



(Drug Information News)

NO. 464

2024年11月12月合併号

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. インフルエンザワクチン (主にフルミスト点鼻液) について

インフルエンザは、インフルエンザウイルスに感染することによって起こる病気です。38℃以上の発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感等の症状が比較的急速に現れるのが特徴です。併せて普通の風邪と同じようにのどの痛み、鼻汁、咳等の症状もみられます。お子様ではまれに急性脳症を、ご高齢の方や免疫力の低下している方では二次性の肺炎を伴う等、重症になることがあります。

季節性インフルエンザは流行性があり、いったん流行が始まると短期間に多くの人へ感染が広がります。日本では例年12月～3月が流行シーズンです。

1) インフルエンザワクチンの効果

インフルエンザワクチンの最も大きな効果は、「重症化を予防する」ことです。国内の研究によれば、福祉施設に入所している65歳以上の高齢者については34～55%の発病を阻止し、82%の死亡を阻止する効果があったとされています。

6歳未満の小児を対象とした2015/16シーズンの研究では、発病防止に対するインフルエンザワクチンの有効率は60%と報告されています。

「インフルエンザ発病防止に対するワクチン有効率が60%」とは、下記の状況が相当します。

- ワクチンを接種しなかった方200人のうち60人がインフルエンザを発病 → 発病率30%
- ワクチンを接種した方200人のうち24人がインフルエンザを発病 → 発病率12%

つまり、

$$\text{ワクチン有効率} = \{(30 - 12) / 30\} \times 100 = (18 / 30) \times 100 = 0.6 \times 100 = 60\%$$

ワクチンを接種しなかった人の発病率（リスク）を基準とした場合、接種した人の発病率（リスク）が、「相対的に」60%減少しています。すなわち、ワクチンを接種せず発病した方のうち60%（上記の例では60人のうち36人）は、ワクチンを接種していれば発病を防ぐことができた、ということになります。

このように、現行のインフルエンザワクチンは接種すればインフルエンザに「絶対にかからない」というものではありません。しかし、インフルエンザの発病を予防することや、発病後の重症化や死亡を予防することに関しては、一定の効果があるとされています。

2) インフルエンザワクチンの種類

現在国内で広く用いられているインフルエンザワクチン（注射）は、インフルエンザウイルスA型株（H1N1株とH3N2株の2種類）およびB型株（山形系統株とビクトリア系統株の2種類）のそれぞれを培養して製造されているため、「4価ワクチン」と呼ばれ、そのシーズンに流行することが予測され

ると判断されたウイルスを用いて製造されています。このため、昨年インフルエンザワクチンの接種を受けた方であっても、今年のインフルエンザワクチンの接種を検討して頂く方が良い、と考えられます。

3) 新たなワクチン「フルミスト点鼻液」

これまで国内で広く用いられているインフルエンザワクチンは注射タイプでした。13歳未満の方は2回接種を行う必要があり、特に幼い子どもにとって2回の注射は「イヤなもの」という認識にしかないと思います。以前より海外では点鼻タイプのワクチンが流通しており、日本でもその適応を望む声が出ていました。本年、ようやく承認され、経鼻弱毒生インフルエンザワクチンとして「フルミスト点鼻液」が発売されました。

4) フルミスト点鼻液の特徴

フルミストは英国メディミュン社で創製され、第一三共で開発された本邦初となる経鼻接種のインフルエンザワクチンであり、2024年4月の段階で30ヵ国以上の国や地域で承認されています。

①日本初となる、鼻腔内に噴霧するタイプの弱毒生インフルエンザワクチンです。

②本ワクチンに含まれているウイルス株は、「低温馴化」★¹、「温度感受性」★²、「弱毒化」★³の3つの特徴を有するリアソータント★⁴ウイルス株です。

★1：低温で効率良く増殖します。

★2：B型株は37° C、A型株は39° Cで増殖しにくくなります。

★3：ヒトのインフルエンザ発症モデルであるフェレットでインフルエンザ様症状を引き起こしません。

★4：ウイルス同士の遺伝子の一部が入れ替わるリアソーティング（遺伝子再集合）によって生まれたウイルスを「リアソータント」といいます。

③経鼻投与後は、ワクチンウイルスに対する抗体応答が誘導されるとともに、ワクチンウイルスの増殖阻害作用、上気道・下気道の感染防御作用が観察されました（フェレット）。

④鼻腔内に噴霧するため、針穿刺の必要がなく、被接種者の心理的・身体的負担の低減が期待できます。

⑤2歳以上19歳未満の日本人健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目の「抗原性を問わないすべての分離株によるインフルエンザ発症割合」が、プラセボ接種後の35.9%に対し、フルミスト点鼻液（4価）接種後では25.5%と、プラセボに対する相対リスク減少率が28.8%であり、プラセボに対する優越性が検証されました（検証的解析結果）

⑥フルミスト点鼻液の安全性

重大な副反応としてショック、アナフィラキシー、主な副反応として鼻閉・鼻漏、咳嗽、口腔咽頭痛、頭痛等が報告されています。

5) フルミスト点鼻液の使用法

2歳以上19歳未満の者に、0.2mLを1回（各鼻腔内に0.1mLを1噴霧）、鼻腔内に噴霧します

4)に記載した通り、注射の場合、13歳未満は2回の投与が必要ですが、海外試験成績等より、J301試験[※]では、インフルエンザワクチン接種歴の有無に関わらず接種回数を1回とし、インフルエンザに対する本剤の発症予防効果を検討した結果、インフルエンザに対する発症予防効果が示されたことから接種回数を1回としました。

※2歳～18歳の日本人小児911例を対象に、フルミスト又はプラセボを1回接種する群に2:1で無作為に割り付け、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験

6) フルミスト点鼻液の注意点

本剤は安定剤として精製ゼラチンを含有しています。ゼラチン含有製剤の接種により、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等）があらわれたとの報告がありますので、問診を十分に行ってください。ゼラチンによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者は接種不相当者です。ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）等の過敏症の既往のある者は接種要注意者となります。

なお、他のインフルエンザHAワクチン製剤と同様に本剤は鶏卵を用いて作成されています。HAワクチンではごく微量ではありますが鶏卵由来成分が残存^{*}し、これによるアレルギー症状が起こる事が稀にあるとされることから、鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者は接種要注意者です。鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものでアナフィラキシーを呈したことが明らかな者は接種不相当者になります。よって、フルミスト点鼻液においても同様の注意喚起がされています。

※インフルエンザHAワクチンにおいて、鶏卵アレルギーがあっても接種後の鶏卵アレルギーによる重篤な副反応の報告は無く、鶏卵アレルギー患者であっても原則接種可能です。インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーは鶏卵由来のタンパクではなく、インフルエンザHA抗原によるものであることが報告されています。

また、本剤は弱毒生ワクチンであり、飛沫または接触によりワクチンウイルスの水平伝播の可能性があるとされています。ワクチン接種後1～2週間は重度の免疫不全者との密接な関係を可能な限り避けるなど、必要な措置を講じるよう被接種者またはその保護者に説明が必要です。

参考：厚生労働省 Web サイト内「インフルエンザワクチン（季節性）」

SAFE-DI Web サイト内「フルミスト点鼻液」

第一三共 Web サイト内「フルミスト点鼻液」

予防接種に関する Q&A 集 2024

2. 薬事委員会結果報告

9月、11月開催分

●先発品から後発品への切り替え予定医薬品

	品名（後発品）	薬価	薬効	同一成分薬品（先発品）	薬価
内服薬	ナテグリニド錠 90mg	17.7	速効型インスリン分泌促進薬	ファステック錠 90mg	25.2
	ジラゼブ塩酸塩錠 50mg	5.9	心・腎疾患治療剤	コメリアンコーワ錠 50	6.4
	ベラプロスト Na 錠 20 μ g	21.2	経口プロスタグランジン I2 誘導体制剤	プロサイリン錠 20	25.3
	フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg	10.1	選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）	デプロメール錠 25	20.0
	トリクロルメチアジド錠 2mg	6.2	チアジド系降圧利尿剤	フルイトラン錠 2mg	9.8
	サルボグレラート塩酸塩錠 100mg	30.9	5-HT ₂ ブロッカー	アンブラーグ錠 100mg	60.7
	一硝酸イソソルビド錠 20mg	7.7	狭心症治療用 ISMM 製剤	アイトロール錠 20mg	10.1

●常備中止医薬品 ※在庫数は9月又は11月時点の数です。

	品名	在庫数	薬効	理由	同種同効薬
内服薬	クレメジン細粒分包 2g	0	慢性腎不全用剤	使用が少ないため	クレメジン速崩錠 500mg
	ジアゼパム錠 5mg 「アメル」	0	マイナートランキライザー		ジアゼパム錠 2mg
注射薬	キリット注 5% 500mL	7袋	キシリトール製剤		
	スルピリン注射液 250mg 「日医工」	8A	下熱剤	販売中止	(ケトプロフェン筋注 50mg)
	コアベータ静注用 12.5mg	0	短時間作用型 β_1 選択的遮断剤	使用が少ないため	ランジオロール塩酸塩点滴静注用 50mg
	マーカイン注脊麻用 0.5%等比重	10A	脊椎麻酔薬	使用が少ないため	マーカイン注脊麻用 0.5%高比重

※ケトプロフェン筋注は未採用。必要となれば購入を検討していく。

●その他

- ・グリメピリド錠は「ニプロ」が販売中止のため「NP」へ変更となります
- ・クエチアピン錠 25mg は「DSEP」から「アメル」へ変更しました
- ・ペルサンチン錠 25mg が入荷困難なため、後発品のジピリダモール錠 25mg へ変更しました
- ・メトトレキサートカプセル「サワイ」よりメトトレキサート錠「あゆみ」へ変更しました
- ・ニセルゴリン錠 5mg 「NP」は製造中止のため「日新」へ変更しました

3. Q&A コーナー

10月、11月分

★胃を全摘した人へPPIを投与する意義があるか？

PPIは胃壁にあるプロトンポンプを阻害するため、胃を全摘した患者へ投与する意義は無いと思われるが、実際には胃全摘患者の逆流性食道炎へ効果があったとの報告が複数見られている。ラットを使った研究において、膵液や胆汁の分泌抑制効果があったとの報告もある。よって、胃を全摘した人に対してもPPIを投与する意義はあると考えられる。

★アルダクトンとソルダクトンの換算は？

アルダクトン錠 25mg ≒ ソルダクトン注 100mg

★ジスロマック[®]錠を連日服用し続けることがあるのか？

肺MAC症のガイドラインに記載がある。

CAM (クラリスロマイシン) 800mg 又は AZM (アジスロマイシン ; ジスロマック[®]) 250mg と

EB (エタンブトール) 10~15mg/kg を連日投与

★メトジェクト[®]注とメトトレキサート錠を嚥下状態で都度変更して良いか？

効果に差は無いが、副作用が出た場合の判断がつきにくいこと、及びコンプライアンスの点を考慮するとどちらかに決めて使用する方が良い

4. 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。

○ロナセン[®]テープ（住友ファーマ）及びプロナンセリン錠（住友ファーマプロモ）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）

2. 禁忌

2.1～2.3、2.5 変更なし 省略

2.4 イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール(経口剤、口腔用剤、注射剤)、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポサコナゾール、リトナビルを含む製剤、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、エンシトレルビル、コビシスタットを含む製剤、ロナフェルニブを投与中の患者

○イグザレルト[®]錠（バイエル）の【禁忌】に変更がありました。

（下線部_____追記箇所、削除線部_____削除箇所）

2. 禁忌

2.1～2.5、2.7 変更なし 省略

2.6 ~~HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル）、ニルマトレルビル・リトナビル~~を投与中の患者

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

（以下省略）

5. 新規収載医薬品

2024年11月20日

●内服薬

クービビック錠 25mg、50mg	
製造・販売	ネクセラファーマジャパン
分類	その他の中枢神経用薬
一般名	ダリドレキサント塩酸塩
薬価	25mg：57.30円 50mg：90.80円
効能・効果	不眠症
用法・用量	通常、成人にはダリドレキサントとして1日1回50mgを就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1日1回25mgを投与することができる。
ファダプス錠 10mg	
製造・販売	ダイドーファーマ
分類	その他の末梢神経用薬
一般名	アミファンプリジンリン酸塩
薬価	3,848.70円
効能・効果	ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善
用法・用量	通常、成人にはアミファンプリジンとして初期用量1回5mgを1日3回経口投与する。患者の状態に応じて、1回投与量として5～30mgの範囲で適宜増減し、1日3～5回経口投与するが、増量は3日以上の間隔をあけて1日用量として5mgずつ行うこと。なお、1日用量は100mgを超えないこと。

アセノベル徐放錠 500mg	
製造・販売	ノーベルファーマ
分類	その他の神経系及び感覚器官用医薬品
一般名	アセノイラミン酸
薬価	2,886.20 円
効能・効果	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける筋力低下の進行抑制
用法・用量	通常、成人にはアセノイラミン酸として1回2gを1日3回食後に経口投与する。なお、投与間隔は約8時間とすることが望ましい。
ビルタサ懸濁用散分包 8.4g	
製造・販売	ゼリア新薬工業
分類	その他の循環器官用薬
一般名	パチロマーソルビテクスカルシウム
薬価	949.50 円
効能・効果	高カリウム血症
用法・用量	通常、成人には、パチロマーとして8.4gを開始用量とし、水で懸濁して、1日1回経口投与する。以後、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回25.2gとする。
ユバンシ配合錠	
製造・販売	ヤンセンファーマ
分類	その他の循環器官用薬
一般名	マシテンタン／タダラフィル
薬価	13,334.90 円
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
用法・用量	通常、成人には1日1回1錠（マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg）を経口投与する。
アリッサ配合錠	
製造・販売	富士製薬工業
分類	混合ホルモン
一般名	エストロール水和物／ドロスピレノン
薬価	5,056.80 円
効能・効果	月経困難症
用法・用量	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（ピンク色錠から開始する）28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。
ルフキネスカプセル 7.9mg	
製造・販売	大塚製薬
分類	他に分類されない代謝性医薬品
一般名	ボクロスポリン
薬価	778.60 円
効能・効果	ループス腎炎
用法・用量	通常、成人にはボクロスポリンとして1回23.7mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

オータイロカフセル 40mg	
製造・販売	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
分類	その他の腫瘍用薬
一般名	レポトレクチニブ
薬価	3468.30 円
効能・効果	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量	通常、成人にはレポトレクチニブとして1回 160mg を1日1回 14日間経口投与する。その後、1回 160mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

タスフィゴ錠 35mg	
製造・販売	エーザイ
分類	その他の腫瘍用薬
一般名	タスルグラチニブコハク酸塩
薬価	15,378.70 円
効能・効果	がん化学療法後に増悪した <i>FGFR2</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
用法・用量	通常、成人には、タスルグラチニブとして1日1回 140mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

フリュザクラカフセル 1mg、5mg	
製造・販売	武田薬品工業
分類	その他の腫瘍用薬
一般名	フルキンチニブ
薬価	1mg : 5,139.40 円 5mg : 23,866.90 円
効能・効果	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
用法・用量	通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回 5mg を3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

●注射薬

ケサンラン点滴静注液 350mg	
製造・販売	日本イーライリリー
分類	その他の中枢神経用薬
一般名	ドナネマブ（遺伝子組換え）
薬価	66,948 円
効能・効果	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制
用法・用量	通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として1回 700mg を4週間隔で3回、その後は1回 1400mg を4週間隔で、少なくとも30分かけて点滴静注する。

ロゼバラミン筋注用 25mg	
製造・販売	エーザイ
分類	その他の中枢神経用薬
一般名	メコバラミン
薬価	10,425 円
効能・効果	筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
用法・用量	通常、成人には、メコバラミンとして50mg を1日1回、週2回、筋肉内に注射する。

テッペーザ点滴静注用 500mg

製造・販売	アムジェン
分類	その他の感覚器官用薬
一般名	テプロツムマブ（遺伝子組換え）
薬価	979,920 円
効能・効果	活動性甲状腺眼症
用法・用量	通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は 10mg/kg を、2 回目以降は 20mg/kg を 7 回、3 週間間隔で計 8 回点滴静注する。

トロテルビ点滴静注用 200mg

製造・販売	ギリアド・サイエンシズ
分類	その他の腫瘍用薬
一般名	サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）
薬価	187,195 円
効能・効果	化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
用法・用量	通常、成人には、サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg（体重）を、21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注する。投与時間は 3 時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 1～2 時間に短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

ライフリバント点滴静注 350mg

製造・販売	ヤンセンファーマ																																
分類	その他の腫瘍用薬																																
一般名	アミバンタマブ（遺伝子組換え）																																
薬価	160,014 円																																
効能・効果	EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌																																
用法・用量	カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3 週間を 1 サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>サイクル</th> <th>投与日</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">80kg 未満</td> <td rowspan="3">1 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>350mg</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>8 日目、15 日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> <tr> <td>3 サイクル目以降</td> <td>1 日目</td> <td>1,750mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">80kg 以上</td> <td rowspan="3">1 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>350mg</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> <tr> <td>8 日目、15 日目</td> <td>1,750mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>1,750mg</td> </tr> <tr> <td>3 サイクル目以降</td> <td>1 日目以降</td> <td>2,100mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重	サイクル	投与日	用量	80kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350mg	2 日目	1,050mg	8 日目、15 日目	1,400mg	2 サイクル目	1 日目	1,400mg	3 サイクル目以降	1 日目	1,750mg	80kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350mg	2 日目	1,400mg	8 日目、15 日目	1,750mg	2 サイクル目	1 日目	1,750mg	3 サイクル目以降	1 日目以降	2,100mg
体重	サイクル	投与日	用量																														
80kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350mg																														
		2 日目	1,050mg																														
		8 日目、15 日目	1,400mg																														
	2 サイクル目	1 日目	1,400mg																														
		3 サイクル目以降	1 日目	1,750mg																													
	80kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350mg																													
2 日目			1,400mg																														
8 日目、15 日目			1,750mg																														
2 サイクル目		1 日目	1,750mg																														
		3 サイクル目以降	1 日目以降	2,100mg																													

アウイクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位

製造・販売	ノボ ノルディスクファーマ
分類	その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）
一般名	インスリン イコデク（遺伝子組換え）
薬価	2,081 円
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病

用法・用量	通常、成人では、1週間に1回皮下注射する。初期は通常1回30～140単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1週間あたり30～560単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
-------	--

●歯科用薬剤

セフトカイン配合注カートリッジ	
製造・販売	ジーシー昭和薬品
分類	歯科用局所麻酔剤
一般名	アルチカイン塩酸塩／アドレナリン酒石酸水素塩
薬価	191.20円
効能・効果	歯科領域及び口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔
用法・用量	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合、通常、成人には0.5～2.5mL（アルチカイン塩酸塩として20～100mg、アドレナリン酒石酸水素塩として0.009～0.045mg）、口腔外科領域における局所麻酔の場合、通常、成人には1.0～5.1mL（アルチカイン塩酸塩として40～204mg、アドレナリン酒石酸水素塩として0.018～0.0918mg）を使用する。 なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。

6. 医薬品・医療機器等安全性情報

(No. 413 ; 2024年9月) 厚生労働省医薬局

●バルプロ酸ナトリウムの使用上の注意改訂について

1. はじめに

バルプロ酸ナトリウムは、「各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療」、「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」及び「片頭痛発作の発症抑制」を効能又は効果とする医薬品であり、1975年3月より製造販売が開始されています。

今般、バルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の発症の可能性について、専門家の意見を含めた調査の結果、安全対策措置が必要と判断し、厚生労働省は製造販売業者に対して令和6年8月27日に使用上の注意の改訂を指示しましたので、その検討内容等について紹介します。

2. 経緯

バルプロ酸ナトリウムについては、欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会より欧州医薬品庁がバルプロ酸製剤の製造販売業者へ課した非介入の承認後安全性試験（以下、「PASS」という。）を根拠とし、バルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の潜在的リスクに係る注意喚起を追記する改訂が必要である旨のRecommendationが発出されました。

本邦においても、PASSに加えて海外疫学調査文献を踏まえ、本邦における電子化された添付文書（以下、「電子添文」という。）の改訂の必要性について検討しました。

3. 検討内容について

PASS及び海外疫学調査文献を評価したところ、以下2研究の結果から、現時点ではバルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の発症リスクに関する評価は確立していないものの、父親曝露による児における神経発達症の発症の可能性が否定できないと判断しました。

- ・PASS である北欧3カ国の国別登録データを用いたコホート研究において、受胎前の3カ月間に父親にバルプロ酸ナトリウムが処方された児（バルプロ酸群）は、受胎前の3カ月間に父親にラモトリギン又はレベチラセタムが処方された児（対照群）と比較して、神経発達症の調整ハザード比（aHR）は、1.50（95%信頼区間 1.09-2.07）であった。本研究においては、バルプロ酸群において統計学的に有意な神経発達症リスクの増加が認められたが、適応症による交絡の可能性、対照群よりもバルプロ酸群でフォローアップ期間が長い等、研究に限界がある。
- ・デンマークの健康登録及び社会登録データを用いたコホート研究において、受胎前の120日間に父親にバルプロ酸ナトリウムが処方された児（曝露児）は、処方されなかった児（非曝露児）と比較して、神経発達症のaHRは、1.10（95%信頼区間 0.88-1.37）であった。また、てんかんを有する父親を対象とした場合において、バルプロ酸ナトリウム曝露児のaHRは、非曝露児と比較して1.09（95%信頼区間 0.85-1.39）であり、いずれの場合においてもバルプロ酸ナトリウム曝露児において統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められなかった。

欧州で実施されたPASSについては、研究の限界を考慮し、さらなる検討のための新たな試験の実施が求められている状況です。そのため、現時点ではバルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の発症リスクに関する評価は確立しておりませんが、父親にバルプロ酸ナトリウムを投与したことで児の神経発達に影響を及ぼす可能性が否定できないという新たな情報について、潜在的リスクであると考え、統計学的に有意なリスクの増加が認められた、及び認められないとの両報告がある点を医療関係者の方々に知っていただくため、電子添文の「その他の注意」の項にて情報提供することとしました。

4. おわりに

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き、電子添文をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き適正使用にご協力をお願いいたします。

●ミロガバリンベシル酸塩の使用上の注意改訂について

1. はじめに

ミロガバリンベシル酸塩（以下、「本薬」という。）は、「神経障害性疼痛」を効能又は効果とする医薬品であり、2019年4月より製造販売が開始されています。

今般、本薬を投与された患者における腎機能障害の発症の可能性について、専門家の意見を含めた調査の結果、安全対策措置が必要と判断し、厚生労働省は、製造販売業者に対して、令和6年8月27日に使用上の注意の改訂を指示しましたので、その検討内容等について紹介します。

2. 経緯

国内の市販後において本薬の投与後に腎機能障害を発現した症例の集積がございました。また、症例の集積を踏まえて、医療情報データベースであるMID-NET®を用いた調査を実施しました。今般、国内症例集積、MID-NET®を用いた調査結果等を踏まえ、本邦における電子化された添付文書（以下、「電子添文」という。）の改訂の必要性について検討しました。なお、本薬は、本邦を含むアジア数カ国で販売されておりますが、欧米では承認を取得していません。

3. 検討内容について

（1）市販後の国内症例集積について

本薬の投与後に発現した腎機能障害関連の国内症例のうち、本薬と因果関係が否定できない症

例が3例集積していることを確認しました。しかしながら、これらの症例の中には、腎機能低下患者で本薬投与後に腎機能の急激な増悪が認められた症例も含まれ、本薬との時間的関連性が認められるものの、原疾患による影響も考えられました。

(2) MID-NET®を用いた調査について

市販後の国内症例において本薬の腎機能障害の集積を認めたことから、早期安全性シグナルモニタリングのシグナル強化として、MID-NET®を用いた調査（以下、「本調査」という。）を実施しました。主な結果は以下のとおりです。

- ・電子添文の「重大な副作用」の項にて腎機能障害関連事象が注意喚起されていないワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液の経口剤の処方後における腎機能検査値異常の発現頻度と比較を行いました。ベースライン腎機能検査値が基準範囲内*1の患者のみを対象とした解析にて、いずれのアウトカムでも、本薬の性・年齢調整ハザード比の95%信頼区間の下限値が1を超えておりました。
- ・電子添文の「重大な副作用」の項にて「腎不全」が既に注意喚起されているプレガバリンの処方後における腎機能検査値異常の発現頻度と比較を行いました。ベースライン腎機能検査値が基準範囲内の患者のみを対象とした解析にて、以下の表1に示すアウトカム[eGFR低下(30未満)及び血清クレアチニン上昇(KDIGO診療ガイドライン 急性腎障害病期3参考)]とした場合、本薬の性・年齢調整ハザード比が1を超えておりました。

本調査は、上述のとおり早期安全性シグナルモニタリングとして実施したもので、医薬品とアウトカムの関連について迅速かつ探索的に検討しており、一部の患者背景に限定して調整していることから、精度の面では限界があります。しかしながら、本薬及び対照薬(ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液の経口剤又はプレガバリン)は神経障害性疼痛の第一・第二選択薬であるという点で臨床的位置づけは同様であり、本薬と対照薬で著しく患者背景が異なるとは考えられず、本調査の結果により、本薬と腎機能障害の関連が示唆されるとともに、当該関連の程度はプレガバリンと同程度である可能性があると考えました。

<早期安全性シグナルモニタリングとは?>

早期安全性シグナルモニタリングは、医薬品の安全性に関する情報を早期の段階から集積することを目的としており、迅速かつ効率的に安全性に関する情報を得るために、共通の調査計画に基づき実施する探索的な調査のことをいいます。検証的な調査時には、比較のために患者背景(年齢、性別、併用薬、合併症、重症度等)を薬剤疫学的手法に基づき調整して解析することが一般的ですが、そのような調整等は厳密には実施されていません。したがって、得られた結果については慎重に評価する必要があり、シグナルが認められたとしても、直ちにそれが医薬品の安全性上問題があること(医薬品と有害事象に因果関係があること)を必ずしも示しているわけではありません。早期安全性シグナルモニタリングの結果は、安全対策に資する情報の一つとして活用することとしており、副作用症例報告、文献情報等の様々な情報源から得られる情報を合わせて評価し、適切な安全対策を実施できるよう検討を行っています。

(3) 本薬と同じ作用機序を有する薬剤の国内外の注意喚起状況について

本薬と同じ作用機序(電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットのリガンド)を有するプレガバリン及びガバペンチンの国内の電子添文「11.1 重大な副作用」にて、それぞれ「腎不全」、「急性腎障害」の注意喚起がされています。また、海外添付文書については、プレガバリンの米国添付文書で Acute kidney failure、欧州添付文書で Renal failure、ガバペンチンの米国添付文書では関連記載はないものの、英国添付文書にて Acuterenal failure の注意喚起がされています。

以上のとおり、国内症例の集積、MID-NET®を用いた調査の結果、及び同作用機序を有する薬剤の国内外における注意喚起状況を踏まえ、総合的に判断し、本薬の電子添文の「重大な副作用」の

項へ「腎機能障害」を追記して注意喚起を行うことといたしました。 本薬投与における腎機能障害の発現に十分に注意いただくとともに、特に腎機能低下患者への投与の際には、副作用が発現しやすくなるおそれがありますので、腎機能に応じた投与量及び投与間隔の調整を行っていただき、投与後の患者の状態を十分に観察いただきますようお願いいたします。

4. おわりに

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き、電子添文をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き適正使用にご協力をお願いいたします。

7. 医薬品安全対策情報

Drug Safety Update No. 330 (2024.10)、No. 331 (2024.12) 添付文書の改訂
 ★最重要と☆重要のうち、当院採用薬（臨時採用も含む）のみを記載

☆イソプロピルアンチピリン・アセトアミノフェン・アリルイソプロピルアセチル尿素・無水カフェイン

(SG 配合顆粒/シオノギファーマ=塩野義製薬)

<p>[9.5 妊婦] 一部改訂</p>	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。 ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があり、また妊娠後期はその発現リスクがより高くなることが知られている。 ・動物試験（マウス）でイソプロピルアンチピリンの類似化合物（スルピリン）に催奇形作用が報告されている。 ・妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。 ・妊娠後期のラットにイソプロピルアンチピリン又はアセトアミノフェンを投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。
----------------------	--

☆エトドラク（ハイペン[®]錠/日本新薬）

<p>[9.5 妊婦] 一部改訂</p>	<p>妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性：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こと。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</p>
<p>[11.1 重大な副作用] 追記</p>	<p>心筋梗塞、脳血管障害： <u>心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある。</u></p>

☆ジブカイン塩酸塩・サリチル酸ナトリウム・臭化カルシウム (ネオビタカイン[®]注シリンジ/ビタカイン製薬=田辺三菱製薬)		
[9.5 妊婦]	一部改訂	<p>(硬膜外ブロック、浸潤・伝達ブロック (トリガーポイント注射等)) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、<u>胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認</u>するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (経口剤、坐剤) を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。<u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があり、また妊娠後期はその発現リスクがより高くなる</u>ことが知られている。アスピリン等のサリチル酸製剤には、動物実験で催奇形作用が報告されているものがある。妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児動脈管の軽度収縮が報告されている。</p>
☆セレコキシブ (セレコキシブ錠「明治」/Me ファルマ)		
[9.5 妊婦]	一部改訂	<p>妊婦 (妊娠末期を除く) 又は妊娠している可能性のある女性： 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こと。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、<u>胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認</u>するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (経口剤、坐剤) を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。<u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (全身作用を期待する製剤) を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u>培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常 (核内倍加細胞の増加) が、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。</p>
☆サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (PL 配合顆粒/シオノギファーマ=塩野義製薬、 ピーエイ配合錠/金星薬品=沢井製薬=ニプロ=ニプロ ES ファーマ)		
[9.5 妊婦]	一部改訂	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、<u>胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認</u>するなど慎重に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (経口剤、坐剤) を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。 ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があり、また妊娠後期はその発現リスクがより高くなることが知られている。 ・サリチル酸製剤 (アスピリン等) では動物試験 (ラット) で催奇形作用が、ヒトで妊娠後期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。 ・妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。 ・妊娠後期のラットにアセトアミノフェンを投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。

☆エスフルビプロフェン・ハッカ油（ロコアテープ／大正製薬＝帝人ファーマ）		
[9.5 妊婦]	一部改訂	妊婦又は妊娠している可能性のある女性（妊娠後期の女性を除く）： 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こと。 投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う <u>所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。</u> 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。 <u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u>
[11.1 重大な副作用]	追記	<u>心筋梗塞、脳血管障害：</u> <u>心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある。</u>
☆ケトプロフェン（外皮用剤） （ケトプロフェンテープ「パテル」／第石膏盛堂＝キョーリンメディオ＝杏林製薬、 ケトプロフェンパップ「三和」／救急薬品＝三和化学）		
[9.5 妊婦]	一部改訂	妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性： 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こと。 必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。ケトプロフェンの 外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告があ る。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児 の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告があ る。 <u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期</u> <u>の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u>
☆サリチル酸メチル・l-メントール・dl-カンフル・グリチルレチン酸 （ステックゼノールA／三笠製薬）		
[9.5 妊婦]	一部改訂	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。シクロオキシゲナーゼ阻害 剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、そ れに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。 <u>シクロオキシゲナーゼ阻害</u> <u>剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管</u> <u>収縮が起きたとの報告がある。</u>
☆ジクロフェナクナトリウム（局所作用型外皮用剤） （ボルタレンゲル／同仁医薬＝ノバルティスファーマ）		
[9.5 妊婦]	一部改訂	妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては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こと。シクロオキシゲナーゼ <u>阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告</u> <u>がある。</u> また、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使 用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたと の報告がある。
☆フェルビナク（セルタッチパップ／帝國製薬、ナパゲルンローション／帝國製薬）		
[9.5 妊婦]	一部改訂	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。シクロオキシゲナーゼ阻害 剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、そ れに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。 <u>シクロオキシゲナーゼ阻害</u> <u>剤を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があ</u> <u>る。</u>

★ロキソプロフェンナトリウム水和物（経口剤） （ロキソプロフェンナトリウム錠「CH」／長生堂製薬＝日本ジェネリック）		
[9.5 妊婦]	一部改訂	妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性： 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こと。 投与する際には、必要最小限にとどめ、 <u>羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。</u> シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。 <u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u>
[11.1 重大な副作用]	追記	<u>心筋梗塞、脳血管障害：</u> <u>心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある。</u>
★ロキソプロフェンナトリウム水和物（外皮用剤） （ロキソプロフェンNaテープ「ユートク」／祐徳薬品）		
[9.5 妊婦]	一部改訂	妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては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こと。 <u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u> また、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。
★サリチル酸（スピール膏M／ニチバン）		
[9.5 妊婦]	一部改訂	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。 <u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u> また、経口投与による動物実験で催奇形性が報告されている。
★イコサペント酸エチル（イコサペント酸エチルカプセル「日医工」／日医工） ★オメガ3-脂肪酸エチル（オメガ3-脂肪酸エチル粒状カプセル「武田テバ」／武田テバファーマ）		
[11.1 重大な副作用]	追記	<u>心房細動、心房粗動：</u> <u>イコサペント酸エチル（4g/日）の海外臨床試験において、入院を要する心房細動又は心房粗動のリスク増加が認められたとの報告がある。</u> また、 <u>イコサペント酸エチルを含むオメガ-3 脂肪酸の国内外臨床試験において、心房細動のリスク増加が認められたとの報告がある。</u>
★ポリコナゾール（ポリコナゾール錠「DSEP」／第一三共エスファ）		
[8. 重要な基本的注意]	一部改訂	重篤な血液障害、重篤な腎障害、 <u>高カリウム血症</u> があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては定期的に血液検査、腎機能検査、 <u>血中電解質検査</u> を行うなど観察を十分に行うこと。
[11.1 重大な副作用]	追記	<u>高カリウム血症</u>

8. 医療安全情報

- PMDAの「製薬企業からの適正使用等に関するお知らせ」に以下の文書が掲載されました。
 - ・GLP-1 受容体作動薬及びGIP/GLP-1受容体作動薬の適正使用に関するお知らせ
※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/000271477.pdf>) を参照してください。
 - ・子宮収縮薬の適正使用に関するお願い
※詳しい内容はPMDAのWebサイト
(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0004.html>) を参照してください。
- PMDAの「関係学会等からの医薬品の適正使用に関するお知らせ」に以下の文書が掲載されました。
 - ・NSAIDs添付文書改訂に関する周知
※詳しい内容はPMDAのWebサイト
(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0001.html>) 内ページに掲載されている文書「NSAIDs 添付文書改訂に関する周知」を参照してください。
- 日本医療機能評価機構の「安全性情報」に以下の文章が記載されました
 - ・食事中止時のインスリン投与による低血糖
※詳しい内容は日本医療機能評価機構のWebサイト内ページに掲載されている文書
(https://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_215.pdf) を参照してください。
- PMDAの「医療安全情報」に以下の文書が掲載されました
 - ・名称類似による薬剤取り違えについて（その2）～一般名とブランド名類似、ブランド名類似～
※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/000272091.pdf>) を参照してください。