



2021年4月29日放送

最近の副作用情報から 医薬品・医療機器等安全性情報 No.380, 381

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課

中村 有沙

令和3年2月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報380号、令和3年3月発刊の381号についてご紹介いたします。

380号の1番目は「リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤の伝達麻酔・浸潤麻酔における禁忌「耳又は指趾の麻酔を目的とする患者」等に係る「使用上の注意」の改訂について」です。

リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤は局所麻酔薬として使用されています。歯科用製剤を除くリドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤（以下、「本剤」）の添付文書では、禁忌の「伝達麻酔・浸潤麻酔」の項に、「耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者〔壊死状態になるおそれがある。〕」が設定されていました。

今般、令和2年12月10日に開催された令和2年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、本剤における当該禁忌等を見直す改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

本剤では上記のとおり、禁忌として「耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者」が設定されていました。当該禁忌について、令和2年1月に日本耳鼻咽喉科学会、同2月に日本手外科学会、同4月に日本足の外科学会より、それぞれ、耳、手指、足趾の麻酔を目的とする患者に対する伝達麻酔及び浸潤麻酔が可能となるよう添付文書の改訂を求め、要望書が提出されました。これらの学会の要望書において、アドレナリンが局所麻酔薬の作用時間延長や術野の出血低減の目的で使用されている医療現場の実態が示されました。また、本剤の耳への投与で壊死状態になったとの報告は国内外の文献において認められないこと、大規模研究において本剤の投与による手指の壊死等の合併症は認められなかったこと等が示さ

れ、禁忌の「耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者」から耳、指趾は除外するべきとの見解が示されました。

厚生労働省では上記の学会からの要望を踏まえ、当該禁忌の見直しを検討することとしました。

(1) 禁忌「耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者」から耳、指趾を除外することについて

今回、関連ガイドライン、国内外の標準的教科書、公表文献等を調査した結果は以下のとおりでした。

・ 代表的な国内外の標準的教科書及び米国ガイドラインにおいて、アドレナリン含有局所麻酔薬は耳、指趾への投与は推奨、又は麻酔方法のひとつとして示されている。

・ 耳については、複数の血管により血流が保たれており、本剤投与後に虚血が生じることは考えにくい。

・ 指趾については、一定時間経過後には血流は回復し、後遺症を認めないとの報告がある。

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、禁忌「耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者」から耳、指趾を除外して差し支えないと判断しました。

(2) 血行障害や低血流量が想定される患者について、「慎重投与」の項にて注意喚起することについて

上述したとおり、禁忌「耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者」から耳、指趾を除外して差し支えないと判断したものの、以下の理由から、血行障害や低血流量が想定される患者については、本剤の投与に際して注意が必要と考えられることから、「慎重投与」の項にて注意喚起することが必要であると判断しました。

・ アドレナリンの薬理学的機序より、局所の血流減少が想定されること。

・ 国内副作用報告が少数ではあるが報告されていること。

・ 文献においても指趾の壊死を報告する症例報告が認められていること。

(3) アドレナリン注射剤の添付文書について

局所麻酔薬の作用延長、手術時の局所出血の予防と治療の効能を有するアドレナリン注射剤の添付文書にも、適用上の注意の項に、「局所麻酔薬に添加して用いる場合には、耳、指趾、又は陰茎に投与しないこと。」が設定されていました。そのため、アドレナリン注射剤の添付文書についても、本剤添付文書の改訂内容と整合をとるよう改訂するべきであると判断されました。

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただくとともに、リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤を用いて、耳又は指趾の伝達麻酔、浸潤麻酔の検討をされる際は、添付文書での注意喚起をよくご確認の上、投与の可否を判断いただくようお願いいたします。引き続き、リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

2 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」、「使用上の注意の改訂について（その320）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 380 号をご覧ください。冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。

続いて 381 号の 1 番目は「添付文書の電子化について」です。

2019 年の医薬品、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「薬機法」の改正により措置されることとなった添付文書の電子化の運用が本年 8 月 1 日から開始されます。本号では、この添付文書の電子化についてご紹介しております。

医薬品等の適正な使用や安全性に関する情報提供については、最新の科学的知見に基づいた情報を提供することが必要ですが、これを紙媒体で提供する場合には、卸売販売業者や医療機関等の在庫品に同梱された添付文書等は改訂前のままとされていることも多く、最新の情報を提供することが困難な状況にありました。

また、多くの同一医薬品等が医療機関等に納入されている状況において、添付文書が全ての製品に同梱されている状況は紙資源の浪費につながっているとご指摘もありました。

こうした問題点を踏まえ、医薬品等の適正な使用や安全性に関する情報提供について、これまでの紙媒体（添付文書等）での情報提供は原則として廃止されることとなりました。

紙媒体での情報提供に代えて、医療用医薬品、主として一般消費者の生活の用に供されることが目的とされている医療機器を除く医療機器及び再生医療等製品の使用及び取扱い上の必要な注意等の事項「注意事項等情報」については、PMDA のホームページでの公表といった電子的な方法による情報提供が基本となります。また、医薬品等の販売包装単位の容器等に記載された符号（GS 1 バーコード）をスマートフォン等で読み取ることで、機構のホームページ上で公表されている最新の情報を閲覧できるようになります。機構のホームページから検索することも可能ですが、簡便なアクセスの方法として、医薬品等の容器等に記載された符号（GS 1 バーコード）をスマートフォン等のアプリで読み取ることで、機構のホームページで公表されている最新の情報を閲覧することができます。

このアプリについては、（一財）流通システム開発センター（GS 1 Japan）、日本製薬団体連合会、（一社）日本医療機器産業連合会が共同で開発しています。このアプリは無償で提供される予定であり、その利用が推奨されます。アプリケーションの提供・普及に当たっては、分かりやすいリーフレットや解説動画を機構のホームページに掲載するなど、現場の医薬関係者の方が簡便にアプリを使用できるよう、産業界とも連携して取り組んでまいり

ます。

なお、一般消費者に販売等される医薬品等については、一般消費者が使用の都度、その内容を確認することができるようにする必要性が高いことから、従来どおり、注意事項等情報が記載された添付文書等による情報提供が引き続き行われます。

行政としては、この添付文書の電子化により、医療現場における医薬品等の適正かつ安全な使用がより一層進むことを期待しています。

2 番目は、「シルデナフィルクエン酸塩（肺動脈性肺高血圧症を効能・効果とするものに限る）及びアミオダロン塩酸塩（経口剤に限る）の併用時の安全性について」です。

シルデナフィルクエン酸塩は、「肺動脈性肺高血圧症」「PAH」又は「勃起不全」を効能・効果とする医薬品であり、アミオダロン塩酸塩（経口剤）は、生命に危険のある心室細動等の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合を効能・効果とする医薬品です。両剤は、併用禁忌に設定されていました。

今般、令和3年1月15日に開催された令和2年度第10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での検討を踏まえて、シルデナフィル（PAHを効能・効果とするもの）及びアミオダロンの併用禁忌を見直す改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

まず、シルデナフィルとアミオダロンが併用禁忌とされた根拠について説明します。シルデナフィルと同様のホスホジエステラーゼ5阻害薬であるバルデナフィル塩酸塩水和物の製造販売承認審査において、臨床試験にて軽度のQT間隔延長作用が認められたことから、強いQT間隔延長作用を有するクラスⅢ抗不整脈薬であるアミオダロンとバルデナフィルの併用が禁忌とされました。当該臨床試験では、シルデナフィルについても同様に軽度のQT間隔延長作用が認められたことから、シルデナフィルについても同様にアミオダロンとの併用が禁忌とされました。

当該併用禁忌について、令和2年3月に、一般社団法人日本循環器学会及び特定非営利活動法人日本小児循環器学会より、PAHを効能・効果とするシルデナフィルとアミオダロンの併用禁忌の見直しを求める要望書が提出されました。要望書において、主要な要望理由として、PAHで合併することのある頻拍性不整脈の治療にアミオダロンが選択されることがしばしばあり、頻拍停止後の発作の再発予防で経口剤が必要とされること、临床上、シルデナフィルは小児PAHの保険適応もあり当該患者で重篤な不整脈が発生した場合にアミオダロンの併用が必要になること等が挙げられています。

厚生労働省では上記の学会から要望を踏まえ、シルデナフィル（PAH）及びアミオダロン併用の必要性について、シルデナフィル（PAH）及びアミオダロン併用時のリスクについて、を検討し、シルデナフィル（PAH）については、アミオダロンとの併用投与によるベネフィットがリスクを上回ると考え、安全対策調査会は、両剤の併用禁忌を解除し併用注意と

して差し支えないと判断しました。

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただくとともに、勃起不全を効能・効果とするシルデナフィルクエン酸塩とアミオダロン（経口剤）の併用については、変わらず併用禁忌であることにご留意ください。引き続き、シルデナフィル（PAH）及びアミオダロンの適正使用に御協力をお願いいたします。

3 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」、「使用上の注意の改訂について（その321）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 381 号をご覧ください。冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。