

各科診療科長

各科診療科副科長

各医局長 殿

看護師長

Drug Information News

平成16年5月19日

NO. 133

目次

1. 医薬品・医療用具等安全性情報 (No. 200)

.....厚生労働省医薬局安全対策課より

2. 添付文書の改訂メーカー通知より

3. 抗がん剤の相互作用(併用禁忌)について～フッ化ピリジン系薬剤の相互作用

薬剤部HP (<http://www2.med.oita-u.ac.jp/yakub/index2.htm>) に内容を掲載しています。



大分大学医学部附属病院薬剤部DI室
(内線:6108 E-mail:DI@med.oita-u.ac.jp)

1.医薬品・医療用具等安全性情報 No.200

(詳細は厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/04/h0422-1.html>)

情報の概要

1.インスリンポンプ1 (インスリン自己注射用注入器)の使用に伴う過量投与の防止について

1.はじめに

本品は手動式のインスリン自己注射用注入器として 2003 年 12 月 12 日に発売され、現在までにインスリンポンプ1(遺伝子組換え)(商品名：ランタス注カート300)用として、約 50,000 本以上が出荷されている。この中で、空打ち時に薬液が過量に排出されたとの報告があり、製造元において調査を行ったところ、使用中にインスリンカートリッジを本体から外す又はインスリンカートリッジ交換の際、誤ってピストン棒の位置がずれた場合、薬液が過量に排出されることが判明したことから、今般、緊急安全性情報を発出し、今回当該報告の内容について紹介し、改めて医療関係者に注意喚起を行うこととした。

2.緊急安全性情報について

(1)経緯

2003 年 12 月 12 日の発売から 2004 年 3 月 4 日までの報告によると、本邦において本品の空打ちを行った際に、薬液が過量に排出された事例が 7 例報告されている(実際に患者に投与された症例はない)。また、海外においては 2003 年 9 月から 2004 年 3 月 4 日までの報告によると、本品の使用に伴う過量投与が疑われる低血糖症例が 3 例報告されている。今般、これらの不具合報告を受け、製造元よりの調査結果を踏まえ、医療機関、医療従事者等に対し、当該報告内容について紹介することとした。

(2)症例の紹介

本邦において報告された症例のうち 7 例を表 1 に紹介する。

表 1 症例の概要

No.	健康被害の有無	本品の機能検査結果	医療機関からの報告内容
1	無	正常	看護師がインスリンポンプ1(遺伝子組換え)(商品名：ランタス注カート300)を患者に注射しようとして単位設定ダイヤルを回したが 3 単位以上回らなかった。薬局にて 2 単位を設定して空打ちしたところ 2 単位以上出ていた。(患者：インスリン残り 40 単位で約 20 単位出ていたとのこと)カートリッジを交換し、再度試行したら正常であったが、心配だったので患者には、新しい本品を渡した。
2	無	正常	入院患者の本品で看護師が空打ち(2 単位)をしたところ目視にて約 10 単位以上針先から出たとのこと。翌日に DM 専門医が看護師とともに確認したところ、再度空打ち時に 10 単位以上針先から出たとのこと。2 回目以降の空打ちは問題なかったとのことで、通常量が出たようであった。現在、単位量に不安があるため空打ちを 2 度しているケースもあるとのこと。

3	無	正常	カートリッジ交換操作時にピストン棒が動かなかった。試しに、カートリッジを装着し空打ち（2単位）を打ったところ設定単位以上のインスリンが出た。操作を繰り返しているうちにダイヤルの設定も出来なくなった（くるくる空回りした）。同日、新しい本品に代えたところ、本日まで特に問題はないとのこと。 薬剤師の記憶では、カートリッジ交換時、ピストン棒の位置が正しい位置になかったとのこと。
4	無	正常	患者からカートリッジ交換直後、2単位の空打ちをしたところ2単位以上出たとのこと。MRが調べたところ正常に機能した。
5	無	正常	単位設定ダイヤルのクリック感が無くなる。その後単位設定以上のインスリンが出た。
6	無	正常	患者より、ダイヤルが回っても音がしない、空打ちしているか分からないと看護師に申し出があった。薬剤部でインスリン空打ち2単位の確認を行ったが、押し込むといくらでも押せる現象を何度も確認した。
7	無	正常	空打ち時に、設定以上の単位数のインスリンが出てしまう。

(3)使用者に対する注意事項

- 1) 使用中のインスリンカートリッジを本体から外さないこと。外した場合、決してそのカートリッジは再使用しないこと。[ピストン棒の位置がずれ、過量投与となる可能性があるため]
インスリンカートリッジ交換の際は下記の(図1)に示すように上に向けピストン棒を(図2)の示す一番
- 2) 下の位置に戻すこと。(決して指等で押し戻さないこと。)[ゴムピストンとピストン棒の間隙が正確に確保できなくなり、過量投与の可能性があるので]
- 3) インスリンカートリッジ交換後はもとより、毎回の注射の直前にも必ず空打ちを行うこと。[従来の目的である気泡などの除去の他、1)、2)に関連する過量投与を避けるため]

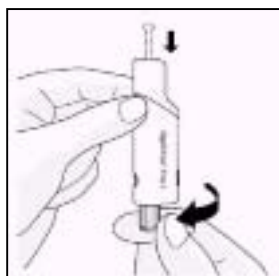


図 1

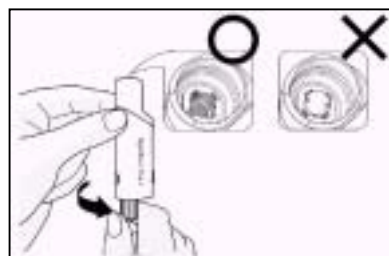


図 2

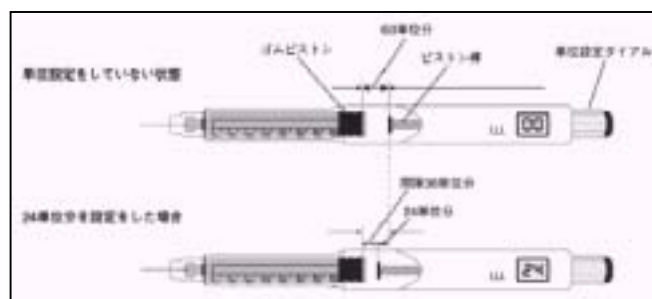


図 3

過量排出の原因としては、本品はインスリンを押し出すピストン棒とゴムピストンの間に通常の状態では約 8mm（60 単位相当）の間隙がある。投与量の設定を行うとその設定単位分ピストン棒が進む。投与時には、まず 60 単位分の長さが前に進み、その後、設定した投与単位分の長さがゴムピストンを押し進めインスリンが排出される仕組みである。(操作を誤って、ピストン棒とゴムピストンが密着している場合などでは、最大 60 単位まで排出される。)(図 3)

もし、上記の使用者に対する注意事項 1)、2)、3)を守らない操作によりピストン棒の位置がゴムピストン側にずれた場合、その次の投与操作の際、インスリンが過量(最大で 60 単位)に排出される。

(4)医療機関へのお願い

2004年3月5日、本品の使用に伴う過量投与の防止に関する「緊急安全性情報」の配布を行った。これは、2003年12月以降、本邦において本品の空打ちを行ったところ薬液が過量に排出された事例が7例報告されたことを受け実施されたもので、このペン型注入器の正しい使用方法の理解を促進することを目的としている。

インスリンの過量投与や低血糖の危険性を避けるためには、正しく使用していただくことが重要であり、本品を使用する全ての患者に操作上の注意点を説明するようお願いしたい。

2.呼称が類似していることから、誤って輸入された場合に副作用が問題となる生薬及び製剤について

(1)概要

アリストテリ酸はウラボシ科の植物に含有される成分であり、これにより腎障害が引き起こされることは、医薬品・医療用具等安全性情報 No.161(平成12年7月号)にて既に注意喚起したところであるが、その後も国内外で、アリストテリ酸による腎障害(アリストテリ腎症、海外では chinese herb nephropathy:CHN という)が報告されている。これらの報告は、中国や台湾などから個人使用を目的に国内に持ち込まれた伝統薬製剤(中国や台湾では、中薬又は中成薬といわれる)、煎じ薬並びにこれらと類似する健康茶などの健康食品によるものである。なお、国内で医薬品として承認されている生薬及び漢方製剤にはアリストテリ酸は含有されていない。

最近、アリストテリ酸を含有する広防己(現代中国の簡体字では「广防己」と記載)という生薬が誤って漢防己として国内に輸入されて流通し、日本薬局方から用いられ、アリストテリ腎症を発症したと思われる事例が報告された。これらの生薬は形態が類似し、かつ、呼称も類似していることが、取り違えを起こしやすい原因の一つと考えられる。したがって、国内で承認された医薬品(生薬及び漢方製剤)では問題とならないものの、渡航先での購入やネット販売による個人輸入の際に、アリストテリ酸の含有が疑われる生薬を用いた製剤を購入して服用する可能性があることから、以下に、参考として、中国などで用いられる生薬であって呼称が類似することにより副作用等が問題となる生薬に関する注意点をまとめた。

なお、「漢方薬」とは、日本で確立された漢方医学の治療に沿うように生薬を一定の規則により配合したものであり、中国などで販売されている「伝統薬製剤(中薬又は中成薬)」とは品質・規格が異なる。また、以下の「漢方製剤」とは、医薬品(一般用及び医療用)として承認を取得している「漢方薬」を指す。

(2)注意を要する生薬

1)木通(ㄇㄣˊ Mutong)

日本国内で「生薬として流通している木通」及び「漢方製剤の中で原料として用いられている木通」は日本薬局方で定められているㄇㄣˊである。この原植物はㄅㄣˊ Akebia quinata Decaisne 及びㄇㄣˊ Akebia trifoliata Koidzumi (Lardizabalaceae) のつる性の茎であり、アリストテリ酸は含有していない。しかし、中国などでは、利尿作用などの薬効が顕著である

とのことから、腎毒性のある関木通（Guanmutong）が用いられることがあるので注意が必要である。

関木通は現代中国の簡体字では「木通」と記載されているが、単に「木通」と書いてあるものの実際には関木通が用いられている場合がある。関木通の起源植物は、*木防己* *Aristolochia manshuriensis* Kom. であり、これはアristoloch酸を含有している。また、中国などでは、*木防己* 科である *木防己* *Aristolochia kaempferi* Willd.（淮通）なども木通として流通することがある。したがって、中国などの製品で「木通」と表示されている場合には注意が必要である。

…「関」からもんがまえを除いた字である。（詳細については、医薬品医療機器情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/anzen_index.html）に pdf ファイルで掲載していますのでご参照ください。）

2) 防己（*フウジ* Fangji）

日本国内で「生薬として流通している防己、漢防己並びに木防己」及び「漢方製剤の中で原料として用いられている防己、漢防己並びに木防己」は、いずれも日本薬局方で定める *フウジ* である。この原植物は、*木防己* *Sinomenium acutum* Rehder et Wilson (Menispermaceae) のつる性の茎及び根茎であり、アristoloch酸は含有していない。しかし、中国などでは、利尿作用などの薬効が顕著であることから、アristoloch酸を含有する「*廣防己*（Guangfangji）」（*Aristolochia fangchi* Y.C. Wu ex L.D. Chow）が用いられている場合があるので注意が必要である。類似した名称で「*粉防己*」（原植物は *ツヅラノコ* 科の *ツヅラノコ* *Stephania tetrandra* S. Moore）があり、これ自体はアristoloch酸を含有せず毒性はないが、外国で *廣防己* と取り違えたために多数の腎障害の患者が発生したとの報告がある。また、単に「防己」と記載してあっても、略称表示であり、実際には「*廣防己*」が用いられている場合があるので注意が必要である。

なお、日本、中国とも歴代の本草書では、防己（*フウジ*）、防己（*フウキ*、*フウキ*）の両者を用いているが、現代では日本薬局方では、防己（*フウジ*）と規定され、中国では、薬典で防己（Fangji）と規定しており、両国で、以下のとおり漢字表記も異なっている点にも注意が必要である。

フウジ = 防己 ……日本

フウキ = 防己 ……中国

（己と己で字が異なる。）

3) 細辛（*サイシン* Xixin）

細辛は、日本では地下部の根と根茎を生薬として用いており、腎毒性のあるアristoloch酸を含有する地上部は、第 14 改正日本薬局方において用いてはならないこととされている。日本国内で流通している「生薬としての細辛」及び「漢方製剤の中で原料として用いられている細辛」は、日本薬局方で定める細辛である限り、アristoloch酸を含有していないため問題はない。この原植物は、*ケリサイシン* *Asiasarum heterotropoides* F. Maekawa var. *mandshuricum* F. Maekawa (Aristolochiaceae) 及び *ウスバサイシン* *Asiasarum sieboldii* F. Maekawa である。しかし、

中国などでは、アristolochic acid を含有する可能性のある地上部を含めた全草が生薬として流通しており、日本においても混入する可能性があるので注意が必要である。

4) 木香 (ムコウ Muxiang)

木香は、日本薬局方では *Saussurea lappa* Clarke (Compositae) の根とされており、アristolochic acid は含有していない。中国などではアristolochic acid を含有する「青木香」(*Aristolochia debilis* Sieb. et Zucc.)及び「南木香」(*Aristolochia yunnanensis* Franch.)が木香として用いられることがあるので注意が必要である。

3.独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立に伴うホームページの変更

従来より、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構のホームページの医薬品情報提供ページで、医薬品の添付文書情報、副作用に関する情報、承認審査に関する情報等を提供してきたところです。平成 16 年 4 月 1 日より、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター及び(財)医療機器センターの一部を統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立されたことに伴い、次のとおりホームページのアドレスが変更されていますので御留意いただくとともに、今後とも御利用いただきますようお願い申し上げます。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

<http://www.pmda.go.jp>

医薬品医療機器情報提供ページ

<http://www.info.pmda.go.jp>

4.健康食品・無承認無許可医薬品による健康被害について

- 健康食品・無承認無許可医薬品による健康被害は保健所へ御連絡ください。

健康食品・無承認無許可医薬品による健康被害については、全国各地の保健所において健康食品・無承認無許可医薬品に関する苦情相談を受け付け、必要な調査を実施し、健康被害事例については、厚生労働省に報告されます。つきましては、健康食品・無承認無許可医薬品による健康被害が疑われた場合は、最寄りの保健所へ速やかに御連絡ください。情報が速やかに集積されることにより、迅速に健康被害の拡大を防ぐことが可能となります。

2 - 2 添付文書改訂の内容

- : 指導による改訂 ○: 自主改訂

114 解熱鎮痛消炎剤

ロルカム

【重大な副作用】

- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、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。
- 急性腎不全(頻度不明): 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(浮腫、乏尿、血尿、蛋白尿、BUN・血中クレアチニン上昇、低アルブミン血症等)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。

【その他の副作用】

- 消化器: (頻度不明) しゃっくり、舌炎

117 精神神経用剤

トレンドミン

【効能・効果】

- 「精神分裂病」を「統合失調症」に変更。

リスパダール

【効能・効果】

- 「精神分裂病」を「統合失調症」に変更。

211 強心剤

ドブトレックス

【その他の注意】

- 本邦では承認外であるが、外国で急性心筋梗塞後早期に実施したドブタミン負荷試験中に、致死的な心破裂が起きたとの報告がある。

212 不整脈用剤

サンリズム

【重要な基本的注意】

- 本剤でBrugada症候群に特徴的な心電図変化(右脚ブロック及び右側胸部誘導(V1～V3)のST上昇)が顕在化したとの報告があるので、それに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮を発現させたとの報告があるので注意すること。

【その他の副作用】

- 循環器: (0.1%未満) 心房粗動

タンボコール

【重要な基本的注意】

- 本剤でBrugada症候群に特徴的な心電図変化(右脚ブロック及び右側胸部誘導(V1～V3)のST上昇)が顕在化したとの報告があるので、それに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮等の発現に注意すること。

214 血圧降下剤

アーチスト

【慎重投与】

- 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態、栄養状態が不良の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕

【小児】

○小児に対する安全性および有効性は確立していない。(低出生体重児、新生児には使用経験が少ない。乳児、幼児および小児には使用経験が少ない。)重症心不全を有する幼児および小児において、本剤の投与により重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例も報告されている。

カルデナリン

【相互作用 (併注)】

○**ケン酸シタナフィル**、臨床症状・措置方法:本剤との併用で服用後4時間以内にめまい等の自覚症状を伴う血圧降下を来したとの報告がある。機序・危険因子:**ケン酸シタナフィル**は血管拡張作用による降圧作用を有するため、本剤の降圧作用を増強するおそれがある。

【重大な副作用】

●肝炎、肝機能障害、黄疸:肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GPTの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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、適切な処置をおこなうこと(頻度不明)。

【その他の副作用】

○過敏症:(頻度不明) 血管浮腫、光線過敏症
○その他:(0.1%未満) 発熱

コバシル

【その他の副作用】

○血液:(0.1%未満) 白血球減少、血小板減少
○精神神経系:(0.1%未満) 眠気、感覚減退(四肢のしびれ感等)、耳鳴、いらいら感
○循環器:(0.1~5%未満) 低血圧、(0.1%未満) 動悸、期外収縮、頻脈
○消化器:(0.1%未満) 便秘、食欲不振、頭痛
○代謝:(0.1~5%未満) トリグリセリド上昇、血清カルシウム値上昇、(0.1%未満) 血清ナトリウム低下
○呼吸器:(0.1~5%未満) 喀痰増加
○その他:(0.1%未満) 倦怠感、胸痛、胸部不快感、四肢冷感、浮腫、口渇、味覚異常(苦味等)、悪寒、熱感

【副作用】

○承認前の調査589例中報告された副作用は11.0%(65例)で、主な副作用は咳嗽(晩発性の咳を含む)7.1%(42例)、咽頭異和感0.5%(3件)等の呼吸器症状、発疹・皮疹1.0%(6件)等の過敏症であった。承認後における使用成績調査(3年間)6330例中報告された副作用は13.3%(841例)で、主な副作用は咳嗽8.3%(527件)、咽喉頭疼痛感(咽頭異和感等)0.4%(25件)等の呼吸器症状、めまい10.6%(41例)、頭痛0.3%(22件)等の精神神経系症状、BUN上昇0.4%(28件)、クレアチニン上昇0.4%(24件)等の腎機能異常、コレステロール上昇0.4%(23件)、トリグリセリド上昇0.3%(21件)等の代謝異常、ALT(GPT)上昇0.3%(19件)等の肝機能異常、悪心0.3%(16件)等の消化器症状であった。

219 その他の循環器官用剤

バスタン

【用法・用量 (使用上の注意)】

○「4週間を超えて投与した経験はないので、本剤の投与期間は4週間以内をめどとすること。ただし、先天性アノトロビン 欠乏症についてはこの限りではない。」を削除。

【高齢者】

○一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。なお、65歳以上の高齢者における副作用発現率は、脳血栓症急性期の使用成績調査では7.8%(184/2357例)、慢性動脈閉塞症の使用成績調査では3.4%(117/3392例)であった。

【項目外】

○「承認条件」の項を削除。

【副作用】

○アノトロビン 欠乏状態の血液透析患者を対象とした承認前の調査4例中報告された副作用は下痢25%(1例)であった。承認後における調査では、80例中報告された副作用は17.5%(14例)で、その内訳は血小板・出血凝固障害12.5%(10例)、赤血球障害6.3%(5例)、肝臓・胆管系障害2.5%(2例)、代謝・栄養障害2.5%(2例)、白血球・網内系障害1.3%(1例)であった。

232 消化性潰瘍用剤

ムコスタ

【重大な副作用】

●ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、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。

【その他の副作用】

○その他:(頻度不明) 脱毛

239 その他の消化器官用薬

カイトリル

【小児】

○小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

コロネル

【相互作用(併注)】

○ニューキノロン系抗菌剤(フルメキサシ、塩酸シプロフロキサシ、トル酸エフロキサシ等)、臨床症状・措置方法:これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。機序・危険因子:加齢に伴ってこれらの薬剤とレートを形成し、吸収を阻害する。

ゾフラン

【相互作用】

○本剤はシクロ- μ P-450(CYP3A4、CYP2D6及びCYP1A2)で代謝される。

【相互作用(併注)】

○CYP3A4誘導作用を有する薬剤(フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン等)、臨床症状・措置方法:本剤の作用が減弱するおそれがある。併用薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤のクリアランスが増大し血中濃度が低下する可能性がある。
○トラマトール、臨床症状・措置方法:本剤がトラマトールの鎮痛作用を減弱するおそれがある。
機序・危険因子:本剤との併用によりトラマトールの鎮痛作用が減弱するとの報告がある。

【その他の副作用】

○精神神経系:(1%未満) 頭痛、頭重感
○その他:(1%未満) しゃっくり、顔面紅潮、発熱

【副作用】

○承認時までの調査症例918例中、62例(6.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱14例(1.5%)、頭痛、頭重感12例(1.3%)、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇12例(1.3%)であった。(承認時)使用成績調査3702例中、111例(3.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等を含む肝機能検査値異常58例(1.6%)であった。(再審査終了時)

241 脳下垂体ホルモン剤

ジェナトロピン

【副作用】

○ターナー症候群における低身長:承認時までの臨床試験(198例)において18例(9.09%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現4件(2.02%)、顕微鏡的血尿4件(2.02%)、トリグリセリド上昇3件(1.52%)、蛋白尿陽性3件(1.52%)等であった。ジェナトロピン製剤の市販後における使用成績調査(242例)において臨床検査値異常を含む副作用は10例(4.13%)に認められ、顕微鏡的血尿3件(1.24%)、AST(GOT)上昇2件(0.83%)、ALT(GPT)上昇2件(0.83%)、トリグリセリド上昇2件(0.83%)等であった。(再審査終了時)

249 その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)

ボンゾール

【副作用】

○子宮内膜症:総症例数3665例中2101例(57.3%)、5349件の副作用が報告されている。主な副作用はざ創812件(22.2%)、ALT(GPT)上昇666件(12.0%)、浮腫503件(13.7%)、肩こり481件(13.1%)、皮脂の分泌増加441件(12.0%)、AST(GOT)上昇425件(11.6%)等であった。(加齢剤承認時から錠剤承認時まで)

○乳腺症:総症例数1368例中201例(14.7%)269件の副作用が報告されている。主な副作用は体重増加49件(3.6%)、性器出血35件(2.6%)、浮腫16件(1.2%)、ALT(GPT)上昇15件(1.1%)、嘔吐13件(1.0%)、発疹10件(0.7%)、AST(GOT)上昇10件(0.7%)等であった。(再審査終了時)

264 鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤

ボルタレン

【副作用】

- 皮膚:(頻度不明) 光線過敏症

●ロピロン、臨床症状・措置方法:血栓形成傾向があらわれるおそれがある。機序・危険因子:血栓形成を促進する作用があり、併用により血栓形成傾向が増大する。

【相互作用(併注)】

○ヘモグラーゼ、臨床症状・措置方法:大量併用により血栓形成傾向があらわれるおそれがある。機序・危険因子:ヘモグラーゼによって形成されたフィブリン塊は、本剤の抗プラスミン作用によって比較的長く残存し閉塞状態を維持させるおそれがあると考えられている。

○バトナビン、臨床症状・措置方法:血栓・塞栓症を起こすおそれがある。機序・危険因子:バトナビンによって生成するdesAフィブリノラーの分解を阻害する。

○凝固因子製剤(エタコアルファ等)、臨床症状・措置方法:口腔等、線溶系活性が強い部位では凝固系がより亢進するおそれがある。機序・危険因子:凝固因子製剤は凝固系を活性化させることにより止血作用を発現する。一方、本剤は線溶系を阻害することにより止血作用を発現する。

333 血管凝固阻止剤

ローモリン

【重大な副作用】

○出血:直腸出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

○血栓症:血小板減少を伴う血栓症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

○血小板減少:血小板減少があらわれることがあるので、血小板数を測定し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

○ショック:ショックがあらわれることがあるので、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。

【重大な副作用(類薬)】

○外国において、類薬投与前後に中枢神経系の手術、腰椎の穿刺、硬膜外麻酔を含む脊椎麻酔などを施行した場合に、出血あるいは血腫又はそれに伴う神経症状等の重篤な有害事象が発現することが報告されている。

【その他の副作用】

269 その他の外皮用薬

プロトピック

【副作用】

- その他の皮膚症状:(0.1~5%未満) 接触性皮膚炎、紅斑

332 止血剤

トランサミン

【禁忌】

- ロピロンを投与中の患者

【相互作用(併禁)】

○血液:(頻度不明)貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)

396 糖尿病用剤

アクトス

【その他の副作用】

- 消化器:(0.1~5%未満)食欲不振
- 精神神経系:(0.1~5%未満)脱力感、しびれ
- その他:(0.1~5%未満)息切れ、(0.1%未満)関節痛、ふるえ

399 他に分類されない代謝性医薬品

エルシトニン

【重大な副作用】

- (エルシトニン注20S 20U)
- 喘息発作(0.1%未満):喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

- (エルシトニン注 10U)
- その他:(頻度不明)乳房肥大、乳房痛

【その他の副作用】

- (エルシトニン注20S 20U)
- その他:(頻度不明)乳房肥大、乳房痛
 - 循環器:(頻度不明)「血圧低下」を削除。
 - 電解質代謝:(頻度不明):「低ナトリウム血症」を削除。

【副作用】

- (エルシトニン注20S 20U)
- 承認時までの調査及び市販後の使用成績調査等における総症例22478例中、887例(3.95%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が報告された。その主なものは、悪心183件(0.81%)、顔面潮紅175件(0.78%)、

ALT(GPT)上昇63件(0.27%)、AST(GOT)上昇61件(0.27%)等であった。(2003年9月再審査期間終了時)

グリセオール

【重要な基本的注意】

- フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)欠損症の新生児、乳児、幼児に対して、脳浮腫あるいは代謝不全から誘発される脳浮腫予防のために本剤を投与して神経障害(痙攣、頻呼吸、嗜眠等)があらわれ、死亡したとの報告がある。新生児等の脳浮腫、原因不明の意識障害に対し、本剤を投与する際には、血糖値、血中乳酸値を測定し、糖新生系の異常、特にFBPase欠損症の可能性が疑われる場合には投与しないこと。さらに、本剤投与中、投与後においては、血糖低下傾向がないこと、及び、意識障害に代表される神経症状、脳浮腫の悪化が生じないことを確認し、悪化がみられた場合は、このような患者への本剤の投与は中止すること。

トラジロール

【禁忌】

- トロバロンを投与中の患者

【相互作用(併禁)】

- トロバロン(トロバロン-ヨシミ等)、臨床症状・措置方法:血栓形成傾向があらわれるおそれがある。機序・危険因子:本剤は抗線溶系作用を有するため、トロバロンとの併用により血栓形成傾向が増大する。

プログラフ

【その他の副作用】

- 精神神経系:(5%未満)不安
- 消化器症状:(5%未満)十二指腸潰瘍

ベネット

【重大な副作用】

●肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GPTの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。

【その他の副作用】

- 消化器:(頻度不明) 味覚異常
- 過敏症:(頻度不明) 皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫
- 眼:(頻度不明) 霧視
- その他:(頻度不明) 動悸、脱毛

【妊・産・授乳婦】

○ビ・スオソフォート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[全身循環への放出量はビ・スオソフォート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビ・スオソフォート系薬剤中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]

422 代謝拮抗剤

5 - FU

【重大な副作用】

●意識障害を伴う高アンモニア血症があらわれることがあるので、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。

423 抗腫瘍性抗生物質製剤

マイトマイシン

【相互作用(併注)】

○ビ・ソカル加ド・系抗悪性腫瘍剤(硫酸ビ・ソデシン等)、臨床症状・措置方法:息切れ及び気管支痙攣が起こることがある。機序・危険因子:作用機序は不明。

【重大な副作用】

●ショック・アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、そう痒感、発疹、顔面潮紅、発汗、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

- 消化器:(頻度不明) 便秘、腹部不快感

424 抗腫瘍性植物成分製剤

トポテシン

【警告】

- 硫酸アサ・ナビルを投与中の患者

【禁忌】

- 硫酸アサ・ナビルを投与中の患者

【相互作用(併禁)】

●硫酸アサ・ナビル(レイアツツ)、臨床症状・措置方法:骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。機序・危険因子:本剤の活性代謝物(SN-38)は、肝のUDP-グルクロントランスフェラーゼ(UGT)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のある硫酸アサ・ナビルとの併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

ナベルピン

【重大な副作用】

●急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等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。

【その他の副作用】

- 神経・筋症状:(頻度不明) 排尿障害
- 精神神経系:(頻度不明) 不眠
- その他:(0.1~5%未満) 潮紅

ラステット

【適用上の注意】

- 可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテルなどを使用した場合、DEHPが溶出するので、DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること。
- ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、その接合部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

429 その他の腫瘍用薬

グリベック

【副作用】

○KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍患者:国内臨床試験における副作用は切除不能又は転移性のKIT(CD117)陽性消化管腫瘍患者74例全例に認められた。主な副作用は嘔気48例(64.9%)、下痢40例(54.1%)、顔面浮腫36例(48.6%)、眼瞼浮腫28例(37.8%)、皮膚炎28例(37.8%)、下肢浮腫26例(35.1%)、嘔吐25例(33.8%)、けん怠感19例(25.7%)、食欲不振17例(23.0%)、浮腫16例(21.6%)、好中球減少症15例(20.3%)等であった。また、臨床検査値の副作用は74例全例に認められた。主なものは血液検査としてリポ球数減少57例(77.0%)、好中球数減少48例(64.9%)、白血球数減少41例(55.4%)、ヘモグロビン減少39例(52.7%)、血小板減少21例(28.4%)、生化学検査として血中リッ減少68例(91.9%)、血中アルブミン減少28例(37.8%)、AST(GOT)増加28例(37.8%)、ALT(GPT)増加27例(36.5%)、血中カルシウム減少24例(32.4%)等であった。(2003年3月までの集計)

449 その他のアレルギー用薬

アレロック

【その他の副作用】

- 消化器:(0.5%未満) 食欲亢進、便秘
- 循環器:(0.5%未満) 血圧上昇
- その他:(頻度不明) 筋肉痛、関節痛

クラリチン

【重大な副作用】

- 肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GPT、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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、適切な処置をおこなうこと(頻度不明)。

520 漢方製剤

防風通聖散

【重大な副作用】

- 間質性肺炎:発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、ただちに連絡するよう患者に対し注意を行うこと。

613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの

メロベン

【効能・効果】

- 「髄膜炎菌」を追加。
- 「化膿性髄膜炎」を追加。

【用法・用量】

○本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。通常成人には mg/kg として、1日0.5~1g(力価)を2~3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日2g(力価)まで増量することができる。通常小児には mg/kg として、1日30~60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における最大用量2g(力価)をこえないこと。

【小児】

○低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。国内の小児臨床試験では、軽度のAST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。

【適用上の注意】

○溶解度は速やかに使用すること。なお、やむおえず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温で保存では6時間以内、5℃保存では24時間以内に使用すること。0.5%アル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解した時の残存力価が90%以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。

【その他の注意】

○化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。
○動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kgおよび1000mg/kg共に腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カキザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kgおよび500mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値(ALP、γ-GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿細管障害像が認められた。
○ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST(GOT)活性の上昇が雌の120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST(GOT)上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。

【副作用】

○「小児の用量・用量追加時の国内臨床試験では臨床検査値の異常を含む副作用が52例中23例(44.2%)に、海外の小児臨床試験では703例中107例(15.2%)に認められた。主な副作用は下痢(4.5%:34例/755例)、発疹(2.1%:16例/755例)、嘔吐(1.1%:8例/755例)等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は、AST(GOT)上昇(3.1%:23例/754例)、ALT(GPT)上昇(3.8%:29例/754例)、血小板増加(2.4%:18例/754例)、好酸球増多(1.3%:10例/754例)等であった。

616 主として抗酸性菌に作用するもの

リファジン

【禁忌】

●HIV感染症治療薬(インジナビル、サタビル、ホフィナビル、アンブレナビル、硫酸アザナビル、デラビルジン)またはブラジカンテを投与中の患者

【相互作用(併禁)】

●HIV感染症治療薬 インジナビル(クリシバン)、サタビル(イビラセ)、ホフィナビル(ビラセプト)、アンブレナビル(プロセ)、硫酸アザナビル(レイトアップ)、臨床症状・措置方法:これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。機序・危険因子:本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を1/5以下に低下させると考えられている。
●デラビルジン(レスクリター)、臨床症状・措置方法:これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。機序・危険因子:本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、AUCを約100%低下させると考えられている。
●ブラジカンテ(ビルトリッド)、臨床症状・措置方法:ブラジカンテの作用が減弱するおそれがある。機序・危険因子:本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、ブラジカンテの代謝を促進し、血中濃度を約100%低下させると考えられている。

【相互作用(併注)】

○レフルミド、臨床症状・措置方法:外国人健康成人を対象に行った併用試験においてレフルミドの活性代謝物のCmaxが上昇したとの報告がある。機序・危険因子:本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、レフルミドから活性代謝物への代謝を促進すると考えられている。
○リスロイソ、5-HT3受容体拮抗型制吐剤薬(トリセトン等)、抗悪性腫瘍薬(メソ酸イマチニブ、ゲフィチニブ、塩酸イリナカン)、臨床症状・措置方法:これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。機序・危険因子:本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、これらの薬剤を促進し、これらの薬剤または活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている。

【重大な副作用】

●皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

624 合成抗菌剤

シプロキシサン

【用法・用量(使用上の注意)】

- 本剤は主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多い高齢者あるいは腎機能障害者・血液透析患者では、腎機能に十分に注意し、腎者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- クレアチニン値(Ccr)(ml/min) 31 Ccr 60の場合、1回200mgを12時間毎に投与。
- クレアチニン値(Ccr)(ml/min) Ccr 30の場合、1回200mgを24時間毎に投与。
- 症状により必要と判断された場合には1回量として300mgを投与する。なお、クレアチニン値(ml/min)=[体重(kg) × (140-年齢)]/[72 × 血清クレアチニン値(ml/min)]、女性の場合はこれに0.85を乗ずること。
- 血液透析中に除去されるシロリチン値は10%程度と大きな影響を受けない。血液透析中の患者への投与に際しては、必要に応じて低用量(200mg)を24時間毎に投与するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

【慎重投与】

- 高度の腎障害のある患者[高い血中濃度が持続するので、慎重に投与すること。]
- うつ血性心不全、腎不全、初動性症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者[本剤には塩化ナトリウムが含まれている。]

【相互作用】

- 本剤はシクロ-P4501A2(CYP1A2)を阻害する。

【重大な副作用】

- 痙攣:痙攣があらわれることがある。(特に、腎機能が低下している患者や高齢者であらわれやすい)ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎
- 骨髄抑制

【その他の副作用】

- 肝臓:(5%以上) AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
- 過敏症:(0.1~5%未満) 浮腫(末梢、血管、顔面、咽頭)、(頻度不明) 発赤(多形紅斑、結節性紅斑)、固定薬疹、血清病様反応
- 循環器:(頻度不明) 頻脈、失神、ほてり、低血圧、偏頭痛
- 血液:(頻度不明) 血小板増加、白血球増加、点状出血、プロトロン量増加、溶血性貧血

- 消化器:(頻度不明) 消化不良、膵炎
- 感覚器:(頻度不明) 無嗅覚、嗅覚錯誤、一過性難聴、耳鳴、視覚異常
- 精神神経系:(頻度不明) 無力症、不眠症、不安、発汗、悪夢、幻覚、精神病、失調、末梢神経ニューロパシー(しびれ感等)、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越
- 投与部位:(頻度不明) 炎症
- その他:(頻度不明) モリブデン症、呼吸困難、胸痛、背部痛、関節障害、高血糖、筋無力症

【その他の副作用】

- プロベネドールによる影響:プロベネドールとの併用により、本剤の最高血中濃度は大きく変化しなかったが、t1/2の延長とAUCの増加が認められたとの報告がある。

【高齢者】

- 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

629 その他の化学療法剤

ジフルカン

【相互作用(併注)】

- ナゲリド、臨床症状・措置方法:ナゲリドの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。機序・危険因子:本剤はナゲリドの肝臓における主たる代謝酵素であるシクロ-P450を阻害するので、併用によりナゲリドの血中濃度が上昇することがある。

642 駆虫剤

ストロメクトール

【重大な副作用】

- 中毒性表皮壊死症(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明):中毒性表皮壊死症(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので観察を十分に行い、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。
- 自発報告あるいは海外において報告されている。

ピルトリシド

【禁忌】

- リアパ® シン投与中の患者

【慎重投与】

- 腎機能障害のある患者[本剤の排泄が遅延する可能性がある。]
- 肝機能障害のある患者[本剤の代謝が低下し、血中濃度が高くなる可能性がある。]
- 不整脈のある患者[不整脈を助長するおそれがある。]

【相互作用】

- 本剤は主にシメチジン-4P4503A4(CYP3A4)によって代謝される。

【相互作用(併禁)】

- リアパ® シン(リアパゾン、リアクテン等)、臨床症状・措置方法:本剤の血中濃度が約100%低下することが報告されている。機序・危険因子:リアパ® シンにより代謝酵素(CYP3A4)が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。

【相互作用(併注)】

- クロロキネ(国内未発売)、臨床症状・措置方法:本剤の血中濃度が低下することが報告されている。機序・危険因子:発現機序の詳細は不明であるが、これらの薬剤が肝代謝(シメチジン-4P450酵素系)反応を誘導し、本剤のクリアランスを上昇させるためと考えられている。

【副作用】

- 過敏症:(頻度不明)アレルギー反応(多発性漿膜炎等)
- 精神神経系:(頻度不明)痙攣、眩暈
- その他:(頻度不明)無力症(脱力感)、筋肉痛、不整脈

【効能・効果(使用上の注意)】

- 本剤にて消毒を行った超音波白内障手術器具類を使用した患者に、水疱性角膜症等があらわれたとの報告があるので、超音波白内障手術器具類には本剤を使用しないこと。

【用法・用量(使用上の注意)】

- 医療器具等は使用後、速やかに十分洗浄し水切りをしたのち、本剤で消毒すること。[洗浄せずに直接本剤に医療器具等を浸漬すると、生体組織や分泌物の付着が取れにくくなることがある。]
- 本剤で消毒した後の医療器具のすすぎについては、十分に洗い、水切りすること。

【重要な基本的注意】

- 人体には使用しないこと。
- 本剤にて消毒を行った軟性膀胱鏡、経食道心エコー(TEE)プローブ等の医療器具を使用した患者に、アフラキシンショック、食道・胃の粘膜損傷、化学熱傷、口腔内の着色等の症状があらわれたとの報告があるので、下記の点に注意すること。
- 消毒終了後は多量の水で本剤を十分に洗い流すこと。
- 細孔を有する等構造の複雑な器具類では、十分に洗浄されない恐れがあるので、特に注意すること。
- 本剤又はフタルに対し過敏症の既往歴のある者には、本剤にて消毒を行った医療器具等を使用しないこと。
- 本剤を取り扱う際には、下記の点に注意すること。
- 本剤又はフタルに対し過敏症の既往歴のある者は、本剤を取り扱わないこと。
- 蛋白結合性があるので、本剤を素手で取り扱わないこと。また、人体に直接接触しないよう注意すること。本剤を取り扱う場合には、ゴム手袋、ゴーグル、ガウン等の保護具を装着すること。
- 皮膚に付着したときは直ちに水で洗い流すこと。また、眼に入った場合には、直ちに流水で15分以上洗った後、専門医の処置を受けること。コンタクトレンズ装用の場合はコンタクトレンズをはずした後、十分な洗眼を行い、専門医の処置を受けること。また、取り外したレンズは再使用しないこと。

【その他の注意】

- 異物の混入を避けるため浸漬にはふた付き容器を用い、使用中はふたをすること。

732 防疫用殺菌消毒剤

ディスオーバ

812 コカアルカロイド系麻薬

フェンタネスト

【警告】

○本剤は硬膜外及びくも膜下投与は、硬膜外及びくも膜下投与に習熟した医師のみにより使用すること。

【禁忌】

○注射部位又はその周囲に炎症のある患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎を起こすことがある。〕
○敗血症の患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕

【効能・効果】

○全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
○局所麻酔における鎮痛の補助
○激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

【用法・用量】

○全身麻酔、全身麻酔における鎮痛〔バラン麻酔に用いる場合〕麻酔導入時:フェンタネストとして0.03～0.16mL/kg(フェンタニルとして1.5～8μg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖などに希釈して点滴静注する。麻酔維持:ブドウ糖などに希釈して下記により投与する。(1)間欠投与:フェンタネストとして0.5～1mL(フェンタニルとして25～50μg)ずつ静注する。(2)持続投与:フェンタネストとして0.01～0.1mL/kg/h(フェンタニルとして0.5～5μg/kg/h)の速さで点滴静注する。〔大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕麻酔導入時:フェンタネストとして0.4～3mL/kg(フェンタニルとして20～150μg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖などで希釈して点滴静注する。麻酔維持:必要に応じて、ブドウ糖などに希釈して、フェンタネストとして0.4～0.8mL/kg/h(フェンタニルとして20～40μg/kg/h)の速さで点滴静注する。
○局所麻酔における鎮痛の補助 フェンタネストとして0.02～0.06mL/kg(フェンタニルとして1～3μg/kg)を静注する。
○激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛)に対する鎮痛〔静脈内投与の場合〕フェンタネストとして0.02～0.04mL/kg(フェンタニルとして1～2μg/kg)を緩徐に静注後、フェンタネストとして0.02～0.04mL/kg/h(フェンタニルとして1～2μg/kg/h)の速さで点滴注する。〔硬膜外投与の場合〕単回投与法:フェンタネストとして1回0.5～2mL(フェンタニルとして1回25～100μg)を硬膜外腔に注射する。持続投与法:フェンタネスト

として1回0.5～2mL(フェンタニルとして25～100μg/h)の速さで硬膜外腔に持続点滴する。〔くも膜下投与の場合〕フェンタネストとして1回0.1～0.5mL(フェンタニルとして1回5～25μg)をくも膜下腔に注入する。

【用法・用量(使用上の注意)】

○バラン麻酔においては、適宜、全身麻酔剤や筋弛緩剤等を併用すること。また大量フェンタニル麻酔時に、十分な効果が得られない場合、必要に応じて、局所麻酔剤、静脈麻酔剤、吸入麻酔剤、筋弛緩剤等を、硬膜外投与及びくも膜下投与時には局所麻酔剤等を使用すること。
○患者の状態(呼吸抑制等)を観察しながら慎重に投与すること。特に追加投与する場合には注意すること。
○硬膜外投与及びくも膜下投与の場合には、重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。

【慎重投与】

○中枢神経系疾患(髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄ろう等)の患者及び脊髄・脊椎に腫瘍又は結核等の患者〔硬膜外投与およびくも膜下投与により症状が悪化するおそれがある。〕(硬膜外投与、くも膜下投与)
○血液凝固障害のある患者又は抗凝固剤を投与中の患者〔出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。〕(静脈内投与、硬膜外投与、くも膜下投与)
○脊柱に著明な変形のある患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により脊髄や神経根の損傷のおそれがある。〕(硬膜外投与、くも膜下投与)
○重症の高血圧者、心弁膜症等の心血管系に著しい損傷のある患者〔血圧低下や症状の悪化が起こりやすい。〕(静脈内投与、硬膜外投与、くも膜下投与)
○慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕(静脈内投与、硬膜外投与、くも膜下投与)
○MAO阻害剤の投与を受けている患者(静脈内投与、硬膜外投与、くも膜下投与)
○肝・腎機能障害のある患者〔血中濃度が高くなるため、副作用発現の危険が増加する。〕(静脈内投与、硬膜外投与、くも膜下投与)
○不整脈のある患者〔徐脈をおこすことがある。〕
○poor risk状態の患者(適宜減量すること)〔作用が強くなりやすい。〕(静脈内投与、硬膜外投与、くも膜下投与)
○薬物依存の既往のある患者〔依存性を生じやすい。〕(静脈内投与、硬膜外投与、くも膜下投与)
○高齢者(静脈内投与、硬膜外投与、くも膜下投与)

【重要な基本的注意】

○まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。

○バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸、意識レベル)及び麻酔高に注意し、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。

○本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

【相互作用】

○本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

【相互作用(併注)】

○フェニチン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等、呼吸麻酔剤、MAO阻害剤、三環系抗うつ剤、骨格筋弛緩剤、鎮静抗ヒスタミン剤、アルコール、抗コリン剤、臨床症状・措置方法:中枢神経系抑制作用が増強されることがあるので、減量投与するなど注意すること、機序・危険因子:相加的に中枢神経抑制作用が増強される。

○リネゾリド、臨床症状・措置方法:本剤のAUCが上昇するおそれがある、肝代謝酵素CYP3A4に対する阻害作用により本剤の代謝が阻害される。

【その他の副作用】

○精神神経系:(頻度不明又は1%以上) 傾眠

○皮膚:(頻度不明又は1%以上) そう痒

【妊・産・授乳婦】

○授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること[乳汁で母乳中への移行が報告されている。]

【過量投与】

○症状:フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

○処置:過量投与時には以下の治療を行うこと。1)換気低下又は無呼吸の場合は酸素吸入

入を行い、必要に応じて呼吸の補助又はコントロールを行う。必要に応じて麻酔拮抗剤(ナロキソン、naloxone等)の投与を行う。呼吸抑制は麻酔拮抗剤の作用より長く続くおそれがあるため、必要に応じて当該麻酔拮抗剤の追加を行う。

○筋強直による呼吸抑制の場合には筋弛緩剤の投与を行い、呼吸抑制の場合には筋弛緩剤の投与を行い、呼吸の補助又はコントロールを行う。

○患者を注意深く観察し、保温および適切な水分摂取を維持する。

○重度かつ持続的な低血圧が続く場合には、循環血液量減少の可能性を考慮し、循環血液量減少が見られた場合には、適切な輸液療法を行う。

【適用上の注意】

○硬膜外投与時:1)注射針が血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。2)試験的に注入(test dose)し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。

○くも膜下投与時:1)髄液の漏出を最小に防ぐために、脊椎穿刺針は、できるだけ細いものを用いること。(脊椎穿刺により脊椎麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。まあ、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。) 2)まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。

3. 抗がん剤の相互作用(併用禁忌)について

～フッ化ピリミジン系薬剤の相互作用～

先月、併用禁忌の抗がん剤（TS-1とフルツン）の併用による副作用のため患者様が亡くなってしまうという医療事故が起こっております。当院薬剤部でもこれらの併用禁忌薬に対する監査体制は整えているものの、他の医療従事者の方にもこれらの薬剤が併用禁止になっている理由を再認識していただくことで、医療事故をより防ぐことが可能と思いますので参考にしていただきたいと思います。

商品名	有効成分	薬理作用
TS-1	テガフル(FT)、キヌスタット(CDHP)、オスタットカリウム(Oxo)	5-FU のプロドラッグである FT が肝で代謝され 5-FU となり薬効を示す。また、Oxo がオデトフォスホリルトランスフェラーゼ (OPRT) を阻害することで消化管の副作用(下痢等)を、また CDHP がジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) を阻害することで神経毒性(痙攣等)の副作用を軽減する。(図1)
フルツン	ドキシフルジン(DFUR)	主に腫瘍細胞内で 5-FU に変換され薬効を示す。(図1)

相互作用の機序

TS-1 もフルツン も生体内で 5-FU に変換された後、抗腫瘍効果を示す物質(FdUMP)に変換されていきます。また、TS-1 に含まれる CDHP や Oxo は 5-FU の異化代謝を阻害する事で、5-FU の副作用を軽減すると共に、体内に 5-FU が長期間留まるように働きます(図1)。

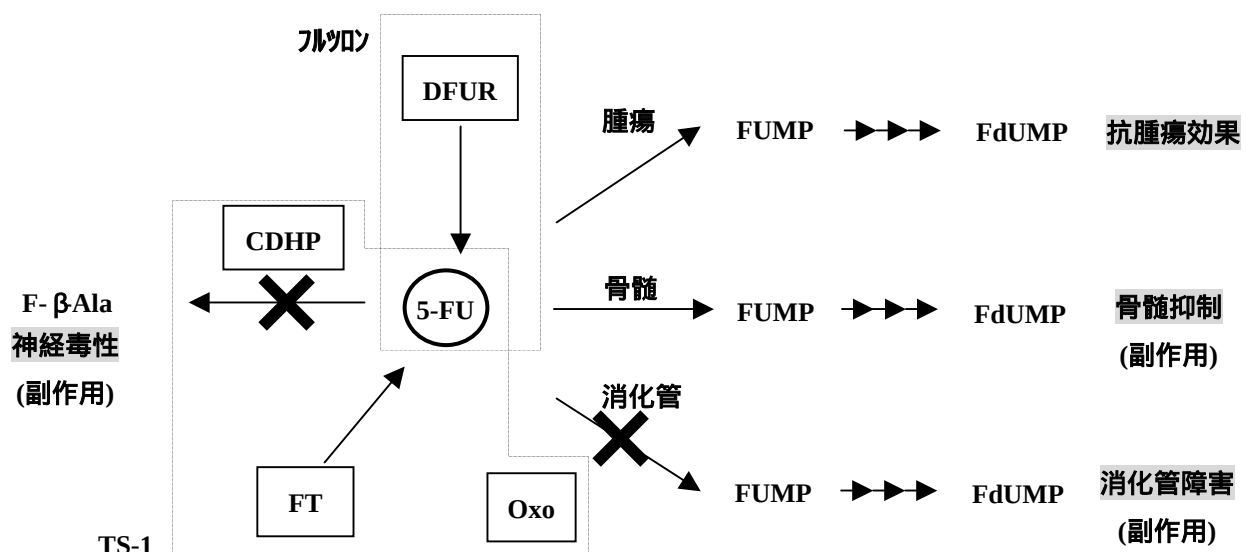
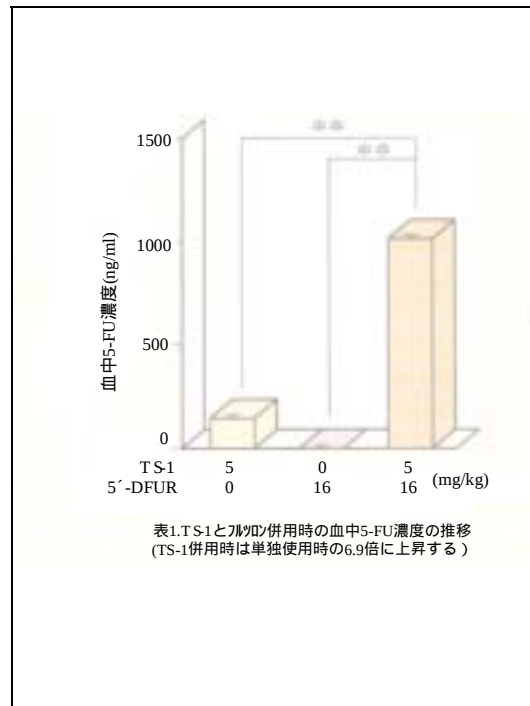


図1.TS-1とフルツンの薬理作用

そこにフルツロン(等の他のフッ化ピリミジン系薬剤)が併用された場合、フルツロンは主に腫瘍細胞で 5-FU に変換されるが、一部は血液中でも 5-FU に変換されるため、5-FU の血中濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が発現しやすくなってしまいます。(表 1)



また、TS-1 中止後少なくとも 7 日間は、骨髄抑制の副作用を避けるためにも併用禁止薬の使用は避けなければいけません。逆に、併用禁止薬から TS-1 に切り替える際にも、少なくとも 7 日間の休薬期間をとることが必要とされています。

TS-1 と併用禁忌の薬剤一覧(当院採用薬品)

< 抗悪性腫瘍薬 >

テガフル・ウラシル(ユ-エフティカプセル、ユ-エフティ E 顆粒等)、テガフル(フトラフルズホ等)、ドキシフルリジン(フルツロン)、フルオウラシル(5-FU 等)(錠、注射、軟膏)、カモフル(ミフロール等)、カシビリン(ゼロダ)、ホリナート・テガフル・ウラシル療法(ユゼル・ユ-エフティ等)、レボホリナート・フルオウラシル療法(アイホリン・5-FU 等)

< 抗真菌薬 >

フルシトシン(アソコチル、ドメジソン、ココル)

参考)

- ・ TS-1 製品情報概要
- ・ フルツロン製品情報概要