



医薬品安全性情報 Vol.13 No.22 (2015/11/05)

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> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2015年8月FDA承認分) 2

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

- Drug Safety Update Vol.9, No.2, 2015
 - プロトンポンプ阻害薬: 亜急性皮膚エリテマトーデスのごくまれなリスク 5
 - Pseudoephedrine および ephedrine: 英国での濫用リスク管理に関する更新情報 8

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される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○○○は当該国における商品名を示し、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。

各国規制機関情報

Vol.13 (2015) No.22 (11/05) R01

【 米FDA 】

●医薬品の安全性に関する表示改訂の概要 (2015年8月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes – August 2015

FDA MedWatch

通知日: 2015/09/10

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm460662.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリストを掲載している^A。

略号: BW (Boxed Warning): 枠組み警告, C (Contraindications): 禁忌, W (Warnings): 警告,

P (Precautions): 使用上の注意, AR (Adverse Reactions): 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Actimmune (Interferon gamma-1b)			○	○	○	
Adcetris (brentuximab vedotin)			○	○	○	
Botox (onabotulinumtoxin A)			○	○		
Copegus (ribavirin) Tablets			○	○	○	
Daytrana (methylphenidate transdermal system)			○	○		
Geodon (ziprasidone) Capsules Geodon (ziprasidone mesylate) Injection Geodon (ziprasidone hydrochloride) Oral Suspension			○	○		
Gilenya (fingolimod) Capsules			○	○		
Glyxambi (linagliptin and empagliflozin) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Helidac Therapy (bismuth subsalicylate /metronidazole/tetracycline hydrochloride)			○	○		

^A FDAの本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目や、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。表中の*は、複数の製品で同じ表示改訂があったことを示す。(訳注)

Implanon (etonogestrel implant)			○	○		
Januvia (sitagliptin) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Janumet (sitagliptin and metformin) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Janumet XR (sitagliptin and metformin extended release) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Jentaduetto (linagliptin and metformin) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Kazano (alogliptin and metformin) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Kombiglyze XR (saxagliptin and metformin extended release) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Lotensin HCT (benazepril hydrochloride /hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Increased risk for angiodema</i>			○	○	○	
Mircera (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)			○	○		
Myrbetriq (mirabegron) Extended-release Tablets			○	○	○	
Nesina (alogliptin) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Nexplanon (etonogestrel implants)			○	○		
Onglyza (saxagliptin) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Oseni (alogliptin and pioglitazone) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Prestalia (perindopril arginine/amlodipine besylate) Tablets <i>*Increased risk for angiodema</i>			○	○	○	
Prinivil (lisinopril) Tablets <i>*Increased risk for angiodema</i>			○	○	○	
Sovaldi (sofosbuvir) Tablets			○	○		
Sprycel (dasatinib) Tablets			○	○	○	
Tegretol (carbamazepine) Tablets, Chewable Tablets, Oral Suspension, and Tegretol-XR (carbamazepine extended-release) Tablets			○	○		

Thalomid (thalidomide) Capsules			○	○		
Tradjenta (linagliptin) <i>*Severe and Disabling Arthralgia</i>			○	○		
Vaseretic (enalapril maleate/hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Increased risk for angiodema</i>			○	○	○	
Vasotec (enalapril maleate) Tablets <i>*Increased risk for angiodema</i>			○	○	○	
Xtandi (enzalutamide) Capsules			○	○		
Zelboraf (vemurafenib) Tablets			○	○	○	
Zestoretic (lisinopril/hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Increased risk for angiodema</i>			○	○	○	
Zestril (lisinopril) Tablets <i>*Increased risk for angiodema</i>			○	○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Tivicay (dolutegravir) Tablets				○	○	
Triumeq (abacavir/dolutegravir/lamivudine)				○	○	
Xenical (orlistat) Capsules				○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Doribax (doripenem) for Injection					○	
Synarel (nafarelin acetate) Nasal Solution					○	
Teflaro (ceftaroline fosamil) for Injection					○	
Yervoy (ipilimumab), Injection					○	

Vol.13 (2015) No.22 (11/05) R02

【 英MHRA 】

●プロトンポンプ阻害薬:亜急性皮膚エリテマトーデスのごくまれなリスク

Proton pump inhibitors: very low risk of subacute cutaneous lupus erythematosus

Drug Safety Update Vol.9, No.2, 2015

通知日:2015/09/08

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/459148/Drug_Safety_Update_-_September_2015_pdf.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/proton-pump-inhibitors-very-low-risk-of-subacute-cutaneous-lupus-erythematosus>

プロトンポンプ阻害薬(PPI)^Aは、亜急性皮膚エリテマトーデス(SCLE)^Bのごくまれな発現との関連が示されている。SCLEは、日光裸露部に発現することのある非瘢痕性の皮膚症である。



◇PPIを使用中の患者で、特に皮膚の日光裸露部に、関節痛を伴う病変が発現した場合の注意事項:

- 患者に対し、皮膚を日光に曝さないよう助言すること。
- 診断時に亜急性皮膚エリテマトーデス(SCLE)の可能性を考慮すること。
- 重篤な胃酸関連疾患のため必要不可欠である場合を除き、PPIの使用中止を検討すること。いずれかのPPIによりSCLEを発現した患者は、別のPPIでも同じ反応が起こるリスクがあると考えられる。
- 多くの場合、PPIの退薬により症状は消失する。しかしながら、数週間または数カ月後でも寛解の徴候が現れなかった場合に限り、SCLEの治療のためステロイドの外用薬または全身投与が必要となることがある。

PPIを含め、医薬品使用との関連が疑われる副作用はすべてYellow Card^Cにより報告すること。



◇プロトンポンプ阻害薬(PPI)について

PPIは胃酸分泌抑制薬であり、逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群など、胃酸関連疾患の管理に広く使われている。英国では以下のPPIが販売されている:

- esomeprazole
- lansoprazole

^A proton pump inhibitor

^B subacute cutaneous lupus erythematosus

^C Yellow Card Scheme 有害反応オンライン報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

- omeprazole
- pantoprazole
- rabeprazole

◇亜急性皮膚エリテマトーデス(SCLE)について

SCLEは、多環状落屑性紅斑、または融合性の丘疹落屑性病変を特徴とし、関節痛を伴うことがある。SCLEの診断には、皮膚生検(蛍光抗体直接法など)や血清学的検査(抗Ro抗体、抗SS-A抗体^Dの有無など)が用いられる。

薬剤性SCLEは、薬剤への曝露の数週間後、数カ月後、ときには数年後に発現することがある。

◇関連を示すエビデンス

PPIが広範に使用されていることを考えれば、SCLEの報告症例はごく少数である。とは言え、臨床医学論文によるエビデンスや、Yellow Card Schemeなどを介して医薬品規制当局に報告された症例からのエビデンスは、PPIとSCLEとの因果関係を支持している。この因果関係に関し、医療従事者、患者、介護者向けの助言を盛り込んで製品情報が改訂される。

患者レジストリと処方箋薬レジストリとをリンクさせたスウェーデンでの症例対照研究で、PPI使用患者でのSCLEの発現リスクは、一般集団に比べ、ほぼ3倍高いと推定された[オッズ比 2.9, 95%信頼区間(CI) [2.0~4.0]]¹⁾。

デンマークの大学病院において、皮膚科患者のカルテをレビューしたところ、PPI使用と関連のあったSCLEが19年間に19例特定された。このうち3例はPPIが原因であることが確定的(definite)、14例はPPIが原因である可能性が高い(probable)と分類された²⁾。

臨床医学論文では、PPI使用後のSCLE発現症例がさらに17例報告されている³⁻⁸⁾。

累積すると、文献レビューからの症例、およびPPIの販売承認取得者が医薬品規制当局に提出した症例報告のうち、36例にpositive dechallenge (PPIの使用中止後SCLEが消失した)、4例にpositive rechallenge (最初にSCLEを引き起こしたPPIとは別のPPIの使用によりSCLEが再発した)がみられた。

文 献

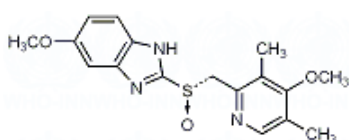
- 1) Grönhagen CM and others. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 296–305.
- 2) Sandholdt LH and others. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2014; 170: 342–51.
- 3) Almeyadh M and others. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors. *Dermatology* 2013; 226: 119–23.

^D シェーグレン症候群に関連する抗体

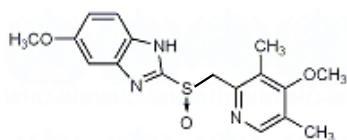
- 4) Reich A, Maj J. Subacute cutaneous lupus erythematosus due to proton pump inhibitor intake: case report and literature review. *Arch Med Sci* 2012; 8: 743–47.
- 5) McCourt C and others. Anti-Ro and anti-La antibody positive subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) induced by lansoprazole. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 860–61.
- 6) Panting KJ et al. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 733–34.
- 7) Dam C, Bygum A. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 87–89.
- 8) Bracke A and others. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: two cases. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 353–54.

薬剤情報

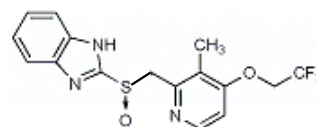
- ◎Esomeprazole〔エソメプラゾールマグネシウム水和物, Esomeprazole Magnesium Hydrate, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
 ※ラセミ体である omeprazole の一方の光学異性体を含む。
- ◎Lansoprazole〔ランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Omeprazole〔オメプラゾール (JP), Omeprazole Sodium, オメプラゾールナトリウム, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pantoprazole〔パントプラゾールナトリウム水和物, Pantoprazole Sodium Hydrate, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕海外:発売済
- ◎Rabeprazole〔ラベプラゾールナトリウム (JP), Rabeprazole Sodium, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



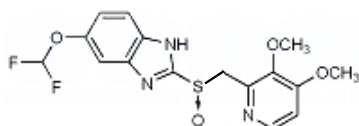
Esomeprazole



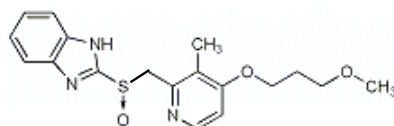
Omeprazole



Lansoprazole



Pantoprazole



Rabeprazole

Vol.13 (2015) No.22 (11/05) R03

【 英MHRA 】

●Pseudoephedrine および ephedrine: 英国での濫用リスク管理に関する更新情報

Pseudoephedrine and ephedrine: update on managing risk of misuse in the UK

Drug Safety Update Vol.9, No.2, 2015

通知日: 2015/09/08

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/459148/Drug_Safety_Update_-_September_2015_pdf.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/pseudoephedrine-and-ephedrine-update-on-managing-risk-of-misuse-in-the-uk>

英国では、pseudoephedrineおよびephedrineの濫用リスクを管理する上で、販売規制策の実施、およびそれに加えて薬局薬剤師による自主的取り組みが、重要な役割を果たしている。



Pseudoephedrineおよびephedrineは鼻のうっ血除去薬として用いられており、薬局で購入できる。MHRAは2007～2008年に、pseudoephedrineおよびephedrineの使用制限を開始した。Pseudoephedrineおよびephedrineを含有する医薬品が、クラスAの規制薬物^Aであるmethylamphetamineの密造に使用される可能性のあることが懸念されていたためである。

◇販売制限

パブリックコメントの結果を受けて医薬品委員会 (Commission on Human Medicines: CHM) が勧告を行った後、2008年4月^Bから以下のような販売制限がpseudoephedrineおよびephedrineの濫用リスク管理のため実施されている。

- 720 mgを超えるpseudoephedrine, または180 mgを超えるephedrineを含有する製品を、処方箋なしで販売、供給することは違法である。
- 組合せ医薬品では、含有されるpseudoephedrineが合計720 mgを超える場合、またはephedrineが合計180 mgを超える場合、処方箋なしで販売、供給することは違法である。
- Pseudoephedrine含有医薬品とephedrine含有医薬品を同時に販売、供給することは違法である。

さらに、Royal Pharmaceutical Society^Cは、pseudoephedrineおよびephedrineの販売・供給は、薬剤

^A 英国の薬物濫用法 (Misuse of Drugs Act) では、規制薬物を3つのクラス(A, B, C)に分けている。クラスAの薬物が最も有害性が高い。(訳注)

^B Drug Safety Update March 2008の記事を参照:

<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20131203161859/http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087857>

^C Royal Pharmaceutical Societyのウェブサイト <http://www.rpharms.com/home/home.asp>

師、もしくは適切な訓練を受けた薬局スタッフが薬剤師の監督下で行うよう、勧告している。

◇継続的モニタリング

CHMは、濫用問題に対するこれらの対策と、その抑制効果を継続的にレビューしている (Drug Safety Update October 2012^DおよびPublic Assessment Report October 2012^Eを参照)。

◇販売制限の効果:2015年のレビュー

2013年6月～2015年3月に、薬局から少数の不審な行為が報告されたが、それらは定められた手順に従って対処された。医薬品からmethamphetamineが製造されたエビデンスはなかった。販売制限は引き続き濫用リスクの管理に役立っていることが、エビデンスから示唆されている。詳細な情報は“Pseudoephedrine and ephedrine: managing the risk of medicines misuse – September 2015”^Fを参照。

販売規制策の実施、およびそれに加えて薬局薬剤師による自主的取り組みは、pseudoephedrineおよびephedrineの濫用リスクの管理に重要な役割を果たしている。薬剤師が行っているモニタリング、教育、および啓蒙活動のレベルをこのまま維持するよう推奨する。これらの対策の成否は薬剤師にかかっており、薬剤師はpseudoephedrineおよびephedrineの濫用リスクの管理に大きく貢献している。

◇関連情報

Pseudoephedrineおよびephedrineに関し、Royal Pharmaceutical Societyが発行している簡略な手引書は以下のサイトを参照。

https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/55ed63c6e5274a151e000003/RPS_pseudoephedrine_ephedrine_guidance_Nov_2014.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.7 No.18 (2009/09/03), Vol.5 No.23 (2007/11/15), Vol.5 No.11 (2007/05/31),
【米FDA】Vol.5 No.02 (2006/01/25)

薬剤情報

©Ephedrine〔エフェドリン塩酸塩, Ephedrine Hydrochloride (JP), アドレナリン受容体刺激薬, 充血除去薬, 気管支拡張・鎮咳薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※EphedrineはINN表記ではなくWHOのATC分類による表記。

^D <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pseudoephedrine-and-ephedrine-update-on-managing-risk-of-misuse>

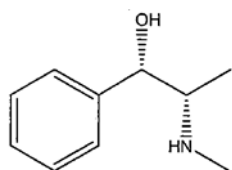
^E <http://www.mhra.gov.uk/safety-public-assessment-reports/CON221606>

^F <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/s-par/documents/websiteresources/con586561.pdf>

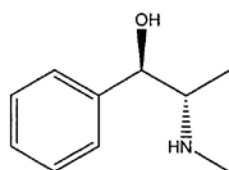
◎Pseudoephedrine〔塩酸プソイドエフェドリン, Pseudoephedrine Hydrochloride(局外規), アドレナリン受容体刺激薬, 充血除去薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※Pseudoephedrineはエフェドリンの4種類の立体異性体の1つで, 鼻粘膜血管収縮作用があるが, 気管支拡張作用はほとんどない。

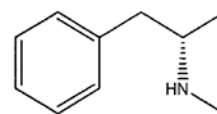
◎Metamfetamine〔メタンフェタミン塩酸塩, Methamphetamine Hydrochloride(JP)〕, Methylamphetamine Hydrochloride(BP), 中枢神経刺激薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



Pseudoephedrine



Ephedrine



Methylamphetamine

※国内では, 平成26年6月4日(薬食発0604第2号)付で, 「薬事法施行規則第15条の2の規定に基づき濫用等のおそれのあるものとして厚生労働大臣が指定する医薬品(告示)の施行について」が発出されている。

http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/sankou_1.pdf

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子