医薬品安全性情報 Vol.9 No.25（2011/12/08）

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）】

- Bevacizumab［‘Avastin’］：添付文書改訂 2
- Drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］：生存のベネフィットが示されず市場から自主撤退 3
- 注意欠陥/多動性障害（ADHD）治療薬：小児と若年成人で心血管リスクとの関連を認めず ... 5
- 注意欠陥/多動性障害（ADHD）の小児について 9

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- 中央審査方式で承認された医薬品のモニタリング―EudraVigilanceのデータを使用 12
- 抗てんかん薬：骨障害のリスク 13
- Domperidone：心臓障害のリスク 15
- Atomoxetine：血圧と心拍数への影響に関する最新情報 17

【カナダ Health Canada】

- Atomoxetine［‘Strattera’］：血圧上昇および心拍数増加との関連 19

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.25（12/08）R01

【 米 FDA 】

• Bevacizumab［‘Avastin’］:添付文書改訂

Changes in Bevacizumab Labeling

通知日:2011/10/04

http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm274394.htm

（抜粋）

2011 年 9 月 30 日に行われた bevacizumab の添付文書改訂について伝達する。今回の改訂で以下の事項などが追加された。

・Bevacizumab と化学療法を併用した閉経前の女性での卵巣機能不全のリスク上昇に関する新たな警告，および，妊娠する可能性のある女性に bevacizumab 治療を開始する前に卵巣機能不全のリスク上昇について知らせることを推奨する内容

・Bevacizumab による有害反応として顎骨壊死が特定されたこと

・Bevacizumab 治療中に静脈血栓塞栓事象（VTE）を初発したため抗凝固療法を受けている患者での，VTE および出血のリスクに関する新たな情報

◇卵巣機能不全

「警告および使用上の注意」の項などに，臨床試験結果に関する新たな情報を追加した*1。

◇顎骨壊死

Bevacizumab 添付文書の「6.0 副作用:市販後副作用」の項に，顎骨壊死に関する下記の記述を追加した。

> 市販後副作用―筋骨格系:顎骨壊死
>
> Bevacizumab の市販後に，bevacizumab を使用しているがビスホスホネート系薬は使用していない患者での顎骨壊死が報告された。顎骨壊死の発症機序は不明である。Bevacizumab の血管新生阻害作用で，骨組織が無血管化して顎部の微小血管系に虚血変化が起こり，骨壊死に至る可能性が考えられる。

◇抗凝固療法を受けている患者での静脈血栓塞栓事象（VTE）および出血事象

「臨床試験成績」の項を改訂し，静脈血栓塞栓事象（VTE）に関する下記の情報（bevacizumab 治療中に VTE が初発したことにより抗凝固療法を受けている患者での，VTE および出血のリスク）を追加した。

静脈血栓塞栓事象（VTE）

転移性結腸直腸癌患者 1,401 人を対象に VTE（グレードを問わない）の発現を前向きに評価した無作為化試験（4 群からなる）で，初発の VTE の総発現率が［‘Avastin’］と化学療法の併用群（13.5%）において化学療法のみの群（9.6%）よりも高かった。VTE の初発後に抗凝固療法を受けた患者 116 人（［‘Avastin’］併用群 73 人，化学療法のみの群 43 人）において，その後の VTE 総発現率も［‘Avastin’］併用群のほうが高かった（31.5% 対 25.6%）。抗凝固療法による治療を受けたこのサブグループでは，出血（大半はグレード 1）の発現率が［‘Avastin’］併用群で化学療法のみの群よりも高かった（27.4% 対 20.9%）。

Bevacizumab の添付文書は，次の URL を参照。

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125085s225lbl.pdf

参考情報

＊1：臨床試験結果については，医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.22（2011/10/27）を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.8 No.26（2010/12/22），【米 FDA】Vol.3 No.02（2005/1/27）

薬剤情報

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ（遺伝子組換え），Bevacizumab（genetical recombination）（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

Vol.9（2011） No.25（12/08）R02

【 米 FDA 】

• Drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］：生存のベネフィットが示されず市場から自主撤退

Voluntary market withdrawal of Xigris [drotrecogin alfa （activated）] due to failure to show a survival benefit

Drug Safety Communication

通知日：2011/10/25

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277114.htm

FDA は医療従事者および一般市民に対し，2011 年 10 月 25 日に Eli Lilly 社が drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］の世界市場からの自主撤退を発表したことを通知する＊1。最近の研究では，

重度の敗血症および敗血症性ショックの患者に［‘Xigris’］を使用した場合に，生存のベネフィットが示されなかった。

［‘Xigris’］による治療を新たに開始しないこと。［‘Xigris’］による治療を受けている患者では，治療を中止すること。

残余の［‘Xigris’］製品はすべて，販売元に返却すること。

最近終了した臨床試験（PROWESS-SHOCK 試験）では，［‘Xigris’］について生存に対するベネフィットが示されなかった。この試験では，患者 1,696 人中 851 人が［‘Xigris’］群，845 人がプラセボ群に登録された。Eli Lilly 社が実施して FDA に提出した予備解析結果では，28 日目までの原因を問わない死亡率が［‘Xigris’］治療患者で 26.4%（846 人中 223 人），プラセボ投与患者で 24.2%（834 人中 202 人）であり，統計上有意な差はなかった〔相対リスク 1.09，95%CI［0.92～1.28］，p=0.31〕。

参考情報

＊1：本件について，欧州 EMA，英国 MHRA（製造業者からの医療従事者向けレターを通知），カナダ Health Canada，豪 TGA，ニュージーランド Medsafe からも同様の通知がなされている。それぞれ下記 URL を参照。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/10/news_detail_001373.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con134762.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/xigris_4_hpc-cps-eng.php

http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-xigris-111026.htm

http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2011/worldwidewithdrawalofxigris.asp

※FDA による 2009 年 2 月 4 日付の［‘Xigris’］の使用に伴う重篤な出血のリスク上昇についての早期伝達は，医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.06（2009/03/19）を参照。

薬剤情報

◎Drotrecogin Alfa（activated）〔活性型ドロトレコジン アルファ，遺伝子組換えヒト活性化プロテイン C，重症敗血症治療薬〕海外：発売済

Vol.9（2011） No.25（12/08）R03

【 米FDA 】

• 注意欠陥/多動性障害（ADHD）治療薬：小児と若年成人で心血管リスクとの関連を認めず

Safety Review Update of Medications used to treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder（ADHD） in children and young adults

FDA Drug Safety Communication

通知日：2011/11/01

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277770.htm

この更新情報は，2011年4月20日付FDA Communication*1の続報である。

FDAは最新情報として，先頃終了した大規模研究において特定の注意欠陥/多動性障害（ADHD）治療薬と心血管有害事象との関連が示されなかったことを通知する。この研究はADHD治療薬を使用している小児および若年成人を対象としたもので，上記の心血管有害事象とは，脳卒中，心臓発作（心筋梗塞），心突然死などである。

研究対象の医薬品は，中枢神経刺激薬（amphetamine製品とmethylphenidate），atomoxetine，およびpemoline（販売中止）などである。

この研究で，ADHD治療薬と心血管事象の関連は認められなかったが，FDAは医療従事者に，これらの医薬品を処方する際には引き続き医療従事者向け添付文書に従うよう推奨する。

医療従事者が特に注意すべきこと：

- **重篤な心臓障害を有する患者，あるいは血圧上昇や心拍数増加が問題となる患者には，一般に，中枢神経刺激薬およびatomoxetineを使用すべきではない。**
- **ADHD治療薬による治療を受けている患者に対し，心拍数と血圧の変化の定期的なモニターを行うこと。**

患者，担当の医療従事者から処方されたADHD治療薬を引き続き使用すること。

…… この安全性レビューに該当するADHD治療薬 ……

◇中枢神経刺激薬

- Methylphenidate（[‘Concerta’]，[‘Daytrana’]，[‘Metadate CD’]，[‘Metadate ER’]，[‘Methylin’]，[‘Methylin ER’]，[‘Ritalin’]，[‘Ritalin-LA’]，[‘Ritalin-SR’]）
- Dexmethylphenidate HCl（[‘Focalin’]，[‘Focalin XR’]）
- Dextroamphetamine sulfate（[‘Dexedrine’]，[‘Dexedrine Spansules’]，[‘Dextroamphetamine ER’]，[‘Dextrostat’]）
- Lisdexamfetamine dimesylate（[‘Vyvanse’]）

・ Amphetamine, mixed salts（[‘Adderall’], [‘Adderall XR’]）
・ Methamphetamine（[‘Desoxyn’]）

◇非中枢神経刺激薬
・ Pemoline（[‘Cylert’]―販売中止）
・ Atomoxetine（[‘Strattera’]）
……

このコホート研究は，小児と若年成人（2～24歳）計1,200,438人を対象とし，ADHD治療薬を現在使用中の373,667人・年を含む2,579,104人・年について追跡調査したものであるが，現在の使用者で重篤な心血管事象がみられたのは7例のみであった。人・年とは，各研究対象者を追跡した観察年数を合計したものである（同研究の解析内容は研究報告や記事を参照されたい）。研究結果からは，ADHD治療薬を使用した小児および若年成人で，重篤な心血管有害作用が生じるリスクが上昇するというエビデンスはなかったと報告された。症例数は少ないものの重篤な心血管事象が研究対象患者で観察されたため，リスクがわずか～中程度上昇する可能性は否定できない（下記「データの要約」参照）。

これは，FDAとAHRQ（Agency for Healthcare Research and Quality）の主導で実施された，関連はしているが別個の3研究の1つ目である。これら3つの研究は，ADHD治療薬の使用に伴う心臓発作，脳卒中，心突然死のリスク上昇を評価することを目的としてデザインされた。FDAは，他の2つの研究（成人で実施）の結果についても，レビュー終了後に通知する予定である。

2011年11月1日，この1つ目の研究の最終報告[A]が発表された。FDAはさらに，この観察研究の最終報告の統計学的レビュー[B]，およびその追加資料[C]も公表している。

この研究は，2011年11月1日付*New England Journal of Medicine*誌に発表された[1)]。

◇患者および保護者向け追加情報

・ 医療従事者の処方とおりにADHD治療を続けること。
・ ADHD治療薬について質問があれば，担当の医療従事者に相談すること。
・ ADHD治療薬使用中に胸痛，息切れ，失神を起こした場合には，患者本人または患者の保護者はただちに医療従事者の診察を求めること。
・ ADHD治療薬使用との関連が疑われる副作用があれば，担当の医療従事者またはFDAのMedWatchプログラムに報告すること[D]。

[A] Final Report: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medications and Risk of Serious Cardiovascular Disease in Children and Youth
http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=830

[B] Statistical Review of the Final Report for Observational Study: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medications and Risk of Serious Cardiovascular Disease in Children and Youth
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277931.pdf

[C] http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM278891.pdf

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

◇医療従事者向け追加情報

・小児および若年成人（2歳～24歳）を対象とした大規模な後ろ向きコホート研究では，ADHD治療薬の使用と，心筋梗塞，脳卒中，心突然死といった心血管事象との関連は認められなかった。これらの研究結果は，以前の研究で推定された突然死が増加するという結果と一致しなかったが，リスクがわずか～中程度上昇する可能性は否定できない[2)]。

・ADHD治療薬を処方する際は，引き続き医療従事者向けの処方指示に従うこと。

・ADHD治療薬に関わる有害事象は，FDAのMedWatchプログラムに報告すること[D]。

◇データの要約

ADHD治療薬として中枢神経刺激薬を使用中の小児で突然死のリスクが高いことを示唆したGouldらの研究[2)]は，以前もFDA communicationで取り上げた*[2]。

Atomoxetine，あるいは交感神経刺激薬のmethylphenidateやamphetamineで治療中の患者に血圧上昇と心拍数増加が観察されている。これらの有害作用と，市販後自発報告でのADHD薬使用に伴う重篤な心血管事象を考慮し，ADHD薬に伴う重篤な心血管事象に関する観察研究がFDAとAHRQの主導で実施された。同プロジェクトは，関連はしているが別個の3研究として実施された。1つ目は，2歳～24歳の小児および若年成人においてADHD薬使用に伴う心筋梗塞，脳卒中，心突然死を評価し，2つ目は高齢者を除く成人使用者（25歳～64歳）で心筋梗塞と心突然死を評価した。3つ目では高齢者を除く成人使用者で脳卒中を評価したが，これには成人での複合転帰（心突然死/心筋梗塞/脳卒中）の解析も含まれている。

いずれの研究も，複数のデータソース（Kaiser Permanente，Tennessee Medicaid，Washington State Medicaid， Ingenix，およびHMO Research Network）にもとづく医療費請求データベースを用いた後ろ向きコホート研究であった。医薬品への曝露は処方請求データから特定した。脳卒中，心筋梗塞，心突然死の転帰は請求データに記載された診断，人口動態統計の調査，および死亡診断書のデータから特定した。これらの転帰に該当する可能性がある症例は，曝露状況を知らされていない専門家が医療記録から判定するか，または電子データを用いた症例判定アルゴリズムにより特定した。

1つ目の研究は，小児および若年成人（2歳～24歳）計1,200,438人を対象に，現在ADHD薬を使用中の373,667人・年を含む2,579,104人・年の追跡調査により行われたが，ADHD薬を現在使用中の患者での重篤な心血管事象は，7例のみであった（脳卒中4例，心突然死3例）。Medicaid加入患者はADHD薬使用者の合計（人・時）の約半数にすぎなかったが，その7例はすべてMedicaid加入患者であった。

ADHD 薬の使用と重篤な心血管事象に関連はみられなかった（非使用と比較した調整済みハザード比：0.75，95%信頼区間［0.31～1.85］）。過去の使用者からなる対照群を用いて行った追加解析でも，ADHD 薬使用との関連がないという結果は変わらなかった。ADHD 薬使用中での重篤な心血管事象がわずか 7 例（10 万人・年あたり 1.87 症例）であることから，リスクの推定値（0.75 で関連がないことを示す）の信頼区間の上限が 2 倍弱のリスクを示していても，絶対リスクは低いこと

が示唆される。また，このことは，ADHD 薬を使用していない患者での心疾患事象の発生率との統計的比較を行うことを困難にしている。今回の結果は，Gould らが発表した症例対照研究 [2)] で報告された突然死の 7 倍増加という結果と一致しなかったが，リスクがわずか～中程度上昇する可能性は否定できない。

FDAは他の2つの研究（成人対象）についても，レビューを終了後，結果を通知する予定である。

文 献

1） Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011. 365（20）:1896-904. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa11102129. Accessed November 1, 2011.

2） Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, Greenhill L, Cooper T: Sudden death and use of stimulant medications in youth. *Am J Psychiatry* http://ajp.psychiatryonline.org/（published online June 15, 2009; doi:10.1176/appi.ajp.2009.09 040538）

関連情報

・ Final Report: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medications and Risk of Serious Cardiovascular Disease in Children and Youth 11/01/2011
http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=830

・ Statistical Review of the Final Report for Observational Study: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medications and Risk of Serious Cardiovascular Disease in Children and Youth（PDF - 353KB） 11/01/2011
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277931.pdf

・ Addendum: Statistical Review of the Final Report for Observational Study: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medications and Risk of Serious Cardiovascular Disease in Children and Youth（PDF - 68KB） 11/7/2011
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM278891.pdf

参考情報

＊1：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.12（2011/06/09）参照

＊2：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.15（2009/07/23）参照

◆関連する医薬品安全性情報

本号【米FDA】p9の記事参照。

薬剤情報

◎Dexmethylphenidate〔Dexmethylphenidate Hydrochloride（USAN）中枢神経刺激薬，ADHD治療薬〕海外：発売済

◎Dexamfetamine〔Dextroamphetamine Sulfate（USP），中枢神経刺激薬，ADHD治療薬，〕
海外：発売済

◎Lisdexamfetamine〔Lisdexamfetamine Dimesylate（USAN），中枢神経刺激薬，ADHD治療薬〕
海外：発売済

◎Metamfetamine〔Methamphetamine Hydrochloride（USP），中枢神経刺激薬，ADHD治療薬〕海外：発売済

◎Methylphenidate〔メチルフェニデート塩酸塩，Methylphenidate Hydrochloride（JAN），中枢神経刺激薬，ADHD治療薬，ナルコレプシー治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Amfetamine〔アンフェタミン，Amphetamine Sulfate (USP)など，中枢神経刺激薬，ADHD治療薬〕海外：発売済

◎Pemoline〔ペモリン，中枢神経刺激薬，ADHD治療薬，ナルコレプシー治療薬〕国内：発売済
海外：米国では肝障害リスクのため販売中止
※国内での適応はうつ病，ナルコレプシーのみ。

◎Atomoxetine〔アトモキセチン塩酸塩，Atomoxetine Hydrochloride（JAN），SNRI，ADHD治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.9（2011） No.25（12/08）R04

【 米 FDA 】

• 注意欠陥/多動性障害（ADHD）の小児について

How Do You Know If Your Child Has ADHD?

FDA Consumer Health Information

通知日：2011/11/17

http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM279341.pdf

じっとしていない。ひっきりなしに話す。集中できず，空想にふけることを好む。このような傾向のみられる小児は，注意欠陥/多動性障害（ADHD）の可能性がある。

米国立精神衛生研究所（National Institute of Mental Health：NIMH）によれば，ADHD は 3～6 歳で認められることが多い。また，十代から成人に至っても ADHD が継続することがある。

ADHD には 3 つの型が認められている。

・不注意（集中すること，指示に従うこと，作業を完了させることが困難）

・多動性・衝動性（常に動きまわっている，非常によく話す，人の話を遮る）

・混合型（不注意および多動性・衝動性の双方の症状がみられる）

◇診　断

ADHDの診断を受ける小児の数が増加しており，男児がADHDと診断される可能性は女児の2倍以上高いことが研究から示されている。米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）によれば，2007年現在，4～17歳の小児の約9.5%が1度はADHDの診断を受けている。

FDAでADHD治療薬の審査を行っているMark Ritter医師は，ADHDと診断される小児数の増加は，ADHDや精神疾患全体に対する一般の認識が高まっているためではないかとしている。現役の小児精神科医でもあるRitterは，男児では多動・衝動型が多く，この型は静かな不注意型の小児の場合よりも見分けることが容易であると述べる。

親は教師や周囲の人に指摘されるまで，子供のADHDに気付かない場合もあるとRitterは述べている。ADHDを診断する単一の検査は存在しない。医療従事者は，米国精神医学会（American Psychiatric Association）が定めた一連の基準に照らして児童の行動パターンを検討することにより，診断を行う。

◇治　療

FDAは，6歳以上の小児でのADHDの症状軽減と機能改善に効果のある医薬品として，中枢神経刺激薬と非中枢神経刺激薬を承認している。

「中枢神経刺激薬は，1950年代からADHD治療薬として定評のある医薬品である。中枢神経刺激薬の安全性と有効性には長い実績がある」とRitterは述べている。

NIMHによれば，中枢神経刺激薬（さまざまな種類のmethylphenidateとamphetamineを含む）は，刺激薬という名称にもかかわらず，実際は多動児に対して鎮静効果がある。中枢神経刺激薬は，脳内のドパミンの濃度を上昇させると考えられている。

FDAは，ADHD治療薬としてatomoxetine［‘Strattera’］，guanfacine［‘Intuniv’］，clonidine［‘Kapvay’］の3種類の非中枢神経刺激薬を承認している。これらの医薬品はADHDの小児にとって有用な代替薬であるとRitterは述べている。一部の小児は中枢神経刺激薬への忍容性が低く，また非中枢神経刺激薬の副作用は中枢神経刺激薬の副作用とは異なるためである。

中枢神経刺激薬は，指示通り服用すれば概ね安全であるが，FDAは，ADHD治療のために中枢神経刺激薬を服用した小児での突然死が5年間で19症例報告されたことを見出した。これらの小児の約半数には構造的な心臓欠陥があったことも報告されており，このような小児への中枢神経刺激薬の使用により，突然死のリスクが上昇する可能性について懸念が生じた。FDAは2007年に，ADHD治療薬として承認されているすべての医薬品（中枢神経刺激薬にとどまらない）の添付文書に突然死のリスクに対する警告追加を要求した。

最近終了した大規模研究[*1]では，小児および若年成人へのADHD薬の使用と心血管事象（脳卒中，心臓発作，心突然死）との関連を示すエビデンスは見出されなかった。研究対象の医薬品は中枢神経刺激薬と，非中枢神経刺激薬のpemoline［‘Cylert’］（販売中止）およびatomoxetine

［‘Strattera’］であった。この研究は FDA と，米国保健社会福祉省の別の部門である AHRQ（Agency for Healthcare Research and Quality：医療研究・品質庁）が主導していた。

医薬品により ADHD は治癒しないが，症状のコントロールができる。成長につれて ADHD 症状が消失する小児もいるが，概して服薬は高校時代を通じて継続すると Ritter は述べている。さらに Ritter は，いずれの医薬品を服用するにせよ，定期的に小児科医の診察を受けることが重要であるとしている。

7～9 歳の小児約 600 人を対象とした研究から，ADHD の薬物療法単独は行動療法より有効であると結論された。NIMH が主導したこの研究では，ADHD の大半の症状の治療において，行動療法と薬物療法の併用は薬物療法単独と比較して有効性が高くはないことも見出された。

しかし行動療法は，問題を起こすような行動の改善に有用な場合がある。また，行動療法と薬物療法を併用する小児の一部は，薬物療法のみの小児よりも結果として服薬量が少なくなっている。

◇治療しなかった場合

ADHD を未治療のまま放置すると，深刻な結果を招く可能性がある。American Academy of Child and Adolescent Psychiatry（米国児童青年精神医学会）によれば，学校生活に問題が生じる，友人関係が妨げられる，親と衝突するなどの可能性がある。

ADHD の治療を受けていない小児では，治療を受けている小児よりも救急外来の受診が多く，自傷行為の傾向が高いことが研究から示されている。ADHD の治療を受けていない青年は，飲酒運転などのリスクを冒す傾向が高く，治療を受けている青年と比較して自動車事故が 2 倍みられる。

表：FDA が承認している小児の ADHD 治療薬

	中枢神経刺激薬	Atomoxetine［‘Strattera’］	Guanfacine［‘Intuniv’］
剤型	錠剤，カプセル，液剤，皮膚用パッチ剤など（各医薬品で異なる）	カプセル	徐放性錠剤
投与回数	（各医薬品で異なる）	1 日 1 回，または 1 日 2 回に分ける	1 日 1 回
よくみられる短期の副作用（場合により 1，2 カ月後に消失）	・食欲減退 ・睡眠障害 ・頭痛 ・胃痛 ・易刺激性 ・霧視 ・チックまたはチックの増悪（場合により長期）	・胃不調 ・食欲減退 ・悪心 ・疲労	・口内乾燥 ・眠気 ・脱力 ・浮動性めまい
長期の副作用	・血圧上昇 ・成長遅延や体重増加の抑制 ・チックまたはチックの増悪（場合により短期）	・成長遅延や体重増加の抑制	・血圧低下および心拍数減少
まれであるが重篤な副作用	・心臓障害 ・幻聴が聞こえる，理由もなく疑い深くなるなどの精神障害	・自殺念慮	

参考情報

＊1：本号【米 FDA】p5 の記事参照。

Vol.9（2011） No.25（12/08）R05

【 EU EMA 】

- **中央審査方式で承認された医薬品のモニタリング―EudraVigilanceのデータを使用**

Monitoring of centrally authorised medicines using EudraVigilance data

通知日：2011/10/14

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500104658.pdf

以下のリストは，中央審査方式で承認された全医薬品と，EMAによるそれらの医薬品のモニタリングの頻度を示している。このリストは，情報の透明化を促進する取り組みの一環として，2009 年の EudraVigilance-Human Status Report[A]の後に公表したものである。このReportでは，EMAによるEudraVigilance[B]を用いたシグナル検出方法を説明している。

このリストには，中央審査方式で承認された医薬品のみを掲載している。各国で承認された医薬品については，各 EU 加盟国の所轄官庁の主導でモニタリングが行われる。

EMA は，中央審査方式で承認された医薬品のモニタリングの一環として，EudraVigilance のデータを用いて安全性シグナルを特定している。

中央審査方式で承認された全医薬品について，EudraVigilance のデータを月 1 回以上解析する。一部の医薬品はより頻繁に（2 週間に 1 回以上）解析を行う。過去 2 年間に承認された新規有効成分を 1 種以上含有する医薬品や，過去 2 年間に新たな患者集団への適応が承認された医薬品，安全性に懸念がある医薬品や患者への曝露が少ないため安全性情報が限られている医薬品については，概ね 2 週間に 1 回以上のモニタリングを行う。

EMAは，四半期ごとに更新したリストを公表する（下記に 2011 年 10 月 4 日更新リストの一部を例示した[C]）。

A http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500097692.pdf

B EudraVigilance に関する詳細情報は，次の EMA のウェブサイトを参照のこと。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000456.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac05801ae8fb&jsenabled=true

C リスト全体（医薬品 617 種）は，この記事の原文に掲載されている。
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500104658.pdf

中央審査方式で承認された医薬品の商品名とモニタリングの頻度			
Abilify	1 month	Ablavar	1 month
Abraxane	1 month	Abseamed	1 month
Aclasta	1 month	Actos	2 weeks
Actraphane	1 month	Actrapid	1 month
Adcirca	1 month	Adenuric	1 month
Adrovance	1 month	Advagraf	1 month
Advate	1 month	Aerinaze	1 month
Aerius	1 month	Afinitor	1 month
Aflunov	2 weeks	Aldara	1 month
Aldurazyme	1 month	Alimta	1 month
Alisade	1 month	Alli	2 weeks
Aloxi	1 month	Altargo	1 month
Ambirix	1 month	Ammonaps	1 month
Angiox	2 weeks	Apidra	2 weeks
Aprovel	1 month	Aptivus	1 month

Vol.9（2011） No.25（12/08）R06

【 EU EMA 】

• 抗てんかん薬：骨障害のリスク

Antiepileptics – Risk of bone disorders

PhVWP Monthly Report October 2011 Plenary Meeting

通知日：2011/10/27

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf

Carbamazepine，phenobarbital，phenytoin，primidone，oxcarbazepine，lamotrigine，sodium valproate の長期使用は，骨密度低下のリスクと関連し，骨減少症，骨粗鬆症，骨折に至る場合もある。

◇ ◇ ◇

PhVWP（ファーマコビジランス作業部会）は，抗てんかん薬治療を長期間受けている患者での骨密度低下，骨減少症，骨粗鬆症，骨折などの骨障害のリスクに関するレビューを行った。その結果，

carbamazepine，phenobarbital，phenytoin，primidone，oxcarbazepine，lamotrigine，sodium valproate のいずれかを含有する EU 内の全医薬品に関する製品概要（SmPC）と添付文書（PL：package leaflet）に，抗てんかん薬治療を長期間受けている患者での上記の骨障害リスクについて統一した情報を記載するよう推奨した。

また PhVWP は，本件のレビューを継続することで合意し，すべての抗てんかん薬の製造販売承認取得者が，今後の骨障害症例，抗てんかん薬に関する公表文献，定期的安全性最新報告の骨障害例を検討するよう推奨した。

PhVWPはCMDh[A]（相互認証方式および分散審査方式の調整グループ）に，抗てんかん薬に関する上記のリスクについて情報を提供した。SmPCやPLに記載される最終的な文言や，実施に関する具体的な情報については，次のHMA[B]（医薬品規制当局代表）のウェブサイトを参照。http://www.hma.eu/cmdh.html

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.10（2009/05/14）

[A] Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures
[B] Heads of Medicines Agencies

Vol.9（2011） No.25（12/08）R07

【 EU EMA 】

• Domperidone：心臓障害のリスク

Domperidone - Risk of cardiac disorders

PhVWP Monthly Report October 2011 Plenary Meeting

通知日：2011/10/27

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf

◇要 旨

Domperidoneは，成人，小児とも，最小有効量で使用すべきである。その理由は，60歳以上の患者と1日用量が30 mg以上の患者では特に，重篤な心室性不整脈や心突然死のリスク上昇との関連が疑われているためである。

◇安全性の懸念と今回の安全性レビュー実施の理由

2008年に，EUで承認されたdomperidone含有医薬品の製品概要（SmPC）4.4項，4.5項，および4.8項が，QT延長リスクに関する追加情報を盛り込むために改訂されているが，新たなデータを踏まえて，追加規制措置を検討する必要があると考えられてきた。

2010年の研究結果[1)]から，domperidoneの現在の使用，特に高用量での使用と，心室性不整脈や心突然死のリスク上昇との関連が示唆された。Domperidone使用と非致死性心室性不整脈との関連は，同薬の使用者の中に症例がなかったため，この研究では実証されなかった。そのため，PhVWP（ファーマコビジランス作業部会）は，domperidone使用に伴う心突然死リスク，とりわけ高用量での使用や60歳以上の患者での使用に伴う心突然死リスクへの懸念を評価することで合意した。

◇臨床的背景

Domperidoneは制吐作用を持つ消化管運動促進剤で，ドパミン拮抗薬である。加盟国により処方箋の要不要の違いはあるものの，広範に用いられており，経口投与または直腸内投与される。EU加盟国では，domperidoneは成人の悪心・嘔吐，心窩部膨満感，上腹部不快感，および胃内容物逆流の緩和を適応とし，小児では悪心・嘔吐の緩和を適応として承認されている。

QT延長は心調律異常の指標であり，トルサード ド ポワントなどの心室性不整脈や心突然死を引き起こすことがある。

◇評価したデータに関する情報

自発報告による関連症例報告の累積的レビューは，先発医薬品の製造販売承認取得者が提供した。全世界での総曝露量は，30年間以上にわたり，処方13億回分と推定されている。これらの症

例報告では，心突然死は常に他のリスク因子を伴っていた。これらの報告から得られるデータには限界があり，短期的使用と長期的使用の差や，処方箋の有無による違いを評価することはできない。また，これらの報告からは，1日用量や患者年齢が，重篤な心室性不整脈や心突然死の報告例に及ぼす影響についても評価できない。

EMAがEudravigilanceデータベースの検索を行い抽出した症例では，domperidoneの経口使用がQT延長と関連する可能性，および投与ルートにかかわらずdomperidone使用とトルサード ドポワントが関連することを示した。

別個のデータベースを用いた4つの疫学研究が，domperidoneと心突然死，およびdomperidoneと重篤な心室性不整脈/心突然死（複合評価項目）との関連性を報告している。

◇評価の結果

PhVWPは，評価した情報にもとづき，EUで承認されたdomperidone含有医薬品の製品概要（SmPC）と添付文書（package leaflet）を改訂し，60歳以上の患者と1日用量が30 mg以上の患者で特に心突然死のリスクがあるとの記述，および成人や小児ではdomperidoneを最小有効量で用いるべきであることを強調する記述を盛り込む必要があると結論した。

PhVWPはまた，先発医薬品製造販売承認取得者に，domperidoneと心臓障害の関連を特に用量との関係に重点を置いて調査するため，適切にデザインされた検出力の高い疫学研究を追加実施するよう勧告した。

文 献

1） Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010; 33: 1003-1014.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.5 No.01（2007/01/12）

薬剤情報

◎Domperidone〔ドンペリドン，ドパミンD2受容体遮断薬，制吐薬，消化管運動改善薬〕

国内：発売済 海外：発売済

Vol.9（2011） No.25（12/08）R08

【 EU EMA 】

- **Atomoxetine：血圧と心拍数への影響に関する最新情報**

Atomoxetine – Updated information on effects on blood pressure and heart rate

PhVWP Monthly Report November 2011 Plenary Meeting

通知日：2011/11/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf

◇要 旨

小児および成人の注意欠陥/多動性障害（ADHD）患者を対象とした臨床試験のデータから，atomoxetineが一部の患者で臨床的に重要な血圧および/または心拍数の変化を引き起こす可能性が示されている。Atomoxetineは重度の心血管系または脳血管系の疾患を有する患者に使用すべきではない。心血管状態の治療前スクリーニングと継続的モニタリングを行うべきである。

◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

Poor metaboliser[A]である健康な成人男性に実施した心電図検査から，血圧と心拍数の変化の平均が，臨床試験の被験者全体に比べ，予想以上に大きいというシグナルが認められた。Atomoxetineの血行力学的作用の特性を十分把握するため，PhVWP（ファーマコビジランス作業部会）は，製造販売承認取得者（MAH）が臨床試験のデータベース全体を総合的に解析するよう推奨した。

◇臨床的背景

欧州では，atomoxetineは2004年5月に英国で最初に承認され（商品名［‘Strattera’］），その後，他の欧州諸国でも承認された。6歳以上の小児，青少年および成人でのADHD治療を適応とする（小児から成人期までの継続使用は，ベネフィットの明確なエビデンスがあり，治療継続の必要がある場合に限る）。

◇評価したデータに関する情報

PhVWPは，小児および成人のADHD患者を対象としたatomoxetineの臨床試験データについて，関連する他の観察研究データ，市販後自発報告データとともにレビューした。

◇評価の結果

このレビューから，大多数のatomoxetine使用患者の心拍数と血圧の変化は，製品情報の記載通り（平均して心拍数増加が<10 bpm，血圧上昇が<5 mmHg）であることが示唆された。しかしながら，新たな解析によれば，小児および成人の約6～12%は臨床的に重要な心拍数の増加（≧20

[A] ここでは atomoxetine の代謝に係わる CYP2D6 活性が遺伝的に低い人のこと。（訳注）

bpm）および/または血圧の上昇（15～20 mmHgまたはそれ以上の上昇）を経験し，これらのうちのさらに一部の患者（約15～32%）ではその影響が持続性もしくは進行性であった。このような臨床的に重要な変化が起きる患者の絶対数は少ない。重篤な心血管系および脳血管系の臨床転帰のリスクについては，エビデンス（市販後の自発報告データおよび観察研究データ）が全体的に不足しているにもかかわらず，MAHによるレビューで一部の患者の血圧および心拍数に臨床的に重要な進行性/持続性変化が認められたことから，少数の患者にとっては非常に重大な問題であると考えられる。

レビューしたデータからは特にリスクのある患者グループは特定できないものの，atomoxetineへの曝露によって有害な臨床的心血管転帰が特に生じやすいと考えられる患者には，心血管状態の治療前スクリーニングと継続的モニタリングを確実に行うことが必要と思われる。特に留意すべきことは：

- 重度の心血管系または脳血管系疾患を有する患者にはatomoxetineの使用は禁忌である。
- 患者には心血管状態の治療前スクリーニングを実施し，治療中は継続的モニタリング（および記録）を行うべきである。
- 治療前の初期所見で心疾患またはその既往が示唆された場合，あるいは治療中に心疾患を示唆する徴候がみられた場合，心臓専門医による心機能の評価と助言を求めるべきである。

PhVWPは，この問題を処方者に伝えることが重要であり，また医師向け処方ガイド作成とともに，治療開始前や治療中に実施すべき処置のためのチェックリストと記録ツール作成をMAHが行うことが重要であると考えている。

◆関連する医薬品安全性情報

本号【カナダ Health Canada】，【米 FDA】の記事参照。

薬剤情報

◎Atomoxetine〔アトモキセチン塩酸塩，Atomoxetine Hydrochloride（JAN），SNRI〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.9（2011） No.25（12/08）R09

【 カナダHealth Canada 】

• Atomoxetine［‘Strattera’］：血圧上昇および心拍数増加との関連

Association of STRATTERA（atomoxetine）with Increased Blood Pressure and Increased Heart Rate

For Health Professionals

通知日：2011/10/21

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/strattera_2_hpc-cps-eng.php

（抜粋）

◆Eli Lilly Canada社からの医療従事者向けドクターレター

Eli Lilly Canada社とHealth Canadaは共同で，atomoxetine［‘Strattera’］の使用に伴う血圧上昇および心拍数増加のリスクに関し，臨床試験から得た重要な情報を医療従事者に通知する。Atomoxetineは，小児および成人の注意欠陥/多動性障害（ADHD）の治療を適応とした選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬である。

Eli Lilly Canada社主導で実施した比較対照試験および非対照試験の統合データが最近解析され，atomoxetineによる治療を受けた8,417人の小児患者のうち，約25%で血圧が10 mmHg上昇し，5～8%で20 mmHg上昇したことが示された。また，心拍数は患者の33%で10 bpm，12%で20 bpm増加した。これらの血圧上昇と心拍数増加は一部の患者にとってリスクとなり得る。血圧上昇と心拍数増加は成人のADHD患者でもほぼ同じ割合で観察された。

関連情報

・本件に関し，豪TGAから2011年11月2日付で同様の通知が発表された。下記URLを参照。
http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-atomoxetine-111102.htm

◆関連する医薬品安全性情報

本号【米FDA】，【EU EMA】の記事参照。

薬剤情報

◎Atomoxetine〔アトモキセチン塩酸塩，Atomoxetine Hydrochloride（JAN），SNRI〕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