

各科診療科長

各科診療科副科長

各医局長 殿

看護婦長

# Drug Information News

平成16年2月17日

NO. 130

## 目次

- |                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. 医薬品・医療用具等安全性情報（No. 197）<br/>……厚生労働省医薬局安全対策課より</p> <p>2. 添付文書の改訂 ……メーカー通知より</p> <p>3. 腎障害時における抗生物質、抗菌薬、抗ウイルス薬の投与について</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

薬剤部HP (<http://www2.oita-med.ac.jp/yakub/index2.htm>) に

内容を掲載しています。



大分医科大学医学部附属病院薬剤部DI室  
(内線:6108 E-mail:DI@med-oita-u.ac.jp)

## 1. 医薬品・医療用具等安全性情報 No.197

(詳細は厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/01/h0129-1.html>)

### 情報の概要

#### 1. 卵胞ホルモン製剤の長期投与と安全性について

##### (1) 経緯

平成 14 年 7 月、米国国立心肺血管研究所 (National Heart, Lung and Blood Institute) は、Women's Health Initiative (以下「WHI」という) の研究の一部である「閉経期女性を対象とした結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロンの配合剤のリスクとベネフィットを評価する臨床試験」を中止した。これを受け、医薬品・医療用具等安全性情報 No.182 (平成 14 年 10 月号) に「卵胞ホルモン/黄体ホルモン併用長期投与と安全性について」の記事を掲載し、安全性にかかわる情報を提供してきたところである。

その後、中止された WHI study について、主要評価項目であった冠動脈性心疾患だけでなく、脳卒中、乳癌、痴呆及び認知障害のリスクに関する研究成績が公表された。また、時期を同じくして、英国で実施されたホルモン補充療法と乳癌のリスクに関する Million women study の疫学調査結果が公表された。なお、WHI では、中止された試験以外にもいくつかの試験が進行中であり、順次試験結果が公表される予定である。

##### (2) 安全対策

平成 15 年 10 月までに公表された WHI の試験成績及び平成 15 年 8 月に公表された Million women study の試験結果について、専門家の意見も踏まえて検討した結果、卵胞ホルモン製剤のうち長期に使用される可能性のある更年期障害または骨粗鬆症の効能を有する製剤について、使用上の注意を改訂し、医療関係者に情報提供することとした。

HRT と乳癌の危険性については、WHI study と Million women study の試験成績について「その他の注意」の項に記載した。両試験成績とも、1 年以内の短期で、乳癌の危険性が上昇し、投与期間が長くなるにつれその危険性が高くなることを報告している。これらの報告を踏まえ、投与前に乳房検診及び婦人科検診を実施すること及び投与に際して患者にリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないことを「重要な基本的注意」の項に記載した。

HRT と冠動脈性心疾患及び脳卒中の危険性については、WHI study の試験成績について情報提供するとともに、動脈性の血栓塞栓疾患又はその既往歴のあ

る患者を禁忌に設定した。

HRT と痴呆の危険性については、WHI study の試験成績について「その他の注意」の項に記載した。

なお、骨粗鬆症の効能を有する卵胞ホルモン製剤のうち、エストラジオール貼付剤（エストラム M, エストラナ）については用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「投与後 6 ヶ月～1 年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合は投与を中止し、他の療法を考慮すること」が記載されているが、同様の注意事項を他の骨粗鬆症の効能を有する卵胞ホルモン製剤に追記した。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

#### 〈結合型エストロゲン〉

[禁忌] 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者

[慎重投与] 子宮内膜症のある患者、乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房超音波像に異常がみられた患者、全身性エリテマトーデスの患者

[重要な基本的注意] 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。

外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の投与にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないこと。

[その他の注意] （この子宮内膜癌発生の危険性を軽減させる意味から、子宮のある患者に対して、本剤を長期にわたって使用する場合は、黄体ホルモン剤との併用が望ましい。ただし、黄体ホルモン剤を長期間併用した閉経期以降の婦人では、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、乳癌を発生する危険性が対照群の婦人に比較して、わずかながら統計的有意差をもって高くなるとの臨床試験の報告がある。を削除）

#### ホルモン補充療法（HRT）と乳癌の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある。また、英国における疫学調査の

結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00 倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1 年未満：1.45 倍、1～4 年：1.74 倍、5～9 年：2.17 倍、10 年以上：2.31 倍）との報告がある。

#### HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群に比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある。

#### HRT と脳卒中の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある。

#### HRT と痴呆の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、アルツハイマーを含む痴呆の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある。

### **〈エストロゲン製剤（貼付剤を除く）（更年期障害の効能を有する製剤）〉**

**〔禁忌〕** 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者

**〔慎重投与〕** 子宮内膜症のある患者、乳癌家族素因が強い患者、房結節のある患者、腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者、術前又は長期臥床状態の患者、全身性エリテマトーデスの患者

**〔重要な基本的注意〕** 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。

外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の投与にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないこと。

**〔その他の注意〕**（この子宮内膜癌発生の危険性を軽減させる意味から、子宮のある患者に対して本剤を長期にわたって使用する場合は、黄体

ホルモン剤との併用が望ましい。

ただし、結合型エストロゲンと黄体ホルモン剤を長期間併用した閉経期以降の婦人では、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、乳癌を発生する危険性が対照群の婦人に比較して、わずかながら統計的有意差をもって高くなるとの臨床試験の報告がある。  
(を削除)

#### ホルモン補充療法（HRT）と乳癌の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある。また、英国における疫学調査の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00 倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1 年未満：1.45 倍、1～4 年：1.74 倍、5～9 年：2.17 倍、10 年以上：2.31 倍）との報告がある。

#### HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群に比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある。

#### HRT と脳卒中の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある。

#### HRT と痴呆の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む痴呆の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある。

#### **〈エストラジール製剤（貼付剤）（更年期障害の効能を有する製剤）〉**

**〔禁忌〕** 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者

**〔慎重投与〕** 子宮内膜症のある患者  
術前又は長期臥床状態の患者  
全身性エリテマトーデスの患者

**〔重要な基本的注意〕** 使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、使用開始後は定期的に乳房検診並びに婦

人科検診を行うこと。

外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないこと。

[その他の注意] (これらの危険性を軽減させる意味から、子宮のある患者に対して、本剤による治療を行う際には、黄体ホルモン剤との併用が望ましい。ただし、結合型エストロゲンと黄体ホルモン剤を長期間併用した閉経期以降の婦人では、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、乳癌を発生する危険性が対照群の婦人に比較して、わずかながら統計的有意差をもって高くなるとの臨床試験の報告がある。 を削除)

#### ホルモン補充療法（HRT）と乳癌の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある。また、英国における疫学調査の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00 倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1 年未満：1.45 倍、1～4 年：1.74 倍、5～9 年：2.17 倍、10 年以上：2.31 倍）との報告がある。

#### HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群に比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある。

#### HRT と脳卒中の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある。

#### HRT と痴呆の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む痴呆の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある。

## ＜エストロール製剤（更年期障害及び老人性骨粗鬆症の効能を有する製剤）＞

[用法・用量に関連する使用上の注意] 「老人性骨粗鬆症」に本剤を投与する場合、投与後 6 ヶ月～1 年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。

[禁 忌] 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者

[慎重投与] 子宮内膜症のある患者、乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者、術前又は長期臥床状態の患者、全身性エリテマトーデスの患者

[重要な基本的注意] 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。

外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の投与にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないこと。

[その他の注意]（この子宮内膜癌発生の危険性を軽減させる意味から、子宮のある患者に対して卵胞ホルモン剤を長期にわたって使用する場合は、黄体ホルモン剤との併用が望ましい。

ただし、結合型エストロゲンと黄体ホルモン剤を長期間併用した閉経期以降の婦人では、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、乳癌を発生する危険性が対照群の婦人に比較して、わずかながら統計的有意差をもって高くなるとの臨床試験の報告がある。 を削除）

## ホルモン補充療法（HRT）と乳癌の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある。また、英国における疫学調査の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌にな

る危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00 倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1 年未満：1.45 倍、1～4 年：1.74 倍、5～9 年：2.17 倍、10 年以上：2.31 倍）との報告がある。

#### HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群に比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある。

#### HRT と脳卒中の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある。

#### HRT と痴呆の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む痴呆の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある。

### <エストロール製剤（更年期障害の効能を有し、骨粗鬆症の効能を有しない製剤）>

[禁 忌] 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者

[慎重投与] 子宮内膜症のある患者、乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者、術前又は長期臥床状態の患者、全身性エリテマトーデスの患者

[重要な基本的注意] 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。

外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の投与にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないこと。

[その他の注意]（この子宮内膜癌発生の危険性を軽減させる意味から、子宮のある患者に対して卵胞ホルモン剤を長期にわたって使用する場合は、黄体ホルモン剤との併用が望ましい。



ただし、結合型エストロゲンと黄体ホルモン剤を長期間併用した閉経期以降の婦人では、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、乳癌を発生する危険性が対照群の婦人に比較して、わずかながら統計的有意差をもって高くなるとの臨床試験の報告がある。を削除)

#### ホルモン補充療法（HRT）と乳癌の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある。また、英国における疫学調査の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00 倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1 年未満：1.45 倍、1～4 年：1.74 倍、5～9 年：2.17 倍、10 年以上：2.31 倍）との報告がある。

#### HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群に比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある。

#### HRT と脳卒中の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある。

#### HRT と痴呆の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む痴呆の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある。

## 2.重要な副作用等に関する情報

前号（医薬品・医療用具等安全性情報 No.196）以降に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等に関する情報を紹介する。（詳細は厚生労働省 HP もしくは DI 室まで）

### [内容]

#### 1.塩酸テルビナフィン（経口剤）（その他の化学療法剤:抗真菌剤:ラシール錠 125mg）

警告：重篤な肝障害（肝不全，肝炎，胆汁うっ滞，黄疸等）及び汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。本剤を使用する場合には，投与前に肝機能検査及び血液検査を行い，本剤の投与中は随伴症状に注意し，定期的に肝機能検査及び血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。

重要な基本的注意： 重篤な肝障害（肝不全，肝炎，胆汁うっ滞，黄疸等）があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。重篤な肝障害は主に投与開始後2ヵ月以内にあらわれるので，投与開始後2ヵ月間は月1回の肝機能検査を行うこと。また，その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。

汎血球減少，無顆粒球症及び血小板減少があらわれることがあるので，定期的に血液検査（血球数算定，白血球分画等）を行うなど観察を十分に行うこと。

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので，本剤の投与中は観察を十分に行うこと。

副作用（重大な副作用）： 重篤な肝障害（肝不全，肝炎，胆汁うっ滞，黄疸等）：発疹，皮膚そう痒感，発熱，悪心・嘔吐，食欲不振，倦怠感等の随伴症状に注意するとともに，投与開始後2ヵ月間は月1回の肝機能検査を行うこと。また，その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

横紋筋融解症：横紋筋融解症が現れることがあるので，観察を十分に行い筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

## 2)グルコン酸クロルヘキシジンを含む製剤（口腔内適応を有する製剤）

販売名（会社名）：ガム・CHX 洗口液（サンスター）、コンクール＜F＞（加藤翠松堂製薬）、

薬用リーチ洗口液 fp（ジ ョンソン & ジ ョンソン）、ラカルト（エスエス製薬）他

薬効分類等：薬用はみがき類、洗口液、含そう薬、歯痛・歯槽膿漏薬

### 《使用上の注意》

#### ●医薬部外品

使用上の注意として次の事項を、製品に添付する文書又はその容器若しくは被包に記載すること。

- 1) 口の中に傷やひどいただれのある人は使用しないでください。
- 2) 本剤又はグルコン酸クロルヘキシジンでアレルギー症状を起こしたことのある人は使用しないでください。
- 3) 使用中にじんましん、息苦しさなどの異常があらわれた場合には直ちに使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。特に、アレルギー体質の人や、薬などで発疹などの過敏症状を経験したことがある人は、十分注意して使用してください。

#### ●一般用医薬品（下線部追加改訂部分）

〔してはいけないこと〕 次の人は使用しないこと

本剤又はグルコン酸クロルヘキシジンによるアレルギー症状を起こしたことがある人。

口の中に傷やひどいただれのある人。

〔相談すること〕 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談すること

使用後、次の症状があらわれた場合

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けること。

ショック（アナフィラキシー）：使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。