医薬品安全性情報 Vol.12 No.12（2014/06/05）

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　←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- Aspirin：心臓発作および脳卒中の一次予防のための使用について（患者向け情報）.....2

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- EudraVigilance―2013 年度年次報告書.....4

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.24, No.2, 2014
  - Quetiapine：急性肝不全のリスク.....9
  - Azithromycin：DRESS 症候群の報告.....12
- Temozolomide［‘Temodal’］：肝障害のリスクとの関連.....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.12（2014） No.12（06/05）R01

【 米FDA 】

•Aspirin：心臓発作および脳卒中の一次予防のための使用について（患者向け情報）

Use of Aspirin for Primary Prevention of Heart Attack and Stroke

Information for Consumers（Drugs）

通知日：2014/05/02

http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucm390574.htm

（更新日：2014/05/07）

心疾患，脳卒中などの心血管疾患は，何千万人もの米国民に悪影響を及ぼす。心血管疾患を患っていない消費者や患者の中には，心臓発作や脳卒中の発症リスクを低減するためaspirinを使用しようと考える人もいる。心臓発作や脳卒中が新たに発症するリスクを低減することを，一次予防という。FDAは，入手可能なデータをレビューした結果，心臓発作や脳卒中の一次予防のためaspirinを通常使用することはエビデンスに裏付けられていないと考えている。事実，aspirinの一次予防としてのベネフィットが確立されていない状況での使用には，胃や脳での出血のリスク上昇など，重篤なリスクが伴う。

心臓発作や脳卒中の既往のある患者や，他の冠動脈疾患（アンギナ，冠動脈バイパス術施行歴，冠動脈形成術施行歴など）のある患者で，心臓発作や脳卒中の再発予防のためaspirinを使用することについては，根拠となるエビデンスがある。心臓発作や脳卒中の再発リスクを低減することを，二次予防という。これらの心血管事象の既往のある患者では，二次予防のためのaspirin使用のベネフィットは，出血のリスクを上回っている。

Q1. 心血管疾患の一次予防とは何か。

一次予防とは，冠動脈疾患や脳卒中の既往のない患者において心臓発作や脳卒中を予防することをいう。

Q2. 心血管疾患の二次予防とは何か。

二次予防とは，心臓発作，脳卒中，あるいは他の心血管事象の既往のある患者において，心臓発作や脳卒中の再発を予防するための方策をいう。

Q3. 心臓発作や脳卒中の新規発症を予防するため，担当の医療従事者から勧められたaspirinを使用している場合，aspirinの使用を中止すべきか。

各患者の状況にとって何が最良の治療かについて，患者が担当の医療従事者に相談することを推奨する。FDAが行う規制上の決定は，国民全般の健康を対象としており，その決定の際に用いるエビデンスは，特定の患者を治療している医師が用いるエビデンスとは種類が異なる場合がある。

Q4. FDAは今回の結論に達するにあたり，aspirinに関する新たな情報や研究も検討したのか。FDAは今後，今回の決定を見直すことはあるのか。

FDAは，心血管事象の新規発症予防（一次予防）にaspirinを使用した試験をレビューし，それらの試験結果は一次予防のためのaspirin使用を十分に裏付けていないと判断した。現在FDAは，進行中の新たな臨床試験の結果（数年後に報告可能な結果が得られる見込み）を待っているところである。これらの臨床試験により，aspirinの現行の適応の変更を支持するような新たなエビデンスが示される可能性がある。

Q5. FDAが今回この情報を公表した理由は何か。

FDAは先頃，aspirinの医療従事者向け処方情報の変更を求めてBayer HealthCare社から提出された市民請願を不採択とした。提出された変更は，心血管疾患の既往のない患者での心臓発作の予防効果を適応として販売できるようにするための変更であった。

FDAは，2003年の諮問委員会の後，糖尿病に加え末梢血管疾患を併発している患者での一次予防に関する試験がいくつか進行中であることを認識しており，これらの試験の結果を待っていた。これらの試験の結果はこの数年間に公表されたが，一次予防に関して顕著なベネフィットを示していなかった。

Q6. FDAの見解を支持している他の政府機関はどこか。

米国疾病管理予防センター（CDC）[A]の全国的イニシアティブであるMillion Hearts Campaignは，心臓発作や脳卒中の既往のある患者での二次予防におけるaspirinの適正使用の促進に力を注いでいる。CDCはMillion Hearts Campaignの中でFDAの見解を支持している。

米国国立心肺・血液研究所（NHLBI）[B]は，FDAと同じく，二次予防のためのaspirinの使用を推奨している。NHLBIが特に推奨しているのは，心臓発作の既往のある患者における心臓発作リスクの低減と，心臓バイパス術や，動脈を拡張する他の手術（冠動脈形成術など）の経験のある患者における動脈の狭窄防止を目的としたaspirinの使用である。

関連情報

FDAのaspirin関連情報サイト:

・Aspirin for Reducing Your Risk of Heart Attack and Stroke: Know the Facts
http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingOver-the-CounterMedicines/SafeDailyUseofAspirin/ucm291433.htm

・Aspirin: Questions and Answers
http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm071879.htm

[A] Center for Disease Control and Prevention
[B] National Heart, Lung, and Blood Institute

・Can an Aspirin a Day Help Prevent a Heart Attack?
http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm390539.htm

薬剤情報

◎Acetylsalicylic Acid〔アセチルサリチル酸，{Aspirin，アスピリン，（JP）}，NSAID，抗血小板薬〕
国内：発売済　海外：発売済
※Acetylsalicylic AcidはINNではなくWHOのATC分類による。

Vol.12（2014） No.12（06/05）R02

【 EU EMA 】

•EudraVigilance―2013 年度年次報告書

2013 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission

通知日：2014/04/28
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002088.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
http：//www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/04/WC500165780.pdf

（Web掲載日：2014/04/30）

EMA が 2013 年 4 月 30 日に公表した EudraVigilance[A]に関する年次報告（2013 年度）から，主に新たな動向について，抜粋して紹介する。【安全情報部】

◆News

（2013 annual report on EudraVigilance: over 1 million adverse reaction reports received and processed）

EudraVigilance年次報告（2013年度）によれば，2013年に，EudraVigilanceは100万件以上の市販後医薬品有害反応（ADR）の緊急報告を受けた。

この報告書は2013年1月1日～12月31日の期間に関するもので，2012年と比較してADRの緊急報告が26%増加し，年間報告数がこれまでで最多であったことを示している[B]。EU内での報告の増加が大きく，医薬品有害反応疑い報告を促進するためのEUの医薬品規制ネットワークによる協力

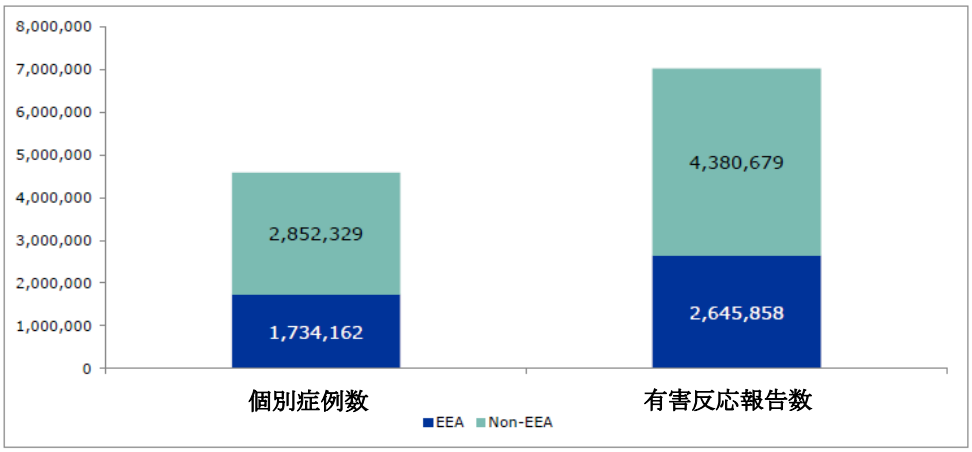
[A] EudraVigilance： EMA が中心となって維持・管理している，医薬品の副作用疑い報告を収集，管理するための web ベースの情報システム。市販後の自発報告および臨床試験からの副作用疑い報告を集積している。（訳注）
[B] 2013 年 1 月 1 日～12 月 31 日の有害反応報告数は 1,121,101 件（EudraVigilance の承認後モジュール）。（訳注）

の成果を表している。

最も顕著に増加した報告は，患者による有害反応報告で，2012年と比較して52%増加した〔欧州経済地域（EEA）全体〕。有害反応報告の重要性に関して一般市民の認知度が高くなったためである。新たなEUファーマコビジランス法の施行により，全加盟国で患者および消費者による直接的な有害反応報告が導入されたことも，一般市民の認知度の向上につながった[C]。

EudraVigilanceは，医薬品の副作用疑い報告を収集，管理，解析するwebベースの情報システムである。このデータベースに含まれるデータは，EMAおよびEU加盟国による医薬品の継続的な安全性モニタリングを確実に行う上で重要な一要素である。

2013年に受けた報告は，データ処理後にEMAおよび加盟国の医薬品規制当局によるシグナル検出やデータ解析に供され，その後，必要であれば適切な規制措置が取られている。2013年には，EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）[D]は100件のシグナルの優先順位付けと評価を行い，これらのうち43件はEMA，57件はEU加盟国により検出・検証されたシグナルであった。



図：EudraVigilanceデータベース収載の個別症例/有害反応報告の累計
〔2001 年 12 月（開始時）～2013 年 12 月 31 日〕[E]

[C] 新たなファーマコビジランス法がもたらしたものの一つに，製造販売承認取得者および各国関連機関が患者から直接受けた有害反応報告についてEMAに情報提供する義務の導入があり，非常に重要な効果があった。2011年にEudraVigilanceに伝送された，消費者を原報告者とする個別症例は13,936例であり，2013年には30,614例となった。（EudraVigilance 2013年度年次報告書 p.11）

[D] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

[E] EudraVigilance 2013年度年次報告書 p.12の図。承認後モジュール，臨床試験モジュールの双方を含む。（訳注）

◆EudraVigilance　2013年度年次報告書より

◇データ解析

EudraVigilanceの利用については，シグナル管理への利用に加え，ファーマコビジランス関連のreferral手続き[F]（緊急手続きを含む）のサポート，つまりreferralにおける当該医薬品の安全性データの提供と解析にも力点が置かれた。2013年には，次の有効成分を含有する医薬品を対象にreferralのサポートを行った。Almitrine，codeine，混合避妊薬，cyproterone/ethinylestradiol，diacerin，dihydrocodeine，domperidone，estradiol（外用薬），flupirtine，nicotinic acidおよび誘導体，strontium ranelate，ヒドロキシエチルデンプン含有輸液，tetrazepam，valproateおよび関連物質，zolpidem。

加盟国によるPSUR[G]の評価をサポートするため，EMAはEudraVigilanceからのデータ解析報告も提供しており，また評価者の研修も行っている。

◇付属資料

◇シグナル検出

2013年に，レビューしたシグナルの総数は2012年と比較して約11%増加した。この増加は，EudraVigilanceが受けた個別症例安全性報告の数の増加などと並行して起こっている。

	2013	2012	2011	2010	2009	2008
計	2,449	2,213	1,586	2,054	1,704	1,327
前年との差	236	627	-468	350	377	—
差　%	10.7%	39.5%	-22.8%	20.5%	28.4%	—

全体として，潜在的シグナルの91%がEudraVigilanceからのものであり，他のソースとしては，5%が科学文献，3%が世界各国の他の規制機関から通知を受けたもの（日本の厚生労働省・PMDAから52件，FDAから15件，WHOから5件，EMCDDA[H]から4件），その他が1%であった。

2013年に，計2,449件の潜在的シグナルがEMAのレビューを受けた。2013年中に，新たな安全性シグナルとして特定されてEMAからrapporteur（担当者）に通知された43件のシグナルについて，PRACが優先順位付けと解析を行った。これらのシグナルのうち，2件は2012年にEMAのシグナル検証チームのモニタリングを受けており，8件は科学文献から，5件は他の規制当局から受けた情報によるシグナルであった（2012年はそれぞれ3，5，6件）。

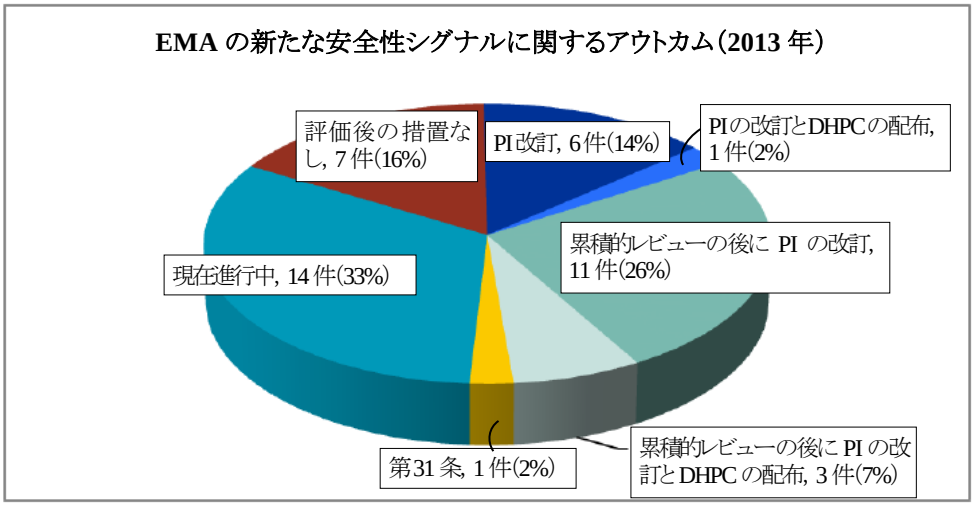
本報告の時点では，43件のシグナルのうち，約半数（21件）はPRACが対処し，直接（7件）また

[F] Referral 手続きとは，医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスへの懸念や，医薬品の使用に関する加盟国間の不一致を解消するために適用される手続き。医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.11（2013/05/23），Vol.10 No.24（2012/11/22）参照。（訳注）

[G] Periodic Safety Update Report（定期的安全性最新報告書）

[H] The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

は累積的レビューの後（14件），製品情報（PI）改訂の勧告に至り，患者および医療従事者向けにこれらの製品の安全使用に関する情報を提供した。4件のシグナルについては，新たな安全性情報に対する周知度を高めるために医療従事者向け情報（DHPC）[I]の配布も行った。累積的レビューを勧告した後の14件のシグナルについては，現時点で評価中である。7件のシグナルは，今後の規制措置の必要はなく，これらのシグナルのフォローアップとしては通常のファーマコビジランス活動で十分であるとして，評価終了となった。1件のシグナルは，第31条referralによりベネフィット/リスク・バランスの正式な評価を行うことになった。



PI：製品情報，DHPC：医療従事者向け情報

新たな安全性シグナルの概要を，2014年1月21日時点での規制状況も含めて**下表**に示す[J]。

医薬品名	問題	規制措置/アウトカム
Adalimumab	皮膚筋炎	累積的レビュー：製品情報改訂
Adalimumab	免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）	累積的レビュー
Aflibercept	失明	累積的レビュー
レニン-アンジオテンシン系作用薬	レニン-アンジオテンシン系の二重阻害の有効性と安全性：無作為化試験のメタアナリシス	第31条 referral：評価中
Agomelatine	QT延長	累積的レビュー：規制措置なし（通常のファーマコビジランス）
Bevacizumab	アナフィラキシーショック	累積的レビュー：規制措置なし（通常のファーマコビジランス）
Brentuximab Vedotin	肺毒性	累積的レビュー：製品情報改訂
Capecitabine	急性腎不全	累積的レビュー：製品情報改訂
Capecitabine	痙攣	累積的レビュー
Cinacalcet	小児臨床研究での重度の低カルシウム血症による致死例	製品情報改訂およびDHPC

[I] Direct Healthcare Professional Communication

[J] 表では，原則として日本国内で発売済の医薬品のみを対象とし，またワクチンを省略したため，41 件となっている。（訳注）

Clopidogrel	後天性血友病 A	累積的レビュー：製品情報改訂
Clopidogrel	Clopidogrel，ticlopidineのいずれかに対してアレルギー反応および/または血液学的反応の既往がある患者におけるこの2剤の交差反応性	製品情報改訂
Clopidogrel	好酸球性肺炎	累積的レビュー：製品情報改訂
Denosumab	血管炎	累積的レビュー
Dexmedetomidine	乳児無呼吸発作	累積的レビュー
Docetaxel	CYP3A4が関与した重篤または致死性の薬物相互作用（グレープフルーツジュース，dronedarone）	累積的レビュー：製品情報改訂
Docetaxel	血栓性微小血管症	累積的レビュー：規制措置なし（通常のファーマコビジランス）
Duloxetine	Aripiprazoleとの相互作用 ― セロトニン症候群	累積的レビュー：規制措置なし（通常のファーマコビジランス）
Duloxetine	セロトニン症候群に至ったlinezolidとの薬物相互作用	製品情報改訂
Efavirenz; Emtricitabine, efavirenz，tenofovir	*Ginkgo biloba*（イチョウ）との相互作用	製品情報改訂
Etanercept	皮膚筋炎	累積的レビュー：製品情報改訂
Exenatide	注射部位の膿瘍と蜂巣炎	累積的レビュー
Exenatide，Liraglutide	胆嚢炎および胆石症	累積的レビュー
Exenatide，Liraglutide	胃腸管の狭窄および閉塞	累積的レビュー：製品情報改訂
Filgrastim，Pegfilgrastim	毛細血管漏出症候群，サイトカイン放出症候群（CRS）	累積的レビュー：製品情報改訂およびDHPC
Fondaparinux	ヘパリン起因性血小板減少症	累積的レビュー：規制措置なし（通常のファーマコビジランス）
Glycopyrronium	血管浮腫	累積的レビュー
Infliximab	免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）	累積的レビュー
Leflunomide	DRESS症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応）	製品情報改訂
Leflunomide	筋炎	累積的レビュー：規制措置なし（通常のファーマコビジランス）
Lenograstim	（全身性）毛細血管漏出症候群（CLS）	累積的レビュー：製品情報改訂およびDHPC
Levetiracetam	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）による低ナトリウム血症	累積的レビュー：製品情報改訂
Mirabegron	尿閉	累積的レビュー
Orlistat	HAART 療法[K]との薬物動態的相互作用（吸収における）による HAART の効果喪失	累積的レビュー：製品情報改訂
Sitagliptin，Sitagliptin/metformin	SitagliptinとACE阻害薬との相互作用による血管浮腫	累積的レビュー
Somatropin	痙攣	累積的レビュー：規制措置なし（通常のファーマコビジランス）
Temozolomide	肝不全	累積的レビュー：製品情報改訂およびDHPC
Teriparatide	アナフィラキシーショック	製品情報改訂
Thalidomide	可逆性後白質脳症症候群（PRES）	累積的レビュー：製品情報改訂
Ticagrelor	グレープフルーツジュースとの相互作用	製品情報改訂
Vemurafenib	腎不全	累積的レビュー

[K] highly active antiretroviral therapy（高活性抗レトロウイルス療法）

参考情報

※2014年4月30日付で，EMAの2013年年次報告が公表された。また，5月2日付で，新たなファーマコビジランス法施行後1年間（2012年7月2日～2013年7月1日）の医薬品安全性監視報告が公表された。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2014/04/WC500165986.pdf

http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/2014_ema_oneyear_pharmacov_en.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.18（2013/08/29）

Vol.12（2014） No.12（06/05）R03

【 カナダHealth Canada 】

•Quetiapine：急性肝不全のリスク

Quetiapine and acute liver failure

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.24，No.2，2014

通知日：2014/05/06

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n2-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n2-eng.php

◇要 点

- 公表された症例報告3例（カナダ国内1例，カナダ国外2例）から，quetiapineの使用と急性肝不全発症に因果関係がある可能性の高いことが示された。
- カナダ国外の2例では致死的転帰が報告されている。カナダ国内の症例では，患者の症状はquetiapineの使用中止後，改善した。
- 医療従事者に対し，quetiapineとの関連が疑われる肝不全の症例はすべてHealth Canadaに報告するよう奨励する。

◇ ◇ ◇

Quetiapine［‘Seroquel’］は，統合失調症の症状管理や，双極性障害に伴う躁病・うつ病エピソードの急性期治療を適応とする非定型抗精神病薬である[1)]。また，quetiapine徐放性製剤はさらに，現在利用可能な承認済み抗うつ薬が奏効しなかった場合（有効性および/または忍容性の欠如のため）の大うつ病の症状緩和も適応とする[2)]。カナダでは，quetiapineは1997年12月から市販されている。

薬物による毒性が原因となって急性肝不全が発現することがよくある[3]。急性肝不全とは，肝硬変の既往のない患者に発現した重度の急性肝障害で，症状発現後26週以内にプロトロンビン時間の延長（国際標準比1.5以上）と精神状態の変化（程度は問わない）が生じるものと定義されている[3]。

Health Canadaには2013年9月30日までに，quetiapineの使用に関連した肝不全が3件報告されており，そのうち1件は文献で公表された[4]**（表1）**。カナダ国内の未公表の2件のうち，1件は情報不足のため評価できず，もう1件はacetaminophenの過量服用が関係していたためquetiapineに関する症例には該当しないと判断された。

Quetiapineは主に肝臓で代謝されるため，quetiapine［‘Seroquel’］のカナダの製品モノグラフ（CPM）[A]では，肝障害の既往のある患者，肝毒性を起こす可能性のある薬剤を使用している患者，あるいは治療中に肝障害の徴候・症状が現れた患者では，quetiapineの使用は慎重に行うよう助言している[1]。またCPMには，quetiapine使用患者の一部で無症候性のトランスアミナーゼ上昇が発生することも記載されている。肝不全はCPMで言及されていない。

上記に加え，quetiapineの使用との関連が疑われるカナダ国外での急性肝不全が2例，文献で公表されていた**（表1）**[5,6]。

表1：Quetiapineの使用との関連が疑われる急性肝不全の公表報告3例（カナダ国内1例，カナダ国外2例）の要約*

症例	年齢/性別	用量	報告に記載されていた適応	曝露期間	転帰
症例 1[4]†	59/女	不明	幻覚	6 週間	回復
症例 2[5]‡	58/女	100 mg を 1 日 1 回	不明（ただし，患者は双極性障害の既往あり）	1 カ月	死亡
症例 3[6]§	77/女	12.5 mg を 1 日 2 回	激越と重度の不眠症の症状	9 日間	死亡

* これらのデータから有害事象発現率を確定することはできない。有害事象は過少報告されており，曝露患者数も薬剤の販売期間も考慮されていないためである。

† 併存疾患：パーキンソン病。
併用していた医薬品：carbidopa-levodopa，oxazepam，およびpramipexole（quetiapineの使用開始前に中止）

‡ 併存疾患：糖尿病，高血圧，甲状腺機能低下症，および胆石性膵炎（胆嚢切除術歴あり）。
併用していた医薬品：metformin，ramipril，lithium，および甲状腺ホルモン補充療法。

§ 併存疾患の記載なし。併用していた医薬品なし。

[A] Canadian product monograph

3例の公表報告では，医薬品の使用開始と症状発現との間に時間的関連があり，他に考えられる原因がないことから，quetiapineの使用と急性肝不全に因果関係がある可能性が高い。カナダ国外の2例では致死的転帰が報告されている[5,6]。カナダの症例では，患者がquetiapineの使用を中止後，症状が改善した[4]。この有害反応の正確な機序は不明である。

医療従事者は，この有害反応が過少報告されている可能性があることに留意すること。また，quetiapineとの関連が疑われる肝不全の症例はすべてHealth Canadaに報告すること。

〔執筆者：Marie-Thérèse Bawolak, PhD, Health Canada〕

文献および参考資料

1） *Seroquel (quetiapine fumarate immediate-release tablets)* [product monograph]. Mississauga (ON): AstraZeneca Canada Inc.; 2013.

2） *Seroquel XR (quetiapine fumarate extended-release tablets)* [product monograph]. Mississauga (ON): AstraZeneca Canada Inc.; 2013.

3） Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf* 2007;30(4):277-94.

4） Al Mutairi F, Dwivedi G, Al Ameel T. Fulminant hepatic failure in association with quetiapine: A case report. *J Med Case Rep* 2012;6(1):418.

5） El Hajj I, Sharara AI, Rockey DC. Subfulminant liver failure associated with quetiapine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(12):1415-8.

6） Naharci MI, Karadurmus N, Demir O, et al. Fatal hepatotoxicity in an elderly patient receiving low-dose quetiapine. *Am J Psychiatry* 2011;168(2):212-3.

薬剤情報

◎Quetiapine〔クエチアピンフマル酸塩，Quetiapine Fumarate（JP），非定型抗精神病薬（MARTA，multi-acting receptor-targeted agents）〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.12（2014） No.12（06/05）R04

【 カナダHealth Canada 】

•Azithromycin：DRESS 症候群の報告

Azithromycin and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.24, No.2, 2014

通知日：2014/05/06

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n2-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n2-eng.php

◇要 点

- Azithromycinの使用患者で，生命を脅かすおそれのある疾患であるDRESS症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応）[A]が，少数ながら報告されている。
- Health Canadaには，azithromycinの使用との関連が疑われるDRESS症候群が1例報告されている。
- DRESS症候群患者に最良の転帰をもたらすためには，早期に診断し，原因薬剤の使用を直ちに中止することが重要である。
- DRESS症候群を，生命を脅かす他の薬剤性皮膚反応から区別することが重要である。疾患により治療が異なるためである。

◇ ◇ ◇

Azithromycin［‘Zithromax’］は広範に処方されているマクロライド系抗菌薬である。急性中耳炎，咽頭炎，扁桃炎，慢性閉塞性肺疾患の急性細菌性増悪，肺炎，皮膚・皮膚組織感染症，泌尿生殖器感染など，さまざまな細菌感染の治療を適応とする[1)]。

DRESS症候群は，医薬品の使用に伴ってまれに発現する種々の重度有害反応の総称である[2)]。抗けいれん薬により治療中の患者で最も多くみられ，報告された発生率は使用者1千人あたり1例～1万人あたり1例で，死亡率は約10～20%である[3)]。DRESS症候群は通常，医薬品の使用開始から2週間～2カ月後に発現し，発熱，特徴的な浸潤性丘疹および顔面の浮腫または剥脱性皮膚炎を伴う重度の皮膚疾患，リンパ節症，血液学的異常（過好酸球増加症および異型リンパ球），および多臓器（肝臓，腎臓など）の障害を伴う[3-5)]。DRESS症候群の病因は不明である。DRESS症候群は臨床症状がさまざまであるため，診断の確定が困難であるが，診断基準を示したいくつかのガイドラインが公表されている[5,6)]。

Health Canadaには2013年11月30日までに，azithromycinとの関連が疑われるDRESS症候群が1例報告されている。これは，咽頭炎の治療のためazithromycinを使用して18日後にDRESS症候群を発症した60歳の女性での症例であった。

文献では，azithromycinの使用に関連したDRESS症候群の症例がいくつか公表されている[2,7,8,9)]。

[A] drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

その中には，8歳の男児[9]と2歳の女児[2]の症例（各1例）が含まれていた。女児は致死的転帰を辿った[2]。

DRESS症候群については現在，［‘Zithromax’］のカナダの製品モノグラフに記載されていないが，スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）[B]，中毒性表皮壊死症（TEN）[C]など，他の重度のアレルギー性皮膚反応については記載されている[1]。Health Canadaは現在，この安全性情報に関連して，カナダの製品モノグラフを改訂するため，製薬業者と共同で取り組んでいる。

DRESS症候群の患者に最良の転帰をもたらすためには，早期に診断し，原因薬剤の使用を直ちに中止することが重要である[3,10]。SJS，TENなど，生命を脅かすおそれのある他の薬剤性皮膚反応から区別することも重要である。疾患により治療が異なるためである[10]。DRESS症候群の治療として，支持療法（水分・栄養の補給など）や，症状の重症度により，副腎皮質ステロイドの全身投与を行うことがある[3,10,11]。

医療従事者は，この有害反応が過少診断や過少報告されている可能性があることに留意すること。また，azithromycinとの関連が疑われるDRESS症候群の症例はすべてHealth Canadaに報告すること。

〔執筆者：Jiazhen Minnie Dai, PhD, Health Canada〕

文 献

1） Zithromax (azithromycin dihydrate) [product monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada Inc.; 2013.
2） Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases.*Br J Dermatol* 2013;168(2):391-401.
3） Criado PR, Avancini J, Santi CG, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2012;14(9):577-82.
4） Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15(4):250-7.
5） Kardaun SH, Sekula L, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1071-80.
6） Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations.*Br J Dermatol* 2007;156(5):1083-4.
7） Cascaval RI, Lancaster DJ. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin. *Am J Med* 2001;110(4):330-1.
8） Pursnani A, Yee H, Slater W, et al. Hypersensitivity myocarditis associated with azithromycin exposure. *Ann Intern Med* 2009;150(3):225-6.
9） Bauer KA, Brimhall AK, Chang TT. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with azithromycin in acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):741-3.

[B] Stevens-Johnson syndrome
[C] toxic epidermal necrolysis

10） Husain A, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5):709.e1-9e.
11） Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003;206(4):353-6.

薬剤情報

◎Azithromycin〔アジスロマイシン水和物，Azithromycin Hydrate（JP），マクロライド系抗生物質〕
国内：発売済　海外：発売済

Vol.12（2014） No.12（06/05）R05

【 カナダHealth Canada 】

•Temozolomide［‘Temodal’］：肝障害のリスクとの関連

Association of TEMODAL (temozolomide) with the risk of hepatic injury

Recalls & alerts

通知日：2014/05/07

http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39335a-eng.php

◇Merck Canada社からの医療従事者向け情報

Merck Canada社は，Health Canadaと協議の上，temozolomide［‘Temodal’］について，市販後に報告された致死性肝不全を含む肝障害の症例に関し，新たな警告をお知らせする。

Temozolomideは抗悪性腫瘍薬であり，新たに多形性神経膠芽細胞腫と診断された成人患者での放射線療法との併用治療，およびその後の維持療法を適応とする。また，多形性神経膠芽細胞腫または退形成星細胞腫の成人患者で，標準療法による治療後に再発または進行が確認された場合の治療も，適応とする[1)]。

- **Temozolomideの使用患者で，致死性肝不全を含む肝障害の症例が報告されている。Temozolomideによる治療を開始して数週間後や，temozolomideの使用を中止した後でも，肝毒性が発現することがある。**
- **肝機能検査を以下の時点で行うべきである。**
  - **治療の開始前に実施。**
  - **治療サイクルが終了する毎に実施。**
  - **42日間を1サイクルとした治療を受けている患者では，このサイクルの中間で実施。**
- **重大な肝機能異常値を示した患者では，治療継続のベネフィットとリスクを慎重に検討すべきである。**

販売開始（1994年1月19日）から2013年3月15日までに，temozolomide使用患者で，19例の致死性肝不全を含め，計44例の肝障害症例が特定された。致死性肝不全の症例では，発症までの期間がtemozolomideによる治療を開始してからおよそ42～77日後と報告されている。非致死性の肝障害の症例報告では，発症までの期間がtemozolomideによる治療を開始してから最大で112日後であった。

Temozolomide［‘Temodal’］の製品モノグラフが改訂され，肝障害のリスクに関する更新情報と，肝機能モニタリングの推奨が記載された。

［‘Temodal’］の最新の製品モノグラフは，Health Canada[A]またはMerck Canada社のウェブサイトで得られる。

参考資料

1） TEMODAL (temozolomide) Product Monograph, April 14, 2014

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.12 No.04（2014/02/13）

薬剤情報

◎Temozolomide〔テモゾロミド，アルキル化薬，抗悪性腫瘍薬（悪性神経膠腫治療薬）〕

国内：発売済　海外：発売済

[A] 製品モノグラフが検索できるサイト http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp

以上

連絡先
　安全情報部第一室:青木　良子, 天沼　喜美子