



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.09 (2023/04/27)

目 次

各国規制機関情報

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

- Prescriber Update Vol.44 No.1
 - セファロスポリン系薬:神経毒性のリスク.....2
 - Lithium使用患者でempagliflozinまたはdapagliflozinを使用する際は、血清lithium濃度のより頻回のモニタリングが必要.....8

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「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、医学文献等からの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<https://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.21 (2023) No.09 (04/27) R01

【NZ MEDSAFE】

●セファロスポリン系薬:神経毒性のリスク

Risk of neurotoxicity with cephalosporins

Prescriber Update Vol.44 No.1

通知日:2023/03/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2023/Risk-of-neurotoxicity-with-cephalosporins.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.1-March-2023.pdf>

◇重要なメッセージ

- セファロスポリン系薬の使用に関連して、神経毒性(脳症、発作、および/またはミオクローヌスを含む)が報告されている。
- リスク因子には、高齢、腎機能障害、中枢神経系障害の基礎疾患、静脈内投与などがある。
- これらのリスク因子を有し、かつ原因不明の神経症状を新規に発現した患者では、セファロスポリン系薬が神経毒性の原因である可能性について検討すること。



セファロスポリン系薬と神経毒性について、先頃2022年12月に行われた医薬品有害反応委員会(MARC)^Aで討議された。

MARCは、セファロスポリン系薬に伴う神経毒性のリスクはクラス効果であると判断した。

Medsafeはセファロスポリン系薬の製造業者と協力し、MARCによる勧告^Bに従ってデータシートの改訂に取り組んでいる。

◇神経毒性はすべてのセファロスポリン系薬で生じ得る

セファロスポリン系薬は、広域スペクトルのβ-ラクタム系抗菌薬であり、幅広い感染症の治療薬として第一選択治療および第二選択治療において使用されている¹。

セファロスポリン系薬は、その抗菌活性と開発された時期にもとづいて5つの世代に分類される²。表1に、ニュージーランド国内で一般に使用可能なセファロスポリン系薬を世代別に示す。

^A Medicines Adverse Reactions Committee

^B 2022年12月に行われた会議でのMARCの見解を参照のこと。

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2023/MARCs-remarks-December-2022-meeting.html>

表1: ニュージーランドで使用可能なセファロスポリン系薬(世代別)

第1世代	第2世代	第3世代	第4世代	第5世代
Cefazolin	Cefuroxime	Cefotaxime	Cefepime	Ceftaroline fosamil
Cefalexin	Cefaclor	Ceftazidime		Ceftolozane*
		Ceftriaxone		

* Ceftolozaneは、tazobactamとの合剤として販売されている。

出典: Medsafe. *Data sheets and Consumer Medicine Information*.

URL: <https://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp> (accessed 9 January 2023).

症例報告および症例集積をレビューしたところ、世界全体で、他のセファロスポリン系薬と比較して、最も多く神経毒性との関連が報告されたのはcefepimeであった^{3,4)}。しかしながら、神経毒性はすべての世代のセファロスポリン系薬で報告されている^{3,4)}。

◇セファロスポリン系薬により引き起こされる神経毒性は広範な症状を呈し得る

セファロスポリン系薬の使用に伴う神経毒性の報告は、主として脳症、ミオクローヌス、および/または発作を特徴とする^{3,5)}。

脳症とは、脳機能障害を意味する広義の用語である。脳症は、精神状態の変化、すなわち、錯乱から意識レベルの低下まで、さまざまな症状を含む⁶⁾。

セファロスポリン系薬関連の発作は、痙攣性または非痙攣性のいずれもあり得る⁷⁾。このような事象の機序として、神経伝達物質γ-アミノ酪酸(GABA)の作用の遮断が考えられている⁸⁾。

神経毒性の症状は、治療開始後数日以内に発現し、治療中止後に消失することが報告されている^{3,7)}。

◇腎障害はリスク因子(特に用量未調節時)

セファロスポリン系薬は腎臓から排出される。腎障害を有する患者では、特に投与量が適切に調節されていない場合、体内滞留が起こり、有害作用につながる可能性がある^{3,7)}。

セファロスポリン系薬による神経毒性のリスク因子として、腎障害に加え、高齢、中枢神経系(CNS)障害の基礎疾患、同薬の高用量静脈内投与などがある^{3,7)}。

重症患者では、血液脳関門の機能が破綻しているため、セファロスポリン系薬のCNSへの移行が増加し、神経毒性が生じやすい可能性がある^{6,8)}。

◇医療従事者への助言

セファロスポリン系薬起因の神経毒性は見極めることが困難な場合がある。抗菌薬を使用している患者は、神経疾患の潜在的原因を複数有していることが多い^{6,8)}。

MARCは2022年12月の会議で、上記のリスク因子を有し、かつ原因不明の神経症状を新規に発現した患者では、医療従事者はセファロスポリン系薬起因の神経毒性を検討すべきであるとの勧告を

行った⁹⁾。このような場合には、同薬の使用中止が適切と考えられる⁹⁾。

◇ニュージーランド国内の症例報告

2022年10月31日時点で、有害反応モニタリングセンター(CARM)^Cは、表2に示すように、セファロスポリン系薬と関連する可能性がある神経毒性の報告を受けている。

これらの症例で報告された有害反応は、発作、痙攣、ミオクローヌス、錯乱、脳症、激越、幻覚、譫妄などであった。

表2: 有害反応モニタリングセンター(CARM)に報告されたセファロスポリン系薬と関連する可能性がある神経毒性症例(世代別および種類別, 2022年10月31日時点)

世代 ^a	セファロスポリンの種類	報告件数	CARM ID
第1世代	Cefazolin	7	58339, 77512, 86695, 97392, 105241, 122558, 137985
	Cefalexin	2	123136, 136282
第2世代	Cefuroxime	6	24559, 26025, 26764 ^b , 52754, 57256, 87469
	Cefaclor	3	22512, 33509, 50548
第3世代	Cefotaxime	2	26764 ^b , 105295
	Ceftazidime	2	28172, 136000
	Ceftriaxone	2	107950, 110187
第4世代	Cefepime	2	98398, 108616

註:a. 第5世代セファロスポリン系薬のceftarolineおよびceftolozaneに関する報告はなかった。

b. CARM ID 26764の報告症例では、被疑薬はcefuroximeおよびcefotaximeの両方であった。

出典: Centre for Adverse Reactions Monitoring

関連情報

[Medsafeのウェブサイト](#)で各セファロスポリン系薬の製造販売企業のデータシートおよび消費者向け医薬品情報(CMI)^Dを検索することができる。

文献

1. Best Practice Advocacy Centre (bpac^{NZ}). 2011. Appropriate use of cephalosporins. *Best Practice Journal* 41: 22–8.
URL: bpac.org.nz/BPJ/2011/december/cephalosporins.aspx(accessed 9 January 2023).
2. Bui T and Preuss CV. 2022. Cephalosporins. In: *StatPearls [Internet]* 6 November 2022. URL: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/ (accessed 27 January 2023).
3. Lacroix C, Kheloufi F, Montastruc F, et al. 2019. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the

^C Centre for Adverse Reactions Monitoring

^D Consumer Medicine Information

- French Pharmacovigilance Database. *Journal of the Neurological Sciences* 398: 196–201. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.018 (accessed 12 January 2023).
4. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. 2016. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 86(10):963–71. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002455 (accessed 12 January 2023).
 5. Triplett JD, Lawn ND, Chan J, et al. 2019. Cephalosporin-related neurotoxicity: Metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus? *Journal of Clinical Neuroscience* 67: 163–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.05.035 (accessed 12 January 2023).
 6. Chalela J. 2022. Acute toxic-metabolic encephalopathy in adults. In: *UpToDate* 16 June 2020.
URL: uptodate.com/contents/acute-toxic-metabolic-encephalopathy-in-adults (accessed 12 January 2023).
 7. Bora I, Demir AB and Uzun P. 2016. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 6: 23-7. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.04.005 (accessed 12 January 2023).
 8. Wanleenuwat P, Suntharampillai N and Iwanowski P. 2020. Antibiotic-induced epileptic seizures: Mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure* 81: 167–74. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.08.012 (accessed 12 January 2023).
 9. Medsafe. 2022. *Minutes of the 192nd Medicines Adverse Reaction Committee meeting* 23 December 2022.
URL: medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes192.htm (accessed 12 January 2023).

参考情報

※2023年1月23日付で、Health Canadaは安全性レビューの結果、セファロスポリン系薬の使用が発作に関連する可能性がある」と結論し、このリスクについてまだ記載されていないセファロスポリン系薬のカナダ製品モノグラフ(CPM)を改訂する予定であると通知した。

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00291>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】[Vol.10 No.16\(2012/08/02\)](#) R01

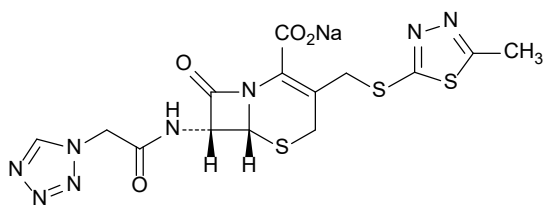
「Cefepime:用量未調節の腎障害患者での発作のリスク」

【マレーシアNPR】[Vol.20 No.06\(2022/03/17\)](#) R02

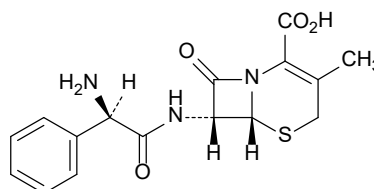
「Ceftriaxone:脳症のリスクに関する注意喚起」

薬剤情報

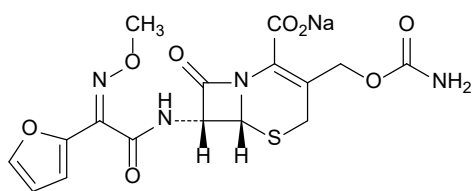
- ◎Cefazolin〔セファゾリンナトリウム, Cefazolin Sodium (JP)〕, {セファゾリンナトリウム水和物, Cefazolin Sodium Hydrate (JP)} , セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cefalexin〔セファレキシム (JP) , セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cefuroxime〔セフロキシム アキシセチル, Cefuroxime Axetil (JP)〕, {セフロキシムナトリウム, Cefuroxime Sodium} , セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cefaclor〔セファクロル (JP) , セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cefotaxime〔セフォタキシム, {セフォタキシムナトリウム, Cefotaxime Sodium (JP)} , セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ceftazidime〔セフトアジジム水和物, Ceftazidime Hydrate (JP) , セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ceftriaxone〔セフトリアキソンナトリウム水和物, Ceftriaxone Sodium Hydrate (JP)〕, セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cefepime〔セフェピム塩酸塩水和物, Cefepime Dihydrochloride Hydrate (JP)〕, セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ceftaroline fosamil〔セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質, MRSA 治療薬]海外:発売済
- ◎Ceftolozane〔セフトロザン硫酸塩, Ceftolozane Sulfate, セファロスポリン系薬, セフェム系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済
- ※国内での販売は tazobactam との配合剤のみ
- ※Tazobactam が持つ β-ラクタマーゼ阻害作用により ceftolozane が加水分解されることを防ぐ。
- ◎Tazobactam〔タゾバクタム (JP) , {タゾバクタムナトリウム, Tazobactam Sodium} , β-ラクタマーゼ阻害薬]国内:発売済 海外:発売済



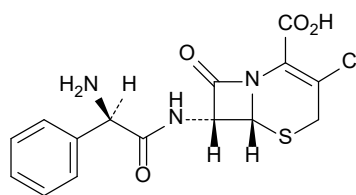
Cefazolin Sodium



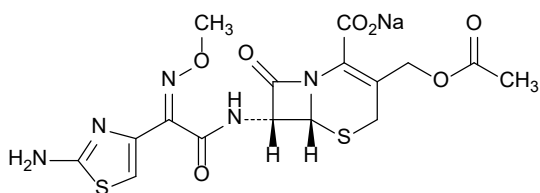
Cefalexin



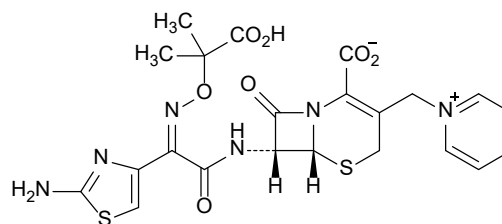
Cefuroxime Sodium



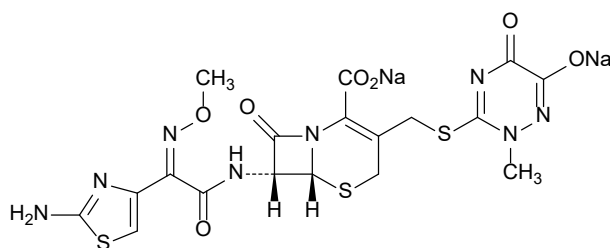
Cefaclor



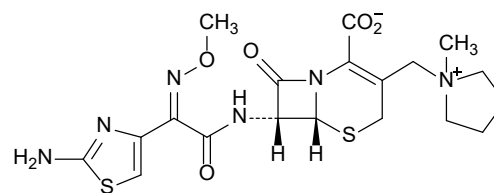
Cefotaxime



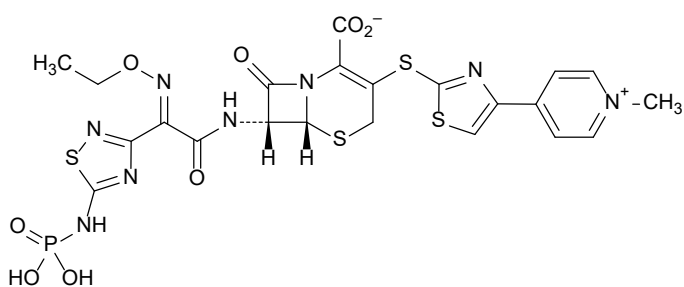
Ceftazidime



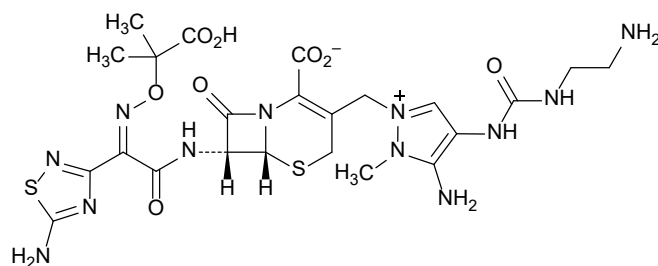
Ceftriaxone Sodium



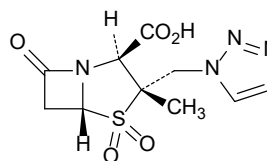
Cefepime



Ceftaroline fosamil



Ceftolozane



Tazobactam

Vol.21 (2023) No.09 (04/27) R02

【NZ MEDSAFE】

●Lithium 使用患者で empagliflozin または dapagliflozin を使用する際は、血清 lithium 濃度のより頻回のモニタリングが必要

Starting empagliflozin or dapagliflozin in patients on lithium? Monitor lithium levels

Prescriber Update Vol.44 No.1

通知日:2023/03/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2023/Starting-empagliflozin-or-dapagliflozin-in-patients-on-lithium.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.1-March-2023.pdf>

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- Empagliflozin, dapagliflozin などの SGLT2^A 阻害薬は、lithium の腎排出を促進し、血清 lithium 濃度を低下させる可能性がある。
- SGLT2 阻害薬の使用開始時、または用量変更後においては、患者の血清 lithium 濃度のモニタリングをより頻回に行うこと。必要に応じて、lithium の用量を調節すること。

◇ ◇ ◇

Medsafe は、SGLT2 阻害薬 (empagliflozin, dapagliflozin)^B と lithium 製品の薬物間相互作用に関する情報を記載するため、それらの医薬品のデータシートの改訂を要請した。

◇SGLT2 阻害により lithium の腎排出が促進される可能性がある

SGLT2 は、尿細管においてグルコースおよびナトリウムを再吸収する役割を担っている^{1,2)}。

SGLT2 阻害薬は、2 型糖尿病の治療で血糖コントロールを改善するために使用される。同薬は、腎臓において血中へのグルコースの再吸収を抑制することで、グルコースの排出を促進する^{1,2)}。

Lithium は、おそらく原子としての性質がナトリウムと類似していることが理由で、ナトリウムと置き換わり、ナトリウム輸送系を介して運搬される可能性がある³⁾。したがって、SGLT2 阻害薬と lithium の併用は、lithium の腎排出を増加させ、血清 lithium 濃度を低下させる可能性がある^{1,2,4)}。

◇治療域を確保するため血清 lithium 濃度の定期的モニタリングが重要

Lithium の治療域は狭く、適切な用量を確保するために日常的・定期的なモニタリングを要する⁵⁾。

多くの医薬品が、腎血流量、糸球体濾過量、およびナトリウムバランスを変化させることにより lithium のクリアランスに影響を及ぼし得る³⁾。

^A sodium-glucose co-transporter 2 (ナトリウム・グルコース共輸送体2)

^B ニュージーランドで承認されている SGLT2 阻害剤は、empagliflozin と dapagliflozin である。(訳注)

SGLT2阻害薬の投与開始時または用量変更時には、患者の血清lithium濃度モニタリングをより頻回に行うこと。必要に応じて、lithiumの用量を調節すること^{1,2)}。

◇ニュージーランド国内の症例報告

2023年1月9日時点で、有害反応モニタリングセンター（CARM）^cはlithiumとSGLT2阻害薬（empagliflozin, dapagliflozin）との相互作用に関する報告を受けていない。

関連情報

Medsafe: [Drug interactions with lithium and therapeutic drug monitoring^d](#)

文献

1. AstraZeneca Limited. 2022. *Forxiga New Zealand Data Sheet* 18 July 2022.
URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/f/forxigatab.pdf (accessed 12 January 2023).
2. Boehringer Ingelheim (N.Z.) Limited. 2022. *Jardiance New Zealand Data Sheet* 29 August 2022.
URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/j/jardiancetab.pdf (accessed 12 January 2023).
3. Shnaider A and Azab AN. 2015. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus – a case report and discussion on the pathophysiological mechanism. *International Journal of Nephrology and Kidney Failure* 1(3): 1–4. DOI: 10.16966/2380-5498.113 (accessed 12 January 2023).
4. Armstrong GP. 2020. Empagliflozin-mediated lithium excretion: A case study and clinical applications. *The American Journal of Case Reports* 21: e923311. DOI: [10.12659/AJCR.923311](https://doi.org/10.12659/AJCR.923311) (accessed 12 January 2023).
5. New Zealand Formulary (NZF). 2022. *NZF v127: Lithium* 1 Jan 2023.
URL: nzf.org.nz/nzf_2216 (accessed 12 January 2023).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【豪TGA】[Vol.15 No.23 \(2017/11/15\)](#) R02

「Lithium: 血清濃度モニタリングとlithium中毒」

[Vol.15 No.23 \(2017/11/15\)](#) R03

「Lithium: 薬物相互作用および治療薬物モニタリング (TDM)」

^c Centre for Adverse Reactions Monitoring

^d NIHS医薬品安全性情報[Vol.15 No.23 \(2017/11/15\)](#) R03「Lithium: 薬物相互作用および治療薬物モニタリング (TDM)」を参照。

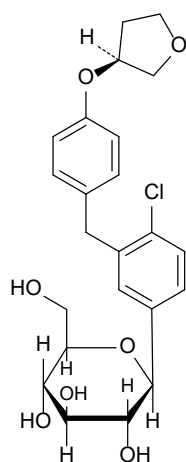
薬剤情報

◎Empagliflozin〔エンパグリフロジン, SGLT2 阻害薬, 2 型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

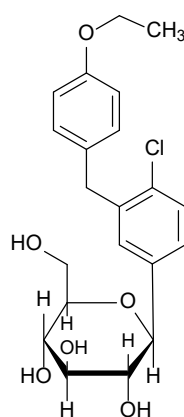
◎Dapagliflozin〔ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate, SGLT2 阻害薬, 2 型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Lithium〔炭酸リチウム, Lithium Carbonate (JP), 双極性障害治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

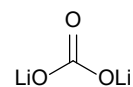
※Lithium は INN ではなく, WHO の ATC 分類による表記。



Empagliflozin



Dapagliflozin



Lithium Carbonate

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子