医薬品安全性情報 Vol.7 No.15（2009/07/23）

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）】

- ロイコトリエン阻害薬 montelukast［‘Singulair’］, zafirlukast［‘Accolate’］, zileuton〔［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］〕：精神神経系有害事象に関する最新情報 2
- 小児の ADHD 治療に使用される中枢神経刺激薬の現在進行中の安全性レビューに関する情報伝達 3
- OTC の亜鉛含有鼻腔内投与感冒薬による嗅覚消失.....7
- Cefepime［‘Maxipime’］: 死亡率上昇の可能性に関する FDA によるメタアナリシス結果の通知.....8
- Insulin glargine［‘Lantus’］：安全性に関する早期伝達 12
- 2008 年 10～12 月期に AERS で特定された，重篤なリスクのシグナル / 新たな安全性情報について.....13
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 5 月）.....16

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.3, 2009
  - ○ TNF 阻害薬：薬剤性エリテマトーデスとの関連性.....18

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

- Prescriber Update Vol. 30 No.2
  - ○ Isotretinoin：催奇形性 20

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Insulin glargine：安全性に関する更新情報 21

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- Oseltamivir［‘Tamiflu’］耐性ウイルスの出現を確認【WHO】.....24

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

【 米 FDA 】

Vol.7（2009） No.15（07/23）R01

【 米 FDA 】

• ロイコトリエン阻害薬 montelukast［‘Singulair’］, zafirlukast［‘Accolate’］, zileuton〔［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］〕:精神神経系有害事象に関する最新情報 [A]

Updated information on leukotriene inhibitors: montelukast［‘Singulair’］, zafirlukast［‘Accolate’］, and zileuton（［‘Zyflo’］ and ［‘Zyflo CR’］）

Early Communications

通知日:2009/06/12

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm165489.htm

Montelukast［‘Singulair’］, zafirlukast［‘Accolate’］, zileuton〔［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］〕を使用中の患者の一部で, 精神神経系有害事象が報告されている。FDA は製造業者に対し, 各製品の添付文書に「使用上の注意」を追加するよう要求した。

Montelukast は喘息とアレルギー性鼻炎症状（くしゃみ, 鼻づまり, 鼻汁, 鼻のそう痒）の治療, および運動誘発性喘息の予防に使用される。Zafirlukast と zileuton は喘息の治療に使用される。

報告された精神神経系有害事象は, 激越, 攻撃性, 不安, 異常な夢や幻覚, うつ病, 不眠症, 易刺激性, 落ち着きのなさ, 自殺念慮や自殺行動（自殺を含む）, 振戦などであった。

◇患者と医療従事者に対する助言

- 患者と医療従事者は, これらの医薬品により精神神経系有害事象が起こる可能性があることに留意すること。
- 精神神経系有害事象が起きた場合, 患者は担当の医療従事者に相談すること。
- 患者に精神神経系の症状が現れた場合, 医療従事者はこれらの医薬品の使用中止を検討すること。

◇背景情報

FDA は 2009 年 4 月, ロイコトリエン経路を介して作用する医薬品（montelukast, zafirlukast, zileuton）が関係している可能性がある精神神経系有害事象（気分や行動の変化）のレビューを完

[A] 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。

了した。レビューの一環として，FDA は市販後報告をレビューし，これらの製品について保有しているすべての臨床試験データを提出するよう製造業者に要求した。これらの医薬品の使用患者における市販後報告には，精神神経系有害事象の症例が含まれていた。一部の報告には，薬剤の影響を示す臨床経過が記載されていた。製造業者から提出された臨床試験データでは，精神神経系有害事象はあまり多く観察されていなかった。ただし，これらの臨床試験は精神神経系有害事象の探索用にデザインされていなかったため，得られたデータには限界があった。プラセボ群と比較して，3 製品すべてで最も多く報告された有害事象は睡眠障害（主に不眠症）であった。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.04（2009/02/19），Vol.6 No.09（2008/05/02）

◎Montelukast〔モンテルカスト，ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗アレルギー薬，喘息治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済
◎Zafirlukast〔ザフィルルカスト，ロイコトリエン受容体拮抗薬，喘息治療薬〕国内：発売済
海外：発売済
◎Zileuton〔ロイコトリエン合成阻害薬，喘息治療薬〕 海外：発売済

Vol.7（2009） No.15（07/23）R02

【 米 FDA 】

- **小児の ADHD 治療に使用される中枢神経刺激薬の現在進行中の安全性レビューに関する情報伝達** [A]

Communication about an ongoing safety review of stimulant medications used in children with attention-deficit/hyperactivity disorder（ADHD）

Communications about Ongoing Safety Reviews

通知日：2009/06/15（2009/06/23：修正）

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm165858.htm

FDA は，2009 年 6 月 15 日に *American Journal of Psychiatry* 誌に発表された，小児の注意欠

[A] 原文にはこの情報伝達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助言するものでもない。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。」

陥・多動性障害（ADHD）の治療に使用される中枢神経刺激薬のリスクに関する研究データ [1)] について，FDA の見解を伝達する*[1]。

FDA は，本研究の方法の限界を考慮すると，これらのデータが，小児の ADHD 治療に使用される中枢神経刺激薬の全体的なリスク/ベネフィット・プロファイルに影響を与えると結論できない。

したがって FDA は，親が小児の中枢神経刺激薬使用を中止させる根拠として，本研究を用いるべきでないと考える。親は中枢神経刺激薬使用に関する懸念について，処方した医療従事者と話し合うべきである。FDA のレビューによる本研究の概要と限界，および医療従事者への助言について以下に示す。

なお，本情報が関係する製品は以下の通りである。

Dexmethylphenidate HCl［‘Focalin’］，［‘Focalin XR’］，Dextroamphetamine sulfate［‘Dexedrine’］，［‘Dexedrine Spansules’］，［‘Dextroamphetamine ER’］，［‘Dextrostat’］，Lisdexamfetamine dimesylate［‘Vyvanse’］，Methamphetamine［‘Desoxyn’］，Methylphenidate［‘Concerta’］，［‘Daytrana’］，［‘Metadate CD’］，［‘Metadate ER’］，［‘Methylin’］，［‘Methylin ER’］，［‘Ritalin’］，［‘Ritalin-LA’］，［‘Ritalin-SR’］，Mixed salts amphetamine［‘Adderall’］，［‘Adderall XR’］，Pemoline［‘Cylert’］，およびそれぞれのジェネリック製品

◇本研究の概要

本研究は，FDA と NIMH（National Institute of Mental Health：米国立精神衛生研究所）が資金提供し，全米において突然死した健常小児 564 人と，乗客として自動車事故死した健常小児 564 人における中枢神経刺激薬の使用について比較した。中枢神経刺激薬の使用は，親からの情報，検死記録，中毒報告書から判定された。これら 2 群の小児を比較した理由は，いずれの小児も突然に死亡したが，死因が既知の健康上の問題によるものではなかったためである。

◇本研究で得られた知見

- 突然死した健常小児 564 人のうち，10 人は死亡時に中枢神経刺激薬を使用していたと報告された。
- 自動車事故死した健常小児 564 人のうち，2 人は死亡時に中枢神経刺激薬を使用していたと報告された。
- 本研究の著者らは，健常小児の突然死と中枢神経刺激薬の使用とが関連している可能性があると結論した。

◇本研究データの限界

- ADHD 治療のための小児の中枢神経刺激薬使用は，各小児の死亡後，長い年月が経過してから判定された。死亡は 1985～1996 年に発生したが，医薬品使用に関するデータは 1997 年 3 月～2008 年 1 月に収集された。この時間差により，報告ミスが起きた可能性がある。

- 死因の違い（突然死と自動車事故死）は，死亡時の中枢神経刺激薬使用に関する情報について，家族や介護者の思い出し（recall）に影響を与えた可能性があり，自動車事故死した小児群に比べ，突然死した小児群で中枢神経刺激薬の使用率が高くなった可能性がある。
- 原因不明で突然死した小児は，自動車事故死した小児に比べ，医薬品使用について死後調査を受ける機会が多かった可能性がある。
- 両群とも中枢神経刺激薬の使用率が低く，死後調査の内容も異なる可能性があるため，結果に重大なバイアスを生じさせた可能性がある。

◇現在進行中の FDA のレビュー

FDA は，小児の ADHD 治療に使用する中枢神経刺激薬のリスクを評価している本研究や他の疫学研究について，それぞれの長所と限界のレビューを続けている。AHRQ（Agency for Healthcare Research and Quality）とFDA は大規模疫学研究を後援しており，この研究により小児の中枢神経刺激薬使用に伴うリスクについて，さらに情報が得られることが期待される*[2]。この研究のデータ収集は 2009 年後半に完了する予定である。

◇医療従事者への助言

中枢神経刺激薬の使用については，下記を含む現行の添付文書の全情報に従うこと。

- 小児および家族における心血管系疾患の病歴を聴取すること。
- 心血管系に重点を置き，身体的診察を行うこと（マルファン症候群の徴候の診察を含む）。
- 病歴聴取や診察結果から心疾患の存在やリスクが示唆される場合は，さらに心電図や心エコー像などの検査実施を検討すること。

中枢神経刺激薬による治療を受けている小児に心血管系症状（胸痛，息切れ，失神など）が現れた場合は，直ちに医師の診察を受けさせるべきである。

◇ADHD 治療用の中枢神経刺激薬について

処方箋を必要とする中枢神経刺激薬は，包括的治療計画（comprehensive treatment plan）の一環として ADHD の治療を適応としている。ADHD は，小児の発達年齢で予測されるよりも重度の不注意や運動亢進/衝動性が持続する病態である。推定値に幅があるが，米国の小児の約 4～10%が ADHD と診断されている（女児よりも男児に多い）。

ADHD の治療を受けていない小児は行動/気分/不安障害を示す割合がかなり高いと考えられ，家族，学校，友人とトラブルを起こすことも多い。ADHD 治療薬の添付文書と Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）に関する詳細情報は，Drugs@FDA[B] のウェブサイトを参照のこと。

[B] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm
または下記サイトを参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107918.htm
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm

文 献

1） Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, Greenhill L, Cooper T: Sudden death and use of stimulant medications in youth. *Am J Psychiatry*（published online June 15, 2009; doi:10.1176/appi.ajp.2009.09040538）（研究対象には小児～青年が含まれた。）

参考情報

＊1: 本件について同日付で FDA News Release が通知された（下記のサイトを参照）。
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm166616.htm

＊2: 下記のサイトおよび医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.20（2007/10/04）を参照。
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108983.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.3 No.04（2005/02/24），Vol.4 No.18（2006/09/07），Vol.5 No.06（2007/03/22），【カナダ Health Canada】Vol.3 No.04（2005/02/24），Vol.3 No.17（2005/09/08），Vol.3 No.18（2005/09/22），Vol.4 No.12（2006/06/15），【EU EMEA】Vol.7 No.05（2009/03/05），【英 MHRA】Vol.7 No.10（2009/05/14）ほか

◎Dexmethylphenidate〔中枢神経刺激薬，ADHD 治療薬〕海外：発売済

◎Dexamfetamine〔Dextroamphetamine Sulfate（USAN），中枢神経刺激薬，ADHD 治療薬，ナルコレプシー治療薬〕海外：発売済

◎Lisdexamfetamine〔Lisdexamfetamine Dimesylate（USAN），中枢神経刺激薬，ADHD 治療薬〕海外：発売済

◎Methamphetamine Hydrochloride〔中枢神経刺激薬，ADHD 治療薬，抗肥満薬〕海外：発売済
※Methamphetamine hydrochloride は USAN 表記。

◎Methylphenidate〔メチルフェニデート，中枢神経刺激薬，ADHD 治療薬，ナルコレプシー治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

◎Amfetamine〔アンフェタミン，Amphetamine（USAN），中枢神経刺激薬，ADHD 治療薬〕海外：発売済（amfetamine 塩類として発売）

◎Pemoline〔ペモリン，中枢神経刺激薬，ADHD 治療薬〕国内：発売済（抗うつ薬，ナルコレプシー治療薬として発売） 海外：販売中止（肝障害リスクのため回収）

Vol.7（2009） No.15（07/23）R03

【 米 FDA 】

• OTC の亜鉛含有鼻腔内投与感冒薬による嗅覚消失

Loss of Sense of Smell with Intranasal Cold Remedies Containing Zinc

Public Health Advisory

通知日：2009/06/16

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm166059.htm

◆公衆衛生勧告

FDAは消費者に対し，OTC医薬品の［‘Zicam Cold Remedy Nasal Gel’］，［‘Zicam Cold Remedy Nasal Swabs’］，［‘Zicam Cold Remedy Swabs, Kids Size’］（本製品は販売中止されたが，消費者が家で保有している可能性がある）が，いずれも長期持続性または回復不能の嗅覚消失（無嗅覚とも呼ばれる）と関連していることについて注意喚起する*[1]。Matrixx Initiatives社が販売するこれらの製品は亜鉛を含有する鼻腔内投与の感冒薬で，感冒症状の期間短縮と症状緩和に使用される。しかし，感冒症状の期間短縮と症状緩和に対するこれらの製品の有効性は示されていない。

本勧告は，経口摂取する亜鉛含有錠剤とトローチ剤については対象としていない。

FDAは消費者に対し，上記製品の使用を中止し，保有製品は廃棄するよう助言する*[2]。

1999年に［‘Zicam Cold Remedy Nasal Gel’］が販売開始されて以降，FDAは，Zicamブランドの亜鉛含有鼻腔内投与製品の使用に関連する嗅覚喪失の報告を130件以上受けている。報告内容は様々であるが，Zicam製品の初回使用時に嗅覚消失が起きたと多くの報告者が述べている（初回以降の使用時に嗅覚消失が起きたとする報告者も一部にいる）。嗅覚消失は長期持続する可能性があり，一部の患者では回復不能となる可能性もある。

嗅覚消失は，煙，ガス漏れ，食品劣化の臭いを感知できないなど，重大な問題を引き起こす可能性がある。また，嗅覚消失は味覚消失と関連することも多い。味を感知できない人は，劣化した食品を気づかずに摂取してしまうことがあるとともに，風味を味わうことができず，飲食の楽しみが大幅に失われてしまう。

FDAは消費者に対し，いずれかの亜鉛含有鼻腔内投与製品の使用後に嗅覚や味覚の消失，またはその他の問題を自覚した場合は，かかりつけの医療従事者に相談するよう助言する。

参考情報

＊1：本件については，FDA から同日付で関連情報が多数通知されている。下記リンクのウェブサイトを参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm166834.htm

また，本件に関連して，カナダの Health Canada は米国からの輸入製品について“Foreign Product Alert”（輸入製品に対する注意喚起）を通知した（下記リンクを参照）
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_fpa-ape_2009/2009-93-eng.php

＊2： FDA は Matrixx Initiatives 社に対し，FDA の承認を得ずに上記 3 製品を販売しないよう警告し，Matrixx 社は現在これらの製品の自主回収を行っている。

Vol.7（2009） No.15（07/23）R04

【 米 FDA 】

• Cefepime［‘Maxipime’］：死亡率上昇の可能性に関する FDA によるメタアナリシス結果の通知

Information for healthcare professionals: Cefepime［‘Maxipime’］

FDA Alert

通知日：2009/06/17

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm167254.htm

◆医療従事者向け情報

FDA 警告 [A]

本通知は，cefepime による治療を受けた患者における死亡率上昇の可能性について，FDA が継続している安全性レビューに関する情報の共有を目的としている。Cefepime はセフェム系抗菌薬で，β-ラクタム系抗菌薬のクラスに属する。Cefepime は，幅広い抗菌スペクトルを有するため，現在様々な感染症治療への使用が承認されている。

FDA は，Yahav らのメタアナリシス*[1] に含まれなかった追加データを加えて，メタアナリシスを行った。FDA の解析では，対照薬治療群と比較して cefepime 治療群の死亡率に統計的に有意な上昇は認められなかった。

FDA は，今回のメタアナリシスの結果にもとづき，cefepime が依然として承認適応に対する適切な治療法であると判断した。

◇背景情報

FDA は 2007 年 11 月 14 日，他のβ-ラクタム系抗菌薬（対照薬）と比較して cefepime による治療を受けた患者で死亡率が上昇する可能性について，安全性データのレビューを行っていることを

[A] 原文にはこの FDA 警告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 がこの医薬品を処方しないよう医療従事者に助言するものでもない。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。」

通知した[B]。

この死亡率上昇の可能性は，Yahavらが発表したメタアナリシスにおいて指摘された。

このメタアナリシスの知見を評価するため，FDA は cefepime の製造業者である Bristol-Meyers Squibb（BMS）社に対し，追加解析を行うためのデータ提出を要求した。FDA は 2008 年 5 月 14 日，BMS 社から提出された安全性データのレビュー進行状況に関する更新情報を通知した[C]。

Yahav らのメタアナリシス

Yahav らのメタアナリシスは 57 の公表論文にもとづいており，このうち死亡に関するデータは 41 論文から得られている。Yahav らは，41 論文に記載されていた 38 の臨床試験について，Mantel-Haenszel の固定効果モデルを用いて試験レベルのメタアナリシスを行った。その結果，30 日目における原因を問わない死亡率について，cefepime 群の方が他のβ-ラクタム系抗菌薬群よりも高かったと報告した〔リスク比（RR）＝1.26，［95% CI 1.08～1.49］〕。FDA が推定した調整リスク差は 1,000 人あたり 17.02 人［5.54～28.5］であった。Yahav らは，発熱性好中球減少症患者のサブグループでも，cefepime 使用に関連して 30 日目における原因を問わない死亡率に統計的に有意な上昇がみられたと報告した〔RR＝1.42，［1.09～1.84］〕。FDA が推定した調整リスク差は 1,000 人あたり 18.99 人［4.96～33.02］であった。Yahav らのメタアナリシスは試験レベルのデータ[D]を評価したが，患者レベルのデータ[E]は評価していなかった。

FDA の解析

FDA は，試験レベルのデータと患者レベルのデータの両方にもとづいて，メタアナリシスを行った。データは，FDA が入手した，評価可能なデータがあるすべての cefepime の比較対照試験から得た。FDA は，いずれの治療群においても死亡例がない臨床試験を解析に加えるため，試験ごとに層別化して死亡リスクを推定する Mantel-Haenszel のリスク差による方法を用いた。これは Yahav らが用いたリスク比による方法とは異なっている。

○試験レベルのメタアナリシス

FDA は，88 の臨床試験（Yahav らがメタアナリシスを行った 38 試験のデータに，さらに 50 試験のデータを追加した）から得られたデータについて，試験レベルのメタアナリシスを行った。これらの 88 試験には，cefepime による治療を受けた患者 9,467 人と，対照薬による治療を受けた患者 8,288 人が含まれていた。FDA による試験レベルのメタアナリシスでは，cefepime 群と対照薬群の死亡率に統計的有意差は認められなかった。

[B] 下記のリンクおよび医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.24（2007/11/29）を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070496.htm

[C] 下記のリンクおよび医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.13（2008/06/26）を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070797.htm

[D] 患者ごとの詳細データではなく，全患者を集計した試験ごとのデータ。

[E] 試験における患者ごとの詳細データ。

投与終了後 30 日目における原因を問わない死亡率は，cefepime 群で 6.21%（588/9,467 人），対照薬群で 6.00%（497/8,288 人）であり，調整リスク差は 1,000 人あたり 5.38 人［－1.53～12.28］であった。

Yahav らのメタアナリシスには含まれなかった 50 試験のサブグループでは，投与終了後 30 日目における原因を問わない死亡率は，cefepime 群で 5.26%（290/5,517 人），対照薬群で 5.98%（290/4,848 人）であり，調整リスク差は 1,000 人あたり－2.83 人［－11.47～5.80］であった。

上記 2 つの調整リスク差の 95%信頼区間はいずれもゼロを含んでいるため，cefepime 群と対照薬群の死亡率の差は統計的に有意でないと考えられる。

Yahav らのメタアナリシスと FDA による試験レベルでのメタアナリシスの比較を**表**に示す。

	Yahav らのメタアナリシス	**FDA のメタアナリシス**	
		今回追加した試験	Yahav らのメタアナリシスに含まれた試験と今回追加した試験を統合
解析に含まれた試験数	38 試験（41 論文）	50 試験	88 試験
投与終了後 30 日目における，対照薬群に対する cefepime 群の原因を問わない死亡リスク	リスク比＊＝1.26［1.08～1.49］，調整リスク差＝1,000 人あたり 17.02 人［5.54～28.5］	調整リスク差＝1,000 人あたり－2.83 人［－11.47～5.80］	調整リスク差＝1,000 人あたり 5.38 人［－1.53～12.28］

＊：Yahav らのメタアナリシスと FDA のメタアナリシスで，異なる解析法が用いられたことに注意。Yahav らのメタアナリシスにおける調整リスク差は FDA が推定した値。

○患者レベルのメタアナリシス

FDA は，35 の比較対照試験について患者レベルのメタアナリシスを行った。投与終了後 30 日目における原因を問わない死亡率は，cefepime 群で 5.63%（285/5,058 人），対照薬群で 5.68%（226/3,976 人）であり，調整リスク差は 1,000 人あたり 4.83 人［－4.72～14.38］であった。FDA による患者レベルのメタアナリシスでは，cefepime 群と対照薬群で死亡率に統計的有意差は認められなかった。

○発熱性好中球減少症の臨床試験

24 の発熱性好中球減少症の臨床試験に関する FDA による試験レベルのメタアナリシスでは，対照薬群に対する cefepime 群の死亡率に統計的に有意な上昇は認められず，調整リスク差は 1,000 人あたり 9.67 人［－2.87～22.21］であった。

死因の解明と死亡のリスク因子（共存症，人口統計学的データ，併用薬など）の特定を進めるため，発熱性好中球減少症に対する cefepime の比較対照試験のうち，患者レベルのデータがある 7 試験についてさらに解析を行った。メタアナリシスの結果，投与終了後 30 日目における原因を問わない死亡率は，cefepime 群で 7.86%（61/776 人），対照薬群で 6.55%（41/626 人）であり，調整リ

スク差は 1,000 人あたり 18.1 人［－9.22～45.42］であった。発熱性好中球減少症の臨床試験におけるすべての死亡例をレビューした結果，大半が基礎疾患の悪性腫瘍や共存症のため死亡したと考えられることが判明した。

結　論

現時点で FDA は，cefepime が依然として承認適応に対する適切な治療法であると判断している。この判断は FDA による試験レベルと患者レベルのメタアナリシスの知見にもとづいており，どちらの解析でも cefepime 群の死亡率に統計的有意差は示されなかった。

FDA は今後も cefepime の安全性レビューを継続していく。進行中のレビューの一環として，FDA と BMS 社は病院の医薬品使用データを用いて，cefepime に関連する死亡の解析を個別に実施中である。これらの解析結果は，報告までに 1 年以上かかる見込みである。

Cefepime の使用に伴い有害反応や品質上の問題を経験した場合は，FDA の MedWatch 有害反応報告プログラムに報告するようお願いする。

関連情報

- FDA による統計解析の詳細（Statistical Review and Evaluation）
  http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/UCM167309.pdf
- Cefepime の臨床評価（Clinical Review - Cefepime）
  http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/UCM167313.pdf

---

参考情報

＊1：Yahav D, Paul M, Fraser A et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 338-48.
〔医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.24（2007/11/29）および Vol.6 No.13（2008/06/26）を参照。〕

◎Cefepime〔セフェピム，セフェム系抗菌薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.15（07/23）R05

【 米 FDA 】

• Insulin glargine［‘Lantus’］:安全性に関する早期伝達 [A]

Early Communication about safety of ［‘Lantus’］(insulin glargine)

Early Communication

通知日 :2009/07/01

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm169722.htm

FDA は，最近公表された観察研究で，糖尿病患者における insulin glargine[B] ［‘Lantus’］の使用と癌のリスクを検討した 4 研究があることを認識している。うち 3 研究では［‘Lantus’］の使用に関連して癌のリスク上昇が示唆されている。

FDA は現在入手したデータにもとづき，患者に対し医師に相談せずインスリン治療を中止しないよう推奨する。その理由は，血糖管理を行わない場合に急性で長期にわたる重篤な有害作用が生じる可能性があるためである。また患者は，使用しているインスリンに関して懸念がある場合には担当の医療従事者に相談すべきである。

Insulin glargine は，ヒトインスリンと同様に 1 型および 2 型糖尿病の血糖管理に使用されるが，長時間の血糖管理ができるようヒトインスリンを改変したもの（長時間作用型のインスリンアナログ）である。Insulin glargine は 1 日 1 回皮下投与するインスリン製剤として承認されている。

上記の 4 つの観察研究では大規模な患者データベースを用いた評価が行われ，いずれも insulin glargine やその他のインスリン製剤の使用と種々の癌との間にある程度の関連性があると報告された。これらの 4 研究の追跡期間は，薬剤曝露による癌のリスク評価に必要と一般に考えられる期間より短かった。また，研究内また研究間で知見の不一致があり，insulin glargine の使用と癌との関連性は本当に存在するのかとの懸念が生じている。さらに，治療群間で患者特性が異なることが，癌のリスク上昇という結果に影響を及ぼした可能性もある。

FDA は現在［‘Lantus’］の使用に関連する癌の潜在的リスクをさらに理解するため，新たに公表された上記の観察研究，終了した比較対照試験のデータ，進行中の比較対照試験の情報など，多くの［‘Lantus’］に関する安全性データをレビューしている。

FDA と［‘Lantus’］の製造業者との間でも，同薬の安全性と有効性の評価のため追加の研究の必要性について検討を行っている。

[A] 原文にはこの早期伝達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。FDA は，本情報が何らかの規制措置の根拠となりうるか検討中であるが，まだ結論には達していない。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] Insulin glargine は遺伝子組換えによりアミノ酸配列を改変し，通常のヒトインスリンの等電点（pH5.4）を pH7.0 近くに移行させた持効型溶解インスリンアナログ製剤である。皮下注射後，微細な沈殿物が形成され緩徐に溶解することから，長時間一定の血中濃度が保たれる。

FDA はレビューの進行にともない，必要に応じて結果を伝達する予定である。

参考情報

※ Health Canada からも，7 月 9 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/ahc-asc/media/advisories-avis/_2009/2009_115-eng.php

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.7 No.15（2009/07/23）（本報）

◎Insulin Glargine〔インスリン グラルギン，持効型溶解インスリンアナログ製剤〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.7（2009） No.15（07/23）R06

【 米 FDA 】

• 2008 年 10～12 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について

Potential signals of serious risks/new safety information identified from the Adverse Event Reporting System（AERS） between October - December 2008

FDA CDER

通知日：2009/06/04

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm161063.htm

下表は，AERS データベースを用いて 2008 年 10～12 月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDA は，**本表**に掲載した医薬品に表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち掲載は，FDA がその医薬品に関して安全性検討事項（potential safety issue）を特定したことを示しているが，医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は，さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に，添付文書の改訂要求，REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy，リスク評価・軽減対策）の策定要求，リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集など様々な措置をとることがある。

FDA は，ある医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより，医療従事者がその医薬品を処方しないように，あるいは患者が使用を中止するように示しているわけではないことを強調したい。**下表**に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は，担当医に

相談すること。FDA は，シグナル/新たな安全性情報を個別に評価し，必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表：AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報（2008 年 10～12 月）

製品名：一般名［‘販売名’］または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報	2009 年 5 月 7 日時点の追加情報
Apomorphine［‘Apokyn’］	精神系有害事象	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。
Choriogonadotropin alfa［‘Ovidrel’］	アナフィラキシー反応	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。
Clomiphene citrate［‘Clomid’］	視覚障害	FDA は添付文書の表示（「警告」および「副作用」に視覚障害の記載あり）が適切かを判断するため，本件を評価している。
Clozapine 口腔内崩壊錠［‘FazaClo’］	死亡	本件は，［‘FazaClo’］では全有害事象に占める死亡の割合が，他の clozapine 製品と比較して高いとの AERS 報告にもとづいている。死亡例中で報告された事象は，［‘FazaClo’］と他の clozapine 製品とで類似していた。FDA は本件を引き続き評価している。
Darifenacin［‘Enablex’］および Solifenacin［‘Vesicare’］	血管浮腫およびその他のアレルギー反応	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。
Drospirenone/ethinyl estradiol［‘Yasmin’］	膵炎	FDA は添付文書表示（膵炎の記載あり）が適切かを判断するため，本件を評価している。
Efavirenz［‘Sustiva’］	眼および顔に関連する先天性欠損	本件は，AERS 上の無眼球症の症例にもとづいている。この症例は最初に Antiretroviral Pregnancy Registry（APR，抗 HIV 薬治療下妊娠症例登録制度）に報告された。2009 年 3 月に添付文書を改訂し，本症例についての記載を追加した。Efavirenz の添付文書を参照 [A]。
フィブリン接着剤（ヒト）［‘Evicel’］	空気塞栓症	FDA は添付文書が適切かを判断するため，本件を評価している。
Hydrochlorothiazide 配合剤	皮膚反応	FDA は種々の hydrochlorothiazide 含有の配合剤の添付文書が適切かを判断するため，本件を評価している。
Imiquimod クリーム［‘Aldara’］	陰部での使用中に生じる重度局所反応による排尿障害	本件は，Best Pharmaceuticals for Children Act（BPCA：小児用医薬品法）に従い実施された imiquimod に伴う有害事象のレビュー中に特定され，2008 年 11 月 18 日の小児科諮問委員会で問題提起された [B]。添付文書を改訂して当該有害事象について記載する予定である。
Modafinil［‘Provigil’］および Armodafinil［‘Nuvigil’］	重篤な皮膚反応	本件は最初に AERS 報告から特定され，2007 年に添付文書に当該有害事象についての記載が追加された。FDA の *Drug Safety Newsletter* 2007 年秋号で本件について記載した [C]。FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。
Orlistat［‘Xenical’］，［‘Alli’］	肝毒性	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。
Polyethylene glycol 経口緩下薬（販売名多数）	精神神経系有害事象	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。

A http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=9451#section-7.6

B 以下 URL 中のスライド 24 を参照。http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4399s1-10%20（Imiquimod）.pdf

C http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm115974.htm#ModafinilmarketedasProvigil:SeriousSkinReactions

Raltegravir［‘Isentress’］	精神系有害事象	添付文書の「副作用（市販後）」の項を改訂し，精神系有害事象に関する記載を追加した。Raltegravir の添付文書を参照 [D]。
Selegiline［‘Emsam’］	高血圧	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。
Sumatriptan/naproxen［‘Treximet’］	心筋梗塞	FDA は AERS の症例報告を評価し，現行の添付文書（枠組み警告で心筋梗塞について記載あり）は適切であると判断した。
Testosterone ゲル［‘Androgel’］［‘Testim’］	意図しない曝露による有害事象	2009 年 5 月の *FDA News Release* で，添付文書に枠組み警告を追加し，小児および女性の testosterone ゲルへの意図しない曝露による有害事象について記載することを通知している[*1]。
Tolterodine tartrate［‘Detrol’］	スティーブンス・ジョンソン症候群	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。
Varenicline［‘Chantix’］	血管浮腫，重篤な皮膚反応，視力障害，不慮の外傷	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件を引き続き評価している。

参考情報

＊1：医薬品安全性情報 Vol.7 No.13（2009/06/24）【米 FDA】参照

[D] http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=9335#section-8.2

Vol.7（2009） No.15（07/23）R07

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 5 月）

2009 Summaries of safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research－May

FDA MedWatch

通知日：2009/06/19

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm153798.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**
Advil • Advil（200 mg ibuprofen）tablets [OTC] • Advil Allergy Sinus（2mg clorpheniramine maleate, 200 mg ibuprofen, and 30 mg pseudoephedrine HCl）tablets [OTC] • Advil Cold & Sinus（200 mg ibuprofen and 30 mg pseudoephedrine HCl）tablets [OTC] • Advil Cold & Sinus Liqui-Gels（200 mg ibuprofen and 30 mg pseudoephedrine HCl）capsules [OTC] • Advil Liquigels（200 mg ibuprofen）capsules [OTC] • Advil PM（200 mg ibuprofen/ 38 mg diphenhydramine citrate）tablets [OTC] • Advil PM Liqui-Gels（200 mg ibuprofen/ 25 mg diphenhydramine HCl）capsules [OTC] • Children’s Advil（100 mg/ 5 mL ibuprofen）Suspension [OTC] • Children’s Advil Chewables（50 mg ibuprofen）chewable tablets [OTC] • Children’s Advil Cold（100 mg ibuprofen and 15mg/5ml pseudoephedrine HCl）suspension [OTC] • Infant’s Advil（50 mg ibuprofen/ 1.25 mL）Concentrated Drops [OTC] • Junior Strength Advil（100 mg ibuprofen）tablets [OTC]			○			
Campath（alemtuzumab）Injection for intravenous use			○	○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Coly-Mycin M Parenteral（colistimethate for Injection, USP）			○	○		
Kerlone（betaxolol hydrochloride）10 mg and 20 mg tablets			○	○	○	
Letairis（ambrisentan）5 and 10 mg Tablets			○	○		REMS /MG
Meridia（sibutramine hydrochloride monohydrate）5, 10, and 15 mg Capsules			○		○	
Ancobon（flucytosine）250 mg and 500 mg Capsules				○	○	
Kepivance（palifermin）				○		
Plavix（clopidogrel bisulfate）75 mg tablets				○		
Stromectol（ivermectin）3 mg tablet				○		
Claforan Sterile（cefotaxime for injection, USP）and Injection（cefotaxime injection, USP）					○	
Combivent Inhalation Aerosol（ipratropium bromide and albuterol sulfate）Inhalation Aerosol					○	
Lotrisone（clotrimazole and betamethasone dipropionate）Cream and Lotion					○	PPI
PegIntron（peginterferon alfa-2b）Injection, Powder for Solution for Subcutaneous Use					○	
Uroxatral（alfuzosin HCl extended release tablets）					○	
Vectibix（panitumumab）					○	
Vyvanse（lisdexamfetamine dimesylate）20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg capsules					○	
Zestoretic（lisinopril and hydrochlorothiazide）tablets					○	
Zestril（lisinopril）tablets					○	
Femring（estradiol acetate vaginal ring）						PPI
Prempro 0.3 mg/1.5 mg and 0.45 mg/1.5 mg（conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate tablets）						PPI
Tyzeka（telbivudine）600 mg tablet						MG

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.15（07/23）R08

【 豪 TGA 】

• TNF 阻害薬：薬剤性エリテマトーデスとの関連性

Drug-induced lupus erythematosus: an emerging association with TNF inhibitors

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.3, 2009

通知日：2009/06/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0906.pdf

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0906.htm

全身性エリテマトーデス（SLE, systemic lupus erythematosus）は，被疑薬に関連して次の 2 項とも該当する場合に，薬剤性と考えられる。

- 特発性エリテマトーデスの特徴がみられるか，治療開始前に抗体が認められない場合
- 治療中止後 1 年以内に回復がみられる場合

薬剤性エリテマトーデス（DILE, drug-induced lupus erythematosus）は，臨床的に特発性 SLE と類似するが，重症度はそれより軽度の傾向がある。関節痛，筋肉痛，皮疹（典型的な頬部皮疹でないもの）が顕著にみられ，腎や神経系が関連することはまれである。

処置としては被擬薬を中止する必要があり，その後は通常，数週間以内に症状が改善する。関節痛/関節炎は NSAID による治療を要すことがあり，重度の症状はステロイド薬による短期間の治療が必要な場合がある [1)]。

腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬（infliximab, adalimumab, etanercept）は強力な免疫抑制薬であり，関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，クローン病への適応で承認されている。しかし，これらの薬剤が TNF の欠乏を引き起こすことにより，一部の患者では TNF 阻害薬誘発性の SLE が発現しやすくなることが知られている。

関節リウマチの臨床研究では，adalimumab の治療を受けた患者 3,000 人中 2 人にループス様症候群[*1] の初発が認められ，adalimumab の使用中止で寛解した [2)]。Adalimumab，etanercept，infliximab に関連した DILE の症例報告もある [3, 4)]。

TGA は，上記の薬剤が PBS（Pharmaceutical Benefits Scheme：医薬品給付制度）に最初に収載された 2003 年から現在までに，DILE または DILE 様の症状についての有害反応報告を 87 件受けているが，うち 35 件が TNF 阻害薬に関する報告である。

TNF 阻害薬	有害反応報告総数	SLE 関連の報告数	PBS の処方件数*
Infliximab	269	21	25,440
Adalimumab	144	10	112,776
Etanercept	220	5	142,459

*2009 年 1 月までの PBS/RPBS（退役軍人のための医薬品給付制度）の処方

DILE が疑われる場合，患者の抗核抗体，抗二本鎖 DNA 抗体を測定すべきである。TNF 阻害薬を使用している患者がループス様症候群を示唆する症状を発現し，抗二本鎖 DNA 抗体陽性を示した場合，TNF 阻害薬の製品情報（PI）の推奨通り，治療を中止すべきである。

文 献

1）Khanna D, McMahon M, Furst D. Safety of tumour necrosis factor-α antagonists. *Drug Safety* 2004: 27; 307-324

2）Adalimumab（Humira） PI（version dated 28/10/08）

3）Costa M, Said N, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor agents. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2008; 37: 381-387

4 ）Mañosa M, Domènech E, Marín L, Olivé A, Zabana Y, Cabré E, Gassull M. Adalimumab-induced lupus erythematosus in Crohn's disease patients previously treated with infliximab. *Gut* 2008; 57: 559

参考情報

＊1：薬剤性ループス症候群（薬剤投与に関連して全身性エリテマトーデスに類似した症状を呈する）を指していると考えられる。

◎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

◎Adalimumab〔アダリムマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬，クローン病治療薬ほか〕国内：発売済（適応症は関節リウマチのみ） 海外：発売済

◎Infliximab〔インフリキシマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬，クローン病治療薬ほか〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.7（2009） No.15（07/23）R09

【NZ MEDSAFE】

- **Isotretinoin：催奇形性**

Isotretinoin - indications and teratogenicity

Prescriber Update Vol. 30 No.2

通知日：2009/05/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Isotretinoin-May09.htm

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

Isotretinoin は重症の結節性嚢胞性ざ瘡，特に嚢胞性ざ瘡および集簇性ざ瘡 [A]の治療を適応とする経口レチノイドである。本薬剤は治療抵抗性のざ瘡を適応とする。個々の患者に対する本薬剤の有効性判定と有害反応のリスク低下のために，本薬剤を他のざ瘡治療薬と併用すべきではない。

Isotretinoinの補助金給付に関して変更があったため，患者はこの極めて有効な治療薬を利用しやすくなった。そこでこの機会に，isotretinoinの安全性プロファイルに精通していないと思われる処方者に対し，本剤の催奇形性作用について通知する。

Medsafe は，近年 isotretinoin への曝露が多数の妊娠中絶の原因となっていることを認識している。妊娠中に isotretinoin への曝露が生じると，たとえ短期間であっても，奇形児または胎児死亡のリスクが高くなる。妊娠第 1 三半期に isotretinoin に曝露された女性では，最高 30%の奇形率が予測される。これに対して，一般集団でのベースラインの奇形のリスクは 3～5%である [1)]。

Isotretinoin には催奇形性があることから，広範な処方条件を満たさない限り，妊娠可能な女性での使用は禁忌である。Isotretinoin の処方に関連する条件の詳細は製品データシート参照のこと（www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/dsform.asp ）。

国際的には，妊娠中の isotretinoin 曝露のリスクを低減するためにさまざまな方策が採用されている。そうした方策には，処方制限もあれば，米国で使用されている iPledge システムのような広範なリスク管理システムもある。しかし，妊娠中の isotretinoin の曝露の症例が今もまだ報告されていることから，これらの方策の有効性は立証されていない。

Medsafeは現在，ニュージーランドのisotretinoin製品の製造業者が採用しているリスク軽減方策を評価中であり，必要に応じて処方者に何らかの措置を助言する予定である。それまでは，処方者は次の点に注意すべきである：

・Isotretinoin 治療を開始または継続する前にリスクとベネフィットを評価する。

・Isotretinoin 治療を開始する前に患者が満たすべき条件について認識する。これらの条件には少なくとも 1 種類，できれば 2 種類以上の相補的な避妊法（バリアー法 1 種類を含む）の使用が含まれる。

・妊娠中の isotretinoin への曝露に伴うリスクについて認識する。

[A] 重症型の尋常性瘡（にきび）で，症状が顔面，背部，胸部など広範囲に及ぶ。男性に多い。

・すべての有害反応をCARM（有害反応モニタリングセンター）に報告する。

Medsafe は，isotretinoin の処方のために特別に設計された意思決定支援ツールが，Best Practice Advisory Centre New Zealand（BPAC）を通じて現在入手可能であることを認識している。詳細はBPACに連絡されたい。

文 献

1） Berard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63:196-205

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.2 No.23（2004/12/09），Vol.3 No.16（2005/08/25），Vol.4 No.21（2006/10/19）

【豪 TGA】Vol.3 No.3（2005/02/10）

◎Isotretinoin〔イソトレチノイン，ビタミン A 誘導体，難治性にきび治療薬〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.15（07/23）R10

【 EU EMEA 】

• Insulin glargine：安全性に関する更新情報

European Medicines Agency update on safety of insulin glargine

Press Release

通知日：2009/06/29

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409en.pdf

EMEA は，最近公表された研究で，インスリンアナログ，特に insulin glargine と癌のリスクとの関連性について，登録データを用いて調査した 4 研究を精査している。これらの研究は 2009 年 6 月 26 日に *Diabetologia* 誌のウェブサイトに公表された。

Insulin glargine は持効型のインスリンアナログで，欧州連合（EU）では［‘Lantus’］および［‘Optisulin’］として販売承認を受けており，成人，青年および 6 歳以上の小児のインスリン治療が必要な糖尿病の治療を適応としている。

上記 4 研究の結果は一貫していないことが確認された。2 つの研究（Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group および Jonasson らの研究）では，insulin glargine の単剤治療を受けている患者群で乳癌との関連性が認められたが，insulin glargine と他のインスリン製剤を併用して

いる群ではこの関連性が認められなかった。他の癌では関連性はみられなかった。これら 2 研究では，用量依存性は評価されなかった。3 番目の研究（Hemkens ら）では，insulin glargine の使用と悪性腫瘍との用量依存的な関連性が報告された。しかし，この研究では癌の種類についての情報がない。4 番目の研究（Currie ら）では，癌（乳癌，結腸直腸癌，膵癌，前立腺癌のいずれか）と，insulin glargine や他の各種のインスリンの使用との間に関連性は認められなかった [A]。

現在入手しているデータからは，insulin glargine と癌との関連性を確認あるいは否定することはできない。しかし，これら 4 研究によって懸念が生じたことから，さらに詳細な評価を行う必要がある。

EMEA の CHMP（医薬品委員会）は，上記研究の結果と関連情報を詳細に評価する予定である。このレビューでは，用量-反応効果，上記研究の研究期間が比較的短期であることの影響，乳癌や他の癌のリスクに影響を与える他の因子（年齢，BMI，閉経状況，経産回数，社会経済状況など）についての問題も検討する予定である。

［‘Lantus’］および［‘Optisulin’］の医薬品製造販売承認取得者である Sanofi-Aventis 社は，この安全性問題に関して見解を述べるよう要請されている。

Insulin glargine による治療を受けている患者に対し，通常通り治療を継続するよう助言する。現時点では，現行の治療の変更は推奨していない。何らかの懸念がある場合は，担当医に相談すべきである。

CHMP がレビューを終了次第，さらに情報を提供する予定である。

注：

1）関係論文は以下の URL を参照。http://www.diabetologia-journal.org/cancer.html

2）インスリンアナログ（insulin glargine など）は，ヒトインスリンと類似する物質であるが，インスリン注射後の吸収のされ方や作用持続時間などの性質を変えるような何らかの改良が加えられている。

3）［‘Lantus’］および［‘Optisulin’］は EU で 2000 年 6 月に承認された。全 27 カ国の EU 加盟国で販売されている。

4）［‘Lantus’］および［‘Optisulin’］に関する詳細情報は，欧州公開医薬品審査報告書（EPAR）[B] で入手可能である。

［‘Lantus’］：http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/lantus/lantus.htm

［‘Optisulin’］：http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/optisulin/optisulin.htm

---

[A] Currie らの論文によると，一次評価項目の全固形癌の発現に関して，insulin glargine 使用群と，他のインスリンを使用した 3 群（3 種類のインスリン製剤をそれぞれ使用）との間では，いずれも有意差は認められていない。また，二次評価項目の臓器別癌については，件数が少ないため乳癌，結腸直腸癌，膵癌いずれかの癌の発現に関して評価されており，こちらも insulin glargine 使用群と他のインスリンを使用した 3 群それぞれとの間に有意差は認められていない。

[B] European Public Assessment Report

参考情報

※ Insulin glargine については本報（Vol.7 No.15）【米 FDA】の記事を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.15（2009/07/23）（本報）

◎Insulin Glargine〔インスリン グラルギン，持効型溶解インスリンアナログ製剤〕国内：発売済
海外：発売済

II. 新型インフルエンザA（H1N1）関連医薬品情報

Vol.7（2009） No.15（07/23）R11

【WHO】

• Oseltamivir［‘Tamiflu’］耐性ウイルスの出現を確認 － パンデミック（H1N1）2009 状況説明 1

Viruses resistant to oseltamivir［‘Tamiflu’］identified

Pandemic（H1N1）2009 briefing note 1

通知日：2009/07/08

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_resistance_20090708/en/index.html

WHO は，デンマーク，日本，香港（中国の特別行政区）の保健当局から，抗ウイルス薬 oseltamivir［‘Tamiflu’］に耐性の H1N1 ウイルス の出現が検査機関により確認されたとの報告を受けた。

これらのウイルスは，重症ではない 3 名の患者から見つかっており，患者は 3 名ともすべて回復している。この 3 名との濃厚接触者には，耐性ウイルスは見つかっていない。これらのウイルスは oseltamivir 耐性であるが，zanamivir に対する感受性は保持している。

世界インフルエンザ監視ネットワーク（Global Influenza Surveillance Network）の検査機関によって，これまでに 1000 株に近いパンデミック H1N1 ウイルスの抗ウイルス薬への耐性が評価されている。上記 3 株以外のウイルス株はすべて，oseltamivir および zanamivir の両方に感受性であることが示されている。WHO とその協力機関は，インフルエンザウイルスに関する現行の抗ウイルス薬への耐性モニタリングを継続する予定である。

従って，今回の薬剤耐性ウイルス 3 株は，散発的な耐性の事例と考えられる。現時点では，パンデミック H1N1 ウイルスの間に，抗ウイルス薬への耐性が広まっていることを示す証拠はない。このリスク評価により，WHO の臨床治療ガイドラインに変更はない。抗ウイルス薬は，指示通り使用すれば，引き続き公衆衛生上の効果が期待できる重要な手段である。

以上

連絡先

安全情報部第一室 ：天沼 喜美子