

医薬品安全性情報 Vol.10 No.14 (2012/07/05)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

I. 各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Lamotrigine: SUDEP (てんかん患者の予期せぬ突然死) のリスク上昇は裏付けされず 2
- EMA が副作用疑い症例報告をオンラインで公表開始 5

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Febuxostat [‘Adenuric’]: 重篤な過敏反応のリスク 11

【カナダ Health Canada】

- Denosumab [‘Xgeva’]: 致死例を含む重度の症候性低カルシウム血症のリスク 13
- 静注用ヒト免疫グロブリン [‘Privigen’]: 溶血との関連および製品モノグラフ改訂 15

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update Vol.3, No.3, June 2012
 - Candesartan: 妊娠中の使用と胎児奇形 17
 - Zolpidem: 睡眠時異常行動と健忘の報告が依然多い 19

注 1) [‘○○○’] の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.10 (2012) No.14 (07/05) R01

【 EU EMA 】

● **Lamotrigine: SUDEP (てんかん患者の予期せぬ突然死) のリスク上昇は裏付けされず**

Lamotrigine – Evidence does not confirm signal of increased risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with lamotrigine

Summary Assessment Report of the PhVWP May 2012

通知日: 2012/05/31

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/05/WC500127962.pdf

◇要旨

Lamotrigine使用とてんかん患者の予期せぬ突然死 (SUDEP^A) のリスク上昇との因果関係は、入手したエビデンスからは確認されない。

◇安全性への懸念および今回安全性レビューを行った理由

PhVWPは、SUDEPのリスク上昇とlamotrigine使用との因果関係の可能性を調査した観察研究¹⁾の結果を受け、このリスクについて検討することで合意していた。

同観察研究で、SUDEPの発生率は、lamotrigineによる治療を受けた女性てんかん患者の方が、lamotrigineによる治療を受けていない女性てんかん患者よりも、有意に高いことが示唆されていた¹⁾。Aurlenらは、以前lamotrigine使用患者での4例のSUDEPに関して論文を発表し、患者のサブグループでlamotrigineがSUDEPのリスクを上昇させるか否かを調べる正式な研究を行うよう推奨しており²⁾、この観察研究¹⁾は同じ著者がフォローアップ研究として実施したものであった。

◇臨床的背景

LamotrigineはEUで1990年代初期から販売され、いくつかの型のてんかんと、双極性障害の治療に用いられている。

てんかん患者の予期せぬ突然死 (SUDEP) とは、外見的には健康に見えるてんかん患者の突然死を意味し、通常、強直間代発作中またはその直後に起こる。SUDEPの頻度はてんかんの重症度により異なるが、SUDEPのリスクは全体的に一般集団における突然死リスクの20倍以上高い。異なる機序がいくつか関与している可能性が高いが、ほとんどの研究は、発作に伴う呼吸抑制、不整脈、脳機能低下、自律神経機能異常などの機序に重点を置いていた。SUDEPのリスク因子に関する統合解析のデータから、強直間代発作の頻度が高い患者ほど、SUDEPのリスクも高いことが示されている。SUDEPは通常、発作が目撃されないとき、特に夜間に起こることが多い³⁾。

^A sudden unexpected death in epilepsy

◇評価したデータに関する情報

PhVWPは、上記の公表文献^{1,2)}に加え、医学文献のデータ³⁻⁷⁾や、先発医薬品の製造販売承認取得者が提出した臨床試験データおよび*in vitro*研究のデータもレビューした。

◇評価の結果

PhVWPの検討内容は以下の通りである。

Lamotrigineを被験薬とした臨床試験で報告されたSUDEPの症例について、従来の解析では発生率を患者1,000人・年あたり3.5と推定していた。この発生率は、公表された報告書に記載された他の抗てんかん薬levetiracetam, gabapentin, およびtopiramateでの発生率とほぼ同じであった。医学文献では、SUDEPの発生率は研究対象のてんかん患者集団により異なっている。SUDEPの発生率はさまざま、任意抽出のてんかん発生症例コホートで1,000人・年あたり0.09~0.35、一般的なてんかん患者集団で1,000人・年あたり0.9~2.3、治療を受けている慢性難治性てんかん患者で1,000人・年あたり1.1~5.9、てんかん外科手術の適応となる患者で1,000人・年あたり6.3~9.3と報告されている。

SUDEPが強直間代発作中または発作直後に起こることを考えると、lamotrigineなどの抗てんかん薬がSUDEPを引き起こす可能性があることは、矛盾しているように見える。観察された関連性が真に因果関係であるならば、この矛盾の説明として、治療を受けた患者がその医薬品に不応性であった、ノンコンプライアンスにより薬剤血中濃度が不安定/不十分であった、あるいは併用薬との相互作用があったなどの理由で、医薬品による発作コントロールが不十分であった可能性が考えられる。

レビューを行う契機となったデータ^{1,2)}にはいくつか限界がある。どちらのデータも症例のみの対照のない観察研究の結果で、SUDEPに関連する他の臨床的因子で調整することができなかった。SUDEPが男性より女性患者に多く発生していたとする研究結果¹⁾は、女性患者が経口避妊薬を併用していたためとも考えられる。経口避妊薬はlamotrigineの血漿中濃度を上昇または低下させることが知られており、それが発作コントロールに影響し得るためである。2010年の研究¹⁾は、lamotrigineと経口避妊薬との相互作用がlamotrigineの製品情報に記載される前に実施されていた。さらに、SUDEPの症例数はどちらの研究でも少なかった(2007年の研究²⁾で4例、2010年の研究¹⁾で26例)。これらの限界を考慮すれば、全体として、両研究のシグナルの強さは過大評価されていた可能性がある。

先頃公表された統合解析は、コントロール不良の部分発作もしくは原発性強直間代発作のある成人患者で抗てんかん薬の併用療法とプラセボとを比較した112の臨床試験について行われた。その統合解析の結果から、それまで発作コントロールが不良であった患者に対する有効量での抗てんかん薬併用療法による治療は、プラセボに比して、SUDEP(確定診断例および高可能性例)の発生率を7倍以上低下させる可能性が示された。この統合解析には、難治性てんかんに抗てんかん薬併用療法としてlamotrigineを用いた16の臨床試験が含まれていた⁵⁾。

他の2つの公表文献は、SUDEPに関する4つの症例対照研究のデータを統合解析していた^{6,7)}。

4試験とも、対照群としててんかん患者を組み入れていた。心疾患の既往のある患者は除外された。これらのデータの統合解析から、全般強直間代発作の頻度を考慮すると、単剤であれ、多剤併用であれ、研究対象となっただれかの抗てんかん薬もSUDEPのリスク上昇との関連はみられなかった。これは、SUDEPのリスク上昇は、医薬品と関連するというよりむしろ全般強直間代発作の回数に関連することを意味している。

先発医薬品の製造販売承認取得者(MAH)のデータベースに保管された臨床試験データによれば、lamotrigineの使用に伴うSUDEPの発生率は、慢性難治性てんかん患者集団でのSUDEP発生率の範囲内に収まる。これは妥当であるように思われる。臨床試験の多くで、lamotrigineが併用療法として使用されていた、すなわち難治性てんかん患者に使用されていたからである。先発医薬品のMAHは、臨床試験でのlamotrigine使用に伴うSUDEPの推定発生率を再評価することを約束した。結果は2012年第3四半期に得られる見込みである。

LamotrigineがIKr^BとhERG^Cチャンネル(心臓の拍動を調整する電気活動に関与するイオンチャンネル)に及ぼす作用が*in vitro*でみられたが、lamotrigineのこのような作用は健康人ではみられなかった。Lamotrigineの過量服用によるQT延長が観察されたが、これは臨床的に重要ではなかった。頻脈に関する累積レビューからは、lamotrigineが不整脈のリスク上昇に関連する可能性は低いことが示された。

全体として、PhVWPは、入手したエビデンスからはlamotrigineによるSUDEPのリスク上昇のシグナルは確認されないと結論し、現時点で規制措置は必要ではないと判断した。SUDEPの主要リスク因子は、全般強直間代発作のコントロール不良と考えられ、それに加えて多剤併用療法、性別(男性)、および若年発症もリスク因子である可能性が高い。

文 献

- 1) Aurlien D, Larsen J, Tauboll E, Gjerstad L. Increased incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with lamotrigine in Rogaland County, Norway [abstract]. 2010; 64th Meeting of the American Epilepsy Society.
- 2) Aurlien D, Tauboll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy: increased risk of cardiac death?. *Acta Neurol Scand.* 2007; 115:199-203.
- 3) Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011; 378: 2028-2038.
- 4) Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53: 227-233.
- 5) Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 961-968.
- 6) Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E,

^B rapid delayed rectifier potassium current (急速活性化遅延整流カリウムチャンネル)

^C human ether-a-go-go related gene (遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子)

- Brodie MJ, Hauser A; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011; 52: 1150-1159.
- 7) Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser WA; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk?: a combined analysis. *Epilepsia*. 2012; 53: 249-252.

薬剤情報

©Lamotrigine [ラモトリギン, 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10(2012) No.14(07/05) R02

【 EU EMA 】

- EMA が副作用疑い症例報告をオンラインで公表開始

European Medicines Agency boosts EU transparency with online publication of suspected side effect reports

Press release

通知日: 2012/05/31

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/05/news_detail_001521.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/05/WC500127957.pdf

<http://www.adrreports.eu/docs/Web%20report%20user%20guide.pdf>

◆ Press release (抜粋)

EMAは2012年5月31日、EEA(欧州経済地域)内で承認された医薬品との関連が疑われる副作用の報告について、新たなウェブサイトで公表を開始した^A。これらの報告は、EU(欧州連合)の医薬品安全性データベースであるEudraVigilance^Bからの直接の報告であり、規制当局が市販後医薬品のベネフィットとリスクのモニタリングに用いる種々のデータのひとつである。この新たなウェブサイトの開設は、EUの規制プロセスの透明性・公開性を確保するためのEMAの継続的な取り組み

^A EMAによる副作用疑い報告についての新たなウェブサイトは、次のURLを参照(画面上部右側をクリックすると、副作用疑い個別症例のウェブ報告が閲覧できる): <http://www.adrreports.eu/EN/index.html>
このウェブサイトは、EUの公用22言語で閲覧することができる。 <http://www.adrreports.eu/>

^B EudraVigilanceの説明は、次のURLを参照。
http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000239.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

みの一環であり、EudraVigilance access policy^C実施の主要なステップである。

5月31日に公表した情報は、中央審査方式(EMAの管轄)で承認された約650種の医薬品および有効成分に関する情報である。ウェブサイト上の情報は、1つの医薬品または有効成分に対して1つの報告という形で表示される。各報告は、EU各加盟国と医薬品製造販売承認取得者がEudraVigilanceに提出した副作用疑い症例の個別報告を集計したものとなっている。これらの集計データは、年齢群別、性別、副作用の種別、転帰別に閲覧できる。EMAは今後1年以内に、各国で承認された医薬品に使用されている共通の有効成分の副作用疑い報告についても公表を目指している。

報告対象となる副作用(有害反応)には、販売承認の範囲内の医薬品使用から生じる副作用とともに、過量投与、誤用、乱用、投薬関連の過誤など販売承認範囲外の使用から生じる副作用、および職業被曝に関連する副作用が含まれる。

◆ウェブ報告の画面^D

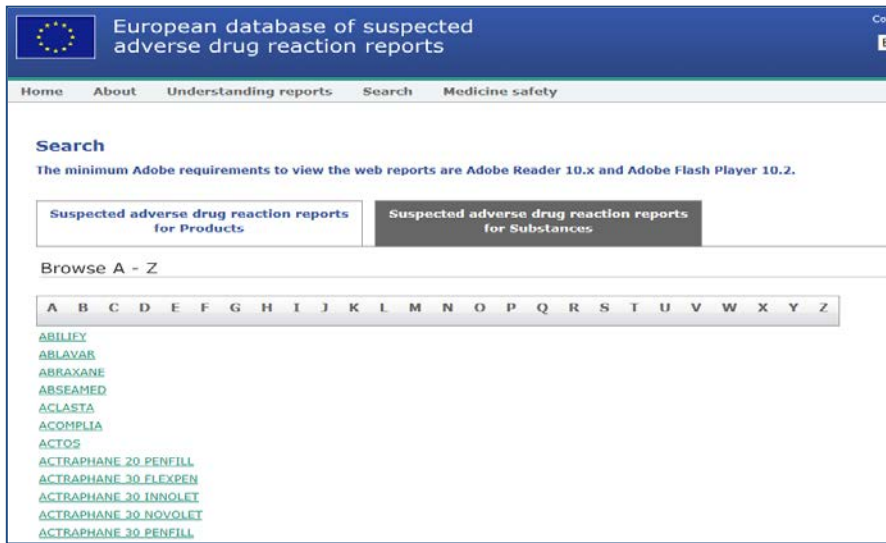
画面上部右側の赤丸部分をクリックすると、免責事項が表示されるので同意する場合は“accept”をクリックする。<http://www.adrreports.eu/EN/index.html>



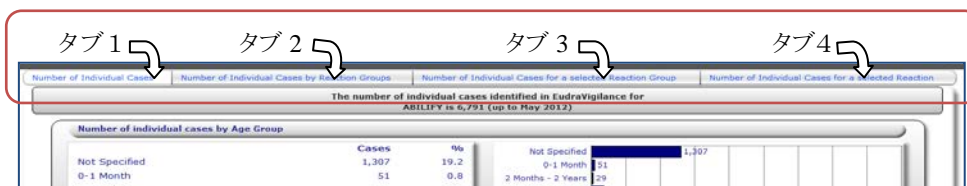
^C EudraVigilance データへのアクセスを容易にするため EMA が示した諸方針で、2011年7月8日施行。詳細は次の URL を参照(訳注)。<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/EudraVigilanceAccessPolicy.asp>

^D 波線で囲んだ部分は【安全情報部】による補足である。

医薬品の有効成分名がアルファベット順に示されるので、目的の医薬品名をクリックする。



4つのタブが画面上部に表示される。

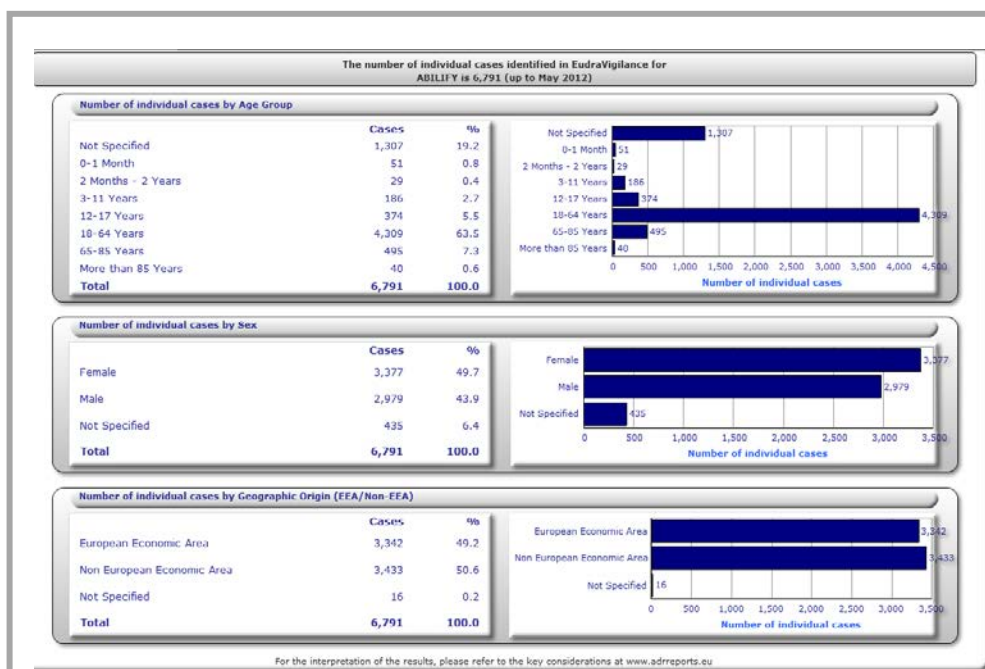


◇EMA Web report user guide より抜粋

次のURL^Eを参照。 <http://www.adrreports.eu/docs/Web%20report%20user%20guide.pdf>

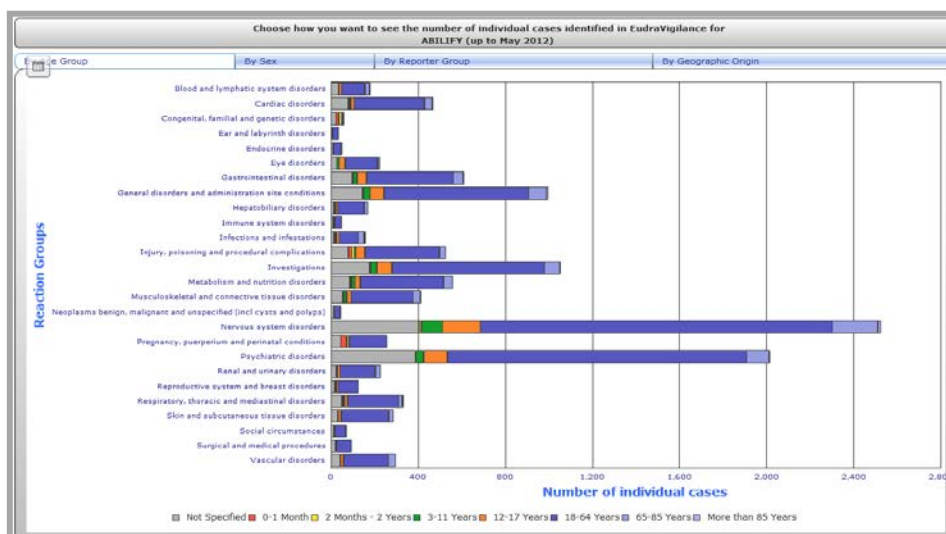
タブ 1: 個別症例数

EudraVigilance 上で前月末までに特定された個別症例の累積総数が、年齢群別、性別、地域別に表示される。



タブ 2: 有害反応群別の個別症例数

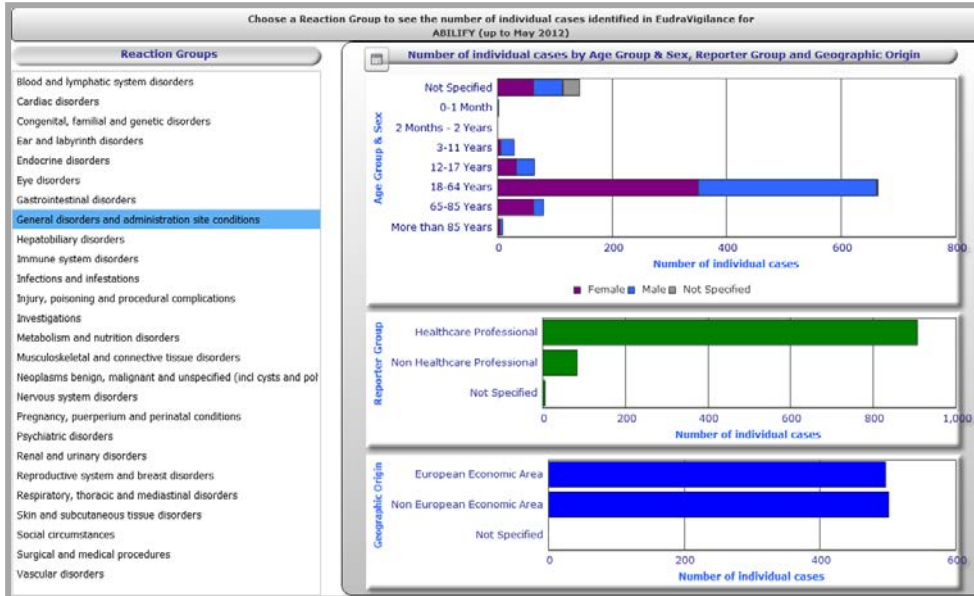
有害反応群別の個別症例数が、年齢群別、性別、報告者群別、地域別にそれぞれ小タブ画面で表示される。



^E 本サイトおよびこれに関連するサイトは公開されたばかりであり、アクセスできないことがある(2012/07/05 現在)。
【安全情報部】

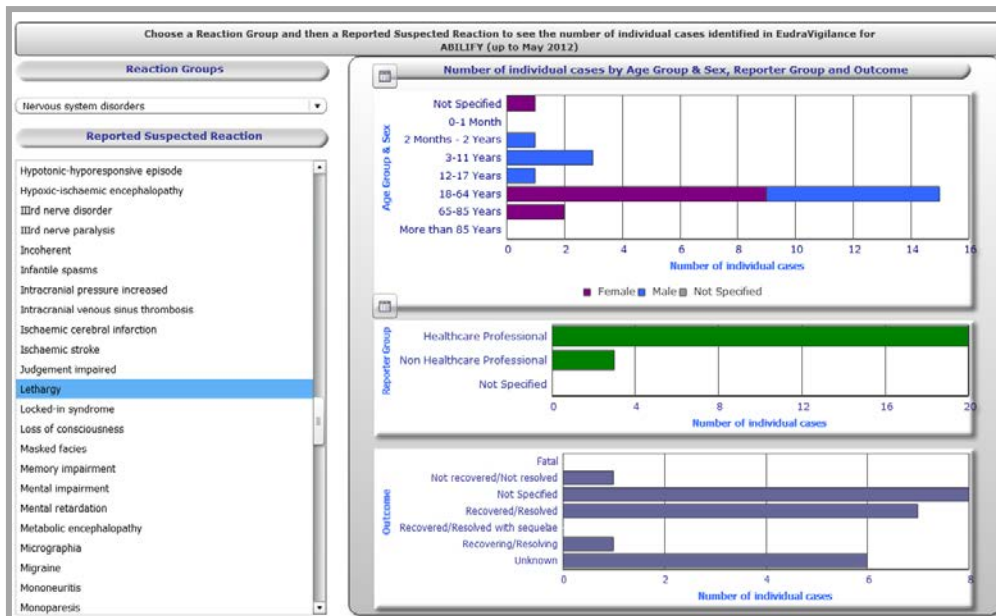
タブ 3:ある有害反応群の個別症例数

閲覧者が選択した有害反応群について、個別症例数が年齢別/性別、報告者群別、地域別に 3 種類表示される。



タブ 4:ある有害反応の個別症例数

閲覧者が選択した有害反応の個別症例数が、年齢群別/性別、報告者群別、転帰別に 3 種類表示される。



◇ウェブ報告の読み方

タブ 1 での個別症例数は、ある医薬品または有効成分について EudraVigilance に報告された個

別症例の総数を求めるために用いるべき値である。

タブ 2, 3, 4 の情報は、個別症例中で報告された副作用の数をカウントしている。個別症例 1 例の中に 2 つ以上の副作用が報告されている場合があるため、タブ 2, 3, 4 で示される情報は、EudraVigilance に報告された個別症例の総数ではなく、関連する副作用の数を表している。

下表は、タブ 1 での個別症例累積総数がタブ 2, 3, 4 でどのように表示されるかの例を示している。

個別症例数 (タブ 1)	有害反応および 該当する有害反応群	有害反応群別での 個別症例数(タブ 2, 3)	有害反応別での 個別症例数(タブ 4)
1 例	有害反応 A → 有害反応群 X 有害反応 B → 有害反応群 X	有害反応群 X が 1 例	有害反応 A が 1 例 有害反応 B が 1 例
1 例	有害反応 A → 有害反応群 X 有害反応 C → 有害反応群 Y	有害反応群 X が 1 例 有害反応群 Y が 1 例	有害反応 A が 1 例 有害反応 C が 1 例

- ・タブ 1 で、選択した医薬品または有効成分に関する個別症例 2 例が表示される。MedDRA 辞書に従い、症例中の副作用が、該当する有害反応群に分類される。
- ・タブ 2, 3 で表示される個別症例数は、各個別症例中の有害反応群の数によって決まる。1 つの症例が複数の有害反応群と関係する場合には、その症例が複数カウントされる。
- ・タブ 4 で表示される個別症例数は、各個別症例中の有害反応の数によって決まる。1 つの症例が複数の有害反応と関係する場合には、その症例が複数カウントされる。

参考情報

※EMA による副作用疑い報告の新たなウェブサイトに関する Q&A は、次の URL を参照。

<http://www.adrreports.eu/faqs.html>

※英国 MHRA では従来から、Yellow Card 副作用報告システムへの全報告を、有効成分毎に集計した Drug Analysis Print (DAP) としてオンライン上で公表している。詳細は下記を参照。

Yellow Card について:

- ・MHRA のサイト

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/index.htm>

- ・医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.7 (2009/04/02), Vol.7 No.2 (2009/01/22)

DAP について:

- ・MHRA のサイト

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Druganalysisprints/index.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.25 (2011/12/08)

Vol.10(2012) No.14(07/05) R03

【英 MHRA】

● Febuxostat[‘Adenuric’]:重篤な過敏反応のリスク

Direct Healthcare Professional Communication on the association of the risk of serious hypersensitivity reactions, including Stevens-Johnson syndrome and acute anaphylactic reaction/shock, with Adenuric[▼] (febuxostat)

Information sent to healthcare professionals in May about the safety of medicines

通知日:2012/05/18

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con152835.pdf>

(Web 掲載日:2012/05/29)

◆A. Menarini Pharma U.K. S.R.L.社からの医療従事者向け情報

本情報は、市販後調査で収集された安全性データのレビュー後、欧州 EMA および MHRA の合意を得て提供するものである。

◇要 旨

- Febuxostat[‘Adenuric’]の使用に関連して、スティーブンス・ジョンソン症候群、急性アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショックなどの重篤な過敏反応が報告されている。
ほとんどの場合、これらの過敏反応はfebuxostat[‘Adenuric’]による治療開始後1カ月以内に発現した。
- 過敏反応が発現した患者の一部(全員ではない)については、allopurinolへの過敏反応の既往および/または腎疾患の既往があると報告されていた。
- 患者に、重度の過敏反応の徴候・症状について知らせておくべきである。
- 重篤な過敏反応の徴候・症状が発現した場合、直ちに治療を中止すべきである。早期中止は予後良好と関連している。
- Febuxostat[‘Adenuric’]の使用によりスティーブンス・ジョンソン症候群、急性アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショックなどの過敏反応が発現したことがある患者には、同薬の使用を決して再開してはならない。

◇安全性の懸念に関する詳細情報

Febuxostat[‘Adenuric’]は、痛風結節および/または痛風性関節炎を現在有するか既往のある患者など、尿酸塩沈着が既にみられる成人の慢性高尿酸血症患者の治療を適応とする。

市販後に、まれではあるが重篤な過敏反応がfebuxostat[‘Adenuric’]に関連して報告されており、全身症状を伴う症例も含まれていた。

Febuxostatへの過敏反応は、浸潤性で斑状丘疹状の発疹や、全身性または剥脱性の発疹を特徴とする皮膚反応だけでなく、皮膚病変、顔面浮腫、発熱、血液学的異常(血小板減少症など)、

単一臓器または多臓器の障害(肝臓や腎臓の障害, 例えば尿細管間質性腎炎など)を伴うことがある。スティーブンス・ジョンソン症候群は, 水疱や粘膜病変を伴う進行性皮疹と眼刺激を特徴とする。

市販後安全性データを評価した結果, febuxostat[‘Adenuric’]の製品情報に, 重篤なアレルギー/過敏反応に関する情報を追加した(改訂した[‘Adenuric’]の製品情報は2012年1月24日付 Annex^A, および<http://www.medicines.org.uk/emc/>を参照)。

参考情報

※英 MHRA も同様の情報を Drug Safety Update June 2012, vol 5 issue 11 で通知している(Web 掲載日 2012 年 6 月 21 日)。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON155758>

※米FDAは2011年2月17日付で, febuxostat錠剤[‘Uloric’]の安全性表示改訂を通知している。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm243770.htm>

薬剤情報

©Febuxostat [フェブキシスタット, キサンチンオキシダーゼ阻害薬, 高尿酸血症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

^A Annex は下記サイト参照:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf

Vol.10(2012) No.14(07/05) R04

【カナダ Health Canada】

- Denosumab[‘Xgeva’]:致死例を含む重度の症候性低カルシウム血症のリスク

XGEVA (denosumab) - Risk of severe symptomatic hypocalcemia, including fatal cases

For Health Professionals

通知日:2012/05/28

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/xgeva_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/xgeva_hpc-cps-eng.php

(Web 掲載日:2012/05/31)

◆Amgen Canada 社からの医療従事者向け情報

Amgen Canada 社は、Health Canada と協力して、denosumab[‘Xgeva’]治療に伴う低カルシウム血症に関し、新たな重要な安全性情報を提供する。

[‘Xgeva’]は、乳癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、その他の固形癌で骨転移をきたした患者での骨関連事象(skeletal related event:SRE)^{*1} 発現リスクの低減を適応としている。多発性骨髄腫は適応としていない。[‘Xgeva’]は、120 mg を4週間毎に1回皮下注射する。

- [‘Xgeva’]の市販後の使用において、推定 1~2%の割合で重度の症候性低カルシウム血症の症例が生じており、一部は致死例であった。
 - 上記の症例の徴候・症状としては、精神状態の変化、テタニー、発作、QTc 延長などがあり、血清カルシウム値の低下に伴い発現し、[‘Xgeva’]の使用とこれらの徴候・症状発現との間に時間的な関連性がみられた。[‘Xgeva’]による治療を受ける患者には、これらの症状について情報提供し、症状が発現した場合には直ちに医師の診察を受ける必要があることを知らせるべきである。
- 臨床試験では、[‘Xgeva’]による治療を受けた患者の 3.1%に重度の低カルシウム血症(補正血清カルシウム値 <7 mg/dL または<1.75 mmol/L)が生じた。
- [‘Xgeva’]による治療前および治療中は、血清カルシウム値をモニターし、必要であればカルシウム値を改善すべきである。

◇医療従事者向けの重要情報

- [‘Xgeva’]治療を受ける患者での重篤な症候性低カルシウム血症のリスクは、以下の処置により最小化できると考えられる。
 - 患者がすでに低カルシウム血症である場合は、[‘Xgeva’]治療を開始する前にカルシウム値を改善しておく。

- 患者が高カルシウム値を示していない限り、カルシウムおよびビタミン D を補充する。
- [‘Xgeva’]による治療中は、必要に応じてカルシウム値のモニタリングを行う。
- [‘Xgeva’]治療を受ける患者について、低カルシウム血症のリスク因子を特定する。重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス <30 mL/分)があるか透析を受けている患者では、カルシウムを補充しないと低カルシウム血症の発現リスクが高くなる。
- [‘Xgeva’]による治療中に低カルシウム血症が発現した場合、短期的なカルシウム補充がさらに必要となる可能性がある。
- [‘Xgeva’]による治療中に重度の症候性低カルシウム血症が発現した場合には、治療継続によるベネフィットを再評価すべきである。

[‘Xgeva’]の製品モノグラフを現在改訂しており、死亡に至る可能性のある重度の症候性低カルシウム血症に関する新たな安全性情報を追加する予定である^A。

参考情報

*1:病的骨折、骨病変に対する放射線治療や外科手術、脊髄圧迫などを指す。

薬剤情報

©Denosumab[{デノスマブ(遺伝子組換え), Denosumab (Genetical Recombination)} (JAN), 抗 RANKL (receptor activator for nuclear factor-κB ligand) ヒト IgG2 モノクローナル抗体製剤, 骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A [‘Xgeva’]の製品モノグラフは、次のページから閲覧できる。
<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

Vol.10(2012) No.14(07/05) R05

【カナダ Health Canada】

● 静注用ヒト免疫グロブリン[‘Privigen’]:溶血との関連および製品モノグラフ改訂

Association of hemolysis following the administration of Privigen, Immune Globulin Intravenous (Human) and related labeling update

For Health Professionals

通知日:2012/05/29

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/privigen_nth-aah-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/privigen_nth-aah-eng.php

(Web 掲載日:2012/06/01)

◆ CSL Behring Canada 社からの医療従事者向け情報

CSL Behring Canada 社(CSLB)は、Health Canada と協力して、ヒト免疫グロブリン[‘Privigen’]の静注後にみられる溶血のリスクに関し、添付文書を最近改訂したことについて情報提供する。カナダで[‘Privigen’]が最初に販売開始された 2009 年 1 月 8 日以降、同薬との関連が疑われる溶血反応の症例が 70 件以上報告されている。[‘Privigen’]による治療を受けている患者での溶血の報告率(人・年あたりの症例数)は、同製品の最初の販売開始以来一定している。溶血は、静注用免疫グロブリンの使用に伴うクラス効果であることが知られている。CSLB 社は、収集した市販後安全性データにもとづき[‘Privigen’]の製品モノグラフを改訂した。溶血のリスク因子については、下記のように記載されている。

- ・[‘Privigen’]による治療後に、遅発性の溶血性貧血および急性の溶血が発現した例が報告されている。
- ・溶血に関連した腎機能障害/腎不全や播種性血管内凝固の孤発症例がみられている。
- ・次のような溶血反応のリスク因子のある患者については、モニタリングを強化するよう推奨する。
 - 高用量の[‘Privigen’](単回投与、数日間での分割投与の別を問わない)を投与されている。
 - 血液型が O 型以外である。
 - 炎症状態にある¹⁾。

〔‘Privigen’〕は、静注用ヒト免疫グロブリンであり、原発性免疫不全症 (PID)^Aや続発性免疫不全症 (SID)^Bの治療、および免疫性血小板減少性紫斑病の治療(出血防止のため血小板数を速やかに増加させる)を適応とする。

〔‘Privigen’〕による治療後に、赤血球捕捉の亢進により遅発性の溶血性貧血が発現する可能性があり、また血管内溶血と考えられる急性の溶血が報告されている²⁾。

PID または SID 以外の治療で高用量の〔‘Privigen’〕の静注を受けている O 型以外の患者については、モニタリングを強化するよう推奨する。PID や SID のため補充療法を受けている患者については、溶血の報告はまれである。

静注用ヒト免疫グロブリンによる治療を受けている患者では、溶血の臨床徴候・症状を注意深くモニターすべきである。免疫グロブリンの静注後に溶血の徴候や症状が現れた場合には、適切な確認検査を実施すべきである。免疫グロブリンの静注後に溶血性貧血を呈した患者に対し、輸血が必要と考えられる場合には、交差適合試験を行うべきである。

現行の〔‘Privigen’〕製品モノグラフ(2012年2月27日改訂)には、上記の情報が記載されている。

文 献

- 1) Daw Z, Padmore R, Neurath D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: A case series analysis. *Transfusion* 2008; 48:1598-1601.
- 2) Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999; 13:129-135.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.07 No.24(2009/11/26), Vol.03 No.21(2005/11/04)

薬剤情報

◎Immunoglobulins, Normal Human〔ヒト免疫グロブリン(Human Normal Immunoglobulin, JP), 血液製剤〕国内:発売済 海外:発売済

※国内で販売されている静注用ヒト免疫グロブリンは5%濃度である。

〔‘Privigen’〕は10%濃度の静注用ヒト免疫グロブリンであり、国内での承認はない。

(Immunoglobulins, Normal Human は WHO の ATC 分類による表記。)

^A primary immune deficiency

^B secondary immune deficiency

Vol.10(2012) No.14(07/05) R06

【 豪TGA 】

• Candesartan:妊娠中の使用と胎児奇形

Candesartan, fetal malformations and use in pregnancy

Medicines Safety Update Vol.3, No.3, June 2012

通知日:2012/06/01

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2012-03.htm#candesartan>

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2012-03.pdf>

TGAは、candesartan、他のアンジオテンシンII受容体拮抗薬、およびACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬の妊娠中の使用が禁忌であることを、医療従事者に対して注意喚起する。妊娠中のこれらの医薬品への曝露により、胎児毒性が引き起こされることがある。妊娠中または妊娠を計画している患者は、別の降圧薬に切り替えるべきである。



◆報告症例

TGAは、妊娠中のcandesartanの使用に伴う胎児異常の報告を4例受けている(うち3例は2011年)。そのうちの1例は、candesartanの使用を妊娠前から開始し、妊娠30週まで続けていた症例で、胎児は腎不全、腎石灰沈着症、先天性泌尿生殖器系異常と診断された。別の症例では、無羊水、および腎形成不全の疑いと診断され、この胎児は妊娠34週(candesartanの使用を中止して7週間後)に死亡した。さらに別の症例では、腎不全と腎奇形が報告された。

TGAには、妊娠中のirbesartan, enalapril, lisinopril, perindopril, およびcaptoprilの使用に伴う胎児異常の例も報告されている。

◆胎児奇形のリスク

アンジオテンシンII受容体拮抗薬およびACE阻害薬は、オーストラリア薬剤胎児危険度Dに分類されており、妊娠中の使用は禁忌である。レニン-アンジオテンシン系に作用する降圧薬は胎児の腎機能低下、羊水過少、頭蓋骨の形成遅延との関連がみられている。それらの医薬品を妊娠中に使用した場合には、新生児の腎不全、低血圧、低カリウム血症などの異常との関連がみられている¹⁾。胎児異常のリスクは、妊娠第2、第3三半期で曝露された場合に最も高いと考えられている²⁾。

◆医療従事者への助言

医療従事者は、妊娠可能年齢の女性へのアンジオテンシンII受容体拮抗薬やACE阻害薬の使用について再考すべきである。妊娠可能年齢の女性に対し、これらの医薬品の胎児へのリスクについて助言し、胎児への不注意な曝露を避けるため適切な避妊法を用いるよう指導すべきである。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬またはACE阻害薬を使用している患者で、妊娠している可能性があるか妊娠を計画している場合は、担当医に相談すべきである。妊娠中か妊娠を計画している女性は、別の降圧薬に切り替えるべきである。妊娠中の降圧薬使用についての情報は、*Australian Prescriber*誌2012年4月号³⁾で得ることができる。

文 献

- 1) Atacand Product Information. Astra Zeneca Pty Ltd. 2011 Jul.
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04920-3>
- 2) Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006;82:23-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427219>
- 3) Donovan P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Aust Prescr* 2012;35:47-50.
<http://www.australianprescriber.com/magazine/35/2/47/50>

参考情報

※妊娠中のアンジオテンシンII受容体拮抗薬またはACE阻害薬使用に伴うリスクに関する情報は、下記の医薬品安全性情報を参照(Candesartan には言及していない)。
【EU EMEA】Vol.6 No.13 (2008/06/26), 【英MHRA】Vol.6 No.04 (2008/02/21),
【米FDA】Vol.4 No.13 (2006/06/29)

薬剤情報

©Candesartan [カンデサルタンシレキセチル, Candesartan Cilexetil (JAN), ARB, 降圧薬] 国内:
発売済 海外:発売済

Vol.10 (2012) No.14 (07/05) R07

【 豪TGA 】

- **Zolpidem: 睡眠時異常行動と健忘の報告が依然多い**

Zolpidem: continued reporting of abnormal sleep-related events and amnesia

Medicines Safety Update Vol.3, No.3, June 2012

通知日: 2012/06/01

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2012-03.htm#zolpidem>

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2012-03.pdf>

TGAは、zolpidemの使用に関連して、危険を伴う可能性のあるさまざまな睡眠時異常行動 (complex sleep-related behaviours), 健忘, 幻覚の報告を引き続き受けている。患者は、催眠薬の使用に伴うリスクに留意すべきである。医療従事者は、疑い症例も含め、催眠薬の使用に伴う症例をTGAに報告すること。



Zolpidemは、非ベンゾジアゼピン系γアミノ酪酸(GABA)受容体作動薬で、成人不眠症患者の短期治療を適応としている。オーストラリアでは2000年から、[‘Stilnox’]などさまざまな商品名で販売されている。TGAは以前から処方者に対し、自発報告されたzolpidem関連の広範な有害事象や睡眠時随伴症のリスクについて警告を発している^{1,2)}。

2007年にオーストラリアのマスコミが、zolpidemの使用に伴う睡眠時随伴症、健忘、幻覚、自殺傾向の報告を大きく取り上げた。その結果、以下の枠組み警告がzolpidemの製品情報に追加された^A。

Zolpidemの服用に伴い、危険を伴う可能性のあるさまざまな睡眠時異常行動(睡眠時遊行症、夢遊運転、その他の奇異な行動など)が生じる可能性がある。Zolpidemはアルコールと併用しないこと。他の中枢神経抑制薬との併用には注意が必要である。医師による厳重な管理下でのみ使用し、服用期間は最長4週間とすること。

◆報告症例

2001～2008年にTGAに報告された症例を検討した結果、「2007年初めにマスコミが一斉に取り上げるようになった前も後も、zolpidemの使用と、睡眠時随伴症、健忘、幻覚との間に関連がみられた」と結論した³⁾。大々的な報道にもかかわらず、これらの有害事象の報告数は依然として多い(表)。

^A 医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.6 No.07(2008/04/03) 参照

表:報告数の多いzolpidem関連有害事象(2009年1月～2012年4月)

有害事象	医薬品全体での報告数(Zolpidemでの報告数)
夢遊症	54 (29)
睡眠関連異常事象	36 (28)
健忘*	201 (27)
幻覚	536 (12)
薬物依存	96 (7)
異常行動	190 (7)
交通事故	40 (6)
*次の用語を含む:健忘, 前向性健忘, 解離性健忘, 記憶錯誤, 逆行性健忘, および一過性全健忘	

先頃行われた研究で、催眠薬 (temazepam, zolpidem など) と大幅な死亡リスク上昇との関連がみとめられたことから、催眠薬の使用に伴うリスクをめぐる論議が再燃した⁴⁾。

Zolpidemの使用により、以前からあるうつ病や自殺傾向が顕在化することも考えられる。Zolpidemの現行の製品情報には、うつ病、精神病、統合失調症に関する注意事項が記載されている。TGAに報告のあったzolpidem使用患者の死亡は、半数以上がアルコールとの併用(禁忌)、または抗うつ薬もしくは抗精神病薬との併用のいずれかであり、後者は既に精神科で診断を受けていたことを示唆している。

◆医療従事者向け情報

マスコミが大きく取り上げてから5年後、危険を伴う可能性のあるさまざまな睡眠時異常行動、健忘、および幻覚が依然として報告されている。処方者は、不眠症の管理にzolpidemの使用を検討する際、製品情報に記載された禁忌と使用上の注意、およびzolpidemの使用に伴うさまざまな有害作用について患者に助言すべきである。

文 献

- 1) ADRAC. Seeing things with zolpidem. *Aust Adv Drug React Bull* 2002;21:1.
<http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0202.htm#zolpi>
- 2) ADRAC. Zolpidem and bizarre sleep related effects. *Aust Adv Drug React Bull* 2007;26:1.
<http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0702.htm#a2>
- 3) Ben-Hamou M, Marshall NS, Grunstein RR, Saini B, Fois RA. Spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in Australia 2001-2008. *J Sleep Res* 2011;20:559-68
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481053>
- 4) Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e00085.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371848>

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.23 (2009/11/12), 【WHO】Vol.6 No.03 (2008/02/07),
【米 FDA】Vol.5 No.07 (2007/04/05) など

薬剤情報

◎Zolpidem〔ゾルピデム酒石酸塩, Zolpidem Tartrate (JP), 短時間型不眠症治療薬〕国内: 発売
済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子