

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.07 (2008/04/03)

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

### 【英 MHRA】

- Modafinil[‘Provigil’]: 重篤な皮疹と精神症状に関する新たな警告と安全性情報 .....2

### 【米 FDA】

- Oseltamivir phosphate[‘Tamiflu’]: 精神神経系有害事象について添付文書を改訂 .....3
- Heparin sodium: Braun 社も製品回収を開始 .....5

### 【カナダ Health Canada】

- Heparin sodium: B. Braun 社がカナダ国内の不純物を含む heparin 製剤を回収 .....7
- Heparin sodium: 回収対象外製品の使用に関する勧告等 .....8
- Deferasirox[‘Exjade’]: 肝不全について製品モノグラフを改訂 .....10

### 【豪 TGA】

- Zolpidem[‘Stilnox’]: 睡眠時異常行動に関する枠組み警告を追加 .....12
- Heparin sodium: Astra Zeneca 社の製品回収および heparin 使用に関する勧告 .....14

### 【EU EMEA】

- エリスロポエチン製剤: EMEA のレビューを受けて製品概要を改訂 .....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。

各国規制機関情報 (2008/03/30 現在)

Vol.6 (2008) No.07 (04/03) R01

【 英 MHRA 】

• Modafinil [‘Provigil’]: 重篤な皮疹と精神症状に関する新たな警告と安全性情報

Direct healthcare professional communications on the association of [‘Provigil’] (modafinil) with serious rash and psychiatric symptoms

Safety information for healthcare professionals sent in February 2008

通知日: 2008/02/14

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON014108>

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON014107&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014107&RevisionSelectionMethod=Latest)

(WEB 掲載日: 2008/03/03)

◆医療従事者向けドクターレター

Cephalon 社は MHRA 等の EU 各国規制機関と共同で、modafinil [‘Provigil’] の使用に関連する重篤な皮疹と精神症状について、以下の新たな警告と安全性情報を通知している。これらの情報は、英国の [‘Provigil’] 製品概要 (SPC) を改訂するために MHRA に提供されたものであり、これに沿って製品情報を改訂する予定である。

[‘Provigil’] は、成人患者におけるナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (OSAHS)、中等度～重度の慢性の交代勤務睡眠障害 (SWSD: shift work sleep disorder) の患者における過度の眠気の軽減を適応としている。

◇安全性の概要

- 成人および小児において、modafinil 服用開始後 1～5 週間に入院や服用中止を要する重篤な皮疹が発現した例が報告されている [長期間 (3 カ月等) の服用後に報告された例もある]。皮疹の徴候が最初に現れた時点で modafinil の服用を中止し、皮疹が modafinil と関連しないことが明らかな場合を除き、服用を再開しないこと。

医療従事者は、患者が何らかの皮疹の徴候を認めた場合、[‘Provigil’] の服用を中止して直ちに医療従事者に連絡するよう、患者を指導すること。

- Modafinil 服用患者において、精神系有害事象 (精神病、躁病、妄想、幻覚、自殺念慮、攻撃性) の発現が報告されている。精神症状が発現した場合、modafinil の服用を中止し、その後も

服用を再開しないこと。

精神病, うつ病または躁病の既往歴のある患者に modafinil を使用する場合, 精神症状が再発あるいは悪化する可能性があるため, 注意が必要である。

#### ◇安全性の詳細情報

Modafinil の臨床試験において, 皮疹により同薬の服用中止に至った例は小児患者(17 歳未満)の約 0.8%(1,585 例中 13 例)に認められた[スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)とみられる 1 例, 多臓器の過敏反応とみられる 1 例を含む]。一方, 成人患者の臨床試験では modafinil による重篤な皮疹は報告されていない(4,264 例中 0 例)。

Modafinil を服用した成人や小児において, SJS, 中毒性表皮壊死症(TEN:toxic epidermal necrolysis), DRESS 症候群(好酸球増加と全身症状を伴う薬疹)等の重篤な皮疹がみられたとの市販後報告が世界各国でなされている。

['Provigil']はいかなる適応においても, 小児患者への使用は承認されていない。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.23(2007/11/15), Vol.5 No.26(2007/12/26), 【カナダ Health Canada】Vol.6 No.02(2008/01/24)

◎Modafinil[モダフィニル, ナルコレプシー治療薬]国内:発売済 海外:発売済

#### Vol.6(2008) No.07(04/03) R02

##### 【米 FDA】

● Oseltamivir phosphate[‘Tamiflu’]:精神神経系有害事象について添付文書を改訂

Oseltamivir phosphate[‘Tamiflu’]: Important prescribing information

FDA MedWatch

通知日:2008/02

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Tamiflu\\_DHCP.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Tamiflu_DHCP.pdf)

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Tamiflu>

(Web 掲載日:2008/03/04)

#### ◆医療従事者向けドクターレター

Roche Laboratories 社は, oseltamivir phosphate[‘Tamiflu’]の添付文書を最近改訂したことを通知する。今回の添付文書改訂は, 2007 年 11 月 27 日の FDA の小児科諮問委員会(Pediatric Advisory Committee)の勧告にもとづいている。

['Tamiflu']カプセルおよび経口懸濁液の添付文書の「使用上の注意」(精神神経系有害事)に、以下の情報とガイダンスを追加した。

#### ◇精神神経系有害事象

インフルエンザは、幻覚、譫妄、異常行動等のさまざまな神経的・行動的症状を伴うことがあり、致命的転帰に至る例もある。これらの有害事象は、脳炎や脳症を発症した状況で起こることがあるが、明確な重症の合併症がない状況で起こることもある。

['Tamiflu']を服用したインフルエンザ患者が、譫妄や異常行動を起こして負傷し、中には死亡に至った例もあるとの市販後報告がされている(主に日本から)。これらの有害事象報告は医療現場からの自発報告であるため、発生頻度を推定することはできないが、['Tamiflu']の使用データによれば、まれであると考えられる。これらの有害事象は主に小児患者で報告されており、急激に発現して急速に回復することが多かった。['Tamiflu']がこれらの有害事象発現に関与しているかについては、まだ結論が得られていない。インフルエンザ患者では、異常行動の徴候を慎重に監視すること。精神神経症状が認められた場合は、各患者について['Tamiflu']による治療を続けるリスクとベネフィットを評価すること。

また、['Tamiflu']の患者向け情報(Patient Information)の「起こりうる副作用」の項が以下のように改訂された。

インフルエンザ患者、特に小児と未成年の患者は、罹患初期に発作、錯乱、異常行動を起こすリスクが高まることがある。これらの有害事象は、['Tamiflu']服用開始後の早期に起こることがあるが、インフルエンザの治療を受けていない時に起こることもある。これらの有害事象の発現はまれであるが、患者が偶発的に負傷することがある。したがって、患者に通常と異なる行動の徴候がみられるか観察し、何らかの徴候が認められた場合は直ちに医療従事者に連絡すること。

#### ◇関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.4 No.24(2006/11/30)

◎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

Vol.6 (2008) No.07 (04/03) R03

【 米 FDA 】

● Heparin sodium: Braun 社も製品回収を開始

**B. Braun's supplier recall of heparin API prompts voluntary recall of heparin solutions**

**FDA MedWatch**

通知日: 2008/03/21

[http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/bbraun03\\_08.html](http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/bbraun03_08.html)

B. Braun Medical 社は最近、原薬供給元の Scientific Protein Laboratories LLC (SPL) 社から、heparin sodium USP 規格の原薬を全国規模で回収するとの通知を受けた。この自主回収は、B. Braun Medical 社が製造し、米国とカナダで販売している下記の製品 23 ロットを対象としている(表)。

2008年3月21日に、B. Braun Medical 社は予防的措置として下記ロットの回収を開始した。この製品回収は、B. Braun Medical 社が供給を受けた heparin sodium USP 原薬の1ロットに heparin 様不純物が含まれていたという SPL 社の通知を受けて開始した。現在までに、B. Braun Medical 社は本件に関連する有害事象報告を受けていない。

FDA は、上記不純物を含んだ他社の heparin 注射剤を使用した患者において、重篤な障害や死亡の報告を受けている。供給元の SPL 社の通知にある通り、典型的な症状としては、血圧低下、息切れ、悪心、嘔吐、下痢、腹痛などアナフィラキシー様の反応が挙げられる。

表: 回収される製品ロット

NDC: National Drug Code, DIN: Drug Identification Number

B. Braun FP Lot #	B. Braun FP Material	Description	NDC Numbers	CAN DIN
J7D490	P5872	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (250mL)	0264-9587-20	N/A
J7C684	P5771	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (500mL)	0264-9577-10	N/A
J7D496	P5771	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (500mL)	0264-9577-10	N/A
J7C470	P5872	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (250mL)	0264-9587-20	N/A
J7D580	P5671-00	Heparin Sodium 20,000 Units in 5% Dextrose Injection (500mL)	N/A	02209713
J7E420	P5872-00	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (250mL)	N/A	02209721
J7C611	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933
J7C557	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933

<b>B. Braun FP Lot #</b>	<b>B. Braun FP Material</b>	<b>Description</b>	<b>NDC Numbers</b>	<b>CAN DIN</b>
J7C477	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933
J7C705	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933
J7D485	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933
J7E415	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933
J7E416	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933
J7E494	P5872	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (250mL)	0264-9587-20	N/A
J7E500	P5771	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (500mL)	0264-9577-10	N/A
J7E577	P5771-00	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (500mL)	N/A	01935941
J7E489	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933
J7N556	P5872	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (250mL)	0264-9587-20	N/A
J7P404	P5771	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (500mL)	0264-9577-10	N/A
J7N604	P5771	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (500mL)	0264-9577-10	N/A
J7P476	P5872	Heparin Sodium 25,000 Units in 5% Dextrose Injection (250mL)	0264-9587-20	N/A
J7N519	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933
J7N676	P8721	Heparin Sodium 1000 Units in 0.9% Sodium Chloride Injection (500mL)	0264-9872-10	01935933

©Heparin Sodium[ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤] 国内:発売済 海外:発売済

**Vol.6 (2008) No.07 (04/03) R04**

**【 カナダ Health Canada 】**

- **Heparin sodium: B. Braun 社がカナダ国内の不純物を含む heparin 製剤を回収**

**B. Braun recalls contaminated heparin products in Canada; Further details on recall of contaminated heparin**

**Advisories, Warnings and Recalls**

通知日: 2008/03/20 (Advisory), 2008/03/27 (Information Update)

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2008/2008\\_49\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_49_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2008/2008\\_52\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_52_e.html)

[Web 掲載日: 2008/03/25 (Advisory), 2008/03/28 (Information Update)]

**◆ Advisory**

Health Canada は、カナダ国内で販売されている heparin 製剤を検査し、B. Braun Medical 社の製品中に不純物を確認した。Health Canada は同社と協力して、該当する heparin 製剤の回収にあたっている。

今回確認された不純物である過硫酸化コンドロイチン硫酸 (oversulphated chondroitin<sup>A</sup> sulphate) は、米国およびオーストラリアの heparin 製剤中에서도確認されている。

2008年3月11日、Health Canada はカナダのすべての heparin 販売業者に対し、米国で不純物を検出した方法と同じ試験法を用いて、自社の heparin 製剤を検査するよう要請した。Health Canada は、カナダ国内におけるすべての製薬企業の heparin 製剤について検査を続けており、必要に応じて更新情報を提供する。

Heparin は血液凝固を防止する医薬品であり、複数の用途があるが、特に手術後や透析において用いられる。医療従事者は、各患者のリスクとベネフィットを慎重に考慮した上で、医療上必要な場合のみ heparin を使用すること。Heparin の投与中および投与直後は、アレルギー反応やアナフィラキシー反応の徴候がないか患者を慎重に観察すること。

これまでの Health Canada の有害事象報告では、heparin の使用に伴うアレルギー反応等の有害事象の報告数は増加していない。2007年1月1日～2008年3月6日に、heparin の使用に伴ってアレルギー反応が生じたとの報告は1件あった。

患者は、B. Braun 社の heparin 製剤を使用している場合や、heparin 製剤 (製造元を問わない) の使用に伴いアレルギー症状が認められた場合、医師または薬剤師に相談すること。患者は、医療従事者に相談せずに heparin の使用を中止しないこと。

**◆ Information Update (抜粋)**

カナダにおける当該回収ロットは以下の通りである:

Lot number: J7D580, J6N438, J6J492, J5P643

---

<sup>A</sup> 本文中の表記は chondroitin。

Description: Heparin Sodium 20,000 units in 5% Dextrose Injection, 500 mL

Drug Identification Number (DIN): 02209713

Lot number: J7E577, J6L669, J5S669

Description: Heparin Sodium 25,000 units in 5% Dextrose Injection, 500 mL

Drug Identification Number (DIN): 01935941

Lot number: J7E420, J6K645, J6H487

Description: Heparin Sodium 25,000 units in 5% Dextrose Injection, 250 mL

Drug Identification Number (DIN): 02209721

Lot number: J7D485, J7C477, J6L453, J6K639, J6K567, J6J613, J6H716, J6H630, J6B493,  
J6A679, J6A422, J5N567

Description: Heparin Sodium 1,000 units in 0.9% Sodium Chloride Injection USP, 500 mL

Drug Identification Number (DIN): 01935933

---

©Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

## Vol.6 (2008) No.07 (04/03) R05

### 【カナダ Health Canada】

- **Heparin sodium**: 回収対象外製品の使用に関する勧告等

**Contaminant associated with serious allergic adverse reactions in the United States found in some Canadian heparin products**

#### **Advisories, Warnings and Recalls**

通知日: 2008/03/27

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2008/heparin\\_nth-aah\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2008/heparin_nth-aah_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/heparin\\_nth-aah\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/heparin_nth-aah_e.pdf)

(Web 掲載日: 2008/03/28)

#### ◆医療従事者向けドクターレター(抜粋)

2008年3月20日付で通知した通り, B. Braun Medical社は現在, 不純物の過硫酸化コンドロイチン硫酸(over-sulphated chondroitin sulphate)が存在していることが確認された同社の heparin 製剤の回収を行っている。Health Canadaは現在, カナダ国内で販売されている他の heparin 製剤についても検査を行っている。また, Health Canadaはカナダのすべての heparin 販売業者と製造業

者に対し、heparin 原薬の全ロットについてさらに検査を行うよう要請している。結果が判明するまでの間も、必要に応じて規制措置を講ずる予定である。Health Canada は、新たな情報を入手次第、医療従事者および国民一般に対して通知を行う予定である。

Health Canada は以下の事項を勧告する：

- ・ B. Braun Medical 社の静注用の未分画 heparin 注射剤で回収が決定したロットは、使用せずに同社の回収通知の指示に従い返却すること。回収が決定したロット以外の製品は使用可能である。
- ・ Heparin を使用する際は、望ましい効果を得るために、必要な最低用量を最低速度で投与すること。
- ・ ボーラス投与は可能な限り避けること。
- ・ Heparin の使用中および使用直後は、アレルギー反応やアナフィラキシー反応の徴候がみられないか患者を慎重に観察すること。
- ・ 不純物含有により製剤の有効性に影響が生じる可能性があるため、抗凝固能を示す数値をモニターすること。
- ・ 病院以外の場において上記の回収対象製品が使用されていることを知っている場合、本情報を周知させること。

#### ◇背景情報

2008年1月18日、Baxter Healthcare社と米国FDAは米国の医療従事者に対し、heparinの使用に関連してアレルギー反応の副作用報告が増加したため、同社のすべての複数回用および単回用のバイアルの回収を通知した。米国では、不純物が存在していたが判明した一部のロットの使用に関連して、最新の報告数で約785件の副作用および19件の死亡が報告されている\*1。FDAは、この不純物が過硫酸化コンドロイチンと呼ばれる物質であることを明らかにしている。しかし、この不純物と、報告された副作用との因果関係は確立されていない。

#### 参考情報

\*1:この報告数は2008年3月5日付のFDA Media Briefing on Heparinに記載されているが、MedWatch等のFDA公式サイトには記載されていない。

©Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム、血液凝固阻止剤〕国内:発売済 海外:発売済

**Vol.6 (2008) No.07 (04/03) R06**

**【カナダ Health Canada】**

**• Deferasirox [‘Exjade’]: 肝不全について製品モノグラフを改訂**

**Reports of hepatic failure with deferasirox [‘Exjade’]**

**Advisories, Warnings and Recalls for Health Professionals**

通知日: 2008/03/04

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/exjade\\_2\\_hpc-cps\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/exjade_2_hpc-cps_e.pdf)

(Web 掲載日: 2008/03/07)

**◆医療従事者向けドクターレター**

Novartis 社は、Health Canada と協議の上、deferasirox [‘Exjade’] による肝不全の報告に関する最新の安全性情報を通知する。

[‘Exjade’] は、6 歳以上の輸血依存性の貧血患者における慢性鉄過剰の管理に適応がある。また、deferoxamine\*<sup>1</sup> で十分に治療できない 2~5 歳の輸血依存性の貧血患者における慢性鉄過剰の管理にも適応がある。

[‘Exjade’] による治療は、輸血に起因する慢性鉄過剰の治療経験を有する医師が開始し、維持管理すること。

- [‘Exjade’] の市販後使用において、肝不全の症例 (死亡例も含む) が世界的に報告されている。ほとんどの報告は、肝硬変や多臓器不全等の重大な共存症のある患者におけるものであった。
- 最新の [‘Exjade’] の製品モノグラフに指示があるように、肝機能検査を毎月行うよう推奨する。原因不明で持続的かつ進行的な血清トランスアミナーゼ上昇が認められる場合は、[‘Exjade’] による治療を中断すること。

FDA は最近、[‘Exjade’] の投与を 5 日間受けた米国の患者から、脳症を伴う肝不全の市販後報告を 1 件受け取った。患者の入院記録によれば、患者にはアルコール摂取歴があり、[‘Exjade’] による治療開始前の肝機能検査で若干の異常値が認められた。また患者は、血清フェリチン値が [‘Exjade’] の添付文書に記載されている治療開始時の推奨値の 10 分の 1 未満の状態に適応外使用された。[‘Exjade’] による治療は中止され、患者は回復した。得られている情報によれば、[‘Exjade’] が関与した可能性は否定できない。しかし、本件のレビューを実施後、Novartis 社と社外の医学専門家は、本件について斟酌すべき事情があったとのことで一致した。

2007 年 10 月 31 日時点における累積 [‘Exjade’] 使用患者数は、36,797 人 (うち 31,444 人が市販後の使用、5,353 人が臨床試験での使用) と推定されている。肝不全の報告は、全世界で計 24 件 (うち 21 件が市販後報告、3 件が臨床試験での報告) あり、うち 2 件がカナダからの報告であった。ほとんどの報告は、肝硬変や多臓器不全等の重大な共存症のある患者におけるものであった。肝

不全を発症した患者はすべて、ベースラインの肝機能が異常な患者や、基礎疾患以外に生命を脅かす合併症がある患者であった。

['Exjade']は、肝障害のある患者での使用は試験されておらず、これらの患者での使用は慎重に行わなければならない。

['Exjade']と肝不全との因果関係は確立されていないが、同薬の製品モノグラフを改訂し、「警告および使用上の注意:肝/胆/膵」の項に、重要な安全性情報を以下のように追加した。

['Exjade']による治療を受けた患者で、肝不全の市販後報告が寄せられている。ほとんどの報告は肝硬変や多臓器不全等の重大な共存症のある患者におけるものであり、死亡例も数件報告された。

また、「副作用:市販後副作用報告」の項に「肝不全」を追加し、「用法・用量」の項に以下の情報を追加した。

['Exjade']による治療(過剰に蓄積した鉄分の除去)を決定する際、キレート療法の臨床的なベネフィットとリスクについて、患者ごとに評価すること。

---

## 参考情報

\*1: Deferoxamine (デフェロキサミン): 鉄キレート剤で、遺伝性または長期反復輸血によるヘモクロマトーシス(諸臓器に鉄が沈着し、多彩な症状を呈する疾患)の治療薬。

国内: 発売済 海外: 発売済。

## ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.6 No.01(2008/01/10)

©Deferasirox [デフェラシロックス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬]

国内: 申請中(2008/04/02 現在) 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.07 (04/03) R07

【 豪 TGA 】

• Zolpidem[‘Stilnox’]:睡眠時異常行動に関する枠組み警告を追加

Zolpidem[‘Stilnox’] - updated information - February 2008

通知日:2008/02/21

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/stilnox2.htm>

<http://www.tga.health.gov.au/media/2008/080221stilnoxndpsc.htm>

<http://www.tga.health.gov.au/media/2008/080221stilnox.htm>

TGA は 2008 年 2 月 21 日, zolpidem 含有医薬品の製品情報 (product information:PI) に枠組み警告を追加するよう指示した。この措置は, オーストラリア国内の一部の zolpidem 服用者において, 睡眠時遊行症や夢遊運転 (sleep driving) といった奇異かつ時には危険な睡眠時異常行動が継続的に報告されていることを受けたものである。Zolpidem の枠組み警告は次の通りである。

Zolpidem の服用に伴い, 危険を伴う可能性のあるさまざまな睡眠時異常行動 (睡眠時遊行症, 夢遊運転, その他の奇異な行動等) が生じる可能性がある。Zolpidem はアルコールと併用しないこと。他の中枢神経抑制薬との併用には注意が必要である。医師による厳重な管理下でのみ使用し, 服用期間は最長 4 週間とすること。

2008 年 1 月 4 日までに TGA の有害事象データベースには, オーストラリアにおける zolpidem 含有医薬品の関与が疑われる報告が 1,032 件登録されている。これらの報告の 3 分の 2 以上 (687 件) は, 過去 12 カ月以内に受けたものである。1,032 件中 394 件には, 睡眠時遊行症, 睡眠中の食事, 夢遊運転といった睡眠時異常行動が記載されていた。夢遊運転は 103 件 (全報告の 10%) に記載されていた。

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin<sup>A</sup> (2007 年 2 月発行) で, zolpidem と精神・神経系有害反応との関連について処方者に注意を喚起した以降, 報告件数は急増している。同 Bulletin 中に記載された精神・神経系有害反応には, 行動・精神状態の変化, ならびに睡眠時遊行症や睡眠中 (外見上) に奇妙かつ危険を伴う可能性のある行動をとるといった特定の有害作用が含まれていた。こうした有害作用は, 服用初期に限ったものではなく, 見かけ上は問題なく一定期間使用した後初めて現れる場合もある。

これらの副作用が観察されたことを受け, 製薬企業は, zolpidem 含有製品の製品情報および患者向け医薬品情報 (Consumer Medicine Information: CMI) に重要な変更を加えた。

最新の CMI には zolpidem の副作用に関する以下の情報が記載されている。

- 一般的ではない副作用として次のものがある:
  - 予想外の行動変化。激怒, 不眠症の悪化, 錯乱, 激越, 幻覚, その他の望ましくない行

<sup>A</sup> <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0702.htm>

動など。

- 睡眠時遊行症, 睡眠中(外見上)の自動車の運転, その他の異常かつ時には危険な行動。これには, 睡眠中に調理および食事をする, 電話をかける, あるいは性交渉をもつといった行動も含まれる。こうした異常行動がみられた患者は, これらの行動に関する記憶がなかったと報告されている。

こうした副作用は, 治療用量での使用においてアルコールを同時に摂取しなくても生じる可能性があり, さらに, アルコールの摂取により副作用のリスクが高まることも指摘されている。

TGA は, 製品の包装上にアルコール摂取に関する警告を表示すること, また zolpidem 含有製品の包装単位を少量とすることを要請し, 2007 年 12 月 31 日以降, 製薬企業はオーストラリアにおける 14 錠を超える包装単位製品の流通を停止した。この措置は, 危険を伴う憂慮すべき有害作用のリスクに患者が曝される機会を低減するため, オーストラリア医薬品評価委員会 (ADEC)<sup>B</sup> の勧告に従ったものである。TGA は, 医師/薬剤師に対し一度に 1 包装単位を超えて処方/調剤しないよう推奨している。

TGA は医師および薬剤師の代表組織に対し, 本件について各会員の注意を促すよう文書で協力を要請した。

また TGA は, 医薬品・毒物規制委員会 (NDPSC)<sup>C</sup> に zolpidem の規制上の分類を照会し, その判断を待ってから追加の規制措置を取った。枠組み警告の記載を求めるという TGA の判断は, zolpidem の分類を SUSDP<sup>D</sup> の Schedule 4 (処方箋医薬品) から Schedule 8\*<sup>1</sup> (乱用や違法使用の可能性のある医薬品) に変更して zolpidem の使用を制限するという措置はとらないとの NDPSC の判断を受けたものである。TGA によれば, NDPSC は本件に関して引き続き警戒する意向であるとしている。

TGA は引き続き zolpidem の使用に関する有害事象の報告に注意し, 専門家諮問委員会, 各国の規制当局, 医療従事者, 消費者, オーストラリアで zolpidem を販売する企業と連携し, 今後も zolpidem の安全性を厳重に監視する。

医療従事者および患者は, 他のあらゆる医薬品と同様に, 個別の臨床状況において zolpidem 服用のリスクとベネフィットを評価しなければならない。Zolpidem に伴う有害事象のリスクを検討した上で zolpidem の服用を決断した場合, 可能な限り低用量で短期間の服用とすべきである。

患者は Zolpidem の服用について質問や懸念がある場合には, まず担当医に相談すること。

---

#### ◇関連する医薬品安全性情報

Vol.5 No.04 (2007/02/22), Vol.5 No.07 (2007/04/05)

---

<sup>B</sup> Australian Drug Evaluation Committee

<sup>C</sup> National Drugs and Poisons Schedule Committee

<sup>D</sup> Standard for the Uniform Scheduling of Drugs and Poisons

\*1: オーストラリアでは、医薬品・毒物は Scheduling という考え方にもとづき分類される。このうち、医療用医薬品に関連する区分は Unscheduled(最も規制が緩い)および Schedule 2, 3, 4, 8 であり、数字が大きくなるに従って規制が厳しくなる。NDPSC が分類を決定している。

[参照: *Pharmavision*, 7(10), 2003.]

◎Zolpidem[ゾルピデム, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

## Vol.6(2008) No.07(04/03) R08

### 【 豪 TGA 】

#### ● Heparin sodium: Astra Zeneca 社の製品回収および heparin 使用に関する勧告

#### Urgent safety advisory on use of heparin products

通知日: 2008/03/27

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/medicines/heparin.htm>

最近、米国 FDA は、静注用 heparin の使用に伴うアナフィラキシーの症例を報告した。

FDA はこの有害事象に関連する heparin のサンプルを検査した結果、「過硫酸化コンドロイチン (over-sulphated chondroitin)」として知られる不純物の存在を確認した。

TGA はこの報告を受け、オーストラリアで販売されているすべての heparin 製剤の検査を行い、Astra Zeneca 社、Hospira 社、Pfizer 社および Baxter 社の heparin 製剤の検査を終了した。その結果、Astra Zeneca 社の heparin 加生理食塩液のみにこの不純物の存在を確認した。同社は該当するバッチの回収を決定した<sup>A</sup>。

TGA は、過硫酸化コンドロイチンが存在していないことが明らかになった heparin 製品に関しては、供給および使用を継続することが妥当であると考えている。

現在、低分子 heparin (heparin の分画により低分子化したもの) の検査を行っている。

Heparin 製剤の製造に用いられた heparin 原薬は、中国の数カ所から供給されていた。オーストラリアで今後供給される heparin sodium 製品のバッチに過硫酸化コンドロイチンを含まないことを確認するため、TGA はオーストラリアの供給企業に対し、使用前に heparin 原料の全ロットを検査し、不純物が存在していないことを確認するよう求める。

現段階では、米国におけるアナフィラキシーの報告総数は比較的少数にとどまっており、TGA が受けたオーストラリア国内の heparin の使用に関連する有害事象報告数も増加していない。

また、heparin 中に確認された過硫酸化コンドロイチンと有害事象との因果関係は明確になっていないため、TGA は医療従事者に対し、引き続き下記のように勧告する。

<sup>A</sup> 回収される heparin 加生理食塩液について、バッチ等の詳細は以下のリンクを参照。

<http://www.tga.health.gov.au/recalls/2008/heparin.htm>

- Heparin の投与に伴う各患者のリスクとベネフィットを慎重に考慮した上で、医療上必要な場合のみ使用すること。
- Heparin の投与中および投与直後に、アレルギー反応やアナフィラキシー反応の徴候がみられないか、患者を注意深くモニタリングすること。
- Heparin の投与に関連したすべての有害事象を TGA に報告すること。

---

◎Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

### Vol.6(2008) No.07(04/03)R09

#### 【 EU EMEA 】

● エリスロポエチン製剤: EMEA のレビューを受けて製品概要を改訂

通知日: 2008/03/12

EMEA は、医薬品委員会 (CHMP) および医薬品安全性監視作業部会 (PhVWP) によるエリスロポエチン製剤の安全性レビュー結果\*<sup>1</sup> を受けて、欧州で製造販売されているエリスロポエチン製剤の製品概要 (SPC) および関連文書 (包装上の表示, 患者向けリーフレット等) の改訂を承認したことを通知した。

今回の改訂における SPC の主な変更点は、以下の通りである。

- 「4.1. 適応」: 「エリスロポエチン製剤は貧血等の症状が認められる場合に限り使用する」旨を強調した。
- 「4.2. 用量」: すべてのエリスロポエチン製剤使用時の目標ヘモグロビン濃度を 10~12 g/dL の範囲に統一した。
- 「4.4. 警告および使用上の注意」: 目標ヘモグロビン濃度を高く設定して治療を受けた患者で、リスク/ベネフィットのバランスが良好でない例が認められたことを記載した。
- 「5.1. 薬力学的特性」: 今回の安全性レビュー実施の契機となった複数の臨床試験に関する情報を追加した。

2008 年 3 月 12 日に EMEA のウェブサイトにて改訂が通知されたエリスロポエチン製剤\*<sup>2</sup> は、以下の通りである。

Epoetin alfa: [‘Abseamed’], [‘Binocrit’], [‘Epoetin alfa Hexal’]

Epoetin beta: [‘NeoRecormon’]

Darbepoetin alfa: [‘Aranesp’], [‘Nespo’]

Epoetin delta: [‘Dynepo’]

---

**参考情報**

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.23(2007/11/15)【EU EMEA】

\*2: 各製剤の製品概要(SPC)および関連文書は下記のサイトから検索できる。

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

[各製剤の頭文字から目的の製剤名をクリックし、現れた画面で“Product Information”の“EN”(英語版)をクリックする。]

◎Epoetin Alfa〔エポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Epoetin Beta〔エポエチン ベータ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Darbepoetin Alfa〔ダルベポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Epoetin Delta〔エポエチン デルタ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

海外: 発売済

以上

---

**連絡先**

安全情報部第一室: 芦澤 一英