



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.20 (2024/09/26)

目 次

各国規制機関情報

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

- Acetaminophen含有OTCモノグラフ医薬品に関する行政命令案をFDAが発出.....2

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

- Drug Safety Update Volume 1, Issue 1, August 2024
 - Yellow Card バイオバンク — 医薬品副作用と遺伝的因子との関連を調査する研究への協力の呼びかけ.....5

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

[‘○○○’]の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.22 (2024) No.20 (09/26) R01

【 米FDA 】

●Acetaminophen 含有 OTC モノグラフ医薬品に関する行政命令案を FDA が発出

FDA issues agency-initiated proposed order regarding OTC monograph drugs containing acetaminophen

Drug Safety and Availability

通知日:2024/06/14

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-agency-initiated-proposed-order-regarding-otc-monograph-drugs-containing-acetaminophen>

2024年6月14日にFDAは、acetaminophen^Aを含有するOTCモノグラフ医薬品^Bに関する安全性問題に対応するため、行政命令案^Cを発出した。

利用可能なデータについて総合的な科学的レビューを行った結果、acetaminophenは依然として、まれであるが重篤な皮膚有害反応のリスクに関連があるとFDAは結論付けた。この命令案が最終決定されると、製薬企業は製品表示に警告を追加するよう義務付けられることになる。下記の警告案は、FDAが既に2017年のガイダンス^Dの中で勧告した警告文と同じであり、消費者に対し、acetaminophenの使用により重症皮膚有害反応^Eが引き起こされる可能性があるとして警告するものである。



アレルギーへの警告: Acetaminophenは以下のような症状を呈する重症皮膚有害反応を引き起こす可能性がある。

- 皮膚の発赤
- 水疱
- 発疹

皮膚有害反応が起こった場合、使用を中止して直ちに医療機関を受診すること。



^A INN名 : paracetamol

^B over-the-counter (OTC) monograph drug product: OTC医薬品モノグラフ (OTC Drug monograph) に収録された情報に基づいて製造され、FDAの医薬品評価研究センター (CDER) での新薬承認申請 (NDA) による承認を経ないで販売されているOTC医薬品。(訳注)

^C [Order Title: Amending Over-the-Counter Monograph M013: Internal Analgesic, Antipyretic, and Antirheumatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use](#)

^D [GUIDANCE DOCUMENT-- Recommended Warning for Over-the-Counter Acetaminophen-Containing Drug Products and Labeling Statements Regarding Serious Skin Reactions](#)

^E severe skin reactions

FDAはこの命令案に関してコメントを募集中であり、コメントの提出方法については後述する。FDAは、コメントをレビューした後、最終決定された命令を発出する。FDAは今回の安全性問題について、以前にも通知を行っている。

- FDAは2013年8月にDrug Safety Communication^Fにより、acetaminophenの使用は、まれであるが重篤な皮膚有害反応に関連することを国民一般に通知している。
- FDAは2017年に、最終決定された製薬業者向けガイダンスである「Acetaminophen含有OTC医薬品に関する警告および重篤な皮膚有害反応に関する製品表示の文言についての勧告」^Gを発行した。この2017年のガイダンスで、FDAは、acetaminophenが重症皮膚有害反応を引き起こす可能性があることを消費者に警告する文言を製品表示に追加するよう勧告している。

FDAの医薬品評価研究センター (CDER)^H非処方箋医薬品局^IのTheresa Michele (M.D.) 局長は、「本で行った対策は、OTCモノグラフ改革の一環として議会から与えられた新たな権限をFDAが行使する上で重要な節目となる」、「今回の命令案は、米国で市販されるOTC医薬品の安全性と有効性の確保に役立つものである」と述べている。

FDAは特に、「行政命令案 (OTC000035) : OTCモノグラフM013の改訂: 経口用鎮痛薬, 解熱薬, 抗リウマチ薬のヒト用OTC医薬品」^JによりOTCモノグラフM013^Kに記載された条件を改訂して、acetaminophenを含有する経口用鎮痛薬, 解熱薬, 抗リウマチ薬 (IAAA)^LのOTC医薬品の製品表示に、重篤な皮膚有害反応に関する上記の警告を盛り込むことを義務付けるよう提案している。

◇コメントの提出方法

2024年8月8日から9月27日まで、電子版連邦規則制定ポータルサイト^M (ドケット番号: FDA-2024-N-2422) で命令案 (OTC000035) に関するコメントを電子的に提出すること。詳細は、この命令案のコメント期間の再開について発表している連邦官報 (Federal Register) の通知サイト^Nを参照すること。

^F <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-rare-serious-skin-reactions-pain-relieverfever-reducer> ※NIHS医薬品安全性情報 Vol.11 No.19 (2013/09/12) R01を参照

^G [Recommended Warning for Over-the-Counter Acetaminophen-Containing Drug Products and Labeling Statements Regarding Serious Skin Reaction](#)

^H Center for Drug Evaluation and Research

^I Office of Nonprescription Drugs

^J [Proposed Administrative Order \(OTC000035\): Amending Over-the-Counter Monograph M013: Internal Analgesic, Antipyretic, and Antirheumatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use](#)

^K OTCモノグラフM013は、IAAAのOTC医薬品が「一般に安全かつ有効であると認められる (GRASE: generally recognized as safe and effective) ための条件に記載したものである。OTCモノグラフ医薬品は、関連するOTCモノグラフの条件および適用される他の要件を満たしていれば、承認申請手続きを経ず、連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) の下で販売することができる。

^L internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic

^M www.regulations.gov (訳注)

^N <https://www.federalregister.gov/documents/2024/08/08/2024-17645/amending-over-the-counter-monograph-m013-internal-analgesic-antipyretic-and-antirheumatic-drug>

◇追加情報

- OTCモノグラフ医薬品および行政命令手続きに関し、よくある質問とその回答はポータルサイトの[OTC Monographs @ FDA](#)を参照すること。
- 次の3年間にFDAが開始を考えている、拘束力のないモノグラフ関連の活動予定リストについては、[annual monograph forecast](#)を参照すること。
- Acetaminophenに関する詳細な情報は、FDAの消費者向けサイト^oおよび当該トピックのQ&Aページ^pを参照すること。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

[Vol.21 No.25 \(2023/12/07\)](#) R01

「経口OTC咳止め・かぜ薬に含有されているphenylephrineは有効成分として効果がないと諮問委員会がFDAに答申」

[Vol.11 No.19 \(2013/09/12\)](#) R01

「Acetaminophen:まれではあるが重篤な皮膚反応について警告」

[Vol.9 No.09 \(2011/04/28\)](#) R04

「OTC薬の審査:承認およびモノグラフ作成・公表のプロセス」

【カナダHealth Canada】

[Vol.13 No.24 \(2015/12/03\)](#) R04

「非処方箋薬のacetaminophen製品についてHealth Canadaが製品表示の記載要領を改訂」

薬剤情報

◎Paracetamol [アセトアミノフェン, Acetaminophen (JP, USP), 非ピリン系解熱鎮痛薬] 国内:発売済 海外:発売済

※一般用医薬品添付文書情報の「使用上の注意」には、下記の記載がある。

まれに次の重篤な症状がおこることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称:

皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス-ジョンソン症候群), 中毒性表皮壊死融解症, 急性汎発性発疹性膿疱症

症状:

高熱, 目の充血, 目やに, 唇のただれ, のどの痛み, 皮膚の広範囲の発疹・発赤, 赤くなった皮膚上に小さなブツブツ(小膿疱)が出る, 全身がだるい, 食欲がないなどが持続したり, 急激に悪化する。

^o [FDA's consumer page](#)

^p [questions and answers](#)

Vol.22 (2024) No.20 (09/26) R02

【 英MHRA 】

●Yellow Card バイオバンク — 医薬品副作用と遺伝的因子との関連を調査する研究への協力の呼びかけ

Yellow Card Biobank: call to contribute to study of genetic links to side effects

Drug Safety Update Volume 18, Issue 1, August 2024

通知日 : 2024/08/21

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/yellow-card-biobank-call-to-contribute-to-study-of-genetic-links-to-side-effects>

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/66c5ba7f95bd109d30d76615/DSU_August_2024.pdf

MHRAは、直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)^Aおよびallopurinol関連の副作用の発現に関連する遺伝的基盤の有無を探るためのYellow Cardバイオバンクへの協力を呼びかけている。



◇Biobankについて

[Yellow Cardバイオバンク](#)は、MHRAとGenomics England社^Bによる共同事業である。この事業は、医薬品により有害な副作用が生じるリスクが患者の遺伝子型によって上昇する可能性に関して理解を深めることを目標としている。

医薬品有害反応(副作用)は、これまでもNHS^Cにとって大きな負担となっており、入院理由の6分の1を占めている¹。Yellow Cardバイオバンクは、より個別化された医療を目指す長期的構想の一端を担っている。Yellow Cardバイオバンクは、副作用が疑われるイベントが発現した患者から生体試料を収集することによって、副作用が疑われるイベントが特定の遺伝的形質によって引き起こされたのか否かを研究者が判断する際に役立つであろう、遺伝情報の豊富なリソースの構築を目指している。本研究は、最終的には薬理遺伝学的検査に関する戦略の開発を支援することが期待されている。

医療従事者は、担当患者が本研究のパイロットフェーズで対象となった副作用を発現した場合は、Yellow Cardスキーム^Dを介して速やかにできる限り多くの情報とともに報告すること。

◇研究の詳細

今回のパイロット研究で対象となった副作用は以下の通りである。

^A direct-acting oral anticoagulants

^B 英国保健・社会福祉省直下の国営企業(訳注)

^C National Health Service(NHS):税金を財源とする国営の国民保健サービス(訳注)

^D Yellow Card有害反応報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

- DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) の使用に伴う重度の出血イベント。本リスクに関する注意喚起については、Drug Safety Update^Eを参照すること。
- Allopurinolの使用に伴いまれに発現する重症皮膚有害反応〔スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS)^F、中毒性表皮壊死融解症 (TEN)^G、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS症候群)^H〕

報告があった際、MHRAは直接報告者に連絡し、報告症例について詳細を確認することがある。また、MHRAは報告者に対し、患者と連絡を取ってYellow Cardバイオバンクの研究に参加する意思があるかどうかをMHRAに代わって訊ねるよう依頼することがある。参加するかしないかは患者が選ぶことができる。参加に同意した患者は、ゲノム解析のために血液検体の提供を依頼されることがある。

これまでに2つの研究テーマのいずれかに関連するYellow Card報告を既に提出した報告者には、今後数カ月の間に、MHRAが直接連絡して、その症例について詳細を確認することがある。

Yellow Cardに直接報告した患者に対しても、MHRAは連絡し、この研究への参加を依頼する予定である。

◇Yellow Cardバイオバンクの仕組み

MHRAは患者の募集および検体収集を担当する。Genomics England社はMHRAと協働して患者から収集されたゲノムの配列決定および解析を行い、このゲノムデータを、National Genomic Research Library^Iに追加する。さらにGenomics England社の安全性が確保された研究環境下で、許可された研究者がデータにアクセスすることができるようになる。

Yellow Cardバイオバンクを介して収集された報告者および患者についての情報は、研究者が閲覧する前にすべて匿名化される。Yellow Cardバイオバンクのプライバシー・ポリシーの詳細は、バイオバンクのウェブサイトの当該ページを参照されたい。

文献

- 1) Osanlou R and colleagues. 'Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions.' *BMJ Open* 2022; volume 12, article e055551. 4 Jul. 2022, doi:10.1136/bmjopen-2021-055551

^E [Direct-acting oral anticoagulants \(DOACs\): reminder of bleeding risk, including availability of reversal agents](#)

^F Stevens-Johnson syndrome

^G Toxic epidermal necrolysis

^H Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

^I ゲノムおよび健康医療データを匿名化して収載している全国規模の安全性の高いデータベース

^J <https://yellowcard.mhra.gov.uk/biobank-privacy-policy>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.21 No.19 \(2023/09/14\)](#) R02

「Febuxostat: 主要心血管疾患の既往を有する痛風患者の治療に関する最新の助言」

[Vol.21 No.14 \(2023/07/06\)](#) R02

「直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC): 新たな小児用製剤が利用可能; および腎機能障害患者における用量調節に改めて注意喚起」

[Vol.17 No.14 \(2019/07/11\)](#) R03

「直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC): 抗リン脂質抗体症候群患者で血栓イベント再発のリスクが上昇」

[Vol.16 No.24 \(2018/11/29\)](#) R02

「Rivaroxaban [‘Xarelto ▼’]: 経カテーテル的大動脈弁置換術施行患者での使用で、原因を問わない死亡、血栓塞栓性イベント、および出血イベントの増加が臨床試験で示される」

【EU EMA】

[Vol.17 No.14 \(2019/07/11\)](#) R02

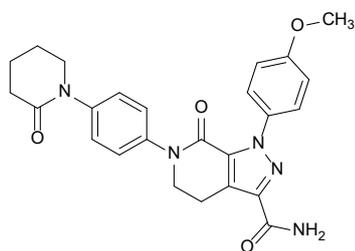
「直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC): 安全性シグナルとして特定された有害事象: 抗リン脂質抗体症候群患者での血栓症再発」

薬剤情報

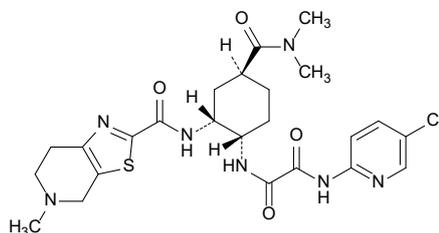
- ◎Rivaroxaban [リバーロキサバン, 直接作用型第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Apixaban [アピキサバン, 直接作用型第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dabigatran Etxilate [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etxilate Methanesulfonate, 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Edoxaban [エドキサバントシル酸塩水和物, Edoxaban Tosilate Hydrate, 直接作用型第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Allopurinol [アロプリノール (JP), プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬, 高尿酸血症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

- 抗凝固薬

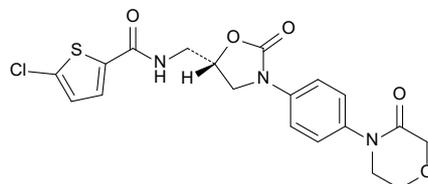
直接作用型第Xa因子阻害薬



Apixaban

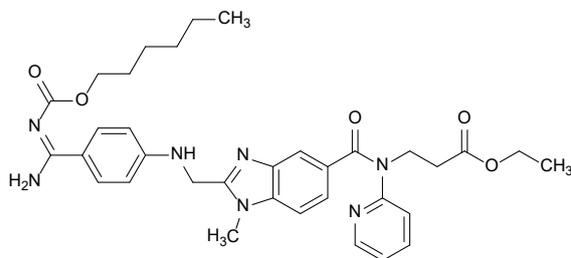


Edoxaban



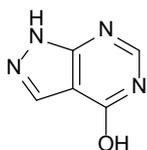
Rivaroxaban

直接トロンビン阻害薬



Dabigatran Etexilate

- 痛風・高尿酸血症治療薬



Allopurinol

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子