医薬品安全性情報 Vol.2 No.24（2004/12/22）

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
・SSRI の安全性 〔英 MHRA〕・・・

ングループの知見の要点を**別添1**に挙げる。

◇主な結論

SSRI はうつ症状や不安症状の治療において効果的な薬剤であり，CSM は，承認された適応においては成人におけるすべての SSRI のリスク-ベネフィット比は好ましいものであると結論した。すべての SSRI 製品の製品情報（PI）の離脱反応，用量変更，および自殺企図の 3 つの項目に関して，明確な勧告を行うべきである。

◇一般的な処方に関する勧告の要約

1）うつ病の治療における SSRI の大部分に関して，臨床試験では推奨 1 日用量を上回る増量によるベネフィットの増大が示されていない。増量によるベネフィットのエビデンスがない以上，最低の有効量での治療が好ましいであろう。現在，推奨用量を超えて治療を受けている患者について，患者の状態が良好であれば現在の治療計画を完結するよう勧告する。

2）治療の初期，特に患者の症状が悪化したり治療開始後新たな症状が現れたりした場合，医療従事者や適切な介護者による注意深い頻繁な患者モニタリングが重要である。

3）治療開始後に患者が回復しない場合，薬剤に対する副作用の可能性を考慮すべきである。特に治療の初期には，落ち着きのなさや激越の徴候に対して患者をモニターすべきである。このような状態での増量は有害である可能性がある。

4）自殺行為と増量/減量の関係のエビデンスは強固なものではないが，用量変更時は新規の症状や疾病の悪化に対して患者をモニターすべきである。

5）SSRI の中止時には離脱反応を最小にするため，患者に応じて数週間以上の期間で漸減すべきである。

6）18 歳以上の若年成人における自傷行為および自殺念慮のリスク増加のエビデンスは明らかでない。しかし，成長に個人差があり若年成人は高齢者に比較して自殺行為のリスクが高いという背景があるため，用心のため，SSRI で治療を受けている若年成人は綿密にモニターすべきである。

◇[‘Efexor’]（venlafaxine）

過量投与による心毒性および毒性についての懸念のため，CSM は[‘Efexor’]のリスク-ベネフィットバランスをさらに検討した。CSM は，[‘Efexor’]による治療は専門の精神科医（精神医療に特別の関心を持つ一般開業医を含む）によってのみ治療を開始すべきであり，患者の継続的な管理を適切に行うため準備するよう勧告した。

[‘Efexor’]は心疾患（心不全，冠動脈障害，QT 延長を含む ECG 異常）の患者，電解質平衡異常の患者もしくは血圧の高い患者に用いるべきではない。

Venlafaxine での治療が現在良好である患者は，治療計画を最後まで継続してよい。

◇NICE ガイドライン

NICE（National Institute for Clinical Excellence）はうつおよび不安の患者の治療に関して，NHS（National Health Service）に対するガイドラインを本日発表した。

うつおよび不安に対するガイドラインのクイックリファレンスのコピーをホームページ www.nice.org.uk. に掲載した。両ガイドラインの冊子は 12 月 15 日に NHS に配布される。

◇さらに詳しい情報

質疑応答を含む処方医や患者に対するさらに詳しい情報およびSSRIに関するCSMの専門家ワーキンググループの報告の全文はMHRAのウェブサイト www.mhra.gov.uk に次週早々掲載される。

別添1） CSM Expert Working Group on SSRIS: Key Findings

SSRIに関するCSMの専門家ワーキンググループ：知見の要点

◆成人におけるSSRIの使用

◇自殺行為-成人

・うつ症状の患者の自傷行為のリスクは，受診の前後の時期に最も高いという疫学的なエビデンスがある。一般的な診療経験として，自殺のリスクはうつ病治療の早期に増加する可能性がある。

・特に患者が症状の悪化を経験したり治療開始後新しい症状が現れたりした場合，医療関係者や適切な介護者による注意深い頻繁な患者モニタリングが，治療の初期において重要である。

・SSRIの処方の増加は自殺率の増加に関連しなかったことを示す研究があるが，自殺の傾向に影響を与えるさまざまなファクターのためこれらの知見の解釈は困難である。

・公表および未公表の入手可能な臨床試験データによれば，プラセボに比較してSSRIによる自殺念慮および自傷行為のリスクの小幅な増加は否定できない。自殺行為への影響に関して，SSRI同士，もしくはSSRIと他の抗うつ剤との間に著しい差異があると結論するには，臨床試験によるエビデンスは不十分である。

・GPRD（General Practice Research Database）に基づいた非実験的研究により，TCA（三環系抗うつ剤）と比較してSSRIによって自殺行為のリスクは増加しないというエビデンスが示された。

・SSRIを中止した場合，自傷行為や自殺念慮のリスクが増加するという明らかなエビデンスはない。

・自殺行為と増量/減量の関係のエビデンスは強固なものではないが，用量変更時は新規の症状や疾病の悪化に対して患者をモニターすべきである。

◇離脱反応

・投与中止もしくは減量の際，すべてのSSRIは離脱反応を生じる可能性がある。Paroxetineおよびvenlafaxineは他のSSRIに比較して離脱反応を生じる頻度が高いと思われる。SSRIの離脱反応の程度は重篤で日常生活に支障をきたす。

・最も一般的に経験する離脱反応は浮動性めまい，しびれ感およびピリピリ感，胃腸障害（特に嘔気・嘔吐），頭痛，発汗，不安および睡眠障害である。

・SSRIの中止による離脱反応を最小にするため，患者に応じて数週間以上の期間で漸減すべきである。

・国際的に容認された基準〔DSM-IV（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV：米精神医学会による基準），ICD-10（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10：WHOによる国際疾病分類）〕によれば，SSRIおよび関連抗うつ剤が著しい依存性を持つもしくは依存の進行を示すという明確なエビデンスはない。

◇用量依存

・うつ病の治療における SSRI の大部分に対して, 臨床試験では推奨 1 日用量を上回る増量によるベネフィットの増大が示されていない。

・増量によるベネフィットのエビデンスがないので, 有効な最低量での治療が好ましいであろう。

・治療開始後に患者が回復しない場合, 薬剤に対する副作用の可能性を検討すべきである。特に治療の初期には, 落ち着きのなさや激越の徴候に対して患者をモニターすべきである。このような状態での増量は有害である可能性がある。

◇小児および青年における SSRI の使用

・[‘Seroxat’]（paroxetine）, [‘Efexor’]（venlafaxine）, [‘Lustral’]（sertraline）, [‘Cipramil’]（citalopram）, [‘Cipralex’]（escitalopram）および[‘Zispin’]（mirtazapine）に対して, 18 歳未満のうつ病治療に対するリスク-ベネフィットのバランスは好ましくないと判断された。[‘Faverin’]（ fluvoxamine）に対するリスク-ベネフィットのバランスの評価は, 小児の臨床試験データがないため不可能である。他の SSRI と同様に自傷行為および自殺念慮のリスクの若干の増大に関連する可能性があるが, [‘Prozac’]（ fluoxetine）のみが臨床試験において小児および青年のうつ病治療で有効であった。全体として, 18 歳未満のうつ病治療における fluoxetine のリスクとベネフィット比は良好であると判断された。

・小児および青年の臨床試験におけるそれぞれの製剤の安全性プロフィールは試験により異なるが, 不眠, 激越, 体重減少, 頭痛, 振戦, 食欲不振, 自傷行為および自殺念慮を含む多くの事象の割合の増加が, プラセボに比較していくつかの SSRI を服用した患者に見られた。

◇若年成人

・18 歳以上の若年成人における自傷行為および自殺念慮のリスク増加のエビデンスは明らかでない。しかし, 成熟は個人差があり若年成人は高齢者に比較して自殺行為のリスクが高いという背景があるため, 用心のため, SSRI で治療を受けている若年成人は綿密にモニターすべきである。

別添 2） NICE guidelines on depression and anxiety

うつ病および不安に関する NICE ガイドライン

◆うつ病：プライマリケアおよびセカンダリケアにおけるうつ病の管理

〔最優先事項〕

◇プライマリケアおよび総合病院でのスクリーニング

・高リスク群, 例えばうつ病の既往歴, 機能障害を引き起こす重大な身体疾患, または痴呆等他のメンタルヘルスの問題を持つ者は, プライマリケアおよび総合病院でうつ病のスクリーニングを実施する必要がある。

◇経過観察

・治療を希望しないか医療従事者が無治療で回復すると考える軽症うつ病の患者については, 通常 2 週間以内に追加評価を計画する（「経過観察」）。

◇軽症うつ病における抗うつ剤

・軽症うつ病の初期治療としての抗うつ剤は，リスク/ベネフィット比が低いため推奨されていない。

◇指導付き自助療法

・軽症うつ病患者については，医療従事者は認知行動療法（CBT）に基づく指導付き自助プログラムの提案を検討する。

◇短期心理療法

・軽症うつ病および中等度うつ病では，特にうつ病に焦点を当てた 10～12 週間に 6～8 回の心理療法（問題解決療法，短期 CBT およびカウンセリング等）を考慮する。

◇SSRI の処方

・SSRI は三環系抗うつ剤と同等の効果があり，副作用のため中断することが少ないと思われるので，日常の治療で処方する抗うつ剤は SSRI とする。

◇耐性および薬物渇望ならびに断薬・離脱症状

・抗うつ剤を処方したすべての患者に対し，抗うつ剤により耐性および薬物渇望をきたすことはないが，服薬中止，服薬忘れまたは時に用量の減量により断薬・離脱症状をきたす場合があることを伝える。このような症状は通常軽症で自然に消失するが，特に急に中止した場合に重症となることがある。

◇重症うつ病の初期所見

・初めから重症うつ病の症状がみられる場合，抗うつ剤と個別の CBT の併用を考慮する。これは，いずれか一方による治療よりも費用対効果が高い。

◇抗うつ剤による維持療法

・最近 2 回または 3 回のうつ病相を繰り返した患者およびうつ病相において著明な機能障害をきたした患者には，抗うつ剤を 2 年間継続するよう勧める。

◇治療抵抗性うつ病に対する併用療法

・治療抵抗性うつ病の患者については，抗うつ剤と CBT の併用を考慮する。

◇反復性うつ病に対する CBT

・抗うつ剤を投与しても再発するか心理療法の方を好む反復性うつ病の患者には CBT を考慮する。

◆不安：プライマリケア，セカンダリケアおよび地域ケアにおける成人の不安（広場恐怖症を伴う/伴わないパニック障害，および全般性不安障害）の管理

〔最優先事項〕

◇全般管理

・診断のプロセスおよび治療のあらゆる段階において，患者と医療従事者が共同で意思決定を行う。

・患者のほか，必要に応じて家族および介護者に薬物療法の使用および副作用の可能性に関する情報をはじめ，パニック障害または全般性不安障害の特徴，経過および治療に関する情報を提供する。

・患者，家族および介護者に自助グループおよび支援グループに関する情報を提供し，必要に応じてこのようなプログラムに参加するよう勧める。

・抗うつ剤を処方したすべての患者に対し，抗うつ剤により耐性および薬物渇望をきたすことはないが，

服薬中止，服薬忘れまたは時に用量の減量により断薬･離脱症状をきたす場合があることを伝える。このような症状は通常軽症で自然に消失するが，特に急に断薬した場合に重症となることがある。

ステップ 1：パニック障害および全般性不安障害の認識および診断

･診断プロセスでは，その後の治療で重要と思われる個人の履歴，自己治療および文化的背景または他の個人的な特徴等，必要な関連情報を聴取する。

ステップ 2：プライマリケアにおける治療の提案

･プライマリケア医療でのサービスには（脱落率が低い等）明確な利点があり，患者はこのようなサービスを好むことが多い。

･最適な治療をすぐに受けることができる。

◇パニック障害

･Benzodiazepine は長期転帰が良好でなく，パニック障害の治療には処方すべきでない。

･患者の好みを考慮に入れ，以下のいずれかのタイプの介入を提案する。効果の持続期間が最も長いことが明らかにされている介入は，順に（a）心理療法（CBT），（b）薬物療法（パニック障害の治療薬として承認されている SSRI。SSRI が適切でないか改善が見られない場合には，imipramine または clomipramine を考慮する*），（c）自助療法（CBT の原則に基づく読書療法）である。

◇全般性不安障害

･Benzodiazepine は通常 2～4 週間を超えて使用しない方がよい。

･全般性不安障害の長期治療では，全般性不安障害患者の好みを考慮に入れ，以下のいずれかのタイプの治療を提案する。効果の持続期間が最も長いことが明らかにされている介入は順に（a）心理療法（CBT），（b）薬物療法（SSRI），（c）自助療法（CBT の原則に基づく読書療法）である。

ステップ 3：評価と他の治療法の提案

･介入の 1 つが無効である場合には患者の再評価を行い，他の介入を試みることを検討する。

ステップ 4：プライマリケア受診の再検討および提案

･ほとんどの場合，2 種類の治療（心理療法，薬物療法または読書療法のうちいずれかを併用）を行ったが重大な症状が続く場合には，専門家によるメンタルヘルスサービスへの紹介を受けるよう提案する。

ステップ 5：専門家によるメンタルヘルスサービスでの治療

･専門家によるメンタルヘルスサービスでは患者，患者を取り巻く環境および社会的環境に関する詳細かつ全体的な患者の再評価を実施する。

◇モニタリング

･簡潔な自己記入式の調査票（パニック障害患者用の広場恐怖症の罹病率に関するパニックサブスケール等）を用いて，転帰をモニタリングする。

◆ガイドラインの入手

不安に関するガイドラインのクイックリファレンスガイドの電子コピーは，NICE のウェブサイト（www.nice.org.uk/CG022quickrefguide）で入手でき，ガイドラインを添付した一般向け冊子に関する情報の電子コピーは www.nice.org.uk/CG022publicinfo で入手できる。

うつ病に関するガイドラインのクイックリファレンスガイドの電子コピーは，NICE のウェブサイト（www.nice.org.uk/CG023quickrefguide）で入手でき，ガイドラインを添付した一般向け冊子に関する情報の電子コピーは www.nice.org.uk/CG023publicinfo で入手できる。

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/SSRI_Letter_061204.pdf

＊：Imipramine および clomipramine はパニック障害の治療薬として承認されていないが，その管理において有効であることが明らかにされている。

◎ベンラファキシン（venlafaxine，SNRI）国内：Phase III（2004/07/28 現在） 海外：発売済

◎パロキセチン（paroxetine，SSRI）国内：発売済 海外：発売済

◎セルトラリン（sertraline，SSRI）国内：申請中（2004/11/12 現在） 海外：発売済

◎シタロプラム（citalopram，SSRI）国内：Phase II 中止（1996/03 届出，2004/03/11 現在） 海外：発売済

◎エスシタロプラム（escitalopram，SSRI）国内：PhaseII（2004/12/22 現在） 海外：発売済

◎ミルタザピン〔mirtazapine，ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤，
NaSSA（noradrenergic and specific serotonergic antidepressant）〕
国内：PhaseII（2004/12/22 現在） 海外：発売済

◎フルボキサミン（fluvoxamine，SSRI）国内：発売済 海外：発売済

◎フルオキセチン（fluoxetine，SSRI）国内：Phase III 終了（2004/12/22 現在） 海外：発売済

2. CSM has advised that the following class wording should be added to the summaries of product characteristics of SSRIs and related antidepressants （2004/12/06）

SSRI および関連する抗うつ剤すべての製品概要に共通の記載を追加するよう CSM が勧告

CSM は，SSRI および関連する抗うつ剤すべての製品概要に，自殺念慮/自殺行動，精神運動性不穏/アカシジア，離脱反応に関する以下の共通の記載を追加するよう勧告した。

◆自殺念慮/自殺行動

◇項目 4.4－特別な警告および特別な使用上の注意

・自殺/自殺念慮

うつ病は，自殺念慮，自傷および自殺（自殺関連事象）のリスク増加に関連している。リスクは十分に寛解するまで継続する。治療開始後数週間あるいはそれ以上の期間改善の認められない場合があるので，改善するまで患者を注意深くモニターするべきである。自殺やそのリスクは回復の初期段階に再び増加後，自傷のリスクが短期間ではあるが最も高くなるということが，一般的に臨床で経験されることである。さらに，抗うつ剤が自殺念慮と自傷のリスクを高める少人数のグループが存在する可能性を示すエビデンスがある。

SSRI が処方される他の精神疾患も，自殺関連事象のリスク増加に関与している可能性がある。加えて，そのような疾患と大うつ病が併存している可能性もある。よって，大うつ病の患者の治療における使用上の注意は，他の精神障害の治療時にも守られるべきである。

自殺関連事象の既往がある患者，治療開始前に著しく自殺念慮を示している患者および若年成人は，自殺念慮や自殺企図のリスクが高く，治療中，注意深いモニタリングを受けるべきである。

自殺念慮の発現をモニターし，そのような症状の発現時は直ちに医師の指示を仰ぐ必要性があることを，患者（および介護者）に注意喚起しなければならない。

◆精神運動性不穏/アカシジア

◇項目 4.4－特別な警告および特別な使用上の注意

･精神運動性不穏

SSRI の使用は，精神運動性不穏の発現に関与している。精神運動性不穏は，主観的に言えば不快なあるいは悲惨な落ち着きのなさとじっとしていられない多動への欲求を特徴とするアカシジアに，臨床的には非常に類似している。治療開始後 2，3 週間以内に最も発生しやすい。このような症状を起こした患者では，用量の増加は有害な可能性があり，SSRI 使用の再考が必要かもしれない。

◇項目 4.8－副作用

まれに：精神運動性不穏/アカシジア（項目 4.4 特別な警告および特別な使用上の注意を参照）

◆離脱反応

◇項目 4.2－用法用量

･SSRI の中止時に現れる離脱症状

突然の中止は避けるべきである。SSRI の治療中止時には，離脱反応のリスクを軽減するために，少なくとも 1 から 2 週間をかけて漸減しなければならない（項目 4.4 特別な警告および特別な使用上の注意および項目 4.8 副作用を参照）。SSRI の減量後や中止時に耐え難い症状が発現する場合は，元の処方量に戻すことを考慮してよい。その後医師は，より緩やかな速度で減量を再開してよい。

◇項目 4.4－特別な警告および特別な使用上の注意

･SSRI の中止時に現れる離脱症状

治療中止時の離脱反応はよく見受けられるが，特に突然中止された場合は起きやすい（項目 4.8 副作用を参照）。

離脱反応のリスクは，治療期間や投与量等のいくつかの因子に左右される。最もよく報告される反応は浮動性めまい，感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害（不眠症，強烈な夢を含む），激越または不安，悪心かつ/または嘔吐，振戦，頭痛である。通常これらの症状は軽微から中等度であるが，患者によっては重篤である可能性がある。ほとんどの場合治療中止後 2，3 日で発現するが，薬を飲み忘れた患者でそのような症状が発現したという報告がまれにある。通常これらの症状は自己制御され，2 週間以内に消えるが，長期（2～3 ヶ月以上）に渡ることもある。そのため，患者の必要性に応じて，治療を中止する場合は数週間から数ヶ月をかけて漸減することが推奨される（項目 4.2 用法用量「SSRI の中止時に現れる離脱症状」を参照）。

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/SSRIs_SPC.pdf

http://www.mhra.gov.uk/

【 米 FDA 】

1. For Practitioners: Questions and Answers on Regulatory Changes for Antidepressant Drugs in the U.K. December 6, 2004 (2004/12/07)

2004 年 12 月 6 日の英国での抗うつ剤の規制の変更に関する質疑応答 (医師向け)

◇英国当局は何の変更を通知したのか？

英国規制当局は, 非定型抗うつ剤[‘Effexor’] (venlafaxine) および SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) として知られる一連の抗うつ剤の新規のラベリングを通知した。

◇どんな変更か？

・[‘Effexor’] および SSRI に対して, 規制当局は下記の警告について強化した。

○自殺念慮および自殺行為

○これらの製剤の使用に関連するある種の離脱反応 (すなわち退薬症状)

・[‘Effexor’] に対して, 以下を通知した。

○専門医に限定した使用

○心疾患, 電解質平衡異常および心疾患のリスクのある患者に使用すべきではない

◇なぜこのような措置が取られたのか？

・今回の措置は, 統計局 (Office of National Statistics) のデータにより“venlafaxine は SSRI に比較して過量投与による死亡の割合が高い”ことが示され, 心への影響および離脱反応の懸念が高まったためと英国規制当局は述べている。

◇現行の FDA による要求とどのように異なるのか？

・現行の米国のラベリングは[‘Effexor’] と SSRI に対する自殺について詳細な警告情報を含む。この警告強化の勧告文は 2004 年 10 月 15 日に掲示された。
(http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm)

・米国のラベリングは離脱症状についての詳細な警告情報を含む

・米国のラベリングは[‘Effexor’] の心臓への影響についての詳細な情報を含む。FDA は, 現有のデータによれば心疾患の患者に対して, [‘Effexor’] を禁忌とするのは適当ではないと考える。

◇MHRA の声明に対する FDA の姿勢は？

現行の米国のラベリングが最近強化されたことを踏まえて, FDA は[‘Effexor’] や SSRI の警告の強化やラベリングの変更, および[‘Effexor’] や SSRI に関する治療の変更は, 現時点で必要ないと考える。

FDA は英国規制機関による通知のすべての詳細な情報をモニターし, この通知に対応するデータのレビューを継続する。

◇FDA がすることは？

・英国規制機関に完全なデータを要請。

・今週早々に[‘Effexor’] の製造者である Wyeth 社に追加のデータを要求。

・成人の自殺と抗うつ剤に関する入手可能なすべてのデータを総合的に解析中である。公表可能になり次第, この分析の結果を提示する。

◇さらに詳細なデータを見るには？

FDA は分析の進行に伴ってウェブサイト（http://www.fda.gov/cder）を更新し，関係機関に情報の提供を続ける。

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/effexor/effexorPractitioner.htm

2. FDA MedWatch（Web 掲載 2004/12/8，通知日 2004/08/13）

2004 Safety Alert：［‘Procrit’］（epoetin alfa）

［‘Procrit’］（epoetin alfa）ラベリングの安全性情報および用量の項目の重要な変更に関する通知（医療従事者向け）

Ortho Biotech Products, LP （Ortho Biotech）社は［‘Procrit’］（epoetin alfa）の製品ラベリングの安全性情報および用量の項目に関して重要な変更をお知らせする。他社製品とのラベリングの統一性を保つため，ヘモグロビン上昇率と到達目標に変更を加えた。

◇ヘモグロビン上昇

新たに改訂された［‘Procrit’］の癌化学療法の処方情報では，2 週間以上の期間にわたってヘモグロビン上昇分が 1g/dL を上回る場合は，投与の一時停止または投与量の変更を推奨している。治療の到達目標（ヘモグロビン目標濃度）は患者個々に設定しなければならないが，その設定値は 10 ないし 12 g/dL の間が望ましい。重要なのは，新たな処方情報では癌患者の目標ヘモグロビン濃度推奨値は男女とも 12 g/dL とされている点である。ヘモグロビン濃度が 13 g/dL 以上になった場合は投与を中止しなければならない。本ガイダンスは患者が週 3 回の［‘Procrit’］投与を受けている場合でも，または新たに承認された週 1 回の投与計画（下記参照）の場合にも適用される。

新しい推奨は最近行われた臨床試験の結果によるものである。一部は［‘Procrit’］と異なるエリスロポエチン製剤に関する研究で，また一部は米国外で実施された。これらの研究では，癌患者は高ヘモグロビンレベルを目標値とし，その値は貧血の治療レベルを上回る値であった。これらの試験では 12 g/dL 以上のヘモグロビンレベルへの到達が許されるかあるいは要求された。これらの臨床試験においては，患者の死亡率および血栓性血管事象を含む有害反応の頻度増大が報告された。これらの臨床試験のより詳細な内容は以下の処方情報の項の改訂に記載される。「警告-血栓性事象と死亡率」および「使用上の注意-腫瘍成長因子活性」を参照。

◇用量と投与

以前，［‘Procrit’］のラベリングに記載されていた癌化学療法適用のための唯一の投与方法は，キログラムあたり 150IU を週 2 回皮下投与，であった。最近，別の投与方法，キログラムあたり 40,000IU を週 1 回皮下投与が承認された。改訂された製品ラベリングには以下のような［‘Procrit’］週 1 回投与法に関するガイダンスの記載がある。

初回投与量は，40,000IU 週 1 回皮下投与とする。4 週間の治療後，赤血球成分輸血なしでヘモグロビン濃度が 1 g/dL まで認められない場合には［‘Procrit’］の用量を 60,000IU 週 1 回に増量する。この用量を 4 週間投与して十分な反応が得られない患者は，［‘Procrit’］をさらに増量しても反応しないものと思われる。

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

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#procrit

◎エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）〔epoetin alfa（genetical recombination），ヒトエリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤）〕国内：発売済　海外：発売済

3. FDA Talk Paper（2004/12/9）

［'Bextra'］ Label Updated with Boxed Warning Concerning Severe Skin Reactions and Warning Regarding Cardiovascular Risk

［'Bextra'］（valdecoxib）ラベル改訂：重篤な皮膚反応に関する枠組み警告および心血管リスクに関する警告

FDA は，［'Bextra'］（valdecoxib）の使用に関連する副作用について，重要な新しい情報を発表した。［'Bextra'］は COX-2 選択的 NSAID（非ステロイド性抗炎症剤）で，骨関節炎，関節リウマチおよび月経困難症（月経痛）の治療に適応がある。致死性の皮膚反応のリスクに対するこれまでの警告を強化する枠組み警告と，CABG（冠動脈バイパス移植）手術を受けた患者には［'Bextra'］の使用を禁忌とする新しい太字の警告が，ラベルに追加された。

さらに FDA は，［'Bextra'］と他の NSAIDs の適切な使用に関して，一般国民と外部の専門家が，既報の 2005 年初めに開催予定である諮問委員会に出席するよう求めている。

枠組みおよび太字の警告は，薬剤のベネフィットを最大限に，リスクを最小限にするよう，重篤な副作用に関与している可能性がある薬剤の重要な情報を医療従事者や患者に提供する。

◇重篤な皮膚反応

ラベルの新しい枠組み警告には，スティーヴンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症等の重篤で致命的になることもある皮膚反応が，［'Bextra'］を服用している患者で報告されていると記載されている。このような皮膚反応は通常，治療開始後最初の 2 週間で発現するが，治療中はいつでも発現する可能性がある。わずかではあるが，同反応により死亡の転帰を辿った例がある。皮疹，粘膜病変（口腔内潰瘍等）あるいは他のいかなるアレルギー反応の徴候が初めて現れた時点で，［'Bextra'］を中止すべきであると，ラベリングは医師に勧告している。新しい枠組み警告には，［'Bextra'］は sulfanilamide 基を含み，サルファ剤に対するアレルギー反応の既往がある患者は皮膚反応のリスクが高くなる可能性があると加えられた。

2004 年 11 月現在，スティーヴンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症等の［'Bextra'］に関する重篤な皮膚反応の米国における症例，計 87 例の報告を FDA は受けている。87 例のうち 20 例が，サルファ剤に対するアレルギーがある患者であった。87 例中 36 例が入院したと報告され，うち 4 例が死亡した。他の COX-2 選択的阻害剤および naproxen や ibuprofen のような従来の NSAIDs にも，このような稀で重篤な皮膚反応のリスクはあるが，［'Bextra'］の報告率は他の COX-2 阻害剤のそれより高い。

◇心血管リスク

重篤な皮膚反応の強調に加えて，強化したラベル警告は心血管のリスクに関する新しいデータも強調している。Pfizer 社が最近終えた試験では，　CABG 後に投与された 1,500 人以上の患者を対象とし，

プラセボに比べて[‘Bextra’]投与群で心血管リスクの増加が示された。観察された心血管事象は，心筋梗塞（心臓発作），脳血管発作（卒中発作），深部静脈血栓症（下肢内血塊），肺塞栓症（肺内血塊）のような血栓塞栓症であった。

Pfizer 社は 2004 年 11 月 5 日に，新しい CABG 試験の最終報告を FDA に提出した。同報告は，静脈注射剤のリスク（患者の約 2%に上記の有害事象が発生）を確認し，[‘Bextra’]経口剤は非常に特殊な医療設定である CABG 手術直後の使用において，低リスクながらも（患者の約 1%）関連が認められることを示している。プラセボ群では，患者の約 0.5%に有害な心血管事象が見られた。[‘Bextra’]はどのような術後痛の治療にも適応を持たないが，FDA はこれらの新しい知見を医療従事者と患者が入手可能とし，太字の警告で CABG 直後の疼痛治療への[‘Bextra’]の使用を厳密に禁止する。

http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01331.html

◎バルデコキシブ（valdecoxib，選択的 COX-2 阻害剤）国内：Phase II（2004/07 現在） 海外：発売済

4. Congressional Statement on [‘Vioxx’] and Drug Safety（2004/11/18）

Sandra Kweder, FDA

［‘Vioxx’］（rofecoxib）と薬の安全性についての議会声明

◇記事内容は 18 頁に掲載。

【 カナダ Health Canada 】

［‘Bextra’］（valdecoxib） tablets - Cardiovascular Risks and Serious Skin Reactions（2004/12/10）

［‘Bextra’］（valdecoxib）錠ー心血管リスクと重篤な皮膚疾患

Pfizer Canada 社が Health Canada との協議の上，［‘Bextra’］（valdecoxib）錠に関する新たな安全性情報として，製品モノグラフが以下の内容を盛り込んだものに改訂されることを医療従事者宛に通知した。

◆心血管事象に関する禁忌，警告および使用上の注意を追加

◇禁忌

・［‘Bextra’］（valdecoxib）の術前術後使用は承認されていないこと，承認適応外使用の禁忌を明記。

・特に，冠動脈バイパス手術の術後患者への使用に関する臨床試験（CABG）において，心血管/血栓塞栓事象，深部術後感染症，胸骨創傷合併症の発症率上昇を示す安全性データが出たため同患者の疼痛治療に禁忌とする。

◇警告と使用上の注意

・虚血性心疾患および明かなリスク因子である鬱血性心不全，不安定狭心症，コントロール不良の高血圧，心筋梗塞，一過性の虚血発作と卒中発作などの患者には注意して処方するよう記載。

◆重篤な皮膚反応に関する枠組み警告の追加と従来の警告記載を追加

・［‘Bextra’］使用者において，重篤な皮膚反応（例えば，中毒性表皮壊死症，Stevens-Johnson 症候群，多形紅斑）の報告があり，死亡例もある。

・これらの皮膚反応は投与後 2 週間以内に発症する例が多いが，治療中のいつでも発症しうる。
・これらの皮膚反応は，既往の有無にかかわらず，sulfonamide アレルギーを持つ患者に起こる可能性がある。
・これらの皮膚反応は他の選択的 COX-2 阻害剤に比較して［‘Bextra’］での報告が多い。
・皮膚の発赤，粘膜損傷他過敏症の徴候が出た段階で使用を中止して，緊急の医学的モニタリングを推奨する。

製品モノグラフ記載内容以外では，関節炎治療のための 1 年を超える長期投与に関する臨床試験は準備中で長期の心血管における安全性は不明であること，また，その他の状況における安全性と有効性の評価は Health Canada においては行われていないことが特記されている。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bextra2_hpc_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bextra2_hpc_e.pdf

【 豪 TGA 】(2004/12/15)

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.23, No.6 (2004年12月)

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0412.htm

1) Use of SSRI Antidepressants in Children and Adolescents

小児および青年におけるSSRI抗うつ剤の使用 (2004/10/15に出されたADRACの声明より*1)

ADRACは，小児および青年のMDD (大うつ病) やその他の精神疾患の治療におけるSSRI*2の安全性および有効性のデータを再検討した。再検討したデータは，米国FDAがColumbia大学*3のグループと共同で分析したものを含む。ADRACはthe Royal Australian and New Zealand College of Psychiatristsおよび Royal Australasian College of Physiciansにもまた再度助言を求めた。

小児および青年 (18歳未満) のMDD治療のためのSSRI (実際はどの抗うつ剤についても) は，オーストラリアでは承認されていない。Fluoxetineのみが米国で年齢の下限なしに若い患者のMDDの治療に対し承認されている。SSRIのうち2剤のみ (fluvoxamine およびsertraline) が，オーストラリアでOCD (強迫症状) の小児および青年に対し承認されている。

小児および青年のSSRI使用に対する公表・未公表の有効なデータの評価により，それぞれのSSRIに関連して，自殺念慮，自殺企図や自傷行為などを含む自殺のリスクが増加するエビデンスが示された。Paroxetineやvenlafaxineで最も強い関連がみられたが，sertraline， citalopramやfluoxetineでもまた関連が見られたが，fluoxetineは最もリスクが低い可能性がある。Fluvoxamineのデータはほとんどなかった。

成人では抗うつ剤で治療の初期段階で，自殺念慮や自殺行為の増加があることが臨床症状としてよく知られている。小児や青年でもまた，同様の事象が生じることは明らかである。プラセボに比較して増加の割合 (100人の患者毎に約2，3人) は小さいが，若年における影響が他の抗うつ剤に比較して強いSSRIもある。

最近の研究では，fluoxetineでの治療の完了は，青年における中程度から重度のMDDのうつ病の治療に対しベネフィットがあった。Fluoxetineでの治療と認知行動療法の併用は，治療の終了期間内でプ

ラセボと比較してベネフィットが高く自殺念慮を減少させた。しかし，fluoxetineでの治療中は精神科的な有害事象（自殺行為および自殺念慮，自傷，攻撃性，乱暴） の増加も見られた。

一般に，小児および青年のSSRIの臨床試験はうつ状態の患者を厳しく除外しており，患者は自傷や自殺関連の事象に対して十分にモニターされていなかった。他の非SSRI抗うつ剤についても綿密な調査をしておらず，三環系抗うつ剤の過量投与による毒性のような好ましくない作用ばかりでなく，効果がなく自殺に関連する可能性もある。

ADRACは以下を推奨する。

1） MDDおよびその他の精神疾患の小児および成年におけるSSRIのどんな使用においても，患者の総合的な管理の中でのみ行われるべきである。管理とは自殺念慮や自殺行為の発生に対して注意深いモニタリングを含むもので，治療の初期およびコンプライアンス不良により治療が中断および不規則になる場合に特に必要である。可能であれば，認知行動療法はMDDのアウトカムを改善する可能性がある。

2） MDDや他の精神疾患に対してSSRIを選択する際は，臨床試験データの最近の評価やオーストラリアのPI（処方情報）をまず考慮に入れるべきである。Fluvoxamineおよびsertraline（OCDに適応がある）の販売者はMDDの小児および青年に使用しないよう通知していること，citalopram，escitalopram，paroxetine，venlafaxine およびfluoxetineの販売者はどのような適応に対しても18歳未満の患者の使用に対して警告や注意を喚起していることに，処方医は注意すべきである。

3） SSRIによりMDDの治療を受けている小児および青年は突然同薬剤の投与を中止されるべきではない。

また，薬剤に対する固有の反応を理解する一助とするため，SSRIで治療を受けている小児および青年の自殺念慮や自殺行為，自傷の発現や悪化の症例をADRACに報告するよう要請する。

＊1：このADRACの声明文はTGAの次のURL（http://www.tga.gov.au/adr/adrac_ssri.pdf.）に掲載されている。この声明は，2004年6月17日の声明を置き換えたものである。

＊2：SSRI抗うつ剤とはcitalopram，escitalopram，fluoxetine，fluvoxamine，paroxetineやsertraline，および関連薬物であるvenlafaxineとする。

＊3：FDAのレビューはまた，オーストラリアでは小児の使用に適応がないmirtazapine，抗うつ剤としての適応がないbupropion，現在は使用できなくなったnefazodoneを含む。

文 献

1） Mosholder AD. Suicidality in pediatric clinical trials of antidepressant drugs: comparison between previous analyses and Columbia University classification. Centre for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 16 August 2004. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-11-TAB09a-Mosholder-review.pdf（21kb）（4 Oct 2004）.

2） Treatment for Adolescents with Depression Study（TADS） Team. Fluoxetine, cognitive-behaviour therapy and their combination for adolescents with depression. JAMA 2004;292:807-20.

2） Cardiovascular Risk with the Selective COX-2 Inhibitors

選択的COX-2阻害剤の心血管リスク

2004年9月末，Merck Sharp and Dohme社はCOX-2阻害剤の[‘Vioxx’]（rofecoxib）を全世界の市場から自主的に回収した。今回の措置は，プラセボに比較してrofecoxib 25mg/日投与により心血管事象のリスクが高まることが，APPROVe研究により明らかになったことによる。Rofecoxibの高用量（50mg/日）投与での血栓性事象のリスクの増加は以前から疑われていた。Rofecoxib 25mg（オーストラリアで承認されている最大用量）投与でリスクがベネフィットを上回るのは，APPROVe研究では長期の使用後（> 18ヶ月）のみに生じた。

Rofecoxibに関する研究の最近のメタアナリシスにより，1日量が12.5mg，25mgおよび50mgにおいて，投与期間が6ヶ月未満6ヶ月以上のどちらにおいても心筋梗塞のリスクが上昇することが分かった。50mgを6ヶ月，および3ヶ月以上投与した場合のみリスクの上昇は統計的に有意であった。

TGAは，すべてのNSAIDsおよび慢性使用が承認されているいくつかの選択的COX-2阻害剤〔[‘Celebrex’]（celecoxib）; [‘Arcoxia’]（etoricoxib）; [‘Prexige’]（lumiracoxib）; [‘Mobic’]（meloxicam）; [‘Valdyne’]（valdecoxib）〕の販売業者に対し，心血管の安全性の長期データを要請している。Celecoxibに関しては，ADRACはrofecoxibに比較してリスクが低いことを示すエビデンスがあることに注目しており，これは最近の研究によって支持されている。しかし，celecoxibに関する適切な期間の研究が待たれる。

ADRACは，COX-2阻害剤の安全性のレビューが完了するまで，celecoxibを含むCOX-2阻害剤は，心血管事象のリスクは増大すると認識する方が賢明であることを勧告する。選択的COX-2阻害剤の処方前に，個々の患者の心血管リスクプロフィールを評価し，リスクの上昇がある場合は代替薬を検討すべきである。

文 献

1） FDA Public Health Advisory: Safety of Vioxx, 30 Sep 2004. Internet http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/PHA_vioxx.htm （15 Nov 2004）.
Rofecoxib, celecoxib and cardiovascular risk. Aust Adv Drug Reactions Bull 2003;22:19.

2） Jüni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet. Internet http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf （123kb）（published 5 Nov 2004）.

3） Graham DJ, Campen D, Cheetham C, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with COX-2 selective and non-selective NSAIDs, 30 Sep 2004, Internet: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxgraham.pdf （532kb） （4 Nov 2004）.

3） Propofol: Danger of Prolonged and High Infusion Rates in ICU

Propofol：ICUでの長時間および高用量投与の危険

[‘Diprivan’], [‘Recofol’]（propofol）は，全身麻酔の導入および人工呼吸器を装着した成人患者の鎮静に対して適応がある。持続的な集中治療に対してオーストラリアの製品情報では，1～3 mg/kg/時

の投与量で十分な鎮静効果があるので, 4 mg/kg/時以上の投与は推奨しないとされている。点滴の注入速度が速く, 投与期間が長くなると, 心不全, 不整脈, 代謝性アシドーシス, 横紋筋融解および腎不全などの生命を脅かす症状に関連する。

一連の症例で, 呼吸器を装着しpropofol で鎮静した頭部外傷の67人の成人のうち7人が, 不整脈, 代謝性アシドーシス かつ/または 高カリウム血症に関連する心筋梗塞で死亡した。死亡した患者のすべてが58時間以上にわたり5.0 mg/kg/時を超える用量でpropofolを投与されていた。点滴の注入が速い速度で治療されたがこのような症状を発症しなかった患者は, 比較的短時間の投与であった。最近発表されたオーストラリアの症例報告では, 頭部外傷の31歳男性が心室細動, 代謝性アシドーシス, 横紋筋融解および腎不全で死亡したが, この患者は48gのpropofolを157時間にわたり (平均4.1 mg/kg/時) 投与されていた。

さらに, ADRACは成人患者のpropofol 投与による1例の乳酸アシドーシスと1例のトルサード ド ポアン (torsades de pointes) の報告を受けた。それぞれ30 mg/時および100 mg/時で約24時間投与されており, 両例とも4 mg/kg/時を大幅に下回っていた。Propofol投与による生命を脅かす症状のリスクは投与期間が長く, 点滴の注入速度が速かったが, 2つの例は重篤な有害事象が短期間で点滴注入速度が遅くても生じる可能性があることを示している。

文 献

1) Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. Lancet 2001;357:117-8.

2) Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome - report of an adult fatality. Anaesth Intensive Care 2003;31:316-319.

◎プロポフォール (propofol, 全身麻酔・鎮静用剤) 国内：発売済　海外：発売済

【 EU EMEA 】

Press release (2004/12/09)

CHMP meeting on Paroxetine and other SSRIs

Paroxetine と他の SSRI に関する CHMP の会合

European Medicines Agency の科学委員会, CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) は, 2004 年 12 月 8 日ロンドンで臨時の会合を開き, paroxetine と他の SSRI に関する二つの方針を決定した。

第一に, CHMP は欧州委員会の要請にそって, 新たな観察研究から得られた情報を加味した上で paroxetine に関する 2004 年 4 月 22 日付同委員会による見解の見直しを行った。CHMP はこの新たな情報を評価して, 同委員会による, paroxetine のベネフィット/リスクバランスは成人の治療に関してはなお良好であるとの当初の結論を確認した。CHMP は同時に, 製品情報の変更, 特に小児および青年期の自殺関連行動に対する警告を含む変更を実施すべきであるとの前回の結論についても再確認した。

第二に, 欧州委員会の要望に従って, CHMP は他の SSRI および SNRI 製品の特に小児患者に対する使用に関しても, 各国の所轄官庁が入手可能なデータのレビューを行っている。CHMP は, 入手でき

る事実に基づけば, SSRI や SNRI による治療を受けた小児および青年において自殺企図, 自殺念慮を含む自殺行動および/または自傷, 敵意, 情緒不安定のような自殺関連行動の増加の徴候が認められると考えている。しかしながら, 臨床試験の報告には, 小児および青年の自殺例はなかった。

CHMP は欧州委員会に対し, これらの医薬品をうつ病, 不安やこれに関連する症状の小児および青年に対して安全に使用するには適応の有無にかかわらず公衆衛生上の懸念があることを答申する。CHMP は欧州委員会に対しこれらの懸念に関しては, Community レベルでさらに調査をすべきであると勧告する予定である。Community レベルでの追調査は進行中であるが, 当委員会は, 処方医, 患者, 両親に対して以下のことを伝えたい:

- SSRI/SNRI は小児および青年のうつ病と不安障害の治療に関しては欧州全域で承認されていない。
- これらの薬剤は一般にはこの年代に使用すべきではない。臨床試験において自殺行動 (自殺企図や自殺念慮等) のリスク上昇が示されているためである。
- それでもなお臨床上の必要性からそのような患者を治療する決定がなされる場合がある。そのような場合には患者の自殺行動, 自傷, 敵意等の出現を注意深くモニターしなければならない。これは, 治療の開始時において特に重要なことである。
- 患者または両親は, 担当医の医学的助言を求めることなく治療を中止してはならない。急に治療を中止すると, めまい, 睡眠障害, 不安等の退薬症状を呈するリスクがあるためである。
- 治療を中止する場合は, 数週間あるいは 1, 2 ヶ月をかけて段階的に用量を減らしていくことが推奨される。
- 治療法に関して少しでも懸念のある患者や両親には, 早い機会に担当医と治療について話し合うことを推奨する。

CHMP は, 英国の所轄官庁による venlafaxine および関連薬剤の心毒性および過剰用量投与時の毒性に関して即刻発出された警告に関しても話し合った。委員会は本件を fluvoxamine 等他の SSRI の成人における使用に関する安全性問題とともに委員会内の Pharmacovigilance Working Party に評価を委ねることを推奨する。

付録 II –小児および青年における SSRI の使用

Article 31 の paroxetine に関する諮問に続いて, 欧州委員会は CHMP に対して小児および青年に対する安全な利用に関連して, 何らかの公衆衛生上の懸念があるかを勧告するように求めた。CHMP による評価対象は以下の製品である:atomoxetine, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mianserine, milnacipran, mirtazapine, paroxetine, reboxetine, sertraline, venlafaxine。

CHMP は各国の所轄官庁が入手できる, これらの物質の小児および青年に関するデータのレビューを行った。

レビューには以下のデータが含まれる。

- EU の所轄官庁に提出された 28 件の短期プラセボ比較無作為化臨床試験 (RCT) 〔大うつ病 (MDD) に関するものが 13 件, 不安障害が 7 件, 注意欠陥多動性障害 (ADHD) が 6 件〕。合計 5,000 人以上の患者について評価した。

・医学誌に新たに掲載された 8 件の RCT。
・数件の観察研究〔UK General Practice Research Database（GPRD）に基づくものと地域相関研究〕。
・実薬比較研究および対照のない延長データは，プラセボとの比較が出来なかったので対象としなかった。

CHMP は本件に関して助言を得るために児童心理学者を含む臨時の専門家グループも組織した。以下のような調査結果が示された：

・小児および青年の臨床試験のいずれにおいても自殺による死亡の報告はなかった。
・MDD に関する研究では，自殺関連行動（自殺企図や自殺念慮等）のリスクがすべての抗うつ剤に共通して上昇した。
・不安障害に関する研究において，自殺に関連する徴候は弱いながらも認められた。
・十分なデータが入手できたいずれの薬物においても，自殺関連行動の徴候である自傷または敵意が認められた。小児および青年期のデータが不十分な薬物に関してもこれらの懸念は排除できない。
・GPRD を用いた研究においては，製品間に違いが見られるものがあった。しかしながら，RCT から得られたエビデンスにはそのような差がなかった。これを受けて，CHMP は SSRI や SNRI による治療を受けた小児および青年において自殺企図，自殺念慮を含む自殺行動および/または自傷，敵意，情緒不安定のような自殺関連行動の増加の徴候が認められることを医師と両親に警告する必要があると考えている。レビューを行った小児および青年における臨床試験のいずれにおいても自殺による死亡の報告はなかった。

http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19257004en.pdf

◎アトモキセチン〔atomoxetine，NARI/NRI（selective noradrenalin reuptake inhibitor）〕
国内：PhaseII（2004/12/22 現在） 海外：発売済
◎デュロキセチン（duloxetine，SNRI）国内：PhaseIII（2004/11/01 現在） 海外：発売済
◎ミアンセリン（mianserine，四環系抗うつ剤）国内：発売済 海外：発売済
◎ミルナシプラン（milnacipran，SNRI）国内：発売済 海外：発売済
◎reboxetine〔NARI/NRI（selective noradrenalin reuptake inhibitor）〕海外：発売済

【 米 FDA 】

4. Congressional Statement on [‘Vioxx’] and Drug Safety（2004/11/18）

Sandra Kweder, FDA

［‘Vioxx’］（rofecoxib）と薬の安全性についての議会声明

◆はじめに

米国議会上院財政委員会が開いた公聴会において，FDA（米国食品医薬品局），CDER（Center for Drug Evaluation and Research），Office of New Drugs の副所長（Deputy Director）である Sandra Kweder 氏より，医薬品安全性および Merck 社による［‘Vioxx’］（rofecoxib）の世界市場からの回収についての声明が出された。

I. 医薬品安全性の背景情報

現代の医薬品は人々の健康に対し明白かつ大きなベネフィットを与えている。FDA の医薬品審査が黄金律であることは広く認識されている。事実, 我々は, FDA が医薬品承認に関する世界的最高水準であると考えている。治験依頼者がある薬物の安全性および有効性を実証すれば, FDA は同薬に承認を与える。製品の安全性および有効性の評価を目的に承認前には臨床試験が義務付けられているが, この臨床試験期間中に何らかの潜在的リスクが必ずしも最大限の程度で発現するとは限らないことは経験上明らかにされている。場合によっては, 承認後において, 市販後臨床試験あるいは有害事象の自発報告により, 重篤な副作用が同定されることもある。このことを踏まえ, 全医薬品において, 承認後に同定された有害事象を評価するための強固な市販後医薬品安全性プログラムが議会の支援のもと FDA により確立されている。市販後安全性プログラムによる規制は, 米国において処方薬の承認に必要とされる上市前の安全性レビューを補う役割をもっている。現在進行中の臨床試験で同定された有害事象や医師および患者から報告された有害事象を評価し, 対策を取るためには, 市販後医薬品の安全性モニタリングにおいて, FDA の臨床分野審査担当者と医薬品安全性部門スタッフが密接に協力する必要がある。[‘Vioxx’](rofecoxib) に関する最近の動きを見れば, 既に広く使用されている製品に対する継続的な安全性評価が極めて重要であることは明らかである。

すべての承認薬にはある程度のリスク, すなわち臨床試験で同定され, 製品ラベルに表示されているようなリスクがあることを理解しておくことが重要である。新薬が既知のリスクを上回るベネフィットを対象集団において示さないのであれば, FDA は同薬を承認しない。しかしながら, 承認前に行なわれる臨床試験において, ある薬物で考えられるすべての影響を予測することはできない。医薬品の副作用の範囲は幅広く, ある製品に対する不快感程度の軽微な反応から, 時として生命を脅かしたり致命的となる反応までさまざまである。このような医薬品の副作用は予期される場合も (臨床試験の結果から可能性が示唆されたため), 予期されない場合 (臨床試験で確認されなかったため) もある。医薬品の処方, 調剤, 使用上の過誤から副作用が生じる可能性もある。有害反応の検出および抑制の方法に関する問題は, 困難な課題と言える。また, 個々の患者および公衆衛生に対する製品のベネフィットに照らして医薬品の副作用の影響を比較検討する際には, 社会政策問題ならびに科学的な問題も含め, 多面的かつ複雑な要素を考慮する必要がある。

II. [‘Vioxx’]

◇[‘Vioxx’]の承認

1999 年 5 月, 骨関節炎の徴候および症状の軽減, ならびに成人の急性疼痛および原発性月経困難症の治療において, FDA は[‘Vioxx’]を承認した。[‘Vioxx’]は, 既承認薬に比べて胃腸出血等の消化器系副作用が少なく, 既承認薬を有意に上回る治療上の利点を有すると考えられたことから, 6 ヵ月間の優先審査を受けた。優先審査を受ける製剤には, 承認申請される全医薬品に対して FDA が要求するのと同じ厳格な安全性, 有効性および品質基準が適用される。

その他の多くの新薬と同様, 本製剤は承認に先立って, 1999 年 4 月 20 日の関節炎諮問委員会 (Arthritis Advisory Committee) 以前から使われていた。同薬は, FDA が 2 番目に承認した新規クラス (COX-2 選択的) 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) である。同薬のオリジナル安全性データベースには,

約 5,000 例の［‘Vioxx’］使用例が含まれており，心臓発作や卒中発作のリスク増加は認められていない。

承認前に行われた臨床試験では，内視鏡検査により胃腸（GI）系の副作用リスクが評価された。FDA による［‘Vioxx’］の承認時点では，これらの内視鏡を用いた研究で得られた証拠から，ibuprofen に比較して［‘Vioxx’］は胃腸潰瘍のリスクが有意に低いことが示されていた。胃腸潰瘍は，出血や死亡といった重篤な副作用の大きな原因となる。

◇VIGOR 試験

1999 年の［‘Vioxx’］承認後も，Merck 社は胃潰瘍や出血等の臨床的意義のある胃腸障害に注目して［‘Vioxx’］の研究を続けている（VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research，すなわち VIGOR 試験）。この試験は，「内視鏡による短期所見の確認ならびに全般的安全性評価を目的として，長期臨床転帰データを得るため」にデザインされた。VIGOR 試験は大規模試験であり（患者 8,000 例），［‘Vioxx’］の胃腸に対する安全性を naproxen と比較･評価するためにデザインされた。本試験は，概して高用量（50 mg を使用）の抗炎症治療を必要とする関節リウマチ患者において実施された。

VIGOR 試験にはプラセボ群は設定されていない。プラセボ群を設定すれば，鎮痛法を受けられない群に割り付けられる関節リウマチ患者が出てしまうためである。治療を受けられない患者が疼痛に苦しみ，試験から脱落する可能性を考えれば，プラセボ群の設置を受け入れることはできなかった。本試験では，心血管疾患の予防用として低用量アスピリンを服用中の被験者も除外した。この措置は，アスピリンの使用によって胃腸出血の発生率が上昇し，試験結果の交絡因子となる可能性があるためであった。しかしながら，低用量アスピリンは心血管リスクを減少させることがわかっているため，低用量アスピリン使用患者の除外により本試験の心血管事象に影響が及んだ可能性がある。

FDA は 2002 年 4 月，VIGOR 試験成績を反映するための広範なラベル表示変更を承認した。また FDA は，別の有効性試験の結果に基づき，用量 25 mg を関節リウマチへの適応を承認した。新規のラベル表示には，臨床試験，使用上の注意，薬物相互作用，用法･用量の各項目に追加情報が記載され，［‘Vioxx’］使用に伴う心血管事象の潜在的リスクについてその時点で既知の全情報が反映された。これらの変更後ラベル表示には，naproxen と比較した心血管事象（心臓発作を含む）のリスク増加に関する詳細情報が含まれた。また，進行中のプラセボ対照アルツハイマー試験の 14 ヵ月時点でのデータも含まれており，それによれば心血管リスクの増加は認められていない。この変更後の新ラベルには，［‘Vioxx’］ 50 mg の長期使用は推奨されない旨も記載されている。

◇その他の［‘Vioxx’］試験

［‘Vioxx’］は 1999 年に FDA の承認を受け，Merck 社はその翌年，本製品が持つ他の潜在的な適応を探索するために一連の臨床試験を開始した。長期使用を検討した試験はすべて，心血管の安全性を注意深くモニターするようデザインされており，また，データ安全性モニタリング委員会，ならびに試験で認められた全心血管事象を評価する盲検下の専門家も参加していた。これらの試験には，アルツハイマー病，前立腺癌および結腸ポリープ患者を対象とした［‘Vioxx’］のプラセボ対照試験が含まれていた。2001 年の諮問委員会会合および 2002 年のラベル変更後，FDA は，［‘Vioxx’］に関する全臨床試

験のデザインに心血管リスクの注意深いモニタリングが含まれていることを確認し，Merck 社には進行中の試験におけるすべての心血管データを提出するよう求めた。

2002 年に［‘Vioxx’］のラベル表示が変更された後，FDA はいくつかのレトロスペクティブ疫学研究をレビューして科学論文のモニタリングも続けてきた。これらの研究の中には，主として 50 mg の［‘Vioxx’］使用に伴う心血管事象のリスク増加を示唆するものがあったが，一方でリスク増加は見られないとするものもあった。心臓発作や卒中発作等を有する実在の集団を対象とした疫学研究は，実施および解釈が難しい。というのは，これらの疾患に関して知られている多くの強力なリスクファクターについて，慎重かつ適切に評価する必要があるためである。Merck 社，あるいは［‘Celebrex’］（もう一つの COX-2 阻害剤）の製造業者である Pfizer 社は，これらの疫学研究の多くに対し，直接，間接の資金提供を行っている。

これらの薬物による心血管リスクへの影響を，喫煙，高血圧，糖尿病，低用量アスピリン使用，高コレステロール等のファクターによる影響と識別するためのデータが必要であったので，実施中の長期プラセボ対照試験は，心血管への影響の有無とその大きさを慎重に評価する絶好の機会であった。

III. Merck 社による［‘Vioxx’］の世界市場からの回収

Merck 社は 2004 年 9 月 27 日に FDA と連絡をとり，データ安全性モニタリング委員会の決定について当局と議論するための会合開催を求めた。このデータ安全性モニタリング委員会の決定とは，結腸ポリープの高リスク患者における同社の［‘Vioxx’］長期試験を中止するというものであった。Merck 社と FDA 担当者は翌 9 月 28 日に会い，同社はこの席上で FDA に対し，［‘Vioxx’］の自主回収を決めたことを伝えた。提示データでは，プラセボに比較して 18 ヵ月時点から心血管リスクと卒中発作リスクが増加し始めることが実証されていた。このデータは，プラセボ群との比較における差をはじめて実証したものであり，以前に VIGOR 試験やいくつかの疫学研究で認められたリスク増加のシグナルを裏付けるものであった。

IV. ［‘Vioxx’］の Kaiser 研究

VIGOR 試験で得られた知見の追跡調査において，心血管の安全性シグナルを評価する別の手段としてマネージド・ケア・データベースを用いるために，FDA は協力提携の一環としてカリフォルニア州の HMO である Kaiser Permanente と検討を行った。2001 年，Office of Drug Safety（ODS）の前身とそこに所属する David Graham 博士は，相互利益を伴うプロジェクトについて，Kaiser Permanente と非公式の議論を開始した。同時に，FDA 関節炎諮問委員会（Arthritis Advisory Committee）は，［‘Vioxx’］臨床試験で認められた心血管リスクの再検討を行っており，本リスクに関する追加情報の収集が必要であると勧告していた。たとえ当局が研究全体に対して資金援助できないとしても，COX-2 阻害剤全般の心血管に対する安全性，ならびにこのテーマについての ODS との科学面における協力について Kaiser が関心を示している，と Graham 博士は述べた。FDA は 2001 年 8 月および 2002 年 8 月に資金援助を行い，この科学面での試験的な共同研究を部分的に支援した。本研究プロトコールは，選択的（COX-2）および非選択的非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）の使用者において心筋梗塞リスクを調べることを目的に策定された。Graham 博士は本研究の ODS プロジェクト担当者に指名され，Kaiser Permanente の担当者と協力して仕事を進めることとなった。本研究の途中では，ヴァンダービルト大学の疫学者であり

FDA の提携研究員 Wayne Ray 博士がこの研究チームに加わっている。Graham 博士は自身の業務について上司と定期的に討議し，研究の進行状況に関する最新情報を提供した。

2004 年 2 月，Graham 博士と共著者らは，国際薬剤疫学学会（International Society for Pharmacoepidemiology，ISPE）に対し，2004 年 8 月にフランスのボルドーで開催される学会の発表用として研究要旨を提出した。この要旨には試験成績は含まれておらず，2004 年 8 月のポスター発表用として受理された。2004 年 5 月，Graham 博士と共著者らは，米国リウマチ学会（American College of Rheumatology，ACR）に対し，2004 年 10 月にサン･アントニオで開催される学会での発表用として，研究で得られた知見の要旨を提出した。サン･アントニオで開催される学会用の要旨提出期限は 2004 年 5 月 13 日であった。Graham 博士は，2004 年 9 月初め，ACR 発表用の要旨を執筆した旨，上司に報告した。

2004 年 8 月 11 日，David Graham 氏は，FDA に所属する論文著者や学会発表者に義務付けられている手続きとして，ISPE ポスター発表用の草稿を上司にはじめて提出し，レビューと許可を求めた。この時点で，Graham 博士の ODS 内の上司は博士に対し，この研究が重要であること，また，早急に研究報告書を作成して FDA 内に回覧するとともに学術誌上で広範囲な情報提供を行う必要があると伝えた。このポスター発表内容のレビューにあたり，COX-2 の専門知識を持つ ODS 内および Office of New Drugs 内の科学者らはコメントを述べ，ポスターに詳述されていない研究デザインおよび統計モデルに関する疑問点を挙げた。［‘Vioxx’］のラベル表示では，臨床試験で認められた心血管リスクに基づき，高用量投与は 5 日以内に制限するよう既に勧告されていることから，高用量［‘Vioxx’］は絶対に使用すべきでないという結論は疑問視された。また，ポスター発表されたデータおよび医学文献データは，高用量［‘Vioxx’］を絶対に使用してはならないという勧告を裏付けるものではないという懸念が表明された。これらのコメントおよび懸念は Graham 博士にも伝えられ，博士は自身の研究の結論を自主的に改めることとした。ポスターには但し書きが掲載され，ポスター上の結論と記載の一部は著者ら自身によるものであり，必ずしも FDA の方針を反映したものではない旨が示された。

Graham 博士は 2004 年 8 月 23～24 日にフランスのボルドーでポスター発表を行い，本知見の考察について，マスコミで報道された（Graham ら，International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management，2004 年 8 月，［‘Vioxx’］ 50 mg の心血管リスク上昇を報告）。

Graham 博士が 8 月末にボルドーから帰国すると，規制措置のためのデータ適用の可能性を考慮して，Graham 博士は 2 週間以内に FDA に報告書案を提出するよう求められた。締め切りは 2004 年 9 月 30 日とされ，同日，Graham 博士は最初の報告書案を上司に提出した。この報告書については，Graham 博士と上司による議論がなお進行中である。一方で，Graham 博士はこの報告書の印刷用原稿を Lancet 誌に送付し，掲載を依頼した。

V. 医薬品安全性強化のための FDA イニシアチブ

FDA は，現行のプロセスと方法の改善を絶えず模索しており，より良い公衆衛生を提供しようと努力している。2004 年 11 月 5 日，FDA は医薬品安全性プログラム強化のための 5 段階プランを発表した。第一に，FDA 医薬品安全性システムに関する米国医学研究所（Institute of Medicine，IOM）の研究において，CDER がスポンサーとなる予定である。IOM の委員会は，米国の医薬品安全性システム（特に市

販後において）の有効性について検討し，実際の使用に伴う医薬品の副作用をより詳しく確認するために，どのようなステップが追加可能であるかについて評価することになる。IOM には，医療提供システム内における FDA の役割ならびに，医薬品の安全性と有効性に関する米国国民の信頼性を強化するための推奨された手段を検討するよう，依頼する予定である。

第二に，CDER は，専門的意見の相違に対応するためのプログラムを実施する予定である。現在，ほとんどの場合，科学的な問題については，審査チーム内，ならびに監督者，管理者および外部アドバイザー間で自由かつ率直な議論を行い，結果として一致した行動方針を得ている。しかし，一致した見解が得られない場合もあり，自分の意見が十分に認められていないと職員が感じることも有り得る。そのような食い違いは，公衆衛生に重大な影響を及ぼすおそれがある。

現行のプロセスを改善するため，CDER は一つのプログラムを正式に承認する予定である。このプログラムは，異議を唱える審査担当者の意見を正式に取り上げ，意思決定過程における透明性を確保する上で役立てられる。争点となっている問題の意思決定に直接関与しない FDA 職員と外部専門家で構成される特別委員会は，30 日間をかけ，すべての関連資料を再検討し，CDER 所長に適切な行動方針を勧告する。

第三には，CDER は全国的な調査を行い，現在空席となっている Office of Drug Safety の所長を選任する。このポストは，すべての医薬品に関する市販後安全性プログラムの監督責任を担う。CDER は全米で認知されている医薬品安全性専門家を候補者として求めており，医薬品の開発・サーベイランスに関する基礎科学知識があり，公衆衛生の保護に強い責任感を持つことを条件としている。

第四に，CDER は来年，ワークショップと諮問委員会会合を開催し，医薬品安全性およびリスク管理に関する複雑な問題について論じる予定である。これらの協議では，なお研究段階にある医薬品あるいは市販後医薬品に関する新たな問題も取り上げられるであろう。FDA が情報を求める領域の例としては次のようなものが挙げられる。

- 安全性に関する特定の懸念によって，ある医薬品のリスク-ベネフィットのバランスが変化するか否か。
- FDA は治験依頼者に対し，問題を更に検討するために特定種類の試験実施を要求するべきか否か。
- 安全性に関する疑問に対し，最も良い回答が得られるのはどのような種類の試験か。
- ある知見が 1 製品に特有のものか，あるいは当該種類の薬剤に共通する作用であるか。
- ラベル表示の変更が必要か，もしそうであれば，どのような種類の変更が必要か。
- 医薬品の慎重な使用および十分な情報提供に基づく使用を促すためには，他にどのような方策をとれば良いか。

これらの協議には，FDA，その他の政府機関，大学，医薬品業界，ヘルスケア業界（healthcare community）の専門家が参加する予定である。

最後に，医薬品や生物製剤に関するリスク管理において製薬会社の一助となるよう，FDA は 3 つのガイダンスを策定しているが，この最終版を本年末までに公表する意向である。これらのガイダンスは，医薬品の市販前のみならず市販後においても，製薬会社が潜在的な安全性リスクを同定および評価する

上で役立つはずである。これらのガイダンスは，製造販売後安全管理基準（good pharmacovigilance practices）の使用と薬剤疫学的評価に基づくものである。これらのガイダンスは以下の通りである：

・“市販前ガイダンス”：市販前における医薬品のリスク評価について扱う。

・“RiskMAP ガイダンス”：リスクを最小化するための行動計画の策定および運用について扱う。

・“ファーマコビジランス・ガイダンス”：市販後リスク評価，製造販売後安全管理基準および薬剤疫学的評価について論じる。

VI. 結論

要約すると，FDA は Merck 社とともに積極的かつ精力的に活動し，［‘Vioxx’］の心血管リスクについて既知の情報を公衆衛生専門家に提供し，また，このリスクの性質をより明確にし，定量化することを目的として更なる確定的調査を実施している。また，FDA は文献上で明らかになった新規の疫学研究についてレビューし，最新の動向を把握している。実際，Merck 社が開示した最近の研究知見に基づき［‘Vioxx’］の自主回収が決定されたが，この研究知見は，当局の懸念について検討するための長期転帰試験を求めた FDA 監視活動の結果として得られたものである。

処方せん薬や一般用医薬品のリスクおよびベネフィットについて検出，評価，管理，伝達するという作業は，極めて複雑かつ労力を要するものである。FDA は，最先端の科学，透明性確保の方針，当局内外の最適な専門家の助言に基づく健全な意思決定方法を採用することにより，この難問に対処することを決意している。上記活動の追加によって，非常に多数の米国人の健康と生活の質に大きく貢献する医薬品の安全性をより確かなものとするため，当局のプログラムが強化されると確信している。FDA の承認を受けた医薬品は，世界最高レベルの安全な医薬品である。また，当局が用いている手法は，安全性確保に関する質，ならびに最高レベルの公衆衛生を確保する FDA のプロセスへの消費者の信頼性を高めるようデザインされている。

http://www.fda.gov/ola/2004/vioxx1118.html

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/default.htm

以上

連絡先

安全情報部第一室　天野，山本