

医薬品安全性情報 Vol.12 No.16 (2014/07/31)

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> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- OTC外用ざ瘡治療薬:一部の製品にまれではあるが重篤な過敏反応のリスクがあることを警告2
- Lidocaine:生歯痛の緩和に使用しないよう勧告し「枠組み警告」への記載を要求4
- 2013年10～12月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要8

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

- Drug Safety Update Vol.7, No. 11, 2014
 - Chlorhexidine 液:未熟児での皮膚化学熱傷のリスク10

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2014
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル12

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。

各国規制機関情報

Vol.12(2014) No.16(07/31) R01

【米FDA】

●OTC外用ざ瘡治療薬:一部の製品にまれではあるが重篤な過敏反応のリスクがあることを警告

FDA warns of rare but serious hypersensitivity reactions with certain over-the-counter topical acne products

Drug Safety Communication

通知日:2014/06/25

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM402663.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm400923.htm>

FDAは、一部のOTC外用ざ瘡(にきび)治療薬により、まれではあるが、重篤で生命を脅かすおそれのあるアレルギー反応や重度の刺激症状が発現する可能性について警告している。咽喉絞扼感、呼吸困難、浮動性めまい感、眼部、顔面、口唇、または舌の腫脹などの過敏反応が発現した場合、使用者は外用ざ瘡治療薬の使用を中止し、直ちに緊急治療を受けるべきである。また、蕁麻疹やそう痒が発現した場合も、使用を中止すべきである。

これらの重篤な過敏反応は、外用薬の適用部位に生じることがある局所性の皮膚刺激(発赤、灼熱感、乾燥、そう痒、皮膚剥離、軽微な腫脹など)とは異なる。局所性皮膚刺激については既にOTC薬の表示(Drug Facts)に記載されている。

FDAに報告された情報からは、重篤な過敏反応が、ざ瘡治療薬の有効成分(benzoyl peroxideもしくはsalicylic acid)、または添加剤、あるいは両者の組み合わせのいずれによって引き起こされたかを判断することはできない。過敏反応は、製品使用後数分以内～1日またはそれ以降に発現することがある。該当するOTC外用ざ瘡治療薬は、[‘Proactiv’], [‘Neutrogena’], [‘MaxClarity’], [‘Oxy’], [‘Ambi’], [‘Aveeno’], [‘Clean & Clear’]などさまざまな商品名や、ストアブランドで販売されている。ゲル、ローション、洗顔料、液剤、クレンジングパッド、化粧水、スクラブ洗顔料などの製品がある。

OTC外用ざ瘡治療薬の製造業者は、製品の新規使用者向けに、パッチテストに関する指示を任意で製品表示に追加することができる^A。OTC外用ざ瘡治療薬の新規使用者はその指示に従うよう、FDAは推奨する。また、FDAは製造業者に対し、重篤な過敏反応のリスクを低減するため、すべての製品の表示にこのような指示を追加するよう推奨している。指示内容は、OTC外用ざ瘡治療薬を初めて使用する前に、皮膚患部1～2カ所に少量を3日間塗布するというものである。不快な症状が何も生じなければ、Drug Factsの指示に従って使用することができる。以前OTC外用ざ瘡治療薬を使用した際に過敏反応が発現したことのある消費者は、使用を避けるべきである。

FDAは引き続きこの安全性問題のモニタリングと評価を行い、重度の過敏反応のリスクに対処す

^A Guidance for Industry(下記サイト)の Table 1 を参照。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM259744.pdf>

るため、今後の表示改訂について製造業者と協力して取り組む予定である。

- …… OTC外用ざ瘡治療薬について ……………
- 一部の製品には、有効成分として、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidが含まれている。
 - [‘Proactiv’], [‘Neutrogena’], [‘MaxClarity’], [‘Oxy’], [‘Ambi’], [‘Aveeno’], [‘Clean & Clear’]などさまざまな商品名や、ストアブランドで販売されている。
 - ゲル、ローション、洗顔料、液剤、クレンジングパッド、化粧水、スクラブ洗顔料などの製品がある。
- ……………

◇医療従事者向け追加情報(抜粋)

- OTC外用ざ瘡治療薬を消費者に奨める場合、皮膚や粘膜の異常など、重篤な過敏反応の症状について警告すること。特に、それらの症状とともに、呼吸困難、低血圧、失神など、アナフィラキシーを示唆するような呼吸器系や心血管系の異常も同時に発現することについて注意喚起すること。
- 処方箋薬のざ瘡治療薬には、アナフィラキシーなどのアレルギーに対する警告が添付文書に記載されているものもあることに留意すること。
- OTC外用ざ瘡治療薬に関する有害事象は、FDAのMedWatchプログラム^Bに報告すること。

◇データの要約

FDA有害事象報告システム(FAERS)^Cデータベースを1969年～2013年1月28日の期間について検索した結果、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬の使用により、重篤な転帰に至った過敏反応の症例を131例特定した。症例の大半は2012年以降の報告であった。患者の約86%(113人)は女性で、平均年齢は32歳(範囲:11～78歳)であった。

報告された有害反応は、適用部位反応(皮膚刺激、灼熱感、紅斑、皮膚炎など)から、眼部、口唇、舌、顔面の腫脹、咽喉絞扼感、息切れに至るまで、さまざまであった。致死例はなかったが、症例中44%(58人)は入院を要したと報告されていた。131例中38%(50人)は、皮膚や粘膜の症状(顔面腫脹、蕁麻疹、血管浮腫、そう痒症、潮紅など)に加え、呼吸器系や心血管系の機能低下も起こっていたことから、アナフィラキシー性の過敏反応として分類された。他の81例は、呼吸器系や心血管系の異常を伴わず、重度の皮膚や粘膜の症状のみであったことから、非アナフィラキシー性の過敏反応として分類された。過敏反応の症例131例中約42%(55人)は、製品の使用后、数分～24時間に発症していた。患者の約43%(56人)は、被疑薬の使用を中止したと報告していた。製品の使用を中止したと報告していた56人のうち、73%(41人)は、使用中により症状がある程度回復したが、残りの症例については最終的な転帰が報告されていなかった。また、4人の患者は、製

^B MedWatch オンライン副作用報告サイト:

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

^C FDA Adverse Event Reporting System

品の使用を再開すると過敏反応が再発したと報告していた。

関連情報

- FDAのOTC外用ざ瘡治療薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm402674.htm>

- 外用ざ瘡治療薬のリスクについての消費者向け情報:

Topical Acne Products Can Cause Dangerous Side Effects

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm402674.htm>

薬剤情報

- ◎Benzoyl Peroxide〔過酸化ベンゾイル, ざ瘡治療薬〕国内:承認申請中(2014年3月)

海外:発売済

※Benzoyl peroxideは, INN表記ではなくUSANによる表記。

- ◎Salicylic Acid〔サリチル酸(JP), NSAID, ざ瘡治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※Salicylic acidは, INN表記ではなくWHOのATC分類による表記。

Vol.12(2014) No.16(07/31) R02

【 米FDA 】

- Lidocaine:生歯痛の緩和に使用しないよう勧告し「枠組み警告」への記載を要求

FDA recommends not using lidocaine to treat teething pain and requires new Boxed Warning Drug Safety Communication

通知日:2014/06/26

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM402241.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm402240.htm>

FDAは, 処方箋薬の経口lidocaineビスカス^A2%を乳児や小児の生歯痛の緩和に使用しないよう警告する。FDAは, 添付文書に「枠組み警告」を新たに設けてこの情報を強調して示すよう要求している。経口lidocaineビスカスは, 生歯痛の適応では承認されておらず, 乳児や幼児への使用により, 死亡を含め重篤な害をもたらされる可能性がある。

医療従事者は, 本製品を生歯痛の緩和用に処方または推奨すべきではない。親や介護者は, 生歯痛緩和に関する以下の米小児科学会^Bの推奨¹⁾に従うべきである。

^A viscous (粘性のある液剤)

^B American Academy of Pediatrics

- ・ 冷蔵庫で冷やした(冷凍ではない)輪型のおしゃぶりを小児に与える。
- ・ 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。

乳児の歯肉に塗布する局所疼痛緩和用製品は、数分で乳児の口から流れ出てしまうため不要であり、無益でもある。過剰な用量のlidocaineビスカスを乳児や幼児に使用した場合、もしくは乳児や幼児が過剰な用量のlidocaineビスカスを偶発的に飲み込んだ場合、痙攣発作、重度脳損傷、心臓障害が生じる可能性がある。投与過誤や偶発的誤飲により過量投与となったケースでは、乳児や小児が入院または死亡に至っている。

2014年にFDAは、口腔内痛(生歯痛や口内炎など)の緩和で経口lidocaineビスカス2%を与えられたか、経口lidocaineビスカス2%を偶発的に誤飲した乳児や幼児(生後5カ月～3.5歳)での重篤な有害反応報告22例をレビューした。報告中には、死亡例も含まれていた。FDAは、添付文書の「枠組み警告」に加えて、「警告」および「用法・用量」の項も改訂し、重度の有害事象リスクについて説明するとともに、承認された適応で処方された場合の新たな用法指示を含めるよう要求している。

またFDAは親および介護者に対し、生歯痛緩和のためのOTCの局所用薬には害をもたらす可能性のある製品もあるため、使用しないよう勧告する。FDAは、生歯痛を緩和させるための米国小児科学会の推奨¹⁾に従うよう助言している。

FDAは以前、生歯痛軽減のためのOTC局所用benzocaineの使用に関連した安全性懸念について通知した。2011年にFDAは、生歯痛や口腔内痛を軽減するために使用されるOTCのbenzocaineゲル剤により、メヘモグロビン血症と呼ばれるまれであるが重篤な疾患が引き起こされる可能性がある^cと警告した。メヘモグロビン血症では、血流により運搬される酸素の量が著しく減少し、生命が脅かされ、死亡に至る可能性がある。FDAは2011年の警告発出以降も、乳児や小児でのOTCのbenzocaineゲル剤・液剤の使用に関連したメヘモグロビン血症の報告を引き続き受けている。

…… 処方箋薬のlidocaineビスカスについて ……………

- ・ 乳児や幼児の生歯痛の緩和には使用しないこと。
 - ・ 生歯痛緩和のための使用は、FDAにより承認されていない。
 - ・ 医療従事者の監督下で、刺激症状や炎症のある口腔や咽喉、咽頭の粘膜を表面麻酔する医薬品として、FDAにより承認されている。
- ……………

◇データの要約

FDAは、処方箋薬の経口lidocaineビスカスおよびOTCのbenzocaineについて、乳児や幼児の生歯痛緩和での使用に伴う毒性の報告を、引き続きモニターしている。

FDAの有害事象報告システム(FAERS)データベースおよび医学文献から、乳児や幼児(生後5カ月～3.5歳)での処方箋薬の経口lidocaineビスカス2%の使用に伴い毒性が生じた症例が、

^c 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.09(2011/04/28)参照。

2013年12月までに22例特定された。15例がFAERSで特定され、さらに7例が医学文献中に言及されていた²⁻⁷⁾。

22例中、6例は死亡、3例は生命を脅かす症例に分類されており、11例は入院を要し、2例は入院しなかったが医療介入を要した。

22例中7例では、過量投与の原因は介護者の投与法にあり、製品の塗布時に処方者からの指示に従わなかったか、処方用量以上を小児に与えていた。別の7例は偶発的誤飲の症例であり、さらに別の4例は処方過誤による過量投与に関連していた。残り4例では、過誤の原因は特定されていなかった。

これら22例の報告で、lidocaineは生歯痛(5例)、口内炎(6例)、熱性疱疹(1例)、カンジダ症(2例)、口腔内潰瘍/病変(3例)、クループによる咽喉痛(1例)に使用されていた。4例では、使用理由が報告されていなかった。

22例のうち、11例では、有害事象発現前にlidocaineが数回使用されていた。6例では、1回の偶発的誤飲の後に毒性が発現していた。5例では、有害事象の症状発現前に単回または数回使用していたかについては報告されていなかった。

Lidocaineビスカスは、依然として乳児や2歳以下の幼児に調剤されている(下表)。2012年には、院外薬局で経口lidocaineビスカスの処方の調剤を受けた全患者の約4%が、乳児および2歳以下の幼児であった。下表に示したように、2012年における2歳以下の患者の数は2008年と比較して約28%減少した⁸⁾。

	2008年		2009年		2010年		2011年		2012年	
	患者数	%	患者数	%	患者数	%	患者数	%	患者数	%
全患者	901,902	100%	953,535	100%	1,010,243	100%	1,009,232	100%	899,047	100%
0~2歳	50,970	5.7%	46,903	4.9%	44,385	4.4%	40,002	4.0%	36,557	4.1%

データソース: IMS Health, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT). Years 2008-2012. Data extracted December 2013.

2011年4月7日にFDAは、主に2歳以下の小児における歯肉や口腔の疼痛軽減のためのOTC benzocaineゲル剤・液剤の使用が、メトヘモグロビン血症に関連することを警告したDrug Safety Communication (DSC)を発出した^c。FDAはこのDSC以降、乳児および2歳以下の幼児でのOTC benzocaineゲル剤・液剤の使用に伴うメトヘモグロビン血症の報告を新たに6例受け、計27例となった。新たな6例はすべて入院を要した症例であり、うち3例は生命を脅かす症例と分類された。医学文献からは新たな症例は特定されなかった。

文献および参考資料

- 1) 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 January 14, 2014.
- 2) Garrettson L, McGee E. Rapid onset of seizures following aspiration of viscous lidocaine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:413-22.

- 3) Rothstein P, Dornbusch J, Shaywitz B. Prolonged seizures associated with the use of viscous lidocaine. *J Pediatr* 1982;101:461-3.
- 4) Giard MJ, Uden DL, Whitlock DJ. Seizures induced by oral viscous lidocaine. *Clin Pharm* 1983;2:110.
- 5) Puczynski MS, Ow EP, Rust C. Cardiopulmonary arrest due to misuse of viscous lidocaine. *Arch Otolaryngol* 1985;111:768-9.
- 6) Saikai RI, Lattin JE. Lidocaine ingestion. *Am J Dis Child* 1980;134:323.
- 7) Mofensen H, Caraccio T. Lidocaine toxicity from topical mucosal application. *Clin Pediatr (Phila)*1983;22:190-2.
- 8) IMS Health, Vector One®:Total Patient Tracker (TPT). Years 2008-2012. Data Extracted December 2013.

薬剤情報

◎Lidocaine〔塩酸リドカイン, Lidocaine Hydrochloride (JP), アミド型局所麻酔薬〕

国内:発売済 海外:発売済

※国内には口腔用OTC薬はない。

◎Benzocaine〔{アミノ安息香酸エチル, Ethyl Aminobenzoate} (JP), {ピペリジノアセチルアミノ安息香酸エチル, Ethyl Piperidinoacetylaminobenzoate} (JAN), 局所麻酔薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内にアミノ安息香酸エチルを含む口腔用OTC薬がある。

Vol.12 (2014) No.16 (07/31) R03

【米FDA】

●2013年10～12月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要^A

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluation Summaries Completed from October - December 2013

Surveillance

通知日:2014/07/01

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>

◇2013年10～12月に終了した市販後医薬品安全性評価

新規化合物と生物製剤^B

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Afinitor'] (Everolimus) NDA 022334 March 30, 2009	特定の乳癌, 膵癌, 腎癌の 患者の治療	肝不全, 肺高血圧症, ニューモ シスチス・イロパチ肺炎の有 害事象報告が特定された。 心不全と左室機能不全の有害 事象報告と文献報告が特定さ れた。 投薬関連過誤(誤った手技)の 報告が特定された。	FDA は規制措置が必要かを判 断するため, 左記の有害事象 報告の評価を継続している。
['Ella'] (Ulipristal acetate) NDA 022474 August 13, 2010	緊急避妊薬 (避妊手段をとらない性交の 後の妊娠予防用。避妊薬とし ての通常使用は目的としてい ない)	妊娠中の曝露, および避妊手 段をとらない性交の後の使用 推奨期間である5日間(120時 間)を過ぎての使用に関する有 害事象報告が特定された。	現時点では規制措置を行う必 要はない。
['Onfi'] (Clobazam) NDA 202067 October 21, 2011	2歳以上の患者でのレノック ス・ガストー症候群に伴う痙 攣発作の補助治療	尿閉および低体温(一部の症 例ではショックと関連していた 可能性あり)の有害事象報告が 特定された。	FDA は規制措置が必要かを判 断するため, 左記の有害事象 報告の評価を継続している。

^A このサイトでは, 2007年9月27日以降に新薬承認申請および生物製剤承認申請の承認を受けた医薬品に関し, FDA に寄せられた有害事象報告について, 進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供している。詳細は, 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。

^B 原文では1つの表であるが, ここでは「規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品」と, 「重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため, 現時点で規制措置が要求されない医薬品」の2つに分けた表とした。(訳注)

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名(有効成分)
[‘Ixempra’](Ixabepilone)

その他の全製品^B

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
[‘Gelnique’] (Oxybutynin)ゲル, 3% NDA 202513 December 7, 2011	過活動性膀胱の治療	小児および高齢患者での幻覚の有害事象報告が特定された。	FDA は規制措置が必要かを判断するため、左記の有害事象報告の評価を継続している。
[‘Opana ER’] (Oxymorphone hydrochloride)徐放剤 NDA 201655 December 9, 2011	オピオイドによる継続的な24時間の疼痛治療が長期間必要な患者における中等度～重度の疼痛の緩和	アナフィラキシー反応と発疹の有害事象報告が特定された。	FDA は規制措置が必要かを判断するため、左記の有害事象報告の評価を継続している。

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名(有効成分)
[‘Lamisil oral granules’](Terbinafine hydrochloride)
Morphine sulfate 注射液
[‘Neudexta’](Dextromethorphan plus quinidine)
[‘Sklice’]ローション剤, 0.5% (Ivermectin)

Vol.12(2014) No.16(07/31) R04

【 英MHRA 】

•Chlorhexidine 液:未熟児での皮膚化学熱傷のリスク

Chlorhexidine solutions: risk of chemical burn injury to skin in premature infants

Drug Safety Update Vol. 7, No. 11, 2014

通知日:2014/06/23

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON428307s>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con428334.pdf>

血流感染症は、新生児集中治療室でみられる罹患と死亡の重大な原因である。新生児へのカテーテル挿入前または挿入時には、カテーテル関連血流感染症を予防するために皮膚消毒と無菌操作が極めて重要となる。Chlorhexidineは、未熟児へのカテーテル挿入前の皮膚消毒で頻繁に使用される消毒薬である。

MHRAは、中心静脈カテーテル留置〔臍帯カテーテルまたは長い輸液ライン(long line)の挿入〕の前にchlorhexidine液による処置を受けた未熟児での重篤な副作用報告を、これまでに13例受けている。これらの症例の他に、医学文献から16例が特定された。副作用には、皮膚喪失を伴うまたは伴わない紅斑や化学熱傷などがあった。これらの症例のうち4例は致命的転帰に至っていたが、うち2例については重度の未熟児合併症が死亡に関与していた可能性もある。Chlorhexidineアルコール溶液(70%アルコール中にchlorhexidine 0.5%または2%)または2% chlorhexidine水溶液を、在胎32週未満で出生した生後数日以内の新生児に使用した場合に、化学的損傷が生じていた。

本件については欧州全域を対象にレビューが行われる予定である。レビュー結果および規制上の変更はすべて公表する予定である。

◇医療従事者向けの助言

- Chlorhexidineのアルコール溶液または水溶液を未熟児に使用する場合は、重度の化学的損傷のリスクに留意すること。
- Chlorhexidine液は必要な最低用量を使用し、患者の皮膚に溜まらないようにすること。余分なchlorhexidine液を拭き取り、chlorhexidine液が浸みた器具、ドレープ、ガウンを皮膚に接触した状態にしておかないこと。
- 皮膚の副作用を早期に検出、管理するため、患者を頻繁にモニターすること。
- 類似の事象が生じた場合はすべて、Yellow Card Scheme (Yellow Card副作用報告システム)^Aを通じて報告すること。報告は欧州全体でのレビューに役立つであろう。

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

文 献^B

•Lashkari et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F64

<http://fn.bmj.com/content/97/1/F64.full.html>

薬剤情報

◎Chlorhexidine [{クロルヘキシジングルコン酸塩, Chlorhexidine Gluconate (JAN)} {クロルヘキシジン塩酸塩, Chlorhexidine Hydrochloride (JP)}, 殺菌消毒薬, 口腔内治療薬] 国内: 発売済
海外: 発売済

^B 本文献には, 実際に生じた熱傷の様子が写真で掲載されている。(訳注)

Vol.12(2014) No.16(07/31) R05

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2014

通知日:2014/06/23

http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter3_14.pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆WHO のシグナルについて

WHO の定義では、シグナルとは、ある有害事象とある医薬品との因果関係(これまで知られていないか報告が不十分なもの)の可能性について報告された情報のことである。有害事象の重篤度や情報の質にもよるが、通常、シグナルの生成には複数の報告が必要である。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説であり、性質上不明確であるばかりでなく予備的なものであることに留意することが重要である。

この Newsletter に記載されるシグナルは、WHO 国際 ICSR^A(個別症例安全性報告)^Bデータベースである VigiBase に収載された ICSR にもとづいている。このデータベースには、WHO 国際医薬品モニタリングプログラムに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が 800 万件以上収載されている^{*1}。VigiBase は、WHO に代わり Uppsala Monitoring Centre(UMC)^Cが維持管理し、VigiBase のデータは、UMC が現在行っている通常のシグナル検出プロセスに従って定期的に解析されている。



表:VigiBase で特定された安全性シグナル^D

医薬品名	適応, 医薬品の種類	安全性 シグナル	WHO の結論および MAH ^E の回答
Dronedarone	心房細動の治療	房室ブロック	【WHO】VigiBase に、2013 年 9 月 20 日時点で 15 例(文献からのデータを反映した 1 例を含む)の報告あり。 1 例は致死例であった。 9 例が dronedarone の使用中止を報告している。うち 4 例は転帰として「回復した」、1 例は「回復中」と報告していた。 1 例を除く全例で、dronedarone が単独の被疑薬であった。10 例では併用薬が報告されていた。

^A Individual Case Safety Report

^B 個別症例安全性報告に関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、UMC の“Caveat document”〔WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1(2014), p.29〕を参照。(訳注)

^C <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73296&mn1=5806>

^D 原文(長文の記述)を表形式に要約した。(訳注)

^E Marketing Authorization Holder(医薬品製造販売承認取得者)

			<p>7例が有害事象発現までの期間を報告しており、14日～約1年5カ月であった^F。1例では事象発現までの期間に不整合があった。</p> <p>【MAH】最新の入手情報にもとづき、dronedaroneの推奨使用においては、同薬と房室ブロックとの因果関係を支持するに足るエビデンスはないとMAHは結論する。ただし、800mg/日を超える使用や相互作用がある場合には、房室ブロックのリスクは上昇することが考えられる。</p>
Ustekinumab	尋常性乾癬および乾癬性関節炎の治療	血管炎	<p>【WHO】VigiBaseに、2010年末～2013年中頃に9例(うち重複1例)の報告あり。</p> <p>6例では、ustekinumabが単独の被疑薬であり、うち4例で併用薬が報告されていた。</p> <p>5例(うち重複1例)が有害事象発現までの期間を報告しており、2～866日であった^F。</p> <p>3例でustekinumabの使用中止が報告されており、1例では有害反応が軽快しつつあり、別の1例では、報告時には回復していたとの転帰が記載されていた。2例では使用再開後に症状が再発しなかったと報告されていた。</p> <p>【MAH】国際規模の医薬品安全性データベースの包括的な検索を行い、20例(上記のWHO報告8例中、7例が含まれている)を特定した。</p> <p>これらの症例の評価からは、血管炎がustekinumabによる治療に関連した薬剤有害反応であることは支持されない。</p> <p>MAHは通常のファーマコビジランスによりモニタリングを継続する。</p>
Vemurafenib	BRAF V600変異陽性で切除不能または転移性の黒色腫の単独治療	腎不全	<p>【WHO】VigiBaseに、2013年9月3日時点で38例(重複除外後)の報告あり。</p> <p>3例を除く全例で、vemurafenibが単独の被疑薬であった。</p> <p>14例が有害事象発現までの期間を報告しており、3日～6カ月であった。</p> <p>12例で患者は回復したか回復中と報告され、7例では回復せずと報告されていた。2例では転帰が死亡と報告された。</p> <p>【MAH】この有害事象については2013年10月15日に既に評価を終了している。</p> <p>入手した臨床データのレビューからは、vemurafenibの直接的な腎毒性作用は確認されなかった。同薬と急性腎不全との因果関係はないと結論した。</p> <p>急性腎障害/急性腎不全イベントの慎重なモニタリングを継続する。</p>

参考情報

*1:Uppsala Monitoring Centreからの2014年6月23日付Newsによれば、この6月にVigiBaseの個別症例安全性報告数は900万件に達した。

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=105196&mn1=7347&mn2=7489&mn3=7248&newsid=11561>

^F 原文の表1から数値を得た。(訳注)

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子