

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22年4月20日

NO.202

目次

- 【1】医薬品・医療機器等安全性情報NO.267
.....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】市販直後調査対象品目(院内採用薬)
- 【4】新規採用医薬品情報(平成22年4月採用)
- 【5】インシデント事例からの注意喚起
- 【6】医薬品に関わる医療安全情報



薬剤部HP(<http://www.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@oita-u.ac.jp)

【1】医薬品・医療機器等安全性情報 No.267

*詳細は厚生労働省 HP ↓

http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/267.pdf

1

微量採血のための穿刺器具の 取扱い時の注意について

1. はじめに

微量採血のための穿刺器具（以下「穿刺器具」という。）は、血糖値の測定等にあって指先等の皮膚を穿刺して微量の採血を行う器具です。穿刺する部位は一般に指先が多いですが、痛みの軽減や指先を傷つけないとの患者の希望等の理由から、指先以外の部位での穿刺も行われています。

医療関係者が、採血を行う際に患者の耳朶（耳たぶ）を穿刺したところ、穿刺針が耳朶を貫通し、耳朶を支えていた医療関係者の指を穿刺したという事例が複数報告されています。このような指刺しが起こりますと、患者・医療関係者間での血液を介した感染のおそれがあることから、穿刺器具を取扱うにあたり注意すべき点について紹介します。

2. 医療関係者等へのお願い

穿刺器具を取扱う際は、以下の内容に注意してください¹⁾。

- 1) 耳朶等の組織が薄い部位への穿刺を行うと、組織を貫通した針で指を穿刺し、血液を介した感染のおそれがあること。
- 2) 貫通のおそれがある場合には、他の組織の厚い部位での穿刺について検討すること。
- 3) 耳朶等の組織が薄い部位への穿刺を行う場合には、穿刺部位の裏側を直接指で支えないこと。
- 4) 穿刺する部位に関わらず、採血時には針刺しや血液との接触による感染のおそれがあるため、施術者は手袋着用等の血液曝露予防の対策をとること。

また、穿刺器具を取扱う製造販売業者に対し、添付文書の改訂を行うとともに、医療機関等への情報提供を行うよう指示しています²⁾。

穿刺器具を取扱う製造販売業者は、当該添付文書の【使用上の注意】の「重要な基本的注意」欄に、以下の旨の記載がされていることを確認し、必要な記載がされていない場合においては、速やかに改訂を行うこと。

- 1) 【使用目的、効能又は効果】欄で穿刺部位を限定していない製品、又は【禁忌・禁止】欄で耳朶穿刺を禁止していない製品

耳朶等の組織が薄い部位への穿刺を行う場合には、穿刺部位の裏側を直接指で支えないこと。〔組織を貫通した針で指を穿刺し、血液を介した感染のおそれがある。貫通のおそれがある場合には、他の組織の厚い部位での穿刺について検討すること。〕

- 2) 1) 以外の製品

組織が薄い部位への穿刺を行うと、組織を貫通した針で指を穿刺し、血液を介した感染のおそれがあるため、添付文書上にある穿刺部位を守ること。

3. 耳朶を支えていた医療関係者の指を穿刺した事例

<事例1>

2008年8月、血糖測定用に耳朶より微量採血した際に、穿刺針が耳朶を貫通し、貫通した穿刺針が耳朶の裏側で支持していた施術者の指に刺さり、針刺し損傷を受傷した。なお、患者に感染症の既往はなく、施術者への感染による健康被害はなかった。

<事例2>

2009年3月、看護師が患者の耳朶から採血しようとして、耳朶を指で押さえて穿刺した際に、穿刺針が耳朶を貫通して看護師の左第二指を刺傷した。なお、看護師への感染による健康被害はなかった。

4. おわりに

本注意喚起¹⁾及び穿刺器具を取扱う製造販売業者に対する指示等²⁾についての詳細な内容は、医薬品医療機器総合機構ホームページをご覧ください。

(http://www.info.pmda.go.jp/iryujiko/iryujiko_index.html)

(<http://www.info.pmda.go.jp/mdevices/md-tenken-2009.html>)

(参考)

- 1) 平成22年3月1日付け医政指発0301第1号・薬食安発0301第7号、厚生労働省医政局指導課長・医薬食品局安全対策課長連名通知「耳朶穿刺時等の微量採血のための穿刺器具の取扱いについて（注意喚起及び周知依頼）」
- 2) 平成22年3月1日付け薬食安発0301第10号・薬食機発0301第2号、厚生労働省医薬食品局安全対策課長・医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長連名通知「微量採血のための穿刺器具に係る添付文書の自主点検等について」

(微量採血のための穿刺器具)

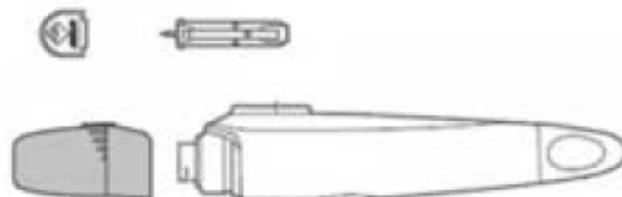
〈器具全体が Disposable タイプの製品〉



〈針の周辺部分が Disposable タイプの製品〉



〈針の周辺部分が Disposable タイプでない製品〉



2

重要な副作用等に関する情報

平成22年2月16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 ボルテゾミブ

販売名（会社名）	ベルケイド注射用3mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
可逆性後白質脳症症候群：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑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3年間（平成18年12月1日～平成21年12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
・皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症：0例（うち死亡0例）
・可逆性後白質脳症症候群：1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1470人（平成21年1月～12月）
販売開始：平成18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	女 70代	多発性骨髄腫 (なし)	1.3mg/m ² 11日間	白質脳症 投与開始日 投与4日目 投与8日目 投与11日目 (投与終了日) 終了1日後 終了2日後 終了15日後 終了63日後	デキサメタゾン8mg併用下、本剤1.3mg/m ² (1サイクル1回目) 投与開始。 本剤1サイクル2回目投与。 本剤1サイクル3回目投与。 本剤1サイクル4回目投与 (1サイクル)。 軽度の失見当識が出現し、急速に進行。頭部CT上脳出血なし。 意識レベルはJCSⅢ-100。頭部MRIにて、白質脳症と診断。 意識は清明となり、会話も可能となったものの、両側下肢の麻痺、両側上肢の不全麻痺が残存。 頭部MRIにて、白質脳症は回復と判断。
併用薬：デキサメタゾン、オキシコドン塩酸塩、エトドラク、クロチアゼパム、スルピリド、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、プロチゾラム、ラニチジン塩酸塩、センノシド、人赤血球濃厚液					

2 メトトレキサート

①メトトレキサート (錠剤2mg, カプセル剤)

販売名 (会社名)	リウマトレックスカプセル2mg (ワイス)
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能・効果	関節リウマチ (過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る)。 関節症状を伴う若年性特発性関節炎

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[重要な基本的注意] B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

[副作用 (重大な副作用)] 劇症肝炎、肝不全：劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害 (B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む) があらわれることがあるので、4週間ごとに肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

脳症 (白質脳症を含む)：脳症 (白質脳症を含む) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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メトトレキサート（錠剤2.5mg）

販売名（会社名）	メソトレキセート錠2.5mg（ワイス）
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能・効果	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病 絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により，重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており，死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合，投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

[副作用（重大な副作用）] 劇症肝炎，肝不全：劇症肝炎，肝不全，肝組織の壊死・線維化，肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがあるので，頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

脳症（白質脳症を含む）：脳症（白質脳症を含む）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，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。

③メトトレキサート（注射剤）

販売名（会社名）	【患限】メソトレキセート点滴静注用 200mg,注射用メソトレキセート 5mg,同 50mg(ワイス)
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能・効果	①メトトレキサート通常療法 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病 絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎） ②CMF療法 乳癌 ③メトトレキサート・ロイコボリン救援療法 肉腫（骨肉腫，軟部肉腫等） 急性白血病の中樞神経系及び睪丸への浸潤に対する寛解 悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解 ④メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法 胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 ⑤M-VAC療法 尿路上皮癌 (ただし，メソトレキセート点滴静注液200mgは③のみ，注射用メソトレキセート5mgは①②⑤のみ)

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

[副作用（重大な副作用）] 劇症肝炎、肝不全：劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがあるので、頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群：脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害（痙攣、麻痺、失語、認知症、昏睡）、ギランバレー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するなど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22年1月15日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・重篤な肝障害：5例（うち死亡2例）
- ・脳症：2例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約79万人（平成21年1月～12月）

販売開始：昭和38年3月（錠剤2.5mg）

昭和43年4月（注射剤）

平成11年8月（錠剤2mg、カプセル剤）

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 60代	関節リウマチ (B型肝炎ウイルスキャリア、糖尿病、高血圧)	6～8mg/週 996日間	劇症肝炎 投与約17年前 投与約16年前 投与開始日 投与338日目 投与561日目	関節痛が出現。 関節リウマチと診断され加療開始。 サラゾスルファピリジン、オーラノフィン、プシラミン、アクタリットを使用するもコントロール不十分。 本剤6mg/週開始。 本剤8mg/週に増量。 プレドニゾン5mg併用開始。

投与926日目 ミゾリピン300mg/週併用開始。
 投与約2年9ヵ月 全身倦怠感，食欲不振が出現。
 投与988日目 外来受診時，AST(GOT) 179IU/L，ALT(GPT) 357IU/Lと肝酵素上昇を指摘され，ミゾリピン中止。
 投与995日目 再診時，AST(GOT) 383IU/L，ALT(GPT) 536IU/Lと更に上昇，HBs抗原陽性判明，HBV-PCR7.6Log以上。
 投与996日目 (投与中止日) 入院となり，急性B型肝炎としてエンテカビル1mg，インターフェロンベータ600万国単位開始。本剤投与中止。
 中止5日後 AST(GOT) 2825IU/L，ALT(GPT) 1575IU/Lと更に上昇。PT52%と低下したため，ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000mg），シクロスポリン持続静注療法開始。
 中止12日後 PT29%に低下，羽ばたき振戦も出現したため，劇症肝炎と診断。同日より3日間血漿交換及び濾過透析療法を施行したが，肝機能の改善は得られず。
 中止18日後 発熱，呼吸状態悪化のため抗生剤投与開始。
 中止19日後 人工呼吸管理開始。
 中止20日後 血圧低下し，カテコラミン投与を開始したが改善なく，肝不全にて死亡。

臨床検査値

	投与925日目	投与988日目	投与996日目 (投与中止日)	中止5日後	中止16日後
白血球数 (/mm ³)	7800	3300	3400	6200	27500
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	31.9	16.6	13	7	7.1
AST(GOT) (IU/L)	20	179	470	2825	262
ALT(GPT) (IU/L)	32	357	616	1575	355
ALP (IU/L)	347	503	731	643	390
LDH (IU/L)	204	308	393	1071	70
γ-GTP (IU/L)	19	191	542	498	460
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.7	1.5	8.3	17.2
TP (g/dL)	7.2	6.3	6.7	5.3	5.4
アルブミン (g/dL)	3.9	3.3	3.5	2.6	3.0
BUN (mg/dL)	27.9	19.2	21.5	21.9	33.2
血清クレアチニン (mg/dL)	0.58	0.46	0.48	0.47	0.84
CRP (mg/dL)	1.05	0.63	0.96	1.24	2.31

併用薬：プレドニゾロン，ミゾリピン，乾燥硫酸鉄，ピオグリタゾン塩酸塩，アムロジピンベシル酸塩，ナプロキセン，レバミピド

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	
2	女 不明	関節リウマチ (C型肝炎ウイルスキャリア)	4~6mg/週 610日間	肝障害 投与128日前 投与開始日 投与4ヵ月目 投与610日目 (投与中止日) 中止14日後 中止35日後 中止36日後	関節リウマチに対し，各種治療を開始。 本剤4~6mg/週投与開始。その後，ときにAST(GOT) 50~60IU/L，ALT(GPT) 80IU/L前後の肝障害あるが，一時的で自然に正常化。 両手指のこわばりを主訴に受診。初診時より本剤4mg/週で投与開始。 AST(GOT) 55IU/L，ALT(GPT) 73IU/L。 肝障害のため，本剤投与中止。 AST(GOT) 90IU/L，ALT(GPT) 145IU/L。 AST(GOT) 77IU/L，ALT(GPT) 1006IU/Lと更に上昇。 入院。すべての内服薬投与中止。 入院後自然経過で，AST(GOT) 211IU/L，ALT(GPT)

465IU/L。
 中止53日後 AST (GOT) 489IU/L, ALT (GPT) 703IU/L, AI-P 533IU/L。
 (中止43日後まで低下したが、再び上昇。)
 中止57日後 グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤開始。
 徐々に肝機能改善。
 中止64日後 AST (GOT) 51IU/L, ALT (GPT) 136IU/L, AI-P 367IU/L。
 中止76日後 AST (GOT) 30IU/L, ALT (GPT) 34IU/L。
 経過中劇症化を疑わせる所見なし。
 肝障害は回復。

臨床検査値

	投与開始日	投与610日目 (投与中止日)	中止 14日後	中止 35日後	中止 43日後	中止 53日後	中止 64日後	中止 67日後	中止 76日後
白血球数 (/mm ³)	5210	4200	—	5620	5240	—	—	7200	—
AST(GOT) (IU/L)	—	55	90	771	—	489	51	—	30
ALT(GPT) (IU/L)	—	73	145	1006	—	703	136	—	34
AI-P (IU/L)	123	232	—	468	379	533	367	112	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.3	—	—	0.7	—	—	—	—	—
TP (g/dL)	7.3	6.9	—	7.5	—	—	—	—	—
アルブミン (g/dL)	4.0	4.0	—	3.9	—	—	—	—	—

併用薬：メロキシカム，テブレノン，サラゾスルファピリジン，葉酸，アレンドロン酸ナトリウム水和物，ベンフォチアミン・ピリドキシリン塩酸塩・シアノコバラミン

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
3	女 60代	関節リウマチ (なし)	8mg/週 1081日間	<p>可逆性後頭葉白質脳症</p> <p>投与開始日 関節リウマチのため、本剤投与開始。 投与1041日目 外来受診時、特に訴えなく順調に経過。 投与1073日目 目のちらつき感の訴えあり。ふらつき感も自覚し、他医療機関（脳神経外科）受診。脳MRI検査を受けるが、特に異常はなかった。 投与1081日目 (投与中止日) 本剤投与中止。 中止5日後 自宅で痙攣発作、意識消失の出現。救急車にて他医療機関（脳神経外科）へ搬送され入院。神経学的所見に異常を認めず、発熱、炎症反応もなかった。脳MRI所見にて、右後頭葉皮質にFLAIR法高信号を認め、拡散強調画像でも高信号を示す異常域を認めた。メチルプレドニゾロン500mg 3日間の投与開始。抗痙攣薬、葉酸も投与開始した。 中止11日後 脳MRIの異常所見は消失。症状もほぼ消失。目のちらつき等の視覚異常はまだ残っていた。 中止16日後 当院へ転院。 中止22日後 視覚異常消失し、回復。 DLST：本剤（陽性）。</p>
併用薬：インフリキシマブ（遺伝子組換え），プレドニゾロン，ジクロフェナクナトリウム				

3

使用上の注意の改訂について (その214)

平成22年2月16日及び3月1日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意等（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 〈血液凝固阻止剤〉 ワルファリンカリウム

- [販売名] ワルファリン錠0.5mg, 同錠1mg (エーザイ) 他
- [用法・用量に関連する使用上の注意] 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。
プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は、活性（%）以外の表示方法として、一般的にINR（International Normalized Ratio：国際標準比）が用いられている。INRを用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。
ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。

2 〈自律神経剤〉 ベタネコール塩化物

- [販売名] ベサコリン散5% (サンノーバ)
- [重要な基本的注意] コリン作動性クリーゼがあらわれることがあるので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、発汗、徐脈、血圧低下、縮瞳等の症状が認められた場合には投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増減）を投与すること。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。
- [副作用（重大な副作用）] コリン作動性クリーゼ：コリン作動性クリーゼがあらわれることがあるので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、発汗、徐脈、血圧低下、縮瞳等の症状が認められた場合には投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増減）を投与すること。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。

3 <眼科用剤> ドルゾラミド塩酸塩

[販売名]	【院外】トルソプト点眼液1%(万有製薬)
[副作用 (重大な副作用)]	<u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 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。</u>

4 <血圧降下剤> カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド

[販売名]	エカード配合錠HD (武田薬品工業)
[副作用 (重大な副作用)]	<u>低ナトリウム血症: 倦怠感, 食欲不振, 嘔気, 嘔吐, 意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある (高齢者であらわれやすい) 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, 直ちに適切な処置を行うこと。</u>

5 <その他のアレルギー用薬> モンテルカストナトリウム

[販売名]	キプレス錠5mg(杏林製薬), シングレア細粒4mg, 同錠10mg, 同チュアブル錠5mg (万有製薬)
[副作用 (重大な副作用)]	<u>劇症肝炎, 肝炎, 肝機能障害, 黄疸: 劇症肝炎, 肝炎, 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。</u>

6 <自律神経剤> ジスチグミン臭化物製剤 (内用薬)

[販売名] ウブレチド錠5mg (鳥居薬品)

[警告]

警告

本剤の投与により意識障害を伴う重篤なコリン作動性クリーゼを発現し, 致命的な転帰をたどる例が報告されているので, 投与に際しては下記の点に注意し, 医師の厳重な監督下, 患者の状態を十分観察すること (「慎重投与」, 「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」及び「過量投与」の項参照)。

本剤投与中にコリン作動性クリーゼの徴候 (初期症状: 悪心・嘔吐, 腹痛, 下痢, 唾液分泌過多, 気道分泌過多, 発汗, 徐脈, 縮瞳, 呼吸困難等, 臨床検査: 血清コリンエステラーゼ低下) が認められた場合には, 直ちに投与を中止すること。

コリン作動性クリーゼがあらわれた場合は, アトロピン硫酸塩水和物0.5~1mg (患者の症状に合わせて適宜増量) を静脈内投与する。また, 呼吸不全に至ることもあるので, その場合は気道を確保し, 人工換気を考慮すること。

本剤の投与に際しては, 副作用の発現の可能性について患者又はそれに代わる適切な者に十分理解させ, 下記のコリン作動性クリーゼの初期症状が認められた場合には服

用を中止するとともに直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難

[効能又は効果]

手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難
重症筋無力症

[用法及び用量]

手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難
ジスチグミン臭化物として、成人1日5mgを経口投与する。
重症筋無力症

ジスチグミン臭化物として、通常成人1日5～20mgを1～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

重症筋無力症の患者では、医師の厳重な監督下、通常成人1日5mgから投与を開始し、患者の状態を十分観察しながら症状により適宜増減すること。

[慎重投与]

腎障害のある患者

[本剤は腎臓から排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。]

コリン作動薬やコリンエステラーゼ阻害薬を服用している患者

[相互に作用を増強し、副作用が発現しやすくなるおそれがある（「相互作用」の項参照）。]

[重要な基本的注意]

本剤の投与により意識障害を伴うコリン作動性クリーゼがあらわれることがあるので、以下の点に注意すること（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。

投与開始2週間以内での発現が多く報告されていることから、特に投与開始2週間以内はコリン作動性クリーゼの徴候（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下）に注意すること。

継続服用中においても発現が報告されていることから、コリン作動性クリーゼの徴候に注意すること。

本剤によるコリン作動性クリーゼの徴候があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

重症筋無力症患者で、ときに筋無力症状の重篤な悪化、呼吸困難、嚥下障害（クリーゼ）をみることがあるので、このような場合には、臨床症状でクリーゼを鑑別し、困難な場合には、エドロホニウム塩化物2mgを静脈内投与し、クリーゼを鑑別し、次の処置を行うこと。

コリン作動性クリーゼ

悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等の症状や、血清コリンエステラーゼの低下が認められた場合、又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状が増悪又は不変の場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

[相互作用（併用注意）]

コリンエステラーゼ阻害薬

ドネペジル塩酸塩、ネオスチグミン臭化物、ピリドスチグミン臭化物、アンベノニウム塩化物等

[副作用（重大な副作用）]

コリン作動性クリーゼ

本剤の投与により意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等、臨床検査：血清コ

リンエステラーゼ低下) があらわれることがある (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)。このような場合には、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物0.5~1mg (患者の症状に合わせて適宜増量) を静脈内投与する。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。

[副作用
(その他の副作用)]

骨格筋：線維束れん縮

[高齢者への投与]

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、コリン作動性クリーゼの徴候 (初期症状：悪心・嘔吐，腹痛，下痢，唾液分泌過多，気道分泌過多，発汗，徐脈，縮瞳，呼吸困難等，臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下) に注意し、慎重に投与すること (「警告」，「重大な副作用」の項参照)。

[過量投与]

徴候・症状

本剤の過量投与により、意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ (初期症状：悪心・嘔吐，腹痛，下痢，唾液分泌過多，気道分泌過多，発汗，徐脈，縮瞳，呼吸困難等，臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下) があらわれることがある。

処置

直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物0.5~1mg (患者の症状に合わせて適宜増量) を静脈内投与する。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。

[その他の注意]

動物実験において、ジスチグミン臭化物の経口吸収性に食事の影響が示唆されている (「薬物動態」の項参照)。

【2】添付文書の改訂

【2】-1 今回改訂の医薬品

薬効分類番号	商品名	①警告	②禁忌	③効能効果	④効能効果（注意）	⑤用法用量	⑥用法用量（注意）	⑦原則禁忌	⑧慎重投与	⑨重要な基本的注意	⑩相互作用（禁忌）	⑪相互作用（注意）	⑫副作用	⑬副作用（重大）	⑭高齢者投与	⑮妊産婦授乳婦投与	⑯小児投与	⑰過量投与	⑱適用上注意	⑲薬物動態	⑳その他	改訂年月日
117	リスパダールOD錠1mg									●				●				○			○	H22.3
	リスパダール内用液1mg/mL									●				●				○			○	H22.3
	リスパダールコンスタ筋注用25mg									●				●				○			○	H22.3
	セレネース錠0.75mg【院外】、錠1.5mg、細粒1%、内服液0.2%、注5mg									●				●								H22.3
	ハロマンズ注100mg【患限】									●				●								H22.3
	エビリファイ錠3mg、6mg、内用液0.1%									●				●								H22.4
	ロナセン錠4mg									●				●								H22.3
	ルーラン錠4mg【院外】、8mg									●				●								H22.3
	ジブレキサ錠2.5mg、5mg、ザイデイス5mg									●				●								H22.3
616	リファジンカプセル150mg		○								○	○										H22.3
396	オイグルコン錠2.5mg											○										H22.3
219	プロレナール錠5μg												○									H22.3
218	メバロチン錠10mg													●								H22.4
	クレストール錠2.5mg													●							○	H22.3
	リポバス錠5mg													●								H22.3
429	アービタックス注射液100mg【患限】				●		○						○	●							○	H22.3

●: 指導による改訂 ○: 自主改訂

【2】 - 2 添付文書改訂の内容 :指導による改訂 :自主改訂

117 精神神経用剤

エビリファイ錠3mg、6mg、内用液0.1%

【重要な基本的注意】

(追)

9. 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する。

【重大な副作用】

(追)

9. 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)
抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。

(改)

1. 悪性症候群(Syndrome malin)(0.3%)
無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

2. 遅発性ジスキネジア(頻度不明)注)

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

3. 麻痺性イレウス(0.3%)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、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。

4. アナフィラキシー様症状(頻度不明)

アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 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。

6. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感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、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。

7. 痙攣(0.7%)

痙攣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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8. 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。

注)外国の臨床試験において報告(0.4%)がある。

ジブレキサ錠2.5mg、5mg、ザイディス5mg
セレネース錠0.75mg【院外】、1.5mg、細粒1%、
内服液0.2%、注5mg

ハロマンズ注100mg【患服】
ルーラン錠4mg【院外】、8mg
ロナセン錠4mg

【重要な基本的注意】

(追)

7. 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

【重大な副作用】

(追)

10. 肺塞栓症、深部静脈血栓症
抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。

リスパダール内用液1mg/mL、1mg/包、
OD錠1mg、コンスタ筋注用25mg

【重要な基本的注意】

(追)

7.
抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

【重大な副作用】

(追)

12. 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)
抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。

(改)

3. 麻痺性イレウス(0.06%)
腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。

【その他の副作用】

(改)

2. 感染症および寄生虫症(頻度不明)
胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、下気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎
10. 精神障害(1%未満)
妄想、うつ病、幻覚、抑うつ症状、躁病、被害妄想、精神症状、睡眠障害、緊張、自殺企図、錯乱状態、リビドー亢進
11. 精神障害(頻度不明)
リビドー減退、神経過敏、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症
13. 神経系障害(注2)(1%未満)
鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジー、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害(舌のもつれ等)
14. 神経系障害(注2)(頻度不明)
末梢性ニューロパチー、協調運動異常、過眠症、弓なり緊張、失神、平衡障害、刺激無反応、運動障害
15. 眼障害(1%未満)
調節障害、眼球回転発作、眼瞼痙攣、視力低下
16. 眼障害(頻度不明)
眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、眼充血、眼瞼縁痂皮、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障
17. 耳および迷路障害(頻度不明)
耳痛、回転性めまい、耳鳴
18. 心臓障害(注3)(1%未満)
頻脈、洞性頻脈、動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮、不整脈

20. 血管障害(注4)(1%未満)
起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、潮紅

23. 呼吸器、胸郭および縦隔障害(頻度不明)
呼吸困難、咳嗽、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、鼻出血、肺うっ血、喘鳴、嚥下性肺炎、発声障害、気道うっ血、ラ音、呼吸障害、過換気

26. 胃腸障害(頻度不明)
腸閉塞、痔炎、歯痛、糞塊充塞、便失禁、口唇炎

28. 皮膚および皮下組織障害(1%未満)
多汗症、発疹、そう痒症、湿疹、過角化、紅斑

29. 皮膚および皮下組織障害(頻度不明)
ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、頭部批糠疹、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、皮膚病変

31. 筋骨格系および結合組織障害(1%未満)
筋肉痛、斜頸、筋攣縮、関節硬直、筋力低下

33. 腎および尿路障害(注5)(1%未満)
排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁

36. 生殖系および乳房障害(頻度不明)
女性化乳房、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、月経遅延、希発月経、持続勃起症、膣分泌物異常、乳房腫大

38. 全身障害および投与局所様態(1%未満)
口渇、無力症、疲労、歩行障害、発熱、気分不良、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、末梢性浮腫、疼痛、不活発

39. 全身障害および投与局所様態(頻度不明)
浮腫、低体温、インフルエンザ様疾患、悪寒、薬剤離脱症候群

41. 臨床検査(1%未満)
AST(GOT)増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH増加、血圧低下、血中プロラクチン増加、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、心電図異常(注3)、心電図QT延長(注3)、好酸球数増加、
-GTP増加、グリコヘモグロビン増加、血小板数減少、総蛋白減少、体重減少、体重増加、白血球数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、AI-P増加

42. 臨床検査(頻度不明)
心電図T波逆転(注3)、血中尿酸増加、尿中血陽性、肝酵素上昇、尿糖陽性

- (注2)症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。
(注3)心電図に異常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。
(注4)増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。
(注5)異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

219 その他の循環器用剤

プロレナール錠5 μ g

【副作用】

(改)

< 後天性の腰部脊柱管狭窄症(SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者)に伴う自覚症状(下肢疼痛、下肢しびれ)および歩行能力の改善 >

承認時までの調査における373例中34例(9.1%)に54件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは胃部不快感8件(2.1%)、発疹6件(1.6%)、頭痛・頭重4件(1.1%)、下痢4件(1.1%)、貧血3例(0.8%)等であった。(承認時)

市販後の使用成績調査等では、2,327例中136例(5.8%)に169件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは胃・腹部不快感34件(1.5%)、腹痛13件(0.6%)、下痢10件(0.4%)、頭痛10件(0.4%)、悪心7件(0.3%)、胸やけ7件(0.3%)等であった。(再審査終了時)

396 糖尿病用剤

オイグルコン錠2.5mg

【相互作用(併注)】

(追)

5. 薬剤名等

DPP-4阻害剤

シタグリプチンリン酸塩水和物

臨床症状・措置方法

臨床症状：血糖降下作用の増強による低血糖症状(脱感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等)が起こることがある。

措置方法：併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に α -遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

機序・危険因子：

インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下

23. 薬剤名等

シベンゾリンコハク酸塩

ジソピラミド

ピルメノール塩酸塩水和物

【過量投与】

(改)

徴候、症状

一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。

処置

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。

特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。

218 高脂血症用剤

クレストール錠2.5mg

【重大な副作用】

(追)

6. 間質性肺炎(0.1%未満)

間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

(改)

・腎臓(0.1~2%未満)

蛋白尿(注2)、腎機能異常(BUN上昇、血清クレアチニン上昇)

(注2)：通常一過性であるが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

メバロチン錠10mg

リボバス錠5mg

【重大な副作用】

(追)

4. 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、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

臨床症状・措置方法

臨床症状：血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が起こることがある。

措置方法：併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

機序・危険因子：

インスリン分泌促進が考えられている。

429 その他の腫瘍用薬

アービタックス注射用100mg【患限】

【効能・効果（使用上の注意）】

（改）

2. 本剤の使用に際してはKRAS遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量（使用上の注意）】

（改）

1. オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない。

【重大な副作用】

（追）

4. 心不全（頻度不明）
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するなど適切な処置を行うこと。

5. 重度の下痢（頻度不明）
重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

（追）

< 国内外の臨床試験で認められた副作用 >

・心・血管系（10%未満）
心筋梗塞、深部静脈血栓症

・皮膚/皮膚付属器（10%以上）
手足症候群

【副作用】

（改）

< 国内臨床試験 >

国内のEGFR発現が確認された結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用第II相試験の安全性評価症例39例中、副作用の主なものは、ざ瘡（87.2%）、発疹（61.5%）、食欲不振（56.4%）、皮膚乾（51.3%）、爪囲炎（51.3%）、下痢（51.3%）、口内炎（51.3%）、低マグネシウム血症（51.3%）、そう痒症（43.6%）、悪心（43.6%）、疲労（43.6%）、リンパ球数減少（30.8%）であった（承認時）。

（追）

< 海外臨床試験 >

EGFR発現が確認された結腸・直腸癌を対象とした6つの臨床試験成績（単独及び併用投与）を基に集計した（注5）。主な本剤に関連する副作用は、発疹/落屑（86.1%）、ざ瘡（82.9%）、発疹（50.0%）、皮膚乾燥（41.7%）、無力症（41.4%）、疲労（37.8%）、そう痒症（37.2%）、発熱（35.5%）、下痢（33.1%）、悪心（31.1%）であった。本剤とイリノテカン塩酸塩水和物との併用をした第III相試験での主な副作用は、下痢（81.2%）、悪心（54.1%）、脱毛症（49.7%）、発疹（45.5%）、疲労（40.3%）、嘔吐（38.4%）、であった（承認時）。本剤とフルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩水和物法（FOLFIRI）（注6）を併用した第III相試験での主な副作用は、下痢（59.7%）、悪心（52.3%）、好中球減少症（45.5%）、発疹（44.5%）、脱毛症（37.2%）、嘔吐（30.8%）であった。また、対照群と比較して、本剤併用群において、手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）（15.5%）、深部静脈血栓（4.3%）、肺塞栓症（4.0%）、心筋梗塞、うっ血性心不全を含む心虚血（3.8%）、重度の下痢（15.7%）の発現頻度が高かった（注7）。

616 主として抗酸性菌に作用するもの

リファジンカプセル150mg

【禁忌】

（追）

2. HIV感染症治療薬（インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、デラビルジンメシル酸塩）、ポリコナゾール、ブラジカンテル又はタダラフィル（アドシルカ）を投与中の患者。

【相互作用(併禁)】

(追)

5. 薬剤名等

タダラフィル(アドシルカ)

臨床症状・措置方法

タダラフィルの作用が減弱するおそれがある。

機序・危険因子

本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、本剤(600mg/日)の併用で、タダラフィル(10mg)のC_{max}及びAUCをそれぞれ46%及び88%低下させると考えられている。

【相互作用(併注)】

(追)

6. 薬剤名等

リネゾリド

臨床症状・措置方法

外国人健康成人を対象に行った併用試験において、リネゾリドのC_{max}及びAUCが低下したとの報告がある。

機序・危険因子

機序は不明である。

(改)

7. 薬剤名等

- ・ クマリン系抗凝固薬
- ・ 経口糖尿病薬
- ・ シクロスポリン, タクロリムス水和物, ミコフェノール酸モフェチル
- ・ テオフィリン
- ・ ジギタリス製剤
- ・ 抗不整脈薬
キニジン硫酸塩水和物, メキシレチン塩酸塩, ジソピラミド, プロパフェノン塩酸塩, ピルシカイニド塩酸塩水和物
- ・ カルシウム拮抗薬
ベラパミル塩酸塩, ニフェジピン, アゼルニジピン, 等
- ・ プナゾシン塩酸塩
- ・ エプレレノン
- ・ 遮断薬
メトプロロール酒石酸塩, プロプラノロール塩酸塩, カルベジロール等
- ・ エナラプリルマレイン酸塩
- ・ 高脂血症用薬
クロフィブラート, フルバスタチンナトリウム, CYP3A4で代謝される薬剤(シンバスタチン等)
- ・ セビメリン塩酸塩水和物
- ・ 副腎皮質ホルモン剤
- ・ 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤
- ・ ジアフェニルスルホン
- ・ クロラムフェニコール
- ・ ドキシサイクリン塩酸塩水和物

- ・ クラリスロマイシン
- ・ テリスロマイシン
- ・ アゾール系抗真菌薬
フルコナゾール等
- ・ テルビナフィン塩酸塩
- ・ HIV感染症治療薬
HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル, ロピナビル等), ジドブジン, ネビラピン, エファビレンツ, ラルテグラビルカリウム, マラビロク
- ・ 抗てんかん剤
フェニトイン, カルバマゼピン, ラモトリギン
- ・ エレトリプタン臭化水素酸塩
- ・ 抗精神病薬
ハロペリドール, ブロムペリドール, オランザピン, クエチアピンフマル酸塩, クロザピン等
- ・ ベンゾジアゼピン系薬剤
ジアゼパム, ミダゾラム, トリアゾラム等
- ・ ゾルピデム酒石酸塩
- ・ ソピクロン
- ・ 三環系抗うつ薬
ノルトリプチリン塩酸塩等
- ・ ミルタザピン
- ・ ドネペジル塩酸塩
- ・ 5-HT₃受容体拮抗型制吐薬
トロピセトロン塩酸塩等
- ・ タモキシフェンクエン酸塩, トレミフェンクエン酸塩
- ・ 抗悪性腫瘍薬
CYP3A4で代謝される薬剤(イマチニブメシル酸塩, ゲフィチニブ, ラパチニブトシル酸塩水和物, イリノテカン塩酸塩水和物, レトロゾール等)
- ・ ホスホジエステラーゼ5阻害剤
シルデナフィルクエン酸塩, パルデナフィル塩酸塩水和物, タダラフィル(シアリス)
- ・ ボセンタン水和物
- ・ コハク酸ソリフェナシン

臨床症状・措置方法

これらの薬剤の作用が減弱することがある。

機序・危険因子

本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている。

【3】市販直後調査対象品目(院内採用薬)

市販直後調査とは・・・

新医薬品がいったん販売開始されると、治験時に比べてその使用患者数が急激に増加するとともに、使用患者の状況も治験時に比べて多様化することから、治験段階では判明していなかった重篤な副作用等が発現することがあります。このように新医薬品の特性に応じ、販売開始から6ヵ月間について、特に注意深い使用を促し、重篤な副作用が発生した場合の情報収集体制を強化する市販直後調査は、市販後安全対策の中でも特に重要な制度です。現在実施中の市販直後調査については下記の通りです。

<市販直後調査と、法第77条の4の2第1項の規定に基づく副作用・感染症報告制度との関係>

市販直後調査は、製造販売業者等が定期的に、その製造販売した医薬品を使用する医師等に対し、

- (1) 当該医薬品は新医薬品であり、適正な使用に努められたいこと
- (2) 適正な使用を確保するため、提供される安全管理情報を活用すること
- (3) 重篤な副作用又は感染症が発現した場合には、速やかに報告をお願いしたいこと

を繰り返し依頼し、注意喚起することにより、重篤な副作用又は感染症が発生した場合には、当該情報が報告されずに埋もれることなく、速やかに報告されるよう促すものです。したがって、市販直後調査の中で、医療機関から「重篤な副作用又は感染症の発現あり」と製造販売業者等に連絡された場合には、法第77条の4の2第1項の規定に基づき、機構にも報告する必要があります。

副作用・感染症の報告については薬剤部DI室(内線6108)にご連絡ください。

商品名 会社名	一般名	調査開始日	備考
アボルブカプセル0.5mg グラクソ・スミスクライン	デュタステリド	平成21年9月4日	
リフレックス錠15mg 明治製菓	ミルタザピン	平成21年9月7日	
アズマネックスツイスト ヘラー100 μ g60吸入 シエリング・プラウ	モメタゾン フランカルボン酸エステル	平成21年9月14日	
ラジレス錠150mg ノバルティスファーマ	アリスキレンフマル酸塩	平成21年10月1日	
ルミガン点眼液0.03% 千寿製薬	ビマトプロスト	平成21年10月5日	
パキシル錠10mg, 20mg グラクソ・スミスクライン	パロキセチン 塩酸塩水和物	平成21年10月16日	効能追加された「社会不安障害」
フェロン注射用300万 東レ	インターフェロンベータ	平成21年10月16日	効能追加された「リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) 血中HCV-RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者」
レベトールカプセル200mg シエリング・プラウ	リバビリン	平成21年10月16日	効能追加された「インターフェロンベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) 血中HCV RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者」
ベイスンOD錠0.2 武田薬品工業	ボグリボース	平成21年10月19日	効能追加された「耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制(ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る)」
アバスチン点滴静注用 100mg, 400mg 中外製薬	ベバシズマブ (遺伝子組換え)	平成21年11月6日	効能追加された「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」

カデュエット配合錠4番 ファイザー	アムロジピンベシル酸塩・ アトルバスタチン カルシウム水和物	平成21年12月2日	
イメンドカプセルセット 小野薬品工業	アプレピタント	平成21年12月11日	
ジャヌビア錠25mg, 50mg, 100mg 萬有製薬	シタグリプチン リン酸塩水和物	平成21年12月11日	
エリザスカプセル外用400 日本新薬	デキサメタゾンシ ベシル酸エステル	平成21年12月11日	
アサコール錠400mg ゼリア新薬工業	メサラジン	平成21年12月16日	
サーバリックス グラクソ・スミスクライン	組換え沈降2価 ヒトパピローマウイルス様 粒子ワクチン	平成21年12月22日	
バンコマイシン眼軟膏1% 東亜薬品	バンコマイシン塩酸塩	平成21年12月28日	
アイノフロー吸入用800ppm エア・ウォーター	一酸化窒素	平成22年1月1日	
オゼックス細粒小児用15% 富山化学工業	トスフロキサシン トシル酸塩水和物	平成22年1月12日	
シムビコート タービュヘイラー60吸入 アストラゼネカ	ブデソニド・ ホルモテロール フマル酸塩水和物	平成22年1月13日	
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.8mL アボットジャパン	アダリムマブ (遺伝子組換え)	平成22年1月20日	効能追加された「既存治療で効果不 十分な尋常性乾癬, 関節症性乾癬」
レミケード点滴静注用100 田辺三菱製薬	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	平成22年1月20日	効能追加された「既存治療で効果不 十分な尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症」
デュロテップMTパッチ 2.1mg, 4.2mg, 8.4mg, 12.6mg, 16.8mg ヤンセンファーマ	フェンタニル	平成22年1月20日	効能追加された「非オピオイド鎮痛剤 及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難 な中等度から高度の慢性疼痛におけ る鎮痛(ただし, 他のオピオイド鎮痛剤 から切り替えて使用する場合に限 る。)」
ビ・シフロール錠0.5mg 日本ベーリンガーインゲルハイム	プラミペキソール 塩酸塩水和	平成22年1月20日	効能追加された「中等度から高度の特 発性レストレスレッグス症候群(下肢静 止不能症候群)」
ミリプラ動注用70mg 大日本住友製薬	ミリプラチン水和物	平成22年1月20日	
メロペン点滴用バイアル 0.5g 大日本住友製薬	メロペネム水和物	平成22年1月20日	効能追加された「発熱性好中球減少 症」
ラピアクタ点滴用バッグ 300mg 塩野義製薬	ペラミビル水和物	平成22年1月27日	

【4】新規採用医薬品情報(平成 22 年 4 月採用)

<処方オーダー>

【常用】

- ・シクロスポリン細粒 17%「マイラン」
- ・クラバモックス小児用ドライシロップ
- ・メインテート錠 2.5
- ・トブラシン点眼液 0.3%

【患者限定】

- ・アイノフロア吸入用

【院外専用】

- ・アーチスト錠 1.25mg
- ・ヤクバンテープ 60mg

<注射オーダー>

【常用】

- ・エルネオパ 1 号輸液 (1000mL/袋)
- ・エルネオパ 1 号輸液 (1500mL/袋)
- ・エルネオパ 1 号輸液 (2000mL/袋)
- ・エルネオパ 2 号輸液 (1000mL/袋)
- ・エルネオパ 2 号輸液 (1500mL/袋)
- ・エルネオパ 2 号輸液 (2000mL/袋)
- ・タキソテール点滴静注用 80mg
- ・カイトリル注 1mg
- ・エピペン注射液 0.15mg
- ・フェンタニル注射液 0.5mg「ヤンセン」

【診療科限定】

- ・サーバリックス

【患者限定】

- ・アリムタ注射用 100mg
- ・ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」



シクロスポリン

シクロスポリン細粒17%[®]「マイラン」**【警告】**

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 本剤はサンディミュン(内服液又はカプセル)と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度(AUC、C_{max})の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。

【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
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 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(「3. 相互作用」の項参照)

【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)】
神経パーチエット病の患者〔神経パーチエット病症状の悪化が報告されている。〕

【効能・効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- パーチエット病(眼症状のある場合)
- 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
- 再生不良性貧血(重症)、赤芽球癆
- ネフローゼ症候群(顔回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)
- 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)

【用法・用量】

- 腎移植の場合**
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 肝移植の場合**
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 骨髄移植の場合**
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
- パーチエット病の場合**
通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 乾癬の場合**
通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
- 再生不良性貧血の場合**
通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。
- ネフローゼ症候群の場合**
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
 - (1)顔回再発型の症例**
成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/kgを投与する。
 - (2)ステロイドに抵抗性を示す症例**
成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。
- 全身型重症筋無力症の場合**
通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

【相互作用】

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休業する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

(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
生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス(外用剤を除く) (プログラフ)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン (リパロ) ロスバスタチン (クレストール)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇(ピタバスタチン: Cmax 6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン: Cmax10.6倍、AUC7.1倍)する。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスケレン (ラジレス)	アリスケ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ケレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスケレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

(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
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「2.重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 シクロフェナク ナプロキセン スリダク インドメタシン等	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵巣・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ	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。	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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール		機序は不明である。
グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによって考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下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。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール	本剤の血中濃度が低下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。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルピナフィン		機序は不明である。
エトラピリン	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。	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。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤の投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び虚撃の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、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。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害、末梢神経障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロナンセリン ナルフラフィン	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。	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。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。

【 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。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 腎障害：腎機能障害は、本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、器質的な腎障害(尿管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。〕なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。
- 肝障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。
- 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

- 神経パーチエット病症状：パーチエット病患者において神経パーチエット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)が誘発又は悪化することがあるので、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。
- 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等)を併発することがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化す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。
- 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減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性肺炎：急性肺炎(初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等)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。
- 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群(HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)等の血栓性微小血管障害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。
- 溶血性貧血、血小板減少：溶血性貧血、血小板減少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。
- 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減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- クリーゼ：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症	発疹 ²⁾	
循環器	血圧上昇	
血液	貧血、白血球減少	
消化器	悪心・嘔吐、消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	
皮膚	多毛、脱毛	
精神神経系	振戦、頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	
代謝異常	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	
感覚器	視力障害、耳鳴、難聴	
筋骨格系	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症、歯肉肥厚、出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	

注) このような場合には投与を中止すること。

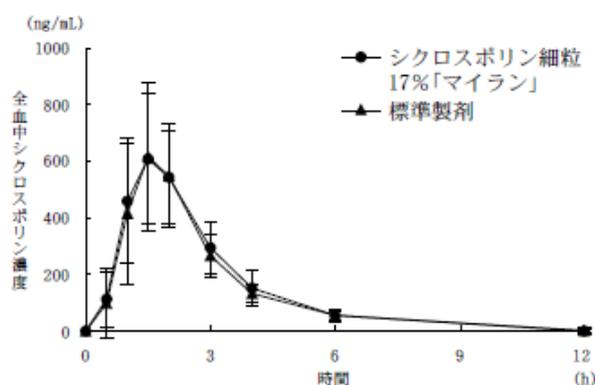
【薬物動態】

生物学的同等性試験

〈シクロスポリン細粒17%「マイラン」〉

シクロスポリン細粒17%「マイラン」と標準製剤(50mgカプセル)をクロスオーバー法によりそれぞれ1包又は2カプセル(シクロスポリンとして100mg)健康成人男子20名に絶食単回経口投与して、全血中シクロスポリン濃度を測定して得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。

但し、全血中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
シクロスポリン細粒17%「マイラン」	678.96±217.08	1806.19±506.77	1.58±0.34	1.38±0.55
標準製剤	703.07±219.13	1730.59±447.76	1.58±0.34	1.63±0.74

(mean ± sd, n=20)



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- 伝染性単核症のある患者[発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]
- 本剤の成分による黄疸又は肝機能障害の既往歴のある患者[再発するおそれがある。]

【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)

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

〈適応菌種〉

本剤に感性的肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC \leq 2 μ g/mL)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ピビアを除く)

〈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、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎

【用法・用量】

通常小児は、クラバモックスとして1日量96.4mg(力価)/kg(クラブラン酸カリウムとして6.4mg(力価)/kg、アモキシシリンとして90mg(力価)/kg)を2回に分けて12時間ごとに食直前に経口投与する。

【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
プロベネシド	アモキシシリンの血中濃度は維持できるが、クラブラン酸の血中濃度は維持できない。	プロベネシドは、尿細管でのアモキシシリンの分泌を減少させる。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。	本剤は、腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがあるため、ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

【副作用】

急性化膿性中耳炎を対象とした国内臨床試験において、総症例107例中、41例(38.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは下痢・軟便38例(35.5%)、湿疹・発疹3例(2.8%)、嘔吐3例(2.8%)であった(承認時)。

急性中耳炎を対象とした海外臨床試験において、722例中96例(13.3%)に副作用が認められた。その主なものはおむつかぶれ等の接触性皮膚炎25例(3.5%)、下痢21例(2.9%)、嘔吐16例(2.2%)、モニリア症10例(1.4%)、発疹8例(1.1%)であった。中耳炎患者を対象とした特定使用成績調査455例中106例(23.3%)に副作用が認められた。その主なものは下痢103例(22.6%)であった(第2回安全性定期報告時)。

(1) 重大な副作用

- 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があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、顔面浮腫、眼瞼浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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、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。
- 3) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的な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。
- 4) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝障害：肝炎、黄疸、また、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の肝障害があらわれることがある。(クラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤において肝障害は、主に男性と高齢患者で報告されており、また、長期投与と関連する可能性もある。兆候や症状は、通常、投与中又は投与直後に発現するが、投与終了後、数週間発現しない可能性もある。これらの症状は通常可逆的であるが、重篤になる可能性もあり、極めてまれな状況では死亡例が報告されている。)小児におけるこれらの症状の報告は非常にまれである。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注1)}		発疹、痒疹	発熱、蕁麻疹 ^{注5)} 、血管神経性浮腫 ^{注3)} 、血清病様症候群 ^{注3)} 、過敏性血管炎 ^{注3)} 、急性全身性発疹性膿疱症 ^{注3)}
血液 ^{注1)}			顆粒球減少 ^{注3)} 、無顆粒球症 ^{注3)} 、好酸球増多、貧血、血小板減少 ^{注4)} 、白血球減少 ^{注4)} 、好中球減少 ^{注4)} 、溶血性貧血 ^{注3)}
消化器	下痢、嘔吐	悪心	食欲不振
菌交代症 ^{注1)}		カンジダ症、口内炎	

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
中枢神経			頭痛 ^{注5)} 、痙攣 ^{注3)} 、7)
腎臓			結晶尿 ^{注3)}

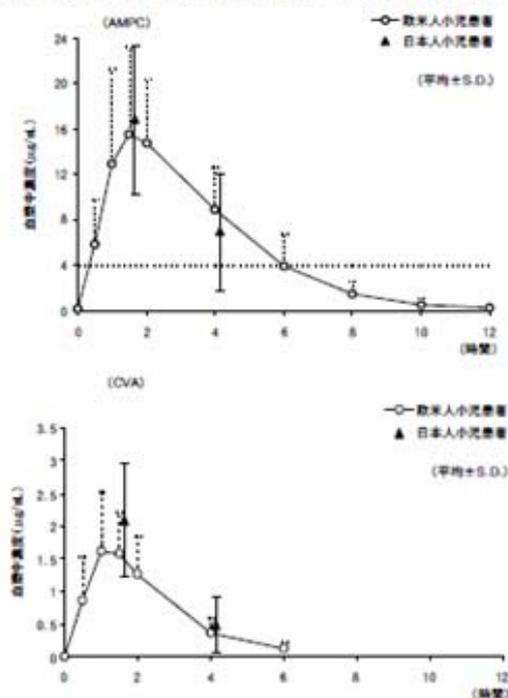
- 注1)発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 注2)自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
 注3)海外におけるクラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：0.01%未満
 注4)海外におけるクラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：0.1%未満
 注5)海外におけるクラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：1%未満
 注6)血清病様のⅢ型過敏反応(免疫複合体疾患)であり、発熱、発疹(蕁麻疹・麻疹様皮疹)、関節痛、浮腫、リンパ節症を特徴とする。
 注7)腎障害患者において、又は高投与量時に発現することがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

欧米人小児患者にクラバモックス(クラバン酸(CVA)/アモキシシリン(AMPC)=3.2/45mg/kg/回)を経口投与したとき、図のように平均血漿中AMPC濃度は投与約2時間後に約16 μ g/mLのピークを、またCVAは投与約1.5時間後に約1.7 μ g/mLのピークを示し、その後AMPCは半減期約1.4時間、CVAは約1.1時間で減少した。AMPCの濃度が細菌のMICを上回る時間(T>MIC)によって、その効果を予測でき、T>MICが40%以上の時に細菌学的効果を発現する。クラバモックスは、12時間の投与間隔では、AMPCのMIC=4 μ g/mLの場合、その46%にあたる5.5時間にわたりMICを上回った。

日本人小児患者において、1.5及び4時間に測定した平均血漿中AMPC及びCVA濃度は、欧米人の平均血漿中濃度と同様であった。



欧米人(n=18)、日本人(1.5時間:n=19、4時間:n=18)

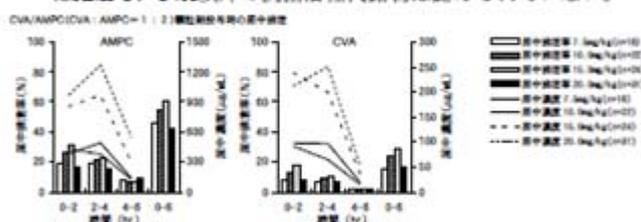
欧米人小児中耳炎患者にクラバモックス(CVA/AMPC=3.2/45mg/kg)を経口投与したとき、中耳分泌液中のAMPC濃度は下表のように投与後1、2及び3時間でそれぞれ平均3.2、3.3及び5.8 μ g/mLであった。血漿中濃度との比はそれぞれ0.32、0.21及び0.53であり、AMPCは中耳分泌液中への良好な移行性を示した。

なお、薬物動態への食事の影響を検討した結果、AMPCは影響を受けにくい、CVAは食直前の投与が良好なバイオアベイラビリティを示した。

採血時点		AMPC		
		血漿中濃度 (μ g/mL)	中耳分泌液中 濃度(μ g/mL)	中耳分泌液中/ 血漿中の濃度比
1時間	平均	7.7	3.2	0.32
	範囲(例数)	1.5-14.0(5)	0.2-5.5(4)	0.08-0.59(4)
2時間	平均	15.7	3.3	0.21
	範囲(例数)	11.0-25.0(7)	1.9-6.0(5)	0.08-0.35(5)
3時間	平均	13.0	5.8	0.53
	範囲(例数)	5.5-21.0(5)	3.9-7.4(5)	0.32-0.71(5)

2. 尿中排泄

小児にCVA/AMPC(CVA:AMPC=1:2)顆粒剤を経口投与(7.5mg/kg、10.0mg/kg、15.0mg/kg、20.0mg/kg)したときのAMPC、CVAの平均尿中濃度の推移は図のとおりであり、それぞれ投与量の42~61%、16~29%が尿中に排泄された。なおヒト尿中にはAMPC、CVA以外の抗菌活性代謝物は認められていない。



3. 分布

ヒト体液・組織内移行は良好で、喀痰、口蓋扁桃組織、女性性器(子宮動脈血、子宮各部、卵管、卵巣)、胆汁、歯肉・上顎洞粘膜等へ移行する。

常用

ピソプロロールフマル酸塩錠

メインテート[®]錠2.5

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。]
- 3) 心原性ショックのある患者[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 4) 肺高血圧による右心不全のある患者[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 5) うっ血性心不全のある患者[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]

【効能・効果】

本態性高血圧症(軽症～中等症)

狭心症

心室性期外収縮

【用法・用量】

通常、成人にはピソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【相互作用】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤(レセルピン等)	過剰の交感神経抑制作用(徐脈、血圧低下等)があらわれることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
血糖降下剤(インスリン製剤、トルブタミド等)	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状(頻脈、発汗等)をマスクすることがある。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β_2 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。

Ca拮抗剤 (ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等)	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等がある。定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用)を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤(ジゴキシン、メチルジゴキシン)	徐脈、房室ブロック等がある。定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用)を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する。
クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象(急激な血圧上昇)が増強することがある。クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。 β 遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、 α 作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。
クラスI抗不整脈剤(リン酸ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、アジマリン等)及びアミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制(徐脈、低血圧等)がある。臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤(インドメタシン等)	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤(降圧剤、硝酸剤)	降圧作用が増強することがある。定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用(降圧作用)を増強させる。

【副作用】

総症例数9,787例中、副作用が報告されたのは314例(3.21%)であった。主な副作用は徐脈(1.01%)、めまい(0.20%)、倦怠感(0.19%)、AST(GOT)上昇(0.18%)、ALT(GPT)上昇(0.19%)、心胸比増大(0.15%)、ふらつき(0.14%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用 (まれに：0.1%未満)

まれに心不全、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群等があることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用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。

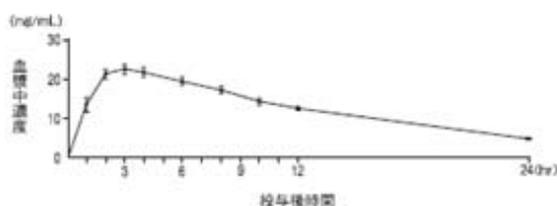
頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧	動悸、心房細動、胸痛	
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき	立ちくらみ、眠気、不眠	
消化器	嘔気・嘔吐	胃部不快感、食欲不振、下痢	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	ビリルビンの上昇	
呼吸器		呼吸困難、気管支痙攣	
過敏症		発疹、皮膚そう痒感	
眼			霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感、むくみ	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、血清脂質の上昇、尿酸の上昇、CK(CPK)の上昇	

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にピソプロロールフマル酸塩5mgを単回経口投与した場合、 3.1 ± 0.4 時間で最高血漿中濃度(23.7 ± 1.0 ng/mL)に達し、半減期は 8.6 ± 0.3 時間であった。(n=10)

反復経口投与においては、血漿中濃度は3～4日で定常状態に達した。



2. 代謝・排泄

(参考) 外国人のデータでは健康成人に¹⁴C-ビソプロロール fumarate 20mgを単回経口投与したとき、投与72時間までに尿中へ投与量の90.0±6.0%が排泄された。未変化体は47.8±10.5%で残りは代謝産物(アルキル側鎖の開裂体及びその酸化体)であった。(n=5)



【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

本剤の成分、アミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤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・ラクナータ(モラー・アクセンフェルト菌)、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、緑膿菌

<適応症>

眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)

【用法・用量】

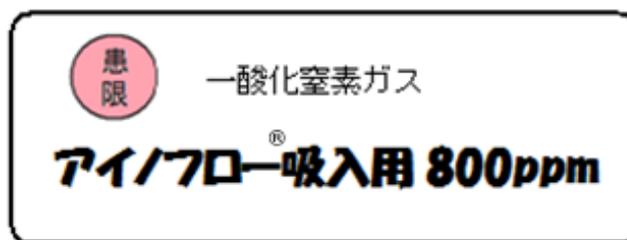
通常、1回1～2滴、1日4～5回点眼する。

なお、症状により適宜回数を増減する。

【薬物動態】

1. 結膜嚢内濃度

健康成人12例16眼にトブラシン点眼液0.3%を1滴点眼して、0.5～8時間後のトブラマイシンの結膜嚢内濃度を経時的に測定した。点眼後0.5時間で28～100µg/mLの最高値を示し、1時間後でも7.8～22µg/mLの濃度が結膜嚢内に貯留していた。



禁忌

右一左シャントに依存している心疾患を有する患者

[右一左シャントの血流を減少させ、致命的になる恐れがある。]

【効能又は効果】

- (1) 本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ使用すること。
- (2) 在胎期間34週未満の早産児における安全性及び有効性は確立していない。
- (3) 肺低形成を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。
- (4) 先天性心疾患を有する患者(動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く)における安全性及び有効性は確立していない。
- (5) 開心術後の肺高血圧クリーゼをきたした患者における安全性及び有効性は確立していない。
- (6) 重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

【用法及び用量】

- ・出生後7日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は4日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。
- ・本剤は吸入濃度20ppmで開始し、開始後4時間は20ppmを維持する。
- ・酸素化の改善に従い、5ppmに減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

【相互作用】

併用注意

薬剤名	臨床症状・処置方法	機序・危険因子
低酸素性呼吸不全の治療に用いられNOを供給する薬剤 ・ニトログリセリン ・ニトログリセリン ・スルフォンアミド	これらの薬剤との併用により、血中MetHb濃度が増加し、血液の酸素運搬能力が低下する可能性がある。併用する場合、血中MetHb濃度を十分観察すること。	相乗作用により血中MetHb濃度を増加させる。

【副作用】

国内：新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象に実施した臨床試験(INOT12試験)において、安全性解析対象例11例中、副作用は認められなかった。

海外：新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験(CINRGI及びINO-01/02試験)において、安全性試験対象例224例中85例に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症19例(8.5%)、メヘモグロビン血症15例(6.7%)、低カリウム血症10例(4.5%)、ビリルビン血症8例(3.6%)、痙攣8例(3.6%)、無気肺8例(3.6%)及び低血圧7例(3.1%)であった。

(1) 重大な副作用

メヘモグロビン血症：本剤投与中にメヘモグロビン血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するなど適切な処置を行うこと。

徐脈：本剤投与中に徐脈がときにあらわれることがある(2例/224例、0.9%)ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

心停止：本剤投与中に心停止がときにあらわれることがある(1例/224例、0.4%)ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

重篤なビリルビン血症：本剤投与中に重篤なビリルビン血症がときにあらわれることがある(1例/224例、0.4%)ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

気胸：本剤投与中に気胸がときにあらわれることがある(1例/224例、0.4%)ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) その他の副作用

	1~10%未満 ^注	1%未満 ^注
一般全身障害		発熱 全身性浮腫 多臓器不全 過量投与 周産期障害
心臓・血管系障害	徐脈 高血圧症 低血圧	不整脈 二段脈 心血管障害 心停止 出血 頻脈
消化器系障害		胆汁うっ滞性黄疸 胃腸障害 吐血 メレナ 胃潰瘍 嘔吐
血液・リンパ球障害	白血球増加症 メヘモグロビン血症 血小板減少症	貧血 凝固障害 白血球減少症 血小板血症
代謝・栄養障害	ビリルビン血症 浮腫 高血糖 低カリウム血症	アンダーシス 高カルシウム血症 高カリウム血症 低マグネシウム血症 低カルシウム血症 低ナトリウム血症 NPN(非蛋白性窒素)増加
神経系障害	痙攣	脳出血 脳梗塞 脳血管障害 高血圧 頭蓋内出血
呼吸器系障害	無気肺 低酸素血症	喘息 過換気 肺障害 肺水腫 肺出血 胸水 気胸 喘鳴
皮膚・付属器官障害		発疹
特殊感覚障害		ろう 耳の障害 聴覚過敏 網膜障害
泌尿・生殖器障害	血尿	腎尿管管壊死

【薬物動態】

吸入されたNOは肺血管から血中に移行すると、速やかにヘモグロビンと結合しニトロシルヘモグロビンを形成し、酸化により硝酸塩及び亜硝酸塩に代謝不活化される。吸入量の73±5%が硝酸塩として尿中に排泄される。形成されたニトロシルヘモグロビンも酸化により、速やかにMetHbに変換される。

このようにNOの代謝は速やかにおこるため、NO自体の血中濃度を直接測定するのは困難である。しかし、NOにより産生される血中MetHb濃度がNOの代替指標と考えられ、海外および国内の試験では、血中MetHb濃度が測定されている。

〈海外薬物動態試験結果〉

新生児遷延性肺高血圧と診断された新生児患者では本剤の吸入濃度が高いほど血中MetHb濃度は増加し、本剤を80ppm吸入した36例中13例(36%)で血中MetHb濃度が7%を超えた。血中MetHb濃度が7%を超えた患者から得られた血中MetHb濃度のピーク到達時間は10.5±9.5時間であった。

〈国内臨床試験における成績〉

国内臨床試験では本剤を20ppmから開始したが、血中MetHb濃度は全11例で2%を超えることはなかった。

院外

カルベジロール

アーチスト[®]錠 1.25mg

【 警 告 】

慢性心不全患者に使用する場合、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発、悪化を起すおそれがある。]
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者[心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。]
3. 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロックのある患者[症状が悪化するおそれがある。]
4. 心原性ショックの患者[循環不全症が悪化するおそれがある。]
5. 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
6. 非代償性の心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
7. 肺高血圧による右心不全のある患者[心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。]
8. 未治療の褐色細胞腫の患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

- 本態性高血圧症(軽症～中等症)
 - 腎実質性高血圧症
 - 狭心症
 - 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
- (参考)

効能・効果	錠1.25mg	錠2.5mg	錠10mg	錠20mg
本態性高血圧症 (軽症～中等症)	—	—	○	○
腎実質性高血圧症	—	—	○	○
狭心症	—	—	○	○
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○	—

○：効能あり —：効能なし

【用法・用量】

- 本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症
カルベジロールとして、通常、成人1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 狭心症
カルベジロールとして、通常、成人1回20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

カルベジロールとして、通常、成人1回1.25mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25mg、1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。通常、維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

(参考)

適応症	投与方法	1回投与量	投与回数
本態性高血圧症 (軽症～中等症)、 腎実質性高血圧症	1日1回投与	10mg	錠10mg：1錠又は錠20mg：0.5錠
		20mg	錠10mg：2錠又は錠20mg：1錠
狭心症	1日1回投与	20mg	錠10mg：2錠又は錠20mg：1錠
虚血性心疾患又は 拡張型心筋症に基 づく慢性心不全	1日2回投与	1.25mg	錠1.25mg：1錠又は錠2.5mg：0.5錠
		2.5mg	錠1.25mg：2錠又は錠2.5mg：1錠
		5mg	錠1.25mg：4錠又は錠2.5mg：2錠 又は錠10mg：0.5錠
		10mg	錠2.5mg：4錠又は錠10mg：1錠

【相互作用】

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。 用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。
血糖降下薬	血糖降下作用が増強されることがある。	非選択性β遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	相互に作用が増強され、心不全や低血圧を引き起こすことがある。	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。
ヒドララジン	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ヒドララジンにより、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
クロニジン	クロニジン中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。 クロニジンから本剤へ変更する場合、クロニジンを中止した数日後から本剤を投与する。また、本剤中止後数日間はクロニジンを中止しない。	クロニジン中止により末梢でのノルエピネフリン遊離が増加するが、β遮断薬併用の場合、ノルエピネフリンの作用のうち、α刺激作用が優位となり、急激な血圧上昇を起こすと考えられている。
クラスI抗不整脈薬 ジソピラミド、 プロカインアミド、 アジマリン等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。 用量を調節する。	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。

アミオダロン	心刺激伝導抑制障害(徐脈、心停止等)があらわれるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する。	アミオダロンにより、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。 用量を調節する。	機序不明。
リファンピシン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	リファンピシンにより、薬物代謝酵素P450(主にCYP3A4)が誘導され、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下すると考えられている。
シメチジン	本剤の作用が増強されるおそれがある。	シメチジンにより、薬物代謝酵素P450が阻害され、本剤の代謝が抑制される結果、血中濃度が上昇すると考えられている。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	心刺激伝導抑制障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがある。ジギタリスの濃度が上昇し、中毒症状が発現する可能性もある。 用量を調節する。	相互に刺激伝導抑制作用を増強する可能性がある。 また、ジギタリスの生物学的利用率が上昇し、血中濃度が上昇すると考えられている。
利尿降圧剤	降圧作用が増強されることがある。 併用する場合は用量に注意する。	相加的に降圧作用を増強させる。

【副作用】

〈本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症〉

承認前の調査1,329例中報告された副作用は6.2%(82例)で、主な副作用はめまい1.6%(21件)、全身倦怠感0.8%(10件)、眠気0.8%(10件)、頭痛0.6%(8件)等の精神神経系症状、徐脈0.6%(8件)等の循環器症状、発疹0.7%(9件)等の過敏症状、喘息様症状0.2%(2件)等の呼吸器症状等であった。

承認後における使用成績調査(6年間)5,243例中報告された副作用は4.7%(246例)で、主な副作用はめまい0.8%(44件)、頭痛0.4%(20件)等の精神神経系症状、徐脈0.6%(31件)、低血圧0.5%(27件)等の循環器症状、悪心0.2%(11件)等の消化器症状等であった。

〈慢性心不全〉

○国内データ：承認前の調査259例中報告された副作用は40.2%(104例)で、主な副作用はめまい8.9%(23件)等の精神神経系症状、心不全の悪化9.3%(24件)、動悸2.7%(7件)、徐脈2.7%(7件)、血圧低下1.9%(5件)等の循環器症状、糖尿病悪化2.3%(6件)等の代謝系症状及び全身倦怠感1.9%(5件)等のその他の症状等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は血糖値上昇20.5%(36/176)、尿酸10.7%(18/169)、総コレステロール上昇7.0%(13/187)、CK(CPK)上昇6.2%(11/178)、クレアチニン上昇4.7%(9/192)等であった(プラセボとの比較試験でプラセボ群より高頻度でみられた項目について記載)。

○海外データ(FDA申請時データ)：海外で実施された主に軽症～中等症を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤6.25～100mg/日を投与された1,869例中報告された副作用は54.9%(1,027例)で、主な副作用はめまい21.1%(394件)、頭痛44%(82件)等の精神神経系症状、心不全9.3%(174件)、低血圧7.0%(130件)、徐脈6.3%(117件)等の循環器症状、血糖値上昇2.1%(39件)、体重増加3.3%(62件)等の代謝系症状、呼吸困難12.0%(225件)等の呼吸器症状、嘔気4.0%(74件)、下痢3.3%(61件)等の消化器症状、疲労16.2%(302件)、無力症4.4%(82件)等のその他の症状等であった。また、海外で実施された重症を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤6.25～50mg/日を投与された1,156例中報告された副作用は44.1%(510例)で、主な副作用は無力症5.5%(64件)等の一般的な全身症状、低血圧9.3%(107件)、徐脈8.3%(96件)、うっ血性心不全4.2%(49件)、失神3.7%(43件)等の循環器症状、めまい16.4%(190件)、頭痛2.1%(24件)等の精神神経系症状、呼吸困難3.6%(42件)等の呼吸器症状等であった。

(1) 重大な副作用(頻度不明^{※)})

- 1) 下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を定期的に行い、このような症状があらわ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。
ア) 高度な徐脈
イ) ショック
ウ) 完全房室ブロック
エ) 心不全
オ) 心停止
- 2) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や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するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全：急性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するなど適切な処置を行うこと。
- 4) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{※)}
過敏症	発疹等	そう痒感等	
循環器	徐脈、低血圧	動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、脚ブロック、血圧上昇、心胸比増大、顔面潮紅、四肢冷感	房室ブロック、狭心症
呼吸器	喘息様症状、咳嗽	呼吸困難、息切れ、鼻閉	
精神神経系	めまい、眠気、頭痛	失神、不眠、抑うつ、注意力低下、異常感覚(四肢のしびれ感等)	
消化器	悪心、胃部不快感	嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、腹痛	

代謝	血糖値上昇、尿酸上昇、CK(CPK)上昇、総コレステロール上昇	低血糖、尿糖、ALP上昇、LDH上昇、トリグリセリド上昇、カリウム上昇	糖尿病悪化、カリウム低下、ナトリウム低下
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等		
腎臓・泌尿器	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)	尿失禁、頻尿、蛋白尿	
血液		貧血、白血球減少	血小板減少
眼		霧視	涙液分泌減少
その他	浮腫、脱力感、倦怠感	勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渴	

2) 慢性心不全

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{※)}
過敏症		発疹、そう痒感等	
循環器		徐脈、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、房室ブロック、脚ブロック、低血圧、血圧上昇、四肢冷感	心胸比増大、狭心症、顔面潮紅
呼吸器		呼吸困難、息切れ	喘息様症状、咳嗽、鼻閉
精神神経系	めまい	不眠、頭痛	失神、眠気、抑うつ、注意力低下、異常感覚(四肢のしびれ感等)
消化器		悪心、便秘、下痢、食欲不振、胃部不快感	嘔吐、腹痛
代謝	血糖値上昇、尿糖、LDH上昇、総コレステロール上昇、CK(CPK)上昇	糖尿病悪化、ALP上昇、尿酸上昇、カリウム上昇、ナトリウム低下	低血糖、トリグリセリド上昇、カリウム低下
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等		
腎臓・泌尿器	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)	蛋白尿	尿失禁、頻尿
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
眼			霧視、涙液分泌減少

その他		浮腫、倦怠感、疲労感、胸痛	脱力感、勃起不全、耳鳴、疼痛、発汗、口渇
-----	--	---------------	----------------------

注)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

【薬物動態】

1. 吸収

参考(海外データ)

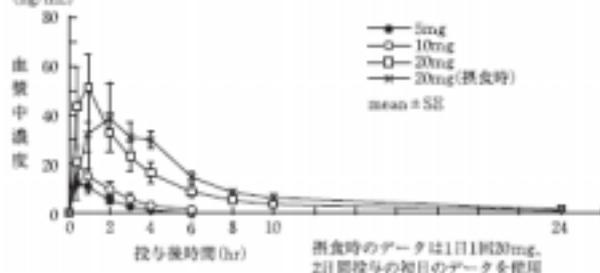
健康成人にカルベジロール125mg静脈内投与(1時間注入)、25mg及び50mgの経口投与を1～2週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は22～24%であった。

2. 血中濃度

(1) 血漿中濃度の推移

健康成人にカルベジロールを5、10、20mg単回経口投与した場合、C_{max}はそれぞれ13.5±2.3、22.6±4.7、53.1±14.7ng/mLであり、投与量にはほぼ比例して上昇した。また、連続経口投与においても蓄積性は認められなかった。なお、効果発現時間は、投与後約1時間と報告されている。

カルベジロール単回経口投与時の血漿中濃度推移
(ng/mL)



単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量	5 mg	10mg	20mg
T _{max} (hr)	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.1
C _{max} (ng/mL)	13.5 ± 2.3	22.6 ± 4.7	53.1 ± 14.7
t _{1/2} (hr)	1.95 ± 0.39	3.60 ± 1.82	7.72 ± 2.23
AUC(ng·hr/mL)	36.3 ± 8.4	57.3 ± 15.8	239.1 ± 64.9

mean ± SE

(2) 血清蛋白結合率

¹⁴C-カルベジロールのヒト血清蛋白に対する*in vitro*での結合性を50～1,000ng/mLの濃度範囲で平衡透析法を用い検討した。個人差は少なく、濃度依存性もなく942～961%の血清蛋白結合率が認められた。

(3) 患者での体内動態

1) 本態性高血圧症患者

本態性高血圧症患者にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合、投与2時間後の血漿中濃度は25.1±8.0ng/mLであった。健康成人にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合の投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度であり、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。

2) 狭心症患者

狭心症患者にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合、投与2時間後の血漿中濃度は18.8±4.1ng/mLであった。健康成人にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合の投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度であり、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。

3) 慢性心不全患者

軽症～中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを1回2.5、5、10mg、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後のC_{max}はそれぞれ10.1±1.7、25.0±5.0、52.8±10.4ng/mLであり、投与量にはほぼ比例して上昇した。また、1回10mg、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、健康成人に比して慢性心不全ではC_{max}が約2倍、AUCが約4倍に上昇する傾向が認められた。

慢性心不全患者におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量 (被験者)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
10mg 1日2回連続投与 (健康成人)	2.4 ± 0.4	22.9 ± 4.5	3.25 ± 0.67	81.3 ± 9.6
10mg 1日2回連続投与 (軽症～中等症慢性心不全患者)	2.6 ± 0.4	52.8 ± 10.4	4.36 ± 0.41	297.1 ± 64.9

mean ± SE

3. 分布

参考(動物実験)

¹⁴C-カルベジロールをラットに経口投与した場合、組織内放射能濃度は多くの組織で投与後1～3時間で最高濃度に達した。投与後1時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値であった。

4. 代謝

参考(海外データ)

¹⁴C-カルベジロール50mgを健康成人に経口投与した場合、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体[血漿中存在率22%(投与後1.5時間)、尿中存在率32.4%(投与後12時間までの蓄積尿)]であった。

薬物の肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種はCYP2D6及びCYP2C9であり、次いでCYP3A4、CYP1A2、CYP2E1が関与する。

5. 排泄

健康成人に本剤20mgを単回経口投与した場合、投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約0.2%、糞中未変化体排泄率は約22.7%であった。

6. 肝機能障害患者及び腎機能障害患者での体内動態

本剤は肝代謝胆汁排泄型であるため肝硬変患者では全身クリアランスが健康成人の64%に低下し、C_{max}は4.4倍に上昇した。一方、血清クレアチニン値が6 mg/dL以下の腎機能障害患者では、C_{max}の上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが¹⁾、血清クレアチニン値が6 mg/dL以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べC_{max}が上昇する傾向が認められた。

7. 透析患者での体内動態

透析患者では健康成人に比してT_{max}がやや遅延したが、C_{max}には差がなかった。



【禁忌 次の患者には使用しないこと】

1. 本剤又は他のフルルビプロフェン製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
2. アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者
[喘息発作を誘発することがある。]

【効能・効果】

下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎
変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、
上腕骨上顆炎(テニス肘等)、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

【用法・用量】

1日2回、患部に貼付する。

【副作用】

総症例149例中、副作用が認められたのは6例(4.03%)11件で、その主なものはそう痒5件(3.36%)、発赤5件(3.36%)等であった。

(1998年3月のヤクバン承認時)

(参考)

総症例18,764例中、副作用が認められたのは326例(1.74%)556件で、その主なものはそう痒218件(1.16%)、発赤210件(1.12%)、発疹102件(0.54%)等であった。

(フルルビプロフェン貼付剤再審査結果時)

(1)重大な副作用

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(頻度不明*)¹⁾があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢しびれ感、血圧低下、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2)喘息発作の誘発(アスピリン喘息)

喘息発作(頻度不明*)¹⁾を誘発することがあるので、乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は使用を中止すること。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。

(2)その他の副作用

分類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚*2)		そう痒、発赤、発疹	かぶれ、ヒリヒリ感

*1：自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

*2：これらの症状が強い場合には使用を中止すること。

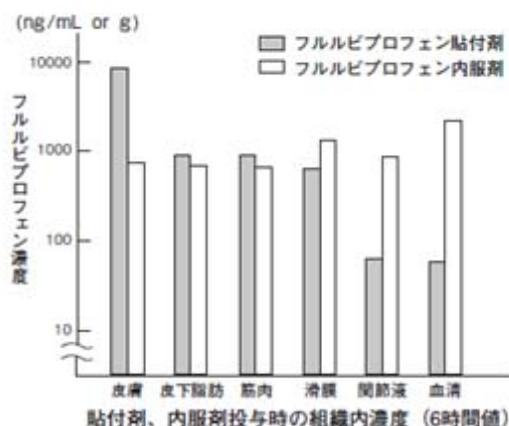
【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1)健康成人によるフルルビプロフェン40mgの単回貼付(14時間)時の最高血中濃度到達時間は 13.8 ± 1.3 hr、最高血中濃度は 38.5 ± 5.9 ng/mLであり、半減期は 10.4 ± 0.8 hrであった。(平均値 \pm S.E. n=10)
- (2)健康成人によるフルルビプロフェン40mgの反復貼付(1日2回、29日間)による血中濃度は、4日以降に定常状態となり、剥離48時間後には血中より消失し、蓄積性は認められなかった。

2. 組織内移行

変形性関節症等の患者にフルルビプロフェン40mgを貼付した場合の薬物の組織移行性を、同量のフルルビプロフェン(40mg)経口投与時と比較した結果、滑膜中濃度はやや低いが、皮下脂肪、筋肉中濃度はほぼ近似した傾向が認められた。



3. 代謝・排泄

健康成人によるフルルビプロフェン40mgの単回貼付(14時間)時の72時間までの尿中総排泄量は1.94%で、代謝物は経口投与時とほぼ同一であった。

常用 高カロリー輸液用 糖・電解質・アミノ酸・
総合ビタミン・微量元素液

エルネオパ® 1号輸液

(1000mL/袋、1500mL/袋、2000mL/袋)

エルネオパ® 2号輸液

(1000mL/袋、1500mL/袋、2000mL/袋)

【警告】

ビタミンB₁欠乏症と思われる重篤なアシドーシスが発現した場合には、直ちに100～400mgのビタミンB₁製剤を急速静脈内投与すること。また、高カロリー輸液療法を施行中の患者では、基礎疾患及び合併症に起因するアシドーシスが発現することがあるので、症状があらわれた場合には高カロリー輸液療法を中断し、アルカリ化剤の投与等の処置を行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 電解質代謝異常のある患者〔電解質異常を助長し、症状が悪化するおそれがある。〕
①高ナトリウム血症の患者
②高クロル血症の患者
③高カリウム血症（乏尿、アジソン病、高窒素血症等）の患者
④高リン血症（副甲状腺機能低下症等）の患者
⑤高マグネシウム血症（甲状腺機能低下症等）の患者
⑥高カルシウム血症の患者
- 重篤な肝障害（肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれ等）のある患者〔アミノ酸の代謝が十分に行われなため、症状が悪化するおそれがある。〕
- 胆道閉塞のある患者〔排泄障害により、マンガンの全血中濃度及び銅などの微量元素の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〕
- 重篤な腎障害のある患者〔水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。また、アミノ酸の代謝産物である尿素等が滞留し、症状が悪化するおそれがある。〕
- アミノ酸代謝異常のある患者〔投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化するおそれがある。〕
- 本剤又は本剤配合成分に過敏症の既往歴のある患者
- 血友病の患者〔出血時間を延長させるおそれがある（パントテノール含有のため）。〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は上室、小室V、小室T、下室の4室を有し、ブドウ糖、アミノ酸、電解質、ビタミン及び微量元素を含む注射液で、それぞれ次の成分を含有する。

■上室液

成分	エルネオパ®1号輸液			エルネオパ®2号輸液			
	692mL	1038mL	1384mL	692mL	1038mL	1384mL	
糖質	ブドウ糖	120g	180g	240g	175g	262.5g	350g
電解質	塩化ナトリウム	2.220g	3.330g	4.440g	2.050g	3.075g	4.100g
	塩化カリウム	0.597g	0.8955g	1.194g	0.746g	1.119g	1.492g
	乳酸ナトリウム	1.310g	1.965g	2.620g	1.650g	2.475g	3.300g
	リン酸二水素ナトリウム	0.688g	1.032g	1.376g	0.821g	1.2315g	1.642g
微量元素	ヨウ化カリウム	0.0830mg	0.1245mg	0.1660mg	0.0830mg	0.1245mg	0.1660mg

ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩 (チアミンとして)	1.95mg (1.53mg)	2.925mg (2.30mg)	3.90mg (3.07mg)	1.95mg (1.53mg)	2.925mg (2.30mg)	3.90mg (3.07mg)
	ピリドキシン塩酸塩 (ピリドキシンとして)	2.45mg (2.02mg)	3.675mg (3.02mg)	4.90mg (4.03mg)	2.45mg (2.02mg)	3.675mg (3.02mg)	4.90mg (4.03mg)
	シアノコバラミン	2.5µg	3.75µg	5.0µg	2.5µg	3.75µg	5.0µg
添加物	パントテノール (パントテン酸として)	7mg (7.5mg)	10.5mg (11.2mg)	14mg (15.0mg)	7mg (7.5mg)	10.5mg (11.2mg)	14mg (15.0mg)
	水酢酸 (pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量

上室液のK⁺濃度は、1号が19mEq/L、2号が23mEq/L。

■小室V液

成分	エルネオパ®1号輸液			エルネオパ®2号輸液			
	4mL	6mL	8mL	4mL	6mL	8mL	
ビタミン	リボフラビン塩酸エステルナトリウム (リボフラビンとして)	2.3mg (1.8mg)	3.45mg (2.7mg)	4.6mg (3.6mg)	2.3mg (1.8mg)	3.45mg (2.7mg)	4.6mg (3.6mg)
	アスコルビン酸	50mg	75mg	100mg	50mg	75mg	100mg
	ビオチン	30µg	45µg	60µg	30µg	45µg	60µg
ミネラル	ビタミンA油	1650	2475	3300	1650	2475	3300
	コレカルシフェロール	2.5µg	3.75µg	5.0µg	2.5µg	3.75µg	5.0µg
	トコフェロール酢酸エステル フィトナジオン	5mg 1mg	7.5mg 1.5mg	10mg 2mg	5mg 1mg	7.5mg 1.5mg	10mg 2mg
添加物	ポリソルベート80	20mg	30mg	40mg	20mg	30mg	40mg
	ポリソルベート20	4mg	6mg	8mg	4mg	6mg	8mg
	D-ソルビトール	80mg	120mg	160mg	80mg	120mg	160mg
	マクロゴール400	40mg	60mg	80mg	40mg	60mg	80mg
添加物	水酸化ナトリウム (pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	リン酸二水素ナトリウム (pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量

■小室T液

成分	エルネオパ®1号輸液			エルネオパ®2号輸液			
	4mL	6mL	8mL	4mL	6mL	8mL	
微量元素	塩化第二鉄	4.730mg	7.095mg	9.460mg	4.730mg	7.095mg	9.460mg
	塩化マンガン	0.09855mg	0.147825mg	0.1971mg	0.09855mg	0.147825mg	0.1971mg
	硫酸亜鉛水和物	8.625mg	12.9375mg	17.25mg	8.625mg	12.9375mg	17.25mg
	硫酸銅	0.624mg	0.936mg	1.248mg	0.624mg	0.936mg	1.248mg
添加物	エンドロイチン硫酸 エステルナトリウム	4.887mg	7.3305mg	9.774mg	4.887mg	7.3305mg	9.774mg
	水酸化ナトリウム (pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量

■下室液

成分	エルネオパ®1号輸液			エルネオパ®2号輸液			
	300mL	450mL	600mL	300mL	450mL	600mL	
アミノ酸	L-ロイシン	2.80g	4.20g	5.60g	4.20g	6.30g	8.40g
	L-イソロイシン	1.60g	2.40g	3.20g	2.40g	3.60g	4.80g
	L-バリン	1.60g	2.40g	3.20g	2.40g	3.60g	4.80g
	酢酸L-リジン (L-リジンとして)	2.96g (2.10g)	4.44g (3.15g)	5.92g (4.20g)	4.44g (3.15g)	6.66g (4.72g)	8.88g (6.29g)
	L-トレオニン	1.14g	1.71g	2.28g	1.71g	2.565g	3.42g
	L-トリプトファン	0.40g	0.60g	0.80g	0.60g	0.90g	1.20g
	L-メチオニン	0.78g	1.17g	1.56g	1.17g	1.755g	2.34g
	アセチルシステイン (L-システインとして)	0.27g (0.20g)	0.405g (0.30g)	0.54g (0.40g)	0.40g (0.30g)	0.60g (0.45g)	0.80g (0.60g)
	L-フェニルアラニン	1.40g	2.10g	2.80g	2.10g	3.15g	4.20g
	L-チロシン	0.10g	0.15g	0.20g	0.15g	0.225g	0.30g
	L-アルギニン	2.10g	3.15g	4.20g	3.15g	4.725g	6.30g
	L-ヒスチジン	1.00g	1.50g	2.00g	1.50g	2.25g	3.00g
	L-アラニン	1.60g	2.40g	3.20g	2.40g	3.60g	4.80g
	L-プロリン	1.00g	1.50g	2.00g	1.50g	2.25g	3.00g
L-セリン	0.60g	0.90g	1.20g	0.90g	1.35g	1.80g	
グリシン	1.18g	1.77g	2.36g	1.77g	2.655g	3.54g	
添加物	L-アスパラギン酸	0.20g	0.30g	0.40g	0.30g	0.45g	0.60g
	L-グルタミン酸	0.20g	0.30g	0.40g	0.30g	0.45g	0.60g

電解質	塩化カルシウム水和物	0.294g	0.441g	0.588g	0.370g	0.555g	0.740g
	酢酸マグネシウム水和物	0.493g	0.7395g	0.986g	0.620g	0.930g	1.240g
	酢酸カリウム	0.884g	1.326g	1.768g	1.080g	1.620g	2.160g
ビタミン	ニコチン酸アミド	20mg	30mg	40mg	20mg	30mg	40mg
	葉酸	0.2mg	0.3mg	0.4mg	0.2mg	0.3mg	0.4mg
添加物	亜硫酸水素ナトリウム	15mg	22.5mg	30mg	15mg	22.5mg	30mg
	コハク酸(pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量

下室液のK⁺濃度は、1号が30mEq/L、2号が37mEq/L。

■混合時（1袋中）

成分	エルネオバ1号輸液			エルネオバ2号輸液				
	1000mL	1500mL	2000mL	1000mL	1500mL	2000mL		
糖質								
ブドウ糖	120g	180g	240g	175g	262.5g	350g		
糖濃度	12.0%	12.0%	12.0%	17.5%	17.5%	17.5%		
電解質	Na ⁺	50mEq	75mEq	100mEq	50mEq	75mEq	101mEq	
	K ⁺	22mEq	33mEq	44mEq	27mEq	41mEq	54mEq	
	Mg ²⁺	4mEq	6mEq	8mEq	5mEq	7.5mEq	10mEq	
	Ca ²⁺	4mEq	6mEq	8mEq	5mEq	7.5mEq	10mEq	
	Cl ⁻	50mEq	75mEq	100mEq	50mEq	75mEq	100mEq	
	SO ₄ ²⁻	4mEq	6mEq	8mEq	5mEq	7.5mEq	10mEq	
	Acetate ⁻	41mEq	61mEq	82mEq	50mEq	75mEq	100mEq	
	Lactate ⁻	12mEq	18mEq	23mEq	15mEq	22mEq	29mEq	
	Succinate ²⁻	8mEq	12mEq	16mEq	13mEq	20mEq	26mEq	
	P	5mmol (157mg)	7.6mmol (235mg)	10mmol (313mg)	6mmol (187mg)	9mmol (280mg)	12mmol (374mg)	
	ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	1.95mg	2.925mg	3.90mg	1.95mg	2.925mg	3.90mg
		リボフラビン塩酸塩	2.3mg	3.45mg	4.6mg	2.3mg	3.45mg	4.6mg
ピリドキシン塩酸塩		2.45mg	3.675mg	4.90mg	2.45mg	3.675mg	4.90mg	
シアノコバラミン		2.5µg	3.75µg	5.0µg	2.5µg	3.75µg	5.0µg	
ニコチン酸アミド		20mg	30mg	40mg	20mg	30mg	40mg	
パントテール		7mg	10.5mg	14mg	7mg	10.5mg	14mg	
葉酸		0.2mg	0.3mg	0.4mg	0.2mg	0.3mg	0.4mg	
ピオチン		30µg	45µg	60µg	30µg	45µg	60µg	
アスコルビン酸		50mg	75mg	100mg	50mg	75mg	100mg	
ビタミンA油		1650	2475	3300	1650	2475	3300	
コレカルシフェロール		2.5µg	3.75µg	5.0µg	2.5µg	3.75µg	5.0µg	
トコフェロール酢酸エステル		5mg	7.5mg	10mg	5mg	7.5mg	10mg	
フィトナジオン	1mg	1.5mg	2mg	1mg	1.5mg	2mg		
微量元素	鉄(Fe)	17.5µmol	26.25µmol	35µmol	17.5µmol	26.25µmol	35µmol	
	マンガン(Mn)	0.5µmol	0.75µmol	1µmol	0.5µmol	0.75µmol	1µmol	
	亜鉛(Zn)	30µmol	45µmol	60µmol	30µmol	45µmol	60µmol	
	銅(Cu)	2.5µmol	3.75µmol	5µmol	2.5µmol	3.75µmol	5µmol	
	ヨウ素(I)	0.5µmol	0.75µmol	1µmol	0.5µmol	0.75µmol	1µmol	
アミノ酸	総遊離アミノ酸量	20g	30g	40g	30g	45g	60g	
	総窒素量	3.13g	4.70g	6.27g	4.70g	7.05g	9.40g	
	必須アミノ酸/非必須アミノ酸	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	
	分岐鎖アミノ酸含有率	30w/w%	30w/w%	30w/w%	30w/w%	30w/w%	30w/w%	
総熱量	560kcal	840kcal	1120kcal	820kcal	1230kcal	1640kcal		
非蛋白熱量	480kcal	720kcal	960kcal	700kcal	1050kcal	1400kcal		
非蛋白熱量/窒素	153	153	153	149	149	149		

*：添加物に由来するものを含む。

2. 製剤の性状

	エルネオバ1号輸液				
	上室液	小室V液	小室T液	下室液	混合時
性状	無色澄明	黄褐色澄明	赤褐色澄明	無色澄明	黄色澄明
pH(製造直後の平均値) (規格値)	約4.0 3.5~4.5	約6.6 6.0~7.5	約5.2 4.6~5.6	約7.0 6.5~7.5	約5.1 —
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約4	約1	約0.1	約2	約4

	エルネオバ2号輸液				
	上室液	小室V液	小室T液	下室液	混合時
性状	無色澄明	黄褐色澄明	赤褐色澄明	無色澄明	黄色澄明
pH(製造直後の平均値) (規格値)	約4.0 3.5~4.5	約6.6 6.0~7.5	約5.2 4.6~5.6	約6.9 6.4~7.4	約5.3 —
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約6	約1	約0.1	約3	約5

【効能・効果】

経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給

【用法・用量】

エルネオバ1号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。通常、成人には1日2000mLの開始液又は維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

エルネオバ2号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。通常、成人には1日2000mLの維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

【相互作用】

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パーキンソン病治療薬 レボドパ	レボドパの有効性を減じるおそれがある。	ピリドキシン塩酸塩はレボドパの血中での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減少させる。
ワルファリン	ワルファリンの作用が減弱することがある。	フィトナジオン(ビタミンK ₁)がワルファリンの作用に拮抗するため(本剤2000mLにフィトナジオン2mgを含有する)。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	不整脈等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。	カルシウムにはジギタリス製剤の作用を増強することが知られている。

【副作用】

消化器（胃又は大腸）手術の術後患者を対象とした総症例53例の臨床第Ⅲ相試験において、副作用は6例（11.3%）で、発現件数は8件（血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇、血糖上昇が各2件、頭痛、発疹が各1件）であった。

（承認時：2009年）

（1）重大な副作用

1) アシドーシス

重篤なアシドーシスがあらわれた場合には、【警告】の項を参照し、適切な処置を行うこと。

2) 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、血圧低下、意識障害、呼吸困難、チアノーゼ、悪心、胸内苦悶、顔面潮紅、そう痒感、発汗等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 高血糖

本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渴があらわれるので、このような症状があらわれた場合には、インスリン投与等の適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

副作用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。

種類/頻度	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	そう痒感 ^{注1)} 、発疹	顔面潮紅 ^{注1)}
代謝異常	高カルシウム血症 ^{注1)} 、血糖上昇	(高ナトリウム血症、高カルシウム血症) ^{注1)}
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)}	(腹痛、下痢、食欲不振) ^{注1)}
肝臓	(Al-P、総ビリルビンの上昇) ^{注1)} 、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	肝機能異常 ^{注1)}
腎臓	BUNの上昇 ^{注1)}	
循環器		(胸部不快感、動悸) ^{注1)}
精神神経系		パーキンソン様症状 ^{注2)}
大量・急速投与		(脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫、水中毒) ^{注1)}
その他	血中マンガン上昇 ^{注2)} 、頭痛	(悪寒、発熱、熱感) ^{注1)}

注1)：高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液でみられる副作用

注2)：高カロリー輸液用微量元素製剤でみられる副作用

常用

グラニセトロン塩酸塩

カイトリル[®]注1mg

【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】

○抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与及び造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射(TBI：Total Body Irradiation)に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

【用法・用量】

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

成人：通常、成人にはグラニセトロンとして40 μ g/kgを1日1回静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、症状が改善されない場合には、40 μ g/kgを1回追加投与できる。

小児：通常、小児にはグラニセトロンとして40 μ g/kgを1日1回点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、症状が改善されない場合には、40 μ g/kgを1回追加投与できる。

造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射(TBI)に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

通常、成人にはグラニセトロンとして1回40 μ g/kgを点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日2回投与までとする。

【副作用】

承認時及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例11,852例中323例(2.73%)に副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇43件(0.36%)、肝機能障害31件(0.26%)、AST(GOT)上昇28件(0.24%)、頭痛26件(0.22%)、発熱24件(0.20%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様症状(頻度不明)：アナフィラキシー様症状(痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1～2%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注3)}	発疹	発赤
精神神経系	頭痛	めまい、不眠
循環器		頻脈
消化器		便秘、下痢、腹痛、胃もたれ感
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常	
その他	発熱	全身倦怠感、顔面潮紅

注3) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

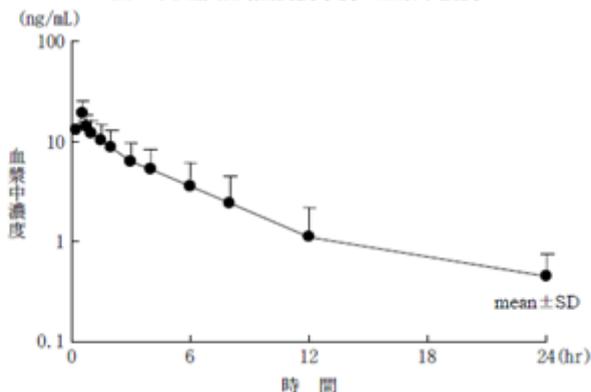
〈日本人における成績〉

1. 血中濃度

(1) 単回静脈内点滴投与

健康成人男子6例にグラニセトロンとして40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を30分かけて静脈内点滴投与した。血漿中濃度は点滴終了時に最高値を示し、以後2相性に消失した。

図 単回静脈内点滴投与後の血漿中濃度



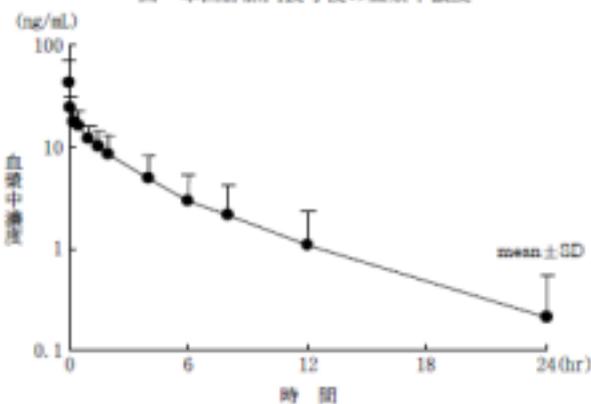
投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} β (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	19.48 \pm 6.05	3.14 \pm 1.20	63.06 \pm 36.54	3.30 \pm 1.22

mean \pm SD

(2) 単回静脈内投与

健康成人男子11例にグラニセトロンとして40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を2分間かけて静脈内投与した。血漿中濃度は投与後5分で最高値に達し、以後2相性に消失した。

図 単回静脈内投与後の血漿中濃度



投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	42.77 \pm 22.33	3.18 \pm 1.57	64.99 \pm 39.60	2.18 \pm 0.60

mean \pm SD

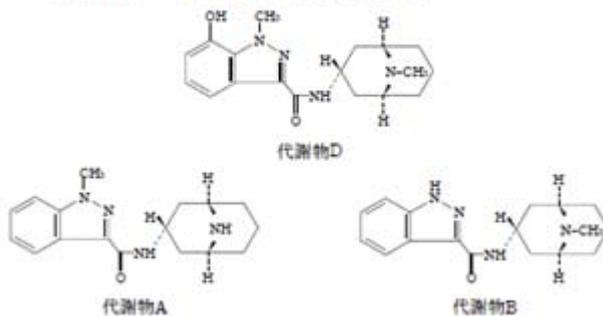
2. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

1) 本剤は水酸化及び脱メチル化の代謝を受け、主な代謝は芳香環7位の水酸化(代謝物D)であり、グラニセトロン40及び80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の血漿中代謝物Dの最高濃度(Cmax)は未変化グラニセトロンのCmaxの1/6~1/8であった。尿中代謝物排泄量は、いずれの投与量においても代謝物Dの遊離型及び抱合型が主要であり、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時でそれぞれ投与量の14.5%及び6.4%であった。代謝物A及びBも認められたが、いずれも投与量の4%以下であった。尿中代謝物の存在比は各投与量間で差は認められなかった。

2) ヒト肝ミクロソームを用いて行なった*in vitro*試験の結果では、グラニセトロンの芳香環7位の水酸化及びN-脱メチル化の代謝にはP450(CYP3A)の関与が報告されている。



(2) 代謝物の活性の有無

本剤の代謝物について、5-HT₃受容体に対する作用の有無を*in vitro*及び*in vivo*で検討したところ、代謝物D及びBは、本剤とほぼ同程度の5-HT₃受容体拮抗作用を示し、抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐に対しても制吐作用を示したが、他の代謝物では認められなかった。これらの代謝物は、ヒト血中での濃度が低いことから、本剤の制吐作用にはほとんど影響しないと考えられた。

3. 排泄

(1) 排泄部位

主な排泄経路は腎臓。

(2) 排泄率

1) 単回静脈内点滴投与

健康成人男子6例に、グラニセトロンとして40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を30分かけて静脈内点滴投与した際の尿中排泄を検討した。その結果、未変化体の平均排泄率は以下のとおりであった。

時間 (hr)	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	24~48
排泄率	7.6%	2.1%	1.9%	2.1%	1.8%	1.0%

2) 単回静脈内投与

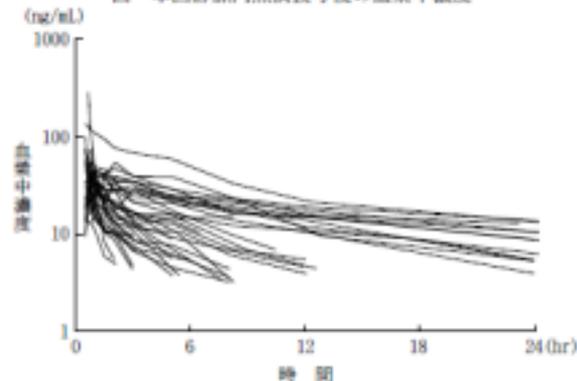
健康成人男子11例にグラニセトロンとして40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を約2分間かけて静脈内投与した際の48時間後までの尿中未変化体排泄率は11.04%であった。

〈外国人における成績(参考)〉

血中濃度

欧米人小児癌患者(2~16歳, 36例)にグラニセトロンとして40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を30分かけて静脈内点滴投与した。血漿中濃度は点滴終了時に最高値を示し、以後速やかに消失した(各患者の採血時間が異なるため、血中濃度推移は個々の患者ごとに示し、薬物動態学的パラメータも中央値と最小-最大で示した)。

図 単回静脈内点滴投与後の血漿中濃度



投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	43.1 (14.3-276) n=36	5.63 (0.9-21.1) n=27	185 (43.7-781) n=22	1.34 (0.541-2.71) n=22

中央値(最小-最大)

常用

アドレナリン

エピペン[®] 注射液0.15mg

【警告】

1. 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤交付前に自らが適切に自己注射できるよう、本剤の保管方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を患者に対して指導し、患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者が理解したことを確認した上で交付すること。〔本剤を誤った方法で使用すると手指等への誤注射等の重大な事故につながるおそれがある。〕（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項および「9. 適用上の注意」の項参照）
2. 本剤を患者に交付する際には、患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対して、本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用エピペントレーナーを用い、日頃から本剤の使用方法について訓練しておくよう指導すること。（「9. 適用上の注意」の項参照）
3. 本剤は、アナフィラキシー発現時の緊急補助的治療として使用するものであるため、本剤を患者に交付する際には、医療機関での治療に代わり得るものではなく、本剤使用後は必ず医療機関を受診し、適切な治療を受けるよう指導すること。
4. 本剤が大量投与または不慮に静脈内に投与された場合には、急激な血圧上昇により、脳出血を起こす場合があるので、静脈内に投与しないこと。また、患者に対しても投与部位についての適切な指導を行うこと。（「9. 適用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

次の薬剤を投与中の患者（「併用禁忌」の項参照）

1. ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬
2. ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、ショック等生命の危機に直面しており、緊急時に用いる場合 にはこの限りではない）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者
〔アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。〕
3. 動脈硬化症の患者
〔本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮および基質の閉塞があらわれるおそれがある。〕

4. 甲状腺機能亢進症の患者

〔甲状腺機能亢進症の患者では、頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。〕

5. 糖尿病の患者

〔肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。〕

6. 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者

〔本剤の β 刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。〕

7. 精神神経症の患者

〔一般に交感神経作動薬の中樞神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性および精神病的状态等があるので悪化するおそれがある。〕

8. コカイン中毒の患者

〔コカインは、交感神経末梢でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。〕

9. 投与量が0.01mg/kgを超える患者（0.3mg製剤については30kg未満、0.15mg製剤については15kg未満の患者）〔過量投与になるので、通常のアドレナリン注射液を用いて治療すること。〕（＜用法・用量に関連する使用上の注意2.＞の項参照）

【効能・効果】

蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る）

【用法・用量】

通常、アドレナリンとして0.01mg/kgが推奨用量であり、患者の体重を考慮して、アドレナリン0.15mg又は0.3mgを筋肉内注射する。

【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
ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が增大する。	これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤（セレネース、トロペロン等） フェノチアジン系薬剤（ウインタミン等） イミノジベンジル系薬剤（デフェクトン等） ゾテピン（ロドピン） リスベリドン（リスバダール） α 遮断薬	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。	これらの薬剤の α 遮断作用により、本剤の β 刺激作用が優位になると考えられている。
イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬（プロタノール等）	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しない。	これらの薬剤の β 刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

(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
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
三環系抗うつ薬 (イミプラミン、アミトリプチリン等) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) (ミルナシプラン等) その他の抗うつ薬 (マプロチリン等)	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
分娩促進薬 (オキシトシン等) バッカアルカロイド類 (エルゴタミン等)	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。
甲状腺製剤 (チロキシシン等)	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋のβ受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
非選択性β遮断薬 (プロプラノロール等)	血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	β遮断作用により、本剤のα刺激作用が優位になると考えられている。
血糖降下薬 (インスリン等)	血糖降下薬の作用を減弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によると考えられている。
プロモクリプタン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。

種類	副作用発現頻度	
	5%以上または不明 ^{*)}	0.1～5%未満
循環器	心悸亢進	胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白、血圧異常上昇
精神神経系	頭痛、めまい、不安、振戦	
過敏症	過敏症状等	
消化器	悪心・嘔吐	
その他	熱感、発汗	

注) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

【薬物動態】

代謝・排泄

アドレナリンは交感神経細胞内に取り込まれるかあるいは組織内で主としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼによって速やかに代謝・不活化され、大部分がメタネフリン、そのグルクロン酸および硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等の代謝物として尿中に排泄される。

【副作用】

(1) 重大な副作用 (頻度不明^{*)})

- 1) 肺水腫 (初期症状：血圧異常上昇)：肺水腫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) 呼吸困難：呼吸困難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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 心停止 (初期症状：頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶)：心停止があらわれることがあるので、初期症状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) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。



フェンタニルクエン酸塩

フェンタニル注射液 0.5mg「ヤンセン」

【警告】

本剤の硬膜外及びくも膜下投与は、これらの投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

○印は各投与方法での該当する項目

項目	投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与
1.注射部位又はその周辺に炎症のある患者[硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]			○	○
2.敗血症の患者[硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。]			○	○
3.中枢神経系疾患(髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等)の患者[くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。]				○
4.脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者[くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。]				○
5.筋弛緩剤の使用が禁忌の患者[「副作用」の項参照]		○	○	○
6.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		○	○	○
7.頭部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者[フェンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある。]		○	○	○
8.痙攣発作の既往歴のある患者[麻酔導入中に痙攣が起こることがある。]		○	○	○
9.喘息患者[気管支収縮が起こることがある。]		○	○	○

【効能・効果】

- 1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
- 2.局所麻酔における鎮痛の補助
- 3.激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

【用法・用量】

1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛

通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。

【バランス麻酔に用いる場合】

麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.03~0.16mL/kg(フェンタニルとして1.5~8μg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

麻酔維持：ブドウ糖液などに希釈して、下記(1)又は(2)により投与する。

(1) 間欠投与：フェンタニル注射液として0.5~1mL(フェンタニルとして25~50μg)ずつ静注する。

(2) 持続投与：フェンタニル注射液として0.01~0.1mL/kg/h(フェンタニルとして0.5~5μg/kg/h)の速さで点滴静注する。

【大量フェンタニル麻酔に用いる場合】

麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.4~3mL/kg(フェンタニルとして20~150μg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

麻酔維持：必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル注射液として0.4~0.8mL/kg/h(フェンタニルとして20~40μg/kg/h)の速さで点滴静注する。

通常、小児には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。

【バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合】

麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.02~0.1mL/kg(フェンタニルとして1~5μg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として2mL/kg(フェンタニルとして100μg/kg)まで投与できる。

麻酔維持：フェンタニル注射液として0.02~0.1mL/kg(フェンタニルとして1~5μg/kg)ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

2.局所麻酔における鎮痛の補助

通常、成人には、フェンタニル注射液として0.02~0.06mL/kg(フェンタニルとして1~3μg/kg)を静注する。なお、患者の年齢、全身状態、疼痛の程度に応じて適宜増減する。

3.激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、症状に応じて適宜増減する。

【静脈内投与の場合】

術後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として0.02~0.04mL/kg(フェンタニルとして1~2μg/kg)を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として0.02~0.04mL/kg/h(フェンタニルとして1~2μg/kg/h)の速さで点滴静注する。

癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として1日2~6mL(フェンタニルとして0.1~0.3mg)から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。

【硬膜外投与の場合】

単回投与方法：フェンタニル注射液として1回0.5~2mL(フェンタニルとして1回25~100μg)を硬膜外腔に注入する。

持続注入法：フェンタニル注射液として0.5~2mL/h(フェンタニルとして25~100μg/h)の速さで硬膜外腔に持続注入する。

【くも膜下投与の場合】

単回投与方法：フェンタニル注射液として1回0.1~0.5mL(フェンタニルとして1回5~25μg)をくも膜下腔に注入する。

【相互作用】

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4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
中枢神経系抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、減量投与など注意すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
リトナビル	本剤のAUCが上昇するおそれがある。	肝代謝酵素CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

【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。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **依存性**：モルヒネ様の薬物依存を起こすことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- (2) **呼吸抑制、無呼吸**：呼吸抑制、無呼吸があらわれることがある。
術中の場合は補助呼吸、調節呼吸を、また術後の場合は麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与又は補助呼吸等の処置を行うこと。
- (3) **換気困難**：筋強直による換気困難がみられることがある。
このような場合には筋弛緩剤の投与及び人工呼吸等の処置を行うこと。
- (4) **血圧降下**：血圧降下がみられることがある。
このような場合には輸液を行い、更に必要な場合は昇圧剤(アドレナリンを除く)又は麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行うこと。なお、本剤を腰椎麻酔、硬膜外麻酔に併用すると、更に血圧降下を招くおそれがあるので、このような場合には慎重に投与すること。
- (5) **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(血圧低下、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **不整脈、期外収縮、心停止**：不整脈、期外収縮、心停止があらわれることがある。
- (7) **興奮、筋強直**：興奮、筋強直があらわれることがある。
- (8) **チアノーゼ**：チアノーゼがあらわれることがある。

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	そう痒、発疹、紅斑、蕁麻疹
循環器系	起立性低血圧 ^{注2)} 、頻脈、徐脈、血圧上昇
精神神経系	視力障害、多幸症、譫言、傾眠、しびれ、頭痛、ふるえ、腱体外路症状、精神症状、不眠、後睡、気分の変遷、眩暈、四肢振戦
その他	悪心・嘔吐、発汗、尿閉、咳嗽、喉頭痛、喀痰排出増加、喀痰排出困難、体温降下・悪寒、四肢冷感、眩暈、吃逆、口渇、嘔声、発熱

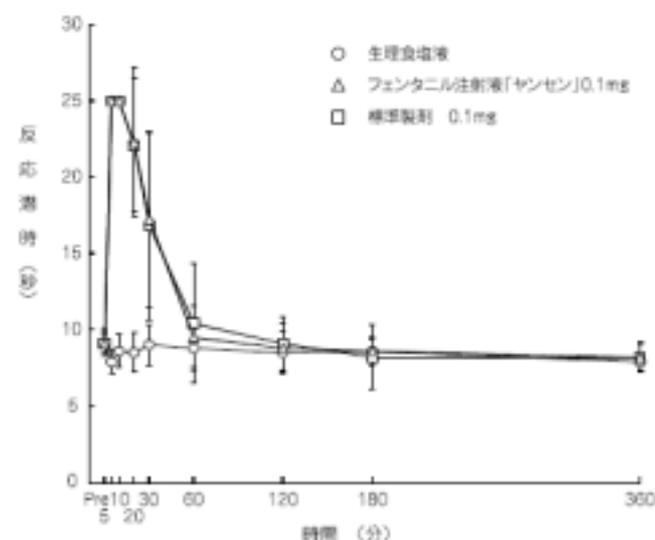
注1)投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2)術後患者を動かしたり、体位を変えるときには注意すること。

【薬効薬理】

4. 生物学的同等性試験⁴⁾

ラットにフェンタニル注射液「ヤンセン」又は標準製剤0.1mgを硬膜外投与し、Tail flick法により侵害刺激に対する反応潜時を測定する生物学的同等性試験を実施した。その結果、両剤の反応潜時の延長効果に差は認められず、生物学的同等性が確認された。



ラットにおけるフェンタニル注射液「ヤンセン」0.1mg又は標準製剤0.1mg硬膜外投与後の反応潜時推移(平均値±S.D.)

科
限組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン
(イラクサギンウワバ細胞由来)

サーバリックス®

【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス (HPV) 16型及び18型感染に起因する子宮頸癌(扁平上皮細胞癌、腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN) 2及び3)の予防

【用法・用量】

10歳以上の女性に、通常、1回0.5mLを0、1、6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。

【相互作用】

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が十分得られないおそれがある。

【副反応】

国内臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある612例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は、疼痛606例(99.0%)、発赤540例(88.2%)、腫脹482例(78.8%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労353例(57.7%)、筋痛277例(45.3%)、頭痛232例(37.9%)、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)151例(24.7%)、関節痛124例(20.3%)、発疹35例(5.7%)、発熱34例(5.6%)、蕁麻疹16例(2.6%)であった。

海外臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は7870例中、疼痛7103例(90.3%)、発赤3667例(46.6%)、腫脹3386例(43.0%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労、頭痛、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)、発熱、発疹で7871例中それぞれ2826例(35.9%)、2341例(29.7%)、1111例(14.1%)、556例(7.1%)、434例(5.5%)、筋痛、関節痛、蕁麻疹で7320例中それぞれ2563例(35.0%)、985例(13.5%)、226例(3.1%)であった。

局所の上記症状は大部分が軽度から中等度で、3回の本剤接種スケジュール遵守率へ影響はなかった。また全身性の上記症状は接種回数増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。(承認時)

(1) 重大な副反応

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)}): ショック又はアナフィラキシー様症状を含むアレルギー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、接種後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。

(2) その他の副反応

	10%以上	1~10% 未満	0.1~1% 未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	痒痒	発疹、蕁麻疹		
局所症状(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常	
消化器	胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)			
筋骨格	筋痛、関節痛			
精神神経系	頭痛	めまい		失神・血管迷走神経反応 ^{注2)}
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染		

注1) 海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。

注2) 血管迷走神経反応としてふらふら感、冷や汗、血圧低下又は悪寒等の症状が発現する。

注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

患
限

ベメトレキセドナトリウム水和物

アリムタ®注射用 100mg

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、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。
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与すること。[＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[[慎重投与]の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、適宜、体腔液を排出すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。]
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[[重要な基本的注意]の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 高度な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。]

【効能・効果】

悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法・用量】

1. 悪性胸膜中皮腫

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはベメトレキセドとして、1日1回500mg/m²(体表面積)を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休業する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはベメトレキセドとして、1日1回500mg/m²(体表面積)を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休業する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【相互作用】

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

【副作用】

＜国内臨床試験成績＞

悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第I/II相試験において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心(96.0%)、ヘモグロビン減少(96.0%)、食欲不振(88.0%)、好中球減少(84.0%)、赤血球減少(84.0%)、白血球減少(80.0%)、嘔吐(72.0%)、リンパ球減少(64.0%)、倦怠感(56.0%)、血中尿素増加(52.0%)であった。

非小細胞肺癌に対する第II相試験において、本剤(500mg/m²又は1,000mg/m²投与)との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST(GOT)上昇(76.9%)、発疹(73.8%)、白血球減少(71.6%)、ALT(GPT)上昇(71.6%)、好中球減少(64.4%)、食欲不振(56.9%)、ヘモグロビン減少(54.2%)、悪心(53.8%)、LDH上昇(52.0%)、リンパ球減少(51.1%)であった。

注)本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。[[用法・用量]の項参照]

＜外国臨床試験成績＞

第III相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例1065例中12例に認められ、そのうち3例は葉酸及びビタミンB₁₂が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象1007例(葉酸及びビタミンB₁₂併用群)中に認められた主な副作用は、悪心(60.5%)、疲労(43.5%)、嘔吐(42.5%)、好中球減少(33.5%)、ヘモグロビン減少(31.9%)、食欲不振(25.5%)、白血球減少(23.6%)であった。

第III相試験の本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労(34.0%)、悪心(30.9%)、食欲不振(21.9%)であった。

(1) 重大な副作用¹⁾

- 1) 骨髄抑制:白血球減少(71.6%)、好中球減少(64.4%)、ヘモグロビン減少(54.2%)、リンパ球減少(51.1%)、血小板減少(46.2%)、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎(3.6%):間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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。
- 3) 重度の下痢(1.3%):重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 脱水(1.3%):脱水があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全:クレアチニン上昇(7.1%)、腎不全、クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
注)非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した。

(2) その他の副作用²⁾

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	20%以上又は頻度不明 (頻度不明には*)	5~20%	5%未満
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害 ³⁾	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害 ³⁾
眼			眼瞼、涙液増加、眼球乾燥、結膜炎
循環器			血圧上昇、心臓液貯留、動悸、不整脈 ³⁾
血管障害		ほてり	潮紅
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症
副作用分類	20%以上又は頻度不明 (頻度不明には*)	5~20%	5%未満
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、大腸炎 ³⁾	便秘、下痢、口内炎、咽頭粘膜炎 ³⁾ 、消化不良 ³⁾	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血中LDH上昇、血中ALP上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	尿中ウロビリリン陽性
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑 ³⁾ 、麻疹 ³⁾
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇、放射線照射リコール反応 ³⁾	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、感染 ³⁾ 、アレルギー反応/過敏症 ³⁾

注1)非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した

注2)外国臨床試験で認められた事象

注3)外国での市販後の報告による

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300~1,200mg/m²の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間(範囲:2.28~3.62時間)であった。このときの血漿クリアランスは61.4~109mL/min、定常状態分布容積は10.6~14.8Lであった。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった³⁾。

注)本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。【用法・用量】の項参照]

アリムタ注射用 100mg
アリムタ注射用 500mg (4)

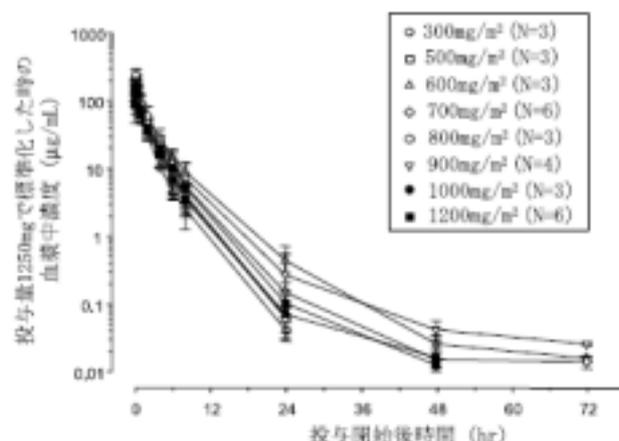


図1) ペマトレキセド投与後の血漿中濃度推移(平均±標準偏差) 外国人におけるデータの薬物動態解析から、葉酸とビタミンB₁₂の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった³⁾。

2. 分布 (参考)

マウスに¹⁴C標識体20mg/kgを単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与1時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された³⁾。

3. 蛋白結合率

本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤のヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった。(in vitro)

4. 代謝

本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから、代謝をほとんど受けないと推察された。

5. 排泄

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300~1,200mg/m²の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2%(64.5%~82.7%)であった。

注)本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。【用法・用量】の項参照]

6. 薬物動態に与える腎機能の影響

日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤の薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者(クレアチニン・クリアランス45mL/min)に本剤500mg/m²を投与した場合、腎機能が正常な患者(クレアチニン・クリアランス90mL/min)に比較して、本剤の血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)が48%増大すると予測された。



ヘパリンカルシウム

ヘパリンカルシウム皮下注 5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」

【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. 出血している患者
血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等〔出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。〕
2. 出血する可能性のある患者
内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等〔血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。〕
3. 重篤な肝障害のある患者〔凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強又は減弱）するおそれがある。〕
4. 重篤な腎障害のある患者〔排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。〕
5. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者〔出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。〕
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
7. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HITが発現しやすいと考えられる。〕（「重要な基本的注意」の項(5)、「その他の注意」の項(2)参照）

【効能・効果】

汎発性血管内血液凝固症候群の治療
血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等）の治療及び予防

【用法・用量】

本剤は通常下記の各投与方法によって投与されるが、それらは症例又は適応領域、目的によって決定される。
通常本剤投与後、全血凝固時間（Lee-White法）又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間（WBAPTT）が正常値の2～3倍になるように年齢・症状に応じて適宜用量をコントロールする。

初回に15,000～20,000単位、続いて維持量として1回10,000～15,000単位を1日2回、12時間間隔で皮下注射する。
手術後又は心筋梗塞等に続発する静脈血栓症の予防には、5,000単位を12時間ごとに7～10日間皮下注射する。

【相互作用】

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

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
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤 等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。	

【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。

(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が起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 出血（頻度不明）
脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等重篤な出血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を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。
- 3) 血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症（頻度不明）

本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる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) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	痒疹感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等
皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	局所の疼痛性血腫

注) 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。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」と同一成分・規格の注射液（試験製剤：バイアル入り）と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ0.2mL（ヘパリンカルシウムとして5,000単位）健康成人男子に単回皮下投与して血漿中抗Xa活性を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ A_{max} 、 $AUAC_{24hr}$ ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

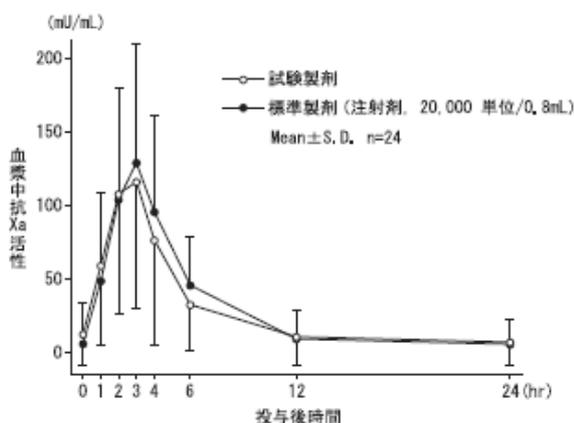
A_{max} ：最高血漿中抗Xa活性

$AUAC_{24hr}$ ：投与開始から24時間後までの血漿中抗Xa活性時間曲線下面積

T_{max} ：最高血漿中抗Xa活性到達時間

	投与量	A_{max} (mU/mL)	$AUAC_{24hr}$ (mU・hr/mL)	T_{max} (hr)
試験製剤	5,000単位/0.2mL	121.2 ± 84.1 (n=24)	671.50 ± 606.67 (n=24)	2.7 ± 0.5 (n=21)
標準製剤	5,000単位/0.2mL	131.1 ± 81.4 (n=24)	728.54 ± 504.47 (n=24)	2.9 ± 0.5 (n=22)

(Mean ± S.D.)



血漿中抗Xa活性並びに A_{max} 、 $AUAC_{24hr}$ 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【5】インシデント事例からの注意喚起

2010年3月の院内インシデント報告事例の中から、医薬品を安全に使用するために注意すべき事例などを挙げています。

インスリンの過剰投与・規格間違い 4件

インスリンは名称が類似していても、効果が異なるものが多く存在します。外観も類似しており、間違いやすい医薬品です。

インスリンによる低血糖について

添付文書より

インスリンによる低血糖は、特に食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合に引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

重大な副作用

低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡））があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、
- 遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、
- グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

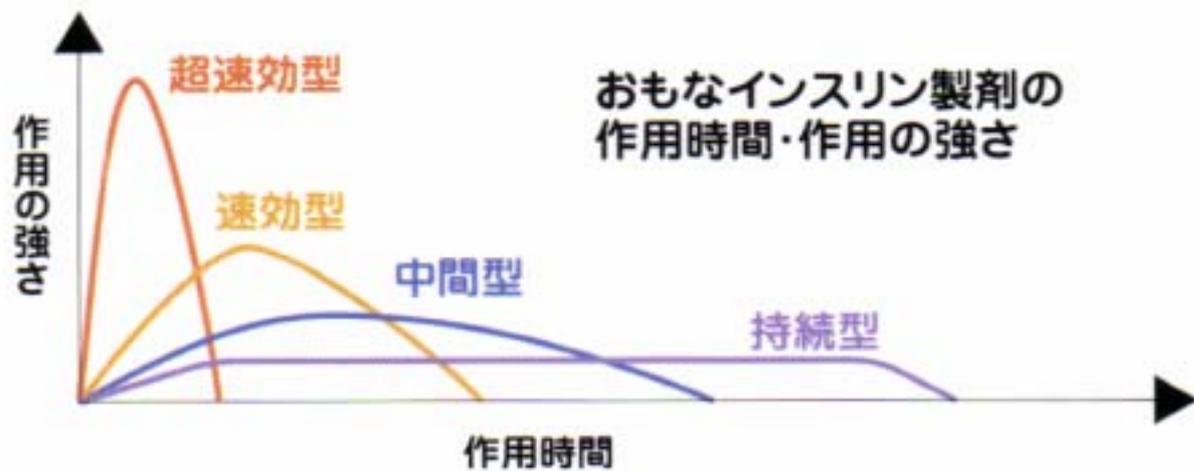
インスリンの種類について

インスリンには超速効型、速効型、中間型、持続型などの種類があり、それぞれ作用時間、作用の強さが異なります。

超速効型、速効型：作用が早く短い特徴があり、食前に投与します

中間型、持続型：基礎分泌を補う作用時間の長いもので、朝や夜に1~2回投与します。

混合型：超速効型や速効型と中間型が混合されたもので、1日の注射回数を減らせる場合があります。



院内採用のインスリン製剤(一部)

外観が類似しているものが多数あります。



【6】医薬品に関わる医療安全情報

詳細は日本医療機能評価機構 HP をご参照ください。

医療安全情報 No.40 http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_40.pdf



No.40 2010年3月

2009年に提供した 医療安全情報

No.27 口頭指示による薬剤量間違い

医師Aは患者にケタラールを3mg (0.3mL) /h持続静脈投与を意図して、「時間当たり3ミリ投与するように」と口頭で医師Bに指示した。医師Bは患者に3mL (30mg) /h投与した。医師Aは薬剤の単位を省略し、口頭で指示した。医師Bは内容を復唱して、医師Aに確認しなかった。

No.29 小児への薬剤10倍量間違い

医師は、1ヶ月の患児にKCL「0.45mL」処方するところ、計算を間違え「4.5mL」を投与した。その後、徐脈、ECG上ワイドQRSを認め、SpO₂が不安定になった。確認すると、予定した10倍量を投与したことに気付いた。

No.30 アレルギーの既往がわかっている薬剤の投与

緊急入院した患者の前回入院時の看護プロファイルのアレルギー欄に「ボルタレン」と表示されていた。当院では、アレルギーがある場合、患者の個人ワークシートに記載することになっていたが、看護師はそれを忘れた。翌朝、38.2度の発熱を認めたため、別の看護師は当直医に病状を報告し、ボルタレン坐薬50mg投与の口頭指示を受け、患者に投与した。その後、患者に蕁麻疹、呼吸困難等が出現した。

No. 33 ガベキサートメシル酸塩使用時の血管外漏出

医師は、パナベートの濃度についての使用上の注意があることを知らず、患者に約2%の濃度で「パナベート2000mg+5%ブドウ糖100mL」を右前腕より投与した。翌日、右前腕に血管外漏出と2×2.5cm大の潰瘍を認めた。その10日後、患者の右前腕に壊死をきたし、植皮術を施行した。

患者に約3%の濃度で数日間「エフオーワイ1500mg+生理食塩水50mL」を手背より投与した。投与期間中、手背に血管外漏出を認めたが、腫脹が軽度であったため、経過観察していた。投与終了から18日後、患者の右前腕は腫脹し、細菌感染による蜂窩織炎を疑い、治療を開始したが改善しなかった。その後、皮膚科医の診断によりエフオーワイの投与による血管・軟部組織障害と診断された。

No. 36 抜歯時の不十分な情報確認

患者は、手術の1週間前に自己血輸血のため採血を予定していた。また、患者は、昨年より当院口腔外科に通院しており、自己血輸血の採血の前日に口腔外科を受診し、抜歯した。このため、翌日の自己血輸血の採血ができず、手術日までに日数がないため自己血輸血が不可能となった。主治医は、抜歯の可能性があることを知らず、抜歯が当院では自己血輸血の適応とならないことも認識していなかった。また、口腔外科との連携が不十分であった。

患者は、ワーファリン（ワルファリンカリウム）を服用していた。また、患者は定期的に歯科を受診していた。歯科医は、患者の直近の検査結果である半年前の血液凝固機能検査の結果を見て、抜歯ができる状態であると判断し、抜歯を行った。その後、止血状態が悪いため縫合止血したが、出血が止まらず、2回再縫合を行った。患者は、翌日の採血結果で貧血を認め、輸血療法等を受けた。