

医薬品安全性情報 Vol.1 No.11 (2003. 6. 20)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

各国規制機関情報

- ・ 18 歳未満における paroxetine の安全性 - うつ病治療に禁忌〔英 MHRA〕…………… p.1
- ・ [‘Rapamune’] (sirolimus) 使用に伴う気管支障害について〔カナダ Health Canada〕…………… p.2
- ・ [‘Premplus tablets’] (estrogen + progestin) に関する重要な安全性情報〔カナダ Health Canada〕… p.3
- ・ Ephedra と ephedrine 製剤の危険性について Health Canada が指摘〔カナダ Health Canada〕… p.4
- ・ Clozapine と心臓への安全性: 処方医へ最新のアドバイス〔NZ MEDSAFE〕…………… p.5
- ・ EU で [‘Olansek’] (olanzapine) の製造承認の取り消し〔EU EMEA〕…………… p.6
- ・ Estrogen + progestin 併用療法: 高齢者で脳機能障害の防止効果はなく, 痴呆のリスクを高める〔独 BfArM〕…………… p.7

各国規制機関情報 (2003.6.12 現在)

〔英 MHRA 〕

Message from Professor G Duff, chairman of committee on safety of medicines (2003.6.10)

Safety of seroxat (paroxetine) in children and adolescents under 18 years- contraindication in the treatment of depressive illness

18 歳未満における paroxetine の安全性 - うつ病治療に禁忌

CSM(英国医薬品安全性委員会)が, 18 歳未満のうつ病治療に [‘Seroxat’] (paroxetine) を用いた時の有効性と安全性に関して, 新しく得られた知見を報告。Paroxetine は, 選択的セロトニン再吸収阻害剤(SSRIs)。子供への適応は認められておらず, 適応外使用となる。

2003 年 5 月末に MHRA が入手した子供および青年での臨床試験のデータによると, paroxetine はこの年齢層のうつ病に効果を示さず, むしろプラセボと比較して自傷行為や自殺などの危険性を 1.5 - 3.2 倍高めた。これに基づき CSM は, うつ病の治療で 18 歳未満に paroxetine を投与すべきでないと勧告した。他の適応症にも 18 歳未満へ使用する場合, 有効性と安全性は確立されていない。この知見を反映させるため, paroxetine の製品情報が改訂された。

処方への助言 - うつ病の子供および青年

- 1) 18 歳未満のうつ病患者に paroxetine を新たに処方しないこと。
- 2) Paroxetine による治療が順調な場合は, 予定していた治療コースの完了をうつ病管理の選択肢の一つとして考慮すること。
- 3) Paroxetine による治療が良好でない場合は, 治療の変更を考慮すること。

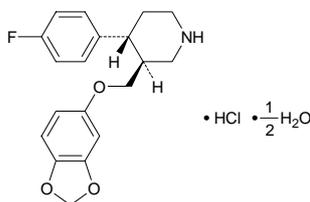
Paroxetine の投与を中止する場合

離脱症状の危険性があるので、paroxetine は突然中止すべきでない。半錠を用いるなどして漸減すること。投与量を漸減しない場合は、副作用を起こす可能性が非常に高い。多くの場合、2 週間以内に症状が消失する。投与量の減量または中止が忍容できない副作用を起こす際は、一旦投与量を増加させた後、さらに漸減すること。

成人への投与

Paroxetine はうつ病の成人では治療効果を上げており、CSM はベネフィットがリスクを上回ることに変わりはないとしている。しかし今回のデータを考慮し、成人での安全性についても綿密にレビューしていく意向である。

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/seroxat18.pdf>



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

【 米 FDA 】

該当情報なし

【 カナダ Health Canada 】

1. Bronchial Problems Associated with[‘Rapamune’](sirolimus) (Public Advisory) (2003.6.5)

[Rapamune](sirolimus) 使用に伴う気管支障害について(一般向け勧告)

[‘Rapamune’](sirolimus) 薬を使用中の肺移植患者のための重要な安全性情報

Health Canada と Wyeth Pharmaceutical 社は、[‘Rapamune’](sirolimus) に関する新しい安全性情報について肺移植を受けた患者に助言を行った。[‘Rapamune’]は、カナダで、腎臓移植を受けた患者の臓器拒絶反応の抑制に承認されており、他の拒絶反応抑制剤との併用が推奨されている。

Wyeth 社は、Health Canada と協議のうえカナダの移植センターと移植医に、最近、[‘Rapamune’]の肺移植患者への使用について、以下の重要な安全情報を出した。

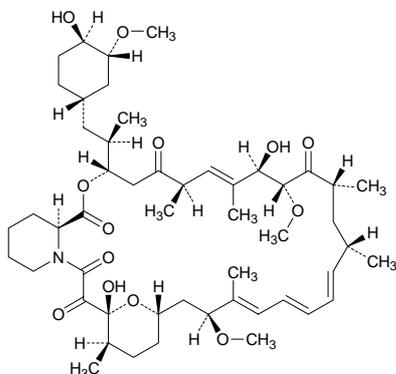
Wyeth 社は、肺移植患者に[‘Rapamune’]と他の拒絶反応抑制剤と併用した場合に気管支吻合部裂開と呼ばれる内科的合併症発生の報告を複数受けた。気管支吻合部裂開は、患者の気道とドナーの肺との連結部が離開することである。これは重篤な障害であり、4 例では、離開の結果死亡した。ただし、これらのいずれもカナダ国内で起きた例ではなかった。

Health Canada と Wyeth 社は、現在[‘Rapamune’]を使用しているすべての肺移植の患者に、主治医に相談し、患者にとって医学上の必要性と考慮すべき事項について十分議論をし、最良の治療を選択するよう助言した。ただし、同時に、患者は、主治医に相談することなく、[‘Rapamune’]服用を中止しな

いよう、強く忠告した。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/rapamune_3_pa_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/rapamune_3_pa_e.pdf



シロリムス (Sirolimus) 国内：前臨床中断 海外：発売済

2. Important safety information on estrogen plus progestin [‘Premplus tablets’](2003.6.9)

[Premplus tablets](estrogen + progestin)に関する重要な安全性情報(医療従事者向)

・最近の文献情報によると、estrogen/progestin 併用療法を実施の 65 歳以上の女性は、プラセボ投与群に比べ、痴呆のリスクが高い。

・同療法は、必要最少の用量で、できるだけ短期間の治療とするべきである。

WHIMS (Women’s Health Initiative Memory Study) は、WHI (Women’s Health Initiative) に付随して行われた研究で、65 歳以上の女性を対象として行われたが、その結果が、2003 年 5 月 28 日付の JAMA 誌に掲載された。結果は、閉経後の女性に対する estrogen/progestin 併用療法の痴呆と認知に対する影響に関して、新たな知見をもたらした。

WHIMS の結果

WHIMS は、Wyeth 社が支援している WHI の一部で、無作為化、プラセボ対照の前向きの研究であり、65 歳以上の女性に対する estrogen/progestin 併用療法が痴呆のリスクを減少させるかを検討したものである¹⁾。WHIMS では、4,532 人について平均 4.1 年を経過観察した。

著者らによれば、estrogen/progestin 併用療法群の女性は、痴呆の疑いが強い症例 (probable dementia, 以下 PD) を発症する危険率が、プラセボ投与群に比して増加する (2.05, 95% CI, 1.21-3.48)。両群ともに PD を発症する絶対的なリスクは高くはない (1 万人あたり estrogen/progestin 併用療法群 45 人、プラセボ群 22 人)。しかし、相対的なリスクの増加は、年齢層に関係なく発生し、2 年目から見られ、その後も続いた。絶対的なリスクは、最も年齢の高いグループ (75 歳以上) で一番高く、全体の 18.4% を占めた。

WHIMS では、また、HRT (ホルモン補充療法) の認知能力に関する影響が検討された²⁾。全体として、臨床的に有意な差は両群間に存在しなかった。認知テストに関する平均スコアは両群共に改善したが、estrogen/progestin 併用療法群では、プラセボ群に比べやや低かった。また、estrogen/progestin 併用療法では実際、臨床的に重要な認知能力の低下例が、プラセボ群より多く観察された。

なお, estrogen 単独療法の PD と認知能力に関する影響をみる WHIMS については, 現在, 継続中である。

処方上の注意事項

Wyeth 社は, この情報がすべての女性, 特に 65 歳以上の女性に何らかの関わりがあると考え。WHIMS は, 平均 71 歳以上の女性を対象としたもので, この結果をより若い女性にも適用して考えるべきかどうかは明らかでない。しかしながら, Wyeth 社としては, WHIMS の結果は, estrogen/progestin 併用療法を現在行っている, または, 開始することを考えている女性すべてにおいて個々のリスク・ベネフィットの評価の際に考慮されるべきであると考え。Wyeth 社は, HRT はほてり, 夜間の発汗, 膣部の乾燥などの閉経期諸症状の緩和, および同時に, 閉経後の骨粗鬆症の予防といった適応症に対して, 適正な使用のサポートを継続する。HRT は最少用量で, 最短期間の使用により, 個別の治療目的とリスクを考慮した処方にすべきである。

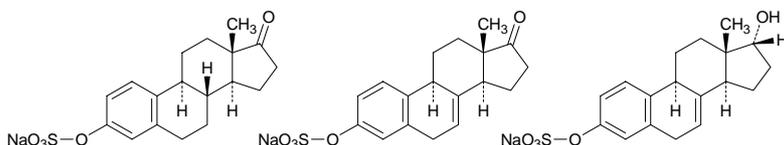
Wyeth 社は WHIMS の結果をラベリングにどのように反映させるかについて, Health Canada と検討する予定である。ラベリングは改訂され次第, 提供する予定である。

文献

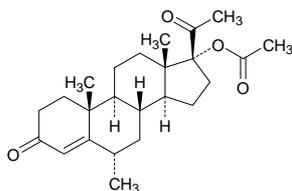
1) Shumaker, S.A., et al. 2003. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 289: 2651-2662.

2) Rapp, S.R., et al. 2003. Effect of estrogen plus progestin in global cognitive function in postmenopausal women. JAMA 289:2663-2672.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/premplus_e.html



結合型エストロゲン (Conjugated Estrogens) 国内: 発売済 海外: 発売済



酢酸メドロキシプロゲステロン (Medroxyprogesterone acetate) 国内: 発売済 海外: 発売済

3. Health Canada reminds Canadians of the dangers of Ephedra/ephedrine products(2003.6.9)

Ephedra と ephedrine 製剤の危険性について Health Canada が指摘

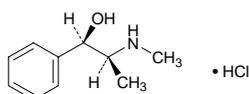
Health Canada は鼻うっ血除去以外の目的で使用される ephedra と ephedrine 製剤の重大な危険性について, 一般の人々に注意を喚起した。

2002 年 1 月, Health Canada は ephedra や ephedrine を含有するある製品 - 特に, 体重減少や筋肉増強, エネルギー増加などの効能の表示または意図する広告のある, caffeine または興奮剤を含有す

る製品を使用しないよう通知した。現在, ephedra / ephedrine の最大許容量は, ephedrine として単回投与で 8mg , 1 日投与量で 32mg である。しかし, これらの製品はこの用量を超えており, 卒中発作, 心臓発作, 心拍数不整, 発作, 精神病, 死亡など 60 件を超す副作用報告があり, 重度の健康へのリスクがあると判断され, 回収された

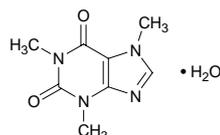
なお, 民間伝承医療(traditional medicine)として使われてきた ephedra 含有の製品は利用可であり, これらは caffeine を含んでおらず, ephedrine の含有量も上記用量を超えてはいない。

http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2003/2003_43.htm



塩酸エフェドリン (Ephedrine Hydrochloride)

国内: 発売済 海外: 発売済



カフェイン (Caffeine)

国内: 発売済 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 NZ MEDSAFE 】(2003.5)

Clozapine and Cardiac Safety : Updated Advice for Prescribers

Clozapine と心臓への安全性: 処方医へ最新のアドバイス

Clozapine で心筋炎または心筋症を起こした患者に対し, 同剤を再投与すべきでない。

Clozapine は重篤な心疾患に禁忌である非定型抗精神病薬である。Clozapine 服用患者における心疾患がここ数年増加しており, それに応じて処方医に対し新たな情報が提供されている。Clozapine の使用に関連した心臓の重篤な副作用に対する最近の再評価はその警告をより強調する結果となった。

患者は Clozapine 療法の開始前に, 既往歴の調査と各種検査を受けることを要求された。心疾患の既往があるか, 検査で異常な心所見が見つかった場合, 専門医に ECG(心電図)や心エコー像を含むその他の専門的な検査を委ね, 重篤な心疾患がなく, 治療効果が明らかにリスクを上回る場合にのみ clozapine 治療を開始すべきである。処方医は症状が後々悪化した場合に備えて, 治療開始前に ECG を行うことも考慮すべきである。

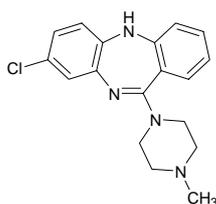
心筋炎の報告はまれであるが, 中には致命的なものもある。市販後調査では心筋炎のリスク増加は通常, 治療開始後 2ヶ月以内に起こるとされている。さらにわずかであるが, 心筋症の症例も報告されているが, この場合は治療開始後暫く経って起きており, 致命的なケースもある。心膜炎と心嚢液貯留も clozapine 治療に関連している。

頻脈は clozapine 服用患者の 25%に起こるよくある副作用で, 特に治療初期で用量漸増時に起こるが, 頻脈は心筋疾患の鍵となる症状でもある。従って, 特に患者が治療開始から 2ヶ月以内の安静時に持続的な頻脈を起こした場合は, 心筋炎/心筋症の徴候などを注意深く観察する必要がある。その徴候とは動悸, 不整脈, 心筋梗塞様症状(symptoms mimicking myocardial infarction), 胸部痛や原因不明

の心疾患症状を含むものである。

Clozapine 治療中の患者の中には他の抗精神病薬と類似の心電図の変化を起こした患者も少数いる。心電図は S-T 部分の低下および平坦化もしくは T 波逆転を起こすことがあり、これは clozapin 投与中止後正常化する。これらの変化の臨床的意義は明らかになっていない。しかしそのような異常所見は心筋炎患者に観察されるものであり、したがって注意を払うべきものであると思われる。もしも clozapine による心筋炎や心筋症が疑われた場合 clozapine 治療をすぐに中止し、早急に心臓専門医に診断の評価を求めべきである。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/clozcardiac.htm>



クロザピン (Clozapine) 国内: 申請準備中 海外: 発売済

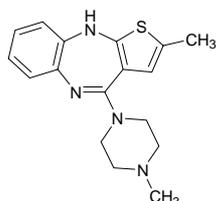
[EU EMEA] (2003.6.6)

Public Statement on [‘Olansek’] (olanzapine)

Withdrawal of The Marketing Authorisation in The European Union

EU で [Olansek] (olanzapine) の製造承認の取り消し

- ・1996年10月7日欧州委員会は、英国の Eli Lilly 社に統合失調症(精神分裂症)の治療を適応として、[‘Olansek’] (olanzapine) の欧州連合全域で有効な製造承認を認可した。
- ・[‘Olansek’] は EU で上市されたことはない。
- ・2003年1月24日製造承認の所有者は、欧州委員会に商業上の理由で欧州連合全域での [‘Olansek’] の製造承認を自発的に取り下げると伝えた。
- ・2003年3月17日欧州委員会は、上記取り消しを受諾した。それに従い [‘Olansek’] の European Public Assessment Report は EMEA のウェブサイトから削除された。
- ・Olanzapine 含有製品であるオランダの Eli Lilly 社の [‘Zyprexa’] と [‘Zyprexa Velotab’] の製造承認は EU 全域でまだ継続している。



オランザピン (Olanzapine) : 国内, 海外とも [‘Zyprexa’] として発売済

[独 BfArM] (2003.6.12)

Estrogen/Gestagen-Kombinationsarzneimittel zur Hormonersatztherapie: kein Schutz vor Hirnleistungsstörungen im Alter, erhöhtes Demenzrisiko

Estrogen + progestin併用療法: 高齢者で脳機能障害の防止効果はなく, 痴呆のリスクを高める

長期の HRT (ホルモン補充療法) による WHIMS (The US Women's Health Initiative Memory Study) の結果が, JAMA 誌に掲載された。Estrogen + progestin 併用療法は 65 歳以上の閉経後女性の認知障害も防止せず, 痴呆発症のリスクを増加させるというもので, 年間 1 万人あたり 23 人の痴呆の増加の危険性が予想された。

ドイツでは, HRT は記憶障害の防止または発症の遅延には適応はない。記憶障害や痴呆の予防に対する効果について, 医学的に証明されなかった。しかし, 短期間の HRT は更年期障害に対して, ベネフィットがリスクを上回ると考えられる。

さらに骨粗鬆症にも使用されるが, 現在のところ疑問視されている。BfArM は, EU の担当機関とともにこの結果について協議し, 骨粗鬆症の予防に対し, リスク/ベネフィットについて情報を収集していく考えである。

http://www.bfarm.de/de/Presse/mitteil_2003/index.php?more=0315.php

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本