



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.23 No.01 (2025/01/06)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Lorazepam 4 mg/mL注射液[‘Lorazepam Macure’]:てんかん重積状態のコントロールを適応として製品情報に追加 — referralレビューによりアルコールベースの添加剤のリスクについて警告2

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/covid19/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.23 (2025) No.01 (01/06) R01

【 EU EMA 】

●Lorazepam 4 mg/mL注射液[‘Lorazepam Macure’]:てんかん重積状態のコントロールを適応として製品情報に追加 — referralレビューによりアルコールベースの添加剤のリスクについて警告
Lorazepam Macure (lorazepam, 4 mg/ml solution for injection): control of status epilepticus to be added to product information

Referral

通知日:2024/08/29

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lorazepam-macure-article-13-referral-control-status-epilepticus-be-added-product-information_en.pdf

EUのreferral手続きは、医薬品の安全性またはベネフィット・リスクバランスに関して懸念がある場合、あるいは医薬品の使用に関して加盟国間で不調和がみられた場合などに開始される。[‘Lorazepam Macure’]の販売企業が、相互認証方式^Aの手続きとして、てんかん重積状態のコントロールを適応に追加する申請を行ったが、EU加盟国間で合意が得られなかったため、EMAが調停を依頼されreferralが開始された。本稿では、同薬に含有されている3種のアルコールベースの添加剤が5歳未満の乳幼児にもたらすリスクに焦点が当てられていたため、紹介する。

【医薬安全科学部】



◇概要および背景

欧州医薬品庁(EMA)^Bは2024年6月27日に[‘Lorazepam Macure’]のレビューを終了した。このレビューは、成人、青少年、および生後1カ月以上の小児におけるてんかん重積状態(てんかん発作が5分以上持続するか、または発作が反復してその間に意識の回復がないもの)のコントロールを適応に追加するための製品情報改訂申請に関し、EU加盟国内で意見の不調和があったため行われたものである。

EMAは、同薬が承認されているEU加盟国において、この適応を製品情報に追加可能とすることに同意した。しかしながら、製品情報には、3種のアルコールベースの添加剤が含有されていることに関連して、乳幼児で毒性が生じ得るリスクを最小化するための情報を盛り込むべきであったとした。

◇[‘Lorazepam Macure’]について

[‘Lorazepam Macure’]は、ベンゾジアゼピン系薬のクラスに属する医薬品であり、いくつかの

^A mutual recognition procedure

相互認証方式の詳細は <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/mutual-recognition>を参照。

^B European Medicines Agency

EU加盟国で、外科手術または大がかりな検査^cの前に鎮静剤として用いられている。また、重度の恐怖や緊張を緩和する適応において、錠剤が嚥下できない患者にも用いられる。

['Lorazepam Macure']は有効成分としてlorazepamを含有するジェネリック医薬品である。ジェネリック医薬品は、EUで承認されている先発医薬品と同一の有効成分で、同等の作用を有する。

['Lorazepam Macure']の先発医薬品の販売名は['Xilmac']である。

['Lorazepam Macure']は、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、ドイツ、アイルランド、イタリア、オランダ、ノルウェー、スロベニア、およびスウェーデンで承認を受けている。

['Lorazepam Macure']の販売企業はMacure Pharm社である。

◇['Lorazepam Macure']に関するレビューの背景

['Lorazepam Macure']はEUで、各国審査方式による承認を受けている。

2022年6月にMacure Pharm社は、先発医薬品である['Xilmac']の製品情報に一致するように、['Lorazepam Macure'] (4 mg/mL注射液)の製品情報を改訂する申請を、相互認証方式の手続きの一部としてオランダの医薬品規制当局に提出した。この改訂は、成人、青少年、小児、および生後1か月以上の乳幼児におけるてんかん重積状態のコントロールを新たな適応として追加するためのものであった。

同社は、同薬が承認されている他のEU加盟国すべてにおいてこの改訂が認証されることを望んだが、加盟国間で合意に達することができなかつたため、この件は調停のため2024年2月1日にEMAに送られた。

スウェーデンの医薬品庁は、5歳未満の乳幼児において同薬の使用に伴うリスクを最小化するため設けられた対策に懸念を抱いた。同局は、3種類のアルコールベースの添加剤 (benzyl alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol) がこの年齢層の乳幼児で蓄積されるリスクについてさらに強調し、リスクを最小化するため、['Lorazepam Macure']の製品情報を改訂すべきであると考えた。

◇レビューの結果

EMAは['Lorazepam Macure']の製品情報について、成人、青少年、小児、および生後1か月以上の乳幼児におけるてんかん重積状態のコントロールを適応に追加して改訂することを承認するよう勧告した。しかしながら、製品情報には、同薬に含有されている添加剤benzyl alcohol, propylene glycol, およびpolyethylene glycolに曝露される乳幼児で毒性リスクが生じる可能性に関し、追加情報も記載すべきであるとした。特に、同薬は新生児のてんかん重積状態のコントロールのために投与してはならないことが製品情報では強調される。また、同薬に含有されている3種類のアルコールベースの添加剤への累積曝露が5歳未満の乳幼児にもたらすリスクに関する警告、およびこの年齢層の乳幼児において最大用量を24時間以内に反復投与すべきではないという助言も盛り込まれる。

^c ['Lorazepam Macure']の製品情報によれば、不快な検査や時間のかかる検査 (例えば、気管支鏡検査、動脈造影検査、内視鏡検査) を指す (訳注)

◇レビュー手続きについて

['Lorazepam Macure']のレビューは、規則(EC)第13条No 1234/2008^Dにもとづき、オランダの要請により2024年2月22日に開始された。

このレビューは、EMAのヒト用医薬品委員会(CHMP)^Eが実施した。

欧州委員会(EC)^Fは、これらの改訂を実装するため、全EU加盟国で法的拘束力のある決定を2024年8月29日に発出した。

参考情報

※[Lorazepam Macure 4 mg/ml, solution for injection - referral](#)の"European Commission final decision"にある[ANNEX III Amendments to the relevant sections of the product information](#)では、患者向け添付文書^Gの「2.使用前の注意」の修正案として、
「5歳未満の小児患者、あるいは肝疾患や腎疾患がある患者、妊娠中もしくは授乳中の患者では、それらの添加剤が副作用を引き起こす可能性があるため、担当の医師や薬剤師に相談すること」と記載されている。

※EMAがレビュー終了後に発表した2024年6月27日付の評価報告書(下記の表1はその一部)

[Assessment report — Referral under Article 13 of Regulation \(EC\) No 1234/2008](#)

※CHMPによるレビューの科学的結論

[Annex II Scientific conclusions](#)

^D Referral 手続きについては下記を参照:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines>

^E Committee for Medicinal Products for Human Use

^F European Commission

^G package leaflet (PL)

※上記の評価報告書から下記の表を参考のため転記する。

表1: Lorazepam 4 mg/mL注射液[‘Lorazepam Macure’]の添加剤の組成(1日摂取許容量との比較)

	Benzyl alcohol	Propylene glycol	Polyethylene glycol
Lorazepam Macure 4 mg/mL注射液	21 mg/mL	840 mg/mL	189 mg/mL
てんかん重積状態に対する用法・用量(lorazepamとして)	0.1 mg/kgを静注。1回投与あたり最大4 mg。 最大2回まで投与可能		
Lorazepam 0.1 mg(体重1 kgあたりの投与量)に相当する液量	0.025 mL		
体重(kg)あたりの添加剤の量の計算値	0.525 mg	21 mg	4.725 mg
反復投与(2回投与)した場合の1日あたり、体重1 kgあたりの添加剤の量(計算値)	1.05 mg	42 mg	9.45 mg
1日摂取許容量	5 mg/kg/日	50 mg/kg/日(5歳未満の小児)	N/A

参考) 日本の状況: Lorazepam 2 mg/mLの添加剤の組成

	ベンジルアルコール	プロピレングリコール	マクロゴール400 (ポリエチレングリコール400)
Lorazepam 2 mg/mL	20.8 mg/mL	適量	0.18 mL (200~205 mg/mL)
てんかん重積状態に対する用法・用量(lorazepamとして)	成人 4 mgを静注。必要に応じて4 mgを追加投与。 総量として8 mgを超えないこと。 小児(生後3カ月以上) 0.05 mg/kg(最大4 mg)を静注。 必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、 総量として0.1 mg/kgを超えないこと。		
Lorazepam 0.05 mg(小児の体重1 kgあたりの投与量)に相当する液量	0.025 mL		
小児の体重1kgあたりの添加剤の量(計算値)	0.52 mg	—	5~5.125 mg
2回投与した場合の1日あたり、体重1 kgあたりの添加剤の量(計算値)	1.04 mg	—	10~10.25 mg

薬剤情報

◎Lorazepam〔ロラゼパム(JP), 抗不安薬, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内での経口剤の適応:神経症における不安・緊張・抑うつおよび心身症(自律神経失調症, 心臓神経症)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ

静注用注射剤の適応:てんかん重積状態

※国内で添加剤としてベンジルアルコールを含有する静脈注射薬の添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」小児の項には、「低出生体重児, 新生児に使用する場合には十分注意すること。ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99~234 mg/kg)により, 中毒症状(あえぎ呼吸, アシドーシス, 痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある(外国人データ)。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。」などの記載がある。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子