

医薬品安全性情報 Vol.10 No.25 (2012/12/06)

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

【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- OTC点眼薬・点鼻スプレー：小児の誤飲による重篤な有害事象2
- Dabigatran[‘Pradaxa’]：重篤な出血事象のリスクに関する更新情報6
- FDAの「ミニ・センチネル」試験的な安全性プログラムが稼働中10

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- NSAIDと心血管系リスクに関する評価報告書から—Diclofenacの心血管リスクに関するレビュー 11
- Diclofenac含有医薬品：レビューを開始16

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

- Drug Safety Update Vol. 6, No. 3, 2012
 - Agomelatine ([‘Valdoxan’], [‘Thymanax’])：用量依存性の肝毒性と肝不全のリスク—新たな警告とモニタリングのガイダンス17
 - Simvastatin：Amlodipineまたはdiltiazemとの併用時における用量制限を支持するエビデンス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.25 (12/06) R01

【 米FDA 】

●OTC 点眼薬・点鼻スプレー：小児の誤飲による重篤な有害事象

Serious adverse events from accidental ingestion by children of over-the-counter eye drops and nasal sprays

Drug Safety Communication

通知日：2012/10/25

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm325257.htm>

FDAは、充血緩和用点眼薬および鼻詰まり改善用点鼻スプレーのOTC薬を小児が誤飲した場合に重篤な有害作用が起こる可能性について、国民一般に警告する。誤飲例で使用されていた点眼薬および点鼻スプレーは、有効成分としてtetrahydrozoline, oxymetazoline, またはnaphazolineを含んでいる。これらの点眼薬や点鼻スプレーのジェネリック製品やストアブランド製品が、さまざまな商品名で販売されている（「製品リスト」参照）。

FDAがレビューした誤飲例は5歳以下の小児で発生したものであった（「データの要約」参照）。死亡例は報告されていないが、入院を要する重篤な事象〔昏睡、心拍数減少、呼吸数減少、および鎮静（眠気）〕が発現した。点眼薬または点鼻スプレーをほんの少量（1～2 mL；目安としてティースプーン1杯は5mL）誤飲した場合でも、幼い小児では重篤な有害事象が発現することがある。現在、これらの充血緩和用点眼薬および鼻詰まり改善用点鼻スプレーのほとんどは小児用安全包装で販売されていないため、小児の手の届くところに容器があった場合、誤飲する可能性がある。

…… 充血緩和用点眼薬および鼻詰まり改善用点鼻スプレーのOTC薬について ……………

- これらの製品は有効成分としてtetrahydrozoline, oxymetazoline, またはnaphazolineを含有する。
- 点眼薬では、これらの有効成分が血管を収縮させることにより、軽度の眼刺激症状（minor eye irritations）による充血を緩和する。点鼻スプレーでは、有効成分が血管を収縮させることにより、感冒、花粉症、アレルギーによる鼻閉を緩和する。
- これらの製品を、それぞれ指示通りに眼または鼻に使用した場合は安全であるが、飲み込んだ場合、重篤で生命を脅かす有害事象を引き起こす可能性がある。

消費者は常に、これらの製品を小児の手の届かないところに保管すべきである。小児がこれらの点眼薬や点鼻スプレーを誤飲した場合は、フリーダイヤルPoison Help Line（1-800-222-1222）に電話し、直ちに緊急治療を受けさせるべきである。

幼い小児をこれらの医薬品の誤飲から守るため、米国消費者製品安全性委員会 (CPSC^A) は今年初めに、充血緩和用点眼薬および鼻詰まり改善用点鼻スプレーに小児用安全包装を求める規則案^B を発表した[†]。

[†] 規則案ではxylometazoline含有製品も対象となっているが、xylometazoline含有製品は現在市販されていない。

◇医療従事者向け追加情報

- 有効成分としてtetrahydrozoline, oxymetazoline, またはnaphazolineを含有する充血緩和用点眼薬および鼻詰まり改善用点鼻スプレーのOTC薬を誤飲し、重篤な有害事象に至った症例が5歳以下の小児で発生している。
- 親や介護者に対し、小児がこれらの点眼薬・点鼻スプレーを誤飲した場合はフリーダイヤル Poison Help Line (1-800-222-1222) に電話し、直ちに緊急治療を受けさせるよう、助言すること。
- 消費者に対し、これらの医薬品を常に小児の手の届かないところに保管するよう、助言すること。
- これらの点眼薬・点鼻スプレーに関わる有害事象や投薬関連過誤は、FDAのMedWatch^Cに報告すること。

◇データの要約

FDAは、tetrahydrozoline, oxymetazoline, またはnaphazolineを含有する製品を幼い小児が誤飲した症例を96例特定した。これらは1985年～2012年10月にFDAの有害事象報告システム (AERS およびFAERS^D) データベースとNEISS-CADES^E データベースに報告されたものである。小児の年齢は生後1カ月～5歳にわたっていた。53例は、悪心、嘔吐、嗜眠、頻脈、呼吸数減少、徐脈、低血圧、高血圧、鎮静、傾眠、散瞳、昏迷、低体温、よだれ、昏睡などの症状のため入院したと報告されている。

症例報告によれば、小児は薬剤容器を噛んだりしゃぶったりしていたか、空の容器が傍らにあった。5例では、小児は容器で遊んでおり、症例報告には医薬品を飲み込んだかどうかは記載されていないかったが、医薬品を飲み込んだ場合に発現するような症状を呈していた。4例では、家の中のさまざまな場所で小児が製品を見つけて手にしたことが報告されている。

62例では、誤飲した製品の名称が報告されており、tetrahydrozoline, oxymetazoline, またはnaphazolineを含有するさまざまな製品が含まれていた。62例のうち31例では誤飲した量も報告され

^A Consumer Product Safety Commission

^B <http://www.cpsc.gov/library/foia/foia12/brief/imidazolines.pdf>

^C MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^D FDA の有害事象報告システムは、2012 年 9 月 10 日から従来の名称”AERS”より”FAERS” (FDA Adverse Event Reporting System) に変更された。(訳注)

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

^E National Electronic Injury Surveillance System - Cooperative Adverse Drug Event Surveillance (全国傷害電子監視システムー医薬品有害事象共同監視)

ていた。誤飲した量は0.6 mL～容器1.5本分であった（これらの製品は15 mL入りと30 mL入りがある）。Spillerらの医学論文では¹⁾，tetrahydrozoline 0.05%溶液を2～5 mL誤飲した場合，小児に昏睡を引き起こす可能性がある」と記載されている。別の2つの文献報告では，生後25日の乳児と2歳の幼児に，中枢神経系抑制，呼吸抑制，および徐脈などの重度の有害事象が1.5～3 mLで引き起こされたことが示されている^{2,3)}。

製品リスト[‡]

Tetrahydrozoline含有製品	Naphazoline含有製品	Oxymetazoline含有製品
Visine Original	Visine A	Visine L.R.
Visine A.C.	Ak-Con Ophthalmic Solution	12 Hour Nasal Decongestant Nasal Spray
Visine Advanced Relief	Napha Forte Ophthalmic Solution	Afrin Extra Moisturizing Nasal Spray
Visine Totality	Naphazoline HCl Ophthalmic Solution	Afrin No Drip Severe Congestion Nasal Spray
Visine Maximum Redness Relief Formula	All Clear Ophthalmic Solution	Afrin No Drip Sinus Nasal Spray
Walgreens Redness Reliever Advanced Eye Ophthalmic Solution	All Clear AR Maximum Strength Ophthalmic Solution	Afrin No Drip Sinus Extra Moisturizing Nasal Spray
Tyzine Nasal Spray	Opcon-A Ophthalmic Solution	Afrin Original Nasal Spray
GNP Original Eye Drops	Naphcon A Ophthalmic Solution	Afrin Severe Congestion Nasal Spray
Opti-clear Ophthalmic Solution	Walgreens Eye Allergy Relief Drops	Dristan 12 Hour Nasal Spray
Tetrahydrozoline HCl Ophthalmic Solution		Equaline 12 Hour Nasal Spray
Today's Health Original Eye Drops		Equaline 12 Hour Extra Moisturizing Nasal Spray
Leader Eye Drops Regular Formula Ophthalmic Solution		Equate Nasal Spray
		GNP 12 Hour Nasal Spray
		GNP 12 Hour No Drip Nasal Spray
		GoodSense 12 Hour Nasal Spray
		Leader 12 Hour Nasal Spray
		Maximum Strength Nasal Decongestant Nasal Spray
		Mucinex Full Force Nasal Spray

		Mucinex Moisture Nasal Spray
		Nasal Relief Spray
		Neo-Synephrine 12 Hour Nasal Spray
		Publix Nasal Spray
		Select Brand Nasal Spray
		Sinex Nasal Spray
		Sudafed OM Nasal Spray
		Today's Health Nasal Relief Nasal Spray
		Tope Care 12 Hour Nasal Spray
		Walgreens Anefrin Nasal Spray

† リストに記載されたものがすべてとは限らない。いずれのOTC薬についても、容器に貼付された成分表で有効成分を確認すること。

文 献

- 1) Spiller HA, Rogers J, Sawyer TS. Drug facilitated sexual assault using an over-the-counter ocular solution containing tetrahydrozoline (Visine). *Legal Medicine* 2007;9:192-5.
- 2) Katar S, Taskesen M, Okur N. Naloxone use in a newborn with apnea due to tetrahydrozoline intoxication. *Pediatr Int* 2010;52:488-9.
- 3) Tobias JD. Central nervous system depression following accidental ingestion of Visine eye drops. *Clin Pediatr (Phila)*. 1996;35:539-40.

関連情報

- 点眼薬や点鼻スプレーの小児へのリスクを警告するFDAの消費者向けサイト:

“Drops, Sprays Put Curious Kids at Risk”

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm325220.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.11 (2012/05/24)

薬剤情報

©Tetryzoline〔{塩酸テトラヒドロゾリン, Tetrahydrozoline Hydrochloride (JAN), 硝酸テトラヒドロゾリン, Tetrahydrozoline Nitrate (JAN)}, 点鼻・点眼用局所血管収縮薬〕国内: 発売済
海外: 発売済

◎Oxymetazoline〔オキシメタゾリン塩酸塩, Oxymetazoline Hydrochloride (JAN), 点鼻・点眼用局所血管収縮薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Naphazoline〔ナファゾリン塩酸塩, Naphazoline Hydrochloride (JP), ナファゾリン硝酸塩, Naphazoline Nitrate (JP)〕, 点鼻・点眼用局所血管収縮薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.10 (2012) No.25 (12/06) R02

【 米 FDA 】

●Dabigatran〔‘Pradaxa’〕:重篤な出血事象のリスクに関する更新情報

Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa

Drug Safety Communication

通知日:2012/11/02

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>

この更新情報は、2011年12月7日付FDA Drug Safety Communication^Aの続報である。

FDAは抗凝固薬のdabigatran〔‘Pradaxa’〕とwarfarin〔‘Coumadin’〕,〔‘Jantoven’〕, およびジェネリック製品)の使用に伴う重篤な出血のリスクに関する新たな情報を評価した。FDAは〔‘Pradaxa’〕の承認後に、同薬使用患者での出血の市販後報告を多数受けている。このためFDAは、胃腸出血と頭蓋内出血の実際の発生率について、〔‘Pradaxa’〕の新たな使用患者とwarfarinの新たな使用患者で比較した。この評価は、FDAのセンチネル・イニシアティブ(Sentinel Initiative)の試験的プロジェクトであるミニ・センチネル(Mini-Sentinel)^Bからの健康保険の請求用および管理用データを用いて行った。このミニ・センチネルの評価結果では、〔‘Pradaxa’〕の新たな使用に伴う出血の発生率は、warfarinの新たな使用よりも高くないとみられ、この結果は〔‘Pradaxa’〕の承認に用いられた大規模臨床試験(RE-LY試験)での観察結果と一貫していた¹⁾(データの要約を参照)。FDAはこの問題について、進行中の安全性レビューでさまざまなデータソースを引き続き評価している。

〔‘Pradaxa’〕および warfarin は、非弁膜症性心房細動(最も一般的なタイプの心調律異常)の患者での脳卒中や血栓のリスク低減のために用いられる重要な医薬品である。これらの医薬品は非弁膜症性心房細動患者での脳卒中を減少させるが、出血により重篤な転帰をきたす可能性があり、死亡に至る場合もある。出血リスクは、抗凝固薬のリスクとして広く認識されている。

^A 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.02 (2012/01/19)

^B 次の URL を参照: <http://www.mini-sentinel.org/>; また、本号の記事を参照。

…… Dabigatran[‘Pradaxa’]について ……………

- ・非弁膜症性心房細動患者での脳卒中や血栓のリスク低減のために用いられる抗凝固薬である。
- ・[‘Pradaxa’]の安全性と有効性は、[‘Pradaxa’]と抗凝固薬warfarinを比較した臨床試験で検討された。この試験で、[‘Pradaxa’]使用患者ではwarfarin使用患者よりも脳卒中が少なかった¹⁾。
- ・2010年10月の承認から2012年8月までに、米国の院外薬局で計約370万件の[‘Pradaxa’]の処方が調剤され、約72万5千人の患者が同薬を受け取った²⁾。

……

FDA は、[‘Pradaxa’]に関する推奨を変更していない。[‘Pradaxa’]は、指示通り使用した場合には健康上重要なベネフィットをもたらす。[‘Pradaxa’]を処方する医療従事者は、患者の出血リスクを低下させるため、特に腎機能障害患者への処方では、用量に関する添付文書上の推奨に注意深く従うべきである。心房細動患者は、担当の医療従事者に相談せずに[‘Pradaxa’]の使用を中止すべきではない。[‘Pradaxa’]などの抗凝固薬の使用を中止すると脳卒中リスクが高まる可能性がある。脳卒中により後遺障害や死亡に至る可能性がある。

ミニ・センチネルは、センチネル・イニシアティブの試験的プロジェクトである。センチネル・イニシアティブはFDAの主導で開発中の能動的サーベイランスシステムであり、このシステムにより、既存のさまざまな電子医療データを用いて、既承認の医薬品やその他の医療製品の安全性が評価される。ミニ・センチネルによる今回の評価の結果、長所および限界に関する詳細情報は、データの要約を参照のこと。

またFDA は、[‘Pradaxa’]に関する進行中の安全性レビューの一環としてプロトコルに従った観察的評価2件を実施し、[‘Pradaxa’]使用患者と出血事象を評価している。FDA は、出血リスクと[‘Pradaxa’]に関する情報を入手次第、医療従事者および一般向けに引き続き情報提供を行っていく。

◇医療従事者向けの追加情報(2011年12月7日からの更新情報)

- ・ミニ・センチネルプロジェクトのデータを用いたFDAによる出血発生率の評価結果から、[‘Pradaxa’]の新たな使用者での頭蓋内出血と胃腸出血の発生率は、warfarinの新たな使用者よりも高くないとみられる。
- ・患者が出血の徴候・症状やどのような場合に受診すべきかを把握していることを確認すること。
- ・[‘Pradaxa’]は、非弁膜症性心房細動患者の脳卒中や全身性塞栓症のリスク低減を適応として承認されている。
- ・[‘Pradaxa’]は腎臓を介して排出されるため、
 - 治療前に、適切な用量を決定するため腎機能の評価すべきである。
 - 同薬による治療中、临床上必要であれば(腎機能が不安定な場合、利尿薬を使用する場合、血液量減少症の場合など)、腎機能を再評価し、添付文書の推奨に従って用量を調節すべきである。

- ・クレアチニン・クリアランス(CrCl)が 30 mL/分を超える患者での[‘Pradaxa’]の推奨用量は, 150 mg を 1 日 2 回(経口)である。
- ・重度の腎機能障害がある患者については, 次の推奨用量に従うこと。
 - CrCl が 15~30 mL/分の患者での推奨用量は, 75 mg を 1 日 2 回(経口)。
 - CrCl が 15 mL/分を下回るか, 腎透析を受けている患者では, 用量に関して推奨できない。
- ・[‘Pradaxa’]に関する有害事象は, FDAのMedWatchプログラムに報告すること^C。

◇データの要約

18,000 人の患者を対象に[‘Pradaxa’]とwarfarinの有効性と安全性を比較した大規模臨床試験(RE-LY試験, 2010 年)では, 両群での重篤な出血の発生率は同程度であった¹⁾。しかし, [‘Pradaxa’]の承認後に, FDAの有害事象報告システム(AERS)データベースに出血症例が多数報告された。

最近販売が開始された[‘Pradaxa’]と比較して, warfarinに関連した出血事象は過小報告となる可能性が高いため(warfarinは長年使用されており出血の有害反応は広く認識されている), FDAは, [‘Pradaxa’]とwarfarinの出血事象についてAERSデータベースの市販後報告数を単純に比較することは誤解を招くおそれがあると考えている^D。

◇ ミニ・センチネルのデータベースによる評価

FDAは, [‘Pradaxa’]とwarfarinの使用患者での出血事象の発生率を比較するため, センチネル・イニシアティブの試験的プロジェクトであるミニ・センチネル^Bからの健康保険の請求用および管理用データを用いて, 胃腸および頭蓋内の出血事象の実際の発生率を評価した。

ミニ・センチネルのデータ集団は必ずしも米国の一般集団を代表していないが, 特定の患者集団に関する情報を提供することは可能である。ミニ・センチネルの集団では事象数と患者数が明らかたため, 発生率(ある集団で一定期間に新たに発生する症例数)の算出が可能である。

2010年10月19日(FDAによる[‘Pradaxa’]の承認時)から2011年12月31日の期間について, ミニ・センチネルのデータベースにクエリを実行し, [‘Pradaxa’]またはwarfarinの新たな使用に伴う頭蓋内および胃腸の出血事象に相当する入院患者診断コード^Eを特定した。次の3項目を満たす患者を検討対象とした。1) [‘Pradaxa’], warfarinのいずれかの初回調剤日前の6カ月間, 健康保険(医薬品給付を含む)に加入している, 2) その6カ月間に心房細動の診断コードが記載されている, 3) その6カ月間に抗凝固薬を投与されておらず, 胃腸出血, 頭蓋内出血の診断コードの記載がない。また, 追加の解析として, これらの3基準を緩和して同期間についてより多くの[‘Pradaxa’]使用患者を評価対象に含めた解析を実施した。すべての解析で同様の結果が得られた。

ミニ・センチネルのデータで評価を行った集団において, warfarin の新たな使用患者での出血

^C <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^D 詳細は医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.02 (2012/01/19)を参照。

^E 頭蓋内出血と胃腸出血の複合および単独

事象の総発生率(リスク期間 100,000 日あたりの胃腸および頭蓋内の出血事象)は, [‘Pradaxa’] の新たな使用患者と比較して 1.8～2.6 倍高かった。Warfarin の新たな使用患者では [‘Pradaxa’] の新たな使用患者と比較して, リスク期間 100,000 日あたりの胃腸出血事象のみの発生率が 1.6～2.2 倍, 頭蓋内出血事象のみの発生率が 2.1～3.0 倍高かった。これらの結果は, [‘Pradaxa’] の新たな使用に伴い観察された出血発生率が, warfarin の新たな使用の場合よりも高くないとみられることを示している。

[‘Pradaxa’]患者集団と warfarin 患者集団とでは, 年齢や併存疾患など出血転帰に関連する可能性のある因子が異なることが考えられるが, これらの交絡因子によって上記の推定値を説明することはできない。また, 頭蓋内出血, 胃腸出血, 心房細動のコードが記載されていても, 実際に抗凝固薬使用患者にそれらの症状や疾患があったかは不明である。このような情報は, 医療記録の詳細なレビューを行って初めて入手できる。

FDA は, [‘Pradaxa’]に関する進行中の安全性レビューの一環として, ミニ・センチネルのデータを用い, プロトコルに従った観察的評価 2 件を追加で実施している。また FDA は, 不適切な投与, 相互作用のある医薬品の併用, および出血事象に至る可能性のあるその他の臨床的要因に関する市販後報告を引き続きモニターし, 出血リスクと [‘Pradaxa’]について関連情報を提供していく。

関連情報

・FDA の dabigatran etexilate mesylate [‘Pradaxa’] 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm248694.htm>

文 献

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- 2) IMS, Vector One: National (VONA) and Total Patient Tracker (TPT) Database. October 2010 to August 2012. Extracted September 2012.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.10 No.18 (2012/08/30), 【米 FDA】Vol.10 No.02 (2012/01/19)

薬剤情報

- ◎ Dabigatran [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etexilate Methanesulfonate (JAN), 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Warfarin [ワルファリンカリウム, Warfarin Potassium (JP) クマリン系抗凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.25 (12/06) R03

【 米 FDA 】

●FDA の「ミニ・センチネル」―試験的な安全性プログラムが稼働中

FDA's "Mini-Sentinel" safety pilot program is up and running, demonstrating rapid analysis of medical product safety questions

Mini-Sentinel

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDASentinelInitiative/UCM268035.pdf>

「ミニ・センチネル」("Mini-Sentinel") 試験的プログラムとは、医薬品および他の医療製品の安全性に関する全米規模の迅速回答 (rapid-response) 電子サーベイランスシステム^{*2}構築への第一段階である。現在稼働中の当プログラムにより、従来の手段を用いるよりもはるかに迅速に安全性問題を評価することができる。

ミニ・センチネルのデータベースの規模^{*1}

- ・1 億 2,600 万人
- ・30 億件の処方調剤
- ・24 億件の医療サービス受診
うち 4,000 万件の救急入院

ミニ・センチネルは試験的プロジェクトであるが、開発に 2 年を要しており、実際にはそれほど「ミニ」ではない。全米から 17 のデータパートナー¹¹と、約 1 億人の患者データを含んでいる。ミニ・センチネルによる評価は、FDA が承認した医療製品に関連する安全性問題を詳細に検討する助けとなるであろう。重要な点は、従来のサーベイランス手法では数カ月かそれ以上を要していた問題について、数週間程度で回答が得られることである。

ミニ・センチネルの詳細情報は次のウェブサイトを参照。<http://mini-sentinel.org/>

参考情報

*1: 枠内の数字については、下記 URL からの最新のデータを示した。

Richard Platt, FDA's Mini-Sentinel Program to Evaluate the Safety of Marketed Medical Products, January 18, 2012. (スライド)

http://www.mini-sentinel.org/work_products/Publications/Mini-Sentinel_Presentation_Brookings-Annual-Sentinel-Public-Meeting_January2012.pdf

*2: FDA は、全国のさまざまな機関の医療データベース (医療費請求データなど) から分散型のデータネットワークを形成し、医療製品の安全性モニタリングに役立てる取り組み (「センチネル・イニシアティブ」) を 2008 年に開始した。ミニ・センチネルはこのイニシアティブの一環である。

¹¹ データを所有するプロジェクト参加組織

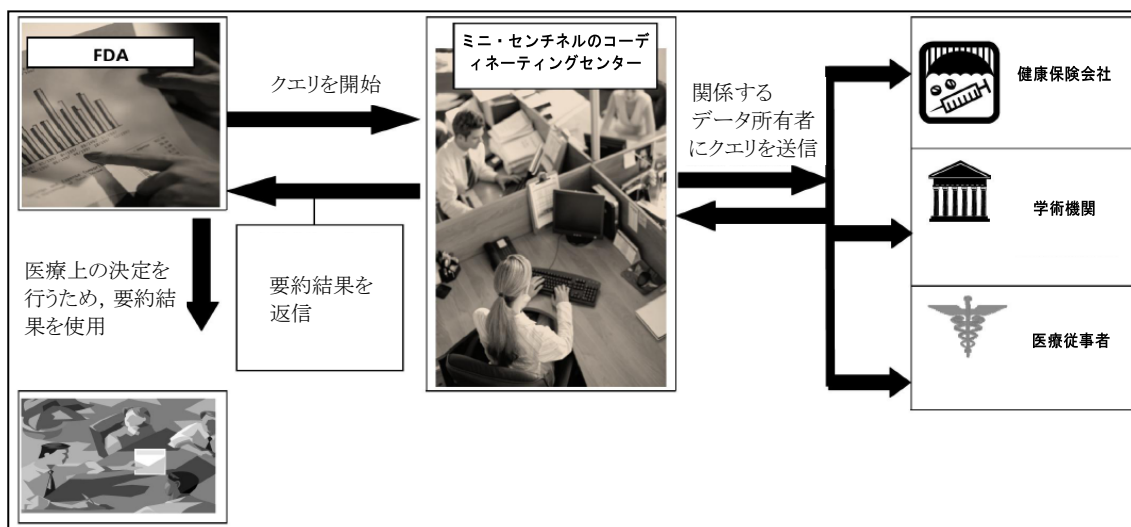


図:ミニ・センチネルにおけるクエリ(特定の医薬品の安全性等に関する問い合わせ)の手順概要

Racoosin, J FDA's Sentinel Initiative—A National Strategy for Monitoring Medical Product Safetyより
(<http://www.c-path.org/pdf/RacoosinPSSW.pdf>)

Vol.10 (2012) No.25 (12/06) R04

【 EU EMA 】

●NSAID と心血管系リスクに関する評価報告書から—Diclofenac の心血管リスクに関するレビュー

Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk

通知日:2012/10/18

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

EMAにおいて規則(EC) No 726/2004の第5条(3)にもとづき実施されたレビュー^A報告書の Scientific discussionセクションから, diclofenacに関するdiscussionと, 他の非選択的NSAID^{*1}より高い心血管リスクが認められたというエビデンスを抜粋して紹介する。【安全情報部】

~~~~~

(Web 掲載日:2012/11/12)

## 2.6 Discussion (抜粋)<sup>B</sup>

### ◇Diclofenac

これまでのレビューと同様, diclofenacに関する評価の結果は心血管系リスクの上昇を示しており,

<sup>A</sup> Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1319

<sup>B</sup> 表は Scientific discussion の表より引用。太字は原文どおりで, 統計上有意であることを表していると考えられる。  
(訳注)

これは他の非選択的NSAIDより全般的に高く、一部のコキシブ系薬<sup>\*1</sup>について報告されているリスクと同程度である。

ChenとAshcroft<sup>14)</sup>による研究では、MEDAL試験<sup>C</sup>の結果が除外されていたにもかかわらず、diclofenacはコキシブ系薬全体と同程度のリスクとの関連がみられた(表1)。ネットワーク・メタアナリシス<sup>59)</sup>では、etoricoxibとdiclofenacがほぼ同程度心血管系リスクと関連することを初めて示唆したMEDAL試験の結果が、概ね確認された(表2)。これは、調査した個々の心血管系エンドポイントについて確認された。

表1:各NSAIDの心筋梗塞リスク(コキシブ系薬全体との比較, ChenとAshcroftのメタアナリシスより<sup>14)</sup>)

| オッズ比[95%信頼区間](コキシブ系薬全体との比較) |                 |                 |                 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Naroxen                     | Ibuprofen       | Diclofenac      | Non-naroxen     |
| 1.93[1.22~3.05]             | 1.29[0.65~2.59] | 1.06[0.70~1.62] | 1.16[0.80~1.66] |

表2:各NSAIDによる心血管系転帰の推定発生率比(プラセボとの比較, Trelleらの報告より<sup>59)</sup>)

|             | 発生率比[95%信頼区間]          |                         |                         |                        |                        |
|-------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
|             | 心筋梗塞                   | 脳卒中                     | 心血管死                    | 全死因死                   | APTC*                  |
| Naproxen    | 0.82[0.37~1.67]        | 1.76[0.91~3.33]         | 0.97[0.41~2.37]         | 1.23[0.71~2.12]        | 1.22[0.78~1.93]        |
| Ibuprofen   | 1.61[0.50~5.77]        | <b>3.36[1.00~11.60]</b> | 2.39[0.69~8.64]         | 1.77[0.73~4.30]        | <b>2.26[1.11~4.89]</b> |
| Diclofenac  | 0.82[0.29~2.20]        | <b>2.86[1.09~8.36]</b>  | <b>3.98[1.48~12.70]</b> | <b>2.31[1.00~4.95]</b> | 1.60[0.85~2.99]        |
| Celecoxib   | 1.35[0.71~2.72]        | 1.12[0.60~2.06]         | 2.07[0.98~4.55]         | 1.50[0.96~2.54]        | 1.43[0.94~2.16]        |
| Etoricoxib  | 0.75[0.23~2.39]        | 2.67[0.82~8.72]         | <b>4.07[1.23~15.70]</b> | 2.29[0.94~5.71]        | 1.53[0.74~3.17]        |
| Rofecoxib   | <b>2.12[1.26~3.56]</b> | 1.07[0.60~1.82]         | 1.58[0.88~2.84]         | <b>1.56[1.04~2.23]</b> | <b>1.44[1.00~1.99]</b> |
| Lumiracoxib | 2.00[0.71~6.21]        | <b>2.81[1.05~7.48]</b>  | 1.89[0.64~7.09]         | 1.75[0.78~4.17]        | <b>2.04[1.13~4.24]</b> |

\*APTC: Antiplatelet Trialists' Collaborationの複合アウトカム

観察研究においては、Varas-Lorenzo<sup>63)</sup>によるメタアナリシスで、diclofenacに伴う脳卒中のリスクはrofecoxibに次いで高く、また、celecoxibを上回っていた(表3, 4)。McGettiganらによるメタアナリシスでは、diclofenacに伴うリスクはrofecoxibに伴うリスクとほぼ同程度で、celecoxibやその他の非選択的NSAIDよりも高かった。しかし、このメタアナリシスには、etoricoxibを検討した研究が3件しか含まれていなかった。全体的リスクについて、diclofenacはetoricoxibと統計上有意な差はなかった。

<sup>C</sup> Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) study program

表3: NSAIDおよびコキシブ系薬に伴う脳卒中の相対リスク (NSAID不使用との比較, Varas-Lorenzoらのメタアナリシスより<sup>63)</sup>)

| 文献(症例数)         | 相対リスク[95%信頼区間]          |                         |                         |                         |                         |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                 | Naproxen                | Ibuprofen               | Diclofenac              | Celecoxib               | Rofecoxib               |
| Abrahamら(-)     | <b>2.00</b> [1.49～2.70] | <b>1.70</b> [1.24～2.32] | NA                      | <b>1.70</b> [1.14～2.54] | <b>3.00</b> [2.04～4.42] |
| Andersohnら(684) | 1.16[0.80～1.70]         | 1.12[0.91～1.37]         | <b>1.32</b> [1.10～1.57] | 1.07[0.79～1.44]         | <b>1.71</b> [1.33～2.18] |
| Bakら(158)       | 0.70[0.44～1.13]         | <b>1.30</b> [1.03～1.64] | 1.10[0.70～1.70]         | NA                      | NA                      |
| Haagら(52)       | <b>2.63</b> [1.47～4.72] | 1.47[0.73～3.00]         | <b>1.60</b> [1.00～2.57] | NA                      | <b>3.38</b> [1.48～7.74] |
| Roumieら(574)    | 0.94[0.80～1.11]         | 0.88[0.73～1.06]         | 0.94[0.59～1.49]         | 1.04[0.87～1.23]         | <b>1.28</b> [1.06～1.53] |
| Solomonら(1904)  | 0.83[0.67～1.04]         | 0.95[0.78～1.16]         | 0.98[0.75～1.29]         | 1.00[0.92～1.09]         | <b>1.15</b> [1.04～1.26] |

NA: not applicable

表4: NSAIDおよびコキシブ系薬に伴う脳卒中\*, 脳卒中インシデント, 虚血性脳卒中の統合推定値 (NSAID不使用との比較, Varas-Lorenzoらのメタアナリシスより<sup>63)</sup>)

| 相対リスク[95%信頼区間]   |                 |                         |                 |                         |
|------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| Naproxen         | Ibuprofen       | Diclofenac              | Celecoxib       | Rofecoxib               |
| <b>脳卒中*</b>      |                 |                         |                 |                         |
| 1.19[0.85～1.65]  | 1.15[0.95～1.39] | 1.17[0.98～1.40]         | 1.08[0.93～1.25] | <b>1.70</b> [1.25～2.31] |
| <b>脳卒中インシデント</b> |                 |                         |                 |                         |
| 1.14[0.76～1.69]  | 1.10[0.89～1.36] | <b>1.27</b> [1.08～1.48] | 1.04[0.90～1.21] | <b>1.64</b> [1.15～2.33] |
| <b>虚血性脳卒中</b>    |                 |                         |                 |                         |
| 1.05[0.71～1.55]  | 1.10[0.95～1.27] | 1.20[0.99～1.45]         | —               | <b>1.82</b> [1.09～3.04] |

\*再発を含む

個々の観察研究をみると、いくつかの研究では、diclofenacはリスクを上昇させたと報告している<sup>19,20,22,23,61)</sup>。SOS<sup>D</sup>プロジェクトのコホート内症例対照研究でも、すべてのデータベースにわたり、また心筋梗塞と虚血性脳卒中の両方について、diclofenacに伴うリスク上昇が観察されている。他の疫学研究と同じく、diclofenacについて報告されたリスクの程度は、rofecoxibと並んで最も高かった。さらに、曝露期間とリスクとの関連を示した唯一の研究<sup>49)</sup>によれば、diclofenacに伴うリスクは、どの時点においても、rofecoxibとほぼ同程度であり、naproxen, ibuprofenのいずれよりも高かったという結果を示している。

Diclofenacの用量効果に関しては、入手可能な情報がかなり限られているが、diclofenac使用に伴う血栓リスクの用量依存性が示されているように見える。どの程度の用量からリスクが有意に上昇するかという明確なカットオフ値を確定するのは難しい。というのは、研究ごとにdiclofenacの低用量、高用量について定義が異なっているためである。用量効果について最も詳細な研究のひとつ<sup>21)</sup>では、75 mg/日を超える用量と血栓リスクの漸増との関連を示しており、これは注目に値する。治療期間による効果は、心疾患のある患者を対象とした研究しかないため、一般集団には適用できないと考えられる。

<sup>D</sup> Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs

文 献 (抜粋)

- 14) Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective Cox-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jul;16(7):762-72.
- 19) Fosbol EL, Folke F, Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sorensen R, Schramm TK, Andersen S, Rasmussen S, Poulsen H, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason G. Cause-specific cardiovascular risk associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010 Jul;3(4):395-405.
- 20) Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, Sorensen R, Rasmussen JN, Andersen S, Abildstrom S, Traerup J, Poulsen H, Kober L, Torp-Pedersen C, Rasmussen S. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Feb;85(2):190-7.
- 21) Garcia Rodriguez L, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 11;52(20):1628-36.
- 22) Gislason G, Jacobsen S, Rasmussen J, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm T, Abildstrom S, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of Death or Reinfarction Associated With the Use of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906-2913
- 23) Gislason G, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, Sorensen R, Folke F, Buch P, Gadsboll N, Rasmussen S, Poulsen H, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med.* 2009 Jan 26;169(2):141-9.
- 59) Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11; 342:c7086.
- 61) Van Staa TP, Reitbrock S, Setakis E, Leufkens HG. Does the varied use of NSAIDs explain the differences in the risk of myocardial infarction? *J Intern Med.* 2008 Nov;264(5):481-92.
- 63) Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scottil L, Stukernboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Dec;20(12):1225-36.

---

---

## 参考情報

※1:COX-2 選択的阻害薬(コキシブ系薬), 非選択的 NSAID:

NSAIDはステロイド以外の抗炎症・鎮痛・解熱作用を持つ医薬品の総称で, 一般に, プロスタグランジン産生に関与する酵素cyclooxygenase (COX)を阻害することにより, 作用を発揮する。COXには2つのアイソザイム(COX-1とCOX-2)があり, COX-1は消化管粘膜保護や止血等に関係するプロスタグランジン, COX-2は炎症反応に関係するプロスタグランジンの産生に関与する。COX-1とCOX-2の両方を阻害する従来のNSAIDは, COX-1の阻害により胃腸への有害作用(潰瘍, 出血等)を起こすことがある。そのためCOX-2を選択的に阻害するよう開発されたのがCOX-2選択的阻害薬(コキシブ系薬)であり, 胃腸への有害作用が少ないとされている。

COX-2選択的阻害薬(コキシブ系薬)に対して, COX-1とCOX-2の両方を阻害するNSAID (Diclofenac, naproxenなど)は, 非選択的NSAIDと呼ばれる。

## ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.24 (2012/11/22)

## 薬剤情報

- ◎Diclofenac〔ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac Sodium(JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Etoricoxib〔NSAID (COX-2選択的阻害薬)〕海外:発売済
- ◎Rofecoxib〔ロフェコキシブ, NSAID (COX-2選択的阻害薬)〕国内:開発中止(2004/10/01) 海外:世界市場から回収(2004/09/30)
- ◎Ibuprofen〔イブプロフェン(JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Naproxen〔ナプロキセン(JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済



Vol.10 (2012) No.25 (12/06) R05

【 EU EMA 】

●Diclofenac 含有医薬品:レビューを開始

**Review of diclofenac-containing medicines started**

**Referral**

通知日:2012/10/31

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000009.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing_medicines/human_referral_prac_000009.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Diclofenac-containing\\_medicinal\\_products/Procedure\\_started/WC500134472.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/Procedure_started/WC500134472.pdf)

EMAは、diclofenac含有医薬品に関する心血管系の安全性評価のため、レビューを開始した。



Diclofenacは広く用いられている非選択的NSAID<sup>A</sup>である。非選択的NSAIDは、疼痛や炎症の緩和に用いられる医薬品の一種である。EMAのCHMP<sup>B</sup>(医薬品委員会)は先頃学術研究のレビューを行い、非選択的NSAIDに伴う心血管系副作用(心臓発作や脳卒中など)のリスクに関する最新のデータを評価した。CHMPは、入手した最新のデータから、非選択的NSAIDに伴う既知のリスクをさらに裏付けるエビデンスが示されたと結論した。全体として、これらの研究結果は、diclofenacが他の非選択的NSAIDに比べてわずかながらリスクを上昇させることを示しており、これはCOX-2阻害薬(別の鎮痛薬クラス)に伴うリスクと同程度である。

EMAのレビューでは、全身用(経口剤、注射剤など)diclofenac含有医薬品を対象とする予定である。EMAは、最新の情報によりdiclofenacのベネフィット/リスクがどのように変わるかを評価し、心血管リスクに関して現行の治療上の助言を改訂する必要があるか検討する予定である。

---

## 参考情報

※2012年11月12日付でEMAから、NSAIDの心血管系リスクに関する報告書が公開された。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf)

この報告書のdiclofenacに関する部分は本号の「NSAIDと心血管系リスクに関する評価報告書から」を参照。

---

<sup>A</sup> NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug (非ステロイド性抗炎症薬);  
非選択的NSAIDについては、本号 p.15 を参照。

<sup>B</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.24 (2012/11/22)

薬剤情報

◎Diclofenac〔ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac Sodium (JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.10 (2012) No.25 (12/06) R06

【英 MHRA】

●Agomelatine ([‘Valdoxan’], [‘Thymanax’]): 用量依存性の肝毒性と肝不全のリスク—新たな警告とモニタリングのガイダンス

**Agomelatine (Valdoxan/ Thymanax): risk of dose-related hepatotoxicity and liver failure – updated warnings and monitoring guidance.**

**Drug Safety Update Vol. 6, No. 3, 2012**

通知日: 2012/10/30

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199558>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con199577.pdf>

Agomelatine ([‘Valdoxan’], [‘Thymanax’]) について、世界各国からの肝不全報告 6 症例を含む重篤な肝毒性症例が複数報告されている。現行の推奨 (agomelatine による治療開始時と治療中は全患者に肝機能検査を実施すること) が拡大され、用量を増量する際にも検査を行うよう推奨する内容が追加された。

Agomelatine の使用患者が肝障害の症状・徴候を示した場合や、肝機能検査で血清トランスアミナーゼ値が ULN (基準値上限)<sup>A</sup> の 3 倍を超える場合には、agomelatine の使用を直ちに中止すべきである。

医療従事者は、患者に肝障害の症状について情報提供し、これらの症状が現れた場合には agomelatine の使用を直ちに中止して医師の診察を受けるよう、助言すべきである。



Agomelatine は、成人の大うつ病エピソードの治療を適応とする抗うつ薬である。Agomelatine はメラトニン MT1, MT2 受容体作動薬かつセロトニン 5-HT2C 受容体拮抗薬であり、情動コントロールに関わる脳領域でのドーパミンとノルアドレナリンの濃度を上昇させる。

肝不全などの肝障害の報告数件を受けて、agomelatine の使用に伴うトランスアミナーゼ値上昇

<sup>A</sup> upper limit of normal

と肝毒性に関するすべての入手データのレビューが行われた。市販前の臨床試験(未公表)では、肝機能パラメータの上昇(ULNの 3 倍を超える上昇)が多く報告されていた(agomelatine使用患者 10~100 人あたり 1 人の割合)。肝炎(細胞溶解性)などの重篤な肝有害反応や、ULNの 10 倍を超えるトランスアミナーゼ値上昇もみられていた。肝不全の発現はまれで、agomelatine使用患者 1,000 人あたり 1 人未満であった\*<sup>1</sup>。

これらの安全性懸念により、2009 年に[‘Valdoxan’]が最初に承認されて以来、処方者に対し、肝機能モニタリングを頻回に実施するよう助言し、肝炎リスクやULNの 3 倍を超えるトランスアミナーゼ値上昇のリスクについて警告してきた。[‘Valdoxan’]の製品概要(SPC)参照<sup>B</sup>。

肝毒性に関する最近のレビューで、ULN の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇の頻度は用量依存的であり、50 mg の使用患者では25 mg の使用患者と比較して高いことが見出された(2.5% vs 1.4%)。日常的に agomelatine を使用している患者の一部では、用量増量後に肝有害反応が発現した。肝有害反応特定までの期間の中央値(症例報告から算出)は、治療開始から 50 日であった。

#### ◇医療従事者への助言

- ・処方者は今後、agomelatine を使用する全患者に対して肝機能検査を実施すべきである。
  - 治療開始時に実施
  - 3, 6, 12, 24 週目、その後は定期的に実施
  - Agomelatine の増量時に実施(間隔は上記と同じ)―これは新たな助言である
  - 臨床上必要と考えられる場合に実施
- ・トランスアミナーゼ値上昇がみられる患者には、48 時間以内に肝機能を再検査すべきである。
- ・血清トランスアミナーゼ値が ULN の 3 倍を超える場合や、患者が暗色尿、白色便、黄疸、右上腹部痛、新たに原因不明の疲労が現れて持続することなど、肝障害の症状・徴候を示した場合には、agomelatine の使用を直ちに中止すべきである。
- ・患者に肝障害の症状について知らせ、これらの症状が現れた場合には agomelatine の使用を直ちに中止して医師の診察を受けるよう、助言すべきである。
- ・治療前にトランスアミナーゼ値が高い患者や肝障害のリスク因子のある患者については、agomelatine による治療を開始する前にベネフィットとリスクを慎重に検討すべきである。肝障害のリスク因子には、肥満や過体重、非アルコール性脂肪肝、相当量の飲酒、肝障害リスクに関連する医薬品の併用、糖尿病などがある。このような患者についてはより慎重を期すこと。
- ・Agomelatine は、肝硬変や活動性肝疾患などの肝障害を有する患者には使用禁忌であることに、処方者は留意すること。

---

#### 参考情報

\*1: 英国MHRAが公表したServier Laboratories社からの2012年10月10日付医療従事者向け通知

<sup>B</sup> <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21830/SPC/Valdoxan/>

によれば, agomelatine使用患者での肝有害事象の大半は, 治療開始から数カ月以内に生じており, 通常, agomelatineの使用を中止すると, 血清トランスアミナーゼ値は正常に復したと記載されている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con199565.pdf>

## 薬剤情報

◎Agomelatine〔メラトニンMT1, MT2受容体作動薬, セロトニン5-HT2C受容体拮抗薬, 抗うつ薬〕  
海外: 発売済

## Vol.10(2012) No.25(12/06) R07

### 【 英MHRA 】

●Simvastatin: Amlodipine または diltiazem との併用時における用量制限を支持するエビデンス  
**Simvastatin: evidence supporting recent advice on dose limitations with concomitant amlodipine or diltiazem**

**Drug Safety Update Vol. 6, No. 3, 2012**

通知日: 2012/10/30

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199561>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con199577.pdf>

2012年8月にMHRAは, simvastatinについて, ciclosporin, danazol, gemfibrozilなど特定の医薬品との併用を禁忌とする助言を発表した<sup>A</sup>。さらに, amlodipine, diltiazemなど他のいくつかの医薬品と併用する際のsimvastatinの最大推奨用量が変更された。この変更の理由は主に, simvastatinと他の医薬品との相互作用によりsimvastatinの血漿中濃度が上昇した場合, ミオパチーおよび/または横紋筋融解症のリスクが高まることが懸念されたためである。

医薬品委員会 (CHM: Commission on Human Medicines) の医薬品安全性監視専門家諮問グループ (PEAG: Pharmacovigilance Expert Advisory Group) によるその後の検討を受け, 本記事では, amlodipineまたはdiltiazemとの併用時におけるsimvastatinの最大推奨用量を20 mg/日とした2012年8月の助言<sup>A</sup>の根拠となるエビデンスを要約する。Amlodipineとdiltiazemの処方量を変更する必要はない。



<sup>A</sup> 2012年8月20日付発行の Drug Safety Update Vol.6, No.1 の記事を指す。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con180638.pdf>

※医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.10 No.20 (2012/09/27) 参照。

## ◇薬物動態学的データ

SimvastatinはCYP3A4を介して代謝される。CYP3A4を阻害する薬剤と併用した場合、simvastatinの曝露量が増加する可能性がある<sup>1)</sup>。Amlodipine, diltiazemはいずれもCYP3A4の基質でありCYP3A4を阻害する<sup>2,3)</sup>ため、併用した場合にsimvastatinの血漿中濃度(AUC<sub>0-24h</sub>)と最大血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を上昇させる。

研究結果によれば、amlodipine (10 mg)を10日間使用した後にsimvastatin 80 mgを単回投与した場合のsimvastatinとsimvastatin acidのAUC<sub>0-24h</sub>は、amlodipineを使用しなかった場合に比べ、それぞれ1.58倍、1.77倍上昇した<sup>4)</sup>。Amlodipine 5 mgとsimvastatin 5 mgを併用した場合、simvastatinの血漿中濃度は上昇したが、amlodipineの用量に比例して、上昇幅は小さかった<sup>5)</sup>。

同様に、diltiazem 120 mgを1日2回10日間使用した後にsimvastatin 80 mgを単回投与した研究では、simvastatinとsimvastatin acidのAUC<sub>0-24h</sub>は、diltiazemを使用しなかった場合に比べ、それぞれ3.10倍、2.69倍上昇した<sup>4)</sup>。Simvastatin 20 mgとdiltiazem (120 mgを1日2回)の併用でAUCが5倍も上昇したという報告もあった<sup>6)</sup>。

## ◇Simvastatinに伴うミオパチーの発生率

症例数は少ないが、いくつかの大規模試験を合わせたミオパチー発生率は、simvastatin 40 mgとamlodipineを併用した場合に上昇していた。同様に、simvastatin 40 mgによるクレアチンキナーゼ(CK)<sup>B</sup>上昇に関連した筋症状の発生率は、amlodipineを併用した場合では、併用しない場合に比べ、2～3倍上昇した<sup>7)</sup>。Heart Protection Study (HPS)<sup>8)</sup>においてCK値が上昇した患者の累計は、simvastatin 40 mg + amlodipine群で1%であったのに対し、simvastatin単剤群では0.36%であった。5カ年のSEARCH臨床試験<sup>9)</sup>もこれと一致した結果を示しており、simvastatin 80 mg + amlodipine群ではCK値が上昇する患者の割合が高かったが、simvastatin 20 mg + amlodipine群ではそのような上昇はみられなかったことを実証している。

ミオパチーの絶対発生率は低いとはいえ、simvastatin 40 mgが処方される頻度は高く、amlodipineはよく併用される。さらに、筋症状のリスクの高い患者の多くは、臨床試験から除外されている。したがって、amlodipineがもたらすリスク上昇が比較的小さかったとしても、実際には筋有害作用がかなり多くなると考えられる。

これらの観察結果は、筋有害反応の症例報告によって裏付けられている。例えば、FDAの報告<sup>7)</sup>によれば、simvastatin 40 mg + amlodipineでは42例の横紋筋融解症の報告があったのに対し、simvastatin 20 mg + amlodipineでは20例であった。ただ、この種の比較は、処方数の違いなどさまざまな要因に影響されることに留意すべきである。

薬物動態学的データと一致して、SEARCH試験<sup>7,9)</sup>では、simvastatin 80 mgとdiltiazemを併用した場合、simvastatin 80 mg単剤に比べ、CK値の上昇幅が大きいことが観察された。これは、高用量simvastatinをdiltiazemと併用した場合にはミオパチーの発生率が3倍という大幅な増加に相当する。Simvastatin 20 mgをdiltiazemと併用した場合でのCK値上昇の発生割合は、simvastatin 80 mg

<sup>B</sup> クレアチンキナーゼ値は、ミオパチーおよびその他の筋症状のマーカーである。

と併用した場合に比べて低く、simvastatin 20 mg単剤での発生割合とほぼ同じであった。

#### ◇Simvastatinの用量の違いによる相対的ベネフィット

HPS試験により、simvastatin 40 mgはプラセボに比べ、明らかにベネフィットがリスクを上回っていることが実証されたが<sup>8)</sup>、simvastatin 40 mgのベネフィットと20mgのベネフィットの差は比較的小さいと予想される。どのスタチン系薬でも同様であるが、LDL<sup>C</sup>低下効果のほとんどは、低用量のsimvastatinで現れ(20 mgで最大効果の約75%が現れる)、20 mgから40 mgに倍増した場合に予想される追加の効果は6%に過ぎない<sup>10)</sup>。SEARCH試験<sup>9)</sup>でも、死亡率や罹患率で、80 mgの方が20 mgよりベネフィットが大きいことを実証できなかった。治療期間が異なってもこの結果は変わらなかった。

低用量のsimvastatinが適さないと考えられる患者には、別の処方選択肢がある。現在、市販されているスタチン系薬では、simvastatin以外はいずれもamlodipineとの併用に制限はない。別のスタチン系薬への切り替えを検討する場合は、相互作用する他の医薬品について、モニタリングや用量減量の推奨を考慮すべきである。

要約すれば、入手したエビデンスは、amlodipineまたはdiltiazemと併用する場合、simvastatinの1日最大用量は20 mgを超えるべきではないという推奨を支持している。

- Simvastatinとamlodipineまたはdiltiazemとの併用は、CYP3A4阻害という相互作用によりsimvastatin曝露量を増加させる。
- 高用量のsimvastatinをamlodipineまたはdiltiazemと併用した場合には、併用しない場合や低用量のsimvastatinと比べ、ミオパチーの発生率が上昇する。
- LDL低下効果の約75%は、低用量のsimvastatinで現れ、用量を20 mgから40 mgに倍増した場合に予想される追加の効果は6%に過ぎない<sup>10)</sup>。

Amlodipine との併用の場合は、新たなエビデンスが得られない限り、10 mg、5 mg いずれの用量との併用でも simvastatin の1日あたりの最大推奨用量は20 mg である。

#### ◇処方者への助言

- Simvastatin 40 mgと、amlodipineまたはdiltiazemを現在併用している患者の治療は、次回の定期診察時に見直すべきである。Amlodipineまたはdiltiazemと併用する場合のsimvastatinの最大推奨用量は、現在20 mg/日である。
- 診察時に役立つよう、simvastatinの新情報に関する患者向け記事<sup>D</sup>を提供している。

<sup>C</sup> Low-density lipoprotein: 低比重リポ蛋白

<sup>D</sup> “Simvastatin: Why your dose or treatment may have recently changed” 下記サイトを参照:

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON199556>

## 文 献

- 1) Prueksaritanont T, Gorham LM, Ma B et al. In vitro metabolism of simvastatin in humans [sbt]Identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1191-1199
- 2) Katoh M, Nakajima M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:843-852
- 3) Sutton D, Butler AM, Nadin L, Murray M. Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem N-demethylation: inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:294-300
- 4) US product information for Zocor.  
[http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/zocor/zocor\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zocor/zocor_pi.pdf)
- 5) Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res* 2005;28:223-227
- 6) Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, Hall SD. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:267-274
- 7) FDA review  
(2011) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/019766s077.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/019766s077.pdf)
- 8) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2003 June 14;361 (9374):2005-16
- 9) Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *The Lancet* 2010;376:1658-1669
- 10) Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-125

---

## 参考情報

※本件に関連して、Health Canadaからも2012年11月7日付で医療従事者向け通知が発行されている。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/\\_2012/zocor\\_hpc-cp\\_s-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/_2012/zocor_hpc-cp_s-eng.pdf)



◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.10 No.20 (2012/09/27), 【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.15 (2012/07/19), 【米FDA】  
Vol.10 No.7 (2012/03/27), Vol.9 No.14 (2011/07/07), 【豪TGA】Vol.8 No.23 (2010/11/11)

薬剤情報

- ◎Simvastatin〔シンバスタチン(JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬〕国内: 発売  
済 海外: 発売済
- ◎Amlodipine〔アムロジピン, アムロジピンベシル酸塩, Amlodipine Besilate (JP) 持続性Ca拮抗  
薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Diltiazem〔ジルチアゼム塩酸塩, Diltiazem Hydrochloride (JP), Ca拮抗薬〕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