

徳山医師会病院 薬局

TEL: 0834-31-7716

FAX: 0834-32-5349

e-mail: yaku2@tokuyamaishikai.com

薬局ウェブサイト http://hospital.tokuyamaishikai.com/introduce_list/ より「薬局」をクリック

1. 薬剤誘発性吃逆について（ステロイドを主に）

1. 吃逆とは

吃逆とはしゃっくりのことであり、横隔膜や肋間筋などの呼吸筋の間代性けいれんによって急激に空気が気管内に吸い込まれ、その際声帯筋が収縮し、閉鎖した声帯を空気が通過するため「ヒクッ」という独特の音声を一定の間隔で発する現象です。日常誰でも経験する症状であり、ほとんどは一過性で数分～数時間で消失します。胎生期の原始反射の1つで、胎生期に鼻咽頭部の遺物を除去するために必要な運動ですが、出生後はその必要が無くなるため、GABA（γ-アミノ酪酸）を介する中枢性の抑制を受けるようになり、成長とともに発現しにくくなります。

2. 吃逆の分類と原因

● 良性吃逆発作

呑気症（空気嚥下症）、食事やアルコールの過剰摂取、炭酸飲料、内視鏡検査中の空気注入などによる胃の拡張、胃腸やその周囲の急激な温度変化、突然の興奮や感情的ストレス、喫煙などにより発現し、一過性のことが多い。

● 持続性・難治性吃逆

多数の原因疾患が挙げられ、しばしば胃食道逆流症（GERD）及び他の食道疾患が原因で生じる。重症の場合は栄養不良や体重減少、疲労、脱水、不整脈、不眠などを合併する（表1）。

表1 持続性・難治性吃逆の分類と原因

分類		原因
心因性		ストレス、興奮、人格障害、ヒステリー性神経症 など
器質性	中枢神経系	脳腫瘍、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、多発性硬化症、水頭症、髄膜炎、動静脈奇形、硬膜上・硬膜下血腫、頭部外傷、脳挫傷 など
	末梢神経系 (横隔神経や迷走神経の刺激)	横隔膜裂孔ヘルニア、心膜炎、甲状腺腫、頸部腫瘍、鼓膜刺激、胸部外傷、肺浮腫、肺腫瘍、肺水腫、肺炎、心筋梗塞、気管支炎、膿胸、喘息、食道閉鎖、食道炎、胃炎、消化性潰瘍、胃食道逆流症、胃癌、膵炎、膵癌、炎症性腸疾患、胆石・胆嚢炎、腎臓・肝臓障害 など
	薬剤性	全身麻酔、ドパミン作動薬、抗生物質、がん化学療法、ステロイド、ミタゾラム、バルビツール酸、ジアゼパム、メチルドパ、ニコチン など
	感染性	敗血症、インフルエンザ、マラリア、HIV、結核 など
	代謝性	尿毒症、糖尿病、低カルシウム血症、低ナトリウム血症 など
特発性		

3. 吃逆の発現機序

吃逆は呼吸器系反射の一種であり、反射弓の1つが同定されています。

鼻咽頭後壁の舌咽神経咽頭枝に何らかの刺激が加わり、舌咽神経を介して延髄孤束核に入った刺激が延髄網様体にある中枢でパターン形成を経て、横隔神経、迷走神経への遠心路へ出力され、それぞれ横隔膜、声門に至り、そこで吸気運動（横隔膜の収縮運動）と声門閉鎖運動（声門閉鎖筋の運動）が協調して起こる結果、吃逆が起こると考えられています（図1）。

この中枢はGABA（ γ -アミノ酪酸）による抑制を受けており、GABA-B作動薬であるバクロフェン投与によって抑制されることが生理学的にも証明されています。

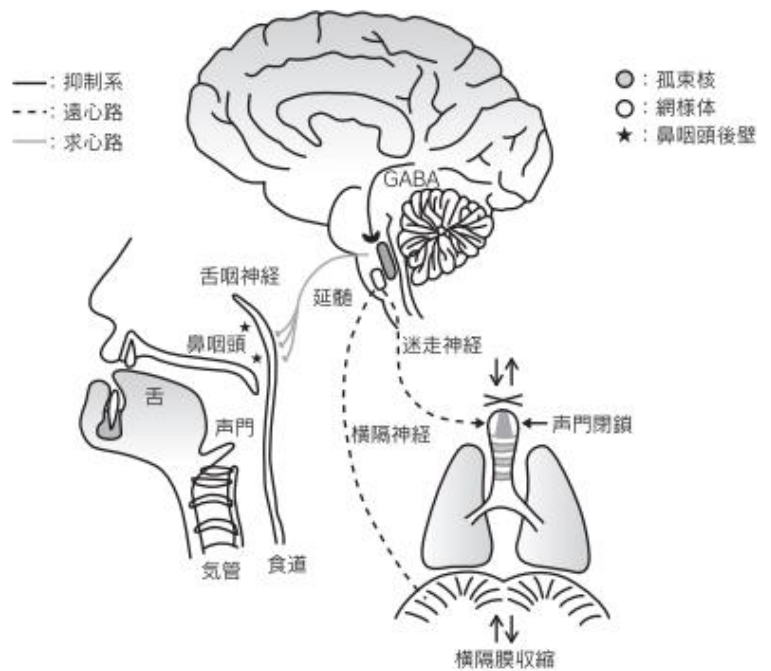


図1 吃逆反射の反射弓（現在解明されているもの）

4. ステロイドによる吃逆

ステロイドによる吃逆誘発はこれまでも報告がありますが、その機序はよくわかっていないのが現状です。ステロイドの神経系に対する作用は多様であり、GABA作動神経との関係を含めて未解明の部分も多いですが、過去の報告をみるとコルチゾールの作用はGABAに対して促進的であるというものが多くなっています。反対に、コルチゾールが扁桃体においてGABA作動ニューロンからのGABA放出を阻害するという報告や糖質コルチコイドが延髄ニューロンにおける感覚誘発刺激を抑制するという報告もあります。視床下部からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）放出をGABA-A受容体シナプスが抑制的に調節しているため、両者は拮抗的であるとする報告も出されています。つまり、GABAとステロイドの関係は促進・拮抗両面があり、単純に割り切れない複雑な関係を持っています。延髄におけるGABAとコルチゾールとの関係についても未確定と考えられますが、バクロフェンによる吃逆中枢抑制の報告やその効果を考えると、吃逆中枢でのGABAとコルチゾールの作用は拮抗的であると考えるのが妥当となります。

また、ステロイドによる胃酸分泌促進によって胃食道逆流が悪化し、逆流物による求心路（舌咽神経咽頭枝）刺激によって誘発される機序も考えられます。

複数種あるステロイドの中でも、副作用として「しゃっくり」の記載がある薬剤はデキサメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロンの3種のみとなっています。この中でも力価の強いデキサメタゾンの方が力価の弱いメチルプレドニゾロンより吃逆誘発作用が強いことが報告されており、ステロイドは力価によって吃逆誘発効果が異なることが示されています。

このように薬剤因性の吃逆が生じたと考えられる場合は、可能であれば原因薬剤の中止やGABA拮抗作用の少ない薬剤への代替が望ましいと考えます。

参考：福岡薬剤師会 Web サイト内「しゃっくりの治療法」

日本救急医学学会雑誌 2019 ; 30 : 115-20 「薬剤誘発性吃逆の3症例：原因薬剤と機序」

2. Q&Aコーナー

4月分

★リクシアナを静脈血栓で使用する場合の投与期間は？

ガイドラインでは3ヵ月以上となっている。

使用成績調査の平均投与日数は239.2日間。

★他のDOACには初期投与量と維持投与量の設定があるが、リクシアナには無いのは何故か？

リクシアナでは急性期はヘパリンでの治療を行うことがスタンダードとなっている。

よって、リクシアナ投与開始時＝維持期と考えられるため

★痒みにてほぼ全身に軟膏を塗布している人へのリバスチグミンテープの貼り方は？

添付文書にて提示してある貼付部位以外では吸収が低下（上背部を100%とすると腹部で80%、大腿部で71%）し、皮膚症状が出やすくなるとのデータあり。

足裏への貼付データは無い。

外用剤を塗布した部分にテープを貼付しても剥がれやすくなってしまふことから、

「貼付する方を優先し、その他の部分へ外用剤を塗布する」という方法が可能と思われる。

3. 添付文書の改訂

※添付文書記載内容の改定に伴う改訂に関しては省略致します。

○イグザレルト錠（バイエル）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）

2. 禁忌

2.1～2.7、2.9～2.12 変更なし 省略

2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ポサコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者

○リファンピシンカプセル（サンド）の【禁忌】に変更がありました。

（下線部_____追記、削除線部———削除箇所）

2. 禁忌

2.1、2.3 変更なし 省略

2.2 ルラシドン塩酸塩、タダラフィル（アドシルカ）、マシテンタン、ペマフィブラート、チカグレロル、ロルラチニブ、ボリコナゾール、イサブコナゾニウム硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩、リルピピリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、ドルテグラビルナトリウム・リルピピリン塩酸塩、~~エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル~~ ジソプロキシシルフマル酸塩、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ドラビリン、カボテグラビル、カボテグラビルナトリウム、レナカパビルナトリウム、ソホスブビル、レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル、ソホスブビル・ベルパタスビル、グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、アメナメビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、アルテメテル・ルメファントリン又はプラジカンテルを投与中の患者

4. 医薬品・医療機器等安全性情報

(No. 409) 2024年4月 厚生労働省医薬局

●医療現場での医薬品リスク管理計画（RMP）の利活用について

1. はじめに

医薬品を適正に使用し、リスクを最小化するためには医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan；以下「RMP」という）を利活用いただくことが重要です。RMPは開発の段階から市販後に収集される医薬品のリスク（副作用等の情報）を整理し、リスクの最小化を図るための活動や情報収集活動を検討・実施するために作成されています。

本稿ではRMP全体の概要に触れた後、医療現場でのRMPの利活用についてご紹介しますので、ご一読いただき、医療現場でご活用いただきますようお願いいたします。

2. RMPについて

RMPは原則有効成分ごとにまとめられており、安全性検討事項、医薬品安全性監視活動、リスク最小化活動の3つの基本要素からなります。さらに安全性検討事項は重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報からなり、この事項に対してどのように「情報収集（医薬品安全性監視活動）」し、「情報提供（リスク最小化活動）」するのかが整理され記載されています（図1）。各活動はすべての医薬品に対して行われる活動（通常の活動）と医薬品の特性に合わせて行われる活動（追加の活動）の2種類があります。RMPは一義的なものではなく、医薬品安全性監視活動とリスク最小化活動の実施状況や報告内容に基づいて定期的にベネフィット・リスクバランスが評価され、必要に応じて見直しが行われていく「Living-document」です。RMPによって可視化された現在進行形の包括的な安全性監視活動・リスク最小化活動を医師、薬剤師をはじめとした医薬関係者で広く共有し、その情報が利活用されることにより、市販後安全対策の一層の充実強化が図られることが期待されます。

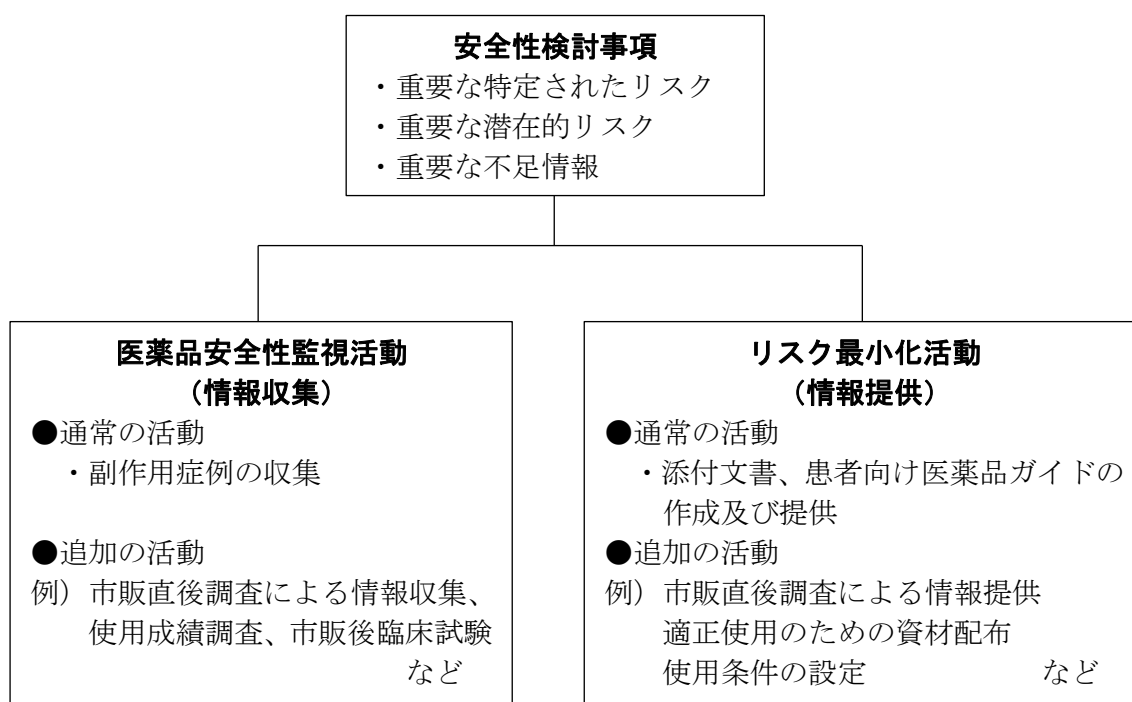


図1

3. RMP の利活用

(1) RMP の概要

各医薬品の RMP を把握するためには、まず冒頭の RMP の概要で全体像を見ることが重要です。RMP の概要は安全性検討事項（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報）と医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要などが 1 枚にまとめられており、項目及び活動をクリックすることにより詳細が記載されているページが表示されることから、RMP の目次としての役割を果たします（図 2）。まず、RMP の概要から安全性検討事項や追加のリスク最小化活動（医薬品特有の活動）の有無を確認することで、想定されるリスクや安全対策上の取り組みを掴むことができます。

安全性検討事項には、添付文書に記載されている「重要な特定されたリスク」のほか、添付文書には必ずしも反映されていない「重要な潜在的リスク」、本剤の使用に関する情報が不足している「重要な不足情報」についても記載されており、安全性監視活動・リスク最小化活動をする際の参考にしてください。

○○○○○（販売名）に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	○○○○○	有効成分	○○○○○
製造販売業者	○○○○○株式会社	薬効分類	○○○○○
提出年月日		令和○年○月○日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
(重要な特定されたリスクの名称)	(重要な潜在的リスクの名称)	(重要な不足情報の名称)
1.2. 有効性に関する検討事項		
(有効性に関する検討事項の名称)		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 (医薬品安全性監視活動の名称)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
(有効性に関する調査・試験の名称)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 (リスク最小化活動の名称)

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

図 2

(2) RMP 資材

追加のリスク最小化活動に基づく資材として「医薬関係者向け資材・患者向け資材（以下「RMP 資材」という。）」が作成されている場合があります。この RMP 資材は当該医薬品の安全対策上、通常の添付文書等による情報提供に加え、個々の医薬品のリスクに合わせた情報を医薬関係者、患者に提供することが必要と判断された場合に作成されるものです。RMP 資材の中でも「患者向け資材」は、患者の副作用の早期発見と重篤化予防に繋がる場合もあるため、ぜひ患者さんへの説明の際に利活用いただけますようお願いいたします。RMP 資材は PDF 化したものが PMDA のウェブサイトから閲覧できるほか、当該医薬品の製造販売業者に直接提供を依頼することも可能です。なお、該当する資材には目印として RMP マーク（図 3）が付いています。



図 3

(3) RMP 及び RMP 資材の入手

RMP 及び RMP 資材は PMDA のウェブサイト公表されており、各品目の情報は、以下の URL より確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

PMDA ウェブサイトのトップページからの各品目の情報の確認方法はこちらです。

【確認方法 1】

PMDA トップページ→訪問者別 医療従事者の方におすすめのコンテンツ→医薬品リスク管理計画 (RMP) →RMP 提出品目一覧 の順にアクセスする。RMP 資材は、「添付文書等」をクリックすると閲覧可能です。

【確認方法 2】

PMDA トップページ→添付文書等検索→医療用医薬品情報検索 より個別に医薬品を検索して、RMP 及び RMP 資材の有無を確認することも可能です。

4. 副作用等報告のお願い

医薬品の市販後安全対策の検討においては、医薬関係者の皆様からの副作用等報告が重要な情報源となっています。添付文書や RMP の更新など今後の安全対策に活かすため、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度へのご協力をお願いいたします。最近では、日本医療研究開発機構研究費医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬関係者からの副作用等情報の活用方策に関する研究」（研究開発代表者 国立大学法人東北大学病院薬剤部教授・薬剤部長 眞野成康先生）が実施され、医薬関係者からの副作用等報告をより一層適正化・迅速化するために作成された「医薬関係者が報告すべき副作用情報の基準案」が取りまとめられました。そこでは、報告すべき副作用情報として、RMP の「重要な潜在的リスク」に記載のある副作用や「重要な不足情報」の記載に代表される妊婦・授乳婦・小児・腎機能低下者・肝機能低下者等において発生した特徴的な副作用などがあげられています。PMDA のウェブサイトの報告受付サイトで、オンラインにて医薬品安全性情報報告書又は予防接種後副反応疑い報告書を作成し、PMDA へ提出することができます。この報告書は、添付文書及び RMP の改訂等、医薬品の安全対策に活用されますので、引き続き RMP に記載された事項に関する副作用等の報告にご協力ください。

5. 最後に

RMP を利活用することで、承認時に行われた臨床試験等のデータではわからなかったリスク（副作用）が、市販後の使用経験を蓄積していくことにより判明することがあります。また、令和6年度調剤報酬改定において、薬局における RMP に基づいた薬学的管理が評価されるようになり、医療現場における適切な RMP の利活用が望まれているところです。リスク（副作用）を最小化し、適切に医薬品を使用させていただくため、医薬関係者の皆様のご理解とご協力をよろしくお願いいたします。

また、RMP についてより理解いただくために、PMDA のウェブサイトでは e-ラーニング動画や「3分でわかる！RMP 講座」を以下の URL で公開しております。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>

こちらもぜひご覧いただき、RMP についてのご理解を深めていただくとともに、明日から医療現場において RMP を積極的に利活用していただくようお願いいたします。

●カルベジロール及びビソプロロールの「使用上の注意」の改定について

1. はじめに

妊娠中に医薬品を使用する場合は母体だけでなく胎児への影響にも注意する必要があります。一方、妊娠中の安全性に関する情報が入手しにくいことから、持病で薬物治療をしている女性が妊娠に積極的になれない、必要な薬を中止してしまうなど望ましくない行動につながったり、さらには妊娠していることに気づかずに薬を使用した女性が妊娠継続について悩んだりする例がみられます。

平成17年に厚生労働省により国立成育医療研究センター内に「妊娠と薬情報センター」（以下「センター」という）が設置され、医薬品が母体や胎児に与える影響について最新のエビデンスを収集・評価し、それに基づいて妊婦あるいは妊娠を希望している女性の相談に応じる業務を実施してきました。

また、平成28年度からはこれまでにセンターに集積された情報の整理・評価を行い、妊産婦等への医薬品投与に関する情報の添付文書への反映を推進する取組を行っています。本取組では専門家が参加するワーキンググループ（以下「WG」という）を設置し、候補医薬品を選定のうえ、これまでの集積情報の整理・評価を行い、当該医薬品の添付文書の改訂案を報告書として取りまとめることとされています。

今般、β遮断薬のうち、カルベジロール、ビソプロロールフマル酸及びビソプロロール（以下両成分を合わせて「ビソプロロール」という）について、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）における審議を踏まえ、カルベジロール及びビソプロロール（以下、「両剤」という）の禁忌等に係る記載について見直しを行いましたので、その内容を紹介します。

2. WGでの検討内容について

カルベジロールは本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症、虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全、頻脈性心房細動を効能・効果として本邦で製造販売承認されていますが、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約900倍で黄体数の減少及び骨格異常の増加が報告されていること及びヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、先発医薬品の製造販売承認時より「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与が禁忌とされています。

また、ビソプロロールは、本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全、頻脈性心房細動を効能・効果*として本邦で製造販売承認されていますが、動物実験で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されていたことから、先発医薬品の製造販売承認時より「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与が禁忌とされています。

これに対し、慢性心不全の妊婦で両剤を含むβ遮断薬の医療上のニーズが考えられ、そのニーズは高齢出産の増加、先天性心疾患患者の予後の改善等から高まってきており、その一方で、現行妊婦に投与可能なβ遮断薬（アテノロール、プロプラノロール、ラベタロール等）には慢性心不全の適応がないこと、また、それ以外の両剤の各適応症についても、国内ガイドラインにおける両剤又はβ遮断薬の臨床的な位置付けを踏まえると、妊婦に対して両剤の医療上のニーズが考えられたことから、WGにより妊産婦等に係る禁忌の適正性が検討されました。その結果、両剤ともに妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与に関しては、「禁忌」の項から削除し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨の注意喚起を記載することが適切であるとの報告書が取りまとめられました。

※ビソプロロールフマル酸の効能・効果は、本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全、頻脈性心房細動

ビソプロロールの効能・効果は、本態性高血圧症と頻脈性心房細動

3. 安全対策調査会での検討内容について

今般、WGでの検討内容及びWG報告書を受けて実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の調査結果を踏まえ、令和6年3月26日に実施された令和5年度第16回安全対策調査会にて審議を行い、両剤について以下のとおり改訂を行って差し支えないと判断されました。

- 「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、「妊婦」の項に「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与すること」の注意事項を追記する。
- 上記の注意事項に加え、投与に際して母体及び胎児・新生児の状態を観察し異常が認められた場合には適切な処置を行う旨の注意喚起、文献や副作用報告で報告されている事象の情報提供を行う。

4. おわりに

今回の添付文書の改訂は、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対し一律禁止とされていたカルベジロールやビソプロロールの服用を無条件に行えるようにするものではなく、これらの医薬品を処方する医師が患者の疾患の状態等を十分に観察し、治療上の有益性及び危険性を十分勘案した上で投与の可否を慎重に判断していただく必要があります。医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただくとともに、引き続きこれらの医薬品の適正使用にご協力をお願いいたします。

5. 医療安全情報

PMDA（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

- PMDAの「製薬企業からの医薬品の安全使用（取り違え等）に関するお知らせ」に以下の文書が更新掲載されました。

- ・肺炎球菌ワクチン誤接種防止のためお願い

「プレバナー13水性懸濁注/ニューモバックスNPシリンジ」

※詳しい内容はPMDAのWebサイト内ページに掲載されている文書

(<https://www.pmda.go.jp/files/000224728.pdf>) を参照してください。