

FDA の医薬品安全性情報 2004 年 6 月, 7 月 掲載分

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

1. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/06/22, 通知日 2004/05)

2004 Safety Alert: ['Paxil'](paroxetine hydrochloride)

2004 年安全性警告: [Paxil](paroxetine hydrochloride) (医療従事者向け)

2004 年 3 月 22 日に FDA は, 抗うつ剤の治療を受けているすべての患者を厳密にモニターする必要性について, 医師, 患者およびその家族に警告する公衆衛生勧告を発表した。この勧告は, FDA が進めている抗うつ剤と小児患者に関する安全性問題のレビューに基づいて行われ, このレビューに関する追加情報は今年後半に得られる見込みである。

FDA は, [Prozac](fluoxetine), [Zoloft](sertraline), [Paxil](paroxetine), [Luvox](fluvoxamine), [Celexa](citalopram), [Lexapro](escitalopram), [Wellbutrin](bupropion), [Effexor](venlafaxine), [Serzone](nefazodone), および [Remeron](mirtazapine) の 10 種の抗うつ剤について, ラベリングの改訂を提案していることも発表した。最終決定されたラベリングの改訂では, 成人および小児の大うつ病の患者は, 抗うつ剤服用の有無にかかわらず, うつ病の悪化および/または自殺念慮と自殺行為(自殺傾向)に至る可能性があることを記載している。改訂には, 抗うつ剤による治療を受けている成人および小児患者をうつ病の悪化または自殺傾向の発現について, 特に治療開始時あるいは用量増減時に, 注意深く観察することを推奨する新しい警告も含まれている。

GlaxoSmithKline 社は, FDA と協議の上, [Paxil](paroxetine HCl) および [Paxil CR](paroxetine HCl 放出制御剤) のラベリングの新しい警告について通知する。これらの製品は小児への使用を承認されておらず, [Paxil] の臨床試験では小児うつ病での有効性を示せなかった。改訂は, [Paxil] および [Paxil CR] に対する新しい警告を反映するように, ラベリングの警告および使用上の注意の項においてなされた。このレターに続き, 追加された警告および使用上の注意の全文を参照のこと。[Paxil] および [Paxil CR] の改訂された添付文書の全複写を添付する。

臨床的な警告と自殺リスク: 成人および小児の両方で, 抗うつ剤の服用に関わらず, 大うつ病の患者がうつ病の悪化および/または自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)に至る可能性がある。このリスクは著しく症状が改善するまで持続する可能性がある。抗うつ剤がある種の患者においては, うつ病の悪化と自殺傾向をもたらす可能性があるという長年の懸念があるが, そのような行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。それでもなお, 特に薬物治療の開始時および用量変更時(増量, 減量どちらとも)に, 臨床的な悪化と自殺傾向に対して, 抗うつ剤で治療中の患者を綿密に観察すべきである。うつ病が引き続き悪化する患者や, 発現した自殺傾向が重篤であったり, 治療開始後すぐであったり, 既存の症状になかった場合, 薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病とその他の精神疾患や精神科以外の疾患が併存している可能性のため, 大うつ病の患者を観察する上で, その他の精神疾患や精神科以外の疾患を持つ患者の治療時にも同様に注意を払うべきである。

大うつ病および他の精神疾患および精神科以外の疾患に対して、抗うつ剤で治療している患者で、成人、小児両方に、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意(攻撃性)、衝動性、アカシジア(精神運動性の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病。そのような症状の発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現の因果関係ははっきりしていないが、そのような症状が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、または患者の既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病およびその他の適応(精神疾患および精神科以外の疾患の両方)のため抗うつ剤で治療中の患者の家族と介護者に対し、自殺傾向の発生と同様に激越、易刺激性およびその他の上記の症状に対して患者をモニターし、そのような症状は速やかに医師に報告する必要性について警告しなければならない。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量の[Paxil]を処方すべきである。

治療を中止する決定がなされたならば、薬を可能な限り速やかに斬減すべきであるが、突然の中止がある種の症状を伴う可能性があるという認識をもっておく必要がある(使用上の注意、用法、用量、治療の中止など参照のこと)。

[Paxil]は小児において、どのような適応の治療においても使用が承認されていないことに注意すべきである。

大うつ病のエピソードは双極性障害の初回のエピソードであるかもしれない。そのような発作を抗うつ剤単独で治療することは、双極性障害のリスクのある患者において混合/躁病症状を悪化する可能性がある、と一般に考えられている(対照試験で確立されていないが)。上記の症状のいずれかがそのような変化に相当するのかわかっていない。しかし、抗うつ剤での治療開始の前に、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するため十分にスクリーニングすべきである。スクリーニングは自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神科の既往を含むべきである。[Paxil]は双極性障害の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Paxil_hcp.pdf

塩酸パロキセチン(Paroxetine Hydrochloride, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済

2. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/06/22, 通知日 2004/05)

2004 Safety Alert: [‘Wellbutrin’](bupropion hydrochloride)

2004 年安全性警告:[Wellbutrin](bupropion hydrochloride) (医療従事者向け)

2004年3月22日にFDAは、抗うつ剤の治療を受けているすべての患者を厳密にモニターする必要性について、医師、患者およびその家族に警告する公衆衛生勧告を発表した。この勧告は、FDAが進めている抗うつ剤と小児患者に関する安全性問題のレビューに基づいて行われ、このレビューに関する追加情報は今年後半に得られる見込みである。

FDAは、[Prozac] (fluoxetine), [Zoloft](sertraline), [Paxil](paroxetine), [Luvox] (fluvoxamine), [Celexa](citalopram), [Lexapro](escitalopram), [Wellbutrin](bupropion), [Effexor](venlafaxine), [Serzone](nefazodone), および[Remeron](mirtazapine)の10種の抗うつ

つ剤について、ラベリングの改訂を提案していることも発表した。最終決定されたラベリングの改訂では、成人および小児の大うつ病の患者は、抗うつ剤服用の有無にかかわらず、うつ病の悪化および/または自殺念慮と自殺行為(自殺傾向)に至る可能性があることを記載している。改訂には、抗うつ剤による治療を受けている成人および小児患者をうつ病の悪化または自殺傾向の発現について、特に治療開始時あるいは用量増減時に、注意深く観察することを推奨する新しい警告も含まれている。

GlaxoSmithKline社は、FDAと協議の上、成人の大うつ病に適応を持つ[Wellbutrin](bupropion hydrochloride)、[Wellbutrin SR](bupropion hydrochloride 徐放剤)および[Wellbutrin XL](bupropion hydrochloride 時間延長型放出制御製剤)のラベリングの新しい警告について通知する。これらの製品は小児への使用を承認されていない。改訂は、前述の bupropion 製品に対する新しい警告を反映するように、ラベリングの警告および使用上の注意の項においてなされ、当該製品のラベリングの最後にある患者情報リーフレットに対しても同様の改訂がなされた。このレターに続き、追加された警告および使用上の注意の全文を参照のこと。[Wellbutrin XL]の改訂された添付文書の全複写を添付する。

[Wellbutrin]、[Wellbutrin SR]および[Wellbutrin XL]と同じ有効成分を含む他の製品に注意のこと。[Zyban](bupropion hydrochloride 徐放錠)は成人の禁煙補助剤として適応を持つ。同製品は小児への使用は承認されていない。[Zyban]はうつ病の治療には適応を持たないが、この新しい警告情報は[Zyban]の製品ラベルおよび患者情報リーフレットにも加えられた。

臨床的な警告と自殺リスク:成人および小児の両方で、抗うつ剤の服用に関わらず、大うつ病の患者がうつ病の悪化および/または自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)に至る可能性がある。このリスクは著しく症状が改善するまで持続する可能性がある。抗うつ剤がある種の患者においては、うつ病の悪化と自殺傾向をもたらす可能性があるという長年の懸念があるが、そのような行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。それでもなお、特に薬物治療の開始時および用量変更時(増量、減量どちらとも)に、臨床的な悪化と自殺傾向に対して、抗うつ剤で治療中の患者を綿密に観察すべきである。うつ病が引き続き悪化する患者や、発現した自殺傾向が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病とその他の精神疾患や精神科以外の疾患が併存している可能性のため、大うつ病の患者を観察する上で、その他の精神疾患や精神科以外の疾患を持つ患者の治療時にも同様に注意を払うべきである。

大うつ病および他の精神疾患および精神科以外の疾患に対して、抗うつ剤で治療している患者で、成人、小児両方に、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意(攻撃性)、衝動性、アカシジア(精神運動性の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病。そのような症状の発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現の因果関係ははっきりしていないが、そのような症状が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、または患者の既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病およびその他の適応(精神疾患および精神科以外の疾患の両方)のため抗うつ剤で治療中の患者の家族と介護者に対し、自殺傾向の発生と同様に激越、易刺激性およびその他の上記の症状

に対して患者をモニターし、そのような症状は速やかに医師に報告する必要性について警告しなければならない。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量の[Wellbutrin]を処方すべきである。

[Wellbutrin]は小児において、どのような適応の治療においても使用が承認されていないことに注意すべきである。

大うつ病のエピソードは双極性障害の初回のエピソードであるかもしれない。そのような発作を抗うつ剤単独で治療することは、双極性障害のリスクのある患者において混合/躁病症状を悪化する可能性がある、と一般に考えられている(対照試験で確立されていないが)。上記の症状のいずれかがそのような変化に相当するのかわかっていない。しかし、抗うつ剤での治療開始の前に、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するため十分にスクリーニングすべきである。スクリーニングは自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神科の既往を含むべきである。[Wellbutrin]は双極性障害の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Wellbutrin_hcp.pdf

塩酸ブプロピオン(Bupropion Hydrochloride, NDRI(norepinephrine dopamine reuptake inhibitor), 非ニコチン系禁煙補助剤) 国内:Phase I 中止(2002, 2004/03/10 現在) 海外:発売済

3. FDA MedWatch(Web 掲載日 2004/06/28, 通知日 2004/06/03)

2004 Safety Alert: [‘Effexor’] and [‘Effexor XR’](venlafaxine HCl)

2004 年安全性警告:[Effexor], [Effexor XR](venlafaxine HCl) (医療従事者向け)

FDA の要請に応じ、Wyeth 社は、[‘Effexor’], [‘Effexor XR’](venlafaxine HCl)を含む 10 種の抗うつ剤の製品情報等に関する重要な安全性情報を医療従事者に通知する。

[‘Effexor XR’]の処方情報は以下のように改訂された。

「警告」の項

臨床的な警告と自殺リスク:成人および小児の両方で、抗うつ剤の服用に関わらず、大うつ病の患者がうつ病の悪化および/または自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)に至る可能性がある。このリスクは著しく症状が改善するまで持続する可能性がある。抗うつ剤がある種の患者においては、うつ病の悪化と自殺傾向をもたらす可能性があるという長年の懸念があるが、そのような行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。それでもなお、特に薬物治療の開始時および用量変更時(増量、減量どちらとも)に、臨床的な悪化と自殺傾向に対して、抗うつ剤で治療中の患者を綿密に観察すべきである。うつ病が引き続き悪化する患者や、発現した自殺傾向が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病とその他の精神疾患や精神科以外の疾患が併存している可能性のため、大うつ病の患者を観察する上で、その他の精神疾患や精神科以外の疾患を持つ患者の治療時にも同様に注意を払うべきである。

大うつ病および他の精神疾患および精神科以外の疾患に対して、抗うつ剤で治療している患者で、成人、小児両方に、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵

意(攻撃性)、衝動性、アカシジア(精神運動性の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病。そのような症状の発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現の因果関係ははっきりしていないが、そのような症状が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、または患者の既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病およびその他の適応(精神疾患および精神科以外の疾患の両方)のため抗うつ剤で治療中の患者の家族と介護者に対し、自殺傾向の発生と同様に激越、易刺激性およびその他の上記の症状に対して患者をモニターし、そのような症状は速やかに医師に報告する必要性について警告しなければならない。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量の[‘Effexor XR’]を処方すべきである。

治療を中止する決定がなされたならば、薬を可能な限り速やかに漸減すべきであるが、突然の中止がある種の症状を伴う可能性があるという認識をもっておく必要がある(使用上の注意、用法、用量、治療の中止など参照のこと)。

[‘Effexor XR’]は小児において、どのような適応の治療においても使用が承認されていないことに注意すべきである。

大うつ病のエピソードは双極性障害の初回のエピソードであるかもしれない。そのような発作を抗うつ剤単独で治療することは、双極性障害のリスクのある患者において混合/躁病症状を悪化する可能性がある、と一般に考えられている(対照試験で確立されていないが)。上記の症状のいずれかがそのような変化に相当するのかわかっていない。しかし、抗うつ剤での治療開始の前に、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するため十分にスクリーニングすべきである。スクリーニングは自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神科の既往を含むべきである。[Effexor XR]は双極性障害の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

「使用上の注意」の「概要」の項

[Effexor XR]による治療の中止: 全般性不安障害における臨床試験のプロスペクティブ解析および大うつ病における試験の懐古的調査を含めて、venlafaxine を服用している患者において離脱症状が系統的に評価された。さまざまな投与量において venlafaxine の突然の中止または減量が、新しい症状の発現を伴い、投与量が多いほど、また治療期間が長くなるほど、その頻度が増すことが判明している。報告された症状には、激越、食欲不振、不安、錯乱、協調運動障害、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、不快気分、線維束性収縮、疲労、頭痛、軽躁、不眠症、悪心、神経過敏、悪夢、感覚障害(電気ショック様感覚等)、傾眠、発汗、振戦、回転性眩暈、嘔吐がある。

[Effexor XR], 他の SNRI(Serotonin および Norepinephrine 再取り込み阻害剤)および SSRI の中止、特に突然の中止で、不快気分、易刺激性、激越、浮動性めまい、感覚障害(例えば電気ショック様感覚のような錯感覚)、不安、錯乱、頭痛、嗜眠、情動不安定、不眠症、軽躁、耳鳴、てんかん発作等の有害事象の自発的報告がある。これらの事象は通常コントロール可能であるが、重篤な離脱症状も報告されている。

[Effexor XR]による治療を中止する際は、このような症状について患者をモニターすべきである。

可能な限り突然中止するのではなく、投与量を漸減することを推奨する。投与量の減量または治療の

中止後に耐え難い症状が発現する場合は、元の投与量に戻すことを考慮し、その後、医師はさらに緩やかな減量が望まれる(「用法および用量」の項参照)。

「使用上の注意」の「患者向け情報」の項

患者とその家族には、特に治療初期に、不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁病、うつ病の悪化、自殺念慮が発現することを努めて警告するべきである。そのような症状は、重篤、突然発生、または患者の既存症状の一部でない場合は特に、担当医に報告すべきである。

「使用上の注意」の「妊娠」の項

催奇形性以外の影響:妊娠第3期後半に[Effexor XR],他のSNRIまたはSSRIに曝露された新生児は、入院の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする合併症を起こしている。そのような合併症は、出産直後に発生する可能性がある。報告されている臨床所見には、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性泣きがある。これらの特徴は、SSRIとSNRIの直接的な毒性あるいは、おそらく薬剤離脱症候群と一致する。注目すべきは、症例によっては臨床像がserotonin症候群と一致することである(「使用上の注意」の「相互作用」内「中枢神経系活性薬剤」の項参照)。妊娠第3期に妊婦を[Effexor XR]で治療する際は、可能性がある治療のリスクとベネフィットを医師は慎重に考慮すべきである(「用法および用量」の項参照)。

「用法および用量」の「特定の患者」の項

妊娠第3期の妊婦の治療:妊娠第3期後半に[Effexor XR],他のSNRIまたはSSRIに曝露された新生児が、入院の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする合併症を起こしている(「使用上の注意」の項参照)。妊娠第3期に妊婦を[Effexor XR]で治療する際は、可能性がある治療のリスクとベネフィットを医師は慎重に考慮すべきである。妊娠第3期においては、医師は[Effexor XR]の漸減を考慮すること。

「使用上の注意」内の「概要」の項(「体重の変化」、「身長の変化」および「食欲の変化」と「小児の使用」の項も、臨床試験情報に基づいて改訂されている。添付している[Effexor]と[Effexor XR]の処方情報を検討することを強く勧告する。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/effexor_dear_hcp_june.pdf

塩酸ベンラファキシン (Venlafaxine Hydrochloride, SNRI) 国内: Phase III (2004/04/20 現在)

海外: 発売済

4. FDA Talk Paper (2004/06/07)

FDA Warns Against Women Using Unapproved Drug, Domperidone, to Increase Milk Production 乳汁分泌増加のために未承認薬 domperidone を使用している女性に対して FDA が警告

未承認薬 domperidone が乳汁分泌増加のために使用されている可能性の報告を受けて、安全性の懸念から FDA は授乳中の女性は domperidone を使用しないよう警告する。FDA はまた、domperidone を含む製品を調合する薬局および domperidone を配合剤の用途に供給する会社に6通のレターを出し

た。

当局はまた FDA の監視員に対し、この薬物の輸入を注意して監視し状況に応じて輸入の承認を延期および拒否するよう重要な警告を発している。授乳および/または搾乳する女性の中に乳汁分泌を増加させるため、薬局および外国から domperidone を購入している女性がいることがわかったため、FDA はこのような措置を講じた。Domperidone は、乳汁分泌のために必要なホルモンである prolactin の分泌を増加する可能性がある。

Domperidone はある種の胃腸障害の治療のため、米国以外数ヶ国で承認されているが、授乳中の女性の乳汁分泌を促進する目的では米国を含むどこの国でも承認されておらず、また米国においてはどのような適応でも承認されていない。

当局は domperidone に関連する国民の健康リスクの可能性を懸念している。Domperidone を静脈注射した患者において不整脈、心停止および突然死の報告発表や症例研究もあり、いくつもの多くの国において市場から回収された。Domperidone の経口剤の販売を続けている国では、製品のラベルは授乳婦による domperidone の使用に対する特別な警告を含み、domperidone が乳汁中に分泌され未知のリスクを乳児に与える可能性があることを指摘している。重篤な副作用の可能性により、FDA は授乳中の女性が乳汁分泌増加のために domperidone を使用すべきではないことを勧告する。

FDA は母乳が乳児にもたらす大きな健康ベネフィットを認識している。本日の措置は母乳育児を奨励しないものではなく、授乳中にこの特殊な薬物を使用しないよう警告するものである。

FDA により本日発行されたレターは、domperidone(配合剤であるなしにかかわらず)を含むすべての製品は未承認新薬であり、不当表示により連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)に違反すると述べた。また、domperidone を含む製品の米国内での販売や輸入も法律違反である。FDA は受取人に対し、法律違反を続けることにより没収および強制命令を含む強制措置を講ずる結果になる可能性があることを警告した。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01292.html>

ドンペリドン(Domperidone, 消化管運動改善剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

5. FDA Public Health Advisory for [Crestor](rosuvastatin) (2004/06/09)

[Crestor](rosuvastatin)に対するFDAの公衆衛生勧告

Astra-Zeneca Pharmaceuticals 社は本日、EU22ヶ国において[Crestor](rosuvastatin)の添付文書を改訂したと発表した。欧州でのラベリングの改訂は、[Crestor]服用患者における市販後の有害事象の自発報告および特に承認された最高用量 40mg での[Crestor]使用による重篤なミオパシー(筋毒性)のリスクが上昇する可能性がある患者母集団に対して行われた。これらのリスクファクターとミオパシーのリスクを最小限にする方法に対する勧告は、米国で承認された[Crestor]のラベリングにすでに載っている。個々の患者におけるミオパシーのリスクを最小限にするために、[Crestor]の製品ラベルを精読し、開始用量、用量調節および1日最大用量の推奨に従うようFDAは医師に対し警告している。

[Crestor]はいわゆる「スタチン系」に属するコレステロール低下剤の一つである。約 12,000 人の患者の大規模な臨床データベースのレビューの結果、2003年8月に米国で承認された。当時、FDAは製

品ラベルの警告欄において、リスクが高いため、[Crestor]処方時に通常より慎重なモニタリングの必要な患者を特定した。米国で承認されたラベリングには「ミオパシー/横紋筋融解」というタイトルの特別な項目が含まれていて、高齢(65歳以上)の甲状腺機能低下症および/または腎不全の患者はスタチン系薬剤を投与中にミオパシーを発症するリスクが高いことを考慮しなければならないと記述されている。医薬品の濃度の上昇に伴いミオパシーのリスクが増加するので、このような患者においては、特に高用量では、注意して[Crestor]を処方するよう医師に警告する。

さらに米国で承認された[Crestor]のラベリングでは、rosuvastatinの血中濃度の上昇が、ある患者のサブ集団(アジア人のサブグループ、cyclosporine および gemfibrozil を併用した患者)において見られ、ミオパシーのリスクが増大していると記載されている。これらの知見によりFDAはAstraZeneca社に対し、比較的軽度のコレステロール低下を必要とする患者もしくは cyclosporine を併用している患者で使用可能な用量 5mg を米国で入手可能にするよう要請した。重篤な腎不全もしくは gemfibrozil を服用している患者においては、FDA が承認したラベルの推奨最大用量は 1日 10mg を上限としている。

FDAは、他のスタチン系薬剤と同様に[Crestor]に関連する横紋筋融解の報告を受けた。臨床上の重篤度および薬剤との関連性について、筋肉の副作用報告を継続して評価している。FDAはその他のスタチン系薬剤との処方頻度の違いを考慮して、[Crestor]と他のスタチン系薬剤との筋障害の報告頻度を比較している。最近の[Crestor]の安全性評価の結果が出るまで、FDAは[Crestor]の米国のラベリングの改訂を提案しないが、現在の製品ラベルでの勧告に注意深く従うことの重要性を医師たちに再び強調したい。将来的な[Crestor]のラベリングのいかなる改訂において、および[Crestor]のリスク管理計画に関する勧告のために、米国および世界各国の蓄積された安全性データの分析が検討されるだろう。

[Crestor]を処方する医師に、[Crestor]の安全性の鍵となる以下の事項を注意喚起する。

- ・開始用量および維持用量は個々のコレステロール値の目標および明白な副作用のリスクに基づくべきである。
- ・すべての患者にスタチン系薬剤が筋障害を生じる可能性があることを知らせるべきである。まれな重篤な症例では、腎およびその他の臓器障害を引き起こし、生命を脅かす可能性がある。
- ・筋痛、筋力低下、倦怠感、発熱、暗色尿、悪心および嘔吐の徴候や症状を速やかに担当医に報告するよう患者に伝えるべきである。

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor.htm>

6. CDER (2004/06/09)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of June 9, 2004

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を発表(2004年6月9日のweb掲載情報)

追加された医薬品:[Vioxx](rofecoxib), [Imitrex](sumatriptan)

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>

7. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/06/23, 通知日 2004/06/18)

2004 Safety Alert: [‘Serzone’] (nefazodone hydrochloride)

2004 年安全性警告: [Serzone] (nefazodone hydrochloride) (医療従事者向け)

成人の大うつ病の治療に対して承認された抗うつ剤である[Serzone] (nefazodone hydrochloride) 錠に関する重要な情報を文書で通知する。[Serzone] 製品のラベリングは、うつ病の治療に [Serzone] の処方を検討する際、徹底的なリスク ベネフィット分析を行うことの重要性を強調するため改訂された。さらに、[Serzone] を含む抗うつ剤に対して FDA が勧告する警告文を含むようラベリングを改訂した。警告は抗うつ剤を服用する患者において自殺念慮かつ/または自殺企図の危険性を懸念するものである。

最近の協議を受けて、BMS (Bristol-Myers Squibb) 社と米国 FDA は[Serzone] のラベリングの改訂に合意した。これは医療従事者に対して、うつ病に対して利用可能な他のいくつかの治療法から選択する際に、[Serzone] に関連する肝不全のリスクの検討を含めて、徹底的なリスク ベネフィット分析が行われるよう、強く求めるものである。ラベルの適応および使用法 (Indications and Usage) と用法および用量 (Dosage and Administration) 部分を以下のように改訂した。

適応および使用法: [Serzone] はうつ病の治療に対して適応がある。この疾病に対して利用可能ないくつかの治療法から選択する際に、処方医は[Serzone] での治療に関連する肝不全のリスクを検討すべきである (警告の項参照)。多くの症例で、[Serzone] には肝不全が見られるので、他の薬物をまず試すべきであると結論されるであろう。

用法および用量: うつ病に対して利用可能ないくつかの治療法から選択する際に、処方医は [Serzone] での治療に関連する肝不全のリスクを検討すべきである (警告の項参照)。

FDA はまた最近、BMS 社を含む抗うつ剤の製造者に連絡し、ラベリングの改訂の要請を通達した。ラベリング改訂は医師および患者に対し、うつ病の症状の臨床的な悪化に対して、自殺傾向の発生に対して、および患者の疾病の悪化を示す可能性があるその他のさまざまな症状の発生に対して、抗うつ剤を治療している患者の綿密な観察が必要であることについて注意するためのものである。FDA は以下のように明記している。「ある種の患者においては、抗うつ剤がうつ病の悪化やまたは自殺傾向の可能性があると長年にわたる懸念があるが、自殺行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。」FDA の要請に応じ、ラベリングを改訂する。自殺行為に対して注意する必要性を認識されたい。

自殺念慮の発生について要請された変更を含むよう、警告欄を以下のように改訂した。

臨床的な警告と自殺リスク: 成人および小児の両方で、抗うつ剤の服用に関わらず、大うつ病の患者がうつ病の悪化および/または自殺念慮や自殺行為 (自殺傾向) に至る可能性がある。このリスクは著しく症状が改善するまで持続する可能性がある。抗うつ剤がある種の患者においては、うつ病の悪化と自殺傾向をもたらす可能性があるという長年の懸念があるが、そのような行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。それでもなお、特に薬物治療の開始時および用量変更時 (増量、減量どちらとも) に、臨床的な悪化と自殺傾向に対して、抗うつ剤で治療中の患者を綿密に観察すべきである。うつ病が引き続き悪化する患者や、発現した自殺傾向が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病とその他の精神疾患や精神科以外の疾患が併存している可能性のため、大うつ病の患者を観察する上で、その他の精神疾患や精神科以外の疾患を持つ患者の治療時にも同様に注意を払うべきである。

大うつ病および他の精神疾患および精神科以外の疾患に対して、抗うつ剤で治療している患者で、成人、小児両方に、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意(攻撃性)、衝動性、アカシジア(精神運動性の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病。そのような症状の発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現の因果関係ははっきりしていないが、そのような症状が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、または患者の既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病およびその他の適応(精神疾患および精神科以外の疾患の両方)のため抗うつ剤で治療中の患者の家族と介護者に対し、自殺傾向の発生と同様に激越、易刺激性およびその他の上記の症状に対して患者をモニターし、そのような症状は速やかに医師に報告する必要性について警告しなければならない。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量の[Serzone]錠を処方すべきである。

[Serzone]は小児において、どのような適応の治療においても使用が承認されていないことに注意すべきである。

大うつ病のエピソードは双極性障害の初回のエピソードであるかもしれない。そのような発作を抗うつ剤単独で治療することは、双極性障害のリスクのある患者において混合/躁病症状を悪化する可能性がある、と一般に考えられている(対照試験で確立されていないが)。上記の症状のいずれかがそのような変化に相当するのかわかっていない。しかし、抗うつ剤での治療開始の前に、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するため十分にスクリーニングすべきである。スクリーニングは自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神科の既往を含むべきである。[Serzone]錠は双極性障害の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Serzone_hcp.pdf

塩酸ネファゾドン(Nefazodone Hydrochloride, SARI(Serotonin 2antagonist/reuptake inhibitor))

国内: Phase II 終了後中止(2003/08/29 届出, 2004/03/10 現在) 海外: 発売済

8. CDER(2004/07/08)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of July 8, 2004

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を発表(2004年7月8日のweb掲載情報)

追加された医薬品:[Camptosar](irinotecan), [Prevacid](lansoprazole), [Tamiflu](oseltamivir)

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>