医薬品安全性情報 Vol.3 No.9 (2005/05/13)

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/SNRI に関する EMEA 声明への MHRA の対応 〔英 MHRA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.1
・英国 Million Women Study からのホルモン補充療法(HRT)に関する最新データ 〔英 MHRA〕・・p.2
・2005年安全性警告:[‘Betaseron’](interferon beta-1b) 〔米 FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.3
・Eli Lilly 社と FDA が重症敗血症の小児患者における[‘Xigris’]〔drotrecogin alfa (activated)〕の無作為化二重盲検プラセボ対照試験への患者登録中止を医療従事者に通知 〔米 FDA〕・・・p.4
・[‘Bextra’](valdecoxib)錠と重篤な皮膚反応との関連性 〔カナダ Health Canada〕・・・・・・・・・・・p.5
・[‘Elidel’](pimecrolimus)クリームおよび[‘Protopic’](tacrolimus)軟膏に関する安全性情報 〔カナダ Health Canada〕・・p.6
・軽度認知障害(MCI)における[‘Reminyl’](galantamine hydrobromide)の治験からの安全性情報 〔カナダ Health Canada〕・・p.7
・[‘Trileptal’](oxcarbazepine)と致命的な皮膚反応および多臓器過敏症との関連性 〔カナダ Health Canada〕・・p.9
・オーストラリアにおけるアーユルベーダ薬の安全性 〔豪 TGA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.10
・小児および青年における抗うつ剤検討の最終報告 〔EU EMEA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.11
・CHMP が[‘Xigris’]〔drotrecogin alfa (activated)〕の使用法に関する勧告 〔EU EMEA〕・・・・p.12

注 [‘○○○’] ○○○は当該国における商品名

I. 各国規制機関情報 (2005/05/04 現在)

【 英 MHRA 】

1. Press Statement

MHRA response to EMEA announcement on SSRIs/SNRIs (2005/04/25)

SSRI/SNRI に関する EMEA 声明への MHRA の対応

SSRI/SNRI のリスクに関する MHRA の勧告は, EMEA により発出されたものと一致するものであるが, MHRA は Committee on the Safety of Medicines (CSM)と協力し, うつ病治療でのそれぞれの製品についてリスクとベネフィットに関する詳細な情報を出している。

CSM の MHRA への助言は, うつ病治療における 18 歳未満の治療におけるリスクとベネフィットのバランスは[‘Seroxat’](paroxetine), [‘Efexor’](venlafaxine), [‘Lustral’](sertraline),

[‘Cipramil’] (citalopram), [‘Cipralex’] (escitalopram), [‘Zispin’] (mirtazapine) に関しては好ましくないとしている。EMEA のプレス発表にあるように, 医師は小児および青年での個々の臨床試験結果を基に治療を決定することがある。[‘Prozac’] (fluoxetine) は, 小児および青年におけるうつ病治療に有効であることが臨床試験で示されたが, 他の SSRI 同様, 軽微ながらも自傷や自殺念慮のリスク上昇と関連する可能性があるので, 処方した場合は患者を注意深いモニタリング下に置くべきである。

http://www.mhra.gov.uk/news/april/PR_SSRIs.pdf

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

2. Latest data on hormone replacement therapy（HRT）from the UK Million Women Study（2005/04/29）

英国 Million Women Study からのホルモン補充療法 (HRT) に関する最新データ

Committee on the Safety of Medicines (CSM) は, Lancet 誌に掲載された, 英国 Million Women Study の最新データを把握している。さまざまなタイプのホルモン補充療法 (HRT) の影響について知見が増えつつある中で, このデータは重要な情報を追加するものであり, 長期使用における注意の必要性を強調している。HRT の短期使用に関しては, この子宮内膜癌 (子宮内壁の癌) に関する新しいデータによってリスクとベネフィットの全体的なバランスが変わる可能性は低い。

HRT のタイプによって乳癌および子宮内膜癌のリスクに及ぼす影響は異なる。個々の女性患者に最適な治療形態を決定するにあたっては, この両方のリスクを念頭に置く必要がある。HRT の開始または継続については, その都度, 患者に十分に説明したうえで, 個別に決定すべきであり, リスクファクターや個々人の好みの変化も考慮に入れるべきである。

CSM では, 以下の勧告を繰り返し行っている。

- 閉経期症状の治療については, 大半の女性において短期 HRT のベネフィットはリスクを上回ると考えられる。
- いかなる場合でも, 最小有効量を最短期間使用すること, および治療継続の必要性を少なくとも 1 年に 1 回見直すことが適切な治療である。
- 骨折のリスクが高い 50 歳以上の閉経後女性については, 骨粗鬆症の予防を目的とした HRT の使用は, 他の骨粗鬆症療法に忍容性がないか, これが禁忌である場合に限定する。

HRT に関する CSM の Expert Working Group は, 継続中のレビューをもとにこれまで HRT の安全性を確保してきた。また, 来週には, この最新データを詳細に検討する予定である。全 HRT 製品の製品情報には, 乳癌および子宮内膜癌のリスクに関する警告がすでに盛り込まれている。

CSM の委員長 Professor Gordon Duff は,「我々は以前, 個々の女性患者への HRT の実施を決めるにあたっては, あらゆるリスクとベネフィットを考慮することがきわめて重要であると勧告したが, 今回の最新データは,この勧告を補足するものである。HRT を受けている患者がすぐに何らかの対策を講じる必要はないが, そのような患者は, 次回診察時に処方医と治療の必要性について話し合うべきである。」と述べている。

〔Questions and answer document〕
http://www.mhra.gov.uk/news/april/hrt_qa_Milwomstudy_290405.pdf

http://www.mhra.gov.uk/news/april/PR_HRTstudy.pdf
http://www.mhra.gov.uk/news/news.htm

【 米 FDA 】

1. 2005 Safety Alerts：[‘Betaseron’]（interferon beta-1b）（Web 掲載日 2005/04/22，通知日 2005/04/15）

2005 年安全性警告：[‘Betaseron’]（interferon beta-1b）（医療従事者向け）

医療従事者に対し，Berlex 社は[‘Betaseron’]（interferon beta-1b）についての安全性情報を出した。Berlex 社は，多発性硬化症（MS）治療の安全プロフィールについての情報に対する関心が高まっていることを考慮し，[‘Betaseron’]（interferon beta-1b）に関連して肝毒性が見られることから，医療従事者に同薬の処方情報に留意すべきとしている。1993 年の市場導入以来，[‘Betaseron’]の処方情報には，[‘Betaseron’]療法導入後に一定間隔（1，3，および 6 ヵ月）で肝機能検査を行うこと，その後も定期的に肝機能障害の発現を確認することが推奨されている。

肝毒性は，すべてのベータインターフェロンについて報告されている有害反応である。これまでに，自己免疫性肝炎や重症肝臓障害等，肝不全に陥ったり移植が必要となる重篤な肝細胞障害がまれに報告されてきた。これらの事象は市販後安全性監視期間中に報告されている。一部の症例では，ベータインターフェロン投与患者において報告されたこれらの肝毒性事象は，他剤および/または肝臓障害に関連する他の基礎疾患の存在下で起きていた。

米国では，[‘Betaseron’]の市場導入以来 12 年間，患者 30 万人･年を超える実績の蓄積があり，[‘Betaseron’]が再発性多発性硬化症の臨床的増悪の頻度を低下させるための安全かつ有効な治療薬であることに変わりはない。MS Pathways および B. E. T. A.看護プログラム*は，包括的な患者の支援および教育を行うべく，熱心な取り組みを続けている。

[‘Betaseron’]は，再発性多発性硬化症の臨床的増悪の頻度を低下させるための治療薬として承認されている。

最も一般的に報告される有害反応はリンパ球減少症，注射部位反応，無力症，インフルエンザ様症状，頭痛，および疼痛である。[‘Betaseron’]は，うつ病の患者には慎重に投与すべきである。対照試験では，5%の患者において注射部位変性壊死が報告されている。患者には，部位を変えて注射することが重要であることを伝えるべきである。また女性患者には，妊娠に対する潜在的リスクについての警告を行うべきである。これまでに，アナフィラキシーの症例報告はまれである（添付文書の「警告」，「注意」，および「有害反応」を参照のこと）。

＊B. E. T. A.看護プログラム：[‘Betaseron’]の教育，訓練および支援プログラム
http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Betaseron_DHCP.pdf
http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Betaseron

◎インターフェロン　ベータ-1b (遺伝子組換え)〔interferon beta-1b〔genetical recombinant〕,
インターフェロン　ベータ製剤〕国内：発売済　海外：発売済

2. Eli Lilly and FDA notified healthcare professionals of the stopping of enrollment in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ['Xigris'] in pediatric patients with severe sepsis.（Web 掲載日 2005/04/28, 通知日 2005/04/21）

Eli Lilly 社と FDA が重症敗血症の小児患者における['Xigris']〔drotrecogin alfa（activated）〕の無作為化二重盲検プラセボ比較試験への患者登録中止を医療従事者に通知（医療従事者向け）

FDA は, Eli Lilly and Company 社がこのたび EVBP 試験への患者登録を停止したことを通知する。本件は[‘Xigris’]〔drotrecogin alfa（activated）〕の重症敗血症小児患者における無作為化二重盲検プラセボ比較試験である。[‘Xigris’]は小児の重症敗血症への適応はない。

当試験の外部独立データ監視委員会（DMC）は予定の中間解析の結果, [‘Xigris’]は主要評価項目である「臓器不全の完全な回復までの合計時間」において 14 日を越えてもプラセボに対する優位性を示す可能性が低く, 試験には意味がないとして中止を勧告した。

DMC は加えて中枢神経系（CNS）の出血頻度の数値が[‘Xigris’]群がプラセボ群より高いことを指摘した。投与期間（試験 0～6 日）を通じて頭蓋内の出血性事象を示した患者数は, 患者全体で 4 例対 1 例〔[‘Xigris’]対プラセボ〕あり, [‘Xigris’]群の 4 例中 3 例は 60 日齢以下の患者に発症した。致死率, 重篤な有害事象の発現率, 総重症出血性事象, 大きな切断手術の割合は[‘Xigris’]群とプラセボ群に差は見られなかった。中間解析における主要な知見を以下の**表**に要約する。

	[‘Xigris’]：N=201 n （%）*	Placebo：N=198 n （%）*
CTCOFRS（臓器不全の完全な回復までの合計時間） 平均日数 ± 標準偏差	9.7±5.0	9.8 ±5.1
すべての原因による 28 日間での死亡	34 （17）	36 （18）
治験担当医師の診断による出血が原因の死亡	1（0.5）	5 （2）
頭蓋内出血（ICH）		
0～6 日（投与期間）	4 （2）	1（0.5）
0～28 日（全試験期間）	8 （4）	5 （2）
重篤な有害事象		
0～6 日（投与期間）	21 （10）	23 （12）
0～28 日（全試験期間）	35 （17）	40 （20）
重篤な出血性事象		
0～6 日（投与期間）	8 （4）	7 （4）
0～28 日（全試験期間）	13 （6）	14 （7）
28 日の試験期間中に少なくとも一度の ICH 事象があったか死亡した症例	39 （19）	38 （19）
大きな切断手術	4 （2）	6 （3）

*CTCOFRS は平均日数 ± 標準偏差, その他は総転帰数

EVBP 試験のデータ収集は現在進行中である。登録患者全員が 28 日間の試験期間終了まで追跡調査される。試験データの全体は 2005 年後半には入手可能となり，可能な限り速やかに公表する。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/xigris_dearHCP_4-21-05.htm

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Xigris2

◎活性型ドロトレコジン アルファ〔drotrecogin alfa (activated)，遺伝子組換えヒト活性化プロテイン C，重症敗血症治療薬〕国内：Phase I (2005/04/01 現在)　海外：発売済

【 カナダ Health Canada 】

1. Subject: Association of [‘Bextra’] (valdecoxib) tablets Serious Adverse Drug Reactions (2005/04/22)

[‘Bextra’] (valdecoxib) 錠と重篤な皮膚反応との関連性 (医療従事者向け)

2005 年 4 月 7 日，Pfizer Canada 社は Health Canada との協議を経て，[‘Bextra’] (valdecoxib) のベネフィット/リスク評価の結果が出るまで，カナダでの[‘Bextra’]錠の販売を自発的に停止することに同意した。Health Canada からの[‘Bextra’]販売停止の要請は，[‘Bextra’]に関連する重篤かつ生命を脅かす可能性のある皮膚反応のリスク，および Health Canada が現在実施中の COX-2 阻害剤の心血管安全性評価に基づいてのことである。心血管，胃腸，まれではあるが潜在的に生命を脅かす可能性のある皮膚反応〔スティーブンスージョンソン症候群 (SJS)，中毒性表皮壊死融解症 (TEN)，多型紅斑〕のレビューに関して，安全性に関する十分な証拠を得る必要がある。

Pfizer Canada 社は，追加予防策として，また，Health Canada が現在実施中の COX-2 阻害剤の心血管安全性評価の最終決定の結果が出るまでの処置として，2005 年 4 月 8 日から[‘Bextra’] (valdecoxib) の 10 mg および 20 mg 経口錠剤の全ロットについて，カナダ市場からの自主回収を開始した。

また，Pfizer 社は，FDA および EMEA の要請を受けて，米国内および欧州における[‘Bextra’]販売活動についても同様に停止することに同意した。さらに米国では，FDA が 2005 年 4 月 7 日付けで COX-2 阻害剤を含む NSAID 薬物群のラベリングと販売に関係する一連の重要な変更を発表した。

◆医療従事者への助言

処方医に対し，次の助言を行う。

・同薬による治療を新規に開始しないこと

・患者の治療を適切な代替治療法に切り換えること

薬剤師に対し，次の助言を行う。

・今後は[‘Bextra’]の調剤を行わないこと。

・[‘Bextra’]使用患者に対して，主治医に連絡を取り，[‘Bextra’]による現在の治療の中止ならびに代替治療法について話し合うよう助言すること。

医師と相談後，患者は同製品を薬局に返却すべきである。土壌や市の水道の汚染を避けるた

め，同製品をﾄｲﾚや流しに流してはならない。

Health Canada は，COX-2 選択的 NSAID の心血管安全性に関する審査を現在実施中である。最近，医療従事者に対し，安全性最新情報として，[‘Bextra’]に関連する以下のような心血管系の安全性および重篤な皮膚反応に関する警告が伝えられた。

・2004 年 12 月 10 日，冠動脈バイパス移植術（CABG）を受ける患者に対する禁忌，および重篤な皮膚反応の発生に関する追加情報と警告が紹介された（ドクターレター：http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bextra2_hpc_e.html）.

・上記ﾄﾞｸﾀｰﾚﾀｰでは，冠動脈バイパス移植術（CABG）を受ける患者で，術前および/または術後に[‘Bextra’]を使用する患者の安全性問題に関する具体的な懸念，および[‘Bextra’]に関連する重篤な皮膚反応についての概略が示され，心臓血管疾患の既往またはﾘｽｸを有する患者への[‘Bextra’]処方は慎重に行うよう助言されていた。

・[‘Bextra’]は，骨関節炎，関節ﾘｳﾏﾁ，および原発性月経困難症の対症療法を適応とする選択的 COX-2 阻害剤として，2002 年 12 月にカナダで承認された。

・初版の製品モノグラフには，重篤な皮膚反応を起こしたまれな症例，およびスルホンアミド類へのアレルギー型反応の既往の有無にかかわらず過敏症反応を起こした症例に関する情報が含まれていた。また，重篤な皮膚反応を起こしたまれな症例，およびスルホンアミド類へのアレルギー型反応の既往の有無にかかわらず過敏症反応を起こした症例があったことを医療従事者に知らせるため，[‘Bextra’]のカナダ市場への導入に際してもﾄﾞｸﾀｰﾚﾀｰが発行された（http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bextra_e.html）。

Pfizer 社は，COX-2 選択的 NSAID の安全性のモニターを続行中であり，入手可能となるすべての新データを再検討して，Health Canada との意見交換を続けていく。Pfizer 社は，医師および患者が[‘Bextra’]の使用を再開できるようにするため，同社が認可を得られるような選択肢を探す予定である。

Health Canada は，これらの薬剤の使用に伴う心血管性ﾘｽｸに関する最近の懸念を考慮して，すべての COX-2 選択的 NSAID について安全性評価を実施中である。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bextra3_hpc_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bextra3_hpc_e.html

◎バルデコキシブ（valdecoxib，選択的 COX-2 阻害剤）国内：Phase II/III（2005/04/21 現在）

海外：販売停止（2005/04/07 現在）

2. Advisories for the Public

Safety information about[‘Elidel’] cream and [‘Protopic’] ointment（2005/04/27）

[‘Elidel’]（pimecrolimus）ｸﾘｰﾑおよび[‘Protopic’]（tacrolimus）軟膏に関する安全性情報

Health Canada より，[‘Elidel’]（pimecrolimus）ｸﾘｰﾑおよび[‘Protopic’]（tacrolimus）軟膏の使用者に対して発癌ﾘｽｸの可能性を示す安全性情報が通知された。これら処方薬の使用者（成人および 2 歳以上の小児のｱﾄﾋﾟｰ性皮膚炎治療用に承認）に対し認可された使用上の指示に従

い以下の事柄を心がけるよう注意を呼びかけた。

・[‘Elidel’]および[‘Protopic’]は他の治療法が無効であるか不適であることが示された場合のみに使用すること。

・[‘Elidel’]および[‘Protopic’]は症状の緩和のためには薄く塗布し，長期の安全性に関しては不明であるので短期間のみ用いること。

・免疫系の発達に対する影響はわかっていないので，2 歳未満の小児には[‘Elidel’]および[‘Protopic’]を使用しないこと。

・患者には，何か気になることがあれば主治医に相談することを勧める。

2005 年 3 月，米国 FDA はウェブサイトに Public Health Advisory と Alerts for Healthcare Professionals を掲載して[‘Elidel’]および[‘Protopic’]をアトピー性皮膚炎治療のために皮膚に適用したときの発癌リスクの可能性に関する情報提供を行った。米国の勧告は 2005 年 2 月 15 日の FDA の Pediatric Advisory Committee（小児科諮問委員会）会合において作成された答申に準拠したもので，動物実験，症例研究，少数患者の症例報告，作用機序に関するその他の知見を根拠としている。

2004 年 12 月までに，FDA は[‘Elidel’]に関連する 10 件の癌関連有害事象の症例報告と[‘Protopic’]に関連する 19 件の報告を受けている。カナダ国内では[‘Elidel’]に 2 件の癌関連有害事象の報告があり[‘Protopic’]に関しての報告はない。

Health Canada は[‘Elidel’]および[‘Protopic’]のラベリングを改訂して発癌リスクの可能性に関する最新安全性情報を盛り込むことを要求する。

[‘Elidel’]は Novartis Pharmaceuticals 社製，[‘Protopic’]は Fujisawa Healthcare 社製である。

http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2005/2005_31.html

◎ピメクロリムス（pimecrolimus，カルシニューリン阻害剤，アトピー性皮膚炎治療剤）

国内：PhaseII 以降（2005/01/26 現在） 海外：発売済

◎タクロリムス（tacrolimus，カルシニューリン阻害剤，免疫抑制・アトピー性皮膚炎治療剤）

国内：発売済 海外：発売済

3. Safety Information from Investigational Studies with [‘Reminyl’]（galantamine hydrobromide）in Mild Cognitive Impairment（MCI）（2005/04/22）

軽度認知障害（MCI）における[‘Reminyl’]（galantamine hydrobromide）の治験からの安全性情報（医療従事者向け）

医療従事者に対し，Janssen-Ortho 社より，Health Canada との協議の結果，[‘Reminyl’]（galantamine hydrobromide）に関する重要な安全情報が通知された。2005 年 1 月にも，Janssen-Ortho 社は，Health Canada との協議の結果，MCI 患者を対象とした 2 つの治験の結果に関する一般向け勧告を出している。[‘Reminyl’]は，軽度ないし中等度のアルツハイマー型痴呆を認める患者の対症療法薬として承認されているが，MCI 患者の治療薬としての適応は検討されていない。

[‘Reminyl’]の製品モノグラフが改訂され，MCI の研究結果に関する以下の情報が加えられた。

[‘Reminyl’]製品モノグラフの変更は以下のとおりである。

・警告および使用上の注意の項目に，MCI 患者を対象とした 2 つの治験においてプラセボ（死亡 1 例；n=1,022）と比較して[‘Reminyl’]（死亡 13 例；n=1,026）の死亡率に差が認められた，という情報を加える。このような差がみられる理由は現時点では不明である。アルツハイマー病患者における[‘Reminyl’]試験では，死亡率の差は認められていない。

・これらの治験では，MCI 患者における[‘Reminyl’]の有効性は認められなかった。

・[‘Reminyl’]を軽度ないし中等度のアルツハイマー病患者に投与した場合，死亡率のリスク増大に関する証拠は得られていない。

・[‘Reminyl’]が MCI 患者への使用には適応がないことを用法・用量の項目に記載し，医療従事者に注意を喚起する。

◆警告および使用上の注意，特別な患者集団

◇軽度認知障害（MCI）の患者

MCI 患者を対象とした治験における死亡率：痴呆症状のない MCI 患者を被験者とした有効性・安全性に関する 2 年間の無作為化，二重盲検プラセボ比較の 2 試験が完了している。MCI 患者は，年齢および受けた教育から予想されるよりは障害度の高い単独の記憶障害を示すが，現行のアルツハイマー病の診断評価基準を満たさない。これらの治験では，MCI 患者に対する[‘Reminyl’]の有効性は認められていない。これら 2 つの治験の二重盲検部分では，[‘Reminyl’]投与患者（n=1,026）で合計 13 例の死亡が，またプラセボ投与患者（n=1,022）で 1 例の死亡が記録されたが，このような差の認められた理由はまだ明らかになっていない。アルツハイマー病患者を対象とした複数の[‘Reminyl’]試験では，死亡率のこのような差は観測されていない。[‘Reminyl’]投与患者の死亡例の約半数は，さまざまな血管性の疾患（心筋梗塞，卒中発作，および突然死）が原因であった。その他の死因は，感染，自殺，および癌であった。軽度ないし中等度のアルツハイマー病患者に[‘Reminyl’]を投与した場合には，死亡率のリスク増大に関する証拠は得られていない。

◆用法・用量

[‘Reminyl’]（galantamine hydrobromide）および[‘Reminyl’] ER は，軽度認知障害の患者への適応はない〔警告および使用上の注意，特別な患者集団，軽度認知障害（MCI）患者：MCI 患者を対象とした治験における死亡率を参照のこと〕。

承認された適応以外での[‘Reminyl’]の使用は勧められない。患者の治療は，承認されたカナダの処方情報に従って行うこと。

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

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

◎ガランタミン（galantamine，抗アルツハイマー型痴呆剤，アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）

国内：申請準備中（2005/04/04 現在）　海外：発売済

4. Association of [‘Trileptal’] (oxcarbazepine) with life-threatening dermatological reactions and multi-organ hypersensitivity (2005/04/27)

[‘Trileptal’] (oxcarbazepine) と致命的な皮膚反応および多臓器過敏症との関連性 (医療従事者向け)

Novartis Pharmaceuticals 社は, Health Canada との協議の上, [‘Trileptal’] (oxcarbazepine) の使用に関連して小児および成人で報告されている多臓器過敏症反応と同様に, スティーブンス･ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 等の重篤な皮膚反応のリスクに関する安全性情報について通知した。

[‘Trileptal’]の製品モノグラフの警告および注意の項が以下のように改訂された。

◇重篤な皮膚反応

･スティーブンス･ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 等の重篤な皮膚反応が, [‘Trileptal’]の使用に関連して小児および成人で報告されている。

･[‘Trileptal’]の使用に関連した TEN および SJS の報告率はバックグラウンド推定発現率の 3～10 倍である。患者の中には入院を余儀なくされ, まれではあるが死に至るケースもある。これらの重篤な皮膚反応の推定発現率は, 100 万人･年あたり 0.5～6 例である。

･患者が[‘Trileptal’]を服用中に皮膚反応を起こした場合は, [‘Trileptal’]の使用中止と他の抗てんかん薬の処方を考慮すべきである。SJS または TEN の診断は, [‘Trileptal’]中止直後に行う必要がある。

◇多臓器過敏症

･成人および小児の患者において, 多臓器過敏症反応が, [‘Trileptal’]の使用に関連して少数ではあるが発現している。これらの症例の多くが入院し, 生命にかかわると判断された症例もある。

･本障害の徴候および症状は多様であるが, 通常, 患者は肝臓, 腎臓, 血液系を含むさまざまな臓器の症状を伴う発熱と発疹を呈する。他の臓器の症状や徴候も発現する可能性がある。

･本反応が疑われる場合は, [‘Trileptal’]を中止し, 代わりの治療を開始すべきである。

◇Carbamazepine との交差感作性

･Carbamazepine に交差感作性を示した患者の約 25～30%は, [‘Trileptal’]にも交差感作性を示すであろう。過敏症反応は, これまで carbamazepine に過敏症反応を示さなかった患者にも発現する可能性がある。

[‘Trileptal’]は, 成人および 6～16 歳の小児のてんかん患者における部分発作の単剤療法または補助療法に適応を持つ。

[‘Trileptal’]製品モノグラフの消費者向け情報の項も上記に従って改訂された。

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

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

◎オクスカルバゼピン〔Oxcarbazepine, Na channel antagonist (抗てんかん剤)〕

国内：Phase II 中止（2004/02 現在） 海外：発売済

【 豪 TGA 】

1. Safety of Ayurvedic medicines in Australia（2005/04/27）

オーストラリアにおけるアーユルベーダ薬の安全性

Therapeutic Goods Administration（TGA）はインドおよびパキスタン産で米国において入手可能なアーユルベーダ生薬製品中の，毒性を持つ重金属成分に関する最近の研究について関心を持っている。

はじめに，米国におけるこれらのタイプの製品に対する規制システムはオーストラリアのものとは非常に異なっていることを指摘しておく必要がある。

オーストラリアにおいてはアーユルベーダ薬や漢方薬等の医薬品は「補完医薬品」として分類され通常は品質および安全性に関して他の医薬品と同じ基準に適合していることが求められている。米国においては，これらの製品は「栄養補助食品」として規制され，オーストラリアのような基準への適合を要求されない。

オーストラリアにおいて入手できる補完医薬品は TGA が運用する中央データベースに収載されていなければならない。補完医薬品の製造業者はすべて TGA の免許が必要である。

オーストラリア国内で供給される補完医薬品の販売業者は，潜在的な有害性があるが混在の避けられない金属および非金属の製品中含有量が安全な範囲にあることの確認を要求される。これには生薬中の重金属やその他の成分も含まれる。このような成分の存在が国民の健康と安全に対する受け入れがたいリスクとなってはならない。

医薬品の高い品質と安全性を保証する一環として，TGA には国内で供給される補完医薬品の安全性を監視する市販後調査プログラムがある。このプログラムには副作用報告の監視や，重金属含有量等補完医薬品の品質検査が含まれる。

にもかかわらず，ある種の医薬品には TGA の規制下に入らないものがある。個人として，ある種の医薬品を本人または家族の使用のためにオーストラリアに輸入することは可能である。個人使用を目的として輸入された医薬品は国内での販売許可を必要とせず，これらの医薬品の安全性，品質，有効性に関して TGA は保証できないことになる。

TGA はオーストラリア国内で販売承認を受けていない医薬品の使用は実験的なものであると考えている。これらの製品の使用を望む人はその品質，安全性，有効性に関して何の保証もないことを自覚しておかなければならない。患者は未承認薬の使用に関しては必ずかかりつけの医師にそれらの薬が自分に合ったものであるかを相談するべきである。

2003 年 5 月，オーストラリア政府は医療制度における補完医薬品に関する専門委員会を設置して補完医薬品に関連する規制，医療制度，産業構造の見直しを行った。専門家委員会の報告は 2003 年 10 月 31 日に公表された。

専門委員会は補完医薬品に関連するさまざまな問題について 49 の勧告を行った。これには，戦略的なコミュニケーションを展開してオーストラリア国内で販売されている医薬品と同じ基準に沿

って製造されていない可能性のある補完医薬品の個人輸入に関連するリスクの可能性を消費者に正しく伝えることの必要性も含まれている。

政府は，必要な細部の改善点を決定し合意された勧告の効果的な実施が可能となるよう，利害関係者に対して積極的に協議を呼びかける。

http://www.tga.health.gov.au/cm/ayurvedic.htm

【 EU EMEA 】

1. European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents (2005/04/25)

小児および青年における抗うつ剤検討の最終報告

EMEA は 2 つのクラスの抗うつ剤のレビューを終え，承認適応以外に小児および青年に使用するべきではないという結論を下した。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）およびセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）のレビューでは，これらの薬剤を使用している小児および青年における自殺行動のリスクを検討した。

EMEA の Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）は 2005 年 4 月 19～22 日の会議で，抗うつ剤を使用している小児および青年を対象とした複数の臨床試験において，プラセボ群よりも自殺関連行動（自殺企図および自殺念慮）および敵意（主として攻撃的行動，敵対的行動および怒り）が多く認められたという結論を下した。

EMEA の委員会ではこれを受けて，EU の全域にわたり，医師および保護者に対し，こうしたリスクについて強い警告を発するよう勧告している。医師および保護者には，このような薬剤を承認適応以外に小児および青年に使用するべきではないことも勧告する予定である。

これら薬剤の大半は，EU では成人のうつ病および不安の治療薬として承認されているが，欧州全域で小児または青年のうつ病および不安の治療薬としては承認されていない。しかし，そのうちのいくつかは強迫性障害の治療薬として，ひとつは注意欠陥多動性障害の治療薬として小児への使用が承認されている。

医師は時に，小児または青年の個々の臨床ニーズから判断し，これらの薬剤をうつ病または不安の治療に使用してもよいとされている。CHMP は，このような場合，特に治療開始時には，自殺行動，自傷行動または敵意の出現について慎重にモニタリングするよう勧告している。

CHMP ではこのほか，以下の点を強調している。

- 治療を突然中止すると，浮動性めまい，睡眠障害および不安等の離脱症状が現れる危険性があるため，患者またはその保護者には，中止する前にまず担当医に医学的アドバイスを求めさせる。
- 治療を中止する場合には，用量を数週間から数ヵ月間かけて徐々に減らすことが推奨される。
- この治療について懸念を抱いている患者またはその保護者には，次の診察時に担当医に治療の選択肢やサポートについて相談するよう助言する。

このプレスリリースに Q&A を添付している。

注)

1. 今回のレビューでは，atomoxetine，citalopram，duloxetine，escitalopram，fluoxetine，fluvoxamine，mianserine，milnacepran，mirtazapine，paroxetine，reboxetine，sertraline および venlafaxine を含有する製剤を検討した。
2. EMA が 2004 年 12 月 9 日に発表した前回の声明は，下記の URL で掲載されている。
   http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19257004en.pdf
3. 今回のレビューは，欧州委員会の要請により 2004 年 12 月 17 日に開始された。このレビューの法的根拠は，duloxetine を除くすべての物質については，臨床使用を目的とした薬剤に関する EC 規則第 31 条であり，duloxetine については Council Regulation (EEC) No 2309/93 の第 18 条である。
4. このプレスリリース，ならびに EMEA の業務に関する情報は，EMEA のウェブサイト http://www.emea.eu.int に掲載されている。

http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/12891805en.pdf

2. Press Release from the April Plenary Session

Meeting of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2005/04/21)

CHMP が['Xigris'] (drotrecogin alfa (activated)) の使用法に関する勧告

EMEA の CHMP が Ely Lilly Nederland B.V.社製の['Xigris'] (drotrecogin alfa (activated)) の使用法の変更を勧告した。['Xigris']は EU では現在，多臓器不全を伴う重篤な敗血症の成人患者に対し，最良の標準療法への追加使用が承認されている。最新のデータを検討した結果，CHMP は，['Xigris']は高リスクの患者，主として臓器不全発症後24時間以内に治療を開始できる状況にある患者のみに使用すべきであると考える。加えて CHMP は，['Xigris']は重篤な敗血症患者の高度な看護が可能な施設の，経験豊富な医師だけが使用すべきであることを勧告する。['Xigris']は単一臓器機能障害の患者，特に患者が最近 (30 日以内) 外科手術を受けた場合には使用すべきでない。

http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/h13844405.htm

以上

連絡先

安全情報部第一室

天野 博夫，山本 美智子