



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.23 (2022/11/10)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Nomegestrolまたはchlormadinoneを含有する医薬品：髄膜腫のリスクを最小化するための新たな対策.....2

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

- Prescriber Update Vol. 43 No.3
 - オピオイド系薬とセロトニン作動薬：一部の併用ではセロトニン症候群のリスクを上昇させる可能性がある.....5

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「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、医学文献等からの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。

各国規制機関情報

Vol.20(2022) No.23(11/10) R01

【 EU EMA 】

● **Nomegestrol** または **chlormadinone** を含有する医薬品: 髄膜腫のリスクを最小化するための新たな対策

New measures to minimise risk of meningioma with medicines containing nomegestrol or chlormadinone

Referral

通知日: 2022/09/02

<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-measures-minimise-risk-meningioma-medicines-containing-nomegestrol-chlormadinone>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/new-measures-minimise-risk-meningioma-medicines-containing-nomegestrol-chlormadinone_en.pdf

(抜粋)

EMAのヒト用医薬品委員会(CHMP)^Aは、**nomegestrol**または**chlormadinone**を含有する医薬品に関し、髄膜腫に対する新たなリスク最小化策を講じるならば同薬のベネフィットはリスクを上回る、と結論したファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Bの勧告を承認した。

髄膜腫は脳と脊髄を包んでいる髄膜から生じる腫瘍である。大部分は良性で、がんとはみなされないが、脳・脊髄の内部および周辺部に発生することから、まれに重篤な障害を引き起こすことがある。

CHMPは、高用量の**nomegestrol** (3.75～5 mg) または高用量の**chlormadinone** (5～10 mg) を含有する医薬品は、可能な限り最小有効用量で最短期間使用すべきであり、かつ適切な他の治療法がない場合に限り使用できると勧告している。さらに、髄膜腫を現在有する、または過去に有していた患者では、高用量、低用量を問わず、**nomegestrol** または **chlormadinone** 含有医薬品を使用してはならないとしている。

CHMPは、高用量製剤の使用を制限するとともに、髄膜腫の症状が現れていないか患者をモニターするよう勧告した。髄膜腫の症状として、視覚の変化、難聴または耳鳴、嗅覚消失、頭痛、記憶喪失、痙攣発作、腕や脚の脱力などが起こり得る。髄膜腫の診断を受けた患者では、**nomegestrol** または **chlormadinone** 含有医薬品による治療は永続的に中止しなければならない。

高用量製剤の製品情報についても、髄膜腫をまれな副作用として記載のうえ改訂する予定である。

今回の勧告は、市販後安全性データ、最近行われた疫学的研究^{1,2)}の結果など、入手可能なデータについてPRACが行ったレビューを受けたものである。これらのデータから、用量および服用期間依存的に髄膜腫のリスクが高まることが示されている。CHMPは、このリスクに関するPRACの評価を是認した。

^A Committee for Medicinal Products for Human Use

^B Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

CHMPの見解は欧州委員会(EC)に提出されており、ECにより全EU加盟国で法的拘束力を持つ最終的決定が行われる予定である。

◇医療従事者向け情報

- 髄膜腫(単発性および多発性)は、nomegestrolまたはchlormadinone含有医薬品との関連がみられており、特に高用量および長期での使用に伴い報告されている。リスクは累積用量が増加するにつれて高まる。
- 高用量製剤の使用は他の治療法が不適切と判断された場合に限定すべきであり、また、最小有効量でかつ最短期間使用すべきである。
- Nomegestrolまたはchlormadinone含有医薬品は、髄膜腫を現在有する、または過去に有していた患者では禁忌である。
- 診察時に髄膜腫の徴候・症状が現れていないか患者をモニターすべきである。髄膜腫の診断を受けた患者では、nomegestrolまたはchlormadinone含有医薬品による治療は永続的に中止すべきである。
- 入手可能なエビデンスから、髄膜腫のリスクは、nomegestrolまたはchlormadinone含有医薬品の使用中止後に低下することが示唆されている。

同薬を処方、調剤、または投与する医療従事者に対し、追って通知(DHPC)^Cが送付される予定である。EMAのウェブサイトのDHPCのページ^Dでも公表される予定である。

◇Nomegestrolまたはchlormadinoneを含有する医薬品について

Nomegestrol acetateまたはchlormadinone acetateを含有する医薬品は、経口錠が販売されている。単独で、またはエストロゲンと組み合わせて、無月経およびその他の月経障害、子宮出血、子宮内膜症、乳房圧痛などの婦人科疾患の治療、ならびにホルモン補充療法あるいは避妊薬として使用される。

Nomegestrolまたはchlormadinone含有医薬品は、[‘Belara’], [‘Lutenyl’], [‘Luteran’], [‘Naemis’], [‘Zoely’]などの販売名、およびジェネリック医薬品として販売されている。今回のreferralでレビューされた医薬品は、中央審査方式で承認された医薬品の[‘Zoely’](nomegestrol acetate/estradiol)を除き、すべて各国審査方式で承認されたものである。一部の製品では、髄膜腫のリスクに関する警告が、EU加盟国間において文言の違いはあれ、すでに製品情報に記載されている。CHMPの勧告により、nomegestrolまたはchlormadinone含有医薬品の製品情報についてEU全体で足並みが揃うことになるであろう。

^C direct healthcare professional communication

^D <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/direct-healthcare-professional-communications>

◇Referral手続きについて

Nomegestrolまたはchlormadinone含有医薬品のレビューは、指令2001/83/EC第31条^Eにもとづき、フランスの要請により開始された。最初のレビューは、ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRACが実施し、一連の勧告を行った。

PRACの勧告はヒト用医薬品に関わる問題を担当するCHMPに提出され、CHMPがEMAの見解を採択した。CHMPの見解は今後ECに送られ、追ってECにより全EU加盟国で法的拘束力を持つ最終的決定が行われる*1。

関連資料

- 1) Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SND. EPI-PHARE, 2021.
https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf
- 2) Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de nomegestrol et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SNDS. EPI-PHARE, 2021.
https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_avril-2021-1.pdf

参考情報

*1:EMAは2022年11月8日付で、欧州委員会(EC)の最終決定として、評価報告書を公開した。この報告書には、科学的データにもとづく評価結果、両薬のベネフィット-リスクバランス、今回新たに策定された安全性対策、およびPRACの勧告やCHMPの見解に対して委員らが述べた種々の意見が記載されている。

[Nomegestrol and chlormadinone Article-31 referral - Public Assessment Report including divergent positions to PRAC recommendation](#)

[Nomegestrol and chlormadinone Article-31 referral - Divergent positions to CHMP opinion](#)

薬剤情報

◎Nomegestrol〔黄体ホルモン, 経口避妊薬〕海外:発売済

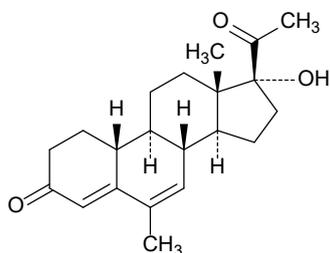
◎Chlormadinone〔クロルマジノン酢酸エステル, Chlormadinone Acetate (JP), 黄体ホルモン, 経口避妊薬, 前立腺肥大症・癌治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内では避妊薬としての適応はない。

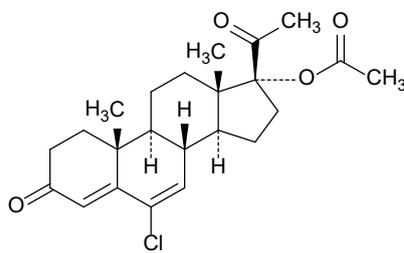
^E Referral手続きの詳細は以下サイトを参照。

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures>

※国内において「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」および「生殖補助医療における黄体補充」について効能・効果の追加承認を取得(2022/03/31)



Nomegestrol



Chlormadinone

Vol.20(2022) No.23(11/10)R02

【NZ MEDSAFE】

●オピオイド系薬とセロトニン作動薬:一部の併用ではセロトニン症候群のリスクを上昇させる可能性がある

Opioids and serotonergic medicines: some combinations may increase the risk of serotonin syndrome

Prescriber Update Vol. 43 No. 3

通知日:2022/09/01

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2022/Opioids-and-serotonergic%20medicines-risk-of-serotonin-syndrome.html>

[https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43\(3\)-September-2022.pdf#page=3](https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43(3)-September-2022.pdf#page=3)

◇重要なメッセージ

- オピオイド系薬とセロトニン作動薬を併用した場合、セロトニン症候群が発現するリスクがある。リスクは、医薬品の組み合わせによって異なる。
- Pethidine, dextromethorphan, およびtramadolは、セロトニン系抗うつ薬と併用した場合、セロトニン症候群が発現するリスクの高いオピオイドである。
- セロトニン作動薬とともにオピオイド系薬を処方する場合は、セロトニン症候群を引き起こす薬物間相互作用のリスクを考慮すること。



医薬品有害反応委員会(MARC)^Aは最近、オピオイド系薬とセロトニン作動薬の併用に伴うセロトニン症候群のリスクをレビューした。

Medsafeでは、この薬物間相互作用を記載するため、オピオイド系薬およびセロトニン作動薬の製造業者と共同で、データシートの改訂を行っている。Prescriber Update本号(Vol.43 No.3)の原文p.37“[MARC's remarks](#)”を参照。

◇セロトニン症候群は、まれではあるが生命を脅かすおそれがある

セロトニン症候群は、脳のシナプスにおける神経伝達物質セロトニン(5-hydroxytryptamine, 5-HT)の過剰によって引き起こされる薬剤誘発性の疾患である¹⁾。

セロトニン症候群の徴候・症状は、軽度から生命を脅かすレベルまで幅があり、下痢、発汗(発汗過多)、激越、振戦、高血圧、高体温症、頻脈、反射亢進(攣縮)、および間代(筋不随意運動)がみられることがある²⁾。

セロトニン症候群は通常、2種類以上のセロトニン作動薬を併用した場合に発症する¹⁾。セロトニン作動薬には、モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)^B、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)^C、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRI)^D、三環系抗うつ薬(TCA)^Eなど、多くの抗うつ薬が含まれる¹⁾。

オピオイド系薬のセロトニン作動性は、次第に認識されつつある。オピオイド系薬とセロトニン作動薬を同時に処方する場合は、セロトニン症候群を引き起こす薬物間相互作用の可能性を考慮すること³⁾。

セロトニン症候群が疑われる場合、症状の重症度にもよるが、セロトニン作動薬のうち少なくとも1種類の中止を検討すること。また、支持療法を開始すること²⁾。

◇セロトニン症候群を発現するリスクは、オピオイド系薬とセロトニン作動薬の組み合わせによって異なる

さまざまなオピオイド系薬と抗うつ薬との薬物間相互作用に関するリスク層別化および管理の概要を表1に示す⁴⁾。

Pethidine, tramadol, およびdextromethorphan(鎮咳薬に含有されることが多い成分)は、セロトニン作動性の抗うつ薬と併用した場合、セロトニン症候群を引き起こすリスクが高いオピオイド系薬である⁴⁾。これらのオピオイド系薬とMAOIの併用は、この相互作用のために禁忌となっている⁴⁾。Dextromethorphanを含有する鎮咳薬を誤用・乱用した場合も、セロトニン症候群を発現するリスクが高くなる⁵⁾。

^A Medicines Adverse Reactions Committee

^B monoamine oxidase inhibitor

^C selective serotonin reuptake inhibitor

^D serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor

^E tricyclic antidepressant

Methadoneおよびfentanylもまたセロトニン作動性を有しており、セロトニン症候群を誘発するリスクは中程度と考えられている⁴⁾。これらのオピオイド系薬を抗うつ薬と併用した場合、相互作用が生じる可能性がある(表1参照)⁴⁾。この相互作用は、オピオイド代替療法^Fで高用量のmethadoneを使用した場合、および麻酔時や術後回復時に高用量のfentanylを使用した場合に、発現する可能性が高くなる³⁾。

Morphine, codeine, buprenorphine, およびoxycodoneについては、抗うつ薬と相互作用してセロトニン症候群を引き起こすことはないと考えられている。Dihydrocodeine(表1には非掲載)は、これら低リスクのオピオイド系薬と同様の作用を有する可能性が高い^{3,6)}。

抗うつ薬と、methylenedioxymethamphetamine (MDMA, または「エクスタシー」)などその他のオピオイド系麻薬と併用した場合、セロトニン症候群が発現する可能性がある⁶⁾。セント・ジョーンズ・ワート^Gなどのハーブ製品も5-HTレベルを上昇させてセロトニン作動性オピオイド系薬との相互作用が生じる可能性がある¹⁾。

表1:抗うつ薬とオピオイド系薬の併用に伴うセロトニン症候群のリスク

| | 抗うつ薬 | |
|--|--|------------------------------------|
| | リスク:低～中 SSRI, SNRI, TCA, セント・ジョーンズ・ワート, lithium | リスク:高 MAOI またはセロトニン症候群の既往歴あり |
| オピオイド系薬 | | |
| リスク:低 Morphine, codeine*, buprenorphine, oxycodone | 安全と考えられる | まれに相互作用が生じる可能性がある。慎重に使用すること。 |
| リスク:中 Fentanyl, methadone | まれに相互作用が生じる可能性がある。慎重に使用すること。 | セロトニン症候群のリスク上昇 |
| リスク:高 Tramadol*, pethidine, dextromethorphan | セロトニン症候群のリスク上昇 | 禁忌 |

* 鎮痛効果減少のリスクあり

出典:Peranathan V and Buckley NA. 2021. Opioids and antidepressants: which combinations to avoid. *Australian Prescriber* 44(2): 41–4. DOI: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.004> (accessed 17 June 2022). © NPS MedicineWise. Reproduced with permission. Visit www.nps.org.au. Licensed under [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

注: Oxymorphone, hydromorphone, tapentadolは現在ニュージーランドでは販売されていない。

^F opioid substitution therapy: ニュージーランドではオピオイド依存症患者の治療に用いられる。(訳注)

^G *Hypericum perforatum* 和名セイヨウオトギリソウ。国立健康・栄養研究所の「[健康食品](#)」の安全性・有効性情報データベース「セイヨウオトギリソウ」のページを参照。(訳注)

◇一部のオピオイド系薬は*in vitro*でのセロトニン再取り込み阻害作用がある

セロトニントランスポーター (SERT)^Hは、セロトニン (5-HT) の血漿中濃度を維持するとともに、放出されたセロトニンをシナプス前神経末端に速やかに取り込むという重要な役割を担っている⁶⁾。SERTを阻害する医薬品は、血漿中、シナプス間隙およびシナプス後のセロトニン濃度を上昇させ、その結果、シナプス後膜の5-HT受容体を活性化させる可能性がある⁶⁾。5-HT受容体の過剰な活性化は、セロトニン症候群を引き起こす可能性がある。

*In vitro*研究で、一部のオピオイド系薬が直接または間接的にセロトニンレベルを上昇させる機序が存在する可能性について検討が行われた⁶⁾。Dextromethorphan, methadone, pethidine, およびtramadolは、*in vitro*でSERTを阻害する⁷⁾。Fentanylは、*in vitro*でSERTを阻害しないが、他のオピオイド系薬とは異なり、5-HT1Aおよび5-HT2A受容体のいずれに対しても親和性を示す⁷⁾。Fentanyl使用に伴うセロトニン症候群の症例が報告されていることから、*in vivo*で5-HT系に対するSERT非依存的な何らかの影響を及ぼす可能性がある⁷⁾。Codeine, morphine, buprenorphine, oxycodone, およびdihydrocodeineは、SERTを阻害せず、5-HT受容体に対する親和性も有していない⁷⁾。

*In vitro*試験から得られたこれらの知見の臨床的意味を確定するためには、さらなる研究が必要である^{6,7)}。

文 献

- 1) Foong AL, Grindrod KA, Patel T, et al. 2018. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Canadian Family Physician* 64(10): 720–7.
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6184959/> (accessed 17 June 2022).
- 2) Boyer EW and Shannon M. 2005. The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine* 352(11): 1112–20. DOI: 10.1056/NEJMra041867 (accessed 18 July 2022).
- 3) Baldo BA. 2018. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Archives of Toxicology* 92(8): 2457–73. DOI: 10.1007/s00204-018-2244-6 (accessed 17 June 2022).
- 4) Peranathan V and Buckley NA. 2021. Opioids and antidepressants: which combinations to avoid. *Australian Prescriber* 44(2): 41–4. DOI: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.004> (accessed 17 June 2022).
- 5) Pharmacy Retailing (NZ) t/a Healthcare Logistics. 2021. *Bisolvon Dry New Zealand Datasheet* 20 December 2021.
URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/bisolvondryoralsolution.pdf> (accessed 17 June 2022).
- 6) Baldo BA and Rose MA. 2020. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *British Journal of Anaesthesia* 124(1): 44–62.

^H serotonin transporter

DOI: 10.1016/j.bja.2019.08.010 (accessed 17 June 2022).

- 7) Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, et al. 2018. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *British Journal of Pharmacology* 175(3): 532–43. DOI: 10.1111/bph.14105 (accessed 18 July 2022).

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.11 No.17 (2013/08/15) R07

[「Fentanyl citrate\[‘Sublimaze’\]:セロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群の発現に対する新たな警告」](#)

【米FDA】Vol.14 No.11 (2016/06/02) R01

[「オピオイド系鎮痛薬:安全性問題のためFDAが製品表示改訂を要求」](#)

【豪TGA】Vol.12 No.01 (2014/01/06) R06

[「Duloxetine:セロトニン症候群」](#)

【NZ MEDSAFE】Vol.13 No.02 (2015/01/29) R04

[「Tramadol:使用上の注意事項」](#)

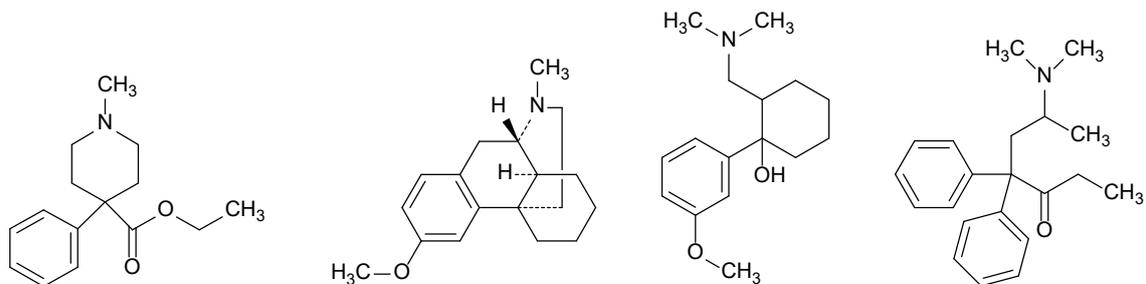
薬剤情報

- ◎Pethidine [ペチジン塩酸塩, Pethidine Hydrochloride (JP), 合成麻薬, 麻薬性オピオイド系鎮痛薬] 国内: 発売済 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
- ◎Tramadol [トラマドール塩酸塩, Tramadol Hydrochloride, 非麻薬性オピオイド系鎮痛薬, がん疼痛・慢性疼痛治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Methadone [メサドン塩酸塩, Methadone Hydrochloride, 合成麻薬, 合成 μ アゴニスト, オピオイド系鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Fentanyl [フェンタニル, {フェンタニルクエン酸塩, Fentanyl Citrate (JP)}, 合成麻薬, 合成 μ アゴニスト, 麻薬性オピオイド系鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Morphine [{モルヒネ塩酸塩水和物, Morphine Hydrochloride Hydrate} (JP), {モルヒネ硫酸塩水和物, Morphine Sulfate Hydrate} (JP), 麻薬性オピオイド系鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ※Morphineは、INN表記ではなく、WHOのATC分類による表記。
- ◎Codeine [コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), 麻薬性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。
- ◎Buprenorphine [ブプレノルフィン塩酸塩, Buprenorphine Hydrochloride (JP), μ オピオイド受容体

作動薬, 非麻薬性オピオイド系鎮痛薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Oxycodone〔オキシコドン塩酸塩水和物, Oxycodone Hydrochloride Hydrate (JP), 麻薬性オピオイド系鎮痛薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Dihydrocodeine〔ジヒドロコデインリン酸塩, Dihydrocodeine Phosphate (JP), 麻薬性オピオイド系鎮咳薬]国内:発売済 海外:発売済

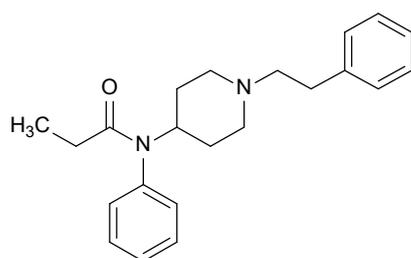


Pethidine

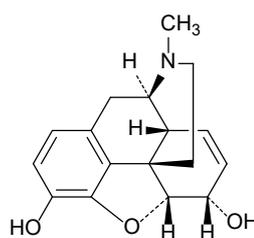
Dextromethorphan

Tramadol

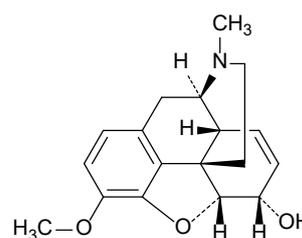
Methadone



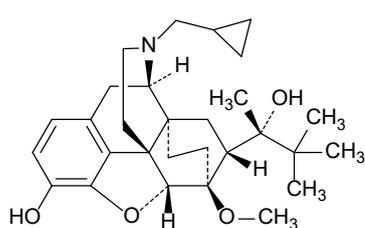
Fentanyl



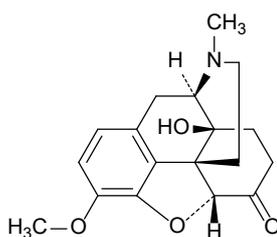
Morphine



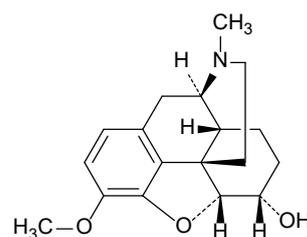
Codeine



Buprenorphine



Oxycodone



Dihydrocodeine

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子