医薬品安全性情報 Vol.7 No.02（2009/01/22）

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（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）】

- Drug Safety Update Vol.2, No.5, 2008
  - 亜酸化窒素：（特に長時間使用における）神経および血液学的毒性作用.....2
  - Yellow Card Scheme：2008 年の概要.....3

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

- Tinzaparin sodium injection［‘Innohep’］：腎機能不全のある 70 歳以上の深部静脈血栓症/肺塞栓患者の死亡リスク上昇について FDA が添付文書改訂を要請.....5
- 抗てんかん薬による自殺行動/自殺念慮のリスク上昇に関する更新情報 7

【WHO（World Health Organization）】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5&6, 2008
  - レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に作用する医薬品の腎臓への有害反応報告（スウェーデン）.....11

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

Vol.7（2009） No.02（01/22）R01

【 英 MHRA 】

• 亜酸化窒素：（特に長時間使用における）神経および血液学的毒性作用

Nitrous oxide: neurological and haematological toxic effects, especially with prolonged use

Drug Safety Update Vol.2, No.5, 2008

通知日：2008/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON033504&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON033503

◇亜酸化窒素について

医療用ガスの亜酸化窒素（nitrous oxide）は，手術時の麻酔薬として非常に広く使用されている。また，酸素との 50%混合ガス〔‘Entonox’〕等の商品名で販売〕として，分娩時や急性外傷時の鎮痛薬としても広く使用されている。

◇長時間使用のリスク

亜酸化窒素は，医療従事者が監督する通常使用では，非常に安全性が高い。しかし，亜酸化窒素を長時間使用すると，ビタミン B_{12} が不活性化されるため，まれに巨赤芽球性貧血や神経毒性症状（脊髄症）が起こることがある。

したがって，亜酸化窒素は，綿密な臨床管理や血液学的モニタリングを行わずに，24 時間を超えて連続使用したり，4 日毎よりも短い間隔で使用すべきでない。

なお，神経毒性作用は，貧血や大赤血球症がみられなくても起こることがあり，ビタミン B_{12} 値が正常範囲であっても起こることがある。

◇ビタミン B_{12} 欠乏症

無症候性のビタミン B_{12} 欠乏症患者が，全身麻酔のため亜酸化窒素の単回曝露を受けた後で，神経毒性症状を呈した例がある。ビタミン B_{12} 欠乏症のリスク因子がある患者に亜酸化窒素麻酔を行う場合は，事前にビタミン B_{12} 値の検査を検討すべきである。リスクがある患者には，高齢患者，食事が貧弱な患者や菜食主義の患者，貧血の既往がある患者が含まれる。

亜酸化窒素は製造販売承認を受けている医薬品であり，改訂された製品概要（SPC）がいずれ公表される予定である。

◇医療従事者への助言

・ 亜酸化窒素を長時間使用すると，神経および血液学的毒性作用が起こることがある。したがって，亜酸化窒素は，綿密な臨床管理や血液学的モニタリングを行わずに，24 時間を超えて連続使

用したり，4 日毎よりも短い間隔で使用しないこと。

・ 神経毒性作用は，先行する明確な血液学的変化なしに起こることがある。

・ ビタミン B_{12} 欠乏症のリスク因子がある患者に亜酸化窒素麻酔を行う場合は，事前にビタミン B_{12} 値の検査を検討すること。また，必要に応じて血液専門医の助言を求めること。

◎亜酸化窒素〔吸入麻酔薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.02（01/22）R02

【 英 MHRA 】

• Yellow Card Scheme：2008 年の概要

Yellow Card Scheme update: Highlights of 2008

Drug Safety Update Vol.2, No.5, 2008

通知日：2008/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON033504&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON033503

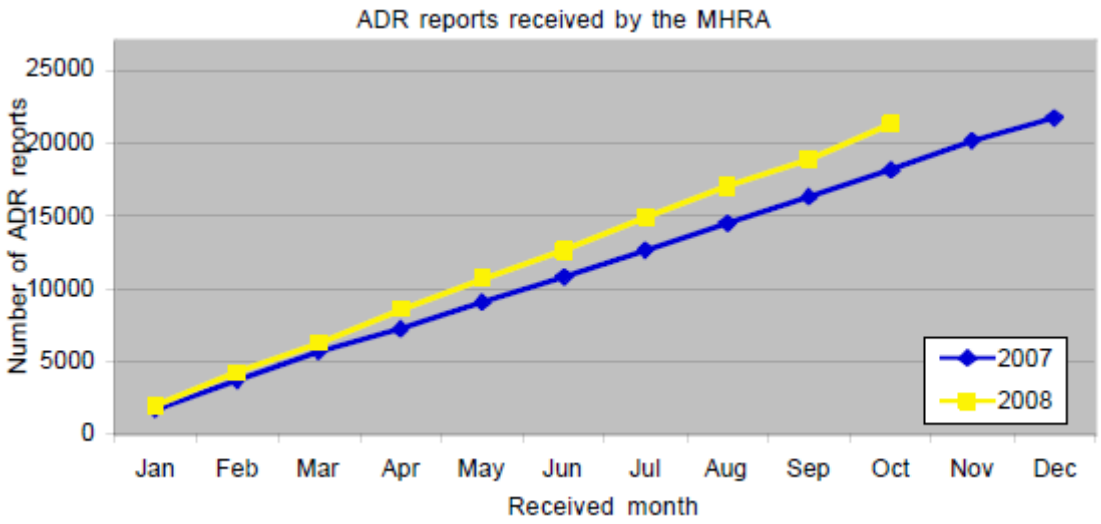
Yellow Card Scheme（Yellow Card 副作用報告システム）は，臨床現場における医薬品の安全性モニタリングのため，引き続き重要な役割を果たしている。2008 年はいくつかの目覚ましい成果が得られており，医薬品有害反応が疑われる症例を MHRA に報告して頂いた方々に感謝する。

MHRA は 2008 年 10 月 31 日までに，医薬品有害反応が疑われる報告を 21,359 件受けており（図），うち 59%（12,609 件）は Yellow Card Scheme を通じて，残りは製薬企業を通じて報告された。MHRA は 2009 年中に，医薬品有害反応が疑われる症例が Yellow Card Scheme を通じて MHRA に直接報告される数を増やす方策について検討していく。

Yellow Card Scheme は MHRA にとって重要な早期警告システムの役割を果たしており，これによりリスク要因の特定や，より安全な医薬品の使用法に関する助言を行うことが可能となる。例えば，Yellow Card Scheme で報告されたデータは，禁煙補助薬 varenicline で新たに判明した安全性問題に関する重要な情報源である [1)]。

また，Yellow Card 報告は他のデータソースとともに，肥満治療薬 rimonabant のリスク/ベネフィットの変化について根拠となるエビデンスを MHRA に提供し，同薬の製造販売承認は 2008 年 10 月に一時停止された [1)]。

さらに，Yellow Card Scheme は，2008 年 9 月の全国 HPV（ヒトパピローマウイルス）ワクチン接種運動の開始以来，同ワクチンの安全性監視に重要な役割を果たしている [2)]。



図：MHRA が受けた医薬品有害反応が疑われる報告数の推移

◇2008 年は Yellow Card Scheme にとって重要な年であった

- 2008 年 2 月，患者および一般市民を Yellow Card Scheme の正式な報告者とした [3]。一般市民による報告を奨励するため，各地域の保険薬局で 6 週間の報告促進運動を展開した [4]。
- 2008 年 2 月，医薬品有害反応が疑われる報告を簡便・迅速かつ用紙不要で行える新オンライン報告システム[A] を開始した [5]。
- Drug Analysis Print（DAP：MHRA が受けた医薬品有害反応が疑われる報告を匿名化したオンラインリスト）を，MHRA のウェブサイト[B] で公開した。DAP は現在毎月更新されており，各医薬品の報告パターンの概要把握に有用である。

2009 年の Yellow Card Scheme に関する最新ニュースは，*Drug Safety Update* の各号の“Yellow Card Scheme update”で見ることができる。

薬物相互作用を含む医薬品有害反応が疑われる症例を，今後も Yellow Card Scheme を通じて MHRA に報告するようお願いする。

文 献

1） *Drug Safety Update* November 2008, p2/p8.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON030924&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

2） *Drug Safety Update* September 2008, p4-5.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON025632&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

A http://yellowcard.mhra.gov.uk/
B http://www.mhra.gov.uk/daps

3） *Drug Safety Update* February 2008, p7.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033918&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
4） *Drug Safety Update* June 2008, p6.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON017930&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
5） *Drug Safety Update* April 2008, p6.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014506&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

Vol.7（2009） No.2（01/22）R03

【 米 FDA 】

- **Tinzaparin sodium injection［‘Innohep’］：腎機能不全のある 70 歳以上の深部静脈血栓症/肺塞栓患者の死亡リスク上昇について FDA が添付文書改訂を要請**

Communication about an ongoing safety review：［‘Innohep’］（tinzaparin sodium injection）
FDA MedWatch
通知日：2008/12/02
http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/tinzaparin.htm
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Innohep

FDA は，IRIS（Innohep in Renal Insufficiency Study）臨床研究に関する情報を受け取った。本研究では tinzaparin sodium［‘Innohep’］の投与を受けた患者に原因を問わない死亡が増加したとの中間結果から，当研究のデータ安全性モニタリング委員会は 2008 年 2 月に研究中止を決定した。欧州で行われたこの多施設共同研究は，腎機能障害のある 70 歳以上の深部静脈血栓症（DVT，deep vein thromboses）患者や肺塞栓（PE，pulmonary emboli）患者の治療における低分子量 heparin［‘Innohep’］（tinzaparin sodium）の安全性を，未分画 heparin（UFH）との比較において評価するデザインとなっていた。

研究中止時点で，患者 350 人について 90 日の追跡調査を終了していた。このうち，［‘Innohep’］投与群 176 人中 23 人（13%），UFH 投与群 174 人中 9 人（5%）が死亡していた。FDA が現在までに入手している情報からは，死因に関して明確なパターンは見出されていない。死因は抗凝固薬の過量投与（出血），過少投与（血液凝固）のいずれにも関連していないとみられる。現在入手しているデータは不十分であり，［‘Innohep’］の投与を受けた患者に新たに DVT または PE，あるいは両者が発症したという可能性を除外することはできない。予備的なデータは，本研究で使用された［‘Innohep’］または UFH の製造上の問題は示していないとみられるが，FDA は，詳

細な製造データの包括的な解析を完了するまでは，製造上の問題があった可能性を全面的に除外することはできないとしている。

研究に登録された患者に関する情報，および[‘Innohep’]の製造に使用された heparin や研究で使用された heparin に関する情報の収集・解析は現在も行われている。2008 年 7 月，[‘Innohep’]の販売企業は処方情報（添付文書）を改訂し，90 歳以上の患者に対する同薬の使用を制限する内容を追加した。しかし，IRIS 研究の予備的データから死亡リスクの上昇は 90 歳以上の患者に限定されないことが示唆されており，FDA はこれに対し懸念している。このため，FDA は[‘Innohep’]の販売企業に対し，添付文書を改訂し，[‘Innohep’]が UFH と比較して腎機能不全のある高齢（70 歳以上）患者の死亡リスクを上昇させることを示唆する全体の研究結果の記載を十分行うよう要請した[*1]。

医療従事者は，腎機能不全のある 70 歳以上の高齢患者の DVT または PE，あるいは両者を治療する際には，[‘Innohep’]の代替薬の使用を検討すること。FDA は，[‘Innohep’]の製造企業から**すべて**の該当データを受理し，綿密なレビューを行った後に，必要に応じてさらに規制措置をとることを検討する予定である。

IRIS は，臨床研究や臨床試験で十分な人数が組み入れられないことの多い高齢患者を対象として欧州で実施された。本研究の登録基準は，70 歳以上で DVT および/または PE の確定診断があり，腎機能不全（クレアチニン・クリアランスが 70～75 歳で 30mL/分以下，75 歳以上で 60mL/分以下）があることであった。

[‘Innohep’]は欧州で 1991 年から販売されており，米国では 2000 年 7 月に使用が承認された。2001 年 3 月 1 日～2007 年 2 月 28 日に，60 カ国の約 3,210 万人の患者が[‘Innohep’]による治療を受けた。2008 年 10 月 15 日に FDA の有害事象報告システム（Adverse Event Reporting System：AERS）を検索したところ，[‘Innohep’]に関連する有害事象（全種類）が全世界で 383 件特定され，うち 96 件の転帰は死亡であった。383 件中 60 件が米国からの報告であり，6 件の死亡（60～75 歳）が含まれていた。90 歳以上の患者の死亡報告はなかった。2006 年から現在までに死亡報告数の増加はみられなかった。

本伝達は，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，IRIS 研究の最終報告が 2009 年 1 月に提出されると予想しており，提出後，早急にレビューを完了し，レビューの結論および勧告について国民に通知する予定である。

参考情報

＊1：FDA の要請を受けて通知された[‘Innohep’]の販売企業からのドクターレター，および[‘Innohep’]の改訂添付文書は，下記 URL を参照。

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Celgene_Innohep_DHCP_Letter.pdf

http://www.innohepusa.com/innohepus/FullPrescribingInformationforInnohep.pdf

◎Tinzaparin Sodium〔チンザパリンナトリウム，低分子量ヘパリン，血液凝固阻止薬〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.02（01/22）R04

【 米 FDA 】

• 抗てんかん薬による自殺行動/自殺念慮のリスク上昇に関する更新情報 [A]

Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs

FDA Alert（Information for Healthcare Professionals）

通知日：2008/12/16

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepileptics200812.htm

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/antiepileptics/default.htm

FDA 警告の更新 *[1]

FDA は，てんかん，精神疾患，その他の疾患[B] の治療に用いられる 11 種の医薬品（下記のリストを参照）のプラセボ対照試験で認められた自殺傾向（自殺行動や自殺念慮）の報告の解析を完了した。この解析結果にもとづき FDA は，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，これら医薬品のすべての製造業者に対し，添付文書を改訂して自殺行動/念慮に関する警告を追加するとともに，これら医薬品を処方された患者に自殺行動/念慮のリスクがあることを知らせるための Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を作成するよう要請する。

上記措置の対象となる医薬品は通常，抗てんかん薬や抗痙攣薬と呼ばれている。11 種の抗てんかん薬が単剤療法および補助療法として使用された 199 の臨床試験を FDA が統合解析した結果，いずれか 1 種の抗てんかん薬投与群に無作為割付された患者の自殺行動/念慮のリスクは，プラセボ群の患者（0.24%）よりも 2 倍近く（0.43%）高いことが示された。この自殺行動/念慮のリスク上昇は，抗てんかん薬による治療を受けている患者 530 人につき，自殺行動/念慮の症例が約 1 人増加することを示している。

自殺行動/念慮のリスクは，解析した 11 種の抗てんかん薬でほぼ共通して認められ，てんかん，精神疾患，その他の疾患の治療を受けている患者で観察された。自殺行動/念慮の相対リスクは，てんかんの臨床試験の方が精神疾患やその他の疾患の臨床試験よりも高かった。しかし，絶対リスク差は，てんかんの臨床試験と精神疾患の臨床試験でほぼ同じであった。自殺行動/念慮のリスク上昇は，抗てんかん薬による治療開始 1 週後から早くも認められ，観察した治療期間を通じて認められた。

自殺行動/念慮のリスク上昇は，作用機序が異なる 11 種の抗てんかん薬において，適応症の範

[A] 原文にはこの更新情報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。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] 本記事の「背景およびデータの概要」の項に，その他の疾患とは「片頭痛，神経障害性疼痛症候群など」であると記載されている。

囲全体でほぼ共通して認められた。この結果は，自殺行動/念慮のリスクが，適応症を問わずすべての抗てんかん薬にあることを示唆している。

以上の結果から，適応症を問わず抗てんかん薬を使用中または使用開始するすべての患者において，自殺行動/念慮やうつ病の発現・悪化を示唆する顕著な行動の変化がみられないかモニタリングすべきである。不安，激越，攻撃性，敵意，躁病，不眠症などの症状は，自殺傾向の徴候である可能性がある。

◇解析対象となった抗てんかん薬＊

- Carbamazepine［‘Carbatrol’］,［‘Equetro’］,［‘Tegretol’］,［‘Tegretol XR’］
- Divalproex sodium［‘Depakote’］,［‘Depakote ER’］
- Felbamate［‘Felbatol’］
- Gabapentin［‘Neurontin’］
- Lamotrigine［‘Lamictal’］
- Levetiracetam［‘Keppra’］
- Oxcarbazepine［‘Trileptal’］
- Pregabalin［‘Lyrica’］
- Tiagabine［‘Gabitril’］
- Topiramate［‘Topamax’］
- Zonisamide［‘Zonegran’］

＊:これらのうち，一部はジェネリック医薬品としても販売されている。

◆医師および他の医療従事者の留意事項（抜粋）

医師および他の医療従事者は，抗てんかん薬の添付文書が改訂されることに留意すべきである。改訂事項としては，自殺行動/念慮に関する新たな項が「警告」に追加され，患者や介護者と話し合う際の自殺行動/念慮に関する情報が「患者向け情報」の項に追加される。

また FDA は，REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy:リスク評価・軽減対策）の一環として，抗てんかん薬の製造業者に対し，添付文書の一部として Medication Guide を作成するよう要請している。Medication Guide は，抗てんかん薬の安全で効果的な使用を促進し，患者に自殺行動/念慮のリスクを知らせるため，処方時毎に患者に配布すべきである。

◇背景およびデータの概要（抜粋）

FDA は，抗てんかん薬による自殺行動（自殺既遂，自殺企図および準備行動）や自殺念慮の発現について調べるため，199 のプラセボ対照試験で得られたデータのレビューと解析を完了した。これらの試験では，てんかん，精神疾患（双極性障害，うつ病，不安障害など），その他の疾患（片頭痛，神経障害性疼痛症候群など）の単剤療法および補助療法として使用された 11 種の抗てん

かん薬の有効性が検討され，計 43,892 人（抗てんかん薬投与群 27,863 人，プラセボ群 16,029 人）の 5 歳以上の患者が含まれていた。

いずれか 1 種の抗てんかん薬投与群に無作為割付された患者の自殺行動/念慮のリスクは，プラセボ群の患者よりも 2 倍近く高かった〔調整済み相対リスク 1.8，95%CI［1.2～2.7］〕。自殺行動/念慮の推定発生率は，プラセボ群（16,029 人）の 0.24%に対し，抗てんかん薬群（27,863 人）は 0.43%であった。この自殺行動/念慮のリスク上昇は，抗てんかん薬による治療を受けている患者 530 人につき，自殺行動/念慮の症例が約 1 人増加することを示している。

自殺行動/念慮の相対リスクは，てんかん患者の臨床試験の方が精神疾患患者やその他の疾患患者の臨床試験よりも高かった（下**表**参照）。自殺行動/念慮のリスク上昇は，抗てんかん薬による治療開始 1 週後に認められ，試験の治療期間を通じて認められた。これらの試験における治療期間の中央値は 12 週であった。ほとんどの試験が 24 週までに終了しているため，24 週を超えるリスクについては信頼性の高い評価が行えなかった。

抗てんかん薬群では患者 4 人が自殺したのに対し，プラセボ群では自殺した患者はいなかった。しかし，自殺した患者数が少なすぎるため，自殺既遂に対する抗てんかん薬の影響については結論が得られなかった。

表：適応症別の自殺傾向の絶対リスクと相対リスク**

臨床試験の適応症	1,000 人あたりの自殺傾向が認められた患者数			相対リスク
	プラセボ群	抗てんかん薬群	リスク差	
てんかん	1.0	3.4	2.4	3.5
精神疾患	5.7	8.5	2.9	1.5
その他の疾患	1.0	1.8	0.9	1.9
全体	2.4	4.3	1.9	1.8

**：各数値は小数第 1 位で四捨五入している。

◇関連する FDA からの通知

本件に関連して，以下の通知が FDA から公表されている。

- FDA News
  http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01927.html
- 公衆衛生勧告（Public Health Advisory）
  http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antiepileptics.htm
- 製造業者への通知（Template Letter to Sponsors）
  http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/antiepileptics/letter.pdf
- FDA による解析結果および評価の詳細
  （Statistical Review and Evaluation: Antiepileptic Drugs and Suicidality）
  http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf

参考情報

＊1：前回の FDA 警告については，下記のサイトおよび医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.05（2008/03/06）を参照。
http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm

◎Carbamazepine〔カルバマゼピン，抗てんかん薬，躁状態治療薬，三叉神経痛治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済
◎Valproate Semisodium〔Divalproex Sodium（USAN），抗てんかん薬〕海外：発売済
◎Felbamate〔抗てんかん薬〕海外：発売済
◎Gabapentin〔ガバペンチン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Lamotrigine〔ラモトリギン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Levetiracetam〔レベチラセタム，抗てんかん薬〕国内：申請中（2009/01/15 現在）　海外：発売済
◎Oxcarbazepine〔オクスカルバゼピン，抗てんかん薬〕海外：発売済
◎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：申請中（帯状疱疹後神経痛），PhaseII/III（末梢神経障害性疼痛）（2009/01/05 現在）
海外：発売済
国内では抗てんかん薬として開発されていない（2009/01/22 確認）。
◎Tiagabine〔タイアガビン，抗てんかん剤〕海外：発売済
◎Topiramate〔トピラマート，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Zonisamide〔ゾニサミド，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.02（01/22）R05

【WHO】

- **レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に作用する医薬品の腎臓への有害反応報告（スウェーデン）**

Drugs-affecting renin-angiotensin-aldosterone system － reports of renal adverse events

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5&6, 2008 － Safety of Medicines

通知日：2008/12/16

http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2008news5_6.pdf

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PharmNewsletter08_5-6/en/index.html

スウェーデン医薬品庁（Swedish Medical Products Agency）は，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に作用する医薬品が関係する腎臓への有害反応報告を 465 件受けている。具体的には，スウェーデン医薬品有害反応データベース（Swedish Adverse Drug Reactions Database）における腎臓への有害反応および高カリウム血症の報告は，ACE 阻害薬関連が 314 件，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬関連が 57 件，spironolactone 関連が 94 件である。

Reference

1）Internet document, Swedish Medical Products Agency, 17 October 2008
http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage.aspx?id=7787（スウェーデン語）

◎Spironolactone〔スピロノラクトン，アルドステロン受容体拮抗薬，利尿・降圧薬〕

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，芦澤　一英