



2022年10月20日放送

最近の副作用情報から 医薬品・医療機器等安全性情報 No.394、395

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課
牧野 恵利

本日は、令和4年8月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報394号、同年9月発刊の395号についてご紹介いたします。

394号の1番目は「医薬品による薬剤性間質性肺疾患に関するゲノム研究について」です。

厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所は、ゲノム情報を活用した予測・予防型の副作用安全対策を実現するため、皮膚障害（スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群（SJS））及び中毒性表皮壊死融解症（TEN））、横紋筋融解症（筋障害）、間質性肺疾患に関して、副作用発症患者のゲノム試料及び臨床情報を収集し、その解析を行い安全対策へ活用するべく研究を行っています。令和4年3月末までに、皮膚障害では346例、横紋筋融解症（筋障害）では265例、間質性肺疾患では287例を収集しました。またSJS/TENに関する解析結果を本情報372号にて、横紋筋融解症（筋障害）に関する解析結果を本情報361号にて、それぞれ報告しています。冊子では、間質性肺疾患研究の状況と成果について詳しく紹介しております。

薬剤性間質性肺疾患に関しては、発症頻度が高いとされる日本人での解析事例（症例数）に関する論文報告は非常に少なく、より多くの症例を収集してゲノム解析を行い、臨床応用に向けた基盤情報を取得することが、「予測・予防型の副作用安全対策」につながると考えられます。国立医薬品食品衛生研究所では、日本製薬団体連合会、医薬品医療機器総合機構、各製造販売企業、医療関係者及び患者の協力を得てゲノム研究を行っています。本研究の対象となる3種の副作用の発現頻度は、いずれも低いものの致命的となるおそれがあり、また、国や地域により異なる発症関連因子が報告されていることから、発生予測に有用な解

析結果を得るためには、日本人におけるこれらの副作用の発現例の情報収集が非常に重要だと考えています。

医薬関係者におかれましては、より一層の知見集積による予測・予防型の対策進展のため、医薬品の使用後に、間質性肺疾患、横紋筋融解症、又は皮膚障害（SJS/TEN）を発症した症例が認められた場合には、医薬品医療機器総合機構又は被疑薬の製造販売業者へ情報提供いただくとともに、引き続き、国立医薬品食品衛生研究所にご連絡をいただくなど、本研究へのご協力もよろしく申し上げます。

394号の2番目は「ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、エスゾピクロン及びトリアゾラムの使用上の注意改訂について」です。

ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、エスゾピクロン及びトリアゾラムは、超短時間作用型ベンゾジアゼピン受容体作動薬であり、ゾルピデム酒石酸塩は「不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）」、ゾピクロン及びトリアゾラムは「不眠症、麻酔前投薬」、エスゾピクロンは「不眠症」を効能・効果とする医薬品です。ゾルピデム酒石酸塩は2000年12月、ゾピクロンは1989年6月、エスゾピクロンは2012年4月、トリアゾラムは1983年4月より製造販売が開始されています。

ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン及びトリアゾラムについては、米国において睡眠剤による睡眠随伴症状等の注意喚起について添付文書が全般的に改訂されたことから、その内容及び本邦における副作用報告の状況を踏まえ一層の注意を促すために、2007年6月に警告等に睡眠随伴症状の発現を注意喚起する改訂が行われています。エスゾピクロンについては、2012年1月の承認時より警告等で睡眠時随伴症状の注意喚起をしています。

今般、これら不眠症治療薬による睡眠随伴症状の既往歴のある患者へ更なる安全対策措置が必要と判断し、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂を指示しましたので、その内容を紹介します。

睡眠随伴症状の薬理的発現メカニズムに関する公表文献及び国内症例の集積状況等を調査した結果、以下の点から、厚生労働省はゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン及びトリアゾラムの製造販売業者に対し、2022年7月に「本剤により睡眠随伴症状（夢遊症状等）として異常行動を発現したことがある患者」への使用を禁忌とするよう使用上の注意改訂の指示をしました。

- ・ 薬剤による睡眠随伴症状の既往歴のある患者では再発の危険性は排除できず、二次的に発現し得る重篤な自傷・他傷、事故の可能性は予測困難であり、また副作用発現時に意識がない又は意図的制御が及ばないと考えられる。
- ・ 薬剤の減量や発生時の制御に確実性はなく、現状被疑薬の中止が睡眠随伴症状再発の可能性を回避できる最善策とされている。
- ・ 睡眠随伴症状関連の国内症例が集積している。

- ・半減期等の薬理特性より睡眠随伴症状を発現しやすいとの報告がある。

また、エスゾピクロンについては、睡眠随伴症状関連の国内症例の集積がないこと等を考慮し、厚生労働省はエスゾピクロンの製造販売業者に対し、「本剤により睡眠随伴症状（夢遊症状等）として異常行動を発現したことがある患者」には投与の中止を検討するよう「慎重投与」の項（新記載要領に基づく場合は「特定の背景を有する患者に関する注意」の項）にて注意喚起するよう、指示しました。

今回の改訂の趣旨をご理解いただき、電子添文をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き適正使用にご協力をお願いいたします。

3 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」「使用上の注意の改訂について（その334）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 394 号をご覧ください。

続いて、395 号の 1 番目は「リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用に関する「使用上の注意」の改訂について」です。

リオシグアトは、「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として本邦で製造販売承認されており、ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」という。）プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル硫酸塩）との併用が禁忌とされていました。

今般、令和 4 年 8 月 30 日に開催された令和 4 年度第 10 回安全対策調査会における審議を踏まえ、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の禁忌及び併用禁忌等の見直しを行いましたので、その内容を紹介します。

薬物相互作用試験及び *in vitro* 試験等の結果、有害事象症例報告、関連する公表文献、ガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況等を調査した結果、以下の点から、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用禁忌を解除し、併用注意とすることは差し支えないと判断されました。

- ・リオシグアト単独投与と比較して、HIV プロテアーゼ阻害剤併用時のリオシグアトの曝露量は 1.3 倍程度増加したものの、リオシグアトは低用量から開始して患者の状態に応じて用量調整する薬剤であることから、通常の開始用量より低用量から開始することにより安全域の確保が可能であること。
- ・海外の添付文書において、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤は併用禁忌とされておらず、有害事象報告、公表文献等においても併用に関して臨床上的特段の懸念がある内容は確認できなかったこと。
- ・リオシグアトと抗 HIV 薬との薬物相互作用試験において、併用時の安全性に特段の問題は認められていないこと。

ただし、併用する場合にはリオシグアトの通常の開始用量より低用量（1回 0.5mg 1日 3回）からの開始又は必要に応じた減量の考慮を行うことについて注意喚起を行うこととされました。

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、リオシグアトと HIV プロテアーゼ阻害剤の併用を行う際には、電子化された添付文書をよく御確認の上、慎重に御判断いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

2 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」「使用上の注意の改訂について（その 335）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 395 号をご覧ください。

冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。