



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.25 (2018/12/13)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 3, October 2018
 - Ritonavir製品:levothyroxineとの相互作用による甲状腺ホルモン濃度低下の報告2
- Drug Safety Update Volume 12, Issue 4, November 2018
 - Hydrochlorothiazide:特に長期使用での非メラノーマ皮膚癌のリスク4
 - 全身用および吸入用フルオロキノロン系薬:大動脈瘤および大動脈解離のリスクがわずかに上昇;高リスク患者への処方に関する助言7

「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.25 (12/13) R01

【 英MHRA 】

●Ritonavir 製品:levothyroxine との相互作用による甲状腺ホルモン濃度低下の報告

Ritonavir-containing products: reports of interaction with levothyroxine leading to reduced thyroxine levels

Drug Safety Update Volume 12, Issue 3, October 2018

通知日:2018/10/11

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ritonavir-containing-products-reports-of-interaction-with-levothyroxine-leading-to-reduced-thyroxine-levels>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/747591/PDF-Oct-2018-DSU-FINAL.pdf

Levothyroxineを使用している患者では、ritonavirによる治療の開始後および終了後それぞれ少なくとも 1か月間、甲状腺刺激ホルモン(TSH)^Aをモニターすること。



◇医療従事者向け助言

- Ritonavir含有製品とlevothyroxineを併用している患者で、甲状腺ホルモンの濃度低下が報告されている。
- Levothyroxineの使用患者では、ritonavirによる治療の開始後および終了後それぞれ少なくとも1か月間、甲状腺刺激ホルモン(TSH)をモニターすること。
- 相互作用が疑われる有害反応はYellow Card^Bを介して報告すること。

◇Ritonavirとlevothyroxineとの相互作用に関するレビュー

Ritonavirとlevothyroxineを併用している患者での甲状腺ホルモンの濃度低下およびTSHの血漿中濃度上昇のシグナルが特定されたことを受け、EUのレビューで両薬間の相互作用に関するエビデンスが評価された。報告症例の中には、症状のみられたものもあった(甲状腺機能低下症など)。

Ritonavir含有医薬品とlevothyroxineのSmPC^Cおよび患者用添付文書^Dに、この相互作用に関する記載が追加された。

Levothyroxineは治療係数が小さいため、levothyroxineの用量調整がそれまで行われていた場

^A thyroid-stimulating hormone

^B Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは <https://yellowcard.mhra.gov.uk/the-yellow-card-scheme/> を参照。

^C Summary of Product Characteristics

^D Patient Information Leaflet

合であっても、ritonavirの使用中止により甲状腺ホルモン濃度に重要な影響が及ぶ可能性がある。この相互作用の機序として、ritonavirによるlevothyroxineの代謝(グルクロン酸抱合)酵素の誘導が考えられる。

◇Ritonavirによる治療開始後および終了後でのTSHのモニタリング

Levothyroxineの使用患者では、ritonavirによる治療の開始後および終了後それぞれ少なくとも1カ月間、TSHをモニターすべきである。このモニタリング推奨期間は、levothyroxineの薬物動態にもとづいている(thyroxineの半減期は6～7日)。

◇Ritonavirとlevothyroxineについて

Ritonavirは、他の抗レトロウイルス薬との組み合わせで、HIV-1感染患者(2歳以上の小児および成人)の治療を適応とする。Ritonavirはまた、ritonavir/ombitasvir/paritaprevir固定用量配合剤として、慢性C型肝炎の治療も適応とする。慢性C型肝炎の治療で用いられる抗レトロウイルス薬については、levothyroxineと相互作用する可能性のあることが既に知られている。というのは、paritaprevirと ombitasvirはUDP-グルクロン酸転移酵素1A1^Eを阻害するためである。

Levothyroxineは、甲状腺機能低下症の治療を適応とする。

文 献

- 1) Fugate JE, Rabinstein AA. [Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions](#). *Lancet Neurol* 2015; 14: 914–25.

関連情報

- 2018年2月22日付でEMAから発行された「シグナルに関するPRACの勧告(2018年2月5～8日のPRAC会議での採択分)」で、ritonavir含有製品およびlevothyroxineの製品情報改訂が勧告された。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/02/WC500243854.pdf

- NIHS医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.16 No.10(2018/05/17)参照。

薬剤情報

◎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

◎Levothyroxine Sodium [レボチロキシナトリウム水和物, Levothyroxine Sodium Hydrate (JP), 甲状腺ホルモン製剤, 甲状腺機能低下症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売

^E uridine diphosphoglucuronate-glucuronosyltransferase 1A1

Vol.16(2018) No.25(12/13) R02

【 英MHRA 】

●Hydrochlorothiazide:特に長期使用での非メラノーマ皮膚癌のリスク

Hydrochlorothiazide: risk of non-melanoma skin cancer, particularly in long-term use

Drug Safety Update Volume 12, Issue 4, November 2018

通知日:2018/11/14

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydrochlorothiazide-risk-of-non-melanoma-skin-cancer-particularly-in-long-term-use>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/756090/PDF-Nov-2018-DSU-1411.pdf

Hydrochlorothiazide含有製品の使用患者に対し、特に長期使用における累積用量依存性の非メラノーマ皮膚癌のリスクについて伝え、皮膚に疑わしい病変やほくろがないか定期的にチェック(および報告)する必要性について助言すること。日光や紫外線への曝露を制限し、十分な日焼け止め対策を講じること。



◇医療従事者向け助言

- 薬剤疫学研究で、hydrochlorothiazideの累積用量の増加に伴い、非メラノーマ皮膚癌〔基底細胞癌(basal cell carcinoma)、および口唇の扁平上皮癌を含む扁平上皮癌(squamous cell carcinoma)〕の用量依存性のリスク上昇が示されている(下表を参照)。
- Hydrochlorothiazide含有製品の使用患者に対し、特に長期使用での非メラノーマ皮膚癌のリスクについて伝え、皮膚の病変やほくろが新たに生じたり変化が起きていないか定期的にチェックするよう助言すること。
- 皮膚癌の既往のある患者では、hydrochlorothiazideの使用について再検討すること。
- 疑わしいほくろや皮膚病変はすべて検査すること(皮膚生検を行うこともある)。
- 患者に対し、日光や紫外線への曝露を制限するよう助言し、日光や紫外線に曝露する際には十分な日焼け止め対策を講じて皮膚癌のリスクを最小化するよう伝えること。

◇皮膚癌のリスク上昇を示す研究データ

最近実施された、デンマークの全国的データソース(Danish Cancer Registry^A, National Prescription Registry^Bなど)にもとづく2つの薬剤疫学研究^{1,2)}において、hydrochlorothiazideと非メラノーマ皮膚癌との累積用量依存性の関連が示された。Hydrochlorothiazideは光感作性のあることが知られており、このことが非メラノーマ皮膚癌のリスクの機序に参与している可能性がある。この

A デンマークがんレジストリ

B 全国処方レジストリ

両研究の主な結果の概要を下表に示す。

表:研究結果

癌のタイプ	症例の人数	対照の人数	Hydrochlorothiazideのever-use(使用歴あり)の調整済みオッズ比[95%CI]	Hydrochlorothiazideの高累積用量*使用の調整済みオッズ比[95%CI]	Hydrochlorothiazideの最も高い累積用量**使用の調整済みオッズ比[95%CI]
BCC	71, 533	1,430,833	1.08[1.05~1.10]	1.29[1.23~1.35]	1.54[1.38~1.71]
SCC	8,629	172,462	1.75[1.66~1.85]	3.98[3.68~4.31]	7.38[6.32~8.60]
口唇癌	633	63,067	2.1[1.7~2.6]	3.9[3.0~4.9]	7.7[5.7~10.5]

BCC = basal cell carcinoma(基底細胞癌)

SCC = squamous cell carcinoma(扁平上皮癌)

CI = confidence interval(信頼区間)

* BCCおよびSCCについての高累積用量¹⁾は $\geq 50,000$ mg(hydrochlorothiazide 12.5 mg/日の約11年間の使用に相当)、口唇のSCCについての高累積用量²⁾は $\geq 25,000$ mg。

**BCCおよびSCCについてのもっとも高い累積用量は $\geq 200,000$ mg、口唇癌について最も高い累積用量は $\geq 100,000$ mg。

これらの研究の著者らによる解析では、他の利尿薬および降圧薬(bendroflumethiazide, カルシウムチャンネル拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬, furosemideなど)の総使用量もしくは累積用量と、BCCまたはSCCのリスク¹⁾,あるいは口唇のSCCのリスク²⁾について、同様の関連は見出されなかった。

Pedersenらは、因果関係を仮定すると、研究期間中に診断されたSCC 100例あたり9例, BCC 100例あたり1例未満がhydrochlorothiazideの使用が原因であった可能性がある¹⁾と報告している。Pottegårdらは、研究期間中に生じた口唇のSCC 100例あたり11例で、hydrochlorothiazideの使用が関与していた可能性がある²⁾と報告している。

◇非メラノーマ皮膚癌について

非メラノーマ皮膚癌はまれな事象である。発生率は皮膚の表現型や他の要因に大きく依存するため、国によりベースラインリスクや発生率に差異がみられる。欧州での推定発生率は、SCCは10万人・年あたり1~34例, BCCは10万人・年あたり30~150例である。

英国では、SCCとBCCの発生率は地域によって異なる。1つのシステマティックレビューでは、イングランドでの平均発生率を、SCCは10万人・年あたり23例, BCCは10万人・年あたり76例と推定している³⁾。スコットランドでの平均発生率は、SCCは10万人・年あたり27例, BCCは10万人・年あたり90例と推定しており、北アイルランドでもほぼ同様の発生率であったと報告している(それぞれ、10万人・年あたり31例, 87例)³⁾。

2つのデンマークの薬剤疫学研究の結果によれば、hydrochlorothiazide 12.5 mg/日を44年間ま

たは25 mg/日を22年間使用した場合、リスク上昇の最良の推定値^Cは、SCCについては7.7倍、BCCについては1.5倍であった。ただし、hydrochlorothiazide 25 mgを含有する製品を高血圧に使用する場合は、低用量製品では十分コントロールできない患者での使用のみを適応とする。

関係するすべての製品のSmPC^Dおよび患者向け添付文書(Patient Information Leaflet)は、非メラノーマ皮膚癌のリスクを記載するため改訂された。このリスクおよび助言に関する医療従事者向けレター^Eも、hydrochlorothiazide含有医薬品の処方者および調剤者に送付された。

◇背景

Hydrochlorothiazide含有医薬品は、高血圧の治療とともに、心疾患、肝疾患、および慢性心不全に伴う浮腫の治療を適応とする。英国では、hydrochlorothiazideは他の医薬品との固定用量配合剤のみが販売されている。英国でのhydrochlorothiazide含有医薬品の使用患者は約28,000人とMHRAは推定している[†]。

[†] データは、臨床診療研究データリンク(Clinical Practice Research Datalink: CPRD)を用いて英国人集団全体に外挿したものである。CPRDは、英国内のプライマリ・ケア診療所約750施設を代表している。このデータは患者に発行された処方にもとづいているため、医薬品が調剤されたか否か、またその後患者が使用したか否かを確認することはできない。また、このデータには、院内処方された医薬品は含まれていない。CPRDのデータは英国MHRAの許可を得て入手したが、このデータにもとづく解釈や結論は著者独自のものである。

文献

- 1) Pedersen SA, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 673–81.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.042>
- 2) Pottegård A, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322–31.
<https://doi.org/10.1111/joim.12629>
- 3) Lomas A, et al. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1069–80.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.16 No.24 (2018/11/29) (2018年9月3～6日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル)

^C best estimate

^D Summary of Product Characteristics

^E Direct Healthcare Professional Communication <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5beaad6fe5274a08354b485e/Hydrochlorothiazide.pdf>

薬剤情報

◎Hydrochlorothiazide [ヒドロクロロチアジド (JP), チアジド系利尿薬, 高血圧症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.16 (2018) No.25 (12/13) R03

【 英MHRA 】

- 全身用および吸入用フルオロキノロン系薬: 大動脈瘤および大動脈解離のリスクがわずかに上昇; 高リスク患者への処方に関する助言

Systemic and inhaled fluoroquinolones: small increased risk of aortic aneurysm and dissection; advice for prescribing in high-risk patients

Drug Safety Update Volume 12, Issue 4, November 2018

通知日: 2018/11/14

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemic-and-inhaled-fluoroquinolones-small-increased-risk-of-aortic-aneurysm-and-dissection-advice-for-prescribing-in-high-risk-patients>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/756090/PDF-Nov-2018-DSU-1411.pdf

大動脈瘤および大動脈解離のリスクのある患者では、慎重なベネフィット・リスク評価を行い、かつ代替治療を検討した後にのみ、フルオロキノロン系薬を使用すべきである。



◇医療従事者向け助言

- 全身用 (経口用または注射用) および吸入用フルオロキノロン系薬は、特に高齢患者において、大動脈瘤および大動脈解離のリスクのわずかな上昇に関連する可能性がある。
- 大動脈瘤および大動脈解離のリスクのある患者では、慎重なベネフィット・リスク評価を行い、かつ代替治療を検討した後にのみ、フルオロキノロン系薬を使用すべきである。
- 以下のような患者は、大動脈瘤および大動脈解離を起こしやすい。
 - 脈瘤性疾患の家族歴がある患者
 - 大動脈瘤および/または大動脈解離の診断歴がある患者
 - 大動脈瘤および大動脈解離を起こしやすくする他のリスク因子または疾患 (例えば、マルファン症候群、血管型エーラスダンロス症候群、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、高血圧、既知のアテローム性動脈硬化症など) がある患者
- 患者、特に高齢患者やリスクのある患者に対し、大動脈瘤および大動脈解離がまれに発現することを伝え、腹痛、胸痛、あるいは背部痛が突然起こった場合には直ちに医師の診察を受け

ることが重要であると助言すること。

◇大動脈瘤および大動脈解離のリスク上昇を示唆するデータ

フルオロキノロン系薬は、重篤で生命を脅かす細菌感染を適応として承認された抗菌薬である（フルオロキノロン系抗菌薬の一覧は後述）。

疫学研究および非臨床試験のデータから、フルオロキノロン系薬の使用後に大動脈瘤および大動脈解離のリスクが上昇することが示されている。

疫学研究では、特に高齢患者において、フルオロキノロン系薬の使用に伴い大動脈瘤および大動脈解離のリスクが上昇することが示唆されている。1つの研究¹⁾では、大動脈瘤または大動脈解離の発生率を、フルオロキノロンの治療エピソード1000人・年あたり1.2例、amoxicillinの治療エピソード1000人・年あたり0.7例と報告しており、これは治療開始から60日以内の大動脈瘤または大動脈解離の症例の推定絶対リスク差としては100万治療エピソードあたり82例(95%信頼区間[15～181])に相当する。カナダでの65歳以上の患者を対象としたもう1つの研究²⁾では、病院および救急科で大動脈瘤と診断された割合を、フルオロキノロン系薬の現使用者については1000人・年あたり3.5、フルオロキノロン系薬の非使用者については1000人・年あたり1.3と報告している。

これらの研究で、全身用フルオロキノロン系薬の使用開始から1～2カ月以内に大動脈瘤のリスク上昇がみられていた^{1,2)}。このデータからは、フルオロキノロン系薬の品目の違いや治療期間の違いによるリスク差を求めることはできない。これらの結果から、特にリスク因子を有する患者で、全身用または吸入用フルオロキノロン系薬の使用は大動脈瘤および大動脈解離の一因となる可能性のあることが示されている。

◇大動脈瘤および大動脈解離について

大動脈瘤および大動脈解離はまれな事象であり、発生率は一般集団で10万人・年あたり約3～30人である。動脈瘤性疾患の家族歴、大動脈瘤および/または大動脈解離の診断歴、マルファン症候群、血管型エーラスダロス症候群、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、高血圧、既知のアテローム性動脈硬化症などのリスク因子のある患者では、大動脈瘤のリスクが高まる。

腹部大動脈瘤の多くは無症候性であるが、持続性の胃痛、胸痛および/または腰痛を訴える患者もいる。大動脈解離は通常、突然の重度の腹痛、胸痛、あるいは背部痛を伴う。

フルオロキノロン系抗菌薬による治療コースを開始する際、患者、特に高齢患者およびリスクのある患者に対し、腹部、胸部、あるいは腰部に突然重度の疼痛が起こった場合には生命を脅かす大動脈解離の徴候である可能性があるため、直ちに医師の診察を受ける必要があると、予め助言すべきである(医療従事者向けレター^Aを参照)。

^A 2018年11月発行のDirect Healthcare Professional Communication: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5bebea7fed915d6a1c35ff1c/Fluoroquinolones-1.pdf>

◇英国で販売されているフルオロキノロン系薬

- Ciprofloxacin
- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Ofloxacin

文 献

- 1) Pasternak B, et al. [Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study](#). *BMJ* 2018; 360: k678.
- 2) Daneman N, et al. [Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study](#). *BMJ Open* 2015; 5: e010077.

関連情報

2018年10月に、EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Bは、フルオロキノロン系薬の使用に伴う、長期に持続する可能性のある活動・動作障害の副作用報告に関するレビュー後に、フルオロキノロン系およびキノロン系の抗菌薬(経口用, 注射用, 吸入用)の使用制限を勧告した^C。この勧告は今後EUでの審議を経て、欧州委員会 (EC)による最終決定後に効力を発する。このECの決定(2019年初めと予想される)の後、MHRAから英国の医療従事者に対し必要な措置を通知する予定である。[NIHS医薬品安全性情報Vol.16 No.26(2018/12/27)に掲載予定]

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.16 No.24(2018/11/29) (2018年9月3～6日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル)

薬剤情報

- ◎ Ciprofloxacin [シプロフロキサシン (JP), シプロフロキサシン塩酸塩水和物, Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Levofloxacin [レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Moxifloxacin [モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Ofloxacin [オフロキサシン (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^B Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^C https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子