

# 医薬品情報

## Drug Information

No.1

令和3年7月  
発行

● 目次

**最近の添付文書改訂とその理由** ————— 1  
〈令和3年2月～令和3年6月〉

**薬局薬剤師が行う  
「新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染予防」と  
「コミナティ筋注取り扱い上の注意点の変更」  
について** ————— 16

**重篤副作用疾患別対応マニュアル** ————— 19  
⑤1 重度の下痢

## 医薬品情報・DIレターについて

### 医薬品情報利用のポイント

医薬品情報は、主に医薬品の副作用情報を中心に発症機序等について解説を加えています。

#### **ポイント1** これですべて「使用上の注意改訂のお知らせ」は捨てられる？

各社が配布する「使用上の注意改訂のお知らせ」から改訂の理由と改訂内容を2～3ヵ月ごとにまとめて掲載しています。改訂の根拠となった症例数が記載されているので、およその発現頻度がわかります。「使用上の注意改訂のお知らせ」や「医薬品・医療機器等安全性情報」で紹介されている症例数も記載しています。

#### **ポイント2** 解説も載っています。

「使用上の注意改訂のお知らせ」から重要と思われる解説を引用しています。また、副作用の症状や用語に関する解説を独自に作成して掲載しています。

#### **ポイント3** 重篤副作用疾患別対応マニュアル

スペースが許す限り「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を掲載しています。副作用の説明や早期発見にお役立てください。

### DIレター利用のポイント

DIレターは、主に新医薬品の適正使用情報を中心とした情報を提供しています。

#### **ポイント1** 一包化、粉碎・脱カプセル、経管投与の情報が載っている！

適正使用情報の筆頭は「製剤情報」です。一包化や粉碎・脱カプセルは可能か？製剤の安定性が保証できる期間はどのくらいか？を安定性試験や企業内データを調査して記載しています。経管投与についても、懸濁液が通過可能なチューブの太さ（Fr）<sup>フレンチ</sup>や簡易懸濁法について調査しています。

#### **ポイント2** 効能・効果、用法・用量にも理由がある！

効能・効果では、疾患のどのような症状にどれくらい効果があるのか、用法・用量では、至適とされた用量の理由や、適宜増減の幅等について解説されています。服薬指導のヒントとなるよう「くすりのしおり」から「この薬の作用と効果について」を転載しました。

#### **ポイント3** 副作用はなぜ起こる？いつ起こる？

副作用が発現する機序、好発時期、具体的な対処法等、添付文書に記載されていない情報を解説しています。発現率は実際の例数も参考にしてください。

「医薬品情報」および「DIレター」は、(公社)東京都薬剤師会が東京都から委託を受けた『令和3年度「かかりつけ薬局」育成事業』の一環として、令和3年7月から令和4年3月まで隔月に発行する医薬品情報誌です。主に薬局に配布されていますが、東京都医師会、地区医師会並びに東京都歯科医師会に一部が贈呈されています。

# 最近の添付文書改訂と その理由

令和3年2月～令和3年6月

- P.3 アスピリン（アスピリン「ヨシダ」）の妊婦，産婦，授乳婦等への投与新設
- P.4 アスピリン（解熱鎮痛消炎の効能を有する製剤）（アスピリン「ケンエー」，「純生」アスピリン），アスピリン・ダイアルミネート（330mg）（バファリン®配合錠A330，イスキア®配合錠A330），アンピロキシカム（フルカム®カプセル 他），ピロキシカム（経口剤）（バキソ®カプセル，ピロキシカムカプセル「ツルハラ」），イソプロピルアンチピリン（ヨシピリン），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），エテンザミド（エテンザミド「ヨシダ」），イブプロフェン（ブルフェン®，イブプロフェン錠「タイヨー」 他），セレコキシブ（セレコックス®錠，セレコキシブ錠「アメル」 他），ナプロキセン（ナイキサン®錠），プラノプロフェン（経口剤）（ニフラン®錠，プラノプロフェンカプセル「日医工」），フルルビプロフェンアキセチル（ロピオン静注），ロキソプロフェンナトリウム水和物（経口剤）（ロキソニン®，ロキソプロフェンナトリウム「日医工」 他），ロルノキシカム（ロルカム®錠，ロルノキシカム錠「KO」），エトドラク（オステラック®錠，ハイペン®錠 他），ナブメトン（レリフェン®錠），フルルビプロフェン（経口剤）（フロベン®），メフェナム酸（ポンタール®），エスフルルビプロフェン・ハッカ油（ロコア®テープ），ケトプロフェン（注射剤）（カピステン®筋注，ケトプロフェン筋注），ケトプロフェン（坐剤）（ケトプロフェン坐剤「日新」，ケトプロフェン坐剤「JG」），ザルトプロフェン（ソレトン®錠，ペオン®錠），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®，ジカベリン®注 他），プロコーム（パラミジン®カプセル），フルフェナム酸アルミニウム（オパイリン®錠），モフェゾラク（ジソペイン®錠），スルピリン水和物（スルピリン注射液「日医工」，スルピリン注「NP」），チアプロフェン酸（スルガム®錠），サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・クロルフェニラミンマレイン酸塩（ペレックス），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・幼児用PL配合顆粒，ピーエイ配合錠 他）の妊婦，産婦，授乳婦等への投与改訂
- P.7 イブプロフェンピコノール（スタデルム®，ベシカム®），サリチル酸グリコール・トメントール（GSプラスターC「ユートク」），サリチル酸メチル・dl-カンフル・トウガラシエキス（ハーネシップ，MS温シップ「タイホウ」 他），サリチル酸メチル・dl-カンフル・トメントール（MS冷シップ「タイホウ」 他），サリチル酸メチル・サリチル酸グリコール・トメントール・d-カンフル・ジフェンヒドラミン・ニコチン酸ベンジル（エアー®サロンパス®），サリチル酸メチル・トメントール・dl-カンフル・グリチルレチン酸（スチックゼノール®A），スプロフェン（トパルジック® 他）の妊婦，産婦，授乳婦等への投与新設
- P.8 インドメタシン（外皮用剤）（イドメシンコーワ，インテバン®，カトレップ® 他），ケトプ

ロフェン（外皮用剤）（セクター<sup>®</sup>、モーラス<sup>®</sup> 他）、ジクロフェナクナトリウム（外皮用剤）（ナポール<sup>®</sup>、ボルタレン<sup>®</sup> 他）、ピロキシカム（外皮用剤）（バキソ<sup>®</sup>軟膏、フェルデン<sup>®</sup>軟膏）、フェルビナク（セルタッチ<sup>®</sup>、ナパゲルン<sup>®</sup>、スミル<sup>®</sup> 他）、フルルビプロフェン（外皮用剤）（アドフィード<sup>®</sup>パップ、ゼポラス<sup>®</sup> 他）、ロキソプロフェンナトリウム水和物（外皮用剤）（ロキソニン<sup>®</sup>、ロキソプロフェンNa外用ポンプスプレー「TCK」 他）、サリチル酸（粉末剤、軟膏剤、貼付剤）（サリチル酸「ケンエー」、サリチル酸ワセリン軟膏 東豊、スピール膏M）、サリチル酸メチル（サリチル酸メチル「東豊」）、ヘパリン類似物質・副腎エキス・サリチル酸（ゼスタック<sup>®</sup>クリーム）、アスピリン（バイアスピリン<sup>®</sup>錠 他）、アスピリン・ダイアルミネート（81mg）（バファリン配合錠A81 他）、アスピリン・ランソプラゾール（タケルダ<sup>®</sup>配合錠）、クロピドグレル硫酸塩・アスピリン（コンプラビン<sup>®</sup>配合錠 他）の妊婦、産婦、授乳婦等への投与新設または改訂

**P.10** アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩（キャブピリン<sup>®</sup>配合錠）の特定の背景を有する患者に関する注意改訂

クロザピン（クロザリル<sup>®</sup>錠）の禁忌改訂、重要な基本的注意改訂、特定の背景を有する患者に関する注意新設

**P.13** サルブタモール硫酸塩（ベネトリン、サルタノールインヘラー、サルブタモール錠「日医工」）の重大な副作用新設

硫酸マグネシウム水和物（硫酸マグネシウム「NikP」）の重要な基本的注意新設、併用注意改訂

**P.14** リトドリン塩酸塩（注射剤）（ウテメリン<sup>®</sup>注 他）の重要な基本的注意新設、併用注意新設及び重大な副作用新設

**P.15** リトドリン塩酸塩（経口剤）（ウテメリン<sup>®</sup>錠、リトドリン塩酸塩錠「あすか」 他）の重大な副作用改訂

小柴胡湯加桔梗石膏の重大な副作用新設

## 解熱鎮痛消炎薬／川崎病用薬 アスピリン（解熱鎮痛消炎及び血栓・塞栓形成の抑制，川崎病の効能を有する製剤）の妊婦，産婦，授乳婦等への投与新設 [2021.2]

### 改訂の理由

非ステロイド性抗炎症薬（以下，NSAIDs）の妊婦への投与例で認められた胎児の腎機能障害及び尿量低下，それに伴う羊水過少症に関するリスクに基づき，米国FDAにて，妊娠20～30週の妊婦に対するNSAIDsの処方限定的にし，必要な場合にも，最小限の用量で可能な限り最短期間の処方とする旨の注意喚起を行うとの措置情報を受け，本邦における添付文書改訂の必要性及び措置範囲が検討された。

非臨床試験，臨床試験，観察研究，症例報告等の公表論文において，以下の報告があることから，当該リスクはシクロオキシゲナーゼ-2阻害作用によるものと考え，専門委員の意見も踏まえてシクロオキシゲナーゼの阻害を薬理作用として有する全てのNSAIDsについて改訂することが適切と判断された。

- ・ ヒト胎児の腎臓においてシクロオキシゲナーゼ-2発現が報告されていること（Pediatr Develop Pathol. 2001；4：461-6，Kidney Int. 2002；61：1210-9）
- ・ 早期分娩のリスクが高い妊婦を対象とした前向き観察研究において，シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤で用量依存的なAFI\*の減少が認められていること（J Obstet Gynaecol 2004；24：226-9）

\* AFI (amniotic fluid index)：子宮腔を4分割し，それぞれの羊水深度（子宮壁から胎児までの距離の最も長い部分）を合計した，羊水量の指標。

- ・ 新生仔ウサギにおいてシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤の用量依存的に腎血流量及び腎糸球体濾過量の低下が認められることが報告されていること（Pediatr Res. 2004；55：254-60）

米国FDAの措置では，妊娠20～30週の妊婦を注意喚起の対象としているが，以下の点から，胎児の腎機能障害等のリスクの対象となる具体的な妊娠時期の目安は明示せず注意喚起することが適切と判断された。

- ・ 論文等において報告されている症例の妊娠時期は一定の範囲に留まっているものの，早産の予防を目的として短期間投与した報告が多いことが影響していると考えられること。
- ・ 胎児における尿産生は妊娠初期（8～11週）から始まっており，胎児の腎血流量を低下させるNSAIDsの作用が妊娠20週以前には生じないことを積極的に支持する知見は得られていないことから，妊娠時期により当該リスクの有無が異なるとまではいえないと考えられること。

また，対象製剤のうち，低用量アスピリン製剤及び局所製剤については，以下のとおり改訂することが適切と判断された。

- ・ 低用量アスピリン製剤：FDAは低用量アスピリン製剤を措置の対象外としているが，低用量アスピリンも全身性のシクロオキシゲナーゼ阻害作用による薬効を期待した薬剤であり，代表的な消化管障害等の副作用，妊婦に対する注意も消炎・鎮痛等の効能・効果を有するアスピリン製剤と同様に注意喚起されていることから，本リスクに関する注意喚起が必要と判断された。ただし，低用量アスピリンは有益性と危険性を考慮した上で，医師の慎重な管理の下で常用されている薬剤であることから，当該リスクに関する情報提供は必要であるものの，他のNSAIDsとは異なり

妊婦への使用時は必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認する旨を基本とする注意喚起は不要と判断された。

- ・局所製剤：全身性の作用が期待される製剤と比較し相対的に曝露量が低い局所製剤（テープ、パップ剤）については、曝露量を考慮すると全身性の作用が期待される製剤と同様の注意喚起は不要であるものの、一定の曝露量は得られることから、全身性製剤でリスクが認められている旨の注意喚起が必要と判断された。

なお、パッチテスト用塩類は、使用目的、使用方法等の特性を踏まえ、今回の添付文書改訂は不要と判断された。

直近3年度の国内副作用症例として、アスピリン（血栓・塞栓形成の抑制、川崎病の効能を有する製剤）において「胎児における腎機能障害及び羊水過少症関連症例」が5例（うち、因果関係が否定できない症例0例、死亡例なし）が集積されている。なお、上記以外での報告はない。

薬品名	記載
アスピリン「ヨシダ」 (吉田製薬) 他	妊婦、産婦、授乳婦等への投与新設 妊婦（ただし、出産予定日12週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性に投与する際には、川崎病を除く効能又は効果では必要最小限にとどめ、適宜羊水量を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。

解熱鎮痛消炎薬 アスピリン（解熱鎮痛消炎の効能を有する製剤）、アスピリン・ダイアルミネート（330mg）、アンピロキシカム、ピロキシカム（経口剤）、イソプロピルアンチピリン、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、エテンザミド、イブプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、プラノプロフェン（経口剤）、フルルビプロフェン アキセチル、ロキソプロフェンナトリウム水和物（経口剤）、ロルノキシカム、エトドラク、ナブメトン、フルルビプロフェン（経口剤）、メフェナム酸、エスフルルビプロフェン・ハッカ油、ケトプロフェン（注射剤）、ケトプロフェン（坐剤）、ザルトプロフェン、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、ブコローム、フルフェナム酸アルミニウム、モフェゾラク、スルピリン水和物、チアプロフェン酸、総合感冒薬 サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・クロルフェニラミンマレイン酸塩、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の妊婦、産婦、授乳婦等への投与改訂 [2021.2]

※詳細は各製剤の添付文書参照

薬品名	記載
【アスピリン】 アスピリン「ケンエー」（健栄）	妊婦、産婦、授乳婦等への投与改訂（下線部追記）

<p>「純生」アスピリン（小堺=日興製薬）</p> <p>【アスピリン・ダイアルミネート（330mg）】</p> <p>バファリン配合錠A330（ライオン=エーザイ）</p> <p>イスキア配合錠A330（シオノ）</p> <p>【アンピロキシカム】</p> <p>フルカムカプセル（ファイザー）</p> <p>他</p> <p>【ピロキシカム（経口剤）】</p> <p>バキソカプセル（富士フィルム富山化学）</p> <p>ピロキシカムカプセル「ツルハラ」（鶴原）</p> <p>【イソプロピルアンチピリン】</p> <p>ヨシピリン（吉田製薬）</p> <p>【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】</p> <p>SG配合顆粒（シオノギファーマ=塩野義）</p> <p>【エテンザミド】</p> <p>エテンザミド「ヨシダ」（吉田製薬）</p> <p>【イブプロフェン】</p> <p>ブルフェン錠・顆粒（科研）</p> <p>イブプロフェン錠「タイヨー」（武田テバファーマ=武田）</p> <p>他</p> <p>【セレコキシブ】</p> <p>セレコックス錠（アステラス=ファイザー）</p> <p>セレコキシブ錠「アメル」（ダイト=共和薬品）</p> <p>他</p> <p>【ナプロキセン】</p> <p>ナイキサン錠（田辺三菱=ニプロES）</p> <p>【プラノプロフェン（経口剤）】</p> <p>ニフラン錠（田辺三菱）</p> <p>プラノプロフェンカプセル「日医工」（日医工ファーマ=日医工）</p> <p>【フルルビプロフェン アキセチル】</p> <p>ロピオン静注（科研）</p> <p>【ロキソプロフェンナトリウム水和物（経口剤）】</p> <p>ロキソニン錠・細粒（第一三共）</p> <p>ロキソプロフェンナトリウム錠「日医工」・細粒「日医工」・内服液「日医工」（日医工）</p> <p>他</p> <p>【ロルノキシカム】</p> <p>ロルカム錠（大正製薬）</p>	<p>妊婦（ただし、出産予定日12週以内の妊婦は除く）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、<u>適宜羊水量を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、<u>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></p>
---	---

<p>ロルノキシカム錠「KO」(寿)</p> <p>【エトドラク】</p> <p>オステラック錠 (あすか製薬=武田)</p> <p>ハイベン錠 (日本新薬)</p> <p>他</p> <p>【ナブメトン】</p> <p>レリフェン錠 (三和化学)</p> <p>【フルルビプロフェン (経口剤)】</p> <p>フロベン錠・顆粒 (科研)</p> <p>【メフェナム酸】</p> <p>ポンタール散・細粒・カプセル・シロップ (第一三共)</p> <p>【エスフルルビプロフェン・ハッカ油】</p> <p>ロコアテープ (大正製薬=帝人ファーマ)</p> <p>【ケトプロフェン (注射剤)】</p> <p>カピステン筋注 (キッセイ)</p> <p>ケトプロフェン筋注「日新」(日新製薬)</p> <p>【ケトプロフェン (坐剤)】</p> <p>ケトプロフェン坐剤「日新」(日新製薬)</p> <p>ケトプロフェン坐剤「JG」(長生堂=日本ジェネリック)</p> <p>【ザルトプロフェン】</p> <p>ソレトン錠 (ケミファ)</p> <p>ペオン錠 (ゼリア)</p> <p>他</p> <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】</p> <p>ネオビタカイン注・注シリンジ (ビタカイン=田辺三菱)</p> <p>ジカベリン注 (シオノ=日本ジェネリック)</p> <p>他</p> <p>【ブコローム】</p> <p>パラミジンカプセル (あすか製薬=武田)</p> <p>【フルフェナム酸アルミニウム】</p> <p>オパイリン錠 (大正製薬)</p> <p>【モフェゾラク】</p> <p>ジソペイン錠 (ニプロES)</p> <p>【スルピリン水和物】</p> <p>スルピリン注射液「日医工」(日医工)</p> <p>スルピリン注「NP」(ニプロ)</p> <p>【チアプロフェン酸】</p> <p>スルガム錠 (サノフィ)</p>	
---	--

<p>【サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・クロルフェニラミンマレイン酸塩】  ペレックス配合顆粒・小児用ペレックス配合顆粒（大鵬薬品）  他</p> <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・幼児用PL配合顆粒（シオノギファーマ=塩野義）  ピーエイ配合錠（全星=全星薬品=ニプロES=沢井=ニプロ）  他</p>	
--	--

鎮痛，鎮痒，収斂，消炎薬 イブプロフェンピコノール，サリチル酸グリコール・トメントール，サリチル酸メチル・dl-カンフル・トウガラシエキス，サリチル酸メチル・dl-カンフル・トメントール，サリチル酸メチル・サリチル酸グリコール・トメントール・d-カンフル・ジフェンヒドラミン・ニコチン酸ベンジル，サリチル酸メチル・トメントール・dl-カンフル・グリチルレチン酸，スプロフェンの妊婦，産婦，授乳婦等への投与新設 [2021.2]

※詳細は各製剤の添付文書参照

薬品名	記載
<p>【イブプロフェンピコノール】  スタデルム軟膏・クリーム（鳥居）  ベシカム軟膏・クリーム（久光）</p> <p>【サリチル酸グリコール・トメントール】  GSプラスターC「ユートク」（祐徳薬品）</p> <p>【サリチル酸メチル・dl-カンフル・トウガラシエキス】  ハーネシップ（シオエ=日本新薬）  MS温シップ「タイホウ」（岡山大鵬=大鵬薬品=帝國製薬=三笠）  他</p> <p>【サリチル酸メチル・dl-カンフル・トメントール】  MS冷シップ「タイホウ」（岡山大鵬=大鵬薬品=三笠=テイカ製薬）  他</p> <p>【サリチル酸メチル・サリチル酸グリコール・トメントール・d-カンフル・ジフェンヒドラミン・ニコチン酸ベンジル】  エアーサロンパス（久光）</p> <p>【サリチル酸メチル・トメントール・dl-カンフル・グリチルレチン酸】</p>	<p>妊婦，産婦，授乳婦等への投与新設  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使用すること。妊婦に対する安全性は確立していない。</p> <p>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。</p>

スチックゼノールA (三笠) <b>【スプロフェン】</b> トパルジック軟膏・クリーム (アルフレッサファーマ) 他	
--	--

鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎薬/寄生性皮膚疾患用薬/角質軟化薬 インドメタシン (外皮用剤), ケトプロフェン (外皮用剤), ジクロフェナクナトリウム (外皮用剤), ピロキシカム (外皮用剤), フェルビナク, フルルビプロフェン (外皮用剤), ロキソプロフェンナトリウム水和物 (外皮用剤), サリチル酸 (粉末剤, 軟膏剤, 貼付剤), 鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎薬 サリチル酸メチル, ヘパリン類似物質・副腎エキス・サリチル酸, 抗血栓薬 アスピリン (血栓・塞栓形成の抑制, 川崎病の効能を有する製剤), アスピリン・ダイアルミネート (81mg), アスピリン・ランソプラゾール, クロピドグレル硫酸塩・アスピリンの妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与新設または改訂 [2021.2]

※詳細は各製剤の添付文書参照

薬品名	記載
<b>【インドメタシン (外皮用剤)】</b> イドメシコーワゲル・コーワゾル・コーワクリーム・コーワパップ (興和) インテバン軟膏・クリーム・外用液 (帝國製薬) カトレップテープ・パップ (帝國製薬) 他 <b>【ケトプロフェン (外皮用剤)】</b> セクタークリーム・ローション・ゲル (久光) モーラステープ・パップ・テープL・パップXR (久光) 他 <b>【ジクロフェナクナトリウム (外皮用剤)】</b> ナポールゲル・パップ・テープ・テープL (久光) ボルタレンローション・ゲル・テープ (同仁=ノバルティス) 他 <b>【ピロキシカム (外皮用剤)】</b> バキソ軟膏 (富士フィルム富山化学) フェルデン軟膏 (ファイザー) <b>【フェルビナク】</b> セルタッチパップ・テープ (帝國製薬) ナパゲルン軟膏・クリーム・ローション (帝國製薬) スミル外用ポンプスプレー・スティック・ローション・テープ (三笠)	妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与新設または改訂 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。

他

【フルルビプロフェン（外皮用剤）】

アドフィードパップ（リードケミカル=科研）

ゼポラステープ・パップ（三笠）

他

【ロキソプロフェンナトリウム水和物（外皮用剤）】

ロキソニンゲル・テープ・パップ（リードケミカル=第一三共）

ロキソプロフェンNa外用ポンプスプレー「TCK」（辰巳化学）

他

【サリチル酸（粉末剤，軟膏剤，貼付剤）】

サリチル酸「ケンエー」（健栄）

サリチル酸ワセリン軟膏 東豊（東豊=日医工=吉田製薬）

スピール膏M（ニチバン）

【サリチル酸メチル】

サリチル酸メチル「東豊」（東豊）

【ヘパリン類似物質・副腎エキス・サリチル酸】

ゼスタッククリーム（三笠）

【アスピリン（血栓・塞栓形成の抑制，川崎病の効能を有する製剤）】

バイアスピリン錠（バイエル）

他

【アスピリン・ダイアルミネート（81mg）】

バファリン配合錠A81（ライオン=エーザイ）

他

【アスピリン・ランソプラゾール】

タケルダ配合錠（武田テバ薬品=武田）

【クロピドグレル硫酸塩・アスピリン】

コンプラビン配合錠（サノフィ）

他

## 抗血栓薬 アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩の特定の背景を有する患者に関する注意改訂 [2021.2]

### 改訂の理由

NSAIDsについて、複数の論文において、シクロオキシゲナーゼ-2阻害作用による胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症リスクが示唆されていることから、NSAIDs全般の添付文書において、上記事象に関する注意喚起又は情報提供を行うこととされた。

NSAIDsであるアスピリンを有効成分の一つとして含有するキャブピリン<sup>®</sup>配合錠についても、以上の内容を踏まえ、「9.5 妊婦（ただし、出産予定日12週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性」の項へ胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症に関する情報提供が追記された。

薬品名	記載
キャブピリン配合錠 (武田=大塚製薬)	特定の背景を有する患者に関する注意改訂（下線部追記） 9.5 妊婦 妊婦（ただし、 <u>出産予定日12週以内の妊婦は除く</u> ）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。 <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>

## 治療抵抗性統合失調症治療薬／非定型抗精神病薬／多元受容体作用抗精神病薬（MARTA）クロザピンの禁忌改訂，重要な基本的注意改訂，特定の背景を有する患者に関する注意新設 [2021.6]

### 改訂の理由

日本精神神経学会，日本臨床精神神経薬理学会，日本神経精神薬理学会及び日本統合失調症学会より，血液検査間隔の延長および血球減少によるクロザリル中止後の再投与に関する要望<sup>注1)</sup>が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に提出された。本剤は治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であり，より多くの治療抵抗性統合失調症患者が治療を受けることができるよう，血液検査間隔や中止後の再投与の基準の緩和を求める内容であり，この学会要望をもとに令和3年度第7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）<sup>注2)</sup>にて以下改訂項目（1.～3.）が検討された。厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（以下，薬生安通知）により改訂指示が発出され，薬生安通知に基づき，添付文書の以下項目の記載が改訂された。また，薬生安通知に基づき，クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）運用手順<sup>注3)</sup>の記載も併せて改訂された。

なお，学会要望の内容，添付文書改訂理由の詳細については，「クロザリル<sup>®</sup>の添付文書改訂のお知らせ」をご参照ください。

改訂項目：

1. 本剤投与開始52週以降の血液検査間隔：重要な基本的注意

2. 白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与：禁忌，重要な基本的注意，特定の背景を有する患者に関する注意，主要文献，CPMS運用手順
3. 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者に対する本剤の投与：禁忌，特定の背景を有する患者に関する注意

注1) 日本精神神経学会：

<https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/20210320.pdf>

日本臨床精神神経薬理学会：[http://www.jscnp.org/news/news\\_20210323\\_02.pdf](http://www.jscnp.org/news/news_20210323_02.pdf)

日本神経精神薬理学会：[https://www.jsnp-org.jp/img/csrinfo/info\\_20210322.pdf](https://www.jsnp-org.jp/img/csrinfo/info_20210322.pdf)

注2) 安全対策調査会：[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_18697.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_18697.html)

注3) CPMS運用手順：<http://www.clozaril-tekisei.jp/tejun.html>

薬品名	記 載
クロザリル錠 (ノバルティス)	<p><b>禁忌改訂</b>（下線部追記）</p> <p>CPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止し、<u>CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者</u> [無顆粒球症が発現するおそれがある。]</p> <p>（右記は削除：無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者 [無顆粒球症が発現するおそれがある。]</p> <p><b>重要な基本的注意改訂</b>（下線部追記）</p> <p>白血球数が<math>3,000/\text{mm}^3</math>未満又は好中球数が<math>1,500/\text{mm}^3</math>未満を示した場合(下表③の範囲)は、直ちに本剤の投与を中止した上で、<u>CPMSで定められた血液内科医等に連絡し、下表①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行くとともに感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p>白血球数及び好中球数が下表③の範囲に減少することにより本剤の投与を中止した場合には、投与中止後に回復してもCPMSで定められた再投与検討基準に<u>該当しない限り本剤を再投与してはならない。再投与の可否についてはCPMSで定められた血液内科医等に相談すること。</u>なお、再投与を行う場合、再投与開始から26週間は週1回の血液検査を行うこと。また、条件を満たした場合には、<u>26週以降は2週に1回、再投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。</u>本剤の再投与後、短期間で白血球減少症、好中球減少症が再発したとの報告がある。</p> <p>最初の26週間の白血球数及び好中球数が下記のいずれかであり、かつ血液障害以外の理由による中断が1週間未満の場合には、その後の血液検査は<u>中断前の頻度</u>で行うことができる。ただし、1週間以上の投与中断があった場合には、投与再開より26週間は血液検査を週1回行うこと。なお、条件を満たした場合には、</p>

26週以降は2週に1回、投与再開から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。

- ・ 下表①の範囲を維持
- ・ 白血球数が4,000/mm<sup>3</sup>未満3,500/mm<sup>3</sup>以上かつ好中球数が2,000/mm<sup>3</sup>以上となったが下表①の範囲に回復

表) 本剤投与開始基準及び本剤投与中の検査頻度と中止基準

	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	好中球数 (/mm <sup>3</sup> )	処置
①	4,000以上 かつ2,000以上		投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回行うこと。なお、条件を満たした場合には、 <u>26週以降は2週に1回、投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。</u> ただし、2週に1回又は4週に1回の血液検査に移行した後、4週間以上の投与中断があった場合には、 <u>投与再開から26週間は週1回の血液検査を行うこと。</u> なお、条件を満たした場合には、 <u>26週以降は2週に1回、投与再開から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。</u>
②	3,000以上4,000未満 又は 1,500以上2,000未満		①の範囲に回復するまで血液検査を週2回以上行い、注意しながら投与継続可能。
③	3,000未満又は 1,500未満		直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うこと。

好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が3,000/mm<sup>3</sup>以上を示した場合には投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、CPMSで定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行うこと。なお、投与再開は好酸球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満に回復した場合にのみ行うこと。

血小板減少症の報告があるので、血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>未満を示した場合は投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、CPMSで定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行うこと。

	<p><b>特定の背景を有する患者に関する注意新設</b></p> <p>9.1 合併症・既往症等のある患者</p> <p>CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことがある患者（CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者を除く）</p> <p>無顆粒球症が発現するおそれがあるため、CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行うこと。CPMSで定められた血液検査の中止基準により中止した後に再投与した患者では、無顆粒球症を含む血球減少関連の事象が初回投与時と比較し早期に再発し、重症例が多かったとの報告がある。</p> <p>無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者</p> <p>CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行うこと。無顆粒球症が発現するおそれがある。</p>
--	---

## 気管支喘息治療薬／ $\beta_2$ 刺激薬（SABA）サルブタモール硫酸塩の重大な副作用新設 [2021.2]

### 改訂の理由

国内外において、ショック、アナフィラキシーの副作用症例が報告されていることから、専門委員の意見も踏まえ、改訂することが適切と判断された。

直近約3年9ヶ月（平成29年4月～令和2年12月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないものとして、「ショック、アナフィラキシー関連症例」1例（うち、死亡0例）が集積されている。

「使用上の注意改訂のお知らせ」、「医薬品・医療機器等安全性情報No.381」には「アナフィラキシー、喘鳴、紅斑、発疹」1例の概要が掲載されている。

薬品名	記載
ベネトリン吸入液・錠・シロップ (GSK) サルタノールインヘラー (GSK) サルブタモール錠「日医工」 (日医工)	<p><b>重大な副作用新設</b></p> <p>ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

## 下剤 硫酸マグネシウム水和物（子癇の効能を有する製剤）の重要な基本的注意新設，併用注意改訂 [2021.3]

### 改訂の理由

一般社団法人日本周産期・新生児医学会によるリトドリン又は硫酸マグネシウムが投与された母体から出生した児における低血糖及び高カリウム血症に関する調査研究結果（Scientific Reports.2020；10：7804）並びにリトドリン塩酸塩，硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖，硫酸マグネシウム水和

物（子癇の効能・効果を有するもの）における低血糖及び高カリウム血症に関連する新生児の国内症例報告状況に鑑み、専門委員の意見も踏まえ、改訂することが適切と判断された。

直近3年度の国内副作用症例\*として、「新生児高カリウム血症関連症例」がリトドリン塩酸塩（注射剤）で8例（うち、因果関係が否定できない症例4例、死亡1例（うち、因果関係が否定できない症例なし））集積されている。リトドリン塩酸塩（経口剤）及び硫酸マグネシウム水和物での集積、「新生児低血糖症関連症例」の集積はない。

ウテメリン®の「使用上の注意改訂のお知らせ」にはリトドリン塩酸塩注射剤との関連が考えられる「新生児高カリウム血症」1例の概要が掲載されている。

\*：リトドリン塩酸塩と切迫早産又は子癇への投与を目的とした硫酸マグネシウム水和物又は硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖の併用投与がされていない症例、及び年齢より新生児（生後0日～28日未満）と判断可能な症例を抽出した。

薬品名	記載						
硫酸マグネシウム「NikP」 (日医工=岩城製薬)	<p><b>重要な基本的注意新設</b></p> <p>硫酸マグネシウム水和物（注射剤）とリトドリン塩酸塩（注射剤）を併用した母体から出生した早産児において、高カリウム血症のリスクが高いことが報告されているので、リトドリン塩酸塩（注射剤）投与中に、子癇に対して本剤を併用した場合には、症状の有無にかかわらず新生児の心電図又は血清カリウム値のモニタリングを適切に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>併用注意改訂（下線部追記）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リトドリン塩酸塩 (注射剤)</td> <td>出生した早産児の高カリウム血症のリスクが高いことが報告されている。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リトドリン塩酸塩 (注射剤)	出生した早産児の高カリウム血症のリスクが高いことが報告されている。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
リトドリン塩酸塩 (注射剤)	出生した早産児の高カリウム血症のリスクが高いことが報告されている。	機序不明					

### 切迫流・早産治療剤 リトドリン塩酸塩（注射剤）の重要な基本的注意新設、併用注意新設及び重大な副作用新設 [2021.3]

薬品名	記載
ウテメリン注 (キッセイ) 他	<p><b>重要な基本的注意新設</b></p> <p>本剤を投与した母体から出生した早産児において、低血糖のリスクが高いことが報告されているので、症状の有無にかかわらず新生児の血糖値のモニタリングを適切に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>本剤と硫酸マグネシウム水和物（注射剤）を併用した母体から出生した早産児において、高カリウム血症のリスクが高いことが報告されているので、これらを併用した場合には、症状の有無にかかわらず新生児の心電図又は血清カリウム値のモニタリングを適切に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p>

併用注意新設		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硫酸マグネシウム	出生した早産児の高カリウム血症のリスクが高いことが報告されている。	機序不明
水和物（注射剤）		
重大な副作用新設		
新生児高カリウム血症：新生児に高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。		

## 切迫流・早産治療剤 リトドリン塩酸塩（経口剤）の重大な副作用改訂 [2021.3]

薬品名	記載
ウテメリン錠 （キッセイ） リトドリン塩酸塩錠 「あすか」 （あすか製薬=武田） 他	重大な副作用改訂（下線部追記） 本薬の注射剤において、肺水腫、心不全、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、ショック、不整脈、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、胸水、母体の腸閉塞、胎児及び新生児における心不全、新生児心室中隔壁の肥大、新生児低血糖、 <u>新生児高カリウム血症</u> があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

## 漢方製剤 小柴胡湯加桔梗石膏の重大な副作用新設 [2021.5]

### 改訂の理由

国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえ、改訂することが適切と判断された。

直近3年度の国内副作用症例として、「間質性肺炎関連症例」が2例（うち、因果関係が否定できない症例1例、死亡0例）が集積されている。

「使用上の注意改訂のお知らせ」には集積された「間質性肺炎」の重篤症例9症例のラインリストが掲載されている。

薬品名	記載
ツムラ小柴胡湯加桔梗石膏 エキス顆粒（医療用） （ツムラ）	重大な副作用新設 間質性肺炎：咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

# 薬局薬剤師が行う「新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染予防」と「コミナティ筋注取り扱い上の注意点の変更」について

東京都薬剤師会 学術委員会 副委員長 近藤 幸男

新型コロナウイルス感染予防は、かかりつけ薬局として地域住民と関わる際に今後ますます重要になっていきます。そのために、医療機関で消毒を行っている「基本の5場面」について、まず確認していきたいと思います。

1. 患者に触れる前
2. 清潔・無菌操作の前
3. 体液に暴露された可能性のある場合
4. 患者に触れた後
5. 患者周辺の物品に触れた後

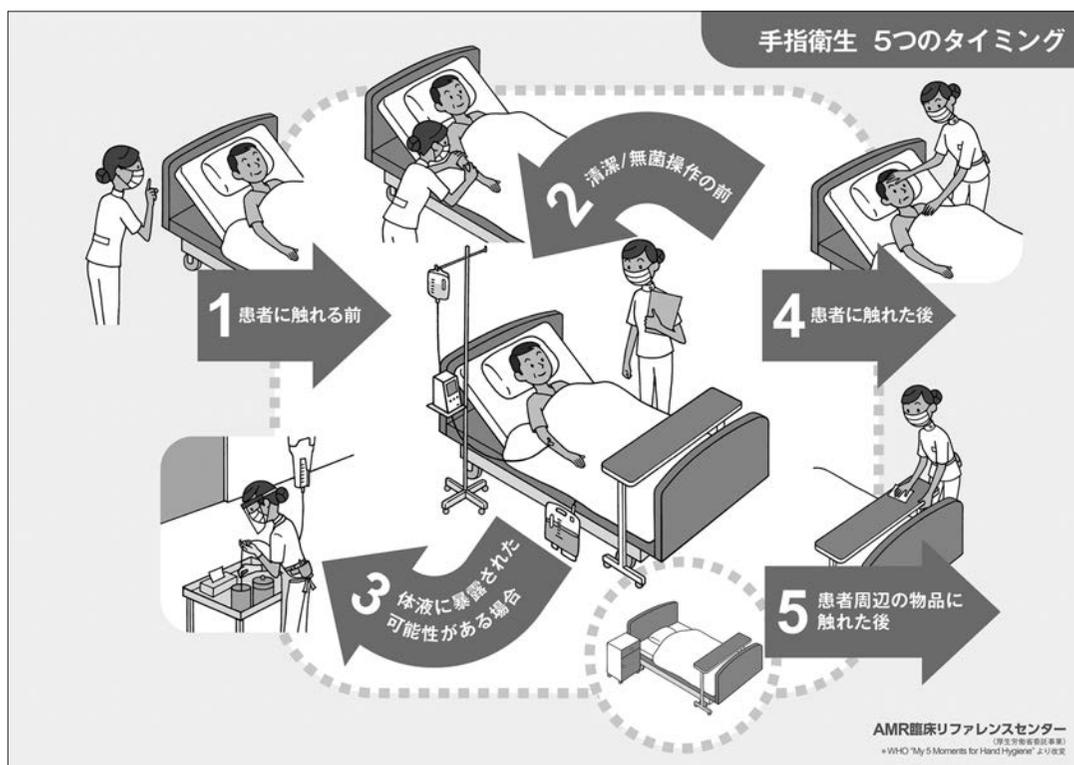


図 WHO手指衛生 5つのタイミング  
「国立国際医療研究センター病院 AMR臨床リファレンスセンター」より転載

病院ではスタンダードプリコーション（標準感染予防）が徹底されています。これは、医療従事者を介して患者に感染をさせないための基本的な感染予防対策になります。PPE（personal protection equipment：個人防護具）について、病院でも昨年（2020年）2月にはマスクをつける際にノーズフィッターをしっかりと調節せずに隙間が空いている状態でつけている方も見かけました。ノーズフィッターがしっかりと調節できていないと、隙間の部分から感染の恐れがあります。ノーズフィッターがぴったりフィットしていれば、呼吸の際に眼鏡が曇りません。そしてマスクを外す際には耳の部分のゴムを両手で持って外します。決してマスクの表面は持たないでください（表面はウイルスや細菌に汚染されていると思ってください）。また、正しい手洗いの確認は、重要です。その確認方法として蛍光物質を手につけた後、手洗いをし紫外線のブラックライトで見るというやり方があります。この方法は、学校薬剤師が小中学校で手洗いの指導するとき用いる方法なのでご存知の方も多と思います。意外と普段私たちが行っている手洗いでは指先や手首が消毒できないことが確認できます。

新型コロナウイルスは発症3日前から5日後の感染力が強いといわれています。そのため無症状の患者が、発症を自覚せず定期処方処方箋を持って来局することも考えられます。

薬局で行う感染予防対策としては、手洗い、マスク、そして消毒が基本です。アルコールが100年以上前から消毒薬として使用されているのは、アルコールに感受性のある細菌やウイルスで耐性を示すことがないからです。ただし、アルコール消毒を行った際の手荒れは、手荒れ部位からの感染も考えられます。特に乾燥している時期（冬季）には、保湿剤を体がしっとりしているうちに塗布するように、手であれば拭いた後すぐに塗布するように指導することが感染予防になります。また、スーパー等の入り口においてあるアルコール消毒剤の噴出口はちょうど子供の目の高さになりますから、その際の注意点（噴出口の位置・噴出量）についても注意を促し、万が一、子供の目に入った時の対処法として直ちに水道の流水で目を洗う等を指導しておいてあげるとよいでしょう。

マスクの効果については、対面で会話した時に、ウイルスを排出する側（話す側）・浴びる側（聞く側）の両方がマスクをつけるとウイルスの吸い込みを70%削減できるといわれています。ですから、マスクを正しくつけることが感染予防の基本になります。そのためにもノーズフィッターの調節を正しく行うことに気をつけると良いと指導してあげることが大切になります。鼻の部分の覆わずにマスクをするのはもってのほかであることも併せて指導してください。さらにこれからの季節は高温多湿になりますので、マスクでの熱中症にも注意が必要です。マスクを外してもよい場合としては、ソーシャルディスタンスが保たれた換気の良い場所になりますので、そのような場所ではマスクを外して熱中症にならないように指導することが大切です。また、マスクの内側は湿度があるため、口渇感を感じる事が少なくなり水分不足になることも併せて説明していく必要があります。患者に認識してもらうには排尿回数が増えたり尿の色が濃い場合は脱水の可能性が有ること等、より具体的に指導するとよいでしょう。

さらに夏場は、マスクの中が蒸れることが非常に多くなりますので、マスクをしている際の口の周りがあせも（汗疹）のようになることが考えられます。ですから、あせも対策についても提案をしてあげるとよいと思います。具体的には、汗をかいたらこまめに拭き清潔を保つために濡れティッシュを使う。それでもひどくなった時には弱ステロイド＋抗生剤入りのクリー

ムを塗布する。これにより症状はだいぶ緩和されると思います。また、マスクをしていると、口臭もいつの間にかひどくなりますが「のど飴」等を1日に3～4回なめていると舌苔が取れ口臭予防になります。

薬局でもこのような基本的な注意点の情報を整理して、患者や地域住民に対して啓蒙していくことが信頼を得ることに繋がると思います。

最後に、新型コロナウイルスのワクチン「コミナティ筋注」についてですが、2021年6月1日現在でいくつかの変更点があります。

1. 接種対象者は12歳以上。
2. 冷蔵保存は2～8℃で1ヶ月保存することが出来る。
3. 解凍後は再冷凍しない（再度の注意喚起）。
4. 希釈方法は本剤のバイアルに日局生理食塩液1.8mLを加え、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和すること。振り混ぜないこと。
5. 希釈後の液は2～30℃で保存し、希釈後6時間以内に使用すること。6時間以内に使用しなかった液は廃棄すること。

の5項目が変更または、再度の注意喚起を促す文書が追加されています。

コミナティは、修飾ウリジンメッセンジャーRNA（mRNA）は脂質ナノ粒子に封入されており、脂質の膜に包まれて標的細胞へ運ばれます。この脂質の膜の役割は、mRNAを保護とmRNAを細胞の中に運び入れを行うことです。標的細胞へ運ばれた非複製性であるmRNAが宿主細胞に取り込まれ、mRNAにコードされるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導されることで感染症予防に寄与すると考えられています。

4の振り混ぜないこと理由は、脂質ナノ粒子が壊れてしまい、宿主細胞に取り込まれないと考えられるからです。調製は注意事項を守って行いましょう。

#### 参考文献

- 1) Xi He et al., Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 *Nat Med*. 2020 May ; 26 ( 5 ) : 672-675.
- 2) Hiroshi Ueki et al., Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2 *mSphere*. 2020 Oct 21 ; 5 ( 5 ) : e00637-20.
- 3) Fernando P. Polack et al., Safety and Efficacy of the BNT162b 2 mRNA Covid-19 Vaccine *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2603-2615.

## 重度の下痢

英語名 : severe diarrhea



### A. 患者の皆様へ

ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがありますので、早めに「気づいて」、対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行なう上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

下痢とは通常よりも水分が多い便や、形のない便が、頻回に排出される状態をいいます。下痢はさまざま原因によって起こりますが、薬が原因となつて起こる場合もあります。薬による下痢は、一般に薬を使用し始めて1～2週間以内に起こることが多いです。しかしながら、薬の種類や患者さんご自身の体調によって、服用後1～2ヶ月経過してから下痢が起こる場合もあるため、注意が必要です。

さまざまな薬が予期しない下痢を起こすことがあります。一時的なものがある一方で、放置すると重症化するものもあります。なかでも、抗がん薬、抗菌薬、免疫抑制薬や一部の消化器用薬は重度の下痢を引き起こすことがあるので、注意が必要です。

何らかの薬を服用していて、次のような症状が継続して起こる場合、または指示された「下痢止め」を服用しても症状が改善しない場合には、放置せずに、ただちに医師又は薬剤師に連絡して下さい。

「便が泥状か、完全に水のようにになっている」、「便意切迫またはしづり腹がある」、「さしこむような激しい腹痛がある」、「トイレから離れられないほど頻回に下痢をする」、「便に粘液状のものが混じっている」、「便に血液が混じっている」など

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

### 重度の下痢

平成22年3月

(令和3年4月改定)

厚生労働省

<https://www.pmda.go.jp/files/000240118.pdf>

## 1. 薬剤による重度の下痢とは？

薬剤性の下痢とは、治療のために用いた薬によって腸の粘膜が炎症を起こす、粘膜に傷がつく、腸管の動きが激しくなる、腸内細菌のバランスを著しく変化させることなどが原因になって引き起こされる下痢を言います。

下痢は、異常に水分の多い便や、形のない便が頻度を増して排出される状態を言います。下痢の持続期間が2週間以内なら急性、2～4週間なら持続性、4週間を超える場合は慢性と定義されます。急性下痢症の90%以上は感染症が原因ですが、感染症でない場合の原因のうち最も多いのは薬の副作用によるものです。一方、慢性下痢症の原因のほとんどは非感染性であり薬が誘引になっている場合があります。

原因になる医薬品はたくさんありますが、代表的なものとして抗がん薬（イリノテカン、シタラビン、メトトレキサート、フルオロウラシルなど）、抗菌薬（ペニシリン系、セフェム系など）、免疫抑制薬、一部の消化器用薬（プロトンポンプ阻害薬（PPI）、ミソプロストール）、痛風発作予防薬（コルヒチン）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、山梔子（サンシジ）を含む漢方薬（加味逍遙散、黄連解毒湯など）、経口避妊薬、免疫チェックポイント阻害薬（イピリムマブ、ニボルマブ）、ジギタリス製剤（ジゴキシン、ジギトキシン）、排尿障害改善薬（シロドシン）、降圧薬（オルメサルタン）などがあります。

薬の種類にもよりますが、一般に投与開始後1～2週間以内に多くは発症します。しかし、抗がん剤では、投与中あるいは直後から24時間以内に発症する早発性の下痢と、投与開始後数日から10日くらい経ってから起こる遅発性の下痢があります。また、複数の抗がん薬の組み合わせ方によっては、重度の下痢が起こりやすくなる場合があります。

高齢者※、腎機能や肝機能障害者、体が弱っている時などにはこれらの副作用が起こりやすいため注意が必要です。

※ 高齢者は一般的には65歳以上を差しますが、加齢による心身の老い感えには個人差があり、また心臓機能など全身の合併症の有無や状態などにより影響を及ぼします。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

薬による治療を受けている間に、「便が泥状か、完全に水のようになっている」、「急に強い便意を感じる。またはしびり腹がある」、「さしこむような激しい腹痛がある」、「トイレから離れられないほど頻回に下痢をする」、「便に粘液状のものが入っている」、「便に血液が混じっている」などの症状が継続する場合、薬による下痢の可能性を疑う必要があります。放置せずに医師、薬剤師に連絡をしてください。

受診する際には、使用中の薬（内服、わかる場合は注射も）の種類と量、使用し始めてからの期間、症状の種類や程度と持続期間などを医師に知らせてください。

下痢が継続すると脱水症状を起こします。水分を多めにとるようにしてください。下痢を放置して起こる脱水症状としては具体的に、口が渇き、尿の量が減り、重症になると脈が速く、血圧が低下するなどの全身症状があらわれ、さらに進むと意識が混濁する（いつもと反応が違う、無気力など）などの重篤な症状を呈するようになります。とくに、高齢者や乳幼児・小児では危険です。すみやかに受診する必要があります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしていただく  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の履歴被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

[https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai\\_camp/index.html](https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html)

電話：0120-149-831（フリーダイヤル）【月～金】9時～17時（祝日・年末年始を除く）

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

重篤な下痢を惹起する薬物としては、抗がん剤、抗真菌薬、免疫抑制薬、一部の代謝拮抗剤、一部の消化器用薬などがあげられる。一般に、抗がん剤や免疫抑制薬などは、原疾患の病状が重篤であったり、治療により免疫力の低下がみられたり、高齢者であったりするなど、全身状態が必ずしも良好とは言えない場合に使用されることが多く、下痢による循環動態や電解質の異常をきっかけとして全身状態の悪化を引き起こすことも少なくない。

また、化学療法や造血幹細胞移植を要するような状態では複数の抗がん剤や放射線治療を併用することも多く、それぞれのレジメン毎の特性をよく知り、重篤な下痢を早期に予知・予防するなどの方策が重要である。抗がん剤による治療に関して、American Society of Clinical Oncology (ASCO)の制定した「がん治療に関連する下痢の治療に関するガイドライン」<sup>1)</sup>の推奨ステートメントでは、イリノテカン/フルオロウラシル/ロイコポリン (IFL) レジメンあるいは、その他の強力な抗がん剤治療を行う場合、特に第1クールでの患者の詳細なモニターが重要と記載している。高齢者では少なくとも1週間ごとに消化器毒性(症状や検査データをチェックすることが推奨される。

また、過去にがん治療に関連する下痢を経験した患者には、より積極的な対応が必要である。さらに、IFL 治療で下痢が発生した場合には、24時間以上下痢などの症状が消失したことを確認するまで、抗がん薬の投与は中止するよう推奨されている。

### 2. 副作用の好発時期

薬物の種類によるが、一般に投与開始後1～2週間以内に発症する場合は多い。抗がん薬などレジメンを繰り返す投与方法では、1クール目では発症せずに数クール経過後に起こることもある。薬物の特徴に加え、投与プロトコールや組み合わせの違い、投与経路（注射薬か経口薬か）でも発症時期は異なる。

抗がん薬では、投与後早期に発症するタイプがあり、投与中あるいは投与直後に発症する早発型と、24時間以後に発生する遅発型に分類される。

後期発症の下痢とは、投与後1～2週間以上たってから発症するタイプの下痢をさす。

フルオロウラシル系の注射薬では投与初期から下痢が発現した場合には重篤化する恐れがある。フルオロウラシルによる下痢は、持続点滴投与よりも急速静注による1回大量毎週投与を繰り返した場合に急激で激しい症状をきたす傾向がある。

イリノテカン投与による下痢に関しては、早発性、遅発性の2つの機序が考えられている。投与中や直後に発症する早発型の代表薬である。

フルオロウラシルとイリノテカンの組み合わせにおいて高頻度に発現することが知られており、特にフルオロウラシル/ロイコボリンの大量静注を行うレジメンでは重篤な下痢が起こりやすいことが報告されている<sup>1)</sup>。また、このような治療に放射線照射を組み合わせた場合にはさらなる注意が必要である。

シスプラチンなどのプラチナ系では、投与開始後7～14日目に発現することが多い。<sup>2)</sup>

葉酸系のホリナートカトルシウムでは、ホリナート・テガフォーウルラシル療法の投与開始初期、特に1クール目に発現する頻度が最も高いことが知られている。

レボホリナートでは、レボホリナート・フルオロウラシル療法において投与回数に依存して発現頻度が高くなり、4～6回目に最も高くなることが知られている。

メルファランやボルテゾミブ、エルロチニブ、ゲフィチニブなどでも重篤な下痢の報告があり、通常2週間から1ヵ月以内の発症が多い。ゲフィチニブでは、76%の患者で最初の治療サイクルで下痢が発症していた<sup>6)</sup>。

ミコフェノール酸モフェチルでは、投与1～2週後に起こることが多い。

抗菌薬などでは投与後数日以内の発症が多い。

ミソプロストールでは投与後1週間以内の発症が70%以上と言われている。そのうち40%は経過と共に自然軽快している。

ジギタリス製剤は中毒症状として発症し、長期にわたり症状が続くこともある。コルヒチンでは、急性期の治療時に急性中毒症状として、コレラ様の下痢を発症することがある。

プロトンポンプ阻害薬(PPI)、NSAIDsでは数週間以内の発症が多い。

オルメサルタンでは内服数ヶ月から数年経過してから下痢が出現する。山梔子(サンシジ)を含有する漢方薬で静脈硬化性大腸炎を発症した患者は90%以上が5年以上の服用期間を有しており気づかれにくい。(5-2)

免疫チェックポイント阻害薬による腸炎は発症のピークはイピリウムマブで約8週、ニボルマブはおよそ数ヶ月後が多いが大ききばらつきがある。(5-3)

代表薬剤	早期発症 (～1.2週間)		後期発症 (1.2週間～)
	早発型 (投与中～直後)	遅発型 (24時間～)	
	イリノテカン	イリノテカン 抗菌薬	メルファラン ボルテゾミブ エルロチニブ ゲフィチニブ プラチナ系抗癌剤 プロトンポンプ阻害薬
			NSAIDs オルメサルタン 山梔子 (サンシジ) を含む漢方薬 免疫チェックポイント阻害薬

#### (1) 患者側のリスク因子

一般に、高齢者、腎機能や肝機能障害などがリスク因子と言われている。抗がん剤や免疫抑制薬などを使用する場合には、原疾患あるいは治療薬による免疫不全状態もリスク因子となる。

UDP-グルコシル酸転移酵素 (UGT1A1) の遺伝子多型は塩酸イリノテカンの代謝に関与しており、それらの遺伝子多型があると副作用のリスクが高まる。投与前に検査し、活性が低下する遺伝子多型を持つ患者へ投与する際は十分な注意が必要である。

#### (2) 投薬上のリスク因子

抗がん剤などでは、一般に複数の薬物を組み合わせた形での投与が多い。同系統の薬剤や消化管上皮細胞への障害作用を持つ薬物の同時投与あるいは放射線治療を同時に行っているケース<sup>7)</sup>では注意が必要である。さらに、同一薬物でも、経静脈投与の方が、経口投与より下痢が起こりやすいものもある。また、抗がん剤の投与などで骨髓抑制や免疫抑制が起こっている状態では、菌交代現象が起こりやすい。そのため抗菌剤の併用に関しても注視が必要である。

(3) 患者もしくは家族等の早期に認識しうる症状 (医療関係者が早期に認識しうる症状)

通常は、便回数の増加と便性状の変化で始まる。重度の場合には、水様便でしぶり腹となり、トイレから離れられない状況になる。腹痛を伴う場合と伴わない場合がある。粘膜障害を伴うと血便がみられ、血便の程度が強いことは、粘膜の障害が強いことを意味する。

下痢に伴う脱水や循環不全を示唆する症状としては、粘膜の乾燥、皮膚緊張の低下、乏尿や濃縮尿があり、頻脈や血圧低下を呈する。さらに進むと意識混濁 (いつもと反応が違う、無気力など) を呈する。

(4) 早期発見に必要な検査と実施時期

最も重要なことは、感染性腸炎や菌交代現象による腸炎との鑑別である。速やかに便培養を行う (抗菌薬などを投与される前が望ましい)、必要ならウイルス学的検査 (ノロウイルスなど) を行う。また、偽膜性腸炎 (詳細は「偽膜性大腸炎」のマニュアル参照) を疑う場合には、便中 *Clostridioides difficile* 毒素の検査や内視鏡検査を行う。抗菌薬起因性出血性腸炎では、大腸内視鏡で深部大腸の観察が有用である。

重度の下痢では、血液学検査や生化学検査 (CRP, BUN, Cr や電解質) を行い、必要に応じて血液ガス検査を行う。

3. 副作用の概要

(1) 自覚症状

下痢 (便中の水分量の増加) で始まるが、同時に便回数も増加する。重症となると裏急後重 (しぶり腹) の状態となり、トイレから離れられなくなる。粘液便になることも多く、時には血液の混入を認めることもある。脱水症状を呈すると口渇、強い倦怠感・脱力感などが起こる。また、電解質異常により手足のしびれ感などを合併することもある。

(2) 他覚症状

下痢に伴う脱水により皮膚緊張の低下・乾燥がみられ、重症になると血圧低下・頻脈などが起こる。通常腸雑音は亢進気味になる。感染を合併した場合は発熱を認める。また、骨髄抑制で出血傾向や易感染症の状態では症状が増悪する。

(3) 臨床検査

下痢に特徴的な臨床検査所見はない。重篤な下痢への進展を回避するためには、脱水に伴う電解質や腎機能の変化に注意する。また、炎症反応や白血球数にも注意を要するが、合併した感染や抗がん剤による骨髄抑制の影響なども受けるため総合的な判断が必要である。

(4) 画像検査所見

下痢に特徴的な画像所見はない。感染性腸炎 (菌交代現象によるものを含む) では起因菌により潰瘍やびらん・発赤などの所見が認められるが、抗がん剤などにより惹起された粘膜障害がある場合には鑑別は容易ではない

(5) 病理検査所見

下痢に特徴的な病理所見はないが、感染性腸炎の鑑別 (偽膜性腸炎などの菌交代現象を含む) や、粘膜障害の程度を推定する際に補助資料となる。移植後では、移植片対宿主病 (GVHD) との鑑別に重要である。

(6) 発生機序

抗がん剤に由来する下痢については、①コリン作動性による下痢と②腸管粘膜障害に基づく下痢がある。①は投与後早期に起こるが、②は数日に以降に起こることが多く、薬物の直接作用や白血球減少に伴う免疫抑制による腸内細菌叢の変化や腸管感染症によるものと考えられている。

抗菌薬による下痢は、大部分が腸内細菌叢の変化や菌交代現象によるものである。投与後数日で発症することが多い。

免疫抑制薬では、免疫抑制による腸管感染・腸内細菌叢の変化のほか、移植後では GVHD による腸粘膜障害や血栓性微小血管障害 (TMA: 免疫抑制薬そのものによる腸粘膜の毛細血管障害) が考えられる。

PP1 などでは、顕微鏡的腸炎 (collagenous colitis や lymphocytic colitis など) を介しての下痢が起こりうる。ミノプロストール (PGE1) による下痢は、小腸に作用し、蠕動運動の亢進や水分吸収阻害によると考えられている<sup>5)</sup>。

コルヒチンでは、微小管の抑制に伴い腸粘膜障害を来す。また乳糖分解酵素の活性低下により小腸の機能が低下し、可逆的な吸収不全の状態になり、下痢をはじめとする腹部症状が出現すると考えられている。また、Na, K-ATPase 活性低下による吸収抑制に加え、Ca-GMP および Ca を介する水・電解質の分泌亢進も関与している<sup>8)</sup>。

NSAIDsではプロスタグランディン産生低下に伴う粘膜防御の低下や直接粘膜傷害の関与が示唆されている。

山梔子(サンジゲン)を含有する漢方薬の長期服用では、腸内細菌で分解されたゲニニンによる腸間膜静脈硬化症(静脈硬化性大腸炎)を介しての下痢を来しうる。

経口避妊薬はエストロゲン依存性下痢を来す。

免疫チエックポイント阻害薬は自己免疫関連副作用として下痢や大腸炎を発症することがあり、時に重篤になることもある。

ジギタリス製剤は過剰投与による中毒症状として下痢を引き起こす。降圧薬であるアンギオテンシンII受容体拮抗薬の一つオルメサルタンでは、小腸絨毛の萎縮を引き起こし、スプレー様の重度の水様性下痢が生じうる。

#### 発症機序による分類

腸蠕動運動亢進	抗がん薬 プロトンポンプ阻害薬
腸管粘膜障害	抗がん薬 免疫抑制薬(血栓性微小血管障害) コルヒチン(微小管の抑制) NSAIDs 免疫チエックポイント阻害薬 オルメサルタン プロトンポンプ阻害薬
腸内細菌攪乱	抗菌薬
水分吸収障害	コルヒチン ミソプロストール

#### (7) 医薬品ごとの特徴

腎移植時などに用いられるミコフェノール酸モフェチルでは、投与1〜2週後に起こることが多いが、下痢の原因としてサイトメガロウイルス(CMV)感染症やGVHDの可能性があり、その鑑別が重要である。この鑑別にはC7-HRPなどのウイルス抗原の検索や内視鏡による病理組織学的検査が有用である。

シロドシンでは、胃・小腸に存在する $\alpha_{1A}$ 受容体を遮断することによる運

動亢進による下痢と考えられている。本剤は高齢者に投与されることが多いため注意が必要である<sup>7)</sup>。

コルヒチンでは、急性期の治療時に急性中毒症状として、コレラ様の下痢を発症することがある。通常投与量で発生する下痢は減量およびラクタ一ゼの投与が効果的とされている。

#### (8) 副作用発現頻度

参考1 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、医薬品医療機器等法)第68条の10に基づく副作用報告件数(医薬品別)」を参照

## 4. 判別が必要な疾患と判別法

### (1) 判別が必要な疾患

感染性腸炎が最も重要である。

感染性腸炎には、細菌性(病原大腸菌やカンピロバクターなど)とウイルス性(ノロウイルスなど)がある。また、抗菌薬投与後の症例などでは、偽膜性腸炎や出血性大腸炎が問題となる。その他に虚血性腸炎・炎症性腸疾患・顕微鏡的腸炎(collagenous colitis)やlymphocytic colitisなど)やアミロイドーシスなどが鑑別上問題となる。検査所見で異常がない場合には、過敏性腸症候群との判別が問題となる。

### (2) 判別方法

臨床経過(合併する症状や流行状況、抗菌薬の服用状況など)は、感染性腸炎の鑑別に重要である。疑われる場合には、培養などの微生物学的検査を行う。CMV感染を疑う場合には、アンチケネミアや内視鏡下生検組織での病理組織学的所見(核内封入体の証明)やPCRが有用である。また、血便や粘液便を伴う場合には、内視鏡検査を行い炎症性腸疾患との鑑別を行う。顕微鏡的腸炎やアミロイドーシスの鑑別には生検による病理学的検査が必要となる。

## 5. 治療方法

### (1) 治療の原則

下痢において、脱水による循環障害や電解質異常、アシドーシスなどに

より緊急対応が必要か否かの判断が最も重要である。次に、原因となる薬物に際して、下痢以外の副作用の発現の有無を確認する。

治療にあたっての原則は、原因薬物の把握と中止、適切な補液などによる循環動態の安定、電解質異常の補正などを優先する。同時に起こりやすい他の副作用（例えば抗がん剤などでは造血障害など）に関して状態を把握し、適切な対応を行う。消化管の上皮細胞障害を伴うような症例では、下痢の長期化が予想されるため、経管栄養などを必要に応じて選択する。

循環動態や電解質異常を伴わない程度の下痢（あるいはコントロールされた後）ではロペラミドなどの止瀉薬により対症的な治療が行われるが、菌交代現象などの感染の関与が考えられるケースでは止瀉薬の投与は慎重に行う方がよい。

ASCOのガイドラインの推奨ステートメント<sup>1)</sup>としては、グレード1,2の下痢で他の症状がない単純型の症例では保存的治療が選択される。

しかしながら、グレード3以上の下痢あるいは中等度以上のけいれん・グレード2以上の嘔吐・活力低下・発熱・敗血症・白血球減少・血便・脱水などの症状を伴うケースは、合併症例として、より綿密な観察と治療を要する。

## (2) 予防法

ペメトレキセドナトリウムなどの葉酸に関連した代謝拮抗剤では、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸の前投与により下痢を含めた副作用発現率が軽減されることが報告されている（ペメトレキセドナトリウムの添付文書「警告」欄、もしくは文献<sup>9,10)</sup>を参照。）。

メルフアランを前処置として用いた造血幹細胞移植の施行に際しては、腫部への追加照射を避ける、抗腫瘍の長期投与を避ける等の注意が必要である<sup>11)</sup>。

また、最近高用量のプロバイオティクス投与による腸内細菌叢などの環境の改善が有用という報告もある<sup>12)</sup>。

## 6. 典型的症例

### 【ゲフィチニブ】

50歳代、女性

非小細胞肺癌に対してシスプラチン、ゲムシタビン塩酸塩を併用して、ゲフィチニブ250mg/日の投与を開始した。5日目より中等度の嘔気、嘔吐が出現した、14日目には嘔気、嘔吐が強くなり、さらに水様性下痢が出現した。補液とロペラミド（2mg/日7日間）による治療を開始し20日目に

は下痢は回復した。

### 【ホリナート・テガフール・ウラシル療法】

60歳代、男性

直腸癌術後の局所再発と肺・肝転移に対し、ホリナート・テガフール・ウラシル療法（ホリナート：75mg/日、テガフール・ウラシル：500mg/日）を開始した。1クール目にグレード2の水様性下痢が出現した。さらに治療を続けたところ2クール目にはグレード3の水様性下痢が発現、脱水傾向も出現したため、休薬および補液、ブチルスコポラミン臭化物、ロペラミド塩酸塩等による治療を行い、数日で下痢はおさまった。3クール目に降はテガフール・ウラシルを400mgに減量にすることにより、治療継続が可能であった。

## 7. 引用文献

- 1) Benson AB, Robert BA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2918-2926.
- 2) 西條長宏 (監) : がん化学療法の副作用と対策、中外医学社、東京、1998、p.5
- 3) 岩崎長昭、小山茂樹ら、腸管の水・電解質輸送機序に関する研究。 *Digestion & Absorption* 1985; 8: 70-73
- 4) 西沢常男、西田琢太郎ら。 Colchicine による消化器症状に対する lactase の効果。 診断と治療 1978; 5: 907-910
- 5) Rutgeerts P, et al: Postprandial administration of prostaglandin produces less adverse effects on intestinal transit than its preprandial administration. *Gastroenterology* 1988; 94: A391.
- 6) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 290: 2149-58
- 7) Scofield MA, Liu F, Abel PW, Jeffes WB. Quantification of Steady State Expression of mRNA for Alpha-1 Adrenergic Receptor Subtypes Using Reverse Transcription and a Competitive Polymerase Chain Reaction. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 275: 1035-42
- 8) Japan Clinical Oncology Group: 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSGO 版、[http://www.jcoog.jp/doctor/tool/OTCAEV3J\\_041027\\_2log.pdf](http://www.jcoog.jp/doctor/tool/OTCAEV3J_041027_2log.pdf), 2004; 18
- 9) Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vascconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, Burris H, Gatzemeier U, Blatter J, Symarowski JJ, Rusthoven JJ. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1556-61
- 10) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symarowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2636-44
- 11) 森下剛久、堀部敬三、山田博豊、森島泰雄 (編) : 造血細胞移植マニュアル第2版改訂新版、日本医学館、東京、2000
- 12) Bowen JM, Stringer AM, Gibson RJ, Yeoh AS, Hamam S, Keefe DM. VSL#3 probiotic treatment reduces chemotherapy-induced diarrhea and weight loss. *Cancer Biol Ther.* 2007 Sep; 6(9) : 1449-54. Epub 2007 Jun 23
- 5-2) Hiramatsu K, Sakata Y et al. Mesenteric phlebosclerosis associated with long-term oral intake of geniposide, an ingredient of herbal medicine. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 575-86

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったものうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したものを。  
注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものである。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用方法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.0 に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数	
2017年度 (2020年 4月集計)	下 痢	ニボルマブ (遺伝子組換え)	53	
		イキサゾミブクエン酸エステル	43	
		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)	40	
		テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	33	
		アキシチニブ	26	
		カベシタピン	22	
		スニチニブリンゴ酸塩	22	
		レナリドミド水和物	17	
		イピリムマブ (遺伝子組換え)	16	
		イリノテカン塩酸塩水和物	16	
		セリチニブ	16	
		ボスチニブ水和物	16	
		その他	530	
			合計	850
		2018年度 (2020年 4月集計)	下 痢	ニボルマブ (遺伝子組換え)
レンパチニブメシル酸塩	49			
オキサリプラチン	47			
カベシタピン	43			
ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)	40			

	イキサゾミブクエン酸エステル	37
	イリノテカン塩酸塩水和物	36
	テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	28
	イピリムマブ (遺伝子組換え)	24
	デキサメタゾン	21
	その他	21
	合計	764
		1165

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的狀態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRA においては重症度は用語には含まれないため、「重症の副作用」の表現を持つ用語はない。従って、下記には「副作用」を含むMedDRAのPT (基本語) とそれに関連するLLT (下階語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SNO) では、「非感染性下痢」に相当するSNOは提供されている。

ゆるい便	Loose stools
放射線下痢	Diarrhoea post irradiation
溢流性下痢	Overflow diarrhoea
悪臭下痢	Malodorous diarrhoea
夜間下痢	Nocturnal diarrhoea
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
感染性下痢	Diarrhoea infectious
○LLT: 下階語 (Lowest Level Term)	
感染源が推定される下痢	Diarrhoea of presumed infectious origin
感染性下痢 (推定)	Infectious diarrhoea (presumed)
中毒と関連した下痢	Toxin associated diarrhoea
旅行者下痢	Traveller's diarrhoea
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
血性下痢	Diarrhoea haemorrhagic
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
細菌性下痢	Bacterial diarrhoea
○LLT: 下階語 (Lowest Level Term)	
急性細菌性下痢	Acute bacterial diarrhoea
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
如置後下痢	Post procedural diarrhoea
○LLT: 下階語 (Lowest Level Term)	
術後下痢	Diarrhoea postoperative
放射線下痢	Diarrhoea post irradiation
迷走神経切断術後下痢	Post vagotomy diarrhoea
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
新生児下痢	Diarrhoea neonatal
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
新生児感染性下痢	Diarrhoea infectious neonatal
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
下痢予防	Prophylaxis against diarrhoea
○LLT: 下階語 (Lowest Level Term)	
旅行者下痢予防	Prophylaxis against traveller's diarrhoea

名称	英語名
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
ウイルス性下痢	Viral diarrhoea
○PT: 基本語 (Preferred Term)	
下痢	Diarrhoea
○LLT: 下階語 (Lowest Level Term)	
医原性下痢	Iatrogenic diarrhoea
下痢NOS	Diarrhoea NOS
下痢増悪	Diarrhoea aggravated
化学療法後下痢	Diarrhoea post chemotherapy
奇異性下痢	Paradoxical diarrhoea
機能性下痢	Functional diarrhoea
機能性下痢 (痙攣性結腸による)	Functional diarrhoea (due to spastic colon)
急性下痢	Acute diarrhoea
抗生物質関連下痢	Antibiotic-associated diarrhoea
再発下痢	Diarrhoea recurrent
浸透圧性下痢	Osmotic diarrhoea
真性下痢	Frank diarrhoea
水性下痢	Watery diarrhoea
水様便	Stools watery
切迫下痢	Urgent diarrhoea
泥状下痢	Mushy diarrhoea
泥状便	Mushy stool
特発性下痢	Idiopathic diarrhoea
粘液性下痢	Mucous diarrhoea
爆発性下痢	Explosive diarrhoea
分泌性下痢	Secretory diarrhoea
慢性下痢	Chronic diarrhoea

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.0に取載されている用語 (Preferred Term：基本語) で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27～令和元年	下痢	血圧降下剤(214)	7
		ワザン類(631)	7
		消化性潰瘍用剤(232)	4
		その他の消化器用薬(239)	4
		抗ウイルス剤(625)	3
		解熱鎮痛消炎剤(114)	1
		抗ハートキンゲン剤(116)	1
		鎮咳剤(124)	1
		不整脈用剤(212)	1
		鎮咳剤(222)	1
		去たん剤(223)	1
		甲状腺、副甲状腺ホルモン剤(243)	1
		漢方製剤(520)	1
		主としてグラム陽性/陰性菌に作用するもの(613)	1
		合成抗菌剤(624)	1
		その他の生物学的製剤(639)	1
		合計	36

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬品などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
  - 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
  - 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
  - 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
  - 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
  - 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度がありま
- す）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

---

**医薬品情報 No.1**

編集 医薬品情報・DIレター編集会議  
(東京都薬剤師会 学術委員会)

令和3年7月発行

発行 公益社団法人 東京都薬剤師会

東京都千代田区神田錦町1-21

電話(03)3294-0271

---

■ 本書についての問合せは都薬薬事情報課（電話3292-0735）をお願いします。

印刷 日本印刷株式会社