

2014 年 11 月 14 日 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 議事録（抜粋）

○事務局 それでは、議題 1「一般用医薬品のリスク区分について」事務局より御説明します。まず、資料 1 を御覧ください。現在、第一類医薬品にあるロキソプロフェンについて、製造販売後調査が終了したことに伴い、リスク区分の変更の検討をお願いするものです。

一般用医薬品のリスク区分の変更手順について御説明します。参考資料 1-1 を御覧ください。一般用医薬品のリスク区分の変更等については、3 に記載されているとおり、安全対策調査会において、専門家の方々や関係学会などの御意見を踏まえ事前整理をした上で、その結果とパブリックコメントの結果を踏まえ、安全対策部会で調査、審議を行いまして、リスク区分の変更の要否について答申を得るものとされておりまして、

次に、一般用医薬品のリスク区分について御説明します。参考資料 1-2 を御覧ください。第一類医薬品は、その副作用などにより、日常生活に支障を来すほどの健康被害を生ずるおそれがある医薬品であって、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、及び新一般用医薬品として承認を受けてから厚生労働大臣省令で定める期間、製造販売後調査後の 1 年間ですけれども、これを経過しないものとされておりまして、販売に当たっては、薬剤師より、患者の年齢やほかの医薬品の使用状況などについて確認した上で情報提供を行う義務があります。

一方、第二類医薬品は、その副作用などにより、日常生活に支障を来す程度の健康被害を生ずるおそれがある医薬品(第一類医薬品を除く)であって、厚生労働大臣が指定するものとされておりまして、薬剤師若しくは登録販売者により販売され、情報提供については努力義務という規定になっておりまして、第二類医薬品のうち、特別な注意を要するものとして厚生労働大臣が指定するものについては、この中でも指定第二類として指定されておりまして、情報提供するため設備から 7 メートル以内の範囲に陳列する、また、指定第二類医薬品を購入する場合は、当該指定第二類医薬品の禁忌を確認すること及び使用について薬剤師又は登録販売者に相談することを勧める旨、購入者が確実に認識できるようにするなどの措置をとることとされておりまして、販売は第二類医薬品と同様、薬剤師又は登録販売者により行われ、情報提供についても努力義務という規定になっておりまして、

残りの第三類医薬品ですが、第一類医薬品、第二類医薬品に分類されていないものでありまして、薬剤師又は登録販売者により販売されます。

続いて、今回御審議いただく品目の説明に移ります。資料 1 にあるロキソプロフェンのリスク区分については、8 月 27 日に開催された医薬品等安全対策部会安全対策調査会で検討されましたので、その結果とパブリックコメントの結果を御報告し、御審議をお願いするものです。なお、調査会においては、資料 1 の裏面に御名前のある参考人から御意見を頂戴しております。ロキソプロフェンについては、投与経路が経口、効能・効果が頭痛、月経痛、歯痛、抜歯後の疼痛、咽頭痛などの痛み、そして悪寒、発熱時の解熱とされておりまして、

次に資料 1-1 を御覧ください。本剤の製造販売後調査については、モニター店舗でアンケート調査票を配って調査を行う特別調査で 1 万 448 例、使用者若しくは薬剤師からの自発報告である一般調査で 276 例 437 件が収集されておりまして、この中で重篤と判断された副作用報告は 14 例 18 件ありまして、このうち転帰が死亡の症例は 1 例ありました。この方はアスピリン喘息の既往のある使用者で、服用後に喘息発作重積を起こして死に至ったものです。外国籍の使用者であったため、販売時に言葉の問題により情報伝達を十分に行うことができなかったことが一因と製造販売業者では考えておりまして、これ

を受けて外国語の情報提供文書の作成や配布を行うなどの措置を講じております。転帰が不明の症例は、症例7の脳血管発作の症例です。これは使用者家族により、それ以前に使用者が脳卒中と診断されたが、長い間服用していたロキソプロフェンナトリウム水和物や本剤を含む市販の解熱鎮痛剤が関係あるのかという問合せを受けたことにより情報を入手した事例です。その後詳細情報が入手できなかったため、これについては転帰不明となっております。ほかの症例については、いずれも軽快又は回復しております。

1ページの下を御覧ください。安全対策調査会での審議概要を御説明します。調査会においては、このような製造販売後調査の結果、イブプロフェンやアスピリン等の類似薬との比較も踏まえて審議を行っていただきました。参考人として御出席いただいた整形外科の専門医の先生からは、ロキソプロフェンについては既に指定第二類として分類されているイブプロフェンやアスピリンといった、ほかの解熱鎮痛剤と比較して特記すべき点は認められていないという意見。産婦人科の先生からは、禁忌である妊娠後期については、既に注意喚起がなされているものの、適切な情報提供がなされることが重要であるという御意見を頂いております。また調査会においては、本日の審議に御参加いただいている生出委員も参考人として御出席されておまして、妊娠後期の方への使用に当たっては十分な情報提供が必要であり、引き続き第一類医薬品に位置付けるべきという御意見を頂いております。

一方で製造販売後調査の結果を見ますと、医療用医薬品又は一般用医薬品のほかの解熱鎮痛剤と比較して特記すべき点は認められておらず、イブプロフェンやアスピリンなどのほかの指定第二類医薬品よりも厳格な取扱いとすべき理由が見当たりませんでした。以上のような議論を踏まえて、ロキソプロフェンについては妊婦への注意喚起、長期連用の防止のための情報提供を適切に行うことを条件として、最終的に指定第二類とすることが妥当であるという結論に至りました。資料1-2にロキソプロフェンの製造販売後調査報告書と添付文書、製造販売業者が作成した使用者向け情報提供文書、外国人向け情報提供文書をお示ししております。

ロキソプロフェンのリスク区分については、30日間のパブリックコメントを実施しておまして、その結果については資料1-3を御覧ください。ロキソプロフェンについては、全部で10件の御意見が寄せられておまして、指定第二類とすべき旨の意見が一件、長期連用の問題があること、妊娠後期は禁忌とされていること、アスピリン喘息等の副作用が生じるおそれがあることなどを理由として第一類医薬品として位置付けるべきという意見が8件、その他の意見が1件でした。

以上、ロキソプロフェンに関する調査会の結果及びパブリックコメントの意見を踏まえて、御審議のほどよろしくお願いいたします。

○五十嵐部会長 私も8月27日の調査会に出席して座長を務めましたが、今の御説明のとおりで、結論としては指定第二類医薬品とすることでいいだろうということになったのです。ただ、妊娠後期の患者への注意喚起は必要だろうということと、長期連用する方がどうしてもいらっしゃるということで、これについての注意喚起も少しは工夫した方がいいのではないかとということで、薬剤のパッケージの表面に少し色を変えて注意喚起をするなどのことを考えていただけないかというのが、そのときの意見だったと思いますが、本日は、遠藤委員、大野委員、柿崎委員、生出委員もその調査会に出席されていまして、何か追加のコメントがありましたら、先にコメントいただきたいと思います。いかがですか。

○大野部会長代理 特にありません。

○生出委員 追加というよりも、8月27日に申し述べたとおりであり、その結果を受けて資料1の3番目に、「妊娠末期の女性に対して禁忌であること、長期連用しないことなどの情報提供を確実に行うことが重要であり、購入者への文書による情報提供の継続」が記入されているとおりですので、こういうことをするのは薬剤師の義務ですので、第一類のままという気持ちは変わっていません。

○五十嵐部会長 ということで、8月27日の調査会の雰囲気もお分かりいただけたと思いますが、それを踏まえた上で改めて本部会において委員の先生方の御意見を頂きたいと思います。いかがですか。

○今村委員 調査会の御判断は御判断として十分に理解をしますが、一方、今の妊娠末期の御婦人への影響は重大に考えなければいけないと思っています。私自身、産婦人科の医師ですが、特に妊娠後期の妊婦の方には処方当然のことながら禁忌と。しかしながら、いろいろな所で痛みを訴える方がいらっしやって、そのようなときにどうするかについては、臨床医として最大限の注意を促しているところです。

ほかの同類の鎮痛剤に比べてロキソニンは、非常に出荷数が多いです。鎮痛剤としてほとんど第一選択となっているのではないかと思います。そういったことで、家庭にロキソニンが常備という状態になりストックされているのではないかと。そういう状態のときに妊婦が腰が痛い、おっぱいが痛い、どうこうというところで、よく効くからということで飲むことは、非常にあり得ると思います。

御案内のように、これは後期の妊婦が飲んだときに、胎児に動脈管攣縮とか閉鎖が起こって、そして胎児死亡の懸念があるということで、そういうことになっていますが、実際の副作用例として、胎児についてのことは全く触れていない。胎児のことについてはよく分からないわけですから、当然のことだと思います。

ところで、自然死産は大体1%に起こるということで、大体100万ちょっとの出産になるので、年間1万例の死産があるのです。この中でこういった鎮痛剤に関わるものがどれくらい含まれているかは、ほとんど分かっていません。これも先生方は御案内のとおりだと思いますが、今回、6月の医療法の改正で事故調の制度が来年10月に発足することが言われています。そして、ここで報告をすべきものとして、妊娠4か月以上の死産例が入っているのです。この中で、自然死産を1万例も届けられてはどうしようもないからということで、届けなくていいという仕分けになっているのです。

ただ、この中で医療の介入があった場合には、報告してくださいとなっています。妊娠後半の死産、これで鎮痛剤を服用したときに亡くなった、こういう例は相当数出てくる。例えば、そのうちの10分の1として1,000例ぐらいが報告されたとしたら、この事故調制度自体が破綻してしまいます。この医療事故調制度は、10年来の議論を経てようやく医療法の改正で来年の10月からスタートになっているのですが、それに向けて来年の4月ぐらいへの省令の整備、ガイドラインの整備が、今、別の所で検討されているわけです。

ということになると、こういった医療介入があった死産の例を届けることになったら、せっかく出てきた事故調制度が破綻してしまう。これぐらいのことで破綻していいのかと。今も事故調制度については、ものすごい議論があります。今まで主張されている方々のいろいろな意見がありますが、それを取りまとめながらやっていかなければいけないときに、一類から指定二類にすること、そして報告義務を考えたときに、果たして二類に分類することが妥当かどうかは、調査会の御意見は御意見として大事にしながら、もう一度この部会で検討する必要があると思います。

○五十嵐部会長 慎重に対応していただきたいという御意見ですが、ほかにいかがですか。

○柿崎委員 調査会のときも、第一類に残すか第二類にするかはかなり議論の対象になったところですが、私も第一類というか、リスク管理を高くしておいた方がいいとは思ったのですが、同程度のリスクのイブプロフェンとアスピリンが既に指定第二類に分類されているので、それらとの整合性を考えて最終的には指定第二類と判断しました。もしロキソニンを第一類にするのであれば、イブプロフェンとアスピリンを第一類に戻すのが技術的に可能であるのであれば、ロキソニンを第一類に残すことも可能だと思うのですが、その辺はどうなのでしょう。

○安全対策課長 今日お配りしている参考資料 1-1 があります。「一般用医薬品のリスク区分の変更手順について」であり、平成 21 年 5 月 8 日の医薬品安全対策部会でとりまとめていただいたものです。この 4 ページを御覧ください。下から二つ目のマルがあります。「以上の分類は」ということで、これは分類の考え方に従って医薬品を分類したことを言っていますが、「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を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、その時点における新たな知見、使用に係る情報の集積等により不断の見直しが行われる必要がある。」ということです。今、イブプロフェンは指定第二類になっているので、その安全性に関する情報を蓄積した段階で更なる見直しが必要になった場合は、見直すことになるかと思います。ですので、イブプロフェンに関して言いますと、今の段階で指定第二類を第一類に変更する副作用の蓄積とかいうものはないのですから、指定第二類から第一類にすることは現実にはなかなか難しいと考えています。

○今村委員 今、柿崎委員がおっしゃったように、同類薬剤との整合の問題が一番問題になると思います。イブプロフェン等についても、できれば第一類に見直した方がいいとは思っています。ただ、それができにくいことであれば、ロキソニンについては、先ほど申し上げましたように、鎮痛剤の第一選択剤となっている可能性が非常に高いことを踏まえて、このものについてだけでも第一類に留め置くことが必要だと思います。

○生出委員 私も今村委員の意見に全く同感です。

○戸部委員 イブプロフェンとアスピリンについても、妊娠末期の婦人に対して禁忌ということですが、これの使用実態は分かるのでしょうか。というのは、今、皆さんの御意見があるように、ロキソプロフェンについて、妊娠末期の婦人に対しての禁忌というところの注意喚起を、どのように強化していくかというところの実効性も含めて考えないといけないと思うので、現状が分かれば教えてください。

○事務局 現在、一般用医薬品としてロキソニンが販売されている実態の中でどれだけ妊婦の方が使っておられるかという情報は、具体的にはありません。使用者の背景情報としては、本日お配りしています資料 1-2 の 3 ページに製造販売等調査における対象患者の年齢層や性別、4 ページに使用回数や日数、あと、アンケート調査を記載した患者の背景ということで、どういう目的で使われたかといった情報はありますが、このうち妊婦の方が含まれていたのかどうかといったことに関しては、現時点では情報はありません。

○五十嵐部会長 ほかにいかがですか。今の状況ですと、例えば指定第二類医薬品としてイブプロフェンを使って、その後で胎児死亡というデータが蓄積されていないという話ですが、蓄積できる環境にないとも言えるのでしょうか。その辺も聞きたいのです。つまり、重大な副反応事例がきちんと上がってくるシステムがあるのだけれども結果として報告がないのか、それともシステムそのものがあまり完備されていないのかどうか、その辺はいかがですか。

○安全対策課長 当然、医薬品による副作用とか、その影響があることであれば、副作用報告の制度に

従って報告いただくことになっています。

○五十嵐部会長 そうすると、今の状況でも十分に薬剤との関連を疑わせる情報は上がってきていると考えていいわけですね。

○安全対策課長 そうです、その報告対象になっているものについて情報が入手できれば、上がってくるということです。

○五十嵐部会長 そういう状況の中では特に指定第二类医薬品になっているイブプロフェンに関しては、妊娠後期に使われている症例はそれほどないし、また、そのために胎児が死亡したということが増えていることはないと考えているわけですね。

○安全対策課長 そうです、頻度の比較がなかなか難しいかもしれませんが、その報告制度の中において出てきているものはないということです。先生方が御存じのように、イブプロフェンもロキソプロフェンも同じ作用機序ですので、妊娠後期の婦人については、イブプロフェンについても同様に禁忌という形で取り扱っているということです。

○今村委員 副作用の情報については、その使用にあるとおりですが、これはあくまでも使用した御本人に対しての報告ということで、頻度として胎児死亡が増加しているうんぬん、そうでないということは、ほとんど分かっていないのではないかと思います。その死因が動脈管の問題になると、これは解剖しなければ分からないですね。死産についてどれほどの解剖があるかということ、ほとんどないと思います。ということになれば、きちっとした解析は今までできていないと考えた方がいい、あるいは、それぐらいの安全性を見込んで考えた方がいいということなので、これをわざわざ第二类にやってリスクを取る意味が全く分からないということで、あくまでも慎重にやった方がいいと考えます。

○事務局 事実関係を補足いたします。2004年からPMDAに副作用の報告が上がってきて、データベースが蓄積されています。その中で、一般用医薬品でNSAIDsと言われているもので、アスピリンとかイブプロフェンですが、こちらで妊娠されている方にお使いになったという例がイブプロフェンで1例報告されています。この症例については、妊娠初期にお使いになられまして、初期の段階で流産をされたものが今までのところ1件報告されているということです。申し訳ありません、これは医療用のロキソニンです。もう少し整理をしてから事実関係を報告します。

○生出委員 今回のロキソニンSの問題は、第二类にすることによって、どこでも手軽に購入することができるというメリットは生まれるかもしれませんが、安全性を考えると、今のハードルのままの方が安全性をきちんと保てると。例えば、これからスイッチする問題に関しても、このような議論が多く出てくるかと思うのですが、その試金石になる医薬品だと思っています。ですから、安易に利便性だけを追求する形での指定第二类への移行はすべきでないと思っていて、第一類医薬品のままの方が国民にとってもいい判断になるのではないかと考えています。

○矢野委員 産婦人科ですが、ロキソニンはよく処方するのですが、どの人に対してもやはりよく説明してから出している薬です。もちろんぜん息もありますが、胃腸障害もあるし、この薬はいろいろな副作用があるのです。常用する方も多いのです。特に高齢の方もいらっしゃいます。妊婦の方はもちろんほとんど出しません。妊婦については、ほとんどの方はアセトアミノフェンしか出していないと思うのです。五十嵐先生に質問ですが、第二类をどんどん増やしていく方向にある理由は何ですか。薬はもともととはっきり言って毒ですね。ですから、第二类をどんどん増やしていく流れは、なぜあるのでしょうか。

○安全対策課長 第二類にする流れということではありませんで、リスク区分の考え方が、本日お配りした参考資料の1-2にあります。第一類は、先ほど説明しましたが、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を生ずるおそれがあるとされています。第二類については、その横に書いてあるもの。指定第二類については、その下に書いてあるものとなっています。こういう考え方によって、どの医薬品をどの類にするかを判断するということです。

考え方が非常に漠としていることは事実だと思います。一つの考え方として、この大原則がある中で現在どういうものが分類されているのかが、今の第一類になっているもの、第二類になっているものが一つの参考にはなるということです。ただ、参考にはなるのだけれども、原則の考え方は、第一類、第二類とこの表に書いてあることですので、この原則を常に見ながら、その時点で、その成分の該当性を、判断していくことになるわけです。

○今村委員 今、矢野先生から御指摘がありましたが、なぜこういう流れになっているのだということは、これは大きく言うと医療費の抑制と。自分で買えるものは国が負担しなくていいと。公の負担、保険者も負担しなくていい。自己責任で、自分の懐から出して買いなさいと。その代わり国がある程度の安全性を保障するから、どうぞと、こういったことです。とすると、本当に安全なもの、そして利便性があれば、その方向は可とすべきだと思いますが、こういったようにパブリックコメントでも、その大方が注意してくださいというものがあるときに、これに国がお墨付きを与えて、では、どうぞと、これは全く納得がいかないと思います。

○事務局 先ほど私から、過去、これまで集積された副作用について報告しました。まとめると、訂正がなくて、今まで2004年以来、一般用医薬品のNSAIDsで報告されている妊婦にお使いになった例はイブプロフェンでして、妊娠4週目までにたまたま服用されていたという方で、妊娠9週目で流産されたという例です。これについては情報が少ないということで、御報告された方も含めてあまり薬剤と因果関係はないだろうという御報告があったと、これだけです。

もう一つ、実は前に調査会の議論であったのは、今、先生方の御議論があった形で、きちんとした情報提供を実施し、危険性の高い方には使えないようにきちんと工夫をすべきと、これは厳しく言われています。これについて、先ほど部長からもお話があったように、少し添付文書の見直しと、外箱等に分かりやすく、現在も妊婦への注意書きはあるのですが、そこについて目立つ形にすること等の工夫をすることにはなっていますが、その上でも今の御議論を踏まえて御検討していただければと思っています。

○三谷委員 獨協医大の三谷です。今回のロキソプロフェンナトリウム水和物の医薬品のリスク区分の変更を考える際に、産科的な合併症が一番大きいのかと思うのです。産科の先生がたくさんいらっしゃるのので、少しお伺いしたいのですが、妊婦はおそらく産科医にかかっている際は、妊娠中は処方薬以外を服薬しないでください等の御指導をお受けになって、一般用医薬品を安易に購入して服薬されたりしないのではないかと、私自身は少し思っていたのですが、そうではなくて、多くの妊婦が一般用医薬品を薬局でお買いになって、重篤な副作用を背負い込んでしまっているという実態があるのでしょうか。

○矢野委員 ほとんど先生のおっしゃるとおりで、御本人の自己責任もあるし、使われないと思うのですが、こういう薬を使われるとすると、妊婦は妊娠後期だと今度は腰痛が出てくることがあるのです。腰が痛い、そういうときに使う。貼付剤も実はあるみたいですが、そういうものを使うので、我々はそのときでもアセトアミノフェンぐらいしか出さないようにはしているのです。

今、第二類に分類されている薬もあるのですが、その薬も出してはいないのです。もちろん出さない
ので、その辺、医師とか薬剤師の注意を何回も聞いていると、多分、御本人も分かると思うのですが、
完全に第二類にしてしまうと、自己責任ですね。ですから、アメリカのように、本当に自己責任をどん
どん強調して何でも売る方向でいいのかというのも、先生がおっしゃったように、ロキソニンをどうす
るかは、皆さんがたくさん使われる薬ですから分かれ目だと思うのです。

○生出委員 三谷先生、薬局でだと、妊娠後期でロキソニンをもし指名買いに来て、多分、販売しな
いことの方がほとんどだと思っています。

○今村委員 そういう実態調査は、あまりなされていないのだと思います。どれぐらいの妊婦の方が自
己責任で飲んでおられるかも、分かっていないと思います。また一方、そういう添付文書があって、こ
ういうときには飲まないでくださいということが書いてありますが、それでもそういうものを読まずに
飲んだ場合には救済措置はないのですね。自己責任で、注意書きが書いてあるにもかかわらず服用なさ
ったのでしょうと。それは救済措置の対象ではありませんということになって、これは救われないとい
うことで、こういう危険性もあります。

○五十嵐部会長 いろいろと御指摘ありがとうございました。ほかにいかがですか。確かに調査会で議
論があり、相当注意喚起を促すという条件付きでイブプロフェンやアスピリン等々、薬効に関して、あ
るいは副反応に関しても大きな差がないので、指定第二類の医薬品にしてもよろしいでしょうという結
論は出したのですが、今日の部会ではそれに対してもかなり慎重であるべきという御意見が多いのです
が、いかがですか。そろそろ議決を採りたいと思いますが、その前に何か御意見はありますか。本日の
議論の流れによると第一類のままにすべきだという意見が多かったと思います。いかがですか。よろし
いですか。

それでは、今回は第一類のままということで指定第二類にはしないことにいたします。ありがとうござ
いました。それでは、今後の事務局の手續について御説明いただきます。

○事務局 本日、御審議いただきました結果を薬事分科会に報告するとともに、リスク区分の変更に係
る告示の改正の手續を進めます。どうもありがとうございました。

○五十嵐部会長 ここまでの議論に関して、御意見と御質問はありますか。よろしいですか。それで
は、議題1の審議はこれで終了します。