

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.17 (2003. 8. 1)

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

- ・製品承認情報－服薬ガイド[‘Roferon-A’](interferon  $\alpha$  -2a) [米 FDA] ..... p.1
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示変更の概要(2003年2月) [米 FDA] ..... p.2
- ・[‘Topamax’] (topiramate) 投与患者における乏汗症(発汗の減少)と高熱の報告 [カナダ Health Canada] ..... p.3
- ・小児臨床試験－EU での動き [EU EMEA] ..... p.4

### 各国規制機関情報(2003.7.25 現在)

#### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

#### 【 米 FDA 】

#### 1.Product Approval Information - Medication Guide[‘Roferon-A’](2003.7.18)

#### 製品承認情報－服薬ガイド[‘Roferon-A’] (interferon $\alpha$ -2a)

[‘Roferon’]は interferon-  $\alpha$  -2a の遺伝子組換え製剤で、C型肝炎、ヘアリー細胞白血病、AIDS 関連のカポジ肉腫およびフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病(CML)の患者に投与される。しかし、まれに死亡を含む重篤な副作用を引き起こす可能性がある。[‘Roferon-A’]による治療を開始する前に、自分に適しているかどうかを決めるため、治療によるベネフィットと副作用の可能性について主治医と相談すべきである。治療中は、治療の効果や副作用があるかを調べるために診察と血液検査を定期的に受けなければならない。

#### 【‘Roferon-A’】によるもっとも重篤な可能性のある副作用

**精神系:** 精神的もしくは行動上の問題を起こす場合がある。その徴候として易刺激性(簡単に動転してしまう)、うつ(気分が落ち込む、自分自身を悪く思い込む、希望をなくす)、不安などを含む。攻撃的な行動や他人を傷つけようと思う患者もいる。自分の生命を絶とうと思ったり(自殺念慮)、自殺をしようとする患者もいる。実際に自らの命を絶つ患者さえもわずかにいる。薬物中毒だった人は再び中毒になったり、薬を過量摂取する可能性がある。もし、精神病で治療を受けている、精神病の既往がある、もしくは薬物、アルコールの依存症だったことがある場合は主治医に申し出る。

**心臓系:** 高血圧、頻脈、胸痛、また大変まれに心臓発作を起こすことがある。もしも、心臓疾患があるか、もしくは過去に心臓疾患があった場合は主治医に申し出ること。

**血液系:** 服用中の患者の多くは白血球数および血小板数が減少する。それらが低下しすぎると、感染も

しくは出血の可能性がある。

<http://www.fda.gov/cber/products/ifnahof031403.htm>

<http://www.fda.gov/cber/label/ifnahof031403MG2.pdf>

アミノ酸 165 個からなるタンパク質

インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) [Interferon  $\alpha$  -2a (Genetical Recombination), IFN  $\alpha$  agonist] 国内: 発売済 海外: 発売済

## 2. Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) — February 2003 (web 掲載日 2003.7.18)

### FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2003 年 2 月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(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になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および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: C (contraindications) = 禁忌, BW (boxed warning) = 枠組み警告, W (warnings) = 警告,

P (precautions) = 使用上の注意, AR (adverse reactions) = 副作用

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Travoprost Ophthalmic Solution	Travatan	○			○	
Bupropion Hydrochloride	Zyban Sustained-Release Tablets	○		○	○	○
Phytonadione	AquaMephyton injection		○			○
Moxifloxacin Hydrochloride	Avelox Tablets			○	○	○
Moxifloxacin Hydrochloride in Sodium Chloride Injection	Avelox I.V.			○	○	○
Meperidine Hydrochloride	Demerol			○	○	○
Amiloride Hydrochloride	Midamor Tablets			○	○	
Amiloride Hydrochloride-Hydrochlorothiazide	Moduretic Tablets			○	○	
Ethambutol Hydrochloride	Myambutol Tablets			○	○	○
5% Minoxidil Topical Solution	Rogaine For Men Extra Strength			○		
Zinc Chloride Injection, USP	Zinc Chloride Injection, USP			○	○	
Sulfamethoxazole and Trimethoprim	Bactrim DS Tablets and Tablets, USP				○	
Olmesartan Medoxomil	Benicar Tablets				○	○
Carmustine for Injection	BiCNU				○	
Timolol Maleate	Blocadren Tablets				○	○
Lomustine	CeeNU Capsules				○	
Mycophenolate Mofetil	CellCept Capsules and Tablets				○	○
Mycophenolate Mofetil for Oral	CellCept Oral Suspension					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Suspension						
Mycophenolate Mofetil Hydrochloride for Injection	CellCept Intravenous					
Cyclophosphamide for Injection, USP	Lyophilized Cytoxan				○	
Cyclophosphamide, USP	Cytoxan Tablets					
Dalteparin Sodium	Fragmin Injection				○	
Cromolyn Sodium, USP (Cromoglicic Acid, INN)	Gastrocrom Oral Concentrate				○	
Nitrofurantoin Monohydrate/Macrocrystals	Macrobid Capsules				○	
Nitrofurantoin Macrocrystals	Macrochantin Capsules				○	
Ambenonium Chloride	Mytelase Capsules				○	
Esomeprazole Magnesium	Nexium Delayed-Release Capsules				○	
Pantoprazole Sodium	Protonix IV for Injection				○	
Budesonide Inhalation Suspension	Pulmicort Respules				○	
Cyclosporine Injection	Sandimmune Intravenous					
Cyclosporine	Sandimmune Oral Solution				○	
Cyclosporine	Sandimmune Soft Gelatin Capsules					
Edrophonium Chloride	Tensilon Injectable Solution				○	
Pentazocine Hydrochloride and Naloxone Hydrochloride	Talwin Nx Tablets				○	○
Paricalcitol Injection	Zemlar				○	○
Loxilan Injection	Oxilan					○
Milrinone Lactate	Primacor Injection					○
Milrinone Lactate	Primacor in 5% Dextrose Injection					○

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/feb03\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/feb03_quickview.htm)

**【カナダ Health Canada】(2003.7.17)**

**Important Drug Safety Information : Reports of Oligohidrosis (decreased sweating) and Hyperthermia in patients treated with [‘Topamax’] (topiramate)**

**重要な医薬品安全性情報:[‘Topamax’] (topiramate)投与患者における乏汗症(発汗の減少)と高熱の報告(医療従事者向)**

Janssen-Ortho 社は Health Canada と協議した結果, [‘Topamax’] (topiramate)について主に小児での乏汗症と高熱のまれな報告に関する安全性情報を通知した。

[‘Topamax’]の処方情報は2003年2月に改訂された。警告と使用上の注意の欄に乏汗症と高熱に関する追加情報が発表された。

現在までに報告された安全性情報により, topiramate 服用患者についてまれに入院を要する乏汗症

と高熱が起こることが報告された。乏汗症と高熱は重篤な後遺症を残す可能性があるが、症状の早期発見と適切な治療により予防可能なものもある。発汗の減少と平常体温を超えた体温の上昇は topiramate 服用患者について報告された症例の特徴だった。上昇した環境温度下で、起こった症例も報告された。

これらの報告は主に小児に関するものである。[‘Topamax’]服用患者、特に小児患者は、とりわけ高温の気候において、発汗の減少および体温上昇の徴候を注意深く観察するべきである。運動もしくは高温の環境下において、もしくはその前に適切な水分補給が推奨される。

[‘Topamax’]が発熱に関連した副作用を起こしやすい他の薬物と併せて処方される場合、注意すべきである。発熱に関連した他の薬物とは他の炭酸脱水酵素阻害薬および抗コリン作動薬を含むがこれに限局するものではない。

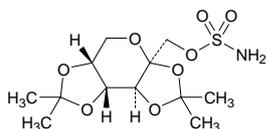
### バックグラウンド情報

**臨床試験データ:**2002年2月の時点において、乏汗症の可能性のある症例報告は0.25%であった。

**市販後自発報告:**2002年2月の時点において、市販後自発報告の再調査によれば、乏汗症の有害事象を起こしている可能性は1,000,000人の治療患者のうち約35人である(カナダで報告された1例を含む)。重篤なもしくは医学的に意義深い乏汗症もしくはその後遺症が1,000,000人の治療患者のうち1.6人の割合で報告されている。これらの副作用の頻度は低いが、今回警告を出して、有害事象の発生に注意を喚起した。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax\\_2\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax_2_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax\\_2\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax_2_e.pdf)



トピラマート[Topiramate, GABA agonist(抗てんかん剤)]国内:Phase III 海外:発売済

### 【 豪 TGA 】

該当情報なし

### 【 EU EMEA 】(2003.7.17)

#### 小児臨床試験—EUでの動き

##### ・小児における医薬品の試験がなぜ必要か？

小児への未承認および適応外での医薬品が広く使われており、近年特に憂慮されている。EUでは、小児に用いられる医薬品の50%以上がこの年齢群で実際に試験を行われたことがなく、同じ適応症(または同じ疾患)において必要性のない成人でのみ実施されている。

医薬品の小児への投与を補助する適切な剤形と情報の全般的な欠如は、小児に望ましくない副作用を起こしたり、期待する薬効の現れない不十分な服用量を与える可能性がある。小児に使用されてい

る医薬品の小児への適応を取るための試験の必要性は、今や世界的に意見の一致を見るところである。

だが、製品が明確に必要なとしても、製薬会社が小児で使用するために製品を開発する意思がない限り、現在のところ研究を行う法律上の義務はない。

#### ・欧州で今まで何が行われてきたか？

1977年、EMAの委員会が開かれ、特に奨励制の導入による法律強化が必要であるという結論であった。

1988年に、委員会は小児における臨床試験の実施に関する国際的討議の必要性を支持し、ICH (<http://www.ich.org/>) のガイドラインに賛同した。

続いてICHガイドラインは欧州のガイドラインとして採択され、2002年7月に発効した (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>)。

GCPに関する指針(2001/20/EC)は2001年4月に採択された。同指針は、小児における臨床試験実施に関する懸案事項を配慮し、具体的には臨床試験における小児の保護基準を設けている。

「Better Medicines for Children」と呼ばれる欧州の立法化の動きが進行中である。

#### ・立法過程は現在どの段階か？

フランスの議長の下で提示された文書の討議後、2001年12月14日(厚生)閣僚会議は欧州委員会に、公衆衛生上優先権があると思われるこの問題に関する法案を作成するよう求める決議案を採択した。

2002年2月に欧州委員会は、「Better Medicines for Children - 小児用医薬品規制措置案」の諮問文書を発表した ([http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd\\_pediatrics\\_en.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf) 参照)。

委員会の「Better Regulation for Europe」を踏まえて、すべての主要な規制について経済的、社会的、環境的影響を調べるため、広範な影響調査が行われ、調査結果は2003年末には得られる予定である。立法(共同決定手続き)は、調査結果の分析後に開始可能となる。

並行して、欧州委員会は2003年5月に薬務委員会に、特許または特許補完証明書で保護されている医薬品に対する法律提案の概要を協議するため、非公式の草稿を提示した。

詳しくは、the Commission, DG Enterprise, Pharmaceuticals 参照 (<http://pharmacos.eudra.org/F2/>)。

#### ・PEG(Paediatric Expert Group)とは何か？

欧州医薬品委員会(CPMP)は、小児においてまだ十分に対処されていない医学的必要性を認識し、特別小児科専門家グループ(PEG)の創設に率先して取り組んだ。PEGは主要な特別専門領域(製剤、薬物動態、試験の方法論の他、新生児学、免疫学、腎臓学、青年期医学のような小児科の特殊性等)を代表する14名の専門家から成る。さらに数名のメンバーが、他のCPMPの作業部門(安全性、効果、医薬品監視、品質)および稀少薬委員会(COMP)とのつながりを確保している。

#### ・PEGの役割は何か？

PEGの任務は、小児での医薬品の開発および使用に関する全ての疑問点について、EMAやその科学委員会、CPMP、COMPなどに助言し、必要な措置を講じることである。EUでまたは各国間で相互

認証の手続きによって既に認可された製品や開発中の製品を対象とする。

PEG の任務:<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/1469101en.pdf>

#### ・PEG はどのように機能するか？

PEG は 2001 年 9 月に初めて会合を開いた。年に約 4 回会合し、その間は文書で連絡を取っている。議題によって既存の作業部門や特別作業班と協議、綿密に協力して、また各国の所轄官庁と関係して、業務を行っている。

#### ガイダンス文書の作成への参加

PEG は重要事項を明確にし、ガイダンス作成に関与している。例えば、小児用の処方、小児における薬物動態の評価、小児で使用される医薬品のビジランス。

#### 小児科の需要の確認

さらに PEG は、様々な領域で小児の治療においてまだ対応されていないニーズを明らかにしている。これはフランスの Comité d'Orientation Pédiatrique が実施したことに基づいている。EU 各国および適切な学術団体と協議して、EU で市場に出すために一層開発が必要な製品の確認を調整し、討議している。消化器疾患、HIV 感染、疼痛の 3 領域が評価中である。

#### ・他国では何が行われているか？

#### 米国のイニシアチブ

米国では、FDA がこの問題を認識している。1997 年に法案が連邦議会で採択され、後に「Best Pharmaceuticals for Children」(2002)と修正され、小児用医薬品の開発を刺激する奨励策が実施されている。反応は非常によく、多数の製品情報シートに、投与方法、効果、安全性に関する情報が掲載されている。

さらに、商業上の利益のない古い製品の調査・研究のために基金が創設され、NIH と FDA がともに基金の運営に当たっている (<http://www.fda.gov/>)。

<http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/1410202en.pdf>

---

#### 連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本