医薬品安全性情報 Vol.6 No.10（2008/05/15）

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（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）】

- Abacavir, didanosine：心臓発作のリスク評価にはさらに多くのデータが必要と結論 2
- Enoxaparin sodium［‘Clexane’］（低分子量 heparin）プレフィルドシリンジ：並行輸入品に関するクラス 4 医薬品警告（慎重に使用すること）.....3

【米 FDA（U. S. Food and Drug Administration）】

- 長時間作用型 hydrocodone 含有鎮咳剤［‘Tussionex Pennkinetic Extended-Release Suspension’］：適正使用に関する警告 4
- Heparin 製品および heparin 含有製品に関する医療施設・医療従事者向け更新情報（2008/04/25）.....6
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 10 月）.....9
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 11 月）.....11
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 12 月）.....14
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2008 年 1 月）.....16

【カナダ Health Canada】

- 抗てんかん薬 carbamazepine［‘Tegretol’］：重篤な皮膚反応に関する安全性情報 18

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- 小児における OTC の咳止め・かぜ薬の使用に関する通知 20

【NZ Medsafe（New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority）】

- Heparin：不純物含有製品はニュージーランドで流通していない.....22

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Natalizumab［‘Tysabri’］：肝障害に関する Q&A 24
- Abacavir：心臓発作のリスク評価にさらなるデータが必要 26

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（2008/05/09 現在）

Vol.6（2008） No.10（05/15）R01

【 英 MHRA 】

• Abacavir，didanosine：心臓発作のリスク評価にはさらに多くのデータが必要と結論

Abacavir and didanosine and risk of heart attack - European review concludes further data needed to determine risk

Safety warnings and messages for medicines

通知日：2008/04/02

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON014498

抗 HIV 薬の abacavir と didanosine の使用に伴う心臓発作のリスク増加を示唆する D:A:D 研究（The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study）*1 のデータが公表された。心臓発作のリスクは，abacavir 服用患者でほぼ 2 倍に増加し（相対リスク 1.9），didanosine 服用患者でもやや少ないが増加がみられた（相対リスク 1.49）。

MHRA は欧州の科学諮問委員会である CHMP（医薬品委員会）と協力し，D:A:D 研究のデータ，および abacavir の製造元である GlaxoSmithKline 社が提供した臨床試験データを検討した。

現在得られているデータからは，abacavir，didanosine の使用と心臓発作との関連性について最終的な結論を得ることはできなかった。

この 2 剤と心臓発作との関連性については詳細なレビューを続けており，進行中の研究の結果を入手次第，心臓発作のリスクの可能性をさらに評価する予定である。

◆患者および医師への助言

- 患者は，担当医の指示なしにいかなる抗 HIV 薬の使用も中止しないこと。
- 患者は，何らかの懸念がある場合は，担当医に相談すること。
- 医師および患者は，心臓発作のリスク減少が期待できるあらゆる方法についても検討すべきである（例：禁煙，糖尿病管理，血圧およびコレステロールの低下）。

参考情報

＊1：D:A:D 研究については，医薬品安全性情報 Vol.6 No.09（2008/05/02）の FDA の記事を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

本号 EMEA の記事を参照。

◎Abacavir〔アバカビル，核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI），抗 HIV 薬〕国内：発売済

海外：発売済

◎Didanosine〔ジダノシン，核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）〕国内：発売済

海外：発売済

Vol.6（2008） No.10（05/15）R02

【 英 MHRA 】

• Enoxaparin sodium［‘Clexane’］（低分子量 heparin）プレフィルドシリンジ：並行輸入品に関するクラス 4 医薬品警告（慎重に使用すること）

Class 4 Drug Alert (Caution in Use): Parallel imports of low molecular weight heparin - enoxaparin sodium［‘Clexane’］pre-filled syringes

Drug Alert

通知日：2008/05/09

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/Drugalerts/CON015377

（抜粋）

2008 年 4 月 24 日付のクラス 4 医薬品警告 EL（08）A/3 に加えて，MHRA は並行輸入業者に対し，一部の海外市場に供給されていた［‘Clexane’］シリンジの一部ロットに，より高濃度の不純物が含まれていたことに対する懸念に関して勧告を行う。MHRA は，これらのバッチが並行輸入により英国市場に供給されないよう要請する。

並行輸入された［‘Clexane’］シリンジの在庫品に懸念を有している者に対しても，本通知で勧告を行う。

前回の通知では，医薬品委員会（CHM：Commission on Human Medicines）が，低濃度（5%未満）の過硫酸化コンドロイチン硫酸（OSCS）を含む［‘Clexane’］プレフィルドシリンジのバッチに関し，供給継続を推奨することを表明した。この推奨は依然として有効であり，当該のバッチはすべて使用可能である。

一部の海外市場では，CHM が許容範囲と考える濃度よりも高濃度の過硫酸化コンドロイチン硫酸を含む［‘Clexane’］プレフィルドシリンジのバッチが供給されている。対象のバッチ番号は 32 種である*1。

バッチ番号 08001 については，90 mg/0.6 mL の力価のみに関して問題と考えていることに留意すること。90 mg/0.6 mL 以外の力価で不純物が含まれない［‘Clexane’］/［‘Lovenox’］プレフィルドシリンジ海外製品にも，08001 が付された製品があることを MHRA は認識している。

並行輸入業者は，対象バッチのいずれかに関して輸入手続きを行っていた場合，そのバッチがすでに販売されているか否かに関わらず，直ちに欠陥医薬品報告センター（DMRC）[A]に連絡する

[A] The Defective Medicines Report Centre

こと。

本通告を受けているその他の者は，並行輸入業者が，元のバッチ番号を変更して前や末尾に記号等を付すか，独自のバッチ番号を使用する可能性があることに留意すること。［‘Clexane’］プレフィルドシリンジの並行輸入品に関して懸念がある場合，その並行輸入業者に問い合わせて説明を求めること。

参考情報

＊1：バッチ番号の詳細は原文（下記 URL）を参照。
http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/Drugalerts/CON015377

◎Enoxaparin〔エノキサパリン，低分子量ヘパリン，静脈血栓症治療剤〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.6（2008） No.10（05/15）R03

【 米 FDA 】

• 長時間作用型 hydrocodone 含有鎮咳剤［‘Tussionex Pennkinetic Extended-Release Suspension’］：適正使用に関する警告

Long-Acting Hydrocodone-Containing Cough Product〔marketed as［‘Tussionex Pennkinetic Extended-Release Suspension’］〕

FDA Alert

通知日：2008/03/11

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/hydrocodoneHCP.htm

◆医療従事者向け情報

FDA警告：FDAは，長時間作用型のhydrocodone*[1] 含有鎮咳剤である［‘Tussionex Pennkinetic Extended-Release Suspension’］*[2] の安全な使用法に関する重要情報を通知する。

FDAは，［‘Tussionex Pennkinetic Extended-Release Suspension’］〔［‘Tussionex’］〕を使用した患者（小児を含む）における生命を脅かす有害事象および死亡の報告を受けている。これらの報告では，医療従事者が適応外の6歳未満の患者に対し，添付文書に記載された投与間隔（12時間毎）よりも短い間隔で［‘Tussionex’］を処方したこと，および患者が用法・用量を誤解したり不適切な器具で［‘Tussionex’］懸濁液を計量した結果，誤った用量を服用したことが示されている。6歳以上の小児，青年，成人の患者でも，［‘Tussionex’］の過量服用により生命を脅かすおよび致死的な呼吸抑制が認められている。

6歳未満の患者では，［‘Tussionex’］服用により生命を脅かすおよび致死的な呼吸抑制を起こし

やすいため，［‘Tussionex’］の使用は禁忌である。医療従事者は，患者に［‘Tussionex’］を処方する前に，同薬の用法・用量に関する推奨事項を十分理解しておくこと。また，患者とその介護者は，［‘Tussionex’］の過量服用を予防するため，正しく目盛りが付いた器具を使って計量すること。FDAは，［‘Tussionex’］の製造業者と協力し，添付文書を改訂*3 した。

なお［‘Tussionex’］とは別に，短時間作用型（4～6時間毎に服用）のhydrocodone含有鎮咳剤も販売されているため，FDAはこれらの製品の安全性情報も現在レビューしており，新しい情報が得られ次第通知する予定である。

◇背景情報およびデータ

FDAは，［‘Tussionex’］の使用に伴う100件以上の有害事象報告（医薬品に関する過誤の報告を含む）をレビューした。18歳未満の患者の報告が33件あり，うち24件が6歳未満の小児であった。6歳未満の小児の報告は，死亡9件，呼吸抑制（死亡を除く）7件，傾眠が2件であった。また，6歳以上の症例報告の大半は不慮の過量服用または意図的な過量服用と関連していた。

これらの報告から明らかになったことは，以下の通りである。

- 医師が，［‘Tussionex’］の添付文書に記載された用法・用量よりも，短い服用間隔および高用量で処方を行った。
- 処方箋に記載された用量単位から患者向け服薬指示書（prescription instruction）に記載した用量単位に変換する際に混乱が生じた（例えばmL単位からティースプーン単位への変換）。
- 患者の親が用量を誤り（mL単位からティースプーン単位への変換ミス，または計量にティースプーンでなく家庭用テーブルスプーンを使用），処方よりも高用量の［‘Tussionex’］を患者に服用させた。
- 処方を受けていないにもかかわらず，親が適応外の6歳未満の小児に［‘Tussionex’］を服用させた。

参考情報

＊1：コデインから合成されたアヘンアルカロイド。コデインと同様に鎮痛薬，鎮咳薬として用いられる。日本では未承認。

＊2：有効成分として hydrocodone と抗ヒスタミン薬の chlorpheniramine を含有する経口懸濁液で，6歳以上の小児および成人を対象とし，アレルギーやかぜに伴う咳および上気道症状の緩和を適応とする。“Pennkinetic System”と呼ばれる徐放性の DDS（薬物送達システム）により，長時間作用性がある（1 回服用あたり効果が最長 12 時間持続する）。

＊3：添付文書の改訂版は，下記のサイトを参照。
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/019111s015lbl.pdf

◎Hydrocodone〔オピオイド系鎮痛薬，鎮咳薬〕海外：発売済

Vol.6（2008） No.10（05/15）R04

【 米 FDA 】

• Heparin 製品および heparin 含有製品に関する医療施設・医療従事者向け更新情報（2008/04/25）

Update to healthcare facilities and healthcare professionals about heparin and heparin-containing medical products

通知日：2008/04/25

http://www.fda.gov/cdrh/safety/heparin-healthcare-update.html

（Web 掲載日：2008/04/29）（抜粋）

◇勧告および留意事項

・ Heparin の注射剤とフラッシュ液の最近の回収，および，不純物が含まれる heparin に関連した生命を脅かす有害反応が報告されていることに留意すべきである。現時点での回収情報は次のサイトを参照。http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#recalls

上記サイトは，新たな情報を入手次第，更新する予定である。報告された有害事象に関する追加情報については次のサイトを参照。

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/adverse_events.htm

・ Heparin の注射剤およびロック用フラッシュ液に関連する可能性のある有害反応は，すべて報告すること。また，heparin 含有製品または heparin で被膜（コート）した製品の使用に関連する有害反応を報告するよう要望する。対象製品には，下記のような種々の医療用具や診断用製品が含まれる。

◇Heparin 製品および heparin 含有製品について

Heparin は，一般に静脈内または皮下に投与する抗凝固薬（血液凝固阻止剤）であり，腎透析やある種の心臓手術を受けている患者，深部静脈血栓症（DVT）や肺塞栓症等の重篤な症状の治療や予防に使用される。Heparin 製品は通常，1,000 単位/mL 以上の濃度で販売されている。Heparin ロック用フラッシュ液は，一般に静脈カテーテルの開存性を維持するために使用され，医療用具とみなされており，100 単位/mL 以下の濃度で製造されている。

その他の種々の医療用具や診断用製品も heparin 含有または heparin コートの製品である場合がある。例として，ある種の血管内カテーテル，人工肺，ポンプ，フィルター，心臓手術時に用いる血液リザーバー，血管ステント/グラフト，採血管等がある。Heparin を含有する医療用具のリストは

次のサイトを参照。http://www.fda.gov/cdrh/safety/heparin-device-list.html
このリストには，heparin を含有する医療用具の全製造販売業者や，heparin 含有/heparin コートの全製品が掲載されているわけではない。追加情報を入手次第，リストを更新する予定である。

◇有害事象，製品回収，および FDA の措置

Heparin 注射剤の使用に関連して，死亡を含む有害事象の報告数が増加している。FDA は特に，アナフィラキシー様反応や急性低血圧に合致する有害事象の増加に注目している。これらの事象に関する情報は次のサイトに掲載している。
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/adverse_events.htm

現在まで，heparin ロック用フラッシュ液に関して類似の事象の報告は少ない。

FDA の科学者は，heparin 中に不純物である過硫酸化コンドロイチン硫酸を同定した。この不純物は heparin と活性が酷似しているため，通常の規格試験では検出されなかった。FDA は現在，heparin のボーラス投与後に生じる上記の有害反応と過硫酸化コンドロイチンとの間に，作用機序上の明確な関連性を示した *in vitro* および動物でのデータを得ている。FDA のデータは，過硫酸化コンドロイチン硫酸がヒト血漿中のキニン-カリクレイン系を直接活性化し，これによりブラジキニン（強力な血管作用物質）および C3a と C5a（強力なアナフィラトキシン）が産生されることを示している。これらのデータは最近，*New England Journal of Medicine* 誌[*1]で発表された。

Heparin 製品の一部の製造業者と販売業者は，製品に関連した有害事象報告にもとづき，また，検査により不純物を含む heparin のロットを供給していたことが明らかにされた後に予防措置として，製品回収を行ってきた。回収に関する詳細情報については次のサイトを参照。
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#recalls

FDA の医薬品評価研究センター（CDER）は，米国の主要な heparin 製造業者/販売業者から，すべての heparin 原薬に対し FDA が推奨したスクリーニング検査を行うとの確約を得た（http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#screening）。また，FDA の医療用具・放射線保健センター（CDRH）は，医療用具の製造業者と販売業者に，heparin を含む中間製品や最終製品の販売，また製造工程での heparin の使用の有無を確認するとともに，heparin が使用されている製品に関し，不純物が含まれていないことを販売前に確認するよう通知した（http://www.fda.gov/cdrh/safety/heparin-notice.html）。

◇Heparin に関連する有害事象報告

FDA は，所有する市販後安全性データベース中の heparin 関連有害事象例について，引き続き積極的にモニタリングしている。FDA は新たな有害事象情報を可能な限り早急に得ることが重要と考えているため，製品が医薬品か heparin 含有の医療用具かを問わず，heparin に関連すると考えられる重大な有害事象はすべて報告するよう求める。

特に下記のような報告を求める。

・ アナフィラキシー様反応，急性低血圧，急性胃腸障害に合致する徴候や症状を呈する事

象。

- Heparin に起因すると考えられるその他の重篤な反応。例として，
  - 原因不明の血小板減少症
  - 過剰な抗血液凝固あるいは出血
  - 不十分な抗血液凝固
  - Heparin コートの医療用具に原因不明のまたは形成中の血栓が認められること
  - アッセイあるいは検体収集の過程で heparin を使用した *in vitro* の診断テストで疑わしい結果が得られたこと

各有害事象についてより多くの情報を得るため，可能であれば報告中に下記の情報を含めるよう要望する。

- 製品名および製造業者名
- 製品のロット番号
- 患者の特徴，共存症，製品を使用した理由（診断）
- 併用薬，受けている療法，アレルギーの有無
- 投与経路，患者に投与した heparin または医療用具中の heparin の濃度と総量
- 有害事象の性質，有害事象に対し必要となった治療，その臨床転帰
- Heparin の投与または heparin 含有の医療用具の使用から事象発現までの時間
- Heparin 注射剤または医療用具中の heparin 成分が，有害事象の原因である/関与していると考える理由
- 医療用具の場合，その使用と同時に heparin が全身/皮下投与されていたか（投与されていた場合にはその濃度と総量）

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.06（2008/03/19），Vol.6 No.07（2008/04/03），Vol.6 No.08（2008/04/17），Vol.6 No.09（2008/05/02）

◎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.10（05/15）R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 10 月）

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－October 2007

FDA MedWatch

通知日：2008/01/31

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/oct07_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
Definity Vial for（perflutren lipid microsphere）Injectable Suspension For Intravenous Use	○	○	○	○	○	
Elaprase（idursulfase）Solution For Intravenous Infusion	○		○		○	
Erbitux（cetuximab）Solution For Intravenous Use	○		○	○	○	
Soriatane（acitretin）Capsules	○	○		○		MG
Aptivus（tipranavir）Capsules		○	○	○	○	PPI
Azithromycin for Injection For I.V. Infusion Only		○			○	
DDAVP Injection（desmopressin acetate）4 mcg/mL		○	○	○	○	
DDAVP Nasal Spray（desmopressin acetate）		○	○	○	○	PPI
DDAVP Rhinal Tube（desmopressin acetate）		○	○	○	○	PPI
DDAVP Tablets（desmopressin acetate）		○	○	○	○	
Inderal LA（propranolol hydrochloride）Long-Acting Capsules		○	○	○	○	
Januvia（sitagliptin）Tablets		○	○	○	○	PPI
Lodine（etodolac capsules and tablets）		○	○	○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Prevpac（lansoprazole 30-mg capsules, amoxicillin 500-mg capsules, USP, and clarithromycin 500-mg tablets, USP）		○	○	○	○	
ProQuad [Measles, Mumps, Rubella and Varicella（Oka/Merck） Virus Vaccine Live] Frozen Formulation		○			○	
ProQuad [Measles, Mumps, Rubella and Varicella（Oka/Merck） Virus Vaccine Live] Refrigerator-Stable Formulation		○			○	
Zithromax（azithromycin tablets and azithromycin for oral suspension）		○			○	
Zmax（azithromycin extended release）For Oral Suspension		○			○	
Cubicin（daptomycin for injection）			○	○		
Dalmane（flurazepam hydrochloride）Capsules			○	○		
Doral（quazepam tablets, USP）			○	○		MG
Lexxel（enalapril maleate-felodipine ER）Tablets			○	○		
Lymphazurin 1%（isosulfan blue）Aqueous Solution			○	○		
NuvaRing（etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring）For Vaginal Use Only			○	○		
Rapamune（sirolimus）Oral Solution and Tablets			○	○	○	
Renagel（sevelamer hydrochloride）Tablets For Oral Use			○	○	○	
Vaseretic（enalapril maleate - hydrochlorothiazide）Tablets			○	○		
Vasotec（enalapril maleate）Tablets			○	○		
Visken（pindolol）Tablets, USP			○			
Zestoretic（lisinopril and hydrochlorothiazide）Tablets			○	○	○	
Zestril（lisinopril）Tablets			○	○	○	
Abilify（aripiprazole）Tablets Abilify DISCMELT（aripiprazole）Orally Disintegrating Tablets Abilify（aripiprazole）Oral Solution Abilify（aripiprazole）Injection For Intramuscular Use Only				○	○	
Accutane（isotretinoin capsules）				○		
Adagen（pegademase bovine）Injection				○		
Cialis（tadalafil）Tablets				○	○	PPI
Coreg CR（carvedilol phosphate）Extended-release Capsules				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Levitra（vardenafil hydrochloride）Tablets				○	○	PPI
Lexiva（fosamprenavir calcium）Tablets and Oral Suspension				○	○	
Retisert（fluocinolone acetonide intravitreal implant）0.59 mg				○		
Rhinocort Aqua（budesonide）Nasal Spray 32 mcg				○		
Symbicort 80/4.5（budesonide 80 mcg and formoterol fumarate dihydrate 4.5 mcg）Inhalation Aerosol Symbicort 160/4.5（budesonide 160 mcg and formoterol fumarate dihydrate 4.5 mcg）Inhalation Aerosol For Oral Inhalation Only				○		MG
Tamiflu（oseltamivir phosphate）Capsules and For Oral Suspension				○		PPI
Velcade（bortezomib）For Injection				○		
Viagra（sildenafil citrate）Tablets				○	○	PPI
Cordarone（amiodarone HCl）Tablets					○	
Geodon（ziprasidone HCl）Capsules Geodon（ziprasidone mesylate）for Injection For IM Use Only					○	
Vivitrol（naltrexone for extended-release injectable suspension）					○	
Ambien（zolpidem tartrate）Tablets						MG
depo-subQ provera 104 for Subcutaneous Use						PPI

Vol.6（2008） No.10（05/15）R06

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 11 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－November 2007

FDA MedWatch

通知日：2008/02/28

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/nov07_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**
Abilify（aripiprazole）Tablets Abilify Discmelt（aripiprazole）Orally Disintegrating Tablets Abilify（aripiprazole）Oral Solution Abilify（aripiprazole）Injection For Intramuscular Use Only	○		○	○	○	MG
Aranesp（darbepoetin alfa）For Injection	○		○			PPI
Avandia（rosiglitazone maleate）Tablets	○		○	○	○	PPI
Epogen（epoetin alfa）For Injection	○		○	○		PPI
Myfortic（mycophenolic acid*）Delayed-Release Tablets *mycophenolate sodium	○		○	○		
Optison（Perflutren Protein-Type A Microspheres Injectable Suspension, USP）	○	○	○	○		
Sarafem（fluoxetine hydrochloride tablets）	○		○	○		MG
Crestor（rosuvastatin calcium）Tablets		○	○	○	○	
Cymbalta（duloxetine hydrochloride） Delayed-Release Capsules		○	○	○	○	
Kaletra（Iopinavir/ritonavir）Tablets and Solution		○	○	○	○	PPI
Lac-Hydrin（ammonium lactate）Lotion, 12%		○	○			
Zometa（zoledronic acid）Injection - Concentrate for Intravenous Infusion		○	○	○	○	
Arava（leflunomide）Tablets			○			
Avalide（irbesartan-hydrochlorothiazide）Tablets			○	○	○	
Celebrex（celecoxib capsules）			○	○	○	
Eligard（leuprolide acetate for injectable suspension）			○	○	○	
Invanz（ertapenem for injection）			○	○		
Motrin IB（200 mg ibuprofen）Tablets			○			
Nexavar（sorafenib）Tablets			○	○	○	PPI

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Sprycel（dasatinib）Tablet For Oral Use			○	○	○	PPI
Toradol（ketorolac tromethamine tablets）			○	○	○	
Vectibix（panitumumab）For Intravenous Use Only			○			
Atrovent（ipratropium bromide）Nasal Spray				○		
Chantix（varenicline）Tablets				○	○	PPI
Colazal（balsalazide disodium）Capsules				○		
Cordarone（amiodarone HCl）Tablets				○		
Emend（aprepitant）Capsules				○		
Foscavir（foscarnet sodium）Injection				○		
Levaquin（levofloxacin）Tablets and Oral Solution Levaquin（levofloxacin）Injection, for Intravenous Use Levaquin（levofloxacin in 5% dextrose）Injection, for Intravenous Use				○		
Omnaris（ciclesonide）Nasal Spray For Intranasal Use Only				○	○	PPI
Protonix（pantoprazole sodium）Delayed-Release Tablets Protonix（pantoprazole sodium）For Delayed-Release Oral Suspension				○	○	
Zevalin（ibritumomab tiuxetan）				○	○	
Benicar HCT（olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide）Tablets					○	
Diovan（valsartan）Tablets					○	PPI
Pepcid（famotidine）Injection Premixed Pepcid（famotidine）Injection					○	
Pepcid（famotidine）Tablets Pepcid（famotidine）Oral Suspension					○	
Pletal（cilostazol）Tablets					○	
Zocor（simvastatin）Tablets					○	
Lovaza（omega-3-acid ethyl esters）Capsules						PPI

Vol.6（2008） No.10（05/15）R07

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 12 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－December 2007

FDA MedWatch

通知日：2008/03/24

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/dec07_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**
Carbatrol（carbamazepine）Extended-Release Capsules	○		○	○		
Equetro（carbamazepine）Extended-Release Capsules	○		○	○	○	
Omniscan（gadodiamide）Injection for Intravenous Use	○		○	○		
Tegretol（carbamazepine）USP, Chewable Tablets, and Oral Suspension Tegretol-XR（carbamazepine extended-release tablets）	○		○	○	○	
Ambien CR（zolpidem tartrate extended-release）Tablets		○	○	○		MG
AndroGel（testosterone gel）1%		○	○	○	○	PPI
Dostinex（cabergoline）Tablets		○	○	○	○	
Aredia（pamidronate disodium for injection）			○	○	○	
Biaxin Filmtab（clarithromycin tablets, USP） Biaxin XL Filmtab（clarithromycin extended-release tablets） Biaxin Granules（clarithromycin for oral suspension, USP）			○	○		
DepoDur（morphine sulfate extended-release liposome injection）			○		○	
Derma-Smoothe/FS（fluocinolone acetonide）Topical Oil 0.01%（Body Oil）			○	○	○	
Doryx（doxycycline hyclate）Capsule, Delayed Release Pellets			○	○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Effexor XR（venlafaxine hydrochloride）Extended-Release Capsules			○	○	○	
Exjade（deferasirox）Tablets for Oral Suspension			○		○	
Heparin Sodium Injection, USP			○			
Heparin Sodium Injection, USP（porcine）5,000 U/mL			○	○	○	
Hepsera（adefovir dipivoxil）Tablets			○	○	○	
Invega（paliperidone）Extended-Release Tablets			○	○		
Levaquin（levofloxacin）Tablets and Oral Solution Levaquin（levofloxacin）Injection, for Intravenous Use Levaquin（levofloxacin in 5% dextrose）Injection, for Intravenous Use			○	○	○	
Monodox（doxycycline monohydrate）Capsules			○	○		
Sonata（zaleplon）Capsules			○	○		MG
Atrovent（ipratropium bromide）Nasal Spray 0.03%, 21 mcg/spray				○		
Brovana（arformoterol tartrate）Solution				○		MG
CellCept（mycophenolate mofetil capsules and tablets） CellCept Oral Suspension（mycophenolate mofetil for oral suspension） CellCept Intravenous（mycophenolate mofetil hydrochloride for injection）				○		
Factive（gemifloxacin）Tablets				○	○	
Floxin（ofloxacin）Tablets				○	○	PPI
INOmax（nitric oxide）for Inhalation				○		
Lexiva（fosamprenavir calcium）Tablets and Oral Suspension				○		
Malarone（atovaquone and proguanil hydrochloride）Tablets Malarone（atovaquone and proguanil hydrochloride）Pediatric Tablets				○	○	
Protonix I.V.（pantoprazole sodium）for Injection				○		
Protonix（pantoprazole sodium）Delayed-Release Tablets Protonix（pantoprazole sodium）for Delayed-Release Oral Suspension				○		
Ranexa（ranolazine）Extended-Release Tablets				○		
Rebetol（ribavirin, USP）Capsules and Oral Solution				○		MG
Revatio（sildenafil citrate）Tablets				○	○	PPI

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Reyataz（atazanavir）Capsules				○		
Thyrogen（thyrotropin alfa for injection）				○	○	
Tirosint（levothyroxine sodium）Capsules				○		
Venofer（iron sucrose injection, USP）				○	○	
Fludara（fludarabine phosphate）for Injection					○	
Valtrex（valacyclovir hydrochloride）Caplets					○	
Vytorin（ezetimibe/simvastatin tablets）					○	PPI
Zetia（ezetimibe）Tablets					○	PPI
Gonal-f RFF Pen（follitropin alfa injection）						PPI

Vol.6（2008） No.10（05/15）R08

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2008 年 1 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－January 2008

FDA MedWatch

通知日：2008/04/24

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/jan08_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
EstroGel 0.06%（estradiol gel）	○		○	○	○	PPI

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Herceptin（trastuzumab）Intravenous Infusion	○		○	○	○	
Rituxan（rituximab）Injection For Intravenous Use	○		○	○	○	MG
Alesse 28 Tablets（levonorgestrel and ethinyl estradiol tablets）		○	○			PPI
Janumet（sitagliptin/metformin HCl）Tablets		○	○	○	○	PPI
Mycamine（micafungin sodium）For Injection		○		○	○	
Omnitrope [somatropin（rDNA origin）injection] For Subcutaneous Use		○	○	○	○	PPI
Tysabri（natalizumab）Injection For Intravenous Use		○	○	○	○	MG
WelChol（colesevelam hydrochloride）Tablets		○	○	○	○	
Azactam（aztreonam for injection, USP）			○	○		
Azactam（aztreonam injection）in GALAXY Plastic Container（PL 2040）For Intravenous Use			○	○		
Chantix（varenicline）Tablets			○	○		
Cialis（tadalafil）Tablets			○	○		PPI
E.E.S.（erythromycin ethylsuccinate）			○	○		
Ery-Ped（erythromycin ethylsuccinate, USP）			○	○		
Humira（adalimumab）Injection, Solution For Subcutaneous Use			○	○		MG
Lunesta（eszopiclone）Tablets			○	○		MG
Ortho Evra（norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system）			○			PPI
PCE（erythromycin particles in tablets）Dispertab Tablets			○	○		
Rapamune（sirolimus）Oral Solution and Tablets			○	○	○	
Byetta（exenatide）injection				○		PPI
Cipro I.V.（ciprofloxacin）For Intravenous Infusion				○	○	
Cipro（ciprofloxacin hydrochloride）Tablets Cipro（ciprofloxacin）Oral Suspension				○	○	PPI
Cipro XR（ciprofloxacin extended-release tablets）				○	○	PPI
Effexor（venlafaxine hydrochloride）Tablets				○		
Effexor XR（venlafaxine hydrochloride）Extended-Release Capsules				○		
Flumadine（rimantadine）Tablets and Syrup				○		
Inderide（propranolol hydrochloride [Inderal] and hydrochlorothiazide）Tablets				○		
InnoPran XL（propranolol hydrochloride）Extended Release Capsules				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Lopressor（metoprolol tartrate tablets, USP） Lopressor（metoprolol tartrate injection, USP）				○		
Lopressor HCT（metoprolol tartrate USP and hydrochlorothiazide USP）Tablets				○		
Seroquel（quetiapine fumarate）Tablets				○	○	
Sular（nisoldipine）Extended Release Tablets				○	○	
Tamiflu（oseltamivir phosphate）Capsules and For Oral Suspension				○	○	PPI
Triglide（fenofibrate）Tablets				○		
Celebrex（celecoxib）Capsules					○	
Climara（estradiol transdermal system）					○	
Lotrisone（clotrimazole and betamethasone dipropionate）Cream and Lotion					○	PPI
Avandia（rosiglitazone maleate）Tablets						PPI
Nexium（esomeprazole magnesium）Delayed-Release Capsules Nexium（esomeprazole magnesium）Delayed-Release Oral Suspension						PPI
Tolectin DS（tolmetin sodium）Capsules Tolectin 600（tolmetin sodium）Tablets For Oral Administration						MG

Vol.6（2008） No.10（05/15）R09

【 カナダ Health Canada 】

• 抗てんかん薬 carbamazepine［‘Tegretol’］：重篤な皮膚反応に関する安全性情報

New safety information for the anti-epileptic drug carbamazepine［‘Tegretol’］

For Health Professionals

通知日：2008/03/17

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/tegretol_hpc-cps_e.pdf

（Web 掲載日：2008/03/20）

◆Novartis Pharmaceuticals Canada 社からの医療従事者向けドクターレター

Carbamazepine［‘Tegretol’］はてんかんの治療を適応とし，単剤使用または他の抗痙攣薬と併用される。また［‘Tegretol’］は，三叉神経痛の疼痛症状の緩和，急性躁病の治療，双極性障害（躁うつ病）の予防（単剤またはリチウム製剤の補助剤として使用）にも適応がある。

Novartis Pharmaceuticals Canada社は，Health Canadaとの協議を受け，［‘Tegretol’］の製品モノ

グラフを改訂*[1] し，「警告」の項に以下の安全性情報を追加したことを通知する。

- ［‘Tegretol’］の使用に伴い，中毒性表皮壊死症（TEN）およびスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）を含む重篤かつ致死的となりうる皮膚反応が報告されている。SJS/TEN等の重篤な皮膚反応を示唆する徴候・症状がみられた場合，直ちに［‘Tegretol’］の使用を中止し，代替の治療法を検討すること。
- SJS/TENの発症リスクはすべての患者に存在するが，一般にこれらの反応が起こるのは極めてまれである。しかし一部のアジア諸国では，リスクが欧米諸国の約10倍高いと推定されている。
- 中国の漢民族を祖先とする少数の患者を含む複数の研究により，SJS/TENの発症リスクとHLA-B*1502（HLA-B遺伝子座の変異型対立遺伝子）保有との間に強い関連性が認められている。
- HLA-B*1502保有者は，アジア広域を祖先とする場合にほぼ限られる。したがって医師は，HLA-B*1502保有の遺伝的リスクがある患者に対し，スクリーニング手段としてHLA-B*1502遺伝子タイピングの実施を検討すること。ただし，HLA-B*1502遺伝子タイピングを，適切な臨床的観察および患者管理の代用としてはならない。
- 追加情報が得られるまで，HLA-B*1502陽性の患者に対し，SJS/TENのリスクを有する［‘Tegretol’］および他の抗てんかん薬を使用しないこと。

中国の漢民族を祖先とする患者を対象とした後向き症例対照研究で，SJS/TEN等の重篤な皮膚反応発症とHLA-B*1502保有との間に強い関連性が認められた。HLA-B*1502の保有率は欧米の白人では非常に低いが，中国の漢民族では約5～10%であり，他のアジア系民族*[2] では1%未満から15%以上まで幅がある。

医療従事者は，スクリーニング手段としてのHLA-B*1502遺伝子タイピングには大きな限界があることに留意する必要がある。遺伝子タイピングの結果，HLA-B*1502陰性の患者でも重篤な皮膚反応が起こるおそれがある。一方，HLA-B*1502陽性の患者でも重篤な皮膚反応が起こらない可能性もある。このことは，HLA-B*1502保有が重篤な皮膚反応発症に関するリスク因子の一つに過ぎない可能性を示唆している。したがって，HLA-B*1502遺伝子タイピングを，適切な臨床観察および患者管理の代用としてはならない。

また，一般に［‘Tegretol’］による治療に伴いSJS/TENを発症する患者（民族性を問わない）の90%以上が，治療開始後数カ月以内に発症することにも留意する必要がある。現在［‘Tegretol’］を使用中の患者に対し，HLA-B*1502保有の遺伝的リスクをスクリーニングする必要性について判断する際に，この点を考慮すること。

民族性やHLA-B*1502遺伝子型に関係なく，SJS/TEN等の重篤な皮膚反応を示唆する徴候・症状がみられた場合，直ちに［‘Tegretol’］の使用を中止すること。［‘Tegretol’］使用中に重篤な皮膚反応がみられた患者に対し，SJS/TENのリスクを有する他の抗てんかん薬を使用しないこと。

参考情報

＊1：改訂された製品モノグラフは，下記のサイトを参照。
http://cpe0013211b4c6d-cm0014e88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/dpdonline/displayInfo.do?drugCode=Z1r32zz3k8o%3D

＊2：日本のノバルティスファーマ社による『テグレトールの米国添付文書改訂のお知らせ』には，「香港，タイ，マレーシア，フィリピンの一部では 15%以上が陽性，台湾では 10%，中国北部では 4%，南アジアでは 2～4%，日本と韓国では 1%未満」と記載されている。
http://www.novartis.co.jp/product/teg/te/te_teg0801.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.02（2008/01/24）

◎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

Vol.6（2008） No.10（05/15）R10

【 豪 TGA 】

• 小児における OTC の咳止め・かぜ薬の使用に関する通知

TGA announcement regarding the use of cough and cold medicines in children

通知日：2008/04/17
http://www.tga.health.gov.au/media/2008/080409cold.htm

OTC の咳止め・かぜ薬を，2 歳未満の乳児および小児に使用しないこと。

◆2 歳未満の小児に対する咳止め・かぜ薬の懸念

処方箋が不要な咳止め・かぜ薬を使用した乳児および小児において，重篤な有害作用が海外で多数報告されている。

米国における小児の咳止め・かぜ薬の使用に関する懸念の主な原因は，指示に従った使用の結果というよりは，誤用，医薬品に関する過誤，不慮の過量投与，誤飲事故，複数製品の同時使用によるものと考えられている。

これらの有害作用報告を受けTGAは，下記の有効成分のいずれかを含有する医薬品を小児が使用する際の安全性および有効性についてレビューを行った。

- 抗ヒスタミン薬： brompheniramine maleate，chlorpheniramine maleate，diphenhydramine hydrochloride
- 鎮咳薬：dextromethorphan hydrobromide，pholcodine
- 去痰薬：guaifenesin，ipecacuanha
- うっ血除去薬：phenylephrine hydrochloride，pseudoephedrine hydrochloride

レビューの結果，有効性に関するエビデンスが十分でなく，2歳未満の小児がこれらの製品を使用する際のリスクと比較して，総合的な健康上のベネフィットがないことが示された。

したがって，TGAは，上記の有効成分を含有する製品を，2歳未満の小児に使用しないよう勧告する。

◆TGAの措置

TGAは，2歳未満の小児への適応がオーストラリアで以前に承認された咳止め・かぜ薬の製薬会社に対し，2歳未満の小児への適応を製品の添付文書から削除するようすでに勧告している。

TGAは，オーストラリアで販売されているすべてのOTCの咳止め・かぜ薬のラベルに，「2歳未満の小児に使用しないこと」と表示しなければならないことを，近日中に製薬会社に勧告する予定である。

現在販売されている製品のラベル表示がすべて変更されるまでには，若干の期間を要する可能性がある。

◆2歳未満の小児への使用において処方箋が必要な咳止め・かぜ薬

鎮静性抗ヒスタミン薬を含有する咳止め・かぜ薬が，2歳未満の小児への適応を今後も継続する場合，2008年9月1日以降すべて「処方箋薬」となる予定である。

この決定はNDPSC（National Drugs and Poisons Scheduling Committee：医薬品・毒物規制委員会）が行い，そのRecord of Reasons*[1] はTGAのウェブサイトで入手できる。

◆2歳未満の小児に対するOTCの咳止め・かぜ薬の使用

TGAの見解では，科学的エビデンスは，総体的には2歳未満の小児に対するいかなるOTCの咳止め・かぜ薬の使用も支持しておらず，すでに医師，薬剤師，介護者に対し，これらの医薬品を2歳未満の小児に使用しないよう勧告している。

したがって，すべてのOTCの咳止め・かぜ薬について現在，2歳未満の小児への適応をすべて削除中であり，2歳未満の小児に使用しないようラベルに明記する予定である。

◆咳止め・かぜ薬を小児に使用する際の注意事項

現在販売されているOTCの咳止め・かぜ薬のラベル変更は，完了までに若干の期間を要する可能性がある。TGAは親および介護者に対し，下記の情報および勧告を通知する。

◇乳児および2歳未満の小児

- 2歳未満の小児に対し，OTCの咳止め・かぜ薬を使用しないこと。

◇2 歳以上の小児

- 咳止め・かぜ薬のラベルに記載された指示を必ず読み，これに従うこと。
- 推奨される用量，使用頻度，使用期間を超えないこと。
- 薬剤を計量する場合，製品に添付の，または薬局から入手した薬剤計量用スプーンや薬剤計量器具を必ず用いること。通常の台所用スプーンは，薬剤の正確な計量には適さず，意図しない過量投与を起こす可能性があるため，薬剤の計量に用いてはならない。
- 担当の薬剤師または医師からの指示がある場合を除き，咳止め・かぜ薬の有効成分を含有する複数の薬剤を，小児に対し同時に使用しないこと。
- 咳止め・かぜ薬のラベルに記載された指示について，不明な点や理解できない点がある場合は，担当の薬剤師または医師に尋ねること。

参考情報

＊1：Record of Reasons は NDPSC の会議の審議内容を記したもの。本件について審議された Record of Reasons は下記サイトを参照。
http://www.tga.health.gov.au/ndpsc/record/rr200802.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.04（2008/02/21）

Vol.6（2008） No.10（05/15）R11

【NZ MEDSAFE】

• Heparin：不純物含有製品はニュージーランドで流通していない

Contaminated heparin product not given to New Zealand patients

Media Releases

通知日：2008/04/23

http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2008/Heparin.asp

（抜粋）

Medsafe（Medicines and Medical Devices Safety Authority）は，heparin 静注を受けたニュージーランド国民に対し，ニュージーランド市場では海外で確認されたような不純物混入製品は供給されていないことを確認している。

Medsafe の Interim Manager である Stewart Jessamine 博士は，「Medsafe は FDA と密接に協力

し，不純物が含まれたheparin製品のリスク管理を行っている。ニュージーランドで血液凝固障害のため heparin の静注を受けた患者に対し，不純物が含まれた製品は国内で販売されておらず，heparin 製品の使用によるベネフィットは不純物によるリスクをはるかに上回ることを確認した」と述べた。

2008年2月のheparinの安全性調査に関するFDAの通告を受け，Medsafeは，ニュージーランドにおける静注用heparin製品の販売業者および透析科の臨床医に連絡を取り，問題の商品名のheparin製品が国内で流通しているか，また，米国での報告と類似の有害作用報告があるかを確認した。この調査により，問題の製品はニュージーランドでは使用されておらず，透析科内ではheparinに対するアレルギー性反応の問題は生じていないことが明らかになった。

FDA はその後，問題の商品名の heparin 製品中に不純物を同定したとの情報を Medsafe に通知し，この不純物を検出することができる 2 種類の品質試験法をニュージーランドに提供した。Medsafe はこれを受けて，原薬を加工する（これらは他の heparin 製品製造業者によりさらに精製される）ニュージーランドの 1 企業に連絡を取り，この企業が FDA の試験法で，受け入れ原薬と輸出加工原薬の検査を行っていることを確認した。この企業から，中国から供給された原薬の一部に不純物が含まれていることが報告され，Medsafe はこの結果を FDA に報告した。

現在まで，ニュージーランドで患者に供給された最終製品の検査では，これらの製品に不純物は含まれていないことが示されている。

Jessamine博士によれば，FDA等の規制機関がheparin製品製造業者に対して不純物検出検査を行うよう要請したことにより，Medsafeは今後輸入するheparin製品に問題はないとしている。

Medsafe はまた，Otago 大学の国立医薬品安全性監視センター（NC：National Pharmacovigilance Centre at the University of Otago）に対し，ニュージーランドの副作用データベースをレビューし，heparin に対するアレルギー性反応の報告があれば至急 Medsafe に報告するよう要請した。また，Medsafe は各地域の DHB（District Health Board）*1 の集中医療や腎透析の領域で勤務している医師に，heparin によるいかなる異常な有害反応も NC に報告するよう依頼した。その結果，米国でみられたような heparin による重篤な副作用は確認されなかった。

現在，ニュージーランドではheparin使用に伴う重大な副作用の報告がないことから，Medsafeは，不純物が含まれた heparin 製品はニュージーランドでは流通していないという確信を深めている。Medsafe は引き続き国内の heparin 輸入業者や販売業者と協力し，安全で不純物が含まれない製品の供給を確保していく。

参考情報

＊1：地域医療等を目的として，保健省（Ministry of Health）の公的資金により運営されている医療機関。2001年以降，ニュージーランド各地域に21のDHBが設立された。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.06（2008/03/19），Vol.6 No.07（2008/04/03），Vol.6 No.08（2008/04/17），Vol.6 No.09（2008/05/02）

◎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.10（05/15）R12

【 EU EMEA 】

• Natalizumab［‘Tysabri’］：肝障害に関する Q&A

Questions and answers on［‘Tysabri’］and liver injury

Questions and Answers

通知日：2008/03/20

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/Q&A_Tysabri_14590808en.pdf

◇［‘Tysabri’］とは

Natalizumab［‘Tysabri’］は，再発寛解型（症状のある期間と症状のない期間が交互に現れる）の多発性硬化症（MS）の治療を適応とし，4週間毎に点滴静注する。［‘Tysabri’］は，beta-interferon（別の種類のMS治療薬）による治療が奏効しなかった場合や，MSが重度で急激に悪化している場合に使用される。

［‘Tysabri’］は，2006年6月に欧州委員会（EC）で承認され，EU内（オーストリア，ベルギー，キプロス，チェコ共和国，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，アイルランド，イタリア，ルクセンブルク，オランダ，ポルトガル，スロバキア，スロベニア，スペイン，スウェーデン，英国）で販売されている。

◇［‘Tysabri’］に関連する有害事象とは

［‘Tysabri’］使用患者において肝障害が報告されている。「肝障害」（liver injury）とは，肝酵素値の上昇，皮膚の黄変，肝臓の炎症といった肝機能障害を示唆するあらゆる副作用を指す。

EMEAは，［‘Tysabri’］使用患者における肝障害の報告を29件受けており，その約2/3の症例が重篤例に分類されている。［‘Tysabri’］の製造業者は，2004年の［‘Tysabri’］販売開始以降，1回以上使用した患者数は全世界で約24,000人に達すると推定している。

◇EMEAはどのような措置を取っているか

EMEAの医薬品委員会CHMP（Committee for Medicinal Products for. Human Use）とその医薬品安全性監視作業部会（Pharmacovigilance Working Party）は2008年3月の会議において，これま

でに入手している情報と，これらの情報が［‘Tysabri’］の使用に及ぼす影響について協議した。

この会議では，わずか1回の［‘Tysabri’］の使用で肝障害が生じた症例があること，また，［‘Tysabri’］の使用中止で肝障害が改善したが，使用再開により同じ副作用が再発した患者がいたことが指摘された。また，会議では，［‘Tysabri’］の現行の添付文書に肝障害に関する警告がまったく記載されていないことが指摘された。CHMPは，肝障害のリスクに関する情報を追加し，添付文書を改訂する必要があることで合意した。この改訂には，［‘Tysabri’］使用患者は肝機能をモニターする必要があること，ならびに肝障害の症状が発現した場合は必ず担当医の診察を受けるという警告を追加する。医師は，肝障害が認められると判断される場合は［‘Tysabri’］の使用を中止する。

◇EMEAの措置は患者と医師にどのような影響を与えるか

- ［‘Tysabri’］を処方する専門医は，肝障害のリスクがあることを認識する必要がある。医師は，［‘Tysabri’］を処方したすべての患者について，必要に応じて肝機能のモニタリングを確実に行う。
- 患者は，［‘Tysabri’］の使用中に肝障害の症状（皮膚の黄変や，尿が通常と異なり暗色を呈していること）を自覚した場合，担当医に知らせること。

◇今後，さらなる措置が講じられるのか

CHMP は［‘Tysabri’］の製造販売承認事項の変更（一部変更）を行うよう製薬会社に要請した。また，この変更が完了次第，必要に応じて医療従事者と患者に対しさらに助言を行う。

◎Natalizumab〔抗 alfa4 インテグリンに対する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.10（05/15）R13

【 EU EMEA 】

• Abacavir：心臓発作のリスク評価にさらなるデータが必要

Further data needed to determine risk of heart attack with abacavir

Press Release

通知日：2008/04/02

http://www.emea.europa.eu/whatsnewp.htm

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Kivexa/14288808en.pdf

（抜粋）

EMEA は，abacavir 含有医薬品の使用に伴い心臓発作（心筋梗塞）のリスクが増加することを示唆する D:A:D 研究（Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study）*1 のデータを検討した。

EMEA の医薬品委員会（CHMP）は 2008 年 3 月の会合で，現在得られているデータからは，abacavir の使用と心筋梗塞のリスク増加の関連性について明確に結論することができないとの見解を示した。現時点では，abacavir 含有医薬品の処方情報の変更を求めないが，abacavir 含有医薬品の使用に伴う心筋梗塞のリスクを判断するにはさらなる情報が必要である。このため CHMP は，進行中の疫学研究からの情報を求めている。

Abacavir は，ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）であり，抗レトロウイルス薬併用療法による HIV 感染の治療を適応とする。EU 内では，［‘Ziagen’］，lamivudine との合剤である［‘Kivexa’］，lamivudine および zidovudine との合剤である［‘Trizivir’］が販売されている。

D:A:D 研究から，abacavir を現在使用中または最近 6 カ月以内に使用していた場合，心筋梗塞のリスク増加と関連するとの結果が示唆された。Abacavir の使用中止から 6 カ月以上経過した患者には，有意なリスク増加は認められなかった。同様の関連性が別の NRTI である didanosine にも認められたが，abacavir の場合より関連性は弱かった。

Abacavir 含有医薬品の製造販売承認取得者（MAH）である GlaxoSmithKline 社の依頼で行われた 54 の臨床試験の統合解析では，abacavir の使用に伴う心筋梗塞のリスク増加は観察されなかった。これらの研究は，計 10,000 人近くの abacavir 使用患者を対象としていた。

患者は，abacavir の使用に関して懸念がある場合は，担当医に相談すること。喫煙，高血圧，高脂血症，糖尿病等の自制可能なリスク因子に対する措置を取ること。

参考情報

＊1：D:A:D 研究については，医薬品安全性情報 Vol.6 No.09（2008/05/02）の FDA の記事を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

本号 MHRA の記事を参照。

◎Abacavir〔アバカビル，核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI），抗 HIV 薬〕国内：発売済

海外：発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室：芦澤　一英