



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.08 (2018/04/19)

目 次

各国規制機関情報

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

- オピオイド系処方箋鎮咳・感冒薬: 18歳以上の成人に使用を限定するための製品表示改訂をFDAは要求.....2
- 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—2017年7～9月期報告.....6

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

- Prescriber Update Vol. 39 No.1
 - 全身性糖質コルチコイドの使用に伴う高血糖のリスク.....9

「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.08(04/19) R01

【米FDA】

●オピオイド系処方箋鎮咳・感冒薬:18歳以上の成人に使用を限定するための製品表示改訂をFDAは要求

FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older

Drug Safety Communication

通知日:2018/01/11

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm590435.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM591992.pdf>

本通知は、2017年4月20日付FDA Drug Safety Communication^A(FDAはcodeine含有処方箋鎮痛・鎮咳薬およびtramadol含有処方箋鎮痛薬の小児での使用を制限し、授乳婦では使用しないよう勧告)の更新情報である。



(抜粋)

◇要約

FDAは、codeineもしくはhydrocodoneを含有する処方箋鎮咳・感冒薬について、18歳未満の小児ではリスクがベネフィットを上回ることから、使用を18歳以上の成人に限定するため、安全性に関する製品表示改訂を要求している。またFDAは、codeineもしくはhydrocodoneを含有する処方箋鎮咳・感冒薬の製品表示の「枠組み警告」(FDAの最も強い警告)に、誤用、乱用、嗜癖、過量使用、死亡、呼吸緩慢、呼吸困難のリスクに関する安全性情報を追加するよう求めている。

FDAは、広範なレビュー、および外部専門家委員会の会議を行った結果、今回の措置を決定した。レビューと会議のいずれにおいても、18歳未満の患者では、これらの医薬品の使用に伴う呼吸緩慢、呼吸困難、誤用、乱用、嗜癖、過量使用、死亡のリスクがベネフィットを上回ると判断された。

◇医療従事者向け勧告

医療従事者は、オピオイド系処方箋鎮咳・感冒薬の適応年齢の範囲が変更されることを認識すべきである。今後、小児でのこれらの製品の使用は適応外となり、推奨されない。医療従事者は親に対し、感冒、または上気道感染による咳は通常は自然治癒するため、一般的に治療は必要としないと伝えて安心させるべきである。咳の治療が必要な小児については、別の治療薬が利用可能

^A <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf>

・NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.15 No.12(2017/06/15)参照。

である。例えば、dextromethorphanなどのOTC^B薬、benzonatate含有医薬品などの処方箋薬などである。

◇親・養育者向け勧告

親および養育者は、codeineもしくはhydrocodoneを含有する処方箋鎮咳・感冒薬を小児では使用すべきではないことを認識すべきである。Codeineおよびhydrocodoneはオピオイドと呼ばれる麻薬であり、小児に使用した場合、重大なリスクをもたらす可能性がある。感冒による咳は治療薬を必要としないことが多いことを親および養育者が認識することが重要である。鎮咳薬が処方された場合、小児の担当医または薬剤師に、codeine、hydrocodoneなどのオピオイドが含まれていないか訊ねること。処方箋薬の容器に貼付された製品表示に必ず目を通すこと。小児に処方された医薬品にオピオイドが含まれていた場合、小児の担当医に非オピオイド系の別の治療薬について相談すること。疑問や懸念がある場合も相談すること。

Codeineおよびhydrocodoneは、咳、アレルギー症状、あるいは感冒の治療のため、他の医薬品（抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬など）との配合薬として販売されている。これらの症状の治療には非オピオイド系の別の処方箋薬やOTC薬が利用可能である。

Codeineもしくはhydrocodoneを含有する処方箋鎮咳・感冒薬の製品表示には、オピオイド系鎮痛薬の製品表示に記載された安全性情報と一貫性をもたせるため、さらに追加の「枠組み警告」および「警告および使用上の注意」が記載される予定である。FDAは以前、速放性のオピオイド系鎮痛薬^Cと徐放性/長時間作用型のオピオイド系鎮痛薬^Dに関し、同様の安全性問題について通知した。今回の措置は、処方箋を要するオピオイド系鎮咳・感冒薬を対象としたものである。州によっては、一部のcodeine含有鎮咳薬がOTC製品として販売されているところもあるため、それらの製品に対しても規制措置を検討している。

Codeine含有処方箋鎮咳・感冒薬一覧

有効成分	先発品の販売名
Codeine, chlorpheniramine	Tuxarin ER, Tuzistra XR
Codeine, phenylephrine, promethazine	後発品のみ
Codeine, promethazine	後発品のみ
Codeine, pseudoephedrine, tripolidine	Triacin C

^B over-the-counter

^C <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm491437.htm>

・NIHS 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.14 No.11 (2016/06/02) 参照。

^D <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm363722.htm>

Hydrocodone含有処方箋鎮咳・感冒薬一覧

有効成分	先発品の販売名
hydrocodone, guaifenesin	FlowTuss, Obredon
hydrocodone, pseudoephedrine, guaifenesin	Hycofenix, Rezira
hydrocodone, chlorpheniramine	Tussionex Pennkinetic, Vituz
hydrocodone, chlorpheniramine, pseudoephedrine	Zutripro
Hydrocodone, homatropine	後発品のみ

関連情報

・FDAのcodeine関連情報:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118108.htm>

・オピオイド系薬の関連情報:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>

・2017年4月27日実施の専門家会議 (Expert Roundtable Meeting) :

“Use of Cough Suppressants in Children”

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM570959.pdf>

参考情報

※豪TGAは、Schedule 2 (OTC薬) またはSchedule 3 (要薬剤師薬) からSchedule 4 (処方箋薬) に分類が変更 (2018年2月1日より) になったコデイン含有医薬品のリストを公開し、随時更新している。

“Current list of up-scheduled codeine containing products”

<https://www.tga.gov.au/community-qa/current-list-scheduled-codeine-containing-products>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.15 No.12 (2017/06/15), Vol.13 No.23 (2015/11/19), Vol.13 No.17 (2015/08/27), Vol.13 No.09 (2015/05/07), Vol.11 No.06 (2013/03/14), 【豪TGA】Vol.15 No.12 (2017/06/15), Vol.13 No.19 (2015/09/24), 【NZ MEDSAFE】Vol.13 No.15 (2015/07/30), 【EU EMA】Vol.13 No.09 (2015/05/07), Vol.11 No.15 (2013/07/18), 【英MHRA】Vol.11 No.16 (2013/08/01), ほか

薬剤情報

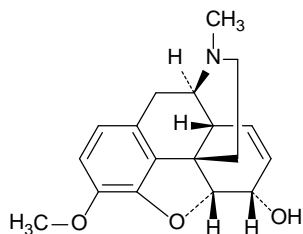
◎Codeine [{コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate} (JP), オピオイド系鎮痛薬, 麻薬性中枢性鎮咳薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Codeineは、INN表記ではなく、WHOのATC分類による表記。

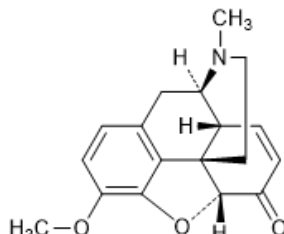
◎Hydrocodone〔オピオイド系鎮痛薬, 麻薬性中枢性鎮咳薬〕海外: 発売済

◎Dextromethorphan〔{デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物, Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate} (JP), 非麻薬性中枢性鎮咳薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

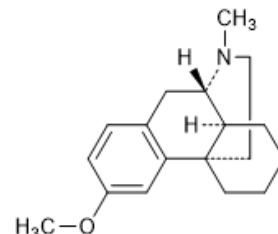
◎Benzonatate〔末梢性鎮咳薬〕海外: 発売済



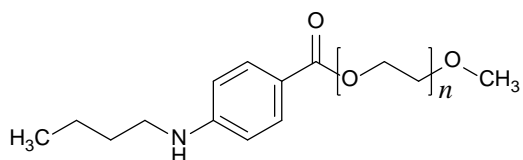
Codeine



Hydrocodon



Dextromethorphan



Benzonatate

Vol.16(2018) No.08(04/19) R02

【 米FDA 】

●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—2017年7～9月期報告

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July - September 2017

Surveillance

通知日:2018/01/12

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.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、2017年7～9月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報の一覧である。

FDAは、一覧表に掲載された医薬品に当該リスクがあると結論したのではない。すなわち、潜在的な安全性問題(potential safety issue)として特定したのであって、医薬品と当該リスクとの間に因果関係を特定したわけではない。

もし今後の詳細な評価で医薬品とリスクとの間に関連があるとFDAが判断した場合、製品表示改訂の要求、REMS(リスク評価・軽減対策)^B作成の要求、リスクの特性を明らかにするための追加データ収集の要求など、さまざまな措置を取ることがある。

FDAが潜在的な安全性問題を評価している間、FDAは、これらの医薬品を処方しないよう医療従事者に推奨しているわけではなく、また患者に使用を中止するよう推奨しているわけではない。これらの医薬品の使用に関して疑問のある患者は、担当の医療従事者に相談すること。

FDAは、潜在的な安全性問題の評価の完了後、必要に応じて、新たな通知を行う。

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

販売名(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(2018年1月12 日時点)
Actemra(tocilizumab)注射剤, 静注用または皮下注用	膵炎	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Actemra(tocilizumab)注射剤, 静注用または皮下注用	肝毒性	FDAは規制措置が必要か否か評価中。

^A FDA Adverse Event Reporting System

2017年9月28日から、FAERSデータベースを利用しやすくした新検索システム‘FAERS Public Dashboard’が開始された。詳細は下記サイトを参照。(訳注)

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm> ・NIHS医薬品安全性情報Vol.15 No.26(2017/12/27)参照。

^B Risk Evaluation and Mitigation Strategy

<ul style="list-style-type: none"> • Antara (fenofibrate) カプセル剤, 経口用 • Fenoglide (fenofibrate) 錠剤, 経口用 • Fibricor (fenofibric acid) 錠剤, 経口用 • Lipofen (fenofibrate) カプセル剤, USP, 経口用 • Tricor (fenofibrate) 錠剤, 経口用 • Triglide (fenofibrate) 錠剤, 経口用 • Trilipix (fenofibric acid) 遅延放出型カプセル剤, 経口用 	重篤な皮膚反応	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
<ul style="list-style-type: none"> • amitriptyline • bupropion • citalopram • duloxetine • escitalopram • fluoxetine • paroxetine • sertraline • venlafaxine 	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS症候群) ^c	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
<ul style="list-style-type: none"> • Avelox (moxifloxacin hydrochloride) 注射剤, 静注用 • Avelox (moxifloxacin hydrochloride) 錠剤, 経口用 • Cipro (ciprofloxacin hydrochloride) 経口懸濁液 • Cipro IV (ciprofloxacin) 注射剤, 静注用 • Cipro (ciprofloxacin hydrochloride) 錠剤, 経口用 • Cipro XR (ciprofloxacin) 徐放錠, 経口用 • Factive (gemifloxacin mesylate) 錠剤 • Levaquin (levofloxacin) 注射剤, 静注液 • Levaquin (levofloxacin) 液剤, 経口用 • Levaquin (levofloxacin) フィルムコーティング錠, 経口用 • moxifloxacin 注射剤, 静注用 	低血糖昏睡	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
<ul style="list-style-type: none"> • cetirizine hydrochloride • levocetirizine dihydrochloride • pseudoephedrine hydrochloride 	そう痒症のリバウンド	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
pseudoephedrine	急性汎発性発疹性膿疱症	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Imbruvica (ibrutinib) カプセル剤, 経口用	肝毒性	FDAは規制措置が必要か否か評価中。

^c Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Imbruvica (ibrutinib) カプセル剤, 経口用	心室性不整脈	Imbruvicaの「警告および使用上の注意」の項を改訂し, 心室性不整脈について記載した。 Imbruvicaの製品表示へのリンク: Imbruvica labeling
<ul style="list-style-type: none"> • methotrexate注射剤, USP • Xatmep (methotrexate) 経口液 	亜酸化窒素との相互作用により, methotrexateの葉酸代謝に及ぼす効果が増強され, 有害作用(重度の骨髄抑制, 口内炎, 神経毒性)が強まる可能性がある。	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
nafcillin注射剤, USP, 静注用	急性腎不全	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Ocaliva (obeticholic acid) 錠剤, 経口用	肝障害	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatrex (methotrexate sodium) 錠剤 • methotrexate錠剤, USP 	誤った投与回数による過誤(週1回投与すべきところ1日1回投与する)	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Soliris (eculizumab) 注射剤, 静注用	髄膜炎菌(群別不能)感染, およびNeisseria感染(<i>N. meningitides</i> 以外)	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Uptravi (selexipag) 錠剤, 経口用	低血圧	Uptraviの製品情報の「有害反応—市販後報告」の項を改訂し, 低血圧について記載した。 Uptraviの製品表示へのリンク: Uptravi labeling
Vraylar (cariprazine) カプセル剤, 経口用	スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS) ^D	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Xarelto (rivaroxaban) 錠剤, 経口用	肝障害	FDAは, 入手した情報にもとづき, 現時点で措置は不要と判断した。

^D Stevens-Johnson syndrome

Vol.16 (2018) No.08 (04/19) R03

【NZ MEDSAFE】

●全身性糖質コルチコイドの使用に伴う高血糖のリスク

The Risk of Hyperglycaemia with Systemic Glucocorticoids

Prescriber Update Vol.39 No.1

通知日:2018/03/01

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2018/glucocorticoids-hyperglycaemia.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_March2018.pdf

◇**重要なメッセージ**

- 全身性糖質コルチコイドは、糖尿病患者、非糖尿病患者のいずれにおいても、高血糖を引き起こすことがある。
- 糖質コルチコイドを使用している糖尿病患者では、血糖値をモニターすること。
- 全身性糖質コルチコイドを使用している非糖尿病患者に対し、高血糖の症状が発現していないか訊ねること。



Medsafeは先頃、高用量のdexamethasoneによる治療を受けていた患者で糖尿病性ケトアシドーシスを発現して入院を要した症例1例の報告を受けた。

医療従事者に対し、dexamethasoneなどの全身性糖質コルチコイドは、糖尿病患者、非糖尿病患者のいずれにおいても、高血糖(ケトアシドーシスを発現するほど重度)を引き起こし得ることに注意喚起する^{1,2)}。

非糖尿病患者では、全身性糖質コルチコイドが血糖値に及ぼす影響は用量依存性であり、通常、空腹時血糖値は軽度上昇し、食後血糖値はより大きく上昇する²⁾。非糖尿病患者に対し、全身性糖質コルチコイドによる治療中、高血糖の症状が発現していないか訊ねることが重要である。

糖尿病患者は、糖質コルチコイドの使用時、血糖コントロールが困難となることがある²⁾。糖質コルチコイドによる治療中は血糖値を定期的にモニターすることが重要であり、場合により、insulinや経口血糖降下薬の用量調節が必要となる。

Medsafeは、すべての全身性糖質コルチコイドの製品表示に高血糖のリスクに関する情報が記載されるよう、製薬企業と共同で取り組んでいる。引き続き、医薬品の使用に伴う有害反応を有害反応モニタリングセンター (CARM)^{A)}に報告願いたい。

文献および関連資料

- 1) Tamez-Perez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodriguez-Gutierrez R, et al. 2015. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

review. *World Journal of Diabetes* 6: 1073–81.

2) UpToDate. 2017. *Major side effects of systemic glucocorticoids* 15 June 2017.

URL: www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids (accessed 12 January 2018).

薬剤情報

©Dexamethasone [デキサメタゾン (JP), デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, Dexamethasone Sodium Phosphate, デキサメタゾンパルミチン酸エステル, Dexamethasone Palmitate, 糖質コルチコイド, 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