

医薬品安全性情報 Vol.9 No.16 (2011/08/04)

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)】

- 2011年1～3月期にAERSで特定された重篤なリスクのシグナル / 新たな安全性情報について.....2
- 2010年12月31日時点でのFDA有害事象報告システム(AERS)の集計.....3
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年5月).....8

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 眼科用β遮断薬:全身性有害反応のリスク.....11

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

- Drug Safety Update Vol. 4, No. 12, 2011
 - Thalidomide:動脈および静脈血栓塞栓症のリスク.....13
 - Benzodiazepine系薬およびcodeineへの依存症:より安全な使用を支援.....15

【カナダ Health Canada】

- プロトンポンプ阻害薬:低カルシウム血症や低カリウム血症を伴う低マグネシウム血症.....17

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.16(08/04) R01

【米FDA】

● 2011年1～3月期にAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について

Potential signals of serious risks/new safety information identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between January - March 2011

Surveillance

通知日:2011/07/15

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm258366.htm>

表は、AERSデータベースを用いて2011年1～3月期に特定した重篤なリスクのシグナルや新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDAは、本表に医薬品を掲載したことにより、表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち本掲載は、FDAがその医薬品に関して安全性検討事項(potential safety issue)を特定したことを示しているが、当該医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDAは、さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に、添付文書の改訂要求、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)策定の要求、リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集などさまざまな措置をとることがある。

FDAは、医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより、医療従事者がその医薬品を処方しないよう、あるいは患者が使用を中止するよう指示しているのではないことを強調したい。本表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は、担当医に相談すること。FDAは、個々のシグナルや新たな安全性情報の評価を行い、必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表:AERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2011年1～3月)

製品名:一般名[‘販売名’] または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2011年3月31日時点)
Adalimumab[‘Humira’]	肝機能障害、肝不全	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。
Azathioprine[‘Imuran’]	急性熱性好中球性皮膚症 (スウィート症候群)	2011年5月にazathioprineの添付文書の「有害反応」の項を改訂し、スウィート症候群についての記載を追加した。2011年5月24日承認のazathioprine添付文書を参照*1。
Cetuximab[‘Erbixx’]	角膜感染、潰瘍性角膜炎、 皮膚壊死	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。
Dabigatran etexilate mesylate [‘Pradaxa’]	効力を保つための適切な 保管および取り扱いに関する 表示	FDA Drug Safety Communication 参照*2。 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。
Dronedarone HCl [‘Multaq’]	腎機能障害、腎不全	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。

フィブリンシーラント[‘Tisseel VH’], [‘Evicel’]	眼科処置における生着不全, および硬膜裂傷の修復のための神経外科処置における有効性不十分	[‘Tisseel VH’], [‘Evicel’]は眼科および神経外科の処置において組織接着剤として適応外使用されている。 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。
皮下用ヒト免疫グロブリン 6% 液剤[‘Vivaglobin’]	多くの製品ロットと関連して血栓塞栓性有害事象が報告されている	Important Safety Information: Risk of Thrombotic Adverse Events with Subcutaneous or Inappropriate Intravenous Use of Vivaglobin (Immune Globulin Subcutaneous) 参照 ^{*3} 。 同薬の製造企業は適切な措置をとるため本件について調査しており, FDA は同企業と協力していく。 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。
鉄・ショ糖注射液[‘Venofer’]	アナフィラキシー反応	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。
Quinolone 製品	偽性脳腫瘍	同上
Malathion[‘Ovide’]	熱傷および灼熱感	同上
Mercaptopurine[‘Purinethol’]	肝脾 T 細胞リンパ腫	同上
Prasugrel HCl[‘Effient’]	過敏反応	同上
Rituximab[‘Rituxan’]	低 γ グロブリン血症	同上
Ropinirole HCl[‘Requip’]	製品名やラベリングが risperidone と類似しているために生じた投薬関連の過誤	同上

*1: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/016324s034s0351bl.pdf

*2: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm248746.htm>

*3: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm246863.htm>

また、医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.9 No.10(2011/05/12) 参照。

Vol.9(2011) No.16(08/04) R02

【米 FDA】

● 2010年12月31日時点でのFDA有害事象報告システム(AERS)の集計

Adverse Event Reporting System (AERS) Statistics As of December 31, 2010

Surveillance

通知日:2011/07/15

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>

有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System, AERS)には、400万件以上の有害事象報告が含まれており、1969年から現在までのデータを反映している。本稿では、最近10年間に受理されたAERSデータの概要を集計して紹介する。これらのデータは、個々の報告レベルで提示されている。したがって報告数には、1つの症例について複数の追跡調査報告が行われた場合や、同一患者の症例を複数報告した場合等による重複報告が含まれている。FDAでは四半期ごとにこれらのデータを更新する予定である。

◇年次別の受領報告数と AERS 登録報告数

図 1 は、医薬品、治療用生物製剤に関して受理した総報告件数と、AERS データベースに登録された件数を示す。FDA が医薬品と治療用生物製剤に関して受理した報告のすべてが、AERS データベースに登録されるわけではない。現在、下記の種類の報告が入力されている。

- 直接 FDA に報告されるもの
- 製造業者によって書式 3500A(または CIOMS)で報告されるもので、3つのカテゴリーがある。
 - ・ 15日報告(15-day reports)
 - ・ 重篤な有害事象の定期報告
 - ・ 新規化合物(FDA承認から3年以内の製品)についての非重篤な有害事象の定期報告
- 製造業者から電子媒体によって報告されるもの(上記のカテゴリーを問わない)

製造業者からの15日報告には、現在の添付文書に記載がなく、患者の転帰が重篤であった事象が少なくとも1件含まれている。製造業者からの定期報告には、15日報告の基準に該当しないものが含まれる。定期報告としては、新しい医薬品(FDA承認後3年以内のもの)では年4回、それ以前に承認されたものに関しては年1回行う。

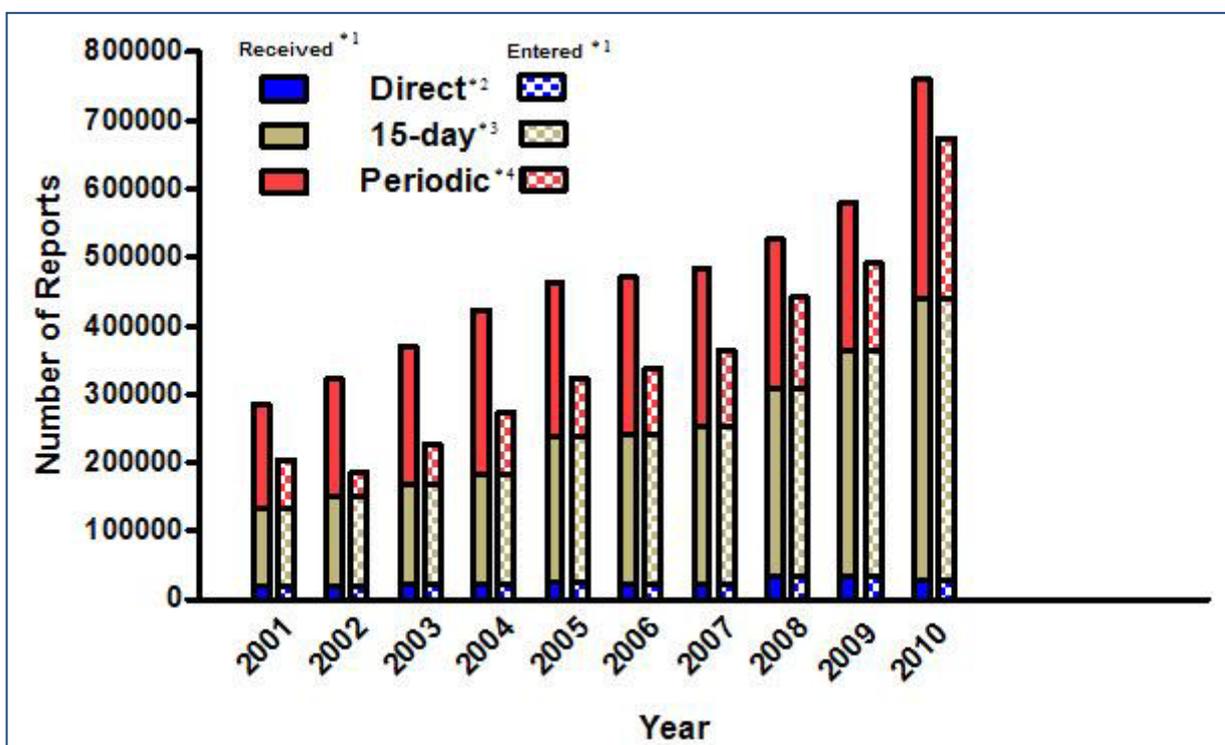


図 1: 種類別報告数 (2000~2010年)

- *1 Received : 受領した報告数, Entered : AERS に登録した報告数
- *2 製造業者を通さず FDA に直接報告されたもの
- *3 製造業者からの15日報告
- *4 製造業者からの定期報告

◇年次別の米国内および米国外からの登録数

図 2 の国内 (Domestic) は米国内からの報告, 国外 (Foreign) は米国以外からの報告を示す。不明 (Unknown) は, 報告元の国名の記載がなかったものである。

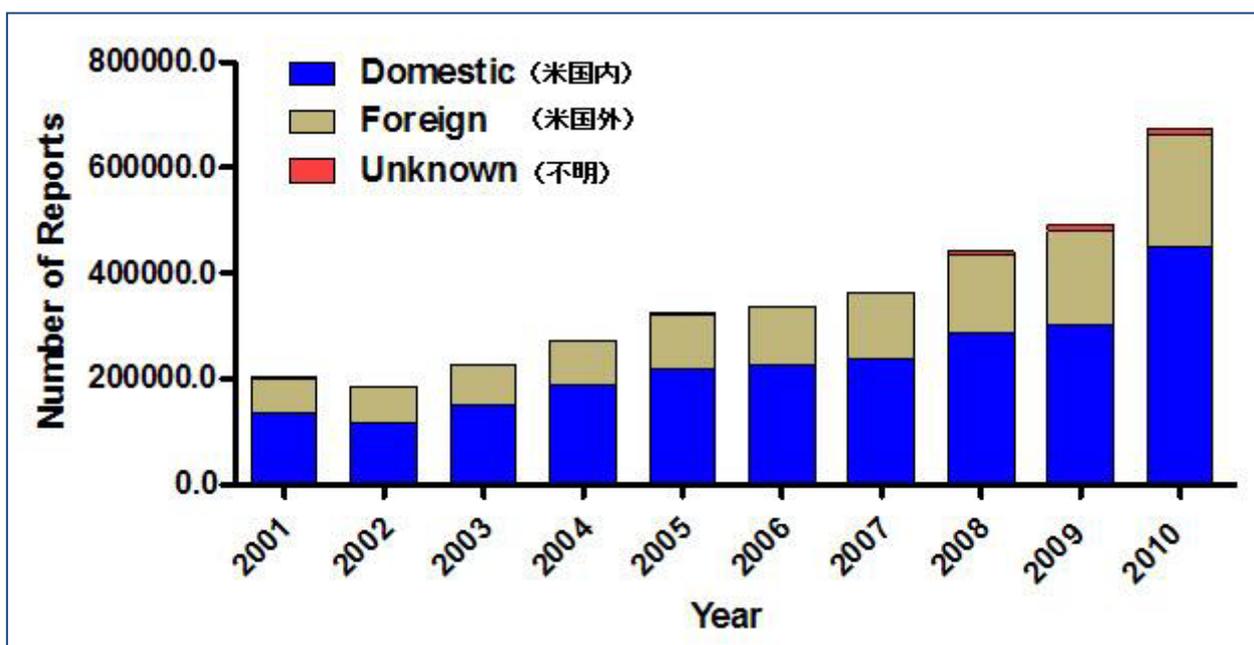


図 2: AERS に登録された米国内および米国外からの報告数

◇年次別の報告者別登録数^A

図 3 は, FDA への報告者の内訳である。報告者とは FDA に報告した人あるいは, 製造業者に報告した人(その製造業者から FDA に報告が送られる)である。医療従事者 (HCP, healthcare provider)からの報告では, 医師や薬剤師によるものが最も多い。看護師, 歯科医, その他の医療従事者による報告もある。消費者 (Consumer)とは, 報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者のことを指す。図 3 では報告者情報が明らかであったデータのみ集計しており, 1つの有害事象報告を複数の報告者が行っている場合もある。

^A 報告者情報が明らかであったデータのみ集計している。

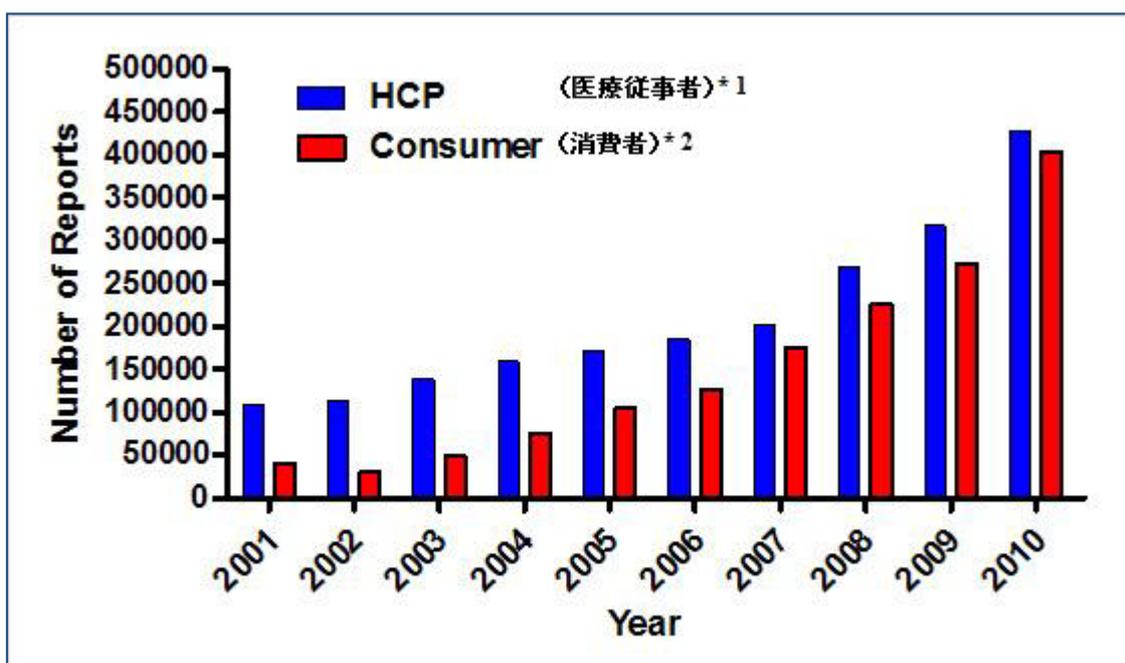


図 3:FDA への報告者の内訳

- *1 医師, 薬剤師, 看護師, 歯科医, その他の医療従事者を指す。
- *2 報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者を指す。

◇年次別の AERS 登録患者のアウトカム

図 4 は, 米国報告規則 (U.S. reporting regulations, 21 CFR 310.305, 314.80, 314.98, 600.80) および FDA の書式 3500, 3500A (MedWatch 書式) において規定された, 患者の重篤な転帰および死亡の報告数を示す。重篤 (Serious) は, 報告の中に以下に述べる転帰, すなわち死亡, 入院, 生命を脅かすもの, 重大な障害や機能不全, 先天異常, および/または他の重篤な転帰が 1 つ以上記載されていることを示す。報告書にこれらの転帰が記載されていても, 被疑薬として記載されている製品が必ずしもその転帰の原因ということではない。

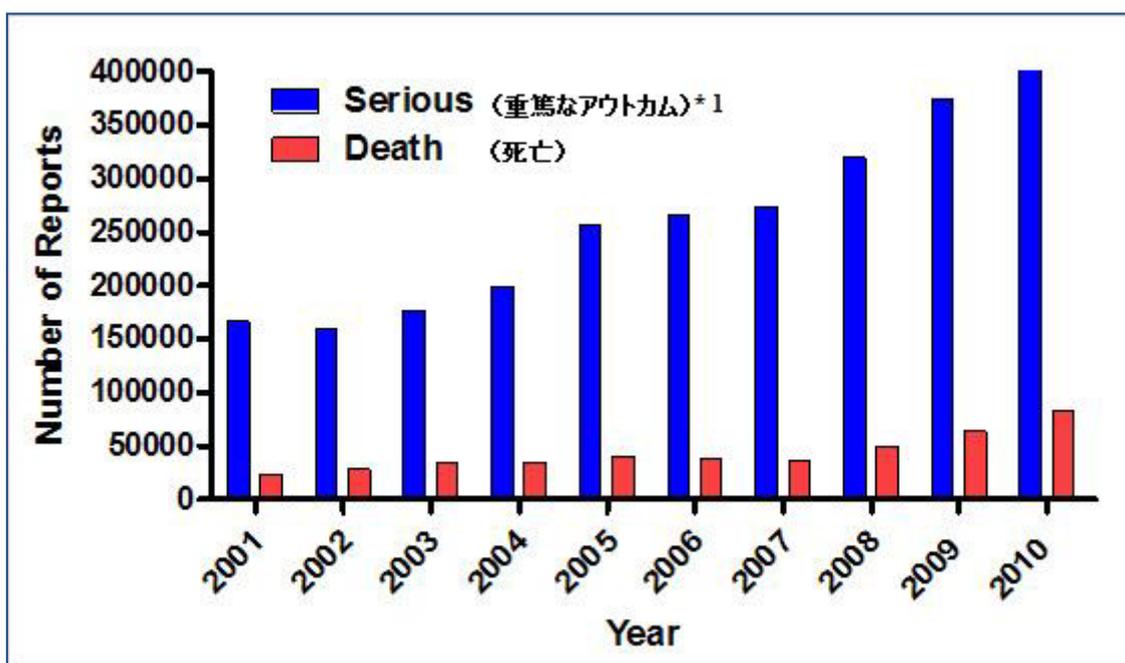


図 4: AERS に登録された重篤なアウトカム(Serious)数および死亡(Death)数

*1 死亡, 入院, 生命を脅かすもの, 重大な障害や機能不全, 先天異常および/または他の重篤なアウトカムが報告中に1つ以上記載されているものを指す。

参考情報

※FDA の原報には各図に対応した集計表が掲載されているが, ここでは省略した。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.02 (2010/01/21)

Vol.9(2011) No.16(08/04) R03

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年5月)

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

FDA MedWatch

通知日:2011/06/15

<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
Imuran (azathioprine) Tablets and Injection	○		○		○	
Biaxin Filmtab (clarithromycin tablets, USP) Biaxin XL Filmtab (clarithromycin extended-release tablets) Biaxin Granules (clarithromycin for oral suspension, USP)		○	○		○	
Aciphex (rabeprazole sodium) Delayed-Release Tablets <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Afinitor (everolimus) Tablets			○	○		
Aldactazide (spironolactone/hydrochlorothiazide) Tablets			○			
Avandia (rosiglitazone maleate) Avandamet (rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride) Avandaryl (rosiglitazone maleate/glimepiride) Tablets			○	○		

^A 詳細版は FDA の表示改訂サイト

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm258300.htm>) で医薬品名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
Benicar HCT (olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide) Tablets			○			
Dexilant (dexlansoprazole) Delayed Release Capsules <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Genotropin (somatropin [rDNA origin] for Injection)			○	○	○	
Humalog (insulin lispro [rDNA origin]) Injection			○	○		
Levatol (penbutolol sulfate) Tablets			○	○		
Micardis HCT (telmisartan/hydrochlorothiazide) Tablets			○	○		
Norditropin Cartridges (somatropin [rDNA origin] injection)			○	○	○	
Omeprazole / Sodium Bicarbonate / Magnesium Hydroxide Tablets <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Purinethol (mercaptopurine) Tablets			○			
Prevacid (Lansoprazole) Delayed-Release Capsules, Prevacid SoluTab Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Prilosec (omeprazole) Delayed Release Capsules and Prilosec For Delayed Release Oral Suspension <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Proton Pump Inhibitors <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Protonix (pantoprazole sodium) For Delayed-Release Oral Suspension ; Delayed-Release Tablets, and I.V. for Injection <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Seroquel (quetiapine fumarate) Tablets			○	○		
Seroquel XR (quetiapine fumarate) Extended-Release						
Sutent (sunitinib malate) Capsules			○	○	○	
Teveten HCT (eprosartan mesylate/hydrochlorothiazide) Tablets			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Uniretic (moexipril hydrochloride/hydrochlorothiazide)			○			
Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) Tablets <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Zegerid (omeprazole/sodium bicarbonate) Capsules and Powder for Oral Suspension <i>* Proton Pump Inhibitors Class Label Change</i>			○	○	○	○
Ziac (bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide) Tablets			○			
Azor (amlodipine and olmesartan medoxomil) Tablets				○	○	
Capoten (captopril) Tablets				○		
Exforge (amlodipine/valsartan) Tablets				○		
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets and Oral Suspension				○		
Teveten (eprosartan mesylate) Tablets				○		
Valturna (aliskiren/valsartan) Tablets				○		
Benicar (olmesartan medoxomil) Tablets					○	
Vibramycin (doxycycline monohydrate) Oral Suspension						
Vibramycin (doxycycline hyclate) Capsules					○	
Vibramycin (doxycycline calcium oral suspension) Syrup						
Vibra-Tabs (doxycycline hyclate)						
Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder)						MG

参考情報

* **Proton Pump Inhibitors Class Label Change** は、表中のプロトンポンプ阻害薬(PPI)に関する表示改訂であり、低マグネシウム血症のリスクに関する記載が、「警告および使用上の注意」および「Patient Counseling Information」の項に追加された。

Vol.9(2011) No.16(08/04)R04

【 EU EMA 】

• 眼科用β遮断薬:全身性有害反応のリスク

Beta-blockers for ophthalmic use – Risk of systemic adverse reactions

PhVWP Monthly Report June 2011 Plenary Meeting

通知日:2011/06/30

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/06/WC500108098.pdf

◇要旨

PhVWP(ファーマコビジランス作業部会)は、合意された原則にもとづき、眼科用β遮断薬の全身性有害反応に関する製品情報をEU全域で調和させるよう推奨する。

◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

PhVWPは、β遮断薬 carteolol の最近の PSUR(定期的安全性最新報告)の評価中に、眼科用β遮断薬の製品概要(SmPC)における全身性作用の可能性に関する情報の記載が、EUで認可されている他の眼科用β遮断薬と同様に、各 carteolol 含有製品間でも大きく異なっていることを見出した。

これを受けて PhVWP は、単一成分製剤または他の有効成分との配合剤としてβ遮断薬を含有するすべての眼科用薬を対象に、全身性有害反応の可能性をこの医薬品クラス全体でレビューして問題を検討することに合意した。今回のレビューの目的は、眼科用β遮断薬の製品概要および添付文書に記載する安全性情報の主要共通部分について合意することであった。

今回の医薬品クラスのレビューは、有効成分として befunolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol および timolol を含有する医薬品を対象として行った。

◇臨床的背景

眼科用β遮断薬は、20年以上にわたり、緑内障および高眼圧症の治療に広く使用されている。

緑内障は、特に高齢者においてよく見られる疾患である。原発性緑内障が原因で失明したと推定される人は全世界で450万人に達し、これは世界の失明者の12%強を占める。これらの患者の一次療法では、眼圧(IOP)を下げるのが目標となる。

◇評価したデータに関する情報

眼科用β遮断薬の局所投与後の全身性有害反応の評価では、医学文献データ、有害反応が疑われる自発報告データ、およびEU加盟国で入手可能な安全性データを検討した。

これらのデータには、betaxolol, carteolol, levobunolol, timolol, timolol/brimonidine 合剤、

timolol/dorzolamide合剤, およびtimolol/latanoprost合剤に関する安全性情報の主要共通部分^Aとともに, 加盟国に配布した情報請求に対する回答, EudraVigilance^Bの検索結果, 疫学・臨床・薬物動態研究の公表文献(78報), および評価報告書が含まれていた。

公表文献の多くは2000年以前のものであり, 本評価はこのことによる限界がある^C。

◇評価の結果

PhVWPは, すべての入手データをレビューし, 眼科用 β 遮断薬の製品概要の安全性に関する主要共通部分として, 下記の原則にもとづく安全性情報を推奨することに合意した。

・局所投与の眼科用薬は, 鼻涙管を通じ(したがって肝臓での初回通過代謝を受けずに), さまざまな程度で吸収され直接血流に入る可能性がある。十分な量のこれらの医薬品が全身血液循環に直接入ることで, 望ましくない全身性有害反応が起こる場合が非常に多く見られる。 β 遮断薬では, こうした有害反応が心血管系, 呼吸器系, 神経系, および内分泌系に影響を及ぼすことが考えられる。

点眼薬の投与後15~30秒以内にその約80%が鼻涙管を通じて流出し, 全身に吸収される可能性がある。鼻涙管を通じた流出を抑制するため, 製品概要の4.2項には, 点眼後2分間, 鼻涙管を閉塞するか眼瞼を閉じるよう求める推奨を記載すべきである。全身性吸収を抑制するための処置が重要であることを強調するため, 製品概要の4.4項と4.6項を相互参照するよう提案した。

・製品概要の4.3項に記載する眼科用製品の禁忌は, 眼科用薬の薬物動態を考慮し, 高血圧および他の心血管疾患の治療に使用する全身性 β 遮断薬の禁忌と一致させる必要があることに合意した。

軽度ないし中等度の心血管疾患または気管支反応性亢進を伴う患者での眼科用製品の使用は禁忌とすべきではない。

・眼科用 β 遮断薬は, 気管支疾患, 心疾患, 血管疾患など, いくつかの障害/疾患を悪化させる可能性があるため, 製品概要の4.4項にはこの旨を強調して記載すべきである。これらの疾患を持つ患者には慎重に投与し, これら疾患の悪化の徴候をモニターすべきである。

・眼科用 β 遮断薬は, アドレナリン等の全身性 β アゴニスト作用を遮断する可能性がある。このことは, 麻酔中, アナフィラキシー反応の治療, 糖尿病患者(低血糖症の徴候が隠されてしまう可能性があるため)において重要である。

・緑内障治療用の β 遮断薬は, 薬理学的特性, 特に選択性, 内因性交感神経刺激作用, および局所麻酔作用に差がある。

・有効成分間の差はわずかに見られ, 例えば, 心選択性 β 遮断薬のbetaxololは, 非選択性 β 遮断薬と比較して, 気管支機能に対する有害作用のリスクが低い。しかし, この選択性は絶対的なものではない。喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者に関し, 薬力学的作用の相対的な違

^A PSURのワークシェアリングに関するCMDh/PhVWP作業部会が合意したもの

^B EUの有害反応症例報告に関するネットワークデータベース

^C 78報中47報が2000年以前に公表されたものである。(訳注)

いを反映して禁忌および関連する警告が提案されている。Timolol の場合、チトクローム P450 CYP2D6 酵素により代謝されるため、P450 CYP2D6 阻害薬(例えば quinidine, fluoxetine, paroxetine)との併用時には、全身性有害反応が増強される可能性がある。製品概要の 4.5 項でこのことを強調すべきである。

- ・前述した以外の製品概要の 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 項に含まれる情報は、ある特定の β 遮断薬の作用に関する説明や報告であってもすべて β 遮断薬クラス全体の作用として記載すべきである。特定の β 遮断薬製品の臨床試験データについては、4.8 項の冒頭部分に記載できる。

薬剤情報

- ◎Befunolol[ベフノロール, β 受容体遮断薬, 緑内障治療薬]海外: 発売済
- ◎Betaxolol[ベタキソロール塩酸塩, betaxolol hydrochloride (JAN), β_1 受容体遮断薬, 緑内障治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Carteolol[カルテオロール塩酸塩, Carteolol Hydrochloride (JAN), β 受容体遮断薬, 緑内障治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Levobunolol[レボブノロール塩酸塩, Levobunolol Hydrochloride (JAN), $\beta \cdot \alpha_1$ 受容体遮断薬, 緑内障治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Metipranolol[β 受容体遮断薬, 緑内障治療薬]海外: 発売済
- ◎Timolol[チモロールマレイン酸塩, Timolol Maleate (JP), β 受容体遮断薬, 緑内障治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9(2011) No.16(08/04)R05

【 英 MHRA 】

- **Thalidomide: 動脈および静脈血栓塞栓症のリスク**

Thalidomide: risk of arterial and venous thromboembolism

Drug Safety Update Vol. 4, No. 12, 2011

通知日: 2011/07/11

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON123111>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con123159.pdf>

Thalidomide 療法を受けている患者では、同薬のリスクとして確立されている静脈血栓塞栓症に加え、心筋梗塞、脳血管イベントなどの動脈血栓塞栓症のリスクも上昇する。医療従事者は、静脈および動脈の血栓塞栓症リスクを考慮し、thalidomide の使用開始後少なくとも最初の 5 カ月間、血栓予防薬を投与する必要がある。



Thalidomide[‘Thalidomide Celgene’]は、melphalan および prednisone との併用で、65 歳以上の未治療の多発性骨髄腫患者や、大量化学療法が不適切な患者への第一選択療法として、EU 内の承認を受けている。Thalidomide は免疫調節薬であり、抗腫瘍、抗血管新生、および抗赤血球造血の作用がある。

MHRAが[‘Thalidomide Celgene’]の情報を最初に公表したのは、2008年6月に同薬が英国で市販された直後で、重要な催奇形性リスクと、この薬剤への妊婦の曝露を防止するためにとられたリスク最小化対策への注意を喚起するためであった^A[詳しくは[‘Thalidomide Celgene’]の欧州公開医薬品審査報告書－製品情報(European Public Assessment Report—Product Information)のannex IIを参照]^B。

当時 MHRA は、特定された重篤な(もしくは重篤となる可能性のある)他の副作用についても言及し、それらに対してもリスク最小化対策を実施している。これら他の副作用とは、静脈血栓塞栓症、好中球減少症、血小板減少症、末梢性ニューロパチー(永久的となる可能性あり)、失神および徐脈、スティーブンス・ジョンソン症候群などの重篤な皮膚反応、傾眠および浮動性めまいなどである。

◇血栓症および血栓塞栓症に関する市販後症例報告

世界的な市販後データに関する最近のレビューによれば、thalidomideに関連して報告された血栓塞栓症の約 3 分の 1 は動脈性で、その多くは心筋梗塞と脳血管イベントであった(それぞれ 54.2%, 19.8%^C)。

骨髄腫は明らかに血栓症のリスク因子であるが、thalidomide療法を受けた患者の動脈血栓症の病態生理はまだ十分解明されていない。血栓症のリスクはこの薬剤クラスに伴う作用と思われる。MHRAは最近、lenalidomide[‘Revlimid’]に伴う同様のリスクを報告した^D。

市販後症例報告から得たエビデンスによれば、動脈の血栓症および血栓塞栓症のリスクは治療開始後 5 カ月以内が最大であることが示唆されている。したがって、多発性骨髄腫に加え血栓症のリスク因子のある患者には特に、治療開始後、少なくとも最初の 5 カ月間、血栓予防薬を投与すべきである。血栓予防薬は個々の患者が有するリスク因子を慎重に評価した後、処方すべきである。

^A <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085195>

医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.6 No.20(2008/10/02)

^B http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000823/human_med_001090.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&url=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true

^C <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON120200>

^D <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON108684>

医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.9 No.07(2011/03/31)

血栓塞栓イベントの既往がある場合、または赤血球造血剤やその他のホルモン補充療法などの薬剤と併用した場合、血栓塞栓イベントのリスクが高まる恐れがある。これらの薬剤は、thalidomide 療法を受けている多発性骨髄腫患者には慎重に用いるべきである。赤血球造血刺激剤を用いるときは、エポエチン類の製品情報に記載されたヘモグロビン濃度に関する勧告に特に注意を払うべきである。ヘモグロビン濃度が 12 g/dL (7.5 mmol/L)を超えた場合、血栓塞栓症のリスク上昇に関連するためである。

◇医療従事者向けの助言

- Thalidomide 療法を受けている患者は、同薬のリスクとして確立されている静脈血栓塞栓症に加え、心筋梗塞、脳血管イベントなど、動脈血栓塞栓症のリスクが上昇する。
- 血栓塞栓イベントのリスク因子で改善可能なもの(例えば、喫煙、高血圧、高脂血症など)はすべて最小限に抑える対策をとるべきである。
- 医療従事者は、静脈および動脈の血栓症リスクを考慮し、thalidomide 療法の開始後少なくとも 5 カ月間、患者に血栓予防薬を投与すべきである。

薬剤情報

- ◎ Thalidomide [サリドマイド, 多発性骨髄腫治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Lenalidomide [レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate (JAN), 多発性骨髄腫治療薬, 5q 欠失を伴う骨髄異形成症候群治療薬] 国内: 発売済, 海外: 発売済

Vol.9(2011) No.16(08/04)R06

【 英 MHRA 】

- **Benzodiazepine系薬およびcodeineへの依存症: より安全な使用を支援**

Addiction to benzodiazepines and codeine: supporting safer use

Drug Safety Update Vol. 4, No. 12, 2011

通知日: 2011/07/11

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON123123>

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON123159

保健省が依頼した処方薬およびOTC薬への依存症に関する調査について、最近以下の2つの報告書が公表された。

- National Treatment Agency for Substance Misuse, 2011年5月
薬物への依存症: 処方薬またはOTC薬について問題を持つ人々をサポートする治療サービス

の組織および実施に関する調査^A

•The National Addiction Centre, King's College London, and School of Social and Community Medicine, University of Bristol, 2011 年

イングランドでの処方薬 benzodiazepine や Z 薬^{*1} および codeine 含有 OTC 薬の使用の変化: 公表されたイングランドや諸外国のエビデンスと, 依存性や有害性について検討した入手可能なデータに関する体系的レビュー^B

◇背景

1980 年代以降, benzodiazepine 系薬の長期使用後の依存性および離脱反応のリスクが懸念されている。20 年以上にわたり, これらの医薬品の使用期間は 2~4 週間に制限されてきた^{*2}。

◇National Treatment Agency^A および National Addiction Centre^B の報告

データは 1991 年から 2009 年の間に benzodiazepine 系薬の処方量が全体的には減少していることを示している。この処方量の低下は主に睡眠薬としての benzodiazepine 系薬の使用低下によるものであった。抗不安薬としての benzodiazepine 系薬の使用はこの期間中に増加していた。データはまた, codeine 含有 OTC 薬の販売量は, 市場に出た 2006 年以降, 徐々に増えていることを示している。

英国全域での benzodiazepine 系薬の長期処方量を証明することは不可能であるが, 地域別の内訳データから, イングランド全域での処方の実態には非常に大きな偏りがあることが分かった。Benzodiazepine の処方北西部で高く, 麻薬性鎮痛薬の処方は北東部で高かった。この地域的な相違の理由は不明である。

◇医療従事者への注意喚起

•Benzodiazepine 系薬の使用に伴うリスクを考慮し, 患者にはできるだけ最小有効量を最短期間処方すべきである。治療最大期間は, 用量漸減期間を含めて 4 週間とすること。

•Codeine 含有 OTC 薬は, paracetamol, ibuprofen, または aspirin 単独では軽減されない急性で中等度の疼痛を治療するために短期間(3 日)用いること^{*3}。

◇依存性の管理

全国的な薬物治療データは, 多くの地域では処方薬または OTC 薬で問題(違法薬物に関する問題ではない)を起こした人々に対して何らかの治療を提供していることを示唆している。これらの治療の多くは一般診療医によって提供されている。処方薬や OTC 薬に伴う問題のために医薬品治療サービスに参加する人々の治療データを見ると, これらの人々は治療に積極的であり, 違法

^A http://www.nta.nhs.uk/uploads/addicti_ontomedicinesmay2011a.pdf

^B <http://www.kcl.ac.uk/iop/depts/addictions/research/drugs/benzodiazepinesz-drugsandcodeineproducts.aspx>
<http://www.kcl.ac.uk/iop/depts/addictions/research/drugs/Thechanginguseofprescribedbenzodiazepinesandz-drugsandofover-the-countercodeine-containingproducts.pdf>

薬物の使用者よりも治療成績が良いことが分かる。

参考情報

- *1: Z薬(z-drug): zaleplon[‘Sonata’], zolpidem[‘Myslee’], zopiclone[‘Amoban’]など「z」の頭文字で始まる睡眠薬。Z薬とbenzodiazepine類は化学構造的には異なるが、同様の作用様式を持ち、Z薬はbenzodiazepine類よりも作用時間が短い特徴がある。
- *2: 1998年1月、MHRAがbenzodiazepine系薬の依存性と離脱症状に関して行った注意喚起の中で、benzodiazepine系薬の処方を2~4週間に限るよう通知している。
<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/CurrentProblemsinPharmacovigilance/CON2024486>
- *3: 2009年9月、MHRAはDrug Safety Update Volume 3 Issue 2の中で、codeineまたはdihydrocodeine含有OTC鎮痛薬は中毒を引き起こす可能性があるため、使用を3日間に限るよう推奨している。 ※医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.21(2009/10/15)参照
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087912>

薬剤情報

◎Codeine[コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), 麻薬性鎮咳薬, 鎮痛薬]
国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9(2011) No.16(08/04)R07

【カナダ Health Canada】

- プロトンポンプ阻害薬: 低カルシウム血症や低カリウム血症を伴う低マグネシウム血症

Proton pump inhibitors: hypomagnesemia accompanied by hypocalcemia and hypokalemia

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.21 No.3, July 2011

通知日: 2011/07/13

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n3-eng.php

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n3-eng.pdf

◇要 点

- ・プロトンポンプ阻害薬(PPI)による長期の治療(1年以上)と低マグネシウム血症との関連が疑われている。
- ・公表された症例では、生命を脅かす可能性のある不整脈の症状や神経症状を呈した患者もみられた。

・PPIの血清マグネシウム濃度への影響は、可逆的であると考えられる。



PPIは、胃酸分泌に関連する症状(十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎など)の治療に広く使用されている。カナダでは6つのPPI、すなわち omeprazole(1989年販売開始)、lansoprazole(1995)、pantoprazole(1997)、esomeprazole(2001)、rabeprazole(2002)、および dexlansoprazole(2010)を処方箋薬として入手できる。

PPI治療と低マグネシウム血症が関連する可能性については文献で示唆され、他の規制機関から情報伝達がなされている¹⁻⁸⁾。最近の研究では、いくつかのPPI(すべてではない)が低マグネシウム血症を引き起こす可能性があることが示唆されている^{1,2,4,6)}。

PPIによる低マグネシウム血症誘発のメカニズムは明らかでない。PPIは、TRPM6チャンネル^{A*1}機能に影響することにより、小腸でのマグネシウム吸収の異常に関与している可能性がある。短期間のPPI使用に伴うマグネシウム吸収への影響は報告されていない。公表された症例報告では、PPI誘発性の低マグネシウム血症は、長期のPPI使用(1年以上)後に発症していた¹⁻⁶⁾。マグネシウムは骨代謝に関与している。マグネシウムの欠乏は、副甲状腺の機能低下を引き起こし、その結果カルシウム濃度の調節に影響を及ぼす可能性がある。また、低マグネシウム血症は、ヘンレループの太い上行脚(thick ascending limb)にあるカリウムチャンネルの活性化を介して低カリウム血症の誘因になる可能性があり、カリウムの尿への排泄を招く。

PPIの血清マグネシウム濃度への影響は可逆的であると考えられる¹⁻⁶⁾。すべての報告された症例で、PPIの使用中止後に電解質濃度は正常に回復した(positive dechallenge^{B)})。PPI再使用後の低マグネシウム血症の再発(positive rechallenge^{C)})は、3例で報告されている^{1,3,6)}。ほとんどの症例で、低マグネシウム血症は、二次的な低カリウム血症もしくは低カルシウム血症、またはそれらの双方を伴っており、生命を脅かす可能性のある不整脈の症状や神経症状(発作、意識消失、テタニーなど)を呈した患者もみられた。

2011年1月31日の時点で、Health CanadaはPPI使用との関連が疑われる低マグネシウム血症の報告を5例受けている。内訳はomeprazole(n=2)、lansoprazole(n=1)、pantoprazole(n=1)およびesomeprazole(n=1)である。1例は、生命を脅かす症例であり、患者4例が入院によるケアを要した。二次的な低カリウム血症は3例で報告されていた。1例ではpositive dechallengeとpositive rechallengeが報告されていた。

医療従事者は、長期のPPI治療に伴い、患者によっては低マグネシウム血症を起こす場合があり、低カルシウム血症や低カリウム血症を伴う場合があることを認識しておくこと。日常診療ではマグネシウムが測定される頻度が低いため、この有害反応については診断例や報告例が実際より少ないと考えられる^{1,6)}。医療従事者に対し、PPIの使用との関連が疑われる低マグネシウム血症はいか

^A Transient receptor potential melastin 6 チャンネル

^B 薬剤の使用中止に対する反応。薬剤の使用中止または用量減量後に有害反応が寛解した場合は、positive dechallenge とする。

^C 薬剤の使用再開に対する反応。薬剤の使用再開後に有害反応が再発した場合は、positive rechallenge とする。

なる症例でも報告するよう奨励する。

[執筆者 Rania Mouchantaf, PhD, Health Canada]

文 献

- 1) Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, et al. *Ann Intern Med* 2009; 151 (10): 755-6.
- 2) Cundy T, Dissanayake A. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 (2): 338-41.
- 3) Epstein M, McGrath S, Law F. *N Engl J Med* 2006;355 (17): 1834-6.
- 4) Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):112-6.
- 5) Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, et al. *BMJ* 2008;337:a425.
- 6) Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, et al. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):168-74.
- 7) US FDA *Drug Safety Communication* Available: www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm (accessed 2011 March 29)
※医薬安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.07(2011/03/31) 参照
- 8) TGA *Prescriber Update* 2010;31(2):13-4.
Available:www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202010.pdf (accessed 2011 March 3).
※医薬安全性情報【豪 TGA】Vol.9 No.13(2011/06/23) 参照

参考情報

*1:TRPM とは, transient receptor potential (TRP) チャネルスーパーファミリーのサブファミリーの 1 つ。TRPM6 は, Mg^{2+} の吸収に関与すると考えられているイオンチャネルで, 小腸や腎臓などに存在する。

◆関連する医薬品安全性情報

【オランダ Lareb】Vol.8 No.15(2010/07/22), 【NZ MEDSAFE】Vol.8 No.15(2010/07/22)

薬剤情報

- ◎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
- ◎Lansoprazole[ランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pantoprazole[パントプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)]海外:発売済
- ◎Esomeprazole [エソメプラゾールマグネシウム水和物, Esomeprazole Magnesium Hydrate (JAN) プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内:承認取得(2011/07/01) 海外:発売済
- ◎Rabeprazole[ラベプラゾールナトリウム, Sodium Rabeprazole (JAN) , プロトンポンプ阻害薬 (PPI)]国内:発売済 海外:発売済

◎Dexlansoprazole〔デクスランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:Phase II
(2011/05/11 現在) 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