



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

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

- Drug Safety Update Volume 10 Issue 6, January 2017
  - 慢性C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬:ビタミンK拮抗薬との相互作用によりINRに変動が生じるリスク.....2

【カナダHealth Canada】

- 経口レチノイド製品:勃起不全のリスクを評価.....5

【オランダLareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre)】

- スタチン系薬:筋断裂との関連.....8

「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負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.15 (2017) No.05 (03/09) R01

【 英MHRA 】

- 慢性C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬:ビタミンK拮抗薬との相互作用によりINRに変動が生じるリスク

**Direct-acting antivirals to treat chronic hepatitis C: risk of interaction with vitamin K antagonists and changes in INR**

**Drug Safety Update Volume 10 Issue 6, January 2017**

通知日:2017/01/19

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-antivirals-to-treat-chronic-hepatitis-c-risk-of-interaction-with-vitamin-k-antagonists-and-changes-in-inr>

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/584584/pdf\\_Jan.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/584584/pdf_Jan.pdf)

直接作用型抗ウイルス薬(DAA)<sup>A</sup>により治療中の慢性C型肝炎患者が、ビタミンK拮抗薬(warfarinなど)を使用している場合には、治療中に肝機能が変化する可能性があるため、INR<sup>B</sup>を緊密にモニターすべきである。



◇医療従事者向け助言

- ビタミンK拮抗薬を使用中の患者では、慢性C型肝炎治療用DAAの使用により肝機能が変化し、INR値に変動が生じる可能性がある。
- このような患者では、INRを緊密にモニターすべきであり、必要に応じて抗凝固治療を調節すべきである。

◇Warfarinまたは他のビタミンK拮抗薬を使用している患者に、医療従事者から伝えるべき助言

- DAAの処方を受ける場合には、ビタミンK拮抗薬を使用していることを患者は担当の医師または薬剤師に告げること。
- その場合、DAAによる慢性C型肝炎の治療期間中は、血液凝固能をチェックするため定期的血液検査の回数が増える可能性があること。

◇慢性C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬について

慢性C型肝炎治療用DAAには以下の医薬品がある。

boceprevir[‘Victrelis’], daclatasvir[‘Daklinza▼’]<sup>C</sup>, dasabuvir[‘Exviera▼’],

<sup>A</sup> direct-acting antiviral

<sup>B</sup> international normalised ratio: 国際標準比 (訳注)

<sup>C</sup> ▼ (black triangle) のマークについては、下記サイトおよび医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21) を参照 (訳注): <https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir配合剤[‘Viekirax▼’], sofosbuvir[‘Sovaldi▼’],  
ledipasvir/sofosbuvir配合剤[‘Harvoni▼’], simeprevir[‘Olysio▼’]

ビタミンK拮抗薬は、抗凝固薬として用いられ、warfarin, acenocoumarolなどがある。

ビタミンK拮抗薬と慢性C型肝炎治療用DAAの同時使用に関する欧州全体でのレビューから、治療中にINRに変動が生じることが見出された。C型肝炎治療によって引き起こされる肝機能変化は、ビタミンK拮抗薬の効力に影響すると考えられている。

慢性C型肝炎治療用DAAによる治療のベネフィットは、これまで通り、ビタミンK拮抗薬との相互作用のリスクを上回っている。しかしながら、両治療を同時に受けている患者では、INR値を緊密にモニターすべきである。肝機能の変化がINR値に影響を及ぼし、抗凝固治療の調節が必要となることがあるためである。

DAA, ビタミンK拮抗薬, あるいはどの医薬品についても、その使用との関連が疑われる有害反応は、Yellow Card副作用報告システム<sup>D</sup>により報告すること。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.14 No.22 (2016/11/02)

#### 薬剤情報

- ◎Boceprevir[HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬]海外: 発売済
- ◎Daclatasvir[ダクラタスビル塩酸塩, Daclatasvir Hydrochloride, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dasabuvir[HCV NS5B RNAポリメラーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬]海外: 発売済
- ◎Ombitasvir[オムビタスビル水和物, Ombitasvir Hydrate, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済 ※国内での承認はparitaprevirおよびritonavirとの配合剤
- ◎Paritaprevir[パリタプレビル水和物, Paritaprevir Hydrate, HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内での承認はombitasvirおよびritonavirとの配合剤
- ◎Ritonavir[リトナビル, HIVプロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬]国内: 発売済 海外: 発売済  
※CYP3A4の強力な阻害薬であり, C型肝炎治療には, paritaprevirの代謝を抑制し血漿中濃度を上昇させる薬物動態学的ブースターとして配合される。
- ◎Sofosbuvir[ソホスブビル, HCV NS5B RNAポリメラーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内での用法はribavirinとの併用
- ◎Ledipasvir[レジパスビル アセトン付加物, Ledipasvir Acetonate, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎

---

<sup>D</sup> <http://www.mhra.gov.uk/yellowcard>

治療薬]国内:発売済 海外:発売済

※国内での承認はsofosbuvirとの配合剤

◎Simeprevir[シメプレビルナトリウム, Simeprevir Sodium, NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬, C型肝炎

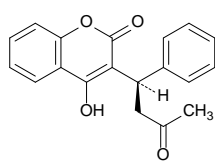
治療薬]国内:発売済 海外:発売済

※国内での用法はPEG-IFN $\alpha$ -2aまたはPEG-IFN $\alpha$ -2b, およびribavirinとの併用

◎Warfarin[ワルファリンカリウム, Warfarin Potassium (JP), クマリン系抗凝固薬]国内:発売済

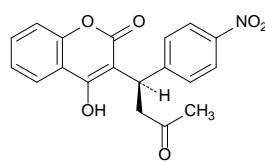
海外:発売済

◎Acenocoumarol[クマリン系抗凝固薬]海外:発売済



および鏡像異性体

Warfarin



および鏡像異性体

Acenocoumarol

Vol.15 (2017) No.05 (03/09) R02

【カナダHealth Canada】

●経口レチノイド製品:勃起不全のリスクを評価

Oral Retinoid Products - Assessing the Potential Risk of Impotence (erectile dysfunction)

Safety Reviews

通知日:2017/01/10

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

◇重要なメッセージ

- 経口レチノイド製品は、カナダでは、重度ざ瘡<sup>A</sup>、慢性湿疹、乾癬など、さまざまな皮膚症状の治療を適応として販売承認を受けている処方箋薬である。Tretinoinは、ある特定の種類の血液がんの治療にも用いられている。
- Health Canadaは、isotretinoinによる治療で勃起不全の副作用が発現する可能性のあることが科学論文で示唆されたことから、勃起不全のリスクについてレビューした。
- Health Canadaは、入手した情報をレビューした結果、経口isotretinoin製品の使用は勃起不全のリスクと関連する可能性があると結論したが、他の経口レチノイド製品については同じ結論を下すには至らなかった。Health Canadaは、すべてのisotretinoin製品の製品情報に勃起不全を副作用として記載し、一貫性をもたせるよう勧告した。

◇背景

Health Canadaは、isotretinoinの使用とこの副作用との関連を示す記事がオランダで発行された<sup>B</sup>ことから、経口レチノイド製品の使用に伴う勃起不全のリスクに関してレビューを行った。Health Canadaは、カナダで販売されている経口レチノイド製品すべてについても、この副作用に関するエビデンスをレビューした。

◇カナダでの使用状況

- 経口レチノイド製品(経口用カプセル剤)は、カナダでは、重度ざ瘡、慢性湿疹、乾癬など、さまざまな皮膚症状の治療を適応として販売承認を受けている処方箋薬である。Tretinoinは、ある特定の種類の血液がん(急性前骨髄球性白血病)の治療も適応として、販売承認されている。
- レビュー時点で、カナダでは3品目の経口isotretinoin含有製品(['Accutane'], ['Clarus'], ['Epuris'])が販売されていた。他の経口レチノイド製品には、alitretinoin['Toctino'], tretinoin['Vesanoid'], acitretin['Soriatane']がある。経口レチノイド製品は1983年にカナダで最初に上市された。

<sup>A</sup> acne (にきび)

<sup>B</sup> 2015年7月27日付発行のオランダLareb Quarterly report 2015-2参照。(訳注)  
[https://www.lareb.nl/media/2967/kwb\\_2015\\_2\\_isotr.pdf](https://www.lareb.nl/media/2967/kwb_2015_2_isotr.pdf)

- 2015年には、カナダで、経口レチノイド製品が30万件以上処方(新規およびレフィル)された。最も多く処方されたのはisotretinoinで、約265,000件であった。

#### ◇安全性レビューの結果<sup>C</sup>

- レビュー時点で、Health Canadaは、経口isotretinoinの使用に伴う勃起不全のカナダでの症例報告を計9例(1人で複数の報告があった場合は1例と数える)受けていた<sup>D</sup>。他の経口レチノイド製品に関しては、このような症例はカナダでは報告されていなかった。Isotretinoinの使用が勃起不全を引き起こしたことが確定した症例はなかった。というのは、うつ病など、関与していた可能性のある他の要因もあったためである。
- レビューで、レチノイド製品の使用に伴う勃起不全のカナダ国外での報告が215例見出された。経口isotretinoin製品の使用に伴う勃起不全について論文発表された症例もあった。
- 科学文献のレビューの結果、いくつかの動物実験で、レチノイドが精巣に影響する可能性があることが報告されていることがわかった。科学文献では、レチノイドが精巣に影響を及ぼし、テストステロンの減少と性機能の低下を引き起こす可能性があるという説も提唱されていた。
- レビュー時点で、isotretinoin[‘Epuris’]およびacitretin[‘Soriatane’]の製品情報には、勃起不全について明確に言及されていた。
- すべての経口レチノイド製品の製品情報には、副作用の1つとしてうつ病が記載されている。うつ病は勃起不全の一因となる可能性がある。

#### ◇結論および措置

- Health Canadaは、入手した情報をレビューした結果、経口isotretinoin製品の使用は勃起不全のリスクに関連する可能性があるが、他の経口レチノイド製品については同じ結論を下すには至らなかった。
- Health Canadaは、[‘Accutane’]および[‘Clarus’]の製品情報の副作用の項に勃起不全を追加し([‘Epuris’]の製品情報には既に記載済み)、すべてのisotretinoin製品の製品情報にこのリスクを記載して一貫性をもたせるよう勧告した。

---

#### 薬剤情報

◎Isotretinoin[Vitamin A 誘導体, 皮膚病治療薬]海外:発売済

※Isotretinoinは、tretinoinの立体異性体である。

◎Tretinoin[トレチノイン, Vitamin A 誘導体, 皮膚病治療薬, 急性前骨髄球性白血病治療薬]

国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>C</sup> 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、カナダ国内外での経口レチノイド製品の使用実態に関する知見などにもとづいて行われた。

<sup>D</sup> カナダでの報告はCanada Vigilance Online Databaseにより入手できる。下記サイトを参照：

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

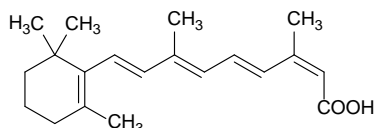
※国内では皮膚病治療薬としての適応はない。

◎Tretinoin Tocoferil〔トレチノイン トコフェリル, {Tocoretinate, トコレチナート}, Vitamin A誘導体, 皮膚病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

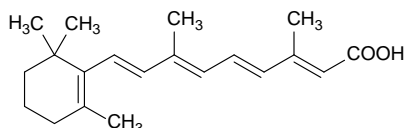
※国内では経口薬はない。

◎Alitretinoin〔Vitamin A 誘導体, 皮膚病治療薬〕海外:発売済

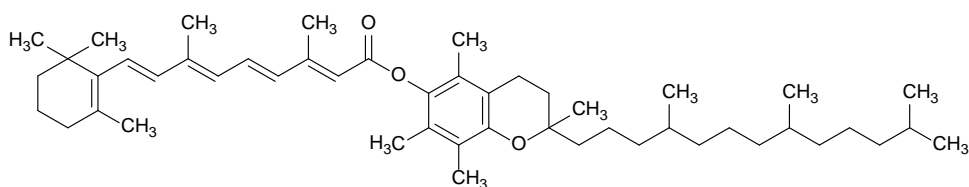
◎Acitretin〔Vitamin A 誘導体, 乾癬治療薬〕海外:発売済



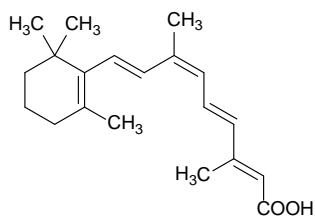
Isotretinoin  
(13-cis retinoic acid)



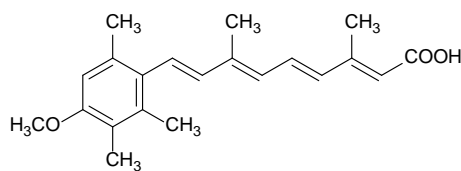
Tretinoin  
(all-trans retinoic acid)



Tretinoin Tocoferil  
( $\alpha$ -tocopheryl retinoate)



Alitretinoin



Acitretin

Vol.15 (2017) No.05 (03/09) R03

【 オランダLareb 】

●スタチン系薬:筋断裂との関連

**Muscle rupture associated with statin use**

**News**

通知日:2016/10/03

<https://www.lareb.nl/en/news/muscle-rupture-associated-with-statin-use/>

スタチン系薬は、高脂血症の治療に用いられる。世界で最もよく処方されている医薬品の1つであり、忍容性は一般に良好である。しかしながら、スタチン系薬使用者の10～15%に、スタチンの使用に関連した筋骨格系副作用が発現する。この筋骨格系副作用は、一時的に日常生活に支障をきたすような<sup>A</sup>筋痙攣や筋肉痛から、生命を脅かす重篤な横紋筋融解症まで、さまざまである。

スタチン系薬の使用と筋断裂<sup>B</sup>との関連については、これまで論文では報告されていなかった。しかしながら、オランダのファーマコビジランス・センターのデータから、筋断裂とスタチン系薬の使用とが関連する可能性が示唆されている<sup>C</sup>。Larebのデータベースでは、スタチン系薬の使用に伴う筋断裂の症例が15例特定されている。これらの筋断裂は、男女ともに、スタチン系薬を数カ月使用した後に起こっていた。同時処方された医薬品、あるいは運動が筋断裂に関与した可能性が否定できない患者も少数いたが、数人の患者は通常の日常活動時に筋断裂が起こったと明確に報告している。Larebのデータがもとになり、*British Journal of Clinical Pharmacology*誌に論文発表された<sup>D</sup>。

医師および患者は、スタチン系薬の使用により、既に知られている筋骨格系副作用のみならず、筋断裂も起こり得ることを認識すべきである。

文 献

- 1) Ekhart C, de Jong L, Gross-Martirosyan L, van Hunsel F. Muscle rupture associated with statin use. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Aug;82(2):473-7

---

<sup>A</sup> temporarily disabling

<sup>B</sup> muscle rupture (肉離れ)

<sup>C</sup> オランダLarebは2014年10月28日付で、スタチン使用に伴う筋断裂のオランダ国内での症例について報告している。(訳注)

<http://www.lareb.nl/Nieuws/2014/Statines-en-spierscheuringen-C10AA>

[http://databankws.lareb.nl/Downloads/KWB\\_2014\\_3\\_statin2.pdf](http://databankws.lareb.nl/Downloads/KWB_2014_3_statin2.pdf)

<sup>D</sup> この論文で筆者(Larebの研究者)らは、EUの副作用報告データベース“EudraVigilance”にはスタチン系薬使用に伴う筋断裂の症例が165例収載されていると述べている。(訳注)



以上

---

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子