

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

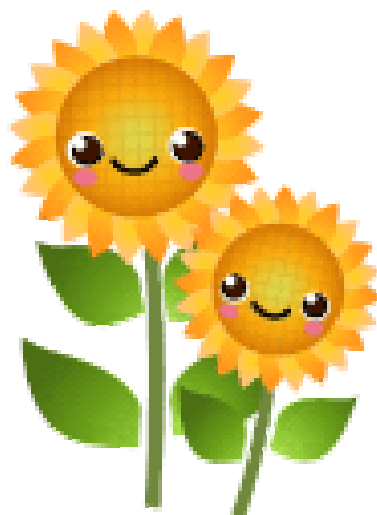
平成20年8月18日

NO. 182

目次

- | |
|---|
| 【1】医薬品・医療機器等安全性情報（No.247）
.....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新規採用医薬品一覧（2008年7月） |

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.247

* 詳細は厚生労働省 HP

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

(1) 使用上の注意について

〈不整脈用剤〉

1 塩酸ペブリジル

【販売名】	ペブリコール錠50mg, 同錠100mg (シェリング・プラウ)
【重要な基本的注意】	<u>本剤投与中に間質性肺炎（投与開始4ヶ月以内に多い）があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部X線等の検査を実施すること。</u>
【副作用（重大な副作用）】	<u>QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック：QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック、アダムス・ストークス症候群があらわれることがあるので、定期的かつ必要に応じて心電図検査を行い、異常な変動や症状が認められた場合には投与を中止し、リドカイン、硫酸マグネシウム水和物、イソプロテレノールの静注、徐細動やペースング等の適切な処置を行うこと。</u> <u>間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</u>

〈抗腫瘍性植物成分製剤〉

2 塩酸イリノテカン

【販売名】	カンプト点滴静注40mg, 同点滴静注100mg (ヤクルト本社), トボテシン注 (第一三共)
【重要な基本的注意】	<u>本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase, UGT）の2つの遺伝子多型（UGT1A1*6, UGT1A1*28）について、いずれかをホモ接合体（UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28）又はいずれもヘテロ接合体（UGT1A1*6/*28）としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、<u>重篤な副作用（特に好中球減少）発現の可能性が高くなる</u>ことが報告されているため、十分注意すること。</u>

【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】

- ・ ノバスタンHI注10mg/2mL
- ・ クリキシバンカプセル200mg
- ・ ノバスタンHI注10mg/2mL

【効能・効果(使用上の注意)】

【用法・用量】

- ・ アクトネル錠17.5mg

【用法・用量(使用上の注意)】

- ・ アクトネル錠17.5mg
- ・ ネオビタカイン注5mL

【重要な基本的注意】

- ・ ノバスタンHI注10mg/2mL
- ・ アクトネル錠17.5mg
- ・ クリキシバンカプセル200mg
- ・ トポテシン注

【相互作用(併注)】

- ・ トポテシン注

【重大な副作用】

- ・ リマチル錠100mg

【その他の副作用】

- ・ ドパストン注射液【患限】
- ・ パタノール点眼液0.1%【院外】
- ・ プレタール錠100mg、散20%【患限】
- ・ リマチル錠100mg
- ・ ビジクリア錠
- ・ ネオビタカイン注5mL
- ・ ネオビタカイン注5mL
- ・ デトキソール静注液2g
- ・ プレタール錠100mg、散20%【患限】

- ・ ネオビタカイン注5mL

- ・ リマチル錠100mg

【効能・効果】

- ・ アクトネル錠17.5mg
- ・ アクトネル錠17.5mg

- ・ ノバスタンHI注10mg/2mL

- ・ クリキシバンカプセル200mg

- ・ ノバスタンHI注10mg/2mL

【慎重投与】

- ・ ノバスタンHI注10mg/2mL
- ・ ネオビタカイン注5mL
- ・ デトキソール静注液2g
- ・ トポテシン注

【相互作用(併禁)】

- ・ クリキシバンカプセル200mg
- ・ デトキソール静注液2g
- ・ クリキシバンカプセル200mg
- ・ スピリーバ吸入用カプセル18 μ g
- ・ クリキシバンカプセル200mg
- ・ メネシット錠100
- ・ エピリファイ錠3mg、6mg
- ・ ウテメリン注50mg
- ・ トポテシン注
- ・ クリキシバンカプセル200mg

【高齢者】

【適用上の注意】

- ・ ビーエスエスプラス500眼灌流液0.0184

【項目外】

- ・ アクトネル錠17.5mg

【薬物動態】

【副作用】

- ・ ノバスタンHI注10mg/2mL
- ・ クリキシバンカプセル200mg

【臨床成績】

- ・ トポテシン注

- ・ トポテシン注

- ・ ミドリンM点眼液0.4%【院外】

- ・ アクトネル錠17.5mg

- ・ ビジクリア錠

- ・ アクトネル錠17.5mg

- ・ クリキシバンカプセル200mg

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

ネオピタカイン注5mL

【禁忌】

(次の患者には投与しないこと)

[共通 硬膜外ブロック、浸潤・伝達ブロック(トリガーポイント注射等)に使用時]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[硬膜外ブロックに使用時]

(1) 大量出血やショック状態の患者〔過度の血圧低下が起こることがある。〕

(2) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者〔化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。〕

(3) 敗血症の患者〔敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕

【慎重投与】

[共通 硬膜外ブロック、浸潤・伝達ブロック(トリガーポイント注射等)に使用時]

(1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を持つ患者〔ショックや発疹等のアレルギー反応を起こすおそれがある。〕

(2) 潰瘍性大腸炎の患者、クローン病の患者〔他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。〕

(3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

[硬膜外ブロックに使用時]

(1) 中枢神経系疾患：髄膜炎、灰白脊髄炎等の患者〔硬膜外ブロックにより症状が悪化するおそれがある。〕

(2) 妊産婦〔妊娠末期は、ブロック範囲が広がり、仰臥性低血圧を起こすことがある。〕

(3) 血液疾患や抗凝血剤治療中の患者〔出血しやすいので、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。〕

(4) 重篤な高血圧症の患者〔硬膜外ブロックにより低血圧が起こりやすい。〕

(5) 脊柱の著明な変形のある患者〔脊髄や神経根の損傷のおそれがある。〕

【重要な基本的注意】

[共通 硬膜外ブロック、浸潤・伝達ブロック(トリガーポイント注射等)に使用時]

(2) まれにショック様症状を起こすことがある

ので本剤の使用に際しては、常時、直ちに救急処置のとれる準備が望ましい。

(4) 本剤に血管収縮剤(アドレナリン等)を添加して投与する場合には、血管収縮剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

[硬膜外ブロックに使用時]

ショックあるいは中毒症状がみられた際に、迅速な処置が行えるように、原則として事前の静脈の確保が望ましい。

[浸潤・伝達ブロック(トリガーポイント注射等)に使用時]

血管の多い部位(頭部、顔面、扁桃等)に注射する場合には、吸収が早いのでできるだけ少ない量で使用すること。

【高齢者】

[共通 硬膜外ブロック、浸潤・伝達ブロック(トリガーポイント注射等)に使用時] 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。

[硬膜外ブロックに使用時]

高齢者では一般にブロック範囲が広がりやすいので、用量に留意して慎重に投与すること。

【適用上の注意】

[共通 硬膜外ブロック、浸潤・伝達ブロック(トリガーポイント注射等)に使用時] アンブールカット時に異物の混入を避けるため、アンブールのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。

[浸潤・伝達ブロック(トリガーポイント注射等)に使用時]

筋肉内注射により局所の硬結、発赤、腫脹、熱感などがみられることがある。

116 抗パーキンソン剤

ドパストン注射液【患限】

【その他の副作用】

精神神経系

(5%以上又は頻度不明)

見当識障害注2)、味覚異常、リビドー亢進

メネシット錠100

【その他の副作用】

1. 精神神経系

(5%以上#又は頻度不明)

不随意運動、リビドー亢進

117 精神神経用剤

エビリファイ錠3mg、6mg

【その他の副作用】

過敏症
(頻度不明)
血管浮腫
その他
(頻度不明)
筋痛、脱毛、霧視、羞明、眼のチカチカ、末梢性浮腫

131 眼科用剤

バタノール点眼液0.1%【院外】

【その他の副作用】

1. 眼局所
(0.5～5%未満)
眼痛、角膜炎、そう痒症
3. 眼局所
(頻度不明)
眼瞼炎

ビーエスエスプラス500眼灌流液0.0184%

【適用上の注意】

2. 調製時
(1) 本製品セットに同梱されているビーエスエスプラス用移注針(以下、移注針)は再使用しないこと。[ディスポーザブル製品であるため]
(2) 移注針はビーエスエスプラス専用である。その他の目的には使用しないこと。
(3) 移注針の包装が破損、汚損している場合や、移注針に破損などの異常が認められる場合は使用しないこと。
(4) 移注針は開封後、直ちに使用すること。
(5) 移注針の導入針には直接手で触れないこと。

ミドリンM点眼液0.4%【院外】

【副作用】

1. 過敏症
(頻度不明)
眼瞼炎(眼瞼発赤・腫脹)、そう痒感、発疹、蕁麻疹

2. 眼
(頻度不明)
眼圧上昇、結膜炎(結膜充血・浮腫)

219 その他の循環器官用剤

ノバスタンHI注10mg/2mL

【禁忌】

2. 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者(ただし、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)II型の患者を除く)〔出血性脳梗塞を起こすおそれがある。〕

【効能・効果】

4. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)型における血栓症の発症抑制

【用法・用量】

1. 下記疾患に伴う神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、坐位保持、食事)の改善
発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く)
通常、成人に、はじめの2日間は1日6管(アルガトロバン水和物として60mg)を適当量の輸液で希釈し、24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を適当量の輸液で希釈し1日朝夕2回、1回3時間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。

2. 慢性動脈閉塞症(パージャー病・閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善
通常、成人1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を輸液で希釈し、1日2回、1回2～3時間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。

3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)
先天性アンチトロンピン 欠乏患者
アンチトロンピン 低下を伴う患者
(アンチトロンピン が正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたもの)
通常、成人に、体外循環開始時に1管(アルガトロバン水和物として10mg)を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時2.5管(アルガトロバン水和物として25mg)より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血(残血)、透析効率および

び透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時0.5～4管（アルガトロバン水和物として5～40mg）を目安とする。

4. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）型における血栓症の発症抑制

本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.7μg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。

【用法・用量（使用上の注意）】

3. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型の患者に使用する場合

(1) 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、及び出血のリスクのある患者に対しては、低用量（0.2μg/kg/分）から投与を開始するなど注意すること。

(2) 本剤による治療開始時には、以下の表を参考に投与を開始すること。

(3) 本剤投与開始後は、aPTTを投与前値の1.5～3倍の範囲かつ100秒以下となるように用量を調節すること。なお、出血のリスクのある患者ではaPTTが、投与前値の1.5～2倍になるように用量を調節すること。

(4) 本剤投与開始2時間後及び本剤の投与量の変更2時間後を目安にaPTTを測定し、投与量を調節する。肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者に対しては、本剤投与開始あるいは投与量変更6時間後にもaPTTを測定することが望ましい。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。

(5) aPTTが投与前値の3倍又は100秒を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域（投与前値の1.5～3倍かつ100秒以下）に回復したことを確認し、投与中止前の1/2の用量を目安に開始すること。

(6) 本剤を使用することにより血小板数が回復し、安定した場合には、経口抗凝固薬（ワルファリン等）による治療の開始を考慮すること。なお、ワルファリンに切り替える場合は、本剤とワルファリンを5日間程度併用すること。本剤とワルファリンとの併用時は、aPTT及びプロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）をモニタリングすること。なお、本剤とワルファリンとの相互作用によりPT-INRが延長することから、本剤中止後にPT-INRが短縮することに注意するこ

と。

(7) 経口抗凝固療法への移行が困難な患者を除き、本剤を漫然と使用しないこと（国内外の臨床試験において本剤投与期間はおおむね7～14日間であった。また、国内で実施された臨床試験では、ワルファリンへの切り替えができなかった患者1例での投与期間は最長35日であった）。

【慎重投与】

1. 出血の可能性のある患者：消化管潰瘍、内臓の腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、脳出血の既往歴のある患者、血小板の減少している患者、重症高血圧症、重症糖尿病の患者、手術後の患者等

【重要な基本的注意】

3. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型における血栓症の発症抑制に使用する場合、下記の点に留意すること。

(1) 本剤を投与する際には、血小板数、aPTT及びプロトロンビン時間（PT）等を観察しながら、出血のリスクを考慮して慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

(2) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型の患者のうち、脳塞栓又は脳塞栓のおそれのある患者に対しては、治療上の有益性と出血性脳梗塞等の危険性を十分に勘案し、適応を検討すること。（「禁忌」の項参照）

(3) 播種性血管内血液凝固症候群（DIC）に対する本剤の有用性は確認されていないので、基礎疾患、合併症等を十分に確認し、鑑別を行うこと。

(4) 本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与継続によるリスクとベネフィットを慎重に判断し、投与継続の可否を検討すること。また、投与を継続する場合には、肝機能及び、PT、aPTTを頻回に検査し、観察を十分に行うこと。

【副作用】

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）国内で実施された医師主導治験では、8例中6例に、出血関連の副作用6件、肝障害4件、皮疹2件等の副作用が報告された。

< 海外の臨床試験 >

米国で行われた臨床試験（安全性評価対象症例567例）では、168件の副作用が報告され、主な副作用は、深部静脈血栓症、出血等の血管障害27件、悪心等の胃腸障害24件、紫斑等の皮膚及び皮下組織障害18件等であった。

225 気管支拡張剤

スピリーバ吸入用カプセル18μg

【重大な副作用】

イレウス
イレウス（頻度不明）が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

259 その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬

ウテメリン注50mg

【その他の副作用】

5%以上又は頻度不明
一過性の血糖上昇、CK(CPK)上昇、尿糖の変動、けん怠感、こわばり、咳嗽

339 その他の血管及び体液用薬

プレタール錠100mg、散20%【患限】

【その他の副作用】

その他
(0.1%未満)
血糖上昇、耳鳴、疼痛、倦怠感、脱力感、結膜炎、発熱、脱毛、筋痛

【項目外】

【薬効薬理】

1. 抗血小板作用
(2) In vivo
<略>

本剤の投与中止により、抑制された血小板凝集能は本剤の血漿中濃度の減衰とともに48時間後には投与前値に復し、リバウンド現象（凝集亢進）も認められていない。

4. 血管平滑筋細胞に対する作用
ヒトの培養血管平滑筋において血管平滑筋細胞の増殖を抑制する。ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制する。

5. 血管内皮細胞に対する作用
ヒトの培養内皮細胞からのNO産生を促進する。ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制する。ヒトの培養内皮細胞をホモシステインあるいはリポポリサッカライドにて刺激することによる乳酸脱水素酵素の漏出を抑制する。

392 解毒剤

デトキソール静注液2g

【重要な基本的注意】

ヒドロキシコバラミンとの併用による有効性及び安全性は確立していない。

【相互作用(併注)】

(薬剤名等)
ヒドロキシコバラミン
(臨床症状・措置方法)
ヒドロキシコバラミンを同時に投与すると、解毒作用が抑制することが考えられるため、同時に投与しないこと。
(機序・危険因子)
チオ硫酸 - コバラミン化合物の形成が起こる。

【適用上の注意】

1. 静脈内投与時
本剤の投与にあたっては注射の速度をできるだけ遅くすること。ヒドロキシコバラミンとの化学的結合変化が認められるので、同じ静脈ラインでの同時投与は避けること。

399 他に分類されない代謝性医薬品

アクトネル錠17.5mg

【効能・効果】

骨粗鬆症、骨ペーজেット病

【効能・効果(使用上の注意)】

骨粗鬆症の場合
(1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。
(2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

骨ペーজেット病の場合
本剤の適用にあたっては、日本骨粗鬆症学会の「骨Paget病の診断と治療ガイドライン」2,3)等を参考に骨ペーজেット病と確定診断された患者を対象とすること。

【用法・用量】

骨粗鬆症の場合

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1週間に1回、起床時に十分量(約180mL)の水とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

骨ページェット病の場合

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水とともに8週間連日経口投与する。

なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

【用法・用量(使用上の注意)】

骨粗鬆症の場合(次の点を患者に指導すること)

本剤は週1回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた曜日に服用すること。なお、1日に2錠服用しないこと。

骨ページェット病の場合

再治療は少なくとも2カ月間の休薬期間をおき、生化学所見が正常化しない場合及び症状の進行が明らかな場合にのみ行うこと。

【重要な基本的注意】

1. 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。特に骨ページェット病患者は、骨代謝回転が著しく亢進しているので注意すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)

骨粗鬆症の場合

骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。

【項目外】

薬効薬理

1. 骨代謝回転の亢進及び骨量減少に対する影響

(1) 骨代謝回転の亢進した骨減少モデル(卵巣摘除ラット)において、骨代謝回転の亢進を抑制することで、骨形成速度及び骨梁単位活性化率の増加、骨密度及び骨強度の低下、尿中デオキシピリジノリン/クレアチニンの上昇をそれ

ぞれ抑制する。

(2) リモデリング動物モデル(卵巣摘除ミニブタ)において、骨密度上昇率の低下を抑制し、骨強度を増加させる。また、尿中N-テロペプチド/クレアチニン、血清オステオカルシンを共に抑制する。

(3) 不動化により骨減少が生じるラット後肢固定モデル(不動化ラット)において、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。

【副作用】

骨粗鬆症

国内の臨床試験で週1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgが投与された例における臨床検査値の異常を含む副作用発現頻度は24.9%(62/249例)であり、自他覚的副作用は17.3%(43/249例)に、臨床検査値異常変動は8.8%(22/249例)にみられた。主な副作用は胃不快感(6.0%)、便秘(2.4%)、上腹部痛(1.6%)等の消化器症状、 γ -GTP増加(2.4%)、AST(GOT)増加(1.6%)、ALT(GPT)増加(1.2%)等の肝機能検査値異常であった。

骨ページェット病

国内の臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgが投与された例における副作用発現頻度は25.0%(3/12例)であり、その内訳は、下痢、胃不快感、末梢性浮腫であった。また、外国の臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして30mgが投与された例における副作用発現頻度は47.5%(29/61例)であり、主な副作用は下痢(11.5%)、悪心、関節痛(各8.2%)、頭痛(4.9%)及び腹痛、便秘、排便回数増加、鼻咽頭炎(各3.3%)であった。

【臨床成績】

2. 骨ページェット病

(1) 国内における臨床試験

骨ページェット病患者を対象に、1日1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを8週間経口投与した臨床試験の結果、投与開始24週後のExcess血清ALP値の平均変化率は-85.3%(n=11)、投与開始48週後のExcess血清ALP値の平均変化率は-82.1%(n=11)であった。

Excess血清ALP値 = 血清ALPの実測値 - (基準値の最大値 + 基準値の最小値) / 2

(2) 外国における臨床試験

骨ページェット病患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、リセドロン酸ナトリウム1日1回30mg投与群(60日間投与)及びエチドロン酸ナトリウム1日1回400mg投与群(180日間投与)において、投与開始12カ月後までにおExcess血清ALP値の最大75%以上低下した被験者の割合

は、それぞれ85.0% (51 / 60例) 及び23.3% (14 / 60例) であり、投与開始後180日目でのExcess血清ALP値の平均変化率はそれぞれ-87.9%

(n=56) 及び-40.6% (n=57) であった。また、投与開始18カ月後において、血清ALP値が正常に達し、維持されたのはリセドロン酸ナトリウム投与群で53% (17 / 32例) であり、エチドロン酸二ナトリウム投与群で14% (4 / 29例) であった。7)

(本剤の骨ページェット病に対する国内承認用量は1日1回17.5mgを8週間連日投与である。)

424 抗腫瘍性植物成分製剤

トボテシン注

【重要な基本的注意】

10. 本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)の2つの遺伝子多型(UGT1A1*6, UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28) 又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28) としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること。

【相互作用(併禁)】

1.(薬剤名等)
アタザナビル硫酸塩
レイアタツ
(機序・危険因子)

本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

【相互作用(併注)】

(薬剤名等)
ソラフェニブ
(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。

患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。

(機序・危険因子)
本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グル

クロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブとの併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。

【その他の副作用】

その他
(頻度不明)
脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙

【薬物動態】

3. 代謝

ヒトの肝及び各組織において、本剤はカルボキシエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される7, 8)。その他本剤は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される9, 10)。

SN-38は、主に肝の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の一分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される11, 12)。

UGT1A1にはUGT1A1*6, UGT1A1*28等の遺伝子多型が存在し、UGT1A1*6、もしくはUGT1A1*28においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する1, 2, 3)。

日本人におけるUGT1A1*6, UGT1A1*28のアレル頻度は13.0~17.7%、8.6~13.0%との報告がある13)。

【臨床成績】

3. UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率3) 本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

442 刺激療法剤

リマチル錠100mg

【禁忌】

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重大な副作用】

8. ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)

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、紅斑、発疹、嘔吐、呼吸困難、血圧低下等の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】

6. 過敏症
(0.1%未満)
光線過敏症

625 抗ウイルス剤

クリキシバンカプセル200mg

【禁忌】

4. 臭化水素酸エレトリプタン、アゼルニジピン、プロナンセリン及びシルデナフィル(レバチオ)を投与中の患者

【用法・用量】

通常、成人にはインジナビルとして1回800mgを8時間ごと、1日3回空腹時(食事の1時間以上前又は食後2時間以降)に経口投与する。投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。なお、患者の肝機能により減量を考慮する。また、腎結石症の発現を防止する目的で、治療中は通常の生活で摂取する水分に加え、さらに24時間に少なくとも1.5リットルの水分を補給すること。

【重要な基本的注意】

1. 本剤の投与によって腎結石症の徴候及び症状があらわれることがある。血尿(顕微鏡的血尿を含む)あるいは側腹部痛が認められた場合には、一時的(2~3日)な休薬又は投薬の中止等の処置を考慮すること。休薬後は600mg1日3回に減量して投与を再開する。腎結石症の発現を抑えるため、本剤を投与したすべての患者に対して、十分な水分補給を指導すること。〔「用法及び用量」の項参照〕

2. 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し

同意を得た後、使用すること。

(5) 腎結石症の発現を防止する目的で治療中は通常の生活で摂取する水分に加え、さらに24時間に少なくとも1.5リットルの水分を補給すること。

【相互作用(併禁)】

3. (薬剤名等)

臭化水素酸エレトリプタン：

レルパックス

アゼルニジピン：

カルブロック

プロナンセリン：

ロナセン

4. (薬剤名等)

シルデナフィル：

レバチオ

(臨床症状・措置方法)

シルデナフィル20mgを1日3回反復投与で併用した場合、この薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇するおそれがある。

(機序・危険因子)

本剤のCYP3A4阻害作用により、この薬剤のクリアランスが減少する。

【相互作用(併注)】

シルデナフィル(バイアグラ)

(臨床症状・措置方法)

性行為の約1時間前にシルデナフィル25~50mgを1日1回投与で併用した場合、この薬剤のC_{max}、AUCが上昇するおそれがある。

【重大な副作用】

1. 腎結石症(16.48%)

本剤の投与(単独及び併用)によって、血尿(顕微鏡的血尿を含む)あるいは側腹部痛を含む腎結石症があらわれることがある。一般的に腎結石症は水分の補給及び一時的(2~3日)な休薬で回復する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2. 出血傾向(4.10%)

本剤の投与により、関節内出血をはじめとする出血事象の増加が血友病患者で報告されているので、このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して、血液凝固因子の投与などの適切な処置を行うこと。

3. 肝炎(0.19%)、肝不全(頻度不明)

重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

4. 貧血(3.54%)、溶血性貧血(0.09%)重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期

的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

5. 腎不全 (0.47%)、水腎症 (0.28%)、間質性腎炎 (0.19%)、腎盂腎炎 (0.28%)

8. 血糖値の上昇 (0.74%)、糖尿病 (1.02%)
定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

9. 膵炎 (0.19%)

定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

11. 乳酸アシドーシス (0.19%)

12. 白血球減少 (1.21%)

【その他の副作用】

6. 肝臓 (5%以上#又は頻度不明)

高ビリルビン血症

9. 代謝・栄養

(5%以上又は頻度不明)

高脂血症、脱水

(1%以上5%未満)

体脂肪の再分布 / 蓄積

(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、野牛肩)、高尿酸血症

(1%未満)

血清アミラーゼ上昇

【副作用】

総症例1,074症例中663例 (61.73%)、1,867件に副作用が認められた。主なものは、高ビリルビン血症179例 (16.67%)、腎結石症177例 (16.48%)、嘔気166例 (15.46%)、高脂血症110例 (10.24%)、血尿110例 (10.24%)、嘔吐54例 (5.03%)であった。〔再審査申請時〕

【臨床成績】

国内臨床試験成績

(1) 第II / III相臨床試験

HIV-1感染患者41例を対象に、本剤 (1回800mg、8時間ごと) 単独投与、若しくはHIV逆転写酵素阻害剤 (AZT: ジドブジン、ddI: ジダノシン、ddC: ザルシタピン) のうち1剤若しくは2剤との併用投与による、多施設臨床試験を実施した。治療開始24週における解析データでは、血清HIV-RNA量が、検出限界 (100copies / mL) 未満に減少した患者の割合は、40.0%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は、46.1cells / mm³の上昇であった。安全性調査では、41例中11例 (26.8%) が腎結石症の徴候を示し、そのため3例が投与を中止した。また、血友病患者の5例 (12.2%) で出血がみられた。高ビリルビン血症は12例 (29.3%) でみられたが、治療を継続した。

(2) 拡大臨床試験

HIV-1感染患者を対象に、本剤 (1回800mg、8時間ごと) 単独投与、若しくはHIV逆転写酵素阻害剤 (AZT、ddI、ddC、3TC: ラミブジン) のうち1剤若しくは2剤との併用投与による拡大臨床試験を実施した。

安全性調査で、195例中45例 (23.1%) が腎結石症の徴候を示し、そのため9例が投与を中止した。また、血友病患者の12例 (6.2%) で出血がみられ、2例が投与を中止した。高ビリルビン血症は45例でみられた。

海外臨床試験成績 (参考)

(3) 試験0354、5)

AZT治療歴のあるHIV-1感染患者97例 (平均年齢40歳、AZT治療期間の中央値29.7ヵ月) を対象とし、本剤 (1回800mg、8時間ごと) + AZT (1回200mg、8時間ごと) + 3TC (1回150mg、1日2回) 投与群、AZT (1回200mg、8時間ごと) + 3TC (1回150mg、1日2回) 投与群、又は本剤 (1回800mg、8時間ごと) 単独投与群に無作為に割り付けた、多施設二重盲検比較試験を実施した。

治療開始前から24週間後の血清中HIV-RNA量の減少に及ぼす効果を中央値で比較すると本剤 + AZT + 3TC併用投与群が、他の2群より高い成績であった。検出限界 (500copies / mL) 未満に減少した患者の割合は本剤 + AZT + 3TC併用投与群で90% (28例 / 31例)、AZT + 3TC投与群で0% (0例 / 30例)、本剤単独投与群で43% (12例 / 28例) であった。100週間後では78% (25例 / 32例) の患者が検出限界未満を維持している。またCD4陽性細胞数の上昇は本剤 + AZT + 3TC併用投与群が、他の2群より高い成績であった。

(4) 試験068

HIV感染小児患者25例 (4~15歳) を対象に、本剤 (500mg / m²、8時間ごと) とd4T、3TCとの併用投与による多施設オープン試験を実施した。治療開始24週では、血漿中HIV-RNA量が400copies / mL未満の患者の割合は60%、血漿中HIV-RNA量が50copies / mL未満の患者の割合は46%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は242cells / mm³の上昇であり、CD4陽性細胞数の平均増加率は4.2%であった。また、120週では血漿中HIV-RNA量が400copies / mL未満の患者の割合は62%、血漿中HIV-RNA量が50copies / mL未満の患者の割合は49%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は358cells / mm³の上昇であり、CD4陽性細胞数の平均増加率は6.0%であった。

(5) 試験ACTG395

HIV感染小児患者16例 (5~13歳) を対象に、本剤 (500mg / m²、8時間ごと) とd4T、3TCとの併用投与による多施設オープン試験を実施した。

治療開始24週では、血漿中HIV-RNA量が400copies / mL未満の患者の割合は60%、血漿中HIV-RNA量が50copies / mL未満の患者の割合は53%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は0.5cells / mm³の減少であり、CD4陽性細胞数の平均増加率は3.2%であった。また、96週では血漿中HIV-RAN量が400copies / mL未満の患者の割合は39%、血漿中HIV-RAN量が50copies / mL未満の患者の割合は27%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は17cells / mm³の上昇であり、CD4陽性細胞数の平均増加率は1.1%であった。

799 他に分類されない治療を 主目的としない医薬品

ビジクリア錠

【その他の副作用】

過敏症
(1%未満)
発疹
消化器
(頻度不明)
肛門不快感
代謝・電解質
(1%未満)
血清クロール上昇、血清ナトリウム上昇、血清カルシウム低下、血清カルシウム上昇、血清カリウム上昇、トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、尿酸上昇
精神神経系
(1%未満)
めまい、さむけ、頭痛、気分不快、感覚減退(しびれ)
その他
(頻度不明)
脱力感
発現頻度は承認時及び使用成績調査(第2回安全性定期報告時)の合計から算出した。

【副作用】

承認時までの調査における安全性評価対象例545例中268例(49.2%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。内訳は、自他覚的副作用が62例(11.4%)、臨床検査値異常が238例(43.7%)であった。主なものは、悪心30件(5.5%)等の胃腸障害、血清カリウム低下95件(17.4%)、血清リン低下60件(11.0%)、血清ビリルビン上昇55件(10.1%)、AST(GOT)上昇29件(5.3%)、血清リン上昇22件(4.0%)、ト

リグリセリド上昇20件(3.7%)、直接ビリルビン上昇19件(3.5%)及びALT(GPT)上昇18件(3.3%)等の臨床検査値異常であった。

使用成績調査における安全性評価対象例2,340例中162例(6.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは、嘔吐42件(1.8%)、悪心34件(1.5%)等の胃腸障害、血清カリウム低下55件(2.4%)、血清クロール上昇20件(0.9%)等の臨床検査値異常であった。(第2回安全性定期報告時)