

DI NEWS

vol.28
No.09

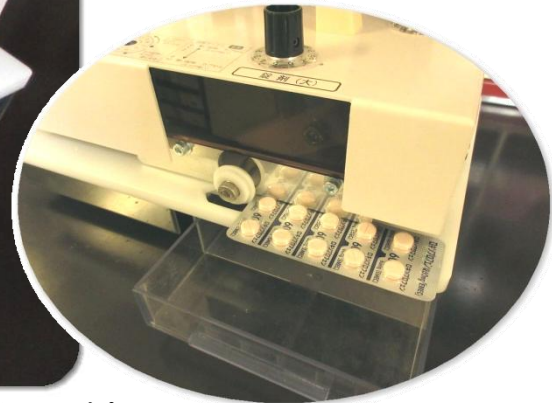


2019 Sep.



DATA

名称：らく錠くん
 寸法：262×D183×H152
 重量：3Kg



今月の表紙：らく錠くん

CONTENT

Page2～7

**医薬品・医療機器等
安全性情報**
 Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information
 No.365
 厚生労働省医薬・生活衛生局

- ・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
- ・フェブキソスタットの安全対策について
- ・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
- ・濫用等のおそれのある市販薬の適正使用について

**薬事委員会報告
ダイジェスト**

薬剤部の珍しい道具、第3弾は「らく錠くん」。錠剤自動分包機の普及により、錠剤の外装、いわゆる「カラ」を大量に剥く場面が多くなりました。500錠、1000錠を手で剥く…つまり指で1錠1錠押し出すのですから、人によっては爪が割れる、指が赤く腫れるなど大変な作業でした。

そこで電動やら手動やらの「錠剤除包器」が登場しはじめましたが…初期は、剥く力が強すぎて錠剤が割れるなどダメでしたね。そのうちに「手動の錠剤除包器」の性能が良くなり、今に至ってます。

剥き方は、右の円内のように、ローラーの横に錠剤シートをセットし、機械の壁に沿わせながら、ローラーの下を潜らせると、錠剤がバラバラと、下の引き出しに落ちるといふもの。早い！

当院で買った「らく錠くん」は、4方向にローラーがあり、それぞれ「錠剤小・大」「カプセル小・大」に対応したスグレモノで、剥き作業の時間短縮に大いに役立ってます。

さて、最近「錠剤除包器」の患者さん用、つまり「1錠単位」で剥く器具が、数百円～1000円程度でネット販売され始めました。「お薬トリダス」とか「お薬どうぞ」みたいなベタな名前ですので、困っている方は、一度検索してみてください。

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)。

・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。(略)

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

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)。
- 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。

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

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に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。

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。

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

・ 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。

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。

フェブキシostatの安全対策について

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

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。

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シostat(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。

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、(中略)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

【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)

(※以下、記述が長いので、薬剤部HP等で全文紹介。紙面では省略。)

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。（中略）

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。

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

（前略：以下要点のみ）

2. 「全国の子精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」

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%）。

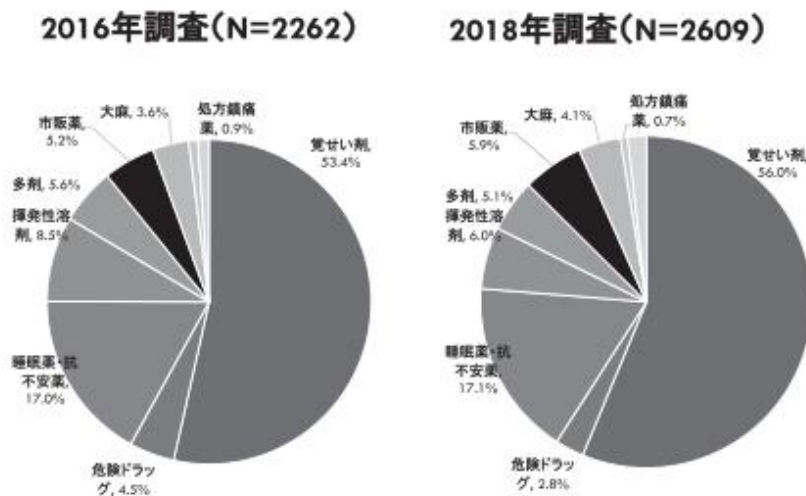


図1：2016年調査と2018年調査における「主たる薬物」の割合

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

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、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。

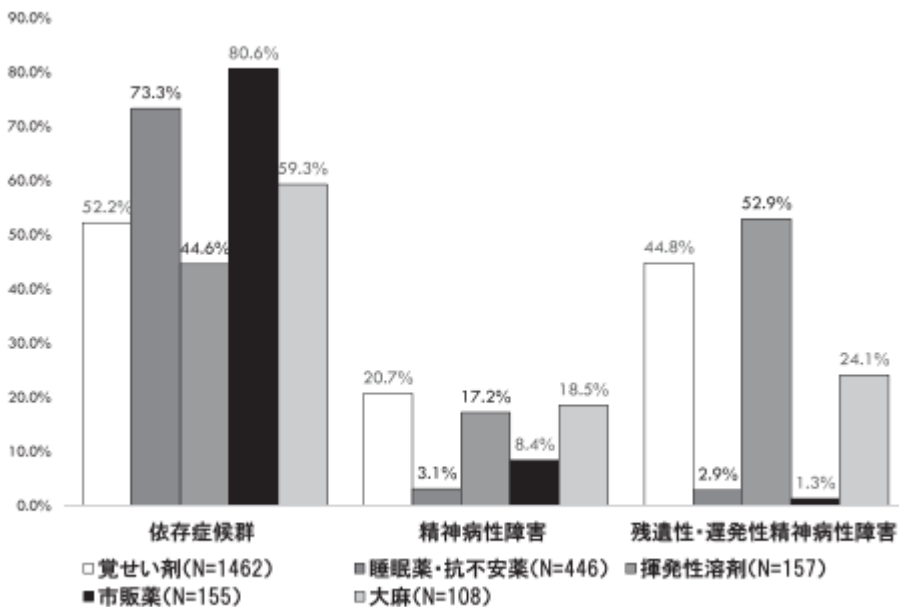


図2：ICD-10 F1診断下位分類の「主たる薬物」別の比較

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
バファリン(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

(前略) 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くては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」ということとなります。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。(中略)

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⁷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。

【新規仮採用申請薬】

ニコランジル点滴静注用2mg「サワイ」(ニコランジル:沢井)130円

【効】不安定狭心症・急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)

ムンデシンカプセル100mg(フォロデシン:ムンディ)2617.6円

【効】再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

ヒルドイドフォーム0.3%(92g)(ヘパリン類似物質:マルホ)22.2円

【効】血栓性静脈炎(痔核を含む)、血行障害に基づく疼痛と炎症性疾患(注射後の硬結並びに疼痛)、凍瘡、肥厚性癬痕・ケロイドの治療と予防等、添付文書参照。

ドボベツゲル15g(カルシポトリオール/ベタメタゾン:キリン協和)247.5/g円

【効】尋常性乾癬

ゾレア皮下注150mgシリンジ 1mL(オマリズマブ:ノバルティス)45645円

【効】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難治の患者に限る)、特発性の慢性蕁麻疹(既存治療で効果不十分な患者に限る)

ヌーカラ皮下注用100mg(メボリズマブ:GSK)175684円

【効】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難治の患者)既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

グラナテック点眼液0.4%5mL(リパスジル:興和)449.3/mL円

【効】緑内障、高眼圧症

ザラカム配合点眼液2.5mL(ラタノプロスト・チモロール:ファイザー)1062.8/mL円

【効】緑内障、高眼圧症

ジクアス点眼液3% 5mL(ジクアホソルナトリウム:参天)638.7円

【効】ドライアイ

エクメット配合錠HD(ビルダグリプチン/メホルミン:ノバルティス)77.6円

【効】2型糖尿病(成分両剤併用による治療が適切と判断される場合に限る)

【新規院外処方申請】

ベオーバ錠50mg(ビベグロン:杏林)185.7円

アーリーダ錠60mg(アパルタミド:ヤンセン)2281.9円

ロスゼット配合錠HD(エゼチミブ/ロスバスタチン:MSD)177円

パルモディア錠0.1mg(ペマフィブラート:興和)33.9円

フラビタン眼軟膏0.1%(5g)(フラビンアデニンジヌクレオチド:トアエイヨ)27.9/g円

ロコアテープ 10cm×14cm(エスフルルピプロフェン:大正)43.3円

【後発品切り替え、製造中止、代替等】

以下、発売後購入

カペシタピン錠300mg「ヤクルト」(136.2円):先発ゼローダ(358円):当面、平行採用

オキシコドン徐放錠NX5, 10, 40mg(現行のオキシコドン徐放錠にナロキソン添加)、切り替え

ダルベポエチナルファシリンジ「KKF」10, 15, 20, 30, 40, 60, 120(現行納入分)

(先発:ネスプ:同社が全く同原料、同製法で製造したオーソライズジェネリック)切り替え

製造中止に伴う変更

ペルサンチン静注10mg2mL:製造中止→ジピリダモール静注液10mg「日医工」

ペルサンチンLカプセル150mg:製造中止→ジピリダモール錠100mg「トーワ」

これに伴い、ペルサンチン25mgも→ジピリダモール錠25mg「トーワ」へ。

ザイボックス600mg注、錠:入手困難が発生→リネゾリド600mg注、錠(明治)へ