

平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会

議 事 次 第

1. 日時及び場所

平成18年1月27日（金）10:00～12:00

経済産業省別館1111号会議室

2. 議題

- (1) ペモリンに関する肝障害について
- (2) 塩酸パロキセチン水和物に係る「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の取扱いに関する検討の結果について
- (3) リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡例について
- (4) 個人輸入されるサリドマイドに関する取扱い等について
- (5) その他

出席者一覧

【委員】

池田 康夫
慶応義塾大学医学部長（部会長代理）

土屋 文人
東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長

長谷川 隆一
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長

松本 和則
国際医療福祉大学教授（部会長）

【参考人】

五十嵐 隆
東京大学大学院医学系研究科小児医学講座教授

内山 真
国立精神神経センター精神保健研究所精神生理部長

神庭 重信
九州大学大学院医学研究院精神病態医学教授

工藤 宏一郎
国立国際医療センター国際疾病センター長

樋口 輝彦
国立精神神経センター武蔵病院長

三宅 真二
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第一室長

（五十音順）

資料一覧

資料1 医薬品等安全対策部会及び医療機器安全対策部会への調査会の設置について（概要）

資料2 ペモリンに関する肝障害について

参考資料2-1 Alert for Healthcare Professionals

Pemoline Tablets and Chewable Tablets (marketed as CYLERT)

参考資料2-2 米国でのペモリンによる重篤な肝不全について

参考資料2-3 第80回国会衆議院予算委員会第3分科会議録（抜粋）

参考資料2-4 第85回国会参議院決算委員会会議録（抜粋）

参考資料2-5 ベタナミン錠の添付文書

参考資料2-6 CYLERTの添付文書（米国における添付文書）

参考資料2-7 今日の治療指針2004年版（抜粋）

参考資料2-8 Pemoline Hepatotoxicity and Postmarketing Surveillance; J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry 40(6), 622-629(2001) （委員及び参考人限り）

資料3 塩酸パロキセチン水和物に係る「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の取扱いに関する検討の結果について

参考資料3-1 パキシル（英国名：セロクサット）の添付文書（日本、米国、英国）

参考資料3-2 Results of the Analysis of Suicidality in Pediatric Trials of Newer Antidepressants（抜粋）

参考資料3-3 FDA Public Health Advisory Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications October 15, 2004

参考資料3-4 塩酸パロキセチン水和物 18歳未満うつ病への使用禁忌見直しに関する要望書

参考資料3-5 パキシルの使用上の注意改訂案

資料4 リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡例について

参考資料4-1 リン酸オセルタミビルについて

参考資料4-2 リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した16歳以下の小児症例（平成18年1月20日現在）

参考資料4-3 リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した17歳以上の成人症例（平成18年1月20日現在）

- 参考資料 4-4 新型インフルエンザに関するQ&A (抜粋)
- 参考資料 4-5 新型インフルエンザに関するQ&A (改訂案)
- 参考資料 4-6 米国の小児諮問委員会におけるタミフルを服用した小児の死亡事例に関する
評価結果 (概要)
- 参考資料 4-7 欧州医薬品庁 (EMA) によるプレスリリース
- 参考資料 4-8 日本小児科学会におけるタミフルに係わる事項についての見解
- 参考資料 4-9 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 202 (抜粋)
- 参考資料 4-10 タミフルの添付文書
- 参考資料 4-11 市販後調査実施結果報告書「1歳未満インフルエンザ患者」に対する治療実
態に関する特別調査 (委員及び参考人限り。平成18年4月に日本小児科学会に
て公表予定のため閉会后回収)

資料5 個人輸入されるサリドマイドに関する取扱い等について

- 参考資料 5-1 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」について
(平成16年12月10日付安全対策課長通知)
- 参考資料 5-2 医師等のサリドマイド個人輸入の取扱いについて
(平成16年12月14日付監視指導・麻薬対策課長通知)
- 参考資料 5-3 個人輸入されたサリドマイドの管理について (今までにサリドマイドを個人輸
入したことがある医師への文書)
- 参考資料 5-4 サリドマイドを個人輸入しようとする医師への文書配布について (依頼)
(平成17年12月14日付安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長通知)
- 参考資料 5-5 サリドマイド使用実態調査結果について
- 参考資料 5-6 サリドマイド使用実態調査票
- 参考資料 5-7 サリドマイド使用登録システム (SMUD) の運用イメージ

略

医薬品等安全対策部会及び医療機器安全対策部会への
調査会の設置について(概要)

1. 調査会の設置について

薬事・食品衛生審議会の医薬品等安全対策部会及び医療機器安全対策部会（以下「部会」という。）にそれぞれ、薬事分科会規程第4条の規定に基づき「安全対策調査会」を設置し、医療上特に必要性が高い医薬品又は医療機器のうち、部会長が指定するものに係る安全性の確保に関する事項を調査審議することとした。

2. 運営方法

- (1) 本調査会はそれぞれ、部会の委員、臨時委員及び専門委員の中から、分科会長が指名する4名の委員をもって構成する。
- (2) 調査審議に当たっては、議題の内容及び性格等に応じて、部会長の判断により、他の委員又は参考人に出席を求めることとする。

3. 委員構成

(1) 医薬品等安全対策部会安全対策調査会

池田 康夫(いけだ やすお)	慶應義塾大学医学部長(部会長代理)
土屋 文人(つちや ふみと)	東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長
長谷川隆一(はせがわ りゅういち)	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長
松本 和則(まつもと かずのり)	国際医療福祉大学教授(部会長)

(2) 医療機器安全対策部会安全対策調査会

笠貫 宏(かさぬき ひろし)	東京女子医科大学病院循環器内科教授(部会長)
土屋 利江(つちや としえ)	国立医薬品食品衛生研究所療品部長
外 須美夫(ほか すみお)	北里大学医学部麻酔科学教授(部会長代理)
目黒 勉(めぐろ つとむ)	国立国際医療センター手術部主任臨床工学技士

4. 設置年月日

平成17年12月1日

平成 18 年 1 月
厚生労働省医薬食品局
安全対策課

ペモリンに関する肝障害について

1. 背景

平成 17 年 10 月 米国食品医薬品局 (FDA) は、「注意欠陥多動性障害」(ADHD) の治療薬「ペモリン (pemoline)」による肝不全の発現が報告されていること、小児の ADHD の治療薬として複数の薬剤があることから、「ADHD 患者をペモリンによる治療から代替の治療に移行すべきである」と勧告した。

平成 17 年 11 月 厚生労働省は、米国の措置を受けて、関連企業に対し、米国における肝不全の発生等について、本剤を使用している医療機関に情報提供するように指導した。

[参考]

一般名：ペモリン

販売名：ベタナミン錠、ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg

製造販売業者：(株)三和化学研究所

効能・効果：ベタナミン錠

(1) 軽症うつ病、抑うつ神経症

(2) 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善

ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg

次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善

ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

用法・用量：(1) 軽症うつ病、抑うつ神経症にはペモリンとして通常成人 1 日 10～30mg を朝食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

(2) ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患には、ペモリンとして通常成人 1 日 20～200mg を朝食後、昼食後の 2 回に分割経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

推定使用患者数：約 1,100 人 (平成 16 年度)

推定売上金額：約 5,000 万円 (平成 16 年度)

承認：昭和 35 年に効能・効果として「精神科領域におけるうつ病、うつ状態」で承認され、その後、4 社により販売されていた。

再評価指定：昭和 48 年 4 月

再評価指定と同時に、各社が承認取り下げ、製造が中止された。

国会における議論等：

昭和 51 年 「なるこ会」による厚生省への陳情

昭和 52 年 3 月 衆議院予算委員会

昭和 53 年 9 月 参議院決算委員会

再評価申請：昭和 52 年 11 月 ベタナミン錠の再評価資料提出

再評価結果：昭和 54 年 2 月 効能・効果「軽症うつ病、抑うつ性神経症」

一変申請：昭和 54 年 2 月 ナルコレプシーに関する一変申請

承認：昭和 54 年 2 月 ベタナミン錠 (10mg)

○ 軽症うつ病、抑うつ神経症

同年 6 月 ベタナミン錠 (10mg)、同錠 25mg、同錠 50mg

- 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善
ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

〔参考〕日本、米国におけるペモリンの効能・効果等

	日本	米国
効能・効果	○軽症うつ病、抑うつ神経症 ○ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患	注意欠陥多動性障害
用法・用量	(1) 軽症うつ病、抑うつ神経症にはペモリンとして通常成人1日10～30mgを朝食後経口投与する (2) ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患には、ペモリンとして通常成人1日20～200mgを朝食後、昼食後の2回に分割経口投与する。	毎朝1錠を経口投与する。 推奨開始用量は1日37.5mgで、効果が得られるまで、1週間毎に18.75mgずつ増量できる。最大推奨1日用量は、112.5mgである。

2. 国内の副作用等報告

ペモリンによる副作用等報告は、これまでない。

3. 日本、米国におけるナルコレプシーの治療状況

(1) 国内における治療状況（「今日の治療指針2004年版」より）

- ① 睡眠発作に対して、中枢刺激薬（塩酸メチルフェニデート、ペモリン）を用いる。
- ② レム睡眠関連症状に対して、抗うつ薬を用いる。
- ③ 睡眠分裂に対して、ベンゾジアゼピン系の睡眠薬を用いる。

(2) 米国における治療状況

中枢刺激薬としては、主にアンフェタミン、モダフィニル（いずれも国内未承認）が用いられていると言われている。

4. 今後の安全対策（案）

ペモリンの肝障害については、重大な副作用の項に記載しているところであるが、以下の状況を踏まえ、新たに警告の項を設け、副作用等に対するより一層の注意喚起を図ることとする。

- 効能・効果や、主な使用患者群（使用年齢層）が米国と異なっており、国内においては、副作用報告がないこと
- 日本では、ナルコレプシーの治療に対する医薬品が極めて限られていること

使用上の注意の改訂（案）

現行	改定案
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 〔省略〕 2. 重篤な肝障害のある患者 3. ～7. 〔省略〕 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1. 〔省略〕 2. 肝機能障害又はその既往歴のある患者 3. ～5. 〔省略〕 6. 小児 重大な副作用 1. 重篤な肝障害 肝不全を起こすことがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	<u>警告</u> <u>海外の市販後報告において、重篤な肝障害を</u> <u>発現し死亡に至った症例も報告されているこ</u> <u>とから、投与中は定期的に血液検査等を行う</u> <u>こと。</u> 同じ

Alert for Healthcare Professionals Pemoline Tablets and Chewable Tablets (marketed as CYLERT)

FDA ALERT [10/2005]: Liver Injury Risk and Market Withdrawal

The Agency has concluded that the overall risk of liver toxicity from Cylert and generic pemoline products outweighs the benefits of this drug. In May 2005, Abbott chose to stop sales and marketing of Cylert in the U.S. All generic companies have also agreed to stop sales and marketing of this product (Pemoline tablets and chewable tablets). Cylert is a central nervous system stimulant indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). This product is considered second line therapy for ADHD because of its association with life threatening hepatic failure (see **BOXED WARNING** in product label and patient package insert, available

http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/016832s022_017703s018lbl.pdf

FDA intends to update this sheet when additional information or analyses become available.

To report any unexpected adverse or serious events associated with the use of this drug, please contact the FDA MedWatch program at 1-800-FDA-1088 or <http://www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm>

Recommendations

Health Care Professionals who prescribe Cylert, or any of its generics, should transition their patients to an alternative therapy. Cylert will remain available through pharmacies and wholesalers until supplies are exhausted; no additional product will be available.

Data Summary

FDA is aware of 13 reports of liver failure resulting in liver transplant or death, usually within four weeks of onset of signs and symptoms of liver failure. Although the absolute number of reported cases of liver failure with pemoline is not large, the reporting rate for liver failure with pemoline is 10 to 25 times greater than the background rate of liver failure in the general population.

Despite diminished use of Cylert and generic pemoline products since the addition of the boxed warning in 1999 (about 1/5 the number of prescriptions now compared to before the boxed warning) and restrictive labeling (e.g., boxed warning, second line therapy, Medguide), a risk of liver failure remains (FDA is aware of 1 new case of pemoline-associated liver failure since the introduction of the boxed warning in 1999). Given the availability of multiple other drug treatments for ADHD, including 1 that is not scheduled and several products that can be given

once a day, FDA has concluded that the risk of liver failure with this drug outweighs the potential benefits.

精神神経用剤

**ベタナミン錠、ベタナミン錠 25 mg、ベタナミン錠 50 mg(一般名:ペモリン)
に関する海外安全性情報**

平成17年11月

株式会社 三和化学研究所

米国でのペモリンによる重篤な肝不全について

2005年10月24日に米国食品医薬品局(FDA)は、ペモリンにより肝不全の発現が報告されていること、小児の注意欠陥多動障害(ADHD)治療にペモリン以外の複数の薬剤があることから、ペモリンの肝毒性の総合的リスクがベネフィットを上回ると結論づけ、「医療専門家は、小児の注意欠陥多動障害(ADHD)患者を Cylert (ペモリン製剤) 治療から代替の治療に移行すべきである。」(Cylert は供給がなくなるまで、薬局及び卸売りにより入手可能である予定)との勧告を行いました。

米国において1975年から1996年までに、小児の注意欠陥多動障害(ADHD)の患者へのペモリン投与により、重篤な肝不全が13症例発現し、添付文書の改訂が行われました。米国の措置を踏まえて、弊社のペモリン製剤であるベタナミン錠、ベタナミン錠 25 mg、ベタナミン錠 50 mgについても、1998年4月に使用上の注意を改訂し、重篤な肝障害について注意喚起してまいりました。

ベタナミン錠、ベタナミン錠 25 mg、ベタナミン錠 50 mgは、「小児の注意欠陥多動障害(ADHD)」の効能・効果はもっておりませんが、今回の米国食品医薬品局(FDA)の勧告については、日本においても重要な安全性情報と考え提供させていただきます。

ご使用に際しましては、重篤な肝障害の発現にご注意をいただき、引き続き適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

* 米国食品医薬品局(FDA)の発表の内容は、下記 URL よりご覧いただけます。

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/pemolineHCP.htm>

ベタナミン錠、ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg の 重篤な肝障害に関する使用上の注意

外国において、致死性的あるいは肝移植を必要とする肝不全があらわれたとの報告があり、「重篤な肝障害」を[重大な副作用]の項に記載しています。

また、肝不全が発現した患者背景から[小児等への投与]の項にも肝不全について記載し、「重篤な肝障害のある患者」を[禁忌]に、「肝機能障害又はその既往歴のある患者」を[慎重投与]としています。

(平成 10 年 4 月改訂)

■ベタナミン錠、ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg の使用上の注意(抜粋)

[禁忌]

- (2)重篤な肝障害のある患者
[肝障害が強くあらわれ致死性的になるおそれがある。]

[慎重投与]

- (2)肝機能障害又はその既往歴のある患者
[肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]

[副作用]

(1)重大な副作用

- 1)重篤な肝障害:肝不全を起こすことがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

[小児等への投与]

小児等へ投与する場合には慎重に投与すること。

[外国で小児への投与により致死的な急性肝不全が起こったとの報告、又、長期投与により発育抑制があらわれたとの報告がある。]

(参考)日本と米国の効能・効果の比較

	ベタナミン錠、ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg	Cylert (Abbott) 18.75mg・37.5mg・75mg
効能・効果	ベタナミン錠 1.軽症うつ病、抑うつ神経症 2.次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患 ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患	Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD) :注意欠陥多動障害

平成18年1月

独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部

塩酸パロキセチン水和物に係る「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の取扱いに関する検討の結果について

1. 国内におけるこれまでの経緯

塩酸パロキセチン水和物（以下「パロキセチン」）は、平成12年9月に「うつ病、うつ状態」を効能効果として承認され、平成12年11月より販売名「パキシル錠」として販売が開始された。

グラクソ・スミスクライン株式会社が米国、欧州を中心に実施したパロキセチンの小児・青年期（children and adolescents、以下「小児等」）を対象にしたプラセボ対照比較臨床試験において、18歳未満の大うつ病性障害患者では有効性が証明されず、自殺念慮／自殺企図のリスクがプラセボ群に比べ高いという結果が得られたことから、平成15年6月、英国では、18歳未満の大うつ病性障害患者への投与を禁忌とした。また、米国食品医薬品局（FDA）では、データの精査は必要であるものの、18歳未満の大うつ病性障害患者へは投与すべきでない旨を勧告した。

国内では、同年7月、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会副作用検討会において、上記海外の状況も踏まえ、「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」を投与禁忌とすべきとされ、厚生労働省は「使用上の注意」の改訂の指示をした。

2. 欧米における取扱い

（1）米国の動向

米国FDAは、平成15年6月、上記のとおり勧告した後、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）等の抗うつ薬全般について、小児等の患者を対象とした臨床試験データの分析・検討した。その結果を踏まえ、諮問委員会（Advisory Committee）での議論を経て、平成16年10月15日、「抗うつ薬の投与は、大うつ病性障害及び他の精神疾患を有する小児等の患者において、自殺念慮及び自殺企図のリスクを高める。」旨を公表した。

（2）EUの動向

欧州共同体（EU）では、パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への投与についての対応は共通ではなく、英国では上記のとおり禁忌とされたが、その他の国では禁忌とされなかった。英国規制当局である英国医薬品庁（MHRA）の依頼に基づき、欧州医薬品庁（EMA）で検討が行われ、平成17年3月29日、18歳未満の患者については、添付文書の「禁忌（contraindications）」

の項ではなく、「特別な使用上の注意 (Special Warnings and Special Precautions for use)」の項に「パロキセチンを小児等に使用しないこと (Paroxetine should not be used in children and adolescents)」とされた。それに従い、平成17年4月8日、英国の添付文書は改訂された。

3. 日本児童青年精神医学会の要望

平成17年4月、日本児童青年精神医学会から「塩酸パロキセチン水和物 18歳未満うつ病患者への使用禁忌の見直しに関する要望書」が提出された。本要望書は、18歳未満の大うつ病性障害患者への投与禁忌について早急な検討を求めており、その理由として、次の事項を挙げている。

- ・SSRI、SNRIは、有効性・安全性の面で患者の反応性が異なるため臨床現場では幅広い選択肢が必要であること。
- ・多数の児童精神科医や小児科医から、現場で非常に困っている声が多く、当学会でも問題になっていること。
- ・パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への使用禁忌は、本邦のみとなったこと。

4. 総合機構での検討

(1) 評価事項

① 米国FDAによる抗うつ薬に係るプラセボ対照比較臨床試験結果の検討結果について

米国FDAは、SSRI、SNRI等の抗うつ薬全般について、小児等の患者を対象とした臨床試験データの分析を行った。すなわち、9つの抗うつ薬^(注)について実施された24のプラセボ対照比較臨床試験の結果を包括的に検討・評価した。

(注) SSRIとして Prozac*、Zoloft*、パキシル、Celexa*、ルボックス、SNRIとして EffexorXR*、その他として Remeron*、Wellbutrin*、Serzone* (*は、国内未承認)

その結果、全試験・すべての適応についてみた場合、「自殺行動/自殺念慮」発現のプラセボに対する相対リスクは、1.95 (95%信頼区間、1.28-2.98) であることが統計学的な有意差をもって示された。

大うつ病性障害患者を対象にSSRIを投与した試験に限ると、相対リスクは1.66 (1.02-2.68) であった。薬剤ごとに検討した結果、パロキセチンでは、相対リスクは2.15 (0.71-6.52) であり、統計学的な有意差を認めなかった。

以上の米国FDAによる検討の結果から、小児等の大うつ病性障害患者に対するパロキセチン投与による自殺念慮/自殺企図のリスクは、他の抗うつ薬とほぼ同程度であると考えられる。

② パロキセチンにおける18歳未満の患者での自殺関連事象報告

使用成績調査では、本剤の承認から、平成16年12月10日までの間、自

自殺関連事象の報告はない。

また、自殺関連事象の副作用の報告もない。

③ パロキセチンにおける18歳未満の患者での有効性

- ・平成16年12月10日の使用成績調査集計結果では、「うつ病・うつ状態」の有効性に関しては14歳までは85.7%（6例／7例）、15～17歳までは69.0%（20例／29例）の有効率であった。
- ・18歳未満の大うつ病性障害患者に対する有効性に関して、我が国で、上記1の副作用検討会以降に公表された国内外でのプラセボ対照比較臨床試験の報告はない。国内において、比較臨床試験ではないが、有効性を示唆する報告が3報ある。

（2）検討結果

総合機構が委嘱した有識者からなる副作用検討会等での検討を踏まえ、以下の理由から、パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への投与については、禁忌の項に記載する必要はないが、国内での使用経験が少なく、安全性及び有効性が確認されるまでは嚴重な注意喚起は必要であることなどから、警告の項に記載することが適当であると考え。なお、入念的に、18歳未満の大うつ病患者における安全性及び有効性に関するプロスペクティブ調査を実施することが望ましい。

- ・国内では、本剤の承認以降、18歳未満の患者において自殺関連事象の報告はないこと
- ・エビデンスレベルは低いものの、パロキセチンを18歳未満の大うつ病性障害患者に投与した時、有効性を示唆する症例が国内で報告されていること
- ・日本児童青年精神医学会から、治療の選択肢としてパロキセチンが必要である旨、要望書が提出されていること
- ・米国、EUにおいても、現段階で禁忌とはされていないこと

5. その他

パロキセチンを含む抗うつ薬全般について、自殺念慮・自殺企図等に係る使用上の注意を整備するため、平成18年1月13日、その改訂が指示されたところである。