

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

令和元年度第3回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和元年8月5日
医薬安全対策課

1. 背景

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. 調査会での検討結果

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、並びに日本眼科学会からの見解等を踏まえ、医療用医薬品については、以下の改訂を行うことで差し支えないと判断された。

なお、一般用医薬品についても、抗コリン作用を有する成分が配合されているため、緑内障患者から相談を受けた際に、適切な対応がとれるよう、必要な情報提供を行うこととされた。

[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。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、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。

4. 調査会の結果を受けて実施した措置 (別紙3)

上記結果を踏まえ、厚生労働省では、抗コリン薬について添付文書の改訂指示通知を令和元年6月18日に発出した。

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、抗コリン薬処方の際して、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

薬生安発 0618 第 2 号
令和元年 6 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

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」改訂について

現在、抗コリン作用を有する薬剤（以下「抗コリン薬」という。）の多くの添付文書において、緑内障の患者が「禁忌」の項に記載されており、当該患者には投与しないよう注意喚起が行われています。

今般、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）における審議結果等を踏まえ、抗コリン薬について、添付文書の「禁忌」の項に記載されている緑内障に係る記載を見直すこととしました。また、この他、添付文書の「使用上の注意」においては、「狭隅角緑内障」という用語を使用してきましたが、国内ガイドラインでの記載状況等を考慮し、「狭隅角緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に変更することとしました。

つきましては、下記事項について、貴管下関係業者等に対して周知方よろしく願います。

記

1. 製造販売する医薬品（医療用医薬品に限る。）について、以下に該当する製剤であるか確認すること。
 - (1) 添付文書の「禁忌」の項に「緑内障の患者」、「緑内障のある患者」、「緑内障、尿貯留傾向のある患者」等の緑内障患者に係る注意喚起が記載されており、その設定理由が抗コリン作用によると考えられる製剤（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」を記載している製剤（抗コリン作

用の有無によらない)。

2. 上記1 (1) 又は(2) に該当する医療用医薬品については、別紙のとおり、できるだけ速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。
3. 上記1 及び2 に基づき、添付文書を改訂する場合は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部・第二部への相談は不要であるが、判断に迷う場合は事前に相談されたい。

別紙

■ 1. (1) に該当する製剤については、以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成9年4月25日付け薬発第606号厚生省薬務局長通知)に基づく改訂(旧記載要領)】

下線は変更箇所

| 現行 | 改訂案 |
|----------------------------|---|
| 禁忌 緑内障の患者〔略〕 | 禁忌 <u>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。〕</u> |
| 禁忌 緑内障の <u>ある</u> 患者〔略〕 | |
| 慎重投与 (新設) | 慎重投与 <u>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。〕</u> |

| 現行 | 改訂案 |
|----------------------------------|---|
| 禁忌 緑内障、 <u>尿貯留傾向のある患者</u> 〔略〕 | 禁忌 <u>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。〕</u> <u>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。〕</u> |

| | |
|--------------|--|
| 慎重投与 (新設) | 慎重投与 <u>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。]</u> |
|--------------|--|

【「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」(平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)に基づく改訂 (新記載要領)】

下線は変更箇所

| 現行 | 改訂案 |
|---|---|
| 2. 禁忌 緑内障の患者 [略] | 2. 禁忌 <u>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。]</u> |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 (新設) | 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 <u>開放隅角緑内障の患者</u> <u>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。</u> |

■ 1. (2) に該当する製剤については、以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号厚生省薬務局長通知）に基づく改訂
（旧記載要領）】

下線は変更箇所

| 現行 | 改訂案 |
|--------------------|---|
| 禁忌 狭隅角緑内障の患者〔略〕 | 禁忌 <u>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。〕</u> |

| 現行 | 改訂案 |
|---------------------------------|---|
| 禁忌 急性狭隅角緑内障の患者〔略〕 | 禁忌 <u>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。〕</u> |
| 禁忌 急性狭隅角緑内障の <u>ある</u> 患者〔略〕 | |

| 現行 | 改訂案 |
|--------------------------------------|---|
| 慎重投与 閉塞隅角 <u>ないし</u> 狭隅角緑内障の患者〔略〕 | 慎重投与 <u>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。〕</u> |

注) 現行の添付文書において、「禁忌」又は「慎重投与」の設定理由が抗コリン作用以外である場合は、「狭隅角緑内障」の用語変更のみとし、〔略〕に記載される設定理由の変更は不要である。