

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.01 (2008/01/10)

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>

各国規制機関情報

### 【英 MHRA】

- MHRA が GPRD および Yellow Card データベースの研究利用を奨励 .....2
- Drug Safety Update Vol.1, No.4, 2007
  - フィブラート系薬剤: 新たな処方情報 .....3
  - ハーブ薬 St John's wort: 抗てんかん薬との相互作用 .....6
- Lumiracoxib: 英国の販売承認一時停止に続き, 欧州全域で販売承認取り消しを勧告 .....7

### 【米 FDA】

- Varenicline[‘Chantix’]: 自殺念慮や傾眠等の副作用報告に関する早期伝達 .....8
- Omeprazole[‘Prilosec’]および esomeprazole[‘Nexium’]: 心臓関連の有害事象に関するレビューの結論 .....9
- Deferasirox (鉄過剰症治療薬): 肝不全に関する添付文書改訂 .....11

### 【NZ MEDSAFE】

- Prescriber Update Articles Vol. 28 No. 1
  - ビスホスホネート系薬剤: 顎骨壊死のリスクを再考 .....12

### 【EU EMEA】

- EMEA が lumiracoxib 含有医薬品の販売承認取り消しを勧告 .....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。

各国規制機関情報(2007/12/27 現在)

Vol.6(2008) No.01(01/10)R01

【 英 MHRA 】

● MHRA が GPRD および Yellow Card データベースの研究利用を奨励

**MHRA invites researchers to access our data**

**Press Release, ISAC Annual Report**

通知日:2007/10/25

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032846&ssTargetNodeId=389](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032846&ssTargetNodeId=389)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dID=37394&noSaveAs=0&Rendition=WEB](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dID=37394&noSaveAs=0&Rendition=WEB)

MHRA は、GPRD(General Practice Research Database)および Yellow Card 副作用報告システムのデータベースの有益なデータを、公衆衛生研究に活用するよう奨励している。

MHRA の呼びかけは、Independent Scientific Advisory Committee (ISAC:独立科学諮問委員会)が 2007 年 10 月 25 日に発表した第 1 号の年次報告書で行われた。ISAC は、GPRD および Yellow Card 副作用報告システムのデータを研究に使用するための申請について、データ提供者のプライバシーと権利の保護に留意しながら、その科学的利点をレビューしている。年次報告書には、多くの意欲的で興味深いプロトコル(研究計画書)のレビューが掲載されている。研究テーマには、慢性疾患、癌、医薬品の安全性、疫学、遺伝学が含まれており、MHRA の 2 つのデータベースに豊富なデータが含まれていることを示している。

年次報告書の中で、MHRA 長官の Sir Alasdair Breckenridge 教授は、「MHRA が保有するデータの潜在能力は比類ないものであり、研究者の間で認識が高まっていることが ISAC の年次報告書に示されている。GPRD のデータはしばらく前から公開しているが、Yellow Card データベースの公開は新たな試みであり、Independent Review of Access to Yellow Card data (Yellow Card データの公開に関する独立審査)の勧告を履行する画期的な出来事である」と述べている。また、「年次報告書に掲載されているデータ使用許可を受けた研究に関する情報は、研究者が今後申請を行う上で参考になるであろう」とも述べている。

#### ◇補足情報

##### **GPRD**

GPRD は、プライマリ・ケアにおける匿名化された長期診療記録のデータを提供する。MHRA が管理しており、実際の臨床診療から得られた包括的な観察データが含まれている。

##### **Yellow Card 副作用報告システム**

Yellow Card 副作用報告システムは、ファーマコビジランス(市販後医薬品安全性監視)および医薬品の安全性に関する規制措置に役立てるため、医薬品副作用(adverse drug reaction:

ADR)が疑われる報告の収集を目的として、1964年に制定された。英国内の50万件の副作用報告のデータが含まれており、年間約1万8千件の新規報告がある。

### **ISAC**

ISACは、GPRDおよびYellow Card副作用報告システムのデータ使用を希望する研究についてMHRAに助言する目的で、2006年に国務大臣により設立された専門家諮問委員会である。ISACの主な任務は、情報公開(Freedom of Information)条項の対象外であるYellow Cardデータを研究に使用するための申請、およびGPRDデータの使用を希望する研究計画を科学的側面からレビューすることであるが、研究の倫理性が保証されているかについて助言を行うこともある。

ISACは初年度に5回開催され、GPRDデータを使用するプロトコル127件およびYellow Cardデータの使用申請4件についてレビューを行った。

## **Vol.6(2008) No.01(01/10) R02**

### **【英MHRA】**

#### **● フィブラート系薬剤:新たな処方情報**

#### **Fibrates: new prescribing advice**

#### **Drug Safety Update Vol.1, No.4, 2007**

通知日:2007/11/05

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032916&ssTargetNodeId=1100](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032916&ssTargetNodeId=1100)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2032917&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032917&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

フィブラート系薬剤(bezafibrate, fenofibrate, gemfibrozil および ciprofibrate)は、血中脂質を低下させる最も古い薬剤クラスの一つである。フィブラート系薬剤は、血清トリグリセリドを30~50%低下させ、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)を2~20%上昇させる。総コレステロールおよび低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)に対しては、影響がないか、わずかに(約10%の範囲で)低下させる。

フィブラート系薬剤は脂質異常症(dyslipidaemia)\*<sup>1</sup>の治療に長年用いられているが、最近、新しいクラスの高脂血症治療薬(lipid-lowering drug)でスタチン系薬剤(HMG-CoA還元酵素阻害薬)\*<sup>2</sup>が、脂質異常症の第一選択薬となっている。

心血管系疾患の一次予防および二次予防においてスタチン系薬剤の役割が確立され、また、臨床試験データからフィブラート系薬剤に対する懸念が生じたことから、MHRAは、心血管疾患および脂質異常症の治療におけるフィブラート系薬剤のリスク/ベネフィットの評価を行った。このレビ

ューでは、公表データおよび未発表データや関連する臨床ガイドラインをもとに考察した。

5 件の大規模な無作為化プラセボ対照比較試験において、フィブラート系薬剤の長期の有効性と安全性が評価された。うち2件は gemfibrozil (HHS 試験<sup>1)</sup> , VA-HIT 試験<sup>2)</sup> ), 2件は bezafibrate (BIP 試験<sup>3)</sup> , LEADER 試験<sup>4)</sup> ), 1 件は fenofibrate (FIELD 試験<sup>5)</sup> )に関するものであった。Ciprofibrate に関しては無作為化比較試験の利用可能なデータはない。多くの試験で、フィブラート系薬剤の使用により脂質への影響が明らかに認められたが、常に明らかな臨床的ベネフィットが認められるとは限らなかった。

全試験で、フィブラート系薬剤使用患者の非致死的な心血管系事象の減少傾向が示されたが、有意性は gemfibrozil の HHS 試験と VA-HIT 試験のみで認められた。死亡率に関しては多くの試験で全体的にリスクが高まる傾向がみられ、対照群と比較してフィブラート系薬剤群で死亡数がわずかに多かった。Gemfibrozil の VA-HIT 試験のみで死亡率低下が示されたが、統計的に有意ではなかった。糖尿病患者に対する効果を評価した最新の研究である FIELD 試験では、fenofibrate の使用による有意なベネフィットは認められなかった。

現行の臨床ガイドライン<sup>6~8)</sup> は、これらの試験結果にもとづき、脂質異常症治療と心血管疾患予防におけるフィブラート系薬剤の役割は限られているとの認識を示している。フィブラート系薬剤はトリグリセリドを顕著に低下させるため、多くのガイドラインは、フィブラート系薬剤を重度の高トリグリセリド血症の第一選択薬としている。しかし、高コレステロール血症患者の第一の目標は LDL-C を低下させることであり、LDL-C を目標値にまで低下させるためにはまず、スタチン系薬剤を常に用いるべきである。この推奨は、混合型高脂血症(高コレステロールと高トリグリセリド)の患者と糖尿病患者も対象としている。

臨床ガイドラインでは、スタチン系薬剤の単独使用ではトリグリセリド(または HDL-C の上昇、あるいは双方)を目標値まで低下させることができない場合、スタチン系薬剤とフィブラート系薬剤の併用を推奨している例がある。

しかし、このような治療法に関して長期の臨床的ベネフィットを示す信頼できるエビデンスはなく、併用に関連してミオパシーや横紋筋融解症のリスクが示されたことから、併用の際は慎重を期し、また、予想されるベネフィットがリスクを上回る場合のみ併用すべきと考えられる。Gemfibrozil とスタチン系薬剤の併用は、体内動態や薬力学にもとづく薬物相互作用による筋毒性のリスクがさらに増加する可能性があるため避けるべきである。

フィブラート系薬剤のベネフィット/リスクの評価では、心血管系疾患の一次予防および二次予防における同薬の長期の臨床的有用性を支持するデータは少ないと結論付けられた。上記の適応についてはスタチン系薬剤のエビデンスが確立されており、現在ではフィブラート系薬剤を第一選択薬とすることは適切ではない。しかし、フィブラート系薬剤が主としてトリグリセリドに効果を有し、他の脂質への影響は少ないことから、フィブラート系薬剤の有用性が得られる患者も存在すると考えられる。このような患者群では、対象とする適応に対するフィブラート系薬剤のベネフィット/リスク・バランスの総合的な判断ではベネフィットがリスクを上回っている。

#### ◆医療従事者への助言

- ・ フィブラート系薬剤は、重度の高トリグリセリド血症を単独で有する患者に対してのみ第一選択薬として考慮すべきである。
- ・ 混合型高脂血症患者に対するフィブラート系薬剤の使用は、スタチン系薬剤等の有効な薬剤が使用禁忌または忍容性のない場合に限定する。
- ・ 本態性高コレステロール血症患者に対する gemfibrozil の使用は、スタチン系薬剤等の有効な薬剤が使用禁忌または忍容性のない場合に限定する。
- ・ スタチン系薬剤とフィブラート系薬剤の併用は、慎重を期し、ベネフィットがリスクを上回ると予想される場合に限り併用する。Gemfibrozil とスタチン系薬剤の併用は避けること。

#### 文 献

- 1) Frick MH, et al. *N Engl J Med* 317: 1237–45 (1987)
- 2) Rubins HB, et al. *N Engl J Med* 341: 410–18 (1999)
- 3) BIP Study Group. *Circulation* 102: 21–27 (2000)
- 4) Meade T, et al. *BMJ* 325:1139–43 (2002)
- 5) Keech AC, et al. *Lancet* 366:1849–61 (2005)
- 6) Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*; 91 (suppl V): 1–52 (2005)
- 7) European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*; 28: 88–136 (2007)
- 8) Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* ; 110:227–39 (2004)

---

#### 参考情報

- \*1:脂質異常症:従来、高脂血症と呼ばれていたが、「動脈硬化症疾患予防ガイドライン 2007 年版」により脂質異常症とされている。
- \*2:スタチン(statin)は、HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより血液中のコレステロールを低下させる薬物の総称である。HMG-CoA 還元酵素阻害薬とも呼ばれる。

◎Bezafibrate〔ベザフィブラート、フィブラート系高脂血症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Fenofibrate〔フェノフィブラート、フィブラート系高脂血症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Gemfibrozil〔ゲムフィブロジル、フィブラート系高脂血症治療薬〕海外:発売済

**Vol.6 (2008) No.01 (01/10) R03**

**【 英 MHRA 】**

- ハーブ薬 **St John's wort**: 抗てんかん薬との相互作用

**St John's wort: interactions with all antiepileptics**

**Drug Safety Update Vol.1, No.4, 2007**

通知日: 2007/11/05

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032916&ssTargetNodeId=1100](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032916&ssTargetNodeId=1100)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2032917&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032917&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

St John's wort (セント・ジョーンズ・ワート, 学名: *Hypericum perforatum*, 和名: セイヨウオトギリソウ) は, 英国でハーブ薬として容易に入手できるハーブ成分であるが, 医薬品としての承認は受けていない。

St John's wort は伝統的にさまざまな用途で使用されており, 例えば創傷や熱傷を治療する外用薬として, あるいはうつ病のような精神症状や発熱時の内用薬として使用されている。

2000年に, 一部の抗てんかん薬が St John's wort と相互作用を起こすとの警告が複数出された。これらの警告は, 抗てんかん薬の薬物代謝, および St John's wort のさまざまなチトクロム P450 (CYP) 酵素に対する既知の誘導・阻害作用にもとづいていた。

MHRA は, Yellow Card 副作用報告システムを通じて, St John's wort との相互作用が疑われる症例報告を繰り返し受けている。最近受けた症例報告では, St John's wort と数種の抗てんかん薬が関係しており, 患者のてんかん発作の頻度と重症度に増悪が認められた。その患者が使用していた抗てんかん薬 (levetiracetam, lamotrigine, clobazam) は, これまで St John's wort と相互作用を起こすことが知られていなかった。

ハーブ薬諮問委員会 (Herbal Medicines Advisory Committee) と医薬品委員会 (CHM: Commission on Human Medicines) の医薬品安全性監視専門家諮問グループ (Pharmacovigilance Expert Advisory Group) は, St John's wort と抗てんかん薬の相互作用の一部は既知のチトクロム P450 とは異なる代謝経路によって起こると考えている。どちらの委員会も, 相互作用に関する現在の警告の範囲を広げて, すべての抗てんかん薬を含めるよう推奨している。

◇医療従事者へのアドバイス

- St John's wort と抗てんかん薬の併用は推奨しない。医療従事者は, てんかん患者に対し St John's wort 含有製品を使用しないようアドバイスすること。
- St John's wort または他のハーブ薬による有害事象が疑われる症例は, 今後も Yellow Card 副作用報告システムを通じて報告するよう要望する。

**Vol.6 (2008) No.01 (01/10) R04**

**【 英 MHRA 】**

**• Lumiracoxib: 英国の販売承認一時停止に続き, 欧州全域で販売承認取り消しを勧告  
Europe-wide withdrawal of lumiracoxib recommended, following earlier suspension of licences  
in the UK**

**Safety warnings and messages for medicines**

通知日: 2007/12/14

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033387&ssTargetNodeId=221](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033387&ssTargetNodeId=221)

英国は2007年11月19日にNSAID(非ステロイド性抗炎症薬)のlumiracoxibの販売承認を一時停止した\*<sup>1</sup>が, 同様の措置が他の数カ国でもとられた。その後, 欧州規模で同薬の安全性に関するレビューが行われた。その結果, lumiracoxibは肝臓に対する副作用の懸念があり, EU加盟国の販売承認をすべて取り消すべきであるとの勧告が出された\*<sup>2</sup>。

英国のlumiracoxibの販売一時停止と同日付で, 医薬品委員会(CHM: Commission on Human Medicines)の委員長から英国内の医療従事者にドクターレター<sup>1)</sup>が送付された。

1) 下記のリンクを参照。

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&ssDocName=CON2033083&ssSourceNodeId=221&ssTargetNodeId=364](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON2033083&ssSourceNodeId=221&ssTargetNodeId=364)

---

**参考情報**

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.25 (2007/12/13)

\*2: 詳細については, 本号の EMEA の記事を参照。

©Lumiracoxib [ルミラコキシブ, COX-2 阻害剤] 国内: Phase II 中断 (2006/08/10 現在)

海外: 発売済, 回収 (豪: 2007/08/10, カナダ: 2007/10/03, 他)

**Vol.6(2008) No.01(01/10) R05**

**【 米 FDA 】**

**• Varenicline[‘Chantix’]: 自殺念慮や傾眠等の副作用報告に関する早期伝達**

**Early communication about an ongoing safety review varenicline〔marketed as[‘Chantix’]〕**

**FDA MedWatch, Early Communication**

通知日:2007/11/20

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Chantix>

[http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/varenicline.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/varenicline.htm)

FDA は医療従事者に対し、禁煙治療薬 varenicline[‘Chantix’]を服用した患者で自殺念慮や攻撃行動、異常行動が報告されたことについて通知する。また、車の運転や機械の操作等に影響する傾眠も報告されている。FDA は現在、これらの症例とともに、最近報告された他の症例についてもレビューしている。予備評価では、多くの症例において、[‘Chantix’]服用開始後数日～数週間で初発の抑うつ気分、自殺念慮、気分や行動の変動が認められた。しかし、報告症例において[‘Chantix’]が果たした役割は明確ではない。禁煙は(治療として行う場合も治療以外の場合も含めて)ニコチン離脱症状や精神疾患の増悪と関連があるが、報告症例のすべての患者が喫煙を中止したり、既存の精神疾患があった訳ではない。

医療従事者は、[‘Chantix’]服用患者の行動や気分に変動が認められないかモニタリングすること。[‘Chantix’]を服用している患者は、同薬による禁煙が患者に与える影響について判明するまで、行動や気分に変動があれば担当医師に報告するとともに、運転や機械操作時にはよく注意して服用すること。

FDA は医療従事者および患者に対し、[‘Chantix’]服用に伴う副作用を、FDA の MedWatch 有害事象報告プログラムに報告するよう要望する。

---

◎Varenicline〔バレニクリン、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分アゴニスト<sup>※</sup>、禁煙治療薬〕

国内:申請中(2007/11/30 現在) 海外:発売済

※ニコチン性アセチルコリン受容体は、骨格筋では $\alpha_1$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ と $\gamma$ または $\epsilon$ サブユニットからなるが、神経組織では少なくとも8種類の $\alpha$ サブタイプと3種の $\beta$ サブユニットがある。末梢神経では $\alpha_3\beta_4$ と $\alpha_3\beta_2$ の組み合わせが多く、脳では $\alpha_4\beta_2$ が多いと考えられている。(参考資料:グッドマン・ギルマン薬理書第11版)

**Vol.6 (2008) No.01 (01/10) R06**

**【 米 FDA 】**

- **Omeprazole[‘Prilosec’]および esomeprazole[‘Nexium’]: 心臓関連の有害事象に関するレビューの結論**

**Follow-up to the August 9, 2007, Communication about the Ongoing Safety Review of Omeprazole[‘Prilosec’] and Esomeprazole[‘Nexium’]**

**Update of Safety Review**

通知日:2007/12/11

[http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/omeprazole\\_esomeprazole\\_update.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/omeprazole_esomeprazole_update.htm)

FDA は、先ごろ提出されたプロトンポンプ阻害薬(消化性潰瘍治療薬)の omeprazole [‘Prilosec’]および esomeprazole\*<sup>1</sup> [‘Nexium’]に関する安全性データのレビューを終了した。この2製剤については、投与患者に心臓関連の有害事象が増加する懸念が提起されていた。FDA は、2製剤に関する新たな安全性データを受領しレビューを行っていたが、2007年8月9日に中間解析結果の早期伝達\*<sup>2</sup>を行った。中間解析では、2製剤の投与患者に心臓疾患のリスク増加は示唆されなかった。この時点でFDA は、2製剤について医療従事者の処方も患者の使用も変更の必要はないとしていた。FDA はレビューの終了時に、その結論および関連する勧告について国民に伝達するとしていた。

FDA は今回、提出された2つの臨床試験データの包括的なレビューにもとづく結果を続報として公表した。FDA は、中間解析時と同様に、omeprazole や esomeprazole の長期使用が心臓疾患のリスク増加と関連する可能性は低いと結論し、医療従事者および患者に対し、2製剤の添付文書に記載された方法にしたがって処方および使用を継続するよう勧告した。

この続報は、進行中の医薬品の安全性レビューに関して国民に伝達するFDA の責務にしたがって行ったものである。

◆今回のレビューで何がわかったか

◇Omeprazole

欧州で、重症の胃食道逆流性疾患(gastroesophageal reflux disease:GERD)の患者における14年間の臨床試験が行われた。本試験では、患者154人がomeprazole投与群、144人が逆流防止手術群に無作為に割り付けられた。試験終了前に半数以上の患者が脱落した。治験スポンサー企業はFDAの求めに応じ、治験責任医師に対し脱落患者を含む全患者に関する追跡調査の追加情報を提出するよう依頼した。提出されたデータをFDAが解析した結果、omeprazole投与群の患者8人が心臓関連の原因により死亡し(心不全や突然死)、9人が非致死性心臓発作を起こしていたことがわかった。一方、手術群に割り付けられた患者では、心臓関連死および非致死性心臓発作がそれぞれ2人ずつであった。2群間におけるこの心臓疾患の差は、試験開始1年以内に生じ、試験期間を通じて認められた。

しかし、2 群間の患者の状態には重要な差異があった。試験開始時(ベースライン)において、omeprazole 投与群の患者 6 人には心臓発作の既往があり、うち 3 人が最終的に心臓関連の原因により死亡した。一方、手術群には心臓発作の既往がある患者はおらず、心臓関連の原因により死亡した 2 人についても既往がなかった。もう 1 つの差異として、ベースラインにおける 2 群間の患者の年齢中央値の違いが指摘された。Omeprazole 投与群の患者の年齢中央値は、手術群の患者よりも 4 歳以上高かった。

これらの知見から、全般的に手術群の患者は年齢が若く健康な傾向が示唆され、本試験の安全性データに偏りをもたらした、評価を困難にしたことが考えられた。

#### ◇Esomeprazole

継続中の 2 つ目の試験は、esomeprazole 投与と逆流防止手術を比較しており、患者に関する 5 年分の追跡情報があった。本試験も欧州で実施され、重症の胃食道逆流性疾患(GERD)患者の 266 人がesomeprazole 投与群、288 人が逆流防止手術群に無作為に割り付けられた。手術群の患者のうち、40 人が手術を受けずに試験から脱落した。本試験の初期データでは 2 群間で患者の心臓疾患の報告数に差があることが示唆されたが、FDA の解析では心臓疾患の報告数は 2 群ともほぼ同じであった。非致死性心臓発作を起こした患者数は、esomeprazole 投与群が 5 人、手術群が 4 人であった。本試験では、心臓関連の原因で死亡した患者はいなかった。

#### ◇まとめ

上記の 2 試験とも安全性データは得られたものの、臨床試験計画書には心臓発作等の心臓疾患の定義と検証方法が規定されていなかった。したがって、これら 2 試験の安全性に関する情報を統合し評価することは困難であった。

以上の FDA による評価結果は、omeprazole の 14 比較試験(うち 4 試験がプラセボ対照試験)の解析結果からも支持される。これらの比較試験は、心臓疾患のリスク評価を目的として実施されたものではなく、患者の追跡調査も不十分であるが、いずれの試験も omeprazole の使用による心臓疾患のリスク増加は示唆されていない。

FDA は、現時点で得られたすべての知見にもとづくと、2 つの小規模長期試験の初期の解析で報告された心臓発作や他の心臓疾患の頻度に関する群間差は、薬剤による真の影響ではないと結論した。

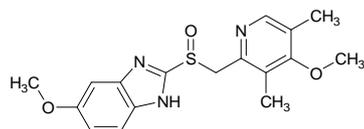
Omeprazole[‘Prilosec’]とesomeprazole[‘Nexium’]はプロトンポンプ阻害薬(PPI)と呼ばれるクラスの薬剤であり、胃酸分泌量を減らす働きがある。2 製剤とも、食道内壁の浅い潰瘍症状(びらん性食道炎)を含む胃食道逆流性疾患(GERD)の治療、およびびらん性食道炎の寛解維持に使用され、潰瘍の治療にも使用される。2 製剤とも処方箋薬であるが、[‘Prilosec’]は頻発する胸やけ治療用の OTC 薬としても販売されている。

---

## 参考情報

\*1:ラセミ体(RS体)の omeprazole に対し, esomeprazole は一方の光学異性体(S体)の化学構造を有する。

◇Omeprazole (RS体)の構造式



\*2: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.17 (2007/08/23)

◎Omeprazole [オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬] 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] 海外: 発売済

## Vol.6 (2008) No.01 (01/10) R07

### 【 米 FDA 】

• Deferasirox (鉄過剰症治療薬): 肝不全に関する添付文書改訂  
[‘Exjade’] (deferasirox) tablets for oral suspension

#### FDA MedWatch

通知日: 2007/12/13

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Exjade>

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/exjade\\_PI\\_apr2007.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/exjade_PI_apr2007.pdf)

Novartis 社は医療従事者に対し, deferasirox [‘Exjade’] 錠 (経口懸濁液の調製用の錠剤) の処方情報の「警告」, 「副作用」, 「用法・用量」の項の改訂について通知した。[‘Exjade’] は, 2 歳以上の患者における輸血による慢性鉄過剰症 (輸血性ヘモジデリン沈着症<sup>\*1</sup>) の治療に適応がある。添付文書の「警告」と「副作用」の項を改訂し, [‘Exjade’] による治療を受けた患者の肝不全 (数例は致命的転帰) の市販後報告に関する情報を追加した。これら有害事象の大半は 55 歳以上の患者で起こった。肝不全の報告があった多くの患者に肝硬変や多臓器不全等の重大な合併症がみられた。

関連情報は, FDA Drug Safety Newsletter (Vol.1 No.1) にも記載されている<sup>\*2</sup>。

---

## 参考情報

\*1: ヘモジデリン (hemosiderin) は鉄貯蔵蛋白質であるフェリチンが変性したもので, 体内の鉄負

荷の増加に伴い増加する。ヘモジデリン沈着症は過剰なヘモジデリンが組織に沈着した状態で、頻回の輸血等により起こる。

\*2: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.26

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Deferasirox (鉄過剰治療薬): 急性腎不全, 血球減少症, その他の安全性情報 [Vol.5 No.13 (2007/06/28)]

◎Deferasirox [デフェラシロックス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬]

国内: 申請中 (2007/10/01 現在) 海外: 発売済

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

【豪 TGA】

該当情報なし

Vol.6 (2008) No.01 (01/10) R08

【NZ MEDSAFE】

●ビスホスホネート系薬剤: 顎骨壊死のリスクを再考

**Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates – putting the risk in perspective**

**Prescriber Update Articles Vol. 28 No. 1**

通知日: 2007/10/29

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/ONJNZMJ.htm>

(以下の記事は、ニュージーランドの MEDSAFE が New Zealand Medical Journal 2006; 1192:1246 より許可を受けて転載したのから抜粋した。)

顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) に関して、ニュージーランド国内でのメディア報道や米国で勧告が出されたことから、患者、医師、歯科医師の間に、ビスホスホネート系薬剤の安全性に対する懸念が生じている。このため、歯科医師がビスホスホネート系薬剤で骨疾患の治療を受けている患者の治療を断る事例や、患者が骨粗鬆症の治療を中止したり、治療開始に同意しない事例が生じている。本稿では、顎骨壊死 (ONJ) に関連して現在得られているエビデンスをもとに、ビスホスホネート治療のリスクとベネフィットを検討した。

#### ◆顎骨壊死とは

顎骨壊死は、顎骨の露出を特徴とし、上顎骨よりも下顎骨に多く認められる。顎骨壊死の典型的な症状は疼痛であるが、全症例の約 33%は無症状である。ビスホスホネートによる骨壊死は、従来、顎のみに認められていたが、最近、顎および耳道に骨壊死を来たした症例が 1 例報告された。顎骨壊死は、高用量のビスホスホネートにより骨形成が強く抑制され、口腔内の外傷や感染による骨の微小損傷の修復能が損なわれることにより起こると考えられている。現在、顎骨壊死に対する最良の治療法は確定していないが、疼痛および感染の管理、壊死骨の切除、ビスホスホネートの投与中止が推奨される。

#### ◆ビスホスホネートの投与を受ける患者

非悪性の骨疾患（特に骨粗鬆症および骨ペーজেット病）と、悪性腫瘍（多くは転移性乳癌および多発性骨髄腫）に関連する骨疾患では、ビスホスホネートの投与量、併用療法、顎骨壊死の発生リスクが顕著に異なる。悪性腫瘍に関連する骨疾患の患者のビスホスホネートの投与量は、通常、非悪性骨疾患の患者の 12 倍である。例えば、悪性腫瘍に関連する骨疾患の患者では、zoledronate 4 mg/月、または pamidronate 90 mg/月を静注するが、骨粗鬆症では zoledronate 4～5 mg/年、pamidronate 90 mg/年（静注）、alendronate 70 mg/週を投与する。また、悪性腫瘍の患者は、細胞毒性を有する薬剤を併用することが多い。

#### ◆顎骨壊死の頻度

無作為化比較試験では、alendronate, risedronate, または ibandronate を 2 年間以上投与した患者（計 60,000 人以上）に顎骨壊死の症例はみられなかった。したがって、ペーজেット病や骨粗鬆症の治療にビスホスホネートを使用している患者の顎骨壊死発生率は、1/60,000 よりも低い可能性が高い。

転移癌の治療に高用量のビスホスホネートを使用する患者では、顎骨壊死発生率ははるかに高い。10%との推定もあるが、入手可能な最良のデータ（1 施設の患者 4,000 人を対象とした回顧的データ）によれば、患者の約 0.85%が罹患したことが示唆されている。このデータにおける顎骨壊死患者はすべて転移癌（多くは多発性骨髄腫と乳癌）の患者で、化学療法剤や副腎皮質ステロイドを併用していることが多かった。

#### ◆ベネフィットとリスクの評価

##### 骨粗鬆症

ニュージーランドでは、ビスホスホネート系薬剤が、骨粗鬆症の治療や予防の有効性が証明されている唯一の入手可能な薬剤である。

Alendronate による治療は、脊椎骨折および非脊椎骨折のリスクを約 50%減少させる。Alendronate 治療による骨折予防の絶対的なベネフィットは、ベースラインの骨折のリスクにより異なる。骨密度 T スコアが -2.5 で、骨粗鬆症による骨折のリスク因子が他にない 65 歳の女性では、今

後 10 年間で股関節部骨折を来たす確率は 5.9%と推定される。この場合、alendronate により股関節部骨折を 1 例予防するのに必要な治療人数(NNT:number needed to treat;治療必要例数)は 35 例である。骨粗鬆症による骨折の既往があり、骨密度 Tスコアが-2.5 未満の 80 歳の女性では、今後 10 年間で股関節部骨折を来たす確率は 45%と推定され、NNT は 4.5 例である。これに対して、alendronate 治療により顎骨壊死を 1 例発生させる治療人数(NNH:number needed to harm;障害発生必要例数)は 60,000 例以上と推定される。

骨粗鬆症による股関節部骨折は、骨折から 12 カ月以内に死亡するリスクが 25%であり、自立性低下のリスクも高い。Alendronate による骨粗鬆症の治療では、明らかに、ベネフィットがリスクを上回る。また、顎骨壊死の NNH の値が十分高いため、スクリーニングや予防的歯科処置に関しては、費用対効果が高いとは考えられず、また、顎骨壊死発生率を大幅に低下させるとも考えられない。

### ページェット病(パジェット病)

ビスホスホネート系薬剤はページェット病の治療に非常に有効である。通常、ページェット病患者に対してビスホスホネートは不定期(2~5 年毎)に投与するため、総投与量は骨粗鬆症患者よりも少ない。したがって、通常用量のビスホスホネートによる治療を受けているページェット病患者の顎骨壊死発生のリスクは、骨粗鬆症患者の場合よりもさらに低いと考えられる。

### 転移癌

ビスホスホネート系薬剤は癌の骨転移による疼痛を軽減する(治療 4 週時点の NNT は 11 例、12 週時点では 4 例)。多発性骨髄腫では、ビスホスホネートは多発性骨髄腫に起因する脊椎骨折を 41%減少させる(NNTは 10 例)。乳癌が骨転移を来たした患者では、ビスホスホネートによる骨イベントの予防に関する NNT は 9 例である。

転移癌では、治療によるベネフィット(NNT 4~10 例)と、治療によるリスク(NNH 10~120 例)が接近している。このため、転移癌患者では、ビスホスホネート治療の開始前に予防的歯科処置などを行うことが適切と考えられ、歯科医向けのガイドラインが公表されている。

### ◆顎骨壊死の問題への対処

高用量のビスホスホネートによる治療を開始した癌患者では顎骨壊死の発生リスクは高いため、歯科処置に関連して注意を払うことが適切である。一方、通常用量のビスホスホネートによる治療を受けている非悪性の骨疾患の患者では顎骨壊死の発生リスクは低いため、歯科処置等を差し控えることは適切ではないことが、現在得られているエビデンスから示唆されている。これらの患者への対応に過度に慎重になると、必要な歯科治療が行われない、または、骨疾患の有効な治療が行われない等の事態が生じることに留意する必要がある。

◎Pamidronic acid〔パミドロン酸, 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

◎Alendronic acid〔アレンドロン酸, 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, 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.6 (2008) No.01 (01/10) R09**

**【 EU EMEA 】**

- EMEA が lumiracoxib 含有医薬品の販売承認取り消しを勧告

**European Medicines Agency recommends withdrawal of the marketing authorisations for lumiracoxib-containing medicines**

**Press Release, Questions and Answers**

通知日 : 2007/12/13

[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/PR\\_Lumiracoxib\\_57930107en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/PR_Lumiracoxib_57930107en.pdf)

[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/QA\\_Lumiracoxib\\_53636307en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/QA_Lumiracoxib_53636307en.pdf)

◆ **Questions and Answers** (抜粋)

EMEA は、lumiracoxib 含有医薬品の安全性に関するレビューを完了した。EMEA の CHMP (医薬品委員会) は、lumiracoxib 含有医薬品のリスクがベネフィットを上回っており、欧州全域における販売承認をすべて取り消すべきであると結論した。

◇ **CHMP が出した結論**

CHMP は、lumiracoxib 含有医薬品が使用患者に肝障害を起こすリスクがあると結論し、短期の使用でも肝障害を起こす可能性があるとした。2007 年 11 月 15 日までに、重篤な肝障害の報告が 74 件あり、うち 19 件は (EU における承認用量である) 100 mg 用量の使用と関連していた。

CHMP は、lumiracoxib の使用を短期間に制限することにより、肝障害のリスクを低減できる可能性があるとして述べた。しかし、これは変形性関節症 (骨関節炎) には該当しないと考えられた。変形性関節症は長期にわたる症状であり、代替治療法も存在するためである。

CHMP は、lumiracoxib 含有医薬品のリスク・ベネフィット・バランスを検討した結果、リスクがベネフィットを上回ると結論し、すべての EU 市場における販売承認を取り消すよう勧告した。

◆ **Press Release** (抜粋)

Lumiracoxib は、COX-2 阻害薬のグループに属する NSAID (非ステロイド性抗炎症薬) であり、変形性股関節症と変形性膝関節症の症状緩和に適応がある。

CHMP は、lumiracoxib の安全性に関する入手可能なデータ (肝臓の副作用に関する世界的なデータに重点を置いた) のレビューを完了し、2007 年 12 月の会議において、lumiracoxib 含有医薬品はリスクがベネフィットを上回っていると結論した。これにより CHMP は、lumiracoxib 含有医薬品の販売を承認している EU 加盟国のすべてにおいて、販売承認を取り消すべきであると勧告した。

EMEA は、lumiracoxib 含有医薬品による重篤な肝障害報告に関する英国の評価結果を受け、2007 年 11 月 15 日から欧州規模の安全性レビューを開始した。また CHMP に対し、欧州域内における lumiracoxib の販売承認を取り消すべきか、一時停止すべきか、変更すべきかについて、科学的見解を求めた。英国は 2007 年 11 月 19 日に lumiracoxib 含有医薬品の販売承認を一時停止し、同様の規制措置がドイツ、キプロス、ベルギーで実施された。

EMEA は, lumiracoxib の肝臓に対する安全性について, 2005 年以降監視を続けている。2007 年 8 月に製品情報を改訂し, 肝臓の基礎疾患がある患者には投与禁忌とし, 医師に対し同薬の治療を受けた患者の肝機能を頻繁にモニタリングするよう勧告した。その後, 重篤な肝障害の自発報告を多数受け取り, lumiracoxib の肝臓の安全性に関する懸念が高まった。また CHMP は, 肝臓へのリスクを減らすために提案された措置では, 患者の安全性を十分に保証することができず, 承認された適応症に対する現実的な対応ではないとした。

以上の結果をもとに, CHMP は lumiracoxib 含有医薬品の販売承認取り消しを勧告した。

Lumiracoxib 含有医薬品を使用している患者は, 治療継続のために他の医薬品に変更する必要性について担当医と話し合うこと。

CHMP の勧告は, 間もなく欧州委員会 (European Commission) に送られ採決される予定である。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】医薬品安全性情報 Vol.5 No.25 (2007/12/13)ほか

◎Lumiracoxib [ルミラコキシブ, COX-2 阻害剤] 国内: PhaseII 中断 (2006/08/10 現在)

海外: 発売済, 回収 (豪: 2007/08/10, カナダ: 2007/10/03, 他)

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 芦澤 一英