

医薬品安全性情報 Vol.2 No.6 (2004/03/25)

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

- ・非定型抗精神病薬と卒中発作 [英 MHRA]..... p.1
- ・Risperidone および olanzapine に関して新規の勧告を公表 [英 MHRA]..... p.3
- ・痴呆患者を対象とした risperidone の無作為化試験における脳血管有害事象に関する臨床試験データの概要 [英 MHRA]..... p.4
- ・[Seroxat](paroxetine): 推奨用量に関する注意喚起 [英 MHRA]..... p.6
- ・Paroxetine 用量反応データの概要 [英 MHRA]..... p.7
- ・2004年4月1日からの aspirin 製剤と16歳未満に関するラベル警告: 注意喚起 [英 MHRA]..... p.10
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2003年12月) [米 FDA]..... p.10
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2004年1月) [米 FDA]..... p.12
- ・小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要を公表(2004年3月16日) [米 FDA]..... p.13
- ・要約報告: 梅毒感染における azithromycin 治療の失敗 [米 CDC]..... p.14
- ・Health Canada が BIO-RAD 社の aspergillus 検査と [Tazocin](piperacillin/tazobactam) に関する重要な安全性情報を支持表明 [カナダ Health Canada]..... p.15
- ・Health Canada が [Viramune](nevirapine) に関する重要な安全性情報を支持表明 [カナダ Health Canada]..... p.15
- ・小児および青年における SSRI(抗うつ剤)の使用 [豪 TGA]..... p.17
- ・[Zyprexa], [Zyprexa Velotab](olanzapine)の安全性に関する EMEA の公告 [EU EMEA]..... p.18

各国規制機関情報 (2004/03/17 現在)

[英 MHRA]

1. CSM(2004/03/09)

Atypical antipsychotic drugs and stroke

非定型抗精神病薬と卒中発作(医療従事者向け)

非定型抗精神病薬の安全性についての重要な懸念を知らせるとともに、処方上の勧告を行う。CSM (Committee on Safety of Medicines)によりレビューされたエビデンスにより、非定型抗精神病薬を痴呆のある高齢の患者に使用した場合、特に卒中発作のリスクが増加することが示された。

背景: 非定型抗精神病薬は痴呆における行動障害の治療に対し適応がないが、この治療に対し高頻度で使用されており、製造業者はこの適応に向けて臨床試験を行っている。CSM は risperidone および olanzapine の試験データをレビューし、またその他の関連するエビデンスの検討も行った。

関連するエビデンス: Risperidone は卒中発作に関して最も広く研究された薬物であり、無作為化、プラセボ対照臨床試験のメタアナリシスによれば、プラセボに比較して risperidone の卒中発作のリスクが約3倍高いことが示された。

痴呆のある高齢の患者における olanzapine の無作為化、プラセボ対照の臨床試験の蓄積された分析データによると、卒中発作のリスクは同様に増加し、またすべての原因による死亡が2倍に増加することが示された。

非定型抗精神病薬が卒中発作に関連するメカニズムは明らかでない。痴呆の患者の中には基礎疾患に血管疾患のある患者もいる可能性があるが、リスクはこの患者群に限定されない。懸念を生じるエビデンスのほとんどが痴呆の患者によるものであるが、リスクはこの適応における使用に限定されない可能性があり、脳血管疾患の既往および関連するリスクファクター(下記参照)を持つどんな患者にも該当すると考えるべきである。

リスクとベネフィットのバランスに関する CSM の勧告: Risperidone および olanzapine により治療を受けている痴呆の高齢の患者において、卒中発作のリスクの上昇の明らかなエビデンスがあると CSM は勧告している。このリスクの大きさはおそらく痴呆に関連する行動障害の治療におけるベネフィットを十分に上回るものであり、投与開始時に卒中発作のリスクの高いどんな患者においても不安の要因となるものである。

処方上の勧告

- ・痴呆の行動上の症状の治療に対して risperidone や olanzapine を使用するべきではないことを CSM は勧告する
- ・痴呆のある高齢の患者において、急性の精神病状態の管理に対する risperidone の使用は短期に限るべきであり、専門家のアドバイスの下に行うべきである(olanzapine は急性の精神病的管理に対しては承認されていない)。
- ・卒中発作および TIA(一過性脳虚血発作)の既往のある患者を治療する際には、処方医は脳血管事象のリスクを注意深く検討すべきである。高血圧、糖尿病、現在の喫煙および心房細動を含む脳血管障害に対するその他のファクターも検討すべきである。

これらの勧告においてその他の抗精神病薬を含むものに対するエビデンスは現在不十分であるが、卒中発作のリスクは除外することができず、さらに詳しいエビデンスの有用性も不明であることを心に留めておくべきである。これを調査する研究を開始している。

現在、非定型抗精神病薬で治療を受けている痴呆の患者は、その治療を再検討すべきである。精神障害のある痴呆患者の多くは薬物治療されずにいると思われる。治療ガイドラインは下記のウェブサイトです。

製品情報: Risperidone および olanzapine に対する処方情報は、上記の勧告を反映したものに改訂されている。

さらに詳しい情報(3月9日午後1時より利用可能)は下記のウェブサイト上に掲載されている。

[治療ガイドライン]

<http://www.rcpsych.ac.uk/college/faculty/oap/professional/index.htm>

<http://www.rcgp.org.uk/corporate/position/drugs.asp>

<http://www.bgs.org.uk/>

〔患者および介護者への情報〕

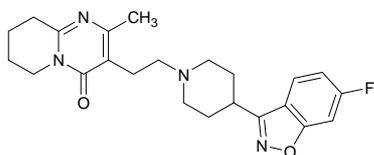
<http://www.alzheimers.org.uk>

〔CSM 勧告のさらに詳しい情報〕

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

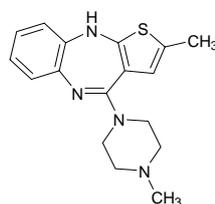
http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/antipsystoke_9304.pdf

http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/antipsystroke_9304.htm



リスペリドン〔Risperidone, SDA (serotonin - dopamine antagonist)〕

国内:発売済 海外:発売済



オランザピン〔Olanzapine, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents)〕

国内:発売済 海外:発売済

2. Press releases (2004/03/09)

New advice issued on risperidone and olanzapine

Risperidone および olanzapine に関して新規の勧告を発表

本日発表された新規の医療従事者向けの勧告により, risperidone および olanzapine の2つの非定型抗精神病薬は痴呆のある高齢の患者において, 行動障害の治療に用いるべきでないことが提言された。

CSM (Committee for the Safety of Medicines) は risperidone および olanzapine に対するデータをレビューした。エビデンスによれば, 痴呆の高齢患者に risperidone が使用された場合, 卒中発作のリスクが3倍になることが示された。Olanzapine でも同様のリスクがあることが示された。

抗精神病薬は急性の精神疾患および統合失調症の治療に対し承認された。しかし, 抗精神病薬はまた痴呆のある高齢の患者において, 行動障害を治療するために適応外処方されており, 臨床試験により患者に対するベネフィットのエビデンスがいくつか示されている。昨年, 痴呆の治療のために, 65歳以上の約30,000人の患者が risperidone を投与され, 9,000人の患者が olanzapine を投与された。

CSMの委員長である Gordon Duff 教授は以下のように述べている。

「非定型抗精神病薬は幅広い症状の効果的な管理法であり, 良好な安全性の記録がある。本日発表された勧告は, 痴呆のための行動障害の治療に使用される2つの特殊な非定型抗精神病薬のみに関係する。他の症状の管理のためにこのタイプの薬物を使用している他の患者に影響するものではない。

治療は, 医師の指示がある場合のみ中止すべきである。痴呆の高齢の患者がこのような薬物を投与されている場合, 介護者は数週間以内に, 実質的にはすぐに治療を再検討するよう医師に相談すべ

きである。」

MHRA の委員長である Alasdair Breckenbridge 氏は以下のように述べている。

「抗精神病薬は痴呆における行動障害の治療に対し適応はないが、処方医が特別な患者に対して正しい治療であると医師の責任をもって判断する場合、適応外でそれらの患者に使用されていることを我々は把握している。痴呆患者の多くは薬物なしで管理することが可能であり、薬物治療が必要な患者に対してもさまざまな代替薬が使用可能である。」

MHRA および Department for Health ではこの疾病の管理の代替法に関して Royal College of Psychiatrists, アルツハイマー学会および National Care Standards Commission とともに新規のガイドラインを作成中である。

処方情報は Chief Medical Officers の Public Health Link を通じて医療従事者へ通知する。処方医および患者への勧告もまた MHRA のウェブサイト入手可能である。

編集者メモ

- 1) CSM はワクチンを含む医薬品の安全性、品質、有効性に関して政府に勧告する科学の専門家の独立した委員会である。また、すでに市販されている医薬品に対する疑わしい副作用の報告の収集、調査の推進に対しても責任を負う。MHRA は英国の医薬品許可承認の執行機関であり、英国における医薬品の規制のすべてに関して責任を負う。
- 2) 非定型抗精神病薬は統合失調症、激越、不安、躁病および攻撃性のような症状の治療に使用される医薬品である。その副作用として運動障害(パーキンソン病に似ている場合がある)を生じることが標準的な抗精神病薬より少ないため 非定型 という。
- 3) 痴呆は特に高齢者において激しい記憶喪失を生じる変性障害群に対する名称である。アルツハイマー病は痴呆の最も一般的な型である。
- 4) CSM は心疾患の既往のある患者に対する[Melleril](thioridazine)の副作用のリスクに関連して 2000 年に勧告を出した。

http://www.mhra.gov.uk/news/antipsystroke_9304.htm

3. Summary of clinical trial data on cerebrovascular adverse events (CVAEs) in randomised clinical trials of risperidone conducted in patients with dementia (2004/03/09)

痴呆患者を対象とした risperidone の無作為化試験における脳血管有害事象に関する臨床試験データの概要

総計 1,779 人の患者で実施された 4 つの無作為化試験は、脳血管有害事象(卒中発作、一過性脳虚血発作等)に関する情報を提供した。これらの試験の二重盲検フェーズ期間は、8 週間だった第 3 試験を除いて 12 週間だった。以下に示す情報は、脳血管有害事象が見られなかったオープン試験および 2 つの小規模二重盲検比較試験のデータをすべて除外している。

脳血管有害事象は、脳血管障害の WHO の PT(preferred term)に関するすべての有害事象と定義した。卒中発作、一過性脳虚血発作、脳血管障害、脳血管発作、脳梗塞および脳虚血を含め、脳出血は除外した。

各試験の概要

	臨床試験番号			
	1	2	3	4
患者数				
Risperidone	167	115	235	462
プラセボ	170	114	238	163
Haloperidol	-	115	-	-
平均年齢 (歳)	82.7	80.5	83.3	82.7
% 女性	71	56	77	68
開始時平均MMSE* ¹ 値	5.3	8.5	13.2	6.7
Risperidone 投与量 (/日)	0.5 ~ 2.0 mg	0.5 ~ 2.0 mg	最大 1.5mg	0.5 ~ 2.0 mg
CVAE*²数				
Risperidone	15	9	4	5
プラセボ	3	2	1	2
死亡数 (全要因)				
Risperidone	6	1	9	23
プラセボ	5	5	6	5

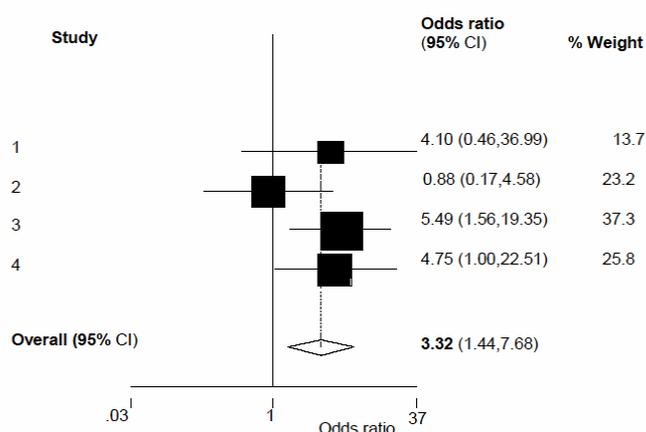
* 1: Mini-Mental State Examination (簡易認知機能検査)

* 2: Cerebrovascular Adverse Event (脳血管有害事象)

上記試験では、脳血管有害事象の 20/44 (45%) が重篤である (例: 生命にかかわる、または入院や長期にわたる能力障害をもたらす) と判断された。

臨床試験データのメタアナリシス

DerSimonian-Laird 法によるランダム効果モデルを用いた上記データのメタアナリシスを実施し、その結果を以下に示した。四角形の大きさは、その試験のメタアナリシスへの相対的寄与率を表す。オッズ比は、対数で示している。



絶対リスクの推定

上記メタアナリシスから得た risperidone の推定リスク 3.3 およびプラセボ群の事象発現率を用いて、

絶対リスクの推定値を計算した。これらは、Cates 法による NNT(H)または患者 1 人に害を及ぼす(すなわち、1件の脳血管有害事象を起こす)のに必要な治療者数を表している。計算は、人・時および絶対数の 2 種類について行った。

絶対的リスクのこのような推定は、この種の母集団つまり非常に高齢な痴呆患者に対してのみ適用されることを認識することが重要である。これらの試験における大多数(>70%)の患者はアルツハイマー病を患っており、卒中発作のリスクの高さは血管系の基礎疾患がある患者に限定されない。

人・時

このような計算は 1 年当たりのリスクを表し、リスクと曝露が長期にわたり継続すると仮定している。8~12 週にわたった上記試験では、リスクにおける重大な変化のエビデンスはなかった。Pooled control event rate は、1,000 患者・年当たり脳血管有害事象は 68.6 件であった。これは推定 NNT(H)が 1 年当たり 6.3 件の脳血管有害事象の発現率となる。すなわち 1 年間に 6 人の患者を治療する場合、risperidone の曝露により 1 件の脳血管有害事象が起きると推定される。

絶対数

この計算は 8~12 週の試験に適用される。コントロール群で脳血管有害事象を経験した患者の割合は、この試験期間中 1.2%であった。この期間での推定 NNT(H)は 37、すなわち 37 人の患者が 8~12 週間治療され、1 件の脳血管有害事象が risperidone により起こることを意味する。

原因を問わない死亡率

治療終了後 30 日以内の原因を問わない死亡率は、プラセボ(685 人の患者中 21 例の死亡)に比較して、risperidone(979 人の患者中 39 例の死亡)は有意に高くなかった。メタアナリシスのオッズ比は 1.2 [95% CI[0.7, 2.4]]であった。

文 献

1) Cates CJ. Simpson's paradox and calculation of the number needed to treat from meta-analysis. BMC Medical Research Methodology 2002; 2: 1.

2) DerSimonian R. and Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trials 1986; 7: 177-188.

http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/risperidoneclinicaltrialdata_final.pdf

4. CSM(2004/03/11)

Paroxetine ['Seroxat']: reminder to use the recommended dose

[Seroxat](paroxetine) : 推奨用量に関する注意喚起(医療従事者向け)

CSM は、大うつ病の小児および青年への SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)使用に関する勧告を 6 月、9 月、12 月に出した。

それ以降、CSM の専門作業部会(Expert Working Group)は、成人における[Seroxat](paroxetine)の使用に関する臨床試験のデータをレビューしてきた。

これらのデータのレビューにより、製品概要の記載にあるように、うつ病、SAD(社会不安障害)、GAD

(全般性不安障害), および PTSD (心的外傷後ストレス障害) に対する成人の 1 日の推奨用量は 20mg/日であることが確認された。40mg/日は, 強迫性障害およびパニック障害の治療に対する成人の 1 日推奨用量である。推奨用量を超えた用量増加によるうつ病, SAD, GAD, PTSD およびパニック障害に対する効果の増強を示すエビデンスは, 臨床試験では示されていない。

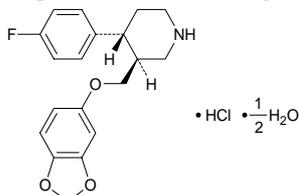
Paroxetine に対する全般的処方勧告

- 1) Paroxetine は, 推奨投与量で処方すべきである。
- 2) 推奨投与量以上での治療に成功している場合は, 計画している治療の終了まで, その投与量を続けること。
- 3) 推奨投与量以上での治療が良好でない場合は, 治療の変更を考慮すべきである。
- 4) 急激な投与量の増加は有害事象の発現率上昇と関連があることを示すエビデンスがある。
- 5) 治療開始直後に発生する有害事象は, 基礎疾患と区別することが難しい。このような状況での用量増加は, 弊害をもたらすというエビデンスがある。
- 6) Paroxetine を服用している患者は, 急に治療を中止すべきでない。治療の中止は, 漸減しながら行うべきである。

http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/paroxetine_11304.pdf

http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/paroxetine_11304.htm

<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/urgent.htm#2004>



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

5. CSM(2004/03/11)

Summary of Paroxetine Dose Response Data

Paroxetine 用量反応データの概要

Paroxetine の適応症と推奨 1 日用量を以下に示す。

うつ病

推奨用量: 20 mg/日

強迫性障害

推奨用量: 40 mg/日

20 mg/日より開始すること。1 週間に 10 mg ずつの増加が可能である。

パニック障害

推奨用量: 40 mg/日

10 mg/日より開始すること。患者の反応に応じて, 1 週間に 10 mg ずつの増加が可能である。

社会不安障害

推奨用量: 20 mg/日

全般性不安障害

推奨用量: 20 mg/日

心的外傷後ストレス障害

推奨用量: 20 mg/日

用量反応試験: 各適応症に対して, paroxetine のさまざまな用量を比較する単回用量固定臨床試験を実施した。用量漸増の必要性が認められる前に行われたうつ病の試験以外では, 20mg より高用量を服用する患者は, 割り当てられた用量まで漸増していった。疾患の病態ごとに, プラセボに対して柔軟な投与量を比較する試験も実施した。このような試験は, paroxetine のさまざまな用量を比較するには, 有用でなく, また, このような試験における患者は, 用量固定試験と比較して, より良好ではないようであった。用量比較試験の結果を以下に示す。

うつ病

30mg と 40mg を投与されたうつ病試験の患者は, 低用量から開始せず, すぐにその用量を投与された。これは適切でないことが, 現在は知られている。その結果, これらの用量の多くの患者が副作用のため早期に脱落した。そして, これはすべての患者を含めた解析が高用量に偏見を抱いたものとなることを意味する。そのため, うつ病試験からのデータは 2 度解析された。2 番目の解析には, 治療を少なくとも 10 日間継続した患者だけを含め, これは問題対処の一助となる。

開始から第 6 週までの変化 (HAM-D^{*1} 総合スコア)

用量	患者数	変化	患者数 ^{*2}	変化 ^{*2}
プラセボ	51	-9.25	47	-10.08
10mg	100	-8.01	91	-8.90
20mg	104	-11.37	93	-12.43
30mg	99	-9.98	83	-11.52
40mg	100	-9.90	84	-11.54

* 1: Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton うつ病評価尺度)

* 2: 治療を少なくとも 10 日間継続した患者だけを含める。

強迫性障害

開始から第 12 週までの変化 (YBOCS^{*} 総合スコア)

用量	患者数	変化
プラセボ	88	-3.36
20mg	84	-4.02
40mg	83	-6.33
60mg	83	-7.27

* : Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Yale Brown 強迫観念・強迫行為尺度)

パニック障害

開始から第10週までのパニック障害件数/2週間の変化

用量	患者数	変化
プラセボ	66	-5.5
10mg	59	-5.9
20mg	61	-5.7
40mg	62	-8.2

SAD (社会不安障害)

開始から第12週までの変化 (LSAS * 総合スコア)

用量	患者数	変化
プラセボ	92	-15.00
20mg	93	-31.40
40mg	91	-24.50
60mg	89	-25.20

* : Liebowitz Social Anxiety Scale (Liebowitz社会不安尺度)

GAD (全般性不安障害)

開始から第8週までの変化 (HAM-A * 総合スコア)

用量	患者数	変化
プラセボ	180	-9.60
20mg	188	-12.50
40mg	197	-12.20

* : Hamilton Anxiety Scale

PTSD (心的外傷後ストレス障害)

開始から第12週までの変化 (CAPS-2 * 総合スコア)

用量	患者数	変化
プラセボ	186	
20mg	183	-14.3
40mg	182	-12.2

* : Clinician-administered PTSD scale

以上のデータより、製品概要に記載されているように、うつ病、SAD、GAD、PTSD に対する成人の推

奨 1 日用量は 20mg/日であること, および強迫性障害とパニック障害の治療に対する成人の推奨 1 日用量は 40mg/日であることが示された。推奨用量を超えた用量増加によるうつ病, SAD, GAD, PTSD, パニック障害の治療における効果の増強を示すエビデンスは, 臨床試験では示されていない。

http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/pardosesumm_11304.pdf

6. News (2004/03/15)

Label warning on aspirin products and under 16s after 1 April 2004: reminder

2004 年 4 月 1 日からの aspirin 製剤と 16 歳未満に関するラベル警告: 注意喚起

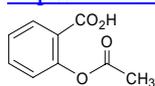
Aspirin 製剤において, 新規のラベル警告「医師の指示がない場合, 16 歳未満の小児に投与しないこと」の表示が法で定められた。2004 年 4 月 1 日以降, その警告がないすべての製剤の販売および供給は違法となる。

2002 年 10 月, CSM (Committee on Safety of Medicines) は, aspirin のまれであるが重篤なライ症候群のリスクのため, 医師の指示がない場合には 16 歳未満の小児に投与すべきではないという新規の勧告を発表した。

ほとんどの aspirin 製剤で, ラベルの改訂が提出および承認され, 2003 年 10 月 1 日以降, 法で定める新規のラベル警告のない大多数の aspirin 製剤の販売および供給することが違法となった。

Aspirin 75mg 製剤の中にはすでにライ症候群のリスクに関する警告を含み, 16 歳未満において禁忌の記載はあるが, 法に定める新規の警告はなされていない。したがって, その販売承認所有者はさらに 6 ヶ月の移行期間が認められ, その期間において MHRA は法で定める要請を施行しないことを承認し, 販売承認所有者が法律により求められるような的確なラベリングおよびリーフレットの承認を得ることを可能にした。しかし, 2004 年 4 月 1 日以降, 当局は法で定めるラベル警告のない aspirin 製剤の販売および供給しないことという要請を施行する。

<http://www.mhra.gov.uk/news/news.htm>



アスピリン (Aspirin, NSAID (解熱鎮痛消炎剤, 抗血小板剤)) 国内: 発売済 海外: 発売済

【 米 FDA 】

1. MedWatch (web 掲載日 2004/03/03)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - December 2003

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2003 年 12 月)

この概要は, 各医薬品製剤の禁忌, 枠組み警告, 警告, 使用上の注意, 副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版 (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になった項目とその小見出し, 禁忌または警告, および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: C (CONTRAINDICATIONS) = 禁忌, BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告, W (WARNINGS) = 警告, P (PRECAUTIONS) = 使用上の注意, AR (ADVERSE REACTIONS) = 副作用)

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Estradiol Valerate Injection	Delestrogen					
Demeclocycline Hydrochloride	Declomycin Tablets					
Sodium Polystyrene Sulfonate	Kayexalate Powder					
Lidocaine Hydrochloride and 5% Dextrose Injection	Lidocaine Hydrochloride and 5% Dextrose Injection					
Tazarotene	Tazorac Gel					
Theophylline in 5% Dextrose Injection	Theophylline in 5% Dextrose Injection					
Nevirapine	Viramune Tablets and Oral Suspension					
Fluorouracil Cream	Carac					
Clozapine	Clozaril Tablets					
Escitalopram Oxalate	Lexapro Tablets and Oral Solution					
Estradiol and Norgestimate	Prefest Tablets					
3% Amino Acid and 3% Glycerin Injection with Electrolytes	ProcalAmine					
Thioguanine	Tabloid Tablets					
Topiramate	Topamax Tablets and Sprinkle Capsules					
Amoxicillin Capsules, Tablets, Chewable Tablets, and Powder for Oral Suspension	Amoxil					
Triamcinolone Acetonide	Azmacort Inhalation Aerosol					
Terbutaline Sulfate	Bethine Injection and Tablets					
Cefadroxil Monohydrate	Duricef Capsules and Oral Suspension					
Erythromycin Delayed-Release Capsules	Eryc					
Diflorasone Diacetate Cream	Florone					
Dalteparin Sodium Injection	Fragmin					
Imatinib Mesylate	Gleevec Tablets					
Saquinavir Mesylate	Invirase Capsules					
Lopinavir/Ritonavir	Kaletra Capsules and Oral Solution					
Leuprolide Acetate	Lupron Injection					
Atovaquone and Proguanil Hydrochloride	Malarone Tablets and Pediatric Tablets					
Busulfan	Myleran Tablets					
Triamcinolone Acetonide	Nasacort AQ Nasal Spray					
Ciclopirox	Penlac Nail Lacquer Topical Solution					
Pantoprazole	Protonix Delayed-Release Tablets					
0.9% Sodium Chloride Injection	0.9% Sodium Chloride Injection					
Voriconazole	Vfend I.V., Tablets, and Oral Suspension					
Iodixonal	Visipaque Injection					
Orlistat	Xenical Capsules					
Azithromycin	Zithromax Tablets and Oral Suspension					
Mometasone Furoate Monohydrate	Nasonex Nasal Spray					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Montelukast Sodium	Singulair Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules					

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/dec03_quickview.htm

2. MedWatch(web 掲載日 2004/03/11)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research(CDER) - January 2004

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2004年1月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(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になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および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:C(CONTRAINDICATIONS) = 禁忌, BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告, W (WARNINGS) = 警告, P(PRECAUTIONS) = 使用上の注意, AR (ADVERSE REACTIONS) = 副作用)

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Synthetic Conjugated Estrogens, A	Cenestin Tablets					
Estradiol Transdermal System	Climara					
Amino-Acid, Electrolyte, and Glucose Infusion	Clinimix - Sulfite Free Clinimix E - Sulfite Free Injection					
Chlorpropamide	Diabinese Tablets					
Norethindrone Acetate/Ethinyl Estradiol Tablets	Femhrt					
Estradiol	Vivelle					
Estradiol	Vivelle-Dot					
Methotrexate Sodium for Injection Methotrexate Sodium Injection	Methotrexate Sodium for Injection Methotrexate Sodium Injection					
Aspirin/Extended-Release Dipyridamole	Aggrenox Capsules					
Cefazolin for Injection	Ancef					
Pamidronate Disodium Injection	Aredia					
Celecoxib	Celebrex Capsules					
Clindamycin Hydrochloride Capsules Clindamycin Injection Clindamycin Injection, in 5% Dextrose	Cleocin HCl Cleocin Phosphate Sterile Solution Cleocin Phosphate IV Sterile Solution					
Indinavir Sulfate	Crixivan Capsules					
Oxaliplatin	Eloxatin for Injection					
Cephalexin	Keflex Pulvules					
Lamotrigine	Lamictal Tablets and Chewable Dispersible Tablets					
Terbinafine Hydrochloride Tablets	Lamisil					
Busulfan	Myleran Tablets					
Amlodipine Besylate	Norvasc Tablets					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Oxiconazole Nitrate	Oxistat Cream and Lotion					
Promethazine Hydrochloride and Dextromethorphan Hydrobromide	Phenergan with Dextromethorphan Syrup					
Pantoprazole	Protonix Delayed-Release Tablets					
Albuterol Sulfate	Proventil HFA Inhalation Aerosol					
Modafinil	Provigil Tablets					
Silver Sulfadiazine Cream	Silvadene Cream					
Gatifloxacin	Tequin Tablets and Injection					
Didanosine	Videx Chewable/Dispersible Tablets Videx Buffered Powder for Oral Solution Videx Pediatric Powder for Oral Solution Videx Delayed-Release Capsules Enteric Coated Beadlets					
Azithromycin for Injection	Zithromax IV					
Azithromycin	Zithromax for Oral Suspension and Tablets					
Linezolid	Zyvox IV Injection, Tablets and Oral Suspension					
Desloratadine Desloratadine Rapidly Disintegrating	Clarinx Tablets Clarinx Reditabs Tablets					
Tolterodine Tartrate	Detrol Tablets					
Tolterodine Tartrate	Detrol LA Extended Release Capsules					
Aprepitant	Emend Capsules					
Levonorgestrel Implants	Norplant System					
Paroxetine Hydrochloride	Paxil CR Controlled-Release Tablets					
Pantoprazole Sodium	Protonix I.V. for Injection					
Zolmitriptan	Zomig and Zomig-ZMT Tablets					

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/jan04_quickview.htm

3. CDER (2004/03/16)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of March 16, 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公表(2004年3月16日)

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Alendronate	Fosamax	Merck		
Atovaquone and Proguanil	Malarone	GlaxoSmithKline		
Benazepril	Lotensin	Novartis		
Budesonide	Pulmicort	AstraZeneca		なし*
Ciprofloxacin	Ciloxan	Alcon		発行予定
Esmolol	Brevibloc	Baxter		
Fentanyl	Duragesic	ALZA		
Fexofenadine	Allegra	Aventis		
Fludarabine	Fludara	Berlex		
Fluticasone	Flonase	GlaxoSmithKline		発行予定
Fluticasone	Flovent	GlaxoSmithKline		

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Fosinopril	Monopril	Bristol-Myers Squibb		
Glyburide and Metformin	Glucovance	Bristol-Myers Squibb		
Leflunomide New!!	Arava	Aventis		
Ofloxacin	Ocuflox	Allergan		発行予定
Orlistat	Xenical	Hoffmann-La Roche		
Oxybutynin	Ditropan	Johnson & Johnson		
Temozolomide	Temodar	Schering		
Topotecan	Hycamtin	GlaxoSmithKline		
Venlafaxine	Effexor	Wyeth Ayerst		

* この薬の臨床薬理学的評価は実施されていない。

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

(注: 上記は 2004 年 3 月 16 日に web 掲載された情報)

[米 CDC]

MMWR (2004/03/12, 53(9))

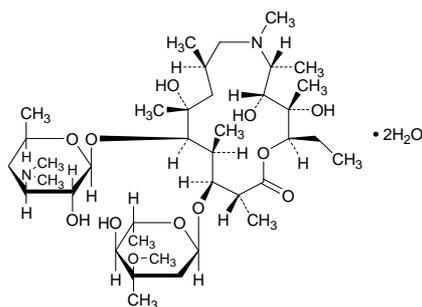
Brief Report: Azithromycin Treatment Failures in Syphilis Infections - San Francisco, California, 2002-2003

要約報告: 梅毒感染における azithromycin 治療の失敗 - San Francisco, California, 2002-2003

SFDPH (San Francisco Department of Public Health) は、マクロライド系抗生物質の azithromycin による治療を受けた梅毒患者の何例かに見られた臨床的な失敗を調査している。このレポートには梅毒治療に対する azithromycin の使用、San Francisco における最近の治療の失敗および梅毒の治療に対する CDC の勧告が記載されている。

2002 年 9 月～2003 年 7 月までに 7 件の治療の失敗が明らかになり、azithromycin での治療に反応しないおよび症状の悪化が見られた。すべての患者はその後、penicillin および doxycycline で治療を受け、臨床的にも血清学的にも反応した。CDC は梅毒に対する好ましい治療として penicillin を推奨する。Penicillin アレルギーの患者に対しては、azithromycin の 2g 投与を検討する余地はあるが、治療の有効性が証明されておらず、HIV 感染患者については研究されていないため、厳密に管理すべきである。リスクおよび失敗のメカニズムがさらにわかるまで、医師は潜伏期の梅毒や梅毒感染の治療に対して、azithromycin の使用に注意すべきである。

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5309a4.htm>



アジスロマイシン水和物 (Azithromycin Hydrate, 15 員環マクロライド系抗生物質製剤)
国内: 発売済 海外: 発売済

【カナダ Health Canada】

1. Health Canada Endorsed Important Safety Information on BIO-RAD *ASPERGILLUS* ASSAY and [‘Tazocin’] (piperacillin/tazobactam) (Web 掲載日 2004/03/09, 通知日 2004/01/22)

Health Canada が BIO-RAD 社の *Aspergillus* 検査と [Tazocin] (piperacillin/tazobactam) に関する重要な安全性情報を支持表明

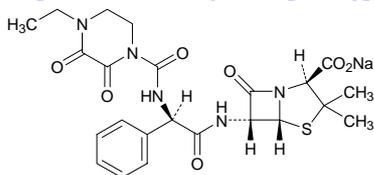
主題: [Tazocin] (piperacillin/tazobactam) と BIO-RAD 社の *Aspergillus* 検査との相互作用に関する新規の情報

Piperacillin/tazobactam の静脈注射を受けた患者に, Bio-Rad Laboratories 社の [‘Platelia’] *Aspergillus* EIA (酵素免疫測定) 検査を行ったところ, 偽陽性を示したとの報告があった。しかし, 患者は後に *Aspergillus* に感染していないことがわかった。*Aspergillus* 由来でない多糖類とポリフラノースとの間で交差反応が報告された。したがって, piperacillin/tazobactam 投与患者における陽性の検査結果は慎重に解釈し, 他の診断検査でも確認すべきである。

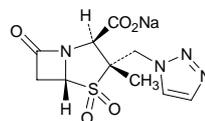
[‘Tazocin’] の処方情報を臨床検査での相互反応に関する分も含め完全に改訂した。[‘Tazocin’] の安全性と有効性の箇所の改訂はまだ行われていない。

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

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



ピペラシリンナトリウム (Piperacillin Sodium, 合成ペニシリン製剤)



タゾバクタムナトリウム (Tazobactam Sodium, ラクタマーゼ阻害剤)

ピペラシリンナトリウム/タゾバクタムナトリウム (Piperacillin Sodium / Tazobactam Sodium)

国内: 発売済 海外: 発売済

2. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [‘Viramune’] (nevirapine) (Web 掲載日 2004/03/12, 通知日 2004/02/20)

Health Canada が [‘Viramune’] (nevirapine) に関する重要な安全性情報を支持表明 (医療従事者向け)

主題:重要な最新の安全性情報:[Viramune] (nevirapine)による重篤な,生命を脅かすまたは致死的な肝毒性に対するリスクファクターの解明

Boehringer Ingelheim 社(Canada)は, Health Canada との協議の結果,[Viramune]錠(200 mg)の製品モノグラフの警告の項目に追加された重要な新しいラベリングの情報を通知した。同剤は,他のレトロウイルス剤との併用で HIV-1 感染の治療に適応のある非核酸系逆転写酵素阻害剤である。

特に,以下の点について注意すること。

- ・HIV感染のため慢性的に治療を受けている妊娠した女性を含む,治療開始時のCD4 陽性細胞数が $250/\text{mm}^3$ を超える女性は肝毒性のリスクが著しく高く(12倍),致死的な場合もあった。このリスクの高い患者群は,[Viramune]治療開始時に測定したCD4 数により特定された。
- ・重篤な,または致死的な可能性のある肝障害の事象(しばしば発疹を伴う)のリスクが最も高いのは,[Viramune]での治療開始後 6 週間である。しかし,リスクはその後も継続するので,[Viramune]での治療開始後 18 週間は患者を厳密にモニターすべきである。
- ・治療中止にもかかわらず,肝障害が進行した症例もある。

この新しい情報は,最近の市販後調査データの結果,および[Viramune]の臨床試験データベースの詳細な解析による。

この新しい情報はリスクの増加する患者についてだが,どんな患者も肝障害の事象を起こす可能性があり,注意深くモニターすべきである。まず臨床検査のモニタリングを月に一度以上行い,例えば投与開始時,増量時および増量 2 週間後の肝機能検査の実施が勧められる。

[Viramune]治療中のいずれの時期においても,特に投与開始から 18 週の間,発疹を生じた患者にはすべて,その時点で肝機能検査を行うべきである。治療開始から 18 週間以降は,頻繁な臨床検査のモニタリングを[Viramune]治療中継続すべきである。発疹および中等度から重度の臨床検査値の上昇(ASTまたはALT > 正常値の上限の5倍)が見られた場合,[Viramune]の投与を永久に中止すべきである。重篤な発疹または発熱,水泡形成,口腔病変,結膜炎,顔面浮腫,筋肉または関節痛,全身倦怠のような全身症状を伴う発疹が発現した患者においてはすべて,[Viramune]の投与を永久に中止すべきである。

スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症が発現する場合,発熱・倦怠感・鼻炎・悪心・胸痛・嘔吐・咽喉痛・咳嗽・浮動性めまい・下痢・頭痛・筋痛・関節痛等のインフルエンザ様症状が,前駆症状として見られることがある。インフルエンザ様症状および/または単発性の発疹が生じた場合,患者を厳密にモニターすべきである。

すべての患者に,肝炎の徴候および症状,重篤な皮膚反応および過敏反応が発現した場合,[Viramune]治療を中止し速やかに受診するよう指示することは重要である。これらの患者においては[Viramune]を再投与すべきではない。

カナダ国内における市販後調査によると,1998 年以降,[Viramune]と他のレトロウイルス剤との併

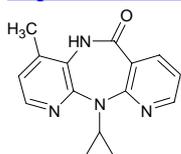
用治療を受けた女性患者 1 例において、生命を脅かすスティーブンス・ジョンソン症候群(致死的ではない肝炎を伴う)が報告されている。

市販後の有害事象の自発的報告に基づいて算定された報告率は、薬物治療に関連したリスクを過小評価すると一般的に推測される。

この情報は重要であるため、Boehringer Ingelheim 社(Canada)は、目下、Health Canada とともにこの最新の安全性情報を製品モノグラフに記載する準備を進めている。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/viramune_2_hpc_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/viramune_2_hpc_e.html



ネビラピン [Nevirapine, 非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)] 国内: 発売済 海外: 発売済

【 豪 TGA 】(2004/03/11)

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

ADRAC (Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee) は小児および青年における SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) の安全性と有効性を検討した。MDD (大うつ病) の治療に対し、これらの薬剤を使用することにより引き起こされる自殺念慮および自傷行為の増加の可能性について国際的な懸念がある。

ADRAC は英国 CSM (Committee on Safety of Medicines) による最近の評価、および米国 FDA の諮問委員会に最近提出された報告資料を検討した。ADRAC は Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists および Royal Australasian College of Physicians の小児科および小児健康部門からのアドバイスも求めた。

オーストラリアにおいて小児および青年の MDD の治療に対し、SSRI は承認されていないことに留意すべきである。しかし SSRI は MDD の治療に対して使用されている。SSRI のうち 2 つ (fluvoxamine および sertraline) は、小児および青年の強迫症状の治療に対しオーストラリアで承認されている。

CSM および FDA による小児および青年の MDD における 11 の試験による臨床データの評価は大筋で一致している。これらの評価は、fluoxetine の有効性、citalopram の有効性の可能性のエビデンスがあるが、fluvoxamine、paroxetine、sertraline および venlafaxine の有効性のエビデンスはないと結論付けた。また、citalopram、paroxetine、sertraline および venlafaxine に対して自殺念慮および/または自殺行為の増加のエビデンスがあったと結論付けた。CSM は、fluoxetine を除くすべての SSRI に対するリスク-ベネフィット比は高いと結論し、FDA は小児および青年における paroxetine の使用に反対する強い勧告を発表した。

抗うつ治療の初期の段階における自殺念慮や自殺行為の増加は、成人の臨床的事象としてよく知られている。小児および青年においても同様にこれが起こりうることは明らかである。小児および青年の臨

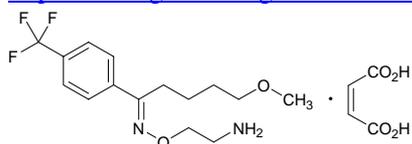
床試験のエビデンスはさらに詳しく解析中であり、自殺念慮および自殺行為の割合の増加は低いように思われるが、研究によりさまざまである。

ADRAC は現在のデータは小児および青年の MDD における SSRI の有効性と安全性に関して決定的なものではないと考えている。この点を考慮して、ADRAC は次のことを推奨する。

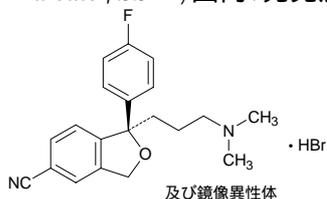
- 1) MDD の小児および青年における SSRI の使用は、NHMRC の青少年のうつ病に対する臨床的手法のガイドライン(1997)に沿って、総合的な患者管理の中でのみ行うべきである。管理は自殺念慮および自殺行為の危険に対し注意深いモニタリングも必要である。
- 2) 臨床試験データの最近の評価および製品情報を考慮し、MDD の小児や青年に対する SSRI の選択を行うべきである。Paroxetine および venlafaxine に対する現在のオーストラリアの製品情報では、小児および青年の使用を推奨しないことに注意すべきである。
- 3) 現在 MDD に対し SSRI で治療を受けている小児および青年は突然服薬を中止すべきではない。

http://www.tga.health.gov.au/adr/adrac_ssri.pdf

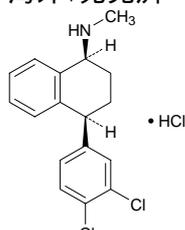
http://www.tga.health.gov.au/adr/adrac_ssri.htm



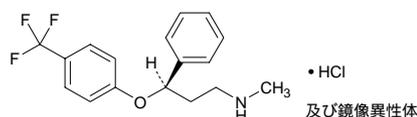
マレイン酸フルボキサミン (Fluvoxamine Maleate, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済



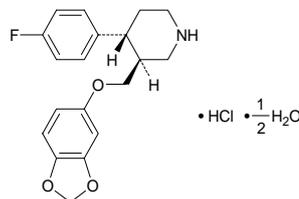
臭化水素酸シタロプラム (Citalopram Hydrobromide, SSRI) 国内: Phase II 中止 (1996/03 届出, 2004/03/11 現在) 海外: 発売済



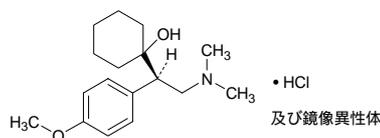
塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride, SSRI) 国内: 申請中 (2003/12/19 現在) 海外: 発売済



塩酸フルオキセチン (Fluoxetine Hydrochloride, SSRI) 国内: Phase III (2003/05/16 現在) 海外: 発売済



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



塩酸ベンラファキシン (Venlafaxine Hydrochloride, SNRI) 国内: Phase III (2003/11/28 現在) 海外: 発売済

[EU EMEA] (2004/03/09)

Public Statement on the Safety of Olanzapine ([‘Zyprexa’], [‘Zyprexa Velotab’])

[Zyprexa], [Zyprexa Velotab] (olanzapine) の安全性に関する EMEA の公告

痴呆のある高齢患者における脳血管有害事象および死亡率の増加

EMA および CPMP は、痴呆への olanzapine の使用に関する重要な安全性情報を入手した。臨床試験のデータは、olanzapine を服用した痴呆のある高齢患者における脳血管有害事象および死亡率のリスク増加を示している。医療従事者は、olanzapine は痴呆関連精神疾患および/または行動障害の治療に適応がなく、特にこれらの疾患の患者への使用は推奨されないということを認知すべきである。

痴呆のある高齢(65 歳を超えた)患者での一連の臨床試験において、プラセボと比較して olanzapine では、死亡率が約 2 倍に、脳血管有害事象が 3 倍になることが示された。死亡率の高さは、olanzapine の用量、治療の期間とは関連性がなかったが、年齢(65 歳より高齢)、鎮静、嚥下障害、栄養障害、脱水、肺の基礎疾患(嚥下性または嚥下性でない肺炎)、benzodiazepine の併用等の危険因子との関連性が判明した。臨床試験のデータでは、血管性痴呆の基礎疾患があると、脳血管有害事象が起りやすいことと有意に関連性があった。Olanzapine の有効性は、これらの試験では示されなかった。

CPMP は、非定型抗精神病薬を痴呆のある患者へも幅広く使用するという状況下で、これらのデータを検討した。

Olanzapine の臨床試験の知見に基づいて、CPMP は olanzapine の製品情報で、処方医および患者向けに当該の警告を出すことにした。

副作用の重篤性から、EMA は医師に次の重大な安全性情報を喚起する。

- ・Olanzapine は痴呆関連精神疾患および/または行動障害の治療に適応がない。
- ・痴呆関連精神疾患および/または行動障害で現在 olanzapine を服用している患者は、リスクが確認されたので、担当医に治療を再検討してもらうべきである。
- ・向精神薬は、精神症状および行動障害を示した痴呆の患者に使用されることが知られている。Olanzapine を含む非定型抗精神病薬で、または非定型抗精神病薬と従来の抗精神病薬における死亡率または脳血管有害事象のリスクの差を確定するには、データが不十分である。医師は、olanzapine で確認されたリスクは、他の非定型または従来の抗精神病薬においても否定することはできないことを認識しなければならない。

Olanzapine を服用している痴呆のある高齢患者、その家族および介護者に対する情報

- ・Olanzapine は痴呆のある患者への使用を承認されていない。痴呆のある高齢患者での臨床試験において、卒中発作等の重篤な副作用が報告されている。
- ・痴呆に関連する症状の治療のために olanzapine をすでに服用している患者は、担当医に治療を再検討してもらうよう相談すべきである。

緊急措置として、olanzapine の処方および患者情報を製造承認取得者の要請に応じて急遽改訂した。製品情報に関連する改訂は、Annex 1 に示した。[Zyprexa]と[Zyprexa Velotab]の科学的評価および改訂された製品情報の全文については、European Public Assessment Report に問い合わせること。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野,山本