医薬品安全性情報 Vol.7 No.01（2009/01/09）

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

【米 FDA（U. S. Food and Drug Administration）】

- Phenytoin〔[‘Dilantin’]，[‘Phenytek’]およびジェネリック〕，fosphenytoin sodium〔[‘Cerebyx’]およびジェネリック〕：SJS，TEN などの重篤な皮膚反応に関する予備的データを FDA が検討 2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2008 年 10 月） 5

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin，Vol.27，No.6，2008
  - ○ Varenicline[‘Champix’]：オーストラリアでの有害反応報告と処方者への助言 8
  - ○ Modafinil[‘Modavigil’]：皮膚および精神系の有害反応.....10

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- 定型抗精神病薬の高齢認知症患者への使用に関するレビューの Q&A 12

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.01（01/09）R01

【 米 FDA 】

- **Phenytoin〔[‘Dilantin’]，[‘Phenytek’]およびジェネリック〕，fosphenytoin sodium〔[‘Cerebyx’]およびジェネリック〕：SJS，TEN などの重篤な皮膚反応に関する予備的データを FDA が検討**

Information for healthcare professionals phenytoin（marketed as［‘Dilantin’］,［‘Phenytek’］and generics） and fosphenytoin sodium（marketed as［‘Cerebyx’］and generics）

FDA Alert

通知日：2008/11/24

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/phenytoin_fosphenytoinHCP.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Phenytoin

◆医療従事者向け情報（抜粋）

FDA 警告

FDA は，ヒト白血球抗原（HLA）アレルの 1 つである HLA-B*1502 アレル*1（以下 HLA-B*1502）が陽性のアジア系患者に対する phenytoin による治療で，スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS：Stevens Johnson syndrome），中毒性表皮壊死症（TEN：toxic epidermal necrolysis）などの重篤な皮膚反応のリスク上昇の可能性があることについて新たな予備的データを検討している。このアレルは，漢民族，フィリピン人，マレーシア人，インド人，タイ人など，アジア広域に祖先をもつ患者にほぼ限定して認められる。Fosphenytoin は投与後に phenytoin に変換されるプロドラッグであるため，fosphenytoin についても phenytoin と同様のリスクが懸念される。Phenytoin と fosphenytoin は，てんかんの強直性間代性発作（大発作痙攣）*2 および複雑部分発作のコントロールに用いられる。

FDA は 2007 年 12 月 12 日付の通知*3 で，別の抗てんかん薬である carbamazepine について，HLA-B*1502 を保有するアジア系患者に使用した場合に SJS/TEN のリスクが上昇することを報告した。

FDA は，HLA-B*1502 保有患者への phenytoin および fosphenytoin の使用に伴う SJS/TEN のリスクの可能性を評価するため，追加情報の特定を行っている。リスクの評価を完了するまで，phenytoin や fosphenytoin の使用を検討している医療従事者は，これらの医薬品の現行の添付文書に記載されているリスクとベネフィットに留意すること。

今回の予備的データが，phenytoin や fosphenytoin による SJS/TEN と HLA-B*1502 とが関連している可能性を示唆していること，また phenytoin と SJS/TEN との関連性が知られていることから，

医療従事者は，検査で HLA-B*1502 陽性を示した患者には carbamazepine の代替薬としての phenytoin や fosphenytoin の使用を避けることを検討すること。

◇医療従事者が phenytoin，fosphenytoin を処方する際に考慮すべき情報

- Phenytoin は抗てんかん薬であり，別の抗てんかん薬である carbamazepine と構造的に類似している[*4]。最近，carbamazepine の添付文書が改訂され，carbamazepine の使用を最近開始し，HLA-B*1502 検査陽性を示したアジア系患者における SJS/TEN などの重篤な皮膚反応のリスク上昇について記載された。
- 中国，タイ，マレーシア，インドネシア，フィリピン，台湾では，10～15%以上の患者が HLA-B*1502 を保有すると推定される。インド人を含む南アジア人の HLA-B*1502 保有率は中程度であり，平均 2～4%であるが，一部の集団では保有率が高い。日本および韓国では，HLA-B*1502 の保有率は低く，1%未満とみられる。
- Carbamazepine による治療を受けて重篤な皮膚反応が発現した患者の 90%以上で，治療開始後 2～3 カ月以内に反応が発現している。Carbamazepine を 2～3 カ月以上使用し，皮膚反応が発現していない患者では，皮膚反応のリスクは低い。同様に，phenytoin による治療に伴う重篤な皮膚反応のリスクは，治療開始後 2～3 カ月以内に最も高いとみられる。

◇データの概要

FDA は現在，phenytoin による治療を受けた HLA-B*1502 陽性のアジア系患者における SJS/TEN などの重篤な皮膚反応のリスクに関し，下記のデータを解析している。

- *Epilepsia* 誌 2008 年 5 月号[1)]では，タイ人患者集団において，phenytoin による治療に関連して SJS を発現した患者 4 人全員が HLA-B*1502 の保有者であったことが報告された。一方，phenytoin に忍容性がある対照群では，HLA-B*1502 の頻度ははるかに低かった（18%）。本論文にもとづくと，HLA-B*1502 陽性のタイ人患者が phenytoin を新規に使用した場合の SJS 発現リスクの予備的な推定値は，約 3%である。これに対し，同一のてんかん治療センターにおいて，phenytoin の新規使用患者全体の SJS 発現リスク推定値は約 0.3%である。*Epilepsia* 誌 2007 年 5 月号[2)]では，HLA-B*1502 陽性の香港の中国人患者における phenytoin に関連した SJS の 1 症例が報告された。

患者は，医療従事者に相談せずに，てんかん発作をコントロールする医薬品の使用を中止しないこと。医療従事者は，患者が皮疹を発現した場合に担当医に知らせるよう患者を指導すること。Phenytoin または carbamazepine による治療を受けている患者で，これらの医薬品，発作のコントロール，また HLA-B*1502 の検査に関して疑問がある場合には，医療従事者に相談すること。

文 献

1） Locharernkul, C. et al. （2008） Carbamazepine and phenytoin induced Stevens - Johnson syndrome is associated with the HLAB*1502 allele in Thai population. *Epilepsia, Early Online Publication* July 14, 2008:1-5 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x.

2） Man C.B.L. et al. Association between HLA-B*1502 Allele and Antiepileptic Drug-Induced Cutaneous Reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48（5）:1015-8

参考情報

＊1:HLA 遺伝子の多型の名称について

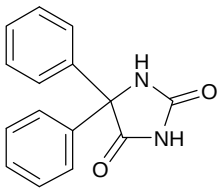
HLA 対立遺伝子は DNA レベルで構造が決定されたものだけに恒久的な名称が与えられ，遺伝子座の後にアスタリスクをつけ，4 桁の数字で表わされる。数字の上 2 桁は従来の血清学的タイピングにほぼ対応し，下 2 桁でこれが細分化されている。

〔分子細胞生物学辞典 第二版，東京科学同人，2008 より〕

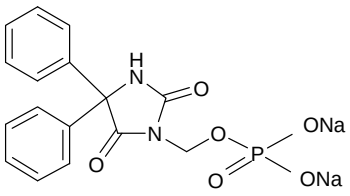
＊2:突然の意識消失が起こり，強直相（四肢・体幹が伸展または屈曲），続いて間代相（四肢の屈曲と伸展を繰り返す）がみられる発作。呼吸停止があり，瞳孔散大，チアノーゼ，頻脈，血圧上昇，咬舌，尿便失禁などを伴う。

＊3:医薬品安全性情報 Vol.6 No.02（2008/01/24）【米 FDA】を参照。

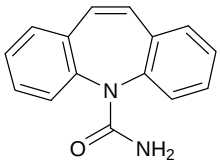
＊4:Phenytoin，fosphenytoin，carbamazepine の構造式



Phenytoin



Fosphenytoin



Carbamazepine

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.02（2008/01/24）【米 FDA】，Vol.3 No.24（2005/12/15）【NZ MEDSAFE】

◎Phenytoin〔フェニトイン，抗てんかん剤，ヒダントイン誘導体〕海外:発売済 国内:発売済

◎Fosphenytoin〔フォスフェニトイン，Fosphenytoin Sodium（USAN），抗てんかん剤，phenytoin の水溶性プロドラッグ〕国内:開発中（2008/12 現在） 海外:発売済

◎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

Vol.7（2009） No.01（01/09）R02

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2008 年 10 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－October 2008

FDA MedWatch

通知日：2008/12/19

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/oct08_quickview.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/oct08.htm

この概要では，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，患者用情報の各項目の表示改訂を示す。**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された項目と小見出し，枠組み警告または禁忌，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：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，
PPI/MG（Patient Package Insert/Medication Guide）：患者用情報

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Avelox (moxifloxacin hydrochloride) Tablets Avelox I.V. (moxifloxacin hydrochloride in sodium chloride injection)	○		○	○		MG
Cipro I.V. (ciprofloxacin) for Intravenous Infusion	○		○	○		MG
Cipro (ciprofloxacin hydrochloride) Tablets Cipro (ciprofloxacin) Oral Suspension	○		○	○		MG
Cipro XR (ciprofloxacin extended-release tablets)	○		○	○		MG
Factive (gemifloxacin mesylate) Tablets	○		○	○	○	MG
Floxin (ofloxacin) Tablets	○		○	○		MG
Levaquin (levofloxacin) Tablets and Oral Solution Levaquin (levofloxacin) Injection, for Intravenous Use Levaquin (levofloxacin in 5% dextrose) Injection, for Intravenous Use	○		○	○		MG
Noroxin (norfloxacin) Tablets	○		○	○		MG
Ontak (denileukin difttox) Solution for Intravenous Use	○		○	○	○	
Raptiva (efalizumab) for Injection, Subcutaneous	○		○	○	○	PPI
Regranex (becaplermin) Gel 0.01 %	○		○			
Apidra (insulin glulisine [rDNA origin] injection) Solution for Injection		○	○	○	○	PPI

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Norditropin Cartridges [somatropin (rDNA origin) injection], for Subcutaneous Use		○	○	○	○	PPI
Prevacid NapraPAC 500 (lansoprazole delayed-release 15 mg capsules and naproxen 500 mg tablets kit)		○	○	○	○	MG
Prezista (darunavir) Tablets		○	○	○	○	PPI
Rozerem (ramelteon) Tablets		○	○	○	○	MG
Soma Compound with Codeine (carisoprodol, aspirin, and codeine phosphate, USP) Tablets		○	○	○	○	
Zomig (zolmitriptan) Nasal Spray		○	○	○	○	PPI
Arixtra (fondaparinux sodium) Injection			○	○	○	
Atripla (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets			○	○	○	PPI
Avandia (rosiglitazone maleate) Tablets			○	○		MG
Clolar (clofarabine) Injection for Intravenous Use			○	○	○	
Cordarone (amiodarone HCl) Tablets			○	○	○	
Exjade (deferasirox) Tablets for Oral Suspension			○	○		PPI
Ortho Evra (norelgestromin / ethinyl estradiol transdermal system)			○			
Pamidronate Disodium (pamidronate disodium injection) Solution for Intravenous Infusion Pamidronate Disodium (pamidronate disodium injection) Powder, Lyophilized, for Solution for Intravenous Infusion			○	○	○	
Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) Injection for Intravenous Infusion [following dilution]			○	○	○	
Sutent (sunitinib malate) Capsules			○	○	○	
Treanda (bendamustine hydrochloride) for Injection, for Intravenous Infusion			○	○	○	
Atrovent (ipratropium bromide) Nasal Spray, Metered				○		
Cefazolin for Injection USP and Dextrose Injection USP				○		
Cosopt (dorzolamide hydrochloride-timolol maleate ophthalmic solution)				○		
Diabinese (chlorpropamide) Tablets, USP				○		
Focalin XR (dexmethylphenidate hydrochloride) Extended-Release Capsules				○		
Fosrenol (lanthanum carbonate) Chewable Tablets				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Glucotrol (glipizide) Tablets				○		
Glucotrol XL (glipizide) Extended Release Tablets				○		
Glynase PresTab (micronized glyburide tablets)				○		
Hylenex recombinant (hyaluronidase human injection)				○		
Kaletra (lopinavir and ritonavir) Tablet, Film Coated for Oral Use Kaletra (lopinavir and ritonavir) Solution for Oral Use				○		
Micronase (glyburide tablets, USP)				○		
Norvir (ritonavir) Capsules and Solution				○		
Paxil (paroxetine hydrochloride) Tablets and Oral Suspension				○		
Paxil CR (paroxetine hydrochloride) Controlled-Release Tablets				○		
Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules Prevacid (lansoprazole) For Delayed-Release Oral Suspension Prevacid SoluTab (lansoprazole) Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets				○		
Riomet (metformin hydrochloride oral solution)				○		
Skelaxin (metaxalone) Tablets				○		
Tenoretic (atenolol and chlorthalidone) Tablets				○		
Theophylline in 5% Dextrose Injections USP				○		
Theophylline in 5% Dextrose Injection (theophylline injection, solution) USP, in Flexible Plastic Container				○		
Theophylline in Dextrose (theophylline anhydrous injection, solution) USP, in VIAFLEX Plus Container				○		
Tobi (tobramycin inhalation solution, USP) Nebulizer Solution - For Inhalation Use Only				○		
Trusopt (dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution)				○		
Isentress (raltegravir) Tablets					○	PPI
Janumet (sitagliptin and metformin hydrochloride) Tablets					○	
Januvia (sitagliptin) Tablets					○	
Lasix (furosemide) Tablets					○	
Lexapro (escitalopram oxalate) Tablets and Oral Solution					○	
Myambutol (ethambutol hydrochloride) Tablets					○	
Proquin XR (ciprofloxacin hydrochloride) Extended-Release Tablets						MG

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Requip XL (ropinirole extended-release tablets)						PPI

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.01（01/09）R03

【 豪 TGA 】

• Varenicline［‘Champix’］:オーストラリアでの有害反応報告と処方者への助言

Varenicline［‘Champix’］: The Australian experience so far

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.6, 2008

通知日:2008/12/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0812.htm#a1

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0812.pdf

Varenicline［‘Champix’］は，禁煙時のニコチン渇望や離脱症状を緩和する作用があり，成人の禁煙補助薬として使用される。有害反応が起こる可能性を最小限に抑えるため，varenicline による治療は用量漸増法により開始する。Varenicline は 2008 年 1 月から医薬品給付リスト（Pharmaceutical Benefits Schedule）*[1] に収載され販売されているが，同薬の使用は包括支援・カウンセリングプログラム（comprehensive support and counselling program）を受けた（または受ける予定の）患者に制限されている。PBS（医薬品給付制度）*[2] での varenicline の処方は，これまでに 210,000 件行われている。

オーストラリア国外では varenicline について，重篤な精神神経系副作用の発現に関する安全性警告が出されており，主な副作用として，行動の変化，激越，うつ病（自殺念慮を伴うことがある）が挙げられている[1,2)]。オーストラリアの製品情報（PI）では，varenicline による治療に伴うこれらの副作用の可能性について，処方者に警告している。

TGAは，2008年10月までにvareniclineに関する有害反応報告を339件受けており，このうち255件（72%）には，うつ病，攻撃性，激越，異常な夢，不眠症，幻覚，怒りなどの精神症状が記載されていた。また，自殺/自傷の念慮や行動に関する報告もあった。

一部の患者はニコチン離脱の結果として上記の症状を呈した可能性があるが，症例集積が進むにつれて，varenicline と重篤な精神神経系副作用とが関連する可能性が高まっている。

処方者は，［‘Champix’］の製品情報と患者向け医薬品情報（CMI）に概説されている精神神経症状の種類について，患者に助言すること。Varenicline を服用中の患者が自殺念慮を含む上記の症状を呈した場合，緊急に医療従事者に助けを求めさせるとともに，同薬の使用中止を検討すること。また，家族や介護者に対し，患者（特に精神疾患を併発しているか既往がある患者）の行動に変化がみられないか注意するよう助言すること。

TGA は，varenicline 服用患者の痙攣発作の報告も 15 件受けている。このうち何件の患者に発作性疾患の既往やリスクがあったかは不明であり，varenicline の臨床試験ではてんかん患者が発作を起こした症例はない。したがって，処方者に対し，発作性疾患の既往がある患者への varenicline の処方は慎重に行うよう助言する。

文 献

1） MHRA & CHM. *Drug Safety Update*, 2008; vol. 2/4.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON030924&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON030923

2） FDA. Varenicline (marketed as Chantix) Information.
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/varenicline/default.htm

---

参考情報

＊1： 医薬品給付リスト（Pharmaceutical Benefits Schedule）は，オーストラリアで患者が処方箋薬を購入する際の公的補助制度である PBS（Pharmaceutical Benefits Scheme：医薬品給付制度）の対象となる医薬品のリストである。各医薬品は 3 区分（Unrestricted，Restricted，Authority required）に分類されており，後者 2 つは治療用途に制限がある。〔Varenicline［‘Champix’］は Authority required に分類されている。〕

＊2： ＊1 の PBS（医薬品給付制度）に関する説明を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.06（2008/03/19），Vol.6 No.18（2008/09/04），【米 FDA】Vol.6 No.05（2008/03/06），Vol.6 No.12（2008/06/12），【カナダ Health Canada】Vol.6 No.15（2008/07/24）など

◎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：発売済 海外：発売済

Vol.7（2009） No.01（01/09）R04

【 豪 TGA 】

- **Modafinil［‘Modavigil’］：皮膚および精神系の有害反応**

Modafinil［‘Modavigil’］: adverse skin and psychiatric reactions

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.6, 2008

通知日：2008/12/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0812.htm#a2

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0812.pdf

覚醒促進薬の modafinil［‘Modavigil’］は，ナルコレプシー患者や慢性の交代勤務睡眠障害（shift work sleep disorder）患者における日中の過剰な眠気の治療用として，および閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群の補助療法用として，オーストラリアでは 2002 年 7 月から販売されている。Modafinil は，医薬品給付リスト（Pharmaceutical Benefits Schedule）に Authority required として収載されており，用途はナルコレプシー患者の治療に厳格に制限されている。同薬の処方は 2008 年 9 月までに 4,168 件行われている。

Modafinil については最近，皮膚および精神系の重篤な有害反応のリスクが世界的に注目されている[1,2]。TGA は 2003 年以降，modafinil に関するオーストラリア国内の報告を 10 件受けており，うち 2 件は皮膚反応，5 件は重篤な精神系有害反応，3 件はそれぞれ胃腸障害，鼻漏，胸痛が記載されていた。

◇皮膚反応

非特異的皮疹は，スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS），多形紅斑または中毒性表皮壊死症（TEN）の最も初期の症状と考えられ，海外では modafinil に関連してこれらがすべて報告されている[1,2]。Modafinil に対する重篤で生命の危険がある皮膚反応は，通常は治療開始後 5 週以内に発現するが，3 カ月後に発現した例もある[2]。

国内の皮膚反応の報告 2 件のうち 1 件では，modafinil を 3 日間服用した 48 歳の女性に，顔，眼，皮膚のそう痒，および紅斑性皮疹が発現したと記載されていた。もう 1 件では，modafinil を 2 カ月間服用した 74 歳の女性に蕁麻疹様皮疹が発現したと記載されていた。どちらの症例も，modafinil の服用中止により皮膚反応が消失し，服用再開により再発した。うち 1 例では大幅に減薬して服用再開したが，皮膚病変はさらに重症化して斑状出血を呈し，血管炎の症状と考えられた。

◇精神系有害反応

Modafinil が関係する精神系有害反応は，精神病，うつ病または躁病の既往がある患者で最も多く発現しているが，精神疾患の既往がない患者での発現も報告されている。国内の報告 5 件（男性 2 件，女性 3 件）の患者には，妄想性人格，うつ病または産後うつ病の既往があった。発現した

症状は，不安，異常行動，罪責感，うつ病の急速な再発/発現，自殺念慮，自殺行動，精神病性障害，妄想であった。5 件のうち 3 件では modafinil を 1～3 回服用しただけで精神系有害反応が発現したが，残り 2 件では服用開始後 1 年以上経過して発現した。5 件とも modafinil の服用中止により回復し，うつ病の 1 件では服用再開後の再発が報告された。海外の精神系有害反応の報告では，幻覚，攻撃性，躁病も記載されている。

処方者は，精神病，うつ病または躁病の既往がある患者への modafinil の処方を慎重に行うこと。アルコール，薬物，違法薬物の乱用も，危険因子として報告されている [1)]。Modafinil は，発疹の徴候の初発時や，患者が精神系症状を呈した場合には，投与を中止するとともに，再投与しないこと。

文　献

1）MHRA & CHM. *Drug Safety Update*, 2008; vol. 1/8.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014095&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON014099

2）FDA. *Drug Safety Newsletter*, Fall 2007; vol. 1/1.
http://www.fda.gov/cder/dsn/2007_fall/postmarketing.htm#modafinil
http://www.fda.gov/cder/dsn/2007_fall/2007_fall.pdf
〔医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.26（2007/12/26）を参照。〕

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.07（2008/04/03），【米 FDA】Vol.5 No.23（2007/11/15），
【カナダ Health Canada】Vol.6 No.02（2008/01/24）

◎Modafinil〔モダフィニル，ナルコレプシー治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.01（01/09）R05

【 EU EMEA 】

- **定型抗精神病薬の高齢認知症患者への使用に関するレビューの Q&A**

Questions and answers on the review of the use of conventional antipsychotic medicines in elderly patients with dementia

Questions and answers

通知日：2008/11/27

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/Conventional_antipsychotics_Article_5.3-Q&A.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は，高齢認知症患者における定型（従来型）抗精神病薬の安全性について，入手したエビデンスのレビューを完了した。EMEA の CHMP（医薬品委員会）は，定型抗精神病薬の使用により，これらの患者の死亡リスク上昇を示唆する若干のエビデンスがあると結論した。このレビューは，「規則（EC）726/2004 の第 5 条 3 項〔Article 5（3） of Regulation （EC） 726/2004〕」[A] の手続きに従い実施した。

◇抗精神病薬について

抗精神病薬とは，統合失調症や躁病などの重篤な精神病患者に使用される医薬品である。抗精神病薬は，認知症やアルツハイマー病による精神病性障害（暴力や異常行動）がある高齢患者に使用されることもある。

抗精神病薬は，「定型」と「非定型」の 2 グループに分類される。定型抗精神病薬は 1950 年代から販売されており，主に脳内の神経伝達物質（神経細胞間の情報伝達を仲介する化学物質）のバランスを変えることで作用するが，特に神経伝達物質であるドパミンの影響を弱める作用がある。代表的な定型抗精神病薬には，chlorpromazine，fluphenazine，haloperidol，perphenazine，sulpiride 等がある。このうち chlorpromazine と haloperidol は，認知症に伴う異常行動の治療に最もよく使われている。定型抗精神病薬の製造販売承認の状況は，EU 加盟国により異なる。

定型抗精神病薬よりも後に開発された抗精神病薬は，作用機序が若干異なるため「非定型」抗精神病薬と呼ばれている。非定型抗精神病薬には，aripiprazole，clozapine，paliperidone，quetiapine，risperidone，olanzapine，sertindole 等がある。

◇定型抗精神病薬をレビューした理由

高齢認知症患者に非定型抗精神病薬を投与した臨床研究（プラセボ対照試験）の 2005 年のレビューで，対照群に比べて約 1～2%の死亡リスク上昇が示された。これらの研究では，死亡リスク上昇の原因を特定できなかった。その結果，非定型抗精神病薬の処方情報に，高齢認知症患者

[A] ヒト用医薬品の評価に関する科学的問題に対する意見（opinion on any scientific matter concerning the evaluation of medicinal products for human use）

への使用に対する警告が追加された。

当時，高齢認知症患者における定型抗精神病薬の安全性を調査する同様の臨床研究はなかった。抗精神病薬の使用を，非定型から定型へ変更する傾向が若干みられた。その後の観察研究（患者が使用する医薬品の影響を観察する研究）で，定型抗精神病薬でも高齢認知症患者の死亡リスク上昇を示唆する若干のエビデンスが得られている。

その結果，英国の医薬品規制機関（MHRA）は 2008 年 10 月，CHMP に対しこのエビデンスに関する科学的意見を取りまとめるよう依頼した。MHRA は，以下について CHMP に意見を求めた。

- 高齢認知症患者で，定型抗精神病薬による死亡リスク上昇がみられるか。
- 死亡リスク上昇があるとすれば，非定型抗精神病薬によるリスクと比べて大きいか。
- 死亡リスク上昇があるとすれば，すべての定型抗精神病薬に該当するか。
- さらに研究を実施すべきか。

◇CHMP がレビューしたデータ

CHMP は，2008 年 8 月末までに公表された，高齢認知症患者への定型抗精神病薬使用に関する論文をレビューした。

レビューには認知症患者でわずかに死亡リスクの上昇が示された 9 研究が含まれ，カナダで行われた 2 つの重要な大規模研究（定型または非定型抗精神病薬の投与を受けた総計 60,000 人以上の患者を対象とした）[1,2] も含まれていた。この 2 つの研究では死亡リスク上昇が認められた。これとは対照的に，規模が小さい 3 研究（総計約 3,600 人の患者を対象とした）では，死亡リスク上昇は示されなかった。

◇CHMP の結論

医薬品安全性監視諮問委員会（Pharmacovigilance Working Party）および CHMP におけるデータ評価と科学的討論にもとづき，CHMP は以下の通り結論した。

- 非定型抗精神病薬と同様に，定型抗精神病薬も，高齢認知症患者への使用時に死亡リスクのわずかな上昇と関連があると考えられる。しかし，リスクの大きさを正確に推定するにはエビデンスが不十分である。
- いくつかの研究では，非定型抗精神病薬よりも定型抗精神病薬の方が死亡リスクが高いことが示されたが，この傾向を確認する十分なエビデンスがない。
- 定型抗精神病薬の種類ごとに死亡リスクが異なるかについて判断する十分なエビデンスがないため，死亡リスク上昇は全ての定型抗精神病薬に該当すると考える。
- 定型抗精神病薬使用時の死亡リスク上昇の原因や，抗精神病薬の影響が示唆される死亡リスク上昇の機序の特定はできなかった。しかしながら，さらに臨床研究を実施しても，原因に関する確かなエビデンスが得られたり，種類ごとに死亡リスクが異なるかについての判断に役立つことはないと考えられる。

以上から CHMP は，すべての定型抗精神病薬の製品情報（Product Information）に，高齢認知

症患者への使用時の死亡リスク上昇に関する警告を追加するよう勧告した。

◇医師，介護者，家族への助言

・ 医師は，担当する認知症患者が精神病性症状や攻撃的行動を呈している場合，これらのエピソード管理のための各国の治療ガイドラインに従うとともに，必要に応じて治療法のリスク/ベネフィットについて話し合うこと。
・ 死亡リスク上昇のエビデンスは，高齢認知症患者に使用する抗精神病薬を非定型と定型との間で相互に変更する根拠とはならない。

◇次のステップ

上記の CHMP の意見は EU 加盟各国に伝えられる予定であり，各国は国家レベルでの適切な措置が取れるようになる。

文　献

1） Schneeweiss S., Setoguchi S., Brookhart A., et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CAMJ* 2007; 176（5）: 627-632.
2） Gill S.S., Bronskill S.E., Normand S.T., et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 775-786.

参考情報

・ 本件に関する CHMP の意見（Opinion）およびその詳細（Appendix）については，下記のサイトを参照。

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/Conventional_Antipsychotics_Article5.3-CHMP_Opinion.pdf
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/Conventional_%20Antipsychotics_Article5.3-Appendix1-CHMPAR.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.15（2008/07/24），Vol.3 No.08（2005/04/28），
【カナダ Health Canada】Vol.3 No.13（2005/07/14）

以上

連絡先
安全情報部第一室:天沼　喜美子, 芦澤　一英