



医薬品安全性情報 Vol.14 No.22 (2016/11/02)

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

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2016年8月30日～9月2日PRAC会議での採択分.....2

【カナダHealth Canada】

- Gabapentin: 重篤な呼吸障害のリスクを評価5

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

- Prescriber Update Vol. 37 No.3
 - β-ラクタム系抗菌薬と交差反応性7

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2016
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル (thiamazole)11

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は一切負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.14 (2016) No.22 (11/02) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2016年8月30日～9月2日PRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 30 August-2 September 2016

Signal management

通知日:2016/09/15

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/09/WC500212809.pdf

(Web掲載日:2016/09/26)

(抜粋)

本記事は、2016年8月30日～9月2日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要である^B。

PRACからMAH^Cに補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する。規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬のシグナルではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Dへ承認を得るため提出され^E、各国承認薬のシグナルでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ情報提供のため提出される^G。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることが見込まれる。



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 訳文では、原則として日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品を対象とした。(訳注)

^C marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E 中央承認薬については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2016年9月12～15日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)については、CHMPが評価する。

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

^G 各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAH ^C への勧告内容
boceprevir; daclatasvir; dasabuvir; elbasvir/grazoprevir 合剤; ledipasvir/sofosbuvir 合剤; ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir 合剤; simeprevir; sofosbuvir; sofosbuvir/velpatasvir 合剤	直接作用型抗ウイルス薬 (DAAV) ^H とビタミンK拮抗薬との相互作用により INR ^I が低下	症例報告, およびC型肝炎治療用直接作用型抗ウイルス薬とビタミンK拮抗薬の使用患者で肝機能の変化によりINRが変わる生物学的機序が考えられること, またMAHからのコメント等を考慮し, C型肝炎治療用直接作用型抗ウイルス薬のMAHは, warfarin以外のビタミンK拮抗薬についてもINRの緊密なモニタリングを推奨することとして製品情報を改訂するよう勧告。変更 (variation) を2カ月以内に提出する。
Cobicistat含有医薬品: cobicistat; cobicistat/atazanavir sulfate 合剤; cobicistat/darunavir 合剤; cobicistat/elvitegravir/ emtricitabine/tenofovir alafenamide 合剤; cobicistat/elvitegravir/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 合剤	副腎皮質ステロイドとの相互作用により副腎抑制をきたす	MAHが提出したリスク最小化策やデータをレビューした結果, 現時点で警告は要求しないが, 相互作用に関連して副腎抑制とクッシング症候群の症例が特定されたことを記載して製品表示を改訂するよう勧告。Cobicistat含有医薬品のMAHは製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出。 すべての副腎皮質ステロイド製品 (外用薬は除く) のMAHも, この相互作用について記載して製品情報を改訂するための変更 (variation) を3カ月以内に提出。
Iomeprol	溶血	EudraVigilanceや文献から得たエビデンス, およびMAH提出データにもとづき, iomeprol含有医薬品のMAHに対し, 溶血性貧血に関する記載を追加して製品情報を改訂するよう勧告。MAHはこのための変更 (variation) を2カ月以内に提出。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Azacitidine	心膜炎および心嚢液貯留	補足情報を2016年11月9日までに提出。
Darbepoetin alfa	注射器の不正確な使用に伴う過少量投与, 投薬欠落, 偶発的曝露などの有害反応, および注射部位反応	補足情報を2016年11月9日までに提出。

^H direct-acting antiviral

^I international normalised ratio: 国際標準比

Lenalidomide	血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) ^J	補足情報を2016年11月9日までに提出。
Propofol; valproate	薬物動態学的相互作用のためpropofolへの曝露量が増加	補足情報を2016年11月9日までに提出。
プロトンポンプ阻害薬 (PPI) ^K : dexlansoprazole; esomeprazole; lansoprazole; omeprazole; pantoprazole; rabeprazole	慢性腎臓病 (CKD) ^L の新規発現, および末期腎疾患 (ESRD) ^M への進行	補足情報を2016年11月9日までに提出。
Ritonavir	網膜色素上皮症	次回のPSUR ^N で評価。2016年11月29日までに提出。

3. その他の勧告が行われたシグナル

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Esomeprazole	胃ポリープ	現段階では措置不要。
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) ^O : citalopram; escitalopram; fluoxetine; fluvoxamine; mirtazapine; paroxetine; sertraline; セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) ^P : duloxetine; sibutramine; venlafaxine	母親のSSRI/SNRI使用による出生児での自閉症スペクトラム障害のリスク	通常のファーマコビジランス活動 ^Q で対応。

関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて、詳しくは下記サイトを参照:
Questions and Answers on signal management
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

^J hemophagocytic lymphohistiocytosis

^K proton pump inhibitor

^L chronic kidney disease

^M end stage renal disease

^N Periodic Safety Update Report: 定期的安全性最新報告

^O selective serotonin reuptake inhibitor

^P serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

^Q routine pharmacovigilance

Vol.14 (2016) No.22 (11/02) R02

【 カナダ Health Canada 】

•Gabapentin: 重篤な呼吸障害のリスクを評価

Summary Safety Review - Gabapentin - Assessing the Potential Risk of Serious Breathing Problems

Safety Reviews

通知日: 2016/09/16

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/gabapentin-eng.php>

◇重要なメッセージ

- Gabapentinは抗てんかん薬に分類されており、てんかん(痙攣発作)の治療に用いられる。
- Health Canadaは、製造業者から提供された情報をレビューする中で、gabapentinの使用患者での重篤な呼吸障害の症例を見出した。
- Health Canadaのレビューで、gabapentinの使用に重篤な呼吸障害のリスクが伴うことを支持するエビデンスがあると結論された。Health Canadaは、このリスクについて注意喚起するため、gabapentinの製品情報を改訂するよう勧告した。

◇背景

2014年に、gabapentinとオピオイド系薬との併用に伴う重篤な呼吸障害(呼吸抑制)のリスクについて注意喚起するため、gabapentinの製品情報が改訂された。Health Canadaは、製造業者から提出された安全性に関する情報をレビューする中で、gabapentin単独治療の患者での呼吸抑制の症例を見出した。そこで、gabapentin単独治療の患者においてもオピオイド併用時と同様のリスクがないかを評価し、追加の安全性対策が必要か判断するため、今回の安全性レビューが実施された。

◇カナダでの使用状況

- Gabapentinは抗てんかん薬に分類されており、他の治療が奏効しなかったてんかん(痙攣発作)の治療に用いられる。
- Gabapentinは、カナダでは1994年に先発品の[‘Neurontin’]が上市された処方箋薬であり、ジェネリック製品も販売されている。2015年には、約390万件の処方(新規およびリフィル)が発行・調剤された。

◇安全性レビューの結果^A

- レビュー時点で、Health Canadaは、gabapentinの使用が呼吸抑制に関連していると考えられる

^A 本安全性レビューは、科学・医学文献、カナダ国内外の副作用報告、カナダ国内外での gabapentin の使用実態に関する知見などにもとづいて行われた。

カナダでの症例報告を1例受けていた^B。

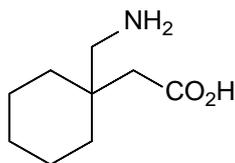
- Gabapentinは、カナダ国外ではてんかんの治療以外の適応でも承認されていることをHealth Canadaは認識している。
- レビューでは、科学・医学文献、および製造業者提出の情報から、gabapentinの使用に伴うカナダ国外での重篤な呼吸障害の症例をさらに20例収集した。これらの報告には、gabapentinがてんかんの治療に使用された症例もあれば、疼痛管理など他の用途で使用された症例もあった。報告の中には、gabapentinの使用中止により患者の呼吸障害が消失し、gabapentinの使用再開により呼吸障害が再発したと記載されたものもあった。このような結果は、gabapentinが副作用に関与していた可能性を支持している。
- またレビューでは、呼吸に影響する肺、腎臓、神経系の疾患のある患者、高齢患者、あるいは呼吸に影響し得る他の医薬品の使用患者では、重篤な呼吸障害のリスクが高まることが示された。

◇結論および措置

- Health Canadaの安全性レビューで、一般的に、gabapentinの使用と重篤な呼吸障害のリスクが関連するエビデンスがあると結論された。
- Health Canadaは製造業者と共同で、重篤な呼吸障害のリスクに対する注意を促すため、製品情報を改訂する予定である。またHealth Canadaは、製品情報が改訂された時、*Health Product InfoWatch*により通知する予定である。

薬剤情報

©Gabapentin〔ガバペンチン、抗てんかん薬〕国内：発売済 海外：発売済



^B カナダでの報告については下記サイト(Canada Vigilance Online Database)を参照。
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

Vol.14 (2016) No.22 (11/02) R03

【NZ MEDSAFE】

•β-ラクタム系抗菌薬と交差反応性

Beta-lactam Antibiotics and Cross-reactivity

Prescriber Update Vol.37 No.3

通知日:2016/09/01

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20September%202016.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Spetember2016/beta-lactam-antibiotic-cross-reactivity.htm>

◇重要なメッセージ

- 類縁構造をもつβ-ラクタム系抗菌薬(図1参照)間で交差反応性が生じ、アレルギー患者での抗菌薬の選択に影響を及ぼしている。
- β-ラクタム環, チアゾリジン/ジヒドロチアジン環, および側鎖はすべて, 潜在的に免疫原性を有する。
- ペニシリンと第三世代セファロスポリン系薬との間の交差反応性は, ペニシリンアレルギー患者の2~3%に生じている。
- 側鎖が同じか類似しているβ-ラクタム系抗菌薬間では, 交差反応性が生じる可能性がさらに高くなる。
- アレルギー検査の結果は, 陽性の場合には役立つが, 陰性の場合, 特定の抗菌薬へのアレルギーを除外するには不十分である。

◇β-ラクタム系抗菌薬へのアレルギー

ペニシリンアレルギーを報告する患者は多いが, 反応の詳細が曖昧な場合が多く, 多くの患者がペニシリンアレルギーの診断を誤って下されている可能性がある^{1,2)}。

β-ラクタム系抗菌薬の使用を検討している場合, 過去のアレルギー反応歴とアレルギー検査の結果の詳細なデータを検討した上で, 個々の患者についてリスク/ベネフィット評価を慎重に行うことが極めて重要である^{3,4)}。

さらに, アレルギー反応の原因となるβ-ラクタム系抗菌薬の構造を考慮する必要がある。類縁構造をもつβ-ラクタム系抗菌薬間では交差反応性が生じ, 抗菌薬の選択に影響する。

◇β-ラクタム系抗菌薬の構造および分解パターン

すべてのβ-ラクタム系抗菌薬の基本構造には, 4員環構造のβ-ラクタム環が含まれている(図1)。4員環構造のβ-ラクタム環に加え;

- ペニシリン系薬はチアゾリジン環, およびペニシリンのタイプごとに異なる単一の側鎖をもつ。

- セファロスポリン系薬はジヒドロチアジン環、および側鎖を1個ではなく2個もつ。
- カルバペネム系薬は、ペニシリンとやや異なる構造のチアゾリジン環をもつ。
- モノバクタム系薬であるaztreonamはβ-ラクタム環をもつが、隣接環はない。

β-ラクタム環、チアゾリジン/ジヒドロチアジン環、および側鎖はすべて、免疫原性を潜在的に有する^{4,5)}。

ペニシリン系薬とセファロスポリン系薬は、構造は類似しているものの、分解パターンが異なる。ペニシリン系薬は分解されると安定したpenicilloyl部分とさまざまな反応中間体となる。これらの誘導体は、免疫応答を引き起こす可能性がある^{4,6)}。それとは対照的に、セファロスポリン系薬は構造内の環が速やかにフラグメントに分解され、分解生成物の免疫原性はそれほど強くない。

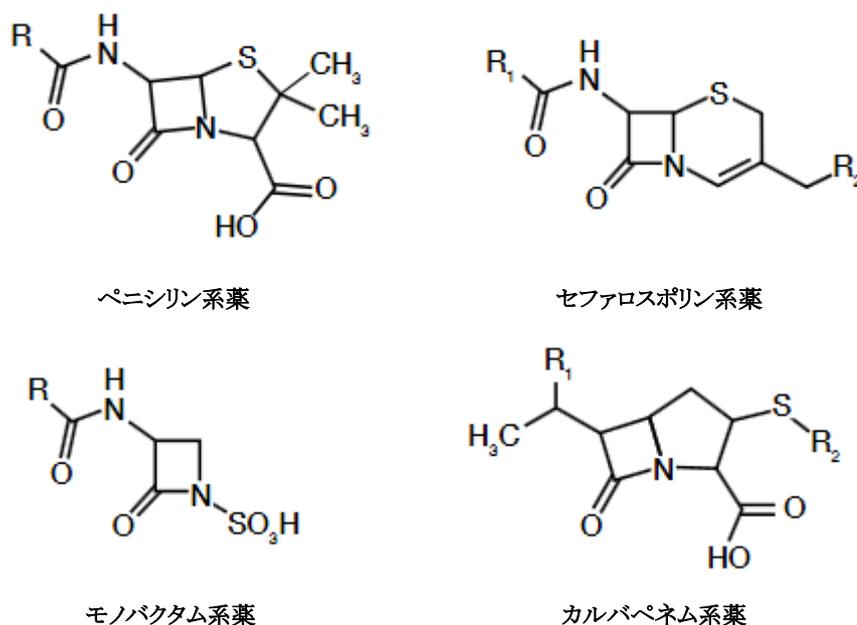


図1:β-ラクタム系抗菌薬の基本的化学構造 — 環構造および側鎖(R)数に違いがみられる⁶⁾

◇β-ラクタム系抗菌薬間の交差反応性

1つのβ-ラクタム系抗菌薬にアレルギーのある人は、構造が類似した他のβ-ラクタム系抗菌薬にも反応する可能性がある。ペニシリンと、第一世代および初期第二世代(1980年以前)のセファロスポリン系薬との交差反応性は、ペニシリンアレルギー患者の最大10%に起こると報告されている。しかしながら、以前の研究では、初期のセファロスポリン系薬にトレース量のペニシリンが含まれていたため、交差反応性の度合いが過大評価された可能性がある^{4,7)}。ペニシリンと第三世代のセファロスポリン系薬との交差反応性は、ペニシリンアレルギー患者の2~3%に生じている^{4,5,8,9)}。側鎖が同じか類似しているβ-ラクタム系抗菌薬間では、交差反応性がさらに強く発現する可能性がある^{4,5)}。

セファロスポリン系薬間の臨床的交差反応性は、主として側鎖が関係している⁴⁾。しかしながら、セファロスポリン系薬は、ペニシリンアレルギーの既往のない患者においても、1～3%に免疫介在性反応を引き起こすことに留意すべきである。したがって、異なる側鎖をもつセファロスポリン系薬を使用した場合でも、共存する過敏反応のためアレルギー反応が生じる可能性がある^{4,5,10)}。

◇β-ラクタム系抗菌薬に関するアレルギー検査

特定の抗菌薬について即時型過敏反応または重度皮膚有害反応の確かな既往のある患者では、確定診断のためのアレルギー検査は不要であり、当該の抗菌薬を避けるべきである²⁾。アレルギー検査は主に、即時型でIgE依存性の過敏反応に限って行われている³⁾。

ペニシリン系薬に特異的なIgEを調べる血液検査はあるが、すべての抗原決定基が含まれているわけではない。検査結果が陽性的の場合、ペニシリンアレルギーは高率で予測されるが、陰性的の結果であってもペニシリンアレルギーを十分除外することはできない^{4,11)}。

β-ラクタム系抗菌薬アレルギーを調べる皮膚テストは専門医が行うもので、一部の病院でのみ受けることができる²⁾。真のペニシリンアレルギー患者の約3分の1が皮膚検査により陰性を示す。そのため、皮膚検査で陰性であってもアレルギーを十分除外することはできない⁴⁾。

患者が特定のセファロスポリン系薬に反応した場合、側鎖が異なる別のセファロスポリン系薬に関する皮膚検査が検討される。その皮膚検査が陰性であった場合、そのセファロスポリン系薬による段階的な経口負荷試験を専門医の監督下で実施することが考えられる⁴⁾。

ニュージーランドでのβ-ラクタム系抗菌薬アレルギー検査についてさらに情報を得たい場合は、Best Practice Advocacy Centre (BPAC)のウェブサイト^{A)}を参照すること。

β-ラクタム系抗菌薬アレルギー患者の管理や、類似した側鎖または同じ側鎖をもつβ-ラクタム系抗菌薬の一覧表など、さらに詳しい情報は、The Standards of Care Committee of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)作成のガイダンスを参照すること⁸⁾。

文献および関連資料

- 1) Macy E. 2014. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Current Allergy and Asthma Reports* 14(11): 476.
- 2) Best Practice Advocacy Centre (BPAC). 2015. When is an allergy to an antibiotic really an allergy? *Best Practice Journal* 2015(68): 22.
- 3) Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. 2014. Antibiotic Allergy Clinical Update. URL: www.allergy.org.au/images/stories/hp/info/ASCI_AHP_Clinical_Update_Antibiotic_Allergy_2014.pdf (accessed 21 July 2016).
- 4) Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. 2015. Management of allergy to penicillins and other

^A <http://www.bpac.org.nz/bpj/2015/june/allergy.aspx>

- beta-lactams. *Clinical & Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 45(2): 300-327.
- 5) Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, et al. 2016. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Current Allergy and Asthma Reports* 16(3): 24.
 - 6) Khan DA, Solensky R. 2010. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(2 Suppl 2): S126-137.
 - 7) Pichichero ME. 2005. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 115(4): 1048-1057.
 - 8) Madaan A, Li JT. 2004. Cephalosporin allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 24(3): 463-476, vi-vii.
 - 9) Pichichero ME. 2007. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 57(3 Suppl): 13S-18S.
 - 10) Pichichero ME, Zagursky R. 2014. Penicillin and cephalosporin allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 112(5): 404-412.
 - 11) Joint Task Force on Practice Parameters. 2010. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 105: 259-293.e278.

Vol.14 (2016) No.22 (11/02) R04

【WHO】

●VigiBaseで特定された安全性シグナル(thiamazole)

Signal (thiamazole)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2016

通知日:2016/08

http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter4_16.pdf

Webアクセス日:2016/08/16

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて^A

WHOの定義によるシグナルとは、ある有害事象とある医薬品との因果関係の可能性についてWHOに報告された情報のうち、これまで知られていなかったか、エビデンスが不十分であったものである。通常、シグナルの生成には2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説で、不明確であり、かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である。

本Newsletterに掲載されているシグナルは、WHOのVigiBaseに収載された個別症例安全性報告(ICSR)^Bの情報にもとづいている。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,300万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre (UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、現在UMCがルーチンに行っているシグナル検出プロセスに従い、定期的に解析されている^E。



◇Thiamazoleと横紋筋融解症

◇Thiamazoleについて

Thiamazoleは、methimazoleとも呼ばれ、甲状腺ホルモンの合成を阻害することから、甲状腺機能亢進症の治療に有効である。Thiamazoleは、外科手術および放射性ヨウ素療法に不適格な、甲状腺機能亢進症もしくは中毒性多結節性甲状腺腫を伴うグレーブス病患者の治療に用いられ、また甲状腺摘出術または放射性ヨウ素療法に備えて甲状腺機能亢進症の症状を改善する目的でも

^A 原則として、日本国内で発売済みまたは開発中の医薬品のみを対象とした。(訳注)

^B Individual Case Safety Report

ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.22)を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter4_16.pdf

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

^D <http://www.who-umc.org/>

^E UMCが行っているシグナル検出の方法については、WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2012のp23を参照：http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmNewsletter1_12/en/index.html

用いられる。

◇VigiBaseに収載されているthiamazole関連の横紋筋融解症のICSR（表1）

2015年9月1日時点で、VigiBaseにはthiamazoleの使用と関連する横紋筋融解症のICSRが19例（重複を除く）収載されていた^F。ドイツ、日本、スペインからの報告であった^G。横紋筋融解症の転帰は14例で記載されており、回復または回復中と報告されていた患者は12例、回復せずと報告されていた患者は残りの2例であった。日付が不明確な報告があったものの、最も可能性の高い解釈によれば、回復と報告されていた12例のうち、7例では退薬、3例では用量減量、1例では有害反応発現前に退薬、残りの1例は使用状況不明であった。回復と報告されていた1例では、thiamazoleの使用再開により有害反応が再発していた。

◇Thiamazoleと横紋筋融解症との関連

VigiBaseの症例報告から、thiamazoleと横紋筋融解症との関連を示すシグナルが存在する可能性が示唆される。Thiamazoleは19例中13例で単独の被疑薬であった。19例中6例では他の被疑薬も報告されていたものの、6例中2例では、単独の被疑薬の13例と同様、thiamazoleが最も可能性の高い被疑薬であった。

横紋筋融解症発現までの期間は、薬剤性であることと整合性がみられる^H。Thiamazoleの退薬または用量減量で回復、または回復中であった患者12人のうち、10例がおそらくpositive dechallenge^Iであったこと、1例がpositive rechallenge^Jであったことは、薬剤との関連を支持している。さらに、文献では、thiamazoleに関連した横紋筋融解症1例³⁾と、carbimazole^K (thiamazoleに非常に類似した抗甲状腺薬)による治療中に横紋筋融解症を発現した3人の患者⁴⁾について報告されていた。

^F 横紋筋融解症はクレアチンキナーゼ(CK)の上昇を特徴とする。12例でCKの検査値が記載されており、最大値が927 IU/L～66,580 IU/L(中央値:4406 IU/L)であった。

^G 日本から16例、ドイツから2例、スペインから1例報告されていた。Thiamazoleの代謝が日本人患者で異なるというエビデンスは文献で示されていないため、日本人患者の割合が高いのは使用実態に関連していると考えられる。

^H 13例で報告があり、2日～6カ月(中央値:約2カ月)であった。

^I 薬剤の使用中止または用量減量後に有害反応が寛解すること(訳注)

^J 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること(訳注)

^K 体内でthiamazoleに変換される

表1: VigiBase収載のthiamazole関連横紋筋融解症の症例概要

症例	年齢/ 性別	他の被疑薬(S), 相互作用薬(I), または 併用薬(C)	有害反応(WHO-ART ^L 基本語)	転帰
1	9/男	Carbocysteine, clostridium butyricum/ enterococcus faecalis/bacillus mesentericus, unknown drug*(すべてC)	横紋筋融解症	回復中
2	13/女	なし	横紋筋融解症, 甲状腺 機能低下症	不明
3**	27/女	Propylthiouracil (S)	横紋筋融解症	不明
4**	27/女	Propylthiouracil (S)	横紋筋融解症	不明
5	57/男	Bisoprolol, febuxostat, warfarin(すべて C)	横紋筋融解症	回復
6	33/男	Alprazolam, bisoprolol, candesartan, furosemide, lansoprazole, propylthiouracil, spironolactone, warfarin (すべてS)	横紋筋融解症	回復中
7	66/男	Rosuvastatin (S) Bisoprolol, dabigatran, tamsulosin(すべ てC)	横紋筋融解症	回復中
8	58/男	Pilsicainide, propranolol(いずれもC)	横紋筋融解症	回復
9	38/女	Arotinolol, cetirizine(いずれもC)	横紋筋融解症	回復
10	72/女	なし	横紋筋融解症	回復せず
11	39/男	Propranolol, propylthiouracil(いずれもC)	横紋筋融解症	回復中
12	35/男	なし	横紋筋融解症, 好中球 減少症	不明
13	46/女	Propylthiouracil (C)	横紋筋融解症	回復
14	77/女	なし	横紋筋融解症	不明
15	53/男	Unknown drug*(S) Bisoprolol, dabigatran(いずれもC)	横紋筋融解症, 甲状腺 機能低下症	回復中
16	35/男	ヒトインスリン(C)	横紋筋融解症, 関節 痛, 発熱, 顆粒球減少 症	不明
17	14/女	Ketotifen (S)	横紋筋融解症	回復中
18	34/女	経口避妊薬(詳細不明)(C)	横紋筋融解症	回復
19	62/男	Dobutamine, heparin, norepinephrine, piperacillin sodium/ tazobactam sodium (すべてC)	横紋筋融解症, ミオパ チー, 腎機能異常	回復
20	69/女	Simvastatin (I) Enalapril, phenprocoumon, piretanide, propranolol(すべてC)	横紋筋融解症, クレア チンホスホキナーゼ増 加, 不全麻痺, term under assessment for WHO-ART*	回復せず

* 医薬品名/用語は報告に記載されていたままとした。

**症例3と4は重複が疑われる。

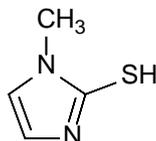
^L World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO 副作用用語集)。(訳注)

文献および関連資料 (抜粋)

- 3) Andia Velero VM et al. Rhabdomyolysis secondary to antithyroid drugs. *Medicina Clinica* 2007;129:717 (summarised in *Reactions Weekly* 2008;1198:42).
- 4) Seow C et al. Rhabdomyolysis post treatment of Graves hyperthyroid patients: a case series. 93rd Annual Meeting of the Endocrine Society: abstr P1-673 (summarised in *Reactions Weekly* 2011;1362:11).

薬剤情報

©Thiamazole [チアマゾール (JP), methimazole (USP), 甲状腺ホルモン生合成抑制薬, 甲状腺疾患治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子