

# 医薬品安全性情報 Vol.9 No.09 (2011/04/28)

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)】

- Ipilimumab[‘Yervoy’]: 重度の免疫介在有害反応に対するREMSを策定 ..... 2
- Benzocaineスプレー: まれであるが重篤で致死性のメヘモグロビン血症の報告に関する再通知 ..... 4
- Benzocaineゲル剤・液剤 (OTC薬): 口腔内への使用によるまれであるが重篤で致死性のメヘモグロビン血症 ..... 7
- OTC薬の審査: 承認およびモノグラフ作成・公表のプロセス ..... 10

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- ループ利尿薬: 基底細胞癌のリスクは確認されず ..... 14

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

- Drug Safety Update Vol. 4, No. 9, 2011
  - Tigecycline[‘Tygacil’]: 臨床試験での死亡率上昇—他の抗菌薬の使用に適さない場合のみ使用すること ..... 16
  - Stavudine[‘Zerit’]: 適切な代替薬が存在しない場合にのみ最短期間使用すること ..... 18

#### 【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- 2010年の有害反応報告の概要 ..... 20
- M<sup>2</sup> 医薬品モニタリング: 新たな計画の開始 ..... 22

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.9 (2011) No.09 (04/28) R01

【 米 FDA 】

• Ipilimumab[ 'Yervoy' ]: 重度の免疫介在有害反応に対するREMSを策定

**Yervoy (ipilimumab): Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) — Severe Immune-Mediated Adverse Reactions**

**Safety Information**

通知日: 2011/04/06

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm249770.htm>

Bristol-Myers Squibb 社は医療従事者に対し、[ 'Yervoy' ]の REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy: リスク評価・軽減対策)について通知した\*<sup>1</sup>。この REMS は、[ 'Yervoy' ]のベネフィットが重度で致死的な免疫細胞介在性の有害反応のリスクを上回ることを確実にするために要求され、同社が FDA と共同で策定したものである。[ 'Yervoy' ]の REMS は、医療従事者に [ 'Yervoy' ]の重篤なリスクに関する情報を伝え、これらのリスクの早期特定を促進し、中等度または重度の免疫介在有害反応を発現した患者に推奨される管理の概要を確実に配布するための Communication Plan (情報伝達プラン)から成っている。

### ◇背景

[ 'Yervoy' ]は 2011 年 3 月に、枠組み警告を含む処方情報付きで承認された。この警告には、本製品の使用により、T 細胞の活性化と増殖に起因する重度で致死的な免疫介在有害反応が生じる可能性があることが記載されている。これらの免疫介在反応は、いずれの臓器系にも起こる可能性があるが、最もよく起こる重度の免疫介在有害反応は、腸炎、肝炎、皮膚炎 (中毒性表皮壊死症を含む)、ニューロパチー、および内分泌障害である。これらの免疫介在反応の多くは治療中に初発したが、一部の反応は [ 'Yervoy' ]中止後数週間から数カ月で発現した。

### ◇医療従事者への推奨

医療従事者に対し、枠組み警告と添付の処方情報の全文を読み、これらのリスクおよびその管理方法についての具体的な詳しい情報を得よう助言する。また、治療に伴って起こる可能性のあるリスクについて患者や介護者と話し合うよう助言する。医師に対し、以下のように助言する。

- 重度の免疫介在反応を特定した際には、[ 'Yervoy' ]治療を恒久的に中止し、高用量コルチコステロイドの全身投与を開始すること。
- ベースライン時点や各回の投与前に、患者の腸炎、皮膚炎、ニューロパチーおよび内分泌障害の徴候や症状を評価し、肝機能検査および甲状腺機能検査などの臨床化学的な評価を行うこと。

医療従事者および患者は、これらの製品の使用に関連する有害事象、副作用や製品の品質に関する問題をFDAのMedWatchプログラムに報告すること<sup>A</sup>。

---

---

## 参考情報

\*1:2011年3月, [‘Yervoy’]REMSの一環として, FDAが要求し承認した医療従事者向けドクターレターが Bristol-Myers Squibb 社から発行されている。

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM249813.pdf>

2011年3月25日(FDA承認日)付で, 処方情報と Medication Guide (患者向け医薬品ガイド), REMS が発行されている。

・処方情報:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125377s0000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s0000lbl.pdf)

・Medication Guide:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125377s0000MedG.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s0000MedG.pdf)

・REMS:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/UCM249435.pdf>

※Ipilimumab[‘Yervoy’]について:

Ipilimumab は CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4:細胞障害性 T リンパ球抗原 4) を阻害する完全ヒト化モノクローナル抗体であり, CTLA4は, T細胞活性化経路を抑制的に制御する分子である。抗腫瘍 T 細胞の働きを抑制系の解除により増強し, 抗腫瘍効果を発揮するとされている。本薬は, 切除不能または転移性メラノーマの治療を適応として承認された。転移性メラノーマ患者を対象とした無作為化比較試験において, 全生存期間を有意に延長した初めての医薬品として知られる<sup>1,2)</sup>。また, 同じ試験で, ipilimumab 投与患者の 10~15%に重度または致死的な免疫介在有害反応が発生した<sup>1)</sup>ことから, 使用に当たり安全対策が取られた。

1) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23.

2) Hwu P. Treating cancer by targeting the immune system. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):779-81.

◎Ipilimumab [イピリムマブ, 抗 CTLA4 モノクローナル抗体, 分子標的治療薬, 抗悪性腫瘍薬]

国内:開発中 (Phase I:2011/03/31 現在) 海外:発売済

---

<sup>A</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

**Vol.9 (2011) No.09 (04/28) R02**

**【 米 FDA 】**

● **Benzocaine**スプレー:まれであるが重篤で致死性のメヘモグロビン血症の報告に関する再通知  
**FDA continues to receive reports of a rare, but serious and potentially fatal adverse effect with the use of benzocaine sprays for medical procedures**

**Drug Safety Communication**

通知日:2011/04/07

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250040.htm>

FDA は医療従事者に対し、benzocaine スプレーの使用に伴い、重篤かつ致死的な可能性がある有害作用のメヘモグロビン血症が発現したとの報告を引き続き受けていることについて、注意喚起を行う。これらのスプレーは、口腔や咽頭の粘膜の麻酔処置の際に用いられる。

Benzocaine スプレーは、[‘Hurricane’], [‘Cetacaine’], [‘Exactacain’], [‘Topex’]などさまざまな商品名で販売されている。

メヘモグロビン血症は、まれであるが重篤な病態であり、血流を通じて運搬される酸素の量が著しく減少する。最も重度の場合では死亡に至る可能性がある。メヘモグロビン血症をきたした患者では、蒼白、灰色または土色の皮膚、口唇、爪床や、頭痛、朦朧状態、息切れ、疲労、頻脈などの徴候・症状が見られることがある。メヘモグロビン血症の症状が常に現れるとは限らず、他の原因に帰せられる場合もある。メヘモグロビン血症の徴候・症状は通常、benzocaine の使用から数分～数時間で現れる。貧血、心疾患、肺疾患(例:肺気腫)などの疾患により、メヘモグロビン血症の毒性が増強されることがある。

2006年にFDAは公衆衛生勧告(Public Health Advisory)<sup>A</sup>で、医療処置の際のbenzocaineスプレーの使用に伴うメヘモグロビン血症の発現について警告を行った。FDAはこの警告以降も、benzocaineスプレーの使用に伴うメヘモグロビン血症の報告を新たに72例受けており、これらの報告には死亡に至った3例が含まれていた。メヘモグロビン血症の報告はこれらの新たな72例を加えて計319例となっている(データの要約参照)。

これらの症例のレビューから、メヘモグロビン血症は benzocaine スプレーの使用量に関係なく発現すると考えられる。多くの症例で、benzocaine スプレーの単回使用後にメヘモグロビン血症が発現したと報告されていた。他の症例では、benzocaine スプレーを過量使用した後にメヘモグロビン血症が発現した。1回の噴霧での benzocaine の含有量は製品により異なり、溶液濃度、スプレーボタンを押す時間、容器内の残量、噴霧中の容器の傾け方でも異なってくる。メヘモグロビン血症の症状は benzocaine の使用後、数分～1, 2時間で発現すると考えられる。

FDA は、benzocaine の安全性の評価を継続し、新たな情報があれば一般に通知する予定である(benzocaineゲル剤および液剤については本号のP.7を参照)。FDAは、必要な場合には適切な

<sup>A</sup> 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.4 No.04 (2006/02/23)を参照。

規制措置を行う。

#### ◇医療従事者向けの追加情報

- Benzocaine の使用でメヘモグロビン血症が発現する可能性があるが、現時点では benzocaine スプレーの添付文書にこのリスクに対する警告を記載することは義務付けられていない。
- Benzocaine スプレーを使用する患者について、医療処置中および処置後少なくとも2時間はメヘモグロビン血症の症状がないか慎重にモニターすること。メヘモグロビン血症の徴候としては、蒼白、灰色または土色の皮膚、口唇、爪床や、息切れ、血中酸素飽和度の低下、頻脈などがある。これらの徴候は、メヘモグロビン値の中等度～重度の上昇および血液の酸素運搬能の顕著な低下を示している。特徴的な血液の色(通常の赤色ではなく茶褐色)からメヘモグロビン血症であることが示される場合があるが、この色の変化はメヘモグロビン血症の後期の徴候である。
- メヘモグロビン血症では、2 波長のパルスオキシメータによる酸素飽和度測定は信頼できない。メヘモグロビン血症の有無を検査するため採血した場合には、FDA が承認した CO オキシメータを用いて確実にメヘモグロビン値を測定すること。
- 喘息、気管支炎、肺気腫などの呼吸疾患を有する患者、心疾患患者、喫煙する患者では、メヘモグロビン血症に関連する合併症のリスクが高い。
- 4 カ月未満の乳児、高齢患者、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症<sup>B</sup>、ヘモグロビンM症、NADH・メヘモグロビン還元酵素(ジアホラーゼ 1)欠損症、ピルビン酸キナーゼ欠損症などの先天性欠損のある患者でも、メヘモグロビン血症発現のリスクが高い場合がある。
- 亜硝酸塩や硝酸塩を含有する医薬品、食品、水も、メヘモグロビン血症を誘発する場合があります、これらは benzocaine 製品と相加的に作用する<sup>1,2)</sup>。
- Benzocaineの使用に伴う有害事象や投薬関連の過誤は、FDAのMedWatchプログラムに報告すること<sup>C</sup>。

#### ◇データの要約

2006年2月10日のFDAの公衆衛生勧告の通知と同時期に、退役軍人保健局(Veterans Health Administration, VHA)は benzocaine スプレーについて、医療処置の際の口腔や咽頭の粘膜の局所麻酔としての使用を中止する決定を通知した。

FDAがこれまで受けた benzocaine スプレーの使用に伴うメヘモグロビン血症の報告319例のうち、7例は死亡、32例は生命を脅かす事象に分類される症例(報告されたメヘモグロビン値が55%を超える患者と定義)であった。216例は重篤に分類される症例(報告されたメヘモグロビン値が30～55%か、メヘモグロビン値の高低に関わらず methylene blue の投与を受けた患者と定

<sup>B</sup> 原文は glucose-6-phosphodiesterase deficiency であるが、glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency が正しい。(訳注)

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

義)であった。メトヘモグロビン値は 227 例で報告され、範囲は 0.3～77% (平均値 35.2%, 中央値 34.5%)であった。

これらの症例では、経食道心エコー、内視鏡検査、気管支鏡検査、挿管、栄養チューブ挿入などの医療処置に際して局所用 benzocaine スプレーが使用されていた。

全症例で benzocaine の使用量が記載されていたわけではなかった。Benzocaine の使用量に関する情報が得られた 137 例のうち、65 例に過量使用を示唆する情報が含まれていた。62 例は、benzocaine の単回使用後にメトヘモグロビン血症が発現したことを報告していた。噴霧時間が報告されている症例はほとんどなかったが、実際に噴霧時間が示されている場合では 1 秒以下であった。

73 例には、メトヘモグロビン血症が発現または診断されるまでの期間が記載されていた。Benzocaine スプレーの使用からメトヘモグロビン血症の症状発現または診断までの期間は数分～数日で、多くの症例では 1～2 時間以内に診断されていた (55 例)。メトヘモグロビン血症の症例では通常、処置のために患者を鎮静させていることから、多くの場合で患者の自覚症状は報告されなかった。医療従事者の注意を喚起した患者の徴候で最も多かったものは、呼吸数増加、息切れ、血中酸素飽和度の低下、患者の外見上の変化(「蒼白」、「チアノーゼ様」、「黒ずんだ」、「青みがかかった」)などであった。特に、多くの症例で青みがかかった口唇に言及していた。これらの徴候は、100%酸素の補給による治療の後も持続した。また多くの報告で、採血した際に血液が「黒ずんだ色」や「暗褐色」を呈していたことに言及していた。

FDA は、上記の安全性問題を引き続き評価し、必要であれば適切な規制措置を行う。

## 文 献

- 1) Greer FR, Shannon M; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Infant methemoglobinemia: the role of dietary nitrate in food and water. *Pediatrics*. 2005;116:784-6.
- 2) Ash-Bernal R, Wise, R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine*. 2004;83:265-73.

---

---

## 参考情報

### ◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.21 (2009/10/15), 【カナダ Health Canada】Vol.4 No.25 (2006/12/14), 【米 FDA】Vol.4 No.04 (2006/02/23)

©Benzocaine〔ベンゾカイン, ethyl aminobenzoate, アミノ安息香酸エチル(JP), 局所麻酔薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

※国内でベンゾカイン含有製剤は販売されているが、スプレー剤は販売されていない。

Vol.9 (2011) No.09 (04/28) R03

【 米 FDA 】

- Benzocaineゲル剤・液剤(OTC薬) : 口腔内への使用によるまれであるが重篤で致死性のメヘモグロビン血症

**Reports of a rare, but serious and potentially fatal adverse effect with the use of over-the-counter (OTC) benzocaine gels and liquids applied to the gums or mouth**

**Drug Safety Communication**

通知日: 2011/04/07

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250024.htm>

FDAは、歯肉や口腔内の疼痛を軽減するOTC薬のゲル剤・液剤の主成分であるbenzocaineの使用に関連して、まれであるが重篤な病態であるメヘモグロビン血症<sup>A</sup>の発現について広く警告する。

Benzocaine ゲル剤・液剤は、OTC 薬として[‘Anbesol’], [‘Hurricane’], [‘Orajel’], [‘Baby Orajel’], [‘Orabase’]などやストアブランド製品が販売されている。Benzocaine はトローチやスプレーとしても販売されている(benzocaine スプレーについては本号の P.4 を参照)。これらの製品は、生歯痛(歯が生える際の痛み)、口内炎、口腔内や歯肉の刺激感などの様々な症状を軽減するため使用される。

メヘモグロビン血症は、benzocaineの含有率が低い(7.5%)製品も含めて、あらゆる力価のbenzocaineゲル剤・液剤について報告されている。メヘモグロビン血症は主として、生歯痛の治療でbenzocaineゲル剤を塗布した2歳以下の小児に発現していた。Benzocaineの使用後にメヘモグロビン血症の症状<sup>A</sup>が現れた場合は、ただちに医師の診察を受けること。

Benzocaine 製品は、医療従事者の助言および指導がある場合を除いて、2歳未満の小児には使用すべきではない。医療従事者および消費者に対し、生歯痛の治療では benzocaine 製品を使用せずに米國小児科学会(American Academy of Pediatrics)の下記推奨<sup>1,2)</sup>を検討するよう助言する。

- ・小児に、冷蔵庫で冷やした輪型のおしゃぶりを与える。
- ・小児の生歯痛を緩和するため、指で小児の歯肉を優しくマッサージする。

消費者は、これらの方法で小児の生歯痛が緩和されない場合には、他の治療法について医療従事者に相談すべきである。

口腔内の疼痛を緩和するため benzocaine を使用する成人は、製品添付文書の推奨に従うべきである。消費者は、小児の手の届かない所に benzocaine 製品を保管すべきである。FDA は消費者に対し、benzocaine の使用について担当の医療従事者に相談するよう奨励する。

<sup>A</sup> メヘモグロビン血症についての説明は、医薬品安全性情報本号の benzocaine スプレーについての FDA 記事を参照。



#### ◇医療従事者向けの追加情報

- Benzocaine の使用でメトヘモグロビン血症が発現する可能性があるが、現時点では benzocaine 製品の添付文書にこのリスクに対する警告は記載されていない。
- 患者および介護者に対し、疼痛を緩和する最小限の用量を使用し、1 日当たり 4 回を超えて使用しないよう助言すること。
- Benzocaine 製品の使用を推奨する前に、メトヘモグロビン血症の徴候・症状について担当の患者に話すこと。Benzocaine 製品の使用中はメトヘモグロビン血症の徴候・症状についてモニターし、メトヘモグロビン血症が疑われる場合にはただちに医師の診察を受けるよう患者に助言すること。
- メトヘモグロビン血症の徴候・症状を認識しておくこと<sup>A</sup>。
- Benzocaine の使用に伴う有害事象や投薬関連の過誤は、FDA の MedWatch プログラムに報告すること<sup>B</sup>。

#### ◇データの要約

FDA の有害事象報告システム (AERS) データベースの 2011 年 3 月 16 日までの期間を検索し、OTC の benzocaine ゲル剤・液剤の使用に伴うメトヘモグロビン血症 21 症例を特定した。

21 例のうち、10 例は生命を脅かす症例と分類された (報告されたメトヘモグロビン値が 55% を超える患者と定義)。6 例は重篤と分類された (報告されたメトヘモグロビン値が 30~55% か、メトヘモグロビン値の高低に関わらず methylene blue の投与を受けた患者と定義)。死亡 1 例もあったが、報告された情報からは、benzocaine ゲル剤が死亡転帰の原因であったかは不明である。残りの 4 例 (benzocaine ゲル剤の使用に伴うメトヘモグロビン血症) は、情報が不十分であり、メトヘモグロビン血症の重症度を判断することができなかった。メトヘモグロビン値は 21 例中 13 例で報告されており、4%、33%、40.5%、42.5%、44.6%、45%、46%、55.5%、57%、59.1%、64%、69.9%、70.4% であった。

メトヘモグロビン血症の症例は一般に、OTC の benzocaine 製品を自宅で使用した際に生じていた。主として小児患者 (15 例) で、多くが 2 歳以下 (11 例) であり、生歯痛のため benzocaine ゲル剤の塗布を受けていた。残りの 6 例は、歯痛緩和のため benzocaine ゲル剤または液剤を塗布した成人患者の症例であった。

全症例で benzocaine の使用量が記載されていたわけではなかった。Benzocaine の使用量に関する情報が得られた 14 例のうち、5 例では添付文書の推奨に従って製品が使用されたことが示唆され、9 例では製品が不適切または過量に使用されていた。

添付文書に従って製品を使用していた 5 例のうち、2 例 (1 例は成人での生命を脅かす症例、もう 1 例は小児での重篤症例) では、benzocaine ゲル剤を口腔粘膜に単回塗布した後にメトヘモグロビン血症が発現していた。後者の小児症例では、医師がこの 1 歳の患者について「患者のメトヘモグロビンの還元能は正常であった」と言及している。残り 3 例では、塗布回数が添付文書の推奨

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



(1日当たり4回まで)を超えていなかったことが記載されていた。

製品が不適切または過量に使用されていた9例のうち、6例には小児がゲル剤を保護者などの指導なしで自己塗布したか、誤って飲み込んだことが記載されており、3例では製品の過剰使用(過量または過剰な回数の塗布)が示唆された。

**Benzocaine** ゲル剤の塗布からメヘモグロビン血症の症状発現または診断までの期間は、通常で数分～1, 2時間であった。**Benzocaine** ゲル剤の単回塗布またはそれ以降の塗布で症状が発現していた。ゲル剤および口腔用液剤に伴うメヘモグロビン血症の症例では、患者または介護者の注意を喚起した徴候としてチアノーゼが最も多く報告されていた。特に、報告では口唇や爪床が変色し青ざめたことや、四肢が蒼白色を呈したことが記載されていた。その他に報告された徴候・症状としては、易刺激性、嗜眠、歩行困難、手足の感覚消失、失神などがあった。

FDAは、上記の安全性問題を引き続き評価し、必要であれば適切な規制措置を行う。

## 文 献

- 1) Markman L. Teething: facts and fiction. *Pediatr Rev.* 2009;30:e59-64.
- 2) American Academy of Pediatrics. Teething: 4 to 7 Months. Available at: <http://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/teething-tooth-care/pages/Teething-4-to-7-Months.aspx>. Accessed on March 28, 2011.

---

---

## 参考情報

※本件に関し、Health Canadaからも2011年4月19日付で通知が行われている。

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2011/2011\\_59-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_59-eng.php)

## ◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.21 (2009/10/15), 【カナダ Health Canada】Vol.4 No.25 (2006/12/14),  
【米 FDA】Vol.4 No.04 (2006/02/23)

◎Benzocaine〔ベンゾカイン, ethyl aminobenzoate, アミノ安息香酸エチル(JP), 局所麻酔薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.09 (04/28) R04

【 米 FDA 】

● OTC薬の審査:承認およびモノグラフ作成・公表のプロセス

FDA での OTC 薬の審査は、承認またはモノグラフ作成・公表のプロセスを経る。これらのプロセスについての説明を、FDA のサイトから抜粋して紹介する。【安全情報部】



◆OTC 薬の申請 (Drug Applications for Over-the-Counter Drugs)

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/Over-the-CounterDrugs/default.htm>

(抜粋)

米国の健康管理システムにおいて、OTC薬(非処方箋薬)の役割はますます重要になっている。今日では、米国の消費者が購入する医薬品 10 品目のうち 6 品目はOTC薬である。OTC薬は、医療従事者による治療法の決定が不要で、一般人が使用しても安全性と有効性が示されている医薬品と定義される。FDAによるOTC薬の審査は、主にCDER (Center for Drug Evaluation and Research: 医薬品評価研究センター)のOffice of Drug Evaluation IV (審査第四部)が行う。非処方箋薬諮問委員会<sup>A</sup>が定期的に開催され、OTC製品に関する問題の評価についてFDAへの助言が行われている。同委員会は、近年の処方箋薬からOTC薬への切り替えの増加に主要な役割を果たしてきた。

30 万品目を超えるOTC薬製品が販売されているため、FDAは個々の医薬品ではなく鎮痛薬や制酸薬など 80 以上の薬効分類について、有効成分と表示 (labeling) の審査を行っている。各薬効分類についてOTC薬モノグラフが作成され、官報 (Federal Register) に公表される。OTC薬モノグラフは、認容される成分、用量、製剤処方、表示についての一種のレシピである。多くのモノグラフは連邦規則 (section 300) に公表されている<sup>B</sup>。最終版モノグラフ (final monograph) が発行されると、企業はFDAから事前に承認を受ける必要なくOTC製品を製造・販売できる。これらのモノグラフは、販売されるすべてのOTC薬の有効成分について安全性、有効性、表示を規定するものである。最終版モノグラフに準拠している新製品は、FDAの審査なしで販売できる。準拠していない新製品は、NDA (New Drug Applications: 新薬承認申請)<sup>C</sup>の手続きによりFDAの審査を受けなければならない。製薬会社は、成分の追加や表示の変更を行うために最終版モノグラフの改訂を申請することもできる<sup>D</sup>。

<sup>A</sup> Nonprescription Drug Advisory Committee

<sup>B</sup> 次の URL を参照。[http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_99/21cfrv5\\_99.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_99/21cfrv5_99.html)

<sup>C</sup> NDA については、次の URL を参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm>

<sup>D</sup> 非処方箋薬に関する詳細情報は、CDER の Office of Drug Evaluation IV (審査第四部) のホームページで入手できる。<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm093452.htm>

◆OTC 薬(非処方箋薬)製品の開発過程および規則[Development and Regulation of OTC (Nonprescription) Drug Products]

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ucm209647.htm>

◇NDA 申請を通しての OTC 薬の開発過程

製薬企業が製品を OTC 薬として販売するため NDA を提出する際には、新たな NDA、処方箋薬からの切り替えのいずれの場合も、DNCE (Division of Nonprescription Clinical Evaluation: 非処方箋薬臨床評価課) に申請する。DNCE は、IND (Investigational New Drug: 治験許可申請) に関する審査や規制措置などの医薬品開発の監督を行い、開発過程で SSMRD [specific subject matter review divisions: 特定対象審査課] から協力を得ることもある。企業が NDA を提出した後、DNCE は消費者調査、市販後安全性データ、OTC 表示、規制上の問題の審査結果を提供する。SSMRD は DNCE と協力し、通常は比較臨床試験に関連した有効性・安全性データの審査結果を提供する。必要であれば、OND (Office of New Drugs: 新薬審査部) の他課に加えて、臨床薬理学、統計学、化学など DNCE の外部の近接する専門領域からさらに情報を入手する。

◇OTC 薬モノグラフ下での OTC 薬の開発過程

DNRD (Division of Nonprescription Regulation Development: 非処方箋薬規制課) が、OTC 薬モノグラフの作成を担当している。医薬品モノグラフ中のさまざまな有効成分の安全性と有効性を支持するため提示されるデータは、適切な技術系職員により審査を受ける。有効性データは、処方箋薬の審査を担当する課の医系技官や統計専門家からの協力を必要とする場合がある。動物での発癌性その他の毒性データは、CDER の薬理専門家からの協力を要する場合がある。モノグラフ作成過程では、OND 内の複数の課からの審査官が関与する必要がある。したがって、OTC 薬モノグラフの作成では、DNRD が主導的な課とみなされるとはいえ、データに関する協力のため集められる科学チームを見ると、CDER の尽力がより大きいことがわかる。OTC 薬モノグラフの作成および最終決定では明らかに、DNRD にとどまらず CDER が責務を負っている。

医薬品モノグラフの下に販売される医薬品については FDA による事前の承認を必要としないが、多くの企業は医薬品モノグラフ下での販売を意図する製品が諸規則に準拠していることを確認しようとする。このような場合は、監査部や別の審査担当課への相談が必要な場合を除き、DNRD が主に対応する。医薬品モノグラフに準拠していない医薬品の場合は、販売前に IND および NDA 承認が必要である。

◆OTC 薬の規制プロセスに関する質問[Frequently Asked Questions on the Regulatory Process of Over-the-Counter (OTC) Drugs]

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/ucm069917.htm>

(抜粋)

#### ◇OTC 薬の審査について

OTC 薬の審査システムは、1972 年 5 月 11 日より以前に販売が開始された OTC 薬製品の安全性と有効性を評価するために確立された。この審査は公開の 3 段階のルール作成プロセス(各段階で官報での公表が必要)からなり、審査により OTC 薬の各薬効分類に関する基準を確立する。

#### ◇OTC 薬の審査の第 1 段階

第 1 段階は審査諮問委員による審査である。諮問委員は、非処方箋薬中の成分が自己治療の際に一般に安全かつ有効と認められる (GRASE: generally recognized as safe and effective)かを判断するため審査を行う。また諮問委員は、申請内容の審査や、適応、用法・用量、副作用や誤用防止に関する警告などについての適正な表示の推奨に責任を負っている。

諮問委員は審査にもとづき、成分を次の 3 つに分類する。

- ・分類 I: 記載されている適応について、一般に安全かつ有効と認められる
- ・分類 II: 一般に安全かつ有効と認められないか、認容できない適応である
- ・分類 III: データが不十分なため最終的な分類ができない

#### ◇第 2 段階

OTC 薬審査の第 2 段階は、FDA による各薬効分類の成分の審査であり、諮問委員の見解、一般からの意見、新たな入手データにもとづき行われる。FDA は、審査結果を最終版モノグラフ(案) (tentative final monograph)として官報に公表する。最終版モノグラフ(案)の公表後に一定期間が置かれ、FDA の提案に対する異議申し立てや、FDA 長官の公聴会に提出する要求事項の収集が行われる。

#### ◇第 3 段階

医薬品モノグラフの形をとった最終的な規則の公表が、審査プロセスの第 3 段階(最終段階)である。これらのモノグラフは、OTC 薬製品が一般に安全かつ有効と認められる条件を定めている。

---

---

#### 参考情報

※CDER の Office of Drug Evaluation IV (審査第四部)から、OTC 薬の規制についての説明資料が公表されている(以下に一部抜粋)。次の URL を参照。

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM148055.pdf>

## Example of a Final OTC Drug Monograph: Antacid

<p>§331.10 <i>Active ingredients</i>... Calcium, as carbonate or phosphate; maximum daily dosage limit 160mEq. calcium (e.g., 8 grams calcium carbonate)</p> <p>§331.30(b) <i>Indications</i>... “For the relief of” (optional, any or all of the following: “heartburn,” “sour stomach,” and/or “acid indigestion”)</p> <p>§331.30(c) <i>Warnings</i>... “Do not take more than (max. rec. daily dosage) in a 24-hour period, or use the maximum dosage of this product for more than 2 weeks”</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">Drug Facts</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><b>Active ingredient(s)</b></td> <td style="padding: 2px;"><b>Purpose</b></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Calcium carbonate USP 750mg</td> <td style="padding: 2px;">Antacid</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><b>Use(s)</b> relieves acid indigestion heartburn sour stomach</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><b>Warnings</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Ask a doctor or pharmacist before use if you are taking a prescription drug. Antacids may interact with certain prescription drugs.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><b>When using this product</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">do not take more than 10 tablets in 24 hours do not use the maximum dosage for more than 2 weeks</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Keep out of reach of children. In case of overdose, get medical help or contact a Poison Control Center right away.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><b>Directions</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">chew 2-4 tablets as symptoms occur, or as directed by a doctor</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><b>Other information</b> store at room temperature</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><b>Inactive ingredients</b> sucrose, corn starch, talc, mineral oil, natural and artificial flavors, adipic acid, sodium polyphosphate, red 40 lake, yellow 6 lake, yellow 5 lake, blue 1 lake</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><b>Questions or comments?</b> 1-800-xxx-xxxx</td> </tr> </table>	Drug Facts		<b>Active ingredient(s)</b>	<b>Purpose</b>	Calcium carbonate USP 750mg	Antacid	<b>Use(s)</b> relieves acid indigestion heartburn sour stomach		<b>Warnings</b>		Ask a doctor or pharmacist before use if you are taking a prescription drug. Antacids may interact with certain prescription drugs.		<b>When using this product</b>		do not take more than 10 tablets in 24 hours do not use the maximum dosage for more than 2 weeks		Keep out of reach of children. In case of overdose, get medical help or contact a Poison Control Center right away.		<b>Directions</b>		chew 2-4 tablets as symptoms occur, or as directed by a doctor		<b>Other information</b> store at room temperature		<b>Inactive ingredients</b> sucrose, corn starch, talc, mineral oil, natural and artificial flavors, adipic acid, sodium polyphosphate, red 40 lake, yellow 6 lake, yellow 5 lake, blue 1 lake		<b>Questions or comments?</b> 1-800-xxx-xxxx	
Drug Facts																													
<b>Active ingredient(s)</b>	<b>Purpose</b>																												
Calcium carbonate USP 750mg	Antacid																												
<b>Use(s)</b> relieves acid indigestion heartburn sour stomach																													
<b>Warnings</b>																													
Ask a doctor or pharmacist before use if you are taking a prescription drug. Antacids may interact with certain prescription drugs.																													
<b>When using this product</b>																													
do not take more than 10 tablets in 24 hours do not use the maximum dosage for more than 2 weeks																													
Keep out of reach of children. In case of overdose, get medical help or contact a Poison Control Center right away.																													
<b>Directions</b>																													
chew 2-4 tablets as symptoms occur, or as directed by a doctor																													
<b>Other information</b> store at room temperature																													
<b>Inactive ingredients</b> sucrose, corn starch, talc, mineral oil, natural and artificial flavors, adipic acid, sodium polyphosphate, red 40 lake, yellow 6 lake, yellow 5 lake, blue 1 lake																													
<b>Questions or comments?</b> 1-800-xxx-xxxx																													

図:OTC モノグラフ最終版の例:制酸薬 (CDER 審査第四部の作成資料より)  
 ※上図は OTC モノグラフ最終版と Drug Facts (OTC 薬のラベル表示) の関係を示している。  
 ある薬効分類(ここでは制酸薬)のモノグラフ最終版に準拠して、個々の製品の Drug Facts が作成される。  
 (注:安全情報部)

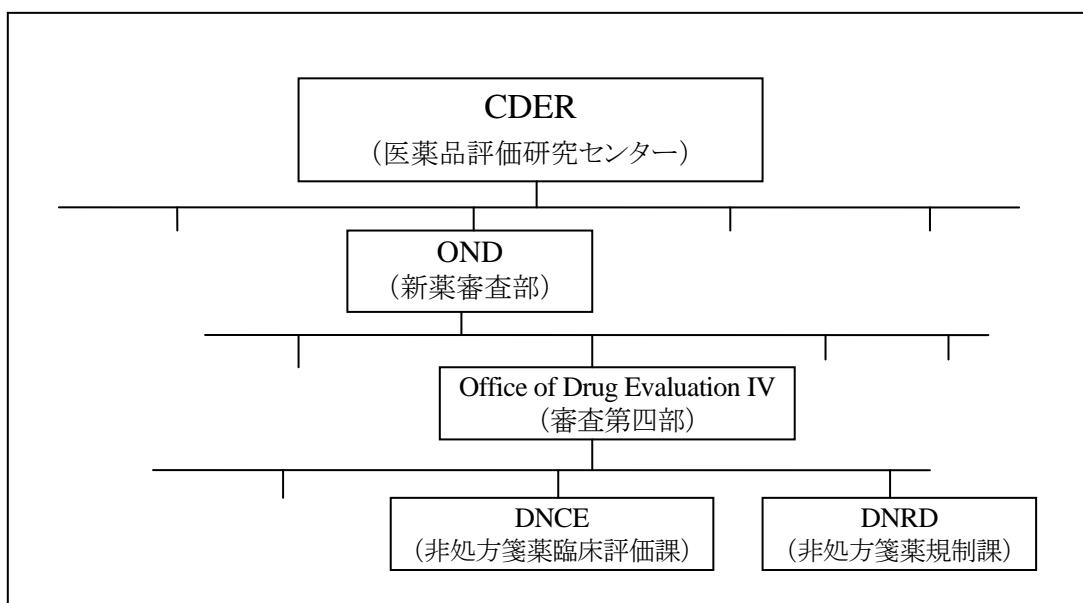


図:FDA の CDER の組織図(本記事に関連する部分のみ抜粋) (作成:安全情報部)

※以下の URL を参考に作成

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/UCM238730.pdf>

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm106325.htm>

Vol.9 (2011) No.09 (04/28) R05

【 EU EMA 】

● ループ利尿薬: 基底細胞癌のリスクは確認されず

**High-ceiling diuretics – Evidence does not confirm risk of basal cell carcinoma**

**PhVWP Monthly Report March 2011 plenary meeting**

通知日: 2011/03/29

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/03/WC500104367.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/03/WC500104367.pdf)

#### ◇要 旨

現在得られているエビデンスは、ループ利尿薬と基底細胞癌の因果関係を確認するものではなかった。

#### ◇安全性レビューを行った理由

ループ利尿薬使用に関連する基底細胞癌のリスクを解析した観察研究が 2010 年に発表された<sup>1)</sup>。この研究は、利尿薬の中には光線過敏症を引き起こす活性があるにもかかわらず(チアジド系利尿薬、カリウム保持性利尿薬、furosemide など)、利尿薬に関連する基底細胞癌についてはほとんどわかっていないことから行われた。この研究では、ループ利尿薬への累積曝露と基底細胞癌のリスク上昇との関連が見出されたが、有意な用量依存性は示されなかった。

PhVWP(ファーマコビジランス作業部会)は、ループ利尿薬の bumetanide, etacrynic acid, furosemide, piretanide, torasemide について、基底細胞癌のリスクのレビューを行った。

#### ◇臨床的背景

基底細胞癌は皮膚癌の一種であり、白人で最も高頻度に診断される癌の一つで、発生率が上昇している。基底細胞癌発現のリスク因子として知られているのは、年齢、表現型(髪や眼の色、皮膚の光感受性など)である。基底細胞癌発現の主要な環境リスク因子は紫外線(UV)への過剰な曝露である。UVによる基底細胞癌のリスクは、光への感受性が高い患者で増強される可能性がある。これは、このような患者では最小紅斑量<sup>A</sup>が低く日焼けが重度になる可能性が高いからである。

広範囲におよぶ医薬品が光線過敏症を引き起こすことがある。糖尿病薬のスルホニル尿素誘導体、非ステロイド性抗炎症薬、抗精神病薬、amiodarone、心血管系治療薬、一部の利尿薬などである。

文献には光線過敏症を引き起こすことのある利尿薬の全処方量と扁平上皮癌や悪性メラノーマのリスクの関連について記載されているが<sup>3)</sup>、利尿薬と基底細胞癌の因果関係はまったく確立されていない。

<sup>A</sup> Minimal Erythema Dose, 日焼けを生じる UV の最低用量



#### ◇評価したデータ

PhVWPは、コホート研究<sup>1)</sup>(チアジド系利尿薬<sup>B</sup>使用者、カリウム保持性利尿薬<sup>C</sup>使用者、ループ利尿薬<sup>D</sup>使用者を3つのコホートとした)のレビューを行った。さらに、ループ利尿薬使用と基底細胞癌発現の関連について調査した他の研究を特定するための文献調査を実施した。また、Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) が維持している世界的な有害反応報告データベースVigibaseを用いて、利尿薬<sup>E</sup>と基底細胞癌 (MedDRA用語として)との関連の可能性を調査した。

#### ◇評価の結果

PhVWPは、文献1の研究<sup>1)</sup>はループ利尿薬使用に関連した基底細胞癌のリスク上昇を示しているが、他の利尿薬でのリスク上昇はないと考えた。この研究は概して適切に行われており、小さい問題点はあったが、重要な方法論的な問題は特定されなかった。

文献調査では、この知見を確認するような他の研究は見出されなかった。ループ利尿薬使用と基底細胞癌の関連について他の2つの研究<sup>2,3)</sup>が発表されていたが、リスクの上昇は見られなかった。さらに、文献調査では、ループ利尿薬使用に伴う基底細胞癌発現に関与する可能性のある機序を記載した研究は特定されなかった。

Vigibaseでは、ループ利尿薬に関連した基底細胞癌の報告は2例のみであった。本調査においても、自発報告システムでのよく知られた限界(有害事象報告率の低さや遅発性の有害事象を検出する感度の低さなど)が確認された。

PhVWPは、現在得られているエビデンスはループ利尿薬と基底細胞癌発現の因果関係を確認するものではなく、規制措置は不要であると結論した。

#### 文献

- 1) Ruiter R, Visser LE, Eijgelsheim M, Rodenburg EM, Hofman A, Coebergh JWW, Nijsten T, Stricker BHCh. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 2467-2472.
- 2) Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Søre HT. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2008; 99: 1522-1528.
- 3) Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, Wulf HC, Wohlfahrt J, Melbye M. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19: 2942-2949.

<sup>B</sup> ATCコードC03A およびC03EA

<sup>C</sup> ATCコードC03D

<sup>D</sup> ATCコードC03C

<sup>E</sup> ATCコードC03

Vol.9 (2011) No.09 (04/28) R06

【 英 MHRA 】

- Tigecycline [‘Tygacil’]: 臨床試験での死亡率上昇—他の抗菌薬の使用に適さない場合のみ使用すること

**Tigecycline (Tygacil▼): increased mortality in clinical trials – use only when other antibiotics are unsuitable**

**Drug Safety Update Vol. 4, No. 9, 2011**

通知日: 2011/04/04

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON111761>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con111813.pdf>

さまざまな感染症の治療での tigecycline [‘Tygacil’] と対照薬 (実薬) を比較した臨床試験結果の統合解析で、tigecycline の投与を受けた患者では死亡率の数値が高いことが示された。したがって医師に対し、他の抗菌薬の使用が不適切な場合のみ tigecycline を使用するよう助言する。



Tigecycline は、複雑性皮膚・軟部組織感染症および複雑性腹腔内感染症の治療を適応とするグリシルサイクリン系抗菌薬である。

#### ◇ 統合解析の結果

Tigecycline の製造販売業者は、同薬の適応承認 (複雑性皮膚・軟部組織感染症および複雑性腹腔内感染症) について行ったすべての第3, 4相試験の結果について、統合解析を完了した。死亡患者は、tigecycline 投与患者で 2.3% (2,216 人中 52 人)、対照薬投与患者で 1.5% (2,206 人中 33 人) であった。

Tigecycline の未承認適応 (糖尿病性足感染症、院内肺炎、耐性病原菌の治療) での試験結果を加えたより大規模な解析でも、tigecycline 投与患者では対照薬投与患者と比較して総死亡率の数値が高いことが示された。

これらの結果の原因は不明である。Tigecycline の有効性および/または安全性プロファイルが対照薬よりも不良である可能性は除外できない。重複感染、特に院内肺炎をきたした患者は、死亡を含む転帰不良のリスクにさらされると考えられる。

#### ◇ 医療従事者向けの助言

- Tigecycline は、複雑性皮膚・軟部組織感染症および複雑性腹腔内感染症の治療のみを適応承認とする。
- Tigecycline は、他の医薬品の使用が適切でないことが判明しているか適切でないと考えられる

状況でのみ使用すること。

- 臨床試験では、承認適応および未承認適応に対して tigecycline による治療を受けた患者では、他の抗菌薬による治療を受けた患者と比較して死亡率の数値が高いことが報告されている。
- 重複感染、特に院内肺炎をきたした患者は、転帰不良のリスクにさらされると考えられる。重複感染について患者を慎重にモニターすること。医療上必要であれば、患者が現在罹患している感染症への有効性が示されている他の抗菌薬治療に切り替えること。
- Tigecyclineの有害反応が疑われた場合は、Yellow Card Scheme (Yellow Card副作用報告システム)を通じて報告すること<sup>A</sup>。

---

---

### 参考情報

※2010年9月1日付の米国FDAの記事では、より詳細な解析結果が示されている。医薬品安全性情報 Vol.8 No.20 (2010/09/30)を参照。

※Tigecycline[‘Tygacil’]の製造元であるPfizer社から、2011年3月7日付で医療従事者向けレターが出されている。次のURLを参照。

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON111802&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON111802&RevisionSelectionMethod=Latest)

### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.8 No.20 (2010/09/30)

©Tigecycline[チゲサイクリン, グリシルサイクリン系抗菌薬] 海外:発売済

---

<sup>A</sup> Yellow Card Scheme のオンライン報告のサイト <http://yellowcard.mhra.gov.uk/>

**Vol.9 (2011) No.09 (04/28) R07**

**【 英 MHRA 】**

- Stavudine[ 'Zerit' ]:適切な代替薬が存在しない場合にのみ最短期間使用すること

**Stavudine (Zerit): use only when there are no appropriate alternatives, and for the shortest possible time**

**Drug Safety Update Vol. 4, No. 9, 2011**

通知日: 2011/04/04

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON111763>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con111813.pdf>

他の代替の抗 HIV 薬に比べ stavudine を使用する患者では重大な有害作用のリスクが大きいことから、stavudine を使用するのには適切な代替薬がない場合のみとし、その場合でも、最短期間の使用とすべきである。



Stavudine[ 'Zerit' ]は、ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害薬(NRTI)で、他の抗レトロウイルス薬との併用により成人および小児での HIV-1 感染症を適応としている。[ 'Zerit' ]は 1996 年に初めて承認されたが、その使用量は次第に減少し、現在、英国では約 160 人の患者が使用しているに過ぎない。

**◇副作用**

他のいくつかの NRTI と同様、stavudine はミトコンドリアに対し毒性を持ち、このため、乳酸アシドーシス、脂肪組織萎縮症、および末梢神経障害を始めとする種々の重篤な副作用を起こす場合がある。

世界各国から得られた stavudine の安全性データ(症例報告、臨床研究、公表文献など)をまとめた最近のレビューにより、死に至る可能性のある乳酸アシドーシス症例が報告されていることがわかった<sup>1)</sup>。これらの症例では、stavudine を服用開始してから数カ月以内、およびそれよりかなり後の段階の両方で症状が発現していた。Stavudine は脂肪組織萎縮症のリスクが他の NRTI に比べ大きいことも判明している。脂肪組織萎縮症の発生率と重症度は累積性があると考えられ、また、stavudine の服用を中止しても完全には元に戻らないことが多い<sup>2)</sup>。

末梢神経障害は stavudine を服用する患者の最大 20%が発症すると報告されている。末梢神経障害、過度のアルコール摂取、または腎機能障害の既往歴のある患者、および isoniazid を併用する患者でのリスクが特に高い<sup>3,4)</sup>。

以上の安全性懸念を踏まえると、少数の特に限定された患者においてのみ stavudine 使用のベネフィットがリスクを上回ると考えられる。そのため、stavudine の適応が制限され、適切な代替薬が存在しない患者での最短期間の使用のみに変更された。

◇医療従事者への助言

- 適切な代替薬がない場合にのみ stavudine を患者に投与すること。
- Stavudine の使用は最短期間にする。
- Stavudine 治療を開始または継続しようとしているその他の患者は、できるだけ迅速に適切な代替薬による治療に切り替えること。
- Stavudine を使用する患者についてはミトコンドリア毒性の徴候を頻繁に検査し、陽性の場合、適否の判断後、投与を中止すること。
- Stavudine の短期的および長期的な使用時に起こり得る重大な有害作用について患者に説明し、これらの有害作用のいかなる徴候についても医師に報告することが必要であると伝えること。

文 献

- 1) Lactic Acidosis International Study Group. *AIDS* 2007; 21: 2455–64
- 2) Riddler SA, et al, for the AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095–2106
- 3) Cherry CL, et al. *Neurology* 2006; 66: 867–73
- 4) Smyth K, et al. Prevalence of and risk factors for HIV-associated neuropathy in Melbourne, Australia 1993–2006. *HIV Medicine* 2007; 8: 367–73

---

---

参考情報

◎Stavudine〔スタブジン, sanilvudine, サニルブジン, (JAN), HIV 逆転写酵素阻害薬〕  
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

Vol.9 (2011) No.09 (04/28) R08

【NZ MEDSAFE】

• 2010 年の有害反応報告の概要

Adverse reaction reporting - summary for 2010

Prescriber Update Vol. 32 No.1

通知日: 2011/03

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AdverseReactionReportingSummary2010.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_March2011.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_March2011.pdf)

CARM(有害反応モニタリングセンター)は、ニュージーランドにおける医薬品、ワクチン、補完代替医療製品に対する有害反応が疑われる報告を収集している。

有害反応報告は、臨床診療での医薬品の使用に関する貴重な情報を提供する。CARM は Medsafe と協力し、さらに調査が必要な安全性シグナルを探すため、これらの報告を解析している。

2010 年に CARM は、医薬品、ワクチン、補完代替医療製品に対する有害反応が疑われる報告を 4,140 件受けた。

ニュージーランド全体では過去 5 年間で報告数が増加しているが、2010 年の CARM への有害反応報告数は僅かに減少した(図 1)。

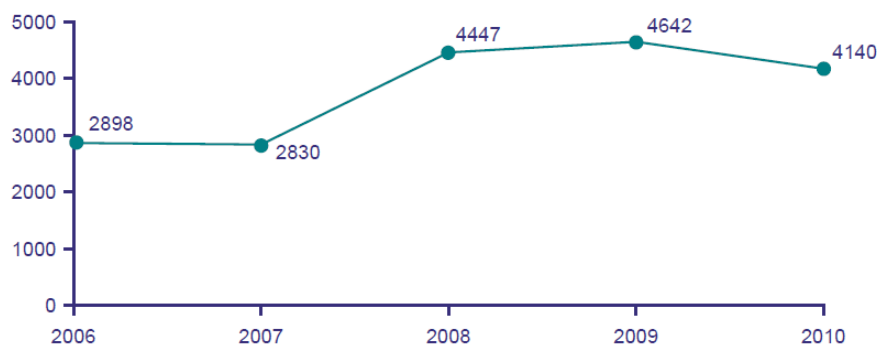


図 1. 2006～2010 年に提出された有害反応報告数の推移

CARM へ提出された報告は、大半が一般開業医 (GP) からのものであり、薬剤師と看護師からの報告も多い。図 2 は、2010 年の医療従事者と消費者からの直接報告(全報告の 83%)の内訳を示している。製薬会社から提出された報告は、この要約からは除外されている。

CARM が受けた報告は引き続き医薬品に対する有害反応が大半を占めているが(図 3)、ワクチンに関連する報告が増加している(2010 年の報告数は前年に比べて 315 件増加した)。



2010年に受けた有害反応報告4,140件のうち、1,046件(25%)は重篤<sup>A</sup>と考えられた。重篤報告をさらに詳しく見ると、重篤と分類された報告の割合は医薬品では36%、ワクチンでは6%であった。

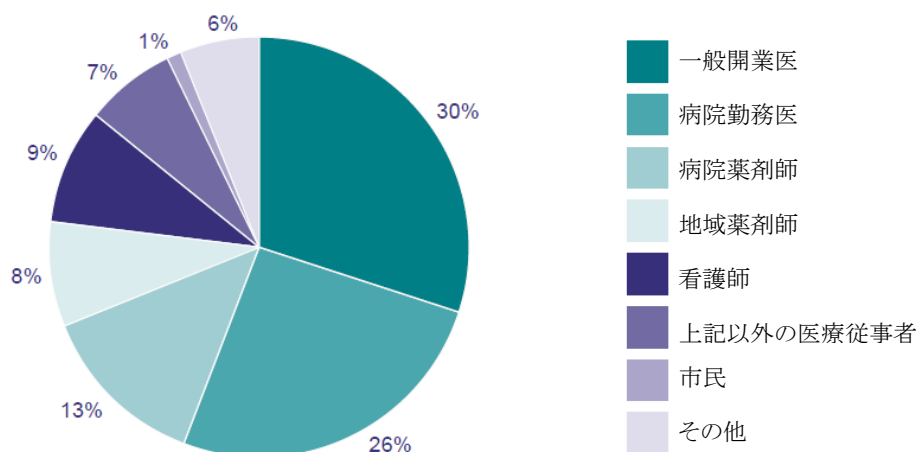


図2. 2010年における有害反応報告者(医療従事者および消費者)の内訳

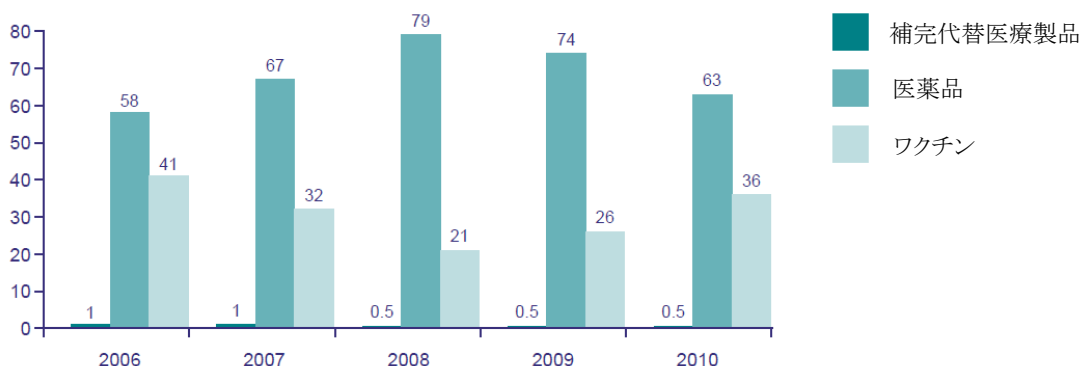


図3. 各年における製品種別のCARM報告の割合

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.13 (2009/06/25)

<sup>A</sup> 重篤な(serious)有害事象または反応とは、入院に至るもの、生命を脅かすかまたは致死的なもの、永続的な障害に至るかまたはこれらを防ぐための介入が必要となるもの、先天異常を起こすものを指す。この用語を重症度(severity)と混同すべきでない。

**Vol.9 (2011) No.09 (04/28) R09**

**【NZ MEDSAFE】**

● **M<sup>2</sup> 医薬品モニタリング: 新たな計画の開始**

**M<sup>2</sup> MEDICINES MONITORING: Launch of a new scheme**

**Prescriber Update Vol. 32 No.1**

通知日: 2011/03

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/M2MedicinesMonitoringLaunch.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_March2011.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_March2011.pdf)

Medsafe は、特定の医薬品に着目した有害反応報告の促進のため、新たな医薬品モニタリング計画である M<sup>2</sup> を開始した。

特定の医薬品に関する特定の有害反応の報告を促進することは、CARM (ニュージーランド有害反応モニタリングセンター)<sup>A</sup> および Medsafe が安全性シグナルを詳細に検討し、因果関係の有無を判断し、必要であれば措置を講じるために役立つ。

M<sup>2</sup> は、MARC (医薬品有害反応委員会)<sup>B</sup> と CARM が協力して開発した。本計画についての詳細情報は、Medsafe の次のウェブサイトで見ることができる。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/M2MedicinesMonitoring.asp>

モニタリング期間終了の際に、安全性シグナルの評価を Medsafe のウェブサイト上で公表する予定である。現在モニタリングを行っている医薬品および有害反応は下記の通りである。

医薬品名	安全性検討事項*	能動的モニタリング期間の終了
Rivaroxaban	心房細動	2011年9月1日
Simvastatin	関節の疼痛と腫脹	2011年9月1日
Quetiapine	心筋症	2011年9月1日

\*本計画では特定の医薬品に対する安全性問題を示すが、これにより当該医薬品がその有害反応の原因であると Medsafe および CARM が結論したわけではない。

◇追加情報 <http://www.medsafe.govt.nz/profs/M2MedicinesMonitoring.asp>

(抜粋)

M<sup>2</sup> の目的は、1) CARM への有害反応報告から特定された安全性検討事項を強調することと、2) これらの安全性シグナルについてさらなる報告を促し、多くの情報を得ることにある。

ある医薬品に対する安全性検討事項(有害反応)の特定は、当該医薬品がその有害反応の原因であると Medsafe および CARM が結論したことを意味してはいない。

Medsafe は、M<sup>2</sup> リストへの安全性シグナルの掲載により、それらの医薬品を使用しないよう医療

<sup>A</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

<sup>B</sup> Medicines Adverse Reaction Committee

従事者や患者に提言しているわけではないことを強調する。

M<sup>2</sup>計画は、ニュージーランドにおける IMMP (Intensive Medicines Monitoring Programme: 医薬品集中モニタリングプログラム) や、医薬品との関連が疑われる有害反応の自発報告に代わるものではない。

CARM および Medsafe は、有害反応報告データベースの報告を定期的に検討している。ある安全性シグナルが特定され、そのシグナルを今後調査するためにさらなる自発報告の情報が有用と考えられる場合には、そのシグナルを M<sup>2</sup>リストに掲載する。安全性シグナルは、CARM への複数の報告または明確に記載された 1 症例にもとづいている。安全性シグナルは M<sup>2</sup>リストに 6 カ月間掲載されるが、期間は医薬品および有害反応により異なる場合がある。

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子