医薬品安全性情報 Vol.7 No.21（2009/10/15）

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

I. 各国規制機関情報

【英 MHRA（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）】

- 乱用と依存症のリスク防止のため codeine または dihydrocodeine を含有する OTC 鎮痛薬に対する規制強化を勧告 2

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

- 抗精神病薬：白血球減少症，好中球減少症，無顆粒球症について添付文書を改訂 4
- Orlistat〔[‘Alli’]，[‘Xenical’]〕：進行中の安全性レビューに関する早期伝達 6
- Etravirine[‘Intelence’]：重度の皮膚反応と過敏反応について添付文書を改訂 7
- 2009 年 6 月 30 日時点での FDA 有害事象報告システム（AERS）の集計 9
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 7 月） 12

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

- Prescriber Update Vol. 30 No.3
  - メトヘモグロビン血症－症状とリスク因子 15

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- パンデミックインフルエンザワクチンの現状〔パンデミック（H1N1）2009 状況説明 11〕〔WHO〕 17
- パンデミックインフルエンザ A（H1N1）ワクチンの安全性と承認に関する FAQ〔WHO〕 19
- FDA が 2009 H1N1 インフルエンザワクチン 4 製品を承認〔米 FDA〕 20
- Oseltamivir[‘Tamiflu’]，zanamivir[‘Relenza’]：有害反応が疑われる報告の解析（2009/10/01，更新 2009/10/08）〔英 MHRA〕 22

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

Vol.7（2009） No.21（10/15）R01

【 英 MHRA 】

- **乱用と依存症のリスク防止のため codeine または dihydrocodeine を含有する OTC 鎮痛薬に対する規制強化を勧告**

New advice on OTC analgesics containing codeine

Press Release

通知日：2009/09/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON057117&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON057115

MHRA は 2009 年 9 月 3 日，codeine や dihydrocodeine（DHC）を含有する OTC 薬の乱用と依存症のリスクを防止するため，新たな勧告を通知した*[1]。

この勧告は，英国政府の科学諮問機関である CHM（医薬品委員会）による最近の助言に従ったものである。

一連の措置には，codeine や DHC を含有する OTC 薬の依存症のリスク，および 3 日を超えて使用しないことの重要性に関する警告を，包装表示と患者向け情報リーフレット（PIL）の目立つ位置に明記することが含まれている。

これら OTC 薬の使用ガイダンスの改訂では，paracetamol や ibuprofen 等の手軽な鎮痛薬では緩和できない中等度の疼痛治療に焦点を置く。

また，新たな警告を確実に明記させるため，宣伝に関する規定を改訂する。

大包装の codeine 含有発泡錠は，薬局では今後販売禁止とするが，処方箋薬としては入手可能とする。この措置は，2005 年に製造業者がとった包装単位減量に関する自発的対応*[2] を，さらに強化したものである。包装単位が 32 錠以下の全製品は引き続き薬局で販売される。

MHRAの医薬品安全性監視・リスク管理部 [A] の部長であるJune Raine博士は，「codeineとDHCは，正しい目的で適切に使用すれば，非常に効果的で比較的安全な医薬品である。しかし，これらは依存症を起こすことがあり，我々はこのリスクに対処する措置をとっている。MHRAはcodeine含有医薬品について，使用目的と依存症のリスク防止方法に関する明確な情報を国民が確実に得られるよう努めている。懸念がある患者は担当の薬剤師や医師に相談すべきである」と述べている。

MHRA の措置は，処方箋薬と OTC 薬の依存症対策に関する英国保健省のレビューと並行して行われている。

◇措置の概要

[A] Vigilance and Risk Management of Medicines.

適応

感冒，インフルエンザ，咳嗽，咽頭痛に関係するすべての適応，および軽度の疼痛症状への言及を削除する。適応に残されるものは，paracetamol，ibuprofen，aspirin のみでは緩和できない中等度の急性疼痛の短期治療となる。

PIL と包装表示

PIL と包装表示には，本製品が中等度の急性疼痛の治療用として短期使用（3 日以内）に限られること，および 3 日を超える連続使用が依存症や薬物乱用頭痛を引き起こす場合があることを記載する。特に，「依存症を引き起こすことがあるため，3 日以内の使用に限ること」との警告を，包装前面の目立つ位置に明記する。

また，依存症の徴候に関する情報を PIL に記載する。その徴候とは，推奨よりも高用量で長期の薬剤使用を必要とする場合や，使用中止により不調となるが使用再開により不調が改善する場合である。

包装単位

Codeine や DHC を含有する OTC 薬（発泡錠を含む）で包装単位が 32 錠を超える製品は，薬局販売医薬品（P：Pharmacy）*[3] としての販売を今後禁止とする。

宣伝

新たな適応と警告を反映させるとともに，鎮痛作用の強さに関する言及を除くため，宣伝と販売促進に関する製造業者と小売業者の規定を改訂する。また，すべての広告に「依存症を引き起こすことがあるため，3 日以内の使用に限ること」と記載する。

参考情報

＊1： 勧告の詳細については下記のリンクを参照。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON057119&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON057118
また，本件に関する記事が Drug Safety Update（Vol.3，No.2，2009）の“Hot topics”に掲載されている（下記リンクを参照）。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON057142&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON057141

＊2： 下記のリンクおよび医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.3 N o.16（2005/08/25）を参照（最大

包装単位を 32 錠とした）。http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON2014946

＊3： 薬局で薬剤師の管理下で販売される医薬品。

◎Codeine〔コデイン，麻薬性鎮咳薬，鎮痛薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Dihydrocodeine〔ジヒドロコデイン，麻薬性鎮咳薬，鎮痛薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Paracetamol〔パラセタモール（Acetaminophen，アセトアミノフェン，JAN），非ピリン系解熱鎮痛薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Ibuprofen〔イブプロフェン，NSAID〕国内：発売済　海外：発売済
◎Acetylsalicylic A cid〔アセチルサリチル酸，Aspirin（アスピリン，BAN，JP），NSAID，抗血小板薬〕国内：発売済　海外：発売済
※Acetylsalicylic Acid は WHO の ATC 分類による表記。

Vol.7（2009） No.21（10/15）R02

【 米 FDA 】

• 抗精神病薬：白血球減少症，好中球減少症，無顆粒球症について添付文書を改訂

Labeling changes for the entire class of antipsychotic drugs

Drug Safety Labeling Changes

通知日：2009/08/12

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm

抗精神病薬の使用者で白血球減少症，好中球減少症，無顆粒球症が報告されており，クラス作用と考えられることから，FDAはすべての抗精神病薬の添付文書の「使用上の注意」を下記のように改訂することとした。添付文書の改訂は順次実施されている*[1]。

◆使用上の注意　（実際には「抗精神病薬」の箇所に各薬剤の名称が入る。）

◇白血球減少症，好中球減少症，無顆粒球症

クラス作用：　臨床試験や市販後報告で，抗精神病薬と時間的関連がある白血球減少症/好中球減少症が報告されており，無顆粒球症の報告もある。

白血球減少症/好中球減少症のリスク因子として可能性があるものには，もともと白血球数（WBC）が少ない場合や，薬剤性の白血球減少症/好中球減少症の既往がある。これらの臨床的に重大な病歴がある患者に対し，抗精神病薬の使用開始後数カ月間は全血球数（CBC）を頻繁にモニタリングすること。また，その他の原因因子がない状況で臨床的に重大なWBC減少の徴候が初めて現れた場合は，その時点で抗精神病薬の使用中止を検討すること。

臨床的に重大な好中球減少症の患者については，感染症による発熱，その他の症状・徴候を

注意深くモニタリングし，これらの症状・徴候が現れた場合は直ちに治療すること。重度の好中球減少症（好中球絶対数が1000個/mm^3未満）の患者は，抗精神病薬の使用を中止し，回復するまでWBCをモニタリングすること。

参考情報

＊1：2009 年 7 月度は aripiprazole［‘Abilify’］，ziprasidone［‘Geodon’］，haloperidol［‘Haldol’］，paliperidone［‘Invega’］，molindone［‘Moban’］，thiothixene［‘Navane’］，pimozide［‘Orap’］，risperidone［‘Risperdal’］，8 月度は ziprasidone［‘Geodon’］，olanzapine［‘Zyprexa’］の添付文書が改訂されている。詳細は下記リンクの“Drug S afety L abeling Changes”の各月を参照。
http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm
また，各薬剤の添付文書は下記のサイトで検索できる。
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.12（2009/06/11），Vol.3 No.14（2005/07/28），
【米 FDA】Vol.4 No.02（2006/01/26），【NZ MEDSAFE】Vol.2 No.22（2004/11/26）

【 米 FDA 】

• Orlistat〔‘Alli’〕,〔‘Xenical’〕:進行中の安全性レビューに関する早期伝達 [A]

Early communication about an ongoing safety review orlistat（marketed as〔‘Alli’〕and〔‘Xenical’〕）

Early Communication

通知日:2009/08/24

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm179166.htm

FDA は，orlistat[*1] の服用者における肝臓関連の有害事象報告に関し，新たな安全性情報をレビューしている[*2]。Orlistat は，米国で処方箋薬〔‘Xenical’〕および OTC 薬〔‘Alli’〕として販売されている。

〔‘Xenical’〕（orlistat 1 20 m g）は，低カロリー食療法との併用による肥満管理，および体重減量後の再増加のリスク低下を適応とする処方箋薬として，1999 年に FDA により承認された。〔‘Alli’〕（orlistat 60 mg）は，18 歳以上の過体重の成人において低カロリー・低脂肪食療法と併用する OTC の体重減量薬として，2007 年に承認された。現在では約 100 カ国で orlistat の販売が承認されている。2009 年 1 月，欧州連合（EU）で orlistat の非処方箋薬としての販売が承認された。

1999～2008 年 10 月に，orlistatの服用者における重篤な肝障害の報告 32 例がFDAの有害事象報告システム（AERS）[B]に報告され，これには肝不全 6 例が含まれていた。32 例中 30 例は米国外の症例であった。32 例中で最も多く報告された有害事象は，黄疸（皮膚や白眼部分が黄変する），脱力，腹痛であった。32 例中 27 例で入院が報告された。

これら 32 例の報告に加え， 2009 年 4 月にCDER（医薬品評価研究センター）[C]の医薬品安全性監視委員会 [D]で本問題が討議され，FDAは現在，orlistatの製造業者が提出した肝障害の疑い症例に関する他のデータのレビューを行っている。進行中のこのデータ解析において，現時点では肝障害とorlistatとの明らかな関連性は確立されていない。

FDA は医療従事者に対し，orlistat の現行の処方を変更するよう勧告はしていない。〔‘Xenical’〕または〔‘Alli’〕を現在服用している者は，処方または使用法に従い服用を継続すべきである。

使用者は，orlistat の服用および肝障害の発現と関連する可能性のある症状，特に脱力や疲労，発熱，黄疸，褐色尿が見られた場合には，担当の医療従事者に相談すべきである。その他の症状

A 原文にはこの早期伝達に関する説明として以下の内容が記載されている。
「本情報は，これらの医薬品について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。本情報の公表は，これらの医薬品と新たに提起された安全性問題に因果関係があると FDA が結論したことを示すものではない。また，FDA がこれらの医薬品を処方しないよう医療従事者に勧告するものでもない。FDA は，本情報が何らかの規制措置の根拠となりうるか検討中であるが，まだ結論には達していない。新たな情報や解析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。」

B Adverse Event Reporting System

C Center for Drug Evaluation and Research

D Drug Safety Oversight Board

としては，腹痛，悪心，嘔吐，淡色便，そう痒，食欲不振などが考えられる。

FDA は医療従事者および使用者に対し，orlistat〔[‘Alli’]，[‘Xenical’]〕の服用に伴う副作用を FDA の MedWatch 有害事象報告プログラムに報告するよう強く要望する。

この早期伝達は，進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知する FDA の責務に従って行ったものである。FDA は，orlistat に関するレビューを終了次第，国民に結果を伝達する予定である。

参考情報

＊1：リパーゼの可逆的阻害薬。胃や小腸の内腔で，胃リパーゼや膵リパーゼの活性部位のセリンに結合し，これらの酵素活性を阻害する。不活性化された酵素は食事由来のトリグリセリドを吸収可能な脂肪酸とモノグリセリドに分解できないため，トリグリセリドの吸収が抑えられる。

＊2：本件について同日付で FDA News Release が通知された（下記のサイトを参照）。
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm180057.htm

◎Orlistat〔オルリスタット，抗肥満薬（リパーゼ阻害剤）〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.21（10/15）R04

【 米 FDA 】

• Etravirine[‘Intelence’]：重度の皮膚反応と過敏反応について添付文書を改訂

Etravirine[‘Intelence’]: Revisions of the prescribing information

Safety Information

通知日：2009/08/27

http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM180594.pdf

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm180579.htm

◆Tibotec Therapeutics 社からの医療従事者向けドクターレター

Tibotec T herapeutics社はFDAと協力し，etravirine[‘Intelence’]錠の添付文書を改訂し*[1]，重度の皮膚反応に関して重要な安全性情報を更新したことを医療従事者に知らせる。

下記の市販後報告を反映させるため，現在の「警告および使用上の注意」の「重度の皮膚反応」の項を強化した。

・ 中毒性表皮壊死症（TEN）による死亡
・ 過敏反応（時には肝不全を併発した例があった）

また，重度の皮膚反応や過敏反応の徴候・症状が現れた場合は，直ちに［‘Intelence’］の使用を中止すべきであるとのガイダンスを追加した。これらの有害反応と［‘Intelence’］との臨床的関連性を考慮し，重度の皮膚反応と過敏反応に関する情報を下記の通り添付文書に追加した。

5. 警告および使用上の注意

5.1. 重度の皮膚反応と過敏反応

重度で，生命を脅かす可能性があるか死亡に至る皮膚反応が報告されている。これらには，スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS），中毒性表皮壊死症（TEN），多形紅斑の症例が含まれている。過敏反応も報告されており，発疹，身体所見，時には臓器不全（肝不全など）を特徴としていた。第III相臨床試験におけるグレード3と4の発疹は，プラセボ群の0.2%に対し［‘Intelence’］群の1.3%で報告された。［‘Intelence’］群の計2%は，発疹のため投与中止された（「副作用（6）」を参照）。発疹は投与開始後6週以内に発症することが最も多かった。

重度の皮膚反応や過敏反応の徴候・症状（重度の発疹や発熱を伴う発疹，全身倦怠，疲労感，筋肉や関節の疼痛，水疱，口腔病変，結膜炎，顔面浮腫，肝炎，好酸球増加症など）が現れた場合は，直ちに［‘Intelence’］の使用を中止すること。また，肝トランスアミナーゼ等の臨床状態をモニタリングし，適切な治療を開始すること。重度の発疹発症後に［‘Intelence’］の使用中止が遅れると，生命を脅かす反応に至る可能性がある。

上記以外に，添付文書と患者向け添付文書（Patient Package Insert）の関連箇所も更新した。

◇臨床試験での症例

第III相試験で最も多く報告されたグレード2以上の有害反応は発疹（9.0%）であった。［‘Intelence’］によるSJS，過敏反応，多形紅斑は，臨床開発中に被験者の0.1%未満で報告された。一般に臨床試験では，発疹は軽度～中等度で，主に投与開始後第2週で発症し，第4週以降ではまれであった。一般に発疹は投与継続中の1～2週以内で消失した。第III相試験では，［‘Intelence’］の投与を受けていた被験者の計2%は発疹のため投与中止された。

全般的に，臨床試験や市販後報告における上記の症例から，臨床モニタリングの重要性，および重度の皮疹や過敏反応の徴候・症状をよく知ることの重要性が示されている。さらに，これらの症例は，重度の発疹や過敏反応が疑われる場合，直ちに［‘Intelence’］の使用を中止することの重要性も強調している。

参考情報

＊1：改訂された添付文書は下記のリンクを参照。

http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=10710

http://www.tibotectherapeutics.com/tibotectherapeutics/documents/TMC125_20090818_USPI_USPPI_v2_0.pdf

◎Etravirine〔エトラビリン，非核酸系逆転写酵素阻害薬，抗 HIV 薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.21（10/15）R05

【 米 FDA 】

• 2009 年 6 月 30 日時点での FDA 有害事象報告システム（AERS）の集計

Adverse Event Reporting System（AERS） statistics as of June 30, 2009

FDA CDER

更新日：2009/09/05

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm

本稿では，四半期毎に集計される有害事象報告システム（Adverse E vent R eporting S ystem，AERS）データの概要を示した図を紹介する（各図の説明は，前回分の集計を示した医薬品安全性情報 Vol.7 No.11（2009/05/28）の FDA 記事を参照）。【安全情報部】

◇年次別の受領報告数と AERS 登録報告数

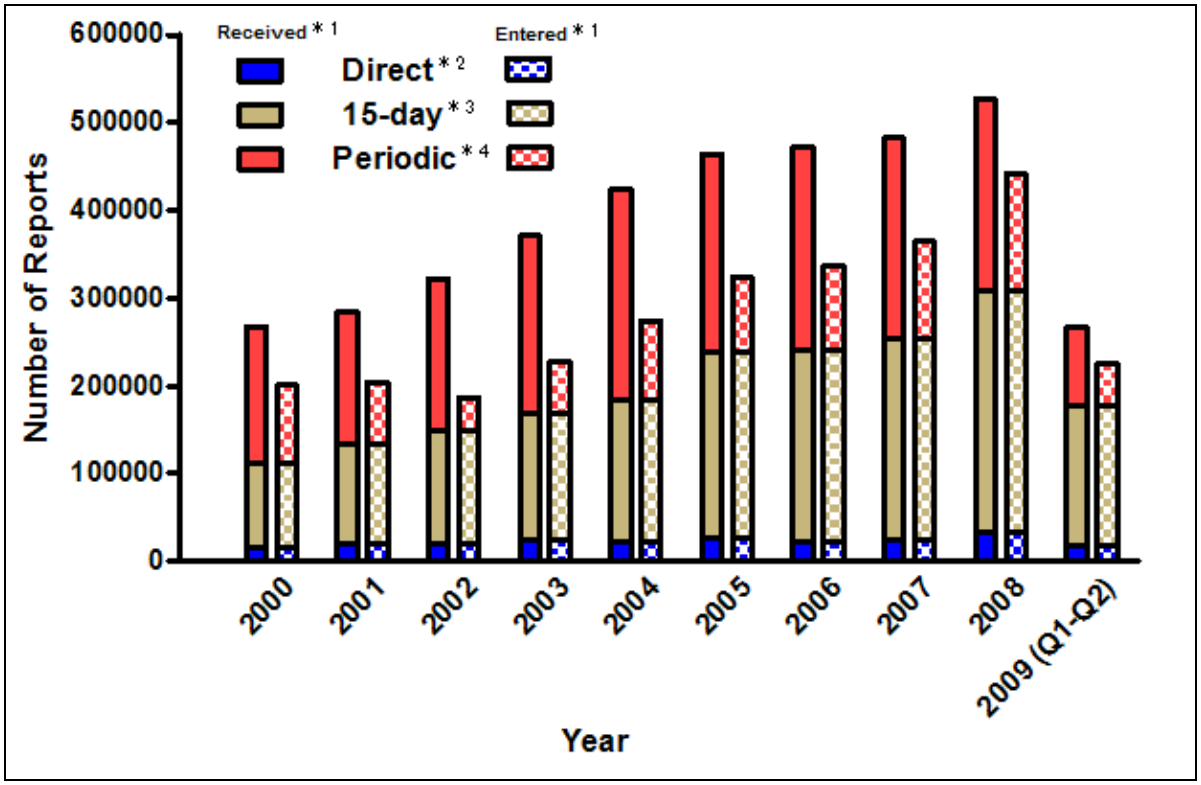

図 1:種類別報告数（2000～2009 年第 2 四半期）

＊1 Received ： 受領した報告数, Entered ： AERS に登録した報告数
＊2 製造業者を通さず FDA に直接報告されたもの
＊3 製造業者からの 15 日報告
＊4 製造業者からの定期報告

◇年次別の米国内および米国外からの登録数

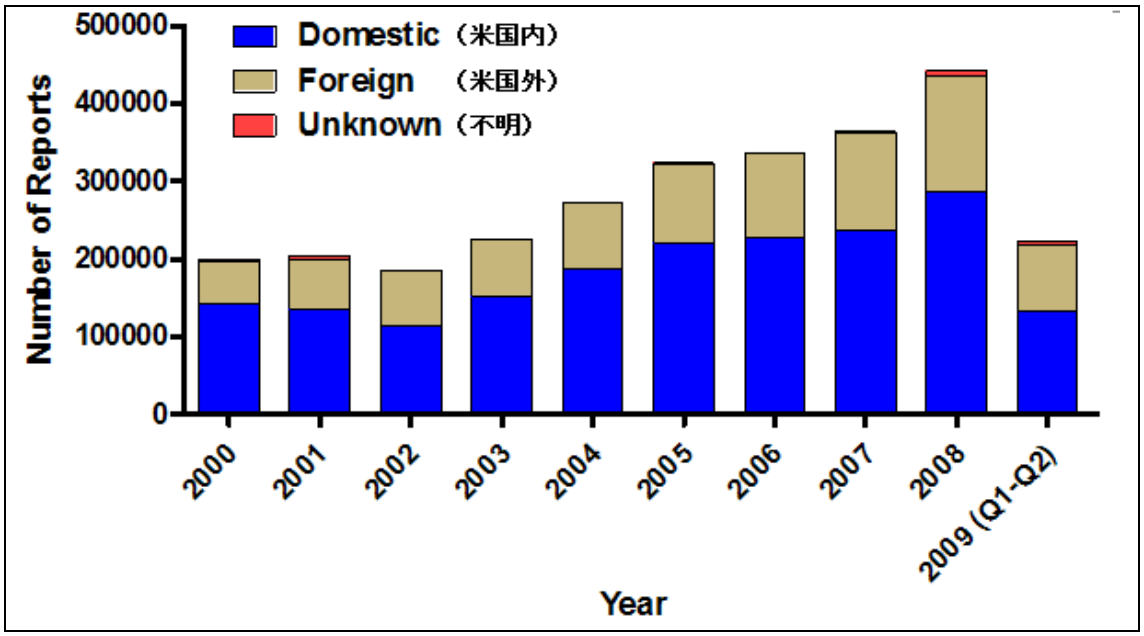

図 2: AERS に登録された米国内および米国外からの登録数

◇年次別の報告者別の登録数[*1]

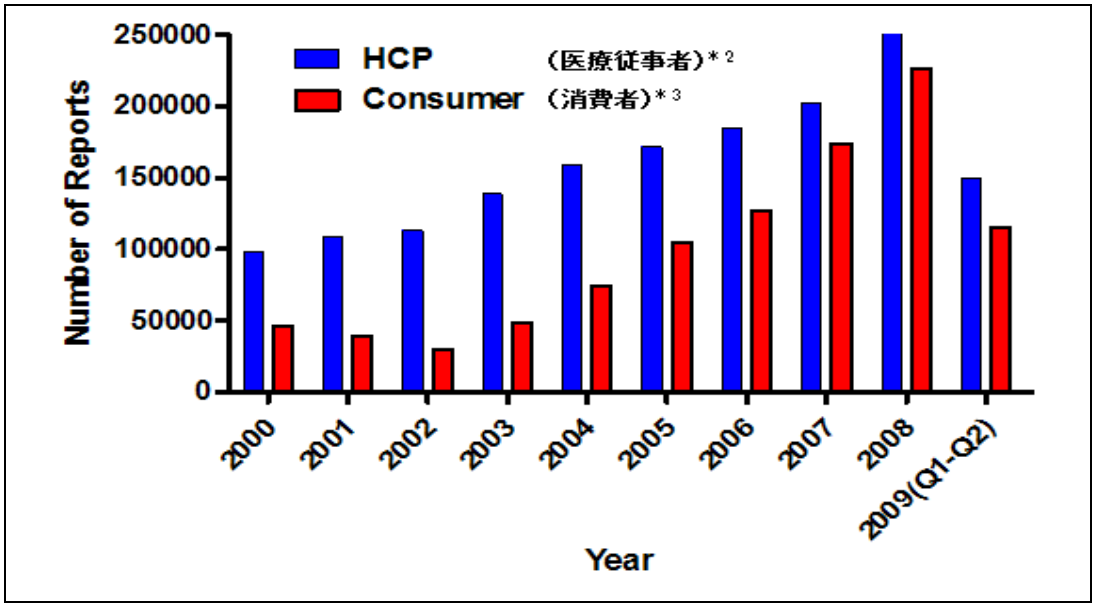

図 3：FDA への報告者の内訳

＊1 報告者情報が明らかであったデータのみ集計している
＊2 医師，薬剤師，看護師，歯科医，その他の医療従事者を指す
＊3 報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者を指す

◇年次別の AERS 登録患者のアウトカム

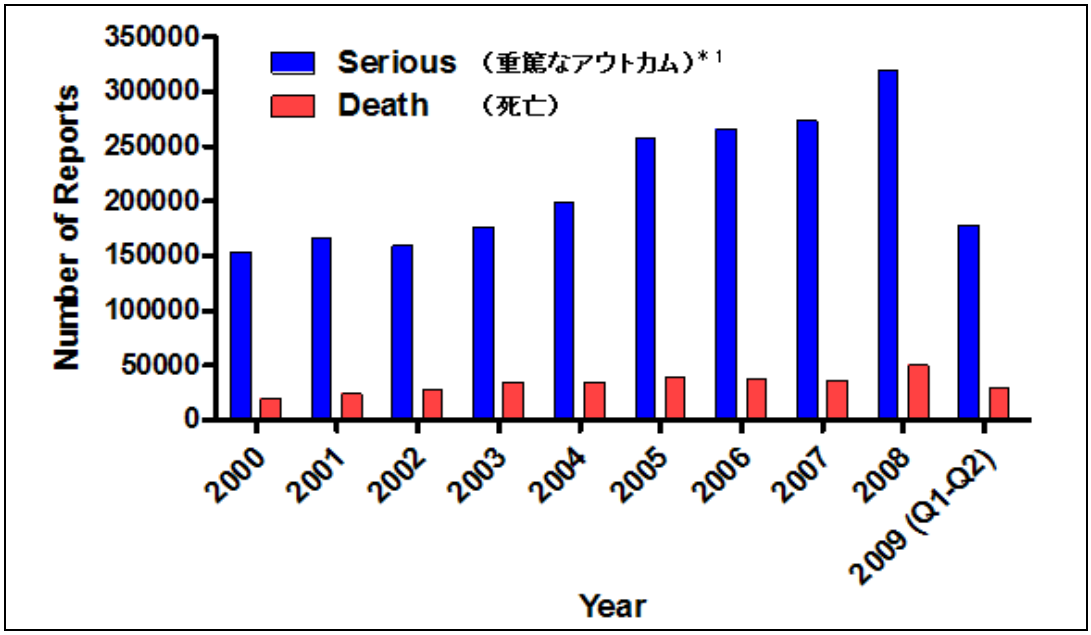

図 4：AERS に登録された重篤なアウトカム（Serious）数および死亡（Death）数

＊1 死亡，入院，生命を脅かすもの，重大な障害や機能不全，先天異常および/または他の重篤なアウトカムが報告中に 1 つ以上記載されているものを指す。

訳者注）FDA の原報には各図に対応した集計表が掲載されているが，ここでは省略した。

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 7 月）

2009 Summaries of safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research－July

FDA MedWatch

通知日：2009/08/26

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm172740.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**
Chantix（varenicline）0.5 mg and 1 mg tablets	○		○	○	○	○
Wellbutrin（bupropion h ydrochloride）tablets, S ustained-Release, an d Extended Release（XL）tablets	○		○	○		MG
Zyban（bupropion hydrochloride）Sustained-Release tablets	○		○	○		MG
Diabeta（glyburide）tablets		○	○	○	○	
Lopid（gemfibrozil）tablets		○		○		
Ortho Evra（norelgestromin / ethinyl estradiol）transdermal system		○	○		○	
Veramyst（fluticasone furoate）nasal spray		○	○	○	○	
Actonel（risedronate sodium）tablets			○	○		
Gardasil（Human Papillomavirus Q uadrivalent Types 6, 11 , 16 , 18）Recombinant Vaccine			○	○		
Letairis（ambrisentan）5 and 10 mg tablets			○	○		MG
Myfortic（mycophenolic a cid）180 m g a nd 360 m g d elayed-release tablet			○		○	MG
Rilutek（riluzole）tablets			○	○	○	
Soliris（eculizumab）			○	○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Abilify Abilify（aripiprazole）2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, and 30 mg tablets Abilify（aripiprazole）1 mg /mL Oral Solution Abilify Discmelt（aripiprazole） 10 mg and 15 mg Orally Disintegrating Tablets Abilify（aripiprazole）9.75 mg / 1.3 mL（7.5 mg /mL）Injection ＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Agrylin（anagrelide hydrochloride）0.5 mg capsules				○		
Calan（verapamil hydrochloride）tablets				○		
Cardura（doxazosin mesylate）1, 2, 4, and 8 mg tablets				○		
Geodon（ziprasidone）20 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg capsules and 20 mg base /mL injection ＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Haldol（haloperidol）5 mg base /mL injection and Haldol Decanoate（haloperidol）50 mg base /mL and 100 mg base /mL IM injection ＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Hytrin（terazosin hydrochloride）1, 2, 5, and 10 mg tablets				○		
Invega（paliperidone）1.5 mg, 3 mg, 6 mg, and 9 mg Extended-Release tablets ＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Isoptin SR（verapamil HCL）120 mg, 180 mg, and 240 mg Sustained Release tablets				○		
Minipress（prazosin hydrochloride）1, 2, and 5 mg capsules				○		
Moban（molindone）5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg tablets ＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Navane Navane（thiothixene）1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, and 20 mg capsules Navane（thiothixene）5mg base /mL oral concentrate Navane（thiothixene）2 mg base/mL and 10 mg base/mL injectable ＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Orap（pimozide）1 mg and 2 mg tablets ＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Pamidronate disodium injection				○	○	
Phisohex（hexachlorophene 3%）detergent cleanser				○		
Risperdal Risperdal（risperidone）0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg tablets				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Risperdal（risperidone）1 mg / mL oral solution Risperdal CONSTA（risperidone）12.5 mg / vial, 25 mg / vial, 37.5 mg / vial, and 50 mg / vial Long-Acting injection Risperdal M-TAB（risperidone）0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg Orally Disintegrating tablets ＊抗精神病薬全クラスのラベル対象						
Alimta（pemetrexed di sodium）Injection, P owder, Lyophilized f or Intravenous Use 100 mg and 500 mg vial					○	
Caduet（amlodipine besylate/atorvastatin calcium）tablets					○	
Ditropan（oxybutynin chloride ）tablets					○	
Ditropan XL（oxybutynin chloride, USP）Extended Release tablets					○	
Femara（letrozole）2.5 mg tablets					○	
Isentress（raltegravir potassium）tablets					○	
Lovenox（enoxaparin sodium）injection					○	
Zetia（ezetimibe）tablets					○	PPI
Baraclude（entecavir）tablets and oral solution						PPI

＊本報〔Vol.7 No.21（2009/10/15）〕の米 FDA の記事を参照。

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.21（10/15）R07

【NZ MEDSAFE】

• メトヘモグロビン血症－症状とリスク因子

Methaemoglobinaemia－signs and risk factors

Prescriber Update Vol. 30 No.3

通知日：2009/08

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Methaemoglobinaemia%20-%20signs%20and%20risk%20factors%20Aug%2009.htm

処方者は，多くの薬剤がメトヘモグロビン血症の発生に関連していることを認識すべきである。メトヘモグロビンはヘモグロビン中に含まれる鉄が酸化されて酸化第二鉄の状態になることで生成され，ヘモグロビンの酸素運搬能が減少する。メトヘモグロビンは血液中に通常 2%以下の濃度で存在し，血中濃度が 20～30%を超えると症状が現れる可能性が高い。

メトヘモグロビン血症の徴候や症状には，頭痛，疲労，チアノーゼ，頻呼吸，呼吸困難，頻脈，意識レベルの変化，心筋梗塞，びまん性の低酸素性脳障害があり，重篤な場合には死に至る。

メトヘモグロビン血症の確定診断においてパルスオキシメトリーは信頼できる測定法ではないとみなされている [1)]。メトヘモグロビン血症の確定診断には動脈血サンプルを用いた CO-オキシメトリー検査が必要である。

メトヘモグロビン血症発生のリスク因子には以下のものが含まれる [2)]。

- Prilocaine，benzocaine，lidocaine，tetracaine のような局所麻酔薬の局所投与または注射での投与
- 亜硝酸アミル（および他の亜硝酸塩，硝酸塩），chloroquine，primaquine，dapsone またはサルファ剤の使用
- 年齢；3 カ月齢以下の子供（酸化ストレスに感受性が高いことから，リスクが高い）
- 全身性の感染
- 貧血
- 先天性メトヘモグロビン血症またはG6PD[A]欠損症

文 献

1） Sharma V, Haber A, （2002） Acquired methaemoglobinaemia: a case report of benzocaine-induced methaemoglobinaemia and a review of the literature. *Clinical Pulmonary Medicine,* 9（1）: 53-8

2） Kane G , H oehn S , Be hrenbeck T et a l （2007） Benzocaine-induced m ethaemoglobinaemia based on the Mayo Clinic experience from 28,478 transoesophageal echocardiograms. *Archives of Internal Medicine,* 167（18）: 1977-82

[A] Glucose-6-phosphate dehydrogenase

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.4 No .04（2006/02/23），【カナダ Health Ca nada】Vol.7 N o.09（2009/04/30），Vol.4 No.25（2006/12/14）

【 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.21（10/15）R08

【WHO】

• パンデミックインフルエンザワクチンの現状〔パンデミック（H1N1）2009 状況説明 11〕

Pandemic influenza vaccines: current status

Pandemic（H1N1） 2009 briefing note 11

通知日：2009/09/24

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/pandemic_influenza_vaccines_20090924/en/index.html

（抜粋）

オーストラリア，中国，米国の規制機関がパンデミックワクチンを承認し*[1]，まもなく日本と欧州数カ国の規制機関がこれに続く見込みである*[2]。承認手続きに要する期間は，各国の規制体制，ワクチンの種類，必要情報を規制機関に提出する製造業者側の準備状況などの要因に依存している。

◇ワクチンの生産能力

WHOは2009年5月，最も順調であればパンデミックワクチンの世界的な生産能力が年間約50億接種分に達すると予測した。その後，ワクチンの生産収率と適切な製剤処方について良い情報が得られた。

WHOは現在，ワクチンの世界的な生産能力を年間約30億接種分と予測している。この数値は以前の予測よりも少ないが，健康な成人や年長の小児ではワクチンの単回接種で十分な防御免疫が得られることが臨床試験の早期データで示唆されており，現在の供給量で予防可能な人数は実質2倍となる。

上記の供給量は，ほぼ全員が感染性の高い新型ウイルスに感染する可能性がある68億人の世界人口をカバーするには，依然不十分である。インフルエンザワクチンの世界的な生産能力は限られており，現状は不十分で増産は困難である。

パンデミックワクチンは，アウトブレイクにおいて感染拡大のピーク前に接種すると，予防手段として最大の効果を発揮する。規制機関とワクチン製造業者はどちらも，ワクチン供給を促進するため多大な努力を続けている。

経済的に豊かな国の多くは，全国民をカバーできる十分なワクチンを確保するため，製造業者とすでに契約を交わしている。しかし，低・中所得国の大半は，限られた初期供給分を確保できる財源がない。これらの国へのワクチン供給は，製造業者や他国からの援助に大きく依存している。

◇ワクチンの安全性

各国の医薬品規制機関はすべてのワクチンについて，承認前に知られているか疑われているリ

スクおよびベネフィットを慎重に審査している。今回のパンデミックウイルスは新型であるため，免疫応答と安全性に関する必須情報の取得を目的として，非臨床試験と臨床試験が進行中である。現在までに終了した試験の結果から，パンデミックワクチンが季節性インフルエンザワクチンと同程度に安全であることが示唆されている。

パンデミックワクチンの有害反応は，季節性インフルエンザワクチンで見られる有害反応と類似していると予測される。よく起こる有害反応には，注射部位の局所反応（痛み，腫脹，発赤）があり，数種の全身反応（発熱，頭痛，筋肉痛や関節痛）の可能性もある。ほとんどすべての被接種者では，これらの症状は軽度で自己限定的であり，1～2日続く。

しかし，非常に大規模な臨床試験を行っても，パンデミックワクチンを何百万もの人に接種した際に起こりうるまれな有害事象を特定することはできないと考えられる。

WHOはパンデミックワクチンの接種を行うすべての国に対し，安全性の徹底的なモニタリングを実施し，有害事象を報告するよう勧告する。すでに多くの国が，ワクチンの安全性をモニタリングするシステムを備えている。

パンデミックワクチンの市販後調査で得られたデータの国際的な共有は，リスク/ベネフィット評価を助け，ワクチン接種の方針変更の必要性を判断する上で，極めて重要と考えられる。WHOは，データの収集と報告をリアルタイムで行える標準プロトコルを開発しており*[3]，得られた知見はWHOのウェブサイトを通じて世界各地に伝達していく。

参考情報

＊1：米国とオーストラリアの承認状況については，下記のサイトを参照。
米国〔本報の米 FDA 記事（インフルエンザ関連医薬品情報）も参照。〕
http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm181950.htm
オーストラリア
http://www.tga.gov.au/alerts/medicines/h1n1vaccine.htm
http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0910.htm#a1

＊2：欧州の承認状況については，下記のサイトを参照。
http://www.emea.europa.eu/influenza/vaccines/home.htm

＊3：WHO は 2009 年 10 月 8 日付の“Drug Alert No.124”で，ワクチン接種後の有害事象を WHO の UMC（Uppsala Mo nitoring Centre）に報告するソフトウェア“PaniFlow”を開発したことを通知した。PaniFlow は有害事象の検索や解析機能も有する。詳細は下記のサイトを参照。
http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_124_AH1N1.PDF

Vol.7（2009） No.21（10/15）R09

【WHO】

• パンデミックインフルエンザ A（H1N1）ワクチンの安全性と承認に関する FAQ *[1]

Safety and approval of pandemic influenza A（H1N1） vaccines

Frequently Asked Questions － Vaccines for pandemic influenza A（H1N1）

更新日：2009/07/12（初回通知日：2009/05/02）

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/safety_approval/en/index.html

◇新たなパンデミックインフルエンザ A（H1N1）ワクチンは安全か

インフルエンザワクチンを含む製造販売承認を受けたワクチンは，高度な安全性規格に適合している。新たなパンデミックワクチンも同様に，安全性を保証するため考えられうるすべての対策がとられ，臨床試験（現在進行中かまもなく開始予定）で得られる結果は，パンデミックワクチンの承認審査時に規制機関により精査される。2009年6月初旬，WHOは専門家会議を開催し，アジュバント（免疫賦活剤）や，ワクチンの効果を高めるために添加される物質の安全性をレビューしたが，安全性に関する重大な懸念は特定されなかった。ワクチンの安全性は，市販後調査においても注意深くモニタリングされる。

◇米国で起きた1976豚インフルエンザワクチンの合併症（ギラン・バレー症候群）を繰り返さないためにはどうすべきか

ギラン・バレー症候群（GBS）は神経系の急性疾患である。GBSは，インフルエンザなどのさまざまな感染症の後で発現することがある。季節性インフルエンザワクチンも，被接種者100万人当たり1～2人の割合でGBSのリスク上昇と関連する可能性が研究で示唆されている。1976インフルエンザワクチン接種キャンペーン期間中に，被接種者100万人当たり約10人がGBSを発症したため，キャンペーンは中止され，ワクチン回収に至った。

特定のワクチンに関連してGBSが発現する原因は，まだ十分に解明されていない。今後新たなワクチンにより同様のリスクが現れる可能性も，完全には除外できない。しかし，インフルエンザA（H1N1）ワクチンは確立された規格に従って製造され，市販後調査により接種後に重篤な有害事象が起こる可能性がモニタリングされる。新たなパンデミックインフルエンザワクチンの導入において，安全性のモニタリングシステムは不可欠な対策の1つである。

◇新たなインフルエンザ A（H1N1）ワクチンの承認は誰が行うか

新たなインフルエンザA（H1N1）ワクチンの法的承認は，各国の規制機関が行う。各国の規制機関は迅速承認手続きを導入しているが，これによりワクチンの品質と安全性について妥協することはない。

参考情報

＊1：本記事以外のインフルエンザ A（H1N1）ワクチンに関する FAQ（よくある質問）は，下記のサイトを参照。
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/en/index.html
ワクチン以外のインフルエンザ A（H1N1）に関する FAQ は，下記のサイトを参照。
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/en/index.html

Vol.7（2009） No.21（10/15）R10

【 米 FDA 】

• FDA が 2009 H1N1 インフルエンザワクチン 4 製品を承認

FDA approves vaccines for 2009 H1N1 influenza virus － Approval provides important tool to fight pandemic

News Release

通知日：2009/09/15

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182399.htm

FDAは2009年9月15日，2009 H 1N1インフルエンザウイルスのワクチン4製品を承認したことを通知した。これらのワクチンは初回ロットが得られ次第米国各地に供給される予定であるが，これには今後4週以内を見込んでいる。

4製品のワクチンは，CSL社，MedImmune社，Novartis V accines and D iagnostics社，Sanofi Pasteur社が製造している*[1]。いずれの工場も同じ工程で2009H1N1ワクチンを製造しており，この工程は安全な季節性インフルエンザワクチンの製造に長年の実績がある。

複数の臨床試験で成人被験者から得られた予備データにもとづくと，2009 H 1N1ワクチンは季節性インフルエンザワクチンと同様に，大半の健康な成人で単回接種後8～10日で確実な免疫反応を誘発する。

現在進行中の臨床試験により，小児の至適用量に関する追加情報が得られると考えられる。これらの試験の結果から小児の至適用量が示された場合は，ワクチン接種に関する助言を更新する予定である。試験結果はまもなく得られると予想される。

季節性インフルエンザワクチンと同様に2009 H 1N1ワクチンは，thimerosal（水銀を含有する保存剤）を含む製剤処方と，thimerosalを含まない製剤処方で製造される。

鶏卵や，ワクチン中に含まれるいずれかの成分に対し，重度のアレルギーや生命を脅かすアレルギーがある者は，ワクチン接種を受けるべきでない。

現在進行中の臨床試験では，ワクチンは良好な忍容性を示している。H1N1ワクチンによる有害反応は，季節性インフルエンザワクチンのものと類似していると考えられる。

注射型ワクチンで最も多い有害反応は，注射部位の痛みである。その他の有害反応としては，軽度の発熱，身体の疼痛，接種後数日間の疲労感などが考えられる。経鼻ワクチンで最も多い有害反応は，年齢を問わない鼻汁や鼻閉，成人での咽頭痛，2～6歳の小児での発熱などである。

すべての医療用製品と同様に，ワクチンも予期しない有害事象や，まれで重篤な有害事象を起こす可能性がある。FDAは政府機関やNGO（非政府組織）と密接に協力し，2009 H 1N1ワクチン接種プログラムの実施中および実施後における有害事象モニタリング，情報共有，解析の能力向上に努めている。米国厚生省におけるこれらの機関には，CDC（疾病管理予防センター）が含まれている。

なお，季節性ウイルス株に対するワクチン3製品はすでに販売されており，季節性インフルエンザにはこれらを使用すべきである[A]。しかし，これらのワクチンには2009 H 1N1ウイルスに対する予防効果はない[B]。

FDAが承認している2009 H 1N1インフルエンザワクチンの詳細は，“Influenza A （H1N1） 2009 Monovalent”のサイト[C] を参照。

参考情報

＊1：CSL 社，Novartis V accines an d D iagnostics 社，Sanofi Pasteur 社は注射型ワクチンを，MedImmune 社は経鼻ワクチンを製造している。

A 右記のリンクを参照。 http://pandemicflu.gov/individualfamily/about/seasonalflu/
B 右記のリンクを参照。 http://www.cdc.gov/h1n1flu/
C 右記のリンクを参照。 http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm181950.htm

Vol.7（2009） No.21（10/15）R11

【 英 MHRA 】

• Oseltamivir［‘Tamiflu’］, zanamivir［‘Relenza’］: 有害反応が疑われる報告の解析（2009/10/01, 更新 2009/10/08）

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

Swine flu information

通知日 : 2009/10/01, 2009/10/08

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON059834&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（第 1 回目の記事は医薬品安全性情報Vol.7（2009） No.18（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）～10 月 1 日（木）に受けた英国内の全報告を要約したものである[B]。

◆概 要

- イングランドでは 2009 年 7 月 23 日～9 月 29 日に［‘Tamiflu’］で計 586,138 回, ［‘Relenza’］で計 8,294 回の治療コースの情報が収集された（National Pandemic Flu Serviceを通して）[C]。これらのデータには, NPFSシステム外で処方または入手された［‘Tamiflu’］や［‘Relenza’］, またスコットランド, ウェールズ, 北アイルランドで使用された［‘Tamiflu’］や［‘Relenza’］についての情報は含まれていない。
- MHRA は 2009 年 10 月 1 日までに, ［‘Tamiflu’］との関連が疑われる有害反応報告を 765 例, ［‘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 765 例の報告（1,320 件の有害反応）[D]が行われた。

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

B 10 月 1 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。

C データは英国の Department of Health から入手し, 許可を得て掲載されている。

D 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。

◆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：発売済

以上

連絡先
安全情報部第一室　天沼　喜美子