



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.22 (2022/10/27)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【カナダHealth Canada】

- Sorafenib[‘Nexavar’]: 血栓性微小血管症の潜在的リスクを評価した安全性レビューの概要 ..... 2

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

- 鎮静性の第一世代経口抗ヒスタミン薬 — 小児で使用しないこと..... 5

#### 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

<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.20(2022) No.22(10/27) R01

### 【カナダ Health Canada】

● Sorafenib [‘Nexavar’]: 血栓性微小血管症の潜在的リスクを評価した安全性レビューの概要

### Summary Safety Review - Nexavar (sorafenib) - Assessing the Potential Risk of Thrombotic Microangiopathy

#### Safety Reviews

通知日: 2022/08/11

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00286>

#### ◇重要なメッセージ

- Sorafenib [‘Nexavar’]は、進行癌（肝癌，腎癌，甲状腺癌）の治療を適応として、カナダで承認されている処方箋薬である。
- Health Canadaは、「Nexavar」の使用に伴う血栓性微小血管症（TMA）<sup>A</sup>の潜在的リスクについてレビューした。この安全性レビューは、米国における製品情報の改訂，および医学文献で発表されたカナダ以外の症例報告が契機となって行われた。
- Health Canadaのレビューで、「Nexavar」の使用はTMAのリスクに関連する可能性がある結論付けられた。
- Health Canadaは、TMAのリスクを記載するため、製造業者と共同で「Nexavar」のカナダの製品情報（カナダ製品モノグラフ）を改訂する予定である。

#### ◇概要

Health Canadaは、「Nexavar」の使用に伴うTMAの潜在的リスクに関してレビューを行った。この安全性レビューは、米国FDAがTMAのリスクを記載して製品情報を改訂したこと，および医学文献に国外の症例報告が発表されたことを契機として実施された。

TMAは、微小血管内の血栓形成に関わる、まれではあるが重篤で生命を脅かす疾患群の総称である。これらの血栓は、正常な血流を遮断して複数の器官や器官系に傷害を引き起こす可能性がある。TMAは、緊急医療を要する病態であり、迅速な介入が求められる。先天性疾患，感染，がん，医薬品など、いくつかの因子がTMAを引き起こし得る。

#### ◇カナダでの使用状況

- [‘Nexavar’]は、切除不能な肝癌（肝細胞癌），後期ステージの腎癌（腎細胞癌），および後期ステージの甲状腺癌の治療を適応として、カナダで承認されている処方箋薬である。
- [‘Nexavar’]は、カナダで2006年から販売されている（現行品は、200 mg錠）。
- カナダの小売薬局によって調剤された[‘Nexavar’]の年間処方数は、2016年には約1,700

---

<sup>A</sup> thrombotic microangiopathy

件であったが、2021年は約700件に減少した。

#### ◇安全性レビュー<sup>B</sup>の結果

- Health Canadaは、製造企業から提供された情報、ならびにCanada Vigilanceデータベースおよび公表文献の検索から得られた情報を検討した。
- Health Canadaは、[‘Nexavar’]使用患者でのTMAを28例(カナダ1例, 国外27例)レビューした。28例のうち、12例(すべてカナダ以外)は、[‘Nexavar’]の使用とTMAとの因果関係についてさらに評価するための基準を満たしていた。
- 科学論文<sup>1-6)</sup>に発表された6例を含む12例すべてについて、[‘Nexavar’]使用と関連する可能性のあることが示された。死亡は3例報告されていた(うち2例は[‘Nexavar’]と関連する可能性がある、1例は関連する可能性が低いと評価された)。
- [‘Nexavar’]の使用に関連するカナダでのTMAの症例は見出されなかった。

#### ◇結論および措置

- Health Canadaのレビューで、入手可能な情報を検討した結果、[‘Nexavar’]の使用とTMAのリスクは関連する可能性がある結論された。
- Health Canadaは、TMAのリスクを記載するために、製造業者と共同で[‘Nexavar’]のカナダ製品モノグラフ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、[‘Nexavar’]およびその他の健康関連製品<sup>C</sup>の使用に関連した副作用をCanada Vigilance Program<sup>D</sup>に報告するよう奨励する。
- Health Canadaは、潜在的な有害反応を特定・評価するため、カナダで販売されているすべての健康関連製品と同様、[‘Nexavar’]に関連する安全性情報を引き続きモニターしていく。新たな健康リスクが特定された場合は、適正かつ時宜を得た措置を講じる。

#### 文 献

- 1) Ajmal M.S., Balasubramanyam S., Tran C., Yan J., Dhingra S., & Mandayam, S. A case series of secondary thrombotic microangiopathy. *American Journal of Kidney Diseases*. Conference: NKF 2019 Spring Clinical Meetings Abstracts. Boston United States, 73(5), 647-648.
- 2) Hanna, R.M., Selamet, U., Hasnain, H., El-Masry, M., Saab, S., Wallace, W. D., Yanny, B. Wilson, J. [Development of focal segmental glomerulosclerosis and thrombotic microangiopathy in a liver transplant patient on sorafenib for hepatocellular carcinoma: A](#)

<sup>B</sup> 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の情報、[‘Nexavar’]の使用実態に関するカナダ国内外での知見などが解析・検討された。

<sup>C</sup> health products

<sup>D</sup> Canada Vigilance Programに関しては下記サイトを参照：

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

- [case report](#). (2018). *Transplantation Proceedings*, 50(10), 4033-4037.
- 3) Nissaisorakarn V, Srisung W, Salvatore S, Srivatan V. Combined tacrolimus and sorafenib associated thrombotic microangiopathy [abstract]. *Am Soc Nephrol* 2017. Abstract: PUB484
  - 4) Overkleeft E.N.M., Goldschmeding R., van Reekum F., et al. [Nephrotic syndrome caused by the angiogenesis inhibitor sorafenib](#). *Annal Oncol* 2010; 21:184-185.
  - 5) Usui J., Glezerman I.G. Salvatore S.P., et al. [Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature](#). *Hum Pathol* 2014;45:1918-1927.
  - 6) Yilmaz S., Özçakar Z.B., Taktak A., et al. [Anti-VEGF-related thrombotic microangiopathy in a child presenting with nephrotic syndrome](#). *Pediatr Nephrol* 2016; 31:1029-1032.

---

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

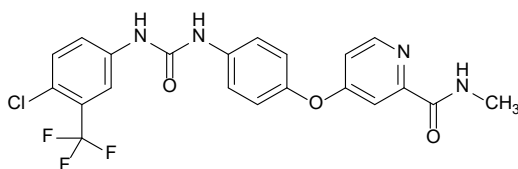
【カナダ Health Canada】

Vol.12 No.04 (2014/02/13) R05

[「血管内皮細胞増殖因子 \(VEGF\) 受容体阻害薬: 血栓性微小血管症との関連」](#)

薬剤情報

◎Sorafenib [ソラフェニブトシル酸塩, Sorafenib Tosilate, マルチキナーゼ阻害薬, 悪性腫瘍治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



Vol.20 (2022) No.22 (10/27) R02

【 豪TGA 】

●鎮静性の第一世代経口抗ヒスタミン薬 — 小児で使用しないこと

**First-generation oral sedating antihistamines - do not use in children**

**Medicines Safety Update**

通知日:2022/07/13

<https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/first-generation-oral-sedating-antihistamines-do-not-use-children>

6歳未満の小児では、鎮静性の第一世代経口抗ヒスタミン薬(OTC<sup>A</sup>薬を含む)を咳嗽、感冒、およびインフルエンザの症状緩和の目的で使用すべきではない。鎮静性第一世代経口抗ヒスタミン薬は、いかなる適応においても2歳未満の小児に与えるべきではない。この種の医薬品は、小児で使用した場合に死亡も含め重篤な有害反応を引き起こすことがあり、また咳嗽、感冒、およびインフルエンザの症状緩和に有効であることを示すエビデンスはほとんどない。



◆安全性情報

オーストラリアでは冬とともにインフルエンザシーズンが到来し、小児は咳嗽、感冒、およびインフルエンザの症状で苦しむことが多くなる。これらの不快な症状を緩和したいと望む親の気持ちは理解できるが、鎮静性第一世代経口抗ヒスタミン薬の使用は適切ではない。

2020年9月1日以降、鎮静性第一世代経口抗ヒスタミン薬を含有するOTC薬で、2歳以上の小児での使用を適応とする製品はすべて、「2歳未満の小児に与えてはならない」という警告文の記載が義務付けられている。6歳以上の小児での使用を適応とする咳嗽、感冒、またはインフルエンザの経口製剤には、「6歳未満の小児に与えてはならない」、および「6～11歳の小児では、医師、薬剤師、またはナースプラクティショナー<sup>B</sup>の助言を受けた場合のみ与えるべきである」という警告文を記載しなければならない。

オーストラリア医療製品管理局(TGA)<sup>C</sup>の独立諮問委員会であるACM<sup>D</sup>は、小児のアレルギー性鼻炎、咳嗽、および感冒の症状緩和において、鎮静性第一世代経口抗ヒスタミン薬の有効性を支持するエビデンスはほとんどないと助言している。

ACMは、医療従事者が小児のアレルギー、感冒、およびインフルエンザの症状緩和に対し、慎重に診断、助言、治療することの重要性を強調した。また、睡眠・行動障害に抗ヒスタミン薬を、特に小児および青少年で使用することは不適切であることに改めて注意喚起した。

<sup>A</sup> over-the-counter

<sup>B</sup> nurse practitioner(NP)。Master of Nurse Practitionerを有し、患者の評価・管理、他の医療従事者に患者を紹介、医薬品の処方、診断的検査等を行う資格がある。(訳注)

<sup>C</sup> Therapeutic Goods Administration

<sup>D</sup> Advisory Committee on Medicines (医薬品諮問委員会) <https://www.tga.gov.au/node/734377>参照

#### ◆有害事象報告

2022年5月24日までにTGAには、新生児、幼児、および小児での鎮静性第一世代経口抗ヒスタミン薬の使用に関わる症例226例が報告されている。報告には、過敏反応、嘔吐、幻覚、振戦、異常運動など、さまざまな有害事象が含まれていた。226例のうち、20例は4歳以下の小児での適応外使用、誤用、または過量服用に関連していた。

#### ◆製品情報

鎮静性第一世代経口抗ヒスタミン薬には、以下の有効成分を含有する製品がある。

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

これらの医薬品は、感冒、インフルエンザ、咳嗽、アレルギーの対症療法を含め、複数の症状の治療を適応としている。

#### ◆追加情報

TGAは、これまでも本件に関する情報を公表しており、直近では2018年3月20日付発行のMedicines Safety Update<sup>E</sup>の記事で取り上げている。

---

#### 参考情報

※TGAから同日付で、“First-generation antihistamines - winter warning”と題した消費者向けの通知が発行されている。

<https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/first-generation-antihistamines-winter-warning>

---

<sup>E</sup> 豪TGA [Medicines Safety Update, Volume 9, Number 1, February-March 2018](#) NIHS医薬品安全性情報 Vol.16 No.11 (2018/05/31) R03参照。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【豪TGA】

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

[「第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬:小児での使用」](#)

【カナダHealth Canada】

Vol.20 No.11 (2022/05/26) R02

[「Diphenhydramine含有経口OTC製品:小児および青少年における重篤有害事象のリスク」](#)

【NZ MEDSAFE】

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

[「小児と鎮静性抗ヒスタミン薬」](#)

【米FDA】

Vol.9 No.21 (2011/10/13) R01

[「咳止め・かぜ薬:年長児用OTC薬を2歳未満の乳幼児に使用しないよう保護者に注意喚起」](#)

【英MHRA】

Vol.6 No.11 (2008/05/29) R01

[「OTCの小児用咳止め・かぜ薬に関する最新の勧告」](#)

薬剤情報

- ◎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
- ◎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
- ※Chlorphenamine (*dl*体)の*d*型異性体
- ◎Diphenhydramine〔ジフェンヒドรามミン (JP), Diphenhydramine Hydrochloride, ジフェンヒドรามミン塩酸塩 (JP), Diphenhydramine Salicylate, ジフェンヒドรามミンサリチル酸塩, Diphenhydramine Laurylsulfate, ジフェンヒドราม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
- ◎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
- ◎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 Methylene disalicylate, 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 [トリプロリジン塩酸塩水和物, 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

オーストラリアで6歳未満の小児に使用すべきでない咳止め・かぜ薬の有効成分, および日本での状況

【原文の鎮静性第一世代経口抗ヒスタミン薬一覧に, 医薬安全科学部にて日本の販売状況を追加して作成】

国際一般名称 (INN)	有効成分	オーストラリア	日 本	
		販売状況	国内承認状況と一般名 (JAN)	左記の有効成分を含む国内OTC薬における年齢制限(小児)
alimemazine	alimemazine (trimeprazine)	— *	アリメマジン酒石酸塩 (JP)	医療用のみ
brompheniramine	brompheniramine	OTC	未承認	—
chlorphenamine	chlorphenamine maleate	OTC	クロルフェニラミンマレイン酸塩 (JP)	3 カ月未満: 服用しないこと **
dexchlorpheniramine	dexchlorpheniramine maleate	OTC	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	3 カ月未満: 服用しないこと **
diphenhydramine	diphenhydramine	OTC	ジフェンヒドรามミン	外用のみ
	diphenhydramine hydrochloride	OTC	ジフェンヒドรามミン塩酸塩 (JP)	3 カ月未満: 服用しないこと **
	diphenhydramine salicylate	—	ジフェンヒドรามミンサリチル酸塩	5 歳未満: 服用しないこと ***
	diphenhydramine tannate	—	タンニン酸ジフェンヒドรามミン	— *
doxylamine	doxylamine succinate	OTC	未承認	—
pheniramine	pheniramine maleate	OTC (点眼薬)	マレイン酸フェニラミン	現在の販売は鎮うん薬のみ (7 歳未満: 服用しないこと)
promethazine	promethazine hydrochloride	OTC	プロメタジン塩酸塩 (JP)	医療用のみ
	promethazine methylenedisalicylate	—	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	15 歳未満: 使用しないこと
triprolidine	triprolidine hydrochloride	OTC	トリプロリジン塩酸塩水和物	11 歳未満: 使用しないこと

\* 販売は未確認。

\*\* 注意事項に以下の記載あり

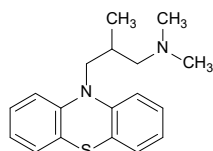
(1) 小児に服用させる場合には, 保護者の指導監督のもとに服用させてください。



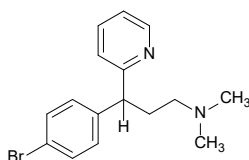
(2) 2歳未満の乳幼児には、医師の診療を受けさせることを優先し、止むを得ない場合にのみ服用させていただきます。

\*\*\* 注意事項に以下の記載あり

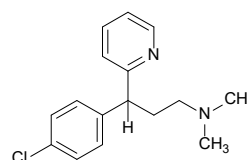
小児(5~14歳)に服用させる場合には、保護者の指導監督のもとに服用させていただきます。



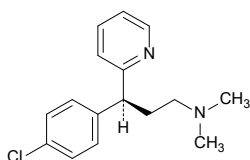
Alimemazine



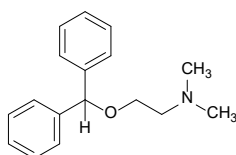
Brompheniramine



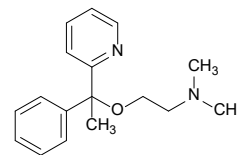
Chlorphenamine



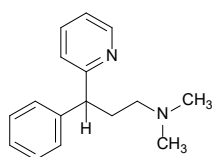
Dexchlorpheniramine



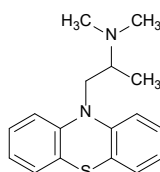
Diphenhydramine



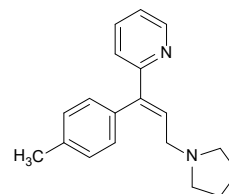
Doxylamine



Pheniramine



Promethazine



Tripolidine

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子