

## 最近5年間の「医薬品安全性情報」から

天沼喜美子

### Topics from “Overseas Drug Safety Information” in the past five years

Kimiko Amanuma

The Drug Safety Information Section of the Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals has been providing bulletins titled “Overseas Drug Safety Information” in Japanese since 2003. These bulletins comprise summarized and translated reports of important post-marketing drug safety information that are published by foreign regulatory agencies such as the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medical Agency. A new issue of the bulletin is posted every two weeks on the website of the National Institute of Health Sciences, Japan; to date (May 2013), a total of 280 issues have been posted, covering approximately 2400 foreign news items and articles since its inception. Recently, visits to the bulletin website have been increasing: the number of hits for each issue totaled 570,000 in fiscal 2012.

Among the “Overseas Drug Safety Information” issued in the past five years, I briefly describe here several topics which interested me: erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease and their cardiovascular risk; bisphosphonates and atypical femur fracture; effectiveness of oral liquid cough medicines containing codeine in children; bevacizumab for metastatic breast cancer; and congenital abnormality associated with the use of antiepileptic drugs by pregnant women. I also describe the potential safety signals identified by FDA using its Adverse Event Reporting System, and their importance in ensuring the safe use of drugs in the post-marketing phase.

Keywords: drug safety information, adverse reaction, post – marketing, safety signal, FDA Adverse Event Reporting System

#### 1. はじめに

筆者は2008年6月に安全情報部第一室の室長に採用され、2013年5月末でちょうど5年間「医薬品安全性情報」発行を担当してきた。「医薬品安全性情報」は、海外規制機関が公表する市販後医薬品の最新の副作用情報を提供している。それと並行して国際的な医学論文誌に掲載された医薬品の副作用に関する文献情報の提供も行ってきた。薬学部の生物系出身で、生化学や分子生物学の実験研究に従事してきた筆者にとって、医薬品の市販後に

明らかになってくる副作用には驚かされるものも多く、各国規制機関による対応の違いに考えさせられることもあった。本稿では、このような規制機関情報や文献情報から特に印象に残ったものを紹介するとともに、市販後における副作用の検出に重要な「シグナル」についても紹介したい。

#### 2. 国立医薬品食品衛生研究所「医薬品安全性情報」

まず安全情報部第一室が発行している「医薬品安全性情報」<sup>注1)</sup>について簡単に紹介する。第一室は、海外からの市販後の副作用情報提供をミッションとしている。米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）などの海外規制機関のウェブサイトを毎日チェックし、掲載された医薬品の副作用情報から重要と思われるものを翻訳・要約して、それらをまとめた「医薬品安全性情報」を隔週ごとに当研究所のウェブサイトに掲載している。

To whom correspondence should be addressed:

Kimiko Amanuma; Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1248; Fax: +81-3-5717-7180; E-mail: amanuma@nihs.go.jp

「医薬品安全性情報」の作成にあたっては、国内外の添付文書などの背景情報も調査し、必要な場合には関連する原著論文、治療ガイドライン、臨床試験登録サイトなどでの確認も行っている。2003年の発行開始から2013年5月末までに計280号を発行し（規制機関の記事数としては約2400件）、各号は、当研究所のウェブサイトで閲覧可能である。

各号へのアクセス数の合計は2008年度には25万件であったが、2011年度には40万件、2012年度には57万件と顕著に増加してきている（図1）。増加の理由は明らかではないが、近年、市販後の安全性が重要視されるようになってきたことや、薬学部にも6年制が導入され、臨床薬学や薬剤疫学の教育が行われるようになってきたことが関係しているのかもしれない。

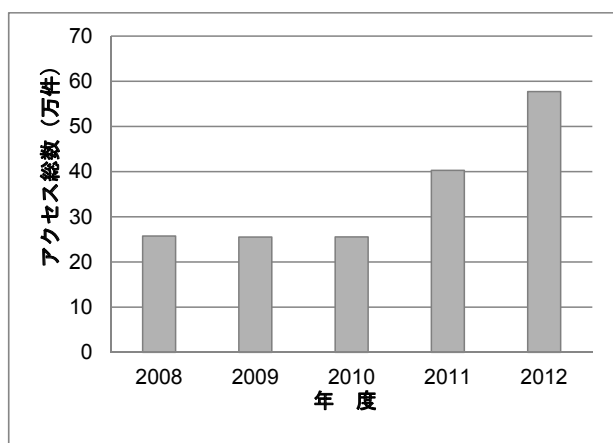


図1 「医薬品安全性情報」への年度別アクセス総数の推移

当室では、New England Journal of Medicine (N Engl J Med), Journal of the American Medical Association (JAMA), Lancet, British Medical Journal (BMJ) といった著名な医学論文誌に発表された医薬品の副作用に関する重要な論文についても要約を行い、関係者間での情報共有を図っている。ここ数年、副作用に関する論文が増加傾向にあり、2012年度に紹介した論文は約50報であった。これらの論文情報はウェブサイトには掲載していないがデータベースに蓄積しており、情報提供や研究に役立てている。

各規制機関からの市販後の情報提供の方式やツールは、市販後の安全性が重要視されるに伴い、この5年で大きく変わってきた。米国FDAやEU EMAでは新たな法令の施行によって透明性が強化され、ある医薬品に、ある副作用について懸念が生じた時点、詳細な検討を行うこととなった時点、添付文書改訂を行うことになった時点など状況が変わるたびに情報提供が行われ、根拠と

なるエビデンスについても詳しく情報提供されるようになった。FDAでは、副作用に関する情報提供が2010年1月からはDrug Safety Communicationサイト<sup>1)</sup>に一本化され、医療従事者も患者もこのサイトから必要な情報を得られるようになった。EMAでは、2012年7月から施行された新たなファーマコビジランス法のもとで、ヒト用医薬品に関するリスク管理を担うファーマコビジランス・リスク管理委員会（PRAC）が設立され、その詳細な議事録が公表されるようになった<sup>2)</sup>。

### 3. 最近の規制機関情報から

#### 3-1. 赤血球造血刺激剤（ESA, エリスロポエチン製剤）を用いた治療では、血中ヘモグロビン値を正常値に戻すことが良いとは限らない。

慢性腎不全患者での貧血の原因は主に腎臓でのエリスロポエチン産生低下にあることから、エリスロポエチンを補充するESAの投与は、理にかなった治療法と考えられる。ところが正常ヘモグロビン値（Hb値）を目指してESA治療を行うと、死亡や重篤な心血管系のリスクが上昇することが示唆されている<sup>3)</sup>。

ESAは、ヒト型の遺伝子組換え製剤が医薬品として生産され（Epoetin Alfa, Epoetin Beta, Darbepoetin Alfaなど）、慢性腎不全患者において輸血を回避できQOL（生活の質）が改善されることから、慢性腎不全による貧血に広く使用されてきた。当初このような患者では、Hb値を正常値（12g/dL以上）に戻すことを目標としてESAが用いられた。ところが、透析を受けていない腎不全患者を対象とし、ESA治療での2つの目標Hb値〔13.5g/dL（正常値）と11.3g/dL（低値）〕について心血管系アウトカムを比較した臨床試験（CHOIR試験）において、正常値群のほうが死亡や重篤な心血管系リスクが高いことが示された。さらに、2型糖尿病を有する腎不全患者を対象とし、目標Hb値13.0g/dL（正常値）と9.0g/dL以下（低値）での心血管系アウトカムを比較したTREAT試験においては、正常値群の方が脳卒中のリスクが有意に高いという結果が示された。正常値を目指した治療では、追加のベネフィットが得られないばかりか、むしろリスクが高いという予想外の結果になったのである。これらの試験を根拠に添付文書からは目標Hb値の考え方は除かれ、枠組み警告<sup>注2)</sup>として上記のリスクやESAの用量に関する記載（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ようにとの推奨）が追加された<sup>3)</sup>。Hb値を正常値に戻すことによるマイナス作用が、投与したESA自体によるのか、Hb値が上がることによるのかはわかっていない。

ESAは米国においては、癌患者での貧血やQOL改善を目的としても用いられている<sup>注3)</sup>。この適応でESA投

与の目標Hb値を12g/dL以上に設定した臨床試験においても、有害な影響（全生存期間の短縮や腫瘍進行）が認められた。このことから、癌患者への適応については、添付文書改訂（枠組み警告の追加、癌患者への使用条件の明確化、用法の制限など）に加えて、さらに厳しい供給制限プログラム<sup>注4)</sup>下でのみ処方や使用が許可されることとなった<sup>4)</sup>。

### 3-2. 骨粗鬆症治療薬の使用に伴い、ある種の通常はめったに起こらない骨折のリスクが上昇する。

骨は、骨吸収と骨形成を繰り返す「リモデリング」によって恒常性を保っており、このバランスが崩れて骨吸収が骨形成を上回ると骨粗鬆症が発生すると考えられている。ビスホスホネート系骨粗鬆症薬は、ピロリン酸の酸素原子が炭素で置き換えられた構造を持ち、骨の成分であるハイドロキシアパタイトへの親和性が強く、破骨細胞に取り込まれて骨吸収を阻害し骨強度を増すことにより骨折のリスクを低減する医薬品である。

骨折リスクが低下しているはずのビスホスホネート系薬長期使用者において複数の大腿骨転子下または大腿骨幹部のストレス骨折症例が文献報告され、英国医薬品庁（MHRA）から安全性情報が出されたのは2009年のことである<sup>5)</sup>。これらの骨折は、通常はめったにみられない大腿骨の太い部分での骨折で（骨粗鬆症患者での大腿骨折は、通常は最も力のかかる大腿骨頸部に発生する）、外傷がなくストレス骨折の様相を示していたことなどから非定型大腿骨折と呼ばれている。非定型大腿骨折については、その後、米国骨代謝学会の特別委員会が公表文献や前臨床試験などの詳細な調査を行い、入手できた報告中の「非定型大腿骨折」310症例のうち94%（291症例）がビスホスホネート系薬を使用しており、そのほとんどが5年以上使用していたこと、非定型大腿骨折発生は全ての大腿骨折の1%以下であり極めてまれであること、しかしビスホスホネート系薬使用と非定型大腿骨折との間には因果関係があるとはまだ言えないことを発表した<sup>6)</sup>注5)。この報告書などにもとづき、米国ではすべてのビスホスホネート系薬の添付文書に「非定型大腿骨折」のリスクが追加されることとなった<sup>7)</sup>。

このリスクについて調査するため、3つの大規模無作為化試験が二次解析されたが、非定型大腿骨折の発生頻度が極めて低かったため検出力が非常に弱く、はっきりした結論は得られなかった（有意な関連はみられないという結果ではあった<sup>8)</sup>。その後のデータベースを用いた2つの大規模な観察研究<sup>9,10)</sup>では、ビスホスホネート系薬の使用と非定型大腿骨折のリスク上昇との間に関連が示された。

1つは、カナダ・オンタリオ州のデータベースを用い

たコホート内症例対照研究<sup>9)</sup>注6)で、高齢女性での5年以上のビスホスホネート使用は、一時的な使用と比較して大腿骨の非定型部位での骨折リスクが有意に高いことが示された〔調整済みオッズ比2.74, 95%信頼区間（CI）[1.25～6.02]〕。この研究では二次解析として、骨粗鬆症に特徴的な部位での大腿骨折のリスクも解析しており、こちらはビスホスホネートの5年以上の使用でリスクが減少していた（調整済みオッズ比0.76, 95%CI [0.63～0.93]）。

もう1つのスウェーデンの全国登録を用いたコホート研究およびコホート内症例対照研究<sup>10)</sup>注7)では、骨折部位に加えてX線画像でストレス骨折と確認された症例を非定型大腿骨折症例とした研究が行われた。非定型ストレス骨折症例と対照（通常の大腿骨折の患者）とを比較すると、ビスホスホネート使用歴のある人での非定型ストレス骨折の調整済みオッズ比は33.2, 95%CI [13.6～80.9]と極めて高く、2年以上の同薬の使用者に限るとオッズ比はさらに高くなることが報告された。ただし、絶対リスク（ビスホスホネート使用によって、非定型大腿骨折症例が何人増加するか）でみると、1万人の1年間の使用で5症例（95%CI [4～7]）が増える程度であった。

現在、骨粗鬆症の治療と予防におけるビスホスホネート系薬のベネフィットはリスクを上回っていると考えられているが、同薬の最適な使用期間に関する推奨は、筆者の知る限りではまだ出されておらず、5年以上の使用にあたっては特に、治療を継続する必要があるかを定期的に検討すべきであるとされている。

骨吸収を阻害して骨強度を増すとされるビスホスホネート系薬によって、むしろ非定型大腿骨折が増えてしまう機序の説明として、骨の代謝回転が過度に抑制され、微小損傷を修復する骨のリモデリングができなくなって骨の強度が低下することが指摘されている。既に知られているビスホスホネート系薬の副作用である顎骨壊死にも同様のメカニズムが関与していると考えられている。

最近、骨吸収を抑制する分子標的薬デノスマブ<sup>注8)</sup>の臨床試験において、同薬で長期治療中の患者で、まれ<sup>注9)</sup>ではあるが非定型大腿骨折症例がみられるとの規制機関情報が出されている<sup>11)</sup>。これらの症例も、上記と同様のメカニズムで生じた可能性が考えられる。

### 3-3. コデインの小児での有効性と安全性：鎮咳薬としての有効性を示すエビデンスはなく、過量服用や誤用に注意が必要

コデインは代表的な鎮咳薬として知られるが、MHRAから公表された評価報告書<sup>12)</sup>によると、小児に対する咳止め用コデインの有効性については「頑健なエビデン

スがない」<sup>10)</sup>。この評価報告書は、英国の医薬品委員会と小児用医薬品専門家諮問グループがまとめたもので、コデイン含有小児用咳止め経口薬<sup>11)</sup>の安全性と有効性について、入手可能なすべてのデータがレビューされた結果の報告書である。

評価報告書によると、18歳までの小児でコデインを含有する咳止め・かぜ薬の急性の咳に対する有効性を調べた論文は、これまでに4報発表されている<sup>12)</sup>。1つの研究では、上気道感染症に伴う就寝中の咳がある小児患者を対象とし、コデイン（去痰薬guaifenesinを併用）、dextromethorphan（guaifenesinを併用）またはプラセボ対照を無作為に割り付けた比較試験が行われた。その結果は、3つのいずれの群でも3日間の治療後に咳の症状は大幅に緩和され、2種類の薬剤の有効性はプラセボ対照と同等というものであった。

他の2研究は、コデイン（またはコデイン配合剤）服用群とpholcodine（またはpholcodine配合剤）服用群を比較した研究で、両群で咳の改善がみられているが、プラセボ群は設定されていない。

評価報告書では、コデインの有効性について、これまでは急性の咳に対して最も効果的な咳止め薬と考えられ、他の咳止め薬の参照薬とみなされてきたが、今回のレビューから、かぜによる咳の緩和のための小児へのコデイン使用を支持するエビデンスはほとんどないことが明らかになったと結論している。この結果を受けて、MHRAでは、コデイン含有小児用咳止め経口薬の18歳未満の小児への使用は推奨されないとしている<sup>12)</sup>。

コデインの副作用に関しては、コデインはCYP2D6（チトクロムP450の1種）によってその一部が体内でモルヒネに変換されるため、CYP2D6による代謝活性が遺伝的に高いultra-rapid metaboliserでは、モルヒネ毒性のリスクが高くなるという問題がある。最近米国では、閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として扁桃摘出術／アデノイド切除術を受け、鎮痛薬としてコデインを使用した小児で死亡例があったことをきっかけに、包括的なレビューが行われ、死亡した小児はCYP2D6の遺伝子型がultra-rapid metaboliserであった可能性が高いことが報告された<sup>13)</sup>。死亡した小児は呼吸器系の基礎疾患を有していたため、コデインが急速にモルヒネに変換されて呼吸困難を起こした可能性がある。米国では、このような呼吸抑制と死亡例があったことが添付文書の枠組み警告に追加された<sup>14)</sup>。また、ultra-rapid metaboliserの識別は容易ではないことから、扁桃摘出術／アデノイド切除術を受けた小児での術後管理へのコデインの使用は禁忌となった。

EU EMAでは、扁桃摘出術／アデノイド切除術の術後だけでなく、小児での疼痛緩和全般へのコデイン含有

医薬品の使用の安全性についても調査が必要とされ、調査が開始された<sup>15)</sup>。

日本人では、白人と比べてultra-rapid metaboliserの頻度が低いと言われているが、コデインを小児で鎮痛剤として使用する際には十分注意を払うべきであり、鎮咳薬としての使用の際にもこのようなリスクと（鎮痛薬としての使用に比べ通常は用量が低いが、過量服用等では鎮痛薬と同様のリスクが考えられる）、有効性のエビデンスがほとんどないことを比較考量すべきであろう。

### 3-4. 血管新生阻害薬bevacizumabの転移性乳癌への適応（bevacizumabは転移性乳癌患者に本当にベネフィットをもたらすのか）

Bevacizumabは血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するヒト化モノクローナル抗体であり、血管新生を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。成人では創傷治療の場合などを除いて血管新生はほとんど起こらない一方、固形癌の成長には血管新生が必要なことから、bevacizumabによる血管新生の阻害は固形癌に対する選択性の高い理想的な治療法に思われた。現在、bevacizumabは、転移性の特定の癌（結腸癌、肺癌など）の治療を適応として承認されている。しかしその添付文書の冒頭には消化管穿孔、瘻孔（ろうこう）、重度の出血など、致死例もあるさまざまな重大な副作用が記載されている。転移性乳癌への適応については、米国では一旦「迅速承認」されたが、その後の確認試験の結果から安全性も有効性も示されなかったと結論され<sup>16)</sup>、2011年11月に適応削除が決定されている<sup>17)</sup>。

FDAにおいて乳癌への適応が削除された理由を簡単に述べると、bevacizumabの有効性を評価するための4つの試験（それぞれ基本となる癌の化学療法が異なる<sup>13)</sup>）が行われたが、どの試験でも癌患者の「全生存期間」は延びず、重大な副作用が増加していたことによる<sup>16)</sup>。一旦「迅速承認」された根拠は、1つの試験で「無増悪生存期間の延長」（乳癌進行の遅延）はみられていたことによる。抗癌薬の有効性の評価に「無増悪生存期間」を用いることには多くの問題点が指摘されており、真の有効性を評価する「全生存期間」に対して、「無増悪生存期間」は評価の指標として仮のもの（代替エンドポイント）と考えられている。詳しくは著者らの解説を参照されたい<sup>18)</sup>。Bevacizumabの例は、抗癌薬の有効性の評価に、「無増悪生存期間の延長」が必ずしも真の有効性「全生存期間の延長」（真の臨床ベネフィット）を評価していることにはならなかった1例である。

FDAがbevacizumabの乳癌への適応を削除した一方で、EMAは、上記4試験のうち「無増悪生存期間の延長」が認められた1試験（paclitaxelとの併用）を重視する

決定を行っている。すなわち、paclitaxel/bevacizumab併用では、「無増悪生存期間」が延長し、全生存期間に悪影響がみられず、したがってこの場合にはベネフィットがリスクを上回ると結論している<sup>19)</sup> (EMAは、この併用での乳癌患者への適応は削除しなかった)<sup>14)</sup>。両者の対応の違いについてこれ以上の議論は控えるが、paclitaxel/bevacizumab併用で見られる重大な副作用の増加が本当に「無増悪生存期間の延長」に見合ったものなのか、今後もそのリスク・ベネフィットバランスの検討が重要である。

#### 4. 文献情報から

安全情報部第一室では、規制機関情報に加えて、N Engl J Med, JAMA, Lancet, BMJといった国際的な医学論文誌も毎号チェックし、重要と考えられる医薬品の副作用に関する論文の要約を作成して関係者での情報共有を図っている。ここ数年、医薬品の副作用に関する論文が増加傾向にあり、特に大規模なデータベースを用いた観察研究の論文が増えているように思われる。このことは、市販後のreal worldでの医薬品安全性の評価が重要視されるようになってきたことの現れであると考えられる。

##### 4-1. 最近の文献情報にみる妊婦での抗てんかん薬使用とその出生児への有害作用

市販後の安全性研究では、小児、妊婦、高齢者など、通常は臨床試験に組み込まれることの少ない集団での研究が重要である。妊婦は倫理的な理由で承認時の臨床試験に組み込まれることがほとんどないため、胎児への影響評価は、市販後において特に重要な課題である。抗てんかん薬は、治療上の理由で妊娠中も使用せざるを得ないことがある医薬品で、実際、妊娠可能な年齢の女性に処方されることの多い医薬品の1つとなっている。最近5年間に上記の医学系4大論文誌に発表された「医薬品と先天性異常のリスク」に関する論文には、抗てんかん薬に関するものが最も多く、特にバルプロ酸に関するものが多かった(表1)。これらの研究には、欧州でのEUROCATデータベース(約10万例の先天性奇形が登録されている)やデンマークの全国登録を用いた研究、特定の抗てんかん薬を使用する妊婦を多施設にわたって登録したNEAD<sup>15)</sup>研究などがあり、これらは従来の研究よりも大規模で信頼性の高い研究である。

EUROCATデータベースを用いた大規模な研究では、妊娠第1三半期でのバルプロ酸の使用は、これまでに知られている二分脊椎のリスクに加えて、心房中隔欠損、口蓋裂、尿道下裂、多指症、頭蓋骨癒合症といった先天性奇形のリスクの上昇とも有意に関連することが示

された<sup>20)</sup> <sup>16)</sup>。また、EUROCATデータベースを用いた別の研究では、妊娠第1三半期でのカルバマゼピンへの曝露についても二分脊椎のリスク上昇と関連することが示唆されたが、そのリスクはバルプロ酸曝露の場合よりも低かった<sup>21)</sup>。

バルプロ酸による先天性奇形は、妊娠第1三半期での高用量使用でリスクが高くなることが知られているが、奇形が発生する用量よりも低用量で使用情况の精神神経系発達への悪影響も懸念されている。NEAD研究では、米国と英国の25のてんかん治療施設において、抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、またはバルプロ酸)を単剤で使用中のてんかん患者の妊婦が登録され、その出生児の認知機能が3歳時(中間解析)<sup>22)</sup> および6歳時(主解析)<sup>23)</sup> に調査された。その結果、バルプロ酸に曝露した小児は、他の抗てんかん薬への曝露児と比較して、3歳時でも6歳時でもIQが有意に低いことが示された。米国ではこれまでバルプロ酸は胎児危険度分類(pregnancy category) D(妊婦の当該薬の服用でベネフィットが得られる可能性があるため、胎児へのリスクの可能性もあるにもかかわらず服用が許容される場合がある)に分類されていたが、FDAは上記の結果を重く見て、妊婦での片頭痛予防への使用<sup>17)</sup>を禁忌とし、片頭痛への適応については、胎児危険度分類をDからX(妊婦の当該薬の服用に伴う胎児へのリスクはいかなるベネフィットをも明らかに上回る)に変更することを通知している<sup>27)</sup> <sup>18)</sup>。

さらに、ごく最近発表されたデンマークの全国登録をリンケージしたコホート研究では、1996~2006年にデンマークで出生したすべての小児が対象とされ、妊婦のバルプロ酸使用と、出生児の自閉症および自閉症スペクトラム障害のリスクとの関連が解析された<sup>24)</sup>。その結果、バルプロ酸への曝露のなかった小児と比較して、バルプロ酸に曝露した小児ではこれらのリスクが上昇することが示されている。

新世代の抗てんかん薬と先天性奇形のリスクについてもデンマークの全国登録を用いた研究が行われ<sup>25)</sup>、ラモトリギンとオクスカルバゼピンではバルプロ酸にみられたようなリスクの上昇はないことが示唆された。しかし、わずかなリスク上昇の可能性を除外することはできないと著者らは述べている。

以上のように、出生児への悪影響を示唆するエビデンスはバルプロ酸に関して増加している。抗てんかん薬の中で、バルプロ酸だけが環状構造を持たない分岐鎖脂肪酸である(図2)ことは興味深い<sup>19)</sup>。

表1 妊婦での抗てんかん薬使用による出生児への悪影響のリスクを調査した最近の主要な論文

| タイトル(日本語訳)                                           | 解析対象とした薬剤                                          | 研究のデザイン                                                                                                                | 調査した妊娠中の曝露期間  | 主な評価項目                                              | 主な結果                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ◆ Meador KJ et al. N Engl J Med 2009 <sup>22)</sup>  |                                                    |                                                                                                                        |               |                                                     |                                                                                                                             |
| 抗てんかん薬に母体内曝露した小児の3歳時における認知機能への影響                     | カルバマゼピン<br>ラモトリギン<br>フェニトイン<br>バルプロ酸               | NEAD研究の3年目の中間解析。1999～2004年英国および米国の25施設で抗てんかん薬の単剤治療を受けている妊婦を登録し、その出生児約300人を追跡調査した前向きコホート研究。                             | 特に限定していない     | 3歳時の知能指数(IQ)                                        | バルプロ酸(単剤)に曝露した小児の平均IQ(調整済)は92で、他の抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、またはフェニトイン(いずれも単剤)に曝露した小児(それぞれ、98, 101, 99)より有意に低かった。                 |
| ◆ Jentink J et al. N Engl J Med 2010 <sup>20)</sup>  |                                                    |                                                                                                                        |               |                                                     |                                                                                                                             |
| 妊婦におけるバルプロ酸単剤療法と先天性大奇形                               | バルプロ酸                                              | 8つのコホート研究からバルプロ酸曝露で発生率が上昇する先天性大奇形を特定し(14種特定された)、この14の奇形に関してEUROCATデータベース(380万例以上の出生からの98,075例の奇形が登録されている)を用いた症例対照研究を実施 | 妊娠第1三半期       | 二分脊椎、心房中隔欠損、口蓋裂、尿道下裂、多指症、頭蓋骨癒合症など先天性大奇形に分類される14種の奇形 | バルプロ酸単剤使用は、14種のうち左記の6種類の先天性大奇形と有意に関連(非曝露との比較、他の抗てんかん薬との比較いずれでも)。                                                            |
| ◆ Jentink J et al. BMJ 2010 <sup>21)</sup>           |                                                    |                                                                                                                        |               |                                                     |                                                                                                                             |
| カルバマゼピンへの母体内曝露と特定の先天性奇形: システマティックレビューと症例対照研究         | カルバマゼピン<br>バルプロ酸<br>その他の抗てんかん薬                     | 8つのコホート研究からカルバマゼピン曝露で発生率が上昇する先天性大奇形を特定し(5つ特定された)、この5つの奇形に関してEUROCATデータベースを用いた症例対照研究を実施                                 | 妊娠第1三半期       | 二分脊椎、総肺静脈還流異常、口唇裂、横隔膜ヘルニア、尿道下裂                      | 二分脊椎のみがカルバマゼピンの曝露と関連。非曝露と比較したオッズ比は2.6, 95%CI[1.2～5.3]。二分脊椎のリスクは、カルバマゼピン曝露の方がバルプロ酸曝露よりも低かった(バルプロ酸と比較したオッズ比は0.2, [0.1～0.6])。  |
| ◆ Mølgaard-Nielsen D et al. JAMA 2011 <sup>25)</sup> |                                                    |                                                                                                                        |               |                                                     |                                                                                                                             |
| 新世代の抗てんかん薬と先天性奇形のリスク                                 | ラモトリギン<br>オクスカルバゼピン<br>トピラマート<br>ガバペンチン<br>レベチラセタム | デンマークの全国登録を用いたコホート研究。1996～2008年にデンマークで出生した全ての小児(837,795人)                                                              | 妊娠第1三半期       | 生後1年間に診断された先天性大奇形(EUROCATの定義による)                    | 5つの新世代抗てんかん薬のいずれかへの曝露は、非曝露と比較してリスク上昇と関連しなかった(調整済み有病オッズ比0.99, 95%CI[0.72～1.36])。                                             |
| ◆ Meador KJ et al. Lancet Neurol 2013 <sup>23)</sup> |                                                    |                                                                                                                        |               |                                                     |                                                                                                                             |
| 抗てんかん薬への母体内曝露と6歳時での認知機能に対する影響(NEAD研究) - 前向き観察研究      | カルバマゼピン<br>ラモトリギン<br>フェニトイン<br>バルプロ酸               | NEAD研究の6年目の主解析                                                                                                         | 特に限定していない     | 6歳時でのIQ                                             | バルプロ酸(単剤)に曝露した小児の平均IQ(調整済)は97で、他の抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、またはフェニトイン(いずれも単剤)に曝露した小児(それぞれ、105, 108, 108)より有意に低かった。               |
| ◆ Christensen J et al. JAMA 2013 <sup>24)</sup>      |                                                    |                                                                                                                        |               |                                                     |                                                                                                                             |
| バルプロ酸: 母体内曝露と自閉症スペクトラム障害および小児自閉症のリスク                 | バルプロ酸                                              | デンマークの全国登録を用いたコホート研究。1996～2006年にデンマークで出生した全ての小児(655,615人)                                                              | 受胎30日前から出産日まで | 自閉症スペクトラム、小児自閉症(追跡終了時の小児の平均年齢: 8.84歳)               | バルプロ酸に曝露した小児(508人)では、曝露しなかった小児(655,107人)と比較して、自閉症スペクトラムおよび小児自閉症のリスクが上昇(調整済みハザード比はそれぞれ2.9, 95%CI[1.7～4.9]; 5.2, [2.7～10.0])。 |

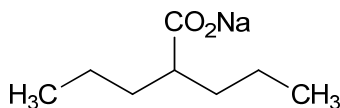


図2 バルプロ酸ナトリウム

5. 市販後の医薬品安全性監視における「シグナル」とは  
「シグナル」と言えば、細胞におけるシグナル伝達を

思い浮かべる人が多いのではないだろうか。市販後の医薬品安全性監視での「シグナル」とは、簡単に言うと、ある薬に、ある副作用(たとえば心臓発作のリスクや先天性奇形のリスク)があるかもしれないという情報である。WHOでは、「シグナル」を「ある有害事象とある医薬品との因果関係(これまで知られていないか、または記録が完全ではないもの)の可能性について報告された情報」と定義している<sup>26)</sup>。

FDAやEMAなどの規制機関は、それぞれが保有する有害事象報告データベースを用いて定期的に「シグナル」検出を行うことにより、市販後の医薬品に対策を取るべき副作用が現れていないかチェックを行っている。「シ

グナル」検出に用いるデータベースとしてFDAにはFDA有害事象報告システム（FAERS）、EMAにはEudraVigilanceがあり、どちらも医薬品の使用に伴って発生した有害事象報告を世界中から収集・蓄積している<sup>注20)</sup>。

FDAでは、2007年のFDA改革法にもとづき、2008年から年4回、FAERSで検出された「シグナル」をウェブサイトで公表している。EMAも、2012年の新ファーマコビジランス法の施行に伴い、EudraVigilanceで検出されたシグナルをPRACの議事録で公表するようになった<sup>注21)</sup>。

### 5-1. 米国FDAが公表している副作用シグナルの有用性に関する調査研究

2008年にFDAがFAERSで検出したシグナルの公表を始めて以来、安全情報部では、新たなシグナルの検出情報が公表されるたびに、「医薬品安全性情報」の記事として「医薬品名と重篤なリスク／新たな安全性情報のシグナル」の一覧表を紹介してきた<sup>27)</sup>。今回、FDAが公表するシグナルの有用性を検討するために、掲載されたシグナルが、その後どの程度、添付文書改訂などの措置に繋がったかを調査した。

#### ◇方法

シグナルがウェブサイト<sup>28)</sup>に最初に公表された時点での情報（2008～2011年公表分を「医薬品安全性情報」で確認。FDAからの公表は4半期毎）と、2012年10月にFDAのウェブサイトで確認した最新情報（2012年8月時点の情報）をもとに、FDAの取った対策を比較した。

#### ◇結果・考察

2008～2011年に208件のシグナルが公表された。これらのうち、最初にFDAのウェブサイトに掲載された時点で既に添付文書改訂等の対策が行われていたものは23件（11%）、措置が不要と判断されていたもの<sup>注22)</sup>は7件（3%）、評価中のものは159件（76%）であった（表2、図3）。一方、2012年8月の時点でこれら208件のシグナルは、添付文書改訂等が既に行われたものが143件（69%）、措置が不要と判断されたものが44件（21%）、評価中が21件（10%）となり、対策が取られたものが大半を占めていた（表2、図3）。シグナルとして検出され、その後添付文書で最も厳しい警告である枠組み警告に記載されたもの（12件）を表3に示した。

以上の結果は、FDAが公表したシグナルの多くが、評価の結果、対策が必要と判断されて添付文書改訂等に繋がったことを示しており、シグナルは注目すべき情報であると考えられる。

次に、米国で添付文書改訂等が行われた上述の143件の副作用のうち、日本で上市されている47の医薬品<sup>注23)</sup>について、2013年1月時点の日本の添付文書での当該副作用の記載状況を調査した。その結果、45の医薬品の添付文書にはその副作用の記載があることがわかった<sup>注24)</sup>。

また、米国で枠組み警告に追加された副作用について、日本で上市されている8医薬品の添付文書での記載状況をみると、米国同様に最も厳しい「赤枠・赤字警告」や、「禁忌」に記載があったのは4件であり、「その他の副作用」欄に記載されていたものが2件であった（表3）。

#### 6. おわりに

最近5年間の海外の医薬品安全性情報から、特に印象

表2 FAERSで2008～2011年に検出されたシグナルとその後の安全対策

| シグナル<br>検出年 | 総件数<br>(%) | ウェブサイト最初に掲載された時点   |            |        |              |         | 2012年8月の時点         |            |              |
|-------------|------------|--------------------|------------|--------|--------------|---------|--------------------|------------|--------------|
|             |            | 添付文書<br>改訂など<br>*a | 措置不<br>要*b | その他*c  | 評価中、<br>評価継続 | 不明*d    | 添付文書<br>改訂など<br>*a | 措置不<br>要*b | 評価中、<br>評価継続 |
| 2008        | 63 (100)   | 9 (14)             | 4 (6)      | 8 (13) | 31 (49)      | 11 (17) | 40 (63)            | 20 (32)    | 3 (5)        |
| 2009        | 47 (100)   | 8 (17)             | 2 (4)      | 0      | 37 (79)      | 0       | 35 (74)            | 11 (13)    | 1 (2)        |
| 2010        | 49 (100)   | 2 (4)              | 0 (0)      | 0      | 47 (96)      | 0       | 39 (80)            | 8 (16)     | 2 (4)        |
| 2011        | 49 (100)   | 4 (8)              | 1 (2)      | 0      | 44 (90)      | 0       | 29 (59)            | 5 (10)     | 15 (31)      |
| 計           | 208 (100)  | 23 (11)            | 7 (3)      | 8 (4)  | 159 (76)     | 11 (5)  | 143 (69)           | 44 (21)    | 21 (10)      |

\*a 自主回収、リスク評価・軽減対策（REMS）の要求などを含む

\*b 「添付文書の記載は適切」と判断されたものなどを含む

\*c 情報提供など

\*d 措置状況が確認できなかったもの

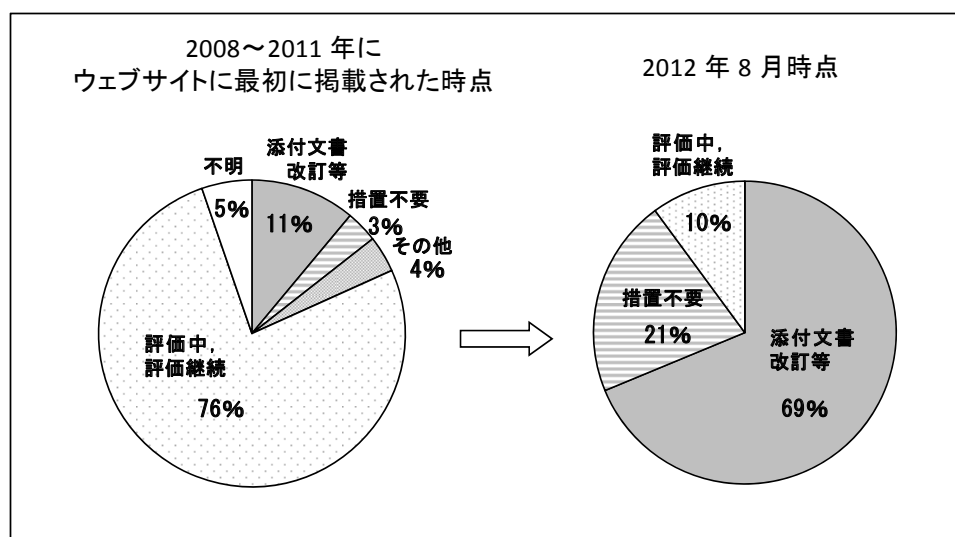


図3 FAERSで2008～2011年に検出されたシグナルとその後の安全対策

表2の結果をグラフ表示した。2008～2011年に、FAERSで検出されたシグナル全208件について、ウェブサイトに最初に掲載された時点での措置状況と、2012年8月時点での措置状況とを比較した。

表3 2008～2011年にFAERSで検出されたシグナルのうち、米国において枠組み警告に追加されたものと、それらの日本の添付文書での記載状況

| シグナル掲載年 | 医薬品名<br>(一般名 [商品名])                     | シグナルとして検出された副作用               | 日本の添付文書での記載状況*                                         |
|---------|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 2008    | Icodextrin [Extraneal]                  | 低血糖症                          | その他の副作用に記載あり                                           |
|         | Lapatinib [Tykerb]                      | 肝毒性                           | 警告、重要な基本的注意、重大な副作用に重篤な肝機能障害の記載あり                       |
|         | Perflutren リピッドマイクロスフェア製剤 [Definity]    | 心肺有害反応                        | 国内発売なし                                                 |
|         | 腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬                        | 小児および若年成人の癌                   | 警告、重要な基本的注意に記載、臨床成績に詳細な情報あり                            |
|         | フルオロキノロン系抗菌薬                            | 腱炎と腱断裂のリスク                    | 重大な副作用に記載あり                                            |
|         | Propylthiouracil および Methimazole        | 肝毒性                           | 禁忌：本剤使用後肝機能が悪化した患者、使用上の注意：肝障害のある患者、重大な副作用：劇症肝炎、黄疸の記載あり |
|         | Testosterone ゲル [AndroGel], [Testim]    | 意図しない曝露による有害事象                | 国内発売なし                                                 |
| 2009    | Promethazine 注射剤                        | 壊疽などの重度組織損傷                   | その他の副作用に、筋肉内投与による局所の壊死の記載あり                            |
|         | Deferasirox [Exjade]                    | 死亡                            | 警告として記載あり、使用上の注意：肝機能障害のある患者                            |
| 2010    | Trastuzumab [Herceptin]                 | 新生児の肺低形成                      | 妊婦、産婦、授乳婦等への投与に胎児の肺形成不全の記載あり                           |
| 2011    | Brentuximab vedotin [Adcetris]          | 進行性多巣性白質脳症                    | 国内発売なし                                                 |
|         | Rubidium Rb 82 generator [CardioGen-82] | 心筋造影後の意図しない放射線被曝 (ストロンチウム同位体) | 国内発売なし                                                 |

\* 2013年1月時点

に残ったものを紹介した。本稿では日本の状況については詳しく触れなかったが、2013年4月よりわが国でもリスク管理計画を伴う医薬品の承認が開始された。新たな

制度の下で、海外の先行事例を参考に、市販後の医薬品のより有効で安全な使用がなされることが望まれる。

最後に、医薬品の安全性についてほとんどバックグラ

ウンドがなかった筆者が「医薬品安全性情報」発行のミッションを続けられたのは、ひとえに、森川馨元部長、春日文子現部長、ならびに安全情報部1室の皆様のおかげであり、ここに記して、皆様に感謝します。さらに、大変お世話になった安全情報部や図書室をはじめ国立衛研の皆様にも感謝します。

## 引用文献

- 1) FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>
- 2) EMA: [http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf)
- 3) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.9 No.15 (2011) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/15110721.pdf>
- 4) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.8 No.6 (2010) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/06100318.pdf>
- 5) MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.7 No.9 (2009) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly7/09090430.pdf>
- 6) Shane, E., Burr, D., Ebeling, P.R., Abrahamsen, B., Adler, R.A., et al.: *J Bone Miner Res* 25, 2267-94 (2010).
- 7) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.8 No.24 (2010) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/20101125.pdf>
- 8) Black, D.M., Kelly, M.P., Genant, H.K., Palermo, L., Eastell, R., et al.: *N Engl J Med* 362, 1761-71 (2010).
- 9) Park-Wyllie, L.Y., Mamdani, M.M., Juurlink, D.N., Hawker, G.A., Gunraj, N., et al.: *JAMA* 305, 783-9 (2011).
- 10) Schilcher, J., Michaelsson, K., Aspenberg, P.: *N Engl J Med* 364, 1728-37 (2011).
- 11) MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.11 No.7 (2013) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/07130327.pdf>
- 12) MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.8 No.23 (2010) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/20101111.pdf>
- 13) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.10 No.18 (2012) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/18120830.pdf>
- 14) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.11 No.6 (2013) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/06130314.pdf>
- 15) EMA: 医薬品安全性情報 Vol.10 No.23 (2012) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/23121108.pdf>
- 16) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.9 No.2 (2011) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/02110120.pdf>
- 17) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.9 No.24 (2011) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/24111124.pdf>
- 18) 太田有子, 天沼喜美子, 青木良子, 森川馨: *医学のあゆみ* 242, 612-20 (2012).
- 19) EMA: 医薬品安全性情報 Vol.9 No.2 (2011) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/02110120.pdf>
- 20) Jentink, J., Loane, M.A., Dolk, H., Barisic, I., Garne, E., et al.: *N Engl J Med* 362, 2185-93 (2010).
- 21) Jentink, J., Dolk, H., Loane, M.A., Morris, J.K., Wellesley, D., et al.: *BMJ* 341, c6581 (2010).
- 22) Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N., Clayton-Smith, J., Combs-Cantrell, D.T., et al.: *N Engl J Med* 360, 1597-605 (2009).
- 23) Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N., Cohen, M.J., Bromley, R.L., et al.: *Lancet Neurol* 12, 244-52 (2013).
- 24) Christensen, J., Gronborg, T.K., Sorensen, M.J., Schendel, D., Parner, E.T., et al.: *JAMA* 309, 1696-1703 (2013).
- 25) Molgaard-Nielsen, D., Hviid, A.: *JAMA* 305, 1996-2002 (2011).
- 26) WHO: 医薬品安全性情報 Vol.11 No.12 (2013) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/12130606.pdf>
- 27) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.11 No.11 (2013) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/11130523.pdf>
- 28) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>

## 文末脚注

注1) <http://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>

注2) 米国の添付文書における最も厳しい警告で、添付文書の冒頭に黒い枠組みで記載される。日本の添

付文書の冒頭に記載される赤字の枠組み警告に相当する。

注3) 日本ではこの適応は承認されていない。

注4) APPRISEオンコロジープログラム：FDAのリスク評価・軽減策(REMS)としてのプログラムで、医療従事者や病院の登録、医療従事者の教育、患者へのリスクの説明の確認などを行う実施システムを伴った管理プログラム。

注5) この報告には非定型大腿骨折の定義がなされており、症例報告の質を改善して適切な医療記録のレビューが行えるように、非定型大腿骨折の診断や手技に関する新たなコードを作成することを推奨している。また、欧州の骨粗鬆症関連学会の作業部会も包括的な文献レビューを行い、同じような結論を得ている。

注6) 68歳以上のビスホスホネート系薬使用を開始した女性約20万人をコホートとして、大腿骨転子下または大腿骨幹部骨折(いずれも非定型な部位での骨折、国際疾病分類ICD-10コードによる分類)による入院とビスホスホネートへの曝露(一時的か、3年未満か、3～5年か、5年以上か)との関連が評価された。

注7) 2008年に55歳以上の女性約150万人のうち大腿骨折を起こした約13万人を対象として行われた。

注8) ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤。RANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制すると考えられている。

注9) 1万人あたり、1例以上～10例未満

注10) この報告書では、2008年のコクランレビューによると成人の咳の緩和についてのエビデンスも欠如しているとしている。

注11) 英国では乾性の咳の緩和に用いるコデイン含有医薬品はOTC薬として薬局で入手できる。

注12) 原著論文を確認すると、1報は小児が対象の研究ではなく、実際には3報である。咳止めのコデインが小児患者に有益であることを示す頑健なエビデンスがないという結論は変わらない。

注13) Bevacizumabは基本となる化学療法との併用で用いられる。4試験ではそれぞれ、ベースとなるpaclitaxel, capecitabine, docetaxel, またはtaxane/anthracyclin治療への上乗せとして(bevacizumab併用の有無で)、bevacizumabの有効性、安全性が検討された。

注14) 日本でも、bevacizumabのpaclitaxelとの併用での乳癌への適応が承認されている。

注15) Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic

## Drugs

注16) 本研究では、バルプロ酸曝露に関連して奇形のリスク上昇がみられたが、一方で奇形の絶対発生率は低いことも記載されている〔第1三半期でのバルプロ酸曝露による絶対リスク(バルプロ酸曝露によると考えられる奇形発生率の増加)の推定値は、二分脊椎が約0.6%、心房中隔欠損0.5%、口蓋裂0.3%、尿道下裂0.7%、多指症0.2%、頭蓋骨癒合症0.1%。〕

注17) バルプロ酸は、てんかんの治療以外に躁病や双極性障害の躁状態の治療にも適応があり、最近では片頭痛にも適応拡大されている。

注18) 我が国では、妊婦では原則禁忌である。

注19) バルプロ酸の薬効には、脳内でガンマアミノ酪酸(GABA)濃度を上昇させることが関係していると考えられている。

注20) これらのデータベースへの有害事象報告には因果関係は問われないため、医薬品とは関係のない事象(保有する疾患に原因があって発生した事象や偶然発生した事象など)も含まれている。これらの有害事象の中から医薬品と関連する可能性が高い事象を特定していくことがシグナル検出である。

注21) PMDAでも「医薬品に関する評価中のリスク等の情報について」というウェブサイトが開設された。

注22) 添付文書に適切に記載されていると判断されたものも含む。

注23) 93医薬品は日本で未発売、2医薬品は米国特有の問題と考えられることから除外した。

注24) 残りの2医薬品でも、その副作用そのものではないが、それを含むより広範囲の副作用は記載されていた。