

医薬品安全性情報 Vol.9 No.18 (2011/09/01)

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>

I. 各国規制機関情報

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

- Varenicline [‘Chantix’]: 添付文書に有効性と安全性に関する更新情報を追加 2
- Linezolid [‘Zyvox’]: 重篤な中枢神経系反応を精神科治療薬服用患者に引き起こすリスク .. 4
- Methylene blue: 重篤な中枢神経系反応を精神科治療薬服用患者に引き起こすリスク 8
- Fluconazole [‘Diflucan’]: 妊娠中の高用量での長期使用と乳児の先天性欠損との関連性 . 10

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- [‘Pandemrix’]: EMA が使用制限を勧告 13
- Fusidic acid: HMG-CoA 還元酵素阻害薬との相互作用による横紋筋融解症のリスク 16

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。

I. 各国規制機関情報

Vol.9 (2011) No.18 (09/01) R01

【 米 FDA 】

- Varenicline[‘Chantix’]: 添付文書に有効性と安全性に関する更新情報を追加

Chantix (varenicline) drug label now contains updated efficacy and safety information

Drug Safety Communication

通知日: 2011/07/22

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm259469.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm>

下記の通知は 2011 年 6 月 16 日付の varenicline[‘Chantix’]の Drug Safety Communication で公表した添付文書改訂に関連する追加情報である。



FDA は禁煙補助薬 varenicline[‘Chantix’]の添付文書に、禁煙により大きなベネフィットを受けると考えられる 2 つの患者集団[心血管疾患のある患者および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者]における本薬の有効性と安全性に関する情報を含める改訂を承認した。改訂された添付文書には、患者が本薬服用を開始してから禁煙日を選択する別の用法も記載した。

• 安定した心血管疾患患者での[‘Chantix’]の使用に関する更新情報

FDA は心血管疾患のある 700 人の喫煙者を対象にした無作為化臨床試験のレビューを行った。患者は[‘Chantix’]1 mg を 1 日 2 回またはプラセボを 12 週間服用し、その後 40 週間追跡を受けた。この臨床試験では、[‘Chantix’]は心血管疾患患者の禁煙を補助する効果があり、プラセボ群の患者と比較して 1 年間禁煙を持続する可能性を 2 倍以上高めることが示された。現在の情報は[‘Chantix’]の添付文書に追加されている。喫煙は心血管疾患の独立した主要なリスク因子であるため、禁煙はこの患者集団には特に重要である。

この試験ではまた、これらの患者では、[‘Chantix’]の使用により特定の心血管系有害事象のリスクがわずかに上昇することが示された*¹。[‘Chantix’]に伴う心血管系有害事象の絶対リスクは有効性と比較してわずかであった。

しかしながら、心血管疾患のある患者に本薬の使用を決定する場合には、医療従事者は[‘Chantix’]のベネフィットとリスクを比較検討すべきである。

• COPD 患者での[‘Chantix’]の使用に関する情報

FDA は、35 歳以上の軽度から中等度の COPD 患者 460 人を対象とした[‘Chantix’]の有効性

と安全性を評価した無作為化臨床試験のレビューを行った。患者は[‘Chantix’]1 mgを1日2回、またはプラセボを12週間服用し、その後40週間追跡を受けた。結果は、[‘Chantix’]の方がプラセボよりもCOPD患者の禁煙補助に効果が高く、1年間禁煙を持続させた。この臨床試験での有害事象は、2006年に[‘Chantix’]の初回承認のために実施された試験でみられた有害事象と同様であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

・別の用法:[‘Chantix’]服用を開始した後に患者が禁煙日を選択する場合

これまで[‘Chantix’]の添付文書には、まず禁煙日を設定し、次に禁煙日の7日前から[‘Chantix’]服用を開始するという患者への指示だけが記載されていた。FDAは、喫煙している以外は概ね健康な喫煙者の集団を対象に、[‘Chantix’]服用開始後に、治療8日目から35日目までの間で目標禁煙日を選択した無作為化臨床試験のレビューを行った。患者は[‘Chantix’]1 mgを1日2回、またはプラセボを12週間服用し、その後40週間追跡を受けた。この結果から、[‘Chantix’]はプラセボと比較して禁煙補助に有効であり、24週間禁煙を持続させることが示された。この臨床試験での有害事象は、2006年に[‘Chantix’]の初回承認のために実施した試験でみられた有害事象と同様であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

改訂された添付文書では、患者は禁煙日の7日前に[‘Chantix’]の服用を開始するか、または、[‘Chantix’]服用開始後、治療8日目から35日目の間に禁煙すべきであると記載している。

3つの臨床試験の情報は、[‘Chantix’]の医師向け添付文書の「用法・用量」、「警告と使用上の注意」、「副作用」、「臨床試験」、「患者カウンセリング情報」の項に追加された。Medication Guide(患者向け医薬品ガイド)も心血管系有害事象および別の禁煙日選択方法に関する情報を含むよう改訂した。

関連情報

- ・最新の[‘Chantix’]の添付文書

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=chantix&SearchType=BasicSearch>

- ・FDAのvarenicline[‘Chantix’]関連情報サイト

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>

参考情報

- *1:2011年6月16日付のDrug Safety Communicationで、FDAは心血管疾患患者での特定の心血管系有害事象のリスクと添付文書改訂について通知を行った。医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.15(2011/07/21)参照。

薬剤情報

◎Varenicline〔バレニクリン酒石酸塩, Varenicline Tartrate (JAN), $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬, 禁煙補助薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.9 (2011) No.18 (09/01) R02

【米FDA】

● Linezolid [‘Zyvox’] :重篤な中枢神経系反応を精神科治療薬服用患者に引き起こすリスク
Serious CNS reactions possible when linezolid (Zyvox) is given to patients taking certain psychiatric medications

Drug Safety Communication:

通知日:2011/07/26

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265305.htm>

FDAは、抗菌薬linezolid [‘Zyvox’]を、脳のセロトニン系に作用する精神科治療薬(セロトニン作動性精神科治療薬)を服用している患者に投与した場合に生じる重篤な中枢神経系(CNS)反応について報告を受けた。Linezolidと相互作用する可能性のあるセロトニン作動性精神科治療薬のリストは表を参照。

この薬物相互作用の機序の詳細は不明であるが、linezolidはモノアミンオキシダーゼA(脳内でセロトニン分解を担う酵素)の作用を阻害する。セロトニン作動薬を使用している患者にlinezolidを投与すると、脳内のセロトニン濃度が高まり、有害反応を引き起こすことがあると考えられている。これはセロトニン症候群と呼ばれ、その徴候および症状には精神的変化(錯乱, 多動, 記憶障害), 筋攣縮, 多汗, 戦慄または振戦, 下痢, 協調運動障害および/または発熱などが含まれる。

Linezolidがモノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)の特性を有することを、医療従事者と患者が認識していない場合がある。Linezolidは一般に、セロトニン作動薬を使用している患者には投与すべきではない。しかし、以下のように、生命を脅かす症状の治療や、linezolidによる緊急治療を要する場合もある。

- Linezolidが、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE^A)感染症の治療のために使用されている場合
- Linezolidが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA^B)等による院内肺炎, 複雑性皮膚・皮膚組織感染症などの感染症の治療のために使用されている場合

Linezolidの薬物相互作用に関する安全性情報と、緊急事態および非緊急事態での使用に関する重要な推奨を、セロトニン作動薬およびlinezolid [‘Zyvox’]の添付文書に追加する作業を

^A vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

^B methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

行っている(医療従事者への追加情報を参照)。

Methylene blueについても、セロトニン作動薬に対して**linezolid**と同様の薬物相互作用を起こす可能性があることから、別の**Drug Safety Communication**が7月26日付で発行されている^C。

…… Linezolid [‘Zyvox’] について ……………

- 肺炎、皮膚感染症などの感染症、およびVREによる感染症の治療に使用
- 可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)

◇患者への追加情報

- ある種の状況で**linezolid**を使用する必要性が生じた場合、セロトニン作動薬の服用を一時的に中止することが必要になる場合がある。セロトニン作動薬の服用を中止した後、いつ**linezolid**を開始するかは、担当医の指示を受けること。
- 医療従事者に相談せずセロトニン作動薬の服用を中止してはならない。
- 服用しているすべての治療薬を担当医が把握しているか確認すること。現在服用しているすべての治療薬のリストは、財布など取り出しやすいところに常に保管しておくことと便利である。
- セロトニン作動薬を服用中に、次の症状のいずれかが現れた場合、直ちに担当医に連絡すること。症状とは、精神的変化(錯乱, 多動, 記憶障害), 筋攣縮, 多汗, 戦慄または振戦, 下痢, 協調運動障害, および/または発熱である。
- **Linezolid**またはセロトニン作動薬について質問や懸念があれば、担当医に相談すること。
- 重篤な副作用を経験した場合は、FDA MedWatchプログラムに報告すること^D。

◇医療従事者への追加情報

- **Linezolid** [‘Zyvox’] はセロトニン作動薬と相互作用し、重篤なCNS毒性を引き起こすことがある。
- **Linezolid**を用いた生命を脅かす症状の治療や緊急治療を要する**緊急事態**(上述)では、代替治療を利用できないか検討すべきであり、**linezolid**治療のベネフィットとセロトニン毒性のリスクとを比較考量すべきである。セロトニン作動薬を使用している患者に**linezolid**を投与しなければならない場合、セロトニン作動薬を直ちに中止し、CNS毒性の緊急症状がないか2週間(**fluoxetine** [‘Prozac’]使用の場合は5週間)、または**linezolid**の最終投与から24時間後までのいずれか早い時期まで、患者を注意深くモニターすべきである。
- **Linezolid**による非緊急的治療が検討・計画されている**非緊急事態**では、脳内でセロトニン作動薬の活性が消失するよう、セロトニン作動薬を中止すべきである。ほとんどのセロトニン作動薬

^C <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263190.htm>

^D MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

はlinezolid治療の少なくとも2週間前に中止すべきである。Fluoxetine[‘Prozac’]は類似薬より半減期が長いため、少なくとも5週間前に中止すべきである。

- セロトニン作動薬はlinezolidの最終投与から24時間後に再開してよい。
- Linezolidを使用している患者にはセロトニン作動薬を開始すべきではない。Linezolidの最終投与から24時間後まで、抗うつ薬の開始は待つべきである。
- 担当患者に、セロトニン毒性やCNS毒性の症状に気づくよう知識を与え、セロトニン作動薬またはlinezolidの服用中に何らかの症状が現れた場合には、直ちに医療従事者に連絡するよう助言すること。
- Linezolidまたはセロトニン作動薬に関わる有害事象があれば、FDA MedWatchプログラムに報告すること。

◇データの要約

FDAは、有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System:AERS)データベースから、linezolidとセロトニン作動薬の併用投与に伴うセロトニン症候群の症例に関する有害事象報告を受けた。死亡も報告されている。文献を検索すると、少なくとも1件の致死性的転帰を含む症例報告がさらに得られた¹⁾。

FDAは、AERSの症例と文献から得た情報にもとづき、セロトニン作動薬とlinezolidの併用には薬物相互作用の可能性があり、セロトニン症候群を引き起こすことがあると結論した。この薬物相互作用は、半減期の長いセロトニン作動薬では使用中止後にも起きる可能性がある。したがって、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合を除き、セロトニン作動薬を使用している患者には一般にlinezolidを投与すべきではない。

文 献

- 1) Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006;26:269-76.

表:セロトニン作動活性を持つ精神科治療薬
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

一般名	商品名
Paroxetine	Paxil, Paxil CR, Pexeva
Fluvoxamine	Luvox, Luvox CR
Fluoxetine	Prozac, Sarafem, Symbyax
Sertraline	Zoloft
Citalopram	Celexa
Escitalopram	Lexapro

セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

一般名	商品名
Venlafaxine	Effexor, Effexor XR
Desvenlafaxine	Pristiq
Duloxetine	Cymbalta

三環系抗うつ薬 (TCA)

一般名	商品名
Amitriptyline	Amitid, Amitril, Elavil, Endep, Etrafon, Limbitrol, Triavil
Desipramine	Norpramin, Pertofrane
Clomipramine	Anafranil
Imipramine	Tofranil, Tofranil PM, Janimine, Pramime, Presamine
Nortriptyline	Pamelor, Aventyl hydrochloride
Protriptyline	Vivactil
Doxepin	Sinequan, Zonalon, Silenor
Trimipramine	Surmontil

モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (MAOI)

一般名	商品名
Isocarboxazid	Marplan
Phenelzine	Nardil
Selegiline	Emsam, Eldepryl, Zelapar
Tranylcypromine	Parnate

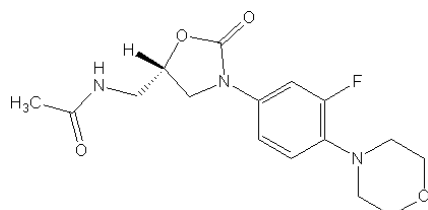
その他の精神科治療薬

一般名	商品名
Amoxapine	Asendin
Maprotiline	Ludiomil
Nefazodone	Serzone
Trazodone	Desyrel, Oleptro, Trialodine
Bupropion	Wellbutrin, Wellbutrin SR, Wellbutrin XL, Zyban, Aplenzin
Buspirone	Buspar
Vilazodone	Vuibryd
Mirtazapine	Remeron, Remeron Soltab

薬剤情報

◎Linezolid[リネゾリド, オキサゾリジノン系合成抗菌薬] 国内:発売済 海外:発売済

リネゾリドの構造式



Vol.9(2011) No.18(09/01)R03

【米FDA】

• **Methylene blue**: 重篤な中枢神経系反応を精神科治療薬服用患者に引き起こすリスク

Serious CNS reactions possible when methylene blue is given to patients taking certain psychiatric medications

Drug Safety Communication:

通知日:2011/07/26

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263190.htm>

同様の安全性情報がlinezolidに関して通知されていることから、methylene blueについては相違点のみ記載する。詳細は本号のlinezolidに関する情報(P.4)を参照のこと。【安全情報部】

~~~~~

(抜粋)

Methylene blueがモノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)の特性を有することを、医療従事者と患者が認識していない場合がある。 Methylene blueは一般に、セロトニン作動薬を使用している患者には投与すべきではない。しかし、生命を脅かす症状の治療や、methylene blueによる緊急治療を要する場合もある。例えば、以下の緊急治療時に使用されることがある。

- ・メトヘモグロビン血症
- ・Ifosfamide脳症
- ・シアン化物中毒



Linezolidも、セロトニン作動薬に対してmethylene blueと同様の薬物相互作用を起こす可能性があることから、別のDrug Safety Communicationが7月26日付で発行されている<sup>A</sup>。

…… Methylene blueについて ……………

- メトヘモグロビン血症、血管麻痺症候群、ifosfamide脳症、シアン化物中毒の治療に使用
  - 治療・診断用の染色剤として使用
  - 強力な可逆的モノアミノオキシダーゼ阻害剤(MAOI)
- ……………

#### ◇データの要約

FDAは、有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System: AERS)データベースから、セロトニン作動薬の治療中にmethylene blueを投与された患者に生じた重篤な中枢神経系(CNS)反応に関する有害事象報告を受けた。文献では別の症例も報告されている<sup>1-3)</sup>。報告された有害事象は、嗜眠、錯乱、譫妄、激越、攻撃性、鈍麻、昏睡などである。これらの症状はミオクローヌス、表出性失語症、筋緊張亢進、発作などの神経学的症状や、発熱、血圧上昇などの自律神経症状を伴うことが多い。

FDAは、AERSの症例と文献から得た情報にもとづき、セロトニン作動薬とmethylene blueの併用には薬物相互作用の可能性があり、セロトニン症候群を引き起こすことがあると結論した。この薬物相互作用は、半減期の長いセロトニン作動薬では、使用中止後にも起きる可能性がある。したがって、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合を除き、一般に、セロトニン作動薬を使用している患者にはmethylene blueを投与すべきではない。

#### 文 献

- 1) Bach KK, Lindsay FW, Berg LS, Howard RS. Prolonged postoperative disorientation after methylene blue infusion during parathyroidectomy. *Anesth Analg*. 2004;99:1573-4.
- 2) Kartha SS, Chacko CE, Bumpous JM, Fleming M, Lentsch EJ, Flynn MB. Toxic metabolic encephalopathy after parathyroidectomy with methylene blue localization. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:765-8.
- 3) Sweet G, Standiford SB. Methylene-blue-associated encephalopathy. *J Am Coll Surg*. 2007;204:454-8.

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.9 No.7 (2011/03/31), 【英MHRA】Vol.7 No.10 (2009/05/14)

---

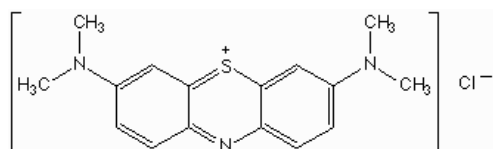
<sup>A</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265305.htm>

## 薬剤情報

◎Methylthioninium Chloride [メチルチオニウム塩化物, Methylene Blue (BAN, USAN), メヘモグロビン血症治療薬(解毒薬)] 海外: 発売済

※Methylthioninium chlorideは国内で医薬品として販売されていないが, メヘモグロビン血症治療に用いられている。

Methylthioninium Chlorideの構造式



Vol.9 (2011) No.18 (09/01) R04

【 米 FDA 】

• Fluconazole [‘Diflucan’]: 妊娠中の高用量での長期使用と乳児の先天性欠損との関連性

**Use of long-term, high-dose Diflucan (fluconazole) during pregnancy may be associated with birth defects in infants**

**Drug Safety Communication**

通知日: 2011/08/03

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>

FDA は、妊娠第 1 三半期に抗真菌薬の fluconazole [‘Diflucan’] を高用量 (400~800 mg/日) で長期に使用した母親の出生児に、明らかな先天性欠損がまれにみられることについて通知する。このリスクは、膣カンジダ症治療における低用量 (150 mg) の fluconazole の単回使用とは関連しないと考えられる。

母親が妊娠第 1 三半期の大半の期間または全期間を通じ、重篤で生命を脅かすような真菌感染の治療で高用量 (400~800 mg/日) の fluconazole を使用し、胎児期に fluconazole に曝露された乳児の先天性欠損についての症例報告が数例発表されている (データの要約参照)<sup>1~4)</sup>。これらの乳児にみられる特徴を表 1 に挙げる。

上記の情報にもとづき、fluconazole の適応 (膣カンジダ症以外) について、胎児危険度分類 (Pregnancy Category) を C から D に変更した。膣カンジダ症治療における低用量 (150 mg) での単回使用については、変更せず分類 C のままとした。

胎児危険度分類 D とは、ヒトでのデータにもとづきヒト胎児へのリスクに確かなエビデンスがあるが、重篤または生命を脅かすような病状を呈する妊婦への使用ではベネフィットが得られる可能性があるため、このようなリスクにもかかわらず同薬の使用が許容される場合があるという分類である。

医療従事者は、fluconazole の高用量での長期使用に伴うリスクを認識し、妊娠中に同薬を使用する場合や、同薬を使用中に妊娠した場合の対処について患者に助言すべきである。

…… Fluconazole[‘Diflucan’] について……

- ・膣、口腔、咽喉、食道およびその他の器官での酵母感染の治療に用いられる。
- ・ある種の真菌による髄膜炎の治療に用いられる。
- ・骨髄移植前の化学療法または放射線療法を受けているために酵母に感染する可能性の高い患者に対し、感染予防に用いられる。
- ・膣カンジダ症治療における fluconazole の用量は 150 mg 単回使用であり、他の適応における用量より少ない。

#### ◇医療従事者向けの追加情報

- ・膣カンジダ症治療における fluconazole 150 mg 単回使用については、胎仔への有害作用を示した動物実験のデータにもとづき、胎児危険度分類 C としている。妊娠女性での fluconazole の使用については、適切かつよくコントロールされた試験がない。ヒトでのデータからは、母親の fluconazole 150 mg 単回使用に伴う先天異常のリスク上昇は示唆されていない。
- ・膣カンジダ症以外の適応での fluconazole の使用については、胎児危険度分類を現在 D としている。妊娠第 1 三半期の大半の期間または全期間を通じて母親が高用量(400～800 mg/日)の fluconazole を使用し、胎児期に fluconazole に曝露された乳児に明らかな先天異常のパターンがまれにみられており、症例報告が数例発表されている。
- ・これらの乳児にみられる特徴として、短頭、異常な顔貌、頭蓋冠の異常発達、口蓋裂、大腿骨の彎曲、細い肋骨や長骨、関節拘縮、先天性心疾患などがある。これらの有害作用は、動物実験でみられた作用と類似していた。
- ・妊娠中に fluconazole を使用する場合や、同薬使用中に妊娠した場合には、その患者に胎児へのリスクについて知らせるべきである。
- ・Fluconazoleに関連した有害事象をFDAのMedWatchプログラム<sup>A</sup>に報告すること。

#### ◇データの要約

真菌感染症治療で、妊娠第 1 三半期に fluconazole を高用量(400～800 mg/日)で長期使用した母親からの出生児では、明らかな先天異常がまれにみられるという症例報告が、医学文献で数例発表されている<sup>1-4)</sup>。報告 4 例は、母親がコクシジオイデス性髄膜炎の治療で高用量の静注用 fluconazole を長期使用していた例、報告 1 例は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性の母親が膣カンジダ症の治療で高用量の経口用 fluconazole を長期使用していた例であった。高用量での fluconazole の使用に関連した症例にはいずれも、常染色体劣性遺伝疾患であるアントレー・ビクス

<sup>A</sup> MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

ラー症候群の特徴があった。上記のような一連の先天異常は、一般集団ではほとんど生じることがなく、動物での fluconazole 曝露に伴ってみられた異常と類似していた。

ヒトにおいて妊娠第 1 三半期に fluconazole を高用量で長期使用した場合、催奇形性が現れる可能性があるが、催奇形性のリスクの程度は不明である。胎児期に fluconazole に高用量かつ長期曝露された乳児での上記 5 例の先天異常の報告は、fluconazole による胚障害について閾値が存在することを示唆している。

入手した医学文献のデータからは、妊娠第 1 三半期における低用量の経口用 fluconazole の使用と先天異常との関連性は示唆されていない<sup>5-10</sup>。低用量の fluconazole への胎児期曝露に関する少数の疫学研究(大半の患者は経口用 fluconazole を 150 mg 単回使用)からは、胎児期に同薬に曝露された乳児における異常のパターンに一貫性は示されていない。しかし、これらの研究の多くは、先天性の大欠損の全体的なリスク上昇を検出するには規模が小さかった<sup>7,9-11</sup>。また、これらの研究はいずれも、まれあるいは特有の先天性の欠損や症候群を検出できるほど大規模ではなかった。

表 1:胎児期に高用量の fluconazole [‘Diflucan’]に長期曝露された乳児にみられる特徴

|             |
|-------------|
| 短頭          |
| 異常な顔貌       |
| 頭蓋冠の異常発達    |
| 口唇・口蓋裂      |
| 大腿骨の彎曲      |
| 細い肋骨や長骨     |
| 筋力低下および関節変形 |
| 先天性心疾患      |

## 文 献

- 1) Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73:919-23.
- 2) Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis.* 1996;22:336-40.
- 3) Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy AR. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:1062-4.
- 4) Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet.* 1997;72:253-6.
- 5) Rubin P, Wilton L, Inman W. Fluconazole and pregnancy: results of a prescription event monitoring study. *Int J Gynecol Obstet.* 1992;37 (Suppl):25-7.
- 6) Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A

- prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:115-8.
- 7) Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1645-50.
- 8) Sanchez JM, Moya G. Fluconazole teratogenicity. *Prenat Diagn.* 1998;18:862-3.  
Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy.* 1999;19:221-2.
- 9) Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C, Larsen H, Steffensen FH, Schønheyder HC, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:234-8.
- 10) Nørgaard M, Pedersen L, Gislum M, Erichsen R, Søgaaard KK, Schønheyder HC, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:172-6.

---

## 薬剤情報

◎Fluconazole〔フルコナゾール, トリアゾール系抗真菌薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.9(2011) No.18(09/01)R05

【 EU EMA 】

- [‘Pandemrix’]:EMAが使用制限を勧告

**European Medicines Agency recommends restricting use of Pandemrix**

**Press Release**

通知日:2011/07/27

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/07/WC500109182.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109182.pdf)

〔‘Pandemrix’〕は、若年層におけるごくまれなナルコレプシーの症例との関連性が懸念されていることから、20歳未満の小児/青年への使用は、季節性インフルエンザ三価ワクチンがない場合に  
限ること。全体として、ベネフィットはリスクを引き続き上回っている。

EMA の医薬品委員会(CHMP)は、〔‘Pandemrix’〕とナルコレプシーに関するレビューの結論として、20歳未満の小児/青年には、推奨された季節性インフルエンザ三価ワクチンが利用できず、なおかつH1N1に対する予防接種を必要とする場合(例えば、感染による合併症のリスクがある人)

に限り、[‘Pandemrix’]を使用してよいという勧告を行った。CHMPは、全体として、[‘Pandemrix’]のベネフィットはリスクを引き続き上回っていることを確認した。

フィンランドとスウェーデンにおいて小児および青年でのナルコレプシーの症例報告が増えていることから、[‘Pandemrix’]ワクチンとナルコレプシーが関連する可能性について調査するため、[‘Pandemrix’]のレビューを開始した。ナルコレプシーの症例報告が現れたのは、2009年後半と2010年前半にH1N1パンデミックワクチン接種キャンペーンが行われた後であった。現在のレビューは季節性インフルエンザへの使用と関連して行った。

CHMPは、[‘Pandemrix’]とナルコレプシーが関連する可能性に関して入手できるすべてのデータを検討し、[‘Pandemrix’]の全体的なベネフィット/リスク・バランスに与える影響について検討した。検討内容は、フィンランドとスウェーデンで行われた疫学研究の結果、数カ国の加盟国で実施された安全性サーベイランスデータの解析、EU各国から寄せられた症例報告などである。また、ECDC<sup>A</sup>がVAESCO<sup>B</sup>を通じて行ったEU加盟8カ国におけるナルコレプシーとパンデミックワクチンに関する疫学研究の予備的結果も検討対象に含めた。

CHMPはまた、特別に招集した検討会(小児神経学、ワクチン学、免疫学、睡眠障害、感染症、疫学などの分野の専門家と、Health Canada, WHO, ECDCの専門家から成る)からも助言を得て、[‘Pandemrix’]とナルコレプシーが関連する可能性に関して、入手可能な最新データを検討した。

CHMPは、フィンランドとスウェーデンで行われた[‘Pandemrix’]に関する疫学研究はよくデザインされており、その結果は、両国の小児および青年における[‘Pandemrix’]ワクチンとナルコレプシーとの関連を示していると考えている。結果によれば、ワクチン接種を受けた小児/青年では、非接種群と比較して、ナルコレプシー(カタプレキシー併発の有無を問わず)のリスクが、6~13倍高く、これはワクチン接種を受けた小児/青年10万人あたり約3~7例の増加に相当する。このリスク増加は成人(20歳超)には生じていない。他の国々ではこのようなリスクは確認されていないが、否定することはできない。

CHMPは、ワクチンが遺伝的素因や環境要因との相互作用によってナルコレプシーのリスクを高めた可能性、および他の要因もこの結果に関与した可能性を指摘している。この関連性をさらに調査するため、数件のプロジェクトがEU全域で立案されている。

CHMPは、このような疫学研究は他の国々では完了していないとしている。VAESCO研究の予備的結果は、フィンランドでシグナルを確認している。他の国々([‘Pandemrix’]ワクチン接種率が低い国)では結果はまだ予備的なものであり、結論を出すまでに至らないが、VAESCO研究の最終結果が待たれる。

様々な年齢で、特定の感染症(H1N1など)、特に上気道感染に曝露されることが、北欧地域での観察結果に関与した可能性が考えられる。CHMPは、もし進行中の疫学研究でこの問題に取り組むならば、よりはっきりした結論が得られるであろうと考えている。

CHMPは、さらなる調査の必要性を強調した。

<sup>A</sup> 欧州疾病予防管理センター(European Centre for Disease Prevention and Control)

<sup>B</sup> Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication

['Pandemrix']の製造販売承認取得者(MAH)であるGlaxoSmithKline社は, ['Pandemrix']ワクチンと同等のH1N1ワクチンである['Arepanrix']が広く使用されているカナダにおいて後ろ向きコホート研究を実施している。同社は, ['Pandemrix']ワクチンとナルコレプシーとの関連性をさらに調査するため, 非臨床研究および臨床研究を実施するよう求められている。

**注:**

- ['Pandemrix']とナルコレプシーに関するQuestions and Answersは, 下記のサイトを参照。  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2011/07/WC500109183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109183.pdf)
- ナルコレプシーは, 日中の過剰な眠気の特徴とするまれな睡眠障害で, カタプレキシーを伴うこともある。明確な原因はまだ不明だが, 一般に, 遺伝的素因と環境要因の組み合わせがナルコレプシーを引き起こすと考えられている。ナルコレプシーの自然発生率は, 毎年新たに10万人に約1例である。
- ['Pandemrix']は, H1N1インフルエンザワクチンの1つであり, 2009年9月に承認され, 2009年のH1N1パンデミック時に欧州で少なくとも3,080万回使用された。
- H1N1型インフルエンザ株は, 今シーズンも引き続き季節性インフルエンザの主要な型である。

---

**参考情報**

- \* 1: ['Pandemrix']は, 2009年のシーズンに本邦に輸入された['Arepanrix']と同じGlaxoSmithKline社製であり, ['Pandemrix']はドイツで, ['Arepanrix']はカナダで抗原が製造されている。両製品は, 抗原の製造工程は若干異なるが, 同じインフルエンザウイルス株およびアジュバントを使用したH1N1ワクチンである。

**◆関連する医薬品安全性情報**

【EU EMA】Vol.9 No.11 (2011/05/26), 【EU EMA】【WHO】Vol.9 No.05 (2011/03/03)

Vol.9(2011) No.18(09/01) R06

【 EU EMA 】

● **Fusidic acid: HMG-CoA還元酵素阻害薬との相互作用による横紋筋融解症のリスク**

**Fusidic acid – Risk of rhabdomyolysis due to interaction with HMG-CoA reductase inhibitors**

**PhVWP Monthly Report July 2011 Plenary Meeting**

通知日: 2011/07/28

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/07/WC500109581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109581.pdf)

#### ◇要旨

Fusidic acid による全身治療を必要とする患者では、スタチン系薬(HMG-CoA還元酵素阻害薬)の使用を中断すべきであり、fusidic acidを使用している患者は、筋力低下、筋肉痛、筋圧痛などの症状について、直ちに医師に助言を求めること。

#### ◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

全身用 fusidic acid とすべての HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用は、横紋筋融解症のリスクと関連があることから、全身性 fusidic acid の医薬品販売承認取得者が、これらの医薬品との併用禁忌を提案する変更申請をいくつかの加盟国で提出した。

これはすでに知られている相互作用であり、全身用 fusidic acid と、HMG-CoA還元酵素阻害薬である simvastatin および atorvastatin の製品情報に、警告として記載されている。自発報告と文献上の症例報告にもとづき新たに浮上したこのシグナルには、横紋筋融解症の症例数の増加や、致死転帰となった数例を含む重篤な症例もみられた。

#### ◇臨床的背景

Fusidic acid はブドウ球菌感染症に有効な物質であり、他の抗ブドウ球菌薬に比べ、全身に使用されることが比較的少ない。組織や骨への十分な浸透が必要な重篤または深在性のブドウ球菌感染症(骨髄炎など)の治療に最も頻繁に選択され、通常 in-vitro で感受性の確認を行った上で使用することとされている。この種の感染症に対しては通常経口投与され(治療過程で fusidic acid 耐性が体内で急速に発現するのを防ぐため、ほとんどの場合、他の抗ブドウ球菌薬が併用される)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症では、in-vitro 感受性試験で fusidic acid への感受性が確認された場合、fusidic acid が治療に利用できるごくわずかな有効性物質の1つであることが多い。

#### ◇Fusidic acid の重要な側面

Fusidic acid の肝における代謝経路は知られていない。Fusidic acid は主に胆汁中に排泄され、尿にはほとんど、あるいはまったく排泄されない。Fusidic acid と HMG-CoA還元酵素阻害薬の相互作用の詳細な機序もまだ明らかではない。これには薬力学的機序か薬物動態学的機序のいずれ



れか一方、または両方が関わっている可能性がある。HMG-CoA 還元酵素阻害薬が異なれば、代謝の程度も異なり、肝代謝経路も異なることに留意すべきである。

#### ◇評価したデータに関する情報

医薬品販売承認取得者が変更申請の根拠として提出したデータは、自発報告症例と、医学文献に発表された症例にもとづいたものである。

#### ◇評価の結果

PhVWP は、過少報告や症例報告数がかなり少ないことなどのいくつかの問題により、入手可能なデータに限界があるのではないかと考えた。それでも、fusidic acid の使用頻度が非常に低いことから、入手した症例の数は意味があると考えられた。それぞれの症例報告に記載された内容の質と量は様々であったため、症例間の比較は困難であった。多くの症例では、当該患者は複合的な医学的問題も有しており、複数の薬剤を併用していた。

Fusidic acid と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の相互作用については詳細な機序が明らかではないというデータ上の制約もあったが、PhVWP は、この重篤な可能性のある相互作用とそれがもたらす横紋筋融解症のリスクについて、製品情報によって適切に対処する必要があることで合意した。PhVWP は、fusidic acid が重篤なブドウ球菌感染症に対し最後に残された唯一の選択肢であり得る場合に、fusidic acid の全身への使用と HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用を禁忌とすることで、fusidic acid の使用を制限することにならないかを討議した。PhVWP は、一部の加盟国ではすでに禁忌とされていることに特に言及した。PhVWP は、fusidic acid の使用に関して各国の治療ガイドラインが異なってもよいとし、そのため製品情報にいくらか柔軟性を持たせるのが適切であろうと合意した。

PhVWP は結論として、HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療の中断と再開に関する詳細な助言も含め、HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用に対する最小限の警告を全身用 fusidic acid 含有医薬品の製品情報に追加することとした。

PhVWP は、fusidic acid の最終投与から HMG-CoA 還元酵素阻害薬の開始までの間隔を7日とするという助言で合意した。Fusidic acid の血清中の半減期は短いものの、fusidic acid の肝細胞内濃度の持続期間に関するデータは現時点ではまだ存在しないことから、細胞内に残存する fusidic acid が HMG-CoA 還元酵素阻害薬と相互作用する可能性をさらに最小化するため、PhVWP は慎重を期して7日の間隔を推奨した。

また警告では、リスクをさらに最小化するため、筋力低下、筋肉痛、筋圧痛の初期症状が現れた場合に直ちに医師の助言を求めることの重要性を強調することとし、このメッセージを添付文書 (package leaflet) で明確に伝えるよう推奨している。

相互作用の機序がまだ不明であるため、この警告は、atorvastatin, cerivastatin (医薬品販売承認取り消し), fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin など、すべての HMG-CoA 還元酵素阻害薬に対して適用されるべきである。

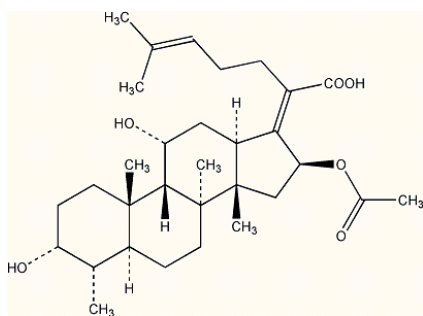
---

## 薬剤情報

◎Fusidic Acid〔フシジン酸ナトリウム, Sodium Fusidate (JP), 抗生物質〕国内:発売済 海外:発売済

※国内では軟膏のみ。全身性製剤は販売されていない。

### Fusidic acid の構造式



以上

---

### 連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子