



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.07 (2018/04/05)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- ヒドロキシエチルデンプン含有輸液:販売承認を一時停止すべきとした PRAC の勧告を CMDh が支持2

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

- Prescriber Update Vol. 38 No.4
 - 副腎皮質ステロイド外用薬:副腎抑制との関連.....4

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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<http://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ことによる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。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.16 (2018) No.07 (04/05) R01

【 EU EMA 】

●ヒドロキシエチルデンプン含有輸液:販売承認を一時停止すべきとした PRAC の勧告を CMDh が支持

Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended – CMDh endorses PRAC recommendation

Press release

通知日:2018/01/26

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/01/news_detail_002892.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/01/WC500242423.pdf

特定の患者集団で重大なリスク(腎障害および死亡)があるため、販売承認が一時停止される。



CMDh^Aは、ヒドロキシエチルデンプン(HES)^B輸液の販売承認をEU全域で一時停止すべきとしたPRACの勧告を支持した。HES輸液は、急性失血により血液量が減少した患者で、晶質液による治療のみでは不十分と考えられる場合に、代用血漿製剤として用いられる。

HES輸液に関する本レビュー^Cは、EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Dにより行われた。危篤状態の患者や敗血症の患者では腎障害や死亡のリスクがあるためHES輸液を使用すべきではないとした制限措置が2013年にとられた^Eにもかかわらず、実際には依然として使用されていることから、販売承認の一時停止をPRACが勧告し、それをCMDhが支持した。ただし、最終決定はECによって行われる。

PRACはレビューの中で、市販後使用実態調査の結果とともに、ベネフィット/リスクに関して臨床試験・観察研究から現在入手可能なデータ、および関係者や専門家から得たフィードバックを検討した。このレビューの結果、2013年に行った制限措置は十分な効果をあげていないとPRACは結論した。

またPRACは、リスクのある患者を保護するための追加対策の導入を検討したが、その追加対策は効果的ではなく、また不十分であろうと結論した。

今回CMDhは、特定の患者での重大なリスクに鑑みてHES輸液の販売承認を一時停止すべきと

^A Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

^B hydroxyethyl-starch

^C HES 輸液のレビューは、指令 2001/83/EC 第 107i 条にもとづき、スウェーデンの医薬品庁(Swedish Medical Products Agency)の要請で2017年10月17日に開始された。

^D Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^E NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.24 (2013/11/21)参照。(訳注)

したPRACの勧告を支持した。HES輸液には代替療法がある。

CMDhの決定は賛成多数で採択されたため、今後CMDhの決定は欧州委員会 (EC) に提出され、ECによってEU全域で法的拘束力をもつ決定が下される。

◇医療従事者向け情報

- HES輸液は、特定の患者集団(危篤状態の患者、敗血症の患者など)で腎障害や死亡のリスクがあるため、その販売承認がEU全域で一時停止される。2013年に禁忌とされたにもかかわらず、市販後使用実態調査から、依然としてHES輸液がそれらの患者で使用されていることが示されている。
- 臨床診療での経験から、HES輸液を投与してもよい患者とすべきではない患者を明確に区別することは困難であることが示唆されている。さらに、HES輸液の投与中に患者が危篤状態や敗血症になる可能性もある。
- リスク最小化の追加対策が検討されたものの、十分な効果をあげる可能性が低いと考えられたことから、患者の健康を守るためHES輸液の販売承認が一時停止される。
- 一般診療で使用できる代替療法(アルブミン、ゼラチン、デキストランなど)があり、関連する臨床ガイドラインにしたがって選択すべきである。
- 販売承認の一時停止は、一般診療でのHES輸液の使用を対象としている。HES輸液が禁忌とされた患者での使用が一般診療で行われていることが明らかになったためである。患者の選択が厳密にコントロールされた臨床試験で使用されるHES輸液には、一時停止は適用されない。HES輸液を用いた臨床試験が進行中のEU加盟国は、今回のレビューの結果を踏まえて、臨床試験の実施方法を見直す可能性がある。
- HES輸液を用いたいくつかの臨床試験が進行中であるが、この中には、PRACから実施するよう要請を受けていた、外傷患者および待機的手術患者(この両集団はHES輸液が現在適応となっている)を対象とした2試験が含まれている。
- 販売承認の一時停止が解除されるためには、製造販売承認取得者は、明確に定義された患者集団で良好なベネフィット/リスク・バランスが得られるという信頼性と確証のあるエビデンスを示すとともに、重篤な有害反応の発現リスクの高い患者での曝露量を必要最小限にするための実行可能で有効な対策を講じる必要がある。
- 医療従事者には、レビューの結果、およびHES輸液の販売承認の一時停止について、文書により通知される。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.24 (2013/11/21), Vol.11 No.18 (2013/08/29), Vol.11 No.15 (2013/07/18),
【米FDA】Vol.11 No.15 (2013/07/18)ほか

薬剤情報

◎Hydroxyethylstarch〔ヒドロキシエチルデンプン, Hydroxyethylated starch, 代用血漿・体外循環希釈剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

※HydroxyethylstarchはINN表記ではなく、WHOのATC分類による表記。

Vol.16 (2018) No.07 (04/05) R02

【NZ MEDSAFE】

●副腎皮質ステロイド外用薬: 副腎抑制との関連

Adrenal Suppression Associated with the Use of Topical Corticosteroids

Prescriber Update Vol.38 No.4

通知日: 2017/12/13

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2017/AdrenalSuppressionTopicalCorticosteroids.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_December2017.pdf

◇重要なメッセージ

- 副腎皮質ステロイド外用薬の使用により、小児、成人ともに、副腎抑制が発現することがある。
- 副腎皮質ステロイド外用薬が皮膚軟化薬^Aで希釈された場合でも、有害作用のリスクは低減しない。
- 皮膚軟化薬により希釈された副腎皮質ステロイド外用薬は、過量使用される可能性があり、それにより有害作用のリスクが高まる可能性がある。
- 患者が副腎皮質ステロイドを2つ以上の投与経路で使用している可能性があることに留意すること。
- 抗菌薬/ステロイド配合外用薬の不適切な使用は薬剤耐性菌の増加につながるため、避けるべきである。



ニュージーランドの医薬品有害反応モニタリングセンター(CARM)^Bには、乾癬の治療のため副腎皮質ステロイド外用薬を常用していた患者で副腎機能不全が発現した症例が1例報告されている。患者が使用していた副腎皮質ステロイド外用薬には、clobetasol propionate (['Dermol']) 軟膏, betamethasone dipropionate (['Daivobet']) 軟膏, およびmometasone furoateローションが含まれていた。患者は、副腎機能不全の治療のため、経口ステロイドによる治療を要した。

^A emollient (保湿剤とも呼ばれる)

^B Centre for Adverse Reactions Monitoring

副腎皮質ステロイド外用薬の使用に伴う副腎抑制は、成人、小児ともに発現する可能性がある。ただし、小児は体積あたりの体表面積が大きいため、リスクがより高い¹⁾。

Medsafeは医療従事者に対し、ステロイドが皮膚軟化薬で希釈された場合でも有害反応の可能性や重症度は低減しないこと、またステロイドの効力が変わるわけではない^{2,3)} ことに注意喚起した。さらに、希釈されたステロイド外用薬は過量で使用される可能性があり、それにより副腎抑制などの有害反応の発現リスクが高まることもある。

副腎皮質ステロイド外用薬の選択は、皮膚症状の重症度と、身体のどの部位に塗布するかによって行うべきである^{3,4)}。副腎皮質ステロイド外用薬にはさまざまな強さの製品がある(表1)。症状管理に必要な最低限の強さの副腎皮質ステロイドを使用するのが最良策(best practice)である。必要な場合、強めの副腎皮質ステロイド外用薬を皮膚軟化薬で希釈するより、弱めの製品を処方すべきである。というのは、強めの製品を希釈しても効力は実際には減弱しないからである。

表1: ニュージーランドで処方箋薬として販売されている副腎皮質ステロイド外用薬の強さ

強さ	副腎皮質ステロイド外用薬
Mild (弱い)	hydrocortisone 1%
Moderate (中程度) (hydrocortisoneの2~25倍)	clobetasone butyrate 0.05%, triamcinolone acetonide 0.02%
Potent (強い) (hydrocortisoneの100~150倍)	betamethasone dipropionate 0.05% (販売名: [‘Diprosone’], [‘Daivobet’] [†]), betamethasone valerate 0.1%, diflucortolone valerate 0.1%, hydrocortisone butyrate 0.1%, methylprednisolone aceponate 0.1%, mometasone furoate 0.1%
Very potent (非常に強い) (hydrocortisoneの最大600倍)	betamethasone dipropionate 0.05% (基剤: propylene glycol) (販売名: [‘Diprosone OV’]), clobetasol propionate 0.05%

[†] [‘Daivobet’]には、calcipotriol 0.005%とbetamethasone dipropionate 0.05%が含有されている。

副腎皮質ステロイド外用薬は、適正に使用した場合、重篤な有害反応はまれにしか起こらないが、次のような場合には有害作用のリスクが高まる。

- 強い副腎皮質ステロイドを使用する
- 副腎皮質ステロイドを広範囲の皮膚に塗布する、および/または長期にわたって多量に塗布する
- 副腎皮質ステロイドを密封法により塗布する、あるいは屈曲部や鼠径部領域に塗布する(吸収率が高まることもある)

^c 英国では、希釈したステロイドは有効性を維持しつつ副作用は低減されるという考えにもとづき、皮膚軟化薬による希釈が広く行われてきた。しかし、このことを実証した無作為化臨床試験はない。(本号 p.6 の文献 2 より)(訳注)

- 副腎皮質ステロイドを皮膚線条が生じやすい部位(腋窩や鼠径部など)に塗布する
- 経口ステロイド薬や高用量の吸入ステロイド薬と併用する

医療従事者に対し、抗菌薬/ステロイド配合外用薬の不適切な使用により薬剤耐性菌が増加するリスク⁶⁾についても考慮するよう、注意喚起する。

ニュージーランドで販売されている副腎皮質ステロイド外用薬の添付文書^{D)}には、副腎抑制など、全身性の作用のリスクに関する情報が記載されている。

文献および関連資料

1. Mylan New Zealand Ltd. 2017. *Dermol Data Sheet* 4 April 2017.
URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/d/Dermolcर्मoint.pdf (accessed 30 October 2017).
2. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. 2000. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 4(37): 1–191.^{E)}
3. Best Practice Advocacy Centre. 2016. Topical corticosteroids for childhood eczema: clearing up the confusion. *Best Practice Journal* December 2016.
URL: bpac.org.nz/2016/docs/topical-corticosteroids.pdf (accessed 30 October 2017).
4. DermNet New Zealand. 2016. *Topical steroids* 4 January 2016.
URL: dermnetnz.org/topics/topical-steroids/ (accessed 30 October 2017).
5. New Zealand Formulary. 2017. *Topical corticosteroids*. 1 November 2017.
URL: http://nzf.org.nz/nzf_6272 (accessed 31 October 2017).
6. World Health Organization. 2017. *Antibiotic Resistance* October 2017.
URL: who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/ (accessed 31 October 2017).

薬剤情報

- ◎Betamethasone〔ベタメタゾン (JP), ベタメタゾン酢酸エステル, Betamethasone Acetate, ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル, Betamethasone Butyrate Propionate, {ベタメタゾンジプロピオン酸エステル, Betamethasone Dipropionate} (JP), {ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム, Betamethasone Sodium Phosphate} (JP), {ベタメタゾン吉草酸エステル, Betamethasone Valerate} (JP), 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clobetasone〔クロベタゾン酪酸エステル, Clobetasone Butyrate, 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clobetasol〔{クロベタゾールプロピオン酸エステル, Clobetasol Propionate} (JP), 副腎皮質ステ

^{D)} ニュージーランドの添付文書は下記サイトで検索することができる。

<http://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

^{E)} <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2004189> (訳注)

ロイド]国内:発売済 海外:発売済

◎Diflucortolone[ジフルコルトロン吉草酸エステル, Diflucortolone Valerate (JP)}, 副腎皮質ステロイド]国内:発売済 海外:発売済

◎Hydrocortisone[ヒドロコルチゾン(JP), {ヒドロコルチゾン酢酸エステル, Hydrocortisone Acetate} (JP), {ヒドロコルチゾン酪酸エステル, Hydrocortisone Butyrate} (JP), 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン, Hydrocortisone Butyrate Propionate, {ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, Hydrocortisone Sodium Phosphate} (JP), {ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム, Hydrocortisone Sodium Succinate} (JP), 副腎皮質ステロイド]国内:発売済 海外:発売済

◎Mometasone[モメタゾンフランカルボン酸エステル, Mometasone Furoate, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, Mometasone Furoate Hydrate, 副腎皮質ステロイド]国内:発売済 海外:発売済

◎Methylprednisolone[メチルプレドニゾロン酢酸エステル, Methylprednisolone Acetate, 副腎皮質ステロイド]国内:発売済 海外:発売済

◎Triamcinolone[トリアムシノロン (JP), {トリアムシノロンアセトニド Triamcinolone Acetonide} (JP), 副腎皮質ステロイド]国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子