医薬品安全性情報 Vol.5 No.02（2007/01/25）

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/jindex.html

各国規制機関情報

- Sildenafil［‘Revatio’］:禁忌事項，視覚障害の報告，肺動脈高血圧症での他剤併用時の有効性と安全性データの欠如〔英 MHRA〕 2
- Imatinib［‘Glivec’］:うっ血性心不全および左室機能不全〔英 MHRA〕 6
- Oseltamivir［‘Tamiflu’］:添付文書の誤記訂正〔米 FDA〕 8
- 咳止め・かぜ薬:幼児死亡との関連性〔米 FDA〕 9

注 1）［‘○○○’］○○○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。

各国規制機関情報（2007/01/17 現在）

Vol.5（2007） No.02（01/25）R01

【 英 MHRA 】

• Sildenafil［‘Revatio’］:禁忌事項，視覚障害の報告，肺動脈高血圧症での他剤併用時の有効性と安全性データの欠如

Sildenafil［‘Revatio’］ Important information about: contraindications for use; cautions for use; reports of visual defects; and about a lack of data for efficacy and safety when given with other treatment for pulmonary arterial hypertension

Safety information on medicines for healthcare professionals sent December 2006

通知日:2007/01/09

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2025660&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025659&ssTargetNodeId=221

医療従事者向

MHRA との協議を受けて Pfizer 社は，肺動脈高血圧症（PAH，肺動脈性肺高血圧症）の治療に対する sildenafil citrate［‘Revatio’］の適正で安全な使用について注意喚起する。

［‘Revatio’］は，EU では，WHO 機能分類クラス III*1 に分類される肺動脈高血圧症の患者の，運動能力改善のための治療への適応が承認されている。また，原発性肺高血圧症および結合組織病*2 に伴う肺高血圧症において有効性が示されている。

肺動脈高血圧症の治療経験を有する医師のみが治療を開始し，モニターを行うべきである。［‘Revatio’］投与にもかかわらず臨床症状が悪化した場合は，代替となる治療法を検討すべきである。

［‘Revatio’］はいかなる剤形の硝酸剤といかなる場合も併用は禁忌である。

Sildenafil は硝酸剤の血圧低下作用を増強することが示されているが，これは一酸化窒素（NO）/cGMP 経路への作用と一致している。したがって，sildenafil は一酸化窒素供与剤（amyl nitrite 等），またはいかなる剤形の硝酸剤とも併用は禁忌である。

［‘Revatio’］は，［‘Viagra’］の有効成分と同じ sildenafil citrate を含有する。

◆重要な安全性情報

◇視覚障害

・［‘Revatio’］は，非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION，nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy）*3 による片眼視力喪失患者に対し，当該エピソードが PDE5（phosphodiesterase type 5）阻害薬使用歴と関連するか否かにかかわらず，禁忌とされている。

・Sildenafil およびその他の PDE5 阻害薬の使用に関連して，視覚障害および非動脈炎性前部

虚血性視神経症の症例が報告されている。突然の視覚障害を認めた場合，［‘Revatio’］の使用を中止してすぐに医師に相談するよう，患者に助言する必要がある。

◇肺動脈高血圧症における他剤併用上の注意点

・ 肺動脈高血圧症に対し，その他の治療薬（bosentan[*a]，epoprostenol[*b]，iloprost[*c] 等）と併用した場合の sildenafil の有効性と安全性については，これまで比較対照試験が行われておらず，併用時には慎重を期すことが推奨される。

・ 他の PDE5 阻害薬と併用時の［‘Revatio’］の安全性および有効性については，肺動脈高血圧症患者において検討されていない。

・ 次の患者サブグループでは sildenafil の安全性が検討されておらず，使用は禁忌である。

－重症肝障害，卒中発作または心筋梗塞の最近の既往，

－投与開始時の重症低血圧（血圧＜90/50mmHg）

・ 重症肺動脈高血圧症（機能分類 IV）患者における［‘Revatio’］の有効性は確立されていない。臨床症状が悪化した場合，同疾患の重症病期に推奨される治療法（epoprostenol 等）を考慮すべきである。

・ 機能分類 I の肺動脈高血圧症患者では，sildenafil のリスク/ベネフィットのバランスは確立されていない。他疾患に関連する肺動脈高血圧症については，結合組織病および外科的治療との関連を除き，これまでに試験は行われていない。

・ 色素性網膜炎等の遺伝性網膜変性疾患が判明している患者（これらの患者のうち，少数において，網膜ホスホジエステラーゼの遺伝子異常が認められる）において，sildenafil の安全性は検討されておらず，その使用は推奨されない。

◇CYP3A4 を介した相互作用

・ 肺動脈高血圧症患者において，sildenafil と強力な CYP3A4 阻害薬（ketoconazole，itraconazole，ritonavir 等）との併用投与は禁忌である。

・ 一般に，用量調節時には必ず，慎重なリスク/ベネフィット評価を行うべきである。Erythromycin および saquinavir 等，強度が中等度（medium）の CYP3A4 阻害薬をすでに投与されている患者に sildenafil を併用する場合には，20 mg を 1 日 2 回投与への減量を検討すべきである。Clarithromycin，telithromycin，nefazodone 等，これよりやや強い（intermediate）CYP3A4 阻害薬と併用する場合は，20 mg 1 日 1 回投与への減量が推奨される。肺動脈高血圧症患者では，強い CYP3A4 阻害薬（ketoconazole，itraconazole，ritonavir 等）と sildenafil の併用は禁忌である。CYP3A4 誘導薬との併用時にも，sildenafil の用量調節が必要と考えられる。

・ 医師は，sildenafil を処方する場合，低血圧，体液減少，重症の左心室性流出路閉塞，自律神経機能異常等，特定の基礎疾患をもつ患者では，sildenafil の軽度から中等度の血管拡張性作用が悪影響を及ぼす可能性を慎重に検討すべきである。

◇その他の相互作用

・ Alfa 遮断薬使用患者に sildenafil を併用する場合，影響を受けやすい人では症候性低血圧が起きる可能性があるので，注意が必要である。体位性低血圧が生じる可能性を最小限に抑えるため，sildenafil 投与開始前には，alfa 遮断薬の治療では患者の血流（行）力学的な安定が必要である。医師は患者に対し，体位性低血圧の症状発現時の対処法について助言すべきである。

・ ヒト血小板を用いた研究から，sildenafil が *in vitro* で sodium nitroprusside*[d] の抗凝集作用を増強することが示されている。出血性疾患または活動期の消化性潰瘍を有する患者では，sildenafil 投与の安全性に関する情報は得られていない。したがって，これらの患者に sildenafil を投与する場合には必ず，慎重なリスク/ベネフィット評価を予め行うべきである。

・ 肺動脈高血圧症患者，特に結合組織病に伴う肺動脈高血圧症の患者では，すでに使用しているビタミン K 拮抗薬に加えて sildenafil 投与を開始した場合，出血リスクが増加する可能性がある。

◇その他の注意

・ 肺静脈閉塞性疾患を伴う肺動脈高血圧症患者への sildenafil 投与については，データが得られていない。しかし，血管拡張薬（主に prostacyclin）では，これらの患者への使用により，生命を脅かす肺水腫の症例が報告されている。したがって，肺動脈高血圧症患者に sildenafil を投与して肺水腫の徴候を認めた場合には，静脈閉塞性疾患の可能性を疑うべきである。

・［‘Revatio’］の錠剤フィルムコート中にはラクトース一水和物が含まれている。まれな遺伝子疾患であるガラクトース不耐性，Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者は，［‘Revatio’］を使用すべきではない。

◆背景情報

肺動脈高血圧症（PAH）は，発症率は低いものの，重篤な疾患である。未治療の場合，生存期間の中央値は 3 年未満である。PAH の症状は，呼吸困難，疲労，失神，および胸痛等である。これらの症状は「非特異性」なものであることから，しばしば PAH の診断が遅れる。診断時の平均年齢は 36 歳であり，一般に，男性よりも女性の患者が多い。

［‘Revatio’］の有効性は，12 週間の多国籍二重盲検プラセボ対照無作為化試験である SUPER-1（Sildenafil Use in Pulmonary Arterial HypERtension）試験において実証された [1)]。同試験では，PAH 患者 277 例に対し，プラセボまたは［‘Revatio’］20 mg，40 mg または 80 mg が 1 日 3 回投与された。試験参加者は，原発性 PAH 患者（63%），結合組織病に伴う PAH 患者（30%），先天性心疾患の外科的修復後の PAH 患者（7%）であった。患者の 39%が機能分類 II，58%が機能分類 III であった。同試験での［‘Revatio’］用量群間に差が認められなかったため，承認用量は 20 mg の 1 日 3 回投与であった。

この試験では，［‘Revatio’］20 mg投与群において6分間の歩行で距離が45 m延長した。一方，

プラセボ投与群では4 mの短縮が認められた（p<0.0001）。また，［‘Revatio’］20 mg投与群では，2.7 mmHgの平均肺動脈圧低下を認めた（p=0.04，プラセボとの比較）。プラセボに比較して［‘Revatio’］で最もよく（10%以上）報告された有害反応は，頭痛，顔面潮紅，消化障害，背部痛，下痢および四肢疼痛であった。［‘Revatio’］投与に伴う有害事象は，全般的に軽度ないし中等度であった。

文 献

1）Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia, T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005; 353:2148-57

参考情報

＊1：WHO 機能分類

肺高血圧症の重症度分類で，NYHA（New York Heart Association）心機能分類に準じており，I～IV に分類され，重症度はIVの方が高い。

WHO による肺高血圧症の機能分類†

クラス I	**身体活動に制限のない肺高血圧症患者** 普通の身体活動では過度の呼吸困難や疲労，胸痛や失神等を生じない。
クラス II	**身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者** 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で，過度の呼吸困難や疲労，胸痛や失神等が起こる。
クラス III	**身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者** 安静時には自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で，過度の呼吸困難や疲労，胸痛や失神等が起こる。
クラス IV	**どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者** これらの患者は右心不全の症状を呈している。安静時にも，呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪が起こる。

† Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium -Primary Pulmonary Hypertension 1998.

＊2：結合組織病

全身の結合組織を病変の場とする疾患群の総称。膠原病および膠原病とは異なる代謝疾患（マルファン症候群，ムコ多糖症等）や腫瘍等も含まれる。

＊3：非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）

視神経への血液供給が妨げられると視機能障害が起きるが，この状態を虚血性視神経症という。障害部位により前部と後部に分かれ，前部は後毛様動脈系の虚血である。原因として動脈性と非動脈性があり，動脈性は血管の炎症によるものである。一方，非動脈性では高血圧，動脈硬化，糖尿病等の基礎疾患がある場合が多く，ほとんどが片眼性である。

＊a：Bosentan（ボセンタン），エンドセリン受容体拮抗薬，肺動脈高血圧症治療薬
＊b：Epoprostenol（エポプロステノール），PGI_2（プロスタサイクリン）製剤，肺動脈高血圧症治療薬
＊c：Iloprost（イロプロスト），PGI_2（プロスタサイクリン）製剤，肺動脈高血圧症治療薬
＊d：Nitroprusside（ニトロプルシド），血圧降下剤

◇勃起機能不全治療薬の視覚障害に関する関連情報
・WHO EDM：医薬品安全性情報 Vol.3 No.10（2005/05/26）
・米 FDA：医薬品安全性情報 Vol.3 No.14（2005/07/28）
・EU EMEA：医薬品安全性情報 Vol.4 No.12（2006/06/15）
・カナダ Health Canada：医薬品安全性情報 Vol.4 No.14（2006/07/13）

◎Sildenafil〔シルデナフィル，経口 PDE5（cGMP-specific type 5 phosphodiesterase）阻害剤，勃起不全治療薬，肺動脈高血圧症治療薬〕国内：発売済（勃起不全治療薬のみ）
海外：発売済（勃起不全治療薬，肺動脈高血圧症治療薬）
勃起不全治療薬：日本，25～50mg/日（1 日 1 回）
英国，50～100mg/日（1 日 1 回）
肺動脈高血圧症治療薬：英国，60mg/日（1 日 3 回）

Vol.5（2007） No.02（01/25）R02

【 英 MHRA 】

• Imatinib［‘Glivec’］：うっ血性心不全および左室機能不全

Congestive Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Glivec Treated Patients

Safety information on medicines for healthcare professionals sent December 2006

通知日：2007/01/09

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2025661&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025659&ssTargetNodeId=221

医療従事者向

EMEA との合意により Novartis 社は，imatinib［‘Glivec’］に関して，最近マスコミ報道された Nature Medicine 誌の論文*について情報を提供する。このマスコミ報道について医療従事者は患者から質問を受ける可能性があるため，入手可能な情報の概要を通知する。

当該論文に，imatinib を投与した 10 人の患者が重篤なうっ血性心不全および左室機能不全を

生じたと報告されたが，ほとんどの患者が高血圧症，糖尿病等の基礎疾患があり，過去に冠動脈疾患を経験しており，また本剤以外の薬剤も投与されていた。また，同論文では imatinib 投与マウスが左室収縮機能不全を生じたこと，imatinib により単離心筋細胞での細胞死が誘導されたことが報告された。著者らは心機能不全の発症は，imatinib による Abl キナーゼの阻害が心筋細胞のストレス応答と細胞死を誘導した可能性があるとしている。

当該論文の発表後，Novartis 社は臨床試験や自発報告の入手可能なデータすべてをさらに検討したところ，臨床研究での心不全の頻度は，現在の EU の製品概要（SPC）に一致していた。SPC の項目 4.8（好ましくない作用）では，心不全が“まれに”と記載されている（投与患者の≥1/1,000 から ≤1/100 で発生）。心不全が報告された患者のほとんどで，その他の合併症およびリスクファクター（高齢，心疾患の既往等）があった。慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病（Ph+CML）患者 1,106 人の国際的無作為化第Ⅲ相試験では，重篤な心不全や左室機能不全は IFN+Ara-C（インターフェロン-alfa と cytosine-arabinoside の併用）の投与患者では 0.9%であったのに比較して，［‘Glivec’］投与患者では 0.7%であった。

上記の関連データに基づいて EU の SPC を最近改訂し，以下の警告を項目 4.4 に追加した（使用上の特別な警告と注意）。

「心疾患のある患者や心不全のリスクファクターのある患者は注意深くモニターすべきである。また心不全の徴候や症状のある患者については評価し，治療すべきである。

参考情報

＊：Kerkela R, Grazette L, Yacobi R et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Nature Med Aug 2006；12（8）：908-916.

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.21（2006/10/19）
Imatinib：重大な左室駆出率低下およびうっ血性心不全〔カナダ Health Canada〕

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.22（2006/11/02）
Imatinib［‘Gleevec’］：重篤なうっ血性心不全および左室機能不全〔米 FDA〕

・医薬品安全性情報 Vol.4（2006） No.25（12/14）：文献情報
Imatinib mesylate：心毒性〔Nature Med Aug 2006；12（8）：908-916〕

◎Imatinib〔チロシンキナーゼ阻害薬，抗悪性腫瘍薬（慢性骨髄性白血病：CML，消化管間質腫瘍）〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.5（2007） No.02（01/25）R04

【 米 FDA 】

• Oseltamivir［‘Tamiflu’］:添付文書の誤記訂正

Correction to important prescribing information

FDA MedWatch, For healthcare professionals

通知日:2006/12/26

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Tamiflu

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Tamiflu_DHCPLetter_1206.pdf

（Web 掲載日:2007/01/04）

Roche Laboratories 社は 2006 年 11 月 13 日付けでレターを送付し, oseltamivir phosphate［‘Tamiflu’］の使用上の注意の欄の改訂を通知した。

当該レターに同封された改訂後の［‘Tamiflu’］の添付文書のコピーで, 小児患者におけるインフルエンザの予防に対する［‘Tamiflu’］経口懸濁液の標準用量の表が誤っていることが判明した。表では, 10 日間の推奨用量として 1 日 1 回投与とすべきところを誤って 1 日 2 回投与と記載されていた。以下に正しい**表**を示す。

表:小児患者におけるインフルエンザの予防に対する［‘Tamiflu’］経口懸濁液の標準用量
（感染患者と密接な接触をした 1 歳以上の小児患者）

体重（kg）	体重（lbs:ポンド）	10 日間の推奨用量	推奨用量を得るために必要な瓶の数
15kg 未満	33lbs 未満	1 日 1 回 30mg 投与	1
15kg 超 23kg 以下	33lbs 超 51lbs 以下	1 日 1 回 45mg 投与	2
23kg 超 40kg 以下	51lbs 超 88lbs 以下	1 日 1 回 60mg 投与	2
40kg 超	88lbs 超	1 日 1 回 75mg 投与	3

参考情報

注）なお, 国内では 12 歳以下の小児において, ［‘Tamiflu’］のインフルエンザ予防への使用は推奨されていない。

13 歳以上の小児および成人には予防として 1 回 75mg を 1 日 1 回投与（7～10 日間経口投与）。

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.24（2006/11/30）

Oseltamivir［‘Tamiflu’］: 自傷や譫妄のリスク（添付文書の改訂）〔米 FDA〕

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/24061130.pdf

◎Oseltamivir〔オセルタミビル，抗インフルエンザウイルス剤（ノイラミニダーゼ阻害剤）〕
国内：発売済 海外：発売済

Vol.5（2007） No.02（01/25）R05

【 米 FDA 】

• 咳止め・かぜ薬：幼児死亡との関連性

Cough and Cold Medications in Children Less Than Two Years of Age

FDA MedWatch

通知日：2007/01/12

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#coughcold

http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5601a1.htm

FDA MedWatch で CDC（Centers for Disease Control and Prevention）の MMWR〔January 12, 2007. 56（01）;1-4.〕に掲載された，米国で 12 ヶ月未満の幼児 3 人の咳止め・かぜ薬に関連した死亡の記事が取り上げられた。以下は同記事の内容である。

咳止め・かぜ薬（鼻詰まり薬，抗ヒスタミン薬，鎮咳薬，去たん薬を含む）は単独または組み合わせで，2 歳未満の小児における上気道感染症状の一時的軽減を目的によく用いられる。しかしながら，2004～2005 年には，米国の救命救急部門において，2 歳未満の小児 1,519 例が咳止め・かぜ薬関連の有害事象（過量投与を含む）に対する治療を受けたと推定される*。これらの有害事象発現後の幼児死亡報告を受け，CDC および National Association of Medical Examiners（NAME，米国監察医・検視官協会）は，米国における咳止め・かぜ薬に関連した生後 12 ヵ月以下の幼児死亡について調査した。本報告はこの調査結果について記載する。調査結果では，監察医または検視官により咳止め・かぜ薬が死因であると判断された死亡例として，2005 年に生後 6 ヵ月以下の幼児 3 例が特定された。2 歳未満の小児で疾患または死亡を引き起こす咳止め・かぜ薬の用量は不明である。この年齢層の患者では，処方薬の咳止め・かぜ薬に対する FDA 承認の推奨用量は存在しない。2 歳未満の小児では，毒性リスクがあること，推奨用量が存在しないこと，これらの薬物療法の有効性を証明する公表データが少ないことから，両親およびその他の介護者は，2 歳未満の小児に対し，医療従事者への事前相談なしに咳止め・かぜ薬を投与すべきではなく，また，相談した場合は医療従事者の指示に正確に従う必要がある。医師は，2 歳未満の小児に咳止め・かぜ薬を処方する場合，注意を要する。また，医師は同一成分を含む複数の薬物療法を原因とする過量投与を避けるために，OTC 薬の併用について介護者に必ず質問する必要がある。

◇幼児 3 例の死亡症例について

CDC はこの報告から，2005 年に 2 つの州において，監察医または検視官により咳止め・かぜ薬が原因であると判断された幼児死亡 3 例を特定した**（表 1）**。

これらの幼児 3 例は生後 1～6 ヵ月であり，2 例は男児であった。3 例全例において，死後採取した血液検体中に，高濃度と思われる pseudoephedrine（鼻詰まり薬）が認められた。Pseudoephedrine の血中濃度は 4,743 ng/mL～7,100 ng/mL であった†。幼児 1 例（患者 2）は，処方箋薬と OTC 薬の両方による咳止め・かぜ薬の併用を同時に受けていた。両者に pseudoephedrine が含まれていた（表 1）。残る幼児 2 例も，pseudoephedrine を含む薬物療法を受けていた（処方箋薬 1 種類および OTC 薬 1 種類）。2 例の幼児（患者 1 および 2）は carbinoxamine（抗ヒスタミン薬）を含む処方箋薬投与を受けていたが，どちらの症例でも carbinoxamine の検視の血中濃度は検出限界未満であった。2 例の幼児（患者 2 および 3）では，血中に dextromethorphan（鎮咳薬）と acetaminophen（解熱薬および鎮痛薬）が検出された。

3 例はいずれも自宅での発見時，死亡していた。検視および医学検査記録が入手可能であった。監察医または検視官は，3 例それぞれについて，咳止め・かぜ薬が死因であると判断した。いずれの死亡も，故意的なものではないと判断された。検視では，2 例の幼児（患者 1 および 2）には呼吸器感染の証拠が認められたたが，いずれの幼児においても心臓病理学的な異常は認められなかった。

報告者：Pediatric Toxicology Committee and Data Committee, National Assoc of Medical Examiners. A Srinivasan, MD, D Budnitz, MD, N Shehab, PharmD, Div of Healthcare Quality Promotion, National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases (proposed); A Cohen, MD, EIS Officer, CDC.

表 1：咳止め・かぜ薬が死因と判断された幼児死亡例の報告*－米国における 2005 年のデータ

患者	年齢（月）	性別	死因†	重要な基礎疾患，寄与因子，検視の所見	鼻詰まり薬の検視後の血中濃度	抗ヒスタミン薬の検視後の血中濃度	その他の薬物（鎮咳薬や解熱薬等）の検視後の血中濃度
1	1	男児	pseudoephedrine 中毒	間質性肺炎，発熱による最近の入院歴	pseudoephedrine 4,743 ng/mL	検出されず	検出されず
2	6	女児	pseudoephedrine および dextromethorphan 中毒	剖検において気管支肺炎と蓄膿	pseudoephedrine 6,832 ng/mL	検出されず	dextromethorphan 1,909ng/mL, acetaminophen 35 µg/mL
3	3	男児	薬物中毒	ベビーベッドに腹臥位で横たわって発見された。疝痛の既往の報告あり。早産（妊娠 33 週）。剖検では左遠位脛骨の小骨折，急性無酸素脳症の所見あり。	pseudoephedrine 7,100 ng/mL	doxylamine 1,000 ng/mL	dextromethorphan 390ng/mL, acetaminophen 1.9 µg/mL

* 監察医または検視官による判断。

† 幼児 3 例は以下の投薬を受けていた：患者 1 は pseudoephedrine，carbinoxamine，dextromethorphan を含有する処方箋薬。患者 2 は，pseudoephedrine，carbinoxamine，dextromethorphan を含有する処方箋薬および pseudoephedrine と acetaminophen を含有する非処方箋薬の投与。患者 3 は pseudoephedrine と acetaminophen を含有する非処方箋薬。また，非処方箋薬にその他の成分が含まれていた可能性もあり，正確な剤型は不明である。

◆CDC MMWR 編集者のコメント

◇小児におけるかぜ薬の咳嗽の有効性について

咳止め・かぜ薬（**表 2**）は小児の治療に広く使用されており，報告される有害事象の全発現率は低い。

2 歳以上の小児における咳止め・かぜ薬の OTC 薬使用に関する FDA の承認は，外部諮問委員会による安全性および有効性データのレビューに基づいている。しかしながら，2 歳未満の小児を対象とした，咳止め・かぜ薬の OTC 薬に関する比較対照試験のシステマティックレビューでは，急性咳嗽 [1]および他の上気道感染症状の抑制においては，プラセボに比較した有効性は認められないと見解を示している [2]。鎮咳薬 codeine と dextromethorphan の若年小児での有効性は証明されておらず，有害事象の可能性もあるため，全米小児科学会（American Academy of Pediatrics）は 1997 年，小児では咳止め・かぜ薬に鎮咳効果が欠如していること，有害事象のリスクがあること，過量投与の可能性があることについて，両親に指導を行うべきであるという声明を出している [3]。2006 年，米国胸部疾患学会（American College of Chest Physicians）は咳嗽管理に関する診療ガイドラインを公表した。このガイドラインでは，医療従事者に対し，投与関連の罹患率および死亡率を理由に，若年小児への鎮咳薬および他の咳止め OTC 薬の使用を差し控えるよう勧告している [4]。

◇米国における規制措置

公衆衛生当局は，2 歳未満の小児における咳止め・かぜ薬投与のリスクに関して介護者および医療従事者に勧告するとともに，これらの薬物療法の安全性を高める措置を講じてきた。2006 年 6 月 8 日，FDA は，当局の承認を得ていなかった carbinoxamine 含有医薬品の製造を中止させる強制措置を取った。2 歳未満の小児における carbinoxamine 使用には安全上の懸念があるにもかかわらず，多くの医薬品では幼児および若年小児の使用について不適切なラベル表示がなされていた，と FDA は指摘した。製造業者は 2006 年 9 月 6 日までに生産を中止するよう義務付けられたものの，一部の製品はなお流通している可能性がある。もうひとつの措置として，pseudoephedrine 含有医薬品の入手は，2006 年 3 月 9 日に署名された連邦 Combat Methamphetamine Epidemic Act の規制を受けるようになった。この法律は，methamphetamine の製造に利用できる pseudoephedrine 含有かぜ薬の OTC 販売を禁止するものである〔ただし BTC（behind-the-counter，応需薬）薬として少量の販売は許可されている〕。この法律により，多くの咳止め・かぜ薬では

表 2：咳止め・かぜ薬の一般的成分例－薬剤分類別

分　類	例
抗ヒスタミン薬 （第一世代）	acrivastine, brompheniramine, carbinoxamine, chlorpheniramine, cyproheptadine, diphenhydramine, doxylamine, triprolidine
解熱薬および鎮痛薬	acetaminophen, ibuprofen
鎮咳薬	benzonatate, codeine, dextromethorphan, hydrocodone
去たん薬	guaifenesin
鼻詰まり薬	ephedrine, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine

pseudoephedrine が成分から除かれ，他の鼻詰まり薬に切り替えられている。しかし，pseudoephedrine を含有する小児用咳止め・かぜ薬の一部はなお BTC 薬として販売されている可能性がある。Pseudoephedrine や他の鼻詰まり薬に代わる手段として，介護者は，幼児の鼻閉を取り除くためのゴム製吸引器（suction bulb）の使用も考えられる。吸引時に生理食塩水点鼻液やクールミスト式加湿器を用いることにより，鼻分泌物を軟化できる。

◇報告に関する知見

2 歳未満の小児における咳止め・かぜ薬の治療濃度または毒性濃度については，わずかなデータしか存在していない。また，検視で明らかになった咳止め・かぜ薬の血中濃度は，投与時における血中濃度を反映していない可能性がある。しかし，この報告では，生後 1～6ヵ月の患者 3 例で測定された pseudoephedrine の血中濃度は，2～12 歳の小児に対する推奨用量投与時に得られる血中濃度の約 9～14 倍であった。

この報告による知見には，少なくとも 2 つの限界がある。第一に，咳止め・かぜ薬を死亡の原因として判断するための，広く受け入れられる基準が存在しないため，これらの症例の死因は，監察医または検視官の報告に基づくものであった。実際には，ある 1 種類の薬物の過量投与，複数の薬物の相互作用，基礎疾患，薬物と基礎疾患の組み合わせが死因であった可能性がある。第二に，NAME の調査は，回答率が低く，症例が特定されなかったという限界が認められたため，咳止め・かぜ薬に起因する幼児死亡数が過小評価されている可能性がある。

◇推奨用量について

2 歳未満の小児に対する咳止め・かぜ薬の OTC 薬の使用について，FDA が承認した推奨用量は存在せず，この年齢層の小児における適切な投与量は検討されていない。OTC 薬の使用説明書は消費者に対し，2 歳未満の小児への使用については「医師に相談する」よう勧告している。育児ガイドおよび処方ガイドには，一部の咳止め・かぜ薬の推奨用量が示唆されている。また，医師は通常，2 歳未満の小児の場合，成人および比較的年齢の高い小児向け投与ガイドラインを参考に，体重または年齢に基づき用量を外挿する[3)]。このような外挿は，成人と小児患者において，あくまで疾患の病態生理および薬物作用がほぼ同じであるという仮定に基づくものである。

◇使用上の注意点

介護者および医師は，2 歳未満の小児に対する咳止め・かぜ薬投与による，重篤な疾患や致命的過量投与のリスクを認識すべきである。介護者は 2 歳未満の小児の場合，医師の適切な助言に必ず従い，咳止め・かぜ薬を投与すべきである。医師は，1）咳止め・かぜ薬を常に指示通りに投与することの重要性，2）同一成分を含有しうる別の医薬品を追加投与した場合の過量投与のリスクについて，介護者が理解していることを確認する必要がある。

介護者は常に，小児に使用しているすべての医薬品について，医療従事者に知らせる必要がある。

＊:National Electronic Injury Surveillance System - Cooperative Adverse Drug Events Surveillance（全国電子傷害監視システムー共同医薬品有害事象監視）
プロジェクト（CDC, FDA, 消費者製品安全委員会（CPSC）が共同運営）に基づく推定値。

†:2～12 歳の小児を対象とした薬物動態試験において，治療用量投与後の pseudoephedrine の平均最高血漿濃度は 180～500 ng/mL であり，現行投与レジメンにおける成人測定値と同等であった（FDA，未発表データ，2006 年）。

文 献

1） Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2004(4):CD001831.

2） Smith MB, Feldman W. Over-the-counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. JAMA 1993;269: 2258-63.

3） Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Pediatrics 1997;99:918-20.

4） Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 Jan;129(1 Suppl):1S-23S.

◎Pseudoephedrine〔プソイドエフェドリン，アドレナリン受容体刺激剤，血管収縮剤〕
国内:発売済（OTC 薬のみ）海外:発売済

◎Carbinoxamine〔抗アレルギー薬，ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬〕海外:発売済

◎Dextromethorphan〔デキストロメトルファン，鎮咳剤〕国内:発売済　海外:発売済

◎Paracetamol〔パラセタモール，Acetaminophen（JAN），非ピリン系解熱鎮痛剤〕
国内:発売済　海外:発売済

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

以上

連絡先
安全情報部第一室:竹村　玲子，山本　美智子