

# 医薬品安全性情報 Vol.11 No.16(2013/08/01)

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)】

- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2013年5月).....2

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 麦角誘導体含有医薬品:新たな使用制限.....5
- 静注用鉄剤:アレルギー反応のリスクを低減する新たな推奨.....8

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

- Drug Safety Update Vol. 6, No. 11, 2013
  - 経ロレチノイド薬:妊娠回避—催奇形性リスクの最小化策への注意喚起.....11
- Drug Safety Update Vol. 6, No. 12, 2013
  - Codeine:モルヒネ毒性の報告を受け,小児患者への鎮痛薬としての使用を制限.....13

#### 【カナダ Health Canada】

- Ketoconazole:致死性の肝毒性のリスク.....16

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

- Prescriber Update Vol. 34 No.2
  - 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)と急性腎障害.....17
  - Chlorhexidine:アナフィラキシーのリスク.....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

Vol.11 (2013) No.16 (08/01) R01

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2013年5月)

**2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—May**

**FDA MedWatch**

通知日:2013/06/14

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm355680.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリストを掲載している<sup>A</sup>。

略号: BW (boxed warning) : 枠組み警告, C (contraindications) : 禁忌, W (warnings) : 警告,

P (precautions) : 使用上の注意, AR (adverse reactions) : 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide), PI (Patient Information) : 患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information) : 患者カウンセリング情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Codeine Sulfate Solution <i>* Risk of respiratory depression and death in children</i>	○	○	○	○		
Codeine Sulfate Tablets <i>* Risk of respiratory depression and death in children</i>	○	○	○	○		
Fioricet with Codeine (butalbital, acetaminophen, caffeine, and codeine phosphate) Capsules <i>* Risk of respiratory depression and death in children</i>	○	○	○	○		
Fiorinal with Codeine (butalbital, aspirin, caffeine, and codeine phosphate, USP) Capsules <i>* Risk of respiratory depression and death in children</i>	○	○	○	○		
Promethazine and Codeine Syrup <i>* Risk of respiratory depression and death in children</i>	○	○	○	○		

<sup>A</sup> FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目と小見出しや、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Promethazine, Phenylephrine and Codeine Syrup <i>* Risk of respiratory depression and death in children</i>	○	○	○	○		
Soma Compound with Codeine (carisoprodol, aspirin, and codeine phosphate) Tablets <i>* Risk of respiratory depression and death in children</i>	○	○	○	○		
SynalgosDC (dihydrocodeine bitartrate, aspirin and caffeine) Capsules <i>* Risk of respiratory depression and death in children</i>	○	○	○	○		
Vivelle-Dot (estradiol transdermal system)	○	○	○	○	○	PI
Kombiglyze XR (saxagliptin + metformin XR FDC) tablets		○		○	○	PCI
Onglyza (saxagliptin)		○		○	○	PCI
Dyna-Hex 0.75 (chlorhexidine gluconate 0.75% solution)			○			
Gemzar (Gemcitabine for injection), 1g and 200 mg			○	○	○	
Humira (adalimumab)			○	○	○	
Inspra (eplerenone) 25 mg and 50 mg Tablets			○	○		
Magnesium Sulfate in dextrose 5 percent injection, USP			○	○		
Magnesium Sulfate Injection, USP, 50 percent			○	○		
Magnesium Sulfate in Water for Injection, USP, in Flexible Plastic Container			○	○		
Neoral Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules, USP) Neoral Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP)			○	○	○	
Rituxan (rituximab)			○	○		
Sandimmune Injection (cyclosporine USP) Sandimmune Oral Solution (cyclosporine USP) Sandimmune Soft Gelatin Capsules (cyclosporine USP)			○	○		
Tasmar (tolcapone) 100 mg Tablets			○	○		
Tysabri (Natalizumab) injection			○	○		PCI/ MG
Yervoy (ipilimumab)			○	○		
Exjade (deferasirox) Tablets				○	○	
Megace ES (megestrol acetate) Oral Suspension, 625 mg/5 ml				○		

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Metadate CD (methylphenidate HCl) Extended-Release Capsules 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, and 60 mg				○	○	MG
Prilosec (omeprazole) Delayed-Release Granules for Oral Suspension, 2.5 mg and 10 mg Prilosec (omeprazole) Delayed-Release Capsules, 10 mg, 20 mg, and 40 mg				○		
Ritalin LA 10mg, 20mg, 30mg, and 40mg Capsules				○		MG
Stivarga (regorafenib) Tablets, 40 mg				○		
Viracept (nelfinavir mesylate) Oral Powder, 50 mg/g Viracept (nelfinavir mesylate) Tablets, 250 mg Viracept (nelfinavir mesylate) Tablets, 625 mg				○		
Zyvox (linezolid) Tablets Zyvox (linezolid) IV Injection Zyvox (linezolid) for Oral Suspension				○		
Arimidex (anastrozole) Tablets, 1 mg					○	
Concerta (methylphenidate HCL) 18 mg, 27 mg, 36 mg, and 54 mg Extended-Release Capsules					○	
Optimark and Optimark Pharmacy Bulk Package Injection					○	
Stelara (ustekinumab)					○	
Uroxatral (alfuzosin hydrochloride) extended-release tablets					○	
PegIntron (peginterferon alfa-2b)						MG
Samsca (tolvaptan) 15 mg, and 30 mg Tablets						MG
Rebetol (ribavirin USP) 200 mg Capsules and 40 mg/mL Oral Solution						MG

### 参考情報

**\* Risk of respiratory depression and death in children**

小児での呼吸抑制と死亡のリスク

表中のコデインを含む製剤に関し、コデインからモルヒネへの代謝能が異常に亢進している小児 (ultra-rapid metabolizer) において、モルヒネ血中濃度上昇により呼吸抑制および死亡のリスクが生ずることへの警告を含む表示改訂。

Vol.11 (2013) No.16 (08/01) R02

【 EU EMA 】

● 麦角誘導体含有医薬品: 新たな使用制限

**New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives**

**Press release**

通知日: 2013/06/28

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001832.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001832.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144861.pdf)

EMAの医薬品委員会(CHMP<sup>A</sup>)は、麦角誘導体含有医薬品の使用を制限するよう勧告した。麦角誘導体含有医薬品は今後、血行障害や記憶・感覚障害を伴ういくつかの症状の治療、および片頭痛の予防には使用すべきでない。これらの適応では、リスクがベネフィットを上回るためである。この勧告は、麦角誘導体含有医薬品の使用に伴い、線維症<sup>B</sup>や麦角中毒<sup>C</sup>のリスクが上昇することを示すデータをレビューした結果にもとづいている。

麦角誘導体のうち、上記の症状のみを適応とする薬剤は、EU全域で販売承認が一時停止される予定である。一部のEU加盟国では、麦角誘導体は、アルツハイマー病などの認知症の治療、急性の片頭痛の治療(予防ではなく)など、他の適応でも承認されている。これらの適応での使用は、承認が継続される。

CHMPはレビューの中で、臨床試験データ、市販後安全性報告のデータ、公表文献など、麦角誘導体のベネフィット/リスクに関して入手可能なすべてのデータを検討した。レビューの契機は、2011年にフランスのANSM<sup>D</sup>がフランス国内の医薬品安全性レビューを行った際に懸念事項を特定したことであった。

線維症は重篤で致死性となり得る疾患であり、症状発現が遅いため診断が難しいことが多く、また不可逆性と考えられている。CHMPは、麦角誘導体には線維症と麦角中毒の発現に関わると考えられる妥当な機序があると指摘した。レビュー対象の適応については、麦角誘導体のベネフィットを示すエビデンスが非常に限定的であったことから、ベネフィットは線維症と麦角中毒のリスクを上回らないとCHMPは結論した。

CHMPの見解は今後EC(欧州委員会)に提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される予定である。

#### ◇医療従事者向け情報

- 医療従事者は、dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine, nicergoline, また

<sup>A</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

<sup>B</sup> 結合組織の過剰形成により器官や体組織に障害が生じる疾患

<sup>C</sup> 痙攣、血行障害などの麦角の毒性による症状

<sup>D</sup> L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

はdihydroergocryptine(カフェインとの併用)を含有する医薬品について、以下のいずれかの適応で処方することを中止すべきである。

- 高齢者での慢性的な認知機能障害や神経感覚障害(アルツハイマー病、およびその他の認知症を除く)の対症療法
  - 症候性末梢動脈閉塞性疾患(PAOD<sup>E</sup>)での間欠性跛行の補助療法(ステージIIのPAOD)。
  - レイノー症候群\*<sup>1</sup>の補助療法
  - 血管系の原因によると思われる、視力低下および視野障害への補助療法
  - 血管系の原因による急性網膜症
  - 片頭痛の予防
  - 起立性低血圧
  - 静脈・リンパ管不全の対症療法
- 現在、上記のいずれかの適応で麦角誘導体を使用している患者については、通常の予約診察時に(緊急ではない)、治療を見直すべきである。
  - EU加盟国によっては、一部の麦角誘導体は、他の循環障害、認知症(アルツハイマー病を含む)の治療、急性片頭痛の治療など、別の適応でも承認されている。これらの適応はCHMPのレビューの対象に含まれていない。したがって、それらの製品の承認は継続され、それぞれの適応で引き続き使用することができる。

CHMPは、今回対象とした適応における麦角誘導体に関し、臨床試験、欧州での市販後データ、および公表文献など、入手可能な安全性・有効性データをレビューした結果、以下の見解を表明した：

- 線維症はdihydroergotamineの使用に伴う報告が最も多く、後腹膜、心臓、肺、胸膜などでの線維症が報告されている。他の麦角誘導体に関連した線維症の有害反応報告は比較的少なかった。CHMPは、線維症の診断は困難であり(症状発現が遅いため)、線維症の有害反応は実際より過少報告されている可能性がある」と指摘した。
- 麦角誘導体が、セロトニン作動性受容体の活性化により、線維症、特に心臓弁の線維症を誘発する可能性については認識されており、文献にも多く記述されている。麦角誘導体の種類によりセロトニン作動性受容体への親和性が異なることや、治療用量の違いにより、線維症の有害反応の報告数の違いが説明できると考えられる。
- 麦角中毒または麦角中毒との関連が考えられる症状の報告は、dihydroergotamineで最も多かった。患者は若く(平均41歳)、dihydroergotamineの使用開始から発症までが短期間であった(2か月以内、平均2日)。これらの有害作用の重症度、および致死性となり得る転帰が重要視された。それ以外の麦角誘導体でも、麦角中毒または麦角中毒との関連が考えられる症状(重度の末梢血管収縮を含む)が数例報告されている。

---

<sup>E</sup> peripheral arterial occlusive disease

- 対象とした適応に関して有効性を示すデータは非常に限られていると考えられた。さらに、2012年12月に召集された科学的諮問グループ<sup>F</sup>は、レビュー対象の適応において、麦角誘導体が治療上必要であることを示すエビデンスはないと判断した。

#### ◇麦角誘導体について

麦角誘導体は、一般に麦角菌と呼ばれている真菌類に由来する物質である。CHMPのレビューでは5種類の麦角誘導体について検討された。すなわち、dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine, nicergoline, およびdihydroergocryptine(カフェインとの併用)であった。

麦角誘導体含有医薬品は血行に作用するため、循環障害に関わる症状の治療に長年用いられてきた。一部の麦角誘導体は、末梢動脈閉塞性疾患による歩行時の疼痛、レイノー症候群、血行障害による視力低下など、高齢患者によくみられる症状の治療に用いられてきた。また、慢性認知機能障害・神経感覚障害(記憶・感覚障害)の治療や、片頭痛の予防にも使用されてきた。一部のEU加盟国では、特定の麦角誘導体が、CHMPのレビューの対象外であった適応(他の循環障害、アルツハイマー病を含む認知症の治療、急性片頭痛の治療など)でも承認を受けている。

EUでは、麦角誘導体含有医薬品は各国レベルで承認され、様々な商品名で販売されてきた。剤型、承認された適応、力価、および用量は、国により異なっている。

#### ◇レビューの手続きについて

麦角誘導体のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、フランスの要請により2012年1月18日に開始された。フランスの医薬品規制機関はCHMPに対し、ベネフィット/リスク・バランスを評価し、麦角誘導体のEU全域での販売承認について継続/変更/停止/取り消しのいずれにすべきかに関して見解を表明するよう要請した。

CHMPの見解は今後ECに提出され、追ってECが最終決定を行う予定である。

---

#### 参考情報

\*1:レイノー症候群

寒気や精神的ストレス等により、突発的、一過性に指やつま先の細小動脈が普段より激しく収縮し、指が蒼白、チアノーゼを起こす状態で、閉塞性動脈疾患や自己免疫疾患等の原因となる疾患がある場合をレイノー症候群、原因が明らかでない場合をレイノー病という。

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.6 No.16 (2008/08/07), 【豪TGA】Vol.4 No.04 (2006/02/23), Vol.2 No.15 (2004/08/12)

---

<sup>F</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000240.jsp&mid=WC0b01ac0580028d2b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000240.jsp&mid=WC0b01ac0580028d2b)

## 薬剤情報

- ◎Dihydroergocristine〔麦角アルカロイド誘導体, 血管拡張薬〕海外: 発売済  
※INN表記ではなくBANによる表記。
- ◎Dihydroergotamine〔ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩, Dihydroergotamine Mesilate (JP), 麦角アルカロイド誘導体, 起立性低血圧治療薬, 片頭痛治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dihydroergotoxine Mesilate〔Codergocrine Mesilate (BAN), Ergoloid Mesylates (USAN), ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩, Dihydroergotoxine Mesilate (JP), 麦角アルカロイド誘導体, 血圧降下薬, 脳代謝・末梢循環改善薬〕国内: 発売済 海外: 発売済  
※INN表記ではなく, Dihydroergotoxine MesilateはJANによる表記  
※ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩は, ジヒドロエルゴコルニンメシル酸塩 (Dihydroergocornine Mesilate), ジヒドロ- $\alpha$ -及び- $\beta$ -エルゴクリプチンメシル酸塩 (Dihydro- $\alpha,\beta$ -ergocryptine Mesilate), ジヒドロエルゴクリスチンメシル酸塩 (Dihydroergocristine Mesilate) の等量混合物
- ◎Nicergoline〔ニセルゴリン (JP), 麦角アルカロイド誘導体, 脳循環・代謝改善薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dihydroergocryptine〔ジヒドロエルゴクリプチン, 麦角アルカロイド誘導体, ドパミンD2受容体作動性パーキンソン病治療薬〕海外: 発売済  
※INN表記ではなく, WHO ATC分類による表記

Vol.11 (2013) No.16 (08/01) R03

### 【 EU EMA 】

- 静注用鉄剤: アレルギー反応のリスクを低減する新たな推奨

**New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines**

#### Press release

通知日: 2013/06/28

[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001833.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001833.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144874.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf)

EMAの医薬品委員会 (CHMP<sup>A</sup>)は, 血中鉄濃度の低下に伴う鉄欠乏症および貧血の治療に用いられている静注用鉄剤に関し, レビューを完了した。CHMPは, 静注用鉄剤のベネフィットは, アレルギー反応のリスクを最小化するための十分な対策を講じた場合に限り, リスクを上回っていると結論した。

<sup>A</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

静注用鉄剤は、経口鉄剤が使用できないか効果のない場合に用いられる。すべての静注用鉄剤の使用は、重篤なアレルギー反応（迅速に治療しない場合に生命を脅かす可能性がある）を引き起こすリスクをわずかながら伴う。したがってCHMPは、アレルギー反応が発現した場合に早期に検知し、効果的に管理する対策を講ずるべきであると結論した。鉄剤は、患者にアレルギー反応が発現した場合直ちに治療できるよう、蘇生装置を備えた環境でのみ投与すべきである。またCHMPは、最初に低用量を試験的に投与する現在の方法は、通常量を投与した場合の患者の反応を予測するには確実ではないと考えた。したがって、試験的投与は今後推奨しないが、静注用鉄剤の投与時には毎回注意が必要である。これはたとえ以前の投与時に十分な忍容性を示したとしても同様である。

さらにCHMPは、妊娠中のアレルギー反応は母体と胎児の双方を危険にさらすことになるため、特に懸念されるとした。そのため、静注用鉄剤は、明らかに必要な場合を除き、妊娠中に使用すべきではない。第2または第3三半期で、治療によるベネフィットが胎児へのリスクを明らかに上回っている場合に限り使用すべきである。CHMPはまた、アレルギー反応報告の年1度のレビュー、静注用鉄剤の安全性を確認するための研究なども今後実施するよう推奨した。

静注用鉄剤のレビューは、フランスの医薬品規制機関であるANSM<sup>B</sup>が2010年にフランス国内でレビューを行った後、EMAに要請したことにより開始された。レビューでは、重篤なアレルギー反応、特に、静注用鉄剤を投与された妊婦での重篤なアレルギー反応に重点が置かれた。CHMPの勧告は今後EC（欧州委員会）に提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される予定である。

#### ◇医療従事者向け情報

- すべての静注用鉄剤には、致死性となり得る重篤な過敏反応を引き起こす可能性がある。
- 試験的投与では反応が現れなかった患者でもアレルギー反応を発症する可能性を示すデータがあるため、試験的投与は今後推奨しない。静注用鉄剤の投与時には毎回注意が必要である。これはたとえ以前の投与時に十分な忍容性を示したとしても同様である。
- 静注用鉄剤は、アナフィラキシー反応やアナフィラキシー様反応の評価と管理に習熟したスタッフが直に対応でき、かつ蘇生装置を備えた状況下でのみ、投与すべきである。静注用鉄剤の投与時には毎回、投与中および投与後最低30分間、過敏反応の徴候・症状が現れないか緊密に観察すべきである。
- 過敏反応が発現した場合、医療従事者は直ちに鉄剤の投与を中止し、過敏反応への適切な治療を検討すること。
- 静注用鉄剤は、その有効成分または賦形剤に過敏性である患者に対して禁忌である。また、静注用鉄剤は、他の非経口鉄剤に重度の過敏性である患者にも使用してはならない。
- アレルギー疾患、免疫疾患、あるいは炎症性疾患のある患者、および重度の喘息、湿疹、その他のアトピー性アレルギーの既往のある患者では、過敏反応のリスクが高い。

<sup>B</sup> L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

- 静注用鉄剤は、明らかに必要な場合を除き、妊娠中に使用すべきではない。第2または第3半期において、治療によるベネフィットが、使用しない場合の胎児への重大なリスク(無酸素症、胎児ジストレスなど)を明らかに上回っている場合に限り使用すべきである。
- 処方者は必ず患者に対し、過敏反応のリスクとその重篤性ととも、反応が起こった場合に医師の診察を受けることの重要性を伝えるべきである。

EMAの勧告は、静注用鉄剤のベネフィットと過敏反応のリスクに関し、以下のような入手可能なすべてのデータのレビューにもとづいて行われた。

- 過敏反応のリスクに関するデータは主として市販後の自発報告にもとづいており、致死性、または生命を脅かす事象の報告総数は少ない。データからは静注用鉄剤と過敏反応との間に明らかな関連が示されているが、そのデータからは、鉄剤の種類による安全性プロファイルの違いを検出することはできない。
- データに限界があることから、アレルギー反応報告の年1度のレビュー、静注用鉄剤の安全性を確認するための研究なども今後実施するようCHMPは推奨した。

#### ◇静注用鉄剤について

静注用鉄剤は、経口鉄剤が使用できないか効果のない場合、特に腎不全のため透析を受けている患者、術前・術後の患者、あるいは腸での吸収に障害のある場合に処方される。各種鉄剤には、糖分子など他の分子と結合した錯体が含まれている。今回のレビューの対象となった錯体は、iron carboxymaltose, iron dextran, iron gluconate, iron isomaltoside, iron saccharose, およびiron sucroseで、これらは全EU加盟国において各国レベルで承認されている。

#### ◇レビューの手続きについて

静注用鉄剤のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、フランスの要請により開始された。フランスの医薬品規制機関はCHMPに対し、ベネフィット/リスク・バランスを十分に評価するよう求め、静注用鉄剤のEU全域での販売承認について継続/変更/停止/取り消しのいずれにすべきかに関し、見解を表明するよう要請した。

CHMPの見解は今後ECに提出され、追ってECが最終決定を行う予定である。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.8 No.14 (2010/07/08), 【英MHRA】Vol.4 No.14 (2006/07/13)

**Vol.11 (2013) No.16 (08/01) R04**

**【 英MHRA 】**

**●経口レチノイド薬:妊娠回避—催奇形性リスクの最小化策への注意喚起**

**Oral retinoids: pregnancy prevention—reminder of measures to minimise teratogenic risk**

**Drug Safety Update Vol. 6, No. 11, 2013**

通知日:2013/06/28

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON287004>

妊娠中の経口レチノイドの使用に伴う胎児奇形リスクは、低用量または短期間の使用でも極めて高い。すべての経口レチノイドについて妊娠回避プログラム (Pregnancy Prevention Programme:PPP)があり、処方者、薬剤師、患者に向けた教材が用意されている。妊娠の可能性のある女性は、経口レチノイドによる治療を開始する前に、妊娠していないことを検査で確認すべきである。経口レチノイドの服用中は、避妊法を1種類—できれば2種類—継続して用いなければならない。



経口レチノイドは、他の治療法に抵抗性の重度皮膚疾患の治療に用いられる。

- ・Isotretinoin ([‘Roaccutane’])は重度ざ瘡に用いられる
- ・Alitretinoin ([‘Toctino’])は成人における重度の慢性手湿疹を適応とする
- ・Acitretin ([‘Neotigason’])は以下の疾患に用いられる。重度で広範囲の抵抗性乾癬、掌蹠膿疱症による乾癬、先天性魚鱗癬、ダリエー病(毛包性角化症)

経口レチノイドは、皮膚科の指導医 (consultant dermatologist) が主導するチーム内でのみ処方できる。しかし、このような強力な催奇形性物質への妊娠中の不必要な曝露を回避するため、さまざまな対策があることをすべての関係者が認識していることが重要である。各経口レチノイドには固有の妊娠回避プログラムがある。

**◇経口レチノイドの妊娠回避プログラムの主要点**

- ・すべての女性に、経口レチノイドによる治療開始前に催奇形性リスクについて知らせるべきである
- ・経口レチノイドによる治療開始前に、妊娠していないことを検査で確認しなければならない
- ・処方箋発行前3日以内に実施した妊娠検査(検出感度:25 mIU/mL)の結果に関する書類がなければならない
- ・妊娠の可能性のある女性は、効果的な避妊法(バリア法、ホルモン避妊薬など)を少なくとも1種類、できれば2種類を相補的に用いるべきである
- ・経口レチノイドによる治療の1カ月前から避妊を開始し、治療期間中、および治療後にレチノイ

ドが体外に排出されるまで、すなわち以下の期間までは避妊を継続すべきである

- Isotretinoin または alitretinoin による治療の中止後少なくとも1カ月間
- Acitretin による治療の中止後少なくとも2年間
- ・女性患者では、フォローアップの診察で4週毎に妊娠の有無を確認すべきである
- ・妊娠した場合、催奇形性を専門とする医師の助言を直ちに求めなければならない
- ・経ロレチノイドの処方は、治療30日間分までに限るべきである
- ・患者は処方箋発行から7日以内に調剤を受けなければならない
- ・入手データから、経ロレチノイド使用患者の精液により母親がレチノイドに曝露された場合には、胎児の催奇形作用と関連しないことが示唆されている

#### ◇ Acitretin について

Isotretinoin, alitretinoin, acitretin に関する妊娠回避策は同じであるが、例外が1点ある。Acitretin は isotretinoin または alitretinoin より半減期と効果持続時間が大幅に長いため、妊娠回避プログラムもかなり長期にわたり実施しなければならない。

Acitretin による治療の場合、避妊を治療期間中および治療後少なくとも2年間継続しなければならないため、避妊法の選択は特に重要である。また、acitretin による治療を受けた患者については、治療後2年間は効果的な避妊法を確実に継続させるため、同薬を処方した皮膚科医が3カ月毎にフォローアップの定期診察を行わなければならない。

MHRA は、上記の妊娠回避策の実施は必須であり、特に acitretin による治療を受ける患者では長期の管理が必要であることに対し、医療従事者の注意を喚起したい。

---

#### ◆ 関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.07 No.15 (2009/07/23), 【米FDA】Vol.02 No.23 (2004/12/09)ほか

#### 薬剤情報

◎ Isotretinoin [VitaminA 誘導体, 難治性にきび治療薬] 海外: 発売済

※厚生労働省からも2012年2月3日付で注意喚起が出されている。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kojinyunyu/050609-1b.html>

**Vol.11 (2013) No.16 (08/01) R05**

**【 英MHRA 】**

●Codeine: モルヒネ毒性の報告を受け、小児患者への鎮痛薬としての使用を制限

**Codeine for analgesia: restricted use in children because of reports of morphine toxicity**

**Drug Safety Update Vol. 6, No. 12, 2013**

通知日: 2013/07/11

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON296400>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con296410.pdf>

Codeineは、12歳を超える小児における急性の中等度疼痛で、かつ他の鎮痛薬 (paracetamol単剤, ibuprofen単剤など) で緩和できない場合に限り、用いるべきである。

また、閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として扁桃摘出術もしくはアデノイド切除術または両方を受けた後にcodeineを投与された小児で、重篤で生命を脅かす有害反応の重大なリスクが特定されている。閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として上記の手術を受けた18歳未満のすべての小児では、今後codeineの使用を禁忌とする。



Codeineは成人および小児での疼痛緩和に用いられ、中等度までの持続性疼痛の治療に適しているとされている。他の医薬品と併用して用いられることが多く、主としてparacetamolと併用されるが、aspirin, caffeine, あるいはibuprofenとも併用される。しかしcodeineは、使用法が確立されているにもかかわらず、安全性と有効性、特に小児患者での安全性と有効性にはまだ不明な点が多い。

**◇代謝**

Codeineは、CYP2D6という酵素によって肝臓内でモルヒネに変換される。CYP2D6には多くの遺伝的変異があり、それにより個人でのモルヒネへの代謝能が異なる。代謝能の違いにより、ヒトはpoor metaboliser, intermediate metaboliser, extensive metaboliser, およびultra-rapid metaboliserに分類される。患者血漿中のモルヒネ濃度が異なると、疼痛緩和効果が変わるだけでなく、モルヒネには脳や呼吸中枢への作用があるため、予測のつかないさまざまな副作用のリスクが生じる。

Poor metabolizerではcodeineがごくわずかしかモルヒネに変換されないため、疼痛がほとんど、あるいはまったく緩和されない。白人の7~10%はpoor metaboliserであるが、この割合は人種/民族により異なる。

Ultra-rapid metaboliserやextensive metaboliserでは、血中のモルヒネ濃度が過度に高くなり、モルヒネが脳や呼吸に及ぼす作用のため、重度の副作用が生ずることがある。Ultra-rapid metaboliserの割合も人種/民族によって異なる。北欧(英国を含む)では比較的少なく、スペイン、イタリア、ギリシャ、アフリカ、中東では比較的多い。

#### ◇欧州でのレビュー

欧州では、鎮痛薬として承認を受けたcodeine含有医薬品の小児(0~18歳)での安全性に関し、2012年10月にレビューを開始した。このレビューが行われたのは、感受性の高い小児で、外科手術後の疼痛管理のためにcodeineを投与された場合、モルヒネ毒性のリスクが高まる懸念が生じたためである。閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として扁桃摘出術もしくはアデノイド切除術を受けた後にcodeineを投与された小児で、致死例3件と生命を脅かす呼吸抑制1件の報告があったことから、このような懸念が生じた<sup>1,2)</sup>。

#### ◇レビューの結論

レビューの結果、codeine含有薬を小児の疼痛管理のため使用する場合、12歳を超える小児の急性の中等度疼痛で、かつ他の鎮痛薬(paracetamol単剤、ibuprofen単剤など)で緩和できない場合に限り、用いるべきであると結論された。

さらに、閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として扁桃摘出術もしくはアデノイド切除術または両方を受けた後にcodeineを投与された小児で、CYP2D6の遺伝子型にかかわらず、重大なリスクが特定された。閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として上記の手術を受けた18歳未満の小児すべてについて、今後codeineの使用を禁忌とする。意識消失、呼吸停止など、重篤で生命を脅かす有害反応のリスクが高まるからである。

またレビューでは、CYP2D6のultra-rapid metaboliserであることがわかっているすべての患者にもcodeineを禁忌とすべきであると結論された。さらに、codeineは母乳を介し乳児に移行して有害作用を及ぼすことがあるため、授乳中の母親もcodeineを使用すべきではない。

#### ◇医療従事者向け助言

- Codeineは、12歳を超える小児における急性の中等度疼痛で、かつ他の鎮痛薬(paracetamol単剤、ibuprofen単剤など)で緩和できない場合に限り、用いるべきである。
- 閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として扁桃摘出術もしくはアデノイド切除術または両方を受けた18歳未満のすべての小児で、codeineの使用を禁忌とする。
- 以下の状態の患者など、呼吸障害が起こる可能性のある小児にはcodeineの使用を推奨しない。神経筋障害、重度の心疾患または呼吸器疾患、上気道感染または肺感染、多発外傷、大手術など。このような場合、モルヒネ毒性による症状が強まる恐れがある。
- 12~18歳の小児では、1日最大用量は240 mgを超えるべきではない。これを、少なくとも6時間の間隔を空け、1日最大4回に分けて服用する。最小有効量を最短期間使用すべきである。治療期間は3日間までとし、疼痛緩和の有効性がみられなかった場合、医師は治療の見直しを行うべきである。
- 親や介護者に対し、モルヒネ毒性の徴候・症状の見分け方を伝え、そのような徴候・症状が小児に現れた場合は、直ちにcodeineの使用を中止して医師の診察を受けさせるよう、助言すべきである。

- Codeine毒性の徴候・症状には、意識レベルの低下、食欲不振、傾眠、便秘、呼吸抑制、針穴瞳孔、悪心・嘔吐などがある。
- CYP2D6のultra-rapid metaboliserであることがわかっているすべての患者(年齢を問わない)にはcodeineを禁忌とする。
- Codeineは母乳を介し乳児に移行して有害作用を及ぼすことがあるため、授乳中の母親はcodeineを使用すべきではない。

上記の助言はcodeine含有製品にのみ適用され、dihydrocodeine(本レビューの対象外)には適用されないことに留意すること。

## 文 献

- 1) Ciszkowski C, et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 827–28.
- 2) Kelly LE, et al. *Pediatrics* 2012; 129: 1343–47.

## 関連情報

- EMAからの2013年6月14日付Press release<sup>A</sup>  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001813.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001813.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- FDAからの2013年2月20日付Safety Communication  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm339112.htm>
- カナダからの2013年6月6日付通知  
<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33915a-eng.php>
- British National Formulary  
<http://www.bnf.org/bnf/search.htm?q=codeine>

---

## ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.15 (2013/07/18), Vol.10 No.23 (2012/11/08), 【米FDA】Vol.11 No.06 (2013/03/14), Vol.10 No.18 (2012/08/30)

## 薬剤情報

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

---

<sup>A</sup> 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.15 (2013/07/18) 参照。(訳注)

Vol.11 (2013) No.16 (08/01) R06

【 カナダ Health Canada 】

● Ketoconazole: 致死性の肝毒性のリスク

**KETOCONAZOLE - Risk of Potentially Fatal Liver Toxicity**

**For Health Professionals**

通知日: 2013/06/19

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34173a-eng.php>

◆ Apotex社とTeva Canada社からの医療従事者向け情報

Ketoconazoleの製造企業はHealth Canadaとの協力の下、ketoconazoleの使用に伴う致死性となり得る肝毒性リスクに関し、同薬の製品モノグラフを改訂したことについて情報提供する。

Ketoconazoleは、肝不全、死亡など、まれではあるが重篤な肝毒性の症例との関連が示されている。このリスクは、肝疾患や重篤な基礎疾患を有しない患者でもみられた。推奨用量で10日以上の治療を受けた場合に、肝毒性および死亡が生じたことが報告されている。

Ketoconazole製品モノグラフの「警告」の項を改訂し、下記の新たな指示を追加した。

- Ketoconazole錠剤は、重篤または生命を脅かす全身性の真菌感染症の治療を適応としており、軽度～中等度の感染症には使用すべきではない。
- 経口ketoconazoleは、肝毒性との関連が示されており、致死症例もある。
- Ketoconazoleによる治療を受ける全患者に対し、治療開始前、開始後2週目と4週目、その後は月1回、肝機能検査を実施すべきである。
- 患者の肝機能検査値が上昇した場合や(基準値上限の3倍を超える値)、食欲不振、悪心、嘔吐、黄疸、疲労、腹痛、暗色尿、白色便など、肝疾患に合致する臨床徴候・症状が現れた場合には、ketoconazoleによる治療を中止すべきである。

医療従事者は、肝毒性リスクを有する患者に抗真菌薬を処方する場合、ketoconazoleによる致死性の肝毒性リスクを考慮すべきである。Ketoconazoleと、肝毒性リスクのある医薬品を併用している患者、特に長期の治療が予想される患者や肝毒性リスクのある患者については、慎重なモニタリングを行うべきである。

文献、臨床研究、自発報告、安全性データベースの検索を通じて新たな情報が得られる毎に、ketoconazoleのプロファイルについて今後も継続してモニタリングと再評価が行われる。

---

参考情報

※欧州EMAは2013年7月26日付で、CHMP(医薬品委員会)が経口ketoconazole含有医薬品のEU全域での販売停止を勧告したことを通知した。

一方、米国FDAは同日付で、経口ketoconazoleは今後真菌感染症のファーストライン治療で使用すべきではないとし、添付文書を改訂したことを通知した。

- ・ 欧州EMAのPress release:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146613.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf)

- ・ 米国FDAのDrug Safety Communication:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362444.pdf>

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.6 No.09 (2008/05/02)

#### 薬剤情報

◎Ketoconazole〔ケトコナゾール(JP), イミダゾール系抗真菌薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内では ketoconazole の経口剤は販売されていない。

#### Vol.11 (2013) No.16 (08/01) R07

#### 【NZ MEDSAFE】

- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)と急性腎障害

#### NSAIDs and Acute Kidney Injury

#### Prescriber Update Vol. 34 No.2

通知日:2013/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2013NSAIDS.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_June2013.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2013.pdf)

#### ◇重要なメッセージ

- すべてのNSAID<sup>A</sup>(COX-2阻害薬を含む)で、急性腎障害(acute kidney injury)発症との関連がみられている。
- リスク因子を有する患者、特に循環血液量が減少している患者では、急性腎障害が発症する可能性が高い。
- 高リスク患者では腎機能をモニターすべきである。
- 急性腎障害を発症した場合、NSAIDを中止すべきである。
- 間質性腎炎の患者や間質性腎炎の既往のある患者では、NSAIDを避けるべきである。

<sup>A</sup> non-steroidal anti-inflammatory drug



すべてのNSAIDで、急性腎障害発症との関連がみられている。

#### ◇NSAIDと急性腎障害

NSAIDが引き起こす可能性のある急性腎障害には2種類ある<sup>1)</sup>。

1. 血行動態が関与するもの(腎前性腎障害および/または急性腎尿細管壊死など)
2. 免疫が関与するもの(急性間質性腎炎など)

急性腎障害は、臨床症状のない腎機能変化の発現から腎不全や死亡に至る一連の腎障害を指す。急性腎障害の特徴は、数時間から数日のうちに糸球体透過率(GFR)が急激に低下することである。

#### ◇症状と診断

NSAID誘発性の急性腎障害に特異的な徴候・症状はない。急性腎障害の症状としては非特異性の、息切れ、疲労、錯乱、悪心、尿量減少、足首/下肢腫脹などが起こることがある<sup>2)</sup>。

腎前性腎障害の患者は、循環血液量減少の徴候(頻脈、絶対的な低血圧<sup>B</sup>もしくは体位性低血圧、頸静脈圧低下、粘膜の乾燥など)が発現する可能性がある。間質性腎炎の患者には、発熱、関節痛、そう痒性紅斑性皮疹など、全身性の過敏反応が現れることがある。好酸球増加症が発現することもある。

#### ◇病因とリスク因子

NSAIDは、COX-1およびCOX-2を阻害することにより、腎でのプロスタグランジンの産生を可逆的に抑制する。血漿中濃度が定常状態の場合に(通常3~7日)阻害が最も大きい。

腎プロスタグランジンは腎の輸入細動脈を拡張させる。この機序は、腎血流が減少している場合(すなわち、若く健康な人以外では)、GFRを維持する上で重要である<sup>1)</sup>。したがって、NSAIDの使用は、リスク因子のある患者で腎機能に大きな影響を及ぼす可能性が高い(表1)。

NSAIDがどのように急性間質性腎炎を誘発するのかは不明であるが、COXを阻害することによりアラキドン酸のロイコトリエンへの変換が優先され、それがヘルパーT細胞を活性化すると考えられる<sup>1)</sup>。

急性腎障害発症の最も一般的なリスク因子は、慢性腎臓病と加齢である<sup>3)</sup>。

#### ◇3剤併用療法による有害作用「Triple Whammy」について

先頃行われたコホート内症例対照研究で、3剤併用療法(ACE阻害薬/ARB+利尿薬+NSAID)

<sup>B</sup> absolute hypotension: 収縮期血圧が 90 mmHg に満たないもの(訳注)

の現使用 (current use) は、2剤併用療法 (利尿薬+ACE阻害薬/ARB) に比べ、急性腎障害の発症率上昇と関連があることが示された (率比1.31, 95%CI[1.12~1.53])。

リスクは使用開始後30日間に最も高いことが観察された (率比1.82, 95%CI[1.35~2.46])<sup>4)</sup>。この「triple whammy」作用は2000年初頭の症例報告で初めて特定され、2002年の *Prescriber Update* で取り上げられた<sup>5)</sup>。

表1: NSAID誘発性急性腎障害のリスク因子<sup>1,2)</sup>

リスク因子	影響
加齢 (特に65歳以上)。慢性高血圧およびアテローム性動脈硬化症	腎輸入細動脈が狭窄し、同細動脈の拡張能が低下すると考えられる。
糸球体疾患または腎機能不全	GFRの維持のため腎輸入細動脈の拡張が必要となる可能性が高い。
循環血液量減少 <ul style="list-style-type: none"> <li>真の循環血液量減少 (すなわち、胃腸管または腎からの塩分・水分の喪失、失血、利尿薬の使用)</li> <li>有効循環血液量の喪失 (すなわち、肝硬変や心不全)</li> </ul>	糸球体輸入細動脈圧が低下し、アンジオテンシンIIの分泌が促進される。
ACE阻害薬またはARBの使用	ACE阻害薬とARBは輸出細動脈の収縮 (これもGFRの維持に重要) を妨げる。
3剤併用療法「triple whammy」—ACE阻害薬/ARB+利尿薬+NSAID	利尿薬は循環血液量を減少させる可能性がある。ACE阻害薬/ARBの影響については上記参照。

ACE=アンジオテンシン変換酵素, ARB=アンジオテンシンII受容体拮抗薬

#### ◇治療

ほとんどの患者は、NSAID治療中止後、腎機能が回復する。間質性腎炎の患者で、NSAID治療の中止後も回復しない場合、ステロイドが回復を助ける可能性がある。このような患者は今後、NSAIDの使用を避けるべきである<sup>1)</sup>。

#### ◇ニュージーランドでの情報

NSAIDは、リウマチ性障害、外科手術、月経困難症などに伴う中等度の疼痛や炎症の緩和を適応とする。

PHARMAC<sup>c</sup> (ニュージーランド医薬品管理庁) のデータによれば、ニュージーランドで最も一般的に処方されているNSAIDはibuprofenであり、次いでdiclofenac, naproxenである。

ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター (CARM<sup>d</sup>) は、2000年1月1日以降、NSAID (COX-2阻害薬を含む) に関連した腎有害反応報告を119件受けている (図1)。

<sup>c</sup> The Pharmaceutical Management Agency

<sup>d</sup> The Centre for Adverse Reactions Monitoring

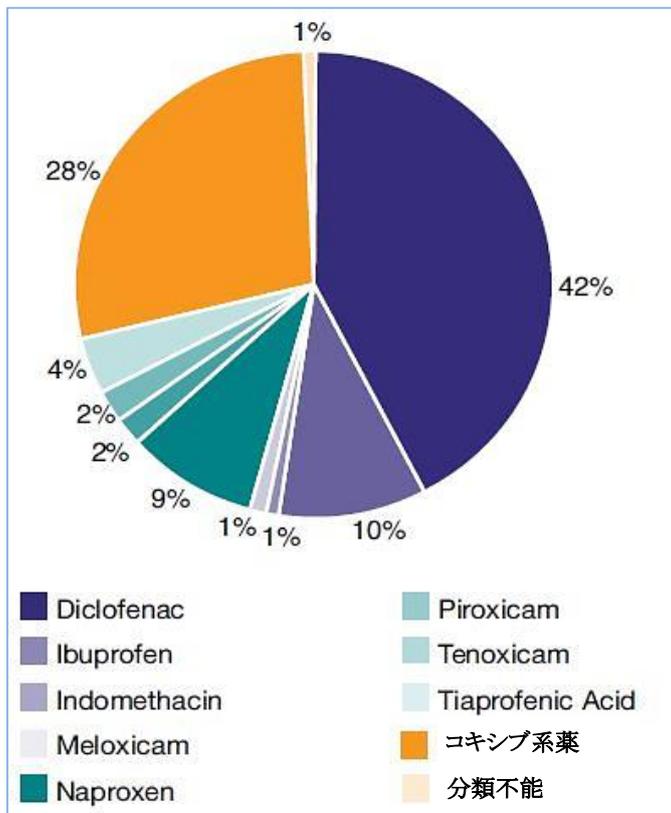


図1: 2000年1月1日～2012年12月31日の腎有害反応報告

報告の約70%は重篤例で、死亡例4件、生命を脅かす症例とみなされた12件が含まれていた。報告の大半(74%)は50歳以上の患者の症例であった。

最も多くの報告に関与していたNSAIDはdiclofenacであった(53件)。報告の3分の2には他の被疑薬も関わっており、「triple whammy」が記載されていた報告も4件含まれていた。報告には、急性腎不全(acute renal failure) (33件)、腎尿細管壊死(5件)、間質性腎炎(12件)が含まれていた。

医療従事者に対し、NSAIDとの関連が疑われる有害反応をCARMに報告するよう奨励する。

## 文献

- 1) Rose BD, Post TW. 2013. NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure) and nephrotic syndrome. In *UpToDate*, Basow, DS. (ed). Waltham: UpToDate. URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (accessed 10 May 2013).
- 2) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds). 2012. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Education. URL: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com) (accessed 10 May 2013).
- 3) Best Practice Advocacy Centre. 2012. Acute-on-chronic kidney disease: prevention, diagnosis,

management and referral in primary care. *Best Practice Journal* 46: 10–5. URL:  
[www.bpac.org.nz/BPJ/BPJ.aspx](http://www.bpac.org.nz/BPJ/BPJ.aspx) (accessed 10 May 2013).

- 4) Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. 2013. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 346: e8525.
- 5) Savage R. 2002. A Dangerous Trio. *Prescriber Update* 23 (2): 20. URL:  
[www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/DangTrio.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/DangTrio.htm) (accessed 23 May 2013).

---

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.7 No.14 (2009/07/09), 【豪TGA】Vol.4 No.22 (2006/11/02)

---

**Vol.11 (2013) No.16 (08/01) R08**

**【NZ MEDSAFE】**

●**Chlorhexidine: アナフィラキシーのリスク**

**Chlorhexidine - Risk of Anaphylaxis**

**Prescriber Update Vol. 34 No.2**

通知日: 2013/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2013Chlorhexidine.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_June2013.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2013.pdf)

Chlorhexidineの使用後、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応が発現した症例が報告されている。

ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター (CARM<sup>A</sup>)には、尿道カテーテルを挿入された男性でchlorhexidine/lignocaine配合剤にアナフィラキシー反応を発現した例が8件報告されている。患者の年齢は22～79歳であった。

8件のうち5件では皮膚プリックテストの結果も報告されており、そのうちの4件ではchlorhexidineへの感受性が陽性であった。

上記の例以外に、CARMは2000年以降、chlorhexidine含有医薬品へのアナフィラキシー反応の報告を61件受けている。61件のうち、55件は男性、6件は女性での症例であった。

OTC薬を含め、いろいろな医薬品にchlorhexidineが含まれており、例えば、殺菌用クリーム/ゲル、創傷被覆材、口腔洗浄薬、点眼薬、喉用スプレー、コンタクトレンズ液、スプレー式点鼻薬などがある。

---

<sup>A</sup> The Centre for Adverse Reaction Monitoring

承認されている製品の成分は、Medsafeの製品/適用検索(Product/Application Search)サイト<sup>B</sup>で確認することができる。

尿道カテーテル挿入時に用いられた潤滑剤中のchlorhexidineが引き起こしたアナフィラキシーに関する最近の症例集積研究では、chlorhexidine含有製品の使用が多様化し拡大していることがchlorhexidineに対する感作をもたらしたと考察している。これが、chlorhexidineの使用に伴う生命を脅かすアレルギー反応の増加につながる可能性がある<sup>1)</sup>。

医療従事者は、chlorhexidineにアレルギーがあると疑われた患者には、代替製品を使用すべきである。ニュージーランドでは、chlorhexidineにアレルギーのある患者向けに、chlorhexidineを含まない製品も承認されている。

医療従事者に対し、chlorhexidine含有製品へのアナフィラキシー反応をすべてCARMへ報告するよう奨励する。CARMは、報告を受けた後、その患者に関する警告をNational Alert Systemに記録することになっているため、アナフィラキシー反応をCARMへ報告することは重要である。

## 文 献

- 1) Parkes AW, Harper N, Herwadkar A, et al. 2009. Anaphylaxis to the chlorhexidine component of Instillagel: a case series. *British Journal of Anaesthesia* 102: 65–8.

---

## 薬剤情報

©Chlorhexidine [クロルヘキシジン塩酸塩, Chlorhexidine Hydrochloride (JP), 防腐剤, 殺菌剤]  
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, 青木 良子

---

<sup>B</sup> <http://www.medsafe.govt.nz/regulatory/DbSearch.asp>