

医薬品安全性情報 Vol.2 No.17(2004/09/09)

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

- ・FDA が小児における抗うつ剤のレビューを更新〔米 FDA〕…………… p.1
- ・小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要を発表(2004年8月20日)〔米 FDA〕・ p.3
- ・[Remicade](infliximab):血液障害および全身性血管炎による中枢神経障害の警告〔米 FDA〕・ p.3
- ・[Geodon](ziprasidone):高血糖および糖尿病のリスク増加に関するラベル改訂〔米 FDA〕…… p.4
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2004年6月)〔米 FDA〕…………… p.5

I. 各国規制機関情報(2004/09/01 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

【 米 FDA 】

1. FDA Talk Paper(2004/08/20)

FDA Updates Its Review of Antidepressant Drugs in Children

Agency Details Plans to Present Data to Advisory Committees in September and Seek Advice on Appropriate Regulatory Actions

FDA が小児における抗うつ剤のレビューを更新

諮問委員会へ9月にデータ提示,適切な行政措置の意見を求める計画を詳述

FDA は,小児における抗うつ剤の使用に関するデータのレビューの状況について米国の国民に十分な情報を提供する義務があり,その一環として,この件に関する最新情報を医療機関と患者に提供するためレビューの更新を発表する。

FDA は,同局に提出された小児の自殺傾向(自殺念慮および自殺行為)データの最新分析を終え,ウェブサイトで発表する予定である。またFDAは,小児患者のうつ病における有効性試験の要旨も追加して発表する。新しいラベリングはまだ作成されていないが,FDAは小児患者で使用される抗うつ剤のラベルにこの試験と分析から得られた最新情報を反映させることを確約する。2004年9月13日および14日に,FDAはPDAC(精神薬理系薬諮問委員会)および抗感染症薬諮問委員会の小児分科会の公開の会合で,この問題について討論し,ラベリングの改訂と他の考えうる行政措置について,一般の人々から意見を聞き,委員会の助言を求める予定である。

背景

['Paxil'](paroxetine)を投与した小児において、プラセボと比較して自殺念慮および自殺行為のリスク増加を示唆した試験での初めての報告以後、FDA は 2003 年 6 月より小児における抗うつ剤の試験結果を詳細にレビューしている。その他の薬剤における最近の試験報告でも、小児における自殺念慮および自殺行為のリスク増加の可能性は確認されたが、いずれの試験においても自殺例はなかった。

抗うつ剤はうつ病およびその他の重篤な精神衛生状態の治療において重要であるが、これらの薬剤は自殺との関連が疑われており公衆衛生へ影響を与える可能性があるため、FDA は試験結果を綿密に検証した。最初の自殺傾向の報告を綿密に検討したところ、これらの試験で報告された自殺行為が、実際に自殺企図なのか、自殺に関連しない自傷行為なのかは不明であった。そのため FDA は、Columbia 大学の自殺に関する専門家によるレビューを依頼した。

一方、FDA は得られた情報を同局の精神薬理系薬と小児の諮問委員会に、2004 年 2 月 2 日提出した。諮問委員会のメンバーは、Columbia 大学の分析完了前でも、抗うつ剤による治療開始時に、ラベリングにより患者の綿密なモニターの必要性に対する注意をより喚起すべきであると FDA にアドバイスした。このアドバイスに基づき、うつ病の悪化が薬剤の副作用によるのか、薬剤が悪化を防ぐことができなかったのかにかかわらず、うつ病の悪化および自殺傾向の発現に対し患者をモニターする必要性について、FDA はより重大な注意および警告を含むよう、10 製品のラベル改訂を製造業者に要請した。現在、そのうち 7 製品に、新しい警告文が加えられている。他の 3 製品の業者も同文の採用に同意している。

「Columbia」研究

「おそらく自殺に関連する」という広範な区分に入ると製薬企業が判断した多様な事象を、すべて自殺傾向に相当するとみなすことが妥当かという懸念がある。そのため、FDA は、厳格な分類システムを用い報告された自殺行為等について盲検化したレビューを行うため、小児の自殺に関する専門家の国際的なパネルを設立するよう Columbia 大学に要請した。Columbia 大グループは先月、完成したレビューを FDA に提出した。

FDA は Columbia 大学が提出した症例分類に基づいて、小児自殺傾向のデータ分析を実施し、その結果をウェブサイトで発表する予定である。データからこれらの製品の数種に対して自殺傾向のリスク増加を示唆する知見が得られたが、個々の薬剤に対する試験同士や薬剤間同士でも、結果に矛盾点が残り、得られた知見の全般的な解釈はかなり難しい。

9 月の FDA 諮問委員会会議

FDA は次の段階として、このレビュー結果について PDAC および小児分科会に最新情報を提出し、データの解釈とこれら薬剤の安全な使用を促進するためにどのような行政措置の追加が必要か検討する上での協力を求める。

公衆衛生当局として FDA は、これらの薬剤を服用している青少年の患者における自殺傾向のリスクが増加する可能性と、うつ病患者を治療しないことによる既知の自殺のリスクとを比較検討する必要がある。

FDA は同委員会に以下の課題と議案を提出する。

- ・自殺傾向(自殺念慮かつまたは行為)の可能性のある症例の分類法と,9種の抗うつ剤に関連する23の小児試験の結果,得られたデータの分析に対するコメント。
- ・これらの試験の自殺傾向のデータにより,これらの薬剤の一部あるいは,すべてが小児患者において自殺傾向のリスクを増加させるという結論を裏付けられるか。
- ・もしそうならば,9種のうちのどの薬剤が自殺傾向のリスクを増加するのか。例えば,リスク増加はすべての抗うつ剤に見られるのか,抗うつ剤の一部だけなのか,それとも特定の抗うつ剤だけなのか。
- ・自殺傾向が特定のクラスまたはそのクラスの中の一部の薬剤に限定されるとしたら,その情報をどのように各種製品のラベリングに反映させるか。その場合,当局はどのような行政措置を追加すべきか。
- ・精神病の小児患者におけるこのような薬剤のリスクとベネフィットをさらに明らかにするため,どのような試験の追加が必要か。

会議は2004年9月13日および14日に開かれる。関係者一同が議論される情報をレビューする十分な機会を得られるように,以下のサイトに情報を掲載する。

[会議の情報が公開されるサイト]

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

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1.htm>

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01306.html>

2. CDER (2004/08/20)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of August 20, 2004

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を発表(2004年8月20日のweb掲載情報)

追加された医薬品:[Celexa](citalopram), [Remeron](mirtazapine), [Serzone](nefazodone), [Paxil](paroxetine), [Zoloft](sertraline), [Ferrlecit](sodium ferric gluconate)

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

3. FDA MedWatch (Web掲載日 2004/08/24, 通知日 2004/08/11)

2004 Safety Alerts:[Remicade](infliximab)

血液障害および全身性血管炎による中枢神経障害の警告(医療従事者向け)

重要医薬品警告

Centocor社は,関節リウマチとクローン病の治療に適応を持つ生物学的製剤である[Remicade](infliximab)の血液学的事象に関する重要な安全性情報を通知した。

[Remicade]の治療を受けている患者で,白血球減少症,好中球減少症,血小板減少症,汎血球減少症等の血液学的事象が,市販後世界的に報告されており,死に至る場合もあった。そこでCentocor社は,以下のように当該製品のラベリングに血液学的事象に関する警告を付け加えた。

血液学的事象

白血球減少症,好中球減少症,血小板減少症,汎血球減少症等の症例が,[Remicade]を用いている患者で報告されており,死に至る場合もあった。[Remicade]による治療との因果関係は,不明である。ハイリスク群も同定されていないが,重大な血液学的異常が発現しているかまたは既往があり,[Remicade]による治療を受けている患者には,注意を喚起すべきである。[Remicade]による治療中に血液疾患や感染(例:持続性発熱)を示唆する徴候および症状が現れた場合は,直ちに医師の診察を受けるよう,すべての患者に指示すべしである。重大な血液学的異常が発現した患者では,[Remicade]による治療の中止も考慮すべきである。

さらに,神経学的事象に関する警告を以下のように改訂した(添付する処方情報の警告欄を参照)。

- ・全身性血管炎の中枢神経系症状が発現した稀な症例があると追加記載された。
- ・重大な中枢神経系副作用が発現した患者では,[Remicade]による治療の中止も考慮すべきであると警告した。

[Remicade]処方情報の副作用の項も,[Remicade]の承認後、使用中に報告された好中球減少症,心嚢液貯留,全身および皮膚の血管炎の有害事象を追加するよう改訂した。

1998年8月24日に米国で[Remicade]が承認されて以来,世界で約509,000人が[Remicade]による治療を受けている。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#remicade>

インフリキシマブ(遺伝子組換え) [Infliximab (Genetical Recombination), TNF Alpha antagonist]

国内:発売済 海外:発売済

4. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/08/31, 通知日 2004/08)

2004 Safety Alerts:[Geodon](ziprasidone)

高血糖および糖尿病のリスク増加に関するラベル改訂(医療従事者向け)

重要な処方情報

FDA は,すべての非定型抗精神病薬に対し,高血糖および糖尿病のリスクに関する警告を処方情報に追加するよう要請した。非定型抗精神病薬で治療した患者において,いくつかの症例で,極端な高血糖が報告されたので,この警告で注意を喚起する。[Geodon](ziprasidone)の処方情報の全文は末尾の URL 参照。

警告

高血糖および糖尿病

非定型抗精神病薬で治療した患者において,極端な高血糖,ケトアシドーシスまたは高浸透圧性昏睡,あるいは死亡に関連した症例が報告されている。[Geodon]での治療では,高血糖および糖尿病の報告は非常に少ないが,処方数も少ないので発現数が少ないからといってこのような副作用が少ないとは言えない。統合失調症の患者自体の糖尿病リスクが高い可能性と,一般の人々における糖尿病の発病率増加のため,非定型抗精神病薬の使用と血糖異常との関係の評価は複雑である。これらの交絡因子のため,非定型抗精神病薬の使用と高血糖関連有害事象との関連性は,完全には解明されて

いない。しかし疫学的な研究([Geodon]は含まれていない)では、非定型抗精神病薬の治療を受けた患者における治療誘発性高血糖関連有害事象のリスク増加が示されている。[Geodon]は、これらの研究が行われた時点ではまだ上市されていなかったため、[Geodon]がこのようなリスクに関連しているかどうか不明である。非定型抗精神病薬で治療される患者における高血糖関連有害事象の正確なリスク推定値は得られていない。糖尿病の診断が確定した患者を非定型抗精神病薬で治療を開始する場合には、血糖コントロールの悪化に関して定期的に患者をモニターするべきである。糖尿病のリスクファクター(肥満、糖尿病の家族歴)を持つ患者が非定型抗精神病薬での治療を開始する場合は、治療開始時に空腹時血糖検査を受けるべきである。非定型抗精神病薬で治療している患者はすべて、多飲症、多尿、過食、脱力等の高血糖の症状をモニターすべきである。非定型抗精神病薬による治療中に高血糖の症状が現れた患者は、空腹時血糖検査を受けるべきである。

非定型抗精神病薬を中止して高血糖が消失する症例もあるが、被疑薬の中止にもかかわらず糖尿病治療の継続が必要な患者もいる。

上述したように、[Geodon]で治療した患者において高血糖および糖尿病は非常に少なく、また [Geodon]データベースの包括的なレビューにより、糖尿病の徴候は増加しないことが明らかになった。しかし、新しい警告が記載されたので、糖尿病の徴候や症状に対し非定型抗精神病薬で治療する患者を注意深くモニターすべきである。糖尿病のリスクファクター(肥満、糖尿病の家族歴)を持つ患者が非定型抗精神病薬での治療を開始する場合は、重篤な代謝性合併症のリスクを低減するために治療期間中ベースライン値の測定と定期的なモニターを行うべきである。

[Geodon]は、統合失調症の治療に対して適応をもつ。Pfizer 社は、適切なエビデンスに基づいた情報が[Geodon]の処方情報に含まれるよう、FDA をはじめとする関係当局と引き続き取り組む意向である。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#geodon>

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Geodon083004.pdf> (処方情報)

塩酸ジプラシドン水和物 [Ziprasidone Hydrochloride Hydrate, SDA (serotonin-dopamine antagonist)]

国内: Phase II 終了(2004/04/08 現在) 海外: 発売済

5. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/08/31)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - June 2004

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2004年6月)

- ・Estradiol/norethindrone acetate 経皮吸収剤: 心血管系障害、静脈血栓塞栓症および乳癌等の悪性腫瘍患者に禁忌。
- ・Fluorouracil 外用クリーム: DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) 酵素欠損症患者に禁忌。まれに、口内炎、下痢、好中球減少症、神経毒等の生命を脅かすような毒性が報告されているため。
- ・Oxycodone /aspirin (配合剤、錠剤): Aspirin は、ライ症候群のリスクがあるため、10代以下の小児に発熱のあるなしに拘らず、ウイルス性感染に使用しないこと。Aspirin は、NSAIDs にアレルギーが

ある患者に禁忌。Oxycodone は、麻痺性イレウス患者に禁忌。

- ・Almotriptan maleate (錠剤) : 冠血管攣縮等の重篤な心血管系事象を引き起こす可能性あり。
- ・Adalimumab : リンパ腫, アナフィラキシー, 汎血球減少症増悪の報告あり。
- ・Propranolol hydrochloride/hydrochlorothiazide (LA カプセル) : アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応等の過敏症反応, スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死融解症等の皮膚反応の発現に関連。
- ・Eszazolam (錠剤) : CYP3A を阻害する薬剤との併用を避けること。
- ・Mirtazapine (錠剤) : 臨床症状の悪化および自殺のリスクあり。
- ・Metformin : 乳酸アシドーシスの報告あり。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/jun04_quickview.htm

【 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 天野, 山本