医薬品安全性情報 Vol.7 No.05（2009/03/05）

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）】

- 麻酔成分を含有する皮膚外用剤：マンモグラフィー等の医学検査やその他の状況による疼痛の緩和に伴う潜在的な有害作用 2
- Drug Safety Newsletter Vol. 2, No. 1, 2009
  - Abacavir［‘Ziagen’］および abacavir 含有の合剤（［‘Trizivir’］,［‘Epzicom’］）：過敏反応, HLA-B*5701, 皮膚パッチテスト 4
  - Atomoxetine［‘Strattera’］：重篤な肝障害 7
- 2008 年 4～6 月期, 7～9 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 10

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Toremifene［‘Fareston’］：QT 間隔延長の可能性のため禁忌の追加を勧告 13
- 注意欠陥/多動性障害（ADHD）治療用の methylphenidate 含有医薬品のレビューに関する Q&A 15
- Rimonabant［‘Acomplia’］/［‘Zimulti’］：欧州連合における製造販売承認を取り消し 18

【WHO（World Health Organization）】

- Rimonabant［‘Acomplia’］：EMEA が欧州連合における製造販売承認一時停止を勧告 19
- EMEA が乳癌治療薬 toremifene を QT 間隔延長や他の心臓障害のリスクがある患者に使用しないよう勧告 20

II. 文献紹介

- 経口ビスホスホネート系薬剤の使用に伴う食道癌の報告〔N Engl J Med. 2009 Jan 1;360 (1):89-90. 〕 21

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.7（2009） No .05（03/05）R01

【 米 FDA 】

- **麻酔成分を含有する皮膚外用剤：マンモグラフィー等の医学検査やその他の状況による疼痛の緩和に伴う潜在的な有害作用**

Potential h azards of skin products containing numbing ingred ients for relieving pain from mammography and other medical tests and conditions

Public Health Advisory

通知日：2009/01/16

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/topical_anesthetics2009.htm

◆公衆衛生勧告

FDA は患者，医療従事者および介護者に，医学検査やその他の状況で疼痛を緩和する皮膚麻酔剤（局所麻酔薬としても知られる）の使用により重篤な有害作用が生じる可能性に関し，注意喚起のため本勧告を行う。FDA は 2007 年 2 月に公衆衛生勧告（Public Health Advisory）[A]で，レーザーによる体毛除去を行う前に局所麻酔薬を使用した若年女性 2 人の死亡について報告した。現在 FDA は，局所麻酔薬の 1 種である lidocaine の使用によりマンモグラフィー実施中の不快感が軽減される可能性について調査が行われた [1)]ことを認識している。

この研究では，lidocaine 局所麻酔剤が皮膚の広範囲に塗布され，ビニールラップで被覆された。同研究では重篤な副作用は報告されなかったが，研究規模が十分ではないため，上記のような使用法に伴いまれで重篤な反応が生じる可能性を評価できなかった。FDA は，局所麻酔薬を皮膚の広範囲に塗布した場合や塗布部位を被覆した場合に重篤かつ生命を脅かす有害作用が発現する可能性について引き続き懸念している。

局所麻酔薬は皮膚痛覚の遮断作用により効果を現す。ある種の局所麻酔薬は皮膚から血流に入る可能性がある。局所麻酔薬を皮膚の広範囲にまたは大量に塗布した場合，炎症や傷のある皮膚に塗布した場合，あるいは皮膚温が上昇した場合に，同薬が血流に入る量は増加する。皮膚温は運動中，ラップによる皮膚の被覆，電気パッドの使用で上昇する可能性がある。このような状況下では血流に達する局所麻酔薬量を予測することはできず，心拍変調，発作，呼吸困難，昏睡等の生命を脅かす有害作用や死亡も引き起こすほど多くの薬量が血流に入る可能性がある。

[A] Life-Threatening Side Effects with the Use of Skin Products Containing Numbing Ingredients for Cosmetic Procedures：http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/topical_anesthetics.htm

局所麻酔薬は，処方箋薬および OTC 薬として数種が入手できる。これらの製品を適切に使用した場合には，安全で有効な疼痛緩和作用をもたらし得る。医師は何らかの目的で局所麻酔薬の使用を勧める前に，局所麻酔薬で目的とする程度の疼痛緩和が安全に得られるか，他の対処法の方がより適切かを判断すべきである。局所麻酔薬の使用が最善策であると判断した場合は，必要な最低用量を処方すべきである。患者がマンモグラフィーの前に局所麻酔薬の使用を検討している場合は，担当医と相談すべきである。患者は局所麻酔薬の使用を勧められた場合，以下の事項に留意すべきである。

- 疼痛緩和に必要な最低量の成分を含有する局所麻酔薬を使用すること。
- 局所麻酔薬は，疼痛があるか生じると考えられる部位のみに控えめに塗布すること。
- 局所麻酔薬は，傷や炎症のある皮膚には塗布しないこと。
- 麻酔薬の使用で起こりうる副作用や，生命を脅かす副作用が起こる可能性を低減する方法について担当医に尋ねること。
- 皮膚を何らかの被覆材や包帯で被覆することを勧められるか検討している場合は，薬剤が残存する間に患部に熱が加わる可能性から，重篤な副作用が起こる可能性が高まることを認識すること。

FDA は局所麻酔薬に伴う有害作用や同薬の安全な使用法に関する情報を広く伝達するために，医療従事者団体およびその他のメディアと協力している。

文 献

1） Lambertz CK et al. Premedication to Reduce Discomfort during Screening Mammography. *Radiology* 2008;248（3）:765-72.

◎Lidocaine〔リドカイン，アミド型局所麻酔薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No .05（03/05）R02

【 米 FDA 】

- **Abacavir［‘Ziagen’］および abacavir 含有の合剤（［‘Trizivir’］, ［‘Epzicom’］）：過敏反応, HLA-B*5701, 皮膚パッチテスト**

Abacavir (m arketed as ［‘Ziagen’］) and abaca vir-combination products (marketed as ［‘Trizivir’］and ［‘Epzicom’］) : hypersensitivity re action, H LA-B*5701, and skin pa tch testing

Drug Safety Newsletter Vol. 2, No. 1, 2009

通知日：2009/01/16

http://www.fda.gov/cder/dsn/2009_v2_no1/DSN_Vol2Num1.pdf

http://www.fda.gov/cder/dsn/2009_v2_no1/toc.htm

2008 年 7 月より, abacavir の添付文書中の枠組み警告では, 患者の abacavir 治療開始前にヒト白血球抗原アレルの HLA-B*5701 のスクリーニングを行うことが推奨されている。HLA-B*5701 のスクリーニングは abacavir の服用に伴う過敏反応（abacavir hypersensitivity reaction: ABC HSR）のリスクを低下させる。医療従事者は, 患者に ABC HSR が疑われる場合はただちに abacavir の投与を中止し, 再投与（rechallenge）しないこと。ABC HSR 検査皮膚パッチテスト（研究用）は, 診断に不確実性のある臨床症候群である ABC HSR を診断する際の補助として簡便な解決策とも考えられるが, 皮膚パッチテストの的中率は十分に明らかにされていない。致死的な全身反応のリスクを考慮すると, abacavir 再投与の根拠として皮膚パッチテスト使用を正当化することは難しい。

◇ ◇ ◇

Abacavir 硫酸塩（［‘Ziagen’］および合剤の［‘Trizivir’］, ［‘Epzicom’］）は, HIV-1（ヒト免疫不全ウイルス 1 型）感染の治療を適応とするヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬であり, 重篤で時として致死的な特有の過敏反応との関連が認められている。ABC HSR は, abacavir による治療開始から通常 6 週間以内に発現する多臓器症候群である [1)]。最も多くみられる ABC HSR の症状は, 発熱（症例の 80%以下）, 発疹（70%以下）, 倦怠感/疲労, 悪心, 嘔吐などである。ABC HSR の徴候および症状はその他に, 筋肉痛または関節痛, 頭痛, 下痢, そう痒症, 低血圧, 種々の呼吸器症状がある。ABC HSR が発現した場合はただちに abacavir の投与を中止し, 再投与により死亡する可能性があるため [2)] 永続的に中止する必要がある。

ABC HSR が患者にもたらす深刻な結果と HIV 治療における abacavir の有用性とを考えると, ABC HSR の正確な診断は非常に重要であるが, 残念なことに診断が難しい場合がある。ABC HSR は, 一般の感染症に類似している場合や, HIV 治療に用いられる他の併用薬/予防薬でみられる有害事象や HIV 患者に多くみられる日和見感染症と混同される場合がある。文献のレビューでは, abacavir 服用の有無に関係なく ABC HSR の誤診断が患者の約 2～7%に生じる可能性が示されている [1, 3)]。

ABC HSR の発現との関連が示されているリスク因子として, ヒト白血球抗原の HLA-B*5701 があ

る [4, 5]。前向き無作為化臨床試験（PREDICT-1）では，HLA-B*5701 が陽性の患者には abacavir による治療を行わないことにより，臨床的に ABC HSR が疑われる症例の発生率が 7.8％から 3.4％に有意に低下した [6]。当試験のデータから，abacavir による治療中に ABC HSR を発現する可能性がある患者の割合は HLA-B*5701 陽性患者で 61％であり，一方，陰性患者では 4.5％であることが示唆されている。2008 年 7 月より，abacavir の添付文書中の枠組み警告では，患者の abacavir 治療開始前に HLA-B*5701 のスクリーニングを行うことが推奨されている [6]。

HLA-B*5701 の遺伝子スクリーニングを実施し，HLA-B*5701 陽性患者には abacavir による治療を行わないとしても，一部の患者に ABC HSR が発現する可能性がある。前述のように，HLA-B*5701 で ABC HSR 発現の有無が 100％予測できるわけではない。HLA-B*5701 陰性患者でも ABC HSR を示唆する徴候や症状が発現する可能性がある。したがって医療従事者は，abacavir の服用患者に ABC HSR の徴候や症状がないか慎重にモニタリングすべきである**（表 1）**。

医療従事者は，患者に ABC HSR が疑われる場合はただちに abacavir の投与を中止し，再投与しないこと。

ABC HSR が疑われる症例を免疫学的に確認する皮膚パッチテストを用いた研究報告がいくつか公表されている [7, 8]。特に，HLA-B*5701 陽性の白人患者と黒人患者を対象とした ABC HSR の人種差の解析では，HSR が発現した白人患者では黒人患者よりも皮膚パッチテストで陽性を示す割合が高かった [8]。HLA-B*5701 陽性で HSR が発現した黒人患者 10 人のうち 5 人は皮膚パッチテストで陽性，5 人は陰性であった[A]。これらのデータは，皮膚パッチテストでは HLA-B*5701 陽性患者における ABC HSR 発現の有無を予測できなかったことを示している。逆に，臨床的に ABC HSR が疑われる症例の基準に合致する患者で，皮膚パッチテストを受けた白人患者の 32.3％（42/130 人），黒人患者の 7.2％（5/69 人）のみが ABC HSR の皮膚パッチテストで陽性であった。医療従事者は，ABC HSR の症例を免疫学的に確認する皮膚パッチテストの使用はまだ研究段階にあり，皮膚パッチテストの妥当性が臨床的に確認されていないことを認識していなければならない。皮膚パッチテストでは真の ABC HSR 症例を見落すか，偽陽性の結果を示す可能性がある。一般集団における皮膚パッチテスト結果の正確性は不明である。

HSR が疑われる患者への abacavir 再投与に関連したリスク，すなわち死亡リスクの上昇を考慮すると，すべての患者について ABC HSR はやはり臨床的に診断しなければならない**（表 1）**。皮膚パッチテストの使用は，診断の不確実な臨床症候群を診断する際の補助として簡便な解決策であるとも考えられるが，abacavir の皮膚パッチテストの陽性的中率，陰性的中率が十分に明らかにされていないため，致死的な可能性のある abacavir 再投与を正当化するために皮膚パッチテストを用いることは危険である。

[A] HLA-B*5701 陽性で HSR が発現した白人患者では，57 人中 42 人は皮膚パッチテストで陽性，15 人は陰性であった（文献 8 参照）。

表 1：ABC HSR の臨床的診断に用いられる「2 器官系以上で 2 つ以上の徴候・症状の発現」の規準に関する分類および徴候・症状

器官系	徴候・症状
分類 1	発熱
分類 2	発疹
分類 3	悪心，嘔吐，下痢，腹痛
分類 4	倦怠感，疲労，筋肉痛または関節痛
分類 5	息切れ，咳嗽，咽喉痛

◇関連ウェブサイト

・Abacavir［‘Ziagen’］の添付文書：
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020977s017,020978s020lbl.pdf

・Avacavir 硫酸塩と lamivudine の合剤［‘Epzicom’］の添付文書：
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021652s005lbl.pdf

・Avacavir 硫酸塩，lamivudine，zidovudine の合剤［‘Trizivir’］の添付文書：
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021205s018lbl.pdf

・Abacavir 製品の Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）：
http://www.fda.gov/cder/Offices/ODS/MG/abacavirMG.pdf

・HIV-1 感染の成人・青少年患者における抗レトロウイルス薬の使用ガイドライン：
http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf

文　献

1） Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. AIDS. 2008;22(9):999-1007.

2） Escaut L, Liotier JY, Albengres E, et al. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. AIDS. 1999;13(11):1419-20.

3） Hernandez J, Cutrell A, Bonny T, et al. Diagnosis of abacavir hypersensitivity reactions among patients not receiving abacavir in two blinded studies. Antivir Ther. 2003;8:L88.

4） Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet. 2002;359(9308):727-32.

5） Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet. 2002;359(9312):1121-2.

6） Abacavir の添付文書： http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020977s017,020978s020lbl.pdf

7） Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008; 358:568–79.

8） Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of Human Leukocyte Antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. Clin Infect Dis. 2008;46:1111-18.

参考情報

＊：日本の抗 HIV 治療ガイドラインは以下 URL を参照。
http://www.haart-support.jp/guideline2008.pdf

◆関連する医薬品安全性情報
Vol.6 No.19（2008/09/18）【 米 FDA 】

◎Abacavir〔アバカビル，核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI），抗 HIV 薬〕
国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No .05（03/05）R03

【 米 FDA 】

• Atomoxetine［‘Strattera’］：重篤な肝障害

Atomoxetine (Marketed as［‘Strattera’］): serious liver injury

Drug Safety Newsletter Vol. 2, No. 1, 2009

通知日：2009/01/17

http://www.fda.gov/cder/dsn/2009_v2_no1/DSN_Vol2Num1.pdf

http://www.fda.gov/cder/dsn/2009_v2_no1/toc.htm

（抜粋）

2004 年に注意欠陥/多動性障害（ADHD）治療薬 atomoxetine の添付文書が改訂され，重篤な肝障害の情報が追加された。FDA は 2005 年 1 月～2008 年 3 月に，atomoxetine の服用に伴う重篤な肝障害の市販後症例報告を 6 件受けた。重篤な肝障害を発現したこれらの患者で肝移植を要した患者はいなかった。重篤な肝障害の患者 1 人は死亡したが，atomoxetineとの因果関係や同薬の関与は明らかではない。患者および介護者は，atomoxetine による治療中に肝障害の徴候および症状がみられないか注意すべきである。患者が黄疸を呈した場合や臨床検査値で肝毒性が示された場合には，atomoxetine の使用を中止し，その後も再開すべきではない。

◇ ◇ ◇

FDA は atomoxetine を服用した患者における重篤な肝障害の報告を引き続き受けている。Atomoxetine は，小児（6 歳以上）および成人の ADHD の治療に用いる初の非中枢神経刺激薬と

して 2002 年 11 月 26 日に FDA の承認を受けた [1]。Atomoxetine の治療効果は，ノルエピネフリン再取り込みの選択的阻害作用によると考えられている。2002～2007 年に米国では約 330 万人の患者が atomoxetine の処方を受けた。このうち約 210 万人（64%）は 17 歳以下の小児であった [2]。

Atomoxetine の市販前試験では重篤な肝障害のシグナルは検出されなかったが，公表された市販後の文献報告 2 報では atomoxetine による肝炎の症例が確認されている [3,4]。このうち 1 報では，atomoxetine の再投与による症状再発（positive rechallenge）が報告されている[A]。これらの報告を受け，2007 年[B]には atomoxetine の添付文書に重度の肝障害のリスク上昇に関する太字警告が追加された。

FDA は 2004 年の添付文書改訂以降，atomoxetine 服用患者における重篤な肝障害の報告をさらに 6 件受けた。FDA に提出された製薬企業からの情報と新たな文献の評価の後，2007 年に同薬添付文書が再改訂された。同薬添付文書の「警告および使用上の注意」の項では，処方者に対し同薬の服用に伴う重度の肝障害のリスクに関する勧告が行われている [1]。医療従事者および患者は，atomoxetine の服用に伴う重篤な肝障害に注意し，発現症例は FDA の MedWatch に報告すべきである。

AERS（有害事象報告システム）上の atomoxetine に関連する肝障害 6 症例について，FDA の解析を以下の通り要約する。これらの報告は 2005 年 1 月～2008 年 3 月 19 日に受けた。6 例中 2 例は医学文献でも報告されている [3,4,5]。

表 1 にこれらの症例の特徴を要約で示した。6 例中 5 例は 17 歳以下の患者の報告であった。

4 例では，患者は黄疸に加えて疲労，食欲減退，腹痛，悪心，嘔吐のいずれか 1 つ以上の症状を呈した。6 例中 3 例では診断時に急性の肝機能障害が観察された。肝機能障害は，プロトロンビン時間の延長〔INR（国際標準比）高値〕や，ビリルビンの排泄能力の低下から明らかであった。2 例では肝酵素値の顕著な上昇がみられた。うち 1 例では，AST および ALT の最高値がそれぞれ 6,619 IU/L〔ULN（基準値上限）の 73 倍〕，5,182 IU/L（ULN の 86 倍），総ビリルビン（TB）最高値が 14.7 mg/dL であった。肝酵素上昇がみられたこれら 2 例では，A 型，B 型，C 型肝炎ウイルス，エプスタイン・バーウイルス（EBV）のウイルス力価，サイトメガロウイルス（CMV）IgM は陰性であった。2 例のうち 1 例では肝生検で炎症/線維化，もう 1 例では中等度の削り取り壊死（piecemeal necrosis）[*1] を伴う炎症がみられた。

半数以上の患者が入院したが，肝移植を要した患者はいなかった。4 人は atomoxetine の服用中止後に回復した。成人男性患者 1 人は肝腎不全で死亡した。この症例については詳細が明らかでなく，患者の死亡における atomoxetine の関与の有無や程度は不明である。この患者は ADHD 治療のため，2 年間にわたり atomoxetine 80 mg/日と methylphenidate を交互に使用していた。

今回の 6 例中，患者 3 人に他の薬剤の使用歴があり，acetaminophen（鎮痛解熱薬）を随時使用していた例，最近 mebendazole（駆虫薬）を単回使用した例，quetiapine（抗精神病薬）を併用していた例があった。このうち肝障害に関与したと考えられる薬剤はなかった。

[A] 文献 3 には，自発報告（市販後～2006 年 11 月）から特定された atomoxetine と関連のある症例が 3 例報告されており，その内 2 例は文献 4 と 5 の症例（各 1 例）である。残り 1 例が positive rechallenge が見られた症例である。

[B] 原文では 2004 年となっているが，引用文献の症例や内容から考えて 2007 年が正しいと思われる。

市販後報告では，atomoxetine と重篤かつ特異体質性の肝障害との関連性が示されている。臨床上の詳細な記述が十分ではなく，atomoxetine と肝障害との関連性について説得力のある説明ができない症例もある。Atomoxetine による肝障害の機序はいまだ不明である。FDA は atomoxetine に関連した重篤な肝障害の報告について，AERS（有害事象報告システム）のモニタリングを継続する。

FDA は医師に以下の事柄を推奨する。

- 患者に疲労，食欲喪失，悪心，嘔吐，そう痒症，暗色尿，眼の強膜または皮膚の黄疸，右上腹部の圧痛，あるいは原因不明の「インフルエンザ様」症状や徴候が最初に現れた時点でただちに担当医に連絡するよう患者を指導する
- 患者に肝障害の徴候や症状がみられた場合は，肝酵素値を測定する
- 患者に黄疸がみられる場合や臨床検査値から肝障害が示される場合は，atomoxetine による治療を中止し，今後も再開しない
- FDA の MedWatch プログラム[C]に重篤な肝障害の症例を報告する

表 1：Atomoxetine に関連する重篤な肝障害 6 例の特徴

年齢（歳）	中央値	10.5
	範囲	6～26
性別	男性	n = 4
	女性	n = 2
投与量 (n = 4)	中央値	32.5 mg
	範囲	10～80 mg
事象発現までの期間（日）	中央値	62.5
	範囲	21～730
報告元	米国	n = 5
	米国以外	n = 1
重篤な転帰	入院	n = 5
	死亡	n = 1

文　献

1） Atomoxetine［‘Strattera’］の添付文書：
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021411s024s025s026lbl.pdf

2） Verispan Vector One®: National, Total Patient Tracker (TPT), 2002-2007,（データ抽出日 2007 年 9 月）.

3） Bangs ME, Ling J, Zhang S, et al. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *Drug Safety*. 2008;31(4):345-54.

4） Stojanovski SD, Casavant MJ, Hayat MM, et al. Atomoxetine-induced hepatitis in a child. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(1):51-5.

5） Lim JR, Faught PR, Chalasani NP. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children. *J Pediatr*. 2006;148(6):831-4.

[C] www.fda.gov/medwatch/

参考情報

＊1：肝小葉辺縁部と門脈域との境界部に認められる肝細胞壊死で，慢性活動性肝炎の特徴的な所見。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.3 No.04（2005/02/24）【英 MHRA】，Vol.3 No.01（2005/01/13）【 米 FDA 】

◎Atomoxetine〔アトモキセチン，NRI〕国内：申請中（2009/01/13 現在） 海外：発売済

Vol.7（2009） No .05（03/05）R04

【 米 FDA 】

• 2008 年 4～6 月期，7～9 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 ri sks/new safety information iden tified by the Adverse E vent Reporting System（AERS）

FDA CDER，Drug Information

通知日：2009/02/04

http://www.fda.gov/cder/aers/potential_signals/potential_signals_2008Q2.htm

http://www.fda.gov/cder/aers/potential_signals/potential_signals_2008Q3.htm

表 1 と **2** は，2008 年 4～6 月期（**表 1**），7～9 月期（**表 2**）に AERS データベースを用いて特定したすべての重篤なリスクのシグナル/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，本表に掲載した医薬品に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，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）の策定要求，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様々な措置をとることがある。

FDA は，ある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に，あるいは患者が使用を中止するように示しているわけではないことを強調したい。**表 1** と **2** 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，シグナル/新たな安全性情報を個別に評価し，必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表 1：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（2008 年 4～6 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	2009 年 1 月時点の追加情報
Temsirolimus［‘Torisel’］	添付文書表示の混同による誤った用量の投与	FDA/CDER の medication error division は Institute for Safe Medication Practices（ISMP）[*1] といくつかの検討事項について密接に協力している。FDA，ISMP ともに temsirolimus の左記検討事項の評価を行っている。本検討事項に関する ISMP の考察[A]を参照。
Levonorgestrel［‘Plan B’］	失神および意識消失	FDA は現時点で，限られた入手情報をもとに何らかの措置をとる必要はないと判断した。モニタリングは継続している。
Simvastatin［‘Zocor’］と Amiodarone［‘Cordarone’］	相互作用による横紋筋融解	2008 年 8 月付の FDA Alert[*2] で，特に高用量の simvastatin で横紋筋融解リスクが上昇することを報告した。
Aripiprazole［‘Abilify’］	トルサード ド ポアン，肝毒性，血液疾患	これらの検討事項は，新規化合物（NME）市販後安全性評価試行プログラム[B]の一環として行った aripiprazole に伴う有害事象レビュー中に特定された。FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，これらの検討事項を評価している。
フルオロキノロン系抗菌薬	中枢神経系有害事象	左記事象の他，腱炎と腱断裂のリスクに関して FDA は 2008 年 7 月に添付文書に「枠組み警告」を追加した[*3]。FDA は発作など中枢神経系有害事象の「枠組み警告」への記載を検討していたが，既に「警告」の項で十分な記載がなされていると判断した。
Trazodone	心電図 QT 延長	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。
Etravirine［‘Intelence’］	精神神経系有害事象	FDA は現時点で，限られた入手情報をもとに何らかの措置をとる必要はないと判断した。モニタリングは継続している。
Valsartan［‘Diovan’］	溶血性貧血	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。
Furosemide［‘Lasix’］，Torsemide［‘Demadex’］，Spironolactone［‘Aldactone’］	重篤な皮膚反応	FDA は左記 3 種の利尿薬の添付文書表示が適切かを判断するため，本検討事項を評価している。
Orlistat［‘Xenical’］	直腸出血	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。
ロイコトリエン受容体拮抗薬	自殺行動，自殺	FDA は 2008 年 3 月付で早期伝達[*4]，2009 年 1 月付で更新情報[*5]を通知した。
Phenylephrine HCl 注射液	添付文書表示の混同による誤った用量の投与および過量投与	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。
Propafenone［‘Rythmol’］	肝毒性	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。
スルホニル尿素系糖尿病薬	G6PD[C]欠損を有する/有しない溶血性貧血	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。

A http://www.factsandcomparisons.com/assets/hpdatenamed/20080801_Aug2008_ismp.pdf
B http://www.fda.gov/cder/drug/postmarketing_safety/default.htm
C グルコース-6-リン酸脱水素酵素

表 2：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（2008 年 7～9 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	2009 年 1 月時点の追加情報
Codeine 含有鎮咳薬	小児における有害事象	本検討事項は小児における咳止め・かぜ薬の安全性をモニタリングする進行中の取り組みの一環として提起された。米国大衆薬協会による OTC の小児用咳止め・かぜ薬ラベル変更に関する FDA の声明，および長時間作用型 hydrocodone 含有鎮咳剤［‘Tussionex Pennkinetic Extended -Release Suspension’］に関する情報[*6]を参照。
経口ビスホスホネート系薬剤	食道癌	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。2009 年 1 月に FDA 職員が *NEJM* 誌に症例報告概要[D]を公表した。
Mefloquine HCl［‘Lariam’］	精神系有害事象	現行添付文書の「警告」の項には精神系有害事象の記載があるが，FDA はこの記載が適切かを再評価している。 ［‘Lariam’］添付文書[E]を参照。
Minocycline	甲状腺障害	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。
Bupivacaine[F]の輸液ポンプによる関節内注入	軟骨溶解	FDA（CDER と CDRH）は，術後痛における局所注入（適応外使用）に関連する本検討事項について評価中である。
選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）およびセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）：抗うつ薬	先天性欠損	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。
Propylthiouracil および Methimazole	肝毒性	FDA と National Institute of Child Health and Human Development（国立小児保健発達研究所）は，小児の甲状腺機能亢進症治療後の肝障害についての理解を深めるため，合同で本検討事項の評価を行っている。「小児のグレーブス病[*7]治療後の肝毒性に関する会議録，2008 年 10 月 28 日」[G]参照。
Phenytoin 注射液	急速な注入による心停止	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本検討事項を引き続き評価している。
経口 terbinafine［‘Lamisil’］	精神系有害事象	本検討事項は Best Pharmaceuticals for Children Act（BPCA：小児用医薬品法）に従い実施された terbinafine に伴う有害事象のレビュー中に特定された。 AERS データのレビューからの情報は 2008 年 11 月諮問委員会で提示された[H]。 FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，全ての年齢層について本検討事項を引き続き評価している。

[D] Wysowski, DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009 Jan 1;360(1):89-90. http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/1/89（本号の文献紹介参照）

[E] http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?id=8334&type=pdf&name=73fd4b71-bedb-490d-a722-7677b5025bc0

[F] 原文記事中では bupivicaine。

[G] Hepatic Toxicity Following Treatment for Pediatric Graves' Disease Meeting October 28, 2008 http://bpca.nichd.nih.gov/outreach/upload/Hepatic-Toxicity-10-28-08-final-final-01-09-09.pdf

[H] http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4399s1-09%20(Lamisil).pdf

参考情報

＊1：米国の非営利団体で，医薬品の安全使用を目的として医療従事者や患者に教育を行っている。ISMP のサイトは次の URL を参照。http://www.ismp.org/

＊2：医薬品安全性情報 Vol.6 No.19（2008/09/18）【 米 FDA 】参照

＊3：同 Vol.6 No.16（2008/08/07）【 米 FDA 】参照

＊4：同 Vol.6 No.09（2008/05/02）【 米 FDA 】参照

＊5：同 Vol.7 No.04（2009/02/19）【 米 FDA 】参照

＊6：同 Vol.6 No.10（2008/05/15），No.21（2008/10/16）【 米 FDA 】参照

＊7：甲状腺機能亢進症の一種で，一般に眼球突出を伴う。バセドウ病と同義。

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No .05（03/05）R05

【 EU EMEA 】

• Toremifene［‘Fareston’］：QT 間隔延長の可能性のため禁忌の追加を勧告

European Medicines Agency recommends new contraindication for toremifene［‘Fareston’］

Press Release，Questions and Answers

通知日：2009/01/22

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fareston/2760309en.pdf

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fareston/FarestonQ&A_2328209en.pdf

◆Press Release

EMEA（欧州医薬品庁）は，Orion Pharma社のtoremifene［‘Fareston’］について，QT間隔延長や他の心臓障害のリスクがある患者に使用すべきでないと勧告した。

EMEAのCHMP（医薬品委員会）は，［‘Fareston’］の服用患者にQT間隔延長が起こる可能性があるとの懸念から，同薬のレビューを行った。QT間隔とは，心電図におけるQ波の開始点からT波の終了点までの時間である。QT間隔延長がみられる患者は心室性不整脈（危険で不規則かつ急速な心拍）を起こすリスクがある。

［‘Fareston’］は1996年から欧州連合（EU）で製造販売承認されている。同薬は，閉経後の女性患者におけるホルモン依存性転移性乳癌のホルモン治療薬*[1] として承認されている。

CHMPは，2009年1月19～22日の会議で入手データのレビューを完了し，［‘Fareston’］のベネフィットはリスクを上回っているものの，使用を制限すべきであると結論した。CHMPは，下記の患者には今後［‘Fareston’］を使用すべきでないと勧告した。

- QT 間隔延長
- 電解質異常，特に低カリウム血症
- 臨床的に重要な徐脈
- 臨床的に重要な心不全（左心室の駆出率低下を伴う場合）
- 症候性不整脈の既往

さらにCHMPは，QT間隔を延長させる他の医薬品と［‘Fareston’］を併用すべきでないと勧告した。

［‘Fareston’］を処方する医師は，改訂された製品情報（PI）*[2] に従うこと。また，［‘Fareston’］を服用中の患者は，質問や懸念がある場合，担当医や薬剤師に相談すること。

このEMEAの勧告は，法的拘束力がある決定を採択するため，欧州委員会（EC）に提出された。

◆Questions and Answers（抜粋）

◇CHMPがレビューした安全性情報

CHMPは，250人の男性に［‘Fareston’］（3用量群），抗菌薬のmoxifloxacin（QT間隔延長を引き起こすことが知られている），プラセボを投与した試験のレビューを行った。［‘Fareston’］群で，moxifloxacin群と類似のQT間隔延長がみられた。［‘Fareston’］の用量が高いほど，心臓への影響が大きかった。本試験は男性で行われたが，この結果は女性に対しても重要であると考えられた。主な理由は，女性は男性よりもQT間隔が長い傾向があり，［‘Fareston’］を服用時にこの副作用をより受けやすいと考えられるためである。

参考情報

＊1　Toremifene［‘Fareston’］は非ステロイド系抗エストロゲン薬（tamoxifen の誘導体）で，エストロゲンの作用を阻害して乳癌の増殖を抑制する。

＊2：［‘Fareston’］の製品情報はまだ改訂されていないが，現在の製品情報は下記のサイトを参照。 http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fareston/H-091-PI-en.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.7 No.05（2009/03/05）

◎Toremifene〔トレミフェン，非ステロイド系抗エストロゲン薬，乳癌治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No .05（03/05）R06

【 EU EMEA 】

• 注意欠陥/多動性障害（ADHD）治療用の methylphenidate 含有医薬品のレビューに関する Q&A

Questions and answers on the review of medicines containing methylphenidate

Questions and Answers

通知日：2009/01/22

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/methylphenidate/MethylphenidateQ&A_65828508en.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は，methylphenidate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，6歳以上の小児および青年の注意欠陥/多動性障害（ADHD）患者の治療において，これらの医薬品のベネフィットは引き続きリスクを上回っていると結論した。しかし同時に，欧州連合（EU）におけるこれらの医薬品の安全な使用を促進するため，処方情報の記述を統一すべきであると結論した*[1]。

◇Methylphenidate について

Methylphenidateは6歳以上の小児および青年のADHD患者の治療薬*[2]で，「精神刺激薬」のグループに属する。Methylphenidateは1950年代から販売されており，1990年代以降はADHDの治療薬として広く使用されている。Methylphenidateは［‘Ritalin’］，［‘Concerta’］，［‘Equasym’］，［‘Medikinet’］，［‘Rubifen’］等の様々な商品名ですべてのEU加盟国で販売されており，methylphenidateを即時放出する「即効型（immediate-release）」錠/カプセル，および数時間にわたり作用する「放出制御型（modified-release）」錠がある。

◇ADHD について

ADHDは小児が集中不能，運動亢進，衝動行為を持続的に示す状態であり，心理的，感情的，社会的，教育的な問題に至ることがある。

Methylphenidate含有医薬品は，心理的，教育的，社会的な介入を含む包括的治療プログラム（comprehensive treatment programme）の一環として，ADHDの治療に使用することができる。これらの介入措置は小児，親，教師を対象としており，情報や助言の提供から正式な心理療法まで多岐にわたる。Methylphenidateは，他の方法がADHDに奏効しなかった場合に，小児行動障害の専門医の監督下に限り処方されるべきである。

ADHD患者においてmethylphenidateは，脳の一部における神経細胞間の神経伝達物質であるノルアドレナリンとドパミンを増加させて，注意力，集中力，衝動行為をコントロールする部位の活動を高めると考えられている。

◇Methylphenidate 含有医薬品をレビューした理由

ここ数年間，methylphenidateの安全性について懸念が示されており，特に心血管障害や脳血管障害のリスクが懸念されている。その結果，欧州委員会（EC）はCHMPに対し，methylphenidate含有医薬品のリスク/ベネフィット・バランスの全面的な評価を行い，EUにおける製造販売承認の方針（維持，変更，一時停止，取り消し）に関する意見を取りまとめるよう依頼した。

◇CHMP がレビューしたデータ

CHMPは，methylphenidate含有医薬品の安全性に関するすべての入手情報をレビューした。これらの情報は，動物実験モデルやヒトで行われた研究，および医師や患者による市販後副作用報告から得られた。また，CHMPはADHDの治療ガイドライン，および治療開始前や治療中の患者の診断やモニタリングに関するガイドラインについて検討した。

レビューでは，心血管系の安全性（血圧上昇，心拍数増加，心調律の異常など），および脳血管系の安全性（脳卒中，片頭痛など）に焦点を当てた。また，精神医学的問題，成長や性成熟の遅れとmethylphenidateとの関連を示すエビデンスの有無について調査し，治療による長期的影響に関する情報も調査した。

◇CHMP の結論

CHMPは，包括的治療プログラムの一環として，methylphenidate含有医薬品を6歳以上の小児および青年のADHD患者に承認適応の範囲で使用する場合，これらの使用を直ちに制限する必要はなく，methylphenidate含有医薬品のベネフィットは引き続きリスクを上回っていると結論した。しかし，methylphenidate含有医薬品の安全な使用を促進するため，処方に関する助言，および患者に対する治療開始前の診断や治療中のモニタリングに関する助言が新たに必要であると結論した。

Methylphenidateの安全性について医師に提供される情報はEU域内で一貫していないため，CHMPはEU加盟国で製造販売承認を受けているすべてのmethylphenidate含有医薬品の製品情報（PI）に以下の情報を含めるべきであると結論した。

- Methylphenidate による治療開始前に，すべての患者に対し血圧や心拍数に問題がみられないか検査を行うこと。また，心血管系の問題について家族歴を調査すること。これらに問題がある患者については，専門医による診断なしに治療を開始しないこと。
- Methylphenidate による治療中は，定期的に血圧と心拍数をモニタリングすること。また，何らかの問題が発現した場合は直ちに精密検査を行うこと。
- Methylphenidate の長期的影響に関する情報は不足している。患者が methylphenidate を１年以上使用している場合，医師は少なくとも１年に１回は同薬による治療を中断し，治療継続の必要性について判定すること。
- Methylphenidate の使用により，うつ病，自殺念慮，敵意，精神病，躁病などの精神疾患が発現したり悪化することがある。すべての患者に対し，治療開始前にこれらの疾患について慎重

に診断を行い，治療中は精神症状について定期的にモニタリングすること。
・ Methylphenidate による治療中は，患者の身長と体重をモニタリングすること。

またCHMPは，methylphenidate含有医薬品の安全性をモニタリングし，これらの使用による長期的リスクを最小化させるため，「リスク管理計画（risk management plans）」を策定するよう助言した。本計画には，methylphenidateを処方する医師向けの教育資料の作成を含めるべきである。さらにCHMPは，methylphenidate含有医薬品の安全性に関する現在進行中の研究で得られた情報を，入手次第直ちに評価するとともに，methylphenidateの長期的影響に関する研究をさらに行うべきであると助言した。

Methylphenidate含有医薬品の製品情報（PI）を改訂する予定であるが，変更事項の詳細は下記のサイトを参照。 http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/methylphenidate/4461609en.pdf

◇患者および処方者に対する助言

・ Methylphenidate 含有医薬品は，包括的治療プログラムの一環として，6 歳以上の小児および青年の ADHD 患者に対する治療に引き続き適している。
・ これらの医薬品は，必ず改訂された製品情報（PI）に従って処方および使用すること。
・ 患者，親，保護者は，何か質問がある場合，担当医や薬剤師に話すこと。

以上のCHMPの意見は間もなくECに提出され，すべてのEU加盟国に適用される正式な決定の採決が行われる予定である。

参考情報

＊1：本件について同時に通知された Press Release は下記のサイトを参照。
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/methylphenidate/2231509en.pdf

＊2：上記の Press Release の注釈に，「一部の methylphenidate 含有医薬品は成人患者のナルコレプシーの治療用として使用されているが，本レビューではこの適応について評価が行われていない」と記載されている。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.20（2007/10/04），Vol.5 No.06（2007/03/22），
【カナダ Health Canada】Vol.4 No.12（2006/06/15），Vol.4 No.20（2006/10/05）

◎Methylphenidate〔メチルフェニデート，中枢神経刺激薬，ADHD 治療薬，
ナルコレプシー治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No .05（03/05）R06

【 EU EMEA 】

• Rimonabant［‘Acomplia’］/［‘Zimulti’］:欧州連合における製造販売承認を取り消し

Rimonabant［‘Acomplia’］/［‘Zimulti’］: W ithdrawal of the marketin g authorisation in European Union

Public Statement

通知日:2009/01/30

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/3945709en.pdf

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zimulti/3956009en.pdf

（抜粋）

Rimonabant［‘Acomplia’］/［‘Zimulti’］は，肥満患者（BMI≧30 kg/m^2），または過体重（BMI≧27 kg/m^2）で 2 型糖尿病，脂質異常症などの関連するリスク因子を有する患者の食事/運動療法の補助を適応としている。

2008 年 11 月 13 日，［‘Acomplia’］が販売されていたすべての欧州連合（EU）加盟国において製造販売承認が一時停止された*[1]。［‘Zimulti’］については，最初に製造販売承認を取得して以来，EU 域内では販売されていない。

2008 年 12 月 5 日，［‘Acomplia’］/［‘Zimulti’］の製造販売承認取得者（MAH）である Sanofi-Aventis 社は，これら 2 剤の承認を自主的に取り下げる決定を欧州委員会（EC）に通知した。同社は，適応症すべてで進行中の rimonabant 臨床開発プログラムの中止を決定したため，これら 2 剤の承認一時停止を撤回するための新たな臨床データは得られないであろうと述べた。

2009 年 1 月 16 日，EC は［‘Acomplia’］/［‘Zimulti’］の製造販売承認取り消しの決定を通知した。この決定を受けて，これら 2 剤の EPAR（European Public Assessment Report:欧州公開医薬品審査報告書）を改訂し，製造販売承認が無効となったことを反映させる予定である。

参考情報

＊1:医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.6 No.26（2008/12/25）を参照。

◎Rimonabant〔リモナバン，カンナビノイド 1 型受容体拮抗薬（肥満または過体重患者の減量薬）〕

国内:開発一時停止（2008/11/06 発表） 海外:販売中止（欧州）

Vol.7（2009） No .05（03/05）R07

【WHO】

• Rimonabant［‘Acomplia’］:EMEA が欧州連合における製造販売承認一時停止を勧告

Marketing authorization for rimonabant to be suspended across the European Union since the benefits of the medicine do not outweigh its risks

Drug Alerts（Alert No. 119）

通知日:2008/10/25

http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_119_Rimonabant.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は肥満治療薬のrimonabant［‘Acomplia’］について，同薬使用によるベネフィットがリスクを上回らないため，欧州連合における製造販売承認の一時停止を勧告した*[1]。

勧告の詳細については，医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.6 No.26（2008/12/25）を参照。

参考情報

＊1: EMEA の勧告を受けて，rimonabant の製造販売承認取得者（MAH）である Sanofi-Aventis 社は承認を自主的に取り下げ，欧州委員会（EC）は承認取り消しを決定した（本号の EMEA の記事を参照）。

◎Rimonabant〔リモナバン，カンナビノイド 1 型受容体拮抗薬（肥満または過体重患者の減量薬）〕

国内:開発一時停止（2008/11/06 発表） 海外:販売中止（欧州）

Vol.7（2009） No .05（03/05）R08

【WHO】

- **EMEA が乳癌治療薬 toremifene を QT 間隔延長や他の心臓障害のリスクがある患者に使用しないよう勧告**

Toremifene should not be used in patients at risk of QT-prolongation or other heart problems: recommendation from the European Medicines Agency

Drug Alerts（Alert No. 120）

通知日：2009/01/23

http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_120_toremifene.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は乳癌治療薬のtoremifeneについて，QT間隔延長や他の心臓障害のリスクがある患者に使用すべきでないと勧告した。

勧告の詳細については，本号のEMEAの記事を参照。

◎Toremifene〔トレミフェン，非ステロイド系抗エストロゲン薬，乳癌治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

II. 文献紹介

Vol.7（2009） No .05（03/05）R10L

- **経口ビスホスホネート系薬剤の使用に伴う食道癌の報告**

Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use

Wysowski DK.

【N Engl J Med. 2009 Jan 1;360（1）:89-90.】

Correspondence 欄に，FDA の有害事象報告データベースで特定された alendronate の重篤なシグナル/新たな安全性情報に関する情報が掲載されたので，以下に簡単に紹介する。この見解は著者個人によるものであり，必ずしも FDA の公的見解ではない。

◇　◇　◇

FDA は，alendronate（[‘Fosamax’]，Merck 社）を使用しており，食道癌の診断を受けた報告を，米国内で 23 件，欧州および日本からは 31 件受けた（1995 年の販売開始～2008 年 5 月）。

米国の 23 例は alendronate を被疑薬（21 例），併用薬（2 例）としており，8 例の死亡報告があり，23 例中 18 例が女性，年齢の中央値は 74.0 歳であった。投与量の情報があった症例では alendronate を 10 mg/日，70 mg/週などの服用量であり，薬剤の使用から食道癌の診断までの期間の中央値は 2.1 年であった。

欧州および日本の 31 例（21 例は alendronate を被疑薬とした報告）のうち，6 例の死亡報告があり，22 例は女性で，年齢の中央値は 68.5 歳であった。服用量は alendronate を 10 mg/日，70 mg/週などであった。薬剤の使用から食道癌の診断までの期間の中央値は 1.3 年であった。

Alendronate は，服用指示を遵守せずに同薬を服用した場合，食道炎との関連があるとされる[1~3]。びらん性食道炎患者の生検で，alendronate 錠剤の粉末に類似した結晶物質が認められており[4,5]，alendronate が発癌作用をもつ可能性が考えられる。著者は，食道腺癌の前駆病変であるバレット食道の患者には経口ビスホスホネート系薬剤の処方は避けるべきであり，経口ビスホスホネート系薬剤が食道癌の潜在的なリスク因子であるか研究すべきであるとしている。

文　献

1） Maconi G, Bianchi Porro G. Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1889-1890.

2） De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-1021.

3） Ryan JM, Kelsey P, Ryan BM, Mueller PR. Alendronate-induced esophagitis: case report of a recently recognized form of severe esophagitis with esophageal stricture -- radiographic features. *Radiology* 1998;206:389-391.

4） Ribeiro A, DeVault KR, Wolfe JT III, Stark ME. Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc* 1998;47:525-528.

5） Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA, Yardley JH, Wu T-T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol* 1999;12:1152-1157.

参考情報

＊1：逆流性食道炎に起因する病変で，通常は扁平上皮で覆われている下部食道が，胃粘膜に類似した円柱上皮に置き換わった状態。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.7 No.05（2009/03/05）【米 FDA】

◎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

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼　喜美子，芦澤　一英