



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.11 (2018/05/31)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- シグナルに関する PRAC の勧告—2018 年 3 月 5～8 日の PRAC 会議での採択分 .....2

##### 【カナダ Health Canada】

- 非定型抗精神病薬:DRESS 症候群のリスクを評価した安全性レビューの概要 .....4

##### 【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update, Volume 9, Number 1 ;February-March 2018
  - 第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬:小児での使用 .....9

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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。

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

各国規制機関情報

Vol.16(2018) No.11(05/31) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2018 年 3 月 5～8 日の PRAC 会議での採択分

**PRAC recommendations on signals adopted at the 5-8 March 2018 PRAC meeting**

**Signal management**

通知日:2018/04/03

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2018/03/WC500245782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/03/WC500245782.pdf)

(抜粋)

本記事は、2018年3月5～8日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>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<sup>B</sup>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。シグナルに関して検討された結果、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 (CAP)<sup>C</sup>ではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)<sup>D</sup>へ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)<sup>E</sup>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)<sup>F</sup>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が取るが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については、本記事の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2018年3月19～22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。



---

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

<sup>B</sup> marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

<sup>C</sup> Centrally Authorised Product

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

<sup>E</sup> Nationally Authorised Product

<sup>F</sup> 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<sup>G</sup>

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 <sup>B</sup> への措置
Cefalexin	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) <sup>H</sup>	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、cefalexin含有製品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告 (SmPC <sup>I</sup> の‘Special warnings and precautions for use’の項にAGEPに関する記載を追加するなど)。
Norepinephrine <sup>J</sup>	ストレス心筋症	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、norepinephrine含有製品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告 (SmPCにストレス心筋症に関する記載を追加)。

2. 補足情報提出が勧告された医薬品<sup>G</sup>

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
抗レトロウイルス薬 <sup>K</sup>	自己免疫性肝炎	補足情報を2018年5月8日までに提出
Clopidogrel	インスリン自己免疫症候群	補足情報を2018年5月8日までに提出
Pembrolizumab	硬化性胆管炎	次回のPSUR <sup>L</sup> で評価 (2018年5月12日までに提出)

<sup>G</sup> 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以外は省略した。(訳注)

<sup>H</sup> Acute generalised exanthematous pustulosis

<sup>I</sup> summary of product characteristics

<sup>J</sup> 日本では、Noradrenalin (JAN, JP)。(訳注)

<sup>K</sup> Abacavir; abacavir/lamivudine/zidovudine; abacavir/lamivudine; abacavir/dolutegravir/lamivudine; atazanavir; atazanavir/cobicistat; cobicistat; darunavir; darunavir/cobicistat; darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide; didanosine; dolutegravir; efavirenz; efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate; elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide; elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate; emtricitabine; emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide; emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate; emtricitabine/tenofovir alafenamide; emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate; enfuvirtide; etravirine; fosamprenavir; indinavir; lamivudine; lamivudine/zidovudine; lopinavir/ritonavir; maraviroc; nevirapine; raltegravir; rilpivirine; ritonavir; saquinavir; stavudine; tenofovir disoproxil fumarate; tipranavir; zidovudine

<sup>L</sup> Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)

3. その他の勧告が行われた医薬品<sup>G</sup>

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
Amitriptyline	ドライアイ	PRACが提示した製品情報の改訂案にコメントすること(2018年3月23日までに提出)。
ホルモン避妊薬	乳癌発生リスクがやや上昇する(既知のリスク)(最近の文献より)	現段階で対応不要

## 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf)

## Vol.16(2018) No.11(05/31) R02

## 【カナダHealth Canada】

- 非定型抗精神病薬: DRESS 症候群のリスクを評価した安全性レビューの概要

**Summary Safety Review - Atypical antipsychotics - Assessing the potential risk of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)**

## Safety Reviews

通知日: 2018/04/10

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/atypical-antipsychotics-assessing-potential-risk-drug-reaction-eosinophilia-systemic-symptoms.html>

## ◇重要なメッセージ

- カナダでは、非定型抗精神病薬は、統合失調症、双極性障害、うつ病などの精神疾患の治療を適応として販売承認を受けている。
- 非定型抗精神病薬2品目 (olanzapine[‘Zyprexa’]およびziprasidone[‘Zeldox’])の製造業者が、それぞれの製品安全性情報にDRESS<sup>A</sup>症候群のリスクを記載して自主的に改訂したことから、Health Canadaは、販売されているすべての非定型抗精神病薬についてこのリスクに関するレビューを行うことを決定した<sup>B</sup>。

<sup>A</sup> Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応)

<sup>B</sup> Brexpiprazole は、Health Canada が非定型抗精神病薬による DRESS 症候群のリスクに関するレビューの実施を決定した後に発売されたため、評価に含まれなかった。

- Health Canadaのレビューで、olanzapineとziprasidoneに加え、他の6品目の非定型抗精神病薬(clozapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole, paliperidone, lurasidone)の使用についても、DRESS症候群のリスクと関連する可能性がある結論された。
- Health Canadaは製造業者と協力して、この6品目の非定型抗精神病薬についてもDRESSのリスクを記載して製品安全性情報を改訂する予定である。

#### ◇背景

Health Canadaは、olanzapine[‘Zyprexa’]およびziprasidone[‘Zeldox’]の製造業者が、それぞれの製品安全性情報にDRESS症候群のリスクを記載して自主的に改訂したことを受け、非定型抗精神病薬の使用に伴うDRESS症候群のリスクに関してレビューを行った。

DRESS症候群は、医薬品の使用に伴って生じる、まれではあるが重篤で生命を脅かす恐れのある一群の副作用(発熱、顔面腫脹を伴う重度の皮疹、広範囲にわたる皮膚剥離など)をいう。DRESS症候群は通常、医薬品の使用開始後2週間～2カ月で発現する。

#### ◇カナダでの使用状況

- カナダでは、非定型抗精神病薬は、統合失調症、双極性障害、うつ病などの精神疾患の治療を適応として販売承認を受けている処方箋薬である。
- カナダでは10品目の非定型抗精神病薬が販売されている。Aripiprazole, asenapine, brexpiprazole<sup>B</sup>, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidoneである。
- カナダで最初に販売された非定型抗精神病薬はclozapineで、1991年に上市された。
- 2016年には、非定型抗精神病薬の処方約1,800万件が調剤された。
- 現時点で、olanzapineおよびziprasidoneの製品安全性情報にはDRESS症候群についての記載がある。

#### ◇安全性レビュー<sup>C</sup>の結果

- レビューの時点で、olanzapineおよびziprasidoneの製品情報には既にDRESS症候群のリスクについて記載されていたため、今回のレビューではそれ以外の非定型抗精神病薬に焦点が当てられた。
- Health Canadaは、非定型抗精神病薬の使用との関連が疑われるカナダでのDRESS症候群の報告<sup>D</sup>を5件見出した。この5件の報告には、DRESS症候群を副作用と確定できるほど十分な情報はなかった。そのため、Health Canadaは、この5例からは、非定型抗精神病薬が

<sup>C</sup> 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外での有害反応報告、非定型抗精神病薬の使用実態に関するカナダ国内外での知見などが検討された。

<sup>D</sup> カナダでの有害反応報告は下記 Canada Vigilance Online Database のサイトで検索可能である。  
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html>

DRESS症候群の発現に関与していたか否か、結論することはできなかった。

- 今回の安全性レビューでは、非定型抗精神病薬の使用との関連が疑われるカナダ以外でのDRESS症候群の症例報告(43件)も検討された。この43件のうち、11件のみがDRESS症候群の定義に合致していた。この11件<sup>E</sup>の報告(quetiapine 5件, aripiprazole 3件, risperidone 2件, clozapine 1件)のうち、2件ではDRESS症候群と非定型抗精神病薬使用との関連性が高い(likely)、7件では関連する可能性がある(possible)ことが示された。残りの2件は、関連性が無い(unlikely)ことが示された。これらの症例の多くでは、患者は非定型抗精神病薬の使用中止後に回復(recovered)または軽快(recovering)と報告されていた。
- Health Canadaはさらに、公表された文献やカナダ以外の製品表示からも情報を入手して検討した。文献検索の結果、DRESS症候群の報告は主として、olanzapine, ziprasidone, quetiapine, aripiprazole, clozapineの使用に関連する可能性が示された。
- Asenapineはカナダで最も新しく販売された非定型抗精神病薬の1つであることから、DRESS症候群に関する報告はなかった。Health Canadaはasenapineの製造業者に対し、3年間かけてさらに情報を収集し、asenapineの使用に伴うDRESS症候群のリスクについて評価するよう要請した。
- 米国FDAは、olanzapine, ziprasidone, clozapine, quetiapineの製品安全性情報にDRESS症候群について記載している。また、EMAは、olanzapineの製品安全性情報にDRESS症候群について記載している。

#### ◇結論および措置

- Health Canadaは、入手した情報をレビューした結果、DRESS症候群のリスクと6品目の非定型抗精神病薬(clozapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole, paliperidone, lurasidone)の使用との間に関連があり得ると結論した。Health Canadaは製造業者と協力して、この6品目の非定型抗精神病薬についても、DRESS症候群のリスクを記載して製品安全性情報を改訂する予定である。
- Health Canadaは消費者および医療従事者に対し、非定型抗精神病薬を含め、医薬品の使用に伴う副作用をすべて報告するよう奨励する<sup>F</sup>。
- Health Canadaは、カナダで販売されているすべての医薬品と同様、非定型抗精神病薬に関わる安全性情報を引き続きモニターし、潜在的リスクの特定と評価を行う。健康への新たなリスクが特定された場合には、適切な措置をタイムリーに行う予定である。

<sup>E</sup> 11件の症例は、文献での報告症例4件を含め、製造業者からの報告であった。

<sup>F</sup> カナダの副作用報告システムについては下記サイトを参照：

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>

---

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.14 No.15 (2016/07/28) (Olanzapineと重篤な皮膚反応)

薬剤情報

- ◎Olanzapine [オランザピン, MARTA<sup>G</sup>, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Quetiapine [クエチアピソフマル酸塩, Quetiapine Fumarate (JP), MARTA, 非定型抗精神病薬]  
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clozapine [クロザピン, MARTA, 非定型抗精神病薬, 治療抵抗性統合失調症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Asenapine [アセナピソマレイン酸塩, Asenapine Maleate, MARTA, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ziprasidone [塩酸ジプラシドン水和物, SDA<sup>H</sup>, Ziprasidone Hydrochloride Hydrate, 非定型抗精神病薬] 国内: 開発中 (Phase III; 2018/02/26 現在) 海外: 発売済
- ◎Risperidone [リスペリドン (JP), SDA, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Paliperidone [パリペリドン, パリペリドンパルミチン酸エステル, Paliperidone Palmitate, SDA, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済 ※Risperidoneの代謝産物
- ◎Lurasidone [ルラシドン塩酸塩, Lurasidone Hydrochloride, SDA, 非定型抗精神病薬] 国内: 開発中 (Phase III; 2018/1/30) 海外: 発売済
- ◎Aripiprazole [アリピプラゾール, アリピプラゾール水和物, Aripiprazole Hydrate, DPA<sup>I</sup>, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Brexipiprazole [ブレクスピプラゾール, SDAM<sup>J</sup>, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

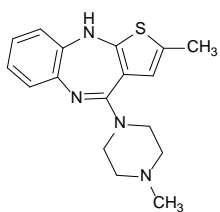
---

<sup>G</sup> Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics (多元受容体作動抗精神病薬)

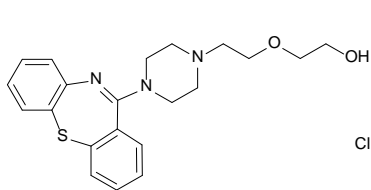
<sup>H</sup> Serotonin-Dopamine Antagonist (セロトニン・ドパミン拮抗薬)

<sup>I</sup> Dopamine Partial Agonist (ドパミン受容体部分作動薬) : Dopamine System Stabilizer として働く

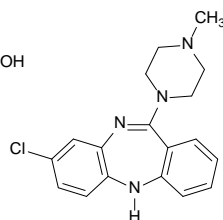
<sup>J</sup> Serotonin-Dopamine Activity Modulator



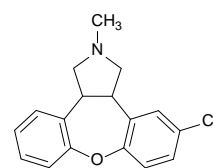
Olanzapine



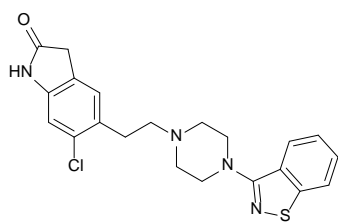
Quetiapine



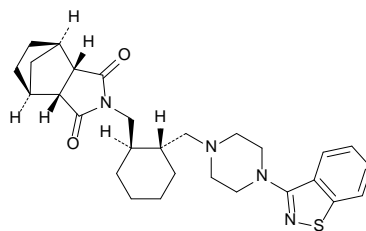
Clozapine



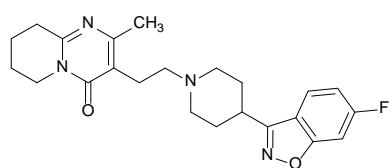
Asenapine



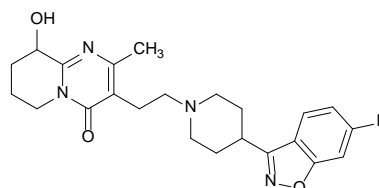
Ziprasidone



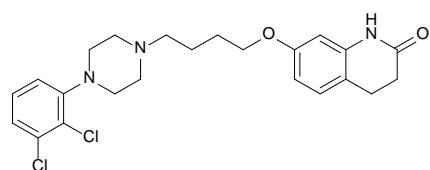
Lurasidone



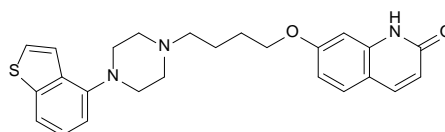
Risperidone



Paliperidone



Aripiprazole



Brexpiprazole



Vol.16(2018) No.11(05/31) R03

【 豪TGA 】

●第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬:小児での使用

First-generation oral sedating antihistamines - use in children

Medicines Safety Update, Volume 9, Number 1, February-March 2018

通知日:2018/03/20

<http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-9-number-1-february-mar-ch-2018#first>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicines-safety-update-volume-9-number-1-february-march-2018.pdf>

医療従事者に対し、2歳未満の小児での第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬(promethazine経口液剤など)の使用は承認されていないことに注意喚起する。致死性の呼吸抑制が生じる可能性があるためである。また、この情報に関し、親および養育者に教育を行うよう医療従事者に奨励する。



TGAは、OTC薬のpromethazine経口液剤を投与された生後74日の乳児が死亡した事例が検視法廷で審理されたことから、先頃この問題についてレビューを行った。Promethazineはフェノチアジン誘導体であり、atropine様の軽度の抗コリン作用と、若干の抗セロトニン作用をもつ長時間作用型抗ヒスタミン薬である。

検視法廷ではpromethazineの摂取が乳児の死因であるとは判断されなかったものの、promethazineが乳児に使用された場合の呼吸抑制のリスクについて懸念された。そのため、処方者、卸売業者、調剤者、消費者に対し、2歳未満の乳児でのpromethazineの使用は禁忌であることに注意喚起するため、製品情報(PI)<sup>A</sup>および消費者向け医薬品情報(CMI)<sup>B</sup>に記載された警告を強化するよう勧告した。

TGAの調査によれば、promethazine経口液剤の多くでは、オーストラリアのOTC医薬品に関する規制ガイドライン<sup>C</sup>(OTCガイドライン) Appendix 5に従い、2歳未満の小児で使用しないようにとの警告が製品表示に記載されている。オーストラリア以外の規制機関(米国FDA、カナダHealth Canada、欧州EMA、ニュージーランドMedsafeなど)も、2歳未満の小児でのpromethazineの使用を禁忌としている。

乳児での呼吸抑制のリスクは、他の第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬にも当てはまる。

<sup>A</sup> Product Information

<sup>B</sup> Consumer Medicine Information

<sup>C</sup> Australian regulatory guidelines for OTC medicines

<http://www.tga.gov.au/publication/australian-regulatory-guidelines-otc-medicines-argom-0>

OTC医薬品に含まれる第一世代鎮静性抗ヒスタミン薬を以下に示す。

- promethazine
- brompheniramine
- chlorpheniramine
- dexchlorpheniramine
- diphenhydramine
- doxylamine
- pheniramine
- alimemazine (trimeprazine)
- triprolidine

#### ◇有害事象

2017年11月15日までに、TGAの有害事象通知データベース<sup>D</sup>には、第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬が唯一の被疑薬として記載されていた、2歳未満の小児での有害事象が45件報告されている。これらの報告には、過敏反応、激越、異常な動作、嘔吐、下痢など、さまざまな有害事象が記載されている。

TGAはNSW中毒センター<sup>E</sup>から、promethazine経口服液剤が依然として2歳未満の小児に意図的に使用 (intentional use) されているエビデンスを得ている。オーストラリア以外では、promethazineが投与された2歳未満の小児での呼吸抑制による死亡例が報告されている。そのため今回TGAは、医療従事者に対し、2歳未満の小児に第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬を処方あるいは推奨しないよう、注意喚起する。

#### ◇規制上の対応

TGAはこの安全性懸念に対応して、第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬のOTC液剤の製品表示に「2歳未満の小児に使用しないこと」という注意文の記載を義務付けようと考えている(現在、当該のOTCガイドラインでは記載が推奨されている)。

またTGAはスポンサーとの協力の下、必要に応じ、これらの製品のPIおよびCMIに記載された警告の強化に取り組んでいる。

それとともに、医療従事者に対し、この問題について親および養育者と話し合い、また第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬に関わる有害事象をTGAに報告するよう奨励する。

---

#### ◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.11 No.09 (2013/04/25)

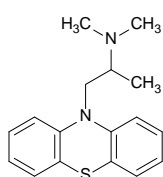
---

<sup>D</sup> TGA database of adverse event notifications

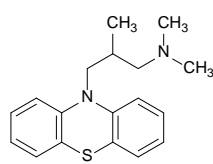
<sup>E</sup> NSW(New South Wales) Poisons Information Centre

薬剤情報

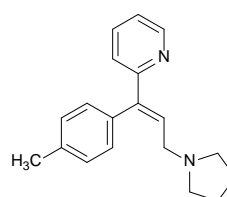
- ◎Promethazine〔プロメタジン塩酸塩, Promethazine Hydrochloride (JP), プロメタジンメチレンジサリチル酸塩, Promethazine Methylenedisalicylate, フェノチアジン系抗ヒスタミン薬〕国内:発売済  
海外:発売済
- ◎Alimemazine〔アリメマジン酒石酸塩, Alimemazine Tartrate (JP), trimeprazine (BP,USP), フェノチアジン系抗ヒスタミン薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Triprolidine〔トリプロロジン塩酸塩水和物, Triprolidine Hydrochloride Hydrate, プロピルアミン系抗ヒスタミン薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pheniramine〔マレイン酸フェニラミン, Pheniramine Maleate, プロピルアミン系抗ヒスタミン薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Brompheniramine〔プロピルアミン系抗ヒスタミン薬〕海外:発売済
- ◎Chlorphenamine〔クロルフェニラミンマレイン酸塩, Chlorpheniramine Maleate (JP), プロピルアミン系抗ヒスタミン薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Dexchlorpheniramine〔*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩, *d*-Chlorpheniramine Maleate (JP), プロピルアミン系抗ヒスタミン薬〕国内:発売済 海外:発売済  
※クロルフェニラミンマレイン酸塩 (*dl* 体)の*d* 型異性体
- ◎Diphenhydramine〔ジフェンヒドラミン (JP), Diphenhydramine Hydrochloride, ジフェンヒドラミン塩酸塩 (JP), Diphenhydramine Salicylate, ジフェンヒドラミンサリチル酸塩, Diphenhydramine Laurylsulfate, ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩, エタノールアミン系抗ヒスタミン薬〕国内:発売済  
海外:発売済
- ◎Doxylamine〔エタノールアミン系抗ヒスタミン薬〕海外:発売済



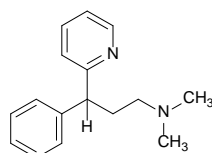
Promethazine



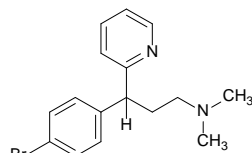
Alimemazine



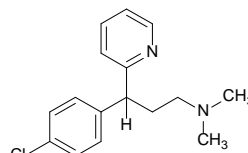
Triprolidine



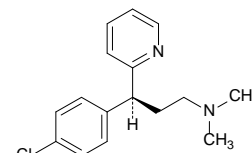
Pheniramine



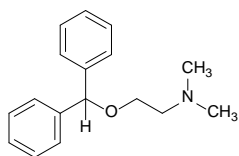
Brompheniramine



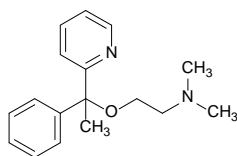
Chlorpheniramine



Dexchlorpheniramine



Diphenhydramine



Doxylamine

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子