医薬品安全性情報 Vol.7 No.24（2009/11/26）

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）】

- Drug Safety Update　Vol. 3, No. 3, 2009
  - 高用量の cyproterone acetate：（多発性）髄膜腫のリスク 2
  - Varenicline：コホート研究では自殺行動との明確な関連は認められず 4

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

- Rituximab［‘Rituxan’］：TNF 阻害薬を併用していない関節リウマチ患者で進行性多巣性白質脳症（PML）が発現 5
- Exenatide［‘Byetta’］：腎機能異常の報告 7
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 8 月） 8

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.19, No.4, 2009
  - 静注用免疫グロブリン（IVIG）：溶血のリスクに注意 10

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- CSL 社の季節性および H1N1 インフルエンザワクチンの接種可能年齢を生後 6 カ月以上に拡張〔米 FDA〕 14
- 静注用 peramivir：腎機能障害患者での用量に関する医療従事者向け Q&A〔米 FDA〕 15
- 豚インフルエンザ（H1N1）ワクチン［‘Celvapan’］,［‘Pandemrix’］：週間有害反応解析レポート（2009/11/12 号）〔英 MHRA〕 16
- パンデミック H1N1 ワクチン接種に関する勧告を CHMP（医薬品委員会）がレビュー〔EU EMEA〕 17

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.24（11/26）R01

【 英 MHRA 】

• 高用量の cyproterone acetate：（多発性）髄膜腫のリスク

High-dose cyproterone acetate: potential risk of（multiple）meningiomas

Drug Safety Update Vol. 3, No. 3, 2009

通知日：2009/10/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON059813&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON059804

髄膜腫またはその既往を有する患者には，高用量（≧25 mg/日）の cyproterone acetate（[‘Cyprostat-50’]，[‘Cyprostat-100’]など）を処方してはならない。この助言は，co-cyprindiol [‘Dianette’]などの低用量の cyproterone acetate 製品は対象としていない。

◇ ◇ ◇

◇Cyproterone acetate 含有製品

Cyproterone acetate はプロゲステロン誘導体で，プロゲストーゲン作用や抗アンドロゲン，抗ゴナドトロピン作用がある。英国で入手可能な高用量の製剤には[‘Cyprostat-50’]，[‘Cyprostat-100’]などがあり，前立腺癌の治療を適応としている（用量は 50～300 mg/日）。高用量の cyproterone acetate では他に[‘Androcur-50’]が入手可能であり，重度の性欲過剰や性的異常の男性の性欲コントロールを適応とする。一部の EU 加盟国では，[‘Androcur-50’]は女性の男性化抑制のための治療に用いられている。英国ではこの適応は承認されていないが，英国で高用量の cyproterone acetate がこの適応で用いられているというエビデンスがある。

低用量（2 mg/日）の cyproterone acetate には，ethinylestradiol 35 μgとの合剤である co-cyprindiol[‘Dianette’]があり，抗生物質による長期治療に抵抗性の重度のざ瘡，およびやや重度の男性型多毛症の女性に用いられる。

◇髄膜腫

髄膜腫は最も多く見られる頭蓋内腫瘍であり，年間発生率は一般集団 100,000 人当たり 6 人である。多発性髄膜腫が全症例の約 1～10％を占める。組織学的には良性であるが，重篤な転帰に至る可能性がある。髄膜腫の成長には性ホルモンが関与している可能性があると考えられている。髄膜腫の約 70％にプロゲステロン受容体が，約 30％にエストロゲン受容体が発現している[1)]。

Cyproterone acetate 25 mg/日以上の長期（数年間）使用に伴い（多発性）髄膜腫が発生したことが報告されている。

◇エビデンスの要約

2009年9月までに全世界で，高用量のcyproterone acetateの使用に関連して髄膜腫36症例（うち 19 例は多発性髄膜腫）が報告された。9 例は公表された症例シリーズ [2)]で検討されており，27例は未公表の症例報告である。36例中32例は女性，4例は男性であった。Cyproterone acetateによる治療期間は4～27年で，1例を除き全例で25 mg/日以上を処方されていた。31例はフランスからの報告であった（フランスでは他国と比較して高用量の cyproterone acetate が広範に使用されている）。報告されたこれらの症例のうち，致死的転帰を辿った例はなかった。

Cyproterone acetate と髄膜腫の関連をさらに検討するため，英国の Health Improvement Network database（THIN）[*1] からのデータを用いて，後ろ向きコホート内症例対照（nested case-control）研究が［‘Cyprostat’］などの製造販売承認取得者により現在行われている。主な研究目的は，一般集団および cyproterone acetate 使用者での髄膜腫発生率の推定と，cyproterone acetate の使用と髄膜腫との用量依存性や期間依存性の検討である。

英国におけるすべての高用量の cyproterone acetate 含有製品の製品情報は，以下の助言に沿って改訂される予定である。

◇医療従事者への助言

- 髄膜腫またはその既往を有する患者には，25 mg/日以上の cyproterone acetate（［‘Cyprostat-50’］，［‘Cyprostat-100’］，［‘Androcur-50’］）を処方してはならない。
- この助言は，co-cyprindiol［‘Dianette’］などの低用量の cyproterone acetate 含有製品は対象としていない。

文 献

1） Blitshteyn S, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 279–82.

2）Froelich S, et al. Endocrine Abstracts （Proceedings of the 10th European Congress of Endocrinology; Berlin, Germany） 2008; 16: 158.
http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p158.htm （アクセス 2009 年 8 月 26 日）

参考情報

＊1：英国の一般医からの情報提供により，計 570 万人以上の患者について薬剤や治療の情報を収録したデータベース（2003年にデータ収集開始）。

◎Cyproterone〔シプロテロン，抗男性ホルモン剤〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.24（11/26）R02

【 英 MHRA 】

• Varenicline：コホート研究では自殺行動との明確な関連は認められず

Varenicline and suicidal behaviour: cohort study provides some reassurance

Drug Safety Update Vol.3, No.3, 2009 － Stop press

通知日：2009/10/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON059813&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON059804

General Practice Research Database（GPRD）[A] を用い，bupropionやニコチン代替薬と比較して，varenicllineが自殺や自殺行動のリスク上昇と関連しているかを調査した研究[1)] が最近公表された。このネステッドコホート研究では，2006 年 9 月 1 日～2008 年 5 月 31 日に上記の禁煙薬を処方された患者 80,660 人について解析を行った。

本研究では，varenicline が致死的または非致死的な自傷行為のリスク上昇と関連しているとの明確なエビデンスは見いだされなかった。ただし，リスクが 2 倍上昇する可能性は，95%信頼区間（CI）上限からは除外できなかった。すなわち，ニコチン代替薬処方患者との比較による自傷行為のハザード比は，varenicline 処方患者で 1.12［95%CI 0.67～1.88］，bupropion 処方患者で 1.17［0.59～2.32］であった。Varenicline がうつ病〔0.88［0.77～1.00］〕や自殺念慮〔1.43［0.53～3.85］〕のリスク上昇と関連しているとのエビデンスは見いだされなかった。

すべての医薬品と同様に，MHRA は varenicline の綿密な安全性モニタリングを今後も継続していく。Varenicline の有害反応が疑われる場合は，Yellow Card を通じて報告するようお願いする。

文 献

1） Gunnell D, et al. *BMJ* 2009; 339:b3805.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.18（2008/09/04），【米 FDA】Vol.7 No.16（2009/08/06），
【カナダ Health Canada】Vol.6 No.15（2008/07/24），【豪 TGA】Vol.7 No.01（2009/01/09），
【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.19（2009/09/17）ほか

◎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

◎Bupropion〔ブプロピオン，NDRI（ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬），抗うつ薬，禁煙補助薬〕海外：発売済

[A] 一般診療研究データベース。詳細は右記サイトを参照。 http://www.gprd.com/home/default.asp

Vol.7（2009） No.24（11/26）R03

【 米 FDA 】

- **Rituximab［‘Rituxan’］:TNF 阻害薬を併用していない関節リウマチ患者で進行性多巣性白質脳症（PML）が発現**

Important drug warning regarding［‘Rituxan’］（rituximab）

Safety Information

通知日:2009/10/23

http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM187792.pdf

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187791.htm

◆Genentech 社および Biogen Idec 社からの医療従事者向けドクターレター（抜粋）

Genentech 社および Biogen Idec 社は，rituximab［‘Rituxan’］と進行性多巣性白質脳症（PML）に関する重要な新たな安全性情報を通知する。

・［‘Rituxan’］による治療を受けた関節リウマチ患者で 3 例目のPMLの症例が報告された。PMLが認められたのは，3 年前に血清反応陰性関節リウマチと診断された 73 歳の女性患者であった。関節リウマチ治療で併用した薬剤および/または以前使用した薬剤は，leflunomide，hydroxychloroquine，prednisoneなどであった。既往歴として関節リウマチの他に，高血圧症，甲状腺機能低下症，骨粗鬆症，反復性気管支炎，脳血管損傷などがあった。この患者は 2009 年 2 月に，［‘Rituxan’］1 クール（2 週間間隔で 1,000 mgを 2 回）[A]の投与を受け，投与後 4～6 カ月で異常感覚と運動失調が現れた。臨床症状やMRI所見，およびPCR法で脳脊髄液（CSF）中にJCウイルスDNAが検出されたことにより，PMLと診断された。

本例は，［‘Rituxan’］による関節リウマチ治療を受けたことがあり TNF 阻害薬による治療歴のない患者で最初の症例である。これまでの関節リウマチ患者での PML（2 症例）は，［‘Rituxan’］投与を受けていない期間に他の免疫抑制薬の投与を受けていた患者で発現している。

これらの 2 例は，51 歳と 73 歳の女性患者での PML と確定した致死例であった。これらの患者は中咽頭悪性腫瘍のため化学療法および放射線治療を受けていたことや，［‘Rituxan’］による治療前および治療中に長期にわたりリンパ球減少症が見られたことなど，PML 発現のリスク因子を有していた。

［‘Rituxan’］による治療を受けた関節リウマチ患者での PML の総報告率は非常に低い（同薬による治療を受けたことのある関節リウマチ患者約 100,000 人当たり 3 例の報告）。しかし現在までの情報から，［‘Rituxan’］の投与を受けた関節リウマチ患者では PML の発現リスクが上昇することが示唆されている。

[A] 原文は 1000 mg given two weeks apart。

医師は，［‘Rituxan’］による治療を受けたことのある患者に神経症状が初発した場合は，PML を疑うべきである。臨床上必要であれば，神経科医による診察，脳 MRI 検査や腰椎穿刺を検討すべきである。PML を発現した患者に対しては［‘Rituxan’］の投与を中止すべきである。

医療従事者に対し，［‘Rituxan’］の添付文書をよく読み，この重要な安全性情報について患者と話し合うよう勧める。

［‘Rituxan’］の適応は以下の通りである。

- 1 種以上の TNF 阻害薬が十分に奏効しなかった中等度～重度の活動性関節リウマチの成人患者において，徴候・症状の軽減と構造的損傷の進行緩和のため，methotrexate との併用による治療
- 再発性もしくは難治性であり，低悪性度もしくは濾胞性で CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対し，単剤による治療
- 治療歴のない濾胞性，CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対し，CVP 化学療法[*1]との併用による治療
- 進行しておらず（安定状態を含む）低悪性度で CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対し，CVP 化学療法による初回治療（first-line treatment）後の単剤による治療
- 治療歴のないびまん性大細胞型 B 細胞性で CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫に対し，CHOP 化学療法[*2] またはその他のアントラサイクリン系薬剤ベースの化学療法レジメンとの併用による治療

参考情報

＊1：Cyclophosphamide，vincristine，prednisolone による併用化学療法。

＊2：Cyclophosphamide，doxorubicin，vincristine，prednisolone による併用化学療法。

※ Health Canada からも，10 月 21 日付で本記事と同様の安全性通知が出された。
次の URL を参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2009/rituxan_5_hpc-cps-eng.pdf

◎Rituximab〔リツキシマブ，抗 CD20 モノクローナル抗体，抗悪性腫瘍薬，関節リウマチ治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済　（※国内の適応は抗悪性腫瘍のみ）

Vol.7（2009） No.24（11/26）R04

【 米 FDA 】

• Exenatide［‘Byetta’］:腎機能異常の報告

Information for healthcare professionals: reports of altered kidney function in patients using exenatide （Marketed as［‘Byetta’］）

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日:2009/11/02

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm188656.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm

（抜粋）

FDA は，exenatide［‘Byetta’］の添付文書を改訂し，急性腎不全（acute renal failure），腎障害（renal insufficiency）などの腎機能異常の市販後報告に関する情報を追加することを承認した。

［‘Byetta’］はインクレチン・ミメティクスであり，2 型糖尿病の成人における血糖コントロール改善のために食事療法と運動療法の補助薬として承認されている。

FDAは 2005 年 4 月～2008 年 10 月に，［‘Byetta’］使用患者での腎機能異常の報告 78 例（急性腎不全 62 例，腎障害 16 例）を受けた。これらには，投与前より腎疾患を有する患者や腎障害発現のリスク因子を 1 つ以上有する患者の症例もあった。2005 年 4 月～2008 年 9 月に，660 万件以上の［‘Byetta’］の処方・調剤が行われた [A]。したがって，腎機能異常の報告 78 例は，同薬を使用した患者全体のうちわずかな割合を占めるにすぎない。

78 例のうち一部の患者は，［‘Byetta’］の臨床試験に関連して最も多かった副作用の悪心，嘔吐，下痢を報告していた。これらの副作用が上記例での腎機能異常悪化に関与したことも考えられる。

［‘Byetta’］添付文書の改訂により，医療従事者は既に知られている同薬のベネフィットと一部の患者に認められるリスクとのより良い比較が可能となる。この改訂には以下の内容が含まれる。

- 急性腎不全および腎障害の市販後報告に関する情報を追加し，重度の腎機能障害の患者（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分未満）や末期腎疾患の患者に［‘Byetta’］を使用すべきではないことを強調すること。
- 中等度の腎機能障害の患者（クレアチニン・クリアランスが 30～50 mL/分）に［‘Byetta’］を使用開始する場合や 5 μg から 10 μg に増量する場合には注意が必要であることを，医療従事者に助言すること。
- ［‘Byetta’］の使用患者での腎機能障害発現について注意深くモニタリングし，腎機能障害が

[A] SDI Vector One®: National （VONA）. clearance # C100003-2008-1392. received 10/15/2009
SDI 社の VONA については次の URL を参照。http://www.sdihealth.com/vector_one/national.aspx

疑われた場合，［‘Byetta’］の使用継続の必要があるか見極めるよう，医療従事者に助言すること。

・ 腎機能障害に関する情報を Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）に追加し，［‘Byetta’］の使用に関連するベネフィットとリスクについての患者の理解を助けること。

◆関連する医薬品安全性情報

【 英 MHRA 】Vol.7 No.09（2009/04/30）

◎Exenatide〔エキセナチド，インクレチン・ミメティクス，2 型糖尿病治療薬〕国内：申請中（2009/11 現在） 海外：発売済

Vol.7（2009） No.24（11/26）R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 8 月）

2009 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－August

FDA MedWatch

通知日：2009/09/15

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm181141.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
DexFerrum（iron dextran）50 mg/mL injection	○			○		
INFeD（iron dextran）50 mg elemental iron/mL injection	○			○		
Tasigna（nilotinib）capsules	○		○	○		MG

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Arixtra（fondaparinux sodium）injection			○	○	○	
Flagyl（metronidazole）500 mg I.V. injection RTU（in plastic container）			○		○	
Inomax（nitric oxide）for Inhalation			○	○		
Lariam（mefloquine hydrochloride）250 mg tablets			○	○	○	
Letairis（ambrisentan）5 and 10 mg tablets			○	○	○	MG
Lopressor HCT（metoprolol tartrate and hydrochlorothiazide）tablets			○			
Merrem（meropenem）I.V. for injection			○	○		
Primaxin（imipenem and cilastatin）IM injectable suspension			○	○		
Pristiq（desvenlafaxine）extended-release tablets			○	○	○	
Tobramycin 1.2 gram/50mL vial for injection			○	○		
Zoladex（goserelin acetate）implant			○	○	○	PCI
Accolate（zafirlukast）tablets				○	○	
Diabinese（chlorpropamide）tablets ＊SU 剤の改訂				○		
Geodon（ziprasidone）10 mg/mL oral suspension ＊＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Glucotrol and Glucotrol XL（glipizide）tablets ＊SU 剤の改訂				○		
Glynase（micronized glyburide）tablets ＊SU 剤の改訂				○		
Metaglip（glipizide/metformin HCl fixed-dose combination）tablets ＊SU 剤の改訂				○		
Micardis（telmisartan）tablets and Micardis HCT（telmisartan/HCTZ）tablets				○	○	
Micronase（glyburide）tablets ＊SU 剤の改訂				○		
Nizoral（ketoconazole）2% shampoo				○	○	
Serostim/Zorbtive（somatropin［rDNA origin］for injection）				○		
Singulair（montelukast sodium）tablets, chewable tablets and oral granules				○	○	PPI
Symbyax（olanzapine and fluoxetine hydrochloride）capsules				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Ventavis（iloprost）10 mcg/mL inhalation solution				○		
Zyflo（zileuton）tablets and Zyflo CR（zileuton）extended-release tablets				○	○	
Zyprexa（olanzapine）tablets, orally disintegrating tablets and IM injection ＊＊抗精神病薬全クラスのラベル対象				○		
Biaxin（clarithromycin）filmtabs, granules, and XL filmtabs					○	
Dipentum（olsalazine sodium）250 mg capsules					○	
Orencia（abatacept）powder for injection					○	
Zemplar（paricalcitol）2 mcg/mL and 5 mcg/mL injection					○	
Nplate（romiplostim）for subcutaneous injection						REMS/MG
Tracleer（bosentan）62.5 and 125 mg tablets						REMS/MG

＊＊：医薬品安全性情報 Vol.7 No.21（2009/10/15）の米 FDA の記事を参照。

Vol.7（2009） No.24（11/26）R06

【 カナダ Health Canada 】

• 静注用免疫グロブリン（IVIG）：溶血のリスクに注意

Intravenous immune globulin （IVIG）: hemolytic reactions

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.19, No.4, 2009

通知日：2009/10/14

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n4-eng.php#a1

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/carn-bcei_v19n4-eng.pdf

カナダは静注用免疫グロブリン（IVIG：intravenous immune globulin）の国民 1 人当たりの使用量が世界で最も多い国の 1 つである。Canadian Blood Services*[1] はIVIGの使用が 1998 年以降，年平均 11.3%のペースで着実に増加していると報告している。このようにIVIGの使用が増えているため，医療従事者はIVIG投与に関連して，まれに起こるがよく知られている有害反応である溶血に注意することが重要である。カナダで販売されているIVIGの製品モノグラフには，溶血のリスクに関する情報が記載されている。Héma-Québec*[2] とCanadian Blood Servicesは 2009 年 2 月，「溶血が

疑われる症例の調査と報告を支援するため」，IVIG溶血ファーマコヴィジランスグループ [A] を通じて，IVIG投与に関連する溶血症例の統一判定基準（**表**）を提案した[1)]。

IVIG の主成分は，大量にプールしたヒト血漿から製造された濃縮免疫グロブリン G（IgG）である。カナダでは，原発性/続発性免疫不全症の補充療法および特発性血小板減少性紫斑病を適応として，いくつかの IVIG 製品が承認されている。数製品は慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーへの使用も承認されている。また，IVIG は適応外で様々な症状に使用されるケースが増えている[2)]。

IVIG 溶血ファーマコヴィジランスグループが策定した溶血症例の判定基準を用いて Health Canada は，2006 年 12 月 1 日～2009 年 3 月 31 日に報告された IVIG 投与との関連が疑われる溶血の全症例（溶血性貧血，溶血，球状赤血球性貧血，溶血反応，ヘモグロビン減少，溶血性輸血反応として報告された）を解析した。報告された 81 例のうち，20 例は IVIG 投与に関連する溶血の基準に適合し，23 例は貧血の別の原因によると考えられ，38 例は臨床検査の必要条件を満たさなかった（38 例中 32 例は別の原因の可能性があり，4 例は直接抗グロブリン試験が陰性であった）。

IVIG投与に関連する溶血の基準に適合した 20 例 [B] の解析では，9 例が適応内，11 例が適用外でIVIG投与を受けていた。総投与量は 35～500 gであった。患者の年齢は 7 カ月～86 歳であり，性別は男女同数であった。報告された溶血の発現はIVIG投与の当日～2 週後であった。ヘモグロビン減少は 28～78 g/L（平均 46 g/L，中央値 44 g/L）であった。

IVIG 溶血ファーマコヴィジランスグループの指摘の通り，溶血のリスク因子には，A（14 例）またはAB（6例）の血液型，および高いIVIG総投与量（2 g/kg以上）が含まれていた。総投与量（g/kg）の記載がある有害反応報告のうち，85%（11/13 例）は総投与量が 2 g/kg 以上であった。

[A] IVIG Hemolysis Pharmacovigilance Group
[B] 本記事の原文には各症例の詳細情報の一覧表が掲載されている。

表：IVIG 溶血ファーマコヴィジランスグループ* が策定した静注用免疫グロブリン（IVIG）投与に関連する溶血症例の統一判定基準 [1)]

変数	定義
発現	・ IVIG 投与後 10 日以内 †
臨床検査の徴候	・ ヘモグロビンが 10 g/L 以上減少
	・ 直接抗グロブリン試験‡が陽性
	・ 下記の 2 つ以上を満たす
	- 網状赤血球数が増加
	- 乳酸脱水素酵素が増加
	- ハプトグロビンが低値
	- 間接型高ビリルビン血症
	- ヘモグロビン血症
	- ヘモグロビン尿症
	- 著しい球状赤血球症
除外基準	・ 失血，IVIG 以外の薬剤による溶血，癌化学療法に関連する貧血，基礎疾患に関連する溶血など，貧血の別の原因を示す既往や検査結果がある
	・ 直接抗グロブリン試験が陰性
	・ その他の組み入れ基準（特に溶血のエビデンス）に適合しない

* 本グループには Héma-Québec と Canadian Blood Services が参加している。
† 投与後 10 日を超えて溶血症例が見いだされた場合でも，溶血のプロセスが投与後 10 日以内に始まったと考えられる場合は報告すべきである。
‡ 直接クームス試験またはDAT[C] とも呼ばれる。

医療従事者に対し，IVIG 投与との関連が疑われる有害反応を Health Canada に報告するとともに，溶血に関係する情報があれば報告に記載するよう奨励する。

〔執筆者：Elaine Taylor, MD, Health Canada〕

文 献

1） Canadian Blood Services. Important information regarding IVIG-associated hemolysis. http://www.bloodservices.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/resources/CustomerLetters09/$file/CL_2009-02.pdf

2） Constantine MM, Thomas W, Whitman L, et al. Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. Transfusion 2007;47（11）:2072-80.

参考情報

＊1：カナダ（ケベック州を除く）における輸血用血液と血液製剤の供給を統轄する非営利公益組織。詳細は下記のリンクを参照。

[C] Direct Antiglobulin Test

http://www.blood.ca/centreapps/internet/uw_v502_mainengine.nsf/page/Home?OpenDocument&CloseMenu

＊2：ケベック州における輸血用血液と血液製剤の供給を統轄する非営利組織。詳細は下記のリンクを参照。 http://www.hema-quebec.qc.ca/anglais/index.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.6 No.03（2008/02/07），Vol.3 No.21（2005/11/04），
【英 MHRA】Vol.4 No.18（2006/09/07），【米 FDA】Vol.1 No.38（2003/12/26），
【豪 TGA】Vol.7 No.11（2009/05/28）

◎Immunoglobulins, Normal Human〔ヒト免疫グロブリン（Human Normal Immunoglobulin，JP），血液製剤〕国内：発売済　海外：発売済
※Immunoglobulins, Normal Human は WHO の ATC 分類による表記。

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 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.24（11/26）R07

【 米 FDA 】

• CSL 社の季節性および H1N1 インフルエンザワクチンの接種可能年齢を生後 6 カ月以上に拡張

FDA expands use of CSL Limited's seasonal and H1N1 vaccines to infants and children

Press Announcements

通知日：2009/11/12

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm190359.htm

（抜粋）

FDA は，CSL 社の季節性および H1N1 インフルエンザワクチン*[1] の適応に，生後 6 カ月以上の小児を追加することを承認した*[2]。これらのワクチンは以前，18 歳以上の成人への適応が承認されていた。

FDA 長官の Margaret A. Hamburg 博士は，「小児は 2009H1N1 ウイルスに対し最も脆弱な集団に含まれているため，小児に接種可能なワクチンの選択肢を増やすことは，H1N1 アウトブレイクに対処する上で重要なステップである」と述べている。

CSL 社の季節性および H1N1 インフルエンザワクチンは鶏卵蛋白質を少量含有しているため，鶏卵自体や鶏卵成分含有製品にアレルギーがある人には接種すべきでない。

これらのワクチンは，単回接種用プレフィルドシリンジ（保存料無添加），および複数回接種用バイアル（保存料として水銀誘導体の thimerosal を含有）として提供される予定である。

参考情報

＊1：CSL 社の H1N1 インフルエンザワクチンに関する情報（添付文書など）は下記のリンクを参照。
http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm181975.htm

＊2： 2009 年 11 月 26 日現在，米国で承認されている CSL 社以外の H1N1 インフルエンザワクチンの接種可能年齢は以下の通り。

- MedImmune 社： 2～49 歳
- Novartis Vaccines and Diagnostics 社：4 歳以上
- Sanofi Pasteur 社： 生後 6 カ月以上
- ID Biomedical 社： 18 歳以上

〔MedImmune 社は弱毒化生ワクチン（経鼻投与），それ以外の 3 つと CSL 社は不活性化ワクチン（筋肉内注射）。なお，ID Biomedical 社のワクチンは，2009 年 11 月 10 日に米国で 5 つ目の H1N1 インフルエンザワクチンとして製造販売承認を取得した。各ワクチンの詳細情報は下記のリンクを参照。〕

http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm181950.htm

Vol.7（2009） No.24（11/26）R08

【 米 FDA 】

• 静注用 peramivir：腎機能障害患者での用量に関する医療従事者向け Q&A

Questions and answers for health care providers: renal dosing and administration recommendations for peramivir IV

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2009/11/13

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM190601.pdf

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm191472.htm

FDA は，2009 年 10 月に緊急時使用（EUA）実施を通知した静注用 peramivir について，様々な重症度の腎機能障害患者に対する推奨用量を医療従事者向け Q&A で通知した。【安全情報部】

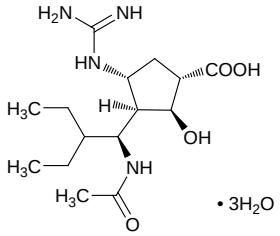
関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.22（2009/10/29）

◎Peramivir〔ペラミビル，抗 A 型/B 型抗インフルエンザウイルス薬，抗鳥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：PhaseIII（2009/05/21 現在） 海外：PhaseIII（米国，2009/10/27 現在）

※Peramivir の構造式



Vol.7（2009） No.24（11/26）R09

【 英 MHRA 】

- **豚インフルエンザ（H1N1）ワクチン［‘Celvapan’］, ［‘Pandemrix’］: 週間有害反応解析レポート（2009/11/12 号）**

Suspected adverse drug reaction（ADR） analysis: swine flu vaccines - H1N1（［‘Celvapan’］ and ［‘Pandemrix’］), 12 November 2009

通知日 : 2009/11/12

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON062762&RevisionSelectionMethod=Latest

（抜粋）

本レポート*[1] は，新たに承認された豚インフルエンザ（H1N1）ワクチン〔［‘Celvapan’］と［‘Pandemrix’］〕の有害反応（疑いを含む）について，MHRAが 2009 年 10 月 15 日～11 月 5 日に受けた英国内の全報告の概要をまとめたものである [A]。これらの報告は，MHRAの“Swine Flu ADR Portal”（豚インフルエンザ有害反応ポータルサイト）[B] とYellow Card Schemeを通じ，医療従事者と一般市民から自主的に提出された。報告には，［‘Celvapan’］（Baxter社）と［‘Pandemrix’］（GSK社）のMAH（製造販売承認取得者）が，報告義務に従い行った全報告も含まれている。

◇2009/11/12 号の要約（Headline summary）

- MHRA は 2009 年 11 月 5 日までに，英国における H1N1 ワクチンの有害反応（疑いを含む）報告を計 188 件受けている。188 件には計 460 の有害反応が含まれている（報告 1 件に有害反応が 2 つ以上含まれている場合がある）。
- 現在H1N1 ワクチンの有害反応（疑いを含む）報告のうち，91%（172 件）は［‘Pandemrix’］の報告である。2 つのワクチンの使用比率（推定）[C] を考慮すると，この数値は予想範囲内である。なお，報告の 6%（12 件）にはワクチンの製品名の情報がない。
- 最も多く報告された有害反応（疑いを含む）は非重篤の注射部位反応（疼痛，腫脹，発赤など）や，多くのワクチン（H1N1 ワクチンを含む）で十分認識されている軽微な有害作用（悪心，嘔吐，浮動性めまい，筋肉痛，発熱，疲労感，頭痛，リンパ節腫脹など）であった。
- 現在受けている報告では，新たな安全性問題は特定されていない。
- ［‘Celvapan’］と［‘Pandemrix’］のリスク/ベネフィットのバランスは引き続き良好である。
- 新たに浮上した安全性のシグナルに関する情報が特定された場合は，それに伴う規制措置や必要とされる処方勧告の変更の詳細とともに，本レポートで紹介する予定である。

[A] 有害反応（疑いを含む）データは，MHRA が事前に検証，抽出，評価を行うため，1 週遅れて公表される。

[B] http://swineflu.mhra.gov.uk/ 〔医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.23（2009/11/12）を参照〕

[C] MHRA は現在，各ワクチンの使用比率に関するデータを有していない。使用比率に関するデータが得られた場合，MHRA は本レポートの更新版に記載する予定である。

参考情報

＊1：抗インフルエンザウイルス薬の有害反応（疑いを含む）に関する週間レポートは，2009年8月27 日から発行されているが〔医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.18（2009/09/03）を参照〕，豚インフルエンザ（H1N1）ワクチンについても，同様のレポートが2009年11月5日から発行されることとなった。発行履歴は下記サイトの“Weekly ADR summaries”を参照。
http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Swinefluinformation/swinefluvaccines/index.htm

Vol.7（2009） No.24（11/26）R10

【 EU EMEA 】

● パンデミック H1N1 ワクチン接種に関する勧告を CHMP（医薬品委員会）がレビュー

Questions and answers on the CHMP review of the recommendations on the use of pandemic H1N1 vaccines

Questions and Answers

通知日：2009/10/23

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/66680909en.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）のCHMP（医薬品委員会）は，製造販売承認を受けたパンデミックワクチン3製品*[1] の臨床試験で得られた初期のデータをレビューした。CHMP は，ワクチン3製品とも3週以上の間隔をあけての2回接種が望ましいとの2009年9月に採択された勧告を維持すべきであると結論した。ただし，［‘Pandemrix’］と［‘Focetria’］については，現在得られている限られたデータから，成人では1回接種で十分である可能性が示されている。

◇レビューしたパンデミックワクチン

現在流行中のパンデミック（H1N1）2009 を引き起こすウイルス感染を防ぐため，欧州委員会（EC）が欧州連合（EU）全加盟国における製造販売を承認した下記のワクチン 3 製品について，CHMP はレビューを行った。

・［‘Celvapan’］（Baxter 社）
・［‘Focetria’］（Novartis Vaccines and Diagnostics 社）
・［‘Pandemrix’］（GlaxoSmithKline Biologicals 社）

ワクチンはパンデミック拡大をコントロールする主要な手段である。北半球で寒い冬が始まりつつある現在，パンデミックが再び勢いを増しているため，EU 加盟各国は自国の方針に従いワクチン接種を開始している。

◇ワクチンのレビューを行った理由

CHMP は 2009 年 9 月に H1N1 パンデミックワクチンが承認を受けた際，3 週以上の間隔をあけてワクチンを 2 回接種するよう助言した。この助言はワクチンの承認申請データにもとづいており，上記のワクチン 3 製品は，いずれも別のインフルエンザウイルス株（鳥インフルエンザの H5N1 株）のデータを用いて，パンデミックが起こる前に承認を受けた「モックアップ」ワクチンの方法により承認されている*[2]。H5N1 ワクチンは 2 回接種スケジュールで承認された。

2009 年 9 月の時点で CHMP は，成人では 1 回接種で十分であることを示唆する［‘Pandemrix’］の先行データがあることを認めていた。

H1N1 ワクチン接種に関する臨床試験データが非常に少ないため，CHMP はワクチン製造業者に対し，H1N1 に関する現在進行中の臨床試験のデータが得られ次第，提供するよう要求した。上記 3 製品のワクチン製造業者は現在，成人を対象とした臨床試験の初期の結果を CHMP に提供している。

◇CHMP がレビューしたデータ

提供されたデータは，ワクチンの免疫原性を調査する臨床試験から得られた。免疫原性とは，免疫系の応答（生体の防御機構で，ワクチン接種を受けると H1N1 ウイルス感染に対する抵抗力がつく）を誘起するワクチンの効力である。

CHMP は，ワクチンの初回接種から 3 週後における被験者の免疫原性の結果をレビューした。これらの臨床試験により，インフルエンザパンデミック防御におけるワクチンの 1 回接種の有効性に関する情報が得られる。

◇CHMP の助言

CHMP は，現在までの提供データがまだ十分でなく，ワクチンの 1 回接種スケジュールを全体に適用する助言は行えないと述べた。特に各ワクチンについて検討した際，以下の指摘を行った。

- ［‘Pandemrix’］については，新たに得られたデータで 2009 年 9 月の勧告が支持された。［‘Pandemrix’］は 2 回接種スケジュールでの使用が望ましいが，18～60 歳の成人では 1 回接種で十分である可能性がある。健康な成人での免疫原性の結果は，インフルエンザワクチンの要件に関するすべての基準 [A] によると，［‘Pandemrix’］の 1 回接種で適切なレベルの防御が得られたことを示している。青少年（10 歳を超える）についても，成人と同じく 1 回接種スケジュールの使用を検討してよい。
- ［‘Focetria’］については，2 回接種スケジュールでの使用が望ましいと結論する十分なデータがあるが，18～60 歳の成人では 1 回接種で十分である可能性がある。健康な成人における［‘Focetria’］接種 3 週後の免疫原性の結果も，上記のすべての基準を満たした。青少年（10 歳

[A] これらの基準は，下記リンクのインフルエンザワクチンの要件調和に関するガイダンス（Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines：CPMP/BWP/214/96）に記載されており，臨床検査で測定した H1N1 抗体のセロコンバージョン（ワクチン接種後の血清中に接種前よりも多くの抗体が含まれること）と血清中濃度にもとづいている。 http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf

を超える）についても，成人と同じく 1 回接種スケジュールの使用を検討してよい。
・［‘Celvapan’］については，CHMP はさらなるデータ提供を待っているが，全年齢層に対し 3 週間隔の 2 回接種スケジュールを維持する。

また，CHMP は以下の指摘を行った。
・現段階では，モックアップ H5N1 ワクチンの臨床試験の被験者数が多いのに対し，現行の H1N1 ワクチンの臨床試験では成人や高齢者の被験者数がまだ少ない。
・初期の結果の長期的意義はまだ十分判明していない。1 回接種後の免疫応答の持続性を調査する臨床試験が現在進行中である。これらの試験は，1 回接種後の H1N1 抗体価が有効水準を持続する期間の解明に役立つと考えられる。
・これらの臨床試験から今後もさらにデータが得られると予想され，CHMP はデータを入手次第レビューを行う予定である。その結果により，ワクチン接種に関する勧告が今後変更される可能性がある。

ワクチン製造業者は，臨床試験におけるパンデミックワクチン被接種者の副反応の記録を CHMP に提供している。CHMP はこれらのデータをレビューし，モックアップワクチンで予測された通り，パンデミックワクチンの安全なプロファイルが確認されたと結論した。

◇次のステップ

［‘Pandemrix’］と［‘Focetria’］の接種スケジュールに関する CHMP の意見は，製造販売承認変更の認可のため EC に伝えられる。

参考情報

＊1：　下記のリンクおよび医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.22（2009/10/29）を参照。
http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/60258209en.pdf
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/62290809en.pdf
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60132109en.pdf

＊2：　モックアップワクチンについては，医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.22（2009/10/29）を参照。

以上

連絡先
安全情報部第一室　：天沼　喜美子