

医薬品安全性情報 Vol.1 No.12 (2003. 6. 27)

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

- ・添付文書の改訂: Etanercept と anakinra の併用療法に関する情報〔米 FDA〕…………… p.1
- ・抗うつ剤[‘Paxil’](paroxetine hydrochloride)の小児への使用に関するFDAの見解〔米 FDA〕… p.3
- ・米FDA, BPC法の下, 小児用医薬品の安全性について諮問分科委員会と審議〔米 FDA〕… p.3
- ・小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要の発表〔米 FDA〕…………… p.9
- ・[‘GlucoNorm’](repaglinide)についての重要な安全性情報〔カナダ Health Canada〕…………… p.9

各国規制機関情報(2003.6.20 現在)

〔英 MHRA 〕

該当情報なし

〔米 FDA 〕

1. Revised Package Insert: Information regarding concurrent Etanercept and Anakinra therapy (2003.6.17)

添付文書の改訂: Etanercept と anakinra の併用療法に関する情報

改訂された警告欄

感 染:[Enbrel](etanercept)服用による死亡例を含む重篤な感染症および敗血症が市販後調査で報告された。基礎疾患があり、免疫抑制療法との併用を行っている患者に重篤な感染症が多数起きている。[Enbrel]等の TNF(腫瘍壊死因子)拮抗剤で治療を受けている患者に、まれにはあるが結核が認められた例もある。[Enbrel]による治療中に新しい感染症が進行した患者については、注意深く観察を続ける必要がある。患者が重篤な感染症もしくは敗血症に進行した場合は、[Enbrel]の投与を中止すべきである。慢性もしくは局所性感染症等の活動期にある患者には、[Enbrel]による治療を開始すべきではない。感染症の再発歴のある患者や、進行したまたはコントロール不十分な糖尿病のような感染症にかかりやすい基礎疾患のある患者に対して、医師は慎重に[Enbrel]を使用しなければならない。

重篤な感染症を起こした割合が、[Enbrel]単独投与群が 0%であるのに対し、[Enbrel]と anakinra を 24 週間同時投与した群では 7%であった。[Enbrel]と anakinra の併用投与の方が、[Enbrel]単独投与に比べて、米国リウマチ学会議(American College of Rheumatology, ACR)規定による反応率がより高いという結果は得られなかった。

その他の警告

神経系の事象:[Enbrel]やその他の TNF 拮抗剤による治療は、まれに中枢神経系の脱髄疾患の発生、もしくは悪化させることがあり、精神状態の変化を伴ったケースや不可逆的な障害に関連したケースが見られた。横断性脊髄炎、視神経炎、多発性硬化症、発作性疾患の発症もしくは悪化のケースが [Enbrel]による治療に関連して観察された。

[Enbrel]との因果関係は明らかになっていない。多発性硬化症の患者に対する [ENBREL]治療評価に関する臨床試験はまだ行われていないが、多発性硬化症の患者に投与された他の TNF 拮抗剤は疾患の進行に関連性がみられた^{1,2)}。処方医は中枢神経系の多発性硬化症の既往歴のある患者に対して [Enbrel]を慎重に使用するべきである。

血液に関する事象:[Enbrel]により治療している患者でまれに再生不良性貧血等の汎血球減少症が起こることがあり、死亡するケースもある。 [Enbrel]治療との因果関係は未だ明らかになっていない。ハイリスクグループの特定はされていないが、以前に、重大な血液異常を示した患者の [Enbrel]治療には十分に注意を払う必要がある。患者には [Enbrel]投与中に血液疾患もしくは感染症を示唆する症状が現れた場合、すぐに受診するようアドバイスすべきである(例、持続的な発熱、挫傷、出血、蒼白)。血液異常が確認された患者については、 [Enbrel]投与の中止を考えるべきである。 [Enbrel]と anakinra の併用患者の 2% に好中球減少症が発症 [絶対好中球計数 (ANC) <1 x 10⁹/L]。好中球減少症のほかに蜂巣炎を発症した例があったが、抗生剤で治癒した。

文献

1) Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. Neurology 1996;47: 1531.

2) Arnason BGW, et al. (Lenercept Multiple Sclerosis Study Group). TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. Neurology 1999;53:457.

<http://www.fda.gov/cber/products/etanimm060503.htm>

<http://www.fda.gov/cber/approvltr/etanimm060503L.htm> (Approval Letter)

<http://www.fda.gov/cber/label/etanimm060503LB.pdf> (Label)

エタネルセプト (Etanercept , TNF- α antagonist) 国内:申請中 海外:発売済

1-235 tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467 immunoglobulin G1(human γ 1-chain Fc fragment), dimer

アナキンラ (Anakinra , IL-1 antagonist) 国内:前臨床 海外:発売済

N2-L-methionylinterleukin 1 receptor antagonist (human isoform \times reduced)

2. FDA Statement Regarding the Anti-Depressant ['Paxil']for Pediatric Population (2003.6.19)

抗うつ剤[Paxil](paroxetine hydrochloride)の小児への使用に関するFDAの見解

FDA は[Paxil']による大うつ病の治療で、自殺念慮や自殺企画のリスクが増加するという報告を評価中であるが、児童期および青年期のうつ病に[Paxil']を用いないよう勧告した。

最近、[Paxil']は児童期、青年期のうつ病に有効であるというエビデンスは得られておらず、児童期および青年期に適応はない。

米国で['Paxil']は、成人の脅迫症状(OCD)、大うつ病(MDD)、パニック障害、社会不安障害(SAD)、一般的な不安障害、外傷後ストレス障害等に適応がある。['Paxil']が、成人で自殺念慮の危険性増大に関係しているとのエビデンスはない。

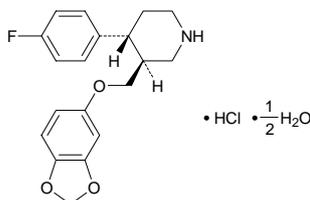
MDDの小児患者での3つの比較試験において、['Paxil']がプラセボより効果があるという結果は示されなかった。同試験データにより、UK当局は自傷や自殺行動の割合が増加するとの判断から、2003年6月10日に、同剤を18歳以下のうつ病に用いるべきでないとプレス発表*した。

またFDAは、['Paxil']を服用中の小児患者は服用を中止する際に医師に相談し、突然服用を中止することがないように注意を喚起した。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01230.html>

* : 医薬品安全性情報 Vol.1 No.11 参照。また、英国 MHRA サイト参照。

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/seroxat18.pdf>



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

3. FDA Discusses Pediatric Drug Safety With Its Advisory Subcommittee Under Best Pharmaceuticals for Children Act (2003.6.12)

米FDA, BPC法(Best Pharmaceuticals for Children Act)の下、小児用医薬品の安全性について諮問分科委員会と審議

FDAはBPC法の下、小児用に使われる特別な医薬品の市販後の安全性問題について審議した。BPC法が2002年1月4日に調印された。このBPC法により、小児用に適応が認められた日より1年間、小児診療局は、小児用に使われる薬の全ての副作用調査を特別に要請される。この調査は、FDAがMedWatchシステムを通して全上市薬に対して行っている日常業務の市販後調査活動に加えられた。FDAは当該医薬品の評価について小児科諮問分科委員会と公に審議することによって、BPC法の要求を履行する予定である。

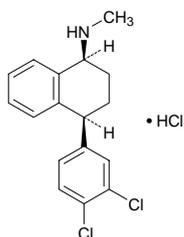
BPC法の下、小児の安全性、有効性、適切な用量評価のために臨床試験が要求され、それに基づき試験が行われた sertraline, oxybutynin, atorvastatin, simvastatin の4医薬品について、本日報告が

あった。

FDA は詳細な報告 sertraline と oxybutynin と、予備的な報告 atorvastatin と simvastatin を小児科諮問分科委員会の会議で行った(資料)。この報告は、これらの医薬品のリスク - ベネフィットのプロファイルの評価を積極的に続けること以外、安全性に関して当局がなすべきことを明らかにしていない。市場で広範に使われることにより、安全性が疑われる事例が集積され、そして新しい安全性情報が評価され、患者や両親、医師に提供されることが重要である。

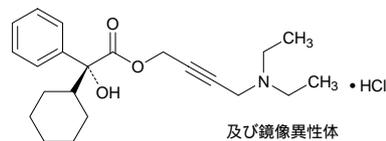
BPC 法により、FDA が要請した小児臨床試験を行った製薬会社に対する規約(市場競争からの広範な保護)が更新された。さらに、BPC 法により、FDA はこれらの製品が小児用市場に普及が見込まれる間は、その製品の安全性に関する特別な監視を続けるように決められている。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01228.html>



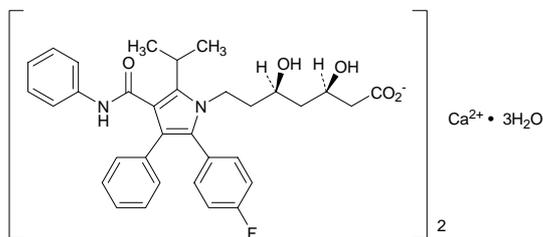
塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)

国内: 申請中 海外: 発売済



塩酸オキシブチニン (Oxybutynin Hydrochloride)

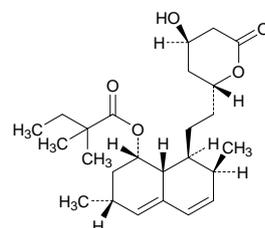
国内: 発売済 海外: 発売済



アトルバスタチンカルシウム水和物

(Atorvastatin Calcium Hydrate)

国内: 発売済 海外: 発売済



シンバスタチン (Simvastatin)

国内: 発売済 海外: 発売済

資料

One Year Post-Pediatric Exclusivity Postmarketing Adverse Event Review Sertraline

小児への使用に関する市販後1年間の有害事象のレビュー

1) ['Zoloft'](sertraline)

FDA は、2002年1月2日より2003年1月3日の1年間における選択的セロトニン再取り込み阻害剤['Zoloft'](sertraline)の有害事象のレビューを発表。

成人での適応: 大うつ病, 強迫性障害, パニック障害, 外傷後ストレス障害, 社会不安障害

小児での適応: 強迫性障害(6歳以上)

副作用に関する小児用ラベリング

- ・成人で見られる有害事象と概ね類似。
- ・その他の小児の有害事象
運動過多, 攣縮, 発熱, 倦怠感, 紫斑, 体重減少, 集中力障害, 躁的反応, 情動不安定, 思考異常, 鼻出血
- ・注意
躁病/軽躁, 体重減少, 痙攣, 自殺
- ・小児への使用
食欲減退と体重減少, 体重および身長の定期的モニタリングの推奨

報告された事象の分析

年齢別有害事象報告数(2002年1月2日 - 2003年1月3日)

年齢	総数(米国)	重篤例(米国)	死亡例(米国)
全年齢*	1,249(847)	1,039(692)	182(123)
成人(>17)	889(591)	774(508)	134(90)
小児(0 - 16)	54(41)	40(28)	5(5)

*全年齢の報告数は, 年齢が不明のものを含む。

報告数は重複している場合もある。 (以下の表についても同様である)

小児の年齢別および性別有害事象報告数(2002年1月2日 - 2003年1月3日) N=49

・年齢

0 - 1ヶ月未満(9), 1ヶ月 - 2歳未満(5), 2 - 5歳(4), 6 - 11歳(9), 12 - 16歳(22)

・性

女性 21, 男性 27, 不明 1

有害事象の種類(2002年1月2日 - 2003年1月3日)

・精神症状: 13例

攻撃性/敵意 7, 幻覚 2, 失語症 1, 自傷行動 1, 衝動/危険行動 1, 離脱症候群 1

・神経症状: 10例

錐体外路/運動障害 5, 振戦 1, 発作 2, セロトニン症候群の疑い 2

・先天異常/妊娠中または母乳を介した暴露: 13例

先天性奇形 4, 新生児離脱症候群 4, 発育遅延/異常 2, 低出生体重児 2

小児患者における重篤な転帰(2002年1月2日 - 2003年1月3日)

死亡 4, 入院 19, その他(致命的なまたは処置の必要なまたは医学的に重要な事象) 26

小児有害事象報告のまとめ

- ・今回報告された有害事象は多くが,
 - 多剤併用である。
 - 内科的疾患との交絡が見られる。

- 概ね成人での事象と類似している。
- 以下を除いて添付文書に記載済みである。

胎児に影響する母体投与薬剤，治療薬剤の母体暴露による合併症，記憶障害

・青年期患者 2 例の自殺

- 1 例はうつ病患者(注：症例報告では，sertraline との関連性は不明と記載あり)
- 1 例はうつ病の既往なし，sertraline 乱用との因果関係は不明

2) [‘Ditropan’] (oxybutynin)

成人での適応：無抑制性神経因性膀胱（尿意切迫頻尿，尿漏，尿失禁，排尿困難）患者の排尿時の膀胱過敏症状

小児での適応：神経性（例：脊椎被裂）排尿筋過活動

使用状況（NDTI 2000 - 2002）：成人では，泌尿器科と内科で処方され（主に経口），使用は増加傾向にあるが，小児への使用は減少傾向で，82,000 件（2002 年）。小児では 70-80% が 2 - 11 歳。成人，小児を併せて使用の約 3 分の 2 が女性。

報告された事象の分析

年齢別有害事象報告数（2002 年 2 月 8 日 - 2003 年 3 月 19 日）

年齢	総数(米国)	重篤例(米国)	死亡例(米国)
全年齢	40 (22)	36 (18)	4 (2)
成人 (>17)	29 (17)	15 (13)	3 (1)
小児(0 - 16)	5 (3)	5 (3)	0 (0)

報告頻度の高かった有害事象

成人 (n=29)	小児 (n=5)
薬効欠如* (4)	うつ病 NOS* (2)
眼乾燥 NOS(3)	幻視(2)
呼吸困難 NOS* (3)	異常行動 NOS*(1)
霧視(3)	アシドーシス NOS* (1)
心房細動* (2)	攻撃性* (1)
状態悪化* (2)	怒り* (1)
浮動性めまい(2) (除外 - 回転性眩暈) (2)	不安 NEC* (1)
口内乾燥(2)	膀胱障害 NOS* (1)
嚥下障害* (2)	膀胱浸透圧低下* (1)
眼出血 NOS* (2)	

* 添付文書に記載のない有害事象

なお、1975年7月16日(承認) - 2003年3月19日での添付文書に記載のない有害事象は、成人(n=745)で、薬効欠如(33)、そう痒症 NOS(29)、状態悪化(26)。小児(n=74)で、皮膚炎 NOS(5)、人格障害(4)、思考異常(4)、激越(3)、複視(3)、皮膚障害 NOS(3)、回転性眩暈(3)、異常夢(2)。

小児の年齢別および性別有害事象報告数(2002年2月8日 - 2003年3月19日)N=5

・年齢

0 - 1ヶ月未満(0)、1ヶ月 - 2歳未満(0)、2 - 5歳(2)、6 - 11歳(3)

・性別

女性(2)、男性(3)

・用量範囲

5-37.5 mg/日

・適応

遺尿(1)、夜尿症(1)、神経因性膀胱(1)、排尿筋痙縮(1)、言及なし(1)

小児重大症例

(1)入院(1例)

[Ditropan Syrup](37.5 mg/日)を4ヶ月服用し、desmopressin 併用の学童期の小児。低ナトリウム血症、浸透圧低下、体重増加、脳波異常。回転性眩暈歴あり。

(2)臨床的に重要な症例(Medically significant)(3例)

(a)学童期。[Ditropan XL]を使用中、['Benadryl'](diphenhydramine hydrochloride)を開始したところ、発作。ER(救急医療室)で、治療後、[Ditropan XL]を再開。発作の再発はなし。

(b)学齢前。気管切開と脳室腹腔短絡術(V-P シヤント)歴あり、四肢麻痺状態。胃管で[Ditropan syrup]を1週間投与後、意識消失。薬剤中止。

(c)学齢前。先天的脳障害。夜尿治療のため、[Ditropan]6 - 12ヶ月使用後、問題行動、易刺激性、不安、光/音への過敏症、体温上昇、無汗、手および口内乾燥。['Paxil']追加により、凶暴化。['Paxil']中止後、患者がうつ状態で自殺の可能性(suicidal)があったので、半量を再開。患者の諸症状は改善したが夜尿症は続いた。['Ditropan']を中止、['Detrol']と['Paxil']の治療に変更。夜尿症は年齢とともに改善。

(3)障害(1例)

・不安傾向の学童期小児。

・夜間遺尿症治療のため、['Ditropan']を使用。夜驚症、パニック発作、自傷行為、妄想、就眠困難に陥った。

・睡眠導入の目的で、['Atarax'](抗アレルギー性緩和剤)の使用を開始し、1ヵ月後に['Ditropan']を中止。

小児有害事象報告のまとめ(n=5)

・5例とも重大なアウトカム。

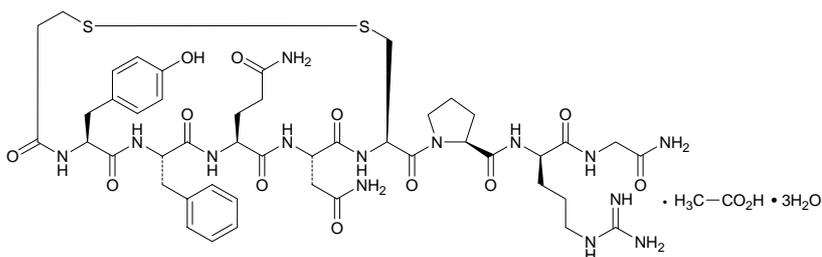
・いくつかの有害事象は添付文書に記載がなかった。

・主に2例に、精神症状の報告があった。

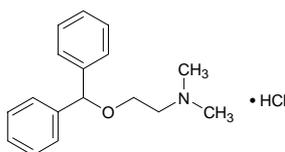
・[‘Ditropan’] の使用だけに関連付けることはできない。

- 3 例では他剤との併用〔desmopressin, [‘Benadryl’], [‘Paxil’]〕
- 過剰投与 2 例
- 基礎疾患 2 例

なお、報告では最後に、報告例数が少ないので、もう 1 年の継続を委員会に問題提起すべきかどうか提起している。



酢酸デスモプレシン (Desmopressin Acetate) 国内：発売済 海外：発売済



塩酸ジフェンヒドラミン (Diphenhydramine Hydrochloride) 国内：発売済 海外：発売済

3)[‘Zocor’](simvastatin)

成人での適応：家族性高コレステロール血症による冠状動脈性心臓病，高脂血症

小児での適応：10 歳以上の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者，高脂血症

使用状況 (NDTI 2000 - 2002)：成人での使用は増加傾向。小児では 4,000 件 (2002 年) で，[‘Zocor’] 使用 900 万件の内 1% 以下。

報告された事象の分析

年齢別有害事象報告数 (2002 年 2 月 22 日 - 2003 年 3 月 22 日)

年齢	総数(米国)	重篤例(米国)	死亡例(米国)
全年齢	1,309 (765)	1,240 (713)	102 (45)
成人 (>17)	1,299 (761)	1,230 (709)	101 (45)
小児(0-16)	8 (3)	8 (3)	1 (0)

有害事象の予備的解析

4 例の添付文書に記載のない，重篤なアウトカムがあったが，1 例ずつしか報告がないので，意義ある解析が難しい。いずれも米国以外での報告で，原因を[‘Zocor’]使用のみに帰することができない。子宮内暴露が 2 例 (1 例は第一期 (妊娠 1 - 3 ヶ月) 暴露で併用薬なし，胎児ジストレスだったが，新生

児は健康であった。1例は複数の併用薬あり、早産、死亡。併用薬ありが2例で、交絡する基礎疾患あり。

なお、報告では最後に、報告例数が少ないので、もう1年の継続を委員会に問題提起している。

4) ['Lipitor'](atorvastatin)

成人での適応: 高コレステロール血症, 家族性高コレステロール血症

小児での適応: 10歳以上のヘテロ接合性家族性高コレステロール血症, 高コレステロール血症

使用状況 (NDTI 2000 - 2002): 成人での使用は増加傾向。小児も, 9,000件(2000年)から14,000件(2002年)と増加傾向, ['Lipitor']使用1,700万件の内1%以下。

報告された事象の分析

有害事象報告(2002年2月22日 - 2003年3月22日)

小児における有害事象報告はなし。なお、小児の使用例が少ないので、もう1年の継続を提起。

http://www.fda.gov/cder/pediatric/presentation/ac6-03si/ped_files/frame.htm

http://www.fda.gov/cder/pediatric/presentation/ac6-03si/6-12-2003%20AC_all.ppt

4. Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of June 18, 2003 (2003.6.18)

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要が以下の医薬品について発表された。

Budesonide, Fentanyl, Fexofenadine, Fluticasone, Fosinopril, Oxybutynin, Temozolomide, Topotecan, Venlafaxine

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

【カナダ Health Canada】(2003.6.19)

Important Safety Information regarding repaglinide ['GlucNorm']

EMA contraindicates the concomitant use of repaglinide and gemfibrozil.

【GlucNorm】(repaglinide) についての重要な安全性情報

EMA は repaglinide と gemfibrozil の併用を禁忌とした。

2003年5月21日, EMAはウェブサイト^{*1}に, repaglinide と gemfibrozil の併用を禁忌とする旨, また, 患者がすでにこの2剤を使用している場合, 医師は再検討し別の組み合わせによる治療法に変えるよう勧告した。EMAは, gemfibrozil が追加された場合, 以前に repaglinide に安定であったにしても, 重篤で持続性の低血糖のリスクについて患者に警告し, 担当医に相談するよう指示した。

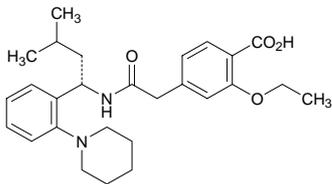
この勧告は最近の文献^{*2}に基づいており, repaglinide の血漿濃度が抗高脂血症薬である gemfibrozil により大幅に上昇し, 血糖降下作用が増大し作用時間も長くなった。この併用により重篤な低血糖のリスクが増加し, EMAはこの低血糖事例5件の報告を受け取った。

血糖降下剤 repaglinide は, 2型糖尿病に適応がある。

カナダでは, repaglinide 製品が最近上市された。

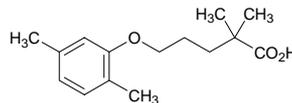
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/repaglinide_e.html

* 1: EMEA のサイト参照。 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/1170003en.pdf>



レパグリニド (Repaglinide)

国内: Phase III 海外: 発売済



ゲムフィブロジル (Gemfibrozil)

国内: 申請後中止 海外: 発売済

* 2: 文献情報 (医薬品安全性情報 Vol.1 No.8 再掲)

[Diabetologia, 2003 Mar; 46(3): 347-51]

Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide.

Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ.

Gemfibrozil, itraconazole および repaglinide の薬物動態学, 動力学における併用効果: gemfibrozil と repaglinide 間の有害な相互作用

対象者: 12 人の健康ボランティア (男性 4 人, 女性 8 人, 年齢 20 - 24 歳, 体重 46 - 84kg)

デザイン: ランダム化プラセボ比較化クロスオーバー試験, ウオッシュアウト期間 4 週間。Gemfibrozil 600 mg, itraconazole 100mg (初回量 200mg) のどちらか, gemfibrozil および itraconazole, またはプラセボを 3 日間 1 日 2 回投与。1 日 3 回, repaglinide 0.25mg を投与。

Gemfibrozil は repaglinide の AUC を 8.1 倍 (5.5 - 15.0 倍; $P < 0.001$) に増大させ, 半減期を 1.3 時間から 3.7 時間 ($P < 0.001$) に延長した。Itraconazole は repaglinide の AUC を 1.4 倍 (1.1 - 1.9 倍; $P < 0.001$) に, gemfibrozil - itraconazole では repaglinide の AUC を 19.4 倍 (12.9 - 24.7 倍) に増加させ, 半減期を 6.1 時間 ($P < 0.001$) に延長した。

投与後 7 時間で repaglinide は gemfibrozil により AUC が 28.6 倍に増大し, gemfibrozil および itraconazole により 70.4 倍 ($P < 0.001$) に増大した。

Gemfibrozil または gemfibrozil および itraconazole では, repaglinide の血糖降下作用をかなり増大し延長させる。Repaglinide は長時間作用型の強力な糖尿病薬である。

医師は, gemfibrozil と repaglinide の相互作用は大変危険であると認識する必要があり, これを避けるべきである。もし, この組み合わせが避けられないならば, 用量を大幅に減らし血糖値を注意深くモニターする必要がある。

[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 中野, 山本