医薬品安全性情報 Vol.7 No.25（2009/12/10）

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. 4, 2009
  - Orciprenaline sulphate［‘Alupent’］: リスク/ベネフィット・プロファイルが不良のため英国で回収.....2
  - スタチン系薬剤：製品概要と患者用リーフレットの有害反応に関する情報を更新.....3

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

- 局所麻酔薬 bupivacaine, chloroprocaine, lidocaine, mepivacaine, procaine, ropivacaine：持続注入に伴う軟骨溶解の報告.....5
- Clopidogrel bisulfate：omeprazole との薬物相互作用で有効性減弱.....6
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 9 月）.....9

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- 抗精神病薬：静脈血栓塞栓症（VTE）のリスク.....11
- Finasteride：男性乳癌のリスク.....12
- 短時間作用型 β 刺激薬（SABA）：心筋虚血のリスク.....13

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- パンデミックワクチンの安全性〔WHO〕.....14
- EMEA が H1N1 パンデミックワクチンの有効性と安全性を再確認〔EU EMEA〕.....15
- インフルエンザ A/H1N1 ワクチンのベネフィット/リスク・モニタリング戦略を採択〔EU EMEA〕..16

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.7（2009） No.25（12/10）R01

【 英 MHRA 】

• Orciprenaline sulphate［‘Alupent’］:リスク/ベネフィット・プロファイルが不良のため英国で回収

Orciprenaline sulphate［‘Alupent’］: withdrawal due to unfavourable benefit-risk profile

Drug Safety Update Vol. 3, No. 4, 2009

通知日:2009/11/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON062549&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON062553

Orciprenaline sulphate のレビューでリスク/ベネフィット・プロファイルが不良との結論が得られたため，今後 1 年間で同薬の回収を行う。経口液剤の β 刺激薬を必要とする患者は，salbutamol，terbutaline などのより選択性の高い短時間作用型 β_2 刺激薬に切り替えるべきである。

◇ ◇ ◇

Orciprenaline sulphate［‘Alupent’］は非選択的 β 刺激薬で，可逆性気道閉塞の緩和を適応とし，維持療法にも用いられる。英国では現在，経口投与用シロップ剤が販売されている。

これまで入手した文献の分析では，orciprenaline sulphate では気管支拡張作用の程度，持続時間について，salbutamol より有効性が有意に低いことが明らかにされている。Yellow Card 報告および臨床試験データは，orciprenaline sulphate が非選択的であることから同薬の使用により主に動悸，頻脈など心臓の副作用の発現率が有意に上昇したことを示している。重要なこととして，臨床試験データでは，同薬が非選択的であるため気管支拡張作用が最大限に得られる前に心臓の副作用が発現することが示されている。

したがって医薬品委員会（CHM：Commission on Human Medicines）は，orciprenaline sulphate のリスク/ベネフィットのバランスはもはや良好とはいえないと勧告し，下記のように結論した。

- Orciprenaline sulphate を英国市場から計画的に回収すべきである。
- 同薬からより選択性の高い β_2 刺激薬への切り替えが不適当と考えられる患者群はない。

MHRA は orciprenaline sulphate の製造業者と協力し，今後 1 年間で同薬の計画的な自主回収を行う。今後数カ月間は同製品の入手が可能であるが，同薬の使用患者に対してはより選択性の高い β_2 刺激薬への切り替えをできるだけ早期に行うよう推奨する。

◇医療従事者への助言

- Orciprenaline sulphate は，今後 1 年間で英国市場から回収する。
- 経口液剤の β 刺激薬を必要とする患者に対しては，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。

参考情報

※ Orciprenaline に関するレビューでのデータ概要と結果については，2009 年 11 月公表の Public Assessment Report（下記 URL）を参照。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON062531&RevisionSelectionMethod=Latest

◎Orciprenaline〔オルシプレナリン，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.7（2009） No.25（12/10）R02

【 英 MHRA 】

• スタチン系薬剤：製品概要と患者用リーフレットの有害反応に関する情報を更新

Statins: updated product information in patient leaflets on adverse reactions

Drug Safety Update Vol. 3, No. 4, 2009

通知日：2009/11/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON062549&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON062553

すべてのスタチン系薬剤（HMG-CoA 還元酵素阻害薬の simvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin）について，新たな製品情報が製品パッケージに近々添付される予定である。

MHRAは 2008 年 2 月，スタチン系薬剤の欧州規模のレビューについて報告した[A]。副作用に関する新たな助言および情報については合意が得られており，医療従事者は患者と適切な話し合いができるよう，これらの更新情報を認識しておくべきである。

レビューからの主な知見は，スタチン系薬剤クラス全体としてのリスク/ベネフィットのバランスは依然として良好であるということであった。スタチン系薬剤は，脂質異常患者の治療や心血管系事象の予防において広範に使用されている最も重要な薬剤のひとつである。スタチン系薬剤の有効性と安全性は，心血管系疾患の一次予防，二次予防に関する多くの大規模試験で研究され，全体としてスタチン系薬剤は心臓発作，およびバイパス手術や類似の手術の必要性を減少させ，一部の患者の命を救うことができることが示されている。試験では，スタチン系薬剤に対する忍容性が一

[A] *Drug Safety Update*, Vol.1 No.7, 2008, p.2 参照。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033918&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

般に高いことも示されている。

しかしレビューでは，すべてのスタチン系薬剤の製品情報に，臨床試験および有害反応症例報告からの市販後データの解析で特定された問題を追加する必要性も明らかになった。特定された有害反応には，睡眠障害，記憶喪失，性機能障害，うつ病，間質性肺疾患などがある。レビューでは公表，非公表のデータおよび関連の臨床ガイドラインも検討し，これらの有害反応が発現する可能性を処方者，患者ともに認識することが重要との結論を得た。

- スタチン系薬剤による治療は，うつ病，睡眠障害，記憶喪失，性機能不全と関連する場合があることを患者に認識してもらうべきである。
- スタチン系薬剤は，非常にまれであるが間質性肺疾患と関連する場合がある。患者は，呼吸困難，乾性咳嗽，身体全体の健康悪化（疲労，体重減少，発熱など）のような間質性肺疾患に特徴的な症状を発現した場合は，担当医に相談すべきである。

レビューでは，個々のスタチン系薬剤および薬剤クラス全体で検討したデータにもとづき，スタチン系薬剤の使用と上記の有害反応との間の因果関係を支持するに十分なエビデンスがあると結論した。上記有害反応の可能性についての警告を追加するため，製品概要（SPC）および患者用リーフレットを改訂中である。

処方者には，上記の問題について患者と話し合うことができるよう，これらの改訂を認識することを望む。

参考情報

※1 スタチン系薬剤に関するレビューでのデータ概要と結果については，2009 年 11 月公表の Public Assessment Report（下記 URL）を参照。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON062559&RevisionSelectionMethod=Latest

※2 スタチン系薬［‘Zocor Heart-Pro’］の患者用情報リーフレット（PIL：Patient Information Leaflet）が，患者にとってわかりやすいように適切に作成された例として，本記事原文と同号（*Drug Safety Update* Vol. 3, No. 4）に取り上げられている。同製品の PIL は下記 URL を参照。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON060199&RevisionSelectionMethod=Latest

◎Simvastatin〔シンバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高脂血症治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Atorvastatin〔アトルバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高脂血症治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Pravastatin〔プラバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高脂血症治療薬〕国内：発売済
　海外：発売済
◎Fluvastatin〔フルバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高脂血症治療薬〕国内：発売済
　海外：発売済
◎Rosuvastatin〔ロスバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高脂血症治療薬〕
　国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.25（12/10）R03

【 米 FDA 】

- **局所麻酔薬bupivacaine，chlorprocaine，lidocaine，mepivacaine，procaine，ropivacaine：持続注入に伴う軟骨溶解の報告**

Information for healthcare professionals - chondrolysis reported with continuously infused local anesthetics（marketed as bupivacaine, chloroprocaine, lidocaine, mepivacaine, procaine and ropivacaine）

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2009/11/13

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm190302.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190496.htm

（抜粋）

FDA は，術後の疼痛管理のためエラストマー注入装置を用いて局所麻酔薬の関節内持続注入を受けた患者における軟骨溶解（軟骨の壊死および破壊）の報告 35 例をレビューした。術後であること以外は健康な若年成人でのこの損傷は重大であるため，医療従事者に通知を行う。

上記例では，局所麻酔薬（epinephrine を併用または非併用）がエラストマーポンプを用いて関節腔内に直接，長時間（48～72 時間）注入された。

これらの患者は，注入後 8.5 カ月（中央値）以内に軟骨溶解と診断された。報告症例のほぼ全例（97%）で，肩の手術後に軟骨溶解が生じた。早い場合で注入後 2 カ月目に関節痛，こわばり感，動作の低下が報告された。これらの報告のうち，半数以上の患者は関節鏡視下手術，関節形成（関節置換）術などがさらに必要となった。

これらの症例で，特定の因子または複数の因子の組み合わせが軟骨溶解に寄与したかは不明である。注入された局所麻酔薬，装置の材料，その他の因子により軟骨溶解に至った可能性が考えられる。整形外科的処置において局所麻酔薬の関節内への単回注射が長年行われてきたが，

軟骨溶解の報告はないことに留意することが重要である。

局所麻酔薬は，局所や部分の麻酔用または鎮痛用の注射薬として承認されている。局所麻酔薬の添付文書では，術後の関節内持続注入やエラストマーポンプなど注入装置の使用については記載していない。FDA は，局所麻酔薬の関節内注入時の使用を適応とするいかなる注入装置も許可していない。

医療従事者に対し，エラストマー注入装置についてはその使用法に従い，整形外科的処置後の局所麻酔薬の関節内持続注入に使用しないよう勧告する。

FDA は，局所麻酔薬の関節内持続注入後の軟骨溶解の報告症例にもとづき，この重篤な有害作用発現の可能性について医療従事者に警告するため，製造業者に対して添付文書を改訂するよう要求した。FDA はさらに，エラストマー注入装置など局所麻酔薬注入に使用される可能性のあるポンプの製造業者に対し，製品に同様の警告を添付するよう要求する予定である。

◎Lidocaine〔リドカイン，アミド型局所麻酔薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Bupivacaine〔ブピバカイン，アミド型局所麻酔薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Chloroprocaine〔エステル型局所麻酔薬〕海外：発売済
◎Mepivacaine〔メピバカイン，アミド型局所麻酔薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Procaine〔プロカイン，エステル型局所麻酔薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Ropivacaine〔ロピバカイン，アミド型局所麻酔薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.25（12/10）R04

【 米 FDA 】

• Clopidogrel bisulfate：omeprazoleとの薬物相互作用で有効性減弱

Information for healthcare professionals: update to the labeling of clopidogrel bisulfate〔marketed as［‘Plavix’］〕to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole〔marketed as［‘Prilosec’］and［‘Prilosec OTC’］〕

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2009/11/17

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm190787.htm

FDA は，抗血栓薬の clopidogrel［‘Plavix’］と，胃酸分泌抑制に用いられるプロトンポンプ阻害薬（PPI）の omeprazole〔［‘Prilosec’］，［‘Prilosec OTC’］〕との相互作用に関する新たな安全性情報について，広く一般に注意喚起する。新たなデータでは，clopidogrel と omeprazole を併用した

場合に，clopidogrel の有効性が減弱することが示されている。心臓発作や脳卒中のリスクがあり血栓予防のため clopidogrel を服用している患者では，omeprazole を併用すると clopidogrel の十分な効果が得られないと考えられる。Clopidogrel の改訂された添付文書には，clopidogrel［‘Plavix’］の製造業者である Sanofi-Aventis 社および Bristol-Myers Squibb 社が提出した新たな研究の詳細が盛り込まれる予定である。

Omeprazole は，clopidogrel を活性型（活性代謝産物）に変換させる薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。上記の新たな研究では，血中の clopidogrel 活性代謝産物の量およびそれらの血小板への作用（抗血栓作用）について，clopidogrel と omeprazole の併用患者と clopidogrel のみの服用患者とで比較した。Clopidogrel と omeprazole の併用患者では clopidogrel のみの服用患者と比較して，活性代謝産物濃度が約 45％低下したことが見出された。また，clopidogrel と omeprazole の併用患者では，clopidogrel の血小板への作用が 47％も減弱した。これらの濃度低下や作用減弱は，2 剤を同時に併用した場合と 12 時間の間隔を空けて併用した場合のいずれでも認められ た。

CYP2C19 を強力に阻害する他の薬剤も同様の作用を及ぼすことが考えられるため，clopidogrel との併用は避けるべきである。このような薬剤の例としては cimetidine，fluconazole，ketoconazole，voriconazole，etravirine，felbamate，fluoxetine，fluvoxamine，ticlopidine がある。他の PPI の阻害レベルは様々であるため，個々の PPI が clopidogrel の作用をどの程度阻害するか不明である。しかし，PPI のうち，esomeprazole（ラセミ体である omeprazole の S 体）は CYP2C19 を阻害するため，omeprazole と同様に clopidogrel との併用は避けるべきである。

FDA は，COGENT（Clopidogrel and Optimization of Gastrointestinal Events）などの試験が実施され，上記の相互作用が臨床アウトカムに及ぼす影響について，これらの試験から情報が得られる可能性があることを認識している。FDA はこれらの試験結果の十分なレビューを行っていないが，研究デザインと追跡調査のため，これらのデータの適用は限られている。したがって，現時点での科学的情報にもとづき，clopidogrel の添付文書を改訂し，omeprazole，および omeprazole と同様に clopidogrel との相互作用の可能性がある他の CYP2C19 阻害薬に関する新たな警告を追加した。また，clopidogrel［‘Plavix’］の製造業者は追跡調査研究を行い，上記やその他の薬物相互作用について検討している。

◇医療従事者の検討事項

- Omeprazole と clopidogrel を併用すると，clopidogrel の活性代謝産物濃度および抗血栓作用に影響するため，併用は避けるべきである。心臓発作や脳卒中のリスクがあり血栓予防のため clopidogrel を服用している患者では，omeprazole（処方箋薬または OTC 薬）を併用すると十分な抗血栓作用を得られないことがある。
- Clopidogrel と omeprazole の服用間隔を空けても，上記の薬物相互作用は減弱しないと考えられる。
- Omeprazole と同様の相互作用を及ぼすことが考えられるため，clopidogrel との併用を避けるべき

他の薬剤には，esomeprazole［‘Nexium’］，cimetidine〔［‘Tagamet’］，［‘Tagamet HB’］[A]〕，fluconazole［‘Diflucan’］，ketoconazole［‘Nizoral’］，voriconazole［‘VFEND’］，etravirine［‘Intelence’］，felbamate［‘Felbatol’］，fluoxetine［‘Prozac’］，［‘Serafem’］［‘Symbyax’］，fluvoxamine［‘Luvox’］，ticlopidine［‘Ticlid’］などがある。

- FDA は現時点で，omeprazole，esomeprazole 以外の PPI と clopidogrel との併用について，具体的な推奨を行うほど十分な薬物相互作用の情報を入手していない。医療従事者および患者は，これらの薬剤による治療の開始前にあらゆる治療選択肢を慎重に検討すべきである。
- CYP2C19 を阻害する cimetidine を除く大半の H_2 遮断薬〔ranitidine［‘Zantac’］，famotidine［‘Pepcid’］，nizatidine［‘Axid’］〕や制酸薬など，胃酸分泌を抑制するその他の薬剤については，clopidogrel の抗血栓作用を阻害するとのエビデンスはない。Ranitidine および famotidine は処方薬および OTC 薬として入手可能で胸やけの緩和と防止を適応とし，制酸薬は OTC 薬として入手可能で胸やけの緩和を適応とする。
- 患者が服用している OTC 薬について患者と話し合うこと。患者が omeprazole および cimetidine の OTC 薬を服用している可能性があることに注意すること。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.17（2009/08/20），【EU EMEA】Vol.7 No.14（2009/07/09），【 米 FDA 】Vol.7 No.06（2009/03/19）

◎Clopidogrel〔クロピドグレル，チエノピリジン誘導体，抗血小板薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Omeprazole〔オメプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕国内：発売済　海外：発売済
※国内では処方箋薬としてのみ発売
◎Esomeprazole〔エソメプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕国内：Phase III（2009/11/12 現在）
海外：発売済
◎Cimetidine〔シメチジン，H_2 受容体拮抗薬〕国内：発売済　海外：発売済
※国内では OTC 薬としても発売
◎Fluconazole〔フルコナゾール，トリアゾール系抗真菌薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Ketoconazole〔ケトコナゾール，イミダゾール系抗真菌薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Voriconazole〔ボリコナゾール，トリアゾール系抗真菌薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Etravirine〔エトラビリン，非核酸系逆転写酵素阻害薬，抗 HIV 薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Felbamate〔抗てんかん薬〕海外：発売済
◎Fluoxetine〔フルオキセチン，SSRI〕海外：発売済
◎Fluvoxamine〔フルボキサミン，SSRI〕国内：発売済　海外：発売済
◎Ticlopidine〔チクロピジン，抗血小板薬〕国内：発売済　海外：発売済

[A] ［‘Tagamet’］は処方箋薬，［‘Tagamet HB’］は OTC 薬。

Vol.7（2009） No.25（12/10）R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 9 月）

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

FDA MedWatch

通知日：2009/10/19

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm183107.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**
AndroGel（testosterone gel）1% for topical use	○		○	○	○	PCI*[1]
Rapamune（sirolimus）oral solution and tablets	○		○	○		
Testim（testosterone gel）1% topical gel	○		○	○	○	
Cordarone（amiodarone HCl）200 mg tablets			○		○	MG
Flector Patch（diclofenac epolamine）1.3% topical patch			○			
Intelence（etravirine）tablets			○	○	○	
Kayexalate（sodium polystyrene sulfonate）powder			○			
Lexiva（fosamprenavir calcium）tablets and oral suspension			○	○	○	PPI
Neoral（cyclosporine capsules, modified）soft gelatin capsule and oral solution			○	○	○	
Ortho Evra（norelgestromin/ethinyl estradiol）transdermal system			○			
Pre-Pen（benzylpenicilloyl polylysine）injection			○	○		
Sustiva（efavirenz）capsules and tablets			○	○		PPI
Ultracet（tramadol HCl/acetaminophen）tablets			○	○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Ultram（tramadol hydrochloride）tablets			○	○		
Voltaren Gel（diclofenac sodium）1% topical gel			○			
Zolinza（vorinostat）capsules			○	○		
Accupril（quinapril hydrochloride）tablets				○		
Accuretic（quinapril hydrochloride/ hydrochlorothiazide）tablets				○		
Arthrotec（diclofenac sodium/misoprostol）oral tablets				○	○	
Asacol（mesalamine）400 mg delayed-release tablets				○		
Cytotec（misoprostol）tablets				○	○	
DepoDur（morphine sulfate extended-release）liposome injection				○		
Doral（quazepam）7.5 mg and 15 mg oral tablets				○		
Lovaza（omega-3-acid ethyl esters）capsules				○		
Lozol（indapamide）1.25 and 2.5mg tablets				○		
Malarone（atovaquone and proguanil hydrochloride）tablets				○		
Maxipime（cefepime hydrochloride）500 mg, 1g, 2g per vial powder for injection				○		
OxyContin（oxycodone hydrochloride）controlled-release tablets				○		
Zantac（ranitidine hydrochloride）					○	
Actos（pioglitazone hydrochloride）tablet						MG
Actoplus Met（pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride）and Actoplus Met XR（extended release）tablets						MG
Darvon（propoxyphene hydrochloride）capsules, Darvon-N（propoxyphene napsylate）tablets, and Darvocet-N（propoxyphene napsylate and acetaminophen）tablets						REMS
Duetact（pioglitazone HCl plus glimepiride fixed-dose combination）tablets						MG
Prilosec OTC（omeprazole magnesium）20 mg delayed-release tablets						PI*[2]
Reglan（metoclopramide）tablets						REMS/MG
Vagistat-1 [OTC] Vaginal Ointment（300 mg, 6.5%, tioconazole）and 1-Day Ointment（300 mg, 6.5% tioconazole）						PI

＊1：Patient Counseling Information
＊2：Package Insert

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.25（12/10）R06

【 EU EMEA 】

• 抗精神病薬：静脈血栓塞栓症（VTE）のリスク

Antipsychotics - risk of venous thromboembolism （VTE）

PhVWP Monthly Report October 2009 Plenary Meeting

通知日：2009/10/29

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/66624309en.pdf

http://www.emea.europa.eu/htms/human/phv/reports.htm

抗精神病薬による治療開始前と治療中に，予防措置として，静脈血栓塞栓症（VTE）のリスク因子を確認すること。

PhVWP（ファーマコヴィジランス作業部会）は抗精神病薬 [A] のVTEのリスクに関するレビューを完了した。

本レビューは，英国の医薬品有害反応自発報告システム [B] と公表文献のデータ*[1] を契機とし，これらにもとづいて行われた。PhVWPは，上記 2 つの情報源の限界〔無作為化比較試験データの不足，公表研究の不均質性，抗精神病薬使用者に多く見られる交絡因子（鎮静，体重増加など）等〕を慎重に検討した。PhVWPは，VTEと抗精神病薬の関連は否定できないと結論した。抗精神病薬の種類によるリスクの差は識別不能であった。

PhVWP はレビューの結果，抗精神病薬で VTE（肺塞栓症や深部静脈血栓症を含む）の症例が報告されていること，および治療開始前と治療中に VTE のリスク因子を確認して適切な予防措置をとるべきであることを，製品情報（PI）に記載するよう助言した。

[A] この PhVWP の助言の対象となる有効成分は，acepromazine, amisulpiride, benperidol, bromoperidol, chlorpromazine, chlorprothixene, clotiapine, clozapine, cyamemazine, dixyrazine, droperidol, flupenthixol, fluphenazine, fluspirilene, haloperidol, levomepromazine, loxapine, melperone, penfluridole, pericyazine, perphenazine, pimozide, pipamerone, pipothiazine, prochlorperazine, promazine, prothipendyl, quetiapine, risperidone, sertindole, sulpiride, tiapride, trifluoperazine, ziprasidone, zotepine, zuclopenthixol である。なお，aripiprazole, olanzapine, paliperidone は，EMEA（欧州医薬品庁）が EU（欧州連合）で一括承認しており，本助言の対象外である。

[B] Yellow Card Scheme のこと。

参考情報

＊1: 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.16（2009/08/06）を参照。

Vol.7（2009） No.25（12/10）R07

【 EU EMEA 】

• Finasteride：男性乳癌のリスク

Finasteride - risk of male breast cancer

PhVWP Monthly Report October 2009 Plenary Meeting

通知日：2009/10/29

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/66624309en.pdf

http://www.emea.europa.eu/htms/human/phv/reports.htm

患者に対し，乳房組織に何らかの変化が見られた場合は直ちに医師に報告するよう指導すること。

PhVWP（ファーマコヴィジランス作業部会）は，異なる用量の finasteride を服用中の男性における乳癌の症例報告を受け，生物学的に妥当と考えられる機序を踏まえ，このリスクについてレビューした。

Finasteride 1 mg 錠は男性型脱毛症の治療に使用される。臨床試験と市販後調査の報告症例は大半が 5 mg 錠と関連しているが，1 mg 錠に関連する市販後症例も少数報告されている。PhVWP は，入手データが十分でないことを認識しているが，finasteride に関連して男性乳癌のリスク上昇を示す弱いシグナルの存在を無視できないと考え，男性乳癌の報告症例を反映させるために製品情報（PI）を改訂すべきであるとした。また，この問題についてさらに評価を行うとの MAH（製造販売承認取得者）の提案についても検討した。

PhVWP は入手データを検討した結果，処方者が男性乳癌のリスクに留意し，finasteride 1 mg 錠や 5mg 錠を服用中の患者に対し，乳房組織に何らかの変化〔しこり，疼痛，女性化乳房（男性の乳房組織の肥大），乳頭分泌など〕が見られた場合は直ちに報告するよう指導すべきであると助言した。

◎Finasteride〔フィナステリド，5α-還元酵素 II 型阻害薬，前立腺肥大症治療薬，男性型脱毛症治療薬〕国内：発売済（男性型脱毛症治療薬） 海外：発売済

Vol.7（2009） No.25（12/10）R08

【 EU EMEA 】

• 短時間作用型β刺激薬（SABA）：心筋虚血のリスク

Short-acting beta agonists （SABAs） - Risk of myocardial ischaemia

PhVWP Monthly Report October 2009 Plenary Meeting

通知日：2009/10/29

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/66624309en.pdf

http://www.emea.europa.eu/htms/human/phv/reports.htm

呼吸器疾患治療のため短時間作用型β刺激薬（SABA）を使用している重度の心疾患患者に対し，心疾患悪化の症状が現れた場合は診察を受けるよう警告すること。心疾患を有するかリスクが高い妊婦には，子宮収縮抑制のためにSABA[A] を使用しないこと。

短時間作用型β_2アドレナリン受容体刺激薬の salbutamol は，喘息，気管支痙攣，可逆性気道閉塞の管理，および早産の管理における交感神経刺激薬として使用される。以前に PhVWP（ファーマコヴィジランス作業部会）は，吸入/静注 salbutamol の使用と心筋虚血との関連を示唆するデータ*[1] をレビューした。

レビュー対象には，臨床試験，公表された疫学研究，その他の出版物，自発報告，報告率比 [B] の解析で得られたデータが含まれていた。PhVWPはレビューで得たエビデンスにもとづき，salbutamolの製品情報（PI）を改訂し，「虚血性心疾患がある妊婦や虚血性心疾患の重大なリスク因子がある妊婦には，子宮収縮抑制のためのsalbutamolの投与は禁忌である。また，呼吸器疾患治療のために重度の心疾患患者にsalbutamolを用いる場合は，心肺機能のモニタリングを検討するとともに，患者に対して心疾患悪化の症状が現れた場合は診察を受けるよう警告すること」と記載するよう助言した。

PhVWP は SABA の薬理学的性質を考慮し，すべての SABA が心筋虚血のリスクを上昇させる可能性について生物学的妥当性があると考えた。したがって PhVWP は，すべての SABA の製品情報（PI）に，salbutamol と同様の心筋虚血のリスクに関する禁忌と警告を追加すべきであると結論した。

参考情報

＊1： 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.5 No.10（2007/05/17），【カナダ Health Canada】Vol.5 No.14（2007/07/12）を参照。

◎Salbutamol〔サルブタモール，β_2刺激薬，気管支拡張薬，子宮収縮抑制薬〕

国内：発売済（気管支拡張薬） 海外：発売済

[A] レビューを行った有効成分は，呼吸器系と産科関係を適応とする bambuterol, clenbuterol, ephedrine, fenoterol, hexoprenaline, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrine, terbutaline, tolbuterol であった。

[B] Disproportionate reporting

II. 新型インフルエンザA（H1N1）関連医薬品情報

Vol.7（2009） No.25（12/10）R09

【WHO】

• パンデミックワクチンの安全性

Safety of pandemic vaccines

Pandemic （H1N1） 2009 briefing note 16

通知日：2009/11/19

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/en/index.html

WHOは現在，全国H1N1パンデミックワクチン接種キャンペーンを実施中の約40カ国のうち，16カ国のワクチン接種に関する情報を受けている。これら16カ国の情報にもとづきWHOは，約8,000万接種分のパンデミックワクチンが配布され，約6,500万人に接種されたと推定している。オーストラリアと中国では，全国ワクチン接種キャンペーンが2009年9月下旬から開始された。

パンデミックインフルエンザ予防のため現在実施中のワクチン接種キャンペーンは，数カ国では史上最大規模で行われており，接種数は毎日増加している。このようなワクチン接種の規模を考慮すると，大規模の臨床試験でも見出されなかったまれな有害反応が少なくともいくつかは起こると考えられ，このことは安全性のモニタリング強化の必要性を強調している。現在までの安全性の結果は概ね良好である。

◇多く報告された副反応

予測した通り，多く報告された副反応には注射部位の腫脹，発赤，疼痛が含まれているが，これらの症状は通常，接種後短時間で自然消失する。

ワクチン接種直後に起こる発熱，頭痛，疲労感，筋肉痛も報告されているが，頻度は低い。これらの症状も通常48時間以内に自然消失する。また，様々なアレルギー反応が観察されているが，その頻度は十分予測範囲内にある。

◇ギラン・バレー症候群

現在までに，ワクチン被接種者で10例に満たない数のギラン・バレー症候群が疑われる症例が報告されている。この報告数は，最近の研究で報告されている本症候群の通常の背景発生率と同水準である。しかしながら，これらの事象が偶然発生したものか，あるいはワクチン接種と関連しているかについて，全症例が調査されている。

ワクチン接種キャンペーン開始後にWHOは，ギラン・バレー症候群が疑われたか確認された症例で死亡の報告は受けておらず，いずれの症例も回復している。WHOは，引き続きギラン・バレー症候群を積極的にモニタリングするよう推奨する。

◇死亡例の調査

ワクチン接種を受けた人で，死亡が少数例発生している。WHOに報告されたこれらの死亡例は，いずれも迅速に調査されている。一部の死亡例は調査中であるが，調査が終了しWHOに報告された結果では，死因としてパンデミックワクチンとの直接の関連は否定されている。

例えば，パンデミックワクチンが1,100万回以上接種された中国では，接種後に重度の副反応15例と死亡2例が発生したと保健当局がWHOに報告している。死亡例の調査（剖検結果のレビューを含む）の結果，ワクチンではなく基礎疾患が死因であることが判明した。

◇ワクチンの種類と安全性プロファイル

ワクチン接種キャンペーンでは，アジュバント非含有不活化ワクチン，アジュバント含有不活化ワクチン，弱毒化生ワクチンが使用されている。現在までに，異なるワクチン間で重度の有害事象の安全性プロファイルに差は見出されていない。

ワクチンの安全性に関する強化モニタリングを継続中であるが，現在までに収集したすべてのデータは，パンデミックワクチンの安全性が，60年以上使用されている季節性インフルエンザワクチンの優秀な安全性プロファイルに匹敵していることを示している。

Vol.7（2009） No.25（12/10）R10

【 EU EMEA 】

• EMEAがH1N1 パンデミックワクチンの有効性と安全性を再確認

European Medicines Agency reaffirms efficacy and safety of H1N1 pandemic vaccines

Press Release

通知日：2009/11/20

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/74870709en.pdf

（抜粋）

EMEA（欧州医薬品庁）は EU（欧州連合）で一括承認されたパンデミックワクチンである［‘Celvapan’］，［‘Focetria’］，［‘Pandemrix’］について，新たに得られたデータをレビューした*[1]。EMEA は現在の H1N1 インフルエンザパンデミックにおいて，これらワクチンのベネフィット/リスク・バランスが良好であることを再確認した。

［‘Focetria’］と［‘Pandemrix’］のデータは，いくつかの年齢層で単回接種により H1N1 パンデミックインフルエンザ予防に十分と考えられる免疫応答を誘起できることを示している。どちらのワクチンも，成人（18～60 歳）と青少年〔［‘Focetria’］は 9 歳以上，［‘Pandemrix’］は 10 歳以上〕には単回接種で使用してよい。また，［‘Pandemrix’］は高齢者に単回接種で使用できる。より年少の小児や

免疫力が低下した患者などの集団については，ワクチン接種で適切な免疫応答を確実に得るため，2 回接種すべきであるとの勧告を維持する。今後数カ月でさらにデータが得られる予定である。［‘Celvapan’］については，引き続きデータを評価中である。

また，EMEA は［‘Focetria’］と［‘Pandemrix’］について，アジュバントを含有しない季節性インフルエンザワクチンと同時接種できると結論した。

参考情報

＊1: EMEA の CHMP（医薬品委員会）によるレビューについては，医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.24（2009/11/26）を参照。

Vol.7（2009） No.25（12/10）R11

【 EU EMEA 】

• インフルエンザA/H1N1 ワクチンのベネフィット/リスク・モニタリング戦略を採択

European strategy for benefit-risk monitoring of influenza A/H1N1 vaccines adopted

Pandemic influenza（H1N1） website

通知日：2009/11/05

http://www.emea.europa.eu/influenza/newsroom/newsroom.html#

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/european_strategy.pdf

EMEA（欧州医薬品庁），ECDC（欧州疾病予防管理センター）[A]，HMA[B]の 3 者は，インフルエンザA/H1N1 ワクチンのベネフィット/リスク・モニタリングの連携強化戦略を採択した。

◆欧州におけるインフルエンザ A/H1N1 ワクチンのベネフィット/リスク・モニタリング戦略（抜粋）
（European Strategy for Influenza A/H1N1 Vaccine Benefit-Risk Monitoring）

◇背景

ベネフィット/リスクの継続的な定量化と関係者間の効果的なコミュニケーションは，公衆衛生の保護と促進，およびワクチンと監督当局に対する一般市民の信頼強化にとって重要である。

欧州連合（EU）加盟国によるインフルエンザA/H1N1 ワクチンの接種開始時には，ワクチンの安全性と免疫原性についてごく限られたデータしか得られていないと考えられる。また，インフルエン

[A] European Centre for Disease Prevention and Control： 感染症対策強化のため 2005 年に設立された欧州連合（EU）の機関。スウェーデンのストックホルムに本拠を置く。詳細は下記のサイトを参照。
http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx

[B] Heads of Medicines Agencies： EU 加盟各国の規制機関首脳による会議。詳細は下記のサイトを参照。
http://www.hma.eu/

ザウイルスは絶えず変異するため，ワクチンの有効性を継続的に評価する必要がある。ワクチン接種後の有害事象（AEFI[C]）を見出して評価するため，市販後の積極的モニタリングが必要である。また，ワクチンごとにAEFIの頻度と重症度を，有効性の情報と比較評価する必要がある。EU加盟国ごとに異なるワクチンが使用される可能性があり，異なるワクチンは用量やアジュバントの違いにより安全性と有効性のプロファイルが異なる可能性もあるため，これらのモニタリング活動には欧州内の協力が必要である。

ワクチンの安全性と有効性のモニタリングに対する主な責任は，ワクチン製造業者にある。ワクチン製造業者が行う個々の活動は，パンデミックワクチン使用時における日常的な法的義務とともに，CHMP（医薬品委員会）が規定している[D]。これらの活動には，各ワクチンの前向き安全性コホート研究，特に注目している有害事象の調査，妊婦・小児・免疫不全患者などの特定集団のモニタリング，有効性と免疫原性に関する研究の実施などがある。

また，ワクチン接種が大規模に行われる過程で，保健所，専門家，学術研究機関，監視ネットワーク，その他のグループにより，A/H1N1 ワクチンの安全性と有効性についてデータがまとめられると考えられる。ワクチン接種の過程で現れる新たな問題の特定と評価を強化する上で，これらのデータは重要である。したがって，本文書では，ワクチンのベネフィット/リスク・モニタリングを強化するため，上記の様々なグループ，EU 加盟国の規制機関，公衆衛生研究所，EMEA，ECDC の間における連携確立について提案を行う。

[C] Adverse Event Following Immunisation
[D] http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/35938109en.pdf

以上

連絡先
安全情報部第一室 :天沼　喜美子