

第1回

早川克己(京都市立病院放射線科)
林 宏光(日本医科大学放射線科)

鳴海善文(大阪府立成人病センター放射線診断科)
桑鶴良平(東京女子医科大学放射線科)

..... 本シリーズをはじめるとあって

疾病の診療には疾病の診断が必要不可欠である。近年、画像診断はその診断精度が一層高まり、多くの疾患の診断において有用な情報を提供する手段であることは疑う余地もない。また、IVR (interventional radiology)の進歩は、少ない侵襲で高い治療効果を得ることを可能とし、多くの領域でその応用が実施されている。

これら画像診断やIVRにおいては、診断精度の向上や手技実施のため造影剤は不可欠であり、今後も造影剤を使用する機会は増加傾向にあると考えられる。一方で、医療に対する不信感やインフォームド・コンセントへの関心が高まるとともに、医療訴訟が増加しているという現実も見受けられる¹⁾。造影検査やIVRにおいても同様に副作用の発現により医療訴訟に発展するケースがあることは例外ではない。むしろ、診断薬であること、筆者ら画像診断医と患者との関係が、主治医と患者間での信頼関係より希薄であることから、重篤な副作用が発現した場合には医療訴訟に発展しやすい可能性もある。

これらの背景から、放射線科領域でのリスクマネジメントに対する関心は高まり、そのなかで多くの課題があることを認めざるをえない。そのなかの大きな課題の1つとして造影剤の使用にかかわる事項がある。医療訴訟では、医薬品使用に際し、添付文書記載事項との反故が争点となることもあり、添付文書の記載事項についての理解は、医師の注意義務が判断される場合の重要事項となる²⁾。

造影剤の使用において、添付文書の記載事項は重要であるものの、添付文書の記載に縛られすぎて、本来必要である検査や治療が行われなくなる可能性もあり、このようなことがあれば、まさに本末転倒である。また、添付文書の理解が不足しているために、本来、検査時に注意をはらうべきであった患者に対し、注意をはらわず検査を実施し、副作用が発生した場合の対応に苦慮する可能性もある。

臨床の間では過去に副作用の既往歴があっても造影剤が使用されるケースがあることや、原則禁忌とされる「重篤な肝障害」に該当すると考えられる肝硬変の患者においても造影検査が実施されているなど、一部で添付文書の記載事項と臨床との間に乖離が存在していることも事実であろう³⁾。また、副作用の既往歴といってもどのような副作用症状が、どのような検査で発生し、その症状の程度がどうであったかなど、副作用の既往歴1つをとっても十分な情報が得られているケースはむしろ少ないのではないかと思われる。

本シリーズでは、造影剤について添付文書の記載事項と臨床との乖離についてフォーカスし、専門医の立場からFAQ形式により、特にX線ヨード造影剤添付文書の記載事項の解説と臨床での実際を紹介するものである。

そのためにも第1回となる本稿では、医薬品の添付文書における規制や問題点につき解説を行う。今後連載するシリーズのなかで添付文書の記載について疑問が生じた場合などにも振り返って本連載を参照されたい。

1 医薬品添付文書の位置づけ

- ・添付文書は薬事法で記載すべき事項が定められた公的文書である。
- ・添付文書記載要領では記載フォームが定められており、記載すべき事項と記載禁止事項がある。

解説

医薬品の添付文書は、薬事法の第52条(添付文書等の記載事項)で記載すべき事項が定められた医薬品の公的文書であり、最新情報を反映している。そのため医療訴訟の場では添付文書の記載内容を重視する傾向がある。最高裁判所の平成8年1月23日の判決で「医師が医薬品を使用するにあたって医薬品の添付文書に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される⁴⁾」とされている。また、過失判断基準としては最高裁判所の平成7年6月9日の判決で「医療慣行」より「医療水準」によって判断がされる²⁾としており、添付文書の記載内容だけが法律的な判断のすべてとなるものではない。

記載内容は基本的には製薬企業がデータに基づき定めるものであるが、行政当局は医薬品の安全性を確保するという行政目的を達するために製薬企業を指導し、実際には行政当局の指示によって定められることが多い。

「虚偽又は誤解を招くおそれのある事項」、「承認を受けていない効能又は効果」、「保健衛生上危険がある用法、用量又は使用期間」は記載禁止事項として薬事法で定められている。

われわれ医師には使用する薬剤の添付文書について知っておく義務があるのは周知のとおりである。しかしながら、添付文書には定められた記載フォームがあり、誌面の制限もあるため、その情報量は、要約された情報として掲載されていることを認識しておく必要がある。これを補完する情報として医薬品インタビューフォームや製品パンフレットがあるが、これらも各々に記載要領があ

り、「添付文書の内容から逸脱する内容を記載することはできない」とされている。

2 添付文書の目的

添付文書の機能は医薬品の使用に際して必要な品質・有効性・安全性に関する基本情報を記載し、医薬品の適正使用に必要な最新情報を提供するものである。「適正使用」は、医薬品の有効性を最大限に発揮させ、リスクを最小限にまで低減させることにより、患者への良質な医療の提供に寄与することを目的としている。

医薬品の適正使用は、的確な診断に基づき患者の症状に合った最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされる一連のサイクルの実現である⁵⁾。

解説(規制を含む)

現在の造影剤添付文書を見ると、疾患を有する患者に使用することが躊躇されるほど多くの使用に関する制限の記載がなされているが、これは医薬品の安全確保が重視されているためと思われる。造影剤が診断薬であり治療薬ではないこと、ならびにこれまでのいくつかの薬剤による薬害問題の歴史があることなどから、添付文書は副作用発現リスクを可能な限り回避するために厳しい記載となっている可能性もある。

しかし、確実な診断を行うためにはどうしても造影剤が必要となるケースが少なからずあること、IVRの発達・普及により、治療を行ううえで造影剤は必須の薬剤となり、使用法の変化もあることなども事実である。

また、薬剤は諸刃の剣といわれ、目的とする作用以外の作用は副作用として臨床的な問題となるが、法的側面からみた場合では、副作用の発現自体が問題となるわけではない。患者への良質な医療の提供のために的確な診断が不可欠であり、患者のリスクとベネフィットを考慮することが重

要であろう。

3 添付文書の記載項目⁶(各々のもつ意味)

添付文書の記載項目は「添付文書記載要領」に定められている。各項目がどのような場合に記載されるのかを簡略に紹介する。

警告のもつ意味は何か？

致死性的またはきわめて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、または副作用が発現する結果、きわめて重大な事故につながる可能性があって、特に注意を喚起する必要がある場合に記載する。

また、副作用が発現した際の対処方法についても記載を促している。

禁忌・原則禁忌のもつ意味は何か？

禁忌は患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤などからみて投与すべきでない患者を記載する。原則として過敏症以外は設定理由を記載する。

原則禁忌は本来、投与禁忌とすべきものであるが、診断あるいは治療上当該医薬品を特に必要とする場合には慎重に投与するように記載する。また、使用に際しての特別の注意、応急対処法があれば記載する。また、原則として過敏症以外は設定理由を記載する。

コメント 過敏症とそれ以外を区別している点に注意する必要がある。過敏症の定義は後述する。

慎重投与のもつ意味は何か？

患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤などからみて、他の患者よりも次に示すような危険性が高いため、投与の可否の判断、用法・用量の決定などに特に注意が必要である場合に慎重投与などの項目に記載する。

- ①副作用が早く発現する場合
- ②副作用の発現が高い場合
- ③より重篤な副作用が現れる場合

- ④非可逆性の副作用が現れる場合
- ⑤蓄積する結果、副作用が現れる場合
- ⑥耐性が変化する場合
- ⑦その他

また、原則として過敏症以外は設定理由を記載する。

適用上の注意のもつ意味は何か？

薬剤の投与経路、剤形、注射速度、投与部位、調整方法、薬剤交付時などに関し、必要な注意を記載する。

コメント 特に造影剤の投与経路は警告として記載されている製剤もあるように重要であり、これを間違えると重篤な副作用発現につながることもあり、必ず目を通しておきたい個所である。

4 添付文書に潜む問題点

添付文書ではすべての医療用医薬品を対象とし、同じ情報記載が求められている。数多くの医療用医薬品が存在するなかで、画一的な記載フォームを用いて情報の整備が行われている。

治療目的で使用される多くの医薬品は生体への薬理作用を有している。一方、造影剤は生体への薬理作用がないこと(薬理学的には不活性)が理想とされている。現在使用されている造影剤も基本的には薬理学的には不活性な物質である。

個々の医薬品で求められる情報の優先度は異なることもあるため、本来個別に考える必要がある。治療を目的とした薬剤と造影剤が同じ記載項目となっていること自体が問題ではないだろう。

また、造影剤の禁忌の項目では「軽度の副作用も含む過敏症の既往歴だけで、以後の一切の造影CT検査を受ける患者の利益を奪ってもよいのか？」という点がわが国における造影剤添付文書の大きな問題である。なぜならば、後述するように「過敏症」という言葉の定義が曖昧であるからである。造影検査が必要な疾患をもつ患者の場合、もっと高価な造影MRI検査を継続して受けなければならないとしたら、経済的負担も大変であり、

本当にそれでよいのか？ という意見も出てきて当然であろう。

造影剤の添付文書の記載

造影剤の添付文書は、一部の記載内容を除いてどの造影剤もほぼ横並びの記載内容であると考えられる。

X線ヨード造影剤添付文書(イオパミロンを例として)の「禁忌」の記載は以下のごとくである。

【禁忌】次の患者には投与しないこと

- (1)ヨード又はヨード造影剤に過敏症の既往歴のある患者
- (2)重篤な甲状腺疾患のある患者
[ヨード過剰に対する自己調節メカニズムが機能できず、症状が悪化するおそれがある]

ここで1つ留意すべきことは、【禁忌】には「ヨード造影剤の過敏症の既往歴」との記載はあるものの、「造影剤の副作用歴」は記載されていないことである。しかしながら、造影剤による副作用が過敏症と捉えられる症状であるか否かを判定することは困難である。一般に、「過敏症」はアレルギーと同義であり、抗原抗体反応に基づく、主に皮膚系症状や、ときにアナフィラキシーショックに対して用いられている。しかし、造影剤の副作用を考える場合には、「過敏症」がどのような副作用までその範疇に入るのかを判断すること自体が困難である。その判断材料として参考になる情報にいくつかの副作用分類があるので後述する。ヨード造影剤が「禁忌」となると、代替可能な薬剤はなく、ヨード造影剤を使用する造影検査の選択肢はなくなる。ヨード造影剤に対する副作用歴があるだけで、副作用が発現した造影剤だけでなく、それ以外の造影剤の種類(イオン性や非イオン性、高浸透圧や低浸透圧、等浸透圧造影剤など)や検査の種類を問わず(例えば血管造影の際に発現した副作用および胆道造影の際に発現した副作用も、CTの際に発現した副作用と同列に論じてよいものかどうか)、すべて一切合財、ヨード造影剤すべてを禁忌にしている。この範疇に胆道

系造影剤やイオン性造影剤も含まれると禁忌の範囲が非常に広がることとなる。

一方、治療薬の添付文書においては「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」と記載される場合が多く、造影剤でも過敏症が発現した当該成分を「禁忌」とすべきである。

造影剤の添付文書の記載内容が現在の内容になっている背景として、長い期間、多くの場合、造影剤の副作用 = ヨード過敏症と認識されていたことが指摘できる。実際、ヨード性造影剤に対して「アレルギー反応があった」という患者で、これまで、海苔や昆布を食べてアレルギーを起こしたという話は聞いたことはない。実際には、ヨードそのものに対する過敏症ではなく、ヨードに結合している化学組成が原因であることが多く、それゆえ、別の種類の造影剤を使えば何も副作用が出なかったということは日常よく経験することである。一方、どんな造影剤を使用しても副作用が生じる患者がいることも事実ではある。極端な話、20年以上も前に1回胆道造影のために古い造影剤を使用し発疹が出ただけで、あるいは嘔気・嘔吐の症状があったというだけで「過敏症」と診断されてしまい、非イオン性低浸透圧造影剤の投与が受けられないという事態が発生するのは、臨床現場の感覚としては、間違っているとしかいいようがない。

使用されている用語について

添付文書で使用されている用語には明確な定義が定められていない。また、現在添付文書で設定されている項目に記載されている内容についてその根拠となるデータが十分とはいえないものもある。

例えば、「過敏症の既往」、「重篤な」あるいは「極度に」という表現は、具体的な症状や程度が曖昧で、具体的な指標が示されていないのが現状である。

- ①「過敏症の既往」の範囲はすべての副作用の既往を示しているのか？
- ②添付文書で示される「禁忌」は医学上の禁忌とは意味が異なる可能性があるのではないか？

- ③「重篤な」、「極度に」などの表現の具体的な指標はあるのか？

解説

定義が明確にされていない現状では、表現の意味の解釈はさまざまに行えることになる。一言で「禁忌」といってもその理由は多様となる。

①催奇形性のある薬剤の妊婦への使用：薬剤自身の毒性によるもの

②重大な出血を起こしている患者への抗凝固薬や血栓溶解剤の使用：薬理作用によるもの

③気管支喘息の患者へのブロッカーの使用（通常 作動薬が使用される）：薬理作用によるもの

④消化管穿孔のある患者へのバリウムでの消化管造影：器質的障害による二次的なもの

⑤門脈本幹が閉塞している患者へのTAE(広範な肝組織壊死をまねく)：器質的障害による二次的なもの

添付文書が整備されてきたのはこの30年程度のことである。それ以前より使用されている薬剤も少なくない。また、新たな薬剤が市場導入される場合には類似する薬剤の添付文書を参考として作成される場合があるため、新薬であっても添付文書の記載事項について十分なデータのないままに記載されたものもあるであろう。例えば、造影剤についていえば、MRI用ガドリニウム造影剤が市場導入された際には類似する薬剤は存在せず、添付文書には原則禁忌として「重篤な腎障害のある患者」の項目が設定されている。しかしながら、これを裏づける十分なデータはなく、X線ヨード造影剤の添付文書記載内容が参考にされたものと推察できる。

そのような理由であったとしても、添付文書記載の原則上、「既に記載している事項の削除又は変更は、十分な根拠に基づいて行うこと」とされており、「入れるは易く消すは難し」である。

5 副作用の分類について

現在、使用されている非イオン性造影剤は、他1404(104)

のいわゆる治療薬のような明確な薬理作用をもたない。生体への影響はその物理・化学的特長に由来する血管拡張作用⁷⁾や一度に100m³程度の用量を投与するために引き起こされる血液の希釈による影響などがあるが、基本的には薬理的には不活性な物質である。造影剤による重篤な副作用発現の機序はいまだ明確ではなく、また、副作用の種類は多岐にわたる。造影剤による副作用のすべてが造影剤に対する過敏症に由来するものであると捉えるべきか否か、疑問が残る。検査を受ける患者の原疾患の状態、検査時の体調、投与を受けている造影剤以外の薬剤、精神面での状況も副作用発現に少なからず関与していると考えべきである⁸⁻¹⁰⁾。

厚生労働省による「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」¹¹⁾の他、副作用に関するいくつかの分類を以下に紹介する。

これは、副作用報告のより一層の適正化、迅速化を図るため、報告を行う症例の範囲を判断するための具体的な目安として作成されたものである。個別の副作用症例の重篤度は副作用症状の種類のみではなく、患者の全身状態、原疾患・合併症の現況、転帰などを勘案して総合的に評価され、最終的には担当医による判定で重篤度が決定される。この基準では副作用の重篤度をおおむね1~3のグレードに分類し、9つの領域「肝障害」、「腎障害」、「血液障害」、「過敏症状」、「呼吸器系障害」、「消化器系障害」、「循環器障害」、「精神神経系障害」、「代謝・電解質異常」に関してそれぞれ重篤度分類基準が設けられている(表1)。American College of Radiology(ACR)が作成した副作用の分類¹²⁾(表2)、およびその他の副作用の分類を表3に掲載した。

解説

造影剤による副作用の発現機序は明確ではなく、抗体が関係していないものも少なくない。また、再現性も低いことが知られている。造影剤の分子量は小さいため、そのものだけでは抗原にはなりえない。このように小さい分子が免疫応答を引き起こすかどうかは、それがハプテンとしてふ

表1 医薬品等の副作用の重篤度分類基準(1例として「過敏症状」の記載)

過敏症状の重篤度については、原則として下表に掲げられた症状などによりグレード分けを行う。

副作用のグレード		グレード1	グレード2	グレード3
皮膚症状		局所性の発疹 (局所性の紅斑・丘疹など) 掻痒	広範囲に分布する発疹 (全身性の紅斑, 紫斑, 水疱など)	皮膚粘膜眼症候群 中毒性表皮壊死症 紅皮症(剥脱性皮膚炎) ウェーバー・クリスチャン症候群 SLE様症状 ^{注1} 強皮症 天疱瘡様病変
		(光線過敏症, 固定疹, びらん・潰瘍, 色素沈着など)		
全身症状	発熱	発熱 ^{注2, 注3}		-
	アレルギー	-	-	ショック アナフィラキシー様症状 ^{注4}
		血管浮腫(顔面浮腫, 眼瞼浮腫など喉頭部以外) ^{注3}		血管浮腫(喉頭浮腫)
血管炎	-	過敏性血管炎 ^{注5}		
局所症状		関節痛 ^{注3} リンパ節腫脹 ^{注3}		- -

注1): SLE様症状については、全身症状についても考慮すること。

注2): 発熱はいわゆるdrug feverをいう。

注3): グレード1かグレード2かの判断は、担当医師などの判断によるものとする。

注4): アナフィラキシー様症状とは、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫など)、蕁麻疹のうち複数の症状を合わせ発現した全身的で重篤な症状またはアレルギー性と考えられる急性で重篤な呼吸困難のうち、血圧低下を伴わない場合をいう。

注5): グレード2かグレード3かの判断は、担当医師などの判断によるものとする。

副作用の重篤度

グレード1: 軽微な副作用と考えられるもの。

グレード2: 重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でもないもの。

グレード3: 重篤な副作用と考えられるもの。患者の体質や発現時の状況などによっては、死亡または日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの。

るまう能力、すなわち組織の高分子と安定した結合を形成する能力に依存するが、きわめてまれな現象である¹⁶⁾。

リスク因子としての造影剤副作用歴の有無は、グループとして副作用発現の頻度が上昇するという統計的な結果であり、個々の患者で副作用が発現するかどうかを示すものではない。個々の患者における副作用発現はまったくもって予測することはできず、常に救急体制のなかで検査を行うことが求められる。

副作用の種類は多岐にわたり、発生した副作用が造影剤によるものであるか、重篤な副作用の前駆症状として出たものかを区別することも困難である。また、患者からの問診による副作用履歴に関する情報もその信頼度は個々で異なる。現実的な判断として治療を要した副作用であったかどうか1つのメルクマ - ルになりうる可能性がある

と考える。

6 わが国および海外での造影剤添付文書と記載要領(ガイドライン)について

日本と海外では造影剤の添付文書の記載内容に違いがあるが、その理由として各国で定められている添付文書の記載要領自体が異なる事実があり、海外における添付文書はあくまでも参考情報であることに留意する必要がある(表4, 5)。

海外の造影剤添付文書を見る限り、一元的にヨード造影剤の使用を禁止するのではなく、患者のリスクとベネフィットを考慮して判断するという医師の裁量が認められていると思われる。

造影剤の使用に関して、日本では日本医学放射線学会からは「造影剤血管内投与のリスクマネジメント」³⁾において説明同意書のモデル、副作用対応に

表2 ACRが作成した副作用の分類

<p>軽度 (Mild)</p>	<p>嘔気 (Nausea) 嘔吐 (Vomiting) 味覚異常 (Altered taste) 発汗 (Sweats) 咳嗽 (Cough) 掻痒 (Itching) 皮疹 (Rash) 蕁麻疹 (Hives) 熱感 (Warmth) 顔面蒼白 (Pallor) 鼻閉 (Nasal stuffiness) 頭痛 (Headache) 潮紅 (Flushing) 腫脹 (Swelling: eyes, face) 幻暈 (Dizziness) 悪寒 (Chills) 不安感 (Anxiety) 振戦 (Shaking)</p>	<p>嘔気 (Nausea), 嘔吐 (Vomiting) は浸透圧の上昇とともに増加する。蕁麻疹 (Urticaria) も高浸透圧イオン性造影剤が増加する。これらのほとんどは軽度であるが蕁麻疹は中等度や重篤に移行しうる。 軽度の副作用は治療を必要としないが、重篤な副作用の初期症状であることもありえる。これらの症状があれば、少なくとも20~30分は十分な経過観察を行い、そのような悪化がないことを確認する必要がある。 高浸透圧造影剤に対する生理的反応として生じる熱感や、重篤な副作用や軽度で一過性の血圧低下に移行しうる不整な紅斑などの軽度な副作用もみられる。特に下肢や外頸動脈への造影剤投与による疼痛は高浸透圧によるもので、低浸透圧造影剤の使用で、その頻度や程度は明らかに低下する。</p>
<p>中等度 (Moderate)</p>	<p>頻脈 (Tachycardia) 徐脈 (Bradycardia) 低血圧 (Hypotension) 気管支痙攣 (Bronchospasm) 喘鳴 (Wheezing) 高血圧 (Hypertension) 呼吸困難 (Dyspnoea) 喉頭浮腫 (Laryngeal edema)</p>	<p>中等度の反応は、その名のとおり、即座に生命の危険はないが、発展することはある、治療を要するものである。 全身の蕁麻疹 (Symptomatic urticaria), 迷走神経反射 (Vasovagal reaction), 気管支痙攣 (Bronchospasm), 頻脈 (Tachycardia), 軽度の喉頭浮腫 (Mild laryngeal edema), これらは症状が治まるまでの厳密な監視が求められる。治療としては、全身性皮疹に対してはジフェンヒドラミン投与、低血圧に対しては下肢挙上、気管支痙攣に対しては 作動薬投与、喉頭浮腫に対してはエピネフリン投与など。</p>
<p>重度 (Severe)</p>	<p>喉頭浮腫 (Laryngeal edema) 著明な低血圧 (Profound hypotension) 意識消失 (Unresponsiveness) 痙攣 (Convulsions) 重大な不整脈 (Clinically manifest arrhythmias) 心肺停止 (Cardiopulmonary arrest)</p>	<p>これらは生命を脅かすものであり、即座の対応が求められる。発現はまれであるが、すべての患者で起こりうるものである。初期の段階ではさまざまな徴候、症状を示し不安感や限局性紅潮、突然の心停止までである。 完全な心血管不全は心肺蘇生と二次救急対応が必要となる。心肺不全は急速に起こるためすべての患者に厳密なモニタが必要である。確認が遅れて対応に時間がかかればより心肺不全は悪くなる。 迷走神経反射 (Vasovagal reaction), 中等度・重度の気管支痙攣 (Bronchospasm), 中等度・重度の喉頭浮腫 (Laryngeal edema), 意識消失 (Loss of consciousness), 発作 (Seizures), 心停止 (Cardiac arrest) など。</p>

ほとんどの有害事象の正確な機序については不明で、活性化、不活性化、種々の血管作用やメディエーターの阻害、さまざまな機序が働いている。ヒスタミンの遊離は蕁麻疹の発現した患者で確認されているが、その正確な原因やヒスタミン遊離のルートは明確ではない。副作用の原因を分類することはできないが、副作用の分類、重篤度の分類は可能である。

表3 その他の副作用の分類

	Ansell G, et al ¹³⁾	Palmer FJ, et al ¹⁴⁾	Katayama H, et al ¹⁵⁾
<p>軽度</p>	<p>治療を要さない</p>	<p>すべての皮膚反応、治療を要さないもの、熱感は副作用に含めない</p>	<p>-</p>
<p>中等度</p>	<p>通常なんらかの治療が必要であるが、患者の状態について過度の不安は必要ない</p>	<p>治療を要するが危険な状況を考慮するほどではない。外来患者の場合、入院は不要</p>	<p>-</p>
<p>重篤</p>	<p>生命を脅かすようなもので強力な治療が必要</p>	<p>迅速な対処が必要、入院が必要</p>	<p>次の1つもしくは複数の症状があり治療が必要 呼吸困難、急激な血圧低下、心停止、意識消失</p>

関する標準的なモデルが紹介されているが、造影剤使用におけるガイドラインは公表されていない。

一方、米国ではガイドラインとして「ACR Practice Guideline for the Use of Intravascular Contrast Media」が⁶、マニュアルとして「Manual on Contrast Media」¹²が、ヨーロッパでは「Contrast Media - Safety Issues and ESUR Guidelines - 」¹⁸、および Standards for Iodinated Intravascular Contrast Agent Administration to Adult Patients(The Royal College of Radiologists : 英国)⁹などが公表されている。

今後、日本でも学会からの正式なガイドラインの作成が待たれるところである。

<参考> 添付文書の改訂の歴史について

添付文書は厚生労働省が策定した「医療用医薬

品添付文書の記載要領」ならびに「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」によってその記載項目、記載順序が規定されており、さらに項目によっては表現までも規定されている(表6)。

解説

現在日本で使用されている医療用医薬品の種類は約1万8千種類あり、その添付文書の記載要領は薬事法の改正や記載事項の見直しなどにより改正されてきている。また「読みにくい」、「わかりにくい」などの医療関係者の指摘に対処するために語句や記載方法が検討され、現在の医薬品添付文書記載様式となっている。

昭和45年の監視課長通知では、副作用が少なく安全である旨を過大に強調していたり、臨床報

表4 日・米・欧の造影剤の添付文書における「禁忌」に関する記載内容の比較(例：イオパミドール)

日(イオパミロン) 「禁忌」	米(Isovue) “Contraindication”	欧(独) Solutrast) “Gegenanzeigen”
<ul style="list-style-type: none"> ・ヨードまたはヨード造影剤に過敏症の既往のある患者 ・重篤な甲状腺疾患のある患者 [ヨード過剰に対する自己調節メカニズムが機能できず、症状が悪化するおそれがある]	none	Solutrastの使用は、検査を受ける患者の危険因子を考慮して、明確な臨床適応がある場合にのみ行うこと。顕性の甲状腺機能亢進症の際には、Solutrastは使用しないこと

表5 日・米・欧の造影剤の添付文書における「禁忌」に関する記載要領の比較

日	米	欧
患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質などからみて投与すべきでない患者を記載する	使用の危険性がいかなる有用性をも明らかに上回るため、その医薬品を使用すべきでない状況を記載すること	患者に対し決して、または一般的に投与すべきではない状態。まれではあるが、その医薬品を決して投与してはならない場合においては、特に、そのことを記載しなければならない

(文献17より)

表6 添付文書記載要領改正などの変遷

昭和35年	薬事法公布	52条に添付文書などの記載事項
昭和45年	医療用医薬品の添付文書について	薬監第167号 薬務局監視課長通知
昭和51年	医療用医薬品の使用上の注意記載要領	薬発第153号 薬務局長通知
昭和58年	医療用医薬品添付文書の記載要領	薬発第385号 薬務局長通知 薬監第38号
平成2年	医療用医薬品添付文書の記載要領 改正	
平成5年	医療用医薬品の使用上の注意記載要領 改正	
平成9年	医療用医薬品添付文書の記載要領 改正	薬発第606号 薬務局長通知
	医療用医薬品の使用上の注意記載要領 改正	薬発第607号 薬務局長通知

表7 ウログラフィンでの添付文書記載

昭和43年9月現在	2006年6月現在
<ul style="list-style-type: none"> ・多発性骨髄腫：静脈性腎盂造影は絶対的禁忌である ・重症肝機能障害，重症腎機能障害，全身衰弱，バセドウ氏病：細心の注意と万全の対策が必要とされる ・診断もしくは治療の目的のためにレ線検査後¹³¹などの放射性同位元素を使用する場合：禁忌である。その理由は造影剤の体内投与後，造影剤中に含まれるヨードにより，甲状腺のヨード摂取能が長期にわたりBlockされるからである ・ヨードに対する過敏性反応を示す患者：絶対的禁忌とはいえない。しかし，予備テストは必ず行うべきである ・枯草熱，喘息，ある種の食物や薬物に過敏症を示す患者：絶対的禁忌ではない。しかし，予備テストは必ず行うべきである。その理由は，アレルギー性反応を示すものは，一般に過敏性反応を起こす可能性が高いからである 	<ul style="list-style-type: none"> ・次の患者には投与しないこと ヨード過敏症の既往歴のある患者，重篤な甲状腺疾患のある患者 ・次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること 一般状態の極度に悪い患者，気管支喘息の患者，重篤な心障害のある患者，重篤な肝障害のある患者，重篤な腎障害(無尿など)のある患者，急性膵炎の患者，マクログロブリン血症，多発性骨髄腫の患者，テタニーのある患者，褐色細胞腫のある患者およびその疑いのある患者

告例として承認内容以外の効能効果を記載している添付文書が多く，不適正な表示を是正するために「添付文書の記載にあたっての留意事項」を示す記載要領が示された。また，昭和51年の「使用上の注意記載要領」では，「次の患者には投与しないこと」，「次の患者には慎重に投与すること」といった，現在の「禁忌」，「慎重投与」に該当する記載項目が設定された。

わが国において最初の非イオン性造影剤が市場導入されたのは1986年であるが，その添付文書は昭和58年の薬務局長通知発布後に作成されている。昭和58年の薬務局長通知では，「医療用医薬品添付文書の記載要領」が定められ，ヒトでのデータを重視し，薬効薬理作用の充実，ヒトでの体内薬物動態に関する記載の充実，臨床適用に関する記載の充実，記載項目の整理および配列順の変更が行われた。その後も平成2年，5年，9年に添付文書の記載要領の改正や使用上の注意記載要領の改正が行われ，現在の医薬品添付文書記載様式に至っている。

参考として，昭和43年当時と現在のウログラフィン添付文書の禁忌・原則禁忌に相当する記載部分を示す(表7)。

文献

- 1) 児玉安司：リスクマネジメントの発展をめざして。日医雑誌，124：861-867，2000。
- 2) 前田正一：医療事故の法律問題。看護展望，30：808-813，2005。
- 3) 日本医学放射線学会 医療事故防止委員会 編：造影剤血管内投与のリスクマネジメント。2006年3月 <http://www.radiology.jp/uploads/photos/239.pdf>

- 4) 勝又純俊：医薬品添付文書に従わず事故を招いた医師の注意義務。フェイス・スリー，12：58-59，2002。
- 5) 医薬品適正使用推進方策検討委員会：中間報告平成7年7月 or 21世紀の医薬品おあり方に関する懇談会，厚生省薬務局監修。薬事日報社，1993。
- 6) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS部会 第2分科会編：医療用医薬品添付文書の用語と解説。薬事時報社，1999，p6-9。
- 7) Hagen B, et al：Contrast media and pain: hypotheses on the genesis of pain occurring on intra-arterial administration of contrast media. Fortschr Geb Rontgenstrahlen Nuklearmed Ergänzungsbd, 118(Suppl)：50-56, 1983。
- 8) Lalli AF, et al：Urographic contrast media reactions and anxiety. Radiology, 112：267-271, 1974。
- 9) 津留英子：水溶性ヨード造影剤の副作用の発生機序に関する検討。臨床看護，15：1815-1820, 1989。
- 10) 松平直哉：造影X線CT検査時のBGMを利用した副作用低減法の検討。映像情報。(M)26：977-980, 1994。
- 11) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について。薬安第80号 厚生省薬務局安全課長通知 平成4年6月。
- 12) Manual on contrast media Version 5.0：7-11, 55 acr 2004。
- 13) Ansell G：Complications of intravascular iodinated contrast media. Blackwell Science Inc, Boston, MA, 1996, p245-300。
- 14) Palmer FJ：The R.A.C.R. survey of intravenous contrast media reactions. A preliminary report. Austral Radiol, 32：8-11, 1988。
- 15) Katayama H, et al：Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology, 175：621-628, 1990。
- 16) 福井次矢ほか監修：薬診。ハリソン内科学，第15版。メディカル・サイエンス・インターナショナル，2003，p343。
- 17) 小山弘子：欧米の添付文書作成基準と研究班の提案。薬局，47：145-157, 1996。
- 18) Thomsen HS, ed：Contrast Media - Safety Issues and ESUR Guidelines - . Springer, 2006。
- 19) Standards for iodinated intravascular contrast agent administration to adult patients：The Royal College of Radiologists. <http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/TVcontrastPrintFinal.pdf>