



目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- 皮膚殺菌薬chlorhexidine gluconate:まれに発現する重篤なアレルギー反応についてFDAが警告.....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 1 月 9～12 日 PRAC 会議での採択分.....5

【カナダHealth Canada】

- Menthol 含有の OTC 外用鎮痛剤:重篤な皮膚熱傷のリスク.....8
- Menthol, methyl salicylate, または capsaicin を含有する OTC 外用鎮痛剤:重篤な皮膚熱傷のリスクに関して評価.....9

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される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ことによる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.15 (2017) No.06 (03/23) R01

【 米FDA 】

- 皮膚殺菌薬 chlorhexidine gluconate:まれに発現する重篤なアレルギー反応について FDA が警告

FDA warns about rare but serious allergic reactions with the skin antiseptic chlorhexidine gluconate

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2017/02/02

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm539575.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM539059.pdf>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要約

FDAは、広く用いられているchlorhexidine gluconate含有皮膚消毒薬について、その使用に伴い、まれではあるが重篤なアレルギー反応が報告されていることに、注意を喚起する。Chlorhexidine gluconate含有皮膚消毒薬への重篤なアレルギー反応はまれではあるが、この数年、報告件数が増加している(「データの要約」を参照)。

そのためFDAは、chlorhexidine gluconate含有消毒薬のOTC製品の製造業者に対し、製品表示のDrug Factsにこのリスクに関する警告を追加するよう要請している。

◇ ◇ ◇

◇背景

Chlorhexidine gluconateは、皮膚感染を引き起こすおそれのある細菌を除去するため、外科手術前および注射前の皮膚の清拭と消毒に用いられており、主にOTC製品として販売されている。Chlorhexidine gluconate含有製品には、溶液、洗浄液、スポンジ、綿棒などがあり、ジェネリック製品を含め、数多くの商品名で販売されている。また、chlorhexidine gluconateは、歯肉炎治療用のマウスウォッシュおよび歯周病治療用のオーラルチップ^Aの処方箋薬としても、販売されている。

処方箋薬としてのchlorhexidine gluconate含有の歯肉疾患治療用マウスウォッシュおよびオーラルチップについては、その製品表示に、重篤なアレルギー反応が起こり得ると警告が既に記載されている。

FDAは1998年に、ドレッシング(創傷被覆材)、静脈ラインなど、chlorhexidine gluconate含有の医療機器の使用による重篤なアレルギー反応のリスクに関して医療従事者に警告するため、

^A 歯肉と歯の間に挿入して使用する小片状の薬剤(訳注)

Public Health Notice (公衆衛生通知)を発行した。

◇勸告

医療従事者はchlorhexidine gluconate製品を推奨または処方する前に必ず、消毒薬の使用時にアレルギー反応が起こったことがあるか患者に訊ねるべきである。消毒薬の使用時にアレルギー反応の症状が現れた場合、直ちに医師の診察を受けるよう、患者に助言すること。過去にchlorhexidine gluconateへのアレルギーが起こった記録がある、または起こった疑いがある場合、別の消毒薬 [povidone-iodine, アルコール, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, parachlorometaxylol (PCMX) など]の使用を検討すること。

患者および消費者は、重篤なアレルギー反応の症状が発現した場合、直ちにchlorhexidine gluconate含有製品の使用を中止し、医師の診察を受けるか、または救急車を呼ぶべきである。これらの反応は、曝露後数分以内に起こる可能性がある。症状には、喘鳴または呼吸困難、顔面腫脹、急速に重篤化することがある蕁麻疹、重度の発疹、ショック(血流低下により生命が脅かされる症状)などがある。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

FDAは、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Bデータベース、医学文献、および全国傷害電子監視システムー医薬品有害事象共同監視(NEISS-CADES)^Cのデータで、chlorhexidine gluconate含有外用製品の使用に伴うアナフィラキシー反応の症例報告を検索した。

FDAは、1969年1月1日～2015年6月4日の期間にFAERSに報告された、chlorhexidine gluconate含有外用製品の使用に伴うアナフィラキシー反応の症例を世界全体で43例特定した。このうち24例は、2010年以降に報告されていた。すべての症例が重篤例であり、26例は生命を脅かす転帰に至ったと報告され、12例は入院を要し、2例はアナフィラキシー反応のため死亡していた。43例中39例で、皮膚、呼吸器、または胃腸のいずれかのアレルギー症状に伴う低血圧が報告されていた。12例で、ヒスタミンまたはトリプターゼの上昇が報告されていた。全43例で、chlorhexidine gluconate含有製品の使用との間に時間的関連がみられた。全症例で、製品を使用した当日に反応が起こったと報告されており、7例ではアレルギーについてpositive rechallenge^Dが報告されていた。

1971～2015年の医学文献を検索した結果、chlorhexidine gluconate含有外用製品に伴うアナフィラキシー反応の症例で、FAERSに報告されていなかったものが、8例特定された¹⁻³⁾。2004～

^B FDA Adverse Event Reporting System FAERS について詳しくは下記サイトを参照。

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

^C National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance

http://www.healthindicators.gov/Resources/DataSources/NEISS-CADES_86/Profile

^D 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること(訳注)

2013年のNEISS-CADESデータの検索から、アナフィラキシーが1例見出されたが、これはクリニックでchlorhexidine gluconate含有外用液による清拭後に重度の反応を起こした11歳の男児での症例であった。

文 献

- 1) Torricelli R, Wüthrich B. Life-threatening anaphylactic shock due to skin application of chlorhexidine. *Clin Exp Allergy* 1996;26:112.
- 2) Conraads VM, Jorens PG, Ebo DG, Claeys MJ, Bosmans JM, Vrints CJ. Coronary artery spasm complicating anaphylaxis secondary to skin disinfectant. *Chest* 1998;113:1417-9.
- 3) Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y, et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch Dermatol* 1989;125:50-2.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.14 No.16 (2016/08/10), 【NZ MEDSAFE】Vol.11 No.16 (2013/08/01)

薬剤情報

©Chlorhexidine [クロルヘキシジン塩酸塩, Chlorhexidine Hydrochloride (JP), クロルヘキシジングルコン酸塩, Chlorhexidine Gluconate, 殺菌消毒薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.15 (2017) No.06 (03/23) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 1 月 9～12 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 9-12 January 2017

Signal management

通知日:2017/01/26

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/01/WC500219905.pdf

(Web掲載日:2017/02/06)

(抜粋)

本記事は、2017年1月9～12日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルに関して討議され、採択された勧告の概要である。

PRACからMAH^Bに補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する。規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬のシグナルではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Cへ承認を得るため提出され、各国承認薬のシグナルでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Dへ情報提供のため提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国に対し、追加解析を実施するよう勧告する場合もある。

中央承認薬については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2017年1月23～26日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)については、CHMPが評価する。

各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

◇ ◇ ◇

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

^D Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

1. 製品情報改訂が勧告された医薬品^E

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAH ^B への措置
azacitidine	心膜炎および心嚢液貯留	MAHから提出されたデータを検討した結果、因果関係の可能性が入手エビデンスにより示唆されたため、製品表示を改訂するよう勧告（心嚢液貯留を有害反応のリストの‘common’の欄に記載）。変更の申請を2カ月以内に提出。
propofolとvalproateの併用	薬物動態学的相互作用によりpropofolの曝露量が増加	文献から得られた両薬の薬物相互作用に関するエビデンスを検討した結果、製品表示を改訂するよう勧告（valproate使用患者でのpropofolの用量減量の必要性について記載）。変更の申請を2カ月以内に提出。

2. 補足情報提出が勧告された医薬品^E

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの措置
amoxicillin; amoxicillin/clavulanic acid	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS) ^F 症候群	補足情報を2017年3月2日までに提出するよう勧告。
fluconazole	自然流産および死産	補足情報を2017年1月23日までに提出するよう勧告。
gabapentin	オピオイド非併用時の呼吸抑制	補足情報を2017年3月2日までに提出するよう勧告。
pembrolizumab	サルコイドーシス	進行中のPSUSA ^G の手続き内で評価するよう勧告(2017年3月8日までに提出)。
sodium iodide (¹³¹ I)	副甲状腺機能亢進症および副甲状腺腺腫	次回のPSUR ^H で評価するよう勧告(2017年5月30日までに提出)。

^E 訳文では、原則として日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品を対象とした。(訳注)

^F drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

^G PSUR Single Assessment (PSUSA) : 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR (訳注)

^H Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告) (訳注)

3. その他の勧告が行われた医薬品^E

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの措置
darbepoetin alfa	機器の不適正な使用による有害反応(過少量投与, 投薬欠落, 偶発的製品曝露, 注射部位反応など)	変更の申請および補足情報を 2017 年 6 月 16 日までに提出するよう勧告。
lenalidomide	血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) ^I	通常 of ファーマコビジランスで対応。
paracetamol	妊娠中の paracetamol の使用と小児の神経発達	通常 of ファーマコビジランスで対応。
プロトンポンプ阻害薬 (PPI) ^J : dexlansoprazole; esomeprazole; lansoprazole; omeprazole; pantoprazole; rabeprazole	慢性腎臓病 (CKD) ^K の新規発症, および末期腎疾患 (ESRD) ^L への進行	通常 of ファーマコビジランスで対応。

関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて, 詳しくは下記サイトを参照:
Questions and Answers on signal management
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

^I hemophagocytic lymphohistiocytosis

^J proton pump inhibitor

^K chronic kidney disease

^L end stage renal disease

Vol.15 (2017) No.06 (03/23) R03

【カナダHealth Canada】

●Menthol含有のOTC外用鎮痛剤:重篤な皮膚熱傷のリスク

Health Canada safety review finds risk of serious skin burns with over-the-counter topical pain relievers containing menthol

Recalls & alerts

通知日:2017/02/13

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/62178a-eng.php>

(抜粋)

Health Canadaは、安全性レビューの結果、mentholを含有する一部のOTC外用鎮痛剤の使用に伴い重篤な皮膚熱傷を発現するリスクが見出されたことを、カナダ国民に通知する。

OTC外用鎮痛剤は、皮膚に貼付・塗布して軽度の刺激や炎症を生じさせ、筋肉痛や関節痛を緩和するものである。

副作用として軽微な発疹や灼熱感が発現することは既に知られているが、これらの製品の使用に伴い、皮膚熱傷、疼痛、水疱形成、その他の重度の皮膚障害など、より重大な副作用が生じることは、一般的には予測されていない。Health Canadaは、mentholを単一の有効成分として、または他の成分(methyl salicylateが最も多い)との合剤として、さまざまな濃度で(0.75%~11%)含有するOTC外用鎮痛剤に関わる重篤な副作用報告を21例受けている。多くの症例で、製品は用法通りに使用されており、熱傷、重度の腫脹、および水疱形成は、初回使用後24~48時間以内に発現していた。

入手したデータからは、重篤な皮膚熱傷が、何らかの特定の商品、製剤、menthol濃度、あるいはmenthol以外の成分に関連しているかを確定することはできなかった。

Mentholを含有する一部のOTC外用鎮痛剤には、既にその製品表示やパッケージに重篤な皮膚熱傷の発現リスクについての警告が記載されている。Health Canadaは、このリスクについて消費者にさらに周知させるため、今後数週間以内に、mentholを含有するすべてのOTC外用鎮痛剤に関する改訂版の「製品表示の記載要領」(labelling standard)を公表する予定である。この警告には、重度の皮膚反応が発現した場合、直ちに製品の使用を中止し、医師の診察を受けるよう消費者に助言する文言が記載される予定である。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.21 (2012/10/11), 【カナダHealth Canada】Vol.15 No.06 (2017/03/23) R04 (本号)

薬剤情報

◎Levomenthol [l-メントール, l-Menthol (JP)], 局所血管拡張作用, 皮膚刺激作用, 鎮痛薬, 鎮痒

薬] 国内:発売済 海外:発売済

◎Racementhol〔*dl*-メントール, *dl*-Menthol (JP), 局所血管拡張作用, 皮膚刺激作用, 鎮痛薬, 鎮痒薬] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.15 (2017) No.06 (03/23) R04

【カナダHealth Canada】

●Menthol, methyl salicylate, または capsaicin を含有する OTC 外用鎮痛剤: 重篤な皮膚熱傷のリスクに関して評価

Over-the-Counter Topical Pain Relievers Containing Menthol, Methyl Salicylate or Capsaicin - Assessing the Risk of Serious Skin Burns

Safety Reviews

通知日: 2017/02/13

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/topical-pain-relievers-analgesiques-topiques-eng.php>

Health Canadaは2017年2月13日付のRecalls & alertsで, menthol含有OTC外用鎮痛剤を対象に重篤な皮膚熱傷のリスクについての注意喚起および製品表示改訂を行っている(前稿参照)。このRecalls & alertsの根拠となった安全性レビューでは, menthol含有製品以外に, methyl salicylate, およびcapsaicinを含有するOTC外用鎮痛剤についても評価が行われているので, その結果を紹介する。 【安全情報部】



(抜粋)

◇重要なメッセージ

- OTC外用鎮痛剤は, 皮膚に貼付・塗布し, 筋肉痛や関節痛を緩和することを適応として, カナダで販売が承認されている。
- Health Canadaは, 2013年に, menthol, methyl salicylate, またはcapsaicinを含有するOTC外用鎮痛剤の使用に伴い, まれではあるが重篤な皮膚熱傷が生じるリスクを評価するため, 最初のレビューを実施した。その結論および措置として, これらの成分を含有する特定のOTC外用鎮痛剤の製造業者に対し, 追加の安全性情報を示すよう要請した。今回のレビューでは, この安全性問題についてフォローアップの評価を行い, それらの製造業者から提供された新たなデータも対象とした。
- 入手した情報を今回Health Canadaがレビューした結果, mentholを含有する外用鎮痛剤の使用と, まれではあるが重篤な皮膚熱傷の発現との関連が確定された。しかしながら, methyl

salicylateまたはcapsaicinのいずれかを単一成分とする製品に関しては情報が不十分で、同じ結論を得るには至らなかった。Health Canadaは、このリスクについて知らせるため、mentholを単一成分として、または他の成分との合剤として含有するOTC外用鎮痛剤の「製品表示の記載要領」(labelling standard)を改訂中である。

◇カナダでの使用状況

- OTC外用鎮痛剤は、皮膚に貼付・塗布し、筋肉痛や関節痛を緩和することを適応として、カナダで販売が承認されている。OTC外用鎮痛剤は、menthol, methyl salicylate, またはcapsaicinを、単一成分、または他の成分との合剤として含有し、皮膚の表面にわずかな刺激を与えることにより疼痛を緩和する。この刺激が、関節痛や筋肉痛を軽減する。
- カナダでは、menthol, methyl salicylate, またはcapsaicinを単一成分として、または他の成分との合剤として含有するOTC外用鎮痛剤が400品目以上販売されている。
- これらの製品の一部には既に、まれではあるが重篤な皮膚熱傷が発現するリスクに関する安全性情報が記載されている。

◇安全性レビューの結果

- レビュー時点で、Health Canadaは、menthol, methyl salicylate, またはcapsaicinを含有するOTC外用鎮痛剤の使用に伴う、カナダでの重篤な皮膚熱傷の報告を計29例(同一患者からの複数の報告は1例とする)受けていた。そのうち28例で、製品は用法通り使用されていた。その中には、熱傷の発現に他の要因も関与していたと考えられる症例もあった。残りの1例では、製品が用法通り使用されていなかった。29例のうち、mentholを単一成分とする製品での報告が7例、methyl salicylateを単一成分とする製品での報告が2例、capsaicinを単一成分とする製品での報告は1例であった。複数の成分を含有する製品に関する報告が19例あり、その多くはmentholとmethyl salicylateの両成分を含有する製品であった。
- 製造業者から提出された安全性情報をレビューした結果、外用鎮痛剤の使用に伴う重篤な熱傷の症例が、さらにカナダ国外で100例以上特定された。これらの症例の大半は、mentholが単一成分として、またはmethyl salicylateとの合剤として含有された製品での報告であった。Methyl salicylateまたはcapsaicinのいずれかを単一成分として含有する筋肉痛・関節痛の外用鎮痛剤では、重篤な熱傷の症例はみられなかった。
- 医学文献に報告されているmenthol/methyl salicylate含有外用鎮痛剤に伴う重篤な皮膚熱傷の症例は1例のみであるが、この症例では製品が不適切に使用されていた。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.21 (2012/10/11), 【カナダHealth Canada】Vol.15 No.06 (2017/03/23) R03 (本号)

薬剤情報

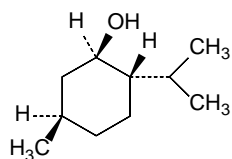
◎Levomenthol [*l*-メントール, *l*-Menthol (JP), 局所血管拡張作用, 皮膚刺激作用, 鎮痛薬, 鎮痒薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Racementhol [*dl*-メントール, *dl*-Menthol (JP), 局所血管拡張作用, 皮膚刺激作用, 鎮痛薬, 鎮痒薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

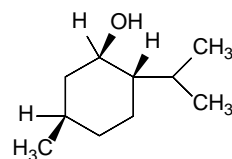
◎Methyl Salicylate [サリチル酸メチル (JP), 消炎・鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Methyl Salicylate は INN 表記ではなく, Ph., Eur.による表記。

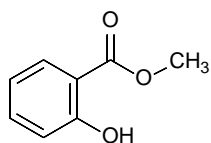
◎Capsaicin [カプサイシン, 局所鎮痛薬, 局所刺激薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



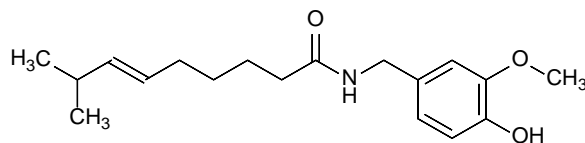
l-Menthol (Levomenthol)



dl-Menthol (Racementhol)



Methyl Salicylate



Capsaicin

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子