



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.13 (2024/06/20)

目次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Volume 17, Issue 9, April 2024
 - Finasteride: 精神系副作用および性機能関連の副作用 (治療中止後も持続する可能性あり) のリスクへの注意喚起2

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

- Prescriber Update Vol.45 No.1
 - 低用量methotrexate: 併用薬との薬物相互作用における安全性について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<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.22 (2024) No.13 (06/20) R01

【 英MHRA 】

- **Finasteride**: 精神系副作用および性機能関連の副作用 (治療中止後も持続する可能性あり) のリスクへの注意喚起

Finasteride: reminder of the risk of psychiatric side effects and of sexual side effects (which may persist after discontinuation of treatment)

Drug Safety Update Volume 17, Issue 9, April 2024

通知日: 2024/04/29

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/finasteride-reminder-of-the-risk-psychiatric-side-effects-and-of-sexual-side-effects-which-may-persist-after-discontinuation-of-treatment>

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/662fb5413579e7a8f398a973/April_DSU.pdf

(抜粋)

◇要約

Finasterideを使用している男性患者に対し、精神系の副作用および性機能不全 (治療中止後も持続する可能性あり) のリスクに関して注意を促すための患者用アラートカード^Aが導入される予定である。医療従事者に対し、精神系ならびに性機能関連の副作用のいずれについても患者のモニタリングを行うよう注意喚起する。



◆医療従事者向け助言

- Finasterideは、うつ病、自殺念慮および性機能不全との関連がみられている^B。
- Finasterideによる治療を中止した後も性機能不全 (リビドー減退や勃起不全など) が持続したという患者からの報告がある。
- Finasterideを処方する前に、うつ病や自殺念慮の既往があるか患者に尋ねること。
- 男性型脱毛症を適応としてfinasteride[‘Propecia’] (1 mg)を使用している患者に対して、うつ病や自殺念慮が発現したときは直ちに使用を中止し、できる限り速やかに担当医に連絡するよう予め助言すること。
- 良性前立腺肥大症を適応としてfinasteride[‘Proscar’] (5 mg)を使用している患者に対して、うつ病や自殺念慮が発現したときは、できる限り速やかに担当医に伝えてさらなる医学的助言を得るよう予め助言すること。
- 精神系および性機能関連の副作用について患者のモニタリングを行うこと。
- 患者用カードは、すべてのfinasterideのパッケージに同梱される予定であり、finasterideの使

^A patient alert card

^B [Finasteride: rare reports of depression and suicidal thoughts](#)

用に伴って報告されている性機能関連の副作用と精神系の副作用のリスクを強調し、患者および処方者の認識を高めることを目的としている。

- Finasterideとの関連が疑われる医薬品有害反応はすべてYellow Card^Cを介して報告すること。

◆医療従事者から患者および介護者に伝えるべき助言

- Finasterideは、男性型脱毛症(アンドロゲン性脱毛症:1 mg製剤)および良性(非癌性)の前立腺肥大症(5 mg製剤)の治療に使用される医薬品である。
- Finasterideは、抑うつ気分、うつ病、自殺念慮、性機能不全(性欲減退、勃起不全を含む)との関連がみられている。
- 一部の症例では、finasterideの使用を中止した後も患者の性機能不全が持続していた。
- うつ病や自殺念慮の既往歴がある場合は、finasterideを使用する前に担当医に知らせること。
- うつ病や自殺念慮が発現したときは、直ちにfinasteride[‘Propecia’](1 mg)の使用を中止し、できる限り速やかに担当医に連絡すること。
- Finasteride[‘Proscar’](5 mg)を処方され、うつ病や自殺念慮が発現した場合は、できる限り速やかに担当医に伝えてさらなる医学的助言を得ること。
- 勃起不全、勃起維持不全、性欲減退など性機能に関わる問題が生じた場合は、担当の処方者または医師に相談すること。
- 患者自身は気分や行動に何らかの変化があっても気付かない可能性があるため、finasterideを使用していること、また同薬が心理的ウェルビーイングに影響を及ぼす可能性があることを友人や家族に伝えておくのは非常に重要である。周りの人々が患者の変化に気付くことで、担当医に伝えるべき症状であることを患者が速やかに認識するのに役立つことがある。
- 薬と共に渡されるリーフレットにはfinasterideの使用に関する情報や起こり得る既知の副作用に関する詳しいリストが記載されているので、必ず目を通しておくこと。



◇Finasterideの使用に伴う持続的な性機能不全および精神系の副作用に関するレビュー

Finasterideは5 α -還元酵素II型阻害薬である。1 mg用量の[‘Propecia’]は、18～41歳の男性における男性型脱毛症(アンドロゲン性脱毛症)の治療を適応とする。5 mg用量の[‘Proscar’]は、成人における前立腺肥大症の治療および管理を適応とする。

MHRAは、「患者や医療従事者の間で、精神系および性機能関連の副作用に対する認識が不足している」という、患者らから寄せられた懸念を受けて実施したfinasterideの安全性レビューを完了した。以前にもMHRAは、2017年にfinasterideに関するDrug Safety Update^Dを発行したが、当時は、一部の副作用が持続する可能性は十分周知されていなかった。

^C Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。 <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^D [Drug safety Update\(2017/05/24\) “Finasteride: rare reports of depression and suicidal thoughts”](#)

MHRAは先頃、Yellow Card報告、公表された科学文献、他の規制機関による措置など、利用可能なエビデンスをレビューし、英国のヒト用医薬品委員会 (CHM)^Eのファーマコビジランス専門家諮問委員会 (PEAG)^Fがこれを検討した。PEAGは、finasterideの製品情報にfinasterideの使用中止後に性機能関連の副作用が持続する可能性と、うつ病および自殺念慮に関する情報が記載されているが、これらの副作用が処方者や患者に十分周知されていないことを指摘し、Drug Safety Updateに記事を掲載するよう推奨した。

PEAGはさらに、患者用カード^Aをパッケージに同梱することについても推奨した。このカードは、うつ病、自殺念慮、性機能不全などの副作用に対する患者の認識を高め、これらの副作用が発現した場合にどうすればよいかを患者に助言することを目的としている。患者用カードは今年から導入される。

Finasterideの使用に伴うリスクに関し、公開審査報告書 (Public Assessment Report)^Gが公表されている。

◇Finasterideの使用中止後も持続する性機能不全に関する英国内の報告

1992年11月に最初の報告を受けて以来、MHRAは2024年4月5日までに、finasteride (1 mg製剤および5 mg製剤)の使用に伴う勃起不全(勃起不全および勃起維持不全)および性欲減退を含む性機能不全のYellow Card報告を426件受けている。これらの報告のほぼ半数において、転帰は「未回復 (“not recovered” または “not resolved”）」と記録されている。

◇Finasterideと関連する精神系の副作用に関する英国内の報告

1993年2月に最初の報告を受けて以来、MHRAは2024年4月5日までに、finasterideに関連した抑うつ性気分障害ならびに自殺行為および自傷行動の報告を281件受けている^H。

参考情報

※MHRAが2024年4月29日付で発表したプレスリリースおよび2024年4月付の公開審査報告書^Gによれば、finasteride [‘Proscar’] (5 mg用量)の平均処方件数は約19,000～20,000件/月である。[‘Proscar’]はNHS (国民保健サービス)により処方されているが、[‘Propecia’] (1 mg用量)は民間医療サービス (NHS以外の医療サービス)の処方箋でのみ入手可能であるため、MHRAは正確な使用データを得ることができない。さらに[‘Propecia’]についてはオンライン処方が広く行われているため、MHRAではこれらの副作用の情報が患者に伝わりにくいリスクがあるとしている。

[Men on finasteride asked to stay vigilant for possible psychiatric and sexual side effects](#)

^E Commission on Human Medicines

^F Pharmacovigilance Expert Advisory Group

^G [Finasteride: review of safety data and expert advice on management of risks](#)

^H 報告の大半は抑うつ性気分障害に関連しており、自殺行為関連の報告は14件であった。「参考情報」の[MHRAプレスリリース](#)を参照。(訳注)

[Safety review of Finasteride Public Assessment Report](#)

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】

[Vol.21 No.07 \(2023/03/30\)](#) R02

「Finasteride含有医薬品:自殺,自殺念慮,および自傷のリスクに関する安全性レビュー」

[Vol.17 No.11 \(2019/05/30\)](#) R02

「Finasteride ([‘Proscar’], [‘Propecia’]):自殺念慮のリスクに関する安全性レビュー」

[Vol.14 No.03 \(2016/02/10\)](#) R03

「Finasteride:自殺傾向との関連」

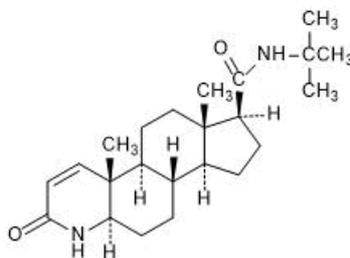
[Vol.02 No.01 \(2004/01/15\)](#)

「Finasteride:うつ病に関する疑い」

薬剤情報

©Finasteride〔フィナステリド, 5 α -還元酵素II型阻害薬, 前立腺肥大症治療薬, 男性型脱毛症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内での適応は男性における男性型脱毛症の進行遅延。



Vol.22 (2024) No.13 (06/20) R02

【NZ MEDSAFE】

●低用量 methotrexate: 併用薬との薬物相互作用における安全性について

Interacting safely with low-dose methotrexate

Prescriber Update Vol.45 No.1

通知日: 2024/3/07

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2024/Interacting-safely-with-low-dose-methotrexate.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-45-No.1-March-2024.pdf>

◇重要なメッセージ

- 低用量のmethotrexateは自己免疫疾患(乾癬, 関節リウマチなど)の治療で用いられており, 他の医薬品を使用している患者での使用も多い。
- 一部の医薬品は, methotrexateと併用した場合, methotrexateの副作用や毒性のリスクを高めることがある。
- 低用量methotrexateを使用している患者が他の医薬品の使用を開始する際, あるいは他の医薬品の用量を変更する際には, 起こり得る薬物相互作用とその適切な管理について検討すること。



低用量のmethotrexate(1週間単位で用量が決められているもの)は, 乾癬や関節リウマチなどの疾患の治療のため, 免疫抑制薬として用いられる。低用量methotrexateを使用している患者が, 長期的疾患^Aのため, あるいは急な体調不良の場合に, 他の医薬品の使用が必要となることがある。

一部の医薬品は, methotrexateと併用した場合, methotrexateの副作用や毒性のリスクを高めることがある。本稿はそのような相互作用の一端について概説する。

◇相互作用の特徴^{1,2)}

Methotrexateは細胞傷害性薬剤であり, ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することで, 葉酸の代謝を阻害する。Methotrexateに類似した薬理作用をもつ医薬品を併用した場合, 相加毒性^Bが起こる可能性がある。

Methotrexateは, 低用量であっても, 骨髄抑制, および腎毒性, 肝毒性, 消化管毒性, 肺毒性を引き起こすことがある。Methotrexateの血漿中濃度が上昇した場合, 毒性のリスクが高まる可能性がある。

Methotrexateは, 吸収された後に一部が血清アルブミンに結合する。同じアルブミン結合部位で競

^A Long-term conditions: <https://www.tewhatorua.govt.nz/for-health-professionals/clinical-guidance/diseases-and-conditions/long-term-conditions/>を参照のこと。(訳注)

^B additive toxicity

合する医薬品,あるいはアルブミン結合を阻害する医薬品と併用した場合, methotrexateが置換・遊離し,血漿中濃度が上昇する可能性がある。

Methotrexateはほとんどすべてが糸球体濾過および能動輸送により腎臓から排泄される。腎機能または腎尿細管輸送に影響する医薬品は, methotrexateのクリアランスを低下させ,その結果,血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

◇相互作用の例

Methotrexateとの相互作用の例,すなわちmethotrexateへの影響(血漿中濃度の上昇,または薬理作用の増強),機序,および相互作用薬を表1に示す。Methotrexateは今回取り上げていない他の医薬品にも影響することがある。既知の相互作用についての詳細情報は, methotrexateのデータシートを参照すること。

表1: Methotrexateの作用を増強する相互作用の例

影響	機序	医薬品の例
Methotrexateの血漿中濃度の上昇(薬物動態学的相互作用)	Methotrexateの腎クリアランスが低下	ペニシリン系薬およびスルホンアミド系薬 (co-trimoxazoleなど), NSAID
	腎尿細管排泄が低下	Probenecid, ループ利尿薬, ciprofloxacin, NSAID
	蛋白結合置換	スルホンアミド系薬, ペニシリン系薬, テトラサイクリン系薬, chloramphenicol, サリチル酸, NSAID, スルホニル尿素薬, phenytoin
Methotrexateの薬理作用の増強(薬力学的相互作用)	相加毒性(肝毒性)	肝毒性のある医薬品 (azathioprine, sulfasalazine, leflunomide, アルコール, 細胞傷害性薬剤, レチノイドなど)
	相加毒性(血液毒性)	骨髄抑制作用のある医薬品 (co-trimoxazole, trimethoprim, leflunomide, allopurinol, ciclosporin, 細胞傷害性薬剤など)
	相加毒性(その他)	Leflunomide(肺毒性), 細胞傷害性薬剤(肺毒性, 消化管毒性, 腎毒性), amiodarone(潰瘍性皮膚病変)

出典:ニュージーランドのデータシート([Trexate](#) および [DBL™ Methotrexate Injection](#)) (accessed 17 January 2024)

◇臨床的検討事項

Methotrexateを使用している患者で,新たな医薬品の使用を開始する際,その医薬品が腎臓または肝臓に影響しないか,あるいは血液障害を引き起こさないか検討すること。状況により, methotrexateの用量調整や使用中断が必要となることがある。また,モニタリングの強化が求められる

る場合がある¹⁻³⁾。

患者に以下について助言すること。

- 毒性が疑われる徴候に注意すること。また徴候が現れた場合にどうすべきか。
- OTC^C薬(自然健康製品^Dを含め)を使用しようとする場合は、事前に医療従事者に相談すること³⁾。

◇ニュージーランド国内での報告

2020年以降、低用量methotrexateとの薬物相互作用は5例報告されている。この5例に関わっていた医薬品はco-trimoxazole(2例)、trimethoprim, amoxicillin/clavulanic acid配合剤、ならびにaspirinおよびsodium valproateであった。

Amoxicillin/clavulanic acid配合剤の症例では、同剤を4回投与後に肝機能検査値異常が生じたと報告されていた。これらの医薬品のデータシートは、methotrexateとの相互作用について記載するため改訂されているところである。

詳細情報

ニュージーランド国内での症例報告/相互作用に関する詳細情報は、下記の*Prescriber Update*の記事を参照すること。

- [Gathering knowledge from adverse reaction reports](#) (*Prescriber Update* 41(2), June 2020)
- [Interaction reminder: Bone marrow suppression with methotrexate and trimethoprim or co-trimoxazole](#) (*Prescriber Update* 43(1), March 2022)
- [Administration of methotrexate in individuals taking sodium valproate may reduce seizure or mood control](#) (*Prescriber Update* 44(1), March 2023)

関連資料

- 1) Rex Medical Ltd. 2021. *Trexate New Zealand Data Sheet* 11 February 2021. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/trexatetab.pdf (accessed 17 January 2024).
- 2) Pfizer New Zealand Ltd. 2023. *DBL Methotrexate Injection New Zealand Data Sheet* 28 August 2023. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/d/dblMethotrexateinjmayne.pdf (accessed 17 January 2024).
- 3) Specialist Pharmacy Service. 2023. *Managing interactions with methotrexate* 28 December 2023. URL: sps.nhs.uk/articles/managing-interactions-with-methotrexate/ (accessed 19 January 2024).

^C over-the-counter

^D natural health product

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】[Vol.11 No.21 \(2013/10/10\)](#) R06

「Methotrexate とプロトンポンプ阻害薬:相互作用のリスク」

【カナダHealth Canada】[Vol.10 No.24 \(2012/11/22\)](#) R06

「Methotrexate:プロトンポンプ阻害薬との相互作用」

※上記の2つは、いずれも高用量methotrexateの相互作用に関する記事である。

薬剤情報

- ◎Methotrexate〔メトトレキサート(JP), アミノプテリン誘導体, 葉酸代謝拮抗薬, 免疫抑制薬, 悪性腫瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sulfamethoxazole〔スルファメトキサゾール(JP), サルファ剤, 抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Trimethoprim〔トリメトプリム(局外規), 抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
 - ※Co-trimoxazole(コ・トリモキサゾール)はSulfamethoxazole/Trimethoprim合剤の別名。
 - ※国内でスルファメトキサゾールとトリメトプリムとはともに合剤(ST合剤)でのみ販売されている。
- ◎Probenecid〔プロベネシド(JP), 痛風治療薬〕国内発売済 海外:開発済
- ◎Ciprofloxacin〔シプロフロキサシン(JP), シプロフロキサシン塩酸塩水和物, Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate(JP), ニューキノロン系抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Chloramphenicol〔クロラムフェニコール(JP), クロラムフェニコール系抗菌薬, 眼科用薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Phenytoin〔フェニトイン(JP), Phenytoin Sodium, フェニトインナトリウム(JP), ヒダントイン系薬, 抗けいれん薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Azathioprine〔アザチオプリン(JP), 免疫抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sulfasalazine〔サラゾスルファピリジン, Salazosulfapyridine(JP), 抗リウマチ薬, 免疫調節薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Leflunomide〔レフルノミド, ピリミジン代謝阻害薬, DMARD(disease-modifying antirheumatic drug);(疾患修飾性抗リウマチ薬), 免疫抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Allopurinol〔アロプリノール(JP), プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬, 高尿酸血症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ciclosporin〔シクロスポリン(JP), Cyclosporine(USAN), カルシニューリン阻害薬, 免疫抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Amiodarone〔{アミオダロン塩酸塩, Amiodarone Hydrochloride}(JP), Kチャンネル遮断薬, 抗不整脈薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Amoxicillin〔アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate(JP), ペニシリン系抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済

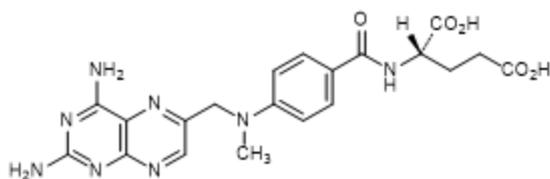
◎Clavulanic Acid〔クラブラン酸カリウム, Potassium Clavulanate (JP), βラクタマーゼ阻害薬〕国内:
発売済 海外:発売済

※国内ではAmoxicillinとの合剤としてのみ販売。

◎Acetylsalicylic acid〔アスピリン, Aspirin (JP, USAN), NSAID, 抗血小板薬〕国内:発売済 海
外:発売済

※Acetylsalicylic acidはINNではなくWHOのATC分類による表記

◎Valproic Acid〔バルプロ酸ナトリウム, Sodium Valproate (JP), 抗てんかん薬, 双極性障害治療
薬, 片頭痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



Methotrexate

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子