

医薬品安全性情報 Vol.10 No.21 (2012/10/11)

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)】

- OTC 外用筋肉痛・関節痛緩和剤:まれであるが重篤な熱傷の症例 2
- Pramipexole[‘Mirapex’]:心不全のリスクに関する進行中の安全性レビュー 4

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 33 No.3
 - 進行性多巣性白質脳症 (PML) —まれではあるが重篤な疾患 7
 - キノロン系抗菌薬:腱断裂のリスク 11
 - スタチン系薬:糖尿病のリスク 14
 - 抗生物質:肝障害に注意 16
 - 催眠薬:適正な使用が重要 20

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.10(2012) No.21(10/11) R01

【 米 FDA 】

●OTC 外用筋肉痛・関節痛緩和剤:まれであるが重篤な熱傷の症例

Rare cases of serious burns with the use of over-the-counter topical muscle and joint pain relievers

Drug Safety Communication

通知日:2012/09/13

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm318858.htm>

FDA は、軽度の筋肉痛や関節痛を緩和するため皮膚に使用する OTC 薬の一部について、これらの製品の使用部位に重篤な皮膚障害症例(I~III 度の化学熱傷)がまれに報告されていることに関し、広く注意喚起する。これらの OTC 外用筋肉痛・関節痛緩和剤は、menthol, methyl salicylate, capsaicin を含有する単剤または配合剤として販売されている。剤型にはクリーム、ローション、軟膏、パッチなどがある。

これらの製品を皮膚に使用すると局所的な温感や冷感が生じるが、疼痛や皮膚障害は生じないはずである。しかしこれらの製品の使用後に、重篤な熱傷の症例がまれにみられている(「データの要約」参照)。一部の症例では、重篤な合併症により入院を必要とした。多くの症例で、OTC の外用筋肉痛・関節痛緩和剤を 1 回のみ使用した後、24 時間以内に重度の灼熱感や水疱形成を伴う熱傷が生じた。報告症例によると、II 度および III 度の熱傷の大半は、menthol を単一有効成分として含有するか menthol と methyl salicylate の双方を含有する製品で、menthol の濃度が 3% 以上、methyl salicylate が 10% 以上の製品の使用に伴い生じていた。Capsaicin 含有製品の使用による症例は少なかった。

OTC 外用筋肉痛・関節痛緩和剤を使用し、使用部位に疼痛、腫脹、水疱形成などの皮膚障害の徴候をみとめた消費者は、その製品の使用を中止してただちに医師の診察を受けるべきである。

…… OTC 外用筋肉痛・関節痛緩和剤について ……………

- 軽度の筋肉痛や関節痛の一時的な緩和に用いられる。
- [‘Bengay’], [‘Capzasin’], [‘Flexall’], [‘Icy Hot’], [‘Mentholatum’]など様々な商品名で販売されている。

……………

◇医療従事者向けの追加情報

- OTC外用筋肉痛・関節痛緩和剤の使用を患者に勧める際には、製品の適切な使用法を指導し、重篤な熱傷のリスクについて知らせること。FDAはこれらの皮膚障害について最近評価した。現行の最終版モノグラフ(案)(tentative final monograph)では、OTC外用筋肉痛・関節痛緩和剤の

添付文書に重篤な熱傷に関する警告を記載することを現時点では要求していない^A。

- OTC 外用筋肉痛・関節痛緩和剤を使用した皮膚に疼痛，腫脹，水疱形成がみられた場合には，製品の使用を中止するよう患者に助言すること。
- OTC外用筋肉痛・関節痛緩和剤に関わる有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること^B。

◇データの要約

FDAのAERSデータベース^C(1969年～2011年4月21日)，NEISS - CADESデータベース^D(2004～2010年)，および医学文献¹⁾により，menthol, methyl salicylate, またはcapsaicinを有効成分として含有する OTC外用筋肉痛・関節痛緩和剤の使用部位に生じた熱傷の症例 43 例を特定した。これらの症例で使用されていた製品は，パッチ，軟膏(バーム)，クリームなどであった。これらの熱傷の症例はすべて，医療従事者により確認されていた。これらの症例の中にはI～III度の熱傷を報告したものがあつたが，症例の多くは熱傷の程度を記載していなかった。多くの症例で，OTC外用筋肉痛・関節痛緩和剤の1回目の使用後，24時間以内に重度の灼熱感や水疱形成を伴う熱傷が生じていた。II度およびIII度の熱傷の大半は，mentholを単一有効成分として含有するかmentholとmethyl salicylateの双方を含有する製品で，mentholの濃度が3%以上，methyl salicylateが10%以上の製品の使用に伴い生じていた。Capsaicin含有製品の使用による症例は少なかった。

文献

- 1) Heng MC. Local necrosis and interstitial nephritis due to topical methyl salicylate and menthol. *Cutis* 1987;39:442-4.

薬剤情報

◎Menthol [l-メントール, l-Menthol (JP), 局所血管拡張作用, 皮膚刺激作用, 鎮痒薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※MentholはUSP表記であり, INN表記はLevomentholである。

Mentholには異性体があり, 医薬品に用いられるのはl-Mentholである。

◎Methyl Salicylate [サリチル酸メチル, 消炎・鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Methyl Salicylate は INN 表記ではなく, Ph.Eur.による表記。

^A OTC薬のモノグラフおよび添付文書(label)に関する説明は, 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.09 No.09 (2011/04/28)を参照。

^B MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^C FDA's Adverse Event Reporting System (FDA 有害事象報告システム)

^D National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance (全国傷害電子監視システムー医薬品有害事象共同監視)

©Capsaicin〔カプサイシン, 局所鎮痛薬, 局所刺激薬〕国内:発売済 海外:発売済

※Capsaicin は INN 表記ではなく, WHO の ATC 分類(M02AB01,N01BX04)による表記。

Vol.10(2012) No.21(10/11) R02

【 米FDA 】

●Pramipexole〔‘Mirapex’〕:心不全のリスクに関する進行中の安全性レビュー

Ongoing safety review of Parkinson’s drug Mirapex (pramipexole) and possible risk of heart failure

Drug Safety Communication

通知日:2012/09/19

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm319779.htm>

FDAは、パーキンソン病と下肢静止不能症候群^Aの治療薬であるpramipexole〔‘Mirapex’〕の使用に伴う心不全リスク上昇の可能性について、広く情報を提供する。最近の研究結果で心不全リスクの可能性が示されているが、このリスクについては入手可能なデータをさらにレビューする必要がある。

FDAは、無作為化臨床試験の統合解析を評価し、〔‘Mirapex’〕群はプラセボ群に比べ、心不全の頻度が高いこと、ただしこれらの結果は統計的に有意ではなかったことを見出した。またFDAは、〔‘Mirapex’〕の使用に伴う心不全の新規発症リスクの上昇を示唆した2つの疫学研究^{1,2)}についても評価を行った。しかし、研究上の限界により、心不全の増加が〔‘Mirapex’〕の使用に関連するものか、他の影響因子によるものか判断することは困難である(研究の詳細は「データの要約」を参照)。

FDAは引き続き、製造業者と協力しながら〔‘Mirapex’〕に伴う心不全のリスクをさらに明確化するよう努め、新たな情報が得られた場合には更新情報を公表する予定である。

医療従事者は、〔‘Mirapex’〕を処方する際には、引き続き同薬の添付文書の推奨事項に従うべきである。

患者は、引き続き指示通り〔‘Mirapex’〕を服用し、疑問や懸念がある場合は担当の医療従事者に連絡すべきである。

…… Pramipexole〔‘Mirapex’〕について ……………

- パーキンソン病の徴候・症状の治療、および中等度～重度の特発性下肢静止不能症候群の治療に用いられる処方箋薬
- ドパミン作動薬と称される医薬品クラスに属する。
- ドパミンは運動の制御に関わる脳の特定部位で産生されるが、このドパミンに代わって作用す

^A Restless legs 症候群, レストレスレッグズ症候群, むずむず脚症候群とも呼ばれる(訳注)。

ることにより薬効を発揮する³⁾。パーキンソン病では脳内でのドパミン産生が徐々に低下する。

.....

◇医療従事者向け追加情報

- FDAは、[‘Mirapex’]が心不全のリスクを上昇させるとは結論していない。FDAは、この安全性懸念に関するレビューを継続し、新たな情報が得られた場合には公表する予定である。
- [‘Mirapex’]の処方時には、引き続き同薬の添付文書の推奨に従うこと。
- [‘Mirapex’]のベネフィットと起こり得るリスクについて、患者と話し合うこと。
- 患者に対し、[‘Mirapex’]の服用中に心不全の症状が発現した場合には医師の診察を受けるよう助言すること。
- [‘Mirapex’]に関わる有害事象をFDAのMedWatch^Bに報告すること。

◇データの要約

[‘Mirapex’]に関する第II相および第III相の無作為化プラセボ対照並行群間比較試験についての統合解析は、2008年に製造業者からFDAに提出され、その後2010年に更新されたが、この解析において、[‘Mirapex’]群 (n=12/4157)の方がプラセボ群 (n=4/2820)に比べ、新たに診断された心不全の発生率が高かったこと、ただし発生率の差は統計上有意ではなかったことが示された。

[‘Mirapex’]と心不全との関連を評価するため、製造業者の出資の下、英国のGeneral Practice Research Database^C (GPRD:一般診療研究データベース)を用いた疫学研究が行われた¹⁾。これは、抗パーキンソン病薬の使用者(40~89歳)を対象としたコホート内症例対照研究であった。心不全783例に対照7,454例をマッチさせた。結果によれば、いずれかのドパミン作動薬の現使用は、ドパミン作動薬の非使用に比べ、心不全リスクの統計的に有意な上昇と関連があった[リスク比(RR) 1.58;95%信頼区間(CI) [1.26~1.96]]。個々のドパミン作動薬で統計上有意な関連がみられたのは、[‘Mirapex’](同薬の非使用と比べ、RR 1.86;95%CI[1.21~2.85])とcabergoline (RR 2.07; 95%CI[1.39~3.07])であった。

ドパミン作動薬と心不全のリスクについて調査したもう1つの疫学研究の結果が、最近発表された²⁾。この研究は、パーキンソン病患者でドパミン作動薬またはlevodopaの新規使用者を対象としたコホート内症例対照研究で、欧州の4つの住民ベースのデータベースを用いていた。心不全を発症した518例に対して対照38,641例をマッチさせた。この研究の結果では、levodopaの使用に比べ、麦角系ドパミン作動薬クラスの現使用、非麦角系ドパミン作動薬クラスの現使用のいずれについても、心不全リスク上昇との関連が示唆されなかった。しかし、個々の非麦角系ドパミン作動薬の中で、[‘Mirapex’]の現使用のみが、levodopaに比べ、心不全のリスク上昇と関連していた[オッズ比(OR) 1.61;95%CI[1.09~2.38]]。心不全のリスク上昇は、服用開始後3カ月以内(OR 3.06;

^B MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^C 英国の一般診療医に登録された患者の医療記録のデータベースで、公衆衛生研究のツールとして1987年にデータ収集が開始された。629の診療所における1,100万人分以上の患者情報が研究利用可能である。(Strom 編 Pharmacoevidence 第5版, 2012を参照。以上訳注)

95%CI[1.74～5.39]), および80歳以上の患者(OR 3.30;95%CI[1.62～7.13])にみられたが, [‘Mirapex’]を3カ月以上服用した患者では, 心不全のリスク上昇は有意ではなかった。

これらの疫学研究にはいくつかの限界があった。GPRDを用いた研究では, 主解析の研究集団としてパーキンソン病と診断された人のみを対象とせず, すべての抗パーキンソン病薬使用者(すなわち, パーキンソン病, 下肢静止不能症候群, 高プロラクチン血症, および不明な理由で抗パーキンソン病薬を使用していた人)を組み入れたため, 異質性の高い研究集団であった可能性が高い。別の重要な限界として, 医療記録のレビューによる心不全症例のバリデーションが限定的であった¹⁾か, バリデーションがなかった²⁾ことが挙げられる。両研究とも, 心血管系リスク因子(虚血性心疾患, 慢性閉塞性肺疾患, 不整脈の既往など)をもつ患者の割合が不均衡で, 症例群の方が対照群より心血管系リスク因子の保有者が多かった。両報告とも, 末梢性浮腫患者を除外した感度解析を含んでいたが, それでも末梢性浮腫の存在が両研究での心不全の検出にバイアスを生じさせた可能性がある。[‘Mirapex’]は末梢性浮腫と関連しているため, 心不全症例の検査・検出の増加につながった可能性がある。また, 一般に高齢者(80歳以上)では心不全のリスクが高いことも影響している可能性がある。

Mokhlesらによる研究²⁾の結果は, 治療開始後3カ月間でのみ心不全のリスク上昇を示しているが, 心不全は一般に慢性的に進行すると考えられているため, これは説明が困難である。

文 献

- 1) Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:34-41.
- 2) Mokhles MM, Trifirò G, Dieleman JP, Haag MD, van Soest EM, Verhamme KM, et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease. *Pharmacol Res.* 2012;65:358-64.
- 3) MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Drug & Supplements Monograph: Pramipexole. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a697029.html>. Accessed June 19, 2012.

関連情報

- FDAのpramipexole[‘Mirapex’]関連情報サイト:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm320049.htm>

薬剤情報

©Pramipexole[プラミペキソール塩酸塩水和物, Pramipexole Hydrochloride Hydrate (JAN), ドパミンD2受容体作動性パーキンソン病治療薬] 国内:発売済 海外:発売済

◎Cabergoline〔カベルゴリン, 麦角アルカロイド誘導体, パーキンソン病治療薬〕国内: 発売済
海外: 発売済

◎Levodopa〔レボドパ, ドパミン前駆体, パーキンソン病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.21 (10/11) R03

【NZ MEDSAFE】

●進行性多巣性白質脳症 (PML) —まれではあるが重篤な疾患^A

PML: A Rare but Serious Disease

Prescriber Update Vol. 33 No.3

通知日: 2012/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PMLSept2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Sept2012.pdf

進行性多巣性白質脳症 (PML^B) の発症と関連する医薬品クラスとして、免疫調節薬が最近注目されている。

リスク因子を認識し、症状に早く気付くことが重要である。早期診断により予後が比較的良好となる可能性が高いためである¹⁾。



◇PMLについて

PMLは、発生はまれではあるが、致死性となることが多い中枢神経系 (CNS) の脱髄疾患である。オリゴデンドロサイトとアストロサイトに細胞溶解性感染が起き、その結果CNS内で脱髄が多発してPMLを発症する。

PMLの病変部は通常、境界が不規則でいびつな形の脱髄斑で形成され、脱髄病巣辺縁部にはマクロファージと、核が腫大したり多核となった不規則な形状のアストロサイトが観察される²⁾。MRI (磁気共鳴撮影) では、多発性硬化症でよくみられるような浮腫、圧排所見 (mass effect)、ガドリニウム増強効果は通常みとめられない²⁾。

PML患者は、筋力低下、感覚喪失、認知機能障害、言語障害、協調運動・歩行の障害など、さまざまな症状を呈することがある³⁾。

◇PMLの発症原因

PMLは、ヒトポリオーマウイルスに属するJCウイルスによって引き起こされる。JCウイルスは、同ウイルスが初めて培養分離された患者の名前John Cunninghamにちなんで名付けられた。世界人口

^A 本記事は、Medsafe と豪 TGA が合同で作成したものである。

^B progressive multifocal leukoencephalopathy

の約50%は20歳に達するまでにJCウイルスに感染するが、ほとんどは無症候である⁴⁾。初回感染後、ウイルスは腎臓、骨髄、リンパ組織に潜伏する³⁾。

宿主の免疫能が低下すると、潜伏していたウイルスが再活性化し、血流に入り込んでCNSへ運ばれ、オリゴデンドロサイトとアストロサイトに感染する。この両細胞への感染が細胞死をもたらし、その結果脱髄が起こり、PMLの神経学的徴候・症状を呈する⁵⁾。

PML患者の脳から分離されたウイルスは、遺伝子の制御領域に再編成が起こっており、これは初回感染に関わるウイルス株にはみられない^{4,5)}。

◇PMLのリスク因子

免疫が抑制されている患者や免疫機能不全の患者は、PMLの発症リスクが高い。細胞性免疫不全症は、PML発症のリスクを高める主な免疫障害である⁴⁾。

PMLの症例は、HIV、リンパ増殖性障害、悪性疾患の患者、臓器移植後に免疫抑制療法を受けている患者、およびリウマチ性疾患(全身性エリテマトーデスなど)の患者で報告されている^{6,7)}。

PMLと関連があるとされてきた免疫抑制薬には、cyclophosphamide、副腎皮質ステロイド薬、mycophenolate mofetil、モノクローナル抗体(例えばnatalizumab[‘Tysabri’]、rituximab[‘Mabthera’]、alemtuzumab[‘MabCampath’])などがある⁸⁾。

◇PMLの診断

リスク因子を有する患者で、進行性の神経学的徴候・症状を発現し、特徴的な多発性病変がMRIで確認された場合、PMLの診断を検討すべきである。PMLの初期徴候は認知機能障害に関わるものが多く、精神機能低下、失見当識、行動の変化として現れる²⁾。協調運動障害、歩行障害、運動失調、不全片麻痺、あるいは視覚障害を特徴とする運動・感覚障害も、発現時にみられることがある²⁾。発作、言語障害、頭痛も起こることがあるが、それほど多くない。これらの徴候・症状は数週間のうちに進行し、診断後、数週間～数カ月で死亡に至ることがある。

診断の確定は、脳の生検標本から*in situ*ハイブリダイゼーションもしくは免疫組織化学的手法によりJCウイルスのDNAまたは蛋白質を検出すること、あるいは定量的PCR法で脳脊髄液中のJCウイルスのDNAを検出することにより可能である³⁾。しかし、PCR法で陰性であっても、特にPMLの初期では、PMLではないと言い切れない。

◇報告件数

オーストラリアとニュージーランドの有害事象データベースを検索した結果、27例のPMLを見出した(表1)。報告の多くで患者には、免疫抑制薬の使用歴、免疫抑制薬の併用、基礎疾患、化学療法などのリスク因子が複数あった。報告の大半は、モノクローナル抗体(rituximab, natalizumab)と関連していたが、それはPMLとの関連で特にこれらの医薬品の認知度が高かったためと考えられる。

表1:免疫調整薬に関連したPMLの症例報告(オーストラリアとニュージーランド, 2012年6月まで)

医薬品	報告件数
Rituximab*	13
Natalizumab	12
Alemtuzumab	1
Cyclophosphamide*	1
Prednisolone*	1
Mycophenolate mofetil [#]	1
Tacrolimus [#]	1
Dexamethasone [#]	1

* 1件の報告中でこの3薬が被疑薬として挙げられていた

[#] 別の1件の報告中でこの3薬が被疑薬として挙げられていた

◇PMLの治療法

早期診断された場合、診断時の年齢が若い場合、および疾患が1つの脳葉に局限している場合に生存の可能性が高まる¹⁾。

現在、PMLの治療法は限られており、一般に対症療法である。HIV陰性のPML患者に対する現在の治療法は、免疫抑制薬を使用中止または減量して宿主の獲得免疫応答を回復させることである³⁾。現在、JCウイルスに特異的な抗ウイルス薬はない。

免疫系の回復が引き金となり、免疫再構築症候群 (IRIS^C)^{*1}が起こることがある。HIV陰性のPML-IRIS患者への現在の治療法は、炎症反応を軽減するための副腎皮質ステロイド薬である³⁾。

重要なメッセージ

- PMLはまれであるが致死性となり得る疾患である。
- 免疫調節薬や疾患のために免疫能の低下している患者は、PML発症リスクが高い。
- リスク因子を有する患者が進行性の神経学的徴候・症状を発現している場合、PMLの診断を検討すべきである。
- 早期診断により生存の可能性が高まる。

^C immune reconstitution inflammatory syndrome

文献

- 1) Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. 2011. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 76: 1697-704.
- 2) Major EO. 2010. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annual Review of Medicine* 61: 35-47.
- 3) Tan CS, Koranik IJ. 2010. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurology* 9: 425-37.
- 4) Berger JR, Khalili K. 2011. The pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Discovery Medicine* 12: 495-503.
- 5) Tyler KL. 2010. Progressive multifocal leukoencephalopathy: can we reduce risk in patients receiving biological immunomodulatory therapies? *Annals of Neurology* 68: 271-4.
- 6) Molloy ES, Calabrese LH. 2009. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis and Rheumatism* 60: 3761-5.
- 7) Holman RC, Torok TJ, Belay ED, et al. 1998. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States, 1979-1994: increased mortality associated with HIV infection. *Neuroepidemiology* 17: 303-9.
- 8) Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, et al. 2010. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *European Journal of Clinical Pharmacology* 66: 199-206.

参考情報

*1:免疫再構築症候群:

免疫が低下した状態から免疫抑制薬使用中止などにより免疫が急激に回復した場合に、日和見感染症などが悪化したり新たに発症したりして生じる症候群。HIV感染においてHIV治療薬により免疫が回復した時に起こることのある症候群として知られる。免疫機能の急激な回復により過剰な炎症が起こるためと考えられている。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.5 (2012/03/01), 【カナダHealth Canada】Vol.8 No.14 (2010/07/08),
【EU EMA】Vol.8 No.8 (2010/03/04), 【英MHRA】Vol.7 No.9 (2009/04/30)

薬剤情報

©Rituximab〔Rituximab (Genetical Recombination), リツキシマブ (遺伝子組換え)(JAN)〕, 抗CD20モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬, 関節リウマチ治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎Natalizumab〔ナタリズマブ, 抗 α 4インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬, クローン病治療薬〕国内:開発中 海外:発売済
- ◎Alemtuzumab〔アテムツズマブ(遺伝子組換え), Alemtuzumab (Genetical Recombination) (JAN)〕ヒト化抗CD52モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:開発中(2011/09/20現在) 海外:発売済
- ◎Cyclophosphamide〔シクロホスファミド水和物, Cyclophosphamide Hydrate (JP), アルキル化薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Prednisolone〔プレドニゾロン, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル, Mycophenolate Mofetil (JAN), プリン拮抗薬, 免疫抑制剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ※Mycophenolate Mofetilは, 体内で活性型であるMycophenolic Acidに変換される。Mycophenolate MofetilはUSAN(またはJAN等)表記であり, INN分類によるとMycophenolic Acidに含まれる。米国ではMycophenolate Mofetil, Mycophenolic Acidの両成分の製品が販売されている。国内での販売はMycophenolate Mofetilのみである。
- ◎Tacrolimus〔タクロリムス水和物, Tacrolimus Hydrate (JP), カルシニューリン阻害薬, 免疫抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Dexamethasone〔デキサメタゾン, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.10 (2012) No.21 (10/11) R04

【NZ MEDSAFE】

●キノロン系抗菌薬:腱断裂のリスク

Quinolones — A Tendency to Rupture

Prescriber Update Vol. 33 No.3

通知日:2012/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/QuinolonesSept2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Sept2012.pdf

腱断裂や腱炎は, キノロン系抗菌薬使用に伴いまれに発現する有害事象である。アキレス腱に最も多く起こるが, 他の部位でも起こることがある¹⁾。

この有害作用の機序はまだ十分解明されていないが, キノロン系抗菌薬を1回投与しただけで発症することがあるため, コラーゲン線維への直接的な毒性が示唆されてきた²⁾。

現在, キノロン系抗菌薬の使用に伴う腱障害のリスク因子として, 下記のもの知られている。

- 60歳以上の高齢患者
- ステロイド薬の併用
- 慢性腎疾患

- 腎臓, 心臓, または肺の移植歴

2007年以降, CARM^A(ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター)には, キノロン系抗菌薬の使用に関連した腱障害が計53例報告されている。53例のうち36例はciprofloxacin, 16例はnorfloxacin, 1例はlevofloxacinの投与後に発症した。

報告の3分の1以上(36%)は腱断裂で, 残りはほとんどが腱炎であった。報告例中, キノロン系抗菌薬にステロイド薬を併用していた患者は4人のみであった。

2007年～2012年前半までにCARMへ報告された症例の大半(83%)は60歳以上の患者で, 半数以上(53%)は75歳以上であった(図1)。30歳未満の患者の症例報告はなかった。

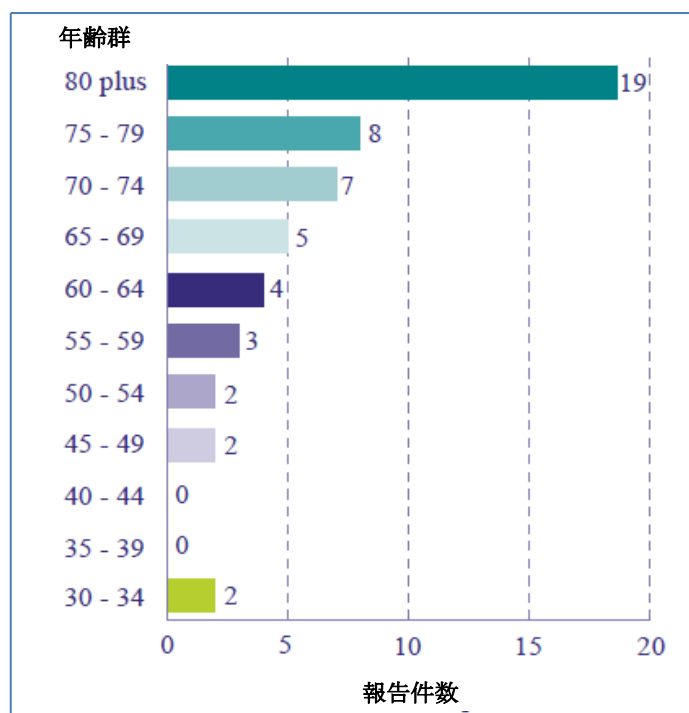


図1:キノロン系抗菌薬に関連した腱障害症例患者の年齢(2007～2012年前半でのCARMへの報告)

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

2007年以降CARMへ報告された症例をレビューした結果、キノロン系抗菌薬の投与後24時間までに症状(腱炎)が発現した患者を7人特定した(図2)。症例の約半数(54%)で、腱障害が1週間以内に起こった。報告症例のほとんどで(98%),キノロン系抗菌薬での治療開始後1カ月以内に症状が発現していた。しかし、6カ月以上経過後に腱断裂が起こった例も1件報告されていた。

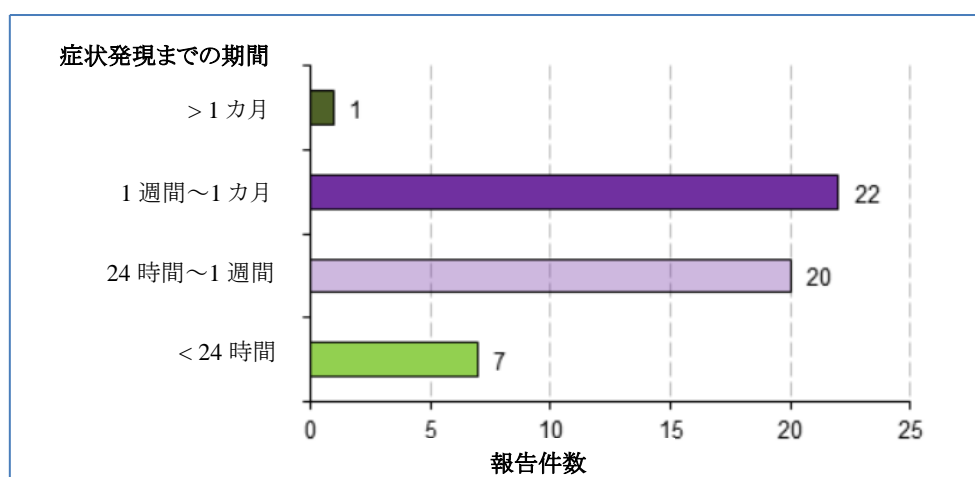


図2:キノロン系抗菌薬に関連した腱障害の症状発現までの期間(2007～2012年前半でのCARMへの報告)

医療従事者は、この種の有害事象をCARMへ報告し、他のリスク因子を特定できるよう、報告の際にはできる限り多くの情報を含めること。これらの症例の詳細は、MedsafeのウェブサイトではSMARS*¹を検索することで得られる。

文献

- 1) Khaliq Y, Zhanel GG. 2003. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 36: 1404-10.
- 2) van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. 2002. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 324: 1306-7.

参考情報

*1: Suspected Medicine Adverse Reaction Search: 医薬品との関連が疑われる有害事象報告を収載したニュージーランドのデータベース。消費者、医療従事者、製薬会社がオンラインでアクセスできる。SMARSデータベースは <http://www.medsafe.govt.nz/> からアクセスできる。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.08 (2012/04/12), 【米FDA】Vol.6 No.16 (2008/08/07),
【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.02 (2008/01/24)

薬剤情報

- ◎Ciprofloxacin〔塩酸シプロフロキサシン, Ciprofloxacin Hydrochloride (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Norfloxacin〔ノルフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Levofloxacin〔レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.10 (2012) No.21 (10/11) R05

【NZ MEDSAFE】

●スタチン系薬:糖尿病のリスク

Statins — A Risk of Diabetes Mellitus?

Prescriber Update Vol. 33 No.3

通知日:2012/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/StatinsSept2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Sept2012.pdf

スタチン系薬はHMG-CoA還元酵素阻害薬であり、ニュージーランドで最も広く処方されている医薬品クラスのひとつである。PHARMAC(ニュージーランド医薬品管理庁)の推計によれば、2011年には、40万人以上の患者に対して170万件以上スタチン系薬が処方されている。

最近発表された文献で、スタチン系薬使用が2型糖尿病新規発症と関連する可能性が示されている^{1,2)}。医薬品有害反応委員会(MARC^A)は関連研究をレビューし、わずかではあるが統計上有意な関連をみとめ、特にすでに2型糖尿病のリスクの高い患者では関連があるとした。それでもスタチン系薬のベネフィットは2型糖尿病新規発症のリスクを明らかに上回っていると、MARCは結論した。

MARCは計6つのメタアナリシスをレビューした。どの研究にも限界があり、患者が有する他のリスク因子も2型糖尿病発症に影響している可能性を示している。以下はそのリスク因子である。

- 空腹時血糖値が高い(5.6~6.9 mmol/L)。
- 体格指数(BMI)が30 kg/m²を超えている。

^A Medicines Adverse Reactions Committee

- トリグリセリド値が高い。
- 高血圧の既往がある。

データが不十分なため、個々のスタチン系薬と2型糖尿病との関連まで否定することはできず、また用量依存関係も裏付けられていない。この件に関する詳細な情報は次のサイトで得られる。

www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes150.htm

医療従事者は、スタチン系薬使用と2型糖尿病新規発症との関連を認識し、ベストプラクティス・ガイドラインに従って高リスク患者をモニターすべきである（詳細はwww.bpac.org.nz またはwww.nzgg.org.nz を参照）。

重要なメッセージ

- スタチン系薬使用と2型糖尿病新規発症との関連がエビデンスから示されているが、リスクは主として、元々糖尿病発症リスクの高い患者にあるとMARCは考えている。
- スタチン系薬の心血管リスク低減のベネフィットは引き続き糖尿病発症リスクを上回っている。
- エビデンスが不十分なため、個々のスタチン系薬と2型糖尿病との関連を確認または否定することはできず、また用量依存関係も裏付けられていない。

文 献

- 1) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. 2010. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375: 735-42.
- 2) Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. 2012. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine* 172: 144-52.

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.10 No.04 (2012/02/16), 【EU EMA】Vol.8 No.14 (2010/07/08)

Vol.10 (2012) No.21 (10/11) R06

【NZ MEDSAFE】

●抗生物質：肝障害に注意

Antibiotics and Liver Injury — Be Suspicious!

Prescriber Update Vol. 33 No.3

通知日：2012/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AntibioticsSept2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Sept2012.pdf

処方者に対し、抗生物質の使用に伴う肝障害のリスクに留意するよう、注意を喚起する。原因となっている抗生物質の使用中止が最も有効な治療法であるため、早期に気づくことが肝要である¹⁾。重度の肝障害の場合は必ず、また抗生物質の使用中止後に回復しない場合も、専門医の助言を求めべきである。



◇薬剤性肝障害(DILI^A)

薬剤性肝障害は、肝機能検査での異常値に応じて、肝細胞性、胆汁うっ滞性、および混合型に分類できる。DILIの発生率は、1/10,000～1/100,000と推定されている。他の肝疾患と同様、DILIは黄疸、倦怠感、腹痛、原因不明の悪心、あるいは食欲不振の症状を呈することがある。DILIの診断が確定できるような特異的な徴候・症状や検査はない。

◇抗生物質関連DILI

DILIの原因としてよくみられるのは抗生物質である。おそらく市中での使用率が高いためであろう。ほとんどの症例は特異体質性であるため、発症はまれで、予測不能であり(抗生物質の薬効薬理から)、多くの場合で用量非依存性である^{1,2)}。特定の抗生物質に関連したDILIの特徴を下記にまとめた(表1)。

^A Drug-induced liver injury

表1: 主な抗生物質に関連したDILIの推定頻度と特徴²⁾

抗生物質	発生率 肝障害の種類	発症時期	回復までの期間
Flucloxacillin	処方10万件あたり1.8～3.6例 胆汁うっ滞性	早期発症(使用開始後1～9週間)も使用中止後の発症もあり得る。	通常は使用中止後12週間以内。最大30%の症例は長期化。
Amoxicillin/ Clavulanic acid	処方10万件あたり1～17例 肝細胞損傷性, 胆汁うっ滞性, または混合型	使用開始後4週間以内に発症するが, 通常は使用中止後。	使用中止後16週間以内
Ceftriaxone	胆石症(cholelithiasis)が, 成人で最大25%, 小児で最大40%に発症 ^B	治療開始から9～11日後	使用中止後2～3週間以内
Erythromycin	処方10万件あたり4例未満 胆汁うっ滞性	使用開始後10～20日以内	使用中止後8週間以内
(Trimethoprim/ Sulfamethoxazole) Cotrimoxazole	処方1万件あたり2例未満 胆汁うっ滞性または混合型	不明	使用中止後数週間以内
Doxycycline	1日用量1,800mgあたり1例未満 胆汁うっ滞性	長期潜伏(1年以上)	さまざま。ほとんどは使用中止とともに回復。
Ciprofloxacin	散発的な症例のみ。 肝細胞性, 胆汁うっ滞性	不明	不明

◇リスク因子

遺伝的多様性が最も重要なリスク因子と考えられているが、ほとんどの抗生物質について、特異的な遺伝マーカーはまだ解明されていない¹⁾。他のリスク因子には下記のものがある¹⁾。

- 特定の抗生物質に対する肝毒性反応の既往
- 女性
- 高齢
- 併存疾患

重要な例外はテトラサイクリン系薬で、高用量が肝障害の予測因子と考えられる²⁾。

◇診断と治療

診断には、抗生物質使用との時間的関連が存在すること、および急性肝障害の他の原因(アル

^B この訳は原文通りであるが、胆石症(ceftriaxoneを成分とする)発生頻度等から考えて、薬剤性肝障害一覧に記載するのが適切か疑問である。詳しくは参考情報参照。(訳注)

コール、ウイルス肝炎、自己免疫性肝疾患、代謝性肝疾患、虚血性肝炎、肝外胆管閉塞などが除外されていることが条件となる³⁾。肝障害のパターンも診断に役立つことがある(表1)。

治療では主に、原因となる抗生物質の使用を中止し、必要に応じて対症療法を行う。ほとんどの症例は軽症で、自己限定性である¹⁾。しかし、まれではあるが、急性肝障害や死亡も報告されている¹⁾。慢性肝疾患は非常にまれな合併症であるが、肝障害の徴候が現れてもなお抗生物質の使用を継続した場合、発症の可能性が高くなる。

◇ニュージーランドでの症例報告

CARM^c(ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター)に、2000年1月以降、抗結核薬以外の抗生物質の使用に関連した肝障害が計360件報告されている。ほとんどは50歳以上の成人患者(71%)の報告で、20歳未満の患者の報告は13件であった。致死例は7件(2%)であった。

CARMに報告された肝障害症例の半数以上はペニシリン(β-ラクタム系)と関連していた(図1)。ニュージーランドでの肝障害の症例に最も多く関与した抗生物質は、amoxicillin/clavulanic acid, flucloxacillin, およびerythromycinであった。

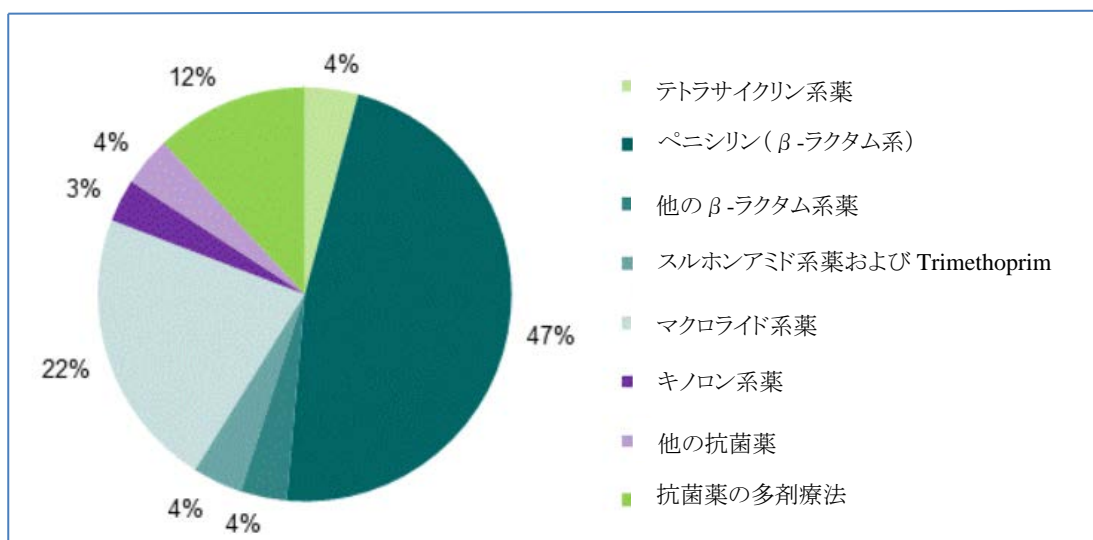


図1:ニュージーランドで肝障害との関連がみられた抗生物質クラス(抗結核薬以外)

^c Centre for Adverse Reactions Monitoring

重要なメッセージ

- 薬剤性肝障害の原因としてよくみられるのは抗生物質である。
- 抗生物質関連肝障害の症例の多くは、特異体質性で、予測不能であり、ほとんどの場合で用量非依存性である。
- ニュージーランドで肝障害に最も多く関与していた抗生物質は、amoxicillin/clavulanic acid, flucloxacillin, およびerythromycinであった。
- 原因となる抗生物質の使用中止が最も有効な治療法である。

文 献

- 1) Polson JE. 2007. Hepatotoxicity due to antibiotics. *Clinics in Liver Disease* 11: 549-61, vi.
- 2) Andrade RJ, Tulkens PM. 2011. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66: 1431-46.
- 3) Hussaini SH, Farrington EA. 2007. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opinion on Drug Safety* 6: 673-84.

参考情報

*1: Ceftriaxoneは、投与中や投与後に胆嚢にceftriaxoneの沈殿物を生じることがあるが、その発生頻度は他の抗生物質による薬剤性肝障害よりはるかに高く、沈殿物の発生は一過的、可逆的であり(英国の添付文書による)、これを他の抗生物質と同列の薬剤性肝障害に分類してよいかは疑問である。

なお、ceftriaxone使用に伴い劇症肝炎、肝機能障害が現れることがあり、重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」(平成20年4月、厚生労働省)によれば、我が国では2004年4月～2006年6月の3年間にceftriaxone(推定年間使用者数約104万人)に起因する劇症肝炎での死亡が3例報告されている(2例は2日間、1例は7日間の服用後に発症)。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.8 No.09(2010/04/28), Vol.5 No.01(2007/01/12)

【豪TGA】Vol.6 No.18(2008/09/04), 【米FDA】Vol.4 No.14(2006/07/13)

薬剤情報

◎Flucloxacillin(フルクロキサシリンナトリウム, Flucloxacillin Sodium(JAN), ペニシリンナーゼ耐性ペニシリン) 海外: 発売済

- ◎Amoxicillin / Clavulanic Acid〔アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate (JP), βラクタム系抗生物質/クラブラン酸カリウム, Potassium Clavulanate (JP), βラクタマーゼ阻害薬〕国内: 発売済
海外: 発売済
- ◎Ceftriaxone〔セフトリアキソンナトリウム水和物, Ceftriaxone Sodium Hydrate (JP), セフェム系抗生物質〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Erythromycin〔エリスロマイシン, マクロライド系抗生物質製剤〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Trimethoprim/Sulfamethoxazole〔トリメトプリム/スルファメトキサゾール, 合成抗菌薬〕
国内: 発売済 海外: 発売済
※Co-trimoxazole (コ・トリモキサゾール)はTrimethoprim/Sulfamethoxazole合剤の別名。
- ◎Doxycycline〔ドキシサイクリン塩酸塩水和物, Doxycycline Hydrochloride Hydrate (JP), テトラサイクリン系抗菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.21 (10/11) R07

【NZ MEDSAFE】

•催眠薬: 適正な使用が重要

Hypnotics: No Time to be Weary

Prescriber Update Vol. 33 No.3

通知日: 2012/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/HypnoticsSept2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Sept2012.pdf

医療従事者に対し、催眠薬は適正な使用が重要であることと、短期間のみ処方すべきことについて注意喚起する。

MARC^A(医薬品有害反応委員会)は先頃、催眠薬と死亡リスク上昇との関連の可能性についてレビューした。このレビューの契機となったのは、今年初めに*BMJ Open*誌で発表された研究¹⁾であった。MARCは、この研究には重大な限界があり、現在のデータでは因果関係があるか否かを判断するには不十分であるという見解で一致した。

*BMJ Open*誌掲載の研究では、催眠薬を処方された患者は、催眠薬を処方されたことのない患者に比べ、死亡リスクが高かったと結論している¹⁾。また、死亡リスクは、処方された催眠薬の量が増加するにつれ上昇したため、用量反応関係があると著者らは結論した。

選択基準を満たした約10,500人の催眠薬使用者と、それとマッチさせた約23,600人の非使用者(対照群)を研究に組み入れた。研究者らの結論では、平均2年半の観察期間中、催眠薬を処方されていた患者は、非使用者に比べ、死亡リスクが約4.6倍であった。

^A Medicines Adverse Reactions Committee

この研究結果には、いくつか重大な限界がある。研究には死因に関するデータがなく、そのため催眠薬と死亡との因果関係を評価することができなかった。研究ではさまざまな併存疾患について調整が行われたが、疾患の重症度については評価も調整も行われなかった。精神疾患の診断に関するデータがなく、調整が行われなかったことは重要な点である。研究が実施されたのは米国の1つの州であったが、その州は主として農業地帯であり、社会経済状態が低かった。したがって、この結果をより大きい集団に外挿できるかは不明である。

MARCは、睡眠障害と、死亡を含めた医学的/精神医学的症候の発現との関係は、非常に複雑で理解が不十分であるとし、睡眠障害に伴う全般的な死亡リスクと、催眠薬の使用に伴う死亡リスクを判断するには、さらに研究が必要であるという見解で一致した。

不眠症の管理に関する詳細情報は、Best Practice Advocacy Centre (BPAC)²⁾により公表されている。

重要な留意点

- 催眠薬は、重度 (severe) の不眠症または活動不能/動作不能 (disabling) の不眠症の治療用に、短期間のみ (2~4週間) 使用すべきである。継続的使用や長期使用は推奨しない。
- 催眠薬は最低有効量を使用すべきである。
- 催眠薬は、薬物乱用、重症筋無力症、呼吸機能障害、あるいは急性脳血管発作の既往のある患者には、使用しないか、慎重に使用すべきである。
- 患者に、有害作用、特に日中の眠気が発現していないか、よく観察すること。
- 高齢者に処方する際、高齢者ではリスクが高まることを伝え、平衡障害 (転倒しやすくなる) がないか訊ねること。

文 献

- 1) Kripke DF, Langer RD, Kline LE. 2012. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2: e000850.
- 2) Best Practice Advocacy Centre. 2008. Managing insomnia. *Best Practice Journal* 14: 6-11.
URL: www.bpac.org.nz/magazine/2008/june/insomnia.asp

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子