

各科診療科長
各科診療科副科長
各医局長 殿
各看護師長

Drug Information News

平成21年9月29日

NO.195

目次

- 【1】医薬品・医療機器等安全性情報NO.260
.....厚生労働省医薬安全対策課より
- 【2】添付文書の改訂.....メーカー通知より
- 【3】添付文書の警告欄に肝機能検査又は腎機能検査実施の旨の記載がある薬剤

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.260

* 詳細は厚生労働省 HP

http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/260.pdf

1 三環系，四環系抗うつ薬等と 攻撃性等について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠10, 同錠25（萬有製薬），アミブリン錠（10mg）（小林化工），ノーマルン錠10mg, 同錠25mg（沢井製薬）
	アモキサピン	アモキサン錠10%, 同カプセル10mg, 同カプセル25mg, 同カプセル50mg（ワイス）
	イミプラミン塩酸塩	イミドール糖衣錠（10），同糖衣錠（25）（田辺三菱製薬），トフラニール錠10mg, 同錠25mg（ノバルティスファーマ）
	クロミプラミン塩酸塩（経口剤）	アナフラニール錠10mg, 同錠25mg（アルフレッサファーマ）
	クロミプラミン塩酸塩（注射剤）	アナフラニール点滴静注液25mg（アルフレッサファーマ）
	セチプチリンマレイン酸塩	テシプール錠1mg（持田製薬），ピソプール錠1mg（メディサ新薬）
	ドスレピン塩酸塩	プロチアデン錠25（科研製薬）
	トラゾドン塩酸塩	デジレル錠25, 同錠50（ファイザー），レスリン錠25, 同錠50（シェリング・ブラウ），アンデブレ錠25mg, 同錠50mg（共和薬品工業）
	トリミプラミンマレイン酸塩	スルモンチール散10%, 同錠10mg, 同錠25mg（塩野義製薬）
	ノリトリプチリン塩酸塩	ノリレン錠10mg, 同錠25mg（大日本住友製薬）
	マプロチリン塩酸塩	ルジオミール錠10mg, 同錠25mg, 同錠50mg（ノバルティスファーマ），クロンモリン錠10mg, 同錠25mg, 同錠50mg（高田製薬），ノイオミール錠10mg, 同錠25mg, 同錠50mg（共和薬品工業），マプロミール錠10mg（小林化工）
	ミアンセリン塩酸塩	テトラミド錠10mg, 同錠30mg（シェリング・ブラウ）
	ロフェプラミン塩酸塩	アンブリット錠10mg, 同錠25mg（第一三共）
	薬効分類等	精神神経用剤
	アミトリプチリン塩酸塩 精神科領域におけるうつ病・うつ状態，夜尿症 アモキサピン，セチプチリンマレイン酸塩，トラゾドン塩酸塩，マプロチリン塩酸塩，ミアンセリン塩酸塩，ロフェプラミン塩酸塩 うつ病・うつ状態 イミプラミン塩酸塩 精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症（昼・夜）	

効 能・効 果	クロミプラミン塩酸塩（経口剤） 精神科領域におけるうつ病・うつ状態 過尿症 クロミプラミン塩酸塩（注射剤）、トリミプラミンマレイン酸塩 精神科領域におけるうつ病・うつ状態 ドスレピン塩酸塩 うつ病及びびうつ状態 ノルトリプチリン塩酸塩 精神科領域におけるうつ病およびびうつ状態（内因性うつ病、反応性うつ病、退行期うつ病、神経症性うつ状態、脳器質性精神障害のうつ状態）
---------	---

1. はじめに

抗うつ薬のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor、以下「SSRI」という。）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor、以下「SNRI」という。）による攻撃性等に関しては、傷害等の他害行為があったもの等を含む副作用報告を整理・調査した結果を踏まえ、患者及びその家族等に対して治療の経過における変化等に十分注意を払っていただくべきことなどについて、注意喚起を図る必要があると判断されたことから、平成21年5月8日、関係企業に対し、使用上の注意の改訂指示を行ったところである。（「医薬品・医療機器等安全性情報No.258（平成21年6月）」参照）

わが国で承認されているSSRI及びSNRI以外の抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩（経口剤及び注射剤）、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩）、四環系抗うつ薬（セチプチリンマレイン酸塩、マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩）、トラゾドン塩酸塩及びスルピリドの13成分がある。今般、これら13成分の抗うつ薬について、SSRI及びSNRIと同様の注意喚起の必要性を検討するため、傷害等の他害行為があったもの等を含めた攻撃性等に関する副作用報告を整理・調査した結果、スルピリドを除く12成分について、その必要があると判断されたことから、関係企業に対し、平成21年7月3日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

2. 敵意／攻撃性等の副作用報告の状況等及び安全対策の内容等について

三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、トラゾドン塩酸塩及びスルピリドについて、各医薬品の販売開始から平成21年5月15日までの副作用報告のうち、「敵意／攻撃性」（ICH国際医薬用語集（MedDRA）日本語版）等に該当するもの、そのうち、症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの等の各件数は、下表のとおりであった。

	敵意／攻撃性等 (件)	うち、症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの又は傷害等の他害行為につながる可能性があったもの（うち、因果関係が否定できないと評価されたもの）(件)
アミトリプチリン塩酸塩	5	0 (0)
アモキサピン	3	0 (0)
イミプラミン塩酸塩	15	0 (0)
クロミプラミン塩酸塩（経口剤及び注射剤）	29	7*(1)
ドスレピン塩酸塩	6	1 (0)

トリミプラミンマレイン酸塩	0	0 (0)
ノルトリプチリン塩酸塩	0	0 (0)
ロフェプラミン塩酸塩	0	0 (0)
セチプチリンマレイン酸塩	5	2 (1)
マプロチリン塩酸塩	10	1 (0)
ミアンセリン塩酸塩	14	0 (0)
トラゾドン塩酸塩	18	1 (1)
スルピリド	9	1** (0)

＊うち2件が症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの

＊＊症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの

症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの又は傷害等の他害行為につながる可能性があったもの合計13件について因果関係を精査した結果、クロミプラミン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩及びトラゾドン塩酸塩の副作用報告のうち、各1件について医薬品と他害行為との因果関係が否定できないと評価された。これら3件以外の副作用報告10件については、医薬品と他害行為との因果関係は不明又は併用されたSSRIによる影響が大きいと評価された。

また、因果関係が否定できないと評価されたものを含め、因果関係を精査した副作用報告の多くが、躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状等の併存障害を有する状況において、抗うつ薬を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われ、SSRI及びSNRIと同様の傾向が認められた。

このようなことから、専門家による検討を踏まえ、これまでに「敵意／攻撃性」等の副作用報告が認められない成分も含めて三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬及びトラゾドン塩酸塩については、類似の薬理作用により抗うつ作用が得られていると考えられることから、SSRI及びSNRIと同様に使用上の注意を改訂し、注意喚起を行う必要があると評価された。一方、スルピリドについては、傷害等の他害行為のあったもの等を含め「敵意／攻撃性」等の副作用報告の集積が認められるものの、いずれも併用されたSSRIによる影響が大きいと考えられることから、現時点では新たな注意喚起を行わず、今後の副作用報告を注視することが妥当であると判断された。

今般の抗うつ薬による攻撃性等の副作用報告の整理・調査の結果を踏まえると、使用上の注意における攻撃性等に関する注意喚起に加え、抗うつ薬の処方の際の診療、患者・家族等に対する適切な情報提供等が重要と考えられた。日本うつ病学会に設置された「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」（委員長 樋口輝彦国立精神・神経センター総長）が、平成21年6月16日に「抗うつ薬の適切な使い方について—うつ病患者様およびご家族へのメッセージ—」（<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/img/tsukaikata.pdf>）を公表したところであり、引き続き、同委員会の協力を得て、抗うつ薬の適正使用のための適切かつ効果的な情報提供の内容等を検討することとしている。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

アミトリプチリン塩酸塩
アモキサピン
イミプラミン塩酸塩
クロミプラミン塩酸塩（経口剤）
セチプチリンマレイン酸塩
ドスレピン塩酸塩
トラゾドン塩酸塩
トリミプラミンマレイン酸塩
ノルトリプチリン塩酸塩
マプロチリン塩酸塩
ミアンセリン塩酸塩
ロフェプラミン塩酸塩

【慎重投与】 衝動性が高い併存障害を有する患者

自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

【重要な基本的注意】 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

クロミプラミン塩酸塩（注射剤）

【慎重投与】 衝動性が高い併存障害を有する患者

自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

【重要な基本的注意】 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、投与量を増量せず、

徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

症例の概要

〈クロミプラミン塩酸塩（経口剤）〉〔三環系抗うつ薬〕

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 20代	強迫性障害 (感情障害)	20mg 13日間 ↓ 40mg 12日間	<p>敵意、いらいら、衝動性、不眠</p> <p>投与8年前 この頃から徐々に強迫症状が出現し、電気を消す順番を守る、服のタグが出ていないかを3回、7回と数字を決めて確認するなどの行為がみられるようになり、不潔恐怖も出現した。</p> <p>投与開始日 強迫性障害に対して、本剤20mg投与開始。 投与14日目 本剤40mgに増量し、ロフラゼパム2mgの投与開始。 投与16日目 奇々感が出現し、壁、机、ベッドを壊すなど衝動性がみられ、他人に対して敵意を抱くようになった。 睡眠は短縮し、1時間程度となった。 投与25日目(投与中止日) 本剤の投与中止。 中止3日後 入院。情動の不安定さに対して、バルプロ酸ナトリウム400mgの投与開始。 中止4日後 回復。</p>
併用薬：ロフラゼパムエチル				

〈セチプラチンマレイン酸塩〉〔四環系抗うつ薬〕

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 40代	意欲低下 (統合失調症、慢性肝炎)	3mg 14日間 ↓ 6mg 42日間 ↓ 3mg 投与継続	<p>興奮、衝動行為、焦燥感</p> <p>投与14年前 統合失調症発病。 投与開始日 意欲低下のため、本剤3mg投与開始。 投与15日目 本剤6mgに増量。 投与53日目 興奮、衝動行為(ガラス窓を割り、叫び声を上げる)、焦燥感が発現。 投与57日目 本剤3mgに減量し、経過観察とした。 投与84日目 易怒性、焦燥感、興奮等消失。</p>
併用薬：ネモナブライド、スルトブライド塩酸塩、小柴胡湯				

〈トラゾドン塩酸塩〉

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
3	男 40代	双極性うつ病 (不眠)	75mg 13日間	<p>躁転</p> <p>投与開始日 本剤75mg投与開始。 投与13日目(投与中止日) 気分高揚を認め、他患・看護スタッフ・家族に対し、興奮・攻撃的となり、観念奔逸も認めため躁転と判断。本剤及び併用薬剤の投与を中止。ゾレピドン、炭酸リチウムによる治療を開始。 中止150日後 回復。</p>
併用薬：スルピリド、ロフラゼパムエチル、ゾレピドン、フルニトラゼパム				

2

重要な副作用等に関する情報

平成21年7月3日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

1 テルミサルタン

販売名（会社名）	ミカルディス錠20mg, 同錠40mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）
薬効分類等	血圧降下剤
効能・効果	高血圧症

〈使用上の注意（下線部追加改訂部分）〉

〔副作用（重大な副作用）〕 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

〔参 考〕 直近約3年間（平成18年4月1日～平成21年6月16日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・間質性肺炎：7例（うち死亡1例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約168万人（平成20年5月～平成21年4月）

販売開始：平成17年1月（ミカルディス錠）

※平成14年12月～平成18年3月（同カプセル）

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 70代	高血圧 (なし)	40mg 20日間	間質性肺炎 投与約5年前	メフルシド、アムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマ レイン酸塩の投与開始。
				投与4日前	微熱を認めた。
				投与1日前	咳嗽、咽頭痛、鼻汁があり。エナラプリルマレイン酸塩 による咳嗽の可能性が疑われ、エナラプリルマレイン酸 塩を中止。
				投与開始日	本剤40mg投与開始。
				投与3日目	感冒様症状は軽快した。

投与6日目 投与20日目 (投与中止日)	<p>乾性咳嗽が発現した。</p> <p>発熱、呼吸苦があり、胸部CTで間質性肺炎（両側にスリガラス陰影）を認めたため、入院。</p> <p>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム125mgを投与。</p> <p>ニューモシスティス肺炎疑いにて、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤の投与開始。</p> <p>本剤あるいはアムロジピンベシル酸塩による薬剤性肺炎の可能性も疑い、両薬剤の投与中止。</p> <p>スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム配合剤の投与開始。</p>
中止1日後	<p>間質性肺炎の悪化を認め、1回目のステロイドパルス療法を実施。（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1gを3日間投与）</p> <p>シベレスタットナトリウム水和物の投与開始。</p> <p>スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム配合剤からメロベネム水和物、ミノサイクリン塩酸塩へ変更。</p> <p>β-Dグルカン9.6pg/mL、サイトメガロウイルス抗原(C7-HRP)陰性。</p> <p>喀痰中のニューモシスティス・ジロヴェシDNA-PCR陰性。</p> <p>抗核抗体陰性、リウマチ因子陰性、MPO-ANCA陰性、PR3-ANCA 19</p> <p>DLSTの結果、本剤の刺激係数(SI)306%で陽性。アムロジピンベシル酸塩のSI107%で陰性。</p>
中止2日後	<p>乾燥スルホ化人免疫グロブリンの投与開始（4日間）。呼吸状態悪化のためNPPV装着。</p>
中止4日後	<p>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mgの投与開始。</p>
中止5日後	<p>Pre-DICに対して、ガベキサートメシル酸塩の投与開始。</p>
中止7日後	<p>シクロホスファミド800mgのパルス投与。</p>
中止8日後	<p>胸部CTにて、両側スリガラス陰影の悪化を認めた。</p> <p>2回目のステロイドパルス療法を実施。（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1gを3日間投与）</p>
中止9日後	<p>メロベネム水和物からタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤へ変更。ミノサイクリン塩酸塩の投与終了。</p> <p>呼吸状態不良にて気管内挿管し、人工呼吸器管理を開始。FiO₂100%下でPaO₂68.3mmHg, SaO₂93.8%。</p> <p>血圧低下を認め、ドパミン塩酸塩の投与開始。</p>
中止11日後	<p>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mgへ投与量を変更。</p>
中止21日後	<p>喀痰中からメチシリン耐性表皮ブドウ球菌が検出され、テイコプラニンの投与開始。</p>
中止24日後	<p>タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤からバニベネム・ベタミブロン配合剤へ変更。</p> <p>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム40mgへ投与量を変更。</p>
中止29日後	<p>真菌感染予防目的にて、ミカファンギンナトリウム100mgの投与開始。</p>
中止34日後	<p>テイコプラニンからバンコマイシン塩酸塩へ変更。</p>
中止36日後	<p>FiO₂100%下でSpO₂70%台から上がらなくなる。</p>
中止37日後	<p>呼吸不全が進行し、死亡。</p>

臨床検査値							
	投与20日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 2日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 21日後	中止 26日後
LDH (IU/L)	386	416	484	622	667	503	480
KL-6 (U/mL)	—	1510	—	—	—	—	4160
SP-D (ng/mL)	—	342	—	—	—	—	372
CRP (mg/dL)	12.16	—	8.64	—	—	—	—

併用薬：メフルシド、アムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、チベジジンヒベンズ酸塩

② フェニトイン、フェニトイン・フェノバルビタール、フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン、フェニトインナトリウム

販売名（会社名）	フェニトイン アレビアチン錠10％，同錠25mg，同錠100mg（大日本住友製薬） ヒダントール錠10％，同錠25mg，同錠100mg（藤永製薬） フェニトイン錠10％「協和医療」（協和医療開発） フェニトイン・フェノバルビタール 複合アレビアチン錠（大日本住友製薬） フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン ヒダントールD，同E，同F（藤永製薬） フェニトインナトリウム アレビアチン注250mg（大日本住友製薬）
薬効分類等	抗てんかん剤
効能・効果	フェニトイン，フェニトイン・フェノバルビタール，フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作，大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作 精神運動発作 フェニトインナトリウム 1. てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） 2. 経口投与が不可能で，かつ，けいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害，昏中，術後） 3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合

〈使用上の注意（下線部追加改訂部分）〉

〔副作用（重大な副作用）〕 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
急性腎不全，間質性腎炎：急性腎不全，間質性腎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。

（参 考） 直近約3年間（平成18年4月1日～平成21年5月25日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- 横紋筋融解症：2例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約22万人（平成20年4月～平成21年3月）

販売開始：昭和15年10月（フェニトイン）

昭和28年12月（フェニトイン・フェノバルビタール）

昭和34年8月（フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン）

昭和38年7月（フェニトインナトリウム）

症例の概要

〈フェニトイン（経口剤）、フェニトインナトリウム（注射剤）〉

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
1	男 40代	外傷性けいれん (なし)	注射剤 500mg 2日間 経口剤 250mg 3日間	横紋筋融解症 投与開始日 けいれん発作のため初診、入院して本剤500mg点滴投与。大きな既往歴はなく、初発のけいれん発作。 投与2日目 本剤500mg点滴投与、本剤250mg内服投与開始。退院。 投与4日目 本剤250mg内服投与継続、筋肉痛あり。 投与5日目 外来での検査にてCK値が上昇。横紋筋融解症と診断（横紋筋融解症の発現）。筋肉の軽度圧痛あり。 (投与中止日) 本剤の投与中止、輸液の投与を実施（2日間）。 中止4日後 CK値の低下を認めたため、退院（横紋筋融解症の軽快）。				
臨床検査値								
			投与開始日	投与2日目	投与5日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止4日後
	白血球数 (/mm ³)		10000	5700	3430	3020	3260	4260
	CRP (mg/dL)		0.2	1.7	1.8	1.2	0.7	0.4
	AST(GOT) (IU/L)		31	42	273	229	147	77
	ALT(GPT) (IU/L)		41	30	105	171	171	151
	LDH (IU/L)		248	247	1354	425	231	178
	CK(CPK) (IU/L)		419	2523	52900	20630	9780	3195
	BUN (mg/dL)		12	10	6	6	6	10
	血清クレアチニン (mg/dL)		1.44	1.30	1.16	1.14	1.14	1.21
	尿中ミオグロビン (ng/mL)		—	—	560	—	—	180
併用薬：なし								

〈フェニトイン（経口剤）、フェニトインナトリウム（注射剤）〉

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	男 20代	症候性てんかん (副腎白質ジストロフィー)	注射剤 500mg 10日間 経口剤 600mg 9日間	横紋筋融解症 投与前 副腎白質ジストロフィーで通院加療中、誤嚥性肺炎を契機に入院し、抗生剤投与により症状改善。 入院後にけいれん小発作を認め、抗てんかん薬を一部追加。 投与1日前 けいれん重積状態を認めた。 投与開始日 本剤500mg点滴投与開始。 投与2日目 本剤600mg経口投与開始、バルプロ酸ナトリウムを増量。 投与4日目 採血でCK319 IU/Lと軽度上昇あり（横紋筋融解症の発現）。 投与6日目 発熱あり。 投与7日目 誤嚥性肺炎の再発を認め、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム配合剤6gの投与開始（12日間）。	

投与8日目 CK値が更に上昇したため、補液を増量し、排泄を促進。
 投与9日目 悪性症候群の可能性も考え、ダントロレンナトリウム水和物の点滴投与開始。
 投与10日目 CK値が1万IU/Lを超えたため、本剤（注射剤、経口剤）の投与中止。
 中止1日後 CK値はピークアウトし、9千IU/L台となり、補液を継続。クロバザム10mgの投与開始。
 中止13日後 CK値は徐々に低下し、328IU/Lまで低下したため、高CK値に対する補液投与を終了。
 中止26日後 フォローの採血でCK値は正常化を認めた（横紋筋融解症の回復）。
 中止41日後 抗てんかん薬を変更し、バルプロ酸ナトリウム、クロバザム、カルバマゼピンにてコントロールが可能となった。自宅へ退院。

臨床検査値

	投与開始日	投与4日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目 投与中止日	中止1日後	中止2日後	中止5日後	中止9日後	中止13日後	中止26日後
白血球数 (/mm ³)	7000	6400	11800	8900	—	9100	—	9500	10900	8200	9200	6900
AST(GOT) (IU/L)	17	—	48	—	212	224	—	111	35	35	29	19
ALT(GPT) (IU/L)	13	—	22	—	74	87	—	72	37	28	25	13
LDH (IU/L)	190	—	416	—	470	533	—	380	268	246	269	195
γ-GTP (IU/L)	—	—	82	—	51	58	—	59	114	141	116	66
CK(CPK) (IU/L)	186	319	1244	6105	9175	11180	9271	4418	846	655	328	200
血清クレアチニン (mg/dL)	0.32	—	1.04	—	0.31	0.35	—	0.36	0.32	0.31	0.34	0.35
BUN (mg/dL)	4.5	—	29.1	—	4.5	2.4	—	1.8	1.5	8.5	6.6	5.8
Na (mEq/L)	139	136	147	140	137	139	—	139	145	142	139	139
K (mEq/L)	3.9	4.3	4.0	3.4	3.4	3.7	—	4.0	3.8	4.1	4.4	4.6
Cl (mEq/L)	100	95	104	101	104	103	—	103	103	107	101	98
CRP (mg/dL)	0.29	1.00	10.07	19.17	—	9.43	—	12.93	6.26	1.42	0.46	0.81

併用薬：カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム

3

使用上の注意の改訂について (その208)

平成21年7月3日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「1 三環系、四環系抗うつ薬等と攻撃性等について」「2 重要な副作用等に関する情報」で紹介したものを除く。）について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

（抗てんかん剤）

1 ラモトリギン

【販売名】 ラミクタール錠小児用2mg、同錠小児用5mg、同錠25mg、同錠100mg（グラクソ・スミスクライン）

【その他の注意】 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

（抗てんかん剤）

2 トピラマート、バルプロ酸ナトリウム

【販売名】 トピナ錠50mg、同錠100mg（協和発酵キリン）
セレンカR顆粒40%、同R錠200mg、同R錠400mg（興和）、アバケン細粒20%、同細粒40%、同錠100、同錠200、同R錠100、同R錠200、同シロップ5%（協和発酵キリン）他

【その他の注意】 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

（抗てんかん剤）

3 ガバペンチン、カルバマゼピン、ゾニサミド（てんかんの効能を有する製剤）

【販売名】 ガバペン錠200mg、同錠300mg、同錠400mg（ファイザー）
テグレートR細粒50%、同錠100mg、同錠200mg（ノバルティスファーマ）他

[その他の注意]	<p>エクセグラン散20%、同錠100mg（大日本住友製薬）他</p> <p>海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。</p>
----------	--

〈催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、漢方製剤〉

4 臭化カリウム、臭化カルシウム、臭化ナトリウム、アセチルフェネトライド、エトスクシミド、エトイン、スルチアム、トリメタジオン、柴胡加竜骨牡蛎湯（てんかんの機能を有する製剤）

[販 売 名]	<p>臭化カリウム「ヤマゼン」（山善製薬）</p> <p>プロカル静注2%（大塚製薬工場）</p> <p>臭化ナトリウム「ヤマゼン」（山善製薬）</p> <p>クランボール末、同錠200mg（大日本住友製薬）</p> <p>エビレオブチマル散50%（エーザイ）、ザロンチンシロップ5%（第一三共）</p> <p>アクセノン末（大日本住友製薬）</p> <p>オスゴロット錠50mg、同錠200mg（共和薬品工業）</p> <p>ミノアレ散66.7%（大日本住友製薬）</p> <p>ツムラ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）他</p>
[その他の注意]	<p>海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。</p>

〈催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、利尿剤〉

5 ニトラゼパム、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム（皮下・筋肉内用注射剤）、クロナゼパム、クロバザム、フェニトイン、フェニトイン・フェノバルビタール、フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン、フェニトインナトリウム、プリミドン、アセタゾラミド、アセタゾラミドナトリウム

[販 売 名]	<p>ネルボン散1%、同錠5mg、同錠10mg（第一三共）、ベンザリン細粒1%、同錠2、同錠5、同錠10（塩野義製薬）他</p> <p>フェノバル末、同散10%、同錠30mg、同エリキシル0.4%、同注射液100mg（藤永製薬）他</p> <p>10%フェノバルビタール注「ノーベル」（ノーベルファーマ）</p> <p>ランドセン細粒0.1%、同細粒0.5%、同錠0.5mg、同錠1mg、同錠2mg（大日本住友製薬）、</p> <p>リボトリール細粒0.1%、同細粒0.5%、同錠0.5mg、同錠1mg、同錠2mg（中外製薬）</p> <p>マイスタン細粒1%、同錠5mg、同錠10mg（大日本住友製薬）</p>
---------	--

アレビアチン散10%、同錠25mg、同錠100mg（大日本住友製薬）、ヒダントール散10%、同錠25mg、同錠100mg（藤永製薬）、フェニトイン散10%「協和医療」（協和医療開発）
複合アレビアチン錠（大日本住友製薬）
ヒダントールD、同E、同F（藤永製薬）
アレビアチン注250mg（大日本住友製薬）
プリミドン細粒99.5%大日本、同錠250mg大日本（大日本住友製薬）
ダイアモックス末、同錠250mg（三和化学研究所）
ダイアモックス注射用500mg（三和化学研究所）

【その他の注意】 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

（血圧降下剤）

6 アゼルニジピン

【販売名】 カルブロック錠8mg、同錠16mg（第一三共）
【副作用】 房室ブロック、洞停止、徐脈；房室ブロック、洞停止、徐脈があらわれることがあるので、
【重大な副作用】 めまい、ふらつき等の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。

（合成抗菌剤）

7 モキシフロキサシン塩酸塩（経口剤）

【販売名】 アベロックス錠400mg（バイエル薬品）
【慎重投与】 重症筋無力症の患者〔症状を悪化させることがある。〕
【副作用】 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）；皮膚
【重大な副作用】 粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell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。
重症筋無力症の悪化：重症筋無力症の患者で症状の悪化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。

【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】

- ・ レイアタツカプセル150mg【患限】

【効能・効果】

- ・ エルプラット注射用50mg,100mg

【効能・効果(使用上の注意)】

- ・ エルプラット注射用50mg,100mg

【用法・用量】

- ・ エルプラット注射用50mg,100mg

【用法・用量(使用上の注意)】

- ・ エルプラット注射用50mg,100mg

【慎重投与】

- ・ プレタール錠100mg、散20%【患限】

【重要な基本的注意】

- ・ レイアタツカプセル150mg【患限】

【相互作用(併禁)】

- ・ レイアタツカプセル150mg【患限】

【相互作用(併注)】

- ・ ノーベルバル静注用250mg
- ・ プレタール錠100mg、散20%【患限】
- ・ セルセプトカプセル250mg
- ・ ストックリンカプセル200mg【患限】

【重大な副作用】

- ・ フォーレン
- ・ ノーベルバル静注用250mg
- ・ ルーラン錠4mg【院外】、8mg
- ・ プレタール錠100mg、散20%【患限】
- ・ セルセプトカプセル250mg

【副作用】

- ・ ルーラン錠4mg【院外】、8mg
- ・ ユービット錠100mg

【過量投与】

- ・ フルダラ静注用50mg【患限】

【適用上の注意】

- ・ フルダラ静注用50mg【患限】
- ・ エルプラット注射用50mg,100mg
- ・ タミフルカプセル75mg、ドライシロップ

【薬物動態】

- ・ レイアタツカプセル150mg【患限】

【2】 - 2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

111 全身麻酔剤

フォールン

〔重大な副作用〕

(追)

3. 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, 血圧低下, 呼吸困難, 血管浮腫 (顔面浮腫, 喉頭浮腫等), 全身紅潮, 蕁麻疹等の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。

4. 肝炎, 肝機能障害 (頻度不明)

肝炎, AST (GOT), ALT (GPT) 等の著しい上昇を伴う肝機能障害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。なお, 短期間内に反復投与した場合, その頻度が増すと報告があるので, 少なくとも3カ月以内の反復投与は避けることが望ましい。また, 本剤と他のハロゲン化麻酔剤との間に交叉過敏性のあることが報告されている。

113 抗てんかん剤

ノーベルパール静注用250mg

〔相互作用 (併注)〕

(改)主にCYP3A4で代謝される薬剤

(臨床症状・措置方法)

ラモトリギンの血中濃度が低下することがある。

(機序・危険因子)

本剤がラモトリギンのグルクロン酸抱合を促進する。

(追)アセトアミノフェン

(臨床症状・措置方法)

本剤の長期連用者は, アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。

(機序・危険因子)

本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により, アセト

アミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されることが考えられている。

〔重大な副作用〕

(改)

1. 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群), 紅皮症 (剥脱性皮膚炎) (頻度不明):

観察を十分に行い, 発熱, 紅斑, 水疱・びらん, そう痒感, 咽頭痛, 眼充血, 口内炎等の異常が認められた場合には, 投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2. 過敏症症候群 (頻度不明):

初期症状として発疹, 発熱がみられ, さらにリンパ節腫脹, 肝機能障害等の臓器障害, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 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。なお, ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く, 発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4. 顆粒球減少, 血小板減少 (頻度不明):

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。

5. 肝機能障害 (頻度不明):

AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6. 呼吸抑制 (5%以上):

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。

117 精神神経用剤

ルーラン錠4mg【院外】、8mg

【重大な副作用】

(改)

1. 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1~1%未満)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

2. 遅発性ジスキネジア (0.1~1%未満)

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

3. 麻痺性イレウス (0.1~1%未満)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。なお、本剤は動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐が顕性化することが考えられるので注意すること。

4. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (0.1~1%未満)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。なお、抗精神病薬の高用量、長期間投与がSIADH発現の危険因子になるとの報告がある。

【副作用】

(改)

副作用等発現状況の概要

承認時までの調査において副作用は429例中267例(62.2%)に認められている。

その主なものはアカシジア110件(25.6%)、振戦65件(15.2%)、筋強剛52件(12.1%)、構音障害45件(10.5%)等の錐体外路症状、不眠98件(22.8%)、眠気62件(14.5%)等の精神神経症状であった。副作用としての臨床検査値の異常は、プロラクチンの上昇27.5%(28件/102例)、CK(CPK)の上昇7.2%(23件/318例)、AST(GOT)の上昇3.4%(13件/381例)、ALT(GPT)の上昇3.4%(13件/381例)等であった。

市販後の特定使用成績調査1,526例中310例(20.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はアカシジア38件(2.5%)、眠気33件(2.2%)、不眠28件(1.8%)等であった。(再審査終了時)

339 その他の血管及び体液用薬

プレタール錠100mg、散20%【患限】

【慎重投与】

(改)

7. 腎障害のある患者(腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。)

(改)

1. 抗凝固剤(ワルファリン等)、血小板凝集を抑制する薬剤(アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等)、血栓溶解剤(ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等)、プロスタグランジンE1製剤及びその誘導体(アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等)を投与中の患者。

【相互作用(併注)】

(追)1. 薬剤名

血小板凝集を抑制する薬剤
クロピドグレル硫酸塩

【重大な副作用】

(改)6. 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、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。

：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

399 他に分類されない代謝性医薬品

セルセプトカプセル250mg

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等：シプロフロキサシン、アモキシシリン・クラバン酸(合剤)

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：併用により、本剤のトラフ値が54%低下したとの報告がある。

本剤の腸肝循環が阻害され本剤のトラフ値が低下すると考えられる。

【重大な副作用】

(追)

(2)汎血球減少、好中球減少(500/ μ L未満)(以上0.4%)、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血、赤芽球癆(以上頻度不明)

このような症状があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

422 代謝拮抗剤

フルダラ静注用50mg【患限】

【過量投与】

(改)

・徴候，症状

外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障

害の発現が報告されている。

・処置

本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。

【適用上の注意】

(追)

(2)他の薬剤との混注を避けること。(配合変化を起こす可能性がある。)

(3)本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

429 その他の腫瘍用薬

エルプラット注射用50mg,100mg

【効能・効果】

(追)結腸癌における術後補助化学療法

【効能・効果(使用上の注意)】

(改)

1.国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない。

2.結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

(改)

1.レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

2.結腸癌の術後補助化学療法において、投与期

間が12サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

6.

米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法注1)を行う場合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX4法)を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

第1日目

別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解した本剤85mg/m²及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m²注2)を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m²を2～4分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m²を22時間かけて持続静注する。

第2日目

ホリナート200mg/m²注2)を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m²を2～4分間で静脈内急速投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m²を22時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。

減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を60mg/m ² 注1)又は75mg/m ² 注2)に減量
血小板数	50,000/mm ³ 未満	フルオロウラシルを20%減量(300mg/m ² の静脈内急速投与及び600mg/m ² の22時間持続静注)
消化器系の有害事象(予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3注3)以上	

投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する）

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

注1) 国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。
 注2) レボホリナート100mg/m²に相当する。
 注3) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0 (1998年)。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合はNCI-CTC version 1 (1982年)。
 注4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸

癌」の場合。

注5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

【適用上の注意】

(改)

【外国臨床試験（FOLFOX4法 術後補助化学療法）】
 欧州などでは、原発巣治癒切除後のStage II又はIIIの結腸癌を対象とした第III相臨床試験が実施された1)10)11)。この試験において、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法（FOLFOX4法）の投与群では、投与後28日以内に安全性評価症例1,108例中6例（本治療との因果関係の有無を問わない）の死亡例が認められた。

種類	第III相臨床試験(術後補助化学療法、数例など)における 主な有害事象の発現頻度(1,108例対象中 ^{注1)})
血液	
好中球減少	79% (1,008例中801例)
血小板減少	75% (77%) (血小板減少の1例)
消化器	
下痢	56%
悪心	74%
嘔吐	47%
食欲不振	13%
口内炎	42%
便秘	22%
腹痛	18%
肝臓	
AST(GOT)上昇	57% (1,108例中631例)
ALT(GPT)上昇	42%
ALP上昇	30%
ビリルビン上昇	30%
精神神経系	
末梢神経症状	92% (末梢神経症状の1例)
その他	
疲労	44%
脱毛	30%

注1) 米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

【臨床成績】

【結腸癌における術後補助化学療法の臨床成績】

欧州などで実施された原発巣治癒切除後のStage II又はIIIの結腸癌(直腸S状部癌を含む)を対象とした第III相臨床試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法(LV5FU2法)並びに本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX4法)の成績は、次表のとおりであった。

疾患名	ITT解析対象 (FOLFOX4法/LV5FU2法)	3年無病生存率		6年無病生存率	
		FOLFOX4法	LV5FU2法	FOLFOX4法	LV5FU2法
原発巣治癒切除後の結腸癌 ^{注1)}	全例 (1,123/1,129例)	78.2%	72.9%	38.5%	35.0%
	Stage II (67/67例)	72.2%	65.3%	32.9%	28.2%
	Stage III (451/442例)	87.0%	84.3%	46.9%	46.8%

注1) log-rank検定

625 抗ウイルス剤

ストックリンカプセル200mg【患限】

【相互作用(併注)】

(改)

6. 経口避妊薬

臨床症状・措置方法

本剤(600mg 1日1回)と経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.035mg/ノルゲステマト0.25mg 1日1回)を14日間併用した場合、本剤はエチニルエストラジオールの血漿中濃度に影響を与えなかったが、ノルゲステマトの活性代謝物であるノルエルゲストロミン及びレボノルゲストレルのAUCはそれぞれ64%及び83%減少した。これらの作用の臨床上の意義は不明である。一方、本剤の血漿中濃度への影響は認められなかった。本剤と経口避妊薬の併用による相互作用の可能性は十分に検討されていない。経口避妊薬に加えて信頼できる防御的避妊法(コンドーム)を用いること。

機序・危険因子

機序不明

タミフルカプセル75mg、ドライシロップ3%

【適用上の注意】

(削)

3. 本剤1g(オセルタミビルとして30mg)中に、ソルビトール(果糖の前駆物質)が約857mg含有されているので、遺伝性果糖不耐症の患者に投与する場合には注意する。

レイアタツカプセル150mg【患限】

【禁忌】

(追)

3. 次の薬剤を投与中の患者：プロナンセリン

【重要な基本的注意】

(改)

2. 本剤の投与により、心電図検査でPR間隔の延長を示すことがある。心伝導障害は第一～三度AVブロックの報告がある。臨床試験データが十分でないため、心伝導障害(房室ブロック)のある患者には慎重に

投与すること。本剤とPR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用する場合は注意すること。

【相互作用(併禁)】

(追)

10. プロナンセリン

臨床症状・措置方法

本剤によりプロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。

機序・危険因子

チトクロームP450(CYP3A4)に対する競合による。

6. ホスアンプレナビルカルシウム水和物

臨床症状・措置方法

ホスアンプレナビル700mg/リトナビル100mg 1日2回と本剤300mg 1日1回を併用した場合、本剤のCmax, AUCはそれぞれ24%, 22%減少した。

機序・危険因子

チトクロームP450(CYP3A4)に対する競合による。

10. リファブチン

臨床症状・措置方法

リファブチンの作用が増強するおそれがあるため、リファブチンの減量を考慮すること。

機序・危険因子

本剤がチトクロームP450(CYP3A4)を阻害することにより、リファブチンの血中濃度を上昇させる。

19. エトラピリン

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度が減少し、エトラピリンの血中濃度が上昇するおそれがある。

機序・危険因子

エトラピリンのチトクロームP450(CYP3A4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4阻害作用により、エトラピリンの代謝が阻害される。

20. マラビロク，ダサチニブ水和物

臨床症状・措置方法

これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

機序・危険因子

本剤がチトクロームP450（CYP3A4）の活性を阻害する。

〔薬物動態〕

（改）

7. 薬物相互作用

アタザナビルは肝臓でCYP3A4により代謝される。アタザナビルはCYP3A4を不可逆的に阻害する。そのCYP3A4に対する阻害定数（ K_i ）は $0.84 \sim 1.0 \mu\text{M}$ である。また、UGT1A1を阻害し、その K_i 値は $1.9 \mu\text{M}$ である。CYP3A4及びUGT1A1により代謝される治療域が狭い薬剤との併用は避けること。

アタザナビルはCYP2C8の阻害剤であり、 K_i 値は $2.1 \mu\text{M}$ である。アタザナビルはCYP1A2及びCYP2C9を競合的に阻害し、 K_i 値は $12 \mu\text{M}$ ， C_{max}/K_i 値比は約0.25である。本剤はCYP1A2あるいはCYP2C9により代謝される薬物と薬物相互作用を発現する可能性が考えられる。臨床用量で得られる濃度でアタザナビルはCYP2C19あるいはCYP2E1を阻害しない。In vivoにおいて、アタザナビルは本剤自身の代謝を誘導せず、またCYP3A4で代謝される薬剤の代謝を促進しない。反復投与試験において、本剤は尿中の内因性6-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比を低下させ、CYP3A4を誘導しないことが示唆された。

729 その他の診断用薬(体外診断用医薬品を除く)

ユービット錠100mg

〔副作用〕

（改）

副作用等発現状況の概要

本剤あるいはユービット顆粒分包100mgを投与した安全性評価対象例1,144例中8例（0.7%）に副作用が認められている（承認時）。

また、ユービット顆粒分包100mgの使用成績調査において、調査症例3,500例中5例（0.14%）に副作用が認められている（再審査終了時）。

以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

[3] 添付文書の警告欄に肝機能検査又は腎機能検査実施の旨の記載がある薬剤

人々の生命・健康保持増進には医薬品の使用が必要不可欠となっています。しかし、医薬品は有効性と副作用を併せ持つものであり、使用にあたっては万全の注意を払ってもなお発生する副作用を完全に予測・防止することは、非常に困難です。万一、重篤な副作用が発現し、副作用救済制度を受けようとした場合、医薬品の添付文書に沿った適正使用がなされていることが基本となります。そこで、今回は添付文書上定期的な検査の実施が求められている臨床検査値のうち、肝機能値・腎機能値に着目し、当院採用薬剤の中で添付文書の〔警告欄〕に検査の実施に関して記載のある薬剤をまとめましたので、参考にしてください。

(1) 肝機能検査

	商品名	一般名	当院採用規格	検査の間隔
内服薬	トラクリア錠	ボセンタン水和物	62.5mg〔患限〕	本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。
	パナルジン錠	チクロピジン塩酸塩	100mg	重篤な肝機能障害が主に投与開始後2ヵ月以内に発現、死亡に至る例もあり。投与開始後2ヵ月間は、特に副作用の初期症状の発現に十分注意。原則2週間に1回肝機能検査を行う。投与中は、定期的に血液検査を行い、副作用の発現に注意。副作用の発現が認められた場合、直ちに中止し、適切な処置を行う。
	ユーゼル錠	ホリナートカルシウム	25mg〔科限〕	本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)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。
	ティーエスワンカプセル	テガフル ギメラシル オテラシルカリウム	20mg,25mg	劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)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。
	ブイフェンド錠	ポリコナゾール	50mg	重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。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。
	ユーエフティーカプセル、E顆粒	(カプセル) テガフル100mg ウラシル224mg (E顆粒) テガフル150mg ウラシル336mg	(カプセル)100mg (E顆粒)150mg	劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上)に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)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。
	ユリノーム錠	ベンズプロマロン	50mg	劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始6ヵ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例も報告されているので、投与開始後少なくとも6ヵ月間は必ず、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝機能検査値の異常、黄疸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。
	ラミシール錠	テルビナフィン塩酸塩	125mg	重篤な肝障害(肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等)及び汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤を使用する場合には、投与前に肝機能検査及び血液検査を行い、本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。
注射薬	アクブラ静注用	ネダブラチン	10mg,50mg	本剤の投与に際しては、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。
	ジェムザール注射用	ゲムシタピン塩酸塩	200mg,1000mg	投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。
	タキソール注射用	バクリタキセル	30mg,100mg	本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例(敗血症、脳出血)あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
	トボテシン注	イリノテカン塩酸塩	40mg,100mg	投与に際しては、骨髄機能抑制、高度下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
	ブイフェンド静注用	ポリコナゾール	200mg	重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。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。
	ロイスタチン注	クラドリピン	8mg	骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用が発現又は増悪することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、腎機能・肝機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(2)腎機能検査

	商品名	一般名	当院採用規格	検査の間隔
注射薬	アクブラ静注用	ネダブラチン	10mg,50mg	本剤の投与に際しては、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。
	ジェムザール注射用	ゲムシタピン塩酸塩	200mg,1000mg	投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。
	タキソール注射用	バクリタキセル	30mg,100mg	本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例(敗血症、脳出血)あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
	トボテシン注	イリノテカン塩酸塩	40mg,100mg	投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
	フルダラ静注用	フルダラビンリン酸エステル	50mg【患限】	骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
	リツキサン注	リツキシマブ	100mg,500mg	腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AI-P血症等の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。
	レボホリナート点滴静注用	レボホリナートカルシウム	25mg,100mg	本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
	点滴静注用ホスカビル注	ホスカルネットナトリウム水和物	24mg/mL【患限】	本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。

(3)当院における上記医薬品(添付文書の警告欄に肝機能・腎機能検査を実施する旨の記載のある医薬品)使用時の検査の実施状況

今回は、当院における臨床検査の実施率に注目し、2つの項目(肝機能値・腎機能値)について調査を行いました。調査対象薬剤を添付文書の警告欄に肝機能検査・腎機能検査を実施する旨の記載がある医薬品のうち、当院採用薬である19種類(内服薬9種、注射薬10種)として、2009年7月に投与のあった患者を抽出し、そのうち2009年4月以降に新規開始された患者を調査対象としました。

対象期間中に新規開始となった患者数及び定期的検査の実施状況

抗癌剤

〔内服薬〕

『肝機能検査が必要な薬剤』

薬剤名	新規開始となった患者数		定期的検査の実施状況	
	入院(人)	外来(人)	有	無
ティーエスワンカプセル	9		有:9 無:0	
ユーエフティーE顆粒カプセル	3		有:3 無:0	
ユーゼル錠	2		有:2 無:0	

〔注射剤〕

『肝機能検査が必要な薬剤』

薬剤名	新規開始となった患者数		定期的検査の実施状況	
	入院(人)	外来(人)	有	無
ジェムザール注	6		有:5 無:1	
タキソール注	8		有:8 無:0	
トボテシン注	3		有:3 無:0	
アクブラ静注	3		有:3 無:0	

『腎機能検査が必要な薬剤』

薬剤名	新規開始となった患者数		定期的検査の実施状況	
	入院(人)	外来(人)	有	無
ジェムザール注	6		有:6 無:0	
タキソール注	8		有:8 無:0	
トボテシン注	3		有:3 無:0	
アクブラ静注	3		有:3 無:0	
リツキサン注	7		有:6 無:1	
レボホリナート点滴静注	5		有:5 無:0	

その他の薬剤

〔内服薬〕

『肝機能検査が必要な薬剤』

薬剤名	新規開始となった患者数		定期的検査の実施状況	
	入院(人)	外来(人)	有	無
ユリノーム錠	1		有:1 無:0	
パナルジン錠	4		有:4 無:0	
ラミシール錠	0		有:0 無:0	

対象期間中に検査の実施がなかった患者の症例

薬剤名	ユリノーム錠	ジェムザール注	リツキサン注
必要な検査項目	肝機能検査	肝機能検査・腎機能検査	腎機能検査
添付文書警告欄より	投与開始6ヵ月以内は重篤な肝機能障害発現率が高いため、少なくとも6ヶ月間は必ず定期的に肝機能検査を行う必要がある。	ジェムザールは投与中、頻回に肝機能検査、腎機能検査等を行い、投与継続について慎重に検討する必要がある。	初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められる急激な腫瘍量の減少に伴う腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AI-P血症等の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)が発現する恐れがあるため、必ず定期的な血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う必要がある。
症例	64歳男性(外来)	42歳男性(外来)	62歳男性(入院)
投与量	50mg/day	50mg/day	580mg/回
初回投与時の検査値	AST 16.0、ALT 9.5	AST 24.0、ALT 312	(GEMの1週間前)AST 19.8、ALT 16.6
経過	投与開始から3ヶ月間検査の実施なし	投与開始から2ヶ月間検査の実施なし	投与後10日目で退院となり、投与後から退院まで臨床検査が行われていない。