医薬品安全性情報 Vol.9 No.15（2011/07/21）

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）】

- Varenicline［‘Chantix’］：心血管疾患を有する患者での特定の心血管有害事象のリスク 2
- 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：慢性腎臓病患者での安全な使用のため推奨用量を変更 4
- Bevacizumab［‘Avastin’］：更新情報（2011 年 6 月 29 日付）.....7
- Valproate：妊娠中の使用に伴う出生児での認知発達障害のリスク 9

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- Nimesulide（NSAID）：EMAの結論：急性疼痛および原発性月経困難症の治療のみに使用制限 12

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- オーストラリア・ニュージーランド医薬品・医療機器庁（ANZTPA）の発足 13

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

- Prescriber Update Vol. 32 No.2
  - 薬剤性緑内障に注意 14
  - Amiodarone：眼への有害作用に注意.....16

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.9（2011） No.15（07/21）R01

【 米 FDA 】

• Varenicline［‘Chantix’］：心血管疾患を有する患者での特定の心血管有害事象のリスク

Chantix（varenicline） may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease

Drug Safety Communication

通知日：2011/06/16

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm

FDA は，禁煙補助薬 varenicline［‘Chantix’］が，心血管疾患を有する患者で，特定の心血管有害事象のわずかなリスク上昇と関連する可能性があることを一般に通知する。この安全性情報は，［‘Chantix’］の医師向け添付文書の「警告と使用上の注意」の項に追加される予定である。このリスクを患者に伝えるため，Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）も改訂される予定である。

FDA は，心血管疾患を有する 700 人の喫煙者を対象とし［‘Chantix’］治療群とプラセボ群を比較した無作為化臨床試験のレビューを行った（下記のデータの要約を参照）。この試験で，［‘Chantix’］には患者の禁煙補助に効果があり，禁煙は 1 年間継続した。心血管有害事象は全体としてまれであったが，心臓発作などの特定の事象は［‘Chantix’］治療患者でプラセボ患者よりも多く報告された。

医療従事者は，喫煙が心血管疾患の独立した主要なリスク因子であり，禁煙はこの患者集団では特に重要であることに留意すべきである。心血管疾患を有する喫煙者にこの医薬品の使用を決定する際には，［‘Chantix’］の既知のベネフィットとリスクを比較考量すべきである。

［‘Chantix’］を服用する患者は，心血管疾患の症状が新たに発現するか悪化した場合には，担当医に相談すべきである。

FDA は［‘Chantix’］の心血管安全性の評価を継続しており，製造業者に対し，無作為化プラセボ対照試験の大規模統合解析（メタアナリシス）を実施するよう要求している。FDA は追加情報が得られた場合には，更新情報を公開する予定である。

◇医療従事者向け追加情報

・喫煙は心血管疾患の独立した主要なリスク因子であり，［‘Chantix’］は患者の禁煙補助に効果がある。

・［‘Chantix’］治療を受けている心血管疾患の患者を対象とした試験で，特定の心血管有害事象のわずかなリスク上昇が報告されたことに留意すること。心血管有害事象としては，狭心症，非致死性心筋梗塞，冠動脈再建術を要した症例，および末梢血管疾患の新たな診断または末梢血管疾患の治療のための入院が含まれていた。

・心血管疾患を有する喫煙者では，［‘Chantix’］の既知のベネフィットとリスクを比較考量すること。

・患者に対し，［‘Chantix’］を服用中に心血管疾患の症状が新たに発現するか悪化した場合には，医師の診察を受けるよう助言すること。
・患者に対し，［‘Chantix’］処方薬とともに受け取る Medication Guide を読むよう勧めること。
・［‘Chantix’］に関連する有害事象をFDA MedWatchプログラム [A]に報告すること。

◇データの要約

FDA は，禁煙補助薬［‘Chantix’］の有効性と安全性を評価するためにデザインされた無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験をレビューした。この試験は，スクリーニングのために来院する少なくとも 2 カ月前に安定した心血管疾患（高血圧なし，またはあり）であると診断されていた 35～75 歳の 700 人の患者を対象とした。患者は，［‘Chantix’］1 日 1 mg，2 回の治療（n=350）とプラセボ（n=350）に無作為に割り付けられた。試験は 12 週間の治療期間とそれに続く 40 週間の無治療期間から成っていた。患者は試験期間を通して禁煙カウンセリングも受けた。9 週から 12 週までの 4 週間の禁煙持続率（Continuous Quit Rate：CQR）は，前回来院時以降のたばこや他のニコチン製品使用の週間報告によって得られ，終末呼気中の一酸化炭素（10 ppm 以下）を測定することにより確認した。

結果は，［‘Chantix’］群ではプラセボ群に比較して 4 週間 CQR が統計的に有意に高いことを示した（それぞれ 47% vs 14%；$p<0.0001$）。9 週から 52 週の禁煙持続率も，［‘Chantix’］群では，プラセボ群と比較して有意に高かった（それぞれ 19% vs 7%；$p<0.0001$）。

特定の心血管有害事象は［‘Chantix’］治療患者でプラセボ患者よりも多く報告された。これらの有害事象には，狭心症，非致死性心筋梗塞，冠動脈再建術を要した症例，および末梢血管疾患の新たな診断または末梢血管疾患の治療のための入院が含まれていた（下記の**表**参照）。これらの心血管事象は独立した心血管エンドポイント委員会によるレビューを受けた。冠動脈再建術を要した患者の一部は，非致死性心筋梗塞の管理や狭心症による入院の一環として手術を受けた。この試験は，安全性のエンドポイントに関して群間差を検出できる統計的な検出力をもつようにはデザインされていなかった。

表：52 週間の試験期間中に判定された心血管事象（いずれかの群で 1%以上発生した事象）

	Varenicline N=353[*] n (%)	*プラセボ N=350 n (%)*
非致死性心筋梗塞	7（2.0）	3（0.9）
冠動脈再建術を要した症例[†]	8（2.3）	3（0.9）
狭心症による入院	8（2.3）	8（2.3）
末梢血管疾患（PVD）の新たな診断または PVD 治療のための入院	5（1.4）	3（0.9）

[*]Varenicline 群の患者 3 人は，プロトコルで規定された安定した心血管疾患の定義に適合しなかったが，安全性を解析する集団に含めた。
[†]Varenicline 群で冠動脈再建術を要した患者 5 人は，非致死性心筋梗塞および/または狭心症イベントによる入院にも含まれている。プラセボ群で冠動脈再建術を必要とした患者 2 人も非致死性心筋梗塞および/または狭心症による入院にも含まれている。

[A] MedWatch Online のサイト https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm

関連情報

・FDAのvarenicline［‘Chantix’］関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm

参考情報

※2011 年 6 月 27 日付けで, Health Canada も varenicline tartrate［‘Champix’］による心疾患患者での心臓障害の可能性について通知している。
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_84-eng.php

薬剤情報

◎Varenicline〔Varenicline Tartrate, バレニクリン酒石酸塩（JAN）, $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬, 禁煙補助薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.9（2011） No.15（07/21）R02

【 米 FDA 】

• 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）:慢性腎臓病患者での安全な使用のため推奨用量を変更

Modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agents（ESAs）in chronic kidney disease

Drug Safety Communication

通知日:2011/06/24

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm

FDAは医療従事者に対し, 赤血球造血刺激剤（ESA）をさらに安全に使用するため, 従来の推奨を変更し, 慢性腎臓病（CKD）患者では保守的な用量[A]での使用を推奨することを通知する。FDAは, これらの患者においてESAの使用に伴う心血管系事象リスクの上昇を示すデータが得られたため, 上記の推奨を行った。ESAの製造企業は, ESA添付文書にこの新たな情報を追加するため,「枠組み警告」,「警告および使用上の注意」,「用法・用量」の項を改訂した。

米国では, 20 歳以上の成人 2 千万人以上が CKD に罹患している [1)]。CKD 患者では, 赤血球の造血能が低下して貧血をきたす。ESA はある種の貧血の治療に使用され, 骨髄を刺激して赤血球を産生し, 輸血の必要性を減少させる。ESA のクラスの医薬品には, epoetin alfa〔[‘Epogen’], [‘Procrit’]〕, darbepoetin alfa［‘Aranesp’］がある。

[A] 赤血球輸血の必要性を減少させるため必要な最低限の用量（訳注）

医療従事者は，CKD 患者において ESA の使用により赤血球輸血の必要性が減少するベネフィットと，重篤な心血管系事象のリスク上昇とを比較検討し，患者に対して ESA のリスクとベネフィットに関する現在の知見を伝えるべきである。ESA による治療は個々の患者に応じて行い，輸血の必要性を減少させるため必要な最低限の用量を使用すべきである。

FDAは，CKD患者でのESA治療について 2007 年 9 月 [B]，2010 年 10 月 [C]の諮問委員会でも討議している。

FDA は，ESA の安全性を引き続き評価し，ESA の製造企業に追加の試験の実施を要求している。

…… ESA 添付文書改訂について ……

新たなESA添付文書では，以下の警告がなされている。

・CKD 患者での比較試験では，目標ヘモグロビン濃度を 11 g/dL 以上として ESA を使用した場合に，死亡，重篤な心血管系の有害反応，および脳卒中のリスクが高かった。

・これまでの臨床試験では，上記のリスクを高めないような目標ヘモグロビン濃度，ESA の用量や投与方法は特定されていない。

新たなESA添付文書では，以下の推奨が行われている。

・CKD 患者では，ヘモグロビン濃度が 10 g/dL 未満の場合に ESA 治療の開始を検討すること。この助言では，個々の患者で 10 g/dL よりもどの程度下回る値での治療開始が適切かは明らかにしていない。また，目標ヘモグロビン濃度を10 g/dL またはそれ以上とすることを推奨していない。ESA の用量は患者毎に検討し，赤血球輸血の必要性を減少させるため必要な最低限の用量を使用すること。必要であれば，用量を適宜変更すること。

従来の添付文書では，CKD 患者に対し，ヘモグロビン濃度 10～12 g/dL を目標値とし，この範囲の値を維持するために ESA を使用するよう推奨していた。新たな添付文書では，このような目標値の考え方は除かれた。

……

◇CKD 患者の治療を担当する医療従事者向けの情報

・目標ヘモグロビン濃度を 11 g/dL 以上とする ESA の使用により，重篤な心血管系有害事象のリスクが上昇し，追加のベネフィットは得られないことが示されている。

・現在までの臨床試験では，上記のリスクを高めないような目標ヘモグロビン濃度，ESA の用量や投与方法は特定されていない。

・調剤した ESA を各患者または代理の者に渡す際には，[‘Epogen’]や[‘Procrit’]，[‘Aranesp’]の Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を配布すべきである。

・ESA は，赤血球輸血の必要性を減少させるため必要な最低限の用量を使用すべきである。

・透析を受けていない CKD 患者は，

[B] http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder07.htm#CardiovascularRenal

[C] http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm226531.htm

○ヘモグロビン濃度が 10 g/dL以下かつ次の 2 項目に該当する場合は，ESAの開始を検討する。
　－ ヘモグロビン値が低下し，赤血球輸血の必要性が高いと考えられる場合，および
　－ 同種免疫のリスクおよび/またはその他赤血球輸血関連のリスクの低減が目標である場合。
○ヘモグロビン濃度が 10 g/dL を超えた場合は，赤血球輸血の必要性を減少させるに十分な最低限の用量の ESA を使用するか，投与を中止すべきである。

・透析を受けている CKD 患者は，
○ヘモグロビン濃度が 10 g/dL 以下の場合は ESA 治療を開始する。
○ヘモグロビン濃度が 11 g/dL に近づいたか超えた場合は，ESA の用量を減量するか投与を中止する。

・治療を開始または変更する場合は，ヘモグロビン値を少なくとも週 1 回モニタリングし，ヘモグロビン値が安定した後は少なくとも月 1 回モニタリングする。

・12 週間の ESA 用量漸増期間に十分に奏効しない患者では，さらに高用量にしてもこれ以上は奏効することは考えにくく，リスクを高める可能性がある。

・ESAに関連する有害事象を，FDAのMedWatchプログラムに報告すること[D]。

表：主要な試験について

	Normal Hematocrit 試験（NHS）（N = 1,265）	**CHOIR 試験（N = 1,432）**	**TREAT 試験（N = 4,038）**
試験期間	1993～1996	2003～2006	2004～2009
対象患者	透析を受けている CKD 患者で，CHF または CAD を有する患者	透析を受けていない CKD 患者で，過去に epoetin alfa の投与を受けておらず，ヘモグロビン濃度が 11 g/dL 未満の患者	透析を受けていない CKD 患者で，II 型糖尿病を有し，ヘモグロビン濃度が 11 g/dL 以下の患者
目標ヘモグロビン濃度；高い方の値 vs. 低い方の値（g/dL）	14.0 vs. 10.0	13.5 vs. 11.3	13.0 vs. ≥9.0
ヘモグロビン達成値の中央値（Q1, Q3）（g/dL）	12.6［11.6, 13.3］vs. 10.3［10.0, 10.7］	13.0［12.2, 13.4］ vs. 11.4［11.1, 11.6］	12.5［12.0, 12.8］ vs. 10.6［9.9, 11.3］
主要評価項目	原因を問わない死亡，または非致死的 MI	原因を問わない死亡，MI，CHF による入院，または 脳卒中	原因を問わない死亡，MI，心筋虚血，心不全，および脳卒中
ハザード比または相対リスク（95% CI）[E]	1.28［1.06～1.56］	1.34［1.03～1.74］	1.05［0.94～1.17］
高い目標値の群でリスクの高い事象[F]	原因を問わない死亡	原因を問わない死亡	脳卒中
ハザード比または相対リスク（95% CI）	1.27［1.04～1.54］	1.48［0.97～2.27］	1.92［1.38～2.68］

[D] MedWatch Online のサイト https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm
[E] 目標ヘモグロビン値が高い群の低い群に対するハザード比または相対リスク（訳注）
[F] Adverse Outcome for Higher Target Group

文 献

1）Centers for Disease Control and Prevention. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States, 2010. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2010.

参考情報

※本件に関し，FDA から同日付で News Release が発行されている。
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm260670.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.24（2007/11/29），Vol.5 No.06（2007/03/22）ほか。
※CHOIR 試験の概要については Vol.4 No.24（2006/11/30）を参照。

薬剤情報

◎Epoetin Alfa〔epoetin alfa（genetical recombination），エポエチン アルファ（遺伝子組換え），（JAN），エリスロポエチン製剤（赤血球造血刺激剤）国内：発売済 海外：発売済
◎Darbepoetin Alfa〔darbepoetin Alfa（genetical recombination），ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（JAN），エリスロポエチン製剤（赤血球造血刺激剤）〕国内：発売済 海外：発売済
◎Epoetin Beta〔epoetin beta（genetical recombination），エポエチン ベータ（遺伝子組換え）（JAN），エリスロポエチン製剤（赤血球造血刺激剤）〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.9（2011） No.15（07/21）R03

【 米 FDA 】

• Bevacizumab［‘Avastin’］：更新情報（2011 年 6 月 29 日付）

Avastin（bevacizumab） Information

Drug Safety Communication

通知日：2011/06/29

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm193900.htm

2010 年 12 月にCDER（Center for Drug Evaluation and Research：医薬品評価研究センター）は bevacizumab［‘Avastin’］の転移性乳癌の適応に関する承認取り消しを提案したが，この提案に対する公開の異議申し立て（hearing）が 2011 年 6 月 29 日に終了した。CDERとGenentech社は，2011

年 7 月 28 日までにさらに書面による提出を行う予定であり，docket[A]も同日まで一般からの意見を受け付けるため公開されている。

Docket を閉鎖した後，［‘Avastin’］の転移性乳癌への使用に関し，CDER は FDA 長官である Hamburg 博士の最終決定を待つ。［‘Avastin’］の乳癌への使用に関する長官の決定は，その他の承認された適応（結腸癌，肺癌，腎癌，脳腫瘍）には影響を及ぼさない。すなわち，転移性乳癌の適応に関する最終決定がどのようなものであっても，［‘Avastin’］の販売は継続される。

参考情報

※2011 年 6 月 28～29 日に開催された公開の異議申し立てについて，FDA は録画（Video Recordings）および会議録（Transcripts）を公開している。次の URL を参照。
http://www.fda.gov/NewsEvents/MeetingsConferencesWorkshops/ucm255874.htm

薬剤情報

◎Bevacizumab〔bevacizumab（genetical recombination），ベバシズマブ（遺伝子組換え），（JAN），抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済
※国内では乳癌に対する適応拡大を申請中（2010/11/09 現在）。

[A] Docket FDA-2010-N-0621 では，今回の bevacizumab の乳癌適応削除に関するすべての資料が公開されている。
http://www.regulations.gov/#!docketDetail;rpp=10;po=0;D=FDA-2010-N-0621

Vol.9（2011） No.15（07/21）R04

【 米 FDA 】

• Valproate：妊娠中の使用に伴う出生児での認知発達障害のリスク

Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development

Drug Safety Communication

通知日：2011/06/30

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm261610.htm

妊娠中に抗けいれん薬の valproate sodium および関連製品（valproic acid および divalproex sodium）を服用した母親からの出生児では，認知能力テストのスコアが低下するリスクがあることを一般に通知する。この結論は，妊娠中にわたって valproate sodium および関連製品を服用した母親からの出生児では，他の抗けいれん薬を服用した母親からの出生児と比較して認知能力テスト（IQ やその他のテスト）のスコアが低下する傾向があることを示した疫学研究の結果にもとづくものである。

FDA が根拠とした主な疫学研究は，認知能力テストを 3 歳の時点で実施したものであり，裏付けとした研究は，認知能力テストを 5 歳から 16 歳で実施したものである。認知能力テストは，通常，知能，抽象的な推論，問題解決などの様々な領域での発達の評価に使用される。

Valproate sodium および関連製品に母体内で曝露した出生児において，認知機能への長期の影響はわかっていない。また，胎児への曝露を妊娠第 1 三半期のような妊娠期間の一部に限った場合，これらの影響が生じるか否かは明らかでない。

FDA は，入手可能なすべてのエビデンスの評価を行った。FDA は，認知能力テストのスコア低下のリスクに関する情報を，valproate 製品の添付文書を改訂して「警告および使用上の注意」および「特定の集団での使用：妊婦での使用」の項に追加する予定である。また，作成が予定されている valproate 製品の Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）にも追加する予定である。

…… Valproate について ……

・Valproate 製品は，発作の治療，双極性障害（躁うつ病）に関連した躁エピソードや混合性エピソードの治療，および片頭痛の防止を適応として承認されている。同薬はまた，他の症状，特に他の精神症状に対して，適応外使用されている。

・Valproate 製品には，valproate sodium［‘Depacon’］，divalproex sodium［‘Depakote’］，［‘Depakote CP’］および［‘Depakote ER’］，valproic acid［‘Depakene’］，［‘Stavzor ’］，およびこれらのジェネリック製品がある。

……

FDA は以前，valproate 製品では先天性欠損（催奇形性）のリスクが知られていることから，妊婦および妊娠可能年齢の女性に対し，妊娠中の valproate 使用に関して警告を行った。催奇形性物質とは，胚の発生や胎児の発達において先天性欠損を引き起こすことが知られているものをいう。Valproate 製品は，胎児危険度分類（Pregnancy Category） D に分類されている。2009 年 12 月，FDA は，母体内での valproate 曝露による先天性の神経管欠損のリスクに関して，医療従事者への注意喚起を行った[*1]。

Valproate sodiumおよび関連製品を妊娠可能な年齢の女性に処方する際には ―特に永久的な障害や死亡と通常は関連しない症状に対する処方には― ベネフィットとリスクを注意深く検討すべきである。Valproateの使用が必須でない場合には，妊婦や妊娠可能な年齢の女性に対しては，胎児での先天性欠損のリスクが低く，認知機能への有害影響が少ない代替薬を検討すべきである。妊娠可能な年齢の女性でのvalproate使用を決定した場合には，効果的な避妊法を用いるべきである。

◇患者への追加情報

・妊娠中であっても，医療従事者への相談なしに valproate の使用を中止すべきではない。急な使用中止により，深刻な問題を生じる可能性がある。妊娠中にてんかんや双極性障害の治療を行わないことにより，妊婦にも胎児にも害が及ぶ可能性がある。
・妊娠中に valproate を服用すると，他の抗けいれん薬を使用した場合よりも，出生児での欠損や，認知能力テスト（IQ テストのような知的能力を測定するテスト）のスコア低下のリスクが高くなることを知っておくこと。
・妊娠可能な年齢の女性での valproate 使用を決定した場合には，valproate を服用している間，効果のある避妊法を用いること。最適な避妊法について，担当の医療従事者に相談すること。
・妊娠した場合や妊娠を計画している場合には，valproate の服用開始前に担当の医療従事者に伝えること。医療従事者は他の治療選択肢について説明するかもしれない。
・Valproate を服用中に妊娠した場合には，直ちに担当の医療従事者に伝えること。妊娠中に valproate の服用を継続すべきか否か，医療従事者と相談して判断すべきである。
・Valproate を服用中に妊娠した場合には，担当の医療従事者と NAAED 妊娠登録（North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry）[*2] への登録について相談すること。NAAED 妊娠登録は，抗てんかん薬の妊娠中での使用に関して，さらなる情報収集を行うことを目的としている。
・妊娠中に valproate を服用していた場合は，担当小児科医にその旨を知らせること。
・Valproate は母乳に移行するが，乳児の発達への影響については不明である。Valproate を服用している場合には，乳児への最良の授乳方法について医療従事者と相談すべきである。

◇医療従事者への追加情報

・妊娠中のてんかんや双極性障害の未治療および不適切な治療により，母体および発達中の胎児の双方において原疾患に伴うリスクが上昇する。

・患者に NAAED（North American Antiepileptic Drug）の妊娠登録システム（Pregnancy Registry）[*2] について情報提供し，妊娠した場合は本登録に参加するよう勧めること。

◇データの要約

いくつかの発表された疫学研究によると，valproate に胎内曝露された小児では，胎内で他の抗てんかん薬に曝露されるか全く曝露されなかった小児と比較して，認知能力テストスコアが低いことが指摘されている [1-4]。これらの研究のなかで最も大規模な研究は米国と英国で実施された前向きコホート研究であり，本研究によると，妊娠全期間にわたって valproate に胎内曝露された小児では，他の抗てんかん薬（単剤）に胎内曝露された小児よりも 3 歳時点での Differential Ability Scale（D.A.S）スコアが低いことが報告された（各抗てんかん薬に胎内曝露された場合の D.A.S.スコアは，valproate で 92，95% 信頼区間（CI）［88～97］，lamotrigine で 101，95%CI［98～104］，carbamazepine で 98，95%CI［95～102］， phenytoin で 99，95%CI［94～104］）[1]。D.A.S は，平均スコアが 100（SD=15）であり，2.5 歳から 17 歳の小児向けにデザインされた一連の認知能力テストである。D.A.S は，IQ テストを受けるには低年齢すぎる小児での認知能力の発達を測定するのに使用され，通常，幼年期後期での IQ スコアと相関する。現在入手したすべての研究には方法論上の限界があるが，エビデンスの重要性により，母体内での valproate への曝露はその結果として次世代の認知機能発達に悪影響を及ぼすという結論が支持される。

文 献

1） Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-605.

2） Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28-32.

3） Adab N, Jacoby AD, Chadwick D. Additional educational needs of children born to mothers with epilepsy. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2001;70:15-21.

4） Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575–83.

参考情報

※同日付けで Q & A も掲載されている

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261547.htm

※7 月 8 日付けで Health Canda からも妊娠中の valproate 使用による胎児へのリスクに関する更新

情報が出されている。
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_90-eng.php

＊1：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.26（2009/12/24）参照。

＊2：North American Antiepileptic Drug（NAAED）Pregnancy Registry：妊娠中の抗てんかん薬使用の安全性を調査するための登録システムで，てんかん，気分障害，慢性疼痛など何らかの適応で抗てんかん薬を使用している妊娠女性を登録対象とする。詳細は次のURLを参照。http://www.aedpregnancyregistry.org/

薬剤情報

◎Valproic Acid〔バルプロ酸，Sodium Valproate（JAN），抗てんかん薬〕国内：発売済
海外：発売済

◎Valproate Semisodium〔Divalproex Sodium（USAN），抗てんかん薬〕海外：発売済

Vol.9（2011） No.15（07/21）R05

【 EU EMA 】

- **Nimesulide（NSAID）：EMAの結論：急性疼痛および原発性月経困難症の治療のみに使用制限**

European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines

Press release

通知日：2011/06/23

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/06/WC500107903.pdf

EMAの医薬品委員会（CHMP）は，nimesulide含有全身投与製剤に関し，急性疼痛および原発性月経困難症の治療への使用は，引き続きベネフィットがリスクを上回っていると結論した。しかし，変形性関節症の対症療法には，nimesulide含有全身投与製剤は，今後使用すべきではない。

Nimesulide は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で，急性疼痛，変形性関節症による疼痛，および原発性月経困難症の治療に使用されている。

Nimesulide 含有全身投与製剤の胃腸および肝臓への安全性に関する懸念が継続していることから，CHMP は欧州委員会の要請により，当該製剤のベネフィットとリスクの全面的な評価を開始した。

CHMP は，疫学研究の結果（2007 年の同委員会の要請を受け医薬品販売承認取得者によって行われたもの），医薬品有害反応に関する報告（入手可能なもの全て），および公表文献からの

データをレビューした。

CHMP は，急性疼痛の治療に関して，nimesulide は他の NSAID 鎮痛薬（diclofenac， ibuprofen，naproxen など）と同等に有効であるとした。

安全性について，CHMP は，nimesulide は他の NSAID と同程度の胃腸毒性のリスクを有するとした。CHMP は，他の抗炎症療法と比較して，nimesulide は肝毒性のリスク上昇との関連性が強いと結論した。同委員会は以前，nimesulide 全身投与製剤の使用について，肝障害のリスク軽減のためにいくつかの制限を設けた*[1]。今回 CHMP は，すべての入手可能なデータのレビューを終了し，さらなる使用制限として，変形性関節症による疼痛への nimesulide 全身投与製剤の使用は今後行うべきでないことを勧告する。CHMP は，この慢性的な疼痛治療への nimesulide 全身投与製剤の使用は，当該製剤の長期使用によるリスクを上昇させ，その結果として肝障害のリスク上昇を招くと考えられるからである。

参考情報

＊1：医薬品安全性情報 【EU EMEA】Vol. 5 No.22（2007/11/10）

薬剤情報

◎Nimesulide〔ニメスリド，非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）〕海外：発売済

Vol.9（2011） No.15（07/21）R06

【 豪 TGA 】

• オーストラリア・ニュージーランド医薬品・医療機器庁（ANZTPA）の発足

Australia New Zealand Therapeutic Products Agency （ANZTPA）

通知日：2011/06/20

http://www.tga.gov.au/about/international-anztpa-factsheet.htm

（抜粋）

◇ANZTPA 発足の理由

オーストラリアおよびニュージーランドの政府は，医療製品（医薬品，医療機器など）の規制について共同計画を進めることで合意した。

2 カ国共同の規制計画により，公衆衛生と公衆安全が保護され，両国の経済統合が促進され，産業界に利益がもたらされるであろう。

この共同計画はいずれ，オーストラリア・ニュージーランド医薬品・医療機器庁（Australia New

Zealand Therapeutic Products Agency：ANZTPA）という単一の規制機関が運営することになり，現在の規制機関（オーストラリアの TGA とニュージーランドの Medsafe）は ANZTPA に吸収される予定である。

◇ANZTPA の開始時期

オーストラリアおよびニュージーランドは，2011 年 7 月以降直ちにリソース，専門知識や情報の共有を開始し，両国における規制能力を強化していく。共同計画の実施を監督するため，一時的に機関を設立する予定である。この暫定的な機関は，共同計画に関する閣僚会議（オーストラリアおよびニュージーランドの保健大臣およびその他の大臣などから成る）に助言を与えるであろう。

進捗状況の調査および計画の最終確認の後，両国のそれぞれの規制機関は新たな 1 つの機関に併合される予定である。

新たな規制機関である ANZTPA は，今後 5 年以内に稼働する見込みである。

Vol.9（2011） No.15（07/21）R07

【NZ MEDSAFE】

• 薬剤性緑内障に注意

Seeing drug induced glaucoma?

Prescriber Update Vol. 32 No.2

通知日：2011/06

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/GlaucomaJune2011.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_June2011.pdf

処方者は，多くの医薬品（**下表**の左側参照）が緑内障を引き起こす可能性があることに留意すべきである。緑内障は，主に眼圧の上昇による視神経障害と視野欠損を特徴とし [1]，一般に閉塞隅角緑内障と開放隅角緑内障に分類される。

閉塞隅角緑内障は緊急医療が必要な疾患であり，発症後に治療を受けないと数日以内に失明するリスクがある[1]。閉塞隅角緑内障の最も多い症状は，突然かつ重度の眼痛，眼の赤み，視力低下やかすみ目などである。その他の症状としては，悪心と嘔吐，光源周囲の虹輪視，眼内の腫脹感などがある [1]。初期にはこれらの症状が断続的に起こる。

薬剤性閉塞隅角緑内障の症例の大半は，もともと隅角が異常に狭い高リスク患者や，他の緑内障リスク因子を有する患者で発生している（**下表**の右側参照）。

提唱されている薬剤性緑内障の機序には，急激な散瞳，虹彩/水晶体隔膜の前方偏位，毛様体・水晶体・硝子体の腫脹などがある。高リスク患者では，これらの事象が隅角の狭窄や閉塞を進行させる可能性があり，結果として閉塞隅角緑内障を引き起こす [4]。

開放隅角緑内障は緑内障の最も多い病型であり，漸進的かつ無痛の視力喪失を呈することが多い[4)]。

表

薬剤性緑内障と関連がある医薬品[1,2-4)]	緑内障のリスク因子[1,4)]
糖質コルチコイド（吸入薬，局所薬） アドレナリン作動薬（ephedrine，気管支拡張薬） セロトニン再取り込み阻害薬 抗コリン薬（三環系抗うつ薬，tiotropium 等） サルファ剤（topiramate，cotrimoxazole 等）	狭隅角や浅前房 隅角閉塞の既往 家族歴 重度の遠視 高齢 女性 民族性（アジア系とヒスパニック系で有病率が高い） 散瞳を引き起こす薬剤の使用

2010 年 12 月 31 日までにCARM[A]（ニュージーランド有害反応モニタリングセンター）は，薬剤性緑内障が疑われる報告や薬剤使用により緑内障が悪化した報告を20件受けている。これらの報告は，糖質コルチコイド，phenylephrine，venlafaxine，ipratropium，ipratropium/salbutamol合剤などの様々な医薬品と関連していた。また，症例の大半は，緑内障のリスク因子（高齢，女性など）を有する患者であった。

緑内障による視力喪失の回避には迅速な診断と眼圧低下治療が不可欠であるため，閉塞隅角緑内障が疑われるすべての患者は，直ちに眼科医の診察を受けるべきである。開放隅角緑内障の患者は，すでに継続的に眼科医の診察を受けているであろうが，新たに使用を開始した医薬品があれば必ず眼科医に伝えること。

医療従事者は，医薬品が緑内障を引き起こす可能性があることに留意するべきである。断続的な隅角閉塞症状が報告された場合は，できるだけ早急に被疑薬を漸減または中止すること[1)]。これらが不可能な場合は，専門医に助言を求めること。

医療従事者に対し，薬剤性緑内障が疑われる症例があれば，いかなる医薬品による症例でも，すべてCARMに報告するよう奨励する。

文 献

1） Richa S. and Yazbek J.（2010）. Ocular adverse effects of common psychotropic agents. *CNS Drugs*. 24（6）: 501-526.

2） Subak-Sharpe I., et al.（2010）. Pharmacological and environmental factors in primary angle-closure glaucoma. *British Medical Bulletin*. 93: 125-143.

3） Lachkar Y. and Bouassida W.（2007）. Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 18（2）: 129-133.

[A] Centre for Adverse Reactions Monitoring

4） Li J., Tripathi R. and Tripathi B.（2008）. Drug-induced ocular disorders. *Drug Safety*. 31（2）: 127-141.

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.6 No.13（2008/06/26）

Vol.9（2011） No.15（07/21）R08

【NZ MEDSAFE】

• Amiodarone：眼への有害作用に注意

Watch out for amiodarone's eye effects

Prescriber Update Vol. 32 No.2

通知日：2011/06

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AmiodaroneJune2011.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_June2011.pdf

Amiodarone の使用は，視神経症（まれに発現），角膜色素沈着（患者の大半に発現）などの眼への有害作用の発現と関連している。

Amiodarone を使用中に視覚症状が発現または悪化した患者はすべて，眼科医の診察を受けること。視神経症が確認された場合は，進行して永久的に失明する可能性があるため，amiodarone を中止すること[1)]。

視神経症は，視力低下，色覚低下，求心性瞳孔障害および/または視野欠損を呈することがある。薬剤性視神経症は通常，両眼に同時またはほぼ同時に起こり，原因薬剤を中止すると改善または回復する[2)]。

2011 年 4 月までにCARM[A]は，amiodaroneの眼に関連する有害反応報告を 51 件受けている。これらには，視神経症が 3 件，角膜色素沈着が 19 件，視覚異常が 12 件含まれている。

CARM に報告された amiodarone 関連の視神経症の症例は一様ではなかった。ある症例では，63 歳の女性が，amiodarone（心臓除細動が成功する前の 6 週間使用していた）を中止して 2 週後に左眼を突然失明した。別の症例では，67 歳の男性が，amiodarone を開始して 4 カ月後に初めて視覚異常を自覚した。初回検査で右眼の視力低下が認められた。1 年後には右眼が完全に失明し，左眼もほぼ視力を失った。

CARM への報告と同様に，公表文献では，amiodarone 関連の視神経症が通常は使用開始後 12 カ月以内（中央値は 4 カ月）に発現することが示されている[3)]。視力消失は急性または緩徐に発現し，症例の約 65%で両眼に視神経症が認められた。

[A] Centre for Adverse Reactions Monitoring

Amiodarone による治療を受ける患者は，心血管系リスク因子をもともと有しているため，前部虚血性視神経症も起こしやすいと考えられる。前部虚血性視神経症と薬剤性視神経症との鑑別は困難な場合があるが，どちらも重度の視力消失に至る危険性がある。

ニュージーランドの amiodarone モニタリングガイドラインは，視力障害がもともとある患者にはベースライン時点で眼科検査を行うよう推奨している [4]。また，amiodarone を使用中に視覚症状が発現した患者にはすべて，眼科検査による経過観察を推奨している。

処方者は，患者の経過観察来院時に視覚症状について尋ねること。また，amiodarone に対する重篤な有害反応が疑われる場合や予期せぬ有害反応が発生した場合は，引き続き CARM に報告すること。

文 献

1） Sanofi-aventis New Zealand Limited （Dec 2010）. Cordarone X data sheet. Available at http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/CordaroneXtabinj.pdf

2） Li J et al （2009） Drug-Induced Ocular Disorders. *Drug Safety* 31 （2）: 127-141.

3） Johnson L N et al （2004） The Clinical Spectrum of Amiodarone-Associated Optic Neuropathy. *Journal of the National Medical Association* 96（11）: 1477-1491.

4） Mann S （2008） Amiodarone monitoring. *BPJ* 14: 50. http://www.bpac.org.nz/magazine/2008/june/correspondence.asp#amiodarone

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.3 No.11（2005/06/09），【豪 TGA】Vol.3 No.12（2005/06/23）

薬剤情報

◎Amiodarone〔Amiodarone Hydrochloride，アミオダロン塩酸塩（JP），クラス III（活動電位持続時間延長）抗不整脈薬，多チャネル（Ca^{2+}，K^{+}，Na^{+}）阻害薬〕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