医薬品安全性情報 Vol.9 No.13（2011/06/23）

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）】

- AIM-HIGH 試験の中止に関する FDA の声明 2
- アンジオテンシン受容体拮抗薬：癌のリスクは上昇しない 3
- 2010 年 10～12 月に終了した市販後医薬品安全性評価 6
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2011 年 4 月） 8

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- Buflomedil 含有経口医薬品：EMA が供給の一時停止を推奨.....10
- Celecoxib：EMA が家族性大腸腺腫症での使用を支持しないと結論.....12
- EU 臨床試験登録の開始 14
- 臨床試験報告への批判に対する EMA の回答 15

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Medicines Safety Update Vol.2, No. 3, 2011
  - ○　プロトンポンプ阻害薬：低マグネシウム血症のリスク 16

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.9（2011） No.13（06/23）R01

【 米 FDA 】

• AIM-HIGH 試験の中止に関するFDAの声明

FDA Statement on the AIM-HIGH Trial

FDA Statement

通知日：2011/05/26

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm256841.htm

FDA は，**A**therothrombosis **I**ntervention in **M**etabolic Syndrome with Low **H**DL/High Triglyceride and **I**mpact on **G**lobal **H**ealth Outcomes（AIM-HIGH）[A]試験の結果を入手次第，詳細なレビューを行う予定である。AIM-HIGH試験では，心血管疾患の既往を有し，低密度リポタンパク質（LDL）値が良く管理されている患者で，高密度リポタンパク質（HDL）値を上昇させることにより主要な心血管有害事象の発生割合が低下するか否かについて研究が行われた。AIM-HIGH試験では，主要な心血管有害事象は，心血管死，非致死的な心臓発作，虚血性脳卒中，急性冠動脈症候群による入院，または冠動脈や脳動脈の血行再建術と規定された。

本試験では，すべての被験者は 1 日 40 mg の simvastatin による標準療法を受け，これに併用する 1 日 1,500～2,000 mg の徐放性 niacin 群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。試験開始からの 1 年間には，目標 LDL コレステロール値 40～80 mg/dL を達成するために，simvastatin 用量の調整または ezetimibe（2 つ目の LDL コレステロール低下薬） 10 mg の追加が可能であった。

AIM-HIGH 試験は 2005 年 9 月に開始されたが， niacin（徐放性）/simvastatin 併用群において，simvastatin 単剤群と比較して心血管リスク低減のベネフィット増加が見られなかったことから，早期に中止された。さらに，niacin/simvastatin 併用群では，simvastatin 単剤群と比較して虚血性脳卒中の発生割合について，説明のつかないわずかな増加が認められた〔それぞれ 28 例（1.6%），12 例（0.7%）〕。Niacin/simvastatin 併用群で虚血性脳卒中を発生した 9 例の患者は，少なくとも 2 カ月前から，または最長 4 年前から niacin の服用を中止していた。したがって，両群での虚血性脳卒中の発生割合の違いに niacin がどのように関与しているかは不明である。

現時点で FDA は，徐放性 niacin の単剤での使用，または徐放性 niacin と simvastatin や他のスタチン類との併用に関して，新たな結論や推奨をしていない。

[A] 正式名称は，AIM HIGH: Niacin Plus Statin to Prevent Vascular Events （ナイアシンとスタチンの併用による心血管事象の予防）（訳注）

高用量の niacin は，血中のコレステロール値やトリグリセリド値を管理するために食事療法や運動療法と併用する処方箋薬である。また同薬の単独での使用は，心臓発作歴がありコレステロール値が高い患者での心臓発作のリスク低減を目的とした適応がある。高用量の niacin は，徐放性錠剤［‘Niaspan’］，simvastatin との配合剤［‘Simcor’］，および lovastatin との配合剤［‘Advicor’］として販売されている。

参考情報

※NIH（米国立衛生研究所）からの AIM-HIGH 試験中止のニュースは下記のサイト参照。
http://public.nhlbi.nih.gov/newsroom/home/GetPressRelease.aspx?id=2792

◎Nicotinic Acid〔ニコチン酸，Niacin（USAN），末梢血行改善薬，高脂血症治療薬〕国内：発売済
海外：発売済。
※国内のニコチン酸単剤には高脂血症治療の適応はない（トコフェロールとの合剤で適応がある）。

◎Simvastatin〔シンバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高脂血症治療薬〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.9（2011） No.13（06/23）R02

【 米 FDA 】

• アンジオテンシン受容体拮抗薬：癌のリスクは上昇しない

No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs--Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)

Drug Safety Communication

通知日：2011/06/02

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm219185.htm

FDA は，アンジオテンシン受容体拮抗薬（angiotensin receptor blocker：ARB）クラスの医薬品と癌リスクとの関連性についてのレビューを完了した。FDA は，ARB 薬による治療によって，患者で癌が発生するリスクは上昇しないと結論した。ARB 含有医薬品の一覧を**表**に示す。

2010 年 7 月，5 つの無作為化臨床試験のメタアナリシスが公表され，ARB 使用患者では ARB を使用していない患者と比較して癌のリスクがわずかであるが統計的に有意に高いことが報告された [1)]ことを受け，FDA は ARB の安全性レビューを実施する考えを通知した*[1]。

ARB 使用と癌との間で報告された関連についてさらに評価するため，FDA は患者を ARB 治療群か ARB 非治療群に無作為に割り付けた臨床試験について，試験レベルのメタアナリシスを実施した。この解析は 31 試験（患者約 15 万 6 千人）を含み，公表された解析[1)]での約 6 万 2 千人をはるかに超えるものであった。FDA のより広範なメタアナリシスでは，ARB 使用患者での癌のリスク上昇は見られなかった。

この安全性シグナルに関する現在入手可能なすべてのデータのレビューと解析にもとづき，FDA は ARB 薬による治療は癌のリスクを上昇させないと結論した。

◇医療従事者への追加情報

・ARB と他の治療を比較した 31 の無作為化比較試験のメタアナリシス（FDA 実施）において，ARB 治療を受けている患者に，（新たな）癌の発生，癌関連死，乳癌，肺癌，または前立腺癌のリスクが上昇するエビデンスは見られなかったことを認識しておくこと。

・ARB薬に関する有害事象をFDA MedWatchプログラム[A]に報告すること。

◇データの要約

FDA は，ARB 治療患者での（新たな）癌が発生するリスクを ARB 非治療患者と比較して評価するため，31 の無作為化臨床試験からなる試験レベルのメタアナリシスを実施した。また，このメタアナリシスでは ARB と次のアウトカム（癌関連死，乳癌，肺癌，前立腺癌）との関連についても個々に評価した。

FDA の研究は，ARB と癌との関連を調査した臨床試験のメタアナリシスとしてはこれまでに実施された最大規模の研究である。この解析は，事前に規定した条件（患者 100 人以上を含み，少なくとも 1 年間続いた試験）に合致する，製薬企業が特定した無作為化臨床試験をすべて含んでおり，事前に規定した評価項目や有害事象として癌または癌による死亡の発生の確認を含んでいた。

31 試験は，ARB 群に無作為に割り付けられた 84,461 人と非 ARB 対照群に割り付けられた 71,355 人の患者を含み，平均追跡期間は 39 カ月であった。ARB 群の癌発生率は患者 100 人・年あたり 1.82 であり，非 ARB 対照群では患者 100 人・年あたり 1.84 であった。ARB 使用患者の癌発生の相対リスクは 0.99〔95%CI（信頼区間）［0.92～1.06］〕であった。リスクの推定は，解析に用いた統計手法の選択（変量効果モデルか固定効果モデル）や比較対照群（比較対照群すべて，プラセボのみ，実薬対照のみ）にかかわりなく同様であった。

FDA はまた，ARB と次の評価項目との間にも関連のエビデンスを見出さなかった〔癌関連死（相対リスク 1.04，95%CI［0.96～1.13］），乳癌（オッズ比 1.06，95%CI［0.90～1.23］），肺癌（オッズ比 1.07，95%CI［0.89～1.29］），前立腺癌（オッズ比 1.05，95%CI［0.95～1.17］）〕。

最近公表された 3 つの研究（FDA による解析におおむね類似したメタアナリシス 2 つ[2,3)]および観察コホート研究[4)]）の結果からも，ARB 使用に関連した癌のリスク上昇は示唆されなかった。

A www.fda.gov/MedWatch/report.htm

表：ARB 承認薬

◇ARB 単剤

商品名	一般名
［‘Atacand’］	candesartan
［‘Avapro’］	irbesartan
［‘Benicar’］	olmesartan
［‘Cozaar’］	losartan
［‘Diovan’］	valsartan
［‘Micardis’］	telmisartan
［‘Teveten’］	eprosartan

◇ARB 配合剤

商品名	一般名
［‘Atacand HCT’］	candesartan and hydrochlorothiazide
［‘Avalide’］	irbesartan and hydrochlorothiazide
［‘Azor’］	olmesartan and amlodipine
［‘Benicar HCT’］	olmesartan and hydrochlorothiazide
［‘Diovan HCT’］	valsartan and hydrochlorothiazide
［‘Exforge’］	valsartan and amlodipine
［‘Exforge HCT’］	valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide
［‘Hyzaar’］	losartan and hydrochlorothiazide
［‘Micardis HCT’］	telmisartan and hydrochlorothiazide
［‘Teveten HCT’］	eprosartan and hydrochlorothiazide
［‘Twynsta’］	telmisartan and amlodipine
［‘Valturna’］	valsartan and aliskiren

文　献

1） Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. *The Lancet Oncology* 2010;11: 627-36.

2） Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. *Lancet* Oncol 2011;12: 65-82.

3） The ARB Trialists Collaboration. *J Hypertens* 2011;29: 623-635.

4） Pasternak B, Svanström H, Callréus T, et al. *Circulation* 2011;123: 1729-36.

関連情報

・FDA の ARB 関連情報サイト:

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm218897.htm

---

参考情報

＊1：2010 年 7 月 15 日に FDA は，ARB と癌に関する安全性レビューを行っていることを通知した。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218845.htm　※医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.17（2010/08/19）参照

Vol.9（2011） No.13（06/23）R03

【 米 FDA 】

• 2010 年 10～12 月に終了した市販後医薬品安全性評価

Postmarketing Drug Safety Evaluations completed from October 2010 through December 2010

Surveillance

通知日：2011/05/13

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm

◇この web サイトの目的（抜粋）***1**

ここでは，2007 年 9 月 27 日以降に NDA（New Drug Applications：新薬承認申請）および BLA（Biologic License Applications：生物製剤承認申請）の承認を受けた医薬品に関して FDA に寄せられた有害事象報告について，進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供する。

◇市販後医薬品安全性評価

表：2010 年 10～12 月に終了した市販後医薬品安全性評価 ☆

製品の販売名 （有効成分） NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
［‘Akten’］ （Lidocaine Hydrochloride 眼科用ゲル 3.5%） NDA 022221 2008 年 10 月 7 日	眼科処置中の眼表面麻酔。	A	C
［‘Apriso’］ （Mesalamine） NDA 022301 2008 年 10 月 31 日	成人での潰瘍性大腸炎の寛解の維持。	A	C
［‘Cimzia’］ （Certolizumab pegol） BLA 125160 2008 年 4 月 22 日	成人での中等度～重度の活動性クローン病における徴候や症状の軽減，臨床反応の維持。成人での中等度～重度の活動性関節リウマチの治療など。	バイアルでの調製や投与に関連する過誤の有害事象報告が特定され，レビューを行った。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
［‘Epiduo’］ （Adapalene と Benzoyl peroxide） NDA 022204 2008 年 12 月 8 日	12 歳以上の患者での尋常性ざ瘡（にきび）の局所治療。	A	C
［‘Gelnique’］ （ Oxybutynin chloride） NDA 022204 2009 年 1 月 27 日	過活動膀胱（切迫性尿失禁，尿意切迫，頻尿の症状を伴う）の治療。	A	C

☆ 原文にはワクチンに関する情報も掲載されているが，ここでは省略した。

［‘Keppra XR’］ （Levetiracetam） NDA 022285 2008 年 9 月 12 日	16 歳以上のてんかん患者での部分発作の補助治療。	［‘Keppra’］から［‘Keppra XR’］に切り替えた患者での投薬関連の過誤の有害事象報告が特定された。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
［‘Lexiscan’］ （Regadenoson） NDA 022161 2008 年 4 月 10 日	適正な運動負荷に耐えられない患者での心筋シンチグラム（MPI）時の薬物負荷。	重篤な有害事象の報告（心血管系事象，呼吸器系事象，頭痛や片頭痛，注射部位反応）が特定された。 非心血管系事象について全報告をレビューしたが，［‘Lexiscan’］との関連はなかった。	C FDA は心血管系事象について何らかの規制措置が必要かを判断するため，評価を継続している。
［‘Rapaflo’］ （Silodosin） NDA 022206 2008 年 10 月 8 日	良性前立腺肥大症の徴候や症状の治療を適応とする α-1 アドレナリン受容体遮断薬。	A	C
［‘Toviaz’］ （Fesoterodine fumarate） NDA 022030 2008 年 10 月 31 日	成人での過活動膀胱（切迫性尿失禁，尿意切迫，頻尿の症状を伴う）の治療。	重篤な有害事象の報告（錯乱，意識消失，発作）が特定された。安全性レビューでは，全症例で交絡因子があり，これらの重篤な有害事象と［‘Toviaz’］との間に関連性はないことが判明した。 以前に特定されていた重篤な有害事象の報告（血管浮腫）について，［‘Toviaz’］添付文書の「警告と使用上の注意」に記載された。	C
［‘Triesence’］ （Triamcinolone acetonide 注射懸濁液） NDA 022048 2007 年 11 月 29 日	次の眼疾患の治療。交感性眼炎，側頭動脈炎，ブドウ膜炎，局所ステロイド薬が奏効しない眼の炎症。 硝子体切除術時の硝子体可視化。	A	C
［‘Trilipix’］ （Choline fenofibrate） NDA 022224 2008 年 12 月 15 日	混合型脂質異常症と冠動脈心疾患（または冠動脈心疾患のリスク）を有し，LDL コレステロール目標値を達成するためスタチン系薬治療を受けている患者において，トリグリセリド値低下および HDL コレステロール値上昇のためスタチン系薬と併用する。 重度の高トリグリセリド血症患者においてトリグリセリド値低下のため単剤使用する。	肝不全の有害事象報告が特定され，レビューを行った。いずれの症例も致死例ではなく，FDA は肝障害については現行の添付文書に適切に記載されていると判断した。 HDL コレステロール値の予想に反した低下も報告された。これらの症例には，臨床上の詳細な説明や併用薬に関する情報がなかった。	C FDA は HDL コレステロール値の予想に反した低下について何らかの規制措置が必要かを判断するため，評価を継続している。

A：添付文書にないか予想外の重篤な有害事象は特定されなかった。
B：新たな安全性の懸念は特定されなかった。
C：現時点では添付文書の改訂は要求していない。

参考情報

＊1：この web サイトに関する詳細は，医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.01（2011/01/07）を参照。

Vol.9（2011） No.13（06/23）R04

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2011 年 4 月）

2011 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－April

FDA MedWatch

通知日：2011/05/18

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/default.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 [A]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**
Aplenzin (bupropion hydrobromide) Extended-Release Tablets	○		○	○	○	PCI
Fosrenal (lanthanum carbonate) Chewable Tablets		○	○	○	○	
Advil (ibuprofen) Infants oral suspension			○			
Advil (ibuprofen) tablets			○			
Advil Liqui-Gels (ibuprofen) capsules			○			
Advil PM (ibuprofen 200 mg/diphenhydramine citrate 38 mg) tablets			○			
Advil PM Liqui-Gels (ibuprofen 200 mg/diphenhydramine hydrochloride 25 mg) capsules			○			
Aleve (naproxen sodium) tablets			○			
Chorionic Gonadotropin for Injection			○			
Combivent (ipratropium bromide and albuterol sulfate) Aerosol			○	○	○	
Cyanokit (hydroxocobalamin for Injection)			○	○		

[A] 詳細版は FDA の表示改訂サイト（http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm253470.htm）で医薬品をクリックすることにより詳細が閲覧できる。

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Demerol (meperidine hydrochloride)			○	○	○	
Eligard (leuprolide acetate) injectable suspension			○	○		
Fuzeon (enfuvirtide) for Injection			○	○		
Gleevec (imatinib mesylate) Tablets			○	○	○	
Invega (paliperidone) extended-release tablets			○	○		
Janumet (sitagliptin/metformin hydrochloride) Tablets			○	○	○	MG
Januvia (sitagliptin) Tablets			○	○	○	MG
Lysteda (tranexamic acid) Tablets			○	○		
Novarel (chorionic gonadotropin for Injection, USP)			○			
Omnitrope (somatropin [rDNA origin] injection)			○	○		
Pregnyl (chorionic gonadotropin for Injection, USP)			○			
Zemplar (Paricalcitol) Injection			○	○	○	
Aclovate (alclometasone dipropionate) Cream				○		
Aptivus (tipranavir) Capsules and Oral Solution				○		
Diflucan (fluconazole) Tablets and I.V.				○		
Exjade (deferasirox) Tablets for Oral Suspension				○		
Kytril (granisetron hydrochloride) Intravenous Injection				○		
Pexeva (paroxetine mesylate) Tablets				○		MG
Qualaquin (quinine sulfate USP) Capsules				○		
Voltaren Ophthalmic (diclofenac sodium ophthalmic solution)				○	○	
Aredia (pamidronate disodium) for Injection					○	PPI
Arimidex (anastrozole) Tablets					○	
Cymbalta (duloxetine hydrochloride)					○	PPI
Isentress (raltegravir potassium) Tablets					○	
Propecia (finastride) Tablet					○	
Prozac (fluoxetine hydrochloride) Prozac Weekly (fluoxetine hydrochloride)					○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Relpax (eletriptan) Tablets					○	
Singulair (montelukast sodium) Tablets, Chewable Tablets and Oral Granules					○	PPI
Symbyax (olanzapine and fluoxetine HCL) Capsules					○	PCI
MoviPrep (PEG-3350, Sodium Sulfate, Sodium Chloride, Potassium Chloride, Sodium Ascorbate, and Ascorbic Acid for Oral Solution)						MG
Pristiq (desvenlafaxine) Extended-Release Tablets						MG
Rythmol SR Extended-Release Capsules						PPI

Vol.9（2011） No.13（06/23）R05

【 EU EMA 】

• Buflomedil含有経口医薬品：EMAが供給の一時停止を推奨

European Medicines Agency recommends suspension of oral buflomedil-containing medicines

Press Release

通知日：2011/05/20

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/05/news_detail_001260.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMA の CHMP（医薬品委員会）は，buflomedil 含有経口医薬品を現在承認しているすべてのEU 加盟国で，同薬の供給を一時停止するよう推奨した。これは，現在実施中の buflomedil 注射液のベネフィットとリスクのレビューが終了するまでの暫定的な措置である。CHMP はレビュー終了時点で意見を採択する予定である。

Buflomedil は血管作動薬であり，末梢動脈閉塞性疾患（peripheral arterial occlusive disease：PAOD）の症状の治療に用いられる。PAOD とは，大動脈が閉塞し，特に下肢の疼痛や脱力などを引き起こす疾患である。Buflomedil は，歩行時に比較的短い距離でも重度の疼痛があるステージ II の PAOD の患者に使用される。

CHMP は，2011 年 2 月にフランスの規制当局が buflomedil の販売承認の一時停止を決定したことを受け，レビューを開始した。同薬の過量服用のリスクを軽減するために各国規制当局が対策を講じたにもかかわらず，不慮または意図的な過量服用に主に関連して，重篤かつ場合により致死的な神経系や心臓系の副作用が依然として発現していることから，上記のフランス当局による決定が行われた。

CHMP は経口用 buflomedil のベネフィットとリスクについて，フランスで実施されたベネフィット・リスク評価，臨床研究や市販後調査，公表文献からのデータ，EU 内の中毒管理センターからのデータなどすべての入手データを検討した。

CHMP は，各国規制当局が講じた対策では，特に過量服用に関連する重篤な副作用の発現を予防できないと結論した。また CHMP は，歩行距離という点での患者に対する buflomedil のベネフィットは限られており，評価した研究には多くの弱点が見られたことを指摘した。したがって CHMP は，buflomedil 含有医薬品の錠剤または経口液のベネフィットはリスクを上回らないとの見解に達し，これらの医薬品の供給を EU 全域で一時停止すべきであると推奨した。

医師は経口用 buflomedil の処方を中止し，糖尿病や高血圧など PAOD のリスクを上昇させる可能性のある基礎疾患の管理を含めて，代替の治療法を検討すべきである。

Buflomedil 含有医薬品を現在使用している患者は，担当医に今後の治療について相談すること。

注：

・Buflomedil 含有医薬品は，EU 内では 1970 年代以降に各国で承認された。Buflomedil の錠剤または経口液は，オーストリア，ベルギー，キプロス，フランス，ドイツ，ギリシャ，イタリア，ルクセンブルグ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，スペインにおいて［‘Loftyl’］その他の商品名で販売されている。

・このレビューは，指令 2001/83/EC の第 107 条に従い実施された。いずれかの加盟国が，ある医薬品の安全上の問題から，当該医薬品の国内の製造販売承認を変更，一時停止，または取り消した場合，このタイプの手続きが開始される。措置を行った加盟国が CHMP に措置内容を通知し，EU レベルでの決定が行われることになる。

参考情報

※本件に関し，2011 年 4 月に WHO から，フランス保健製品衛生安全庁（Afssaps）による buflomedil 含有製品の販売承認一時停止についての通知がなされている。次の URL を参照。
http://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_2-2011.pdf
http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter2_11/en/index.html

◎Buflomedil〔ブフロメジル，alfa 遮断薬，末梢閉塞性動脈疾患治療薬〕海外：発売済

Vol.9（2011） No.13（06/23）R06

【 EU EMA 】

• Celecoxib：EMAが家族性大腸腺腫症での使用を支持しないと結論

European Medicines Agency concludes on use of celecoxib in familial adenomatous polyposis

Press Release, Questions and Answers

通知日：2011/05/20

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/05/WC500106524.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/05/WC500106538.pdf

◆Press Release

EMA は，家族性大腸腺腫症（FAP）患者において，腸の腺腫様ポリープ数を減少させるためのCOX-2 阻害薬 celecoxib の使用に関するレビューを終了した。CHMP は，現在得られている安全性と有効性のエビデンスからは，FAP 患者での celecoxib の使用は支持されないと結論した。

このレビューは，FAP を適応として承認されていた celecoxib 含有のオーファンドラッグ［‘Onsenal’］について，製造元の Pfizer 社が販売承認を自主的に取り下げたことを受けて実施された。販売承認取り下げの理由について同社は，臨床試験への患者の登録が進まず，［‘Onsenal’］の臨床上のベネフィットを確認するデータを提出できないためとした。CHMP は，［‘Onsenal’］の販売承認時にこれらのデータの提出を要求していた。

現在 EU で celecoxib 含有製品は，変形性関節症，関節リウマチ，強直性脊椎炎の症状の治療を適応として承認されている。上記のレビューは，［‘Onsenal’］の販売承認取り下げの後に，celecoxib が FAP の治療として適応外使用される懸念があるために開始された。

CHMP は，FAP 患者での celecoxib の使用に関する入手データを検討した。検討したデータは，［‘Onsenal’］の販売承認の裏付けとなった主要な研究結果，celecoxib に関する進行中の研究，市販後の安全性データおよび公表文献からのデータなどであった。

CHMP は，FAP 患者での celecoxib 使用のベネフィットは十分に実証されず，また FAP 患者では高用量での長期治療が行われることから心血管系や消化管系の副作用のリスク上昇が考えられるため，FAP 患者における同薬のベネフィットはリスクを上回らないと結論した。

この CHMP の見解は EU 加盟国に伝達され，今後各国で適切な措置がとられることになる。

◆Questions and Answers（抜粋）

◇Celecoxib のレビューを実施した理由

Celecoxib は，FAP 患者のポリープ数を減少させることを適応として，［‘Onsenal’］の商品名で2003 年 10 月に EU 全域で販売承認を受けた。FAP は，腸の腺腫様ポリープがつくられる遺伝性疾患で，これらのポリープは癌化する可能性がある。

FAP はまれな疾患であり，［‘Onsenal’］のベネフィットおよび安全性に関する十分な情報を得ることができなかったため，同薬は「例外的な状況」の下で承認された。良好なベネフィットとリスクの

プロファイルを確認する追加の研究はまだ実施されていなかった。

［‘Onsenal’］の製造企業である Pfizer 社は，同薬のベネフィットを確認するために要求されていたデータが提出できないことを理由として，2011 年 3 月に EU での同薬の販売承認を自主的に取り下げた。

EC（欧州委員会）は，［‘Onsenal’］の販売承認取り下げにもかかわらず，各国で承認されている他の celecoxib 含有医薬品が適応外使用されることを懸念した。このため，EC は CHMP（医薬品委員会）に対し，FAP 患者においてポリープ数を減少させるため，手術および内視鏡によるモニタリングに加えて celecoxib を使用する際のベネフィットとリスクのバランスについて，見解を示すよう要求していた。

◇CHMP の結論

Celecoxib の有効性に関しては，主要な研究においてベネフィットを示す限られたエビデンスがあるが，CHMP は，このエビデンスを支持する新たなデータがないことを指摘した。特に，celecoxib が腸癌のリスクや手術の必要性を低下させるとのエビデンスはなかった。したがって CHMP は，FAP 患者での celecoxib のベネフィットは十分に実証されていないと結論した。

CHMP は，FAP 患者での celecoxib の安全性に関し，FAP 患者での安全性データは少ないが，他の適応では多くのデータがあることを指摘した。これらのデータには，心血管系の副作用（心臓発作など）や消化管系の副作用（穿孔，出血，腸管穿孔など）が含まれている。CHMP は，FAP 患者では高用量で長期治療が行われるため，FAP 患者における同薬の不確かなベネフィットは，副作用の全体的なリスクを上回らないと結論した。

参考情報

※EMA による celecoxib の評価報告が 2011 年 5 月 26 日付に公表されている。次の URL を参照。
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/06/WC500107627.pdf

◎Celecoxib〔セレコキシブ，NSAID（COX-2 選択的阻害薬）〕国内：発売済　海外：発売済
※日本では FAP の適応はない。

Vol.9（2011） No.13（06/23）R07

【 EU EMA 】

• EU臨床試験登録の開始

EU Clinical Trials Register goes live

Press Release

通知日：2011/03/22

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/03/news_detail_001228.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

（抜粋）

EMAは 2011 年 3 月 22 日，EU（欧州連合）の臨床試験登録（EU Clinical Trial Register）[A]の運用を開始した。このオンラインの登録により，27 のEU加盟国およびアイスランド，リヒテンシュタイン，ノルウェーで承認された医薬品の臨床試験に関する情報が初めて一般に公開された。また，EU外での実施が許可された臨床試験も，小児臨床試験計画（paediatric investigation plan：PIP）の一環である場合はこのデータベースで検索できる。

EU 臨床試験登録の情報は，EU の臨床試験データベースである EudraCT から抽出される。この情報は臨床試験の責任者（sponsor）から提供されたものであり，試験実施の許可を得るために試験責任者が各国の医薬品規制当局に提出した申請資料の一部である。試験責任者からの情報は，各国の医薬品規制当局により EudraCT データベースに取り込まれる。各当局はこの情報に，臨床試験の許可や関連の倫理委員会からの見解を加える。PIP でリストに挙がっている EU 外の国での試験に関する情報は，PIP を行う企業または組織から直接，EMA を通じてこのシステムに提出される。

注：

・臨床試験登録は，EUおよび欧州経済地域（EEA）で承認された医薬品に関するデータベースであるEudraPharm[B]の一部である。

A https://www.clinicaltrialsregister.eu/

B http://eudrapharm.eu/eudrapharm/selectLanguage.do?NOCOOKIE=NOCOOKIE&NEW_SESSION=true

Vol.9（2011） No.13（06/23）R08

【 EU EMA 】

• 臨床試験報告への批判に対するEMAの回答

European Medicines Agency responds to criticism over clinical trial reporting

Press Release

通知日：2011/06/06

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001269.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMA は，欧州公開医薬品審査報告書（EPAR：European Public Assessment Report）の臨床試験結果の報告について改善を要求する記事〔*BMJ*（*British Medical Journal*）に公表〕*1 に対し，回答を行った。

EMAのレター[A]は 2011 年 6 月 1 日に*BMJ*のウェブサイト上で公表され，1995 年の設立当初からEMAが科学的議論の透明性を優先事項としてきたことを説明している。EMAは，独立した情報提供者であるという役割を認識しており，関係者と緊密に協力して医薬品情報の構成や内容の改善にあたっている。医薬品情報のより良い改善方法について引き続き提言をお願いしたい。

EMAのレターでは，EMAのウェブサイト上で約 700 のEPARを見ることができ，医薬品の販売からライフサイクルを通じて情報が更新されることを指摘している。それぞれのEPARは，当該医薬品に対してEMAが出した販売承認または承認拒否の見解の根拠や，申請者が提出したデータのレビュー結果，および委員会の討議内容を要約したものである。最近開始されたEU臨床試験登録（European Union Clinical Trials Register）[B]により，情報を補完することが可能である。

EMAのレターでは，製薬企業には，医薬品のベネフィットとリスクのバランスに影響を及ぼす可能性のあるすべての臨床試験結果をEMAに提出する法的義務があることを強調している。EMAは，資料の入手に関する新たな方針[C]に沿う形で，提出された臨床試験報告のすべて（要約ではなく）を要求に応じて公表している。

参考情報

＊1：Barbui C.et al. EMA must improve the quality of its clinical trial reports *BMJ*. 2011 May 25;342:d2291.

精神疾患の治療薬を例として，欧州公開医薬品審査報告書（EPAR）上の臨床試験報告が有用

A http://www.bmj.com/content/342/bmj.d2291/reply#bmj_el_261463

B https://www.clinicaltrialsregister.eu/ ※本号の記事参照

C http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/document_listing/document_listing_000312.jsp&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=WC0b01ac0580022517

性に乏しい方法で記載されているため，新薬承認の根拠となったエビデンスをメタアナリシスなどにより評価することが困難であることが指摘されている。

http://www.bmj.com/content/342/bmj.d2291.full

※EMA は，今回の *BMJ* の記事に対する回答に先立ち，2011 年 5 月 23 日にも別の *BMJ* の記事（Gøtzsche P.C.et al.“Opening up data at the European Medicines Agency”*BMJ*. 2011 May 10;342:d2686）に対して回答を行っている。文献として公表されていない臨床試験の結果を EMA から入手するため 3 年間を要したとの Gøtzsche らの発表に対し，EMA は最近の情報の透明性促進の取り組みについて説明している。

BMJ の記事:

http://www.bmj.com/content/342/bmj.d2686.full

EMA の回答レター:

http://www.bmj.com/content/342/bmj.d2686.full/reply#bmj_el_260602

EMA の News:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/05/news_detail_001257.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true

Vol.9（2011） No.13（06/23）R09

【 豪 TGA 】

• プロトンポンプ阻害薬：低マグネシウム血症のリスク

Risk of hypomagnesaemia with proton pump inhibitors

Medicines Safety Update Vol.2, No. 3, 2011

通知日：2011/05/31

http://www.tga.gov.au/hp/msu-2011-03.htm#risk

http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2011-03.pdf

最近の海外の安全性情報は，プロトンポンプ阻害薬（PPI）の長期使用が，低マグネシウム血症に関係のあるテタニー，痙攣，譫妄，不整脈などの重篤な有害事象と関連する可能性を警告している。これらの有害事象はまれにしか起こらないが，処方者は PPI に関連した低マグネシウム血症に十分注意すべきである。低マグネシウム血症を呈している患者は，PPI の使用中止を要することがある。

◇ ◇ ◇

PPI は，オーストラリアで最も広く使用されている医薬品クラスの 1 つであり，医薬品給付制度（Pharmaceutical Benefits Scheme）では 1992 年以来，1 億 3,000 万件を超える処方・調剤が行われ

ている。

PPI との関連が疑われる低マグネシウム血性の副甲状腺機能低下症は，オーストラリアで特定された 2 症例にもとづき，2006 年に初めて文献で報告された [1]。2011 年 3 月までに TGA は PPI との関連が疑われる 2,545 件の有害反応報告を受けており，そのうち 6 件（0.2%）が低マグネシウム血症の報告であった。これらの 6 件のうち 5 件では PPI が唯一の被疑薬であり，PPI 使用中止後に血清マグネシウム値は正常に戻った。これらの 5 件のうち 2 件では，別の PPI が処方された後に血清マグネシウム値が再び低下したことが報告された。低マグネシウム血症が引き起こされる機序は不明であるが，腸管でのマグネシウム輸送の低下または腸管でのマグネシウム喪失といった腎以外でのマグネシウム喪失が関与する可能性が考えられている [2]。

軽度から中等度の低マグネシウム血症患者では，症状が見られない場合や非特異的な場合がある。重度の低マグネシウム血症患者では，低カリウム血症や低カルシウム血症を伴っていることが多く，テタニー，痙攣，不整脈などの生命を脅かす可能性のある続発症が引き起こされることがあり，マグネシウムの補充なしには容易に治療できない。文献で報告された症例のうち数例では，PPI の使用を継続している場合，低マグネシウム血症の治療にマグネシウムの補充は部分的にしか効果がなかった [3]。

TGA への報告症例や最近 FDA で解析された症例 [4]の大半では，低マグネシウム血症は PPI を 1 年以上服用していた患者で発生していたが，リスクがより高い患者を確実に予測することはできない。他の医薬品（例えばループ利尿薬やチアジド系利尿薬）も低マグネシウム血症を引き起こす，あるいは悪化させる可能性がある。処方者は，長期の PPI 治療を要する患者での低マグネシウム血症のリスクに十分注意すべきである。低マグネシウム血症を起こした患者では，PPI の使用中止を要することがある。

文 献

1）Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834-6.

2）Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:180-5.

3）Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *Q J Med* 2010;103:387-95.

4）FDA drug safety communication: low magnesium levels can beassociated with long-term use of proton pump inhibitor drugs. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm
※医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.07（2011/03/31）参照。

以上

連絡先
安全情報部第一室:天沼　喜美子, 青木　良子