



医薬品安全性情報 Vol.14 No.06 (2016/03/24)

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)】

- 2015年1～3月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報..... 2
- 2015年4～6月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報..... 4
- 2015年7～9月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報..... 7

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2016年1月11～14日PRAC会議での採択分..... 10

【カナダHealth Canada】

- Health Product InfoWatch - February 2016
 - Pseudoephedrine:虚血性大腸炎..... 13

「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。

['ooo']のooo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.14 (2016) No.06 (03/24) R01

【米FDA】

●2015年1～3月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between January – March 2015

Surveillance

通知日: 2016/02/05

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm484290.htm>

表は、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベースを用いて、2015年1～3月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報、およびその製品名を示したものである^B。

表:FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

製品名(一般名)または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報	追加情報(2016年1月13日時点)
Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir)錠剤, Olysio (simeprevir)カプセル, Sovaldi (sofosbuvir)錠剤	不整脈, 徐脈	製品表示および患者向け添付文書(patient package insert)の「警告および使用上の注意」, 「副作用」, および「薬物相互作用」の項を改訂し, C型肝炎治療薬(ledipasvir/sofosbuvir合剤[‘Harvoni’], あるいはsofosbuvir[‘Sovaldi’]+他の直接作用型抗ウイルス薬)と抗不整脈薬のamiodaroneの併用により, 重篤な症候性徐脈が起こり得ることを記載。 [‘Harvoni’]の製品表示参照 ^C 。 [‘Olysio’]の製品表示参照 ^D 。 [‘Sovaldi’]の製品表示参照 ^E 。 [‘Harvoni’]および[‘Sovaldi’]に関するDrug Safety Communication (2015年3月24日)参照 ^F 。
Juxtapid (lomitapide mesylate)カプセル	REMS ^G の効果がみられない。	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。

^A FDA Adverse Event Reporting System

^B 重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報に関する説明は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)を参照。(訳注)

^C http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205834s006lbl.pdf

^D http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205123s006lbl.pdf

^E http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s002lbl.pdf

^F 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.09 (2015/05/07) 参照。

^G Risk Evaluation and Mitigation Strategy (リスク評価・軽減対策) (訳注)

Juxtapi (lomitapide mesylate) カプセル	重度の下痢	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。
Myalept (metreleptin) 注射液	アナフィラキシー	製品表示の「警告および使用上の注意」および「禁忌」の項を改訂し、アナフィラキシーを記載。 [‘Myalept’]の製品表示参照 ^H 。
Noxafil (posaconazole) 時限放出型錠剤, 経口懸濁液, および注射液	製品表示に関連した用法・用量の過誤(経口用製剤のみ)	製品表示の「用法および用量」の項を改訂し, 時限放出型錠剤と経口懸濁液は用量が異なるため代替可能ではないという情報を記載。また, 外側のカートン/容器に今後“attention”の文言が記載される。 [‘Noxafil’]の製品表示参照 ^I 。 [‘Noxafil’]に関するDrug Safety Communication (2016年1月4日) ^J
Pomalyst (pomalidomide) カプセル	肝毒性	肝毒性を記載するため, 製品表示の「警告および使用上の注意」の項を改訂した。 [‘Pomalyst’]の製品表示参照 ^K 。
Tyvaso (treprostinil) 吸入液	ネブライザーのバッテリーの過熱	2013年4月からバッテリーパックのデザインが変更され, 新しいネブライザーにはすべてこのパックが使用されている。 すでに流通しているネブライザーは新バッテリーパックと交換済みである。2015年6月までに, 米国内の[‘Tyvaso’]使用患者はすべて新バッテリーパックへの切り替えを終えているべきである。 スポンサーは, 新バッテリーパックについて, 過熱問題のクレームは受けていないと報告している。

^H http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125390s010lbl.pdf

^I http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf

^J <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm479352.htm>

^K http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204026s005s006s008lbl.pdf

Vol.14 (2016) No.06 (03/24) R02

【 米FDA 】

●2015年4～6月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between April – June 2015

Surveillance

通知日: 2016/02/05

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm484292.htm>

表は、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベースを用いて、2015年4～6月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報、およびその製品名を示したものである^B。

表:FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

製品名(一般名), または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報(2016年1月13日時点)
Acetaminophen	小児による誤飲	「小児用のacetaminophen含有OTC経口服液剤に関するガイダンス最終版」(2015年8月4日)参照 ^C 。
Bloxiverz (neostigmine methylsulfate) 注射液, Vazculep (phenylephrine HCl) 注射液	製品選択過誤の可能性	カートンおよびバイアルの表示デザインが改訂されて[‘Vazculep’]と[‘Bloxiverz’]が区別しやすくなった。 [‘Vazculep’]の医療従事者向けレター(2015年5月)参照 ^D 。
Brintellix (vortioxetine) 錠剤, Brilinta (ticagrelor) 錠剤	商品名の混同	FDAは、規制措置が必要か否か評価中である。 Brintellix & Brilintaに関するDrug Safety Communication(2015年7月30日)参照 ^E 。
Calcium carbonate	ミルク・アルカリ症候群 (高カルシウム血症)	FDAは、規制措置が必要か否か評価中である。
Daliresp (roflumilast) 錠剤	女性化乳房	女性化乳房について記載するため「市販後報告」の項を改訂。 [‘Daliresp’]の製品表示参照 ^F 。

^A FDA Adverse Event Reporting System

^B 重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報に関する説明は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)を参照。(訳注)

^C <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM417568.pdf>

^D http://vazculep.com/82584_Vazculep_Ltr.pdf

^E <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm456341.htm>

^F http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022522s006lbl.pdf

<p>Daytrana (methylphenidate)パッチ剤</p>	<p>化学物質による白斑</p>	<p>化学物質による白斑について記載するため「警告および使用上の注意」の項を改訂。</p> <p>['Daytrana']の製品表示参照^G。 ['Daytrana']に関するDrug Safety Communication (2015年6月24日)参照^H。</p>
<p>ヨード造影剤: • iodipamide meglumine • iothalamate meglumine • diatrizoate meglumine • iopamidol • iohexol • ioversol • ioxilan • iopromide • iodixanol 注射液</p>	<p>ヨード造影剤に関連した下記のような重度の皮膚有害反応: • スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)^I • 中毒性表皮壊死症(TEN)^J • 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応(DRESS症候群)^K • 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)^L</p>	<p>FDAは、規制措置が必要か否か評価中である。</p>
<p>Chlorhexidine gluconate OTC外用薬: スポンジ, スクラブ液, アルコール含有溶液, 手洗い用消毒液, 外用定量噴霧剤など</p>	<p>過敏反応/アナフィラキシー</p>	<p>FDAは、規制措置が必要か否か評価中である。</p>
<p>Proglycem (diazoxide) カプセル, 懸濁液</p>	<p>肺高血圧症</p>	<p>肺高血圧症を記載するため、製品表示の「警告」、「使用上の注意」、および「副作用」の項を改訂した。</p> <p>['Proglycem']の製品表示参照^M。 ['Proglycem']に関するDrug Safety Communication (2015年7月16日)参照^N。</p>

^G http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021514s023lbl.pdf

^H <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm452244.htm>

^I Stevens-Johnson Syndrome

^J Toxic Epidermal Necrolysis

^K Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

^L Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

^M http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/017453s020lbl.pdf

^N 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.18 (2015/09/10) 参照。

<p>SGLT2阻害薬: <ul style="list-style-type: none"> • dapagliflozin • empagliflozin • canagliflozin 単剤および合剤</p>	<p>脳卒中および血栓塞栓症</p>	<p>FDAは、規制措置が必要か否か評価中である。</p>
<p>Tramadol hydrochloride (HCl) 製品: 徐放カプセル, 錠剤, 徐放錠</p>	<p>呼吸抑制, および CYP2D6による代謝速度が速い (ultra-rapid metabolism) 場合のリスク</p>	<p>FDAは規制措置が必要か否か, 評価を継続中である。 [‘Tramadol’]に関するDrug Safety Communication (2015年9月21日)参照^o。</p>
<p>腫瘍壊死因子 (TNF)^p阻害薬: <ul style="list-style-type: none"> • certolizumab pegol • etanercept • adalimumab • infliximab • golimumab 注射液</p>	<p>精神医学的障害および神経系障害</p>	<p>FDAは、規制措置が必要か否か評価中である。</p>
<p>Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam) 注射液</p>	<p>用法・用量の問題</p>	<p>有効成分の含量に関し、製品表示およびバイアル/カートンの表示の「用法・用量」の項が改訂された。 [‘Zerbaxa’]の製品表示参照^q。 [‘Zerbaxa’]に関するDrug Safety Communication (2015年5月20日)参照^r。</p>

^o 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.23 (2015/11/19) 参照。

^p Tumor Necrosis Factor

^q http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206829s001lbl.pdf

^r <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm445919.htm>

Vol.14 (2016) No.06 (03/24) R03

【 米FDA 】

●2015年7～9月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between July – September 2015

Surveillance

通知日:2016/02/05

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm484294.htm>

表は、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベースを用いて、2015年7～9月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報、およびその製品名を示したものである^B。

表:FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

製品名(一般名) または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報(2016年1月13日時点)
<ul style="list-style-type: none"> • Articaine hydrochloride (HCl)/ epinephrine bitartrate注射液 • Orabloc (articaine HCl/ epinephrine bitartrate) 注射液 • Septocaine (articaine HCl/ epinephrine bitartrate)注射液, 液剤 	錯感覚および味覚障害	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。
Diabeta (glyburide)錠剤	心血管関連死亡	FDAは現時点で措置は不要と判断した。
ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) ^C 阻害薬: <ul style="list-style-type: none"> • linagliptin • sitagliptin • alogliptin • saxagliptin 単剤および合剤	腎不全	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。

^A FDA Adverse Event Reporting System

^B 重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報に関する説明は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)を参照。(訳注)

^C dipeptidyl peptidase-4

ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) ^C 阻害薬: <ul style="list-style-type: none"> • linagliptin • sitagliptin • alogliptin • saxagliptin 単剤および合剤	口腔内潰瘍形成および 口内炎	口腔内潰瘍形成および口内炎を記載するため、 linagliptin含有製品の添付文書「市販後報告」の 項が改訂された。 [‘Glyxambi’]の製品表示 ^D 参照。 [‘Tradjenta’]の製品表示 ^E 参照。 [‘Jentadueto’]の製品表示 ^F 参照。 FDAは、sitagliptin, alogliptin, およびsaxagliptin の各含有製品について、規制措置が必要か否 か評価中である。
Honest sunscreen lotion SPF 30	サンバーン	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。
Mirvaso (brimonidine tartrate)ゲル	過敏反応, 血管への局 所作用, および全身性 作用 (α 2作動薬の薬理 作用に類似)	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。
ニコチン置換療法: <ul style="list-style-type: none"> • nicotineおよびnicotine polacrilex パッチ剤(経皮システ ム), 吸入剤, スプレー 剤, ガム, トローチ剤 	痙攣発作	[‘Nicorette’]および[‘Nicoderm’]の製品表示 を改訂し, 使用開始前に医師に相談すべき患者 として「痙攣発作の既往のある患者」を追加した。 [‘Nicorette’]の製品表示 ^G 参照。 [‘Nicoderm’]の製品表示 ^H 参照。 FDAは他のニコチン置換療法薬について, 規制 措置が必要か否か評価を継続する。
プロトンポンプ阻害薬: <ul style="list-style-type: none"> • rabeprazole • dexlansoprazole • esomeprazole • lansoprazole • omeprazole • pantoprazole • rabeprazole 単剤および合剤	全身性エリテマトーデス (SLE) ^I	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。
Pseudoephedrine含有製 品(非常に多い)	虚血性大腸炎 ^J	FDAは現時点で措置は不要と判断した。

^D http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206073s0031bl.pdf

^E http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/201280s0121bl.pdf

^F http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/201281s0101bl.pdf

^G http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018612s0761bl.pdf

^H http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020165Orig1s0361bl.pdf

^I Systemic Lupus Erythematosus

^J 医薬品安全性情報本号【カナダHealth Canada】の「Pseudoephedrine: 虚血性大腸炎」の記事を参照。

遺伝子組換えヒト成長ホルモン: • somatropin (rDNA由来)注射液	過敏反応	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。
SGLT2阻害薬: • dapagliflozin • empagliflozin • canagliflozin 単剤および合剤	尿路性敗血症	尿路性敗血症を記載するため、製品表示および患者向け表示の「警告および使用上の注意」、「副作用」、「および「患者カウンセリング情報」の項を改訂した。 製品表示はDrugs@FDAのサイトを参照 ^K 。
Tecfidera (dimethyl fumarate) 時限放出型カプセル	急性膵炎	FDAは現時点で措置は不要と判断した。
Viekira PAK (dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir) 錠剤 Technivie (ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir) 錠剤	肝代償不全および肝不全	肝硬変患者での肝代償不全および肝不全のリスクに関する情報を記載するため、製品表示の「禁忌」、「警告および使用上の注意」その他多くの項を改訂した。 [‘Viekira’]の製品表示参照 ^L 。 [‘Technivie’]の製品表示参照 ^M 。 [‘Viekira Pak’]および[‘Technivie’]に関する Drug Safety Communication (2015年10月22日) 参照 ^N 。
Viekira PAK(dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir) 錠剤 Technivie (ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir)錠剤	腎不全など腎有害事象	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。
Votrient (pazopanib HCl) 錠剤	間質性肺疾患(ILD) ^O /肺臓炎	ILDおよび肺臓炎を記載するため製品表示の「警告および使用上の注意」、および「患者カウンセリング情報」の項を改訂した。 [‘Votrient’]の製品表示参照 ^P 。
Zonegran (zonisamide) カプセル	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応(DRESS症候群) ^Q	FDAは規制措置が必要か否か評価中である。

^K http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name

^L http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206619s008lbl.pdf

^M http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207931s001lbl.pdf

^N <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>

^O interstitial lung disease

^P http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022465s021lbl.pdf

^Q Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Vol.14 (2016) No.06 (03/24) R04

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2016年1月11～14日PRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 11-14 January 2016

Signal management

通知日:2016/1/28

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/01/WC500200292.pdf

(Web掲載日:2016/02/08)

(抜粋)

本記事は、2016年1月11～14日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要である^B。

PRACからMAH^Cに補足情報提出の勧告があった場合、MAHは直接その勧告に対応する。規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬のシグナルではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Dへ提出され、承認を受け^E、各国承認薬のシグナルでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ情報提供のため提出される^G。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることになる。

シグナル評価の後に提出する変更 (variation) についてPRACが勧告した期限は、別段の定めがあるものを除き、先発品とジェネリック製品の双方に適用される。



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 訳文では、原則として日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品を対象とした。(訳注)

^C marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E 中央承認薬については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2016年1月25～28日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更 (variation) 申請については、CHMPが評価することになる。

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

^G 各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル^B

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAH ^C への勧告内容
Oxybutynin	精神障害	MAHから提出された回答, 臨床試験からのエビデンス, 妥当と考えられる生物学的機序, EMAの小児用医薬品委員会 (Paediatric Committee: PDCO)からの情報にもとづき, 経皮吸収型oxybutynin含有製品のMAHに対し, 「小児での使用は推奨しない」などの記載を追加した製品情報改訂を勧告。 経皮吸収型oxybutynin含有製品とうつ病との因果関係について結論を得るに足るエビデンスがないため, MAHは通常の安全性監視活動の一環として, 本件に関するモニタリングを継続すること。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル^B

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Cisplatin	末梢動脈血栓塞栓症および動脈閉塞	2016年3月10日までに補足情報を提出。
Cytarabine	良性頭蓋内圧亢進	2016年3月10日までに補足情報を提出。
Dapagliflozin; Dapagliflozin/metformin	膵炎	2016年3月10日までに補足情報を提出。
Gefitinib	腸壁気腫症	2016年3月10日までに補足情報を提出。
Levetiracetam (oral solution)	偶発的過量投与に伴う投薬関連過誤	2016年3月10日までに補足情報を提出。
Natalizumab	壊死性網膜炎	2016年3月10日までに補足情報を提出。
Quinine	心不全患者 (β遮断薬の併用ありなし)における死亡リスク上昇	2016年3月10日までに補足情報を提出。
Warfarin	カルシフィラキシス	2016年3月10日までに補足情報を提出。

3. その他の勧告が行われたシグナル^B

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Loratadine	QT延長およびトルサードポアント	現時点で対応不要。
Methotrexate	進行性多巣性白質脳症 (PML) ^H , JCウイルス感染	緊密なモニタリングを継続。
Paracetamol; Phenylephrine	薬物動態学的相互作用: paracetamol との同時投与でphenylephrineの生物学的利用率が上昇。	通常のパーマコビジランス活動で対応。
Peginterferon alfa-2a	ギラン・バレー症候群 (GBS) ^I	通常のパーマコビジランス活動で対応。
組換え型第VIII因子: 抗血友病因子 (組換え型); Moroctocog alfa; Octocog alfa	使用歴のない患者でのインヒビター発現	現時点で対応不要。
Saxagliptin; Saxagliptin/metformin	急性腎障害	市販後安全性研究 (PASS) ^J の結果へのアクセス
Thioctic acid	インスリン自己免疫症候群	ホメオパシー製品のMAHは対応不要。

関連情報

- シグナルに関するPRACの勧告について詳しくは下記サイトを参照:

Questions and Answers on signal management

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

^H progressive multifocal leukoencephalopathy

^I Guillain-Barré syndrome

^J Post Authorisation Safety Study

Vol.14 (2016) No.06 (03/24) R05

【 カナダ Health Canada 】

●Pseudoephedrine:虚血性大腸炎

Pseudoephedrine and ischemic colitis

Health Product InfoWatch - February 2016

通知日:2016/02/25

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2016-02-eng.php#a41

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2016-02-eng.pdf

◇重要なポイント

- Pseudoephedrineなど、さまざまな医薬品の使用に伴い虚血性大腸炎が報告されている。公表された少数の症例報告から、pseudoephedrineの使用と虚血性大腸炎が関連する可能性が示唆されている。
- 虚血性大腸炎の管理において、pseudoephedrineなど、OTC薬やナチュラルヘルス製品を含めた医薬品の関与を考慮することが重要である。
- 医療従事者は、pseudoephedrine,あるいは他の医薬品の使用との関連が疑われる虚血性大腸炎の症例をすべてHealth Canadaに報告し、症例を報告する際には詳細な情報を記載すること*1。



Pseudoephedrineは直接的・間接的交感神経刺激薬であり、鼻閉の症状緩和のために用いられる¹⁾。カナダではセルフケア製品として、単一成分製剤,あるいは他の成分(抗ヒスタミン剤,鎮痛剤,鎮咳剤など)との合剤が販売されている^A。

Pseudoephedrineは、気道粘膜にある α アドレナリン受容体に直接的に作用し、鼻粘膜の血管を収縮させ、腫脹を縮小させる²⁾。その結果、鼻粘膜の血流が減少し、鼻腔内の気道抵抗が低下する。文献では、pseudoephedrineの使用に伴い、心臓、末梢循環を含め、全身の血管に影響が及ぶことが報告されている³⁾。

虚血性大腸炎は、血流低下による腸管壁の虚血に続発する結腸の炎症である⁴⁾。これは全身灌流の低下や解剖学的閉塞により引き起こされる。臨床症状は、軽度で一過性の虚血から急性の劇症大腸炎に至るまで多岐にわたる⁵⁾。虚血性大腸炎は特に高齢者に多く発現し、通常、基礎疾患としての閉塞性血管疾患に関連して起こる^{4,6)}。虚血性大腸炎は、過凝固状態,あるいはさまざまな医薬品(抗菌薬,化学療法薬,利尿薬,ホルモン療法薬,違法薬物,非ステロイド性抗炎症薬,向精神薬,スタチン系薬,トリプタン系薬,血管作動薬など)とも関連することがある^{4,7)}。臨床症状はさまざまであるが、典型的な症状として、腹部仙痛,下痢,あるいは切迫した便意が突然発現する。また、鮮紅色または暗赤色の下血もよくみられる。その他に、食欲不振,悪心,嘔吐なども発現する。

^A カナダでは、単一成分製剤のpseudoephedrine製品はナチュラルヘルス製品(natural health product:NHP)として承認され、ナチュラル製品番号(natural product number:NPN)が付けられている。合剤のpseudoephedrine製品は医薬品として承認され、医薬品認識番号(drug identification number:DIN)が付けられている。

このような症状は、類似した症状を示す他の消化器疾患と混同されやすい⁸⁾。診断は、臨床上の疑い、X線所見、内視鏡所見、組織学的所見にもとづいて行う⁷⁾。腸管の病変が区域性であることも特徴である。Pseudoephedrineの使用に伴う虚血性大腸炎の機序として、同薬の影響を受けやすい患者での腸間膜循環系の血管収縮を提案する説がある^{9,11)}。

Health Canadaが虚血性大腸炎とpseudoephedrineに関する文献レビューを行った結果、公表された症例を9例特定した^{5,9-13)}。女性7人、男性2人で、年齢は33～58歳であった。これらの患者はすべてpseudoephedrine(単一成分製剤または合剤として)を使用し、入院期間は1週間以内と報告されていた。8例では、pseudoephedrineの用量が60～240 mg/日であった。1例では、患者は、推奨1日用量を超える300～900 mg/日もの用量を2年間にわたって使用していた。患者は全員、突然の重度の腹痛に続き、血便が生じた。症例の多くでは、内視鏡検査で区域性大腸炎がみられ、これが虚血性大腸炎診断の根拠となった。一部の患者は、amoxicillin、抗ヒスタミン薬、女性ホルモン、麻薬、ベンゾジアゼピン系薬、acetaminophen、非ステロイド性抗炎症薬など、他の医薬品も併用していた。全症例で、pseudoephedrineの使用中止により回復を示したが(positive dechallenge)^{*2)}、一部の症例では、併用薬の使用も同時に中止されていた。患者は全員後遺症なく回復した。

文献で特定された9例のうち1例のみ、pseudoephedrineの単一成分製剤が使用されており、他の医薬品の併用や、虚血性大腸炎に影響のある重要な病歴はなかった²⁾。この症例は49歳の女性患者で、[‘Sudafed’]120 mgを1日2回、5日間服用後に入院した。最後に服用したのは胃腸症状が発現する約12時間前であった。

Health Canadaは、2015年5月19日時点で、pseudoephedrineの使用との関連が疑われる虚血性大腸炎のカナダでの報告は受けていない。WHOの国際的な個別症例安全性報告(ICSR)^{B)}データベースであるVigiBase^{C)}に収載されたカナダ国外のデータをレビューしたところ、2015年5月2日時点でpseudoephedrineの使用との関連が疑われる虚血性大腸炎の症例が24例特定され、そのうち7例はpseudoephedrineの単一成分製剤を使用していたと報告されていた。

Pseudoephedrineの使用との関連が疑われる虚血性大腸炎の症例は限られてはいるが、同薬の使用に伴う虚血性大腸炎のリスクについてHealth Canadaはモニタリングを継続する。

文 献

- 1) Brayfield A (ed). *Martindale: Martindale: The complete drug reference* [online] London (UK): Pharmaceutical Press: 2015. (accessed Jan 21, 2016)
- 2) Pseudoephedrine hydrochloride, pseudoephedrine sulfate. In: McEvoy GK, editor. *AHFS Drug Information STAT!Ref Online Electronic Medical Library*. Bethesda (MD): American Society of Health- System Pharmacists; updated Nov 4, 2015. (accessed Jan 21, 2016)
- 3) Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. [Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate](#) *Arch intern med* 2005;165(15):1686-94. [PubMed]
- 4) Tyagi S, Cappell MS. Chapter 162. Large bowel disorders. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, et al., editors. *Principles and Practice of Hospital Medicine*. New York (NY): McGraw-Hill; 2012.

^{B)} Individual Case Safety Report

^{C)} VigiBaseはWHO Collaborating Centre for International Drug Monitoringが提供している。

- 5) Moszkowicz D, Mariani A, Trésallet C, et al. [Ischemic colitis: the ABCs of diagnosis and surgical management](#) *J Visc Surg* 2013;150(1):19-28. [PubMed]
- 6) Klestov A, Kubler P, Meulet J. [Recurrent ischaemic colitis associated with pseudoephedrine use](#) *Intern Med J* 2001; 31(3):195-6. [PubMed]
- 7) Grubel P, Lamont JT, Nandakumar G. Colonic ischemia. In: Collins KA, editor. *UpToDate*. Waltham (MA); updated Feb 13, 2015. (accessed Jan 5, 2016) [PubMed]
- 8) Theodoropoulou A, Koutroubakis IE. [Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment](#) *World J Gastroenterol* 2008;14(48):7302-8. [PubMed]
- 9) Sherid M, Samo S, Husein H, et al. [Pseudoephedrine-induced ischemic colitis: case report and literature review](#) *J Dig Dis* 2014;15(5):276-80. [PubMed]
- 10) Dowd J, Bailey D, Moussa K, et al. [Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases](#) *Am J Gastroenterol* 1999;94(9):2430-4. [PubMed]
- 11) Traino AA, Buckley NA, Bassett ML. [Probable ischemic colitis caused by pseudoephedrine with tramadol as a possible contributing factor](#) *Ann Pharmacother* 2004;38(12): 2068-70. [PubMed]
- 12) Schneider RP. [Ischemic colitis caused by decongestant?](#) *J Clin Gastroenterol* 1995;21(4): 335-6. [PubMed]
- 13) Lichtenstein GR, Yee NS. [Ischemic colitis associated with decongestant use](#) *Ann Intern Med* 2000;132(8):682. [PubMed]

関連情報

*1: Health Canadaに提出する有害反応報告には、医薬品名、有害反応の説明に加え、以下の項目をできるだけ多く記載することが重要である。

- 患者の特性(年齢, 性別, 身長, 体重)
- 投薬に関する情報, および被疑薬の適応
- 使用時期: 被疑薬の使用開始日と使用中止日
- 被疑薬の使用の変更とそれによる患者への影響(例: dechallenge/rechallengeの情報)
- 有害反応の治療(有害反応の発現日, および, 解消した場合は解消した日)
- 有害反応の原因として被疑薬以外の原因を除外するための調査・検討
- 関連のある既往症および基礎疾患
- 関連のある臨床検査データ
- 併用していた医薬品(OTC薬, ナチュラルヘルス製品を含む)と, それらの使用時期および投薬に関する情報

*2: Dechallengeおよびrechallengeの情報は, Health Canadaに提出される報告に記載された有害反応情報を評価する上で役立つ。

Dechallengeとは薬剤の使用中止への反応である。薬剤の使用中止後, あるいは用量減量後に有害反応が軽減することを‘positive dechallenge’という。

Rechallengeは薬剤の使用再開への反応である。薬剤の使用再開後に有害反応が再発することを‘positive rechallenge’という。

参考情報

※Health Canadaから2016年2月24日付で、本件に関するSummary Safety Reviewも発行されている。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/pseudoephedrine-eng.php>

薬剤情報

◎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。

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子