# 医薬品安全性情報 Vol.7 No.06（2009/03/19）

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（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）】

- Drug Safety Update Vol.2, No.7, 2009
  - Tibolone［‘Livial’］: 乳癌再発リスクの上昇 .....2

【米 FDA（U. S. Food and Drug Administration）】

- Drug Safety Newsletter Vol. 2, No. 1, Summer 2009
  - 禁煙補助薬 varenicline［‘Chantix’］, bupropion〔［‘Zyban’］およびジェネリック〕: 自殺念慮および自殺行動.....4
- Clopidogrel bisulfate［‘Plavix’］: 他剤併用時の有効性低下に関する早期伝達 .....9
- Drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］: 重篤な出血のリスク上昇に関する早期伝達 .....11

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.1, 2009
  - Botulinum toxin A ［‘Botox’］, ［‘Dysport’］: 毒素拡散による有害反応.....13
  - プロトンポンプ阻害薬と骨折のリスク.....14

注 1）［‘○○○’］の○○○は当該国における商品名を示す。
注 2）医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

**各国規制機関情報**

**Vol.7（2009） No.06（03/19）R01**

**【 英 MHRA 】**

**• Tibolone［‘Livial’］:乳癌再発リスクの上昇**

**Tibolone［‘Livial’］: Increased risk of breast cancer recurrence**

**Drug Safety Update Vol.2, No.7, 2009**

通知日:2009/02/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON038626&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON038625

**◇要旨**

Tibolone［‘Livial’］は乳癌の既往がある女性患者で乳癌再発のリスクを上昇させる。乳癌が既知または疑われる患者，乳癌の既往がある患者には tibolone を使用しないこと。

**◇Tibolone について**

Tibolone は合成ホルモン療法薬*[1] で，更年期障害の第一選択薬，および骨折のリスクが高い閉経後の女性患者における骨粗鬆症予防の第二選択薬として製造販売承認を受けている。

**◇Tibolone と乳癌**

Tibolone 服用患者の乳癌リスクについては臨床試験データが少なく，疫学研究の結果は矛盾している。Million Women Study[1)] では，tibolone 服用患者の乳癌リスクは非服用患者に比べて有意に高いことが示された〔相対リスク 1.5，95%CI［1.3～1.7］〕。Tibolone 服用患者の乳癌リスク上昇の程度は，エストロゲンの単独 HRT（ホルモン補充療法）を受けた患者と同程度であり，併用 HRT（エストロゲン＋プロゲストーゲン*[2]）を受けた患者よりも有意に低かった。乳癌リスクは tibolone の服用期間が長いほど上昇し，服用中止後数年以内でベースラインに戻った。General Practice Research Database（GPRD:一般診療研究データベース）[A] を用いた研究では，tibolone 服用による乳癌リスクの有意な上昇はみられなかった[2)]。従来の HRT とは異なり，tibolone はマンモグラフィにおける乳腺密度への影響は少ない。

乳癌治療薬（tamoxifen など）は更年期障害を悪化させることが多い。Tibolone は乳癌が既知または疑われる患者，および乳癌の既往がある患者には禁忌であるが，症例にもとづいたエビデンスでは，乳癌の既往がある患者の血管運動症状*[3] の治療に時々適応外使用されることが示されており，この点で tibolone が従来の HRT よりも安全であると認識されている可能性がある[3)]。

最近，乳癌の既往がある患者を対象とした LIBERATE 無作為化比較試験が，予定よりも 7 カ月早く中止された。その理由は，同試験では乳癌リスクについてプラセボに対する tibolone の非劣性

[A] GPRD については右記サイトを参照。 http://www.gprd.com/home/default.asp

を立証することができず，さらに重大なこととして，乳癌の再発リスクに有意な上昇が認められたためである。

**◇LIBERATE 試験について**

LIBERATE 試験は，乳癌の既往がある女性患者における tibolone の有効性と安全性を検討するためにデザインされた[4)]。

本試験は多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験で，5 年以内に原発性乳癌の手術を受けたことのある患者が登録された（tibolone 群 1,579 人，プラセボ群 1,569 人）。本試験の主な目的は，乳癌再発についてプラセボに対する tibolone の非劣性を証明することであった。

プラセボ群に比べ tibolone 群で乳癌再発率に有意な上昇が認められたため〔237 人 vs 165 人，ハザード比 1.4，95%CI［1.1～1.7］〕*4，本試験は早期に中止された。また，本試験ではプラセボ群に比べ tibolone 群で，腟の出血や点状出血の発生率上昇，および子宮内膜の肥厚が確認された。

**◇医療従事者への助言**

Tibolone（または従来の HRT）を，乳癌が既知または疑われる女性患者，あるいは乳癌の既往がある女性患者に使用しないこと。

**文 献**

1） Million Women's Steering Committee. *Lancet* 2003; 362:419.27.
2） Opatrny L, et al. *BJOG* 2008; 115: 169–75.
3） Trinh X-B, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 207–11.
4） Kenemans P, et al. *Breast* 2007; 16 （suppl 2）: S182–89.

---

**参考情報**

＊1: Tibolone はステロイド誘導体で，体内で急速に 3 種の活性代謝物に変換される。このうち 2 種（3α-OH-tibolone，3β-OH-tibolone）にはエストロゲン様作用があり，残りの 1 種（tibolone の⊿4 アイソマー）にはプロゲステロン様およびアンドロゲン様作用がある。

＊2: 黄体ホルモン（プロゲステロン）様作用をもつ物質の総称。経口服用が可能な化学合成品として，medroxyprogesterone，norethisterone，norgestrel などがある。

＊3: ほてり，発汗などの症状。

＊4: LIBERATE 試験の解析結果については下記の文献を参照。

Kenemans P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10（2）:135-46.

**◆関連する医薬品安全性情報**

【英 MHRA】Vol.5 No.24（2007/11/29），Vol.1 No.25（2003/09/26），

【豪 TGA】Vol.1 No.20（2003/08/22）ほか

◎Tibolone〔チボロン，ステロイド誘導体，骨粗鬆症治療薬，ホルモン療法薬〕海外：発売済

**Vol.7（2009） No.06（03/19）R02**

**【 米 FDA 】**

- **禁煙補助薬 varenicline［‘Chantix’］，bupropion〔［‘Zyban’］およびジェネリック〕：自殺念慮および自殺行動**

**The smoking cessation aids varenicline［‘Chantix’］ and bupropion（［‘Zyban’］and Generics）: Suicidal ideation and behavior**

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

通知日：2009/01/16

http://www.fda.gov/cder/dsn/2009_v2_no1/postmarketing.htm#varenicline

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

AERS（Adverse Event Reporting System：有害事象報告システム）の解析で，禁煙補助薬のvareniclineとbupropionの使用に関連して自殺傾向の症例が特定された。これらの症例についてFDAによる解析の概要を以下に報告する。

◇ ◇ ◇

禁煙補助薬のvarenicline［‘Chantix’］とbupropion〔［‘Zyban’］およびジェネリック〕の市販後安全性レビューで，これらの薬剤による治療開始後に自殺念慮や自殺行動が認められた症例が特定された。本レビューではニコチン経皮吸収製剤〔［‘Habitrol’］，［‘Nicoderm’］，［‘Nicoderm CQ’］，［‘Prostep’］〕についても評価を行ったが，これらの製品の使用と自殺念慮や自殺行動との明確な関連性は特定されなかった（本報告にはこの件に関するデータは含まれていない）。

Vareniclineとbupropionのいずれでも，精神疾患の既往がある患者とない患者で自殺傾向の症例が報告された。医療従事者は，varenicline添付文書の「警告」，bupropion添付文書の「枠組み警告」と「警告および使用上の注意」で指示されている通り[1,2]，これらの薬剤による禁煙治療中の患者に精神神経系症状（行動の変化，激越，抑うつ気分，自殺念慮，自殺行動など）がみられないか綿密なモニタリングを続けるべきである。

Varenicline（0.5 mgおよび1 mg錠）は，禁煙補助薬として2006年に製造販売承認を受けた。Vareniclineは，ニコチン性アセチルコリン受容体のサブタイプである$\alpha_4\beta_2$受容体への親和性が高

い部分アゴニストであり，同受容体へのニコチンとの競合的結合と部分アゴニスト活性が禁煙治療効果に主要な役割を果たしていると考えられている[3,4]。

Bupropionは大うつ病性障害の治療薬として1985年に初めて製造販売承認を受けた。Bupropion 150 mg徐放錠［‘Zyban’］は，1997年に禁煙に対する適応が承認された。その後，同薬のジェネリックが禁煙治療に使用されるようになった。Bupropionは単環系アミノケトン抗うつ薬で，従来型の三環系/四環系抗うつ薬やSSRIとは化学的な関連性がない。Bupropionはニューロンにおけるノルアドレナリンやドパミンの比較的弱い阻害薬で，モノアミンオキシダーゼを阻害したりセロトニン再取り込みに影響を与えることはない。Bupropionが禁煙治療効果を示す機序は不明であるが，一般にはノルアドレナリン作動性やドパミン作動性に対する同薬の作用が有効性に寄与していると考えらている[5]。

FDAはこれら2剤について，各承認日（bupropionは禁煙に対する適応の承認日）から2007年11月27日までに自殺念慮[A] や自殺行動[B] が報告されたAERSの症例をレビューした。AERSデータベースから，varenicline の自殺関連有害事象が153件（自殺念慮が116件，自殺行動が37件），bupropionの自殺関連有害事象が75件（自殺念慮が46件，自殺行動が29件）特定された。AERSには全症例が報告されるわけではないため，これらの症例は上記の期間に発生したうちの一部に過ぎないと考えられる。2剤の年間の処方総数と販売総数は数百万単位と推定される。AERSで特定された症例について以下に概要を示す。

**◆自殺念慮・自殺行動の報告症例**

AERSで特定された症例の人口統計データ（報告されている場合のみ）を**表1**に示す。禁煙治療開始と事象発生との時間的関連性の評価では，AERS症例の多くで治療期間中に自殺念慮や自殺行動が発現したことが示された。Varenicline では，事象発生日の報告がある128件のうち86%が同薬服用中の発生であった。Bupropionでは，事象発生日の報告がある72件のうち93%が同薬服用中の発生であった。2剤とも事象発生までの中央値は2週未満であった。服用中止後に症状緩和が報告された割合は2剤とも類似していた（varenicline は35%，bupropion は33%）。

A 自殺念慮の特定には「自殺念慮」，「自傷念慮」，「希死念慮を有するうつ病」の検索語を用いた。

B 自殺行動の特定には「自殺既遂」，「自殺未遂」，「故意の自傷行為」，「自傷行動」，「自殺行動」，「多剤過量服用」，「銃創」，「企図的誤用」，「過量服用」の検索語を用いた。

**表1：AERSにおけるvareniclineとbupropionに関する自殺念慮・自殺行動の報告の人口統計データ**

| 人口統計 | | Varenicline | | Bupropion | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 自殺念慮 | 自殺行動 | 自殺念慮 | 自殺行動 |
| 年齢 | 症例数 | n＝106 | n＝27 | n＝33 | n＝24 |
| | 中央値 | 44.5歳 | 46.3歳 | 46歳 | 35歳 |
| | 範　囲 | 20～83歳 | 22～72歳 | 26～70歳 | 15～70歳 |
| 性別 | 症例数 | n＝115 | n＝34 | n＝43 | n＝29 |
| | 男　性 | 26% | 50% | 40% | 59% |
| | 女　性 | 74% | 50% | 60% | 41% |

上記データの補足情報として，varenicline の症例の41%（153件中63件）で，思考や行動が以前に比べて著しく変化したと報告されていた。63件中37件（59%）ではこのような変化が初めての経験であり，残りの26件では既存の精神疾患の悪化（報告者は以前は安定していると感じていた）が記載されていた。Bupropionでも同様の傾向が認められ，23%（75件中17件）で禁煙治療開始後に思考や行動が以前に比べて著しく変化したと報告されていた。17件中11件（65%）ではこのような変化が初めての経験であり，残りの6件では既存の精神疾患の悪化（以前は安定していた）が記載されていた。

用量の情報がある報告では，治療薬の違いや，有害事象が自殺念慮か自殺行動かに関係なく，ほとんどの患者が推奨用量を服用していた。具体的には，varenicline では自殺念慮の症例の95%（82件中78件），自殺行動の症例の93%（16件中15件）の患者が推奨用量を服用していた。また，bupropionでは自殺念慮の症例の96%（26件中25件），自殺行動の症例の100%（14件中14件）の患者が推奨用量を服用していた。

Vareniclineとbupropionの自殺念慮・自殺行動の報告に関連する精神医学的要因を**表2**に示す。Varenicline の症例では，精神疾患の既往があった患者の約半数で自殺関連事象が発生したことが示された。また，42%の患者は自殺念慮の発現時に向精神薬を併用していたと記載されていた。Bupropionの症例では，varenicline に比べると精神疾患の既往や向精神薬の併用があった患者の割合は少なかった。精神疾患の既往や向精神薬の併用がなかった患者でも，自殺傾向が多く報告されたことに留意すべきである。なお，精神疾患の既往や向精神薬の併用に関する情報がない症例も多かった。

2剤とも精神疾患の既往としてうつ病が多く報告されていた。具体的には，varenicline では精神疾患の既往があった患者の58%（77件中45件），bupropionでは精神疾患の既往があった患者の66%（18件中12件）がうつ病であった。また，自殺念慮や自殺行動と併発した精神系有害事象として，うつ病が多く報告されていた（varenicline の症例では50%，bupropionの症例では70%）。

Vareniclineとbupropionの自殺念慮・自殺行動の報告に関連する転帰を**表3**に示す。転帰の大半が重篤であり，死亡と入院（両者が重複していることもある）が含まれていた。

**表2：AERSにおけるvareniclineとbupropionに関する自殺念慮・自殺行動の報告の精神医学的要因**

| 精神医学的要因 | Varenicline | | | Bupropion | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 自殺念慮 | 自殺行動 | 計 | 自殺念慮 | 自殺行動 | 計 |
| 症例総数 | n＝116 | n＝37 | n＝153 | n＝46 | n＝29 | n＝75 |
| 精神疾患の既往あり | 54% | 38% | 50% | 26% | 21% | 24% |
| 精神疾患の既往なし | 25% | 30% | 26% | 35% | 27% | 32% |
| 精神疾患の既往不明 | 21% | 32% | 24% | 39% | 52% | 44% |
| 向精神薬の併用あり | 42% | 30% | 39% | 20% | 17% | 19% |
| 向精神薬の併用なし | 20% | 24% | 21% | 41% | 21% | 33% |
| 向精神薬の併用不明 | 38% | 46% | 40% | 39% | 62% | 48% |

※「精神疾患の既往」と「向精神薬の併用」の状況は重複していることがある。

**表3：AERSにおけるvareniclineとbupropionに関する自殺念慮・自殺行動の報告の転帰**

| 転帰 | Varenicline | | | Bupropion | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 自殺念慮 | 自殺行動 | 計 | 自殺念慮 | 自殺行動 | 計 |
| **重篤**（症例数） | n＝110 | n＝37 | n＝147 | n＝30 | n＝29 | n＝59 |
| 死亡 | 0% | 51% | 13% | 0% | 34% | 17% |
| 入院 | 11% | 19% | 13% | 30% | 41% | 36% |
| 生命の危険あり | 24% | 14% | 21% | 33% | 21% | 27% |
| 障害が残る | 5% | 8% | 6% | 10% | 7% | 8% |
| 治療介入が必要 | 5% | 0% | 4% | 3% | 3% | 3% |
| その他 | 84% | 54% | 76% | 37% | 24% | 31% |
| **非重篤**（症例数） | n＝6 | n＝0 | n＝6 | n＝16 | n＝0 | n＝16 |

※各転帰は重複していることがある。

総合的にAERSの症例は，varenicline や bupropion の服用と自殺関連事象との関連性を示唆している。医療従事者は，禁煙補助薬としてvarenicline や bupropion を服用中の患者に，精神神経系症状（行動の変化，激越，抑うつ気分，自殺念慮，自殺行動など）がみられないか綿密なモニタリングを行うべきである。また，喫煙の健康リスクは確立されており，医療従事者は患者の禁煙支援に密接な協力を続けるべきである。

### ◇関連するウェブサイト情報

・ NIDA（National Institute on Drug Abuse：米国国立薬物乱用研究所）のニコチンに関する情報
http://drugabuse.gov/DrugPages/Nicotine.html

・ CDC（Centers for Disease Control and Prevention：疾病予防管理センター）の喫煙とタバコに関する情報
http://www.cdc.gov/tobacco/index.htm
・ FDA の varenicline に関する公衆衛生勧告
http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/varenicline.htm

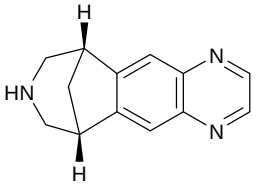
## 文 献

1） Varenicline （Chantix） Product Labeling
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021928s008lbl.pdf
2） Bupropion （Zyban） Product Labeling
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/020711s029lbl.pdf
3） Stack NM. Smoking cessation: an overview of treatment options with a focus on varenicline. *Pharmacotherapy*. 2007;27（11）:1550-7.
4） Potts LA, Garwood CL. Varenicline: the newest agent for smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64（13）:1381-4.
5） Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002;62（Suppl 2）:25-35.

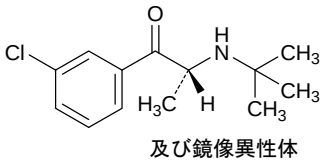
---

## ◆関連する医薬品安全性情報

・ Varenicline
【米 FDA】Vol.6 No.01（2008/01/10），Vol.6 No.05（2008/03/06），Vol.6 No.12（2008/06/12），【英 MHRA】Vol.6 No.06（2008/03/19），Vol.6 No.18（2008/09/04），【カナダ Health Canada】Vol.6 No.15（2008/07/24），【豪 TGA】Vol.7 No.01（2009/01/09）ほか
・ Bupropion
【WHO】Vol.5 No.13（2007/06/28），【英 MHRA】Vol.5 No.17（2007/08/23）



【Varenicline】



及び鏡像異性体
【Bupropion】

◎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，禁煙補助薬〕
国内：発売済 海外：発売済
◎Bupropion〔ブプロピオン，NDRI（ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬），抗うつ薬，禁煙補助薬〕海外：発売済

**Vol.7（2009） No.06（03/19）R03**

**【 米 FDA 】**

**• Clopidogrel bisulfate［‘Plavix’］:他剤併用時の有効性低下に関する早期伝達** [A]

**Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate［‘Plavix’］**

**Early Communication**

通知日:2009/01/26

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/safety09.htm#plavix

FDAはclopidogrel bisulfate［‘Plavix’］に関し，一部の患者で他の患者に比べて有効性が低下するとの文献報告が複数あることを把握している。有効性の差はclopidogrelの体内での代謝の遺伝的な差によるものと考えられ[1,2]，一部の併用薬がclopidogrelの代謝に影響している可能性もある[3]。

Clopidogrelは抗血小板薬で，心臓発作や脳卒中のリスクがある患者に対し，これらの疾患を引き起こす可能性がある血栓形成を予防するために使用される。Clopidogrelは「プロドラッグ」であり，体内で代謝されて生物学的活性体となり，血栓予防効果を示す。Clopidogrelの有効性低下は同薬の代謝に影響しない医薬品を併用することにより一部は回避できる可能性があるため，clopidogrelの代謝の差，および同薬の代謝に与える他の医薬品の影響について明らかにすることが重要である。

Clopidogrelと併用されることが多い医薬品の1種にプロトンポンプ阻害薬（PPI）がある。一部のPPIの使用によりclopidogrelを活性体に変換する酵素が阻害され，clopidogrelの有効性が低下することを示唆する報告がいくつかある[3,4]一方，これらの影響を示唆しない報告もある[5,6]。PPIは胃酸分泌を抑制する作用があり，頻発する胸やけや胃潰瘍の治療に使用される。Clopidogrelは胃を刺激することがあり，胃の刺激感を軽減するためにPPIが併用されることが多い。PPIにはomeprazole［‘Prilosec’］/［‘Zegerid’］，lansoprazole［‘Prevacid’］，pantoprazole［‘Protonix’］，rabeprazole［‘Aciphex’］，esomeprazole［‘Nexium’］などがあり，これらはいずれも処方箋薬である。また，omeprazole［‘Prilosec’］のOTC薬は，頻発する胸やけの治療用として処方箋なしで販売されている。

FDAは現在，$H_2$遮断薬〔例.［‘Zantac’］，［‘Pepcid’］，［‘Tagamet’］，［‘Axid’］〕や制酸薬などの胃酸抑制作用がある他の医薬品について，clopidogrelの抗血小板作用に影響を与えるとのエビデンスは得ていない。

［‘Plavix’］の製造業者であるSanofi-Aventis社とBristol-Myers Squibb社は，clopidogrelの有効

[A] 原文にはこの早期伝達に関する説明として以下の内容が記載されている。
「本情報は，これらの医薬品について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。本情報の公表は，これらの医薬品と新たに提起された安全性問題に因果関係があると FDA が結論したことを示すものではない。また，FDA がこれらの医薬品を処方しないよう医療従事者に勧告するものでもない。FDA は，本情報が何らかの規制措置の根拠となりうるか検討中であるが，まだ結論には達していない。新たな情報や解析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。」

性に対する遺伝的要因と他の医薬品（特にPPI）の影響についてさらに理解が進むような新情報を得るため，FDAと協力して試験を行うことで合意した。試験で得られる情報は，clopidogrelをより適切に使用する方法の理解につながると考えられる。FDAは試験データを早急に得ることの重要性を認識しており，［‘Plavix’］の製造業者も試験完了のスケジュールに同意している。FDAは，製造業者から新たに得られた情報を受け取り次第迅速にレビューを行い，その時点での結論と勧告を公表する予定であるが，試験の完了と結果の解析には数カ月を要する可能性がある。

新たな情報が得られるまでの間，FDAは以下の助言を行う。

- Clopidogrel は心臓発作や脳卒中を引き起こす可能性がある血栓予防にベネフィットが証明されているため，医療従事者は同薬の処方を継続し，患者も指示通りに服用を継続すること。
- 医療従事者は，clopidogrel を服用中の患者に対し PPI〔［‘Prilosec’］の OTC 薬を含む〕による治療を開始または継続することの必要性を再評価すること。
- Clopidogrel を服用中の患者が PPI〔［‘Prilosec’］の OTC 薬を含む〕を使用中か使用を検討している場合は，担当の医療従事者に相談すること。

この早期伝達は，進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知するFDAの責務に従って行ったものである。

FDAは医療従事者と患者に対し，clopidogrelの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強く要望する。

## 文 献


1）Frere C et al, Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 101:1088-93.

2）Trenk et al. Cytochrome P450 2C19 681G A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1925-34.

3）Gilard M et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA（Omeprazole Clopidogrel Aspirin）Study. *J Am Coll Cardiol* 2008: 51:256-60.

4）Gilard M et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2508-9.

5）Small DS et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-484.

6）Siller-Matula JM et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157:148e1-148.e5.

**◆関連する医薬品安全性情報**

【豪 TGA】Vol.2 No.15（2004/08/12），【カナダ Health Canada】Vol.2 No.01（2004/01/15）

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

**Vol.7（2009） No.06（03/19）R04**

**【 米 FDA 】**

**• Drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］：重篤な出血のリスク上昇に関する早期伝達**

**Early communication about an ongoing safety review drotrecogin alfa（activated）［‘Xigris’］**

**Early Communication，MedWatch**

通知日：2009/02/04

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/drotrecogin_alfa.html

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/safety09.htm#Xigris

FDAは，Gentryらによる後ろ向き研究[1)] において，出血のリスク因子がある敗血症（血流感染が関係する重症疾患）の患者にdrotrecogin alfa（活性型）を投与した際に重篤な出血事象および死亡のリスク上昇が報告されていることを把握している。Drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］は遺伝子組換えヒト活性化プロテインCであり，死亡リスクが高い[A] 重症敗血症の成人患者における死亡率低下を目的として使用される。本研究で規定された出血のリスク因子は，［‘Xigris’］の処方情報（PI）*[1]の「禁忌」と「警告および使用上の注意」の項に記載されているものと同じである。

Gentryらの論文に同時掲載された論説（editorial）[2)] では，［‘Xigris’］の安全性を向上させる方法の1つとして，出血のリスク因子がある敗血症患者には同薬を投与しないよう，処方情報の「警告」を「禁忌」に格上げすることであろうと述べられている。FDAの規則では，処方情報の「禁忌」には（理論的なリスクではなく）既知のリスク，およびいかなるベネフィットをも明らかに上回るリスクについて記載すると定められている。

Gentryらが行った研究は，［‘Xigris’］の投与を受けた患者73人の医療記録を後ろ向きにレビューしたものである。重篤な出血事象の発生は，出血のリスク因子がある患者では20人中7人（35%）であったのに対し，同因子がない患者では53人中2人（3.8%）のみであった。死亡の発生についても，出血のリスク因子がある患者（20人中13人；65%）の方が同因子がない患者（53人中13人；24.5%）よりも多かった。Gentryらは，本研究には後ろ向きの研究デザインや患者数の少なさといった限界があり，データから明確な結論を導き出す能力が不足していることを認めている。

A APACHE II スコアが 25 を超えている。〔APACHE II（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II）スコアは，集中治療室（ICU）に収容された重篤患者の重症度分類に広く使用されている。〕

現在の［‘Xigris’］の処方情報には出血のリスク上昇について記載されており，「警告および使用上の注意」の項に同薬の投与を受けた患者における最も多い重篤な有害反応は出血であると記載されている。また，「警告および使用上の注意」の項には，［‘Xigris’］による治療を検討時に考慮すべき，出血のリスクを上昇させる多くの因子も列挙されている。「禁忌」の項には，出血により病状の深刻化や死亡に至る可能性がある下記の臨床状況では［‘Xigris’］を使用すべきでないと記載されている。

- 現在，内出血を起こしている。
- 最近（3 カ月以内），出血性脳卒中を起こした。
- 最近（2 カ月以内），頭蓋内/脊髄内手術や重度の頭部外傷を受けた。
- 生命を脅かす出血のリスクが高い外傷を受けた。
- 硬膜外カテーテルを留置している。
- 頭蓋内の腫瘍や腫瘤病変，または脳ヘルニアのエビデンスがある。

出血のリスク因子があり［‘Xigris’］による治療を受けた患者で死亡や重篤な出血事象のリスクが上昇したとのGentryらによる知見は，全般的に現在の処方情報に記載されている情報と一致している。処方者は，［‘Xigris’］の処方情報の「禁忌」，「警告」，「使用上の注意」を参照し，同薬使用のベネフィットと出血のリスク上昇について慎重に比較検討すべきである。

FDAは［‘Xigris’］の製造業者と協力し，同薬の投与患者における重篤な出血事象の発生率や死亡率についてさらに評価している。FDAはレビュー完了時に結論と勧告を公表する予定であるが，これには数カ月を要する可能性がある。

**文　献**

1）Gentry CA, Gross KB, Sud B, Drevets DA. Adverse outcomes associated with the use of drotrecogin alfa（activated）in patients with severe sepsis and baseline bleeding precautions. *Crit Care Med* 2009;37（1）:19-25.

2）Sweeney DA, Natanson C, Eichacker PQ. Recombinant human activated protein C, package labeling, and hemorrhage risks. *Crit Care Med* 2009; 37（1）:327-328.

---

**参考情報**

＊1：右記のリンクを参照。 http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/Xigris_PI.pdf

**◆関連する医薬品安全性情報**

【米 FDA】Vol.3 No.09（2005/05/13），【英 MHRA】Vol.4 No.15（2006/07/27），
【EU EMEA】Vol.4 No.12（2006/06/15），【WHO】Vol.7 No.04（2009/02/19）など

◎Drotrecogin Alfa（activated）〔活性型ドロトレコジン アルファ，遺伝子組換えヒト活性化プロテインC，重症敗血症治療薬〕国内：開発中（2008/06 現在） 海外：発売済

**【 カナダ Health Canada 】**

該当情報なし

**Vol.7（2009） No.06（03/19）R05**

**【 豪 TGA 】**

**• Botulinum toxin A［‘Botox’］,［‘Dysport’］:毒素拡散による有害反応**

**Adverse reactions with botulinum toxin A［‘Botox’］,［‘Dysport’］**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.1, 2009**

通知日:2009/02/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0902.pdf

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0902.htm

（抜粋）

Botulinum toxin type A（A 型ボツリヌス毒素）（［‘Botox’］100 単位/バイアル）は，斜視，眼瞼痙攣，顔面神経障害，痙性斜頸，種々の痙性障害（脳性麻痺による尖足変形など），痙攣性発声障害，腋窩多汗症の治療，および眉間のしわ改善を適応として承認された神経毒素である。Botulinum toxin type A と血球凝集素の複合体である［‘Dysport’］（500 単位/バイアル）も，適応範囲は限られるが同様の適応で使用される。

［‘Botox’］と［‘Dysport’］には互換性がなく，各製品の製品情報（PI）に明記された適応および投与に関する指示に厳密に従って使用することが必須である。

TGA は 1994 年中頃から botulinum toxin の使用に関連して 45 例の報告を受けているが，致死的転帰は報告されていない。報告のうち 36 例は女性患者，9 例は男性患者であり，年齢範囲は 2～79 歳（中央値 45 歳）であった。5 例は 10 歳未満の小児に関する報告であった。

報告された最も一般的な反応は，注射部位に近接した部位または遠隔部位の筋力低下（16 例）であった。報告中には嚥下困難 8 例が含まれ，少なくとも 2 例は入院を要した重度症例であった。3 例は下肢への botulinum toxin 注射後に生じた肋間筋や横隔膜筋の筋力低下に伴う呼吸不全または呼吸困難，7 例は全身筋力低下であった。その他の一般的な反応は，発疹やその他のアレルギー反応（10 例），複視（6 例），疲労（4 例）であった。

オーストラリアの報告 7 例で「適応外」使用（緊張性頭痛，アカラシア，歯ぎしり，神経因性排尿筋過活動，尿失禁），17 例で美容目的の使用（「目尻のしわやその他の皮膚のしわ」改善）が記載されていたが，その他の報告には承認適応に従った使用（局所性の痙直または筋痙縮）が記載されていた。

16 例で完全な回復が報告された。このうち，6 例では治療から回復までの期間が 1～3 カ月と記載されていたが，1 例では治療から 6 カ月後に回復が認められた。残りの報告は，報告時点で転帰「不明」または「まだ回復せず」としていた。転帰を「まだ回復せず」とした症例の多くで症状/障害の

持続（1 カ月～1 年）が報告され，これは botulinum toxin が長期的な作用をもつことと合致する。一部の報告では，botulinum toxin の治療効果が減弱した時期に有害作用から回復したと報告されたが，これも botulinum toxin の薬理作用と合致する。

オーストラリア国内外の報告にもとづくと，botulinum toxin の使用に伴う有害作用の大半は重篤ではなく「軽度～中等度」で一過性の作用とみられる。重篤な有害反応はまれであり，通常，botulinum toxin の毒素が標的部位外に「浸出」することに関係し（嚥下障害，筋力低下，および嚥下性肺炎のような続発症など），この浸出は常にではないが多くの場合で，過剰な注射液量（使用濃度が高かったこと）や不適切な投与に起因している。

Botulinum toxin を投与するには，各適応について正確な投与技術と人体解剖学の専門知識が必須である。治療は最小有効量で開始し，再投与は効果の持続を考慮した上で可能な限り長い投与間隔をおいて行うべきである。

Botulinum toxin 含有製品の使用に際しては，各推奨事項を遵守することが必須であり，患者には，起こる可能性が少ないとはいえ長期の有害作用について警告すべきである。

---

**◆関連する医薬品安全性情報**

【米 FDA】Vol.6 No.05（2008/03/06），【カナダ Health Canada】Vol.6 No.06（2008/03/19），Vol.6 No.24（2008/11/27），Vol.7 No.04（2009/02/19）

◎Botulinum Toxin Type A〔A 型ボツリヌス毒素，ボツリヌス毒素製剤〕国内：発売済　海外：発売済

※「Botulinum Toxin Type A」は USAN，JAN，欧州薬局方の表記方法。WHO ATC 分類での表記は「Botulinum Toxin」となる。

**Vol.7（2009） No.06（03/19）R06**

**【 豪 TGA 】**

**• プロトンポンプ阻害薬と骨折のリスク**

**Proton pump inhibitors and possible fracture risk**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin，Vol.28，No.1，2009**

通知日：2009/02/02

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0902.htm#a2

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0902.pdf

プロトンポンプ阻害薬（omeprazole，pantoprazole，lansoprazole，rabeprazole，esomeprazole）は，オーストラリアで 1990 年代中頃から販売されている。

現在までに3つの大規模後向き研究で，プロトンポンプ阻害薬（PPI）と骨折の発生増加との関連

性が示唆されている[1,2,3]。

1996～2004 年の管理資料（医療従事者から提出された電子請求書）に関するカナダのレビューでは，PPI を 5 年以上使用していた患者で股関節部骨折のリスク上昇が示された。また，PPI を 7 年以上使用した後の股関節部骨折のリスクはさらに上昇していた〔OR 4.55，95% CI［1.68～12.29］，$p$＝0.002〕[1]。

2000 年以降におけるデンマークの National Hospital Discharge Registry[A] データ（臨床医が入院時の診断を ICD[B] 基準に従ってコード化している）のレビューでは，過去 1 年以内の PPI 使用と全般的な骨折のリスク上昇との関連性が示されており，特に股関節部骨折のリスク上昇が大きかった〔OR 1.45，［1.28～1.65］〕[2]。

同様に，英国の General Practice Research Database（GPRD）[C]（1987～2003 年）を用いた米国の研究では，PPI を 1 年以上使用していた患者で股関節部骨折の統計的に有意な増加が認められ，股関節部骨折のリスクは治療期間が長いほど，また高用量による治療ほど上昇がみられた[3]。

これら 3 研究はいずれも観察研究であるため，交絡因子の影響を受けやすい。上記の関連性を検証し，より明確に特定するためには，さらなる研究が必要である。

上記の関連性をもたらす生物学的機序は不明である。1 つの説明として，食物中のカルシウム吸収は胃内の低 pH に依存しているが，PPI は胃壁細胞からの酸分泌の強力な阻害薬であるため，pH 上昇が起きることが考えられる[4]。しかし，この機序があるにしても長期の骨密度への影響については依然不明であり，観察された骨折のリスク上昇には他の要因が寄与している可能性がある。

TGA はこれまで，PPI が病的骨折や骨粗鬆症と関連していた症例報告を 2 件のみ受けており，うち 1 件のみで PPI が唯一の被疑薬であった。オーストラリアで股関節部骨折が多く発生していることと PPI がよく処方されていることを考慮すると，PPI を臨床的に疑う認知度の低さが報告率の低さに反映している可能性がある。

現在得られているデータは十分でないものの，患者に PPI を処方する際や PPI による治療を継続する際に，骨折のリスク上昇の可能性について検討することが適切と考えられる。臨床医は承認適応に対し最低有効用量を処方すべきであり，各症例について PPI による治療継続の必要性を判断するため定期的に再評価を行うべきである。

ADRAC（オーストラリア医薬品副作用諮問委員会）は処方者に対し，骨折のリスク上昇が知られている医薬品を 2 つ以上併用している患者において，累積リスクの可能性があることに留意するよう注意を促す。また，転倒のリスク上昇が知られている併用薬を処方する際に，骨折のリスクについても考慮すべきである[5]。

---

A 国民病院退院登録

B WHO により策定された国際疾病分類（International Classification of Diseases）。

C 一般診療研究データベース

**文 献**

1）Targownick, L, Lix L, Metge C, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319-326.

2）Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medication and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:76-83.

3）Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–2953.

4）Richards J, Goltzman D. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks. *CMAJ* 2008; 179: 306-307.

5）Bannwarth B. Drug induced musculoskeletal disorders. *Drug Safety* 2007; 30: 27-46.

---

◎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

◎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

◎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

◎Rabeprazole〔ラベプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕国内：発売済　海外：発売済

◎Esomeprazole〔エソメプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕国内：Phase III（2009/01/05 現在）
海外：発売済

**【 EU EMEA 】**

該当情報なし

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 ：天沼　喜美子，芦澤　一英