

# 医薬品安全性情報 Vol.11 No.09 (2013/04/25)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

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

### I. 各国規制機関情報

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

- 2 型糖尿病治療薬インクレチン・ミメティクス：膵炎および膵臓の前癌病変のリスク上昇の可能性.....2
- 医薬品安全性の過去, 現在, 未来.....4
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2013 年 2 月) .....8

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Cilostazol 含有医薬品: 間欠性跛行治療での使用制限を勧告.....10
- GLP-1 ベースの 2 型糖尿病治療薬: 膵臓へのリスクを調査.....14

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

- Drug Safety Update Vol. 6, No. 8, 2013
  - Aqueous cream (保湿用クリーム) (英国薬局方): 湿疹の小児での皮膚刺激のリスク—含有するラウリル硫酸ナトリウムが原因である可能性 .....16

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

- Prescriber Update Vol. 34 No.1
  - ニュージーランドでの有害反応報告—2012 年 .....18
  - 小児と鎮静性抗ヒスタミン薬.....21

注1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注2) 医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用。

## I. 各国規制機関情報

Vol.11 (2013) No.09 (04/25) R01

### 【 米 FDA 】

●2 型糖尿病治療薬インクレチン・ミメティクス:膵炎および膵臓の前癌病変のリスク上昇の可能性  
**FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes**

#### Drug Safety Communication

通知日:2012/03/14

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>

大学の研究者グループによる未公表研究<sup>\*1</sup>で、インクレチン・ミメティクスのクラス<sup>\*2</sup>に属する薬剤で治療を受けている2型糖尿病患者での膵炎および膵管上皮化生(前癌病変)のリスク上昇を示唆する新たな結果が示され、FDAが評価中である<sup>A</sup>。この結果は、死亡患者(死因不明)から採取した少数の膵臓組織検体を調べて得られたものである。FDAは、インクレチン・ミメティクスに伴う膵毒性の可能性をさらに検討できるよう、この検体の収集・研究方法の提示と組織検体の提出を著者らに求めた。

インクレチン・ミメティクスのクラスに属する薬剤には、exenatide(['Byetta'], ['Bydureon']), liraglutide(['Victoza']), sitagliptin(['Januvia'], ['Janumet'], ['Janumet XR'], ['Juvisync']), saxagliptin(['Onglyza'], ['Kombiglyze XR']), alogliptin(['Nesina'], ['Kazano'], ['Oseni']), およびlinagliptin(['Tradjenta'], ['Jentaducto'])がある。これらの薬剤はインクレチンの作用を模倣するような働きを持つ。インクレチンは通常、食事に反応して体内で産生されるホルモンであり、インスリン分泌を促す。2型糖尿病の成人患者の血糖値を改善するため、食事・運動療法と併用される。

FDAは、インクレチン・ミメティクスの安全性リスクに関してまだ新たな結論に達していない。今回早期に通知したのは、国民一般と医療従事者に対し、FDAが新情報を入手して評価する予定であることをまず知らせるためである。FDAは、レビューが完了した時点、または報告すべき追加情報を得た時点で、最終的な結論と推奨を通知する予定である。

FDAは以前にも、インクレチン・ミメティクスのexenatide<sup>B</sup>とsitagliptin<sup>C</sup>使用に伴う致死例、および非致死性の重篤例を含む急性膵炎の市販後報告に関し、国民一般に警告した。医療保険記録を検討した研究が先頃公表されたが、その結果もexenatideまたはsitagliptinの使用により急性膵炎の発症リスクが倍増する可能性を示していた<sup>1)</sup>。インクレチン・ミメティクスの添付文書の「警告および使用上の注意」の項とMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)には、急性膵炎のリスク

<sup>A</sup> EMA からも同様の通知が発行されている。医薬品安全性情報本号記事を参照。

<sup>B</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm> 医薬品安全性情報 Vol. No. (2008/08/18) 参照。

<sup>C</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm> 医薬品安全性情報 Vol.7 No.23 (2009/11/12) 参照。

に関する警告が記載されている。FDAはこれまで、インクレチン・ミメティクスに伴う膵臓の前癌病変のリスクの可能性については通知していない。またFDAは、インクレチン・ミメティクスが膵癌を発症させる、あるいは発症に関与する可能性があるとは結論したわけではない。

現時点では、患者は担当の医療従事者に相談するまでは、指示通りに使用を継続すべきである。医療従事者は引き続き、添付文書記載の処方上の推奨に従うべきである。

FDAは引き続き、利用可能なあらゆるデータを評価し、この安全性問題の把握に努める。また、新たな情報を収集・共有するため、2013年6月に開かれるNIDDK<sup>D</sup>とNCI<sup>E</sup>共催のワークショップ Workshop on Pancreatitis-Diabetes-Pancreatic Cancer(膵炎・糖尿病・膵癌ワークショップ)<sup>F</sup>に参加する予定である。

FDAは患者と医療従事者に対し、インクレチン・ミメティクスに関わる有害事象をFDAのMedWatchプログラム<sup>G</sup>に報告するよう、強く要望する。

## 文 献

- 1) Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013 Feb 25;1-6.

---

## 参考情報

\*1:言及されている研究は、2013年3月22日付でAmerican Diabetes Association(米国糖尿病学会)の機関誌*Diabetes*オンライン版に発表された下記の論文を指すものと思われる。

Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors.

### \*2:インクレチンおよびインクレチン・ミメティクスについて

インクレチンとは、消化管から栄養素が吸収されたときに消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を刺激する消化管ホルモンで、グルカゴン様ペプチド 1(GLP-1)と胃抑制ペプチド(GIP)が知られている。インクレチン・ミメティクスとは、インクレチンと同様の作用を示す抗糖尿病薬のことである。

•Exenatide は GLP-1 に類似したアミノ酸配列をもつ合成ペプチド(アメリカドクトカゲから発見されたペプチド)、liraglutide はヒト GLP-1 アナログ(遺伝子組換え)である。

---

<sup>D</sup> National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases(米国国立糖尿病・消化器・腎疾患研究所)

<sup>E</sup> National Cancer Institute(米国国立癌研究所)

<sup>F</sup> <http://www2.niddk.nih.gov/News/Calendar/PDPC2013>

<sup>G</sup> MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

- ・グリプチン系薬(sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin)は、インクレチン(GLP-1, GIP)を血中で速やかに不活性化する酵素ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)を阻害する薬剤であり、インクレチンの血中濃度を上昇させる。

### 薬剤情報

- ◎Exenatide〔エキセナチド, GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済  
海外: 発売済
- ◎Liraglutide〔リラグルチド(遺伝子組換え), Liraglutide (Genetical Recombination)〕(JAN), ヒトGLP-1アナログ, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Sitagliptin〔シタグリプチンリン酸塩水和物, Sitagliptin Phosphate Hydrate (JAN), dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4)阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Saxagliptin〔サキサグリプチン水和物, Saxagliptin Hydrate (JAN), DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 承認取得(2013/03/25) 海外: 発売済
- ◎Alogliptin〔アログリプチン安息香酸塩, Alogliptin Benzoate (JAN), DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Linagliptin〔リナグリプチン, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.09 (04/25) R02

### 【米FDA】

- 医薬品安全性の過去, 現在, 未来

Drug safety — past, present and the future (From a Clinical Perspective)

FDA News

通知日: 2013/03/12

<http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm295040.htm>

以下は、医薬品安全対策の最近の動向について、FDA の CDER (医薬品評価研究センター)<sup>A</sup> の監視・疫学部<sup>B</sup>部長である Gerald Dal Pan 博士が対談形式で見解を示した記事からの抜粋である。【安全情報部】



<sup>A</sup> Center for Drug Evaluation and Research

<sup>B</sup> Office of Surveillance and Epidemiology

## ◇FDAの有害事象報告システム(FAERS)<sup>C</sup>

### —新システムであるFAERSの利点について

FAERSはFDAの有害事象報告システム<sup>D</sup>であり、旧AERS<sup>E</sup>に代わる新システムである。FAERSは、製薬企業あるいは国民一般から受ける有害事象報告を収載、管理、解析、レビューするシステムである。企業には有害事象報告の提出義務がある。また、国民は自発的に報告を提出することができる。

報告の約95%は企業から寄せられている。ただし、これらの報告は、企業が医師、看護師、薬剤師などの医療従事者、および患者や介護者から受けたものである。残り5%の報告は、FDAのMedWatchプログラム<sup>F</sup>を介して直接FDAに寄せられている。

2012年には、90万件余りの有害事象報告がFAERSに追加された。データベース全体では600万件以上の報告が収載されている。FDAの安全性評価の担当官やその他の医薬品安全性スタッフにとって、効率的にクエリを行うことのできるデータベースを有しているということは重要である。担当官やスタッフは、FAERSを用いて症例を探索することや、さまざまな情報科学ツールおよび統計的手法を活用して安全性シグナルを特定することができる。

(注:有害事象とは、ある医薬品との関係性が確定しているか否かに関わらず、その医薬品の使用と時間的関連がある徴候・症状や疾患で、予期していなかった好ましくないものを指す)

### —FAERSへの移行で報告の数や質は変化したか

FAERSは、有害事象報告を効率的に管理、解析できる情報システムである。FAERSへの移行により、寄せられる報告の性質や報告数の増減への影響はみられていない。過去10年間、報告数は毎年増加している。この4、5年は報告が倍増し、効率的で優れた情報システムがますます重要となった。医薬品安全性シグナルの特定は、干し草の山から1本の針を見つけ出すこととよく似ている。FAERSは干し草の効率的なふるい分けに適したツールである。

### —医薬品安全性の重要な側面であるシグナル検出とデータマイニングについて

FDAには600万件の報告があり、これらのデータの中に、有害事象について何らかの新たな情報が存在している。その情報をふるい分け、有害事象に関して示唆されていることを見出すことが、シグナル検出である。データマイニングは、コンピュータを用いた手法で体系的にデータを検討することであり、特に600万件もの報告を検討しなければならないような場合に、人には見つけることのできないパターンを見出すことができる。

<sup>C</sup> FDA's Adverse Event Reporting System

<sup>D</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

<sup>E</sup> Adverse Event Reporting System

<sup>F</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>

## ◇センチネル・イニシアティブ

### ーセンチネルネットワークの概要とデータから得られる結果の種類について

センチネル・イニシアティブ<sup>G</sup>は、FDAが2008年に着手した大掛かりな取り組みである。ミニ・センチネル・イニシアティブと連邦パートナー・コラボレーション (federal partner collaboration) の2つの部分からなっている。ミニ・センチネル・イニシアティブには種々のデータパートナーが多数参加している。各データパートナーは、使用薬や診断に関する電子保健医療情報を所有している。システム全体は1億3千万人以上のデータをカバーしている。

FDAからのクエリは運用センターに送られ、ここでそのクエリに回答するための統計プログラムが作成される。この統計プログラムが全データパートナーに送られる。各データパートナーは、個人情報保護のため各ファイアウォール内で所有データにプログラムを適用し、その結果を要約データとし、これを運用センターに送り返す。システムの効率的運用のため、全データパートナーが、所有データを「共通データモデル」で同じ形式に構造化している。運用センターは、これらの要約データをデータパートナーから回収し、集計して最終報告をFDAに送り返す。

ミニ・センチネルは数年前に開始され、FDAの安全性評価プロセスの一環となっている。ミニ・センチネルは、従来からあるFDAのツールに代わるものではなく、新たに加わった安全性データ検討手段である。

センチネル・イニシアティブの2つめの部分は、連邦パートナーであるCenter for Medicare and Medicaid Services (メディケア・メディケイド・サービス・センター)、Department of Veterans Affairs (退役軍人省)、Department of Defense (国防総省)と協力して行われている。各機関とも保健医療システムを管理・運用し、使用薬剤情報と診断情報をリンクさせたデータを所有している。FDAとこれらの機関の疫学者やその他の安全性スタッフが機関の枠を超えて協力し、医薬品安全性の解析を行うことができる。この場合も、FDAは集計データのみを見るため、個人情報は保護されている。

### ーセンチネル・イニシアティブ以前に使用していたシステムについて

FDAでは電子保健医療データを約20年間使用していた。しかし20年前には今日ほど多くの利用可能なデータがなく、大量の数値演算を行うコンピュータの能力もなかった。センチネル・イニシアティブは(ミニ・センチネル、federal partner collaborationともに)、複数のデータソースを単一の大規模なネットワークとして統合している。過去には、このような大規模ネットワークを構築する能力がなかった。以前は、FAERS (旧AERS) の自発報告に大きく依存していた。センチネルや連邦パートナーは非常に重要であり、有用なデータを提供するとはいえ、現在でもFAERSの優れた自発報告に代わるものではなく、FAERSデータを補完するものである。

<sup>G</sup> <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/default.htm>

#### ◇Drug safety communication (DSC)

—Drug safety communication (DSC)<sup>H</sup>は、医薬品安全性に関する最新情報を国民一般に通知する能動的な(proactive)方法と思われるが、現在の取り組みの状況や改善点は何か

FDAの医薬品安全性情報伝達に関するプログラムは、この5年間で非常に発展した。個人的な意見として、DSCはFDAの最善の取り組みのひとつと考えている。国民は医薬品安全性情報を速やかに入手したいと考えている。十分な情報にもとづいて決断を下すため、有用な優れたデータと事実を必要としている。我々および情報伝達部<sup>I</sup>のメンバーは過去数年間、このプログラムの改善に取り組んできた。情報伝達に関する我々の考え方が変わるにつれ、安全性情報伝達の種類に関しても改善された。現在では、さまざまな関係者にとって有用な質の高い単一の資料としてDSCを提供している。DSCは、情報透明化の取り組みに不可欠な要素である。

#### ◇REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)<sup>J</sup>

—現在のREMSの取り組みについて

REMSの取り組みは順調である。2007年の改正法(Food and Drug Administration Amendments Act: FDAAA)<sup>K</sup>の成立以来、REMSには多くの時間を費やしている。REMSの業務には、CDERおよびFDAの複数の部署が横断的に関わっている。REMSに関しては多くの情報を有しており、REMSに関する考え方はここ数年で変化してきた。どのような場合にREMSが要求されるかについてや、REMSプログラムのその他の側面について、現在我々が考えていることを示す企業向けガイドランスを作成する予定である。REMSの規定があることにより、REMSがなければ販売できなかったと考えられる一部の処方箋薬を国民が利用することができる。

---

<sup>H</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>

<sup>I</sup> Office of Communications

<sup>J</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>

<sup>K</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064998.htm>

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2013年2月)

**2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—February**

**FDA MedWatch**

通知日:2013/03/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm342027.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリストを掲載している<sup>A</sup>。

略号: BW (boxed warning) : 枠組み警告, C (contraindications) : 禁忌, W (warnings) : 警告,

P (precautions) : 使用上の注意, AR (adverse reactions) : 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide) : 患者用情報,

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Aceon (perindopril erbumine) Tablets		○		○		
Ellence (epirubicin hydrochloride) for Injection		○	○	○	○	
Prinivil (lisinopril) Tablets		○		○		
Prinzide (lisinopril hydrochlorothiazide) Tablets		○		○		
Rythmol SR (propafenone HCl) Extended-Release Capsules		○	○	○		
Aromasin (exemestane) Tablets			○	○	○	
Chantix (varenicline) Tablets			○	○	○	
FML (fluorometholone) Ophthalmic Suspension and Ointment			○			
FML Forte (fluorometholone) Ophthalmic Suspension			○			
Intelence (etravirine) Tablets			○	○	○	PPI
Kapvay (clonidine hydrochloride) Extended-Release Tablets			○	○	○	

<sup>A</sup> FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目と小見出しや、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Lidocaine Hydrochloride and 5% Dextrose Injection			○		○	
Niaspan (niacin extended release) Tablet			○	○	○	
Prezista (darunavir) Oral Suspension and Tablet			○	○	○	
Qualaquin (quinine sulfate) Capsules			○	○		
Selzentry (maraviroc) Tablets			○	○		
Simcor (niacin ER/simvastatin) Tablets			○	○	○	
Tricor (fenofibrate) Tablets			○	○		
Victrelis (boceprevir) Capsules			○	○		
Xgeva (denosumab) Injection			○	○	○	
Zithromax (azithromycin) for Oral Suspension, Tablet, Single Dose Packet, and for Injection (IV infusion)			○			
Zmax (azithromycin extended release) for Oral Suspension			○			
Zortress (everolimus) Tablets			○	○		
Dextrose 5% in Lactated Ringer's Injection				○		
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets and Oral Suspension				○		
Rifadin (rifampin) capsules and Rifadin IV (rifampin) for Injection				○		
Rifater (rifampin, isoniazid, and pyrazinamide) Tablets				○		
Eligard (leuprolide acetate) Injection					○	
Gleevec (imatinib mesylate) Tablets					○	
Orfadin (nitisinone) Capsules					○	
Pristiq (desvenlafaxine) Extended-Release Tablets					○	
Trileptal (oxcarbazepine) Tablets and Oral Suspension					○	
Vimpat (lacosamide) Tablets, Injection, and Oral Solution					○	
Zioptan (tafluprost) Ophthalmic Solution					○	
Zoloft (sertraline hydrochloride) Tablets and Oral Concentrate					○	

Vol.11 (2013) No.09 (04/25) R04

【 EU EMA 】

●Cilostazol 含有医薬品：間欠性跛行治療での使用制限を勧告

**European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines**

**Referral**

通知日：2013/03/22

[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cilostazol-containing\\_medicines/human\\_referral\\_000338.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cilostazol-containing_medicines/human_referral_000338.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Cilostazol\\_31/WC500140675.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Cilostazol_31/WC500140675.pdf)

EMAのCHMP<sup>A</sup>(医薬品委員会)は、間欠性跛行(下肢筋に供給される血液量が不足して疼痛を生じ、歩行が困難となる状態)治療薬としてのcilostazol含有医薬品について、臨床的ベネフィットがあり、かつ重大なリスクが最小限に抑えられる患者集団に的を絞るような一連の新たな方策によって、使用を制限するよう勧告した。

現時点でのエビデンスによると、cilostazol含有医薬品は、限定された患者集団においてリスク(特に心臓関連の副作用や重篤な出血のリスク)をわずかに上回るベネフィット(患者の歩行距離を延長する効果)があることが示されている。今回の勧告は、これらのエビデンスをレビューした結果行われたものである。

Cilostazol含有医薬品は、EUでは[‘Pletal’]および[‘Ekistol’]の商品名で販売されている。

CHMPは、運動、食事の改善、禁煙など、生活習慣を変えても症状が改善されない患者のみにcilostazolを使用するよう勧告した。さらに、cilostazol含有医薬品は、重度の頻脈性不整脈(頻拍を伴う心調律異常)を発症したことのある患者や、最近不安定狭心症や心臓発作を起こしたりバイパス手術を受けた患者、aspirinやclopidogrelなどの抗血小板薬や抗凝固薬を2剤以上併用中の患者には、用いるべきではない。

医師は次回の定期診察時に患者の治療について見直しを行い、cilostazolによる治療が今後も適切かを評価すべきである。

患者および医療従事者向けの詳細な勧告は下記を参照。

Cilostazol含有医薬品のレビューは、Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS:スペイン医薬品・健康関連製品庁)が重篤な副作用が疑われる症例、特に心臓に関わる症例や重篤な出血症例の報告を数件受けた後、同機関がCHMPに依頼したものである。

CHMPは、勧告を行うにあたり、cilostazol含有医薬品の販売企業から提出された同薬のベネフィットリスクに関する臨床試験データに加え、科学文献、副作用疑い症例報告、市販後研究、実験的研究も検討した。それらの研究の詳細とCHMPの結論は下記を参照。

---

<sup>A</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

CHMPの勧告は今後EC(欧州委員会)に提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される。

#### ◇医療従事者向け情報

医療従事者は下記の勧告に従うべきである。

- Cilostazolは、間欠性跛行治療において、生活習慣の改善(禁煙、運動療法など)や他の適切な介入だけでは十分なベネフィットが得られなかった場合にのみ、用いるべきである。
- 間欠性跛行の管理について経験豊富な医師のみがcilostazolでの治療を開始すべきであり、3カ月後に見直しを行うべきである。臨床的に意味のあるベネフィットが得られない患者では、使用を中止すべきである。
- 不安定狭心症のある患者、6カ月以内に心筋梗塞や経皮的冠インターベンションを経験した患者、重度の頻脈性不整脈の既往のある患者には、cilostazolを用いるべきではない。
- Aspirinとclopidogrelの2剤併用療法を受けている患者や、その他の抗血小板薬や抗凝固薬を2剤以上併用している患者にも、cilostazolは用いるべきではない。
- 処方者はcilostazolによる相互作用のリスクを認識すべきであり、CYP3A4またはCYP2C19を強力に阻害する薬剤を使用している患者では、用量を減量すべきである。
- 処方者以外の医療従事者は、必要に応じて、処方医の診察を受けるよう患者に促すべきである。

#### ◇評価について

EMAの勧告は、CHMPのレビューにもとづいて行われる。CHMPはcilostazolのベネフィット/リスクについての入手可能なデータを検討した。

- Cilostazolはプラセボに比べ、歩行距離をやや延長することが示されている。9つの有効性試験(患者数3,122人)から得られた個々の患者データを統合したメタアナリシスで、ベースラインからの改善の割合は平均で、cilostazolは59.4%、プラセボは24.3%であった。これを絶対的な歩行距離で表わすと、ベースライン時(約133メートル)からの延長距離が、cilostazolは87.4メートル、プラセボは43.7メートルであった。CHMPは、患者サブグループによっては臨床的に重要なベネフィットがあるとし、3カ月間の治療後に奏効の程度を十分評価できると結論した。
- 14,000件近くの有害反応疑い症例報告(曝露量は世界全体で計600万人・年以上)にもとづく安全性データおよび、非介入研究での4,000例の事象にもとづく安全性データにより、臨床試験ですでに明らかにされていたcilostazolの有害作用プロファイルが確認された。出血症例が自発報告の約8%を占めていた。報告数が最も多かった心血管事象は、動悸と頻脈であった(いずれも全自発報告の約5%)。
- Cilostazolの使用に伴う心血管系の長期的安全性について、市販後にCASTLE試験<sup>1)</sup>で検討が行われた。CASTLE試験は、1,439人の患者に、cilostazol 100 mgを1日2回(必要に応じて

て50 mgを1日2回に減量)またはプラセボを投与した無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。CASTLE試験は全死亡率を主要エンドポイントとして行われたが、両群で脱落率が高かったことと(cilostazol群は721人中397人, プラセボ群は718人中391人), 死亡率が予想よりはるかに低かったことから, 早期に中止された(約3年後)。Cilostazol群の死亡数は49例で, そのうち12例は心疾患による死亡であった。プラセボ群の死亡数は52例で, そのうち13例が心疾患による死亡であった。心疾患(冠血管・脳血管事象)の罹患および死亡からなる複合エンドポイントで検討した場合, 事象数はcilostazol群で135例, プラセボ群で153例であった。同試験のデザイン, および早期中止により, 得られる結論が限定されたものの, cilostazolの使用に伴う心血管系の安全性に関し, 従来の評価をある程度追認する結果となっている。

- 入手可能なデータを解析した結果から, aspirinとclopidogrelの2剤を併用中の患者にcilostazolを投与した場合, 出血リスクが高まることが示唆された。しかし, cilostazol単剤か, または他の抗血小板薬1剤との併用の場合は, 出血のリスクは上昇しないことがエビデンスから示されている。

結論として, cilostazolの有効性は平均的にはわずかであるが, 少数の限られた患者では臨床的に意味があり, 特に運動療法を促す上で効果があるとCHMPは判断した。有害反応の疑い症例から安全性への懸念が多少生じたが, それは臨床試験のデータ(CASTLE試験を含め)で実証されおらず, また診療時に高リスク患者を除外することが可能である。したがってCHMPは, cilostazolの使用に関し, ベネフィットを得られる可能性が最も高く, かつ副作用のリスクの低い集団に絞るような方策をいくつか勧告した。

#### ◇Cilostazolについて

Cilostazolは, 末梢動脈閉塞性疾患(下肢動脈の閉塞や狭窄による血行不良)のため間欠性跛行が生じている患者で, 歩行距離を延長するために用いられる。

Cilostazol含有医薬品は, EUでは2000年以降, 各国レベルで承認されてきた。[‘Pletal’]および[‘Ekistol’]の商品名で, フランス, ドイツ, イタリア, スペイン, スウェーデン, 英国で販売されている。

Cilostazolはホスホジエステラーゼ3という酵素を阻害する作用がある。ホスホジエステラーゼ3は動脈壁に存在し, 血小板の凝集や動脈の狭窄など, 血行に影響するさまざまなプロセスに関与している。ホスホジエステラーゼ3を阻害することにより, これらの活性を低下させ, 血行を改善して, 疼痛により歩行が困難であった患者の歩行距離を延長することができる。

#### ◇レビューの手続きについて

Cilostazolのレビューは, 指令2001/83/EC第31条にもとづき, スペインの要請により開始された。

AEMPS(スペイン医薬品・健康関連製品庁)はCHMPに対し, cilostazolのベネフィット/リスク・バ

ランスの詳細な評価を依頼し、EU全域での販売承認を継続/変更/停止/取り消しのいずれにすべきかに関する見解を公表するよう求めた。

このレビュー依頼は、AEMPSがcilostazolについて致死性心臓発作、狭心症、不整脈など心臓に関連する重篤な有害作用や、脳内出血など重篤な出血症例の報告を受けた後に行われた。Cilostazolを処方された患者の多くは、市販前の臨床試験の被験者よりはるかに年齢が高く、併用薬も多く、それらが副作用のリスク上昇の理由となっている可能性がある。これらの患者の多くでは、cilostazolの使用を中止しなければならなかったことを示すエビデンスがあった。また、cilostazol療法によるベネフィットはわずかであった。

CHMP (医薬品委員会)の見解は今後ECに提出され、追ってECで最終的意見が採択される。

## 文 献

- 1) Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg.* 2008;47:330-336.

---

### ◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.2 No.12(2004/06/24)

### 薬剤情報

©Cilostazol(シロスタゾール(JP), キノリン誘導体, 抗血小板薬)国内:発売済 海外:発売済

【 EU EMA 】

●GLP-1 ベースの2型糖尿病治療薬:膵臓へのリスクを調査

European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes

Press release

通知日:2013/03/26

[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/03/news\\_detail\\_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

独立した立場の大学の研究者グループによる研究で、いわゆるGLP-1<sup>A</sup>ベースの薬剤(GLP-1<sup>A</sup>作動薬およびDPP-4<sup>B</sup>阻害薬)による治療を受けている2型糖尿病患者での膵炎および膵管の上皮化生(前癌細胞への変化)のリスク上昇を示唆する結果が示され、EMAが調査中である<sup>C</sup>。

この結果は、糖尿病以外の原因で死亡した臓器提供者(糖尿病患者および非糖尿病患者)から採取した少数の膵臓組織検体を検査して得られたものである。EMAのCHMP<sup>D</sup>(医薬品委員会)およびPRAC<sup>E</sup>(ファーマコビジランス・リスク評価委員会)は、規制措置を追加する必要があるか判断するため、その研究者らから提供された情報を現在調査中である。

EMAは調査についてまだ結論に達していない。現時点では、GLP-1ベースの薬剤の使用法に関する推奨に変更はなく、患者は使用中の薬剤を中止する必要はない。医療従事者は引き続き、同薬の製品情報に従って処方すべきである。

GLP-1ベースの薬剤は、初回販売承認申請の審査中、その作用機序のため膵臓への影響はあり得るリスクであることが確認されており、膵炎の症例がまれに報告されている。GLP-1ベースの薬剤すべての製品情報に、患者および医療従事者向け警告が記載されている。さらに、GLP-1ベースの薬剤のリスク管理計画により、製造販売承認取得者は膵臓への有害作用を緊密にモニターするよう指示されている。

また、糖尿病治療薬に関する安全性データを、EU各国のファーマコビジランス・センターから収集する取り組みも進められている。SAFEGUARD研究は、EC(European Commission:欧州委員会)の出資を受け、ENCePP<sup>F</sup>(ファーマコビジランス・薬剤疫学センター欧州連合ネットワーク)内で実施されており、その中には、2011年(研究の開始時)より以前に承認されたGLP-1ベースの薬剤に関する薬剤性膵炎のエビデンスの調査も含まれている。

---

<sup>A</sup> glucagon-like-peptide-1

<sup>B</sup> dipeptidylpeptidase-4

<sup>C</sup> FDAではGLP-1ベースの薬剤のことをインクレチン・ミメティクスと呼んでいる。このクラスの薬剤については、「医薬品安全性情報」本号【米FDA】2型糖尿病治療薬インクレチン・ミメティクス、参考情報「\*2:インクレチンおよびインクレチン・ミメティクスについて」を参照。(訳注)

<sup>D</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

<sup>E</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>F</sup> European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

GLP-1 ベースの薬剤はインクレチン・ミメティクスとも呼ばれている。EUでは, exenatide ([ 'Byetta' ], [ 'Bydureon' ]), liraglutide [ 'Victoza' ], lixisenatide [ 'Lyxumia' ], sitagliptin ([ 'Efficib' ], [ 'Januvia' ], [ 'Janumet' ], [ 'Ristaben' ], [ 'Ristfor' ], [ 'Tesavel' ], [ 'Velmetia' ], [ 'Xelevia' ]), saxagliptin ([ 'Kombiglyze' ], [ 'Onglyza' ]), linagliptin ([ 'Jentaduetto' ], [ 'Tradjenta' ]), およびvildagliptin ([ 'Eucreas' ], [ 'Galvus' ], [ 'Icandra' ], [ 'Jalra' ], [ 'Xiliarx' ], [ 'Zomarist' ])が該当する。これらの薬剤は, 食物に反応して膵臓から分泌されるインスリンの量を増やすことで, インクレチン・ホルモン(腸管で産生されるホルモン)のように作用する。2型糖尿病患者に対し, 食事・運動療法との併用で承認されている。

### 関連情報

- 言及されている論文は, American Diabetes Association(米国糖尿病学会)の機関誌*Diabetes*オンライン版に2013年3月22日付で発表されたものである。

Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors

<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2013/03/17/db12-1686.abstract>

- 本レビューは, 規則(EC)No 726/2004の第5条(3)にもとづき, 実施されている。

---

### 薬剤情報

- ◎Exenatide [エキセナチド, GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Liraglutide [{リラグルチド(遺伝子組換え), Liraglutide (Genetical Recombination)} (JAN), ヒトGLP-1アナログ, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Lixisenatide [リキシセナチド, GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 申請中(2012/06/11) 海外: 開発中(欧米 Phase III, 欧州 申請中)
- ◎Sitagliptin [シタグリプチンリン酸塩水和物, Sitagliptin Phosphate Hydrate (JAN), dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4)阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Saxagliptin [サキサグリプチン水和物, Saxagliptin Hydrate (JAN), DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 承認取得(2013/03/25) 海外: 発売済
- ◎Linagliptin [リナグリプチン, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Vildagliptin [ビルダグリプチン, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.09 (04/25) R06

【 英MHRA 】

●Aqueous cream (保湿用クリーム) (英国薬局方): 湿疹の小児での皮膚刺激のリスク—含有するラウリル硫酸ナトリウムが原因である可能性

**Aqueous cream: may cause skin irritation, particularly in children with eczema, possibly due to sodium lauryl sulfate content**

**Drug Safety Update Vol. 6, No. 8, 2013**

通知日: 2013/03/25

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON254804>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con254819.pdf>

Aqueous cream<sup>A</sup>を、保湿用クリーム(洗い流さない)として使用した場合(アトピー性湿疹の小児で特に)、刺痛感、灼熱感、そう痒、発赤などの局所皮膚反応が生じることがある。この皮膚反応は一般に重篤ではなく、使用后20分以内に生じることが多いが、それより後に生じる可能性もある。この反応は、ラウリル硫酸ナトリウムまたは別の成分が原因となっていることが考えられる。

Aqueous creamの使用に伴い皮膚刺激が生じたことを患者が連絡してきた場合や、患者が皮膚刺激症状を呈した場合には、aqueous creamでの治療を中止し、ラウリル硫酸ナトリウムを含有しない保湿用クリームへの切り替えを試みるべきである。



Aqueous creamは広く使用されている製品であり、アトピー性湿疹などの皮膚乾燥症状の緩和のための保湿用や、石鹼に代わる皮膚洗浄用として局所適用される。

Aqueous creamは、湿疹患者の多くにとっては保湿用クリームとして有用であるが、一部の患者、特に小児では刺痛感、灼熱感、そう痒、発赤などの皮膚反応を引き起こす可能性があることが知られている。

公表文献からの新たな情報を受け、英国では最近、aqueous creamのベネフィットとリスクに関する全データ、特に小児の湿疹患者に同薬を使用した場合のデータのレビューが行われた<sup>B</sup>。

#### ◇レビュー結果

NICE<sup>C</sup>およびNational Eczema Society (英国湿疹協会)<sup>D</sup>の小児臨床ガイドラインで、aqueous creamが灼熱感、刺痛感、発赤などの皮膚反応と関連する可能性があることが報告されている。こ

<sup>A</sup> 英国薬局方に収載されている皮膚用の保湿用クリーム。乳化軟膏(乳化ワックスとパラフィンを含む)、phenoxyethanol (抗菌剤)、精製水を成分とする(訳注)。

<sup>B</sup> 2013年3月付のMHRAの英国公開医薬品審査報告書(MHRA UK Public Assessment Report)

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/s-par/documents/websiteresources/con251957.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/UKsafetyPublicAssessmentReports/CON251956>

<sup>C</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/>

<sup>D</sup> <http://www.eczema.org/>

の関連は保湿用クリームとして使用する場合にみられ、洗浄用として使用する場合にはみられていない。皮膚洗浄用として使用する場合には洗い流す過程で大部分が除去されるため、一部の患者での刺激感の違いは、aqueous creamが皮膚に接触する時間に関係すると考えられる。

小児皮膚科医院に通院する小児100人の調査によれば、aqueous cream保湿用クリームでは、56%の小児に即時型の皮膚反応(刺痛感、灼熱感、そう痒、発赤)が使用後20分以内に生じていたのに対し、他の保湿用クリームでは18%の小児に生じていた<sup>1)</sup>。さらに、いくつかの研究では、湿疹のある成人とない成人の双方で、aqueous creamを保湿用クリームとして使用した後の皮膚生理の変化(皮膚最外層の菲薄化、皮膚の水分喪失の増加)が報告されている<sup>2, 3)</sup>。レビューしたエビデンスすべての要約は、MHRAの英国公開医薬品審査報告書(Public Assessment Report)<sup>B)</sup>に掲載されている。

原因物質として、aqueous creamの成分のひとつである乳化ワックスに含まれるラウリル硫酸ナトリウムが考えられる。ラウリル硫酸ナトリウムは安定化剤や洗浄剤として機能し、皮膚刺激作用が知られている。しかし、aqueous cream製品はクロロクレゾール<sup>E)</sup>、セトステアリアルアルコール、パラベンなど他の成分を含有していることが多く、これらの成分も皮膚有害反応の原因または一因となることがある。

Aqueous creamの使用に伴う刺激作用の可能性について、文献で報告されてはいるが、実際の臨床では、aqueous creamはアトピー性湿疹患者の多くにとって保湿用クリームおよび皮膚洗浄用として有用な薬剤である。

**新たな情報:**レビュー結果にもとづき、aqueous creamの添付文書と情報リーフレットの改訂により、局所皮膚反応が起こる可能性に関する警告を記載し、ラウリル硫酸ナトリウムを成分リストに記載することとする。

#### ◇医療従事者向けの助言

- 湿疹様の症状を有する患者の一部、特に小児患者は、aqueous creamを保湿用クリームとして使用した場合に皮膚有害反応が生じることがあり、その多くは使用後20分以内に生じる。これらの症状は一般に重篤ではない。しかし、湿疹治療の診察時に、このリスクに対して注意するよう患者やその介護者に伝えるべきである<sup>F)</sup>。
- Aqueous creamの使用後に皮膚刺激(灼熱感、刺痛感、そう痒、発赤)が生じたことを患者が連絡してきた場合、aqueous creamでの治療を中止し、ラウリル硫酸ナトリウムを含有しない保湿用クリームへの切り替えを試みるべきである。

<sup>E)</sup> 原文の chlorocrescol は chlorocresol の誤表記とみられる(訳注)。

<sup>F)</sup> Aqueous cream の使用に伴う皮膚刺激に関する患者向け情報は、下記のサイトから入手できる。  
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con254828.pdf>

## 関連情報

•NICEの臨床ガイドライン: Atopic eczema in children 「小児のアトピー性湿疹」(CG57)

<http://guidance.nice.org.uk/CG57>

## 文献

- 1) Cork MJ et al (2003). An audit of adverse drug reactions to aqueous cream in children with atopic eczema. *Pharm J* 271 (7277): 747 – 745
- 2) Tsang M and Guy RH (2010). Effect of aqueous cream BP on human stratum corneum in vivo. *Br J Dermatol* 163 (5): 954 – 958
- 3) Danby SG et al (2011). The effect of aqueous cream BP on the skin barrier in volunteers with a previous history of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 165 (2):329 –334

---

## 薬剤情報

◎Sodium lauryl sulfate〔ラウリル硫酸ナトリウム(JP), 陰イオン性界面活性剤〕

※国内でも一部医薬品で添加剤としてのみ使用されている。

Sodium lauryl sulfateはINN表記ではなくBP, JPによる表記。別名sodium dodecyl sulfate (SDS)

CAS Nameはsulfuric acid monododecyl ester sodium salt

---

**Vol.11 (2013) No.09 (04/25) R07**

**【NZ MEDSAFE】**

●ニュージーランドでの有害反応報告—2012年

**Adverse Reaction Reporting in NZ — 2012**

**Prescriber Update Vol. 34 No.1**

通知日:2013/03

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Mar2013AdverseReactionReporting.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_March2013.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_March2013.pdf)

(抜粋)

ニュージーランドでは、自発報告を通じた有害反応のモニタリングを Medsafe と CARM(有害反応モニタリングセンター)<sup>A</sup>が連携して行っている。CARM は Medsafe からの委託を受けて、ニュージーランドで提出された有害反応報告を収集、解析している。この情報は Medsafe に提供され、2 機関が協力して医薬品の安全性問題を特定する。さらに調査を行って安全性問題が確定した場

---

<sup>A</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

合, Medsafe はこれらの医薬品の安全性を改善するために適切な措置をとる。

ある医薬品の安全性問題に関する情報がさらに必要な場合, 当該医薬品とその医薬品に関連すると考えられる安全性問題をMedsafeのM<sup>2</sup> 計画のリストに掲載することがある。M<sup>2</sup> 計画の目的は, 当該医薬品の安全性懸念について医療従事者の認識を高め, 報告を促進することである<sup>B</sup>。

#### ◇2012年の有害反応報告<sup>C</sup>

2012年にCARMは, 医療製品との関連が疑われる有害反応報告を計4,253件受けた。2008年以降, ニューージーランドでの報告提出数は一定数を保っている。

CARMが受けた報告のうち, 医薬品の有害反応報告が大半を占めた(67.8%) (図1)。残りの報告はワクチン(31.8%), 補完代替医療製品<sup>D</sup>(0.3%)であった。

医薬品と補完代替医療製品に関する報告のうち, 約3分の1は重篤と考えられた。これに対し, ワクチンに関する報告では4.3%のみが重篤と考えられた<sup>E</sup>。

#### ◇報告者の内訳<sup>F</sup>

2012年には, 医療従事者のうち看護師が有害反応報告を最も多く提出し, 次いで一般開業医(GP), 病院勤務医からの報告数が多かった(図2)。

<sup>B</sup> M<sup>2</sup> で現在取り上げられている医薬品とモニタリング結果に関する情報は, Medsafe のウェブサイト上で閲覧できる。  
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/M2MedicinesMonitoring.asp>

<sup>C</sup> ニューージーランドにおける医薬品との関連が疑われる有害反応報告に関する詳細情報は, 有害反応の検索システム(SMARS: Suspected Medicine Adverse Reaction Search)のページを参照。

<http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B1/ADRDisclaimer.asp>

<sup>D</sup> complementary and alternative medicine: CAM

<sup>E</sup> 「重篤な有害反応」は, CARM が国際的な基準(入院に至るもの, 生命を脅かすかまたは致命的なもの, 永続的な障害に至るかまたはこれらを防ぐための介入が必要となるもの, 先天異常を起こすもの)にもとづき判断する。

<sup>F</sup> 有害反応報告の提出方法に関する情報は Medsafe または CARM のウェブサイトを参照。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse.asp> <https://nzphvc-01.otago.ac.nz/carm-adr/reporting.php>

なお, 提出方法には料金受取人払いでのyellow cardの郵送, ウェブサイトからの記入用紙のダウンロード, ウェブサイト上でのオンライン報告, GP(一般開業医)用ソフトウェアでの電子報告, iPhone アプリによる方法がある。

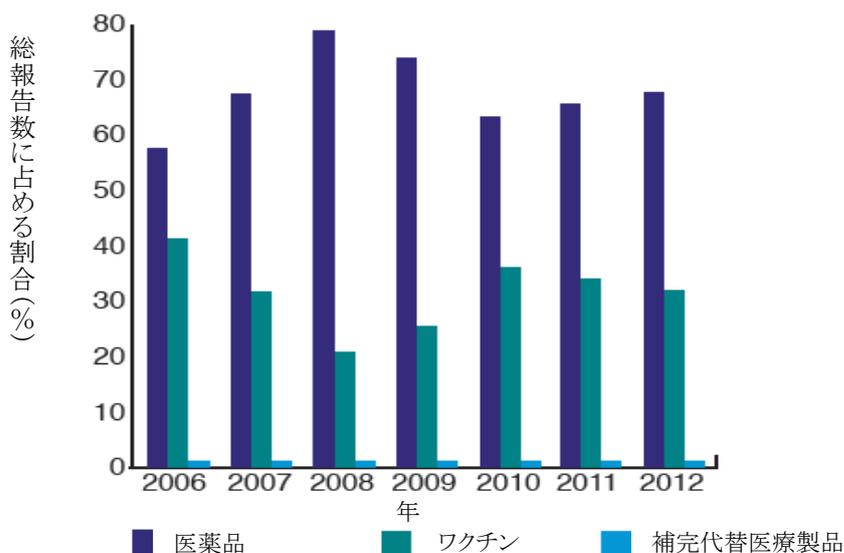


図 1: CARMが 2006～2012 年に受けた有害反応報告の種類

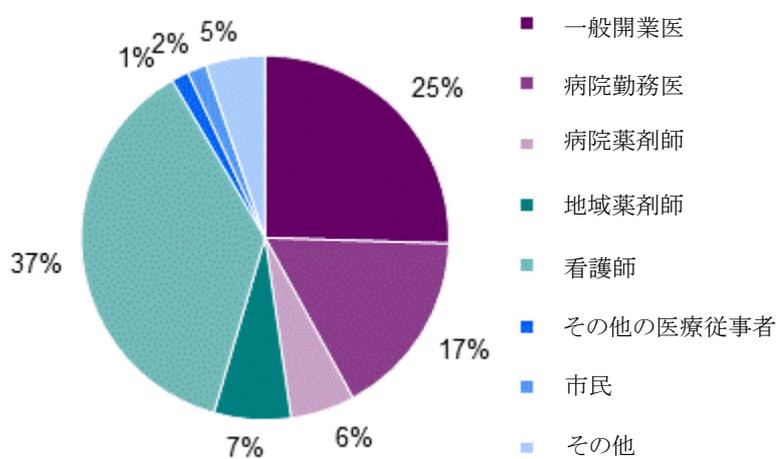


図 2: 2012 年のニュージーランドでの有害反応報告者(医療従事者等)の内訳

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.9 (2011/04/28)

Vol.11 (2013) No.09 (04/25) R08

【NZ MEDSAFE】

●小児と鎮静性抗ヒスタミン薬

Children and Sedating Antihistamines

Prescriber Update Vol. 34 No.1

通知日:2013/03

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Mar2013ChildrenAndSedatingAntihistamines.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_March2013.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_March2013.pdf)

◇重要なメッセージ

- 鎮静性抗ヒスタミン薬は、2歳未満の小児についてはいかなる適応でも使用禁忌である。
- 鎮静性抗ヒスタミン薬は、6歳未満の小児での咳やかぜの症状には使用禁忌である。
- 鎮静性抗ヒスタミン薬の有害作用には、鎮静、浮動性めまい、協調運動障害、および過量使用での呼吸抑制、昏睡、死亡などがある。
- 咳やかぜの症状を呈した小児には水分を多く与え、十分に休息させるべきである。



咳止め・かぜ薬レビュー委員会<sup>A</sup>は以前、Medsafeとの協力の下にレビューを行ったが、小児の感冒症状の治療における鎮静性抗ヒスタミン薬の使用を支持するエビデンスは、これまで見出されていない<sup>1)</sup>。

今回の注意喚起は、CARM(有害反応モニタリングセンター)<sup>B</sup>に寄せられた1件の報告を受けたものである。この報告は、下気道感染のためchlorphenamineを使用し、重篤な神経疾患が発現した3歳の小児の症例であった。さいわい、最終的にこの小児は回復し、持続性の有害作用もなかった。

鎮静性抗ヒスタミン薬には血液脳関門通過能およびヒスタミン以外の受容体との結合能があり、末梢や中枢のH1受容体に対する選択性が低い<sup>2)</sup>。したがって、鎮静性抗ヒスタミン薬(「第1世代薬」)には、「第2世代薬」や「非鎮静性」の抗ヒスタミン薬よりも多くの有害反応を引き起こす傾向がある<sup>2)</sup>。

鎮静性抗ヒスタミン薬で最も一般的にみられる有害作用は、鎮静、浮動性めまい、協調運動障害である。しかし、興奮、振戦、幻覚、痙攣などさまざまな逆の刺激状態が生じる場合もある。小児への抗ヒスタミン薬の過量使用により、呼吸抑制、昏睡、死亡に至る場合がある<sup>3,4)</sup>。

咳やかぜの症状は自然治癒することも多く、医薬品による治療を必要としない場合があることに留意することは重要である<sup>5)</sup>。水分補給や十分な休息などの症状管理や、ウイルス拡散の防止(手洗いなど)を行うべきである。アレルギーのため抗ヒスタミン薬を必要とする小児には、loratadineやcetirizineなどの非鎮静性抗ヒスタミン薬が望ましい。

<sup>A</sup> Cough and Cold Review Group

<sup>B</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

## 参考資料

- 1) Medsafe. 2009. Use of cough and cold medicines in children — New Advice. URL: [www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/coughandcold/infooct2009.asp](http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/coughandcold/infooct2009.asp) (accessed 5 February 2013).  
・医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.23 (2009/11/12)
- 2) Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. 2001. Safety of antihistamines in children. *Drug Safety* 24 (2): 119-47.
- 3) Sanofi-Aventis NZ Limited. 2009. Promethazine Winthrop data sheet 31 January 2013. URL: [www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/PromethazineWinthropElixir.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/PromethazineWinthropElixir.pdf) (accessed 31 January 2013).
- 4) Douglas Pharmaceuticals Ltd. 2009. Histafen data sheet. 8 September 2009. URL: [www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/h/Histafenelixir.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/h/Histafenelixir.pdf) (accessed 31 January 2013).
- 5) BPAC. 2010. Do cough & cold preparations work in children? *Best Practice Journal* 29: 32-39.

---

## ◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol. 9 No.8 (2011/04/14)

## 薬剤情報

- ◎Chlorphenamine [{クロルフェニラミンマレイン酸塩, Chlorpheniramine Maleate} {*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩, *d*-Chlorpheniramine Maleate} (JP), 第1世代抗ヒスタミン薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Loratadine [ロラタジン (JAN), 第2世代抗ヒスタミン薬, 持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗・アレルギー性疾患治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Cetirizine [{セチリジン塩酸塩, Cetirizine Hydrochloride} (JP), 第2世代抗ヒスタミン薬, 持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗アレルギー性疾患治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Levocetirizine {レボセチリジン塩酸塩, Levocetirizine Hydrochloride} (JAN), セチリジンの*R*-エナンチオマー, 第2世代抗ヒスタミン薬, 選択的H<sub>1</sub>受容体拮抗薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

## 連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子