# 医薬品安全性情報 Vol.7 No.26（2009/12/24）

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）】

- Valproate：出生前曝露に伴う神経管の先天性欠損のリスク .....2
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 10 月） .....5

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

- Prescriber Update Vol. 30 No.4
  - 安全性シグナル―重篤な低ナトリウム血症 .....7
  - Lamotrigine ：sodium valproate使用患者では低用量を使用すること.....8

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Gadolinium含有造影剤：腎性全身性線維症（NSF）のリスク・レビューに関するQ&A .....10

【WHO（World Health Organization）】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2009
  - Paracetamol：急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）のシグナルのレビュー .....14

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- 免疫不全の入院患者でoseltamivir耐性が発現 〔WHO〕 .....16
- EMEAがパンデミック・ファーマコビジランス週刊レポートを発刊 〔EU EMEA〕 .....18
- パンデミック・ファーマコビジランス週刊レポート（第 2 号） 〔EU EMEA〕 .....19
- [‘Pandemrix’]：低年齢の小児が接種後に発熱を起こすリスクについてEMEAが勧告 〔EU EMEA〕 .....22
- カナダにおけるH1N1 インフルエンザワクチン接種後の有害事象に関する調査レポート（2009/12/04 号） 〔Health Canada〕 .....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

### Vol.7（2009） No.26（12/24）R01

### 【 米 FDA 】

**• Valproate：出生前曝露に伴う神経管の先天性欠損のリスク**

**Information for healthcare professionals: risk of neural tube birth defects following prenatal exposure to valproate**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日：2009/12/03

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm192649.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192788.htm

FDA は，valproate sodium および関連製品（valproic acid および divalproex sodium）に母体内で曝露された出生児の神経管欠損やその他の先天性大奇形（頭蓋顔面欠損，心血管奇形など）のリスク上昇について，医療従事者に注意喚起する。FDA はこれらの製品の製造業者と協力し，添付文書を改訂する予定である。

医療従事者は，妊娠する可能性のある女性には上記のリスクについて知らせ，片頭痛など通常は生命を脅かさないと考えられる症状の治療で valproate を使用している場合は特に，代替の治療法を検討すべきである。

妊娠する可能性のある女性は，病状管理に valproate が必須な場合にのみ同薬を使用すべきである。先天性欠損のリスクは，多くの女性が妊娠に気付かない第 1 三半期に最も高いため，妊娠を強く希望していない女性は，効果的な避妊を行うべきである。

FDA は，valproate を含む各抗てんかん薬の Medication G uide（患者向け医薬品ガイド）を作成するよう要求した。これらの Medication Guide は，valproate のベネフィットとリスクについて説明し，患者が治療の選択について医療従事者と話し合うよう奨励する内容となる予定である。

Valproate sodium は［‘Depacon’］として，divalproex sodium は［‘Depakote’］，［‘Depakote CP’］，［‘Depakote ER’］として，valproic acid は［‘Depakene’］，［‘Stavzor’］として販売されている。

Valproate その他の抗てんかん薬を使用している妊娠女性には，NAAED 妊娠登録[*1] への登録を奨励する。

**◇背　景**

FDA はてんかんの治療薬として valproic acid［‘Depakene’］を 1978 年に初めて承認した。また，FDA は最近になって双極性障害および片頭痛の治療を valproate の適応として承認した。Valproate の適応拡大に伴い，妊娠の可能性があり何らかの適応で valproate を使用している女性患者については，この患者を担当するすべての医療従事者は，valproate による先天性大奇形のリスク上昇について認識することが重要である。Valproate を使用するすべての女性患者に十分な情報提供を行った上で処方や助言を行うためには，valproate およびそれに代わる治療法のベネフィットとリスクや，治療しないことのリスクを医療従事者が認識することが特に重要である。

**◇Valproate と先天性欠損のリスク**

妊娠中の valproate の使用により，神経管欠損などの大奇形のリスクが上昇する。米国では，出生児およそ 1,500 人あたり 1 人に神経管欠損が認められる。妊娠 12 週までに valproate による治療を受けていた母親の出生児では，神経管欠損のリスクははるかに高く，20 人あたり 1 人に認められる。

NAAED妊娠登録からのデータでは，valproateを単剤で使用しているてんかん女性患者の出生児は，他の抗てんかん薬を使用しているてんかん女性患者の出生児と比較して，大奇形の発現率がほぼ 4 倍高いことが示されている。NAAED登録からの報告では，妊娠中にvalproic a cidを平均1,000 m g/日（500～2,000 m g/日）単剤で使用した女性からの出生児における大奇形の発現率は10.7％〔95％CI［6.3～16.9％］〕であった。妊娠中にvalproate以外の抗てんかん薬を単剤で使用したてんかん登録患者 1,048 人（比較群）からの出生児における大奇形の出現率は 2.9％〔95％CI［2.0～4.1％］〕であった。妊娠中にvalproateを使用した女性患者 149 人の出生児では，大奇形が 16 例認められ，神経管欠損，頭蓋顔面欠損，心血管奇形およびその他の身体組織に関連した奇形などが見られた[A]。

**◇葉酸および神経管欠損**

一般集団を対象とした研究で，妊娠前および妊娠早期に葉酸を補給することにより，神経管欠損のリスクが低下することが示されている。妊娠の可能性のある女性は，葉酸を十分に摂取するためには FDA 既承認の葉酸の処方箋薬を使用すべきであり，食事からの摂取やサプリメントのみに頼るべきではない。

**◇医療従事者の検討事項**

・ 妊娠早期での valproate の使用は，出生児の大奇形のリスクを上昇させる。妊娠第 1 三半期に valproate に曝露された出生児の神経管欠損発現率は，米国の一般集団における発現率より 30～80 倍高い。妊娠中に valproate の単剤治療を受けたてんかん女性では，他の抗てんかん薬の

[A] 次の論文に公表されたデータと考えられる。Wyszynski DF et al.; Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005 Mar 22; 64（6）:961-5.

単剤治療を受けた女性と比較して大奇形の発現率が 4 倍高い。

- 妊娠の可能性があり valproate による治療を検討しているか受けている女性に対しては，病状によるリスクと病状管理に用いる薬剤のリスクの双方について助言を行うべきである。
- 医療従事者は，妊娠の可能性があり valproate を使用している女性に，妊娠中に valproate を使用すると神経管欠損などの大奇形のリスクが上昇することについて助言すべきである。医療従事者は，妊娠を計画していない女性には効果的な避妊を行うよう推奨し，valproate に代わる適切な治療法の相対的なリスクとベネフィットについて話し合うべきである。
- 妊娠期間中にてんかんや双極性障害の治療を行わないか治療不十分の場合には，妊婦と胎児の双方で妊婦の疾患に伴うリスクが上昇する。
- 医療従事者は，妊娠前や妊娠第 1 三半期に葉酸を摂取することにより，先天性神経管欠損のリスクが低下する可能性があることを患者に知らせるべきである。
- Valproate を使用中に妊娠したすべての女性に対し，神経管欠損その他の奇形を検出する出生前検査が利用できるようにすべきである。
- Valproate やその他の抗てんかん薬の使用中に妊娠した女性は，NAAED 妊娠登録への登録を奨励する。この登録システムでは，妊娠中の抗てんかん薬使用の影響に関する情報を収集している。

**◇患者への情報**

- 妊娠中の valproate の使用により，先天性欠損のある子供が生まれる可能性が高まる。二分脊椎などの神経管欠損は，妊娠早期の valproate の使用に伴い最も多く見られる先天性欠損である。これらの脳および脊髄の欠損は，発達中の脊柱管が正常に閉鎖しない場合に生じる。
- このため，妊娠する可能性のある女性は一般に，治療に必須と考えられる場合でなければ valproate を使用すべきではない。
- 妊娠する可能性のある女性が valproate を使用する場合には，同薬の使用中は効果的な避妊を行うべきである。
- Valproate を使用している女性が，妊娠を希望している場合や妊娠した場合には，直ちに担当の医療従事者に知らせるべきである。妊娠前および妊娠中の疾患に対する最良の治療方針について，医療従事者と話し合うべきである。医療従事者が valproate 以外の治療選択肢について話す場合もある。
- 妊娠中であっても，医療従事者に相談せずに valproate の使用を中止すべきではない。急に使用中止すると深刻な問題が生じる可能性がある。てんかんや双極性障害の治療を行わないと，妊婦と胎児の双方に害が及ぶ可能性がある。
- Valproate またはその他の抗てんかん薬の使用中に妊娠した場合は，NAAED 妊娠登録への登録を検討すべきである。この妊娠登録では，妊娠中の抗てんかん薬の安全性に関する情報を収集している。
- いかなる医薬品も使用しておらず，他にリスク因子もない女性の子供にも先天性欠損が見られる

ことを知っておくことは重要であるが，その場合の先天性欠損は valproate を使用している場合ほど多くはない（子供 100 人あたり約 3 人）。

・ 妊娠前や妊娠早期に葉酸を補給することにより，神経管欠損のある子供が生まれる可能性が低くなることが示されている。

・ 妊娠中または妊娠する可能性のある女性は，担当の医療従事者に処方箋薬，非処方箋薬，ビタミン類，ハーブ・サプリメントなどすべての使用薬を知らせるべきであり，医療従事者に相談せずに新たな薬剤を使用すべきではない。

**参考情報**

＊1： North American Antiepileptic Drug（NAAED）Pregnancy Registry。妊娠中の抗てんかん薬使用の安全性を調査するための登録システムで，てんかん，気分障害，慢性疼痛など何らかの適応で抗てんかん薬を使用している妊娠女性を登録対象とする。詳細は次のURLを参照。 http://www.aedpregnancyregistry.org/

**◆関連する医薬品安全性情報**

【豪 TGA】Vol.7 No.10（2009/05/14），【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.08（2009/04/16）

◎Valproic Acid〔バルプロ酸，Sodium Valproate（JAN），抗てんかん薬〕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

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R02**

**【 米 FDA 】**

**• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 10 月）**

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

**FDA MedWatch**

通知日：2009/11/16

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm187420.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
REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy）：リスク評価・軽減対策

| 米国商品名（一般名） | 改訂された項目 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **BW** | **C** | **W** | **P** | **AR** | **PPI/MG** |
| Azulfidine（sulfasalazine）and Azulfidine EN （sulfasalazine delayed release）tablets | | ○ | ○ | | ○ | |
| Lotrel（amlodipine besylate/benazepril hydrochloride）capsules | | ○ | | ○ | | |
| CellCept（mycophenolate mofetil）capsules, tablets, intravenous injection and oral suspension | | | ○ | | ○ | MG |
| Hepsera（adefovir dipivoxil）10 mg tablets | | | ○ | ○ | ○ | PPI |
| Invanz（ertapenem）for injection | | | ○ | ○ | | |
| Invega（paliperidone）ER tablets | | | ○ | ○ | ○ | |
| Ixempra kit（ixabepilone）for intravenous infusion | | | ○ | ○ | | |
| MultiHance（gadobenate dimeglumine）injection | | | ○ | | | |
| Myfortic（mycophenolic acid）delayed-release tablets | | | ○ | | ○ | MG |
| Neoral（cyclosporine）Modified soft gelatin capsules and oral solution | | | ○ | | ○ | |
| Norpramin（desipramine hydrochloride）tablets | | | ○ | | | |
| Pulmicort Respules（budesonide）inhalation suspension | | | ○ | | ○ | PPI |
| Rapamune（sirolimus）oral solution and tablets | | | ○ | | ○ | |
| Sandimmune（cyclosporine）injection, oral solution, and soft gelatin capsules | | | ○ | | ○ | |
| Viread（tenofovir disoproxil fumarate）tablets | | | ○ | | ○ | PCI |
| Albenza（albendazole）200 mg tablets | | | | ○ | | |
| Anzemet（dolasetron mesylate）tablet and injection | | | | ○ | | |
| Flomax（tamsulosin hydrochloride）capsule | | | | ○ | | |
| Kytril（granisetron hydrochloride）injection, tablets and oral solution | | | | ○ | ○ | |
| Miacalcin（calcitonin-salmon）nasal spray | | | | ○ | ○ | |
| Lialda（mesalamine）delayed-release tablet | | | | | ○ | |
| Miacalcin（calcitonin-salmon）injection | | | | | ○ | |

| 米国商品名（一般名） | 改訂された項目 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BW | C | W | P | AR | PPI/MG |
| Byetta（exenatide）injection | | | | | | REMS |
| Chantix（varenicline）tablets | | | | | | REMS |
| OsmoPrep（sodium phosphate monobasic monohydrate and sodium phosphate dibasic anhydrous）tablets | | | | | | REMS |
| Visicol（sodium phos phate monobasic m onohydrate a nd s odium phosphate dibasic anhydrous）tablets | | | | | | REMS |

**【 カナダ Health Canada 】**

該当情報なし

**【 豪 TGA 】**

該当情報なし

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R03**

**【NZ MEDSAFE】**

**• 安全性シグナル―重篤な低ナトリウム血症**

**Safety signal - serious hyponatraemia**

**Prescriber Update Vol. 30 No.4**

通知日：2009/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Safety%20Signal%20-%20Serious%20hyponatraemia%20-%20Nov%2009.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20Nov%202009.pdf

CARM（Centre for Adverse Reactions Monitoring：有害反応モニタリングセンター）は，CARM データベース上の低ナトリウム血症に関する最近の報告を検討した。

低ナトリウム血症は，血漿ナトリウム値が 135 m mol/L 未満と定義され，さまざまな薬剤および臨床状態により引き起こされる。薬剤関連の低ナトリウム血症は，高齢患者の治療初期に最も多く発現する。抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）や腎性のナトリウム喪失が作用機序に関与することが最も多い。

CARM が最近受けた低ナトリウム血症例に関連して最も多く報告された薬剤は，選択的セロトニ

ン再取り込み阻害薬（SSRI），セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）およびチアジド系利尿薬である。これらの他に 2007～08 年に 1 例以上の報告があった薬剤は抗癌剤，プロトンポンプ阻害薬，sodium valproate および ACE 阻害薬/利尿薬（併用）であった。Carbamazepine も頻繁に報告されている。

重篤な低ナトリウム血症（血漿ナトリウム値＜120 mmol/L）は，錯乱，痙攣および重篤な神経損傷を引き起こす可能性がある。CARM が受けた重篤症状の報告を検討したところ，大半の症例で，低ナトリウム血症を引き起こすことのある薬剤が 1 種類以上関係していることが明らかになった。患者 3 例の報告ではいずれも，患者が低ナトリウム血症を引き起こすことのある薬剤を 2 種類使用した期間に，軽度～中等度の血漿ナトリウム低値（128～133 mmol/L）が持続していたことを示していた。これらの例では，低ナトリウム血症を引き起こすことのある 3 種類目の薬剤を追加した後，血漿ナトリウム値がさらに著しく低下した（104～121 mmol/L）。

CARM が受けたこれらの報告は，低ナトリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤，特に SSRI や利尿薬などの使用開始直後に血漿ナトリウム値を測定すべきとの現行の助言を支持している。低ナトリウム血症を引き起こすことのある薬剤を追加する前後にも測定を行うべきである。軽度の低ナトリウム血症が持続している場合は，薬剤の追加や臨床状態悪化による血漿ナトリウム値の低下により，より著しい症候性反応をきたすことが考えられる。

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R04**

**【NZ MEDSAFE】**

**• Lamotrigine ：sodium valproate 使用患者では低用量を使用すること**

**Lamotrigine - reduced dose required in patients taking sodium valproate**

**Prescriber Update Vol. 30 No.4**

通知日：2009/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20Nov%202009.pdf

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles.asp

医師に対し，sodium v alproate をすでに使用している患者に lamotrigine を処方する際には，推奨用量のガイドラインを遵守するよう注意喚起する。用量ガイドラインに従うことにより重篤な皮膚反応のリスクを低下させることができる。

CARM（Centre for Adverse Reactions Monitoring：副作用モニタリングセンター）データベースには，lamotrigine と sodium va lproate の併用患者での中毒性表皮壊死症（TEN：toxic e pidermal necrolysis）およびスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS：Stevens Johnson syndrome）の報告が含まれている。リスク因子として，lamotrigine の推奨開始用量を超えた使用や急速な用量漸増などが特定されている。

推奨用量の lamotrigine を用いた臨床試験における重篤な皮膚反応（TEN，SJS を含む）の発現率は，てんかん患者約 500 人あたり 1 人，双極性障害患者約 1,000 人あたり 1 人である。重篤な皮膚反応の発現率は小児で高く，100～300 人あたり 1 人と推定される。重篤な皮膚反応は通常，lamotrigine による治療開始後 8 週間以内に発現する。重篤な皮膚反応のリスクは，高用量での lamotrigine 治療開始，推奨用量を超えた使用，急速な用量漸増，および lamotrigine と sodium valproate との併用により上昇する。

Lamotrigine はニュージーランドでは，てんかんの成人・小児患者における補助療法，および双極性障害の成人患者における気分障害の予防を適応として承認されている。Sodium va lproate をすでに使用している成人患者では，最初の 14 日間は lamotrigine を 12.5 mg/日（または隔日で 25 mg）とし，次の 14 日間は増量して 25 m g/日とする。その後は 7～14 日間毎に 25～50 m g/日ずつ漸増することができる。

Lamotrigineの使用法および小児での用量レジメンに関する詳細情報については，Medsafeウェブサイト上のlamotrigineのデータシート[B]で確認できる。

http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/dsform.asp

◎Lamotrigine〔ラモトリギン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Valproic Acid〔バルプロ酸，Sodium Valproate（JAN），抗てんかん薬〕国内：発売済

海外：発売済

[B] ニュージーランドの医薬品添付文書

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R05**

**【 EU EMEA 】**

**• Gadolinium 含有造影剤：腎性全身性線維症（NSF）のリスク・レビューに関する Q&A**

**Questions and answers on the review of gadolinium-containing contrast agents**

**Questions and Answers**

通知日：2009/11/20

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/gadolinium/72739909en.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は，gadolinium含有造影剤の投与を受けた患者における腎性全身性線維症（NSF）のリスクに関するレビューを終了した。EMEAのCHMP（医薬品委員会）は，gadolinium含有造影剤の投与に関連するNSFのリスクを最小化するため，多くの対策を処方情報に導入する必要があると結論した*[1]。

**◇Gadolinium 含有造影剤とは何か**

Gadolinium含有造影剤は，MRI（磁気共鳴撮影）スキャンを受ける患者に使用される診断薬である。これらは「希土類」金属のgadoliniumを含有している。Gadoliniumは，スキャン時に体内構造を見やすくする「コントラスト増強剤」として使用される。Gadolinium含有造影剤は磁気共鳴の専門医のみが使用し，スキャン直前かスキャン中に患者に注射する。

Gadolinium含有造影剤の有効成分には，gadobenic ac id，gadobutrol，gadodiamide，gadofosveset，gadopentetic ac id，gadoteric aci d，gadoteridol，gadoversetamide，gadoxetic a cidの9種がある。

Gadolinium含有造影剤の大半は，欧州連合（EU）の各加盟国内で承認されている。このうちgadoversetamide［‘OptiMARK’］とgadofosveset［‘Vasovist’］の2製品は，EU全域での製造販売承認を受けている。

**◇なぜ gadolinium 含有造影剤のレビューを行ったか**

Gadolinium含有造影剤の使用とNSFとの関連は2006年1月に初めて観察され，デンマークとオーストリアでMRIスキャンを受けた腎障害患者でNSF症例が報告された*[2]。NSFはまれな疾患で，重度の腎障害患者の皮膚と結合組織に肥厚を引き起こす。また，NSFは，肝臓，肺，心臓などのいくつかの臓器に悪影響を及ぼす可能性がある。

2007年にNSF症例がさらに多数報告され*[3]，CHMPのPhVWP（ファーマコビジランス作業部会）は，NSFのリスクを低減させる方法を確立するため議論を行った。

PhVWPの議論を検討するため，2007年12月にCHMPの「診断法に関する科学諮問委員会（Scientific A dvisory Group f or D iagnostics）」が召集された。諮問委員会は，NSFの発症リスクがgadolinium含有造影剤の種類に依存しているとのPhVWPの見解に同意し，これらの薬剤を以下の

3グループに分類すべきであると助言した。

- 高リスク: gadoversetamide［‘OptiMARK’］, gadodiamide［‘Omniscan’］, gadopentetic acid〔［‘Magnevist’］,［‘Magnegita’］,［‘Gado-MRT-ratiopharm’］〕
- 中リスク: gadofosveset［‘Vasovist’］, gadoxetic acid［‘Primovist’］, gadobenic acid［‘MultiHance’］
- 低リスク: gadoteric acid［‘Dotarem’］, gadoteridol［‘ProHance’］, gadobutrol［‘Gadovist’］

また，諮問委員会は，gadolinium含有造影剤の処方情報について，特にリスクが高い集団（妊婦，授乳中の母親，小児，高齢者，肝移植を受けた患者など）への使用に関する記述を統一する必要があると強調した。

これを受けて，2008年11月にデンマークの医薬品規制機関はCHMPに対し，中央審査方式で承認されていないgadolinium含有造影剤のNSFのリスクを評価し，リスク低減のために取りうる措置について助言するよう依頼した。これと同時にEC（欧州委員会）はCHMPに対し，中央審査方式で承認されたgadolinium含有造影剤についても同様の評価を行うよう要請した。

**◇CHMP はどのデータをレビューしたか**

CHMPは，gadolinium含有造影剤の使用に関連するNSFのリスク，特に腎障害患者，肝移植を受けた患者，新生児，幼児，高齢者，妊婦，授乳中の母親におけるNSFのリスクに関するすべての入手情報を評価した。レビューした情報には，非臨床試験や臨床試験の情報，製造業者から提供された情報が含まれていた。

**◇CHMP の結論は何か**

現在入手しているデータの評価とCHMP内での科学的議論にもとづき，CHMPは，NSFを引き起こすリスクに応じてgadolinium含有造影剤を高リスク，中リスク，低リスクに分類する上記の諮問委員会の助言に同意した。しかし，CHMPは，物理化学的性質，動物での研究，世界的なNSFの報告症例数によると，高リスクグループ内でもgadoversetamideとgadodiamideがgadopentetic acidよりもリスクが高いと考えられるとの認識をもった。また，CHMPは，NSFのリスクを高める可能性がある別の要因として，造影剤の使用方法（用量，投与頻度，投与に要する時間など）があると結論した。

NSFのリスクを最小化するため，CHMPは，gadolinium含有造影剤のリスク分類に応じて，処方情報に多くの変更を行うよう助言した。

高リスクのgadolinium含有造影剤について，CHMPは以下の助言を行った。

- 重度の腎障害患者，肝移植前後の患者，生後 4 週未満の新生児（腎機能が未熟なことが知られている）に対し使用してはならない。
- 中等度の腎障害患者と 1 歳以下の乳児には，用量を最低推奨用量に制限すべきであり，投与間隔を 7 日以上あけるべきである。

・ 予防のため，授乳中の母親は，高リスク造影剤の投与後少なくとも 24 時間は授乳を中止すべきである。
・ 高リスク造影剤の投与前に，すべての患者について臨床検査により腎障害をスクリーニングすべきである。

中リスクと低リスクのgadolinium含有造影剤について，CHMPは以下の助言を行った。
・ 重度の腎障害患者と肝移植を受けた患者への使用について，警告を処方情報に追加すべきである。
・ 重度の腎障害患者，肝移植前後の患者，1 歳以下の新生児と乳児には，用量を最低推奨用量に制限すべきであり，投与間隔を 7 日以上あけるべきである。
・ 医師と母親は，投与後少なくとも 24 時間の授乳について，継続するか中止するかを決めるべきである。
・ すべての患者について，投与前に臨床検査による腎障害のスクリーニング実施を推奨する。

また，すべてのgadolinium含有造影剤の処方情報に以下の内容を追加すべきである。
・ 高齢者は，体内から gadolinium を排出する腎機能が低下しているため，特に NSF のリスクが高い可能性があることを示す警告。
・ NSF の防止や治療のため，まだ血液透析を受けていない患者に対する血液透析実施を支持するエビデンスがないことを示す記述。
・ 各 gadolinium 含有造影剤で報告された NSF 症例に関する情報。

最後に，CHMPは，gadolinium含有造影剤から体内組織（骨など）に放出されたgadoliniumの長期残留に関する研究をさらに行うべきであると助言した。

このレビューの重要点を含む通知を，各国レベルで医師に配布する予定である。

**◇患者と処方者への助言は何か**
・ 引き続き gadolinium 含有造影剤は，MRI スキャンを受ける患者への使用に適した診断薬である。しかし，医師は，特に腎障害患者やその他のリスクが高い集団において，gadolinium 含有造影剤に関連する NSF のリスクに留意すること。
・ Gadolinium 含有造影剤は，必ず最新の処方情報に従って使用すること。
・ 医師は，患者に投与した造影剤の種類と用量を記録すること。
・ 何らかの質問がある患者は担当医に尋ねること。

CHMPの意見に関するECの決定はまもなく公表される見込みである。

**参考情報**

＊1：本件について同日付でPress Releaseが公表された（下記リンクを参照）。
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/73981809en.pdf

＊2：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.4 N o.13（2006/06/29），【カナダ Health C anada】Vol.4 No.15（2006/07/27），【英 MHRA】Vol.4 No.20（2006/10/05）を参照。

＊3：医薬品安全性情報カナダ【Health C anada】Vol.5 N o.07（2007/04/05），Vol.5 N o.09（2007/05/02），【米 FDA】Vol.5 No.12（2007/06/14），Vol.5 No.21（2007/10/18），【英 MHRA】Vol.5 No.14（2007/07/12）ほかを参照。

◎Gadobenic Acid〔Gadobenate dimeglumine（USAN），Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕
海外：発売済

◎Gadobutrol〔ガドブトロール，Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕海外：発売済

◎Gadodiamide〔ガドジアミド，Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕国内：発売済　海外：発売済

◎Gadofosveset〔ガドホスベセット，Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕海外：発売済

◎Gadopentetic A cid〔Gadopentetate D imeglumine（ガドペンテト酸ジメグルミン，USAN），Meglumine Gadopentetate（ガドペンテト酸メグルミン，JAN），Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Gadoteric Acid〔Meglumine Gadoterate（ガドテル酸メグルミン，JAN），Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕国内：発売済　海外：発売済

◎Gadoteridol〔ガドテリドール，Gadolinium 含有 MRI 造影剤〕国内：発売済　海外：発売済

◎Gadoversetamide〔ガドベルセタミド，Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕海外：発売済

◎Gadoxetic Acid〔Gadoxetate s odium（ガドキセト酸ナトリウム，JAN），Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕国内：発売済　海外：発売済

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R06**

**【WHO】**

**• Paracetamol：急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）のシグナルのレビュー**

**Paracetamol and acute generalized exanthematous pustulosis（Signal reviewer for the WHO programme for international drug monitoring）**

**WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2009 － Feature**

通知日：2009/11

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PharmNewsletter09_5.pdf

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PharmNewsletter09_5/en/index.html

（抜粋）

**◇緒 言**

急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）はまれな皮膚障害であり，薬剤による発症が多く，薬剤使用後1～2日以内に発症する。薬剤以外の原因には，エンテロウイルスの急性感染や水銀がある。その症状は，浮腫性紅斑上の無菌性膿疱の急性発症（発熱を伴う）を特徴とする。主な原因薬剤は抗生物質（主にβ-ラクタム系）である。抗真菌薬，NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬），抗不整脈薬，抗痙攣薬，抗うつ薬などの薬剤も原因となる可能性がある。組織学的には，AGEPは血管炎の出現を特徴とし，非濾胞性角層下膿疱と関連している。通常は自己限定的であり，原因薬剤の使用を中止すると自然に消失する（副腎皮質ステロイド薬による治療が必要な場合もある）。

WHO国際ICSR（Individual C ase S afety Re ports：個別症例安全性報告）データベースであるVigiBaseには2009年3月時点で，paracetamolとAGEPの組み合わせによる有害事象が7例報告されていた。この数値は一般的な報告パターンによる予測よりも著しく多かったため，7例の詳細な評価を迅速に行った。

**◇VigiBase の 7 例のレビュー**

Paracetamolが原因薬剤と疑われた7例[A] の報告には臨床経過（narrative）の記載がなく，同薬が果たした役割の評価が困難であった。7例中4例がシンガポールからの報告であることが注目された。1例（報告者の種別が不明）を除くすべてが医療従事者からの報告であった。報告症例は比較的若い患者（5～47歳）であった。発症時期が判明している症例は2例のみ（1日後と2日後）であった。

**◇文献のレビュー**

2009年4月9日に行ったPubMedの検索で，paracetamolによる治療と関連するAGEPが計7例[B] 検索された。

---

[A] 原文には各症例の概要の一覧表が掲載されている。

[B] 原文には下記 2 例以外の文献（4 文献：5 例）の情報が記載されている。

De C oninckらは，paracetamolによりAGEPが誘発された28歳のバングラデシュの男性について報告している[1)]。患者は，咽喉痛のためparacetamolを1錠服用した後，紅斑性膿疱性皮疹を発症した。Paracetamol h ydrochloride（paracetamolのプロドラッグ）の静注後に皮疹が悪化し，患者は中毒性表皮壊死症（TEN）に似た症状を呈し，重度の血行障害を起こした。Paracetamol h ydrochloride の投与中止後，2日以内に皮疹は消失した。皮刺試験の結果，患者はparacetamol hy drochloride に対し陽性反応を示した。

Halevyらは，paracetamolと去痰薬のbromhexineの服用3日後にAGEPを発症した患者について報告している[2)]。2剤の服用を直ちに中止したところ，皮疹は急速に消失した。AGEP発症の原因薬剤を特定するため，ELISA法による*in vitro*薬剤誘発性インターフェロン（IFN）γ産生試験を行った。*In vitro*で患者のリンパ球にparacetamolまたはbromhexineを曝露したところ，IFNγの増加（それぞれ110%，157%増加）が観察された。Paracetamolとbromhexineによる治療を受けていた対照患者での同様の曝露では，IFNγの増加は誘発されなかった。著者らは，AGEPを発症した患者がこれら2剤に対する感受性を有していた可能性があると結論した。

### ◇考　察

VigiBaseの7例のみでは情報不足のため，paracetamolとAGEPの因果関係を適切に評価することはできないが，文献の症例報告が複数存在することでシグナルが確認された。AGEPはparacetamolに誘発されたと考えられ，これが事実であれば，全世界でのparacetamolの莫大な累積使用量を考慮するとAGEPは極めてまれな有害反応である。スウェーデンや英国では，AGEPはparacetamol含有製品の表示に記載されていない。Paracetamol含有製品の製造販売承認取得者に対し，各自の安全性データベースでAGEP症例をレビューするとともに，製品表示へのAGEPの追加を検討するよう助言する。

（補足：VigiBase には 2009 年 9 月 1 日までに，paracetamol と AGEP との関連が疑われる症例が 5 カ国から 9 例報告された。）

〔執筆者：Pär Hallberg, MD, PhD, スウェーデン〕

### 文　献

1） De Coninck AL, Van Strubarq AS, Pipeleers-Marichal MA, Huyghens LP, Suys ET, Roseeuw DI. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol. A case with severe hemodynamic disturbances. *Dermatology*. 1996;193:338-41.

2） Halevy S , C ohen A , L ivni E . A cute generalized exanthematous pustulosis as sociated w ith polysensitivity to paracetamol and bromhexine: the diagnostic role of in vitro interferon-gamma release test. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:652-4.

◎Paracetamol〔パラセタモール（Acetaminophen，アセトアミノフェン，JAN），非ピリン系解熱鎮痛薬〕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.26（12/24）R07**

**【WHO】**

**• 免疫不全の入院患者で oseltamivir 耐性が発現**

**Oseltamivir resistance in immunocompromised hospital patients**

**Pandemic（H1N1） 2009 briefing note 18**

通知日：2009/12/02

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091202/en/print.html

（抜粋）

WHO は，oseltamivir 耐性 H1N1 ウイルスに最近感染した 2 つの患者群についての通知を受けた。両群はそれぞれ英国ウェールズ，米国ノースカロライナ州で確認されたが，いずれも病院の単一病棟における重度の免疫不全や免疫抑制の患者であった。双方のアウトブレイクで，ヒトからヒトへの耐性ウイルス感染が疑われている。

抗ウイルス薬治療を受けた重度の免疫不全や免疫抑制の患者における薬剤耐性インフルエンザウイルスの出現は予想外ではなく，季節性インフルエンザ流行期に多くの記録がなされている。このような患者では，抗ウイルス薬治療を受けてもウイルス複製が長時間持続する可能性が高く，薬剤耐性ウイルスが選択されやすい状況が作られる。この現象はパンデミック（H1N1）2009 でも観察された。

### ◇アウトブレイク

ウェールズでのアウトブレイクは 2009 年 10 月下旬に確認され，患者は 8 人であった。全員が重度の血液疾患のため入院していた。死亡患者はいなかった。8 人中 3 人がまだ入院しており，1 人は集中治療を受けている。

米国でのアウトブレイクは，重度の免疫不全患者 4 人に関するものであり，10 月中旬～11 月初旬の 2 週間に感染症例が生じた。4 人中 3 人は死亡したが，これらの死亡例で H1N1 感染がどのように関与したかは不明である。

これらの耐性ウイルスはいずれも H275Y 変異を有しており，oseltamivir に耐性であるが別の抗ウイルス薬 zanamivir には感受性であることを示している。

### ◇進行中の調査

これらのアウトブレイクについては，病棟内での感染様式を明らかにし，耐性ウイルスが病院内のスタッフや他の患者，また病院外に感染拡大していないことを確認するため，さらに調査が行われている。現時点までに得られた結果では，当初の患者以外への感染拡大がないことが再確認されている。

これらの患者の担当スタッフに何らかの症状発現は確認されず，特に，適切な感染対策がなさ

れている場合では，健康な者に耐性ウイルスは容易に感染拡大しないことが示唆された。さらに，集中的な調査により，これらの 2 病院の別の病棟あるいは病院外への耐性ウイルス感染拡大はなかったことが判明した。

**◇推奨治療法の変更**

重度の免疫不全患者をインフルエンザに対して特に虚弱な患者群とみなす必要があるとの合意が専門家の間でなされた。これらの患者は非常に感染しやすく，治療が特に困難で耐性を生じやすい。

基礎疾患やその治療に伴う症状によってインフルエンザの初期の徴候が隠蔽されることがあるため，このような患者を治療する医師は，患者のインフルエンザウイルス感染を強く疑い，特に oseltamivir 耐性の急速な発現に警戒すべきであるとの合意が専門家の間でなされた。

これらの患者の場合，標準的な oseltamivir の用量や治療期間では十分ではない可能性が高い。臨床上の判断が重要ではあるが，急性症状発現時には oseltamivir を増量して間断なく使用することが必要な場合がある。Oseltamivir による治療にもかかわらずインフルエンザ症状が持続する患者に対しては，zanamivir を治療選択肢として検討すべきである。

重度の免疫不全患者を治療している病棟で oseltamivir 耐性ウイルスが検出された場合，医師は治療および同じ病棟内における他患者の曝露後の予防的治療に際し，第一選択の抗ウイルス薬として zanamivir への切り替えを検討すべきである。

専門家は，患者と接触する医療スタッフ，介護者および家族へのパンデミック・インフルエンザのワクチン接種を強く推奨した。

**◇慎重なモニタリングが必要**

WHO は，oseltamivir 耐性パンデミックウイルスの最初の報告を 2009 年 7 月に受けた。Oseltamivir 耐性の症例は概して地理的に分散した散発例であり，互いに関連はない。世界各地におけるインフルエンザの最近の流行とそれに伴う抗ウイルス薬の投与増加に従い，耐性ウイルスの事象数は着実に増加している。

最近 2 週間で，oseltamivir 耐性 H1N1 ウイルスの確認症例数は 57 例から 96 例に増加した。96 例のうち約 1/3 は，血液悪性腫瘍，癌の積極的化学療法，移植後治療により重度の免疫抑制状態にある患者に関する症例であった。前述の 2 つの病院における耐性発現患者群は，このような全体的傾向を踏まえた上で考察すべきである。すべての oseltamivir 耐性例が調査に値するが，現時点までに確認された事象では公衆衛生上の脅威となることを示唆するエビデンスはない。

**参考情報**

※ 英国でのアウトブレイクに関する英国健康保護局（HPA）の報道は，次の URL を参照。
http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1258560561316?p=1231252394302

◎Oseltamivir〔オセルタミビル，抗 A 型/B 型抗インフルエンザウイルス薬，ノイラミニダーゼ阻害薬〕
国内：発売済　海外：発売済
◎Zanamivir〔ザナミビル，抗 A 型/B 型インフルエンザウイルス薬，ノイラミニダーゼ阻害薬〕
国内：発売済　海外：発売

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R08**

**【 EU EMEA 】**

**• EMEA がパンデミック・インフルエンザに関するファーマコビジランス週刊レポートを発刊**

**European Medicines Agency publishes first weekly pandemic influenza pharmacovigilance report**

**Press Release**

通知日：2009/12/03

http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/77514009en.pdf

（抜粋）

EMEA は 12 月 3 日，最初のパンデミック・インフルエンザに関するファーマコビジランス（医薬品安全性監視）週刊レポート第 1 号を発刊した。

この週刊公報は，EU の中央審査方式で承認されたパンデミック・インフルエンザワクチンおよび抗ウイルス薬の使用後に報告された有害反応についての情報を提供するとともに，パンデミック時に使用する医薬品の開発および承認について EMEA が定期的に公表している情報を補完するものである。

この毎週発行の最新情報は，欧州の関係機関および加盟国の相互の情報伝達を助け，ワクチンおよび抗ウイルス薬の使用に関する推奨を行う際の新たな情報源となる。

この週刊の最新情報中の有害反応に関する情報は，欧州の中心的な有害反応データベースで EMEA が管理する EudraVigilance からの情報である。EudraVigilance の情報は，EU 加盟国および医薬品製造販売承認取得者（MAH）からの報告にもとづいている。

またこの週刊の最新情報は，EU 内で投与されたパンデミック・ワクチンおよび抗ウイルス薬の推定接種数や，有害事象報告の背景となるその他の情報を提供する。

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R09**

**【 EU EMEA 】**

**● パンデミック・インフルエンザに関するファーマコビジランス週刊レポート（第 2 号）*[1]**

**Second pandemic pharmacovigilance weekly update**

**Pharmacovigilance weekly update**

通知日：2009/12/09

http://www.emea.europa.eu/pdfs/influenza/79038609en.pdf

（抜粋）

本レポートは，中央審査方式で承認されたワクチンと抗ウイルス薬の使用後に報告された有害反応の概要を提供するため，EMEA（欧州医薬品庁）が作成した。また，本レポートは，H1N1パンデミックの推移に関する情報，欧州におけるワクチンと抗ウイルス薬の供給量と接種/投与数の推定値，およびワクチンと抗ウイルス薬のベネフィット/リスクに関するその他の入手情報を提供する。本レポートに関係する中央審査方式で承認されたパンデミック医薬品は，ワクチンの［‘Celvapan’］，［‘Focetria’］，［‘Pandemrix’］，および抗ウイルス薬の［‘Tamiflu’］である。

本レポートには，ワクチン接種後に観察された有害反応が疑われる報告が含まれている。すなわち，これらの有害反応はワクチンにより引き起こされたことを意味していない。これらの反応は別の疾患の症状である可能性があり，患者が使用した別の製品に関連している可能性もある。医療従事者に対し，ワクチン接種後の事象を報告するよう奨励する。なお，各ワクチンの接種人数が異なるため，上記3ワクチンの報告数を，安全性やベネフィット/リスクに関するワクチン間の比較に用いることはできない。

報告はEudraVigilanceで継続的に収集されている。EudraVigilanceは，医薬品の有害反応が疑われる報告を収集し評価するため，EMEAが管理しているデータベース兼管理システムである。EudraVigilanceを用いることで，各国規制機関と製造販売承認取得者からEMEAへの報告の送信，および有害反応報告に関連する安全性シグナルの早期検出とモニタリングが可能となる。本レポートには，中央審査方式で承認されたパンデミック・ワクチンと抗ウイルス薬に関し，承認取得から2009年12月1日までにEudraVigilanceが受けた報告が含まれている。グラフ類は欧州経済地域（EEA）に限定した集計データを示しており，EEAにおける報告状況の概観を提供している。また，最新の安全性情報では，EudraVigilance内の世界各国からの報告症例についても考察している。

**◇重要情報 [A]**

現在のH1N1インフルエンザパンデミックに使用されているパンデミック・ワクチンと抗ウイルス薬のベネフィット/リスク・バランスは，引き続き良好である。現在まで，予期しない重大な安全性問題は特定されていない。最も多く報告された有害反応は，いずれも非重篤で予測されたものであった。

[A] 小児における［‘Pandemrix’］の 2 回目接種後の発熱リスクに関する記述もある。本件については同報の EU EMEA の記事を参照。

2009年12月1日までに，パンデミック・ワクチン接種後のギラン・バレー症候群の可能性がある症例が5例報告されている。本症候群は通常でも発生する病態であり，消化器系や呼吸器系の感染症に起因する発生が最も多い。ギラン・バレー症候群は，18～65歳の年齢層で10万人あたり年間2～4例発生する。欧州連合（EU）では現在1,500万人を超える人がワクチン接種を受けており，上記の5例は予測症例数（背景発生率）を超えていない。ワクチン接種がギラン・バレー症候群発生の一因であることを示唆する報告はない。

**◇中央審査方式で承認されたワクチンの概観**

3種のワクチンの承認取得から2009年12月1日までに，EudraVigilanceは5,301例の報告を受けている。その内訳は［‘Celvapan’］が191例，［‘Focetria’］が1,570例，［‘Pandemrix’］が3,540例である（供給量の概算はそれぞれ340万接種分，1,000万接種分，3,930万接種分[B]，推定接種数はそれぞれ推定不能，450万回以上，1,100万回以上）。なお，5カ国からの限定的な情報では，2009年12月4日までに123,000人以上の妊婦がワクチン接種を受けている。

報告数が最も多い［‘Pandemrix’］について，器官別大分類（System O rgan Cl ass：SOC）ごとの報告数を**図1**に示す[C]。SOCの「全身障害および投与局所様態」は発熱，注射部位反応，疲労感，倦怠感，インフルエンザ様疾患など，「神経系障害」は頭痛，浮動性めまい，錯感覚，感覚鈍麻，痙攣など，「筋骨格系障害」は筋肉痛，関節痛，四肢痛，筋骨格硬直，筋力低下など，「胃腸障害」は悪心，下痢，嘔吐，腹痛であった。

EMEAは，スウェーデンで［‘Pandemrix’］接種後に移植拒絶反応が観察されたとの報告を2例受けている。これらの移植拒絶反応は［‘Pandemrix’］に関連していないと考える根拠（免疫抑制剤の服薬非遵守）があり，2例とも以前に移植拒絶反応が起きたとの記録があった。［‘Pandemrix’］の接種を受けた移植患者の比率を推定するとともに，ワクチン接種後に移植合併症が起こるかどうかを確認するため，現在調査が行われている。

**◇抗ウイルス薬：［‘Tamiflu’］**

2009年4月1日～12月1日に，EudraVigilanceは世界各国から734例の報告を受けている。製造販売承認取得者からの情報によると，2008年10月～2009年9月にoseltamivir［‘Tamiflu’］を使用した患者数は1,040万人であった。

［‘Tamiflu’］について，SOCごとの報告数を**図2**に示す。SOCの「胃腸障害」は嘔吐，悪心，腹痛，「皮膚および皮下組織障害」は発疹，蕁麻疹，そう痒症，多形紅斑，「神経系障害」は頭痛，痙攣，浮動性めまい，「精神障害」は幻覚，錯乱状態，不安，「全身障害および投与局所様態」は倦怠感，死亡，胸痛，発熱であった。

EudraVigilanceは2009年4月1日以降，oseltamivir使用後の死亡報告を世界各国から145例受けている（EEAからの21例を含む）。これらの死亡例について，［‘Tamiflu’］による治療との因果関係

[B] それぞれ2009年11月16日，11月2日，11月19日時点における供給量（製造販売承認取得者の報告より）。
[C] ［‘Celvapan’］と［‘Focetria’］の報告も，［‘Pandemrix’］に似た傾向が認められる（原文を参照）。

は確立されていない。医療従事者に対し，医薬品使用後の事象，および治療を行わない状況でも発生したと考えられる偶発事象（基礎疾患による事象など）を報告するよう奨励する。

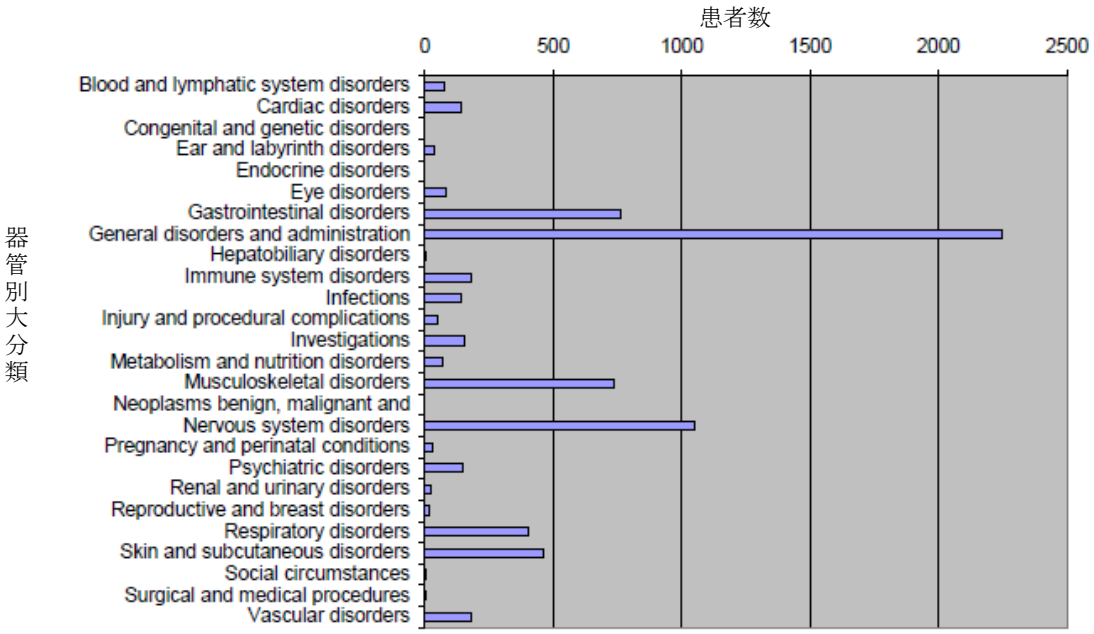


**図 1：［‘Pandemrix’］：1 つ以上の有害反応が発生した患者数（器官別大分類ごと）（2009 年 12 月 1 日まで）**

Blood and lymphatic system disorders：血液およびリンパ系障害
Cardiac disorders：心臓障害
Congenital and genetic disorders：先天性および遺伝性障害
Ear and labyrinth disorders：耳および迷路障害
Endocrine disorders：内分泌障害
Eye disorders：眼障害
Gastrointestinal disorders：胃腸障害
General disorders and administration：全身障害および投与局所様態
Hepatobiliary disorders：肝胆道系障害
Immune system disorders：免疫系障害
Infections：感染症
Injury and procedural complications：傷害および処置合併症
Investigations：臨床検査
Metabolism and nutrition disorders：代謝および栄養障害
Musculoskeletal disorders：筋骨格系障害
Neoplasms benign, malignant：良性および悪性新生物
Nervous system disorders：神経系障害
Pregnancy and perinatal conditions：妊娠および周産期の状態
Psychiatric disorders：精神障害
Renal and urinary disorders：腎および尿路障害
Reproductive and breast disorders：生殖系および乳房障害
Respiratory disorders：呼吸器障害
Skin and subcutaneous disorders：皮膚および皮下組織障害
Social circumstances：社会環境
Surgical and medical procedures：外科および内科処置
Vascular disorders：血管障害

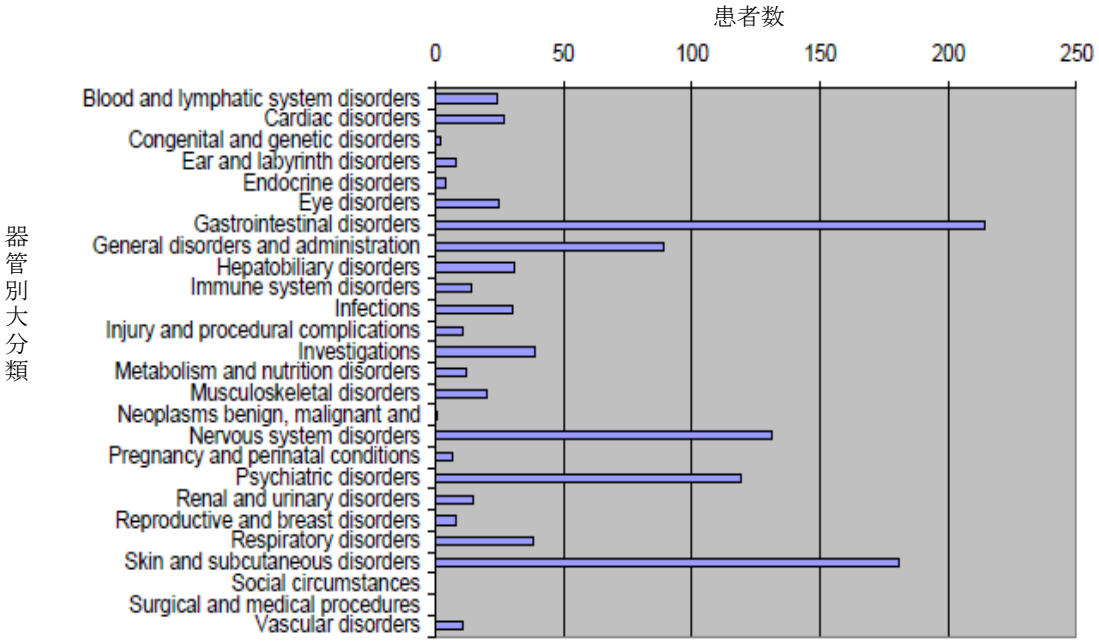


**図 2:［‘Tamiflu’］: 1 つ以上の有害反応が発生した患者数（器官別大分類ごと）**
**（2009 年 4 月 1 日～2009 年 12 月 1 日）**
※器管別大分類の日本語訳は図 1 参照のこと。

**参考情報**

＊1: 発行履歴は次のリンクを参照。 http://www.emea.europa.eu/influenza/updates.html

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R10**

**【 EU EMEA 】**

**• ［‘Pandemrix’］:低年齢の小児が接種後に発熱を起こすリスクについて EMEA が勧告**

**European Medicines Agency advises of risk of fever in young children following vaccination with ［‘Pandemrix’］**

**Press Release**

通知日 :2009/12/04

http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/78440409en.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は，低年齢の小児がパンデミック・インフルエンザワクチン［‘Pandemrix’］*[1]の2回目の接種後に発熱を起こす可能性があると警告している*[2]。処方者と保護者は，ワクチン接種後の小児の体温をモニタリングし，必要であれば発熱を抑える措置（paracetamol等の解熱薬投与など）をとるべきである。しかしながら，EMEAは，2回目の接種がパンデミック・インフルエンザに

対する免疫応答を増強させるとしている。

EMEAは，上記の情報を処方情報に追加し，小児への2回目接種実施を判断する際にこれらを考慮すべきであると勧告した*3。

以上の措置は，製造業者のGlaxoSmithKline社から提出された新たなデータ（生後6カ月～3歳の小児における進行中の臨床試験）のレビューを受けたものである。これらのデータは，小児が［‘Pandemrix’］の2回目接種後に，初回接種後に比べて発熱（腋窩検温で38℃を超える）を起こす割合が高いことを示している。また，データは，2回目接種後の方が接種部位の痛みや全身症状（傾眠，易刺激性，食欲不振など）が多く現れたことを示している。

なお，上記の臨床試験は，低年齢の小児におけるワクチンの単回接種が良好な免疫応答を誘発し，2回目接種がさらに免疫応答を増強させたことを示している。

EMEAは，すべての入手情報の評価を継続し，必要に応じてさらに勧告を行う予定である。

**参考情報**

＊1：［‘Pandemrix’］はアジュバント含有不活化ワクチンで，生後 6 カ月以上に接種可能。詳細は下記リンクの製品情報（PI）を参照。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/emea-combined-h832en.pdf

＊2：本件について同日付でQ&Aが公表された（下記のリンクを参照）。
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/78039109en.pdf

＊3：EMEAの勧告について検討した英国保健省のJoint Co mmittee on V accination a nd Immunisation（JCVI：ワクチン接種と免疫化に関する合同委員会）は 2009 年 12 月 8 日，生後 6 カ月～10 歳の健康な小児や臨床的リスクがある小児（免疫機能が低下している小児は除く）に対し，［‘Pandemrix’］を単回接種すべきであると勧告した。詳細は下記のリンクを参照。
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_109839.pdf

**Vol.7（2009） No.26（12/24）R11**

**【 カナダ Health Canada 】**

**• カナダにおける H1N1 インフルエンザワクチン接種後の有害事象に関する調査レポート（2009/12/04 号）*[1]**

**Vaccine surveillance report - adverse events following immunization**

**Vaccine Surveillance Report**

通知日：2009/12/04

http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/surveillance-archive/addeve20091204-eng.php

（抜粋）

**◇今週の概要**

2009年11月20日までにカナダでは，以下の3つのH1N1インフルエンザワクチンが1,226万2千接種分供給された。

- ［‘Arepanrix’］: アジュバント含有，GlaxoSmithKline 社
- ［‘Influenza A （H1N1） 2009 P andemic Monovalent V accine’］: アジュバント非含有，GlaxoSmithKline 社
- ［‘Panvax’］: アジュバント非含有，CSL Australia 社

H1N1インフルエンザワクチン接種キャンペーンの開始から2009年11月20日までに，州や準州のワクチン接種プログラムに有害事象が計2,574例報告されており，このうち135例が重篤と考えられる基準[A] に1つ以上適合していた。重篤な有害事象には，アナフィラキシーと確認された48例が含まれている。

有害事象の報告率は供給された10万接種分あたり21例であった。重篤な有害事象の報告率は10万接種分あたり1.1例であった[B]。現在までのH1N1ワクチン接種後のアナフィラキシーの頻度は10万接種分あたり0.39例であり，この数値は過去のワクチン接種後に観察された通常の範囲を超えていない。

**◇解 析**

調査の結果，有害事象の多くが最初の報告時よりも重篤でないことが判明した。解析が進むにつれて，重篤な有害事象の割合は低下すると予測される。

報告された重篤な有害事象の大半は，入院とアナフィラキシー（重度のアレルギー反応）であった。死亡が3例報告されているが，詳細は調査中である。

アナフィラキシーと確認された症例は48例であった。このうち1例は死亡したが（詳細は調査中），その他は治療を受けて回復した。

---

A ワクチン接種後の重篤な有害事象とは，生命を脅かすか死に至る事象，入院を要する事象，入院を長期化させる事象，後遺障害に至る事象のいずれかである。

B カナダにおいて，過去の実績（終了したワクチン接種キャンペーンを含む）から算出したワクチン接種後の重篤な有害事象の平均報告率は，供給された 10 万接種分あたり約 1 例である。

しかし，ワクチン安全性モニタリングシステムを通じてカナダ公衆衛生庁[C] は，アジュバント含有H1N1インフルエンザワクチンの1ロット（ロット7A）が，通常よりも高いアナフィラキシーの報告率と関連していることを特定している。

現在までに，ロット7Aのワクチン接種後のアナフィラキシーと確認された症例が7例報告されている。本ロットは計172,000接種分以上が供給されたが，本ロットの使用が一時保留とされた後，14,700接種分以上が使用から外された。これらの未使用分を除くと，ロット7Aのワクチン接種後のアナフィラキシーの頻度は，供給された10万接種分あたり4.0例であった。

上記の7例で入院や死亡は報告されていない。ロット7Aに関連する重篤な有害事象報告の調査が行われている間，本ロットの未使用ワクチンは使用から外されている。

**参考情報**

＊1：最新号は下記のリンクを参照。

http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/addeve-eng.php

また，バックナンバーは下記のリンクを参照。

http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/surveillance-archive/addeve-archive-eng.php

[C] Public Health Agency of Canada〔Health Canada（カナダ保健省）所属の機関〕

以上

---

連絡先
安全情報部第一室：天沼　喜美子