



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.18 (2023/08/31)

目次

各国規制機関情報

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

- Prescriber Update Vol.44 No.2
 - ACE阻害薬: 致死性となり得る血管性浮腫.....2
 - SGLT2阻害薬: 赤血球増加症の潜在的リスク.....7

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<https://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.21 (2023) No.18 (08/31) R01

【NZ MEDSAFE】

●ACE 阻害薬: 致死性となり得る血管性浮腫

Reminder: ACE inhibitor-induced angioedema can be fatal

Prescriber Update Vol.44 No.2

通知日: 2023/06/01

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2023/Reminder-ACE-inhibitor-induced-angioedema-can-be-fatal.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.2-June-2023.pdf>

◇重要なメッセージ

- 血管性浮腫は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬^Aの重篤となり得る有害作用であり、致死性となる可能性がある。この有害作用は治療中のいかなる時期にも起こり得る。
- ACE阻害薬を処方する際には、患者に対し、これらの医薬品の使用歴があるか、また有害反応を経験したことがあるかを尋ねること。特に腫脹の既往の有無について確認すること。
- ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫を経験したことのある患者には、いかなるACE阻害薬も再度使用してはならない。



ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター (CARM)^Bは最近、ACE阻害薬の使用に伴う致死性の血管性浮腫の報告を1件受けた。患者は以前、ACE阻害薬の使用に伴い軽度の舌腫脹を経験していた。後日、以前と異なるACE阻害薬の使用が開始されると、患者は血管性浮腫を発現し、致命的転帰をたどった。

Medsafeは医療従事者に対し、ACE阻害薬の使用に伴う血管性浮腫のリスクについて注意喚起するとともに、いかなる医薬品についても使用する前に有害反応およびアレルギーの既往歴を収集することの重要性に関して、医療従事者にあらためて注意を促す。

◇ACE阻害薬について

ACE阻害薬は、アンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換を阻害する働きがある¹⁾。ACE阻害薬は、高血圧、心筋梗塞、心不全、糖尿病性腎症の治療など、多くの適応を有する。

ニュージーランドで承認されているACE阻害薬には、captopril, cilazapril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril, およびramiprilがある。

^A angiotensin converting enzyme inhibitors

^B Centre for Adverse Reactions Monitoring

◇ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫

血管性浮腫は、そう痒や蕁麻疹を伴わない局所性の皮膚または粘膜の腫脹であり、突然発現する。ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫では、顔面、口唇、または舌の腫脹が症状としてよくみられる。まれに、気道に症状が現れて致死性となり得る窒息が生じる。内臓に血管性浮腫が生じて消化管症状が発現することもある²⁾。

血管性浮腫は、ACE阻害薬を使用している患者の概ね0.1～0.7%で発現すると考えられている²⁾。通常、治療開始後から数週間または数カ月以内に発現するが、治療開始後数年経過してから起こることもある³⁾。血管性浮腫はまた、アンジオテンシンII受容体阻害薬(ARB^C, candesartan, losartan など)についても報告されているが、リスクはACE阻害薬よりも低いと考えられている⁴⁾。

◇ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫の管理

ACE阻害薬を使用している患者が血管性浮腫の徴候を呈した場合は、ACE阻害薬を原因とみなし、使用を中止すること。

ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫の臨床的な管理としては支持療法およびモニタリングを行う。また、腫脹が口または咽喉部に発現した場合は気道管理を行う²⁾。一部の患者では、ACE阻害薬の使用中止後であってもエピソードを繰り返し経験することがある。血管性浮腫が再発した場合は速やかに受診するように、患者に予め助言しておくこと。

血管性浮腫が初めて発現した後にACE阻害薬の使用を継続した場合は、再び発現して、初回より重度で生命を脅かす症状となる可能性がある。ACE阻害薬は、ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫の既往のある患者では禁忌である。臨床的に必要であれば、その地域のガイドラインに従い、他の治療法に切り替えること^{2,4)}。

◇医療従事者への助言

ACE阻害薬を処方する前に、患者に対し、これらの医薬品の使用歴があるか、また有害反応を経験したことがあるかを尋ねること。特に腫脹の既往の有無について確認すること。

ACE阻害薬による治療を開始する患者に、血管性浮腫の症状について伝えること。また、症状が発現した際には速やかに受診するように予め助言しておくこと。

ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫の既往を有する患者には、ACE阻害薬を処方すべきではない。ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫を経験したことのある患者に対しては、今後すべてのACE阻害薬の使用を避ける必要があることをよく説明すること^{2,4)}。

適切なアラートが全国的な医療警告システム(MWS)^{D)}に追加されるよう、ACE阻害薬誘発性の血管性浮腫の症例をCARMに報告すること^{E)}。

^C angiotensin II receptor blocker

^D [Medical Warning System](#): NIHS医薬品安全性情報Vol.21 No.17 (2023/08/17) R02「[アナフィラキシーの報告: 詳細な情報が重要](#)」を参照。

^E <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/>

◇ニュージーランド国内の症例

2023年3月22日時点で、CARMは、ACE阻害薬が被疑薬であると考えられた血管性浮腫の症例報告を479件受けている。このうち、3例は致死例であった。

◇関連情報

- *Prescriber Update March 2021*: [Vildagliptin and ACE inhibitors – increased risk of angioedema](#)
- bpac^{nz} March 2021: [Prescribing ACE inhibitors: time to reconsider old habits](#)
- [Search for a data sheet](#)
- *Prescriber Update June 2020*: [Alerting the Medical Warning System can save lives!](#)

文 献

- 1) New Zealand Formulary (NZF). 2023. *NZF v131: Angiotensin-converting enzyme inhibitors* 1 May 2023. URL: nzf.org.nz/nzf_1242 (accessed 3 May 2023).
- 2) Guyer A and Banerji A. 2023. ACE inhibitor-induced angioedema. In: *UpToDate* 10 March 2023. URL: uptodate.com/contents/ace-inhibitor-induced-angioedema (accessed 16 March 2023).
- 3) Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. 2012. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin–angiotensin system inhibitors. *The American Journal of Cardiology* 110(3): 383-91. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.034 (accessed 16 March 2023).
- 4) bpac^{nz}. 2021. *Prescribing ACE inhibitors: time to reconsider old habits* updated 25 November 2022. URL: bpac.org.nz/2021/ace.aspx (accessed 16 March 2023).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

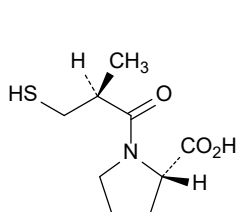
【豪TGA】

[Vol.3 No.07 \(2005/04/14\)](#)

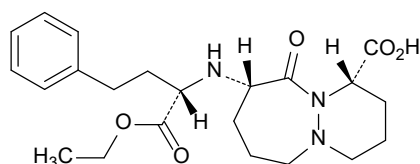
「血管浮腫－ACE阻害剤になお残る問題」

薬剤情報

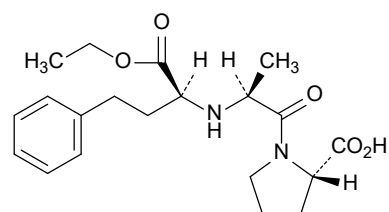
- ◎Captopril〔カプトプリル(JP), ACE 阻害薬, 高血圧症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cilazapril〔シラザプリル水和物, Cilazapril Hydrate(JP), ACE 阻害薬, 高血圧症治療薬〕国内:
販売中止(2018年7月) 海外:発売済
- ◎Enalapril〔エナラプリルマレイン酸塩, Enalapril Maleate(JP), ACE阻害薬, 高血圧症治療薬〕国内:
内:発売済 海外:発売済
- ◎Lisinopril〔リシノプリル水和物, Lisinopril Hydrate(JP), ACE 阻害薬, 高血圧症治療薬〕国内:
発売済 海外:発売済
- ◎Perindopril〔ペリンドプリルエルブミン, Perindopril Erbumine, ACE 阻害薬, 高血圧症治療薬〕国内:
内:発売済 海外:発売済
- ◎Quinapril〔キナプリル塩酸塩, Quinapril Hydrochloride(JP), ACE 阻害薬, 高血圧症治療薬〕国内:
内:販売中止(2021年7月) 海外:発売済
- ◎Ramipril〔ラミプリル, ACE 阻害薬, 高血圧症治療薬〕国内:開発中止 海外:発売済
- ◎Candesartan〔カンデサルタン シレキセチル, Candesartan Cilexetil(JP), ARB(アンジオテンシンII
受容体拮抗薬), 高血圧症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Losartan〔ロサルタンカリウム, Losartan Potassium(JP), ARB(アンジオテンシンII受容体拮抗
薬), 高血圧症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



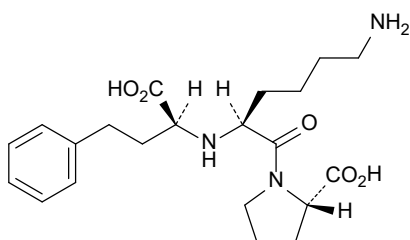
Captopril



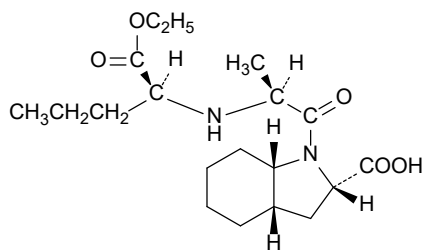
Cilazapril



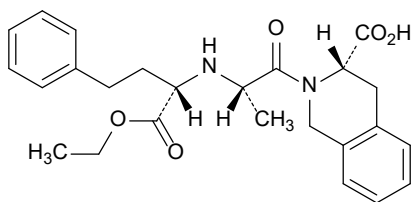
Enalapril



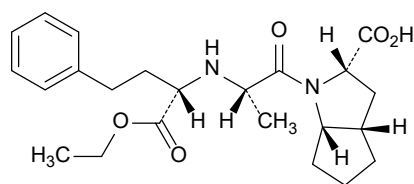
Lisinopril



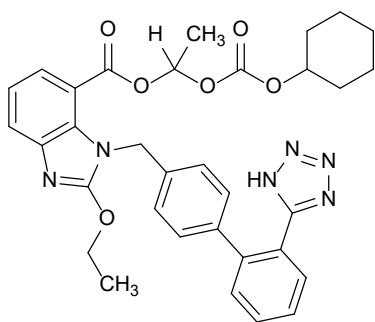
Perindopril



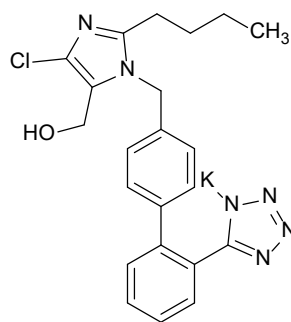
Quinapril



Ramipril



Candesartan



Losartan

Vol.21 (2023) No.18 (08/31) R02

【NZ MEDSAFE】

●SGLT2 阻害薬: 赤血球増加症の潜在的リスク

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors and potential risk for polycythaemia

Prescriber Update Vol.44 No.2

通知日: 2023/06/01

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2023/SGLT2-inhibitors-potential-risk-polycythaemia.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.2-June-2023.pdf>

◇ **重要なメッセージ**

- 赤血球増加症^Aは、血中の赤血球数が異常に多くなり、血中のヘモグロビン値および/またはヘマトクリット値が上昇した状態を指す。
- SGLT2^B阻害薬の使用に伴うヘマトクリット値の上昇が報告されている。
- 他に原因が特定できない場合は、SGLT2阻害薬が赤血球増加症を引き起こした可能性を検討すること。



ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター (CARM)^Cは、empagliflozinの使用に伴う赤血球増加症の報告を1件受けている^D。

本稿では、SGLT2阻害薬の使用に伴う赤血球増加症の潜在的リスクに関する情報に焦点を当てる。

◇ **赤血球増加症について^{1,2)}**

赤血球増加症は、血中の赤血球数が異常に多くなり、ヘモグロビン値および/またはヘマトクリット値が正常範囲を超えて上昇した状態を指す。

赤血球増加症は、その原因により、相対的赤血球増加症または絶対的赤血球増加症にさらに分類される。

相対的赤血球増加症は血漿量が減少した状態(すなわち、循環赤血球量の増加を伴わない血液濃縮)を指し、原因として最も多いのは利尿薬、嘔吐、または下痢である。

絶対的赤血球増加症は循環赤血球量の増加を指し、原発性または二次性に分類される。原発性赤血球増加症は赤血球前駆細胞の変異によって引き起こされ、二次性赤血球増加症は血清エリスロポエチン濃度の上昇によって引き起こされる。真性赤血球増加症(真性多血症)は、ヤヌスキ

^A polycythaemia (erythrocytosis)

^B sodium-glucose co-transporter 2 (ナトリウム・グルコース共輸送体2)

^C Centre for Adverse Reactions Monitoring

^D CARM ID 142929

ナーゼ-2 (JAK2) 遺伝子の変異に伴う原発性赤血球増加症の一種である。二次性赤血球増加症におけるエリスロポエチンの上昇は、低酸素症、エリスロポエチン産生腫瘍(固形癌)、またはエリスロポエチン製剤やテストステロン製剤などの医薬品により引き起こされる可能性がある。

ある種の赤血球増加症、特に真性多血症は、血栓症のリスク上昇と関連している。

◇SGLT2阻害薬は赤血球造血を促進してヘマトクリット値を上昇させる可能性がある

2型糖尿病では、腎臓でのSGLT2を介したグルコース再吸収の増加が代謝ストレスを引き起こす。腎臓のエリスロポエチン産生細胞に損傷が生じ、その結果、血清エリスロポエチン濃度が低下すると考えられる³⁾。

SGLT2阻害薬は、SGLT2を阻害することで腎代謝ストレスを軽減するのに役立つ可能性がある。その結果、腎臓でエリスロポエチンの分泌が増加し、赤血球の産生(赤血球造血)が促進されると考えられる³⁾。

SGLT2阻害薬は、エリスロポエチン濃度を上昇させることにより、二次的にヘマトクリット値を上昇させると考えられている³⁾。臨床試験において、empagliflozinまたはdapagliflozinを使用した参加者では、プラセボ群と比較してヘマトクリット値がベースラインより上昇したことが報告されている^{4,5)}。

◇赤血球増加症の根本にある原因の特定が重要

赤血球増加症を適切に治療するためには、その赤血球増加症の特異的原因を診断することが必要である^{1,2)}。場合により、専門医の助言が必要となることがある²⁾。地域のガイドラインに従うこと。

SGLT2阻害薬は、患者のヘマトクリット値および/またはヘモグロビン値を上昇させる可能性がある。一部の患者では、これらが正常値を超えて上昇することがある⁶⁾。SGLT2阻害薬の使用と関連する赤血球増加症の症例が文献で報告されている⁷⁾。

二次性赤血球増加症の原因の可能性として、SGLT2阻害薬を検討すること⁶⁾。

◇関連情報

SGLT2阻害薬に関する詳細な情報については、empagliflozinおよびdapagliflozinのデータシートおよび患者向け医薬品情報(CMI)^Eを参照すること^F。

文献

- 1) Tefferi A. 2022. Diagnostic approach to the patient with erythrocytosis/polycythemia. In: *UpToDate* 21 November 2022.
URL:[uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-patient-with-erythrocytosis-polycythemia](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-patient-with-erythrocytosis-polycythemia) (accessed 5 April 2023).
- 2) Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, et al. 2020. Investigation and management of

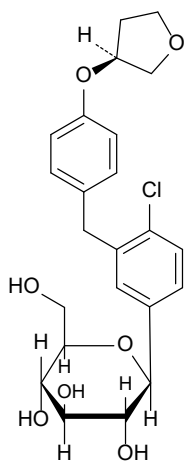
^E consumer medicines information

^F データシートとCMIの検索サイト <https://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

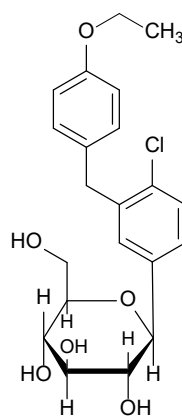
- erythrocytosis. *Canadian Medical Journal* 192(32): E913-18. DOI: 10.1503/cmaj.191587 (accessed 13 April 2023).
- 3) Sano M and Goto S. 2019. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 Inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation* 139(17): 1985-87. DOI: 10.1161/circulationaha.118.038881 (accessed 5 April 2023).
 - 4) Boehringer Ingelheim (N.Z) Limited. 2022. *Jardiance New Zealand Data Sheet* 29 August 2022. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/j/jardiancetab.pdf (accessed 5 April 2023).
 - 5) AstraZeneca Limited. 2022. *Forxiga New Zealand Data Sheet* 18 July 2022. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/f/forxigatab.pdf (accessed 5 April 2023).
 - 6) Gangat N, Szuber N, Alkhateeb H, et al. 2021. JAK2 wild-type erythrocytosis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. *Blood* 138(26): 2886–9. DOI: doi.org/10.1182/blood.2021013996 (accessed 5 April 2023).
 - 7) Chin-Yee B, Solh Z and Hsia C. 2020. Erythrocytosis induced by sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Canadian Medical Journal* 192(42): E1271. DOI: 10.1503/cmaj.76686 (accessed 29 April 2023).

薬剤情報

- ◎Empagliflozin〔エンパグリフロジン, SGLT2 阻害薬, 2 型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dapagliflozin〔ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



Empagliflozin



Dapagliflozin

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子