



2023年4月20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.399、400

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課
牧野 恵利

令和5年3月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報399号、令和5年4月発刊の400号についてご紹介いたします。

399号の1番目は「レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策について」です。

多発性骨髄腫等の治療薬であるレナリドミド（販売名：レブラミドカプセル）及びポマリドミド（販売名：ポマリストカプセル）は、サリドマイドと類似の化学構造を持つ薬剤であり、催奇形性を有することから、胎児への薬剤曝露防止を目的とした厳格な管理手順（レブラミド・ポマリスト適正管理手順（RevMate））の実施が義務づけられています。

本管理手順に基づき、レナリドミド及びポマリドミドを処方・調剤するためには、処方医師、責任薬剤師、患者のそれぞれが十分に本管理手順について説明を受け、理解した上で、RevMate センターに登録される必要があります。また、本管理手順の遵守状況を確認するため、処方・調剤に当たっては、患者は決められた頻度で定期確認票に記入し、処方医師と薬剤師は遵守状況確認票に基づき確認を行う必要があります。

レナリドミド製剤の後発品は、本年2月15日に承認され、今後、薬価収載を経て上市される見込です。レナリドミド製剤の後発品上市後の安全管理に向けた RevMate の改訂が行われ、本年6月より施行される予定となっていますので、その安全管理方策の概要を一部紹介します。

(1) 安全管理手順の共有について

レナリドミド製剤の後発品においても、原則 RevMate に基づき胎児への薬剤曝露防止を目的とした厳格な管理を行うとともに、その運用に際しても、先発品企業と各後発品企業が安全管理体制を共有し、緊密に連携を図ることとします。

(2) 各企業の連携体制について

RevMate に関する業務のうち、各製品に共通し、集中的に実施することが合理的・効率的だと考えられる業務（データベースの管理・運営等）については代表する企業が、後発品企業を含む各社がその責任の下に自ら実施することが合理的だと考えられる業務（本剤安全管理手順に基づく資材の提供等）については、各社が実施することとします。

(3) 第三者評価委員会及び運営委員会について

第三者評価委員会は、従前どおり、企業から独立した組織として、薬剤の胎児曝露の防止と患者の薬剤へのアクセス確保の両立に関する確認及び提言を行うこととします。

(4) 同意書について

後発品の参入により他社にも個人情報が入ることとなることから、同意書の様式を改訂し、RevMate センターを運営する企業のほか、服用する品目の企業にも個人情報が提供される旨を明示することとします。

(5) 情報の管理等について

共有データの取扱いについて、RevMate に基づく登録情報、遵守状況等を記録するデータベースは、単一の共通データベースとし、代表する企業のデータセンターにおいて一元的に管理することとします。

改訂後の RevMate につきましては、企業により情報提供活動が行われ、令和 5 年 6 月 1 日付けで施行される予定です。また、RevMate の名称は「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」と一般名表記に変更になります。

医療関係者の皆様におかれましては、今回の内容の趣旨をご理解いただき、本管理手順に従った安全管理を行っていただきたく、引き続きご協力をお願いいたします。

2 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」、「使用上の注意の改訂について（その 339）」、「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 399 号をご覧ください。

400 号の 1 番目は「濫用等のおそれのある医薬品の改正について」です。

厚生労働大臣は、一般用医薬品等のうち、濫用等のおそれのある医薬品については、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 15 条の 2 の規定に基づき、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第十五条の二の規定に基づき濫用等のおそれのあるものとして厚生労働大臣が指定する医薬品」（平成 26 年厚生労働省告示第 252 号）により指定しています。

今般、その対象について、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第十五条の二の規定に基づき濫用等のおそれのあるものとして厚生労働

大臣が指定する医薬品の一部を改正する件」(令和 5 年厚生労働省告示第 5 号)により次のように改正し、令和 5 年 4 月 1 日から適用することとしましたので経緯をご説明します。

コデイン、ジヒドロコデインについて、(鎮咳去痰薬に限る。)を、メチルエフィドリンについて、(鎮咳去痰薬のうち、内用液剤に限る。)を削除する。

平成 25 年薬事法改正における医薬品販売制度見直しにおいて、「濫用等のおそれのある医薬品」を指定し、これらの成分を含む一般用医薬品等について、リスク区分に応じた情報提供等に加えて

- ① 購入者が若年者である場合の氏名・年齢の確認、
 - ② 他店舗での購入状況や購入理由等の確認、
 - ③ 販売時の数量の制限(原則として一人一包装 単位)
- を行っています。

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「民間の依存症支援団体利用者を対象とする依存実態の再解析及び追加調査」(研究代表者国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部 嶋根 卓也。)において、一般用医薬品の濫用による薬物依存が報告されました。また、昨今の一般用医薬品の濫用の実態を広く把握するため、急性中毒に関する電話相談等を応需している公益財団法人日本中毒情報センターに寄せられた相談のうち、一般用医薬品を意図的に過量摂取した事例の収集及び分析を行いました。これらの概要は本誌に詳しく記述しております。

本改正内容の取扱い等について、「「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第十五条の二の規定に基づき濫用等のおそれのあるものとして厚生労働大臣が指定する医薬品」の改正について」(令和 5 年 2 月 8 日付け薬生発 0208 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)によりお示ししています。薬局や医薬品販売業の関係者の皆様におかれましては、引き続き、適正販売及び濫用等に関する防止啓発にご協力をお願いいたします。

さらに、一般用医薬品の濫用等を未然に防ぐことを目的とし、啓発ポスターを作成していますので、掲載 URL より本ポスターをダウンロードし、店頭に掲示する等ご活用いただき、購入者に対する適切な情報提供に役立てていただければと思います。

399 号の 2 番目は「抗結核薬の「使用上の注意」の改訂について」です。

米国にて、一部の抗結核薬の添付文書に薬剤逆説反応に関する注意喚起が追記されたことを契機に、抗結核薬について、本邦における電子化された添付文書(以下、「電子添文」という。)改訂の必要性を検討しました。

専門家の意見を含めた調査の結果、昨今の結核治療にかかる医療現場の状況等を踏まえ、厚生労働省は、製造販売業者に対して、令和 5 年 3 月 23 日に全ての抗結核薬を対象に使用上の注意の改訂を指示しましたので、その検討経緯等についてご紹介します。

結核の治療開始後、喀痰中の結核菌は減少又は陰性化しているにもかかわらず、胸部 X 線

写真上陰影の増大、新しい陰影の出現、胸水の出現、縦隔又は頸部リンパ節の腫脹・増大等の所見が認められることがあります。本事象は初期悪化や **paradoxical reaction** とも言われていますが、国内副作用報告症例においては、治療初期に限らず本事象が発現していることから、薬剤逆説反応という用語にて注意喚起することとしました。

本事象は、強力な化学療法により、急激に死滅した大量の結核菌の菌体に対する局所のアレルギーによるものと考えが支持されています。結核治療開始後に上記のような所見が認められても、分離された結核菌が感受性菌で、患者が規則的に薬剤を服用している場合には、化学療法を中止・変更する必要はなく、通常、結核治療の継続で3～6カ月後に改善が認められるとされています。

本邦で製造販売されている抗結核薬について、薬剤逆説反応関連の国内副作用報告症例を評価した結果、一部の抗結核薬において、結核治療開始後に、既存の結核が悪化又は結核症状が新規発現した症例が認められましたが、いずれの症例も薬剤逆説反応として遅滞なく適切な対応がとられていました。

結核治療中の薬剤逆説反応は、本邦においては初期悪化として1970年代に提唱され古くから知られている事象であり、評価した国内副作用報告症例においても本事象への対処に特段の問題は認められなかったものの、専門家の意見も聴取した結果、以下の点を踏まえ、全ての抗結核薬を対象とし、電子添文の「使用上の注意」に薬剤逆説反応に関する注意喚起を追記する必要があると判断しました。

- ・近年、結核の低蔓延化に伴い結核病床の廃止や減少が相次いでいること等から、結核治療経験の少ない医療従事者が増加傾向にあると予想されること。
- ・平成30年3月1日付け健感発0301第1号を踏まえ、結核指定医療機関以外においても結核治療を行う状況が予想されること。
- ・薬剤逆説反応の機序は、結核菌の菌体に対するアレルギーによるものと考えが支持されていることから、抗結核薬の有効成分による副作用という訳ではなく、治療中の経過として、結核による既存の症状の悪化又は新規発現を認める可能性があること。

医療関係者の皆様におかれましては、結核治療開始後に、結核による既存の症状の悪化又は新規発現を認めた場合、薬剤逆説反応の発現の可能性があることをご考慮いただき、抗結核薬の投与継続の可否を判断されているものと考えていますが、本改訂内容について改めでご確認のうえ、抗結核薬の適正使用に引き続きご協力をお願いいたします。

3番目以降には「重要な副作用等に関する情報」、「使用上の注意の改訂について（その340）」、「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389号をご覧ください。