

医薬品安全性情報 Vol.8 No.15 (2010/07/22)

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. 11, 2010
 - Quinine: 夜間下肢痙攣治療に日常的に用いないこと2

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

- [‘Tamiflu’]: インターネット上で販売されている偽造製品に注意4
- Gemtuzumab [‘Mylotarg’]: Pfizer 社が米国市場から自主的取り下げ5

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update No.3; 2010
 - Exenatide [‘Byetta’]: 薬剤性膵炎の報告6

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

- Prescriber Update Vol. 31 No.2
 - Omeprazole: 低マグネシウム血症のリスク9

【オランダ Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre)】

- Omeprazole, esomeprazole: 低マグネシウム血症10

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.15 (07/22) R01

【 英 MHRA 】

- Quinine: 夜間下肢痙攣治療に日常的に用いないこと

Quinine: not to be used routinely for nocturnal leg cramps

Drug Safety Update Vol. 3, No. 11, 2010

通知日: 2010/06/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON084657&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON084655>

(抜粋)

Quinine は、夜間下肢痙攣の日常的な治療用ではなく、筋痙攣により常に睡眠が阻害される場合にのみ、服用を検討すべきである。Quinine の服用は、筋痙攣による疼痛が非常に強い筋痙攣が頻回に起こる場合、筋痙攣の治療可能な原因が他にない場合、非薬物療法(他動的ストレッチングなど)が奏効しない場合にのみ検討すべきである。4 週間の試用後もベネフィットが認められない場合は、治療を中止すべきである。



Quinine は英国で夜間下肢痙攣の治療に長年用いられている。患者の奏効の程度は様々であるが、全体として有効性は中等度である。8 種の無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスにおいて、4 週間のプラセボ投与中の筋痙攣の平均発現回数は 17.08 であり、quinine 投与中の筋痙攣の絶対減少は 3.6 [95%CI[2.2~5.1]]と報告された。したがって、quinine 投与ではプラセボ投与と比較して、患者の痙攣が約 20%少なかった(1 週間あたり約 1 回の減少)¹⁾。

◇推奨用量

成人の夜間下肢痙攣の治療と予防における承認用量は、quinine sulphate で夜間に 200~300 mg(推奨開始用量 200 mg)、quinine bisulphate で夜間に 300 mg である。200 mg の quinine sulphate は 300 mg の quinine bisulphate と等価であることから、処方時には必ず塩の違い(sulphate, bisulphate)を指示すべきである。

製品概要(SPC)と患者用情報リーフレット(PIL)は現在改訂が行われており、SPC や PIL の安全性情報を参照すべきである。

◇安全性情報の要約

Quinine 錠剤は、下肢痙攣の治療用量では一般に忍容性が高い。しかし、有害事象として耳鳴、聴覚障害、頭痛、悪心、視覚障害、錯乱、潮紅、腹痛などが起こることがある。これらの有害事象が

発現した場合は、治療を中止すべきである。

さらにまれであるがより重篤な有害反応として血小板減少症があり、過敏反応の 1 つと考えられる。下肢痙攣の治療で quinine を服用した患者において、血小板減少症と関連する死亡が数例（英国 Yellow Card データベース上で 2 例など）報告されている。トニックウォーター中やその他の飲料中の quinine も含め、quinine により何らかの有害反応を呈したことのある患者に対しては、同薬を処方すべきではない。原因不明の点状出血や挫傷、出血など患者に血小板減少症の徴候が現れた場合は、服薬を中止して医師に相談するよう、患者を指導すべきである。

Quinine は、digoxin, warfarin など多種の薬剤と重大な薬物相互作用を引き起こす可能性がある。また、quinine の過量服用では重大な毒性が生じ、死亡や永久的な視力喪失に至る可能性がある。

文 献

- 1) Man-Son-Hing M, et al. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 600–06.

参考情報

※日本や米国、オーストラリア等では、夜間下肢痙攣は quinine の適応症に含まれていない。

日本で販売されているキニーネは塩酸塩 (Quinine Hydrochloride) である。

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.5 No.24 (2007/11/29) , 【米 FDA】Vol.5 No.07 (2007/04/05) ,
【豪 TGA】Vol.2 No.19 (2004/10/14)

©Quinine [キニーネ, 抗原虫薬, マラリア治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.15 (07/22) R02

【 米 FDA 】

- [‘Tamiflu’]: インターネット上で販売されている偽造製品に注意

Tamiflu: counterfeit product sold on Internet

Safety Information

通知日: 2010/06/17

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm216183.htm>

(抜粋)

FDA は消費者および医療従事者に対し、「ジェネリック[‘Tamiflu’]」としてインターネット上で販売されている有害性のある製品について通知する。FDA の分析により、この偽造製品は[‘Tamiflu’]の有効成分の oseltamivir ではなく、penicillin と同じクラスの抗生物質である cloxacillin を含有していることが判明した。Penicillin 製品に対してアレルギーのある患者は、cloxacillin で同様のアレルギー反応を示すリスクがある。これらの薬剤による反応には、アナフィラキシーと呼ばれる急激で生命を脅かす可能性のある反応もあり、呼吸困難、胸部絞扼感、咽喉や舌の腫脹、蕁麻疹、浮動性めまい、意識消失、速脈または虚脈などの症状を伴う。

FDAは、これらの偽造[‘Tamiflu’]を保持しているか見かけた場合は、使用せずにFDAのOffice of Criminal Investigations^Aに連絡するよう勧告する。

FDAは消費者に対し、これらの製品の有害事象をFDAのMedWatch有害事象報告プログラム(AERS)に報告するよう推奨する^B。

参考情報

※本件について、同日付で FDA News Release が通知されている。

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216148.htm>

©Oseltamivir [オセルタミビル, 抗 A 型/B 型抗インフルエンザウイルス薬, ノイラミニダーゼ阻害薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

^A 次の URL を参照。 <http://www.fda.gov/OCI>

^B www.fda.gov/MedWatch/report.htm

Vol.8 (2010) No.15 (07/22) R03

【 米 FDA 】

● Gemtuzumab [‘Mylotarg’]: Pfizer社が米国市場から自主的取り下げ

FDA: Pfizer Voluntarily Withdraws Cancer Treatment Mylotarg from U.S. Market

Press Announcements

通知日: 2010/06/21

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm216458.htm>

Pfizer 社は 2010 年 6 月 21 日、急性骨髄性白血病(AML)治療薬 gemtuzumab ozogamicin [‘Mylotarg’]の米国市場からの自主的取り下げを発表した。最近の臨床試験結果から、同製品の安全性に新たな懸念が生じたことと、この試験において患者に臨床上のベネフィットが立証されなかったことから、同社は FDA の要求に従い自主的取り下げを行った。

[‘Mylotarg’]は、2000 年 5 月に FDA の迅速承認制度下で承認された。FDA は本制度により、現在治療法のない重篤な疾患の治療薬について、臨床的意味のあるエンドポイント(患者の自覚症状や生存率など)ではなく代替エンドポイント(臨床検査値や身体的徴候)にもとづいて承認することができる。

迅速承認下では製薬企業に対し、承認後の当該医薬品のベネフィットを確認するために追加の臨床試験の実施が要求される。これらの試験で患者に対する臨床上のベネフィットが確認されない場合や、同企業が確認試験を適正な注意を払って実施しなかった場合には、FDAは緊急措置^Aとして当該医薬品を市場から回収できる。

[‘Mylotarg’]は、他の化学療法の適応とならない 60 歳以上の AML 再発患者に対する治療を適応として承認された。この初回承認は、3 つの臨床試験における計 142 人の患者で観察された奏効率(臨床検査で白血病の改善または消失が見られる患者の割合)という代替エンドポイントにもとづいていた。

承認後の確認試験は、2004 年に Wyeth 社(現 Pfizer 社)によって開始された。この試験は、AML 患者に対する標準的な化学療法に[‘Mylotarg’]を追加することにより、臨床上のベネフィット(生存期間)が改善されるかを明らかにするためにデザインされた試験であった。この試験は臨床上のベネフィットの改善が観察されず、[‘Mylotarg’]追加患者群では化学療法のみ患者群と比較して死亡数が多かったため、早期に中止された。

[‘Mylotarg’]の初回承認時に、同薬と静脈閉塞性疾患と呼ばれる致死性の重篤な肝疾患との関連が示されていた。市販後に、この疾患の発生率が上昇していた。

承認取り下げの結果、新たな患者は[‘Mylotarg’]を入手できなくなる。同薬を現在使用してい

^A expedited procedures

る患者は、担当の医療従事者と相談した上で同薬の使用を継続し、治療を完了させてもよい。医療従事者はすべての[‘Mylotarg’]使用患者に対し、同薬のリスクについて知らせるべきである。

今回の承認取り下げ以降、[‘Mylotarg’]を米国内で今後使用する場合は FDA に新薬臨床試験開始届を提出する必要がある。

◎ Gemtuzumab [ゲムツズマブ, Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination) (JAN), Gemtuzumab Ozogamicin (USAN), 抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 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

※日本での承認の範囲は、再発または難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病。

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

Vol.8 (2010) No.15 (07/22) R04

【 豪 TGA 】

• Exenatide [‘Byetta’]: 薬剤性膵炎の報告

Drug-induced pancreatitis and exenatide [‘Byetta’]

Medicines Safety Update No.3; 2010

通知日: 2010/06/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/msu1006.htm#byetta>

<http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/msu1006.htm>

薬剤性膵炎は、急性膵炎の 2～5%を占めると推定されている。薬剤性膵炎は、過敏反応または有害代謝物の生成により引き起こされる¹⁾。2005 年に *Journal of Clinical Gastroenterology* に発表された薬剤性膵炎のレビューは、急性膵炎に関連すると考えられる多数の医薬品リストを掲載しており、急性膵炎以外の原因が除外された場合には、薬剤性膵炎の可能性を必ず考慮すべきであると述べている²⁾。

このレビューは、薬剤性膵炎に関して下記のリスク集団を特定している。

- 高齢者
- 医薬品を複数使用している者
- HIV 陽性患者
- 癌と診断された者
- 免疫抑制薬使用者

◇薬剤性膵炎の有害反応報告

TGA の医薬品有害反応データベースには、2009 年 2 月時点で 581 件の膵炎の報告が登録されている。このうち 18 件は致死例である。膵炎との関連が疑われる医薬品として多数の医薬品が挙げられているが、最も報告が多かったのは azathioprine (41 件), valproate (35 件), simvastatin (26 件) などであった。報告が多かった医薬品クラスは、抗ウイルス薬、脂質低下薬および非定型抗精神病薬であった。

◇Exenatide [‘Byetta’] と薬剤性膵炎

多数の医薬品が膵炎と関連するとされているが、医師は、exenatide に関しても、世界的な市販後有害事象報告症例に膵炎との関連が疑われる症例が含まれていることを知っておくべきである。

Exenatide はペプチドで、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の有する複数の抗高血糖作用を示す。本薬剤は、metformin やスルホニル尿素薬またはこれらの薬剤の併用療法を受けている 2 型糖尿病患者において、血糖コントロールが十分でない場合の補助療法としての適応が認められている。

米国の FDA 警告によると、exenatide の使用に関連して FDA は 2007 年 10 月までに急性膵炎の有害反応自発報告を 30 例受け、さらに 2008 年 8 月時点で 6 例の出血性または壊死性膵炎の報告（うち 2 例は致死例）を受けている^{*1}。

最初の 30 例（年齢中央値 60 歳）^{*2} のレビューによると、治療開始から症状発現までの期間の中央値は 34 日であった。腹痛が 75% の症例で発現していた³⁻⁵。症状発現時には通常、アミラーゼとリパーゼ値がかなり上昇していた（アミラーゼ 40~1,845 U/L；中央値 384 U/L；基準値 30~170 U/L；リパーゼ 62~16,970 U/L；中央値 545 U/L；基準値 7~60 U/L）。27 例（90%）の患者には、少なくとも 1 つの交絡因子（肥満、高トリグリセリド血症、アルコール摂取など）があった。22 例では、exenatide の使用中止によって膵炎から回復し、このうち 3 例では、exenatide の再投与によって膵炎が再発した。21 例は入院を要し、重篤な合併症には急性腎不全や麻痺性イレウスなどがあった。

これらの自発報告があるにもかかわらず、米国での保険請求にもとづく医薬品安全性監視システムのデータ解析からは、metformin またはスルホニル尿素薬による治療患者と比較して、exenatide による治療患者（28,000 人前後）における急性膵炎リスク上昇のエビデンスは見出されていない⁸。

◇オーストラリアにおける有害反応報告

TGA は、現在までに exenatide との関連が疑われる有害反応の報告を計 22 件を受けている。これらの報告のうち 8 件（36%）は、膵炎および/または膵酵素の上昇に関する報告である。膵炎と報告された 5 件のうち 4 件では、exenatide が唯一の被疑薬であった。別の 4 件では、上腹部痛および/または腸閉塞が記載されており、膵炎であった可能性が考えられる。したがって、22 件のうち 12 件もの報告が膵炎と関連している可能性がある。

急性膵炎は、まれな有害反応としてオーストラリアの製品情報（PI）に記載されているが、TGA は急性膵炎症状の特徴を患者に知らせるとともに、急性膵炎が疑われた場合には exenatide や原因と考えられる医薬品の使用を中止することを推奨する。

文 献

- 1) Greenberger NJ, Toskes PP. Acute and chronic pancreatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- 2) Trivedi CD, Pitchumoni 2. CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-16.
- 3) Gallwitz B. Benefit-risk assessment of exenatide in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 2010; 33: 87-100.
- 4) Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008;358:1969-70.
- 5) Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008;358:1970-1.
- 6) Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1019-27.

参考情報

*1: 当医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.022 (2007/11/01) および【米 FDA】Vol.6 No.23 (2008/11/13)を参照。

*2: 最初の 30 症例の内訳は以下のとおりである。

表: Exenatide との関連が疑われる 30 症例¹⁾ (文献 5 より抜粋, 改変)

項目	症例の数値		記載がなかった症例数
年齢(歳)	範囲	43~72	3
	中央値	60	
	平均値	58	
性別(%)	女性	19	-
	男性	11	
1 日用量(μg/1 日)	範囲	10~20	5
	中央値	10	
	平均値	14	
症状発現までの期間(日)	範囲	4~300	1
	中央値	34	
	平均値	53	
血清アミラーゼ(Unit/L)	範囲	40~1,845	13
	中央値	384	
	平均値	508	
	基準値	30~170	
血清リパーゼ(Unit/L)	範囲	62~16,970	5
	中央値	545	
	平均値	1,610	
	基準値	7~60	

¹⁾膵炎の 30 症例は、2005 年 4 月 28 日~2006 年 12 月 31 日に FDA の Adverse Event Reporting System に報告された症例から、他の原因が明らかな症例を除いたもの。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】 Vol.7 No.09 (2009/04/30) , 【豪 TGA】 Vol.4 No.25 (2006/12/14)

◎Exenatide〔エキセナチド, グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬, 2 型糖尿病治療薬〕

国内:申請中(2010/06/28 現在), 海外:発売済

Vol.8 (2010) No.15 (07/22) R05

【NZ MEDSAFE】

• **Omeprazole: 低マグネシウム血症のリスク**

Omeprazole and risk of hypomagnesaemia

Prescriber Update Vol. 31 No.2

通知日: 2010/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202010.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/OmeprazoleJune2010.htm>

Omeprazole と低マグネシウム血症との関連性が認められていることについて、医療従事者に助言する。この関連性の情報を追加するため、omeprazole 含有医薬品の添付文書(データシート)を現在改訂中である。

この安全性シグナルが最初に検出されたのは、omeprazole服用患者での低マグネシウム血症の有害反応報告であった。2008 年にニュージーランドのCARM^A は、低マグネシウム血症と低カルシウム血症の症例報告が 2 件あることを確認した。しかし、当時はomeprazoleとの関連性を確認する十分なエビデンスが得られなかった。その後、両者の関連性を認めるエビデンスが増加しており、これにはCARMへの 3 件目の低マグネシウム血症の報告、文献で公表された症例報告¹⁻³⁾、オランダ薬剤監視センター(Lareb)^B の報告書⁴⁾ が含まれている。

低マグネシウム血症の症例報告の大半が、通常用量(20～40 mg/日)での omeprazole の長期服用と関連していた。血中マグネシウム値は服用中止後に正常に回復した。低マグネシウム血症の症例報告は通常、低カルシウム血症との関連も見られ、一部の患者は低カルシウム血症と低マグネシウム血症の重度の症状(痙攣、不整脈、テタニー、他の電解質障害に至る激しい嘔吐、精神症状)を呈していた。

マグネシウムは、副甲状腺ホルモンの分泌低下、および同ホルモンに対する骨組織と腎組織の反応性低下を介して、カルシウムのホメオスタシスに重要な影響を及ぼしている⁴⁾。Omeprazole が低マグネシウム血症を誘発する機序は明らかでないが、能動輸送によるマグネシウムの吸収低下

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring (有害反応モニタリングセンター)

^B Netherlands Pharmacovigilance Centre

に起因する可能性があることが考えられている¹⁾。

Medsafe は医療従事者に対し, omeprazole を服用しており, 筋痙攣, 脱力, 易刺激性, 錯乱などの症状を呈する患者において, 低マグネシウム血症の可能性がないか注意するよう助言する。

文 献

- 1) Cundy T, Dissanayake A 2009. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 69 (2): 338-41.
- 2) Epstein M, McGrath S, Law F 2006. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism *N Engl J Med* 355 (17): 1834-6.
- 3) Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW 2008. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia *BMJ* 337: a425.
- 4) The Netherlands Pharmacovigilance Centre. 2009.
http://www.lareb.nl/documents/kwb_2009_2_omepr.pdf [本号【オランダ Lareb】の記事を参照。]

©Omeprazole [オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.15 (07/22) R06

【オランダ Lareb】

• Omeprazole, esomeprazole: 低マグネシウム血症

Omeprazole, esomeprazole and hypomagnesaemia

Overview Signals

通知日: 2010/04

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2009_2_omepr.pdf

◇オランダ薬剤監視センター (Lareb^A) への報告

オランダ薬剤監視センターのデータベースには, 2009 年 2 月 7 日時点で, omeprazole の服用に関連する低マグネシウム血症の報告 2 例が含まれている(表)。

^A Netherlands Pharmacovigilance Centre

表:Omeprazole の服用に関連する低マグネシウム血症の報告

患者 性別 年齢	使用薬剤 適応	併用薬	疑われる有害反応	発現までの期間, 措置, 転帰	備考
A 男性 58 歳	Omeprazole 20mg (OD 錠) 消化不良	Salbutamole Hydrochlorothiazide, Beclomethasone, Metoprolol	低マグネシウム血症 (0.35 ^B), 低カルシウム血症	days, 投与中止, 回復	・Esomeprazole 服用後に低マ グネシウム血症の再発あり ・治療歴に, 詳細不明の化学 療法あり(疾患は詳細不明)
B 男性 61 歳	Omeprazole 10 mg	Atorvastatin Bisoprolol Lisinopril	低マグネシウム血症 不整脈 痙攣	10 years, 投与中止, 回復	・重篤で入院を要し, 生命を 脅かす状態 ・腸の癌の既往あり

患者 A は, カルシウム値が低かったため腎臓専門医の診察を受けた結果, 腎臓が原因である可能性は除外された。小腸でのマグネシウム吸収低下の疑いは, マグネシウムの便への排泄量増加により確認された。Omeprazole の服用中止は, マグネシウム低下とカルシウム低下(報告によると 1 年以上にわたり低下状態にあった)からの回復をもたらした。しかし, esomeprazole の服用開始後, 血清マグネシウムは 0.90 から 0.57^B に再び低下した。Esomeprazole の服用中止により, 血清マグネシウム値は正常に回復した。

患者 B は, 報告した薬剤師によると, 重度の低マグネシウム血症により, 生命を脅かす詳細不明の不整脈(繰り返し電氣的除細動の実施を要した)および痙攣を起こした。大学病院に紹介され omeprazole 服用を中止した後, 血清マグネシウム値は正常に回復した(薬剤濃度は不明)と報告されている。

上記の患者 2 名共に悪性腫瘍の既往があり, この影響は除外できない。残念なことに, 悪性腫瘍に関する正確な診断, 治療や日付に関する詳細は, 有害反応報告には記載がなかった。しかし, 報告された併用薬に抗腫瘍治療薬の記載がなかったことから, 悪性腫瘍は過去の事象であり, 低マグネシウム血症の報告とは関連しないと考えられる。患者 B の治療歴には腸腫瘍の記載(2004 年)があり, 腸組織が比較的広範囲に切除されたと考えられ, このことがマグネシウム吸収の低下に関与した可能性がある。

オランダ薬剤監視センターは, 他のプロトンポンプ阻害薬(PPI)服用に関連した低マグネシウム血症の報告は受けていない。

◇他のデータベースからの情報

◇WHO のデータベース:

Omeprazole 服用に関連して低マグネシウム血症の 13 例の報告を受けていた。1 例を除く全症例で, omeprazole が唯一の被疑薬と見なされていた。Omeprazole のこの有害反応に関する報告症例数について, 他薬剤と比べた場合の不均衡は見られなかった。Esomeprazole 服用に関連する低マグネシウム血症は 2 回報告されている。

^B 原文にも単位は記載されていないが mmol/L とと思われる。

◇EudraVigilance データベース:

2009 年 2 月時点で、omeprazole 服用に関連して低マグネシウム血症の報告 65 例を受けており、全報告が重篤と見なされていた。33 例が女性、30 例が男性であり、年齢は 15～84 歳であった(性別記載なし 2 例、年齢記載なし 6 例)。5 例は生命を脅かす状態であったことから重篤な有害反応と分類され、45 例は入院の記載があった。

Esomeprazole に関連する低マグネシウム血症の報告は 15 例あった。このうち 5 例では、esomeprazole が唯一の PPI であった。6 例では omeprazole 服用が報告されていた。残りの 4 例のうち 1 例では、pantoprazole 服用も報告されていた。

◇文献からの情報

最近発表された複数の論文で、omeprazole 服用に伴う低マグネシウム血症について報告されている¹⁻³⁾(計 5 症例。多くは長年の服用後に発現)。患者には、重度の低カルシウム血症および低マグネシウム血症の症状(痙攣、不整脈、テタニー、他の電解質障害に至る激しい嘔吐、精神症状)が発現していた。血清カルシウムが低いにもかかわらず、血清副甲状腺ホルモンは血清カルシウム上昇が期待できない低値または正常値であった。カルシウムとマグネシウムの静注により一時的な回復が見られたが、退院後、PPI 治療継続中に血清カルシウム/マグネシウムが低下した。血清カルシウム/マグネシウムは、PPI 服用中止後にはじめて正常値に回復した。1 例では、esomeprazole 服用により低カルシウム血症/低マグネシウム血症が再発した²⁾。Epstein および Cundy が報告した症例では、胃腸疾患による一般的な吸収阻害および腎性カルシウム喪失の可能性は除外されていた¹⁻²⁾。

Omeprazole 服用中に高用量のマグネシウムを経口投与すると、マグネシウム値は一時的に上昇する。それゆえ、Cundy は受動的なマグネシウムの取り込みは正常であるとしており、一方、能動輸送(TRPM6^C)によるマグネシウムの取り込みが omeprazole 服用により阻害されると考えられている。TRPM6 の機能低下が、PPI を服用しているすべての患者集団に影響する因子(腸管の pH 低下など)のためか、あるいは TRPM6 の特定の変異により PPI の影響を受けやすくなるためかは明らかでない¹⁾。

他の PPI によるマグネシウム低下作用は文献では報告されていない。

◇考 察(抜粋)

上述した Lareb への報告 2 症例と最近の公表論文 3 報から、omeprazole 服用と低マグネシウム血症は関連すると考えられる。

◇結 論

すべての omeprazole および esomeprazole 含有製品の製品情報(SmPC)に、リスクのある集団において、omeprazole や esomeprazole が低マグネシウム血症、カルシウム値の恒常性の障害、および

^C Transient receptor potential melastatin

生命を脅かす合併症を起こす可能性があることを明記すべきである。

文 献

- 1) Cundy T, Dissanayake A. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2008;69 (2) :338-41.
- 2) Epstein M, McGrath S, Law F. *N Engl J Med* 2006;355 (17) :1834-6.
- 3) Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. *BMJ* 2008;337:a425.

◎Omeprazole〔オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済

◎Esomeprazole〔エソメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:申請中(2010/04/06 現在)
海外:発売済

【 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