



2022年12月22日放送

## 最近の副作用情報から 医薬品・医療機器等安全性情報 No.396

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課  
山本 響子

令和4年11月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報396号についてご紹介いたします。

396号の1番目は「医薬品副作用被害救済制度の概要と制度への協力のお願について」です。「医薬品副作用被害救済制度」は、医薬品が適正に使用されたにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品等製造販売業者の社会的責任に基づく拠出金等を財源とする公的制度として昭和55年に創設されました。

また、生物由来製品については「生物由来製品感染等被害救済制度」が平成16年に創設され、さらに、平成26年より、再生医療等製品の副作用及び再生医療等製品を介した感染等についても、これらの救済制度の対象となっています。

なお、新型コロナワクチン等の予防接種法に基づく予防接種を受けたことによる健康被害については、本救済制度の対象ではなく、予防接種健康被害救済制度の対象となります。ただし、任意に予防接種を受けた場合は本救済制度の対象となります。

本救済制度では、昭和55年の制度創設から令和3年度末までに27,609件の支給決定がなされています。

副作用救済給付の対象となる健康被害は、医薬品又は再生医療等製品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による疾病で入院を必要とする程度のもの、障害で日常生活が著しく制限される程度の状態のもの又は死亡です。

なお、対象となる医薬品等については、病院・診療所で処方又は使用されたもの、薬局などで購入したものいずれも本救済制度の対象となりますが、抗がん剤や免疫抑制剤等、本救済制度から除外されているものがあります。また、疾病に対する医療費の請求等には、医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内といった請求期限があり

ます。

また、PMDA が請求を受理してから決定を請求者に通知するまでの標準的事務処理期間は 6 ヶ月以内であり、支給・不支給等を決定した件数のうち 60%以上について達成することを目標としております。令和 3 年度の実績は、83.2%と 60%を大幅に上回る過去最高の結果でした。

平成 29 年度から令和 3 年度までの不支給件数 1,259 件のうち、その 15%は医薬品の使用目的又は使用方法が適正とは認められないために不支給となっています。使用方法等が適正と認められなかった事例が多い主な医薬品はラモトリギン、チアマゾール、メトトレキサート、炭酸リチウム、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、ロキソプロフェンナトリウム等です。

ここでは、救済給付が認められなかった事例のうち、直近 1 年余りにおいて使用方法等が適正と認められなかった具体的な事例を紹介します。

承認された用法及び用量を遵守せず使用された事例としては、ラモトリギンが多数を占めています。ラモトリギンについては、国内臨床試験において用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなることが示され、平成 20 年 10 月のラミクタール錠®の承認時より用法及び用量を遵守することが注意喚起されています。しかしながら、その後も重篤な皮膚障害の報告が続いていることから、投与開始時及び漸増時の用量、隔日投与、漸増時期などの用法及び用量で遵守すべき事項について、平成 24 年 1 月に PMDA より医薬品の適正使用のお願いを発出し、平成 27 年 2 月に安全性速報（ブルーレター）の発出を行うなど、様々な方法で注意喚起しています。

このような注意喚起にもかかわらず、副作用を生じたとして請求され、適正な使用とは認められず不支給となった事例は、未だに後を絶たず、令和元年 10 月に PMDA より医薬品の適正使用のお願いの発出を行い、再度注意喚起しています。

これらの不適正使用が理由で救済されなかった事例の多くは、投与開始時又は維持用量までの漸増時の用量が過量、あるいは増量時期を早めて投与されていました。

ラモトリギンの用法及び用量では、効能又は効果や併用する薬剤により投与量や増量間隔が細かく規定されています。使用に際しては、最新の電子化された添付文書を十分に確認するようにお願いします。

医薬品の使用に当たり電子添文で規定された検査が未実施であった場合、使用方法が適正と認められない場合があります。副作用を早期に発見し重篤化を回避するためには、適切な検査の実施と、検査の必要性を患者に理解していただけるように説明することが重要と考えられますので、医療関係者におかれましては、電子添文の記載事項を再度ご確認くださいませようお願いします。

また、医師の処方により使用される医療用医薬品を、医師の指示に従わず自己判断で服用した場合、又は本人以外の家族や知人に処方された医療用医薬品を服用した場合は、使用目的及び使用方法が適正とは認められません。医療関係者の皆様には、患者が適切に医薬品を

服用できるよう、投与日、服薬条件、服用量等について口頭でも具体的に指示するなど、確実な指導をお願いします。

過去に副作用を起こしたために、禁忌に該当することになった患者に、再度同じ医薬品が処方されたため、適正ではないとされた事例があります。医療関係者の皆様には、患者のアレルギー歴、副作用歴又は他院での服用歴等を十分に考慮した上で、医薬品を適正に使用するようお願いします。

医薬品等による副作用等が発生した場合、また、副作用について相談を受けた場合、その健康被害が本救済制度の対象になると思われたときには、本救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等を作成していただきますよう、引き続き格段のご協力をお願いします。詳細については、PMDA のホームページもご参照ください。

396 号の 2 番目は、ペマフィブラートの「使用上の注意」の改訂についてです。ペマフィブラート（販売名：パルモディア錠 0.1mg）は、「高脂血症（家族性を含む）」を効能・効果として本邦で製造販売承認されており、現時点で海外では製造販売されていません。また、「血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上又はクレアチンクリアランスが 40mL/min 未満の腎機能障害のある患者」への投与は禁忌と設定されていました。

今般、令和 4 年 9 月 27 日に開催された令和 4 年度第 13 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における審議等を踏まえ、本剤の禁忌等に係る記載について見直しを行いましたので、その内容を紹介します。

フェノフィブラート、ベザフィブラートといった他の既存のフィブラート系薬剤は腎排泄である一方で、ペマフィブラートは肝臓で代謝され、主に胆汁中に排泄されるといった薬物動態プロファイルを有することが知られていますが、ペマフィブラートの承認審査においては、

- ・ 腎機能障害被験者では、正常腎機能被験者と比較して曝露量の上昇が認められたこと
- ・ 国内臨床試験において、本剤投与時に腎機能障害や筋肉痛等の有害事象が報告されており、腎機能障害患者では、横紋筋融解症に関連する有害事象の発現割合は、全体集団と比較して高値であったこと

等を踏まえ、既存のフィブラート系薬剤と同様の注意喚起を行うことが適切であるとされました。

その後、一般社団法人日本動脈硬化学会からの要望も踏まえ、ペマフィブラートの製造販売業者により、腎機能障害患者を対象とし、組入れ基準における腎機能の指標を eGFR により設定した製造販売後臨床試験が実施され、今般、製造販売業者より PMDA に対して、本試験結果等に基づく医薬品添付文書改訂相談がなされました。

また、2022 年 8 月に、同学会より厚生労働省に対し、新たに得られた臨床試験の知見を踏まえ、ペマフィブラートの腎機能障害患者に対する禁忌等に係る記載を削除することを求める要望書が提出されました。これらのことから、当該注意喚起の見直しについて安全対

策調査会において検討を行いました。

改訂相談において、PMDA は、

「本試験において、高度腎機能障害患者でのペマフィブラートの曝露量が腎機能障害の程度がより軽い患者と比較して高くはないことが確認されたこと（別添 1 の『2.1 薬物動態の成績』）、並びに本試験及び本剤の製造販売後における横紋筋融解症に関連する有害事象の発現状況（別添 1 の『2.2 安全性の成績』及び『3 製造販売後の安全性情報』）から、高度腎機能障害患者への投与を禁忌のままとしないことが妥当と考える。

したがって、『血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上又はクレアチニンクリアランスが 40mL/min 未満の腎機能障害のある患者』を禁忌から削除することを含め、別添 2 のとおり本剤の添付文書を改訂することは受入れ可能である。

ただし、高度腎機能障害患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、添付文書改訂後も高度腎機能障害と横紋筋融解症に関連する副作用の関係について情報収集し、安全性定期報告において、当該内容を報告する必要があると考える。」と判断しています。

当該改訂相談の結果を踏まえ、製造販売業者の改訂相談における提案のとおり、ペマフィブラートについて、以下の内容について改訂を行って差し支えないと判断されました。

- ・ 「血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上又はクレアチニンクリアランスが 40mL/min 未満の腎機能障害のある患者」を「禁忌」の項から削除する。
- ・ 当該高度腎機能障害患者を「慎重投与」に設定するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、同対象について、「最大用量は 1 日 0.2mg までとする」旨の注意喚起を行う。なお、腎機能障害の指標を eGFR で設定し、高度腎機能障害患者については、本臨床試験における組入れ基準を踏まえ、eGFR が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者とする。

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、ペマフィブラートを使用する際には、電子化された添付文書をよく御確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

396 号の 3 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」「使用上の注意の改訂について（その 336）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 396 号をご覧ください。冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。