

医薬品安全性情報 Vol.11 No.01 (2013/01/08)

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)】

- Ondansetron[‘Zofran’] 静注液 32 mg および ondansetron 混合液:QT 延長のリスクに関する更新情報.....2
- Telaprevir[‘Incivek’]:ペグインターフェロン α および ribavirin との併用での C 型肝炎治療後の重篤な皮膚反応.....4

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- ヒドロキシエチルデンプン含有輸液:レビューを開始6
- 短時間作用型 β 刺激薬: 早産の防止に使用した場合の安全性・有効性評価を EMA が開始8

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- 小児用 OTC 咳止め・かぜ薬:用法を変更10

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.11 (2013) No.01 (01/08) R01

【 米FDA 】

●Ondansetron[‘Zofran’]静注液32 mgおよびondansetron混合液:QT延長のリスクに関する更新情報

Updated information on 32 mg intravenous ondansetron (Zofran) dose and pre-mixed ondansetron products

Drug Safety Communication

通知日:2012/12/04

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330049.htm>

この更新情報は、2012年6月29日付FDA Drug Safety Communication^Aの続報である。

FDAは医療従事者に対し、制吐薬ondansetron hydrochloride[‘Zofran’]32 mgの単回静注は、心臓への重篤なリスクの可能性があるため、今後販売中止とすることを通知する。32 mgの用量は[‘Zofran’]の添付文書から削除された。FDAは現在、ondansetron注射製剤32 mg(先発およびジェネリック医薬品)の市場からの自主回収に向け、当該製品のすべての製造業者と協力している。それらの製品は、ブドウ糖液または塩化ナトリウム液のいずれかとの混合液として、点滴バッグ入りで販売されている(表1)。

2012年6月29日発行のDrug Safety Communicationで、32 mgの単回静注は、死亡に至ることのある心調律異常(トルサード ド ポアント)を引き起こす可能性のあるQT延長リスクのため、使用を避けるべきであると通知した。

Ondansetron 32 mgの単回静注は、化学療法に伴う悪心や嘔吐の予防のため行われてきた。FDAは、前回のDrug Safety Communicationでも伝えているように、化学療法に伴う悪心や嘔吐の予防には、ondansetron 0.15 mg/kgを4時間毎に3回静注するレジメンを引き続き推奨している。体重換算した用量が16 mgを超えた場合、QT延長のリスクが上昇する。したがって、単回静注の用量は16 mgを超えるべきではない。また、ondansetronの経口投与は、化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に引き続き有効である。別の単回静注レジメンについては、現時点ではFDAとして推奨できるほどの情報は得ていない。

FDAは、これらの製品(表1)が2013年初めまでに市場から回収されるものと予想している。FDAは、現在混合液として販売されているondansetron 32 mg静注液の市場撤退により、ondansetron静注液が供給不足になるとは予想していない。32 mg静注液が現市場に占める割合はごくわずかに過ぎないからである。販売・流通データによれば、ondansetron 32 mg混合液の静注点滴バッグは、2012年6月までの12カ月間に製造業者から出荷されたondansetron静注液の販売量(バイアル、バッグなど。小売り、小売り以外を含む)の1%未満であった¹⁾。

^A <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm> 医薬品安全性情報 Vol.10 No.16 (2012/08/02)

表1:米国市場から自主回収されるondansetron製品一覧

一般名	製薬企業	申請番号
Ondansetron Hydrochloride注射液, USP混合液, 点滴静注バッグ (Intravia Plastic Container) 入り	Baxter Healthcare Corporation	NDA 021915
Ondansetron Hydrochlorideとブドウ糖の混合液, 点滴静注バッグ入り	Hospira	ANDA 077348
Ondansetron Hydrochlorideとブドウ糖の混合液, 点滴静注バッグ入り	Teva	ANDA 077480
Ondansetron Hydrochlorideとブドウ糖の混合液, 点滴静注バッグ入り	Bedford Labs	ANDA 078291
Ondansetron Hydrochlorideとブドウ糖の混合液, 点滴静注バッグ入り	Claris Lifesciences	ANDA 078308

参考資料

1) MS Health, IMS National Sales Perspectives July 2011-June 2012. Extracted Nov 2012.

関連情報

・FDAのondansetron[‘Zofran’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm271924.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.10 No.20 (2012/09/27), 【米FDA】Vol.10 No.16 (2012/08/02), Vol.9 No.21 (2011/10/13)

薬剤情報

◎Ondansetron[オンダンセトロン, 5-HT₃受容体拮抗型制吐薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Ondansetron[オンダンセトロン塩酸塩水和物, Ondansetron Hydrochloride Hydrate (JAN), 5-HT₃受容体拮抗型制吐薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.01 (01/08) R02

【 米FDA 】

●Telaprevir[‘Incivek’]:ペグインターフェロンα および ribavirin との併用での C 型肝炎治療後の重篤な皮膚反応

Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin

Drug Safety Communication

通知日:2012/12/19

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm>

FDAは、C型肝炎治療薬のtelaprevir[‘Incivek’]をペグインターフェロンαおよびribavirinと併用([‘Incivek’]併用治療)した患者での重篤な皮膚反応(一部は致死性)の報告を受けた。一部の患者が、発疹と全身症状が悪化・進行した後も[‘Incivek’]併用治療を継続し、死亡したことは重大である。このためFDAは、[‘Incivek’]添付文書の枠組み警告に、全身症状を伴う発疹や進行性の重度発疹を発現した患者では[‘Incivek’]併用治療を直ちに中止しなければならないとの記載を追加する。このような患者では、重篤な皮膚反応に関連する可能性のある他の医薬品についても、使用中止を検討すべきである。典型的な全身症状・徴候には、発熱、悪心、下痢、口内炎や口腔内潰瘍、顔面腫脹(浮腫)、赤目や眼の炎症、肝臓の腫脹や炎症(肝炎)などがある。また、重篤な皮膚反応を発現したすべての患者は、緊急に医療処置を受けるべきである。

…… Telaprevir[‘Incivek’]について ……………

- ・常にペグインターフェロンα, ribavirinと併用しなければならない。
- ・C型肝炎ウイルスNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬であり、ペグインターフェロンα, ribavirinとの併用で、代償性肝疾患を伴う成人における遺伝子型1のC型慢性肝炎(肝硬変の患者、治療歴のない患者、インターフェロンをベースとする治療歴のある患者を含む)の治療を適応とする。

FDAは、[‘Incivek’]をペグインターフェロンα, ribavirinと併用した患者について、中毒性表皮壊死症(TEN)^Bと呼ばれる重篤な皮膚反応の報告2例を日本から受け、うち1例は致死例であった。この致死例では、患者は症状発現後も[‘Incivek’]併用治療を一定期間継続していた(「データの要約」参照)。

[‘Incivek’]の添付文書には、重篤な皮膚反応リスクに関する情報がすでに記載されている。[‘Incivek’]併用治療を受けた患者に、DRESS症候群^Cやスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)^Dなどの重篤な皮膚反応が発現した例が以前に報告されている。重篤な皮膚反応を発現したこれらの患者は入院が必要となり、死亡が報告された例もあった。DRESS症候群の徴候・症状には、発

^B toxic epidermal necrolysis

^C drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (好酸球の増加と全身症状を伴う薬疹)

^D Stevens-Johnson syndrome

疹、発熱、顔面腫脹、臓器の病変(肝炎など)が含まれる。好酸球増加症がみられた場合とみられない場合があった。SJSの徴候・症状には、発熱、皮膚や粘膜の病変、眼や口唇の潰瘍などがある。

TEN, DRESS症候群, SJSは、種類は異なるがいずれも重篤な皮膚反応であり、区別が難しいことがある。患者にこれらの重篤な皮膚反応のいずれかが発現した場合、医療従事者は[‘Incivek’]併用治療で用いる3剤すべての使用を直ちに中止する必要がある、患者は緊急の医療処置を受けるべきである。また、重篤な皮膚反応との関連が考えられる他の医薬品の使用中止も検討すべきである。

[‘Incivek’]の製造業者であるVertex Pharmaceuticals社は、販売承認時に、[‘Incivek’]併用治療に伴う重篤な皮膚反応に関連する因子を遺伝子解析により調査することに同意した。この調査の目的は、このような重篤な皮膚反応が、患者の遺伝子構造と関連するかを明らかにすることであった。

◇医療従事者向けの追加情報

- ・[‘Incivek’]併用治療に伴い発疹が現れる可能性を患者が認識していることを確認し、重度の皮膚反応の徴候・症状および受診すべき場合について患者に説明すること。
- ・重篤な皮膚反応が生じた場合、[‘Incivek’]併用治療で用いる3剤すべて([‘Incivek’], ペグインターフェロン α , ribavirin)の使用を直ちに中止しなければならず、患者は緊急の医療処置を受けるべきである。また、重篤な皮膚反応との関連が考えられる他の医薬品の使用中止も検討すべきである。
- ・FDAは、[‘Incivek’]添付文書^Eの「警告および使用上の注意」の項に、[‘Incivek’]併用治療を受けている患者ではペグインターフェロン α とribavirinのみの併用患者と比較して、貧血の発生率が高く、貧血が生じるまでの時間(中央値)が短いとの記載を追加するよう要求している。貧血に対する臨床処置(輸血, ribavirinの用量減量, 赤血球造血刺激剤の投与開始)までの時間は、最短で10日間と報告されている。
- ・[‘Incivek’], ペグインターフェロン α , ribavirinや、重篤な皮膚反応との関連が疑われる医薬品に関する有害事象を、FDAのMedWatchプログラムに報告すること^F。

◇データの要約

FDAは、日本からのTENの2症例を含む重篤な皮膚反応報告を受けている。TENの1例目は、50歳の女性で回復した症例であった。2例目は、69歳の男性の致死例であり、患者が有害反応の症状を発現した後も[‘Incivek’]併用治療が一定期間継続され、患者は死亡した^G。

^E http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s007lbl.pdf

^F MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^G 日本でのTENの2症例については、telaprevirの製造業者から詳細な経過が公表されているので、ここでは詳細は省略した。 http://di.mt-pharma.co.jp/file/rev/1799_tekisei_201210.pdf
また日本皮膚科学会が、厚生労働省および製造業者からの依頼を受けて同薬の安全確認について協力することとし、参考資料をホームページ上で公開している。 <http://www.dermatol.or.jp/info/news.html?id=62> (訳注)

FDAのAERS(有害事象報告システム)データベースで2011年5月23日～2012年6月19日のデータを検索したところ, [‘Incivek’]併用治療を受けた患者でのDRESS症候群を92例, SJSを20例特定した。47歳の女性の症例では, DRESS症候群を発現した後も[‘Incivek’]併用治療を継続し, 死亡した。この症例では, 4週間にわたる3剤併用治療後に下肢に発疹が現れたが, これら3剤による治療をその後4週間継続した。発疹が悪化し入院した。低血圧, 発熱, 筋肉痛, 急性腎障害が生じた。心室細動が現れ, 心原性ショックにより死亡した。

薬剤情報

- ◎Telaprevir〔テラプレビル, HCV NS3-4Aセリンプロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕国内: 発売済
海外: 発売済
- ◎Peginterferon alfa-2a [{ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え), Peginterferon Alfa-2a (Genetical Recombination) (JAN)}, 長時間作用持続型のIFN製剤]国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Peginterferon alfa-2b [{ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え), Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination) (JAN)}, 長時間作用持続型のIFN製剤]国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ribavirin〔リバビリン, 抗ウイルス薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.01 (01/08) R03

【 EU EMA 】

- ヒドロキシエチルデンプン含有輸液: レビューを開始

Solutions for infusion containing hydroxyethyl starch

Referral

通知日: 2012/11/30

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Procedure_started/WC500135589.pdf

EMAは, ヒドロキシエチルデンプン (HES^A) 含有輸液のレビューを開始した。HES含有輸液は, 危篤状態の患者において, 血液量減少症(脱水や失血による血液量減少)や血液量減少性ショック(血液量減少により引き起こされる急激な血圧低下)の管理に用いられる。このレビューでは, 特に敗血症(感染の後, 血液中の細菌とその毒素により臓器に損傷が生じた状態)の患者での使用について検討する予定である。

^A hydroxyethyl starch

HES輸液は静注(点滴)により投与され、血液量減少症患者に対し、喪失した体液を補充してショックを予防する目的で、血漿増量剤(volume expander)として用いられる。

重度の敗血症で危篤状態に陥った患者において、HESを他の血漿増量剤と比較した最近の公表研究から、安全性の懸念が生じた。重度の敗血症で危篤状態の患者においてHESを酢酸リンゲル液(別の種類の血漿増量剤)と比較した研究で、重度の敗血症の患者ではHESを使用した場合の方が死亡リスクが高く、腎代替療法(透析など、腎不全の治療)を受ける可能性が高いことが示された¹⁾。この結果はこれまでの研究とほぼ同じであった²⁾。また、集中治療患者7,000人を対象にHESを生理食塩水と比較したごく最近の研究で、腎代替療法を必要とする割合についてはやはりHESの方が高いことが示されたが、死亡リスクについては上昇がみられなかった³⁾。

EMAは今後、HES含有輸液のベネフィット/リスク・バランスを評価し、同薬のEU全体での販売承認を維持すべきか、あるいは変更、一時停止、取り消しを行うべきかに関し、見解を発表する予定である。

◇HES含有輸液について

HES含有輸液は血漿増量剤としてよく用いられており、膠質液(colloid)クラスに属する。血漿増量剤は主に、晶質液(crystalloid)と膠質液の2つの種類がある。膠質液はデンプンなどの高分子を含むが、晶質液(生理食塩水など)はより小さい分子を含んでいる。EUでは、HES含有輸液は各国レベルで承認されてきた。

◇レビューの手続きについて

HES含有輸液のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、ドイツの医薬品規制機関の要請で開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC^B)がこのレビューを実施中であり、一連の勧告を行うことになっている。HES含有医薬品はすべて各国レベルで承認されているため、PRACの勧告は、EU加盟各国の医薬品規制機関を代表する規制団体であるCMDh^C(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)に送られる。この結果、全加盟国で統一した対策が実施されることになる。

文 献

- 1) Perner, A. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367 (2):124-134.
- 2) Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008;358 (2):125-39.

^B Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18

^C Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
<http://www.hma.eu/cmdh.html>

- 3) Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care; *N Engl J Med* 2012; 367 (20):1901-11.

薬剤情報

◎Hydroxyethyl starch〔ヒドロキシエチルデンプン, Hydroxyethylated starch (JAN)〕国内:発売済
海外:発売済

※Hydroxyethyl starch はWHOのATC分類による表記。

Vol.11 (2013) No.01 (01/08) R04

【 EU EMA 】

●短時間作用型β刺激薬:早産の防止に使用した場合の安全性・有効性評価をEMAが開始

Short-acting beta-agonists

Referral

通知日:2012/11/30

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Short-acting_beta-agonists/human_referral_prac_000013.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Procedure_started/WC500135588.pdf

EMAは、短時間作用型β刺激薬を早産の防止に使用した場合の安全性と有効性を評価するため、レビューを開始した。

短時間作用型β刺激薬は、喘息治療に欧州で広く使用されており、投与には通常、吸入器が用いられる。平滑筋(気道内壁など多くの器官にみられる)を弛緩させ、気道を拡張し呼吸を楽にする。しかし欧州の数カ国では、一部の短時間作用型β刺激薬が「早産防止薬」(子宮平滑筋を弛緩させて分娩収縮を抑制する医薬品)としても承認されている。通常、この適応では注射剤または錠剤、坐剤が用いられ、喘息治療よりも高用量で使用される。

早産の防止には短時間作用型β刺激薬を高用量で使用するから、心血管系副作用のリスクがあることが知られている。このため、処方情報には安全性警告が記載されており、心血管疾患の既往またはリスクのある患者には同薬を使用してはならない。また、早産防止のための同薬の長時間使用(48時間以上)については有効性が不明である。したがって、同薬を早産防止薬として使用する際のベネフィットと心血管系副作用のリスクとのバランスに関して懸念が生じていた。

EMAは、短時間作用型β刺激薬を早産防止に使用した場合のベネフィット/リスクのバランスを検討するため、入手可能な最新のエビデンスを評価する予定である。

◇短時間作用型 β 刺激薬について

短時間作用型 β 刺激薬は、ここ数年いくつかの EU 加盟国で各国レベルの承認を受け、さまざまな商品名で市販されている。EU のレビュー対象の医薬品は fenoterol, hexoprenaline, isoxsuprine, ritodrine, salbutamol, terbutaline (いずれも早産防止の適応あり) である。これらの医薬品は注射液、点滴液、錠剤、経口液、坐剤として入手可能である。

短時間作用型 β 刺激薬は、細胞表面の β -2 アドレナリン受容体を刺激して平滑筋の弛緩作用を発現する。速やかに作用する(通常 5 分以内に効果を現して数時間持続する)ため、「短時間作用型」と呼ばれる。平滑筋は、血管、胃、腸、生殖器の内壁など多くの器官にみられる。

◇レビューの手続きについて

短時間作用型 β 刺激薬のレビューは、指令 2001/83/EC の第 31 条にもとづき、ハンガリーの医薬品規制機関の要請で開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC^A) がレビューを実施中であり、一連の勧告を行うことになっている。短時間作用型 β 刺激薬はすべて各国レベルで承認されているため、PRAC の勧告は、EU 加盟各国の医薬品規制機関を代表する CMDh^B (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ) に送られる。この結果、全加盟国で統一した対策が実施されることになる。

短時間作用型 β 刺激薬に関する前回のレビューは、心筋虚血のリスクを検討するため 2006 年に EMA の PhVWP (ファーマコビジランス作業部会)^C が実施した。このレビューの結果、早産防止薬としての同薬の使用に関連して、処方情報に現行の警告と禁忌が記載された。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.09 No.06 (2011/03/17), 【EU EMA】Vol.07 No.25 (2009/12/10)

薬剤情報

◎Fenoterol [フェノテロール臭化水素酸塩, Fenoterol Hydrobromide (JAN), β_2 受容体刺激薬, 気管支拡張薬, 子宮収縮抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では、早産防止の適応はない。

◎Hexoprenaline [硫酸ヘキソプレナリン, Hexoprenaline Sulfate (JAN), β_2 受容体刺激薬, 気管支拡張薬, 子宮収縮抑制薬] 国内: 販売中止 海外: 発売済]

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18

^B Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

<http://www.hma.eu/cmdh.html>

^C PRAC の前身。(訳注)

- ◎Isoxsuprine [イソクスブリン塩酸塩, Isoxsuprine Hydrochloride (JP), β 受容体刺激薬, 脳・末梢血管拡張薬, 子宮収縮抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ritodrine [リトドリン塩酸塩, Ritodrine Hydrochloride (JP), β_2 受容体刺激薬, 子宮収縮抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Salbutamol [サルブタモール硫酸塩, Salbutamol Sulfate (JP), β_2 受容体刺激薬, 気管支拡張薬, 子宮収縮抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
※国内では早産防止の適応はない。
- ◎Terbutaline [テルブタリン硫酸塩, Terbutaline Sulfate (JP), β_2 受容体刺激薬, 気管支拡張薬, 子宮収縮抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
※国内では早産防止の適応はない。

Vol.11 (2013) No.01 (01/08) R05

【 豪TGA 】

●小児用OTC咳止め・かぜ薬: 用法を変更^A

Cough and cold medicines for children - changes

News & public notices

通知日: 2012/11/26

<http://www.tga.gov.au/newsroom/btn-cough-cold-medicines-121126.htm>

(抜粋)

TGAは、小児での咳止め・かぜ薬の使用に関してレビューを行った^B。その結果、消費者と医療従事者へ下記の変更事項を通知する。

- 咳止め・かぜ薬を6歳未満の小児に使用すべきではない。オーストラリアで入手可能なOTC咳止め・かぜ薬のリスト(2012年6月6日時点)は、TGAのウェブサイトに掲載されている^C。
- 咳止め・かぜ薬を6～11歳の小児に使用する場合には、必ず、医師、薬剤師、またはナースプラクティショナーの助言に従うこと。2012年9月以降、新たに店頭に置く咳止め・かぜ薬は、上記の内容を記載した「警告および指示」を添付しなければならず、また小児用安全包装^Dとなる。

TGAは、この新たな助言を反映させて小児用咳止め・かぜ薬のラベル表示を変更することを義務付けたが、完全に切り替わるまでには時間を要する。2012年9月以降、新しいラベル表示の製品

^A 本記事は、「小児用 OTC 咳止め・かぜ薬:TGA からの勧告」[医薬品安全性情報 Vol.10 No.19 (2012/09/13)]の続報で、前回勧告した用法の変更について、さらに詳しく記載されている。

^B <http://www.tga.gov.au/industry/otc-notices-cough-cold-review-outcomes.htm>

^C <http://www.tga.gov.au/industry/otc-notices-cough-cold-120606.htm>

^D child-resistant packaging

が薬局やその他の小売店で見られるようになった。しかし、旧ラベル表示の既存製品は、在庫がなくなるまで、成人用、および6歳以上の小児用として販売することが認められている。

TGAは小児の健康のため上記の措置を取ったが、重要なのは、これらの製品のスケジュール*¹は変更されていないこと(処方箋は不要)、および6歳未満の小児への使用をすべて禁止したわけではないことに留意することである。

◇医療従事者向け情報

医療従事者に対し、以下のように助言する。

- OTC咳止め・かぜ薬のスケジュール区分は変更されていないため、処方箋は必要ではない。しかし、6歳未満の小児の治療にOTC咳止め・かぜ薬を推奨することは、適応外使用となる。
- 6歳未満の小児の治療に咳止め・かぜ薬を推奨することは適応外使用となるため、推奨する場合は、まずリスクとベネフィットを真剣に検討すべきである。これらの薬剤の小児での有効性を示す頑健なエビデンスはなく、安全性の懸念がいくつかある。
- 6～11歳の小児では、6歳未満の小児より安全性の懸念は小さいとはいえ、安全性の懸念を念頭に置いて咳とかぜの管理について親に助言を行うべきである。
- 新しいラベル表示には、6歳未満の小児向けの用量に関する情報は記載されない。また、12歳未満の小児向けの用量も記載されないことがある。
- 旧ラベル表示の咳止め・かぜ薬の在庫が残っている場合、6歳未満の小児用に販売してはならない。6～11歳の小児用として販売する場合、その年齢群での使用に関する警告を必ず親に伝えること。
- 個々の医薬品(表参照)の咳・かぜ以外の適応(例えば、疼痛やアレルギーなど)での使用については、本レビューの対象外である。
- TGAは薬剤師から、6歳未満の小児向けに医師が作成したOTC咳止め・かぜ薬の処方箋またはメモ書きを患者から示されたという問い合わせを受けた。薬剤の使用や調剤に関して懸念がある場合は、所属する職能団体に連絡すること。
- 薬剤師向けの具体的な情報、助言、資料は、下記ウェブサイトを参照のこと。
 - The Pharmacy Guild of Australia http://www.guild.org.au/the_guild
 - Pharmaceutical Society of Australia <http://www.psa.org.au/>

かぜに関する患者向けの詳細情報は、NPS MedicineWiseのウェブサイト^Eで得られる。

◇詳細情報

2009年にTGAは、12歳未満の小児での咳・かぜの症状の治療に用いられているOTC咳止め・かぜ薬で下表の有効成分のうち1つ以上を含有するものについて、その安全性と有効性に関する

^E 下記サイトで検索できる。

<http://www.nps.org.au/conditions-and-topics>

医学文献やTGAの記録から得られたデータを、総合的にレビューした。

TGAによるレビューの結果、これらの医薬品には急を要するような安全性リスクはないこと、しかし、これらの医薬品には小児に害を及ぼす可能性があるというエビデンスがある一方でベネフィットは証明されていないことが見出された。

TGAは、12歳未満の小児でOTC咳止め・かぜ薬の有効性を示すエビデンスは現時点で得られていないと結論した。また、これまでの有害反応プロファイルによれば、12歳未満の小児への使用はリスクを伴う可能性があることを示していると結論した。6歳未満の小児では6～11歳の小児よりリスクが大きいと、これらの医薬品は6歳未満の小児の治療に使用すべきではなく、6～11歳の小児には医師や薬剤師の助言下でのみ使用すべきである。さらにこれらの医薬品すべてのラベル表示にその旨記載し、小児用安全包装とすべきである。これらの医薬品の入手方法について何らかの変更が必要な場合、スケジュール区分の変更も検討すべきである。

同様のレビューが、英国、米国、カナダ、ニュージーランドでもそれぞれ実施された。これらの医薬品の小児での有効性欠如と、リスクの可能性に関し、各国は基本的にTGAと同じ結論を出している。

小児用の咳止め・かぜ薬で、下記の有効成分のうち1つ以上を含有するものが、今回の変更の対象である。

個々の医薬品

医薬品の種類	有効成分
抗ヒスタミン薬	Brompheniramine, Chlorpheniramine, Dexchlorpheniramine, Diphenhydramine, Doxylamine, Pheniramine, Promethazine, Triprolidine
鎮咳薬	Codeine, Dextromethorphan, Dihydrocodeine, Pentoxifyverine, Pholcodine
粘液溶解薬/去痰薬	Bromhexine, Guaifenesin, Ipecacuanha, Senega&Ammonia
うっ血除去薬	Phenylephrine, Pseudoephedrine, Oxymetazoline, Xylometazoline

上記有効成分を1つ以上含有するOTC咳止め・かぜ薬のうちオーストラリアで入手可能なもののリスト(2012年6月6日時点)は、下記サイトに掲載されている。

<http://www.tga.gov.au/industry/otc-notices-cough-cold-120606.htm>

参考情報

*1: 医薬品の「スケジュール」とは、医薬品の入手と販売に対する規制のレベルのことであり、Standard for Scheduling of Medicines and Poisons (SUSMP)に以下のスケジュールが規定されている。

Unscheduled (スケジュールなし): 薬局や他の小売店で販売可能。

Pharmacy Only (スケジュール2): 薬局のみで販売可能。

Pharmacist Only (スケジュール3): 薬剤師のみが消費者に販売可能。

Prescription Only (スケジュール4) : 処方箋に従って薬剤師のみが販売可能。
参考サイト:

<http://www.tga.gov.au/industry/scheduling-poisons-standard.htm>

※Medicines Safety Update Vol.3 No.6 (2012年12月号)に本件に関する記事が掲載されている。

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2012-06.htm#otc>

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.10 No.19 (2012/09/13), Vol.6 No.10 (2008/05/15), 【米FDA】Vol.9 No.21 (2011/10/13), Vol.6 No.21 (2008/10/16), 【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.08 (2011/04/14), 【英MHRA】Vol.7 No.07 (2009/04/02), 【カナダHealth Canada】Vol.7 No.03 (2009/02/05)ほか

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子