



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.23 No.14 (2025/07/03)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- 経口抗アレルギー薬cetirizineまたはlevocetirizine:長期使用後に中止した患者でまれに発現する重度のそう痒に関する警告をFDAが要求 — 処方箋薬とOTC薬のいずれにおいても起こり得る .....2

##### 【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Volume 18, Issue 10, May 2025
  - チオプリン製剤:妊娠性肝内胆汁うっ滞.....6

#### 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.14 (07/03) R01

### 【 米FDA 】

- 経口抗アレルギー薬cetirizineまたはlevocetirizine:長期使用後に中止した患者でまれに発現する重度のそう痒に関する警告をFDAが要求 — 処方箋薬とOTC薬のいずれにおいても起こり得る

**FDA requires warning about rare but severe itching after stopping long-term use of oral allergy medicines cetirizine or levocetirizine (Zyrtec, Xyzal, and other trade names) — Can occur with both prescription and over-the-counter forms of these medicines**

### Drug Safety Communication

通知日:2025/05/16

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warning-about-rare-severe-itching-after-stopping-long-term-use-oral-allergy-medicines>

<https://www.fda.gov/media/186542/download?attachment>

(抜粋)

#### ◇概要

米国FDAは、経口抗アレルギー薬のcetirizine[‘Zyrtec’]またはlevocetirizine[‘Xyzal’]を長期使用後に中止した患者で、まれであるが重度のそう痒<sup>A</sup>が発現することがあると警告している。両薬は処方箋薬、OTC<sup>B</sup>薬のいずれも入手可能である。そう痒(そう痒症<sup>C</sup>とも言う)はこれらの医薬品を毎日、通常は少なくとも数カ月間、多くは数年間使用していた患者で報告されている。これらの医薬品を使用する前はそう痒は生じていなかった。報告された症例はまれであるが、時には重篤例もあり、広範で重度のそう痒症が発現して医学的介入を要した患者もいた。そのためFDAは、このリスクに関する新たな警告を盛り込むため、処方箋薬のcetirizineおよびlevocetirizineの処方情報<sup>D</sup>を改訂しているところである。その後FDAは両薬のOTC製品の製造業者に対し、薬剤情報ラベル<sup>E</sup>にそう痒症に関する警告を追加するよう要求する予定である。

#### ◇医療従事者向け助言

医療従事者は、cetirizineもしくはlevocetirizineを処方または推奨する際、それらの使用中止後のリスクについて患者と話し合うべきである。長期使用を予定している場合や、患者がそれらのOTC製品を使用中である旨を伝えた場合には特にそうすべきである。Cetirizineまたは

<sup>A</sup> itching

<sup>B</sup> Over-the-Counter 米国のOTC薬について詳しくは以下のサイトを参照。

<https://www.fda.gov/drugs/how-drugs-are-developed-and-approved/over-counter-otc-nonprescription-drugs>

<sup>C</sup> pruritus

<sup>D</sup> 米国の医薬品の処方情報は以下のサイトで検索できる。

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>E</sup> Drug Facts Label 詳細は下記サイトを参照。

<https://www.fda.gov/drugs/understanding-over-counter-medicines/over-counter-drug-facts-label>

levocetirizineの使用中止後に重度のそう痒症を発現した場合には連絡するよう、患者に予め助言すること。このような薬剤の使用中止後のそう痒症に対して有効性が評価された治療法はまだない。しかしながら、当該医薬品の使用を再開した患者の多くでは症状が消失し、また再開後に用量を漸減した患者の一部でも症状が消失した。

#### ◇Cetirizine<sup>F</sup>および levocetirizine<sup>G</sup>について

- Cetirizineおよびlevocetirizineは、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、および慢性特発性蕁麻疹の治療薬で、処方箋薬およびOTC薬として入手可能である。
- Cetirizineおよびlevocetirizineは、アレルギー反応時に生体内で放出されるヒスタミンと呼ばれる物質の作用を遮断する抗ヒスタミン薬である。
- 両薬とも錠剤と内服液剤があり、毎日1回服用する。
- Cetirizineおよびlevocetirizineの使用に伴ってよくみられる副作用には、疲労、傾眠状態、咽喉痛、咳嗽、ドライマウス、鼻出血、発熱、下痢、嘔吐がある。
- 2022年に米国の院外薬局で、cetirizineおよびlevocetirizineの処方が推定2,680万件調剤され、その65%(n=1,750万)はOTC薬で、35%(n=930万)は処方箋薬であった<sup>1)</sup>。さらに米国の小売薬局では、cetirizineおよびlevocetirizineのOTC製品が消費者により推定6,270万パッケージ購入された (POS取引<sup>H</sup>データによる)<sup>2)</sup>。

#### ◇医療従事者向け詳細情報

- FDAは、抗ヒスタミン・アレルギー薬のcetirizineまたはlevocetirizineを長期使用後に中止した患者で、重度のそう痒症が発現することがあると警告している。このそう痒症は、これらの医薬品を毎日、通常は少なくとも数カ月間、多くは数年間使用している患者で報告されている。これらの医薬品の使用を開始する前は、このようなそう痒は生じていなかった。
- そう痒症は、cetirizineまたはlevocetirizineを、処方箋薬かOTC薬かを問わず、長期間毎日使用してから中止後、数日以内に発現していた。
- 患者に対し、cetirizineまたはlevocetirizineの使用中止後に重度のそう痒症を発現した場合には連絡するよう、予め助言すること。
- このような薬剤の使用中止後のそう痒症に対して有効性が評価された治療法はまだない。当該医薬品の使用を再開した患者の多くで症状が消失し、また再開後に用量を漸減した患者の一部でも症状が消失した。
- 医療従事者は、cetirizineもしくはlevocetirizineを処方または推奨する際、長期の使用を予定している場合は特に、それらの使用中止後にそう痒症が発現するリスクについて患者と

<sup>F</sup> 米国では1995年12月に[‘Zyrtec’]の製品名で経口用の処方箋薬が承認され(処方箋薬としては現在販売されていない)、2007年11月にOTC薬が承認された。

<sup>G</sup> 米国では2007年5月に[‘Xyzal’]の製品名で経口用の処方箋薬が承認され、2017年1月にOTC薬が承認された。

<sup>H</sup> point-of-sale transactions

話し合うべきである。患者がcetirizineまたはlevocetirizineのOTC薬を使用中である旨を伝えた場合にも、このリスクについて話し合うべきである。

- FDAは、cetirizineまたはlevocetirizineの処方箋薬を長期に使用してから中止後にそう痒症が発現するリスクについて、両薬の処方情報<sup>I</sup>に警告を追加しているところである。
- またFDAはcetirizineまたはlevocetirizineのOTC薬の製造業者に対し、それらの使用中止後にそう痒症が発現し得るとい警告を薬剤情報ラベルに追加するよう要求する予定である。FDAは、今後追加情報が得られれば、さらなる対応を行う予定である。
- FDAが医薬品の使用に伴う安全性問題を追跡できるように、cetirizine, levocetirizine, または他の医薬品に関わる副作用をFDA MedWatchプログラム<sup>J</sup>に報告すること。

#### ◇データの要約

FDAは、2017年4月25日～2023年7月6日のFDA有害事象報告システム(FAERS)<sup>K</sup>データベースにおいて、cetirizine (n=180), levocetirizine (n=27), または両薬 (n=2) による治療を中止した後のそう痒症の症例を世界全体で209例(米国症例は197例)特定した。209例すべてについて、同薬の使用中止とそう痒症の発現との間に時間的関連がみとめられ、発現までの時間の中央値は2日(範囲:1～5日)であった。これらの報告症例の87%(n=182)は同薬の使用患者からの報告で、その中には医療従事者と名乗った人が自身の症状を報告したもの6例が含まれていた。患者から薬剤の使用期間が報告されていた106例のそう痒症のうち、92%近く(n=97)では使用期間が3カ月を超えており、このタイムフレームがリスク予測因子である可能性が示唆される。Cetirizineまたはlevocetirizineの使用中止後にそう痒症が発現した症例において、同薬を中止するまでの使用期間は中央値33カ月(範囲:1週間～23年)であった。同薬の使用期間が長くなるほどそう痒症の症例数は増加しており、長期使用がこの有害反応のリスクを高める可能性を示唆している。報告の多くで、同薬の使用中止後のそう痒症は身体の多くの部位に生じ、患者の生活の質と機能的能力に重大な影響を及ぼしたと記載されている。重篤な転帰には、例えば「臥床状態に至るほどの衰弱性のそう痒」<sup>L</sup>と報告されているような活動・動作障害<sup>M</sup>(n=48)、入院(n=3)、自殺念慮または自傷念慮(n=2)が含まれていた。患者が同薬の使用再開を1回以上試みた後に再び中止したと報告していた93例中の92例で、そう痒症が再発していた。79例中71例(90%)では同薬の使用再開によりそう痒症が消失し、同薬の使用再開後に用量を漸減する方法を試した患者24人中9人(38%)で症状が消失した。

<sup>I</sup> 医薬品の処方情報は下記サイトで検索できる。

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>J</sup> MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program 詳細は下記サイトを参照。

<https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program> (訳注)

<sup>K</sup> FDA Adverse Event Reporting System 詳細は下記サイトを参照。

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

<sup>L</sup> “debilitating itching to the point of being bed-ridden”

<sup>M</sup> disability

## 関連資料

- 1) IQVIA National Prescription Audit (NPA) database. Data year 2022. Data extracted August 2024. IQVIA home page available at <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/available-iqvia-data>
- 2) IQVIA Consumer Health Insights and Private-Label Ingredient-Level Report. Data year 2022. Data extracted September 2023. IQVIA home page available at <https://www.iqvia.com/library/fact-sheets/iqvia-consumer-health-market-insights>

## 関連情報

- [Know Which Medication Is Right for Your Seasonal Allergies](#)
- [Allergy Relief for Your Child](#)
- [The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective](#)
- [Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines](#)

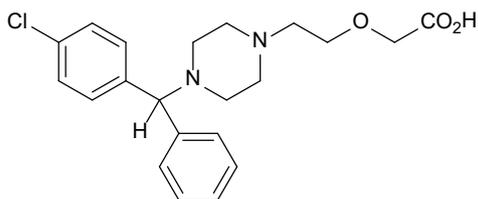
---

## 薬剤情報

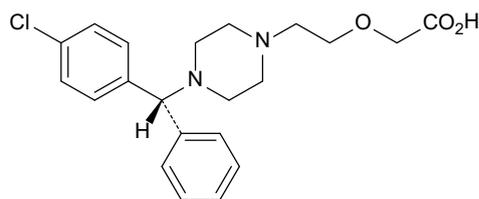
◎Cetirizine〔セチリジン塩酸塩, Cetirizine Hydrochloride (JP), ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬(第二世代), アレルギー性疾患治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Levocetirizine〔レボセチリジン塩酸塩, Levocetirizine Hydrochloride, ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬(第二世代), アレルギー性疾患治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※CetirizineのR-エナンチオマー



Cetirizine



Levocetirizine

Vol.23 (2025) No.14 (07/03) R02

【 英MHRA 】

●チオプリン製剤:妊娠性肝内胆汁うっ滞

**Thiopurines and intrahepatic cholestasis of pregnancy**

**Drug Safety Update volume 18, issue 10 May 2025**

通知日:2025/05/15

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/thiopurines-and-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6825b71d85c0250741b014a1/DSU\\_Thiopurines\\_and\\_intrahepatic\\_cholestasis\\_of\\_pregnancy\\_-\\_FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6825b71d85c0250741b014a1/DSU_Thiopurines_and_intrahepatic_cholestasis_of_pregnancy_-_FINAL.pdf)

(抜粋)

◇要約

妊娠性肝内胆汁うっ滞(ICP)は、azathioprine製品による治療を受けた患者においてまれに報告されており、チオプリンの薬剤クラスに属する医薬品 (azathioprine, mercaptopurine, tioguanine) すべてに該当するリスクと考えられている。チオプリン製剤に関連した妊娠時胆汁うっ滞<sup>A</sup>は、非薬剤性の妊娠時胆汁うっ滞と比較して妊娠のより早期に発現する可能性があり、上昇した胆汁酸値は ursodeoxycholic acidを用いても低下しない場合がある。

◆医療従事者向け助言

- 妊娠時胆汁うっ滞がazathioprineによる治療に関連してまれに報告されている。
- このリスクは、他のチオプリンクラスの医薬品 (mercaptopurine, tioguanine) にも該当すると考えられている。
- チオプリン製剤関連の妊娠時胆汁うっ滞は、非薬剤性の妊娠時胆汁うっ滞と比較して妊娠のより早期に発現する可能性があり、ursodeoxycholic acidへの反応性が不良なことがある。
- チオプリン製剤の使用中止または用量減量によって、肝機能検査値が改善する可能性がある。
- チオプリン製剤を使用している妊娠中の患者においては、ICPの徴候・症状を常に監視し、懸念があれば、患者の免疫抑制療法を管理している臨床医と話し合い、また必要に応じて肝臓専門医に相談すること。
- 妊娠時胆汁うっ滞が発現した場合には、適切な対処法を決定するためにそれぞれの症例に応じた評価が必須である。チオプリン製剤の使用継続と使用中止、それぞれのリスクとベネフィットを比較して検討すること。
- ICPを発現した患者においては、血清胆汁酸値を測定し、特に自然早産(血清胆汁酸値  $\geq 40 \mu\text{M}$ )や死産(非空腹時の血清胆汁酸値  $\geq 100 \mu\text{M}$ )のリスクが高い妊娠を特定すること。

---

<sup>A</sup> cholestasis of pregnancy

## ◆医療従事者から患者に伝えるべき助言

- 発疹を伴わない激しいそう痒, 悪心, 食欲喪失など妊娠時胆汁うっ滞の症状が発現した場合は, 直ちに医師または助産師に相談すること。
- 医師または助産師からの指示がない限り, 使用している医薬品を中止しないこと。



## ◇背景

チオプリン製剤には, azathioprine, 6-Mercaptopurine, thioguanine (別名: tioguanine) がある。これらの医薬品は, 抗がん薬(主に白血病)としての適応で用いられ, また炎症性疾患〔炎症性腸疾患 (IBD) など〕の治療, および臓器移植後の移植片生着率向上のための免疫抑制も適応とする。

妊娠中のチオプリン製剤の使用は, 個々の患者について慎重なベネフィット/リスク評価が行われた場合に限定すべきである。

妊娠性肝内胆汁うっ滞 (ICP) を発現するリスクは, 科学文献に記載された少数の症例報告から特定されている。Azathioprine および mercaptopurine による治療を受けていた妊娠中の患者の一部で ICP が報告されており, チオプリン製剤が利用する代謝経路は類似していることから, このリスクはチオプリンクラスの医薬品 (azathioprine, mercaptopurine, tioguanine) すべてに適用されると考えられている。

背景情報として, チオプリン誘発性の ICP の発現頻度は, 非チオプリン誘発性の ICP (発現頻度は妊娠 150 例につき約 1 例) よりはるかに低いと考えられている。

症例は主として, IBD の治療を受けている患者, または臓器移植を受けた患者において報告されている。多くの場合, チオプリン製剤の使用に伴う ICP は, 典型的な非薬剤性の ICP に比べて妊娠のより早期に発現する。また一部の症例では ursodeoxycholic acid を使用しても胆汁酸値が低下しなかった。しかしながら, チオプリン製剤の使用を中止すると胆汁酸と肝機能の値が改善した症例もあった。

報告症例には重篤なものも多く, 胎児死亡に至った例もあった。しかしながら, 報告バイアスのため, 重篤症例の報告が多くなっている可能性がある。

早期診断およびチオプリン製剤の使用中止または用量減量により, 胎児への有害作用を最小化できる可能性がある。ICP の診断が確定したときは, チオプリン製剤の母体へのリスクおよび ICP の胎児への影響と比較した上で, 原疾患の治療によって得られる重要なベネフィットについて徹底的な評価を行うべきである。

ICP 患者では, 血清胆汁酸を測定して, 特に自然早産 (血清胆汁酸値  $\geq 40 \mu\text{M}$ ) や死産 (非空腹時の血清胆汁酸値  $\geq 100 \mu\text{M}$ ) のリスクが高い妊娠を特定すること。

患者には, 発疹を伴わない激しいそう痒, 悪心, 食欲喪失などの ICP の徴候・症状に留意するように予め伝えておき, これらの症状が現れた場合は直ちに医療従事者の助言を求めるよう勧めるべきである。

## 関連情報

- 成人の炎症性腸疾患管理に関する英国消化器学会のコンセンサスガイドライン<sup>B</sup>
- 妊娠中および授乳中の医薬品処方に関する英国リウマチ学会のガイドライン:リウマチ性疾患における免疫調節薬およびコルチコステロイド<sup>C</sup>

---

## 参考情報

※2024年4月29日付で米国 FDA から本件に関連した情報が発表されている。

FDA alerts health care professionals of pregnancy problems associated with thiopurines

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-pregnancy-problems-associated-thiopurines>

## ◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【シンガポールHSA】

[Vol.16 No.14 \(2018/07/11\) R03](#)

「2017年の医薬品有害事象報告の解析」

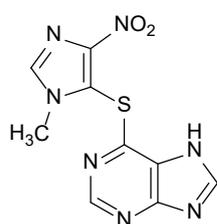
---

<sup>B</sup> British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [https://gut.bmj.com/content/68/Suppl\\_3/s1](https://gut.bmj.com/content/68/Suppl_3/s1)

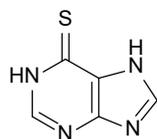
<sup>C</sup> British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids  
<https://academic.oup.com/rheumatology/article/62/4/e48/6783012>

### 薬剤情報

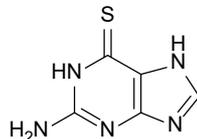
- ◎Azathioprine〔アザチオプリン(JP), 代謝拮抗薬(プリン代謝拮抗薬)]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Mercaptopurine〔{メルカプトプリン水和物, Mercaptopurine Hydrate (6-MP)} (JP), 代謝拮抗薬(プリン代謝拮抗薬)]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Tioguanine〔Thioguanine (USP), 代謝拮抗薬(プリン代謝拮抗薬)]海外:発売済
- ◎Ursodeoxycholic acid〔ウルソデオキシコール, 催胆薬, 肝機能改善薬]国内:発売済 海外:発売済



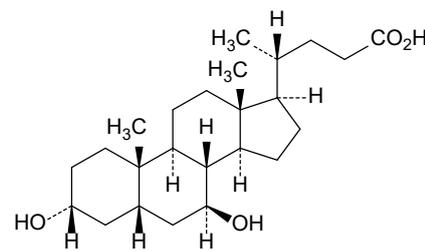
Azathioprine



Mercaptopurine



Tioguanine



Ursodeoxycholic acid

以上

---

### 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子