



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.07 (2019/04/04)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 7, February 2019
 - Carbimazole: 先天奇形のリスク上昇; 避妊に関する助言を強化 2
 - Carbimazole: 急性膵炎のリスク 4

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2018
 - シグナル: 75歳以上の患者でのceftriaxoneの使用と肝炎 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.17(2019) No.07(04/04) R01

【 英MHRA 】

● Carbimazole: 先天奇形のリスク上昇; 避妊に関する助言を強化

Carbimazole: increased risk of congenital malformations; strengthened advice on contraception

Drug Safety Update Volume 12, Issue 7, February 2019

通知日: 2019/02/18

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/carbimazole-increased-risk-of-congenital-malformations-strengthened-advice-on-contraception>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/779462/DSU-PDF-Feb-2019.pdf

Carbimazole^Aは、妊娠中の使用、特に第1三半期に高用量で使用した場合、先天奇形のリスク上昇との関連がみられている。妊娠可能な女性は、carbimazoleによる治療期間を通して、効果的な避妊法を用いるべきである。



◇医療従事者向け助言

- Carbimazoleは、妊娠中の使用、特に第1三半期に高用量(carbimazoleを1日15 mg以上)で使用した場合、先天奇形のリスク上昇との関連がみられている。
- 妊娠可能な女性は、carbimazoleによる治療期間を通して、効果的な避妊法を用いるべきである。
- 妊娠中のcarbimazoleの使用は、まず個々の患者について徹底的なベネフィット・リスク評価を行った後に検討すべきであり、かつ甲状腺ホルモンの補充を要しない程度の最小有効量のみにするべきである。また、母体、胎児、および新生児の注意深いモニタリングが推奨される。

◇背景

Carbimazoleは、甲状腺手術の術前処置、放射性ヨード治療の前後の投薬を含め、甲状腺機能亢進症の管理を適応として承認を受けている。Carbimazoleは、NHS^BイングランドのGP^C全体で、1カ月あたり約45,000～50,000件処方・調剤されている^D。

Carbimazoleはプロドラッグであり、体内で速やかに代謝されて活性代謝物のthiamazoleとなる。Thiamazole (methimazoleともいう)^Eは、甲状腺ホルモンの生成を阻害することで効力を発揮する抗甲状腺薬である。英国ではthiamazoleの使用は承認されていない。

^A carbimazole は thiamazole のプロドラッグ(訳注)

^B National Health Service(国民保健サービス)(訳注)

^C general practice(一般診療所)(訳注)

^D データは次のサイトを参照。<https://openprescribing.net/chemical/0602020D0/>

^E thiamazole は JAN および INN, methimazole は USAN での一般名。(訳注)

◇先天奇形のリスク

妊婦での甲状腺機能亢進症については、適切な治療を行うことで母体および胎児での重篤な合併症を防ぐ。

Carbimazoleは胎盤通過性があり、胎児に有害反応をもたらすことがある。EUで、疫学的研究および症例報告から得られたエビデンスについてレビューが行われ、carbimazoleの妊娠中の使用、特に妊娠第1三半期に高用量(carbimazoleを1日15 mg以上)で使用した場合、先天奇形のリスク上昇を伴うと結論された。

報告されている奇形は、先天性皮膚形成不全(皮膚の一部の欠損、頭部に限局することが多い)、頭蓋顔面の奇形(後鼻腔閉鎖;顔異形)、腹壁および胃腸管の欠損(臍帯ヘルニア、食道閉鎖、臍腸管異常)、心室中隔欠損症などである。

◇避妊および妊娠に関する新たな助言

妊娠可能な女性は、carbimazoleによる治療期間を通して、効果的な避妊法を用いるべきである。“FSRH statement on contraception for women using known teratogenic drugs or drugs with potential teratogenic effects”^Fを参照すること。患者向け添付文書(Patient Information Leaflet)では、妊娠している可能性があるか、妊娠を計画している女性は、直ちに担当医に知らせるよう助言している。

妊娠中にcarbimazoleを使用しようとする場合は、臨床上の必要性があり、かつ個々の患者についてまず厳密なベネフィット・リスク評価を行い、さらに甲状腺ホルモンの補充を要しない程度の最小有効量のみとしなければならない。妊娠中のcarbimazoleの使用は、原疾患への根治治療(甲状腺切除または放射性ヨード治療)が妊娠前に不適格であった場合、および妊娠中に新規発生または再発があった場合のみに限るべきである。

Carbimazoleを妊娠中に使用する場合は、母体、胎児、および新生児の注意深いモニタリングを推奨する。

参考情報

- 本件に関し、英MHRAは本Drug Safety Updateで、製薬企業からの医療従事者向けレターを通知している。同レターの中では、thiamazoleもcarbimazoleと同じリスクがあると述べている。
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c66c9c740f0b61a1e93a280/Carbimazole_DHPC_Final-UK.pdf
- 本件に関し、2019年1月4日付でEMAから通知が発行されている。
2018年11月26～29日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf
・NIHS医薬品安全性情報Vol.17 No.05(2019/03/07)参照。

^F 催奇形作用が知られている医薬品または催奇形作用を及ぼす可能性のある医薬品を使用している女性に対する避妊法に関するガイダンス。下記サイトを参照。

<https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-ceu-statement-contraception-for-women-using-known/>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

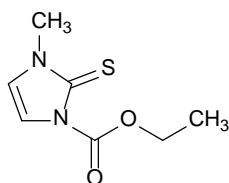
【EU EMA】Vol.17 No.05 (2019/03/07)

薬剤情報

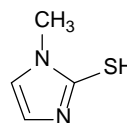
◎Thiamazole〔チアマゾール(JP), methimazole(USP), 甲状腺ホルモン生合成抑制薬, 甲状腺機能亢進症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Carbimazole〔甲状腺機能亢進症治療薬〕海外:発売済

※Carbimazoleはthiamazoleに速やかに代謝され, その際側鎖が外れる。



Carbimazole



Thiamazole

Vol.17 (2019) No.07 (04/04) R02

【英MHRA】

●Carbimazole: 急性膵炎のリスク

Carbimazole: risk of acute pancreatitis

Drug Safety Update Volume 12, Issue 7, February 2019

通知日: 2019/02/18

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/carbimazole-risk-of-acute-pancreatitis>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/779462/DSU-PDF-Feb-2019.pdf

Carbimazole^Aによる治療中に急性膵炎が発現した場合, carbimazoleの使用を直ちに, かつ永続的に中止すべきである。Carbimazoleを再度使用した場合, 生命を脅かす急性膵炎が, 発現時期が早まって再発する可能性がある。



◇医療従事者向け助言

- Carbimazoleによる治療中に急性膵炎が発現した症例が, 非常にまれではあるが報告されている。
- 急性膵炎が発現した場合, carbimazoleの使用を直ちに中止すべきである。
- 過去にcarbimazoleの使用に伴い急性膵炎が発現したことがある患者では, carbimazoleを使用

^A carbimazole は thiamazole のプロドラッグ(訳注)

しないこと。

- 再度使用した場合、生命を脅かす急性膵炎が、発現時期が早まって再発する可能性がある。

◇背景

Carbimazoleは、甲状腺手術の術前処置、放射性ヨード治療の前後の投薬を含め、甲状腺機能亢進症の管理を適応として承認を受けている。Carbimazoleは、NHS^BイングランドのGP^C全体で、1カ月あたり約45,000～50,000件処方・調剤されている^D。

Carbimazoleはプロドラッグであり、体内で速やかに代謝されて活性代謝物のthiamazoleとなる。Thiamazole (methimazoleともいう)^Eは、甲状腺ホルモンの生成を阻害することで効力を発揮する抗甲状腺薬である。英国ではthiamazoleの使用は承認されていない。

◇急性膵炎のリスク

EUのレビューで、carbimazoleまたはthiamazoleを含有する医薬品の使用に伴い急性膵炎が発現した症例が市販後に報告されていることが明らかになった^F。英国のYellow Card^Gへは、過去55年間、carbimazoleの使用に伴う急性膵炎は報告されていないが、英国外で少数の症例報告がある。急性膵炎が発現する機序は不明であるが、carbimazoleの使用再開後に急性膵炎が、発現時期が早まって再発した症例が報告されていることから、免疫学的機序の可能性が示唆される。

Carbimazoleによる治療中に急性膵炎が発現した患者では、carbimazoleの使用を直ちに中止しなければならない。個々の患者についてベネフィット・リスク評価を行い、それにもとづき代替治療に切り替えるべきである。

過去にcarbimazoleまたはthiamazoleの使用に伴い急性膵炎が発現したことがある患者では、carbimazoleの再使用を避けなければならない。再度使用した場合、生命を脅かすおそれのある急性膵炎が、発現時期が早まって再発する可能性があるためである。Carbimazole含有医薬品の製品情報は、急性膵炎のリスクを記載するため、改訂中である。

参考情報

- 本件に関し、英MHRAは本Drug Safety Updateで、製薬企業からの医療従事者向けレターを通知している。同レターの中では、thiamazoleもcarbimazoleと同じリスクがあると述べている。
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c66c9c740f0b61a1e93a280/Carbimazole_DHPC_Final-UK.pdf

^B National Health Service (国民保健サービス) (訳注)

^C general practice (一般診療所) (訳注)

^D データは次のサイトを参照。<https://openprescribing.net/chemical/0602020D0/>

^E thiamazole は JAN および INN, methimazole は USAN での一般名。(訳注)

^F <https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting-en.pdf> (2018年11月26～29日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル)

・NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.17 No.05 (2019/03/07) 参照。

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

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

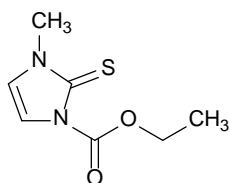
【EU EMA】Vol.17 No.05 (2019/03/07)

薬剤情報

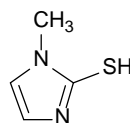
◎Thiamazole〔チアマゾール(JP), methimazole(USP), 甲状腺ホルモン生合成抑制薬, 甲状腺機能亢進症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Carbimazole〔甲状腺機能亢進症治療薬〕海外:発売済

※Carbimazoleはthiamazoleに速やかに代謝され, その際側鎖が外れる。



Carbimazole



Thiamazole

Vol.17 (2019) No.07 (04/04) R03

【WHO】

●シグナル:75歳以上の患者でのceftriaxoneの使用と肝炎

Signal: Ceftriaxone and Hepatitis in Patients 75 Years and Older

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2018

通知日:2019/01/02

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277447/WPN-2018-06-eng.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間に存在する可能性のある因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)について報告された情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには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。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定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^A。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase^Bに収録された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cの参加国それぞれ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1,800万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



◇背景

Ceftriaxoneはセファロスポリン系抗菌薬であり、ペニシリン結合タンパク(PBP)^Eに結合することにより細菌細胞壁合成を阻害する。Ceftriaxoneはさまざまな感染症の治療に用いられている。Ceftriaxoneの有害反応で報告頻度が最も高いものは、好酸球増加症、白血球減少症、血小板減少症、下痢、発疹、および肝酵素上昇である。

^A WHO のシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

^B 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収録した WHO のグローバルデータベース。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.31)を参照。

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275697/WPN-2018-05-eng.pdf?ua=1>

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

^E penicillin binding protein

◇VigiBaseでの報告症例

UMCの新しい解析方法〔年齢, BMI^F, 性別, 国別など, さまざまな共変量に着目してリスク集団を特定する方法〕を用いたシグナル検出活動により, 75歳以上の患者でceftriaxoneと肝炎との関連が見出された。VigiBaseには2017年10月7日時点で, 75歳以上の患者でのceftriaxoneの使用に伴う肝炎のICSRが67例収載されていた^G。

報告国はフランス(51例), スペイン(5例), オーストラリア(4例), 米国(3例), およびドイツ, イタリア, シンガポール, 韓国から各1例であった。患者の年齢は75~94歳(中央値:84歳)であった。性別は, 男性21人, 女性45人, 不明が1例であった。

この67例のうち27例では, ceftriaxoneが唯一の被疑薬であった。残りの40例では, ceftriaxone以外の被疑薬が1剤(16例), および2剤以上^H(24例)報告されていた。Ceftriaxone以外の被疑薬は, metronidazole, paracetamol, amoxicillin/clavulanic acid合剤, ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, spiramycin, clozapine, esomeprazole, fluindione, furosemide, gentamicin, heparin, およびindapamideであった。Ceftriaxoneが唯一の使用薬として報告されていたのは15例のみであった。

Ceftriaxoneの適応は67例中32例で記載があり, 尿路感染, 気管支炎, 気管支炎以外の気道感染, その他の感染症(詳細不明のものも含む)であった。用量は67例中44例で記載があり, 最も多かったのは1日1 gまたは2 gであった。投与経路は67例中57例で記載があり, 静脈内投与が44例, 筋肉内投与が8例, 非経口投与が1例であった。残りの4例は, 皮下投与(2例), および経口投与(2例)であった。

有害反応の発現時期は67例中59例で報告があり, 投与前11日~投与後3年であったが, このうち2つの外れ値, および投与前に発現したと報告されていた1例を除くと, 投与開始日~約4カ月後(中央値:6日)であった。また, 53例では発現時期が投与開始日~17日後であり, 自発報告としては珍しく一貫性がみられた。

転帰は59例で報告されていた。52例の患者は「回復(recovered)」または「軽快(recovering)」, 残りの7例の患者は「回復せず(not recovered)」と報告されていた。「回復」または「軽快」の報告のうち, 50例ではceftriaxoneの使用が中止されていた(そのうち8例では有害反応の発現前に使用を中止, 1例では回復後かなり経ってから使用を中止)が, 残りの2例のうち, 1例ではceftriaxoneの使用を継続, もう1例では中止したか否か不明であった。「回復せず」と報告されていた7例では, 6例でceftriaxoneの使用を中止(3例では有害反応の発現前に使用を中止)し, 残りの1例では中止したか否か不明であった。

◇文献および製品情報

製品情報では肝炎には言及していない。現行の製品情報で, 医薬品有害反応の項に記載され

^F body mass index(体格指数)

^G 67例の個別症例それぞれの詳細は原文 p.28 の Table 1 を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277447/WPN-2018-06-eng.pdf?ua=1>

^H 原文では“from three to five”(訳注)

ている唯一の肝有害反応は肝酵素上昇であり、これは最も報告頻度の高い有害反応の1つに挙げられている¹⁾。

文献においては、ceftriaxoneの使用に伴う肝炎の症例がいくつか報告されている。Nadelmanらは、ceftriaxoneの静注から3週間後に、顆粒球減少症、発熱、肝炎、およびクロストリジウム・ディフィシル関連下痢症を発現した症例を報告している⁴⁾。Longoらの論文では、経口用ceftriaxoneの使用開始後すぐに肝炎を発現した80歳の男性患者について報告している⁵⁾。Bellらは、ceftriaxoneによる治療を4日間受けた後に急性溶血性貧血および重度肝炎を発現した青少年患者について報告している(転帰は死亡)⁶⁾。Pekerらは、扁桃炎の治療でceftriaxoneを3日間使用した後、肝炎を発現した12歳の患者について報告している(ceftriaxoneの使用中止とステロイドによる治療後に回復)⁷⁾。KaurおよびSinghの論文では、ceftriaxoneの静注から数日後に胆汁うっ滞性肝炎を発現した24歳の女性患者について報告している(3週間後に回復)⁸⁾。

◇考察と結論

今回の解析で、ceftriaxoneの使用と肝炎との関連については、全体集団では有意な不均衡(disproportionality)は示されなかったが、75歳以上の高齢者集団に限り有意であった。

VigiBase全体では、2018年2月11日時点で、16,438,393例の有害反応報告が記載されている。このうち、1,543,092例(9.39%)は75歳以上の患者である。Ceftriaxoneについては、96,426例の報告症例のうち、12,285例(12.74%)が75歳以上の患者である。肝炎については、45,806例の報告症例のうち4,835例(10.55%)が75歳以上の患者である。Ceftriaxoneの使用に伴う肝炎の報告症例は240例で、そのうち70例¹⁾(28.93%)は75歳以上である。この統計的解析結果(未調整)は、ceftriaxoneの使用に伴う肝炎の報告のうち、75歳以上の占める割合が、他の場合に比べて2~3倍高いことを示している。

結論として、75歳以上の患者で、ceftriaxoneと肝炎との関連を示すシグナルがみとめられる。Ceftriaxoneの使用に伴う肝炎の症例は報告割合が高く、有害反応発現までの期間に一貫性があり、退薬後の転帰にも一貫性がみられる。Ceftriaxoneの製品表示には肝酵素上昇について記載されており、また文献でもceftriaxoneの使用に伴う肝炎が5例報告されている。

[執筆者: Dr. Ian Boyd, Australia]

文献および関連資料(抜粋)

- 1) Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics for ceftriaxone (Rocephin). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/product/7933/smpc>
Accessed: 17 January 2018.
- 4) Nadelman RB, Arlin Z, Wormser GP. Life-threatening complications of empiric ceftriaxone therapy for 'seronegative Lyme disease'. *South Med J* 1991; 84: 1263-1265.

¹⁾ 本評価後にさらに3例の追加があった。

- 5) Longo F, Hastier P, Buckley MJ, Chichmanian RM, Delmont JP. Acute hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, and erythroblastocytopenia induced by ceftriaxone. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 836-837.
- 6) Bell MJ, Stockwell DC, Luban NL, Shirey RS, Shaak L, Ness PM, Wong EC. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin SC disease. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 363-366.
- 7) Peker E, Cagan E, Dogan M. Ceftriaxone-induced toxic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15: 2669-2671.
- 8) Kaur I, Singh J. Cholestatic hepatitis with intravenous ceftriaxone. *Indian J Pharmacol* 2011;43:474-75.

すべての文献・関連資料(1～19)は原文p.27～28を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277447/WPN-2018-06-eng.pdf?ua=1>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.21 (2012/10/11) R06

薬剤情報

◎Ceftriaxone〔セフトリアキソンナトリウム水和物, Ceftriaxone Sodium Hydrate (JP), セフェム系抗生物質〕国内:発売済 海外:発売済

※国内では静注用のみ。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子