



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.21 (2022/10/13)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.16, issue 1, August 2022
 - 小児患者でのネブライザーによる喘息発作治療薬(リリーバー)の吸入 — 小児喘息における家庭でのネブライザーの使用および管理は必ず専門医の指導下で行うこと.....2

【カナダHealth Canada】

- 副腎皮質ステロイド外用薬:離脱反応のリスク.....6

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.21(10/13) R01

【 英MHRA 】

- 小児患者でのネブライザーによる喘息発作治療薬(リリーバー)の吸入 — 小児喘息における家庭でのネブライザーの使用および管理は必ず専門医の指導下で行うこと

Nebulised asthma rescue therapy in children: home use of nebulisers in paediatric asthma should be initiated and managed only by specialists

Drug Safety Update Volume 16, Issue 1, August 2022

通知日:2022/08/23

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nebulised-asthma-rescue-therapy-in-children-home-use-of-nebulisers-in-paediatric-asthma-should-be-initiated-and-managed-only-by-specialists>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1099718/Aug-2022-DSU-PDF.pdf

家庭での小児の喘息発作治療薬吸入のため、医師の指導を受けないままネブライザーを購入し、使用することにより、基礎疾患の増悪が隠蔽されることがあり、また喘息が増悪した場合、医療機関の受診が遅れて致命的転帰に至るリスクが高まる可能性がある。もし18歳未満の小児において、喘息の急性期治療として家庭でのネブライザーの使用が必要と考えられる場合、その使用開始と管理は適切な専門医の指導下で行うべきである。これは現行の臨床ガイダンスと一貫している。



◆医療従事者向け助言

- 小児および青少年患者が、医師による適切な指導を受けないまま、家庭でネブライザー機器を用いて喘息発作治療薬(リリーバーまたはレスキュー薬とも呼ぶ)^Aを吸入した場合、基礎疾患の増悪が隠蔽されることがある。その結果、医療機関の受診が遅れて、致命的もしくは重篤な転帰に至る可能性がある。
- 小児および青少年患者が喘息の急性期治療としてネブライザーおよびネブライザー吸入薬を家庭で使用すること、ならびにその臨床的管理は、必ず喘息の専門医の指導下で行うべきである(専門医の定義については後述)。
- 小児および青少年患者の喘息の急性期治療として家庭でリリーバーを吸入するためのネブライザー機器を、医師の助言なしで購入することは推奨されていない。
- 薬剤師は、このような目的でネブライザーを購入しようとする人に対し、専門医による臨床管理を受けないまま家庭でネブライザーを使用することは推奨されない旨を指導するよう求められ

^A 喘息治療薬は、定期使用する長期管理薬(コントローラー)と喘息発作時に短期使用する発作治療薬(リリーバー)に大別される。(訳注)

ている。

- ネブライザーにより吸入した医薬品との関連が疑われる有害反応、およびネブライザーに関わる有害インシデントは、これまでと同様に、Yellow Card^Bを介して報告すること。

◆医療従事者から患者または親もしくは養育者に伝えるべき助言

- 小児患者において、医療従事者から処方されたリリーバーにより喘息増悪の症状が緩解しない場合は、たとえ処方されたネブライザー吸入薬の使用後に一時的に回復したとしても、救急医療機関を受診すること。
- 18歳未満の小児がリリーバー吸入のためネブライザーを使用する場合は、喘息治療の経験が豊富な医師による専門的指導の下でのみ行うべきである。喘息コントロールが悪化した場合、それを速やかに検知して遅滞なく治療できるようにするためである。
- ネブライザー機器は医師が推奨したもののみを使用すべきであり、ネブライザーをどのように使用し管理するか、またどのような場合に医療機関を受診すべきかについて、担当の喘息専門看護師、薬剤師、あるいは他の医療従事者の指導を仰ぐこと。
- 小児または青少年患者で、家庭でネブライザーを使用しているが喘息専門医の診察を受けたことがない場合、親または養育者はかかりつけのGP^Cに相談して専門医への紹介を依頼すること。



◇小児の急性喘息におけるネブライザー使用に関する懸念

ネブライザーで使用する喘息発作治療薬(リリーバー)は処方箋薬である。NICE^Dの臨床ガイドランス^Eでは、ネブライザーによるリリーバーの吸入は、小児喘息における重度のもしくは生命を脅かす急性増悪時のみか、または定期的使用の場合は、重症喘息患者で他の吸入装置を使用することができない場合にのみ使用を推奨している。

上記の2つの状況におけるネブライザーの使用は、厳密に医師の指導下で行うべきである。詳細はNICEの治療概要^Fを参照すること。

本記事の助言は、小児喘息の発作時にリリーバーを吸入するためのネブライザー使用に限定したものである。

医師の適切な指導を受けないまま、家庭において小児および青少年患者がリリーバー吸入のためネブライザー機器を使用することにより、喘息コントロールの悪化が隠蔽される場合があり、その結果医療機関の受診が遅れる可能性があるという懸念が、医療従事者からMHRAに対して表明された。受診が遅れた場合、気づかないまま喘息が増悪して、致命的もしくは重篤な転帰となるリスク

^B Yellow Card 有害反応報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^C general practitioner (一般診療医)

^D National Institute for Health and Clinical Excellence (英国国立保健医療研究所)

^E <https://cks.nice.org.uk/topics/asthma/management/>

^F <https://www.nice.org.uk/bnf-uk-only>

が高まる可能性がある。MHRAは、2008～2022年にイングランドで小児での致死例が数例起っていることを認識している。これらの症例では、臨床的指導のないままネブライザーを使用したことが喘息による小児の死亡の一因であった可能性がある。

MHRAは、このエビデンスをレビューした際、独立した立場からの小児科医、呼吸器専門医、および医薬品・医療機器安全性の専門家による助言を考慮に入れた。喘息治療用のネブライザー吸入液の製品情報が改訂され、小児および青少年患者の喘息の急性期治療として、医師の指導を受けないまま家庭でリリーバーを吸入するためネブライザー機器を購入し、使用することは推奨されないことが記載された。

また、この目的で家庭用のネブライザーを使用する場合は必ず、呼吸器専門の小児科医など、専門医の指導下で使用を開始し、臨床管理を受けることも推奨されている。

◇ネブライザーで吸入する喘息薬で今回の助言の対象となった医薬品

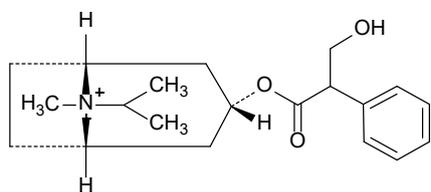
英国で、適切なネブライザー機器を使用して喘息を治療することが承認されている医薬品は以下の通りである。

医薬品の一般名	医薬品の販売名と製品情報へのリンク	製品情報に記載された適応
Ipratropium	Atrovent UDVs, Ipratropium Bromide Nebuliser Solution	急性・慢性喘息など可逆性気道閉塞の治療のためβ2刺激薬(吸入薬)と併用する場合 <ul style="list-style-type: none"> 5歳未満の小児の急性喘息 成人および5歳超の小児の急性・慢性喘息
Salbutamol	Ventolin Respirator Solution, Salbutamol 2mg/ml Nebuliser Solution Salbutamol 2.5mg/2.5ml Nebuliser Solution	成人、青少年、および4歳以上の小児における、標準的な治療に不応の慢性気管支痙攣の日常管理および急性重症喘息の治療での使用
Terbutaline	Bricanyl Respules, Terbutaline Nebuliser Solution	成人および小児(全年齢)の気管支喘息における重症気管支痙攣でリリーバーとして使用

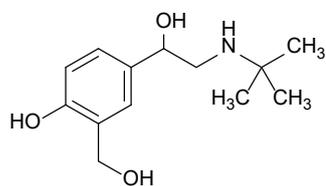
薬剤情報

- ◎Ipratropium〔イプラトロピウム臭化物水和物, Ipratropium bromide hydrate (JP), 副交感神経遮断薬, 気管支拡張薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Salbutamol〔サルブタモール硫酸塩, Salbutamol Sulfate (JP), フェニルエタノールアミン系, β2受容体刺激薬, 気管支拡張薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Terbutaline〔テルブタリン硫酸塩, Terbutaline Sulfate (JP), β2受容体刺激薬, 気管支拡張薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

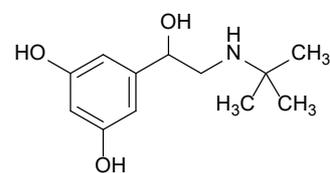
※国内ではテルブタリン硫酸塩が有効成分の吸入薬は販売されていない。



Ipratropium



Salbutamol



Terbutaline

Vol.20(2022) No.21(10/13) R02

【カナダ Health Canada】

●副腎皮質ステロイド外用薬: 離脱反応のリスク

Topical corticosteroids and the risk of topical withdrawal reactions

Health Product InfoWatch – July 2022

通知日: 2022/07/28

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/july-2022.html#a6.1.1>

(抜粋・要約)

◇副腎皮質ステロイドについて

副腎皮質ステロイド外用薬(TCS)^Aは、湿疹、乾癬、接触皮膚炎などのさまざまな急性・慢性皮膚疾患への対症療法として、抗炎症、抗アレルギー、および鎮痒効果が必要な場合に使用される^{1,2)}。TCSは、1954年からカナダで販売されており、現在は処方箋薬、非処方箋薬ともに種々の剤型(クリーム、ゲル、ローション、軟膏、シャンプー、液剤、およびスプレー)で利用可能である。現在カナダで承認されているTCSには、amcinonide、betamethasone、clobetasol、clobetasone、desonide、desoximetasone、flumethasone、fluocinolone、fluocinonide、halobetasol、hydrocortisone、mometasone、prednicarbate、triamcinoloneなどがある^{3,4)}。TCSは、副腎皮質ステロイドの分子構造、含量、および剤型にもとづいて、さまざまな強さ^B(low, moderate, high, ultra-high)とクラス(I~VII)に分類される¹⁾。

◇副腎皮質ステロイドの離脱反応

TCSの離脱反応は、主として強さがmoderate~highのTCSの長期間、頻回、および/または不適正な使用の中止後に、特に顔面や陰部で発現した症例が報告されている^{1,2,5,6)}。この重症で消耗性の反応は、「レッドスキンシンドローム」^Cまたは「ステロイド外用薬中毒」^Dとも呼ばれ^{2,5,6,7)}、発現することはまれである。症状は、TCSによる長期治療の中止後、数日から数週間のうちに発現し、治療前の状態よりも悪化した灼熱感、刺痛感、皮膚の強い赤みが生じ、その後、皮膚が鱗屑状になって剥がれ落ちると報告されている。この反応は数日から数カ月でピークに達し、皮膚が元の状態に回復するまで数週間から数年を要することがある⁸⁾。TCS離脱反応の診断は、診断基準がないこと、および皮膚生検では既存の皮膚疾患の再燃と病理組織学的所見が重なることから、依然として困難である^{2,6,7)}。

英国MHRAは最近、TCS離脱反応についてレビューを実施した^{2,7)}。MHRAがレビューした症例の大部分は、強さがmoderate~highのTCSの使用と関連していた。しかしながら、レビューには、そ

^A topical corticosteroids

^B potency

^C red skin syndrome

^D Topical Steroid Addiction

れより弱いTCS, hydrocortisone, および強さがultra-highのTCSと関連するTCS離脱反応症例, ならびに小児の症例も含まれていた。MHRAのレビューでは, 適応に従い, 当該皮膚疾患の治療に関する指示にもとづいて, 短期間あるいは長期間間欠的に正しく使用する場合, TCSは安全かつ有効であると結論付けた。

◇安全性に関する注意喚起

- 主としてmoderate～highのTCSを, 長期間, および/または不適正に使用した後で中止した場合, まれに重度の離脱反応が発現する可能性がある^{1,2,5,6}。成人の場合は最低1年以上毎日TCSを使用した後に, 小児の場合は毎日使用して最短で2カ月以内に, この症状が発現する可能性がある²。女性やアトピー性皮膚炎患者は, TCS離脱反応を発現するリスクが最も高いと考えられている。^{2,5,8}
- TCS離脱反応の特徴として, 以下のような症状が起こり得る:
 - 発疹および発赤が, 最初に治療した皮膚の範囲を超えて広がる^{2,6,7,8}。
 - 皮膚のかゆみから灼熱感や刺痛への変化^{2,5,6,7,8}, および
 - 斑状というより融合性の皮膚の発赤(サンバーンに類似した皮膚の強い紅潮)。
- 小児および乳児は, 皮膚のバリア機能が未熟であり, また成人と比較して体重に対する体表面積の割合が大きいことから, それらに比例して吸収率が高くなり, TCSの全身性有害作用が起こりやすいと考えられる^{1,5,9}。
- TCSの離脱反応を予防するために, 医療従事者に対して以下を推奨する:
 - 必要最低限の強さの製品を処方すること^{1,2,7,10}。
 - 患部に塗布する量および頻度(例:1日1～2回)について患者に助言すること^{1,2,7,9,10}。
 - 顔面や陰部など, 特に敏感な部位に使用する期間について, 患者に情報を伝えること^{2,5,7}。
 - 推奨期間より長期の治療が必要な場合は, より弱いTCSに切り替えること。
 - 長期間, 継続的にTCS治療を受けている患者の場合は, 用量を漸減するか定期的な休薬を勧めること⁹。
 - TCSの使用, あるいは治療中止後2週間以内に皮膚症状が悪化したときは医師を受診するよう, 予め患者に伝えておくこと^{2,7}。
- 医療従事者に対し, TCSとの関連が疑われる離脱反応についてCanada Vigilance Program^Eに報告するよう推奨する。この情報は, この安全性問題の継続的なモニタリングに役立つものとなる。

Health Canadaは, 潜在的な有害反応を特定し評価するために, TCSの離脱反応に関わる安全性情報を継続的にモニターしていく。

^E <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

文献および関連資料

- 1) Corticosteroids: Topical. Canadian Pharmacists Association (CPhA) Monograph [database online]. Updated June 26, 2019. Accessed May 12, 2022.
<https://www.e-therapeutics.ca/search>
- 2) Drug Safety Update. volume 15, issue 2: September 2021: 1. *Topical corticosteroids: information on the risk of topical steroid withdrawal reactions*. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). September 15, 2021. Accessed April 27, 2022.
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-corticosteroids-information-on-the-risk-of-topical-steroid-withdrawal-reactions>
- 3) Drug Product Database: Health Canada. Updated June 18, 2015. Accessed June 13, 2022.
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- 4) Licensed Natural Health Products Database Health Canada. Updated January 4, 2019. Accessed June 13, 2022.
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/applications-submissions/product-licensing/licensed-natural-health-products-database.html>
- 5) National Eczema Association. Education Announcement: Use of Topical Steroids for Eczema. Topical corticosteroid addiction and withdrawal. Updated July 17, 2021. Accessed April 27, 2022. <https://nationaleczema.org/warnings-for-topical-steroids-eczema/>
- 6) Ballard A. TSW: What the Eczema Community Needs to Know, Now. National Eczema Association. March 22, 2021. Updated May 5, 2021. Accessed April 27, 2022.
<https://nationaleczema.org/tsw-need-to-know/>
- 7) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). MHRA Public Assessment Report. *Topical steroid withdrawal reactions: a review of the evidence*. September 15, 2021. Accessed April 27, 2022.
<https://www.gov.uk/government/publications/topical-steroid-withdrawal-reactions-a-review-of-the-evidence>
- 8) Topical corticosteroid withdrawal. DermNet NZ. Published February 2016. Accessed April 27, 2022. <https://dermnetnz.org/topics/topical-corticosteroid-withdrawal>
- 9) Murray E. Using topical corticosteroids safely and effectively. The University of British Columbia, Faculty of Medicine, Continuing Professional Development. Published October 16, 2019. Accessed May 12, 2022. <https://thischangedmypractice.com/topical-corticosteroids/>
- 10) Wong ITY, Tsuyuki RT, Cresswell-Melville A, et al. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. *Can Pharm J.* (Ott) 2017; 150(5):285-97. doi: 10.1177/1715163517710958

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.15 No.22 (2017/11/02) R03

「[副腎皮質ステロイド:全身用製剤のみならず局所用製剤でも中心性漿液性脈絡網膜症のまれなリスクあり](#)」

【英MHRA】Vol.15 No.03 (2017/02/09) R02

「[Cobicistatもしくはritonavirとステロイドとの併用:副腎皮質ステロイドによる全身性有害作用のリスク](#)」

【NZ MEDSAFE】Vol.16 No.07 (2018/04/05) R02

「[副腎皮質ステロイド外用薬:副腎抑制との関連](#)」

薬剤情報

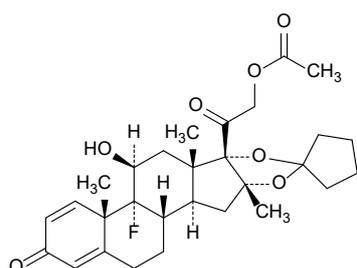
- ◎Amcinonide〔アムシノニド, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Betamethasone〔ベタメタゾン (JP), ベタメタゾン酢酸エステル, Betamethasone Acetate, ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル, Betamethasone Butyrate Propionate, {ベタメタゾンジプロピオン酸エステル, Betamethasone Dipropionate} (JP), {ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム, Betamethasone Sodium Phosphate} (JP), {ベタメタゾン吉草酸エステル, Betamethasone Valerate} (JP), 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎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
- ◎Desonide〔副腎皮質ステロイド〕海外:発売済
- ◎Desoximetasone〔デソキシメタゾン, 副腎皮質ステロイド〕海外:発売済
- ◎Flumetasone〔フルメタゾンピバル酸エステル, Flumetasone Pivalate, Flumethasone (USAN), 副腎皮質ステロイド〕国内:販売中止(2003/12/31) 海外:発売済
- ◎Fluocinolone〔フルオシノロンアセトニド, Fluocinolone Acetonide (JP), 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Fluocinonide〔フルオシノニド (JP), 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ulobetasol〔Halobetasol propionate (USP), 副腎皮質ステロイド〕国内:開発中止 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

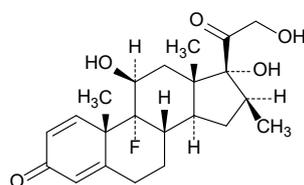
◎Mometasone [モメタゾンフランカルボン酸エステル, Mometasone Furoate, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, Mometasone Furoate Hydrate, 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Prednicarbate [Prednicarbate (USP)] 海外: 発売済

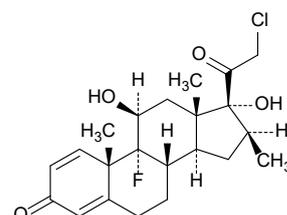
◎Triamcinolone [トリアムシノロン (JP), {トリアムシノロンアセトニド Triamcinolone Acetonide} (JP), 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済



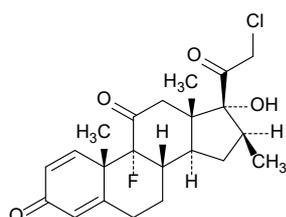
Amcinonide



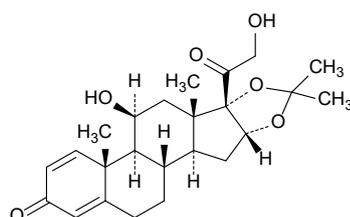
Betamethasone



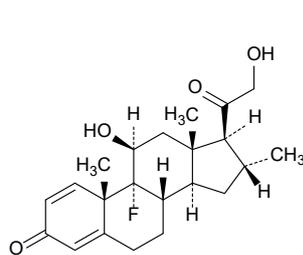
Clobetasol



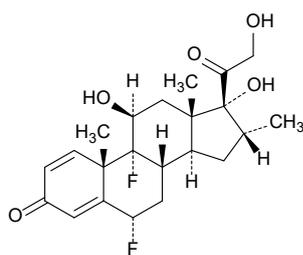
Clobetasone



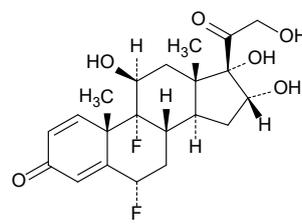
Desonide



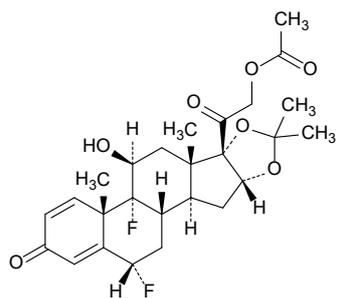
Desoximetasone



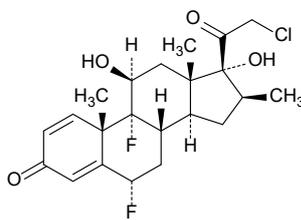
Flumethasone



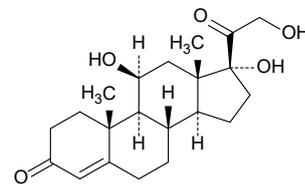
Fluocinolone



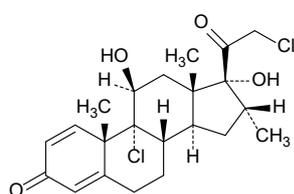
Fluocinonide



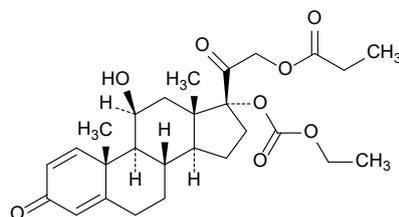
Halobetasol



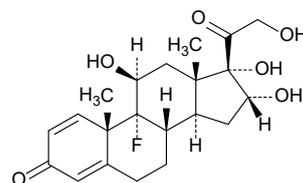
Hydrocortisone



Mometasone



Prednicarbate



Triamcinolone

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子