医薬品安全性情報 Vol.10 No.18（2012/08/30）

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

目　次

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html

I. 各国規制機関情報

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

- Codeine：扁桃摘出術/アデノイド切除術後の小児での，まれではあるが生命を脅かす有害事象や死亡の可能性.....2

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

- Drug Safety Update Vol. 5, No. 12, 2012
  - Dabigatran［‘Pradaxa’］：重篤な出血のリスク―禁忌の明確化と腎機能モニタリングへの注意喚起 6
- Panitumumab［‘Vectibix’］：致死性および生命を脅かす感染性合併症（壊死性筋膜炎など重度の皮膚反応）.....9

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Medicines Safety Update Vol.3 No.4; 2012
  - Paracetamol：偶発的な肝毒性 11
- DAEN（有害事象報告データベース）による情報提供 13

注 1）［‘○○○’］の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2）医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.10（2012） No.18（08/30）R01

【 米 FDA 】

•Codeine：扁桃摘出術/アデノイド切除術後の小児での，まれではあるが生命を脅かす有害事象や死亡の可能性

Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoidectomy may lead to rare, but life-threatening adverse events or death

Drug Safety Communication

通知日：2012/08/15

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm313631.htm

（抜粋）

FDAは，閉塞性睡眠時無呼吸症候群のため扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術*[1]を受け，codeineを鎮痛薬として使用した後に重篤な有害作用を発現，または死亡した小児に関する報告をレビュー中である。先頃医学文献で，小児での死亡3例と，非致死性であるが生命を脅かす呼吸抑制1例が発表された[1,2]（「データの要約」参照）。これらの小児（2～5歳）には，体内でcodeineを致死量または生命を脅かす量のモルヒネに変換する能力があったことが，遺伝的エビデンスとして示されていた。これらの小児に投与されていたcodeineの用量はすべて，通常の治療用量内であった。

…… Codeineについて ……

- 軽度～やや重度（mild to moderately severe）の疼痛の治療に用いるオピオイド系鎮痛薬
- 通常他の医薬品との併用で，咳嗽の緩和にも用いる。
- 単一成分製剤，acetaminophenやaspirinとの合剤，および一部の咳止めやかぜ薬の成分として市販されている。

……

摂取されたcodeineは，チトクロムP450 2D6（CYP2D6）と呼ばれる酵素によって肝臓でモルヒネに変換される。一部の人はこの酵素活性が高くなるDNA変異をもち，他の人よりcodeineをモルヒネに変換する速度が速く，変換割合も高い。このようなultra-rapid metabolizerでは，codeineの摂取後，モルヒネの血中濃度が通常より高くなる可能性が大きい。モルヒネが高濃度になった場合，致死性となり得る呼吸困難が生じることがある。扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術の後にcodeineを使用した場合，ultra-rapid metabolizerである小児では，呼吸困難や死亡のリスクが上昇する可能性がある。Ultra-rapid metabolizerの割合は一般に100人あたり1～7人と推定されるが，人種/民族によっては100人あたり28人にのぼることがある**（表1）**。

FDAは，codeineを使用した小児での偶発的過量摂取や死亡の追加例がないか，他の種類の疼痛（他のタイプの外科手術や処置の後の疼痛など）の治療中にもこのような有害事象が起こっていないか調べるため，現在codeineの安全性レビューを行っている。

医療従事者は，小児にcodeineを使用した場合，特に閉塞性睡眠時無呼吸症候群のため扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受けた小児にcodeineを使用した場合のリスクを認識すべきである。Codeine含有医薬品を処方する場合，頓用とし（1日に何回という決まった時間ごとの投与ではなく），最低有効量で最短期間とすべきである。

患者の親と介護者は，小児に異常な眠気，錯乱，呼吸困難，あるいは喘鳴（noisy breathing）がみられた場合，それらは過量摂取の徴候であるため，直ちに医師の診察を受けさせること。

FDAはレビューの完了後，さらに詳細な情報を提供する予定である。

◆患者の親と介護者向け追加情報

- Codeineは通常，頓用として処方される。必要がない限り，codeineを定期的に小児に使用してはならない。一日に6回を超えて使用してはならない。

◆医療従事者向け追加情報

- 閉塞性睡眠時無呼吸症候群のため扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受け，鎮痛薬としてcodeineを使用した小児で，死亡や生命を脅かす有害事象が発生している。このタイプの小児は，codeineなどのチトクロムP450 2D6（CYP2D6）の基質に関してultra-rapid metabolizerであったというエビデンスがある。
- Codeine含有医薬品を処方する場合，必要時のみ，最低有効量を最短期間使用すること（1日何回という決まった時間ごとの投与ではなく）。
- 患者の親や介護者に対し，モルヒネ毒性の徴候の見極め方を教え，小児がそれらの徴候を示した場合，直ちに医師の診察を受けるよう助言すること。
- 患者のCYP2D6遺伝子型の判定には，FDAの認可を受けた検査が利用できる。
- Ultra-rapid metabolizerの推定人数は，人種/民族により異なる**（表1）**。
- 閉塞性睡眠時無呼吸症候群のため扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受ける小児には，別の鎮痛薬の使用を検討すること。
- Codeineに関わる有害事象を，FDAのMedWatch[A]に報告すること。

◆データの要約

先頃，閉塞性睡眠時無呼吸症候群のため扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受け，鎮痛薬としてcodeineを使用した小児で，死亡3例と，非致死性であるが重度の呼吸抑制1例が報告された。小児の年齢は2～5歳であった。死亡した3例の小児は，チトクロムP450のアイソザイム2D6の基質（codeineなど）に関しultra-rapid metabolizerであったというエビデンスがあり，生命を脅かす症例となった小児は，extensive metabolizerであった。これらの小児はすべて，通常の治療用量内のcodeineを投与されていた。これらの症例で，モルヒネ毒性の徴候は，codeine使用開始後1～2日以内に発現した。死亡した小児3例の死後検査で[1,2]，モルヒネ血中濃度が通常の治療濃度[3]よりかなり高かったことが判明した。

[A] MedWatch Onlineのサイト https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm

表 1:各人種/民族での ultra-rapid metabolizer（CYP2D6）の割合

人種/民族集団	UM の遺伝子型/表現型 （活性上昇に関連する遺伝的変異）	割合 % （UM/総人数）
アフリカ人/エチオピア人 [4]	UM（活性型遺伝子が重複）	29%（35/122）
アフリカ系アメリカ人 [5, 6]	UM（3 つの活性型遺伝子が重複）	3.4%（3/87） 6.5%（60/919）
アジア人 [7, 8, 9]	UM（活性型遺伝子が重複）	1.2%（5/400） 2%
白人 [5, 6]	UM（3 つの活性型遺伝子が重複）	3.6%（33/919） 6.5%（18/275）
ギリシャ人 [10]	UM（活性型遺伝子*2 が重複）	6.0%（17/283）
ハンガリー人 [11]	UM（活性型遺伝子が重複）	1.9%
北欧人 [10, 12]	UM（活性型遺伝子が重複）	1～2%

UM = ultra-rapid metabolizer　CYP2D6 = チトクロム P450 2D6

文 献

1） Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 2009;361:827-8.

2） Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012;129:e1343-7.

3） Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth* 2002;89:839-45.

4） Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:441-6.

5） Kohlrausch FB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Gesteira A, Barros F, et al. Molecular diversity at the CYP2D6 locus in healthy and schizophrenic southern Brazilians. *Pharmacogenomics* 2009;10:1457-66.

6） Gaedigk A, Fuhr U, Johnson C, Bérard LA, Bradford D, Leeder JS. CYP2D7-2D6 hybrid tandems: identification of novel CYP2D6 duplication arrangements and implications for phenotype prediction. *Pharmacogenomics* 2010;11:43-53.

7） Ji L, Pan S, Marti-Jaun J, Hänseler E, Rentsch K, Hersberger M. Single-step assays to analyze CYP2D6 gene polymorphisms in Asians: allele frequencies and a novel *14B allele in mainland Chinese. *Clin Chem* 2002;48:983-8.

8） Johansson I, Oscarson M, Yue QY, Bertilsson L, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Genetic

analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol* 1994;46:452-9.

9） Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Ther Drug Monit* 2006;28:382-7..

10）Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavridou A, Manolopoulos VG. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:419-26.

11）Rideg O, Háber A, Botz L, Szücs F, Várnai R, Miseta A, Kovács GL. Pilot study for the characterization of pharmacogenetically relevant CYP2D6, CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms in the Hungarian population. *Cell Biochem Funct* 2011;29:562-8.

12）Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6（CYP2D6）: clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics* J 2005;5:6-13.

関連情報

- FDAのcodeine関連情報サイト:
  http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118108.htm

---

参考情報

＊1:扁桃とアデノイド:アデノイドとは，咽頭扁桃（鼻の奥にある）のこと。のどの入り口には，口蓋扁桃，咽頭扁桃，舌扁桃といったリンパ組織があり，免疫の一部を担っている。口蓋扁桃や咽頭扁桃は乳児期/小児期に肥大し，肥大の程度が大きいと上気道が閉塞して睡眠時無呼吸症候群を起こすことがある。

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.22（2011/01/20），【カナダHealth Canada】Vol.6 No.23（2008/11/13），【米FDA】Vol.6 No.13（2008/06/26），【米FDA】Vol.5 No.19（2007/09/20）

薬剤情報

◎Codeine〔コデインリン酸塩水和物，Codeine Phosphate Hydrate（JP15），麻薬性鎮咳薬，鎮痛薬〕
国内:発売済　海外:発売済

Vol.10（2012） No.18（08/30）R02

【 英 MHRA 】

•Dabigatran［‘Pradaxa’］:重篤な出血のリスク―禁忌の明確化と腎機能モニタリングへの注意喚起

Dabigatran （Pradaxa▼）: risk of serious haemorrhage - contraindications clarified and reminder to monitor renal function

Drug Safety Update Vol. 5, No. 12, 2012

通知日:2012/07/27

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON175429

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con175452.pdf

Dabigatranには出血のリスクがあるため，重大な大出血リスクを伴う状況での同薬の使用は禁忌である（下記参照）。また，dabigatranは現在，dronedaroneとの併用，他の抗凝固薬との併用（dabigatranと他の治療薬との切り替え時は除く），静脈内カテーテルまたは動脈内カテーテルの開存性維持のための未分画ヘパリンとの併用も禁忌となっている。

さらに，腎不全患者でのdabigatran使用が大幅に増加しているため，dabigatranの使用を開始する前に，すべての患者で腎機能を評価すべきであり，75歳以上の患者や，腎機能低下が疑われる患者では，最低年1回は腎機能評価を行うべきである。

◇ ◇ ◇

Dabigatran［‘Pradaxa’］は，遊離トロンビンおよびフィブリン結合トロンビンの可逆的阻害薬であり，トロンビン誘導血小板凝集を可逆的に阻害する。待機的な人工股関節置換術や人工膝関節置換術を受けた成人での静脈血栓塞栓症の一次予防を適応として（220 mg/日），また非弁膜症性心房細動に加え 1 つ以上の心血管リスク因子をもつ成人患者での脳卒中と全身性塞栓症の予防を適応として（300 mg/日），販売承認を受けた。

出血はdabigatranの使用に伴いよくみられる有害反応である。臨床試験（第III相RELY試験 [A]など）や市販後調査から得られた結果を含め，dabigatranに伴う出血リスクについて世界的規模のデータをレビューした結果，出血リスクの最小化策に関して詳細な情報と明確な助言を提供するに至った。

◇禁忌および警告に関する最新の助言

- Dabigatranは，以下のような重大な出血リスクを伴う臨床状態での使用は禁忌である。
  - 消化管潰瘍（現在または最近）

[A] Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy（RE-LY） Randomized Trial
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700854

- 悪性新生物
- 脳または脊髄の損傷（最近）
- 脳，脊髄，または眼の手術（最近）
- 頭蓋内出血（最近）
- 食道静脈瘤
- 動静脈奇形
- 血管瘤
- 脊髄内および脳内の主要な血管の異常

- 大出血のリスクのあるその他の状態の患者（dabigatranによる治療は禁忌ではない）についても，dabigatran使用開始のベネフィットとリスクを慎重に考慮すべきである。
- Dabigatranと，dronedaroneもしくは他の抗凝固薬との併用や（dabigatranと他の治療薬との切り替え時は除く），静脈内カテーテルまたは動脈内カテーテルの開存性維持のための未分画ヘパリンとの併用は禁忌である。
- 抗血小板薬との併用は，dabigatranによる大出血のリスクをほぼ倍増させるため，dabigatranの使用開始前に慎重なベネフィット/リスク評価を行うべきである。

◇Dabigatranと他の治療薬との切り替えに関する助言

- Dabigatranに切り替える場合，dabigatranの初回投与は，それまでの治療薬の次回投与予定時の0～2時間前に行うか，またはそれまでの治療薬の継続的使用を中止したときに行うべきである。
- Dabigatranから非経口抗凝固薬に切り替える場合，新旧の治療の間隔を12～24時間（治療の適応による）空けることを推奨する。
- 心房細動を有する患者がdabigatranからwarfarinに切り替える場合，warfarinの開始時はクレアチニン・クリアランス（CrCL）によって調整すべきである。

  CrCL が 50 mL/分以上の場合，dabigatran を中止する 3 日前に warfarin を開始する。

  CrCL が 30～50 mL/分未満の場合，dabigatran を中止する 2 日前に warfarin を開始する。
- Warfarinからdabigatranに切り替える場合，warfarinを中止して患者のINR[B]が2.0未満まで下がれば，直ちにdabigatranを開始することができる。

◇腎機能モニタリングの重要性への注意喚起

- Dabigatran使用患者の腎機能モニタリングの重要性については，以前にも助言を行った。腎不全患者ではdabigatranの全身曝露量が大幅に増加する（Drug Safety Update 2011年12月号を参照[C]）。

[B] International Normalized Ratio：国際標準比（訳注）

[C] http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON137771

- Dabigatranの使用を開始する前に，すべての患者について腎機能を評価すべきであり，75歳以上の高齢患者や腎機能低下が疑われる患者では，さらに最低年1回評価を行うべきである。Dabigatranは重度の腎障害（クレアチニン・クリアランスが30 mL/分未満）の患者には禁忌である。

◇医療従事者向けの新たな助言と情報

- Dabigatranには特異的な拮抗薬がないため，抗凝固作用が過剰となり，治療の中断が必要になることがある。
- 合併症としての出血事象が生じた場合にはdabigatranの使用を中止し，出血源を調べなければならない。十分な利尿を維持し，臨床医が必要と判断した場合，外科的止血や輸血を行うべきである。
- 重篤な出血の場合にはさらなる処置が検討されることがある。例えば，活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤，遺伝子組換え第VIIa因子製剤，凝固第II，第IX，第X因子濃縮製剤，あるいは必要に応じて血小板濃縮製剤などを用いる。出血を防ぐための薬剤の投与後は凝固検査が不正確になる場合があり，依然として測定値が高いことがある。これらの結果を解釈する場合には注意しなければならない。

関連情報

※禁忌および使用上の注意の全文と，改訂されたdabigatranの製品情報は，下記URLの製品概要を参照。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

参考情報

※EMAからも，2012年7月19日付で本記事と同様の通知が行われた。下記URLを参照。
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500130142.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.09（2012/04/26），【米FDA】Vol.10 No.02（2012/01/19），【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.21（2011/10/13）

薬剤情報

◎ Dabigatran〔ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩，Dabigatran Etexilate Methanesulfonate（JAN），抗血液凝固薬，直接トロンビン阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.10（2012） No.18（08/30）R03

【 英MHRA 】

•Panitumumab［‘Vectibix’］:致死性および生命を脅かす感染性合併症（壊死性筋膜炎など重度の皮膚反応）

Direct Healthcare Professional Communication on the association of panitumumab（Vectibix▼）with life-threatening and fatal infectious complications of severe skin reactions including necrotising fasciitis.

Information sent to healthcare professionals in July about the safety of medicines

通知日:2012/07/31

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON175477

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con175480.pdf

（Web掲載日:2012/07/13）

◆Amgen社からの医療従事者向け情報

◇要 旨

- Panitumumab［‘Vectibix’］による治療を受けている患者で，重度の皮膚反応（グレード3）が高い頻度で報告されている。
- ［‘Vectibix’］で治療を受けた患者で，壊死性筋膜炎*1が5例（うち3例は致死性）報告されている。
- ［‘Vectibix’］による治療中に重度の皮膚反応が発現した患者や，皮膚反応が増悪した患者に対しては，続発性の炎症または感染症（蜂巣炎，敗血症，壊死性筋膜炎など）に注意してモニターし，適切な治療を迅速に開始すべきである。
- 重度または生命を脅かす炎症性または感染性の合併症が皮膚毒性として発現した場合には，［‘Vectibix’］の使用を控えるか中止すること。

本情報は，欧州EMAの合意を得て提供するものである。

◇安全性への懸念に関する追加情報

［‘Vectibix’］は，野生型の*KRAS*遺伝子を有する転移性結腸直腸癌の患者への下記の治療を適応とする。

- FOLFOX[A]との併用による一次治療
- フッ化ピリミジン系薬ベースの一次化学療法（irinotecanを除く）を受けた患者に対するFOLFIRI[B]との併用による二次治療

[A] folinic acid，fluorouracil，oxaliplatin
[B] folinic acid，fluorouracil，irinotecan

- フッ化ピリミジン系薬，oxaliplatin，およびirinotecanを含む化学療法が奏効しなかった後の単独療法

重度の皮膚反応（グレード3）は，［‘Vectibix’］を単独で，あるいは化学療法との併用で使用した場合に高頻度で起こることが知られている。

皮膚反応には，まれではあるが皮膚壊死（製品情報に記載）も含まれる。中には，［‘Vectibix’］への重度の皮膚反応の後に，生命を脅かす感染性合併症（蜂巣炎，敗血症，壊死性筋膜炎など）が発現した場合もあった。

臨床研究や市販後報告をレビューした結果，［‘Vectibix’］治療に関連した壊死性筋膜炎5例を特定した。壊死性筋膜炎5例のうち3例は致死性で，2例は生命を脅かすものであった。

壊死性筋膜炎の症例はすべて，進行した転移性疾患で起こり，骨髄抑制および/または創傷治癒不良を伴う多剤併用化学療法が関与していた。患者5人のうち4人はoxaliplatinベースの化学療法との併用で［‘Vectibix’］による治療を受けていた（うち2人はこの併用療法に加えbevacizumabも投与されていた）。1人はirinotecanベースの化学療法との併用で［‘Vectibix’］を投与されていた。

［‘Vectibix’］の製品情報は，壊死性筋膜炎のリスク情報を追加して改訂された。

参考情報

＊1：壊死性筋膜炎：発熱などの全身症状を伴う皮膚軟部組織の重症感染症。皮膚の壊死が急速に拡大し重篤に陥りやすい。

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.10 No.01（2012/01/06），Vol.8 No.12（2010/06/10）

薬剤情報

◎Panitumumab〔パニツムマブ（遺伝子組換え），Panitumumab（Genetical Recombination）（JAN），抗ヒトEGFRモノクローナル抗体，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.10（2012） No.18（08/30）R04

【 豪 TGA 】

•Paracetamol：偶発的な肝毒性

Accidental paracetamol poisoning

Medicines Safety Update Vol.3 No.4; 2012

通知日：2012/08/01

http://www.tga.gov.au/hp/msu-2012-04.htm#paracetamol

Paracetamol を意図的に過量服用した場合の肝毒性はよく知られている。しかし，paracetamol の肝毒性は，偶発的な過量投与や通常用量での使用など，他の状況でも起こり得る。

◇ ◇ ◇

◇治療用量での paracetamol による肝毒性

急性肝不全患者 662 人を対象とした研究[1)]では，275 人がparacetamolによる重度の肝毒性症例であった。その 275 例のうち 131 例（48%）は意図しない過量服用の結果であり，19 例（7%）では推奨された 1 日最大用量である 4 gを超えていなかった[A]。

45 歳の女性が，paracetamol を治療用量で投与された後，paracetamol による致死的な肝不全を発症した。この患者は亜急性腸閉塞で入院中であったが，paracetamol 1g を 1 日 4 回，8 日間投与されており，その間絶食していた。

Paracetamol による肝毒性のリスク因子は，絶食，日常的な過度のアルコール摂取，チトクロム P450（CYP）2E1 を誘導する薬物（エタノールなど）との併用などである。Paracetamol は通常，肝臓で抱合代謝され，尿中に排泄される。ごく一部の paracetamol は，CYP 2E1 および 3A4 により肝毒性をもつ化合物 N-acetyl-p-benzoquinone imine（NAPQI）に変換される。その後 NAPQI はグルタチオン抱合されて尿中に排泄される。長期的絶食は，グルタチオンなどの抱合に必要な物質を枯渇させ，NAPQI の増加をもたらす[1,2)]。

◇偶発的過量投与

胃の運動不全症候群の既往を有する慢性栄養不良の 3 歳男児が，発熱と嘔吐で入院した。男児は経口製剤に忍容性がなく，paracetamol 静注製剤［‘Perfalgan’］150 mg（15 mL）を処方されたが，mg と mL の混同があったため，実際には 150 mL（1500 mg）を単回投与された[3)]。男児は一過性肝毒性を発現したが，N-acetylcysteine による治療が奏効した。このような投薬過誤を防ぐため，新生児や幼児では特に，処方時に投与量（液量）を mL で指定すること[4)]。

Paracetamol の経口製剤と静注製剤の併用も，肝毒性の原因となる。Paracetamol 投与時に，他

[A] 8 月 22 日付で，原文のこのパラグラフに誤りがあったとの記事が TGA の web に掲載されたため，訂正後の内容に差し替えた（安全情報部）。訂正を伝える記事は，下記のサイトを参照。
http://www.tga.gov.au/newsroom/media-2012-msu-erratum-120822.htm

の paracetamol 含有医薬品を使用していないか確認することが望ましい。

◇医療従事者向け情報

Paracetamol の過量投与の管理に関するオーストラリアのガイドラインには，治療に用いる最新のノモグラム，推奨する検査，N-acetylcysteine の投与法などが記載されている [2)]。

文 献

1） Larson AM, Polson J, Fontana RF, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.

2） Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA; Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2008;188:296-301. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312195

3） Berling I, Anscombe M, Isbister GK. Intravenous paracetamol toxicity in a malnourished child. *Clin Toxicol* (Phila) 2012;50:74-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115056

4） Dear Healthcare Professional Letter. Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd. 2012 May.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.10 No.10（2012/05/10）ほか，【NZ MEDSAFE】Vol.9. No.14（2011/07/07），【米 FDA】Vol.9 No.04（2011/02/17）

薬剤情報

◎Paracetamol〔アセトアミノフェン，Acetaminophen（JP15），非ピリン系解熱鎮痛薬〕国内：発売済
海外：発売済
※国内では注射剤は販売されていない。

Vol.10（2012） No.18（08/30）R05

【 豪 TGA 】

•DAEN（有害事象報告データベース）による情報提供

Database of Adverse Event Notifications

Media release, Safety information & education

通知日：2012/08/01

http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/mr-yr12-ck-ck038.htm

http://www.tga.gov.au/safety/daen.htm

◆Media release （抜粋）

2012 年 8 月 1 日より，TGA のデータベースである DAEN（Database of Adverse Event Notification:有害事象報告データベース）へのアクセスが可能となった。TGA は有害事象報告を 1971 年から受けており，DAEN には約 251,000 件の有害事象報告が収載されている。

◆Safety information & education （抜粋）

TGA は，2011 年に医薬品の使用に関連する有害事象報告を 14,000 件以上受けた。これらの報告は，一般国民，一般開業医，その他の医療従事者，医療製品業界など，さまざまな報告元から寄せられた。

DAEN 中の報告は，検索が可能である。有害事象を発現した個人を特定することはできない。プライバシー保護は TGA にとって最重要事項である。

TGA は，TGA の活動の透明性を強化する取り組みの一環として，一般国民に DAEN を公開している。この情報を公開することが，医薬品の適正使用や有害事象報告の促進に役立つことも期待される。

◇DAENの検索 [A]

http://www.tga.gov.au/safety/daen.htm

上記 URL の‘Search the Database of Adverse Event Notifications’から，「有害事象報告は，報告に記載されている医薬品が有害反応の原因であることを示しているわけではない」などの但し書きを了承すると，DAEN 検索画面が表示される。

検索したい医薬品の名称（一般名，商品名）および報告の日付範囲を入力すると，結果が「医薬品の要約」，「報告リスト」の 2 つの形式で表示される。検索結果例を**表 1**，**2** に示す。

[A] DAENの検索方法については，当安全情報部がTGAの関連記事を参照してまとめた（訳注）。関連記事のURL：http://www.tga.gov.au/safety/daen-instructions.htm http://www.tga.gov.au/safety/daen-about-results.htm

表 1：医薬品の要約（Medicine summary）

Results

Number of reports (cases): 40
(Multiple adverse events have been reported for some patients)
Number of cases with a single suspected medicine: 25
(The TGA thinks there is a possibility that the medicine caused the adverse event)
Number of cases where death was a reported outcome: 1
(These reports of death may or may not have been a result of taking a medicine)

MedDRA system organ class[i]	MedDRA reaction term[ii]	Number of cases[iii]	Number of cases with a single suspected medicine[iv]	Number of cases where death was a reported outcome[v]
Nervous system disorders	Dizziness	3	1	0
Gastrointestinal disorders	Nausea	3	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	3	1	0
Renal and urinary disorders	Renal failure acute	3	1	0
Renal and urinary disorders	Renal impairment	3	2	0
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	2	1	0
Renal and urinary disorders	Renal failure	2	2	0
Injury, poisoning and procedural complications	Maternal exposure during pregnancy	2	2	0
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	2	2	0
Vascular disorders	Orthostatic hypotension	2	0	0
Nervous system disorders	Syncope	2	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Bile duct cancer	2	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Angioedema	2	2	0
Nervous system disorders	Headache	2	2	0
Hepatobiliary disorders	Hepatic function abnormal	2	1	0
Metabolism and nutrition disorders	Lactic acidosis	2	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness	2	2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	1	0	0
Cardiac disorders	Myocardial infarction	1	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Abortion spontaneous	1	1	0
Immune system disorders	Anaphylactoid reaction	1	0	0
Nervous system disorders	Lethargy	1	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Leukocytoclastic vasculitis	1	1	0

この要約は，ある医薬品について報告された有害事象をグループごとに示している。その医薬品について最も報告が多かった有害事象を速やかに確認することができる。検索で表示された医薬品は，報告中の有害事象との関連性が疑われてはいるが，その医薬品と有害事象との関連は明確ではない。1 人の患者に 2 つ以上の有害事象が発現することがあるため，各列の合計数は症例総数よりも多い可能性が高い。

項目は，MedDRA 器官別大分類，MedDRA 有害反応用語，症例数，単一の被疑薬が報告されている症例の数，死亡転帰が報告されている症例の数からなる。

表 2：報告リスト（List of reports）

Case number[i]	Report entry date[ii]	Age (yrs)[iii]	Gender[iv]	Medicines reported as being taken[v]	MedDRA reaction terms[vi]
AU00277407	07/01/2011	-	F	• Not specified (Candesartan Cilexetil) - Suspected • Not specified (Frusemide) - Suspected • Not specified (Perindopril) - Suspected • Not specified (Amlodipine) - Not suspected • Not specified (Simvastatin) - Not suspected • Not specified (Warfarin Sodium) - Not suspected	• Cardiac failure congestive • Renal failure acute
AU00277602	13/01/2011	-	M	• Atacand (Candesartan Cilexetil) - Suspected	• Hepatic function abnormal
AU00277869	20/01/2011	-	F	• Atacand (Candesartan Cilexetil) - Suspected	• Back injury • Drug dose omission • Fall • Nightmare • Somnambulism
AU00278841	17/02/2011	1	M	• Not specified (Candesartan Cilexetil) - Suspected • Not specified (Aspirin) - Not suspected	• Rash
AU00278865	18/02/2011	-	F	• Atacand (Candesartan Cilexetil) - Suspected • Voltaren (Diclofenac Sodium) - Not suspected	• Arthralgia • Gait disturbance • Muscle spasms • Muscular weakness
AU00279115	23/02/2011	-	M	• Atacand (Candesartan Cilexetil) - Suspected • Felodil XR10 (Felodipine) - Suspected • Plendil (Felodipine) - Suspected	• Influenza like illness • Myalgia • Pruritus

このリストは，1 症例ごとのデータを時系列で示している。したがって，各症例（匿名化されている）の詳細は，報告収載日順に示されている。「医薬品の要約」よりも詳細な情報が含まれているが，このリストでは，報告が有害事象別にグループ化されていない。

項目は，症例番号，報告収載日，患者の年齢，性別，使用薬（被疑薬，相互作用が疑われる医薬品，有害事象との関連がないと考えられる医薬品），MedDRA 有害反応用語からなる。

◆関連する医薬品安全性情報

【 豪TGA 】Vol.9 No.24（2011/11/24）

以上

連絡先
安全情報部第一室:天沼　喜美子, 青木　良子