

# 医薬品安全性情報 Vol.12 No.22 (2014/10/23)

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

### 各国規制機関情報

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

- 喘息薬omalizumab[‘Xolair’]:FDAが添付文書改訂を承認—心臓および脳の有害事象のリスクがやや上昇することを記載.....2
- 2014年4～6月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について .....6

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 9 月 8～11 日 PRAC 会議での採択分.....7

#### 【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- 悪心・嘔吐治療用の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬:セロトニン症候群のリスク .....9
- Medicines Safety Update, Number 5;2014
  - Valproate:胎内曝露と認知機能障害.....11

#### 【シンガポール HSA (Health Sciences Authority)】

- Adverse Drug Reaction News Vol.16, No.2, 2014
  - Simvastatin:HPS2-THRIVE試験からの知見にもとづきアジア人による使用に関する推奨を改訂 .....13

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.22 (10/23) R01

【 米FDA 】

●喘息薬 omalizumab [‘Xolair’]: FDA が添付文書改訂を承認—心臓および脳の有害事象のリスクがやや上昇することを記載

**FDA approves label changes for asthma drug Xolair (omalizumab), including describing slightly higher risk of heart and brain adverse events**

**Drug Safety Communication**

通知日: 2014/09/26

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM414934.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm>

本情報は、FDAがomalizumab [‘Xolair’] に関して実施中であった安全性レビューに関して2009年7月16日付で発行したEarly Communication<sup>A</sup>の続報である。



喘息薬 omalizumab [‘Xolair’] の安全性研究に対してFDAが実施したレビューにより、omalizumabの使用患者では、非使用患者より、心臓および脳血管に関わる障害のリスクがやや高いことが示唆されている。そのためFDAは、この潜在的リスクに関する情報をomalizumabの添付文書に追加した。Omalizumabを使用中の患者は引き続き処方通りに使用し、疑問や懸念があれば担当の医療従事者に相談すべきである。

Omalizumabは、12歳以上の中等度～重度の持続性喘息患者で、通年性の吸入アレルギーに対する皮膚検査または血液検査で陽性を示し、吸入ステロイド薬では症状が十分にコントロールできない患者の治療を適応として、2003年にFDAの承認を受けた。Omalizumabはこれらの患者で喘息発作の回数を低減することが示されている。喘息は肺の気道の慢性疾患で、重篤な呼吸困難を引き起こすことがあるため、喘息薬を処方通り適正に使用することが重要である。Omalizumabは、原因不明の慢性蕁麻疹の治療も適応としている<sup>B</sup>。

5年にわたる安全性研究をFDAがレビューした結果、omalizumabの使用患者では、非使用患者に比べ、心臓および脳血管における障害の発生率がやや高いことが示された。心臓および脳血管の障害としては、一過性脳虚血発作(TIA)<sup>C</sup>と呼ばれる小規模な脳卒中、心臓発作、突然の予期しない胸痛、肺高血圧症、肺および静脈の血栓などがあった。このデータから重大な安全性シグナルが示唆されているものの、安全性研究のデザインや実施方法に弱点があったため、omalizumabの使用によってこれらのリスクが正確にどの程度上昇するかを、FDAは確認、判断することができない。

<sup>A</sup> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.7 No.18 (2009/09/03)

<sup>B</sup> 詳しくは、後述の「omalizumab [‘Xolair’] について」の項を参照。(訳注)

<sup>C</sup> transient ischemic attack

この5年間の安全性研究で示された心臓および脳へのリスクをさらに評価するため、FDAはomalizumabとプラセボとを比較した25の無作為化二重盲検試験の統合解析をレビューした。この統合解析では、omalizumab使用群で心臓および脳に関連した障害のリスク上昇は示されなかったものの、有害事象数が少なかったこと、患者集団が若年であったこと、追跡期間が短かったことから、リスクなしと明確に結論づけることができなかった。安全性研究、および臨床試験の統合解析をレビューした結果、添付文書の「副作用」の項に、心臓および脳に関連した障害のリスクに関する情報を追加した。

以前実施されたいくつかの臨床試験で、omalizumabの使用群では、非使用群に比べ、癌(種類はさまざま)の発生率がやや高いことが示されている。5年間の安全性研究をFDAがレビューした結果では、omalizumabの使用群と非使用群との間に癌の発生率に差異は認められなかった。しかしながら、この5年間の研究には限界があったため、omalizumabの使用に伴い癌が発生するリスクを否定できないことから、添付文書の「警告および使用上の注意」の項にこの情報を追加した。

…… Omalizumab[‘Xolair’]について ……………

- Omalizumab[‘Xolair’]は、12歳以上の中等度～重度の持続性喘息患者で、通年性の吸入アレルゲンに対する皮膚検査または血液検査で陽性を示し、吸入ステロイド薬では症状が十分にコントロールできない患者に用いる注射剤である。
- Omalizumabは、血中IgE濃度が高い喘息患者のみに用いられる。Omalizumabの使用開始前に、適切な用量と投与回数を決定するため、血液検査を実施しなければならない。これらの患者では、omalizumabの使用により喘息発作の回数が低減することが示されている。
- Omalizumabは、12歳以上の患者で、原因不明の慢性蕁麻疹(慢性特発性蕁麻疹と呼ばれる)があり、H1抗ヒスタミン薬による治療でコントロールできない蕁麻疹が持続的に発現する患者の治療も適応としている。
- Omalizumabは、2～4週毎に、医療従事者が皮下注射により投与する。
- Omalizumabは、他のアレルギー疾患、他のタイプの蕁麻疹、急性気管支痙攣、あるいは喘息発作重積の治療には用いられない。

◇医療従事者向け詳細情報

- FDAは、omalizumabを使用した患者で心血管および脳血管における重篤な有害事象のリスクがやや上昇するという知見に関する情報を、omalizumabの添付文書の「副作用」の項に追加した。また、癌の潜在的リスクに関する不確実な知見についての情報を、添付文書の「警告および使用上の注意」の項に追加した。
- Omalizumabの使用を継続する必要性について、患者の疾患の重症度と喘息のコントロール状況に応じて定期的に見直すこと。
- 慢性特発性蕁麻疹での適切な治療期間に関しては、まだ評価が行われていない。Omalizumabの使用を継続する必要性について、定期的に見直すこと。

- 医療従事者はomalizumabを使用中の患者に対し、医療従事者が指示しない限りomalizumabや他の喘息薬の用量減量または使用中止を行わないよう伝えること。
- 治療開始前、および新規処方時に、omalizumabのMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)を患者に渡し、目を通すよう指示すること。
- Omalizumabに関連した有害事象をFDAのMedWatchプログラム<sup>D</sup>に報告すること。

◇データの要約

Omalizumabの製造業者であるGenentech社は、omalizumabの長期的安全性を評価するため市販後に実施することを承認時に確約していたEXCELS研究<sup>E</sup>を、2004年6月に開始した。EXCELS研究は、12歳以上の中等度～重度の持続性喘息患者で、通年性の吸入アレルギーに対する皮膚検査で陽性の患者を対象とした5年間の観察コホート研究であった。Omalizumabの使用患者計5,007人と非使用患者計2,829人が登録された。いずれのコホートでも、現喫煙者と前喫煙者の割合はほぼ同じであった(5%, 29%)。患者の平均年齢は45歳で、平均3.7年間追跡された。Omalizumabの使用患者では、非使用患者に比べ、重度喘息と診断された患者が多かった(それぞれ 50%, 23%)。さらに、omalizumab使用患者では、88%がomalizumabに平均8カ月間の曝露歴があった<sup>F</sup>。Omalizumab使用患者の46%と、非使用患者の40%は、研究終了前に脱落した。

Omalizumabの使用群では、心血管・脳血管の重篤な有害事象全体の発生率(1,000人・年あたり)が、非使用群に比べて高いことが観察され、また心筋梗塞、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、肺塞栓症/静脈血栓症、および肺高血圧症についても同様であった。虚血性脳卒中と心血管死については、omalizumabの使用群で、非使用群に比べ、発生率の上昇はみられなかった。研究期間中に発現した重篤な心血管・脳血管の有害事象の発生率を下表に示す。

表: EXCELS研究(観察コホート研究): 研究期間中に発現した重篤な心血管・脳血管有害事象の発生率(1,000人・年あたり)\*

	Omalizumab[‘Xolair’] 使用患者コホート(n=5,007)	Omalizumab[‘Xolair’] 非使用患者コホート(n=2,829)
心血管・脳血管事象全体	13.4	8.1
心筋梗塞	2.1	0.8
不安定狭心症	2.2	1.4
一過性脳虚血発作	0.7	0.1
肺塞栓症/静脈血栓症	3.2	1.5
肺高血圧症	0.5	0
虚血性脳卒中	0.5	0.7
心血管死	2.4	2.0

\*1000人・年あたりの発生率は、各有害事象の発生件数ではなく、患者数を反映しており、研究期間中のいずれかの有害事象についての曝露人・年の集計ではなく、個々の事象についての曝露人・年を用いて算出している。

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

<sup>E</sup> Epidemiologic Study of Xolair (omalizumab): Evaluating Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma

<sup>F</sup> prevalent user(使用経験者)であった。

これらの結果から、omalizumab使用群で重篤な心血管・脳血管有害事象のリスクが上昇する可能性が示唆される。しかし、観察研究であるため未測定/未調整の交絡があること、omalizumabの曝露歴のある患者を組み入れていること、omalizumab群ではベースラインの心血管リスクが高めであったこと、未測定のリスク因子について調整できないこと、研究終了前の脱落率が高いことなどにより、FDAはこのリスクの程度を十分定量化することができなかった。

FDAは、omalizumabの使用による心血管・脳血管リスクをさらに評価するため、期間が8～52週で2010年12月31日までに終了した25の無作為化二重盲検プラセボ対照試験の統合解析をレビューした。この統合解析には、omalizumab使用患者計3,342人、プラセボ使用患者計2,895人が組み入れられていた。主要評価項目は、心血管死、心筋梗塞、不整脈、心不全、脳卒中、一過性脳虚血発作、肺高血圧症、肺塞栓症、不安定狭心症などであった。全試験合わせて、有害事象はomalizumab使用患者で計8件、プラセボ投与患者で計15件発現し、個々の心血管事象の発生率に顕著な差異はみられなかった。この統合解析ではomalizumabの使用と有害事象との関連は示されなかったが、EXCELS研究に比べ、イベント数が少なく、患者が若年であり(平均38歳で、高齢者は5.5%のみ)、追跡期間が短期で(平均6.8カ月)、またベースラインの心血管疾患の有病率が低かった。したがって、統合解析の結果は、EXCELS研究で示された知見の確認、否定いずれを行うにも不十分であった。

またFDAは、悪性腫瘍のリスクについてEXCELS研究を評価した。悪性腫瘍のリスクは、市販後に実施することを承認時に確約していたEXCELS研究の本来の目的であった。Omalizumabの承認の根拠となった臨床試験において、omalizumab使用群では、対照群に比べ、悪性新生物(種類はさまざま)が多くみられた。これらの臨床試験では、大半の患者の観察期間が1年未満であった。EXCELS研究では、原発性悪性腫瘍の発生率は、omalizumabの使用群、非使用群でほぼ同じであった(それぞれ、1,000人・年あたり12.3, 13.0)。しかし、EXCELS研究に限界があるため、FDAはomalizumabの使用による悪性腫瘍のリスクを明確に否定することはできなかった。EXCELS研究の限界とは、未測定/未調整の交絡がある可能性、omalizumabの曝露歴のあった患者(使用経験者)を登録したことによるバイアス、最初の選択基準(癌もしくは前癌状態の既往のある患者を除外する基準)で組み入れられた患者が56%に上っていること<sup>G</sup>、研究終了前の脱落率が高かったことなどである。

## 関連情報

- FDAのomalizumab[‘Xolair’]関連情報サイト:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103291.htm>
- Omalizumab[‘Xolair’]の添付文書:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/103976s5102lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103976s5102lbl.pdf)

<sup>G</sup> 当初(2003年12月22日作成)の研究プロトコルではこれらの患者を除外していたが、2005年9月23日にプロトコルが改訂され、以降、これらの患者を組み入れるようになった。(訳注)

・Longら *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep;134(3):560-567 参照。

- Omalizumab[‘Xolair’]のMedication Guide(患者向け医薬品ガイド):  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM089829.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.9 No.07(2011/03/31), 【米FDA】Vol.7 No.18(2009/09/03)

薬剤情報

◎Omalizumab[{オマリズマブ(遺伝子組換え), Omalizumab (Genetical Recombination)} (JAN),  
 ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体, 難治性気管支喘息治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.12(2014) No.22(10/23) R02

【米FDA】

●2014年4～6月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について  
**Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse  
 Event Reporting System (FAERS) between April - June 2014**

Surveillance

通知日: 2014/09/25

<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffect/s/ucm416141.htm>

表は, FDA有害事象報告システム(FAERS)<sup>A</sup>データベースを用いて, 2014年4～6月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報およびその製品名を示したものである<sup>B</sup>。

表: FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2014年4～6月)

製品名: 一般名[‘販売名’] または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2014年7月1日時点)
Everolimus [‘Zortress’]	肺高血圧症, 肺動脈性肺高血圧症	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため, 本件の評価を継続している。

<sup>A</sup> FDA Adverse Event Reporting System

<sup>B</sup> 重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報に関する説明は, 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)を参照。(訳注)

Vol.12 (2014) No.22 (10/23) R03

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 9 月 8～11 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 8-11 September 2014

通知日: 2014/09/25

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2014/09/WC500174026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/09/WC500174026.pdf)

(Web掲載日: 2014/09/30)

本記事は、2014年9月8～11日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>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<sup>B</sup>。

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)<sup>C</sup>の会議(2014年9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。

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 <sup>D</sup> への勧告内容 <sup>E</sup>
アンドロゲン遮断療法 <sup>F</sup>	長期使用によるQT延長	EudraVigilanceおよび文献での症例報告などのエビデンスを検討したところ、テストステロン値低下によるQT延長が示唆されたことから、製品情報の改訂を勧告。
Chlorhexidine皮膚消毒液 <sup>G</sup>	未熟児の皮膚消毒に使用した際の熱傷などの化学的損傷	自発報告と公表文献からのエビデンス、および左記有害事象の重篤性を考慮し、製品情報の改訂を勧告。
Imatinib	糸球体濾過率減少	MAHから提供されたデータを評価したところ、MAHによる安全性レビューから、患者の腎機能低下とimatinibとの関連を否定できないと考えられたため、製品情報の改訂を勧告。

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>B</sup> 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)

<sup>C</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use

<sup>D</sup> marketing authorisation holder (医薬品製造販売承認取得者)

<sup>E</sup> 勧告内容は抜粋、要約している。(訳注)

<sup>F</sup> 対象となる医薬品は、buserelin, leuprorelin, goserelin, triptorelin, histrelin, abarelix, degarelix, abiraterone, flutamide, nilutamide, bicalutamide, enzalutamide。

<sup>G</sup> 英国 MHRA による詳細情報は、医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.12 No.16 (2014/07/31)を参照。(訳注)

Leuprorelin	投薬関連過誤(薬剤使用過程での誤った手技)	EudraVigilanceのデータ, MAHによる市販後の報告や研究, および文献を検討した結果, 製品情報の改訂と, 医療従事者向け情報(DHPC) <sup>H</sup> の提供を勧告。
-------------	-----------------------	---

## 2. 補足情報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
Latanoprost	剤型変更後の眼障害の症例数増加	補足情報の提出(2014年11月8日までに提出)
Lithium(carbonate, citrate, sulfate, acetate, gluconate)	腎腫瘍	補足情報の提出(2014年11月8日までに提出)
Natalizumab	新生児の血液学的異常(血小板減少症/貧血)	次回のPSUR <sup>I</sup> で評価(2014年10月16日までに提出)
Paliperidone	小児の経口剤への偶発的曝露	補足情報の提出(2014年11月8日までに提出)
Paroxetine	攻撃性	補足情報の提出(2014年11月8日までに提出)
Temozolomide	脱水による腎不全	次回のPSURで評価(2014年10月10日までに提出)
Teriparatide	非尿毒症性のカルシフィラキシス	補足情報の提出(2014年11月8日までに提出)
Thiotepa	肺動脈性肺高血圧症	補足情報の提出(2014年11月8日までに提出)

<sup>H</sup> Direct Healthcare Professional Communication

<sup>I</sup> 定期的安全性最新報告

3. その他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に求められる対応
Cefepime	痙攣	通常のパーマコビジランス
インターフェロン α-2a, α-2b, β-1a, β-1b, ペグインターフ ェロンα-2a, α-2b	肺動脈性肺高血圧症	現段階では対処の必要なし
ナトリウム含有の発泡 性, 分散性, 可溶性の 薬剤	心血管系事象	現段階では対処の必要なし

Vol.12 (2014) No.22 (10/23) R04

【 豪TGA 】

●悪心・嘔吐治療用の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬:セロトニン症候群のリスク

**Serotonin-blocking medicines used to treat nausea and vomiting**

通知日: 2014/09/22

<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-serotonin-140922.htm>

5-HT<sub>3</sub>受容体<sup>A</sup>拮抗薬クラスに属するセロトニン遮断薬含有医薬品の使用に関連し、セロトニン症候群が新たな問題として特定されたことを、消費者および医療従事者に通知する。

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬は、外科手術後や、癌治療を受けている患者において、悪心・嘔吐の予防に用いられている。特定の神経系細胞や脳細胞へのセロトニンの取り込みを遮断することで、効力を示す。

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬を他のセロトニン作動薬と併用している患者で、セロトニン症候群がみられている。オーストラリアで販売されている5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬は、granisetron (['Sancuso'], ['Kytrel']), dolasetron ['Anzemet'], tropisetron ['Navoban'], ondansetron ['Zofran'], および palonosetron ['Aloxi']である。

セロトニン症候群は、セロトニンの神経細胞への取り込みが医薬品により遮断され、セロトニンが体内で高濃度に蓄積された場合に発現する可能性がある。セロトニン症候群には次のような特徴がある。

<sup>A</sup> 5-HT (5-hydroxytryptamine)とは、セロトニンのことである。5-HT受容体には種々のサブタイプがあるが、5-HT<sub>3</sub>受容体に拮抗する薬剤は、嘔吐中枢に至る刺激の伝達を特異的に遮断して、制吐作用を現す。(訳注)

- 精神状態の変化(錯乱, 激越, 落ち着きのなさ, 興奮など)
- 自律神経機能異常(頻脈, 発汗, 戦慄, 高血圧, 高熱など)
- 神経筋興奮(反射亢進, 振戦など)

場合によっては, セロトニン症候群により意識消失, 昏睡, 死亡に至ることがある。

Health Canadaは5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬についてレビュー<sup>B</sup>を行い, レビュー終了後にこの問題に関する安全性情報<sup>C</sup>を発行している。

TGAは以前, 生命を脅かすおそれのあるこのセロトニン症候群について, 診断と治療に関する情報を盛り込んだ記事を発行した<sup>D</sup>。

#### ◇医療従事者向け情報

医療従事者に対し, この問題への注意を喚起する。

TGAは, 各種の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の製造企業と協力しながら, セロトニン症候群のリスクに関して製品情報(PI)<sup>E</sup>の改訂に取り組んでいる。一部の製造企業のPIには, 既にこの情報が記載されている。

改訂されたPIには, 薬物相互作用に関する新たな使用上の注意と情報が記載され, 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬を他のセロトニン作動薬[選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)など]と併用した際のセロトニン症候群のリスクについて記載されている。

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬と他のセロトニン作動薬との併用治療が臨床上必要な場合, 患者および介護者にセロトニン症候群の問題について知らせ, 適切な観察を行うべきである。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.10 No.17 (2012/08/16), 【カナダHealth Canada】Vol.1 No.15 (2003/07/18)

#### 薬剤情報

- ◎Granisetron [グラニセトロン塩酸塩, Granisetron Hydrochloride (JAN), 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬, 制吐薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dolasetron [ドラセトロン, Dolasetron Mesylate (USAN), 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐薬] 海外: 発売済
- ◎Tropisetron [トロピセトロン塩酸塩, Tropisetron Hydrochloride (JAN), 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>B</sup> <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/review-examen/serotonin-eng.php>

<sup>C</sup> <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39519a-eng.php>

<sup>D</sup> 医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)

<sup>E</sup> Product Information

- ◎ Ondansetron [オンダンセトロン (JAN), {オンダンセトロン塩酸塩水和物, Ondansetron Hydrochloride Hydrate (JAN)}, 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Palonosetron [パロノセトロン塩酸塩, Palonosetron Hydrochloride (JAN), 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.12 (2014) No.22 (10/23) R05**

**【 豪TGA 】**

**● Valproate: 胎内曝露と認知機能障害**

**Valproate – fetal exposure and cognitive impairment**

**Medicines Safety Update No.5; 2014**

通知日: 2014/10/01

<http://www.australianprescriber.com/magazine/37/5/article/1528.pdf>

TGAは、妊娠中のvalproateの使用と小児の認知機能障害との関連についての最新情報をレビューした。

Valproateは、原発性の全般てんかんと部分てんかんの治療を適応とする抗てんかん薬である。また、他の治療では不十分または不適切であった躁病の治療も適応とする。

Valproateへの胎内曝露が小児の認知機能の転帰に及ぼす影響については、これまで研究が行われており、これらのリスクについては製品情報に記載されている。

特に、NEAD研究<sup>A</sup>の中間解析で、valproateへの胎内曝露が、小児の3歳時でのさまざまな認知機能障害と関連することが見出されていた。2013年にNEAD研究の最終解析が公表され、この解析では、valproateへの胎内曝露が、小児の6歳時でのさまざまな認知能力低下と用量依存的に関連することが見出された<sup>1)</sup>。

また、別の研究では、妊娠中のvalproateの使用と、出生児の自閉症スペクトラム障害や小児自閉症との関連が見出され、母親のてんかんの有無で調整しても依然としてこの関連がみられた<sup>2)</sup>。



**◇ NEAD研究**

NEAD研究は、種々の抗てんかん薬への胎内曝露が、小児のさまざまな年齢時での認知機能転帰にどのような影響を及ぼすかについて明らかにすることを目的とした前向き観察研究であった。てんかんに罹患し、抗てんかん薬の単剤治療を受けている妊婦がこの研究に登録され、出生児の2, 3, 4, 5, 6歳時のIQが測定された。

一次解析は母親305人と生産児311人、6歳時の解析は母親221人と小児225人を対象として行

<sup>A</sup> Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs study

われた。

Valproateへの曝露のあった小児では、他の抗てんかん薬への曝露の場合と比較して、6歳時のIQが低いことが示された。高用量のvalproateは、言語性IQの低下などのさまざまな認知機能障害と関連していた。

Valproateへの曝露のあった小児での平均IQは、正常域内であったとはいえ、他の抗てんかん薬への曝露の場合と比較してIQが7～10ポイント低く、臨床上有意と考えられた。

#### ◇自閉症研究

Christensenらは、出生前にvalproateに曝露された小児の自閉症リスクに関する住民ベースのコホート研究を実施した。

デンマークで1996～2006年に出生した小児655,615人のうち、5,437人が自閉症スペクトラム障害と特定され、この中には小児自閉症2,067人が含まれていた。14年間のフォローアップ後の推定絶対リスク<sup>B</sup>は、自閉症スペクトラム障害で1.53% [95%信頼区間 (CI) [1.47～1.58%]]、小児自閉症で0.48% [0.46～0.51%]であった。Valproate曝露のあった小児508人での絶対リスクは、自閉症スペクトラム障害で4.42% [2.59～7.46%] [調整ハザード比 (HR) 2.9 [1.7～4.9]]、小児自閉症で2.50% [1.30～4.81%] (調整HR 5.2 [2.7～10.0])<sup>C</sup>であった。

#### ◇更新情報

Valproateの製品情報には、「妊娠中の使用」の項に、自閉症スペクトラム障害に関する警告、および胎内曝露と発育遅延に関する情報が記載されている。しかしTGAは、NEAD研究の最新情報をレビューした結果、認知機能障害に関する情報を更新し、小児の6歳時での認知機能障害が観察されていることを記載すべきであると考えた。

製造企業は、製品情報改訂に同意するとともに、EUで実施中のレビュー<sup>3)</sup>、<sup>D</sup>からの結果として推奨があった場合には製品情報に盛り込む意向である。

#### 文献および関連資料

- 1) Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology* 2013;12:244-52.
- 2) Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696-703.
- 3) European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7-10 July 2014. Update on the ongoing review of valproate and related substances.

<sup>B</sup> Valproate に曝露されなかった小児における 14 年間での推定発生率。(訳注)

<sup>C</sup> HR はいずれも曝露のなかった小児と比較した場合。(訳注)

<sup>D</sup> EU でのレビュー開始については、医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.24 (2013/11/21)を参照。

---

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)

薬剤情報

◎Valproic Acid[{バルプロ酸ナトリウム, Sodium Valproate (JP)}, Valproic Acid (BAN, USP), Valproate Sodium (USAN), 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬, 片頭痛治療薬] 国内: 発売済  
海外: 発売済

---

Vol.12 (2014) No.22 (10/23) R06

【シンガポール HSA (Health Sciences Authority)】

●Simvastatin: HPS2-THRIVE 試験からの知見にもとづきアジア人による使用に関する推奨を改訂  
New recommendations for simvastatin use in Asians based on findings from the  
HPS2-THRIVE study

Adverse Drug Reaction News Vol.16, No.2, 2014

通知日: 2014/09/03

[http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Safety\\_Alerts\\_Product\\_Recalls\\_Enforcement/Adverse\\_Drug\\_Reaction\\_News/2014/ADR\\_News\\_Aug2014\\_Vol16\\_No2.pdf](http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Safety_Alerts_Product_Recalls_Enforcement/Adverse_Drug_Reaction_News/2014/ADR_News_Aug2014_Vol16_No2.pdf)

シンガポールの規制機関HSA (Health Sciences Authority) は、アジア人でのsimvastatinの使用に関する新たな推奨を盛り込むため、simvastatin含有医薬品のシンガポール国内での添付文書 (package insert) を改訂するよう勧告する。この勧告は主として、HPS2-THRIVE試験<sup>A, 1)</sup>で得られた知見にもとづいている。HPS2-THRIVE試験では、中国人集団でミオパチーの発生率が高いことが示された。

SimvastatinはHMG-CoA還元酵素阻害薬で、脂質異常症に対する食事療法の補助療法として承認されている。冠動脈性心疾患(CHD)<sup>B</sup>の高リスク患者またはCHDを既に有する患者では、CHDによる死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中のリスクの低減、および冠動脈および冠動脈以外の血行再建術の必要性の低減を適応としている。



◆背景

HPS2-THRIVE試験には、英国、北欧、および中国から、心血管疾患を有する患者25,000人以

---

<sup>A</sup> Heart Protection Study 2 –Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events

<sup>B</sup> coronary heart disease

上が登録された。徐放性niacin 2 gとlaropiprant 40 mgとの合剤(以下, niacin+laropiprant)もしくはプラセボを, simvastatin (ezetimibeを併用, 非併用)に上乗せした場合の心血管アウトカムを評価することを目的としていた。他のスタチン系薬は試験対象とされなかった。心血管事象低減という主要エンドポイントを達成できなかったこと, さらには非致死性の重篤な有害事象の発現リスクが統計的に有意に上昇したことから, niacin+laropiprantは2013年1月に世界市場から撤退した。

市場撤退後に同試験のデータをレビューした結果, 試験対象集団の40%を占めていた中国人患者でのsimvastatinの使用に関し, 重要な観察結果が明らかになった。このため, アジア人患者にsimvastatinを処方する場合には慎重に行うこと, および必要最低用量を用いることとした使用上の注意が新たに追加された。HPS2-THRIVE試験で評価されたアジア人は中国人患者のみであり, 他のアジア人集団のデータは限られているものの, [‘Zocor’] (simvastatinの先発品)のシンガポール国内での製造販売承認取得者であるMSD Pharma (シンガポール)社は, ミオパチーが重篤となり得る有害事象であることから, simvastatinに関する新たな使用上の注意を, 日本人, マレー人, インド人など, すべてのアジア人に拡大適用することを提案した<sup>2)</sup>。

#### ◆HPS2-THRIVE試験から得られたアジア人に関するデータ<sup>2,3)</sup>

HPS2-THRIVE試験でみられたミオパチーのリスクは, 全体として, simvastatinとniacin+laropiprantの併用群ではsimvastatin単独治療群に比べ, 4倍高いことが示された(0.58% vs 0.13%,  $p<0.0001$ )。この差の主な原因は, 中国人患者でミオパチーの発生率が高かったことであった。中国人患者でのミオパチーの発生率は, 併用群では1.24%, simvastatin単独の対照群では0.24%であった( $p<0.0001$ )。欧州の患者での発生率はそれぞれ0.05%, 0.03%であったが, この結果は統計上有意ではなかった( $p=0.37$ )。

中国人患者がミオパチーへの罹患性が高い具体的な原因はまだ特定されていない。他の研究から, アジア人のsimvastatin使用者では, simvastatinおよびその活性代謝物であるsimvastatin acidへの曝露量が非アジア人のsimvastatin使用者に比べ, わずかに高い傾向があることが示されている<sup>2)</sup>。しかし, simvastatinとniacin+laropiprantを併用した中国人患者でミオパチーの発生率が高いことは, この併用療法を受けたアジア人でのsimvastatin曝露量の高さ(非アジア人との比較)では説明できないため, 薬物動態とは別の要因により中国人患者でミオパチーが多く発現した可能性が示唆されている。以前の研究から, *SLCO1B1*遺伝子多型はsimvastatinの代謝に影響を及ぼすため, ミオパチーの発生率上昇に関連することが明らかになっている。しかし, *SLCO1B1*遺伝子変異の発現頻度はアジア系, ヨーロッパ系のいずれの集団でもほぼ同程度と考えられるため, 現在のところ, この遺伝的素因でも観察されたリスク差を説明することができない。

#### ◆HSAの助言と措置

Simvastatinを承認適応で使用した場合, ベネフィット/リスク・プロファイルは引き続き良好である。医療従事者は, アジア人患者にsimvastatinを処方する場合には慎重に行い, 必要最低用量を用

いるべきである。さらに、simvastatinと、脂質改善効果のある用量のniacin (>1g/日)との併用は、アジア人患者では推奨しない。この新たな推奨の根拠となったデータはHPS2-THRIVE試験で得られたものであるが、同試験では他のスタチン系薬は対象とされなかったため、同試験の結果が他のスタチン系薬に外挿できるかは現時点で不明である。HSAは差し当たり、製薬企業と協力しながら、すべてのsimvastatin含有医薬品のシンガポール国内での添付文書に新たな推奨を盛り込むため、改訂に取り組んでいる。

#### 文献および関連資料

- 1) *Eur Heart J* 2013; 34: 1279-91
- 2) Clinical overview provided by MSD Pharma (Singapore) Pte Ltd to HSA
- 3) Singapore package insert for Zocor®. Approved 26 Mar 2014

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.12 No.13 (2014/06/19), 【EU EMA】Vol.11 No.05 (2013/02/28)

#### 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

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子, 天沼 喜美子