医薬品安全性情報 Vol.7 No.12（2009/06/11）

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

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

- Botulinum toxin type A［‘Botox’］ and ［‘Botox Cosmetic’］, botulinum toxin type B ［‘Myobloc’］:進行中の安全性レビューに関する早期伝達の更新情報.....2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 3 月）.....4

【カナダ Health Canada】

- Etanercept［‘Enbrel’］:ヒストプラスマ症など侵襲性真菌感染症との関連性について製品モノグラフを改訂.....6
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.19, No.2
  - 非定型抗精神病薬と無顆粒球症.....8
  - Health Canada が 2008 年に受けた有害反応報告.....11

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

- Prescriber Update Vol. 30 No.2
  - SSRI:鎮咳薬 dextromethorphan との相互作用に注意.....13
  - 非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）:OTC 薬との相互作用に注意.....14

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- EUA のレビューー新型インフルエンザ A（H1N1）治療/予防における oseltamivir phosphate〔米 FDA〕.....16
- Zanamivir［‘Relenza’］の有効期限の延長（抜粋）〔EU EMEA〕.....19

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.12（06/11）R01

【 米 FDA 】

• Botulinum toxin type A［‘Botox’］and［‘Botox Cosmetic’］, botulinum toxin type B［‘Myobloc’］:進行中の安全性レビューに関する早期伝達[*1]の更新情報

Update—follow-up to the February 8, 2008, early communication about an ongoing safety review of［‘Botox’］and［‘Botox Cosmetic’］（botulinum toxin type A）and［‘Myobloc’］（botulinum toxin type B）

Early Communication

通知日:2009/04/30

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm143819.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm164255.ht

FDA は進行中の安全性レビューにより，botulinum toxin の承認医薬品の製造企業に対し，botulinum toxin の作用が注射部位を超えて広がった場合の有害事象のリスクに関して，製品表示の警告を強化し，枠組み警告を追加する必要があると通知した。

また，FDA は同製造企業に対し，製品のベネフィットがリスクを上回ることを確実にするため，REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy:リスク評価・軽減対策）を策定・実施する必要があると通知した。REMS には Communication Plan（情報伝達プラン）の作成が含まれ，このプランを通じて botulinum toxin 局所注射後の遠隔部位への毒素拡散のリスクに関する情報や，異なる botulinum toxin 製品は相互に交換できないことを説明した情報を，より多く提供する予定である。また REMS には，患者とその家族や介護者に上記のリスクについて説明する Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）の作成も含まれる。

さらに FDA は，遠隔部位への毒素の拡散に関する重篤なリスクのシグナルを評価するため，製造企業に対し，指定された人数の小児および成人の痙直患者に botulinum toxin 製品を複数回投与した際の安全性データを提出するよう要求している。

Botulinum toxin 製品は以下の適応のうち 1 つ以上で FDA の承認を受けている: 眉間のしわの一時的な改善，斜視，眼瞼痙攣（まぶたの異常な痙攣や引きつり），頸部ジストニー（持続的または反復的な頸部筋の不随意収縮），原発性腋窩多汗症（腋の下の重度発汗）の治療。これらの用途で botulinum toxin は皮膚または筋組織に注射される。

◇市販後レビュー

FDA は，botulinum toxin 製品の製造企業から入手した市販後安全性データ，および本製品に関連する有害事象に関して FDA が現在所有している全データをレビューした。以下の情報はこのレビューの概要である。

小児の市販後有害事象症例報告の大半で，FDA 未承認の適応である脳性麻痺による筋痙直の治療に botulinum toxin 製品が使用されていた。Botulinum toxin の注射部位外への拡散を報告した症例は，ボツリヌス中毒として報告されるか，呼吸困難，嚥下困難，筋力低下，眼瞼下垂，便秘，嚥下性肺炎，会話障害，顔面下垂，複視，呼吸抑制などの症状に関連して報告されていた。重篤な症例報告では，人工呼吸器の使用に関連した入院例や死亡例が報告されていた。

成人の市販後症例報告の多くで，痙直の治療（適応外使用）または頸部ジストニーの治療に botulinum toxin を使用した後に，遠隔部位への毒素の拡散が起きていた。入院に至った例もあり，これには胃管挿入や人工呼吸器の使用を要した例が含まれていた。成人で数例の死亡例があったが，患者に既存疾患の合併症もみられたため，botulinum toxin に起因する死亡であったとは考えられない。また，皮膚への使用後に遠隔部位への毒素の拡散によると考えられる幾つかの症状が認められたとの報告があった。しかし，［‘Botox’］の承認用量（眉間のしわの治療で 20 単位，重度の原発性腋窩多汗症の治療で 100 単位）での皮膚への使用に関連して，遠隔部位への毒素の拡散であることが明らかな重篤有害事象報告はこれまで確認されていない。

◇推 奨

FDA によるデータの評価は，2008 年に行った早期伝達[*1] 中の下記の推奨を引き続き支持している。Botulinum toxin 製品を使用する医療従事者は以下の事項に留意すること。

- “Units”または“U”で表される力価は botulinum toxin 製品間で直接比較できない。単位で表された臨床用量は botulinum toxin 製品間で互換性がないことを理解する必要がある[*2]。
- Botulinum toxin の局所注射後に遠隔部位への毒素の拡散による以下のような有害事象が生じる可能性について患者およびその介護者に注意を促し，教育を行うこと：予期せぬ筋力喪失や筋力低下，嗄声や発声障害，明瞭な発語が困難なこと（構語障害），膀胱制御の喪失，呼吸困難，嚥下困難，複視，霧視，眼瞼下垂など。
- これらの有害事象は，早い場合は botulinum toxin 投与から数時間後，遅い場合は数週間後に報告されていることを理解すること。
- 上記のいずれかの症状が現れた場合は，直ちに医療処置を受けるよう患者に助言すること。

参考情報

＊1：医薬品安全性情報 Vol.6 No.05（2008/03/06）【米 FDA】（2008 年 2 月 8 日付早期伝達）を参照。

＊2：力価のアッセイプロトコール上の詳細が異なるため，Type A と Type B の力価は互換性がない。

なお，バイアルあたりの力価は，添付文書の表示によると，botulinum Toxin Type A［‘Botox’］は 50U，100U，200U，botulinum Toxin Type B［‘Myobloc’］は 2,500U，5,000U，10,000U である。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.05（2008/03/06）【米 FDA】，Vol.6 No.06（2008/03/19）【Health Canada】など

◎Botulinum Toxin Type A〔A 型ボツリヌス毒素，ボツリヌス毒素製剤〕国内：発売済　海外：発売済
◎Botulinum Toxin Type B〔B 型ボツリヌス毒素，ボツリヌス毒素製剤〕海外：発売済
※Botulinum Toxin Type A は USAN，JAN，欧州薬局方の表記方法で，botulinum Toxin Type B は USAN の表記方法。WHO ATC 分類では A 型も B 型も「Botulinum Toxin」となる。

Vol.7（2009） No.12（06/11）R02

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 3 月）

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

FDA MedWatch

通知日：2009/04/02

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm133470.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
Epzicom（abacavir sulfate and lamivudine）tablets	○	○	○	○		MG
OsmoPrep（sodium phosphate monobasic monohydrate, USP and sodium	○				○	MG

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
phosphate dibasic anhydrous, USP）Tablets						
Raptiva（efalizumab）	○	○	○	○	○	MG
Sporanox（itraconazole）Oral Solution, 10 mg/mL	○	○	○	○	○	
Trizivir（abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine）Tablets	○	○	○	○		MG
Visicol（sodium phosphate monobasic monohydrate, USP, and sodium phosphate dibasic anhydrous, USP）	○				○	MG
Diabeta（glyburide）Tablets		○		○		
Macrobid（nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals）capsules, 100 mg		○				
Macrodantin（nitrofurantoin macrocrystals）capsules, 25, 50 and 100 mg		○	○			
Rocephin（ceftriaxone sodium）for injection, 250 mg, 500 mg, 1 g and 2 g		○	○		○	
Sporanox（itraconazole）Capsules, 100 mg		○	○	○	○	PPI
Sporanox（itraconazole）Injection, 10 mg/mL		○	○	○	○	PPI
Theophylline in 5% Dextrose injection, USP, Flexible Plastic Container		○	○	○	○	
Tracleer（bosentan）62.5 and 125 mg Tablets		○		○		MG
Advair Diskus（fluticasone propionate and salmeterol xinafoate inhalation powder）			○	○		
Altace（ramipril）1.25, 2.5, 5, and 10 mg Capsules Altace（ramipril）1.25, 2.5, 5 and 10 mg Tablets			○	○		
Axert（almotriptan malate）Tablets 6.25 and 12.5 mg			○	○	○	PPI
Cymbalta（duloxetine hydrochloride）Delayed-Release Capsules 20, 30 and 60 mg			○	○	○	MG
Frova（frovatriptan succinate）Tablets 2.5 mg			○	○	○	X
Lexiscan（regadenoson）Injection			○	○	○	
Spiriva HandiHaler inhalation powder			○		○	X
NegGram（nalidixic acid）Caplets				○		
Novothyrox（levothyroxine sodium）Tablets				○		
Tarka（trandolopril/verapamil hydrochloride）2/180, 1/240, 2/240, 4/240 mg ER Tablets				○		
Zithromax（azithromcyin）for Oral Suspension, 200 mg, 500 mg, Single Dose Packet, 600 mg, IV				○		
Clinoril（sulindac）Tablets					○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Cosmegen（dactinomycin）for Injection					○	
Crestor（rosuvastatin calcium）Tablets					○	
Demerol（meperidine hydrochloride）Tablets and Oral Solution					○	
Eloxatin（oxaliplatin）powder for solution for intravenous use Eloxatin（oxaliplatin）concentrate for solution for intravenous use					○	
Lipitor（atorvastatin calcium）Tablets					○	
Niaspan（niacin extended release）tablet					○	
Vancocin Hcl（vancomycin for injection, USP）500 mg/100mL and 1g/200mL					○	
Dalmane（flurazepam hydrochloride）, 15 mg and 30 mg oral Capsules						MG
Prozac（fluoxetine hydrochloride）capsules						MG
Symbyax（olanzapine/fluoxetine）capsules						MG
Synagis（palivizumab）						PPI
Zyprexa（olanzapine）Tablet Zyprexa Zydis（olanzapine）Tablet, Orally Disintegrating						MG

Vol.7（2009） No.12（06/11）R03

【 カナダ Health Canada 】

- **Etanercept［‘Enbrel’］:ヒストプラスマ症など侵襲性真菌感染症との関連性について製品モノグラフを改訂**

Association of ［‘Enbrel’］（etanercept）with histoplasmosis and other invasive fungal infections

For Health Professionals

通知日:2009/04/21

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/enbrel_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/enbrel_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日:2009/04/23）

◆Amgen Canada 社からの医療従事者向けドクターレター（抜粋）

Immunex 社の親会社である Amgen Canada 社は，Health Canada と協力して etanercept

［‘Enbrel’］に関する最新の安全性情報を通知する。

［‘Enbrel’］は完全ヒト型可溶性腫瘍壊死因子（TNF）受容体製剤で，現在カナダでは関節リウマチ，乾癬性関節炎，若年性特発性関節炎，強直性脊椎炎，尋常性乾癬の治療薬として承認されている。これまで，全世界で 50 万人以上の患者に［‘Enbrel’］が使用されたと推定される。

Amgen Canada 社は最近，［‘Enbrel’］製品モノグラフの「枠組み警告」，「警告および使用上の注意（感染症）」の項を改訂し，［‘Enbrel’］使用患者におけるヒストプラスマ症などの侵襲性真菌感染症のリスクに関する情報を明確化した[*1]。この製品モノグラフ改訂は主に，迅速な真菌感染症認知・治療の必要性への認識を高めるために行った。

- Etanercept［‘Enbrel’］などの TNF 阻害薬を使用している患者で，重篤な肺ヒストプラスマ症，播種性ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ブラストミセス症の感染報告があり，死亡転帰も報告されている。
- TNF 阻害薬の使用患者において，ヒストプラスマ症などの侵襲性真菌感染症は常に認識されてきたわけではない。このため適切な治療の開始が遅れ，死亡に至ることがあった。
- 医療従事者は，TNF 阻害薬の使用患者に発熱，倦怠感，体重減少，発汗，咳嗽，呼吸困難，肺浸潤など全身性疾患の徴候や症状が現れた場合，その患者が地域流行型真菌症のみられる地域に居住，就業，あるいは旅行しているかを確認すべきである。該当地域への居住/就業/旅行が確認された場合は，診断が確定するまでの間，適切な経験的抗真菌治療を開始してもよい。その他の重篤な感染症の場合と同様に，これらの真菌感染症の診断と適切な治療が行われるまで，TNF 阻害薬の使用は中止すべきである。

38 の臨床試験および 4 つのコホート研究で［‘Enbrel’］による治療（すべての承認適応を含む）を受けた米国とカナダの患者 17,696 人ではヒストプラスマ症は報告されなかったが，市販後症例では［‘Enbrel’］を含む TNF 阻害薬の使用に関してヒストプラスマ症などの重篤な真菌感染症が報告されており，死亡例もみられる。

参考情報

＊1：改訂された［‘Enbrel’］製品モノグラフは以下 URL を参照。

http://www.amgen.ca/Enbrel_Mar2009.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.22（2008/10/30）【米 FDA】

◎Etanercept〔エタネルセプト，TNF alfa/LT alfa レセプター融合蛋白，抗リウマチ薬ほか〕

国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.12（06/11）R04

【 カナダ Health Canada 】

• 非定型抗精神病薬と無顆粒球症

Atypical antipsychotics and agranulocytosis

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.19, No.2, 2009

通知日：2009/04/28

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n2-eng.php#a1

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v19n2-eng.pdf

非定型抗精神病薬は，統合失調症や関連する他の精神病性障害の症状管理に適応がある。最初の非定型抗精神病薬であるclozapineは，カナダでは1991年に販売開始された。その後，olanzapine，quetiapine，risperidone，ziprasidoneの4剤が販売されている[1-5]。

Clozapineに関連して顆粒球減少症と無顆粒球症が発現することが明らかにされている[*1] ため，同薬の使用には白血球数と白血球分画の定期的検査が必要である[1]。Olanzapine，quetiapine，risperidone，ziprasidoneの市販前臨床試験では，薬剤性無顆粒球症の症例報告はなかった[2-5]。しかし，最近のエビデンスでは，clozapineほどではないものの，これらの薬剤も無顆粒球症の発現と関連することが示唆されている[6-9]。

無顆粒球症は，感染症への脆弱性が増すため生命を脅かす疾患であり，緊急に治療する必要がある[10]。CIOMS（Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会）[10] では，顆粒球減少症という用語は，顆粒球数が1.5×10^9/L未満で，好酸球や好塩基球と好中球とを区別していない場合に使用される。好中球減少症は好中球絶対数が1.5×10^9/L未満，重度の好中球減少症は0.5×10^9/L未満と定義されている。無顆粒球症は，重度の好中球減少症が細菌感染の徴候・症状（咽喉痛，発熱，倦怠感，虚脱，口咽頭や肛門直腸における特有の病変出現など）の突然発症を伴う疾患と定義されている。

無顆粒球症は特異体質的な有害反応で，好中球の骨髄での産生不全や末梢での破壊，またはその両方から起こる。薬剤性無顆粒球症の病因は十分解明されていないが，複数の研究では免疫アレルギー機序や毒性機序が仲介していることが示唆されている[8]。

2008年11月30日までにHealth Canadaは，olanzapine，quetiapine，risperidoneの使用との関連が疑われる顆粒球減少症，好中球減少症，無顆粒球症の報告を69件受けている（**表1**）。2008年1月に販売開始されたziprasidoneについては報告がなかった。CIOMSの定義に従えば，無顆粒球症が14件，重度の好中球減少症が6件，好中球減少症が45件，顆粒球減少症が4件であった。多くの症例で，併存疾患〔癌，狼瘡（lupus），トゥレット症候群，うつ病，心血管疾患など〕，併用薬（定型/非定型抗精神病薬，抗うつ薬，抗てんかん薬，抗炎症薬，抗腫瘍薬など），またはその両方が報告されていた。

医療従事者は，非定型抗精神病薬との関連が疑われる無顆粒球症のリスクを認識すべきである。

認識の向上は早期の発見と治療につながり，生命を脅かす有害反応である無顆粒球症を管理する上で重要である。医療従事者は患者に対し，発熱，咽喉痛，他の感染症などの症状の重大性について知らせるとともに，これらの症状が現れた場合は直ちに医師の診察を受けるよう助言すべきである[8)]。医療従事者に対し，非定型抗精神病薬の使用との関連が疑われる有害反応をHealth Canadaに報告するよう推奨する。

表 1:販売開始から 2008 年 11 月 30 日までに Health Canada が受けた非定型抗精神病薬との関連が疑われる顆粒球減少症，好中球減少症，無顆粒球症の報告 69 件の概要*

	Olanzapine	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone
カナダでの販売開始時期	1996 年 11 月	1999 年 9 月	2001 年 1 月	2008 年 1 月
承認適応	・統合失調症および関連する疾患 ・双極性障害	・統合失調症 ・重度の認知症 ・双極性障害	・統合失調症 ・双極性障害	・統合失調症および関連する疾患 ・双極性障害
有害反応報告 † ‡	顆粒球減少症:2 件 好中球減少症:14 件 無顆粒球症:4 件 計 20 件	顆粒球減少症:2 件 好中球減少症:15 件 重度の好中球減少症:1 件 無顆粒球症:6 件 計 24 件	好中球減少症:16 件 重度の好中球減少症:5 件 無顆粒球症:4 件 計 25 件	有害反応報告なし
患者の性別	男性 12 人 女性:8 人	男性 14 人 女性:9 人 §	男性 8 人 女性:15 人 ¶	（該当せず）
患者の年齢	15～79 歳	9～85 歳	14～81 歳	（該当せず）

*: 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。

†: 有害反応の用語は WHOART（World Health Organization Adverse Reaction Terminology）と MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）に従った。

‡: 各報告につき，4 種の血液疾患のうち最も重度の有害反応のみを取り上げた。

§:1 件では性別が報告されていない。

¶: 2 件では性別が報告されていない。

〔執筆者:Marc Poitras, MSc, PhD, MBA, Health Canada〕

文 献

1）Clozaril（clozapine）[product monograph]. Dorval（QC）: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; 2007.

2）Zyprexa（olanzapine）[product monograph]. Toronto（ON）: Eli Lilly Canada Inc.; 2008.

3） Seroquel （quetiapine fumarate） [product monograph]. Mississauga （ON）: AstraZeneca Canada Inc.; 2008.

4）Risperdal（risperidone）[product monograph]. Toronto（ON）: Janssen-Ortho Inc.; 2008.

5）Zeldox（ziprasidone）[product monograph]. Kirkland（QC）: Pfizer Canada Inc.; 2008.

6 ）Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 Suppl 1:27-41.

7）Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15（1）:15-21.

8）Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6（3）:323-35.

9）Duggal HS, Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia. *Drugs Today*（Barc）2005;41（8）: 517-26.

10）Council for International Organizations of Medical Sciences. Reporting adverse drug reactions: definitions of terms and criteria for their use. Geneva: The Council; 1999.

参考情報

＊1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.4 No.02（2006/01/26），【カナダ Health Canada】Vol.3 No.14（2005/07/28），【NZ MEDSAFE】Vol.2 No.22（2004/11/26）を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.2 No.18（2004/09/24）

◎Clozapine〔クロザピン，非定型抗精神病薬（MARTA，multi acting receptor targeted agents）〕
国内：承認済（2009/04/22 現在） 海外：発売済

◎Olanzapine〔オランザピン，非定型抗精神病薬（MARTA，multi-acting receptor-targeted agents）〕国内：発売済 海外：発売済

◎Quetiapine〔クエチアピン，非定型抗精神病薬（MARTA，multi-acting receptor-targeted agents）〕
国内：発売済 海外：発売済

◎Risperidone〔リスペリドン，非定型抗精神病薬（SDA，serotonin-dopamine antagonist）〕
国内：発売済 海外：発売済

◎Ziprasidone〔ジプラシドン，非定型抗精神病薬（SDA，serotonin-dopamine antagonist）〕
国内：開発中 海外：発売済

Vol.7（2009） No.12（06/11）R05

【 カナダ Health Canada 】

• Health Canada が 2008 年に受けた有害反応報告

Adverse reaction and incident reporting — 2008

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.19, No.2, 2009

通知日：2009/04/28

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n2-eng.php#a2

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v19n2-eng.pdf

（抜粋）

Canada Vigilanceプログラム*[1] は，健康関連製品（医薬品，生物製剤，自然健康製品，放射性医薬品，バイオテクノロジー製品）の有害反応が疑われる報告を収集している。Health Canadaが2008年3月に開始したこの新たな有害反応モニタリングプログラムとデータベースにより，データや報告のより高度な解析が可能となる。

2008年にHealth Canadaはカナダ国内の有害反応報告を20,360件受け（**表1**），その69.2%が重篤[A] と考えられた。製品の種類別の国内有害反応症例を**表2**に示す。

カナダでは，製造販売承認取得者（MAH）はFood and Drugs Act and Regulationsに従い，自社が受けた有害反応報告を提出することが求められている。MAHは，カナダ国内で発生した重篤な有害反応報告，およびカナダ国外で発生した重篤かつ予期しない有害反応報告を，すべて15日以内にCanada Vigilanceプログラムに提出することが求められている。2008年のカナダ国内の有害反応報告のうち，71.8%はMAHから提出された。その他の報告は一般市民や病院から直接報告された（**表1**）。

2008年のカナダ国内の有害反応報告数は2007年*[2] よりも15.6%多かった（**図1**）。MAHとHealth Canadaに報告された国内症例の大半は，医療従事者が原報告者であった（**表3**）。

MAHから提出されたカナダ国外の有害反応報告数は241,417件であった（**図2**）。現時点では，国外報告はCanada Vigilanceデータベースに登録していない。

Health Canadaは，Canada Vigilanceプログラムへの貢献に感謝するとともに，今後も有害反応報告による市販後調査への協力を要望する。

A Food and Drugs Act and Regulations（食品医薬品法および規則）では，重篤な有害反応について「用量にかかわらず薬物に対して生じた有害かつ意図しない反応であり，入院または入院の延長を要するもの，先天異常を起こすもの，永続的または重大な障害や機能不全に至るもの，生命を脅かすか死に至るもの」と定義している。重篤かつ予期しない有害反応については，「重篤な薬物有害反応であり，その性質や重症度，頻度といったリスク情報が添付文書に記載されていないもの」と定義している。

表1：2008年における報告元別の カナダ国内の有害反応報告数

報告元	報告数	（%）
MAH	14,611	（71.8）
一般市民*	4,604	（22.6）
病院	1,013	（5.0）
その他	132	（0.6）
合計	20,360	（100.0）

MAH：製造販売承認取得者。

*：消費者，患者，病院以外の医療従事者。

表2：2008年における製品の種類別の カナダ国内の有害反応症例数*

製品の種類	症例数 †	（%）
医薬品	11,596	（71.3）
ﾊﾞｲｵﾃｸﾉﾛｼﾞｰ製品	3,303	（20.3）
生物製剤	792	（4.9）
放射性医薬品	292	（1.8）
自然健康製品	289	（1.8）
合計	16,272	（100.0）

*：症例は最初の報告と重複報告を併合して1例とした。

†：各症例につき1つの被疑製品を特定して集計した。実際には，1症例に2つ以上の被疑製品が関係している可能性がある。

表3：2008年における原報告者別の カナダ国内の有害反応症例数*

原報告者の種類	症例数 ‡	（%）
医師	4,091	（25.1）
消費者	3,132	（19.2）
薬剤師	2,893	（17.8）
医療従事者 †	2,421	（14.9）
患者	1,719	（10.6）
看護師	1,489	（9.2）
検死官	251	（1.5）
弁護士	23	（0.1）
歯科医師	4	（0.02）
自然療法医[注)]	3	（0.02）
その他	246	（1.5）
合計	16,272	（100.0）

*：症例数は最初の報告と重複報告を併合して1例とした。

†：報告中で職種が特定されていない。

‡：1症例に2つ以上の被疑製品が関係している可能性がある。

注）Naturopath。患者に自然療法（naturopathy）を行う医療従事者で，カナダや米国では専門教育を必要とし，公的資格として認められている。（安全情報部による補足）

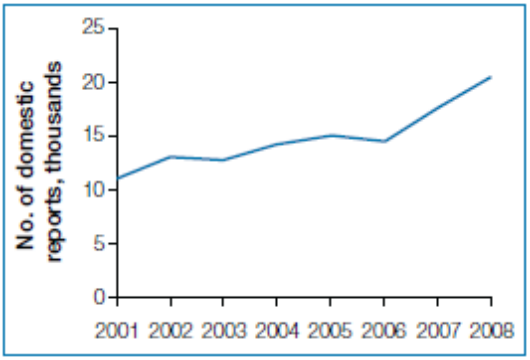

図1：2001～2008年にHealth Canadaが受けた カナダ国内の有害反応報告数の推移

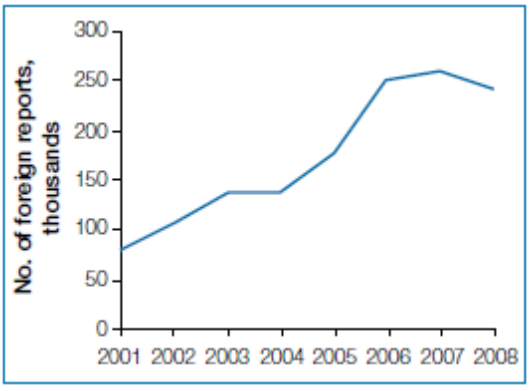

図2：2001～2008年にHealth Canadaが受けた カナダ国外の有害反応報告数の推移

〔執筆者：Jennifer Lo, BSc, BA; Fannie St-Gelais, PhD; Shawn Hopewell, MSc, Health Canada〕

参考情報

＊1： 詳細は下記のサイトおよび医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.6 No.03（2008/02/07）を参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-eng.php

＊2： 2007 年のカナダ国内の有害反応報告数は 17,608 件（症例数は 12,294 例）であった。下記のサイトおよび医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.6 No.12（2008/06/12）を参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n2-eng.php#3

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.12（06/11）R06

【NZ MEDSAFE】

• SSRI：鎮咳薬 dextromethorphan との相互作用に注意

The cough and cold season is on its way - caution for patients receiving SSRIs

Prescriber Update Vol. 30 No.2

通知日：2009/05/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/SSRIs%20&%20Dextromethorphan-May09.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_May09.pdf

SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）と鎮咳薬のdextromethorphan（咳止め・かぜ薬に広く含有）との相互作用の可能性について，処方者に注意喚起する。CARM（ニュージーランド副作用モニタリングセンター）は，citalopramを使用中の患者がdextromethorphan含有OTC薬を使用後にセロトニン症候群様反応を起こした報告を1件受けている。

セロトニン症候群は，中枢神経系内のセロトニン過剰により引き起こされる用量依存的中毒症状であり，精神/自律神経系/神経筋の変化を特徴とする。臨床的特徴には，錯乱，激越，運動亢進，発汗，頻脈，運動失調，筋緊張亢進，振戦などがある。

SSRI とdextromethorphan との相互作用の機序については，十分解明されていない。しかし，セロトニン伝達に対するSSRI とdextromethorphan との相加効果による反応の可能性が示唆されている。SSRIはチトクロームP450アイソザイムのCYP2D6を阻害することが知られており，CYP2D6はdextromethorphanの代謝酵素である[1)]。

SSRI使用患者に対し，上記の重篤な薬物相互作用の可能性について知らせるとともに，患者が咳止め・かぜ薬を購入する際に薬剤師と一緒にdextromethorphanが含有されていないか確認する

よう助言すべきである。薬剤師が患者に咳止め・かぜ薬の使用を推奨する際は，患者に併用薬について尋ねるよう注意喚起する。

文　献

1）SSRIs and related antidepressants. In Stockley IH（Ed）*Stockley's Drug Interactions* Electronic version, 2009.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.1 No.15（2003/07/18）

◎Dextromethorphan〔デキストロメトルファン，鎮咳薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Citalopram〔シタロプラム，SSRI〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.12（06/11）R07

【NZ MEDSAFE】

• 非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）：OTC 薬との相互作用に注意

Medicines interaction reports - NSAIDs

Prescriber Update Vol. 30 No.2

通知日：2009/05/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/NSAIDs%20Interactions-May09.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_May09.pdf

最近の非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）による重篤な有害反応報告から，患者にOTC薬の使用について尋ねることの重要性が強調されている。

CARM（ニュージーランド副作用モニタリングセンター）はNSAIDsによる重篤な有害反応報告4件を特定しており，内訳は胃腸出血（輸血を必要とする）；胃潰瘍，十二指腸潰瘍，結腸潰瘍の併発；急性腎不全；吐血が各1件であった。これら4件は，処方箋薬のdiclofenacとOTC薬のibuprofenを併用していた患者，またはOTC薬のibuprofenを長期間過量使用していた患者の報告であった。

これらの報告は，推奨使用法や他の医薬品との併用リスクに関するOTC薬の表示を患者が読んでいなかったことを示していた。処方者に対し，NSAIDsを処方する際，OTC薬の使用について患者に助言するよう注意喚起する。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.2 No.03（2004/02/12），Vol.7 No.11（2009/05/28），
【カナダ Health Canada】Vol.4 No.09（2006/05/02）ほか

◎Diclofenac〔ジクロフェナク，NSAID〕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

【 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.12（06/11）R08

【 米 FDA 】

•EUA のレビュー－新型インフルエンザ A（H1N1）治療/予防における oseltamivir phosphate

Emergency Use Authorization（EUA） review－oseltamivir phosphate for swine influenza A 2009 H1N1（Swine） Flu Virus

通知日：2009/05/20

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM153547.pdf

◆ EUA での［'Tamiflu'］の適応外使用に関連した情報 （抜粋）

～～

FDA は，米国疾病管理予防センター（CDC）から，oseltamivir phosphate［'Tamiflu'］の緊急時使用許可（Emergency Use Authorization；EUA）の要請を受けてレビューを行い，文書を公表した。この文書には新型インフルエンザの発症に効果的に対処するための［'Tamiflu'］に関するFDAの推奨事項が記載されている。その中から，［'Tamiflu'］の 1 歳未満の小児に対する使用および適応外使用に関連した情報を抜粋して紹介する。

～～

◇ 1歳未満[A] の小児患者における新型インフルエンザA（H1N1）の治療・予防への［'Tamiflu'］の使用を EUA において許可

［'Tamiflu'］は 1 歳の患者の治療においても安全かつ有効であることが示されているが，幼若ラットを用いた前臨床試験の結果から，1 歳未満の乳幼児への［'Tamiflu'］の使用について懸念が生じた。幼若ラット毒性試験では，生後 7 日齢のラットに oseltamivir phosphate 657 mg/kg（1 歳以上の小児に対する推奨量の約 55 倍）を単回投与した結果，一部のラットで死亡が認められた。死因は確定されなかった。これらより日齢のすすんだ幼若ラットに同量またはさらに高用量の［'Tamiflu'］を投与した他の数試験では，死亡やその他の重大な影響は認められなかった。この幼若ラットでの有害作用が認められなかった oseltamivir phosphate および oseltamivir carboxylate（活性代謝物）の曝露量は，1 歳の小児で予想される曝露量のそれぞれ約 300 倍，約 20 倍に相当する。この前臨床データのヒト乳幼児への臨床的意義ははっきりしなかったが，通常の季節性インフルエンザへの使用拡大は制限された。新型インフルエンザ A（H1N1）感染拡大という現在の状況とインフルエンザパンデミックの可能性を考慮し，改めてリスク・ベネフィットの評価を行った結果，1 歳未満の患者への投与に関して従来とは異なる結論に至り，現時点でこの年齢群における推奨量を決定することは妥当と考える。

CDC は 1 歳未満の小児集団への［'Tamiflu'］の投与量に関し，科学文献から抜粋した情報を

[A] 原文は pediatric patients 1 year and younger

FDA に提供した。FDA はこの他に，1 歳未満の小児患者における oseltamivir phosphate の安全性に関するデータも検討した。これらには，米国内の 15 の医療施設での，1 歳未満の乳幼児 180 名への［‘Tamiflu’］の適応外使用に関する NIH[B] 主導の後ろ向きカルテ調査（chart review）からの未公表データも含まれていた。さらに，NIH による別の研究で，1 歳未満の小児患者における［‘Tamiflu’］の薬物動態と安全性を評価した前向き研究から得られた情報もレビューした。この NIH Collaborative Antivirals Study Group 研究は現在進行中で，最年少（生後 3 カ月未満）のコホートでは利用可能なデータはなく，3～5 カ月児についてはわずかなデータのみ利用可能である。FDA はこの研究データにもとづいて推奨量を決定するにあたり，担当研究者と連絡を取ってきた。FDA は上記の情報の臨床安全性/薬理学的レビューにもとづき，1 歳未満の小児患者における推奨量を決定した**（表 1）**。1 歳以上の小児については体重別の用量に従うことが望ましいが，体重が不明の場合は年齢別の用量を使用してもよい。

表 1: 1 歳未満の小児患者における推奨量

体重（kg）	体重（ポンド）	年齢別用量	5 日間の推奨治療用量
>40 kg	>88 ポンド	≧10 歳	75 mg を 1 日 2 回
>23～40 kg	>51～88 ポンド	6～9 歳	60 mg を 1 日 2 回
>15～23 kg	>33～51 ポンド	3～5 歳	45 mg を 1 日 2 回
≦15 kg	≦33 ポンド	1～2 歳	30 mg を 1 日 2 回
1 歳未満の乳幼児に対する用量は体重にもとづかない		6～11 カ月	25 mg を 1 日 2 回
		3～5 カ月	20 mg を 1 日 2 回
		< 3 カ月	12 mg を 1 日 2 回

［‘Tamiflu’］経口懸濁液を 30，45，60 mg の目盛のある計量器具を用いて調剤する。40 kg（88 ポンド）を超える小児またはカプセル剤を飲み込めない成人に対しては，介護者は 30 mg と 45 mg（計 75 mg）を計量する必要がある。1 歳未満の乳幼児に対しては，2 mL（約 25 mg），1.6 mL（約 20 mg），1 mL（12 mg）の投与のため他の計量器具（5 mL 経口シリンジなど）が必要になる。

1 歳未満の患者におけるインフルエンザ予防用の［‘Tamiflu’］使用に関する推奨は，治療用の場合と同様であるが，1 日 2 回ではなく 1 日 1 回の投与となる。3 カ月未満の乳幼児への［‘Tamiflu’］投与については，推奨量の指針となる薬物動態データがないため，予防のために日常的に使用すべきではないと考えるが，ウイルスへの曝露が顕著で，重度の疾患のリスクが高いと考えられる場合に対応できるようにしておくべきである。各地域の医療従事者は，3 カ月未満の乳幼児での予防への使用に関する決定は慎重に行うべきである。

投与に関するこれらの推奨内容は，患者，親および医療従事者向けの使用説明書（Fact

[B] Naiotnal Institutes of Health（国立衛生研究所）

Sheets）[C] にも記載されている。

細胞培養試験では，新型インフルエンザ A（H1N1）の最近の単離株はノイラミニダーゼ阻害薬の oseltamivir および zanamivir に感受性を示し，アダマンタン系薬剤（amantadine および rimantidine）には抵抗性であった。したがって，1 歳未満の患者における治療や予防の唯一の選択肢は［‘Tamiflu’］（oseltamivir）である。［‘Relenza’］は，この年齢層での使用が承認されていない器具を用いるドライパウダー吸入薬であり，この年齢層での使用は難しい。現在の状況と不確実性を考慮すると，現時点でのリスク/ベネフィットの評価は，1 歳未満の小児患者においてインフルエンザ A（H1N1）の感染が確認された症例および疑われる症例の治療や予防に oseltamivir を使用することを支持している。

◇ 症状が 2 日を超えている患者，入院が必要なほど病状が重い患者（「合併症のない急性疾患」患者にとどまらない），またはその両者である患者に対し，EUA において［‘Tamiflu’］の使用を許可

Oseltamivirの適応は，発症後2日以内に治療を開始した合併症のない急性疾患である。それよりも遅い時点での治療症例，入院が必要なほど症状が悪化した症例，またはその両者に該当する症例での治療経験は極めて少ない。例をあげると，オンタリオ州のコホート研究では，入院時にoseltamivirによる治療を受けたインフルエンザ患者（発症後48時間以降に治療を開始した患者を含む）で死亡率低下が報告された[1)]。香港の短報では，発症後96時間以内にoseltamivir投与を受けた入院患者での死亡率低下が記載されていた[2)]。インドネシアの症例集積研究では，H5N1インフルエンザ発症後のoseltamivirによる治療開始が，6日以降，5～6日，2～4日，2日未満の順に患者の死亡率が低いことが報告された[3)]。これらの限られたデータからは，治療の決定に役立つ情報はほとんど得られない。しかしながら，使用できる製品の状況や感受性データに応じて，医師がoseltamivirの適切な使用について患者ごとにリスク/ベネフィットを評価したいと考える場合もある。それゆえに，FDAは新型インフルエンザA（H1N1）の治療および予防用として［‘Tamiflu’］の緊急時使用を一定の条件[D] の下で許可すると勧告する。

文 献

1） McGeer A et al, Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clinical Infectious Diseases 2007;45:1568-1575.
2） Lee N et al, Antiviral treatment for patients hospitalized with severe influenza infection may

[C] Fact Sheets for Patients and Parents and Health Care Providers. 以下の URL を参照。
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM143876.pdf
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM143874.pdf

[D] CDC から州/地方の公衆衛生当局に対して，oseltamivir の緊急時使用に関する情報伝達（医療従事者および患者向け使用説明書や FDA 承認の用量等の記載のある添付文書の通達を含む）が行われること，該当する州/地方の公衆衛生当局は，各々の法律や緊急時対応に沿って薬剤の分配や使用説明書の伝達を行うことなどの条件のもとで許可される。

affect clinical outcomes. Clinical Infectious Diseases 2008;46:1323-4.
3）Kandun IN et al, Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. Lancet 2008;372:744-9.

Vol.7（2009） No.12（06/11）R09

【 EU EMEA 】

• Zanamivir［‘Relenza’］の有効期限の延長 （抜粋）

Extension of shelf-life for ［‘Relenza’］

EMEA updates on A/H1N1 influenza virus

通知日：2009/06/03

http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm#Updateon3June2009

EU 加盟国は，粉末吸入剤である zanamivir［‘Relenza’］の有効期限を 5 年から 7 年に延長することを承認した。この決定は，延長した 2 年間での zanamivir の安全な使用が可能であることを示す実験データにもとづいている。

以上

連絡先
安全情報部第一室 ：天沼 喜美子