

# 医薬品安全性情報 Vol.3 No.18 (2005/09/22)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

### 各国規制機関情報

- 重要な警告: ['Herceptin'] (trastuzumab) [米 FDA] .....2
  - FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2005 年 7 月) [米 FDA] .....4
  - ['Adderall XR'] (amphetamine 塩類) と重篤な有害事象 [カナダ Health Canada] .....6
  - Thioridazine の販売停止: 不整脈のリスク [カナダ Health Canada] .....8
  - 長時間作用型 beta-2-作動薬: 喘息関連死と呼吸器関連の転帰 [カナダ Health Canada] .....9
  - Paroxetine: 妊娠中の服用に注意 [豪 TGA] .....10
- 関連情報: 妊娠女性の SSRI 抗うつ剤に関する医療従事者向け情報 .....11

注: ['○○○']○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報(2005/09/14 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.3(2005) No.18(09/22) R1

【 米 FDA 】

Important Drug Warning:[‘Herceptin’](trastuzumab)

● 重要な警告:[‘Herceptin’](trastuzumab)

通知日:2005/08

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/HerceptinDDL\\_0805.FINAL.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/HerceptinDDL_0805.FINAL.pdf)

(Web 掲載日 2005/08/31)

Genentech 社は、[‘Herceptin’](trastuzumab)使用に関連する新たな心毒性情報について通知する。本情報は、手術可能な HER2 過剰発現の乳癌の 2,043 人の女性で実施された無作為化、第 III 相の NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) 研究 (B-31) に基づく。この試験により、化学療法のみを受けた患者群に比較して、[‘Herceptin’]を併用した患者群で心毒性の有意な増加が示された。

2005 年 5 月の ASCO (American Society of Clinical Oncology) の年次総会で、NSABP B-31 試験と NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) N9831 試験の合同解析の発表に際して NSABP B-31 試験の安全性データの予備解析が発表された。NSABP B-31 試験では、一つには

[‘Herceptin’]に関連する心毒性を特定すること、また[‘Herceptin’]の投与中の心毒性の予兆としてまた心毒性の早期の特定の助けとしての連続的な心モニタリングの評価が意図されていた。

NSABP B-31 試験では、標準的な補助化学療法への[‘Herceptin’]の追加を評価した。化学療法では、doxorubicin と cyclophosphamide (AC) の 4 サイクルの投与に続き、3 週毎に paclitaxel が 4 サイクル投与される。患者は paclitaxel 投与中に承認された用法用量で[‘Herceptin’]を 1 年間投与される群 (II 群)、もしくは paclitaxel 単独投与の群 (I 群) に無作為化された。患者は化学療法開始時に MUGA (multigated acquisition scan: 心臓スキャンマルチゲート収集法) もしくは心エコー図により心機能の評価され、また[‘Herceptin’]投与の有無に関わらず AC 投与終了時および paclitaxel 投与開始 6, 9, 18 ヶ月後に追跡評価を受けた。それぞれの治療の開始時の左室駆出率 (LVEF) 測定が正常値範囲内であり、心筋症、うっ血性心不全、心筋梗塞や不整脈を含む心疾患の既往や現病のない患者を適格とした。

[‘Herceptin’]投与開始前には、LVEF 測定値が正常値下限 (LLN) 以上であり、開始時測定値より 15 ポイント以上下がらないことが要求された。LVEF の無症候性の減少がある II 群の患者に対して、[‘Herceptin’]の用量補正のためのガイドラインを以下の表に記載する。

症候性の心毒性を示した患者には、[‘Herceptin’]の投与を中止し、再投与は行わなかった。心毒性により[‘Herceptin’]投与を中止した事例において、paclitaxel は治験者の裁量により投与され

表: NSABP B-31 試験における[‘Herceptin’]の用量補正ガイドライン

LVEF と LLN との関係	LVEF の減少		
	<10%	10~15%	≧16%
正常値範囲内	投与継続	投与継続	保留 a
LLN を 1~5% 下回る	投与継続	保留 a	保留 a
LLN を 6% 以上下回る	投与継続	保留 a	保留 a

LLN=正常値下限;LVEF=左室駆出率

a:4 週間後に LVEF を再度評価する。継続基準を満たした場合, [‘Herceptin’]投与を再開する。

連続で 2 回, もしくは合計 3 回投与が保留になった場合, [‘Herceptin’]の投与を中止する。

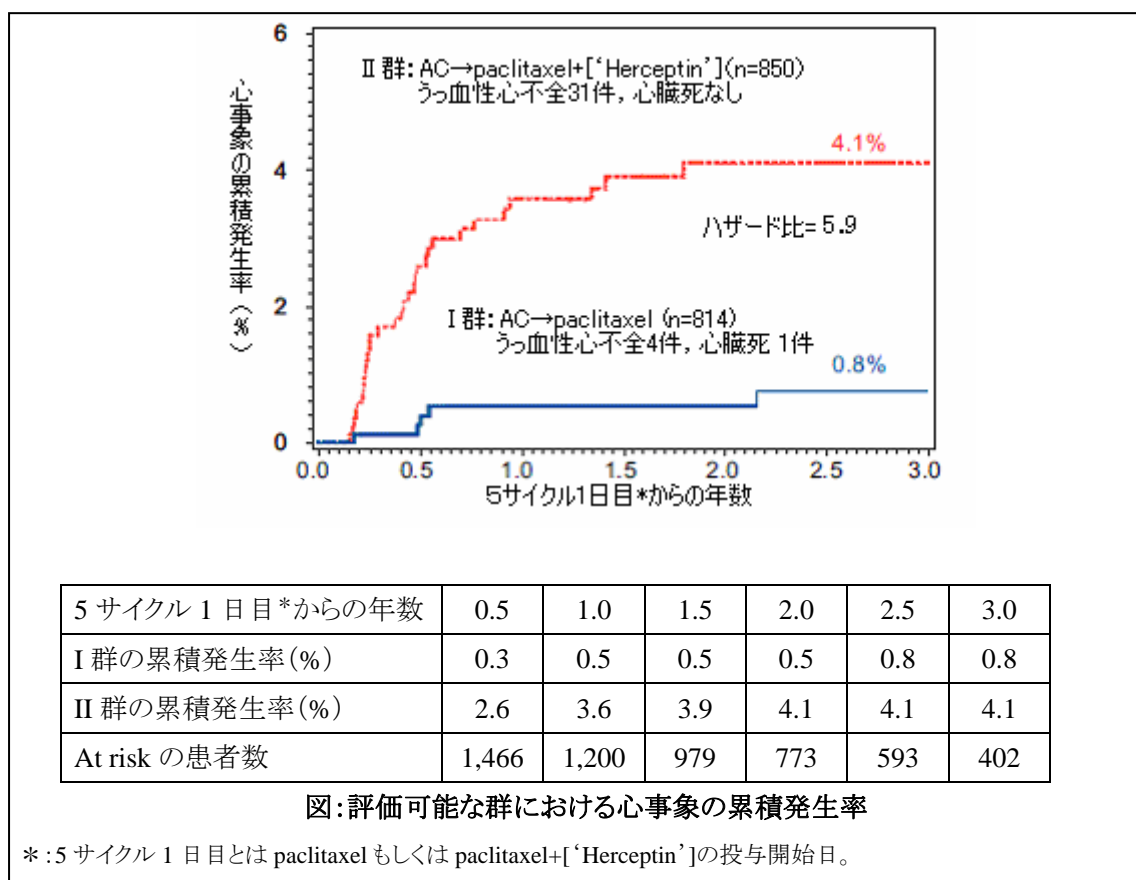
た。

合計 1,019 人の患者が[‘Herceptin’]投与群(II 群)に無作為化された。2005 年 4 月までの予備データおよび予備解析によれば, 6.8%の患者が AC 投与期間中に LVEF の低下や心毒性の症状を経験したため, プロトコールに従って[‘Herceptin’]投与の開始を見合わせた。十分な心機能があり[‘Herceptin’]投与を開始した評価可能な患者のうち, 30.5%が無症候性の LVEF 低下や心症状のため 1 回以上投与を延期した。18.6%の患者で, 無症候性の LVEF 低下(14.3%)や症候性の心機能異常/その他の心毒性(4.3%)のため, 1 年間の投与完了前に中止した。さらに, NYHA (New York Heart Association)心機能分類ⅢやⅣのうっ血性心不全や心臓死の 3 年間の累積発生率が, 対照群(0.8%)に比較して[‘Herceptin’]投与群(4.1%)で統計的に有意に増加した。[‘Herceptin’]投与群で心臓死は観察されず, 対照群で 1 例観察された。NSABP B-31 試験および NCCTG N9831 試験で収集された心機能に関わる安全性データの最終解析が継続中である。

下記のグラフ(図)に評価可能な群における心事象の発症の経時変化を示す。

心機能異常のリスクファクターについては, NSABP B-31 試験と NCCTG N9831 試験のデータが入手され次第解析する予定である。NSABP 研究者の予備解析によれば, 年齢および AC 化学療法後の LVEF が, 症候性の心機能異常の最大のリスクである可能性がある。

[‘Herceptin’]単独療法は, HER2 タンパクが過剰発現した転移性乳癌があり, これに対し 1 回以上の化学療法を受けた患者に適応がある。Paclitaxel と[‘Herceptin’]の併用は, HER2 タンパクが過剰発現した転移性の乳癌があり, これに対し化学療法を受けたことのない患者の治療に適応がある。[‘Herceptin’]を使用する患者には, HER2 タンパクの過剰発現を予測できる有効な分析により腫瘍を診断すべきである。[‘Herceptin’]は, 新たに診断された手術可能な乳癌を含むその他の患者に対して適応がないことに注意すべきである。



©トラスツズマブ (遺伝子組み換え) [trastuzumab (genetical recombination), 抗悪性腫瘍剤, HER2 ヒト化モノクローナル抗体] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3 (2005) No.18 (09/22) R2

【 米 FDA 】

FDA MedWatch

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—July 2005

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2005 年 7 月)

通知日: 2005/09/08

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/jun05\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/jun05_quickview.htm)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の各項目の表示の改訂を含む。簡易版(表)には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号:C (contraindications) = 禁忌, BW (boxed warning) = 枠組み警告, W (warnings) = 警告,  
P (precautions) = 使用上の注意, AR (adverse reactions) = 副作用

一般名	商品名 (米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Diclofenac Sodium/Misoprostol	Arthrotec (Tablets)	○			○	
Celecoxib	Celebrex (Capsules)	○	○	○	○	○
Etonogestrel/Ethinyl estradiol	NuvaRing (Vaginal ring)	○		○	○	
Piperacillin Sodium	Pipracil	○			○	○
Pravastatin Sodium	Pravachol (Tablets)	○		○		○
Mifepristone	Mifeprex (Tablets)		○	○		
Etanercept	Enbrel (Subcutaneous Injection)			○	○	○
Fluticasone Propionate	Flovent Diskus (Inhalation powder)			○	○	○
Cyclosporine capsules, USP Cyclosporine oral solution, USP	Neoral (Soft Gelatin Capsules) Modified Neoral (Oral Solution) Modified			○	○	
Levonorgestrel	Norplant System (Implants)			○		
Atazanavir Sulfate	Reytaz (Capsules)			○	○	
Cyclosporine capsules, USP Cyclosporine oral solution, USP Cyclosporine injection, USP	Sandimmune (Soft Gelatin Capsules) Sandimmune (Oral Solution) Sandimmune (Injection)			○	○	
Mixed salts of a single-entity Amphetamine product	Adderall XR (Extended-Release Capsules)				○	○
Rosiglitazone Maleate	Avandia (Tablets)				○	○
Irinotecan Hydrochloride	Camptosar (Injection)				○	○
Tadalafil	Cialis (Tablets)				○	○
Vardenafil Hydrochloride	Levitra (Tablets)				○	○
Sibutramine Hydrochloride Monohydrate	Meridia (Capsules)				○	
Amlodipine Besylate	Norvasc (Tablets)				○	
Paroxetine Hydrochloride	Paxil (Tablets and Oral Suspension)				○	
Paroxetine Hydrochloride	Paxil (Controlled-Release Tablets)				○	
Acarbose	Precose (Tablets)				○	○
Sevelamer Hydrochloride	Renagel (Tablets)				○	

一般名	商品名 (米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Septra (Tablets) Septra DS (Tablets) Septra (Suspension) Septra (Grape Suspension)				○	
Montelukast Sodium	Singulair (Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules)				○	○
Sildenafil Citrate	Viagra (Tablets)				○	○
Adenosine	Adenocard IV (Injection)					○
Adenosine	Adenoscan (Injection)					○
Olmesartan Medoxomil	Benicar (Tablets)					○
Olmesartan Medoxomil-Hydrochlorothiazide	Benicar HCT (Tablets)					○
Cefdinir	Omnicef (Capsules) Omnicef Powder (Oral Suspension)					○
Voriconazole	Vfend (Tablets) Vfend I.V. (Injection) Vfend (Oral Suspension)					○

**Vol.3 (2005) No.18 (09/22) R3**

**【カナダ Health Canada】**

**['Adderall XR'] and serious adverse events**

- ['Adderall XR'] (amphetamine 塩類) と重篤な有害事象

通知日: 2005/09/02

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/adderall\\_xr2\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/adderall_xr2_hpc-cps_e.html)

Shire BioChem 社は Health Canada との協議を受けて、カナダの医療従事者に対し、注意欠陥多動性障害 (ADHD) の治療用の ['Adderall XR'] (amphetamine 塩類徐放性カプセル) の再販売を通知する。カナダの製品モノグラフは、2004 年 11 月に Shire BioChem 社が提示したように改訂する予定である。提示した文章には、['Adderall XR'] の誤使用に関する警告、および器質的な心異常のある患者では通常本剤を使用すべきではないことが記載されている。

国際的なデータの予備的なレビューにより、['Adderall'] の使用が、通常の推奨用量を服用した小児や成人において、突然死/心臓死および卒中発作のリスクの上昇に関連した可能性があるという懸念から、2005 年 2 月 9 日 Health Canada はカナダでの本剤の販売を差し止めた。カナダでは、['Adderall XR'] を服用した患者の死亡の報告はない。

独立した NDC (New Drug Committee: 新薬委員会) の勧告を受けて、Health Canada が再評価した上で、今回の再販売が決定された。同委員会は小児心臓内科医、小児の発達障害や行動障害の専門医により構成され、薬剤疫学者が議長を務めた。今回の再評価には以下の包括的な再検討を含んでいる。

- 1) 一般母集団における突然死/心臓死および卒中発作
- 2) [‘Adderall’] と他の ADHD 治療薬の有害事象報告率について、薬剤疫学的分析

今回の再評価の結論は以下を含む。

- ・証明されていないが、理論的にはすべての ADHD 治療薬で、突然死/心臓死のリスクを上昇させる薬理学的な可能性があり、医療従事者にこのことを通知すべきである。
- ・[‘Adderall’] が他の ADHD 治療薬に比較して突然死/心臓死や卒中発作のリスクを上昇させるという意見を支持するエビデンスは不十分である。

#### ◇小児の突然死/心臓死

一般の小児母集団において、突然の原因不明の死亡や心臓死のリスクファクターは、気づいていない心異常、幼少期の突然死の家族歴や心室性不整脈を含む可能性があるが、これに限定するものではない。

ADHD の管理に使用されるすべての薬剤は突然死/心臓死のリスクを理論的に上昇する可能性があることが分かっている。このリスクの上昇は、一般母集団においての運動や他の激しい活動による上昇と同程度なのか、先天的もしくは後天的な心リスクファクターによるものかは不明である。

#### ◇製品モノグラフの改訂

NDC の勧告により、Health Canada は 2004 年 11 月に Shire BioChem 社が提示したカナダの製品モノグラフの改訂を承認する。改訂は以下の警告の追加を含む。

- ・器質的な心異常のある小児において、治療用量での amphetamine による突然死が報告されている。
- ・器質的な心異常を持つ患者には、通常[‘Adderall XR’]を使用すべきではない。
- ・Amphetamine の誤使用は突然死を含む重篤な心有害事象を生じる可能性がある。

また、心筋梗塞、突然死および卒中発作を有害事象の報告の一覧に加えた。

今後の参考のために、添付した製品モノグラフ改訂を参照して欲しい。

#### ◇有害事象の報告

他の興奮剤と同様に[‘Adderall’]を服用する患者においても、突然死/心臓死や卒中発作の報告割合は、本剤を投与しない母集団そのものの発症率より少ない。しかしすべての薬剤と同様に、市販後の副作用は未報告もあるため、報告割合と母集団そのものの発症率を比較することは困難である。

◎アンフェタミン (amphetamine, 非カテコラミン・アドレナリン作用薬) 海外: 発売済 (ADHD 治療薬として)

◎デキストロアンフェタミン (dextroamphetamine, 非カテコラミン・アドレナリン作用薬) 海外: 発売済 (ADHD 治療薬として)

◇関連情報

Report of the "[ 'Adderall XR' ] New Drug Committee"

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/new-drug-com-nouvelle-drogue/ndca\\_rep\\_cnm\\_a\\_rap\\_2005-08-25\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/new-drug-com-nouvelle-drogue/ndca_rep_cnm_a_rap_2005-08-25_e.html)

**Vol.3 (2005) No.18 (09/22) R4**

**【 カナダ Health Canada 】**

**Sales of Anti-psychotic Drug Thioridazine to Be Stopped**

● **Thioridazine の販売停止：不整脈のリスク**

通知日：2005/09/08

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005\\_95\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_95_e.html)

Health Canada は抗精神病薬 thioridazine の製造業者による販売を 2005 年 9 月 30 日までに停止するよう勧告した。この措置は、死に至る危険性のある不整脈に関連して 2005 年 6 月に Health Canada が製造業者に対して要求した、リスクを上回る thioridazine のベネフィット、とりわけ、より安全性の高い抗精神病薬が存在する状況下であえて thioridazine を使用することのベネフィットを示す説得力のあるエビデンスが提出されなかったことによる。Health Canada には 2000 年から 2005 年の間に、thioridazine との関連が疑われる 3 件の死亡症例の報告があった。

Health Canada は thioridazine を服用している患者に対して、服用を続けながら担当医と代わりの治療法への変更を相談するように勧告している。このため、薬局での thioridazine 販売は停止されず、Health Canada はこの移行期間に対応できる十分な thioridazine の供給量が残っていると考えている。薬局からの供給量の不足や、患者の代替薬への移行がうまくいかない場合、処方医は Health Canada の Special Access Programme に連絡して thioridazine を入手すること。

Thioridazine は 1959 年から統合失調症の治療に用いられてきたが、開発製造元である Novartis 社は Health Canada が不整脈の懸念に関するラベリングの改訂を求めたのを期に、2001 年 6 月にカナダ市場から先発品[ 'Mellaril' ]を回収している。今回の措置は市場に残ったジェネリック製品の製造販売業者を対象とするものである。

◎チオリダジン(thioridazine, 精神安定剤)

国内：発売済(2005 年 12 月をめどに販売停止予定, 2005/07/13 現在)

海外：発売中止[ 'Mellaril' ](Novartis 社)は 2005 年 7 月 1 日から供給停止, 2005/07/13 現在]

◇関連情報

・医薬品安全情報 Vol.3 No.5, 13

[WHO Pharmaceutical Newsletter No.1, 2005 (2005/02/22)にて, Novartis 社が 2005 年 6 月 30 日までに世界市場から回収]

・Cease Sale of Thioridazine in Canada

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/thioridazine\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/thioridazine_hpc-cps_e.html)



**Vol.3 (2005) No.18 (09/22) R5**

**【 カナダ Health Canada 】**

**Long-acting beta-2-agonist: asthma related death and respiratory related outcomes**

**• 長時間作用型 beta-2-作動薬: 喘息関連死と呼吸器関連の転帰**

通知日: 2005/09/09

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/oxeze\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/oxeze_hpc-cps_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/foradil\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/foradil_hpc-cps_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/serevent\\_2\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/serevent_2_hpc-cps_e.html)

2005年7月13日に開催された米国FDAのPulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC: 肺アレルギー医薬品諮問委員会) 会合において、長時間作用型 beta-2-作動薬 salmeterol および formoterol の安全性に関する検討が行われ、その結果を踏まえての安全性情報が製造業者 (GlaxoSmithKline 社, Novartis 社, AstraZeneca 社) から出された。

GlaxoSmithKline 社による salmeterol の安全性に関する大規模プラセボ比較試験 Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) では、個々の患者の通常の喘息治療法に salmeterol またはプラセボを追加した場合の安全性が比較されたが、喘息関連死とその他の呼吸に関連する重篤な転帰に関しては salmeterol を投与した患者のリスクが上昇した。データの事後解析によれば、試験の開始時にコルチコステロイド吸入剤を使用していなかった患者およびアフリカ系アメリカ人患者のリスクがより高くなる可能性が示唆された。Formoterol [Novartis 社 ['Foradil'], AstraZeneca 社 ['Oxeze']] に関しては現時点で類似のデータは公表されていないが、長時間作用型 beta-2-作動薬のクラス効果として同様のリスク上昇の可能性はある。

PADAC では formoterol と salmeterol は喘息患者治療の選択肢の一つとして市販を継続させるべきであると全会一致で合意された。

各社の対応は、GlaxoSmithKline 社が ['Serevent'] 製品モノグラフの改訂、Novartis 社および AstraZeneca 社は Canadian Asthma Consensus Guidelines と自社製品処方情報の関連部分を強調して掲載している。

◇改訂された ['Serevent'] 製品モノグラフの重要な枠組み警告より抜粋

SMART 試験の全被験者 (26,355 人) を対象とした解析では、28 週間の無作為化投与期間中、呼吸に関連する死亡と生死に関わる病状 (喘息関連の転帰を含む) の合計を主要エンドポイントとして ['Serevent'] 投与群 (13,176 人中 50 人) がプラセボ群 (13,179 人中 36 人) に比較して 40% 高かった [リスク比 1.40, 95% CI [0.91~2.14]]。喘息関連死のリスクは 4 倍以上 (13 人に対して 3 人) 上昇した [リスク比 4.37, 95% CI [1.25~15.34]]。その他の呼吸に関連する転帰に関してもリスクの上昇が観察された。サブグループ解析からは、これらの重篤な事象のリスクはアフリカ系アメリカ人で高い可能性が示唆された。さらに、臨床試験開始時に、日常の喘息治療として吸入コルチコステロイド剤の使用を報告していない患者群の喘息関連死 [ ['Serevent'] 投与群 7,049 人中 9 人対プラセボ群 7,041 人中 0 人] が、吸入コルチコステロイド剤使用群の値 [ ['Serevent'] 投与群 6,127 人中 4

人対プラセボ群 6,138 人中 3 人]より高かった。

◎サルメテロール[salmeterol, beta-2刺激剤(気管支拡張剤)]国内:発売済 海外:発売済

◎ホルモテロール[formoterol, beta-2 刺激剤(気管支拡張剤)]国内:発売済 海外:発売済

## Vol.3 (2005) No.18 (09/22) R6

### 【 豪 TGA 】

#### Caution over antidepressant paroxetine during pregnancy

##### ● Paroxetine: 妊娠中の服用に注意

通知日: 2005/09/07

<http://www.tga.health.gov.au/media/2005/050907-paroxetine.htm>

米国で実施された大規模臨床試験の予備解析において、paroxetine を服用している母親の子供で先天性欠損および心血管系の奇形のリスクがわずかに上昇する可能性が示唆された。これを受けて TGA から paroxetine を服用している妊娠女性に対して、治療法に関して主治医と話し合うよう勧告が出されている。服薬の急激な中断は離脱症状の恐れがあるため、患者がパニックを起こすことなく、治療法について冷静に主治医と話し合うことを求めている。

オーストラリアでは paroxetine は医療従事者向け製品情報で、胎児に有害な影響を及ぼすまたはその疑いがある Category C\*の医薬品としてすでに分類されており、また今回の研究報告は最終的なものではないが TGA と販売権者 GlaxoSmithKline 社は妊娠中の服用を避けるよう警告する製品情報の改訂を準備中である。

臨床試験においてはわずかな奇形のリスク上昇が示されるにしても、それらの奇形は自然にも起こりうる、よくあるタイプのものであり、誕生後には回復している。また、この臨床試験中に paroxetine を服用していた女性の子供の大部分は正常に出生している。

◎パロキセチン(paroxetine, SSRI)国内:発売済 海外:発売済

#### ◇ 参 考: 妊娠中の薬のリスク評価の分類

TGA は妊娠中の薬のリスク評価を A, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, D, X に分類し、FDA では、A, B, C, D, X に分類している。Paroxetine は TGA, FDA とも C 分類としている。

##### ・TGA の C 分類

薬理学的作用により、胎児または新生児に有害な影響を及ぼすか及ぼすことが懸念されるが、奇形は引き起こさない。この作用は可逆的である可能性がある。

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> の分類の医薬品に関しては、ヒトでのデータが不足しているか十分でない。ゆえにサブ分類(1, 2, 3)は動物実験でのデータによる。B 分類は C 分類よりはるかに安全であると示唆するものではない。

<http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/intro.htm#CatA>

<http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>

### ・FDA の C 分類

動物実験では有害な影響が示されたが、妊婦での十分にコントロールされた研究はない。または、動物実験も行われておらず、妊婦での十分にコントロールされた研究もない。

<http://www.perinatology.com/exposures/Drugs/FDACategories.htm>

<http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>

### ◆関連情報

#### Information for health professionals concerning use of SSRI antidepressants in pregnant women

##### 妊娠女性の SSRI 抗うつ剤に関する医療従事者向け情報

通知日:2005/09/07

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/ssri-hp.htm>

妊娠初期の SSRI 抗うつ剤使用と先天性心異常の関連を示唆する新しい情報が最近発表され、関連性は paroxetine が最も強いことが示唆されている。

#### ◇問題の性質

住民ベースでのコホート観察研究において、デンマークの研究者が妊娠第 1 三半期における SSRI 抗うつ剤使用と心異常の関連性を報告している。オッズ比は 1.6[95%CI[1.1~1.9]]で、心異常の発症率が 60% 高くなることを示している。

著者らは、この解析によって異常の原因が SSRI の使用であると証明されたわけではなく、他の未知要因が結果に影響を与えている可能性はあると述べている。現在のところ、この研究において SSRI を服用していた女性の子供における心異常の罹患率に関して、医薬品名を特定したサブグループ解析の結果は公表されていない。

米国で行われた別の臨床試験の予備解析では、paroxetine の使用と先天性および心血管系の奇形のリスク上昇との関連が示唆されている。この試験では、妊娠の第 1 三半期に bupropion を投与された女性の子供、第 1 三半期の前後に bupropion を投与された女性の子供、bupropion 以外の抗うつ剤を第 1 三半期に投与された女性の子供、の 3 グループ間の比較が行われた。

この試験では、妊娠の第 1 三半期に paroxetine を投与された女性の子供は他の抗うつ剤を投与された女性の子供と比較して 2.2 倍先天性奇形を起こしやすく、2.08 倍心血管系の奇形を起こしやすかった。Paroxetine を投与された母親の子供の先天性奇形の全発症率は約 4%、心血管系の奇形の発症率は約 2%であった。本研究の解析は予備的なものであり、さらに解析を行う必要がある。Paroxetine に曝露された新生児における異常の大部分は心室中隔欠損症であった。この解析においては、染色体の欠失のある新生児は奇形と見なされていない。

この予備解析の結果は、全人口における罹患率、すべての先天性欠損症について約 3%、心欠損について 0.5~1.0% と比較したものである。表から明らかのように、抗うつ剤によっては、これらのデータを用いて勧告を行うには例数が少なすぎるものがある。しかしながら、fluoxetine、

paroxetine, sertraline に関してはいずれも 500 人を超える妊娠第 1 三半期の女性が曝露されており、これらの医薬品に関するエビデンスはより強固である。これらのうち、sertraline については他の抗うつ剤に比べて心異常の発症率との関連は低かった。強調しておかなければいけないことは、この研究においては抗うつ剤の曝露を受けていない新生児からなる対照群がない点である。このため、sertraline が先天性奇形の原因にならないことを証明はできないが、paroxetine のような安全性の問題は見られない。

◇勧告

Paroxetine を服用している女性で、妊娠しているかそれを計画している患者は治療方法を検討する必要がある。

表:妊娠初期に投与された抗うつ剤の分類別の心血管系の催奇形性のオッズ比

抗うつ剤	既知の催奇形性薬剤の投与を除外した解析				既知の催奇形性薬剤の投与を含めた解析			
	症例数*	新生児数	調整 <sup>‡</sup> オッズ比	95%信頼区間	症例数**	新生児数	調整オッズ比	95%信頼区間
Amitriptyline	1	171	0.55	0.08~ 4.16	1	233	0.37	0.05~2.73
Amitriptyline/ Chlordiazepoxide	0	3	0		0	5	0	
Bupropion	2	282	0.64	0.15~ 2.66	8	463	1.58	0.72~3.46
Citalopram	5	217	2.22	0.83~ 5.95	6	注2,988	1.74	0.70~4.31
Clomipramine	0	3	0		0	5	0	
Desipramine	0	5	0		0	10	0	
Doxepin	0	19	0		0	22	0	
Fluoxetine	12	955	1.23	0.62~ 2.44	17	1,178	1.45	0.78~2.70
Fluvoxamine	0	17	0		0	26	0	
Imipramine	0	29	0		0	42	0	
Mirtazapine	0	8	0		0	23	0	
Nefazodone	0	50	0		0	75	0	
Nortriptyline	0	69	0		0	87	0	
Paroxetine	11	589	2.08	1.03~ 4.23	14	704	2.26	1.17~4.33
Protriptyline	0	4	0		0	4	0	
Sertraline	0	563	0		1	705	0.09	0.01~0.67
Trazodone	1	58	1.66	0.22~12.43	1	154	0.51	0.07~3.91
Venlafaxine	2	150	1.22	0.29~ 5.15	3	215	1.18	0.36~3.86
>1 antidepressant	6	476	1.19	0.49~ 2.86				

\*妊娠前 3 ヶ月以内の服用で心血管系に影響すると知られているまたは疑われた催奇形性薬剤の投与を除外した。  
 \*\*妊娠第 1 三半期中に抗うつ剤の投与および妊娠前 3 ヶ月以内の服用で心血管系に影響すると知られているまたは疑われた催奇形性薬剤の投与を含めた場合の症例数。<sup>†</sup>1 未満の数から 1 以上の数を挟む信頼区間は統計的に有意な結果を示していない。<sup>‡</sup>年齢、出産の暦年、子癇前症および子癇の診断や幼児の性別について調整された。

**注:原著では 2,988 であるが、誤植の可能性が考えられる(安全情報部)**

女性に対しては、妊娠しようとしている時や、妊娠後 13 週間は異常を起こすと証明されてはいないが、paroxetine を服用しない方が賢明であると助言すべきである。

重篤で生命にかかわる離脱症状の可能性があるので、paroxetine の服用を急に止めてはいけない。用量は製品情報に従って段階的に漸減しなければならない。

臨床検査でもっとも頻繁に見られた心異常は心室中隔欠損症 (VSD) である。この異常は薬への曝露がなくても起こる場合があり、生命にかかわることはまれである。場合によっては自然治癒することもある。

米国での研究によれば、多くの女性に服用されながらも奇形のリスク上昇が見られない医薬品が数種存在する。Sertraline はそのひとつである。

◇その他の関連情報

General information concerning use of SSRI antidepressants in pregnant women

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/ssri-gen.htm>

Advice for women taking paroxetine intending to become pregnant or in early pregnancy

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/paroxetine.htm>

**【 EU EMEA 】**

該当情報なし

以上

---

連絡先

安全情報部第一室

竹村 玲子, 天野 博夫, 山本 美智子