



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.12 (2023/06/08)

### 目次

#### 各国規制機関情報

##### 【カナダHealth Canada】

- Methotrexate: 溶血性貧血 .....2

##### 【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- 運転能力を低下させ得る医薬品に関する新たな法律の導入 .....4

#### 過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

#### 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

## 各国規制機関情報

Vol.21 (2023) No.12 (06/08) R01

### 【カナダ Health Canada】

#### •Methotrexate: 溶血性貧血

#### Methotrexate and hemolytic anemia

#### Health Product InfoWatch – January 2023

通知日: 2023/01/26

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/january-2023.html>

Methotrexateは、1955年12月31日以来、カナダで販売されている。本薬は代謝拮抗薬に分類されており、特定の種類のがんの治療に使用される<sup>1)</sup>。また抗リウマチ薬として、重症の乾癬/乾癬性関節炎、関節リウマチ、および血清反応陰性関節炎の治療においても使用されている。

溶血性貧血は、赤血球の産生能を上回る速度で溶血が生じ、貧血を呈している状態である<sup>2)</sup>。血液検査では、通常は網状赤血球(未成熟な赤血球)数の増加がみられ、また非抱合血清ビリルビンおよび乳酸脱水素酵素(LDH)の増加、ならびに血清ハプトグロビンの減少(または消失)がみられることもある<sup>3,4)</sup>。

薬剤誘発性溶血性貧血は、非常にまれではあるが、致死性となり得る医薬品有害反応である<sup>5)</sup>。薬剤誘発性溶血性貧血は、明確な診断を下すことが難しく、また特定の薬剤との関連を確定することも困難なことから、正確な発生率の把握は難しい<sup>6)</sup>。

Health Canadaでは、通常行っている監視活動の一環として、methotrexateの使用に伴う溶血性貧血の潜在的リスクを調査した。Health Canadaは2022年11月23日時点で、methotrexateの使用との関連が疑われるカナダでの溶血性貧血の報告を7件受けていた。症例の多くで、使用時の適応、用量、または剤型に関する情報が報告されていなかった。全体として、これらの報告では評価を行うために必要な情報が限られており、一部の報告では、溶血または溶血性貧血を引き起こすことが知られている併用薬による交絡があった。

現時点で得られているエビデンスが限られているため、methotrexateの使用に関わるこの潜在的リスクを評価するには、さらに詳細な報告を必要とする。本リスクのモニタリングおよび評価をサポートするため、医療従事者に対し、methotrexateとの関連が疑われる溶血性貧血の症例をすべてHealth Canadaに報告するよう奨励する<sup>A)</sup>。

## 文献

- 1) *Methotrexate tablets (methotrexate)* [product monograph]. Kirkland, (QC): Pfizer Canada ULC, 2019.

<sup>A)</sup> Health Canadaの副作用報告サイト:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>

- 2) Hemolytic Anemia. Conditions and diseases. Johns Hopkins Medicine. Accessed January 16, 2023. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/hemolytic-anemia>
- 3) Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I, et al, eds. *Reporting adverse drug reactions: definitions of terms and criteria for their use*. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 1999.
- 4) Phillips J, Henderson AC. [Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis](#). *Am Fam Physician*. 2018; 98(6):354-61. Accessed January 16, 2023.
- 5) Renard D, Rosselet A. [Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects](#). *Transfus Clin Biol*. 2017;24(3) :110-14. Accessed January 16, 2023.
- 6) Greene EM, Hagemann TM. Drug-Induced Hematologic Disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e*. McGraw Hill; 2017. Accessed January 16, 2023.

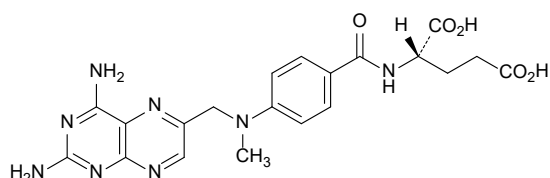
◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】[Vol.18 No.04 \(2020/02/20\)](#)R03

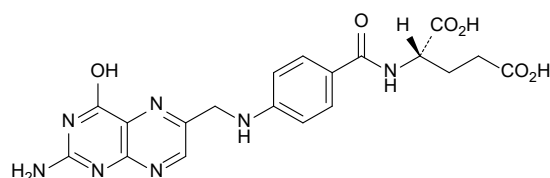
「溶血性貧血には薬剤性もあり得る」

薬剤情報

©Methotrexate〔メトトレキサート(JP), アミノプテリン誘導体, 葉酸代謝拮抗薬, 免疫抑制薬, 抗癌性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済



Methotrexate



葉酸

## Vol.21 (2023) No.12 (06/08) R02

## 【NZ MEDSAFE】

## ●運転能力を低下させ得る医薬品に関する新たな法律の導入

## New legislation about medicines that can impair driving

## Alert communication

通知日:2023/03/02

<https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/driving-impairment.asp>

運転能力が低下した状態<sup>A</sup>で運転することは違反行為である。ニュージーランドではこの数年間、交通死傷事故に関わった運転手から運転能力を低下させ得る薬物<sup>B</sup>が検出された事例が増加している。薬物運転の防止効果を高めるため、新たな法律が導入されている。この新たな法律において、「薬物 (drugs)」は違法薬物と処方箋薬の両方を指すことに留意すること。



## ◇新たな法律について

「2022年道路交通法(薬物運転)改正法」<sup>C</sup>が2023年3月11日に施行された。この新たな法律は1998年道路交通法が改正されたもので、「Road to Zero戦略」<sup>D</sup>の一環を成している。

主要な改正点は、スケジュール(Schedule)5<sup>E</sup>、および血中薬物濃度を測定する新たな血液検査が追加されたことである。

- スケジュール5指定薬物<sup>F</sup>には、25種の薬物(4種の違法薬物と21種の処方箋薬)が含まれる。これらは交通安全上のリスクが最も高い薬物として特定されたものである。
- スケジュール5指定薬物については、血中濃度を測定するための血液検査が行われる。血中濃度により違反行為の種類(罰金、違反点数、運転免許停止処分、または刑事裁判による有罪判決)が決定される。

警察は引き続き、無作為に自動車を停止させて酒気帯び運転や薬物運転の取り締まりを行う。運転者が強制的な運転能力低下テスト(Compulsory Impairment Test)<sup>G</sup>で不合格になった場合、体内に薬物があるか否か調べるための血液検査を受けるよう要求される。法律の改正に伴い、スケジュール5指定薬物については、血中濃度も測定される。

指定薬物が特定された場合、薬物運転の違反行為に関し、以下の場合には処方箋薬の使用に

<sup>A</sup> impaired 走行中に正常な運転に支障が生じるおそれのある状態(訳注)

<sup>B</sup> impairing drugs

<sup>C</sup> The Land Transport (Drug Driving) Amendment Act 2022

<https://www.legislation.govt.nz/act/public/2022/0005/latest/whole.html>

<sup>D</sup> <https://www.nzta.govt.nz/safety/what-waka-kotahi-is-doing/nz-road-safety-strategy> (交通事故による重傷・死亡数ゼロをめざすニュージーランド交通庁の取り組み)

<sup>E</sup> <https://www.legislation.govt.nz/act/public/2022/0005/latest/LMS378964.html>

<sup>F</sup> listed qualifying drugs

<sup>G</sup> 運転能力低下を調べるための行動テスト(視覚機能、往復歩行、片足立ちなど)(訳注)

について医学的な理由による申し立て (medical defence)<sup>H</sup>が可能である。

- 運転手は、医療従事者が発行した有効な処方箋に従って医薬品を使用していたことを証明することができ、かつ
- 医療従事者または医薬品の製造業者の指示をすべて守っていたことを証明できる

#### ◇運転者への助言

- 医薬品は常に処方通りに使用すること。
- 一部の医薬品は、傾眠状態や鎮静のほか、浮動性めまい、集中困難、躁病、錯乱、幻覚、痙攣、視覚障害などの症状を引き起こして、運転能力を低下させることがある。
- 運転能力を低下させ得る医薬品には、一部の鎮痛薬、睡眠補助薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗アレルギー薬、眼疾患治療薬、痩せ薬、感冒・インフルエンザ薬、および一部の心臓病治療薬が含まれる。使用している医薬品が運転能力を低下させる可能性があるのか、担当の医師、看護師、あるいは薬剤師に訊ねること。
- 一部の医薬品は交通安全上のリスクが最も高いものとして特定され、新たな法律に記載されている。使用している医薬品がスケジュール5<sup>E</sup>に含まれているか確認すること。
- 使用中の医薬品の影響下にある場合は運転しないこと。車に乗る前に何らかの症状がなければ確認すること。
- 治療開始時や用量変更時にのみ影響を及ぼす医薬品もあれば、使用期間中を通して影響を及ぼす医薬品もある。後者の場合、運転する必要のある患者は他の治療薬への切り替えを検討する必要がある。
- 処方用量より多く使用した場合、または他の薬物や医薬品と併用した場合、あるいはアルコールと共に使用した場合には、運転能力が低下する可能性が高くなる。
- 処方箋不要で入手できる医薬品の中にも、運転能力を低下させ得るものがある。医薬品のパッケージに運転に関する警告が記載されていないか確認するか、薬剤師に訊ねること。
- 医薬品と運転に関する情報について下記のリンク先資料を参照すること。必要に応じて担当の医師、看護師、または薬剤師に相談すること。

#### ◇医療従事者への助言

- 患者が使用している医薬品 (処方箋薬とOTC<sup>I</sup>薬のいずれも) が運転能力を低下させ得るか否かを患者と話し合うこと。
- 運転能力を低下させ得る副作用が生じていないか自身で確認するよう、また生じている場合は運転しないよう患者に助言すること。
- 医薬品が運転に及ぼす影響について、その医薬品のデータシートのセクション4.7<sup>J</sup>を確認

<sup>H</sup> [ニュージーランド警察によるmedical defenceの説明](#) (訳注)

<sup>I</sup> over-the-counter

<sup>J</sup> ニュージーランドの医薬品データシートのセクション4.7は、見出しが” Effects on ability to drive and use machines”となっている。(訳注)

すること。

- 現時点でスケジュール5に指定されている処方箋薬(血中濃度測定の対象になっている)を確認すること。

#### ◇詳細情報

運転能力が低下した状態で運転することは違反行為である。

法律では、運転能力低下状態で運転し、かつ指定薬物が血中に存在するエビデンスがある場合には違反行為と規定されている。

1998年道路交通法に記載された指定薬物には、規制薬物<sup>K</sup>および処方箋薬が含まれている。新たな法律では、スケジュール5指定薬物を導入し、それらについては薬物運転による違反行為かを判定するため血中濃度を測定することとしている。

この新たな法律では、2種類の血液検査が用いられる。

- 現行の検査。何らかの指定薬物が血中に存在するか否かのみを測定する。
- 新たな検査。スケジュール5指定薬物についてはすべて血中濃度を測定する。

スケジュール5には、各指定薬物について2種類の血中濃度(許容濃度および高リスク濃度)が定められている。

- 低い方の濃度(許容濃度)を超えた場合は違反となり、罰金または運転免許の違反点数が付される可能性がある。
- 高い方の濃度(高リスク濃度)を超えた場合は刑事訴追される可能性があり、運転者は運転免許停止処分か刑務所に収容されることがある。

独立した専門家委員会が、どの違法薬物や処方箋薬をスケジュール5に指定するかを決定した。その決定は、科学文献、および薬物関連の交通事故に関わるニュージーランド国内外のデータにもとづいて行われた。スケジュール5は今後改訂される可能性がある。

**医薬品がスケジュール5に指定されているか否かにかかわらず、運転能力低下状態での運転は違反行為である。**

#### ◇医薬品と車の運転に関する情報が得られる有用なリンク

##### Medsafeのウェブサイト

- [Data sheets and Consumer Medicine Information \(CMI\) search](#) [データシートおよび消費者向け医薬品情報(CMI)<sup>L</sup>の検索サイト] – prescription medicines (処方箋薬) および restricted (pharmacist-only) medicines<sup>M</sup>にはすべてデータシートが作成されており、またそ

<sup>K</sup> controlled drugs

<sup>L</sup> Consumer Medicine Information

<sup>M</sup> 処方箋は不要だが薬局で薬剤師のみが販売可能な医薬品(訳注)

の多くはCMIも作成されている。これらは製薬企業に代わりMedsafeのウェブサイトで公開されている。CMIは消費者にとって主な情報源となっている。また、医薬品のデータシートのセクション4.7(運転への影響に関する情報が記載)も参考にすることができる。

- [Can I drive while taking medicines?](#) (医薬品の使用中に運転できるか?) - 医薬品と運転に関する全般的情報。

#### Health Navigatorのウェブサイト

- [Driving and road safety](#) (運転と交通安全) – 運転に影響を与え得る健康状態および医薬品の例を説明している。そのセクションの1つ(‘Driving and medicines’)を以下に紹介する。
- [Driving and medicines](#) (運転と医薬品) – 医薬品全般および医薬品固有の情報。運転に影響する可能性が最も高い医薬品、運転能力低下状態の症状、いつ、どのくらいの期間運転を避けるべきか、医薬品の使用を中止すべきでない理由、運転可能な用量への変更などについて記載されている。特に‘Heavy transport and medication’というセクションが含まれている。

#### ニュージーランド交通庁(Waka Kotahi / NZ Transport Agency)

- [Medication impaired driving](#) – ‘Are you safe to drive?’, ‘Mixing substances’, ‘Heavy transport and medication’などのセクションが含まれている。
- [Medication and illegal drugs](#) – どの医薬品が運転能力を低下させ得るか、運転能力低下状態の症状、および医薬品の影響下にある場合にどうすべきかに関する情報が記載されている。

#### ニュージーランド処方集(New Zealand Formulary, NZF)

NZFには医薬品と運転に関する医療従事者向け情報が記載されている。

- 個々の医薬品については、それぞれのモノグラフの「使用上の注意(Caution)」または「患者向け助言(Patient advice)」の項を参照すること。印刷可能な患者向け情報リーフレットを入手できることが多い。
- [General guidance about drugs and driving](#) (薬物と運転に関する一般的ガイダンス)も利用可能である。

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

[Vol.17 No.14 \(2019/07/11\) R01](#)

「特定の不眠症治療薬(処方箋薬)の使用に伴う睡眠時遊行症等により重篤な損傷を負うリスク

についてFDAが新たな枠組み警告を追加」

[Vol.12 No. 26 \(2014/12/18\)](#) R02

「OTC薬に関する消費者向け注意:乗り物の運転に影響する可能性」

[Vol.12 No.13 \(2014/06/19\)](#) R02

「催眠薬eszopiclone[‘Lunesta’]:服用翌日の活動障害に関する警告と推奨用量の減量」

[Vol.11 No.13 \(2013/06/20\)](#) R01

「Zolpidem含有製品:新たな推奨用量, および徐放性製剤服用翌日の活動障害に関する添付文書改訂」

[Vol.11 No.03 \(2013/01/31\)](#) R02

「Zolpidem含有製品[‘Ambien’], [‘Ambien CR’], [‘Edluar’], [‘Zolpimist’]:翌朝の活動障害リスクのためFDAが推奨用量を減量するよう要求」

#### 【カナダHealth Canada】

[Vol.13No.01 \(2015/01/15\)](#) R03

「Zopiclone[‘Imovane’]:服用翌日の活動障害のリスクを最小化するため推奨用量を改訂」

[Vol.12 No.03 \(2014/01/30\)](#) R04

「Zolpidem tartrate[‘Sublinox’]:服用翌日の活動障害のリスクを最小化するため推奨用量を改訂」

#### 【NZ MEDSAFE】

[Vol.13 No.02 \(2015/01/29\)](#) R05

「医薬品とアルコールの相互作用」

#### 【豪TGA】

[Vol.10 No.14 \(2012/07/05\)](#) R07

「Zolpidem:睡眠時異常行動と健忘の報告が依然多い」

#### 【EU EMA】

[Vol.12 No.07 \(2014/03/26\)](#) R04

「Zolpidem:服用翌朝の運転能力・注意力低下リスクを最小化するための新たな助言を盛り込んだ製品情報改訂をPRACが勧告」



薬剤情報【原文[Schedule 5](#)の表に、医薬安全科学部にて日本の販売状況を追加して作成】

◇スケジュール5指定薬物

ニュージーランド			日本		
一般名	高リスク 血中濃度 (ng/ml)	許容血中 濃度 (ng/ml)	一般名 (JAN)	薬効分類 (使用目的)	添付文書上 の運転に関 する注意*1
<b>違法薬物</b>					
Amphetamine	100	20	—	覚せい剤	—
GHB*2	50,000	10,000	—	麻薬	—
MDMA*3	50	10	—	麻薬	—
THC*4 (cannabis)	3	1	—	大麻	—
<b>処方箋薬</b>					
Alprazolam	50	20	アルプラゾラム (JP)	抗不安薬	○
Buprenorphine	1	1	ブプレノルフィン、ブプレノルフィン塩酸塩 (JP)	鎮痛薬	○
Clonazepam	50	20	クロナゼパム (JP)	抗てんかん薬	○
Cocaine	20	5	コカイン塩酸塩 (JP)	表面麻酔	×
Codeine	200	50	コデインリン酸塩水和物 (JP)*5	鎮咳・鎮静、鎮痛	○
Diazepam	200	100	ジアゼパム (JP)	マイナートランキライザー	○
Dihydrocodeine	200	50	ジヒドロコデインリン酸塩 (JP)*5	鎮咳・鎮静、鎮痛	○
Fentanyl	0.5	0.5	フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩 (JP)、フェンタニル塩酸塩	癌疼痛治療薬	○
Ketamine	50	10	ケタミン塩酸塩 (JP)	全身麻酔薬	×
Lorazepam	30	10	ロラゼパム (JP)	マイナートランキライザー	○
Methadone	200	50	メサドン塩酸塩	癌疼痛治療薬	○
Methamphetamine	50	10	メタンフェタミン塩酸塩 (JP)	覚せい剤	○
Midazolam	30	10	ミダゾラム	癌疼痛治療薬	○
Morphine	20	10	モルヒネ塩酸塩水和物 (JP)、モルヒネ硫酸塩水和物 (JP)	癌疼痛治療薬	○
Nitrazepam	50	20	ニトラゼパム (JP)	向精神薬、不眠症治療薬	○
Oxazepam	800	200	オキサゼパム	販売中止 (1999/11/30)	—
Oxycodone	50	20	オキシコドン塩酸塩水和物 (JP)	癌疼痛治療薬	○
Temazepam	800	200	—	未承認	—

Tramadol	250	100	トラマドール, トラマドール 塩酸塩 (JP)	癌疼痛治療薬	○
Triazolam	4	4	トリアゾラム (JP)	睡眠導入剤	○
Zopiclone	50	20	ゾピクロン (JP)	睡眠障害改善剤	○

\*1 「重要な基本的注意」の項に、「眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。」などの記載(○:あり, ×:なし, -:日本での販売なし)

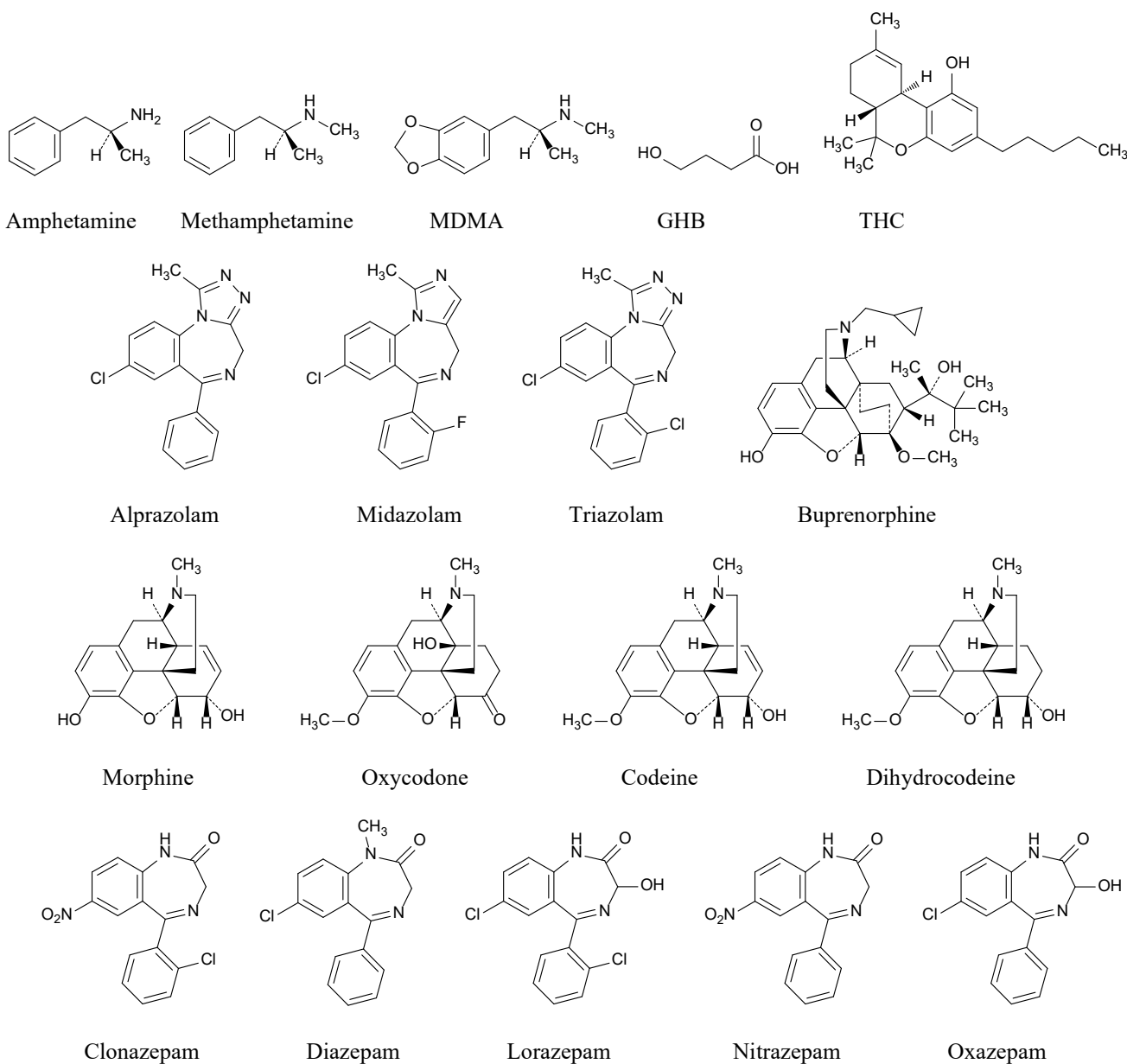
\*2  $\gamma$ -hydroxybutyric acid

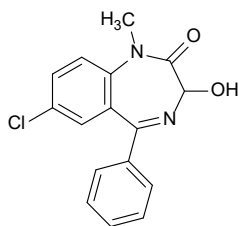
\*3 3,4-methylenedioxyamphetamine

\*4 tetrahydrocannabinol

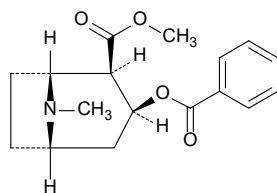
\*5 一般用医薬品(総合感冒薬、鎮咳薬など)にも有効成分として含まれている。

製品表示(添付文書など)には、「使用上の注意」の項に「服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください(眠気があらわれることがあります。)」の記載がある。

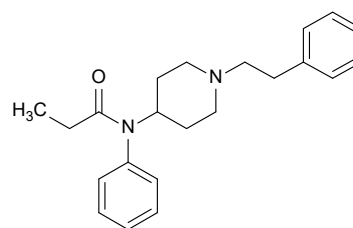




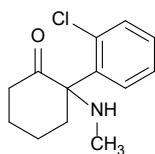
Temazepam



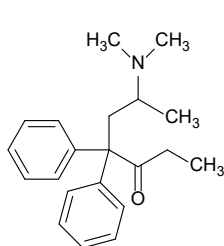
Cocaine



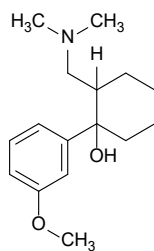
Fentanyl



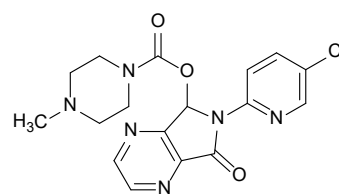
Ketamine



Methadone



Tramadol



Zopiclone

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子