



2019年9月5日 発行

1. 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 365	1
①メトホルミンにおける禁忌「腎機能障害」等の見直しについて	
②フェブキソスタットの安全対策について	
③高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別））について	
④濫用等のおそれのある市販薬の適正使用について	
⑤重要な副作用等に関する情報 ニボルマブ（遺伝子組換え） パルボシクリブ	
⑥使用上の注意の改訂について（その 305） エポプロステノールナトリウム 他（10件）	
⑦市販直後調査の対象品目一覧	
2. 医薬品・医療機器等安全性情報報告の依頼について	35

岐阜大学医学部附属病院・薬剤部
医薬品情報管理室
(内線7083)

※ Drug Information は医学部・附属病院 HP の下記アドレスにて提供しています。
<http://www1.med.gifu-u.ac.jp/drug-info/>

電子メールによる連絡を希望される方は下記までご連絡下さい。
di8931@gifu-u.ac.jp

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. **365**

目次

1. メトホルミンにおける禁忌「腎機能障害」等の見直しについて	3
2. フェブキソスタットの安全対策について	7
3. 高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別））について	12
4. 濫用等のおそれのある市販薬の適正使用について	16
5. 重要な副作用等に関する情報	22
1 ニボルマブ（遺伝子組換え）	22
2 パルボシクリブ	24
6. 使用上の注意の改訂について（その305） エポプロステノールナトリウム 他（10件）	27
7. 市販直後調査の対象品目一覧	33

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報を基に、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。医薬品・医療機器等安全性情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）又は厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）からも入手可能です。

配信一覧はコチラ



PMDAメディアナビでどこよりも早く安全性情報を入手できます。

厚生労働省、PMDAからの安全性に関する必須情報をメールで配信しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



登録は
コチラ



令和元年（2019年）8月
厚生労働省医薬・生活衛生局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

☎

{ 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2754, 2756
（Fax）03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	メトホルミンにおける禁忌「腎機能障害」等の見直しについて	㊦	今般、国内外の規制、腎機能障害患者にかかる薬物動態試験、国内外の公表文献、学会ガイドライン、国内副作用報告等に基づき、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会でメトホルミンの禁忌「腎機能障害」等の見直しの検討を行いました。 その結果、令和元年6月18日、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂による注意喚起を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介します。	3
2	フェブキソスタットの安全対策について	㊦	今般、CARES試験の概要、国内外の公表文献、特定使用成績調査、国内副作用報告等に基づき、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会でフェブキソスタットの安全対策について検討を行いました。 その結果、令和元年7月9日、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂による注意喚起を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介します。	7
3	高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別））について		平成29年4月に「高齢者医薬品適正使用検討会」を設置し、高齢者の薬物療法の安全確保に必要な事項の調査・検討を進めており、平成30年5月に「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」を取りまとめました。 昨年度に引き続き、今年度は、「高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別）」を取りまとめましたので、本稿では、その内容を紹介します。	12
4	濫用等のおそれのある市販薬の適正使用について		今般、平成30年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）分担研究「全国 of 精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」（研究分担者 国立精神・神経医療センター精神保健研究所薬物依存研究部松本俊彦部長）において、一般用医薬品の使用による依存が疑われる事例が一定数存在することが報告されました。 本稿では、上述の調査を実施された松本俊彦先生による調査結果を踏まえた実態の解説を紹介します。	16
5	ニボルマブ（遺伝子組換え） 他（1件）	㊦ ㊧	令和元年7月9日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。	22
6	エポプロステノールナトリウム 他（10件）	㊦	使用上の注意の改訂について（その305）	27
7	市販直後調査の対象品目一覧		令和元年6月末日現在、市販直後調査の対象品目を紹介します。	33

㊦：緊急安全性情報の配布 ㊧：安全性速報の配布 ㊦：使用上の注意の改訂 ㊧：症例の紹介

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品、医療機器や再生医療等製品による副作用、感染症、不具合を知ったときは、直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお、薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として、副作用等を報告することが求められています。

1

メトホルミンにおける禁忌「腎機能障害」等の見直しについて

1. はじめに

メトホルミン塩酸塩（以下「メトホルミン」という。）はビグアナイド系の糖尿病用薬であり、1959年にフランスで製造販売承認されて以来、2018年末現在、米国、EUを含む100以上の国・地域で製造販売承認されています。

メトホルミンは、乳酸アシドーシスのリスクがあり、特に腎機能障害患者ではメトホルミンの排泄が遅延し血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスのリスクがさらに高まることが懸念されたため、腎機能障害患者には禁忌となっていました。

今般、令和元年5月31日に開催された令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、メトホルミンの添付文書の改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

1970年代、同じビグアナイド系薬剤であるフェンホルミン塩酸塩において、海外で乳酸アシドーシスの死亡例が複数報告されたため、乳酸アシドーシスのリスクを最小化する目的で、国内外のメトホルミンの添付文書において、使用患者、投与量等を制限する注意が記載されました。本邦における乳酸アシドーシスに関する添付文書改訂の過程において、腎機能障害患者ではメトホルミンの排泄が遅延し血中濃度が上昇することから、乳酸アシドーシスのリスクがさらに高まることが懸念されたため、1977年5月に腎機能障害患者に関する禁忌が「重篤な腎機能障害患者」から「軽度を含む腎機能障害患者」に変更される等、腎機能障害患者に対する使用制限の強化が行われました。

近年、海外において、腎機能障害患者におけるメトホルミンの安全性に関する最新の科学的知見に基づき、腎機能障害患者に対するメトホルミンの使用制限が見直されています。2016年4月には米国食品医薬品局が、同年10月には欧州医薬品庁がそれぞれ、公表文献等のレビュー結果に基づき、軽度から中等度の腎機能障害患者ではメトホルミンの使用は可能と結論付け、禁忌を推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」という。）が $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の患者に限定するとともに、軽度から中等度の腎機能障害患者へ使用する際の注意を追加するための添付文書の改訂を行う旨を公表しました。当該公表内容に基づき、欧米では、メトホルミンを含有する全医薬品の添付文書について改訂が行われました。

以上の欧米の状況を踏まえ、日本糖尿病学会の賛同を得て、メトホルミン含有製剤の添付文書におけ

る、腎機能障害患者及び乳酸アシドーシスに関する注意喚起についての見直しを検討しました。

3. 安全対策調査会での検討内容について

(1) 本件に係る独立行政法人医薬品医療機器総合機構における調査結果について

メトホルミンに関する調査結果は、以下の①～④のとおりでした。

①各国における添付文書の記載状況（安全対策調査会時点）

- ・米国の添付文書：推算糸球体濾過量（eGFR） $<30(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)$ の患者は禁忌とされている。
 $30 \leq \text{eGFR} < 45$ の患者は、投与開始を推奨しない。
- ・英国の添付文書：腎機能障害患者については、表1のとおり用量調整を行う
（なお、腎機能正常患者の1日最高用量は3,000mg）。

表1. 英国の添付文書における用量調整

eGFR (mL/min)	1日最高用量
$60 \leq \text{eGFR} < 90$	3,000mg
$45 \leq \text{eGFR} < 60$	2,000mg
$30 \leq \text{eGFR} < 45$	1,000mg
$\text{eGFR} < 30$	禁忌

- ・日本の添付文書：1日最高用量を2,250mgとする製剤（メトグルコ錠250mg他、以下「高投与量製剤」という。）及び750mgとする製剤（グリコラン錠250mg他、以下「低投与量製剤」という。）がある。

腎機能障害患者については、高投与量製剤は中等度以上の患者が、低投与量製剤は軽度から重度の患者が、それぞれ禁忌とされている。低投与量製剤と高投与量製剤の禁忌の差異は、低投与量製剤（1961年1月承認）より後に製造販売承認申請されたメトグルコ錠250mg（2010年1月承認）の製造販売承認審査において、国内臨床試験成績等を踏まえ、軽度の腎機能障害患者については投与が可能と判断されたことによるものである。また、肝機能障害患者及び高齢者についても、同様の理由により、高投与量製剤に比べ低投与量製剤でより厳しい制限が課されている（表2）。

表2. 安全対策調査会時点の本邦の添付文書における主な差異

	低投与量製剤	高投与量製剤
主な商品名	グリコラン錠250mg他	メトグルコ錠250mg他
製造販売承認日	1961年1月承認	2010年1月承認
1日最高用量	750mg	2,250mg
腎機能障害患者への投与	中等度以上の患者が禁忌	軽度から重度の患者が禁忌
肝機能障害患者への投与	軽度から重度の肝機能障害患者が禁忌	重度の肝機能障害患者が禁忌
高齢者への投与	禁忌	慎重投与

②腎機能障害患者にかかる薬物動態試験

- ・メトホルミンは腎排泄型の薬剤であり、メトホルミンの血中濃度は、腎機能障害の程度に応じて高くなる。減量により、中等度腎機能障害患者におけるメトホルミンの血中濃度を腎機能正常患者と同程度に低減可能である。
- ・外国人と比較し日本人においてメトホルミンの血中濃度が高かったとする報告がある。

③国内外の公表文献，学会ガイドライン

- ・軽度から中等度の腎機能障害患者でもメトホルミンを用いた場合は、薬物濃度は概ね治療範囲内にとどまり、乳酸濃度は大幅に上昇しない。また、乳酸アシドーシスの発現リスクは、製剤により違いがあるという記載はない。
- ・日本糖尿病学会の「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」では、腎機能をeGFRで評価し、30mL/min/1.73m²未満は禁忌、30～45mL/min/1.73m²では慎重投与とすることが記載されている。
- ・海外の複数の診療ガイドライン等において、中等度までの腎機能障害患者へのメトホルミンの投与は可能とされている。

④国内副作用報告

- ・乳酸アシドーシスの重篤副作用症例347例の中に、中等度の腎機能障害患者（eGFR30～60mL/min/1.73m²）が43例含まれていた。当該43例の大半は腎機能以外のリスク因子（脱水、心血管系疾患等）が認められており、腎機能以外のリスク因子が影響した可能性もある。

(2) 安全対策調査会での検討内容結果について

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、以下の①～④のとおり添付文書を改訂して差し支えないと判断しました。

- ① 腎機能障害患者への投与については、リスク最小化（少量からの投与開始、患者の状態に応じた用量調整、慎重な経過観察等）を行った上で、禁忌は重度の腎機能障害患者（eGFR<30）のみとする。腎機能評価については、欧米の添付文書、日本糖尿病学会のRecommendationで、eGFRによる評価が推奨されていることを踏まえ、これに基づく記載に変更する
- ② eGFRに基づき腎機能障害患者に係るメトホルミン塩酸塩としての1日最高用量の目安を記載する（表3）。

表3. 腎機能障害患者におけるメトホルミン塩酸塩の一日最高用量の目安

eGFR (mL/min/1.73m ²)	目安量
60≤eGFR<90	2,250mg
45≤eGFR<60	1,500mg
30≤eGFR<45	750mg

- ③ 腎機能障害以外のリスク因子、経口摂取が困難な場合などの脱水のリスクや、過度のアルコール摂取には特に注意が必要である旨を追加するとともに、その他乳酸アシドーシスに関連する注意を

整理する。

- ④ 低投与量製剤と高投与量製剤の乳酸アシドーシスに関する注意喚起の差異を是正する。

4. おわりに

今回の改訂により、メトホルミンの低投与量製剤と高投与量製剤の禁忌はともに、重度の腎機能障害患者（eGFR<30）のみとなり、軽度から中等度の腎機能障害患者に投与できるようになりました。しかし、軽度から中等度の腎機能障害患者にメトホルミンを投与する場合には、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、慎重に投与してください。特に、中等度の腎機能障害患者にメトホルミンを使用する場合には、投与は少量から開始し、投与中はより頻回に腎機能（eGFR）を確認するなど慎重に経過を確認し、投与の適否や用量の調節を検討してください。増量する場合は、1日最高用量の目安も参考に、効果を確認しながら徐々に増量してください。

また、腎機能障害の有無にかかわらず、食欲不振等の経口摂取不良による脱水や過度のアルコール摂取等で、患者の状態が急変し乳酸アシドーシスを発現した副作用症例が報告されていますので、乳酸アシドーシスの予防、初期症状、初期対応に関する患者教育も十分に行っていただくようお願いいたします。

引き続き、メトホルミンの適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和元年5月31日開催）資料1-1～1-4

URL：https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html

- ・「使用上の注意」の改訂について（令和元年6月18日付薬生安発0618第1号）

URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000518508.pdf>

2

フェブキソスタットの 安全対策について

1. はじめに

フェブキソスタット（以下、「本薬」という。）は、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する高尿酸血症治療薬であり、2008年に欧州で製造販売承認されて以来、2019年5月現在、米国を含む世界78の国・地域で製造販売されています。

心血管疾患を有する痛風患者を対象とした海外臨床試験（CARES試験）においてアロプリノール群と比較してフェブキソスタット群で心血管死及び全死亡の発現割合が高かったとの報告等を踏まえ、本薬の心血管系リスクについて、本邦における対応策を検討することとしました。

今般、令和元年6月26日に開催された令和元年度第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、本薬の添付文書の改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

2009年2月、米国において本薬が承認されました。米国食品医薬品局（以下「FDA」）は、本薬の承認審査において心血管イベントの発生割合が対照群（プラセボ群又はアロプリノール群）と比較して高い傾向が示唆されたことから、製造販売後臨床試験の実施（CARES試験。2010年4月～2017年5月の期間に実施）を指示しました。

2011年1月、本邦において本薬が「痛風、高尿酸血症」の効能・効果で製造販売承認されました。その際に、国内臨床試験では対照群（プラセボ群又はアロプリノール群）と比べて本薬群で心血管イベントの発現割合は特段高い傾向は認められなかったものの、海外の指摘等も踏まえ、特定使用成績調査（2012年4月～2018年6月の期間に実施）にて心血管系リスクについて情報収集することが指示されました。

2016年5月、本邦で「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の製造販売承認事項一部変更承認された際に、重要な潜在的リスクに「心血管系の事象」を含む、本薬の医薬品リスク管理計画書が策定されました。

2017年11月、FDAは、CARES試験の結果においてアロプリノールと比べ本薬において心血管死のリスクが高かったことから、本薬の安全性の評価を開始することを公表し、その後、CARES試験の結果及び諮問委員会の議論を踏まえ、2019年2月に心血管死に係る注意喚起を記載する添付文書改訂（Boxed Warningにて心血管死について注意喚起するとともに、本薬の使用をアロプリノールによる治療が効果

不十分又は忍容性が無い患者に限定。)を指示しました。

上記の海外での動向及び2019年5月に特定使用成績調査の結果が提出されたことを踏まえ、本邦における安全対策について検討することとしました。

なお、欧州では、本薬の承認審査(2008年4月承認)において心血管系リスクが示唆されたことから、欧州医薬品庁により本薬の心血管系リスクを評価する製造販売後臨床試験(FAST試験)の実施が指示され、現在実施中です。

3. 安全対策調査会での検討内容について

(1) 本件に係る独立行政法人医薬品医療機器総合機構における調査結果について

本薬に関する①CARES試験の概要、②国内外の公表文献、③特定使用成績調査、④国内副作用報告等を調査した結果は、以下のとおりでした。

① CARES試験の概要(表1及び表2)

- ・ 心血管疾患を合併する痛風患者を対象に本薬とアロプリノールの心血管アウトカムを比較することを目的に実施された二重盲検無作為化試験。
- ・ 主要評価項目(「心血管死」,「非致死性心筋梗塞」,「非致死性脳卒中」,「不安定狭心症に対する緊急血行再建術」)のいずれかの発現)に関して、アロプリノール群に対する本薬群の非劣性が示された。
- ・ 副次評価項目のうち心血管死の発現割合は、アロプリノール群と比較して本薬群で高かった。
- ・ また、全死亡の発現割合も、アロプリノール群と比較して本薬群で高かった。

表1 主要評価項目、副次評価項目(安全性)及び全死亡の結果(Modified-ITT解析)

	本薬群 ^{a)} (3,098例)	アロプリノール群 ^{a)} (3,092例)	ハザード比 [95%CI]	P値 ^{c)}
主要評価項目	335 (10.8)	321 (10.4)	1.03 [0.87-1.23] ^{b)}	0.66 (0.002)
副次評価項目				
心血管死	134 (4.3)	100 (3.2)	1.34 [1.03-1.73]	0.03
非致死性心筋梗塞	111 (3.6)	118 (3.8)	0.93 [0.72-1.21]	0.61
非致死性脳卒中	71 (2.3)	70 (2.3)	1.01 [0.73-1.41]	0.94
不安定狭心症に対する緊急血行再建術	49 (1.6)	56 (1.8)	0.86 [0.59-1.26]	0.44
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の3因子からなる複合エンドポイント	296 (9.6)	271 (8.8)	1.09 [0.92-1.28]	0.33
全死亡	243 (7.8)	199 (6.4)	1.22 [1.01-1.47]	0.04

a) 発現例数(発現割合(%))

b) 97%CI(信頼区間)

c) 括弧内のP値は非劣性を示す目的であるハザード比が1.3以上という帰無仮説に対する検定の片側P値。他の全てのP値は、アロプリノール群に対する本薬群の優越性を示すための値であり、Cox回帰分析により計算された。

表2 CARES試験における死亡例の発現状況

	本薬群 (3,098例)	アロプリノール群 (3,092例)
心血管死	134 (4.3)	100 (3.2)
心突然死	83 (2.7)	56 (1.8)
心不全	20 (0.6)	13 (0.4)
脳卒中	8 (0.3)	11 (0.4)
心筋梗塞	11 (0.4)	6 (0.2)
不整脈	7 (0.2)	9 (0.3)
弁膜症	3 (<0.1)	2 (<0.1)
心不全及び呼吸不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心血管出血	0	1 (<0.1)
末梢動脈疾患	0	1 (<0.1)
その他	1 (<0.1)	0
非心血管死	109 (3.5)	99 (3.2)

発現例数 (発現割合 (%))

② 国内外の公表文献

- ・ 本薬の心血管系リスク及び死亡リスクを評価した臨床試験・疫学研究、メタアナリシスの公表文献を抽出した。
- ・ 抽出された7報のうち、1報 (CARES試験結果含むメタアナリシス) については、対照群 (プラセボ又はアロプリノール) と比較して本薬群で心血管死の発現割合が高いとする報告であったが、他6報では対照群と比較して本薬群で心血管系リスク又は死亡リスクがあるという報告はなかった。

③ 特定使用成績調査

- ・ 2012年4月から2018年6月までの間に安全性解析対象集団として3,245例が収集された。
- ・ 脳血管死及び心血管死の発現例数は35例で、調査計画時の想定例数と同程度であった。

④ 国内副作用報告

- ・ 重篤副作用397例555件のうち、心血管関連事象の報告は63例70件 (うち事象の転帰死亡は18例18件) であった。
- ・ 心血管疾患の合併のある症例、本薬と同時期に使用した併用薬がある症例、同時期に発現した他の有害事象が起因となっている可能性がある症例等の因果関係の判断が困難な症例も含まれているが、報告された副作用情報からは、本薬と心血管関連事象又は死亡との因果関係が否定できない症例はなかった。

(2) 安全対策調査会での検討内容結果について

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、本薬の安全対策について以下の①～④のとおり判断しました。

① 本薬の位置付けを変更する必要性について

以下の理由より、現時点で本薬の適用患者を限定する等本薬の位置付けを変更する措置は必要ないと判断する。

- ・ CARES試験の結果は本薬群とアロプリノール群との相対的なリスク比を示したものであり、アロプリノールは心血管系イベントを抑制するとの報告及び全死亡を低減するとの報告もあることを考慮すると、本薬自体が心血管死のリスクを高めると必ずしも解釈できないこと。
- ・ 一般に心血管系リスクは欧米人と比較して日本人で低いとの報告があり、また、東アジア民族において本薬群とアロプリノール群で心血管イベント及び心血管死において差が認められていないとの研究報告があることを踏まえると、アジア民族の組入れが3%であったCARES試験でのアロプリノールと本薬の心血管死のリスク差が日本人に外挿可能か否かは不明であること。
- ・ 本薬とアロプリノールの心血管リスク又は死亡リスクに差異はなかったとする人口ベースコホート研究が複数報告されていること。
- ・ CARES試験において本薬の尿酸降下作用は認められており、本薬の尿酸生成抑制薬としての有用性は否定されていないこと。

② 添付文書における注意喚起の必要性について

- ・ CARES試験の結果は一定の精度下での結果であり、また認められた事象が心血管死という重篤な事象であることを踏まえ、添付文書の「その他の注意」にて当該試験結果について情報提供するとともに、「重要な基本的注意」において予防的観点から心血管疾患の発現について注意喚起をする必要性があると判断する。

③ 今後の対応について

- ・ 国内において、データベース調査等により本薬の心血管系イベントに関する情報収集を行う必要があると判断する。

④ 類薬における注意喚起の必要性について

- ・ 本薬と同様にキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有するトピロキソスタット（効能・効果：痛風、高尿酸血症）については、審査時点で心血管死リスクの懸念が示されておらず、キサンチンオキシダーゼ阻害作用と心血管リスク発現の関係は不明であるもののCARES試験において類薬で差が認められた事象が心血管死という重篤な事象であることを踏まえ、添付文書の「その他の注意」にて当該試験結果について情報提供をする必要性があると判断する。

4. おわりに

現時点で得られている日本人の副作用に関する情報から本邦においては適用患者を限定するなどの措置はとりませんが、CV死という重篤な事象の発現がアロプリノール群と比較して高かったことを踏まえ添付文書改訂による注意喚起を行いました。さらに、今後、データベース調査等により日本人での心血管系イベント発現に関する情報を収集・評価していきます。

引き続き、本薬の適正使用とともに、本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意して頂くとともに、副作用報告による情報提供にもご協力ください。

【参考】

- ・令和元年度第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和元年6月26日開催）資料1-1～1-4

URL：https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_05441.html

- ・「使用上の注意」の改訂について（令和元年7月9日付薬生安発0709第10号）

URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000526988.pdf>

3

高齢者の医薬品適正使用の指針 (各論編(療養環境別))について

1. はじめに

高齢化の進展に伴い、加齢による生理的な変化や複数の併存疾患を治療するための医薬品の多剤服用等によって、安全性の問題が生じやすい状況があることから、平成29年4月に「高齢者医薬品適正使用検討会」を設置し、高齢者の薬物療法の安全確保に必要な事項の調査・検討を進めており、平成30年5月に「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」を取りまとめました。

昨年度に引き続き、今年度は、「高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別）」）を取りまとめましたので、本稿では、その内容を紹介します。

2. 高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別））

(令和元年6月14日付け医政安発0614第1号、薬生安発0614第1号厚生労働省医政局総務課医療安全推進室長、医薬・生活衛生局医薬安全対策課長連名通知)

【目的】

本指針は、高齢者の薬物療法の適正化（薬物有害事象¹の回避、服薬アドヒアランスの改善、過少医療の回避）を目指し、高齢者の特徴に配慮したより良い薬物療法を実践するための基本的留意事項をまとめたガイダンスとして、診療や処方の際の参考情報を提供することを意図して作成された。今般の各論編（療養環境別）では、患者の病態、生活、環境の移行に伴い関係者にとって留意すべき点が変わることを念頭に、患者の療養環境ごとの留意事項を明らかにすることを目的とした。

各論編（療養環境別）の主たる利用対象は総論編と同様、医師、歯科医師、薬剤師とするが、とりわけここで対象としている療養環境では、服薬支援、情報共有等で看護師や他の職種の関わりも重要である。そのため、医師、歯科医師、薬剤師以外の職種が関与する場合、その職種と役割を記載した。

¹ 本指針では、薬剤の使用後に発現する有害な症状又は徴候であり、薬剤との因果関係を問わない概念として「薬物有害事象」を使用している。なお、「副作用」は、薬剤との因果関係が疑われる又は関連が否定できないものとして使用される。

【各論編（療養環境別）の構成】

療養環境は、以下の3部に分け、各療養環境に特徴的な点として、処方確認・見直しの考え方、療養環境移行時や移行後の留意点、処方検討時の留意点等について記載した。なお、各療養環境において共通して留意すべき点については、「各療養環境において共通する留意事項」として記載した。

- 第1部：外来・在宅医療・特別養護老人ホーム等の常勤の医師が配置されていない施設
- 第2部：急性期後の回復期・慢性期の入院医療
- 第3部：その他の療養環境（常勤の医師が配置されている介護施設等）

各療養環境において共通する留意点

- ACPが実践されている場合における薬物療養の適正化
- 非薬物的対応の重要性
 - ✓ 生活習慣の改善、環境調整、ケアの工夫
 - ✓ 薬物療法への切り替えの検討
 - ✓ 薬物療法からの切り替えの検討
- 多職種役割、連携
 - ✓ 地域包括ケアを担う医療・介護関係者等との協力、施設内又は地域内の多職種での情報共有とチームの形成
 - ✓ 地域包括ケアを担う医療・介護関係者等との留意点の共有 等
 - ✓ お薬手帳等を活用した連携・協働
 - ✓ 服薬アドヒアランスの改善

第1部 外来・在宅医療・特別養護老人ホーム等の常勤の医師が配置されていない施設

- 処方確認・見直しの考え方
 - ✓ 処方確認・見直し
 - ✓ 長期的な安全性とリスク・ベネフィットバランスの視点
 - ✓ 長期通院中（在宅の場合は長期療養中）の処方確認 等
- 外来・在宅医療への移行時における留意点
 - ✓ 専門医との協議・連携
 - ✓ 多職種等からの情報収集と処方見直しプロセスの実施
- 処方検討時の留意点
 - (1) ポリファーマシー関連の問題の評価
 - (2) 処方の優先順位と減量・中止
 - ✓ 外来・在宅で想定される状況とモニタリング
 - ✓ 施設で想定される状況とモニタリング

第2部 急性期後の回復期・慢性期の入院医療 ※地域包括ケア病棟含む

- 入院時の処方確認・見直しの考え方
 - ✓ 処方確認・見直し
 - ✓ 在宅や施設療養への療養環境移行に対する考慮
 - ✓ 入院前の医師、歯科医師、薬剤師との情報共有
- 入院中から退院までの留意点
 - ✓ 専門医との協議・連携
 - ✓ 院内多職種等からの情報収集と処方見直しプロセスの実施
 - ✓ 退院に向けた地域のかかりつけ医や薬剤師との連携、情報の引継ぎ
- 処方検討時の留意点
 - (1) ポリファーマシー関連の問題の評価
 - (2) 処方の優先順位と減量・中止
 - ✓ 回復期・慢性期で想定される状況とモニタリング

第3部 その他の療養環境（常勤の医師が配置されている介護施設等）

- 入院時の処方確認・見直しの考え方
 - ✓ 処方確認・見直し
 - ✓ 長期的な安全性とリスク・ベネフィットバランスの視点
- 入院中から退所までの留意点
 - ✓ 専門医及びかかりつけの医師、歯科医師、薬剤師との協議・連携（必要に応じて）
 - ✓ 多職種等からの情報収集と処方見直しプロセスの実施
 - ✓ 在宅に向けた服薬環境の調整
 - ✓ 退所に向けたかかりつけ医や薬剤師との連携、情報の引継ぎ
- 処方検討時の留意点
 - (1) ポリファーマシー関連の問題の評価
 - (2) 処方の優先順位と減量・中止
 - ✓ 介護老人保健施設、介護療養型医療施設、介護医療院で想定される状況とモニタリング
 - ✓ 各施設の処方環境の下での薬物有害事象のリスクの確認

【別添】

また、本指針の別添として、高齢者の特性を考慮した薬剤選択、投与量、使用方法に関する注意、他の薬効群の薬剤との相互作用に関する注意などをまとめたほか、各療養環境における処方見直しについて、事例を基に、減薬した事例集を作成した（表1：高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別））別添より抜粋）。なお、見直しにより薬剤数が増える場合もあることや、減薬により症状が悪化して元に戻すことがあるなど、減薬を試みても上手くいかない場合があることに留意いただきたいが、患者の生活状況やそれを踏まえた多職種の関わりについても記載しているため、多職種の勉強会等の資料としても活用いただきたい。

表1 事例集

事例1：脳出血に伴い活動量が低下し薬物有害事象が発現した事例	
療養環境	回復期・慢性期環境移行時
問題点	ADLの低下に応じた薬剤の見直しが行われていない
患者背景	85歳 女性 高血圧症，糖尿病，心筋梗塞既往歴，心房細動，脂質異常症，鉄欠乏性貧血
処方	介入前：合計7剤 服用回数4回 アムロジピン錠5mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後 アジルサルタン錠20mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後 ビソプロロール錠5mg 1回0.5錠（1日0.5錠） 1日1回 朝食後 ナテグリニド錠90mg 1回1錠（1日3錠） 1日3回 毎食直前 テネリグリブチン錠20mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後 クエン酸第一鉄錠50mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後 プラバスタチン錠5mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後 介入後：合計5剤 服用回数1回 アジルサルタン錠20mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後 ビソプロロール錠5mg 1回0.5錠（1日0.5錠） 1日1回 朝食後 テネリグリブチン錠20mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後 クエン酸第一鉄錠50mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後 プラバスタチン錠5mg 1回1錠（1日1錠） 1日1回 朝食後
経過	介入のポイント 脳出血に伴う活動性の低下と低血圧がみられていたにもかかわらず、アムロジピンとアジルサルタンの2種類の降圧薬が継続して投与されており、立位・座位保持が困難であることから転倒リスクが高くアムロジピンを中止した。また、低血糖症状の自覚が無いものの低血糖もみられたため、ナテグリニド、テネリグリブチンのうち、アドヒアランスも考慮してナテグリニドを中止した。 介入後の経過 アムロジピンの中止後、血圧が120-135/65-75mmHgと上昇し、起立性低血圧の症状も改善した。また、HbA1cも7.2%と上昇し低血糖がみられなくなり改善した。

3. おわりに

本指針は、高齢者の特徴に配慮したより良い薬物療法を実践するためのものとして作成されたものですので、医療関係者の皆様におかれましては、診療や処方の際の参考として御活用ください。また、ポリファーマシーの問題を是正するためには、医療を受ける立場にある患者と家族を含む一般の方の理解

が欠かせません。一般の方への薬剤の適正な使用法の知識の普及のため、医療関係者による啓発活動を継続して行っていただきますよう御協力をお願いいたします。

なお、患者・国民への啓発の重要性については、本指針の「おわりに」にも記載していますので、御参照くださいますようお願いいたします。

4. 参考情報

○高齢者医薬品適正使用検討会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=431862>

○高齢者医薬品適正使用ガイドライン作成ワーキンググループ

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=475677>

○「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について」（平成30年5月29日付け医政安発0529第1号，薬生安発0529第1号厚生労働省医政局総務課医療安全推進室長，医薬・生活衛生局医薬安全対策課長連名通知）

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000209384.pdf>

○「高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別））について」（令和元年6月14日付け医政安発0614第1号，薬生安発0614第1号厚生労働省医政局総務課医療安全推進室長，医薬・生活衛生局医薬安全対策課長連名通知）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000517943.pdf>

4

濫用等のおそれのある市販薬の 適正使用について

厚生労働大臣は、一般用医薬品に使用される成分のうちの一部を「濫用等のおそれのある医薬品」として指定しています。具体的には、エフェドリン、コデイン（鎮咳去痰薬に限る）、ジヒドロコデイン（鎮咳去痰薬に限る）、ブロムワレリル尿素、プソイドエフェドリン、メチルエフェドリン（鎮咳去痰薬のうち、内用液剤に限る）の6成分が指定されています。これらの成分を含む一般用医薬品については、販売に際して、他店舗での購入状況や購入理由の確認、販売時の数量の制限などが求められています。これらについては、平成26年6月4日付け薬食発0604第2号厚生労働省医薬食品局長通知「薬事法施行規則第15条の2の規定に基づき濫用等のおそれのあるものとして厚生労働大臣が指定する医薬品（告示）の施行について」により周知されているところです。

今般、平成30年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）分担研究「全国の子科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」（研究分担者 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部 松本俊彦部長）において、一般用医薬品の使用による依存などが疑われる事例が一定数存在することが報告されました。本稿では、この調査を実施した松本俊彦先生に、調査結果を踏まえた市販薬による濫用・依存の現状と課題について解説していただいております。

医療関係者の皆様におかれましては、一般用医薬品の使用により依存が起ころうることにご理解いただくとともに、その正確な実態をより一層把握するため、そのような疑いのある事例に遭遇した場合には、副作用報告制度を活用した報告へのご協力をお願いいたします。また、一般用医薬品の使用により依存が起ころる可能性があることについて、一般の方々の認知度をより高めるため、薬局や医薬品販売業の関係者の皆様におかれましては、購入者に対する適切な情報提供と地域における周知をしていただきますようお願いいたします。

市販薬（OTC薬）乱用・依存の現状と防止に向けた課題

松本俊彦

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所 薬物依存研究部

1. はじめに

近年、セルフメディケーションという言葉が注目されています。WHOの定義によれば、セルフメディケーションとは、「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体の不調は自分で手当てすること」を意味し、これを広く進めていくことで、国民の自発的な健康管理や疾病予防の取り組みを促し、医療費の削減にも寄与することが期待されています。

実際、日々刻々と市販薬は私たちにとって身近な物となっています。街を歩けば、ドラッグストアは競って軒を並べていますし、規制緩和によりインターネットでも簡単に市販薬を入手することができるようになりました。

それでは、結果として、国民は以前よりも健康になったのでしょうか？ もちろん、いまはまだこの点に関して何かをいうべきときではありませんが、市販薬へのアクセス向上に伴って、薬物依存症の臨床現場では気になる状況が発生しつつあります。

本稿では、わが国の薬物依存症臨床現場から見てきた市販薬乱用・依存の問題を取り上げ、その実態と臨床的特徴などについて概説したいと思います。

2. 「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」

私たちは、精神科医療現場における薬物関連障害患者の実態を把握するために、1987年以降ほぼ隔年で、「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」（以下「病院調査」といいます。）という経年的かつ悉皆的な調査を実施してきました。この調査は、全国約1,600ある有床の精神科医療施設において、調査年の9～10月の2ヶ月間に通院もしくは入院で治療を受けた、すべての薬物関連障害患者を対象として行っており、治療を担当する主治医によって調査票に回答するかたちで情報を収集しています。病院調査から得られた知見は、たとえば2007年のリタリン処方規制や2016年のエチゾラム向精神薬指定など、政府が薬物施策を検討・実施する際の基礎資料として活用されており、わが国の薬物行政において重要な役割を担ってきました。

この病院調査は、精神科医療施設に限定されているとはいえ、わが国の乱用薬物の動向をある程度反映するものと考えられます。そのような乱用薬物の動向を把握するために、私たちは、薬物関連障害の症状に最も大きな影響を与える薬物を「主たる薬物」と定義し、全薬物関連障害患者における各種薬物の割合の変化を経年的に追跡しています。

図1に示したのは、直近の調査である2018年調査（全症例数2,609例）、および、その前の調査である2016年調査（全症例数2,262例）に関して、「主たる薬物」となっている各種薬物の割合を示したものです。この図から明らかなように、わが国の精神科医療現場で一貫して問題となっている乱用薬物は覚せい剤であり、その割合は2016年（53.4%）、2018年（56.0%）のいずれの調査でも半数あまりを示して横ばいです。

そしてそれに次ぐ乱用薬物が睡眠薬・抗不安薬（市販薬であるものは除く。）であり、やはりこの2回の調査で割合は横ばいです（2016年17.0%，2018年17.1%）。

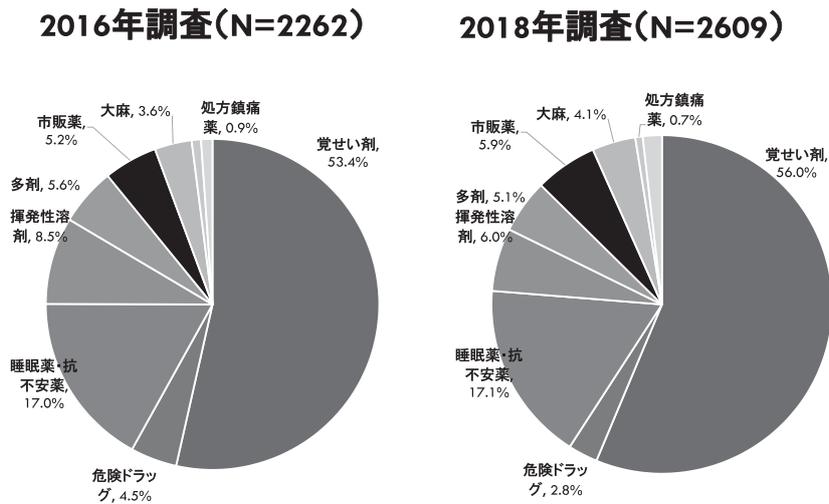


図1：2016年調査と2018年調査における「主たる薬物」の割合

一方、割合の減少傾向、もしくは増加傾向を示している薬物もあります。減少傾向を示しているのは、揮発性溶剤（2016年8.5%⇒2018年6.0%）と危険ドラッグ（2016年4.5%⇒2018年2.8%）です。前者は1990年代より毎回の調査のたびに減少し続けており、後者については包括指定や販売実店舗の撲滅により、現在では入手がかなり困難となっている薬物です。その反面で増加傾向を示している薬物も2つあります。1つは、近年、大麻取締法による検挙者が増加している大麻（2016年3.6%⇒2018年4.1%）であり、そしてもう1つが、本稿のテーマである市販薬（2016年5.2%⇒2018年5.9%）なのです。

3. 市販薬関連障害患者の臨床的特徴と実態

それでは、市販薬関連障害患者は、他薬物の関連障害患者と比べて、どのような臨床的特徴を持っているのでしょうか？

図2は、2018年の病院調査のデータをもとに、覚せい剤、睡眠薬・抗不安薬、揮発性溶剤、市販薬、

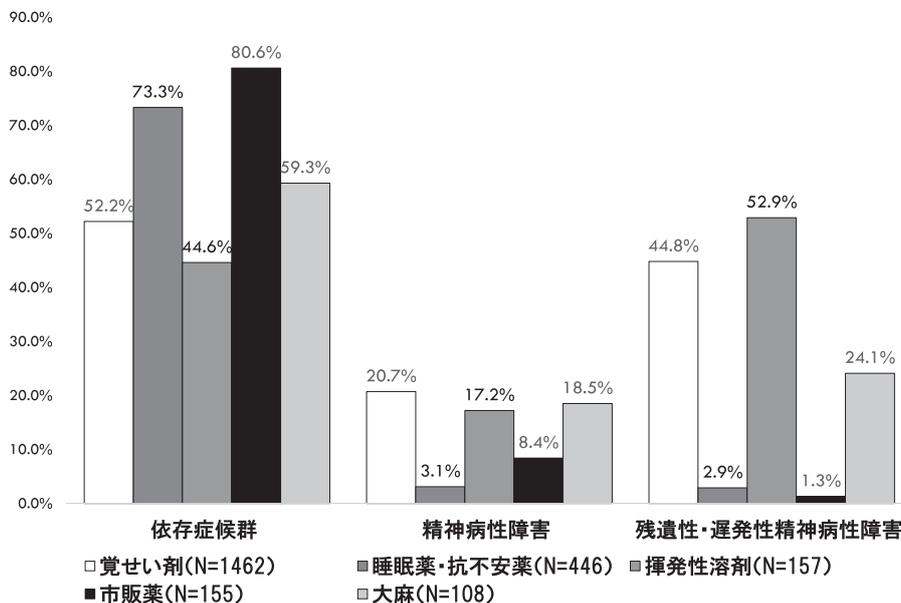


図2：ICD-10 F1診断下位分類の「主たる薬物」別の比較

大麻からなる主要な5種類の薬物に関するデータをピックアップし、それぞれの薬物関連障害患者に関してICD-10「F1精神作用物質による精神と行動の障害」の下位診断分類に該当する者の割合を比較したものです。図から明らかなように、覚せい剤や揮発性溶剤、大麻の関連障害患者では、精神病性障害（薬物使用による幻覚・妄想を呈する状態）と残遺性・遅発性精神病性障害（年余の断薬にもかかわらず、後遺症として幻覚・妄想が持続する状態）に該当する者が多いという特徴があります。一方、市販薬関連障害患者の場合は、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者とともに、幻覚・妄想や後遺症を呈する患者が非常に少ない一方で、依存症候群（文字どおり「やめられない、止まらない」という病態）が非常に多いことがわかります。

次に、図3をご覧ください。この図は、覚せい剤、睡眠薬・抗不安薬、揮発性溶剤、市販薬、大麻という乱用患者の多い上位5種類の薬物関連障害患者に関して、年代ごとに「主たる薬物」の構成比率を示したグラフです。この図からわかるのは、10代の薬物関連障害患者においては、市販薬が4割と最も多くを占めているという事実です。

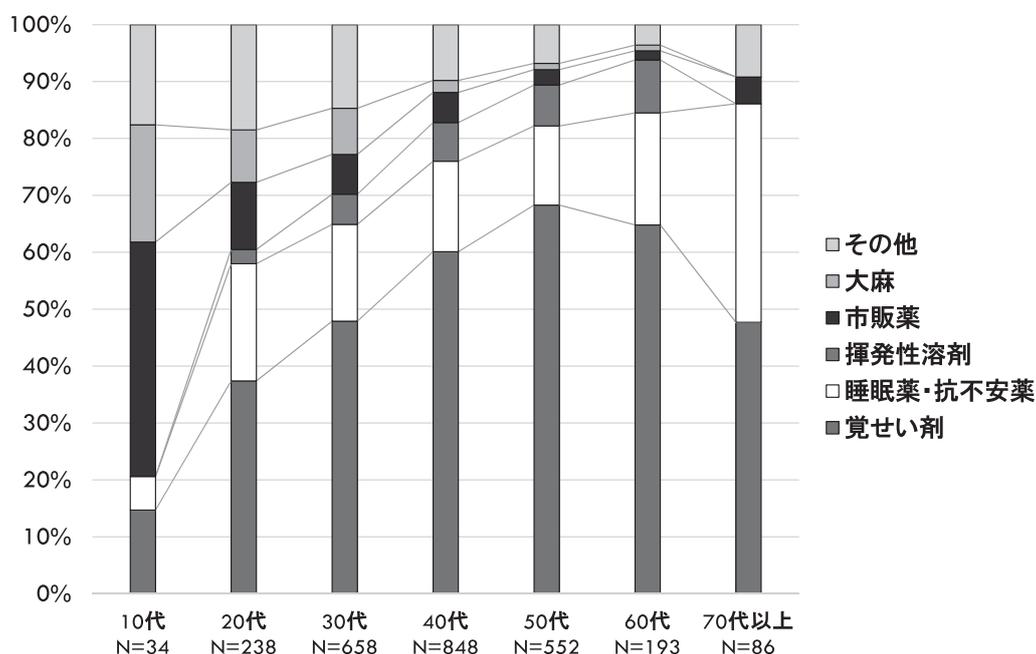


図3：年代別に見た「主たる薬物」の割合

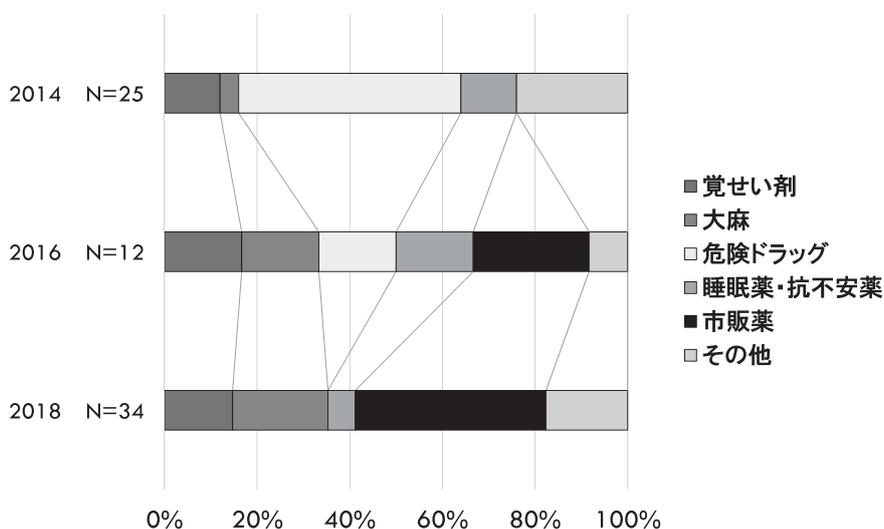


図4：10代における「主たる薬物」の経年推移

図4は、2014年、2016年、2018年という直近3回の病院調査データベースから、10代の薬物関連障害患者のデータだけを抽出し、各調査年における薬物関連障害患者の「主たる薬物」を比較したものです。この図からつぎのような実態がわかります。すなわち、2014年調査では、危険ドラッグが「主たる薬物」の過半数を占めていましたが、2016年調査では減少しています。しかし2016年調査では、危険ドラッグの減少とともに、2014年調査では存在しなかった、市販薬を「主たる薬物」とする10代患者が出現しています。さらに、2016年調査では、危険ドラッグを「主たる薬物」とする10代患者は一人もいなくなった一方で、市販薬を「主たる薬物」として患者が急増しているのです。

以上の調査結果をまとめると、市販薬関連障害患者の特徴として次の2点に整理できると思います。1つは、市販薬関連障害患者の中心症状は、幻覚・妄想などの中毒性精神病の症状ではなく、「やめられない、止まらない」という依存的使用そのものであるということです。そしてもう1つは、現在、市販薬は10代の薬物関連障害患者が使用している代表的な薬物である、ということです。

また、この2018年病院調査では、本来の目的以外に使用された市販薬の製品名についても把握できる範囲で調査しており、その全年代における結果は表1のとおりです。

商品名	症例数	商品名	症例数
ブロン錠/ブロン液(鎮咳・去痰薬)	158	レスタミン(抗アレルギー薬)	6
パブロン/パブロンゴールド(総合感冒薬)	34	ロキソニン(鎮痛薬)	6
ウット(睡眠薬)	32	ルル(総合感冒薬)	5
ナロン/ナロンエース(鎮痛薬)	16	エスタロンモカ(眠気除去剤)	4
イブ/イブクイック/イブプロフェン(鎮痛薬)	15	リスロン(睡眠薬)	4
ドリエル(睡眠薬)	12	PA/PL/パイロンPL(感冒薬)	3
パファリン(鎮痛薬)	12	ノーシン(鎮痛薬)	3
コンタック(総合感冒薬)	10	カイゲン(鎮咳・去痰薬)	2
トニン/新トニン/シントニン(鎮咳・去痰薬)	10	ケロリン(鎮痛薬)	2
セデス(鎮痛薬)	6	プレコール(総合感冒薬)	2
ベンザ/ベンザブロック	6		

表1：本来の目的以外に使用されていた市販薬（2症例以上に認められた薬剤）

4. どのような人が市販薬を乱用しているのか

筆者自身の経験にもとづいて述べさせていただければ、薬物依存症外来で遭遇する市販薬乱用・依存患者の多くは、薬物乱用以前よりリストカットや、「消えてしまいたい」「死にたい」という気持ちを抱えるなど、さまざまな生きづらさを抱えた10代の若者です。種々の事情から、家庭や学校におけるさまざまな心理的苦痛を率直に親などの家族に相談することができず（あるいは、不信感から相談する気持ちにならず）、自分一人で抱え込んでいる人たちです。

こうした若者のなかにはすでに精神科受診歴がある人も少なくありません。病院調査の結果も、市販薬関連障害患者の多くは、ICD-10の精神科診断でいえば、「F3 気分障害」「F4 神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害」「F6 成人の人格及び行動の障害」「F8 心理的発達の障害」などの精神医学的診断がなされています。しかし、彼らは精神科主治医にも本音を語ることもできず、診察室では、「変わりありません」「大丈夫です」と、手のかからない「よい子」を演じ、治療に対しても過剰適応し

てしまいます。

自身の気分の落ち込みや不安感を紛らわせたり、仕事や友人との遊び、勉強などの意欲を出したりするために、市販鎮咳薬を「目的外使用」して、一過性に気分を上向かせて意欲を高めたり、不安を紛らわせたりしているわけです。しかし、そうした薬理効果にもすぐに耐性が生じ、そうした一時しのぎではどうにもならなくなり、感情的苦痛に圧倒されるようになります。

要するに、10代の市販薬乱用・依存患者は、本来、つらいときには周囲の人に相談しなければならないところをそれができず、薬だけで困難を乗り切ろうとする人たちです。いいかえるならば、「薬にしか依存できない人たち」、あるいは、「安心して人に依存できない人たち」ということになります。さらにいえば、彼らは快楽や享楽のために市販薬を乱用しているわけではない、ということも大事なポイントです。彼らの薬物摂取行動を強化する報酬は、決して快感ではなく、むしろ「苦痛が一時的に緩和されること」にあります。したがって、単に市販薬乱用をやめるだけで、彼らが抱えている問題が解決するわけではないこと、引き続き手厚い精神保健的支援が必要であることも知っておく必要があります。

以上を踏まえ、専門的治療を必要とする市販薬乱用・依存を判断する際の基準を整理しておきたいと思います。これは、あくまでも筆者自身の個人的臨床経験に依拠したものであって、どこまで一般化できるものかはわからないという点はご了承ください。

私は、以下の3項目中2項目以上に該当すれば、専門的治療が必要であると認識しています。

- 目的外使用: 意欲増進、不安・緊張の緩和など、市販薬本来の効能（鎮咳、鎮痛、感冒治療）とは異なる効果を期待して、市販薬を用いている
- 生活障害: 市販薬入手のために金銭的もしくは時間的に多くを費やさなければならなくなり、家庭生活や社会生活に支障を生じている
- 中止困難: 市販薬乱用をやめようとする、意欲減退や強い全身倦怠感、身の置きどころのない焦燥感といった離脱症状（これらは、ブロン錠依存症患者に特有の離脱症状です）、あるいは、自殺念慮や抑うつ気分といった感情的苦痛（これらは、もともと存在する精神医学的症状）に襲われ、断薬ができない、あるいは、何度も断薬に失敗している

なお、市販薬乱用の場合、使用量や使用頻度には個人差が大きく、統一的な基準を設けるのは困難であることを付言しておきたいと思います

5. おわりに

本稿では、筆者が実施している病院調査の知見にもとづいて、最近の市販薬乱用・依存の実態と臨床的特徴について解説いたしました。

私たち医療者は、患者が他の診療科からどんな薬剤を処方されているのかには注意を払いますが、その患者が服用する市販薬にはともすればチェックを怠りがちです。また、患者の方も、市販薬を服用していることを知った医療者が気分を害したり叱責したりするのではないかと考え、正直な申告を躊躇する傾向があります。さらにいえば、患者が服用する市販薬の情報を得たとしても、どの製品がどのような成分を含有しているのか、すぐに思い浮かべられる医療者は少ないのが実情ではないのでしょうか。その意味では、今後、多くの医療者が市販薬の成分に関心を持ち、情報収集に努めるようになることが求められます。

5

重要な副作用等に関する情報

令和元年7月9日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。

1 ニボルマブ(遺伝子組換え)

販売名(会社名)	オプジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg, 同点滴静注240mg (小野薬品工業株式会社)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

(旧記載要領)

[副作用
(重大な副作用)]

大腸炎、小腸炎、重度の下痢：大腸炎、小腸炎、重度の下痢があらわれることがあり、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(新記載要領)

11. 副作用

11.1 重大な副作用

大腸炎、小腸炎、重度の下痢：腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近約2年11ヶ月(平成28年4月～平成31年2月)の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

小腸炎 5例(うち死亡1例)

腸穿孔関連症例 4例(うち死亡0例)

イレウス関連症例 1例(うち死亡0例)

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約1万7千人

販売開始：平成26年9月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 60代	再発非小細胞 肺癌 (リンパ節転 移, 肺転移, 中枢神経系転 移, 肺動脈血 栓症, 深部静 脈血栓症, 憩 室)	3 mg/kg 2週おきに 5クール	<p>腸閉塞, 小腸穿孔 虫垂炎歴あり</p> <p>投与開始日 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (治療部位: 右上葉, stage4, TNM分類: T2N2M1 (転移臓器名: 脳)) に対し, 本剤 (3 mg/kg/日) を投与した。腹痛を認めた。</p> <p>投与8日後 嘔気, 腹痛, 黒色便 (下血) を認めた。</p> <p>投与15日後 大腸内視鏡検査を施行し, 上行結腸に数々の憩室を認めたが, 肺癌の転移巣等は認めなかった。</p> <p>日付不明 本剤1回目投与後の画像検査 (全身CT等)・血液検査にて異常なし。</p> <p>日付不明 上部消化管内視鏡検査と大腸内視鏡検査にて異常なく, 症状は自然に軽快した。</p> <p>日付不明 本剤投与毎に腹痛, 嘔吐, 黒色便を生じた。</p> <p>投与57日後 (投与中止日) 本剤5回目投与。CRP陰性であり, 腹痛等も認めなかった。</p> <p>中止7日後 強い腹痛を生じ, 疼痛が増強するため近医へ救急搬送された。【理学所見】腹部は平坦, 板状硬で, 心窩部に強い圧痛, 自発痛があった。経鼻胃管から血性排液が認められ, 潜血反応: 4+であった。</p> <p>【血液ガス分析所見】疼痛による過呼吸が疑われた。</p> <p>【血液検査所見】肝腎機能に異常はなかった。</p> <p>【腹部画像検査 (CT)】上腹部を中心に腹腔内に少量のfree air, 下腹部に小腸壁肥厚, 少量の腹水貯留, 腸間膜脂肪濃度上昇があった。</p> <p>以上より, 消化管穿孔 (小腸穿孔), 上部消化管穿孔に伴う穿孔性腹膜炎と診断した。本剤は中止し, 入院した。経鼻胃管, 絶食, 補液 (点滴), 抗生剤 (アンピシリン水和物) による保存的加療を開始した。</p> <p>中止8日後 腸閉塞を発症したため, イレウス管を挿入した。上部消化管内視鏡検査にて潰瘍性病変は認められず, 上部消化管穿孔は否定された。理学所見と臨床経過から下部消化管穿孔は否定的であるため小腸穿孔を疑ったが, イレウス管からの小腸造影では腸管外への流出はなく確定診断はできなかった。</p> <p>中止11日後 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (300mg/日) を3日間投与した。</p> <p>日付不明 腹痛や腸閉塞症状は改善した。</p> <p>中止17日後 流動食を開始した。</p> <p>日付不明 ステロイド投与による保存的加療を継続しドレナージ・イレウス管を設置しながら経過観察した。</p> <p>中止24日後 プレドニゾロン (20mg/日) に変更した。</p> <p>中止31日後 回腸末端病変を疑い, 大腸内視鏡 (下部消化管内視鏡検査) で, 回腸末端まで観察したが, 異常は認められなかった。</p> <p>日付不明 食事を再開し, プレドニゾロン 5 mg/日に漸減した。</p> <p>中止38日後 腹痛, 腸閉塞症状が再燃し, 脱腸, 腸閉塞が発現した。造影CTにて大腸内視鏡検査の観察範囲よりさらに口側の回腸に狭窄が認められた。</p> <p>日付不明 ステロイドは有効であったが, 食事再開により腹痛や腸閉塞症状を繰り返したため, 小腸穿孔後の器質的な小腸狭窄病変と診断した。</p> <p>中止41日後 開腹術を施行した。バウヒン弁から30cmの部位から回腸が40cmにわたり穿孔し, 口側の回腸が互いにループ状に癒着し狭窄, 腸壁へも癒着しており, 穿通の状態となっていた。瘻孔の形成はなかった。腹壁との間に膿瘍を形成していたためこれを一塊として小腸部分切除術を施行し, 端端吻合した。その他の小腸に癒着や病変は認められなかった。</p> <p>【病理組織学的検査所見】小腸筋層下に炎症細胞浸潤の目立つ肉芽組織の形成, 食物残渣, 異物反応, 繊維化が認められ, 一度穿孔し閉鎖した穿通の状態であった。穿通があった部位を含む, 切片内に類上皮肉芽腫形成や, 悪性所見はなかった。</p> <p>術後経過は良好で, 腹痛, 消化管出血や腸閉塞の再発はなく, 退院。消化管穿孔 (小腸穿孔), 腸閉塞は回復した。</p> <p>中止52日後 穿孔性腹膜炎は軽快した。</p> <p>日付不明</p>
併用薬: エドキサバントシル酸塩水和物				

2 パルボシクリブ

販売名（会社名）	イブランスカプセル25mg, 同カプセル125mg（ファイザー株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	手術不能又は再発乳癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（旧記載要領）

警告

（新設）

間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

慎重投与 （新設）

間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

[重要な 基本的注意]

間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。

[副作用 （重大な副作用）]

間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近約1年7ヶ月（平成29年12月～令和元年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

間質性肺疾患関連 14例（うち死亡1例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約1万5千人

販売開始：平成29年12月

症例の概要 1

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
1	女 60代	乳癌	125mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 7日間 100mg, 21日間 ↓ 中止	間質性肺疾患 気管支拡張症 再発乳癌 (肺, 肝臓, 骨, リンパ節への転移) 投与開始10日前 投与開始3日前 投与開始日 投与35日目 投与63日目 投与91日目 投与119日目 投与147日目 投与175日目 投与203日目 投与238日目 投与267日目 投与287日目 投与323日目 (投与中止日) 中止6日後 中止14日後 中止27日後 中止34日後 中止41日後 中止69日後 中止84日後 中止97日後 中止111日後	胸部X線にて有意な所見はなかった。 胸部CTによる診断:乳癌術後・骨転移, リンパ節転移, 化学療法中;リンパ節転移は縮小傾向。 本剤125mg/日およびフルベストラント500mg/月の投与を開始した。 本剤100mg/日に減量した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 間質性肺疾患 (グレード2) を認めた。 自覚症状はなかった。胸部X線にて左下肺すりガラス影が認められた。乳癌再発巣の評価のため実施したCTで, 中葉・舌区や両肺に区域性のすりガラス影を認めた。本剤の投与を中止した。 胸部X線で, 左下肺ですりガラス影を認めた。 CTにて肺間質影の改善は認められず, 悪化も認められなかった。プレドニゾン20mgの投与を開始した。 KL-6値の低下が確認され, プレドニゾンを15mgに減量した。 胸部X線にて悪化は認められず, プレドニゾンを10mgまで減量した。 CTにて肺間質影の改善傾向が認められた。 プレドニゾンを7.5mgに減量した。 プレドニゾンを5mgに減量した。 CTにて肺間質影の悪化は認められず, プレドニゾンを2.5mgに減量した。胸部X線にて陰影の改善がみられた。 プレドニゾン2.5mgを継続とした。	軽快

臨床検査値

	投与開始 176日前	投与開始 10日前	投与中止日	中止 6日後	中止 27日後	中止 97日後	中止 111日後
β-D-グルカン (pg/ml)	<5.0	-	<5.0	-	<5.0	<5.0	-
SpO2 (%)	93	-	-	-	96	95	-
KL-6 (IU/mL)	272	-	1100	-	946	824	953
LDH (IU/L)	-	238	-	225	220	254	238
CRP (mg/dl)	-	0.80	-	0.38	0.08	0.11	0.23
WBC (/mm ³)	-	8290	-	6280	11490	6940	7040
リンパ球 (%)	-	27.0	-	46.0	20.1	35.3	27.0

併用薬：フルベストラント

症例の概要 2

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																																									
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰																																																								
1	女 80代	遠隔転移を 伴う乳癌	100mg, 43日間 ↓ 中止	<p>肺障害 乳癌多発骨転移, 進行性乳癌再発</p> <p>投与84日前 フルベストラントの投与を開始した。 投与開始日 本剤100mg/日の投与を開始した。 投与43日目 顔面神経麻痺の症状が出現 (ベル麻痺と診断) し, プレドニゾロン20mgの投与を開始した。本剤の投与を中止した。 (不明日) プレドニゾロンの投与量を段階的に減量した。 中止25日後 発熱 (38度超) が発現, その後, 呼吸困難も徐々に出現した。 中止35日後 酸素飽和度80%, 急性呼吸不全と診断された。CTで, 両肺にすりガラス様陰影を認めた。ニューモシスチス・カリニおよびその他の感染が原因である肺炎が疑われ, トリメトプリム・スルファメトキサゾール, タゾバクタム・ピペラシリン水和物, プレドニゾロン80mg/日の投与を開始した。 中止36日後 呼吸不全の症状がさらに増悪したため, 非侵襲的陽圧換気法 (NIPPV) を実施した。数種類の感染に関する検査で陰性であった。 不明日 薬剤誘発性肺障害と診断された。 中止41日後 右肺上葉のすりガラス様陰影は, やや改善したが, 他は, やや増悪し, 胸水が出現した。 中止43日後 改善傾向に乏しく, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン1g/日の3日間投与) を開始した。その後, プレドニゾロンは常に投与量45mg/日で維持された。 中止48日後 ステロイドパルス療法に対して反応し, 呼吸不全は軽快した。同日, NIPPVが中止, ステロイドが漸減された。 すりガラス様陰影は改善した。明らかな牽引性気管支拡張または蜂窩肺形成は確認できなかった。 中止56日後 プレドニゾロンを30mg/日に減量した。 中止70日後 プレドニゾロンを20mg/日に減量した。 中止84日後 プレドニゾロンを10mg/日に減量した。 中止87日後 再度, 呼吸困難が出現した。 中止88日後 2回目のステロイドパルス療法を実施したが, 反応は不良で呼吸不全は徐々に増悪した。すりガラス様陰影が再度増悪し, 顕著な牽引性気管支拡張が認められた。 中止107日後 患者の死亡が確認された。</p>	死亡																																																								
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>中止 25日後</th> <th>中止 35日後</th> <th>中止 37日後</th> <th>中止 44日後</th> <th>中止 55日後</th> <th>中止 90日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>β-D-グルカン (pg/ml)</td> <td>—</td> <td>7.1</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td><5.0</td> </tr> <tr> <td>体温 (°C)</td> <td>38</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (IU/mL)</td> <td>—</td> <td>9000<</td> <td>—</td> <td>9000<</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>尿中レジオネラ抗原</td> <td>—</td> <td>(—)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>マイコプラズマ抗体</td> <td>—</td> <td>(—)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>カリニ診断</td> <td>—</td> <td>No</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>SP-D (ng/mL)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>895</td> <td>—</td> <td>154</td> <td>340</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用薬：フルベストラント, ファモチジン, メコバラミン, パラシクロビル, コンドロイチン, 炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム合剤</p>							中止 25日後	中止 35日後	中止 37日後	中止 44日後	中止 55日後	中止 90日後	β-D-グルカン (pg/ml)	—	7.1	—	—	—	<5.0	体温 (°C)	38	—	—	—	—	—	KL-6 (IU/mL)	—	9000<	—	9000<	—	—	尿中レジオネラ抗原	—	(—)	—	—	—	—	マイコプラズマ抗体	—	(—)	—	—	—	—	カリニ診断	—	No	—	—	—	—	SP-D (ng/mL)	—	—	895	—	154	340
	中止 25日後	中止 35日後	中止 37日後	中止 44日後	中止 55日後	中止 90日後																																																							
β-D-グルカン (pg/ml)	—	7.1	—	—	—	<5.0																																																							
体温 (°C)	38	—	—	—	—	—																																																							
KL-6 (IU/mL)	—	9000<	—	9000<	—	—																																																							
尿中レジオネラ抗原	—	(—)	—	—	—	—																																																							
マイコプラズマ抗体	—	(—)	—	—	—	—																																																							
カリニ診断	—	No	—	—	—	—																																																							
SP-D (ng/mL)	—	—	895	—	154	340																																																							

6

使用上の注意の改訂について (その305)

令和元年7月9日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせします。

1 その他の循環器官用薬 エポプロステノールナトリウム

[販売名] 静注用フローラン0.5mg, 静注用同1.5mg (グラクソ・スミスクライン株式会社) 他

(旧記載要領)

[副作用

(重大な副作用)]

(新設)

血小板減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

(新記載要領)

8. 重要な基本的注意

(新設)

血小板減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

(新設)

血小板減少

2 その他の腫瘍用薬 ニボルマブ (遺伝子組換え)

[販売名] オプジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg, 同点滴静注240mg (小野薬品工業株式会社)

(旧記載要領)

[副作用

(重大な副作用)]

大腸炎, 小腸炎, 重度の下痢: 大腸炎, 小腸炎, 重度の下痢があらわれることがあり, 腸炎から穿孔, イレウスに至る例が報告されている。観察を十分に行い, 持続する下痢, 腹痛, 血便等の症状があらわれた場合には, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

(新記載要領)

11. 副作用

11.1 重大な副作用

大腸炎, 小腸炎, 重度の下痢: 腸炎から穿孔, イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢, 腹痛, 血便等の症状があらわれた場合には, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

3 その他の腫瘍用薬 パルボシクリブ

[販売名]	イブランスカプセル25mg, 同カプセル125mg (ファイザー株式会社)
(旧記載要領)	
警告 (新設)	<u>間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。</u>
慎重投与 (新設)	<u>間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者</u>
[重要な基本的注意]	間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、 <u>間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。</u>
[副作用 (重大な副作用)]	<u>間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。</u>

4 その他の腫瘍用薬 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

[販売名]	キイトルーダ点滴静注20mg、同点滴静注100mg (MSD株式会社)
(旧記載要領)	
[副作用 (重大な副作用)]	<u>大腸炎、小腸炎、重度の下痢：大腸炎、小腸炎、重度の下痢があらわれることがあり、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</u>

5 その他のアレルギー用薬 ①スギ花粉エキス原末 ②コナヒョウダニ抽出エキス及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス

[販売名]	①シダキュアスギ花粉舌下錠2,000 JAU他 (鳥居薬品株式会社) ②ミティキュアダニ舌下錠3,300 JAU他 (鳥居薬品株式会社)
(旧記載要領)	
[重要な基本的注意]	<u>本剤服用前、及び本剤服用後2時間は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避け、また、服用後2時間以降にこれらを行う場合にもアナフィラキシー等の副作用の発現に注意する。</u>

6 その他アレルギー用薬

- ①標準化スギ花粉エキス原液（舌下に投与するものに限る。）
②ヤケヒョウヒダニエキス原末・コナヒョウヒダニエキス原末

[販売名] ①シダトレンスギ花粉舌下液200 JAU/mLボトル他（鳥居薬品株式会社）
②アシテアダニ舌下錠100単位（IR）他（塩野義製薬株式会社）

（旧記載要領）

[重要な
基本的注意]

本剤服用前、及び本剤服用後2時間は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等避けるよう、
また、服用後2時間以降にこれらを行う場合にもアナフィラキシー等の副作用の発現に注
意するよう患者等に指導すること。

7 解熱鎮痛消炎剤

- ①トラマドール塩酸塩（経口剤）
②トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン

[販売名] ①トラマールOD錠25mg, 同OD錠50mg（日本新薬株式会社）他
②トラムセット配合錠（ヤンセンファーマ株式会社／持田製薬株式会社）他

（旧記載要領）

禁忌

12歳未満の小児

（新設）

[重要な

（削除）^{注1}

基本的注意]

（新記載要領）

2. 禁忌

12歳未満の小児

（新設）

注1：「重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと。」という現行の
記載を削除すること。

8 解熱鎮痛消炎剤 トラマドール塩酸塩（注射剤）

[販売名] トラマール注100（日本新薬株式会社）

(旧記載要領)

禁忌

(新設)

12歳未満の小児

扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者

[重要な
基本的注意]

(削除)^{注2}

(新記載要領)

禁忌

(新設)

12歳未満の小児

扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (削除)^{注3}

9.1 合併症・既往

歴等のある患者

9.7 小児等 (削除)^{注4}

注2：「重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので、18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛には使用しないこと。」という現行の記載を削除すること。

注3：「18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の患者 鎮痛には使用しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。」という現行の記載を削除すること。

注4：「扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の小児 鎮痛には使用しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。」という現行の記載を削除すること。

9 鎮咳去たん剤，あへんアルカロイド系麻薬

①コデインリン酸塩水和物（医療用医薬品）

②ジヒドロコデインリン酸塩（医療用医薬品）

[販 売 名] ①コデインリン酸塩散1%「シオエ」（シオエ製薬株式会社／日本新薬株式会社）他
②ジヒドロコデインリン酸塩散1%「シオエ」（シオエ製薬株式会社／日本新薬株式会社）他

(旧記載要領)

禁忌 12歳未満の小児
(新設) 扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者

[重要な
基本的注意] (削除)^{注5}

(新記載要領)

2. 禁忌 12歳未満の小児
(新設) 扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (削除)^{注6}

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.7 小児等 (削除)^{注7}

注5：「重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので，12歳未満の小児には投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので，18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛には使用しないこと。」という現行の記載を削除すること。

注6：「18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の患者 鎮痛には使用しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。」という現行の記載を削除すること。

注7：「扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の小児 鎮痛には使用しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。」という現行の記載を削除すること。

10 鎮咳剤，鎮咳去たん剤

- ① ジヒドロコデインリン酸塩・キキョウ流エキス・カンゾウエキス・シャゼンソウエキス・シャクヤクエキス（医療用医薬品）
- ② ジヒドロコデインリン酸塩・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・クロルフェニラミンマレイン（医療用医薬品）
- ③ ジヒドロコデインリン酸塩・ジプロフィリン・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・アセトアミノフェン・ブロモバレリル尿素（医療用医薬品）
- ④ ジヒドロコデインリン酸塩・エフェドリン塩酸塩・塩化アンモニウム（医療用医薬品）

[販売名] ① オピセゾールコデイン液（日医工株式会社）
② ライトゲン配合シロップ（帝人ファーマ株式会社）他
③ カフコデN配合錠（ファイザー株式会社）
④ セキコデ配合シロップ（日医工株式会社）

(旧記載要領)

禁忌 (新設) 12歳未満の小児

[重要な基本的注意] (削除)^{注8}

注8：「重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと。」という現行の記載を削除すること。

11 かぜ薬，鎮咳去痰薬

- ① コデインリン酸塩水和物含有製剤（一般用医薬品）
- ② ジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（一般用医薬品）

してはいけないこと (新設) 12歳未満の小児^{注9}
次の人は服用しないこと

用法及び用量に関する注意 (削除)^{注10}

注9：用法及び用量で認められている最小の年齢が13歳以上の場合、「してはいけないこと」の項，外部の容器又は外部の被包の記載も「12歳未満」を最小の年齢に置き換えて追記すること。

注10：「12歳未満の小児には，医師の診療を受けさせることを優先すること。」という現行の記載を削除すること。

7

市販直後調査の 対象品目一覧

(令和元年6月末日現在)

◎：令和元年6月1日以降に市販直後調査が開始された品目

	一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
◎	セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム ザバクサ配合点滴静注用	MSD (株)	令和元年6月25日
◎	ロミプロスチム (遺伝子組換え)*1 ロミプレート皮下注250μg調製用	協和発酵キリン (株)	令和元年6月18日
◎	トシリズマブ (遺伝子組換え)*2 アクテムラ点滴静注用80mg, 同点滴静注用200mg, 同点滴静注用400mg	中外製薬 (株)	令和元年6月12日
◎	亜セレン酸ナトリウム アセレンド注100μg	藤本製薬 (株)	令和元年6月6日
	アパルタミド アーリーダ錠60mg	ヤンセンファーマ (株)	令和元年5月30日
	チオテパ リサイオ点滴静注液100mg	大日本住友製薬 (株)	令和元年5月28日
	リサンキズマブ (遺伝子組換え) スキリージ皮下注75mg, シリンジ0.83mL	アッヴィ合同会社	令和元年5月24日
	フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール トリフェニル酢酸塩／ウメクリジニウム臭化物 テリルジー100エリプタ14吸入用, 同100エリプタ30吸入用	グラクソ・スミスクライ ン (株)	令和元年5月22日
	エサキセレノン ミネプロ錠1.25mg, 同錠2.5mg, 同錠5mg	第一三共 (株)	令和元年5月13日
	ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタピン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 ビクタルピ配合錠	ギリアド・サイエンシズ (株)	平成31年4月8日
	タファミジスメグルミン*3 ピンダケルカプセル20mg	ファイザー (株)	平成31年3月26日
	ランジオロール塩酸塩*4 オノアクト点滴静注用50mg, 同点滴静注用150mg	小野薬品工業 (株)	平成31年3月26日
	デュピルマブ (遺伝子組換え)*5 デュピクセント皮下注300mgシリンジ	サノフィ (株)	平成31年3月26日
	ダパグリフロジンプロピレングリコール*6 フォシーガ錠5mg, 同錠10mg	アストラゼネカ (株)	平成31年3月26日

ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ錠10mg	大塚製薬（株）	平成31年3月5日
ロモソズマブ（遺伝子組換え） イベニティ皮下注105mgシリンジ	アステラス・アムジェン・ バイオフーマ（株）	平成31年3月4日
ダコミチニブ水和物 ビジンプロ錠15mg, 同錠45mg	ファイザー（株）	平成31年3月1日
レルゴリクス レルミナ錠40mg	武田薬品工業（株）	平成31年3月1日
ロラゼパム ロラピタ静注2mg	ファイザー（株）	平成31年3月1日
ビニメチニブ メクトビ錠15mg	小野薬品工業（株）	平成31年2月26日
エンコラフェニブ ビラフトビカプセル50mg	小野薬品工業（株）	平成31年2月26日
ソホスブビル／ベルパタスビル エプクルーサ配合錠	ギリアド・サイエンシズ （株）	平成31年2月26日
メチロシン デムサーカプセル250mg	小野薬品工業（株）	平成31年2月26日
ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） ジビイ静注用500, 同静注用1000, 同静注用2000, 同静注 用3000	バイエル薬品（株）	平成31年2月12日

- * 1 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血
- * 2 腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群
- * 3 トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）
- * 4 生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動，血行動態不安定な心室頻拍
- * 5 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）
- * 6 1型糖尿病

医薬品・医療機器等安全性情報報告の依頼について

医薬品や医療機器による健康被害から国民を守るための国への安全性情報の報告は制度化されており、医療機関からの報告は義務化されています。以下に制度の趣旨等について記述致しました。医薬品等の使用に伴い副作用等が発生した場合は、必ず報告をお願いします。

また、報告症例がある場合には、薬剤部・医薬品情報管理室(内線 7083)あるいは各病棟担当薬剤師にご連絡下さい。報告書の作成についてご協力させていただきます。



報告も大切な予防医療

～STOP！副作用・不具合・感染症～

医薬品、医療機器、再生医療等製品による 副作用、不具合、感染症に気づいたら、ためらわずにすぐご報告ください。

これは医薬関係者の方々の義務です。
疑いの段階でも結構です。皆さんの報告が多くの人の健康を守ります。
(医薬品部外品および化粧品についてもご報告をお願いします。)

平成26年11月25日より
**報告先が
変わります**

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
安全第一部 安全性情報課



**医薬品
医療機器
等**

安全性情報報告制度

<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>

別紙1 様式①

報告書
(新しい報告制度です。)
既往の報告制度については、最寄りの保健所へご連絡ください。

化粧品等の副作用等は、様式②をご使用ください。
健康食品等の使用によると思われる健康被害については、最寄りの保健所へご連絡ください。

現年齢	身長	体重	妊娠
歳	cm	kg	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (妊娠 週) <input type="checkbox"/> 不明
過去の副作用歴		特記事項	
<input type="checkbox"/> 無・ <input type="checkbox"/> 有 医薬品名： 副作用名： <input type="checkbox"/> 不明		飲酒 <input type="checkbox"/> 有 () <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 喫煙 <input type="checkbox"/> 有 () <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 乳時 <input type="checkbox"/> 有 () <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 その他 ()	

等の重篤性 合、()に該当す 基準の番号を記入	発現期間 (発現日 ~ 転帰日)	副作用等の帰結 後遺症ありの場合、()に症状を記入
()	年 月 日 ~ 年 月 日	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 転帰 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 後遺症あり ()
()	年 月 日 ~ 年 月 日	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 転帰 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 後遺症あり ()

：死亡につながるおそれ
または入院期間の延長
または先天性の疾患または異常

<死亡の場合> 疑念
薬と死亡の結果関係：影響あり 影響なし
有 無 不明

<胎児への影響>
影響あり 影響なし
不明

投与 経路	1日投与量 (1回量×回数)	投与期間 (開始日～終了日)	使用理由
<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		~	
<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		~	
<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		~	
<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		~	

※ 再発：有 無

対面販売 インターネットによる通信販売
の通信販売 配薬 不明 その他 ()

医薬品医療機器総合機構へ報告した症例の統制の場合はチェックください

施設名：
看護師、その他 ()

電話：
FAX：

医薬品副作用救済制度及び
生物由来製品感染等被害救済制度について 患者が請求予定 患者に紹介済み 患者の請求予定はない
制度対象外 (抗がん剤等、非入院相当は除く) 不明、その他

※ 一般用医薬品を含めた医薬品 (抗がん剤等の一部の希外医薬品を除く。)の副作用等による重篤な健康被害については、
医薬品副作用救済制度又は生物由来製品感染等被害救済制度があります (詳細は裏面)。

▶ ファクス又は電子メールでのご報告は、下記までお願いいたします。両面ともお送りください。
(FAX: 0120-395-390 メール: anzensei-hokoku@pmda.go.jp 医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課)

1 / 2 ページ (表面) (裏面に続く)

医薬品や医療機器による健康被害から国民を守るため 安全性情報の報告をお願いします

制度の趣旨	<p>本制度は、日常の医療の現場においてみられる医薬品や医療機器を使用したことによって発生した健康被害などの情報（副作用情報、感染症情報および不具合情報）を、薬事法に基づき、医薬関係者等が厚生労働大臣に報告する制度です。報告された情報は専門的観点から分析、評価して、必要な安全対策をとるとともに、広く医薬関係者に提供し、市販後安全対策の確保に生かします。</p> <p>平成 26 年 11 月 25 日より、報告窓口はPMDAに変わりました。</p>
報告対象施設・報告者	<ul style="list-style-type: none"> ●報告対象施設：すべての医療機関、薬局および店舗販売業者など ●報告者：薬局・病院・診療所の開設者、医師、歯科医師、薬剤師、その他病院などで医療に携わる人のうち、業務上医薬品または医療機器を取り扱う人
報告対象となる情報	<ul style="list-style-type: none"> ●医薬品または医療機器の使用による副作用、感染症または不具合の発生（医療機器の場合は、健康被害が発生するおそれのある不具合も含む）であり、 ●保健衛生上の危害の発生または拡大を防止する観点から、報告の必要があると判断した情報（症例） <p>※医薬品または医療機器との因果関係が必ずしも明確でない場合でも、報告の対象となり得ます。</p>
情報の取扱いと秘密保持	<p>報告された情報の流れは、下図の通りです。</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph LR A["<input type="checkbox"/> 医療機関 <input type="checkbox"/> 薬局 <input type="checkbox"/> 店舗販売"] -- "健康被害の情報報告" --> B["<input type="checkbox"/> 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構"] B --> C["<input type="checkbox"/> 厚生労働省"] B --> D["<input type="checkbox"/> 製造販売業者"] D -- "詳細調査を実施する場合があります。" --> A </pre> </div> <p>また、報告された情報は、報告者の氏名、施設名および患者のプライバシーなどに関する部分を除き、公表することがあります。</p>
報告用紙及び報告方法	<ul style="list-style-type: none"> ●郵送、ファックスまたは電子メールによる場合： 報告用紙（医薬品安全性情報報告書または医療機器安全性情報報告書）は薬剤部で用意しております。また、電子カルテ・オンラインマニュアル、薬剤部ホームページ (http://www1.med.gifu-u.ac.jp/drug-info/) あるいは医薬品医療機器情報提供ホームページ (http://www.info.pmda.go.jp/) にも掲載しております。報告項目を記載の上、<u>薬剤部・医薬品情報管理室（内線：7083）</u>へ提出して下さい。薬剤部が必要事項を記入・確認の上、PMDAへ報告します。
報告期限	<p>特に報告期限はありませんが、保健衛生上の危害の発生または拡大防止の観点から、報告の必要性を認めた場合は速やかに報告してください。</p>
その他	<ol style="list-style-type: none"> ①この報告制度は、原則として、医薬品または医療機器を対象としていますが、医薬部外品及び化粧品についても、同様の健康被害があった場合には、報告をお願いします。 ②報告者には、受領書を交付します。 ③健康食品・無承認無許可医薬品によると疑われる健康被害については、最寄りの保健所にご連絡ください。