

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 「使用上の注意」の改訂について

令和元年5月31日
医薬安全対策課

1. 経緯

平成31年3月24日付けで、公益財団法人日本眼科学会より抗コリン作用を有する薬剤（以下「抗コリン薬」という。）の添付文書における禁忌「緑内障」等の改訂に係る要望書が提出された。要望書の概要は以下のとおり（別紙1参照）。

[要望①]

- 抗コリン薬の多くの添付文書において、緑内障の患者が禁忌とされている。
- 緑内障は、「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」の2種類に分けられ、抗コリン作用により安全性の懸念が生じうるのは「閉塞隅角緑内障」のみと考えられる。また、「開放隅角緑内障」において、抗コリン作用により安全性の懸念が生じるとの記載は、我が国の成書や欧米の成書にも該当の記載はない。
- 開放隅角緑内障の患者にも抗コリン薬の治療機会を提供するため、抗コリン薬の添付文書で禁忌とされている「緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に変更してほしい（眼局所製剤、禁忌の設定理由が抗コリン作用以外の薬剤は除く）。

[要望②]

- 「狭隅角緑内障」と記載された添付文書があるが、当該病名は不適切なもので用いるべきではなく、緑内障診療ガイドライン第2版（2006年）以降は、「閉塞隅角緑内障」に統一されていることから、「閉塞隅角緑内障」に変更してほしい。

2. 対象となる医薬品

1. 「禁忌」の項に「緑内障の患者」、「緑内障のある患者」又は「緑内障、尿貯留傾向のある患者」を記載しており、その設定理由が抗コリン作用によると思われる薬剤（ただし、眼科用製剤は除く）。
2. 「使用上の注意」に「狭隅角緑内障」を記載している薬剤。
※該当すると考えられる医薬品は別紙2のとおり。

3. 要望①について

(1) 各種教科書やガイドライン等の記載状況

- 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。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¹。

- 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²。
- 抗コリン薬に関連すると考えられる国内の主な診療ガイドラインの記載状況は以下のとおり。
 - 抗コリン薬の投与は閉塞隅角緑内障の患者では禁忌であるが、開放隅角緑内障の患者では問題ない³。
 - 診察の過程で向精神薬の禁忌に該当しやすい疾患である閉塞隅角緑内障の有無を確認しておくことが必要である⁴。
 - トリヘキシフェニジル、ジアゼパム、ミダゾラム及びフルニトラゼパムは緑内障の患者が禁忌である^{5,6}。
- 平成 22 年以降に製造販売承認された抗コリン作用（M₃ 受容体阻害作用）が主作用であると考えられている COPD 又は過活動膀胱等の新有効成分含有医薬品（計 7 成分⁷）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。

(2) 学会からの見解（別紙 3 参照）

- 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

¹ Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition Chapter 9

² Terminology and guidelines for glaucoma, 4th Edition

³ 日本呼吸器学会編。COPD 診断と治療のためのガイドライン（第 5 版）2018

⁴ 日本うつ病学会編。日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ。うつ病（DSM-5）／大うつ病性障害 2016

⁵ 日本神経学会編。パーキンソン病診療ガイドライン 2018

⁶ 日本消化器内視鏡学会、日本麻酔科学会編。内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン 2013

⁷ 7 成分（デュロキセチン塩酸塩、エスゾピクロン、グリコピロニウム臭化物、フェソテロジンフマル酸塩、ウメクリジニウム臭化物・ピランテロールトリフェニル酢酸塩、アクリジニウム臭化物、チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩）

4. 要望②について

(1) ガイドラインの記載状況

- 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。」と記載されている⁸。

(2) 学会からの見解（別紙3参照）。

- 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いた。
- 狭隅角緑内障という病名は、閉塞隅角がある緑内障なのか、閉塞隅角のない緑内障なのかが曖昧であったため、上記ガイドラインの記載のとおり、狭隅角緑内障を用いることが適切ではないと提言し、狭隅角緑内障は閉塞隅角緑内障に統一された。

5. 対応方針

以上の状況を踏まえ、抗コリン薬の医療用医薬品の添付文書について、以下の改訂を行うてはどうか。

[要望①]

- 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」に改訂する。
- 3.（2）の学会からの見解を踏まえ、これまで抗コリン薬の添付文書において緑内障を注意喚起していたこと及び作用機序等を考慮し、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、新たに「慎重投与」の項に「開放隅角緑内障の患者」を追記する。

[要望②]

- 「狭隅角緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に改訂する。

⁸ 日本緑内障学会編. 緑内障診療ガイドライン（第2版）2006

6. 改訂案

○禁忌「緑内障」について

下線部変更、取消線部削除

現行	改訂案
【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。]

現行	改訂案
【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

現行	改訂案
【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。]

現行	改訂案
【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]	

現行	改訂案
【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。]

平成 31 年 3 月 24 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
 医薬安全対策課長 関野秀人殿

公益財団法人日本眼科学会
 理事長 大鹿哲郎

抗コリン薬添付文書の改正について（要望）

抗コリン作用を有する薬剤の添付文書の多くにおいて、「緑内障」が禁忌として記載されています。しかしながら、緑内障には大きく分けて「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」の2種類があり、抗コリン作用により不具合が生じうるのは「閉塞隅角緑内障」のみと考えられます。我が国の代表的な緑内障教科書には『急性原発閉塞隅角緑内障は、素因を持つ個人への、さまざまな薬物の点眼投与、全身投与、経皮的投与により引き起こされる。これらの薬物にはトランキライザー、気管支拡張薬、血管収縮薬、抗パーキンソン病薬、風邪薬、抗悪心薬、鎮痙剤などがある^{1,3}。これらの薬物の多くは、瞳孔括約筋に対する副交感神経系の抑制、あるいは瞳孔散大筋に対する交感神経系を介する効果により瞳孔を散大する可能性がある（北澤克明，白土城照，新家 眞，山本哲也：緑内障，218，医学書院 2004）』と記載されており、抗コリン作用により「閉塞隅角緑内障」の発作・急性増悪を生じる危険性が指摘されています。一方で、「開放隅角緑内障」において抗コリン作用による不具合が生じるとの記載は、我が国の成書にも、欧米の成書にも、一切ありません。緑内障の両病型をまとめて禁忌とすることにより、「開放隅角緑内障」患者には、本来は安全なはずの抗コリン薬を服用できなくなるという不利益が生じます。また、現在臨床の場で、抗コリン薬処方に際して、多くの無用な疑義照会が行われています。

また、禁忌及び慎重投与の対象として「狭隅角緑内障」と記載された添付文書がありますが、この病名は不適切なもので用いるべきではなく、緑内障ガイドライン第2版（2006年）以降は「閉塞隅角緑内障」に統一されています。

以上より、

- 抗コリン作用を有する薬剤の添付文書における「禁忌：緑内障」の記述を、「禁忌：閉塞隅角緑内障」に変更すること。ただし眼局所製剤、禁忌がすでに閉塞隅角緑内障との記述になっている薬剤、禁忌の緑内障の設定理由が抗コリン作用以外の薬剤を除く。
- 「狭隅角緑内障」との記述を、「閉塞隅角緑内障」に変更する。
を要望致します。

参考文献

1. Grant WM: Ocular complications of drugs. Glaucoma. JAMA 207:2089-2091, 1969
2. Grant WM: Toxicology of the eye. 2nd ed, Charles C Thomas, Springfield, 1974
3. Mandelkorn RM: Nonsteroidal drugs and glaucoma. In: Rich et al (eds): The Glaucomas Vol2, 2nd ed, 1189-1204, Mosby, St Louis, 1996



○該当すると考えられる医薬品

- 1 アトロピン硫酸塩
- 2 アヘンアルカロイド塩酸塩・アトロピン硫酸塩水和物
- 3 アヘンアルカロイド塩酸塩・スコポラミン臭化水素酸塩水和物
- 4 アミトリプチリン塩酸塩
- 5 アメジニウムメチル硫酸塩
- 6 アモキサピン
- 7 アリメマジン酒石酸塩
- 8 アルプラゾラム
- 9 イプラトロピウム臭化物水和物
- 10 イミプラミン塩酸塩
- 11 エスゾピクロン
- 12 エチゾラム
- 13 オキサゾラム
- 14 オキシコドン塩酸塩水和物・ヒドロコタルニン塩酸塩水和物・アトロピン硫酸塩水和物
- 15 オキシトロピウム臭化物
- 16 オキシブチニン塩酸塩
- 17 クレマスチンフマル酸塩
- 18 クロキサゾラム
- 19 クロチアゼパム
- 20 クロナゼパム
- 21 クロバザム
- 22 クロミプラミン塩酸塩
- 23 クロラゼプ酸二カリウム
- 24 クロルジアゼポキシド
- 25 クロルフェニラミンマレイン酸塩
- 26 サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
- 27 サリチルアミド・アセトアミノフェン無水カフェイン・クロルフェニラミンマレイン酸塩
- 28 ジアゼパム
- 29 ジサイクロミン塩酸塩・乾燥水酸化アルミニウムゲル・酸化マグネシウム
- 30 ジスチグミン臭化物
- 31 ジソピラミド
- 32 ジソピラミドリン酸塩
- 33 ジヒドロコデインリン酸塩・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・クロルフェニラミンマレイン酸塩
- 34 ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・ジプロフィリン

- 35 ジフェンヒドラミン塩酸塩
ジプロフィリン・ジヒドロコデインリン酸塩・dl-メチルエフェドリン塩
- 36 酸塩・ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・アセトアミノフェン・ブロモバレリル尿素
ジプロフィリン・パパベリン塩酸塩・ジフェンヒドラミン塩酸塩・エフェドリン塩酸塩・ノスカピン
- 37
- 38 シプロヘプタジン塩酸塩
- 39 シプロヘプタジン塩酸塩水和物
- 40 シベンゾリンコハク酸塩
- 41 スコポラミン臭化水素酸塩水和物
- 42 ゾピクロン
- 43 ゾルピデム酒石酸塩
- 44 チキジウム臭化物
- 45 チメピジウム臭化物
- 46 チメピジウム臭化物水和物
- 47 ドスレピン塩酸塩
- 48 トフィソパム
- 49 トリアゾラム
- 50 トリヘキシフェニジル塩酸塩
- 51 トリミプラミンマレイン酸塩
- 52 ニトラゼパム
- 53 ネオスチグミンメチル硫酸塩・アトロピン硫酸塩水和物
- 54 ネオスチグミンメチル硫酸塩・無機塩類
- 55 ノルトリプチリン塩酸塩
- 56 ハロキサゾラム
- 57 ビペリデン塩酸塩
- 58 ピペリドレート塩酸塩
- 59 ヒベンズ酸プロメタジン
- 60 ピルメノール塩酸塩水和物
- 61 ピロヘプチン塩酸塩
- 62 フェキソフェナジン塩酸塩・塩酸プソイドエフェドリン
- 63 ブチルスコポラミン臭化物
- 64 ブトロピウム臭化物
- 65 プリジノールメシル酸塩
- 66 フルジアゼパム
- 67 フルタゾラム
- 68 フルニトラゼパム
- 69 フルトプラゼパム
- 70 フルラゼパム塩酸塩
- 71 ブロチゾラム

- 72 プロパンテリン臭化物
- 73 プロフェナミンヒベンズ酸塩
- 74 プロフェナミン塩酸塩
- 75 ブロマゼパム
- 76 プロメタジン塩酸塩
- 77 ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩
- 78 ペモリン
- 79 ペントキシベリンクエン酸塩
- 80 ホモクロルシクリジン塩酸塩
- 81 マザチコール塩酸塩水和物
- 82 マジンドール
- 83 マプロチリン塩酸塩
- 84 ミダゾラム
- 85 メキサゾラム
- 86 メキタジン
- 87 メダゼパム
- 88 メチルフェニデート塩酸塩
- 89 メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール
- 90 メペンゾラート臭化物
- 91 モルヒネ塩酸塩水和物・アトロピン硫酸塩水和物
- 92 リルマザホン塩酸塩水和物
- 93 ロートエキス
- 94 ロフェプラミン塩酸塩
- 95 ロフラゼプ酸エチル
- 96 ロラゼパム
- 97 ロルメタゼパム
- 98 炭酸水素ナトリウム・ロートエキス・ゲンチアナ末・r-メントール
- 99 銅クロロフィリンナトリウム・プロパンテリン臭化物・ケイ酸マグネシウム
- 100 乳酸ビペリデン
- 101 d-クロルフェニラミンマレイン酸塩
- 102 N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩

回答書

平成 31 年 4 月 26 日

日本眼科学会

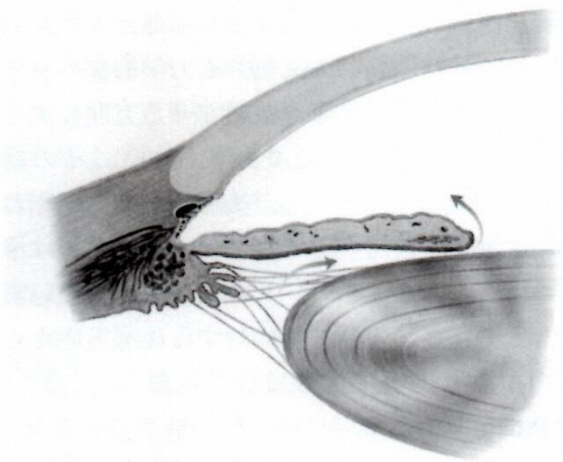
① 開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障における急性緑内障発作が発症する機序の違いについて、図などを用いてご教示下さい。

回答：急性緑内障発作という用語は、閉塞隅角緑内障において、隅角が、あるときに短時間で広範囲にわたって完全に閉塞し、急激に眼圧が上昇した場合に用いられます。したがって、Shaffer 分類で 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ありません（表 1、図 3）。このことから、急性緑内障発作は、閉塞隅角緑内障ならびに Shaffer 分類で Grade 1～2 の狭隅角眼に生じた場合に用いられる用語です。以下に、急性緑内障発作の発症機序について説明いたします。

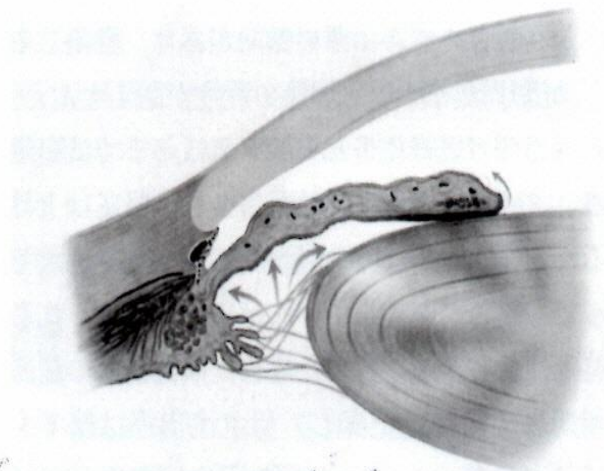
原発閉塞隅角緑内障の病因として、相対的瞳孔ブロックと呼ばれる機序が重要です。水晶体と虹彩の接触により生じる房水流出抵抗が、相対的瞳孔ブロックを起こす基本的な要因です。この房水流出抵抗は、虹彩中央部と水晶体前面が接触する際に瞳孔括約筋（虹彩の先端部分、瞳孔を形成する部分に存在しています）により生じる力学的なベクトルのうち、水晶体と虹彩を接触させる方向に働く後方へのベクトル成分により生じます。その結果、前後房間に圧差が生じ、後房圧が前房圧をわずかに上回るようになります。前房の深い眼（基本的には、広隅角眼）では、この圧差は小さいかほとんどゼロですが、前房の浅い眼（いわゆる狭隅角眼）では、この圧差により虹彩に対する後房方向からの圧力が生じ周辺虹彩は前方に膨らみます（図 1、図 2）。この圧差は、抗コリン薬使用時に見られ

る瞳孔の中等度散瞳時に最大になると言われています。この前後房圧差による周辺虹彩の前方膨隆により、隅角が短時間に広範囲にわたって完全に閉塞した場合、急激な眼圧上昇が生じます。これが、狭隅角眼ならびに閉塞隅角緑内障における急性緑内障発作の発症機序です。

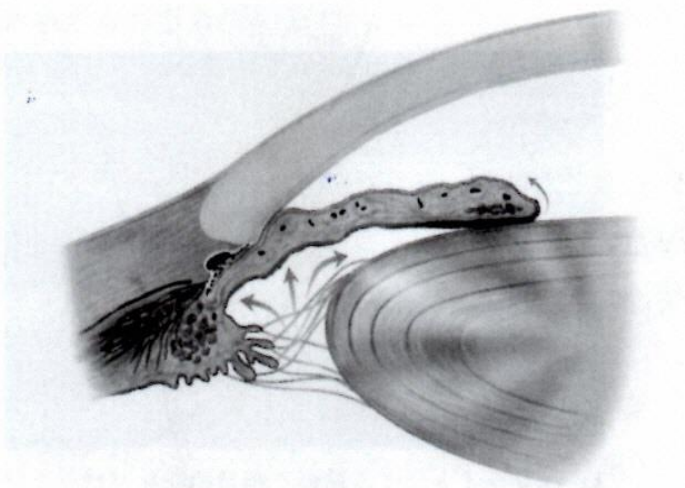
相対的瞳孔ブロック



a. 通常では、房水は水晶体前面、瞳孔を通り、隅角に流入する。



b. 相対的瞳孔ブロックにより、前後房間の圧差が生じる。



c. 周辺部虹彩膨隆による隅角閉塞が生じる。

図1

散瞳による隅角閉塞

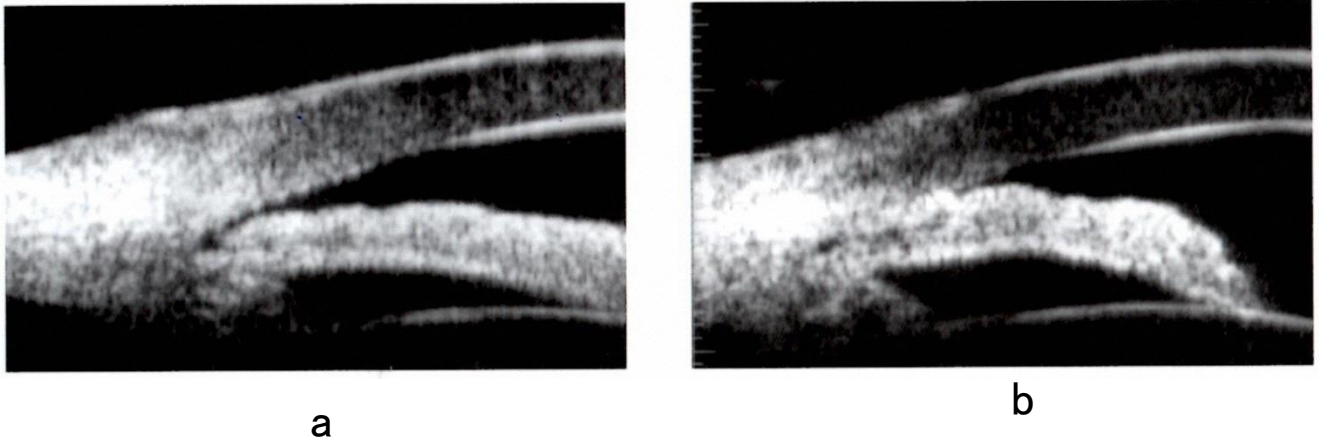


図2

図2 超音波生体顕微鏡による、狭隅角眼の断面像。

- a: 通常状態では、隅角は狭いが（狭隅角）、隅角の閉塞は生じていない。
- b: 暗所で自然散瞳状態になると、相対的瞳孔ブロックにより、虹彩後部が前方に膨隆して、隅角を閉塞しているのが分かる。

② 現在、臨床現場では閉塞隅角緑内障と開放隅角緑内障の鑑別はどのように行われているのかご教示下さい。緑内障ガイドライン第4版に記載されている隅角所見（Shaffer分類）等を用いながらご説明いただけると幸いです。

回答：閉塞隅角緑内障と開放隅角緑内障の鑑別は、現在の臨床現場では、隅角鏡所見により判断しています。隅角鏡所見にて、隅角が完全あるいは部分的に閉塞している所見があれば（Shaffer分類ではGrade0）、閉塞隅角があると判断し閉塞隅角緑内障と診断します。一方、Shaffer分類のGrade3以上の場合、開放隅角緑内障と診断します。（表1、図3）。Grade0とGrade3以上の違いははっきりしており、診断は容易です。一方、Grade1～2の狭隅角の場合は、狭隅角であっても、隅角が閉塞している所見がまったくなく、かつ、視野や視神経に緑内障性変

化がある場合に限り、その緑内障は閉塞隅角緑内障とはせず、開放隅角緑内障の発症機序による緑内障と判断します。逆に、Grade1～2の狭隅角に、部分的にでも隅角閉塞所見を伴っていれば、閉塞隅角緑内障と診断します。しかしながら、隅角が閉塞していない状態であっても、狭隅角眼は散瞳により急性緑内障発作を生じる可能性は完全には否定できないため（図2）、注意を要します。

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

Shaffer 分類

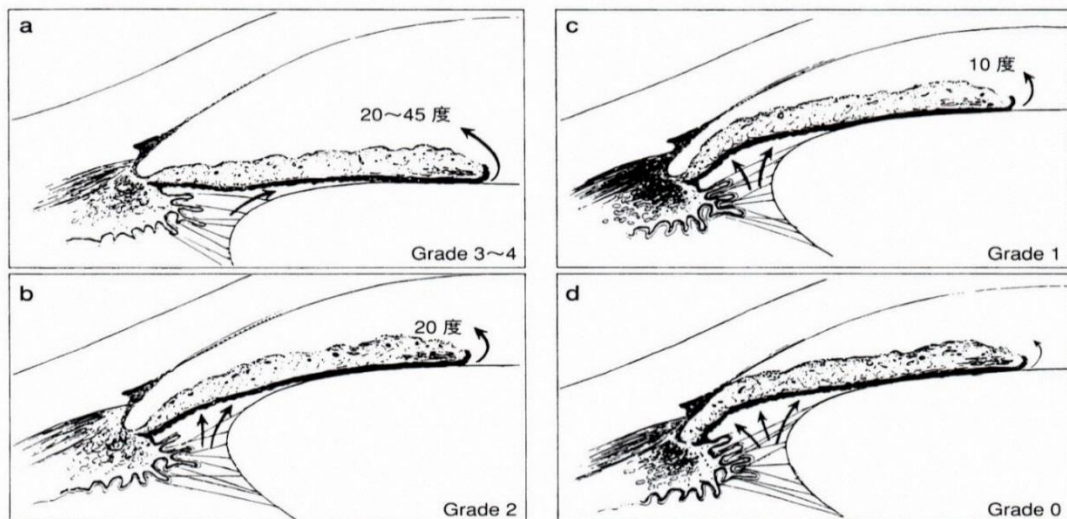


図3

③ 一部の薬剤の添付文書では抗コリン作用を持つことを理由にして狭隅角緑内障の症例が禁忌となっています。狭隅角緑内障について、緑内障ガイドライン第2版で記載があることを確認しましたが、その後の版では記載が確認されていないことから、現時点における狭隅角緑内障と閉塞及び開放隅角緑内障との違いについてご教示下さい。

回答：先の回答でも触れましたが、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ません。緑内障の診断名としては、開放隅角緑内障か閉塞隅角緑内障しかありません。海外では狭隅角緑内障に相当する診断名はなく、狭隅角緑内障は我が国独自の診断名でした。そして、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て混在していました。しかしながら、狭隅角緑内障という病名は、それが閉塞隅角がある緑内障なのか隅角閉塞のない緑内障なのかがあいまいであるとの指摘がありました。このような観点から、日本緑内障学会では、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のは不適當で、用いるべきではないと提言し（ガイドライン第2版、2006年）、狭隅角緑内障という病名は、閉塞隅角緑内障に統一されました。したがって、添付文書に狭隅角緑内障とある場合は、正しい病名である、閉塞隅角緑内障への変更が望ましいと考えます。

緑内障ガイドライン第2版における記述：

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ない。