医薬品安全性情報 Vol.6 No.12（2008/06/12）

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）】

- Drug Safety Update Vol.1, No.9, 2008
  - 混合型ホルモン避妊薬：静脈血栓塞栓症に関する最新情報 2
- Enoxaparin［‘Clexane’］（低分子量 heparin）プレフィルドシリンジ：クラス 4 医薬品警告（慎重に使用すること）－供給に関する更新情報ほか 3

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

- 関節リウマチ治療薬 etanercept［‘Enbrel’］：添付文書に結核と感染症に関する枠組み警告を追加 5
- 禁煙補助薬 varenicline［‘Chantix’］：重篤な精神神経症状に関し添付文書を改訂し患者向け医薬品ガイドを作成 6
- Heparin：医療用具等に関する Q&A 8

【カナダ Health Canada】

- Darunavir［‘Prezista’］：肝毒性に関する新たな安全性情報 11
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No.2
  - Health Canada が 2007 年に受けた有害反応報告 12

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Enoxaparin［‘Clexane’］（低分子量 heparin）：さらに 1 バッチを回収 15

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- 不純物混入 heparin に関する措置の勧告 16

【WHO（World Health Organization）】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2008
  - Lumiracoxib［‘Prexige’］：承認取り消し（ニュージーランド） 17
  - Amlodipine［‘Norvasc’］：光線過敏症の報告（オランダ） 18
  - Cetirizine［‘Zyrtec’］, levocetirizine［‘Xyzal’］：関節痛の報告（オランダ） 19
  - Clonidine：体重増加の報告（オランダ） 20
  - Fluconazole：固定薬疹の報告（オランダ） 20
  - Imiquimod：重度の有害反応報告（オランダ） 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

Vol.6（2008） No.12（06/12）R01

【 英 MHRA 】

● 混合型ホルモン避妊薬：静脈血栓塞栓症に関する最新情報

Combined hormonal contraceptives: venous thromboembolism - update

Drug Safety Update Vol.1, No.9, 2008

通知日：2008/04/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014506&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON014505

混合型経口避妊薬（combined oral contraceptive：COC）の［‘Yasmin’］（ethinylestradiol 30μg / drospirenone 3 mg）使用者における静脈血栓塞栓症〔VTE：深部静脈血栓症（DVT）と肺塞栓症を含む〕のリスクは，低用量のethinylestradiolを含有するCOC（第2世代COCを含む）使用者のリスクと同程度である。経皮吸収型（パッチ型）避妊薬の［‘Evra’］（norelgestromin/ethinylestradiol）使用者におけるVTEのリスクは，第2世代COC使用者よりもやや高まる可能性がある。

COCは，未使用の場合と比べてVTEのリスクを高める。COC中のethinylestradiol含有量が50μg以上の場合は含有量の増加とともにVTEのリスクが高まるが，50μg未満の場合はリスクに差がみられないため，最近のCOCはethinylestradiol含有量が50μg未満となっている。疫学研究では，COCに含有されるプロゲストーゲン*[1] の種類もリスクの程度に影響を与えることが示されている。

いくつかの疫学研究の記録によると，COCを使用しない健常者でのVTEの年間発生率は10万人あたり約5～10例であった。この発生率は，プロゲストーゲンとしてlevonorgestrelを含有するCOC（いわゆる第2世代COC）を使用する健常者での発生率（10万人あたり約15例），およびプロゲストーゲンとしてdesogestrelまたはgestodeneを含有するCOC（いわゆる第3世代COC）を使用する健常者での発生率（10万人あたり約25例）と同程度である。なお，妊婦におけるVTEの年間発生率は，10万人あたり60例であると推定される。

最近の疫学研究[1)]で，COCの［‘Yasmin’］（ethinylestradiol 30μgと新しいプロゲストーゲンであるdrospirenone 3 mgを含有）の使用に伴う血栓塞栓症の可能性が評価された。［‘Yasmin’］使用者におけるVTEの発生率は，他の低用量COC（第2世代COCを含む）使用者と同程度であった〔ハザード比：1.14，95%CI［0.66～1.97］〕。

別の最近の研究（未公表）では，［‘Evra’］使用者におけるVTEのリスクが検討された。［‘Evra’］は世界初のホルモン性パッチ型避妊薬であり，1日あたりethinylestradiol 20μgとnorelgestromin（norgestimateの活性代謝物）150μgが経皮的に吸収される。研究の結果，統計的に有意ではないものの，［‘Evra’］使用者におけるVTEのリスクは，levonorgestrelを含有するCOC使用者よりもやや高まる可能性があることが示唆されている〔オッズ比：1.4，95%CI［0.9～2.3］〕。

これらの新規データを反映させるため，［‘Yasmin’］と［‘Evra’］の添付文書を現在改訂中である。

文 献

1） Dinger JC, et al. *Contraception* 2007; 75: 344-54.

参考情報

＊1：黄体ホルモン（プロゲステロン）様作用をもつ物質の総称。天然物と化学合成品がある。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.03（2008/02/07）【カナダ Health Canada】，Vol.6 No.06（2008/03/19）【米 FDA】ほか。

◎Drospirenone/Ethinylestradiol〔黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤，経口避妊薬〕海外：発売済

◎Norelgestromin/Ethinylestradiol〔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.12（06/12）R02

【 英 MHRA 】

• Enoxaparin［‘Clexane’］（低分子量 heparin）プレフィルドシリンジ：クラス 4 医薬品警告（慎重に使用すること）－供給に関する更新情報ほか

Class 4 Drug Alert (Caution in use): enoxaparin sodium［‘Clexane’］pre-filled syringes - supply update and advice to prescribers on shortage of 150mg syringes and use in pregnancy Drug Alert

通知日：2008/06/06

http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/DrugALertSP/CON017989

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/Drugalerts/CON017989

（抜粋）

過硫酸化コンドロイチン硫酸（OSCS）が混入した enoxaparin［‘Clexane’］プレフィルドシリンジに関し，MHRA は 2008 年 4 月 24 日および 5 月 9 日付の医薬品警告に加えて，最新の供給状況の報告および臨床上の勧告を行う。

◆処方者向け勧告

・ Enoxaparin の一部バッチで検出されたレベルの OSCS に曝露された妊婦または胎児に，何ら

かのリスクが生じるとのエビデンスはない。しかし，あくまでも予防的見地から，OSCS 混入バッチの妊婦への使用は可能な限り避けるよう勧告する（OSCS の混入がないバッチの詳細は Sanofi-Aventis 社のレターを参照[A]）。

- 処方者は enoxaparin の静脈内（適応外）または動脈内の投与を指示しないこと。
- 150 mg プレフィルドシリンジの一時的な供給不足への対策として，処方者は，enoxaparin の複数回用バイアルの使用や，低用量のプレフィルドシリンジの併用，代替製品の使用を検討すること。自己注射患者に対しては，異なる用量のシリンジを供給した際は特に，投与過誤を防止するため十分な指導を行うこと。

◆英国における enoxaparin の供給状況と臨床上の勧告

150 mg プレフィルドシリンジが近々，約 6 週間の供給不足となることに留意すること。処方者は 150 mg シリンジを入手できない場合，enoxaparin の複数回用バイアルの使用や，低用量プレフィルドシリンジの併用，代替製品の使用を検討すること。

本通知に示した措置は，英国のサプライチェーンにおいてすべての enoxaparin プレフィルドシリンジが OSCS 混入のない製品になるまで（今後 2～3 カ月間）有効である。

処方者は，現在入手可能な enoxaparin プレフィルドシリンジのすべてのバッチに OSCS が混入しているわけではなく，また，複数回用バイアルのバッチには OSCS が混入していないことに留意すること。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.09（2008/05/02），Vol.6 No.10（2008/05/15）

◎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

A

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON017991&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

Vol.6（2008） No.12（06/12）R03

【 米 FDA 】

- **関節リウマチ治療薬 etanercept［‘Enbrel’］：添付文書に結核と感染症に関する枠組み警告を追加**

Important drug warning: Tuberculosis and infections with etanercept［‘Enbrel’］

FDA MedWatch

通知日：2008/03/14

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/AmgenDearHCPLetter.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Enbrel

（Web 掲載日：2008/05/01）

◆Amgen 社および Wyeth Pharmaceuticals 社からの医療従事者向けドクターレター

Amgen社およびWyeth Pharmaceuticals社は，関節リウマチ治療薬etanercept［‘Enbrel’］投与患者における結核等の感染症のリスクに関する情報をより強調して明記するため，同薬の添付文書*[1]に「枠組み警告」を追加し，［‘Enbrel’］による治療開始前に結核菌保菌検査の実施を求める勧告を新たに記載した。「枠組み警告」の全文は以下の通りである。

◇警告

感染症のリスク

［‘Enbrel’］投与患者において，感染症（入院または死亡に至る重篤な感染症を含む）が認められている（「警告」および「副作用」の項参照）。これらの感染症には，細菌性敗血症および結核が含まれている。患者に感染症の症状をよく説明するとともに，［‘Enbrel’］による治療中および治療後に，患者に感染症の徴候・症状がみられないか注意深くモニタリングすること。患者が感染症を発症した場合は適切な抗菌治療の実施を検討し，重篤化した場合は［‘Enbrel’］の投与を中止すること。

［‘Enbrel’］等のTNF阻害薬の投与患者において，結核（臨床像としては播種性結核や肺外結核が多い）が認められている。これらの結核は，潜伏感染していた結核菌の再活性化，または新規の結核感染によると考えられる。臨床試験および前臨床試験のデータでは，［‘Enbrel’］投与に伴う潜伏結核の再燃リスクは抗TNFモノクローナル抗体よりも低いことが示唆されている。しかし，［‘Enbrel’］等のTNF阻害薬で，潜伏結核が再燃した症例が市販後に報告されている。患者の結核リスク因子を評価し，［‘Enbrel’］による治療開始前および治療中に結核菌保菌検査を行うこと。結核菌保菌が認められた場合，［‘Enbrel’］投与開始前に治療を始めること。ツベルクリン反応陽性患者に潜伏結核の治療を行うことにより，TNF阻害薬投与に伴う潜伏結核の再燃リスクが低減される。ただし，［‘Enbrel’］投与開始前の結核菌保菌検査が陰性であった患者でも，活動性結核の発症が認められている。医師は，検査結果が陰性であった患者も含め，［‘Enbrel’］投与患者に活動性結核の徴候・症状がみられないかモニタリングすること。

また，以下の情報を追加するため，添付文書の「副作用：感染症」の項を改訂した。

全世界の臨床試験〔患者総数20,070人（28,308人・年）〕において，患者の約0.01%に結核が認められた。また，米国およびカナダで行われた臨床試験〔患者総数15,438人（23,524人・年）〕では，患者の約0.007%に結核が認められた。これらの臨床試験では，肺結核および肺外結核が報告されている（「警告」の項参照）。

参考情報

＊1：最新の添付文書は下記のサイトを参照。

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/enbrel_pi.pdf

◎Etanercept〔エタネルセプト，TNF alfa/LT alfa レセプター融合蛋白，関節リウマチ治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.12（06/12）R04

【 米 FDA 】

- **禁煙補助薬 varenicline［‘Chantix’］：重篤な精神神経症状に関し添付文書を改訂し患者向け医薬品ガイドを作成**

Varenicline［‘Chantix’］

FDA MedWatch

通知日：2008/05/16

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Chantix

http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021928s008lbl.pdf

http://www.fda.gov/cder/Offices/ODS/MG/ChantixMG.pdf

◆FDA MedWatch

FDAは医療従事者および患者に対し，経口禁煙補助薬varenicline［‘Chantix’］のFDAによる安全性データのレビューが進んでおり，同薬と重篤な精神神経症状とが関連する可能性が強まっていることを通知する。この精神神経症状に関して［‘Chantix’］の添付文書を改訂し，この安全性情報を「警告」および「使用上の注意」の項に追加した。また，患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）も作成した。

◆添付文書（改訂された箇所のみを抜粋）

◇警告

◇ **精神神経症状**

［‘Chantix’］による治療を受けている患者で，重篤な精神神経症状が認められている。これらの症例は喫煙を中止した患者のニコチン離脱症状が関連している可能性があるが，症例の一部は喫煙を続けている患者でも認められている。［‘Chantix’］による治療を受けているすべての患者について，行動の変化，激越，抑うつ気分，自殺念慮や自殺行動などの精神神経症状がみられないか観察すること。［‘Chantix’］の市販後に，同薬を服用しながら禁煙中の一部の患者で，上記の症状および精神疾患の悪化が報告されている。統合失調症，双極性障害，大うつ病性障害などの重篤な精神疾患患者は市販前の臨床試験に参加しておらず，これらの患者における［‘Chantix’］の安全性と有効性は確立されていない。

患者に通常とは異なる激越，抑うつ気分，行動の変化が認められた場合や，患者に自殺念慮や自殺行動が現れた場合は，［‘Chantix’］服用を中止し，直ちに医療従事者に連絡するよう，患者および介護者に助言すること。

◇使用上の注意

◇ **患者に対する情報伝達**

・［‘Chantix’］服用の有無に関係なく，禁煙にはニコチン離脱症状（うつ病，激越）や精神疾患の悪化を伴う可能性があることを患者に伝えること。［‘Chantix’］を服用しながら禁煙中の一部の患者で，抑うつ気分，激越，行動の変化，自殺念慮や自殺が認められている。患者に通常とは異なる激越，抑うつ気分，行動の変化が認められた場合や，自殺念慮や自殺行動が現れた場合は，［‘Chantix’］服用を中止し，担当の医療従事者に症状を報告するよう強く指導すること。

・［‘Chantix’］による治療開始前の患者に対し，何らかの精神疾患の既往があれば報告するよう促すこと。

◆患者向け医薬品ガイド（精神神経症状に関連する箇所のみを抜粋）

◇患者が知るべき最重要情報

禁煙補助のため［‘Chantix’］を服用中の一部の患者で，行動の変化，激越，抑うつ気分，自殺念慮や自殺行動が認められている。これらの症状が［‘Chantix’］服用開始直後に現れた患者もいれば，服用開始から数週間後や服用中止後に現れた患者もいる。服用者自身または家族や介護者が，通常とは異なる激越，抑うつ気分，行動の変化に気づいた場合や，服用者に自殺念慮や自殺行動が現れた場合，服用者は［‘Chantix’］服用を中止し，直ちに担当医に連絡すること。

［‘Chantix’］服用の有無に関係なく，禁煙時に喫煙衝動，抑うつ気分，睡眠障害，易刺激性，欲求不満，怒り，不安感，集中力の低下，落ち着きのなさ，心拍数減少，食欲亢進や体重増加などのニコチン離脱によると考えられる症状が現れることがある。また，禁煙によりうつ病などの精神

疾患が悪化する場合がある。

うつ病や他の精神疾患の既往がある場合は，［‘Chantix’］服用開始前に担当医に伝えること。また，［‘Chantix’］服用の有無に関係なく，過去に禁煙を試みた際に現れた症状についても担当医に伝えること。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.01（2008/01/10），Vol.6 No.05（2008/03/06）

◎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：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.12（06/12）R05

【 米 FDA 】

• Heparin：医療用具等に関する Q&A

Questions and answers on heparin, medical devices and in-vitro diagnostic assays

通知日：2008/06/03

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

（抜粋）

FDA の CDRH（医療機器・放射線保健センター）は，過硫酸化コンドロイチン硫酸（OSCS）が混入した heparin が用いられている医療用具の安全性と有効性，および不純物である OSCS が *in vitro* 診断検査の精度に影響を及ぼす可能性を懸念している。これらの医療用具の使用に伴うリスクを最小限にするため，CDRH は医師と医療従事者に対し，OSCS が混入した heparin を含有するか heparin でコートされている製品の使用は可能な限り避けるよう勧告している。

◇医療用具中の不純物混入 heparin が引き起こす可能性のある有害反応

Heparin 注射剤の使用に関する報告によると，不純物混入 heparin は，重度のアレルギー反応，胃腸症状（悪心，嘔吐，腹痛および下痢）や極度の血圧低下等，さまざまな臨床イベントに関連する可能性がある。Heparin を検査時または検体採取時に用いる *in vitro* 診断検査では，不純物混入 heparin により不正確な結果が生じる可能性もあるが，現在までに検査関連の問題は報告されていない。不正確な検査結果にもとづき臨床上の判断を行うおそれがあるため，検査室および医師は検査結果の信頼性を確実なものとするため，検査精度が保証された通常の手順に従って検査を

行うこと。

◇医療用具の使用による heparin 関連有害事象

CDRH は，医療用具の使用による heparin 関連の有害事象の報告をレビューしている。CDRH は，2008 年 1 月 1 日～5 月 14 日に発生した，heparin 含有医療用具に関連する有害事象報告を 97 件（死亡 11 件を含む）受けている。報告の 82%は heparin ロックフラッシュ液の使用に関連していたが，心肺バイパス術中に使用される heparin コート人工肺や血液回路，heparin コート人工血管など他の医療用具に関しても報告を受けている。97 件中 69 件は，上記の医療用具の使用後にアレルギー症状，胃腸症状，低血圧症状のうち 1 つ以上が生じたと報告している。

FDA は医療用具中の不純物混入 heparin がこれらのイベントの原因になったとは結論していない。有害事象が報告されたことは，医療用具または医療用具に含有される heparin がそのイベントの原因になったことを必ずしも意味しない。

◇不純物混入 heparin により影響を受ける可能性のある医療用具および製品

医療用具は heparin を含有するか heparin でコートされた製品である場合がある。また，*in vitro* 診断検査キットの製造に heparin が用いられる場合がある。CDRH および製造業者は，最近判明した heparin への不純物混入により一部の医療用具が影響を受けていることを認識している。影響を受けている可能性のある heparin 含有またはコート製品や，製造で heparin が用いられた製品は以下のものを含む。

- Heparin ロックフラッシュ液とプレフィルドシリンジに充填された液。
- 心肺バイパス術中に用いられる一部の人工肺，フィルター，リザーバー，カニューレ等の用具。
- 一部の血管カテーテル，ドレナージ用，返血用または熱希釈用のカテーテル，酸素濃度計のプローブ。
- 一部の血管ステントと人工血管。
- 補助生殖技術に用いる一部の培養器具。
- *in vitro* 診断検査に用いる一部の培養器具や関連器具。
- その他の heparin を含有するか heparin でコートされた医療用具は下記 URL を参照。
  http://www.fda.gov/cdrh/safety/heparin-device-list.html

回収対象製品の種類に関しては下記 URL を参照。
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/#recalls

◇Heparin 含有医療用具中に不純物混入がないことを保証するための措置

FDA（CDRH）は，heparin を含有または製造過程で使用する医療用具および *in vitro* 診断検査用器具の製造業者に連絡し，製品に不純物混入 heparin が用いられている可能性があることを警

告した。CDRH は製造業者に対し，製品の市販前および市販後に早急に以下の措置をとるよう要請した。

- Heparin を含有または製造過程で使用する中間製品や最終製品の製造/販売の有無および製品の種類を確認する。このような製品を製造/販売していない場合，さらなる措置は要しない。
- どのような製品であれ heparin 含有またはコート製品を製造または販売する会社は，製品の販売前に FDA 推奨の試験法で heparin に不純物が混入していないことを確認することが重要である。この推奨試験法に関する詳細情報は下記 URL の「スクリーニング法」の項を参照。
  http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm
- Heparin の使用に関連した死亡，重篤な障害，機能不全の原因となるか寄与する可能性のある，いかなる有害反応も報告すること。
- 市販前に，製品の安全性と有効性を継続的に保障するために適切な購買管理および受入業務が実施されていることを確認すること。

◇医療従事者に対する推奨事項

- 患者の医療用具/製品/治療に heparin が使用されている場合，予期しないアナフィラキシー反応の発現に注意し，発現した場合に適切な治療を行う用意をしておくこと。
- 不可解な検査結果（偽陽性/偽陰性）に注意すること。
- 医療用具中の heparin が原因と考えられるいかなる症状/問題も，早急に FDA の MedWatch 有害事象報告プログラムに報告すること。
- 医療用具の製造業者または販売業者から，不純物混入 heparin を含有する可能性のある医療用具の廃棄や交換に関する指示を得ること。

◎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.12（06/12）R06

【 カナダ Health Canada 】

• Darunavir［‘Prezista’］:肝毒性に関する新たな安全性情報

New safety information regarding darunavir［‘Prezista’］ and hepatotoxicity

For Health Professional

通知日:2008/05/12

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

（Web 掲載日:2008/05/15）

◆Tibotec 社からの医療従事者向けドクターレター

Janssen-Ortho社の子会社のTibotec社は，Health Canadaと協力し，darunavir［‘Prezista’］の使用に伴う肝毒性に関する新規の重要な安全性情報について通知する。Ritonavir等の抗レトロウイルス薬と併用される［‘Prezista’］は，抗レトロウイルス療法が奏効しなかった成人患者におけるHIV（ヒト免疫不全ウイルス）感染の治療を適応とする。

臨床試験および市販後報告から，ritonavirとの併用療法〔［‘Prezista’］/ritonavir療法〕を受けた患者において薬剤性の肝毒性が報告されている。

- ［‘Prezista’］/ritonavir療法において，薬剤性肝炎（急性肝炎，細胞障害性肝炎など）が報告されている。開発段階の臨床試験（n=3,063人）において，［‘Prezista’］/ritonavir療法を受けた患者の0.5%に肝炎の報告があった。
- 2006年6月23日～2007年12月23日に，薬剤性肝炎が疑われる市販後報告を13件受けている。うち2件は死亡転帰であった。同期間に，その他の肝有害事象（肝硬変，肝不全，B型またはC型肝炎，黄疸，肝腫瘍など）の報告を25件受けており，うち14件は死亡転帰と関連があった。これらの肝有害事象や死亡に対する［‘Prezista’］の関与については，結論が出ていない。一般にこれらの症例は進行したHIV-1感染患者でみられ，複数の薬物の併用投与を受けていた場合，B型またはC型肝炎ウイルスの共感染や肝硬変などの共存症があった場合，免疫再構築症候群を発症した場合に認められた。
- B型またはC型慢性活動性肝炎などの肝機能障害がある患者では，重度の肝有害事象を起こすリスクが高い。重度の肝機能障害がある患者に対し，［‘Prezista’］/ritonavir療法は推奨しない。

［‘Prezista’］/ritonavir療法を開始する前に適切な臨床検査を実施するとともに，治療中も患者の臨床検査値をモニタリングすること。慢性肝炎（B型またはC型肝炎ウイルスの共感染を含む）や肝硬変がある患者，治療開始前に肝酵素上昇が認められる患者では，特に［‘Prezista’］/ritonavir療法開始後数カ月間は，AST/ALT上昇の有無をモニタリングすること。

［‘Prezista’］/ritonavir療法を受けている患者において，肝機能障害（明らかな肝酵素上昇がみられる場合や，倦怠感，食欲不振，悪心，黄疸，暗色尿，肝圧痛，肝腫大などの症状がある場合を

含む）の初発または悪化が認められた場合，この療法の休止または中止について必ず検討すること。肝毒性を誘発した可能性がある薬剤の使用再開を決定する際，医師はより重症の肝障害が起こる可能性があることに留意すること。

Tibotec社は，Health Canadaと協力し，以上の新たな安全性情報をカナダの［‘Prezista’］製品モノグラフに組み入れる作業を行っている。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.09（2008/05/02）【米 FDA】

◎Darunavir〔ダルナビル，抗ウイルス化学療法薬（抗 HIV 薬）〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.12（06/12）R07

【 カナダ Health Canada 】

• Health Canada が 2007 年に受けた有害反応報告

Adverse reaction reporting - 2007

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18，No.2

通知日：2008/04/08

http://www.hc-sc.gc.camps/medeff/bulletin/carn/dhp--bcei_v18n2_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n2_e.pdf

2007年にHealth Canadaは，健康関連製品〔医薬品，生物製剤（血液分画製剤，治療用/診断用ワクチン等），自然健康製品，放射性医薬品〕の有害反応が疑われる国内症例報告を12,294例（報告数17,608件）受けた。最初に受けた報告とその後に追加報告として受けた報告は，まとめて1症例とみなした。国内症例の大半は医療従事者によって報告されており，Health Canadaに直接報告されたか，他の情報源（製造業者，Canada Vigilance支部など）を通じて間接的に報告された**（表1）**。報告者（原報告者）別に全症例数を分析した結果を**表2**に示す。カナダにおいて健康関連製品の製造販売承認取得者（MAH）は，国内の重篤な有害反応報告をすべて，受領後15日以内にHealth Canadaに提出することが義務付けられている。また，その製品をカナダ国外で販売する場合も，MAHは国外で発生した重篤かつ予期しない有害反応（国外有害反応）報告をすべて15日以内に提出する義務がある。Health Canadaが受けた国内症例のうち，8,133例（66.2%）が重篤[A] と

[A] Food and Drugs Act and Regulations では，重篤な有害反応について「用量にかかわらず薬物に対して生じた有害かつ意図しない反応であり，入院または入院の延長を要するもの，先天異常を起こすもの，永続的または重大な障害や機能不全に至るもの，生命を脅かすか死に至るもの」と定義している。重篤かつ予期しない有害反応については，「重篤な薬物有害反応であり，その性質や重症度，頻度といったリスク情報が添付文書に記載されていないもの」と定義している。

分類された。

カナダ国内の有害反応報告数は，過去数年間にわたり着実に増加しており**（図1）**，2007年の報告症例数は前年よりも1,776例（16.9%）増加した。

またHealth Canadaは，2007年にカナダ国外の有害反応報告を258,892件受けており，前年に比べて2.5%増加している**（図2）**。現時点では，カナダ国外の報告は国内有害反応データベースに収録していない。

Health Canadaは，Canada Vigilanceプログラム*[1] への貢献に感謝するとともに，今後も有害反応報告による市販後調査への協力を要望する。

表 1：2006 年および 2007 年に Health Canada が受けた国内有害反応症例*の報告元

報告元	症例数（%）	
	2006	2007
製造業者	6,937 （66.0）	7,573 （61.6）
Canada Vigilance 支部	3,370 （32.0）	4,507 （36.7）
その他†	211 （2.0）	214 （1.7）
合計	10,518 （100.0）	12,294 （100.0）

*：症例数は，同じ患者の初回報告，追加報告，重複報告を1症例としてまとめている。
†：専門職団体（professional association），療養施設，医療機関，医師，薬剤師，Health Canada地域監督官，検視官，歯科医および患者等を含む。

表2：2006年および2007年の報告者（原報告者）別の国内有害反応症例数*

報告者	症例数（%）	
	2006	2007
医師	3,077 （29.2）	3,903 （31.8）
薬剤師	2,396 （22.8）	2,201 （17.9）
看護師	806 （7.7）	872 （7.1）
医療従事者†	1,281 （12.2）	1,488 （12.1）
消費者／患者	2,544 （24.2）	3,592 （29.2）
その他	414 （3.9）	238 （1.9）
合計	10,518 （100.0）	12,294 （100.0）

*：症例数は，同じ患者の初回報告，追加報告，重複報告を1症例としてまとめている。
†：報告に具体的な職種の記載がない。

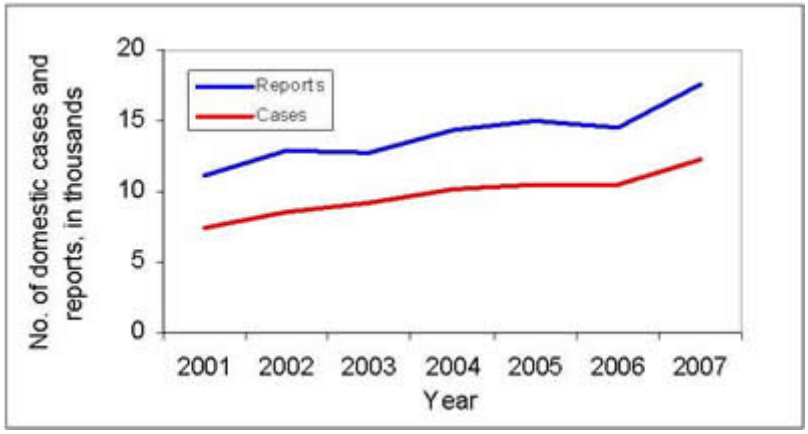

図1：2001～2007年にHealth Canadaが受けたカナダ国内の有害反応報告数および症例数
（報告数には追加報告，重複報告，収録不能報告が含まれている。症例数は，同じ患者の初回報告，追加報告，重複報告を1症例としてまとめている。）

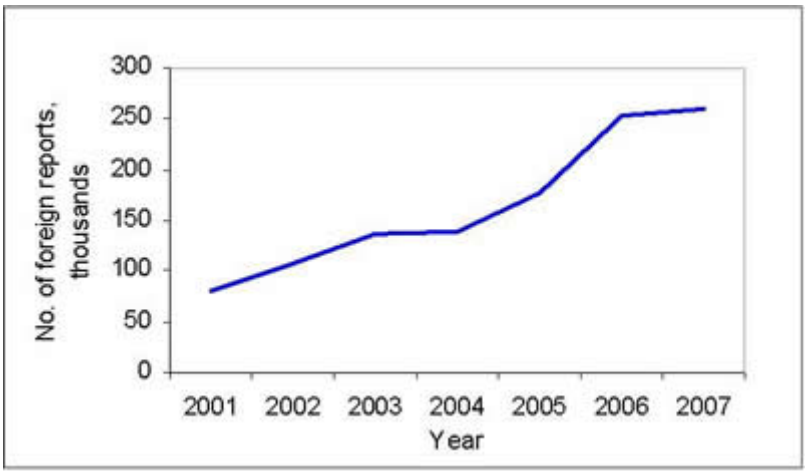

図2：2001～2007年にHealth Canadaが受けたカナダ国外の有害反応報告数
（報告数には追加報告，重複報告，収録不能報告が含まれている。）

参考情報

＊1：Health Canada の市販後調査プログラムで，カナダで販売されている健康関連製品による有害反応が疑われる報告の収集・評価を行っている。詳細については，下記のサイトおよび医薬品安全性情報 Vol.6 No.04（2008/02/21）を参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance_e.html

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.5 No.12（2007/06/14）

Vol.6（2008） No.12（06/12）R08

【 豪 TGA 】

• Enoxaparin［‘Clexane’］（低分子量 heparin）：さらに 1 バッチを回収

Recall of blood-thinning medicine - enoxaparin［‘Clexane’］

通知日：2008/05/27

http://www.tga.health.gov.au/alerts/medicines/clexane.htm

（抜粋）

TGA は 2008 年 5 月 27 日，不純物の過硫酸化コンドロイチン硫酸（OSCS）の混入が確認された enoxaparin［‘Clexane’］（抗凝固薬）の 1 バッチをさらに回収する。これは，4 月 22 日通知の 5 バッチ分の回収に続く追加措置である。

当製品の供給元である Sanofi-Aventis Australia 社によれば，回収対象は［‘Clexane’］80 mg の 1 バッチ（バッチ番号 08018）である。

［‘Clexane’］の処方を受けている患者は，担当医や薬剤師に相談し，処方された［‘Clexane’］が回収対象のバッチに該当していないかを確認すること。

医師は，患者が回収対象製品を薬局や病院に返却するよう徹底させること。

不純物が含まれない［‘Clexane’］のバッチの入手が困難な場合は，dalteparin sodium［‘Fragmin’］，未分画 heparin，経口抗凝固薬など代替となる抗凝固薬のうち，臨床上妥当なものを処方すること。

TGA は製品の供給業者と協力し，heparin 製品の追加入手に努めている。しかし，前回の［‘Clexane’］回収および世界各国で生じている heparin 製品の供給問題に加え，今回の回収により今後オーストラリアで heparin 製品の供給不足が生じる可能性がある。

TGA と Department of Health & Ageing（保健・高齢者福祉省）は国内の臨床専門家，製品供給業者および各国規制機関と協力し，安全な heparin 製品の使用を保証するための最良の方法を検討している。2008 年 5 月 16 日，同省は heparin 製品供給不足時の抗凝固薬の使用に関するガイドラインを公開した[A]。

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

海外：発売済

[A] 詳細は以下の URL を参照。
http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/mr-yr08-dept-dept160508TGA.htm

Vol.6（2008） No.12（06/12）R09

【 EU EMEA 】

• 不純物混入 heparin に関する措置の勧告

European Medicines Agency recommends measures to manage contamination of heparin-containing medicines

Press Release, Questions and Answers

通知日：2008/06/05

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27772208en.pdf

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27681408en.pdf

◆Press Release

EMEA は，過硫酸化コンドロイチン硫酸（OSCS）が混入した heparin 製品の使用に伴うリスクに関してレビューを行った。Heparin 製品は血栓の予防および治療用として，心臓発作を起こす可能性または既往歴のある患者，大手術を受けたことのある患者や透析患者に広く用いられている。

EMEA の医薬品委員会（CHMP）の結論は以下の通りであった。

- 未分画（標準）heparin および低分子量 heparin に OSCS が検出されている。
- OSCS が混入した標準 heparin の投与を受けた一部の患者において，高濃度の OSCS の混入と重篤な副作用との関連性が認められている。各国規制機関は OSCS が混入した標準 heparin の全バッチを確認し，市場から回収した。
- 低分子量 heparin である enoxaparin の一部バッチにも低濃度の OSCS が検出されている。しかし，enoxaparin の使用に関して類似の副作用は観察されていない。Enoxaparin 使用国の市場から OSCS が混入した enoxaparin を完全に回収した場合，供給不足となり患者の治療が継続できなくなる可能性がある。

CHMP は，医師に対し，事態が解決するまで当面の間，低濃度 OSCS 混入 enoxaparin の使用を継続してよいとしている。しかし，副作用のリスクを最小限に抑えるため，以下を含む一連の措置を講じる必要がある。

- Enoxaparin の静脈内や動脈内の投与を避けること。
- 患者にアレルギー反応の徴候がないか慎重にモニターすること。アレルギー反応が発現した場合，抗アレルギー治療を行うこと。
- 予防措置として，代替製品や不純物混入のない enoxaparin が入手できる場合は，妊婦への OSCS 混入 enoxaparin の投与を避けること。

また CHMP は，今後 heparin への不純物混入が生じる可能性を最小限に抑えるために，長期的方策を検討した。同委員会は，heparin のサプライチェーンの査察には欧州機関と各国機関との国際的な協調が必要であり，また欧州委員会（European Commission，EC）と協力してサプライチェー

ンを管理強化するために，法律上，規制上の枠組みの変更を模索すべきであると勧告した。

欧州薬局方のheparinのモノグラフに，OSCSおよびその他の不純物を検出するための特異的な試験法を記載すべきである。

Heparin 製品の承認は加盟国レベルで行われている。Heparin への不純物混入が判明した各加盟国において，在庫や供給不足の可能性に関する独自の勧告および情報が公表されている。

◆Questions and Answers（抜粋）

Heparin は分子量の違いにより区別されている。分子量とは heparin 分子の大きさを指す。天然の heparin はサブユニットからなる長鎖である。標準の heparin は長鎖からなり，未分画 heparin として知られる。サブユニットの少ない短鎖からなる heparin は低分子量 heparin（LMWH）と呼ばれる。標準 heparin は通常，静脈注射または点滴静注し，投与後は血栓に対する作用を慎重にモニタリングする必要がある。LMWH は皮下注射できるため，慎重なモニタリングを要しない。したがって，患者が病院外で自己注射を行うことができる。

◆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），Vol.6 No.10（2008/05/15）

◎Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム，血液凝固阻止薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Enoxaparin〔エノキサパリン，低分子量ヘパリン，静脈血栓症治療薬〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.6（2008） No.12（06/12）R10

【WHO】

• Lumiracoxib［‘Prexige’］：承認取り消し（ニュージーランド）

Lumiracoxib［‘Prexige’］: Withdrawn (New Zealand)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1，2008－Regulatory Matters

通知日：2008/03/28

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news1.pdf

ニュージーランドにおけるlumiracoxib［‘Prexige’］の承認が取り消された（他国の承認取り消し状況については，WHO Pharmaceuticals Newsletterの2007年No.5および6を参照）。同国における医薬品および医療機器の安全性に関する規制機関であるMedsafeが，lumiracoxibについて最新の安全性データのレビューを行った結果，低用量での長期使用に伴う肝障害の報告が複数あるこ

とが判明した。Medsafeはlumiracoxibを現在使用中の患者に対し，使用を中止するとともに，悪心，嘔吐，胃痛，食欲不振，皮膚の黄変やそう痒症，暗色尿が現れた場合は担当医の診察を受けるよう勧告した。

文　献

1）*Reactions weekly*, 1184: 4, 12 January 2008.

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.5 No.18（2007/09/06）【NZ MEDSAFE】，Vol.6 No.01（2008/01/1）【EU EMEA】ほか

◎Lumiracoxib〔ルミラコキシブ，COX-2 阻害剤〕海外：回収

Vol.6（2008） No.12（06/12）R11

【WHO】

• Amlodipine［‘Norvasc’］：光線過敏症の報告（オランダ）

Amlodipine［‘Norvasc’］: Reports of photosensitivity （The Netherlands）

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1，2008－Safety of Medicines

通知日：2008/03/28

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news1.pdf

オランダ薬剤監視センター（Lareb）は，2007年5月31日までにamlodipine［‘Norvasc’］の使用に伴う光線過敏症の報告を3件受けた。発症は服用後数時間～2週間であった。1症例で患者の転帰が報告されており，女性患者はamlodipine服用中止後に回復した。Amlodipineのオランダの製品概要（SPC）には，光線過敏症について記載されていない*[1]。

※WHO の ICSR（Individual Case Safety Reports：個別症例安全性報告）データベースにおいて，amlodipine の使用に伴う光線過敏症の報告は 87 件である。

文　献

1）*Reactions weekly*, 1186 p. 3; 26 January, 2008.

参考情報

＊1: 日本の添付文書には，副作用の項に光線過敏症が記載されている。

◎Amlodipine〔アムロジピン，持続性 Ca 拮抗薬，高血圧症・狭心症治療薬〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.6（2008） No.12（06/12）R12

【WHO】

• Cetirizine［‘Zyrtec’］，levocetirizine［‘Xyzal’］：関節痛の報告（オランダ）

Cetirizine［‘Zyrtec’］, levocetirizine［‘Xyzal’］: Linked to arthralgia （The Netherlands）

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1，2008－Safety of Medicines

通知日：2008/03/28

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news1.pdf

オランダ薬剤監視センター（Lareb）は，2007年5月1日までにcetirizine［‘Zyrtec’］またはlevocetirizine*[1]［‘Xyzal’］の使用に伴う関節痛の報告を7件受けた。うち4件はcetirizine，3件はlevocetirizineの報告であった。どちらの薬剤も，オランダの製品概要（SPC）には関節痛について記載されていない*[2]。

※WHO の ICSR データベースにおける関節痛の報告は，cetirizine の使用に伴うものが 54 件，levocetirizine の使用に伴うものが 5 件である。

文 献

1）*Reactions weekly*, 1186 p. 3; 26 January, 2008.

参考情報

＊1: ラセミ体（RS 体）の cetirizine に対し，levocetirizine は一方の光学異性体（R 体）の化学構造を有する。

＊2: Cetirizine［‘Zyrtec’］の日本の添付文書には，副作用の項に関節痛が記載されている。

◎Cetirizine〔セチリジン，選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Levocetirizine〔選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬〕海外：発売済

Vol.6（2008） No.12（06/12）R13

【WHO】

• Clonidine：体重増加の報告（オランダ）

Clonidine: Reports of weight gain (The Netherlands)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2008－Safety of Medicines

通知日：2008/03/28

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news1.pdf

オランダ薬剤監視センター（Lareb）は，2007年6月1日までにclonidineの使用に伴う体重増加の報告を6件受けた（うち4件は小児に関するもの）。体重増加の発現は，服用開始後1カ月～1年であった。2症例で転帰が詳述されており，どちらの患者もclonidineの減量後に体重が減少した。Clonidine（先発品および後発品）のオランダの製品概要（SPC）には，体重増加について記載されていない*1。

※WHO の ICSR データベースにおいて，clonidine の使用に伴う体重増加の報告は 28 件である。

文 献

1）*Reactions weekly*, 1186 p. 4; 26 January, 2008.

参考情報

＊1：Clonidine の日本の添付文書には，副作用の項に体重増加について記載されていない。

◎Clonidine〔クロニジン，選択的 α_2 受容体作用薬，高血圧症治療薬〕国内：発売済

海外：発売済

Vol.6（2008） No.12（06/12）R14

【WHO】

• Fluconazole：固定薬疹の報告（オランダ）

Fluconazole: Fixed drug eruption (The Netherlands)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2008－Safety of Medicines

通知日：2008/03/28

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news1.pdf

オランダ薬剤監視センター（Lareb）は，1996～2002年にfluconazoleカプセルの使用に伴う固定

薬疹*[1] の報告を5件受けた。固定薬疹の発現は，服用開始後数時間～2年であった。

※WHO の ICSR データベースにおいて，fluconazole の使用に伴う固定薬疹の報告は 17 件である。

文　献

1）*Reactions weekly*, 1186 p. 4; 26 January, 2008.

参考情報

＊1：特定の薬剤を使用するたびに，同一部位に繰り返して起こる薬疹。
Fluconazole の日本の添付文書には，副作用の項に固定薬疹の記載はないが，発疹の記載はある。

◎Fluconazole〔フルコナゾール，トリアゾール系合成抗真菌薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.12（06/12）R15

【WHO】

• Imiquimod：重度の有害反応報告（オランダ）

Imiquimod: Severe adverse reaction reported (The Netherlands)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1，2008－Safety of Medicines

通知日：2008/03/28

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news1.pdf

オランダ薬剤監視センター（Lareb）は，2007年3月6日までにimiquimodの使用と関連がある23の有害反応を含む8件の報告を受けた。うち4件には，重複感染，ウイルス感染症再燃，二次感染，開放創，出血を伴う重度の皮膚有害反応が含まれていた。報告された有害反応としてはその他に，失神，そう痒症，インフルエンザ，頭痛，インフルエンザ様症状，倦怠感，白血球増加症，発熱を伴うリンパ節炎などがあった。

文　献

1）*Reactions weekly*, 1186 p. 4; 26 January, 2008.

◎Imiquimod〔イミキモド，尖圭コンジローマ治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

以上

連絡先
安全情報部第一室:天沼　喜美子, 芦澤　一英