

医薬品安全性情報 Vol.6 No.25 (2008/12/11)

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

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

- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 4, Summer 2008
 - 投薬過誤 2

【カナダ Health Canada】

- Venlafaxine HCl 徐放カプセル: 過量服用に対する安全性情報 7

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008
 - Etanercept[‘Enbrel’]: FDA が小児の感染症リスクの表示追加等を推奨 9
 - Risperidone, pipamperone: 鼻出血の報告 (オランダ) 10
 - Salbutamol: 小児への使用に伴う齲歯の報告 (オランダ) 11
 - Oseltamivir[‘Tamiflu’]: Vigibase レビューの結果, 肝障害と皮膚障害の監視を推奨 12

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.6 (2008) No.25 (12/11) R01

【 米 FDA 】

• 投薬過誤

Medication errors

Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 4, Summer 2008

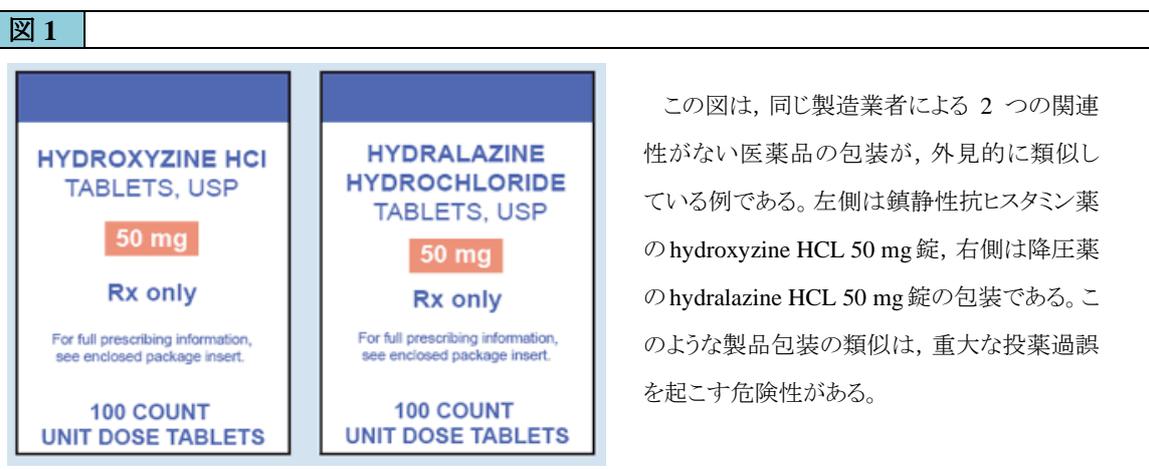
通知日: 2008/09/18

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_summer/medication_errors.htm

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_summer/2008_summer.pdf

投薬過誤とは、「医療従事者、患者または消費者が医薬品を管理している際、不適切な医薬品使用や患者被害を引き起こすか、これらに至る危険性がある防止可能な事象」^A のことである。投薬過誤は、医療従事者の医療行為や製品自体、あるいは医薬品の流通/調剤/投与に関する手順やシステムに関連して起こる可能性がある。例えば、ある医薬品は他の医薬品と名称、形状、色が似ていることがある。図1のように、製品包装の類似が、投薬に関する医療従事者や自宅で服薬する患者に混乱を起こすことがある。

投薬過誤は起こる可能性があり実際に起きているが(FDA は 2000 年以降、投薬過誤の報告を 95,000 件以上受けている)、医療や調剤の現場で起こる投薬過誤の頻度を推定することは困難である。薬剤取り違え、過量投与や投与量ミス、投与忘れ、投与経路や投与時間の間違いといった投薬過誤が、FDA によく報告されている。これらの多くは、より効果的にコミュニケーションをとれ



^A <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>

ば簡単に防止できるものである。しかし、ある種の投薬過誤については、混乱が起こる危険性を最小化するために、製品名、表示、包装の変更といった追加の防止措置が必要となることがある。医療従事者とFDAが過誤発生の危険性を減らすためには、訓練と監視の継続が必須である。FDAのMedWatch^B、またはFDAの協力機関であるISMP (Institute of Safe Medical Practice)^{*1}とUSP (U.S. Pharmacopeia: 米国薬局方)のMedMarxプログラム^{*2}への過誤事例の報告により、FDAは防止可能な投薬過誤の要因を特定しやすくなり、再発の危険性を減らすことができる^C。

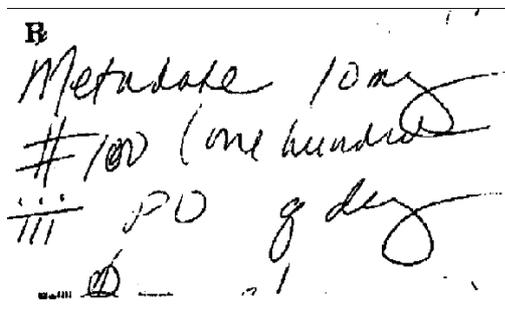
◆投薬過誤防止の努力

投薬過誤を防止する努力は非常に多く行われている。医療現場では、医薬品の処方、調剤、投与に多くの人(医師、看護師、薬剤師、患者など)が関係しており、その過程のいずれの段階でも過誤が起こる可能性がある。医療従事者は投薬過誤の原因や種類についてよく認識すべきであり、それにより過誤が起こる前に問題を特定して回避しやすくなる。

医薬品の処方時における過誤発生を減らすために、医療従事者がとるべき対策が多数ある。処方時に過誤を起こす主な2つの原因は、悪筆と、過誤を起こしやすい略語の使用である。例えば医療従事者は、処方箋の悪筆が原因で混乱する可能性(図2参照)を減らすために、自らの筆跡に意識的になるとともに、可能であればCPOE (Computerized Prescriber Order Entry: 医師向けオーダーエントリー; 後述参照)を使用すべきである。

一部に過誤を起こしやすい略語、記号、用量指示があるが、医療従事者はこれらの使用を避けるべきである。例えば、マイクログラムの略語である「 μ g」を筆記した際に、「mg」(ミリグラム)と誤読されることがよくある。FDAとISMPは、「 μ g」の代わりに「mcg」の略語を使うことを推奨している。誤解や過誤を起こす別の主な原因として、小数点とそれに続くゼロの使用がある。筆記した「1.0 mg」は小数点をはっきり見えないと「10 mg」と読まれることがあり、同様に「.1」ミリグラムは「1 mg」と誤解されることがある。FDAとISMPは、(小数部が付かない)整数で表される用量は「.0」と記載しないこと、および投与すべき用量が1未満の小数である場合は必ず「0.」と頭のゼロを省略せずに記載

図 2



この図は、筆記による[‘Metadate ER’]10 mg 錠の処方箋の例である。[‘Metadate’]は注意欠陥多動性障害 (ADHD) の治療薬である。医薬品名の類似、悪筆、修飾語である「ER (Extended Release: 徐放剤)」の省略により、処方箋を受け取った薬局は誤って methadone 10 mg 錠を調剤した。Methadone はモルヒネ様医薬品であり、ヘロイン代替療法薬や鎮痛薬として使用されるが、ADHD の治療には使用されない。

^B <http://www.fda.gov/medwatch/>

^C <http://www.fda.gov/cder/drug/MedErrors/default.htm>
<http://www.fda.gov/consumer/updates/medicationerrors031408.html>

することを推奨している。また、塩酸塩の「HCL」や塩化カリウムの「KCL」のような、一部の略語も誤読されることがある。FDAとISMPは、略語が医薬品の塩である場合を除き、完全な医薬品名を記載するよう推奨している。混乱を起ししやすい略語、記号、用量指示の使用を避けることにより、投薬過誤のリスクを大幅に減らすことができる。過誤を起ししやすい略語、記号、用量指示のリストは、ISMPのウェブサイト^Dで見ることができる。

前述したように、医療従事者は、新技術を活用した別の方法により、筆記した処方箋に関する混乱（および誤解；**図2**参照）や医薬品の誤用に至る過誤が起こる危険性を最小化することができる。例えば、CPOEは電子データ入力システムで、医療従事者がどこにいても患者に関する医療指示を連絡できる。すべての医療機関がCPOEを使用するわけではないが、CPOEは患者のケアを簡明化・効率化し、投薬過誤を著しく減らすことがデータから示されている¹⁾。CPOEシステムが完備された病院の推定割合は37～50%である²⁾。CPOEは患者の病歴を保存できる他に、薬物アレルギー、薬物同士や薬物と医療機器との危険な相互作用について、医療従事者に注意を促す機能もある。

2008年に公表された投薬過誤に対するCPOEの効果に関するレビュー〔MEDLINE（1966～2006年4月）およびEMBASE（1976～2006年4月）のデータを使用〕では、大半の研究がCPOE使用による投薬過誤の有意な相対リスク低下を報告していた¹⁾。具体的には、評価した27研究のうち25研究³⁾で、13～99%の投薬過誤の相対リスク低下が示された。これらのデータは、投薬過誤防止のためのCPOE使用を強く支持している。

処方過誤を防止する別の重要な方法は、医療従事者が医薬品（特にあまり頻繁に使わない医薬品）に関する最新情報をよく知ることである。医療従事者向けの医薬品添付文書は、その医薬品に関する適応症、正しい使用法、有害事象についての最良の情報源である。医薬品添付文書は、新たな情報が得られると更新される。医療従事者は、添付文書により処方前に知っておくべき重要情報が得られる。例えば、添付文書に枠組み警告がある場合、処方によるベネフィットを検討する際に考慮すべき（生命を脅かす等の）重篤な有害反応に関する情報が記載されていることが多い。また、医薬品の特別な使用制限や入手プログラムについて、枠組み警告で強調されていることもある。

医療従事者向け医薬品添付文書は2006年以降、新たな様式に変更された。添付文書の最初には、ハイライト(Highlights of Prescribing Information)の項が設けられた。この項が設けられたことにより、医薬品の重要な処方情報を容易に参照できるようになるとともに、添付文書の詳細情報への目次も提供している³⁾。医療従事者は、あまり詳しくない医薬品を処方する前や、更新された処方情報がある場合は、必ずその製品の添付文書を参照すべきである。各医薬品の最新の添付文書は、米国国立医学図書館(National Library of Medicine)のウェブサイトDailyMed^Eで簡単に参

^D <http://www.ismp.org/Tools/errorproneabbreviations.pdf>

^E <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>

照することができる。

◆投薬過誤防止におけるFDAの役割

FDAは、医薬品添付文書に正確で最新の情報が記載されているかを確認する他に、医薬品の不適切な流通/調剤/投与に関与する可能性がある要因の特定に積極的な役割を果たしている^C。またFDAは、関係する規則(後述のバーコード等)の策定や、投薬過誤防止を目的としたプログラムの開発も行っている。さらにFDAは、医薬品の包装と新たな技術(CPOE等)との融和にも取り組んでいる。FDAが現在進めている投薬過誤防止策のうち、3例について以下に示す。

◇医薬品名

FDAは、販売上の側面と安全性の側面の両方から医薬品名についてレビューしている。安全面のレビューでは、過誤の防止に焦点を当てている。FDAは、申請された医薬品名が米国で既に販売されている医薬品名と同じように見えたり聞こえたりしないかについて検討するとともに、FMEA (Failure Mode and Effects Analysis: 故障モード影響解析)によりこのリスクを評価している。FMEAでは、システム中の過誤要因(デザインなど)とこれら要因の影響(投薬過誤など)により、過誤が起こるプロセスを評価する。FDAは、販売上の側面から医薬品名を評価する際、申請された医薬品名/表示が、有効性の誇張、リスクの軽視、適応症の拡張、実体のない優位性の主張により誤解を生じさせないか、あるいは過度に奇抜でないかについて検討している。これらレビューの安全面での目的は、医薬品名/表示による混乱を販売開始前に防止することである。FDAは、製造販売承認取得のため製薬企業から申請される毎年約400件の医薬品名/表示のうち、妥当性、他の販売製品とのスペルや発音の類似、医薬品名/識別名の曖昧さ、誤解の起こりやすさ等の理由から、3分の1を却下している。

◇非処方箋薬(OTC薬)の表示

OTC薬の場合、安全かつ適正に使用するため、あるいは小児や被介護者に使用するため、消費者は包装に記載された情報を信頼しなければならない。OTC薬の表示は、使用に関連する安全性や有効性についての必要な全情報を消費者に伝える最も重要な手段である。FDAは1999年、消費者がOTC薬に関する情報を得やすく、かつ読みやすくするため、OTC薬の表示に記載する項目について再検討し標準化した。OTC薬の表示には、その薬剤の目的を記載するとともに、その薬剤に関連する安全性情報や警告がある場合は必ず記載する。また、OTC薬の適正な使用法の概要を明確に記載する。OTC薬の表示を標準化することにより、OTC薬間の混乱を減らすことができる。

◇バーコード

FDAは2004年、病院で配布・使用されるすべての医薬品にバーコードの表示を求める最終規則を公布した。最終規則では、病院でよく使用される医薬品について、製造業者、再梱包業者、再表

示業者などに対し、取扱製品にバーコードを表示するよう義務付けている。バーコードには、製品間の標準化を進めて過誤を減らす機能があり、バーコード読み取り技術と連携して、患者に正しい医薬品を正しい時間に投与できるようになる。バーコード使用により、調剤過誤が96%、調剤過誤による有害事象が97%減少したことを示す報告があり⁴⁾、バーコード使用が支持されている。ASHP (American Society of Health-System Pharmacists: 米国医療薬剤師会)^F は2006年、13.2%の病院がバーコード技術を利用したシステムを導入していると報告しており、この数値は前年から3.8%増加していた⁵⁾。上記のバーコード最終規則には、新技術を応用した新たな表示法を導入し、患者の安全を確保するFDAの強い意欲が示されている。

FDAは、投薬過誤に関する認識を高め、医薬品の使用と販売を標準化する規則を制定することにより、投薬過誤の発生率、および投薬過誤が患者やその家族、医療システムに与える影響を減らすよう努めている。FDAは、投薬過誤の報告があれば入念な監視を行うとともに、必要に応じて警告や働きかけを行う。FDAは医療従事者に対し、FDAのMedWatchやISMP等の協力機関を通じて、投薬過誤の報告を今後も継続するよう要望する。

文 献

- 1) Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The Effect of Electronic Prescribing on Medication Errors and Adverse Drug Events: A Systematic Review. *J Am Med Inform Assoc.* 2008 Jun 25. [Epub ahead of print]
- 2) Ford EW, McAlearney AS, Phillips MT, et al. Predicting computerized physician order entry system adoption in US hospitals: can the federal mandate be met? *Int J Med Inform.* 2008;77(8):539-45.
- 3) Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription drug and biological Products and Draft Guidances and Two Guidances for Industry on the Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products: Final Rule and Notices. *Federal Register.* January 24, 2006;71(15):3922-3997.
<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/06-545.pdf>
- 4) Poon EG, Cina JL, Churchill W, et al. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Ann Intern Med.* 2006; 145(6):426-34.
- 5) Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration – 2005. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63(4):327-45.

^F http://www.ashp.org/s_ashp/index.asp

参考情報

*1: 投薬過誤防止と医薬品の安全使用を目的として活動している NPO(民間非営利組織)。フィラデルフィアを拠点とし、30年以上の活動歴がある。詳細は下記のリンクを参照。

<http://www.ismp.org/>

*2: 医薬品有害事象と投薬過誤に関する全米規模の報告プログラムとして、FDA の MedWatch と USP の MERP (Medication Errors Reporting Program) に続き、USP が 1998 年に開設したインターネットでアクセス可能なデータベースである。これら 3 プログラムはそれぞれ特徴が異なるが、相互に補完しており、ISMP とも協力関係にある。詳細は下記のリンクを参照。

<http://www.usp.org/hqi/patientSafety/medmarx/>

*3: 文献 1 では、「25 研究のうち 23 研究で、13~99%の投薬過誤の相対リスク低下が示された」と記載されている。文献 1 の要約は下記のリンクを参照。

<http://www.jamia.org/cgi/content/abstract/15/5/585>

Vol.6 (2008) No.25 (12/11) R02

【カナダ Health Canada】

● Venlafaxine HCl 徐放カプセル:過量服用に対する安全性情報

Safety information regarding overdosage of venlafaxine HCl extended-release capsules

For Health Professionals

通知日:2008/10/23

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/venlafaxine_hpc-cps-eng.php

(Web 掲載日:2008/10/28)

◆製造企業からの医療従事者向けドクターレター

Venlafaxine HCl 徐放カプセルの製造企業は、同剤に関する重要な安全性情報を提供する。公表された後ろ向き研究^{1~4)}において、venlafaxine の過量服用に伴う致命的転帰のリスクは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)と比べて高く、三環系抗うつ薬と比べては低い可能性が報告されている。Venlafaxine 服用患者の特性から、致命的転帰のリスク上昇という上記の結果が venlafaxine の過量服用による有害性にどの程度起因するかは不明である⁵⁾が、市販後報告では、venlafaxine 約 1g(単剤)でも急性過量となる服用による致死症例が複数ある。

- Venlafaxine 徐放剤の処方は、特に、重度の症状または自殺行為のリスク因子を有する患者に対しては、過量服用のリスクを低下させるため、適切な患者管理に必要な最低用量とすること。
- 重篤なうつ病患者における自殺企図は、うつ病特有の症状であり、うつ病が顕著に軽快するまで持続する可能性がある。すべてのうつ病患者について、自殺念慮などの自殺行為の徴候がないか臨床モニタリングを行うことを推奨する。
- 他の抗うつ薬と同様、venlafaxine による治療では、自傷行為が現れるなど行動や感情の変化が起こるリスクの上昇がみられるため、医療従事者、患者、家族や介護者は患者のこのような変化に注意すること。
- すべての抗うつ薬は、過量服用による致命的転帰のリスクがある。

すべての venlafaxine 徐放剤の製造企業は Health Canada と協力して、カナダのすべての venlafaxine 徐放剤カプセル製品モノグラフの「過量服用」の項に、上記の安全性情報を追加する予定である。

文献

- 1) Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database. *Psychological Medicine*. 2001;31:1203-1210.
- 2) Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse H. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. *British Journal of Psychiatry*. 2004;184:41-47.
- 3) Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ*. 2002;325:1332-1333.
- 4) Morgan O, Griffiths C, Baker A. Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993-2002. *Health Statistics Quarterly*. 2004;23:18-24.
- 5) Mines D, Hill D, Yu H, Novelli L. Prevalence of risk factors for suicide in patients prescribed venlafaxine, fluoxetine and citalopram. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2005; 14:367-372.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.05 (2008/03/06), 【米 FDA】Vol.4 No.23 (2006/11/16)

©Venlafaxine [ベンラファキシン, SNRI] 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

Vol.6 (2008) No.25 (12/11) R03

【WHO】

● **Etanercept[‘Enbrel’]:FDA が小児の感染症リスクの表示追加等を推奨**

Etanercept: label to indicate risk of infections in children

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008 – Regulatory Matters

通知日:2008/10/10

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news3.pdf>

米国 FDA の皮膚科・眼科用薬諮問委員会 (Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee)は 2008 年 6 月 18 日, Amgen 社の etanercept[‘Enbrel’]の添付文書に, 小児患者への使用において中等度～重度の感染症を引き起こす可能性があり, 死亡に至る場合もあるとの警告を追加するよう推奨している。

同委員会は下記の添付文書内容変更を推奨した。

- ・「若年性特発性関節炎患者における副作用」の項を変更し, 小児患者では etanercept による治療で中等度～重度の感染症を引き起こす可能性があり, 死亡や入院などの重篤な転帰をたどる場合もあるとの情報を反映すること。
- ・同項中の市販後報告における重篤な有害事象の一覧にマクロファージ活性化症候群, 悪性腫瘍, 糖尿病, 全身性エリテマトーデスを追加すること。

◆関連する医薬品安全性情報

【 米 FDA 】Vol.6 No.12 (2008/06/12)

* 2008 年 6 月 18 日の皮膚科・眼科用薬諮問委員会の詳細は下記を参照。

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4361b2-01-FDA.pdf>

◎Etanercept[エタネルセプト, TNF alfa/LT alfa レセプター融合蛋白, 抗リウマチ薬]

国内:発売済 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.25 (12/11) R04

【WHO】

• **Risperidone, pipamperone: 鼻出血の報告 (オランダ)**

Risperidone, pipamperone: reports of epistaxis

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008 – Safety of Medicines

通知日: 2008/10/10

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news3.pdf>

オランダ薬剤監視センター(Lareb)は、2007年8月30日までに抗精神病薬の risperidone および pipamperone の使用に伴う鼻出血の報告をそれぞれ 12 件と 11 件受けた。大半は 5～14 歳の小児患者に関する報告であった。鼻出血は、オランダの risperidone と pipamperone のいずれの製品概要 (SPC) にも記載されていないが、米国の risperidone 製品概要には記載されている (発現率 0.1～1%)。

※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、risperidone の使用に伴う鼻出血の報告は 11 カ国から計 79 件 (1994～2008 年)、pipamperone の使用に伴う鼻出血の報告は 13 件 (1997～2008 年) ある。

Reference

1) Risperidone and pipamperone in association with epistaxis. Lareb, May 2008

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2007_4_rispe.pdf

◎Risperidone [リスペリドン, 非定型抗精神病薬 (SDA, serotonin-dopamine antagonist)]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Pipamperone [ピパンペロン, 定型抗精神病薬 (ブチロフェノン系)]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6(2008) No.25(12/11) R05

【WHO】

- **Salbutamol:小児への使用に伴う齲歯の報告(オランダ)**

Salbutamol: dental caries associated with use in children

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008 – Safety of Medicines

通知日:2008/10/10

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news3.pdf>

オランダ薬剤監視センター(Lareb)は、2007年9月5日までに salbutamol (albuterol) の使用に伴う齲歯(虫歯)の報告5件を受けた。いずれも5～9歳の小児に関する報告で4例は男児、1例は女児であり、喘息治療に用いられる β_2 受容体作動薬の salbutamol の使用期間中に齲歯が生じた。Salbutamol の使用に伴う齲歯については、医学文献ではよく報告されているが、抗喘息薬の sodium cromoglicate 点鼻スプレー^{*1}の製品概要(SPC)には記載されていない。

※WHO の ICSR データベースにおいて、salbutamol の使用に伴う小児の齲歯の報告は計10件(1988～2008年)ある。

Reference

- 2) Salbutamol inhalation and dental caries, Lareb, May 2008

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2007_4_salbut.pdf

参考情報

*1:本記事は抗喘息薬の salbutamol の記事であり、“sodium cromoglicate 点鼻スプレー”は誤りで“salbutamol”が正しいと考えられる。Reference の文献でも、salbutamol の使用症例5件が記載されており、“sodium cromoglicate 点鼻スプレー”は、その1症例の併用薬である。

©Salbutamol〔サルブタモール, albuterol (USAN), 気管支拡張 β_2 作動薬〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.25 (12/11) R06

【WHO】

• Oseltamivir [‘Tamiflu’]: Vigibase レビューの結果, 肝障害と皮膚障害の監視を推奨

Review of oseltamivir reports in Vigibase is reassuring but vigilance for hepatic and skin disorders recommended – Report from the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Sweden

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008 – Feature

通知日: 2008/10/10

<http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2008news3.pdf>

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PharmNewsletter08_3/en/index.html

◇緒言

抗ウイルス薬oseltamivirは, A型およびB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼの選択的阻害薬である。A型およびB型インフルエンザウイルス感染症の予防にはワクチン接種が望ましいが, oseltamivirはこれら感染症の治療および予防を適応としている。Oseltamivirによる最大のベネフィットを得るためには, 発症後早期に投与を開始すべきである。WHOは, A型鳥インフルエンザ(H5N1)の治療にも, oseltamivirを使用するよう推奨している¹⁾。

2007年にUppsala Monitoring Centre (UMC) *¹ は, WHOの国際ICSR (Individual Case Safety Reports: 個別症例安全性報告) データベースであるVigibaseでのoseltamivirによる世界からの有害反応報告, および関連文献と製品情報 (Product Information) のレビューを開始した。レビューの結果, 製品情報, 精神神経反応に関する規制機関の注意喚起に記載されていない, 予期せぬ重篤な有害反応の明確なシグナルは検出されなかった。

◇重篤な皮膚障害の報告

Vigibaseには, oseltamivirによるスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) が報告されている。これらの皮膚障害は, oseltamivir [‘Tamiflu’] の製品情報の「副作用」の項に記載されているが, 因果関係はまだ確立されていない²⁾。Vigibaseの報告では, 因果関係に関する追加情報は得られなかった。

◇Oseltamivir と肝障害の報告

明確なシグナルは得られなかったものの, oseltamivir服用に関連して重篤な肝障害の発現がVigibaseに報告されていることが懸念された。Vigibaseにおける肝不全, 肝壊死, 肝腎症候群, 黄疸, 高ビリルビン血症の報告比率は, 背景データに比べ統計的に高かった。[‘Tamiflu’] の製品情報には, 市販後報告で肝炎と肝機能検査異常が確認されていること, および肝障害とoseltamivir曝露との因果関係が判定できなかったことが記載されていた。

◇患者の特徴

レビュー時点において、Vigibaseにはoseltamivirに関する報告が770件あった。このうち、肝不全や肝壊死などの肝障害の報告が重複を除き46件あった。報告された患者の男女数はほぼ同じであり、年齢は18～88歳(12カ月の幼児2人を除く)であった。

◇Oseltamivirの服用期間

25件の報告で得られたデータは、服用期間と有害反応発現に関するパターンを示していた。一般的なoseltamivir服用期間は1～5日(患者17人)であり、最長服用期間は8日および19日であった。患者16人の肝障害発現は、oseltamivir服用中止後1週以内であった。

医薬品による肝障害は通常、初回曝露後5～90日に顕性化する³⁾。したがって、肝障害が初回曝露後1～2日に発現した8人、および曝露後120日に発現した1人は、その後の解析から除外した。

◇服用中止および再服用

Vigibaseの報告には、服用中止や再服用に関する有効なデータはなかった。

◇肝不全、肝壊死、その他の重篤な肝細胞性障害

肝不全や肝壊死の報告が5件確認された。これらの報告には初回曝露から症状発現までの期間に関する情報があり、薬剤性肝毒性とみなす妥当性を示していた。5件のうち2件の報告では、oseltamivirが唯一の被疑薬であった。

Oseltamivir服用後5～90日に胆汁うっ滞性肝炎が発現した報告はなかった。肝細胞性障害の報告は5件あったが、曝露期間に関する情報が不十分であり、併用薬も被疑薬とされることが多かった。肝酵素値上昇や肝炎とともに黄疸や高ビリルビン血症が報告された8件については、肝不全に進行しやすい重篤な肝細胞性障害⁴⁾であったかを確認するため、報告元の国に原本を要求した結果、3件の原本が得られた。このうち2件の患者は、上記のように肝不全に進行していた。残る1件の患者は他の被疑薬を併用しておらず、低用量のparacetamol*²⁾のみを併用していた。

このように、肝不全の報告2件および重篤な肝細胞性障害の報告1件では、oseltamivirが最も因果関係があると考えられる医薬品であった。

なお、肝不全患者1人には基礎疾患として腎不全があり、最大推奨1日用量のoseltamivirを服用していたことに留意すべきである。

◇因果関係

最も重篤な肝障害が疑われる3件の報告では、oseltamivirが最も因果関係があると考えられる医薬品であったが、可能性がある他の原因に関する検査(ウイルス検査など)については、詳細情報が得られなかった。他の重篤な肝障害の報告では、因果関係の判定が困難であった。

肝障害報告とoseltamivirとの因果関係の判定には、以下の理由により困難を伴う。

1. 肝障害の前駆症状は、インフルエンザの症状に似ていることがある。
2. Oseltamivir は通常、有害反応が顕性化する前に服用中止されるため、服用中止に関するデータはほとんど役に立たない。
3. 患者にインフルエンザの症状がある場合、肝毒性を示すことがある他の医薬品〔NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬)や paracetamol など〕も使用されることが多い。
4. 多くの患者が oseltamivir とともに抗生物質を使用しているが、抗生物質の多くも肝毒性を示すことがある。

上記の1と2により、oseltamivirと肝障害との因果関係を、可能性がある(possible)ではなく可能性が高い(probable)と判定することがほぼ不可能になる。しかし、両者に因果関係があるとしても、oseltamivirは通常短期服用されるため、多くの場合さらに重篤な肝障害とはならない可能性もある。

なお、上記の1~4の大半が、oseltamivir曝露後の重篤な皮膚障害の因果関係判定にも当てはまる。

◇要約および推奨

Vigibaseにはoseltamivirによる肝障害の報告があり、同薬の製品情報に記載されている症状よりも重篤であった。肝障害が確認された報告では、ほとんどが肝細胞性障害であると考えられた。肝障害の前駆症状とインフルエンザ症状の鑑別が困難なこと、肝毒性がある他の医薬品との併用が多いこと、oseltamivirが通常は短期服用されることにより、oseltamivirと肝障害との明確な因果関係を示すエビデンスは得られていない。

これらの報告に関し、上記の「因果関係」で示した別の解釈(特にoseltamivirがインフルエンザではなく肝障害の前駆症状の治療に使用された可能性)については、大いに議論がある。しかし、oseltamivirが広範かつ管理不十分に使用されている可能性を考慮すると、以下に示すような慎重な対処を考慮すべきである。

1. 処方時に、肝障害、重篤な皮膚障害、報告されている他の有害反応について、患者に注意を促すこと。
2. インフルエンザと推定した患者の回復が遅い場合や症状が再燃した場合は、oseltamivir使用を中止するとともに、肝機能検査を行うこと。肝機能検査により、インフルエンザと推定したため肝障害を早期に診断できなかった患者も、oseltamivir に対する有害反応が発現している患者も特定できると考えられる。これらの患者には oseltamivir 使用のベネフィットはなく、使用中止により、さらなる重篤な有害転帰を防止できるであろう。
3. 重篤な皮膚障害が発現した場合は、直ちに oseltamivir 使用を中止すること。

Oseltamivirを処方されたか既に保有している患者において、腎機能障害が発現し減薬の必要があると考えられる場合は、oseltamivirを服用する前に担当医に相談するよう助言すべきである。

※Uppsala Monitoring Centre からの追加情報

現時点でVigibaseのoseltamivirに関する報告は918件に増加しており、肝障害報告も3件追加されたが、上記の結論や推奨に変更はない。

文 献

- 1) World Health Organisation: Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. World Health Organisation, Geneva, Switzerland. 2007.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf
(Accessed 11th July 2008.)
- 2) Tamiflu capsules[®] (Roche). Physician's Desk Reference. Revised January 2008.
- 3) Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 474-485.
- 4) Reuben A. Landmarks in Hepatology. Hy's Law. *Hepatology* 2004; 39(2): 574-578.

参考情報

*1: スウェーデンのウプサラにあり、WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring とも呼ばれる。WHO 国際医薬品モニタリングプログラム (WHO Programme for International Drug Monitoring) の中核を担い、Vigibase の運用管理も行っている。詳細は下記のサイトを参照。

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx>

*2: Paracetamol (パラセタモール) は、解熱鎮痛薬の acetaminophen (アセトアミノフェン) の別名。Paracetamol は、過量投与により肝障害を起こすことがある。

©Oseltamivir [オセルタミビル, 抗インフルエンザウイルス剤 (ノイラミニダーゼ阻害剤)]

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