医薬品安全性情報 Vol.8 No.17（2010/08/19）

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. 12, 2010
  - Orciprenaline sulphate［‘Alupent’］: 2010 年 9 月 30 日に市場から回収 2

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

- Zanamivir, oseltamivir phosphate, peramivir：緊急事態宣言および緊急時使用許可（EUA）の終結 3
- アンジオテンシン受容体拮抗薬：癌リスクに関する進行中の安全性レビュー 4

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.20, No.3, 2010
  - Pregabalin ［‘Lyrica’］: 自殺念慮と自殺企図 7

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- Rosiglitazone〔［‘Avandia’］, ［‘Avandamet’］, ［‘Avaglim’］〕: EMAによるベネフィット/リスクのレビューに関する最新情報 11
- Ketoprofen外用剤：光線過敏症のリスク（ベネフィット/リスク・バランスは問題ないが, OTCでの販売停止を推奨） 12

【WHO（World Health Organization）】

- H1N1 ウイルス―ポストパンデミック期に移行 15

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.8（2010） No.17（08/19）R01

【 英 MHRA 】

• Orciprenaline sulphate［‘Alupent’］:2010 年 9 月 30 日に市場から回収

Orciprenaline sulphate［‘Alupent’］: reminder of withdrawal from the market on 30 Sept 2010

Drug Safety Update Vol. 3, No. 12, 2010

通知日:2010/07/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON087804&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON087803

（抜粋）

Orciprenaline sulphate［‘Alpent’］シロップ剤は非選択的β刺激薬であり，可逆性気道閉塞の緩和や維持療法を適応として承認されていた。入手文献の総合的な分析が昨年終了し，orciprenaline sulphate は，より選択性の高い他のβ$_2$刺激薬と比較して有意に有効性が低く，副作用の発現率が高いことが示された。レビューでは，orciprenaline sulphate のリスク/ベネフィット・バランスは不良であると結論した。

同薬は 2010 年 9 月 30 日に英国市場から回収される。同薬を現在服用しているすべての患者は，salbutamol，terbutaline などのより選択性の高い短時間作用型β$_2$刺激薬への切り替えを行うべきである。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.25（2009/12/10）〔英国での回収（心臓への副作用のリスク上昇による）に関する最初の情報〕

◎Orciprenaline〔オルシプレナリン，Orciprenaline Sulfate（JAN），イソプレナリン系喘息治療薬，β刺激薬〕国内:発売済 海外:発売済（英国:回収，米・欧州:発売，2009/11/11 現在）

Vol.8（2010） No.17（08/19）R02

【 米 FDA 】

- **Zanamivir, oseltamivir phosphate, peramivir：緊急事態宣言および緊急時使用許可（EUA）の終結**

Re: Termination of declarations of emergency justifying Emergency Use Authorization（EUA） of certain antiviral drugs—zanamivir, oseltamivir phosphate, and peramivir

通知日：2010/06/21

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM216494.pdf

http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/

◇FDA長官からCDC[A]長官宛ての文書（抜粋）

本状は，以下の宣言の終結を通知するものである。

（1）ノイラミニダーゼ阻害薬の抗ウイルス薬 oseltamivir phosphate および zanamivir の緊急時使用を許可した 2009 年 4 月 26 日の緊急事態宣言

（2）抗ウイルス薬 peramivir の緊急時使用を許可した 2009 年 10 月の緊急事態宣言

2009 H1N1 インフルエンザに対する公衆衛生上の緊急事態の決定が 2010 年 6 月 23 日に失効することに伴い，上記の 2 宣言は終結する。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.10（2009/05/14），Vol.7 No.22（2009/10/29）ほか

◎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剤，ノイラミニダーゼ阻害剤〕
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剤〕
国内：発売済　海外：発売済

◎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：発売済　海外：Phase III（米国，2010/06/23 現在）

[A] Centers for Disease Control and Prevention（疾病予防管理センター）

Vol.8（2010） No.17（08/19）R03

【 米 FDA 】

• アンジオテンシン受容体拮抗薬：癌リスクに関する進行中の安全性レビュー

FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of the angiotensin receptor blockers and cancer

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2010/07/15

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218845.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm219185.htm

（抜粋）

最近公表された研究 [1)]によると，アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）として知られる医薬品クラスが癌のリスクのわずかな上昇と関連する可能性が示され，これを受けて，米食品医薬品局（FDA）は同薬のレビューを進行中である。

・FDA のレビューは進行中であり，FDA は ARB が癌のリスクを上昇させるとは結論していない。

・現時点で FDA は，ARB のベネフィットは依然としてリスクを上回ると考えている。

・FDA は，添付文書の記載にしたがってって ARB の使用を継続することを推奨する。

ARB は高血圧などの症状のある患者で使用されている。商品名は［‘Atacand’］，［‘Avapro’］，［‘Benicar’］，［‘Cozaar’］，［‘Diovan’］，［‘Micardis’］，［‘Teveten’］などである。ARB は，他の医薬品成分との配合剤としても販売されている（下記の ARB 承認薬の項を参照のこと）。

FDA は，ARB に関して入手可能なデータのレビューを計画しており，ARB 使用と癌との関連を適切に評価する新たな方法を検討している。FDA は，レビュー完了後，新たな情報を公表する予定である。

公表された研究は，いくつかの臨床試験での癌に関連する調査結果を統合したメタアナリシスである。この研究により，ARB 使用患者で ARB 非使用患者と比べて新たに癌と診断されるリスクのわずかな上昇が見出された [1)]。癌による死亡数については，統計的に有意な差は観察されなかった（下記のデータの要約を参照）。

これらの臨床試験は，ARB の癌のリスクへの影響を研究するためにデザインされていなかった。この調査結果は，癌が本当に新規であったか確認するために，癌の罹患報告のあった患者についてより詳細な情報の吟味を必要とする。ARB は，これまで高血圧や心不全などの心関連疾患をもつ多くの患者に大きなベネフィットを提供することが示されている。

◇医療従事者への追加情報

・Sipahi らによるメタアナリシス [1)]は，ARB に無作為に割り付けた患者において，新たに癌と診断されるリスクが上昇したと結論した。
・FDA は，ARB が癌のリスクを上昇させるとは結論していない。FDA はこの安全性の懸念に関する情報をレビューしており，新たな情報が得られた場合には公表する予定である。
・FDA は，ARB のベネフィットは依然としてリスクを上回ると考えている。
・ARBの服用に関連する有害事象はFDA MedWatchプログラム [A]に報告すること。

◇データの要約

Sipahi らのメタアナリシス [1)]は複数の長期無作為化比較試験での 60,000 人を超える患者データを含んでおり，これらの臨床試験の研究期間中に観察された癌関連の有害事象に関して ARB の評価を行った。平均追跡期間は 1.7～4.8 年の範囲であった。

研究は，癌の新規発生頻度が ARB 治療を受けていない患者での 6.0%に対して，ARB 治療患者では 7.2%であったと報告した（リスク比=1.08，95%CI［1.01～1.15］）。癌による死亡では，統計的に有意な差はみられなかった。

メタアナリシスにはいくつかの限界があり，データのさらなる調査なしにはこれらの結果の妥当性を判定することは難しい。以下の限界が考えられる：

・解析には癌関連の有害事象の判定を全くしていない試験データが含まれていた。これらの試験では，当該イベントが新たな癌発生の診断を意味するのか，または既存の癌に関連するものなのかを決定する方法がなかった。したがって，癌の新規発生の実数は不明である。
・解析は ARB 関連の臨床試験をすべては含んではいない。
・解析は患者レベルのデータ（patient-level data）にもとづいていない。個々の患者でのイベント発生の時期やその内容を知ることは結果を解釈する上で助けになると考えられる。
・レビューした研究に含まれる患者の大部分は，ARB として telmisartan の治療を受けていた。したがって，この癌関連の調査結果をすべての ARB に適用できるかどうかは不明である。
・メタアナリシスは，3 つのアウトカム研究で癌に関連する傾向から提起された仮説を検討するために計画された。本メタアナリシスはこれらのうち 2 研究を含んでいるので，本メタアナリシスの結果は先行研究で提起された仮説を完全に独立して確認したものではない。

FDA はレビューを終了後，ARB 使用と癌発生の関連の可能性について新たな情報を提供する予定である。現時点では，FDA は医療従事者に対し，添付文書の推奨にしたがって ARB の使用を継続することを推奨する。患者は，医療従事者から助言されない限り，薬物治療を中止すべきでない。

[A] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm

◇ARB 承認薬

◇ ARB 単剤

商品名	一般名
［‘Atacand’］	candesartan
［‘Avapro’］	irbesartan
［‘Benicar’］	olmesartan
［‘Cozaar’］	losartan
［‘Diovan’］	valsartan
［‘Micardis’］	telmisartan
［‘Teveten’］	eprosartan

◇ ARB 配合剤

商品名	一般名
［‘Atacand HCT’］	candesartan and hydrochlorothiazide
［‘Avalide’］	irbesartan and hydrochlorothiazide
［‘Azor’］	olmesartan and amlodipine
［‘Benicar HCT’］	olmesartan and hydrochlorothiazide
［‘Diovan HCT’］	valsartan and hydrochlorothiazide
［‘Exforge’］	valsartan and amlodipine
［‘Exforge HCT’］	valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide
［‘Hyzaar’］	losartan and hydrochlorothiazide
［‘Micardis HCT’］	telmisartan and hydrochlorothiazide
［‘Teveten HCT’］	eprosartan and hydrochlorothiazide
［‘Twynsta’］	telmisartan and amlodipine
［‘Valturna’］	valsartan and aliskiren

文 献

1）Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncolology* 2010;11（7）, 627-36.

◎Telmisartan〔テルミサルタン, アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗薬（ARB）, 降圧薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Candesartan〔カンデサルタンシレキセチル, Candesartan Cilexetil（JAN, USAN）, ARB, 降圧薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Irbesartan〔イルベサルタン, ARB, 降圧薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Olmesartan medoxomil〔オルメサルタン メドキソミル，ARB，降圧薬〕国内：発売済
海外：発売済
◎Losartan〔ロサルタンカリウム，Losartan Potassium（JAN ，USAN），ARB，降圧薬〕国内：発売済
海外：発売済
◎Valsartan〔バルサルタン，ARB，降圧薬〕国内：発売済 海外：発売済
◎Eprosartan〔Eprosartan mesylate （USAN），ARB，降圧薬〕海外：発売済

Vol.8（2010） No.17（08/19）R04

【 カナダ Health Canada 】

• Pregabalin［‘Lyrica’］：自殺念慮と自殺企図

Pregabalin［‘Lyrica’］: suicidal ideation and attempt

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.20，No.3，2010

通知日：2010/07/13

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n3-eng.php#pre

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n3-eng.pdf

◇要点

- Health Canada は，pregabalin［‘Lyrica’］の使用との関連が疑われる自殺念慮の報告を 16 件，自殺企図の報告を 1 件受けている。
- ［‘Lyrica’］のカナダ製品モノグラフでは，自殺企図は「臨床試験でまれに起こった有害反応」の項に掲載され，まれに起こる（infrequent）[A] と記載されている。
- 自殺念慮が報告された 16 例のうち，7 例では positive dechallenge，1 例では positive rechallenge が報告された。

◇ ◇ ◇

Pregabalin［‘Lyrica’］は，鎮痛作用，抗てんかん作用，抗不安作用を有する [1)]。カナダでは pregabalin は 2005 年 7 月に販売開始され，成人における糖尿病性ニューロパチーに伴う神経障害性疼痛，帯状疱疹後神経痛，線維筋痛症に伴う疼痛の管理を適応とし，中枢性の神経障害性疼痛の管理に有用と考えられている。［‘Lyrica’］のカナダ製品モノグラフでは，自殺企図は「臨床試験でまれに起こった有害反応」の項に掲載され，まれに起こる（infrequent）と記載されている [1)]。

販売開始から 2009 年 12 月 15 日までに Health Canada は，pregabalin の使用との関連が疑われる自殺念慮の報告を 16 例，自殺企図の報告を 1 例受けている（**表**）。このうち 5 例は，情報が少ないため表には掲載していない。この 5 例のうち 1 例は，オピオイド鎮痛薬を併用していた患者の自殺企図を報告していた。自殺念慮が報告された 16 例のうち，7 例では positive dechallenge

[A] 製品モノグラフでは，患者 100～1000 人あたり 1 人に起こる有害反応を“infrequent”と定義している。

（pregabalin の使用中止や減薬による自殺傾向の症状の寛解），1 例では positive rechallenge（pregabalin 使用再開後の症状の再発）が報告された。報告症例の一部で，精神障害，うつ病や自殺念慮の既往，心的外傷後ストレス障害（PTSD），向精神薬の使用などの交絡因子が認められた。慢性疼痛を有する患者はうつ病のリスクが高く，自殺念慮や自殺企図に至る可能性がある。したがって，これらの患者では，pregabalin を使用する適応症が交絡因子となる可能性もある [2)]

米国でpregabalinは，部分発作[B]を起こす成人てんかん患者の補助療法にも適応がある [3)]。カナダではこの適応は承認されていない。2008 年 12 月と 2009 年 4 月に米国FDAは，適応を問わず抗てんかん薬（pregabalinを含む）を使用中の患者で，自殺行動や自殺念慮のリスクが上昇することについて安全性通知を公表した [4,5)]。

医療従事者，患者，介護者は，pregabalin との関連が疑われる有害反応に注意すべきである。Health Canada は，有害反応モニタリングを今後も継続し，解析の結果，新たな安全性情報が判明した場合や規制措置がとられる場合はすべて公表する予定である。

[B] 原文は partial onset seizures

表：2009 年 12 月 15 日までに Health Canada が受けた pregabalin の使用との関連が疑われる自殺念慮の報告 12 例の概要*

症例	年齢 性別	用量	適応	有害反応 発現までの期間 †	併用薬 追加情報	Dechallenge ‡	Rechallenge §
1	NA 女性	25 mg/日	慢性疼痛	1 日未満	Zopiclone, hydromorphone	不明	不明
2	54 歳 女性	5 カ月間は 25 mg/日，その後 75 mg/日に増量	疼痛管理	増量後 1 日	Oxycodone/acetaminophen, clonazepam 線維筋痛症と背部痛の既往	該当せず（Pregabalin の使用を継続中）	不明
3	46 歳 男性	150 mg を 1 日 2 回	疼痛	8 日	Citalopram, amitriptyline, lorazepam, clonazepam, fentanyl 経皮パッチ, morphine, diazepam PTSD, 夫婦間の問題, 不安, うつ病, 軽躁	Positive	不明
4	52 歳 女性	75 mg を 1 日 2 回	線維筋痛症	約 24 日	Alprazolam, temazepam, topiramate, clonazepam, fluoxetine, oxycodone/acetaminophen, zopiclone, cetirizine, loperamide, ibuprofen, pentosan うつ病と不安の既往	Positive	不明
5	76 歳 女性	25 mg を 1 日 2 回	線維筋痛症	2 日	Risedronate, calcium, vitamin D, vitamins, omega-3, glucosamine 大うつ病と自殺念慮/企図の既往	Positive	不明
6	48 歳 女性	25 mg/日	気分安定のため	2 日	Mirtazapine うつ病と自殺念慮の既往	Positive	不明
7	24 歳 女性	50 mg/日	感情障害，気分障害，睡眠障害 [C]	2.5 カ月	 うつ病と自殺念慮の既往	該当せず（Pregabalin の使用を継続中）	不明
8	54 歳 女性	25 mg/日	線維筋痛症	18 日	Clonazepam, dimenhydrinate, acetaminophen/codeine/caffeine, hyoscine, trimebutine, naratriptan, esomeprazole, cetirizine, meloxicam 双極性うつ病と自殺企図（2 回）の既往	Positive	不明
9	78 歳 男性	25 mg を 1 日 3 回	慢性疼痛	2 日	うつ病やその他の障害の既往なし	Positive	Positive
10	43 歳 女性	150 mg を 1 日 2 回	線維筋痛症	55 日	Tramadol 自殺念慮の既往なし	Positive	不明
11	48 歳 女性	100 mg を 1 日 2 回	疼痛	NA	Itraconazole, hydrocortisone, doxycycline エーラース-ダンロス症候群	不明	不明
12	59 歳 女性	報告なし	ニューロパチー	NA	なし	該当せず（Pregabalin の使用を継続中）	該当せず

注：NA＝not available（記載なし）

* **有害反応は過少報告されがちであり，使用患者数も販売期間も考慮されていないため，これらのデータを用いて有害反応の発生率を算出することはできない。**

† 投与開始日から推定した。

‡ 薬剤の使用中止に対する反応。薬剤の使用中止または用量減量後に有害反応が寛解した場合は，positive dechallenge とする。

§ 薬剤の使用再開に対する反応。薬剤の使用再開後に有害反応が再発した場合は，positive rechallenge とする。

[C] 原文では Affective disorder, mood, sleep

〔執筆者：Maria Longo, RPh, BScPharm, Health Canada〕

文 献

1） Lyrica（pregabalin）[product monograph]. Kirkland（QC）: Pfizer Canada Inc; 2009.

2） 2.Gilbert JW, Wheeler GR, Storey BB, et al. Suicidality in chronic noncancer pain patients. *Int J Neurosci* 2009;119（10）:1968-79.

3） Lyrica（pregabalin）capsules [prescribing information]. New York（NY）: Pfizer Inc.; 2009.

4） Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs. Rockville（MD）: US Food and Drug Administration; 2008 Dec 16.（accessed 2010 April 6）.
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100190.htm
〔医薬品安全性情報【米FDA】Vol.7 No.02（2009/01/22）を参照。なお，本件についてFDAが最初に行った注意喚起（2008 年 1 月 31 日公表）は，Vol.6 No.05（2008/03/06）を参照。〕

5） Lyrica（pregabalin）capsules - detailed view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research（CDER）. Rockville（MD）: US Food and Drug Administration; April 2009.（accessed 2010 April 6）.
http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm154524.htm
〔本件に関連する医薬品安全性情報は，【米FDA】Vol.7 No.13（2009/06/25）を参照。〕

◎Pregabalin〔プレガバリン，抗てんかん薬，神経因性疼痛治療薬，全般性不安障害治療薬〕
国内：承認済（適応は帯状疱疹後神経痛） 海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8（2010） No.17（08/19）R05

【 EU EMA 】

- **Rosiglitazone〔[‘Avandia’]，[‘Avandamet’]，[‘Avaglim’]〕：EMAによるベネフィット/リスクのレビューに関する最新情報**

European Medicines Agency update on ongoing benefit-risk review of [‘Avandia’], [‘Avandamet’] and [‘Avaglim’]

Press Release

通知日：2010/07/22

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094981.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/07/news_detail_001062.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&jsenabled=true

（抜粋）

EMA は，rosiglitazone の心血管系リスクに関する最近の公表文献からの新たなデータが，同薬のベネフィット/リスクのプロファイルに影響を及ぼすかを判断するため，現在レビューを行っている。

Rosiglitazone[‘Avandia’]は，他の治療が奏効しないか不適である 2 型糖尿病患者に対する第 2 選択薬として，EU では 2000 年 7 月に承認された。[‘Avandia’]は最初の承認時から，心不全を現在有するか既往のある患者には使用禁忌とされていた。[‘Avandia’]に続き，rosiglitazone と metformin の合剤[‘Avandamet’]，rosiglitazone と glimepiride の合剤[‘Avaglim’]が承認された。これらの承認以降数回にわたり，心臓疾患のある患者への使用に対する新たな警告および禁忌が通知された。

上記のレビューは，同薬の心血管系の安全性に疑問を呈する研究結果が公表された後，欧州委員会（European Commission）の要請により 2010 年 7 月 9 日に開始された。7 月 19～22 日に開催された CHMP（医薬品委員会）の会議で，同委員会は糖尿病，心血管系疾患の専門医やファーマコビジランスの専門家，および患者と予備的な討論を行った。

CHMP は，追加のデータセットをごく最近入手したとしている。同委員会は rosiglitazone のベネフィットとリスクについて，これらのデータを他のあらゆる入手データと併せて詳細に評価し，2010 年 9 月にレビューを完了する予定である。

CHMP が rosiglitazone に関するすべての入手エビデンスをレビューする間は，欧州での同薬の使用に際し，適応，禁忌および警告について製品情報中の推奨事項に厳格に従うよう，処方者に注意喚起する。

参考情報

※Rosiglitazone と心血管系リスクに関し，米国 FDA では 2010 年 7 月 13～14 日に合同諮問委員会が開催され，現在レビューが行われている。同委員会の結果を受けて，FDA により TIDE 試験の部分差し止め（partial clinical hold）が実施された（医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.16 参照）。さらに，rosiglitazone の販売継続/停止について近日中に通知が行われる見通しである。

※同件に関し，カナダ（Health Canada），英国（MHRA）からも通知が行われている。
次の URL を参照。
2010 年 7 月 8 日付 Status of rosiglitazone drugs in Canada：
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_116-eng.php
2010 年 7 月 26 日付 Current advice and information about the use of rosiglitazone［‘Avandia’］，［‘Avandamet’］ in the treatment of diabetes：
http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/DefaultSP/CON088192

◎Rosiglitazone〔ロシグリタゾン，チアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬，2 型糖尿病治療薬〕
国内 PhaseⅢ（2010/03/15 現在）海外：発売済

Vol.8（2010） No.17（08/19）R06

【 EU EMA 】

- **Ketoprofen外用剤：光線過敏症のリスク（ベネフィット/リスク・バランスは問題ないが，OTCでの販売停止を推奨）**

Questions and answers on the review of the marketing authorisations for topical formulations of ketoprofen

Press release， Question and Answers

通知日：2010/07/22

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094975.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ketaprofen_107/WC500094971.pdf

◆**Press release**（抜粋）

Ketoprofen 外用剤に関するレビューの結果，EMA の CHMP（医薬品委員会）は，これらの医薬品のベネフィット/リスク・バランスは引き続き良好であると結論した。しかし，CHMP は医師に対し，

皮膚での重篤な光線過敏症の発現を防ぐため，本薬剤の適切な使用法を患者に伝えるよう推奨した。

CHMP は，ketoprofen 外用剤の安全性に関するすべての入手可能なデータ（EU 加盟国のデータベースおよび製造企業からのデータ）をレビューした結果，重篤な光線アレルギー反応のリスクは極めて低く（患者 100 万人当たり 1 症例），このリスクは EU 加盟国の統一したリスク最小化策の実施により最小限に抑えることができるであろうと結論した。

CHMP の推奨は，拘束力のある採決を行うため欧州委員会（EC）に伝えられた。

◆Question & Answers（抜粋）

◇Ketoprofen とは？

Ketoprofen は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であり，プロスタグランジン産生に関与するシクロオキシゲナーゼを阻害することにより作用する。

Ketoprofen 外用剤は，軽度の外傷（捻挫，挫傷），腱炎，小関節の変形性関節症（小関節の腫脹や疼痛），急性の腰痛，静脈炎などの消炎・鎮痛に使用される。

◇なぜ ketoprofen 外用剤についてレビューを行ったか？

フランスの医薬品規制当局（Afssaps）は，ketoprofen 含有外用剤の使用患者において光線アレルギー（日光への曝露により生ずる薬剤アレルギー反応）が報告されていることから，同薬について承認以来，数回レビューを行ってきた。その結果，フランスの製品情報への警告および使用上の注意の追加，パッケージへの表示の追加，また，ドクターレターの配布といった有害反応を低減するための対策が実施された。これらの対策にもかかわらず，新たな光線アレルギーが報告されており，弱い日光への曝露によって生じた症例報告もある。さらに，ketoprofen 外用剤を octocrylene 含有製品（octocrylene は日焼け防止用の化学物質であり，シャンプー，皮膚用クリーム，老化防止クリーム，化粧落とし剤，ヘアスプレーなどの化粧品やスキンケア製品に含まれている）と併用した患者において，新たな皮膚反応が報告されている。これらの皮膚反応は，日光への曝露なしでも発生していた。

2009 年 12 月，フランス規制当局は ketoprofen 外用剤の再評価を行った結果，ベネフィット/リスク・バランスはもはや良好ではないと考え，フランスにおけるすべての ketoprofen 含有外用剤に対し製造販売承認の一時停止を決定した。

Directive 2001/83/EC の 107 条の定めるところにより，フランス規制当局は CHMP にこの措置を通知し，CHMP は EU 全域における ketoprofen 含有外用剤の製造販売承認について継続，変更，一時停止，承認取り消しのいずれを行うべきかに関する意見をまとめることになった。

◇CHMP の結論とは何か？

CHMP は， ketoprofen 外用剤による重篤な皮膚反応（光線アレルギーを含む）の報告頻度は EU 全域では低く，これらの副作用のリスクは，適切なリスク最小化策の実施によって低減できるで

あろうとしている。同委員会はまた， NSAID 外用剤は EU 内で他にも存在するが，急性の腰痛治療に対して承認されている NSAID 外用剤は，ketoprofen のみであることを指摘している。

CHMP は，ketoprofen 含有外用剤のベネフィットはリスクを上回ると結論し，下記のリスク最小化策の実施を推奨した。

- Ketoprofen 外用剤は，OTC 薬として販売すべきではなく，医師から処方される薬剤としてのみ入手可能とすべきである。
- 日光への曝露に関し，製品情報中の警告を強化すると共に，ketoprofen 外用剤を octocrylene と併用した場合の有害な皮膚反応に関する情報を明記すべきである。
- Ketoprofen 外用剤による光線アレルギーのリスクおよび，光線アレルギーを防ぐ方法について，医療従事者および患者に明確に伝えるべきである。

最後に CHMP は，これらのリスク最小化策実施の効果について 3 年後にレビューすることで合意した。

◇患者，医療従事者への推奨

・医師は，ketoprofen 外用剤の適切な使用法について，患者に伝えるべきである。
・患者は，ketoprofen による治療中の全期間および治療後 2 週間は，治療部位が日光に当たらないよう確実に保護すべきである。Ketoprofen 塗布後には，毎回注意深く手を洗うべきである。
・患者は，ketoprofen 塗布後に皮膚反応が現れた場合は直ちに使用を中止し，担当医の助言を求めるべきである。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.16（2009/08/06）

◎Ketoprofen〔ケトプロフェン，NSAID〕国内：発売済（医療用，一般用） 海外：発売済

Vol.8（2010） No.17（08/19）R07

【WHO】

• H1N1 ウイルス―ポストパンデミック期に移行

H1N1 in post-pandemic period

Statements 2010

通知日：2010/08/10

http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html

（抜粋）

事務局長の声明

インフルエンザパンデミックについて，世界的にフェーズ 6 の警告段階は終結し，ポスト・パンデミック期に移行している。

このポスト・パンデミック期への移行は，H1N1 ウイルスが消失したことを意味しているわけではない。過去のパンデミックの経験から，H1N1 ウイルスの流行は季節性インフルエンザのように今後数年にわたり継続することが予想される。

参考情報

※パンデミックインフルエンザA(H1N1) 2009に対する抗ウイルス治療のWHOガイドラインは，2010年2月改訂版が出されている。

WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses (Revised February 2010):
http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html

WHOは，この抗ウイルス治療のガイドラインが妥当であるか6カ月毎にレビューし，必要な場合には更新を行っている。次のレビューは2010年9月に予定されている。

また，WHO による下記の文献には，上記ガイドライン（2 月改訂版）にもとづいて患者別の推奨をまとめた表が掲載されている。A(H1N1) 2009 に対する抗ウイルス薬治療全般についてもよくまとめられている。

Writing Committee Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *N Engl J Med.* 2010; 362:1708-19. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection.

◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.7 No.15（2009/07/23），Vol.8 No.05（2010/03/04）ほか

以上

連絡先
安全情報部第一室 :天沼 喜美子, 青木 良子