

医薬品安全性情報 Vol.4 No.11 (2006/06/01)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>

各国規制機関情報

- Paroxetine[‘Seroxat’]:成人での自殺行為リスクについて[英 MHRA]2
SSRI の安全性に関する CSM 専門家ワーキンググループによる知見3
- Paroxetine[‘Seroxat’]:成人での自殺行為リスクについての Q&A[英 MHRA]4
- 英国医師会のレポート(医薬品副作用報告)に対する MHRA の反応[英 MHRA]6
- Mifepristone:1 例の死亡は mifepristone に関連性なし[米 FDA]7
- Paroxetine[‘Paxil’]:特に若年成人での自殺行為に対するモニタリングの必要性[米 FDA]8
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂(2006 年 2 月分)[米 FDA]10
- 小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要:Fluvastatin の医学的評価の要約
[米 FDA]14
- L-arginine:心臓疾患の患者に L-arginine 製品を使用しないよう勧告[カナダ Health Canada].15
- Gatifloxacin[‘Tequin’]:重篤な血糖異常についての安全性情報を更新[カナダ Health
Canada]16

注:[‘○○○’]○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報(2006/05/24 現在)

Vol.4(2006) No.11(06/01) R01

【 英 MHRA 】

● Paroxetine[‘Seroxat’]:成人での自殺行為リスクについて

Paroxetine[‘Seroxat’] : risk of suicidal behaviour in adults

Message from Professor G Duff, chairman, commission on human medicines.

通知日:2006/05/10

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023719&ssTargetNodeId=221

MHRA は, [‘Seroxat’]の製造者 GlaxoSmithKline (GSK) 社が公表予定の paroxetine 臨床試験の新たな解析結果についての対応を表明した。なお, GSK 社の解析結果については, 後述の FDA の記事[Paroxetine[‘Paxil’]:すべての患者(特に若年成人や回復途中)でモニタリングの必要性]を参照されたい。

この新たな解析は, 成人集団を対象とした臨床試験における自殺行為(自殺行動)リスクを検討したもので, 米国FDAによるSSRIのレビューの一環として実施された。同解析結果は, 全SSRI投与患者について症状悪化または気分変調をモニターすることの重要性を示すものであった。ただし, SSRIの安全性に関するCSM*専門家ワーキンググループ(CSM Expert Working Group on the Safety of SSRI)によるレビュー後, 2004年12月に公表されたSSRIの処方に関する勧告に変更をもたらすものではない。

この新たな解析結果に関しては現在, Commission on Human Medicines (CHM)*およびMHRA が評価を進めている。[‘Seroxat’]の処方医および患者向け製品情報は, 今後の調査および欧州の他の規制当局との議論を経て, 必要に応じて更新する予定である。製品情報が更新されるまでは, 本通知を通して, 以前に公表済みの勧告を再確認されたい。

◇処方医に対する現行勧告の要点

- Paroxetine による治療の早期において, 特に投与開始後に患者の症状が悪化したり, 新たな症状が現れた場合には, 医療従事者や適切な介護者が綿密かつ頻繁に患者をモニタリングすることが重要である。
- 若年成人(18~29 歳)は, それより年齢の高い成人と比較して自殺行為の背景リスクが高いため, 特に綿密にモニターする必要がある。

付録1には, SSRIの安全性に関するCSM専門家ワーキンググループによる, 成人の自殺行為リスクに関する知見の要点および勧告を示した。同グループの報告書全文は, MHRAのウェブサイト(www.mhra.gov.uk)に掲載されている。

うつ病および不安治療におけるSSRI(paroxetineを含む)の使用に関する詳細情報は, プライマリケアおよびセカンダリケアにおけるうつ病管理に関するNICEガイドライン(www.nice.org.uk)を参

照のこと。Paroxetineの副作用が疑われた場合には、Yellow Card Reporting Schemeを通じてCHM/MHRAに報告すること(www.yellowcard.gov.uk)。

◆付録1

SSRIの安全性に関するCSM 専門家ワーキンググループによる知見

◇成人におけるSSRIの使用:自殺行為

本件に関する同グループの結論を次に要約する。

- ・うつ病患者の自傷行為リスクは医療機関受診前後の時期に最も高いことを示す疫学的なエビデンスがある。一般的な臨床上の経験として、自殺リスクはうつ病治療の早期に高まる可能性が考えられる。
- ・治療初期において、特に投与開始後に患者の症状が悪化したり、新たな症状が現れたりした場合には、医療従事者や介護者は綿密かつ頻繁に患者をモニタリングすることが重要である。
- ・SSRI 処方件数の増加は、一般人口の自殺率増加と関連しないことが複数の研究により示されている。しかし、一般人口の自殺の傾向にはさまざまな要因が影響するため、これらの知見の解釈は困難である。
- ・公表および未公表の臨床試験データでは、プラセボに比較して SSRI の投与により自殺念慮および自傷行為のリスクがやや増加する可能性は否定できない。自殺行為への影響に関して、各種 SSRI 間、または SSRI と他の抗うつ剤との間に著しい違いがあるとの結論を裏付ける、臨床試験の十分なエビデンスは得られていない。
- ・General Practice Research Database (GPRD) における観察研究等では、三環系抗うつ剤と比較して SSRI 投与による自殺行為リスクの増加のエビデンスは示されなかった。
- ・SSRI 投与中止により、自傷行為や自殺念慮のリスク増加のエビデンスは明らかではない。
- ・自殺行為と投与量増減の関連性について、確かなエビデンスは得られていないが、用量変更時には、新規の症状や疾病の悪化について患者をモニターすべきである。

◇若年成人

SSRI投与を受けたうつ病の小児および青年患者において、自殺行為リスクの増加が認められたことから、若年成人でも同様のリスク増加が認められるか否かという問題が提起された。若年成人におけるSSRIの影響に関して各製品の臨床試験データがレビューされたほか、GPRDの研究データが特に同年齢層を対象として調査された。これらの解析から、同グループは、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について、明らかなエビデンスは存在しないとの結論に達した。しかし、成熟の速度には個人差があり、若年成人は、それより年齢の高い成人に比較して自殺行為の背景リスクが高いことから、予防的な措置として、SSRI投与を受ける若年成人は綿密にモニターすべきである。また、同グループは、SSRIの安全性および有効性に関する今後の研究では、若年成人を別個に評価すべきであると勧告した。

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.2 No.24 (2004/12/22)

SSRI に関するCSM の専門家ワーキンググループ:知見の要点

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly2/24041222.pdf>

* : 2005年10月にCSM (Committee on Safety of Medicines) は、CHM (Commission on Human Medicines) に統合された。なお、CHMはMedicines Commission とCSMの機能を併せ持つが、動物薬およびホメオパシー製品とハーブ医薬品は管轄外である。

◎パロキセチン(Paroxetine, SSRI) 国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.11(06/01) R02

【 英 MHRA 】

● Paroxetine[‘Seroxat’]:成人での自殺行為リスクについての Q&A

Paroxetine[‘Seroxat’] : risk of suicidal behaviour in adults - questions and answers

通知日:2006/05/10

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023719&ssTargetNodeId=221

MHRA から一般向けに, Paroxetine[‘Seroxat’]によりうつ病の成人, 特に若年成人で自殺行為(自殺行動)のリスクが増加する可能性が示唆されたことに関連して Q&A の解説が出された。

● Paroxetine[‘Seroxat’]とは？

[‘Seroxat’]は, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)として知られる抗うつ剤の一つであり, うつ病および不安の治療に有効である。あらゆる抗うつ剤と同様に, [‘Seroxat’]は, 厳格な適応条件を満たし, 疾患の治療で予想されるベネフィットが潜在的リスクを上回ると考えられる場合のみ使用すべきである。[‘Seroxat’]は, 世界各国において数百万例を対象にうつ病治療に使用されている。

● 英国における[‘Seroxat’]使用中の成人患者はどれくらいか？

英国で[‘Seroxat’]は, 2005年には成人患者30万人以上に処方された。

● 何が問題なのか？

[‘Seroxat’]臨床試験の新たな解析結果において, うつ病の成人, 特に若年成人患者において [‘Seroxat’]投与により自殺行為のリスクが増加する可能性が示唆され, MHRAがその報告を受けている。

● この問題はどのように生じたのか？

現在, 米国FDAはSSRIによる自殺行為リスクのレビュー実施と関連して, GSK社が同社の臨床試験データベースを再度解析し, 問題が明らかとなった。

● 自殺念慮および自殺行為リスクを警告するため, どのような措置がとられているか？

[‘Seroxat’]投与による自殺行為のリスクに関しては, 2004年12月に医療従事者および患者向けの勧告が公表された。同勧告は, CSM(Committee on Safety of Medicines)の専門家ワーキンググループによる知見に基づくものであり, この知見では, [‘Seroxat’](および他のSSRI)を使用する小児で自殺行為リスクが増加することを認め, 成人でも自殺行為リスクが同様に増加する可能性は否定できないと結論付けている。現在, MHRAは, 新たな解析結果を綿密にレビューしており, その結果が得られるまでは, 全医療従事者に対し, 現行の勧告に留意するよう通達した。現行では, [‘Seroxat’]使用中の患者(特に若年成人)では, 治療期間中, 症状悪化または自殺行為につ

いて綿密にモニタリングするよう勧告されている。

・ [‘Seroxat’]の安全性検討のために取られている措置は？

MHRAが[‘Seroxat’]の安全性を引き続きモニターしており、新たなデータが得られ次第、勧告を公表する。

・ [‘Seroxat’]使用中の患者がすべきことは？

[‘Seroxat’]を使用していて問題がない場合には、今回得られた新たなデータを懸念する必要はない。治療に関する詳細は、[‘Seroxat’]に添付の患者向け情報冊子に記載されている (<http://www.medicines.org.uk/searchresult.aspx?search=seroxat>)。[‘Seroxat’]使用開始後に状態が悪化したと感じられるか、気分がすぐれないと感じられる場合には、主治医に連絡すること。

・ 新規の患者に[‘Seroxat’]投与を開始すべきか？

[‘Seroxat’]は、うつ病の小児患者の治療に使用すべきでない。成人では、製品情報に従ってうつ病および不安治療に使用した場合、ほとんどの患者において、得られるベネフィットは治療のリスクを上回るが、治療期間を通じた綿密なモニタリングが必要である。

・ 市販後にYellow Card Schemeを通じて報告された[‘Seroxat’]との関連性が疑われる有害反応は何件あるか？

Paroxetineとの関連性が疑われる副作用は1990年以降で9,384件報告されている。

ただし、paroxetineとの関連性が疑われる副作用報告は、必ずしもparoxetineに起因することを意味するものでなく、基礎疾患や併用薬といった他の要因に関連する可能性があることに留意すべきである。

・ これらの報告のうち、自殺念慮および自殺行為に関連するものは何件あるか？

1990年以降、[‘Seroxat’]投与に関連する自殺、自殺企図および自殺念慮は、それぞれ計50件、30件および131件報告されている。

うつ病自体も自殺行為をもたらすリスクがあり、このリスクは治療早期に高まる可能性がある。

・ [‘Seroxat’]の代わりの薬はあるか？

うつ病および不安の治療薬は数多くある。最も一般に使用されているのは、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)である。[‘Seroxat’]以外の他の選択的セロトニン再取り込み阻害剤としては、fluoxetine[‘Prozac’], citalopram[‘Cipramil’], sertraline[‘Lustral’]等が挙げられる。NICE (National Institute for Clinical Excellence)は、うつ病および不安の管理(薬物療法および非薬物療法を含む)に関するガイドラインを公表している。

・ これらの代わりの薬は同じリスクを持つか？

我々が入手しているデータでは、成人患者におけるSSRIの自殺行為リスクが、各種SSRI間、もしくはSSRIと他の抗うつ剤との間で異なるか否かを結論付けることはできない。2004年12月に公表された処方に関する勧告(成人、特に若年成人を綿密にモニタリングするよう勧告)は、全SSRIに適用される。

Vol.4(2006) No.11(06/01) R03

【 英 MHRA 】

- 英国医師会のレポート(医薬品副作用報告)に対する MHRA の反応

BMA report on adverse drug reaction reporting : MHRA response to BMA report

Press statement

通知日:2006/05/11

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023720&ssTargetNodeId=389

MHRA は、医薬品の重篤な副作用の疑いについて、医療従事者に MHRA への報告を呼びかけている BMA (British Medical Association, 英国医師会) のレポートを歓迎する声明を出した。

BMA では、医薬品の副作用報告についてのガイドを作成し、この中で副作用報告は医薬品の市販後調査に対する重要なシステムであり、医薬品の安全性保持に不可欠であると述べている。ガイドでは、Yellow card scheme を通じて、処方薬ばかりでなく、ハーブや OTC 医薬品での有害反応の疑いの報告も求めている。またブラクトライアングル(▼)の付いた医薬品(新規に販売された医薬品やワクチン)、重篤な有害反応や小児での有害反応の疑いなど特に強く報告を求めている。さらに報告されない有害反応(Under-reporting of ADRs)を減少させるために、有害反応と医薬品の因果関係を問わず、有害反応の疑いが少しでもある場合は報告することを、全体を通じて強調している。

Yellow Card Scheme の責任者でもある MHRA の June Raine 長官は、「医療従事者は医薬品の好ましくない副作用の報告において重要な役割を担う。Yellow Card Scheme は英国内の医薬品の安全性モニタリングにおいて必要不可欠であり、引き続き医療従事者による積極的な報告を希望する。医薬品が副作用の原因となっていることを証明する必要はなく、その疑いがあるというだけで報告することが重要である。また、Yellow Card Scheme に組み込まれた患者報告は、患者の事象をより詳細に知るために非常に有用である。2005 年 11 月、英国内のすべての一般開業医と薬局に、新規にデザインされたリーフレット形式の患者用 Yellow Card を配布し、医師や薬剤師から一般の患者に手渡すよう要請した。また、Yellow Card の入手法についての患者用ポスターも配布した。医療従事者や患者は www.yellowcard.gov.uk を通じて、電子的に Yellow Card を提出することもでき、患者は Yellow Card ホットライン(無料)の利用も可能である」と述べている。

注)

- 1) Yellow Card Scheme はサリドマイド禍を教訓に、医薬品の新たな副作用を早期に発見するため 1964 年に計画された。臨床で使用されているすべての医薬品を簡便な方法でモニタリングしている。医薬品に副作用の疑いがあれば、Yellow Card Scheme を通じて MHRA と CSM に報告される。両者は合同で Yellow Card Scheme を管理している。2005 年までは、医療従事者が自発的に報告し、また製薬会社(重篤な副作用の疑いを MHRA に報告する法的義務を負う)からも

副作用疑いは報告されている。

- 2) Yellow Card Scheme は 40 年以上にわたり、英国の医薬品安全性モニタリングの基盤となってきた。Yellow Card Scheme の設立以来、50 万件を超える副作用疑いが報告され、これにより MHRA はそれまで把握していなかった幅広い医薬品の安全性問題を特定し、措置を講じることができた。
- 3) MHRA は、医薬品や医療機器の有効性や安全性に責任を負う政府機関である。リスクのない製品は有りえない。MHRA の作業は、患者に対するベネフィットがリスクを確実に上回るという事実に基づいた明確な判断に裏付けられている。医薬品および医療機器の安全性の監視を継続し、問題がある場合は速やかに国民に対し必要な措置を講じ、また可能な限り多くの情報を公開することを目指している。

◇参考情報

British Medical Association : Reporting Adverse Drug Reactions: A guide for healthcare professionals

<http://www.bma.org.uk/ap.nsf/Content/AdverseDrugReactions>

Vol.4(2006) No.11(06/01) R04

【 米 FDA 】

- **Mifepristone:1 例の死亡は mifepristone に関連性なし**

[‘Mifeprex’] (mifepristone) Information

FDA Statement

通知日:2006/04/10

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/mifepristone/>

FDA は mifepristone を 2000 年 9 月に承認後、米国内での mifepristone[‘Mifeprex’]および misoprostol による人工中絶後に死亡報告を受けてきた。FDA は重篤な副作用や死亡に関し、入手可能な科学的な情報を元に、医薬品の使用が重篤な副作用や死亡に関連していたかどうか分析している。

2006 年 3 月に FDA に報告された 2 例の最新の死亡報告のうち 1 例は中絶または mifeprex および misoprostol の使用に関連性がなかったとの判断を下し、また感染症の徴候を伴っていたもう 1 例については調査を継続中である。Mifepristone[‘Mifeprex’]および misoprostol での人工中絶後に敗血症で死亡した 4 例が以前に FDA へ報告されている。敗血症はすべての中絶方法に関係したリスクとして知られている。4 症例は全てクロストリジウムに感染していたが、症状は通常みられる敗血症の症状ではなかった。これらの死亡例が mifepristone[‘Mifeprex’]または misoprostol が原因かどうかわかっていない。FDA は mifepristone[‘Mifeprex’]および misoprostol の生産バッチを

テストしたが、4例とも細菌汚染はみられなかった。

Mifepristoneに関する情報および規制措置のこれまでの経緯については以下を参照のこと。

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/mifepristone/mifepristone_historical.htm

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.4 No.07 (2006/04/07)

Mifepristone[‘Mifeprex’]:人工中絶で新たに2件の死亡

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/7060407.pdf>

◎ミフェプリストン(Mifepristone, 経口妊娠中絶剤, 抗プロゲステロン剤)

国内:PhaseII 中止(1990/06, 2004/11/25 確認) 海外:発売済

◎ミノプロストール[Misoprostol, 抗NSAID 潰瘍剤(胃酸分泌抑制作用), 経口妊娠中絶補助剤

(子宮収縮作用)(米国), PGE₁ 誘導体]国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.11(06/01)R05

【米FDA】

● **Paroxetine[‘Paxil’]:特に若年成人での自殺行為に対するモニタリングの必要性**
2006 safety alert:[‘Paxil’](paroxetine hydrochloride)

FDA Medwatch

通知日:2006/05/12

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/paroxetineDHCPMay06.pdf>

医療従事者へ

FDA は[‘Paxil’](paroxetine hydrochloride)錠および経口懸濁液, [‘Paxil CR’](paroxetine hydrochloride)徐放錠に関して、自殺行為(自殺行動)や自殺念慮の懸念に関する安全性警告を出した。

GlaxoSmithKline(GSK)社はドクターレターにより、同剤のラベルの警告欄の**臨床症状の悪化および自殺リスク**の重要な変更を通知している。これらのラベリングの改訂は成人患者(特に若年成人患者)に関連している。

Paroxetineの現行の処方情報(その他すべての抗うつ剤も同様)、**警告欄(臨床症状の悪化および自殺リスク**の項目)に、「大うつ病(MDD)の患者は、成人、小児のいずれも、抗うつ剤の服用の有無にかかわらず、うつ病の悪化かつ/または自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)を起こすリスクがあり、このリスクは十分に回復するまで続く可能性がある」と記載されている。

GSK社は、MDD、その他のうつ病やうつ病以外の疾患(例:気分変調症、パニック障害、全般性不安障害、強迫症状)等の精神疾患のある成人患者における、paroxetineのプラセボ対照臨床試

験での、自殺行為や自殺念慮について新たなメタアナリシスを最近行った。これらの試験には、paroxetine を投与患者 8,958 人とプラセボ投与患者 5,953 人が含まれている。

今回の分析結果によれば、paroxetine を投与された若年成人(プロスペクティブに定義された 18～24 歳)はプラセボと比較して自殺行為の増加が示された[17/776 [2.19%] 対 5/542 [0.92%]]。年齢の高い成人群(24～64 歳および 65 歳以上)では、このような増加は観察されなかった。若年成人での知見は、統計的に有意ではなかったが、paroxetine を投与したうつ病およびうつ病以外の患者の両群とも、自殺行為の増加が観察された。

また MDD の成人の分析では、paroxetine を投与した患者はプラセボと比較して自殺行為の頻度が増加した[11/3,455 [0.32%] 対 1/1,978 [0.05%]]。この差は統計的に有意であったが、事象の絶対数や発生率がわずかであるため、これらのデータの解釈は注意を要する。MDD の成人患者で報告された自殺行為の事象はすべて致死的でない自殺企図で、そのほとんど(11 件中の 8 件)が 18～30 歳の年齢層であった。これらの MDD のデータは、精神疾患の若年成人で観察された自殺行為の増加が、24 歳以上にもあてはまる可能性があることを示す。

MDD の paroxetine 投与患者において、抑うつ尺度の標準化された評価方法* (ハミルトンうつ病評価尺度やモンゴメリー-アズバーグうつ病評価尺度) で十分なエビデンスが得られていたが、自殺行為のリスク増加の可能性が観察された。患者のほとんどで、事象発生時に社会的なストレス要因が特定された。

従って、すべての患者(特に若年成人や回復途中)で、疾患の種類に関わらず、paroxetine 投与の間は注意深くモニタリングすることが重要である。

事象の発生率が低く絶対数が少ないこと、今回のメタアナリシスがレトロスペクティブであること、および対象となる事象が実際は精神疾患自身の症状であることによる交絡の可能性により、paroxetine と自殺傾向の因果関係を結論付けることは難しい。しかし GSK 社はこれらの知見について注意を促すことが重要であると考え、paroxetine のラベリングを自主的に改訂し、paroxetine の投与中にはすべての患者で注意深いモニタリングが重要であることを強調する。GSK 社は、MDD やその他のうつ病以外の精神疾患のある成人患者の治療において、paroxetine の全般的なリスク/ベネフィットは依然肯定的であると考えている。

['Paxil']は成人の大うつ病、強迫性障害、パニック障害、社会不安障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害の治療に適応がある。['Paxil CR']は成人の大うつ病、パニック障害、社会不安障害および月経前不快気分障害に適応がある。

*:抑うつ尺度

抑うつ尺度は医師による評価(評価尺度)と、患者自身による自己評価(質問票)がある。前者では、ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Rating Scale for Depression; HRSD)が最も広く用いられている。この尺度は、うつ病の診断が確定した患者の病状の変化を評価するために使われ、17 項目(5 段階評価)からなる。このほかモンゴメリー-アズバーグうつ病評価尺度(Montgomery -Asberg Depression Rating Scale; MADRS)、Zung 式抑うつ尺度表、ベック式抑うつ評価尺度、臨床精神薬

理研究会編うつ病評価尺度(医師用)等がある。

Vol.4(2006) No.11(06/01)R06

【米FDA】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂(2006年2月分)

Detailed View: Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – February 2006

FDA MedWatch

通知日:2006/05/16

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2006/feb06.htm>

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2006/feb06_quickview.htm

表1の各医薬品製剤の枠組み警告, 禁忌, 警告, 使用上の注意, 副作用の各項目の表示の改訂が行われた。枠組み警告[表1のBW(1)~(5)]に関しては改訂内容を以下に示す。

(1) Aripiprazole[‘Abilify’], olanzapine[‘Zyprexa’]: 枠組み警告に認知症の高齢者の死亡

非定型抗精神病薬を投与した認知症関連の精神病の高齢患者は, プラセボに比較して死亡のリスクが増加する。合計17のプラセボ対照比較試験で, プラセボ群に比し薬剤群で死亡率が約1.6~1.7倍になることが明らかとなった。死因の大部分は, 心臓関連事象(心不全, 突然死)や感染症(多くは肺炎)であった。

◇詳細については以下を参照のこと

- FDA MedWatch 2005/04/11 Safety Alert

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>

- 上記情報については, 医薬品安全性情報 Vol.3 No.08 (2005/04/28)にも掲載。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/8050428.pdf>

◎アリピプラゾール(Aripiprazole, 非定型抗精神病薬)国内:承認済(2006/01現在)

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) Metformin[‘Fortamet’]: 枠組み警告に乳酸アシドーシスのリスク

乳酸アシドーシス*に関して添付文書内の警告欄を参照するよう, 枠組み警告を外箱に記載。

*乳酸アシドーシス: 血中に乳酸の著しい蓄積によりおこる代謝性アシドーシス。重篤な場合は, 心筋収縮の障害, 循環性ショックや進行性の意識障害を引き起こし, 死に至るケースもある。

◎メトホルミン(Metformin, ビグアナイド系糖尿病用薬)国内:発売済 海外:発売済

(3) Tolcapone[‘Tasmar’]: 枠組み警告, 使用上の注意, 副作用に肝障害

臨床試験に参加した3,400人を超える[‘Tasmar’]投与患者の臨床検査モニタリングデータの分析によると, [‘Tasmar’]投与開始から一般に6ヶ月以内に血清中のGPT/ALTまたはGOT/ASTが上昇したことが示された。小児の肝細胞障害に検査値モニタリングプログラムが推奨されているが, 小児の肝酵素のモニタリングが劇症肝障害の発生を予防するかは不明である。

血清中のGPT/ALTまたはGOT/ASTが正常値上限の2倍を超える場合は, [‘Tasmar’]の投与を中止すべきである。

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.2 No.21 (2004/11/11)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly2/21041111.pdf>

◎トルカポン[Tolcapone, 抗パーキンソン剤(COMT阻害剤)]

国内:申請後中止(2004/01/30, 2004/05/13 現在) 海外:発売済

(4) Tolmetin[‘Tolectin’]: 枠組み警告に心血管および胃腸のリスク

心血管および胃腸のリスクについてのラベリングの追加改訂は, FDAがNSAIDの販売会社に対し2005年6月15日付けで通知した文書に従ったものである。ステイブンス・ジョンソン症候群に関連した初期症状の記載も含むよう改訂された。

◇詳細については以下を参照のこと

•FDA MedWatch 2005/06/15 Safety Alert

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>

•上記情報については, 医薬品安全性情報 Vol.3 No.13 (2005/07/14)にも掲載。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/13050714.pdf>

◎トルメチン(Tolmetin, NSAID)国内(ナトリウム塩):販売中止(2000/08/17, 2006/05/22 確認)

海外:発売済

(5) Bupropion[‘Wellbutrin’]: 枠組み警告に自殺のリスク

大うつ病(MDD)やその他の精神疾患の小児や青年の短期試験において, 抗うつ剤により自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)のリスクが増大した。

◇詳細については以下を参照のこと

•FDA MedWatch 2004/10/15 Safety Alert

<http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>

•上記情報については, 医薬品安全性情報 Vol.2 No.20 (2004/10/28)にも掲載。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly2/20041028.pdf>

◎ブプロピオン[Bupropion, NDRI(norepinephrine dopamine reuptake inhibitor), 非ニコチン系禁煙補助剤]国内:Phase I中止(2002, 2004/03/10 確認) 海外:発売済

【表 1】

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Abilify (aripiprazole) Tablets and Oral Solution	(1)			○	
Fortamet (metformin HCl extended-release tablets)	(2)				
Tasmar (tolcapone) Tablets	(3)			○	○
Tolectin 600 (tolmetin sodium) Tablets Tolectin DS (tolectin sodium) Capsules	(4)	○	○	○	
Wellbutrin (bupropion hydrochloride) Tablets	(5)		○		
Wellbutrin SR (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablets	(5)		○		
Wellbutrin XL (bupropion hydrochloride extended-release tablets)	(5)		○		
Zyprexa (olanzapine tablets) Zyprexa Zydis (olanzapine orally disintegrating tablets) Zyprexa IntraMuscular (olanzapine for injection)	(1)		○		
Paxil (paroxetine hydrochloride) Tablets and Oral Suspension		○	○	○	
Paxil CR (paroxetine hydrochloride) Controlled-Release Tablets		○	○	○	
Acetadote (acetylcysteine) Injection (for Intravenous Use)			○	○	
Advil Allergy Sinus (200 mg ibuprofen/30 mg pseudoephedrine HCl/ 2 mg chlorpheniramine maleate) Tablets			○		
Advil Cold & Sinus (200 mg ibuprofen/30 mg pseudoephedrine HCl) Tablets			○		
Advil Liqui-Gels (200 mg ibuprofen capsules) Advil Migraine (200 mg ibuprofen) Capsules			○		
Children's Motrin (50 mg ibuprofen) Chewable Tablets Motrin Junior Strength (100 mg ibuprofen) Chewable Tablets			○		
Effexor (venlafaxine hydrochloride) Tablets			○	○	○
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) Extended-Release Capsules			○	○	○
Junior Strength Motrin (100 mg ibuprofen) Tablets			○		
Motrin Cold & Sinus (200 mg ibuprofen/30 mg pseudoephedrine HCl) Tablets			○		
Motrin IB (200 mg ibuprofen) Tablets Motrin Migraine Pain (200 mg ibuprofen) Tablets			○		
Motrin Infants' Drops (50 mg/1.25 mL ibuprofen oral suspension)			○		
Rituxan (rituximab) [Diffuse large B-cell, CD20-positive, non-Hodgkin's lymphoma indication]			○	○	○

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Rituxan (rituximab) [Rheumatoid Arthritis Indication]			○	○	○
Astelin (azelastine hydrochloride) Nasal Spray				○	○
Betaxolol hydrochloride ophthalmic solution, 0.5% as base				○	
Cardura (doxazosin mesylate) Tablets				○	○
Ceredase (alglucerase injection)				○	
Cystadane (betaine anhydrous for oral solution)				○	○
Famvir (famciclovir) Tablets				○	○
Flovent HFA (fluticasone propionate) Inhalation Aerosol				○	○
Hytrin (terazosin hydrochloride) Capsules				○	○
Hytrin (terazosin hydrochloride) Tablets				○	○
Lasix (furosemide) Tablets				○	
Nexium (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules				○	○
Nexium I.V. (esomeprazole sodium) for Injection				○	○
Zegerid (omeprazole/sodium bicarbonate) Capsules and Powder for Oral Suspension				○	○
FazaClo (clozapine, USP) Orally Disintegrating Tablets					○
1.5% Glycine Irrigation, USP					○
Imitrex (sumatriptan succinate) Injection					○
Indocin I.V. (indomethacin sodium trihydrate)					○
Lupron (leuprolide acetate) Injection (for pediatric use)					○
Lupron Depot-Ped (leuprolide acetate for depot suspension)					○

略号: BW (boxed warning) = 枠組み警告, C (contraindications) = 禁忌, W (warnings) = 警告, P (precautions) = 使用上の注意, AR (adverse reactions) = 副作用
 BW の(1)～(5)に関しては改訂内容を本文に記載。

Vol.4(2006) No.11(06/01) R07

【 米 FDA 】

● 小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要: Fluvastatin の医学的評価の要約
Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of May 16, 2006

Fluvastatin [‘Lescol’]: Executive summary for pediatric supplement

FDA CDER

通知日: 2006/05/16

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

◆ Fluvastatin の安全性

Fluvastatin [‘Lescol’] の有効性と安全性について、ヘテロ型家族性高コレステロール血症 (HeFH) の思春期前の患者を対象に、2 つのオープンラベル、対照群を置かない用量漸増 (20, 40, 80mg/日) の臨床試験が行われた。1 つは ZA01 試験で、11 人の患者 (9~12 歳) に [‘Lescol’] が 5 年間投与された。もう 1 つの B2301 試験では、66 人の患者 (10~16 歳) に [‘Lescol’] が 114 週間投与された。いずれの試験でも死亡例はなかった。

ZA01 試験では、5 件の重篤な有害事象が報告された。4 件はあらかじめ計画された待機的手術^{*1} であり、1 件は気管支痙攣で入院した。ZA01 試験で最も多く報告された有害事象は、呼吸器系事象でインフルエンザ、鼻炎および上気道感染等であった。B2301 試験でも同様に、インフルエンザ、鼻咽頭炎および鼻炎の事象が報告された。B2301 試験では他に虫垂炎 1 件、関節損傷 1 件、不安うつ病 1 件の重篤な有害事象が報告された。

重篤な筋毒性がスタチン系薬剤に関連しているが、これらの 2 件の試験では、横紋筋融解の症例はなかった。クレアチニンキナーゼ (CK) が正常値上限 (195 U/L) の 10 倍を超えて 2,216 U/L まで上昇した患者が一人あったが、治験担当医師は激しいスポーツ活動によるものと判断した。患者は試験への参加を継続し、CK は下降した。トランスアミナーゼの平均値は、投与後のすべての測定で投与前より上昇していたが、正常範囲内にとどまっていた。臨床的な有害事象となる CK 上昇はなかった。

これら 2 件の小児臨床試験で、重篤な予期せぬ安全性の知見は観察されなかった。成長および発達の評価では、両試験とも fluvastatin 投与中に、Tanner 分類^{*2} にしたがって成長し、また線形の成長を示した (年齢に応じた成長が見られた)。

http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2006/020261s000,%20021192s000_fluvastatin_Medical_BPCA.pdf

*1: 待機的手術: 前もって予定された日時に行う手術 (通常の手術) のことをさす。

*2: Tanner 分類: 英国の小児科タナー (J. M. Tanner) により 1962 年に発表された思春期の乳房発育および恥毛発生の発育度評価法。

©フルバスタチン (Fluvastatin, HMG-CoA 還元酵素阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.11(06/01)R08

【カナダ Health Canada】

• L-arginine: 心臓疾患の患者に L-arginine 製品を使用しないよう勧告

Health Canada advises heart patients not to use products containing L-arginine

Advisory

通知日:2006/05/16

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_30_e.html

Health Canada は、最近の研究結果から、心臓発作の経験がある人は死亡リスクが増加する可能性があるため、L-arginine*サプリメントを使用しないよう助言している。

L-arginine は、心機能に良いとされて食品やサプリメントに使用されているアミノ酸である。しかし、2006年1月に JAMA に掲載された論文では、L-arginine は初めての心臓発作後の心機能に対する改善作用は見られず、死亡リスクを増加させる可能性があると考えられた。すべての L-arginine 製品には最近の科学的情報を反映した警告を表示しなければならない。Health Canada は適切な表示のないサプリメントに対して販売停止とリコールを発表した。L-arginine 含有製品は販売前に認可が必要である。

L-arginine は、これまで心臓発作を経験したことのない心疾患患者にとってはリスクにならないと考えられ、また、心臓の血管へのダメージを修復する助けとなりベネフィットをもたらす可能性がある。

Health Canada では、心臓発作後に L-arginine 含有製品を使用し、健康が心配な消費者は医療機関に相談するよう求めている。

[食品安全情報 No.11/2006(2006/05/24)より]

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2006/foodinfo-11_2006.pdf

◆参考情報

食品安全情報 No.1/2006(2006/01/06)より

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2006/foodinfo-1_2006.pdf

【EurekAlert! (<http://www.eurekalert.org/>)】

心臓発作後のアミノ酸サプリメント使用は利益がなく有害な可能性がある

Use of amino acid supplement following a heart attack provides no benefit, may be harmful
(2006/01/03)

http://www.eurekalert.org/pub_releases/2006-01/jaaj-uoal22905.php

心臓発作後に L-arginine を摂取しても心機能の改善は見られず、死亡リスクの増加と関連する可能性がある。L-arginine サプリメントは高血圧、狭心症、心疾患、性機能不全などに有効であるとして販売されており、過去の研究では血管の硬さを和らげる作用がある可能性が示唆されていた。

そこで初発の STEMI (ST 上昇型心筋梗塞) を起こした患者 153 人で無作為化二重盲検プラセボ対照試験を行った [Vascular Interaction with Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI)]。L-arginine を投与 (第 1 週 1 日 3 回 1g, 第 2 週 1 日 3 回 2g, 第 3 週以降 1 日 3 回 3g) した結果, 6 ヶ月間で L-arginine 群には心機能改善がみられなかった。6 ヶ月の試験期間に L-arginine 投与グループでは 6 人 (8.6%) の患者が死亡したが, プラセボグループでは死亡者はいなかった。

参考文献

Steven P. et al., L-Arginine Therapy in Acute Myocardial Infarction: The Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) Randomized Clinical Trial., JAMA. 2006; 295:58-64.

* :L-arginine

グアニジノ基をもちアミノ酸の中で最も塩基性が高い。特に細胞核に存在するヒストンや動物蛋白質のプロタミン等の塩基性蛋白質中に多く存在する。一酸化窒素の前駆体として, 心筋梗塞後の血管硬度の低下やその他の心機能改善に有効といわれている。

Vol.4 (2006) No.11 (06/01) R09

【カナダ Health Canada】

• **Gatifloxacin [‘Tequin’]: 重篤な血糖異常についての安全性情報を更新**

Updated safety information for [‘Tequin’] (gatifloxacin) and serious hypoglycemia and hyperglycemia

通知日: 2006/05/12

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/tequin_2_hpc-cps_e.html

医療従事者へ

Bristol-Myers Squibb (BMS) Canada 社は, Health Canada との協議を受けて, gatifloxacin [‘Tequin’] の使用に関する安全性情報の重要な更新を通知した。

世界的な市販後報告では, [‘Tequin’] 投与患者での重篤な低血糖および高血糖の症例が報告されている。これらの症例の多くは回復したが, 非常にまれに生命を脅かす血糖異常の事象があり, 致命的な転帰をとった症例もわずかながらあった。このようなデータから, BMS Canada 社は [‘Tequin’] の製品モノグラフを以下のように改訂した。

◆ **禁忌**

[‘Tequin’] の製品モノグラフは, 糖尿病患者の母集団において重篤な低血糖や高血糖が報告されたことから, これらの患者での禁忌を追加した。

・[‘Tequin’]は糖尿病患者に禁忌である。

◆警告

警告欄に重大な副作用警告を追加し, [‘Tequin’]服用中の血糖異常に対するその他のリスクファクター(65歳以上, 腎不全, 血糖値を変動する薬剤との併用)を特定し, このようなリスクファクターのある患者は医学的に綿密にモニタリングするよう推奨した。また副作用警告では, 腎不全の患者では用量調節が必要であることを医師に注意喚起した。

◇血糖値の変化

主に糖尿病患者で, 症候性の低血糖や高血糖などの血糖異常が報告されている。しかし, 糖尿病の既往のない患者でも, 血糖異常(特に高血糖)が生じている。[‘Tequin’]服用に関するリスクファクターは糖尿病, 加齢(65歳以上), 腎不全および血糖値を変動する薬剤との併用(特に血糖降下剤)。腎不全の患者では, 用量調整が必要である(用量・用法—腎不全 表1参照)。これらのリスクファクターのある患者は, 血糖異常に対し綿密にモニターすべきである。[‘Tequin’]投与中に低血糖および高血糖のどちらかの徴候や症状の生じた場合は, 直ちに適切な治療を開始し, [‘Tequin’]の投与は中止すること。

血中のインスリン濃度の上昇や血糖低下等の血糖調節障害が通常, 投与開始から3日以内に報告されており, 時として重篤な低血糖にいたる。また時として重篤な高血糖の症例も, 通常[‘Tequin’]投与開始から3日目以降に観察されている。

市販後, [‘Tequin’]投与患者で重篤なグルコースホメオスタシスの異常が非常にまれに報告されている。これらは高浸透圧性非ケトン性高血糖昏睡, 糖尿病性ケトアシドーシス, 低血糖昏睡, 痙攣や精神状態の変化(意識喪失等)を含む。適切な処置がなされたケースでは多くは回復したが, 致死的な転帰をとったケースもあった(臨床薬理および禁忌参照)。

◆使用上の注意

使用上の注意欄を以下のように改訂した。

◇一般

・GatifloxacinのAUC(血中濃度曲線下面積)が増加し, グルコースホメオスタシス異常を生じるリスクがあるので, gatifloxacinとprobenecidを併用する際は注意すること(禁忌, 警告—血糖値の変動および薬物相互作用参照)。

◇高齢者での使用

・高齢者では腎機能が低下しており, 毒性反応のリスクが比較的高い。したがって用量決定は注意して行い, 腎機能のモニターを行うとよい。市販後, [‘Tequin’]を投与した高齢患者で重篤な血糖異常が報告されている。糖尿病の自覚がなく, 加齢により腎機能が低下し, 内科的疾患があるかつ/または血糖値に影響を与える薬を併用している高齢患者は, 重篤な血糖異常のリスクがある(禁忌, 警告, 用量・用法, 腎不全参照)

◇薬物相互作用

・Glyburide (INN 一般名 : glibenclamide) : 2 型糖尿病患者での [‘Tequin’] (400 mg 1 日 1 回経口投与 10 日間) と glyburide (通常の 1 日 1 回投与) の併用投与では、それぞれの薬剤の体内動態に著しい影響はなかった。以上の結果は、ヒトチトクローム P450 の *in vitro* 試験において、[‘Tequin’] は CYP3A4 アイソザイムに対して阻害は認められなかったことと一致している。しかし glyburide やその他の血糖降下剤との併用で薬力学的変化が見られた (臨床薬理, 禁忌および警告参照)。

◆副作用

市販後の副作用報告欄を改訂し以下を追加した。

・高浸透圧性非ケトン性高血糖昏睡, 糖尿病性ケトアシドーシス

[‘Tequin’] を処方・調剤する際は、患者と血糖値の変化に気づく方法や、変化を生じた場合とるべき手段について話し合うことを勧める。

適応, 禁忌, 警告, 使用上の注意, 副作用や用量・用法について詳細に話し合うため、患者用情報の項など、[‘Tequin’] の製品モノグラフを参照してほしい。

表 1: 腎不全のある成人患者の [‘Tequin’] 推奨用量

クレアチニンクリアランス	初回投与量	維持量*
40mL/分以上	400mg	400mg/日
40mL/分未満	400mg	200mg/日
血液透析	400mg	200mg/日
持続的腹膜透析	400mg	200mg/日

*投与 2 日目から開始する用量

◆参考情報

Gatifloxacin の国内添付文書より: Probenecid との相互作用 (併用注意)

Probenecid は腎臓の尿細管分泌を阻害するため、gatifloxacin の排泄が抑制され、腎クリアランスを低下させると考えられる。

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.25 (2005/12/28)

[‘Tequin’] (gatifloxacin) : 重篤な低血糖症および高血糖 [カナダ Health Canada]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/25051228.pdf>

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.05 (2006/03/09)

Gatifloxacin [‘Tequin’] に関連した血糖異常 [米 FDA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/5060309.pdf>

- ◎ガチフロキサシン (Gatifloxacin, ニューキノロン系合成抗菌剤) 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎プロベネシド (Probenecid, 尿酸排泄剤) 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎グリベンクラミド [Glibenclamide (INN), Glyburide (USAN), 経口血糖降下剤, スルホニル尿素 (SU) 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: 竹村 玲子, 山本 美智子