

平成15年8月8日

(照会先)

医薬食品局安全対策課

俵木、田宮

TEL：内線 2755、2753

塩酸フェニルプロパノールアミンを含有する医薬品による 脳出血に係る安全対策について

1. 経緯

(1) 塩酸フェニルプロパノールアミン（以下「PPA」という。）は、鼻みず、鼻づまり等の症状の緩和を目的として、一般用医薬品としては、鼻炎用内服薬、かぜ薬、鎮咳去痰薬に含有されている。

また、医療用医薬品としても、総合感冒剤に含有されている。

主要な製品リストは別紙1のとおり。

注) 米国等においては、かつて、食欲抑制剤としても承認され、使用されていた。

(2) PPAについては、その服用と出血性脳卒中との発生リスクに関する大規模疫学調査が米国において実施され（1994～1999年）、その関連性について、女性が食欲抑制剤として服用した場合に有意に高いとの結果が得られた。（平成12年5月）

これを受けて、米国食品医薬品庁は、「PPAが出血性脳卒中のリスクを増大させる」として、平成12年11月に、製薬企業に対し、PPAを含有する医薬品の米国内における自主的な販売中止を要請した。

(3) 我が国においても、これらを受けて、平成12年11月に、次の理由により、直ちに、当該製品の販売を中止する必要はないものの、心臓病の人や脳出血の既往がある人等は使用しないよう注意喚起し、適正使用の徹底を行った。

① 米国の疫学調査において、PPA含有医薬品服用後の出血性脳卒中の発現は、食欲抑制剤として服用された場合に高い関連性が認められたが、我が国ではPPA含有医薬品は食欲抑制剤として承認されておらず、また、食欲抑制の目的で使用されている実態もないこと。

② 我が国における1日最大用量は米国より低く定められていること。（日本100mg、米国150mg）

(4) しかしながら、最近に至り、PPAを含有する一般用医薬品による脳出血等の副作用症例が4例報告された。これらの症例を含め、平成12年11月の措置後、一般用医薬品で5例、医療用医薬品で2例の脳出血等の副作用症例が収集されている。その多くが、用法・用量の範囲を超えた服用又は禁忌とされている高血圧症患者への使用による症例である。

なお、これらの症例は、いずれも回復又は軽快している。

注) これらの他、一般用医薬品について、服用したか否かが不明の死亡症例が1例報告されている。

2. 検討結果

(1) PPAを含有する一般用医薬品については、

- ① これらのPPAを含有する一般用医薬品による脳出血等の副作用症例の多くが不適正使用によるものであること。
- ② これまで広範に使用されてきており、発現頻度は極めて低いと考えられること。から、PPAを含有する一般用医薬品の使用により、直ちに、消費者が不当な副作用のリスクにさらされていると判断されるものではないが、適正使用の推進のため、使用上の注意の改訂、情報提供の徹底等を行うとともに、塩酸プソイドエフェドリン又は硫酸プソイドエフェドリン（以下「PSE」という。）を含有する医薬品等への切替えが可能であることを踏まえ、PSEを含有する医薬品等への速やかな切替えを関係企業、関係団体等に指示することとした。

(2) また、PPAを含有する医療用医薬品についても、医師の判断により処方されることも踏まえ、使用上の注意の改訂及びPSEを含有する医薬品等への速やかな切替えを関係企業に指示することとした。

3. 対応

(1) 関係企業に対し、別紙2のとおり、使用上の注意の改訂を指示するとともに、薬局等への情報提供を行うよう指示した。

(2) これらの措置に加えて、日本薬剤師会等の関係団体に対し、当該医薬品の使用上の注意を消費者に伝え、服薬指導等を徹底するよう指示した。

(3) また、関係企業に対し、PPAを含有する医薬品から、PSEを含有する医薬品等への速やかな切替えを行うよう指示した。

(4) さらに、PSEを含有する医薬品等への切替えを促進するため、PPAを含有する一般用医薬品の製造業者等に対し、可及的速やかな代替新規申請等を行うとともに、当該医薬品の新たな製造を自粛するよう通知し、現在承認申請中のものを含め、平成16年2月末日までに厚生労働大臣又は都道府県知事宛に承認申請を行ったPSEを含有する医薬品等については、迅速に審査を行うこととした。

塩酸フェニルプロパノールアミンを含有する主要医薬品リスト

一般用医薬品

鼻炎用内服薬

製品名	会社名(製造(輸入)元-販売元)
1 JPS鼻炎カプセル	ジェーピーエス製薬
2 こどもストナリニ	佐藤製薬
3 こどもパブロン鼻炎液	大正製薬
4 さとう鼻炎カプセル	佐藤薬品工業-佐藤薬品販売
5 アサヒ鼻炎カプセル	朝日製薬・富山
6 アスゲン鼻炎カプセル	アスゲン製薬-日邦薬品工業
7 アスゲン鼻炎シロップ「小児用」	アスゲン製薬-日邦薬品工業
8 アスゲン鼻炎錠	アスゲン製薬-日邦薬品工業
9 アナクール持続性鼻炎カプセル	日水製薬
10 アネトン鼻炎カプセル持続性	広貫堂-ファイザー製薬
11 アラクス鼻炎スティック	アラクス
12 アルガード鼻炎クールチュアブル	ロート製薬
13 アルガード鼻炎ソフトカプセル	ロート製薬
14 アルシン鼻炎カプセル	滋賀県製薬
15 エザック鼻炎L	小林薬学工業-日本医薬品工業
16 エスタック「ニスキャップ」	エスエス製薬
17 エスタック大人用鼻炎内服液	明治薬品-エスエス製薬
18 エスパイン鼻炎カプセル	福地製薬-近江製薬
19 エスペナン鼻炎カプセル	滋賀県製薬-白石薬品
20 エピシロン鼻炎カプセル	高市製薬
21 エピック鼻炎シロップ小児用	福地製薬
22 オートハッスP鼻炎カプセル	日本アルツ製薬
23 オールP鼻炎ソフトカプセル	オール薬品工業
24 オフノーズ鼻炎カプセル	協和薬品工業
25 オムニン鼻炎ソフトカプセル	オール薬品工業
26 オロトン鼻炎カプセル	北宝薬品
27 カイゲンこども用鼻炎シロップ	大洋薬品工業・大阪-カイゲン
28 カイゲン鼻炎カプセル	堺化学工業-カイゲン
29 カイゲン鼻炎カプセル12	堺化学工業-カイゲン
30 カイゲン鼻炎シロップ小児用	大洋薬品工業・大阪-カイゲン
31 カイゲン鼻炎内服液10(テン)	大洋薬品工業・大阪-カイゲン
32 ガノン鼻炎L	ホーユー-天野商事
33 クミアイ鼻炎カプセル	協同薬品工業-全国農業協同組合連合会
34 クミアイ鼻炎カプセル	佐藤薬品工業-北海道厚生農業協同組合連合会
35 コールトル「鼻炎」	米田薬品
36 コールトル「鼻炎」ソフトカプセル	米田薬品
37 コデジール鼻炎カプセル	日野薬品工業
38 コデジール鼻炎チュアブル	日野薬品工業
39 コデビタこども鼻炎シロップ	福地製薬
40 コフジス鼻炎カプセル	福地製薬-東洋メディコ
41 コフジス鼻炎シロップ小児用	福地製薬
42 コフチール鼻炎シロップ小児用	福地製薬
43 コルゲンコーワ鼻炎ソフトカプセル小児用	興和-興和新薬
44 コルダン(鼻炎)カプセル	近畿医薬品製造
45 コルベロン鼻炎用カプセル「持続性」	富山化学工業
46 コンタック600EX	住友製薬-住友製薬ヘルスケア
47 コンタック600SR	住友製薬-グラクソ・スミスクライン
48 コンタック鼻炎	住友製薬-グラクソ・スミスクライン
49 サラリ800	内外薬品商会
50 サンテン鼻炎顆粒	参天製薬
51 サンテ鼻炎ソフトカプセル	東亜薬品-参天製薬
52 ジェーピーエス鼻炎内服液	原沢製薬工業-ジェーピーエス製薬
53 ジキナ鼻炎カプセル	富士薬品
54 ジキニン鼻炎顆粒A	全薬工業
55 スカイナー鼻炎用S	エーザイ

56 スックル(鼻炎用)	佐藤薬品工業-佐藤薬品工業, 増田製薬, 丸太中嶋製薬
57 スットワン鼻炎カプセル	至誠堂製薬
58 ストナリニ	佐藤製薬
59 ストナリニサット	佐藤製薬
60 ストナリニシロップ「小児用」	佐藤製薬
61 ストナリニ小児用	佐藤製薬
62 ストナ鼻炎カプセル	住友製薬-佐藤製薬
63 スパーク鼻炎カプセル	滋賀県製薬
64 スパール鼻炎カプセル	渡辺薬品工業-田原兄弟社
65 スルロン鼻炎L	協和薬品工業
66 セピー鼻炎ソフトクール	東洋カプセル-ゼリア新薬工業
67 ゼネル鼻炎顆粒	ゼネル薬工粉河-ゼネル薬品工業
68 タウロミン鼻炎ソフトカプセル	福井製薬-日邦薬品工業
69 ダイシ鼻炎カプセル	大師製薬
70 ダン12	住友製薬-住友製薬ヘルスケア
71 ダンリッチA	住友製薬-オールジャパンドラッグ, 住友製薬ヘルスケア
72 チミコデ鼻炎カプセル	福地製薬-三菱ウエルファーマ
73 トピック鼻炎「カプセル」	日新薬品工業-日新薬品工業, ヒグチ薬品
74 ドレーク鼻炎錠	吉田薬品工業
75 ノイセル鼻炎カプセル	中新薬業
76 ノスポールA鼻炎カプセル	協和薬品工業
77 ノスポール鼻炎カプセル	協和薬品工業
78 ノスポール鼻炎ゴールド	協和薬品工業
79 ノドミ鼻炎シロップA	三宝製薬-オリエックス
80 ハイスックル(鼻炎用)	佐藤薬品工業
81 ハイドルミン鼻炎カプセル	日新製薬・滋賀
82 ハイビエンカプセル	明治製薬-日本医薬, 明星薬品
83 ハヤナ鼻炎カプセル	富士薬品
84 パーム鼻炎カプセル	滋賀県製薬-ベンセドール
85 パイロンL24	塩野義製薬
86 パブロン鼻炎カプセルL	大正製薬
87 パブロン鼻炎カプセルL小児用	大正製薬
88 パプトン鼻炎カプセル	田村薬品工業
89 パミコール「鼻炎」	米田薬品
90 パミコール「鼻炎」ソフトカプセル	米田薬品
91 ヒーダ鼻炎カプセル	東宝製薬
92 ヒストミン鼻炎カプセルL	小林薬品工業
93 ヒスパノン鼻炎カプセル	松本製薬工業
94 ヒビリンSカプセル	渡辺薬品工業
95 ヒラミン鼻炎カプセル	松田薬品工業
96 ビエンリック	米田薬品
97 ビエンリックソフトカプセル	米田薬品
98 ビノック鼻炎内服液10	大洋薬品工業-大阪-小林薬学工業
99 ビノック鼻炎用カプセル	日本医薬品工業-小林薬学工業
100 ピタリワン鼻炎カプセル	至誠堂製薬-仁寿薬品
101 ピラ鼻炎カプセル	東亜薬品
102 フジビートル鼻炎薬	湧永製薬
103 プラタギン鼻炎カプセル	三宝製薬
104 プロピン鼻炎カプセル	内外薬品商会
105 ヘルピック鼻炎用カプセル	大昭製薬-明治製薬
106 ベナエス鼻炎カプセルL	第一薬品工業
107 ベリテン&T	帥治堂製薬-ベリテ
108 ベルエムピ鼻炎カプセル	カネボウ-カネボウ薬品
109 ベルゲン「5」プラス	明治薬品
110 ベンザAL	武田薬品工業
111 ペトン鼻炎カプセル	佐藤薬品工業-藤沢薬品工業
112 ペプチカ鼻炎カプセル	佐藤薬品工業-オリエックス, 藤沢薬品工業
113 マイゼロン鼻炎錠	ジャパンメディック
114 マッハリン鼻炎カプセル	共栄製薬
115 マピロン鼻炎カプセルL	大昭製薬-大日本製薬
116 メナム	救心製薬-救心商事
117 ヤクレミン(鼻炎用)	全国薬品工業

118 ユトラ鼻炎カプセル
 119 ユトラ鼻炎内服液
 120 リココデS2
 121 ルックエス鼻炎カプセル
 122 ルピット鼻炎カプセル
 123 ルフノン鼻炎ソフトクール
 124 レイメル鼻炎内服液
 125 ロート鼻炎ソフトカプセルユア
 126 ロビン鼻炎カプセル
 127 宇津こども鼻炎シロップ
 128 宇津ジュニア鼻炎ソフトカプセル
 129 救風鼻炎カプセル
 130 持続性フジサワ鼻炎薬
 131 持続性プレコール鼻炎薬
 132 小児用エスタック鼻炎シロップ
 133 小児用ヒラミン鼻炎シロップ
 134 新コルゲンコーワ鼻炎ソフトカプセル
 135 新スックル鼻炎カプセルLG
 136 新ノスポール鼻炎カプセル
 137 新ノバポン鼻炎カプセル
 138 新マイフーロン鼻炎ソフトカプセル
 139 浅田飴こども鼻炎チュアブル
 140 浅田飴鼻炎シロップ
 141 浅田飴鼻炎チュアブル
 142 中央クール鼻炎用カプセル
 143 鼻炎カプセル「キュキュ」A
 144 鼻炎カプセル「ペラ」
 145 鼻炎カプセルA
 146 鼻炎シロップダンカッパ
 147 鼻炎ソフトカプセル「クニヒロ」
 148 鼻炎ダンカッパ
 149 鼻炎ノスウェイL
 150 鼻炎ライザックN
 151 鼻炎用ハイセーフー
 152 明治鼻炎カプセル
 153 明生鼻炎カプセル
 154 龍角散鼻炎ソフトカプセル
 155 龍角散鼻炎持続性カプセル
 156 六活鼻炎カプセル
 157 喘妙鼻炎錠

鎮咳去痰薬

158 コデブロン「液剤」S
 159 コンタックせき止めSR
 160 ストナコフキャプレット
 161 ストナコフデキス液
 162 大心せきどめ錠

かぜ薬

163 ストナサイナス細粒
 164 ストナジェルサイナス
 165 ベンザブロック
 166 ベンザブロックSP
 167 ベンザブロックSPカプセル
 168 ベンザブロックSP錠
 169 ベンザブロック錠

医療用医薬品

総合感冒剤

170 ダン・リッチ

廣昌堂-ノーエチ薬品
 松本製薬工業-ノーエチ薬品
 ゼネル薬工粉河-ゼネル薬品工業
 常盤薬品工業
 滋賀県製薬-カネボウ薬品
 東洋カプセル-ゼリア新薬工業
 中外医薬生産
 ロート製薬
 キョクトウ
 東亜薬品-宇津救命丸
 東亜薬品-宇津救命丸
 常盤薬品工業
 佐藤薬品工業-藤沢薬品工業
 佐藤薬品工業-藤沢薬品工業
 エスエス製薬
 松田薬品工業
 興和-興和新薬
 佐藤薬品工業-サンドラッグ・グループ
 協和薬品工業
 田辺製薬
 日本製薬工業
 日野薬品工業-浅田飴
 日野薬品工業-浅田飴
 日野薬品工業-浅田飴
 渡辺薬品工業-大和中央製薬
 広貫堂
 中村薬品工業-大佛堂製薬, 中村薬品工業
 新新薬品工業-新新薬品工業, 布亀
 牛津製薬-日邦薬品工業
 皇漢堂製薬
 牛津製薬-日邦薬品工業
 協和薬品工業
 渡辺薬品工業-日参製薬保寿堂
 大昭製薬
 明治製薬
 明生薬品工業
 龍角散
 龍角散
 福地製薬-宮本製薬
 アスゲン製薬

松本製薬工業-カイゲン, 常盤薬品工業
 住友製薬-グラクソ・スミスクライン
 佐藤製薬
 佐藤製薬
 喜多薬品工業

佐藤製薬
 佐藤製薬
 武田薬品工業
 武田薬品工業
 武田薬品工業
 武田薬品工業
 武田薬品工業

住友製薬

一般用医薬品の使用上の注意（脳出血関連部分のみを抜粋）

現行

してはいけないこと
（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

- 1. 次の人は服用しないこと
（1）次の診断を受けた人
高血圧、心臓病、甲状腺機能障害
- （2）脳出血を起こしたことがある人。

- 2. 過量服用しないこと
（外国において、脳出血の危険性が高くなるおそれがあるとの報告がある）

相談すること

- 1. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談すること

（1）服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
循環器	著しい血圧上昇、動悸
その他	排尿困難、動悸、顔のほてり、異常なまぶしさ

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります
その場合は直ちに医師の診療を受けること

症状の名称	症状
脳出血	激しい頭痛、それに伴う悪心・嘔吐、めまい、動悸等があらわれる。外国において、過量服用により脳出血の危険性が高くなるおそれがあるとの報告がある。

改訂案

してはいけないこと
（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

- 1. 次の人は服用しないこと
（1）次の診断を受けた人
高血圧、心臓病、甲状腺機能障害
 - （2）脳出血を起こしたことがある人
 - （3）本剤又は塩酸フェニルプロパノールアミンを含有する内服薬（鼻炎用内服薬、かぜ薬、鎮咳去痰薬）を服用した後に、頭痛、悪心・嘔吐、めまい、動悸等の症状や著しい血圧上昇があらわれたことのある人
- 2. 定められた用法・用量を厳守し、過量服用しないこと
（著しい血圧上昇や脳出血を起こすおそれがある）

相談すること

- 1. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談すること。

（1）服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
循環器	著しい血圧上昇、動悸
その他	排尿困難、顔のほてり、異常なまぶしさ

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります
その場合は直ちに医師の診療を受けること

症状の名称	症状
脳出血	激しい頭痛、それに伴う悪心・嘔吐、めまい、動悸、著しい血圧上昇等があらわれる。血圧の高くない人においても報告されている。また、その多くは若い女性で起きている。

医療用医薬品の使用上の注意（脳出血関連部分のみを抜粋）

現行	改訂案
<p>禁忌 （次の患者には投与しないこと） （1）<u>高血圧症の患者〔外国において、過量投与により脳出血の危険性が高くなるおそれがあるとの報告がある。〕</u> （2）<u>脳出血の既往歴のある患者〔外国において、過量投与により脳出血の危険性が高くなるおそれがあるとの報告がある。〕</u></p> <p>重大な副作用 脳出血 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（<u>外国において、過量投与により脳出血の危険性が高くなるおそれがあるとの報告がある。</u>）</p> <p>過量投与 <u>外国において、過量投与により脳出血の危険性が高くなるおそれがあるとの報告がある。</u></p>	<p>禁忌 （次の患者には投与しないこと） （1）<u>高血圧症の患者〔脳出血を起こすおそれがある。〕</u> （2）<u>脳出血の既往歴のある患者〔脳出血を起こすおそれがある。〕</u> （3）<u>本剤又は塩酸フェニルプロパノールアミンを含有する製剤の服用後に、頭痛、悪心・嘔吐、めまい、動悸等の症状や著しい血圧上昇があらわれたことのある患者〔脳出血を起こすおそれがある。〕</u></p> <p>重大な副作用 脳出血 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（<u>高血圧の既往がない患者でも報告されている。また、その多くは若年の女性である。</u>）</p> <p>過量投与 <u>過量投与により、著しい血圧上昇や脳出血を起こすおそれがある。</u></p>

No.	報告日	年齢	性別	副作用	発現時期	転帰	服用量	服用した製品の 用法・用量及び含有量	備考
一般用医薬品									
1	H14.7.24	10代	女	頭痛、悪心、クモ膜下出血	平成14年	回復	2 Cp/1日 1度に飲んだか、分けて飲んだかは不明 3日に1度程度、1ヶ月間の服用	1 Cp/1回 1日3回 25mg / 1 Cp	1回の服用量不明
2	H15.6.24	10代	女	脳出血	平成15年	軽快	1 Cp/1回 2回/1日 8日間	1 Cp/1回 1日2回 20mg / 1 Cp	
3	H15.7.1	20代	女	先天的脳動脈奇形あり 高血圧性脳症、クモ膜下出血	平成15年	回復	2 Cp/1回 (1回のみ)	1 Cp/1回 1日3回 25mg / 1 Cp	用法・用量の範囲 外の服用
4	H15.7.23	20代	女	薬物中毒、くも膜下出血	平成15年	回復	3 Cp/1回 (1回のみ)	1 Cp/1回 1日3回 25mg / 1 Cp	用法・用量の範囲 外の服用
5	H15.7.30	20代	女	脳出血	平成15年	軽快	20 T/1回 (1回のみ)	3 T/1回 1日3回 8.3mg / 1 T	用法・用量の範囲 外の服用
医療用医薬品									
1	H13.2.16	70代	女	脳出血 既往歴：高血圧症、陳旧性脳梗塞	平成9年	回復	2 Cp/1日 平成7年末頃から平成12年末頃まで断続的に服用	1 Cp/1回 1日2回 50mg / 1 Cp	現時点において、禁忌とされている高血圧症患者への使用
2	H13.10.30	20代	女	脳内出血 既往歴：頭部CTにて脳萎縮あり。	平成12年	回復	2 Cp/1日	1 Cp/1回 1日2回 50mg / 1 Cp	

(参考)

No.	報告日	年齢	性別	副作用	発現時期	転帰	服用量	服用した製品の 用法・用量及び含有量	備考
平成12年11月の措置以前の症例									
1	H7. 3. 24	20代	女	脳出血	平成6年	回復	2 Cp / 1回 (1回のみ)	1 Cp / 1回 1日2回	40mg / 1 Cp 用法・用量の範囲 外の服用
服用したか否かも不明の症例									
2	H12. 11. 28	40代	女	高血圧性脳出血 (左被殻出血) 既往歴：高血圧症	平成12年	死亡	服用したか否かも不明	1 Cp / 1回 1日2回	45mg / 1 Cp