



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.02 (2024/01/18)

目 次

各国規制機関情報

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

- 抗てんかん薬のlevetiracetamおよびclobazam:まれであるが重篤な医薬品有害反応のリスク一原因不明の発疹,発熱,またはリンパ節腫脹が発現した場合には直ちに医師の診察を受けること.....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Pseudoephedrine含有医薬品:PRACは重篤副作用のリスク最小化策を勧告.....7

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.02 (01/18) R01

【 米FDA 】

●抗てんかん薬の levetiracetam および clobazam:まれであるが重篤な医薬品有害反応のリスク—原因不明の発疹, 発熱, またはリンパ節腫脹が発現した場合には直ちに医師の診察を受けること
FDA warns of rare but serious drug reaction to the antiseizure medicines levetiracetam (Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam) and clobazam (Onfi, Sympazan) - Seek immediate medical attention if unexplained rash, fever, or swollen lymph nodes develop

Drug Safety Communication

通知日:2023/11/28

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-rare-serious-drug-reaction-antiseizure-medicines-levetiracetam-keppra-keppra-xr-elepsia-xr>

<https://www.fda.gov/media/174157/download?attachment>

(抜粋)

◇概要

抗てんかん薬の levetiracetam ([‘Keppra’], [‘Keppra XR’], [‘Elepsia XR’], [‘Spritam’]) および clobazam ([‘Onfi’], [‘Sympazan’]) は, まれであるが重篤な有害反応を引き起こすことがあり, 迅速に診断・治療されなかった場合は生命を脅かす可能性があるとして米国食品医薬品局 (FDA) は警告している。この有害反応は好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS 症候群) と呼ばれるものである。最初は発疹の症状から始まることがあるが, 急速に進行して内部臓器の損傷が生じ, 入院が必要となり, 致死性となる場合もある。そのため FDA は, このリスクに対する警告を levetiracetam および clobazam の処方情報^A および患者向け医薬品ガイド (Medication Guide)^B に追加するよう求めている。

Levetiracetam および clobazam に対するこのような過敏反応は重篤であるが, 頻度はまれである。DRESS 症候群の症状には, 発熱, 発疹, リンパ節腫脹, 内部臓器 (肝臓, 腎臓, 肺, 心臓, 膵臓など) の損傷がある。

◇FDA のレビュー

FDA の累積的レビューで, 世界各地における小児および成人の DRESS 症候群の重篤例 (levetiracetam 関連で 32 例, clobazam 関連で 10 例) が見出された (「データの要約」の項を参照)。これらの症例で, 患者の多くは入院を要し, 治療を受けており, levetiracetam を使用していた患

^A 各医薬品の処方情報は次のサイトで検索できる。 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

^B 各医薬品の患者向け医薬品ガイドは次のサイトで検索できる。 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page>

者のうち2人が死亡した。この症例数はFDAに提出された報告^cおよび医学文献から得られたデータのみにもとづいており、これ以外にFDAが認識していない症例もある可能性が高い。Levetiracetamまたはclobazamの投与後にDRESS症候群が発症したタイミング、およびそれらが起こった順序を考慮し、これらの症例でlevetiracetamおよびclobazamをDRESS症候群の起因薬剤とみなす合理的なエビデンスがあるとFDAは判断した。薬剤の使用中止に関する情報が得られた症例のうち、大半で使用中止後にDRESS症候群の症状が改善したと報告されていた。

◇Levetiracetam (['Keppra'], ['Keppra XR'], ['Elevsia XR'], ['Spritam'])について

- Levetiracetamは抗てんかん薬であり、単独で、または他の医薬品との併用で、成人および小児における部分発作、ミオクローニー発作、強直性間代性痙攣発作など、特定の発作のコントロールを適応としている。
- Levetiracetamは経口液剤、即放錠および徐放錠、および口腔内崩壊錠として利用可能である。
- Levetiracetamの使用に伴いよくみられる副作用は、異常な易刺激性や攻撃性、錯乱、平衡障害や協調運動障害、極度の傾眠状態などである。
- 2022年に米国の外来薬局において、推定で1,200万件のlevetiracetamの処方が調剤された¹⁾。

◇Clobazam (['Onfi'], ['Sympazan'])について

- Clobazamはベンゾジアゼピン系薬であり、他の医薬品との併用で、特定の重症てんかん(レノックス・ガストー症候群)の成人患者および2歳以上の小児患者における発作のコントロールを適応としている。
- Clobazamは経口錠、内用懸濁液、および口腔内崩壊フィルム剤として利用可能である。
- Clobazamの使用に伴いよくみられる副作用は、構音障害、嚥下困難、疲労、食欲の変化、筋肉制御や協調運動の障害などである。
- 2022年に米国の外来薬局において、推定で779,000件のclobazamの処方が調剤された¹⁾。

◇医療従事者向け詳細情報

- Levetiracetamおよびclobazamは、まれであるが重篤で生命を脅かし得る過敏反応であるDRESS症候群との関連がみられており、通常、これらの医薬品の使用開始から2～8週間後に発症する。
- DRESS症候群は全身に重度の炎症および臓器損傷を引き起こし、入院を要し、また特に診断と治療が遅れた場合、致死性となることがある。好酸球増加症を伴うことが多いが、必ず伴うとは限らない。

^c FDA有害事象報告システム(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)データベースに収載されたもの。どのようなデータが収載されているかについては次のサイトを参照。

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system>

- FDAは、DRESS症候群のリスクを、処方情報の「警告および使用上の注意」^Dの項、および患者向け医薬品ガイドに追加するよう求めている。現在、levetiracetamの処方情報には、DRESS症候群のリスクは「副作用」―「市販後報告」の項に記載されており、clobazamの処方情報では、このリスクに関連した症状が別の項に、より広義の皮膚反応として既に記載されている。
- Levetiracetamまたはclobazamを処方する際、患者にDRESS症候群のリスクについて知らせること。
- DRESS症候群の徴候・症状を説明し、それらが現れた時は、医師の診察を緊急に受けるべきであると患者に伝えておくこと。
- DRESS症候群は以下のような複合的症状を呈する。
 - 皮膚反応(全身性皮疹, 剥脱性皮膚炎などであるが, これらが現れる場合と現れない場合がある)
 - 好酸球増加症
 - 発熱
 - リンパ節症
 - 1つ以上の全身性の合併症(肝炎, 心筋炎, 心膜炎, 膵炎, 腎炎, 肺臓炎など)
- DRESS症候群が疑われ、その徴候・症状について他の原因が確定できない場合には、直ちにlevetiracetamまたはclobazamを中止すること。
- DRESS症候群の重要な管理法は、早期発見、原因薬の可能な限り早い中止、支持療法、および/またはDRESS症候群の治療で通常用いられる他の介入(全身用コルチコステロイドなど)である。
- 処方時に患者に渡される医薬品ガイド^Bには当該医薬品に関する新たな、あるいは重要な追加情報が記載されていることがあるため、医薬品ガイドには每処方時に目を通すよう患者に促すこと。
- FDAが医薬品の安全性問題を追跡できるように、levetiracetam, clobazam, あるいは他の医薬品に関わる有害事象をFDA MedWatchプログラム^Eに報告すること。

◇データの要約

FDAは、FDA有害事象報告システム(FAERS)データベースに収載された報告、および医学文献から見出された、世界各地におけるlevetiracetamおよびclobazamに関連した小児および成人でのDRESS症候群の症例をレビューした。

^D Warnings and Precautions

^E MedWatchオンライン自発報告サイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm> (訳注)

◇Levetiracetamに関連した報告

2023年3月までのFAERSおよび医学文献の検索により、世界各地でのDRESS症候群の重篤例32例が特定された。3例は米国内、29例は米国外での症例であった。32例すべてで、患者は入院して治療を受けており、2例で患者が死亡した。発症までの期間の中央値は24日（範囲：7～170日）であった。報告された徴候・症状は、皮疹（22件）、発熱（20件）、好酸球増加症（17件）、リンパ節腫脹（9件）、異型リンパ球（4件）であった。22例では、肝臓（20件）、肺（4件）、腎臓（3件）、胆嚢（1件）など、1つ以上の臓器の損傷が報告されていた。薬剤使用中止に関する情報のあった29例のうち、25例では、levetiracetamの使用中止後にDRESS症候群の症状が消失したと報告されていた。

◇Clobazamに関連した報告

2023年7月までのFAERSおよび医学文献の検索により、世界各地でDRESS症候群の重篤例10例が特定された。1例は米国内、9例は米国外での症例であった。10例すべてで、患者は入院して治療を受けた。死亡は報告されていなかった。発症までの中央値は21.5日（範囲：7～103日）であった。報告された徴候・症状は、皮疹（10件）、発熱（8件）、好酸球増加症（7件）、顔面腫脹（7件）、白血球増加症（4件）、リンパ節腫脹（4件）、白血球減少症/血小板減少症（1件）であった。9例では、肝臓（7件）、腎臓（3件）、消化管（1例）など、1つ以上の臓器の損傷が報告されていた。10例すべてで、clobazamの使用中止後にDRESS症候群の症状が消失した。Clobazamの使用に伴い報告されているDRESS症候群などの重篤な皮膚反応は、一般に、他のベンゾジアゼピン系薬との関連ではみられていない。

関連資料

IQVIA. U.S. National Data, National Prescription Audit (NPA) database. Data Extracted November 2023. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/available-iqvia-data>

関連情報

・FDAのDRESS症候群関連情報サイト:

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/13629/drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms>

参考情報

*1: FDAは2008年12月16日付でlevetiracetam関連の安全性情報を通知している。

“[Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs](#)”

[NIHS医薬品安全性情報Vol.7 No.02 (2009/01/22) R04参照]

*2: FDAは、Clobazam関連の安全性情報として下記の通知を発出している。

2013年12月3日付

“[FDA warns of serious skin reactions with the anti-seizure drug Onfi \(clobazam\) and has](#)

[approved label changes”](#)

[NIHS医薬品安全性情報[Vol.12 No.01](#) (2014/01/06) R02参照]

2016年8月31日付

[“FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines”](#)

[NIHS医薬品安全性情報[Vol.14 No.20](#) (2016/10/06) R02参照]

2017年9月20日付

[“FDA urges caution about withholding opioid addiction medicines from patients taking benzodiazepines or CNS depressants”](#)

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

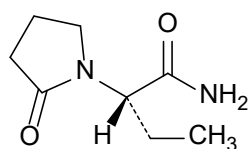
【米FDA】

[Vol.12 No.01 \(2014/01/06\)](#) R02「Clobazam[‘Onfi’]:重篤な皮膚反応のリスク」

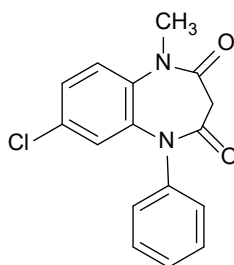
薬剤情報

◎Levetiracetam [レベチラセタム, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Clobazam [クロバザム, ベンゾジアゼピン系(複素環1,5位に窒素原子を有する)抗てんかん薬]
国内: 発売済 海外: 発売済



Levetiracetam



Clobazam

Vol.22 (2024) No.02 (01/18) R02

【 EU EMA 】

●Pseudoephedrine 含有医薬品:PRAC は重篤副作用のリスク最小化策を勧告

PRAC recommends measures to minimise the risk of serious side effects with medicines containing pseudoephedrine

News

通知日:2023/12/01

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/pseudoephedrine-containing-medicines-article-31-referral-review-started_en.pdf

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aは、pseudoephedrine含有医薬品について、可逆性後白質脳症候群 (PRES)^Bおよび可逆性脳血管収縮症候群 (RCVS)^Cのリスクを最小化するための新たな対策を勧告した。

PRESおよびRCVSは、脳の血流に影響を及ぼし、重篤で生命を脅かす合併症を引き起こす可能性のあるまれな疾患である。迅速に診断・治療すれば、通常、PRESおよびRCVSの症状は消失する。

PRACは、重度または管理不良 (未治療または治療抵抗性) の高血圧、あるいは重度の急性もしくは慢性の腎臓病や腎不全を有する患者ではpseudoephedrine含有医薬品を使用しないよう勧告してきた。

また、医療従事者は患者に対し、重度の突発性頭痛、不調感、嘔吐、錯乱、痙攣発作、視覚障害など、PRESまたはRCVSの症状が発現した場合、直ちにこれらの医薬品の使用を中止して治療を受けるよう助言すべきであるとPRACは勧告した。

本勧告は、pseudoephedrineはPRESおよびRCVSのリスクに関連していると結論した市販後安全性データを含む、入手可能なすべてのエビデンスのレビューを受けて行われた。PRACはレビューの中で、一般診療医 (GP)^D、耳鼻咽喉・頭頸部外科専門医、アレルギー専門医、および患者の代表から成る専門家グループに助言を求めた。PRACは、医療従事者を代表する第三者機関から提供された情報も検討した。

すべてのpseudoephedrine含有医薬品の製品情報は、PRESおよびRCVSに関するリスクおよび実施予定の新たな対策を記載して改訂される予定である。心血管虚血および脳血管虚血のリスクを低減するための使用上の制限および警告は、pseudoephedrine含有医薬品の製品情報に既に記載されている。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B posterior reversible encephalopathy syndrome

^C reversible cerebral vasoconstriction syndrome

^D general practitioner

PRACの勧告は、EMAのヒト用医薬品委員会 (CHMP)^Eに送られ、CHMPがEMAとしての最終的見解を採択する。

◇Pseudoephedrine含有医薬品について

Pseudoephedrineは、神経終末を刺激してノルアドレナリンを遊離させることにより、血管を収縮させる。この作用により鼻粘膜の血流を減少させ、腫れや鼻詰まりを改善する。

Pseudoephedrine含有医薬品は多くのEU加盟国で承認されており、頭痛、発熱、疼痛などの感冒およびインフルエンザの症状、鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎もしくは血管運動性鼻炎（非アレルギー性または非感染性鼻炎）の症状を治療するため、単独で、または他の医薬品と組み合わせて使用されている。また一部のEU加盟国では、pseudoephedrineはtriprolidineとの固定用量配合剤として、航空性中耳炎の治療での使用が承認されている。

Pseudoephedrine含有医薬品は、EU域内で[‘Actifed’], [‘Aerinaze’], [‘Aspirin Complex’], [‘Clarinase’], [‘Humex rhume’], [‘Nurofen Cold and Flu’]などのさまざまなブランド名で販売されている。

◇Referral手続きについて

Pseudoephedrine含有医薬品のレビューは、指令2001/83/EC第31条^Fにもとづき、フランスの医薬品規制当局の要請により開始された。

レビューは、ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRACが実施し、一連の勧告が行われた。PRACの勧告は、ヒト用医薬品に関わる問題を担当するCHMPに提出され、CHMPがEMAとしての見解を採択する。

レビューの最終段階として、欧州委員会 (EC) により、EU全域で法的拘束力を持つ決定が採択される。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.21 No.07 \(2023/03/30\) R01](#)

「Pseudoephedrine含有医薬品：MHRAが安全性レビューを開始」

[Vol.13 No.22 \(2015/11/05\) R03](#)

「Pseudoephedrineおよびephedrine：英国での濫用リスク管理に関する更新情報」

[Vol.7 No.18 \(2009/09/03\) R01](#)

「Pseudoephedrine/ephedrine含有感冒・インフルエンザ治療薬の規制強化がmethamphetamine

^E Committee for Medicinal Products for Human Use

^F ヒト用医薬品のreferral手続きについては次のサイトを参照。Referral procedures: human medicines :<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines>

密造への乱用防止に奏功」

[Vol.5 No.23 \(2007/11/15\)](#) R04, R05

「Pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品:包装単位を720 mgに制限」

「Pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品:720 mg/180 mgを超える製品の処方箋医薬品 (POM) への変更に関するパブリックコメント募集」

【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」

[Vol.5 No.02 \(2007/01/25\)](#) R05

「咳止め・かぜ薬:幼児死亡との関連性」

【カナダHealth Canada】

[Vol.14 No.06 \(2016/03/24\)](#) R05

「Pseudoephedrine:虚血性大腸炎」

薬剤情報

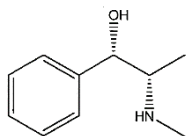
◎Pseudoephedrine〔塩酸プソイドエフェドリン, Pseudoephedrine Hydrochloride (局外規), α 交感神経刺激薬, 鼻閉症状改善薬〕国内:発売済 海外:発売済

※Pseudoephedrineはエフェドリンの4種類の立体異性体の1つ。

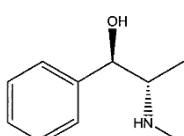
※国内における塩酸プソイドエフェドリン含有医薬品はすべて配合剤である。

◎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

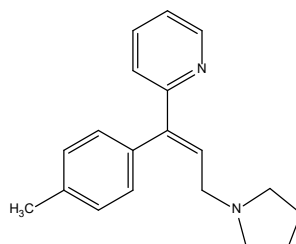
※国内での販売は一般用医薬品の配合剤のみ



Pseudoephedrine



Ephedrine (参考)



Triprolidine

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子