

医薬品安全性情報 Vol.12 No.13 (2014/06/19)

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> ←過去の情報はこちらへ

I. 各国規制機関情報

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

- Dabigatran[‘Pradaxa’]: Warfarin に比べて脳卒中と死亡のリスクは低く胃腸出血のリスクは高い (Medicare 加入患者を対象とした FDA の研究による)2
- 催眠薬 eszopiclone[‘Lunesta’]: 服用翌日の活動障害に関する警告と推奨用量の減量.....5
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2014 年 4 月)7

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Hydroxyzine 含有医薬品: EMA がレビューを開始11
- シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 4 月 7～10 日 PRAC 会議での採択分12

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

- Drug Safety Update Vol. 7, No. 10, 2014
 - スタチン系薬: ベネフィットとリスク15

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.12 (2014) No.13 (06/19) R01

【 米FDA 】

●Dabigatran[‘Pradaxa’]: Warfarin に比べて脳卒中と死亡のリスクは低く胃腸出血のリスクは高い(Medicare 加入患者を対象とした FDA の研究による)

FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin

Drug Safety Communication

通知日:2014/05/13

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM397606.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>

この情報は、2012年11月2日付FDA Drug Safety Communication^Aの続報である。



FDAは、抗凝固薬のdabigatran[‘Pradaxa’]に関するレビューを継続中であるが、その一環として先頃、Medicare加入患者を対象とした新たな研究を完了した。この研究は、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、重大な胃腸出血、心筋梗塞、および死亡のリスクに関し、dabigatranと、別の抗凝固薬のwarfarin([‘Coumadin’], [‘Jantoven’]), およびジェネリック医薬品)とを比較したものであった。Dabigatranとwarfarinは、非弁膜症性心房細動(よくみられるタイプの心調律異常)患者で脳卒中と血栓のリスクを低減するため用いられている。

この新たな研究には65歳以上のMedicare加入患者134,000人以上から得た情報が用いられたが、抗凝固薬の新規使用者のうち、dabigatranの使用者は、warfarinに比べ、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、および死亡のリスクが低いことが示された。さらに同研究で、dabigatranの使用者は、warfarinと比べ、重大な胃腸出血のリスクが高いことが示された。心筋梗塞のリスクは、dabigatran、warfarinとも同程度であった。

この新たな研究で重要なことは、FDAが以前行った市販後データのレビューに比べ患者集団が大規模かつ高齢であったこと、また評価対象のイベントの特定と解析には以前より精度の高い解析方法が用いられたことである。この研究の結果は、心筋梗塞に関する部分を除けば、dabigatranの承認の根拠となった臨床試験の結果と一致している。

最新の知見にもとづき、FDAはこれまで通り、dabigatranのベネフィット/リスク・プロファイルは良好であるとみなし、現行の添付文書や推奨用法は変更しない。患者は自己判断でdabigatran(またはwarfarin)を中止せず、まず担当の医療従事者に相談すべきである。Dabigatranやwarfarinなどの抗凝固薬の使用を中止すると、脳卒中のリスクが高まり、永続的障害や死亡に至る場合がある。

^A Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.25 (2012/12/06)

Dabigatranを処方する医療従事者は、添付文書に記載の投与に関する推奨に引き続き従うべきである。

FDAは、医療従事者および患者に対し、dabigatranまたはwarfarinに関わる副作用をFDAのMedWatchプログラム^Bに報告するよう、強く要請する。

…… Dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]について ……………

・2010年10月の承認時から2013年12月までに、米国の院外薬局で約620万件の[‘Pradaxa’]の処方が調剤され、約93万4千人の患者が同薬を受け取った²⁾。

……………

◇データの要約

FDAは、Medicare加入患者からなるコホートにおいて、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、重大な胃腸出血、心筋梗塞、および死亡の発生率に関し、dabigatran[‘Pradaxa’]とwarfarinを比較した観察研究を完了した。研究の対象は、dabigatran, warfarinそれぞれの新規使用者で、薬剤の初回調剤前の6ヵ月間に心房細動の診断を受けた患者とした。対象患者は134,000人以上で、追跡期間は37,500人・年以上であった。患者の転帰は、行政管理用データおよび保険請求データを用いて特定した。

Dabigatranの使用に伴うリスクに関しては：

- Warfarinに比べ、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、および死亡のリスクは低かった。
- Warfarinに比べ、重大な胃腸出血のリスクが高かった。
- 心筋梗塞のリスクはwarfarinと同等であった。

これらの研究結果は、心筋梗塞に関する結果を除き、FDAのdabigatran承認の根拠となったRE-LY試験^Cの結果と一致している¹⁾。RE-LY試験では、dabigatranの使用者において、warfarinの使用者に比べ、心筋梗塞のリスク上昇が認められていた。

表1: [‘Pradaxa’]またはwarfarinの新規使用を開始した非弁膜症性心房細動患者での有害事象発生率と調整済みハザード比。[‘Pradaxa’](75 mgまたは150 mg*)使用者を、マッチングしたwarfarin使用者と比較。2010～2012年のMedicareデータによる。Warfarin使用者はレファレンス群。

	1,000人・年あたりの事象発生率		調整済みハザード比 [95%CI]
	Dabigatran[‘Pradaxa’]	Warfarin	
虚血性脳卒中	11.3	13.9	0.80[0.67～0.96]
頭蓋内出血	3.3	9.6	0.34[0.26～0.46]
重大な胃腸出血	34.2	26.5	1.28[1.14～1.44]
急性心筋梗塞	15.7	16.9	0.92[0.78～1.08]
死亡	32.6	37.8	0.86[0.77～0.96]

*[‘Pradaxa’]の主要な結果は、用量による層別をせず、75 mgと150 mgを合わせた解析にもとづく。

^B MedWatch オンライン副作用報告サイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^C Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy trial

本研究では、多くの潜在的な交絡変数により調整を行ったが、測定されていない他の因子による交絡の可能性もある。転帰は主として、陽性的中率の高い検証済みのアルゴリズムにもとづいていたが、医療記録のレビューによる確認は行われなかった。

重大な胃腸出血に関する結果は、FDAが以前行ったミニ・センチネルでのModular Programの解析結果と異なっている。Modular Programの解析では、dabigatranの新規使用者での胃腸出血および頭蓋内出血の発生率は、warfarinの新規使用者より低いという結果が示された。この解析にはdabigatranの新規使用者約10,600人が含まれていたが、そのうち3分の2(64%)は65歳を超えていた。Modular Programの解析では、Medicareデータでは可能な、交絡変数に関する厳密な調整ができなかった。

今回のより大規模なMedicare研究[Modular Programより高齢の集団(全員が65歳以上)を評価]では、dabigatranはwarfarinに比べ、重大な胃腸出血のリスク上昇と関連していた。この結果は、dabigatranの使用に伴い重大な胃腸出血が発症するリスクが、warfarinに比べ、年齢とともに上昇していたというRE-LY試験結果と一致している。Medicare研究と、それ以前のミニ・センチネルModular Programの解析との結果の相違は、対象患者集団の年齢の違いを反映していると考えられる。

FDAは、今回のMedicare加入患者に関する研究結果を公表する予定である。またFDAは、warfarinと比較した場合のdabigatranの重大な胃腸出血のリスクが、ミニ・センチネルとMedicareの解析とでは異なっていた理由について、引き続き調査する。

FDAは、抗凝固薬の使用と出血のリスクに関するレビューを継続し、重要な情報が得られた場合には通知する予定である。

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, National Prescription Audit (NPA) and IMS, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT) Databases. October 2010-December 2013. Extracted February 2014.

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.25 (2012/12/06), Vol.10 No.02 (2012/01/19),

【英MHRA】Vol.10 No.18 (2012/08/30)

薬剤情報

◎Dabigatran Etxilate [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etxilate 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.12(2014) No.13(06/19) R02

【 米FDA 】

●催眠薬 eszopiclone[‘Lunesta’]:服用翌日の活動障害に関する警告と推奨用量の減量

FDA warns of next-day impairment with sleep aid Lunesta (eszopiclone) and lowers recommended dose

Drug Safety Communication

通知日:2014/05/15

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM397277.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm397260.htm>

FDAは、不眠症治療薬のeszopiclone[‘Lunesta’]を服用した翌日、車の運転など注意力を要する活動が阻害されるおそれがあることを警告する。このためFDAは、eszopicloneの推奨開始用量を減量して就寝時1 mgとした。医療従事者は、患者にeszopicloneを使用開始する際、新たな推奨用量に従うべきである。患者はこれまで通り、処方された用量のeszopicloneを服用すべきであり、また担当の医療従事者に連絡を取り、患者自身にとって最も適正な用量について相談すべきである。

Eszopicloneに関する試験から、従来の推奨用量の3 mgを夜に服用した後、11時間以上、運転能力、記憶力、および協調運動が損なわれる可能性のあることが示された(「データの要約」参照)。運転能力低下などの問題が起きているにもかかわらず、患者はそれを自覚していないことが多かった。減量された新たな推奨開始用量(就寝時1 mg)により、服用翌日の血中濃度は低下するであろう。

Eszopicloneによる活動障害は男女で同様に発現するため、推奨開始用量は男女とも1 mgである。必要な場合には1 mgから2 mgまたは3 mgに増量することができるが、高用量では、服用翌日に運転など十分な注意力を要する活動に支障をきたす可能性が高くなる。3 mg服用している患者は、服用した翌日に運転など十分な注意力を要する活動を行わないよう、警告する。

Eszopicloneの処方情報およびMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)の改訂がFDAによって承認され、この新たな推奨が記載された。Eszopicloneのジェネリック製品の表示も改訂され、同様の変更内容が記載される予定である。

FDAは引き続き、OTC薬を含め、全クラスの睡眠補助薬について注意力低下のリスクを評価し、新たな情報が得られた場合、国民一般に通知する予定である。医療従事者および患者は、FDAの「睡眠障害治療薬(催眠鎮静薬)に関する情報」のウェブサイト^Aで、不眠症治療薬に関する最新の情報を入手し、最新の製品表示にアクセスすることができる。

^A <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm101557.htm>

…… **Eszopiclone**について ……………

- 成人の不眠症治療に用いられる催眠鎮静薬である。
- [‘Lunesta’], およびジェネリック製品が販売されている。
- 2013年に、米国の院外薬局でeszopiclone[‘Lunesta’]の処方約300万件が調剤され、約92万3千人の患者が同薬を受け取った¹⁾。

◇医療従事者向け追加情報

- Eszopiclone[‘Lunesta’]は、服用した翌日に、運転など十分な注意力を要する活動に支障をきたすおそれがある。
- Eszopicloneの推奨開始用量は、2 mgから1 mgに減量された。臨床上必要であれば2 mgまたは3 mgに増量することができる。Eszopicloneの1日用量は3 mgを超えるべきではなく、1日1回就寝直前に服用すべきである。
- 高齢患者や肝障害のある患者には、2 mgを超える用量を処方すべきではない。
- 一部の患者では、eszopiclone 2 mgまたは3 mgを服用した翌朝に血中濃度が高く、そのため、服用翌日に運転など十分な注意力を要する活動が阻害されるリスクが高まる。
- Eszopicloneを3 mg服用している患者は、服用した翌日に、運転、あるいは危険を伴う活動や十分な注意力を要する活動を行わないよう、警告する。
- Eszopicloneの処方時に配布されるMedication Guideに目を通すよう、患者に促すこと。
- すべての不眠症治療薬は、患者の症状治療に必要な最低用量を処方すること。
- 本人は十分に覚醒しているつもりであっても、不眠症治療薬による障害が起こっている場合があることを患者に知らせること。
- Eszopicloneや他の医薬品に関わる有害事象を、FDAのMedWatchプログラム^{B)}に報告すること。

◇データの要約

25～40歳の健康な成人91人を対象とした二重盲検試験で、eszopiclone 3 mgの使用が精神運動機能に及ぼす影響を翌朝(服用後7.5～11.5時間後)に評価した。評価項目としては、精神運動協調テスト(自動車を車線から外れないで運転する能力に相当する)、作業記憶のテスト、鎮静と協調運動に対する主観的知覚などがある。プラセボと比べ、eszopiclone 3 mgの使用は、翌朝の精神運動障害および記憶障害との関連がみられ、それらの障害は7.5時間後に最も重度であったが、11.5時間後でもなお障害が残り臨床的に重大である可能性があった。Eszopiclone 3 mgの服用後の鎮静および協調運動について、客観的には障害がみられたにもかかわらず、主観的知覚は、プラセボと比べ、一貫した差はみられなかった。Eszopiclone 3 mgが有する活動障害作用は、類似の

^{B)} MedWatch 有害作用オンライン報告システムのサイト：
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

不眠症治療薬であるzopiclone 7.5 mgにほぼ匹敵した。Zopicloneは米国では承認されていないが、ほぼ一定して精神神経系運動障害を引き起こすため、運転障害に関する試験で陽性対照としてよく用いられる。

文 献

- 1) IMS, National Prescription Audit and IMS, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT) Databases. Year 2013. Extracted April 2014

薬剤情報

◎Eszopiclone〔エスゾピクロン, 不眠症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Zopiclone〔ゾピクロン, 不眠症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※Eszopicloneはzopicloneを光学分割したS-エナンチオマーである。

Vol.12 (2014) No.13 (06/19) R03

【 米FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2014 年 4 月)

2014 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—April

FDA MedWatch

通知日:2014/05/16

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm396456.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所を掲載している^A。

略号:BW (boxed warning):枠組み警告, C (contraindications):禁忌, W (warnings):警告,

P (precautions):使用上の注意, AR (adverse reactions):副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide), PI (Patient Information):患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information):患者カウンセリング情報

^A FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目や、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Avinza (morphine sulfate) Extended-Release Capsules <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Butrans (buprenorphine) Transdermal System <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Dolophine (methadone hydrochloride) Tablets <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Duragesic (fentanyl transdermal system) <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Embeda (morphine sulfate and naltrexone hydrochloride) Extended-Release Capsules <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Exalgo (hydromorphone HCl) Extended-Release Tablets <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Kadian (morphine sulfate) Extended-Release Capsules <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
MS Contin (morphine sulfate) Extended-Release Tablets <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Nucynta ER (tapentadol) extended-release tablets <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Opana ER (oxymorphone hydrochloride) Extended-Release Tablets <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Oxycontin (oxycodone hydrochloride) Extended-Release Tablets <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Palladone (hydromorphone hydrochloride) Extended-Release Capsules <i>*ER/LA opioid analgesics</i>	○		○	○		MG
Aptivus (tipranavir) capsules, 250 mg, and Aptivus (tipranavir) oral solution, 100 mg/mL		○		○		
VFEND (voriconazole) Tablets VFEND I.V. (voriconazole) for Injection VFEND (voriconazole) for Oral Suspension		○		○		
Adcirca (tadalafil) 20 mg Tablets			○	○	○	
Benlysta (belimumab)			○	○		MG
Cialis (tadalafil) tablets 5 mg			○	○		
Delflex Peritoneal Dialysis (PD) Solutions (1.5%, 2.5% and 4.25% Dextrose with Standard Calcium/Standard Magnesium and with Standard Calcium/Low Magnesium) Delflex PD Solutions (1.5%, 2.5% and 4.25% Dextrose with Low Calcium/Low Magnesium)			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Excedrin Migraine (acetaminophen 250 mg, aspirin 250 mg, caffeine 65 mg) Tablets, Caplets, and Geltabs			○			
Gilenya (fingolimod)			○	○		
Kuvan (sapropterin dihydrochloride)			○	○		PI
Levitra (vardenafil hydrochloride) tablets			○	○		
Oncaspar (pegaspargase)			○	○	○	
Prezista (darunavir) tablets, 75 mg, 150 mg, 600 mg, and 800 mg Prezista (darunavir) oral suspension, 100 mg/mL			○	○		
Sprycel (dasatinib) 20, 50, 70, 80, 100 and 140 mg tablets			○	○		
Staxyn (vardenafil hydrochloride) orally disintegrating tablets			○	○		
Stendra (avanafil)			○	○		
Suboxone (buprenorphine and naloxone) sublingual film			○	○		
Tarceva (erlotinib) tablets, 25mg, 100mg and 150mg			○	○	○	
Torisel Kit (temsirolimus) Injection, 25 mg/mL			○	○	○	
Viiibryd (vilazodone hydrochloride) 10 mg, 20 mg, and 40 mg tablets			○	○	○	
Zometa (zoledronic acid) Injection, 4 mg/100 mL single-use, ready-to-use bottle and 4 mg/5 mL single-use vial of concentrate			○	○	○	
Cleocin T (clindamycin phosphate) lotion, solution, and gel, 1 Percent				○		
Dilantin - 125 (phenytoin) Oral Suspension and Dilantin (phenytoin) Injection				○		
Dulera (mometasone furoate/formoterol fumarate) Inhalation Aerosol				○		MG
Fanapt (iloperidone) 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 mg tablets				○		
Invega (paliperidone) tablets, and Invega Sustenna (paliperidone) extended-release suspension for intramuscular injection				○	○	
Isentress (raltegravir) film-coated tablets, 400 mg, Isentress (raltegravir) chewable tablets, 25 mg, 100 mg Isentress (raltegravir) for oral suspension, 100 mg				○		
Nitrostat (nitroglycerin USP) 0.3, 0.4, 0.6 mg Sublingual Tablets				○		
Sprix (ketorolac tromethamine) Nasal Spray				○		
TOBI Podhaler (tobramycin inhalation powder) for oral inhalation, 28 mg				○	○	
TOBI (tobramycin inhalation solution, USP) 300 mg/5mL				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Trental (pentoxifylline) extended-release tablets, 400 mg				○		
Xyrem (sodium oxybate) oral solution				○		
Altoprev (lovastatin) extended-release tablets; 20, 40, and 60 mg					○	
Clarinex (desloratadine) Tablets, Clarinex (desloratadine) Oral Solution, and Clarinex (desloratadine) Reditabs					○	
Docetaxel Injection Solution for Intravenous Infusion, 10 mg/mL, 20 mg/12mL, 80 mg/8mL, and 160 mg/16mL					○	
Edarbi (azilsartan medoxomil) 40 mg and 80 mg Tablets					○	
Edaryclor (azilsartan medoxomil and chlorthalidone) 40 mg/12.5 mg and 40/25 mg Tablets					○	
Rebif (interferon beta-1a) injection					○	MG
Risperdal (risperidone) tablets Risperdal (risperidone) oral solution Risperdal M-TAB (risperidone) orally disintegrating tablets Risperdal Consta (risperidone) long acting injection					○	
Uroxatral (alfuzosin hydrochloride) extended release tablets					○	
Zovirax (acyclovir) 5 Percent Cream						PI

参考情報

*ER/LA opioid analgesics

ER/LA (Extended Release - Long Acting) のオピオイド鎮痛薬における枠組み警告(依存, 乱用および不正使用, 生命を脅かす呼吸抑制, 偶発的曝露, 新生児オピオイド離脱症候群, アルコールとの相互作用)を含む表示改訂

Vol.12(2014) No.13(06/19) R04

【 EU EMA 】

●Hydroxyzine 含有医薬品:EMA がレビューを開始

Review of hydroxyzine-containing medicines started

News release

通知日:2014/05/08

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/05/WC500166308.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/05/news_detail_002098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAはhydroxyzine含有医薬品のレビューを開始した。Hydroxyzine含有医薬品は、不安障害、術前投薬、そう痒症の緩和、睡眠障害などさまざまな適応で、ほとんどのEU加盟国において承認されている。

レビューは、hydroxyzine含有医薬品の心臓への副作用に関する懸念のため、ハンガリーの医薬品規制機関(GYEMSZI-OGYI)により要請された。この要請は、hydroxyzineの製造販売承認取得者によるベネフィット/リスクの調査結果を受けたものである。医薬品安全性モニタリング、および公表された実験的研究データから、心臓の電氣的活動の異常と不整脈の潜在的リスクが特定された。Hydroxyzine含有医薬品は他のEU加盟国でも承認されているため、ハンガリーの医薬品規制機関はEUレベルでのレビューを要請することとした。

EMAは今後、hydroxyzine含有医薬品の承認された適応すべてに関し、ベネフィット/リスクについて入手可能なデータを検討し、hydroxyzine含有医薬品のEU全域での販売承認に対し見解を示す予定である。

レビューが実施されている間、疑問や懸念のある患者は、担当の医師や薬剤師に相談すること。

◇Hydroxyzine含有医薬品について

Hydroxyzineは、EU加盟22カ国(オーストリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スペイン、スウェーデン、および英国)と、ノルウェーおよびアイスランドにおいて、各国レベルで承認されている。経口剤が一般的であるが、注射剤が用いられることもある。[‘Atarax’]など、さまざまな商品名で販売されている。承認された適応は国によって異なるが、不安障害の緩和、術前投薬、そう痒症(蕁麻疹によるそう痒など)の緩和、睡眠障害の治療などがある。

薬剤情報

- ◎Hydroxyzine〔ヒドロキシジン塩酸塩, Hydroxyzine Hydrochloride (JP), H₁受容体拮抗薬, 抗不安薬〕国内:発売済 海外:発売済
※国内にも経口剤, 注射剤がある。

Vol.12 (2014) No.13 (06/19) R05

【 EU EMA 】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 4 月 7～10 日 PRAC 会議での採択分
PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2014

通知日:2014/04/25

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500165809.pdf

(Web掲載日:2014/04/29)

(抜粋)

本記事は, 2014年4月7～10日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で, シグナルについてPRACが採択した勧告の概要を示している^B。

中央審査方式での承認医薬品については, この概要の公表時には, PRAC からの製品情報改訂の勧告に関し CHMP (医薬品委員会)^Cの会議 (2014 年 4 月 22～25 日) で合意が得られており, それに伴う変更 (variation) については CHMP による評価が行われる予定である。

各国レベルでの承認の場合, シグナルに関するPRACの勧告が遵守されているかについて, 各加盟国の関係当局が監督する責務を負う。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 訳文では, 原則として日本国内で発売済の医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAH ^D への勧告内容 ^E
Adalimumab	プレフィルドのペン型注入器の誤作動による投与ミス	プレフィルドペンの使用に関し、添付文書の改訂を勧告。
Clindamycin	Warfarinとの薬物相互作用 ^F による国際標準比 (INR) ^G の上昇	PRACは、累積的レビューの評価(自発報告データの他、3つの公表文献)から、warfarin, acenocoumarol, fluindioneのようなビタミンK拮抗薬による治療を受けている患者において、clindamycinの使用とINR上昇との因果関係が示唆されていることを認めた。したがって製品情報 (PI) ^H を改訂するよう勧告。
Fentanylパッチ	偶発的曝露	PRACは、累積的レビューの評価から、医療従事者向け情報 ^I の配布というMAHの案に同意するとともに、教育資料の作成を提案。またPRACは、PIの「警告および使用上の注意」の改訂(特に小児へのfentanylパッチの偶発的な曝露についての記載を強化)を勧告。
Levonorgestrel放出子宮内避妊システム (IUD) ^J	子宮穿孔のリスク (EURAS-IUD研究の最終結果から)	EURAS-IUD研究の最終結果を反映させるため、PIの改訂を勧告。
Simvastatin ^K	高用量投与に伴うミオパチーおよび横紋筋融解症のリスク	SLCO1B1*5型の遺伝子多型保有者では、血漿中のsimvastatin濃度が上昇することから、ミオパチーのリスクが上昇する。この遺伝子型は、ヨーロッパ系では約15~18%にみられる。製品概要 (SmPC) ^L を改訂し、この遺伝子多型のサブ集団に関する情報を記載すべきである。

^D marketing authorisation holder (医薬品製造販売承認取得者)

^E 勧告内容は抜粋、要約している。(訳注)

^F 薬物動態的相互作用よりも、腸管内菌叢生成やビタミン K の吸収への影響の方が大きい可能性が高い。

^G international normalised ratio

^H Product Information

^I Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)

^J intrauterine device

^K 詳細は医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.12 No.13 (2014/06/19) R06 (本号)を参照。

^L Summary of Product Characteristics

2. 追加データ提出が勧告されたシグナル(医薬品一有害事象)

安全性シグナルが特定されたとしても、そのことがすなわち、ある医薬品が報告された有害事象を引き起こしたことを意味しているわけではない。その有害事象は、患者が有する別の疾患の症状である可能性や、患者が服用する別の医薬品が原因となった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に**因果関係**があるか否かを確認するため、安全性シグナルを評価する必要がある。

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
Aripiprazole	複視	追加データを要請(2014年7月12日までに提出)
Imatinib	推算糸球体濾過量(eGFR) ^M の減少	追加データを要請(2014年7月12日までに提出)

3. その他の勧告が行われたシグナル(医薬品一有害事象)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
ナトリウムを含有する発泡剤, 分散剤, 速溶性製剤	心血管事象	現段階では対処の必要なし

^M estimated glomerular filtration rate

Vol.12 (2014) No.13 (06/19) R06

【 英MHRA 】

●スタチン系薬:ベネフィットとリスク

Statins benefits and risks

Drug Safety Update Vol. 7, No. 10, 2014

通知日:2014/05/16

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON418521>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con418529.pdf>

スタチン系薬(HMG-CoA還元酵素阻害薬)は、脂質異常症患者において心臓発作や脳卒中の一次予防および二次予防に広く使用されている医薬品である。英国で現在販売されているスタチン系薬には、simvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatinなどがある。

大規模な臨床試験¹⁻⁴⁾からのエビデンスにより、スタチン系薬は、心臓発作やバイパス手術を要する症状の発現を低下させ、特定の患者集団では死亡リスクを低下させる作用のあることが示されている。無作為化試験のメタアナリシスでは、10年間の心血管系イベントリスクが20%以上である患者が5年間スタチン系薬を使用した場合、患者1万人あたり少なくとも450例の心臓発作、脳卒中、または血管死を予防できることが示されている³⁾。

◇スタチン系薬に関して臨床研究や実臨床で得られた安全性データの重要性

上記の大規模臨床試験¹⁻⁴⁾では、スタチン系薬の忍容性が一般に良好であることも示された。これらの試験では、スタチン系薬の副作用を、プラセボ使用について報告された副作用と比較することにより、安全性が慎重にモニターされた。しかし、これらの試験は通常、有効性の確立を目的としており、スタチン系薬との関連が疑われる特定の副作用を主要なアウトカムとして検討してはいなかったため、スタチン系薬の安全性プロファイルを確立するに足るデータは、これらの試験からは得られていない。医薬品の副作用の中には、市販後に実際に使用されて初めて明らかになるものもある。市販後には、

- 多くの人を使用する(まれに発現する副作用がある)
- 長期間使用する(発現の遅い副作用がある)
- 高用量での使用を臨床試験よりも頻繁に行う
- 臨床試験に通常は組み入れない人が使用する(さまざまな病状のある人、他薬を併用している人、遺伝子構造やライフ・スタイルが異なる人、臨床試験の対象者より若齢または高齢の人。これらの因子は医薬品の副作用リスクに影響を及ぼすことがある)

実臨床からのデータは、上記のような状況下で起こる副作用の特定に役立つ可能性がある。しかし、実臨床データには他の限界があり、たとえば、副作用報告が喚起された場合（マスコミの関心の的となったなどによる）、過少報告、あるいはまた、併用薬や基礎疾患、個々の患者の特性やライフ・スタイルが副作用発現に関与している症例があることなどが考えられる。

◇スタチン系薬の筋関連の副作用

有効性のある医薬品はすべて、一部の患者に副作用を引き起こす可能性があり、スタチン系薬についても、少数の患者に副作用が発現することは避けられない。このような副作用は患者にとって苦痛であり、スタチン系薬の使用が制限されることになる。とはいえ、スタチン系薬に関連した副作用は一般に軽度で、医学的に重篤ではない。

スタチン系薬の副作用として、筋障害が最も頻繁に報告されている。無作為化試験データ、コホート研究、公表された症例報告および自発報告にもとづき、スタチン系薬に関連した副作用の発現率が以下のように推定されている⁵⁾。

- ・ 軽度の筋肉痛:10万人・年あたり190例
- ・ ミオパチー:10万人・年あたり5例
- ・ 横紋筋融解症:10万人・年あたり1.6例

電子医療記録データベースを用いた最近の研究^{6,7)}からも、同様の発現率が示されている。すべてのスタチン系薬がミオパチーのリスクを上昇させ、このリスクは用量依存性であることが知られている。スタチン系薬と特定の医薬品を併用した場合も、ミオパチーのリスクは上昇する（両薬ともミオパチーを引き起こす可能性がある場合、あるいは、スタチン系薬と併用した医薬品がスタチン系薬の血漿中濃度を上昇させる場合）。個々のスタチン系薬の処方情報および患者用情報リーフレット^Aには、この副作用リスクを最小限に抑える方法について、以下のような事柄に関する助言が記載されている。

- ・ スタチン系薬との併用を避けるべき医薬品
- ・ スタチン系薬を低用量で使用すべき場合
- ・ スタチン系薬による治療を中断または中止すべき場合

◇特定の遺伝子プロファイルがスタチン系薬に伴うミオパチーのリスクを上昇させる場合がある

最近の研究^{6,8)}で、特定の遺伝子構造を有する人では、一部のスタチン系薬の使用に伴いミオパチーが発現しやすいことが明らかになった。*SLCO1B1*遺伝子はOATP1B1をコードするが、このOATP1B1は、血液から肝細胞へのスタチンの取り込みを調節するトランスポーターファミリーのひとつである。Simvastatinは、主にOATP1B1トランスポーターを介して取り込まれる。他のスタチン系薬

^A 処方情報および患者用情報リーフレットは次のページで検索できる。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Medicinesinformation/SPCandPILs/index.htm>

は、別のトランスポーター、またはOATP1B1に加えて他のトランスポーターを介して取り込まれるため、これらのスタチン系薬の血漿中濃度は、simvastatinの場合よりもOATP1B1の機能の違いによる影響を受けにくい(表)。SLCO1B1遺伝子の変異は、OATP1B1トランスポーターのスタチン系薬代謝能に影響を及ぼす。すべての人は、スタチン系薬代謝能が異なる次の3つの遺伝子型のいずれかに分類される。

- ・スタチン系薬のnormal metaboliser (標準的な遺伝子を2コピー有する人:T/T)
- ・スタチン系薬のintermediate metaboliser (標準的な遺伝子を1コピーと変異遺伝子を1コピー有する人:T/C)
- ・スタチン系薬のpoor metaboliser (変異遺伝子を2コピー有する人:C/C)

Poor metaboliser (C/C) では、OATP1B1トランスポーターの機能が低く、simvastatinを同量使用した場合でも、normal metaboliser (T/T) やintermediate metaboliser (T/C) と比べてsimvastatinの血漿中濃度が高くなる。その結果、C変異を有する人では、T遺伝子型を有する人より、simvastatinの使用に伴うミオパチー発現リスクが高い(特に、C変異を2コピー有する場合)。

患者のSLCO1B1遺伝子型が判明している場合や検査できる場合は、高用量のsimvastatinを処方する前に、SLCO1B1遺伝子型を考慮すべきである。英国ではまだ簡単に検査を受けることができないため、この遺伝子サブタイプの影響が少ない他のスタチン系薬の使用を検討すべきである(表)。特に問題なくsimvastatinを使用している患者は、上記の情報にもとづいて使用を中止する必要はない。

表:SLCO1B1遺伝子型が種々のスタチン系薬の全身曝露量(AUC)に及ぼす影響⁹⁾

	SLCO1B1 CC 保有者における AUC の増加 (SLCO1B1 TT との比較)
Simvastatin	221%
Pitavastatin	162~191%
Atorvastatin	144%
Pravastatin	57~130%
Rosuvastatin	62~117%
Fluvastatin	19% (有意差なし)

AUC = 血中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)

◇スタチン系薬を処方する際の留意点

スタチン系薬を使用中に筋障害が現れた場合には直ちに診察を受けるよう、患者に助言すること。ミオパチーは最初、臨床上重篤とみられない場合があるが、横紋筋融解症に進行する可能性がまれにあり、横紋筋融解症は致命的となり得る。筋障害が現れた場合、スタチン系薬による治療を見直すこと。患者によっては、スタチン系薬の治療中止が適切な場合もある。筋障害があるにもかかわらずスタチン系薬による治療を継続しなければならない場合には、低用量での使用や別のスタチン系薬への切り替えを検討すること。ミオパチーの重症度、高コレステロール血症の程度、

患者の既往歴を考慮すること。

また、患者および処方者は、スタチン系薬に関連して他の副作用も報告されていることに留意すべきである¹⁰⁻¹¹⁾。これらの副作用は、各スタチン系薬の製品概要^Aおよび患者用情報リーフレットに記載されている。

いずれのスタチン系薬についても、患者の多くにおいて、スタチン系薬の承認適応での使用によるベネフィットはリスクを上回る。MHRAは、他のすべての医薬品と同様に、スタチン系薬の安全性を継続的にレビューしており、新たな情報が得られた場合には処方者および患者に通知する予定である。スタチン系薬による治療を行うかどうか判断する際には、個々の患者の潜在的なベネフィットとリスクを慎重に検討すること。

文献および参考資料

- 1) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet*. 2005; 366: 1267-78.
- 2) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet*. 2010; 376: 1670-8.
- 3) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet* 2012; 380: 581-90.
- 4) Taylor F et al. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;1:CD004816.
- 5) Law et al, *Am. J. Cardiol* 2006; 97: 52C-60C.
- 6) Carr et al, *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 695-700.
- 7) Floyd et al, *JAMA* 2012; 307: 1580-1582.
- 8) SEARCH Collaborative group, *N Eng J Med* 2008; 359: 789-799.
- 9) Niemi, *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 130-133.
- 10) Drug Safety Update Nov 2009, vol 3 issue 4: 11.
・医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.7 No.25 (2009/12/10)
- 11) Drug Safety Update Jan 2012, vol 5, issue 6: A2.
・医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.10 No.04 (2012/02/16)

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.10 No.25 (2012/12/06), 【NZ MEDSAFE】Vol.12 No.08 (2014/04/10), 【米FDA】Vol.10 No.07 (2012/03/27), Vol.10 No.02 (2012/01/19), Vol.09 No.14 (2011/07/07)ほか

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

◎Pitavastatin〔ピタバスタチンカルシウム, Pitavastatin Calcium(JAN), 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

- ◎ Atorvastatin [アトルバスタチンカルシウム水和物, Atorvastatin Calcium Hydrate (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
- ◎ Pravastatin [プラバスタチンナトリウム, Pravastatin Sodium (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
- ◎ Rosuvastatin [ロスバスタチンカルシウム, Rosuvastatin Calcium (JAN), 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
- ◎ Fluvastatin [フルバスタチンナトリウム, Fluvastatin Sodium (JAN), 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

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子, 天沼 喜美子