

医薬品安全性情報 Vol.2 No.13 (2004/07/08)

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

- ・患者向け情報と患者からの直接(有害事象)報告に関する CSM(医薬品安全性委員会)ワーキンググループ:患者, 介護者およびボランティア団体を諮問会議に招聘 [英 MHRA]..... p.1
- ・鎮痛剤 co-proxamol [‘Distalgesic’], [‘Cosalgesic’], [‘Dolgesic’] のレビューおよびリスクとベネフィットのエビデンスの要請 [英 MHRA]..... p.2
- ・2004 年安全性警告:[‘Paxil’](paroxetine hydrochloride) [米 FDA]..... p.3
- ・2004 年安全性警告:[‘Wellbutrin’](bupropion hydrochloride) [米 FDA]..... p.4
- ・2004 年安全性警告:[‘Effexor’], [‘Effexor XR’](venlafaxine HCl) [米 FDA]..... p.6
- ・2004 年安全性警告:[‘Serzone’](nefazodone hydrochloride) [米 FDA]..... p.8
- ・[‘Cidex Opa’](ortho-phthalaldehyde)液に関する通知ーラベリング改訂[カナダ Health Canada]• p.10
- ・横紋筋融解と[‘Crestor’](rosuvastatin)との関連 [カナダ Health Canada]..... p.11
- ・[‘Arava’](leflunomide)と間質性肺疾患 [カナダ Health Canada]..... p.13
- ・小児および青年における SSRI 抗うつ剤の使用について更新 [豪 TGA]..... p.15
- ・Aspirin /ライ症候群警告声明のレビュー [豪 TGA]..... p.16
- ・医薬品の添付文書に記載の必要な注意書き [豪 TGA]..... p.18

各国規制機関情報(2004/06/30 現在)

【 英 MHRA 】

1. Committee on Safety of Medicines Working Groups on Patient Information and Direct Patient Reporting: Invitation to a consultation meeting of patient, carer and voluntary organizations (2004/06/25)

患者向け情報と患者からの直接(有害事象)報告に関する CSM(医薬品安全性委員会)ワーキンググループ:患者, 介護者およびボランティア団体を諮問会議に招聘

情報とフィードバック:患者情報と副作用報告

患者, 介護者およびボランティア団体の代表が, 2004 年 7 月 5 日に MHRA により組織された諮問会議に招聘される。患者への情報および患者が疑わしい副作用報告をどのように報告するかについて話し合いがもたれる。両者にとって, このような会合は, 患者サイドの視点からの検討する上で有意義である。当局は, 今後もこの問題について協議の機会を設け検討する予定である。

<http://www.mhra.gov.uk/news/news.htm#csminvite>

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/csmagenda_050704.pdf (Agenda)

2. Review of the pain reliever Co-proxamol [['Distalgesic'], ['Cosalgesic'], ['Dolgesic']] and request for evidence on risk and benefits (2004/06/30)

鎮痛剤 co-proxamol ([Distalgesic], [Cosalgesic], [Dolgesic]) のレビューおよびリスクとベネフィットのエビデンスの要請

Co-proxamol のリスク/ベネフィット - 処方注意喚起

英国のイングランドおよびウェールズ地方では毎年 300～400 人が、軽度から中等度の疼痛の軽減に用いる、paracetamol (acetaminophen) 325mg と弱い麻薬性の鎮痛剤 dextropropoxyphene 32.5mg の合剤である co-proxamol (['Distalgesic'], ['Cosalgesic'], ['Dolgesic']) の故意の過量投与または偶発的過量投与の結果、死亡している。アルコールまたは中枢神経系の抗うつ剤との併用が特に危険で、致命的な無呼吸や不整脈を起こす可能性がある。

本合剤製品の大量使用はエビデンスに基づいていない。Dextropropoxyphene は弱い麻薬性の鎮痛剤で、co-proxamol は全量が paracetamol の場合に比べ強くない。過量投与における毒性は確立しているが臨床的価値は明らかでなく、co-proxamol が現在検討され、社会的に情報が求められている(詳細は MHRA のウェブサイト www.mhra.gov.uk で入手可能)。

Co-proxamol の致命的な中毒のリスクを低減するために、下記について処方医の注意を喚起する。

- ・治療上最低限必要な量に、各回の処方する錠数を制限する。
- ・中毒の恐れがあると思われる患者およびアルコール乱用歴のある患者への co-proxamol の処方は避ける。
- ・錠剤は自分用のみであること、推奨投与量を超えてはならないこと、アルコールまたは中枢神経系の抗うつ剤と併用すると非常に危険であること、不要な錠剤は破砕または薬局に返品することを患者に勧める。
- ・調剤ごとに患者向け情報リーフレットを受け取るべきであり、提供されない場合は請求するよう、患者に伝える。

[Review of the pain reliever Co-proxamol (Distalgesic; Cosalgesic; Dolgesic) and request for evidence on risk and benefits]

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/coproxamol_300604_letter.pdf

[Letter reply form]

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/coproxamol_300604_reply.doc

[Question and Answer: Co-proxamol: review of the risks and benefits]

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/coproxamol_300604_qa.pdf

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/coproxamol_300604.htm

©Dextropropoxyphene Hydrochloride (opioid analgesic) 海外: 発売済

©アセトアミノフェン (Acetaminophen, 非ピリン系解熱鎮痛剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

【 米 FDA 】

1. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/06/22, 通知日 2004/05)

2004 Safety Alert: [‘Paxil’] (paroxetine hydrochloride)

2004 年安全性警告: [Paxil] (paroxetine hydrochloride) (医療従事者向け)

2004年3月22日にFDAは、抗うつ剤の治療を受けているすべての患者を厳密にモニターする必要性について、医師、患者およびその家族に警告する公衆衛生勧告を発表した。この勧告は、FDAが進めている抗うつ剤と小児患者に関する安全性問題のレビューに基づいて行われ、このレビューに関する追加情報は今年後半に得られる見込みである。

FDAは、[‘Prozac’] (fluoxetine), [‘Zoloft’] (sertraline), [‘Paxil’] (paroxetine), [‘Luvox’] (fluvoxamine), [‘Celexa’] (citalopram), [‘Lexapro’] (escitalopram), [‘Wellbutrin’] (bupropion), [‘Effexor’] (venlafaxine), [‘Serzone’] (nefazodone), および[‘Remeron’] (mirtazapine)の10種の抗うつ剤について、ラベリングの改訂を提案していることも発表した。最終決定されたラベリングの改訂では、成人および小児の大うつ病の患者は、抗うつ剤服用の有無にかかわらず、うつ病の悪化および/または自殺念慮と自殺行為(自殺傾向)に至る可能性があることを記載している。改訂には、抗うつ剤による治療を受けている成人および小児患者をうつ病の悪化または自殺傾向の発現について、特に治療開始時あるいは用量増減時に、注意深く観察することを推奨する新しい警告も含まれている。

GlaxoSmithKline社は、FDAと協議の上、[‘Paxil’] (paroxetine HCl) および[‘Paxil CR’] (paroxetine HCl 放出制御剤)のラベリングの新しい警告について通知する。これらの製品は小児への使用を承認されておらず、[‘Paxil’]の臨床試験では小児うつ病での有効性を示せなかった。改訂は、[‘Paxil’]および[‘Paxil CR’]に対する新しい警告を反映するように、ラベリングの警告および使用上の注意の項においてなされた。このレターに続き、追加された警告および使用上の注意の全文を参照のこと。[‘Paxil’]および[‘Paxil CR’]の改訂された添付文書の全複写を添付する。

臨床的な警告と自殺リスク:成人および小児の両方で、抗うつ剤の服用に関わらず、大うつ病の患者がうつ病の悪化および/または自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)に至る可能性がある。このリスクは著しく症状が改善するまで持続する可能性がある。抗うつ剤がある種の患者においては、うつ病の悪化と自殺傾向をもたらす可能性があるという長年の懸念があるが、そのような行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。それでもなお、特に薬物治療の開始時および用量変更時(増量、減量どちらとも)に、臨床的な悪化と自殺傾向に対して、抗うつ剤で治療中の患者を綿密に観察すべきである。うつ病が引き続き悪化する患者や、発現した自殺傾向が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病とその他の精神疾患や精神科以外の疾患が併存している可能性のため、大うつ病の患者を観察する上で、その他の精神疾患や精神科以外の疾患を持つ患者の治療時にも同様に注意を払うべきである。

大うつ病および他の精神疾患および精神科以外の疾患に対して、抗うつ剤で治療している患者で、成人、小児両方に、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意(攻撃性)、衝動性、アカシジア(精神運動性の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病。そのような症状の

発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現の因果関係ははっきりしていないが、そのような症状が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、または患者の既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病およびその他の適応(精神疾患および精神科以外の疾患の両方)のため抗うつ剤で治療中の患者の家族と介護者に対し、自殺傾向の発生と同様に激越、易刺激性およびその他の上記の症状に対して患者をモニターし、そのような症状は速やかに医師に報告する必要性について警告しなければならない。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量の[‘Paxil’]を処方すべきである。

治療を中止する決定がなされたならば、薬を可能な限り速やかに斬減すべきであるが、突然の中止がある種の症状を伴う可能性があるという認識をもっておく必要がある(使用上の注意、用法、用量、治療の中止など参照のこと)。

[‘Paxil’]は小児において、どのような適応の治療においても使用が承認されていないことに注意すべきである。

大うつ病のエピソードは双極性障害の初回のエピソードであるかもしれない。そのような発作を抗うつ剤単独で治療することは、双極性障害のリスクのある患者において混合/躁病症状を悪化する可能性がある、と一般に考えられている(対照試験で確立されていないが)。上記の症状のいずれかがそのような変化に相当するのかわかっていない。しかし、抗うつ剤での治療開始の前に、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するため十分にスクリーニングすべきである。スクリーニングは自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神科の既往を含むべきである。[‘Paxil’]は双極性障害の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Paxil_hcp.pdf

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

2. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/06/22, 通知日 2004/05)

2004 Safety Alert: [‘Wellbutrin’](bupropion hydrochloride)

2004 年安全性警告:[Wellbutrin](bupropion hydrochloride) (医療従事者向け)

2004年3月22日にFDAは、抗うつ剤の治療を受けているすべての患者を厳密にモニターする必要性について、医師、患者およびその家族に警告する公衆衛生勧告を発表した。この勧告は、FDAが進めている抗うつ剤と小児患者に関する安全性問題のレビューに基づいて行われ、このレビューに関する追加情報は今年後半に得られる見込みである。

FDAは、[‘Prozac’](fluoxetine)、[‘Zoloft’](sertraline)、[‘Paxil’](paroxetine)、[‘Luvox’](fluvoxamine)、[‘Celexa’](citalopram)、[‘Lexapro’](escitalopram)、[‘Wellbutrin’](bupropion)、[‘Effexor’](venlafaxine)、[‘Serzone’](nefazodone)、および[‘Remeron’](mirtazapine)の10種の抗うつ剤について、ラベリングの改訂を提案していることも発表した。最終決定されたラベリングの改訂では、成人および小児の大うつ病の患者は、抗うつ剤服用の有無にかかわらず、うつ病の悪化および/または自殺念慮と自殺行為(自殺傾向)に至る可能性があることを記載している。改訂には、抗うつ剤による治

療を受けている成人および小児患者をうつ病の悪化または自殺傾向の発現について、特に治療開始時あるいは用量増減時に、注意深く観察することを推奨する新しい警告も含まれている。

GlaxoSmithKline 社は、FDA と協議の上、成人の大うつ病に適応を持つ[‘Wellbutrin’](bupropion hydrochloride)、[‘Wellbutrin SR’](bupropion hydrochloride 徐放剤)および[‘Wellbutrin XL’](bupropion hydrochloride 時間延長型放出制御製剤)のラベリングの新しい警告について通知する。これらの製品は小児への使用を承認されていない。改訂は、前述の bupropion 製品に対する新しい警告を反映するように、ラベリングの警告および使用上の注意の項においてなされ、当該製品のラベリングの最後にある患者情報リーフレットに対しても同様の改訂がなされた。このレターに続き、追加された警告および使用上の注意の全文を参照のこと。[‘Wellbutrin XL’]の改訂された添付文書の全複写を添付する。

[‘Wellbutrin’]、[‘Wellbutrin SR’]および[‘Wellbutrin XL’]と同じ有効成分を含む他の製品に注意のこと。[‘Zyban’](bupropion hydrochloride 徐放錠)は成人の禁煙補助剤として適応を持つ。同製品は小児への使用は承認されていない。[‘Zyban’]はうつ病の治療には適応を持たないが、この新しい警告情報は[‘Zyban’]の製品ラベルおよび患者情報リーフレットにも加えられた。

臨床的な警告と自殺リスク:成人および小児の両方で、抗うつ剤の服用に関わらず、大うつ病の患者がうつ病の悪化および/または自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)に至る可能性がある。このリスクは著しく症状が改善するまで持続する可能性がある。抗うつ剤がある種の患者においては、うつ病の悪化と自殺傾向をもたらす可能性があるという長年の懸念があるが、そのような行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。それでもなお、特に薬物治療の開始時および用量変更時(増量、減量どちらとも)に、臨床的な悪化と自殺傾向に対して、抗うつ剤で治療中の患者を綿密に観察すべきである。うつ病が引き続き悪化する患者や、発現した自殺傾向が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病とその他の精神疾患や精神科以外の疾患が併存している可能性のため、大うつ病の患者を観察する上で、その他の精神疾患や精神科以外の疾患を持つ患者の治療時にも同様に注意を払うべきである。

大うつ病および他の精神疾患および精神科以外の疾患に対して、抗うつ剤で治療している患者で、成人、小児両方に、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意(攻撃性)、衝動性、アカシジア(精神運動性の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病。そのような症状の発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現の因果関係ははっきりしていないが、そのような症状が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、または患者の既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病およびその他の適応(精神疾患および精神科以外の疾患の両方)のため抗うつ剤で治療中の患者の家族と介護者に対し、自殺傾向の発生と同様に激越、易刺激性およびその他の上記の症状に対して患者をモニターし、そのような症状は速やかに医師に報告する必要性について警告しなければならない。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量の[‘Wellbutrin’]を処方すべきである。

['Wellbutrin']は小児において、どのような適応の治療においても使用が承認されていないことに注意すべきである。

大うつ病のエピソードは双極性障害の初回のエピソードであるかもしれない。そのような発作を抗うつ剤単独で治療することは、双極性障害のリスクのある患者において混合/躁病症状を悪化する可能性がある、と一般に考えられている(対照試験で確立されていないが)。上記の症状のいずれかがそのような変化に相当するのかわかっていない。しかし、抗うつ剤での治療開始の前に、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するため十分にスクリーニングすべきである。スクリーニングは自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神科の既往を含むべきである。['Wellbutrin']は双極性障害の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Wellbutrin_hcp.pdf

◎塩酸ブプロピオン[Bupropion Hydrochloride, 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 現在) 海外:発売済

3. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/06/28, 通知日 2004/06/03)

2004 Safety Alert: ['Effexor'] and ['Effexor XR'] (venlafaxine HCl)

2004 年安全性警告: [Effexor], [Effexor XR] (venlafaxine HCl) (医療従事者向け)

FDA の要請に応じ、Wyeth 社は、['Effexor'], ['Effexor XR'] (venlafaxine HCl) を含む 10 種の抗うつ剤の製品情報等に関する重要な安全性情報を医療従事者に通知する。

['Effexor XR'] の処方情報は以下のように改訂された。

「警告」の項

臨床的な警告と自殺リスク: 成人および小児の両方で、抗うつ剤の服用に関わらず、大うつ病の患者がうつ病の悪化および/または自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)に至る可能性がある。このリスクは著しく症状が改善するまで持続する可能性がある。抗うつ剤がある種の患者においては、うつ病の悪化と自殺傾向をもたらす可能性があるという長年の懸念があるが、そのような行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。それでもなお、特に薬物治療の開始時および用量変更時(増量、減量どちらとも)に、臨床的な悪化と自殺傾向に対して、抗うつ剤で治療中の患者を綿密に観察すべきである。うつ病が引き続き悪化する患者や、発現した自殺傾向が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病とその他の精神疾患や精神科以外の疾患が併存している可能性のため、大うつ病の患者を観察する上で、その他の精神疾患や精神科以外の疾患を持つ患者の治療時にも同様に注意を払うべきである。

大うつ病および他の精神疾患および精神科以外の疾患に対して、抗うつ剤で治療している患者で、成人、小児両方に、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意(攻撃性)、衝動性、アカシジア(精神運動性の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病。そのような症状の発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現の因果関係ははっきりしていないが、そのような症状が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、または患者の既存の症状になかった場合、薬物の投与

中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病およびその他の適応(精神疾患および精神科以外の疾患の両方)のため抗うつ剤で治療中の患者の家族と介護者に対し、自殺傾向の発生と同様に激越、易刺激性およびその他の上記の症状に対して患者をモニターし、そのような症状は速やかに医師に報告する必要性について警告しなければならない。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量の[‘Effexor XR’]を処方すべきである。

治療を中止する決定がなされたならば、薬を可能な限り速やかに斬減すべきであるが、突然の中止がある種の症状を伴う可能性があるという認識をもっておく必要がある(使用上の注意、用法、用量、治療の中止など参照のこと)。

[‘Effexor XR’]は小児において、どのような適応の治療においても使用が承認されていないことに注意すべきである。

大うつ病のエピソードは双極性障害の初回のエピソードであるかもしれない。そのような発作を抗うつ剤単独で治療することは、双極性障害のリスクのある患者において混合/躁病症状を悪化する可能性がある、と一般に考えられている(対照試験で確立されていないが)。上記の症状のいずれかがそのような変化に相当するのかわかっていない。しかし、抗うつ剤での治療開始の前に、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するため十分にスクリーニングすべきである。スクリーニングは自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神科の既往を含むべきである。[‘Effexor XR’]は双極性障害の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

「使用上の注意」の「概要」の項

[Effexor XR]による治療の中止: 全般性不安障害における臨床試験のプロスペクティブ解析および大うつ病における試験の懐古的調査を含めて、venlafaxineを服用している患者において離脱症状が系統的に評価された。さまざまな投与量において venlafaxine の突然の中止または減量が、新しい症状の発現を伴い、投与量が多いほど、また治療期間が長くなるほど、その頻度が増すことが判明している。報告された症状には、激越、食欲不振、不安、錯乱、協調運動障害、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、不快気分、線維束性収縮、疲労、頭痛、軽躁、不眠症、悪心、神経過敏、悪夢、感覚障害(電気ショック様感覚等)、傾眠、発汗、振戦、回転性眩暈、嘔吐がある。

[‘Effexor XR’], 他の SNRI (Serotonin および Norepinephrine 再取り込み阻害剤) および SSRI の中止、特に突然の中止で、不快気分、易刺激性、激越、浮動性めまい、感覚障害(例えば電気ショック様感覚のような錯感覚)、不安、錯乱、頭痛、嗜眠、情動不安定、不眠症、軽躁、耳鳴、てんかん発作等の有害事象の自発的報告がある。これらの事象は通常コントロール可能であるが、重篤な離脱症状も報告されている。

[‘Effexor XR’]による治療を中止する際は、このような症状について患者をモニターすべきである。

可能な限り突然中止するのではなく、投与量を漸減することを推奨する。投与量の減量または治療の中止後に耐え難い症状が発現する場合は、元の投与量に戻すことを考慮し、その後、医師はさらに緩やかな減量が望まれる(「用法および用量」の項参照)。

「使用上の注意」の「患者向け情報」の項

患者とその家族には、特に治療初期に、不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁病、うつ病の悪化、自殺念慮が発現することを努めて警告すべきである。そのような症状は、重篤、突然発生、または患者の既存症状の一部でない場合は特に、担当医に報告すべきである。

「使用上の注意」の「妊娠」の項

催奇形性以外の影響:妊娠第3期後半に[‘Effexor XR’], 他の SNRI または SSRI に曝露された新生児は、入院の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする合併症を起こしている。そのような合併症は、出産直後に発生する可能性がある。報告されている臨床所見には、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性泣きがある。これらの特徴は、SSRI と SNRI の直接的な毒性あるいは、おそらく薬剤離脱症候群と一致する。注目すべきは、症例によっては臨床像が serotonin 症候群と一致することである(「使用上の注意」の「相互作用」内「中枢神経系活性薬剤」の項参照)。妊娠第3期に妊婦を[‘Effexor XR’]で治療する際は、可能性がある治療のリスクとベネフィットを医師は慎重に考慮すべきである(「用法および用量」の項参照)。

「用法および用量」の「特定の患者」の項

妊娠第3期の妊婦の治療:妊娠第3期後半に[‘Effexor XR’], 他の SNRI または SSRI に曝露された新生児が、入院の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする合併症を起こしている(「使用上の注意」の項参照)。妊娠第3期に妊婦を[‘Effexor XR’]で治療する際は、可能性がある治療のリスクとベネフィットを医師は慎重に考慮すべきである。妊娠第3期においては、医師は[‘Effexor XR’]の漸減を考慮すること。

「使用上の注意」内の「概要」の項(「体重の変化」, 「身長の変化」および「食欲の変化」)と「小児の使用」の項も、臨床試験情報に基づいて改訂されている。添付している[‘Effexor’]と[‘Effexor XR’]の処方情報を検討することを強く勧告する。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/effexor_dear_hcp_june.pdf

©塩酸ベンラファキシン (Venlafaxine Hydrochloride, SNRI) 国内: Phase III (2004/04/20 現在)

海外: 発売済

4. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/06/23, 通知日 2004/06/18)

2004 Safety Alert: [‘Serzone’] (nefazodone hydrochloride)

2004 年安全性警告: [Serzone] (nefazodone hydrochloride) (医療従事者向け)

成人の大うつ病の治療に対して承認された抗うつ剤である[‘Serzone’] (nefazodone hydrochloride) 錠に関する重要な情報を文書で通知する。[‘Serzone’]製品のラベリングは、うつ病の治療に[‘Serzone’]の処方を検討する際、徹底的なリスク-ベネフィット分析を行うことの重要性を強調するため改訂された。さらに、[‘Serzone’]を含む抗うつ剤に対して FDA が勧告する警告文を含むようラベリングを改訂した。警告は抗うつ剤を服用する患者において自殺念慮かつ/または自殺企図の危険性を懸念

するものである。

最近の協議を受けて、BMS (Bristol-Myers Squibb) 社と米国 FDA は[‘Serzone’]のラベリングの改訂に合意した。これは医療従事者に対して、うつ病に対して利用可能な他のいくつかの治療法から選択する際に、[‘Serzone’]に関連する肝不全のリスクの検討を含めて、徹底的なリスク-ベネフィット分析が行われるよう、強く求めるものである。ラベルの適応および使用法 (Indications and Usage) と用法および用量 (Dosage and Administration) 部分を以下のように改訂した。

適応および使用法: [‘Serzone’]はうつ病の治療に対して適応がある。この疾病に対して利用可能ないくつかの治療法から選択する際に、処方医は[‘Serzone’]での治療に関連する肝不全のリスクを検討すべきである(警告の項参照)。多くの症例で、[‘Serzone’]には肝不全が見られるので、他の薬物をまず試すべきであると結論されるであろう。

用法および用量: うつ病に対して利用可能ないくつかの治療法から選択する際に、処方医は[‘Serzone’]での治療に関連する肝不全のリスクを検討すべきである(警告の項参照)。

FDA はまた最近、BMS 社を含む抗うつ剤の製造者に連絡し、ラベリングの改訂の要請を通達した。ラベリング改訂は医師および患者に対し、うつ病の症状の臨床的な悪化に対して、自殺傾向の発生に対して、および患者の疾病の悪化を示す可能性があるその他のさまざまな症状の発生に対して、抗うつ剤を治療している患者の綿密な観察が必要であることについて注意するためのものである。FDA は以下のように明記している。「ある種の患者においては、抗うつ剤がうつ病の悪化やまたは自殺傾向の可能性があるという長年にわたる懸念があるが、自殺行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。」FDA の要請に応じ、ラベリングを改訂する。自殺行為に対して注意する必要性を認識されたい。

自殺念慮の発生について要請された変更を含むよう、警告欄を以下のように改訂した。

臨床的な警告と自殺リスク: 成人および小児の両方で、抗うつ剤の服用に関わらず、大うつ病の患者がうつ病の悪化および/または自殺念慮や自殺行為(自殺傾向)に至る可能性がある。このリスクは著しく症状が改善するまで持続する可能性がある。抗うつ剤がある種の患者においては、うつ病の悪化と自殺傾向をもたらす可能性があるという長年の懸念があるが、そのような行為と抗うつ剤の因果関係は確立されていない。それでもなお、特に薬物治療の開始時および用量変更時(増量、減量どちらとも)に、臨床的な悪化と自殺傾向に対して、抗うつ剤で治療中の患者を綿密に観察すべきである。うつ病が引き続き悪化する患者や、発現した自殺傾向が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、既存の症状になかった場合、薬物の投与中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病とその他の精神疾患や精神科以外の疾患が併存している可能性のため、大うつ病の患者を観察する上で、その他の精神疾患や精神科以外の疾患を持つ患者の治療時にも同様に注意を払うべきである。

大うつ病および他の精神疾患および精神科以外の疾患に対して、抗うつ剤で治療している患者で、成人、小児両方に、以下の症状が報告されている。不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意(攻撃性)、衝動性、アカシジア(精神運動性の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病。そのような症状の発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現の因果関係ははっきりしていないが、そのような症状が重篤であったり、治療開始後すぐであったり、または患者の既存の症状になかった場合、薬物の投与

中止の可能性を含めて治療法の変更を検討すべきである。

大うつ病およびその他の適応(精神疾患および精神科以外の疾患の両方)のため抗うつ剤で治療中の患者の家族と介護者に対し、自殺傾向の発生と同様に激越、易刺激性およびその他の上記の症状に対して患者をモニターし、そのような症状は速やかに医師に報告する必要性について警告しなければならない。過量投与のリスクを軽減するため、患者を良好に管理する最低用量の[‘Serzone’]錠を処方すべきである。

[‘Serzone’]は小児において、どのような適応の治療においても使用が承認されていないことに注意すべきである。

大うつ病のエピソードは双極性障害の初回のエピソードであるかもしれない。そのような発作を抗うつ剤単独で治療することは、双極性障害のリスクのある患者において混合/躁病症状を悪化する可能性がある、と一般に考えられている(対照試験で確立されていないが)。上記の症状のいずれかがそのような変化に相当するのかわかっていない。しかし、抗うつ剤での治療開始の前に、双極性障害のリスクがあるかどうかを判断するため十分にスクリーニングすべきである。スクリーニングは自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神科の既往を含むべきである。[‘Serzone’]錠は双極性障害の治療での使用は承認されていないことに注意すべきである。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Serzone_hcp.pdf

◎塩酸ネファゾドン[Nefazodone Hydrochloride, SARI (Serotonin 2 antagonist/reuptake inhibitor)]

国内:Phase II 終了後中止(2003/08/29 届出, 2004/03/10 現在) 海外:発売済

【カナダ Health Canada】

1. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [‘Cidex Opa’] Solution (2004/06/24)

Health Canada が[Cidex Opa]液に関する重要な安全性情報を是認(医療従事者向け)

Subject: Product Notification [‘Cidex Opa’] Solution - Labeling Change

件名:[Cidex Opa](*ortho*-phthalaldehyde)液に関する通知 - ラベリング改訂

ASP(Advanced Sterilization Products)社は[‘Cidex Opa’](*ortho*-phthalaldehyde)液の繰り返しの曝露により感作を生じる可能性を示す報告を受けた。それに応じて、ASP社はIFU(使用に関する製品説明書)に追加した。今回の措置は、消費者への教育、および我々の製品の安全で適切な使用に対する義務に基づいて行われた。

概略

- ・[‘Cidex Opa’]液の繰り返しの曝露により感作を生じる可能性を示す報告を受けた。
- ・繰り返し膀胱鏡を受けた膀胱癌患者において、まれに[‘Cidex Opa’]液が関連するアナフィラキシー様反応があった。
- ・[‘Cidex Opa’]液やその成分への感作がわかっている患者に対して、器具の処理に[‘Cidex Opa’]液を用いるべきではない。

繰り返し膀胱鏡を受けた膀胱癌患者において、まれに[‘Cidex Opa’]液が関連するアナフィラキシー

様反応があった。したがって ASP 社は、膀胱癌の既往のある患者に使用される泌尿器用器具の再処理に[‘Cidex Opa’]液を用いることを禁忌とする。

さらに、まれに医療従事者が[‘Cidex Opa’]液の曝露に関連する可能性のある刺激感やアレルギー反応の疑いを経験したという報告を受けた。これらの症例のほとんどにおいて、医療従事者は IFU に従って製品の使用を中止していたと思われる。

残留した消毒剤が患者に曝露されるリスクを減らすため、IFU のすべての推奨、特に[‘Cidex Opa’]液での消毒から器具の実際の使用までの洗浄処理のための注意に従うよう確認してください。さらに、製品の IFU に記されているように、使用者は必ず個人の保護着を着用し、よく換気された場所で器具の処理を行うよう確認してください。

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

©ortho-Phthalaldehyde (消毒剤) 海外: 発売済

2. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [‘Crestor’] (rosuvastatin) (2004/06/22)

Health Canada が[Crestor] (rosuvastatin)に関する重要な安全性情報を是認

Subject: Association of [‘Crestor’] (rosuvastatin) with rhabdomyolysis

件名: 横紋筋融解と[Crestor] (rosuvastatin)との関連

AstraZeneca 社は Health Canada との協議を受けて、[‘Crestor’] (rosuvastatin) と横紋筋融解の関連に関する重要な安全性情報を通知する。

- ・カナダにおいて、rosuvastatin は横紋筋融解の市販後報告に関連している。国際的に、すべてのスタチン系薬剤は横紋筋融解に関連している。
- ・スタチン系薬剤での治療中の筋関連の有害事象の発症は、スタチン系薬剤の用量と相関がある可能性がある。カナダにおいて、rosuvastatin での横紋筋融解の 8 症例の報告のうち、2 症例が開始用量 10mg/日で、5 症例が 40mg/日で発症し、1 症例は用量が不明であった。
- ・カナダで報告されたすべての症例は、筋の有害事象を誘発するリスクファクターを保持していた。したがって、投与前からリスクファクターを有する患者において、またはスタチン系薬剤によるミオパシーや横紋筋融解のリスクが増加する薬剤との併用時に rosuvastatin を処方する場合は注意すべきである。

AstraZeneca 社は最近、英国および欧州において、[‘Crestor’] (rosuvastatin) での治療中に横紋筋融解を生じることについてドクターレターで通知した。この通知では、rosuvastatin 治療をしている患者に有害事象が発生した症例では、開始推奨用量の 10mg/日より高用量で開始されていることに言及した。米国 FDA は Public Health Advisory (公衆衛生勧告) により、ミオパシーのリスクを最小にするため、[‘Crestor’] の処方時には現在の FDA が承認した製品モノグラフにまとめられた処方ガイドラインを遵守するよう、医師に対し通達した。

Rosuvastatin はスタチン系薬剤に分類される高脂血症薬で、カナダ国内では 2003 年 2 月に上市された。CADRMP (Canadian Adverse Drug Reactions Monitoring Program) のデータベースによれば、カナ

国内で市販後に 8 症例の rosuvastatin に関連する横紋筋融解があった。5 症例は 40mg/日の rosuvastatin で発症し、2 症例は通常の開始推奨用量である 10mg/日で生じ、残りの 1 症例は用量不明であった。関連する患者はすべて、スタチン系薬剤による筋毒性に対し投与前から1つ以上のリスクファクターを有していた。10mg/日で発症した患者について、投与前から存在した筋毒性のリスクファクターは1人の患者において慢性腎不全、もう1人はその他のスタチン系薬剤で筋痛の既往があり、また多発性筋炎の可能性を含むその他のファクターもあり調査中である。

スタチン系薬剤によるミオパシーや横紋筋融解に対してリスクが高い患者がいる。スタチン系薬剤による治療に対して特定することができる筋事象の誘因となるリスクファクターは以下の通りである。

- ・腎不全
- ・甲状腺機能低下症
- ・遺伝的な筋疾患の既往および家族歴
- ・その他のスタチン系薬剤およびフィブラート系薬剤での筋毒性の既往
- ・アルコール中毒
- ・血中濃度が上昇する可能性のある状況
- ・日本人および中国人
- ・フィブラート系薬剤との併用

上記のリスクファクターのいずれかが存在する患者において、および上記の薬剤と併用して処方する場合、すべてのスタチン系薬剤で注意が必要である。綿密な管理とモニタリングが推奨される。

スタチン系薬剤での治療中の筋関連の有害事象の発生は用量依存的である可能性がある。すべてのスタチン系薬剤と同様に rosuvastatin 処方時には、開始推奨用量で開始し、最低有効量まで漸増すべきである。著しい心血管リスクのある患者において低用量で治療目標が達成できない場合のみ、承認された最高用量での治療を検討すべきであり、投与後も注意深い観察が必要である。

他のすべてのスタチン系薬剤と同様に、rosuvastatin の処方医は筋毒性や横紋筋融解の可能性を強く認識しつづけるべきである。懸念される特徴は、原因不明の筋骨格系疼痛および/または筋力低下、クレアチンキナーゼ(CK)上昇、クレアチニン上昇、ミオグロビン血症、ミオグロビン尿症および茶色や“コーラ”色の尿を含む。

筋痛、筋力低下や筋痙攣、および変色尿を生じた場合速やかに医師に報告するようすべての患者に伝えるべきである。症状が出た場合、CK 測定を行うべきである。ミオパシーの疑いおよび診断が出た場合、CK が ULN(正常値上限)の 10 倍を超える場合は、すべてのスタチン系薬剤と同様に rosuvastatin を速やかに中止すべきである。

Health Canada は rosuvastatin を含むスタチン系薬剤の安全性プロファイルのモニターを継続し、新規の安全性情報が出た場合はそれを検討する。一方では、筋毒性の可能性に注意を怠ることなく、可能性のあるいかなる症例も報告することが重要である。Health Canada はまた AstraZeneca 社より提出されたデータをレビューし、製品のラベリング改訂の必要性を決定する。

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

◇関連情報

2004年6月21日付けで、Health Canada より Advisory, “Health Canada is advising Canadians about a possible association between Crestor and rhabdomyolysis”が通達された。

http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_34.htm

◎ロスバスタチンカルシウム (Rosuvastatin Calcium, HMG-CoA 還元酵素阻害剤)

国内:申請中(2004/06/24) 海外:発売済

**3. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [‘Arava’] (leflunomide)
(2004/06/23)**

Health Canada が[Arava](leflunomide)に関する重要な安全性情報を是認(医療従事者向け)

Subject: [‘Arava’](leflunomide) and interstitial lung disease

件名:[Arava](leflunomide)と間質性肺疾患

Aventis Pharma 社は Health Canada との協議を受けて、leflunomide とILD(間質性肺疾患)の自発報告について新規の情報を提供する。カナダにおいて、leflunomide は活動期の RA(関節リウマチ)の成人患者の治療に適応がある。

まれにleflunomide での治療中に生じるILDの自発報告が世界的にあった。これらのうちで致命的な転帰をとった症例もいくつかあった。ILDはleflunomide に曝露された0.19/1,000人・年の割合で報告された。

2003年9月に開始された、3,658人のRA患者の日本の市販後調査において[日本で[‘Arava’]による治療を受けたすべての患者を含む]、ILDは0.8%の患者で報告された(交絡因子のある症例を含む)。29症例の間質性肺臓炎が報告され、11例が死亡の転帰をとった。Leflunomide と報告されたILDの因果関係の評価は、既存の肺疾患(例:間質性肺臓炎)および/またはILDを生じることが知られているその他のDMARDs(疾患修飾性抗リウマチ薬)(methotrexateを含む)の使用歴や併用によりしばしば交絡があった。

RAの既往は治療とILDの関係を理解する大きな障害となる。RA患者の約40~50%が治療の有無にかかわらずILDを発症するからである。

ILDは致命的となる可能性のある疾患で、治療中はいつでも時には急性に生じる可能性があり、病因や臨床所見が変化しやすい。疫学的研究および自発報告のデータのエビデンスにより、ILDがその他のDMARDsで治療した患者よりleflunomideで治療した患者に多く生じているわけではないことが示された。

発熱の有無にかかわらず、咳や呼吸困難のような肺疾患の新規の発症または悪化により、必要に応じて治療を中止しまたさらに検討が必要となる可能性がある。

Aventis 社は継続中のリスク管理活動の一環として、これらの事象をさらに評価検討している。これはすべての自発報告のデータの分析および観察研究を行うことも含む。市販後の有害事象の自発報告に基づいて判断された報告頻度は、一般に薬物治療に関連するリスクを過小評価していると思われている。

上記の検討に基づき, [‘Arava’]の製品モノグラフは以下のように改訂された。

◇使用上の注意

呼吸器: Leflunomideでの治療中に生じるILDのまれな(<0.1%)自発報告が世界的にあった(副作用の項参照)。これらのうちで致死的な転帰をとった症例もいくつかあった。RAの3,658人の患者の日本の市販後調査プログラムにおいて[日本で[‘Arava’]による治療を受けたすべての患者を含む], 因果関係の有無を無視した場合, ILDの割合は0.8%と推定された。29症例の間質性肺臓炎が報告され, 11例が死亡の転帰をとった。Leflunomideと報告されたILDの因果関係の評価は, 既存の肺疾患(例:間質性肺臓炎)およびまたはILDを生じることが知られているその他のDMARDs(methotrexateを含む)の使用歴や併用によりしばしば交絡された。

肺疾患に現在罹患しているおよび既往がある患者, およびILDを生じることが知られている薬物で最近治療を受けた患者においては, [‘Arava’]での治療を開始する前に肺の状態を評価し, 治療中は綿密にモニターすることを推奨する。

ILDは致死的となる可能性のある疾患で, 治療中いつでも急性に発症する可能性があり, 臨床所見が変化しやすい。発熱の有無にかかわらず, 咳や呼吸困難のような肺疾患の新規の発症または悪化により, 必要に応じて治療を中止しまたさらに検討が必要となる可能性がある。薬物の投与中止が必要な場合, leflunomideの活性代謝物は半減期が長いいため, wash-out処置の開始が必要となる可能性がある(使用上の注意, washout処置の項参照)。

ILDの早期の徴候について患者に知らせ, 治療中にそのような症状が現われたり, 悪化した場合はできる限り速やかに医師に連絡するよう伝えるべきである。

副作用

呼吸器系 (1~3%未満):喘息, 呼吸困難, 鼻出血, 肺疾患:

(0.1%未満):ILD(間質性肺臓炎および肺繊維症を含む), 時として致死的;

消費者への情報

呼吸困難を生じる肺の炎症の症例が[‘Arava’]を投与した患者でまれに報告された。[‘Arava’]の服用中はいつでも, 発熱の有無にかかわらず, 息切れや咳の発症や悪化がある場合は, 速やかに医師に連絡すること。

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

◇関連情報

2004年6月23日付けで, Health CanadaよりPublic Advisory, “Arava (leflunomide) and lung inflammation causing difficulty breathing”が通達された。

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

©レフルノミド [Leflunomide, DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, 疾患修飾性抗リウマチ薬)] 国内:発売済 海外:発売済

【 豪 TGA 】

1. Use of SSRI antidepressants in children and adolescents updated (2004/06/17)

小児および青年における SSRI 抗うつ剤の使用について更新

ADRAC (Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee) は小児および青年における SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) の安全性と有効性を再検討し、2004 年 3 月に発出された同情報を更新した。

MDD (大うつ病) の治療に対し、SSRI を使用することにより引き起こされる自殺念慮および自傷行為の増加の可能性について国際的な懸念がある。

ADRAC は英国 CSM (Committee on Safety of Medicines) による最近の評価、および米国 FDA の諮問委員会に最近提出された報告資料を検討した。ADRAC は Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists および Royal Australasian College of Physicians の Paediatrics & Child Health 部門からのアドバイスも求めた。

オーストラリアにおいて小児および青年の MDD の治療に対し、SSRI は承認されていないことに留意すべきである。しかし SSRI は MDD の治療に使用されている。2 種類の SSRI (fluvoxamine および sertraline) は、小児および青年の強迫症状の治療に対しオーストラリアで承認されている。

小児および青年の MDD における 11 試験の臨床データの CSM および FDA による評価は、大筋で一致している。これらの評価は、fluoxetine の有効性、citalopram の有効性の可能性のエビデンスがあるが、fluvoxamine, paroxetine, sertraline または venlafaxine の有効性のエビデンスはないと結論付けた。また、citalopram, paroxetine, sertraline および venlafaxine に対して自殺念慮および/または自殺行為の増加のエビデンスがあると結論付けた。CSM は、fluoxetine を除くすべての SSRI に対するリスク-ベネフィット比は高いと結論し、FDA は小児および青年における paroxetine の使用に反対する強い勧告を発表した。

抗うつ治療の初期の段階における自殺念慮や自殺行為の増加は、成人の臨床症状としてよく知られている。小児および青年においても同様にこれが起こりうることは明らかである。小児および青年の臨床試験のエビデンスはさらに詳しく解析中であり、自殺念慮および自殺行為の割合の増加は低いように思われるが、研究によりさまざまである。

ADRAC は現在のデータは、小児および青年の MDD における SSRI の有効性と安全性に関して決定的なものではないと考えている。この点を考慮して、ADRAC は次のことを推奨する。

- 1) MDD の小児および青年における SSRI の使用は、NHMRC の青少年のうつ病に対する診療ガイドライン (1997) に沿って、総合的な患者管理下でのみ行うべきである。管理は自殺念慮および自殺行為の発現に対する注意深いモニタリングも必要である。
- 2) 臨床試験データの最近の評価および製品情報を考慮し、MDD の小児や青年に対する SSRI の選択を行うべきである。Paroxetine および venlafaxine に対する現在のオーストラリアの製品情報では、小児および青年の使用を推奨しないことに注意すべきである。Sertraline の現在のオーストラリアの製品情報では、MDD の小児および青年への使用を推奨しない。
- 3) 現在 MDD に対し SSRI で治療を受けている小児および青年は、突然服薬を中止すべきではな

い。

ADRAC はこの問題の検討を続けていく。

http://www.tga.health.gov.au/adr/adrac_ssri.htm

2. Review of Aspirin / Reye's syndrome warning statement (2004/06/28)

Medicines Evaluation Committee April 2004

Aspirin /ライ症候群警告声明のレビュー

序言

背景

「非処方せん薬の鎮痛剤の再審査(1998)」に引き続き、「非処方せん薬の鎮痛剤の再審査の改訂版(2003)」の一部として、aspirin または NSAIDs を含む非処方せん薬の鎮痛剤の表示に要求される使用上の注意事項の変更に関する勧告がなされた。英国における aspirin のライ症候群に関する警告文が最近変更されたので、オーストラリアにおいてもこれを検討するよう勧告している。

最近の海外における規制

最近、英および米国両国で aspirin 製剤に対する警告文に関連する規制が実施された。

英国の規制

2002年3月13日の会合において、CSMは改訂警告文「aspirinは12歳未満の小児には医師の指示がなければ投与してはならない、さらに発熱時には、15歳以下の小児に対しては投与を避けること」を勧告した。引き続き、2002年10月16日の会合において、提案された警告文はあまりに複雑であるという意見が出され、警告文を「医師の助言に基づくものでない限り、16歳未満の小児には投与してはならない」とした。この警告文は2003年10月1日より英国内の aspirin 含有全製剤に記載が指示された。

本勧告文のもとにはBPSU(the British Paediatric Surveillance Unit)の1986～1999年までのデータによったが、それには英国で計17例の aspirin 使用に関連するライ症候群があり:その7例は12歳未満の小児で、10例が12～15歳であった。さらに5例の12歳を超えたライ症候群は aspirin 曝露の証拠はなかった(CSM 2002)。

米国の規制

最近のFDAの規制のもとになっているのは1989～1997年にかけてのサリチル酸ビスマス含有製剤の服用患者群中の15件の潜在的ライ症候群を示す一連の症例報告書である(FDA 2003)。年齢が記録されている患者は15歳未満であった。その内、3人は aspirin も服用していた。FDAは非 aspirin・サリチル酸塩とライ症候群の関連について決定的な証拠を持っていないことを認めているが、症例報告の数は規制措置を取るまでには至っていないとしている。FDAはまたいくつかのライ症候群の症例において観察されたミトコンドリア障害にサリチル酸残基が関連していることを示唆する *in vitro* 試験に言及している。しかしながら、FDAは事実上ライ症候群の病因は不明であるとしている。

ライ症候群とは何か？

ライ症候群は最初に Reye によって 1963 年に記載されたもので、Reye は 1951～1962 年の期間に New South Wales の Royal Alexandra 小児病院に入院した一連の 21 人の急性の脳症および肝臓の脂

肪性変化を伴う小児について報告した (Reye et al. 1963)。同じ年に、Johnson は North Carolina での B 型インフルエンザの集団発生の際に発症した脳炎様の致死性疾患の 16 症例について報告した (Johnson et al. 1963)。ライ症候群は現在、BPSU によって「16 歳未満の年齢の人における説明不能の非炎症性脳症で、正常値限界の 3 倍以上の血清アスパルテート、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、または血漿アンモニア、または微小胞性に見える分布的には汎小葉性である肝臓の脂肪浸潤を伴う」と定義されている。米国の CDC も同様に、「18 歳未満の小児で (1) 急性の非炎症性脳症 (髄液細胞増加なし)、(2) 特徴的な肝臓組織学所見または血清トランスアミナーゼまたはアンモニア値 (\geq 正常値の 3 倍) および (3) 本疾患に対する他の説明がないこと」と定義している。しかし、これらはむしろ非特異的な定義であり、他の疾患 (薬剤の作用、感染症および感染症に関連する不全および先天性代謝異常症) もこれらの診断基準に合致する。

ライ症候群は一般的にはウイルス疾患に引き続いて悪性の嘔吐を呈する。引き続いて脳症が発症するが、しばしば昏睡や死亡に進行する可能性のある興奮性亢進の形になる。しかしながら、この疾患はどの段階でも進行が止まる可能性があり、重症の脳症患者では永久的な神経損傷を受ける場合もあるし、完全な回復をみる場合もある。本疾患の致死率は一般的に 20~40% の間で変動する (De Vivo 1985, Zamula 1992, Orlowski 1984)。

要約

ライ症候群は小児における一般的にはウイルス疾患の回復相における稀な疾患である。ライ症候群の発症率は 1970 年後半/1980 年初期の発生率のピークからここ 20 年を通じて減少してきた。ライ症候群例の発生率減少は発熱疾患やウイルス疾患の症状の小児への aspirin 投与が減少したことによるとする意見もある。また、ライ症候群例の減少はライ症候群の診断基準では区別のつかない先天性代謝異常症についてより効果的な診断が可能になったためとする意見もある。Aspirin 投与とライ症候群との関連、さらにはライ症候群の存在自体も 40 年の研究にもかかわらず論議を呼んでいる。ライ症候群の原因は知られていないが、たぶん多因子的で一連の代謝過程への傷害であろう。

ある文献の見解では、ライ症候群の患者の多くは誤診されたもので、実際には先天性代謝異常症であったとある。

しかしながら、ライ症候群はすでに代謝障害を有している患者で、傷害の組み合わせ (サリチル酸塩とウイルスやその他の因子への混合曝露が含まれる可能性がある) の結果で発症の可能性が高い。これらの代謝障害はライ症候群の発症時に、または生存患者で後日判明するかも知れないが、事実、現在の検査法では不可能かもしれない。また、ライ症候群の症例の減少は部分的にはこれらの先天性代謝異常症の早期診断により、ライ症候群が発症する以前に有効な治療が実施されたことによるのかも示れない。

勧告

入手可能な証拠によれば、ライ症候群の定義に合致する症例の一部は実際には他の病気 (先天性代謝異常症、薬物毒性その他) であるが、それでもなお「特発性の」または「古典的北米型」ライ症候群のいくつかの症例がいまだに存在していたことが示唆されている。個別には多くの aspirin とライ症候群との関連の可能性を検討する研究には不十分であったが、その前駆症状期間中の aspirin 投与とこの

「特発的」ライ症候群との間に真に関連があることを示唆している。この関連性が因果関係を意味するものか否かは証明されていない。

上記の情報によれば、現在のオーストラリアの aspirin 警告文「水痘、インフルエンザに罹り、または発熱している小児もしくは 10 代の若者にこの医薬品を与える前に医師に相談すること」は、現在でも適切なものに思える。しかしながら、オーストラリアでの過去 10 年間のライ症候群の症例の何例か、特に 10～19 歳の年齢群の数例では英国の警告文「16 歳未満の小児には医師の助言がなければ与えてはならない」といったより強い警告が安全上必要と示唆する証拠はない。

Aspirin 含有製剤の表示上の警告を簡略化する理由で、MEC (Medicines Evaluation Committee) は 2003 年 4 月 3 日の会合において、aspirin に関連する SUSDP (the Standard for the Uniform Scheduling of Drugs and Poisons) の付録 F に以下の文を入れることを NDPSC (the National Drugs and Poisons Schedule Committee) に考慮するよう勧告した。

「下記の場合には(本製品/製品名)を使用しないこと

- ・胃潰瘍である場合；
- ・妊娠の最終 3 ヶ月以内の場合；
- ・Aspirin または抗炎症剤にアレルギーがある場合；

医師が使用を指示した場合のみ、(本製品/製品名)使用可

- ・一時期に数日間以上；
- ・喘息の場合；
- ・12 歳未満の小児において；
- ・妊娠している場合」

この既存のライ症候群に関する警告文の 12 歳未満の小児に関する箇所の下に、「水痘、インフルエンザに罹患または発熱し、もしくは回復傾向にある 12～16 歳の小児」を追加することにより、新しい警告様式へ統合ができると思われる。

http://www.tga.health.gov.au/npmeds/aspirin_reye.htm

3. Required advisory statements for medicine labels (2004/06/28)

医薬品の添付文書に収載の必要な注意書き

Required Advisory Statements for Medicine Labels によれば、添付文書への法的に定められたすべての注意書きは SUSDP (the Standard for the Uniform Scheduling of Drugs and Poisons) および the Therapeutic Goods Regulations から、新規の文書 - TGO 69 への関連は除外されるが - 一般的な要求事項へ分離移行した。

表示指令 (Labelling Order) は、Required Advisory Statements for Medicine Labels に明記されたラベルの注意書きすべてを含んだ医薬品添付文書に対し規定している。この文書の物理的な分離により、注意書きは全体の新しい表示指令がなくても一定期間で更新することができる。

<http://www.tga.health.gov.au/meds/rasml.htm#contents>

<http://www.tga.health.gov.au/meds/rasml.pdf> (Required advisory statements for medicine labels)

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 天野, 山本