

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10月28日

NO.196

目次

- 【1】医薬品・医療機器等安全性情報NO.261
.....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】時間薬物療法の臨まれる疾患例と添付文書に服用時間の記載のある薬剤

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.261

* 詳細は厚生労働省 HP

http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/261.pdf

1

医薬品による重篤な皮膚障害について

1. はじめに

医薬品の副作用として皮膚障害が発現することはよく知られており、重篤なものとして、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：Stevens-Johnson syndrome, 以下「SJS」という。）及び中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis, 以下「TEN」という。）がある。

SJS, TENについては、医薬品・医療機器等安全性情報No.163（平成12年11月号）、No.177（平成14年5月号）、No.203（平成16年7月号）及びNo.218（平成17年10月号）において、その病態等を説明しているとともに、平成9年4月1日から平成17年9月30日までに厚生労働省に報告された副作用報告の状況等を紹介している。

前回の紹介から約4年間の副作用報告が集積されたので、今般、平成21年7月31日までに報告されたSJS・TENの副作用報告の状況等について紹介する。

2. スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死症について

SJSは、発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられている。一方TENは、広範囲な紅斑と、全身の10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、発熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い、医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされている¹⁾。これらの発生頻度は、人口100万人当たり各々年間1～6人、0.4～1.2人^{2) 3)}と極めて低いものの、発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残すこともある。

SJS及びTENの推定原因医薬品は、抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、痛風治療剤、サルファ剤、消化性潰瘍用剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、精神神経用剤、緑内障治療剤、筋弛緩剤、高血圧治療剤など広範囲にわたるが、その他の医薬品によっても発生することが報告されている^{2) 4)}。

SJS及びTENの初期症状、臨床経過、治療法等に関する情報は、重篤副作用疾患別対応マニュアルの「スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）」⁵⁾及び「中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊

死融解症)』⁹⁾において詳細が記載されていることから、本マニュアルを参照されたい(重篤副作用疾患別対応マニュアルは、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)にて入手可能である)。

3. 平成17年10月1日から平成21年7月31日までの厚生労働省への副作用報告について

医薬品によるSJS、TENについては、医薬品・医療機器等安全性情報No.218において、平成17年9月30日までの副作用報告を集計・公表したところである。このため、今回は平成17年10月1日から平成21年7月31日までの副作用報告についてまとめた。

この期間に製造販売業者が報告した副作用報告(専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む)のうち、SJS又はTENの副作用報告件数は2,370件(この期間に報告された全副作用報告件数110,023件の2.2%)であり、このうち一般用医薬品が被疑薬として報告されたのは146件(この期間に報告されたSJS又はTENの副作用報告件数の6.2%)であった。

SJS又はTENの副作用報告2,370件の転帰について、回復又は軽快が1,373件(57.9%)、未回復が85件(3.6%)、後遺症ありが84件(3.5%)、死亡が239件(10.1%)、転帰不明等が589件(24.9%)であった。約4年間の報告を集計した今回の件数を、前回の医薬品・医療機器等安全性情報No.218で紹介した平成15年10月27日から平成17年9月30日までの約2年間の報告件数と比較してみると、年間当たりの報告件数は150件程度増加したものの、転帰については大きな差は見られなかった(表1)。なお、これらの報告件数については重複して報告されている場合があること、専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含まれていることなどから、最近報告件数が増加傾向にあることのみにて、医薬品によるSJS・TEN発症症例が増加していると結論することは困難であることに御留意いただきたい。

SJS・TENの被疑薬として報告があった医薬品は400成分であり、報告件数の多い推定原因医薬品を医薬品別及び薬効分類別に表2及び表3に示す。なお、報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また、使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較することはできないことに御留意いただきたい。

4. スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)、中毒性表皮壊死症の発症原因と機序

SJS、TENの発症原因は、種々の説が唱えられており未だ統一された見解はないが、単純疱疹ウイルス、肺炎マイコプラズマ、細菌、真菌等の種々のウイルスや細菌による感染症、医薬品、食物、内分泌異常、悪性腫瘍、物理的刺激等に起因するアレルギー性の皮膚反応(Ⅲ型アレルギー)と考えられている。医薬品が原因となる場合が多いとされており、SJSの59%は医薬品が原因と推定されたとの報告¹⁰⁾や、TENの90%以上は医薬品が原因と推定されたとの報告もある⁴⁾。

これら皮膚疾患の発症機序についても未だ明確ではないことから、医薬品の投与に先立ってこれらの発症を予知することは困難である。一方で表4に示すとおり、カルバマゼピン、アロプリノールといった一部の医薬品を服用後、これら重篤な皮膚疾患を発症した例の大半が、特定のHuman leukocyte antigen (HLA)を一般集団と比較して高頻度に保有していたことが報告されている¹¹⁾¹²⁾。これらの報告は、特定のHLAが一部の医薬品における重篤な皮膚疾患の発症を予測する、いわゆるゲノムバイオマーカーとなる可能性を示唆するものである。しかし、HLAの対立遺伝子頻度には人種差(地域差)が存在することや、ゲノムバイオマーカーとしての予測性能(副作用発症者中のゲノムバイオマーカー陽性者の割合、あるいは、副作用非発症者中のゲノムバイオマーカー陰性者の割合)に関する報告が限られることから、今後の更なる研究の進展が期待されることである。

表1 SJS・TENとして報告された副作用報告の件数と転帰（専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む）

期間	区分	SJS・TENとして報告された副作用報告の件数 (副作用報告全体に占める比率) [年当たりの平均件数]	SJS・TENとして報告された副作用報告の転帰 件数 (SJS・TENの副作用報告に占める比率) [年当たりの平均件数]				
			回復・軽快	未回復	後遺症	死亡	転帰不明等
H17.10.1～ H21.7.31 (約3年10ヵ月)	医薬品全体	2370件 (2.2%) [618.3件/年]	1373件 (57.9%) [358.2件/年]	85件 (3.6%) [22.2件/年]	84件 (3.5%) [22.0件/年]	239件 (10.1%) [62.3件/年]	589件 (24.9%) [153.7件/年]
	うち一般用医薬品	146件	90件 (61.6%)	5件 (3.4%)	11件 (7.5%)	3件 (2.1%)	37件 (25.3%)
H15.10.27～ H17.9.30* (約1年11ヵ月)	医薬品全体	905件 (1.7%) [472.2件/年]	535件 (59.1%) [279.1件/年]	56件 (6.2%) [29.2件/年]	36件 (4.0%) [18.8件/年]	95件 (10.5%) [49.6件/年]	183件 (20.2%) [95.5件/年]
	うち一般用医薬品	61件	40件 (65.6%)	2件 (3.3%)	3件 (4.9%)	4件 (6.6%)	12件 (19.7%)

* 医薬品-医療機器等安全性情報No.218を参照

表2 報告件数の多い推定原因医薬品(医薬品別)

医薬品名	報告件数
アロプリノール	161
カルバマゼピン	131
ロキソプロフェンナトリウム水和物	93
アセトアミノフェン	68
ジクロフェナクナトリウム	54
ゾニサミド	49
サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	45
クラリスロマイシン	42
フェノバルビタール	39
レボフロキサシン水和物	39

表3 報告件数の多い推定原因医薬品(薬効分類別)

薬効分類名	報告件数
抗生物質製剤	397
解熱鎮痛消炎剤	364
抗てんかん剤	267
痛風治療剤	166
総合感冒剤	139
消化性潰瘍用剤	132
合成抗菌剤	96
総合感冒剤	84
解熱鎮痛消炎剤	47
その他の滋養強壮薬	4
耳鼻科用剤	2
漢方製剤	2

表4 医薬品服用後にSJS・TENを発症した例におけるHLAの対立遺伝子頻度

医薬品名	HLA対立遺伝子	人種(地域)	SJS・TEN発症例におけるHLA陽性率	一般集団におけるHLA陽性率	オッズ(95%信頼区間)	文献
カルバマゼピン	HLA-B*1502	漢民族(台湾)	59/60	6/144*	1357(193-8838)	10
		アジア系欧州在住者	4/4	—	—	11
		白人	0/8	—	—	11
		日本人	0/7	0/486	—	12
アロプリノール	HLA-B*5801	漢民族(台湾)	51/51	19/93	394(23-6665)	13
		白人	15/27	28/1822	80(34-187)	11
		日本人	4/20	6/986	41(11-159)	12

* SJS・TEN未発症のカルバマゼピン服用者群

5. まとめ

SJS, TENは、その発生はまれではあるものの、いったん発症すると多臓器障害の合併症等により致命的な転帰をたどることがあり、更に皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残したりするなど、重篤な皮膚症状を呈する。これらの皮膚障害は、まれとはいえ、医薬品を問わず起こり得る可能性がある。

医薬品投与後に高熱を伴う発疹等が生じてSJS, TENの発症を疑った場合には、被疑薬の投与を中止するとともに、速やかに皮膚科の専門医へ紹介することが重要である。このため、医薬関係者が患者に報告件数の多い抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、痛風治療剤、総合感冒剤、消化性潰瘍用剤、合成抗菌剤等の医薬品を投与又は販売する際には、患者へその初期症状について説明を行い、初期症状を認めたときには速やかに受診するよう適切に注意喚起することが望まれる。

〈参考文献〉

- 1) Assier H et al. : Erythema Multiforme With Mucous Membrane Involvement and Stevens-Johnson Syndrome Are Clinically Different Disorders With Distinct Causes. *Arch. Dermatol.* 131 : 539-543 (1995)
- 2) Roujeau J-C et al. : Medication Use and The Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N. Engl. J. Med.* 333 : 1600-1607 (1995)
- 3) Rzany B et al. : Epidemiology of Erythema Exsudativum Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Germany (1990-1992) : Structure and Results of a Population Based Registry. *J. Clin. Epidemiol.* 49 : 769-773 (1996)
- 4) 相原道子, 池澤善郎 : 本邦におけるToxic Epidermal Necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討 - TEN生存例及びStevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討 -, *日皮会誌*, 109 (11) : 1581-1590 (1999)
- 5) 南光弘子 : 本邦におけるToxic Epidermal Necrolysis 126例の臨床的解析 - 輸血後GVHDとの鑑別は可能か否か -, *45 : 571-578 (1991)*
- 6) 高橋隆一監修 : 臨床医が書いた薬の重大な副作用がわかる本 - 患者が気づく副作用症状 -, *エルゼビア・ジャパン (1998)*
- 7) 伊崎誠一 : 「TEN (中毒性表皮壊死融解症)」, *川越クリニカル・カンファレンス, KCCシリーズ, No.39 (1998)*
- 8) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル「ステイブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)」(2006)
- 9) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル「中毒性表皮壊死症 (中毒性表皮壊死融解症)」(2006)
- 10) Hung SI et al. : Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet. Genomics.* 16 : 297-306 (2006)
- 11) Lonjou C et al. : A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet. Genomics.* 18 : 99-107 (2008)
- 12) Kaniwa et al. : HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics. J.* 9 : 1617-1622 (2008)
- 13) Hung SI et al. : HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102 : 4134-4139 (2005)

2

SSRI/SNRIと他害行為について

1. 背景

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。) を服用後の敵意、攻撃性等、及びそれらに伴う他害行為に関する副作用については、平成21年5月8日に開催された厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会において、国内におけるSSRI/SNRIに関連する副作用報告を精査した結果、関連医薬品の添付文書の「使用上の注意」に、興奮、攻撃性、易刺激性等に対する注意喚起及び他害行為の発生と関連する可能性のある患者背景に関する注意喚起を追記することが決定され、同日、関係企業に対し使用上の注意の改訂指示を行った³⁾。(「医薬品・医療機器等安全性情報No.258 (平成21年6月)」参照)

今般、医薬品医療機器総合機構に集積された企業からの自発報告データのうち、上記のとおり、医薬品等安全対策部会において精査されたSSRI/SNRIによる他害行為等の副作用報告について、他害行為発生のリスク因子を探索的に検討することを目的とし、症例集積検討を実施した結果の概要を以下に報告する。

なお、本調査対象であるSSRI/SNRI服用者における他害行為については、研究論文等の情報が不十分であった。これに対し、自殺関連行為については、大規模データベースを用いたケースコントロール研究等の疫学研究論文が数多く公表され、様々な背景因子に関するリスクの定量化が行われている。また、平成16年3月に米国規制当局において、SSRI/SNRIを服用した若年層における自殺念慮・自殺企図発生リスクに関する措置が取られた際、他害行為等の症状が見られた場合には治療レジメンの変更の必要があるという見解を示していた⁴⁾。以上のことから、他害行為発生のリスク因子の抽出にあたっては、既に知られている自殺関連行為発生のリスク因子を中心に本検討を行った。

2. 方法

■対象薬剤

パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシブラン塩酸塩

■対象副作用

MedDRA標準検索式 (SMQ) 「敵意/攻撃性」カテゴリーに該当するもの、FDA Talk Paperで記載された他害行為関連の症状名に該当するもの、又は上記以外で企業にて他害行為に関する副作用であると判断されたもの。

■対象報告

薬事法第77条の4の2に基づき、製造販売業者より報告された国内副作用報告。なお、妊婦がSSRI又はSNRIを服用し、その児において認められた副作用に関する報告 (易刺激性の2報告、いずれもパロキセチン塩酸塩水和物) については、対象から除外した。また、上記の対象副作用に該当するものの、報告された副作用が重篤でない場合についても、対象から除外した。

■集計

患者背景因子別の全体集計と、他害行為レベル別*の集計を実施した。

- * 各症例の経過情報に基づき、他害行為のレベルを以下のとおり定義し、集計に用いた。

レベル2：他害行為あり

殺人等の傷害の症例であり、例えば、刃物で切る、家族・他患者に対する暴力行為といった経過情報が記載された症例

レベル1：他害行為あり

殺意等の傷害につながる可能性のある症例であり、例えば、暴言を吐く、カッとしやすくなるといった経過情報が記載された症例

レベル0：他害行為なし

他害行為に関する具体的な情報は記載されていないものの、報告された副作用名が上記の対象副作用に合致した症例

3. 結果概要

・解析対象症例：222症例

・性別：女性111症例、男性110症例（不明1症例）。他害行為レベル別に見ると、女性ではレベル0の割合が男性より高く、男性ではレベル2の割合が女性より高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	28%	30	14%	221
性別							
女性	79	71%	25	23%	7	6%	111
男性	51	46%	36	33%	23	21%	110

(行%)

※ 性別不明：1症例

・年齢：中央値41歳（第一分位点28，第三分位点59），最小値12歳，最大値91歳。他害行為レベル別では，レベルが高いほど年齢の中央値が低かった。

	他害行為レベル			全体
	0	1	2	
	126	58	27	211
年齢要約				
最小値	12	14	13	12
25%点	28	30	28	28
中央値	45	40	31	41
75%点	59	57	53	59
最大値	91	85	70	91

※ 年齢不明：11症例

- ・主病名：「大うつ病又はうつ病」の診断が最も多く74症例，次いで「うつ状態」が36症例であった。他害行為レベル別に見ると、「大うつ病又はうつ病」の診断がある症例では，それ以外の主病名に比べてレベル0の割合が比較的高く，レベル2の割合が比較的低かったのに対し，「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」「双極性障害」ではレベル0の割合が比較的低く，特に「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」でレベル2の割合が比較的高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
主病名*							
大うつ病	27	73%	7	19%	3	8%	37
大うつ病以外のうつ病	6	67%	2	22%	1	11%	9
大うつ病かどうか不明のうつ病	21	75%	7	25%	0	0%	28
うつ状態	19	53%	9	25%	8	22%	36
不安障害	6	43%	5	36%	3	21%	14
パニック障害	9	69%	2	15%	2	15%	13
PTSD	1	25%	3	75%	0	0%	4
強迫性障害	4	36%	5	45%	2	18%	11
発達障害	1	50%	0	0%	1	50%	2
アルコール症(乱用)	1	100%	0	0%	0	0%	1
双極性障害	14	54%	9	35%	3	12%	26
その他	15	54%	6	21%	7	25%	28
不明	23	51%	16	36%	6	13%	45

(行%)

* 複数回答有 (のべ数)

- ・併存障害：「有」が110症例，「無」が47症例，「不明」が65症例であった。「有」の症例の中では，パーソナリティ障害が13例と最も多かった(データ非掲載)。他害行為レベル別に見ると，「有」の症例では「無」よりもレベル2の割合が高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
併存障害の有無							
有	63	57%	29	26%	18	16%	110
無	32	68%	11	23%	4	9%	47
不明	35	54%	21	32%	9	14%	65

(行%)

- ・過去の衝動的行為：「有」が34症例，「無」が101症例，「不明」が87症例であった。「有」の症例では「無」に比べてレベル2の割合が高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
過去の衝動的行為の有無							
有	12	35%	10	29%	12	35%	34
無	65	64%	26	26%	10	10%	101
不明	53	61%	25	29%	9	10%	87

(行%)

4. 考察

- ・薬剤の種類：本調査では、自発報告をもとにしたデータであるため、レポーティングバイアスによる影響を大きく受けることから、薬剤の種類の違いによる検討は行っていない。
- ・性別：SSRIによる自殺の副作用については、女性は、男性に比べて自殺念慮・自殺企図の発生リスクが高く、男性は、女性に比べて自殺行為に至るリスクが高いと言われている²⁾。本調査においても、女性の症例でレベル0の割合が高いことから、他害行為企図・念慮にとどまっている傾向が見られたのに対して、男性の症例ではレベル1, 2の割合が高く、他害行為に至るものが多い傾向が見られた。
- ・年齢：SSRIによる自殺関連行為の副作用については既に、添付文書上で24歳以下での自殺念慮・自殺企図のリスク増大が注意喚起されているなどして、若年層がリスク因子であることは知られている³⁾。本調査においても、他害行為レベルが高いほど年齢が下がる傾向が見られた。
- ・主病名、併存障害：「大うつ病又はうつ病」の診断がある症例に比べて「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」の症例では他害行為レベルが高い傾向が見られた。また、併存障害「有」の症例では他害行為レベルが高かった。
- ・過去の衝動的行為：SSRIによる自殺の副作用については、過去歴はリスクファクターであると言われている^{2, 4)}。本調査においても、「有」の症例では他害行為レベルが高い傾向が見られた。
- ・処方状況（投与期間・併用状況等）については、情報不足により、今回の検討から評価に必要な情報を得ることが難しかった。

本調査は自発報告による比較対照群のない症例集積検討であり、データの欠測や、過少報告といった限界はあるが、探索的な解析をすることで、いくつかのリスク候補因子を挙げることができた。また、今回検討した項目の範囲では、自殺関連行為発生と似たリスク因子プロファイルを持つ可能性も確認された。今後、更に情報を強化するためには、これらの因子に注目してデザインされた比較対照群をおいた観察研究を実施するなど、より妥当性の高い手法を用いてリスクを定量化する必要がある。

なお、今回の検討によって明らかとなった主なリスク候補因子については、既に添付文書にて注意喚起しているところであり、今後もSSRI/SNRIの使用にあたっては、治療の経過における患者の状態の変化等に注意する必要がある。

＜参考文献＞

- 1) 平成21年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 配布資料 (No.24 抗うつ薬の副作用と他害行動について)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0508-4j.pdf>
- 2) 使用上の注意改訂情報 (平成21年5月8日指示分)
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20090508.html>
- 3) FDA Public Health Advisory ; March 22, 2004. Subject : WORSENING DEPRESSION AND SUICIDALITY IN PATIENTS BEING TREATED WITH ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS
<http://www.antidepressantsfacts.com/2004-03-22-FDA-SSRI-warning.htm>
- 4) FDA Talk Paper T04-08 March 22, 2004
<http://wrongfullyinjured.com/links/FDA3-23-04.pdf>
- 5) Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors ; JAMA. 2004 Jul 21 ; 292 (3) : 338-43
- 6) 使用上の注意改訂情報 (平成16年5月12日指示分)
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20040512.html>
- 7) Jick H, Ulcickas M, Dean A. Comparison of frequencies of suicidal tendencies among patients receiving fluoxetine, lofepramine, mianserin, or trazodone. Pharmacotherapy. 1992 ; 12 : 451-454
- 8) Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. BMJ. 1995 ; 310 : 215-218

3

重要な副作用等に関する情報

平成21年8月7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 パレニクリン酒石酸塩

販売名（会社名）	チャンピックス錠0.5mg, 同錠1mg（ファイザー）
薬効分類等	他に分類されない治療を主目的としない医薬品
効能・効果	ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助

〈使用上の注意（下線部追加改訂部分）〉

【警告】

警告

禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。本剤との因果関係は明らかではないが、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されているため、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

【慎重投与】

統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者

【重要な基本的注意】

禁煙は治療の有無を問わず様々な症状（不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加等）を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。

抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、これらの症状があらわれることがあるので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤中止後もこれらの症状があらわれることがある。また、これらの症状・行動があらわれた場合には本剤の服用を中止し、速やかに医師等に連絡するよう患者に指導すること。

【副作用（重大な副作用）】

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹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。

血管浮腫：顔面、舌、口唇、咽頭、喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫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には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【参考】

直近約1年間（平成20年5月8日～平成21年7月10日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・精神神経関連症状：22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18万9000人（平成20年7月～平成21年6月）

販売開始：平成20年5月

症例の概要

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 50代	禁煙療法 (糖尿病、高 脂血症、高尿 酸血症)	0.5mg 3日間 ↓ 1mg 4日間 ↓ 2mg 16日間 ↓ 1mg 15日間	<p>夢遊症、意識混濁、判断力低下</p> <p>投与開始日 喫煙習慣として、喫煙本数20本/日、喫煙期間35年。 本剤0.5mg投与開始。</p> <p>投与4日目 本剤1mgに増量。</p> <p>投与8日目 本剤2mgに増量。</p> <p>投与9日目 悪心、腹痛を認めた。</p> <p>投与14日目 多夢症、気分変動、ぼーっとした感じが認められた。モ サプリドクエン酸塩水和物の投与開始。飛び降りてもど うもない気分(はっきりとした自殺願望とは異なり、マ ンションやビルから飛び降りてもいいような感じ、夢遊 感、もうろう感、無警戒な気分)を自覚していたが、受 診時にはその訴えはなし。</p> <p>投与24日目 悪心が強いとの訴えがあり、ぼーっとして反応が遅かっ た。本剤を1mgに減量するよう指示。</p> <p>投与29日目 診察の際に、これまでの経過の報告を受け、この時点で 初めて飛び降りに関する気分(夢遊感、もうろう感、無 警戒な気分)が発現していたことが判明した。</p> <p>投与39日目 (投与中止日) 悪心、動悸が残っていたため、本剤投与中止。</p> <p>中止2日後 夢遊感、もうろう感、無警戒な気分は回復していること を確認した。 ぼーっとした感じ、悪心、腹痛は本剤中止後2～3日で 改善。</p>	
併用薬：ボグリボース、プラバスタチンナトリウム、アロプリノール、モサプリドクエン酸塩水和物					
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 50代	ニコチン依存 (心筋虚血、 不眠症、慢性 肺炎、心筋梗 塞)	0.5mg 3日間 ↓ 1mg 4日間 ↓ 2mg 56日間	<p>うつ病、異常行動</p> <p>投与7日前 喫煙習慣として、喫煙本数20本/日、喫煙期間38年。 ニコチン依存症の治療を開始。</p> <p>投与開始日 本剤0.5mg投与開始。CO濃度は31ppmであった。</p> <p>投与4日目 本剤1mgに増量。</p> <p>投与8日目 本剤2mgに増量。この日より禁煙を開始。(投与開始日か らの喫煙は10本/日以内。)</p> <p>投与9日目 手の甲からタバコ臭を感じた。</p> <p>投与16日目 夢の異常や食欲不振はなし。</p> <p>投与21日目 喫煙(2本)したが、おいしくなかった。</p> <p>投与30日目 CO濃度は1ppmであった。</p> <p>投与31日目 喫煙(2本)したが、おいしくなかったとの訴えあり。</p> <p>投与44日目 間食が増えたとの訴えあり。CO濃度は1ppmであった。</p> <p>投与57日目 間食が増えたとの訴えあり。夢の異常は認められなかつ た。CO濃度は1ppmであった。</p> <p>投与61日目 自己臭(タバコ臭)を強く感じ、部屋中に臭いが立ち込 めると感じて、不安になった。孤独感が強くなり、知人 に電話し意味不明なことを発言。</p> <p>投与64日目 (投与中止日) 体調不良にて昼食後に帰宅。自己判断により、本剤の服 用中止。</p> <p>中止2日後 本剤の服用中止後、不眠が続きほとんど眠れなかった。</p> <p>中止3日後 朝トイレの便器に小動物(カマキリかキリギリス)がい るのが見えた。看護師に相談し、午前中に精神科を受診。 ベルフェナジンマレイン酸塩の投与を受け、1回分内服 した。その後、机で2時間ほど睡眠をとった。目覚めて からじっとしていらなくなり、自転車で80分走った。 (普段から20分程度走ることがあった。)途中でタバコを 買い5本喫煙した。 夕方ごろ知人と話している間に意識消失し、暴れ出した。 緊急に病院へ搬送されたが、記憶になかった。</p> <p>中止4日後 深夜に目覚め、入院していることを知った。その後、朝 まで睡眠をとった。午前中に診察を受け、搬送先の病院 を退院。その後、精神科を受診し、ベルフェナジンマレ イン酸塩の投与が中止となり、ニトラゼパム5mg、ミア ンセリン塩酸塩10mgへ変更。</p> <p>中止7日後 本剤の処方医療機関を受診し、本剤による禁煙補助を中 止。 行動異常、幻視、タバコ臭は回復(時期は不明)。</p>	
併用薬：アスピリン、ゾルピデム酒石酸塩、オキサトミド					

4

使用上の注意の改訂について (その209)

平成21年8月7日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「3 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。

〈不整脈用剤〉

1 シベンゾリンコハク酸塩（経口剤）

【販売名】	シベノール錠50mg、同錠100mg（アステラス製薬）他
【重要な基本的注意】	本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べる。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。 特に、次の患者又は場合には、 <u>心停止に至ることがあるので、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。</u> <ol style="list-style-type: none">1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者2) 高齢者3) 他の抗不整脈薬との併用4) 腎機能障害のある患者
【副作用 （重大な副作用）】	僅不整脈作用：心室細動、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、上室性不整脈があらわれ、 <u>心停止に至る場合もある</u> ので、定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

〈不整脈用剤〉

2 シベンゾリンコハク酸塩（注射剤）

【販売名】	シベノール注射液（アステラス製薬）
【重要な基本的注意】	本剤の投与に際しては必ず血圧及び心電図の連続監視を行うこと。特に下記の患者又は場合には、 <u>心停止に至ることがあるので、少量を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。</u> また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。 <ol style="list-style-type: none">1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者2) 高齢者及び腎機能障害のある患者3) 他の抗不整脈薬との併用
【副作用 （重大な副作用）】	僅不整脈作用：心室細動、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、上室性不整脈があらわれ、 <u>心停止に至る場合もある</u> ので、心電図に異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

〈生殖器官用剤〉

3 エストリオール（錠用剤）

【販売名】	エストリール錠0.5mg（持田製薬）、ノーリンV錠用錠1mg（あすか製薬）他	
【禁忌】	<table border="1"><tr><td>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr></table>	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		
【副作用 （重大な副作用）】	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があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、潮紅、呼吸困難、血圧低下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。	

〈その他の血液・体液用薬〉

4 シロスタゾール

- [販売名] プレタール散20%, 同錠50mg, 同錠100mg (大塚製薬) 他
- [慎重投与] 腎障害のある患者
- [副作用
(重大な副作用)] 急性腎不全: 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。
-

〈他に分類されない代謝性医薬品〉

5 ミコフェノール酸モフェチル

- [販売名] セルセプトカプセル250 (中外製薬)
- [副作用
(重大な副作用)] 汎血球減少, 好中球減少 (500/ μ L未満), 無顆粒球症, 白血球減少, 血小板減少, 貧血, 赤
芽球癆: 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。
-

〈その他の腫瘍用薬〉

6 イマチニブメシル酸塩

- [販売名] グリベック錠100mg (ノバルティスファーマ)
- [副作用
(重大な副作用)] 横紋筋融解症: 筋肉痛, 脱力感, CK(CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴と
する横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、
適切な処置を行うこと。
-

〈合成抗菌剤〉

7 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)
- [副作用
(重大な副作用)] 幻覚, せん妄等の精神症状: 幻覚, せん妄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。
痙攣: 痙攣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

【警告】

- ・ ゼローダ錠300【患限】
- ・ エルプラット注射用50mg、100mg

【禁忌】

- ・ メキシチール点滴静注125mg
- ・ クリバリン透析用1000単位/mL
- ・ ネオーラルカプセル10mg、25mg
- ・ サンディミュン内用液、注射液、カプセル25mg【院外】

【効能・効果】

- ・ ゼローダ錠300【患限】
- ・ インジゴカルミン静注20mg「第一三共」
- ・ ジアグノグリーン注射用25mg

【効能・効果(使用上の注意)】

- ・ 注射用マキシピーム1g

【用法・用量】

- ・ ゼローダ錠300【患限】
- ・ エルプラット注射用50mg、100mg
- ・ アバスチン点滴静注用100mg/4mL、400mg/16mL
- ・ インジゴカルミン静注20mg「第一三共」
- ・ ジアグノグリーン注射用25mg

【用法・用量(使用上の注意)】

- ・ ゼローダ錠300【患限】
- ・ アバスチン点滴静注用100mg/4mL、400mg/16mL
- ・ エルプラット注射用50mg、100mg

【慎重投与】

- ・ オムニスキャン静注32%シリンジ10mL、15mL

【重要な基本的注意】

- ・ テタナブリンIH静注250単位、1500単位【患限】
- ・ ヘブスブリンIH静注1000単位【患限】

【相互作用】

- ・ メキシチール点滴静注125mg

【相互作用(併禁)】

- ・ サンディミュン内用液、注射液、カプセル25mg【院外】
- ・ ネオーラルカプセル10mg、25mg

【相互作用(併注)】

- ・ メキシチール点滴静注125mg
- ・ クレストール錠2.5mg
- ・ サンディミュン内用液、注射液、カプセル25mg【院外】
- ・ ネオーラルカプセル10mg、25mg

【重大な副作用】

- ・ クレストール錠2.5mg
- ・ ビソルボン錠4mg、シロップ0.08%、吸入液0.2%
- ・ ビソルボン注4mg
- ・ クリバリン透析用1000単位/mL
- ・ ネオーラルカプセル10mg、25mg
- ・ サンディミュン内用液、注射液、カプセル25mg【院外】
- ・ セルセプトカプセル250
- ・ ティーエスワンカプセル20、25、配合顆粒T20【試】、T25【試】
- ・ スーテントカプセル12.5mg【患限】
- ・ アバスチン点滴静注用100mg/4mL、400mg/16mL
- ・ フィニバックス点滴用0.25g【科限】
- ・ シプロキササン注300mg
- ・ シムレクト静注用20mg【患限】
- ・ ストロメクトール錠3mg【患限】

【重大な副作用(類薬)】

- ・ フィニバックス点滴用0.25g【科限】

【適用上の注意】

- ・ アバスチン点滴静注用100mg/4mL、400mg/16mL

【副作用】

- ゼロータ錠300【患限】
- アバスチン点滴静注用100mg/4mL、
400mg/16mL

[2] - 2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

212 不整脈用剤

メキシチール点滴静注125mg

【禁忌】

(追)

(次の患者には投与しないこと)

重篤な刺激伝導障害(ペースメーカー未使用のII~III度房室ブロック等)のある患者
[刺激伝導障害の悪化、心停止を来すことがある。]

【相互作用】

(追)

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP1A2及びCYP2D6で代謝される。

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等

肝薬物代謝酵素機能(特にチトクロームP-450系のCYP1A2及び2D6)に影響を与える薬剤

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。

機序・危険因子

チトクロームP-450(CYP1A2、2D6)による本剤の代謝が影響を受けるおそれがある。

薬剤名等

アミオダロン

臨床症状・措置方法

Torsades de pointesを発現したとの報告がある。

機序・危険因子

機序不明。

218 高脂血症用剤

クレストール錠2.5mg

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等

ロピナビル・リトナビル配合剤
アタザナビル/リトナビル

臨床症状・措置方法

本剤とロピナビル・リトナビル配合剤を併用したとき本剤のAUCが約2倍、Cmaxが約5倍、またアタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約3倍、Cmaxが7倍上昇したとの報告がある。

機序・危険因子

機序は不明

【重大な副作用】

(追)

4. 血小板減少(0.1%未満)

血小板減少があらわれることがあるので、血液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

ビスルボン錠4mg、シロップ0.08%、吸入液0.2%

【重大な副作用】

(追)

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(発疹、血管浮腫、気管支痙攣、呼吸困難、そう痒感等)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。

ビスルボン注4mg

【重大な副作用】

(追)

ショック(0.1%未満)、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(発疹、血管浮腫、気管支痙攣、呼吸困難、そう痒感等)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。

333 血管凝固阻止剤

クリバリン透析用1000単位/mL

【禁忌】

(改)

(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者。

【重大な副作用】

(追)

4. 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、蕁麻疹、嘔吐等の異常が認めら
れた場合には投与を中止し、適切な処置を行う
こと。

399 他に分類されない代謝性医薬品

サンディムン内用液、注射液、カプセル25mg【院 外】

【禁忌】

(追)

3. タクロリムス(外用剤を除く)、ピタバスタチ
ン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレ
ンを投与中の患者

【相互作用(併禁)】

(追)

薬剤名等

アリスキレン(ラジレス)

臨床症状・措置方法

アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれ
がある。空腹時の併用投与によりアリスキレ
ンのC_{max}が約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。

機序・危険因子

本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖
蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等

ダサチニブ

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度が上昇することがあるので、
併用する場合には血中濃度を参考に投与量を
調節すること。

また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等
の副作用があらわれやすくなるので、患者の
状態を十分に観察すること。

機序・危険因子

代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝
が阻害されると考えられる。

薬剤名等

エトラピリン

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度に影響を与える可能性がある
ため、注意して投与すること。

機序・危険因子

エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本
剤の血中濃度に変化が起こることがある。

薬剤名等

プロナンセリン

ナルフラフィン

臨床症状・措置方法

これらの薬剤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

代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝
が阻害されると考えられる。

【重大な副作用】

(追)

6. 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれること
があるので、本剤の治療期間中及び治療終了後
は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知
障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害
等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診
断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中
止し、適切な処置を行うこと。

7. BKウイルス腎症(頻度不明)

BKウイルス腎症があらわれることがあるので、
このような場合には減量又は投与を中止し、適
切な処置を行うこと。

セルセプトカプセル250

【重大な副作用】

(追)

2. 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれること
があるので、本剤の治療期間中及び治療終了後
は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知
障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害
等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診
断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中
止し、適切な処置を行うこと。

3. BKウイルス腎症(頻度不明)

BKウイルス腎症があらわれることがあるので、
このような場合には減量又は投与を中止し、適
切な処置を行うこと。

ネオーラルカプセル10mg、25mg

【禁忌】

(追)

3. タクロリムス(外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者

【相互作用(併禁)】

(追)

薬剤名等

アリスキレン(ラジレス)

臨床症状・措置方法

アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。

機序・危険因子

本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等

ダサチニブ

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。

機序・危険因子

代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等

エトラピリン

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。

機序・危険因子

エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。

薬剤名等

プロナンセリン

ナルフラフィン

臨床症状・措置方法

これらの薬剤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

代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。

【重大な副作用】

(追)

6. 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7. BKウイルス腎症(頻度不明)

BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

422 代謝拮抗剤

ゼローダ錠300【患限】

【警告】

(改)

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【効能・効果】

(追)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【効能・効果】

(追)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【用法・用量】

(追)

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法にはB法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。

C法: 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コース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。

体表面積	1回用量
1.36m ² 未満	1.200mg
1.36m ² 以上1.66m ² 未満	1.500mg
1.66m ² 以上1.96m ² 未満	1.800mg
1.96m ² 以上	2.100mg

【用法・用量（使用上の注意）】

(追)

2. C法について

(1) C法において副作用が発現した場合には、休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定はB法の規定を参考にし、減量を行う際は次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

(体表面積：1.41m²未満)

1回用量

減量段階1：900mg

減量段階2：600mg

(体表面積：1.41m²以上1.51m²未満)

1回用量

減量段階1：1,200mg

減量段階2：600mg

(体表面積：1.51m²以上1.81m²未満)

1回用量

減量段階1：1,200mg

減量段階2：900mg

(体表面積：1.81m²以上2.11m²未満)

1回用量

減量段階1：1,500mg

減量段階2：900mg

(体表面積：2.11m²以上)

1回用量

減量段階1：1,500mg

減量段階2：1,200mg

(2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

(3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

注) B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC(Ver.2.0)によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてNCI-CTCAE(Ver.3.0)によりGradeを判定した。

【副作用】

(改)

< 単剤療法における副作用発現状況の概要 >

承認時迄の調査298例において、副作用は277例(93.0%)に認められた。主な副作用は、手足症候群176例(59.1%)、悪心99例(33.2%)、食欲不振91例(30.5%)、赤血球数減少78例(26.2%)、下痢76例(25.5%)、白血球数減少74例(24.8%)、血中ビリルビン増加72例(24.2%)、口内炎67例(22.5%)、リンパ球数減少64例(21.5%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加を含む承認時)

< 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における副作用発現状況の概要 >

承認時迄の調査64例において、副作用は64例(100%)に認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー60例(93.8%)、食欲不振57例(89.1%)、疲労52例(81.3%)、悪心49例(76.6%)、手足症候群49例(76.6%)、色素沈着障害38例(59.4%)、下痢36例(56.3%)、口内炎35例(54.7%)、好中球数減少33例(51.6%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加時)

ティーエスワンカプセル20、25、配合顆粒T20【試】、T25【試】

【重大な副作用】

(追)

7. 心不全

心不全(頻度不明)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。

429 その他の腫瘍用薬

アバスチン点滴静注用100mg/4mL、400mg/16mL

【用法・用量】

(追)

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブとして1回7.5mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

【用法・用量(使用上の注意)】

(追)

4. 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

【重大な副作用】

(追)

11. 間質性肺炎(0.4%)
間質性肺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。

(改)

1. ショック、アナフィラキシー様症状(1.9%)

2. 消化管穿孔(0.9%)

3. 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開(0.5%)及び術後出血(0.5%)等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 出血(14.0%)

腫瘍関連出血を含む、消化管出血(吐血、下血)(2.0%)、肺出血(喀血)(0.3%)、脳出血(0.1%)等があらわれることがある。また、鼻出血(10.0%)、歯肉出血(0.7%)、膣出血(頻度不明)等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

5. 血栓塞栓症

脳血管発作(頻度不明)、一過性脳虚血発作(0.1%未満)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%)、脳虚血(頻度不明)、脳梗塞(0.1%)等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症(0.2%)、肺塞栓症(0.1%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。

6. 高血圧性脳症(頻度不明)、高血圧性クリーゼ(頻度不明)

7. 可逆性後白質脳症症候群(0.1%未満)

8. ネフローゼ症候群(0.1%未満)

9. 好中球減少症(18.8%)

骨髄毒性を有する化学療法に本剤を併用することにより、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少症を伴う感染症(敗血症等)の発現頻度が高まることがあり、死亡に至る例が報告されている。高度の好中球数減少が認められた患者では観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

10. うっ血性心不全(0.1%未満)

【適用上の注意】

(追)

1. 調製時

(1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。
《必要抜き取り量計算式》

1回投与量：7.5mg/kg

必要抜き取り量(mL)計算式：抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.3(mL/kg)

【副作用】

(改)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした国内臨床試験における安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査における安全性評価対象例2,696例の計2,814例中1,789例(63.6%)6,738件に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症529例(18.8%)、白血球数減少520例(18.5%)、高血圧415例(14.6%)、鼻出血281例(10.0%)等であった。

エルプラット注射用50mg、100mg

【警告】

(改)

3. 本剤は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等との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、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。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【用法・用量】

(改)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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、又は130mg/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20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。

結腸癌における術後補助化学療法

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)

1. 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。

7. カペシタピンとの併用療法(XELOX法)を行う場合には、次の減量基準及び投与可能条件を参考にする。

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade3以上	1回目発現時：本剤を100mg/m ² に減量 2回目発現時：本剤を85mg/m ² に減量

減量基準

注)CTCA Eversion 3.0(2003年)。

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

スーテントカプセル12.5mg【患限】

【重大な副作用】

(追)

5. 消化管穿孔

腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔(0.2%)又は消化管瘻(頻度不明)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。

10. 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)

播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。

613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの

フィニボックス点滴用0.25g【科限】

【重大な副作用】

(追)

5. 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(頻度不明)

汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少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。

6. 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)(頻度不明)

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)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。

7. 間質性肺炎(頻度不明)

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には投与

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。

【重大な副作用(類薬)】

(追)

3. 肺好酸球増加症(PIE症候群)

他のカルバペネム系抗生物質で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う肺好酸球増加症(PIE症候群)があらわれることが報告されているので、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。

注射用マキシビーム1g

【効能・効果(使用上の注意)】

(改)

発熱性好中球減少症

(2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドラインを参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

624 合成抗菌剤

シプロキサソ注300mg

【重大な副作用】

(追)

8. 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(0.1%未満)
劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)等の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。

634 血液製剤類

テタノブリンH静注250単位、1500単位【患限】

【重要な基本的注意】

(改)

1. 本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性であることを確認している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在

する。本剤は、以上の検査に適合した高力価の抗HBs抗体を含有する血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により抗HBs人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜による過処理を施している。

ヘプスブリンH静注1000単位【患限】

【重要な基本的注意】

(改)

1. 本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性であることを確認している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した高力価の抗HBs抗体を含有する血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により抗HBs人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜による過処理を施している。

639 その他の生物学的製剤

シムレクト静注用20mg【患限】

【重大な副作用】

(追)

3. 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. BKウイルス腎症(頻度不明)

BKウイルス腎症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、適切な処置を行うこと。

642 駆虫剤

ストロメクトール錠3mg【患限】

【重大な副作用】

(追)

2. 肝機能障害、黄疸（頻度不明）
著しいAST(GOT)、ALT(GPT)の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、適切な処置を行うこと。

722 機能検査用試薬

インジゴカルミン静注20mg「第一三共」

【効能・効果】

(追)

次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定乳癌、悪性黒色腫

【用法・用量】

(追)

センチネルリンパ節の同定
乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミンとして通常20mg(5mL)以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に適宜分割して投与する。
悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミンとして通常4～12mg(1～3mL)を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。

729 その他の診断用薬(体外診断用医薬品を除く)

オムニスキャン静注32%シリンジ10mL、15mL

【慎重投与】

(追)

6. 次の患者には慎重に投与すること
幼児又は小児

ジアグノグリーン注射用25mg

【効能・効果】

(追)

次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定
乳癌、悪性黒色腫

【用法・用量】

(追)

センチネルリンパ節の同定
乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常5mL以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に適宜分割して投与する。
悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常1mLを悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。

[3] 時間薬物療法の臨まれる疾患例と添付文書に服用時間の記載のある薬剤

多くの生体機能や疾患の症状には日周リズムが認められます。薬物の服薬時間を決めるにあたっては、日周リズムと薬物の作用や疾患の症状との関連性を考えて、効果のある、また副作用の発現が少ない時間帯に服用することが必要とされます。このような研究を時間療法(chronotherapy)と呼んでいます。

日周リズムと病気の症状の関連性のある疾患としては、気管支喘息、狭心症、心筋梗塞、癌、慢性関節リウマチ、消化性潰瘍、糖尿病、うつ病、感染症、自殺などが知られています。

添付文書中に時間指定のある医薬品には、喘息治療薬、消化性潰瘍治療薬、降圧剤、高脂血症治療薬などがあり、添付文書中に時間指定はありませんが、時間が重要な医薬品としては、抗腫瘍薬、向精神薬などがあります。

このように、指示通りに服用することにより薬の効果が最もよくあられ、副作用を最も少なくすることができるので、必ず指示された服薬時間を守ることはより良い治療に繋がると考えられます。

そこで今回、時間薬物療法の臨まれる疾患例と、当院で採用している薬剤で、添付文書に服用時間の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。

生体機能の日周リズムで最大(最高)値を示す時間。
この最大値の約12時間前後ずれた時刻に最小(最低)値となる。

疾患の発症、増悪が起こりやすい時間

<参考文献>

本橋. 生体リズム;月刊薬事41;6.19,1999

時間薬物療法の臨まれる疾患例

高血圧	一般的に血圧は起床前後の早朝から上昇し始め、活動期の昼間は高く、休息期の夜間には低下する。季節変動は夏に低く、冬に高い。
-遮断薬 プロプラノロール	朝投与の方が吸収が良く、効果が大きい。(脂溶性薬物)
Ca拮抗剤 アムロジピン等	朝投与の方が吸収が良く、効果が大きい。 ただし、夜間の血圧低下が十分でない(Non-dipper型高血圧)の場合には夜投与が有効である。
-遮断剤 ドキザソシン	長期作用型 -遮断剤の就寝前投与により、夜間の過度の血圧降下をきたさず、早朝の血圧上昇を抑制する。
利尿薬 フロセミド	夕刻投与で時利尿効果が増大する。季節変動等症状が周期的に変化。リズムのくずれを伴う。
ACE阻害薬	夜投与の方がACEの阻害作用が長い。また、副作用である空咳の出現も減少する。
虚血性心疾患	早朝(午前6時ごろ)から正午にかけて増加する。 (交感神経活性亢進に伴う急激な血圧上昇、血小板凝固能亢進などによる。)
サルチル酸(アスピリン)	早朝(午前6時ごろ)投与の方が夜投与よりも血中濃度は大きい。 (サルチル酸の再吸収量が早朝の方が多いため)
Ca拮抗剤	朝投与の方が吸収が良く、効果が大きい。 ただし、夜間に異型狭心症の発作を認める場合には、投与量を設定の上で夜投与が有効である。
脳血管障害	早朝(午前6時ごろ)から正午にかけて増加する。 (交感神経活性亢進に伴う急激な血圧上昇、血小板凝固能亢進、脳血流量や脳血管拡張反応性の低下などによる)
高脂血症	コレステロールは夜間に合成が高まる。

HMG-CoA還元酵素阻害剤 プロブコール	コレステロールの合成が夜間に亢進することから夕方投与の方が効果があらわれる。
胆石症	胆石は、夜間に作られる。(コレステロール系胆石症:コレステロールは夜間に合成が高まる。)
気管支喘息	明け方増悪する夜間発作型喘息が高い頻度で存在する。また、エストロゲンなどの内分泌系の変動により月経前あるいは月経中に症状が増悪する場合もある。
テオフィリン	徐放型製剤を用いたほうが夜間の血中濃度は高く、肺機能の改善も大きい。また、昼間の血中濃度は低いために副作用の発現も少ない。小児においては、徐放型製剤の夜間投与は治療域濃度を越えるおそれがあり、副作用が出やすいため一般的ではない。
2刺激剤	貼付剤:夜間入浴後、午後6時～8時前後に貼付すれば症状が出やすい時間帯に効果が期待できる。
トロンボキサンA ₂ 受容体拮抗剤	夕食後投与が進められる。
副腎皮質ホルモン	副腎からのコルチゾールの分泌は、明け方がピークのため、午前～午後に投与する方が夜間投与より効果がある。 下垂体機能の抑制を考慮して朝(2/3量)、午後(1/3量)に分割して投与する場合がある。
消化性潰瘍	胃酸分泌量は、夕方から夜間にかけて増大する。 季節変動としては、一般的に春と秋に発症が増加する。
H ₂ -受容体拮抗剤	朝投与に比べ夜投与の方が効果は大きい。
プロトンポンプ阻害剤	朝投与のほうが昼間の胃酸分泌抑制効果は大きい。
糖尿病	血中インスリン濃度及び食後血中インスリン反応性は昼食時の方が、朝食時や夕食時よりも大きい。
SU剤	インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)患者では夜間に肝の糖産生が亢進していることから夜投与した方が、効果は大きいと考えられる。
インスリン	午前インスリン感受性低下、半減期短縮、低速投与に比し間欠投与有効。
不眠	生物時計によれば、夜になれば眠り、昼間に活動する。
ジアゼパム	朝投与の方が、夜投与よりも吸収速度が速く、鎮静作用も強い。
メラトニン	血中濃度は日中では低値で、夕方にかけて上昇し、夜間(午前3時)で最高となる。
うつ病	午前中にうつ症状が強く夕刻に改善することが多い。 季節変動としては、一般的に春か秋に発症が増加する。また、季節性感情障害は冬に気分が憂うつになる。
アミトリプチリン	眠気や抗コリン作用による口渇、排尿困難等の副作用は夜投与したほうが減弱される。
クロミプラミン	うつ状態の改善率は、昼1回投与が最も高いが、眠気や抗コリン作用による口渇、排尿困難等の副作用は夜投与したほうが減弱される。
てんかん	発作が主に出現する時間帯により昼間型、夜間型及び、汎発型に分けられる。 側頭葉てんかん発作は昼間(ピークは午後3時頃)に出現しやすい。
パルプロ酸ナトリウム	夕方投与の方が朝投与よりも吸収速度が小さく、かつ体外への排泄速度が大きいいため、血中濃度が低くなる。
慢性関節リウマチ	痛みやこわばりは、早朝に最も強く出る。 (症状発現に関与しているインターロイキン-6の産生が早朝に増加するため)
プレドニゾン	一般的にプレドニゾンは1日1回早朝に投与されることが多いが、慢性関節リウマチに対してはインターロイキン-6の産生が早朝に増加することから、早朝よりも夜間投与の方が効果が得られると考えられる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン	夜間投与時に血中濃度が低いことから副作用の発現は少ない。 痛みが強くなる時刻の4～8時間前に投与した時が最も効果が大きい。
変形性関節症	夕方から夜間にかけて増悪することが多い。
片頭痛	発作は特に早朝に出現しやすく、また月経開始後数日以内に発生することが多い。
アレルギー性鼻炎	夜間から早朝にかけて症状が増悪する。
アトピー性皮膚炎	夜間(19時～21時)に皮膚反応増悪する。
H ₁ -受容体拮抗剤	アレルギー性鼻炎では早朝に症状が増悪する場合が多いため、夕あるいは就寝前に投与することにより効果が得られる。
骨粗鬆症	骨吸収及び骨形成は夜間に亢進する。
Ca製剤	夜投与したほうが骨吸収はより抑制され、効果が大きい。

カルシトニン	骨吸収は夜間に亢進するため夜投与の効果が大きいと考えられるが、朝投与との有意差は認められなかった。
緑内障	眼圧は日中が高く、夜間に低下する。
-遮断薬 チモロール	眼圧降下作用は昼間には明らかに認められるが、夜間にはみとめられない。
プロスタグランジン	眼圧の日内変動に関係なく、一定の眼圧効果作用を示す。 夜間の眼圧上昇が認められる場合に適する。
感染症	
アミノグリコシド系抗菌剤	1日1回夜間に投与した方が昼間に投与したよりも腎障害の副作用が発現しやすい。
感染症に伴う発熱	細菌感染に伴う発熱は午前5時～午前12時に、ウイルス感染に伴う発熱は午後3時～午後10時に発現しやすい。
子宮収縮	子宮収縮の頻度は夜間に高まる。
悪性腫瘍	骨髄細胞や直腸粘膜細胞等のDNA合成は昼間に亢進する。 DNA合成の低い夜間に多量の抗がん剤を投与しても副作用は比較的少ない。
5-フルオロウラシル	夜間(午前1時～4時)の方が昼間(午前10時～午後1時)より血中濃度は高い。 (肝臓の薬物代謝酵素活性は昼間の方が夜間よりも亢進することが緩徐しているとされている。)
タクロリムス	血中濃度は朝投与の方が高いが、腎障害の程度も大きい。
麻薬性鎮痛剤	麻薬性鎮痛薬に対する感受性は昼間の方が小さい。
歯痛	夜間から早朝にかけて発現することが多い。
局所麻酔剤	早朝投与時が最も短く、夕方投与時が最も長い。

服用時間の記載のある薬剤(用法・用量に時間記載のある薬剤)

薬効	一般名	商品名	投与回数等	理由(<>:添付文書記載)
起床後、朝食前				
骨粗鬆症治療剤	リセドロン酸ナトリウム水和物	アクトネル錠	1回投与	<用法及び用量に関する使用上の注意> 水以外の飲料や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがある。起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
	アレンドロン酸ナトリウム水和物	フォサマック錠		
抗結核薬	リファンピシン	リファジンカブセル	1回投与	食物により消化管吸収が減少し、血中濃度が低下することがある。
朝食前又は後投与				
糖尿病用剤	グリベンクラミド	オイグルコン錠	1回投与:朝食前又は後 2回投与:朝夕食前又は後	食後過血糖を防ぐため。 食前の服用忘れが多い場合は食後投与でもよい。
	グリクラジド グリメピリド	グリミクロン錠 アマリール錠		
	ピオグリタゾン塩酸塩	アクトス錠	1回投与:朝食前又は後	
朝食後				
抗パ - キンソン剤	カベルゴリン	カバサル錠	パーキンソン病: 1回投与	食事の影響はないが、食直後又は食事と共に併用することで副作用(吐き気などが)減少できる。
	塩酸セレギリン	エフピー錠	1回投与:2.5mg 2回投与(1日量5.0mg以上):朝食・昼食後	覚醒効果、不眠の副作用がある。
非チアジド系降圧剤	インダパミド錠	ナトリックス錠	1回投与	脱水のおそれがあるので就寝前には服用しない。
Ca拮抗剤	シルニジピン	アテレック錠	1回投与	朝投与のほうが吸収が良く効果大きい。 血圧は早朝～午前中に上昇する傾向があるため。なお、夕食後の服用は就寝中に過降圧となり脳虚血のおそれがあるので避ける。
	アゼルニジピン	カルブロック錠		
	ベニジピン塩酸塩	コニール錠	高血圧症、腎実質性高血圧症:1回投与 (狭心症:1日2回朝・夕食後)	血圧は早朝～午前中に上昇する傾向があるため。なお、夕食後の服用は就寝中に過降圧となり脳虚血のおそれがあるので避ける。
朝				
精神神経用薬	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	1回投与	中枢刺激作用を有し、その作用は服用後12時間持続するため、就寝時間を考慮し、午後の服用を避ける。
免疫抑制剤	タクロリムス	グラセプターカブセル	1回投与	<薬物動態> 朝食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下が見られTmaxは延長した。また、午後投与のTmaxは午前投与より遅延した。

薬効	一般名	商品名	投与回数等	理由 (< > :添付文書記載)
朝・就寝前				
気管支喘息	プロカテロール塩酸塩水和物 クレンプテロール塩酸塩 サルメテロールキシナホ酸塩 テオフィリン	メプチン錠、ドライシロップ スピロペント錠 セレベント テオドール錠、 ドライシロップ	2回投与の場合	喘息発作は夜間から明け方に起きやすい。
消化性潰瘍治療剤	ファモチジン ラフチジン ラニチジン塩酸塩 ニザチジン	ガスターD錠、散 ストガー錠 ザンタック錠 アシノン錠	2回投与 朝食後、夕食後または就寝前	胃酸分泌は夜間に増加する。
	ポラプレジック エカベトナトリウム	プロマックD錠 ガストローム顆粒	2回投与	
抗アレルギー剤	オロパタジン塩酸塩 ケトチフェンフマル酸塩	アレロック錠 ザジテンカプセル、 ドライシロップ	2回投与	ヒスタミンによるアレルギー誘発反応は夜11時ごろに最も強いとの報告がある。 喘息発作は夜間から明け方に起きやすい。
朝食後・夕食後				
解熱鎮痛剤	セレコキシブ	セレコックス錠	2回投与	消化管副作用の発生する可能性がある。 水溶性が低いため、食事成分(油成分など)により溶解が吸収される。
	エトドラク	ハイベン錠	2回投与	消化管副作用の発生する可能性がある。
抗パーキンソン剤	プラミベキソール塩酸塩水和物	ピ・シフロール錠	2回投与	
脳機能改善剤	タルチレリン水和物	セレジスト錠	2回投与	
降圧剤	ウラピジル	エبرانチルカプセル	2回投与	
高脂血症治療薬	ベザフィブラート	ベザトールSR錠	2回投与	
Ca拮抗剤	ロメリジン塩酸塩	テラナス錠	2回投与:朝食後・夕食後又は就寝前	片頭痛発作は、早朝起こりやすい。
	ベラプロストナトリウム ボセンタン水和物	ベラサスLA錠 トラクリア錠	2回投与	
消化性潰瘍治療剤	ファモチジン ラフチジン	ガスターD錠、散 ストガー錠	2回投与:朝食後、夕食後または就寝前	胃酸分泌は夜間に増加する。
泌尿生殖器用剤	イミダフェナシン	ウリトス錠	2回投与	< 薬物動態 > 食後投与では空腹時投与に比しCmaxは1.3倍AUCは1.2倍を示す。
	シロドシン	ユリーフ錠、カプセル	2回投与	
代謝拮抗剤	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	ティーエスワンカプセル、 配合顆粒	2回投与	
抗リウマチ剤	オーラノフィン	リドーラ錠	2回投与	
	カベシタピン	ゼローダ錠	2回投与(食後30分以内)	
薬効	一般名	商品名	投与回数等	理由 (< > :添付文書記載)

抗アレルギー剤	ラマトロバン ベミロラストカリウム	バイナス錠 アレギサル錠	2回投与：朝食後・夕食後又は就寝前	ヒスタミンによるアレルギー誘発反応は夜11時頃に最も強いとの報告がある。 喘息発作は夜間から明け方に起きやすい。
	ブランルカスト水和物	オノンカプセル、ドライシロップ [†]	2回投与	
サルファ剤	サラゾスルファピリジン	アザルフィジンEN錠	2回投与	
禁煙補助薬	パレニクリン酒石酸塩	チャンピックス錠	2回：(4日以降)	
毎食後・就寝前				
消化性潰瘍治療薬	ミソプロストール	サイトテック錠	4回投与	
抗真菌剤	ミコナゾール	フロリードゲル	4回投与	
昼食前				
食欲抑制剤	マジンドール	サノレックス錠	1回投与	食欲抑制作用の発現までに1時間ほどかかるため、朝食前では服用が難しい。また、睡眠障害を引きを越すことがあるので夕刻の投与は避けること。
昼食後・夕食後				
吸虫駆除剤	プラジカンテル	ビルトリシド錠	2回投与の場合	<重要な基本的事項> 1日2回投与の場合、昼食後及び夕食後に投与することが望ましい。投与間隔は少なくとも4時間以上とすること。
夕食後				
精神神経用薬	バロキセチン塩酸塩水和物	パキシル錠	1回投与	眠気の副作用を軽減するため。
高脂血症治療薬	ピタバスタチンカルシウム フルバスタチンナトリウム	リバロ錠 ローコール錠	1回投与	コレステロールは夜間に合成が高まるため。
	プラバスタチンナトリウム	メバロチン錠	1～2回投与	<適用上の注意> メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。
	シンバスタチン	リポバス錠		<その他の注意> コレステロールの生合成は夜間に亢進することが報告されており、本剤の臨床試験においても、朝食後に比べ、夕食後投与がより効果的であることが確認されている。したがって、本剤の適用にあたっては、1日1回夕食後投与とすることが望ましい。
気管支喘息	テオフィリン	ユニフィルLA錠	1回投与	喘息発作は夜間から明け方に起きやすいため、早朝に最高血中濃度を示すことができる。
駆虫剤	クエン酸ジエチルカルバマジン	スパトニン錠	1回投与	
午前中・昼間				
利尿剤	トリクロルメチアジド フロセミド アゾセミド	フルイトラン錠 ラシックス錠、細粒 ダイアート錠		<重要な基本的注意> 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。
薬効	一般名	商品名	投与回数等	理由(<>:添付文書記載)

利尿剤	スピロラクトン アセタゾラミド	アルダクトンA錠、細粒 ダイアモックス錠		<重要な基本的注意> 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。
夕食後又は就寝前				
精神神経用薬	マプロチリン塩酸塩 ミアンセリン塩酸塩 カルバマゼピン	ルジオミール錠 テトラミド錠、10倍散 テグレートール細粒	1回投与の場合	眠気や抗コリン作用による口渇、排尿困難などの副作用は夜投与したほうが減弱される。
就寝前				
催眠鎮静剤	クアゼパム	ドラール錠	1回投与 (食後を避け空腹時)	<併用禁忌> 難溶性薬物である本剤は、胃内容物の残留によって吸収性が向上し、未変化体及びその代謝物の血漿中濃度が空腹時の2～3倍に高まることが報告されているため、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。
	ゾルピデム酒石酸塩	マイスリー錠	1回投与 (就寝直前)	健忘の副作用を防ぐため。
	催眠鎮静剤			催眠効果を期待。
抗パーキンソン剤	カベルゴリン	カバサル錠	乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫： 1週1回(同一曜日)就寝前	幻覚、妄想等の副作用の発現を軽減するため。
気管支拡張剤	ツロブテロール	ホクナリンテープ	1回	早朝の悪化(morning dip)を予防することができる。
	プロカテロール塩酸塩	メプチン錠、ドライシロップ	1回投与の場合	喘息発作は夜間から明け方に起きやすい。
消化性潰瘍治療薬	ラニチジン塩酸塩 ファモチジン ラフチジン	ザンタック錠 ガスターD錠、散 ストガー錠	1回投与の場合	胃酸分泌は夜間に増加する。
下剤	センノシド	プルゼニド錠	1回投与	朝に便意を催すようにするため。
尋常性ざ瘡治療剤	アダパレン	ディフェリンゲル	1回	就寝前に洗顔後塗布の用法以外では有効性・安全性が確認されていないため。 トレチノンでは光分解をできるだけ少なくするため就寝前に塗布する。ただしアダパレンはトレチノンと異なり日光に安定である。
抗多発性骨髄腫剤	サリドマイド	サレドカプセル	1回投与	催眠作用がある。
抗ウイルス剤	エファビレンツ	ストックリンカプセル	1回投与	<重要な基本的注意> 神経系の副作用の忍容性を改善するため、治療当初の2～4週間及び神経系の副作用が継続する患者では、就寝時の投与が推奨される。 <薬物動態> 食物との併用により、本剤の曝露量を増加させ、副作用の発現頻度を増加させるおそれがある。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できるが、空腹時、可能な限り就寝時の服用が望ましい。

薬効	一般名	商品名	投与回数等	理由(<>:添付文書記載)
----	-----	-----	-------	---------------

抗アレルギー剤	エピナスチン塩酸塩	アレジオン錠、ドライシロップ	気管支喘息、アレルギー性鼻炎：1回投与	<その他の注意> 本剤を空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。(気管支喘息及びアレルギー性鼻炎に対しては就寝前投与、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬に対しては食後投与で有効性及び安全性が確認されている。)
	エバスタチン セチリジン塩酸塩 モンテルカスト	エバステル錠 ジルテック錠、ドライシロップ キプレス錠、チュアブル シングレア錠、チュアブル、細粒	1回投与	ヒスタミンによるアレルギー誘発反応は夜11時頃に最も強いとの報告がある。 副作用である眠気の発現頻度の減少。
抗真菌剤	イミキモド	ベセルナクリーム	1回	1日1回、週3回、就寝前に塗布する。起床後に塗布した薬剤を石けんで洗い流す。
就寝前は避ける				
解熱消炎鎮痛剤	メフェナム酸	ポンタールカプセル、シロップ	空腹時の投与は避けさせることが望ましい。	<適用上の注意> 食道に停留し崩壊すると、食道潰瘍を起こすことがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意させること。
抗不整脈剤	メキシレチン塩酸塩	メキシチールカプセル		
酵素製剤	プロナーゼ	エンピナーズ錠		
抗リウマチ剤	メトトレキサート	リウマトレックスカプセル		<適用上の注意> 食道に停留し崩壊すると、食道潰瘍を起こすことがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意させること。
骨粗鬆症治療薬	アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロロン酸ナトリウム水和物	フォサマック錠 アクトネル錠	就寝前又は起床前に服用しないこと。	<用法・用量に関する使用上の注意> 副作用の発現を回避するためには速やかに胃内へ到達させることが重要であることから、そのための注意事項である。
抗生物質製剤 (ペニシリン系)	クリンダマイシン塩酸塩	ダラシнкаプセル		<適用上の注意> 食道に停留し崩壊すると、食道潰瘍を起こすことがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意させること。
抗生物質製剤 (セフェム系)	スルタミシリントシル酸塩水和物	ユナシン錠、細粒		
抗生物質製剤 (テトラサイクリン系)	テトラサイクリン塩酸塩 デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩	アクロマイシнкаプセル レダマイシнкаプセル ミノマイシン錠、顆粒		