



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.15 (2019/07/25)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 9, April 2019
  - Belimumab[‘Benlysta’]:臨床試験で重篤な精神医学的イベントのリスク上昇が示される .....2
- Drug Safety Update Volume 12, Issue 10, May 2019
  - Magnesium sulfate:妊娠中の長期的または反復的な使用に伴う新生児での骨格系有害作用のリスク.....5

##### 【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2019
  - シグナル:肥満成人でのesomeprazoleの使用と女性化乳房 .....8

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関す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○○○は当該国における販売名を示し、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。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.17(2019) No.15(07/25) R01

【 英MHRA 】

●Belimumab[‘Benlysta’]:臨床試験で重篤な精神医学的イベントのリスク上昇が示される

**Belimumab (Benlysta▼): increased risk of serious psychiatric events seen in clinical trials**

**Drug Safety Update Volume 12, Issue 9, April 2019**

通知日:2019/04/16

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/belimumab-benlysta-increased-risk-of-serious-psychiatric-events-seen-in-clinical-trials>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/795950/April-2019-PDF-final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/795950/April-2019-PDF-final.pdf)

無作為化試験の暫定的結果を含め、臨床試験で、全身性エリテマトーデスの患者において標準治療にbelimumabを上乗せした群では、プラセボを上乗せした群に比べ、うつ病、自殺念慮、自殺行為、あるいは自傷行為のリスク上昇がみられた。Belimumabによる治療の開始前に、これらのリスクについて患者を評価し、患者に対し、うつ病、自殺念慮、あるいは自傷念慮が新規に発現または増悪した場合には直ちに医師の診察を受けるよう、予め助言しておくこと。



### ◇医療従事者向け助言

- 最近の無作為化試験の暫定的結果を含め、臨床試験において、belimumabを上乗せした群で、重篤な精神医学的イベント[うつ病、自殺念慮、自殺行為(自殺による死亡も含む)、あるいは自傷行為]のリスク上昇が観察された。
- Belimumabによる治療の開始前に、患者の病歴および現在の精神状態を考慮し、うつ病や自殺のリスクについて慎重に評価すること。
- すべての患者について、治療中にこれらのリスクが新規に発現または増悪する徴候がないかモニターすること。
- 精神医学的症状が新規に発現または増悪した患者では、治療継続のベネフィットとリスクを比較考量すること。

### ◇患者[および介護者(必要に応じて)]向け助言

- Belimumabの使用患者では気分や行動の変化が現れる可能性があり、うつ病、自殺念慮や自傷念慮が新規に発現または増悪した場合は、直ちに医師の診察を受けるべきである。
- Belimumabを使用していることを患者から家族や友人に知らせることにより、気分の変化が現れていないか注意してもらうことが可能である。

## ◇自殺念慮および自殺行為のリスク

Belimumabの承認の根拠となった臨床試験で、精神医学的イベントの発現率に不均衡がみられた。評価の結果、belimumabのベネフィットはリスクを上回っていたものの、承認の条件として、belimumabの製造販売承認取得者は、原因を問わない死亡、および予め規定した特に注目すべき有害事象(主要な精神医学的重篤イベントなど)を評価するため、無作為化プラセボ対照試験(BEL115467試験)<sup>A</sup>を実施するよう規制当局から要請された。BEL115467試験は国際共同試験として行われ、現在も進行中である。

BEL115467試験の1年間のデータから、標準治療にbelimumabを上乗せした治療を受けた患者群では、プラセボを上乗せした群に比べ、重篤なうつ病、自殺念慮、自殺行為、自傷行為の有害事象報告数が多いことが示された(表を参照)。

したがって処方者は、belimumabによる治療の開始前に、患者の病歴および現在の精神状態を考慮し、うつ病や自殺のリスクがないか患者を注意深く評価し、患者に対し、精神医学的症状が新規に発現または増悪した場合には直ちに医師の診察を受けるよう、予め助言すべきである。

表:重篤なうつ病または自殺傾向が報告された患者(as-treated解析<sup>B</sup>, BEL115467試験)

治療群	プラセボ上乗せ群 (2001人)	Belimumab静注10 mg/kg 上乗せ群 (2002人)
重篤なうつ病が報告された患者数*	1 (<0.1%)	7 (0.3%)
自殺念慮、自殺行為、または自傷行為 が報告された患者数*	5 (0.2%)	15 (0.7%)

\*試験担当医師の報告による

## ◇Belimumabについて

Belimumab<sup>C</sup>は、ヒト可溶性のBリンパ球刺激因子<sup>D</sup>に特異的なヒト型IgG1λモノクローナル抗体である。Belimumabは、標準治療を実施しても高度の疾患活動性(抗dsDNA抗体陽性、低補体など)を呈する自己抗体陽性の活動性全身性エリテマトーデスの成人患者における上乗せ治療として承認を受けている。2018年での英国におけるbelimumabの推定曝露量は102人・年である<sup>1)</sup>。

## 関連資料

- 1) Data derived by MHRA, in March 2019, from IQVIA MIDAS 2018. Patient-years estimated by using defined daily doses (DDD) as provided by WHO.

<sup>A</sup> 試験の詳細は下記サイトを参照。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705977>

<sup>B</sup> 割り付けられた群にかかわらず、患者が実際に受けた治療を比較する方法。これに対し、変更や中止があっても割り付けられた治療群として解析する方法をITT(intention-to-treat)解析という。(訳注)

<sup>C</sup> Belimumabの製品情報は下記サイトを参照。

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4679/smpc>

<sup>D</sup> B-lymphocyte stimulator protein (BLyS)

### 関連情報

- 2019年3月27日付で、製造業者から医療従事者向けレターが発行されている。

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5cb5a18fe5274a71cb14dcee/Benlysta-2019.pdf>

---

### 参考情報

※本件に関し、2019年4月4日付でカナダ (Health Canada) からも通知が発行されている。

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69506a-eng.php>

### 薬剤情報

©Belimumab〔ベリムマブ(遺伝子組換え), Belimumab (Genetical Recombination), ヒト型抗BLySモノクローナル抗体, 免疫抑制剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.17(2019) No.15(07/25) R02

【 英MHRA 】

●**Magnesium sulfate**:妊娠中の長期的または反復的な使用に伴う新生児での骨格系有害作用のリスク

**Magnesium sulfate: risk of skeletal adverse effects in the neonate following prolonged or repeated use in pregnancy**

**Drug Safety Update Volume 12, Issue 10, May 2019**

通知日:2019/05/17

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/magnesium-sulfate-risk-of-skeletal-adverse-effects-in-the-neonate-following-prolonged-or-repeated-use-in-pregnancy>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/802701/May-2019-PDF-DSU.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/802701/May-2019-PDF-DSU.pdf)

妊娠中の5～7日を超えるmagnesium sulfateの使用は、新生児での骨格系有害作用、低カルシウム血症、および高マグネシウム血症との関連がみられている。妊娠中のmagnesium sulfateの使用が長期または複数回に及ぶ場合、新生児でのカルシウム濃度およびマグネシウム濃度の異常や骨格系有害作用のモニタリングを検討すること。



#### ◇医療従事者向け助言

- 妊娠中の5～7日を超えるmagnesium sulfateの使用は、胎児での有害作用(低カルシウム血症、骨脱灰<sup>A</sup>、骨減少症、その他の骨格系有害作用)に関連する可能性がある。
- 妊娠中にmagnesium sulfateを長期的または反復的に使用する場合(複数回の治療コース、24時間を超える使用など)、新生児でのカルシウム濃度およびマグネシウム濃度の異常や骨格系有害作用のモニタリングを検討すること。

#### ◇背景

Magnesium sulfateは、妊娠中の子癇に伴う痙攣発作の予防、および低マグネシウム血症でのマグネシウム補充療法を適応として承認を受けている。

NICE<sup>B</sup>のガイドライン「切迫早産および早産(NG25)」<sup>C</sup>では、妊娠24週～29週6日の妊婦で、切迫早産の徴候があるかまたは24時間以内に早期分娩を予定<sup>D</sup>している場合、胎児の神経保護のためmagnesium sulfateの静脈内投与を推奨している。またガイドラインでは、妊娠30週～33週6日の妊婦の、切迫早産または早産での使用も検討するよう助言している。

<sup>A</sup> skeletal demineralisation

<sup>B</sup> National Institute for Health and Care Excellence (訳注)

<sup>C</sup> Preterm labour and birth <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations>  
“1.10 Magnesium sulfate for neuroprotection”の項を参照。

<sup>D</sup> planned preterm birth

NICEで推奨されている用量を24時間持続投与した場合、magnesium sulfate 28 gと等価となり、子癇での通常の最小用量に相当する〔詳細は製品概要(SmPC)<sup>E</sup>を参照〕。しかしながら、分娩の正確なタイミングが不確実なため反復投与する場合には、上述した新たな助言を考慮すべきである。

#### ◇妊娠中のmagnesium sulfateの長期使用に関するこれまでの安全性懸念

2013年に米国FDAは、magnesium sulfateを子宮収縮抑制薬として使用する場合、5～7日を超えて使用しないようDrug Safety Communicationで勧告した<sup>F</sup>(英国ではこの適応は承認されていない)。子宮収縮抑制薬として使用した場合の累積用量は、英国で子癇または胎児の神経保護のために使用するmagnesium sulfateの用量をかなり上回る可能性がある(症例報告での用量や使用期間の詳細は同Drug Safety Communicationの“Data Summary”の項を参照)。

米国FDAの注意喚起は、新生児での骨折4例、および骨減少症や骨の異常(X線所見で確認)35例の報告にもとづいており、その中には新生児での低カルシウム血症や高マグネシウム血症が報告されていた症例もあった。バイオマーカーや骨への影響の長期的な臨床的重要性はまだ明らかではないが、入手可能なエビデンスからは一過性の影響であることが示唆される。

全体として、臨床的に重要な症例の多くは高用量のmagnesium sulfateを長期に使用した場合にみられるものの、論文では、低用量での投与、あるいは5日未満の治療後での新生児の電解質失調の症例も報告されていることをMHRAは認識している(例えば、累積で推定100 gのmagnesium sulfateの投与を受けた母親からの新生児における臨床的に重要な低カルシウム血症など)<sup>I</sup>。

#### ◇長期使用でのリスクに関する英国でのレビュー

MHRAは、胎児の神経保護のためmagnesium sulfateを使用した場合の新生児での骨格系有害作用、あるいはそれに関連したバイオマーカーへの影響に関する英国での症例報告は認識していない。しかしながら、切迫早産および早産でのmagnesium sulfateの使用を促進する取り組み(PReCePTのプロジェクト<sup>G</sup>など)の後、英国での使用が増加していることがデータから示されている。したがって、医療従事者は、胎児がmagnesium sulfateに長期間曝露された場合、新生児期に有害作用が現れないか注意深く観察すべきである。

Commission on Human Medicines(ヒト用医薬品委員会)、ならびにその専門家諮問グループのMedicines for Women’s Health Expert Advisory Group(女性用医薬品専門家諮問グループ)およびPaediatric Medicines Expert Advisory Group(小児用医薬品専門家諮問グループ)は、英国でのmagnesium sulfateの使用に関するデータを検討した。検討後の勧告にもとづき、妊娠中の5～7日

<sup>E</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>F</sup> 2013年5月30日付Drug Safety Communication

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.14 (2013/07/04) R01参照。

<sup>G</sup> プロジェクトの詳細は次のサイトを参照:

<http://atlas.ahsnetwork.com/precept-reducing-cerebral-palsy-through-improving-uptake-of-magnesium-sulphate-in-preterm-deliveries/>

を超える投与で骨格系有害作用が観察されたことに注意喚起するため、magnesium sulfate含有医薬品の製品情報が改訂される予定である。

医療従事者に対し、妊娠中にmagnesium sulfateを現行の推奨範囲を超えて長期的あるいは反復的に使用した場合、カルシウムおよびマグネシウムの異常値や骨格系有害作用が現れないか、新生児でのモニタリングを検討するよう助言する。

## 文 献

- 1) Bodenmann P, et al. [Electrolyte disorders in preeclampsia. A case report.](#) *Nephrol Ther* 2014, 10: 51–57.

---

### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.14 (2013/07/04) R01

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/14130704.pdf>

### 薬剤情報

◎Magnesium sulfate〔硫酸マグネシウム水和物, Magnesium Sulfate Hydrate (JP), 妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制および治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※Magnesium sulfateはINN表記ではなく、ATC分類、USPおよびBPによる表記。

※国内では、切迫早産における子宮収縮の抑制の適応がある(リトリン塩酸塩の投与が制限される場合、またはリトリン塩酸塩で収縮が抑制されない場合に投与することとの記載あり)。

Vol.17 (2019) No.15 (07/25) R03

【WHO】

●シグナル:肥満成人でのesomeprazoleの使用と女性化乳房

**Esomeprazole and gynaecomastia in obese adults****WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2019**

通知日:2019/04/29

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312111/WPN-2019-02-eng.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

## ◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間に存在する可能性のある因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)について報告された情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である<sup>A</sup>。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase<sup>B</sup>に収載された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム<sup>C</sup>の参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,800万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)<sup>D</sup>が維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



## ◇要約

女性化乳房は、男性での乳房の異常な腫大であり、原因としては、生理的<sup>E</sup>、代謝的、特発性、薬剤性、医原性などがある。症例の約4分の1は、特発性か、または血中ホルモンレベルに影響を与える疾患<sup>F</sup>に続発する二次性のものである。症例のうち一定の比率(20%)を占めるのが薬剤性を含む医原性の女性化乳房であり、ホルモン補充療法や医薬品有害作用を原因とする。例えば、外因性のエストロゲン、抗アンドロゲン薬、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬、spironolactone、抗潰瘍薬(cimetidine、プロトンポンプ阻害薬)などである。

<sup>A</sup> WHOのシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

<sup>B</sup> 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収載したWHOのグローバルデータベース。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.26)を参照。  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312111/WPN-2019-02-eng.pdf?ua=1>

<sup>C</sup> WHO Programme for International Drug Monitoring

<sup>D</sup> Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

<sup>E</sup> 新生児期、思春期、老年期にみられるもの

<sup>F</sup> 精巣腫瘍、副腎腫瘍、肝硬変、甲状腺機能亢進症、性腺機能低下、肥満、リフィーディング症候群など



米国FDAの製品表示および英国の製品概要 (SmPC)<sup>G</sup>のいずれも、esomeprazoleの副作用として女性化乳房が記載されている。しかしながら、肥満がこの薬剤性女性化乳房のリスク集団であるという記載はない。

VigiBaseを検索したところ、esomeprazoleと女性化乳房の組み合わせの報告が、肥満成人 (BMI>30) において不均衡に多いことが見出された (期待値0.6例に対して6例)。Esomeprazoleと女性化乳房の組み合わせの報告全体では、期待値80例に対して92例であった。

今回取り上げた症例集積は、乳房腫大を発現した6人の肥満患者の症例である。そのうち5人は、esomeprazoleの使用後に女性化乳房が発現し、1人はranitidineを7年半使用した後に発現していた。Esomeprazoleの使用中止後に女性化乳房の症状が消失したと報告されていたのは2人のみであった。症状が軽快しなかった4人<sup>H</sup>のうち、3人は高度の肥満であり (BMI>36)、乳房腫大が軽快した2人のBMIはそれぞれ31.6、31.8であった。

脂肪組織内のアロマトラーゼによりアンドロゲンからエストロゲンへの性腺外での変換が促進されるため、肥満はエストロゲンの増加との関連がよくみられている。また、esomeprazoleは女性化乳房を引き起こすことが知られており、そのため相加作用が生じる可能性がある。また、このような女性化乳房は回復がより困難であることが示されている。

しかしながら、今回の症例集積は小規模であるため、より広範なレビューが必要である。

## ◇背景

Esomeprazoleは胃食道逆流性疾患 (GERD)<sup>I</sup>、ヘリコバクター・ピロリ関連潰瘍 (抗菌薬と併用)、ならびにNSAID関連潰瘍の治療および予防に用いられるプロトンポンプ阻害薬である。H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPaseを阻害することにより、基礎分泌と刺激分泌の両方を阻害する<sup>2)</sup>。

## ◇VigiBaseでの報告症例の詳細

肥満成人において、プロトンポンプ阻害薬であるesomeprazoleとの関連が疑われる女性化乳房の症例報告6例の詳細を示す。この6例は2018年1月10日にVigiBaseで検索したものである。

患者1: 成人男性の肥満患者 (BMI=36.2) (年齢不明)。胃食道逆流のためesomeprazoleを、鎮痛のためdiclofenacを使用していた時 (使用期間不明)、乳房腫大を発現した (発現時期は不明)。喫煙はせず、飲酒はごくわずかと報告されていた。その後の経過や乳房腫大が消失したかについては記載されていなかった。

患者2: 77歳の軽度肥満の男性 (BMI=31.6)。2016年1～8月に消化管出血のためesomeprazoleを、心不全のためspironolactoneを使用した。7月に乳房腫大がみとめられたため、8月初めに両薬とも使用を中止したところ、乳房腫大の症状は消失した。し

<sup>G</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>H</sup> 患者1については、転帰は記載されていなかった。(訳注)

<sup>I</sup> gastroesophageal reflux disease

かしながら、胃の症状が再発したため、同月末にesomeprazoleの使用を再開した。乳房腫大は再発しなかった。Spironolactoneの使用も再開したとは言及されていなかった。

患者3: 51歳の高度肥満の男性(BMI=41.3)。Esomeprazoleを2年間, lercanidipineを5年間使用し, さらにhydrochlorothiazideとtramadolを不特定期間使用していた。これらの医薬品を数年間使用した後, 左乳房の腫大が発現した。マンモグラフィー検査では, 正常な乳腺組織の増大のように見え, アデノパシー(リンパ節腫大)はみとめられなかった。Esomeprazoleおよびlercanidipineのdechallenge<sup>J</sup>およびrechallenge<sup>K</sup>の後も, 乳房腫大は持続した。

患者4: 61歳の軽度肥満の男性患者(BMI=31.8)。非ホジキンB細胞性リンパ腫(ステージ4), 複数のリンパ節腫大, 閉塞性腎機能不全(尿道への浸潤あり)があった。ヘビースモーカーであった。Esomeprazole, amlodipine, およびdiclofenacを処方されていた。胃痛と胃食道逆流のためesomeprazole 20 mgを使用し始め, 3日後に2倍の40 mgに増量した。その2日後, 両側の乳房に疼痛と腫大が生じた。この女性化乳房の症状は4週間以内に軽快した。ホルモンレベルは検査されなかった。

患者5: 60歳の男性(BMI=30.4)。サルコイドーシスと胸やけがあり, ranitidineを7年半以上使用していたが, omeprazole (20 mgを1日2回)に切り替えて7カ月間使用し, その後esomeprazole (20 mgを1日2回)に切り替えた。Ranitidineの使用中に乳房腫大が発現したため, 1カ月後にomeprazoleを使用し始め, その後esomeprazoleに切り替えた。このような薬剤切り替えの後も, 女性化乳房は持続した。

患者6: 43歳の高度肥満の男性(BMI=39.0)。胃食道逆流のためesomeprazoleを5カ月間使用した。その後まもなく, リビドー減退, 部分的な勃起障害, 乳房腫大が生じたと報告されていた。Esomeprazoleの使用中止後, 勃起障害およびリビドー減退から回復したが, 女性化乳房は持続した。

#### ◇文献および製品情報

米国FDAの製品表示と英国の製品概要(SmPC)のいずれにおいても, esomeprazoleの副作用として女性化乳房が記載されている。しかしながら, 肥満がこの薬剤性女性化乳房のリスク集団であるという記載はない<sup>2,3)</sup>。

<sup>J</sup> 薬剤の使用を中止すること(訳注)

<sup>K</sup> 薬剤の使用を再開すること(訳注)

## ◇考 察

今回、乳房腫大を発現した6人の患者の症例を取り上げた。そのうち5人はesomeprazoleの使用後に女性化乳房を発現し、1人はranitidineを7年半使用後に女性化乳房を発現した(この患者は、女性化乳房の発現後にomeprazoleとesomeprazoleも使用していた)。

Esomeprazoleの使用中止後に症状が消失した患者は2人のみであった。この症例集積は統計学的解析を行うにはあまりにも小規模ではあるものの、esomeprazoleと女性化乳房の組み合わせの報告は肥満成人で不均衡に多かったのに対し、esomeprazoleと女性化乳房の組み合わせの報告全体では不均衡がみとめられなかったことは興味深い。女性化乳房が軽快しなかった4人<sup>H</sup>のうち、3人は高度の肥満であり(BMI>36)、乳房腫大の症状が消失した2人のBMIはそれぞれ31.6、31.8であった。

男性の肥満では、乳腺組織でのエストロゲン/アンドロゲン比の上昇(アンバランス)によって引き起こされる真性女性化乳房との関連がよくみられる。これは、肥満では、脂肪組織内のアロマターゼによるアンドロゲンからエストロゲンへの性腺外変換が亢進することによる<sup>4)</sup>。しかしながら、肥満により脂肪組織が蓄積したため生じた乳房腫大を女性化乳房と誤診断されることがあり、これは偽性女性化乳房と呼ばれ、過体重の人に特に多くみられる。同一人が女性化乳房と偽性女性化乳房の両方を同時に発現することも多い<sup>5)</sup>。

患者2はspironolactoneも使用していたが、spironolactoneは女性化乳房との強い関連がみられている医薬品である。Esomeprazoleとspironolactoneの両薬の使用の中止後、乳房腫大は軽快し、esomeprazoleの使用を再開しても乳房腫大は再発しなかった。Spironolactoneの使用は再開しなかった<sup>L</sup>。Spironolactoneは17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素を阻害することにより女性化乳房を促進すると思われる<sup>6)</sup>。

患者5はBMIが最も低く(30.4)、乳房腫大が持続した患者であるが、ranitidineを7年半以上使用していた。Ranitidineは、cimetidineと同様、H<sub>2</sub>ヒスタミン受容体拮抗薬であり、女性化乳房との関連が以前からみられている(ranitidineの使用患者での相対リスクは>7)薬剤クラスの1つであり、用量依存性が強い<sup>5)</sup>。

OmeprazoleおよびそのS-エナンチオマーのesomeprazoleは、高濃度の場合、チトクロムP450(CYP)3A4(エストラジオールの代謝経路の第I相反応である酸化反応を強く触媒する)を阻害し、エストラジオールの濃度を上昇させると思われる<sup>7)</sup>。Omeprazoleは、CYP2C19により広範に代謝されるが、CYP2C19に関しては代謝低下に関連する変異アレルが15以上特定されており(ヨーロッパ人でのpoor metaboliserの頻度は1~6%<sup>8,9)</sup>)、もしそのような患者が高用量のomeprazoleを長期間使用した場合、女性化乳房のリスクが特に高くなるであろう。Cimetidineなどの抗ヒスタミン薬については、アンドロゲン受容体阻害薬と組み合わせた場合、CYP3A4を介して同様の機序が起こるといふ説が提唱されている<sup>10)</sup>。

VigiBaseでは、女性化乳房とプロトンポンプ阻害薬との関連が、lansoprazoleとomeprazoleにつ

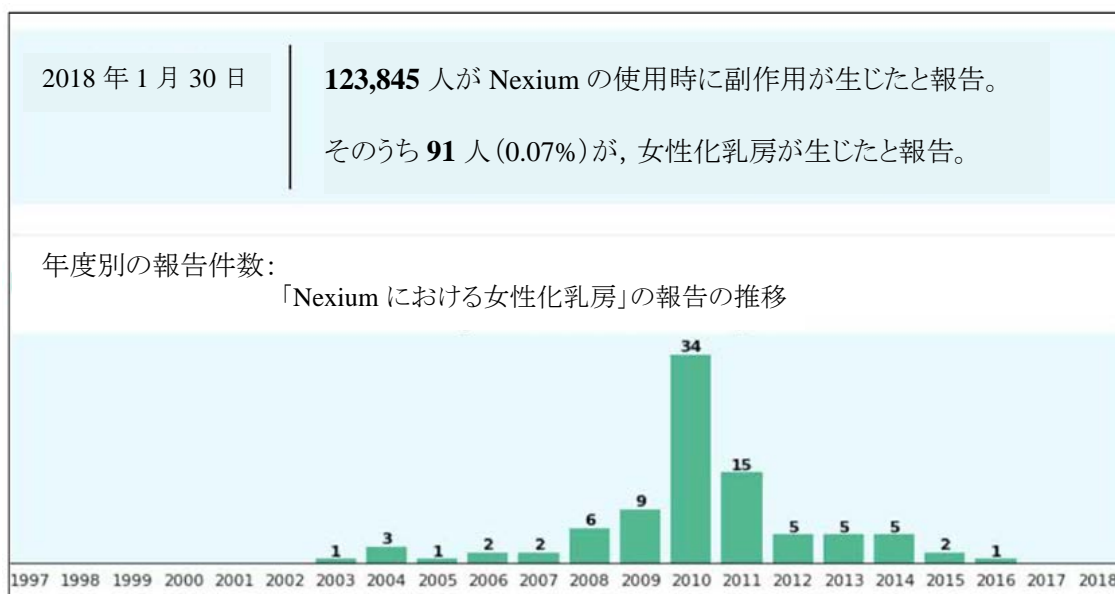
<sup>L</sup> 筆者は、患者2の症例報告の詳細で、「Spironolactoneの使用も再開したとは言及されていなかった」と述べている。(訳注)

いて不均衡に多く報告されていた。さらに、米国でのファーマコビジランスに関する最近の統計では、esomeprazoleと女性化乳房との関連がかなり高いようにみえる(図1)<sup>11)</sup>。

#### ◇結 論

Esomeprazoleは、製品表示にも記載されているように、女性化乳房を引き起こすことが知られている。Esomeprazoleの代謝経路はエストラジオールの酸化反応を阻害することによりエストラジオールの濃度を上昇させると思われ、また用量依存性が強い。今回の症例集積で、女性化乳房が発現した6人の患者はすべて肥満であり、軽度肥満であった2人の患者では、esomeprazoleの使用中止により乳房腫大が軽快したが、残りの高度肥満であった患者4人は軽快しなかった<sup>H</sup>。脂肪組織内に存在するアロマターゼによりアンドロゲンからエストロゲンへの性腺外での変換が促進されるため、肥満はエストロゲン増加との関連がよくみられている。また、esomeprazoleは女性化乳房を引き起こすことが知られており、そのため相加作用が生じる可能性がある。また、このような女性化乳房は回復がより困難であることが示されている。しかしながら、今回の症例集積は小規模であるため、より広範なレビューが必要である。

図1:Nexium (esomeprazole)と女性化乳房に関する報告の統計(FDAへの報告より)<sup>11)</sup>



[執筆者:Dr. Anthony Wong, Brazil]

文献および関連資料

- 1) Meyboom, RH et al. Proton-pump inhibitors and gynecomastia. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, August 2005.
- 2) electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for esomeprazole (Emozul®). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4727> Accessed: 2018-03-29.
- 3) US Food and Drug Administration: Product label for esomeprazole (Nexium®). Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f4853677-1622-4037-688b-fdf533a11d96> Accessed: 2018-03-29.
- 4) Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathology, Evaluation and Management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(11):1010-15.
- 5) Roberto G, Melis M, Biagi C. Drug-induced gynecomastia. *Focus Farmacovigilanza.* 2013;77(7):2.
- 6) Satoh T, Munakata H, Fujita K, Itoh S, Kamataki T, Yoshizawa I. Studies on the interactions between drug and estrogen: II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induced gynaecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull.* 2003;26(5):695-700.
- 7) Carvajal A, Macias D, Gutierrez A, Ortega S, Sáinz M, Martín Arias LH, et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. *Drug Saf.* 2007;30(6):527-31.
- 8) Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics.* 1997;7:59-64.
- 9) Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P4502C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(12):913-58.
- 10) Lardinois CK, Mazzaferri EL. Cimetidine blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med.* 1985;145(5):920-2.
- 11) Nexium and Gynaecomastia - from FDA reports [histogram]. 2018. Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/nexium/gynaecomastia/> Accessed: 2018-01-30.

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.14 No.23 (2016/11/17) R03

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly14/23161117.pdf>

【WHO】Vol.4 No.05 (2006/03/09) R13 <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/5060309.pdf>

## 薬剤情報

- ◎Esomeprazole〔エソメプラゾールマグネシウム水和物, Esomeprazole Magnesium Hydrate, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済  
※ラセミ体であるomeprazoleの一方の光学異性体(S体)を含有する。
- ◎Omeprazole〔オメプラゾール(JP), Omeprazole Sodium, オメプラゾールナトリウム, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Spironolactone〔スピロラクトン(JP), アルドステロン拮抗薬, 高血圧治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cimetidine〔シメチジン(JP), H<sub>2</sub>受容体拮抗薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ranitidine〔ラニチジン塩酸塩, Ranitidine Hydrochloride(JP), H<sub>2</sub>受容体拮抗薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

以上

---

## 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子