

2

抗コリン薬の禁忌 「緑内障」等の見直しについて

1. はじめに

抗コリン作用を有する薬剤（以下「抗コリン薬」という。）は、抗ヒスタミン剤、抗不安剤、催眠鎮静剤、総合感冒剤、気管支拡張剤、抗パーキンソン剤など、様々な効果を持つ薬剤として、医療現場で幅広く使用されています。

抗コリン薬は、ムスカリン性アセチルコリン受容体M₃を遮断することにより、瞳孔括約筋が弛緩して散瞳を生じることが知られており、散瞳による相対的瞳孔ブロックにより、隅角閉塞を引き起こす可能性があるため、抗コリン作用による緑内障の悪化又は急性緑内障発作の発症を未然に防止する目的から、添付文書の「禁忌」の項に「緑内障の患者」を記載し、当該患者には使用しないよう注意喚起を図ってきました。

今般、令和元年5月31日に開催された令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、抗コリン薬の添付文書の改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患であり、隅角所見により「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」に大別されます。このうち、抗コリン作用により緑内障の悪化又は急性緑内障発作の発症が生じうるのは「閉塞隅角緑内障」のみと考えられており、「開放隅角緑内障」については、国内外のいずれの教科書やガイドライン等においても、抗コリン作用によりこれらの事象が生じる旨の記載はないとの公益財団法人日本眼科学会の見解を踏まえ、「禁忌」の項の緑内障患者に係る注意喚起の改訂を検討しました。

また、「狭隅角緑内障」と記載された添付文書について、国内のガイドラインでの記載状況に倣い、添付文書で使用する用語の見直しを検討しました。

3. 安全対策調査会での検討内容について

(1) 禁忌「緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に変更することについて

今回、抗コリン薬の緑内障に関する各種教科書やガイドライン等の記載状況を確認した結果は、以下のとおりでした。

- 薬理学の国際的な教科書である「Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition Chapter 9」では、「全身性に作用するムスカリン受容体拮抗薬は、閉塞隅角緑内障の患者において眼内圧が危険なほどに上昇することもあるが、閉塞隅角緑内障になりやすい患者以外ではほとんど眼内圧に影響しない。前房が狭小で、虹彩が線維柱帯への房水の流動を妨げると眼圧の上昇が起こる。この種の薬剤は、閉塞隅角緑内障になりやすい患者において気付かないまま発作を起こすかもしれない。開放隅角緑内障の患者では、急性の眼圧上昇は通常では認められない。開放隅角緑内障の患者では、アトロピンのような薬剤は一般に安全に使用できる。緑内障を適切に加療されている場合、更に安全に使用できる。」と記載されている。
- 欧州緑内障学会の「Terminology and guidelines for glaucoma, 4th Edition」では、「隅角にも作用する全身投与薬において、開放隅角緑内障の患者への投与が禁止されている薬はない。」と記載されている。
- 国内の主な診療ガイドラインでは、一部、現行の添付文書にならい、緑内障の患者が禁忌とされているが、抗コリン薬の投与は、開放隅角緑内障の患者では特段問題ない旨記載されている。
- 平成22年以降に製造販売承認された抗コリン作用が主作用であると考えられているCOPD又は過活動膀胱等を効能効果として持つ新有効成分含有医薬品（計7成分）において、「緑内障の患者」を「禁忌」にした成分はなく、「閉塞隅角緑内障の患者」又は「狭隅角緑内障の患者」が「禁忌」として設定されている。

また、当該改訂にあたって、公益財団法人日本眼科学会に専門的見地から緑内障に関する見解を確認した結果は、以下のとおりでした。

- Shaffer分類（表1）でGrade 3以上の開放隅角でありながら急性緑内障発作を起こすという状況は基本的にはない。
- ただし、開放隅角緑内障の患者のうち、狭隅角眼の患者（Shaffer分類でGrade 1～2）については、抗コリン薬を投与した場合に隅角閉塞が起き、急性緑内障発作が生じる可能性は否定できない。

表1. Shaffer分類による隅角の広さとその臨床的意義

	角度	Grade	臨床的意義
広隅角	20～45	3～4	隅角閉塞は起こり得ない
狭隅角軽度	20	2	隅角閉塞は起こる可能性がある
狭隅角極度	10	1	隅角閉塞がおそらく起こる
閉塞隅角	0	0	隅角閉塞が生じている

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、抗コリン薬（眼局所製剤及び禁忌の設定理由が抗コリン作用ではないと考えられる薬剤は除く。）の添付文書において禁忌とされている「緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に改訂して差し支えないと判断しました。ただし、開放隅角緑内障の患者に抗コリン薬を投

与した場合における急性緑内障発作のリスクを完全に否定できないことから、「開放隅角緑内障の患者」については、「慎重投与」の項に追記する必要があると判断しました（表2）。

（2）「狭隅角緑内障」の用語の見直しについて

これまで、狭隅角緑内障と閉塞隅角緑内障という病名は同一視され、混在して使用されてきました。しかし、狭隅角緑内障という病名は、閉塞隅角がある緑内障であるのか、閉塞隅角がない緑内障であるのか曖昧であるため、緑内障診療ガイドライン第2版（2006年）において、「狭隅角は隅角が狭いという状態を表現するに過ぎず、隅角閉塞機序が存在することを意味しない。狭隅角の原発開放隅角緑内障はありうるので、狭隅角緑内障の用語は用いるべきではない。」と記載し、日本緑内障学会から、狭隅角緑内障という診断名は閉塞隅角緑内障に対する診断名として用いることは適切ではないと提言されました。

これを受け、安全対策調査会は、添付文書内の「狭隅角緑内障」の用語は「閉塞隅角緑内障」へ変更して差し支えないと判断しました（表2）。

表2. 新旧対照表

○禁忌「緑内障」について

下線部変更，取消線部削除

改訂前	改訂後
【禁忌】 緑内障の患者 [略]	【禁忌】 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し，症状を悪化させることがある。]
【禁忌】 緑内障のある患者 [略]	
【慎重投与】 (新設)	【慎重投与】 開放隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し，症状を悪化させることがある。]

改訂前	改訂後
【禁忌】 緑内障，尿貯留傾向のある患者 [略]	【禁忌】 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し，症状を悪化させることがある。] 尿貯留傾向のある患者 [抗コリン作用により，尿閉を悪化させるおそれがある。]
【慎重投与】 (新設)	【慎重投与】 開放隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し，症状を悪化させることがある。]

○狭隅角緑内障の読み替えについて

改訂前	改訂後
【禁忌】 狭隅角緑内障の患者 [略]	【禁忌】 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し，症状を悪化させることがある。]

改定前	改定後
【禁忌】 急性狭隅角緑内障の患者 [略]	【禁忌】 急性閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
【禁忌】 急性狭隅角緑内障のある患者 [略]	

改訂前	改訂後
【慎重投与】 閉塞隅角ないし狭隅角緑内障の患者 [略]	【慎重投与】 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

4. 一般用医薬品の取扱いについて

一般用医薬品においても、かぜ薬、鼻炎用内服薬、胃腸薬、鎮痛薬など、抗コリン作用を有する成分が配合されています。そのため、添付文書の「使用上の注意」の「相談すること」の項に「緑内障」が記載されているものについて、緑内障患者から相談を受けた際は、今般の医療用医薬品に関する改訂の趣旨を踏まえて、緑内障の病型を可能な限り確認するとともに、確認が取れない場合や緑内障の病型が不明である場合は医師に相談するようご指導ください。

5. おわりに

眼科で緑内障の治療を受けている患者でも、どの病型の緑内障であるのか知らない場合もあり、患者自身がどの病型の緑内障であるのか知ることが大切です。医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただくとともに、患者がどの病型の緑内障であるのか適切に情報提供を行うこと、また、抗コリン薬の投与を検討される際は患者がどの病型の緑内障であるのか十分に確認した上で、投与の可否を判断いただくようお願いいたします。引き続き、抗コリン薬の適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・令和元年度第3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（令和元年5月31日開催）資料2
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html
- ・抗コリン作用を有する薬剤における禁忌「緑内障」等に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について（令和元年6月18日付け薬生安発0618第2号）
<https://www.mhlw.go.jp/content/000518489.pdf>
- ・日本緑内障学会編. 緑内障診療ガイドライン（第4版）2018