

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

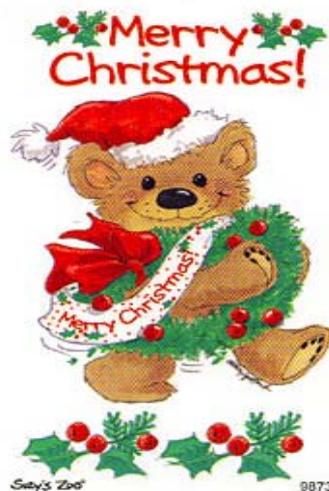
平成21年12月28日

NO.198

目次

- 【1】医薬品・医療機器等安全性情報NO.263
.....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】ウブレチド錠の注意事項について
- 【4】新規採用医薬品情報（平成21年12月採用）

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D I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.263

* 詳細は厚生労働省 HP

http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/263.pdf

1

ヒトインスリン及びインスリンアナログ製剤と 悪性腫瘍のリスクとの関連について

1. はじめに

ヒトインスリン及びインスリンアナログ（表、以下「インスリン製剤」という。）による悪性腫瘍のリスク増大については、承認審査時に、非臨床試験において細胞増殖活性や乳腺腫等の発現は認められているものの、臨床使用量を勘案するとヒトの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断され、これまで、添付文書で特段の注意喚起はなされていない。

一方、近年、医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）にインスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大に関する研究報告が複数報告されている^{1,2)}。また、平成21年6月26日に欧州糖尿病学会（EASD）の学会誌にインスリングルルギンによる悪性腫瘍のリスク増大に関する疫学研究が新たに4報³⁻⁶⁾掲載されたことを受け、欧州医薬品庁（EMA）は平成21年6月29日に、米国食品医薬品局（FDA）は平成21年7月1日に、インスリングルルギンによる治療を受けている患者に治療の継続と医師への相談を勧奨するとともに、インスリングルルギンの悪性腫瘍について評価を行う旨を公表している^{7,8)}。

なお、国内においても、平成21年7月1日に社団法人日本糖尿病学会がインスリングルルギンによる治療を受けている患者に治療の継続と医師への相談を勧奨する声明を発表したことを踏まえて⁹⁾、平成21年7月13日に医薬品医療機器情報提供ホームページに同学会の声明を掲載する等の情報提供を行ったところである¹⁰⁾。

このような状況を踏まえて、今般、機構は、インスリングルルギンを含むインスリン製剤について悪性腫瘍のリスク増大に関する調査を行い、安全対策の要否について検討を行ったので、その内容等について紹介する。

2. 悪性腫瘍のリスク増大に関する文献等の状況について

インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大に関する調査事項は、1) 疫学研究、2) 非臨床試験、3) 外国措置状況であり、それぞれの状況は以下のとおりであった。

1) 疫学研究

インスリン製剤による悪性腫瘍に関する疫学研究の公表文献を調査したところ、インスリン製剤につ

いては、インスリン製剤非使用と比較して悪性腫瘍のリスク増大を示す報告^{2, 6, 11-20}がある一方、増大を示さない報告^{5, 21-23}もあった。また、多くの疫学研究において、家族歴等の交絡因子の調整が不十分である等の限界が述べられていた。

インスリングラルギンについては、他のインスリンと比較して悪性腫瘍のリスク増大を示す報告²⁻³と増大を示さない報告⁴ 両方が報告されている。

2) 非臨床試験

インスリンアナログ製剤の承認申請時に提出された非臨床試験において、細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であったこと等を踏まえて、承認審査時、添付文書で特段の注意喚起は必要ないと判断された。

また、承認後に、がん細胞の増殖に及ぼす影響について検討された文献^{26, 27} が公表されているが、インスリンアナログ製剤とヒトインスリン製剤で、細胞増殖活性が同程度であったことが報告されている。

3) 外国措置状況

外国添付文書において、悪性腫瘍のリスク増大に関する注意喚起はなされていなかった。

なお、インスリングラルギンによる悪性腫瘍のリスク増大について、米国食品医薬品局（FDA）は、平成21年7月1日に、評価を開始したと公表している²⁸。また、欧州医薬品庁（EMA）は、平成21年7月23日に、現時点で利用できるデータからはインスリングラルギンと悪性腫瘍の因果関係を示唆するものではなく、治療変更の必要はないと結論づけたが、データが限られているため、インスリングラルギンの製造販売業者に対して詳細調査を依頼した旨がプレスリリースされている²⁹。

3. 安全対策の要否に関する検討結果について

機構は、調査にて得られた情報に基づき、インスリン製剤が悪性腫瘍のリスクを増大させる可能性について、専門家による検討を踏まえて評価を行った結果、以下（1）、（2）に示した理由から、現時点において、インスリングラルギンを含むいずれのインスリン製剤においても新たな安全対策の必要はないと判断した。

（1）インスリン製剤全般と悪性腫瘍のリスクとの関連について

- 1) 疫学研究において、インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大を示す報告はあるが、増大させないとする報告もあるとともに、多くの疫学研究において、家族歴等の交絡因子の調整が不十分である等の限界があり、インスリン製剤と悪性腫瘍のリスク増大との因果関係を示す十分なエビデンスが得られた状況とは考えられないこと
- 2) インスリンアナログ承認申請時の非臨床試験で認められた細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であったこと等を踏まえて、承認審査時、添付文書で特段の注意喚起は必要ないと判断された。また、承認後に公表された数報の文献等を踏まえて評価を行っても、当該結論を変更する必要はないと考えられること
- 3) インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大について、現時点において外国添付文書で注意喚起はなされていないこと

(2) インスリンララルギンと悪性腫瘍のリスクとの関連について

- 1) 疫学研究において、他のインスリンと比較したインスリンララルギンによる悪性腫瘍のリスクについては、増大を示す報告と増大を示さない報告の双方が報告される等、一定の見解が得られた状況とは考えられないこと
- 2) 非臨床試験において、インスリンララルギンの細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であり、他のインスリンアナログの細胞増殖活性と比較してもインスリンララルギンで特に悪性腫瘍が増加するとは考えられないこと
- 3) インスリンララルギンによる悪性腫瘍のリスク増大について、EMEAでは現時点では対応が不要とされており、外国添付文書で注意喚起はなされていないこと

4. 今後の安全対策について

機構は、インスリン製剤と悪性腫瘍のリスク増大との関連性は明らかではないことから、現時点での注意喚起は不要と考えるが、今後も新たな報告を注視し、必要な対応を引き続き検討することとする。

〈参考文献〉

- 1) 肝臓. 2008 ; 49 (S2) : 472
- 2) Dis Colon Rectum. 2008 May ; 51 (5) : 593-7.
- 3) Diabetologia. 2009 Sep ; 52 (9) : 1755-65.
- 4) Diabetologia. 2009 Sep ; 52 (9) : 1745-54.
- 5) Diabetologia. 2009 Sep ; 52 (9) : 1732-44.
- 6) Diabetologia. 2009 Sep ; 52 (9) : 1766-77.
- 7) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409en.pdf>
- 8) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm>
- 9) http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/modules/news8/article.php?storyid=134#134
- 10) <http://www.info.pmda.go.jp/gakkaitou/file/insgra.pdf>
- 11) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 May ; 12 (5) : 412-8.
- 12) Pancreas. 2003 Aug ; 27 (2) : 143-9.
- 13) Gastroenterology. 2004 Oct ; 127 (4) : 1044-50.
- 14) Eur J Med Res. 2005 Aug 17 ; 10 (8) : 339-44.
- 15) JAMA. 2005 Dec 14 ; 294 (22) : 2872-8.
- 16) Diabetes Care. 2006 Feb ; 29 (2) : 254-8.
- 17) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Aug ; 15 (8) : 1458-63.
- 18) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Dec ; 15 (12) : 2342-7.
- 19) Am J Gastroenterol. 2007 Sep ; 102 (9) : 1939-46.
- 20) Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 Mar ; 116 (3) : 184-9.
- 21) J Cancer Res Clin Oncol. 2000 Jul ; 126 (7) : 412-7.
- 22) Br J Dermatol. 2005 Sep ; 153 (3) : 552-7.
- 23) Cancer Causes Control. 2005 Nov ; 16 (9) : 1055-8.
- 24) Am J Epidemiol. 2008 Feb 15 ; 167 (4) : 447-56.

- 25) Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2008 ; 2 : 47-57.
 26) Diabetes. 2000 Jun ; 49 (6) : 999-1005.
 27) Diabetes Metab Res Rev. 2009 Jan ; 25 (1) : 41-9.
 28) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/47063209en.pdf>

表

一般名	販売名	製造販売業者
ヒトインスリン	ノボリンR注100単位/mL 等 ヒューマリンR注100単位/mL 等	ノボ ノルディスクファーマ (株) 日本イーライリリー (株)
インスリンアスパルト	ノボラピッド注100単位/mL 等	ノボ ノルディスクファーマ (株)
インスリングルルギン	ランタス注100単位/mL 等	サノフィ・アベンティス (株)
インスリングルリジン	アピドラ注100単位/mL 等	サノフィ・アベンティス (株)
インスリンデテミル	レベミル注ペンフィル 等	ノボ ノルディスクファーマ (株)
インスリンリスプロ	ヒューマログ注100単位/mL 等	日本イーライリリー (株)

2

重要な副作用等に関する情報

平成21年9月28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 イベルメクチン

販売名（会社名）	ストロメクトール錠3mg（萬有製薬）
薬効分類等	駆虫剤
効能・効果	1. 腸管糞線虫症 2. 疥癬

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

【副作用（重大な副作用）】 肝機能障害、黄疸：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。

（参 考） 直近約3年間（平成18年4月1日～平成21年8月12日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・肝障害：4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：19万1393人（平成20年4月15日～平成21年4月14日）
販売開始：平成14年12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 70代	疥癬 （多剤耐性緑膿菌感染、腸 梗塞後遺症、	9mg 1回	肝機能障害 投与約4ヶ月前	患者は報告者施設に入院。 その後、略痰からの多剤耐性緑膿菌にて個室に入る。血尿、尿混濁も見られていた。

肺炎、尿路感染症)	投与27日前	補液の目的で、5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液を500mL/日で投与開始。
	投与6日前	合併症の肺炎のため、喀痰（吸引）。MRSA（1+）、緑膿菌（2+）を検出。
	投与日	疥癬に対し、本剤9mgを単回投与。夜、39.3℃の発熱。肝機能障害発現。発現時の患者状態は、脳梗塞重症、気管切開し、気管カニューレ使用、胃瘻造設術後、内服薬投与、高カロリー輸液、尿道カテーテル使用中であった。
	終了1日後	41.0℃の発熱、肝機能障害の急激悪化。CRP10.4mg/dL。動脈血：カンジダ（1+）、カテーテル尿：腸球菌（3+）を検出。アセトアミノフェン坐剤100mg、 <i>d</i> -クロロフェニラミンマレイン酸塩6mg/日、ロキソプロフェンナトリウム水和物180mg/日内服。グリチルリチン酸60mL/日を点滴。
	終了3日後	IVHカテーテル：MRSA（1+）、カンジダ（1+）、喀痰（吸引）；MRSA（1+）、緑膿菌（1+）を検出。体温36.8℃、発熱は軽快。
	終了4日後	CRP16.2mg/dL、体温39.5℃。発熱再発。白血球数3900/mm ³ 、顆粒球83.5%、リンパ球11.1%。
	終了7日後	レボフロキサシン水和物の投与により発熱軽快。
	終了13日後	CRP17.7mg/dL。5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液の投与中止。
	終了22日後	終了26日後までグリチルリチン酸40mL/日を点滴。
	終了24日後	疥癬除転。
終了38日後	肝機能障害軽快。	

臨床検査値

	投与3日前	投与日	終了2日後	終了6日後	終了10日後	終了23日後	終了38日後
AST(GOT) (IU/L)	96	848	435	200	44	23	24
ALT(GPT) (IU/L)	81	475	374	207	86	24	18
γ -GTP (IU/L)	254	372	304	571	514	221	127
LDH (IU/L)	—	—	220	198	211	196	196
ALP (IU/L)	565	853	833	2279	1939	893	—

併用薬：5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液、フェニトイン、ファモチジン、タムスロシン塩酸塩、アンブロキシロール塩酸塩、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン、酪酸菌製剤、高カロリー輸液用 総合ビタミン・糖・アミノ酸・電解質液、高カロリー輸液用 微量元素製剤

② エベロリムス，グスペリムス塩酸塩，シクロスポリン（経口剤，注射剤），タクロリムス水和物（経口剤，注射剤），パシリキシマブ（遺伝子組換え），ミコフェノール酸モフェチル，ムロモナブ-CD3

① エベロリムス，グスペリムス塩酸塩，シクロスポリン（経口剤，注射剤），タクロリムス水和物（経口剤，注射剤），ミコフェノール酸モフェチル，ムロモナブ-CD3

販売名（会社名）	<p>エベロリムス サーティカン錠0.25mg，同錠0.5mg，同錠0.75mg（ノバルティスファーマ）</p> <p>グスペリムス塩酸塩 スパニジン点滴静注用100mg（日本化薬）</p> <p>シクロスポリン（経口剤，注射剤） サンディミュンカプセル25mg，同カプセル50mg，同内用液，同注射液，ネオオーラル10mgカプセル，同25mgカプセル，同50mgカプセル，同内用液10%（ノバルティスファーマ） アマドラカプセル10mg，同カプセル25mg，同カプセル50mg（東洋カプセル） シクポールカプセル10，同カプセル25，同カプセル50（H医工） シクロスポリンカプセル25mg「FC」，同カプセル50mg「FC」（富士カプセル） シクロスポリン細粒17%「マイラン」，同カプセル10mg「マイラン」，同カプセル25mg「マイラン」，同カプセル50mg「マイラン」（マイラン製薬）</p> <p>タクロリムス水和物（経口剤，注射剤） グラセプターカプセル0.5mg，同カプセル1mg，同カプセル5mg，プログラフ顆粒0.2mg，同顆粒1mg，同カプセル0.5mg，同カプセル1mg，同カプセル5mg，同注射液5mg（アステラス製薬）</p> <p>ミコフェノール酸モフェチル セルセプトカプセル250（中外製薬）</p> <p>ムロモナブ-CD3 オルソクロンOKT3注（ヤンセンファーマ）</p>
薬効分類等	<p>他に分類されない代謝性医薬品 その他の生物学的製剤</p>
	<p>エベロリムス 心移植における拒絶反応の抑制</p> <p>グスペリムス塩酸塩 腎移植後の拒絶反応（促進型及び急性）の治療</p> <p>シクロスポリン（経口剤，注射剤） （経口剤：サンディミュン，ネオオーラル）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. ベーチェット病（眼症状のある場合） 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合），膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，関節症性乾癬 5. 再生不良性貧血（重症），赤芽球癆 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合）（ネオオーラルのみ）

効能・効果	<p>8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）（ネオオラルのみ） （経口剤：アマドラ、シクボラル、シクロスボリン「FC」、シクロスボリン「マイラン」）</p> <p>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植</p> <p>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>3. ペーチェット病（眼症状のある場合）</p> <p>4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬</p> <p>5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆</p> <p>6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）</p> <p>7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）</p> <p>（注射剤）</p> <p>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植</p> <p>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>タクロリムス水和物（経口剤、注射剤）</p> <p>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植</p> <p>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>3. 重症筋無力症（プログラフ顆粒0.2mg、同顆粒1mg、同カプセル0.5mg、同カプセル1mgのみ）</p> <p>4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）（プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mgのみ）</p> <p>5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）（プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mgのみ）</p> <p>6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限り）（プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mg、同カプセル5mgのみ）</p> <p>ミコフェノール酸モフェチル</p> <p>○腎移植後の難治性拒絶反応の治療 （既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）</p> <p>○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植</p> <p>△口モノブ-CD3 腎移植後の急性拒絶反応の治療</p>
-------	--

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 （重大な副作用）]	<p><u>進行性多巣性白質脳症（PML）</u>：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。</p> <p><u>BKウイルス腎症</u>：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。</p>
-------------------	--

②バシリキシマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	シムレクト静注用20mg、同小児用静注用10mg（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	その他の生物学的製剤
効能・効果	腎移植後の急性拒絶反応の抑制

（使用上の注意（下線部追加改訂部分））

〔副作用（重大な副作用）〕 進行性多巣性白質脳症（PML）：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。

BKウイルス腎症：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。

（参 考） 直近約3年間（平成18年4月1日～平成21年8月24日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・進行性多巣性白質脳症（PML）：6例（うち死亡3例）
- ・BKウイルス腎症：57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8万1000人（平成20年度）

販売開始：昭和61年2月（シクロスポリン（経口剤、注射剤））

平成3年6月（ムロモナブ-CD3）

平成5年6月（タクロリムス水和物（経口剤、注射剤））

平成6年4月（グスペリムス塩酸塩）

平成11年11月（ミコフェノール酸モフェチル）

平成14年4月（バシリキシマブ（遺伝子組換え））

平成19年3月（エベロリムス）

症例の概要

＜タクロリムス水和物＞

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	
1	男 30代	腎移植 (慢性C型肝炎、高血圧症、高コレステロール血症、気管支喘息、気管支拡張症、慢性胃炎、慢性下痢)	0.3mg～ 2894日間 ↓ (4日間投与なし) ↓ 投与量不明 7日間	進行性多巣性白質脳症（PML）〔JCウイルスによる〕 投与前20年前 慢性腎不全（急速進行性糸球体腎炎）を発症。 投与開始日 独院にて生体腎移植施行。本剤、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルの投与を開始。 投与78日目 本剤1.5mg投与。 投与633日目 本剤0.6mg投与。本剤トラフ濃度は1～3ng/mL。 投与2195日目 本剤0.5mgに変更。本剤トラフ濃度は測定限界以下（＜1.5ng/mL）。 投与2773日目 移植腎生検施行。ステロイドパルスの開始（メチルプレドニゾロン250mgを1日間、125mgを2日間投与）。 投与2878日目 呼吸苦あり。食思不振。 投与2887日目 ミコフェノール酸モフェチルからミゾリピンに変更。 投与2888日目 呼吸困難、食思不振のため、入院。 投与2893日目 日中の記憶がない。頭痛、両肩の痛みあり。 投与2894日目 頭痛で泣き出す。パニック症状。本剤の投与中止。 (投与中止日) 中止1日後 脳MRIにて左前頭葉に脱髄病変を認めた。頭痛に加え、全身痛あり。 中止2日後 シクロスポリン50mgの投与を開始。	

			中止3日後 ステロイドパルスの開始（メチルプレドニゾン250mg）。 中止4日後 髄液検査。PCR法にてJCウイルスを検出。 中止5日後 シクロスポリンから本剤に変更。 (再投与開始日) 再投与7日目 本剤の投与中止。 (再投与中止日) 再投与中止6日後 MRIで悪化像。HIV陰性確認。 再投与中止15日後 EEGで前頭葉機能の低下あり。徐波（Slow $\alpha \sim \theta$ 波）、スパイクなし。 再投与中止22日後 失見当識著明になる。 再投与中止25日後 O ₂ の投与開始。 再投与中止36日後 上肢の痙攣悪化。 再投与中止66日後 死亡（死因：中枢性呼吸不全）。剖検なし。
併用薬：カルベジロール、アムロジピンベシル酸塩、テルミサルタン、アズレンスルホン酸ナトリウム・レタムタミン、ピフィズス菌製剤、フルバスタチンナトリウム、半夏湯心湯、モンテルカストナトリウム、アンブロキシオール塩酸塩、カルボシステイン、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、メチルプレドニゾン、ミコフェノール酸モフェテル、ミゾリビン			

（シクロスポリン）

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	女 20代	全身性エリテマトーデス (不明)	150mg 14ヶ月間	進行性多巣性白質脳症 (PML) 投与前11ヶ月 全身性エリテマトーデスを発症し、プレドニゾンによる治療を開始。 投与前17ヶ月 シクロホスファミドパルス療法を導入。 投与開始日 本剤150mgの内服を開始し、病状は落ち着いていた。 投与13ヶ月 歩行時のふらつきを認め、徐々に左半身の感覚障害及び脱力も発現。 投与14ヶ月 本剤の投与を中止。 (投与中止日) 中止3ヶ月後 入院。頭部MRIで上小脳脚を中心に小脳・橋に病変を認め、髄液中にJCウイルスを検出しPMLと診断。対応療法（詳細不明）を実施。 中止6ヶ月後 病変は橋全体と小脳の広範囲に拡大。 中止7ヶ月後 死亡。
併用薬：プレドニゾン、シクロホスファミド				

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 50代	腎移植 (糖尿病、腎不全)	投与量不明 171日間	BKウイルス腎症 既往歴：ミトコンドリア脳筋症とそれに伴う慢性腎不全。術前検査にて糖尿病を指摘。 投与前11ヶ月前 慢性糸球体腎炎による腎不全にて血液透析導入。 投与1日前 ミコフェノール酸モフェテル投与開始。 投与開始日 本剤投与開始。 投与2日目 メチルプレドニゾン投与開始。 投与3日目 妻をドナーとしたABO不一致生体腎移植施行。バシリキシマブ（遺伝子組換え）投与。 投与7日目 バシリキシマブ（遺伝子組換え）投与。

			<p>投与51日目 血清クレアチニン1.1mg/dLで退院。</p> <p>投与73日目 血清クレアチニン2.4mg/dLと上昇を認め、急性拒絶反応の診断にてステロイドパルス療法を施行し、1.1mg/dLまで改善。</p> <p>投与141日目 血清クレアチニン1.9mg/dLまで上昇し、尿細胞診にてdecoy cellを認め、PCR法にて尿中、血中にBKウイルスが検出されたため、BKウイルス腎症と診断。本剤、ミコフェノール酸モフェチルを減量し、人免疫グロブリンを投与。</p> <p>一時、血清クレアチニン3.2mg/dLまで上昇したが、2.0mg/dLまで改善し、decoy cellも消失。</p> <p>投与171日目 (投与中止日) 血清クレアチニン2.4mg/dLと上昇し、再度decoy cellを認め、ミコフェノール酸モフェチルをミソリピンへ変更。decoy cellは消失したが、腎機能増悪し尿蛋白(3+)となったため、拒絶反応と判断し、グスベリムス塩酸塩を投与。本剤をタクロリムス水和物に変更。</p> <p>不明 血清クレアチニン1.9mg/dLまで改善。</p>
併用薬：バシリキシマブ（遺伝子組換え）、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロン			

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
4	男 30代	腎移植 (慢性腎疾患)	不明	<p>BKウイルス腎症</p> <p>投与約17年前 Henoch-Schonlein紫斑病からの末期腎疾患（ESRD）で、血液透析導入。</p> <p>投与開始日 本剤、ミコフェノール酸モフェチルの内服開始。</p> <p>投与5日目 ABO適合、HLA6/6ミスマッチの母親から生体腎移植を施行。バシリキシマブ（遺伝子組換え）を投与。メチルプレドニゾロン内服開始。</p> <p>投与9日目 バシリキシマブ（遺伝子組換え）を投与。</p> <p>投与24日目 退院。</p> <p>投与31日目 尿沈渣でDecoy cellsが疑われ、尿細胞診でDecoy cellsを確認。移植腎機能増悪はなかったが、軽度の白血球尿と蛋白尿を認め、PCR法でのBKウイルスDNAは血中、尿中ともに陽性であったため、BKウイルス腎症の可能性を考慮し、本剤を減量。ミコフェノール酸モフェチルを中止。</p> <p>投与45日目 移植腎生検施行。1本の検体のみの採取で、ウイルス感染細胞を認めずSV40染色も陰性であった。その後明らかな腎機能増悪は認めず、白血球尿と蛋白尿の改善を認めた。</p>
併用薬：バシリキシマブ（遺伝子組換え）、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロン				

3 シプロフロキサシン，塩酸シプロフロキサシン

販売名（会社名）	<p>シプロフロキサシン シプロキサシ注200mg，シプロキサシ注300mg（バイエル薬品） シプロフロキサシン点滴静注液200mg「DK」，同点滴静注液300mg「DK」（大興製薬） シプロフロキサシン点滴静注液200mg「NP」，同点滴静注液300mg「NP」，同DU点滴静注液300mg/250mL「NP」（ニプロファーマ） シプロフロキサシン点滴静注液200mg「ケミファ」，同点滴静注液300mg「ケミファ」（シオノケミカル） シプロフロキサシン点滴静注液200mg「サワイ」，同点滴静注液300mg「サワイ」，同DU点滴静注液300mg/250mL「サワイ」（沢井製薬） シプロフロキサシン点滴静注液200mg「タイヨー」，同点滴静注液300mg「タイヨー」（大洋薬品工業） シプロフロキサシン点滴静注液200mg「日医工」，同点滴静注液300mg「日医工」，同DU点滴静注液300mg/250mL「日医工」（日医工） シプロフロキサシン点滴静注200mg/100mL「明治」，同点滴静注300mg/150mL「明治」，同DU点滴静注300mg/250mL「明治」（明治製薬）</p> <p>塩酸シプロフロキサシン シプロキサシ錠100mg，同錠200mg（バイエル薬品） ジスプロチン錠100mg，同錠200mg（大洋薬品工業） シバスタン錠200mg（鶴原製薬） シブキサノン錠200（東和薬品） シフロキノ錠100，同錠200（日医工） シフロサシ錠200，シプロフロキサシン錠200mg「タナベ」（長生堂製薬） プリモール錠100mg，同錠200mg（辰巳化学） フロキシール錠200（沢井製薬） ペイトン錠200（ジェイドルフ製薬） ベンジング錠200mg（陽進堂）</p>
薬効分類等	合成抗菌剤
効能・効果	<p>シプロフロキサシン （適応菌種） 本剤に感性的のブドウ球菌属，腸球菌属，炭疽菌，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，緑膿菌，レジオネラ属 （適応症） 敗血症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肺炎，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，炭疽</p> <p>塩酸シプロフロキサシン （適応菌種） シプロフロキサシンに感性的のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属，淋菌，炭疽菌，大腸菌，赤痢菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロピアンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，レジオネラ属，ペプトストレプトコッカス属 （適応症） 表在性皮膚感染症，深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，乳腺炎，肛門周囲膿瘍，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），精巣上体炎（副睾丸炎），尿道炎，胆嚢炎，胆管炎，感染性肺炎，バルトリン腺炎，子宮内感染，子宮付属器炎，涙嚢炎，麦粒腫，輪蓋炎，中耳炎，副鼻腔炎，炭疽</p>

（使用上の注意（下線部追加改訂部分））

【副作用（重大な副作用）】 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸：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。

- (参 考) 直近約3年間(平成18年4月1日～平成21年7月13日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数
- ・劇症肝炎:1例(死亡)
- 関係企業が推計したおおよその年間使用者数:約59万8000人(平成20年9月～平成21年8月)
- 販売開始:平成12年11月(シプロフロキサシン)
昭和63年7月(塩酸シプロフロキサシン)

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	女 10代	発熱、倦怠感 (なし)	600mg 9日間	劇症肝炎 投与6日前 発熱、倦怠感にて近医受診し、メフェナム酸、トラネキサム酸、レバミピド、ベクメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、クラリスロマイシンを投与。 投与開始日 発熱のため再度受診し、本剤及びスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム点滴を投与。 投与9日目(投与中止日) 本剤の投与中止。 中止2日後 血液検査で肝機能障害を指摘された。 中止6日後 大学病院を紹介受診し、薬剤性肝障害疑いでウルソデオキシコール酸を投与。 中止16日後 倦怠感増強。 中止22日後 肝機能検査値の増悪を認め、緊急入院。 中止26日後 ステロイドパルス療法を開始。 中止27日後 脳症Ⅱ度が出現したため、劇症肝炎重急性型と診断され、血漿交換、血液透析療法、濾過式血液透析療法を開始。 中止29日後 生体肝移植を検討するため、転院。脳症Ⅱ度、眼球に黄染あり、羽ばたき振戦なし。肝炎ウイルスマーカー陰性、腹部CTで肝容積1082mL、腹水少量。頭部CTで異常なし。鎮静下に血漿交換、持続的血液濾過透析(CHDF)を連日施行し、ラクツロース、カナマイシン一硫酸塩を経管投与。 中止30日後 SpO ₂ 低下のため人工呼吸管理に移行。 中止31日後 肝機能改善なく、腹部CTで肝容積は縮小傾向。頭部CTは明らかな浮腫を認めた。 中止32日後 脳症改善を認めず、プロトロンビン時間50%未満のため、生体肝移植術を施行。術後、肝機能は改善傾向となったが、意識状態は改善せず、頭部CTで脳浮腫の所見を認めた。グリセロール、D-マンニトールを投与開始し、CHDFを施行。その後、脳浮腫は増悪。 中止53日後 脳浮腫のため死亡。 DLST(検査日不明):本剤、メフェナム酸(陽性)	

臨床検査値

	投与6日前	投与2日目	中止2日後	中止8日後	中止22日後	中止27日後	中止30日後
AST(GOT) (IU/L)	28	66	286	78	3018	564	116
ALT(GPT) (IU/L)	24	31	327	141	2838	1043	140
ALP (IU/L)	242	218	—	2032	1474	937	301
γ -GTP (IU/L)	39	35	502	456	308	95	22
LDH (IU/L)	265	573	983	459	1161	426	241
総ビリルビン (mg/dL)	0.3	—	—	0.7	9.2	16.4	11.2
直接ビリルビン (mg/dL)	—	—	—	0.3	6.2	10.7	6.3
プロトロンビン時間 (%)	—	—	—	—	56	14	32
アルブミン (g/dL)	—	—	—	3.4	—	2.6	3.2
アンモニア (μ mol/L)	—	—	—	—	—	211	286

併用薬：メフェナム酸、トラネキサム酸、レバミピド、ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、クラリスロマイシン、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム

4 スニチニプリング酸塩

販売名（会社名）	スーテントカプセル125mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〈使用上の注意（下線部追加改訂部分）〉

【副作用
（重大な副作用）】 播種性血管内凝固症候群（DIC）：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。

（参 考） 直近約1年間（平成20年6月～平成21年8月19日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・播種性血管内凝固症候群（DIC）：6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1570人（平成20年9月1日～平成21年8月31日）
販売開始：平成20年6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	胃腸間質性腫瘍 (肝転移, 腹膜転移, 食道転移, 腎転移, 腎機能障害)	50mg 6日間	播種性血管内凝固 投与5年前 消化管間質性腫瘍と診断される。 [前治療] 手術歴: 胃切除, 肝・食道空腸吻合部切除, 左腎切除。 薬物投与歴: イマチニブメシル酸塩 (最終用量: 300mg)。 PS: 0 投与1日前 投与開始日 イマチニブ抵抗性の消化管間質性腫瘍に対して, 本剤50mgの投与を開始した。 投与7日目 (投与中止日) DIC症候群に伴う血小板減少症, 肺出血が発現したため, 入院となり, 本剤の投与を中止し, ガベキサートメシル酸塩2000mgの投与を開始した。人赤血球濃厚液10単位, 人血小板濃厚液20単位を輸血した。 中止2日後 少量の咯血が持続的にあり, 人赤血球濃厚液8単位を輸血した。 中止4日後 突然ベッドより起き上がり, 倒れた。呼吸停止しており, 挿管人工呼吸管理となった。発熱 (38℃台), 血圧70-80mmHgと低値になったため, ドパミン塩酸塩を投与した。以降, 38℃台の発熱を認めた。 中止6日後 喀痰培養により, MRSAが検出された (MRSA肺炎)。 中止10日後 MRSA肺炎に対して, アルベカシン硫酸塩200mg/日の投与を開始した。 中止20日後 呼吸状態は安定し, 人工呼吸器より離脱した。PS: 4 中止21日後 DIC症候群に伴う血小板減少症は回復し, 肺出血, MRSA肺炎は軽快した。	

臨床検査値

	投与 5日前	投与 5日目	投与7日目 (投与中止日) 入院時	投与7日目 (投与中止日) 輸血後	中止 1日後	中止 2日後	中止 4日後	中止 6日後	中止 7日後	中止 12日後	中止 21日後
体温 (℃)	—	—	—	—	—	—	38℃台	—	—	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	9.6	9.7	6.9	6.3	8.9	5.3	8.5	10.9	10.2	10.5	11.0
白血球数 (/mm ³)	3400	4700	5500	3700	3800	4000	3800	5300	2300	8800	8500
好中球 (分画率) (%)	50	59	—	—	79	84	90	79	75	90	91
血小板数 (×10 ⁹ /mm ³)	20	10.9	2.3	0.5	3.2	5.6	5.1	8.2	9.5	8.5	38.2
プロトロンビン時間 (%)	100	91	46	48	55	65	66	74	68	61	66
INR	1.00	1.06	1.77	1.71	1.52	1.34	1.33	1.23	1.30	1.43	1.35
APTT (sec)	29.8	34.7	35.4	43.0	45.9	39.7	36.4	36.1	42.7	66.8	40.4
トロンボテスト (%)	100<	100<	—	100<	100<	100<	100<	100<	85	78	60
アンチトロンビンII (%)	—	—	—	61	—	—	80	70	81	74	79
ヘパプラスチンテスト (%)	155	130	—	61	70	60	82	68	72	77	58
FDP (μg/mL)	14.2	214.2	—	388.7	505.9	377.0	414.4	197.8	22.9	24.1	18.4
フィブリノゲン (mg/dL)	297	195	56	78	84	103	135	283	450	504	401
Dダイマー (μg/mL)	8.1	129.1	—	299.0	506.7	297.5	355.1	170.8	19.4	19.2	12.7
PIC (μg/mL) *	—	—	—	—	—	—	—	—	1.2	1.7	—
TAT (ng/mL) *	—	—	—	—	—	—	—	—	75.7	16.0	—
AST (GOT) (IU/L)	33	37	38	30	30	24	27	32	49	37	23
ALT (GPT) (IU/L)	2	11	6	7	7	7	9	11	25	13	18
総ビリルビン (mg/dL)	0.6	0.7	3.6	3.0	3.3	1.5	1.9	1.7	1.9	3.7	2.6
BUN (mg/dL)	17.8	14.3	21.4	18.6	20.1	15.9	14.1	16.6	25.4	25.2	15.1
クレアチニン (mg/dL)	1.24	1.02	1.13	1.03	1.02	0.87	0.96	1.01	1.03	0.83	0.91
CRP (mg/dL)	0.3>	0.4	1.8	1.7	2.2	1.5	2.1	8.6	17.3	13.9	7.4

*PIC: α₂プラスミンインヒビター プラスミン複合体, TAT: トロンビン アンチトロンビンII複合体

併用薬：フロセミド、プロチゾラム、大建中湯、クロチアゼパム、エチゾラム、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	女 60代	腎細胞癌第4期 (肺転移、骨転移)	50mg 17日間	<p>播種性血管内凝固</p> <p>投与1ヶ月前 腎細胞癌と診断された。 [前治療歴] 手術歴：左腎全摘出。 薬物投与歴：なし。</p> <p>投与2日前 PS：0 投与開始日 腎細胞癌（第4期）に対して、本剤50mgの投与を開始した。</p> <p>投与14日目 鼻出血が発現した。 投与17日目 血小板減少が発現した。 (投与中止日) 食欲不振、全身倦怠感が増悪し、経口摂取不能となり、骨転移による疼痛もコントロール不良のため入院した。ヘモグロビン減少、白血球減少、口腔内出血、悪心を認めたため、本剤の投与を中止した。血小板数は$1.2 \times 10^9/\text{mm}^3$まで減少し、人血小板濃厚液10単位、人赤血球濃厚液2単位を施行した。</p> <p>中止3日後 血小板は輸血中も$0.8 \times 10^9/\text{mm}^3$まで低下した。白血球数は$3200/\text{mm}^3$、ヘモグロビンは$7.2\text{g/dL}$と全体的に骨髓抑制を呈した。 全身状態が悪化し、DICへと進行した。DICで多臓器不全を併発し、血圧も$80-90\text{mmHg}$台に下がり、循環不全も呈した。そのため、新鮮凍結人血漿2単位、F_{II}バミン塩酸塩、ガベキサートメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、セフォゾラン塩酸塩（感染予防）などを用いた。</p> <p>中止4日後 白血球減少は回復した。 中止12日後 血小板減少、DICは回復した。 中止14日後 鼻出血、口腔内出血は回復した。 中止18日後 PS：4</p>

臨床検査値

	投与3日前	投与14日目	投与17日目 (投与中止日)	中止3日後	中止4日後	中止5日後	中止10日後	中止19日後
体温 (℃)	—	—	—	36.8	—	—	37.8	—
ヘモグロビン (g/dL)	9.2	12.1	—	7.2	—	—	7.6	8.1
白血球数 (/mm ³)	10310	8560	—	3200	—	—	4270	6130
好中球 (%)	77.4	93.2	—	77.2	—	—	75.7	65.3
血小板数 ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	44.5	7.1	1.2	0.8	—	—	5.3	38.3
プロトロンビン時間 (%)	99	—	—	—	—	—	132	—
INR	1.04	—	—	—	0.98	0.96	0.88	—
APTT (sec)	32.4	—	—	—	—	—	36.3	—
アンチトロンビンⅢ (%)	—	—	—	69	—	—	99	—
FDP ($\mu\text{g/mL}$)	—	—	—	15.0	40.8	66.4	20.4	—
フィブリノゲン (mg/dL)	—	—	—	168	161	170	262	—
Dダイマー ($\mu\text{g/mL}$)	—	—	—	8.50	—	—	—	—
AST(GOT) (IU/L)	16	33	—	79	—	—	41	28
ALT(GPT) (IU/L)	19	25	—	43	—	—	42	39
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	0.7	—	2.7	—	—	0.9	0.7
BUN (mg/dL)	18	13	—	44	—	—	39	34

クレアチニン (mg/dL)	1.00	1.35	—	3.68	—	—	1.24	1.01
CRP (mg/dL)	4.025	6.317	—	21.211	—	—	1.812	1.303

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、尿素、酸化マグネシウム、大建中湯、ゾレドロン酸水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、プロクロルペラジンマレイン酸塩、プロチゾラム、フロセミド

5 ソラフェニブトシル酸塩

販売名 (会社名)	ネクサパール錠200mg (バイエル薬品)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌

〔使用上の注意 (下線部追加改訂部分)〕

〔副作用 (重大な副作用)〕 腎不全：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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1年間 (平成20年4月～平成21年8月3日) の副作用報告 (因果関係が否定できないもの) の件数
 ・腎不全：5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3000人 (平成20年9月～平成21年8月)
 販売開始：平成20年4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 60代	腎細胞癌 (肺転移、リンパ節転移、 腎不全)	800mg 16日間	腎障害 投与開始日 本剤800mgの投与を開始。 投与14日目 皮疹が発現。 投与16日目 クレアチニンが7.5mg/dLに上昇。腎障害を認めた。本剤 (投与中止日) の投与を中止。 中止9日後 皮疹は軽快。 中止11日後 腎障害は軽快。					
臨床検査値									
			投与1日前	投与6日目	投与12日目	投与16日目 (投与中止日)	中止3日目	中止9日目	中止11日目
	クレアチニン (mg/dL)		1.7	1.7	1.7	7.5	5.8	2.3	1.7
	BUN (mg/dL)		25	25	24	59	58	30	21
	Na (mEq/L)		142	139	141	136	136	142	143
	K (mEq/L)		4.6	4.8	5.1	4.9	5.0	3.8	3.6
	Cl (mEq/L)		108	105	108	105	108	101	105
併用薬：なし									

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	腎細胞癌 (リンパ節転 移、高血圧)	800mg 35日間	腎機能障害 投与開始日 本剤800mgの投与を開始。 投与6日目 高血圧が発現。 投与9日目 高血圧に対して、カンデサルタンシレキセチル8mgの投 与を開始。 投与11日目 手足皮膚反応(グレード1)が発現。 投与12日目 手足皮膚反応に対して、ジフェンヒドラミン軟膏、モメ タゾンフランカルボン酸エステルクリーム ¹⁾ の塗布を開始。 投与15日目 手足皮膚反応に対して、エバスチンOD5mgの投与を開始。 投与28日目 手足皮膚反応は回復。高血圧は未回復。 投与33日目 嘔吐が発現。 投与35日目 腎機能障害が発現。緊急入院となる。本剤の投与を中止。 (投与中止日) 中止17日後 嘔吐は特に処置せず回復。腎機能障害は回復。						
臨床検査値										
			投与 開始日	投与 6日目	投与 12日目	投与 28日目	投与35日目 (投与中止日)	中止 2日目	中止 10日目	中止 153日目
	クレアチニン (mg/dL)		1.1	1.1	1.4	2.0	5.5	5.5	1.4	1.0
	BUN (mg/dL)		13.4	—	—	—	50.1	—	—	21.8
	Na (mEq/L)		137	—	—	—	129	—	—	135
	K (mEq/L)		4.8	—	—	—	6.5	—	—	5.0
	CRP (mg/dL)		8.1	—	9.1	4.2	—	—	—	—
併用薬：ジフェンヒドラミン、モメタゾンフランカルボン酸エステル、エバスチン、カンデサルタンシレ キセチル										

6 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

販売名(会社名)	ティーエスワン配合カプセルT20、同配合カプセルT25、同配合顆粒T20、同配合顆粒T25 (大鵬薬品工業)
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能・効果	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、肺癌、胆道癌

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 心不全：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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7月31日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数
・心不全：4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15万人(平成20年1月～12月)
販売開始：平成11年3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 70代	スキルス胃痛 (高血圧)	100mg 296日間 (3週投与 1週休業)	心不全 投与開始日 スキルス胃痛（胃全摘術後、腹膜播種）に対し本剤の投与を開始。 投与178日目 ふらつきを初めて訴える。立ちくらみ出現。血圧は96/56mmHgに低下。脈拍は56/min。 投与192日目 ふらつきあり。血圧は100/58mmHg、脈拍は62/minで整脈。ときどき下痢もあるとの事。 投与206日目 ふらつき、立ちくらみあり。血圧は126/60mmHgであったが、家庭での自己血圧測定では、いつも100mmHg以下であるとの事。 投与238日目 オルメサルタンメドキシミルの投与を中止したが、低血圧は持続。症状改善せず。 投与273日目 ニフェジピンも投与を中止したが、低血圧は持続。症状改善せず。 投与283日目 胸部XPで左肺にうっ血所見。左肺葉間胸水を認め、心胸郭比は51%、BNPは2901pg/mLと著明に上昇していたことから、心不全と診断。心電図は左房負荷所見、陰性T波（aVL）、軽度ST低下（I、V6で1mm）、QTc延長（QTc：>450msec）と軽度の虚血性所見。QRS軸正常、左室肥大の所見なし。脈拍は59/min。フロセミド20mg、スピロノラクトン25mgの投与を開始（27日間）。尿路感染症と左水腎症も併発していた。腹水も認めた。血圧は102/66mmHg。 投与286日目 アテノロールの投与を中止。降圧剤はすべて中止したが、心不全症状は改善せず、低血圧が続いた。 投与296日目（投与中止日） 本剤の投与を中止。その後徐々に立ちくらみ、ふらつきが消失するとともに血圧は上昇。 中止22日後 血圧は148/78mmHg。立ちくらみ、ふらつきなし。 中止84日後 血圧は162/76mmHg、BNPは250.6pg/mL。本剤を中止後、明らかに血圧上昇。心不全は軽快。					
臨床検査値									
				投与178日目	投与192日目	投与206日目	投与283日目	中止22日後	中止84日後
BNP (pg/mL)				—	—	—	2901	—	250.6
収縮期血圧 (mmHg)				96	100	126	102	148	162
拡張期血圧 (mmHg)				56	58	60	66	78	76
脈拍 (/min)				56	62	—	59	—	—
心胸郭比 (%)				—	—	—	51	—	—
併用薬：オルメサルタンメドキシミル、ニフェジピン、アテノロール									

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		
2	女 60代	大腸癌 (なし)	80mg 89日間 (休業期間 を含む)	心不全 投与開始日 大腸癌（肺・肝転移、直腸高位前方切除術後）に対し本剤の投与を開始。 投与90日目 (投与中止日) 呼吸困難を認め、救急搬送となる。胸部X線、CTにて肺うっ血を認め、心不全の診断で入院。疾患進行のため本剤の投与を中止。入院後、酸素吸入、フロセミド20mgの投与を開始（中止3日後まで）。 中止11日後 心不全は軽快傾向であるが、入院治療の継続が必要な状態であった。 中止14日後 特に著変なく軽快傾向であり、その後退院となる。		
臨床検査値						
			投与開始日	中止1日後	中止2日後	中止4日後
白血球数 (/mm ³)			9900	10600	11300	10300
好中球 (%)			76.1	82	71.2	76.8
ヘモグロビン (g/dL)			11.3	11.8	11.2	11.9
血小板数 ($\times 10^3$ /mm ³)			33.1	33.5	30.3	24.4
総ビリルビン (mg/dL)			1	0.9	0.9	1.3
AST(GOT) (IU/L)			42	82	75	110
ALT(GPT) (IU/L)			20	29	27	30
LDH (IU/L)			1124	991	904	1408
BUN (mg/dL)			10.2	11	14.7	14.7
血中クレアチニン (mg/dL)			0.45	0.4	0.47	0.36
併用薬：なし						

7 ベバシズマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	アバスタチン点滴静注用100mg/4mL、同点滴静注用400mg/16mL（中外製薬）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

〈使用上の注意（下線部追加改訂部分）〉

〔副作用〕 間質性肺炎：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。

〔参 考〕 本剤は、フッ化ピリミジン系の抗悪性腫瘍剤とオキサリプラチン等（FOLFOX療法等）との併用に限り使用される。

FOLFOX療法においても、間質性肺炎が報告されており、その発現頻度は0.2%（オキサリプラチンの使用成績調査等）である。

本剤をFOLFOX療法等に併用した場合には、間質性肺炎の発現頻度は0.12%（販売開始以降38

例／推定使用患者31,377人)であった。そのうち、本剤との因果関係が否定できないものは、21例(うち死亡例0例)であった。

販売開始：平成19年6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 70代	転移性結腸癌 (C型肝炎)	5mg/kg 1日間	間質性肺炎 投与前11ヶ月前 結腸癌初発。 投与288日前 胸部CT所見：両側肺気腫、両側網状影（両側陈旧性炎症所見）あり。 投与268日前 S状結腸切除術を施行。 投与221日前 肝部分切除術を施行。 投与204日前 胸部X線所見：右下肺網状影あり。 投与200日前 転移性結腸癌（肝）に対する治療としてmFOLFOX6投与を開始。 投 与 日 mFOLFOX6、本剤5mg/kgの併用投与を開始。この回をもってmFOLFOX6、本剤5mg/kgの投与を中止。 [本剤投与前の身体所見] ・症状：なし。 中止10日後 息切れが出現し、発熱が加わる。間質性肺炎発現。 中止20日後 外来を受診し、間質性肺炎と診断される。 [間質性肺炎発現時の身体所見及び胸部X線/胸部CT所見] ・症状：乾性咳、発熱、倦怠感、呼吸困難、易疲労感。 ・胸部X線所見：左下肺網状影。 ・胸部CT所見：左下肺に新たな網状影。 中止21日後 入院し、セフェピム塩酸塩水和物4g（中止26日後まで）、プレドニゾン50mgの経口投与を開始。 中止23日後 症状軽快。 中止26日後 軽快退院。 中止32日後 胸部CT所見：左網状影減少。 中止36日後 胸部X線所見：左網状影減少。 中止49日後 間質性肺炎は一旦軽快しプレドニゾンを減量するが、再燃し感染併発。他院へ転院しステロイドパルス療法を施行後軽快。 中止56日後 薬剤リンパ球刺激試験（DLST）はオキサリプラチン、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウムもチェックしたが、本剤のみ陽性（SI値208%）であった。 中止80日後 当院へ転院。 中止82日後 胸部X線所見：網状影不変。 胸部CT所見：網状影不変。 中止113日後 間質性肺炎後遺症あり（在宅酸素療法が必要）。本剤の再投与なし。				
臨床検査値								
			投与日	中止20日後	中止26日後	中止32日後	中止81日後	中止109日後
白血球数 (/mm ³)			3800	7100	15200	15000	8600	13400
LDH (IU/L)			—	—	—	—	296	325
CRP (mg/dL)			0.3	5.1	0.3	0.1	0.6	0.1

KL-6 (U/mL)	—	721	—	—	534	544
SP-D (ng/mL)	—	473	—	—	205	288
SP-A (ng/mL)	—	116	—	—	—	—

併用薬：オキサリプラチン、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム

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 70代	転移性結腸癌 (糖尿病、高 血圧)	10mg/kg 2週おきに 13クール	間質性肺炎 投与前48日前 投与101日前 投与41日前 投与7日前 投与6日前 投与開始日 投与166日目 (投与中止日) 中止14日後 中止16日後 中止17日後 中止18日後 中止20日後 中止26日後 中止31日後 中止37日後	結腸癌初発（ステージ4）。 左半結腸切除術を施行。 術後補助化学療法として、テガフル・ウラシル投与を 施行（投与28日前まで）。 胸部X線所見：異常なし。 胸部CT所見：肺転移なし、異常所見なし。 転移性結腸癌（肝）に対する治療として、mFOLFOX6、 本剤10mg/kgの投与を開始。 mFOLFOX6、本剤10mg/kgの投与を中止。 間質性肺炎発現。 胸部CT所見：右下肺にわずかにスリガラス状陰影。 倦怠感（グレード1）、食欲不振（グレード1）あり。呼 吸困難感はほとんどなし。 全身倦怠感の悪化、呼吸苦、発熱あり。外来を受診し、 胸部X線にて間質性肺炎疑われICU入院。点滴、抗生剤の 投与を開始。 症状：呼吸困難、喀痰、発熱、倦怠感。 聴診：ベルクロ・ラ音。 胸部X線所見：右全肺と左上肺野にスリガラス状陰影。 胸部CTにて間質性肺炎が疑われ、呼吸器科にコンサルト、 薬剤性間質性肺炎の診断。O ₂ 投与（リザーバマスク） 開始。 胸部CT所見：右全肺野と左上肺野のスリガラス状陰影。 喀痰検査：Staphylococcus aureus (non MRSA)、α- streptococcus検出（コンタミネーションの可能性あり、 口腔菌混入あり）。β-D-グルカン陰性。 プレドニゾロン40mgの投与を開始。 胸部X線上の著明な改善が認められないため、プレドニ ゾロン60mgに増量。マイコプラズマ陰性。 胸部X線上の改善傾向あり、プレドニゾロン50mgに減量。 プレドニゾロン40mgに減量。 間質性肺炎軽快。 胸部X線所見：左肺の異常影はほぼ消失。右肺は依然とし て全肺野スリガラス状影が残っているものの、改善傾向。

臨床検査値

	投与開始日	中止14日後	中止17日後	中止19日後	中止23日後	中止34日後
白血球数 (/mm ³)	4700	4700	3600	7100	10500	11300
LDH (IU/L)	658	421	404	428	604	370
CRP (mg/dL)	1.37	6.83	18.14	5.46	1.41	0.15
KL-6 (U/mL)	—	—	1310	—	—	—
SP-D (ng/mL)	—	—	698	—	—	—

併用薬：オキサリプラチン、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、グラニセトロン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム

8 ロスバスタチンカルシウム

販売名(会社名)	クレストール錠2.5mg, 同錠5mg (アストラゼネカ)
薬効分類等	高脂血症用剤
効能・効果	高コレステロール血症, 家族性高コレステロール血症

〈使用上の注意(下線部追加改訂部分)〉

[副作用(重大な副作用)] 血小板減少：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。

(参考) 直近約3年間(平成18年4月1日～平成21年8月6日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

・血小板減少：7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205万5000人(平成20年9月～平成21年8月)

販売開始：平成17年4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 60代	脂質異常症 (うっ血性心 不全)	2.5mg 7日間	血小板減少 投与30日前 投与12日前 投与11日前 投与開始日 投与4日目 投与7日目 (投与中止日) 中止6日後 中止62日後	うっ血性心不全で入院。ヘパリンナトリウム投与開始。 トラセミド投与開始。 イミダプリル塩酸塩投与開始。 入院後、症状の改善とともに脂質異常症も顕著となり、 本剤投与開始。 血小板減少発現。採血で血小板数は $9.0 \times 10^9/\text{mm}^3$ に減少。 更に血小板数は $6.0 \times 10^9/\text{mm}^3$ まで減少、本剤投与中止。 その後血小板数は $10 \times 10^9/\text{mm}^3$ 程度にまで改善し退院。 外来で再検、血小板数は $18.1 \times 10^9/\text{mm}^3$ まで改善。血小板 減少は回復。
併用薬：トラセミド、イミダプリル塩酸塩					

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	
2	男 70代	高コレステロ ール血症 (なし)	2.5mg 93日間	血小板減少 投与開始日 投与33日目 投与64日目 投与89日目頃 投与92日目 投与93日目 (投与中止日) 中止3日後 中止11日後 中止13日後	高コレステロール血症のため本剤投与開始。自覚症状なし。 血小板数は $20.1 \times 10^9/\text{mm}^3$ 。 自覚症状なし。 自覚症状なし。 口渇感あり。 口内に限局性粘膜下出血(血マメ様)を自覚し、また別の 場所にできるのを繰り返すようになった。 血小板数は $3.0 \times 10^9/\text{mm}^3$ 、尿蛋白(-)、尿潜血(2+) で血小板減少と診断。本剤投与中止して経過観察。 口内に限局性粘膜下出血が多発し、舌も痛い。四肢に出 血性発赤がみられるので他院に紹介し即日入院。 プレドニゾン1mg/kg投与して経過良好。 退院。プレドニゾンは継続中。 来院。出血性素因消失している。
併用薬：なし					

3

使用上の注意の改訂について (その210)

(1) 医薬品

平成21年9月28日及び10月19日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意(本号の「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。

1 (骨格筋弛緩剤) バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物

【販売名】	ミオブロック静注4mg(シエリング・プラウ) マスキュラックス静注用4mg、同静注用10mg(シエリング・プラウ)他 エスラックス静注25mg/2.5mL、同静注50mg/5.0mL(シエリング・プラウ)
【副作用 (重大な副作用)】	<u>気管支痙攣</u> ：気管支痙攣を起こすことがあるので、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 (不整脈用剤) アミオダロン塩酸塩(経口剤)

【販売名】	アンカロン錠100(サノフィ・アベンティス)他
【重要な基本的注意】	胸部レントゲン検査又は胸部CT検査
【副作用 (重大な副作用)】	間質性肺炎、肺線維症、肺炎：間質性肺炎、肺線維症及び肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もある。胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。 なお、筋力数値の15%以上の低下が認められた場合にも上記副作用の出現の可能性を有するため、各種検査を、より頻回に行うこと。

3 (不整脈用剤) アミオダロン塩酸塩(注射剤)

【販売名】	アンカロン注150(サノフィ・アベンティス)
【副作用 (重大な副作用)】	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。胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。

(利尿剤)
4 カンレノ酸カリウム

【販売名】 ソルダクトン静注用100mg, 同静注用200mg (ファイザー) 他

【禁忌】 アジソン病の患者

(血液凝固阻止剤)
5 レビパリンナトリウム

【販売名】 クリパリン透析用1000単位/mLバイアル5mL (アボットジャパン), ローモリン注 (バイエル薬品)

【禁忌】 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

(主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)
6 ドリペネム水和物

【販売名】 フィニパックス点滴用0.25g, 同キット点滴用0.25g (塩野義製薬)

【副作用 (重大な副作用)】 汎血球減少症, 無顆粒球症, 白血球減少, 血小板減少: 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。

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。

間質性肺炎: 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。

(ワクチン類)
**インフルエンザHAワクチン
A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)**

【販売名】 インフルエンザHAワクチン「北研」, インフルエンザHAワクチン「S北研」, インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジ (北里研究所), インフルエンザHAワクチン「化血研」TF (化学及血清療法研究所), インフルエンザHAワクチン「生研」, Flu-シリンジ「生研」 (デンカ生研), 「ビケンHA」, フルービックHA, 同HAシリンジ (阪大微生物病研究会) A型インフルエンザHAワクチンH1N1「北研」, A型インフルエンザHAワクチンH1N1「S北研」シリンジ (北里研究所), A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」(化学及血清療法研究所), A型インフルエンザHAワクチンH1N1「生研」(デンカ生研), A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ビケン」(阪大微生物病研究会)

【用法・用量に関連する接種上の注意】 生ワクチンの接種を受けた者は, 通常, 27日以上, また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は, 通常, 6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし, 医師が必要と認めた場合には, 同時に接種することができる (なお, 本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【妊婦, 産婦, 授乳婦等への接種】 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。なお, 小規模ながら, 接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。

【参考】 Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977

【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】

- ・ インフリーSカプセル200mg
- ・ ハロマンズ注100mg【患限】、
- ・ シベノール錠50mg
- ・ ピメノールカプセル50mg
- ・ オゼックス錠150

【組成・性状】

- ・ グルトパ注600万【患限】
- ・ クロスエイトM500単位

【効能・効果】

- ・ パキシル錠10mg
- ・ メイアクトMS小児用細粒10%
- ・ オゼックス錠150

【効能・効果(使用上の注意)】

- ・ パキシル錠10mg

【用法・用量】

- ・ パキシル錠10mg
- ・ メイアクトMS小児用細粒10%

【用法・用量(使用上の注意)】

- ・ メイアクトMS小児用細粒10%
- ・ スミフェロンDS300万IU、600万IU

【慎重投与】

- ・ セディール10mg

【重要な基本的注意】

- ・ ルーラン錠4mg【院外】、8mg
- ・ グルトパ注600万【患限】
- ・ クロスエイトM500単位
- ・ スミフェロンDS300万IU、600万IU

【相互作用(併禁)】

- ・ インフリーSカプセル200mg

【相互作用(併注)】

- ・ インフリーSカプセル200mg

【重大な副作用】

- ・ セディール10mg
- ・ インフリーSカプセル200mg
- ・ カバサール錠0.25mg【院外】、1.0mg
- ・ ハロマンズ注100mg【患限】、
- ・ エピリファイ錠3mg、6mg、内服液0.1%
- ・ トロペロン錠1mg、細粒1%【在】
- ・ セレネース錠0.75mg【院外】、1.5mg、3mg、細粒1%、内服液0.2%【科限】、注5mg
- ・ ルーラン錠4mg【院外】、8mg
- ・ スミフェロンDS300万IU、600万IU

【重大な副作用(類薬)】

- ・ ハロマンズ注100mg【患限】

【高齢者】

- ・ メイアクトMS小児用細粒10%
- ・ スミフェロンDS300万IU、600万IU

【妊・産・授乳婦】

- ・ インフリーSカプセル200mg
- ・ メイアクトMS小児用細粒10%

【適用上の注意】

- ・ モダシン静注用0.5mg、1.0g
- ・ オゼックス錠150

【取扱い上の注意】

- ・ クロスエイトM500単位

【項目外】

- ・ クロスエイトM500単位

【薬物動態】

- ・ ポンタールカプセル250mg、ポンタールシロップ3.25mg

【副作用】

- ・ アゼブチン錠1.0mg【在】
- ・ カバサール錠0.25mg【院外】、1.0mg

- エストラナーテープ0.72mg
- リレンザ
- スミフェロンDS300万IU、600万IU

【2】 - 2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

112 催眠鎮静剤・抗不安剤

セディール10mg

【慎重投与】

(追)

脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群が起こりやすい。〕

【重大な副作用】

(追)

悪性症候群（頻度不明）
抗精神病薬、抗うつ薬等との併用、あるいは本剤の急激な減量・中止により、悪性症候群があらわれることがある。発熱、意識障害、強度の筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の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。

114 解熱鎮痛消炎剤

アゼブチン錠1.0mg【在】

【副作用】

(追)

0.1～5%未満
苦味感、味覚異常

インフリーSカプセル200mg

【禁忌】

(削)

ジフルニサル（ドロビット）削除。

【相互作用（併禁）】

(削)

ジフニサル（ドロビット）削除。

【相互作用（併注）】

(追)

《抗凝血剤及び抗血小板薬》

レピパリンナトリウム

クロピドグレル硫酸塩等

<臨床症状・措置方法>

本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、これらの医薬品の作用が増強し、出血の危険性が增大することがある。また、本剤との併用により、ワルファリンの作用が増強されることがある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行うこと。

<機序・危険因子>

インドメタシンのプロスタグランジン生合成阻害作用により血小板凝集が抑制される。また、本剤が血漿蛋白結合部位でワルファリンを遊離させ、その抗凝血作用を増強させると考えられている。

《A II受容体拮抗剤》

チアジド系及びその類似降圧利尿剤

ヒドロクロロチアジド等

フロセミド等

《カリウム保持性利尿剤》

スピロラクトン等

エプレレノン

<臨床症状・措置方法>

本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、これらの医薬品の降圧作用の減弱、腎機能障害患者で重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。

<機序・危険因子>

インドメタシンによる腎でのプロスタグランジン生合成阻害によると考えられている。

【重大な副作用】

(改)

消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性大腸炎、腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性大腸炎、腸管の狭窄及び閉塞（頻度不明）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。なお、本剤の活性代謝物であるインドメタシンで、潰瘍性大腸炎（頻度不明）があらわれたとの報告がある。

【妊・産・授乳婦】

(追)
消化管穿孔、頭蓋内出血が起きたとの報告がある。

ポントールカプセル250mg、ポントールシロップ 3.25mg

【薬物動態】

(追)
(代謝)
本剤は主としてCYP2C9により代謝される。

116 抗パーキンソン剤

カバサル錠0.25mg【院外】、1.0mg

【重大な副作用】

- (改)
- (1) 幻覚(2.0%)、妄想(0.6%)、失神(0.1%未満)、せん妄(0.1%)、錯乱(0.1%未満)
 - (2) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満)
 - (3) 間質性肺炎(0.1%未満)
 - (4) 胸膜炎(頻度不明)、胸水(0.1%未満)、胸膜線維症(頻度不明)、肺線維症(頻度不明)、心膜炎(頻度不明)、心嚢液貯留(頻度不明)
 - (5) 心臓弁膜症(頻度不明)
 - (6) 後腹膜線維症(頻度不明)
 - (7) 突発的睡眠(0.1%未満)
 - (8) 肝機能障害(0.9%)、黄疸(頻度不明)
 - (9) 狭心症(頻度不明)、肢端紅痛症(頻度不明)

【副作用】

(追)
<パーキンソン病>
調査症例数821例中、副作用発現症例は346(42.1%)であり、副作用発現件数は延べ723件であった。その主なものは、消化器症状で嘔気114件(13.9%)、食欲不振75件(9.1%)、胃部不快感75件(9.1%)、口渇37件(4.5%)、嘔吐21件(2.6%)、便秘20件(2.4%)、精神症状で幻覚45件(5.5%)、妄想15件(1.8%)、興奮11件(1.3%)、眠気10件(1.2%)、神経

症状でふらつき31件(3.8%)、めまい125件(3.0%)、頭重感17件(2.1%)、循環器系で起立性低血圧24件(2.9%)等であった。臨床検査成績の異常変動は、主に色素量減少6.4%(48/748件)、ヘマトクリット値減少6.3%(47/748件)、赤血球数減少5.1%(38/748件)、白血球数減少2.5%(19/748件)、CK(CPK)上昇10.2%(65/638件)、LDH上昇7.5%(56/744件)、ALT(GPT)上昇4.8%(36/757件)、AST(GOT)上昇3.7%(28/757件)、総コレステロール上昇1.6%(12/738件)、AI-P上昇2.3%(17/742件)であった。(承認時までの調査の集計)市販後の使用成績調査3,179例中、副作用発現症例は625例(19.7%)であり、副作用発現件数は延べ905件であった。その主なものは、嘔気・悪心112件(3.5%)、幻覚63件(2.0%)であった。(再審査終了時)

<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>
調査症例数335例中、副作用発現症例は82例(24.5%)であり、副作用発現件数は延べ196件であった。その主なものは、消化器症状で嘔気・悪心48件(14.3%)、嘔吐、便秘各13件(3.9%)、精神・神経症状で頭痛37件(11.0%)、めまい12件(3.6%)、ふらつき8件(2.4%)等であった。臨床検査成績の異常変動は、主にトリグリセライドの上昇2.4%(7/292件)であった。(承認時までの調査の集計)市販後の特定使用成績調査110例中、副作用発現症例は9例(8.2%)であり、副作用発現件数は延べ12件であった。その主なものは、嘔気・悪心3件(2.7%)、眠気2件(1.8%)であった。(再審査終了時)

<産褥性乳汁分泌抑制>
調査症例数347例中、副作用発現症例は13(3.7%)であり、副作用発現件数は延べ18件であった。その主なものは、頭痛4件(1.2%)であった。臨床検査成績の異常変動は、主にALT(GPT)上昇3.2%(10/310件)、AST(GOT)上昇2.9%(9/310件)、血小板数増加1.8%(5/271件)、総コレステロール上昇1.6%(5/305件)であった。(承認時までの調査の集計)市販後の特定使用成績調査220例中、副作用発現症例は7例(3.2%)であり、副作用発現件数は延べ8件であった。その主なものは、頭痛2件(0.9%)であった。(再審査終了時)

117 精神神経用剤

エビリファイ錠3mg、6mg、内用液0.1%

【重大な副作用】

(改) 遅発性ジスキネジア
外国の臨床試験において報告(0.4%)がある。

横紋筋融解症(頻度不明)

(追)
無顆粒球症、白血球減少(頻度不明) 無顆粒球症、白血球減少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。

: 自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

セレネース錠0.75mg【院外】、1.5mg、3mg、細粒1%、内服液0.2%【科限】、注5m

【重大な副作用】

(追)
白血球減少無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、異常(初期症状として発熱、咽頭痛、全身けん怠等)があらわれた場合には、投与を中止し、血液検査を行うこと。

トロペロン錠1mg、細粒1%【在】

【重大な副作用】

(追)
無顆粒球症、白血球減少 頻度不明注1) 無顆粒球症、白血球減少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。

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

パキシル錠10mg

【効能・効果】

(追)
社会不安障害

【効能・効果(使用上の注意)】

(追)
社会不安障害の診断は、DSM-IV に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ投与すること。

DSM-IV: American Psychiatric Association (米国精神医学会) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル)

【用法・用量】

(追)
社会不安障害
通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減とする。

ハロマンس注100mg【患限】

【禁忌】

(追)
クロザピン(クロザリル)

クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いこと、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。

【重大な副作用】

(追)
無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.1%未満)
無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、異常(初期症状として発熱、咽頭痛、全身倦怠感)があらわれた場合には、投与を中止し、血液検査を行うこと。

【重大な副作用(類薬)】

(削)
無顆粒球症に関する項目削除。

ルーラン錠4mg【院外】、8mg

【重要な基本的注意】

（追）

本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

本剤の投与に際し、あらかじめ上記(6)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

【重大な副作用】

（追）

無顆粒球症、白血球減少(頻度不明) 無顆粒球症、白血球減少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。

高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明) 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

212 不整脈用剤

シベノール錠50mg

【禁忌】

（追）

トレミフェンクエン酸塩

（改）

心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、QT延長を起こすおそれがある。

ビメノールカプセル50mg

【禁忌】

（追）

トレミフェンクエン酸塩

247 卵胞ホルモン及び黄体ホ

エストラーナテープ0.72mg

【副作用】

（追）

閉経後骨粗鬆症

製造販売後調査の総症例558例中、副作用が報告されたのは99例（17.7%）108件であった。その主な症状は不正子宮出血69件（12.4%）、乳房痛5件（0.9%）、乳房不快感5件（0.9%）、接触性皮膚炎4件（0.7%）等であった。（再審査終了時）

395 酵素製剤

グルトバ注600万【患限】

【組成・性状】

（追・改）

アルテプララーゼ原液は組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞（組換えCHO細胞）に由来する。

本剤は、アルテプララーゼ（遺伝子組換え）の製造工程において、ウシ胎児血清を使用している。アルテプララーゼ（遺伝子組換え）の1mgは58万国際単位（IU）に相当する。

【重要な基本的注意】

（削）

米国産ウシ胎児血清の項削除。

613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの

メリアクトMS小児用細粒10%

【効能・効果】

(追)

成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）

< 適応菌種 >

セフトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、ブレボテラ属、アクネ菌

< 適応症 >

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

【用法・用量】

(追)

成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）通常、成人にはセフトレン ピボキシルとして1回100mg（力価）を1日3回食後に経口投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる場合は、1回200mg（力価）を1日3回食後に経口投与する。

【用法・用量（使用上の注意）】

(追)

本剤は小児用製剤であるが、嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合には成人に使用することができる。その場合は、メリアクトMS錠100mgの添付文書を参照すること。

【高齢者】

(追)

高齢者とそれ以外の成人では副作用に差がみられなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、次の点に注意して、投与間隔を変更するなどして投与すること。

(1)

本剤は腎機能低下患者で排泄に遅延が認められているため、高齢者では血中濃度が高く推移する可能性がある。

(2)

類薬で、高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれるとの報告がある。

【妊・産・授乳婦】

(追)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

モダシン静注用0.5mg、1.0g

【適用上の注意】

(追)

調製時

配合時には配合変化データを参照すること。次の注射剤と混合後、配合変化を起こすことが確認されているので注意すること。

(1)

バンコマイシン塩酸塩、ガベキサートメシル酸塩、プロムヘキシリン塩酸塩、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、カンレノ酸カリウム、ジピリダモールと配合すると白濁・沈殿を生じることがあるため、混注しないこと。

(2)

フルオロウラシル、テガフル、アミノフィリン水和物と配合すると時間の経過とともに本剤の力価が低下することがあるため、速やかに使用すること。

(3)

本剤の安定性が低下するため、炭酸水素ナトリウム注射液を溶解や希釈に用いないこと。

624 合成抗菌剤

オゼックス錠150

【禁忌】

(削)
小児

【効能・効果】

(追)
(肺炎球菌) ペニシリン耐性肺炎球菌を含む。

【適用上の注意】

(改)
小児等への投与
低体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。

625 抗ウイルス剤

リレンザ

【副作用】

(追)
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群もしくはtoxic epidermal necrolysis: TEN)、多形紅斑 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・TEN)、多形紅斑 (いずれも頻度不明注) 等の重篤な皮膚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し、適切な処置を行うこと。

634 血液製剤類

クロスエイトM500単位

【組成・性状】

(削)
ウシ由来成分に関する項目削除。

【重要な基本的注意】

(改)
TNBP リン酸トリ-n-ブチルに改正。

【取扱い上の注意】

(改・削)
凍結を避けて30℃以下で保存すること。

ウシ由来成分に関する項目削除。

TNBP リン酸トリ-n-ブチルに改正。

【項目外】

(追)
添付溶解液のラベルに「クロスエイトM静注用250単位、500単位、1000単位の溶解にのみ使用すること」を追記。

639 その他の生物学的製剤

スミフェロンDS300万IU、600万IU

【用法・用量(使用上の注意)】

(追)
C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への900万国際単位の投与にあたっては、臨床効果及び患者の状態を考慮し、慎重に行うこと。(「臨床成績」の項参照)
〔全製剤共通〕

【重要な基本的注意】

(改)
C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV RNAが陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、及び肝不全を伴わないことを確認する。ただし、組織所見又は肝予備能・血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。また、ウイルス量、セログループ、ジェノタイプ等により有効性が異なるので、適切な症例及び用法・用量を選ぶこと。なお、HCV RNA量が高い場合は効果が低い。(「臨床成績」の項参照)

【重大な副作用】

（改）

自殺企図(0.1%未満)

溶血性貧血(0.1%未満)

心不全(0.1%未満)

脳梗塞(0.1%未満)

認知症様症状(特に高齢者)

【高齢者】

（改）

高齢者では認知症様症状があらわれるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

【副作用】

（追）

市販後の調査症例6846例中3985例（58.2%）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、発熱2745件（40.1%）、全身けん怠感518件（7.6%）等のインフルエンザ様症状、白血球減少1089件（15.9%）、血小板減少1048件（15.3%）であった。（C型慢性肝炎再審査終了時）

【3】ウブレチド錠の注意事項について

重症筋無力症・排尿障害治療剤

薬価基準収載

毒薬

ウブレチド[®]錠 5mg

UBRETID[®] TAB. 5mg (日本薬局方 ジスチグミン臭化物錠)

ご使用時の注意事項

コリン作動性クリーゼを防ぐために

ウブレチドの重大な副作用であるコリン作動性クリーゼは、症例解析の結果、

- ① 1日投与量が2錠(10mg)以上
 - ② 投与開始2週間以内の早期
 - ③ 高齢者
- に多く認められました。

コリン作動性クリーゼ症例における解析結果

集計対象：2006～2008年度に報告されたコリン作動性クリーゼ症例58例



【薬事法第14条第2項】

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

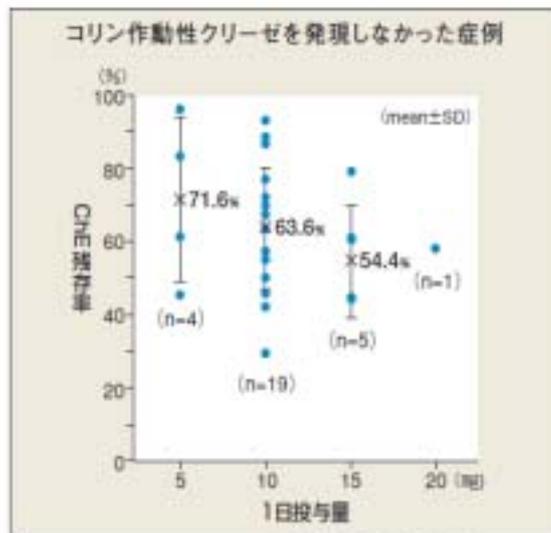
1. 消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者
[消化管機能を亢進させ、症状を悪化させるおそれがある。
また、尿の逆流を引き起こすおそれがある。]
2. 迷走神経緊張症のある患者
[迷走神経の緊張を増強させるおそれがある。]
3. 脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム)を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

コリン作動性クリーゼを防ぐため、医師の厳重な監督のもとに通常成人1日5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら症状により適宜増減すること(コリン作動性クリーゼは投与開始2週間以内での発現が多く報告されている)。
なお、効果が認められない場合には、漫然と投与せず他の治療法を検討すること。

●効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については Drug Informationをご参照ください。

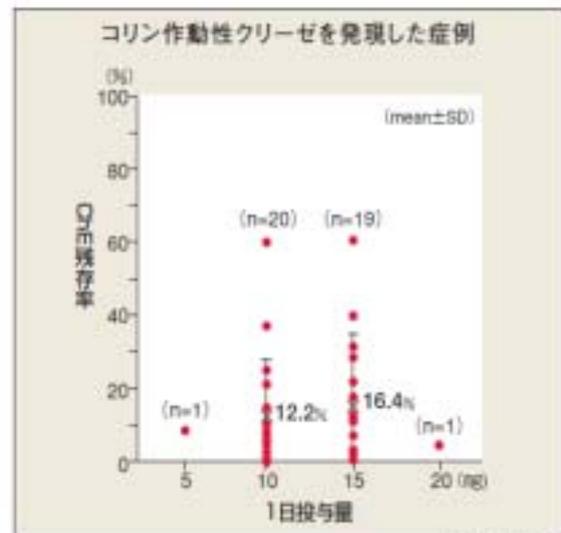
ウブレチド投与時の血清コリンエステラーゼ (ChE) 値 (残存率)



(以下群患者数：日南製薬 30 (10) : 1281, 2002)

ウブレチドの投与量別のChE残存率の平均値は5mgで71.6%、10mgで63.6%、15mgで54.4%と用量依存的に低下していることが示された。

これらの症例において2例に下垂が認められた。



(奥村薬品社内資料)

副作用解析が可能であったコリン作動性クリーゼ症例において41例中30例のChE残存率は20%以下であった。

$$\text{ChE残存率 (\%)} = (\text{服用時またはクリーゼ発現時のChE値} / \text{服用前のChE値}) \times 100$$

ウブレチド投与時に薬理作用の結果としてChE値の低下が認められますが、著しい低下には注意をお願いします。

〈参考〉有機リン系農薬中毒とChE残存率

有機リン系農薬は不可逆的に、ウブレチドは可逆的に、ChEを阻害することによってアセチルコリン (ACh) の分解を抑制し、間接的にAChの作用を増強させます。

分類	血清ChE活性残存率	ムスカリン様症状	ニコチン様症状	交感神経症状	中枢神経症状
軽症	50~20%	食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、発汗、流涎、動悸、圧迫感			(倦怠感、不安感、頭痛、眩暈)
中等症	20~10%	強制排尿、蒼白、眼がくすむ、痙攣	筋繊維性震盪 (顔面、筋、全身)	血圧上昇、頻脈*	言語障害、興奮、錯乱
重症	10~0%	気管支より分泌増加 (口から泡をふく)、湿性咳嗽、呼吸困難、チアノーゼ、鼓水腫	(けいれん (全身)、呼吸器麻痺)		意識障害、昏睡、体温上昇 (37~38℃)

*白血球増多 13,000~19,000/mm³、糖尿も現れる。

(上田隆一ほか：農薬による中毒、有機リン剤、中毒症治療と臨床、朝倉書店、p175, 1975)

コリン作動性
クリーゼとは

コリン作動性クリーゼとは、コリンエステラーゼ阻害薬 (抗ChE薬) による治療中に起こる呼吸困難を伴うアセチルコリン過剰状態の急激な悪化とされ、人工呼吸を要する状態。

(日本病態薬理学会 編：重大な副作用回避のための医薬品情報集第2巻、薬業時報社 (現 JDA)、p70, 1994)

対処法

監修：杏林大学医学部救急医学 教授 島崎 修次

コリン作動性クリーゼの予防には、まず初期症状の発現に注意することが重要です。悪心、嘔吐、腹痛、下痢、徐脈、発汗、流涎、喀痰排出などの初期症状が認められる場合には、直ちにウブレチド[®]錠5mg投与を中止し、一般入院治療を行います。さらに初期症状の遷延・悪化が認められる場合や縮瞳、線維束攣縮、意識障害、呼吸不全、痙攣などの症状が認められる場合は重症度に応じた対応が必要です。



(注)内洋：医療の門47(1): 66, 2007より適意)

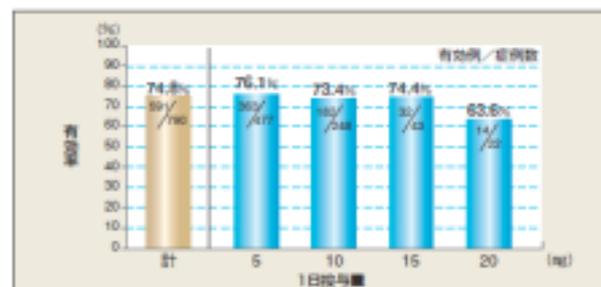
ウブレチドの排尿障害に対する投与量別臨床効果

ウブレチドは排尿障害患者790例において、有効率は74.8% (591例/790例)であった。

＜副作用＞

総症例1,034例中143例(13.8%)に副作用が認められ、主な副作用は下痢54件(5.2%)、腹痛34件(3.3%)、発汗20件(1.9%)、尿失禁13件(1.3%)であった(再評価結果)。

重大な副作用(自発報告につき頻度不明)としてコリン作動性クリーゼ、狭心症、不整脈が報告されている。

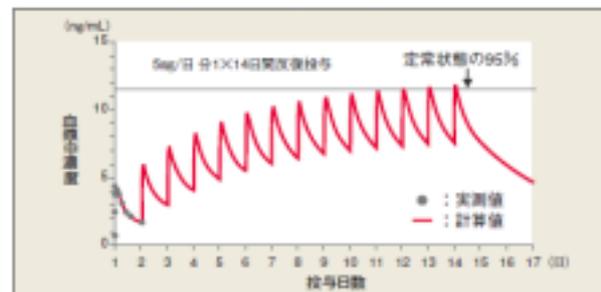


(鳥居薬品社内資料)

ウブレチドの血漿中濃度推移(シミュレーション)

ウブレチドの反復経口投与による血漿中濃度推移をみるため、健康成人単回経口投与(～48h)のデータ(Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 37(8): 393, 1999)に基づいてシミュレーションを行った。

ウブレチドの血漿中濃度は、投与開始2週間までは徐々に上昇し、約2週間で定常状態に到達することが算出された。このことから、ウブレチドは、1日5mgから投与を開始し、投与開始2週間は増量せず、患者さんの状態を十分観察しながら慎重に投与することが望まれる。



(鳥居薬品社内資料)

ウインタミン[®]細粒(10%)

クロルプロマジン製剤

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 昏睡状態、循環虚脱状態にある患者【これらの状態を悪化させるおそれがある。】
2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者【中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。】
3. アドレナリンを投与中の患者【「相互作用」の項参照】
4. フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

皮質下部の脳障害（脳炎、脳腫瘍、頸部外傷後遺症等）の疑いのある患者【高熱反応があらわれるおそれがあるので、このような場合には全身を水で冷やすか、又は解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。】

【効能・効果】

統合失調症、躁病、神経症における不安・緊張・抑うつ、悪心・嘔吐、吃逆、破傷風に伴う痙攣、麻酔前投薬、人工冬眠、催眠・鎮静・鎮痛剤の効力増強

【用法・用量】

通常、成人にはクロルプロマジン塩酸塩として1日30～100mgを分割経口投与する。

精神科領域において用いる場合には、クロルプロマジン塩酸塩として、通常1日50～450mgを分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

参考：

小児では、発達段階や症状の程度により、個人差が特に著しいが、多くの場合1回体重1kgあたり0.5～1mgを、1日3～4回をめどとし、症状の程度により加減する。

生後6ヵ月未満の乳児への使用は避けることが望ましい。

副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。

重大な副作用

- 1) Syndrome malin（悪性症候群）（頻度不明）：無動減熱、強度の筋弛緩、極下困窮、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共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、死亡した例が報告されている。
- 2) 突然死、心室頻拍（頻度不明）：血圧降下、心電図異常（QT間隔の延長、T波の平低化や逆転、二峰性T波ないしU波の出現等）に続く突然死、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）が報告されているので、特にQT部分に変化があれば投与を中止すること。
また、フェノチアジン系化合物投与中の心電図異常は、大量投与されていた例に多いとの報告がある。
- 3) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）：再生不良性貧血、溶血性貧血²⁾、無顆粒球症、白血球減少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、減量又は投与を中止すること。
- 4) 麻痺性イレウス（0.1%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）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、この悪心・嘔吐は、本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。
- 5) 遅発性ジスキネジア（0.1～5%未満）、遅発性ジストニア（頻度不明）：長期投与により、遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- 6) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1%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^{3) 4)}。
- 7) 眼障害（頻度不明）：長期又は大量投与により、角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着があらわれることがある。
- 8) SLE様症状（頻度不明）：SLE様症状があらわれることがある。
- 9) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	臨床症状：アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンの α 作用が遮断され、 β 作用が優位になることがある ⁹⁾ 。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 なお、バルビツール酸誘導体等の抗痙攣作用は、フェノチアジン系薬剤との併用によっても増強されることはないので、この場合抗痙攣剤は減量してはならない。	共に中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に降圧作用を有する。
アトロピン様作用を有する薬剤	相互に抗コリン作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に抗コリン作用を有する。
リチウム	臨床症状：心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の Syndrome malin (悪性症候群)、非可逆性の脳障害を起こすとの報告がある。 措置方法：観察を十分に行い、慎重に投与すること。 なお、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	機序は不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドンペリドン メトクロプラミド	臨床症状：内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなる可能性がある。 措置方法：観察を十分に行い、慎重に投与すること。	共にドパミン受容体遮断作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤、プロモクリプチンメシル酸塩	相互に作用を減弱することがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。

(3) 接触注意 (接触しないように注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
有機燐殺虫剤	相互に作用し、有機燐殺虫剤の毒性を増強することがある。	共にコリンエステラーゼ阻害作用を有する。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

精神病患者女性8例にクロロプロマジン100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表1に示す⁹⁾。(外国人によるデータ)

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
100	8	2~3	838	30.5

(測定法：ガスクロマトグラフィー) (mean)

2. 分布

(1) クロロプロマジン投与中の授乳婦4例の血漿中濃度が16~52ng/mLのとき、母乳中濃度は7~98ng/mLであり、脳脊髄液中濃度は血漿中濃度にかかわらず約3%であった^{6),7)}。(外国人によるデータ)

(2) (参考)

妊娠19日目のラットに³H-標識クロロプロマジン塩酸塩5mg/kgを皮下投与すると、速やかに胎児内に移行し、その胎児血漿中濃度推移は母体とほぼ等しかった。母体脳内への移行は極めて高かったが、投与4時間後の濃度は投与1時間後に比して約半分減少していた⁸⁾。

3. 代謝

(1) 小腸壁及び肝臓で代謝される⁹⁾。主代謝経路は、フェノチアジン核のSの酸化、水酸化、側鎖の脱メチル化とNの酸化であり、尿中に未変化体あるいはグルクロン酸抱合等を受けて排泄される¹⁰⁾。

(2) 肝代謝には主としてCYP2D6が関与する¹¹⁾。(外国人によるデータ)

4. 排泄

尿、糞便又は汗に排泄される。腎臓より排泄された未変化体やその他の脂溶性の代謝物は、尿細管より再吸収され、また、腸管からの再吸収も知られている¹⁰⁾。未変化体は1%未満が尿中へ、0.03%未満が糞便中へ排泄される⁹⁾。

5. その他

(1) 血漿蛋白結合率：95~98%⁹⁾

(2) 生物学的利用率：32% (10~70%)¹²⁾

オキノーム[®]散0.5%

オキシコドン塩酸塩散

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者【呼吸抑制を増強する。】
2. 気管支喘息発作中の患者【呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。】
3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者【呼吸抑制や循環不全を増強する。】
4. 痙攣状態（てんかん重症症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者【脊髄の刺激効果があらわれる。】
5. 麻痺性イレウスの患者【消化管運動を抑制する。】
6. 急性アルコール中毒の患者【呼吸抑制を増強する。】
7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 出血性大腸炎の患者【腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。】

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

細菌性下痢のある患者【治療期間の延長を来すおそれがある。】

【効能・効果】

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

【用法・用量】

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～80mgを4回に分割経口投与する。
なお、症状に応じて適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 臨時追加投与（レスキュードーズ）として本剤を使用する場合疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。本剤の1回量は定時投与中のオキシコドン塩酸塩経口製剤の1日量の1/3～1/4を経口投与すること。
 2. 定時投与時
1日量を4分割して使用する場合には、6時間ごとの定時に経口投与すること。
- (1) 初回投与
本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考

慮して初回投与量を設定することとし、既に治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。

- 1) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として10～20mgを1日投与量とすることが望ましい。
 - 2) モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ製剤1日投与量の $\frac{2}{3}$ 量を1日投与量の目安とすることが望ましい。
 - 3) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。
- (2) 増量
本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。2.5mgから5mgへの増量の場合を除き増量の目安は、使用量の25～50%増とする。
- (3) 減量
連用中における急激な減量は、退薬症状があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。
- (4) 投与の中止
本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症状の発現を防ぐために徐々に減量すること。

副作用

認時における安全性評価対象例71例中、副作用は45例（63%）に認められた。主なものは便秘19例（27%）、嘔気12例（17%）、嘔吐7例（10%）、眠気12例（17%）、傾眠7例（10%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 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を起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、顔赤、全身発赤、血管浮腫、蕁麻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。
- 2) 依存性（頻度不明[※]）：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。
- 3) 呼吸抑制（頻度不明[※]）：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。
- 4) 錯乱（頻度不明[※]）、譫妄（2%未満）：錯乱、譫妄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するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（頻度不明[※]）：無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。
- 6) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸（頻度不明[※]）：麻痺性イレウスがあらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 肝機能障害（頻度不明[※]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP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、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。

相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経系抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 鎮静剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な脱力又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る虚脱な便秘又は尿閉留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。
プブレンルフィン、ベンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、過薬症候を起こすことがある。	プブレンルフィン、ベンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単剤投与

慢性疼痛患者を対象に、オキシコドン塩酸塩0.5mg、5mgを食後単回経口投与したときの、オキシコドン及びノルオキシコドンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータをFig. 1、2、表1に示す[※]。

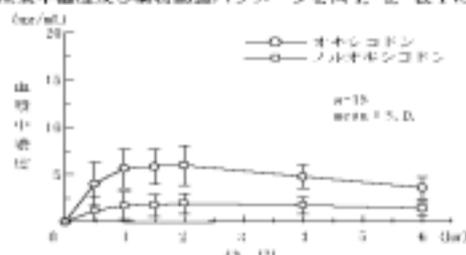


Fig.1 オキシコドン塩酸塩0.5mg 食後単回経口投与時の血漿中濃度

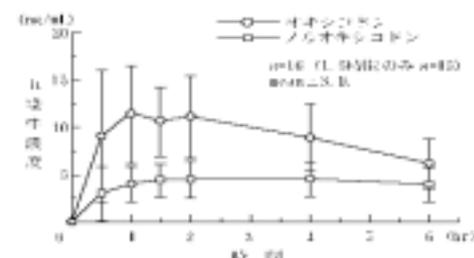


Fig.2 オキシコドン塩酸塩5mg 食後単回経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
0.5	18	オキシコドン	1.9 ± 1.4	28.8 ± 8.4	6.0 ± 3.9
		ノルオキシコドン	2.3 ± 1.1 [※]	2.1 ± 1.4	6.59 ± 5.26
5	18 [※]	オキシコドン	1.7 ± 1.3	88.2 ± 30.0	1.9 ± 2.3
		ノルオキシコドン	5.26 ± 1.00	1.8 ± 1.2	24.8 ± 9.5

注1 1.59時間のみn=15

（※単位：化学発光検出（HPLC） C_{max} ± S. D.）

メブチン[®]10^μg エアー100吸入

プロカテロール塩酸塩水和物エアゾール

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔効能・効果〕

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
気管支喘息、慢性気管支炎、肺炎腫

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

本剤は喘息発作に対する対症療法剤であるので、本剤の使用は発作発現時に限ること。

〔用法・用量〕

プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人1回20 μ g(2吸入)、小児1回10 μ g(1吸入)を吸入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

患者又は保護者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、次の事項及びその他必要と考えられる注意を与えること。〔9.過量投与〕の項参照)

成人1回2吸入、小児1回1吸入の用法・用量を守り、1日4回(原則として成人8吸入、小児4吸入)までとすること。

副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。なお、添加物が異なるメブチンエアー、メブチンキッドエアー〔クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む〕及びメブチン吸入液で以下の副作用が報告されている。

調査症例6,655例中101例(1.52%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている〔吸入剤：メブチンエアー・キッドエアー・吸入液(ユニットを除く)の承認時及び再審査終了時〕。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。

(1)重大な副作用(頻度不明*)

- 1) 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を起こすことがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。更に、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン イソプレナリン 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	アドレナリン、イソプレナリン等のカテコールアミン製剤の併用によりアドレナリン作動性神経刺激の増大が起これる。起これるため不整脈を起すことが考えられる。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン 水和物 ジプロフィリン 等	低カリウム血症、心・血管症状(頻脈、不整脈等)等の副作用の増強させることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性を増大させるため、血清カリウム値の低下、心・血管症状を増強することが考えられる。低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
ステロイド剤 ベタメタゾン プレドニゾロン ヒドロコルチゾン コハク酸エス テルナトリウム 利尿剤 フロセミド等	血清カリウム値が低下し、低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄を促進作用があるため、血清カリウム値の低下を増強することが考えられる。

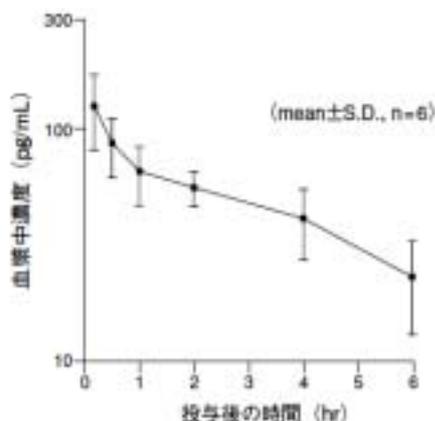
〔薬物動態〕

本剤での薬物動態試験は実施していないので添加物が異なるメブチンエアー〔クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む〕の成績を以下に示す。

<参考>

1. 血漿中濃度²⁾

健康成人男子6例にメブチンエアーを4吸入(プロカテロール塩酸塩水和物として40 μ g)投与した場合、投与後15分で128pg/mLの血漿中濃度を示し、その後減衰した。



2. 尿中排泄²⁾

メブチンエアーを4吸入(プロカテロール塩酸塩水和物として40 μ g)投与した際の投与後24時間までの累積尿中プロカテロール排泄率は投与量の14.36%であった。

ラミクタール錠25mg ラミクタール錠100mg

ラモトリギン錠

【警告】

本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) 等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法

部分発作(二次性全般化発作を含む)

強直間代発作

Lennox-Gastaut症候群における全般発作

【用法・用量】

成人(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に25～50mgずつ漸増する。

維持用量は1日100～200mgとし、2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、2回に分割して経口投与する。

(2) (1)以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

小児(ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(2) (1)以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

注1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤(「相互作用」の項参照)

注2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤(「薬物動態」の項参照)

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。
〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
- (2) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する抗てんかん薬の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせで投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
- (3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(2)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (4) 小児へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。
- (5) 経口避妊薬等、抗てんかん薬以外でも本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (6) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。

副作用

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例335例中、185例(55.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠62例(18.5%)、めまい51例(15.2%)、肝機能障害26例(7.8%)、発疹21例(6.3%)、複視18例(5.4%)等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例149例中、65例(43.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害19例(12.8%)、めまい12例(8.1%)、傾眠11例(7.4%)等であった（承認時）。
小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例212例中、107例(50.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠47例(22.2%)、肝機能障害21例(9.9%)、めまい12例(5.7%)、発疹11例(5.2%)等であった。
また、短期試験から長期試験に移行した症例92例中、36例(39.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害14例(15.2%)、傾眠5例(5.4%)等であった（承認時）。

1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.5%)及び中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(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、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身けん怠感等の異常が認めら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（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。
- 2) 過敏症症候群(発疹、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液障害及び肝障害等の種々の全身症状を伴う)(頻度不明[※])があらわれることがあるので、過敏症症候群の徴候又は症状が発現し、本剤との関連性が否定されない限りは、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状(発熱又はリンパ節症等)の発現にも注意が必要である。
- 3) 再生不良性貧血(頻度不明[※])、汎血球減少(頻度不明[※])、無顆粒球症(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う)(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある(「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照)。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル合剤	本剤の血中濃度が低下する(「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照)。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスベリドン	本剤とリスベリドンの併用時には、それぞれの単剤投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
経口避妊薬(卵巣ホルモン・黄体ホルモン合剤)	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。 1)本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること(「用法・用量」に関連する使用上の注意)及び「薬物動態」の項参照)。 2)レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1)肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2)機序不明

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人6例にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時、投与後17～29時間間でC_{max}に達し、t_{1/2}は約21～38時間であった。C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人6例にラモトリギン50mgを1日2回10日間反復経口投与した時、血中ラモトリギン濃度は投与6日目に定常状態に達した。

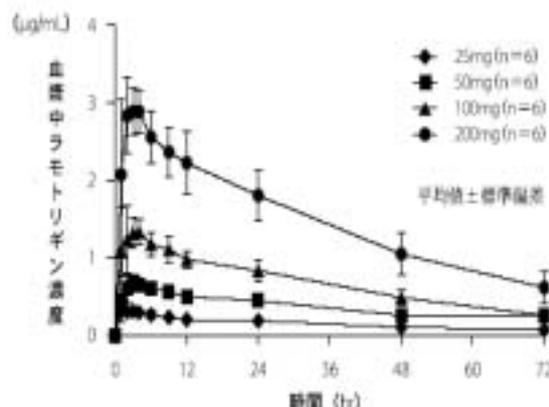


図1：健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した場合の血中濃度推移

表1：健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	Cl _{CR} (mL/min)	CVF (%)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±15.1	15.2±4.9	28.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0±4.7	33.7±5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.267	2.3±1.4	30.5±3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4±5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

(2) てんかん患者^{a)}

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤200mgを投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は9.6µg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は23.9µg/mLであった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量(「用法・用量」の項参照)は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前夜で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表2：成人患者における血中濃度

バルプロ酸ナトリウム	併用薬剤		ラモトリギン維持用量(mg/日)	患者数(サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^{b)} (µg/mL)
	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{a)}	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100～200	5(10)	3.25 (1.44～9.55)
非併用	併用	併用又は非併用	200～400	60(90)	2.81 (0.32～7.28) ^{c)}

- a)：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
b)：中央値(最小値～最大値)
c)：検出下限未満であった1サンプルを除く

表3：小児患者における血中濃度

バルプロ酸ナトリウム	併用薬剤		ラモトリギン 薬時用量(mg/ kg/日)	患者数(サンプル 数)	血漿中ラモトリギン 濃度*(µg/mL)
	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用	併用又は非併用	1~3	18(45)	3.85 (1.07~11.38)
	非併用	併用	1~5	48(101)	2.32 (0.29~5.93)
非併用	併用	併用又は非併用	5~15	30(54)	3.20 (0.70~9.82)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、ブリエドン、フェニトイン

b：中央値(最小値~最大値)

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約13時間であった(外国人のデータ)。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約20時間であった。

- (3) 生物学的利用率(外国人のデータ)
健康成人8例にラモトリギン75mgを単回経口投与した時の生物学的利用率は97.6%であった。
- (4) 食事の影響(外国人のデータ)
健康成人12例にラモトリギン150mgを空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時と比べ血漿中ラモトリギンの t_{max} は遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった。

2. 血漿蛋白結合率
53.1~56.2% (n=6)、ヒト血漿、濃度1~10µg/mL)
3. 代謝・排泄(外国人のデータ)
ラモトリギンは主にグルクロン酸結合により代謝される。健康成人6例に ^{14}C -ラモトリギン240mg(15µCi)を単回経口投与した時、投与後168時間までに糞中に約2%、尿中に約94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸結合体(約71%)として排泄され、以下未変化体(10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸結合体(5~10%)及びラモトリギン-N2-メチル体(0.14%)の順であった。

4. 代謝酵素¹⁰⁾
ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。ヒト肝細胞にアマトリプザリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム(臨床血漿中濃度)存在下で ^{14}C -ラモトリギンを添加した際、ラモトリギン-N2-グルクロン酸結合体の生成が17~29%低下した。

5. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)¹¹⁾
腎機能障害患者12例(クレアチニンクリアランス：平均12mL/min)及び透析患者6例(血清クレアチニン：平均85µmol/L)にラモトリギン100mgを単回経口投与した時、ラモトリギンの $t_{1/2}$ は健康成人のそれぞれ約1.5倍及び約2.2倍に遅延し、AUCは腎機能障害患者で約1.8倍に増加した。また血清透析を4時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約20%が透析により除去された。

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)¹²⁾
健康成人12例及び肝硬変患者24例にラモトリギン100mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者において C_{max} の低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重症肝硬変患者では健康成人と比較して C_{max} 及び t_{max} 以外のパラメータに差がみられ、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は概ね2倍、 $t_{1/2}$ は概ね2倍、 $t_{1/2}$ は概ね4倍増加し、 Cl/F は概ね2/3、 $t_{1/2}$ は概ね1/2に減少した。

表4：肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

Child-Pugh 分類	健康成人 (対照群) (n=12)	中等度 肝硬変患者 (n=12)	重症肝硬変患者	
			脱水なし (n=7)	脱水あり (n=5)
C_{max} (µg/mL)	1.61 (1.14-2.53)	1.24 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.55 (1.12-1.84)
t_{max} (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
$t_{1/2}$ (hr)	32.16 (22.27-49.20)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.51-225.85)	248.86 (73.72-368.62)
Cl/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値(範囲)

7. 高齢者における薬物動態(外国人のデータ)
高齢者12例(65歳以上、クレアチニンクリアランス：平均61mL/min)にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び Cl/F の平均値(標準偏差)は各々2.25(0.40)µg/mL、93.8(21.0)µg·hr/mL、31.2(5.4)時間及び[0.396(0.082)mL/min/kg]であった¹³⁾。これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び Cl/F の平均値(標準偏差)、各々2.45(0.38)µg/mL、117.30(24.61)µg·hr/mL、31.2(6.4)時間、0.313(0.087)mL/min/kgと顕著な差はなかった。

8. 相互作用(外国人のデータ)
(1) バルプロ酸ナトリウム
健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム500mg(1日2回)と本剤50mg、100mg及び150mg(1日1回)を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は2倍以上であり、 Cl/F は1/2以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃域を維持していた。

表5：健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤 投与量	n	C_{max} (µg/mL)	C_{min} (µg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	Cl/F (mL/min/kg)	Wt/F (L/kg)
50mg	18	3.45±0.61	2.53±0.46	1.83±0.98	75.3±14.1	66.7±10.9	0.17±0.03	0.94±0.10
100mg		6.78±1.13	5.02±0.97	1.96±1.00	69.6±14.3	132.5±22.6	0.17±0.04	0.88±0.09
150mg		9.44±1.71	6.48±1.52	2.02±0.96	69.6±14.8	178.2±37.1	0.20±0.05	1.03±0.18

平均値±標準偏差

- (2) リファンピシン
健康成人男性にリファンピシン600mg(1日1回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ5.13L/hr及び14.1時間であった。本剤単投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ2.6L/hr及び23.8時間であり、リファンピシンの併投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、 $t_{1/2}$ は有意に短縮した¹⁴⁾。
- (3) ロピナビル・リトナビル合剤
健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約50%低下した¹⁵⁾。
- (4) リスベリドン
健康成人を対象とした試験において、本剤(400mg/日)の反復投与はリスベリドン単回投与時(2mg)の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスベリドン2mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単投与例では傾眠の報告はなく、リスベリドン単投与では20例中1例に傾眠がみられた。
- (5) 経口避妊薬(エチニルエストラジオール30µg及びレボノルゲステル150µg含有)
健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は本剤の単投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休業期間(7日間)では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休業終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲステルの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は経口避妊薬単投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールの $AUC_{0-\infty}$ は経口避妊薬単投与時の93%であったが、 C_{max} に違いはみられなかった。
- (6) オランザピン
健康成人男性に本剤200mg(1日1回)とオランザピン15mg(1日1回)を反復投与した時の定常状態(56日目)におけるラモトリギンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はラモトリギン単投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最も平均値はオランザピン単投与時と同程度であった。
- (7) ソニサミド
てんかん患者において、本剤(150~500mg/日)とソニサミド(200~400mg/日)を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった¹⁶⁾。
- (8) ガバペンチン
本剤単投与及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった¹⁷⁾。
- (9) トピラマート
てんかん患者において、本剤とトピラマート(最高：400mg/日)との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、 C_{min} 、 C_{max} に影響を与えなかった¹⁸⁾。
- (10) シメチジン
健康成人男性にシメチジン400mg(1日2回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった¹⁹⁾。
- (11) リチウム
健康成人男性に本剤100mg(1日1回)と無水グルコン酸リチウム2g(1日2回)を6日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった。

イオメロン[®]350注シリンジ 135mL

(イオメプロール注射液)

【警告】

1. ショック等の重篤な副作用があらわれることがある。
2. 本剤を脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがあるので、脳槽・脊髄造影には使用しないこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. ヨード又はヨード造影剤に過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な甲状腺疾患のある患者
〔甲状腺内のヨード濃度が高くなり、甲状腺機能を変化させ症状を悪化させるおそれがある。〕

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

1. 一般状態の極度に悪い患者
2. 気管支喘息のある患者
〔副作用の発現頻度が高いとの報告がある。〕
3. 重篤な心障害のある患者
〔血行動態を悪化させ、心機能を悪化させることがある。〕
4. 重篤な肝障害のある患者
〔症状が悪化するおそれがある。〕
5. 重篤な腎障害のある患者
〔造影剤の主要排泄経路であり、排泄遅延と腎機能を悪化させることがある。〕
6. 急性肺炎のある患者
〔症状が悪化するおそれがある。〕
7. マクログロブリン血症のある患者
〔類薬で血液のゲル状変化をきたし死亡したとの報告がある。〕
8. 多発性骨髄腫のある患者
〔類薬で尿蛋白と結合し、尿細管を閉塞させたとの報告がある。〕
9. テタニーのある患者
〔血中カルシウム低下により、症状が悪化するおそれがある。〕
10. 褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者
〔血圧上昇、頻脈、不整脈等の発作が起こるおそれがあるので造影検査は避けること。やむを得ず検査を実施する場合には静脈確保の上、フェントラミンメシル酸塩等のβ遮断薬及びプロプラノロール塩酸塩等のβ遮断薬の十分な量を用意するなど、これらの発作に対処できるよう十分な準備を行い、慎重に投与すること。〕

【効能・効果】

イオメロン 300 シリンジ：

コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影、脳血管撮影、胸部血管撮影、腹部血管撮影、四肢血管撮影、ディジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、ディジタルX線撮影法による動脈性血管撮影

イオメロン 350 シリンジ：

コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影、心臓血管撮影、胸部血管撮影、腹部血管撮影、四肢血管撮影、ディジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、ディジタルX線撮影法による動脈性血管撮影

【用法・用量】

通常、成人1回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。また、複数回投与する場合は、総使用量は250mLまでとする。

撮影の種類	イオメロン 300シリンジ	イオメロン 350シリンジ
コンピューター断層撮影における造影	40～100mL	40～100mL 肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における造影の場合には、体重に応じて1.8mL/kgを静脈内投与することができる(最大投与量は135mLとする)。 [*]
静脈性尿路撮影	40～100mL	30～100mL
脳血管撮影	5～15mL	—
心臓血管撮影	心腔内撮影	—
	冠状動脈撮影	—
胸部血管撮影	5～50mL	5～50mL
腹部血管撮影	5～60mL	5～60mL
四肢血管撮影	10～80mL	10～80mL
ディジタルX線撮影法による静脈性血管撮影	10～50mL	10～50mL
ディジタルX線撮影法による動脈性血管撮影	3～40mL	3～40mL

^{*} イオメロン350シリンジの体重別の投与量は、「用法・用量」に関する使用上の注意を参照すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における造影の場合の体重別の投与量（イオメロン350シリンジ）は下表を参照すること。

体重 (kg)	投与量 (mL)
<56	40～100
体重56～75kgにおいては1.8mL/kgを上限とする。	
60	108 (体重比用量1.8mL/kg)
65	117 (体重比用量1.8mL/kg)
70	126 (体重比用量1.8mL/kg)
75	135 (体重比用量1.8mL/kg)
75<	135

相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビグアナイド系糖尿病用剤 メホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩等	ヨード造影剤で乳酸アシドーシスがあらわれたとの報告がある。本剤を使用する場合は、ビグアナイド系糖尿病用剤の投与を一時的に中止する等の適切な処置を行うこと。	ビグアナイド系糖尿病用剤の腎排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。

副作用

総症例7,820例中、398例（5.09%）の副作用が報告されている。（再審査終了時及び肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における用法・用量追加承認時）

(1)重大な副作用

- 1) **ショック** ショック（遅発性を含む）（0.1%未満）により失神、意識消失、呼吸困難、呼吸停止、心停止等の症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。また、軽度の過敏症状も重篤な症状に進展することがあるので、観察を十分に行うこと。
- 2) **アナフィラキシー様症状** 呼吸困難、咽・喉頭浮腫等のアナフィラキシー様症状（遅発性を含む）（0.1%未満）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) **肺水腫** 肺水腫（0.1%未満）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **成人呼吸窮迫症候群** 成人呼吸窮迫症候群（頻度不明）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) **心室細動、冠動脈攣縮** 心室細動（頻度不明）、冠動脈攣縮（頻度不明）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 7) **脳血管障害** 一過性あるいは永続性の脳循環不全（脳虚血）（頻度不明）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 8) **痙攣発作** 痙攣発作（0.1%未満）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 9) **意識障害、失神** ショックを伴わない意識障害（頻度不明）、失神（頻度不明）があらわれることがあるので、検査終了後も意識レベル等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

10)麻痺 脳血管造影において麻痺(頻度不明)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、直ちに適切な処置を行うこと。

11)腎不全 急性腎不全(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

12)血小板減少 血小板減少(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、直ちに適切な処置を行うこと。

13)皮膚障害 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(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、発熱、紅斑、瘙痒感、眼充血、口内炎等の症状が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

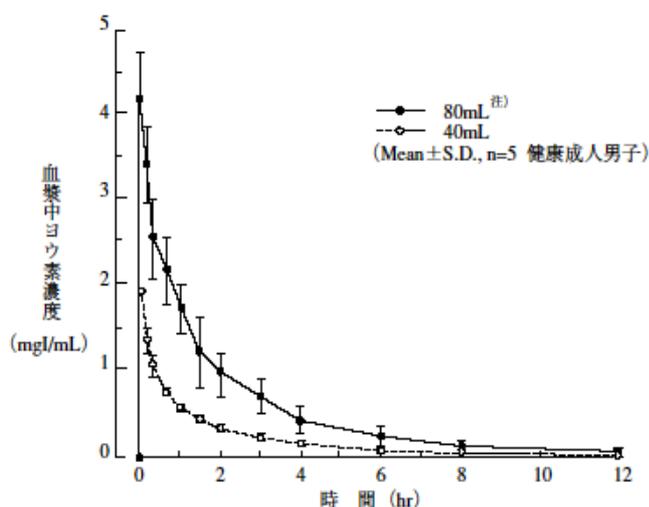
(参考) イオメプロール400mgI/mLのデータ

1. 血中濃度、尿中排泄

健康成人男子10名に、イオメプロール400mgI/mLの40mL又は80mL^(注)を10mL/minの速度で単回静脈内投与を行った場合、血漿中ヨウ素濃度推移はほぼ投与量に比例して推移し、投与終了後2相性の消失を示した。血漿中消失半減期は $t_{1/2\alpha}$ (分布相)が22.3分、 $t_{1/2\beta}$ (排泄相)が1.95時間であった。また、分布容積Vcは0.11L/kg、総クリアランスは99.0mL/minであった。

また投与終了後4時間までに投与量の80.0%が、24時間までに97.5%が未変化体として尿中に排泄された。(①)

注) イオメプロール400mgI/mLの80mL単回投与は承認外用量である。

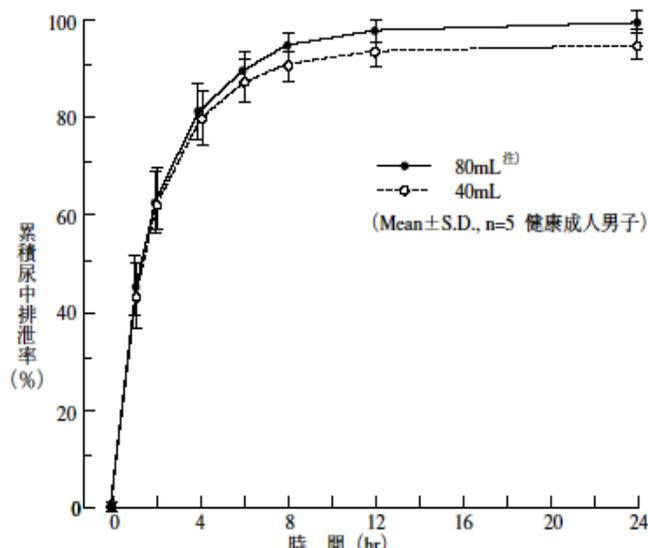


イオメプロール 400mgI/mL 40mL および 80mL^(注)投与後の平均血漿中ヨウ素濃度推移

イオメプロール400mgI/mL 単回静脈内投与による薬物動態パラメータ

$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	Vc (L/kg)	Vd (L/kg)	CL (mL/min)
22.33±6.79	1.95±0.15	0.11±0.02	0.24±0.05	99.03±21.22

(Mean±S.D., n=10 健康成人男子)



イオメプロール400mgI/mL 40mL および 80mL^(注)投与後の累積尿中排泄率

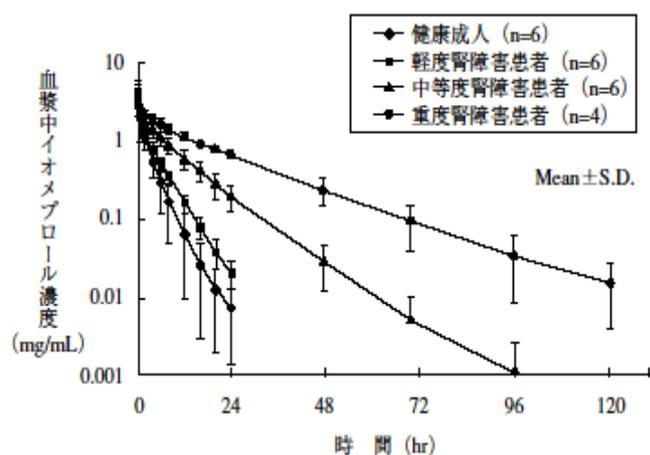
2. 腎機能障害時の血中濃度、尿中排泄

(外国人データ)

腎機能の正常な健康成人 ($GFR^{(注)}$ >100mL/min/1.73m²) 6例、軽度 ($GFR^{(注)}$ 51-75mL/min/1.73m²) 6例、中等度 ($GFR^{(注)}$ 26-50mL/min/1.73m²) 6例、及び重度腎機能障害患者 ($GFR^{(注)}$ <25mL/min/1.73m²) 4例にイオメプロール400mgI/mLを50mL単回静脈内投与し、血漿中、尿中イオメプロール濃度を測定した。

イオメプロール投与後の血漿中イオメプロール濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。腎機能障害患者では、健康成人と比較して腎機能障害の程度が高くなるとともに、消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) が延長し、腎クリアランス及び糸球体ろ過率の低下が認められた。また、投与120時間後までの尿中排泄率も同様に腎機能障害の程度が高くなるとともに低下し、健康成人の93.5%と比較して重度の腎機能障害患者では68.3%と低下した。なお、軽度及び中等度の腎機能障害患者の尿中排泄率は、それぞれ90.4%及び85.1%であり、重度の腎機能障害患者ほど大きな低下は認められなかった。(②)

注) イヌリンクリアランス測定法による



イオメプロール400mg/100mL 50mL単回静脈内投与後の血漿中イオメプロール濃度推移

健康成人及び腎機能障害患者におけるイオメプロールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n = 6)	腎機能障害の重症度		
		軽度(n = 6)	中等度(n = 6)	重度(n = 4)
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.34 ± 0.44	3.67 ± 0.46	6.9 ± 1.6	15.1 ± 4.3
$AUC_{0-\infty}$ (hr)	7.7 ± 2.6	10.3 ± 1.2	22.1 ± 4.5	46.4 ± 3.1
Vd (L)	8.3 ± 1.7	8.7 ± 0.9	8.2 ± 2.5	10.7 ± 3.3
総クリアランス(mL/min)	95 ± 25	66.8 ± 8.2	31.8 ± 6.5	14.7 ± 0.9
腎クリアランス(mL/min)	88.3 ± 30 ^{注1)}	60.5 ± 8.1	27.3 ± 7.5	10.1 ± 1.8
GFR ^{注2)} (mL/min)	120 ± 30	72 ± 9.8	38.3 ± 6.8	20.0 ± 3.16
尿中排泄率 $_{0-120h}$ (%)	93.5 ± 5.5 ^{注1)}	90.4 ± 4.6	85.1 ± 9.0	68.3 ± 10.6

注1) n = 5 注2) イヌリンクリアランス測定法による