

平成 2 1 年 5 月 8 日

平成 2 1 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会
議事次第

< 審議事項 >

- 1 一般用医薬品の区分について

< 報告事項 >

- 2 医薬品等の市販後安全対策について
 - (1) 医薬品等の使用上の注意の改訂について
 - (2) ネクサバル錠による急性肺障害、間質性肺炎について
 - (3) 抗インフルエンザウイルス薬の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について
 - (4) 抗うつ薬の副作用と他害行動について
 - (5) 小児用かぜ薬・鎮咳去痰薬の安全対策について
 - (6) サリドマイド:TERMS第三者評価委員会について
- 3 医薬品等の副作用等報告の状況について
- 4 医薬品の感染症定期報告の状況について
- 5 指定医薬品の解除について
- 6 その他
 - (1) 市販直後安全性情報収集事業結果（メタストロン注、アクテムラ点滴静注用、ネクサバル錠、リコモジュリン点滴静注用）について
 - (2) 医薬品安全使用実践推進事業について
 - (3) アイルランド産ブタ由来原材料を使用した医薬品等の品質及び安全性確保について
 - (4) ケナコルトーAの自主回収について
 - (5) 平成 2 1 年医薬食品局予算について

配布資料一覧

- 資料No. 1-1 平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに、平成20年12月24日から行ったパブリックコメントの結果を踏まえ追加等を行う成分
- 資料No. 1-2 一般用医薬品の区分に関する薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会報告について
- 資料No. 1-3 パブリックコメントに寄せられた酸化マグネシウムについての意見
- 資料No. 1-4 日本マグネシウム学会からの要望書
- 資料No. 1-5 一般用医薬品のリスク区分の変更手順について（案）

- 参考資料No. 1-1 平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分（案）（平成20年度第3回安全対策部会資料）

- 資料No. 2-1 医薬品等の使用上の注意の改訂について
- 資料No. 2-2 ネクサバル錠による急性肺障害、間質性肺炎について
- 資料No. 2-3 抗インフルエンザウイルス薬の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について
- 資料No. 2-4 抗うつ薬の副作用と他害行動について
- 資料No. 2-5 小児用かぜ薬・鎮咳去痰薬の安全対策について
- 資料No. 2-6 サリドマイド：TERMS第三者評価委員会について

- 資料No. 3-1 薬事法第77条の4の4の規定に基づく薬事・食品衛生審議会への副作用・感染症等報告について
- 資料No. 3-2 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）
- 参考資料No. 3 薬効分類表
- 資料No. 3-3 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）
- 資料No. 3-4 国内感染症報告の状況
- 資料No. 3-5 外国における新たな措置の報告状況
- 資料No. 3-6 研究報告の報告状況

- 資料No. 4-1 報告文献別一覧表
- 資料No. 4-2 感染症定期報告の状況
- 資料No. 5-1 平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに、本年2月28日から行ったパブリックコメントの結果を踏まえ追加等を行う成分（平成20年度第1回医薬品等安全対策部会資料）
- 資料No. 5-2 第一類医薬品及び第二类医薬品の指定について
（平成20年8月1日薬食審第0801007号）
- 資料No. 5-3 官報（平成20年10月8日厚生労働省告示第489号）
- 資料No. 5-4 薬事法施行規則の一部を改正する省令案（指定医薬品の解除）に関する意見募集について
- 資料No. 6-1 市販直後安全性情報収集事業報告書について
（1）メタストロン注
（2）アクテムラ点滴静注用
（3）ネクサバル錠200mg
（4）リコモジュリン点滴静注用12800
- 資料No. 6-2 医薬品安全使用実践推進事業について
- 資料No. 6-3 アイルランド産ブタ由来原材料を使用した医薬品等の品質及び安全性確保について
- 資料No. 6-4 ケナコルト-Aの自主回収について
- 資料No. 6-5 平成21年度医薬食品局予算について

平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに、平成20年12月24日から行ったパブリックコメントの結果を踏まえ追加等を行う成分

1. 一般用医薬品(生薬及び動植物成分)のリスク区分

【追加分】

No.	成分	分類
1	桃の葉	第3類

【削除分】

No.	告示名	
追加 ^{注1)}	ソヨウ③	シソヨウの別名となる
追加 ^{注1)}	シャジン③	シュクシャの別名となる

2. 一般用医薬品(漢方処方製剤)のリスク区分

【追加分】

No.	処方名	区分
1	安中散加茯苓	第2類
2	乙字湯去大黄	第2類
3	三黄散	第2類
4	大柴胡湯去大黄	第2類
5	治頭瘡一方去大黄	第2類

【削除分】

No.	告示名	
1	実脾飲(別名実脾湯)	分消湯の別名となる
2	八味逍遥散	逍遥散の別名となる

【処方名の変更】

No.	処方名
1	加味逍遥散合四物湯 → 加味逍遥散加川芎地黄(別名加味逍遥散合四物湯)
2	小青竜湯合麻杏甘石湯 → 小青竜湯加杏仁石膏(別名小青竜湯合麻杏甘石湯)
3	小柴胡湯合半夏厚朴湯(別名柴朴湯) → 柴朴湯
4	桂枝加厚朴杏仁湯(別名桂枝加厚朴杏子湯) → 桂枝加厚朴杏仁湯
5	八味地黄丸(別名八味丸) → 八味地黄丸
6	補気建中湯(別名補気健中湯) → 補気健中湯(別名補気建中湯)
追加 ^{注1)}	三黄瀉心湯(別名三黄散) → 三黄瀉心湯

注1) 前回(平成20年11月27日)の安全対策部会で諮問したリストから追加となったもの

(参考:別名として追加するもの等)

	成分名	変更点等
1	水酸化アルミナマグネシウム②	別名に「サナルミン」を記載
2	ジメチルポリシロキサン③	別名に「ジメチコン」を記載
3	ケイガイホ②	別名に「ケイガイスイ」を記載
4	ソウジ②	別名の「ソウジン」を「ソウジシ」に変更
5	小豆③	別名に「赤小豆」を記載
6	シソヨウ③	別名に「ソヨウ」を記載
7	シュクシャ③	別名に「シャジン」を記載

資料 No. 1 - 2

一般用医薬品の区分に関する薬事・食品衛生審議会
薬事分科会医薬品等安全対策部会報告について

一般用医薬品の区分について、以下のとおりとすることが適当である。

1. 第二類医薬品について

(1) 漢方処方製剤について

○次のものを追加する。

- ・安中散加茯苓
- ・乙字湯去大黄
- ・三黄散
- ・大柴胡湯去大黄
- ・治頭瘡一方去大黄

○次のものを削除する。

- ・実脾飲（別名実脾湯）
- ・八味逍遙散

○次のものを変更する。

- ・加味逍遙散合四物湯を
加味逍遙散加川芎地黄（別名加味逍遙散合四物湯）に
- ・小青竜湯合麻杏甘石湯を
小青竜湯加杏仁石膏（別名小青竜湯合麻杏甘石湯）に
- ・小柴胡湯合半夏厚朴湯（別名柴朴湯）を
柴朴湯に
- ・桂枝加厚朴杏仁湯（別名桂枝加厚朴杏子湯）を
桂枝加厚朴杏仁湯に
- ・八味地黄丸（別名八味丸）を
八味地黄丸に
- ・補気建中湯（別名補気健中湯）を
補気健中湯（別名補気建中湯）に
- ・三黄瀉心湯（別名三黄散）を
三黄瀉心湯に

2. 第三類医薬品について

(1) 生薬及び動植物成分について

○次のものを追加する。

- ・桃の葉

○次のものを削除する

- ・ソヨウ
- ・シャジン

パブリックコメントに寄せられた酸化マグネシウムについての意見

No.	御意見等の概要	理由
1	酸化マグネシウムのリスク区分は第3類が適当である。	<ul style="list-style-type: none"> ・酸化マグネシウム製剤を販売しているが、昨今、医療施設において発生した医療用酸化マグネシウム剤の事故に類する案件の報告はない。 ・自らの健康をコントロールする意志を持つ消費者を対象とした一般用医薬品では、今回好評があった死亡事故のようなことは考えられない。 ・水酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムもリスクは同じではないか。
2	酸化マグネシウムのリスク区分は第3類が適当である。	<ul style="list-style-type: none"> ・医療用で起こった高マグネシウム血症の事例は、病気(認知症、統合失調症)や高齢のため判断力が衰え腎機能も弱っている患者に漫然と使用した結果起こった特殊な事例。一般用医薬品は、腎機能に問題がない方が自らの判断で購入するものであり、添付文書に記載されている用法用量を守り、高マグネシウム血症の初期症状(本年1月に記載)に注意しながら服用すれば防げるもの。 ・酸化マグネシウムは50年以上膨大な患者(約4500万人/年)に使われてきた薬でこれまで問題なかった。今回発表された高マグネシウム血症は、過去3年間弱で15人(うち死亡2人)のみであり、発生頻度はきわめて希である。 ・水酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムもリスクは同じではないか。
3	酸化マグネシウムのリスク区分は第3類が適当である。	<ul style="list-style-type: none"> ・水酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムもリスクは同じではないか。 ・医療医薬品の添付文書に「禁忌」として「腎不全等に関連する注意」が記載されているのに第3類となっている医薬品がある。(アスパラギン酸K、塩化K、塩化Ca、グリセロリン酸カルシウム、乳酸Ca、リン酸水素Ca) ・今回発表があった期間中(2005.4～2008.8)、計1億5300万枚(4500万枚/年)の処方箋が発行され、そのうち因果関係が否定できなかった高マグネシウム血症は15例であり、発生率は極めて低く、安全性は高い。
4	酸化マグネシウムのリスク区分は第3類が適当である。	<ul style="list-style-type: none"> ・高マグネシウム血症の発生は極めて希である。 ・水酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムもリスクは同じではないか。
5	酸化マグネシウムのリスク区分は第3類が適当である。	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性の高い医薬品である。 ・添付文書の改訂に至った専門家による検討が不透明(どの様な専門家に検討を依頼したか)
6	酸化マグネシウムのリスク区分は第3類が適当である。	<ul style="list-style-type: none"> ・国民のマグネシウム摂取量は不足している。 ・区分の引き上げは医学的・科学的(疫学統計的)にも根拠に乏しい。

平成21年3月25日

厚生労働大臣 舛添 要一 殿
厚生労働省医薬食品局安全対策課長 森 和彦 殿

酸化マグネシウムの副作用の取り扱いならびに使用上の注意の改訂に関する
日本マグネシウム学会による検証結果に基づく再検討の要望

日本マグネシウム学会 理事長 西沢 良一



平成20年9月19日厚生労働省医薬食品局安全対策課長名で、便秘薬として頻用されている酸化マグネシウムの副作用報告(3年間に15件の高マグネシウム血症、うち、2例の死亡)を根拠に、酸化マグネシウム製剤の製造販売関連企業に「使用上の注意の改訂指示」を発令した。また、同年11月には、「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を本学会や関連学会への事前意見聴取などがなされずに発出、これをマスコミ各社に公表した。これを受けてマスコミ各社は同年11月27日に、酸化マグネシウムの同上副作用報告による添付文書の改訂を理由に一般用医薬品におけるリスク区分分類を「第3類」から「第2類」へ引き上げ規制を強化するなど報道した。この突然の報道発表は、酸化マグネシウムを処方する医療従事者には疑義を、これを服用する患者には多大の不安を与え、医療現場に混乱をもたらした。

酸化マグネシウムは昭和25年に日本薬局方に収載され、以来、50年以上にわたり幅広く処方されてきた安全性が確立された医薬品である。そこで本学会では、理事会、評議員会、総会の議を経てワーキンググループを設置し、酸化マグネシウム投与による副作用発現、特に死亡との因果関係の真偽を科学的、専門的に検証した。その結果、今回の厚生労働省の改訂の根拠となっている被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との直接的な因果関係が科学的には立証できない可能性の強いことが判明した(その詳細は別添の本学会からの見解・要望書に記述)。そのため本学会では酸化マグネシウム使用と関連の強い他の学会とも連携し、今回の酸化マグネシウムの副作用報告の専門家による科学的な再検証とそれに基づく「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」の適切な再改訂、ならびに医療現場の不必要な不安、混乱を払拭するため、酸化マグネシウムの一般用医薬品におけるリスク区分分類の第3類から第2類への引き上げ(本年6月施行予定)案の撤回を要望する。

本要望書ならびに別添の本学会の見解・要望書に対する書面によるご回答を日本マグネシウム学会まで早急(2週間以内)に頂きますようお願いいたします。なお、「本要望書」ならびに別添の「本学会の見解・要望書」一式を厚生労働省記者クラブに配布させて頂きますことを申し添えます。

日本マグネシウム学会事務局
〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14
(財)近畿地方発明センター内
(財)イオン工学振興財団気付
Tel&Fax: 075-751-7599
E-mail: jsmgr@ion.or.jp
<http://health-info.jp/jsmgr>

医薬食品局長面談時の声明 (要旨)

1. 本日は、舛添厚生労働大臣宛に酸化マグネシウム副作用報告の取り扱い問題に関する日本マグネシウム学会の見解・要望書をここに提出致します。
2. 問題の経緯としましては、
 - (ア) 酸化マグネシウムは昭和25年に日本薬局方に収載され、以来、50年以上にわたり幅広く処方されてきた安全性が確立された医薬品であります。
 - (イ) 昨年9月に厚労省安全対策課長名で、便秘薬として頻用されている酸化マグネシウムの副作用報告(3年間に15件の高マグネシウム血症、うち、2例の死亡)を根拠に、酸化マグネシウム製剤の製造販売関連企業に「使用上の注意の改訂指示」が発令されました。
 - (ウ) また、厚労省は、同年11月には、「安全性情報(No.252) 1.酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を、本学会や関連学会への事前意見聴取などがなされずに発出され、これをマスコミ報道各社に公表されました。
 - (エ) 報道各社は、一斉に「厚労省が酸化マグネシウム、便秘薬で2人死亡、一般用医薬品のリスク区分分類を第3類から第2類へ引き上げ規制を強化する」などと報じました。
 - (オ) この突如の報道発表は、酸化マグネシウムを処方する医療従事者には疑義を、これを服用する患者には多大の不安を与え、医療現場に混乱をもたらしております。
 - (カ) そこで日本マグネシウム学会では、理事会、評議員会、総会の議を経まして事実検証のワーキンググループを設置し、酸化マグネシウム投与による副作用発現、特に死亡との因果関係の真偽を科学的、専門的に検証致しました。
 - (キ) その結果、今回の厚労省の添付文書改訂の根拠となっております酸化マグネシウム投与と死亡との直接的な因果関係が科学的には立証できない可能性の強いことが判明致しました。
3. 本学会からの「要望書」の要点は以下の通りでございます。
 - (ア) 副作用報告は、特に死亡例を含めた重篤な副作用症例における重複の有無の検証と、患者の病態、臨床経過など内容の適正で、かつ、医学的、専門的、客観的な確認と検証を、関連学会との緊密な連携の下で討議した上で、透明性の高い情報公開を行い、添付文書の適正な再改定を再考して頂くこと。
 - (イ) 副作用報告の発表と報道内容についてはより慎重な対応が必要であり、昨年11月の誤報道内容については速やかに訂正をすべきであります。また、「医薬品・医療機器安全性情報No.252」に記載されております「専門家による検討結果」の詳細をご提示戴き、社会に正確な情報をご公表頂くこと。
 - (ウ) 酸化マグネシウムは既に安全性が確立され、食品添加物やサプリメントとしても全世界で広く使われており、従来 of 如く一般用医薬品のリスク区分分類を本年6月の薬事法改訂に伴い第3類から第2類へ引き上げて規制を強化する案を早急に撤回戴くこと。
 - (エ) 今後、マグネシウムに関する問題が生じた場合は、速やかに日本マグネシウム学会をはじめ関連医学会に照会し、協議・検討する場を設けて頂くこと。
 - (オ) 本「学会見解・要望書」に対するご回答を日本マグネシウム学会まで書面にて早急(2週間以内)に戴きたいこと。
以上を、ここに強く要望致します。
4. なお、この件に関しまして、関連医学会、日本内科学会と日本透析医学会からもご賛同を得ておりますことを申し添えます。
また、この「学会見解・要望書」一式を、厚生記者クラブにも本日配布致します。
5. 今後、更なる副作用リスクの軽減には、医療従事者に対し、酸化マグネシウムの正しい情報を周知するとともに、広く患者、国民に対しても継続的に普及啓発をおこなうことが重要と考えておりますので、厚労省にいろいろご後援を是非戴きたいと考えております。

以上

厚生労働大臣 舩添要一 殿

酸化マグネシウム副作用報告の取り扱い問題に
関する日本マグネシウム学会の見解・要望書

代表 日本マグネシウム学会 理事長 西沢良記

2009年3月11日(水) 承認

酸化マグネシウム副作用報告の取り扱い問題に 関する日本マグネシウム学会の見解・要望書

代表 日本マグネシウム学会 理事長 西沢良記

同 学会 酸化マグネシウム副作用検討
ワーキンググループ実務担当 横田邦信

【緒言】

マグネシウムは栄養機能成分としても認定(平成16年(2004年)厚労省 食安発第0325002号:参考資料1)された必須・主要ミネラルであり、酸化マグネシウムはその酸化(化合)物で、わが国では1950年からは日本薬局方に収載され、50年以上にわたり便秘薬、制酸剤(少量で)等として年間延べ約4500万人に処方され、また、全世界でサプリメントや食品添加物としても幅広く利用されている安全性が確立された医薬品である。わが国では酸化マグネシウムは昭和34年(1959年)より食品添加物の規格基準としても認められている(参考資料2)。そして平成15年(2002年)には、当時の坂口力厚生労働大臣から食品安全委員会(寺田雅昭委員長)に酸化マグネシウムの安全性に関する諮問(厚労省発食安第0701017号:参考資料3)がなされ、その安全性が他のマグネシウム塩とも同程度であることが確認・答申(府食第35号:参考資料4)され、平成16年(2004年)には使用基準も廃止(厚労省 食安発第0120001号:参考資料5)された歴史的経緯(参考資料6)がある。

酸化マグネシウムの添付文書には、従来から「副作用」の項に高マグネシウム血症が記載され、注意喚起がなされており、臨床現場では酸化マグネシウムの処方の際し、特に腎不全などの病態における高マグネシウム血症の発現に対する注意が既に払われている。しかしながら厚生労働省(以下、厚労省)医薬食品局安全対策課は平成20年9月19日付課長通知として「使用上の注意の改定指示」を酸化マグネシウム製剤製造販売関連企業に発した。これに対し、酸化マグネシウム製造販売関連企業は添付文書の改定を直ちに実施し、平成20年9月付で「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を出した(参考資料7)。その後、同安全対策課は平成20年(2008年)11月、「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」(参考資料8)を発出し、マスコミ報道各社にも公表した。これに対して、マスコミ各社は同日、一斉に「厚生労働省が通常便秘薬として使われる医療用医薬品酸化マグネシウムの副作用報告(15例のうち2例死亡)として、便秘薬で2人死亡、一般用医薬品のリスク区分分類を第3類から第2類へ引き上げ規制を強化する」などと報じた。

今回のこの突然の報道発表は酸化マグネシウムを処方する医療従事者には疑義を、これを服用する患者には必要以上の不安を引き起こした。この厚労省発表とニュース報道に対し、多くの医療従事者から被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との因果関係を疑問視する声が挙がっている。

そこで、日本マグネシウム学会では、酸化マグネシウム投与による副作用発現、特に死亡との因果関係の真偽を科学的、客観的、専門的な視点から検証、明確にすべく、本学会の理事会、評議員会、総会の議を経て理事長の下に酸化マグネシウム副作用検討ワーキンググループを設置した。そして本ワーキンググループが中心となり検証を行い、明らかとなった事実をここに提示するとともに、本学会としての見解と厚労省への適正な方策の実施の要望をここに取り纏めた。

【検討項目と方法】

厚労省から発表された資料、酸化マグネシウム製剤製造販売関連企業およびマスコミ報道から得られた情報を基に、それらの内容を整理・確認した上で、専門的な視点から精査検証した。特に、“高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について”の症例を中心に検証した。具体的には、酸化マグネシウムの副作用報告に対し、添付文書改定に関する厚労省医薬食品局安全対策課

長通知(平成20年9月19日)、酸化マグネシウム製剤製造販売会社「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」(平成20年9月付:参考資料7)、厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」[平成20年(2008年)11月:参考資料8]、医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ酸化マグネシウム副作用症例一覧(参考資料9)ならびに「便秘薬で副作用:15件2人死亡」などのニュース報道内容(平成20年(2008年)11月27日(参考資料10)からの情報と、平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の平成19年3月30日告示資料 No.1-1(一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分(案)(参考資料11)である。

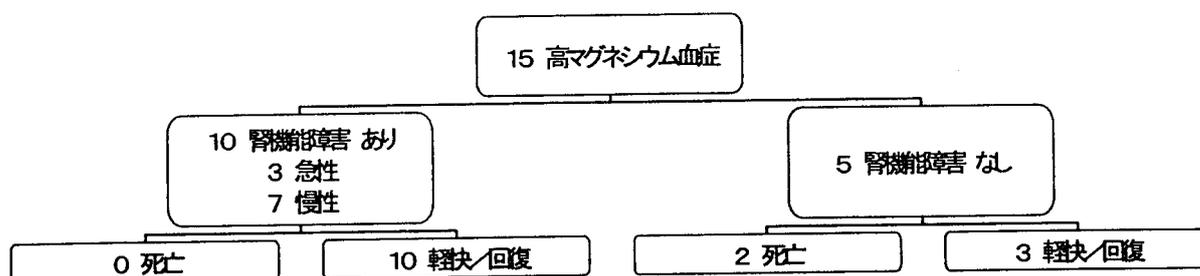
【検討結果】

1. 表1に酸化マグネシウム製剤による「高マグネシウム血症」が疑われた15症例を一覧に纏めた。

1) 症例の概要は男性7例、女性8例(N=15、中央値年齢71歳)で、基礎疾患には以下の図1に示すごとく慢性の腎機能障害を有するもの(7例)、また認知症、統合失調症など精神疾患、脳梗塞後遺症などの合併症を有する高齢者であった。
死亡例は甲状腺機能亢進症、認知症を基礎疾患に有する便秘症の86歳の女性(症例9)と統合失調症、認知症を基礎疾患に有する便秘症の78歳男性(症例13)の2例であった。また、併用被疑薬があるものは症例7、11、15の3症例のみであった。

2) 図1に高マグネシウム血症例の腎機能障害の有無および転帰についてのフローチャートを示す。

図1 高マグネシウム血症15例の内訳



急性・慢性を問わず腎機能障害を認めるものが全体の2/3を占め、これらを認めないものが1/3であった。また、死亡した症例9と13の2例は腎機能障害を有さない症例で、死亡例を除く13例は腎機能障害の有無にかかわらず全て軽快退院の転帰をとった。

腎機能障害を有さない5例の臨床的特徴として、症例7は併用被疑薬に炭酸リチウムがあった。症例8と9(死亡例)では腸管壊死が強く疑われた。症例10では高度の便秘を認めた。また症例13(死亡例)では著明な腹部膨満(腸管拡張)を認めた。

3) 表2(文献1)に厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」に記載されている「平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までに報告された酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について」に関する文献一覧を示す。表2の文献 No.3の2症例と文献 No.12の1例以外は全て学会の症例報告(抄録)であるが、調査対象期間外の3症例:平成12年(2000年)(1例)、平成16年(2004年)(2例)の報告例が含まれていた。さらに、文献 No.3「高マグネシウム血症により意識障害をきたした慢性腎不全の2例 中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.」は、77歳男性と78歳女性の2症例についての症例報告論文であるが、厚労省からの安全情報

の高マグネシウム血症15例の記載には78歳女性症例は含まれていなかった。

表2 高マグネシウム血症15症例に関する文献一覧

文献No.	年齢	性別	文 献
1	81歳	女性	中岡洋子ほか:日本老年医学会雑誌. 2000;37;(8):649-650.
2	71歳	男性	佐々木倫子ほか:日本腎臓学会誌.2004;46(6): 614 (注)
3	77歳 78歳	男性 女性	中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.
4	68歳	女性	伊藤和子ほか:第273回日本内科学会九州地方会例会. 2006.; 373
5	70歳	女性	岡田秀雄ほか:日本腎臓学会誌. 2006; 48(6): 621.
6	55歳	女性	巽博臣ほか:Shock. 2006 ; 21(1): 52.
7	38歳 32歳 86歳	女性 男性 女性	佐野文彦ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8): 553.
8	69歳	男性	武田英希ほか:第25回沖縄県人工透析研究会. 2007; 32.
9	80歳	女性	中嶋貴ほか:日本透析医学会雑誌. 2007;40;(S1):589.
10	98歳	女性	藤崎大整ほか:九州人工透析研究会会誌. 2007; 35; 111.
11	78歳	男性	吉廣優子ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8):552.
12	64歳	男性	So, M.H., et al.: J.Anesth. 2007; 21(2): 273-276.
13	74歳	男性	松林理ほか:第12回日本救急医学会九州地方会 2008; 86

(注) 文献2と同一症例と考えられる文献:酸化マグネシウム内服により高マグネシウム血症性意識障害を来した慢性腎不全の1例. 山崎ちひろ他:第524回日本内科学会関東地方会抄録集. 2005: 21.

2. 厚労省が「重大な副作用」として発表した高マグネシウム血症々例の数と内容に一貫性がなかった。

厚労省医薬食品局安全対策課長通知(平成20年9月19日)を基に同年9月、各酸化マグネシウム製剤製造販売会社は、「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を発表した。当文書(参考資料7)によると、「酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症に関しては、これまで「使用上の注意」の「副作用」の項等に記載されておりましたが、国内において、重篤な高マグネシウム血症が25例報告(そのうち死亡例4例)されております。」と記載されているが、「症例概要」には死亡例4例のうち以下の1例と軽快・回復した2例の計3例しか提示されていない。以下にその提示された死亡例の内容を示す。

尚、当文書に述べられている25症例とは平成12年(2000年)～平成20年(2008年)まで酸化マグネシウム製剤製造販売会社が集積した報告であり、4死亡例のうち1例は今回の厚労省調査対象期間外の平成14年(2002年)に吉野俊平らが日本救急医学会で症例報告した症例(文献2)で、他の1例は企業の自発報告(70歳女性)によるものであり、この自発報告症例については医薬品医療機器総合機構(以下、機構)において、情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないものと判断され対象から外されたものであった。

[症例概要]

“主な症例概要”として提示された症例を以下に示す。

症例1

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰

女・80代	便秘症 (甲状腺機能亢進症、認知症)	2.0 g/日 投与期間不明	高マグネシウム血症 認知症にて施設入所中、便秘に対して酸化マグネシウムを投与されていた。突然大量の下痢を起こし、意識消失のため救急搬送となった。 ショック、呼吸停止を認め、気管挿管・人工呼吸。血中マグネシウム値17.0 mg/dLと高値。ショック状態のためカルシウム製剤投与と急性血液浄化(HD)を行った。マグネシウムは徐々に低下したが、敗血症を合併。腹水からbacteriaを検出。腸管壊死が疑われたが、手術に至ることなく死亡。	死亡
併用薬:なし				

- 1) 厚生労働省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」(平成20年(2008年)11月(参考資料8)によると“平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までに報告された酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について”と記載されているが、「症例概要」にはその死亡例2例のうち以下の1例(上記の同年9月付の症例1と同一)のみが提示され、ここでも死亡例の2例目(表1の症例13: 78歳男性)が提示されていない事が判明した。また、報告された調査対象期間(2005年4月から2008年8月)とあるが、表2に示した如く文献 No.1は平成12年(2000年)のもの、文献 No.2、3のように平成16年(2004年)の調査対象期間外のものも含まれていた。

症例の概要

No.1

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 80代	便秘症 (甲状腺機能亢進症、認知症)	2.0 g 不明	高マグネシウム血症 認知症にて施設入所中、便秘に対して本剤を投与。突然大量の下痢を起こし、意識消失のため救急搬送となった。 ショック、呼吸停止を認め、気管挿管・人工呼吸。血清マグネシウム値17.0mg/dLと高値。ショック状態のためカルシウム製剤投与と急性血液浄化(HD)を行った。マグネシウムは徐々に低下したが、敗血症を合併。腹水からbacteriaを検出。腸管壊死が疑われたが、手術に至ることなく死亡。
併用薬:なし			

- 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ(参考資料9:平成20年(2008年)12月4日アクセス)の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」サイトには症例一覧が掲載されている。この症例一覧の報告年度には2004~2008年で計38例(軽快14例、回復9例、不明6例、未回復4例、死亡5例)が掲載され、高マグネシウム血症15例(うち死亡5例)が提示されているが、重複症例が散見され照合が困難であった。しかし、その死亡5例について上記の死亡例を報告年度、年齢、性別、合併症、経路、投与量、転帰で照合したところ、以下の1例のみが該当すると推察され、かつ上記の“症例概要 No.1”と同一症例と考えられる。しかも下表の如く注意事項には“情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの”と明記されていることが判明した。

報告年度	2007	性別	女	年齢	80歳代	転帰	死亡		
原疾患等	便秘 認知症						甲状腺機能亢進症		
被疑薬	酸化マグネシウム						経路	内	

有害事象	高マグネシウム血症	
併用被疑薬		
注	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	

3. 酸化マグネシウム製剤としてのリスクとベネフィットの評価

厚生省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」[平成20年(2008年)11月(参考資料8)]によると、副作用の調査対象期間は平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までの3年4ヶ月間であった。この間の酸化マグネシウムの推定投与患者数は延べ1億5000万人で、このうち酸化マグネシウム投与と関連しうると仮定した場合の死亡2例の推定確率は0.0000013%となる。さらに、50年以上にわたり重篤な副作用もなく使用されてきた、この安全性の高い薬のベネフィットを考慮すると、ベネフィットはほぼ1億5000万人(年間延べ約4500万人)で便秘薬や制酸剤として投与され、その恩恵に与っていると考えられ、リスクに対してベネフィットが遥かに上回ると考えられる。

4. 酸化マグネシウム成分のリスク区分分類の変更に関する件

平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の資料として平成19年(2007年)3月30日に告示(参考資料11)された一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分として酸化マグネシウムを第3類から第2類へ引き上げて規制する案が、その根拠として医療用酸化マグネシウムの添付文書改訂(重大な副作用の追加)と明記されたことを理由に行われた。

【結果からの考察】

マグネシウムは、栄養機能成分としても認定されている主要・必須ミネラルであり、近年、わが国におけるその慢性的摂取不足が指摘され(参考資料12)、糖尿病やメタボリックシンドローム等の生活習慣病の発症にも大きく関わっていることも明らかにされている(文献3、4)。酸化マグネシウムはその酸化物であり、これまで欧米を含めてわが国でも安全性が確立された(参考資料4)優れた歴史のある医薬品の一つとして評価されている。

高マグネシウム血症は一般に多くが医原性であり、注射用マグネシウム製剤の静脈内投与を除くと基礎疾患に腎不全を有する症例に酸化マグネシウムなどのマグネシウム製剤が大量かつ長期に投与された場合に緩徐に生じ、食思不振、嘔気、意識障害(意識レベル低下、傾眠、見当識障害)などを契機に発見される例が多い。これは、最近の報告(表2の症例報告一覧)を含め既に古くから知られており、添付文書でも以前からこの点の注意が喚起されている。また、腎機能障害が無い例でも高マグネシウム血症が起こり得るが、その場合は基礎疾患あるいは病態に腸管壊死・虚血性腸炎などの消化管病変や高度の便秘による腸管拡張など、腸管バリア機能の破綻をきたす因子の存在が増悪因子とされている。便秘に対しては通常、酸化マグネシウムの1日1~2g程度が、また重症例では1日3g前後が投与されることもしばしばある。酸化マグネシウムの1g中には約600mgのマグネシウムが含まれ、高度な便貯留ではマグネシウムの腸管からの吸収が増大し高マグネシウム血症の助長因子となり得る。高マグネシウム血症の診断は血清マグネシウムが基準値(キシリジル・ブルー法:1.8~2.6mg/dl)の上限値以上の場合に診断されるが、5mg/dl以下では症状に乏しいことが多く、それ以上に血清マグネシウム濃度が上昇する場合に徐々に症状が出現する。その際の臨床症状としては食思不振、嘔気、嘔吐、見当識障害、傾眠、筋力低下等がみられ、血清マグネシウム濃度がさらに高値になるにつれて意識レベル低下、深部腱反射低下・消失、血圧低下、徐脈、心電図異常等が見られる(文献5)。また、臨床現場では、重症妊娠高血圧症候群(子癇)や急性心筋梗塞時の多形心室性頻拍などの致死性不整脈に対して、通常、心電図モニター下で注射用マグネシウム製剤の静脈内投与が行われ、その際の血中マグネシウム濃度は4~8mg/dl程度(小児における不整脈治療では5mg/dl程度)に維持するよう行われ(文献6)、この程度の高マグネシウム血症の安全性は確認されている。

死亡症例の考察:

調査対象期間外の症例1および症例2と症例3も15症例に加えられており、実際の調査対象期間内の症例数は12例(うち2例死亡)が正しいと考えられる。また、表2の文献 No.3 「高マグネシウム血症により意識障害をきたした慢性腎不全の2例 中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.」は、2症例についての報告論文であるが、厚労省の報告では高マグネシウム血症15例には1症例のみが含まれ、その理由は明記されておらず一貫性に欠ける。また、高マグネシウム血症の診断(文献5)は前述したように基準値以上の場合に診断されるが、症例5、6、7、8、10、14などの特殊、かつ、極めて限られた病態の患者にのみ見られた著明な高マグネシウム血症(11から18.5mg/dl)であっても適切な処置により全症例が回復していた。

さて、死亡例(表1の症例9)は、緩徐に高マグネシウム血症が発症した際の自覚症状の記載がなく、突然の大量下痢後にショック状態が発症している。カルシウム負荷で一時的に血圧は上昇し血液透析でマグネシウム濃度が低下したにも拘らずカテコラミン不応性のショック状態が遅延している。これは腸管壊死(疑い)があり、膿性腹水(bacteria検出)も確認され、敗血症と診断されていることから細菌性の敗血症性ショックが死因と考えるのが客観的にみて妥当と考えられる。また、本例では甲状腺機能亢進症でかつ認知症を合併している症例であるにも拘わらず酸化マグネシウム以外の併用薬の記載がなく、病態の正確な把握が困難とする意見も少なくない。さらに、この死亡例(症例9)は、機構のホームページ(参考資料9)の1組の重複症例であり、結果2の2)の表に示したごとく、注意事項には“情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係は評価ができない”と結論付けられた症例であった。それにも拘わらず、この例は酸化マグネシウム投与による死亡例としてカウント、提示(参考資料7および8)され、報道されるに至ったことは極めて不適切、かつ、妥当性を欠く対応と考えられる。

次に、死亡の2症例目(症例13: 78歳男性。但し、症例提示は全くなされていない。)も、学会発表抄録を見ると(表1)1例目と同様に腎機能障害のない(推算糸球体濾過値が不明で腎機能が全く正常か否かは明らかではない)症例とされるが、主な副作用症状、病態をみると、高マグネシウム血症(20mg/dl)、意識障害 JCS300、ショックの記載のみで症状の推移の詳細は不明である。経過では輸液・Ca製剤投与により血中マグネシウム濃度は12.8mg/dl まで順次低下していたが血圧が保てず翌日死亡したと記載されている。高齢であることに加え、高マグネシウム血症以外の何らかの要因と病態が重なりカテコラミンに反応しないショック状態を呈し死亡した可能性も想定される。なお、本例は著明な腹部膨満(腸管拡張)があったことから、慢性便秘、多量の便貯留、腸管内圧の持続的な上昇などによって腸管バリア機能が損傷され、長期投与された酸化マグネシウム(ただし、投与量が不明)が、高マグネシウム血症を増悪させた可能性が推察されるが、自覚症状の経過、推移や詳細な病態の把握に必要な情報の記載がなく、被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との直接的因果関係を証明するのは困難と考えられる。

報告された高マグネシウム血症例15症例の特徴は多くは高齢者で急性・慢性を問わず腎不全を2/3(10例)に合併し、さらに症状も意識レベルの低下が10例に認められている。また、高度の腸管拡張や腸管壊死、虚血性腸炎など腸管バリア機能が低下した症例が腎機能障害のない(推算糸球体濾過値が不明で腎機能障害の有無、程度は不確定)5例中の死亡2例に認められている。いずれも高マグネシウム血症の成因には、酸化マグネシウム投与のみではなく、他に高マグネシウム血症を来し得る基礎疾患(腎機能障害)ないしは病態(増悪因子)が存在する症例である。なお、併用薬(併用被疑薬)のある症例が高齢者であるにも拘わらず3例のみにとどまる点は再度確認する必要があると考えられる。

医原性の高マグネシウム血症は静脈内投与を除くとマグネシウム製剤を多量に長期間服用時に、通常は腎機能障害あるいは腸管バリア機能低下の存在下で生じ得るが、その場合でも急速な血清マグネシウム値の上昇は示さず徐々に上昇する。基礎病態に認知症や意識障害などを有する症例を除くと、ある程度以上に血清マグネシウム濃度が上昇すると高マグネシウム血症を疑わせる食思不振、嘔気、意識レベル低下、深部腱反射減弱・消失等の症状が出現することを強調、注意喚起すべきである。従って、改訂された添付文書については、意識障害を意識レベル低下に変更し、初期に発現する症状のひとつに意識レベル低下を入れることが望ましいと考えられる。

また、不整脈の副作用については徐脈性不整脈とすることが望ましいと言える。

腎不全患者への酸化マグネシウムの多量投与は高マグネシウム血症を来すが、このことは、腎不全患者が果物・海藻などカリウムを多く含む食物を多量に摂取した場合に高カリウム血症を呈する機序と類似の病態である。高カリウム血症では正常上限値の1.5倍程度の上昇でも不整脈(心室細動)死につながる重篤な病態を呈しうる危険性がある。一方、これに対し前述したように正常上限値の2倍程度の高マグネシウム血症では安全性が担保されているにも関わらず、極めて特殊な病態の患者にのみ認められた血清マグネシウム濃度の基準値の上限値の5倍以上(11~18.5mg/dl)の著明な高マグネシウム血症を示した症例のリスクが必要以上に強調されている感が否めない。酸化マグネシウム投与時の高マグネシウム血症の出現は、腎機能障害患者への、多量、長期投与の際に生じやすく、このような場合の注意喚起は既になされており、今回さらに敢えて、“重篤な副作用”とする必要はないと考えられる。

以上より今回の問題を前述した資料、情報をもとに検証した結果、酸化マグネシウム服用による死亡リスクは極めて低く、厚労省から提示された死亡例の死因と酸化マグネシウム投与の明確な因果関係は証明できず、むしろ酸化マグネシウムの直接的な関与の可能性は低いと判断するのが科学的、専門的な視点からは妥当と考えられる。酸化マグネシウム投与による患者のベネフィットが重篤な副作用・死亡リスクを遙かに上回することは明らかであり、逆に死亡リスクからみてもむしろ極めて安全性の高いことが証明されたとも言える。従って、50年以上にわたり安全に使用されてきた酸化マグネシウムの一般用医薬品のリスク区分分類を第3類から第2類にレベルを引き上げる案には科学的根拠に乏しく第3類に留めるべきと考えられる。

最後に、機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの副作用が疑われる症例報告に関する情報サイトの公開は有用で、その内容の適正化と充実を期待したい。また、ここでは今回の検証を通して明らかになった2つの問題点を指摘しておきたい。まず、第一点は、死亡との因果関係が判断できないと明記しているにも拘らず、当該症例を酸化マグネシウム投与による死亡例として取り扱ったこと。第二点は、高マグネシウム血症と死亡例の中にそれぞれ重複が散見され、実際より症例数が多く提示されていたこと、これらを確認、照合するにも非常に困難と多くの時間を要したことが挙げられる。この為、このサイトの閲覧者には酸化マグネシウム投与による高マグネシウム血症と死亡例の頻度が実際より多いとの誤解を与える可能性があると考えられる。これらの問題を解決するには、副作用報告が提示された場合には、単に報告内容をそのまま掲載するのではなく、内容の事実関係、薬剤投与と患者の背景、病態との関連などをできるだけ科学的に検証し、因果関係と根拠の有無、程度を、その領域の専門家の協力のもとに確認・整理・検証した上で事実を掲載すべきと考えられる。

【まとめ及び総括】

以上の検証結果から、酸化マグネシウム投与による死亡例とされた2例とも極めて特殊な病態下で高マグネシウム血症を呈してはいるが、酸化マグネシウム服用と死亡との直接的な因果関係は証明し得なかった。そして今回の厚労省医薬食品局課長通知と「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」の発出および報道は根拠に乏しく、酸化マグネシウム服用患者に不要な不安を煽る結果となり、医療従事者と患者関係にも少なからぬ混乱をもたらしたと言える。日常臨床において、酸化マグネシウムを含めたマグネシウム製剤投与例、特に腎不全例、腸管バリア機能低下例などハイリスク例での高マグネシウム血症の発症リスクについての、これまでも増した周知、啓発を行い、重篤な副作用発現を防止することは重要と言えよう。そして酸化マグネシウムを含めたマグネシウム製剤投与のハイリスク症例に相当する前述した特殊な病態下にある患者における定期的な臨床症状の観察と共に血清マグネシウム濃度(合わせて血清カリウム濃度も)の測定と心電図検査の実施を推奨することは意義のあることと思われる。しかし、今回の厚労省の対応は、極めて稀で特殊な病態の患者の高マグネシウム血症発症リスクが、あたかもそれに該当しない大多数の患者にも生じるかのような危惧の念を診療現場に与えたといえ、これは是非、是正されるべきと考えられる。

今後、厚労省が副作用情報を適正に確認、整理・検証(マグネシウム製剤に関する事例については日本マグネシウム学会をはじめ関連学会との緊密な連携のもとでの)した上でマスコミに公表することが患者や医療現場への不要な不安、混乱を回避するうえで不可欠と考えられる。

【要望】

- 1) 副作用報告は特に死亡例を含めた重篤な副作用症例における重複の有無、また患者の背景、病態、臨床経過など内容の適正、かつ、医学的、専門的、客観的な確認、検証(関連学会との緊密な連携の下での)、討議を実施した上で、透明性の高い情報公開を行い、添付文書を適正に再考して頂くこと。
- 2) 副作用報告の発表と報道内容についてはより慎重な対応が必要であり、今回の誤報道については速やかに訂正をすべきである。また、厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器安全性情報No.252」に記載されている「専門家による検討結果」の詳細を提示し、社会に正確な情報を公表頂くこと。
- 3) 酸化マグネシウムは既に安全性が確立され、食品添加物やサプリメントとしても全世界で広く使われており、従来 of 如く一般用医薬品のリスク区分分類を本年2009年6月からの改正薬事法にて第3類から第2類へ引き上げて規制を強化する案を早急に撤回すること。
- 4) 今後、マグネシウムに関する問題が生じた場合は、速やかに日本マグネシウム学会をはじめ関連医学会に照会し、協議・検討する場を設けること。
- 5) 本「学会見解・要望書」に対するご回答を日本マグネシウム学会まで書面にて早急(2週間以内)に戴きたいこと。
以上を強く要望致します。

尚、本「学会見解・要望書」は関連医学会(日本腎臓病学会、日本透析医学会、日本消化器病学会、日本内科学会)にも提出致しました。また、本「学会見解・要望書」一式を、厚生労働省記者クラブにも配布させて戴きます事を申し添えます。

日本マグネシウム学会

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14

財団法人近畿地方発明センター内 日本マグネシウム学会

TEL/FAX (075)-751-7599

事務局 井尻勤

学会代表 理事長 西沢良記(大阪市立大学大学院医学研究科)

日本マグネシウム学会編集部

e-mail: jsmgr-hensyu@ion.or.jp

本件に関する連絡先: 日本マグネシウム学会酸化マグネシウム副作用検討ワーキンググループ
実務担当責任者 横田邦信(東京慈恵会医科大学)

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

TEL: 03-3433-1111(代表)

FAX: 03-3433-5755

e-mail: yokota@jikei.ac.jp

文献

1 高マグネシウム血症15症例に関する文献一覧

文献 No.	文 献
1	中岡洋子ほか:日本老年医学会雑誌. 2000;37;(8):649-650.
2	佐々木倫子ほか:日本腎臓学会誌.2004;46(6): 614 (注)
3	中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.
4	伊藤和子ほか:第 273 回日本内科学会九州地方会例会. 2006.; 373
5	岡田秀雄ほか:日本腎臓学会誌. 2006; 48(6): 621.
6	巽博臣ほか:Shock. 2006 ; 21(1): 52.
7	佐野文彦ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8): 553.
8	武田英希ほか:第 25 回沖縄県人工透析研究会. 2007; 32.
9	中嶋貴ほか:日本透析医学会雑誌. 2007;40;(S1):589.
10	藤崎大整ほか:九州人工透析研究会会誌. 2007; 35; 111.
11	吉廣優子ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8):552.
12	So, M.H., et al.: J.Anesth. 2007; 21(2): 273-276.
13	松林理ほか:第 12 回日本救急医学会九州地方会 2008; 86

(注) 文献 No.2と同一症例と考えられる文献:酸化マグネシウム内服により高マグネシウム血症性意識障害を来した慢性腎不全の1例. 山崎ちひろほか:第 524 回日本内科学会関東地方会抄録集. 2005: 21.

- 2 吉野俊平ほか. 腎不全のない患者に生じた重度症候性高 Mg 血症 3 症例の検討. 日本救急医学会雑誌. 2002;13(9)625.
- 3 Lopez-Ridaura R, et al: Diabetes Care. 2004;27:1134-140.
- 4 He K, et al: Circulation. 2006;113:1475-1482.
- 5 マグネシウム 成人病との関連 糸川嘉則・齊藤 昇著 光生館 1995年

4. 9mg/dL 以上 (4mEq/L 以上)	悪心・嘔吐、口渇、血圧低下 (起立性低血圧) 徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠、全身倦怠感、無気力、腱反射の減弱など
6. 1~12. 2mg/dL (5~10mEq/L)	ECG 異常 (PR、QT の延長) など
9. 7mg/dL 以上 (8mEq/L 以上)	腱反射消失、随意筋麻痺、嚥下障害、房室ブロック、低血圧など
18. 2mg/dL 以上 (15mEq/L 以上)	昏睡、呼吸筋麻痺、血圧低下、心停止など

- 6 粕田晴之 麻酔・周産期とマグネシウム. 治療. 1993;Vol 75(3):113-119.

参考資料

- 1 厚労省 食安発第0325002号 「栄養機能食品」への3成分(亜鉛、銅及びマグネシウム)追加等について 平成16年3月25日
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/dl/1d-6.pdf>
- 2 食品添加物の規格基準 D 成分規格・保存基準各条、E 製造基準、F 使用基準 (昭和34年12月28日厚生省告示第370号より抜粋)
<http://www.tokyo-eiken.go.jp/topics/additives/kijun-2.html>
- 3 厚労省発食安第0701017号 坂口大臣から食品安全委員会への諮問書平成15年7月1日
- 4 府食第35号 食品安全委員長から坂口大臣宛 厚労省発食安第0701017号における酸化マグネシウム・・・結果通知 平成15年7月31日
- 5 厚労省 食安発第0120001号 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について 平成16年1月20日
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/dl/04.pdf>

- 6 わが国における酸化マグネシウムの歴史的経緯
- 7 酸化マグネシウム製剤 製造販売会社「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」2008年9月
* [使用上の注意(主な改定箇所:下線部、平成20年9月19日付 厚生労働省医薬食品局 安全対策課長通知)]、[症例概要]が含む
<http://www.mochida.co.jp/dis/tekisei/mag2009.pdf>
- 8 厚生労働省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報」No.252「1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」平成20年(2008年)11月
http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/252.pdf
或いは http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_zenzen/file/PMDSI252.pdf
- 9 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ 副作用が疑われる症例報告に関する情報サイト (アクセス日: 2008年12月04日)
http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp
- 10 ニュース報道の紙面及びネット配信一覧 2008年11月27日
- 11 平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分(案)
[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/383c917af5823c374925751200252d0a/\\$FILE/20081201_6shiryoul-1~2.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/383c917af5823c374925751200252d0a/$FILE/20081201_6shiryoul-1~2.pdf)
- 12 マグネシウムの日本人の食事摂取基準と推定摂取量の比較

対象年度	日本人の食事摂取基準 ¹ (推奨量) 30~49歳男性 (mg/日)	厚生労働省 ² 国民の推定摂取量 30~49歳男性 (mg/日)	東京都 ³ 都民の栄養状況 30~49歳男性 (平均値, mg/日)	備考
2003		258~270		100~112 mg不足!
2005	370		246~250	120~124 mg不足!
2006		252~262	248~266	104~122 mg不足!
2007		250~257		113~120 mg不足!

(参照)

- 「日本人の食事摂取基準(2005年版)」平成16年11月22日厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室栄養指導係報道発表資料
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/11/h1122-2.html>
- 「平成15年 国民健康・栄養調査結果」平成17年4月21日厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室栄養調査係報道発表資料
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0421-1.html>
「平成18年 国民健康・栄養調査結果の概要について」平成20年4月30日厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2.html>
「平成19年 国民健康・栄養調査結果の概要について」平成20年12月25日 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 報道発表資料
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>
- 「平成17年東京都民の健康・栄養状況(平成17年国民健康・栄養調査 東京都・区実施分集計結果)」平成19年6月 東京都福祉保健局報道発表資料
「平成18年東京都民の健康・栄養状況(平成18年国民健康・栄養調査 東京都・区実施分集計結果)」平成20年6月 東京都福祉保健局報道発表資料
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/CHOUSA/2008/06/60i6u200.htm>

表1 酸化マグネシウム製剤による「高マグネシウム血症」が疑われる症例

症例	原疾患・合併症	酸化マグネシウム 使用状況	主な副作用症状、病態	経過	文献 No
1 81女	認知症、軽度腎機能障害	不明	高 Mg 血症 (2.9mEq/dl)、心電図上洞徐脈・洞 停止および房室接合部補充収縮	MgO 内服中止約20日で Mg 濃度は正常化し、同時に洞 徐脈・洞停止の程度も改善した。軽快	1 2000
2 71男	高血圧、慢性腎不全 UN48mg/dl、Cr5.84mg/dl 心房細動、便秘症	3g/day 1週間	高 Mg 血症 (血清 Mg7.3mg/dl)、意味不明の発 語、傾眠傾向、口渇、脱水、両側 Babinski 反射 陽性、低 Ca 血症	グルコン酸 Ca20mlを含む、輸液 1500ml/日 約10日で完 治。軽快	2 2004
3 77男	糖尿病性腎症による慢性腎不 全 UN65.1mg/dl、Cr5.51mg /dl、肺炎	3g/day 投与期間不明	高 Mg 血症 (血清 Mg7.3mg/dl)、食欲低下、意 識混濁、皮膚の潮紅、QT 延長 呼吸不全は肺炎によるものに加えて高 Mg 血症 による呼吸抑制の関与の可能性	血液透析で Mg 値 (7.3⇒5.6mg/dl) に低下。しかし翌日 再上昇 (6.0mg/dl) したため再度血液透析を施行して 4.3mg/dl 以後低下。	3 2004
4 68女	高血圧、下肢浮腫、腎機能低 下 (Cr 4.6mg/dl) 便秘症	便秘症に対して 使用、不明	高 Mg 血症、四肢麻痺	腎機能低下で血液透析中の患者。他院で高 Mg 血症を 指摘されカマを中止し経過観察。改善 軽快	4 2006
5 70女	脳梗塞後遺症 (左片麻痺、 拘縮)、便秘症、中等度腎障害 Ccr44ml/min (Stage 3)	3g/day 投与期間不明	高 Mg 血症 (Mg13.8mg/dl)、血圧低下、徐脈、 一時的な呼吸停止、腸管の拡張、多量の 便貯留	グルコン酸 Ca の静注で血圧上昇、心拍数の上昇を認め 回復。輸液、浣腸による排便コントロールで Mg が正常 化。軽快	5 2006
6 55女	ネフローゼ症候群、神経性食思 不振症 高 P 血症 (6.9 mg/dl) 便秘症	便秘に対して常 用、投与量・期間 不明	高 Mg 血症 (Mg18.5mg/dl)、尿量減少、意識障 害、ICU 入室直前に呼吸停止、心停止、 代謝性アルカローシス	輸液負荷、利尿剤持続投与、持続的血液濾過透析施行 にて Mg は徐々に低下、それに伴い循環動態は改善。 第6病日には Mg 2.2 mg/dL とほぼ正常化軽快。	6 2006
7 38女	統合失調症、便秘症 併用被疑薬 炭酸リチウム	1.5 g/day (長期)	高 Mg 血症 (Mg15.3mg/dl)、ショック、呼吸停 止、低体温、高度徐脈 (心停止切迫状態)	カルシウム負荷のみで速やかにショックから離脱。症状 改善。7日で軽快退院	7 2007
8 32男	小児麻痺、便秘症	1g/day 約9ヶ月	高 Mg 血症 (Mg15.7mg/dl)、徐脈、呼吸停止、 ショック、低体温	カルシウム負荷で一時的に血圧上昇。血液透析で Mg 値 は低下したがショック状態2日間遷延。腸管壊死を来たし ており大腸全摘術にて救命。軽快	7 2007
9 86女	甲状腺機能亢進症、認知症、 便秘症	2g/day 投与期間不明	高 Mg 血症 (Mg17.0mg/dl)、大量の下痢、意識 消失、ショック、呼吸停止、敗血症 腹水から bacteria 検出。カテコラミンに反応しな いショック	カルシウム負荷で一時的に血圧上昇。血液透析で Mg 値 は低下したがショック状態遷延。膿性腹水を確認し腸管 壊死が強く疑われたが、手術に至ることなく死亡。	7 2007

症例	原疾患・合併症	酸化マグネシウム 使用状況	主な副作用症状、病態	経過	文献 No
10 69男	統合失調症、高度の便秘症 腎機能 Cr0.6mg/dl	3g/day 投与期間不明	高 Mg 血症 (Mg 15.5mg/dl)、意識レベル低下	緊急血液透析を施行し改善した。軽快	8 2007
11 80女	骨粗鬆症、右大腿骨頸部骨折、 右上腕骨骨折、右上腕骨頸部骨折、 急性腎不全 UN65.1mg/dl Cr5.5mg/dl 併用被疑薬 アルファカルシドール	2g/day 投与期間不明	高 Mg 血症 (Mg8.02mg/dl)、高 Ca 血症、 意識レベルの低下、深部腱反射低下、 皮膚ツルゴール低下	内服中止、輸液負荷を開始したが反応 乏しく血液透析開始。Ca、Mg 値は改善し、 尿量も正常化したため透析離脱。	9 2007
12 98女	慢性腎機能低下 UN52.9mg/dl Cr2.17mg/dl	1.5g/day 長期連用	高 Mg 血症 (Mg6.1mg/dl)、食思不振、 意識レベル低下、顔面潮紅、洞性徐脈	3回の血液透析によりMg2.4mg/dlまで低下し、 意識障害などの異常所見も入院6日目完全に消失。 軽快 (安全情報No.252の症例概要No.2の事例)	10 2007
13 78男	統合失調症、認知症 慢性便秘 腎機能正常、著明な腹部膨満あり (腸管拡張)	長年 MgO 投与 投与量不明 (長期)	高 Mg 血症 (20mg/dl)、意識障害 JCS300、 ショック	大量輸液、Ca 製剤投与、血液透析を施行し 意識レベル改善し Mg12.8mg/dl まで低下したが、 血圧保てず翌日死亡。	11 2007
14 64男	頭部外傷、便秘、腎機能異常なし【 但し入院前】、腹部膨満、腹痛 (急性腹症)、胃潰瘍	1.5g/day 1ヶ月	高 Mg 血症 (Mg 11.0mg/dl)、意識消失、 嘔吐、血圧低下、徐脈、呼吸停止、 心肺停止、循環虚脱、全身炎症、 腎機能障害、ショック状態 ER入室時 UN44mg/dl、Cr2.8mg/dl (急性腎不全)	グルコン酸 Ca 投与。Mg は 11mg/dl から 7.4mg/dl に低下、腸管穿孔が疑われたため 開腹。腸管壊死を認めた。手術3日後に 回復。	12 2007
15 74男	腰椎圧迫骨折、認知症、意識レベル 低下、併用被疑薬:塩酸ドネペジル 開始後食事摂取量低下 記銘力低下、 幻視ありハロペリドール開始	前医で内服 投与量・期間不明	高 Mg 血症 (Mg 6.5mg/dl)、意識障害の 進行、急性腎不全 UN 156mg/dl Cr 7.4mg/dl で来院。	大量輸液、Ca 製剤投与にて血液浸透圧 352、Mg5.4mg/dl と低下したが意識レベルは 不変。透析を施行して血液浸透圧 308、 Mg2.5 mg/dl へ低下、意識レベル改善 軽快	13 2008

略号と和文用語: Mg マグネシウム、MgO 酸化マグネシウム、UN 尿素窒素、Ca カルシウム、P 無機リン、Cr クレアチニン、Ccr クレアチニンクリアランス、QT QT時間、ICU 集中治療室、ER 救急救命室

一般用医薬品のリスク区分の変更手順について（案）

平成 21 年 5 月 8 日 医薬品等安全対策部会

1. 平成 21 年 6 月から薬事法に基づく、一般用医薬品の販売におけるリスク区分が実施されることとなっている。また、医薬品等安全対策部会は、薬事法第 36 条の 3 第 3 項の規定により、一般用医薬品の区分等及びその変更に関する事項の調査審議を行うこととされている。
2. 一般用医薬品のリスク区分等については、従前より厚生科学審議会 医薬品販売制度改正検討部会報告書(平成 17 年 12 月 25 日)に従って実施されてきたところ。
 - (1) 評価項目として「相互作用（飲みあわせ）」、「副作用」、「患者背景（例えば、小児、妊娠中など）」、「効能・効果（漫然と使用し続けた時に症状の悪化につながるおそれ）」、「使用方法（誤使用のおそれ）」、「スイッチ化等に伴う使用環境の変化」の 6 項目について個別の成分のリスクを評価する。
 - (2) 一般用医薬品に配合される主たる成分について、各成分のリスクの評価をもとに、「スイッチ OTC の市販後調査（PMS）期間中又は PMS 終了後引き続き副作用等の発現に注意を要するもの」に相当する成分を第 1 類に、「相互作用」、「副作用」及び「患者背景」のいずれかの項目でリスクの高い成分を第 2 類に、それ以外を第 3 類に機械的に振り分ける。
 - (3) 機械的な振り分けの結果の妥当性について、専門的な知識・経験をもとに個々の成分毎にさらに検討を加え評価する。
3. 医薬品等安全対策部会において、医療用医薬品の使用上の注意の変更に伴うリスク区分の変更、スイッチ OTC 等の市販後調査の終了に伴うリスク区分の変更等の調査・審議を継続して行うこととなるが、これらの変更手続きにおいて、今後、諮問を行った後、医薬品等安全対策部会長の了解を得て、次のように調査審議事項の事前整理等を「安全対策調査会」に行わせることとする。
 - (1) 安全対策調査会の調査審議に当たり、必要に応じ、関係学会等の有識者等の出席を求め、意見を聴取し、事前整理を行い、その結果、リスク区分等の変更を行う必要があるとされた場合、厚生労働省は、変更案についてパブリックコメントを行う。
 - (2) 厚生労働省は、医薬品等安全対策部会を開催し、安全対策調査会における事前整理の結果、パブリックコメントの結果等について調査審議を行い、指定の変更の要否について答申を得る。

(参 考 1)

【薬事法（一般用医薬品の区分）】

第三十六条の三 一般用医薬品(専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。)は、次のように区分する。

- 一 第一類医薬品 その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがある医薬品のうちその使用に関し特に注意が必要なものとして厚生労働大臣が指定するもの及びその製造販売の承認の申請に際して第十四条第八項第一号に該当するとされた医薬品であつて当該申請に係る承認を受けてから厚生労働省令で定める期間を経過しないもの
 - 二 第二類医薬品 その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがある医薬品(第一類医薬品を除く。)であつて厚生労働大臣が指定するもの
 - 三 第三類医薬品 第一類医薬品及び第二類医薬品以外の一般用医薬品
- 2 厚生労働大臣は、前項第一号及び第二号の規定による指定に資するよう医薬品に関する情報の収集に努めるとともに、必要に応じてこれらの指定を変更しなければならない。
- 3 厚生労働大臣は、第一項第一号又は第二号の規定による指定をし、又は変更しようとするときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴かなければならない。

【薬事分科会規定（部会及び調査会の所掌等）】

第3条第13項 薬事法第36条の3第3項の規定による一般用医薬品の区分の指定及びその変更に関する事項の調査審議については、医薬品等安全対策部会の所掌とされている。

※ 「安全対策調査会」は、薬事分科会規程第4条第1項の規定に基づき、医薬品等安全対策部会に「安全対策調査会」が設置されている。また、同条第2項の規定で、調査会は、当該部会の調査審議事項の事前整理又はその事項のうち特別の事項の調査審議にあたることとされている。

(参 考 2)

厚生科学審議会 医薬品販売制度改正検討部会報告書（平成17年12月15日）抜粋

3. 改正の具体的内容

(1) 一般用医薬品のリスク分類について

- 医薬品のリスクの程度の評価と分類に関しては、医学・薬学等の専門的知見を有する学識経験者のみにより構成される専門委員会（「医薬品のリスクの程度の評価と情報提供の内容等に関する専門委員会」）を設けて、検討を行った。
- 相対的リスク評価の手順等はおりのとおりである。
 - ・ まず、かぜ薬、解熱鎮痛薬といった製品群による分類を行い、各製品群に属する製品に配合される主たる成分に着目する。
 - ・ 相対的に情報量が多いことから、同じ成分を含有する医療用医薬品の添付文書に基づき、その成分の評価を行う。
 - ・ 評価項目として「相互作用（飲みあわせ）」、「副作用」、「患者背景（例えば、小児、妊娠中など）」、「効能・効果（漫然と使用し続けた時に症状の悪化につながるおそれ）」、「使用方法（誤使用のおそれ）」、「スイッチ化等に伴う使用環境の変化（注2）」の6項目について個別の成分のリスクを評価する。
 - （注2）医療用医薬品として医師の管理下のもとに投薬されてきた状況から、一般用医薬品として最終的には消費者の判断で使用されることに伴い、これまで予期できなかったような使用状況が発生すること等を指す。
 - ・ 販売時の対応に関する議論を踏まえ、一般用医薬品の成分のリスクを以下の観点から3つに分類する。
 - ア 一般用医薬品としての市販経験が少なく、一般用医薬品としての安全性評価が確立していない成分又は一般用医薬品としてリスクが特に高いと考えられる成分は、安全性上特に注意を要する成分として独立した分類とすることが適当であり、これを第1類とする。
 - イ 残った成分を2つに分類することとし、その分類の基準となるリスク（健康被害の程度）としては、日常生活に支障を来すおそれの有無が分類の根拠として適当であると考え、「まれに日常生活に支障を来す健康被害が生じるおそれ（入院相当以上の健康被害が生じる可能性）がある成分」を第2類とする。
 - ウ 「日常生活に支障を来す程度ではないが、身体の変調・不調が起こるおそれがある成分」を第3類とする。

エ なお、医薬品のうち安全上特に問題がないものについては、平成 11 年及び 16 年に医薬部外品に移行されており、参考として第 4 類とする。

- 上記の考え方に沿って、以下のような手順で分類を作成した。(別紙 2)
 - ・ 一般用医薬品に配合される主たる成分について、各成分のリスクの評価をもとに、「スイッチ O T C の市販後調査 (PMS) 期間中又は PMS 終了後引き続き副作用等の発現に注意を要するもの」に相当する成分を第 1 類に、「相互作用」、「副作用」及び「患者背景」のいずれかの項目でリスクの高い成分を第 2 類に、それ以外を第 3 類に機械的に振り分ける。
 - ・ 機械的な振り分けの結果の妥当性について、専門的な知識・経験をもとに個々の成分毎にさらに検討を加え評価する。
 - ※ なお、第 2 類については、分類内においてもリスクの種類や程度が比較的広いとの指摘があったことから、陳列方法を工夫する等の対応が望ましい成分を選択した。(別紙 2 のうち * を付されたもの)
 - ※ 上記の分類との整合性を考慮しつつ、漢方製剤、生薬、消毒薬、殺虫薬及び一般用検査薬についても、その分類を検討し、追加した。(別紙 3)
- この結果、一般用医薬品について製品群として 85 製品群、成分としてのべ 485 成分(漢方製剤、生薬、消毒薬、殺虫薬及び一般用検査薬を除く)についてリスク評価を行ったこととなる。
- 以上の分類は、現時点で承認されている医薬品の添付文書を基にした分類であることに留意する必要がある。この成分の分類は変更があり得るものであり、その時点その時点における新たな知見、使用に係る情報の集積により不断の見直しが行われることが必要である。
- なお、医薬部外品は誤った使い方をしない限り、特段のリスクはなく、医薬品としての販売規制を行う必要性はない。しかし、平成 11 年及び 16 年に医薬部外品に移行された品目のように、他の医薬部外品(パーマメント・ウエーブ用剤、薬用化粧品類など)と比べ、軽度ではあるが何らかの症状の緩和のために使用される、用法用量を守り過剰摂取に注意が必要である等、医薬品に近い性質を持っている品目もある。このため、医薬品とは引き続き区別しつつ、これを医薬部外品とは分けて整理するといった検討をすべきである。

参考資料1-1

平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分(案)

1. 一般用医薬品(無機薬品及び有機薬品)のリスク区分

【変更分】

No.	薬効群	投与経路	成分	根拠	分類案
1	制酸・緩下剤	内服	酸化マグネシウム	医療用酸化マグネシウムの添付文書改訂(重大な副作用の追加)	第3類→第2類

2. 一般用医薬品(生薬及び動植物成分)のリスク区分

【追加分】

No.	成分	分類
1	桃の葉	第3類

3. 一般用医薬品(漢方処方製剤)のリスク区分

【追加分】

No.	処方名	区分
1	安中散加茯苓	第2類
2	乙字湯去大黃	第2類
3	三黃散	第2類
4	大柴胡湯去大黃	第2類
5	治頭瘡一方去大黃	第2類

【削除分】

No.	告示名	
1	実脾飲(別名実脾湯)	分消湯の別名となる
2	八味逍遙散	逍遙散の別名となる

【その他】

No.	告示名
1	加味逍遙散合四物湯 → 加味逍遙散加川芎地黄(別名加味逍遙散合四物湯)
2	小青竜湯合麻杏甘石湯 → 小青竜湯加杏仁石膏(別名小青竜湯合麻杏甘石湯)
3	小柴胡湯合半夏厚朴湯(別名柴朴湯) → 柴朴湯
4	桂枝加厚朴杏仁湯(別名桂枝加厚朴杏子湯) → 桂枝加厚朴杏仁湯
5	八味地黄丸(別名八味丸) → 八味地黄丸
6	補気建中湯(別名補気健中湯) → 補気健中湯(別名補気建中湯)

医薬品等の使用上の注意の改訂について

資料No. 2-1

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
平成20年11月28日発出			
08-046	ロルノキンカム	114 解熱鎮痛消炎剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の肝機能障害、黄疸に関する記載に「劇症肝炎」を追記した。
08-047	エレンタール エレンタールP ツインライン	325 たん白アミノ酸製剤	[禁忌]の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記した。
08-048	エンシュア・H エンシュア・リキッド ハーモニック-F ハーモニック-M ラコール	325 たん白アミノ酸製剤	[禁忌]の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追記し、 [副作用]の項に新たに「重大な副作用」の項目を設け、「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記した。
08-049	酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン 酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン・ イソプロピルアンチピリン メシル酸ジヒドロエルゴタミン	114 解熱鎮痛消炎剤 216 血管収縮剤	[禁忌]の項に「心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者」を追記した。
08-050	アセタゾラミド アセタゾラミドナトリウム	213 利尿剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」を追記した。
08-051	塩酸ジルチアゼム（経口剤）	217 血管拡張剤	[副作用]の「重大な副作用」の項の皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）に関する記載に「急性汎発性発疹性膿疱症」についての記載を追記した。
08-052	エンテルード	325 たん白アミノ酸製剤	[禁忌]の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追記した。
08-053	塩酸エタンプトール	622 抗結核剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）」、「血小板減少」を追記した。
08-054	オクトコグアルファ（遺伝子組換え）	634 血液製剤類	[重要な基本的注意]の項のインヒビターの発生に関する記載に、補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいこと、予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行う旨を追記し、 [副作用]の項に新たに「重大な副作用」の項目を設け、「アナフィラキシー様症状」を追記した。
08-055	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）	634 血液製剤類	[重要な基本的注意]の項のインヒビターの発生に関する記載に、補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいこと、予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行う旨を追記した。
08-056	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	634 血液製剤類	[重要な基本的注意]の項のインヒビターの発生に関する記載において、本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行う旨を追記した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
平成20年12月19日発出			
08-057	ソラフェニブトシル酸塩	429 抗悪性腫瘍剤	[重要な基本的注意]の項に、急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査等を実施し、急性肺障害、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと、また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明する旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項に「急性肺障害、間質性肺炎」を追記した。
平成20年1月9日発出			
08-058	エタネルセプト（遺伝子組換え）	399 他に分類されない代謝性医薬品	[警告]の項の感染症の結核に関する記載に、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている、旨を追記し、 [重要な基本的注意]の項の結核の既感染者への投与に関する記載に、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明する旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、多形紅斑」、「抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎」、「急性腎不全、ネフローゼ症候群」を追記した。
08-059	テモゾロミド	421 アルキル化剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に「間質性肺炎」を追記した。
08-060	リツキシマブ（遺伝子組換え）	429 その他の腫瘍用薬	[副作用]の「重大な副作用」の項に「感染症」、「進行性多巣性白質脳症（PML）」を追記し、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少に関する記載から感染症に関する記載を削除した。
08-061	アリピプラゾール	117 精神神経用剤	[その他の注意]の項の死亡率の上昇に関する記載に、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある旨を追記した。
08-062	オキシペルチン 塩酸ピバンペロン	117 精神神経用剤	[その他の注意]の項を新たに設け、「外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。」を追記した。
08-063	オランザピン	117 精神神経用剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に「麻痺性イレウス」を追記し、 [その他の注意]の項の死亡率の上昇に関する記載に、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある旨を追記した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
08-064	塩酸カルピプラミン マレイン酸カルピプラミン 塩酸クロカプラミン 塩酸クロルプロマジン 塩酸クロルプロマジン・塩酸プロメタジン・フェノバルビタール ヒベンズ酸クロルプロマジン フェノールフタリン酸クロルプロマジン スピペロン 塩酸スルトプリド スルピリド ゾテピン チミペロン マレイン酸トリフロペラジン ネモナプリド ハロペリドール ピモジド デカン酸フルフェナジン マレイン酸フルフェナジン マレイン酸プロクロルペラジン メシル酸プロクロルペラジン プロベリシアジン ブロムペリドール ペルフェナジン 塩酸ペルフェナジン フェンジゾ酸ペルフェナジン マレイン酸ペルフェナジン 塩酸モサプラミン 塩酸モペロン 塩酸レボメプロマジン マレイン酸レボメプロマジン	117 精神神経用剤	<p>[その他の注意]の項に「外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。」を追記した。</p>
08-065	フマル酸クエチアピン	117 精神神経用剤	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に「麻痺性イレウス」、「横紋筋融解症」を追記し、 [その他の注意]の項の死亡率の上昇に関する記載に、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある旨を追記した。</p>
08-066	デカン酸ハロペリドール	117 精神神経用剤	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」を追記し、 [その他の注意]の項に、「外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。」を追記した。</p>
08-067	ブロナンセリン	117 精神神経用剤	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に「麻痺性イレウス」を追記し、 [その他の注意]の項の死亡率の上昇に関する記載に、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある旨を追記した。</p>
08-068	塩酸ペロスピロン	117 精神神経用剤	<p>[その他の注意]の項の死亡率の上昇に関する記載に、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある旨を追記した。</p>

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
08-069	リスペリドン	117 精神神経用剤	[その他の注意]の項の死亡率の上昇に関する記載に、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある旨を追記した。
08-070	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	239 その他の消化器用薬	[警告]の項の感染症の結核に関する記載に、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている、旨を追記し、 [重要な基本的注意]の項の結核の既感染者への投与に関する記載に、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明する旨を追記した。
08-071	ジェノゲスト	249 その他のホルモン剤	[慎重投与]の項に「子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者」を追記し、 [副作用]の項に新たに「重大な副作用」の項を設け、「不正出血、貧血」を追記した。
08-072	メシル酸ガレノキサシン水和物	624 合成抗菌剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）」、「肝機能障害」を追記した。
08-073	エファビレンツ	625 抗ウイルス剤	[重要な基本的注意]の項の胎児の奇形に関する記載において、本剤を投与中止後12週間を経過していない女性は、適切な避妊方法を用いて妊娠を避けるようにする旨を追記した。
08-074	一般用医薬品 酸化マグネシウム	瀉下薬	[相談すること]の項の「次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること」の服用後、次の症状があらわれた場合の記載に、「循環器：立ちくらみ、脈が遅くなる」、「精神神経系：強いねむけ、意識がうすれる」、「その他：息苦しい、筋力の低下、口のかわき」を追記した。
平成20年2月13日発出			
08-075	トシリズマブ（遺伝子組換え）	639 その他の生物学的製剤	[慎重投与]の項に「間質性肺炎の既往歴のある患者」を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項に「間質性肺炎」を追記した。
08-076	塩酸ヒドロキシジン（注射剤）	117 精神神経用剤	[重要な基本的注意]の項に、筋肉内注射時に注射部位をもむむことによって、皮内又は皮下に薬液が漏出し、壊死、皮膚潰瘍、疼痛等の注射部位反応を起こすことがあるので、注射後、強くもまず軽くおさえる程度にとどめる旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項に「注射部位の壊死、皮膚潰瘍」を追記した。
平成20年3月19日発出			
08-077	ナプロキセン	114 解熱鎮痛消炎剤	[禁忌]の項に「妊娠後期の婦人」を追記した。
08-078	ブコローム	114 解熱鎮痛消炎剤	[副作用]の項に新たに「重大な副作用」の項目を設け、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）」を追記した。
08-079	エンタカポン	116 抗パーキンソン剤	[重要な基本的注意]の項に、本剤とレボドパの併用療法においても、レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者と同様に、病的賭博、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う旨を追記した。
08-080	テルミサルタン	214 血圧降下剤	[副作用]の「重大な副作用」の項に「アナフィラキシー様症状」を追記した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
08-081	ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド	214 血圧降下剤	〔副作用〕の「重大な副作用」の項に、「低ナトリウム血症」を追記し、腎不全に関する記載を急性腎不全に関する記載に改めた。
08-082	エキセメスタン	429 その他の腫瘍用薬	〔副作用〕の項に新たに新たに「重大な副作用」の項目を設け、「肝炎、肝機能障害、黄疸」を追記した。
08-083	ポリコナゾール	617 主としてカビに作用するもの	〔警告〕の項の眼障害に関する記載に、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるため、投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意する、旨を追記し、 〔重要な基本的注意〕の項に「視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。」を追記し、 〔副作用〕の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」を追記した。
08-084	エンテカビル水和物	625 抗ウイルス剤	〔副作用〕の「重大な副作用」の項に「アナフィラキシー様症状」を追記した。

平成 20 年 12 月 19 日

連絡先

医薬食品局安全対策課

倉持 (内線 2755)

鬼山 (内線 2752)

ネクサバール錠による急性肺障害、間質性肺炎について

1. 品目の概要

- 一般名：ソラフェニブトシル酸塩
- 販売名：ネクサバール錠 200mg (製造販売元；バイエル薬品株式会社)
- 適応症：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 販売開始：平成 20 年 4 月
- 使用患者数：約 2, 000 人 (平成 20 年 4 月から 11 月まで)

2. 間質性肺障害について

本剤による急性肺障害、間質性肺炎については、国内治験時に見られなかったこと、海外の添付文書にも記載がなかったことから、これまで添付文書に記載がされていなかったが、平成 20 年 12 月 16 日までに、本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎を含む急性肺障害が 4 例、うち死亡 2 例が報告されたことから、今回、使用上の注意の改訂を行うものである。

3. 安全対策

本日、企業に対して、別紙のとおり使用上の注意の改訂指示を通知するとともに、医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供するように指導した。

【医薬品名】 ソラフェニブトシル酸塩

【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] の項に

「急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。」

を追記し、[副作用] の「重大な副作用」の項に

「急性肺障害、間質性肺炎：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。」

を追記する。

〈参考〉 医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。

薬食安発第0129001号
平成21年1月29日

写

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

ザナミビル水和物の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年12月26日薬食安発第1226003号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、下記のとおり使用上の注意の改訂を行うとともに、医療関係者に対する注意喚起の徹底に努めるよう指示しているところである。

今般、インフルエンザ感染の拡大が見られると同時に、リン酸オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスに関する情報もあり、他の抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

なお、貴社からも服用の有無等の詳細は不明であるが、インフルエンザ罹患後にザナミビル水和物の処方を受けた10歳代の患者の転落死の報告があったところである。

記

[重要な基本的注意]

因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

【参考：インフルエンザ罹患時の異常行動に対する注意】

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/file/dl/File01.pdf>

「インフルエンザの基礎知識」（平成19年12月厚生労働省作成：6頁目）

写

株式会社イセイ
キョーリンリメディオ株式会社
沢井製薬株式会社
全星薬品工業株式会社
大洋薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社
鶴原製薬株式会社
日医工株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社

代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

塩酸アマンタジンの使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年12月26日薬食安発第1226004号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、下記のとおり使用上の注意の改訂を行うとともに、医療関係者に対する注意喚起の徹底に努めるよう指示しているところである。

今般、インフルエンザ感染の拡大が見られると同時に、リン酸オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスに関する情報もあり、他の抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

なお、服用の有無等の詳細は不明であるが、インフルエンザ罹患後にザナミビル水和物の処方を受けた10歳代の患者の転落死の報告があったところである。

記

[重要な基本的注意]

因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

【参考：インフルエンザ罹患時の異常行動に対する注意】

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/file/dl/File01.pdf>

「インフルエンザの基礎知識」（平成19年12月厚生労働省作成：6頁目）



中外製薬株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

リン酸オセルタミビルの使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年3月20日薬食安発第0320001号及び同年4月13日薬食安発第0413001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、使用上の注意について医療関係者に対し注意喚起等を行うよう指示しているところである。

今般、インフルエンザ感染の拡大が見られ、抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

なお、服用の有無等の詳細は不明であるが、インフルエンザ罹患後にザナミビル水和物の処方を受けた10歳代の患者の転落死の報告があったところである。

平成21年5月8日

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等について

1. 国内におけるこれまでの経緯

抗うつ剤による興奮、攻撃性、易刺激性等については、例えばパロキセチン塩酸塩水和物の使用上の注意では、「敵意」、「攻撃性」、「敵対的行為」、「激越」を記載し注意喚起を行っているところである。今回、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等を服用した後、興奮、攻撃性、易刺激性等の副作用を来した副作用報告の中には、自殺関連事象のみならず他人に対して危害を加えた等の症例が含まれていることから、医薬品医療機器総合機構安全部（以下「機構安全部」）は、SSRI等の服用とこれらの他害行為の因果関係および必要な安全対策について、調査を行った。

2. 欧米における状況

米国、欧州、カナダにおいても、現在の添付文書において興奮、攻撃性、易刺激性等の注意喚起が記載されている。なお、カナダにおいては、他害行為についての注意喚起が記載されている（別添1）。

3. 機構安全部における調査

(1) 調査内容および評価結果

医薬品医療機器総合機構において、平成21年3月以降、うつ病の専門家等の意見も聴取しながら、副作用症例の評価及び添付文書の改訂のための調査検討を行った。調査対象医薬品は、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩とした。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3月末日までに報告され、副作用用語辞典（MedDRA）標準検索式（SMQ）の「敵意/攻撃性」に該当する副作用報告等を抽出した。

その結果、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩の副作用報告のうち、それぞれ173件、65件、15件、15件を調査対象とした（別添2）。

別添2の通り抽出した副作用報告のうち、症例経過から傷害等の他害行為があった塩酸パロキセチン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリンの副作用報告として、それぞれ26件、7件、2件について因果関係を精査した。なおミルナシプラン塩酸塩については、症例経過から傷害等の他害行為があった副作用報告が集積されていないことから、傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告（4件）について因果関係を精査した。

因果関係を精査した結果、塩酸パロキセチンの副作用報告のうち2件、マレイン酸フルボキサミンの副作用報告のうち2件において、医薬品と他害行為との因果関係が否定できないものと評価した。これらの副作用報告以外は、医薬品と他害行為との因果関係は不明と評価した。なお、因果関係が否定できないと評価された副作用報告を含め、精査した副作用報告の多くが、躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状、アルコール依存症やパーソナリティ障害といった併存障害を有する状況において、SSRI等を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われた。したがって、SSRI等を処方する際には、患者の背景等を十分に踏まえ、躁うつ病の患者、脳の器質的障害または統合失調症の素因のある患者、衝動性が高い併存障害を有する患者においては、慎重に投与する必要があると評価した。

また、因果関係を精査した結果を踏まえ、他害行為が医薬品の副作用によるものなのか、病気や併存障害の進展によるものなのか等について明らかでない症例が多いことから、副作用、病気又は併存障害の進展のいずれの原因であっても、自殺に関するリスクと同様に、患者およびその家族等に対して治療の経過における変化等には十分注意を払うべきことを注意喚起することが必要であると評価した。

なお、ミルナシプラン塩酸塩については、傷害等の他害行為があった副作用報告は集積されていないものの、傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告が集積されており、副作用報告を精査した結果、他のSSRIと同様の傾向が認められることから、SSRIと同様の注意喚起を行う必要があると評価した。なお、SSRIおよびミルナシプラン塩酸塩以外の抗うつ剤については、引き続き、服作用報告の精査等の調査を行うこととした。

(2) 評価結果を踏まえた安全対策措置案

以上の結果を踏まえ、別添3の通り、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩について、使用上の注意を改訂し、「重要な基本的注意」の項に興奮、攻撃性、易刺激性等に対する注意喚起及び「慎重投与」の項に他害行為の発生と関連する可能性のある患者背景に関する注意喚起を追記することが妥当であると評価した。

4. 今後の対応について

日本うつ病学会において「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」（委員長 樋口輝彦・国立精神神経センター総長）が設置されたことを受け、当該委員会と協力し、添付文書改訂や症例評価に基づき、診療や患者・家族等に対する適切かつ効果的な情報提供の内容・手段等について検討する（参考）。

SSRI以外の抗うつ剤については、現時点までの情報収集が十分でなかったことから、引き続き、情報収集と調査を行うこととする。

各国の添付文書における「攻撃性」に関する記述の比較
 (パロキセチン塩酸塩水和物の事例) (仮訳)

別添1

(外国の添付文書の各項目は日本の添付文書に相当する項目に対応させている。)

	カナダ (2008年9月12日改訂)	米国 (2009年1月30日改訂)	英国 (2009年2月23日改訂)	日本 (2008年5月改訂)
	Paxil	PAXIL CR	Seroxat Tablets	パキシル錠
警告				
重要な基本的注意	<<WARNINGS AND PRECAUTIONS>> 大人及び小児：追加データ SSRIや他の新規抗うつ剤における臨床試験及び市販後報告において、自傷や他害を含む重篤な激越型有害事象がある。激越型事象には、アカンジア、激越、～、敵意、攻撃性、～がある。これらの事象は治療開始から数週間以内に発生する場合がある。	<<WARNINGS>> 抗うつ剤を投与された患者は、特に治療開始の最初の数ヶ月あるいは投与量を変更した場合は、症状の悪化、自殺、行動の異常な変化などについて医師の適切な観察が必要。例えば、不安、激越、～、敵意、攻撃性、～が主なうつ症状の大人と小児において報告されているが、症状の発現とうつの悪化や自殺衝動との相関関係は確立されていない。	<<4.4 Special warnings and precautions for use>> ○18歳以下の小児及び青年 18歳以下の小児及び青年にはパロキセチンで治療すべきでない。自殺～、敵意（主に攻撃性、反抗的行動や怒り）～。 ○セロトニン症候群／神経弛緩薬性悪性症候群（NMS） ～セロトニン症候群やNMSは生命を脅かすおそれがあることから、以下の症状が発現した場合には、対症療法があることを条件にパロキセチンによる治療を中止すべき：～精神錯乱や昏睡を増悪させる極端な激越	
副作用	○治療の停止による有害事象：～1%以上で～激越～を含む。 ○市販後調査：治療停止の場合に加え、～激越～が報告されている。	○症状の悪化及び自殺のリスク：患者、その家族や介護者は不安、激越、パニック発作、不眠症、興奮性、敵意、攻撃性、衝動性、アカンジア（精神運動性不安）が現れる可能性があることに留意すべき。	○精神障害：よくみられる：～激越～ ○神経系障害：～非常に希：セロトニン症候群（症状は～激越～を含む） ○治療停止に伴い見られる症状：あまりない：激越～	○その他の副作用： 精神神経系：1%未満～激越～ 注2) 内的な落ち着きのなさ、静坐／起立困難等の精神運動系激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。
過量投与	本剤のみの過量投与に係る有害事象で最もよく報告されているものは、眠気、悪心、ふるえ、めまい、嘔吐、下痢、激越、攻撃性～	有害事象として、眠気、昏睡～があり、他によくみられる症状として、散瞳、けいれん、～、攻撃性反応、～等がある。		
小児への投与	7歳から18歳でプラセボを対象とする臨床試験で、～少なくとも2%以上でプラセボに比べて少なくとも2倍以上の頻度の有害事象は、～情動不安定、敵意～、激越である。	プラセボを対象薬とした小児臨床試験で、少なくとも2%かつプラセボよりも少なくとも2倍の頻度で、情動不安定、敵意、激越、～～が報告されている。	小児への臨床試験で生じた有害事象：10-12週間の短期間の小児及び青年を対象とした臨床試験で、少なくとも2%かつプラセボよりも少なくとも2倍の頻度で、自殺関連行動（～）、自傷行動及び増大する敵意がある。増大する敵意は強迫性障害及び12歳未満の小児に特に生じる。その他の事象として～激越～がある。	本剤投与中：食欲減退、～～敵意、激越、情動不安定～～。また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。

(参考) 原文

	カナダ (2008年9月改訂)	米国 (2009年1月30日改訂)	英国 (2009年2月23日改訂)	日本 (2008年5月改訂)
	Paxil	PAXIL CR	Seroxat Tablets	パキシル錠
警告				
重要な基本的注意	<p><<WARNINGS AND PRECAUTIONS>> Adult and Pediatrics: Additional data There are clinical trial and post-marketing reports with SSRIs and other newer antidepressants, in both pediatrics and adults, of severe agitation-type adverse events coupled with self-harm or harm to others. The agitation-type events include: akathisia, agitation, --- hostility, aggression, ---. In some cases, the events occurred within several weeks of starting treatment.</p>	<p><<WARNINGS>> All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases. The following symptoms, anxiety, agitation, --, hostility, aggressiveness, --</p>	<p><<4.4 Special warnings and precautions for use>> ○Use in children and adolescents under 18 years of age Paroxetine should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide --, and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger), ---. ○Serotonin Syndrome/Neuroleptic Malignant Syndrome --- As these syndromes may result in potentially life-threatening conditions, treatment with paroxetine should be discontinued if such events (----, extreme agitation progressing to delirium and coma) occur and supportive symptomatic treatment should be initiated.</p>	
副作用	<p>○Adverse Events Leading to Discontinuation of Treatment: --- The most common events leading to discontinuation (reported by 1% or more of subjects) included: ----, agitation, ----. ○Post-Marketing: -- There have been spontaneous reports of adverse events upon the discontinuation ---, including but not limited to the following: --- agitation ----.</p>	<p>○Clinical worsening and Suicide Risk: Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), ---</p>	<p>○Psychiatric disorders Common: ---, agitation ○Nervous system disorders Very rare: serotonin syndrome (symptoms may include agitation, ---) ○Withdrawal symptoms seen on discontinuation of paroxetine treatment Uncommon: agitation, ----</p>	<p>○その他の副作用： 精神神経系：1%未満～激越～注2) 内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動系激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。</p>
過量投与	<p>The most commonly reported adverse events subsequent to paroxetine-only overdose include: somnolence, nausea, tremor, dizziness, vomiting, diarrhea, agitation, aggression, anxiety, --</p>	<p>Commonly reported adverse events associated with paroxetine overdose include somnolence, coma, --- include mydriasis, convulsions, --, aggressive reactions, ---</p>		

	カナダ (2008年9月12日改訂)	米国 (2009年1月30日改訂)	英国 (2009年2月23日改訂)	日本 (2008年5月改訂)
	Paxil	PAXIL CR	Seroxat Tablets	パキシル錠
小児への 投与	In placebo-controlled clinical trials conducted with pediatric patients aged 7 to 18 years with depression, --- at least 2% of pediatric patients -- at a rate at least twice that for pediatric patients receiving placebo: emotional lability --- hostility --- and agitation.	In placebo-controlled clinical trials conducted with pediatric patients, the following adverse events were reported in at least 2% of pediatric patients -- and occurred at a rate at least twice --- : emotional lability --, hostility, --- and agitation.	○Adverse events from paediatric clinical trials In short-term (up to 10-12 weeks) clinical trials in children and adolescents, -- at a frequency of at least 2% --- at a rate of at least twice that of placebo were: increased suicidal related behaviours (--), self harm behaviours and increased hostility. -- Increased hostility occurred particularly in children with obsessive compulsive disorder, and especially in younger children less than 12 years of age. --- Additional events -- agitation, ---	本剤投与中：食欲減退、～～敵意、激越、情動不安定～～。また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。

1. 塩酸パロキセチン水和物

1-1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

別添2

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
1-1	20代	女	幻聴 錯乱状態 幻視	回復 回復 回復	ナイフを振りかざす、スタッフにたいする暴言、暴行	-	不明	うつ病 (大うつ病以外)	過食症
1-2	60代	女	錯乱状態	回復	反抗的態度、興奮、噛み付く	マレイン酸フルボキサミン、スルピリド、フルニトラゼパム、カリジノゲナーゼ、エチゾラム、テオフィリン、塩酸ラニチジン、アロプリノール、喘息吸入薬	精神科単科	うつ病 (大うつ病以外)	
1-3	30代	男	被害妄想 錯乱状態	不明 軽快	交通違反にて検挙された際、急に怒り出し拳銃を奪い取ろうとする。父親とけんかし、窓側ラスを割る	ロルメタゼパム、ロフラゼパムエチル、フルトプラゼパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-4	30代	女	激越	回復	電話で主治医を罵り自殺すると言う。母親に対して皆殺しにしてやると言い、刃物で自分や母親を切る。灯油を撒いて火を点ける。襖を破って物を投げる。	マレイン酸レボメプロマジン、バルプロ酸ナトリウム、フルニトラゼパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	パーソナリティ障害
1-5	20代	男	躁病	回復	けんか、他人の首を刀で刺し、警察に逮捕された。	リスペリドン	クリニック (精神科)	うつ状態	
1-6	30代	男	躁病	不明	登校中の女子学生になぐりかかる。	スルピリド、トフィンパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	

1-7	60代	男	うつ病	軽快	家族にたいし暴力行為	ゾピクロン、エチゾラム、塩酸マプロチリン、炭酸リチウム、クエン酸モサプリド、塩酸クロミプラミン、塩酸ミアンセリン	精神科単科	双極性障害	アルコール依存症
1-8	60代	男	激越	回復	他患者に対する暴力行為、怒号	アルプラゾラム;ニトラゼパム;センナ・センナ実;炭酸リチウム;アモキサピン;塩酸クロミプラミン;マレイン酸レボメプロマジン	クリニック(精神科)	大うつ病	
1-9	不明	男	衝動行為	不明	自傷と暴力	ハロペリドール	総合病院	トゥレット症候群	
1-10	30代	男	軽躁 強迫性障害	軽快 軽快	交通ルールへのこだわりあり、守らない他のドライバーへ暴力を振るう。	スルピリド;カルバマゼピン;塩酸アミトリプチリン	精神科単科	うつ状態,強迫性障害	*1
1-11	不明	男	攻撃性	不明	衝動性が増し、傷害事件を2回起こし、2回刑務所に入った	—	不明	以前の病院ではうつ病という事になっているが詳細は不明)	
1-12	30代	男	易刺激性	回復	非常にイライラして町で人とぶつかったらケンカしてしまいそうだった、神社の賽銭箱を持って逃走し窃盗容疑にて逮捕される	クロナゼパム;ニトラゼパム;フルスルチアミン;スルピリド;グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤	総合病院	うつ状態	
1-13	40代	男	攻撃性	回復	患者が妻に金属類をもって頭部を殴打。全治1ヶ月の重症を負わせ、傷害罪で逮捕。	塩酸マプロチリン;ジアゼパム;ドンペリドン;アルプラゾラム	クリニック(精神科)	うつ病(大うつ病以外)	
1-14	40代	男	自殺既遂	死亡	妻へコップを投げつける	—	クリニック(精神科)	大うつ病	躁病

1-15	50代	男	被害妄想 薬剤離脱症候群	回復 回復	スタッフに対し妄想を抱き、暴力行為	—	精神科単科	強迫性障害	
1-16	30代	男	怒り	未回復	自傷他害により警察に入る	—	クリニック(精神科)	うつ病(大うつ病以外)	
1-17	30代	男	怒り	未回復	自傷他害により警察に入る	—	クリニック(精神科)	うつ病(大うつ病以外)	
1-18	60代	女	躁病	未回復	近所の人とケンカ	エチゾラム;塩酸ペロスピロン水和物;インスリン	総合病院	うつ病(大うつ病以外)	
1-19	10代	男	攻撃性 自殺念慮	軽快 軽快	家庭内暴力、自殺念慮等出現	リスペリドン;クエン酸モサプリド;スルピリド	総合病院	不安障害	
1-20	70代	男	アクティベーション症候群	不明	妻を刺殺	—	不明	うつ病(大うつ病以外)	ファール病、前頭側頭葉型認知症
1-21	不明	不明	易刺激性 自殺念慮 社会逃避行動 感情的苦悩 幻覚	不明 不明 不明 不明	隣人に暴行して警察沙汰	エチゾラム;塩酸リルマザホン;ロラゼパム	不明	パニック障害	
1-22	60代	男	攻撃性	不明	凶暴性が出て警察沙汰	—	不明		
1-23	不明	男	不安 不安 幻覚 幻聴 万引き	不明 不明 不明 不明	本を支払わずに店から持ち出し、警察沙汰になった	—	不明	うつ病(大うつ病以外)	
1-24	不明	男	攻撃性 攻撃性 気分変化	不明 不明 不明	子供を殴る	—	不明	うつ状態	

1-25	20代	男	窃盗	不明	路上にてキャッシュカード強盗、郵便局で強盗未遂	フルニトラゼパム; フマル酸クエチアピン; リスペリドン; プロチゾラム; 塩酸セルトラリン; エチゾラム	精神科単科	不明	パーソナリティ障害
1-26	50代	男	精神運動亢進	軽快	車の運転が乱暴になり、1日に2度の接触事故。その後入院するが、入院直後は多弁、易怒性、興奮し暴力を振るうため保護室隔離。	炭酸リチウム	精神科単科	うつ病（大うつ病以外）	

1-2. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
1-27	80代	女	易刺激性	回復	家族に対し怒りっぽくなる	ジアゼパム	総合病院	パニック障害	
1-28	70代	女	躁病	軽快	家族に対して易怒性	塩酸ミアンセリン、ニトラゼパム、トリアゾラム、プロチゾラム、フルニトラゼパム	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-29	60代	男	躁病	回復	他患とのトラブル絶えず隔離	フルニトラゼパム	総合病院	大うつ病	
1-30	30代	男	躁病	回復	他患、スタッフとのトラブル多く当直医対応	クアゼパム、アルプラゾラム、フルニトラゼパム	総合病院	大うつ病	
1-31	40代	女	躁病	軽快	攻撃的	マレイン酸フルボキサミン、オランザピン、トリアゾラム、フルニトラゼパム、塩酸クロルプロマジン、ハロペリドール、塩酸ビペリデン、フマル酸エメダスチン、エチゾラム	総合病院	うつ状態、不安障害、強迫性障害	
1-32	20代	男	躁病 不眠症 幻覚 妄想	回復 回復 回復 回復	易怒的	フマル酸クエチアピン、塩酸ビペリデン、クエン酸モサプリド、センノシド	総合病院	うつ状態	

1-33	30代	女	怒り	軽快	夫に物をなげつける。	アトルバスタチンカルシウム;塩酸トリヘキシフェニジル;リスペリドン;マレイン酸レボメプロマジン;ブロマゼパム;ゾテピン;フルニトラゼパム;オランザピン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外), うつ状態	
1-34	60代	女	躁病	回復	家族に対して暴言	塩酸ミアンセリン;スルピリド;フルニトラゼパム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-35	20代	男	アカシジア 自殺企図	軽快 軽快	ドアや壁をける。	ゾピクロン;ロラゼパム;酒石酸ゾルピデム;プロチゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-36	70代	女	躁病	回復	易怒性	—	総合病院	双極性障害	
1-37	70代	女	躁病	回復	娘に対して毎日電話。夫に対して攻撃的。	エスタゾラム;酒石酸ゾルピデム;チアマゾール;スルピリド;バルサルタン;塩酸ベニジピン	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-38	30代	男	不安 攻撃性 衝動行為	軽快 軽快 軽快	車の運転中に攻撃的な感情が出てくる。攻撃的な感情で子供に対しての怒り方がひどい	アロプリノール;クロキサゾラム;ウルソデスオキシコール酸;マレイン酸フルボキサミン;スルピリド	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-39	30代	男	衝動行為 攻撃性 落ち着きのなさ	軽快 軽快 軽快	すぐにカッとしやすく、けんかしやすくなる	マレイン酸フルボキサミン;スルピリド;クロキサゾラム;塩酸クロミプラミン	クリニック (精神科)	うつ状態	
1-40	60代	男	躁病	回復	易怒性、易怒的で興奮激しく他害のおそれ強く措置入院	アルプラゾラム;ロフラゼパム酸エチル	総合病院	パニック障害	

1-41	30代	女	精神運動亢進 妄想	不明 不明	診察室の机をけつたり怒鳴ったり	リスペリドン;アルプラゾラム;塩酸ビペリデン;フルニトラゼパム	総合病院	うつ病(大うつ病以外) or うつ状態	
1-42	30代	女	衝動行為	軽快	自分の大腿をカッターで刺した	トリアゾラム;ブロマゼパム;フルニトラゼパム;アルプラゾラム	総合病院	うつ病(大うつ病以外) or うつ状態	
1-43	40代	男	躁病	回復	一過性にイライラしたり、不眠、易刺激性、不機嫌になって周囲に当り散らす、攻撃的	炭酸リチウム;バルプロ酸ナトリウム;オランザピン;塩酸クロミプラミン	不明	うつ病(大うつ病以外)、双極性障害	
1-44	30代	男	躁病	軽快	運転中意識消失し、追突事故(医師はてんかん発作と判断)	エチゾラム;アモキサピン	クリニック(精神科)	躁うつ病	
1-45	40代	男	躁病	回復	家族に対する暴言。フィットネスの受付嬢に攻撃性	エチゾラム;炭酸リチウム;塩酸ビペリデン;クロルプロマジン・プロメタジン配合剤(2);スルピリド;クロルプロマジン・プロメタジン配合剤(1);リスペリドン	総合病院	アルコール性うつ病	
1-46	20代	男	敵意	軽快	家族に「殺してやる」と包丁をふりかざし窓ガラスを割る	—	総合病院	強迫性障害	
1-47	60代	男	自殺企図	不明	妻への依存と攻撃性(本剤投与前)	フルニトラゼパム;ベシル酸アムロジピン;ニトラゼパム;センナエキス;ニザチジン;グリクラジド;塩酸メトホルミン;ゾピクロン;ブロマゼパム;カンデサルタンシレキセチル;塩酸キナプリル;パスターゼSA	クリニック(精神科)	心気神経症	

1-48	40代	女	激越 不安	軽快 軽快	突然、易怒性	当帰芍薬散;塩酸アミトリプチリン;ソファルコン;メシル酸ジヒドロエルゴタミン;ファモチジン;センノシド	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-49	不明	女	攻撃性 自殺企図	不明 不明	暴れたりする	エチゾラム;プロマゼパム	不明	うつ病 (大うつ病以外)	
1-50	20代	男	人格変化 自殺企図	回復 軽快	周囲の者への攻撃性も出現	アルプラゾラム;スルピリド;塩酸トラゾドン;酒石酸ゾルピデム	総合病院	うつ状態	*1
1-51	50代	男	躁病	不明	家族に対して高圧的及び威圧的	フルニトラゼパム;スルピリド;アルプラゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-52	20代	男	衝動行為	回復	家で暴れている。頭をひもでしぼられる。	スルピリド;ドンペリドン;アルプラゾラム;アモキサピン;プロチゾラム;酒石酸ゾルピデム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-53	20代	女	アクティベーション症候群 自傷行動 自殺企図	回復 回復 回復	うつ病の発症にて、本剤投与前から衝動的自傷行為、自殺企図、暴言等を認めた。	ゾピクロン;クアゼパム;塩酸ミルナシプラン;ドンペリドン;桂枝加竜骨牡蛎湯;半夏厚朴湯	総合病院	うつ状態	*1
1-54	30代	男	躁病	軽快	家人に干渉的、易刺激的、攻撃的	ヒベンズ酸クロルプロマジン;エチゾラム;スルピリド;炭酸リチウム;クロキサゾラム;プロチゾラム;マレイン酸レボメプロマジン;リスペリドン	総合病院	うつ状態	

			アクティベーション症候群	軽快					
1-55	30代	男	アクティベーション症候群	後遺症	突発的に易怒的、攻撃的な発現が出現	—	総合病院	強迫性障害	
1-56	50代	女	異常行動	回復	靴下を脱いで手に持ち、それで夫の頭をたたいて笑い出し、次いで泣き出した。	オルメサルタン メドキシミル;ベシル酸アムロジピン;エチゾラム;プロチゾラム;オメプラゾール;テプレノン	精神科単科	うつ状態	
1-57	20代	女	躁病	回復	同日受診後に大量飲酒し、多弁、攻撃的言動、過活動が出現。	マレイン酸フルボキサミン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-58	20代	男	激越	回復	隣人と大げんか。妻と大げんか。	ゾピクロン;酒石酸ゾルピデム;トリアゾラム;マレイン酸フルボキサミン;スルピリド;塩酸アミトリプチリン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-59	30代	女	殺人念慮	回復		—	クリニック (精神科)	PTSD	
1-60	40代	男	躁病 躁病	未回復 回復	職場の人にけんかをうる	エチゾラム;ジアゼパム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-61	30代	男	攻撃性 自殺企図 自殺企図 薬剤離脱症候群	不明 不明 不明 不明	威嚇的言動	フマル酸クエチアピ ン;塩酸トラゾドン	クリニック (内科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-62	不明	男	攻撃性 激越	不明 不明	喧嘩っばくなった	—	不明		

1-63	40代	男	躁病	未回復	病院の座席を巡りもめる	塩酸トラゾドン;プロチゾラム;フェノバルビタール;クロチアゼパム;トリアゾラム;フルニトラゼパム;ロルメタゼパム;ロフラゼプ酸エチル	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-64	40代	男	衝動行為 攻撃性	不明 不明		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-65	20代	女	激越	回復	暴れた (具体的には不明)	—	クリニック (精神科)	パニック障害	
1-66	40代	男	殺人念慮	不明	人を殺したくなる	—	不明	躁うつ病	
1-67	70代	男	攻撃性 易刺激性 妄想性障害、色情型	回復 回復	他患者 (女性) の身体を触る、面会の妻への立腹、苦情	モルシン配合剤 (1);L-アスパラギン酸カリウム;ジアゼパム;ニトラゼパム;プロチゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-68	70代	女	激越 攻撃性	回復 回復	攻撃的な言葉や態度	解熱鎮痛消炎剤	総合病院	THA手術後の痛みに対し心理的な要因を加味して)	
1-69	不明	男	攻撃性	不明		—	不明	うつ病 (大うつ病以外)	
1-70	40代	男	激越 攻撃性 衝動行為	回復 回復	100m先を曲がる車に対しクラクションを鳴らす	塩酸ミルナシプラン; ベシル酸アムロジピン; 塩酸クロルプロマジン	総合病院 (精神)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-71	40代	男	怒り 激越 攻撃性 気分変化	回復 回復 回復	車を傷つける	—	不明		

			攻撃性	回復					
1-3. 他害行為のない副作用報告									
症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
1-72	30代	女	怒り 不穏 躁病	軽快 軽快 軽快		フルニトラゼパム、塩酸トラゾドン、エチゾラム	総合病院	躁うつ病	
1-73	30代	女	易刺激性 不安	回復 回復		クエン酸モサプリド、ロラゼパム	総合病院	パニック障害	
1-74	50代	女	躁病	軽快		塩酸ミアンセリン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-75	60代	女	躁病	不明		エチゾラム、クエン酸モサプリド、センノシド、プロチゾラム、塩酸リルマザホン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-76	50代	女	アカシジア	回復		エストロゲン (結合型)、酸化マグネシウム、センノシド、アルプラゾラム、プラバスタチンナトリウム、フルニトラゼパム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-77	50代	女	異常行動	回復		—	総合病院	パニック障害	
1-78	30代	男	躁病	軽快		フルニトラゼパム;酸化マグネシウム;下剤, 浣腸剤;健胃消化剤;トリアゾラム	不明	躁うつ病 (双極性気分障害)	
1-79	30代	女	躁病	回復		フルニトラゼパム;塩酸イトプリド;d-マレイン酸クロルフェニラミン	不明	うつ病 (大うつ病以外)	
1-80	20代	女	不眠症	回復		新セデス錠;下剤, 浣腸剤;セフジニル;ロルメタゼパム;エスタゾラム;解熱鎮痛消炎剤;フルニトラゼパム;センノシド;硫酸ゲンタマイシン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
			悪夢	回復					

1-81	10代未満	男	易刺激性	軽快		フェンジゾ酸ペルフェ ナジン;バルプロ酸ナ トリウム;オランザピ ン;塩酸クロミプラミ ン;オキサゾラム	その他	—	
1-82	不明	女	易刺激性 妄想	軽快 軽快		プロチゾラム	総合病院	大うつ病	*1
1-83	50代	男	不眠症	軽快		リスペリドン;フマル 酸クエチアピン;プロ マゼパム;三黄瀉心湯; バルプロ酸ナトリウ ム;スルピリド	総合病院	躁うつ病	
1-84	30代	男	不安障害 鎮静	未回復 軽快		マレイン酸フルボキ サミン;メシル酸ネル フィナビル;塩酸マプ ロチリン;ラミブジン; サニルブジン	総合病院	不安障害	
1-85	20代	女	アカシジア	回復		—	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-86	30代	女	中期不眠症 注意力障害 健忘	未回復 未回復 未回復		エチゾラム	精神科単 科	うつ病 (大う つ病以外)	
1-87	60代	女	易刺激性	軽快		プロチゾラム;アモキ サピン;塩酸アマンタ ジン;塩酸ビペリデン	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-88	30代	女	中期不眠症 注意力障害	回復 回復		マレイン酸フルボキ サミン;トリアゾラム; 塩酸マプロチリン;ク ロルプロマジン・プロ メタジン配合剤 (2);フルニトラゼ パム;エチゾラム;フマ ル酸クエチアピン;ブ ロチゾラム;塩酸イミ プラミン	精神科単 科	うつ病 (大う つ病以外)	

			記憶障害	回復					
1-89	50代	女	激越	軽快		エスタゾラム;マレイン酸フルボキサミン; トリアゾラム;ジアゼパム;ロフラゼブ酸エチル;スルピリド	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
			うつ病	軽快					
1-90	50代	男	躁病	軽快		プロチゾラム;ベシル酸アムロジピン;アルプラゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-91	50代	女	衝動行為	回復		ブロマゼパム;フルニトラゼパム	クリニック (精神科)	パニック障害	
1-92	50代	男	躁病	回復		塩酸スルトプリド	不明	うつ病 (大うつ病以外)	躁病
1-93	10代	女	衝動行為 自殺企図 落ち着きのなさ	回復 回復 回復		—	総合病院	大うつ病	
1-94	40代	男	感情不安定	回復		塩酸ミルナシプラン; 塩酸トラゾドン	総合病院	躁うつ病	
1-95	10代	男	不安	回復		テブレノン;塩酸リルマザホン;メコバラミン;センノシド	総合病院	疼痛障害	
			幻聴	回復					
1-96	40代	男	躁病	回復		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
			自殺既遂 解離	死亡 死亡					
1-97	30代	女	躁病	軽快		—	総合病院	うつ状態	
1-98	30代	女	アカシジア	軽快		エチゾラム;アモキサピン;ロラゼパム;炭酸リチウム;レボチロキシナトリウム;ロフラゼブ酸エチル;マレイン酸フルボキサミン;スルピリド;ニトラゼパム	総合病院	うつ状態	統合失調症
			薬剤離脱症候群	後遺症					

1-99	50代	女	躁病	回復		プロトポルフィリンナトリウム;ジアゼパム;スルピリド;プロチゾラム;フルニトラゼパム	総合病院	アルコール依存症	双極性障害
1-100	20代	女	不眠症	不明		ロキソプロフェンナトリウム;プロチゾラム;フルニトラゼパム;ヒベンズ酸クロルプロマジン	精神科単科	うつ病(大うつ病以外),不安障害,適応障害	
1-101	20代	女	溺死	死亡		塩酸クロミプラミン;プロチゾラム;エチゾラム;アルプラゾラム	クリニック(精神科)	うつ状態,不安障害,パニック障害	*1
1-102	30代	男	衝動行為	回復		ニトラゼパム;クアゼパム;エチゾラム	総合病院	うつ病(大うつ病以外)	
1-103	70代	女	不安 妄想 落ち着きのなさ	軽快 軽快 軽快		—	総合病院	うつ病(大うつ病以外)	
1-104	70代	男	激越 譫妄 情動障害 錯乱状態	回復 回復 回復 回復		オキサゾラム;アルプラゾラム;スルピリド;塩酸ミアンセリン;塩酸ドネペジル	総合病院	うつ病(大うつ病以外)	脳血管性認知症
1-105	70代	女	異常行動 健忘	回復 回復		アルプラゾラム;塩酸オキシコドン;エチゾラム;硫酸モルヒネ	総合病院	うつ状態	
1-106	60代	女	躁病	不明		カンデサルタンシレキセチル;ニフェジピン;塩酸アマンタジン;アルプラゾラム;アスピリン;ドンペリドン;トリアゾラム;レボドパ・カルビドパ(1)	不明	うつ状態	

			幻覚 幻視	不明 不明					
1-107	20代	男	躁病	回復		アルプラゾラム;塩酸 イミプラミン;エチゾ ラム;ロラゼパム;ロフ ラゼプ酸エチル;バル プロ酸ナトリウム;ジ アゼパム	クリニック (心療 内科)	パニック障害	不安障害
1-108	20代	女	易刺激性	回復		フルニトラゼパム;ジ アゼパム;ロフラゼプ 酸エチル;酒石酸ゾル ピデム	クリニック (精神 科)	うつ状態	
1-109	10代未満	不明	易刺激性	回復		クロチアゼパム;エチ ゾラム	その他	—	
1-110	40代	男	パニック発作	回復		レバミピド;酒石酸ゾ ルピデム;ロキソプロ フェンナトリウム	不明	うつ状態	パニック 障害
1-111	50代	男	不安 不眠症 気分変動	不明 不明 不明		スルピリド;プロチゾ ラム;ニメタゼパム;ニ トラゼパム	クリニック (精神 科)	大うつ病	
1-112	20代	男	易刺激性	回復		ジアゼパム;ロキソプ ロフェンナトリウム; リスペリドン;酒石酸 ゾルピデム;レバミピ ド;スルピリド;エチゾ ラム;生理食塩液	クリニック (脳外 科)	うつ病 (大う つ病以外)	
1-113	30代	女	不安 不眠症	回復 回復		クロチアゼパム;クロ キサゾラム;半夏厚朴 湯	総合病院	パニック障害	
1-114	不明	男	易刺激性 不安	不明 不明		ロラゼパム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	

1-115	20代	男	衝動行為	回復		ロフラゼプ酸エチル; エチゾラム;ゾピクロ ン;ジアゼパム;塩酸ト ラゾドン;スルピリド; 塩酸ミルナシプラン; 補中益気湯;ロラゼパ ム;塩酸ペロスピロン 水和物;塩酸リルマザ ホン	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-116	70代	男	妄想性障害、被害型 譫妄 幻覚	軽快 軽快 軽快		—	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-117	30代	女	易刺激性	回復		塩酸アミトリプチリ ン;バクロフェン;テル ミサルタン;ニトラゼ パム;ヒトインスリン (遺伝子組換え);塩 酸ペロスピロン水和 物;エチゾラム;オメプ ラゾールナトリウム; プロマゼパム;カルシ トリオール;ドンペリ ドン;沈降炭酸カルシ ウム;硫酸鉄(2);ゾ ピクロン;カルバマゼ ピン;ベシル酸アムロ ジピン;アルプラゾラ ム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-118	20代	女	躁病	軽快		酒石酸ゾルピデム;ブ ロチゾラム;スルピリ ド	クリニッ ク (不 明)	うつ病 (大う つ病以外)	
1-119	20代	女	易刺激性 不安 自殺念慮	未回復 未回復 未回復		UNKNOWNDRUG;酒 石酸ゾルピデム;アモ キサピン	クリニッ ク (心療 内科)	うつ状態	

			自殺念慮 自殺企図	未回復 未回復					
1-120	50代	男	躁病	軽快		スルピリド	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-121	40代	男	躁病	軽快		クロルプロマジン・プロメタジン配合剤（1）；炭酸リチウム；トリアゾラム；クエン酸モサプリド；ベザフィブラート；クロルプロマジン・プロメタジン配合剤（2）；マレイン酸フルボキサミン；エスタゾラム；ファモチジン；ロラゼパム；エチゾラム；塩酸ラニチジン	不明	うつ病（大うつ病以外）	
			不眠症 気分変動	軽快 軽快					
1-122	60代	女	躁病	軽快		桂枝加竜骨牡蛎湯；リスペリドン；塩酸クロミプラミン	総合病院	うつ状態	
			昏迷	軽快					
1-123	30代	女	不眠症	回復		ゾピクロン；加味帰脾湯；アセトアミノフェン；エチゾラム；スルピリド	総合病院	抑うつ神経症	
			落ち着きのなさ	回復					
1-124	50代	男	アカシジア	回復		エチゾラム	総合病院	うつ状態	
1-125	10代未満	女	易刺激性	軽快		アルプラゾラム	その他	—	
1-126	20代	男	躁病	回復		ドンペリドン；ロフラゼパ酸エチル；フルニトラゼパム；プロチゾラム	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-127	40代	不明	易刺激性	不明		アモキサピン	クリニック（メンタルクリニック）	うつ病（大うつ病以外）	性同一性障害

			自殺既遂	死亡					
1-128	60代	女	躁病	回復		ニトラゼパム;エスタゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-129	20代	男	躁病	回復		エチゾラム;プロチゾラム;ニトラゼパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-130	30代	男	精神病性障害 薬剤離脱症候群	軽快 軽快		—	総合病院	うつ状態	
1-131	50代	男	躁病	軽快		塩酸ミルナシブラン; フマル酸クエチアピ ン;塩酸トラゾドン; プロチゾラム;フルニ トラゼパム	クリニック (神経科)	大うつ病	*1
1-132	20代	女	精神運動亢進	回復		酒石酸ゾルピデム;ス ルピリド;塩酸トラゾ ドン;クエン酸タンド スピロン;クエン酸モ サプリド;アルプラゾ ラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-133	30代	女	アクティベーション症 候群	回復		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-134	不明	女	不眠症	回復		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-135	20代	女	不眠症	不明		クロキサゾラム;フル ニトラゼパム	クリニック (一般 内科、神 経内科)	うつ状態	パーソナ リティ障 害
1-136	10代未満	女	高揚状態 悪夢 易刺激性	回復 不明 軽快		プロマゼパム;オキシ トシン;クエン酸第一 鉄ナトリウム;ヘパリ ンナトリウム;塩酸リ トドリン;プロチゾラ ム;ワルファリンカリ ウム;ダナパロイドナ トリウム	その他	—	

1-137	10代未満	男	激越 不安 易刺激性	軽快 軽快 軽快		ヘパリンナトリウム; プロチゾラム;ダナパ ロイドナトリウム;オ キシトシン;ワルファ リンカリウム;塩酸リ トドリン;プロマゼパ ム;クエン酸第一鉄ナ トリウム	その他	—	
1-138	60代	男	アクティベーション症 候群 アクティベーション症 候群	回復 回復		マレイン酸レボメプロ マジン;硫酸モルヒネ; アセトアミノフェン	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-139	20代	男	脱抑制 脱抑制	未回復 回復		バルサルタン;スルピ リド;フルニトラゼパ ム;ゾピクロン;酒石酸 ゾルピデム;塩酸リル マザホン;トリアゾラ ム;アルプラゾラム	総合病院	大うつ病	
1-140	20代	女	アクティベーション症 候群 自傷行動 退行行動	軽快 回復 回復		スルピリド;ニトラゼ パム	総合病院	うつ状態	*1
1-141	60代	男	アクティベーション症 候群	軽快		アスピリン;塩酸タム スロシン;レバミピド; ニフェジピン;プラバ スタチンナトリウム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	*1,知的障 害
1-142	20代	女	アカシジア アクティベーション症 候群 自殺企図 落ち着きのなさ	軽快 軽快 軽快 軽快		プロマゼパム	クリニッ ク (精神 科)	うつ状態,パ ニック障害	*1

1-143	20代	女	自殺企図 過換気	軽快 不明		—	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-144	30代	男	攻撃性 自殺企図	回復 不明		—	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-145	60代	女	アクティベーション症候群 自殺企図	回復 回復		リスペリドン;レボチロキシナトリウム;プラバスタチンナトリウム;ボグリボース;ヒトインスリン（遺伝子組換え）;インスリンアスパルト（遺伝子組換え）;バルプロ酸ナトリウム;塩酸ミアンセリン;アスピリン;ベシル酸アムロジピン	総合病院	うつ状態	
1-146	50代	女	不安 易刺激性	回復 回復		オランザピン;アルプラゾラム;フルニトラゼパム	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	*1
1-147	20代	女	躁病	回復		塩酸セルトラリン	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-148	40代	女	躁病	回復		—	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-149	20代	女	激越 薬物離脱症候群	軽快 回復		アルプラゾラム;ロフラゼパ酸エチル;抑肝散	総合病院	パニック障害	
1-150	50代	男	易刺激性	軽快		アモキサピン;ロラゼパム;リスペリドン;アリピプラゾール;塩酸ペロスピロン水和物	精神科単科	大うつ病,不安障害,パニック障害	
1-151	10代未満	女	易刺激性 易刺激性	未回復 未回復		—	その他	—	
1-152	10代未満	男	易刺激性	軽快		エチゾラム	その他	—	

1-153	10代未満	女	易刺激性	軽快		マレイン酸レボメプロ マジン;炭酸リチウム; 塩酸ミルナシプラン	その他	—	
1-154	10代	女	躁病 躁病	不明 軽快		ブロチゾラム	総合病院	パニック障害	*1
1-155	20代	女	不安 不安	未回復 不明		ゾピクロン;アルプラ ゾラム	クリニッ ク(麻酔 科)	うつ病(大う つ病以外)	
1-156	不明	女	易刺激性 怒り	回復 回復		—	総合病院	摂食障害	
1-157	10代未満	男	新生児薬物離脱症候群	回復		塩酸トラゾドン;酒石 酸ゾルピデム;ブロチ ゾラム	その他	—	
1-158	50代	男	躁病	不明		—	総合病院 (精神)	うつ病(大う つ病以外)	
1-159	40代	男	躁病	不明		—	不明		
1-160	80代	女	アクティベーション症 候群	回復		—	精神科単 科	うつ病(大う つ病以外),パ ニック障害	
1-161	80代	女	アクティベーション症 候群 アクティベーション症 候群	回復 軽快		オランザピン	精神科単 科	大うつ病	
1-162	80代	女	アクティベーション症 候群 アクティベーション症 候群	軽快 回復		—	精神科単 科	不安障害,パ ニック障害	
1-163	60代	女	感情不安定 言葉漏れ 譫妄	不明 不明 軽快		酸化マグネシウム;塩 酸ビペリデン;シメチ ジン;プロマゼパム	精神科単 科	大うつ病	

1-164	60代	男	軽躁 軽躁 アカシジア	未回復 未回復 軽快 回復		フルニトラゼパム;ロ フラゼプ酸エチル;リ スペリドン;クエン酸 モサプリド;酒石酸ゾ ルピデム;テルミサル タン	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-165	30代	女	躁病	軽快		—	不明		
1-166	30代	女	感情不安定 自殺念慮 錯乱状態 悪夢	回復 回復 回復 回復		レバミピド;ブロマゼ パム	クリニッ ク (心療 内科)	うつ病 (大う つ病以外)	
1-167	30代	男	躁病	軽快		プロチゾラム;アモキ サピン;バルプロ酸ナ トリウム;塩酸ミアン セリン;マレイン酸フ ルボキサミン	クリニッ ク (精神 科)	強迫性障害	*1
1-168	80代	女	統合失調症	不明		塩酸ドネペジル	クリニッ ク (内 科)	不安障害,意欲 低下	認知症
1-169	40代	女	躁病	軽快		ロフラゼプ酸エチル; トピラマート;ゾルミ トリプタン;ドンペリ ドン;エトドラク;クロ ナゼパム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	*1
1-170	不明	女	易刺激性	不明		—	不明	パニック障害	不安神経 症
1-171	50代	男	アカシジア 自殺既遂	死亡 死亡		—	総合病院		
1-172	20代	女	気分変化 アクティベーション症 候群	不明 不明		—	不明	強迫性障害	

1-173	80代	女	躁病	不明		—	不明(脳神経外科)		
-------	-----	---	----	----	--	---	-----------	--	--

*1:大うつ病、大うつ病以外のうつ病、うつ状態、不安障害、パニック障害、PTSD、強迫性障害、発達障害のいずれか

2. マレイン酸フルボキサミン

2-1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為の内容	併用薬	診療科	主病名	併存障害
2-1	30代	男	躁病、統合失調症	軽快	妻に暴力をふるい衣服を脱がし放置する。家に放火をする。	マレイン酸レボプロマジン、塩酸ビペリデン、塩酸クロルプロマジン、塩酸プロメタジン	総合病院	慢性疲労症候群	統合失調症
2-2	20代	女	攻撃性	回復	母親と口論、夫への暴力	ロフラゼプ酸エチル、アモキサピン、スルピリド、塩酸トラゾドン	クリニック (精神科)	パニック障害、抑うつ状態	なし
2-3	20代	女	攻撃性	軽快	母親への暴力	ロフラゼプ酸エチル、アモキサピン、スルピリド、塩酸ドスレピン	クリニック (精神科)	パニック障害、抑うつ状態 強迫性障害	なし
2-4	30代	男	統合失調症、躁病	軽快	バットで家具を壊す。ご飯に包丁を突き立てる。放火しようとする。	塩酸クロルプロマジン、フマル酸クエチアピン、ジアゼパム、塩酸ビペリデン、塩酸トリヘキシフェニジル、エチゾラム、フルニトラゼパム、ソファルコン、ファモチジン	総合病院	統合失調症	うつ状態
2-5	10代	男	攻撃性	回復	職員室によびだされて、きれて暴れる。母親に暴力。隣家の人に注意され、切れてケガをさせる。	スルピリド	総合病院	うつ状態、適応障害	なし
2-6	30代	女	攻撃性	軽快	夫とケンカしている間に衝動的に強暴、母親に暴力を振るう。	ロフラゼプ酸エチル、フルオキセチン (Prozac)、塩酸クロミプラミン	クリニック (精神科)	パニック障害、抑うつ状態	なし

2-7	10代	男	激越、敵意、故意の自傷行為、攻撃性、浮動性めまい、前向き健忘	回復	ベッド柵を蹴ったり、看護師を蹴ったり、看護師に物を投げつけたり、手の付けられない状態に一時なった。	プロピオン酸フルチカゾン;クエン酸モサブリド;リスペリドン;酒石酸ゾルピデム;塩酸アンブロキソール	不明(小児科)	アスペルガー症候群	なし
-----	-----	---	--------------------------------	----	---	---	---------	-----------	----

2-2. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
2-8	40代	男	怒り、聴覚過敏、言葉もれ	不明	大声を上げることもあった。	止しゃ薬, 整腸剤	クリニック(精神科)	不眠	不明
2-9	20代	男	躁病	軽快	易怒的(ラジカセの音が気になり怒鳴りたくなる)、人を殺したくなる、口調が荒い。	塩酸トラゾドン、炭酸リチウム、カルバマゼピン、メボメプロマジン、塩酸アミトリプチリン	精神科単科	うつ病	なし
2-10	60代	女	躁病	回復	多弁、多動、周囲に対して攻撃性強く入院。	スルピリド、マレイン酸セチプチリン、塩酸イミプラミン、フルニトラゼパム、センノシド、アニラセタム	総合病院	うつ病	なし
2-11	20代	男	攻撃性	軽快	スタッフとのトラブル、暴力的、攻撃的言動	塩酸クロミプラミン、ハロペリドール、プロマゼパム、ビペリデン、ペントバルビタール、フルニトラゼパム、エチゾラム、健胃消化剤	クリニック(精神科)	強迫神経症	なし
2-12	20代	男	攻撃性	軽快	地下鉄やバスの中で注意したくなる	塩酸クロミプラミン、プロマゼパム、ビペリデン、リスペリドン	クリニック(精神科)	強迫神経症	なし
2-13	20代	女	躁病	軽快	攻撃性等あり。	塩酸マプロチリン、塩酸ビペリデン、マレイン酸トリメブチン、アルプラゾラム、塩酸セトラキサート、ドンペリドン	クリニック(精神科)	摂食障害、境界性人格障害	うつ状態
2-14	60代	男	躁病	回復	威圧的な態度を取り、他者とのトラブルが生じた。	スルピリド、エチゾラム、プロチゾラム	総合病院	うつ病	なし

2-15	50代	女	躁病	回復	多弁、行動の過多、攻撃性の増大が出現。	炭酸リチウム、スルピリド、塩酸ビペリデン、シサプリド、トリアゾラム、フルニトラゼパム、塩酸クロルプロマジン	総合病院	躁うつ病	うつ状態
2-16	50代	女	躁病	不変	近所とのトラブルが増える	スルピリド、クロキサゾラム、酸化マグネシウム、センノシド、塩酸クロルヘキシジン	総合病院	うつ病	なし
2-17	20代	男	躁病	軽快	多動、易怒的なため入院。	ジアゼパム	総合病院	うつ状態	なし
2-18	40代	女	躁病	軽快	他患に暴言	塩酸ミアンセリン	不明	大うつ病	なし
2-19	10代	男	反社会的行動	回復	衝動的にバイクを蹴る、車を殴る、自宅の非常ベルを押す	ブロマゼパム;ゾテピン;塩酸プロメタジン;クロルプロマジン・プロメタジン配合剤(2);マレイン酸レボメプロマジン	総合病院	強迫性障害	なし
2-20	30代	男	アクティベーション症候群	軽快	興奮、感情不安定、焦燥感強く、攻撃的。	ロラゼパム;酪酸菌配合剤;塩酸ミアンセリン;ロルメタゼパム;塩化ベルベリン・ゲンシウコエキス;スルピリド;エスタゾラム	クリニック(精神科)	うつ病	なし
2-21	10代	女	アクティベーション症候群	回復	いらいらして大声を出す。	塩酸トラゾドン;バルプロ酸ナトリウム;塩酸ミルナシプラン	総合病院	双極1型障害	なし
2-22	不明	女	殺人念慮	不変	人を殺したくなった。	—	不明	不明	不明
2-23	30代	女	アクティベーション症候群	回復	夜中に大声をだす、医療関係者への苦言	テプレノン;メトクロプラミド;フルニトラゼパム;非ピリン系感冒剤(4);塩酸フルラゼパム;クロチアゼパム;クエン酸モサプリド;トリアゾラム;エチゾラム	総合病院	うつ病	なし

2-24	30代	女	不眠症、高揚状態	軽快	被害関係念慮が増え、屋内で大声を発生する	塩酸トラゾドン;オランザピン	その他	不明	不明
------	-----	---	----------	----	----------------------	----------------	-----	----	----

2-3. 他害行為のない副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為の内容	併用薬	診療科	主病名	併存障害
2-25	50代	女	パーキンソニズム、アカシジア	回復		プロクロペラジン、エチゾラム、アモキサピン	クリニック	うつ病	なし
2-26	10代	男	衝動行為	回復		プロマゼパム	クリニック (神経内科)	思春期障害 (強迫、うつ状態)	なし
2-27	60代	男	錯乱状態、胸部不快感、排尿困難、不眠	回復		メトクロプラミド、レバミピド	クリニック (内科)	うつ状態	なし
2-28	50代	女	アカシジア	回復		スルピリド、塩酸トラゾドン、エチゾラム、ロラゼパム、クロナゼパム	総合病院	うつ状態	なし
2-29	30代	女	躁病 動悸 不安 幻視	回復 回復 回復 不変		塩酸イミプラミン、塩酸マプロチリン、プロマゼパム、塩酸チオリダジン	クリニック (精神科)	うつ病	なし
2-30	20代	女	躁病	軽快		塩酸マプロチリン、ビペリデン、マレイン酸トリメプチン、アルプラゾラム、塩酸セトラキサート、総合消化酵素剤、ドンペリドン	クリニック (精神科)	うつ状態	摂食障害、境界性人格障害
2-31	80代	女	悪夢、落ち着きのなさ	未回復		メシル酸プロモクリプチン、センノシド、ピコスルファートナトリウム、パンテチン、アルプラゾラム、塩酸セトラキサート、マレイン酸トリメプチン、酸化マグネシウム、塩酸イミプラミン	クリニック (内科)	うつ病	なし

2-32	10代	女	躁病	未回復		ブロマゼパム、トリアゾラム、塩酸スルトプリド	総合病院	強迫性障害	なし
2-33	10代	女	躁病	回復		スルピリド、ブロマゼパム、クエン酸モサプリド、プロチゾラム、塩酸トラゾドン	総合病院	躁うつ病	なし
2-34	20代	女	幻覚、妄想、落ち着きのなさ、不眠症	回復		ブロマゼパム、塩酸トラゾドン、スルピリド	クリニック(精神科)	摂食障害	うつ状態
2-35	50代	男	無力症 倦怠感 アカシジア 肝機能異常	回復 回復 回復 回復		スルピリド、エチゾラム	クリニック(内科)	うつ病	なし
2-36	20代	男	躁病	不明		臭化バレタメート、炭酸リチウム、プロチゾラム、塩酸マプロチリン、ニトラゼパム、エチゾラム	総合病院(内科)	うつ病	なし
2-37	50代	男	体感幻覚、躁病	未回復		-	総合病院	うつ病	不明
2-38	40代	女	躁病	軽快		ロフラゼプ酸エチル、塩酸ミアンセリン、プロチゾラム	クリニック(精神科)	うつ病	なし
2-39	70代	男	不安 易刺激性 自殺念慮 妄想	回復 回復 回復 回復		プロチゾラム、ニトラゼパム	総合病院	うつ病、うつ状態	なし
2-40	80代	女	躁病	回復		スルピリド、納豆菌配合消化酵素製剤	総合病院	不明	不明
2-41	50代	女	躁病、痙攣	回復		塩酸マプロチリン、スルピリド、テプレノン、トリアゾラム、フルニトラゼパム	総合病院	うつ病	なし
2-42	60代	女	躁病	回復		プロチゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、メコバラミン	総合病院	うつ病	なし

2-43	20代	女	躁病	回復		炭酸リチウム、トリアゾラム、エスタゾラム、アルプラゾラム	総合病院	うつ病	躁うつ病
2-44	20代	女	脱抑制	回復		スルピリド、エチゾラム、プロチゾラム	総合病院	うつ病	なし
2-45	40代	女	躁病	軽快		塩酸パロキセチン、塩酸クロルプロマジン、ハロペリドール、塩酸ビペリデン、フルニトラゼパム、エチゾラム、オランザピン	総合病院	心因反応疑い	なし
2-46	60代	女	躁病	回復		塩酸ミアンセリン、精神神経用剤、マレイン酸レボメプロマジン、ハロペリドール	総合病院	うつ病（双極性障害）	なし
2-47	70代	男	落ち着きのなさ	回復		塩酸ドネペジル;プロチゾラム;フマル酸クエチアピン;パモ酸ヒドロキシジン;リスペリドン	総合病院	強迫性障害	不眠症、アルツハイマー病
2-48	60代	男	躁病	不明		トリアゾラム;炭酸リチウム;マレイン酸レボメプロマジン;エチゾラム	クリニック（精神科）	うつ病	なし
2-49	50代	男	躁病	不明		塩酸クロルプロマジン;フルニトラゼパム;ベンフォチアミン・B6・B12配合剤(1);エスタゾラム	総合病院	うつ病	なし
2-50	10代	男	錯乱状態 健忘 幻視 落ち着きのなさ	軽快 軽快 軽快		酒石酸ゾルピデム;ジアゼパム;ドンペリドン;プロチゾラム	総合病院（小児科）	うつ病	なし
2-51	60代	女	アカシジア	未回復		カンデサルタンシレキセチル;スルピリド;アルプラゾラム;酒石酸ゾルピデム	クリニック（内科）	うつ病	なし

2-52	50代	女	軽躁	軽快		エチゾラム;酒石酸ゾルピデム;ヒベンズ酸クロルプロマジン	総合病院	社会不安障害	不眠症
2-53	10代	女	口の感覚鈍麻 舌の麻痺 アカシジア (セロトニン症候群かも) 舌痛	回復 回復 回復 回復		塩酸ビペリデン;ブロマゼパム;テプレノン;ドンペリドン;塩酸トラゾドン;塩酸プロメタジン	クリニック (精神科)	気分変調症、解離性障害	なし
2-54	60代	女	アカシジア、自殺企図	回復		バルサルタン;エチゾラム;テプレノン;フルニトラゼパム;ビオチアスターゼ2000配合剤(12);塩酸リルマザホン	総合病院	うつ病	なし
2-55	40代	男	易刺激性	回復		塩酸バラシクロビル;メコバラミン;ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液;ベタメタゾン;酢酸トコフェロール	不明 (皮膚科)	帯状疱疹	なし
2-56	20代	女	溺死	死亡		塩酸ロペラミド;エチゾラム;塩酸クロミプラミン	総合病院	強迫性障害	なし
2-57	30代	女	自傷行動、躁病、自殺念慮	軽快		クアゼパム;ゾピクロン;塩酸クロルプロマジン;フルニトラゼパム	総合病院	うつ病	なし
2-58	50代	男	アクティベーション症候群	軽快		テプレノン;アルプラゾラム;スルピリド;トリアゾラム;ロラゼパム;酒石酸ゾルピデム;ブロチゾラム	総合病院	強迫性障害、不眠症	なし

2-59	30代	女	アクティベーション症候群	軽快		ブロチゾラム;塩酸アミトリプチリン;アルプラゾラム;テプレノン;塩酸クロミプラミン	総合病院	慢性疼痛	なし
2-60	60代	男	アクティベーション症候群	回復		—	総合病院	アルツハイマー型認知症	なし
2-61	20代	女	自殺念慮	回復		—	クリニック (精神科)	社会不安障害	なし
			不眠症	回復					
2-62	10代	女	アクティベーション症候群	回復		塩酸ミルナシプラン; 塩酸トラゾドン	不明	双極I型障害	不明
2-63	30代	男	殺人念慮、幻覚、自殺念慮	回復		ドンペリドン;アルプラゾラム;塩酸パロキセチン水和物;フルニトラゼパム;クロチアゼパム	総合病院	抑うつ神経症、パニック障害、不安障害	なし
2-64	80代	男	アクティベーション症候群	死亡		塩酸ミアンセリン	総合病院	うつ病	なし
2-65	40代	女	錯乱状態、躁病、痙攣、自殺企図	不明		ドンペリドン;ラフチジン	不明	食欲不振	不明

3. 塩酸セルトラリン

3-1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	使用医薬品	診療科	主病名	併存障害
3-1	10代	不明	異常行動 自殺企図	軽快 軽快	「殺してくれ」などと叫びながら暴力的な行動をはじめ、家族が制止するも手におえず警察を呼び、精神科救急へ運ばれ緊急入院	ブロマゼパム;トリアゾラム;ロラゼパム;スルピリド	総合病院 (リハビリテーション科)	うつ状態	うつ状態
3-2	20代	男	激越 自殺既遂	未回復 死亡	店員にクレーム、興奮して警官出動	ロルメタゼパム;ブロチゾラム;ニトラゼパム;プロペリシアジン;クロキサゾラム;ジアゼパム	クリニック (精神科)	うつ状態	神経症、うつ状態

3-2. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	使用医薬品	診療科	主病名	併存障害
3-3	40代	男	殺人念慮 自殺念慮	回復 回復	殺人念慮	ワクシニアウイルス接 種家兎炎症皮膚抽出 液;アルプラゾラム	総合病院 (リハビ リテー ション 科)	何らかの不安 障害	Chronic widesprea d pain,何 らかの不安 障害、 常用量依 存(デパ

3-3. 他害行為のない副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	使用医薬品	診療科	主病名	併存障害
3-4	30代	女	暴力関連症状 自殺念慮 異常感 苦悶感	回復 回復 回復 回復		塩酸パロキセチン水 和物;クロチアゼパム; エチゾラム	クリニック (精神 科)、ク リニック (心療内 科)	うつ病	うつ病
3-5	30代	男	易刺激性 不安 自殺念慮	回復 回復 回復		ペントバルビタールカ ルシウム;プロマゼパ ム;塩酸パロキセチン 水和物;トリアゾラム; 塩酸メチルフェニデー ト;フルニトラゼパム; 塩酸クロルプロマジ ン;クエン酸タンドス ピロン	クリニック (精神 科)	分裂感情障害 うつ病型	分裂感情 障害 う つ病型
3-6	20代	女	不安	回復		メシル酸ジヒドロエル ゴタミン;レチノー ル・カルシフェロール 配合剤;メコバラミン; クエン酸タンドスピロ ン;酒石酸イフェンプ ロジル;クエン酸モサ プリド	クリニック (心療 内科)	うつ病	うつ病, 自律神経 失調、十 二指腸潰 瘍

3-7	40代	女	易刺激性 不安	回復 回復		塩酸ドスレピン;塩酸 クロミプラミン;フル ニトラゼパム;プロマ ゼパム;プロチゾラム; スルピリド;エチゾラ ム;アルプラゾラム	クリニッ ク(精神 科)	PTSD,大う つ病	PTS D,大う つ病,気 分変調症 (推定)
3-8	40代	女	易刺激性 不安	回復 回復		UNKNOWNDRUG	総合病院	うつ病	うつ病
3-9	70代	女	易刺激性 アカシジア	死亡 死亡		—	クリニッ ク(精神 科)	うつ病	うつ病、 抑うつ状 態
3-10	20代	女	アクティベーション症 候群	不明		塩酸クロミプラミン; 塩酸パロキセチン水 和物;マレイン酸フル ボキサミン;塩酸ミル ナシプラン;スルピリ ド;炭酸リチウム	総合病院	うつ病	うつ病
3-11	50代	男	躁病	軽快		アリピプラゾール;リ スペリドン	総合病院	統合失調症	統合失調 症,脳梗 塞,自殺 念慮,心
3-12	60代	女	易刺激性 不安 昏迷	回復 回復 回復		フルニトラゼパム;酪 酸菌配合剤;大黃牡丹 皮湯;附子瀉心湯;塩酸 トラゾドン;マレイン 酸フルボキサミン;塩 酸ミルナシプラン;塩 酸ミアンセリン;スル ピリド;温脾湯;塩酸イ トプリド	総合病院	うつ病	うつ病, 慢性胃 炎,心身 症,便秘 症
3-13	30代	女	アクティベーション症 候群	回復		ゾニサミド	総合病院	大うつ病	大うつ 病,器質 性幻覚 症,不安 障害,右 後頭葉脳

3-14	40代	男	躁病	回復		アルプラゾラム	総合病院	パニック障害	パニック障害
3-15	30代	男	激越	軽快		塩酸クロミプラミン	精神科単科	強迫症状（引きこもり）に伴ううつ状態	強迫症状（引きこもり）に伴ううつ状態

4. 塩酸ミルナシプラン

4-1. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
4-1	20代	女	易刺激性 攻撃性	軽快 軽快	母親や夫に激しい怒りをぶつける。	クロキサゾラム	クリニック (精神科)	うつ病	躁うつ病
4-2	60代	女	躁病	未回復	デイケアで尊大な発言を他患者にした。	プロマゼパム、塩酸トラゾドン、エチゾラム、クロルプロマジン	精神科単科	うつ状態	躁うつ病
4-3	50代	男	不安 攻撃性	軽快 軽快 (再挿管により)	錯乱、攻撃的 (物を投げたりする)	臭化ピリドスチグミン、プレドニゾロン、テプレノン、硫酸アトロピン	総合病院 (内科)	不安感 (重症筋無力症)	無
4-4	50代	男	異常行動 幻覚 譫妄	軽快 軽快 軽快	家で暴れる。	—	クリニック (精神科)	うつ病	せん妄、 問題行動、 幻覚

4-2. 他害行為のない副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
4-5	70代	男	躁病 夜間譫妄	回復 回復		トリアゾラム、ニザチジン、酒石酸ゾルピデム、柴胡加竜骨牡蠣湯	総合病院 (外科)	うつ病 (胃潰瘍により入院)	夜間せん妄
4-6	80代	女	人格変化	回復		シメチジン、アゾセミド、メシル酸ベタヒスチン、健胃消化剤、ジクロフェナクナトリウム、酒石酸イフェンプロジル、クエン酸ペントキシベリン、フドステイン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム	クリニック (外科)	パーキンソン症候群 (うつ状態)	無

4-7	50代	男	幻覚 不眠症 躁病	回復 回復 回復		フロセמיד、酸化マグ ネシウム、塩酸ブロム ヘキシン、ファモチジ ン、スルピリド、エチ ゾラム	総合病院 (整形外 科)	うつ状態 (外傷性頸椎損 傷)	一過性の 幻覚、覚 醒
4-8	50代	男	躁病	未回復		塩酸クロミプラミン、 塩酸マプロチリン、バ ルプロ酸ナトリウム、 塩酸ミアンセリン	クリニッ ク(精神 科)	うつ病	躁うつ病
4-9	50代	男	躁病	回復		フルニトラゼパム、ニ トラゼパム、スルピリ ド、ベサフィブラー ト、アルプラゾラム	精神科単 科	うつ病	躁うつ病
4-10	90代	女	アカシジア	未回復		センノシド、アスコル ビン酸・パントテン酸 カルシウム	精神科単 科	脳血管性う つ病(脳梗 塞後遺症)	口部ジス キネジア の悪化
4-11	50代	女	躁病	回復		酪酸リボフラビン、エ スタゾラム、センノシ ド	総合病院 (精神 科)	うつ病	無
4-12	10代	男	躁病	軽快		アルプラゾラム、プロ チゾラム	精神科単 科	うつ状態	無
4-13	40代	女	不安 易刺激性	不明 不明		スルピリド、フルニト ラゼパム、塩酸トラゾ ドン、アモキサピン、 塩酸パロキセチン水 和物	クリニッ ク(精神 科)	うつ状態	口部ジス キネジア
4-14	40代	女	躁病	回復		塩酸イトプリド;エチ ゾラム	総合病院 (精神神 経科)	双極1型障害	幻聴、誇 大妄想、 不眠、意 欲の亢 進、多弁
4-15	70代	女	不安 易刺激性	軽快 軽快		酒石酸ゾルピデム;酸 化マグネシウム;アル プラゾラム;センナ・ センナ実;ジアゼパム; 塩酸マプロチリン	精神科単 科	うつ病の悪化	無

【改訂案】パロキセチン塩酸塩水和物

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <ol style="list-style-type: none"> 躁病の既往歴のある患者 [躁転があらわれることがある。] 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。] <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (略) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。 <p>なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 3、4 (略) 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 	<p>慎重投与</p> <ol style="list-style-type: none"> 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。] 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。] <u>脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u> <u>衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (略) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 <p>なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、こ</u>

以下略

これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

4、5 (略)

6. 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

以下略

【改訂案】フルボキサミンマレイン酸塩

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <p>1. -3. (略)</p> <p>4. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>5. 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>6. 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. (略)</p> <p>2. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。</p> <p>3. (略)</p> <p>4. 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p>	<p>慎重投与</p> <p>1. -3. (略)</p> <p>4. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>5. 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>6. 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p><u>7. 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u></p> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. (略)</p> <p>2. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p><u>3. 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態</u></p>

5. (略)

の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

4. (略)

5. 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

6. (略)

【改訂案】塩酸セルトラリン

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (略) 2. 躁病の既往歴のある患者 [躁転があらわれることがある。] 3. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。] <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。 2. (略) 3. 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 <p>以下略</p>	<p>慎重投与</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (略) 2. <u>躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</u> 3. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。] 4. <u>脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u> 5. <u>衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 2. <u>不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察さ</u>

れた場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

3. (略)

4. 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

以下略

【改訂案】ミルナシプラン塩酸塩

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <p>1. -6. (略)</p> <p>7. 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>8. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>9. 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>10. (略)</p> <p>11. (略)</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。</p> <p>2. (略)</p> <p>3. 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>4. (略)</p>	<p>慎重投与</p> <p>1. -6. (略)</p> <p>7. 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>8. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>9. 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p><u>10. 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u></p> <p><u>11. (略)</u></p> <p><u>12. (略)</u></p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p><u>2. 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察さ</u></p>

れた場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

3. (略)

4. 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

5. (略)

(参 考)

平成 21 年 5 月 1 日

日本うつ病学会理事長
野村 総一郎

「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」設立のお知らせ

日本うつ病学会は、うつ病をはじめとする気分障害の診断、病態の解明、治療、啓発に取り組んでいます。うつ病治療において抗うつ薬を適正に使用することは、適切な治療を行う上で重要な要件の一つではありますが、治療現場では残念ながら、必ずしも標準的ではない処方が行われている場合があり、この事態は学会として検討すべき重要な課題であると認識しています。また、昨今、マスコミ報道などで抗うつ薬とその使用法に対する懸念が取り上げられることがあり、受療者の中には不安を抱いている方も多くいらっしゃるものと推察します。治療に対して懸念や不安を抱きながら、うつ病という苦痛の強い病気と取り組んでいくことは、医療の提供者・受療者双方にとって不幸な事態であることは言うまでもありません。

日本うつ病学会では、このたび厚生労働省医薬食品局安全対策課からの依頼を受け、抗うつ薬の副作用をはじめとする薬物療法に関する諸問題を専門家の立場から検討し、適正な抗うつ薬の使用法を提言すべく、学会内に「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」を設立いたしました。すでに去る 4 月 17 日に第 1 回の委員会を開催し、検討の進め方を話し合いました。今後多くの資料を収集し検討を加え、その結果を公表していく予定です。

抗うつ薬の適正使用に関する委員会

委員長	樋口 輝彦	国立精神・神経センター
委員	石郷岡 純	東京女子医科大学医学部精神医学教室
委員	大森 哲郎	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野
委員	神庭 重信	九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野
委員	中込 和幸	鳥取大学医学部統合内科医学講座精神行動医学分野
委員	野村 総一郎	防衛医科大学校精神科学講座
委員	渡邊 衡一郎	慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

平成 21 年 5 月 8 日

小児用かぜ薬・鎮咳去痰薬等の安全対策について

医薬食品局安全対策課

医薬品医療機器総合機構安全部

1 背景

平成 20 年 10 月 7 日、米国 OTC 医薬品協会が、コデイン、プソイドエフェドリン、PPA、抗ヒスタミン薬等を含む OTC かぜ薬等（鎮咳去痰薬、鼻炎薬、配合かぜ薬を含む。主としてシロップ液剤をいう。）について、誤飲・誤用の観点から 4 歳未満の使用しないよう注意喚起（表示変更）を行う自主的な措置を発表。それに引き続く、状況について整理した。

2 これまでの経緯

- (1) 平成 20 年 1 月 FDA は、2 歳未満の小児の誤飲・誤用による救急受診、過量投与等による死亡の報告の多さ等から、OTC かぜ薬等を 2 歳未満に使用しない等を勧告。
- (2) 我が国では、小児の用法用量を有する OTC かぜ薬等に、2 歳未満の小児は医師の診断を優先するよう使用上の注意に記載させる措置。（平成 20 年 7 月 4 日事務連絡）
- (3) 米國小児科学会は、小児での有効性の根拠に乏しく、かつ、危険性があるとして引き続き FDA に 6 歳未満の小児への使用制限を求めている。

3 各国の対応等

- (1) 米国 FDA は公聴会を実施。科学的な根拠は引き続き調査中との理由から年齢制限変更の措置は不実施。このため、OTC 業界の自主的措置となる (H20.10.7)。

※ CDC の調査による年間 7000 人のかぜ薬等の誤飲・誤用による小児急患受診者の多くが 4 歳未満だからと FDA がコメント（根拠数値の内訳未公表）。

- (2) 日本における平成 16 年以降のかぜ薬等に関連した副作用報告件数は、820 症例（死亡例 16 例）。4 歳未満は 12 症例報告（死亡例の報告はない）。適正使用されれば問題はなく、米国のような問題は考えにくい。

※ 日本の製剤は濃度が 1/10 以下であることも影響している可能性はある。

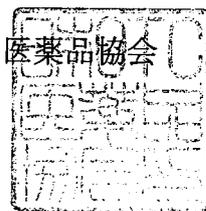
- (3) 平成20年10月17日、日本OTC医薬品協会から、かぜシーズンに向けて改めて関係団体に2歳未満の服用注意の注意喚起及び米国の業界の自主措置についての情報提供を行った。
- (4) カナダは、平成20年12月に、6歳未満の小児への使用制限措置を実施。平成21年2月28日に英国が同様の措置を発表(表示は平成22年3月までに改訂するようにとの指示)。豪州、ニュージーランドが続く。英国においても、明確な制限の根拠は示されていない。
- (5) 英語圏以外で、同様の措置を行った国はない。
- (6) 米国は、2~11歳の服用に関して調査を行うこととしているが、業界の自主規制以降の検討状況等は明らかにしていない。

4 当面の対応について

- (1) 我が国の副作用報告等の状況においては、小児用のかぜ薬等において顕著な安全性上の問題が発生しているということは考えにくく、消費者が小児のかぜ薬に対して俄に心配をする状況にはない。
- (2) 小児のかぜ薬に関する臨床試験が外国でも実施される予定であること、FDA等における年齢制限等についても暫定的で根拠が明確ではないことから、現時点で固定的な対策を取ることは困難であるが、外国の状況を踏まえながら、予防的な注意喚起等は必要と考えられるところ。
- (3) 一般用医薬品については、本年6月から新たな販売規制が開始されるが、
 - 当面の措置として、かぜ薬等についても、日本OTC医薬品協会の自主的な対応により、情報提供文書を整備することとし、日本薬剤師会、日本チェーンドラッグストア協会等の協力を得ながら、小児への使用について注意喚起を行うとの報告があった。
 - ❖ 第二类医薬品の「積極的な情報提供」の実施に際しては、文書を用いることに努めるよう義務付けるべきである。(厚生科学審議会医薬品販売制度改正検討部会報告書)
 - また、情報提供の文章の内容については、当面、「保護者の監督のもとで服用させてください」との記載とする。次の需要期に向け、関係学会の意見や諸外国での対応を考慮し、更なる注意喚起を行うかどうかも含めて検討する。
- (4) 当面、業界の自主的な対応を見守りながら、諸外国での対応、国内外の調査等の結果、関係学会の意見も踏まえ、引き続き、対応を検討することとする。

平成 21 年 5 月 8 日

日本 O T C 医薬品協会



小児へのかぜ薬、咳止め薬及び鼻炎用内服薬の
使用に対する注意喚起について

標記につきましては、諸外国の対応を踏まえ乳幼児の安全確保の観点から、これまで数度にわたり日本薬剤師会、日本チェーンドラッグストア協会等に適正使用に関する注意喚起のお願いをし、関係方面のご協力をいただいております。

本邦においては、厚生労働省から昨年 7 月 4 日付で、2 歳未満の用法を有する一般用かぜ薬（内用）、鎮咳去痰薬（内用）、鼻炎用内服薬について、[用法及び用量に関連する注意] の項に「2 歳未満の乳幼児には、医師の診療を受けさせることを優先し、止むを得ない場合にのみ服用させること。」を記載するよう改訂指示が発出され、会員各企業はこの指示に基づき対応しているところです。

当協会としては、6 月から施行される新販売制度で、第一類医薬品の販売に先立って需要者に対する説明で使用される「書面」を整備しているところですが、当面の措置として、下記医薬品についても同様に整備することとし、日本薬剤師会、日本チェーンドラッグストア協会等の協力を得ながら、小児への使用について注意喚起を実施することといたします。

また、次の需要期に向け、関係学会の意見も踏まえ、諸外国での対応を考慮し、更なる注意喚起を行うことも検討してまいります。

記

かぜ薬（内用）〔15 歳未満の用法を有する製剤〕

鎮咳去痰薬（内用）〔15 歳未満の用法を有する製剤〕

鼻炎用内服薬〔15 歳未満の用法を有する製剤〕

以上

お問い合わせ：

日本 O T C 医薬品協会

（事務局：西沢、植田）

TEL 03-3667-9481

FAX 03-3667-9483

記入方法

医薬品を正しく購入するための → 14ポイントMSPゴシック

説明文書

→ 24ポイントMSPゴシック

指定第二類医薬品

11ポイント以上、囲み←

使用前には必ず添付文書を読んで下さい

1	名称	商品名を記入します。 →11ポイント以上
2	10ポイント以上 ↓ 成分・分量	成分、分量を記入します。 →11ポイント以上
3	用法・用量	用法・用量を記載します。 →11ポイント以上
4	効能・効果	効能・効果を記載します。 →11ポイント以上
5	保健衛生上の 危害を防止す るために必要 な事項	<p>添付文書中、「してはいけないこと」の事項を記入します。 (ただし、カッコ書等の解説文は、かえって混乱を招く恐れがあるために省略しても構わないものとします) →11ポイント以上 ただし、次の事項として説明する補助文などは、9ポイント以上。</p> <p>添付文書中、主に「相談すること」の中から記載します。 服用後に関係することは削除。 (添付文書の記載内容を、内容を変えずに簡略化してもよいものとする)</p> <p>小児の用法を有するかぜ薬(内用)、鎮咳去痰薬(内用)、鼻炎用内服薬については 【小児に服用させる場合には、保護者の指導監督のもとに服用させてください。】 と記載します。 →11ポイント以上</p>
6	薬剤師(又は登 録販売者)が必 要と判断する 事項 〔()内は必要 とする場合に 記載すること〕	<p>●小売側で記入する事項 当該店舗の薬剤師が必要とする内容を記載します。 店舗の状況によって記載内容が変わります。</p>

【注意事項】

1. 本紙の内容は、お客様が医薬品を購入・選択時に、役立たせるために必要な情報です。
2. 情報提供が不必要とされるお客様には、申し出により情報提供は行いません。
3. 使用後、体調に変化等があった場合(副作用など)には使用を中止し、すぐに購入された店舗の薬剤師にご相談下さい。

医薬品を正しく購入するための 説明文書（案）

指定第二類医薬品

使用前には必ず添付文書を読んで下さい

1	名称	●●●●かぜシロップ
2	成分・分量	60mL 中 アセトアミノフェン 300mg、 <i>d</i> -メチルエフェドリン塩酸塩 20mg、 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 16mg、グアイフェネシン 80mg、 ジフェンヒドラミン塩酸塩 25mg
3	用法・用量	次の1回量を1日3回毎食後及び必要な場合には就寝前に服用してください。 場合により4時間の間隔をおいて、1日6回まで服用して差し支えありません。 3歳以上7歳未満10mL、1歳以上3歳未満7.5mL、6ヶ月以上1歳未満6mL、 3ヵ月以上6ヵ月未満5mL、3ヵ月未満は服用しないこと。
4	効能・効果	かぜの諸症状（鼻みず、鼻づまり、くしゃみ、せき、たん、頭痛、のどの痛み、 関節の痛み、筋肉の痛み、発熱、悪寒）の緩和
5	保健衛生上の 危害を防止する ために必要な事 項	<p>1. 次の人は服用しないでください</p> <p>(1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。</p> <p>(2) 本剤又は他のかぜ薬、解熱鎮痛薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。</p> <p>2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください</p> <p>他のかぜ薬、解熱鎮痛薬、鎮静薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬（鼻炎用内服薬、 乗物酔い薬、アレルギー用薬）</p> <p>3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください</p> <p>4. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください</p> <p>5. 服用時は飲酒しないでください</p> <p>6. 長期連用しないでください</p> <p>次に該当する人はお申し出ください</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医師又は歯科医師の治療を受けている人。 ・ 妊婦又は妊娠していると思われる人。 ・ 高齢者。 ・ 本人又は家族がアレルギー体質の人。 ・ 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。 ・ 次の症状のある人。－高熱、排尿困難 ・ 次の診断を受けた人。 甲状腺機能障害、糖尿病、心臓病、高血圧、肝臓病、腎臓病、胃・十二指腸潰瘍、緑内障 <p>【小児に服用させる場合には、保護者の指導監督のもとに服用させてください。】</p>
6	薬剤師または 登録販売者が 必要と判断 する事項	

〔注意事項〕

1. 本紙の内容は、お客様が医薬品を購入・選択時に、役立たせるために必要な情報です。
2. 情報提供が不必要とされるお客様には、申し出により情報提供は行いません。
3. 使用後、体調に変化等があった場合（副作用など）には使用を中止し、すぐに購入された店舗の薬剤師または登録販売者にご相談下さい。

2009年4月27日

TERMS 第三者評価の現状について

大阪大学大学院薬学研究科

那須 正夫

TERMS 第三者評価委員会委員を決定し（別紙1）、TERMS 第三者評価委員会を開催するとともに、委員間の情報共有を促す目的で懇談会を開催した。

- ・ 第1回 TERMS 第三者評価委員会：
2009年1月19日（月）、東京
電話インタビュー協力依頼状・電話インタビュー原稿（初回）等について検討し、最終原稿を作成した
- ・ 第2回 TERMS 第三者評価委員会：
2009年4月24日（金）、東京
電話インタビューの現状及び予備的な集計について検討した（別紙2）。
また、TERMS 委員会との情報共有について検討した。
さらに日本骨髄腫患者の会から提出された資料（別紙3）を元に意見交換を行った。
- ・ TERMS 第三者評価委員会 懇談会：
2009年3月3日（火）、大阪
TERMS への登録状況及び患者への供給の現状について意見交換した。また TERMS をとりまく環境について、総合的に討論した。

(別紙1)

TERMS 第三者評価委員会 委員名簿

氏名	所属・役職
奥村 勝彦	姫路独協大学薬学部 学部長
佐藤 嗣道	財団法人いしずえ 理事長
上甲 恭子	日本骨髄腫患者の会 副代表
高木 達也	大阪大学大学院薬学研究科 医薬情報解析学分野 教授
那須 正夫	大阪大学大学院薬学研究科 遺伝情報解析学分野 (衛生化学) 教授
平井 啓	大阪大学コミュニケーションデザイン・センター (大阪大学大学院人間科学研究科 兼任) 助教
広岩 近広	毎日新聞大阪本社 専門編集委員
村上 博和	群馬大学医学部保健学科 学科長
森 和彦	厚生労働省 医薬食品局安全対策課 課長

(氏名五十音順)

電話インタビュー調査の予備的な集計について
(第三者評価委員会提出資料から抜粋)

1 電話インタビューの現状について

2009年2月6日のサリドマイド販売開始を受け、3月30日より患者への電話インタビューを開始した。4月24日時点までに、281名の患者にインタビュー依頼を発送し、158名から回答を得た。その約60%の方からコメントをいただいた。

2 患者さんからのコメントの内容に関して

サリドマイドに関して

- ・薬価に関するもの
薬価が高い(約11名), 個人輸入時より高くなった(約3名), 個人輸入時より安くなった
- ・症状・副作用の変化に関するもの
症状の改善・悪化(しびれ(11名), 便秘, 薬疹, ふらつき などの副作用)
- ・服用方法などに関するもの
カプセルが飲みづらい; 風邪のときにのんでもかまわないか?
- ・いつまで飲み続ければよいのか?

TERMS に関して

- ・手続きが頻雑, 負担が大きい(約8名)
 - ・2週間分しか処方されないのを伸ばしてほしい, 2週間ごとに通院するのが大変(約17名)

病院・医師等に関すること

- ・処方医が限られるのを増やしてほしい
- ・サリドマイド使用経験が浅いため不安
- ・病院での時間が長い
- ・重複した説明などが多く, もっと簡略化できるのではないか?

(人数が記載されていないご意見は, 原則として1-2名)

日本骨髄腫患者の会 サリドマイド相談および問合せ実績

2009.4.24

集計期間 1: 2008年12月3日～2009年3月2日 (90日間)

相談総数: 220件

相談者: 患者 152 / 医師 32 / 薬剤師 27 / その他 9

集計期間 2: 2009年3月3日～2009年4月10日 (39日間)

相談総数: 96件

相談者: 患者 40 / 医師 42 / 薬剤師 11 / その他 3

相談内容内訳の推移:

	薬価について	供給について	TERMS について	処方可能施設 について	その他
2008.12.3～2009.3.2	30%(66件)	25%(55件)	25%(54件)	10%(23件)	10%(22件)
2009.3.3～2009.4.10	13%(12件)	32%(31件)	39%(37件)	10%(10件)	6%(6件)

TERMS にまつわる主な問題点

1. 50mg 服用ができない
2. 14日間処方制限の特別措置が欲しい
3. 処方時の煩雑さをなんとかして欲しい
4. 薬剤管理者設定が不可能な場合、特例を設けられないか
5. 処方可能施設限定の条件を見直して欲しい
6. 患者向け等説明用資料がわかりにくい

(参考)

TERMS(Thalidomide Education and Risk Management System)の
登録状況について

平成21年4月23日現在

全国	登録施設数	登録処方医師数	登録患者数
2009.2.6	16	44	17
2009.2.12	27	81	28
2009.2.19	60	202	55
2009.2.26	93	327	95
2009.3.5	130	434	169
2009.3.12	160	568	231
2009.3.17	175	624	291
2009.3.26	198	731	406
2009.4.2	218	800	489
2009.4.9	230	885	567
2009.4.16	255	962	635
2009.4.23	274	1035	700

(藤本製薬 TERMS ホームページより)