

# 医薬品安全性情報 Vol.8 No.24 (2010/11/25)

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)】

- ビスホスホネート系骨粗鬆症薬:非定型骨折のリスク .....2
- GnRH作動薬:糖尿病および心血管疾患のリスク上昇に関する添付文書改訂(更新情報) .....5
- Saquinavir[‘Invirase’]:添付文書に不整脈のリスクについての最新情報を記載 .....6
- Clopidogrel[‘Plavix’]とomeprazole:併用を避けるよう注意喚起 .....8
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2010年9月) .....11

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 経口ビスホスホネート系薬:  
食道刺激のリスクはあるが食道癌との因果関係はエビデンス不足 .....14

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

### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

### Vol.8 (2010) No.24 (11/25) R01

### 【 米 FDA 】

- ビスホスホネート系骨粗鬆症薬:非定型骨折のリスク

#### **Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures**

#### **Drug Safety Communication**

通知日:2010/10/13

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm229244.htm>

FDA は、ビスホスホネート系骨粗鬆症薬使用患者での非定型的な大腿骨折(大腿骨転子下骨折および大腿骨幹部骨折)のリスクに関し、新たな情報を追加する。この情報は、骨粗鬆症の予防と治療に承認されているすべてのビスホスホネート系薬について、添付文書の「警告および使用上の注意」の項に追加される。

ビスホスホネート系薬は、閉経後女性での骨密度減少の予防に効果のある医薬品であり、一般的な骨粗鬆症性骨折リスクを低減する。骨粗鬆症性骨折は疼痛を生じることがあり、入院および手術が必要となることがある。

非定型的な大腿骨転子下骨折は股関節直下の骨折であり、大腿骨幹部骨折は大腿骨の長い部分に生じる骨折である。これらの骨折は極めてまれ(very uncommon)であり、すべての大腿骨骨折の 1% 以下であると考えられる。ビスホスホネート系薬が原因であるかは明らかでないが、これらの非定型的な大腿骨骨折が報告された患者の多くがビスホスホネート系薬の使用者であった。

この通知の対象となるビスホスホネート系薬は、骨粗鬆症治療薬として承認されている医薬品のみであり、alendronate ( [‘Fosamax’] , [‘Fosamax Plus D’] ) , risedronate ( [‘Actonel’] , [‘Actonel W/Calcium’] , [‘Atelvia’] ) , ibandronate [‘Boniva’] , zoledronic acid ( [‘Reclast’] ) およびこれらのジェネリック薬である。骨パジェット病または癌による高カルシウム血症の治療にのみ使用されるビスホスホネート系薬(etidronate [‘Didronel’] , zoledronic acid [‘Zometa’] , tiludronate [‘Skelid’] およびこれらのジェネリック薬) は、この通知の対象ではない。

骨粗鬆症に対するビスホスホネート系薬の最適な使用期間は明らかでないが、これらの非定型骨折は同薬の長期間の使用と関連している可能性がある。FDA は、ビスホスホネート系薬について添付文書の「警告および使用上の注意」の項に、新たな「使用の制限」の記載を求める予定であ

る。この記載には骨粗鬆症の治療/予防に対するビスホスホネート系薬の最適な使用期間が明らかでないことが含まれる。

FDA は、患者にビスホスホネート系薬を処方する際には、**Medication Guide** を配布するよう要求する。この **Medication Guide** には、非定型骨折の症状と、症状が現れた場合には医師に相談するよう患者への推奨が記載される予定である。

#### ◇医療従事者への追加情報

- ビスホスホネート系薬使用のリスク・ベネフィットについて、患者と話し合うこと。
- 大腿部または鼠蹊部の新たな疼痛を生じた患者には、大腿骨折を除外するための診断を行うこと。
- 大腿骨幹部骨折のエビデンスのある患者では、ビスホスホネート系薬を含む骨吸収抑制薬の使用を中止すること。
- 5年以上ビスホスホネート系薬による治療を受けている患者については特に、同薬による治療の継続が必要かどうか定期的に再評価すること。
- ビスホスホネート系薬使用に伴う有害事象はすべて、**FDA MedWatch** プログラムに報告すること。

**MedWatch** へはできる限り詳しい情報を報告すべきであり、骨折の箇所/形状、外傷の程度、骨折状況の詳細(完全骨折/不完全骨折か、両側性か、粉碎骨折か)、前駆症状として的大腿部/鼠蹊部の疼痛の有無やその期間、ビスホスホネート系薬の使用期間、関連する病歴、他の併用薬等の情報を含むこと。

#### ◇データの要約

FDA は入手可能なすべてのデータをレビューした。これらのデータには、2010年9月14日に発表された米国骨代謝学会(American Society of Bone and Mineral Research: ASBMR)の特別委員会によるビスホスホネート系薬と非定型的大腿骨転子下および骨幹部骨折に関するデータも含まれている。これらの非定型的大腿骨折は大腿骨幹部のどこにでも起こり得る。横断していたり斜め方向に短い場合があるが、粉碎骨折のエビデンスはない。骨折は完全な場合、不完全な場合があり、両側性のこともある。多くの患者は、完全な大腿骨折が起こる数週間から数カ月前に、骨折の生じた部位に前駆的な疼痛(通常は鈍く、うずくような大腿部の疼痛)があったことを報告している。非定型的大腿骨折の正確な発生率は不明であるが、全体として大腿骨折の1%以下と考えられる。従って非定型骨折は極めてまれ(**very uncommon**)である。非定型的大腿骨折が報告された患者の多くがビスホスホネート系薬の使用者であったが、同薬を使用していない患者においても報告がある。

骨粗鬆症治療でのビスホスホネート系薬の最適な使用期間は明らかでない。骨粗鬆症の予防およびまたは治療を適応として承認された同薬の臨床試験データは、少なくとも3年間、場合によっては5年間の使用で骨折を減少させる効果があることを支持している。FDA は、同薬の骨粗鬆

症への長期間(3年から5年以上)の使用について、安全性と有効性を支持するデータの評価を継続しており、レビュー終了時には追加のガイダンスを提供する予定である。

## 文 献

- 1) Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010; Nov;25(11):2267-94.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.253/pdf>

※本件に関して、カナダ Health Canada から通知が出されている。

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2010/2010\\_175-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_175-eng.php)

### ◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.21(2010/10/14), Vol.8 No.09(2010/04/28)

【英 MHRA】Vol.7 No.09(2009/04/30)

- ◎ Alendronic acid [アレンドロン酸, Alendronate Sodium Hydrate (JAN), Alendronate Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Ibandronic Acid [イバンドロン酸, Ibandronate Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: Phase II/III(注射), Phase II(経口) (2010/11/09 現在) 海外: 発売済
- ◎ Risedronic Acid [リセドロン酸, Sodium Risedronate Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Zoledronic Acid [ゾレドロン酸, zoledronic acid hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.8 (2010) No.24 (11/25) R02**

**【 米 FDA 】**

- **GnRH作動薬:糖尿病および心血管疾患のリスク上昇に関する添付文書改訂(更新情報)**

**GnRH Agonists: Label Change - Increased Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease (Update)**

**MedWatch Safety Information**

通知日:2010/10/20

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm230359.htm>

Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH:性腺刺激ホルモン放出ホルモン) 作動薬について、添付文書の「警告および使用上の注意」の項に新たな安全性情報が追加される。この新たな情報では、前立腺癌治療のため同薬による治療を受けている男性での糖尿病とある種の心血管疾患(心臓発作, 心突然死, 脳卒中)のリスク上昇について警告している。



**◇ 背 景**

GnRH 作動薬は、進行性前立腺癌の症状の治療(緩和療法)を適応として承認されている。転移のない早期前立腺癌(非転移性前立腺癌)に対して GnRH 作動薬を使用するベネフィットは確立していない。FDA は、GnRH 作動薬に関する幾つかの公表研究のレビューにもとづき、同薬の製造企業に対して上記の安全性情報の追加を求める通知を行った。FDA がレビューしたこれらの研究の多くは、GnRH 作動薬の使用患者において糖尿病や心血管系イベントのリスクがわずかであるが統計上有意に上昇することを報告していた。

**◇ 推 奨**

医療従事者は、前立腺癌の適切な治療法を決定する前に、患者の糖尿病や心血管疾患のリスク因子について評価し、GnRH 作動薬を使用するベネフィットとリスクを慎重に検討すべきである。GnRH 作動薬による治療を受けている患者は、血糖値や糖化ヘモグロビン(HbA1c)値の定期的なモニタリングを受けるべきである。また、医療従事者は、患者に対し心血管疾患発現の徴候や症状についてモニタリングし、現行の治療法に従って疾患を管理すべきである。

---

---

**参考情報**

※本件に関し、FDA から同日付で Drug Safety Communication が発行されている。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229986.htm>

**◆ 関連する医薬品安全性情報**

【米 FDA】Vol.8 No.12 (2010/06/10)

◎Leuprorelin [リュープロレリン酢酸塩, leuprorelin acetate (JAN), LH-RH 誘導体, 抗悪性腫瘍薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Goserelin [ゴセレリン酢酸塩, goserelin diacetate, LH-RH 作動薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済  
海外: 発売済

◎Triptorelin [LH-RH 作動薬, 抗悪性腫瘍薬] 海外: 発売済

◎Histrelin [LH-RH 作動薬, 抗悪性腫瘍薬] 海外: 発売済

◎Nafarelin [酢酸ナファレリン, nafarelin acetate (JAN), Gn-RH 誘導体, 抗悪性腫瘍薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

※Nafarelin は、日本では前立腺腫瘍の適応はなく、子宮内膜症および類線維腫に伴う症状の改善のみ

## Vol.8 (2010) No.24 (11/25) R03

### 【 米 FDA 】

● Saquinavir [‘Invirase’]: 添付文書に不整脈のリスクについての最新情報を記載

**Invirase (saquinavir) labels now contain updated risk information on abnormal heart rhythms**

#### **Drug Safety Communication**

通知日: 2010/10/21

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm230096.htm>

(抜粋)

FDA は、抗ウイルス薬 saquinavir [‘Invirase’] を別の抗ウイルス薬である ritonavir [‘Norvir’] と併用した場合に、心臓の電氣的活動が変化する可能性について、新たなリスク情報を saquinavir [‘Invirase’] の添付文書に追加したことを通知する。心臓の電氣的活動の変化から不整脈に至る場合がある。

FDA は 2010 年 2 月、[‘Invirase’] と [‘Norvir’] の併用が心臓に重篤な影響を及ぼす可能性について、臨床試験データ\*1 をレビューしていることを通知した\*2。

この新たなリスク情報は、[‘Invirase’] の添付文書(「警告および使用上の注意」、「禁忌」、「臨床薬理」の項)に追加された。また FDA は、患者に [‘Invirase’] と一緒に Medication Guide (患者向け医薬品ガイド) を配布するよう要求する予定である。この Medication Guide には、不整脈のリスクに関する情報が記載される予定である。

[‘Invirase’] と [‘Norvir’] は HIV 感染の治療で併用される。体内の [‘Invirase’] の濃度を上昇させるため、低用量の [‘Norvir’] を併用する。これは「増強 (boosting)」作用として知られており、患

者が 1 日に服用する[‘Invirase’]のカプセル数または錠数を少なくすることができる。HIV 感染患者は数種類の抗ウイルス薬を併用することにより、体内でのウイルス複製が阻害され、生存期間を延長させることができる。

[‘Invirase’]と[‘Norvir’]の併用に伴う心臓の電氣的活動の変化として、QT および PR 間隔の延長が心電図で観察される。この新たな情報は、医薬品が心臓の電氣的活動に及ぼす影響を検討した臨床研究にもとづいている。QT 延長は、トルサード ド ポアンと呼ばれる重篤な不整脈に至る可能性があり、死亡する場合もある。[‘Invirase’]と[‘Norvir’]を併用した患者でトルサード ド ポアンが報告されている。PR 延長は完全心ブロックと呼ばれる重篤な不整脈に至る可能性がある。[‘Invirase’]と[‘Norvir’]を併用した患者で完全心ブロックが報告されている。

#### ◇医療従事者向けの追加情報

- 患者に[‘Invirase’]を処方することを検討しているか現在処方している場合、同薬の新たな添付文書をよく読むこと。一部の患者には[‘Invirase’]は使用禁忌であることに注意すること。
- [‘Invirase’]による治療開始前に、心電図検査を行うこと。また、現在行っている心電図モニタリングが担当の患者にとって適切かどうかや、検査時期について検討すること。QT 間隔が 450 msec を超える患者には、[‘Invirase’]/[‘Norvir’]治療を行うべきではない。QT 間隔が 450 msecを下回る患者では、治療開始から約3~4日後に、[‘Invirase’]/[‘Norvir’]治療中の心電図検査を行うよう推奨する。QT 間隔が 480 msec を超える患者や、[‘Invirase’]/[‘Norvir’]治療前と比較して 20 msec を超える QT 延長が見られる患者については、[‘Invirase’]/[‘Norvir’]治療を中止すべきである。心電図での評価をもとに[‘Invirase’]/[‘Norvir’]の中止や中断を検討する際には、心電図所見を確定するため心臓専門医に相談することを推奨する。
- 患者が[‘Invirase’]/[‘Norvir’]の併用中に不整脈があった場合、速やかに医療従事者に連絡するよう患者に指示すること。
- [‘Invirase’]/[‘Norvir’]の併用に伴う有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること<sup>A</sup>。

#### 関連情報

- FDA の saquinavir[‘Invirase’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm201237.htm>

---

---

#### 参考情報

- \*1:これらの臨床試験の詳細については、医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.8 No.10(2010/05/13),【英 MHRA】Vol.8 No.19(2010/09/16)を参照。

<sup>A</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

\*2: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.08 (2010/04/15)を参照。

※本件について EMA でもレビューが行われ、2010年10月21日付で FDA と類似の添付文書改訂が行われている。ただし、CHMP (医薬品委員会)によるレビューの結論には、「[‘Invirase’]/[‘Norvir’]による QT, PR 延長が用量依存的であることから、初めて抗 HIV 薬治療を受ける患者については最初の1週間は低用量での使用を推奨する内容も含まれている。

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/10/WC500098345.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/10/WC500098345.pdf)

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/10/WC500098344.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/10/WC500098344.pdf)

◎Saquinavir [サキナビルメシル酸塩, saquinavir mesilate (JAN), プロテアーゼ阻害薬, HIV治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Ritonavir [リトナビル, プロテアーゼ阻害薬, HIV治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

#### Vol.8 (2010) No.24 (11/25) R04

#### 【米 FDA】

• Clopidogrel [‘Plavix’] と omeprazole: 併用を避けるよう注意喚起

**FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole<sup>A</sup>**

#### Drug Safety and Availability

通知日: 2010/10/28

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm>

FDAは、同時投与がclopidogrelの活性代謝物濃度および抗血小板活性の著しい減少をもたらす可能性があるため、clopidogrel [‘Plavix’] と omeprazole を併用しないよう継続して警告していることを注意喚起する。この情報は、2009年11月に[‘Plavix’]の添付文書に追加され、これについて医学文献で継続的な議論が展開されている<sup>1),\*1</sup>。

血液凝固の予防のために[‘Plavix’]を服用している心臓発作または脳卒中のリスクのある患者が omeprazole を併用した場合、十分な抗凝固効果が得られないことが予想される。Omeprazole は処方薬 ([‘Prilosec’], [‘Zegerid’], ジェネリック医薬品) および市販薬 ([‘Prilosec OTC’], [‘Zegerid OTC’], ジェネリック医薬品) として入手できる。

FDA は医療従事者を混乱させる可能性のある以下の事実について強調しておきたい:

<sup>A</sup> 本通知は以前の Drug Safety Communication (DSC) の FDA の推奨を再び注意喚起するものである。本通知は [‘Plavix’] の情報ページ<sup>\*3</sup> に掲載されている。



・プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 薬剤クラスでは、本推奨は omeprazole のみに適用され、すべての PPI に適用されるわけではない。すべての PPI が [‘Plavix’] の活性型への変換に重要な役割を担う酵素 (CYP2C19) に対し同じ阻害作用をもつわけではない。

・Pantoprazole [‘Protonix’] を PPI 代替薬として考えてもよい。当薬は、CYP2C19 の阻害作用が弱く、omeprazole よりも [‘Plavix’] の薬理活性への影響が小さい。

さらに詳しい情報を得るには、[‘Plavix’] と omeprazole の相互作用に関する FDA の以前の DSC\*<sup>2</sup> を参照すること。

## 文 献

- 1) Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010 Nov 11;363 (20):1909-1917. Epub 2010 Oct 6.

---

---

## 参考情報

\*1: 文献 1 では、clopidogrel と aspirin の 2 剤抗血小板療法における omeprazole 併用の影響をプラセボ群と比較し、omeprazole に消化管出血を抑制する効果が認められている。また、clopidogrel と omeprazole の併用による重篤な心血管系有害イベントの有意な増加は見られなかった。

これに関連して、文献 1 と同じ号に掲載された投稿記事で、FDA 新薬審査部の Mary Ross Southworth 副部長らは、以下の理由でこれまでのエビデンスからは依然として clopidogrel と omeprazole の併用は避けるべきであるとする見解を述べている: Clopidogrel は急性冠動脈症候群 (ACS) 患者で心疾患大イベント発生率を低下させる効果が示されているが、それ以外の患者での効果は明らかになっていない。文献 1 の COGENT 試験では、登録患者のうち ACS 患者の占める割合は半数に満たず、また、主要心血管評価項目として、心血管死、非致死性心筋梗塞、脳卒中の他に冠動脈再建術も加えており、clopidogrel の適応となっている患者とは臨床背景が異なる。また、イベント数が少ないことから clopidogrel と PPI の併用を評価するには不十分である。

・Southworth MR, Temple R. Interaction of clopidogrel and omeprazole. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363 (20):1977.

米国の心臓病学会や消化器病学会は、2008 年に消化管出血リスクの高い患者での PPI と抗血小板薬の同時処方を推奨する文書を発表した。その後、両薬の有害相互作用に関して相反するデータが多く公表され医療現場に混乱が生じたことから、2010 年 11 月 8 日付で下記の文書を発表している。この中で学会は、消化管出血リスクの高い抗血小板薬使用患者に対しては、リスク・ベネフィットを慎重に検討した上で出血抑制を目的とする PPI の使用を支持している。

・American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents.

ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol*, doi:10.1016/j.jacc.2010.09.010 (Published online 8 November 2010)

<http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2010.09.010>

・米国心臓協会 (AHA) の News Release

<http://www.newsroom.heart.org/index.php?s=43&item=1169>

\*2:2009年11月17日付の clopidogrel と omeprazole の相互作用に関する FDA の DSC

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm190787.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>

※医薬品安全情報【米 FDA】Vol.7 No.25 (2009/12/10), 【NZ MEDSAFE】Vol.8 No.08 (2010/04/15) 参照。

\*3:FDA の clopidogrel[‘Plavix’]関連情報サイト:

・情報のページ

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>

・添付文書サイト

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020839s0481bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020839s0481bl.pdf)

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.25 (2009/12/10), Vol.7 No.06 (2009/03/19), 【英 MHRA】Vol.8 No.10 (2010/05/13), Vol.7 No.17 (2009/08/20), 【NZ MEDSAFE】Vol.8 No.08 (2010/04/15), 【EU EMEA】Vol.7 No.14 (2009/07/09)

◎Clopidogrel〔クロピドグレル硫酸塩, Clopidogrel Sulfate (JAN), チエノピリジン誘導体, 抗血小板薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎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  
※国内では処方箋薬としてのみ発売

◎Pantoprazole〔プロトンポンプ阻害薬 (PPI)〕国内:開発中止 (2001/09) 海外:発売済

Vol.8 (2010) No.24 (11/25) R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要 (2010 年 9 月)

**2010 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—September**

**FDA MedWatch**

通知日: 2010/10/20

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm228392.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版<sup>A</sup>には改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告,

P (precautions): 使用上の注意, AR (adverse reactions): 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報, REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy): リスク評価・軽減対策, PCI: Patient Counseling Information

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Arava (leflunomide) tablets	○		○			
Zofran (ondansetron hydrochloride) tablets, oral solution, orally disintegrating tablet, and injection		○		○		
Aciphex (rabeprazole sodium) delayed-release tablets			○	○		
<i>*Proton Pump Inhibitor change</i>						
Alli (orlistat) capsules			○			
Altabax (retapamulin) ointment			○	○		
Apokyn (apomorphine hydrochloride) injection			○	○		
Casodex (bicalutamide) tablet			○	○		
Combunox (Oxycodone HCl/ibuprofen) tablets			○	○		

<sup>A</sup>詳細版は FDA の表示改訂サイト

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm228392.htm>) で医薬品名をクリックすることにより閲覧できる。

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Desferal (deferoxamine mesylate) injection			○		○	
Dexilant (dexlansoprazole) delayed release capsules <i>*Proton Pump Inhibitor change</i>			○	○		
Faslodex (fulvestrant) solution for injection			○	○		
Minocin (minocycline hydrochloride) pellet-filled capsules, intravenous, and oral suspension			○		○	
Nexium I.V. (esomeprazole sodium) for injection <i>*Proton Pump Inhibitor change</i>			○	○		
Nexium (esomeprazole magnesium) delayed-release capsules and delayed release oral suspension <i>*Proton Pump Inhibitor change</i>			○	○		
Noxafil (posaconazole) oral suspension			○	○	○	PPI
Prevacid (lansoprazole) delayed-release capsules and orally disintegrating tablets <i>*Proton Pump Inhibitor change</i>			○	○		
Prilosec (omeprazole magnesium) delayed release capsules and oral suspension <i>*Proton Pump Inhibitor change</i>			○	○		
Protonix (pantoprazole sodium) for injection, delayed-release tablets, and oral suspension <i>*Proton Pump Inhibitor change</i>			○	○		
Rotarix (rotavirus vaccine, live, oral) oral suspension			○	○		
Zegerid (omeprazole/sodium bicarbonate) powder for oral suspension and capsules  Zegerid with Magnesium Hydroxide (omeprazole/sodium bicarbonate/magnesium hydroxide) chewable tablets and tablets <i>*Proton Pump Inhibitor change</i>			○	○		
Cutivate (fluticasone propionate) cream				○	○	
Cutivate (fluticasone propionate) lotion				○	○	
Duetact ( pioglitazone HCl plus glimepiride ) fixed-dose combination tablets				○		
Fazacllo (clozapine) orally disintegrating tablets				○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Lopid (gemfibrozil) tablets				○		
Oraqix (lidocaine and prilocaine periodontal) gel				○		
Ranexa (ranolazine) extended-release tablets				○		
Welchol (colsevelam) tablets and oral suspension				○		
Zyban (bupropion hydrochloride) sustained-release tablets				○		MG
Janumet (sitagliptin and metformin HCl) fixed-dose combination tablets					○	
Januvia (sitagliptin) tablets					○	
Platinol and Platinol-AQ (cisplatin) for injection					○	
Asmanex Twisthaler (mometasone furoate) inhalation powder						PPI
Klonopin (clonazepam) tablets and orally disintegrating tablets						MG
Pristiq (desvenlafaxine succinate) extended-release tablets						MG
Zarontin (ethosuxide) capsules						MG

※プロトンポンプ阻害薬に関して、骨折のリスクに関する「警告・使用上の注意」が添付文書に追加された。複数の観察研究により、プロトンポンプ阻害薬の使用が、骨粗鬆症に関連した股関節、手関節、脊椎の骨折リスク上昇と関連する可能性が示されたことによる。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm229526.htm>

・添付文書改訂に至った詳細情報および複数の観察研究の詳細については、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.8 No.13(2010/06/24)を参照。

**【カナダ Health Canada】**

該当情報なし

**【豪TGA】**

該当情報なし

Vol.8 (2010) No.24 (11/25) R06

【 EU EMA 】

● 経口ビスホスホネート系薬: 食道刺激のリスクはあるが食道癌との因果関係はエビデンス不足

**Bisphosphonates for oral use – Risk of oesophageal irritation but insufficient evidence to conclude a causal relationship with oesophageal cancer**

**PhVWP Monthly Report October 2010 Plenary Meeting**

通知日 : 2010/10/28

[http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/PhVWP\\_monthlyreport\\_Oct2010.pdf](http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/PhVWP_monthlyreport_Oct2010.pdf)

経口ビスホスホネート系薬と食道癌との明確な因果関係を示唆するエビデンスは十分ではない。しかしビスホスホネート系薬の錠剤は食道への刺激 (oesophageal irritation) を生じる可能性があることから、患者は服用する際には同薬の患者用リーフレット (package leaflet, PL) の指示に従い、嚥下困難、嚥下痛、胸痛または胸やけといった食道刺激の徴候があった場合には担当医に報告すること。バレット食道の患者に対して医師は、alendronic acid または ibandronic acid による治療に伴うベネフィット・リスクを注意深く個別に検討すること。



PhVWP (ファーマコビジランス作業部会) は、骨粗鬆症の治療と予防のための経口ビスホスホネート系薬使用に関連して食道癌のリスク上昇を示唆する研究論文が発表されたことを受け、同薬に伴う食道癌のリスクに関するレビューを行った。PhVWP は、本研究には限界があること、および他の研究から食道癌のリスクを支持するエビデンスがないことを考慮して、経口ビスホスホネート系薬と食道癌との明確な因果関係を示唆するエビデンスは十分ではないと考えた。中央審査方式で承認された alendronic acid または ibandronic acid の製品概要 (SmPC) および患者用リーフレットには、バレット食道 (この状態にある患者はわずかではあるが食道癌に至ることがある) の患者においてベネフィット・リスクを慎重に考慮する必要があるとの情報が記載されているが、PhVWP は、EU 各国で承認されている alendronic acid 含有経口医薬品についてもこの情報記載を行うべきであると結論した。さらに PhVWP は、現在行われているすべての経口ビスホスホネート系薬に関連する食道癌リスクのモニタリングの一環として、risedronic acid に関する新たなデータの評価を継続する予定である。

#### ◇ 評価したデータ

最近発表された研究<sup>1)</sup>は、経口ビスホスホネート系薬を処方された人は、処方されなかった人と比較して、食道癌のリスクがわずかではあるが有意に上昇することを示している (胃癌または結腸直腸癌のリスクは上昇しない)。5年間の食道癌の発生率は、60歳から79歳の一般住民において女性1,000人あたり0.5、男性1,000人あたり1.5である。本研究では、5年間のビスホスホネート系薬使用に伴い、発生率が女性で1,000人あたり1、男性で1,000人あたり3に上昇した。研究はサ

サンプルサイズが大きく長期間の追跡調査を行っており、適切に実施されたと考えられるが、データベースから入手可能なデータ量が限られていたため、その結果の意義には限界があると考えられる。たとえば、ビスホスホネート系薬は一般的に骨折歴のある女性に処方される。骨折のリスクは喫煙や社会的剥奪状態 (social deprivation) に関連があり、これらは食道癌のリスク因子でもある。しかしながら本研究では、食道癌に関するこれらのリスク因子や他のリスク因子 (アルコール摂取や食道の症状の既往) の情報はほとんど得られていなかった。さらに、ビスホスホネート系薬を処方された患者は処方されない患者と比較して、食道の症状のモニタリングをより多く受ける傾向がある。このことから、ビスホスホネート系薬使用患者では食道癌の発見頻度が上昇する可能性がある。

この研究とは対照的に、最近発表された別の研究では、経口ビスホスホネート系薬と食道癌のリスクとの関連は全く見出されなかった<sup>2)</sup>。しかしながらこの研究も、先の研究と同じ弱点 (使用したデータベースからの情報が不十分であることやビスホスホネート系薬使用患者で食道癌が見つかりやすい可能性があるということ) による限界がある。

またこれら以外の研究<sup>3,4)</sup>でも、因果関係を支持する結果は得られていない。

## 文 献

- 1) Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *Br Med J*. 2010; 341: c4444.
- 2) Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *J Am Med Assoc*. 2010; 304: 657-663.
- 3) Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Eng J Med*. 2009; 360: 1789.
- 4) Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Eng J Med*. 2009; 360: 1789-1790.

---



---

## 参考情報

※本件に関しMHRA Drug Safety Update Nov 2010 vol 4, issue 4 でもHot topicとして取りあげられている。<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con099854.pdf>

## ◆関連する医薬品安全性情報

【N Engl J Med】 Vol.7 No.05 (2009/03/05)

- ◎Alendronic acid [アレンドロン酸, Alendronate Sodium Hydrate (JAN) , Alendronate Sodium (USAN) , ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内：発売済 海外：発売済
- ◎Ibandronic Acid [イバンドロン酸, Ibandronate Sodium (USAN) , ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内：Phase II/III (注射) , PhaseII (経口) (2010/11/09 現在) 海外：発

売済

◎Risedronic Acid〔リセドロン酸, Sodium Risedronate Hydrate (JAN) , ビスホスホネート系  
骨吸収抑制薬〕 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