

## 陣痛促進剤の安全対策について

1. 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（陣痛促進剤に関する調査結果）  
（別紙 1）

【1 ページ】

2. 平成 22 年 6 月 1 日付け薬食安発 0 6 0 1 第 1 号 安全対策課長通知  
「使用上の注意の改訂」について（別紙 2）

【17 ページ】

## 調査結果報告書

平成 22 年 5 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## I. 品目の概要

[一般名]	別添 1 のとおり
[販売名]	別添 1 のとおり
[承認取得者]	別添 1 のとおり
[効能・効果]	別添 1 のとおり
[用法・用量]	別添 1 のとおり
[備考]	特になし
[調査担当部]	安全第二部

## II. 検討の背景

「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（平成 21 年 12 月 25 日付薬食安発第 1225 第 2 号）にて、陣痛促進剤の使用上の注意の妥当性に関する調査の依頼を受けたため、医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構」）は、陣痛促進剤について、製造販売業者から機構あてに報告された副作用報告状況や関連学会のガイドライン等について調査を行い、現行の安全対策の妥当性及び更なる安全対策の要否について検討を行った。国内では、陣痛促進剤として、オキシトシン注射剤、ジノプロスト注射剤、ジノプロスト経口剤が承認されている。また、子宮頸管熟化剤であるプラステロン硫酸ナトリウム注射剤及び腔剤に関して、陣痛促進剤と併用される場合の安全対策についても検討を行った。なお、プラステロン硫酸ナトリウム腔剤については、すでに販売が終了されており、平成 22 年 3 月末で経過措置期間が終了している。

なお、平成 20 年 11 月 5 日付けで陣痛促進剤による被害を考える会より「陣痛促進剤及び子宮頸管熟化剤の添付文書改訂の要望」が提出されている。

## III. 機構における調査

## 1. 使用上の注意に未記載の重篤な副作用の追記の必要性について

陣痛促進剤の現行の添付文書においては、「警告」の項に、陣痛促進剤の使用にあたっては、過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症等が起こることがあるため、陣痛促進剤の適応を慎重に判断することや、分娩監視装置を用いて十分に監視すること、他の陣痛促進剤との同時併用は行わないことの注意喚起がなされている。機構は、平成 16 年 4 月から平成 21 年 11 月までに報告された陣痛促進剤の副作用

報告を精査し、現行の添付文書の使用上の注意に未記載の重篤な副作用のうち、複数件集積があった、出血性脳血管障害（脳内出血及びくも膜下出血）、常位胎盤早期剥離及び子癇について、陣痛促進剤使用との因果関係を評価し、使用上の注意へ追記する必要性を検討した。

#### 1) 出血性脳血管障害について

陣痛促進剤（オキシトシン、ジノプロスト（以下、PGF<sub>2α</sub>）、ジノプロストン（以下、PGE<sub>2</sub>））による出血性脳血管障害については、現在の添付文書において注意喚起がなされていない状況である。

分娩時の出血性脳血管障害の発症に関して、産婦人科診療ガイドライン産科編 2008（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編）では、分娩時に起こる母体生命を脅かす母体緊急状態のうち 2 番目に頻度の高いものとして、脳内出血を含む高血圧緊急症が挙げられている。なお、分娩時脳内出血の頻度は約 10 万分の 1 と推定されている。また、海外では、妊娠中から産後 6 週間までの脳内出血の発生率は 7.1/10 万人年であり、同年代の非妊娠女性の 5.0/10 万人年に比べ高いとの報告（Neurology 67:424-429.2006）や、妊娠中から産後 2 週間までの脳内出血の発生率は 4.6/10 万分娩であるとの報告（Stroke 26:930-936.1995）がなされている。なお、出血性脳血管障害はくも膜下出血と脳内出血に分類されるが、厚生労働省より発表されている心疾患－脳血管疾患死亡統計の概況によると、本邦の 50 歳未満の女性のくも膜下出血、脳内出血による死亡率は人口 10 万人年あたりそれぞれ 5.9、3.8 である。

#### ○機構における調査内容

##### ① 欧米の添付文書の状況

海外の添付文書における出血性脳血管障害に関する注意喚起について、米国では、オキシトシン添付文書に、オキシトシン使用と関連するものとしてくも膜下出血等による母体死亡の報告がある旨が記載されているが、その記載根拠については明らかではなかった。また、英国では、現行の添付文書において出血性脳血管障害に関する注意喚起はなされていない。

##### ② 文献等の調査

国際的に標準的な産科の教科書である「Williams OBSTETRICS」（22nd edition, 2005. McGraw-Hill）によれば、妊娠中のくも膜下出血の原因の 80% が脳動脈瘤破裂であり、脳血管奇形が原因となることが多いと記載されていた。その他の原因としては脳動静脈奇形破裂や凝固障害、血管障害、静脈血栓症、感染、麻薬乱用、腫瘍、外傷が挙げられている。また、「High risk Pregnancy: Management Options.」（3rd edition, 2005. SAUNDERS）においても、妊娠中のくも膜下出血の主な原因として動脈瘤破裂や脳動静脈奇形が挙げられており、その他の原因としてもやもや病や硬膜静脈洞血栓、真菌性動脈瘤、絨毛癌、血管炎、脳腫瘍、血液凝固異常が挙げられているが、いずれの教科書においても、陣痛促進剤の使用は

妊娠中のくも膜下出血のリスク要因として記載されていない。

さらに、陣痛促進剤による出血性脳血管障害のリスク増大について、国内外の論文報告等を調査した。医学中央雑誌の検索で国内の論文報告を調査したところ、オキシトシンについては、1件の論文が検出されたが、症例報告であり、当該症例はオキシトシン使用により出血性脳血管障害を来したものではなかった。PGF2 $\alpha$ 、PGE2については、医学中央雑誌の検索で検出された報告はなかった。

また、PubMedの検索で国内外の論文報告を調査したところ、オキシトシンについて8件、PGF2 $\alpha$ については1件の論文が検出されたが、陣痛促進剤の使用と出血性脳血管障害の因果関係について検討した論文ではなかった。なお、PGE2については、検出された報告はなかった。

Martindale 及び DRUGDEX (MICROMEDEX) のデータベースを用いて出血性脳血管障害に関連する情報の検索を行ったところ、オキシトシンについては、DRUGDEXにおいて、くも膜下出血に関する報告が1件記載されていた。当該文献は症例報告であり、陣痛誘発のためにオキシトシンを使用後、くも膜下出血を来した症例であったが、動脈瘤のあった患者であることから、機構は、本剤との因果関係は不明と評価した。当該文献中でも、オキシトシンとくも膜下出血の因果関係について検討されていなかった。PGF2 $\alpha$ 、PGE2については、該当する記載はなかった。

### ③ 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、それぞれの医薬品の販売開始後から、平成21年11月までに報告され、出血性脳血管障害に該当する副作用報告とした。オキシトシン、PGF2 $\alpha$ 、PGE2の調査対象となる国内症例は、それぞれ0件、4件、1件(合計5例)であった。機構は、因果関係を評価した結果、いずれの副作用報告についても、患者の既往歴や陣痛促進剤の投与量及び投与間隔、副作用発現時の患者の状態や剖検に関する情報等の情報不足により因果関係評価が困難な症例、妊娠高血圧症候群を合併していた症例、脳内出血のリスクとなる脳動脈奇形を合併していた症例などであることから、医薬品と出血性脳血管障害の因果関係は不明と評価した。海外症例については、調査対象となる症例はなかった。

また、「日本の母体死亡 妊産婦死亡症例集」(株)三宝社、1998年)に、陣痛促進剤を使用した症例における出血性脳血管障害の事例が4例紹介されている。この4症例についても確認したが、患者の既往歴や陣痛促進剤の投与量及び投与速度、剖検に関する情報等が記載されておらず、因果関係が評価できるだけの情報が不足していた。

### ④ 陣痛促進剤による血圧上昇に起因した脳内出血の発現の可能性について

一般的に知られている脳内出血の危険因子の一つとして高血圧が挙げられることから、陣痛促進剤による血圧上昇に起因した脳内出血の発現の可能性について調査した。

PGE2、PGF2 $\alpha$  及びオキシトシンの血圧上昇作用に対する影響について、まず、文献調査により抽出された関連文献や製造販売業者より提出された社内資料を精査した結果、PGF2 $\alpha$  投与の対象が健康成人、妊婦のいずれの場合においても、PGF2 $\alpha$  投与により血圧が上昇す

るとの報告と、変化がないとの報告があり、臨床的に PGF2 $\alpha$  が血圧に及ぼす影響については明確でなかった。また、PGE2 については、健康成人に投与した場合、PGE2 投与により血圧が低下するとの報告があった。また、オキシトシンについては、妊婦にオキシトシンを投与した際、血圧が低下するとの報告があった。

次に、陣痛促進剤による血圧上昇と脳内出血との関連について文献調査を行ったが、陣痛促進剤使用による血圧上昇の結果、脳内出血が起こることを示唆するような報告はなかった。

## 2) 常位胎盤早期剥離について

陣痛促進剤（オキシトシン、PGF2 $\alpha$ 、PGE2）による常位胎盤早期剥離については、現在の添付文書において注意喚起がなされていない状況である。産婦人科診療ガイドライン 2008（前出）によると、常位胎盤早期剥離は、単胎で 1000 分娩あたり 5.9 件、双胎で 12.2 件に発生するとされており、その危険因子として、妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離の既往、子宮内感染、切迫早産（前期破水、絨毛膜羊膜炎）、外傷などが挙げられている。

### ○機構における調査内容

#### ① 欧米の添付文書の状況

英国では、PGF2 $\alpha$  の添付文書において、undesirable effect として常位胎盤早期剥離が記載されているが、その記載根拠については明らかではなかった。また、米国の添付文書においては、常位胎盤早期剥離に関する注意喚起はなされていない。

#### ② 文献等の調査

「Williams OBSTETRICS」(前出)では、常位胎盤早期剥離の主な原因は不明とされており、これまでの疫学調査から、常位胎盤早期剥離の発現と関連する症状として、年齢や経産回数、子癇前症、慢性高血圧、前期破水、多胎妊娠、羊水過多、喫煙、血栓症、コカインの使用、常位胎盤早期剥離の既往、子宮平滑筋腫が挙げられている。また、「High risk Pregnancy: Management Options」(前出)では、常位胎盤早期剥離について、少数例では子宮への直接的な外傷のように原因が明らかな場合もあるものの、多くの場合その原因は不明であるとされており、危険因子としては、常位胎盤早期剥離の既往、年齢、経産回数、喫煙歴、羊水過多や多胎妊娠の患者における破水後の急激な子宮内圧の低下、児頭外回転術、胎盤の異常（周郭胎盤など）、腹部外傷、 $\alpha$ -フェトプロテインの増加などが挙げられている。「妊産婦と新生児の薬の使い方」((株)南山堂、1986年)には、過強陣痛の合併症として常位胎盤早期剥離が起こる可能性があるとして記載されているが、国内のガイドラインや国際的に標準となる教科書「Williams OBSTETRICS」(前出)や「High risk Pregnancy: Management Options」(前出)において、過強陣痛が常位胎盤早期剥離のリスクである旨の記載はなかった。

さらに、陣痛促進剤による常位胎盤早期剥離のリスク増大について、国内外の論文報告を

調査した。医学中央雑誌の検索で国内の論文報告を調査したところ、オキシトシン、PGF2 $\alpha$ 、PGE2 について、検出された報告はなかった。

また、PubMed の検索で海外の論文報告を調査したところ、オキシトシンについては 6 件、PGE2 については 1 件の論文が検出された。そのうちオキシトシンに関する 1 件は、オキシトシン使用後に常位胎盤早期剥離が発現した症例の報告 (Am. J. Obstet. Gynecol. 125:276.1976) であったが、常位胎盤早期剥離の既往のある患者であったことなどから、医薬品と常位胎盤早期剥離の因果関係は不明と評価した。また、PGE2 に関する 1 件は、PGE2 ペッサリー (国内では未承認) を腔内投与した後、常位胎盤早期剥離が発現した症例の報告 (West Engl. Med. J. 105:114-115.1990) であり、報告医が PGE2 との因果関係を疑った論文であったが、本症例については、患者背景に関する情報等、医薬品と常位胎盤早期剥離の因果関係を評価できるだけの情報が不足していた。その他の論文については、陣痛促進剤の使用と常位胎盤早期剥離の因果関係について検討した論文ではなかった。なお、PGF2 $\alpha$  については、検出された報告はなかった。

Martindale 及び DRUGDEX (MICROMEDEX) のデータベースを用いて常位胎盤早期剥離に関連する情報の検索を行ったところ、PGF2 $\alpha$ 、PGE2、オキシトシンについて該当する記載はなかった。

### ③ 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、それぞれの医薬品の販売開始後から、平成 21 年 11 月までに報告され、常位胎盤早期剥離に該当する副作用報告とした。オキシトシン、PGF2 $\alpha$ 、PGE2 の調査対象報告は、それぞれ 3 件、1 件、4 件 (合計 6 例) であった。因果関係を評価した結果、いずれの副作用報告についても、患者の既往歴や陣痛促進剤投与中の患者の状態に関する情報不足により因果関係評価が困難な症例や、偶発的な可能性も考えられる症例であることから、機構は医薬品と常位胎盤早期剥離の因果関係は不明と評価した。

また、「分娩事故判例分析」(医療問題介護団・分娩事故判例研究会、2008 年)に、陣痛促進剤を使用した症例における常位胎盤早期剥離の事例が 2 例紹介されている。この 2 症例についても確認したが、患者の既往歴や陣痛促進剤の投与量及び投与速度、陣痛促進剤投与中の患者の状態に関する情報が記載されておらず、因果関係が評価できるだけの情報が不足していた。

国内の常位胎盤早期剥離の副作用報告においては、6 例中 1 例で過強陣痛後に常位胎盤早期剥離が起こった症例であったが、機構は、当該症例では陣痛促進剤による過強陣痛と常位胎盤早期剥離の因果関係は不明と評価した。

海外症例については、PGE2 であるジノプロストンベータデクスの報告が 2 件あったが、2 件とも陣痛促進剤使用時の経過の情報がなく、因果関係評価は困難であった。なお、ジノプロストンベータデクスは国内では平成 21 年 4 月 16 日に承認整理されており、また、これら症例で使用されていた腔剤は国内未承認である。

### 3) 子癇について

陣痛促進剤（オキシトシン、PGF2 $\alpha$ 、PGE2）による子癇については、現在の添付文書において注意喚起がなされていない状況である。

妊娠高血圧症候群管理ガイドライン 2009（日本妊娠高血圧学会編）によると、子癇は妊娠高血圧症候群の妊婦に起こるが、うち 18～36%が分娩時に発症するとされている。また、「High risk Pregnancy: Management Options.」（前出）では、子癇の発症頻度は 1/1600 分娩であると記載されている。

#### ○機構における調査内容

##### ① 欧米の添付文書の状況

英国、米国においては、現在の添付文書において子癇に関する注意喚起はなされていない。

##### ② 文献等の調査

陣痛促進剤による子癇のリスク増大について、国内外の論文報告等を調査した。医学中央雑誌の検索で国内の論文報告を調査したところ、オキシトシンについては、3 件の該当論文が検出された。うち 1 例は症例報告であり、オキシトシン使用後に子癇を発症した症例であったが、その因果関係については不明であり、当該文献中にも陣痛促進剤と子癇の関連を示唆する記載はなかった。また、PubMed の検索で海外の論文報告を調査したところ、オキシトシンについては 38 件、PGE2 については 7 件、PGF2 $\alpha$  については 16 件の論文が検出されたが、陣痛促進剤の使用と子癇の因果関係について検討した論文ではなかった。

Martindale 及び DRUGDEX（MICROMEDEX）のデータベースを用いて子癇に関連する情報の検索を行ったところ、PGF2 $\alpha$ 、PGE2、オキシトシンについて該当する記載はなかった。

##### ③ 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、それぞれの医薬品の販売開始後から、平成 21 年 11 月までに報告され、子癇に該当する副作用報告とした。オキシトシン、PGF2 $\alpha$ 、PGE2 の調査対象報告は、それぞれ 2 件、0 件、0 件（合計 2 例）であった。機構は、因果関係を評価した結果、いずれの副作用報告についても、陣痛促進剤投与前から妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）の悪化が見られていた症例や、本剤投与時の血圧等の情報が不足しており因果関係評価が困難である症例であることから、医薬品と子癇の因果関係は不明と評価した。

海外症例については、調査対象副作用報告はなかった。

### 4) 調査結果

以上の結果を踏まえ、機構は次のように考える。陣痛促進剤の使用上の注意に未記載である、上記の重篤な副作用については、その発現と陣痛促進剤使用の因果関係は不明であり、重大な副作用として添付文書に追記する根拠には乏しいと判断した。一方、分娩進行中には、陣痛促進剤使用の有無にかかわらず、脳内出血、くも膜下出血や常位胎盤早期剥離、

子癇のみならず、既に陣痛促進剤による副作用として記載されている子宮破裂、羊水塞栓等も含め、重篤な転帰をたどることもある事象が発現する可能性がある。このような緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）において、早期診断と迅速な治療が母体の周産期予後を左右することを考慮すると、分娩進行中に十分な患者観察が行われることは重要と考える。機構は、「重要な基本的注意」の項に、陣痛促進剤の使用の有無に関わらず、分娩時には母児の生命を脅かす緊急状態が起こることがあるため、陣痛促進剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加え、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察する必要がある旨を追記することが妥当であると判断した。

専門協議において、調査対象とした個々の症例に関して議論を行ったところ、いずれの症例も薬剤との因果関係は否定的あるいは情報不足のため判定不能との意見が多数であり、協議の結果、国内外の文献等を含め、現在得られている情報からは、陣痛促進剤と出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離及び子癇との因果関係は明確でなく、添付文書に追記する必要性は低いとの結論に達した。また、重篤な緊急状態が起こることがあるため、患者の状態を十分に観察すべき旨を添付文書に追記する必要があるとの機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。さらに、専門協議において、出血性脳血管障害等と陣痛促進剤の因果関係を検討するためには、陣痛促進剤を使用しなかった症例との比較検討が必須であるとの意見、また、妊娠・分娩時の脳出血の発現頻度は非常に低いため、そのリスク要因の特定を行うためには国内全体の情報を集約する必要があり、関連学会の事業や公的研究等でも引き続き検討されることが重要であるとの意見が出された。

機構は、陣痛促進剤の使用と出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離、子癇との関連性については、専門協議における議論も踏まえ、今後も同様の症例や研究等の新たな情報の集積に注目する必要があるものの、現段階においては、重大な副作用としての新たな注意喚起は不要であると判断した。また、陣痛促進剤の使用の有無にかかわらず重篤な緊急状態が起こることがあるため、患者の状態を十分に観察すべき旨を添付文書に追記することが妥当であると判断した。

## 2. オキシトシン増量間隔の再検討について

### 1) 国内におけるこれまでの経緯

オキシトシンの添付文書において、平成 19 年 4 月、「用法・用量に関連する使用上の注意」の「分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用する場合」の項に記載されている点滴速度を上げる際の時間間隔について、40 分以上経過を観察しつつ増量する旨の注意喚起が、30 分以上経過を観察しつつ増量する旨の記載に改訂されている。

改訂の背景は次のとおりである。平成 18 年 6 月に日本産科婦人科学会及び日本産婦人科

医会により「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」（以下「留意点」）が取りまとめられ、平成 18 年 6 月 20 日付薬食案発第 0620001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、関係業者に対し、周知が図られた。これに伴い、「留意点」とオキシトシンの添付文書との不整合を検討し、「留意点」では「30～40 分ごとに 1～2 ミリ単位／分増量」とされていること、英国産婦人科学会（Royal College of Obstetricians and Gynaecologist、以下 RCOG）による分娩誘発に関するガイドライン（RCOG Evidence-based Clinical Guidelines No. 9, 2001）では「increase at intervals of 30 minutes or more」、米国産婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists、以下 ACOG）による分娩誘発に関するガイドライン（ACOG practice bulletin No. 10, 1999）では、より子宮過刺激の少ない Low dose として、開始用量の違いにより「dosage intervals: 15minutes」もしくは「dosage intervals: 30-40 minutes」と記載されていることから、日本の添付文書もこれらとの整合を図る必要があるとし、オキシトシンの添付文書が前述のとおり改訂されたものである。

この改訂において、オキシトシンの点滴速度を上げる際の時間間隔を「30 分以上」と記載としたことの妥当性について、現時点までに得られている情報に基づき検討することとした。

## 2) 機構における調査内容及び調査結果

### ① 副作用報告の評価

平成 16 年 4 月から平成 21 年 11 月までのオキシトシンの副作用報告 33 症例のうち、30 分から 40 分の間隔で増量している症例は 6 例であった。この 6 症例について、増量までの間隔と副作用発現について因果関係の評価した結果、機構は、これら症例は分娩の進行の過程で偶発的に有害事象が発現したと思われる症例や、分娩の監視が不十分であったことが原因と思われる症例であり、いずれも、増量までの間隔が短かったことにより作用が発現したと考えられる症例ではないと評価した。

### ② 欧米における状況

現在の米国のガイドライン（ACOG practice bulletin No. 109, 2009）には、陣痛誘発にオキシトシンを用いる際の投与方法について、前述の ACOG practice bulletin No. 10 と同様の記載がなされている。また、英国のガイドライン（National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline No. 70, 2008）には、オキシトシンを用いた陣痛誘発について詳細な記載はなかった。

米国の現在の添付文書には、点滴速度を上げる際の時間間隔に関する注意喚起として、「30-60 分の間隔で徐々に増量する」旨が記載されている。また、英国の添付文書には、「徐々に増量し、20 分より短い間隔で増量しない」旨が記載されている。

以上の調査結果に加え、現在のオキシトシンの添付文書では、「30 分以上十分に観察し、

陣痛の状況に応じて増減する」旨の注意喚起が記載されており、これは時間間隔 30 分ですぐに増量することを促す内容ではないことや、欧米のガイドラインや添付文書の記載から逸脱した内容ではないことなどから、機構は、「30 分以上」の記載を変更する必要性は低いと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。また、専門協議において以下の意見が示された。

- ガイドライン等の記載からも医学的に 40 分以上の間隔を置く必要があるとは考えられない。患者の状態を十分に観察して増量の必要性を判断することが徹底されるのであれば、「40 分」ではなく「30 分」ごとに患者の状態を確認し増量の要否を判断することを原則としたほうが、増量までの時間に関するヒューマンエラーを防ぐことが期待でき、より確実に患者観察や投与速度の確認がなされるのではないか。
- 陣痛促進剤の増量に必要な以上に時間をかけることは、総合的に陣痛誘発にかかる時間が増え、妊婦に体力的時間的に負担がかかることになり、望ましいことではない。
- 30 分から 40 分の間に増量し副作用が起こった症例については、増量間隔が短すぎたために副作用が発現したと考えられる症例はないが、かなり短い間隔で大幅な増量をしたことが問題と思われる症例も散見された。改めて現行の添付文書の注意喚起の遵守が徹底されること及び十分な観察が行われることが重要である。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、オキシトシンの増量間隔については、「30 分以上」の記載を変更する必要性はなく、現行の添付文書の注意喚起が徹底され、十分な観察が行われることが重要であると判断した。

### 3. インフォームドコンセントについて

産婦人科診療ガイドライン産科編 2008（前出）では、陣痛誘発にあたってインフォームドコンセントを行うことが強く推奨されている。また、前述の「留意点」でも、「陣痛促進剤の実際の使用にあたっては、その時点で適切と考えられる使用法を行ったとしても異常に遭遇する可能性があるという医療側、患者側双方の共通した認識が必要であり、陣痛促進剤を使用する必要性（適応）と手技・方法並びに使用により予想される効果並びに副作用の危険、さらに緊急時の対応などについて、分娩誘発を実施する前に、必ず文書による説明を行い、同意を得ておく。」と述べられている。

機構は、分娩誘発や陣痛促進のための陣痛促進剤の使用に関しては、患者がその必要性和危険性を十分に理解した上で使用されることが必要であり、ガイドラインや「留意点」でインフォームドコンセントの重要性が強調されていることも考慮すると、添付文書においても同様の注意喚起は必要と考える。したがって、各薬剤の添付文書の「警告」の項に、分娩誘発や陣痛促進のためにこれら薬剤を使用する際は、陣痛促進剤を用いた陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進の必要性及びリスクについて十分に説明し、同意を得た上で使用する

旨の注意喚起を追記することが妥当であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。専門協議において、インフォームドコンセントの必要性はガイドラインや「留意点」に既に記載されているため、ほとんどの施設で実施されているとの意見、インフォームドコンセントの際には陣痛促進剤のリスクのみでなく、陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進を行う医学的な必要性が十分説明される必要があるとの意見が示された。機構は、専門協議の議論を踏まえ、添付文書にインフォームドコンセントの必要性を追記することが妥当と判断した。

#### 4. 陣痛促進剤の投与速度変更及び投与中止の目安となる陣痛周期の時間の記載の要否について

オキシトシン、PGF2 $\alpha$ の添付文書において、投与速度を変更するあるいは投与を中止する場合の目安となる陣痛の周期や陣痛持続時間は記載されていない。機構は、そのことにより安全対策上の問題があるか否かについて、検討した。

産婦人科診療ガイドライン産科編 2008（前出）においては、陣痛促進薬使用にあたって、原則として分娩監視装置による子宮収縮・胎児心拍数を連続的に記録することが強く推奨されている。また、「留意点」（前出）においても、陣痛促進薬使用時における子宮収縮の評価について、分娩監視装置を用いて原則として連続的にモニターする必要があることが記載されている。しかしながら、いずれにおいても、目標とする陣痛間隔や陣痛持続時間に関する具体的な記載はない。

本件に関して、機構は以下のように考える。ガイドライン等の勧奨状況を踏まえると、患者の分娩進行に有効な陣痛であるかどうかは陣痛周期や陣痛持続時間のみにより判断されるものではなく、患者個々の状態、分娩の進行状況及び陣痛の強さと併せて陣痛促進剤の投与速度の変更及び投与継続の要否が判断されるべきものとする。したがって、陣痛周期や陣痛持続時間のみでなく患者の状態及び分娩の進行状況を十分に観察したうえで投与を継続すべきか否かを検討する必要がある。陣痛促進剤の投与速度変更や投与中止の目安として、一律に陣痛周期の時間を定めることは適切でないと考える。

以上の機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。また、専門委員より以下の意見が示された。

- 陣痛間隔が短くても陣痛が弱く分娩が進行しないこともあるため、陣痛間隔のみで投与速度変更や投与中止の判断することは適切でなく、添付文書に具体的な陣痛間隔の時間を記載することも困難である。
- 投与速度の変更や投与中止の判断には、陣痛間隔や陣痛の強さ、内診所見も含めた分娩の進行状況の適切な監視が重要である。
- 陣痛間隔だけで一律に投与中止を規制すると、本来もう少し促進すれば経陰分娩できたような産婦が、分娩に至らずに帝王切開となってしまいう例が多くなると予想され、

患者にとっては不要な帝王切開を受けてしまうデメリットが生じる。

以上の専門協議における議論を踏まえ、機構は以下のように考える。

陣痛促進剤の投与に際しては、陣痛の進行状況、母体及び胎児の状態の十分な観察のうえで投与の継続や投与速度の変更を検討することが重要であり、投与速度変更や投与中止の目安として、一律に陣痛間隔の時間を定め添付文書に記載することは適切ではないと判断した。

## 5. 子宮頸管熟化剤と陣痛促進剤の併用の際の投与間隔について

### 1) 国内におけるこれまでの経緯

子宮頸管熟化剤のプラステロン硫酸ナトリウムと陣痛促進剤の併用について、プラステロン硫酸ナトリウム、陣痛促進剤それぞれの添付文書に「同時投与は避ける」旨の記載がされている。この記載に関して、併用の際は子宮頸管熟化剤使用後に陣痛促進剤を使用する際の投与間隔は記載されていないが、機構は、そのことにより安全対策上の問題があるか否かについて、検討することとした。

### 2) 機構における調査内容及び調査結果

平成16年4月から平成21年11月までに報告された、プラステロン硫酸ナトリウムと陣痛促進剤を併用している副作用報告6例について、各々の薬剤の使用時期について確認したところ、陣痛促進剤使用後に子宮頸管熟化剤を使用し、その後再度陣痛促進剤を使用している症例や、子宮頸管熟化剤と陣痛促進剤を同時投与している症例であった。陣痛促進剤の添付文書には、「ビショップスコア等により頸管の熟化を確認した後、陣痛促進剤を投与することが望ましい」旨が既に記載されており、上記の症例については、この注意事項が遵守されておらず、使用方法が必ずしも適切でなかったと考えられる。

本件に関して、機構は以下のように考える。子宮頸管熟化剤と陣痛促進剤の併用に関しては、頸管の熟化の進行には個人差があることから、現時点では投与間隔を一律に記載する必要性は低く、頸管の熟化の程度を確認した上で投与を判断することが徹底される必要があり、現行の添付文書における注意喚起の内容が遵守されることが重要であると考えられる。

以上の機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。

## 6. 精密持続点滴装置の使用について

専門協議において、PGF2 $\alpha$ 及びオキシトシンの添付文書において、点滴静注による投与に関しては輸液ポンプ等の精密持続点滴装置を使用することが望ましい旨の記載がなされているが、患者の体動などにより投与速度が変化し過量投与となるリスクを防ぐために、精密持続点滴装置を用いた投与を必須とするよう添付文書の変更が必要であるとの意見が出された。専門協議において、現在ではほとんどの施設で精密持続点滴装置の使用は常識的に行われ、その必要性や重要性が広く認識されていることも考慮すると、添付文書にお

いても、精密持続点滴装置の使用が必須である旨を記載すべきであるとの意見で一致した。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、PGF2 $\alpha$  及びオキシトシンの添付文書における警告欄の「精密持続点滴装置を用いて投与することが望ましい」との記載を、「精密持続点滴装置を用いて投与すること」に変更するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意においても同様の内容を記載することが妥当と判断した。

## 7. その他

専門委員より、PGF2 $\alpha$  の点滴静注の希釈に用いる輸液の量及び種類に関して、現行の用法・用量の記載では患者の状態によっては適切な投与が出来ない場合があるとの指摘があった。

現在の点滴静注の用法・用量は、本剤 1mL を 5%ブドウ糖注射液または糖液を加えて 500mL に希釈し、0.1 $\mu$ g/kg/分で投与するとされているが、機構が国内で使用されている診療マニュアルや教科書、ガイドライン及び「留意点」を確認したところ、承認用法・用量のとおり記載されているものはなく、2~5 アンプル (2000~5000 $\mu$ g) を 500ml の 5%ブドウ糖液で希釈するよう記載されているものが多い状況であり、ガイドライン及び「留意点」における記載は平成 21 年 4 月末に経過措置期間が終了となったジノプロストロメタミン注射剤の用法・用量における希釈方法と同様の内容であった。

専門協議において以下の意見が示された。

- ジノプロストの承認用法・用量どおりに投与すると、過量の水分負荷となる場合も懸念されることから、診療実態では、ガイドラインや「留意点」の記載内容に沿って、2~3 アンプルを 500mL に希釈して用いていることが多い。また、絶食下の陣痛誘発や糖尿病患者における陣痛誘発においては、患者の状態に応じ 5%ブドウ糖液以外の輸液で希釈して用いるほうが適切な場合も想定される。
- 投与にあたり重要なことは、適切な投与速度で正確に投与することであり、精密持続点滴装置を用いて投与速度（濃度）が遵守されるのであれば、輸液の種類や希釈濃度は一律に規定する必要は低い。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、PGF2 $\alpha$  の用法・用量の希釈については、患者の状態に合わせた投与が可能となるような内容へ変更するよう、今後検討する必要があると考える。

## IV. 総合評価

陣痛促進剤に関して、機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが適切であると判断した。

調査対象医薬品一覧

別添1

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
オキシトシン	アトニン-O注1単位/5単位	あすか製薬株式会社	子宮収縮の誘発、促進並びに子宮出血の治療の目的で、次の場合に使用する。 分娩誘発、微弱陣痛、弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、帝王切開術（胎児の娩出後）、流産、人工妊娠中絶	オキシトシンとして、通常5～10単位を5%ブドウ糖注射液（500mL）等に混和し、点滴速度を1～2ミリ単位/分から開始し、陣痛発来状況及び胎児心拍等を観察しながら適宜増減する。なお、点滴速度は20ミリ単位/分を超えないようにすること。
ジノプロスト	プロスタルモン・F注射液 1000/2000	小野薬品工業株式会社	I. 静脈内注射投与 1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進 2. 下記における腸管蠕動亢進 ●胃腸管の手術における術後腸管麻痺の回復遷延の場合 ●麻痺性イレウスにおいて他の保存的治療で効果が認められない場合 II. 卵膜外投与 治療的流産	通常1～2mL（ジノプロストとして1000～2000 $\mu$ g）を静脈内に点滴又は持続注入する。 (1)点滴静注 本剤1mLに5%ブドウ糖注射液又は糖液を加えて500mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1 $\mu$ g/kg/分の割合で点滴静注する。 (2)インフュージョン・ポンプによる静注（持続注入） 本剤1mLに生理食塩液を加えて50mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1 $\mu$ g/kg/分（0.05 $\mu$ g～0.15 $\mu$ g/kg/分）の割合で静注する。 (3)症状により適宜増減する。
ジノプロストン	プロスタグランジンE2錠0.5mg「科研」	科研製薬株式会社	妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進	1. 通常1回1錠を1時間毎に6回、1日総量6錠（ジノプロストンとして3mg）を1クールとし、経口投与する。 2. 体重、症状及び経過に応じ適宜増減する。 3. 本剤の投与開始後、陣痛誘発、分娩進行効果を認めたとき、本剤の投与を中止する。 4. 1日総量ジノプロストンとして1クール3mg（6錠）を投与し、効果の認められない場合は本剤の投与を中止し、翌日あるいは以降に投与を再開する。

【改訂案】 オキシトシン

現 行	改 訂 案
<p>■ 警 告</p> <p>本剤を分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 患者及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。</li> <li>2) (省略)</li> <li>3) 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与することが望ましい。</li> <li>4) (省略)</li> </ol> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>	<p>■ 警 告</p> <p>本剤を分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。</li> <li>2) (省略)</li> <li>3) 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。</li> <li>4) (省略)</li> <li>5) <u>患者に本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。</u></li> </ol> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. (省略)</li> <li>2. 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用する場合は、以下の点に留意すること。             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) (省略)</li> <li>(2) (省略)</li> </ol> </li> </ol>	<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. (省略)</li> <li>2. 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用する場合は、以下の点に留意すること。             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) (省略)</li> <li>(2) (省略)</li> <li>(3) <u>本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。</u></li> </ol> </li> </ol>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(省略)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>3) <u>薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u></p>

【改訂案】 シノプロスト

現 行	改 訂 案
<p>■ 警 告</p> <p>本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって</p> <p>過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 患者および胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性および危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。</li> <li>2. (省略)</li> <li>3. 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与することが望ましい。(「用法及び用量」の項参照)</li> <li>4. (省略)</li> </ol> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>	<p>■ 警 告</p> <p>本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって</p> <p>過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。</li> <li>2. (省略)</li> <li>3. 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。(「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照)</li> <li>4. (省略)</li> <li>5. <u>患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。</u></li> </ol> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>
<p>(記載なし)</p>	<p><u>用法及び用量に関連する使用上の注意</u></p> <p><u>陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。</u></p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(省略)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>3) <u>薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u></p>

【改訂案】 シノプロストン

現 行	改 訂 案
<p>■ 警告</p> <p>過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。</p> <p>(1) 患者及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので注意すること。</p> <p>(2) (省略)</p> <p>(3) (省略)</p> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>	<p>■ 警告</p> <p>過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。</p> <p>(1) 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので注意すること。</p> <p>(2) (省略)</p> <p>(3) (省略)</p> <p><u>(4) 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。</u></p> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(省略)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p><u>3) 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u></p>



薬食安発 0601 第 1 号  
平成 22 年 6 月 1 日

日本製薬団体連合会  
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、別紙 1～別紙 6 に掲げる医薬品について、「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、同別紙記載のとおり速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成 16 年 4 月 1 日薬食安発第 0401001 号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を貴委員会において取りまとめの上、平成 22 年 7 月 6 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて御報告願います。

なお、本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨にかんがみ、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同安全第一部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

(抄)

別紙 2

241 脳下垂体ホルモン剤

【医薬品名】 オキシトシン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[警告] の項の患者及び胎児の観察に関する記載を

「母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。」

と改め、本剤の感受性に関する記載を

「本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。」

と改め、

「患者に本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。」

を追記し、[用法・用量に関連する使用上の注意]の項に

「本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。」

を追記し、[重要な基本的注意]の項に

「薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。」

を追記する

【医薬品名】 ジノプロスト

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【警告】 の項の患者及び胎児の観察に関する記載を

「母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。」

と改め、本剤の感受性に関する記載を

「本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。」

と改め、

「患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。」

を追記し、【用法・用量に関連する使用上の注意】の項を新たに設け、

「陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。」

を追記し、【重要な基本的注意】の項に

「薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剝離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。」

を追記する。

【医薬品名】 ジノプロストン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【警告】 の項の患者及び胎児の観察に関する記載を

「母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。」

と改め、

「患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。」

を追記し、【重要な基本的注意】の項に

「薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。」

を追記する。

## T N F 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について

1. 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（T N F 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性に関する調査結果）（別紙 1）

【1 ページ】

2. 平成 22 年 4 月 27 日付け薬食安発 0 4 2 7 第 1 号 安全対策課長通知「使用上の注意の改訂」について（別紙 2）

【46 ページ】

## 調査結果報告書

平成 22 年 3 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## I. 品目の概要

[販売名]	別添 1 の通り
[一般名]	別添 1 の通り
[承認取得者]	別添 1 の通り
[効能・効果]	別添 1 の通り
[用法・用量]	別添 1 の通り
[調査担当部]	安全第二部

## II. これまでの経緯

平成 20 年 6 月 4 日に米国食品医薬品局 (FDA) は Early Communication にて、小児や若年成人における抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体 (以下、「TNF 拮抗薬」) とリンパ腫及びその他の悪性腫瘍との関連性について調査を開始した旨を公表した。

平成 21 年 8 月 4 日に FDA は Early Communication にて、TNF 拮抗薬の使用により、小児や若年成人において、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果を踏まえて、「Boxed Warnings」及び「Warnings」の項に小児や若年成人におけるリンパ腫及びその他の悪性腫瘍に関する記載、「Warnings」の項に白血病の報告症例に関する記載を製造販売業者に要求する旨の見解が公表された。

それを受けて、平成 21 年 12 月に USPI について「Boxed Warnings」、「Warnings」の項に TNF 拮抗薬を使用した小児や若年成人において、悪性リンパ腫や他の悪性腫瘍が報告されており、死亡に至った例もある旨を追記する改訂が実施された。

機構においては、上記 Early Communications の時点から調査を開始しており、専門協議を経た調査結果を報告するものである。

## III. 医薬品医療機器総合機構における調査

## 1. TNF 拮抗薬について

本邦においては、TNF 拮抗薬としてアダリムマブ (遺伝子組換え)、インフリキシマブ (遺伝子組換え)、エタネルセプト (遺伝子組換え) が関節リウマチ (以下、「RA」) 等の効能・効果で承認されている。TNF 拮抗薬における悪性腫瘍については、いずれの成分においても、海外臨床試験で TNF 拮抗薬投与群での悪性腫瘍が報告されており、その悪性腫瘍発生率と一般集団の発生率を比較したところ、悪性リンパ腫の発生率が一般集団より TNF 拮抗薬投与群にて高かった。RA 患者においては、リンパ腫の発現が高いことが知られていることから、TNF 拮抗薬と悪性腫瘍の関連性は不明であるが、この状況を踏まえ、現行、国内添付文書の「警

告]、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項にて悪性腫瘍に関する注意喚起を行うとともに、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について検討するための製造販売後調査を実施している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、前述のEarly Communicationsを受け、TNF拮抗薬の悪性腫瘍について、小児や若年成人におけるリンパ腫の発現状況を中心に調査を行った。

なお、悪性腫瘍に関する調査に当たって、検討範囲はMedical Dictionary for Regulatory Activities；ICH国際医薬用語集（以下、「MedDRA」）のSystem Organ Class；器官別大分類（以下、「SOC」）の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれるPreferred Term；基本語（以下、「PT」）とした。

### (1) 国内副作用報告の状況

本邦承認以降平成21年9月30日までに機構に報告された悪性腫瘍の副作用報告は、それぞれ以下の状況であった。

#### 1) アダリムマブ

アダリムマブについては、5例5件の副作用報告がなされた（表1）。報告内容を精査したところ、報告事象としては、胃癌1例、舌癌1例、唾液腺新生物1例、肺癌1例、乳癌1例であり、リンパ腫、白血病関連の報告はなかった。使用理由は、いずれもRAであり、年齢は50歳代1例、60歳代2例、70歳代1例、80歳代1例であり、小児、若年成人における報告はなかった。前治療薬としてTNF拮抗薬が使用された症例は2例、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は2例、ステロイドは2例（重複を含む）であった。発現までの投与期間は3ヶ月未満3例、3ヶ月～6ヶ月1例、6ヶ月～1年1例であった。

#### 2) インフリキシマブ

インフリキシマブについては、110例117件の副作用報告がなされた（表2）。報告内容を精査したところ、報告事象としては、リンパ腫関連51件、白血病関連3件、乳癌10件、大腸癌7件、肺癌7件等であった。使用理由は、RA92例、クローン病17例であった。年齢は、10歳代2例、20歳代2例、30歳代3例、40歳代15例、50歳代25例、60歳代36例、70歳代23例、80歳代4例であり、50歳代以上が全体の80.0%を占めていた。なお、40歳代未満の報告において、リンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬として、TNF拮抗薬が使用された症例はなく、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は86例、ステロイド68例（重複を含む）であり、メトトレキサート併用例の使用理由はいずれもRAであった。発現までの投与期間は3ヶ月未満9例、3ヶ月～6ヶ月10例、6ヶ月～1年11例、1年～3年29例、3年～5年10例、不明41例であった。

#### 3) エタネルセプト

エタネルセプトについては、94例100件の副作用報告がなされた（表3）。報告内容を精査したところ、報告事象としては、リンパ腫関連31件、白血病1件、乳癌10件、肺癌9件、胃癌9件等であった。エタネルセプトの使用理由は、いずれの症例もRAであった。年齢は

30歳代2例、40歳代5例、50歳代17例、60歳代34例、70歳代30例、80歳代1例、不明5例であり、50歳代以上が全体の87.2%を占めていた。なお、50歳代未満の報告においてリンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬としてTNF拮抗薬が使用された症例は9例、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は49例、ステロイドは57例（重複含む）であった。発現までの投与期間は3ヶ月未満16例、3ヶ月～6ヶ月19例、6ヶ月～1年20例、1年～3年17例、3～5年3例、不明19例であった。

以上より、機構は、国内の副作用報告における報告事象に特段の傾向は見られないと考える。また、副作用報告の年齢は50歳代以上が約80%を占めており、20歳未満の報告は2例のみであったことから、小児や若年成人における情報は限られていると考える。

## (2) 国内における製造販売後調査の状況

TNF拮抗薬はいずれの成分においても、悪性腫瘍を重点調査項目とした製造販売後調査を実施している。各成分における製造販売後調査での悪性腫瘍の発生率について確認したところ、以下の通りであった（表4）

### 1) アダリムマブ

全例調査（患者登録：平成20年6月～、観察期間6ヶ月、調査継続中）における悪性腫瘍の発生率は0.40/100人年（9例/2238人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.12/100人年、非黒色腫皮膚癌の発生率は0.8/100人年であった<sup>1)</sup>。

### 2) インフリキシマブ

クローン病（治療）を対象とした全例調査（患者登録：平成14年1月～平成17年8月、観察期間3年、調査継続中）において、悪性腫瘍の発生率は0.15/100人年（11例/7149人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性腫瘍の発生率は0.79/100人年であった。

RAを対象とした全例調査（患者登録：平成15年7月～平成16年12月、観察期間6ヶ月、調査終了）においては、悪性リンパ腫の発生率は0.16/100人年（5例/3095.8人年）であった。また、全例調査とは別途実施した長期使用に関する調査（患者登録：平成17年11月、解析予定症例1000例、悪性腫瘍に関する評価期間3年、調査継続中）において、悪性リンパ腫の発生率は0.0753/100人年（2例/2654.4人年）、悪性リンパ腫を含めた全ての悪性腫瘍の発生率は0.49/100人年（13例/2654.4人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.23/100人年、悪性リンパ腫を含めた全ての悪性腫瘍の発生率は1.2/100人年であった<sup>2)</sup>。

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を対象とした全例調査（患者登録：平成19年1月～、観察期間2年、調査継続中）において、悪性腫瘍の報告はない。

### 3) エタネルセプト

RAを対象とした全例調査（患者登録：平成17年3月～平成19年4月、観察期間6ヶ月、調査終了）において、悪性腫瘍の発生率は0.70/100人年（42例/6422.6人年）であった。一方、

承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は 0.18/100 人年、非黒色腫皮膚癌の発生率は 0.57/100 人年であった<sup>3)</sup>。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、「pJIA」）を対象とした全例調査（患者登録：平成 21 年 7 月～、観察期間 6 ヶ月、調査継続中）において、悪性腫瘍の報告はない。

なお、機構が RA 患者における悪性腫瘍の発生率について調査を行ったところ、その発生率は 0.40～5.88/100 人年との報告がなされている<sup>4)～11)</sup>。

以上より、機構は、製造販売後の悪性腫瘍の発生率と承認時の海外臨床試験の発生率及び TNF 拮抗薬非使用の RA 患者の発生率が同程度であることから、TNF 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は明らかではないとした状況に変化がないと考える。

### (3) 海外における状況

#### 1) 米国の状況

米国添付文書（以下、「USPI」）では、これまで、いずれの成分においても、「Warnings and Precautions」の項に、臨床試験において TNF 拮抗薬投与群は、コントロール群と比較して、リンパ腫および悪性腫瘍の発生率が高いが、特にリンパ腫については、RA 患者集団における発生率が高いことから、TNF 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明であるとの記載がなされているところである。また、「Adverse reactions」の項にて、臨床試験で発生した悪性腫瘍の種類等に関する記載もなされている。なお、インフリキシマブにおいては、この注意喚起に加えて、「Boxed Warnings」の項に、インフリキシマブを含む TNF 製剤を投与されたクローン病もしくは潰瘍性大腸炎患者で肝脾 T 細胞リンパ腫が発現し致命的な経過をたどった旨、記載されているところである。

しかしながら、前述のとおり、平成 21 年 8 月 4 日に Early Communication にて、USPI 上で「小児や若年成人の悪性腫瘍」に関する注意喚起を行う予定であることが公表されたことを受け、平成 21 年 12 月に USPI が改訂された。主な改訂内容は以下のとおりである。

- ・ 「Boxed Warnings」、「Warnings」の項に TNF 拮抗薬を使用した小児や若年成人において、悪性リンパ腫や他の悪性腫瘍が報告されており、死亡に至った例もある旨が追記

機構は、USPI の改訂根拠となった外国における悪性腫瘍の報告状況について調査を行った。調査結果は以下の通りであった<sup>12)</sup>。

- ・ 小児や若年成人において、同年齢の一般集団の悪性腫瘍の発生予測例数と TNF 拮抗薬のうち、インフリキシマブ、エタネルセプト使用時の報告例数を比較したところ、リンパ腫については、TNF 拮抗薬使用時の報告例数が統計学的に有意に多かった。また、悪性腫瘍全般については、統計的な有意差は見られない成分があったものの、TNF 拮抗薬使用時で多い傾向が見られた。
- ・ 小児や若年成人において発生が稀な悪性腫瘍（平滑筋肉腫、肝悪性腫瘍及び腎細胞癌）の報告があった。
- ・ 小児や若年成人の悪性腫瘍に関する報告例のうち、約半数が悪性リンパ腫であった。

## 2) 欧州の状況

欧州添付文書（以下、「SmPC」）では、「Special warnings and precautions for use」、「Undesirable Effects」の項にて、USPI 同様の注意喚起がなされている。

なお、平成 21 年 8 月 4 日に FDA より公表された Early Communication に関連した措置が欧州において実施された等の報告は現時点ではない。

## 3) その他

平成 21 年 8 月 4 日の Early Communication を踏まえて、企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂が行われた旨、各製造販売業者から報告されている。各製剤の CCDS の改訂状況は以下の通りである。

アダリムマブについては、「Warnings and Precautions」の項に小児や若年成人の悪性腫瘍の発現リスクと白血病に関する記載が追記された。

インフリキシマブについては、「Special Warnings and Special Precaution for Use」の項に小児や若年成人の悪性腫瘍の発現リスクと白血病に関する記載が追記され、「Undesirable effects」の項についても、リンパ腫及び小児における悪性腫瘍が追記された。

エタネルセプトについては、「Precautions」の項に小児や若年成人の悪性腫瘍の発現リスクに関する記載が追記された。なお、白血病の発現については、根拠が不十分であるとして、追記されていない。

以上より、機構は以下の通り考える。

TNF 拮抗薬の悪性腫瘍については、国内添付文書では、既に一定の注意喚起がなされているところである。

現時点において、国内における報告状況からは、報告事象に特段の傾向は見られていない。また、直接的な比較は困難であるが、製造販売後に得られた悪性腫瘍の発生率と承認時及び TNF 拮抗薬非使用例における発生率が同程度であることから、現時点では、TNF 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性が明らかではないとした状況に変化がないと判断した。

小児や若年成人における悪性腫瘍について、国内情報は限られている。

しかしながら、外国においては、小児や若年成人における悪性腫瘍報告例数が、同年齢における一般集団の発生予測例数と比較して多い傾向が見られていること、小児や若年成人では発生が稀な悪性腫瘍（平滑筋肉腫、肝悪性腫瘍及び腎細胞癌）の報告も見られていることから、別添 2 のとおり、国内添付文書の重要な基本的注意の項に、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を追記することが適切と判断した。

また、現時点で得られている情報は限られていることから、今後も引き続き、海外規制当局とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、安全対策の要否について検討することが必要と判断した。

以上の見解について、専門委員に意見を伺ったところ、機構の判断は支持された。

なお、専門委員より、現時点で得られている情報は限られており、今後の情報収集にあた

っては、関連学会等とも連携を図りつつ、以下の事項に留意すべきとの意見が述べられた。

- 日本人の一般集団や TNF 拮抗薬の適応疾患患者（例えば、RA 患者）における悪性腫瘍の発生状況やこれらの適応疾患患者における TNF 拮抗薬非使用例の悪性腫瘍の発生状況などの比較対照となる疫学データ
- TNF 拮抗薬の適応疾患患者における長期観察された疫学データ
- 悪性リンパ腫の発生時の併用薬、合併症、可逆性

機構は、専門委員の意見を踏まえ、関連学会等とも連携を図りつつ、今後も情報収集に努めていくことが適当であると判断した。

## 2. トシリズマブ（遺伝子組換え）について

TNF拮抗薬の類薬として、本邦ではヒト化抗ヒトインターロイキン6レセプターモノクローナル抗体（以下、「IL-6拮抗薬」）であるトシリズマブ（遺伝子組換え）が承認されており、承認審査時に、悪性腫瘍との関連性が明確ではないとされたことから、現行、悪性腫瘍に関する注意喚起がなされていない。そのため、機構は、トシリズマブについては悪性腫瘍全般について、調査を行うこととした。なお、悪性腫瘍に関する調査を行うに当たって、調査範囲はTNF拮抗薬と同定義とした。

以下、承認審査時になされた議論を示す。

トシリズマブにおける悪性腫瘍については、RA、pJIA、全身性若年性特発性関節炎（以下、「sJIA」）の効能追加に関する承認審査時に、RAにおいては、国内外の臨床試験にてトシリズマブ投与例における悪性腫瘍が報告されているものの、スウェーデンの大規模RA患者コホートと悪性腫瘍の発生率を比較したところ、有意差は認められなかったことから、トシリズマブ投与による悪性腫瘍発生リスクを示唆する明らかな根拠はないとされている。なお、sJIAにおいては、国内で急性骨髄性白血病が1例報告されているが、因果関係が否定されており、pJIAにおいては、悪性腫瘍に関する報告はない。これらの状況を踏まえて、現行、国内添付文書において、悪性腫瘍に関する注意喚起はなされていないが、今後の国内外での大規模かつ長期的な検討によりその関連性を明確にしていく必要があるとされており、現在、製造販売後調査を実施しているところである。

また、マクロファージ活性化症候群（以下、「MAS」）については、悪性腫瘍と同様、承認審査時に、sJIAを対象とした臨床試験においてMASが報告されたことから、トシリズマブによりMASが誘発される可能性及びMAS発症時のトシリズマブ投与の可否について、議論がなされている。トシリズマブによりMAS発症が誘発される可能性については、MASの病因は解明されておらず、原疾患の増悪を来たし惹起される可能性や感染症を発症し惹起される可能性等も否定できないため、製造販売後に情報を集積し、慎重に検討する必要があるとされている。なお、MAS発症時のトシリズマブ投与の可否については、IL-6の抑制のみでMASの病態を抑制できる根拠はないこと等から、MAS発症時には、トシリズマブは投与せず、速やかにMASに対する治療を開始すべきであり、現行、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項にて、その旨を注意喚起しているところである。

## (1) 国内における状況

本邦承認以降、平成21年9月30日までに機構に報告された悪性腫瘍の国内副作用報告は29例31件であった(表5)。報告内容を精査したところ、報告事象としては、リンパ腫関連7例、胃癌4例、大腸癌3例、乳癌3例であった。トシリズマブの使用理由はRA22例、キャスルマン病(以下、MCD)7例であり、pJIA及びsJIAの報告はなかった。年齢は30~80歳代であったが、50歳代及び60歳代が各9例と最も多く、報告全体の62.1%であった。前治療薬としてTNF拮抗薬が使用された症例は13例であった。また、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は7例、ステロイドは21例(重複を含む)であった。発現までの投与期間は1年未満17例、1~3年5例、3年以上4例、不明3例であり、1年未満の発症が全体の58.6%を占めた。

また、MASの国内副作用報告は14例15件であった(表6)。報告内容を精査したところ、トシリズマブの使用理由についてはsJIA13例、MCD1例であり、RAでの使用の報告はなかった。年齢は10歳未満6例、10歳代6例、20歳代1例、70歳代1例であり、全体の85.7%が20歳未満であった。前治療薬としてTNF拮抗薬が使用された症例は2例であった。また、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は4例、ステロイドは13例(重複を含む)であった。発現までの投与期間は3ヶ月未満4例、6ヶ月~1年5例、1~3年4例、3~5年1例であり、1年未満の発症が全体の64.3%を占めた。なお、報告医はトシリズマブ以外のMAS発症要因として、原疾患9件、感染症(疑いを含む)6件、ステロイド減量2件(重複を含む)等を挙げている。

## (2) 国内における製造販売後調査の状況

トシリズマブは、いずれの効能・効果においても全例調査の実施が承認条件とされており、このうちRA(観察期間6ヶ月)pJIA・sJIA(観察期間12ヶ月)の調査においては重点調査項目として、悪性腫瘍が設定されている。

製造販売後調査における悪性腫瘍の発生状況について、承認取得者に見解を求めたところ、以下の通り回答した。

平成21年7月時点における全例調査の登録患者数は各々MCD302例、RA6956例、pJIA163例、sJIA294例であり、そのうち、有害事象として悪性腫瘍が報告されたのは40例(MCD16例、RA24例、pJIA0例、sJIA0例)であった。なお、有害事象のうち、因果関係が否定できないとされた症例は14例(MCD4例、RA10例、pJIA0例、sJIA0例)であった。

RAについては、登録患者6956例の暴露期間の概算は4000人年であり、暴露期間で調整した悪性腫瘍の発生率は0.60/100人年であった。国内RA臨床試験の0.85/100人年(申請時)、海外RA臨床試験の1.45/100人年(申請時、メトトレキサート併用例含む)と比較して、発生率の上昇は認められていない。

MCDについては、登録患者302例の暴露期間の概算は670人年であり、暴露期間で調整した悪性腫瘍の発生率は2.39/100人年であった。国内MCD臨床試験では、申請時に暴露量で調整した悪性腫瘍の発生率は算出していなかったが、106人年あたり2例(基底細胞癌、慢性骨髄性白血病)の悪性腫瘍が報告されており、発生率は1.89/100人年であった。

MCDについては、悪性腫瘍発生率に関する疫学調査が無く、比較試験も行っていないことから悪性腫瘍発生に対する影響を評価することは困難であるが、調査において報告された悪性腫瘍の半数以上が、原疾患および原疾患に対する他の治療（化学療法等）に関連すると考えられる血液癌であること、臨床試験では試験参加に際し病理組織、画像診断および臨床症状を中央判定し診断をより厳格に実施していたこと等の影響により、トシリズマブと悪性腫瘍との関連性を示すものではないと判断している。なお、pJIA、sJIAについては、悪性腫瘍に関する報告はない。

今後、当該調査の中間解析（解析予定症例数 3881 例、観察期間 6 ヶ月間）を提出する予定である。また、RA については当該調査とは別途、長期使用に関する調査（目標解析症例 3000 例、観察期間 3 年）を実施し、長期使用時の悪性腫瘍等に関する情報収集を行っているところである。

また、製造販売後調査における MAS の発生状況について、承認取得者に見解を求めたところ、以下の通り回答した。

平成 21 年 7 月時点の sJIA 全例調査の登録患者 294 例における MAS の発生率は 4.8%（14/294 例）であった。一方、トシリズマブ非使用の sJIA 患者集団における MAS 発生率は 6.8%（7/103 例）であるとの報告がある<sup>13)</sup>。また、従来考えられていたよりも発生頻度が高い可能性も指摘されている<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>。データが限られるものの、ヒストリカルデータと比較して明らかに発生率が上昇していることを示すものではないと考えられた。

なお、MAS についても、今後、当該調査の中間解析（解析予定症例数 3881 例、観察期間 6 ヶ月間）を提出する予定である。

### (3) 海外における状況

#### 1) 米国の状況

米国において、トシリズマブは平成 22 年 1 月に RA の効能・効果にて承認されている。平成 20 年 7 月 29 日に開催された FDA Arthritis Drug Advisory Committee(以下、「FDA ADAC」)の議事録によると、以下の通り、全体的な悪性腫瘍の発生率及びそのパターンは、RA 患者において想定される範囲であり、トシリズマブの投与により、悪性腫瘍のリスクが増大することは明らかではないとされている。

- ・ 臨床試験におけるトシリズマブ投与例の悪性腫瘍発生率は、RA 患者において想定される発生率と大きく異なるものではないこと
- ・ 臨床試験におけるトシリズマブ投与例の悪性腫瘍の種類について、最もよく見られたのは肺の新生物/悪性腫瘍であり、次いで基底細胞癌が見られた。また、悪性リンパ腫の相対リスクは RA 患者で高いと考えられるが、臨床試験では 1 例報告されたのみであること

現行、USPI では、「トシリズマブの投与が悪性腫瘍の発現に及ぼす影響は不明であるが、臨床試験において悪性腫瘍が認められている」旨が記載されている。

なお、MAS については、FDA ADAC の議事録によると、特段の議論は行われておらず、USPI に MAS に関する注意喚起はなされていない。

## 2) 欧州の状況

欧州において、トシリズマブは平成21年1月にRAの効能・効果にて承認されており、関節の構造的損傷の防止を含む関節リウマチ（PJD/PF）の効能・効果については現在承認審査中である。European Public Assessment Report<sup>16)</sup>によると、欧州医薬品庁（EMA）では、全ての臨床試験（長期使用例を含む）において、トシリズマブ投与群における悪性腫瘍の発現頻度は1.27/100人年であり、高頻度と考えられるとの記載があるものの、トシリズマブによる悪性腫瘍の増加がみられるかについては現時点では明らかではないとしている。従って、製造販売後調査及び疫学データにおける検討を行う必要があるとともに、現時点で得られた情報はSmPCに記載し注意喚起する必要があると判断されている。

現行、SmPCでは「Special warnings and precautions for use」の項に、関節リウマチ患者では悪性腫瘍のリスクが高いこと、免疫抑制剤の使用により一般的に悪性腫瘍のリスクが高まることについて記載されており、「Undesirable effects」の項には、トシリズマブによる悪性腫瘍の発現については十分な臨床成績が存在せず、長期使用の安全性の評価は現在進行中である旨が記載されている。

また、「PHARMACOLOGICAL PROPERTIES」の「Preclinical safety data」の項には、IL-6が癌の悪性進行及びアポトーシス耐性に影響することが非臨床試験により示されているが、この結果はトシリズマブの発癌性及び癌の進行に対する影響について示唆するものではない旨の記載がある。

なお、MASについては、European Public Assessment Reportによると、特段の議論は行われておらず、SmPCにMASに関する注意喚起はなされていない。

以上より、機構は以下の通り考えた。

以下に示した理由より、現時点で得られた情報から、トシリズマブと悪性腫瘍及びMASとの関連性は明らかではないと判断した。

そのため、現時点においては、国内添付文書上で悪性腫瘍について注意喚起する必要はないと判断した。また、MASについては現行の注意喚起に加えて新たな記載を行う必要はないと判断した。

- 直接的な比較は困難であるが、RAを対象とした製造販売後調査における発生率は、承認時の国内外の臨床試験における発生率、トシリズマブ非使用のRA患者集団における発生率と同程度であること
- MCDを対象とした製造販売後調査における発生率は承認時の臨床試験と比較して高いものの、比較対照とすべきトシリズマブ非使用のMCD患者集団における発生率に関する情報がないこと
- 欧米の承認審査においても、トシリズマブと悪性腫瘍との関連性は明らかではないとされていること
- 直接的な比較は困難であるが、sJIAの製造販売後調査における発生率は、トシリズマブ非使用のsJIA患者集団における発生率と比較して明らかに高いと言えないこと

- ・ 国内において、MAS に関する副作用報告は 14 例報告されているが、いずれの報告についても、トシリズマブの投与を中止し、適切な処置がなされており、致死的な転帰をたどった症例はないこと

なお、トシリズマブは全世界的に見ても、RA 患者等に広く使用されるようになってから約 1 年しか経っていないことを考慮すると、特にトシリズマブ長期使用時の悪性腫瘍の発生状況については、新たな情報に注視する必要があると考える。

今後も引き続き、海外規制当局とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、慎重に検討することが必要と判断した。

以上の見解について、専門委員に意見を伺ったところ、国内添付文書における注意喚起の必要性はないとした機構の判断は支持された。その他、専門委員より、以下の意見が述べられた。

- ・ 悪性腫瘍については、TNF 拮抗薬で指摘した点を考慮して、今後も引き続き、情報収集を行う必要がある。
- ・ 本邦における sJIA の MAS 発生に関しては、発症から 6 か月以内の急性期で 14/181 例 (7.7%) の発生率であることが 2008 年に報告されている<sup>17)</sup>。したがって、製造販売後調査における MAS 発生率を確認する限りでは、IL-6 拮抗薬が MAS の発生を高めている可能性は低いと考える。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、関連学会等とも連携を図りつつ、今後も情報収集に努めていくことが適当と判断した。

#### IV. 総合評価

TNF 拮抗薬及びトシリズマブにおける悪性腫瘍等に関して、機構は以下の通り、判断した。

TNF 拮抗薬における悪性腫瘍について、国内添付文書では、既に一定の注意喚起がなされているところである。国内副作用報告等の状況を調査したところ、悪性腫瘍の報告事象等に特段の傾向は見られておらず、製造販売後調査における発生率は、承認時の国内外の発生率、TNF 拮抗薬非使用例における発生率が同程度であることから、現時点においてもその関連性が明らかではない。

しかしながら、小児や若年成人における悪性腫瘍については、国内情報は限られているものの、外国においては、報告例数が同年齢における一般集団の発生予測例数よりも多い傾向があること等を踏まえて、国内添付文書においても、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を追記することが適切と判断した。

また、今後も引き続き、海外規制当局や関連学会等とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、慎重に検討することが必要と判断した。

トシリズマブにおける悪性腫瘍について、RA を対象とした製造販売後調査における発生率は、承認時の国内外の臨床試験における発生率、トシリズマブ非使用の RA 患者集団における発生率と同程度であることから、審査時と同様、その関連性は明らかではない。

そのため、現時点においては、国内添付文書上で悪性腫瘍について注意喚起する必要はないと判断した。

トシリズマブにおける MAS について、sJIA の製造販売後調査における発生率は、トシリズマブ非使用の sJIA 患者集団における発生率と比較して明らかに高いと言えないことから、審査時と同様、その関連性は明らかではないと考える。

また、いずれの MAS に関する国内副作用報告においても、トシリズマブ投与中止し、適切な処置がなされており、致命的な転帰をたどった症例はないことから、現行の注意喚起に加えて新たな記載を行う必要はない。

なお、トシリズマブは全世界的に見ても、RA 患者等に広く使用されるようになってから約 1 年しか経っていないことを考慮すると、特にトシリズマブ長期使用時の悪性腫瘍の発生状況については、新たな情報に注視する必要があると考える。

今後も引き続き、海外規制当局とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、慎重に検討することが必要と判断した。

以上

- 1) アダリムマブ国内添付文書
- 2) インフリキシマブ国内添付文書
- 3) エタネルセプト国内添付文書
- 4) Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1421-26.
- 5) Risk of Malignancy among Patients with Rheumatic Conditions. *Int J Cancer.* 2000; 88: 497-502.
- 6) Elevated Incidence of Hematologic Malignancies in Patients with Sjogren's Syndrome Compared with Patients with Rheumatoid Arthritis (Finland). *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 201-204.
- 7) Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9): 1580-1586.
- 8) The Risk of Cancer in Rheumatoid Patients in Japan. *Scand J Rheumatol.* 1995; 24: 157-159.
- 9) Risk of Malignant Lymphomas in patients with Rheumatoid Arthritis and in Their First-Degree Relatives. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(4): 963-970.
- 10) Study of Eight Cases of Cancer in 426 Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56: 97-102.
- 11) Tumour Necrosis Factor Blockers Do Not Increase Overall Tumour Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis, But May Be Associated with an Increased Risk of Lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 699-703.
- 12) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>
- 13) Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001; 85(5): 421-426.
- 14) Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19(5): 477-481.

- 15) Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34(5): 1133-1138.
- 16) <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-en6.pdf>
- 17) 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業. 法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究. 平成19年度総括・分担研究報告書P102-113 (2008年)

調査対象医薬品一覧

別添1

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
アダリムマブ (遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL	アボット ジャパン株式会社	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)	通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。
インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用100	田辺三菱製薬株式会社	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患                      関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)                      ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎</p> <p>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)                      中等度から重度の活動期にある患者                      外瘻を有する患者</p>	<p>&lt;関節リウマチ&gt;                      通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。                      なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。                      なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p>&lt;ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎&gt;                      通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。                      なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p>&lt;クローン病&gt;                      通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。                      なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p>
エタネルセプト (遺伝子組換え)	エンブルル皮下注用10mg 等	ワイス株式会社	<p>関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p>	<p>&lt;関節リウマチ&gt;                      本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として10~25mgを1日1回、週に2回、皮下注射する。</p> <p>&lt;多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎&gt;                      本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として0.2~0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。(小児の1回投与量は成人の標準用量 (1回25mg) を上限とすること)</p>
トシリズマブ (遺伝子組換え)	アクテムラ点滴静注用80mg 等	中外製薬株式会社	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患                      関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎</p> <p>キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見 (C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身けん怠感) の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。</p>	<p>&lt;関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎&gt;                      通常、トシリズマブ (遺伝子組換え) として1回9mg/kgを4週間隔で点滴静注する。</p> <p>&lt;全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病&gt;                      通常、トシリズマブ (遺伝子組換え) として1回9mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。</p>

アダリムマブ

現行	改訂案
<p>重要な基本的注意</p> <p>2. **本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されており、本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>2. **本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、<u>抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。</u>本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p>

インフリキシマブ

現行	改訂案
<p>重要な基本的注意</p> <p>7. 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項5参照〕</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>7. 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。<u>また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。</u>本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項5参照〕</p>

現行	改訂案
<p>重要な基本的注意</p> <p>9. 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照]</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>9. 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、<u>本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。</u>本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照]</p>

表1 アダリムマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
1	2009	50	男	唾液腺新生物	耳下腺腫瘍	未回復	関節リウマチ	0～3M		メトトレキサート サラゾスルファピリジン D-ペニシラミン ミゾリビン
2	2008	60	男	再発肺癌、細胞タイプ不明	再発肺癌	未回復	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	ステロイド
3	2008	60	男	舌の悪性新生物、病期不明	舌癌	未回復	関節リウマチ	0～3M		エタネルセプト
4	2009	70	女	女性乳癌	女性乳癌	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート サラゾスルファピリジン	メトトレキサート サラゾスルファピリジン
5	2009	80	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート サラゾスルファピリジン ステロイド	メトトレキサート エタネルセプト サラゾスルファピリジン ステロイド

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬；NSAID s を除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAID s を除く）

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（承認～平成21年9月30日）

症例 番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用薬剤	発現までの 投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>†</sup>	前治療薬 <sup>§</sup>
1	2009	40	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	3Y~5Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
2	2003	40	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	回復	関節リウマチ	0~3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
3	2007	10	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	3M~6M	メトトレキサート	メトトレキサート プレドニン ミゾリピン ブシラミン アクタリット サラゾスルファピリジン D-ペニシラミン
4	2006	40	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
5	2006	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	回復	クローン病	3M~6M	ステロイド	ステロイド
6	2006	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	発症後	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
7	2009	50	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ	0~3M		
8	2006	50	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	
9	2007	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート	メトトレキサート
10	2007	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	3Y~5Y	メトトレキサート	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 §
11	2004	50	女	T細胞性リンパ腫	T細胞性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
12	2008	50	女	T細胞性リンパ腫	T細胞性リンパ腫	後遺症	関節リウマチ		メトトレキサート サラゾスルファピリジン	メトトレキサート サラゾスルファピリジン
13	2008	50	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
14	2006	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
15	2008	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	クローン病		ステロイド	
16	2007	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン
17	2004	50	女	菌状息肉症	皮膚T細胞性リン パ腫	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
18	2009	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	クローン病	3M～6M	サラゾスルファピリジン	
19	2004	50	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン	メトトレキサート
20	2004	50	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ミゾリビン	メトトレキサート
21	2006	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
22	2008	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	3Y~5Y	メトトレキサート	メトトレキサート
23	2007	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	回復	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
24	2009	60	男	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
25	2008	60	女	リンパ増殖性障害	リンパ増殖性障害	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
26	2004	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	0~3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
27	2008	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ			
28	2007	60	女	B細胞性リンパ腫	B細胞性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
29	2007	60	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
30	2004	60	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	0~3M	メトトレキサート	メトトレキサート
31	2008	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
32	2009	60	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 §
33	2004	60	女	リンパ腫	リンパ腫NOS	未回復	関節リウマチ	3M~6M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
34	2008	60	女	リンパ増殖性障害	リンパ増殖性障害	回復	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート	メトトレキサート サラゾスルファピリジン D-ペニシラミン
35	2008	60	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート
36	2008	60	女	リンパ腫	リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
37	2007	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ブシラミン	メトトレキサート
38	2007	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ		なし	メトトレキサート
39	2006	60	女	B細胞性リンパ腫	結節性(濾胞性) リンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M~1Y	メトトレキサート	メトトレキサート ブシラミン サラゾスルファピリジン
40	2009	60	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
41	2007	60	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
42	2008	70	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M~1Y	メトトレキサート	
43	2009	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>‡</sup>	前治療薬 <sup>§</sup>
44	2006	70	男	非ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート
45	2009	70	女	非ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ		エタネルセプト ステロイド	
46	2005	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
47	2004	70	女	非ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート サラゾスルファピリジン	メトトレキサート サラゾスルファピリジン
48	2007	70	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	後遺症	クローン病			
49	2009	70	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	死亡	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート	メトトレキサート
50	2007	70	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	
51	2009	80	女	非ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	
52	2007	70	男	慢性リンパ性白血病	慢性リンパ性白血病	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート
53	2009	70	女	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	死亡	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ブシラミン	メトトレキサート エタネルセプト ブシラミン
54	2006	60	男	多発性骨髄腫	多発性骨髄腫	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 §
55	2007	40	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ		ステロイド メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
56	2006	40	女	乳癌	乳癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ブシラミン	メトトレキサート
57	2006	40	女	乳癌	乳癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ブシラミン	メトトレキサート
58	2008	50	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド ブシラミン
59	2007	50	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート
60	2006	60	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
61	2008	60	女	乳癌	乳癌	回復	関節リウマチ	3M~6M	メトトレキサート ステロイド タクロリムス	メトトレキサート ステロイド タクロリムス
62	2005	70	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ	3M~6M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
63	2007	60	女	乳癌	乳管癌	回復	関節リウマチ	3Y~5Y	メトトレキサート	メトトレキサート
64	2006	40	女	大腸癌	大腸癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ミゾリビン ブシラミン	メトトレキサート
65	2008	60	女	大腸癌	大腸癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>‡</sup>	前治療薬 <sup>§</sup>
66	2007	60	女	大腸癌	大腸癌	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
67	2003	70	女	再発結腸癌	再発大腸悪性新生物NOS	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
68	2007	70	男	直腸癌	直腸癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
69	2004	40	男	肺の悪性新生物	肺癌	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート
70	2005	40	男	肺の悪性新生物	肺癌	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
71	2005	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
72	2007	60	男	肺腺癌	肺腺癌	未回復	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
73	2007	50	男	小細胞肺癌、病期不明	小細胞肺癌	未回復	関節リウマチ		なし	メトトレキサート
74	2009	50	女	小細胞肺癌、病期不明	小細胞肺癌	未回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
75	2007	60	男	小細胞肺癌、病期不明	小細胞肺癌	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート
76	2007	50	男	舌の悪性新生物、病期不明	舌癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 §
77	2009	10	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	ステロイド サラゾスルファピリジン
78	2009	60	男	胃癌	胃癌	不明	関節リウマチ		メトトレキサート サラゾスルファピリジン	メトトレキサート
79	2008	60	男	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	メトトレキサート
80	2007	70	男	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
S1	2007	60	男	再発胃癌	再発胃癌	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
82	2003	50	女	再発卵巣癌	再発卵巣癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
83	2005	50	女	卵巣新生物	卵巣の新生物	不明	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート
84	2005	50	女	卵巣上皮癌	卵巣漿液性嚢胞腺癌	不明	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート
85	2005	50	女	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	不明	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート
86	2009	60	女	卵巣癌	卵巣癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	
87	2008	70	男	食道癌	食道癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
88	2007	80	男	食道癌	食道癌	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
89	2008	50	女	扁平上皮癌	扁平上皮癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
90	2009	60	男	扁平上皮癌	有棘細胞癌	不明	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
91	2009	80	男	扁平上皮癌	有棘細胞癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート	
92	2007	80	女	胆管癌	胆道癌	回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン サラゾスルファピリジン	
93	2006	70	女	転移性肝癌	転移性肝癌	死亡	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
94	2009	60	女	腹膜の悪性新生物	腹膜の悪性新生物	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	
95	2003	60	男	腹膜の悪性新生物	腹膜の悪性新生物	死亡	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
96	2007	70	女	膀胱癌	膀胱癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
97	2007	70	女	膀胱癌	膀胱癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
98	2006	40	女	甲状腺癌	甲状腺癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ミゾリビン ブシラミン	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
99	2006	70	女	膵癌	膵癌	死亡	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
100	2008	70	男	悪性胸水	悪性胸水	未回復	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
101	2009	50	女	悪性黒色腫	悪性黒色腫	死亡	関節リウマチ			メトトレキサート
102	2008	70	男	前立腺癌	前立腺癌	不明	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ミゾリビン	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン
103	2007	70	女	神経膠芽細胞腫	神経膠芽細胞腫	死亡	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
104	2007	20	女	急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病	軽快	クローン病	0~3M		ステロイド メサラジン
105	2008	30	女	急性前骨髄球性白血病	急性前骨髄球性白血病	回復	クローン病	6M~1Y	ステロイド	
106	2005	10	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	死亡	クローン病	1Y~3Y	ステロイド メルカプトプリン メサラジン	ステロイド メルカプトプリン メサラジン
107	2005	70	女	乳癌	乳癌	軽快	クローン病	0~3M		
108	2007	30	男	大腸癌	大腸癌	軽快	クローン病	0~3M	なし	ステロイド メサラジン
109	2009	40	男	直腸癌	直腸癌	軽快	クローン病		メルカプトプリン	アザチオプリン メサラジン

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>‡</sup>	前治療薬 <sup>§</sup>
110	2008	30	女	肛門癌	肛門癌	回復	クローン病	6M~1Y	アザチオプリン	アザチオプリン
111	2006	40	女	肛門癌	肛門管癌	死亡	クローン病		メサラジン	メサラジン
112	2006	60	女	肛門癌	肛門癌	死亡	クローン病			
113	2009	20	男	肝の悪性新生物	肝細胞癌	回復	クローン病		アザチオプリン	
114	2007	40	女	印環細胞癌	印環細胞癌	死亡	クローン病	3M~6M	アザチオプリン ステロイド	
115	2006	40	男	腺癌	腺癌	死亡	クローン病	1Y~3Y		
116	2008	50	男	神経鞘腫	神経鞘腫	回復	クローン病	1Y~3Y	塩酸ロペラミド ポリカルボフィルカルシウム ステロイド 膵臓性消化酵素配合剤	
117	2007	10	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	未回復	慢性移植片対宿主病	0~3M	ステロイド ミコフェノール酸モフェチル タクロリムス エトレチナート	ステロイド ミコフェノール酸モフェチル タクロリムス エトレチナート

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬；NSAID s を除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAID s を除く）

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
1	2007	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	
2	2008	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	6M~1Y	ステロイド タクロリムス メトトレキサート	インフリキシマブ ブシラミン
3	2006	50	男	B細胞性リンパ腫	結節性(濾胞性)リンパ腫	未回復	関節リウマチ	3M~6M	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド
4	2009	50	男	リンパ腫	節外性NK・T細胞性リンパ腫、鼻型	不明	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
5	2009	50	男	リンパ腫	非ホジキンリンパ腫	不明	関節リウマチ	3Y~5Y	メトトレキサート	メトトレキサート
6	2008	50	女	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート	タクロリムス
7	2009	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M~1Y	ステロイド メトトレキサート	
8	2006	60	男	再発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	再発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	不明	関節リウマチ	6M~1Y	ステロイド	メトトレキサート シクロホスファミド ブシラミン
9	2005	60	女	リンパ腫	リンパ腫	回復	関節リウマチ	0~3M	メトトレキサート	インフリキシマブ メトトレキサート
10	2009	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート ステロイド	サラゾスルファピリジン
11	2009	60	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	不明	関節リウマチ		メトトレキサート	

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 §
12	2008	60	女	リンパ増殖性障害	リンパ増殖性障害	回復	関節リウマチ	3Y～5Y	ステロイド メトトレキサート オーラノフィン	シクロスポリン ステロイド ブシラミン
13	2006	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	0～3M	シクロスポリン ステロイド	シクロスポリン
14	2008	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ		メトトレキサート	
15	2008	60	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド タクロリムス メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
16	2006	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	メトトレキサート ブシラミン
17	2006	60	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	不明	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ブシラミン	ステロイド タクロリムス メトトレキサート ブシラミン
18	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	0～3M	ステロイド メトトレキサート	ブシラミン
19	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド	ステロイド アザチオプリン シクロホスファミド メトトレキサート 金チオリンゴ酸ナトリウム
20	2009	70	女	非ホジキンリンパ 腫	非ホジキンリンパ 腫	未回復	関節リウマチ		ステロイド	
21	2009	70	女	リンパ増殖性障害	リンパ増殖性障害	軽快	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 §
22	2007	70	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド	金チオリンゴ酸ナトリウム ステロイド オーラノフィン レフルノミド
23	2008	70	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ			
24	2007	70	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド	メトトレキサート ステロイド
25	2009	70	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	1Y～3Y		
26	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	
27	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	
28	2007	70	男	結節性硬化症型ホジキン病、病期不明	結節硬化型ホジキン病	未回復	関節リウマチ			メトトレキサート ブシラミン
29	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	6M～1Y	サラゾスルファピリジン	
30	2009		女	ホジキン病	ホジキン病	回復	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	
31	2008		女	リンパ腫	リンパ腫	回復	関節リウマチ			
32	2005	60	男	急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	インフリキシマブ

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>‡</sup>	前治療薬 <sup>§</sup>
33	2007	40	男	食食細胞性組織球症	血球食食症候群	軽快	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	ステロイド
34	2006	60	女	食食細胞性組織球症	血球食食症候群	回復	関節リウマチ	0～3M		アクタリット
35	2006	60	男	食食細胞性組織球症	血球食食症候群	回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	
36	2008	60	女	食食細胞性組織球症	血球食食症候群	回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド オーラノフィン ブシラミン
37	2007	70	女	子宮癌	子宮癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
38	2006	50	女	子宮頸部癌	子宮頸部癌	軽快	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド オーラノフィン	ミゾリビン メトトレキサート オーラノフィン ブシラミン サラゾスルファピリジン D-ペニシラミン
39	2007	50	女	子宮頸部癌	子宮頸部癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート
40	2008	70	女	子宮頸部癌	子宮頸部癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート
41	2008	70	女	子宮癌	子宮体部癌	不明	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド サラゾスルファピリジン	
42	2007	30	女	子宮肉腫	子宮肉腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	サラゾスルファピリジン	ブシラミン

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 ‡
43	2006	10	女	卵巣癌	卵巣癌	未回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
44	2005	50	女	卵巣癌	卵巣癌	軽快	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	タクロリムス
45	2006	60	女	卵巣癌	卵巣癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	ブシラミン
46	2009	70	女	卵巣癌	卵巣癌	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド サラゾスルファピリジン	
47	2006	70	女	卵巣癌	卵巣癌	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	ミゾリビン
48	2007	50	女	再発乳癌	再発乳癌	不明	関節リウマチ	3M～6M	サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド
49	2007	30	女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート インフリキシマブ
50	2005	40	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン サラゾスルファピリジン	メトトレキサート
51	2008	40	女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	
52	2008	40	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	
53	2009	50	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
54	2006	50	女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド	インフリキシマブ メトトレキサート
55	2007	60	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ		ステロイド タクロリムス	タクロリムス 金チオリンゴ酸ナトリウム
56	2005	70	女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
57	2008		女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ			
58	2007	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	未回復	関節リウマチ	0～3M	ステロイド サラゾスルファピリジン	タクロリムス
59	2005	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	死亡	関節リウマチ	0～3M	ステロイド タクロリムス	タクロリムス ステロイド レフルノミド
60	2007	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y		
61	2007	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	不明	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	タクロリムス
62	2008	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	死亡	関節リウマチ	6M～1Y		ブシラミン
63	2008	80	女	肺の悪性新生物	肺癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	タクロリムス ミノリビン	ステロイド
64	2009	70	女	肺小細胞癌、病期 不明	肺小細胞癌	未回復	関節リウマチ	3Y～5Y	ステロイド	ミノリビン

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 †
65	2005	60	女	肺腺癌	肺腺癌	回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	レフルノミド
66	2006	60	男	肺腺癌	肺腺癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y		ミゾリビン
67	2006	60	男	胃癌	胃癌	死亡	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート タクロリムス	メトトレキサート タクロリムス
68	2007	50	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	3M～6M	タクロリムス ミゾリビン ステロイド メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
69	2007	60	女	胃癌	胃癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	タクロリムス ステロイド メトトレキサート	メトトレキサート インフリキシマブ
70	2007	60	女	胃癌	胃癌	不明	関節リウマチ	6M～1Y		金チオリンゴ酸ナトリウム
71	2005	70	男	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	3M～6M		インフリキシマブ ステロイド
72	2006	70	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
73	2009	70	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y		ステロイド
74	2006	70	男	胃癌	胃癌	死亡	関節リウマチ	3M～6M	サラゾスルファピリジン	
75	2008	80	女	胃癌	胃癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	タクロリムス ミゾリビン	ステロイド

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>‡</sup>	前治療薬 <sup>§</sup>
76	2005	60	男	膵癌	膵癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	インフリキシマブ
77	2007	70	女	膵癌	膵癌	軽快	関節リウマチ		ステロイド	メトトレキサート
78	2006	70	女	膵癌	膵癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド	ブシラミン
79	2008	70	女	膵癌	膵癌	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y		
80	2005	60	女	膵腺癌	膵臓腺癌	死亡	関節リウマチ		ステロイド	
81	2008	60	男	胆管癌	胆管癌	回復	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド	
82	2007	60	女	胆嚢癌	胆嚢癌	不明	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
83	2006	60	男	肝転移	肝転移	死亡	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート タクロリムス	メトトレキサート タクロリムス
84	2007	60	男	転移性肝癌	転移性肝癌	不明	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	タクロリムス
85	2007	60	男	直腸癌	直腸癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート 金チオリンゴ酸ナトリウム
86	2007	70	女	大腸癌	大腸癌	軽快	関節リウマチ		ステロイド	

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>‡</sup>	前治療薬 <sup>§</sup>
87	2007		女	大腸癌	大腸癌	回復	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド	メトトレキサート ブシラミン
88	2007	50	女	髄膜腫	髄膜腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート オーラノフィン	メトトレキサート オーラノフィン
89	2005	60	女	髄膜腫	髄膜腫	軽快	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド	インフリキシマブ メトトレキサート
90	2008	70	女	悪性胸水	癌性胸膜炎	回復	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド メトトレキサート	インフリキシマブ タクロリムス
91	2008	50	女	悪性腹水	癌性腹膜炎	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	
92	2008	50	女	悪性腹水	悪性腹水	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	
93	2008	60	男	喉頭癌	声帯癌	不明	関節リウマチ		ステロイド メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
94	2008	70	男	喉頭癌	喉頭癌	不明	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	
95	2009	50	女	皮膚の新生物	皮膚腫瘍	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
96	2007	60	女	皮膚癌	皮膚癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート 金チオリンゴ酸ナトリウム アクタリット ブシラミン
97	2008		不明	悪性新生物	悪性腫瘍	不明	関節リウマチ			

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
98	2008	70	女	汗孔癌	汗孔癌	回復	関節リウマチ		ミゾリビン ステロイド	
99	2006	70	男	甲状腺癌	甲状腺癌	軽快	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド	ステロイド ブシラミン
100	2009	60	女	副腎癌	副腎癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド メトトレキサート	

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬；NSAID sを除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAID sを除く）

表4 抗TNF製剤の国内における製造販売後調査の状況

一般名	調査対象の 効能・効果		調査	症例数	有害事象（悪性腫瘍）	
					例数	内訳
アダリムマブ (遺伝子組換え)	関節リウマチ		全例調査(調査継続中) ・患者登録:平成20年6月～ ・観察期間:6ヶ月	登録症例4175例 (2238人年) 【平成21年6月時点】	9例	リンパ腫1例、非ホジキンリンパ腫1例、胃癌2例、再発肺癌1例、舌の悪性新生物1例、骨新生物1例、髄膜腫1例、前立腺癌1例
インフリキシマブ (遺伝子組換え)	クローン病	治療	全例調査(調査継続中) ・患者登録:平成14年1月～平成17年8月 ・観察期間:3年	安全性解析対象2927例 (7149人年) 【平成21年2月時点】	11例	肛門癌4例、甲状腺癌2例、乳癌1例、リンパ腫1例、大腸癌1例、結腸癌1例、卵巣癌1例
		維持療法	長期使用に関する調査(調査継続中) ・患者登録:平成19年11月～ ・解析予定症例:400例 ・悪性腫瘍に関する評価期間:1年+追跡1年	安全性解析対象7例 (1.9人年) 【平成21年2月時点】	0例	-
	関節リウマチ		全例調査(調査終了) ・患者登録:平成15年7月～平成16年12月 ・観察期間:6ヶ月	安全性解析対象7522例 (3095.8人年) 【平成21年2月時点】	11例	リンパ腫5例、乳癌2例、再発結腸癌1例、腹膜の悪性新生物1例、肺の悪性新生物1例、卵巣上皮癌1例
			長期使用に関する調査(調査継続中) ・患者登録:平成17年11月～ ・解析予定症例:1000例 ・悪性腫瘍に関する評価期間:3年	安全性解析対象1455例 (2654.4人年) 【平成21年2月時点】	13例	リンパ腫2例、乳癌4例、胃癌2例、多発性骨髄腫1例、肺の悪性新生物1例、悪性胸水1例、前立腺癌1例、舌の悪性新生物1例
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎		全例調査(調査継続中) ・患者登録:平成19年1月～ ・観察期間:2年	安全性解析対象308例 (246.7人年) 【平成21年2月時点】	0例	-	
エタネルセプト (遺伝子組換え)	関節リウマチ		全例調査(調査終了) ・患者登録:平成17年3月～平成19年4月 ・観察期間:6ヶ月	安全性解析対象13894例 (6422.6人年) 【平成19年4月時点】	42例	良性腺腫1例、B細胞性リンパ腫1例、乳癌3例、再発乳癌1例、子宮頸部癌1例、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫1例、胆嚢癌1例、胃癌5例、呼吸器大細胞癌、病期不明1例、肺腺癌1例、再発肺癌、細胞タイプ不明1例、リンパ腫2例、髄膜腫2例、肝転移1例、卵巣癌2例、腎細胞癌、病期不明1例、扁平上皮癌1例、子宮癌1例、食細胞性組織球症3例、膵腺癌1例、転移性肝癌2例、肺の悪性新生物5例、大腸癌5例、脳新生物1例、甲状腺癌1例
			長期使用に関する調査(調査継続中) ・患者登録:平成17年6月～ ・解析予定症例:600例 ・観察期間:3年	調査票固定症例552例 (252.9人年) 【平成21年8月時点】	4例	胃癌1例、悪性胸水1例、食細胞性組織球症2例
	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎		全例調査(調査継続中) ・患者登録:平成21年7月～ ・観察期間:6ヶ月	登録症例22例 【平成21年10月時点】	0例	-

表5 トシリズマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日、MASを除く）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 §
1	2009	40	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	3～6M	ステロイド	エタネルセプト タクロリムス メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
2	2009	50	女	菌状息肉症	皮膚T細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	3～6M	ステロイド メトトレキサート	インフリキシマブ エタネルセプト メトトレキサート ステロイド ブシラミン
3	2008	60	女	B細胞性リンパ腫	B細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	3～6M	ステロイド	
4	2009	70	女	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド メトトレキサート	インフリキシマブ メトトレキサート
5	2009	40	女	胃癌	胃癌	不明	関節リウマチ		ステロイド メトトレキサート	インフリキシマブ メトトレキサート ステロイド
6	2009	60	男	胃癌	胃癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	インフリキシマブ エタネルセプト メトトレキサート ステロイド
7	2009	70	男	胃癌	胃癌	軽快	関節リウマチ	3～6M	サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン
8	2008	70	女	胃癌第4期	胃癌第4期	不明	関節リウマチ	0～3M	ステロイド タクロリムス	インフリキシマブ メトトレキサート タクロリムス ステロイド サラゾスルファピリジン
9	2008	50	女	大腸癌	大腸癌	未回復	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	

表5 トシリズマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日、MASを除く）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>1</sup>	前治療薬 <sup>8</sup>
10	2009	50	女	乳癌	乳癌	回復	関節リウマチ	6M~1Y	ステロイド メトトレキサート	エタネルセプト インフリキシマブ メトトレキサート ステロイド
11	2009	60	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ	3~6M	金チオリンゴ酸ナトリウム ブシラミン	アダリムマブ
12	2008	60	女	乳癌	浸潤性乳管癌	軽快	関節リウマチ	3Y~5Y		メトトレキサート
13	2009	50	女	子宮頸部癌	子宮頸部癌	不明	関節リウマチ		ステロイド	インフリキシマブ メトトレキサート ステロイド
14	2009	60	女	子宮癌	子宮体部癌	不明	関節リウマチ	3~6M	メトトレキサート	ブシラミン
15	2009	60	女	子宮癌	子宮体部癌	回復	関節リウマチ	0~3M	ステロイド	エタネルセプト メトトレキサート
16	2009	60	女	胆嚢癌	胆嚢癌	不明	関節リウマチ	1Y~3Y	メトトレキサート	インフリキシマブ メトトレキサート
17	2008	60	女	甲状腺癌	乳頭様甲状腺癌	未回復	関節リウマチ	3Y~5Y		メトトレキサート
18	2009	60	女	髄膜腫	髄膜腫	回復	関節リウマチ	3~6M	ステロイド	ステロイド D-ペニシラミン
19	2008	70	男	胃腸間質性腫瘍	胃腸間質性腫瘍	不明	関節リウマチ	6M~1Y	ステロイド	エタネルセプト

表5 トシリズマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日、MASを除く）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 †	前治療薬 §
20	2009	80	女	肺の悪性新生物	肺癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド	
21	2008	40	女	腎臓の良性新生物	腎臓の良性新生物	不明	関節リウマチ		ステロイド	ステロイド
22	2009	50	女	脾新生物	脾新生物	未回復	関節リウマチ	6M～1Y		エタネルセプト メトトレキサート ステロイド
23	2009	80	女	脾癌	脾癌	不明	関節リウマチ	5Y～10Y	ステロイド	
24	2009	30	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	未回復	キャツスルマン病	3Y～5Y	ステロイド	シクロホスファミド ステロイド
25	2009	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	キャツスルマン病	6M～1Y	ステロイド	
26	2008	50	男	ホジキン病	ホジキン病	軽快	キャツスルマン病	0～3M	ステロイド	ステロイド
27	2008	50	女	大腸癌	大腸癌	未回復	キャツスルマン病	1Y～3Y	ステロイド アザチオプリン	ステロイド
28	2008	50	男	大腸癌	大腸癌	未回復	キャツスルマン病	1Y～3Y	ステロイド	ステロイド
29	2005	30	女	卵巣新生物	卵巣嚢腫	回復	キャツスルマン病	3Y～5Y		

表5 トシリズマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の臨床副作用報告事例（承認承認～平成21年9月30日、MASを除く）

症例 No.	報告年度	年齢 (歳)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発症までの 投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>‡</sup>	前治療 <sup>§</sup>
30	2009	60	男	神経内分泌癌	神経内分泌癌	死亡	キモナースルマ ン製	0～3M	ステロイド	
31	2009	60	男	小腸癌転移、発症 不明	小腸癌転移	死亡	キモナースルマ ン製		ステロイド	

† 発症までの投与期間：本剤投与開始から副作用発症までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された薬剤（非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を除く）

§ 前治療：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された薬剤（NSAIDsを除く）

表6 トシリズマブ（遺伝子組換え）によるMASの国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 <sup>†</sup>	併用薬 <sup>†</sup>	前治療薬 <sup>§</sup>	MAS発現のその他の要因
1	2008	70	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	軽快	キャッスルマン病	0～3M	ステロイド	ステロイド	感染 多臓器不全
2	2008	～10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	6M～1Y	ステロイド		ステロイド減量
3	2008	～10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	6M～1Y	ステロイド	ステロイド	原疾患 感染
4	2008	～10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド シクロスポリン	ステロイド	原疾患 ステロイド減量
5	2009	～10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド メトトレキサート	ステロイド	原疾患 感染
6	2008	～10	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	回復	若年性関節炎	0～3M	ステロイド タクロリムス	インフリキシマブ メトトレキサート タクロリムス	原疾患
7	2008	～10	男	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	ステロイド	原疾患
8	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	0～3M	ステロイド、シクロスポリン	ステロイド、シクロスポリン	原疾患
9	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド	ステロイド シクロスポリン メトトレキサート	原疾患
10	2008	10	男	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	3Y～5Y	ステロイド		原疾患
11	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド	メトトレキサート ステロイド	原疾患

表6 トシリズマブ（遺伝子組換え）によるMASの国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §	MAS発現 のその他の 要因
12	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ 活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y~3Y	ステロイド	メトトレキサート ステロイド	感染
13	2008	10	男	貪食細胞性組織球症	マクロファージ 活性化症候群	回復	若年性関節炎	6M~1Y	ステロイド メトトレキサート シクロスポリン	メトトレキサート ステロイド	感染
14	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	回復	若年性関節炎	0~3M		メトトレキサート ステロイド	感染
15	2009	20	女	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	軽快	若年性関節炎	6M~1Y	ステロイド メトトレキサート	エタネルセプト インフリキシマブ メトトレキサート ステロイド	免疫抑制 剤

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬；NSAID s を除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAID s を除く）

薬食安発 0427 第 1 号  
平成 22 年 4 月 27 日

日本製薬団体連合会  
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、別紙 1～別紙 9 に掲げる医薬品について、「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、同別紙記載のとおり速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成 16 年 4 月 1 日薬食安発第 0401001 号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を貴委員会において取りまとめの上、平成 22 年 6 月 1 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて御報告願います。

なお、販売開始前の医薬品については、販売開始時期を踏まえ、速やかに上述の措置を講ずるようお願い申し上げます。

本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨にかんがみ、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同安全第二部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

【医薬品名】 インフリキシマブ（遺伝子組換え）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項の悪性腫瘍の発現に関する記載を

「臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。」

と改める。

【医薬品名】 アダリムマブ（遺伝子組換え）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項の悪性腫瘍の発現に関する記載を

「本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。」

と改める。

【医薬品名】 エタネルセプト（遺伝子組換え）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項の悪性腫瘍の発現に関する記載を

「臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。」

と改める。

# アドレナリン含有製剤とハロゲン系吸入麻酔薬との 併用について

1. 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（アドレナリン含有製剤とハロゲン系吸入麻酔薬との併用に関する調査結果）（別紙1）

【平成22年6月8日 平成22年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第2回）にて確認】

【1ページ】

2. 平成22年6月9日付け 事務連絡

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」（別紙2）

【20ページ】

## 調査結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## I. 品目の概要

[一般名]	別添1のとおり
[販売名]	別添1のとおり
[承認取得者]	別添1のとおり
[効能・効果]	別添1のとおり
[用法・用量]	別添1のとおり
[備考]	特になし
[調査担当部]	安全第二部

## II. これまでの経緯

## 1. 国内における状況

アドレナリン含有製剤は、全身麻酔下の手術中の患者に止血の目的等でしばしば投与されるが、ハロゲン含有吸入麻酔薬による麻酔中にアドレナリン含有製剤を併用すると、心筋のアドレナリン感受性が高まり、不整脈のリスクが高まることが知られている<sup>1</sup>。一方、医薬品添付文書の使用上の注意においては、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用について、アドレナリン含有製剤は、ハロゲン含有吸入麻酔薬との併用を禁忌としているが、ハロゲン含有吸入麻酔薬は、アドレナリン含有製剤との併用について禁忌としておらず、これらの製剤の併用については2通りの注意喚起がなされてきた（別添2）。

社団法人日本麻酔科学会（以下、「学会」）より、『アドレナリン含有局所麻酔剤』および『アドレナリン注射液』の添付文書記載変更について」の要望書が厚生労働省医薬食品局安全対策課（以下、「安全対策課」）に提出されたことを踏まえ、平成22年5月28日に安全対策課は、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に対して、これらの製剤の併用時における安全性について調査を依頼した。機構は本依頼を受けて、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関して調査を行った。

## 2. 海外における状況

海外におけるアドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関する注意喚起の状況として、英国及び米国における関連医薬品の添付文書の記載状況を確認した（別添3）。

主な注意喚起としては、リドカイン塩酸塩・アドレナリンの添付文書について、英国ではハロ

<sup>1</sup> Johnston RR et al. Anesth Analg. 1976; 55: 709-12.

タンやエンフルランなどの吸入薬による全身麻酔を実施中の患者では、重篤な不整脈を生じる危険性があることから、アドレナリンを含有する溶液は慎重に使用する旨が、米国では強力な全身麻酔薬の投与中あるいは投与後の患者では、不整脈を生じることがあるため、血管収縮作用を有する医薬品は慎重に使用する旨が記載されている。またアドレナリンの添付文書について、英国では低酸素症がみられる場合、ハロタンなどの揮発性液体麻酔薬によりアドレナリン誘発性の心室性不整脈や急性肺水腫のリスクが増加する旨が記載されている。

英国及び米国における関連医薬品の添付文書において、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用は禁止されておらず、アドレナリン誘発性の不整脈を生じる可能性、併用に際しての慎重な投与を求める注意喚起等が記載されている。

### III. 機構における調査

#### 1. アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関する学会の調査結果及び関連ガイドライン

##### (1) 学会の安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループによる調査結果

学会の安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループは、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関する安全性を確認する目的で、学会認定の 1,108 施設を対象（583 施設が回答）としたアンケート調査（前向き調査及び後ろ向き調査）<sup>2</sup>を実施した。

前向き調査の結果、全身麻酔症例数は 87,814 症例で、そのうち吸入麻酔薬を使用した症例数は、63,476 症例（72.3%）であった。そのうち局所にアドレナリンあるいはアドレナリン入りリドカインを併用した症例数は、16,760 症例（吸入麻酔薬症例中の 26%）であった。これらの症例の中で、併用したアドレナリンが原因で生じたと思われる不整脈について、偶発症<sup>3</sup>調査（学会が実施する麻酔科認定病院の麻酔科が管理した症例を対象とした麻酔関連偶発症例の調査）に報告すべき重篤な不整脈の症例数は、セボフルラン、イソフルラン、ハロタンとも症例は 0 であった。

後ろ向き調査の結果、全身麻酔症例数は 905,119 症例、そのうち吸入麻酔薬を使用した症例数は、673,512 症例（74.4%）であった。そのうち局所にアドレナリンあるいはアドレナリン入りリドカインを併用した（と考えられる）症例数は、170,389 症例（吸入麻酔薬症例中の 25%）であった。これらの症例の中で、併用したアドレナリンが原因で生じたと思われる不整脈について、偶発症調査に報告すべき、あるいは報告した重篤な不整脈の症例数は、セボフルランおよびイソフルラン 0.003%、ハロタン 0%、その他 0%であった。

平成 17 年度の偶発症例調査と本アンケート調査で得られた結果を比較した。その結果、平成 17 年度偶発症例調査において、吸入麻酔法における高度不整脈及び心停止・高度不整脈の対 10 万症例の発生率が、それぞれ 18、57 であったのに対して、本アンケート調査では、併用したアドレナリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の発生数は、前向き調査では 0 と発生がなく、後ろ向き調査では、対 10 万症例当たり、1.2 と非常に少数であった。

学会の安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループは、当該調査の結果、アドレナリン含

<sup>2</sup> 白石ら麻酔 2009; 58: 378-83.

<sup>3</sup> 原因の如何を問わず、麻酔がかかっている状況下で生命危機状態となった症例

有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬とを併用する場合、セボフルラン、イソフルランでは、併用による重篤な副作用は生じないと結論づけることができるとしている。

## (2) 関連ガイドライン

平成16年5月に学会が公表した麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第2版<sup>4</sup>におけるアドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関する記載においては、「アドレナリンとハロタン等の揮発性吸入麻酔薬との併用により、心室性不整脈、心室細動をきたす危険性が増大する」とされている。一方、「セボフルラン及びイソフルランでの併用はハロタンと比較して安全とされているが、これらの製剤の併用に際しては希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与すること」とされている。

またハロタンについては、「アドレナリンとの併用により不整脈発生の頻度が増加するため、併用には注意を要し、アドレナリンの許容量として10万分の1溶液で10分間に10ml以下、あるいは1時間に30ml」と規定されている。

## 2. 国内副作用報告の集積状況

平成16年4月1日から平成22年5月20日までに機構が受付けた国内副作用報告を対象として、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用例のうち国際医薬用語集 (McDRA) の器官別大分類 (SOC) の心臓障害に該当する基本語 (PT) 及び SOC の臨床検査のうち心電図異常に関する PT を抽出した (別添4)。その結果、併用例において心室性期外収縮、完全房室ブロック、心停止等の重篤な不整脈あるいは、心電図異常等の臨床検査値異常をきたした症例が集積しており、その内訳はアドレナリン含有製剤 (リドカイン塩酸塩・アドレナリン及びアドレナリン)、ハロタン、セボフルラン、イソフルランを主たる被疑薬としてそれぞれ8例、0例、12例、1例が報告されていた。これらの症例の副作用転帰は軽快もしくは回復が19例、後遺症が2例<sup>5</sup>であり、死亡例は集積されなかった。21例の症例のうち、11例は、併用により重篤な不整脈等をきたした因果関係を否定できないと判断された症例であり、9例はアドレナリン含有製剤の使用が副作用発現後の治療目的で併用された症例 (併用により重篤な不整脈等を発現した症例ではなかった)、残り1例は情報不足等の理由から因果関係の評価が困難な症例であった。

## 3. 公表文献

ハロゲン含有吸入麻酔薬は、心筋のアドレナリン感受性を高め、心房性あるいは心室性不整脈の発生閾値を低下させることが知られている<sup>6</sup>。ハロゲン含有吸入麻酔薬が心筋のアドレナリン感受性に及ぼす影響に関する報告のうち、主なものを以下に示す。

Johnston ら<sup>1</sup>の報告によると、ハロゲン含有吸入麻酔薬にて最小肺胞内濃度 (MAC) の1.25倍の濃度で麻酔下の下垂体腫瘍摘出術を施行する患者において、そのうち50%の患者が不整脈をき

<sup>1</sup> 医薬品等適正使用推進施行事業「麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン」第2版。財団法人 日本麻酔科学会 (平成16年5月)

<sup>5</sup> 2例は、アドレナリン含有製剤の製造販売業及びハロゲン含有吸入麻酔薬の製造販売業者からそれぞれ報告された同一の症例

<sup>6</sup> ミラー麻酔科学第6版 (武田純三監訳) メディカル・サイエンス・インターナショナル

たすのに必要なアドレナリン投与量 ( $ED_{50}$ ) は、ハロタンで  $2.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 、イソフルランで  $6.7\mu\text{g}/\text{kg}$  であり、イソフルラン麻酔群の  $ED_{50}$  は、ハロタン麻酔群の約3倍であった。なお、ハロタンによる麻酔時に  $0.5\%$ リドカインを含有したアドレナリンにて  $ED_{50}$  を算出すると  $3.7\mu\text{g}/\text{kg}$  であり、リドカインの添加により  $ED_{50}$  は約50%増加した。

Imamura ら<sup>7</sup>の報告によると、ハロタン、セボフルランあるいはイソフルランにて MAC の1.25倍の濃度で麻酔下のイヌにける不整脈誘発に必要なアドレナリン量が、ハロタン麻酔下でのアドレナリン量 ( $39.1\pm 4.3 \text{ ng/ml}$ ) と比較して、セボフルラン ( $275.7\pm 71.0 \text{ ng/ml}$ ) 及びイソフルラン ( $149.2\pm 54.9 \text{ ng/ml}$ ) では有意に多かった。

Navarro ら<sup>8</sup>の報告によると、セボフルランあるいはイソフルランにて MAC の1-1.3倍の濃度で麻酔下の術中を施行する患者において、不整脈を誘発するアドレナリン投与量を検討した結果、両剤ともにアドレナリン投与量が  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  未満では心室性期外収縮を発現せず、 $5-14.9\mu\text{g}/\text{kg}$  では両剤間で心室性期外収縮の発現頻度に差はなかった。

機構は国内外における状況、学会の調査結果、関連ガイドライン並びに国内副作用報告の調査結果を踏まえ、以下の通り考える。

アドレナリン含有製剤（リドカイン塩酸塩・アドレナリン及びアドレナリン）とハロゲン含有吸入麻酔薬（ハロタン、イソフルラン及びセボフルラン）との併用について、以下の理由から、必要な場合には不整脈等の発生に十分注意をしながら併用が可能と考えられること、及び臨床現場における併用が必要であることを考慮し、アドレナリン含有製剤の使用上の注意におけるハロゲン含有吸入麻酔薬との併用禁忌を改訂し、これら製剤の併用に際して慎重に実施すべき旨の注意喚起に変更することが妥当であると判断した。

- ①欧米において、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用が禁忌となっていないこと
- ②関連ガイドラインにおいて、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用は希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与すべきとされており、学会が実施した調査において临床上これら併用の必要性が一定程度認められること
- ③国内副作用報告の集積状況を確認した結果、併用により重篤な不整脈等をきたし因果関係を否定できない症例が11例集積されたものの、9例が軽快もしくは回復した症例であり、あらかじめ不整脈発生の可能性を踏まえ、希釈濃度、投与速度、総投与量に留意をすることで重篤な転帰を防げると考えられること

機構は、専門協議において上記の機構見解の妥当性を議論した。また、公表文献において指摘されているハロゲン含有吸入麻酔薬が心筋のアドレナリン受容体に及ぼす影響が、セボフルラン及びイソフルランと比較してハロタンで大きいとされていた知見を踏まえ、セボフルラン及びイソフルランと同様に、ハロタンについてもアドレナリン含有製剤との併用禁忌を見直すことが妥当かどうか特に意見を求めた。

その結果、専門委員より以上の機構の判断は妥当であるとの意見が出された。また、学会の

<sup>7</sup> Imamura S et al. J Anesth. 1987; 1: 62-8.

<sup>8</sup> Navarro R et al. Anesthesiology. 1994; 80: 545-9.

調査結果やハロタンの臨床現場での使用実態を踏まえると、ハロタンとアドレナリン含有製剤との併用は極めて限定的であることも勘案し、ハロゲン含有吸入麻酔薬のなかでもハロタンによる重篤な不整脈等の発現のリスクが高いという点を注意喚起した上で、ハロゲン含有吸入麻酔薬として包括的に改訂することが妥当であるとの意見が出された。

機構は、以上の専門協議での議論を踏まえ、アドレナリン含有製剤の使用上の注意におけるハロゲン含有吸入麻酔薬との併用禁忌を改訂し、これら製剤の併用に際して慎重な投与を要する旨の注意を喚起するとともに、公表文献に基づきハロタン、イソフルラン及びセボフルランが心筋のアドレナリン感受性に及ぼす影響を具体的に記載し、ハロゲン吸入麻酔薬間での重篤な不整脈等の発現リスクに差異がある可能性を注意喚起することが妥当であると判断した。

#### IV. 総合評価

機構は、アドレナリン含有製剤及びハロゲン含有吸入麻酔薬について、以下の通り添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。

【改訂案】リドカイン塩酸塩・アドレナリン、アドレナリン

現行	改訂案						
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 次の薬剤を投与中の患者 ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 次の薬剤を投与中の患者 削除</p>						
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （略）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者</u>〔併用により心筋のアドレナリンに対する感受性が亢進することが知られており、<u>頻脈、不整脈等を起こすおそれがある。</u>〕（「相互作用」の項参照）</p>						
<p>3. 相互作用 (1) [併用禁忌]（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="291 758 1070 962"> <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>ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等</td> <td>頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。</td> <td>これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。	<p>3. 相互作用 (1) [併用禁忌]（併用しないこと）  （略）</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。					

現行	改訂案						
<p>3.相互作用            [併用注意] (併用に注意すること)            (略)</p>	<p>3.相互作用            (2) [併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1182 392 1962 632"> <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>ハロゲン含有吸入 麻酔薬 ハロタン<sup>≒1)</sup>、イ ソフルラン<sup>≒2)</sup>、 セボフルラン<sup>≒3)</sup></td> <td>頻脈、不整脈、場合 によっては心停止を 起こすことがある。</td> <td>これらの薬剤は、心 筋のアドレナリンに 対する感受性を亢進 させることが知られ ている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は2.1<math>\mu</math>g/kgと報告されている<sup>1)</sup>。          この量は60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)12.5mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)10mLに相当する。</p> <p>注2) イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7<math>\mu</math>g/kgと報告されている<sup>1)</sup>。          この量は60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)40mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)32mLに相当する。</p> <p>注3) セボフルラン麻酔中、5<math>\mu</math>g/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても、3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5<math>\mu</math>g/kg~14.9<math>\mu</math>g/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された<sup>2)</sup>。          アドレナリン5<math>\mu</math>g/kgは60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)30mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)24mLに相当する。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロゲン含有吸入 麻酔薬 ハロタン <sup>≒1)</sup> 、イ ソフルラン <sup>≒2)</sup> 、 セボフルラン <sup>≒3)</sup>	頻脈、不整脈、場合 によっては心停止を 起こすことがある。	これらの薬剤は、心 筋のアドレナリンに 対する感受性を亢進 させることが知られ ている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ハロゲン含有吸入 麻酔薬 ハロタン <sup>≒1)</sup> 、イ ソフルラン <sup>≒2)</sup> 、 セボフルラン <sup>≒3)</sup>	頻脈、不整脈、場合 によっては心停止を 起こすことがある。	これらの薬剤は、心 筋のアドレナリンに 対する感受性を亢進 させることが知られ ている。					

1) Johnston, R.R., et al.: Anesth. Analg., 55(5), 709, 1976

2) Navarro, R., et al.: Anesthesiology, 80, 545, 1994

## 調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果
リドカイン塩酸塩・ アドレナリン	①キシロカイン注射液 0.5% エピレナミン含有 ②キシロカイン注射液 1% エピレナミン含有 ③キシロカイン注射液 2% エピレナミン含有	アストラゼネカ(株)	・注射液 0.5% : 硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔 ・注射液 1%、2% : 硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔
アドレナリン	①ボスミン注 ②ボスミン液	第一三共(株)	・下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解 気管支喘息、百日咳 ・各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療 ・心停止の補助治療 ・局所麻酔薬の作用延長 ・手術時の局所出血の予防と治療 ・虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止
	アドレナリン注 0.1%シリンジ「テルモ」(1mL)	テルモ(株)	・下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解 気管支喘息、百日咳 ・各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療 ・心停止の補助治療
	①エピペン注射液 0.15mg ②エピペン注射液 0.3	マイラン製薬(株)	蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療(アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る)
ハロタン	フローセン	武田薬品工業(株)	全身麻酔
セボフルラン	セボフレン	丸石(株)	全身麻酔
イソフルラン	フォーレン	(株)アボットジャパン	全身麻酔

## 相互作用記載状況一覧

	キシロカイン注射液 エピレナミン含有	ボスミン注 1mg	フローセン	セボフレン吸入麻酔薬	フォーレン吸入麻酔薬
改訂年月	2009年6月(第9版)	2009年9月(第7版)	2009年12月(第7版)	2009年10月(第2版)	2009年9月(第1版)
記載項目	併用禁忌	併用禁忌	併用注意	併用注意	併用注意
薬剤名等	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	カテコールアミンを含有する医薬品 アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩等	アドレナリン製剤(アドレナリン、ノルアドレナリン等)	アドレナリン製剤 アドレナリン ノルアドレナリン
臨床症状・措置方法	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起すことがある。	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	頻脈・心室細動等の不整脈があらわれることがある。	不整脈があらわれることがある。 本剤麻酔中、5 $\mu$ g/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5 $\mu$ g/kg ~ 14.9 $\mu$ g/kg のアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。	不整脈があらわれることがある。 本剤麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7 $\mu$ g/kg と報告されている。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。
機序・危険因子	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。	これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。	本剤が心筋のアドレナリンに対する感受性を亢進することが考えられている。	本剤が心筋アドレナリン受容体の感受性を亢進する。	本剤が心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進する。

## 海外添付文書との記載比較

## 1. リドカイン塩酸塩・アドレナリン

英国	米国	日本
Xylocaine 1% and 2% with Adrenaline 2009年7月改訂 AstraZeneca UK Limited	Xylocaine (lidocaine hydrochloride) Injection / Xylocaine (lidocaine hydrochloride and epinephrine) Injection 2010年2月改訂 AstraZeneca LP	キシロカイン注射液「0.5%・1%・2%」エピ レナミン含有 2009年6月改訂 アストラゼネカ株式会社
<b>Therapeutic indications</b> Xylocaine with Adrenaline is indicated for the production of local anaesthesia by the following techniques: - Local infiltration - Minor and major nerve blocks - Epidural block	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> Xylocaine (lidocaine HCl) Injections are indicated for production of local or regional anesthesia by infiltration techniques such as percutaneous injection and intravenous regional anesthesia by peripheral nerve block techniques such as brachial plexus and intercostal and by central neural techniques such as lumbar and caudal epidural blocks. when the accepted procedures for these techniques as described in standard textbooks are observed.	<b>【効能・効果】</b> 注射液 0.5%：硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻 酔 注射液 1%、2%：硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸 潤麻酔、表面麻酔
<b>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</b> Solutions containing adrenaline should be used with caution in patients undergoing general anaesthesia with inhalation agents, such as halothane and enflurane, due to the risk of serious cardiac arrhythmias.	<b>PRECAUTIONS</b> <b>General:</b> Preparations containing a vasoconstrictor should be used with caution in patients during or following the administration of potent general anesthetic agents, since cardiac arrhythmias may occur under such conditions.	<b>禁忌</b> ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬 併用禁忌 薬剤名等 ハロゲン含有吸入麻酔薬ハロタン等 <b>臨床症状・措置方法</b> 頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起 こすことがある。 <b>機序・危険因子</b> これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容 体の感受性を亢進させる。

2. アドレナリン

英国	米国	日本
<p>Epinephrine Injection 1:1000 Minijet                      Epinephrine Injection 1:10000 Minijet                      2005年10月改訂                      International Medication Systems (UK) Ltd</p>	<p>Epipen (epinephrine) Injection                      Epipen Jr (epinephrine) Injection                      2009年2月改訂                      DEY</p>	<p>ボスミン注 1mg                      2009年9月改訂                      第一三共株式会社</p>
<p><b>Therapeutic indications</b>                      Epinephrine Injection 1:1000 Minijet                      Emergency treatment of anaphylaxis or acute angioneurotic oedema with airways obstruction, or acute allergic reactions.                      Epinephrine Injection 1:10000 Minijet                      Adjunctive use in the management of cardiac arrest.                      In cardiopulmonary resuscitation. Intracardiac puncture and intramyocardial injection of adrenaline may be effective when external cardiac compression and attempts to restore the circulation by electrical defibrillation or use of a pacemaker fail.</p>	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b>                      Epinephrine is indicated in the emergency treatment of allergic reactions (anaphylaxis) to insect stings or bites, foods, drugs and other allergens as well as idiopathic or exercise-induced anaphylaxis. The EpiPen and EpiPen Jr auto-injectors are intended for immediate self-administration by a person with a history of an anaphylactic reaction. Such reactions may occur within minutes after exposure and consist of flushing, apprehension, syncope, tachycardia, thready or unobtainable pulse associated with a fall in blood pressure, convulsions, vomiting, diarrhea and abdominal cramps, involuntary voiding, wheezing, dyspnea due to laryngeal spasm, pruritis, rashes, urticaria or angioedema. The EpiPen and EpiPen Jr are designed as emergency supportive therapy only and are not a replacement or substitute for immediate medical or hospital care.</p>	<p>【効能・効果】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解                          気管支喘息, 百日咳</li> <li>○ 各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧                          またはショック時の補助治療</li> <li>○ 局所麻酔薬の作用延長</li> <li>○ 手術時の局所出血の予防と治療</li> <li>○ 心停止の補助治療</li> <li>○ 虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止</li> </ul>

英国	米国	日本
<p><b>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</b>            Volatile liquid anaesthetics such as halothane increase the risk of adrenaline-induced ventricular arrhythmias and acute pulmonary oedema if hypoxia is present.</p>	<p>該当記載なし</p>	<p><b>禁忌</b>            ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬  <b>併用禁忌</b>  <b>薬剤名等</b>            ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬  <b>臨床症状・措置方法</b>            頻脈, 心室細動発現の危険性が増大する。  <b>機序・危険因子</b>            これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。</p>

3. ハロタン

英国	米国	日本
該当添付文書なし (ABPI)	Halothane Inhalant 2007年4月改訂 Hospira, Inc. (Discontinued)	フローセン 2009年12月改訂 武田薬品工業株式会社
	<b>INDICATIONS</b> Halothane is indicated for the induction and maintenance of general anesthesia.	<b>【効能・効果】</b> 全身麻酔
	<b>ACTION</b> Halothane sensitizes the myocardial conduction system to the action of epinephrine and levarterenol (norepinephrine), and the combination may cause serious cardiac arrhythmias. <b>PRECAUTIONS</b> Epinephrine or levarterenol (norepinephrine) should be employed cautiously, if at all, during Halothane anesthesia since their simultaneous use may induce ventricular tachycardia or fibrillation.	併用注意 薬剤名等 カテコールアミンを含有する医薬品 アドレナリン、ノルアドレナリン、塩酸 ドバミン、塩酸ドブタミン等 臨床症状・措置方法 頻脈・心室細動等の不整脈があらわれることがある。 機序・危険因子 本剤が心筋のアドレナリンに対する感受性を亢進することが考えられている。

4. セボフルラン

英国	米国	日本
Sevofluranc 2010年1月改訂 Abbott Laboratories Limited	Ultane Liquid 2010年1月 Abbott Laboratories	セボフレン吸入麻酔薬 2009年10月改訂 丸石製薬株式会社
<p><b>Therapeutic indications</b>                      Sevoflurane is indicated for induction and maintenance of general anaesthesia in adult and paediatric patients for inpatient and outpatient surgery.</p>	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b>                      Sevoflurane is indicated for induction and maintenance of general anesthesia in adult and pediatric patients for inpatient and outpatient surgery.                      Sevoflurane should be administered only by persons trained in the administration of general anesthesia. Facilities for maintenance of a patent airway, artificial ventilation, oxygen enrichment, and circulatory resuscitation must be immediately available. Since level of anesthesia may be altered rapidly, only vaporizers producing predictable concentrations of sevoflurane should be used.</p>	<p>■効能・効果                      全身麻酔</p>

英国	米国	日本
<p><b>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</b>                      Sevoflurane is similar to isoflurane in the sensitisation of the myocardium to the arrhythmogenic effect of exogenously administered adrenaline.</p>	<p><b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b>  <b>Cardiovascular Effects</b>                      A study investigating the epinephrine induced arrhythmogenic effect of sevoflurane versus isoflurane in adult patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy demonstrated that the threshold dose of epinephrine (i.e., the dose at which the first sign of arrhythmia was observed) producing multiple ventricular arrhythmias was 5 mcg/kg with both sevoflurane and isoflurane. Consequently, the interaction of sevoflurane with epinephrine appears to be equal to that seen with isoflurane.</p>	<p>併用注意                      薬剤名等                      アドレナリン製剤                      (アドレナリン、ノルアドレナリン等)                      臨床症状・措置方法                      不整脈があらわれることがある。                      本剤麻酔中、5<math>\mu</math>g/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5<math>\mu</math>g/kg ~14.9<math>\mu</math>g/kg のアドレナリンを投与した場合、1/3 の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。                      機序・危険因子                      本剤が心筋アドレナリン受容体の感受性を亢進する。</p>

5. イソフルラン

英国	米国	日本
Isoflurane (Foranc) 2010年1月改訂 Abbott Laboratories Limited	Isoflurane (Forane) 2010年2月改訂 Baxter	フォーレン吸入麻酔薬 2009年9月改訂 アボットジャパン株式会社
<b>Therapeutic indications</b> Isoflurane is indicated as a general anaesthetic by inhalation.	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> Isoflurane. USP may be used for induction and maintenance of general anesthesia. Adequate data have not been developed to establish its application in obstetrical anesthesia.	■効能・効果 全身麻酔
<b>5.1 Pharmacodynamic properties</b> Isoflurane appears to sensitise the myocardium to adrenaline to an even lesser extent than Enflurane. Limited data suggest that subcutaneous infiltration of up to 50ml of 1:200,000 solution adrenaline does not induce ventricular arrhythmias, in patients anaesthetised with isoflurane.	<b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b> Isoflurane does not sensitize the myocardium to exogenously administered epinephrine in the dog. Limited data indicate that subcutaneous injection of 0.25 mg of epinephrine (50 mL of 1:200,000 solution) does not produce an increase in ventricular arrhythmias in patients anesthetized with isoflurane.	<b>併用注意</b> 薬剤名等 アドレナリン製剤 アドレナリン、ノルアドレナリン <b>臨床症状・措置方法</b> 不整脈があらわれることがある。 本薬麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は 6.7 $\mu$ g/kg と報告されている。 この量は 60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液 80mL に相当する。 <b>機序・危険因子</b> 本薬が心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進する。

## 国内副作用報告の集積状況

## 1. リドカイン塩酸塩・アドレナリン及びアドレナリン

No	年齢 (年)	性別	一般的名称	副作用名 PT	転帰	ハロゲン含有吸入麻酔薬の併用	アドレナリン含有製剤使用が副作用発現後の治療目的	備考
1	76	男性	塩酸リドカイン・アドレナリン	心電図 ST 部分上昇	軽快	セボフルラン		
2	59	女性	アドレナリン	心筋症	回復	セボフルラン		
3	67	男性	アドレナリン	心室細動	回復	セボフルラン		
4	47	男性	塩酸リドカイン・アドレナリン	心室性頻脈、電気収縮解離、心筋症	回復	セボフルラン		
5	47	男性	アドレナリン	心室性頻脈	回復	セボフルラン		
6	81	男性	アドレナリン	心室細動	回復	セボフルラン		
7	77	男性	塩酸リドカイン・アドレナリン	洞停止	回復	セボフルラン		No.3-6 と同一症例
8	27	男性	塩酸リドカイン・アドレナリン	徐脈、ショック	後遺症あり	セボフルラン		No.3-8 と同一症例

2. ハロタン  
集積は無い

3. セボフルラン

No	年齢 (年)	性別	一般的名称	副作用名 PT	転帰	アドレナリン含 有製剤の併用	アドレナリン含 有製剤使用が副 作用発現後の治 療目的	備考
1	6か月	男性	セボフルラン	心室細動	回復	アドレナリン	○	
2	75	男性	セボフルラン	心室性期外収縮、循環虚脱、完全 房室ブロック	回復	アドレナリン	○	
3	30	男性	セボフルラン	心停止	回復	アドレナリン	○	
4	42	女性	セボフルラン	完全房室ブロック	回復	アドレナリン	○	
5	80	男性	セボフルラン	急性心筋梗塞	回復	アドレナリン	○	
6	77	男性	セボフルラン	洞停止	回復	塩酸リドカ イン・アドレナリン		No.1-7 と同一 症例
7	62	女性	セボフルラン	トルサード ド ポアント	回復	アドレナリン	○	
8	27	男性	セボフルラン	徐脈、ショック、脳神経障害	後遺症 あり	塩酸リドカ イン・アドレナリン		No.1-8 と同一 症例
9	70	女性	セボフルラン	完全房室ブロック	回復	アドレナリン	○	
10	3	女性	セボフルラン	急性心不全、発熱	回復	アドレナリン		
11	61	男性	セボフルラン	心室性頻脈、低血圧、心電図 ST 部分上昇	回復	塩酸リドカ イン・アドレナリン		
12	70	女性	セボフルラン	徐脈、心停止	回復	アドレナリン	○	No.4-1 と同一 症例

4. イソフルラン

No.	年齢 (年)	性別	一般的名称	副作用名 PT	転帰	アドレナリン含 有製剤の併用	アドレナリン含 有製剤使用が副 作用発現後の治 療目的	備考
1	70	女性	イソフルラン	心停止、徐脈	回復	アドレナリン	○	No.3-12 と同 一症例

事務連絡  
平成22年 6月 9日

アストラゼネカ株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」の要望について（回答）

平成22年5月28日付けで、御社から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」について、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出された改訂案（別添）のとおり改訂して差し支えない。

【改訂案】

キシロカイン注射液 0.5%・1%・2%エピレナミン含有新旧対比表(.....:削除.....:追記)

現行	改訂案															
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)                      [共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)]                      4. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)                      (1) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬                      (2) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬                      (以下、略)</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)                      [共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)]                      4. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)                      (1) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬                      (以下、現行通り)</p>															
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)                      [共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)]                      (以下、略)</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)                      [共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)]                      (1)～(4)(現行通り)                      (5) <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者[頻脈、不整脈等を起こすおそれがある。]</u>(「相互作用」の項参照)                      (6) 肺気腫のある患者                      (以下、現行通り)</p>															
<p>【使用上の注意】                      3. 相互作用                      (1) [併用禁忌](併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="235 949 1086 1276"> <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>ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等</td> <td>頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。</td> <td>これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。</td> </tr> <tr> <td>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等) (以下、略)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。	抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等) (以下、略)			<p>【使用上の注意】                      3. 相互作用                      (1) [併用禁忌](併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="1198 941 2049 1165"> <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>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等) (以下、現行通り)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等) (以下、現行通り)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。														
抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等) (以下、略)																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等) (以下、現行通り)																

現行	改訂案															
<p>【使用上の注意】</p> <p>3.相互作用</p> <p>(2)【併用注意】(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="235 363 1086 486"> <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>三環系抗うつ薬 (以下、略)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	三環系抗うつ薬 (以下、略)			<p>【使用上の注意】</p> <p>3.相互作用</p> <p>(2)【併用注意】(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1198 370 2049 635"> <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>ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン<sup>1)</sup>、イソフル ラン<sup>2)</sup>、セボフルラン<sup>3)</sup></td> <td>頻脈、不整脈、場合によ っては心停止を起こすこ とがある。</td> <td>これらの薬剤は、心筋の アドレナリン受容体の感 受性を亢進させる。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ薬 (以下、現行通り)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) ハロタン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 2.1 <math>\mu</math>g/kg と報告されている<sup>1)</sup>。 この量は 60kg のヒトの場合、キシロカイン注射液 0.5%、1%(10 万倍希釈アドレナリン含有) 12.5mL に相当し、キシロカイン注射液 2%(8 万倍希釈アドレナリン含有) 10mL に相当する。</p> <p>注2) イソフルラン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 6.7 <math>\mu</math>g/kg と報告されている<sup>1)</sup>。 この量は 60kg のヒトの場合、キシロカイン注射液 0.5%、1%(10 万倍希釈アドレナリン含有) 140mL に相当し、キシロカイン注射液 2%(8 万倍希釈アドレナリン含有) 32mL に相当する。</p> <p>注3) セボフルラン麻酔中、5 <math>\mu</math>g/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても 3 回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5 <math>\mu</math>g/kg ~ 14.9 <math>\mu</math>g/kg のアドレナリンを投与した場合、1/3 の症例に 3 回以上持続する心室性期外収縮が誘発された<sup>2)</sup>。 アドレナリン 5 <math>\mu</math>g/kg は 60kg のヒトの場合、キシロカイン注射液 0.5%、1%(10 万倍希釈アドレナリン含有) 30mL に相当し、キシロカイン注射液 2%(8 万倍希釈アドレナリン含有) 24mL に相当する。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン <sup>1)</sup> 、イソフル ラン <sup>2)</sup> 、セボフルラン <sup>3)</sup>	頻脈、不整脈、場合によ っては心停止を起こすこ とがある。	これらの薬剤は、心筋の アドレナリン受容体の感 受性を亢進させる。	三環系抗うつ薬 (以下、現行通り)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
三環系抗うつ薬 (以下、略)																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン <sup>1)</sup> 、イソフル ラン <sup>2)</sup> 、セボフルラン <sup>3)</sup>	頻脈、不整脈、場合によ っては心停止を起こすこ とがある。	これらの薬剤は、心筋の アドレナリン受容体の感 受性を亢進させる。														
三環系抗うつ薬 (以下、現行通り)																
<p>【主要文献】</p> <p>1) Mather, L.E., et al.: Br. J. Anaesth., 48, 989, 1976 (以下、略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) Johnston, R.R., et al.: Anesth. Analg., 55(5), 709, 1976 2) Navarro, R., et al.: Anesthesiology, 80, 545, 1994 3) Mather, L.E., et al.: Br. J. Anaesth., 48, 989, 1976 (以下、現行通り)</p>															



事 務 連 絡  
平成22年 6月 9日

第一三共株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」の要望について（回答）

平成22年5月28日付けで、御社から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」について、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出された改訂案（別添）のとおり改訂して差し支えない。

【改訂案】

ボスミン新旧対比表 ( ..... ; 削除 ; ..... ; 追記 )

ボスミン液

現 行	改訂案
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>1) <u>ハロタン</u> 等のハロゲン含有吸入麻酔薬</p> <p>2) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</p> <p>3) イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬 (ただし、緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者 (略)</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>1) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</p> <p>2) イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬 (ただし、緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. (現行通り)</p>

ボスミン注

現 行	改訂案
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>1) <u>ハロタン</u> 等のハロゲン含有吸入麻酔薬</p> <p>2) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</p> <p>3) イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬 (ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者 (略)</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>1) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</p> <p>2) イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬 (ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. (現行通り)</p>

ボスミン液

現 行	改訂案
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1)~2) ( 略 )</p> <p>3) 肺気腫のある患者 ( 以下略 )</p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1)~2) ( 現行通り )</p> <p>3) <u>ハロタン等のハロゲン吸入麻酔薬を投与中の患者</u>  <u>[併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が増大するおそれがある。]([相互作用]の項参照)</u></p> <p>4) 肺気腫のある患者 ( 以下、現行通り )</p>

ボスミン注

現 行	改訂案
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の冠者には慎重に投与すること) 1) 高血圧の患者 ( 以下略 )</p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1) <u>ハロタン等のハロゲン吸入麻酔薬を投与中の患者</u>  <u>[併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が増大するおそれがある。]([相互作用]の項参照)</u></p> <p>2) 高血圧の患者 ( 以下、現行通り )</p>

現行

【使用上の注意】

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
抗精神病薬 (略)	(略)	(略)

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害薬 (以下、略)	(略)	(略)

改訂案

【使用上の注意】

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン <sup>1)</sup> 、イソフルラン <sup>2)</sup> 、セボフルラン <sup>3)</sup>	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害薬 (以下、現行通り)	(現行通り)	(現行通り)

注 1) ハロタン麻酔中のヒトの 50% に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 2.1  $\mu$ g/kg と報告されている<sup>1)</sup>。この量は 60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液 25mL に相当する。

注 2) イソフルラン麻酔中のヒトの 50% に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 6.7  $\mu$ g/kg と報告されている<sup>1)</sup>。この量は 60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液 80mL に相当する。

注 3) セボフルラン麻酔中、5  $\mu$ g/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても 3 回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5  $\mu$ g/kg ~ 14.9  $\mu$ g/kg のアドレナリンを投与した場合、1/3 の症例に 3 回以上持続する心室性期外収縮が誘発された<sup>2)</sup>。

アドレナリン 5  $\mu$ g/kg は、60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液 60mL に相当する。

ボスミン液・ボスミン注

現行	改訂案
<p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>1) 島本ら : 薬理学(医学書院) 340 (1964)                  2) 高木ら : 薬物学(南山堂) 118 (1967)</p>	<p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>1) <u>Johnston, R.R. et al. : Anesth. Analg. 55(5), 709 (1976)</u>                  2) <u>Navarro, R. et al. : Anesthesiology. 80, 545 (1994)</u>                  3) 島本ら : 薬理学(医学書院) 340 (1964)                  4) 高木ら : 薬物学(南山堂) 118 (1967)</p>

..... : 削除 ・ \_\_\_\_\_ : 追記

以上

事務連絡  
平成22年 6月 9日

テルモ株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」の要望について（回答）

平成22年5月28日付けで、御社から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」について、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出された改訂案（別添）のとおり改訂して差し支えない。

【新旧対照表】 アドレナリン注射液（販売名：アドレナリン注0.1%シリンジ〔テルモ〕）

（ .....： 削除 ・ .....： 追記 ）

◆ 【禁忌】の項

現 行	改訂案
<p><b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b></p> <p>(1) 次の薬剤を投与中の患者（「併用禁忌」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</u></li> <li>2) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</u></li> <li>3) <u>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬</u> （ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。）</li> </ol> <p>(2) 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者 （略）</p>	<p><b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b></p> <p>(1) 次の薬剤を投与中の患者（3.「相互作用」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</u></li> <li>2) <u>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬</u> （ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。）</li> </ol> <p>(2) （ 現行通り ）</p>

◆ 【使用上の注意】の項

現 行	改 訂 案
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高血圧の患者            [本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。]</p> <p>(2)～(5) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) ハロタン等のハロゲン吸入麻酔薬を投与中の患者            [併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が增大するおそれがある。]（「相互作用」の項参照）</p> <p>(2) 高血圧の患者            [本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。]</p> <p>(3)～(6)（以下、現行通り。（番号繰り下げ））</p>

現 行	改 訂 案															
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</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>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</td> <td>頻脈、心室細動発現の危険性が增大する...</td> <td>これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている...</td> </tr> <tr> <td>抗精神病薬 ( 略 )</td> <td>( 略 )</td> <td>( 略 )</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が增大する...	これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている...	抗精神病薬 ( 略 )	( 略 )	( 略 )	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</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>抗精神病薬 ( 現行通り )</td> <td>( 現行通り )</td> <td>( 現行通り )</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗精神病薬 ( 現行通り )	( 現行通り )	( 現行通り )
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が增大する...	これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている...														
抗精神病薬 ( 略 )	( 略 )	( 略 )														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
抗精神病薬 ( 現行通り )	( 現行通り )	( 現行通り )														

現 行			改 訂 案		
(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害薬	( 略 )	( 略 )	ハコゲン含有吸入麻酔薬 ハコタン <sup>三三</sup> 、イソフルラン <sup>三三</sup> 、セボフルラン <sup>三三</sup>	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
( 以下、略 )			モノアミン酸化酵素阻害薬	( 現行通り )	( 現行通り )
			(以下、現行通り)		
			<p>注1) ハコタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量 (粘膜下投与) は <math>2.1 \mu\text{g}/\text{kg}</math> と報告されている<sup>1)</sup>。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液25mLに相当する。</p> <p>注2) イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量 (粘膜下投与) は <math>6.7 \mu\text{g}/\text{kg}</math> と報告されている<sup>1)</sup>。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。</p> <p>注3) セボフルラン麻酔中、<math>5 \mu\text{g}/\text{kg}</math>未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、<math>5 \mu\text{g}/\text{kg}</math> ~ <math>14.9 \mu\text{g}/\text{kg}</math>のアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された<sup>2)</sup>。 アドレナリン <math>5 \mu\text{g}/\text{kg}</math> は、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液60mLに相当する。</p>		

## ◆【主要文献】の項

現 行	改 訂 案
<p>【主要文献】</p> <p>1) テルモ株式会社：PF-01ADの安定性試験(社内資料)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) Johnston R. R. et al. : Anesth. Analg. 1976; 55(5) : 709.</p> <p>2) Navarro R. et al. : Anesthesiology. 1994; 80 : 545.</p> <p>3) テルモ株式会社：PF-01ADの安定性試験(社内資料)</p>

以 上



事 務 連 絡  
平成22年 6月 9日

マイラン製薬株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」の要望について (回答)

平成22年5月28日付けで、御社から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」について、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出された改訂案（別添）のとおり改訂して差し支えない。

【改訂案】

エピペン新旧対比表 ( ..... : 削除 · ..... : 追記 )

現 行	改訂案															
<p style="text-align: center;">【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>次の薬剤を投与中の患者(「併用禁忌」の項参照)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</li> <li>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</li> </ol>	<p style="text-align: center;">【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>次の薬剤を投与中の患者(「併用禁忌」の項参照)</p> <p>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</p>															
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)             <ol style="list-style-type: none"> <li>高血圧の患者 (以下略)</li> </ol> </li> </ol>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)             <ol style="list-style-type: none"> <li>ハロタン等のハロゲン吸入麻酔薬を投与中の患者[併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が増大するおそれがある。](「相互作用」の項参照)</li> <li>高血圧の患者 (以下、現行通り)</li> </ol> </li> </ol>															
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>相互作用             <ol style="list-style-type: none"> <li>併用禁忌(併用しないこと)                 <table border="1" data-bbox="241 885 1097 1181"> <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>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</td> <td>頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。</td> <td>これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>抗精神病薬 (略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </tbody> </table> </li> </ol> </li> </ol>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。	抗精神病薬 (略)	(略)	(略)	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>相互作用             <ol style="list-style-type: none"> <li>併用禁忌(併用しないこと)                 <table border="1" data-bbox="1198 877 2049 1037"> <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>抗精神病薬 (現行通り)</td> <td>(現行通り)</td> <td>(現行通り)</td> </tr> </tbody> </table> </li> </ol> </li> </ol>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。														
抗精神病薬 (略)	(略)	(略)														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)														

現 行			改 訂 案		
2) 併用注意(併用に注意すること)			2) 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害薬	(略)	(略)	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン <sup>≒1)</sup> 、イソフルラン <sup>≒2)</sup> 、セボフルラン <sup>≒3)</sup>	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
(以下、略)			モノアミン酸化酵素阻害薬	(現行通り)	(現行通り)
			(以下、現行通り)		
			<p>注 1) ハロタン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 2.1 <math>\mu</math>g/kg と報告されている<sup>1)</sup>。 この量は 60kg のヒトの場合、エピペン注射液 0.3mg (20 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 25mL に相当し、エピペン注射液 0.15mg (40 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 50mL に相当する。</p> <p>注 2) イソフルラン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 6.7 <math>\mu</math>g/kg と報告されている<sup>1)</sup>。 この量は 60kg のヒトの場合、エピペン注射液 0.3mg (20 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 80mL に相当し、エピペン注射液 0.15mg (40 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 160mL に相当する。</p> <p>注 3) セボフルラン麻酔中、5 <math>\mu</math>g/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても 3 回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5 <math>\mu</math>g/kg ~ 14.9 <math>\mu</math>g/kg のアドレナリンを投与した場合、1/3 の症例に 3 回以上持続する心室性期外収縮が誘発された<sup>2)</sup>。 アドレナリン 5 <math>\mu</math>g/kg は、60kg のヒトの場合、エピペン注射液 0.3mg (20 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 60mL に相当し、エピペン注射液 0.15mg (40 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 120mL に相当する。</p>		
【主要文献】			【主要文献】		
<p>1) 薬理学(医学書院), 340, (1964)</p> <p>2) 薬物学(南山堂), 118, (1967)</p> <p>3) グッドマン・ギルマン薬理書・第9版(廣川書店), 268, 1999</p>			<p>1) Johnston, R.R., et al.: Anesth. Analg., 55(5), 709 (1976)</p> <p>2) Navarro, R., et al.: Anesthesiology, 80, 545 (1994)</p> <p>3) 薬理学(医学書院), 340, (1964)</p> <p>4) 薬物学(南山堂), 118, (1967)</p> <p>5) グッドマン・ギルマン薬理書・第9版(廣川書店), 268, 1999</p>		

..... ; 削除 ; ..... ; 追記  
以上

## ディート（忌避剤）の安全性について

【平成 22 年 6 月 8 日 平成 22 年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会  
安全対策調査会（第 2 回）資料（抜粋）】

1. ディート製剤の安全対策の経緯（別紙 1）  
【1 ページ】
2. ディート製剤の神経系への影響に関する試験結果について（別紙 2）  
【2 ページ】
3. 国内における副作用等の発生状況、安全性に関する国内外の研究報告等の  
状況（別紙 3）  
【22 ページ】

## ディート製剤の安全対策の経緯

## 1. 平成17年6月3日

独立行政法人国民生活センターより、ディートを含有する虫除け剤について、使用実態や商品中の濃度、暴露量等に関する調査結果が公表された。これらの調査結果に基づき、消費者がより安全に使用できるよう、ディート製剤に使用方法及び使用量等について具体的な表示を記載すること等に関する要望書が厚生労働省医薬食品局安全対策課宛に提出された。

## 2. 平成17年8月15日

ディート（忌避剤）に関する検討会を開催し、国民生活センターの調査結果、デューク大学の研究グループが行ったラット皮膚塗布試験に関する報告、米国、カナダ及び英国等の規制状況等に基づき、ディートに関する安全対策を検討した。その結果、

- ① 我が国において多くの人が40年以上使用してきているにもかかわらず、薬事法に基づく副作用報告はないこと、米国、カナダ、英国などにおいて、販売停止等の措置を講じている国はないことなどから、販売停止等の措置を講ずるだけの科学的根拠はないと考えられること、
- ② 国内で流通している製品については、使用方法等の記載が不明確なものが多いことから、適正使用を推進する観点から、製品の表示にディート濃度及び使用方法の目安等を記載させる必要があること
- ③ ディートの神経系への影響に関する試験（動物実験）を行うこと、及び同様な研究報告に注目していく必要があることが確認された。

## 3. 平成17年8月24日

検討会の結果を踏まえ、「ディートを含有する医薬品及び医薬部外品に関する安全対策について（平成17年8月24日付け薬食安発第0824003号）」を発出し、ディートを含有する医薬品及び医薬部外品の使用上の注意改訂及び試験実施等の指示を行った。

これ以降、毎年、製造販売業者よりディートの国内外における副作用の発生状況、及び安全性に関する国内外の研究報告を取りまとめて報告されることとなった。

## 4. 平成20年6月19日

前述の通知に基づき、ディート安全対策協議会より、神経系への影響に関する試験結果として、「ラットにおける4週間経皮投与及び4週間持続皮下投与神経毒性試験」の結果が報告された。

平成 20 年 6 月 19 日

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

ダイエット安全対策協議会

## ダイエットの神経系への影響に関する試験結果の報告について

「ダイエットを含有する医薬品及び医薬部外品に関する安全対策について」（平成 17 年 8 月 24 日付け薬食安発第 0824003 号）の「4. 製造販売業者は、ダイエットの神経系への影響に関する試験を実施し、その結果について当課に報告すること。なお、試験の実施等については、別途指示する。」に従い、別添「最終報告書——DEET のラットにおける 4 週間経皮投与及び 4 週間持続皮下投与神経毒性試験（試験番号：P070261）」の結果を報告いたします。なお、あわせて試験結果の概要も報告いたします。

なお、本試験は㈱三菱化学安全科学研究所にて実施しました。

ダイエット安全対策協議会（平成 20 年 5 月現在、計 31 社）

アース製薬(株)、(株)池田模範堂、岩城製薬(株)、エア・ウオーター・ゾル(株)、(株)大阪製薬、  
(株)近江兄弟社、オリジナル(株)、(株)キンエイクリエイト、片桐製薬(株)、  
(株)カナエテクノス、桐灰化学(株)、小池化学(株)、興和(株)、興和紡績(株)、  
(株)コスモビューティ、(株)エムシートラスト、佐藤製薬(株)、サンケミフア(株)、  
三昭紙業(株)、ジョンソン(株)、大正製薬(株)、大日本除虫菊(株)、中央エアゾール化学(株)、  
日本精化(株)、(株)白元、(株)フクヨー愛媛、フマキラー(株)、ライオン(株)、  
ライオンケミカル(株)、ユーアイかとり(株)、和光堂(株)

以上

# DEETのラットにおける 4週間経皮投与及び 4週間持続皮下投与神経毒性試験

試験番号P070261

## 試験概要(経皮)

- 被験物質 : DEET
- 媒体 : 70 vol%エタノール水溶液
- 動物種 : Crl:CD(SD)
- 週齢 : 投与開始時7週齢

## 試験概要(経皮)

- 群構成(♂♀各10例/群)
  - 無処置対照群
  - 擬処置対照群
  - 媒体(70%エタノール)対照群
  - DEET低用量(60 mg/kg)群
  - DEET高用量(300 mg/kg)群

## 検査項目(経皮)

- 一般状態
- 体重, 摂餌量, 飲水量
- 詳細観察(ケージ内/外, フィールド観察)
- 機能観察(感覚, 握力, 自発運動量)
- 病理組織学的検査(中枢, 末梢神経)
- TK

## 一般状態(経皮)

- 投与部位皮膚: 鱗屑 ⇒ 極めて軽微  
 低用量 ♂; 1~3例/日 (D27~29)  
 高用量 ♂; 5~10例/日 (D9~29)  
 高用量 ♀; 4~10例/日 (D6~29)



## 詳細観察(経皮)

- 糞 ⇒ 無処置, 擬処置に対して差はない  
 媒体 ♂; 0±0(0)  
 高用量 ♂; 1±2(0~5) ↑

	糞					
	0	1	2	3	4	5
無処置	9				1	
擬処置	7	3				
媒体	10					
高用量	6	1		1	1	1

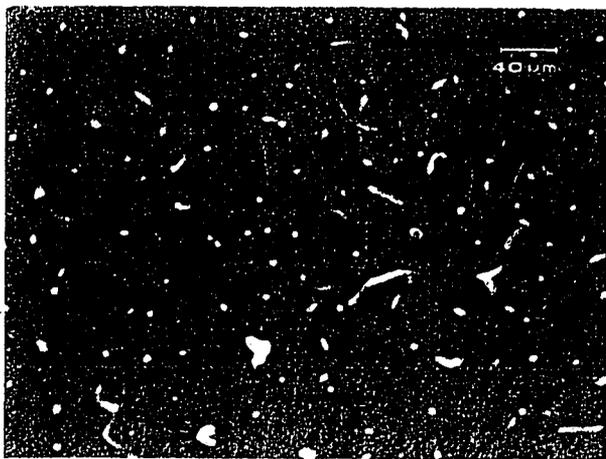
# 摂餌量, 飲水量(経皮)

- 摂餌量  
低用量♀ ; ↑ (Day 28のみ)
- 飲水量  
低用量♀ ; ↑ (Day 8, 28)  
高用量♂ ; ↑ (Day 22, 28)  
高用量♀ ; ↑ (Day 18)

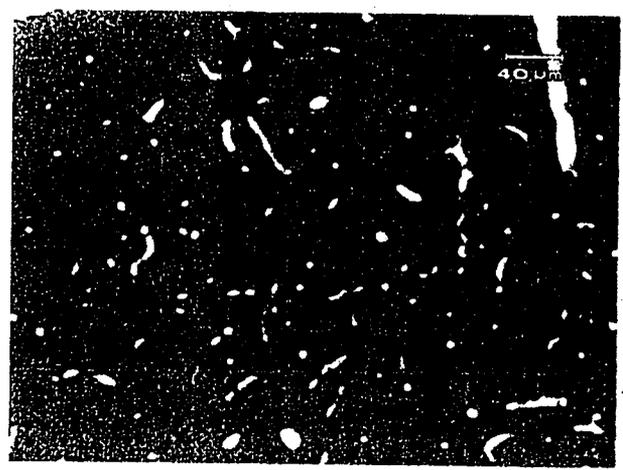
⇒ 体重値に影響なし

# 病理組織学的検査(経皮)-1

- 大脳皮質(I~III層) ⇒ 異常なし



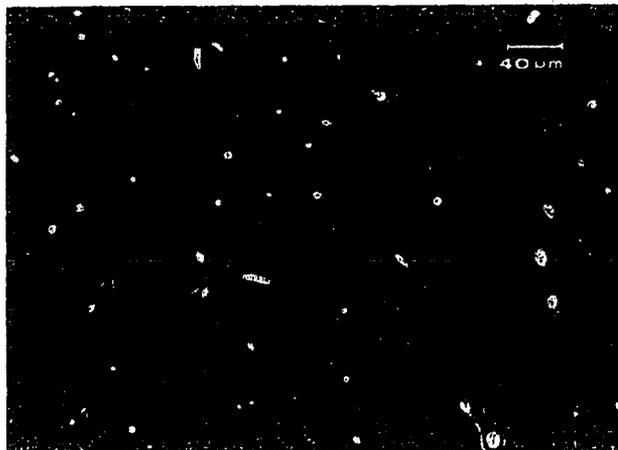
媒体対照群♂



高用量群♂

## 病理組織学的検査(経皮)-2

- 海馬(CA1)⇒異常なし



媒体対照群♂



高用量群♂

## 病理組織学的検査(経皮)-3

- 小脳⇒異常なし



媒体対照群♂



高用量群♂

## その他(経皮)

- 体重
- 機能観察
- その他病理学的検査(剖検, 神経組織)  
いずれも異常なし

⇒ 中枢, 末梢神経に影響なし

## 試験概要(ホソフ埋植)

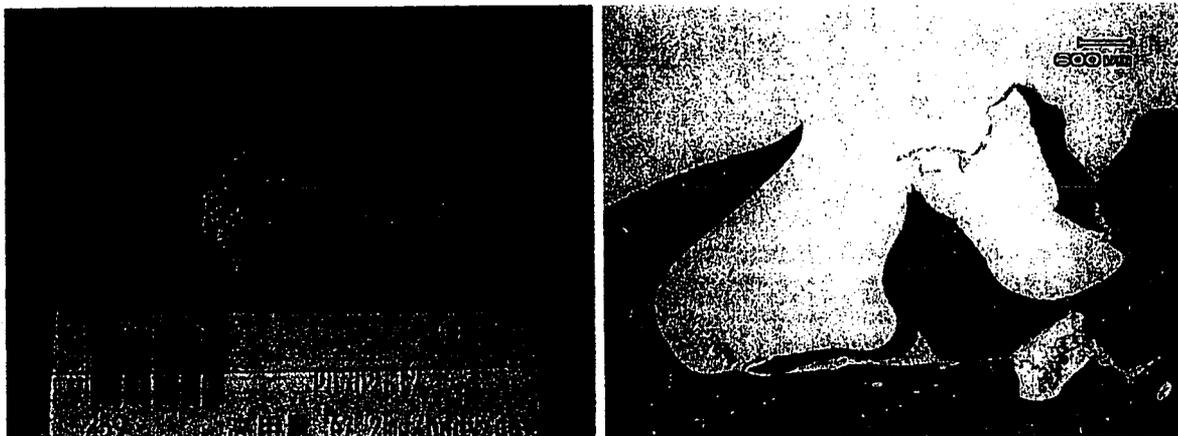
- 被験物質 : DEET
- 媒体 : プロピレングリコール
- 動物種 : Crl:CD(SD)
- 週齢 : 投与開始時7週齢
- 群構成 : ♂ ♀ 各5例/群

媒体対照群

DEET(7.2 mg/body/day)群

## 病理組織学的検査(ホソフ埋植)

- DEET群の♂1例で孔脳症  
⇒先天性 ⇒評価から除外



## 検査項目(ホソフ埋植)

- 一般状態
- 体重, 摂餌量, 飲水量
- 詳細観察(ケージ内/外, フィールド観察)
- 機能観察(感覚, 握力, 自発運動量)
- 病理組織学的検査(中枢, 末梢神経)
- TK

## 詳細観察(ホソフ埋植)-2

- 尿 ⇒無処置群に対して差はない

媒体 ♂; 1±0(1~2)

高用量 ♂; 0±1(0~1) ↓

経皮無処置 ♂; 0±1(0~2)

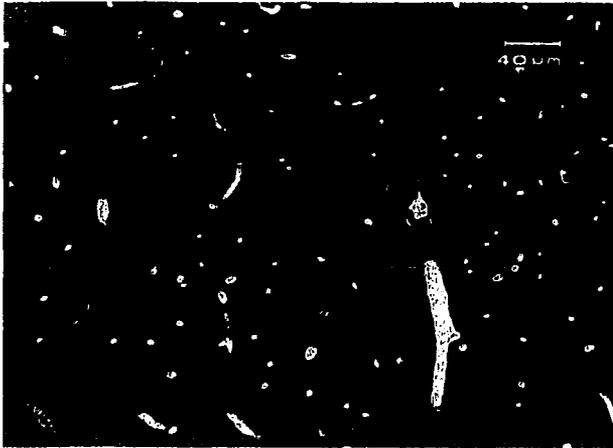
## 剖検(ホソフ埋植)

		皮下 暗赤色化	皮下 液体貯留
媒体	♂	2	1
	♀	0	0
高用量	♂	1	0
	♀	1	1

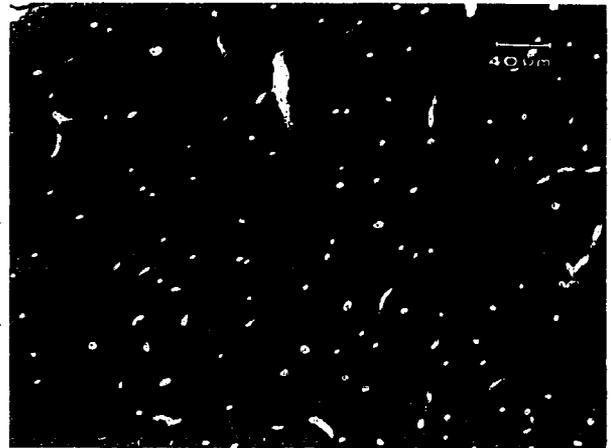
⇒媒体群に対して差はない

# 病理組織学的検査(ホンフ埋植)-1

- 大脳皮質(I~III層)⇒異常なし



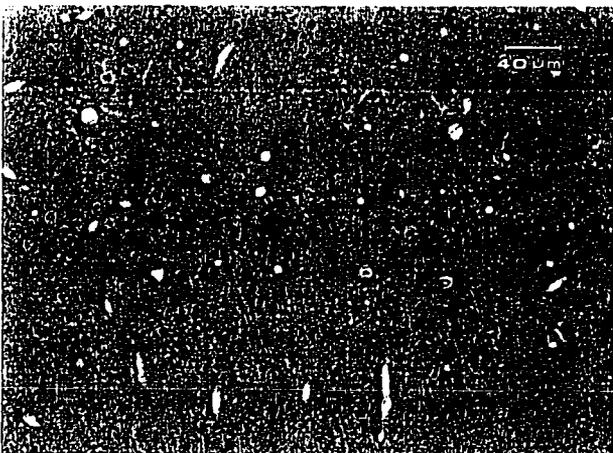
媒体対照群♂



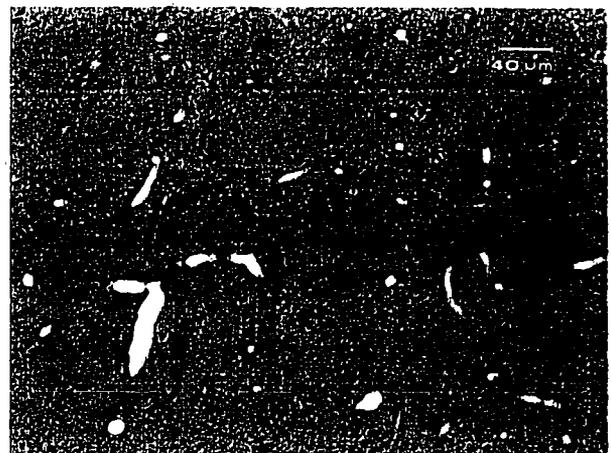
DEET群♂

# 病理組織学的検査(ホンフ埋植)-1

- 海馬(CA1)⇒異常なし



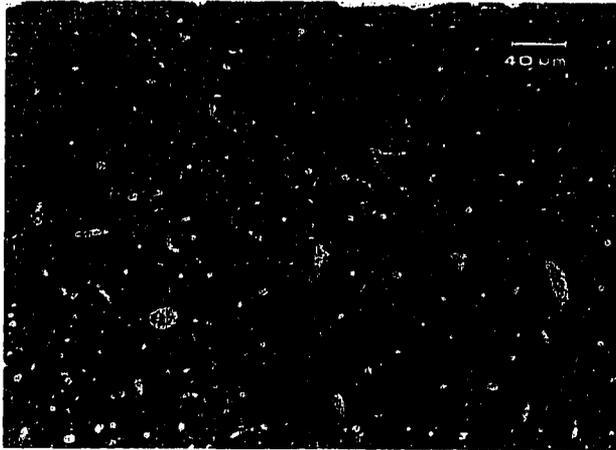
媒体対照群♂



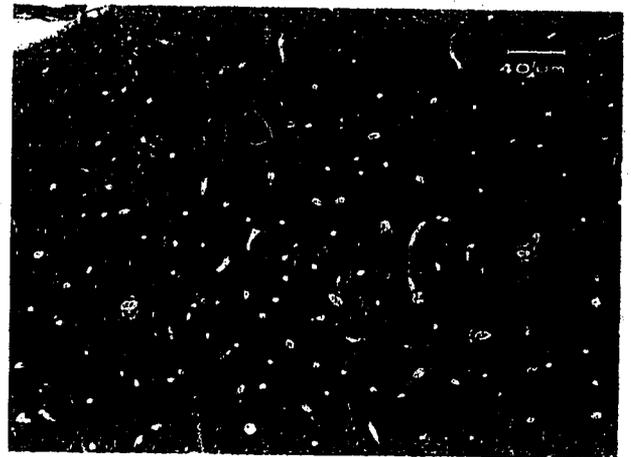
DEET群♂

# 病理組織学的検査(ホソフ埋植)-1

- 小脳⇒異常なし



媒体対照群♂



DEET群♂

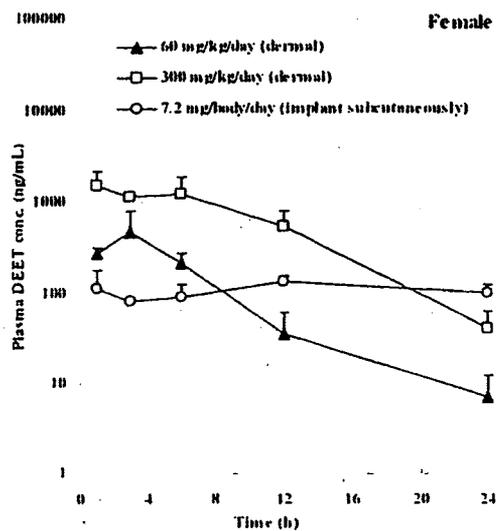
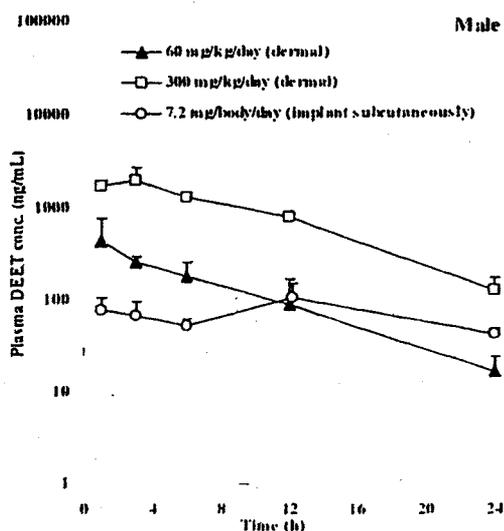
## その他(ホソフ埋植)

- 一般状態, 体重, 摂餌量
- その他の病理組織学的検査  
異常なし
- 飲水量  
♀で一過性(Day 1)の低値

⇒中枢, 末梢神経に影響なし

# TK(経皮, ポンプ埋植)

## ■ Day 28の結果



# TK(経皮)

## ■ Day 28の結果

	Tmax	Cmax	AUC
低用量 ♂	1.7	455	3050
♀	2.3	481	2970
高用量 ♂	3.0	2020	21400
♀	1.7	1670	16000

## TK(ホンプ埋植)

- Day 28の結果:( )内;60 mg/kg群の結果

	Tmax	Cmax	AUC
DEET ♂	8.0 (1.7)	111 (455)	1820 (3050)
♀	4.0 (2.3)	185 (481)	2740 (2970)

## まとめ

- 経皮 : 60および300 mg/kg
- 皮下持続 : 7.2 mg/body/day  
(AUCは経皮60 mg/kgに相当)

いずれも神経系に影響なし

## 概要

DEETのラットにおける4週間経皮投与  
及び4週間持続皮下投与神経毒性試験

(試験番号：P070261)

2008年7月10日

試験委託者： ディート安全対策協議会

試験施設： 株式会社三菱化学安全科学研究所 熊本研究所

1. 目次	
1. 目次	2
2. 試験実施概要	3
2.1 表題	3
2.2 試験番号	3
2.3 試験目的	3
2.4 群構成	3
2.4.1 毒性試験群 (経皮投与)	3
2.4.2 毒性試験群 (持続皮下投与)	3
2.4.3 サテライト群 (経皮投与)	4
2.4.4 サテライト群 (持続皮下投与)	4
3. 結果及びまとめ	5

最終頁 7

## 2. 試験実施概要

## 2.1 表題

DEET のラットにおける 4 週間経皮投与及び 4 週間持続皮下投与神経毒性試験

## 2.2 試験番号

P070261

## 2.3 試験目的

DEET をラットに 28 あるいは 29 日間反復経皮投与するとともに、浸透圧ポンプを用いて 28 日間持続皮下投与し、その神経系に対する毒性変化について検討した。また、血漿中 DEET 濃度測定を実施し、全身的曝露を評価した。

## 2.4 群構成

## 2.4.1 毒性試験群（経皮投与）

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容 (mL/kg)	性別	動物 数	動物番号
無処置対照	-	-	-	雄	10	201 ~ 205 <sup>b</sup> , 206 ~ 210 <sup>c</sup>
				雌	10	301 ~ 305 <sup>b</sup> , 306 ~ 310 <sup>c</sup>
擬似処置対照	-	-	-	雄	10	211 ~ 215 <sup>b</sup> , 216 ~ 220 <sup>c</sup>
				雌	10	311 ~ 315 <sup>b</sup> , 316 ~ 320 <sup>c</sup>
媒体対照 <sup>a</sup>	0	0	1	雄	10	221 ~ 225 <sup>b</sup> , 226 ~ 230 <sup>c</sup>
				雌	10	321 ~ 325 <sup>b</sup> , 326 ~ 330 <sup>c</sup>
DEET 低用量	60	60	1	雄	10	231 ~ 235 <sup>b</sup> , 236 ~ 240 <sup>c</sup>
				雌	10	331 ~ 335 <sup>b</sup> , 336 ~ 340 <sup>c</sup>
DEET 高用量	300	300	1	雄	10	241 ~ 245 <sup>b</sup> , 246 ~ 250 <sup>c</sup>
				雌	10	341 ~ 345 <sup>b</sup> , 346 ~ 350 <sup>c</sup>

a : 70 vol% エタノール水溶液を投与, b : 28 日間投与 (前半), c : 29 日間投与 (後半)。

## 2.4.2 毒性試験群（持続皮下投与）

試験群	投与量 (mg/body/day)	濃度 (mg/mL)	ポンプ排出 ( $\mu$ L/day)	性別	動物数	動物番号
媒体対照 <sup>d</sup>	0	0	60	雄	5	251 ~ 255
				雌	5	351 ~ 355
DEET	7.2	120	60	雄	5	256 ~ 260
				雌	5	356 ~ 360

d : フロピレングリコールを投与。

## 2.4.3 サテライト群 (経皮投与)

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性別	動物数	動物番号
DEET 低用量	60	60	1	雄	3	261 ~ 263
				雌	3	361 ~ 363
DEET 高用量	300	300	1	雄	3	271 ~ 273
				雌	3	371 ~ 373

## 2.4.4 サテライト群 (持続皮下投与)

試験群	投与量 (mg/body/day)	濃度 (mg/mL)	ポンプ排出 ( $\mu$ L/day)	性別	動物数	動物番号
DEET	7.2	120	60	雄	3	281 ~ 283
				雌	3	381 ~ 383

### 3. 結果及びまとめ

CrI:CD(SD)ラットに DEET を 28 あるいは 29 日間反復経皮投与 (60 及び 300 mg/kg/day) 及び浸透圧ポンプを用いて 28 日間持続皮下投与 (7.2 mg/body/day) し、その神経系に対する毒性を検討するとともに、血漿中 DEET 濃度を測定し、全身的曝露を評価した。

経皮投与群の対照としては、無処置対照、擬似処置対照及び媒体 (70 vol%エタノール水溶液) 対照を設定した。また、持続皮下投与群の対照としては、媒体 (プロピレングリコール) 対照を設定した。動物数は、経皮投与群で 1 群あたり雌雄各 10 例とし、持続皮下投与群で 1 群あたり雌雄各 5 例とした。検査項目としては、一般状態、詳細観察、機能検査、体重、摂餌量、飲水量、剖検、病理組織学的検査及び血漿中 DEET 濃度測定を実施した。なお、持続皮下投与群では、DEET 群の雄 1 例で自然発生性の孔脳症がみられたことから、同例のデータを除いて毒性評価を行った。

統計処理は、体重 (毒性試験群のみ)、摂餌量、飲水量、詳細観察 (ケージ内観察、ケージ外観察、フィールド観察)、機能検査 (感覚機能検査、握力測定、自発運動量測定) について実施した。経皮投与における媒体対照群及び DEET 群の数値データ (体重、摂餌量、飲水量、フィールド観察における糞の個数及び排尿回数、前肢握力、後肢握力、並びに自発運動量) について、平均値と標準偏差を求めた。分散の均一性を Bartlett 法 (有意水準: 5%, 両側検定) により検定した。分散が均一な場合は、Dunnett の多重比較検定 (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用いて媒体対照群との比較を行い、分散が均一でない場合は、Steel の多重比較検定 (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用いて媒体対照群との比較を行った。持続皮下投与における媒体対照群及び DEET 群、経皮投与における無処置対照群、擬似処置対照群、及び媒体対照群の数値データ (体重、摂餌量、飲水量、フィールド観察における糞の個数及び排尿回数、前肢握力、後肢握力、並びに自発運動量) について、平均値と標準偏差を求めた。持続皮下投与における媒体対照群と DEET 群、並びに経皮投与における無処置対照群と擬似処置対照群及び擬似処置対照群と媒体対照群について分散の均一性を F 検定 (有意水準: 5%) で調べ、分散が均一な場合は t 検定 (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用い、均一でない場合は Welch 検定 (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用いて 2 群間の比較を行った。詳細観察 (フィールド観察における糞の個数及び排尿回数を除く)、感覚機能検査については、Wilcoxon rank-sum test (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用いて、経皮投与における無処置対照群と擬似処置対照群、擬似処置対照群と媒体対照群、並びに媒体対照群と各 DEET 群との比較を行った。

経皮投与群では、一般状態において、投与部位における鱗屑が DEET 低用量 (60

mg/kg) 群の雄 3 例で投与 27~29 日に, DEET 高用量 (300 mg/kg) 群の雄 10 例で投与 9~29 日に, DEET 高用量群の雌 10 例で投与 6~29 日に散見されたが, 浮腫, 発疹, 出血等を伴わない極めて軽度な変化であった。詳細観察では, DEET 高用量群の雄で, 媒体対照群と比較して糞排泄回数の有意な高値がみられたが, 無処置対照群及び擬処置対照群の個別値と比較して明らかな差はみられなかった。飲水量では, 媒体対照群と比較して有意な高値が, DEET 低用量群の雌で投与 8 及び 28 日に, DEET 高用量群の雄で投与 22 及び 28 日に, DEET 高用量群の雌で投与 18 日にみられたが, 体重の変動を伴わない軽微な変化であったことから, 毒性学的に意義のないものと判断した。また, 摂餌量では, DEET 低用量群の雌で, 投与 28 日に媒体対照群と比較して有意な高値がみられたが, 投与量依存性はみられなかったことから, DEET との関連性はないと判断した。以上のほか, DEET 各群の雌雄で, 体重, 機能観察, 剖検及び病理組織学的検査において, 著変はみられなかった。

持続皮下投与群では, 詳細観察において, DEET 群の雄で, 媒体対照群と比較して尿排泄回数の有意な低値がみられたが, 経皮投与群における無処置対照群の個別値と比較して明らかな差はみられなかった。剖検では, ポンプ埋め込み部位における暗赤色化及び淡褐色液体貯留が, DEET 群の雌雄各 1 例にみられたが, 媒体対照群と比較して発生頻度に明らかな差はみられなかった。飲水量では, DEET 群の雌で, 媒体対照群と比較して有意な低値がみられたが, 一過性 (投与 1 日のみ) の軽度な変動であったことから, 毒性学的に意義のないものと判断した。そのほか, DEET 群の雌雄で, 一般状態, 体重, 摂餌量及び病理組織学的検査において, 著変はみられなかった。

経皮投与群における血漿中 DEET 濃度測定 (LC/MS/MS) では, 投与 28 日における  $T_{max}$  は, DEET 低用量の雄で 1.7 h, 雌で 2.3 h であり, DEET 高用量群の雄で 3.0 h, 雌で 1.7 h であった。また, 投与 28 日における  $C_{max}$  は, DEET 低用量の雄で 455 ng/mL, 雌で 481 ng/mL, DEET 高用量群の雄で 2020 ng/mL, 雌で 1670 ng/mL であり, 投与 28 日における  $AUC_{0-24h}$  は, DEET 低用量の雄で 3050 ng·h/mL, 雌で 2970 ng·h/mL, DEET 高用量群の雄で 21400 ng·h/mL, 雌で 16000 ng·h/mL であった。このように, 投与量に応じた暴露量の増加が確認され, 各パラメータに明らかな雌雄差はみられなかった。

持続皮下投与群における血漿中 DEET 濃度測定 (LC/MS/MS) では, 投与 28 日における  $T_{max}$  は, 雄で 8.0 h, 雌で 4.0 h であった。また, 投与 28 日における  $C_{max}$  は, 雄で 111 ng/mL, 雌で 185 ng/mL あり, 投与 28 日における  $AUC_{0-24h}$  は, 雄で 1820 ng·h/mL, 雌で 2740 ng·h/mL であった。このように,  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  では, 雄に比べて雌で高値を示す傾向がみられたが, 浸透圧ポンプによる個体あた

りの投与量が雌雄で同一のため体重の軽い雌において高くなったものと考えられ、明らかな雌雄差はないと考えられた。一方、経皮投与群と比較した場合、投与28日における持続皮下投与群の  $AUC_{0-24h}$  は、経皮投与群の DEET 低用量群とほぼ同様な値であった。

以上のように、経皮投与群及び持続皮下投与群とも、十分な暴露が確認された。また、経皮投与群 (60 及び 300 mg/kg/day) 及び持続皮下投与群 (7.2 mg/body/day) とともに、末梢及び中枢神経系に対する影響は認められなかった。

国内における副作用等の発生状況、安全性に関する  
国内外の研究報告等の状況

ディートを含む医薬品及び医薬部外品における副作用等の報告状況

	平成17年	平成18年	平成19年	平成20年	平成21年	合計
症例数	48 (7)	41 (3)	33 (5)	29 (4)	21 (3)	172 (22)
副作用等の内訳						
皮膚						183 (26)
発赤	11 (2)	14 (1)	10 (2)	12 (4)	9 (3)	56 (12)
湿疹	8 (2)	8 (1)	3 (1)	3	6	28 (4)
爛れ	5 (2)	8	6 (1)	4	2	25 (3)
痒み	6	5	5	2	2 (1)	20 (1)
発疹	8	3	4 (1)	3	1	19 (1)
腫れ	3 (1)	2		4 (2)	4 (1)	13 (4)
ヒリヒリ感	1	3	1 (1)	1	1	7 (1)
水泡	1	1	3	1		6
接触性皮膚炎	2	1	1			4
蕁麻疹	1		1			2
色素沈着	1					1
化学物質過敏症	1					1
シミ			1			1
呼吸器						3 (1)
喉が痛い	1					1
息苦しい		1 (1)				1 (1)
咳嗽				1		1
目						3 (1)
目の充血	1 (1)					1 (1)
眼痛			1			1
目の周りが腫れた			1			1
精神神経						2
めまい				1		1
頭痛					1	1
その他						16
気分不良	1	4	1	1	1	8
虫に刺された	3					3
アレルギーがでた				1		1
発熱				1		1
足のむくみ			1			1
臭いが気になる	1					1
パッケージが開けづらい			1			1
合計	55 (8)	50 (3)	40 (6)	35 (6)	27 (5)	207 (28)

注)一般用医薬品の副作用を( )内に示す。

DEETに関する研究報告(ヒトにおける試験等)

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
1	McGready R, et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. Am J Trop Med Hyg. 2001; 65(4): 285-9.	妊娠中のマラリア予防のため、DEET (1.7g/日) を第2、第3トリメスターの妊婦に毎日使用させ、母子の安全性について検討した。使用した女性に神経系の有害事象は発現しなかった。また、出産時、生後一年後の生存率、成長等にも異常は認められなかった。	ヒトへの作用 (前向き調査)	
2	Roy M.J. Randomized, Controlled Trial of Combination Treatment with Pyridostigmin, DEET, and Teremethrin. July 2005	米国軍規則に則り、臭化ピリドステグミン(経口)、ジェチルトルアミド(クリーム剤塗布)、ベルメトリン(含浸衣類)による健康人の処理で、ストレス条件下・休憩条件下の身体機能への影響及び神経認知機能への影響の検討をした。予防処理の組合せは、ストレス条件下・休憩条件下でも、男性・女性いずれも、身体面及び神経認知機能への影響がなく、安全であることが示された。	ヒトへの作用 (前向き調査)	
3	Roy M.J. et al. Pyridostigmine, diethyltoluamide, permethrin, and stress: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess safety. Mayo Clin Proc. 2006 Oct; 81(10): 1303-10.	ヒトを安静状態あるいはストレス下で臭化ピリドステグミン(経口)、ジェチルトルアミド(クリーム剤塗布)、ベルメトリン(含浸衣類)に短期間曝露した場合、身体機能あるいは神経認知機能に短期的な悪影響があるか否かを検討したが、影響は認められなかった。	ヒトへの作用 (前向き調査)	
4	McDuffie HH, Pahwa P, Robson D, et al: Insect repellents, phenoxyherbicide exposure, and non-Hodgkin's lymphoma. Journal of Occupational and Environmental Medicine 47: 808-816, 2005	フェノキシ系除草剤と非ホジキンリンパ腫(NHL)発現に関する研究において、年齢、DEET使用、手袋着用などが検討された。除草剤使用時にDEET使用及び手袋着用時ではリスクの上昇が示唆されたが、DEET単独使用時にはNHL発現リスクの上昇は確認されなかった。	ヒトへの作用 (疫学調査)	
5	Pahwa Punam et al. Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, soft tissue sarcomas, insect repellents, and phenoxyherbicides. Journal of occupational and environmental medicine 2006; 48(3): 264-74.	フェノキシ系除草剤、ゴム手袋、DEET及び日光の組み合わせに曝露された場合の、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫あるいは軟部組織肉腫を発現する追加リスクが検討され、対象疾患においては腫瘍発現の追加リスクは認められなかった。	ヒトへの作用 (疫学調査)	
6	Bell JW, et al. Human Exposures to N,N-diethyl-m-toluamide insect repellents reported to the American Association of Poison Control Centers 1993-1997. International Journal of Toxicology 2002; 21: 341-52.	米国中毒コントロールセンターに1993-1997年の間に寄せられた20764例のDEET含有忌避剤に対する登録症例が分析された。暴露経路により症状発現頻度に差異が認められたが、DEETと医学的に重篤な作用との間に明確な関連性は確認されなかった。	ヒトへの作用 (有害事象集計)	
7	Adverse Events Associated with the Use of Insect Repellents Containing N,N-diethyl-m-toluamide(DEET). REGULATORY TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY 2009; Sep 11; Epub	米国における1995年~2001年のDEET Registryによる有害事象には、中等度以上が296例登録され、DEETとの因果関係が可能性大は36例、可能性小は157例、残りはデータ不足。全症例のうち19歳以下が41%で、うち42%で発作が発現。神経学的症状は多岐にわたり、DEETとの明確な関連性は見られない。	ヒトへの作用 (有害事象集計)	
8	Morton R. et al. Hypersensitivity pneumonitis in a child associated with direct inhalation exposure of an insect repellent containing DEET. Pediatric Asthma, Allergy and Immunology 2006; 19(1): 44-50.	DEET含有防虫剤の直接吸入曝露により過敏性間質性肺炎を発症した小児に関する症例報告。	ヒトへの作用 (症例報告)	
9	EXTOXNET DEET (1997, 10) <a href="http://mpmp.cce.cornell.edu/orpfiles/extonet/cararyl-dicrotophos/deet-ext.html">http://mpmp.cce.cornell.edu/orpfiles/extonet/cararyl-dicrotophos/deet-ext.html</a>	米国の数大学が集めたDEETに関する毒性情報を公表したもの。DEETの高濃度、継続的な使用による皮膚・神経系障害の発生が報告されている。	ヒトへの作用 (総論)	
10	Koren Gideon, et al. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. CMAJ 2003; 169(3): 209-12.	DEET使用における成人、小児、妊婦と授乳婦における安全性、DEET及びDEET以外の忌避剤の効果差について、文献を引用し考察された。指示用量・用法下の安全性、妊婦・授乳中のDEET使用に関しても安全性に問題は認められないと述べられている。	ヒトへの作用 (総論)	
11	Flake ZA, Hinojosa JR, Brown M, et al. Clinical inquiries. Is DEET safe for children? The Journal of family practice 54: 468-469, 2005	DEETの安全性に関する報告のレビュー。投与経路による副作用発現頻度の差異、他剤併用時の経皮吸収率変化、米国における小児使用時の規制について述べられた。神経障害に用量依存性は見られず、DEETの毒性発現率も低値であることも併せて報告されている。	ヒトへの作用 (総論)	
12	NPTN (National Pesticide Telecommunications Network) (2006.3.31)	米環境保護局から動物及びヒトに対するDEETの毒性、発癌性、発育や出産への影響及び動態に関する知見が提供され、適正使用下におけるDEET安全性が述べられている。DEET使用による発癌・生殖毒性への影響も認められていない。	ヒトへの作用 (総論)	
13	Tracy M. Katz et al. Insect repellents: Historical perspectives and new developments Journal of the American Academy of Dermatology; 58 (5) 865-871 / (2008.5)	複数の昆虫忌避剤成分に関するレビュー文献。DEETについては、米国での使用状況、作用メカニズム、DEETに関する過去の副作用事例などが記載されている。著者らは「いずれの忌避剤も適切に適用されれば安全である」「DEETは広範囲の節足動物に有効で安全性も高い」との見解を示している。	人への作用 (総論)	

DEETに関する研究報告(神経毒性に関する報告)

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
14	Abou-Donia MB, Goldstein LB, Dechovskaia A, et al: Effects of daily dermal application of DEET and permethrin, alone and in combination, on sensorimotor performance, blood-brain barrier, and blood-testis barrier in rats. <i>Journal of Toxicology and Environmental Health</i> 62: 523-541, 2001	DEET (4, 40, 400mg/kg) をラットに60日間皮膚塗布した場合における、血液-脳関門、血液-精巣関門、感覚運動機能に与える影響を調査したところ、特定の脳領域においてBBB透過性が減少し、感覚運動機能にも影響が見られた。 具体的には、脳幹へのBBB透過性とBTB透過性が有意に低下したとともに、感覚運動機能が用量および時間依存的に減少した。	神経毒性	[前回検討分] デューク大によるDEET神経毒性に関する文献
15	Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB: Subchronic dermal application of N,N-diethyl m-toluamide (DEET) and permethrin to adult rats, alone or in combination, causes diffuse neuronal cell death and cytoskeletal abnormalities in the cerebral cortex and the hippocampus, and Purkinje neuron loss in the cerebellum. <i>Experimental Neurology</i> 172: 153-171, 2001	DEET (40mg/kg) を成熟雄ラットに60日間皮膚塗布したところ、大脳皮質、海馬、小脳において神経細胞死を引き起こすことが明らかになった。 具体的には、大脳皮質の運動錐、歯状回、海馬、小脳における生存神経密度の減少、退行性神経細胞数の増加、微細管結合蛋白MAP2の減少、海馬や小脳に星細胞の過形成が認められた。	神経毒性	[前回検討分] デューク大によるDEET神経毒性に関する文献
16	Abou-Donia MB, Goldstein LB, Jones KH, et al: Locomotor and sensorimotor performance deficit in rats following exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin, alone and in combination. <i>Toxicological Sciences</i> 60: 305-314, 2001	DEET (40mg/kg) をラットに45日間皮膚塗布後、感覚運動機能における変化を調査したところ、感覚運動機能に異常が現れ、脳内特定領域におけるコリン神経系(AChEおよびmAChR)に変化が見られた。 具体的には、神経行動上の欠陥および部位特異的なコリンエステラーゼおよびアセチルコリン受容体へのリガンド結合の上昇などが見られた。	神経毒性	[前回検討分] デューク大によるDEET神経毒性に関する文献
17	Abdel-Rahman A, Dechovskaia AM, Goldstein LB, et al: Neurological deficits induced by malathion, DEET, and permethrin, alone or in combination in adult rats. <i>Journal of Toxicology and Environmental Health</i> 67: 331-356, 2004	DEET (40mg/kg) をラットに30日間皮膚塗布し、感覚運動機能の神経行動学的評価を行ったところ、実生活において曝露される量では、明白な神経毒性の兆候は現れないが、顕著な神経行動上の欠陥および脳神経の変性を引き起こすことが明らかとなった。 具体的には、inclined plane performanceの減少、forepaw grip timeの短縮、beam-walk scoresの減少、beam-walk timeの上昇、大脳皮質および小脳におけるコリンエステラーゼ活性の上昇、歯状回および海馬のCA1における生存神経密度の減少、死亡神経密度の上昇、などが見られた。さらに、組織学的には、歯状回、海馬のCA1、CA3サブフィールド、中脳、脳幹、小脳において生存神経密度が減少した。	神経毒性	[前回検討分] デューク大によるDEET神経毒性に関する文献
18	Schoonig GP, Hartnagel RE Jr, Schardein JL, et al: Neurotoxicity Evolution of N,N-Diethyl-m-toluamide (DEET) in Rats. <i>FUNDAMENTAL AND APPLIED TOXICOLOGY</i> 21: 355-365, 1993	DEETの経口単回投与(50, 200, 500mg/kg)における急性毒性、DEET含有餌(1000, 2000, 5000ppm)を親から孫世代まで摂取した場合の慢性的神経毒性がラットを用いて検討された。 DEET500mg/kg単回投与群において運動量低下、5000ppm含有餌摂取による運動亢進が見られたが、含有餌摂取による神経組織変化は確認されなかった。	神経毒性	
19	TRS(TOXICOLOGY REGULATORY SERVICES) LISTING OF COMPLETED STUDIES FOR THE DEET TOXICOLOGY DATA DEVELOPMENT PROGRAM SUMMARY OF COMPLETED STUDIES ON DEET SUMMARY AND OVERVIEW OF THE DEET TOXICOLOGY DATA DEVELOPMENT PROGRAM (1999)	DEETの有害性報告に関するデータベース。ヒト対象試験では経皮投与における薬物動態が求められている。イヌに対する慢性投与と試験(経口)では、500mg/kg/day(2週間)投与群における発作発現、ラットを対象とした急性毒性試験(経口)では1000mg/kg投与群における死が確認されている。ウズラへの単回経口投与時LD50は1375mg/kgと算出された。なお、経皮投与モデルでの毒性は報告されていない。	神経毒性	
20	Hoy JB, Cornett JA, Karlix JL, et al: Repeated coadministrations of pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin alter locomotor behavior of rats. <i>Veterinary and human toxicology</i> 42: 72-76, 2000	DEET, Pyridostigmine Bromide (PB), Permethrin (PERM)単独及び併用投与による運動能の変化がラットへの7日間連続経口投与にて観察された。 DEET (200mg/kg/day)、PB (7.5mg/kg/day)、PERM (60mg/kg/day)単独投与では自発運動への影響は確認されなかった。 DEET (100mg/kg/day)+PB (3.75mg/kg/day)併用投与にて運動量の低下、 DEET (100mg/kg/day)+PERM (30mg/kg/day) では亢進が確認された。	神経毒性	
21	Abdel-Rahman A, Abou-Donia S, El-Masry E, Shetty A, Abou-Donia M. Stress and combined exposure to low doses of pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin produce neurochemical and neuropathological alterations in cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum. <i>J Toxicol Environ Health A</i> . 2004 Jan 23; 67(2): 163-92.	Pyridostigmine Bromid (PB, 1.3mg/kg/day) 経口投与ラットを、 DEET (40mg/kg/day)+Permethrin (PERM, 0.3mg/kg/day) 経皮投与(A群)、及びA群へのストレス負荷群(B群)に分け、薬剤非投与群を対照として、薬剤の神経系への影響が検討された。B群における脳神経系への影響が示唆されたが、その他の群ではコントロールと比較して神経系への作用は確認されなかった。	神経毒性	

DEETに関する研究報告(安全性に関する報告)

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
22	Antwi FB, Shama LM, Peterson RK. Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin. Regul Toxicol Pharmacol. 2008 Jun;51(1):31-6. Epub 2008 Mar	DEETとpicaridinの健康リスクに関して、急性、亜急性、慢性的の皮膚暴露について分析し、様々な母集団で評価をおこなった。 著者らはDEETのNOEL(無影響量)を200mg/kgと特定。一方、DEETの使用状況は、2~59mg/kg/dayであり、DEETの曝露量がNOELを超えるようなことはなかった。よって、適正使用による明らかな毒性リスクは認められなかった。	安全性	
23	Deborah E. Keil et al. N,N-Diethyl-m-Toluamide(DEET) Suppresses Humoral Immunological Function in B6C3F1 Mice Toxicological Sciences: 108 (1) 110-123 (2009)	B6C3F1マウスにDEETを0, 7.7, 15.5, 31, 62mg/Kgを14日間皮下注射して免疫抑制作用を検討。DEET高用量投与群にて抗体産生反応の抑制が示された。作用メカニズム等を検討しないとヒトに対する健康被害につながる可能性は不明。	安全性	
24	Evidence for inhibition of cholinesterases in insect and mammalian nervous systems by the insect repellent deet BMC Biology 2009, 7: 47doi: 10. 1186/1741-7007-7-47	DEETとカルバメート系殺虫剤の相互作用を検討するためのin vitro試験。DEETが昆虫の行動制御するだけでなく、コリンエステラーゼ阻害を起こすことが見出され、カーバメートの併用により、毒性が強めることが示唆された。	安全性	

DEETに関する研究報告(その他)

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
25	Morita Y. Biological activity of tropolone. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2003; 26(10): 1487-90.	Tropoloneの生物活性が評価され、ケナガコナダニ及びコナヒョウヒダニに対する殺虫作用、メタロプロテアーゼに対する阻害作用、植物病原性真菌の発育を阻止に対する効果が確認された。	有効性	
26	Cilek JE, Petersen JL, Hallmon CE : Comparative efficacy of IR3535 and deet as repellents against adult Aedes aegypti and Culex quinquefasciatus. Journal of the American Mosquito Control Association 20: 299-304, 2004	デング熱やフィラリア媒介蚊に対するIR3535とDEETの忌避効果が検討された。ネットインシマカ、ネットイエカに対するR3535による平均忌避時間はDEET20%に匹敵した。	有効性	
27	Deparis X, Frere B, Lamizana M, et al: Efficacy of permethrin-treated uniforms in combination with DEET topical repellent for protection of French military troops in Cote d'Ivoire. Journal of medical entomology 41: 914-921, 2004	permethrinをしみこませた戦闘服(BFU)と、所忌避剤(50%DEET)の適用による媒介生物に対する効果が評価された。DEETによる2-3時間の忌避効果持続が確認され、BFUによるマラリア発生に対する有意な抑制効果は認められなかった。	有効性	
28	Kim SI, Chang KS, Yang YC, et al: Repellency of aerosol and cream products containing fennel oil to mosquitoes under laboratory and field conditions. Pest Management Science. 60: 1125-1130, 2004	蚊に対するウイキョウ油含製剤(5%エアゾール、8%クリーム)のヒトにおける忌避作用がシトロネラ油、ゼラニウム油、DEET及びこれらの含有製剤と比較され、各製剤の効果が算出された。	有効性	
29	Miot HA, Batistella RF, Batista Kde A, et al: Comparative study of the topical effectiveness of the Andiroba oil (Carapa guianensis) and DEET 50% as repellent for Aedes sp. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 46: 253-258, 2004	ヤブカに対するAndiroba oilによる忌避作用がDEET、大豆油を対照として評価された。Andiroba oilは緩やかな忌避効果を示すが、DEETと比較して明らかに劣っていることが示された。	有効性	
30	Negm AY, Ibrahim IR, El-Temahy MM, et al: Effect of topical agents on cercariae of Schistosoma mansoni. Journal of Egyptian Society of Parasitology 34: 903-913, 2004	マンソン住血吸虫のセルカリア(仔虫)の生育に対するfree DEETと、control release DEET、アンモニア化水銀軟膏の効果が検討された。局所使用において、何れの薬剤もマンソン住血吸虫の感染予防に効果があり、control release DEETが最も有効であった。	有効性	
31	Bornier UR, Furman KD, Kline DL, et al: Comparison of contact and spatial repellency of catnip oil and N,N-diethyl-3-methylbenzamide (deet) against mosquitoes. Journal of medical entomology 42: 306-311, 2005	Catnip oilの主成分Nepetalactoneによるネットインシマカ及びハマダラカ探索能力に対する誘引阻害作用がDEETを対照として検討され、Catnip oil、DEET共に忌避作用が認められた。	有効性	
32	Chauhan KR, Klun JA, Debboun M, et al: Feeding deterrent effects of catnip oil components compared with two synthetic amides against Aedes aegypti. Journal of medical entomology 42: 643-646, 2005	黄熱病媒介ネットインシマカに対するイヌハッカ油成分の抗刺咬作用がDEETおよびSS220間で比較検討された。イヌハッカ油成分は、ヒトにおいてDEETあるいはSS220と比べて効果は劣っていることが示された。	有効性	
33	James R. Roberts, William B. Weil, Michael W. Shannon: DEET Alternatives Considered to be Effective Mosquito Repellents. American Academy of Pediatrics News-June, 2005 http://www.aap.org/family/wnv-jun05.htm	アメリカ疾病予防管理センターが忌避剤として、picaridin(KBR3023)、ユーカリ油、大豆油もDEETと同等の効果を有することを報告した、というアメリカ小児学会の小児への忌避剤の使用方法について注意事項の発表。	有効性	
34	Jenselius M, Pretorius AM, Clarke F, et al: Repellent efficacy of four commercial DEET lotions against Amblyomma hebraeum (Acari: Ixodidae), the principal vector of Rickettsia africae in southern Africa. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 99: 708-711, 2005	南アフリカにおけるRickettsia africaeの主要病原媒介昆虫であるキララマダニに対する4種類の市販DEETローションの忌避作用が比較された。DEET含有量が19.5%以上の製剤では、キララマダニ探索行動に対する有意な防御作用を有することが示唆された。	有効性	
35	Klun JA, Kramer M, Debboun M: A new in vitro bioassay system for discovery of novel human-use mosquito repellents. Journal of the American Mosquito Control Association 21: 64-70, 2005	ヒトにおける蚊の忌避効果に対する定量的測定法をin vitro試験に適用し、DEET、Bayrepel及びSS220の有効性が検討された。In vitro試験においても用量依存性の効果が確認された。	有効性	
36	Park BS, Choi WS, Kim JH, et al: Monoterpenes from thyme (Thymus vulgaris) as potential mosquito repellents. Journal of the American Mosquito Control Association 21: 80-83, 2005	タイム精油由来成分による虫よけ効果がヒトの前腕を用いて検討された。精油成分は優位な忌避効果を示し、一部の成分でDEETと同等及び強い効果が示された。効果持続はDEETに劣らなかった。	有効性	
37	Xue RD, Ali A, Barnard DR: Effects of forced egg-retention in Aedes albopictus on adult survival and reproduction following application of DEET as an oviposition deterrent. Journal of Vector Ecology 30: 45-48, 2005	雌のヒトスジシマカ成虫に対するDEET暴露による繁殖への影響が検証された。暴露による成熟卵の保持時間延長、及び保持時間延長による卵孵化率の低下が認められた。	有効性	
38	Frances SP, et al. Field evaluation of commercial repellent formulations against mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Northern Territory, Australia. J Am Mosq Control Assoc. 2005;21(4):480-2.	Picaridin及びDEET含有の市販防虫剤の蚊よけ作用が野外試験にて評価された。DEET含有製剤の優位性が示されたが、各製剤ともイエカに対する良好な防虫作用が確認された。	有効性	

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
39	Frances, Stephen P. Laboratory and field evaluation of commercial repellent formulations against mosquitoes (Diptera : Culicidae) in Queensland, Australia. Australian Journal of Entomology 2005; 44: 431-6.	DEET, KBR023, EBAP、シトロネラ油含有の各製剤によるハマダラカ、イエカ、ハマベヤブカ及びネッタイシマカに対する防蚊作用が評価され、DEET及びKBR023製剤における良好な効果が示された。	有効性	
40	Lee Hoi-Seon: Food protective effect of acaricidal components isolated from anise seeds against the stored food mite, Tyrophagus putrescentiae (Schrank). J Food Prot. 2005; 68(6): 1208-10.	T. putrescentiae成虫に対するアニス種子から分離された殺ダニ成分と合成殺ダニ剤であるbenzyl benzoate, dibutyl phthalate, DEETの効果が比較され、アニス種子分離成分の有用性が示唆された。	有効性	
41	Odalo JO, Odalo JO, Omolo MO. et al: Repellency of essential oils of some plants from the Kenyan coast against Anopheles gambiae. Acta Trop. 2005; 95: 210-8.	ケニア海岸に生育する植物成分によるAnopheles gambiae (ガンビエハマダラカ) に対する忌避性がヒトで評価され、DEETに対する精油の優位性が確認された。	有効性	
42	Pennetier C, Corbel V, Hougard JM: Combination of a non-pyrethroid insecticide and a repellent: a new approach for controlling knockdown-resistant mosquitoes. Am J Trop Med Hyg. 2005 Jun;72(6):739-44.	pyrethroid感受性蚊およびpyrethroid耐性蚊に対するDEETと非pyrethroid系殺虫剤(propoxur)混合物の効果が検討された。感受性蚊および耐性蚊に対する有意に高い効果が確認された。	有効性	
43	Trongtokit Yuwadee. et al. Efficacy of repellent products against caged and free flying Anopheles stephensi mosquitoes. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health 2005; 36(6): 1423-31.	ハマダラカに対する市販防虫剤及び新化合物(hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylate)の効果が比較検討された。各製剤および濃度差による防虫作用性、新化合物の長時間にわたる有効性が確認された。	有効性	
44	Tuetun B, Choochote W, Karjanapothi D: Repellent properties of celery, Apium graveolens L., compared with commercial repellents, against mosquitoes under laboratory and field conditions. Trop Med Int Health. 11:1190-8, 2005.	A. graveolensのヘキサン抽出物のエタノール性製剤の防虫効果をDEETを含む防虫剤と比較した。A. graveolensの25%製剤はDEET25%製品と同等の防虫効果を示し、観察期間中に皮膚への副作用は認められなかった。	有効性	
45	Klun Jerome A. et al. Repellent and deterrent effects of SS220, Picaridin, and Deet suppress human blood feeding by Aedes aegypti, Anopheles stephensi, and Phlebotomus papatasi. Journal of medical entomology 2006; 43(1): 34-9.	SS220, DEET, Picaridinによるネッタイシマカ、ハマダラカ、スナバエに対するのヒト吸血忌避及び阻止作用が評価され、各成分における吸血忌避及び阻止作用が示された。	有効性	
46	Kalyanasundaram Muthuswami et al. N,N-diethyl phenylacetamide (DEPA): A safe and effective repellent for personal protection against hematophagous arthropods. Journal of medical entomology 2006; 43(3): 518-25.	DEET代替防虫剤として開発されたN,N-diethyl phenylacetamide (DEPA)の野外における防虫作用がdimethylphthalate (DMP)およびDEETとの間で比較検討された。DEPAはDEETと同等の有効性を示し、DMPより有効であることが認められた。DEPA及びDEETでは、アルコール溶液に比べバニシングクリーム及びポリマー製剤における保護時間の延長が見られた。	有効性	
47	Kim Soon-li et al. Toxicity of spray and fumigant products containing cassia oil to Dermatophagoides farinae and Dermatophagoides pteronyssinus (Acari: Pyroglyphidae). Pest management science 2006; 62(8): 768-74.	コナヒョウダニおよびヤケヒョウダニ成虫に対するカシア油製剤の殺ダニ作用が市販の同糖薬を対照として検討され、カシア油製剤(スプレーおよび燻蒸剤)の有効性が示された。	有効性	
48	Lee Chi-Hoon,et.al. Acaricidal activity of fennel seed oils and their main components against Tyrophagus putrescentiae, a stored-food mite. Journal of Stored Products Research 2006; 42(1): 8-14.	ケナガコナダニに対するウエキョウ種子抽出精油及びその主成分の殺ダニ作用がbenzyl benzoate, dibutyl phthalate及びDEETと比較検討され、抽出成分であるcarvoneでは特に強力な作用が確認された。	有効性	
49	Naucke Torsten J et al. Laboratory testing of the insect repellents IR3535 and DEET against Phlebotomus mascittii and P. duboscqi (Diptera: Psychodidae). International journal of medical microbiology 2006; 296(Suppl 1): 230-2.	2種のサンショウバエに対しDEETを対照として忌避剤IR3535Rの効力をヒトを用いて評価し、サンショウバエに対する平均保護時間が算出された。	有効性	
50	Ritchie Scott A et al. Field evaluation of New Mountain Sandalwood Mosquito Sticks and New Mountain Sandalwood Botanical Repellent against mosquitoes in North Queensland, Australia. Journal of the American Mosquito Control Association 2006; 22(1): 158-60.	植物性防虫剤によるヤブカへの忌避効果をDEET含有製剤を対照として比較検討された。経皮膚所使用においては植物性製剤、DEET共に有効性は同等であり、植物性製剤の燻煙使用においても有意な忌避効果が示された。	有効性	
51	Sfara Valeria et al. Toxicity of pyrethroids and repellency of diethyltoluamide in two deltamethrin-resistant colonies of Triatoma infestans Klug, 1834 (Hemiptera: Reduviidae). Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 2006; 101(1): 89-94.	deltamethrin耐性及び非耐性のブラジルサンシガメに対するpyrethroidによる毒性および自発運動への影響、DEETの忌避作用が評価された。各pyrethroid間の交叉耐性が示され、忌避作用においては差異は見られなかった。	有効性	
52	Tak Jun-Hyung. Acaricidal activities of paeonol and benzoic acid from Paeonia suffruticosa root bark and monoterpene acids against Tyrophagus putrescentiae (Acari: Acaridae). Pest management science 2006; 62(6): 551-7.	ボタン根皮同定成分によるケナガコナダニ成虫に対する殺ダニ作用が直接接触毒性及び気相毒性試験により検討された。LD50が算出され、両試験においても同定成分のダニに対する毒性が確認された。	有効性	

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
53	Thorsell W. :Repelling properties of some plant materials on the tick Ixodes ricinus L. Phytomedicine 2006; 6: 132-4.	各種植物成分による幼虫段階のマダニに対する忌避作用がDEETを対照として検討された。シトロネラ、丁香、及びドイツズラン油及びこれらの主成分において忌避作用が確認された。	有効性	
54	Tsukamoto Toshihiko et al. Comparison of larvicidal, adulticidal and acaricidal activity of two geometrical butylidenephthalide isomers. Biological & pharmaceutical bulletin 2006; 29(3): 592-4.	ツクバトウキ分離の2成分(幾何異性体)のショウジョウバエの幼虫と成虫、ネコノミ及びハウスダストダニに対する殺虫、殺ダニ作用がDEETを対象として検討された。ショウジョウバエ幼虫に対する殺虫効果は異性体間で差異が認められたが、成虫及びダニでは同等であった。ネコノミに対する殺虫作用は確認されなかった。	有効性	
55	Williams C.R. Mosquito repellents in frog skin. Biology Letters 2006; 2(2): 242-5.	カエルの分泌物含有成分による昆虫忌避作用をマウスへの局所適用により検討し、イエカに対する忌避作用が認められた。	有効性	
56	Xue Rui-De et al. Laboratory evaluation of 21 insect repellents as larvicides and as oviposition deterrents of Aedes albopictus (Diptera: Culicidae). Journal of the American Mosquito Control Association 2006; 22(1): 126-30.	植物性製剤、DEET含有製剤、合成有機化合物製剤を含む市販昆虫忌避剤についてヒトスジシマカに対する殺幼虫剤および産卵阻害効果が検討され、各成分における結果が示された。	有効性	
57	Klun JA, Khirman A, Rowton E, Kramer M, Debboun M. Biting deterrent activity of a deet analog, two DEPA analogs, and SS220 applied topically to human volunteers compared with deet against three species of blood-feeding flies. J Med Entomol. 2006 Nov;43(6):1248-51.	忌避剤の有効性検証方法に関する論文。In vitro試験で、DEET誘導体及びDEPA誘導体の有効性を検討したところ、DEETよりも忌避性能が良いことが確認されたため、次の段階としてヒト実施試験を実施。ところがヒト試験ではDEET誘導体およびDEPA誘導体のいずれも、DEETを上回る有効性を確認することができなかった。したがって、in vitro試験で有効性スクリーニングを実施した場合は、必ず、ヒト試験での確認が必要。	有効性	
58	Licciardi S, Herve JP, Darriet F, Hougard JM, Corbel V. Med Vet Entomol. 2006 Sep;20(3):288-93. Links Lethal and behavioural effects of three synthetic repellents (DEET, IR3535 and KBR 3023) on Aedes aegypti mosquitoes in laboratory assays.	3種類の忌避剤(DEET、IR3535、KBR3023)について、致死性、ノックダウン効果、蚊に対する刺激性を検討。DEETは3種類の忌避剤の中でも最も複雑な作用機構を有する一方で刺激性も示す。より適切な皮膚適用方法などを検討するために、忌避剤、中でもDEETについて分子レベルのメカニズムを更に検証していくことが望まれる。	有効性	
59	Chang KS, Tak JH, Kim SI, Lee WJ, Ahn YJ. Repellency of Cinnamomum cassia bark compounds and cream containing cassia oil to Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) under laboratory and indoor conditions. Pest Manag Sci. 2006 Nov;62(11):1032-8.	シナニッケイの樹皮抽出物のネッタシマカに対する忌避活性を皮膚試験及び室内試験で評価。DEETなどと活性を比較した。DEETの皮膚試験では89%の忌避率を示した。	有効性	
60	Gujral IB, Zielinski-Gutierrez EC, LeBailey A, Nasci R. Behavioral risks for West Nile virus disease, northern Colorado, 2003. Emerg Infect Dis. 2007 Mar;13(3):419-25.	2003年に隣接する2つの市でウエストナイルウイルス感染症が大流行した。両市の居住者に対して、個人防衛と危険な行為の違いを検討したところ、広範囲に蚊防除せり旗をしていたにも関わらず高い神経浸潤罹患率を示した市では、DEETを殆ど使わなかった率と蚊咬傷が盛んな時間に外にいる率が高かった。	有効性	
61	Canyon DV, Spore R. A comparison of botanical and synthetic substances commonly used to prevent head lice (Pediculus humanus var. capitis) infestation. Int J Dermatol. 2007 Apr;46(4):422-6.	シラミに対する防除効果を検討した論文。DEET製剤のほか他の植物由来の製剤についても検討されており、いずれも十分な防除効果は示せていない。	有効性	
62	Wulff C, Haebertlein S, Haas W. Cream formulations protecting against cercarial dermatitis by Trichobilharzia. Parasitol Res. 2007 Jun;101(1):91-7. Epub 2007 Jan 25.	複数の皮膚適用剤を対象に住血吸虫の経皮感染予防効果を検証した論文。住血吸虫に対するDEETの忌避効果は低い。おそらく適用種の違いによるもの。	有効性	
63	Moore SJ, Davies CR, Hill N, Cameron MM. Are mosquitoes diverted from repellent-using individuals to non-users? Results of a field study in Bolivia. Trop Med Int Health. 2007 Apr;12(4):532-9.	DEETを適用しているヒトとなんら忌避剤も適用していないヒトとが同じ場所にいると、蚊は後者に対して吸血行動をとる。	有効性	
64	Xue RD, Ali A, Barnard DR. Effects of in vivo exposure to DEET on blood feeding behavior and fecundity in Anopheles quadrimaculatus (Diptera: Culicidae). Exp Parasitol. 2007 Jul;116(3):201-4. Epub 2007 Jan 10.	ハマダラカ防除におけるDEETの接触時間の影響について、モルモットを用いて検討を実施。結果的には毒性作用と忌避作用との交絡のために、明確な結論は得られなかった。	有効性	
65	Barnard DR, Xue RD, Rotstein MA, Becnel JJ. Microsporidiosis (Microsporidia: Culicisporidae) alters blood-feeding responses and DEET repellency in Aedes aegypti (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2007 Nov;44(6):1040-6.	ネッタシマカに微孢子虫が感染すると、ヒト皮膚への着陸と吸血行為は減少する一方で、DEETを適用したヒト皮膚からの吸血行為は非感染蚊と比較して増大した。	有効性	

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
66	Schofield S, Tepper M, Gadawski R. Laboratory and field evaluation of the impact of exercise on the performance of regular and polymer-based deet repellents. J. Med Entomol. 2007 Nov;44(6):1026-31.	DEETを配合した2種類の製剤を用いて、DEET製剤の忌避効果に与える影響を比較検討。中等度の運動を行うと、DEETによる忌避効果持続時間が短くなる現象が認められた。	有効性	
67	Kasting GB, Bhatt VD, Speaker TJ. Microencapsulation decreases the skin absorption of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). Toxicol In Vitro. 2008 Mar;22(2):548-52. Epub 2007 Nov 9	製剤中のDEETを揮発性を保ちながらマイクロカプセル化することによって、有効性は維持したまま皮膚からの吸収を抑えることができることを示した文献。	有効性	
68	Ditzen M, Pellegrino M, Vosshall LB. Insect odorant receptors are molecular targets of the insect repellent DEET. Science. 2008 Mar 28;319(5871):1838-42. Epub 2008 Mar 13.	DEETの分子標的の候補を特定。ショウジョウバエのOR83b嗅覚受容体を阻害することにより、宿主臭気をマスクする。	有効性	
69	Y.G.Giliji et al. Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing Argentina. Bioresource Technology; 99 (7) 2507-2515/ (2008.5)	精油のネットアイシマカに対する忌避性を評価した研究。有害な反応を持っているかもしれないDEETの代替品として精油を検証し、ほとんどの精油に効果が確認された。	有効性	
70	J.F.CARROLL et al. Twelve-hour duration testing of cream formulations of three repellents against <i>Amblyomma americanum</i> . Medical and Veterinary Entomology; 22: 144-151/ (2008)	マダニに対する3種の忌避剤クリーム組成の12時間持続試験に関する研究報告。いずれの製剤も12時間後まで忌避効果が確認された。	有効性	
71	C.Pennetier et al. Mixture for controlling insecticide-resistant malaria vectors. Emerg Infect Dis. 2008 Nov; 14 (11): 1707-14	忌避剤(DEETまたはKBR3023)を含浸させたモスキートネットに Pirimiphos-methyl(有機リン酸系)または Deltamethrin(pyrethroid系殺虫剤)に浸漬した場合の効果を検討した結果、有機リンと忌避剤の組合せは、Deltamethrin単独の場合とほぼ同じ効果を示した。	有効性	
72	CODEN: PVAEAK; ISSN: 1756-3305 Multi-function oxidases are responsible for the synergistic interactions occurring between repellents and insecticides in mosquitoes. Parasites & Vectors; (2009), 2, No pp. given	pyrethroid系殺虫剤耐性の蚊が増えているため、profoxorとDEETを組み合わせた場合の効果発現メカニズムを検討した。蚊の体内のオキシダーゼがDEETとコリンエステラーゼ阻害剤間の相互作用に重要であることが示唆された。	有効性	
73	David E.Wedge et al. Bioactivity-Guided Fractionation and GC/MS Fingerprinting of <i>Angelica sinensis</i> and <i>Angelica archangelica</i> Root Components for Antifungal and Mosquito Deterrent Activity. J Agric Food Chem Vol. 57, No.2, Pages.464-470 (2009.01.28)	<i>A. sinensis</i> 3種と <i>A. archangelica</i> 種の精油の化学成分、植物化学指紋、バイオアッセイによる分離、抗菌性と防蚊性の生物活性化合物の同定を行った。精油の化学成分である(Z)-ligustilideとDEETの防蚊試験では前者に効果が認められた。	有効性	
74	B.E.Witting-Bissinger et al. Novel Arthropod Repellent, BioUD, Is an Efficacious Alternative to Deet. J Med Entomol Vol.45, No.5, Page.891-898 (2009.09)	DEET代替成分としてのBioUDについての検討論文。BioUDと7%及び15%濃度のDEETと忌避効果を比較しており、両者の忌避効果に大きな差は認められなかった。	有効性	
75	Grieco John P. et al. A novel high-throughput screening system to evaluate the behavioral response of adult mosquitoes to chemicals. Journal of the American Mosquito Control Association 2005; 21(4): 404-11.	化合物による成熟蚊に対する接触刺激作用及び空間的忌避作用を迅速且つ大規模にスクリーニングするための評価システムに関する報告。	分析法	
76	Kasichayanula S, House JD, Wang T, Gu X: Simultaneous analysis of insect repellent DEET, sunscreen oxybenzone and five relevant metabolites by reversed-phase HPLC with UV detection: application to an in vivo study in a piglet model. J Chromatography 2005; 822: 271-7.	DEET、日焼け止め剤であるoxybenzone(日焼け止め)、およびこれらの主要代謝物を同時に測定するHPLC測定法を開発した。	分析法	
77	Moody RP, et al. :Dermal absorption of the insect repellent DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) in rats and monkeys: effect of anatomical site and multiple exposure. J Toxicol Environ Health 1989; 26(2): 137-47.	防虫剤DEETの経皮吸収に関し、投与部位と複数回曝露による影響がラット及びサルにおいて評価された。検討条件下では投与回数による総吸収率の差は見られなかったが、投与部位による吸収率への影響が確認された。	動態	
78	Taylor WG, et al. :Pharmacokinetic assessment of the dermal absorption of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in cattle. Drug Metab Dispos. 1994; 22(1): 106-12.	DEETをウシに経皮及び急速静注により投与した場合の薬物動態が評価され、経皮吸収時の生物学的利用率、Cmax及び消失定数が求められた。	動態	
79	Selim S, Hartnagel RE Jr, Osimitz TG, Gabriel KL, et al: Absorption, Metabolism, and Excretion of N, N-Diethyl-m-toluamide Following Dermal Application to Human Volunteers. FUNDAMENTAL AND APPLIED TOXICOLOGY 25: 95-100, 1995	経皮的投与後の薬物動態評価のため、C14-DEETが男性を対象として投与された。主排泄経路は尿であり、尿から6種の代謝物が確認された。経皮的吸収率はDEET原液で5.6%、15%希釈液では8.4%であった。	動態	

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
80	Schoenig GP, Hartnagel RE Jr, Osimitz TG, et al: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of N,N-diethyl-m-toluamide in the rat. Drug Metabolism and Disposition 24: 156-163, 1996	DEETの薬物動態評価のため、ラットに対しC14-DEETが経口、経皮的に投与された。両経路とも主に尿排泄であり2種の代謝物が確認された。肝、腎、脂肪組織においては、血漿中に比べ常に高濃度の残留物が認められた。	動態	
81	Qiu H, et al. Pharmacokinetics of insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide in beagle dogs following intravenous and topical routes of administration. J Pharm Sci. 1997; 86(4): 514-6.	DEETをビーグル犬に静脈内及び経皮経路で投与した場合の薬物動態について検討され、消失半減期、分布容積、クリアランスが算出された。	動態	
82	Choi J, Hodgson E, Rose RL: Inhibition of transpermethrin hydrolysis in human liver fractions by chlorpyrifos oxon and carbaryl. Drug Metabolism and Drug Interactions 20: 233-246, 2004	殺虫剤Permethrinの代謝に対するDEETの影響が検討され、代謝拮抗作用は弱いことが確認された。	動態	
83	X. Gu, T. Wang, D. m. Collins, et al: In vitro evaluation of concurrent use of vommerically available insect repellent and sunscreen preparations. British Journal of dermatology 152: 1263-1267, 2005	北米における市販忌避剤及び日焼け止め剤(単剤及び配合剤)併用時の皮膚浸透性をブタ皮膚を用いて検討された。日焼け止め剤と併用した場合、DEETの皮膚への浸透性は相乗的に高値となることが示された。	動態	
84	Santhanam A, Miller MA, Kasting GB: Absorption and evaporation of N,N-diethyl-m-toluamide from human skin in vitro. Toxicology and Applied Pharmacology 204: 81-90, 2005	ヒト抽出皮膚を用いた単純モデルにてDEETの皮膚透過性が評価された。DEETはそれ自身の透過性を軽度上昇させるが併用している他剤の透過性に対する影響は少ないことが示された。	動態	
85	EI-masry Eman M et al. Interaction of pyridostigmine bromide and N,N-diethyl-m-toluamide alone and in combination with P-glycoprotein expressed in Escherichia coli leaky mutant. Journal of toxicology and environmental health. Part A 2006; 69(10): 919-33.	臭化ピリドスチグミンとDEETの単独及び併用使用時におけるP-糖蛋白質(P-gp)への影響が大腸菌を用いて検討された。P-gpはピリドスチグミン存在下で細胞に耐性を与え、DEET下ではP-gp阻害作用が確認された。DEETによる有意な細胞耐性阻害より、併用時の毒性発現と生物学的利用性の増加が示唆された。	動態	
86	Roy M.J. Initial evaluation of N,N-diethyl-m-toluamide and permethrin absorption in human volunteers under stress conditions. Military Medicine 2006; 171(2): 122-7.	ストレス状態下のヒトにおけるDEETとPermethrinの吸収についての評価がされた。DEETの血漿中移行が確認されたが、Permethrinでは見られなかった。	動態	
87	Brand RM, Jendrzejewski JL, Henery EM, Charron AR. A single oral dose of ethanol can alter transdermal absorption of topically applied chemicals in rats. Toxicol Sci. 2006 Aug;92(2): 349-55. Epub 2006 May 5.	ラットにethanolまたは食塩水を経口で与え、paraquat, dimethylformamide, DEETの経皮的浸透を検討した。その結果、alcohol摂取後これらの化学物質の吸収が増大した。	動態	
88	Gu Xiaochen :Transdermal absorption of repellent DEET and sunscreen oxybenzone. Acta Pharmacologica Sinica:27(Suppl.1):202,2006	DEETとoxybenzoneを皮膚局所適用による全身吸収について検討したところ、DEETとoxybenzoneは、局所使用後、皮膚を通過して全身的に浸透し、合剤で使用した場合、経皮吸収が増大した。	動態	
89	Iscan Y, Hekimoglu S, Sargon MF, Hincal AA. DEET-loaded solid lipid particles for skin delivery: in vitro release and skin permeation characteristics in different vehicles. J Microencapsul. 2006 May;23(3):315-27.	剤型の違いによるDEETの経皮吸収性の違いをin vitroで検討。DEETを固体脂質微粒子内に取り込んで製剤化することにより、DEETの遊離時間が延長して適用部位に長くどまり効果の持続性が高まる。また同時に皮膚透過性が抑えられる。	動態	
90	Bhatt VD. Absorption and evaporation of volatile and potentially hazardous chemicals from human skin. J Cosmet Sci. 2006 Mar-Apr;57(2):189-90.	DEETの蒸発率と吸収を検討した。DEETの蒸発は気流により増加することが示された。	動態	
91	Tao Wang :In vitro percutaneous permeation of the repellent DEET and the sunscreen oxybenzone across human skin. J Pharm Pharm Sci. 2007;10(1):17-25.	忌避剤DEETと紫外線吸収剤(オキシベンゾン)共存下における皮膚透過性の変化が単剤併用及び混合剤使用条件下にてヒト皮膚を用いたin vitro試験により検討された。DEET(7%スプレー)単独使用(0.5%)に比べオキシベンゾン併用下ではDEET吸収率の上昇(~47倍)が見られた。	動態	
92	Sreeneeranj Kasichayanula et al. Percutaneous characterization of the insect repellent DEET and the sunscreen oxybenzone from topical skin application. Toxicol Appl Pharmacol. 2007 Sep 1;223(2):187-94.	DEETとoxybenzoneを局所皮膚使用した場合の皮膚浸透特性を子豚の皮膚を用いたin vivo試験で検討。DEETとoxybenzoneの併用は経皮浸透率が有意に上昇した。皮膚移行動態から、DEETは経皮浸透速度が速く全身吸収性が高い。またoxybenzoneは皮膚内に濃縮された状態で貯留され、遅やかに放出されることが示唆された。	動態	
93	Abu-Qare AW, Abou-Donia MB. In vitro metabolism and interactions of pyridostigmine bromide, N,N-diethyl-m-toluamide, and permethrin in human plasma and liver microsomal enzymes. Xenobiotica. 2008 Mar;38(3):294-313.	Pyridostigmine bromide(PB)、DEET、Permethrinの単独または混合におけるヒト血漿と肝ミクロソーム代謝についての検討をした。PBとPermethrinは肝ミクロソーム酵素により代謝され、DEETは主に肝酸化酵素により代謝される。これらの成分と同時に暴露されると、解毒酵素の競合によって体外排泄が遅くなるため、神経毒性が増強される可能性がある。	動態	

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
94	Gerald B. Kasting et al. A Spreadsheet-Based Method for Estimating the Skin Disposition of Volatile Compounds: Application to N,N-Diethyl-m-Toluamide(DEET) J Occup Environ Hyg Vol.5, No.10, Page.633-644 (2008.10)	14℃でラベル付けしたDEETを皮膚に塗布し、空気を吹き付け、蒸発量とペーパートラップへの吸収量を24時間測定した。24時間に皮膚を通して吸収された放射線量の比率は気流の増加とともに減少した。	動態	
95	Brand RM, Jendrzejewski JL Chronic ethanol ingestion alters xenobiotic absorption through the skin: potential role of oxidative stress.	皮膚にアルコールを適用すると一般的に皮膚透過性が高まることが知られているが、同様のことが、継続的なアルコール摂取(飲用)でも生じうるかどうかを検討した文献。皮膚透過性の変化を検証するためのサンプルの1つとしてDEETが使われている。	動態	
96	マラリア予防・治療ガイドライン 狩野繁之 感染症 (0301-259X)35巻5号 page179-184(2005.09)	日本熱帯医学会が後援で作成したマラリア予防・治療ガイドラインの解説。DEETに関しては「II. マラリア予防」の「2. 防蚊対策」に代表的な昆虫忌避剤として挙げられており、「効果は10%濃度で2時間程度持続するが、スプレーや塗布を頻りに繰り返す必要性がある」と記載されている。また「5. 小児、妊婦、授乳婦への対応」に関しては「小児は成人よりDEETに対する感受性が高いと考えられるが、通常の使用での重篤な副作用のリスクは極めて低いと考えられる」、「DEETは通常通りに使用した場合には、胎児に対する影響はないと考えられている」と述べられている。なお、授乳婦に関しては記載されていない。	その他	
97	カナダ ブリティッシュコロンビア州 BCHealthFiles Number 96 June 2005 Insect Repellents and DEET	DEET含有製品はラベルの指示どおり使用すれば安全である。DEETが妊娠、授乳中のヒトに危害があるとの情報は無い。	その他	
98	昆虫忌避剤,N-Diethyl-m-toluamide(DEET)を含有したO/W型乳化剤の調整と評価 石川亜紀子ら 日本薬学会 126 年回講演要旨集 (0918-9823)2号 page 146 (2006.03)	DEETの主な溶剤はethanolであり、皮膚への刺激が問題になっている。そこでo/w型乳化剤の調整が可能か検討をしたところ、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine butyl methacrylate copolymerを用いることにより低粘度で使用感のよい製剤を調整することが可能となった。	その他	
99	question and answer虫よけ剤 山本一哉 保育と保健 (1341-6758)12巻2号page 84(2006.07)	虫よけ剤の使用方法に関する質疑応答形式の文献。	その他	
100	Protecting against insect bites. US Pharmacist (USA) (2006) Vol.31, pp72,74,77	熱帯雨林などの地域の旅行者で発生する節足動物媒介型感染症の防除に関する考察	その他	
101	米国FDA(食品医薬品局)と米国EPA(環境保護庁)がそれぞれ、DEET等の殺虫剤成分を含むサンスクリーン剤について安全性情報などの提供と現在の管理のあり方に関するコメントの提出を広く一般に呼びかけた外国措置 米国FDA <a href="http://a257.g.akamaitech.net/7/257/24422/01jan20071800/edocket.access.gpo.gov/2007/pdf/E7-2890.pdf">http://a257.g.akamaitech.net/7/257/24422/01jan20071800/edocket.access.gpo.gov/2007/pdf/E7-2890.pdf</a> 米国EPA <a href="http://a257.g.akamaitech.net/7/257/24422/01jan20071800/edocket.access.gpo.gov/2007/pdf/E7-3008.pdf">http://a257.g.akamaitech.net/7/257/24422/01jan20071800/edocket.access.gpo.gov/2007/pdf/E7-3008.pdf</a>	DEET等の殺虫剤成分を含む日焼け止めについて、(1)製造上の問題、(2)組成設計上の問題(配合で有効性などに変化はないか)、(3)ラベル表示上の問題(混合製剤を日焼け止めの表示に従って使用すると殺虫成分を過剰適用してしまう可能性)についてEPAとFDAが協同して検討していく。	その他	
102	[グローバル化時代の輸入感染症、そして旅行医学]グローバル化時代の感染症 輸入感染症の予防 その他の方法の吟味 EBMの視点から EBMジャーナル(1345-1898)8巻4号 page514-519(2007.06)	海外渡航前の患者に対する輸入感染症の予防について、EBMの視点から吟味した。DEETに関しては、「昆虫の回避に関する指導、服装に関する注意」の旅行者に提供する情報の1つに、「成人にはDEET濃度が約20~30%の昆虫忌避剤を6時間おきに皮膚露出部に使用する。」とあり、また「DEETに関しては、日本国内で濃度が20%以上のものを入手することは困難かもしれない。その場合は皮膚病がアレルギーがなければ、現地で推奨される濃度のもを使用することを考慮する。」と記載されている。	その他	
103	Reifenrath WG. Enhanced skin absorption and fly toxicity of permethrin in emulsion formulation.Bull Environ Contam Toxicol. 2007 May;78(5):299-303. Epub 2007 Jul 10.	permethrinの剤形の違い(乳剤、ethanol溶液、粉末)で、蒸発と皮膚の吸収性を検討した。DEETの蒸発と皮膚の吸収性は既に広く研究されているので、参考として含めた。	その他	
104	Science. 2008 Mar 14;319(5869):1471. Neuroscience. Hiding from biting insects in plain scent.Leslie M.	DEET自体は、蚊を遠ざけるような臭気は発しない。DEETの機能は、ヒトの体臭(蚊を吸引するような汗や呼吸の臭い)をマスクすることであり、忌避剤というのはDEETに適した呼称ではない。	その他	
105	Potera C. In search of a better mosquito repellent. Environ Health Perspect. 2008 Aug;116(8):A337.	DEETは咬傷タイプの昆虫忌避剤として適用範囲が広い有用な剤であるが、臭気やプラスチック変性などの点で問題であり、よりよい忌避剤の開発が待たれている。	その他	

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
106	David O. Freedman et al. Malaria Prevention in Short-Term travelers The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE; 359 (6) 603-612 (2008.8)	旅行者向けのマラリア予防注意喚起に関する文献。DEETに関する記載内容で特筆すべきものはない。小児に対してはDEET配合濃度が30%以下の忌避剤を勧めているほか、4~6時間ごとに塗りなおすようにとの注意喚起が引用されている。	その他	
107	SCOTT P. CARROLL Prolonged Efficacy of IR3535 Repellents Against Mosquitoes and Blacklegged Ticks in North America J.Med.Entomol; 45 (4) 706-714 / (2008)	ethyl butyl acetyl aminopropionate(IR3535)という忌避剤は世界中で使われているが、DEETとの効果の比較はほとんどない。そこで新しい剤形のIR3535で忌避性を検討したという報告。DEETとIR3535の比較はしていないが、両剤の有効性は近いことが示された。	その他	
108	宝樹 真理 夏休みの事故と病気 2. 刺咬症 小児臨床; 6 (8) 1587-1590 / (2008)	夏休みの事故と病気に関することで、刺咬症、ハチ、クモ、クラゲ、殺虫剤の特集。DEETは、IV、赤ちゃんに防虫スプレーや蚊取り線香は安全か?の項で、適正使用する観点からカナダの基準に、容器に濃度を記載すること、必要な場合に使用すること、小児への使用は、回数を目安を示し、顔に使用しないこと、と決めた。	その他	
109	Preventing mosquito-borne infections. Prescrire Int. 2008 Dec; 17 (98): 250-253	忌避剤および殺虫剤に関する総論と、公衆衛生視点からのマラリア感染防止対策をまとめたレビュー文献。	その他	
110	Deet bug repellent 'toxic worry' BBC NEWS, Health, Wednesday, 5 August 2009 <a href="http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/8182052.stm">http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/8182052.stm</a>	これまでのDEETの関する研究及び使用経験から、ヒトに対する神経毒性は非常に低いと考えられるが、安全性に関しては未知の部分も多く、更なる研究が求められると述べられている。	その他	
111	Blanset Diann L, Zhang Junfeng, Robson Mark.G. Probabilistic Estimates of Lifetime Daily Doses from Consumption of Drinking Water containing Trace Levels of N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET), Triclosan, or Acetaminophen and the Associated Risk to Human Health Hum Ecol Risk Assess Vol.13, No.3, Page615-631	DEET, triclosan, 及びasetaminophenの飲料水からの曝露を推定したところ、最大推定曝露量は、相当するADIより少なくとも100倍低かった。	その他	
112	Committee on Toxicity of chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. STATEMENT ON THE REVIEW OF TOXICOLOGY LITERATURE ON THE USE OF TOPICAL INSECT REPELLENT DIETHYL-m-TOLUAMIDE(DEET) DEET(COT/02/5-november 2002)[Addition to資料 No. 4-2paragraph 31-April 2003] <a href="http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/pdfs/deetstate">http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/pdfs/deetstate</a>	イギリスにおいて、DEETの毒性に関連する文献調査の結果に基づき、DEET曝露に関する情報の充実、経皮経投与下における神経学的影響の調査の実施、副作用収集に対する行政の積極的介入、疫学的調査の実施、に関する勧告がなされた。	その他	
113	Menon KS, Brown AE: Exposure of children to Deet and other topically applied insect repellents. American Journal of Industrial Medicine 47: 91-97, 2005	子供への忌避剤の使用の実態調査(301例)に対する報告。DEET含有製剤の使用が最も多く(83.4%)、エアゾール製剤が最も多く使用されていた。また、衣類への使用、就寝前に洗い流さない実態、及び親の注意事項不確認の状況が報告された。	その他	
114	Seo J, Lee YG, Kim SD, et al: Biodegradation of the insecticide N,N-diethyl-m-toluamide by fungi: identification and toxicity of metabolites. Archives of Environmental Contamination and Toxicology 48: 323-328, 2005	DEETのカビ類による代謝分解物の動物性プランクトンへの影響が調べられた結果、DEETと比して毒性が低いことが示された。	その他	
115	Cosmet & Toiletries magazine 120: 59-60, 62-64, 66, 2005	昆虫忌避剤の皮膚に対する影響及び有効性に関し考察された。昆虫忌避剤が他製剤に配合された場合、配合濃度、成分変化による有効性の変動が確認されている。EPAは忌避剤配合成分の組成変更時には安全性及び有効性に関する試験の実施を求めている。	その他	
116	Jortner BS. The return of the dark neuron. A histological artifact complicating contemporary neurotoxicologic evaluation. Neurotoxicology 2006; 27(4):628-34.	ダークニューロンを神経細胞の変性と解釈されているが、正常細胞の中にも染色物質への親和性が高いために「ダーク」に染まってしまう細胞も存在する。さらに、実験手技の巧拙により、一部の殺虫剤、忌避剤(DEET等)において誤った結果が導き出されている文献も散見される。ダークニューロンの解釈に当たっては、実験手技も含めて慎重な吟味が必要であると述べられている。	その他	
117	Moser VC. Animal models of chronic pesticide neurotoxicity. Hum Exp Toxicol. 2007 Apr;26(4):321-31. Review.	殺虫剤の慢性使用に伴う神経毒性評価のための動物モデルに関するレビュー文献。モデルを用いた評価検討薬剤の一つとしてDEETが使用されている。動物モデルはヒトで確認された影響を検出する手段として有用であるが、モデル選択や実験条件により結果が大きくことなるため、更なる検討が必要であると述べられている。	その他	

No	出典	研究報告の概要	報告分類	備考
118	Sfara V, Zerba EN, Alzogaray RA. Decrease in DEET repellency caused by nitric oxide in Rhodnius prolixus. Arch Insect Biochem Physiol. 2008 Jan;67(1):1-8.	一酸化窒素によるDEETの忌避性の低下が示唆された。	その他	
119	Zainulabouddin Syed et al. Mosquitoes smell and avoid the insect repellent DEET Proc Natl Acad Sci USA. Vol.105, No.36, Page.13598- 13603 (2008.09.09)	蚊の短い毛状感覚子の嗅覚受容体ニューロンは濃度依存的にDEETに反応し、同一のニューロンがテルペノイド化合物に対して高い感受性で応答することを示された。	その他	



薬食総発 0601 第 6 号  
薬食安発 0601 第 3 号  
平成 22 年 6 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局総務課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

コデインリン酸塩水和物及びジヒドロコデインリン酸塩等を含有する  
一般用医薬品の鎮咳去痰薬（内用）の販売に係る留意事項について

コデインリン酸塩水和物及びジヒドロコデインリン酸塩等を含有する一般用医薬品の鎮咳去痰薬（内用に限り、またその剤形のいかんによらない。以下「当該医薬品」という。）のうち、内用液剤については、昭和 62 年 3 月 5 日付け薬企第 5 号厚生省薬務局企画課長通知「鎮咳去痰薬の内用液剤の販売について」により、従来から販売についての留意事項を示しているところである。

今般、当該医薬品の乱用を未然に防止する観点から、平成 22 年 6 月 1 日付け日本製薬団体連合会安全性委員会あて厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により、当該医薬品の使用上の注意【してはいけないこと】に「過量服用・長期連用しないこと」を追記するよう別添のとおりお願いしたところである。

また、当該医薬品の適正使用に係る情報提供をさらに徹底するため、下記のとおり、当該医薬品に係る留意事項を定めることとした。

については、貴管下関係業者等に対し、下記に留意して販売等を行うよう、ご指導、ご周知方よろしくお願いしたい。

#### 記

1. コデインリン酸塩水和物及びジヒドロコデインリン酸塩等を含有する一般用の鎮咳去痰薬（内用）の販売又は授与（配置によるものを除く。）について
  - (1) 当該医薬品の販売又は授与にあたっては、次の点に留意すること
    - ① 販売量等は原則として一人一包装単位とすること
    - ② 購入者等から症状を聞き、当該医薬品の効能・効果に該当することを確認すること

- ③購入者等に対しては、用法・用量等に関し十分な服薬指導を行うこと。
- (2)購入等希望者が当該医薬品の大量使用者又は長期連用者と思われる場合には販売等を行わないこと
- (3)購入等希望者が高校生、中学生等若年者の場合には次のいずれかの確認を行うこと
  - ①購入等希望の事実について保護者による確認
  - ②身分証明書等による氏名、住所、年齢、学校名等の確認

2. コデインリン酸塩水和物及びジヒドロコデインリン酸塩等を含有する一般用の鎮咳去痰薬（内用）の配置による販売又は授与について

- (1)当該医薬品の配置による販売又は授与にあたっては、次の点に留意すること
  - ①販売量等については、必要最低限の配置とすること
  - ②当該医薬品の効能・効果を消費者に十分説明し、適正配置に努めること
  - ③配置先に対して、用法・用量等に関し十分な服薬指導を行うこと
  - ④配置先に対して、高校生、中学生など若年者の使用については、過量服用・長期連用にならないよう、十分な説明を行うこと
- (2)配置先が大量使用者又は長期連用者と思われる場合は配置しないこと



事 務 連 絡  
平成 22 年 6 月 1 日

日本製薬団体連合会  
安全性委員会 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「使用上の注意」の改訂について

別紙1～別紙18に掲げる医薬品について、「使用上の注意」の改訂を行うことが  
適当であると考えます。

つきましては、貴委員会において、関係業者に対し、添付文書の改訂をできるだけ  
早い時期に実施し本内容に基づき必要な措置を講じるよう周知徹底方お願いいたし  
ます。

【医薬品名】 一般用医薬品

コデインリン酸塩水和物を含有する製剤

ジヒドロコデインリン酸塩を含有する製剤

リン酸ヒドロコデインセキサノールを含有する製剤

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[してはいけないこと] の項に

「過量服用・長期連用しないこと」

を追記する。

## 血漿分画製剤とウイルス性肝炎症例等の調査について

平成 22 年 8 月  
医薬食品局安全対策課  
血液対策課

## 1. 経緯

- (1) 平成 19 年 11 月に、血漿分画製剤を製造販売する企業に対し、血友病以外の傷病でフィブリノゲン製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ、ウイルス性肝炎又はその可能性のあった症例につき、報告を求め、また、同様に医薬食品局が医療機関から報告を受けて局内に保有していたものを整理し、平成 20 年 4 月に整理結果の公表を実施。この際、整理結果等について、専門家の精査を行うとしていた。
- (2) 平成 22 年 6 月 23 日薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会と薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を合同で開催し、上記整理結果等 70 製剤、約 1,700 例の症例報告の評価について審議を行った。

## 2. 審議の内容

- I 企業が医療機関から収集・保有していた症例
    - (1) 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ、投与された製剤と肝炎症状との関連は薄い、或いは不明ではあるが（1 例を除く。）、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として企業が医療機関から収集したものの 135 例
    - (2) 上記(1)以外の川崎病治療や CIDP（慢性炎症性脱髄性多発神経炎）治療に対する免疫グロブリンの大量投与による肝機能検査値上昇等の報告など、血漿分画製剤投与後の肝機能検査値（GOT、GPT 等）上昇等の症例
  - II 医薬食品局が医療機関から報告を受けて保有していた症例
    - (1) 特定製剤以外の血漿分画製剤の投与例で、関連は不明ではあるが、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症状に関する記載があったもの 5 例
    - (2) 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ肝機能検査値上昇等がみられたとの記載があった 7 例
- 等についてそれぞれの製剤のウイルス性肝炎の感染リスクに関して評価を行った。

## 3. 評価の結果

- (1) 副作用等の報告時の製剤の製造工程におけるウイルス安全対策等を精査し、これまでに受診勧奨を行っている、非加熱及び乾燥加熱処理のみの血液凝固因子製剤（第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、フィブリノゲン等）以外に、広く感染が懸念されるものは新たに認められなかった。

- (2) ただし、次のものについては、肝炎ウイルス感染リスクは低いと考えられるものの、その可能性は否定できないため、念のため、受診勧奨を行ったほうがよいとされた。

販売名：「ガンマガード」

企業名：「バクスター株式会社」

生物学的製剤基準名：乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

受診勧奨対象期間等：平成5年9月～平成6年2月の間に出荷された製品

(ロット番号：JK067K、JN068K、JT069Kに限る)

販売名：「ティシール」

企業名：「日本臓器製薬株式会社」

製品分類：生物学的組織接着剤

受診勧奨対象期間等：昭和55年11月～昭和59年10月の間に実施された非加熱製剤による治験の参加者

#### 4. 受診勧奨対応

平成22年7月2日付事務連絡により、各製剤の製造販売業者等に対し、受診勧奨の実施を依頼した。

#### 5. 最終製品におけるNAT検査実施の検討について

今回検討を行った血漿分画製剤のうち、製造方法等から感染リスクの高いもの等について、検体の保管状況等を踏まえNAT検査の実施について検討を行う。

以上

## 【参考資料】

【平成 22 年 6 月 23 日 平成 22 年度薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会（第 1 回）及び医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第 3 回）（合同開催）資料（抜粋）】

（参考）

企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤とウイルス性肝炎症例等に関する調査の結果について（平成 20 年 4 月 30 日）	3
< 1 >	
企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤とウイルス性肝炎症例等に関する調査結果の精査について（説明資料）	11
< 2 >	
副作用等報告のあった製剤の製造工程等一覧	25
< 3 >	
ティシールの関連経緯	33
< 4 >	
ガンマガードの製法、感染回収、ウイルス肝炎感染報告の関連経緯	34
< 5 >	
B 型肝炎・C 型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ（平成 20 年 7 月 1 日）	35

【受診勧奨に係る資料】

・肝炎ウイルス感染に関する受診勧奨等について（事務連絡）	40
------------------------------	----

平成 20 年 4 月 30 日

(照会先) 医薬食品局

安全対策課 (内線 2749)

松田課長, 江野補佐, 美上補佐

監視指導・麻薬対策課 (内線 2761)

山本室長

## 企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤とウイルス性肝炎症例等に関する調査の結果について

### I 企業が医療機関から収集・保有していた症例に関する調査について

昨年 11 月に、血漿分画製剤を製造販売する企業に対し、血友病以外の傷病でフィブリノゲン製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ、ウイルス性肝炎又はその可能性のあった症例につき、報告を求め整理した。その概要は以下のとおり。

なお、この調査の中で、投与された製剤に併用薬としてフィブリノゲン製剤が含まれる症例が報告されたところ。

#### 1 特定製剤を含む投与例について

○ 特定製剤<sup>\*1</sup> が投与された症例であって、今回新たに判明したものは 4 例<sup>\*2</sup> (併用薬として特定製剤が投与されたもののみ)。

○ 上記のうち、3 例は C 型肝炎 (疑いを含む) と報告された症例<sup>\*3</sup>、1 例は肝機能障害と報告された症例。

報告された症例の製剤名、報告製造販売業者名、製剤分類及び症例数

製剤名	報告製造販売業者名	製剤分類	症例数
ヘモフィル M 250 (クリスマシン-HI 併用)	バクスター	血液凝固第 VIII 因子製剤	1 (1)
献血グロベニン-I (フィブリノゲン-HI 併用)	日本製薬	グロブリン製剤	1 (1)
ガンマガード (フィブリノゲン併用)	バクスター		1 (0)
フィプロガミン (フィブリノゲン併用)	CSLベーリング	血液凝固第 XIII 因子製剤	1 (1)

注) 太字は特定製剤。()内は、C型肝炎(疑いを含む)と報告された症例数。

- ※1 「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第Ⅸ因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」(以下「救済法」という。)に規定する製剤(以下「特定製剤」という。)
- ※2 原疾患、初回投与日、症状発現日等の情報から同一症例への投与と考えられる症例が見られることから、実際の患者数は、これよりも少ないと考えられる。
- ※3 C型肝炎(疑いを含む。)と報告された症例は、C型肝炎ウイルス抗体検査陽性、C型肝炎感染の疑いと報告されたもの。

※4 上記4例のほか、14例の報告があったが、これらはいずれも既に公表されたもの。

製剤名	報告製造販売業者名	製剤分類	症例数
<u>クリスマシン</u> (フィブリノゲン併用1症例)	ベネシス	血液凝固第Ⅸ因子製剤	6 (6)
<u>クリスマシン-HT</u> (フィブリノゲン併用1症例)			7 (2)
<u>PPSB-ニチャク</u>	日本製薬		1 (0)

注1) 太字は特定製剤。( )内は、C型肝炎(疑いを含む。)と報告された症例数であって、C型肝炎ウイルス抗体検査陽性、C型肝炎、非A非B肝炎疑いと報告されたもの。C型肝炎(疑いを含む。)以外の症例は、「クリスマシン-HT」の1症例(B型肝炎)を除き、すべて肝機能検査値上昇等。

注2) 日本製薬からは、「PPSB-ニチャク」について、別途、1例の投与例があることが報告されている。

## 2 特定製剤以外の血漿分画製剤の投与例について

- 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ、投与された製剤と肝炎症状との関連は薄い、或いは不明ではあるが(1例を除く。)、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として企業が医療機関から収集したものは135例※(9社から報告。別添参照。)

※ 原疾患、初回投与日、症状発現日等の情報から同一症例への投与と考えられる症例が複数見られることから、実際の患者数は、これよりも少ないと考えられる。また、血漿分画製剤投与前の肝炎ウイルス検査未実施の症例が多く、既往症である可能性も否定できない。

- 上記症例について、症状の経過、投与製剤の肝炎ウイルス安全対策(ドナースクリーニング、ウイルス除去・不活化処理等)及び投与製剤と同一ロット製剤での報告の有無等を踏まえ、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連について整理した結果については、以下のとおり。

整理結果	症例数
① 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が否定できないと考えられる症例 ・ 不適切な製法で製造された製剤を投与された者がB型肝炎ウイルスに感染した症例(昭和62年公表済み)	1 (0)

<p>② 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が極めて薄いと考えられる症例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>原料血漿対策<sup>※1</sup>、不活化・除去処理工程<sup>※2</sup>、同一ロットで他の報告がないなどの理由から、関連が極めて薄いと考えられる症例 等</li> </ul>	79 (63)
<p>③ 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が認められないと考えられる症例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>受身抗体(製剤投与直後に C 型肝炎抗体が検出された症例)と考えられる症例</li> <li>原料血漿と患者血液中の HCV-RNA 比較解析により、異なる遺伝子型が検出された症例</li> <li>針刺し事故(B型肝炎ウイルス汚染血液)の患者に対し、B型肝炎発症予防を目的として血漿分画製剤を投与したものの、奏功しなかった症例 等</li> </ul>	28 (25)
<p>④ 報告情報からは当該製剤と肝炎ウイルス感染との関連の評価が困難と考えられる症例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>当該症例に関する詳細な情報が報告されておらず、判断が困難な症例 等</li> </ul>	27 (22)

注) ()内は、C型肝炎(疑いを含む。)と報告された症例数で、C型肝炎ウイルス抗体検査陽性の症例のみならず、単にC型肝炎との症例や、非A非B肝炎(又はその疑い)と報告された症例を含む。

※1 ドナースクリーニング(HBV 及び HCV 検査陰性)又は原料血漿プール NAT 検査陰性確認。

※2 WHO「Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products(ヒト由来血漿分画製剤のウイルス安全性の確保のためのウイルス不活化及び除去処理工程に係るガイドライン)(WHO Technical Report, 2004)」による不活化及び除去処理工程を満たすもの。

### 3 今後の対応

#### (1) 特定製剤を含む投与例について

○ 今回新たに判明した4例について、報告企業に対し、医療機関を通じ特定製剤の投与の事実のお知らせ及び肝炎ウイルス検査の受診勧奨を行うよう指示する。また、感染の場合における救済法の申請手続き等についても、併せてお知らせを行うよう指示する。

○ なお、公表済みの14例及びページ2上の表の注2に記載した1例については、既に医療機関を通じ特定製剤の投与についてお知らせを実施。

## (2) 特定製剤以外の血漿分画製剤の投与例について

- 報告された症例については、投与された製剤と肝炎症状との関連は薄い、或いは不明ではあるが（1例を除く。）、肝炎ウイルスへの感染又はそのおそれらが報告されており、これらの症例におけるウイルス性肝炎の早期発見・早期治療につなげるために、報告されたすべての症例について、報告企業に対し、医療機関を通じ肝炎ウイルス検査の受診勧奨を行うよう指示する。
- これら製剤の投与とウイルス性肝炎との関連についての整理結果については、念のため、専門家に内容を精査いただく予定。

## 4 その他

- 上記症例以外に、川崎病治療や CIDP（慢性炎症性脱髄性多発神経炎）治療に対する免疫グロブリンの大量投与による肝機能検査値上昇等の報告など、当該製剤による副作用として一般的に知られているものや、肝炎ウイルス安全対策が施されている製剤に係る報告が相当数含まれるものではあるが、血漿分画製剤投与後の肝機能検査値 (GOT, GPT 等) 上昇等の症例が 1,502 例報告されている（10社より報告）。
- これらの製剤に係る肝炎ウイルス安全対策の現状等を踏まえれば、多くの症例は、肝炎ウイルス感染の可能性は低いのではないかと考えられるが、報告症例の一部に古い時期の症例もあることから、念のため、それらの報告について専門家に内容を精査いただく予定。
- また、日本赤十字社より、輸血用血液製剤を投与していたところ、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として、医療機関から同社が収集した症例のうち、併用薬として血漿分画製剤が投与された症例 39 例が報告されている（22 例については B 型肝炎※、17 例については C 型肝炎との報告※。）。これらの症例については、併用薬として投与された血漿分画製剤の製造販売業者に対し、当該血漿分画製剤について、必要な調査を行うよう指示する。  
同時に、日赤に対し、医療機関を通じ、肝炎ウイルス検査の受診勧奨を行うよう指示する。

※ B型肝炎には、B型肝炎ウイルス抗原検査陽性のみならず、単に（急性）B型肝炎又はB型肝炎ウイルス感染とのみ報告された症例を含み、C型肝炎にはC型肝炎ウイルス抗体検査陽性のみならず、単にC型肝炎と報告された症例を含む。

(別添) 報告された症例に係る製剤名、報告製造販売業者名、製剤分類及び症例数

製剤名	報告製造販売業者名	製剤分類	症例数	
コンコエイト-HT	ベネシス	血液凝固第Ⅷ因子製剤	9(6)	
ヘモフィル M1000, 250	バクスター		3(3)	
コーエイト	バイエル薬品		血液凝固第Ⅸ因子製剤	1(0)
コーナイン HT		1(0)		
プラスマネート・カッター	バイエル薬品	アルブミン製剤	1(1)	
アルブミン・カッター			1(1)	
アルブミン-ヨシトミ他	ベネシス		4(4)	
プラズマプロテインフラクシ ョン	大日本住友製薬 バクスター		11(8)	
ブミネート 25%, 5%	バクスター		7(7)	
アルブミン 25%「バクスター」			1(1)	
アルブミン-25%, 5%	CSLベーリング		4(3)	
ガンマグロブリン-ニチャク	日本製薬		グロブリン製剤	1(1)
グロベニン-I他				5(4)
破傷風グロブリン-ニチャク				1(1)
HBグロブリン-ニチャク				1(1)
ヴェノグロブリン-I	ベネシス	2(2)		
ヴェノグロブリン-IH他		5(5)		
抗D人免疫グロブリン-ヨシ トミ他		2(2)		
H-BIG		1(1)		
ヘブスブリン-I		1(1)		
静注用ヘブスブリン-IH		1(1)		
ベニロン		化学及血清療法研究 所		7(7)
献血ベニロン-I	4(2)			
ヘパトセラ	1(0)			
ガンマ・ベニン 2.5g, 500mg, 250mg	CSLベーリング	1(0)		
ガンマ・ベニンP 2.5g, 500mg		2(1)		
グロブリン-N	富士レビオ	1(1)		
ポリグロビンN	バイエル薬品	1(1)		
ガンマガード	バクスター	5(5)		
IVGG住友	大日本住友製薬	1(1)		

アンスロビンP	化学及血清療法研究所	アンチトロンビンⅢ製剤	1(0)
ハプトグロビン注-ヨシトミ	ベネシス	ハプトグロビン製剤	1(1)
献血トロンビン-ニチャク	日本製薬	トロンビン製剤	1(0)
フィプロガミン	CSLベーリング	血液凝固第 XIII 因子製剤	9(4)
フィプロガミンP			4(4)
ベリプラストP	CSLベーリング	生体組織接着剤	4(3)
ベリプラスト			14(13)
ベリプラストPコンビセット			1(0)
タココンブ			8(7)
ボルヒール	化学及血清療法研究所		3(3)
ティシールデュオ	日本臓器製薬		3(3)
計			135(110)

注) ()内は、C型肝炎(疑いを含む。)と報告された症例数。

## II 医薬食品局が医療機関から報告を受けて保有していた症例情報に関する調査について

特定製剤を投与していた症例や、特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ、ウイルス性肝炎又はその可能性のあった症例として、医薬食品局が医療機関から報告を受けて局内に保有していたもの（獲得性傷病への投与のもの。今回公表分を含め企業が保有し既に公表されている症例<sup>※1</sup>を除く。）につき、ご本人の特定につながる可能性のある症例情報を含むもの<sup>※2</sup>を整理したところ、その概要は以下のとおり。

- ※1 企業が提出した症例の医療機関名、原疾患、初回投与日、症状発現日等の情報が一致しているもの。
- ※2 医療機関が特定され、かつ、初回投与日、症状発現日、患者の実名又はイニシャル等の症例情報がわかるもの、又は、医療機関が特定されないものの、患者の実名及び住所がわかるもの。

○ご本人の特定につながる可能性のある症例情報は52例。すべて、医療機関名がわかるものであった。

	件数	製剤名及び症例数
特定製剤を含む投与例： ・うち、肝炎ウイルス感染等の記載があったもの	47例 <sup>※1</sup> (7例) <sup>※2</sup>	フィブリノゲン：47例
特定製剤以外の血漿分画製剤の投与例であって、投与製剤との関連は不明ではあるが、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症状に関する記載があったもの	5例 <sup>※3</sup>	献血ベニロン、ノイアート：1例 トロンビン-ヨシトミ：1例 ヴェノグロブリン-1H：1例 ヴェノグロブリン、アンソロピンP：1例 献血ベニロン、献血アルブミン25：1例
計	52例	

- ※1 症例情報が記載されていた資料は、以下のとおり。
  - ・平成16年の医療機関名公表に係る情報開示請求の手続きの際、医療機関から厚生労働省に提出された異議申立て等の資料に記載があったもの：10例
  - ・平成16年のフィブリノゲン製剤納入医療機関名公表の確認手続きの際、医療機関から厚生労働省に提出された資料に記載があったもの：37例
- ※2 医療機関から提出された資料によれば、これら7例のうち5例は、フィブリノゲンの投与の事実をご本人又はそのご家族にお知らせしており、また、治療済み又は治療中であった。残り2例については、お知らせの状況は不明であるが、治療済み又は治療中であった。
- ※3 症例情報が記載されていた資料は、医療機関から医薬品安全性報告として提出されたもの。提出時期は、平成15年（2例）、平成16年（2例）、平成18年（1例）。

○これらの症例情報のうち、特定製剤を含む投与例については、医療機関が保有していると思われるものの、念のため、関係情報を医療機関に返戻する。それとともに、改めて医療機関に対し、特定製剤の投与の事実のお知らせ及び肝炎ウイルス検査の受診勧奨を行うよう、要請することとする。また、特定製剤投与による感染の場合における救済法の申請手続き等についても、併せてお知らせを行うよう依頼する。

○また、特定製剤以外の血漿分画製剤の投与例については、肝炎ウイルスへの感染が報告されており、これらの症例におけるウイルス性肝炎の早期発見・早期治療につなげるためにも、関係情報を医療機関に返戻するとともに、医療機関に対し、肝炎ウイルス検査の受診勧奨を行うよう要請する。

さらに、これら製剤の投与とウイルス性肝炎との関連については、専門家に内容を精査いただく予定。

※ 上記のほか：

- ① 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ肝機能検査値上昇等がみられたとの記載があったもの7例。これらについては、Iの4に示す症例と同様、専門家により精査いただく予定。
- ② 以下に示す既存の調査研究資料中に、医療機関から提出された特定製剤の投与例等に関する情報が含まれており、これらの情報についても、併せて、医療機関に返戻する（これらの調査の実施の際、既に可能な限り受診勧奨等が行われているが、改めて行うもの）。
  - ・「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病患者HIV感染に関する調査」（平成8年公表）
  - ・「非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における肝炎ウイルス感染に関する調査研究」（平成13年度厚生科学特別研究事業：14年公表）