

医薬品安全性情報 Vol.6 No.05 (2008/03/06)

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/sireport/index.html>

各国規制機関情報

【英 MHRA】

- Drug Safety Update Vol.1, No.5, 2007
 - 遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン: 高い目標ヘモグロビン濃度によるリスク増加の可能性 .2
- 抗うつ薬による自殺念慮および自殺行動に関する警告を改訂6

【米 FDA】

- 抗てんかん薬による自殺傾向のリスク増加に注意喚起8
- Varenicline[‘Chantix’]: 重篤な精神神経症状に関し添付文書を改訂12
- Botulinum toxin type A [[‘Botox’], [‘Botox Cosmetic’]], botulinum toxin type B [‘Myobloc’]: 進行中レビューに関する早期伝達13

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

各国規制機関情報(2008/02/21 現在)

Vol.6(2008) No.05(03/06) R01

【英 MHRA】

● 遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン:高い目標ヘモグロビン濃度によるリスク増加の可能性

Recombinant human erythropoietins: new prescribing advice

Drug Safety Update Vol.1, No.5, 2007

通知日:2007/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033217&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン(r-HuEPO)は、目標ヘモグロビン濃度を高く設定して使用すると、癌患者では血栓症および関連合併症のリスク、慢性腎疾患患者では死亡および重篤な心血管事象のリスクが増加する可能性がある。適応範囲外の癌患者には、r-HuEPO を使用しないこと。

遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン(r-HuEPO)は、赤血球造血刺激剤であり、慢性腎疾患患者の貧血治療を適応としている。一部の r-HuEPO は、非骨髄性癌患者の化学療法に起因する貧血の治療も適応としている。英国では、epoetin alfa[‘Eprex’], darbepoetin alfa[‘Aranesp’], epoetin beta[‘NeoRecormon’], epoetin delta[‘Dynepo’], methoxy polyethylene glycol-epoetin beta[‘Mircera’]の5つの r-HuEPO が製造販売承認を受けている。この他、epoetin alfa の後発品も複数承認されている。

最近発表された複数の臨床試験データにおいて、r-HuEPO による貧血治療を受けた癌患者で原因不明の統計的に有意な死亡率増加が共通して認められたため、r-HuEPO の安全性についてレビューが行われた。さらに、複数の研究結果から、慢性腎疾患患者において、r-HuEPO による貧血治療を高い目標ヘモグロビン濃度で行うと、死亡および心血管疾患のリスクが増加する可能性が示唆されている。

◇癌患者における全生存期間短縮と腫瘍進行リスク

癌患者に r-HuEPO を使用した5つの大規模比較対照試験(未発表の2試験を含む)では、計2,833例の患者を対象とし、生存期間と腫瘍進行を評価した(表1)¹⁻³⁾。うち2試験は化学療法を受けている患者を対象とした。目標ヘモグロビン濃度は、2試験で>13 g/dL, 3試験で12~14 g/dLであった。5試験のうち1つの非盲検試験では、r-HuEPO 投与群と対照群の全生存期間に差が認められなかった。残りの4つのプラセボ対照試験では、全生存率のハザード比が1.25~2.47であり、結果は対照群の方が良好であった。また r-HuEPO 群の患者では、対照群に比べて、原因不明の統計的に有意な死亡率の増加が各試験に共通して認められた。r-HuEPO 群と対照群の全生存率の差は、両群における血栓症とその合併症の発現率の差では説明することができなかった。

表 1: 癌患者に r-HuEPO を使用した臨床試験の概要

試験 (n:患者数)	r-HuEPO の種 類	試験デザイン	癌の型 (治療法)	ハザード比 [95% CI]	
				全生存率	腫瘍進行
Henke ら ¹⁾ (n=351)	Epoetin beta	二重盲検 プラセボ対照	頭頸部 扁平上皮癌 (放射線療法)	1.39 [1.05~1.84]	1.69 [1.16~2.47]
DAHANCA 10 (n=484)	Darbepoetin alfa	非盲検 (対照群は 放射線療法 のみ)	頭頸部 扁平上皮癌 (放射線療法)	差なし	1.1 p=0.01
20010103 (n=989)	Darbepoetin alfa	二重盲検 プラセボ対照	各種の固形癌 (放射線療法, 化学療法とも 実施せず)	1.25 [1.04~1.51]	未公表
Leyland-Jones ら ²⁾ (n=939)	Epoetin alfa	二重盲検 プラセボ対照	転移性乳癌 (放射線療法 または 化学療法)	1.36 [1.05~1.75]	差なし
Wright ら ³⁾ (n=70)	Epoetin alfa	二重盲検 プラセボ対照	非小細胞肺癌 (白金製剤を 用いない 化学療法)	2.47 [1.05~5.83]	未公表

今回レビューしたデータでは、化学療法を受けている癌患者に目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL 未満として r-HuEPO を使用した例が少なかったため、これらの患者に上記の死亡率増加があてはまるかについては不明である。

システマティックレビューでは、57 臨床試験の癌患者 9,000 例以上について解析を行った⁴⁾。全生存期間のメタアナリシス(42 試験, 患者 8,167 例)では、ハザード比は 1.08 [95% CI [0.99~1.18]]であり、結果は対照群の方が良好であった。また r-HuEPO 群の患者は、対照群よりも血栓塞栓症の相対リスクが高かった [1.67 [1.35~2.06], 35 試験, 患者 6,769 例]。

入手可能なデータからは、リスク・ベネフィットのバランスが一貫して良好な目標ヘモグロビン濃度の範囲を特定することができなかった。しかし、癌患者のヘモグロビン濃度を > 12 g/dL とするメリットは示されなかった。r-HuEPO 治療の目的は、貧血症状の緩和と輸血の回避である。貧血症状の管理が適切に行われていれば、r-HuEPO 治療は中止すべきである。一部の患者では、通常の標準値よりも低いヘモグロビン濃度で貧血症状を管理できる可能性がある。

現在のところ、癌患者における r-HuEPO の適応範囲において、r-HuEPO が腫瘍進行リスクや全生存期間に悪影響を及ぼすことを示唆するエビデンスはない。これらの患者集団に関する追加データが入手でき次第、r-HuEPO の安全性について再評価を行う予定である。

◇慢性腎疾患患者における心血管事象と死亡のリスク

2 つの臨床試験^{5,6)}では、慢性腎疾患患者の目標ヘモグロビン濃度を高値または低値に設定して r-HuEPO 治療を行い、心血管系の転帰を比較した。一つ目の試験⁵⁾では、epoetin alfa 投与による目標ヘモグロビン濃度 11.3 g/dL 群の方が、同 13.5 g/dL 群に比べ、死亡、心筋梗塞、うっ血

性心不全による入院(腎代替療法を除く)、脳卒中から成る複合エンドポイント発現までの時間が有意に長かった。

二つ目の試験⁶⁾では、epoetin beta 投与による目標ヘモグロビン濃度を 10.5~11.5 g/dL または 13~15 g/dL に設定した貧血を伴う慢性腎疾患患者において、心血管系の転帰を比較した。心血管系に起因する死亡率、心血管系に起因する死亡または原因を問わない死亡に至る時間については、2 群間に有意な差は認められなかった。原因を問わない死亡および心血管疾患の発現については、目標ヘモグロビン濃度が低い患者群の方が一貫して良好な傾向が認められたが、群間差は小さかった。また、血栓性合併症の発現率に関して、群間差は認められなかった。

上記の 2 試験とも、目標ヘモグロビン濃度を低く設定した場合と比較して、高く設定したことのベネフィットは示されなかった。目標ヘモグロビン濃度を低く設定する方が若干良好な結果が得られると考えられ、慢性腎疾患患者の貧血症状を良好に管理できる最低値以上にヘモグロビン濃度を高くすることの正当性はほとんどないと考えられる。

9つの前向き無作為化対照試験のメタアナリシス⁷⁾では、貧血を伴う慢性腎疾患患者を対象として、複数の目標ヘモグロビン濃度を設定して行ったr-HuEPO 治療における原因を問わない死亡および心血管事象を評価した。その結果、目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL 未満とした患者よりも、12~16 g/dL とした患者の方が、原因を問わない死亡のリスクが高いことが示唆された。目標ヘモグロビン濃度を高く設定したことに伴う死亡の相対リスクの最良推定値(best estimate)は 1.17 であった。慢性腎疾患患者に対するヘモグロビン濃度 > 12 g/dL 投与の臨床的ベネフィットは特定されなかった。

◇医療従事者向けの情報と勧告

- 慢性腎疾患患者に対する適応が変更され、r-HuEPO は貧血症状が認められる場合に限り使用できることが明記された。その他の適応に変更はない。
- 推奨用量が変更され、目標ヘモグロビン濃度の範囲が 10~12 g/dL (6.2~7.5 mmol/L) に統一された。ヘモグロビン濃度は 12 g/dL (7.5 mmol/L) を超えないこと。
- ヘモグロビン濃度を上記の推奨範囲内に維持するため、用量調節に関するガイダンスがすべての r-HuEPO の処方情報に追加された。
- 患者を慎重に監視し、貧血症状が適切に管理できる承認用量の範囲で最も少量の r-HuEPO を用いること。

r-HuEPO の処方情報が改訂され、12 g/dL (7.5 mmol/L) を超える目標ヘモグロビン濃度で投与すると、死亡および重篤な心血管事象のリスクが増加する可能性があることに関して注意が喚起された。癌患者に推奨範囲を超える目標ヘモグロビン濃度で r-HuEPO を使用する場合や、化学療法を受けていない貧血の癌患者に r-HuEPO を使用する場合は、全生存期間短縮および腫瘍進行促進のリスクがあることの情報も追加された。

文 献

- 1) Henke M, et al. *Lancet* 2003; 362:1255–60.
- 2) Leyland-Jones B, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960–72.
- 3) Wright JR, et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:1027–32.
- 4) Bohlius J, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 3: CD003407
(DOI:10.1002/14651858.CD003407.pub4).
- 5) Ajay K, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–98.
- 6) Tilman B, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–84.
- 7) Phrommintikul A, et al. *Lancet* 2007; 369: 381–88.

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.24 (2007/11/29)

- ◎Epoetin Alfa〔エポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕国内:発売済
海外:発売済
- ◎Darbepoetin Alfa〔ダルベポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Epoetin Beta〔エポエチン ベータ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕国内:発売済
海外:発売済
- ◎Epoetin Delta〔エポエチン デルタ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕海外:発売済
- ◎Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta〔エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕
国内:PhaseIII(2008/03/06 現在) 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.05 (03/06) R02

【 英 MHRA 】

- 抗うつ薬による自殺念慮および自殺行動に関する警告を改訂

Implementation of warnings on suicidal thoughts and behaviour in antidepressants

通知日 : 2008/02/04

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/CON2033960>

MHRA は、抗うつ薬の製造販売承認取得者 (MAH) に対し、EU の合意に従い、抗うつ薬による自殺念慮および自殺行動に関する製品概要 (SPC) を改訂するため、Type II の変更申請を求めるレターを送付した。各 MAH は、2008 年 3 月 3 日までに申請書を提出すること。

◇ 背 景

EMEA の医薬品安全性監視作業部会 (PhVWP) は、成人患者を対象とした SSRI および他の抗うつ薬の臨床試験データに関して、FDA が先ごろ完了したメタアナリシスの結果について検討*¹ した。FDA がレビューした抗うつ薬には、bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxetine, sertraline, venlafaxine が含まれていた。PhVWP は検討の結果、FDA が行ったレビューは質が高いものであり、一般成人集団における SSRI 等の抗うつ薬の使用による自殺傾向のリスク増加を示唆するエビデンスは得られなかったものの、若年層の方が高齢層よりも推定オッズ比が高いという明確な年齢効果*² が認められたとしている。FDA のレビューの結果からは、自殺念慮や自殺行動のリスクに関して、抗うつ薬のクラス間で顕著な差は認められなかった。PhVWP は、FDA のレビューを検討した結果、2005 年 10 月付の「SSRI および関連物質の EU 製品概要雛型 (EU core SPC)」を改訂するとともに、対象をすべての抗うつ薬に拡大すべきであるとの合意に達した。特に、若年成人における自殺傾向のリスク増加および患者を慎重にモニタリングする必要性に関する記載を改訂する必要がある、この改訂は SSRI だけでなくすべての抗うつ薬に適用される予定である。

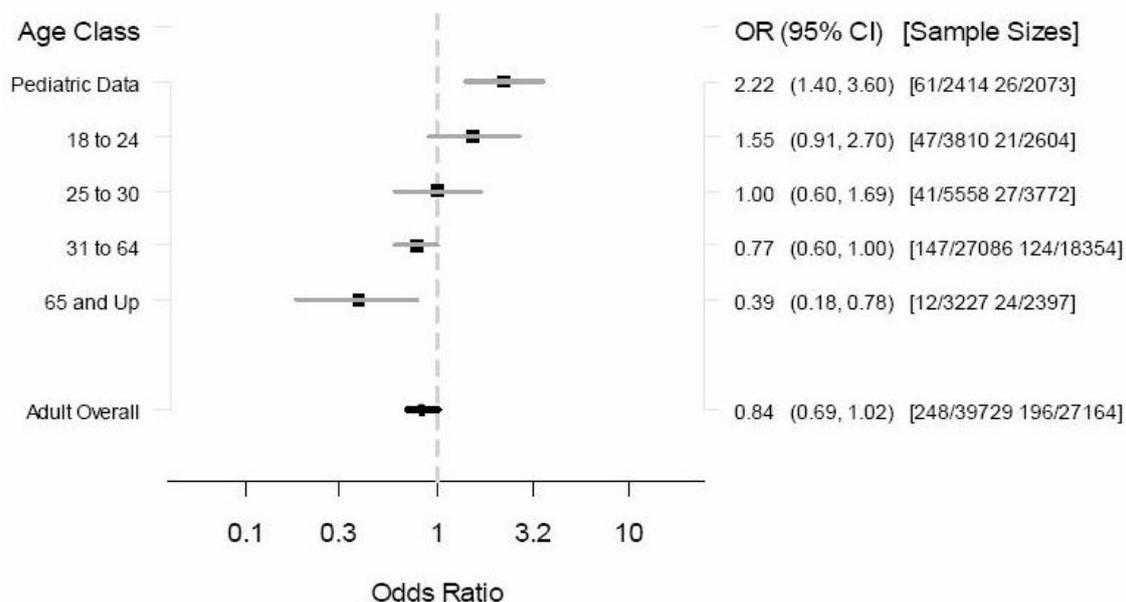
SPC の記載方法*³ については、主要製品の MAH と関連業界との協議により、EU レベルで合意に達している。また、医療従事者、患者および介護者が、上記の重要な安全性情報をできるだけ早く受け取ることができるよう、施行の日程についても EU レベルで合意が得られている。

参考情報

*1: PhVWP が検討結果をまとめた報告書は、以下のリンクを参照のこと。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033964&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

*2:年齢層別の自殺傾向のオッズ比 (PhVWP の報告書*1 より)



(抗うつ薬投与群のプラセボ群に対するオッズ比)

*3:記載方法および MAH 向けの Q&A は、以下のリンクを参照のこと。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033963&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033961&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.10 (2007/05/17)

◎Bupropion [ブプロピオン, NDRI (norepinephrine dopamine reuptake inhibitor)]

国内: Phase III (2008/03/05 現在) 海外: 発売済

◎Citalopram [シタロプラム, SSRI] 海外: 発売済

◎Duloxetine [デュロキセチン, SNRI, 糖尿病性神経因性疼痛治療剤, 腹圧性尿失禁治療剤]

国内: 申請中 (うつ病治療), Phase III (糖尿病性神経因性疼痛治療) (2008/01 現在)

海外: 発売済

◎Escitalopram [エスシタロプラム, SSRI] 国内: Phase III 準備中 (2008/01/07 現在) 海外: 発売済

◎Fluoxetine [フルオキセチン, SSRI] 海外: 発売済

◎Fluvoxamine [フルボキサミン, SSRI] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Mirtazapine [ミルタザピン, 四環系抗うつ剤] 国内: 申請中 (2008/01/07 現在) 海外: 発売済

◎Nefazodone [ネファゾドン, フェニルピペラジン系抗うつ剤] 海外: 発売済

- ◎Paroxetine〔パロキセチン, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sertraline〔セルトラリン, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Venlafaxine〔ベンラファキシン, SNRI〕申請中(2008/02/21 現在) 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.05 (03/06) R03

【 米 FDA 】

- 抗てんかん薬による自殺傾向のリスク増加に注意喚起

Suicidality and antiepileptic drugs

FDA Alert

通知日:2008/01/31

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Antiepileptic>

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm>

FDA は、てんかんや精神疾患等の治療に用いられる 11 種の薬剤(下記のリストを参照)のプラセボ対照試験で認められた自殺傾向(自殺行動や自殺念慮)の報告を解析した。これらの薬剤は一般に抗てんかん薬と呼ばれている。FDA の解析では、抗てんかん薬投与群における自殺行動や自殺念慮のリスク(0.43%)はプラセボ群(0.22%)の約 2 倍であった。自殺行動や自殺念慮のリスク増加は、抗てんかん薬の投与開始 1 週間後から認められ、少なくとも 24 週間は継続した。以上の結果は、11 種の抗てんかん薬でほぼ共通していた。プラセボ群に比べて、抗てんかん薬群(てんかん、精神疾患、その他の疾患)の患者はいずれも自殺傾向のリスクが高い状態にあり、抗てんかん薬群内にリスク増加の原因となりうる特定の人口統計学的サブグループは見いだされなかった。また、てんかん患者の自殺傾向の相対リスクは、精神疾患およびその他の疾患の患者と比べて高かった。

抗てんかん薬を使用中または使用を開始するすべての患者において、自殺行動や自殺念慮、うつ病の発現または悪化を示唆する異常な行動変化がないかを慎重にモニタリングすること。

◇解析対象となった抗てんかん薬*

- Carbamazepine [‘Carbatrol’], [‘Equetro’], [‘Tegretol’], [‘Tegretol XR’]
- Felbamate [‘Felbatol’]
- Gabapentin [‘Neurontin’]
- Lamotrigine [‘Lamictal’]
- Levetiracetam [‘Keppra’]
- Oxcarbazepine [‘Trileptal’]
- Pregabalin [‘Lyrica’]

- Tiagabine [‘Gabitril’]
- Topiramate [‘Topamax’]
- Valproate [‘Depakote’], [‘Depakote ER’], [‘Depakene’], [‘Depacon’]
- Zonisamide [‘Zonegran’]

* :これらのうち、一部はジェネリック医薬品としても販売されている。

解析対象となった抗てんかん薬は上記の 11 種であるが、FDA は、自殺傾向のリスク増加がすべての抗てんかん薬に共通すると考えており、抗てんかん薬全般の添付文書を改訂する予定である。

◇医師および他の医療従事者の留意事項

11 種の抗てんかん薬に関する 199 のプラセボ比較対照試験のデータから、自殺行動(自殺既遂、自殺企図および準備行動)や自殺念慮の報告についてレビューおよび解析を行った。これらの試験では、てんかん、精神疾患(例:双極性障害、うつ病、不安障害)、その他の疾患[例:片頭痛、神経因性疼痛(神経障害性疼痛)症候群]に対する薬剤の有効性が検討された。5 歳以上の患者計 43,892 人(抗てんかん薬投与群 27,863 人、プラセボ群 16,029 人)について解析を行った。

抗てんかん薬群に無作為割付けされた患者では、プラセボ群に比べて、自殺行動や自殺念慮のリスクが統計的に有意に高かった。これらの自殺に関連するリスクは、プラセボ群に比べ約 2 倍高いと推定された。また、抗てんかん薬群で自殺行動や自殺念慮が認められた患者数は、プラセボ群に比べて、1,000 人あたり 2.1 人[95% CI[0.7~4.2]]多いと推定された。

プラセボ群で自殺した患者はいなかったが、抗てんかん薬群では 4 人の患者(11 種の抗てんかん薬のうち 1 種を使用)が自殺した。自殺行動や自殺念慮のリスクの増加は、抗てんかん薬の投与開始 1 週間後から認められ、少なくとも 24 週間は継続した。解析を行ったほとんどの試験が試験期間を 24 週以下としていたため、24 週を超えた期間における自殺行動や自殺念慮のリスクについては信頼性の高い分析を行うことができなかった。

FDA は、抗てんかん薬を販売している製造業者と協力し、上記の情報を各製品の添付文書に追加する予定である。また FDA は、次回の諮問委員会で上記のデータについて検討することも計画している。

抗てんかん薬を使用しているすべての患者について、自殺傾向や異常な行動変化の有無を慎重にモニタリングすること。不安、激越、敵意、躁病、軽躁といった症状は、自殺傾向発現の前兆の可能性がある。

◇抗てんかん薬を処方する医療従事者の留意事項

- 抗てんかん薬の臨床的な必要性和自殺傾向のリスクのバランスを考慮すること。
- 抗てんかん薬の使用により、うつ病の発現または悪化、自殺傾向、異常な行動変化が起こる可能性を認識すること。

- ・患者、家族、介護者が異常な行動変化に気づいて医療従事者に報告できるように、自殺傾向のリスク増加の可能性について説明すること。

◇患者、家族、介護者向け情報

- ・抗てんかん薬の使用により、自殺念慮や自殺行動のリスクが増加する可能性がある。
- ・担当医に相談することなく、処方された用法・用量を変更しないこと。
- ・日々の気分や振舞い、行動の変化に細心の注意を払うこと。これらの変化は急に起こることがあり、突然の変化に注意することが重要である。
- ・自殺のリスクを示唆する一般的な徴候に注意すること。以下にその一部を示す。
 - 自傷や自殺の願望について話したり考えたりする。
 - 友人や家族を避けるようになる。
 - 気分が落ち込んだり、うつ病が悪化したりする。
 - 死や死ぬことが頭から離れなくなる。
 - 大切にしていた物を人に与えたりする。

上記の徴候やその他の心配な行動が新たに認められた場合は、直ちに担当医に連絡すること。

◇背景およびデータの概要

2005年3月、数種の抗てんかん薬に関するデータの予備解析結果から、自殺傾向のリスク増加が示唆された。FDAは、抗てんかん薬と自殺傾向発現の関連性をレビューするため、抗てんかん薬を販売している製造業者に対し、適切にデザインされた比較対照試験のデータを提出するよう要請した。さらにFDAは、レビューにあたり最も完全かつ正確なデータを入手するため、2006年と2007年に製造業者に対し、試験に関する追加の情報および資料の提出も要請した。今回の解析は、FDAが先ごろ数年かけて実施した抗うつ薬に関する解析と類似のものである。

11種の抗てんかん薬に関する199のプラセボ比較対照試験について、主解析を実施した。これらの試験の対象疾患は、てんかん、特定の精神疾患、その他の適応症(片頭痛および神経因性疼痛症候群を含む)であった。5歳以上の患者を解析対象とし、抗てんかん薬投与群は27,863人、プラセボ群は16,029人であった。自殺行動や自殺念慮のイベントの特定は、FDAの指示にもとづき、各製造業者が自社のデータベースを用いて行った。

解析の結果、抗てんかん薬群で自殺既遂が4件認められたが、プラセボ群では認められなかった。全体では、抗てんかん薬群の患者の0.43%に自殺行動や自殺念慮がみられたのに対し、プラセボ群では0.22%であり、抗てんかん薬群で自殺行動や自殺念慮がみられた患者数は、プラセボ群に比べて、1,000人あたり2.1人[95% CI[0.7~4.2]]多いと推定された(表1)。

今回の解析では、てんかん患者の自殺念慮や自殺行動の相対リスクは、精神疾患やその他の疾患の患者よりも高かった(表1)。自殺行動や自殺念慮のリスクの増加は、抗てんかん薬の投与開始1週間後から認められ、少なくとも24週間は継続した。以上の結果は、11種の抗てんかん薬で

表 1: 臨床試験における適応症別の自殺傾向の相対リスクとリスク差

適応症	自殺傾向が認められた患者数(1,000人中)		相対リスク (抗てんかん薬群/ プラセボ群)	リスク差 (薬剤使用者1,000人 あたりの超過事象数)
	プラセボ群	抗てんかん薬群		
てんかん	1.0	3.5	3.6	2.5
精神疾患	5.2	8.3	1.6	3.1
その他の疾患	0.8	2.0	2.3	1.1
全体*	2.2	4.3	2.0	2.1

*: 上記3つの適応症を合わせた解析。

ほぼ共通しており、いずれの人口統計学的サブグループでも認められた。患者の年齢層とリスクには、明確なパターンが認められなかった。

今回のレビューでは11種の抗てんかん薬を解析対象としたが、FDAは、自殺傾向のリスク増加がすべての抗てんかん薬に共通すると考えており、抗てんかん薬全般の添付文書が改訂される予定である。

◎Carbamazepine[カルバマゼピン, 抗てんかん薬, 躁状態治療薬, 三叉神経痛治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Felbamate[抗てんかん薬] 海外: 発売済

◎Gabapentin[ガバペンチン, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Lamotrigine[ラモトリギン, 抗てんかん薬] 国内: 申請中(2008/02/18) 海外: 発売済

◎Levetiracetam[レベチラセタム, 抗てんかん薬] 国内: PhaseIII(2008/02/18) 海外: 発売済

◎Oxcarbazepine[オクスカルバゼピン, 抗てんかん薬] 海外: 発売済

◎Pregabalin[プレガバリン, 抗てんかん薬, 神経因性疼痛治療薬, 全般性不安障害治療薬]

国内: PhaseII/III(帯状疱疹後神経痛/糖尿病性末梢神経障害性疼痛)(2008/01/07 現在)

海外: 発売済

◎Tiagabine[タイアガビン, 抗てんかん剤] 海外: 発売済

◎Topiramate[トピラマート, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Valproic Acid[バルプロ酸, Sodium Valproate(JAN), 抗てんかん薬] 国内: 発売済

海外: 発売済

◎Zonisamide[ゾニサミド, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.05 (03/06) R04

【 米 FDA 】

• Varenicline[‘Chantix’]:重篤な精神神経症状に関し添付文書を改訂

Varenicline[marketed as [‘Chantix’]]

FDA Alert

通知日:2008/02/01

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/vareniclineHCP.htm>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Varenicline>

FDA は、経口禁煙補助薬 varenicline[‘Chantix’]の重篤な精神神経症状に関し、添付文書の「警告」および「使用上の注意」の項の記載を改訂することを通知する。

[‘Chantix’]服用患者において、重篤な精神神経症状が認められている。これらの症状には、行動の変化、激越、抑うつ気分、自殺念慮、自殺企図、自殺既遂が含まれる。禁煙(ニコチン離脱)の結果として重篤な精神神経症状/事象が生じたと考えられる患者がいる一方、まだ喫煙をやめていない[‘Chantix’]服用患者でもこの種の症状/事象が認められた。ほとんどの症例では[‘Chantix’]服用中に精神神経症状が発症したが、服用中止後に発症した症例もあった。

FDA は、2007年11月20日の安全性レビューの早期伝達(Early communication about an ongoing safety review)*¹において、[‘Chantix’]服用により重篤な精神神経症状が起こる可能性があることについて、初めて公表した。その際、同薬の服用患者にみられる重篤な精神神経症状に関する情報が、添付文書の「市販後副作用報告」の項に追加された。FDA のレビューが進むにつれ、[‘Chantix’]が重篤な精神神経症状と関連する可能性が高まった。その結果 FDA は、[‘Chantix’]の製造業者である Pfizer 社に対し、本情報を添付文書の「警告」および「使用上の注意」の項に、これまでより強調して記載するよう求めた。また FDA は、同薬の患者向け医薬品ガイド(Medication Guide)の完成に向け、Pfizer 社と作業中である。

◇医療従事者への勧告および留意事項

- 医療従事者は、すべての[‘Chantix’]服用患者について、重篤な精神神経症状の徴候がな
いかよく監視すること。これらの症状には、行動の変化、激越、抑うつ気分、自殺念慮、自殺
行動が含まれる。これらの症状は、精神疾患に罹患していない服用患者でも認められることが
あり、精神疾患に罹患している服用患者では症状が悪化した例もある。ほとんどの症例では
[‘Chantix’]服用中に精神神経症状が発症したが、服用中止後に発症した症例もあった。
- 統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害等の重篤な精神疾患患者は、[‘Chantix’]服用
中にこれらの疾患が悪化するおそれがある。重篤な精神疾患患者は市販前の臨床試験に参
加していないため、これらの患者における[‘Chantix’]の安全性と有効性は確立されていな
い。
- [‘Chantix’]が有効性を示す明確なエビデンスは得られているが、上記の安全性に関する懸

念に留意し、同薬のリスクについて患者に注意喚起することが重要である。

◇患者向け情報

- ['Chantix']を処方する医師は、患者やその家族・介護者と以下の事項について話し合うこと。
- ・ ['Chantix']による治療を開始する前に、精神疾患の既往があれば医師に報告すること。
- ['Chantix']服用患者では、罹患している精神疾患(現在は症状管理がなされている場合を含む)の悪化や、過去に罹患した精神疾患の再発が認められている。
- ・ 気分と行動の変化に注意すること。注意すべき症状には、異常な思考や行動、抑うつ気分、自殺念慮や自殺企図が含まれる。
 - ・ 気分と行動の変化が認められる場合は、直ちに医師に報告すること。
 - ・ ['Chantix']服用中に、鮮明な夢、通常と異なる夢、奇妙な夢を見ることがある。

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol.6 No.01 (2008/01/10)【米 FDA】

◎Varenicline〔バレニクリン、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分アゴニスト、禁煙補助薬〕

国内:承認済(2008/01/25) 海外:発売済

Vol.6(2008) No.05(03/06) R05

【米 FDA】

- Botulinum toxin type A [['Botox'], ['Botox Cosmetic']], botulinum toxin type B ['Myobloc']: 進行中レビューに関する早期伝達

Early communication about an ongoing safety review ['Botox'] and ['Botox Cosmetic'] (botulinum toxin type A) and ['Myobloc'] (botulinum toxin type B)

Early Communication

通知日: 2008/02/08

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinium_toxins.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#botox>

[Web 掲載日: 2008/02/07]

FDA は、botulinum toxin type A [A 型ボツリヌス毒素, ['Botox'], ['Botox Cosmetic']] および botulinum toxin type B [B 型ボツリヌス毒素, ['Myobloc']] の使用 (FDA により承認された使用および適応外使用) 後に生じた呼吸困難や死亡を含む全身性の有害反応の報告を受けた。報告された有害反応は、botulinum toxin が注射部位を超えて広がった場合に、ボツリヌス中毒が発生し

たことを示唆している。最も重篤な症例としては入院および死亡の転帰が含まれ、大半は脳性麻痺に伴う四肢の痙直(重度の四肢の筋痙縮)の治療を受けた小児の症例である。米国では、小児や成人における四肢の痙直治療のための botulinum toxin の使用は承認されていない。

これらの重篤な全身性の有害反応は、種々の疾患をさまざまな用量の botulinum toxin により治療した後に発症した。FDA は[‘Botox’], [‘Botox Cosmetic’]および[‘Myobloc’]の製造業者から提出された臨床試験の安全性データ、市販後有害事象報告および医学文献のレビューを現在行っている。

[‘Botox’](botulinum toxin type A)は、眼瞼痙攣(眼瞼の痙縮)、頸部ジストニー(痙性斜頸:重度の頸部筋痙縮)、および重度の原発性腋窩多汗症(発汗過多)等の疾患の治療用として承認されている。[‘Botox Cosmetic’]も botulinum toxin type A であるが、中等度から重度の眉間のしわを一時的に改善するための使用が承認されている。

[‘Myobloc’](botulinum toxin type B)は、成人の頸部ジストニー治療での使用が承認されているが、小児の頸部ジストニーにおける安全性および有効性は確立されていない。

FDA は、小児および成人の四肢痙直治療のための botulinum toxin の使用に関する文献が多くあることを承知している。Botulinum toxin は、脳性麻痺の四肢痙直の治療、あるいは 12 歳未満の小児のあらゆる疾患に対する使用については、安全性と有効性ならびに用量が確立されていない。

[‘Botox’], [‘Botox Cosmetic’]および[‘Myobloc’]の現在の添付文書(処方情報)には、各製品で承認された用法において注射部位に近い部位で発生する有害反応が記載されている。例えば、頸部ジストニー治療での注射後の嚥下障害(嚥下困難)、眉間のしわまたは斜視や眼瞼痙攣の治療での注射後の眼瞼下垂(眼瞼が垂れ下がる)等である。

いずれの botulinum toxin 製剤の「警告」の項にも、神経筋障害患者に対する通常用量の botulinum toxin の局所注射後に、重度の嚥下困難および呼吸困難を含む重大な全身性の有害反応が発症したことが記載されている。FDA は現在、脳性麻痺に伴う四肢痙直のような他の基礎疾患がみられる患者においても、botulinum toxin 製剤の局所注射により生命を脅かす可能性のある全身性の毒性作用を生じさせるというエビデンスを有している。全身性の毒性作用は小児で報告されており、うち数例は経腸栄養や人工呼吸を必要とした。

FDA がこのレビューを完了するまで、botulinum toxin 製剤を用いる医療従事者は以下の点に注意すること。

- “Units”または“U”で表される力価は botulinum toxin 製品間で異なっており、単位で表された臨床用量を botulinum toxin 製品間で比較することはできないことを理解する必要がある。
- Botulinum toxin の投与後に、嚥下障害、発声障害、脱力、呼吸困難または呼吸窮迫等の全身性の作用が現れる可能性があることに十分注意すること。
- これらの作用は、早い場合は投与後 1 日目に、遅い場合は数週間後に報告されていることを理解すること。

- ・ Botulinum toxin による全身性の作用の徴候および症状を識別するために必要な情報を、患者およびその介護者に提供すること。
- ・ 嚥下または会話の困難、呼吸障害、もしくは筋力低下のような予期せぬ障害が現れたり悪化した場合には、直ちに医療処置を受ける必要があることを、患者に伝えること。

◇FDA がこれらのデータに関して現在把握していること

FDA は、販売されている botulinum toxin 製剤の局所注射後にボツリヌス中毒と診断された小児および成人患者に関して、有害事象報告システム(AERS)のデータベースおよび医学文献から入手した市販後症例のレビューを行った。

小児のボツリヌス中毒症例は、16 歳未満の患者で発生しており、報告された症状は経腸栄養を要する嚥下障害から人工呼吸を要する呼吸不全にまで及んだ。重篤な転帰には、入院および死亡が含まれていた。これらの症例において、最も共通して報告された botulinum toxin の使用例は、脳性麻痺に伴う四肢の筋痙直の治療であった。使用された用量の範囲は、[‘Botox’]で 6.25～32 Units/kg, [‘Myobloc’]で 388～625 U/kg であった。

成人のボツリヌス中毒症例では、頭をもち上げるのが困難であったという症状、嚥下障害および眼瞼下垂の症状等が報告されている。注射部位と離れた部位で生じた全身性の作用の報告例もあり、これには下肢の脱力およびしびれ感(numbness)が含まれていた。重篤な成人症例の中には入院例もあったが、挿管または人工呼吸を必要とした症例はなく、死亡例は報告されていない。使用された用量の範囲は、[‘Botox’]で 100～700 Units, [‘Myobloc’]で 10,000～20,000 U であった。

◎Botulinum Toxin Type A[A 型ボツリヌス毒素, ボツリヌス毒素製剤]国内:発売済 海外:発売済

◎Botulinum Toxin Type B[B 型ボツリヌス毒素, ボツリヌス毒素製剤]海外:発売済

※Botulinum Toxin Type A は USAN, JAN, 欧州薬局方の表記方法で, Botulinum Toxin Type B は USAN の表記方法。WHO ATC 分類では A 型も B 型も「Botulinum Toxin」となる。

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

【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: 芦澤 一英