



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.18 (2018/09/06)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- Azithromycin (['Zithromax'], ['Zmax']): 同種造血幹細胞移植後の長期使用に伴いがん再発リスクが上昇することにFDAが注意喚起 .....2

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

- ヒドロキシエチルデンプン含有輸液: CMDh は新たな安全対策の導入により販売継続を決定 .....5

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

- Prescriber Update Vol. 39 No. 2
  - 混合型経口避妊薬: ニュージーランドのデータにもとづき静脈血栓塞栓症のリスクをレビュー .....8

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関す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。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.16(2018) No.18(09/06) R01

### 【米FDA】

●Azithromycin(['Zithromax'], ['Zmax']):同種造血幹細胞移植後の長期使用に伴いがん再発リスクが上昇することにFDAが注意喚起

**FDA warns about increased risk of cancer relapse with long-term use of azithromycin (Zithromax, Zmax) antibiotic after donor stem cell transplant**

#### Drug Safety Communication

通知日:2018/08/03

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM615731.pdf>

#### ◇概要

FDAは、同種造血幹細胞移植を受けた血液またはリンパ節のがんの患者に、閉塞性細気管支炎症候群の予防目的でazithromycin(抗菌薬)の長期投与を行うべきではないことに注意喚起する。それらの患者で、血液およびリンパ節のがんの再発率、および死亡率が上昇したことが、臨床試験<sup>1)</sup>の結果から示された。FDAはさらに新たなデータをレビューしており、レビューの完了後、結論および勧告を通知する予定である。

#### ◇背景

血液またはリンパ節のがんのため同種造血幹細胞移植を受けた患者において、閉塞性細気管支炎症候群の予防としてazithromycinの長期使用の有効性を調べる臨床試験が行われた。この疾患は細気管支での炎症や癒痕化によって引き起こされ、重度の息切れや乾性咳嗽に至る。同種造血幹細胞移植を受けたがん患者は、閉塞性細気管支炎症候群の発現リスクが高い。Azithromycinの先発品の製造業者は、この安全性問題に関し、同種造血幹細胞移植患者の治療を担当する医療従事者向けのレター(DHCP)<sup>A</sup>を配布した。

Azithromycinは、閉塞性細気管支炎症候群の予防薬としての承認は受けていない。FDAが承認した適応は、肺、副鼻腔、皮膚、その他の身体部位でのさまざまな種類の感染症の治療である。Azithromycinは26年以上前から使用されている。先発品(販売名:['Zithromax'], ['Zmax']), および多くの製薬企業のジェネリック製品が販売されている。Azithromycinは、病原菌の増殖を抑えることで効果を発揮する。

閉塞性細気管支炎症候群の予防に有効な抗菌薬は知られていない。

#### ◇医療従事者向け勧告

同種造血幹細胞移植患者に対し、閉塞性細気管支炎症候群の予防として長期にazithromycin

---

<sup>A</sup> Dear Healthcare Provider letter  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM615362.pdf>

を処方すべきではない。というのは、がんの再発や死亡のリスクが高まるためである。

#### ◇患者向け勧告

幹細胞移植患者は自己判断でazithromycinの使用を中止せず、まず担当医に相談すべきである。担当医の診察・助言を受けずに自己判断で使用を中止した場合、有害な影響が起こるおそれがある。Azithromycinの使用に関して疑問や懸念があれば、担当医に相談すること。

#### ◇ALLOZITHRO試験<sup>1), B)</sup>について

フランスの研究チームが、血液またはリンパ節のがんのため同種造血幹細胞移植を受けた患者において、閉塞性細気管支炎症候群の予防としてazithromycinの長期使用の有効性を調べる臨床試験を実施する中で、がんの再発および死亡のリスクが上昇することを見出した。同種造血幹細胞移植後のazithromycinの長期使用は、リスクがベネフィットを上回る可能性があるとして研究チームは結論した。この臨床試験では、azithromycin使用群でがんの再発率および死亡率が高かった理由を確定することはできなかった。

Azithromycin使用群でがんの再発率と死亡率の両方において予想外の上昇が示されたため、480人の患者の登録を完了してから約13カ月後に、研究チームはALLOZITHRO試験を中止した。がんの再発は、azithromycin使用群で77人(32.9%)、プラセボ群で48人(20.8%)にみとめられた。Azithromycin使用群での死亡数は計95人であったのに対し、プラセボ群では66人であった。したがって、2年生存率は、azithromycin使用群で56.6%、プラセボ群で70.1%であった。臨床試験の開始後数カ月間は、azithromycin使用群とプラセボ群で死亡率はほぼ同じであったが、その後、差が生じ、2年時点までそれが続いたため、試験が中止された。

#### 文 献

- 1) Bergeron A, Chevret S, Granata A, et al. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(6):557-566.

#### 関連情報

・FDAのazithromycin(['Zithromax'], ['Zmax'])関連情報サイト:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm343281.htm>

<sup>B</sup> ALLOZITHRO 試験の詳細は下記サイトを参照。(訳注)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959100?term=ALLOZITHRO&rank=1>

---

### 参考情報

※本件に関し、英国MHRAは2018年4月27日付で、製造販売業者からの医療従事者向けレターを発行した。

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b2ccf81e5274a55af0cada0/Azithromycin-2-May.pdf>

カナダ (Health Canada)も、2018年8月13日付で同様の通知を発行した。

<http://healthykanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2018/67430a-eng.php>

### ◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.16 No.13 (2018/06/28) (シグナルに関するPRACの勧告)

### 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.16(2018) No.18(09/06) R02**

**【 EU EMA 】**

●ヒドロキシエチルデンプン含有輸液:CMDh は新たな安全対策の導入により販売継続を決定

**Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients**

**Referral**

通知日:2018/07/17, 2018/08/07(更新日)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Hydroxyethyl\\_starch\\_107i/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500251178.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch_107i/Position_provided_by_CMDh/WC500251178.pdf)

医療従事者への研修, アクセス制限, および製品表示への警告記載を条件として, ヒドロキシエチルデンプン(HES)<sup>A</sup>輸液の販売継続を決定した。



2018年6月27日にCMDh<sup>B</sup>は, HES輸液に関し, 患者保護のための複数の追加対策を組み合わせた一連のリスク最小化策の実施を条件に, 販売を継続すると決定した。CMDhはEU加盟国と協議しながら, HES輸液の使用に伴うリスクを効果的に低減できる新たな対策を導入することが可能か否か検討を重ねてきた結果, この決定を行った。

HES輸液は, 急性失血により血液量が減少した患者で, 晶質液による治療のみでは不十分と考えられる場合に, 代用血漿製剤として用いられる。

2018年1月に, EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)<sup>C</sup>は, HES輸液の販売承認の一時停止を勧告した<sup>D</sup>。危篤状態の患者や敗血症の患者では腎障害や死亡のリスクがあるため, HES輸液を使用すべきではないとした制限措置が2013年にとられたにもかかわらず, 実際には依然として使用されていたためである。

CMDhは, 危篤状態の患者や敗血症の患者にとってHES輸液は重篤なリスクがあるとしたPRACの評価を支持した。しかしながら, その後, 一部の加盟国におけるHES輸液の臨床現場での使用状況についてさらに検討し, またこれまでのリスク最小化策がある程度の効果を上げたことにも留意して, 複数の追加対策を組み合わせた一連のリスク最小化策により, HES輸液が高リスク患者で使用されることを効果的に防止できると判断した。

この新たな対策は以下の通りである。

- 認可を受けている病院のみにHES輸液が供給されるようにするため, 製造販売承認取得業

---

<sup>A</sup> hydroxyethyl-starch

<sup>B</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

<sup>C</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>D</sup> PRACは, 指令2001/83/EC第107i条にもとづき, スウェーデンの医薬品庁(Swedish Medical Products Agency)の要請で2017年10月17日にHES輸液のレビューを開始し, 2018年1月12日に一連の勧告を行った。

・NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.16 No.07 (2018/04/05) 参照。

者はアクセス制限プログラム<sup>E</sup>を実施する。この認可を受けるために、関連する医療従事者は、HES輸液の安全な使用に関する研修を受ける必要がある。この研修およびアクセス制限プログラムの詳細は、追って病院および医療従事者へ通知される。

- HES輸液を敗血症、腎機能障害、および危篤状態の患者で使用してはならないことに医療従事者の注意を喚起するため、HES輸液製品のパッケージ、およびSmPC<sup>F</sup>の冒頭に警告を記載する。
- HES輸液の使用条件、および腎障害や死亡のリスクがあるため使用してはならない患者集団について医療従事者が十分に認識するよう、医療従事者向けレター (DHPC)<sup>G</sup>を配布する。

またCMDhは製造販売承認取得業者に対し、HES輸液での治療を必要とする患者のみにHES輸液が投与されているかを調べるための研究を実施するよう要請した。この研究は、外傷患者および待機的手術患者<sup>H</sup>におけるHES輸液のベネフィットおよびリスクに関して現在進められている試験に追加して要請されたものである。

CMDhの見解は多数決によって可決されたため欧州委員会 (EC) に提出され、ECは2018年7月17日に、全EU加盟国で法的拘束力を持つ最終決定を行った。

#### ◇医療従事者向け情報

- **敗血症や危篤状態の患者**では、腎障害や死亡のリスクがあるため、HES輸液の使用は禁忌である。
- HES輸液は、急性失血により血液量が減少した患者で、晶質液による治療のみでは不十分と考えられる場合にのみ用いるべきである。HES輸液は維持輸液に用いるべきではない。
- HES輸液の使用は蘇生の初期に限定し、24時間以内とする。目標値に到達し次第すぐに注入を中止できるよう、継続的に血行動態モニタリングを行いながら治療を進めるべきである。
- 外傷患者および待機的手術患者でのHES輸液に関し、推奨用法・用量 (30 ml/kg未満、使用時間は24時間以内) に従って処方されたHES輸液の長期的安全性についてさらに調査・検討するため、PRACが2013年に要請した追加試験が現在進行中である<sup>I</sup>。
- 長期使用については、その安全性が確立されていないことと、期待されるベネフィットとを慎重に比較考量すべきである。
- 一般診療で使用できる代替療法がある。代替療法については、臨床ガイドラインに従って検討すべきである。
- **腎機能障害の患者や腎代替療法を受けている患者**でのHES輸液の使用は禁忌である。腎障害の最初の徴候が現れた時点で、HES輸液の使用を中止しなければならない。HES輸液の投与から90日後まで、腎代替療法を要する症状に至るリスクが高いことが報告されている。

<sup>E</sup> controlled access programme

<sup>F</sup> summaries of product characteristics (製品概要)

<sup>G</sup> Direct Healthcare Professional Communication (訳注)

<sup>H</sup> この両集団は HES 輸液が現在適応となっている。(SmPC より。訳注)

<sup>I</sup> NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.24 (2013/11/21) 参照。

HES輸液の投与後は、患者の腎機能をモニターすべきである。

- 重度の凝血異常の患者へのHES輸液の使用は禁忌である。凝血異常の最初の徴候が現れた時点で、HES輸液の投与を中止しなければならない。長期使用の場合は、血液凝固パラメータを注意深くモニターすべきである。
- HES輸液は、脱水、水分過剰、頭蓋内出血、脳出血、熱傷、重度の高カリウム血症、高ナトリウム血症、高クロール血症、うっ血性心不全の患者、臓器移植患者、および肝機能低下患者での使用も禁忌である。

---

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.16 No.07 (2018/04/05), Vol.11 No.24 (2013/11/21), Vol.11 No.18 (2013/08/29), Vol.11 No.15 (2013/07/18), 【米FDA】Vol.11 No.15 (2013/07/18), ほか

薬剤情報

◎Hydroxyethylstarch [ヒドロキシエチルデンプン, Hydroxyethylated starch, 代用血漿・体外循環希釈剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Hydroxyethylstarch は INN 表記ではなく、WHO の ATC 分類による表記。

**Vol.16(2018) No.18(09/06) R03**

**【NZ MEDSAFE】**

- **混合型経口避妊薬**: ニュージーランドのデータにもとづき静脈血栓塞栓症のリスクをレビュー

**Using New Zealand Data to Review the Risk of Venous Thromboembolism with Combined Oral Contraceptives**

**Prescriber Update Vol. 39 No. 2**

通知日: 2018/06/08

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2018/NZDataVenousThromboembolismOralContraceptives.htm>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202018.pdf>

◇ **重要なメッセージ**

- 静脈血栓塞栓症 (VTE)<sup>A</sup> (深部静脈血栓および肺塞栓症) は、混合型経口避妊薬 (COC)<sup>B</sup> の使用に伴うまれな副作用である。
- VTEは、COCの使用開始から12カ月以内に報告された症例が多いが、それ以降に報告された症例もある。
- COCを使用しているすべての女性において、深部静脈血栓および肺塞栓症の徴候が現れていないか常に注意すること。



VTEは、COC使用に伴うまれな副作用である。VTEのその他のリスク因子には、年齢、家族歴、長期臥床、喫煙、過体重、妊娠中および産褥期がある。COCを使用していない女性でのVTEのバックグラウンド発現率は、10,000人あたり約2例である。COCによってVTEのリスクが2～3倍に上昇するとの記載がよく見られるが、それでもなお絶対リスクとしては低い(表1)。

---

<sup>A</sup> venous thromboembolism

<sup>B</sup> combined oral contraceptive



表1: 静脈血栓塞栓症の報告の割合 (CARM<sup>c</sup>)と推定発現率 (EMA)

経口避妊薬- ethinylestradiol配合 <sup>*a</sup>	CARMへの報告数 (2013~2017年)	COC使用の 女性の数 <sup>*b</sup>	10,000人あたりの VTEの報告割合 (5年間)	EMAの算定による 10,000人・年あたりの VTE発現率 <sup>*c,*d</sup>
norethisterone	3	25,375	1.2	5~7
levonorgestrel	14	123,340	1.1	5~7
cyproterone	8	37,070	2.2	9~12
desogestrel	0	3,297	N/A	9~12
drospirenone	4	N/A	N/A	9~12

\*a 公的補助金給付対象製品については表2を参照。

\*b DataPharm(beta)の記録から、2013~2016年に処方・調剤を受けた年あたりの女性数の平均にもとづき算定<sup>2)</sup>。

\*c 2014年1月16日付のEMAからの通知「混合型経口避妊薬使用のベネフィットは引き続きリスクを上回っている」を参照。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500160277.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/European_Commission_final_decision/WC500160277.pdf) (accessed 24 May 2018)

・NIHS医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.24(2013/11/21)参照。

\*d 2013年7月25日付のEMAからの通知「『Diane 35』およびそのジェネリック医薬品のベネフィットは一部の患者集団ではリスクを上回っている」を参照。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/cyproterone\\_ethinylestradiol\\_107i/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500147176.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/European_Commission_final_decision/WC500147176.pdf) (accessed 24 May 2018)

・NIHS医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.13(2013/06/20)参照。

表2: ニュージーランドで販売されている混合型経口避妊薬全製品および公的補助金給付対象製品

有効成分	販売名	公的補助金給付対象製品
ethinylestradiol/norethisterone	[‘Brevinor’], [‘Norimin’]	[‘Brevinor’], [‘Norimin’]
ethinylestradiol/levonorgestrel	[‘Ava(20/30/30ED)’], [‘Levlen ED’], [‘Loette’], [‘Microgynon(20ED, 30ED, 50ED)’], [‘Microlut’], [‘Monofeme’]	[‘Microgynon’], [‘Levlen’]
ethinylestradiol/cyproterone*	[‘Diane 35’], [‘Estelle 35’], [‘Ginet’]	[‘Ginet’]
ethinylestradiol/desogestrel	[‘Marvelon’], [‘Mercilon’]	[‘Marvelon’], [‘Mercilon’]
ethinylestradiol/drospirenone	[‘Yasmin’], [‘Yaz’]	

\*避妊の適応はない。

COC間でリスクが異なる可能性については、多数の研究で検討されてきた。プロゲステロゲン成分としてlevonorgestrelを含有するCOCに比べ、cyproterone, desogestrel, またはdrospirenoneを含有するCOCは、VTEのリスクが高いことが一貫して示されている<sup>1)</sup>。

Medsafeは、ニュージーランドの自発報告(2013~2017年)について、公的補助金給付対象医薬品の調剤データ(2013~2016年)とともにレビューした。過去5年間で、CARMにはCOCの使用に

<sup>c</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring(有害反応モニタリングセンター)(訳注)

伴うVTEの症例が29件報告されている。ニュージーランド保健省<sup>D</sup>のPharmaceutical CollectionのDataPharm(beta)<sup>E,2)</sup>のデータを用いてVTEの報告の割合を求めた(表1)。

Cyproterone含有COC(['Diane'], ['Ginet'], ['Estelle'])と比較して, levonorgestrel含有COC(['Ava'], ['Microgynon'], ['Monofeme'])およびnorethisterone含有COC(['Brevinor'], ['Norimin'])の使用に伴うVTE発現の報告率は低い傾向がみられた。Cyproterone/ethinylestradiol含有COCは避妊の適応はないが, すべて網羅するためレビューに含めた。Desogestrel含有COC(['Marvelon'], ['Mercilon'])の処方・調剤数は比較的少なく, 今回の調査期間中にはVTE発現の報告はなかった。Drospirenone含有COC(['Yasmin'], ['Yaz'])は, 公的補助金給付対象外の医薬品のため報告割合を算定することはできなかった。EMAの推定発現率と比べると, VTEは過少報告されていることが示されている。

図1はCOCの使用開始からVTE発現までの時間を示したものである。残念ながら, 報告された症例の半数近くが, 提供された情報からは発現までの時間を計算することができなかった。VTE発現までの時間が記載されていた症例では, 大多数の症例で, VTEの発現はCOCの使用開始後12カ月以内であった。しかしながら, 12カ月以降に発現した症例も無視できない数であった。したがって, COCの使用者でVTEの症状を発現したすべての女性について, VTEではないかという強い疑いを持つべきである。COCを処方する女性には, これらのリスクについて知らせるべきであり, Medsafe作成の消費者向けガイド(consumer leaflet)が利用できる<sup>3)</sup>。

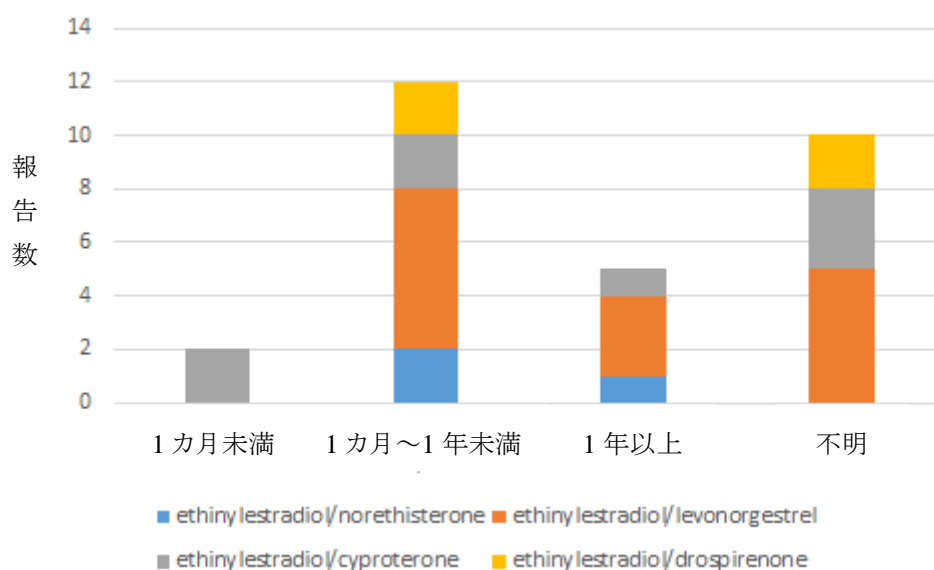


図 1:混合型経口避妊薬の使用に伴い静脈血栓塞栓症が発現するまでの時間

<sup>D</sup> Ministry of Health

<sup>E</sup> Pharmaceutical Collection は, ニュージーランドの医薬品の公的補助金給付を管理するためのデータウェアハウスである。DataPharm(beta)は, ニュージーランドの公的補助金給付対象の医薬品の処方情報を検索できるサイトである。URL は文献 2 を参照。(訳注)

## 文献および参考資料

- 1) Dragoman M, Tepper N, Fu R, et al. 2018. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Journal of Gynaecology and Obstetrics* 141(3): 287–94. DOI: 10.1002/ijgo.12455.
- 2) Ministry of Health. 2018. *DataPharm (beta) version 15 March 2018* (data extracted from Pharmaceutical Collection on 18 December 2017).  
<https://minhealthnz.shinyapps.io/datapharm-beta/> (accessed 16 April 2018)
- 3) Medsafe. 2014. *Hormonal contraceptives and blood clots*.  
[www.medsafe.govt.nz/consumers/educational-material/Hormonal%20Contraceptives.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/consumers/educational-material/Hormonal%20Contraceptives.pdf)  
(accessed 16 April 2018)

---

## ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.24(2013/11/21), Vol.11 No.13(2013/06/20),  
【米FDA】Vol.10 No.11(2012/05/24), 【英MHRA】Vol.8 No.10(2010/05/13), ほか

## 薬剤情報

- ◎Norethisterone〔ノルエチステロン(JP), Norethisterone Acetate, 酢酸ノルエチステロン, 黄体ホルモン製剤, 経口避妊薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Levonorgestrel〔レボノルゲストレル, 黄体ホルモン製剤, 経口避妊薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cyproterone〔酢酸シプロテロン, Cyproterone Acetate, 抗アンドロゲン薬, 経口避妊薬〕国内:発売中止 海外:発売済
- ◎Desogestrel〔デソゲストレル, 黄体ホルモン製剤, 経口避妊薬〕国内:発売済 海外:発売済  
※国内での販売はデソゲストレル・エチニルエストラジオールの配合剤のみ
- ◎Drospirenone〔ドロスピレノン, 卵胞ホルモン製剤, 経口避妊薬〕国内:発売済 海外:発売済  
※国内での販売はドロスピレノン・エチニルエストラジオールの配合剤のみ
- ◎Ethinylestradiol〔エチニルエストラジオール(JP), 黄体ホルモン製剤, 経口避妊薬〕国内:発売済 海外:発売済

以上

---

## 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子