

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20年3月14日

NO. 178

目次

- | |
|--|
| 【1】医薬品・医療機器等安全性情報 (No.243)
……………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】Q&A ……………ニューキノロン系抗菌薬と制酸剤の併用について |

薬剤部HP(<http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/index.html>)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・医療機器等安全性情報 No.243

* 詳細は厚生労働省 HP

http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/243.pdf

1. 使用上の注意の改訂について（その 193）

〈解熱鎮痛消炎剤〉

フルルビプロフェン（経口剤）

- [販売名] フロベン顆粒8%, 錠40（科研製薬）他
- [副作用
(重大な副作用)] 再生不良性貧血：再生不良性貧血があらわれるとの報告があるので、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するなど適切な処置を行うこと。
- 中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎：中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎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。

〈解熱鎮痛消炎剤〉

フルルビプロフェンアキセチル

- [販売名] ロビオン静注50mg（科研製薬）
- [副作用
(重大な副作用)] 中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎：中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎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。

〈骨格筋弛緩剤〉

A型ボツリヌス毒素

- [販売名] ボトックス注100（グラクソ・スミスクライン）
- [用法・用量に関連する使用上の注意] 〈眼瞼痙攣〉
眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。
- 〈痙攣斜頸〉
肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるので注意すること。
- [重要な基本的注意] ボツリヌス毒素の投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。
本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

**【副作用
(重大な副作用)】** ショック、アナフィラキシー様症状、血清病：ショック、アナフィラキシー様症状、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。
また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
痙攣発作：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。

(合成抗菌剤)

メシル酸ガレノキサシン水和物

【販売名】 ジェニナック錠200mg (富山化学工業)
【重要な基本的注意】 ショック、アナフィラキシー様症状が報告されているので、本剤の使用前にアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
**【副作用
(重大な副作用)】** ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、浮腫、発赤等)：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。

(抗パーキンソン剤)

塩酸アママンタジン

【販売名】 シンメトレル細粒10%、同錠50mg、同錠100mg (ノバルティスファーマ) 錠
【重要な基本的注意】 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合
因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。
小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

(抗ウイルス剤)

ザナミビル水和物

【販売名】 リレンザ (グラクソ・スミスクライン)
【重要な基本的注意】 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。
小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

【2】添付文書の改訂

...メーカー通知より

2 - 1 今回改訂の医薬品

【禁忌】

- ・ エブランチルカプセル15mg
- ・ ムコダイン錠500mg、DS、シロップ5%

【組成・性状】

- ・ イムネース注35

【効能・効果】

- ・ シングレア錠10mg

【用法・用量】

- ・ シングレア錠10mg

【用法・用量(使用上の注意)】

- ・ シングレア錠10mg

【慎重投与】

- ・ デタントールR錠3mg【院外】
- ・ エブランチルカプセル15mg

【重要な基本的注意】

- ・ シンメトレル錠50mg、細粒10%

【相互作用】

- ・ シングレア錠10mg

【相互作用(併禁)】

- ・ エブランチルカプセル15mg

【相互作用(併注)】

- ・ デタントールR錠3mg【院外】
- ・ リポバス錠5
- ・ ワーファリン錠0.5mg, 1mg
- ・ シングレア錠10mg
- ・ クラビット錠

【重大な副作用】

- ・ リポバス錠5
- ・ ゾラデックス3.6mgデボ【科限】
- ・ ゾラデックスLA 10.8mgデボ【患限】

- ・ クラビット錠
- ・ タミフルカプセル75, ドライシロップ3%

【その他の副作用】

- ・ トルソプト点眼液1%
- ・ ムコダイン錠500mg、DS、シロップ5%
- ・ エルシトニン注40単位
- ・ エルシトニン注20S
- ・ シングレア錠10mg

【小児】

- ・ シングレア錠10mg

【その他の注意】

- ・ デタントールR錠3mg【院外】

【項目外】

- ・ シングレア錠10mg
- ・ イムネース注35

【副作用】

- ・ シングレア錠10mg

【臨床成績】

- ・ シングレア錠10mg
- ・ タミフルカプセル75, ドライシロップ3%

2 - 2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

131 眼科用剤

トルソプト点眼液1%

【その他の副作用】

(追) 浮動性めまい(頻度不明)

214 血圧降下剤

エブランチルカプセル15mg

【禁忌】

(削除)塩酸バルデナフィル水和物を投与中の患者

【慎重投与】

(追)3.ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を服用している患者

【相互作用(併禁)】

(併禁 併注)ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤

シルデナフィルクエン酸塩

バルデナフィル塩酸塩水和物 等

臨床症状・措置方法

併用により、症候性低血圧があらわれるとの報告がある。

機序・危険因子

これらの薬剤は血管拡張作用を有するので、本剤の降圧作用を増強するおそれがある。

デタントールR錠3mg【院外】

【慎重投与】

(禁忌 慎重へ)4.ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を投与中の患者

【相互作用(併注)】

(併禁 併注へ)ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤

バルデナフィル塩酸塩水和物

シルデナフィルクエン酸塩 等

臨床症状・措置方法

併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。

機序・危険因子

相手薬剤の血管拡張作用により、本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。

【その他の注意】

(新)2. 1遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、1遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群

(Intraoperative Floppy Iris Syndrome)があらわれるとの報告がある。

218 高脂血症用剤

リボバス錠5

【相互作用(併注)】

(追)ニコチン酸

臨床症状・措置方法

急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。〔自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕

機序・危険因子

腎障害のある患者には特に注意すること。

【重大な副作用】

(追)2.肝炎、肝機能障害、黄疸

(いずれも頻度不明)

肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがある。また、まれに肝不全に至ることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、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。

223 去痰剤

ムコダイン錠500mg、DS、シロップ5%

【禁忌】

(新)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【その他の副作用】

(追)3. ショック、アナフィラキシー様症状
ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、
浮腫、蕁麻疹等)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。

249 その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む)

ゾラデックス3.6mgデボ【科限】

ゾラデックスLA10.8mgデボ【患限】

【重大な副作用】

(追)5. 糖尿病の発症又は増悪(0.1%未満)
糖尿病の発症又は増悪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適切な処置を
行うこと。

333 血管凝固阻止剤

ワーファリン錠0.5mg, 1mg

【相互作用(併注)】

解熱鎮痛消炎剤

(追)塩酸トラマドール, セレコキシブ
抗血栓剤

(追)血液凝固阻止剤(アルガトロバン、フォン
ダバリヌクスナトリウム等)

痛風治療剤

(削)スルフィンピラゾン

399 他に分類されない代謝性医薬品

エルシトニン注20S

【その他の副作用】

(追)消化器

0.1%未満

腹部膨満感

(追)その他

0.1%未満

尿白濁

エルシトニン注40単位

【その他の副作用】

(追)消化器

頻度不明

腹部膨満感

(追)その他

頻度不明

尿白濁

449 その他のアレルギー用薬

シングレア錠10mg

【効能・効果】

(新)アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

(追)＜アレルギー性鼻炎＞

通常、成人にはモンテルカストとして5～10mg
を1日1回就寝前に経口投与する。

【用法・用量(使用上の注意)】

(追)1. モンテルカストフィルムコーティング
錠はモンテルカストチュアブル錠と生物学的に
同等でなく、モンテルカストチュアブル錠はモン
テルカストフィルムコーティング錠と比較し
てバイオアベイラビリティが高いため、モンテ
ルカストフィルムコーティング錠5mgとモンテ
ルカストチュアブル錠5mgをそれぞれ相互に代
用しないこと。

(追)2. 気管支喘息及びアレルギー性鼻炎を合
併し本剤を気管支喘息の治療のために用いる成
人患者には、モンテルカストとして10mgを1日1
回就寝前に経口投与すること。

【相互作用】

(追)本剤は、主として薬物代謝酵素チトクロ
ームP450(CYP)3A4及び2C9で代謝される。

【相互作用(併注)】

(追)フェノバルビタール

臨床症状・措置方法

本剤の作用が減弱するおそれがある。

機序・危険因子

フェノバルビタールがCYP3A4を誘導し、本剤の
代謝が促進される。

【その他の副作用】

(追)その他

0.1~5%未満

白血球数増加、尿蛋白、トリグリセリド上昇

【小児】

<気管支喘息>

(追)(2)1歳以上6歳未満の小児に対しては、モンテルカスト細粒4mgを1日1回就寝前に投与すること。

(追)(3)1歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対するモンテルカスト製剤の安全性は確立していない。〔国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がない。〕

(追)<アレルギー性鼻炎>小児等に対するモンテルカスト製剤の安全性は確立していない。〔国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がない。〕

(追)他剤との併用

(1)フェノバルピタール:健康成人にフェノバルピタール100mg(14日間反復)を経口投与したとき、モンテルカストフィルムコーティング錠10mg(単回)を経口投与により併用するとモンテルカストのAUC₀₋は約40%減少した。

(2)テオフィリン:健康成人にモンテルカストカプセル剤を高用量(200mgを1日1回6週間反復あるいは1日3回8日間反復)で経口投与し、テオフィリンの経口投与(250mg 単回)あるいは静脈内投与(5mg/kg 単回)を併用したとき、血漿中テオフィリン濃度の低下が認められたが、モンテルカストフィルムコーティング錠10mg(10日間反復)の経口投与とテオフィリン5mg/kg(単回)の静脈内投与の併用では血漿中テオフィリン濃度の変化は認められなかった。

(3)プレドニゾン、プレドニゾロン:健康成人にモンテルカストカプセル剤200mg(6週間反復)とプレドニゾン20mg(単回)を経口投与により併用したとき、プレドニゾンのAUC₀₋がプラセボ群と比較して有意に低下したが、同一被験者のモンテルカストカプセル剤200mg投与前後の比較では変化はなく、活性代謝物であるプレドニゾロンの薬物動態も変化はなかった。また、健康成人にモンテルカストカプセル剤200mg(6週間反復)とプレドニゾロン20mg(単回)を静脈内投与により併用したとき、プレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。

(4)経口避妊薬(エチニルエストラジオール35 µg/ノルエチンドロン1mg):健康成人にモンテルカストカプセル剤100mg(8日間反復)と経口避妊薬(エチニルエストラジオール35 µg/ノルエチンドロン1mg単回)を経口投与により併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチン

ドロンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。

(5)ジゴキシン:健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mg(7日間反復)とジゴキシン0.5mg(単回)を経口投与により併用したとき、免疫反応性ジゴキシンの薬物動態は影響を受けなかった。

(6)ワルファリン:健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mg(7日間反復)とワルファリン30mg(単回)を経口投与により併用したとき、ワルファリンの血漿中総薬物濃度は影響を受けなかった。また、プロトロンビン時間への影響もなかった。

【項目外】

(追)作用機序

<アレルギー性鼻炎>

アレルギー性鼻炎では、抗原曝露後に、即時相及び遅発相のいずれにおいてもシステイニルロイコトリエンが鼻粘膜から放出される。その放出はアレルギー性鼻炎の症状発現と関連がある。また、システイニルロイコトリエンの鼻腔内投与は鼻腔通気抵抗を上昇させ、鼻閉症状を増悪させることが示されている。モンテルカストはロイコトリエン受容体の作用を遮断することにより、アレルギー性鼻炎症状の緩和に重要な役割を果たすことが示唆されている。

【副作用】

(追)<アレルギー性鼻炎>

国内で実施された臨床試験において、1,678例中70例(4.2%)に88件の副作用が認められた。主な副作用は口渇14件(0.8%)、傾眠13件(0.8%)、胃不快感9件(0.5%)、頭痛5件(0.3%)、下痢5件(0.3%)、倦怠感5件(0.3%)等であった。1%以上の頻度で認められたものはなかった。また、臨床検査値の異常変動は、1,672例中46例51件に認められ、主なものはALT(GPT)上昇(1,672例中9件)、白血球数増加(1,670例中6件)、尿潜血(1,671例中6件)等で、気管支喘息と同様であった。

【臨床成績】

(追)<アレルギー性鼻炎>

(1)季節性アレルギー性鼻炎患者における第II相至適用量設定試験(約900例)の結果、総合鼻症状点数[日中鼻症状点数と夜間鼻症状点数の平均(治療期2週間の平均)]のベースラインからの変化量の最小二乗平均(LS mean)は、モンテルカストフィルムコーティング錠5mg 群で-0.47点、10mg 群で-0.47点であり、プラセボ群(-0.37点)と比較して有意に改善した。

(2)季節性アレルギー性鼻炎患者における第III

相二重盲検比較試験（約1,400例）の結果、総合鼻症状点数〔日中鼻症状点数と夜間鼻症状点数の平均（治療期2週間の平均）〕のベースラインからの変化量のLS meanは、モンテルカストフィルムコーティング錠5mg群で-0.19点、10mg群で-0.19点であり、برانルカスト水和物450mg群（-0.20点）に対する非劣性が検証された（非劣性マージン = 0.085点）。

624 合成抗菌剤

クラビット錠

【相互作用(併注)】

(改)フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬
フルルピプロフェン 等

【重大な副作用】

(改)13. 低血糖
(頻度不明)

〔糖尿病患者(特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者)、腎機能障害患者であらわれやすい〕

625 抗ウイルス剤

シンメトレル錠50mg、細粒10%

【重要な基本的注意】

(追)「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合
因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、異常行動の発現のおそれがあること、自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

タミフルカプセル75,ドライシロップ3%

【重大な副作用】

(追)3. 劇症肝炎

【臨床成績】

(追)4. 耐性

国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.32% (4/1,245例)、1～12歳の小児では4.1%(19/464例)であった。

639 その他の生物学的製剤

イムネース注35

【組成・性状】

(削除)添加物:人血清アルブミン、マルトース水和物、ジエタノールアミン、氷酢酸

【項目外】

規制区分から生物由来製品の記載を削除

【3】ニューキノロン系抗菌薬と制酸剤の併用について

多くの薬剤は胃で溶解し、小腸粘膜から吸収されます。薬物治療において、複数の薬物を同時に服用した場合、この消化管からの吸収過程で、様々な相互作用が生じ、薬物の血中動態に大きな変化が起きることがあります。その中の一つとして、今回は、ニューキノロン系抗菌薬と制酸剤の併用についてとりあげましたので、参考にさせていただきます。

ニューキノロン系抗菌薬と制酸剤などの金属カチオン含有製剤とを同時服用すると、ニューキノロン系抗菌薬の血中濃度が低下し、十分な治療効果が得られない可能性があります。これは、ニューキノロン系抗菌薬とアルミニウムなどの金属カチオンがキレート形成すること、また、制酸剤などへのニューキノロン薬の物理吸着により、その吸収が阻害されるためと考えられています。この他、胃内pHの上昇による薬剤の溶解性低下も、吸収低下の一因とされています。そこで、当院採用のニューキノロン系抗菌薬(内服薬のみ)の制酸剤併用時の血中動態について表記しました。

ニューキノロン系抗菌薬と制酸剤併用時には、短期間投与の場合でも十分な治療効果を得るために、両薬剤の服用時間を2時間以上あける 金属カチオンを含有する製剤から、含有しない製剤に変更する などの対策についてご検討ください。

<ニューキノロン系抗菌薬の血清中濃度と尿中排泄率に及ぼす制酸剤の効果>

薬剤	投与量 (mg)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (時間)	T1/2 (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	尿中排泄率 (%)
NFLX	200	1.45	1.20	2.91	6.73	40.2
NFLX+Al	200/990	< 0.1	ND	ND	0.18	4.55
TFLX	200	0.28	2	3.71	2.44	14.0
TFLX+Al	200/990	0.06	3	7.00	0.66	5.51
TFLX	150	0.42	2.3	5.30	2.78	-
TFLX+Mg	150/1000	0.16	2.4	5.20	1.27	-
LVFX	200	1.82	0.8	6.44	9.29	74.4
LVFX+Al	200/1000	0.64	1.5	7.05	5.11	53.3
LVFX	100	1.82	0.8	6.44	9.99	74.4
LVFX+Mg	100/500	1.13	0.88	6.70	7.81	65.4
GFLX	200	1.71	1.5	6.88	14.4	72.5
GFLX+Al	200/1000	0.75	2.08	7.50	7.79	42.3
GFLX	400	3.64	-	-	29.0	79.8
GFLX+(Al+Mg)	400/10mL	1.14	-	-	10.6	34.8

薬剤	投与量 (mg)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (時間)	T1/2 (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	尿中排泄率 (%)
MFLX	400	2.57	1.75	36.20	12.3	20.7
MFLX+(Al+Mg)	400/10mL	1.00	4.5	14.70	10.3	14.9
GRNX+(水酸化アルミニウム+水酸化マグネシウム含有制酸剤)のAUC:58%低下						AUC

Al:水酸化アルミニウム Mg:酸化マグネシウム

Al+Mg:マーロックス 10mL(酸化アルミニウム 900mg+水酸化マグネシウム 600mg の合剤)

NFLX:ノルフロキサシン(バクシダール)

Cmax:最高血中濃度

TFLX:トスフロキサシン(オゼックス)

Tmax:最高血中濃度到達時間

LVFX:レボフロキサシン(クラビット)

T1/2:血中濃度半減期

GFLX:ガチフロキサシン(ガチフロ)

AUC:血中濃度時間曲線下面積

MFLX:モキシフロキサシン(アベロックス)

GRNX:ガレノキサシン(ジェニナック)

参考:処方せんチェック虎の巻、各種薬剤のIF