

医薬品安全性情報 Vol.8 No.13 (2010/06/24)

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

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

- Drug Safety Update Vol. 3, No. 10, 2010
 - SSRIおよびSNRI: 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) のリスク2
 - 抗うつ薬 (SSRI, 三環系): 骨折のリスク3

【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Eltrombopag [‘Promacta’]: 慢性肝疾患を対象とした臨床試験における門脈系血栓症5
- Diphenhydramine hydrochloride [‘Benadryl Extra Strength Itch Stopping Gel’]: 使用過誤を防ぐため容器の外装を変更6
- プロトンポンプ阻害薬: 股関節, 手関節, 脊椎の骨折リスク上昇の可能性8
- Tramadol hydrochloride [‘Ultram’], tramadol hydrochloride/acetaminophen [‘Ultracet’]: 添付文書の改訂 (自殺および過量服用のリスクを追加)13

【カナダ Health Canada】

- Bismuth subsalicylate 含有胃腸薬 [‘Maalox Multi Action’]: bismuth subsalicylate を含まないマールックス液剤との混同15

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.8 (2010) No.13 (06/24) R01

【 英 MHRA 】

● SSRIおよびSNRI: 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) のリスク

SSRIs and SNRIs: risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn

Drug Safety Update Vol. 3, No. 10, 2010

通知日: 2010/05/10

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON081866&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON081863>

疫学データから、妊娠中、特に妊娠後期におけるSSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) の使用により、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)^A のリスク上昇の可能性が示唆されている。医療従事者は、特に妊娠後期の女性にSSRIやSNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) の使用について尋ねることを奨励する。また、胎児期にSSRIまたはSNRIに曝露された出生児については、PPHNの徴候がないかを注意深く観察することを推奨する。



SSRI, SNRI はいずれも抗うつ薬である。疫学データのレビューから、妊娠中、特に妊娠後期における SSRI の使用により、PPHN のリスクが上昇する可能性があることが示唆された。観察された PPHN のリスクは、妊娠 1,000 例あたり約 5 例であった (一般集団では妊娠 1,000 例あたり 1~2 例)。PPHN は、肺動脈高血圧のため重度の低酸素血症を呈する疾患である。

Chambers らによる後ろ向き研究¹⁾は、在胎 20 週以降に SSRI の曝露を受けた出生児では PPHN のリスクが上昇し [オッズ比 6.1, 95%CI[2.2~16.8]]、在胎 20 週以前に曝露を受けた胎児ではリスク上昇がないと報告している。

Kallen および Olausson による最近の疫学研究²⁾は、母親の SSRI の使用と PPHN との関連性を実証することを目的とし、妊娠期間中に記録された曝露の情報を用いて行われた。この試験はスウェーデン出生登録 (Swedish medical birth register) の 1997~2005 年のデータにもとづいており、この期間において妊娠中に SSRI を使用した女性の出生児と、同期間に記録のある他の出生児との比較が行われた (n=831,324 人)。

母親の SSRI の使用と在胎 34 週以降に出生した乳児における PPHN との関連についての調整後のリスク比は、妊娠初期に SSRI を使用した母親では 2.4 [95%CI[1.2~4.3]]、出産前ケアのため妊娠後期にも SSRI を処方されたサブグループでは 3.6 [95%CI[1.2~8.3]] であった²⁾。

PPHN と SNRI 治療との関連についてエビデンスはないが、SNRI は SSRI と作用機序が類似していることから、リスクがある可能性を除外できない。

^A persistent pulmonary hypertension in the newborn

◇医療従事者向けの助言

- ・ 助産師を含む医療従事者は、すべての SSRI やおそらく SNRI が、PPHN のリスク上昇に関連することを認識すべきである。妊娠 1,000 例あたり約 3～4 例の PPHN のリスク上昇が観察されている。
- ・ これらの新たなデータから、医療従事者は、特に妊娠後期の女性に上記の薬剤の使用について尋ねることを奨励する。
- ・ 胎児期に SSRI または SNRI に曝露された出生児については、PPHN の徴候がないかを注意深く観察することを推奨する。

文 献

- 1) Chambers CD, et al. *New Engl J Med* 2006; 354: 579–87.
- 2) Kallen B, Olausson PO. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 801–06.

参考情報

※ EMA (欧州医薬品庁) の Monthly report from the PhVWP March 2010 meeting でも、本問題を扱っている。次の URL を参照。

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/17301110en.pdf>

Vol.8 (2010) No.13 (06/24) R02

【 英 MHRA 】

- ・ 抗うつ薬 (SSRI, 三環系) : 骨折のリスク

Antidepressants: risk of fracture

Drug Safety Update Vol. 3, No. 10, 2010

通知日 : 2010/05/10

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON081866&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON081863>

疫学データから、TCA^A (三環系抗うつ薬) および SSRI^B (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) の使用に関連して骨折リスクのわずかな上昇が示されている。医療従事者はこのリスクに注意し、患者との話し合いおよび処方判断においてはこのリスクを考慮すべきである。

^A tricyclic antidepressants (TCA)

^B selective serotonin reuptake inhibitor



50歳以上の患者を主体とする疫学研究のレビューから、SSRIおよびTCAの投与を受けている患者において、骨折のリスク上昇が示されている。このリスク上昇に至る機序は不明である。

レビューの対象となった9つの観察研究(文献1~4など)によると、SSRIの現在の使用(用量や使用期間にかかわらず)に関連する骨折のオッズ比は1.4, 95%CI[0.93~2.24]~2.4, [2.0~2.7]の範囲である。これらのリスクはほとんどの研究において有意であった。TCAを含む研究でのオッズ比は1.2, [0.7~2.2]~2.2, [1.8~2.8]であり、1つを除くすべての研究においてSSRIのリスク推定値よりも低かった。

9研究のうち6研究は用量反応性を評価しており、TCAに比べるとSSRIで、より一貫性のある傾向が認められた。9研究のうち6研究は使用期間を評価しており、SSRIに関連する骨折のリスクは、最初の6~12カ月以内にピークまで上昇すると思われ、その後リスクは低下するものの、長期間(>1.5年)の使用においても依然としてリスクが高かった。TCAに関連するリスクは、使用開始後まもなく(1~2カ月)ピークに達し、長期間(>6~12カ月)使用後には見られなくなる。9研究のうち4研究では、使用中止後におけるこの影響の持続性を評価していた。SSRIおよびTCAで観察されたリスクの上昇は、使用中止後、比較的早く(3~12カ月)見られなくなる。これらの研究のうち、用量および使用期間の影響を同時に調査したものはなかった。

◇転倒のリスク

SSRIと転倒のリスクとの関連性は明確ではない⁵⁾。いくつかの研究は、SSRIの使用が転倒のリスクの上昇に関連すること、また、SSRIに関連するこのリスクが、他のタイプの抗うつ薬(主にTCA)よりも高いことを示している。しかし、別の研究は、SSRIに伴う転倒のリスクがTCAと同等ないし、TCAよりも低いことを示している。在宅治療患者を対象とするイタリアの研究では、どの抗うつ薬も転倒のリスクの上昇を示さなかった。

◇SSRIと骨密度の低下

抗うつ薬の使用と骨密度の低下との関連性が見出された研究もあるが、こうした関連性が見出されていない研究もある。

◇レビューの結論

入手可能なエビデンスの長所と限界を考慮した上で、本レビューでは、製品情報を改訂し、TCAおよびSSRIによる骨折のリスクの上昇に関する疫学的知見を記載すべきであると結論した。

用量-反応関係、使用期間との関係、発現機序に関して、入手可能なデータから確固たる結論を導くことはできなかった。

文 献

- 1) Vestergaard P, et al. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:92–101.
- 2) Bolton JM, et al. *J ClinPsychopharmacol* 2008; 28: 384–90.
- 3) Ziere G, et al. *J ClinPsychopharmacol* 2008; 28: 411–17.
- 4) van den Brand MW, et al. *OsteoporosInt* 2009; 20:1705–13.
- 5) Haney EM, et al. *Bone* 2010; 46:13-7.

参考情報

※ EMA (欧州医薬品庁) の Monthly report from the PhVWP March 2010 meeting でも、本問題を扱っている。次の URL を参照。

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/17301110en.pdf>

Vol.8 (2010) No.13 (06/24) R03

【 米 FDA 】

● **Eltrombopag [‘Promacta’]**: 慢性肝疾患を対象とした臨床試験における門脈系血栓症

Eltrombopag [‘Promacta’]: portal venous system thromboses in study of patients with chronic liver disease

Safety Information

通知日: 2010/05/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm211796.htm>

GlaxoSmithKline (GSK) 社とFDAは医療従事者に対し、eltrombopag [‘Promacta’] による血小板減少症の治療を受けた慢性肝疾患患者で明らかになった新たな安全性に関する知見を通知する^A。Eltrombopagはトロンボポエチン受容体作動薬であり、慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病の成人患者での血小板減少症の治療を適応として承認されている。ELEVATE試験は多国籍の無作為化二重盲検プラセボ対照試験であるが、eltrombopagによる治療を受けた患者において、プラセボと比較して門脈系血栓症が不均衡に多く特定されたことを受けて、試験打ち切りとなった。本試験では、eltrombopag群の患者で6名(4%)、プラセボ群で1名(1%)が門脈系血栓症を発現した。Eltrombopag群の患者6名のうち5名は、血小板数が200,000/ μ L以上で門脈系血栓症

^A GSK 社からのドクターレターは下記のリンク参照。

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM211801.pdf>

を発現した。GSK社はFDAと協力し、この安全性情報を添付文書に含める作業を行っている。

◇医療従事者向けの助言

- ・医療従事者は、[‘Promacta’]は慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病の成人患者での血小板減少症治療を適応としており、慢性肝疾患患者での血小板減少症の治療は適応としていないことを認識すべきである。
- ・[‘Promacta’]による治療では、血小板数増加の目標を出血リスクが低減されるレベルまでとすべきであり、血小板数を正常化するために使用すべきではない。
- ・[‘Promacta’]を血栓塞栓症のリスク因子を有する患者に投与する場合には、注意すること。
- ・[‘Promacta’]を肝疾患患者に投与する場合には、注意すること。中等度～重度の肝疾患患者には、低用量(1日1回25mg)で使用開始し、注意深くモニタリングすること。

◎Eltrombopag〔エルトロンボパグ オラミン, eltrombopag olamine (JAN, USAN) トロンボポエチン受容体作動薬, ITP(慢性特発性血小板減少性紫斑病)治療薬〕国内:申請中(2010/03/15 現在) 海外:発売済

Vol.8(2010) No.13(06/24) R04

【米FDA】

- ・Diphenhydramine hydrochloride[‘Benadryl Extra Strength Itch Stopping Gel’]:使用過誤を防ぐため容器の外装を変更

[‘Benadryl Extra Strength Itch Stopping Gel’]:packaging changes to reduce use errors

Safety Information

通知日:2010/05/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm211792.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm211395.htm>

Johnson & Johnson 社と FDA は消費者と医療従事者に対し、皮膚用(局所用)の[‘Benadryl Extra Strength Itch Stopping Gel’]を飲むことによる重篤な有害事象のリスクを低下させるため、同製品の容器表面の図柄と情報を変更したことを伝達する。FDAは、消費者が同製品を局所使用せずに内服したとの報告を受けた。ゲル剤を飲むと、有効成分の diphenhydramine を危険なほど大量に取り込むおそれがある。

2001～2009年に、[‘Benadryl Extra Strength Itch Stopping Gel’]^Aを誤って内服した症例が同社に121例報告されている。これらの例のうち7例は、救急処置室での治療、入院、集中治療室への入院を要し、重篤例と考えられた。その他に、幻覚、意識消失、眠気、歩行困難、浮動性めまい、話すことができないことなどの有害事象が報告されている。

[‘Benadryl Extra Strength Itch Stopping Gel’]が皮膚用であることを消費者に認識してもらうため、同社は次の措置をとった。

- ・ 製品ラベルを変更し、新たに「皮膚への使用のみ」と目立つように記載した。
- ・ 製品のキャップに「皮膚への使用のみ」と表示したシールを貼った。
- ・ 消費者が[‘Benadryl Extra Strength Itch Stopping Gel’]を誤って飲む原因をさらに明らかにするため、消費者への調査を開始した。

参考情報

※ 本記事と同日付で、FDAの消費者向け最新情報も通知された。次のURLを参照。

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm211432.htm>

©Diphenhydramine [ジフェンヒドรามин, 抗ヒスタミン薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A 原文は[‘Benadryl Extra Strength Itch Relief Gel’]

Vol.8 (2010) No.13 (06/24) R05

【 米 FDA 】

- プロトンポンプ阻害薬: 股関節, 手関節, 脊椎の骨折リスク上昇の可能性

FDA drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日: 2010/05/25

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm213321.htm>

FDA は, プロトンポンプ阻害薬 (処方箋薬および OTC 薬) の添付文書を改訂し, これらの薬剤の使用に伴い股関節, 橈骨手根関節 (手関節), 脊椎の骨折リスクが上昇する可能性についての新たな安全性情報を追加する。

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は胃酸分泌を減少させることにより作用する薬剤である。処方箋薬として [‘Nexium’], [‘Dexilant’], [‘Prilosec’], [‘Zegerid’], [‘Prevacid’], [‘Protonix’], [‘Aciphex’], [‘Vimovo’] が, 胃食道逆流症 (GERD), 胃潰瘍や小腸潰瘍, 食道炎などの症状の治療に処方可能である。OTC 薬として [‘Prilosec OTC’], [‘Zegerid OTC’], [‘Prevacid 24HR’] が, 頻回の胸やけの治療に販売されている。

新たな安全性情報は, PPI の使用に伴う股関節, 手関節, 脊椎の骨折リスク上昇を報告した複数の疫学研究に関する FDA のレビューにもとづいている。これらの骨折リスクが最も高い患者は PPI を高用量あるいは 1 年以上使用していたことが, 一部の研究で見出された (データの要約の項を参照)。大半の研究では 50 歳以上の患者を評価しており, 骨折リスクの上昇は主としてこの年齢層で観察された。

これらの研究では, 処方箋薬の PPI を 1 年以上使用していたか, (OTC 薬ではなく) 処方箋薬を高用量使用していた患者で骨折リスクが最も高かったが, 予防措置として, OTC の PPI の “Drug Facts”^A (14 日間の継続使用の記載がある) も改訂し, このリスクについての情報を追加する。

医療従事者および PPI 使用者は, PPI の使用に伴い股関節, 手関節, 脊椎の骨折リスクが上昇する可能性を認識し, PPI の使用を検討する際はベネフィットとリスクを比較考量すべきである。

◇患者および消費者向けの追加情報

- PPI は, 種々の胃腸障害の治療に有効性がある。担当医の指示なしに PPI の使用を中止しないこと。

^A OTC 薬の添付文書。

- PPI使用患者を対象とした研究の一部で、股関節、手関節、脊椎の骨折リスクの上昇が報告されていることを認識すること。PPIを高用量あるいは長期間(1年以上)使用している患者で、これらの骨折のリスクが最も高いことが観察された。
- OTCのPPIの使用を検討する際には、“Drug Facts”を読んでその指示に従うこと。
- OTCのPPIは、指示通りに頻回の胸やけ治療として14日間のみ使用すべきであることに注意すること。胸やけが持続する場合は、担当医に相談すること。1回14日間の治療を1年間に3回を超えて行わないこと。
- PPIの使用について懸念がある場合は、担当医に相談すること。
- PPIの使用に伴う有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること^B。

◇医療従事者向けの追加情報

- PPIは、びらん性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬による潰瘍、および胃食道逆流症などの症状の治療や予防において多くの患者にベネフィットがある。
- PPI使用患者を対象とした観察研究の一部で、股関節、手関節、脊椎の骨折リスクの上昇が認められていることを認識すること。
- PPIを処方する際は、低用量または短期間の使用で患者の症状を十分に治療できるか検討すること。
- PPIを処方する際は、製品添付文書の推奨に従うこと。
- 骨粗鬆症のリスクのある患者は、現行の診療法に従って骨量を管理し、十分なビタミンDおよびカルシウムのサプリメントを摂取すべきである。
- PPIの使用に伴う有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること。

◇データの要約

現在までに、PPIに関する無作為化臨床試験では、股関節、手関節、脊椎の骨折リスクの上昇は見出されていない。これらの試験の期間は通常6カ月間で、推奨量以上の用量を使用した場合の影響に関する情報は少ない。

PPIの添付文書の「警告および使用上の注意」の項および“Drug Facts”の改訂は、公表された7つの疫学研究¹⁻⁷⁾の結果についてのFDAのレビューにもとづいている。これらの研究では、コンピュータ化された行政データベースの請求データを用い、PPI使用患者の股関節、手関節、脊椎の骨折リスクをPPI非使用者との比較により評価している(これらの研究の結果は後出の表に掲載)。

これらの研究では、

- 6つの研究が、PPIの使用に伴う骨折リスクの上昇を報告した^{1, 2, 3, 5, 6, 7)}。
- PPIへの曝露期間は研究により異なり、1～12年であった。
- 骨折の発現状況は研究により異なっていた。1つの研究は、前年のPPI使用に伴い骨折増加が見られたと報告し²⁾、別の研究は、PPIの使用から5～7年後の骨折増加を見出している³⁾。

^B <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

- ・骨折リスクの上昇は、主として高齢者で観察された。
- ・2つの研究が、高用量のPPIの使用に伴う骨折増加を報告している^{2, 5)}。
- ・2つの研究が、PPIの長期使用に伴う骨折増加を報告している^{2, 3)}。
- ・1つの研究は、PPIの使用と骨折の関連を見出していない⁴⁾。この研究では、研究対象を主な骨折リスク因子のない患者に限っていた。

FDA は、これらの研究のデータやプロトコルを入手していないため、公表された原文献の記載通りに研究が実施されたことの検証には限界がある。公表文献のレビューにもとづくと、これらの研究の主な長所は、良くデザインされ、PPIの使用量や使用期間の骨折リスクに及ぼす影響が考慮されていると考えられること、適切な統計的手法が用いられ、年齢、性別、併存症や併用薬使用等骨折発現との関連が知られている因子を調整してバイアスを減少させていると考えられることである。

しかし、いくつかの限界があるため、報告された知見の臨床的重要性の判断は難しい。行政データベースの請求データには通常、PPIの使用と骨折リスクの關係に影響を及ぼし得るすべての因子が含まれているわけではない。これらの研究では、骨粗鬆症の家族歴、喫煙歴、体重と身長、飲酒、食事制限歴とサプリメント摂取歴(カルシウムやビタミンD)、OTC薬の使用、潰瘍などの消化器疾患の有無、PPIの使用理由、最近の臥床安静、浮動性めまいまたは転倒の既往に関する情報の欠落や不完全さについて、対処することができていない。また、PPIと骨粗鬆症性骨折が関連する可能性を報告した大半の研究では、骨粗鬆症の発現または悪化との関連から見たPPI使用時期についての情報は収集されていなかった。

PPIの使用に伴う骨折リスク上昇の明確な機序は不明である。3つの疫学研究では、PPIの慢性使用と骨密度との間に一貫した関連は見出されていない^{6, 7, 8)}。

入手データにもとづくと、現時点では、PPIの使用が一部の疫学研究で観察された骨折リスク上昇の原因であるかは明らかでない。

FDA は、この問題をさらに検討するため、ビスホスホネート系薬(骨折予防用の薬剤)に関するいくつかの大規模長期プラセボ対照臨床試験からのデータを解析し、骨粗鬆症関連骨折リスクのある女性におけるPPIの使用/非使用での骨折リスクの評価を計画している。

FDA は上記のリスクについてさらに研究するため、これらの製品の製造企業とも協力している。例えば、dexlansoprazole[‘Dexilant’]承認(2009年1月)の一環として、FDAはPPIの製造企業に対し、市販後臨床試験を実施してdexlansoprazoleおよびesomeprazoleが骨の恒常性に及ぼす影響(骨形成と骨吸収に関するバイオマーカーの変化など)を評価するよう要求した。この試験の結果は2011年末に得られる予定である。

要約すれば、いくつかの疫学研究からの知見を含む入手データは、PPI使用者における股関節、手関節、脊椎の骨折リスク上昇を示唆している。これらのデータは、リスク上昇は使用量、使用期間、またはその双方に依存する可能性を示している。現時点では、リスクの程度については不確実な点がある。医療従事者はこの不確実性を踏まえ、PPIを処方する際は、低用量または短期間の使用で患者の症状を十分に治療できるか検討すること。

表:PPI に伴う骨折リスクを評価した疫学研究

| 研究 | 研究期間 | 対象集団 | プロトンポンプ阻害薬(PPI) 関連の結果 |
|--------------------------------|----------------------|--|---|
| Vestergaard 2006 ¹⁾ | 2000年1月1日 ～12月31日 | <ul style="list-style-type: none"> 骨折症例 124,655 例 マッチングした対照 373,962 例 全年齢 データソース: Denmark health database¹ | <p>過去1年以内のPPIの使用に関して</p> <ul style="list-style-type: none"> 骨折の全リスク, オッズ比(OR) = 1.18, 95% CI[1.12~1.43] 股関節骨折のリスク, OR = 1.45, [1.28~1.65] 脊椎骨折のリスク, OR = 1.60, [1.25~2.04] 前腕骨折のリスク, OR = 0.95, [0.82~1.11] PPIと骨折リスクの間に用量依存関係なし |
| Yang 2006 ²⁾ | 1987~2003年 | <ul style="list-style-type: none"> 骨折症例 13,556 例 マッチングした対照 135,386 例 年齢 ≥ 50 歳 データソース: U.K./GPRD² | <p>1年を超えるPPIの使用での股関節骨折のリスク</p> <ul style="list-style-type: none"> 調整済オッズ比 (aOR)[†] = 1.44, 95% CI[1.30~1.59] 股関節骨折のリスクは1年を超える高用量PPIの使用に伴い上昇: (高用量とは, 1日あたり1.75回を超える投与回数と定義) aOR = 2.65, [1.80~3.90] 股関節骨折のリスクはPPIの使用の長期化に伴い上昇 ○1年, aOR = 1.22, [1.15~1.30] ○4年, aOR = 1.59, [1.39~1.80] |
| Targownik 2008 ³⁾ | 1996~2004年 | <ul style="list-style-type: none"> 骨折症例 15,792 例 マッチングした対照 47,289 例 年齢 ≥ 50 歳 データソース: PHRDR³ Manitoba, Canada | <p>7年以上のPPIの使用に伴う股関節, 手関節, 脊椎の骨折リスク</p> <ul style="list-style-type: none"> 調整済オッズ比 (aOR)[‡] = 1.92, 95% CI[1.16~3.18] 股関節骨折のリスクはPPIの使用の長期化に伴い上昇 ○PPIの使用 ≥ 5年, aOR = 1.62, [1.02~2.58] ○PPIの使用 ≥ 6年, aOR = 2.49, [1.33~4.67] ○PPIの使用 ≥ 7年, aOR = 4.55, [1.68~12.29] |
| Kaye 2008 ⁴⁾ | 1995~2005年 | <ul style="list-style-type: none"> 骨折症例 1,098 例 マッチングした対照 10,923 例 年齢 50~70 歳 データソース: U.K./GPRD² | <ul style="list-style-type: none"> 股関節骨折の相対リスク(RR)推定値 = 0.9, 95% CI[0.7~1.11] (骨折リスクのある患者は解析から除外) PPIの処方回数の増加に伴う股関節骨折のリスク上昇は検出されず |
| Corley 2010 ⁵⁾ | 1995~2007年 | <ul style="list-style-type: none"> 骨折症例 33,752 例 マッチングした対照 130,471 例 年齢 ≥ 18 歳 データソース: KPNC⁴ California, USA | <ul style="list-style-type: none"> 2年以上のPPIの使用, およびその他のリスク因子を1つ有する場合の骨折リスクオッズ比(OR) = 1.30, 95% CI[1.21~1.39] ○リスク因子: アルコール乱用, 関節炎, 糖尿病, 腎疾患, グルココルチコイドの使用, 脳血管疾患, 認知症, てんかん, 歩行障害, 片麻痺, 精神病, 喫煙, 視力障害, 抗不安薬の使用 骨折リスクは高用量PPIの使用に伴い上昇: (高用量とは, 1日あたり1.5錠を超える錠数と定義) OR = 1.41, [1.21~1.64] PPI使用の長期化に伴う骨折リスクの一貫した上昇なし |

| | | | |
|-------------------------|--|---|--|
| Yu 2008 ⁷⁾ | 女性: 平均 7.6 年のフォローアップ 男性: 平均 5.6 年のフォローアップ | ・女性 (PPI 非使用者 4,574 例, PPI 使用者 234 例) ・男性 (PPI 非使用者 4,920 例, PPI 使用者 487 例) ・年齢 ≥ 65 歳 ・データソース: MrOS/SOF ⁵ | 股関節骨折のリスク ・女性: 調整済み相対ハザード (aRH) [‡] = 1.16, 95% CI[0.80~1.67] ・男性: aRH = 0.62, [0.26~1.44] ・脊椎以外の骨折のリスク ・女性: aRH = 1.34, [1.10~1.64] ・男性: aRH = 1.21, [0.91~1.62] |
| Gray 2010 ⁶⁾ | 平均 7.8 年のフォローアップ | ・PPI 使用者 2,831 例 ・PPI 非使用者 127,756 例 ・閉経後女性 年齢 50~79 歳 ・データソース: WHI OS/WHI CT ⁶ | ・全骨折のリスク ・調整済みハザード比 (aHR) [‡] = 1.25, 95% CI[1.15~1.36] ・股関節骨折のリスク aHR = 1.00, [0.71~1.40] ・脊椎骨折のリスク aHR = 1.47, [1.18~1.82] ・手関節骨折のリスク aHR = 1.26, [1.05~1.51] PPI 使用期間と骨折リスクの関係に一貫した傾向なし |

データソース: 1. Denmark Health Database; 2. United Kingdom, General Practice Research Database; 3. Population Health Research Data Repository (Manitoba, Canada); 4. Kaiser Permanente Northern California; 5. Osteoporosis fractures in Men Study/Study of Osteoporotic Fractures; 6. Women's Health Initiative Observation Study/Women's Health Initiative Clinical Trials

† 調整因子: 性別, 年齢, 体格指数 (BMI), 薬剤の使用 (抗不安薬, 抗うつ薬, NSAID/アスピリン, チアジド系利尿薬, 抗精神病薬, 抗パーキンソン病薬, 抗発作薬, ホルモン療法, コルチコステロイド, チロキシン), 健康状態 [アルコール症, 関節炎, 脳卒中, 喘息または慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 認知症, 糖尿病, 虚血性心不全, 可動性障害, 心筋梗塞, 消化性潰瘍疾患, 発作性疾患, 末梢血管疾患, 視覚障害, 現在喫煙者であること, 骨折の既往]。

‡ 調整因子: 収入, 居住地域, 診断名 (短期または長期の糖尿病, てんかん, 虚血性心不全, 心筋梗塞, 高血圧, 関節炎, 臓器移植, COPD, 薬物乱用, うつ病, 統合失調症, 認知症), 在宅医療サービスの利用, 種々の薬剤。

‡ 調整因子: 年齢, 病院/施設, 人種, BMI, 飲酒, 運動, 経口用または吸入用のコルチコステロイドの使用, NSAID の使用, カルシウムサプリメントの使用, 骨粗鬆症治療薬の使用, 自己申告による健康状態, 体重変化, 研究開始時の股関節の総骨密度。SOF (Study of Osteoporotic Fractures) 群は, カフェイン摂取およびエストロゲンの使用でも調整。MrOS (Osteoporotic Fractures in Men Study) 群は, 喫煙および胃手術歴でも調整。

‡ 調整因子: 年齢, 人種/民族, BMI, 臨床試験参加状況, コホートの種類 (観察研究/臨床試験), 喫煙, 身体活動 [代謝当量 (MET)], 自己申告による健康状態, 親に 40 歳以降で股関節骨折があったこと, 糖尿病治療歴, 55 歳以降の骨折歴, コルチコステロイドの使用, 身体機能スコア, 心筋梗塞または狭心症の既往, 喘息または肺気腫, 関節炎, 胃潰瘍または十二指腸潰瘍, 中等度または重度の胸やけ, 骨粗鬆症, 向精神薬の数, ホルモン療法実施とビスホスホネート系薬の使用。

文 献

- 1) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:76-83.
- 2) Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
- 3) Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump

- inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008 Aug 12;179(4):319-26.
- 4) Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951-59.
 - 5) Corley, D.A., Kubo, A, Zhao, W, Quesenberry, C, Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients, *Gastroenterology* (2009), doi:10.1053/j.gastro.2010.03.055.
 - 6) Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z. Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture, and Change in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* 2010;170 (9):765-771.
 - 7) Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC, et al. Acid-Suppressive Medications and Risk of Bone Loss and Fracture in Older Adults. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(4):251-259.
 - 8) Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.7 No.06 (2009/03/19)

Vol.8 (2010) No.13 (06/24) R06

【米 FDA】

- Tramadol hydrochloride[‘Ultram’], tramadol hydrochloride/acetaminophen[‘Ultracet’]: 添付文書の改訂(自殺および過量服用のリスクを追加)

Important Drug Warning: [‘Ultram’] (tramadol hydrochloride), [‘Ultracet’] (tramadol hydrochloride/acetaminophen): **Label Change**

Safety Information

通知日: 2010/05/25

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm213264.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM213265.pdf>

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM213266.pdf>

Ortho-McNeil-Janssen 社と FDA は tramadol の添付文書の警告欄を改訂したことを医療従事者に通知する。Tramadol は、中等度～やや重度の慢性疼痛を管理するために処方される中枢作用

性合成オピオイド鎮痛薬である。強化された警告情報では、嗜癖傾向がある患者、トランキライザーまたは抗うつ薬を服用している患者での自殺のリスクを強調し、また、過量服用のリスクも警告した。情動障害、自殺念慮または自殺企図の前歴や、トランキライザー、アルコール、および他の中枢作用性薬剤の誤用歴のある患者に tramadol 関連の死亡が発生している。中枢神経系に抑制を引き起こす作用のあるアルコール、他のオピオイドまたは違法薬物と併用した場合、tramadol には相加的な効果があると予想される。Tramadol の過量服用による重篤な結果として、中枢神経系抑制、呼吸抑制および死に至る場合がある。Tramadol は、 μ -オピオイド作動活性を持ち、乱用される可能性があり、違法流用される可能性がある。



◇医療従事者向けドクターレター(抜粋)

Ortho-McNeil-Janssen 社の PriCara 事業部は FDA と提携して[‘ULTRAM’]錠 (tramadol hydrochloride) および[‘ULTRACET’]錠 (tramadol hydrochloride/acetaminophen) の添付文書への重要な変更について通知する。これらの警告に関係するリスクは、現在[‘ULTRAM ER’] (tramadol hydrochloride) 徐放錠の添付文書に含まれている。

以下の情報が[‘ULTRAM’]/[‘ULTRACET’]の USPI(米国添付文書)の警告の項に追加される:

自殺のリスク

- ・自殺または嗜癖の傾向がある患者に[‘ULTRAM’]/[‘ULTRACET’]を処方しないこと。
- ・トランキライザーや抗うつ薬を服用している患者、過剰にアルコールを摂取している患者、情動障害またはうつ病の患者には注意深く[‘ULTRAM’]錠/[‘ULTRACET’]錠を処方すること。

Tramadol の安全な使用のために、慎重に処方することが不可欠である。うつ状態あるいは自殺傾向にある患者では、非麻薬性鎮痛薬の使用に際して十分注意すべきである。

情動障害、自殺念慮または自殺企図の前歴や、トランキライザー、アルコール、および他の中枢作用性薬剤の誤用歴のある患者に tramadol 関連の死亡が発生している(警告、過量服用のリスクの項を参照)。

アルコールや乱用薬物との相互作用

Tramadol は、アルコール、他のオピオイドまたは違法薬物などの中枢神経系を抑制する作用のある薬剤と併用した場合、相加的な効果があると予想される。

誤用、乱用および流用

Tramadol は、 μ -オピオイド作動活性を持つ。[‘ULTRAM’]/[‘ULTRACET’]は薬物乱用者や嗜癖障害のある人々が入手を求め、違法流用される可能性がある。

誤用、乱用または流用のリスク上昇が懸念される状況において、医師や薬剤師が

[‘ULTRAM’]/[‘ULTRACET’]を処方または調剤する場合、不正または違法使用の可能性を考慮すべきである。誤用や乱用は、乱用者に過量服用や死亡に至る重大なリスクをもたらす(薬物乱用と依存、過量服用の項を参照)。

乱用、嗜癖および流用への懸念が、適正な疼痛管理を妨げるべきではない。疼痛管理を適切に受けている患者におけるオピオイド鎮痛剤への嗜癖の発症はまれであると報告されている。しかしながら、慢性疼痛患者における嗜癖の真の発生率のためのデータは得られていない。

◎Tramadol〔トラマドール塩酸塩, Tramadol hydrochloride (JAN, USAN), 非麻薬性鎮痛薬〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.8 (2010) No.13 (06/24) R07

【カナダ Health Canada】

- **Bismuth subsalicylate含有胃腸薬[‘Maalox Multi Action’]: bismuth subsalicylateを含まないマーロックス液剤との混同**

[‘Maalox Multi Action’](bismuth subsalicylate) and confusion with other Maalox Liquid products

Advisories, Warning & Recalls for Health Professionals

通知日:2010/05/12

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/maalox_hpc-cps-eng.php

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2010/maalox_hpc-cps-eng.pdf

(Web 掲載日:2010/05/17)

- ◆ Novartis Consumer Health Canada (Novartis) 社からの医療従事者向けドクターレター

Novartis 社は Health Canada と協議した結果, [‘Maalox Multi Action’]液剤と本剤以外のMaalox 液剤の違いに関する重要な安全性情報について注意を喚起する。

[‘Maalox Multi Action’]は、アセチルサリチル酸(ASA)の化学的な類縁体である**bismuth subsalicylate**(次サリチル酸ビスマス)を含んでおり、出血などASAと同様の有害作用をもたらす可能性がある。本剤以外のMaalox液剤はミネラルベースの異なる成分を含んでおり、異なる症状に対して処方される。しかし、[‘Maalox Multi Action’]と他のMaalox液剤は名称、ラベル、およびパッケージが似ているために混同され、投薬過誤をもたらす可能性がある。

[‘Maalox Multi Action’]の意図しない使用に関連する重篤な有害事象がカナダで報告されている。

- Maalox 液剤間では成分が異なり相互に代替可能ではない。
- [‘Maalox Multi Action’]は、アセチルサリチル酸(ASA)の化学的な類縁体であるbismuth subsalicylateを含んでいる。
- [‘Maalox Multi Action’]は、本剤以外の Maalox 液剤と名称、パッケージ、およびラベルが似ており、そのため意図しない薬物使用が重篤な有害事象をもたらした。
- [‘Maalox Multi Action’]は、消化性潰瘍疾患、出血障害、サリチル酸塩へのアレルギーのある患者、妊娠女性、水痘などウイルス性の病気からの回復期にある小児の患者、抗凝血剤、抗血小板薬、NSAIDs や ASA 含有製品を服用している患者には推奨しない。
- Bismuth subsalicylate は便を黒変させることがあるため、その使用により胃腸出血が見逃されるかまたは胃腸出血と誤診される可能性がある。

医療従事者は患者に話をする際、Maalox 液剤についてフルネームまたは有効成分名を使用すべきである。[‘Maalox Multi Action’]は bismuth subsalicylate を含んでおり、胃の不調および下痢を和らげるために使用される。本剤以外の Maalox 液剤はすべて制酸薬として使用され、水酸化アルミニウムか水酸化マグネシウム、炭酸カルシウムか炭酸マグネシウム、さらにガス除去のためにシメチコンか胃酸の逆流を和らげるためにアルギン酸ナトリウムを含んでいる。患者に対し注意深く Maalox 液剤のラベルをチェックするよう奨励すべきである。

Novartis 社は、本剤以外の Maalox 液剤から区別するために[‘Maalox Multi Action’]の名称を新しくするかまたは製品ラベルデザインを変更するなど、消費者の混同を防ぐ方策を Health Canada と協議中である。これらの変更は 2010 年中に段階的に市場に出荷される予定である。



参考図 1: カナダで販売されている 3 つのマーロックス製品のラベル (Novartis OTC のウェブサイト ^A より)

左から[‘Maalox Multi-Action’], [‘Maalox Regular Strength’], [‘Maalox Extra-Strength’]

参考情報

* 1: 2010 年 2 月 17 日付の FDA の[‘Maalox’]の服薬過誤に関する医療従事者および消費者向

^A <http://www.maalox.ca/>

け伝達によると, FDA は, [‘Maalox Total Relief’] (カナダでの [‘Maalox Multi Action’] に相当) の誤用に伴う重篤な有害事象報告を 5 件受けている。FDA は製造元の Novartis 社に対し, 他の Maalox 製品との混同を避けるため, ラベルから [‘Maalox’] 名を削除するよう要請し, Novartis 社は 9 月までに商標変更することに同意した。FDA はまた, 有効成分が異なるにもかかわらず似たラベルを持つ製品を販売しないようメーカーに警告した。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199476.htm>

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm199331.htm>

*2: 日本では Maalox 製品は販売されていない。また, bismuth subnitrate や bismuth subgallate は整腸剤として国内で使用されている (日本薬局方に収載されている) が, bismuth subsalicylate は使われていない。

© [次サリチル酸ビスマス, Bismuth subsalicylate (JAN, USAN), 整腸剤] 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子