# 医薬品安全性情報 Vol.7 No.20（2009/10/01）

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

I. 各国規制機関情報

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

- OnabotulinumtoxinA〔[‘Botox’]，[‘Botox Cosmetic’]〕，abobotulinumtoxinA[‘Dysport’]，rimabotulinumtoxinB[‘Myobloc’]：毒素拡散に関する枠組み警告等の追加および米国での一般名変更 ..... 2

【カナダ Health Canada】

- 経口リン酸ナトリウム製剤（OTC薬）：腸管洗浄の適応を削除 ..... 5

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.4, 2009
  - Duloxetine[‘Cymbalta’]：セロトニン症候群 ..... 6
  - 外陰部の固定薬疹 ..... 8
  - Leflunomide：肺障害との関連性 ..... 9
  - Isotretinoin: 後天性聴覚障害 ..... 11

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

- Prescriber Update Vol. 30 No. 3
  - Etanercept[‘Enbrel’]：ブドウ膜炎との関連性 ..... 12
  - Warfarinとaspirinの併用：出血リスクの増加 ..... 13

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- 抗ウイルス薬使用と薬剤耐性のリスク－パンデミック（H1N1）2009 状況説明 12〔WHO〕 ..... 15
- Oseltamivir［‘Tamiflu’］，zanamivir［‘Relenza’］：有害反応が疑われる報告の解析（2009/09/17，更新 2009/09/24）〔英MHRA〕 ..... 17
- Oseltamivir[‘Tamiflu’]経口懸濁液：投薬過誤の可能性〔米FDA〕 ..... 19
- 2009～2010 シーズンにおけるインフルエンザの治療と予防での抗ウイルス薬使用に関する暫定的推奨（更新）〔米CDC〕 ..... 20

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。

## I. 各国規制機関情報

### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R01**

### 【 米 FDA 】

- **OnabotulinumtoxinA〔[‘Botox’]，[‘Botox Cosmetic’]〕，abobotulinumtoxinA[‘Dysport’]，rimabotulinumtoxinB[‘Myobloc’]：毒素拡散に関する枠組み警告等の追加および米国での一般名変更**

**Information for healthcare professionals: onabotulinumtoxinA（marketed as [‘Botox’]/[‘Botox Cosmetic’]），abobotulinumtoxinA（marketed as [‘Dysport’]） and rimabotulinumtoxinB（marketed as [‘Myobloc’]）**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日：2009/08/03

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174949.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm164255.htm

**◆医療従事者向け情報**（抜粋）

***FDA 警告***

2009 年 4 月 30 日に通知したように[*1]，FDA は botulinum toxin 製品の安全性評価にもとづき，これらの製品を引き続き安全に使用するため onabotulinumtoxinA〔[‘Botox’]，[‘Botox Cosmetic’]〕，rimabotulinumtoxinB［‘Myobloc’］の添付文書を改訂しなければならないと結論した。FDA は 2009 年 7 月 31 日に，2007 年の FDAAA（Food and Drug Administration Amendments Act，FDA 改革法）で認められた権限により，[‘Botox’]，[‘Botox Cosmetic’]および[‘Myobloc’]の下記の添付文書改訂を承認した。

- 枠組み警告により，botulinum toxin の局所注射後に，注射部位から離れた遠隔部位への毒素拡散（生命を脅かす可能性がある）が起こる可能性を注意喚起する。
- REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy：リスク評価・軽減対策）に Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）の作成を含め，botulinum toxin 製品のリスクとベネフィットに対する患者の理解に役立てる。
- 米国での一般名を改称し，各医薬品の力価の違いを強調して投薬過誤を防止する。個々の botulinum toxin 製品の力価表示はその製品独自のものであり，生物学的活性を示す用量または力価について botulinum toxin 製品間で比較することや，ある製品の用量または力価を他

のいかなる製品の用量または力価とも換算することはできない。新たに命名した米国での一般名は，これらの違いや，製品間に互換性がないことを強調するものである。

別の botulinum toxin 製品である abobotulinumtoxinA［‘Dysport’］は，2009 年 4 月 29 日に承認され，承認時に枠組み警告記載，REMS 策定がなされ，新たな米国での一般名が採用されている。

下**表**に，各製品の変更前/変更後の米国での一般名と承認適応を示す。これらの製品の販売名および剤型に変更はない。

**表：FDA が承認した botulinum toxin 製品の概要**

| 販売名* | 米国での一般名（新） | 米国での一般名（旧） | 適応 |
|---|---|---|---|
| Botox | OnabotulinumtoxinA | Botulinum toxin type A | 頸部ジストニー，重度の原発性腋窩多汗症，斜視，眼瞼痙攣 |
| Botox Cosmetic | OnabotulinumtoxinA | Botulinum toxin type A | 中等度～重度の眉間のしわの一時的な改善 |
| Dysport | AbobotulinumtoxinA | Botulinum toxin type A | 頸部ジストニー，中等度～重度の眉間のしわの一時的な改善 |
| Myobloc | RimabotulinumtoxinB | Botulinum toxin type B | 頸部ジストニー |

* 販売名および製品の剤型は変更なし

**◇医療従事者の留意事項**

- Botulinum toxin が注射部位から拡散し，ボツリヌス中毒症状が発現する場合があることを強調するため，上記製品の添付文書に枠組み警告を追加したことを認識すること。症状としては，予期せぬ筋力喪失や筋力低下，嗄声や発声障害，明瞭な発語が困難なこと（構語障害），膀胱制御の喪失，呼吸困難，嚥下困難，複視，霧視，眼瞼下垂などが現れることがある。
- 嚥下困難や呼吸困難は生命を脅かす可能性があり，botulinum toxin の拡散作用に関連する死亡の報告もあることを理解すること。
- 上記の症状は，痙直の治療を受けている小児に発現するリスクが最も高いが，痙直やその他の症状の治療を受けている成人にも発現する可能性があることを認識すること。
- 頸部ジストニーの治療に用いる botulinum toxin の用量と同等およびそれ以下の用量で，毒素拡散の症例が起きていることを認識すること。
- ［‘Botox’］，［‘Botox Cosmetic’］の承認用量では，皮膚への使用と明らかに関連する，遠隔部位への毒素拡散の重篤有害事象報告はない。
- ［‘Botox’］の承認用量では，眼瞼痙攣や斜視の治療と明らかに関連する，遠隔部位への毒素拡散の重篤有害事象報告はない。
- 個々の botulinum 製品で用量と力価の比率が異なることを強調するため，これらの製品の米国

での一般名を変更したことを理解すること。

・ Botulinum toxin 製品間には互換性がないことを理解すること。

・ すべての botulinum toxin 製品について Medication Guide があることを認識し，患者やその家族，介護者に Medication Guide を注意深く読むよう促すこと。

・ 単位で表された臨床用量は，botulinum toxin 製品間で比較できないことを理解すること。ある製品の単位を別製品の単位に換算することはできない。

**参考情報**

＊1：医薬品安全性情報 Vol.7 No.12（2008/06/11）を参照。

※ 本記事と同時に通知されたニュース記事等は，次の URL を参照。

・ FDA Gives Update on Botulinum Toxin Safety Warnings; Established Names of Drugs Changed
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm175013.htm

・Update of Safety Review of OnabotulinumtoxinA（marketed as Botox/Botox Cosmetic），AbobotulinumtoxinA（marketed as Dysport）and RimabotulinumtoxinB（marketed as Myobloc）
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174959.htm

※ 各製品の添付文書は，次の URL を参照。

［‘Botox’］
http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf

［‘Botox Cosmetic’］
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103000s5109s5210lbl.pdf

［‘Dysport’］
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125274s0000s0001lbl.pdf

［‘Myobloc’］
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103846s5120lbl.pdf

**◆関連する医薬品安全性情報**

【米 FDA】Vol.6 No.05（2008/03/06），Vol.7 No.12（2008/06/11），
【カナダ Health Canada】Vol.6 No.06（2008/03/19），【豪 TGA】Vol.7 No.06（2009/03/19）など

◎OnabotulinumtoxinA〔A 型ボツリヌス毒素，Botulinum Toxin Type A（JAN），ボツリヌス毒素製剤〕国内：発売済　海外：発売済

◎RimabotulinumtoxinB〔B 型ボツリヌス毒素，ボツリヌス毒素製剤〕海外：発売済

※OnabotulinumtoxinA，rimabotulinumtoxinB は USAN（United States Adopted Names，米国での一般名）の表記方法。WHO ATC 分類では A 型も B 型も「Botulinum Toxin」。

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R02**

**【 カナダ Health Canada 】**

**• 経口リン酸ナトリウム製剤（OTC 薬）：腸管洗浄の適応を削除[*1]**

**Health Canada removes purgative use from label for over-the-counter oral sodium phosphate products**

**Information Update**

通知日：2009/08/05

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2009/2009_125-eng.php

（抜粋）

Health Canada は，2009 年 3 月 5 日通知の Public Warning[*2] で OTC 薬の経口リン酸ナトリウム製剤を腸管洗浄用に使用しないよう警告したが，これに加えて，これらの製剤に腸管洗浄剤としての適応がなくなったことを通知する。これらの製剤には，自主的な表示改訂による腸管洗浄の適応削除，カナダ市場での販売中止のいずれかの措置がとられた。経口リン酸ナトリウム製剤は緩下薬としてのみ使用すべきである[*3]。

カナダでは，緩下薬および腸管洗浄用の適応で 3 種類の経口リン酸ナトリウム製剤が承認されていた。このうち下記の 2 種類は製造業者により回収され，腸管洗浄の適応を削除した新たな製品表示，使用法および包装のもとに，現在カナダの市場で販売されている。

・［‘Phoslax’］（Odan Laboratories社）[A]
・［‘Phosphates Solution’］（Pharmascience社）[B]
〔この製品は次の 3 つの商品名でも販売されている。［‘Option＋Phosphates Solution’］，［‘Pharmasave Phosphates Solution’］，［‘Réservé Phosphates Solution’］[C]〕

残り 1 種類の［‘Fleet Phospho-Soda Oral Laxative’］については，製造業者の Johnson & Johnson Merck Consumer Pharmaceuticals 社がカナダでの販売を自主的に中止した。

Health Canada は，これらの製品の新たな表示を注意深く読んで指示通りに使用するよう，カナダ

[A] NPN（Health Canada が承認した自然健康製品に付される承認番号）8000689
[B] NPN02230399
[C] ［‘Option＋Phosphates Solution’］については，表示変更が行われ，間もなく市場での販売が再開される予定である。［‘Pharmasave Phosphates Solution’］，［‘Réservé Phosphates Solution’］については，後日，表示変更が行われ，販売が再開されると考えられる。

国民に注意喚起する。質問のある使用者や，経口リン酸ナトリウム製剤との関連が考えられる症状について懸念のある使用者は，担当の医療従事者に相談すべきである。

**参考情報**

＊1：本件について，6 月 28 日付で製造業者からドクターレターが通知されている。次の URL を参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/oral_sodium_phos_hpc-cps-eng.pdf

＊2：医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.7 No.10（2009/05/14）を参照。

＊3：これまで，laxative（緩下剤）および腸管洗浄剤（bowel cleansing，purgative）としての適応があった。

**◆関連する医薬品安全性情報**

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.10（2009/05/14），Vol.3 No.25（2005/12/28），【米 FDA】Vol.7 No.04（2009/02/19）

◎Oral Sodium Phosphate Product〔経口リン酸ナトリウム製剤，経口腸管洗浄剤〕

国内：発売済　海外：発売済

※日本では，OTC 薬として販売されていない。

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R03**

**【 豪 TGA 】**

**• Duloxetine［‘Cymbalta’］：セロトニン症候群**

**Serotonin syndrome with duloxetine**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.4, 2009**

通知日：2009/08/03

http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0908.htm#a1

http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0908.pdf

Duloxetine［‘Cymbalta’］は大うつ病性障害の治療用として最近承認されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。同薬は 2008 年 6 月に PBS（Pharmaceutical Benefits Schedule：医薬品給付リスト）に収載され，2009 年 5 月までの処方数は 20 万件を超えている。上記期間中に TGA は，duloxetine による有害反応が疑われる報告を 108 件受けている。多く報告された有害反応

には，浮動性めまい（10 例），自殺念慮（10 例），振戦（8 例），激越（8 例），セロトニン症候群（7 例）がある。

セロトニン症候群は，中枢神経系内のセロトニン蓄積により引き起こされ，自律神経機能異常，認知・行動の変化，神経筋機能障害の 3 つを特徴とする*[1]。セロトニン症候群が報告された 7 例中 5 例では，同症候群との関連が通常見られる他のリスク因子（他のセロトニン作動薬の併用や過量投与など）を示すエビデンスはなかった。

TGA が受けた報告には，40 歳の女性が duloxetine を 1 回服用後にセロトニン症候群を発症した例があった。入院後の MRI 検査では異常が認められず，担当医はこの事象が duloxetine による治療と因果関係があるとの見解を示した。

最近文献報告された症例では，70 歳の女性が duloxetine の服用開始後 48 時間以内にセロトニン症候群を発症したことが記載されていた [1)]。Duloxetine の服用中止により症状が急速に消失したが，服用再開により再発した。

上記の早期市販後情報にもとづくと，セロトニン症候群は，同症候群を引き起こすことが知られている他の薬剤との併用時だけでなく，治療用量の duloxetine 服用のみでも起こることがあると考えられる。この新たな情報を反映させるため，［‘Cymbalta’］の製品情報（PI）が最近改訂された [2)]。

**文 献**

1） Hadikusumo B, Ng B. Serotonin syndrome induced by duloxetine. *Aust NZ J Psychiatry* 2009; 43: 581-582.

2） Cymbalta（duloxetine） Product Information. Eli Lilly Australia Pty Ltd.

**参考情報**

＊1: 具体的な症状としては下記のものがある。

| | |
|---|---|
| 自律神経機能異常 | 発汗，下痢，発熱，戦慄，高血圧 |
| 認知・行動の変化 | 激越，精神状態の変化（錯乱，軽躁） |
| 神経筋機能障害 | 反射亢進，ミオクローヌス，振戦 |

〔医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.2 No.3（2004/2/12）より〕

**◆関連する医薬品安全性情報**

【英 MHRA】Vol.5 No.24（2007/11/29），【米 FDA】Vol.4 No.16（2006/08/10）

◎Duloxetine〔デュロキセチン，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI），抗うつ薬，糖尿病性末梢神経障害治療薬，腹圧性尿失禁治療薬〕

国内：申請中（2009/05/21 現在） 海外：発売済

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R04**

**【 豪 TGA 】**

**• 外陰部の固定薬疹**

**Fixed drug eruptions**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.4, 2009**

通知日：2009/08/03

http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0908.pdf

http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0908.htm

68 歳の女性が，疼痛を伴うびらん性外陰部膣炎を 12 カ月間呈した。生検の所見は特異的なものではなく，治療への反応はなかった。検査では膣口と膣に重度潰瘍が認められた。この患者は atorvastatin，candesartan，venlafaxine の投与を受けており，数年間変更されていなかった。Atorvastatin の投与を中止したところ（その他の変更はなし），2 週間以内にすべての症状が消失し，投与中止から 4 週間後の性器検査の結果は正常であった。

上記の症例は固定薬疹（FDE）の実例で，FDE はまれ（uncommon）であるが重要な有害事象である。FDE の典型例では，原因薬剤を使用するたびに同一部位に皮疹が再発する。病変は小水疱性（vesicular）または水疱性（bullous）で，原因薬剤の使用開始から数分～数日以内に出現し，そう痒または灼熱感が先行する場合が多い。

生殖器は，男女を問わず，FDE の発現部位として良く知られている [1, 2]。この他，以前に皮膚の外傷や炎症があった部位にも発現する場合がある。一部の薬剤は，特定の部位に好発する FDE に関連し，その例としてオキシカム誘発性の口唇病変がある [3]。

FDE はどの薬剤でも起こる可能性があるが，最も多く関連する薬剤群は抗生物質，鎮痛薬，抗ヒスタミン薬である。

FDE は急性，再発性または慢性の経過をたどる可能性があり，原因薬剤の投与を中止すると病変は速やかに消失する。他では説明がつかない再発性の水疱性または小水疱性皮疹，特に標準治療が奏効しない生殖器の潰瘍が生じた場合は，FDE が原因である可能性を考慮すべきである。

**文 献**

1） Sehgal VH, Gangwani OP. Genital fixed drug eruptions *Genitourin Med* 1986; 62: 56-58.

2） Fischer G. Vulvar fixed drug eruption, a report of 13 cases. *J Reproduct Med* 2007; 25: 81-85.

3） E.Özkaya-Bayazit. Specific site involvement in fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1003-1007.

◎Atorvastatin〔アトルバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕

国内：発売済 海外：発売済

◎Candesartan〔カンデサルタン，持続性アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，高血圧症治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

◎Venlafaxine〔ベンラファキシン，SNRI，抗うつ薬〕海外：発売済

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R05**

**【 豪 TGA 】**

**• Leflunomide：肺障害との関連性**

**Is it leflunomide lung?**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.4, 2009**

通知日：2009/08/03

http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0908.pdf

http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0908.htm

ADRAC（オーストラリア医薬品有害反応諮問委員会）[A]は，leflunomideに関連する間質性肺疾患（ILD）などの重度肺疾患の報告を継続して受けている。Leflunomideと肺疾患との関連が十分早い時期に認識されず，致死的転帰をとった症例もある。

Leflunomide の単剤療法または leflunomide と methotrexate の併用療法（methotrexate の単剤療法も ILD と関連する）に伴う ILD の報告は，以前の Australian Adverse Drug Reactions Bulletin に 2 回掲載されている[1, 2)]。2006 年 12 月には，leflunomide に関する報告 699 件中 142 件に呼吸器症状（22 件の ILD を含む）が記載されていた。2009 年 6 月には，leflunomide に関する報告数が 845 件に増加し，うち 196 件の報告に呼吸器症状（39 件の ILD を含む）が記載されていた。呼吸器症状の記載があった 196 件の報告のうち，153 件（78%）には methotrexate の併用が記載されており，ILD が報告された 39 件中 23 件にこの併用療法が関与していた。

薬剤誘発性の肺毒性で現れる症状は臨床的にさまざまであるが，発熱，咳嗽（特に痰を伴わない乾性咳嗽），呼吸困難，胸膜炎，胸痛，低酸素血症，および/または X 線検査で示される肺浸潤所見（通常，びまん性および/または肺胞性）などが一般的である。

Leflunomide の単剤療法または leflunomide と methotrexate の併用療法を受けている患者に，肺症状（関連する発熱を伴うまたは伴わない）の初発や悪化が見られた場合，leflunomide 誘発性肺障害（leflunomide lung）が発現した可能性が考えられるため，直ちに精密検査を行う必要がある。

患者に ILD が発現した場合には，上記の治療の中止と cholestyramine によるウォッシュアウトの実施（leflunomide の製品情報で推奨されている）が適切であると考えられる[3)]。

Leflunomide および methotrexate はともに，ILD の他にも，肝不全，スティーブンス・ジョンソン症候群，無顆粒球症など，致命的となりうる多くの重度の有害作用と関連する。Leflunomide と methotrexate を併用した場合，ILD および他の重度の毒性のリスクは，少なくとも相加的であると推

[A] Adverse Drug Reactions Advisory Committee

測される。

Leflunomideやmethotrexateの単剤療法，またはこれらの薬剤の併用療法を受けている患者には，注意深くモニタリングを行うべきであり，ILDを含む毒性の発現時に起こりうる初期の徴候を患者に説明しておくべきである。これらの患者には処方薬に関する患者向け医薬品情報（CMI）[B]を配布し，起こりうる有害反応の徴候に引き続き注意するよう助言すべきである。患者は，治療中にこのような症状が出現あるいは悪化した場合，できるだけ早く担当医に連絡すべきである。

**文 献**

1） Leflunomide: serious hepatic, blood, skin and respiratory reactions *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2001; 20（2）.

2） Leflunomide and interstitial lung disease. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2006; 25（6）.

3） Arava, Arabloc（leflunomide） Product Information. Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd.
［‘Arava’］http://www.sanofi-aventis.com.au/products/aus_pi_arava.pdf
［‘Arabloc’］http://www.pbs.gov.au/pi/swparabl10207.pdf

**◆関連する安全性情報**

【WHO】Vol.2，No.12（2004/06/24），【NZ MEDSAFE】Vol.4，No.08（2006/04/20），【豪 TGA】Vol.4，No.25（2006/12/14）

◎Leflunomide〔レフルノミド，ピリミジン代謝阻害薬，DMARD（disease-modifying antirheumatic drug，疾患修飾性抗リウマチ薬）〕国内：発売済　海外：発売済

[B] Consumer Medicine Information

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R06**

**【 豪 TGA 】**

**• Isotretinoin: 後天性聴覚障害**

**Isotretinoin and acquired hearing impairment**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.4, 2009**

**通知日：2009/08/03**

http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0908.pdf

http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0908.htm

Isotretinoin は，従来の療法には反応しない重症の嚢胞性ざ瘡の治療を適応とするレチノイド製剤である。Isotretinoin は PBS（Pharmaceutical Benefits Scheme：医薬品給付制度）に収載され，毎年 PBS により平均 150,000 件が処方されている。

Isotretinoin 療法は，それまで健康であった人に起こる後天性聴覚障害と関連付けられているが，その機序は十分明らかにされていない。子宮内で isotretinoin に曝露された胎児には，合併症として先天性聴覚障害が生じるおそれがあることが知られているが，前述の後天性聴覚障害と混同すべきではない。

TGA は 1982 年以降，isotretinoin の有害事象に関する報告を 609 件受けている。これらの報告には，片耳難聴 2 例，低周波数難聴 1 例，耳鳴 2 例が含まれている。この患者 5 例すべてにおいて isotretinoin が唯一の被疑薬であった。患者の年齢は 14～46 歳であり，治療期間は報告のある例では 2～8 カ月であった。どの患者についても転帰は不明であった。

処方者は，isotretinoin と後天性聴覚障害との関連に注意すべきである。聴覚障害は片耳または両耳に起こるおそれがあり，症状として耳鳴，特定周波数での聴覚障害，難聴の可能性がある。聴覚障害が永続的であるか否かは不明である。Isotretinoin の聴覚に対する毒性が疑われる場合は，isotretinoin の投与を中止し，患者に聴覚検査を受けさせるべきである。

---

◎Isotretinoin〔レチノイド（retinoid），VitaminA 誘導体，難治性にきび治療薬〕海外：発売済

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R07**

**【NZ MEDSAFE】**

**• Etanercept［‘Enbrel’］:ブドウ膜炎との関連性**

**Etanercept and uveitis**

**Prescriber Update Vol. 30 No.3**

通知日:2009/08

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_August%202009.pdf

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles.asp

Etanercept［‘Enbrel’］は TNF-α阻害薬であり，関節リウマチ，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，乾癬，乾癬性関節炎の治療を適応とする。

CARM（有害反応モニタリングセンター）[A]に提出された市販後自発報告のレビューで，etanerceptの使用に関連したブドウ膜炎のリスクの可能性が示唆された。

この関連性についてMARC（医薬品有害反応委員会）[B]が検討した結果，［‘Enbrel’］の添付文書（データシート）を改訂し，まれな（uncommon）副作用[*1] としてブドウ膜炎を追加した。［‘Enbrel’］の添付文書は次のURLを参照。

http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/Enbrelinj.htm

**参考情報**

＊1:データシートでは，副作用の程度が very common（≧1/10），common（≧1/100 ～ <1/10），uncommon（≧1/1,000 ～ < 1/100），rare（≧1/10,000 ～ <1,000），very rare（<1/10,000）の 5 段階で示されている。

◎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，強直性脊椎炎治療薬，乾癬治療薬ほか〕国内:発売済（国内の適応症は関節リウマチのみ） 海外:発売済

[A] Centre for Adverse Reactions Monitoring
[B] Medicines Adverse Reaction Committee

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R08**

**【NZ MEDSAFE】**

**• Warfarin と aspirin の併用：出血リスクの増加**

**Combination anticoagulants-increased bleeding risk**

**Prescriber Update Vol. 30 No.3**

通知日：2009/08

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_August%202009.pdf

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Combination%20anticoagulants%20-%20increased%20bleeding%20risk.htm

Medsafeは，ニュージーランドのACC[A]にwarfarinとaspirinの併用療法を受けた患者において治療による傷害のクレームが最近多数寄せられていることに注目している。

その有害事象には硬膜下血腫や脳内出血のような重大な出血事象が含まれていた。重要な点として，これらの事象のいくつかは，warfarin による INR（国際標準比）が治療域にありながら，低用量（100～150 mg/日）の aspirin も併用していた患者で見られたことである。

Warfarin は，上記の心房細動のある患者および人工心臓弁を取り付けた患者において血液凝固を抑制するために処方されてきた。医師は承知しているように，抗凝固薬の併用は，虚血性脳卒中や心筋梗塞の二次的予防のためにも用いられることがある。

Warfarin の多くの治療指標に関するエビデンスは，aspirin と warfarin との併用が warfarin 単独使用よりもより効果的であることは示していない [1)]。

文献では，warfarin と aspirin を併用すると重大な出血事象のリスクの増加があることが示されている [2)]。したがって医師に対し，併用療法を指示する前にこれらのリスクを考慮するよう注意喚起する。

また，warfarin による治療を開始する前に，患者に aspirin を服用しているか確認するよう医師に注意喚起する。

**文 献**

1）Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al（2002）Warfarin, Aspirin, or both after myocardial infarction, *New England Journal of Medicine*, 347（13）:969 -74.

2）Shireman T, Howard P, Kresowik T et al（2004）Combined anticoagulant – antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients *Stroke*, 35:2362 -67.

A ニュージーランドの Accident Compensation Corporation, http://www.acc.co.nz/index.htm のことと思われる。（訳者注）

◎Warfarin〔ワルファリン，クマリン系抗凝固剤〕国内：発売済　海外：発売済

◎Acetylsalicylic Acid〔アセチルサリチル酸，Aspirin（アスピリン，USAN，JAN），NSAID，抗血小板剤〕国内：発売済　海外：発売

**【 EU EMEA 】**

該当情報なし

**II. 新型インフルエンザA（H1N1）関連医薬品情報**

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R09**

**【WHO】**

**• 抗ウイルス薬使用と薬剤耐性のリスクーパンデミック（H1N1）2009 状況説明 12**

**Antiviral use and the risk of drug resistance**

**Pandemic（H1N1） 2009 briefing note 12**

通知日：2009/09/25

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_use_20090925/en/index.html

パンデミック H1N1 感染の治療経験は国際的に増加しており，この治療経験により抗ウイルス薬（oseltamivir および zanamivir）による早期治療の重要性が明らかになっている。早期治療は，合併症を起こすリスクが高い患者，重症の患者および重症化する徴候や症状のある患者にとって特に重要である [1)]。

パンデミックインフルエンザ重症患者の治療を行った医師や各国の保健当局の経験から，これらの薬剤を症状発現後直ちに投与することにより，合併症のリスクを減少させ，重症患者の臨床転帰を改善できると提言している。

この治療経験によりさらに，薬剤耐性の出現とその影響を最小限にすることによって，これらの抗ウイルス薬の有効性を維持することの必要性が明らかになっている。

**◇薬剤耐性出現のリスクが高い状況**

WHO は，医師に対して，oseltamivir 耐性ウイルス出現のリスクが高い 2 つの状況に注意を払うよう促している。

薬剤耐性のリスクが高いと考えられるのは，重度の免疫不全や免疫抑制を伴う患者で，疾患が長引いており，oseltamivir による治療を受けているにもかかわらず（使用期間を延長している場合は特に）ウイルスの複製が持続しているというエビデンスがある場合である。

薬剤耐性のリスクは，他のインフルエンザ患者との接触後にいわゆる「曝露後の予防」のため oseltamivir を服用しており，oseltamivir を服用しているにもかかわらず発症してしまった患者でも高いと考えられる。

医療スタッフは，これらの臨床状況のどちらの場合においても oseltamivir 耐性出現への強い疑いをもって対処すべきである。耐性ウイルスが存在するか否かを判定するための臨床検査を実施すべきであり，耐性ウイルスの蔓延を防ぐために適切な感染管理対策の実行，あるいは強化を行うべきである。

薬剤耐性ウイルスが検出されたときは，WHO は，耐性ウイルスの感染伝播が起こっていないか確定するための疫学調査の実施を推奨する。さらに，地域での oseltamivir 耐性パンデミックウイルス株の監視を強化すべきである。

総論として，WHO は予防目的の抗ウイルス薬使用を推奨していない。インフルエンザ感染者に

接触した人で，重症化または合併症発現のリスクが高い人に対する代替の対策は，症状を確実にモニタリングすること，そして症状が発現した場合に抗ウイルス薬による治療を迅速に行うことである。

また WHO は，薬剤耐性であるか，またはその可能性が高いウイルス感染者の治療の場合，当該抗ウイルス薬を使用すべきでないと勧告する。そのため，zanamivir は，予防用 oseltamivir 服用中に疾患を発症した患者に対する治療選択肢である。

**◇Oseltamivir 耐性ウイルス**

世界インフルエンザ監視ネットワーク（WHO 研究協力センターやその他の研究機関の協力のもとに行われている）による系統的な監視により，散発的な oseltamivir 耐性 H1N1 パンデミックウイルスが引き続き検出されている。9 月 25 日までに，全世界で 28 例の耐性ウイルスが検出され，性質が調べられた [2)]。

これらの耐性ウイルスには同一の H275Y 変異があり oseltamivir 耐性を示すが，zanamivir には感受性である。Oseltamivir 耐性ウイルスが原因で疾患が重度であるか悪化している患者には，zanamivir 治療の選択肢が残っている。

これらの薬剤耐性ウイルスのうち 12 例は，インフルエンザ患者との接触後の予防用の oseltamivir 使用に関連があった。6 例は，重度の免疫抑制患者での治療用の oseltamivir 使用に関連があった。4 例は，治療用 oseltamivir 服用患者から採取したサンプルより単離された。

別の 2 例の薬剤耐性ウイルスは，oseltamivir を服用していない（治療用，予防用のいずれも）患者から単離された。残りのウイルスについては調査中である。

これら耐性ウイルスの数は，今のところ比較的少数である。全世界で，10,000 件を超えるパンデミック H1N1 ウイルスの臨床材料（試料と分離株）が検査され，oseltamivir 感受性であることが見出されている。

**◇現在の結論**

これらのデータはいくつかの結論を支持している。Oseltamivir 耐性ウイルスの症例は，依然として散発的でまれであり，地域や世界中に oseltamivir 耐性パンデミック H1N1 ウイルスが広まっているエビデンスはない。

今日まで，これら oseltamivir 耐性ウイルスのヒトからヒトへの感染は，決定的には証明されていない。ある状況では，局地的な感染が起こった可能性があるが，さらなる感染の伝播や継続は見られていない。

免疫不全の患者を除いて，oseltamivir 耐性パンデミック H1N1 ウイルス感染患者は，合併症のない典型的なインフルエンザ症状を呈する。Oseltamivir 耐性ウイルスが異なったあるいはもっと重度の疾患を引き起こすことを示唆するエビデンスはない。

Oseltamivir 耐性ウイルスの出現は予想されており，初期の臨床試験の結果と一致している。抗ウイルス薬の使用は増加し続けることから，薬剤耐性ウイルスの出現は引き続き報告されると考えら

れる。WHO とその共同研究機関ネットワークは状況を確実にモニタリングし，情報と助言を定期的に公表する予定である。

## 文 献

1） WHO; Briefing Note on recommendations for use of antivirals
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html
上記の記事に関しては医薬品安全性情報 Vol.7 No.18，p.33 を参照。
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly7/18090903.pdf
2） WHO; Weekly updates on cases of oseltamivir resistant pandemic H1N1 virus
http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/index.html

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R10**

**【 英 MHRA 】**

**• Oseltamivir［‘Tamiflu’］，zanamivir［‘Relenza’］：有害反応が疑われる報告の解析（2009/09/17，更新 2009/09/24）**

**Suspected adverse drug reaction （ADR） analysis : influenza antivirals ― ［‘Tamiflu’］（oseltamivir） and ［‘Relenza’］（zanamivir）**

**Swine flu information**

通知日：2009/09/17，2009/09/24

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON057370&RevisionSelectionMethod=Latest

MHRAは，新型インフルエンザに関するポータルサイト[A]およびYellow Card Schemeを通じて報告された抗ウイルス薬との関連が疑われる有害反応についての情報をまとめ，毎週発信している〔8 月 21 日，27 日付の記事は医薬品安全性情報Vol.7 No.18（2009/09/03）参照〕。本号では，その後更新された情報だけを抜粋して紹介する。【安全情報部】

（抜粋）

本報告は，抗インフルエンザ ウイルス薬との関連が疑われる有害反応（ADR） / 副作用について，MHRAが 2009 年 4 月 1 日（水）～9 月 17 日（木）に受けた英国内の全報告を要約したものである[B]。

[A] ”Swine flu information”（次の URL を参照 www.mhra.gov.uk/swineflu ）

[B] 9 月 17 日報告分を含む。また，有害反応データは，MHRA が事前にデータを検証，抽出，評価するため，1 週間遅れで公表される。

## ◆概 要

・ MHRA は 2009 年 9 月 17 日までに, oseltamivir［‘Tamiflu’］との関連が疑われる有害反応報告を 712 例, zanamivir［‘Relenza’］では 16 例受けた。

### ◇Oseltamivir［‘Tamiflu’］との関連が疑われる有害反応報告

英国では 2009 年 4 月 1 日以降, ［‘Tamiflu’］ に関連して計 712 例の報告（1,211 件の有害反応）[C]が行われた。

#### ◇ 致死的転帰を伴った有害反応報告

MHRA は, 患者が［‘Tamiflu’］による治療後に死亡した報告を 5 例受けている。死因は不明 2 例, 心停止 1 例, 急性肝不全 1 例, 膵炎 1 例であった。これらの症例を詳細に評価したが, いずれの例でも, ［‘Tamiflu’］が直接の死因であることを裏付けるエビデンスはなかった。これらの例では, 既存の感染症および疾患が死因であった可能性が考えられた。

## ◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.19（2009/09/17）, Vol.7 No.18（2009/09/03）

◎Oseltamivir〔オセルタミビル, 抗 A 型/B 型抗インフルエンザウイルス薬, ノイラミニダーゼ阻害薬〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Zanamivir〔ザナミビル, 抗 A 型/B 型インフルエンザウイルス薬, ノイラミニダーゼ阻害薬〕
国内：発売済　海外：発売

[C] 報告 1 例に有害反応が 2 件以上記載されている場合あり。

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R11**

**【 米 FDA 】**

**• Oseltamivir［‘Tamiflu’］経口懸濁液：投薬過誤の可能性**

**FDA public health alert: potential medication errors with［‘Tamiflu’］for oral suspension**

**Drug Safety and Availability**

通知日：2009/09/24

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm183649.htm

（抜粋）

処方者および薬剤師は，oseltamivir［‘Tamiflu’］経口懸濁液の投薬過誤の可能性に注意すべきである。米国の医療従事者は通常，液体製剤を mL またはティースプーンの計量単位で処方するが，［‘Tamiflu’］は mg 単位で投与する薬剤である。［‘Tamiflu’］に付属の計量器具の目盛は 30，45，60 mg のみである。FDA は，患者への用量指示の単位が計量器具の単位と一致しない場合に生じた投薬過誤の報告を受けている。

医療従事者は，［‘Tamiflu’］の計量器具の目盛がmg単位の場合，
処方用量をmgで記入すべきである。
薬剤師は，処方指示の計量単位が，同薬の計量器具の単位と一致していることを
確認すべきである。

処方指示で mL での投薬が明示されている場合は，［‘Tamiflu’］に付属の計量器具を，mL の目盛付きの器具（シリンジなど）に取り替えるべきである。

**参考情報**

※ FDA による緊急時での使用に関する記事は以下を参照。

Emergency Compounding of an Oral Suspension from Tamiflu 75 mg Capsules（Final Concentration 15 mg/mL）

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183878.htm

Emergency Use of Tamiflu in Infants Less than 1 Year of Age

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183870.htm

（これらの記事では，oseltamivir の推奨用量が治療用，予防用別に mL で表示されている。）

※ CDC の抗ウイルス薬使用に関する推奨の更新情報にも注意喚起されている。
http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm

※ *New England Journal of Medicine*〔2009 Sep 23.（Epub ahead of print），correspondence 欄〕にも具体例と注意喚起が掲載されている。
Parker RM, Wolf MS, Jacobson KL, Wood AJ. : Risk of confusion in dosing tamiflu oral suspension in children.（タミフル経口懸濁液の小児への投薬過誤のリスク）
http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMc0908840

◎Oseltamivir〔オセルタミビル，抗 A 型/B 型抗インフルエンザウイルス薬，ノイラミニダーゼ阻害薬〕
国内：発売済　海外：発売済

**Vol.7（2009） No.20（10/01）R12**

**【米 CDC】**

- **2009～2010 シーズンにおけるインフルエンザの治療と予防での抗ウイルス薬使用に関する暫定的推奨（更新）**

**Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season**

**2009 H1N1 Flu（Swine Flu）**

通知日：2009/09/22

http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm

本推奨は，2009～2010 シーズンにインフルエンザの治療および予防のための抗ウイルス薬を処方する医師に向けたガイダンスの追加事項である。先の推奨 [A]で言及したように，一般にこのシーズンで抗ウイルス薬の使用が最も優先される患者は，インフルエンザで入院した患者，インフルエンザ関連合併症のリスクのある患者である。詳細は上記のサイト参照。

本推奨ガイドラインは，暫定的なものと考えること。必要な場合には更新する予定である。

**参考情報**

※本更新情報に関連した Q & A も公表されている。
Questions and Answers: Revised Recommendations for the Use of Influenza Antiviral Drugs.
http://www.cdc.gov/h1n1flu/antiviral.htm

[A] 最初の推奨は 2009 年 5 月 6 日，一回目の更新は 9 月 8 日に行われており，今回は 2 回目の更新である。

以上

---

連絡先
安全情報部第一室 :天沼　喜美子