



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)】

- 鎮痛薬(処方箋薬, OTC薬):妊娠中の使用に伴うリスクについてFDAがレビュー2
- 2014年1月1日～3月31日に終了した市販後医薬品安全性評価の概要7
- 2014年4月1日～6月30日に終了した市販後医薬品安全性評価の概要9

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Ambroxol および bromhexine: 重篤なアレルギー反応のリスクは低いと PRAC が判断10
- 臨床試験データの公表12

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 35 No.4
 - Sodium valproate: 妊娠中の使用に伴うリスク14

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における商品名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

各国規制機関情報

Vol.13 (2015) No.03 (02/12) R01

【 米FDA 】

●鎮痛薬(処方箋薬, OTC薬):妊娠中の使用に伴うリスクについてFDAがレビュー

FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy

Drug Safety Communication

通知日:2015/01/09

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM429119.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm429117.htm>

(抜粋)

FDAは、鎮痛薬(処方箋薬, OTC薬)を妊娠中に使用した場合の安全性に関する最近の報告により、懸念が生じていることを認識している。このため、FDAは医学文献として発表された研究を評価したが、現時点では、これらの研究にもとづいて何らかの勧告を行うには情報が限られていると判断した。このように情報が不確実であるため、妊娠中の鎮痛薬の使用については慎重に検討すべきである。妊婦に対し、すべての医薬品について、使用する前に必ず担当の医療従事者に相談するよう強く勧める。

妊娠中に、持続性の重度疼痛に対して効果的な治療を行わなかった場合、母親にうつ病、不安、高血圧が生じる可能性がある¹⁾。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)^A、オピオイド系薬、acetaminophenなどの医薬品は、持続性の重度疼痛の治療に有用である。しかし、妊娠中に鎮痛薬(処方箋薬, OTC薬)を使用することのベネフィットとリスクを慎重に検討することが重要である。

FDAがレビューした公表研究では、次の3種類の鎮痛薬を妊娠中に使用した場合の潜在的リスクについて報告していた(これらの研究の詳細は「データの要約」を参照)。

- ・ 処方箋薬のNSAIDと、妊娠前半期での自然流産のリスク²⁻⁶⁾。処方箋薬のNSAIDの例としては、ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib。
- ・ オピオイド系薬(処方箋薬のみ入手可能)を妊娠第1三半期に使用した女性から出生した乳児における脳、脊椎、脊髄の先天性欠損のリスク^{7,8)}。オピオイド系薬の例としては、oxycodone, hydrocodone, hydromorphone, morphine, codeine。
- ・ OTC薬および処方箋薬のacetaminophenと、妊娠中のいずれかの時期に同薬を服用した女性から出生した小児の注意欠如・多動性障害(ADHD)^Bのリスク⁹⁾。Acetaminophenは、よく使用されている鎮痛薬、解熱薬であり、風邪、インフルエンザ、アレルギーの治療薬、睡眠薬など多くの医薬品に含有されている。

FDAは、レビューしたすべての研究にデザイン上の限界があると考えた。ある安全性問題に関し

^A nonsteroidal anti-inflammatory drugs

^B attention deficit hyperactivity disorder

て収集した複数の研究中に相反する結果が含まれており、確実な結論を導き出すことができない場合もあった。このため、現時点では、妊娠中の鎮痛薬の使用に関するFDAの勧告は従来通りとする。

いずれの処方箋薬やOTC薬を使用する場合も、まず担当の医療従事者に必ず相談すべきである。鎮痛薬を服用中で妊娠を検討している女性も、鎮痛薬使用のリスクとベネフィットについて話し合うため、担当の医療従事者に必ず相談すべきである。医療従事者は、妊娠中の患者に鎮痛薬を処方する際には、従来通り、製品表示の推奨に従うべきである。

FDAは、妊娠中の鎮痛薬使用について引き続きモニタリングと評価を行い、新たな安全性情報入手した場合には広く一般に提供する予定である。

…… 妊娠中の鎮痛薬の使用について ……………

- ・ 妊婦の疼痛(持続性の重度疼痛を含む)を治療するため、さまざまな医薬品が処方されている。例えば、NSAID、オピオイド系薬、acetaminophenなどである。
- ・ NSAIDは、処方箋薬、OTC薬の双方が販売されている。NSAIDは、頭痛、風邪、インフルエンザ、関節炎などに伴う発熱や疼痛の緩和に用いられる。処方箋薬のNSAIDには、ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxibなどがある。また、ibuprofenとnaproxenはOTC薬として低力価の製剤が販売されている。
 - 米国での2つの研究結果では、妊娠例の約18～25%がOTCのibuprofenを、約4%がOTCのnaproxenを使用していたことが示されている¹⁰⁾。
- ・ オピオイド系薬は鎮痛薬クラスのひとつで、処方箋薬のみ販売されている。米国では、妊娠第1、第2、第3三半期それぞれで、約6%の妊婦がオピオイド系薬の曝露を受けている¹¹⁾。オピオイド系薬には、oxycodone, hydrocodone, hydromorphone, morphine, codeineなどがある。
- ・ Acetaminophenは、処方箋薬の配合鎮痛剤、および鎮痛・解熱用のOTC薬に用いられている。Acetaminophenは、風邪、インフルエンザ、アレルギーの治療薬、睡眠薬など多くの医薬品に含有されている。
 - 米国での2つの研究結果では、米国の妊婦の65～70%が妊娠中のいずれかの期間にacetaminophenを使用したことが示されている¹⁰⁾。

◇医療従事者向けの追加情報

- ・ NSAIDの現行の製品表示には、胎児に動脈管早期閉鎖のリスクがあるため、妊娠第3三半期の妊婦にNSAIDを使用すべきでない旨が記載されている。
- ・ 鎮痛薬に関連する有害事象は、FDAのMedWatchプログラム^Cに報告すること。

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

◇データの要約

処方箋薬のNSAIDと自然流産

FDAは、NSAIDの使用に伴う妊娠第20週以前の自然流産リスクを評価した5つの観察研究をレビューした²⁻⁶⁾。一般集団では、妊娠6例あたり約1例の頻度で自然流産が起こる。10万人以上を対象とした3つの後ろ向き症例対照研究²⁻⁴⁾では、処方箋薬のNSAID (aspirin以外) への曝露と自然流産との間に関連があったことを報告している〔調整オッズ比 (aOR) 7.0, 95%信頼区間 (CI) [2.8~17.7]³⁾; aOR 3.4[0.9~12.8]⁴⁾; aOR 2.4[2.1~2.8]²⁾〕。これらの研究のデザインには方法論的な限界があるため、結果の解釈は難しい。例えば、これらの研究はNSAID使用の理由を特定していなかった。自然流産の症状(痙攣など)に対してNSAIDが用いられた可能性もあるため、NSAIDの使用が自然流産の前に起こったかあるいは後に起こったかを判断できなかった。また、これらの研究では治療的(人工)流産の症例(NSAIDを使用していた可能性がある)を除外しており、このため、自然流産の症例と比較して、対照ではNSAIDの使用が少ないという結果に至った可能性がある。さらに、研究への組み入れの時期(研究対象者が妊娠中のいずれの時期に研究に組み入れられたか)が考慮されていない。自然流産のリスクが妊娠週数により大幅に異なり、定義上、自然流産は妊娠20週以降には起こらないことを考えると、組み入れの時期は考慮すべき重要な点である。明確な基準がないため、研究への組み入れの時期、ひいては組み入れ時の自然流産リスクが、NSAIDの使用により本質的に異なるかを判断することはできない。

計3,835人を対象とした他の2つの観察研究は、前向きのデザインで実施され、上記の後ろ向きの症例対照研究にみられた研究デザイン上の限界はなかった。しかし、これらの研究から一貫性のある結果は得られなかった。これら2つの前向きコホート研究のうち、一方の研究では、処方箋薬のNSAID (aspirin以外) への曝露と自然流産との関連が特定された〔調整ハザード比 (aHR) 1.8 [1.0~3.2]⁵⁾〕。他方の研究では、OTCのNSAID (aspirin以外) と自然流産との関連が評価され、リスク上昇は特定されなかった〔aHR 0.9[0.7~1.1]⁶⁾〕。

FDAは、これらの観察研究の評価にもとづき、NSAIDの使用と自然流産との関連の可能性についてはエビデンスの重みが不十分であり、明確に結論できないと考える。

オピオイド系薬と神経管欠損

FDAは、妊娠早期のオピオイドへの曝露と神経管欠損のリスクに関して報告した2つの後ろ向き症例対照研究^{7,8)}をレビューした。これらの研究では、インタビュー調査を用いて28,000人以上の女性から妊娠中のオピオイド使用についての情報を収集した。両研究とも、神経管欠損のある乳児の母親では、神経管欠損のない乳児の母親よりも、妊娠早期のオピオイド使用が多かった〔aOR 2.2[1.2~4.2]⁷⁾; aOR 2.0[1.3~3.2]⁸⁾〕。両研究とも、オピオイドと神経管欠損の関連を評価するために概して良くデザインされていたが、共通する限界があった。特に、母親へのインタビュー調査を評価に用いたことは、これらの研究結果の妥当性に影響した可能性がある。例えば、神経管欠損のある乳児の母親は、神経管欠損のない乳児の母親よりも、妊娠中のオピオイド曝露について良く思い出した可能性がある。また、オピオイド曝露の可能性があり、神経管欠損のある乳児の母親の方が、研究に参加する割合が高い可能性がある。

妊娠早期のオピオイド曝露に関連する神経管欠損のリスクについて、このリスク上昇を裏付けるに足るエビデンスの重みがあるかを判断するにはさらに研究する必要がある。米国での神経管欠損の絶対リスクは低く、生児出生1万例あたり約4～6例である^{12,13)}。したがって、これらのデータが正しければ、神経管欠損のリスクが2倍高いことは絶対リスクとしてはわずかな増加を示していることになる。

Acetaminophenと注意欠如・多動性障害(ADHD)^B

FDAは、妊娠中のacetaminophenの使用と小児のADHDが関連することを報告した前向きコホート研究を評価した⁹⁾。評価したアウトカムには、多動性障害(HKD)^Dの診断、5歳以降のADHD治療薬の使用、7歳時のADHD様行動(小児の行動についての母親へのインタビュー調査にもとづく)などがあつた。HKDおよびADHD治療薬使用について評価された妊娠例は64,322例、小児の行動について評価された妊娠例は40,916例であつた。

この研究では、妊娠中にacetaminophenを使用した母親では、使用しなかつた母親と比較して、小児のADHD様行動が多かつた〔調整リスク比(aRR) 1.13〔1.01～1.27〕〕。また、妊娠中にacetaminophenを使用した母親では、使用しなかつた母親と比較して、小児のHKDの診断〔aRR 1.37〔1.19～1.59〕〕、ADHD治療薬使用〔aRR 1.29〔1.15～1.44〕〕が有意に多かつた。いずれのアウトカムも、妊娠中のacetaminophenの使用が2つ以上の三半期にわたつた場合および20週間以上の場合に最も強い関連がみられた。

この研究には多くの方法論的限界があり、結果の解釈が難しい。著者らは、妊娠の前年および妊娠中の医療施設利用や薬剤使用など、全体的な健康指標を評価しておらず、観察された関連が正しくない可能性もある。Acetaminophenの力価や用量に関する情報はなく、このため用量依存性については結論を示すことができない。また、著者らはADHDの臨床診断について評価していなかつた。この研究の他に、母体内でacetaminophenに曝露された小児の神経発達に関する観察研究が2つあるが、結果が相反している。とはいえ、いずれの研究もADHDを評価項目に設定しているわけではない^{14,15)}。

FDAは、これらの研究の評価にもとづき、妊娠中のacetaminophen使用と小児のADHDとの関連の可能性についてはエビデンスの重みが不十分であり、明確に結論できないと考える。

文 献

- 1) Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy. *Can Fam Physician* 2010;56:25, 27.
- 2) Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2011;183:1713-20.
- 3) Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.
- 4) Nielsen GL, Skriver MV, Pedersen L, Sørensen HT. Danish group reanalyses miscarriage in NSAID users. *BMJ* 2004;328:109.

^D hyperkinetic disorder

- 5) Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368.
- 6) Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2012;120:113-22.
- 7) Yazdy MM1, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstet Gynecol* 2013;122:838-44.
- 8) Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:314.e1-11.
- 9) Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313-20.
- 10) Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):771-7.
- 11) Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Rathmell JP, Seeger JD, Doherty MS, Fischer MA, et al. Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States. *Anesthesiology* 2014;120:1216-24.
- 12) Wallingford JB1, Niswander LA, Shaw GM, Finnell RH. The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science* 2013;339:1222002.
- 13) Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:1008-16.
- 14) Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, Shepard TH, Bleyer WA, Sampson PD, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology* 1987;35:211-9.
- 15) Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702-13.

参考情報

※2015年1月23日発行の*Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*誌で、米国CDCのAilesらは、2008～2012年に出産可能年齢(15～44歳)の米国女性に処方されたオピオイド鎮痛薬の件数を調査し、先天奇形のリスクがあるにも関わらず米国女性に広く処方されていること、hydrocodone, codeine, oxycodoneの処方件数が多いことを報告しており、より安全な代替薬の利用が可能なことから、出産可能年齢の女性でのオピオイド処方を低減する取り組みが必要であると結論している。<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6402a1.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米CDC】Vol.9 No.06 (2011/03/17) (オピオイド系鎮痛薬の先天性欠損リスクについて)

Vol.13 (2015) No.03 (02/12) R02

【米FDA】

●2014年1月1日～3月31日に終了した市販後医薬品安全性評価の概要^A

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluation Summaries Completed from January 1 – March 31, 2014

Surveillance

通知日:2015/01/02

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm428713.htm>

◇2014年1月1日～3月31日に終了した市販後医薬品安全性評価

新規化合物と生物製剤^B

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Bydureon'] (徐放性 exenatide) 注射用懸濁液 NDA 022200 January 27, 2012	2型糖尿病の成人において 血糖コントロール改善の ために食事療法と運動療 法に加えて使用	注射部位結節および注射 部位反応に関する有害事 象報告が多数特定された。	FDA は規制措置が必要か を判断するため、左記の事 象の評価を継続している。
['Exparel'] (bupivacaine リポソーム 注射用懸濁液) NDA 022496 October 28, 2011	術後鎮痛のため手術部位 に浸潤麻酔 (単回投与)	血腫と感染の有害事象報 告が特定された。	FDA は規制措置が必要か を判断するため、左記の事 象の評価を継続している。
Hydromorphone hydrochloride 注射液, USP 1, 2, 4 mg/mL アンプル, 1, 2, 4 mg/mL Carpject カートリッジ, 1, 2 mg/mL iSecure カート リッジ, 2 mg/mL バイアル NDA 200403 December 1, 2011	患者がオピオイド系鎮痛 薬の使用に適している場 合の疼痛管理	アンプルと薬物送達デバ イスに関する投薬関連の 過誤	FDA は規制措置が必要か を判断するため、左記の投 薬関連の過誤の評価を継 続している。

^A このサイトでは、新薬承認申請 (NDA) および生物製剤承認申請 (BLA) について 2007 年 9 月 27 日以降に承認された医薬品に関し、FDA に寄せられた有害事象報告の進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供している。詳細は、医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。

^B 原文では 1 つの表であるが、ここでは「規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品」と、「重篤な有害事象 (製品表示に未記載または予想外の事象) が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品」の 2 つに分けた表とした。(訳注)

<p>['Janumet XR'] (sitagliptin と徐放性 metformin HCl) 配合錠</p> <p>NDA 202270 February 2, 2012</p>	<p>2型糖尿病の成人で sitagliptin, metformin徐放製剤のいずれの使用にも適している場合に、血糖コントロール改善のために食事療法と運動療法に加えて使用</p>	<p>原形のままあるいは部分的に原形を留めた錠剤が糞便中にみられたとの報告（臨床上の重要性は不明）、および投薬関連の過誤の報告</p>	<p>FDA は規制措置が必要かを判断するため、投薬関連の過誤に関する報告を評価している。</p> <p>2014年2月12日に製品情報が改訂され、糞便中に崩壊が不完全な錠剤が排泄されたことに関する情報が追加された。</p>
<p>['Tasigna'] (nilotinib hydrochloride monohydrate)カプセル</p> <p>NDA 022068 October 29, 2007</p>	<p>新たに診断されたフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph+ CML) の成人患者における慢性期での治療。Nilotinibに関する試験が進行中であり、長期使用での転帰を判断するにはさらにデータが必要。</p> <p>慢性期および移行期で、imatinibなどの治療に抵抗性または不耐容の Ph+ CML成人患者での治療</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. アテローム性動脈硬化症の有害事象報告が、進行中の臨床試験から特定された。 2. 脳血管発作の有害事象報告が特定された。 3. 末梢動脈閉塞性疾患の有害事象が特定された。 4. 空腹時ではなく食事や軽食とともに nilotinib を服用した患者に関する投薬関連の過誤の報告 	<p>FDA は規制措置が必要かを判断するため、これらの事象を評価している。</p>

◇重篤な有害事象（製品表示に未記載または予想外の事象）が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名（有効成分）
['Ablavar'] (gadofosveset trisodium) 液
['Aridol'] (mannitol 吸入用パウダー)
['Cosopt PF'] (dorzolamide hydrochloride-timolol maleate 点眼液) 2%/0.5%
['DaTscan'] (ioflupane I 123) 注射剤
['Intermezzo'] (zolpidem tartrate) 1.75 mg, 3.5 mg 舌下錠
Levetiracetam/生理食塩水 注射液 500 mg/100 mL, 1000 mg/100 mL, 1500 mg/100 mL
['MembraneBlue'] (trypan blue 点眼液) 0.15%
Oxycodone hydrochloride 経口液, USP, 5 mg/5 mL
['Qnasl'] (beclomethasone dipropionate) 鼻エアロゾル, 80 mcg
Topotecan 注射剤 4 mg/4 mL
['Viramune XR'] (nevirapine) 徐放錠
['Zetonna'] (ciclesonide) 鼻エアロゾル
['Zioptan'] (tafluprost 点眼液) 0.0015%

Vol.13 (2015) No.03 (02/12) R03

【 米FDA 】

●2014年4月1日～6月30日に終了した市販後医薬品安全性評価の概要^A

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluation Summaries Completed from April 1 – June 30, 2014

Surveillance

通知日:2015/01/02

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>

◇2014年4月1日～6月30日に終了した市販後医薬品安全性評価^B

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Jentaduetto'] (linagliptin と metformin hydrochloride) 配 合錠 NDA 201281 1/30/12	2型糖尿病の成人患者で linagliptin, metforminのい ずれの使用にも適している場 合に、血糖コントロール改 善のために食事療法と運動 療法に加えて使用	新たな潜在的安全性問題は 特定されなかった。	現時点では規制措置を行う 必要はない。 Linagliptin について現在行っ ている膵炎、血管浮腫、膵臓 の悪性腫瘍の調査は継続す る。
['Picato'] (ingenol mebutate) ゲル, 0.015%, 0.05% NDA 202833 (NME) 1/23/12	日光角化症病変の治療とし て、頭部(顔面、頭皮)に は0.015%ゲル, その他の部 位(体幹, 四肢)には0.05% ゲルを局所使用	投薬関連の過誤および製品 表示に従わない使用により, 皮膚反応と眼部損傷に至っ た例が安全性懸念として特 定された。	FDA は規制措置が必要かを 判断するため、左記の安全性 懸念による影響の評価を継 続している。
['Xiaflex'] (collagenase clostridium histolyticum) BLA 125338 (NME) 2/2/10	触知可能な拘縮索がみられ るデュピトラン拘縮を有 する成人患者の治療など	デュピトラン拘縮を有す る患者で、皮膚移植を要する 重篤な皮膚裂傷の有害事象 報告が特定された。	FDA は、製品表示の改訂を要 求した。

^A このサイトでは、新薬承認申請(NDA)および生物製剤承認申請(BLA)について2007年9月27日以降に承認された医薬品に関し、FDAに寄せられた有害事象報告の進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供している。詳細は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。

^B 原文では1つの表であるが、ここでは「規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品」と、「重篤な有害事象(製品表示に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品」の2つに分けた表とした。(訳注)

◇重篤な有害事象（製品表示に未記載または予想外の事象）が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名（有効成分）
['Advil Allergy and Congestion Relief'] (ibuprofen 200 mg/phenylephrine HCl 10 mg/ chlorpheniramine maleate 4 mg) 錠
['Belviq'] (lorcaserin hydrochloride) 10 mg 錠
['Absorica'] (isotretinoin) カプセル, 10, 20, 30, 40 mg
['Dymista'] (azelastine hydrochloride と fluticasone propionate) 合剤, 点鼻スプレー, 137 µg/50 µg
Indomethacin 注射液
['Omontys'] (peginesatide) 注射液
['PrandiMet'] (repaglinide/metformin HCl 固定用量配合錠)
['Prepopik'] (sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid) 経口液, 10 mg sodium picosulfate/sachet
['Suprenza'] (phentermine hydrochloride) 口腔内崩壊錠
['Trelstar'] (triptorelin pamoate 注射用懸濁液) 3.75 mg, 11.25 mg, 22.5 mg
['Vascepa'] (icosapent ethyl) カプセル, 1 g
['Zuplenz'] (ondansetron) 口腔内溶解フィルム 4 mg, 8 mg

Vol.13(2015) No.03(02/12) R04

【 EU EMA 】

●Ambroxol および bromhexine: 重篤なアレルギー反応のリスクは低いと PRAC が判断

PRAC considers risk of severe allergic reactions with ambroxol- and bromhexine-containing medicines to be small

Referral

通知日: 2015/01/12

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ambroxol_and_bromhexine_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500180277.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ambroxol_and_bromhexine-containing_medicines/human_referral_prac_000038.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

(抜粋)

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aは、ambroxol含有医薬品および bromhexine含有医薬品^Bのレビューを完了した。去痰薬として広く用いられているこれらの医薬品について、アレルギー反応のリスクが懸念されたことから、レビューを行っていた。

PRACは、上記の医薬品のアレルギー反応リスクは低いとはいえ、製品情報改訂により重度アレルギー反応についての詳細情報を追加し、重症皮膚有害反応 (SCAR) を副作用として記載すべ

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B これらの医薬品のレビュー開始の通知と説明は、【EU EMA】Vol.12 No.10(2014/05/08)を参照。(訳注)

きであると考えている。SCARには、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群などが含まれる。



Ambroxolおよびbromhexineに関するレビューは、ambroxolによるアレルギー反応およびSCARの報告を受け、ベルギーの医薬品庁 (AFMPS) からの要請で開始された。医学文献からも、ambroxolが関連した可能性のあるSCARの症例がいくつか特定された。Bromhexineは体内で主としてambroxolに代謝されるため、上記のレビューはbromhexine含有医薬品も対象とした。Bromhexineの使用に関連したアレルギー反応もいくつか報告されている。

PRACは、ambroxolおよびbromhexineの使用に伴う重度アレルギー反応およびSCARに関して利用可能なデータおよびすべての報告を評価した。PRACは、アレルギー反応が既知のリスクであり、リスクの程度も従来通り低いことを確認した。またPRACは、これらの医薬品にSCARのリスクがわずかながら伴うことを確認した。PRACは、ambroxolおよびbromhexineの製品情報にSCARのリスクについて追加し、SCARの症状が発現した場合にはただちに治療を中止すべきとの助言を記載するよう勧告した。

PRACの勧告は今後CMDh (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Cに提出され、最終的見解が採択される予定である。

参考情報

※ニュージーランド医薬品有害反応委員会 (MARC) の12月の議事録によると、ニュージーランドでもbromhexineの有害作用 (アレルギー反応, SCAR) や小児での使用に関するベネフィットリスク評価が行われ、MARCは、bromhexine含有咳止め・かぜ薬の6歳未満への使用禁止などの勧告を行っている。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes160.htm#3.2.2>

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.10 (2014/05/08),

【豪TGA】Vol.10 No.19 (2012/09/13) (小児用OTC咳止め・かぜ薬に関する勧告)

薬剤情報

◎Ambroxol [アンブロキシオール塩酸塩, Ambroxol Hydrochloride, 去痰薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Bromhexine [ブロムヘキシン塩酸塩, Bromhexine Hydrochloride (JP), 去痰薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^C Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

Vol.13 (2015) No.03 (02/12) R05

【 EU EMA 】

●臨床試験データの公表

Publication of clinical reports

Press release

通知日:2014/10/02

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500174767.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002181.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAが臨床試験データの公表に関して採択した画期的な政策が、2015年1月1日に発効。



EMAは、医薬品に関する承認可否決定の根拠に用いられた臨床試験報告を公表する決定を行った。EMAの管理委員会(Management Board)は、この18カ月間にわたり患者、医療従事者、アカデミア、産業界、他の欧州機関と広範な協議を行った後、2014年10月2日の会議でこの新たな政策を全会一致で採択した。同政策は2015年1月1日に発効し、その日以降に提出されるすべての中央審査方式の販売承認申請に含まれる臨床試験報告に適用される。臨床試験報告は、承認申請の決定が下り次第、公表される。

「本政策の採択は、公衆衛生や医薬品の研究開発の透明性に関し、新たな基準を打ち立てるものである」と、EMAのGuido Rasi長官(Executive Director)は述べた。「臨床試験報告にかつてないレベルでアクセスできることは、患者、医療従事者、アカデミア、産業界にとって益になるであろう」。

EMAのこの新政策は、臨床試験に関するEUの新たな規則(EU Clinical Trials Regulation)の実施に先立ち、有用な相補的ツールとなるであろう(EU Clinical Trials Regulationは2016年5月以降に発効予定^{*1})。EMAは、この新政策により、EMAの意思決定に関する一般の人々の理解が深まることで、規制機関の業務への信頼が高まることを期待している。さらに、アカデミアや研究者は、データセットを改めて評価することが可能となる。また、臨床試験報告の公表は、臨床試験の重複回避や、技術革新の推進、新薬開発の促進にも役立つであろう。

同政策の利用条件によれば、利用者はデータを画面上で閲覧・検索すること、もしくは情報をダウンロード・印刷・保存することが可能となる^A。臨床試験報告は、営利目的で使用することはできない。一般に、この臨床試験報告は企業の商業上の機密情報を含んでいない。商業上の機密情報とみなされる情報(そのような場合は少ないが)は取り除いて編集される。この編集作業は同政策の付属書に記載された原則に従って行われる。この編集に関する決定権はEMAに属する。

^A Q&Aによれば、一般的情報を得る目的か、学術的・非営利的研究目的かにより、利用条件が異なるとしている。
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500174378.pdf (訳注)

この新政策は段階的に実施される。第1段階は2015年1月1日から開始される。新政策の発効後に提出された医薬品製造販売承認申請については、販売承認が下り次第、EMAはその承認の根拠となった臨床試験報告を公表する。既承認薬品の剤型・力価等の拡張や適応拡大については、2015年7月1日以降に提出された申請に関し、承認後、臨床試験報告を公表する予定である。

EMAは、将来個々の患者データも利用可能とする計画を立てている。患者データへのアクセスに関わるさまざまな法的・技術的問題に対処するため、EMAはまず、患者、医療従事者、アカデミア、および産業界と協議を行う予定である。患者データを公表する際に患者のプライバシーを十分に保護することは、EMAにとって極めて重要である。

この新政策は、文書の開示に関するEMAの既存の政策に置き換わるものではない。新政策については、遅くとも2016年6月には見直しを行う予定である。

注:

1. 本プレスリリースは、政策の最終版およびQ&Aとともに、下記のEMAのサイトで閲覧できる:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000555.jsp&mid=WC0b01ac0580607bfa

2. EMAは透明性への取り組みの一環として、2013年6月～9月にパブリックコメントを募り、寄せられたすべてのコメントと、それらのコメントの概要を公表した。また、2014年5月に患者・消費者、製薬業界、アカデミア、および科学誌の編集者それぞれとの2回目の協議を行い、その要約も公表した。

参考情報

*1: EMAは2015年1月21日付で、2016年5月28日以降に施行予定のEU Clinical Trials Regulationに関して通知を行った。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/01/news_detail_002253.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.15 (2014/07/17), Vol.9 No.13 (2011/06/23)

Vol.13 (2015) No.03 (02/12) R06

【NZ MEDSAFE】

●Sodium valproate: 妊娠中の使用に伴うリスク

Use of Sodium Valproate in Pregnancy

Prescriber Update Vol.35 No.4

通知日: 2014/12/11

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20December%202014.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2014SodiumValproate.htm>

◇ **重要なメッセージ**

- Sodium valproate [‘Epilim’] の妊娠中の使用は禁忌である。
- 他の治療が無効または忍容性がない場合を除き、妊娠する可能性のある女性は sodium valproate を使用すべきではない。
- 母体内で sodium valproate に曝露された乳児での先天奇形のリスクは、6～12%と推定されている。
- 母体内で valproate に曝露された小児での自閉症スペクトラム障害のリスクは、約4%と推定されている。
- 母体内で valproate に曝露された小児は、他の抗てんかん薬に曝露された小児と比べ、IQの低下がみられる。
- Valproate の用量を1000 mg/日未満に減量し、受胎前後に高用量の葉酸を摂取することで^A、一部の奇形や認知機能障害のリスクが低減する。
- 妊娠中の痙攣発作や、他の抗てんかん薬も、発達上の有害転帰や奇形のリスクとの関連がみられている。



Sodium valproate [‘Epilim’] は、ニュージーランドでは1964年に抗てんかん薬として初めて上市され¹⁾、現在、原発性全般てんかん、部分(焦点性)てんかん、および双極性障害の治療を適応としている。

[‘Epilim’] は、先天奇形と発達への影響のリスクのため、妊娠中の使用は禁忌である。データシートにおいても、他の治療が無効または忍容性がない場合を除き、妊娠する可能性のある女性は sodium valproate を使用すべきではないと勧告している。妊娠する可能性のある女性に対し、[‘Epilim’] を処方する前に、治療のベネフィット/リスクについて医学的助言を行うべきである。

^A 妊娠一般について、受胎前後の葉酸摂取により神経管欠損のリスクが低減される可能性が示されているが、valproate への曝露について、葉酸により先天異常のリスクが軽減するか調査したエビデンスはまだないことに注意。〔訳注: 2015年1月22日付英MHRAのDrug Safety Update (Vol.8, No.6) “Medicines related to valproate: Risk of abnormal pregnancy outcome” 参照〕

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/medicines-related-to-valproate-risk-of-abnormal-pregnancy-outcomes>

◇先天奇形

Valproateの催奇形性に関する最初の報告は1980年に公表され、1984年に胎児バルプロ酸症候群(FVS)^Bという用語が提唱された¹⁾。Valproateへの曝露はさまざまな異常と関連がみられており(表)、臨床症状は個々の患児によりさまざまである。臨床症状の多様性は、妊娠中の母親の痙攣発作、葉酸の摂取状況、valproateの曝露量と曝露時期、遺伝的素因、親に関する要因(例えば、IQや社会経済的地位)など、多くの要因が影響していると考えられる¹⁾。

Valproateへの母体内曝露があった場合の先天奇形のリスクは、自然発生率(2~3%)より高い¹⁾。

表1: Valproateへの曝露との関連が最もよくみられている先天異常

神経管欠損	二分脊椎	無脳症
先天性心欠損	心室中隔欠損症 動脈管開存症	心房中隔欠損症 大動脈狭窄
四肢欠陥	橈側列欠損 裂手症 屈指症	多指症 折り重なり趾
泌尿生殖器形成異常	尿道下裂	
皮膚異常	毛細血管腫	
顔貌異常	三角頭蓋 アーチ型の薄い眉 幅広い鼻梁 薄い上唇 眼窩下の溝	前頭突出 内眼角贅皮 上向きの小さな鼻 長い人中

妊娠レジストリのデータから、母体内で抗てんかん薬に曝露された小児での先天奇形のリスクに関し、以下のことが見出された。

Valproate曝露に伴うリスクについては、

- 英国およびアイルランドのてんかん・妊娠レジストリ^C(抗てんかん薬の曝露のあった妊娠例の3分の1を含む)での推定発生率は6.7%, 95%信頼区間(CI) [5.5~8.3%]である²⁾。
- 北米抗てんかん薬・妊娠レジストリ^Dでの推定発生率は9.3%である²⁾。
- 国際的抗てんかん薬・妊娠レジストリ^Eでの推定発生率は9.7%である²⁾。
- オーストラリア妊娠レジストリ^F(抗てんかん薬の曝露のあった妊娠例すべての12分の1を含む)での推定発生率は12.4%である³⁾。

それに対し、carbamazepineの使用に伴う奇形のリスクは、英国およびアイルランドのレジストリで2.6%, 95%CI[1.9~3.5%], lamotrigineの使用に伴う奇形のリスクは2.3% [1.8~3.1%]であった²⁾。

^B fetal valproate syndrome

^C Epilepsy and Pregnancy Registers

^D North American Anti-Epileptic Drug Pregnancy Registry

^E International Registry of antiepileptic drugs and pregnancy

^F Australian Pregnancy Registry

Valproateへの曝露は、二分脊椎のリスクとの関連も示されており、推定発生率は1～2%である(自然発生率は0.2～0.5%)。Carbamazepineへの曝露に伴うリスクは0.5～1%と推定されている¹⁾。

一部のレジストリから、valproateの母体内曝露による用量依存的影響が示されている²⁻³⁾。一般に、用量が1000 mg/日を超えた場合、上述した異常のリスク上昇と関連がみられている¹⁾。オーストラリア、英国、およびアイルランドのレジストリのデータでは、1000 mg/日を超える妊婦の平均valproate使用用量と胎児奇形との間に関連がみられた。また、これらのデータから、奇形がみられなかった妊娠例では、妊婦が使用したvalproateの平均用量は850～900 mg/日であったことも明らかになった。オーストラリアでは、過去5年間、妊婦が使用するvalproateの用量は減少しており、それと並行して、二分脊椎や尿道下裂の発生率が有意に低下している³⁾。

多剤療法を必要とする女性では、先天奇形のリスクが高くなる¹⁾。

他の抗てんかん薬も奇形との関連がみられている。例えば、小頭症はcarbamazepineの母体内曝露との関連が示されている¹⁾。

◇有害反応モニタリングセンター(CARM)^Gへの報告

CARMには、胎児バルプロ酸症候群(FVS)の症例が13例報告されている。最初の報告は1997年で、最も新しい報告は2014年であった。母親が使用したvalproateの用量が記載されていたのは2例のみであったが、いずれも1000 mg/日を超えていた。症例の大半は、FVSの小児が出生して1年後以降に報告されており、受胎時に葉酸を摂取していたか否かに言及した報告はなかった。

◇他の出生転帰

妊娠中の全般強直間代性発作は、在胎期間短縮と低出生体重に関連するが、母体内でvalproateに曝露された小児の大半は正常体重である¹⁾。

最近の研究では、妊娠中の抗てんかん薬使用と自然流産や死産のリスクとの関連は見出されなかった⁴⁾。

母体内でvalproateに曝露された小児は、出生時に、哺乳障害、低血糖症、びくつき、易刺激性、低体温などの離脱症状を示すことがある¹⁾。

◇認知機能障害および行動上の問題

FVSの小児は認知機能障害を示すことも注目されてきた。重度のFVSの小児における発達遅延は、世界各国でみられている。発達遅延が最も多くみられるのは発語および言語である¹⁾。FVSの小児の全検査IQの平均は80～90台であるが、言語性IQには有意な低下がみられる¹⁾。

FVSの小児では、自閉症、アスペルガー症候群、および自閉症スペクトラム障害が通常より多く診断・報告されているが、valproateに曝露され、FVSを発現していない小児でも、それらの障害がみられる。

デンマークの集団ベースの研究で、自閉症スペクトラム障害と自閉症^{*1)}のリスクについて調査・

^G Centre for Adverse Reactions Monitoring

検討された⁵⁾。母体内でvalproateに曝露された小児が、集団全体、およびてんかん患者の母親から出生した小児のコホートと比較された。

この研究で、自閉症スペクトラム障害に関し、以下のことが示された。

- 全集団を対象とした解析では、valproateに曝露された小児での自閉症スペクトラム障害の絶対リスクは、4.4%であった。全体での絶対リスクは1.2%であった。
- てんかんを有する母親から出生した小児を対象とした解析では、valproateに曝露された小児での自閉症スペクトラム障害の絶対リスクは4.2%であった。Valproateに曝露されなかった小児での絶対リスクは2.4%であった。

この研究で、自閉症に関し、以下のことが示された。

- 全集団を対象とした解析では、valproateに曝露された小児での自閉症の絶対リスクは2.5%であった。全体での絶対リスクは0.5%であった。
- てんかんを有する母親から出生した小児を対象とした解析では、valproateに曝露された小児での自閉症の絶対リスクは3%であった。Valproateに曝露されなかった小児での絶対リスクは1%であった。

NEAD^H研究では、母体内でvalproateまたはphenytoinに曝露された小児で、適応機能(親による評価)に有意な用量依存的低下が見出された。妊娠中にvalproateを使用した母親から出生した小児は、注意欠如・多動性障害(ADHD)^Iと診断されるリスクが高いことが示された⁶⁾。

NEAD研究でのIQの測定によれば、valproateに曝露された小児(6歳)の平均IQは正常範囲内であったが、他の抗てんかん薬に曝露された小児に比べると低かった。すなわち、valproateに曝露された小児は97(95%CI[94~101])であったのに対し、lamotrigineに曝露された小児は108[105~110]であった⁷⁾。

◇管 理

Health and Disability Code of Rightsにより、妊娠中にvalproateによる治療を必要とする女性には、治療のベネフィット/リスクに関する情報を伝えなければならないとされ、この情報は、求められれば、書面で提供しなければならないとされている^J。

妊娠中に使用して絶対安全な抗てんかん薬はない、ということ認識することは重要である¹⁾。一方で、妊娠中に痙攣発作が起こった場合にも、発達上の転帰不良との関連がみられる。

Valproateによる治療を必要とする女性にとって、1日用量が1000 mg未満であれば、奇形のリスクは低減する。しかし、用量調節を行う場合は必ず、痙攣発作を十分コントロールできるよう、妊娠前から十分に余裕をもって行うべきである¹⁾。

高用量の葉酸を、少なくとも妊娠6週間前から摂取することが推奨されている¹⁾。一般に、受胎前

^H Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs

^I Attention Deficit Hyperactivity Disorder

^J 消費者向け医薬品情報が得られるサイト: <http://www.medsafe.govt.nz/consumers/CMI/e/Epilim.pdf>

後での葉酸の摂取は、自閉症のリスク低下との関連がみられている⁵⁾。NEAD研究の結果は、受胎前での葉酸の摂取をある程度支持している。母親が葉酸を摂取していたと報告した親は、小児に身体的愁訴や非定型的行動が少ないと述べており、教師も、これらの小児では不安障害のレベルが低いことを支持していた⁶⁾。葉酸を摂取した母親から出生した小児では、摂取しなかった場合に比べ、IQも高かった^{7)K}。

英国およびアイルランドの妊娠レジストリでは、母親が受胎前後および妊娠中に葉酸サプリメントを摂取していた場合、小児での神経管欠損の発生頻度がやや低いことが示された²⁾。

女性に対し、有害な妊娠転帰に関連する他のいかなるリスク因子にも対処するよう奨励すべきである。

文献および関連資料

- 1) Kini U. 2006. Fetal valproate syndrome: a review. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 7: 123–130.
- 2) Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. 2014. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85: 1029–1034.
- 3) Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE. 2013. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 81: 999–1003.
- 4) Bech BH, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, et al. 2014. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ* 349: g5159.
- 5) Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. 2013. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism *JAMA* 309: 1696–1703.
- 6) Cohen MJ, Meador KJ, Browning N et al. 2013. 'Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/ behavioural functioning at age 6 years. *Epilepsy & behaviour* 29: 308–315.
- 7) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. 2013. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 12: 244–52

参考情報

※豪TGAも、2014年8月1日付の*Australian Prescriber* (Vol.37, No.4)で、sodium valproateの安全な使用に関する解説記事を公表している。

<http://www.australianprescriber.com/magazine/37/4/124/7>

※英MHRAから、2015年1月21日付Press releaseで、2014年のEMAのレビューを受け、医療従事者および患者向けに新たな情報冊子を作成中であると伝えている。

<https://www.gov.uk/government/news/stronger-advice-on-the-use-of-valproate-medicines-in-women>

^K NEAD 研究から得られたこれらの結果は、同研究の対象となった抗てんかん薬全体に関する結果であり、valproate への曝露に限った結果ではないことに注意。文献 7 では、抗てんかん薬全体では、母親が葉酸摂取した小児では、そうでない小児より IQ がある程度良いという結果が得られているが、valproate 曝露のあった小児に限った解析では、母親の葉酸摂取の効果はほとんどみられない。(訳注)

*1: 自閉症スペクトラム障害と自閉症:

文献5によると、自閉症スペクトラム障害には、小児自閉症(自閉症性障害)、アスペルガー症候群、非定型自閉症、その他の、または詳細不明の広汎性発達障害などがある。小児自閉症は、最も重度の自閉症スペクトラム障害であり、診断基準は、(1) 常同的行動、(2) 対人関係の障害、(3) 意思伝達の障害に関連した症状である。小児自閉症と診断されるのは、3歳までに上記(1)～(3)のうち少なくとも1つを発現している場合。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.23 (2014/11/06), 【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23), Vol.9 No.15 (2011/07/21), 【豪TGA】Vol.12 No.22 (2014/10/23)ほか

薬剤情報

◎Valproic Acid[{バルプロ酸ナトリウム, Sodium Valproate} (JP), 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

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子, 天沼 喜美子