

医薬品安全性情報 Vol.2 No.4 (2004/02/26)

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

- ・FDA が閉経後の女性に対するホルモン補充療法 (HRT) の情報を更新 [米 FDA] p.1
- ・2004 年 1 月 28 日発表 小児試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要より:
 - [Glucovance] (glyburide/metformin) [米 FDA] p.3
- ・[Tamiflu] (oseltamivir phosphate) と 1 歳未満の小児への処方に関する重要な安全性情報 [Health Canada] p.4
- ・抗パーキンソン剤 [Permax] (pergolide mesylate) に関する重要な安全性情報: 突然の入眠 [Health Canada] p.5

各国規制機関情報 (2004/02/18 現在)

[英 MHRA]

該当情報なし

[米 FDA]

1. FDA News (2004/02/10)

FDA Updates Hormone Therapy Information for Post Menopausal Women

FDA が閉経後の女性に対するホルモン補充療法 (HRT) の情報を更新

FDA は、WHIMS (NIH (National Institutes of Health) による WHI (the Women's Health Initiative) のサブスタディ) のデータをもとに、閉経後の女性に使用される HRT 製剤 (estrogen および estrogen/progestin 配合剤) のラベリング改訂を製造業者に指示していた。WHIMS の報告によれば、[Prempro] (estrogen/progestin) は、65 歳以上の女性において痴呆のリスクが増大し軽度の認知障害 (記憶障害) を防止できなかった。

改訂を提案されたラベリングおよび改訂ラベリングのガイダンスは、薬剤の現行の適応症に関する情報を含む。Estrogen および estrogen/progestin の配合剤による HRT は、中等度から重度のほてり、寝汗の治療、中等度から重度の膣乾燥の治療および閉経に伴う骨粗鬆症の予防に有効である。提案されたラベルでは、これらの薬剤が膣症状に単独で処方された場合は、膣の局所製剤の使用を考慮するよう指示している。提案されたラベルによれば、HRT 製剤が骨粗鬆症に処方されるのは、女性患者が骨粗鬆症の重大なリスクを持ち、非 estrogen 療法が不適切だと考えられる場合のみである。

FDA は、女性患者と医療従事者に対し、アルツハイマー病や記憶障害等の認知障害の予防に、HRT は適応がないことも勧告している。

「WHI の最近の研究結果が公衆衛生に与える影響は極めて大きく、閉経後の女性はこの情報に注目すべきである」とし、「女性患者と医療の専門家が HRT に関するインフォームド・チョイスの手助けとなるように、FDA は製品ラベルのリスク/ベネフィット情報を WHIMS のデータの徹底的な評価後、改訂していく」と、FDA 長官 Mark McClellan, M.D. Ph.D. は述べた。

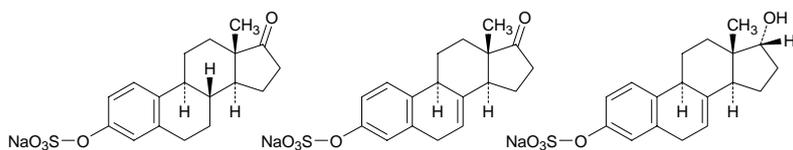
FDA は、女性が医療従事者と話し合うようにアドバイスする。もし HRT が適切であると判断した場合、治療の目的達成のために、最低有効用量を最短期間使用すべきである。

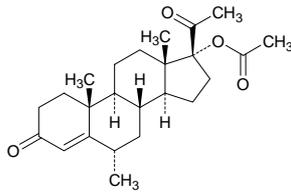
WHIMS の研究結果が、2003 年 5 月発行の JAMA 誌に発表された。参加者 4,500 人(65~79 歳)のうち、60 人が痴呆と診断されたが、そのうち 39 人(65%)は HRT 群で、21 人(35%)はプラセボ群であった。この知見は、統計学的には有意であるが、個々人に対するリスクは小さい。また、参加者は、典型的な閉経後女性の年齢より少なくとも 15 歳以上高齢である。FDA は、これらの薬剤の製品ラベルに WHIMS のデータを加えるよう、製造業者とともに作業を進めている。それと同時に、当局は業界に対し、改訂情報を含むラベリング改訂のガイダンスを公表している。

- ・製造業者は、現行の黒枠(警告欄)に、WHIMS のデータを記載しなければならない。心血管系のリスクに関する WHI の研究データはすでに記載されている。WHIMS の結果によると、結合型 estrogen と medroxyprogesterone acetate の配合剤を、65 歳以上の閉経女性に 4 年間経口投与したところ、プラセボ群と比較して、痴呆症状が進行するリスクが増大した。この結果が、これより若い年齢層の閉経後の女性に estrogen を単独投与した場合にも当てはまるかどうかは不明である。
- ・FDA は、製造業者に対し、臨床試験の項にも WHIMS のデータを記載するよう指示した。
- ・WHI に追加されるマンモグラフィーに関する情報は、次の事項を含む。「estrogen /progestin 併用使用は、マンモグラムの異常を増加させ、再検査を必要とする結果になり得る。」
- ・製造業者は、最低有効用量を具体的に記すか、または薬剤の最低用量は確定していないと記載しなければならない。

FDA は、昨年秋に開始した「閉経とホルモン情報キャンペーン」のために作成された教育資料に、この新しい情報を加えた。FDA はまた、製造業者だけでなく WHI 試験を行った NIH とも、estrogen/progestin 併用療法の安全で効果的な使用方法について、協議していくこととしている。

HRT に関する情報は、オンラインで参照可能である (http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/estrogens_progestins/default.htm)。 <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01022.html>





酢酸メドロキシプロゲステロン (Medroxyprogesterone Acetate, 黄体ホルモン剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

但し, 国内で結合型エストロゲン/酢酸メドロキシプロゲステロンの合剤は申請準備中である (2003/12/01 現在)。

2. CDER (2004/01/28)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of January 28, 2004: ['Glucovance'](glyburide and metformin)

2004年1月28日発表の小児試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要より:

[Glucovance](glyburide/metformin)

Bristol-Myers Squibb 社は, 2003年5月29日付けの文書による小児臨床試験の要請基準を満たした [Glucovance] [glyburide (glibenclamide, INN・JP)/metformin] の報告を提出した。 [Glucovance] の最初の NDA (N21-178) は, 2000年7月31日に, 2型糖尿病患者における血糖コントロールを適応として承認された。 [Glucovance] は glyburide (インスリン分泌促進薬) と metformin (インスリン抵抗改善薬) の用量固定配合剤である。文書による要請には, 薬物動態に関する OCPB (Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics) Study 1, および小児患者における同製品の安全性と有効性の特性に関する Study 2 が含まれる。Study 1 はに關してあり, そのため本レビューに含まれた。

文書により要請された試験は, [Glucovance] の最低投与量の投与後に, 小児および成人の 2 型糖尿病患者における glyburide と metformin の単回投与時薬物動態の特性を明らかにするものである。患者数は, 年齢 10 ~ 16 歳の男女を含む少なくとも 24 人が必要である。薬物動態評価項目 (C_{max} , T_{max} , AUC , CL/F , V_{ss}/F , $t_{1/2}$ 等) の記述的要旨の報告が求められた。

同社は, 単回投与時薬物動態試験 (プロトコル CV138-049) を実施し, glyburide と metformin の薬物動態は小児および成人の患者で類似していると結論づけた。さらに, 同社はこれまでの研究に基づいて小児と成人の薬物動態を比較し, 2 群間における glyburide と metformin の薬物動態に有意な差はないと結論づけた。

本試験では小児患者数が少ないので, 解析は制限されるが, [Glucovance] の glyburide と metformin の薬物動態は, 小児 2 型糖尿病患者の年齢および体表面積とは関連がないようである。

結論として, 本試験報告は文書により小児試験が要請された [Glucovance] に対する勧告を満たしている。

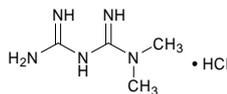
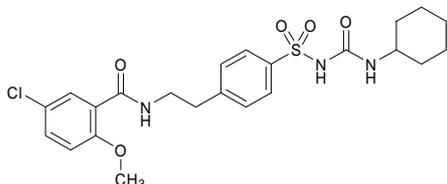
Optional Intra-Division CPB (Customs and Border Protection) 説明会が 2003 年 12 月 11 日に開かれ, 同社の結論は受諾可能であると合意した。

[Glucovance] は, glyburide と metformin の単剤に比してその有意な効果が示されないことから, 現

在, 小児患者への使用は推奨されていない。したがって, 審査臨床医によると, この件でラベリングの改訂はなされないということである。

http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2004/21178N000.se5-007_Glucoavance_Pharma_BPCA.pdf

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



グリベンクラミド [Glibenclamide (INN , JP) 塩酸メトホルミン (Metformin Hydrochloride , 経口血糖降下剤)
(Glyburide) , 経口血糖降下剤) 国内 : 発売済 海外 : 発売済
国内 : 発売済 海外 : 発売済

* Glyburide と metformin の配合剤は海外で発売済だが, 国内では発売されていない。

[カナダ Health Canada]

1. Subject: Important Safety Information Regarding [Tamiflu'] (oseltamivir phosphate) and Prescription in Children less than 1 year of age (2004/02/09)

[Tamiflu] (oseltamivir phosphate) と 1 歳未満の小児への処方に関する重要な安全性情報

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada との協議の結果, 低年齢の小児における [Tamiflu] (oseltamivir phosphate) の使用に対する影響についての新規の前臨床安全性データを通知する。

幼若ラットの新規の前臨床データに基づいて, [Tamiflu] に表示された適応を遵守すべきである。
[Tamiflu] は 1 歳未満の小児において使用すべきではない。

[Tamiflu] は 1 歳以上の小児において, 症状の発現から 2 日以内のインフルエンザによる急性疾患の治療に対し適応がある。また成人および 13 歳以上の青年において, インフルエンザに感染した人と緊密な接触をした後の予防としても適応がある。[Tamiflu] は 1 歳未満の患者においては治療および予防の両方に適応がない。

2004 年のインフルエンザの流行は前年より早く到来したが, 現在のデータによればカナダにおけるその影響は今もなお予想範囲内である。インフルエンザは年により流行の程度が変化し, 今年のようにインフルエンザ A (H3N2) 型ウイルスが流行している時は, 一般的に症例が増加する結果となる。カナダを含む多くの国において, 同型ウイルスの新規株である A/Fujian が検出された。

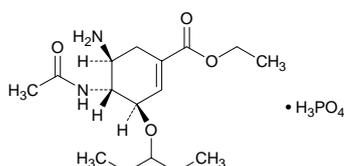
インフルエンザまたはインフルエンザの合併症の肺炎により, カナダでは年間平均 500 ~ 1,500 人の死亡が報告されている。インフルエンザにより基礎疾患が悪化すると, さらに多くの死者が出る可能性がある。今期のインフルエンザの流行が始まり, Health Canada はインフルエンザ A 型による感染を確定した 2 人の小児の死亡の報告を受け, その他に確定されていないがインフルエンザによる死亡が疑われる 2 人の小児の報告を受けた。

[Tamiflu]は1歳児での治療において有効性があり忍容性が高いことが示されているが、幼若ラットにおける前臨床試験の知見により、1歳未満の乳児における[Tamiflu]の使用に関して懸念のある可能性が生じた。7日齢のラットにおける1,000mg/kg oseltamivir phosphate(小児における推奨用量の約250倍)の単回投与の結果、oseltamivir および oseltamivir phosphate への異常に高い曝露に関連した死亡が生じた([Tamiflu]製品モノグラフ参照:毒性/反復投与毒性の項)。その後の試験により、脳内の oseltamivir phosphate 濃度が成熟ラットの約1,500倍であることが示された。このような高濃度の曝露は未発達な血液脳関門に関連すると思われる。試験では、同量またはより高用量の[Tamiflu]を投与した比較的年齢の高い幼若ラットにおいては、死亡または他の顕著な影響は見られなかった。Oseltamivir phosphate の幼若ラットの脳内で副作用を起こさない曝露量は、1歳児で予想される量の約800倍に相当した。ヒトの乳児に対する、これらの前臨床試験データの臨床的な意義は不明である。しかし、1歳未満の乳児は通常、血液脳関門が未発達なため曝露の予測は難しい。したがって、1歳未満の乳児に[Tamiflu]を投与しないことを推奨する。

この情報は重要なので、製品モノグラフはこれらの前臨床試験の知見を含むものに改訂される予定である。今年のインフルエンザの流行中に、[Tamiflu]によるごく低年齢の乳児の治療の可能性があるため、表示された適応および1歳以上の患者においてのみ[Tamiflu]を使用するよう勧告する。

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

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/tamiflu_hpc_e.html#snav



リン酸オセルタミビル (Oseltamivir Phosphate, 抗インフルエンザウイルス剤(ノイラミニダーゼ阻害剤))
国内:発売済 海外:発売済

2. Subject: Important Safety Information Regarding the Antiparkinson Drug [Permax] (pergolide mesylate): Sudden Onset of Sleep (web 掲載日 2004/02/17, 通知日 2004/01)

抗パーキンソン剤[Permax] (pergolide mesylate)に関する重要な安全性情報:突然の入眠

Shire BioChem 社は Health Canada と共同で、早期のおよび進行した特発性パーキンソン病の徴候や症状の治療に適応のある、ドパミン作動薬の[Permax] (pergolide mesylate)に関する重要な安全性情報を通知した。パーキンソン病の治療に適応のある他のドパミン作動薬でも以前に報告されたが、今回の安全性情報では[Permax]での治療中に、車の運転を含む日常動作中に突然入眠する可能性について勧告した。[Permax]の副作用として傾眠が起こる可能性は知られているが、日常動作中に突然入眠する報告はまれである。

[Permax]は、カナダでは1991年から入手可能となった。この安全性情報は、[Permax]で治療中の患者は、車の運転等の日常動作中に突然入眠し、結果として事故を起こしたとの報告を勧告するものである。[Permax]服用中に傾眠が報告された患者もいたが、突然の入眠の直前に警告になると考

えられていた過度の傾眠のような前兆を認識しない患者もいた。

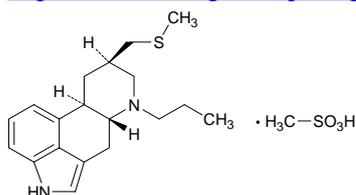
医師は、突然の入眠が治療開始時に限定されたものではないことに留意し、このような症例の報告があったことを患者に警告すべきである。突然の入眠が、前兆なしに起こることも患者に知らせるべきであり、また、特に併用薬または睡眠障害の有無等、[Permax]のリスクを増大する可能性のある因子について尋ねるべきである。傾眠や突然の入眠が起きた場合、患者は速やかに医師に連絡すべきである。

傾眠および突然の入眠(必ずしも傾眠が先行しない)症例の報告を受けたため、医師は[Permax]服用中の車の運転等の危険な機械類操作のリスクについて、患者に注意すべきである。その他のドパミン作動薬を服用中の患者においても日常動作中に入眠した例も報告されたので、同種の薬剤への変更によっても入眠は軽減しない可能性がある。

現在のところ、この事象の正確な原因はわかっていない。パーキンソン病患者の多くが睡眠の変化を経験し、結果として過剰な日中の眠気または無意識に居眠りが生じる。これは、またドパミン作動薬が眠気も誘導していることによる可能性がある。この突然の入眠が特に[Permax]に関連性があるか、すべてのドパミン作動薬に関連性があるか、またはパーキンソン病自体に関連するかを決定するには、情報が十分ではない。

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

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



メシル酸ペルゴリド(Pergolide Mesilate, ドパミン D₁, D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療剤)

国内:発売済 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本