

医薬品情報

Drug Information

No.5

令和4年3月
発行

● 目次

最近の添付文書改訂とその理由 ————— 1
〈令和3年12月～令和4年2月〉

重篤副作用疾患別対応マニュアル ————— 11
⑤⑤急性膀胱炎（薬剤性膀胱炎）

令和3年度 医薬品情報 索引 ————— 29

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「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）^{フレンチ}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12月～令和4年2月

- P.1 プロナンセリン（経口剤）（ロナセン[®] 他）、プロナンセリン（貼付剤）（ロナセン[®]テープ）の禁忌改訂，相互作用改訂
- P.3 スボレキサント（ベルソムラ[®]錠）の禁忌改訂，相互作用改訂
- P.4 ボサコナゾール（ノクサフィル[®]）の禁忌改訂，相互作用改訂
レボノルゲストレル（緊急避妊の効能を有する製剤）（ノルレボ[®]錠）の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改訂，その他の注意新設（新記載要領）
- P.5 レボノルゲストレル（緊急避妊の効能を有する製剤）（レボノルゲストレル錠「F」）の重要な基本的注意改訂，妊婦，産婦，授乳婦等への投与改訂，その他の注意新設（旧記載要領）
タクロリムス水和物（軟膏剤0.1%，軟膏剤0.03%）（プロトピック[®]軟膏・軟膏小児用）の警告削除，重要な基本的注意新設及び削除，その他の注意新設
- P.7 フィンゴリモド塩酸塩（イムセラ[®]カプセル，ジレニア[®]カプセル）の重要な基本的注意新設，重大な副作用新設
- P.8 アミノレブリン酸塩酸塩（アラグリオ[®]顆粒剤分包，アラベル[®]内用剤）の禁忌削除，相互作用改訂

抗精神病薬／セロトニン・ドパミン遮断薬（SDA） ブロナンセリン（経口剤）、ブロナンセリン（貼付剤）の禁忌改訂，相互作用改訂 [2021.12]

改訂の理由

ポサコナゾールはCYP3A4に対し，強い阻害作用を有するアゾール系抗真菌剤であり，本剤と併用した場合，CYP3A4が主要代謝酵素である本剤の血中濃度が上昇し，作用が増強するおそれがある。

In vivo 試験より得られたパラメータによる静的薬物速度論（MSPK）モデルを用いた予測により，ブロナンセリンとポサコナゾールを併用した場合において，ブロナンセリンの血漿中曝露量が，安全性の懸念が生じる程度以上の曝露量まで増加するとの推定結果が得られ，リスクがベネフィットを上回ると考えられることから，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，禁忌及び併用禁忌に追記された。

直近3年度の国内副作用症例として，ブロナンセリンとポサコナゾール併用症例の集積はない（ポサコナゾールの販売開始年月：2020年4月）。

※詳細は各製剤の添付文書参照

薬品名	記 載		
【経口剤】 ロナセン錠・散 （大日本住友） ブロナンセリン錠「DSPB」・散「DSPB」（大日本住友＝DSファーマプロモ） 他 【貼付剤】 ロナセンテープ （大日本住友）	禁忌改訂（下線部追記） 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（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， <u>ポサコナゾール</u> ），HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル，ロピナビル・リトナビル配合剤，ネルフィナビル，ダルナビル，アタザナビル，ホスアンプレナビル），コビシスタットを含む製剤を投与中の患者		
	相互作用「併用禁忌」の項改訂（下線部追記）		
	薬剤名等 CYP3A4を強く阻害する薬剤 [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（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， <u>ポサコナゾール</u> ），HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル，ロピナビル・リトナビル配合剤，ネルフィナビル，ダルナビル，アタザナビル，ホスアンプレナビル），コビシスタットを含む製剤]	臨床症状・措置方法 本剤の血中濃度が上昇し，作用が増強するおそれがある。	機序・危険因子 本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため，経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において，ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤のAUCが17倍，Cmaxが13倍に増加したとの報告がある。

不眠症治療薬／オレキシン受容体拮抗薬 スボレキサントの禁忌改訂， 相互作用改訂 [2021.12]

改 訂 の 理 由

『ボサコナゾール』はCYP3Aを強く阻害する薬剤である。*In vivo*試験より得られたパラメータによる静的薬物速度論（MSPK）モデルを用いた予測により，スボレキサントとボサコナゾールを併用した場合において，スボレキサントの血漿中曝露量が，安全性の懸念が生じる程度以上の曝露量まで増加するとの推定結果が得られ，リスクがベネフィットを上回ると考えられることから，専門委員の意見も踏まえ，追記された。また「ボリコナゾール」の記載位置はアゾール系抗真菌薬でまとめるために移動された。

直近3年度の国内副作用症例として，スボレキサントとボサコナゾール併用症例の集積はない。

薬 品 名	記 載							
ベルソムラ錠 (MSD)	禁忌改訂（下線部追記） CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール， <u>ボサコナゾール</u> ， <u>クラリスロマイシン</u> ，リトナビル，ネルフィナビル，ポリコナゾール）を投与中の患者							
	相互作用「併用禁忌」の項改訂（下線部追記）							
	<table><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><tr><td>CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール，<u>ボサコナゾール</u>，<u>クラリスロマイシン</u>，リトナビル，ネルフィナビル，ポリコナゾール）</td><td>本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため，併用しないこと。</td><td>スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し，スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール， <u>ボサコナゾール</u> ， <u>クラリスロマイシン</u> ，リトナビル，ネルフィナビル，ポリコナゾール）	本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため，併用しないこと。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し，スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール， <u>ボサコナゾール</u> ， <u>クラリスロマイシン</u> ，リトナビル，ネルフィナビル，ポリコナゾール）	本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため，併用しないこと。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し，スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。						

深在性真菌症治療薬 ポサコナゾールの禁忌改訂，相互作用改訂 [2021.12]

改訂の理由

スボレキサント及びプロナセリンの添付文書との整合性を図り記載された。『スボレキサント』との併用により，スボレキサントの血漿中濃度が上昇すると予測されることから，スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。また，『プロナセリン』との併用により，プロナセリンの血中濃度が上昇すると予測されることから，プロナセリンの作用を増強させるおそれがある。

薬品名	記載									
ノクサフィル錠・点滴静注 (MSD)	禁忌改訂（下線部追記） エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン，ジヒドロエルゴタミン，メチルエルゴメトリン，エルゴメトリン，シンバスタチン，アトルバスタチン，ピモジド，キニジン，ベネトクラクス [再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期]，<u>スボレキサント</u>，<u>ルラシドン塩酸塩</u>，<u>プロナセリン</u>を投与中の患者 相互作用「併用禁忌」の項改訂（下線部追記） <table><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><tr><td><u>スボレキサント</u></td><td><u>スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。</u></td><td>ポサコナゾールの併用により，<u>CYP3A4が阻害され，これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。</u></td></tr><tr><td>ルラシドン塩酸塩，<u>プロナセリン</u></td><td><u>これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。</u></td><td>ポサコナゾールの併用により，<u>CYP3A4が阻害され，これらの薬剤の血中濃度が上昇すると予測される。</u></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>スボレキサント</u>	<u>スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。</u>	ポサコナゾールの併用により， <u>CYP3A4が阻害され，これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。</u>	ルラシドン塩酸塩， <u>プロナセリン</u>	<u>これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。</u>	ポサコナゾールの併用により， <u>CYP3A4が阻害され，これらの薬剤の血中濃度が上昇すると予測される。</u>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
<u>スボレキサント</u>	<u>スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。</u>	ポサコナゾールの併用により， <u>CYP3A4が阻害され，これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。</u>								
ルラシドン塩酸塩， <u>プロナセリン</u>	<u>これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。</u>	ポサコナゾールの併用により， <u>CYP3A4が阻害され，これらの薬剤の血中濃度が上昇すると予測される。</u>								

緊急避妊薬 レボノルゲストレル（緊急避妊の効能を有する製剤）の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改訂，その他の注意新設（新記載要領）[2022.2]

改訂の理由

本剤を緊急避妊に使用する前に妊娠していないことを確認する方法及び本剤の児への影響に関する診療ガイドライン等の記載状況，並びに公表文献の検索結果等を踏まえ，添付文書改訂の必要性を検討された結果，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，該当する症例の集積はない。

薬 品 名	記 載
(新記載要領) ノルレボ錠 (あすか=武田)	8. 重要な基本的注意改訂（下線部追記） 本剤は性交後に妊娠を回避するためのものであり、計画的に避妊する場合は、<u>可能な限り避妊効果の高い経口避妊薬などを用いて避妊すること。</u> <u>本剤投与後も妊娠する可能性があるため、適切な避妊手段を指導すること。</u> 本剤の投与に際しては、<u>以下の点を確認すること。</u> ・妊娠していないこと。 ・問診等による、肝機能異常、心疾患、腎疾患及びその既往歴の有無。 9. 特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者」の項削除 9.4 生殖能を有する者 本剤は性交後に妊娠を回避するためのものであり、計画的に避妊する場合は、可能な限り避妊効果の高い経口避妊薬などを用いて避妊すること。 本剤投与後も妊娠する可能性があるため、適切な避妊手段を指導すること。 本剤の投与に際しては、内診、免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを十分に確認すること。 9. 特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」の項改訂（下線部追記） 9.5 妊婦 投与しないこと。<u>既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない。</u> <u>海外で実施された観察研究において、レボノルゲストレルを緊急避妊に使用したにもかかわらず妊娠に至った場合の児の奇形、流産等の発現割合は、非投与の場合と比較して差は認められなかったとの報告がある。</u> 15. その他の注意「臨床使用に基づく情報」の項新設 15.1 臨床使用に基づく情報 緊急避妊に使用した場合の報告ではないが、他の黄体ホルモン製剤を使用した妊婦からの出生児において外性器異常の報告がある。

緊急避妊薬 レボノルゲストレル（緊急避妊の効能を有する製剤）の重要な基本的注意改訂，妊婦，産婦，授乳婦等への投与改訂，その他の注意新設（旧記載要領） [2022.2]

薬 品 名	記 載
(旧記載要領) レボノルゲストレル錠「F」 (富士製薬工業)	重要な基本的注意改訂（取り消し線部分削除） 本剤の投与に際しては，内診，免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを十分に確認すること。また，問診等により，肝機能異常，心疾患，腎疾患及びその既往歴の有無を確認すること。 妊婦，産婦，授乳婦等への投与改訂（下線部追記） 妊婦には投与しないこと。<u>「既に成立した妊娠には，本剤の有効性は期待できない。」</u> <u>海外で実施された観察研究において，レボノルゲストレルを緊急避妊に使用したにもかかわらず妊娠に至った場合の児の奇形，流産等の発現割合は，非投与の場合と比較して差は認められなかったとの報告がある。</u> その他の注意新設 緊急避妊に使用した場合の報告ではないが，他の黄体ホルモン製剤を使用した妊婦からの出生児において外性器異常の報告がある。

アトピー性皮膚炎治療薬／免疫抑制外用薬 タクロリムス水和物（軟膏剤0.1%，軟膏剤0.03%）の警告削除，重要な基本的注意新設及び削除，その他の注意新設 [2021.12]

改訂の理由

本剤の有効成分であるタクロリムスの注射剤や経口剤ではリンパ腫等の悪性腫瘍のリスクがあることが知られている。本剤は外用剤でありリスクは低いと考えられたが，マウス塗布がん原性試験の結果や因果関係は明確ではないもののリンパ腫，皮膚がんの自発報告があることから，患者又は代諾者にその説明を行い理解した上で使用していただくよう「1. 警告」に記載されてきた。しかしながら，0.03%製剤の再審査において，悪性腫瘍の発現状況を追跡調査した国内製造販売後長期観察調査の結果，悪性腫瘍の報告がなかったことや，海外長期疫学研究において本剤の発がんリスク上昇が認められなかったことが明らかになったことから，悪性腫瘍のリスクが潜在的リスクであることは変わらないものの，警告欄で注意喚起を継続する必要性は低いと評価された。また，患者又は家族への説明内容に関しては，上記の国内製造販売後長期観察調査，海外長期疫学研究の結果を追記することが適切と判断された。そのため，0.1%製剤もあわせて「1. 警告」の注意喚起が削除され，「8. 重要な基本的注意」に最新の臨床使用情報に基づく注意事項が追記された。

マウス塗布がん原性試験の結果については，必ずしもヒトに外挿できるとは限らないこと，上記の通り長期の臨床使用における情報が得られたことから，臨床使用における情報と同様に説明を必須とする必要性は低いと判断されたため，本項では記載はない。ただし，「15. その他の注意」15.2 非臨床試験に基づく情報の項には引き続き記載される。

また，「8. 重要な基本的注意」に記載されていた「2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として，感染症を増加させたり，皮膚がんの誘因となる可能性がある）」については，臨床試験成績がなく不明である。」については，3年間の「長期特別調査」及び10年間の「治験症例の追跡調査」の結果，皮膚感染症及び皮膚以外の感染症の発現に経時的な上昇はみられず，上記の通りこれらの調査を含む3つの長期観察調査（10年間）で皮膚がんを含む悪性腫瘍の発現は報告されなかった。以上の臨床成績が蓄積されたことから当該記載は削除された。

「8. 重要な基本的注意」に追記された本剤と発がんリスクに関する情報として，本剤の長期的な発がんリスク上昇を評価するために海外で実施された大規模な前向き疫学研究であるAPPLES*の結果が追記された。

* APPLES (A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis)：海外で実施された小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした10年間の大規模疫学研究であり，米国FDAから承認に際して皮膚がん及び全身性悪性腫瘍の発現リスクについて検討を指示されたことから，当時承認を有していた藤沢薬品工業株式会社の米国子会社により実施された。2005年に試験を開始，2020年4月に最終解析結果が公表文献¹⁾され，本剤使用例でのがんの発生率は，マッチングされたバックグラウンドデータから予想されるものであり，本剤の使用による長期的な発がんリスクの上昇の仮説は裏付けられなかったと結論づけられた。

文献1) Paller A.S., et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 2020; 83 (2) : 375-381

薬 品 名	記 載
プロトピック軟膏・ 軟膏小児用 (マルホ)	警告削除 マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は代諾者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。 重要な基本的注意新設 本剤の免疫抑制作用により潜在的な発がんリスクがある。0.03%製剤で実施された長期の国内製造販売後調査において、悪性リンパ腫、皮膚がん等の悪性腫瘍の報告はなく、長期の海外疫学研究においても、本剤の使用による発がんリスクの上昇は認められなかった。一方、本剤使用例において関連性は明らかではないが、悪性リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は家族に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。 重要な基本的注意削除 2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。 その他の注意「臨床使用に基づく情報」新設 長期的な発がんリスクを評価するために、海外で小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした疫学研究（10年間の前向きコホート研究）が実施された。延べ観察期間44,629人・年において悪性腫瘍が6例に報告され、年齢及び性別の合致する集団における予測発生率5.95例に対する標準化罹患比は1.01（95%信頼区間0.37-2.20）であった。

多発性硬化症治療薬 フィンゴリモド塩酸塩の重要な基本的注意新設、重大な副作用新設 [2021.12]

改訂の理由

1. 「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項への「血小板減少」の注意喚起の追記

臨床試験成績、市販後における副作用の自発報告から得られたデータを解析した結果、本剤との因果関係を否定することはできないことからCCDS*に「血小板減少」が追記された。

2. 「重要な基本的注意」の項への「投与中止後の重度の疾患増悪」に係る注意喚起の追記

欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）からの要請に基づき、本剤投与中止後の重度の疾患増悪について、文献、疫学情報、Novartis安全性データベース、臨床試験データが評価された。その結果、EMA及びFDAからの指示に基づき、欧州及び米国添付文書が改訂され、その後、CCDSに「投与中止後の重度の疾患増悪」が追記された。

CCDSに記載されたことに加えて、国内においても本剤投与中止後の重度の疾患増悪に関する報告が集積していることから、「投与中止後の重度の疾患増悪」に関する注意喚起を追記された。

なお、投与中止後に重度の疾患増悪が発現した症例における、中止から発現までの期間は、投与中止後12週以内が64.5%、12週経過～24週以内が31.2%、24週経過後が4.3%であった（国内外の市販後データ）。

直近3年度の国内副作用症例として、「血小板減少関連症例」0例、「投与中止後の重度の疾患増悪関連症例」20例（うち、因果関係が否定できない症例18例、死亡0例）が集積されている。

「添付文書改訂のお知らせ」には、「多発性硬化症再発」1例の概要が掲載されている。

* CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）：

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

薬品名	記載
イムセラカプセル (田辺三菱) ジレニアカプセル (ノバルティス)	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ため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。 本剤の投与中止後に、投与開始前より重度の疾患増悪が報告されており、投与中止後概ね24週までに認められている。投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意すること。 重大な副作用新設 血小板減少

光線力学診断用薬 アミノレブリン酸塩酸塩の禁忌削除，相互作用改訂 [2022.1]

改訂の理由

アミノレブリン酸塩酸塩と光線過敏症を起こすことが知られている薬剤の併用又は食品の摂取については，これまで併用禁忌の項に記載され注意喚起が行われてきた。今般，アミノレブリン酸塩酸塩製剤の国内外の光線過敏症の発現状況とこれらの薬剤の併用又は食品の摂取有無，光線過敏症発現時の症状の程度等が，医薬品医療機器総合機構によって評価され，アミノレブリン酸塩酸塩との併用・摂取に関する注意喚起を「併用禁忌」の項から「併用注意」の項に変更されることとなった。

薬品名	記 載														
アラグリオ顆粒剤分包 (SBIファーマ=日本化薬) アラベル内用剤 (ノーベルファーマ)	禁忌削除 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質，スルホンアミド系製剤，ニューキノロン系抗菌剤，ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等，セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者 相互作用「併用禁忌」の項削除 <table><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><tr><td>光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質，スルホンアミド系製剤，ニューキノロン系抗菌剤，ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等</td><td rowspan="2">光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後2週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。</td><td rowspan="2">本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので，左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品</td></tr></table> 相互作用「併用注意」の項新設 <table><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><tr><td>光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質，スルホンアミド系製剤，ニューキノロン系抗菌剤等</td><td rowspan="2">光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。 特に本剤投与後48時間は，左記薬剤の投与又は食品の摂取を可能な限り避けることが望ましい。</td><td rowspan="2">本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので，左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質，スルホンアミド系製剤，ニューキノロン系抗菌剤，ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後2週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので，左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。	セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質，スルホンアミド系製剤，ニューキノロン系抗菌剤等	光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。 特に本剤投与後48時間は，左記薬剤の投与又は食品の摂取を可能な限り避けることが望ましい。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので，左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。	セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質，スルホンアミド系製剤，ニューキノロン系抗菌剤，ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後2週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので，左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。													
セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質，スルホンアミド系製剤，ニューキノロン系抗菌剤等	光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。 特に本剤投与後48時間は，左記薬剤の投与又は食品の摂取を可能な限り避けることが望ましい。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので，左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。													
セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品															

急性膵炎（薬剤性膵炎）

英語名： Acute pancreatitis, Drug-induced pancreatitis



A. 患者の皆様へ

重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性膵炎（薬剤性膵炎）

ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかず放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、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。

膵臓に炎症を起こす急性膵炎は、抗てんかん薬、免疫抑制薬、抗原虫薬（トリコモナス症治療薬）などでみられるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「急に胃のあたりがひどく痛む」、「吐き気」、「おう吐」がみられる。お腹の痛みはのけぞると強くなり、かがむと弱くなる。

平成21年5月
(令和3年4月改定)
厚生労働省

<https://www.pmda.go.jp/files/000240119.pdf>

1. 急性性肺炎とは？

急性性肺炎は、肺臓に炎症を起こす病気です。お腹の上の部分に強い痛みを生じ、悪心、おう吐を伴います。抗てんかん薬、免疫抑制薬、抗原虫薬（トリコモナス症治療薬）などの医薬品の服用やアルコール過剰摂取などによって起こることもあります。お腹の痛みはのけぞると強くなり、かがむと弱くなります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「急に胃のあたりがひどく痛む」、「吐き気」、「おう吐」がみられ、医薬品を服用している場合には、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。



※ 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/>

※ 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健康被害について、医療費、医療手当、障害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

電話：0120-149-931（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. 定義と発生頻度

治療目的で投与された薬剤が原因で生じた肺炎は薬剤性肺炎（drug-induced pneumonitis）と呼ばれる。広義（薬物性障害）には自殺目的にて服用された薬剤および薬物、アルコール過剰による肺炎も含まれるが、後者はアルコール性肺炎として扱うのが一般的である。薬剤性肺炎は急性性肺炎としての臨床像を呈し、慢性肺炎への移行は見られない。その頻度は急性性肺炎全体の0.8%で男性0.5%、女性1.8%であった¹⁾。多くは軽症で予後は良好であるが、重症化し死亡する例もあり注意を要する。

2. 成因と発症機序

薬剤性肺炎の成因には①肺管閉塞、②腺房細胞障害、③機能不全細胞内輸送、があり、それぞれのメカニズムとして、①乳頭浮腫、胆石嵌頓（薬剤に伴う落下結石等）、乳頭括約筋不全やAOE阻害剤などによる肺管狭窄・閉塞、②直接の細胞障害もしくは代謝産物による生涯、ハルプロ酸などの薬剤毒性あるいは造影剤などの血管障害性による細胞内チモゼンやライソゾームハイドロラーゼによる細胞内外酵素の活性化、③抗レトロウイルス薬によるミトコンドリア障害性やエーストロゲンなどの代謝障害、アザチオプリンなどによる免疫性の細胞内酵素の活性化が考えられている²⁾。発症機序としては、薬剤固有の毒性と薬剤に対する患者側のアレルギー反応が考えられている³⁾。

3. 早期発見と早期対応のポイント

（1）副作用の好発時期（表1）

一般に薬剤固有の毒性による肺炎は短時間（24時間以内）に発症する。しかし、薬剤の毒性による肺炎発症の臨床事例はほとんどない。薬剤毒性が直接の原因ではないが、投与後短期に肺炎を発症した事例のある薬剤として、コデイン、アセトアミノフェン、エリスロマイシンがある。コデインによる肺炎はチャレンジテスト陽性で、投与1～3時間後に発症した3症例が報告されている⁴⁾。他の2剤は臨床適応量以上の高用量が投与されており、肺炎との因果関係も不明である。

一方、多くの薬剤性肺炎の発症機序として、薬物に対する患者側アレルギー反応が想定されている。肺炎の発症は投与後 1～6 週で、30 日以内に発症することが多い⁵⁾。また、再投与の場合、短期間 (1～3 日) で発症することもアレルギー機序を示唆する⁵⁾。肺炎との関連が確実な薬剤として、アザチオプリン、メルカプトプリン (6-MP)、メサラジン (5-ASA)、メトロニダゾールなどがある。

詳細は不明であるが、薬剤の代謝産物の蓄積と個体側の感受性が発症に関与する薬剤性肺炎があり、投与から発症まで数週間から数ヶ月、時には 1 年以上の期間を要する。再投与から発症まで期間も数週間から数ヶ月と長く、肺炎の原因検索に際し注意が必要である。比較的频率が高い薬剤としてバルプロ酸ナトリウムがある。

表 1. 薬剤性肺炎の発症機序

発症機序	頻度	用量依存性	投与から発症までの期間	再投与から発症までの期間	代表薬剤・薬物
薬物固有の毒性	低い	あり	多くは短期間	症までの期間	アルコール、エチオニン
投与された個体側の要因	高い	なし	1ヶ月以内	速やか	アザチオプリン、メルカプトプリン (6-MP)、メサラジン (5-ASA)、メトロニダゾール、フロセミド
薬剤の代謝産物に対する反応と考えられるもの	高い	なし	数週間～数ヶ月	数週間～数ヶ月	バルプロ酸ナトリウム、エストロゲン

(2) 患者側のリスク因子

薬剤性肺炎のリスク因子は子供、女性、高齢者とする報告⁶⁾もあるが、男女差、好発年齢はみられないとする報告もある⁵⁾。スウェーデンのケースコントロールスタディにおいて薬剤性肺炎を発症しやすい患者側のリスクとして有意差があった項目は、消化器系疾患の既往 (相対危険度: 1.5)、炎症性腸疾患 (同 3.4)、喫煙 (同 1.7)、特に一日 20 本以上の喫煙 (同 4.0)、1 週間に 420 g 以上のアルコール摂取 (同 4.1) であった⁷⁾。一般に、多くの薬剤を重複投与されることの多い症例、すなわち、高齢者、拒絶患者、難病患者では薬剤性肺炎の発症リスクが重積する可能性が高く、注意が必要である。例えば、5-ASA 製剤であるメサラジンは一般にスルファサラジンよりも副作用は低いと考えられているが、リウマチ患者や炎症性腸疾患では、肺炎を起こすリスクがスルファサラジンよりも 7 倍程度高くなる可能性が

報告されている⁸⁾。また、免疫調整剤であるアザチオプリンや 6-MP、メルカプトプリンなどにより誘発される肺炎は、クロール病患者のほかが潰瘍性大腸炎患者よりも、発症リスクは高くなる報告がある⁹⁾。その他、固有の薬剤に関連した患者側のリスクとして、コデインによる肺炎症例はすべて胆石症のため胆嚢が摘出されていた⁵⁾。胆嚢摘出のために胆管内圧が上昇しやすく、コデインによる十二指腸乳頭括約筋収縮作用と連関して肺炎が発症すると考えられている。我が国で多いヘイコバクターピロリ感染患者にメトロニダゾールを用いた除菌を行うと肺炎発症リスクが高くなる報告もある¹⁰⁾。肺炎発症との因果関係は不明であるが、想定される肺炎発症機序より、高トリグリセリド血症素因のある症例ではエストロゲンにより、副甲状腺機能亢進症、拒絶患者などの高カルシウム血症素因のある症例ではチアジド系利尿薬により肺炎が誘発される可能性がある。

(3) 投薬上のリスク因子

アルコールやエチオニン (動物実験における肺炎惹起物質) など、薬物固有の毒性による肺炎では投与量が多く投与期間が長いほど発症しやすいが (用量依存性)、上記のごく臨床的に因果関係の証明された薬剤はない。多くの薬剤性肺炎は薬剤に対する特異体質が原因であり、用量依存性はみられない。代謝産物の蓄積と過敏反応が原因とされるバルプロ酸ナトリウムの場合も用量依存性はなく、血中薬物濃度と肺炎発症との相関もみられない¹¹⁾。なお、バルプロ酸ナトリウムによる肺炎は同じ抗てんかん薬であるトピラマートの併用で増悪されるとの報告がある¹²⁾。また、異なる HMG-CoA 還元酵素阻害薬で肺炎を反復した症例があり¹³⁾、同じクラスの薬剤に共通して感受性を示し肺炎を発症する可能性が指摘されている。

(4) 患者もしくは家族等 (医療関係者) が早期に認識しうる症状
 典型例では、薬剤投与開始後ないし一定期間後に、通常の急性肺炎と同様に上腹部に急性腹痛発作と圧痛を認める。痛みは背部に放散することが多い。しかし、吐き気、嘔吐、軽度の腹痛などの一般的な薬剤性肺炎の消化管障害による自覚症状と類似して発症する例では、薬剤性肺炎の診断がつきにくい¹⁴⁾。
 また、通常のアレルギー反応でみられる発疹やリンパ節腫脹を伴うことはまれである¹⁵⁾。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

最新のシステマティックレビューでは、エビデンスレベルは低いもののハイルリスク症例における薬剤性肺炎の早期発見には、体外式腹部超音波検査(US)と酵素素のモニタリングが有用であるとされている¹⁶⁾。

一般的には薬剤服用中に強い腹痛を認めた場合は、血中あるいは尿中の酵素素を測定し、早期に診断する必要がある。その後、急性肺炎が疑われたら、US、CT あるいは MRI で肺に急性肺炎を示唆する所見があるかどうかを調べる必要がある¹⁷⁾。

化学療法などにおいて、薬剤性肺炎との関連性の強い薬剤を用いる時には、薬剤投与後から定期的に血中酵素素をチェックする事により、薬剤性肺炎の早期発見と早期治療の開始が可能となり、治療の中断を回避できる可能性がある。

2. 副作用の概要

薬剤による急性肺炎の症状、臨床経過は他の原因による急性肺炎と差異はない。一方、転帰に関しては薬剤中止により軽快しうるとが大きく異なる。多くは腹痛刺激症状を伴う上腹部痛を呈し、背部に放散することが多く、重症肺炎の報告例もある。機序については、すべてについて明らかになっていないわけではない。再発予防のためには、同一薬だけでなく、類似構造をもつ薬剤の投与は避けることが重要である。

薬剤性肺炎は他の成因の肺炎と同様の所見を呈し、詳細については、以下のとおりである。

(1) 自覚症状

上腹部の激痛発作で発症し、悪心、嘔吐を伴うことが多い。痛みは、背部に放散することが多い。腹痛は背臥位で増強し、前屈位で軽減するが、経口鎮痛薬では一般に軽減しにくい。

(2) 他覚症状

上腹部に圧痛を認めることが多いが、炎症が腹腔内に波及すると圧痛範囲の増大と腹膜炎のときに見られる腹膜炎刺激症状(腹壁の緊張が高まり板のように堅くなる筋性防御や腹壁を圧迫して急に手を離すと腹痛が著しくなる反跳痛など)の出現がみられる。炎症の波及により腸運動が減弱すると、腹部膨満や鼓腸がみられ、腸雑音が減弱ないし消失する。発熱や黄疸を伴うこともある。重症化して多臓

器障害を伴うと、ショック(収縮期血圧 80 mmHg 以下)、呼吸困難(人工呼吸器を必要とすることもある)、神経症状(中枢神経症状で意識障害を伴う)、出血傾向(消化管出血、腹腔内出血 (Grey Turner 徴候: 側腹部、Cullen 徴候: 臍周囲))や腎不全を呈することがある¹⁷⁾。

(3) 臨床検査値

血中あるいは尿中の酵素素の上昇を認める。最も普及され迅速に測定可能な血中アミラーゼを測定することが多いが、酵素異性の高いリパーゼや酵素アミラーゼの血中値の測定が望ましい。

急性肺炎と診断されたら、速やかに重症度を判定する¹⁷⁾ (表 2)

表 2. 急性肺炎の重症度判定基準 (厚生労働省平成 19 年度改訂)

予後因子	
1. BE $\leq$ -3mEq/Lまたはショック (収縮期血圧 $<$ 80mmHg)	
2. PaO ₂ $\leq$ 60mmHg (room air) または呼吸不全 (人工呼吸が必要)	
3. BUN $\geq$ 40mg/dl (またはCr $\geq$ 2.0mg/dl) または乏尿	
4. (輸液後) 一日尿量が400ml以下	
5. LDH $\geq$ 基準値上限の2倍	
6. 血小板数 $\leq$ 10万/mm ³	
7. Ca $\leq$ 7.5mg/dl	
8. CRP $\geq$ 15mg/dl	
9. SIRS診断基準における陽性項目数 $\geq$ 3	
9. 年齢 $\geq$ 70歳	
SIRS診断基準項目: (1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ あるいは $<36^{\circ}\text{C}$ (2) 脈拍 >90 回/分 (3) 呼吸数 >20 回/分あるいはPaO ₂ <32 torr (4) 白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ か $<4,000/\text{mm}^3$ または10%幼若球出現	
予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。 また、造影CT Grade $\geq$ 2であれば、スコアにかかわらず重症とする。	
(厚生労働省難治性肺炎疾患調査班)	

重症度判定基準の予後因子に認められる血中BEの低下、PaO₂の低下、BUNやクレアチニンの上昇、LDHの上昇、血小板数の低下、総カルシウム値の低下、CRPの上昇、白血球数の上昇ないし低下に加えて、肝・胆道系酵素の上昇や総ビリルビン値の上昇を認めることがある。

(4) 画像検査所見

急性肺炎が疑われる場合には、まず胸・腹部単純エックス線撮影

を行う。腹部単純エックス線では、イレウス像、左上腹部の局所的な小腸拡張像 (sentinel loop sign)、十二指腸ループの拡張・ガス貯留像、右側結腸の限局性ガス貯留像 (colon cut-off sign)、後腹膜ガス像などを認める。胸部単純エックス線所見としては、胸水貯留像、ARDS (acute respiratory distress syndrome)、肺炎像などがある。

急性膵炎が疑われる場合の腹部検査としては、まず US が施行される。腫大や膵周囲の炎症性変化を捉えることが可能であるが、腹痛や腸管内に貯留したガスにより情報が十分に得られないことがある。

腹部 CT は、消化管ガスや腹壁・腹腔内の脂肪組織の影響を受けることなく、客観的な局所画像を描写することが可能である。急性膵炎では、腫大、膵周囲の炎症性変化、液体貯留、胰実質の density の不均一化などを認める (図 1)。膵壊死の有無やその範囲、炎症の膵外への拡がりは重症度および予後と関連するため、膵壊死およびその範囲の正確な評価には腹部造影 CT 検査が有用である。

図 1. 急性膵炎例の造影 CT



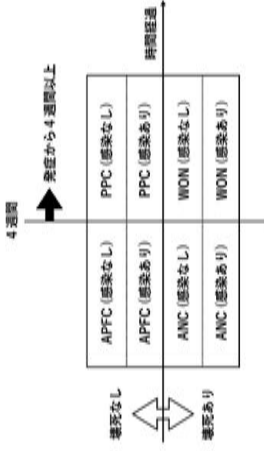
膵の軽度浮腫性変化と膵周囲浸出液を認める。胰実質は均一に造影されている。

(5) 病理所見と急性膵炎後局所合併症

通常の急性膵炎と同様に、初期の膵病変は間質性浮腫性膵炎と壊死性膵炎に分類される。間質性浮腫性膵炎では膵の間質の浮腫が主体で出血や壊死を認めないが、壊死性膵炎では胰実質に出血壊死を認める。膵周囲にはしばしば浸出液貯留を認める。近年、こうした急性膵炎に伴う局所合併症としての膵周囲液体貯留 (peripancreatic fluid collection: PFC) を発症からの経過時間と形態より以下の 4

カテゴリーに分類されている。(改訂アトランタ分類¹⁸⁾) すなわち 4 週間以内の壊死を伴わない急性膵周囲液体貯留 (acute peripancreatic fluid collection: APFC) と壊死を伴う急性液状化壊死 (acute necrotic collection: ANC) に、4 週間以降の壊死を伴わない膵仮性嚢胞 (pancreatic pseudocyst: PPC) と壊死を伴う被包化壊死 (walled-off necrosis: WON) に分類された。またこの 4 カテゴリーは感染の有無により 2 分割されるため、合計 8 個の診断 entity が定義されている (図 1)。また APFC はおよそその目安として 4 週間以降に仮性嚢胞に、ANC は 4 週間以降に WON となる。

図 2 改訂アトランタ分類における膵炎後貯留の分類



(6) 医薬品ごとの特徴
薬剤と膵炎との因果関係を示す 4 つの要件をふまえ、3 つのカテゴリーに分類する (表 3)。

表 3 薬剤を膵炎の原因とする要件と分類

①当該薬剤の投与中に膵炎を発症
②他に膵炎の原因がみられない
③薬剤の中止で膵炎が軽快 (dechallenge)
④薬剤の再投与で膵炎が再燃 (rechallenge)

1. 膵炎との関連が確実な薬剤 (definite association) : 上記の 4 つの要件をすべて満たす場合。
2. 膵炎との関連が疑われる薬剤 (probable association) : 上記の

- ①-③の要件は満たすが、薬剤の再投与で肺炎が再燃 (rechallenge) したエビデンスのない場合、あるいは複数の症例報告のある場合。
3. 肺炎との関連が不確かな薬剤 (possible association)：薬剤と肺炎発症との因果関係についてのエビデンスが不十分で、コンセンサスの得られていない場合。

これまで、肺炎誘発の可能性のある 100 種類以上の薬剤が報告されている^{5), 10) 20)}。このうち、表 3 に示した 4 つの要件をすべて満たす薬剤 (definite association) で我が国で販売されている代表的なものを表 4 に概説する。なお、Badalov⁶⁾ らは薬剤性肺炎を以下の 5 個のカテゴリーに分類した。

1. クラス Ia：一つの症例報告とチャレンジテスト陽性で他の肺炎の原因が除外されたもの
2. クラス Ib：少なくとも 1 つの症例報告がありチャレンジテスト陽性だが他の肺炎の原因が除外できないもの。
3. クラス II は少なくとも 4 つの症例報告と報告例の 75% の症例に対して薬剤の投与期間が矛盾しないもの。
4. クラス III は少なくとも 2 例の症例報告があるがチャレンジテストがないが、肺炎発症までの薬剤投与期間が合わないもの。
5. クラス IV はチャレンジテストを欠いた一つの症例報告があるもの。

表 4 肺炎に比較的関連していると考えられる薬剤（日本で発売中の薬剤のみ掲載）

薬効別	肺炎との関連が確実な薬剤 (definite association)	肺炎との関連が疑われる薬剤 (probable association)	肺炎との関連が不確かな薬剤 (possible association)
精神神経用薬	バルプロ酸ナトリウム (抗てんかん薬) コデイン (鎮痛性鎮咳薬)		カルバマゼピン (抗てんかん薬) エルゴタミン (片頭痛薬)
消化器官用薬	サラソスルファピリジン (SASP) メサラジン (5-ASA)	シメチジン (ヒスタミン H2 拮抗薬) ラニチジン (ヒスタミン H2 拮抗薬) オメプラゾール (PPI)	オクトレオチド (ソマトスタチンアナログ)
免疫抑制薬 / 抗悪性腫瘍薬	アザチオプリン メルカプトプリン (6-MP) レアスハスナギーゼ	シクロスポリン イマチニブ インフリキシマブ タクロリムス (FK506)	シスプラチン シタラビン (Ara-C)
ホルモン剤	エストロゲン		副腎皮質ステロイド薬
痛風治療薬	スリダク (NSAIDs)	サリチル酸 (NSAIDs)	アセトアミノフェン

抗リウマチ薬 非ステロイド性抗炎症薬 / 鎮痛解熱薬 脂質異常症治療薬	シンバスタチン プラバスタチン ベザフィブラート (フィブラート系薬) メトロニダゾール (抗トリコモナス薬) テトラサイクリン ペンタミジン (抗カリニ肺炎薬)	ロバスタチン アトルバスタチン アンピシリン イソニアジド (INH) 結核薬 コナス薬 チロキサール ベンタミジン (抗カリニ肺炎薬)	抗腫瘍 / 抗真菌薬 / 抗原虫薬 心血管系用薬	コルヒチン 金製剤 イントメタシン (NSAIDs) ケトプロフェン (NSAIDs) メフェナム酸 (NSAIDs) ピロキシカム (NSAIDs) フルバスタチン フェニチン プラバスタチン エリスロマイシン ロキソロマイシン リファンピリン (抗結核薬) アミオダロン (抗不整脈薬) エナラプリル (ACE 阻害薬) クロルタリドン (利尿薬) エタクリン酸 (利尿薬) メチルドパ サニルラジン (スタブジン) ジダノシン ラミブジン ベグイーターフェロン- α -2b カルシウム製剤
その他				

①抗てんかん薬
バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンによる薬剤性肺炎が報告されている。中でもバルプロ酸ナトリウムは報告例の最も多い薬剤である (表 5)。

表5 WHOに報告された薬剤性肺炎（1968-2001年）

バルプロ酸ナトリウム（抗てんかん薬）	534例
ジダノシン（抗HIV薬）	304例
メサラジン（5-ASA）（炎症性腸疾患治療薬）	201例
アザチオプリン（免疫抑制薬）	194例
エナラプリル（ACE阻害薬）	190例
サニルブジン（抗HIV薬）	167例
アトバルスタチン（HMG-CoA還元酵素阻害薬）	133例
シンバスタチン（HMG-CoA還元酵素阻害薬）	126例
カプトプリル（ACE阻害薬）	110例
シメチジン（ヒスタミンH ₂ 拮抗薬）	107例

大規模コントロールスタディにより、90日以内にバルプロ酸ナトリウムを使用した症例における肺炎の発症リスクは1.9、91日から1年以内に使用した症例では2.6と報告されている²¹⁾。また他の報告では1年間バルプロ酸ナトリウムを服用した患者の肺炎発症リスクは2.4であった²²⁾。一方、バルプロ酸ナトリウムの投与例における肺炎の発症は0.003-0.7%であり^{23,24)}、投与例における発症頻度はそれほど高くない。発症機序として薬剤の代謝産物に対する過敏反応が原因と推定されている²⁴⁾。バルプロ酸ナトリウム投与で副作用を示した症例ではglutathione peroxidaseとセレニウムが低下することが示されており²⁵⁾、抗酸化作用が低下した結果、フリーラジカルが直接降細胞膜を障害すると推察される²⁴⁾。また、ラット、マウス、犬を用いた毒性実験では、用量依存性に肺臓房細胞の空胞変性、間質への細胞浸潤、小葉の萎縮をきたすことが証明されている^{26,27)}。投与から発症までの期間が3〜6ヶ月、まれには1年以上と長く、肺炎の原因疾患に際し注意が必要である。再投与後の発症も3週から6ヶ月を要する。ただし、用量依存性はなく、血中薬剤濃度と肺炎発症との相関はない。バルプロ酸ナトリウムによる肺炎のほぼ半数は重症であり⁵⁾、壊死性肺炎²⁸⁾や死亡例⁵⁾の報告もある。

②炎症性腸疾患治療薬

サラソスルファピリジン（スルファサラジン：SASP）、メサラジン（5-ASA）の投与例で急性肺炎の報告がある^{5,19)}。治療に関係なく炎

症性腸疾患には肺炎の合併がみられるが、両薬剤ともチャレンジテスト陽性のエビデンスがあり、薬剤性肺炎の原因と考えられる。特にメサラジンによる肺炎の報告が多く¹⁹⁾、経口および注腸投与とも肺炎をきたす⁵⁾。投与から肺炎発症までの期間は30日以内のことが多い⁵⁾。単因子解析ではあるが90日以内にメサラジンの投与を受けた患者の肺炎発症リスクは9.0との報告もある²²⁾。

③抗潰瘍薬

ヒスタミンH₂拮抗薬、特にシメチジンによる急性肺炎の報告例が多いが、原因薬剤としての確証は得られていない⁵⁾。一方、オメプラゾールでチャレンジテスト陽性の報告例がある²⁹⁾。83歳、男性で、投与2ヶ月後に仮性嚥物を伴う肺炎を発症し、経過以後に再投与2日目で肺炎を再発している。しかし、胆嚢摘出の既往があり、肺炎の原因となる胆管結石の有無についての記載がなく、肺炎発症との因果関係は不明である。

大規模ケースコントロールスタディでの多変量解析の結果、急性肺炎の相対危険度はヒスタミンH₂拮抗薬で2.4、プロトンポンプインヒビターで2.1であった⁷⁾。一方、後ろ向きコホート研究による肺炎のリスクはラニチジンで1.3、シメチジンで2.1、オメプラゾールで1.1と明らかな因果関係を証明できなかった³⁰⁾。

④免疫抑制薬・抗悪性腫瘍薬

アザチオプリンはチャレンジテスト陽性の報告例が最も多い薬剤である。また、メルカプトプリン（6-MP）にもチャレンジテスト陽性の報告がある。薬剤に対する過敏反応が原因で、投与後、数週内に肺炎を発症する。急性肺炎の臨床像は軽症であることが多い。

白血病治療薬であるレアスパラギナーゼ投与例で急性肺炎の合併が報告されている。レアスパラギナーゼは細胞内での蛋白合成を阻害し、肺臓房細胞障害をきたす。投与例の8〜18%に肺炎を合併し、死亡率も1.8〜4.6%と高い。倫理上の問題によりチャレンジテストの報告はないが、高い肺炎の合併率より薬剤性肺炎の原因薬剤と考えられる。

イマチニブシメル酸塩を投与された消化管間葉系腫瘍74例中1例（1.4%）、血液系腫瘍80例中2例（3%）に急性肺炎がみられたとの報告がある。また、潰瘍性大腸炎症例においてシクロスポリンによる重症急性肺炎の報告³¹⁾、移植症例においてタクロリムス（FK506）による急性肺炎の複数の報告がある³²⁾。タクロリムスについては関

節リウマチにおける大規模調査 (n=896) で肺炎は 2 例 (0.2%) に見られた³³⁾。関節リウマチやクローン病に対しインフリキシマブ(遺伝子組換え)を使用し急性肺炎を来した症例も報告されている。これらの薬剤はチャレンジテストのエビデンスに乏しく、適応となる疾患に対し多くの薬剤が使用されていることより、当該薬剤と肺炎発症との因果関係は不明である。

⑤ステロイド薬

ステロイド薬は古くより肺炎の原因薬剤として報告されてきた³⁴⁾。チャレンジテスト陽性の報告も 2 例ある^{29,30)}。投与量の増加に従い肺炎の濃縮や肺管上皮の増殖が起こり、相対的な肺管閉塞機転が生じた結果、肺炎が発症すると考えられている^{36,37)}。しかし、ステロイド薬は臨床的に重要な疾患に対し他剤との併用で用いられるため、基礎疾患や併用薬剤の関与が否定できないことが多い³⁸⁾。ステロイド誘発肺炎の動物実験も報告されているが³⁹⁾、再現性に問題がある。また、急性肺炎に対しステロイド薬が奏効するという逆説的な報告もあり⁴⁰⁾、現在ではステロイド薬と肺炎発症との関連については否定的な意見が多い。

⑥エストロゲン

エストロゲンは素因のある個体において高トリグリセリド血症を誘発し、急性肺炎を発症する。高トリグリセリド血症による肺炎発症機序として、凝集した血清脂質粒子による肺臓の血管塞栓→肺リパーゼによるカイロミクロンの分解→大量の脂肪酸の遊離→肺臓房細胞の破壊が想定されている。なお、高トリグリセリド血症では測定系への干渉により、アミラーゼ値が上昇しないことがあり注意を要する。

⑦脂質異常症治療薬

多くの HMG-CoA 還元酵素阻害薬において薬剤性肺炎の報告がある。詳細な報告例は少ないが、シンバスタチン、プラバスタチンではチャレンジテストの陽性例も確認されている^{41,42)}。その他、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチンなど、すべての HMG-CoA 還元酵素阻害薬で肺炎の報告がみられる^{13,42)}。アトルバスタチン投与後に発症した肺炎の軽快後、ロスバスタチン投与により肺炎を再発した症例が報告されており¹³⁾、HMG-CoA 還元酵素阻害薬に共通して感受性を示し肺炎を誘発する可能性が呈示されている。投与から

発症までの期間は 2~8 ヶ月と比較的長い症例が多いが^{41,42)}、4~7 日と短期間で肺炎を発症した症例もある^{41,43)}。多くは軽症の肺炎で終息するが、死亡例の報告もある⁴¹⁾。一方、フィブラート系の薬剤の中では、ベザフィブラートの投与により 3 度肺炎を繰り返した症例が報告されている⁴⁴⁾。

⑧利尿薬

古くよりチアジド系薬剤、フロセミド投与例における急性肺炎の報告があるが、肺炎発症との因果関係について確証はない。チアジド系薬剤はカルシウムの再吸収促進により高カルシウム血症をきたし、肺炎を発症すると考えられている。

⑨ACE 阻害薬

WHO の集計では ACE 阻害薬による急性肺炎の報告が多いが(表 5)、チャレンジテストにより因果関係を確認した報告はない。エナラプリルでは肺臓の血管性浮腫を誘発する可能性が指摘されているが、肺炎発症機序も不明である。

⑩抗 HIV 薬

HIV 罹患患者数の増加に伴い、日本でも 2000 年以降 HIV 治療による肺炎の報告が相次ぎ、過去 10 年間の薬剤性肺炎の報告件数の上位 10 薬剤中 4 薬剤を占めている。抗 HIV 薬であるジダノシンで治療された HIV 陽性患者の 3~23% に急性肺炎を発症する。肺炎発症は用量依存性で、多くはチャレンジテスト陽性である。また、ジダノシンとサニルブジン(海外ではスタブジン)の併用で肺炎発症のリスクが増加することが報告されている⁴⁵⁾。なお、大規模な症例対照研究では、上記の 2 剤以外、特に新しい HIV 治療薬と肺炎との関連は認められていない⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

B 型肝炎においてラミブジンによる急性肺炎の報告があり、チャレンジテスト陽性例もある⁴⁹⁾。また、G 型肝炎に対し投与されたインターフェロン- α あるいはペグインターフェロン- $\alpha 2b$ による急性肺炎が 13 例報告されており、このうちの 2 例はチャレンジテスト陽性である^{18,50)}。なお、インターフェロン製剤と併用されることの多いリバビリンと肺炎の関連は否定的である。

⑪コデイン

胆嚢摘出後の症例でコデイン投与 1~3 時間後に発症した肺炎の 4

例が報告されている⁴⁾。このうち3例はチャレンジテスト陽性である。コデインは十二指腸乳頭膵筋の急峻（投与後5分以内）で一過性（約2時間）の収縮を誘発することより、投与後の腸管内圧の上昇が降炎発症機序として想定されている⁴⁾。

(8) 副作用発現頻度（表6）

個々の副作用報告は独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に掲載されている。最近10年間（2009年度～2018年度）において、我が国で報告された薬剤によると考えられる急性降炎・降炎・壊死性降炎・再発性降炎・浮腫性降炎・虚血性降炎の報告2384例のうち10例以上の報告のあった比較的频率の多い薬剤の一覧を表6に示す。この中で最も多い報告がシタグリプチン（DPP-4阻害薬）である。近年インクレチン関連薬（GLP-1アナログ製剤やDPP-4阻害薬）が急性降炎の原因となるとする報告があり⁵¹⁾、我が国のデータベースもそれを支持するものである⁵²⁾が、リラグルチド（GLP-1アナログ製剤）は国際的大規模多施設試験^{53) 54)}では否定されている。

表6 過去10年間（2009年～2018年）に我が国で報告された薬剤性降炎*の原
因薬剤別の頻度（n=10例以上）

※独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ
（<http://www.info.pmda.go.jp/>）より。

薬剤	症例数	薬剤	症例数
シタグリプチン/グルメチン水和物	153	シタグリプチン	16
メサラジン	148	ドネペジル塩酸塩	16
レオアムネバキマゼ	119	メチルプレドニゾン/コハク酸エステルナトリウム	16
ソラフェニブ/トシル塩塩	94	メトトレキサート	16
アザチオプリン	87	オランザピン	15
バルプロ酸ナトリウム	82	セフィチニブ	15
ピルダグリブチン	75	サラゾルフアピリジン	15
アログリアプチン/塩化ナトリウム水和物	65	アネリグリアプチン/塩化ナトリウム水和物	15
アレドニゾン	63	レナリドミド水和物	15
シクロスポリン	57	イピリムマブ（遺伝子組換え）	14
ベグイナグルチド（遺伝子組換え）	43	ヒタキセル水和物	14
アザグラチン（遺伝子組換え）	43	アダリムマブ（遺伝子組換え）	13
イブラグリブチン（遺伝子組換え）	43	イブラグリブチン（遺伝子組換え）	13
プロボフエール	43	プロボフエール	13
インフリキシマブ（遺伝子組換え）	42	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	12
シクロスポリン	40	シクロスポリン	12
ニボルマブ（遺伝子組換え）	36	ニボルマブ（遺伝子組換え）	12
シベチグマブ	34	シベチグマブ	11
リナグリブチン	32	リナグリブチン	11
スニチニブ/リン酸塩	27	スニチニブ/リン酸塩	11
セフトリアキソン/ナトリウム水和物	25	セフトリアキソン/ナトリウム水和物	11
ダクロリムスス水和物	25	ダクロリムスス水和物	11
アラグリセル	25	アラグリセル	11
リラグルチド（遺伝子組換え）	25	リラグルチド（遺伝子組換え）	11
デガフルール・ギメラン・オナラシカルリウム配合剤	22	デガフルール・ギメラン・オナラシカルリウム配合剤	11
イマチニブ/メチル塩	20	イマチニブ/メチル塩	10
トシリズマブ（遺伝子組換え）	19	トシリズマブ（遺伝子組換え）	10
ロスタタチン/ナトリウム水和物	18	ロスタタチン/ナトリウム水和物	10
カルバマゼピン	18	カルバマゼピン	10
ガムシタビン塩酸塩	18	ガムシタビン塩酸塩	10
ボナチニブ塩酸塩	17	ボナチニブ塩酸塩	10
ミコフェノール酸・モフェチル	17	ミコフェノール酸・モフェチル	10
*急性降炎・降炎・再発性降炎・浮腫性降炎・虚血性降炎			

3. 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤性降炎は基礎疾患との関係もあり、多剤併用例が多く、特定の薬剤との因果関係の立証は難しいことが多い。また、薬剤性降炎では、その発症頻度が低いこと、さらに発症機序、用量などとの関

係が十分に解明されていないことが多く、診断確定はしばしば困難である。

表 3^{38), 55)}の 4 項目を満たせば当該薬剤による肺炎と診断する。表 3、①～③の 3 項目を満たすが、チャレンジテストが未施行な場合は、因果関係を確定する (definit) に至らず疑われる薬剤と位置づける^{38), 55)}。しかし、薬剤投与から肺炎発症までの期間が文献上一定している薬剤の投与において、それに合致する期間後に肺炎が発症した場合、薬剤性肺炎の可能性が高くなる⁵⁶⁻⁶⁰⁾。偶然的再投与を除き、肺炎を惹起した疑いのある薬剤を再投与することは、倫理上問題がある。基礎疾患に代替する薬剤がない場合は、十分なインフォームド・コンセントを取得した上で、薬剤を再投与して嚴重な経過観察を行うことが大切である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

急性肺炎の診断に関しては、急性腹症として発症することが多いので、消化管穿孔、汎発性腹膜炎、急性胆嚢炎、急性上腸管膜動脈閉塞症、絞扼性イレウスなどの消化器疾患および急性心筋梗塞（特に下壁梗塞）や解離性大動脈瘤などの循環器疾患との鑑別が必要である。血中肝酵素の測定と US、CT などの画像診断が鑑別に有用であるが、血中アミラーゼの上昇は穿孔性腹膜炎や絞扼性イレウスでも上昇する一方、急性肺炎でも測定時に上昇しない例があるので注意が必要である。腹痛が軽度で、吐き気、嘔吐などの自覚症状のみの例では、一般的な薬剤性の消化管障害の症状と類似し、薬剤性肺炎の診断がつきにくい。

薬剤性肺炎と診断するには、肺炎の他の成因を除外することが重要である。一般に急性肺炎の成因としては、アルコール性が最も多く、胆石性、特発性が続く。その他まれな成因として、内視鏡的胆管造影後、ムンプスウイルス感染、高カルシウム血症、高脂血症などがある。まず、経過、血液検査所見、画像診断などにより、急性肺炎の成因として頻度の高いアルコール性肺炎と胆石性肺炎を否定し、次に薬剤の内服状況と症状発現との関係を中心とする十分な病歴・薬歴聴取が必要となる。

5. 治療¹⁷⁾

(1) 治療の原則

まず、肺炎を発症しうる薬剤の投与を直ちに中止する。急性肺炎

炎と診断したら、まず重症度を判定し、重症度に応じた治療を行う。十分な量の輸液を行い、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量などを経時的に観察しながら病態に応じた治療を行う¹⁷⁾。重症度判定は厚生労働省の基準（表 1）を用いて行うが、発症時に軽症でも急激に重症化することがあるので、特に発症後 48 時間以内は重症度判定を繰り返す必要がある¹⁷⁾。

a) モニタリング

急性肺炎においては有効循環血漿量が著しく減少しているので、循環動態を評価して適切な量の輸液を行う必要がある。そのためには経時的にモニタリングを行う必要がある。モニタリングには意識状態、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量、酸素飽和度を測定する。その他に、体温（末梢温）、胸部レントゲンでの心胸郭比 (CTR) 計測、血液ガス分析（特に代謝性アシドーシスの有無と程度）、電解質、ヘマトクリット値などを指標にする。

輸液の最も重要な目標は循環動態の安定であり、それは血圧、脈拍数の維持と適正な尿量の確保である。適切な循環血漿量や血圧は尿量と密接に関連しており、尿量が最低でも 0.5～1 mL/kg/時間を確保するべきである。

十分な初期輸液にもかかわらず、循環動態の不安定性、特に意識状態の悪化、代謝性アシドーシスの出現や増悪が認められれば、中心静脈圧 (CVP) や肺動脈カテーテルモニタリングなどさらなる循環動態の評価や臓管の循環不全など他要因の検討が必要で、高次医療機関への転送を考慮すべきである¹⁷⁾。

b) 輸液

初期には細胞外液（乳酸リンゲル液など）を末梢輸液ルートから行う。中等症以上では中心静脈ルートの確保が望ましい。ショックまたは脱水状態の場合には、短時間の急速輸液（150～600 mL/h）を行うが、過剰輸液とならないように十分に注意する。なお、平均動脈圧^{*}65 mmHg 以上と尿量 0.5 mL/kg/h 以上が確保されたら急速輸液を終了し輸液速度を下げる。脱水状態でない場合には、十分な輸液（130～150 mL/h）とともにモニタリングを厳重に行う。

*平均動脈圧=拡張期血圧+ (収縮期血圧-拡張期血圧)/3

c) 鎮痛薬

急性肺炎における疼痛は激しく持続的であり、必要に応じて持続

鎮痛剤投与による十分なコントロールが必要である。

d) 蛋白分解酵素阻害薬

これまでガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ウリナスタチンなどの蛋白分解酵素阻害薬が、急性肺炎の治療として用いられて来たが、これらの経静脈的投与による生命予後や合併症発生に対する明らかな改善効果は証明されていない。なお、重症例に対する大量持続点滴静注の効果についてはさらなる検討が必要とされている¹²⁾。

e) 抗菌薬

軽症例に対しては感染性合併症の発生率・死亡率は低く、予防的抗菌薬の必要ないが、重症例や壊死性肺炎に対する予防的抗菌薬投与は、発症早期（発症後 72 時間以内）の投与により生命予後を改善できる可能性がある。

f) 経腸栄養

重症例においては、栄養補給経路としての意味以上に感染予防策としての意義が重要であるが、腸管合併症のない重症例に適応があり実施が望まれている。開始時期は早期の開始は合併症発生率を低下させ生存率向上に寄与するため、48 時間以内に開始することが望ましい。

g) CHF/CHDF

十分な初期輸液にもかかわらず、循環動態が安定せず、利尿が得られない重症例は腹部コンパートメント症候群合併例に対しては CHF/CHDF (continuous hemofiltration/continuous hemodiaffiltration) の導入を考慮すべきである。

h) 肺炎後局所合併症に対する治療

有症状例や感染性 PFC に対してはドレナージによる治療を行う。ドレナージ法としては超音波内視鏡ガイド下ドレナージ、経皮的ドレナージ、外科的ドレナージがあるがより低侵襲な超音波内視鏡ガイド下ドレナージが普及している。特に壊死組織成分が多い感染性 WON 症例でドレナージのみで改善しない症例に対しては、ドレナージルーートを介したネクロセクトミー（壊死物質除去術）が行われる。

(2) 転帰

薬剤性肺炎の転帰は、死亡例がなく比較的経過良好であるとする報告^{38,39)}がある。しかしながら、文献による 47 例の集計で死亡例が 4 例 (9%) であったとする報告⁶⁰⁾や文献による 34 例の集計で死亡例が 5 例 (15%) であり死亡率が高かったとする報告⁴¹⁾がある。転帰に差が認められるのは、原因となる薬剤によって異なるのか、急性肺炎自体の重症度によるものかは不明である。

薬剤の再投与により急性肺炎が再発することが多いので⁶¹⁾、チャレンジテストは協力避けるべきである。

6. 典型症例

【症例 1】30 歳代、女性⁶²⁾

患者は 1 年前に両肩、両膝痛を自覚し、関節リウマチと診断され通院していたところ、発熱 (38.5 度)、下痢、嘔吐が出現し、3 日後には上腹部痛、背部痛も認めためて入院となった。6 ヶ月前からジクロフェナクナトリウム 75mg/日とソファアルコン 150mg/日を、12 日前からミゾリビン 300mg/日が投与されていた。

血液検査では、白血球数 10,300/ μ L、Hb 10.7g/dL、CRP 25.1mg/dL、BUN 40mg/dL、アミラーゼ 321 IU/L、リパーゼ 1,412 IU/L と酵素の著明な上昇を認めためて、急性肺炎と診断された。腹部超音波検査、GT では腫大を認めなかったことから、重症度は Stage 0 軽症急性肺炎と判断し、服薬中の薬剤を中止し、ウリナスタチンを投与したところ、自覚症状は改善し、酵素も徐々に低下した。入院 23 病日頃から関節痛が増強したために、自己判断でミゾリビン、ソファアルコンを 2 日間服用したところ、36 時間後から入院時と同じ症状が出現し、アミラーゼ値は 1,311 IU/L と急激に上昇した。薬剤の中止とウリナスタチンの再投与にて自覚症状の消失と、酵素の改善が得られた。ソファアルコンは 6 ヶ月前から投与されていたこと、ミゾリビンは投与開始後 12 日目の発症であり、薬剤性肺炎の報告があるアザチオプリンと類似性のある薬剤であることから、ミゾリビンが原因の薬剤性肺炎と考えられた。

【症例 2】30 歳代、女性⁶³⁾

患者は同性同一性障害にて両側乳房切除の既往があり、4 年以上 250mg/週でテストステロンを投与されていた。時に自然軽快する軽い腰痛と腰部痛を認めていたが、ある日の早朝から腰部膨満感があ

り、その後、急激に腹痛、腰背部痛、嘔吐が出現したために、緊急入院となった。白血球数 16,000/ μ L と上昇し、血清アミラーゼ値 755 IU/L、エラスターゼ値 1,631ng/dL、リパーゼ値 2,060U/L と腫瘍素が著明に上昇していた。CTにて脾全体の腫大と脾周囲(腹腔内、前腎傍腔)の滲出液を認め、CT GradeⅢと診断された。軽症急性脾炎(重症度スコア 0 点)と診断され、脾動脈に留置したカテーテルからナファモスタットメシル酸塩 200mg/日、メロペネム 1g (力価)/日の持続動注を開始した。

1 週間の持続動注のあとナファモスタットメシル酸塩 200mg/日で持続点滴を行っていたが、4 週間後に 38℃以上の発熱と腹痛が増悪し、腹腔内膿瘍を合併した。白血球数 21,500/ μ L、ヘマトクリット 39.6%、BUN9.5mg/dL、Ca 8.8mg/dL、空腹時血糖 127mg/dL であった。また、SIRS 診断基準 3 項目陽性(発熱 38℃以上、呼吸回数 24 回/分、脈拍数 114 回/分)であった。さらに画像所見として CT GradeⅣであったことから、重症度スコア 5 点 Stage2 重症急性脾炎(重症Ⅰ)と診断された。膿瘍治療として経皮的ドレナージを行ったが、排膿は困難であり、外科的ドレナージ術を実施したところ、軽快して術後 43 日目に退院となった。

テストステロンの投与を選けるように指導していたにもかかわらず、退院 6 ヶ月後に 2 週間隔で 2 回投与されたために急性脾炎を再発し、再入院となった。今回は、保存的治療にて重症化せずに軽快し退院となった。

7. その他、早期発見、早期対応に必要な事項

薬剤性脾炎はいつたん発症すると死に至ることもある重篤な副作用であることから、早期に診断し治療を開始する必要がある。

脾炎を惹起する薬剤の中に抗がん剤が多く含まれることから、急性白血病に上昇した症例に対して蛋白分解酵素阻害薬を投与すること、治療効果に期待できたという報告⁶⁴⁾がある。また、再発するこ

とが多いことから、原疾患の治療のために再投与が避けられない場

合には、脾炎の治療を行ないながら投与することも考慮される。

8. 引用文献、参考資料

1. 濱田 聖, 正 宗淳, 菊川和宏, ほか, 急性脾炎, 重症急性脾炎の全
国調査, 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 難
治性脾疾患に関する調査研究班 平成 25 年度分担研究報告書,
51-56, 2014
2. Hung WY, Abreu Lanfranco O. Contemporary review of drug-induced
pancreatitis: a different perspective. World J
Gastrointestinal Pathophysiol 2014;5:405-15.
3. Zheng J, Yang QJ, Dang FT, Yang J. Drug-induced pancreatitis:
An update. Arab J Gastroenterol 2019;20:183-8.
4. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, et al. A new source of drug-induced acute
pancreatitis: codeine. Am J Gastroenterol. 2000;95:3295-8.
5. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, et al. Drug-induced acute
pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol.
2007;5:648-61.
6. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence,
management and prevention. Drug Saf 31: 823-37, 2008
7. Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, et al. A Swedish case-control
network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. Eur
J Clin Pharmacol 2002;58:275-283.
8. Ransford RAJ, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious
adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse
reaction reports to the Committee on Safety of Medicine. Gut
2002;51:536-539
9. Bermejo F, Lopez-Santoman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in
inflammatory bowel disease, with special reference to
azathioprine-induced pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther
2008;28:623-628
10. Moergaard M, Ratanajamit C, Jacobsen J, et al. Metronidazole and risk
of acute pancreatitis: a population-based case-control study. Aliment
Pharmacol Ther 2005;21:415-420
11. Asconapé JJ, Penry JK, Dreifuss FE, et al. Valproate-associated
pancreatitis. Epilepsia. 1993;34:177-83.
12. Longin E, Teich M, Koelfen W, et al. Topiramate enhances the risk of
valproate-associated side effects in three children. Epilepsia
2002;43:451-454.
13. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent Acute Pancreatitis Possibly
Induced by Atorvastatin and Rosuvastatin. Is Statin Induced
Pancreatitis a Class Effect? JOP 2004;5: 502-504.

14. 日本病院薬剤師会. 薬剤性膵炎. 重大な副作用回避のための服薬指導情報集. じほう、東京、2007年、p129-131
15. Steinberg WM. Acute drug and toxin induced pancreatitis. Hospital Practice 1985;15:95-102
16. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, et al. Methods for the early detection of drug-induced pancreatitis: a systematic review of the literature. BMJ Open 2019;9:e027451
17. 急性膵炎の診療ガイドライン 2015 改訂作成出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 第4版. 金原出版、東京、2015年
18. Banks PA, Bollen TI, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-111.
19. Trivedi CD. Drug-induced pancreatitis. An update. J Clin Gastroenterol 2005;39:709-716.
20. Simons-Linares CR, Elkhoully NA, Salazar MJ. Drug-induced acute pancreatitis in adults An Update. Pancreas 2019;48:1263-73.
21. Nogaard M, Jacobsen J, Ratanajamit C, et al. Valproic acid and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. Am J Ther 2006;13:113-117
22. Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJ. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:887-893.
23. Pellook JM, Wilder BJ, Deaton R, et al. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. Epilepsia. 2002;43:1421-1424.
24. Gerstner T, Busing D, Bell N, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. J Gastroenterol. 2007;42:39-48.
25. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, et al. Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. Neuropediatrics 1998;29:195-201.
26. Walker RM, Smith GS, Barsom NJ, et al. Preclinical toxicology of the anticonvulsant calcium valproate. Toxicology. 1990;63:137-55.
27. Fecik SE, Stoner SC, Raphael J, et al. Recurrent acute pancreatitis associated with valproic acid use for mood stabilization. 1: J Clin Psychopharmacol. 1999;19:483-484.
28. Connor DF. Severe acute necrotising pancreatitis caused by sodium valproate: a case report. Crit Care Resusc. 1999;1366-1367.
29. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, et al. Acute pancreatitis associated with omeprazole. Int J Clin Pharmacol Ther. 2005;43:558-561
30. Eland JA, Alvarez CH, Stricker BH, et al. The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:473-478.
31. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(10):1112-6.
32. Sastry J, Young S, Shaw PJ. Acute pancreatitis due to tacrolimus in a case of allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;33(8):867-8.
33. Yocum DE, Furst DE, Bensen WG, Burch FX, Borton MA, Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD, Wisemandle W, Mekki OA; Tacrolimus RA Study Group. Safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis: long-term experience. Rheumatology (Oxford). 2004;43(8):992-9.
34. Wilimink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. Drug Saf 1996;14:406-423
35. Levine RA, McGuire RF. Corticosteroid-induced pancreatitis: a case report demonstrating recurrence with rechallenging. Am J Gastroenterol. 1988;83:1161-1164.
36. Khanna S, Kumar A. Acute pancreatitis due to hydrocortisone in a patient with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:1110-1111
37. Nelp WB. Acute pancreatitis associated with steroid therapy. Arch Intern Med. 1961;108:702-710.
38. Kimura T, Zuidema GD, Cameron JL. Steroid administration and acute pancreatitis: studies with an isolated, perfused canine pancreas. Surgery. 1979;85:520-524.
39. Steinberg WM, Lewis JH. Steroid-induced pancreatitis: does it really exist? Gastroenterology. 1981;81:799-808
40. Stumpf HH, Wilens SL, Somoza C. Pancreatic lesions and peripancreatic fat necrosis in cortisone-treated rabbits. Gastroenterol 1980;78:813-820.
41. Anderson V, Sonne J, Anderson M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:517-521.
42. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, et al. Acute pancreatitis due to pravastatin therapy. JOP 2003;4:129-132
43. Tsigrelis C, Pichumoni GS, Pravastatin. A potential cause for acute pancreatitis. W J Gastroenterol 2006;12:7055-7057.
44. Gang N, Langevitz P, Livneh A. Relapsing acute pancreatitis induced by re-exposure to the cholesterol lowering agent bezafibrate. Am J Gastroenterol 1999;94:3626-3628.
45. Reiser RB, Murphy RL, Redfield RR, Parker RA. Incidence of pancreatitis

- in HIV-1-infected individuals enrolled in 20 adult AIDS clinical trials group studies: lessons learned. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Jun 1;39(2):159-66.
46. Riedel DJ, Gebo KA, Moore RD, Lucas GM. A ten-year analysis of the incidence and risk factors for acute pancreatitis requiring hospitalization in an urban HIV clinical cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Feb;22(2):113-21.
 47. Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, Viard JP, Staszewski S, Panos G, Staub T, Blaxhult A, Vetter N, Lundgren JD. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS*. 2008 Jan 2;22(1):47-56.
 48. Manfredi R, Calza L. HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. *Int J STD AIDS*. 2008;19(2):99-105.
 49. Soylu AR, Dokmeci G, Tezel A, Cakir B, Umit H, Karahan N, Anuca H. Lamivudine-induced acute pancreatitis in a patient with decompensated Hbv-related chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Feb;38(2):134.
 50. Ozdogan O, Tahan V, Cincin A, Imeryuz N, Tozun N. Acute pancreatitis associated with the use of peginterferon. *Pancreas*. 2007 May;34(4):485-7.
 51. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, vpancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1 based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
 52. Niinomi I, Hosohata , Oyama S, et al. Pharmacovigilance assessment off drug-induced acute pancreatitis using a spontaneous reporting database. *Int J Toxicol* 2019;38:487-92.
 53. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from Leader randomized trial. *Diabetes Care* 2017;40:966-72.
 54. Azoulay L, Filion B, Platt RW, et al. Association between incretin-based drugs and ris of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016;176:1464-73.
 55. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:23-38.
 56. 西森 功, 大西三郎. 薬剤性膵炎. 小俣政男, 千葉勉監修. 専門医のための消化器病学, 医学書院, 東京, 2005 年, 608-612.
 57. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-basen review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:648-661.
 58. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37: 565-567.
 59. Chaudhari S, Park J, Anand BS, et al. Acute pancreatitis associated with interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Digestive Diseases and Sciences* 2004;429: 1000-1006.
 60. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MOCM, et al. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in the Netherlands. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2417-2422.
 61. Kanbay M, Korkmaz M, Yilmaz U, et al. Acute pancreatitis due to ramipril therapy. *Postgrad Med J* 2004;80: 617-618.
 62. 湯堂仁大, 長谷川 裕, 高田俊之, 他. ミゾリビンによると思われる薬剤性膵炎を来した慢性膵臓リウマチの1例 リウマチ 1997;37:564-567.
 63. 山本紀彦, 本多正彦, 西原政好, 他. テレストスロンにて重症急性膵炎を発症した性同一性障害の1例 日本腹部救急医学会雑誌 2006;26:53-57.
 64. 森生範雄, 川口祐司, 高月 清. 急性白血症治療時の薬剤性膵炎に対する Ulinastatin (MiraclidTM) の早期治療効果 臨牀と研究 1991;68 : 576-580.

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）

○は注意事項

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のうち、報告の多い指定原因医薬品（原則として上位 10 位）を列記したもの。

注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。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。また、複数の報告があった場合には、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたりないことに留意。

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. 21.1 に収載されている用語（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)	急性肺炎	メサラジン	21
		レーアスバラギナーゼ	16
		ゴリムマブ（遺伝子組換え）	16
		ダラツムマブ（遺伝子組換え）	10
		デュラグルチド（遺伝子組換え）	7
		サラソスルファピリジン	6
		タクロリムス水和物	6
		レバミピド	6
		アザチオプリン	5
		アセトアミノフェン	5
		プレドニゾン	5
		ベムプロロリスマブ（遺伝子組換え）	5
		その他	132
		合 計	
2017年度 (2020 年 4 月集計)	肺炎	メサラジン	11
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	7
		アザチオプリン	5
		ビルダグリブチン	5
		ベムプロロリスマブ（遺伝子組換え）	5
		タクロリムス水和物	4
		プレドニゾン	4
		ボナチニブ塩酸塩	4
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	3
		その他	69
		合 計	

2018年度 (2020 年 4 月集計)	急性肺炎	バルプロ酸ナトリウム プレドニゾン シタグリブチンリン酸塩水和物 メサラジン ニボルマブ（遺伝子組換え） アログリブチン安息香酸塩 レーアスバラギナーゼ アザチオプリン デュラグルチド（遺伝子組換え） ベムプロロリスマブ（遺伝子組換え） メトトレキサート レンバチニブメシル酸塩 その他	15 11 9 9 8 6 5 5 5 5 5 5 131 219
2018年度 (2020 年 4 月集計)	肺炎	メサラジン ベムプロロリスマブ（遺伝子組換え） アザチオプリン バソバニブ塩酸塩 ニボルマブ（遺伝子組換え） レベチラセタム ソラフェニブトシル酸塩 レンバチニブメシル酸塩 セリチニブ タクロリムス水和物 テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 デュラグルチド（遺伝子組換え） ビルダグリブチン・メトホルミン塩 酸塩配合剤 ボナチニブ塩酸塩 レナリドミド水和物 その他	11 9 8 8 5 5 4 4 3 3 3 3 3 3 109 184

※ 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 医薬品規制調和国际会議 (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、医学的状態等) 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、薬徳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。

下記に PT (基本語) の「急性膵炎」とそれにリンクする LLT (下層語) 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 (SMO) では、「急性膵炎 (SMO)」があり、これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
OPT：基本語 (Preferred Term) 急性膵炎	Pancreatitis acute
OLLT：下層語 (Lowest Level Term) 慢性膵炎の急性増悪	Pancreatitis acute on chronic

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 に収載されている用語 (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～令和元年度	膵炎	その他の消化器官用薬(239)	1
	急性膵炎	その他の消化器官用薬(239)	6
令和 2 年 8 月集計)		主としてこれに作用するもの(617)	6
		副腎ホルモン剤(245)	4
		消化性潰瘍用剤(232)	3
		糖尿病用剤(396)	2
		その他	9
		合計	30

※ 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/adl-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、薬局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）救済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。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の 7 種類があります。

○給付の種類と請求期限

・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから 5 年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から 5 年以内。

・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で 1 級・2 級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から 5 年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから 2 年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)

令和3年度 医薬品情報 索引

主な製品名（成分）、解説、参考、数字は号数、（ ）内の数字はページ数

◆最近の添付文書改訂とその理由

COVID-19ワクチンモデルナ筋注（現「スパイク ボックス筋注」）	2(6), 3(4), 4(4)
GSプラスターC「ユートク」	1(7)
MS温シップ「タイホウ」	1(7)
MS冷シップ「タイホウ」	1(7)
PL配合顆粒・幼児用PL配合顆粒	1(7)
SG配合顆粒	1(7)
アクトネル錠	2(4)
アスピリン「ケンエー」	1(4)
アスピリン「ヨシダ」	1(4)
「純生」アスピリン	1(9)
アドフィードパップ	1(9)
アラグリオ顆粒剤分包	5(8)
アラベル内用剤	5(8)
イスキア配合錠 A330	1(5)
イドメシンコーワゲル・コーワゾル・コーワクリー ム・コーワパップ	1(8)
イブプロフェン錠「タイヨー」	1(5)
イベニティ皮下注シリンジ	2(5)
イムセラカプセル	5(7)
インテバン軟膏・クリーム・外用液	1(8)
ウテメリン錠	1(14)
エアーサロンパス	1(7)
エテンザミド「ヨシダ」	1(5)
オステラック錠	1(6)
オバイリン錠	1(6)
カトレップテープ・パップ	1(8)
カビステン筋注	1(6)
キャブピリン配合錠	1(10)
クロザリル錠	1(11)
ケトプロフェン筋注「日新」	1(6)
ケトプロフェン坐剤「JG」	1(6)
ケトプロフェン坐剤「日新」	1(6)
コートリル錠	2(3)
コミナティ筋注	2(6), 3(4), 4(2)
コンプラビン配合錠	1(9)
サリチル酸「ケンエー」	1(9)
サリチル酸メチル「東豊」	1(9)
サリチル酸ワセリン軟膏 東豊	1(9)
サルブタモール錠「日医工」	1(13)
ジカベリン注	1(6)
ジソペイン錠	1(6)
静注用マグネゾール	2(2)
ジャクスタピッドカプセル	3(3)

ジレニアカプセル	5(7)
水溶性ハイドロコートン注射液	2(3)
スタデルム軟膏・クリーム	1(7)
スチックゼノールA	1(8)
ストロメクトール錠	4(8)
スピール膏M	1(9)
スミル外用ポンプスプレー・スチック・ローション ・テープ	1(8)
スルガム錠	1(6)
スルビリン注「NP」	1(6)
スルビリン注射液「日医工」	1(6)
セクタークリーム・ローション・ゲル	1(8)
ゼスタッククリーム	1(9)
ゼポラステープ・パップ	1(9)
セルタッチパップ・テープ	1(8)
ゼルヤンツ錠	4(5)
セレコキシブ錠「アメル」	1(5)
セレコックス錠	1(5)
ゾメタ点滴静注	2(4)
ソル・コーテフ注射用、静注用	2(3)
ソレトン錠	1(6)
ダイドロネル錠	2(5)
タケルダ配合錠	1(9)
ツムラ小柴胡湯加桔梗石膏エキス顆粒（医療用）	1(15)
トパルジック軟膏・クリーム	1(8)
トルツ皮下注オートインジェクター・シリンジ	2(5)
ナイキサン錠	1(5)
ナパゲルン軟膏・クリーム・ローション	1(8)
ナボールゲル・パップ・テープ・テープL	1(8)
ニフラン錠	1(5)
ネオビタカイン注・注シリンジ	1(6)
ノルレボ錠	5(4)
ハーネシップ	1(7)
バイアスピリン錠	1(9)
ハイベン錠	1(6)
バキスゼブリア筋注	2(7), 3(5)
バキソカプセル	1(5)
バキソ軟膏	1(8)
バファリン配合錠 A330	1(5)
バファリン配合錠 A81	1(9)
パミドロン酸二Na点滴静注用「F」	2(4)
パミドロン酸二Na点滴静注用「サワイ」	2(4)
パラミゼンカプセル	1(6)

ビーエイ配合錠	1 (7)	レボノルゲストレル錠「F」	5 (6)
ピロキシカムカプセル「ツルハラ」	1 (5)	レリフェン錠	1 (6)
フェルデン軟膏	1 (8)	ロキソニンゲル・テープ・パップ	1 (9)
フォサマック錠	2 (4)	ロキソニン錠・細粒	1 (5)
プラノプロフェンカプセル「日医工」	1 (5)	ロキソプロフェンNa外用ポンプスプレー「TCK」	1 (9)
プラリア皮下注シリンジ	2 (5)	ロキソプロフェンナトリウム錠「日医工」・細粒	1 (5)
フルカムカプセル	1 (5)	「日医工」・内服液「日医工」	1 (6)
ブルフェン錠・顆粒	1 (5)	ロコアテープ	5 (1)
プロトピック軟膏・軟膏小児用	5 (5)	ロナセンテープ	5 (1)
ブロナンセリン錠「DSPB」・散「DSPB」	1 (6)	ロナセン錠・散	1 (5)
フロベン錠・顆粒	1 (6)	ロビオン静注	1 (5)
ペオン錠	1 (7)	ロルカム錠	1 (6)
ベシカム軟膏・クリーム	2 (4)	ロルノキシカム錠「KO」	5 (6)
ベネット錠	1 (13)		
ベネトリン吸入液・錠・シロップ	5 (3)	◆重篤副作用疾患別対応マニュアル	
ベルソムラ錠	1 (7)	⑤1重度の下痢	2 (15)
ベレックス配合顆粒・小児用ベレックス配合顆粒	2 (4)	⑤2血栓症（血栓塞栓症，塞栓症，梗塞）	3 (15)
ボナロン錠・経口ゼリー・点滴静注バッグ	2 (4)	⑤3尿閉・排尿困難	4 (18)
ボノテオ錠	1 (8)	⑤4心室頻拍	5 (11)
ボルタレンローション・ゲル・テープ	1 (6)	⑤5急性肺炎（薬剤性肺炎）	
ボンタール散・細粒・カプセル・シロップ	2 (4)		
ボンビバ錠	2 (2)	第1回 薬局薬剤師が行う「新型コロナウイルス	
マグセント注	1 (8)	（SARS-CoV-2）感染予防」と「コミナティ	
モーラステープ・パップ・テープL・パップXR	1 (5)	筋注取り扱い上の注意点の変更」について	
ヨシピリン	2 (5)		
ランマーク皮下注シリンジ	2 (4)	第2回 薬剤師が行う新型コロナウイルス感染症予防	
リカルボン錠	2 (4)	対策について	
リクラスト点滴静注液	1 (15)	第3回 生物の特徴と感染症対策－消毒薬を中心に－	
リトドリン塩酸塩錠	1 (14), 2 (2)		
硫酸マグネシウム「NikP」		第4回 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）	
		の現状	