

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.06 (2008/03/19)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

各国規制機関情報

### 【英 MHRA】

- Drug Safety Update Vol.1, No.7, 2008
  - Varenicline: 自殺念慮を含むうつ病のリスク, その他の安全性情報 ..... 2
  - Carisoprodol および meprobamate: リスクがベネフィットを上回る ..... 4

### 【米 FDA】

- 経皮吸収型避妊薬 ethinyl estradiol/ norelgestromin [‘Ortho Evra’]: 静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスク上昇について添付文書を改訂 ..... 6
- 高用量 heparin: 静脈内ボース投与時の有害事象に関する警告 ..... 8
- Heparin sodium: Baxter 社が注射液とヘパリンロック用フラッシュ液を回収 ..... 9
- Heparin sodium: Baxter 社製品に heparin 様物質の混入を確認 ..... 10
- Natalizumab [‘Tysabri’]: 肝障害について処方情報を改訂 ..... 13
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2007 年 5 月) ..... 14

### 【カナダ Health Canada】

- Botulinum toxin type A [‘Botox’], [‘Botox Cosmetic’]: 遠隔筋への毒素の拡散の可能性に関するレビューを実施中 ..... 16
- Omeprazole [‘Losec’], esomeprazole [‘Nexium’]: 安全性レビューを終了 ..... 18

### 【NZ MEDSAFE】

- 抗てんかん薬による自殺傾向のリスク増加に注意喚起 ..... 19

### 【EU EMEA】

- Telbivudine [‘Sebivo’]: 末梢性ニューロパシーのリスク ..... 20

### 【WHO】

- 米国およびドイツが heparin 原薬の不純物混入により製品回収を開始 ..... 21

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

各国規制機関情報 (2008/03/07 現在)

Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R01

【 英 MHRA 】

● Varenicline: 自殺念慮を含むうつ病のリスク, その他の安全性情報

Varenicline [‘Champix’]: safety update

Drug Safety Update Vol.1, No.7, 2008

通知日: 2008/02/04

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON2033917>

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2033918&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033918&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

禁煙のため varenicline 服用中の患者でうつ病が報告されており, 症状として自殺念慮や自殺行動が含まれることがある。Varenicline 服用中に自殺念慮を自覚した場合, 患者は直ちに服用を中止して, 担当医に連絡すること。

Varenicline [‘Champix’] は, 欧州全域で承認されている経口の非ニコチン性禁煙補助薬であり, 禁煙に伴うニコチン渴望および離脱症状を緩和する。

Varenicline の推奨用量は 1 mg を 1 日 2 回であり, 服用開始時に 1 週間の漸増期間を設ける (1 ~ 3 日目は 0.5 mg を 1 日 1 回, 4 ~ 7 日目は 0.5 mg を 1 日 2 回)。しかし, varenicline の有害作用に忍容性がない患者は, 一時的または治療期間を通して減薬 (0.5 mg を 1 日 2 回) することもできる。

MHRA は, [‘Champix’] が 2006 年 12 月に英国で販売開始以降, EMEA と連携して安全性監視を続けてきた。

英国では 2007 年 12 月 14 日までに, Yellow Card 副作用報告システムを通じて, varenicline の使用との関連が疑われる副作用報告を 1,241 件受けている。下記の表は, 最も多く報告された副作用を示す。これらの副作用は, 必ずしも [‘Champix’] に起因するとは限らず, ニコチン離脱, 他の疾患, 患者が併用した他の薬剤等の要因に関連する可能性もあることに注意することが重要である。

なお, varenicline の初期の臨床試験で最も多く報告された有害反応は, 悪心 (varenicline 群 2.7% vs プラセボ群 0.6%), 頭痛 (0.6% vs 1.0%), 不眠症 (1.3% vs 1.2%), 異常な夢 (0.2% vs 0.2%) であった。

副作用	報告数	副作用	報告数
悪心	327	傾眠	40
頭痛	125	自殺念慮	36
嘔吐	119	下痢	35
浮動性めまい	77	悪夢	35
腹痛	69	呼吸困難	34
うつ病	86	抑うつ気分	33
異常な夢	72	胸痛	31
不眠症	63	関節痛	31
疲労	57	発汗	31
倦怠感	51	不安	30
発疹	40	そう痒症	30
睡眠障害	40		

注:報告の多くが、上記の副作用を2つ以上含んでいる。したがって、この表の報告数の合計は、実際の報告総数(1,241件)を超えている可能性がある。

#### ◇自殺念慮を含むうつ病のリスク

最近、varenicline の使用に関連した自殺念慮および自殺行動に関する報告から懸念が高まり、これらのデータに対し欧州全域のレビューが実施された\*。入手データの最新の検討結果にもとづき、医師および患者向けの製品情報に「禁煙のため varenicline 服用中の患者でうつ病が報告されており、症状として自殺念慮や自殺行動が含まれることがある」との警告を追加する作業が進行中である。

#### ◇他の禁煙療法との併用

他の禁煙療法と併用した場合の varenicline の安全性と有効性に関する試験は行われていない。Varenicline と経皮吸収剤によるニコチン置換療法とを併用した短期(12日)試験では、悪心、頭痛、嘔吐、浮動性めまい、消化不良、疲労の発生率は、併用群の方がニコチン置換療法単独群よりも高かった。

#### ◇処方上の留意点

- ・ 禁煙は、薬物療法の有無を問わず、基礎疾患としての精神疾患(うつ病を含む)の増悪を伴うことがある。このような患者には注意を払い、精神疾患増悪のリスクについて助言すること。
- ・ 禁煙の試みが、うつ病の症状を引き起こす可能性があることを、患者に認識させること。
- ・ Varenicline を服用中に自殺念慮を自覚した場合、患者は直ちに服用を中止して、担当医に連絡すること。

#### 参考情報

\*: 医薬品安全性情報 Vol.6 No.02(2008/01/24)【英 MHRA】

◎Varenicline〔バレニクリン,  $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分アゴニスト, 禁煙補助薬〕

国内:承認済(2008/01/25) 海外:発売済

## Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R02

### 【 英 MHRA 】

- Carisoprodol および meprobamate:リスクがベネフィットを上回る

#### Carisoprodol and meprobamate: risks outweigh benefits

#### Drug Safety Update Vol.1, No.7, 2008

通知日:2008/02/04

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON2033917>

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2033918&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033918&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

欧州でのレビューにおいて carisoprodol のリスクがベネフィットを上回ると結論されたために、販売を一時停止する予定である。Carisoprodol は、乱用、嗜癖、中毒および精神運動性障害のリスク増加に関連する。急性の筋骨格障害の管理には、carisoprodol よりも安全な代替薬がある。Carisoprodol は、英国市場から段階的に回収される予定である。

MHRA は、meprobamate が carisoprodol と関連する薬剤であり、リスクとベネフィットのバランスが類似していることから、英国における meprobamate の段階的回収について検討を行っている。

### ◆ Carisoprodol

Carisoprodol[‘Carisoma’]は中枢性筋弛緩薬であり、痛みを伴う筋痙縮に関連する急性の筋骨格障害の対症療法において補助剤として短期使用される。

2008年1月発行の Drug Safety Update で、carisoprodol に関する欧州での最近のレビューにおいて、医薬品委員会(CHMP)では治療のリスクがベネフィットを上回ると結論したと報じた。このレビューは、carisoprodol が乱用、嗜癖、中毒および精神運動性障害のリスク増加に関連するというノルウェー医薬品庁(Norwegian Medical Agency)の懸念をきっかけとして始められたものである。

CHMP は、carisoprodol 含有製品のすべての製造販売承認をEU全域で一時停止すべきであると勧告した。近々、欧州委員会(EC)は CHMP のこの勧告を承認する決定を下すと予想される。CHMP の見解における重要な特色は、急性の筋骨格障害の管理においては carisoprodol よりも安全な代替薬が存在し、そのひとつがベンゾジアゼピン系の薬剤であるという点である。

Carisoprodol には離脱症候群がみられることがエビデンスにより示唆されている。臨床的特徴としては、不安、不眠症、筋攣縮および幻覚等があり、carisoprodol の主要な活性代謝物である meprobamate が離脱症候群の発現に起因していると考えられている。患者が carisoprodol への身

体的依存性を有している可能性がある場合、用量を漸減する必要がある(高用量の患者では数週間に要する場合もある)。離脱症候群が発症した場合、ベンゾジアゼピン系の短期使用が推奨され、また、抗精神病薬および抗うつ薬も用いられている。

MHRA は医薬品製造販売承認取得者 (Forest Laboratories UK 社) と協力し、carisoprodol を英国市場から計画的に回収する予定である。欧州委員会 (EC) の決定は、英国での carisoprodol の回収完了前に発表される可能性がある(特に、本薬剤への身体的依存性を有する患者が存在するため)。このような状況となった場合、指定した患者に対して必要な供給を行う予定である。

#### ◇医療従事者への勧告

- Carisoprodol の英国での販売は一時停止される予定である。
- Carisoprodol を用いる治療を新たに開始しないこと。
- Carisoprodol には離脱症候群がみられる。
- 患者が carisoprodol への身体的依存性を示す可能性がある場合、用量を漸減する必要がある(高用量の患者では数週間に要する場合もある)。
- Carisoprodol の使用を突然中止しないこと。
- 離脱症候群が発症した場合、ベンゾジアゼピン系の短期使用が推奨され、抗精神病薬および抗うつ薬も用いられている。

#### ◆Meprobamate

Meprobamate は、不安状態または筋骨格障害(いずれも、筋緊張または痛みを伴う筋痙縮が認められる場合)の短期治療のために用いられるカルバメート類である。

Meprobamate にはバルビツール酸系薬剤がもつ多くのリスク(依存および離脱症状を含む)があるため、比較的安全な薬剤への置き換えが進んでいる。Meprobamate は carisoprodol の主要な活性代謝物であり、carisoprodol に関する欧州での最近のレビューの結論は meprobamate に直接的な関連性がある。

市場には meprobamate よりも安全な代替薬剤があること、meprobamate に関連する依存症、離脱症状、乱用、その他の望ましくない作用のリスクがあること、carisoprodol に関する欧州のレビューの結果が否定的なものであることを考慮に入れると、meprobamate 含有製品のベネフィットとリスクのバランスはもはや良好とはいえない。

MHRA は、meprobamate 含有製品の英国での医薬品製造販売承認取得者 3 社と、英国市場からの段階的回収について協議を行っている。追加の詳細情報をしかるべき時期に提供する予定である。

#### ◇医療従事者への勧告

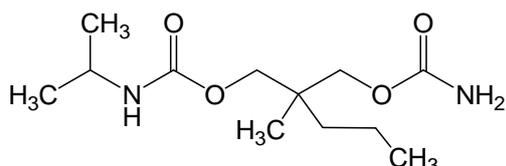
- Meprobamate を用いる治療を新たに開始しないこと。
- 追加情報をしかるべき時期に提供する予定である。

◇関連する医薬品安全性情報

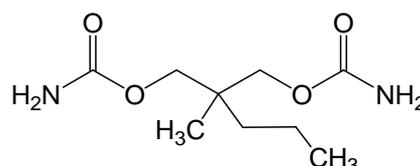
【EU EMEA】Vol.6 No.04 (2008/02/21)

◎Carisoprodol〔中枢性筋弛緩薬〕海外：発売済

◇Carisoprodol



◇Meprobamate



Carisoprodol は、骨格筋に直接作用せず、中枢性の作用により筋弛緩作用を示すが、その機序の詳細は明らかでない。Carisoprodol の代謝産物の 1 つが、抗不安薬・鎮静薬として使用される meprobamate である。Meprobamate が carisoprodol の作用にどの程度影響を与えるかは不明であるが、meprobamate の薬理的性質は種々の点でベンゾジアゼピン系薬物に類似しているとされる。Meprobamate にも乱用等の問題が知られている。

〔参考資料：英国〔‘Carisoma’〕添付文書，米国〔‘Soma’〕添付文書，グッドマン・ギルマン薬理書第 11 版 p.517〕

Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R03

【米 FDA】

- 経皮吸収型避妊薬 ethinyl estradiol/ norelgestromin〔‘Ortho Evra’〕：静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスク上昇について添付文書を改訂

FDA Approves Update to Label on Birth Control Patch

FDA News

通知日：2008/01/18

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01781.html>

FDA は 2008 年 1 月 18 日、経皮吸収型 (パッチ型) 避妊薬の〔‘Ortho Evra’〕(ethinyl estradiol/norelgestromin) の添付文書改訂を承認した。改訂添付文書には、新たな疫学研究の結果、経口避妊薬の使用者よりも〔‘Ortho Evra’〕の使用者の方が、重篤な血栓症である静脈血栓塞栓症 (VTE) を発症するリスクが高いことが判明したとの情報が追加される。VTE は肺塞栓症を起こす危険性がある。

今回の添付文書改訂は、Johnson and Johnson 社に代わり Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) が行った研究にもとづいている。本研究は、15～44 歳の女性を対象として行われた。本研究を含め最近の研究結果は、同年齢層の〔‘Ortho Evra’〕の使用者にお

いて VTE のリスクが高かったという以前行われた研究結果を支持している。

FDA の副コミッショナー等を務める Janet Woodcock 医師は、「避妊薬を選択する際、そのリスクとベネフィットについて担当医とよく話し合うことが重要である。今回の件は、既承認の医薬品を使用する際の意味決定に影響を与える可能性がある新たな安全性データや疫学研究の情報を、医薬品製造業者と協力して国民に提供を続ける FDA の活動の一例である」と述べている。

FDA は 2006 年 9 月に[‘Ortho Evra’]の添付文書を改訂し、2つの疫学研究にもとづき、同薬の使用者に対し VTE のリスクについて警告した\*。このうち i3 Ingenix 社が行った研究では、同薬の一部の使用者において VTE の発症リスクが 2 倍高かった。しかし、BCDSP が当時行った研究では、30～35  $\mu$ g の estrogen と norgestimate (progestin の一種)を含有する経口避妊薬の使用者との比較で、VTE のリスク上昇は示されなかった。

[‘Ortho Evra’]はパッチ型の処方箋薬で、ethinyl estradiol (estrogen の一種)と norelgestromin (progestin の一種)を皮膚を通して血流中に放出する。[‘Ortho Evra’]はホルモンの体内動態が経口避妊薬とは異なるため、同薬の使用者では、estrogen を 35  $\mu$ g 含有する典型的な経口避妊薬を使用する場合と比較して、estrogen の曝露量が約 60% 増加すると考えられる。Estrogen 値が上昇すると、VTE を含む副作用のリスクが高まる可能性がある。[‘Ortho Evra’]の使用者(週 1 回使用)は、担当医と VTE のリスク上昇の可能性についてよく話し合い、経口避妊薬を毎日服用しない場合は、妊娠の可能性の増加と VTE のリスクとのバランスに留意すること。

FDA は、[‘Ortho Evra’]について、添付文書に従って使用すれば安全で有効な避妊薬であると考えている。添付文書では、重篤な血栓症の懸念やリスク因子がある女性に対し、[‘Ortho Evra’]と他の避妊法の選択について、担当医とよく話し合うよう推奨している。

[‘Ortho Evra’]の使用に関する追加情報は、下記のサイトを参照のこと。

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/orthoevra/default.htm>

---

## 参考情報

\*: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.20 (2006/10/05)【米 FDA】

©Norelgestromin/ Ethinyl estradiol [黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤, 経皮吸収型(パッチ型)避妊薬] 海外: 発売済

**Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R04**

**【 米 FDA 】**

**● 高用量 heparin: 静脈内ボラス投与時の有害事象に関する警告**

**Important warnings and instructions for heparin sodium injection (Baxter)**

**FDA Public Health Advisory**

通知日: 2008/02/11

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/heparin.htm>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#HeparinInj2>

**◆ 公衆衛生勧告 (抜粋)**

FDA は、主として Baxter Healthcare 社が製造した複数回用 (multiple-dose) バイアルの heparin sodium 注射液を静脈内ボラス投与された患者において、重篤な有害事象が報告されていることについて警告する。

Heparin sodium は、一般に静注投与される抗凝固剤であり、腎透析を受けている患者、ある種の心臓手術、および他の重篤な疾患〔深部静脈血栓症 (DVT)、肺塞栓等〕の治療や予防に用いられる。Heparin 治療は多くの場合、高用量 (5,000~50,000 単位) で開始され、静脈内ボラス投与 (通常は数分内の短時間投与) により血流中に直接投与される。

最近、高用量 heparin を静脈内ボラス投与された患者において、重篤な有害事象が報告されている。報告には、口腔の腫脹、悪心、嘔吐、発汗、息切れの症状を伴うアレルギーまたは過敏症型の反応、および治療を要する重度の低血圧症例が含まれていた。ほとんどの事象は heparin 投与開始後数分以内に発現したが、反応が遅延して現れる可能性も否定できない。これらの報告は、主に複数回用バイアルの使用と関係していたが、一部の症例では、複数回用と単回用バイアル製品を併用して静脈内ボラス投与していた。

Heparin は、その他の臨床状況 (より低用量または長時間をかけての投与) でも使用されているが、これらの使用では上記のような有害事象は認められていない。FDA は、他の製造業者の heparin 製品についても、同様の有害事象が報告されていないかを現在調査中である。

Heparin sodium はブタ由来の製品で、米国では 70 年近く販売されている。推定では、米国で 1 カ月あたり 100 万本以上の複数回用バイアルが販売され、その半数が Baxter 社により製造販売されている。2007 年 12 月下旬以降、Baxter 社と FDA は有害事象報告を 350 件近く受け取っており、予備レビューおよび現在進行中のレビューでは、その約 40% が重篤であると推定されている。過去 2 カ月間の報告数は、heparin 使用に関連して同期間に受け取る標準的な報告数に比べ、著しく増加している。上記の有害事象が注目されて以来、患者 4 例が死亡したが、heparin 使用との関連は明らかでない。

FDA は、さらなる症例を得るために市販後安全性データベースのモニタリングを継続し、類似する製品による同様の事象が他国においても確認されていないかについて、世界各国の規制当局と連絡を開始している。

---

◎Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R05

【 米 FDA 】

• **Heparin sodium: Baxter 社が注射液とヘパリンロック用フラッシュ液を回収**

**Recall of heparin sodium injection and heparin lock flush solution (Baxter)**

**FDA Public Health Update**

通知日:2008/02/28

[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/public\\_health\\_update.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/public_health_update.htm)

FDA は, 下記の更新情報を通知する。

- Baxter Healthcare 社は, 注射用 heparin sodium の回収対象を拡大し, 複数回用バイアルに加えて単回用バイアルを回収することとした。
- Baxter 社は予防的措置として, ヘパリンロック\*用フラッシュ液の回収も行う。同社のロック用フラッシュ液と heparin sodium 注射液は, heparin 原薬の製造元が同一である。
- 他の heparin 製造業者の増産により, 米国市場において十分な heparin 供給が期待できる。

FDA が Baxters 社の複数回用 heparin バイアルに関連した有害事象報告<sup>A</sup> を受けて以来, FDA の Drug Shortages Team (医薬品供給不足対策チーム) は複数回用および単回用の heparin バイアルを供給する米国の別の製造業者である APP 社と協力し, 同社の生産能力を検討した。APP 社が米国市場の需要に十分に応えられることが確実となったため, Baxter 社は現在, 自社のすべての複数回用および単回用のバイアルを自主回収している。また, FDA はヘパリンロック用フラッシュ液について, 米国には製造業者が多く存在し, 在庫も十分にあることを確認しており, 供給不足となることはないであろうとしている。

Baxter 社の heparin 含有製品のうち市場に残る製品は, 100 cc あたり 200 単位の heparin を含有する大容量注射液(総量 500 cc および 1,000 cc のバッグ)のみである。同製品に関連した有害事象は報告されていない。同製品の heparin 原薬の製造元は上記の回収製品とは異なる。

Baxter 社の heparin sodium に関して報告された有害事象の根本原因は依然として不明であり, 現在調査中である。FDA の調査官および科学者は独自に, あるいは CDC (疾病管理予防センター) や Baxter 社と協力して, 上記有害事象の根本原因の解明に取り組んでいる。

FDA は, 市販後安全性データベースのモニタリングを継続し, heparin の使用に関連して米国内外でさらに報告がないかを調査する。

---

<sup>A</sup> 詳細は FDA のメディアブリーフィングを参照のこと。

[http://www.fda.gov/bbs/transcripts/2008/heparin\\_transcript\\_022808.pdf](http://www.fda.gov/bbs/transcripts/2008/heparin_transcript_022808.pdf)

---

## 参考情報

\*:輸液を投与せず血管内にカテーテルを留置すると、先端部分に血液が逆流して凝固し、カテーテルを閉塞させる。この閉塞を予防するため、ヘパリン加生理食塩水をカテーテル内に充填する手技をヘパリンロックと呼ぶ。[参照:ファルマシア, 39(4)]

◎Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R06

### 【 米 FDA 】

● **Heparin sodium: Baxter 社製品に heparin 様物質の混入を確認**

**Updated questions and answers on heparin sodium injection (Baxter)**

**FDA MedWatch**

通知日: 2008/03/08

<http://www.fda.gov/oc/qanda/heparin.html>

### ◆Q&A (抜粋)

#### ◇Heparin に関する FDA の最新通知

FDA による入念な調査の開始後、当機関の科学者は、heparin 原薬中にこれまで確認されていなかった不純物を検出した。FDA は、この不純物が有害事象の原因であるという確証は得ていない。現時点では、この不純物は有害事象と関連があるが、直接的な因果関係はないとしている。FDA は、当機関の科学者が行った heparin 様物質を検出する 2 試験\*に関する情報を利用可能とし、この情報を heparin 原薬のスクリーニングのために利用するよう、製造業者と供給者に対して推奨した。

#### ◇FDA のとった措置

製品回収の監視と併行し、FDA の科学者は

- ・ 医療従事者に対し、heparin の使用が医学上必要であり、Baxter 社製品のみが入手可能な場合、副作用発現とその程度を抑える方策について勧告を行った。
- ・ 米国内外で広範囲にわたる調査を開始した。
- ・ Heparin が包装で汚染された可能性について明らかにするため、ニュージャージー州の施設を査察した。
- ・ 中国の heparin 原料製造工場に出向き、徹底的な査察を行った。
- ・ FDA と連携する主要な各国規制機関に通告を行った。

- ・ 製造業者および大学や民間研究機関の専門家と緊密に協力し、問題の製品の徹底的な化学的分析を行った。
- ・ 米国市場における heparin の安全かつ十分な供給を確保するための措置をとった。

#### ◇FDA の科学者が行った試験

通常行われている規格試験法は heparin の不純物の検出に有用ではないと判明したため、FDA の専門家が、核磁気共鳴(NMR)、キャピラリー電気泳動、酵素反応速度、バイオアッセイ等の最先端技術を用いて新たな試験法を開発した。

#### ◇試験結果

FDA の科学者は、当該製品のサンプルに 5～20% の heparin 様化合物が混入していることを確認した。不純物であるこの擬似 heparin の活性は heparin と酷似しているため、通常の規格試験法では検出されなかった。

#### ◇不純物混入のルート

現時点で FDA は、不純物がどのように heparin 原薬に混入したかについて把握していない。FDA は本件について精力的に調査を続けている。

---

#### 参考情報

\* :FDA が行った heparin 様物質を検出する 2 つの試験法と結果例

[FDA CDER の“Information on heparin sodium injection”より引用]

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#results>

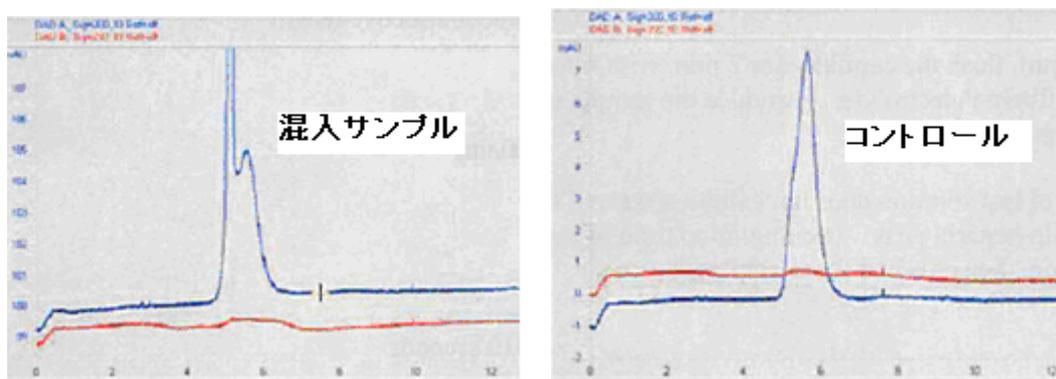


図 1: キャピラリー電気泳動を用いた heparin sodium 原薬中の不純物評価<sup>1,2)</sup>

[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/heparin\\_CE\\_method.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/heparin_CE_method.pdf)

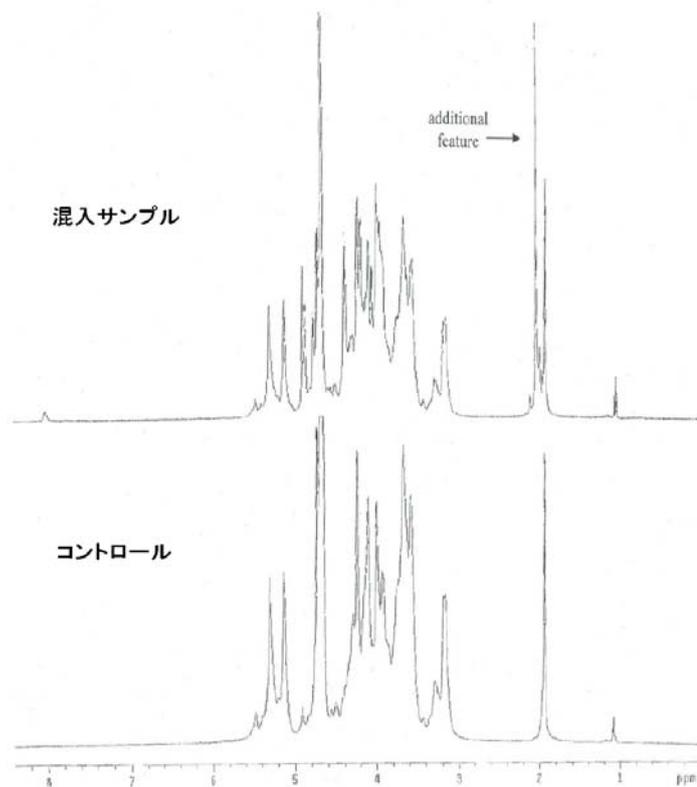


図 2:  $^1\text{H-NMR}$  による heparin sodium 原薬中の不純物評価(重水中で測定)

[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/Heparin\\_NM\\_method.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/Heparin_NM_method.pdf)

#### 文献

- 1) Private communication, Baxter study number 41010
- 2) R.P. Patel, C. Narkowica, J.P. Hutchinson, E.F. Hilder, G.A. Jacobson, A simple CE method for the rapid separation and determination of intact low molecular weight and unfractionated heparins, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 46 (2008) 30-35

**Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R07**

**【 米 FDA 】**

• Natalizumab[‘Tysabri’]:肝障害について処方情報を改訂

[‘Tysabri’] (natalizumab) : important safety information

**FDA MedWatch**

通知日:2008/02/27

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Tysabri\\_dhcp\\_letter.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Tysabri_dhcp_letter.pdf)

◆医療従事者向けドクターレター(抜粋)

Biogen Idec 社と Elan 社は、多発性硬化症治療薬 natalizumab[‘Tysabri’]に関する新たな安全性情報を通知する。添付文書を改訂し、[‘Tysabri’]の治療を受けた患者に重大な肝障害が生じたとする市販後報告に関する情報を「警告と使用上の注意」の項に追加した。

添付文書への追加事項は以下の通りである。

**5 警告および使用上の注意**

**5.5 肝毒性**

市販後において、[‘Tysabri’]による治療を受けた患者の重大な肝障害の発現が報告されている。本剤の初回使用からわずか 6 日後に、血清中肝酵素の著明な上昇や総ビリルビンの上昇など肝障害の徴候が認められた。複数回使用した後に初めて肝障害の徴候を示したとの報告もあった。本剤の再投与により肝障害が再発した患者もおり、[‘Tysabri’]が肝障害の原因である根拠となっている。胆道の閉塞を認めることなく、トランスアミナーゼとビリルビンが同時に上昇した場合は、一般に、死亡に至る場合や肝移植を要する可能性のある重度の肝障害の重要な徴候とされている。

黄疸やその他の重大な肝障害のエビデンス(臨床検査値など)を示した患者に対しては、[‘Tysabri’]の使用を中止すること。

また、医師が[‘Tysabri’]による肝障害の可能性について患者に伝えるよう、「患者へのカウンセリング」の項を改訂した。

患者に対し、患者向けガイド(Medication Guide)に記載されている肝障害の症状をよく読むよう指導すること。

**17 患者へのカウンセリングにあたっての情報**

**17.5 肝毒性**

Tysabri が肝障害を起こす可能性があることを患者に伝えること。肝障害の症状を発現した場合、担当医に連絡するよう患者を指導すること(「警告および使用上の注意」5.5 を参照)。

参考情報

※添付文書(全文)は下記のサイトを参照のこと。

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Tysabri\\_PL.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Tysabri_PL.pdf)

©Natalizumab〔抗 alpha4 インテグリンヒト化モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬〕  
海外: 発売済(再販売)

Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R08

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2007年5月)

**Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—May 2007**

**FDA MedWatch**

通知日: 2007/08/01

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/may07\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/may07_quickview.htm)

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告,

P (precautions): 使用上の注意, AR (adverse reactions): 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Desoxyn (methamphetamine hydrochloride tablets, USP)	○		○	○		MG
Tindamax (tinidazole) Tablets for Oral Use	○	○	○	○	○	
Truvada (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) Tablets	○		○	○	○	PPI
Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets	○		○	○	○	PPI
Lovenox (enoxaparin sodium injection) for Subcutaneous and Intravenous Use		○	○	○	○	
Norditropin Cartridges [somatropin ( rDNA origin ) injection] for		○	○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Subcutaneous Use						
Rocephin (ceftriaxone sodium) for Injection		○	○		○	
Aptivus (tipranvir) Capsules			○			
Avelox (moxifloxacin hydrochloride) Tablets Avelox I.V. (moxifloxacin hydrochloride in sodium chloride injection)			○	○		PPI
ChlorPrep ( 2% chlorhexidine gluconate ( w/v ) topical solution ) 3-mL applicator with tint applicator containing FD&C Green #3 dye			○			
Doxil (doxorubicin HCl liposome injection)			○	○	○	
Factive (gemifloxacin mesylate) Tablets			○	○	○	PPI
Floxin Tablets (ofloxacin tablets)			○	○		
Fragmin (dalteparin sodium injection) for Subcutaneous Use Only			○	○	○	
Geodon (ziprasidone HCl) Capsules Geodon (ziprasidone mesylate) for Injection for IM Use Only			○		○	
Haldol Decanoate (haloperidol) for IM Injection Only			○		○	
Haldol (haloperidol) Injection for Immediate Release			○		○	
Levaquin (levofloxacin) Tablets and Oral Solution Levaquin (levofloxacin) Injection Levaquin (levofloxacin in 5% dextrose) Injection			○	○	○	PPI
NegGram Caplets (nalidixic acid, USP)			○	○		
Norvir (ritonavir capsules) Soft Gelatin (ritonavir oral solution)			○	○		
PegIntron (peginterferon alfa-2b) Powder for Injection			○		○	MG
Plavix (clopidogrel bisulfate tablets)			○	○		
Rapamune (sirolimus) Oral Solution and Tablets			○	○	○	
Tygacil (tigecycline) for Injection			○	○		
Adderall XR ( mixed salts of a single entity amphetamine product ) Extended-Release Capsules				○		MG
Anzemet Injection (dolasetron mesylate injection)				○		
Anzemet Tablets (dolasetron mesylate)				○		
BenzaClin Topical Gel (clindamycin - benzoyl peroxide gel)				○		
Concerta (methylphenidate HCl) Extended-Release Tablets				○		MG
Daytrana (methylphenidate transdermal system)				○		MG
Dexedrine ( dextroamphetamine sulfate ) Spansule Sustained-Release Capsules and Tablets				○		MG

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Metadate CD (methylphenidate HCl, USP) Extended-Release Capsules				○		MG
MS Contin (morphine sulfate controlled-release) Tablets				○	○	
Ortho Tri-Cyclen Tablets and Ortho-Cyclen Tablets <a href="#">(norgestimate/ethinyl estradiol)</a>				○		
Prevpac (lansoprazole 30-mg capsules, amoxicillin 500-mg capsules, USP, and clarithromycin 500-mg tablets, USP)				○	○	
Primacor (milrinone lactate injection) Primacor Flexible Containers (200 mcg/mL in 5% Dextrose Injection)				○	○	
Verelan PM ( verapamil hydrochloride ) Extended-Release Capsules Controlled Onset				○		
Dyazide (hydrochlorothiazide/triamterene) Capsules					○	
Intron A (interferon alfa-2b, recombinant) for Injection					○	
Prevacid I.V. (lansoprazole) for Injection					○	
Levemir FlexPen (insulin detemir [rDNA origin] injection) in a 3 mL Prefilled Syringe						PPI
Levemir (insulin detemir [rDNA origin] injection) 3 mL PenFill Disposable Cartridge						PPI
Naprelan (naproxen sodium) Controlled Release Tablets						MG

**Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R09**

**【カナダ Health Canada】**

- Botulinum toxin type A [ [ 'Botox' ], [ 'Botox Cosmetic' ] ] : 遠隔筋への毒素の拡散の可能性に関するレビューを実施中

**Health Canada reviewing issue of distant toxin spread potentially associated with [ 'Botox' ] and [ 'Botox Cosmetic' ]**

**Information Update**

通知日: 2008/02/20

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2008/2008\\_32\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2008/2008_32_e.html)

Health Canada は, [ 'Botox' ], [ 'Botox Cosmetic' ] (botulinum toxin type A: A型ボツリヌス毒素) に関して遠隔筋へ毒素が拡散する可能性について, 安全性レビューを現在実施中である。最近, 米国FDA は, [ 'Botox' ], [ 'Botox Cosmetic' ], および [ 'Myobloc' ] (botulinum toxin type B:

B型ボツリヌス毒素)と有害反応との関連について同様のレビューを公表した。これらの副作用には呼吸不全および死亡が含まれ、様々な症状に対して広範な用量が使用された後に有害反応が発現した。

カナダにおいて、[‘Botox’]は筋の反応性の抑制という美容以外の目的で承認されており、痙直や筋硬直の治療に用いられる。[‘Botox Cosmetic’]は美容目的で認可されており、顔面のしわ取りに用いられる。[‘Myobloc’]は現在カナダでは販売されていない。

Botulinum toxin は、適応症に対し指示通りに使用した場合、局所的に作用し、1つの筋肉または筋群を一時的に麻痺させる。遠隔筋への毒素の拡散は、botulinum toxin が標的とした筋肉を超え、注射部位から離れた領域に広がった場合に生じる。

Botulinum toxin 含有製品の毒素の拡散によると考えられる有害事象の報告は、2007年に欧州で公表された例が最初である。Health Canada はこれを受け、[‘Botox’]および[‘Botox Cosmetic’]による毒素の拡散の問題について、安全性情報のレビューを開始した。実施中の本レビューは、成人と小児に使用される[‘Botox’]の解析を含み、予防的措置がさらに必要かについても検討する。

カナダでは、[‘Botox’]または[‘Botox Cosmetic’]に関連した遠隔筋への毒素の拡散が認められた症例は、報告されていない。

Health Canada は医師および消費者に対し、botulinum toxin を含有する健康製品は、資格を有する医療従事者が承認された適応症に対して推奨用量を守って使用するよう、注意を喚起する。

患者は[‘Botox’]または[‘Botox Cosmetic’]について疑問がある場合には、医師または薬剤師に相談すること。

---

#### ◇関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.6 No.05(2008/03/06)

◎Botulinum Toxin Type A [A型ボツリヌス毒素, ボツリヌス毒素製剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Botulinum Toxin Type B [B型ボツリヌス毒素, ボツリヌス毒素製剤] 海外: 発売済

※Botulinum Toxin Type A は USAN, JAN, 欧州薬局方の表記方法, Botulinum Toxin Type B は USAN の表記方法。WHO ATC 分類では A 型も B 型も「Botulinum Toxin」となる。

**Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R10**

**【カナダ Health Canada】**

- Omeprazole[‘Losec’], esomeprazole[‘Nexium’]:安全性レビューを終了

**Health Canada completes safety review of [‘Losec’] (omeprazole) and [‘Nexium’] (esomeprazole)**

**Advisories, Warnings & Recalls**

通知日:2008/02/27

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2008/2008\\_34\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_34_e.html)

Health Canada は 2007 年 8 月 9 日の Information Update\* に続いて、潰瘍や胃酸逆流のような、胃酸分泌抑制が必要な症状を治療する omeprazole[‘Losec’]と esomeprazole[‘Nexium’]に関する安全性情報のレビュー結果を通知する。Omeprazole は、カナダではジェネリック薬も販売されている。Esomeprazole は[‘Nexium’]のみが販売されている。

◇Esomeprazole

Health Canada は現在入手しているデータのレビューにもとづき、esomeprazole の長期使用に伴う心血管系リスクの増加を支持するエビデンスはないと結論した。

Health Canada は、現在進行中の長期試験のデータを入手次第さらに解析を行い、引き続き esomeprazole の安全性をモニタリングする。

◇Omeprazole

現在入手しているデータにもとづく詳細な解析の結果、omeprazole の長期使用に伴い心血管系リスクが増加する可能性について明確な結論を出すことができなかった。今後、結論を導くことができるようなデータを入手した場合は評価を行い、規制措置を要する場合は勧告を行う予定である。

Health Canada は製薬企業との協力のもと、[‘Losec’]その他の omeprazole 含有医薬品に関し、現在得られているデータを製品モノグラフに追加する予定である。

Omeprazole または esomeprazole の服用患者は、潰瘍や胃酸逆流を放置すると他の合併症を生じる可能性があるため、今回の情報にもとづき医師に相談なく服薬に関する変更を行わないこと。

---

**参考情報**

\*: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.17 (2007/08/23)【米 FDA】、【カナダ Health Canada】

◎Omeprazole[オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Esomeprazole[エソメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬]海外:発売済

Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R11

【NZ MEDSAFE】

- 抗てんかん薬による自殺傾向のリスク増加に注意喚起

**Medsafe alert of risk from anti-epileptic medicines**

**Media Releases**

通知日: 2008/02/01

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2008/Anti-epileptics.asp>

Medsafe は、医療従事者に対し、抗てんかん薬を使用している患者で自殺傾向(自殺念慮や自殺行動)のリスクが僅かに増加することについて注意喚起する。この注意喚起は、米国 FDA の同様の勧告\* を受けたものである。

Medsafe は、ニュージーランドで抗てんかん薬を販売している企業と協力し、医療従事者に最新情報の提供を続けるとともに、自殺傾向のリスクに関する警告を添付文書に追加する予定である。

FDA の勧告については、3月に開催される MARC (Medicines Adverse Reactions Committee: 医薬品副作用委員会) で検討される予定である。

ニュージーランドで承認されている抗てんかん薬は以下の通りである。

phenobarbital, phenytoin sodium, ethosuximide, carbamazepine, oxcarbazepine, sodium valproate, tiagabine, vigabatrin, gabapentin, topiramate, lamotrigine, levetiracetam, pregabalin, primidone

---

**参考情報**

\*: 詳細は医薬品安全性情報 Vol.6 No.05 (2008/03/06) の FDA の項を参照。

- ◎Phenobarbital [フェノバルビタール, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Phenytoin [フェニトイン, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ethosuximide [エトスクシミド, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Carbamazepine [カルバマゼピン, 抗てんかん薬, 躁状態治療薬, 三叉神経痛治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Oxcarbazepine [オクスカルバゼピン, 抗てんかん薬] 海外: 発売済
- ◎Valproic Acid [バルプロ酸, Sodium Valproate (JAN), 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Tiagabine [タイアガビン, 抗てんかん剤] 海外: 発売済
- ◎Vigabatrin [抗てんかん薬] 海外: 発売済
- ◎Gabapentin [ガバペンチン, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Topiramate [トピラマート, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎Lamotrigine〔ラモトリギン, 抗てんかん薬〕国内:申請中(2008/02/18) 海外:発売済
- ◎Levetiracetam〔レベチラセタム, 抗てんかん薬〕国内:PhaseIII(2008/02/18) 海外:発売済
- ◎Pregabalin〔プレガバリン, 抗てんかん薬, 神経因性疼痛治療薬, 全般性不安障害治療薬〕  
国内:PhaseII/III(帯状疱疹後神経痛/糖尿病性末梢神経障害性疼痛)(2008/01/07 現在)  
海外:発売済
- ◎Primidone〔プリミドン, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済

## 【 豪 TGA 】

該当情報なし

## Vol.6(2008) No.06(03/19)R12

### 【 EU EMEA 】

- Telbivudine〔‘Sebivo’〕:末梢性ニューロパシーのリスク

#### Risk of peripheral neuropathy with〔‘Sebivo’〕(telbivudine)

#### Public Statement

通知日:2008/02/14

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sebivo/6043908en.pdf>

EMEA の医薬品委員会(CHMP)は, Novartis Europharm 社に対して telbivudine〔‘Sebivo’〕の製品情報に新たな警告を追加するよう勧告した。この警告は, [‘Sebivo’]を服用しているB型慢性肝炎患者の末梢性ニューロパシーのリスクについて, 医師に情報提供を行うことを目的としている。医師に対し, 末梢性ニューロパシーの徴候に関して患者を注意深く観察し, 末梢性ニューロパシーの発現が疑われる場合には治療法を再考するよう勧告する。

〔‘Sebivo’〕は, 代償性で, ウイルス増殖のエビデンスを有し, 血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)値の持続的上昇がみられ, 活動性の炎症や線維化の組織学的エビデンスを有する成人のB型慢性肝炎に対する単独療法のみを適応とする。

Telbivudineの単独療法を受けた患者では, 末梢性ニューロパシーは稀に報告されている。臨床試験では, telbivudine 1日 600 mg とペグインターフェロン -2a 週1回 180 μg との併用療法において, 末梢性ニューロパシーのリスク増加が観察された。

CHMP は, 現在得ているデータの評価後, [‘Sebivo’]の製品情報に以下の警告を追加するよう勧告した。

Telbivudine による治療を受けた患者において, 末梢性ニューロパシーが稀に報告されている。末梢性ニューロパシーが疑われる場合, telbivudine の投与を再考すること(4.8 の項を参照)。  
Telbivudine とペグインターフェロン -2a を併用した場合に, 末梢性ニューロパシーのリスク増加が

観察されている(4.5 の項を参照)。他のインターフェロン(ペグ化または未修飾)に関しても, telbivudine との併用によるリスク増加の可能性を否定できない。さらに, telbivudine とインターフェロン(ペグ化または未修飾)との併用療法のベネフィットは, 現時点では確立されていない。

---

◎Telbivudine [B 型肝炎治療薬] 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.06 (03/19) R13

**【WHO】**

- 米国およびドイツが heparin 原薬の不純物混入により製品回収を開始

**Information Exchange System Alert No. 118: Contaminant detected in heparin material of specified origin in the USA and in Germany; serious adverse events reported; recall measures initiated**

**Drug Alerts**

通知日: 2008/03/07

[http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert\\_118\\_Heparin.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_118_Heparin.pdf)

(一部を抜粋し要約)

米国 FDA は、中国の常州 SPL (Scientific Protein Labs) 社(常州市)が製造した heparin 原薬と粗 heparin, および米国の SPL 社(ウィスコンシン州 Waunakee)が製造した heparin 原薬に不純物の混入を検出した。この heparin 原薬は、米国で Baxter Healthcare 社の製品に使用された。今回の不純物は heparin 様化合物であり、heparin ではない。不純物が混入した heparin 製品に関連して、重篤な有害事象および死亡が報告されており、Baxter 社は不純物混入が疑われる製品の回収を開始した。(※本件に関する米国の状況および対応の詳細については、本号の米国 FDA の記事を参照のこと。)

ドイツの規制当局の BfArM は、Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk 社が製造した [‘Heparin-Rotexmedica’] の一部バッチの回収を開始した。同製品は、米国の事例と類似した有害事象との関連がみられた。BfArM は、[‘Heparin-Rotexmedica’] 注射液の一部バッチの静注後に重篤な有害事象(ショック様症状、収縮期血圧低下、アナフィラキシー)を起こしたとの報告を約 80 件受けた。一部の heparin 原薬は中国の Changzhou Qianhong<sup>A</sup> Bio Pharma 社および Yantai Dongcheng Biochemicals 社が製造しており、2 社が製造した heparin 原薬はドイツ国内で多くの医療用製品バッチの製造に使用された。したがって、BfArM は以下に示すバッチの

---

<sup>A</sup> 原文の表記は“Quianhong”。

[‘Heparin-Rotexmedica’]の回収を開始した。

70448, 70587, 70699(製品供給先:ドイツ国内の透析センター, 薬局, 病院薬局, 卸売業者など)

70030 (製品供給先:ドイツ国内)

70056, 70136, 70276, 70097, 70137, 70279 (製品供給先:世界各国)

米国 FDA およびドイツ BfArM は, 上記の件についてそれぞれ緊急警告を出している。この WHO の警告は, 上記の情報を広く知らせ, 必要に応じて各国が適切な措置をとるために出された。

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 芦澤 一英