

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7月20日

NO.205

## 目次

【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.270	
* TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について .....	P1
* 重要な副作用等に関する情報 .....	P6
* 使用上の注意の改訂について .....	P8
【2】 添付文書の改訂<メーカー通知より> .....	P15
【3】 市販直後調査対象品目<院内採用薬> .....	P40
【4】 -1 Q&A グレープフルーツジュースおよび その他柑橘類との薬物相互作用について .....	P42
-2 Q&A 便秘 .....	P45
【5】 インシデント事例からの注意喚起 .....	P46
【6】 医薬品に関わる医療安全情報 .....	P48



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D I 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.270

\* 詳細は厚生労働省 HP [http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku\\_j/iyaku\\_j/anzenseijyouhou/270.pdf](http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/270.pdf)

## 1 TNF拮抗薬と悪性腫瘍との 関連性について

### 1. はじめに

本邦において、抗ヒトTNFモノクローナル抗体（以下、「TNF拮抗薬」という。）は、関節リウマチ（以下、「RA」という。）等の効能・効果で承認されている（表1）。

TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性については、承認審査時に、海外臨床試験でTNF拮抗薬投与群における悪性リンパ腫の発生率が一般集団における発生率より高かったが、RA患者における悪性リンパ腫の発生は一般集団より高いことが知られていることから、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明であると判断した。そのため、製造販売業者に対して、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性を検討するための製造販売後調査の実施を指示するとともに、国内添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項にて、TNF拮抗薬使用時の悪性腫瘍に関する注意喚起を行ってきたところである。

しかしながら、平成21年8月にFDAはEarly Communicationにて、小児や若年成人へのTNF拮抗薬使用時にリンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果を踏まえて、米国添付文書の改訂を製造販売業者に要求する旨の見解を公表し、平成21年12月に米国添付文書が改訂された。

このような状況を踏まえて、今般、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、TNF拮抗薬と悪性腫瘍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. 悪性腫瘍に関する調査結果について

#### (1) 国内副作用報告の状況

機構は、TNF拮抗薬の各成分について、本邦承認から平成21年9月30日までに機構に報告された悪性腫瘍の副作用報告状況を調査したところ、調査結果は以下のとおりであった。

##### 1) アダリムマブ

アダリムマブについては、例5の副作用報告がなされた。報告内容を精査したところ、報告事象としては、胃癌、舌癌、唾液腺新生物、肺癌、乳癌各1件であり、悪性リンパ腫、白血病関連の報告はなかった。使用理由は、いずれもRAであり、年齢は50歳代1例、60歳代2例、70歳代1例、80歳代1例であり、小児、若年成人における報告はなかった。前治療薬として他のTNF拮抗薬が使用された症例は2例、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は2例、ステロイドは2例（重複を含む）であった。発現までの投

与期間は3ヵ月未満3例、3ヵ月～6ヵ月1例、6ヵ月～1年1例であった。

## 2) インフリキシマブ

インフリキシマブについては、110例117件の副作用報告がなされた。報告内容を精査したところ、報告事象としては、悪性リンパ腫関連51件、白血病関連3件、乳癌10件、大腸癌7件、肺癌7件等であった。使用理由は、RA92例、クローン病17例、その他1例であった。年齢は、10歳代2例、20歳代2例、30歳代3例、40歳代15例、50歳代25例、60歳代36例、70歳代23例、80歳代4例であり、50歳代以上が全体の80.0%を占めていた。なお、40歳代未満の報告において、悪性リンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬として、TNF拮抗薬が使用された症例はなく、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は86例、ステロイド68例（重複を含む）であり、メトトレキサート併用例の使用理由はいずれもRAであった。発現までの投与期間は3ヵ月未満9例、3ヵ月～6ヵ月10例、6ヵ月～1年11例、1年～3年29例、3年～5年10例、不明41例であった。

## 3) エタネルセプト

エタネルセプトについては、94例100件の副作用報告がなされた。報告内容を精査したところ、報告事象としては、悪性リンパ腫関連31件、白血病1件、乳癌10件、肺癌9件、胃癌9件等であった。使用理由は、いずれの症例もRAであった。年齢は30歳代2例、40歳代5例、50歳代17例、60歳代34例、70歳代30例、80歳代1例、不明5例であり、50歳代以上が全体の87.2%占めていた。なお、50歳代未満の報告において悪性リンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬として他のTNF拮抗薬が使用された症例は9例、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は49例、ステロイドは57例（重複含む）であった。発現までの投与期間は3ヵ月未満16例、3ヵ月～6ヵ月19例、6ヵ月～1年20例、1年～3年17例、3～5年3例、不明19例であった。

## (2) 国内における製造販売後調査の状況

機構は、TNF拮抗薬の各成分における製造販売後調査での悪性腫瘍の発生率やRA患者における悪性腫瘍の発生率について確認したところ、以下のとおりであった。

### 1) アダリムマブ

RAを対象とした全例調査（患者登録：平成20年6月～、観察期間6ヵ月、調査継続中）における悪性腫瘍の発生率は0.40/100人年（9例/2238人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.12/100人年、非黒色腫皮膚癌の発生率は0.80/100人年であった<sup>1)</sup>。

### 2) インフリキシマブ

クローン病（治療）を対象とした全例調査（患者登録：平成14年1月～平成17年8月、観察期間3年、調査継続中）において、悪性腫瘍の発生率は0.15/100人年（11例/7149人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性腫瘍の発生率は0.79/100人年であった。

RAを対象とした全例調査（患者登録：平成15年7月～平成16年12月、観察期間6ヵ月、調査終了）においては、悪性リンパ腫の発生率は0.16/100人年（5例/3095.8人年）であった。また、全例調査とは別途実施した長期使用に関する調査（患者登録：平成17年11月、解析予定症例1000例、悪性腫瘍に関する評価期間3年、調査継続中）において、悪性リンパ腫の発生率は0.075/100人年（2例/2654.4人年）、悪性リンパ腫を含めた全ての悪性腫瘍の発生率は0.49/100人年（13例/2654.4人年）であった。一方、承認時の海

外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.23/100人年、悪性リンパ腫を含めた全ての悪性腫瘍の発生率は1.2/100人年であった<sup>2)</sup>。

### 3) エタネルセプト

RAを対象とした全例調査（患者登録:平成17年3月～平成19年4月、観察期間6ヵ月、調査終了）において、悪性腫瘍の発生率は0.70/100人年（42例/6422.6人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.18/100人年、非黒色腫皮膚癌の発生率は0.57/100人年であった<sup>3)</sup>。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を対象とした全例調査（患者登録:平成21年7月～、観察期間6ヵ月、調査継続中）において、悪性腫瘍の報告はない。

### 4) その他

RA患者における悪性腫瘍の発生率については、文献において、0.40～5.88/100人年と報告がされている<sup>4-11)</sup>。

## (3) 海外における状況

機構は、欧米におけるTNF拮抗薬と悪性腫瘍に関する注意喚起の状況を調査したところ、調査結果は以下のとおりであった。

### 1) 米国の状況

平成21年12月以前、米国添付文書では、「Warnings and Precautions」の項に、臨床試験においてTNF拮抗薬投与群は、コントロール群と比較して、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍の発生率が高いが、特に悪性リンパ腫はRA患者集団における発生率が高いことから、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明であるとの記載がなされていた。また、「Adverse reactions」の項にて、臨床試験で発生した悪性腫瘍の種類等に関する記載もなされていた。

しかしながら、平成21年12月に、以下の理由<sup>12)</sup>より、米国添付文書が改訂され、「Boxed Warnings」、「Warnings」の項にTNF拮抗薬を使用した小児や若年成人における悪性リンパ腫や他の悪性腫瘍に関する注意喚起がされているところである。

- ・ 小児や若年成人において、同年齢の一般集団の悪性腫瘍の発生予測例数とTNF拮抗薬のうち、インフリキシマブ、エタネルセプト使用時の報告例数を比較したところ、リンパ腫については、TNF拮抗薬使用時の報告例数が統計学的に有意に多かった。また、悪性腫瘍全般については、統計的な有意差は見られない成分があったものの、TNF拮抗薬使用時で多い傾向が見られた。
- ・ 小児や若年成人において発生がまれな悪性腫瘍（平滑筋肉腫、肝悪性腫瘍及び腎細胞癌）の報告があった。
- ・ 小児や若年成人の悪性腫瘍に関する報告例のうち、約半数が悪性リンパ腫であった。

### 2) 欧州の状況

欧州添付文書では、「Special warnings and precautions for use」、「Undesirable Effects」の項にて、米国添付文書同様の注意喚起がなされている。

なお、平成21年8月にFDAより公表されたEarly Communicationに関連した措置が欧州において実施された等の報告は現時点ではない。

### 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、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について、専門家による検討を踏まえて検討したところ、検討結果は以下のとおりであった。

直接的な比較は困難であるが、製造販売後に得られたTNF拮抗薬使用時の悪性腫瘍の発生率と承認時の海外臨床試験の発生率、TNF拮抗薬非使用例における発生率は同程度であることから、現時点では、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性が明らかではないとした状況に変化がないと判断した。

また、現時点で得られた国内における副作用報告において、報告事象に特段の傾向は見られておらず、小児や若年成人における悪性腫瘍に関する情報は限られていると考える。

しかしながら、海外においては、小児や若年成人における悪性腫瘍報告例数が、同年齢における一般集団の発生予測例数と比較して多い傾向が見られていることや、小児や若年成人では発生がまれな悪性腫瘍の報告も見られていることから、国内添付文書において、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を追記することが適切と判断した。

### 4．今後の安全対策について

機構は、現時点においても、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明と考える。しかしながら、海外における情報を踏まえて、国内添付文書においても、表2のとおり、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を追記することが適切と判断した。また、今後も引き続き、海外規制当局や関連学会等とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、慎重に検討することが必要と判断した。

(参考)

- 1) アダリムマブ国内添付文書
- 2) インフリキシマブ国内添付文書
- 3) エタネルセプト国内添付文書
- 4) Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor Antagonists. Ann Rheum Dis.2005;64:1421-1426.
- 5) Risk of Malignancy among Patients with Rheumatic Conditions. Int J Cancer.2000;88:497-502.
- 6) Elevated Incidence of Hematologic Malignancies in Patients with Sjogren's Syndrome Compared with Patients with Rheumatoid Arthritis (Finland) . Cancer Causes Control.1997;8:201-204.
- 7) Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. Arthritis Rheum.1997;40 (9) :1580-1586.
- 8) The Risk of Cancer in Rheumatoid Patients in Japan. Scand J Rheumatol.1995;24:157-159.
- 9) Risk of Malignant Lymphomas in patients with Rheumatoid Arthritis and in Their First-Degree Relatives. Arthritis Rheum.2003;48 (4) :963-970.
- 10) Study of Eight Cases of Cancer in 426 Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate. Ann Rheum Dis.1997;56:97-102.
- 11) Tumour Necrosis Factor Blockers Do Not Increase Overall Tumour Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis, But May Be Associated with an Increased Risk of Lymphomas. Ann Rheum Dis.2005;64:699-703.
- 12) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm>

表 1

一般名	販売名	製造販売業者
アダリムマブ（遺伝子組換え）	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	アボットジャパン株）
インフリキシマブ（遺伝子組換え）	レミケード点滴静注用 100	田辺三菱製薬（株）
エタネルセプト（遺伝子組換え）	エンブレル皮下注用 10mg、同皮下注用 25mg、同皮下注 25mg シリンジ 0.5mL、同皮下注 50mg シリンジ 1.0mL	ファイザー（株）

表 2

改訂前	改訂後（__部追記）
<p>重要な基本的注意</p> <p>本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されており、本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。<u>また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。</u>本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p>

# 2

## 重要な副作用等に関する情報

平成22年6月1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 デフェラシロクス

販売名（会社名）	エクジェイド懸濁用錠 125mg【患限】（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	解毒剤
効能・効果	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告] 本剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数 50,000/mm<sup>3</sup>未満の患者で認められる。

[禁忌] 高度の腎機能障害のある患者  
全身状態の悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者  
全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者

[用法及び用量に関連する使用上の注意] 本剤投与によって肝機能検査値異常があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始後1ヵ月間は2週毎、投与開始1ヵ月以降は4週毎に血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALPの測定を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼ等の持続的な上昇が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。肝機能検査値異常の原因が本剤によらないと判明し、肝機能検査値が正常化した場合に本剤による治療を再開する際には、本剤を減量して治療を再開すること。

[ 慎重投与 ] 血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者

高齢者

高リスク骨髄異形成症候群の患者

進行した悪性腫瘍の患者

[ 重要な基本的注意 ] 本剤は難治性貧血の治療について十分な知識・経験を持つ医師が使用すること。また、本剤の投与にあたっては、最新の情報を参考にし、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本剤を投与すること。

参 考 直近約 2 年間 ( 販売開始 ~ 平成 22 年 4 月 22 日 ) の副作用報告 ( 因果関係が否定できないもの ) の件数

- ・重篤肝障害:6 例 (うち死亡 0 例)
- ・重篤腎障害:17 例 (うち死亡 2 例)
- ・胃腸出血:3 例 (うち死亡 0 例)
- ・皮膚障害:3 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 2,300 人 (平成 21 年)

販売開始:平成 20 年 6 月

## 2 フロセミド

販売名 ( 会社名 )	ラシックス細粒 4%、同錠 20mg、同錠 40mg、同注 20mg ( サノフィ・アベンティス )
薬効分類等	利尿剤
効 能・効 果	( 細粒、錠剤 ) 高血圧症 ( 本態性、腎性等 )、悪性高血圧、心性浮腫 ( うっ血性心不全 )、性浮腫、肝性浮腫、月経前緊張症、末梢血管障害による浮腫、尿路結石排出促進 ( 注射剤 ) 高血圧症 ( 本態性、腎性等 )、悪性高血圧、心性浮腫 ( うっ血性心不全 )、腎性浮腫、肝性浮腫、脳浮腫、尿路結石排出促進

《 使用上の注意 ( 下線部追加改訂部分 ) 》

[ 重大な副作用 ] 中毒性表皮壊死融解症 ( Toxic Epidermal Necrolysis: TEN )、膚粘膜眼症候群 ( Stevens-Johnson 症候群 )、多形紅斑:中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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するなど適切な処置を行うこと。

参 考 直近約 3 年間 ( 平成 19 年 4 月 1 日 ~ 平成 22 年 3 月 30 日 ) の副作用報告 ( 因果関係が否定できないもの ) の件数

- ・中毒性表皮壊死融解症:2 例 (うち死亡 0 例)

関係企業が推計したおおよその年間使用者数:約 266 万人 (平成 21 年)

販売開始:昭和 40 年 5 月

# 3

## 使用上の注意の改訂について (その217)

平成22年6月1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 〈脳下垂体ホルモン剤〉 オキシトシン

[販売名] アトニン - 0 注 1 単位、同 - 0 注 5 単位（あすか製薬）

[警告] 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。  
本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。  
患者に本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

[用法・用量  
に関連する使  
用上の注意]

本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

[重要な基本  
的注意]

薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 2 <その他のホルモン剤> ジノプロスト

[販売名] プロスタルモン・F 注射液 1000 (小野薬品工業)

[警告] 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。  
本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。  
患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] 陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

[重要な基本的注意] 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 3 <その他のホルモン剤> ジノプロストン

[販売名] プロスタグランジン E2 錠 0.5mg 「科研」 (科研製薬)

[警告] 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。  
患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

[重要な基本的注意] 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 4 〈痛風治療剤〉 コルヒチン

- [ 販売名 ] コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」 (高田製薬)
- [ 禁忌 ] 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、肝代謝酵素 CYP3A4 を強く阻害する薬剤又は P 糖蛋白を阻害する薬剤を服用中の患者
- [ 用法・用量に関連する使用上の注意 ] 投与量の増加に伴い、下痢等の胃腸障害の発現が増加するため、痛風発作の緩解には通常、成人にはコルヒチンとして 1 日 1.8mg までの投与にとどめることが望ましい。
- [ 慎重投与 ] 肝障害のある患者
- [ 重要な基本的注意 ] 痛風発作の治療には 1 回 0.5mg を投与し、疼痛発作が緩解するまで 3~4 時間ごとに投与し、1 日量は 1.8mg までの投与にとどめることが望ましい。
- [ 相互作用 ] 本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、P 糖蛋白の基質でもある。
- [ 相互作用 (併用注意) ] 肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬剤 [ 強く阻害する薬剤 (アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン)、中等度阻害する薬剤 (アンプレナビル、アプレピタント、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、ベラパミル) ]  
P 糖蛋白を阻害する薬剤 (シクロスポリン)
- [ その他の注意 ] 海外の臨床試験において、コルヒチン低用量 (1.8mg/日) 群と高用量 (4.8mg/日) 群の疼痛発作に関する有効性を比較したところ、両群に差がなかった。また高用量群の方が下痢等の胃腸系有害事象の発現は高かった。
- 

## 5 〈精神神経用剤〉 ミルタザピン

- [ 販売名 ] リフレックス錠 15mg (明治製薬)
- [ 重大な副作用 ] 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑:皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 

## 6 〈消化性潰瘍用剤〉 ファモチジン

- [ 販売名 ] ガスター散 10%、同 D 錠 10mg、同 D 錠 20mg、同注射液 20mg (アステラス製薬)
- [ 重大な副作用 ] 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少:再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少 (初期症状として全身倦怠感、脱力、皮下・粘膜下出血、発熱等) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、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。
-

## 7 <脳下垂体ホルモン剤> 精製下垂体性性腺刺激ホルモン ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

[販売名] フォリルモン P 注 75、同 P 注 150 (富士製薬工業)  
HMG 注コーワ 75、同 150 (興和)

[禁忌] エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者

[慎重投与] 子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

---

## 8 <脳下垂体ホルモン剤> ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

[販売名] HCG モチダ筋注用 3000 単位 (持田製薬)

[慎重投与] エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者

子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

---

## 9 <脳下垂体ホルモン剤> フォリトロピンベータ (遺伝子組換え)

[販売名] フォリスチム注 50、同注 75、同注 600IU カートリッジ (シェリング・プラウ)

[慎重投与] 子宮筋腫のある患者

子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

---

## 10 <卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤、混合ホルモン剤> ノルゲストレル・エチニルエストラジオール

[販売名] プラノバル配合錠 (ファイザー)

[慎重投与] 乳癌の既往歴のある患者

乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

---

11 <混合ホルモン剤>  
ノルエチステロン・エチニルエストラジオール（月経困難症の効能を有する製剤）

〔販売名〕 ルナベル配合錠【科限】（ノーベルファーマ）

〔慎重投与〕 乳癌の既往歴のある患者

---

12 <その他のホルモン剤>  
クロミフェンクエン酸塩

〔販売名〕 クロミッド錠 50mg（塩野義製薬）

〔禁忌〕 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者

〔慎重投与〕 子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

---

13 <その他のホルモン剤>  
ゴナドレリン酢酸塩（1.2mg）

〔販売名〕 ヒポクライン注射液 1.2【患限】（田辺三菱製薬）

〔禁忌〕 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者  
アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、前立腺癌）及びその疑いのある患者

〔慎重投与〕 子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者  
前立腺肥大のある患者

---

14 <他に分類されない代謝性医薬品>  
アレンドロン酸ナトリウム水和物（経口剤）  
エチドロン酸二ナトリウム  
リセドロン酸ナトリウム水和物

〔販売名〕 フォサマック錠 5、同錠 35mg（萬有製薬）  
ダイドロネル錠 200【患限】（大日本住友製薬）  
アクトネル錠 17.5mg（味の素製薬）

[重要な基本的注意] 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう注意すること。

ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

参 考 Sedghizadeh, P. P., et al. : JADA 2009 ; 140 ( 1 ) : 61-66

## 15 〈他に分類されない代謝性医薬品〉 ゾレドロン酸水和物 パミドロン酸二ナトリウム水和物

[販売名] ゾメタ点滴静注用 4mg (ノバルティスファーマ)  
アレディア点滴静注用 15mg【患限】(ノバルティスファーマ)

[重要な基本的注意] 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう注意すること。

参 考 Sedghizadeh, P. P., et al. : JADA 2009 ; 140 ( 1 ) : 61-66

## 16 〈他に分類されない代謝性医薬品〉 ミノドロン酸水和物

[販売名] ボノテオ錠 1mg【試用】（アステラス製薬）

[重要な基本的注意] ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。  
本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう注意すること。

ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

参 考 Sedghizadeh, P. P., et al. : JADA 2009 ; 140(1) : 61-66

---

## 17 〈その他の腫瘍用薬〉 タモキシフェンクエン酸塩

[販売名] タスオミン錠 10mg（バイエル薬品）

[重大な副作用] 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、また、貧血、血小板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。

---

**[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	警告	禁忌	効能効果	効能効果（注意）	用法用量	用法用量（注意）	原則禁忌	慎重投与	重要な基本的注意	相互作用（禁忌）	相互作用（注意）	副作用	副作用（重大）	高齢者投与	妊産婦授乳婦投与	小児投与	過量投与	適用上注意	薬物動態	その他	改訂年月日	
113	アレピアチン錠100mg,散10%,250mg																						H22.7月
117	ストラテラカプセル5mg【試用】																						H22.6月
	リフレックス錠15mg																						H22.6月
214	ミカルディス錠40mg																						H22.7月
219	プロレナール錠5μg																						H22.7月
	レバチオ錠20mg【患限】																						H22.6月
232	オメプラゾン錠10mg																						H22.6月
	タケプロンOD錠15mg,OD錠30mg																						H22.6月
	バリエット錠10mg																						H22.6月
239	レミケード点滴静注用100【患限】																						H22.6月
241	HMGコーワ75注用,HMGコーワ100注用																						H22.6月
245	アドレナリン注0.1%シリンジ「テルモ」																						H22.6月
	ノルアドリナリン注1mg																						H22.6月
247	エストラーナテープ0.72mg																						H22.6月
	ジュリナ錠0.5mg【試用】																						H22.7月
248	ルナベル配合錠【科限】																						H22.6月
249	クロミッド錠50mg																						H22.6月
	プロスタグランジンE2錠0.5mg「科研」																						H22.6月
392	エクゼイド懸濁用錠125mg【患限】																						H22.6月

薬効分類番号	商品名	警告	禁忌	効能効果	効能効果（注意）	用法用量	用法用量（注意）	原則禁忌	慎重投与	重要な基本的注意	相互作用（禁忌）	相互作用（注意）	副作用	副作用（重大）	高齢者投与	妊産婦授乳婦投与	小児投与	過量投与	適用上注意	薬物動態	その他	改訂年月日		
394	コルヒチン錠0.5mg「タカタ」																						H22.6月	
396	グリミクロン錠40mg																							H22.7月
399	アクトネル錠17.5mg																							H22.6月
	アレディア点滴静注用15mg【患限】																							H22.6月
	エピスタ錠60mg【院外】																							H22.6月
	エボジン注シリンジ6000																							H22.6月
	ゾメタ点滴静注用4mg																							H22.6月
	ダイドロネル錠200【患限】																							H22.6月
	ボノテオ錠1mg【試用】																							H22.6月
429	スーテントカプセル12.5mg【科限】																							H22.6月
613	クラバモックス小児用配合ドライシロップ																							H22.6月
614	ケラリシッド・ドライシロップ10%小児用, クラリス錠50小児用																							H22.6月
	クラリス錠200																							H22.6月
	ジスロマックSR成人用ドライシロップ2g, 細粒小児用10%【院外】																							H22.6月
	ジスロマック錠600mg【患限】																							H22.6月
617	ブイフェンド錠50mg、200mg静注用【患限】																							H22.6月
625	ピクロックス錠200mg																							H22.6月
	ピクロックス点滴静注250mg																							H22.6月
634	アンスロピンP500注射用																							H22.5月
641	フラジール内服錠250mg																							H22.6月

: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)

### 113 抗てんかん剤

#### アレビアチン錠100mg、散10%、注250mg

##### 【禁忌】

- (追)  
2. 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)  
薬剤名等  
タダラフィル (アドシルカ)

臨床症状・措置方法  
タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。

機序・危険因子  
本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。

##### 【相互作用 (併注)】

- (追)  
薬剤名等  
デフェラシロクス

臨床症状・措置方法  
これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。

機序・危険因子  
本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。

(注2)：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量または中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

- (追)  
薬剤名等  
主にCYP3A4で代謝される薬剤  
PDE5阻害剤  
タダラフィル (シアリス)  
シルденаフィル  
バルденаフィル

##### 【重大な副作用】

- (追)  
11. 悪性症候群  
悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理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ことがある。

### 117 精神神経用剤

#### ストラテラカプセル5mg【試用】

##### 【効能・効果 (使用上の注意)】

- (追)  
2. 18歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者において、18歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。

#### リフレックス錠15mg

##### 【重大な副作用】

- (追)  
6. 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑 (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。

##### 【その他の副作用】

- (改)  
全身症状 (5%以上)  
体重増加、倦怠感  
  
全身症状 (1～5%未満)  
異常感、末梢性浮腫  
  
全身症状 (1%未満)  
胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少

全身症状（頻度不明<sup>注2)</sup>）

疲労

精神神経系（5%以上）

傾眠、浮動性めまい、頭痛

精神神経系（1～5%未満）

体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害

精神神経系（1%未満）

注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病

精神神経系（頻度不明<sup>注2)</sup>）

激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏（運動過剰症）、嗜眠、口の錯感覚

消化器（5%以上）

便秘、口渇

消化器（1～5%未満）

上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満

消化器（1%未満）

腹痛、口内乾燥、おくび、口のかんかく鈍麻

消化器（頻度不明<sup>注2)</sup>）

口腔浮腫

循環器（1～5%未満）

動悸、血圧上昇

循環器（1%未満）

心拍数増加

循環器（頻度不明<sup>注2)</sup>）

起立性低血圧、低血圧

呼吸器（1%未満）

しゃっくり

血液（1%未満）

ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球增多、好酸球

增多、好中球增多、リンパ球減少

血液（頻度不明<sup>注2)</sup>）

再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症

皮膚（1%未満）

紅斑、多汗症、そう痒症、発疹

皮膚（頻度不明<sup>注2)</sup>）

水疱

感覚器（1%未満）

視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害

肝臓（5%以上）

AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇

肝臓（1～5%未満）

Al-P 上昇

肝臓（1%未満）

LDH 上昇、ビリルビン 上昇

泌尿器（1～5%未満）

頻尿

泌尿器（1%未満）

尿糖陽性、尿蛋白陽性

生殖器（1%未満）

不正子宮出血

骨格筋・結合組織（1～5%未満）

関節痛

骨格筋・結合組織（1%未満）

筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感

その他（1～5%未満）

過食、食欲亢進、コレステロール 上昇

その他（1%未満）

食欲不振

上記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注2) 海外の市販後データによる。

## 214 血圧降下剤

### ミカルデイス錠40mg

#### 【重大な副作用】

#### ●（追）

(9) 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK (CRP) 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、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 219 その他の循環器官用剤

### プロレナール錠5 $\mu$ g

#### 【その他の副作用】

○ (追)  
循環器 (0.1%未満)  
血圧上昇

### レバチオ錠20mg【患限】

#### 【その他の副作用】

○ (改)

1. 神経系障害 (5%以上)  
頭痛、めまい
2. 神経系障害 (1%以上5%未満)  
錯感覚、片頭痛
3. 神経系障害 (1%未満)  
感覚鈍麻、失神
4. 血管障害 (5%以上)  
潮紅
5. 血管障害 (1%以上5%未満)  
低血圧、ほてり
6. 胃腸障害 (5%以上)  
消化不良、悪心、下痢、腹痛
7. 胃腸障害 (1%以上5%未満)  
嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患
8. 胃腸障害 (1%未満)  
腹部不快感、便秘
9. 筋骨格系及び結合組織障害 (5%以上)  
四肢痛、筋痛
10. 筋骨格系及び結合組織障害 (1%以上5%未満)  
筋痙縮、関節痛、顎痛、背部痛、頸部痛

11. 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 (1%以上5%未満)  
鼻閉、咳嗽、呼吸困難、鼻出血

12. 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 (1%未満)  
咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎

13. 眼障害 (5%以上)  
色視症 (青視症、黄視症など)、霧視

14. 眼障害 (1%以上5%未満)  
視覚障害、眼充血、結膜充血、白内障、羞明、光視症、眼部不快感、視覚の明るさ、網膜出血、結膜炎

15. 眼障害 (1%未満)  
眼出血、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、色覚異常、眼痛、屈折障害、光輪視、複視、視野欠損

16. 皮膚及び皮下組織障害 (1%以上5%未満)  
そう痒症、発疹、紅斑、多汗症

17. 全身障害及び投与局所様態 (1%以上5%未満)  
浮腫、疲労、胸痛、疼痛、無力症

18. 全身障害及び投与局所様態 (1%未満)  
発熱、胸部不快感、倦怠感、熱感

19. 心臓障害 (1%以上5%未満)  
動悸

20. 心臓障害 (1%未満)  
心粗動、頻脈

21. 精神障害 (1%未満)  
不眠症

22. 代謝及び栄養障害 (1%以上5%未満)  
食欲不振

23. 臨床検査 (1%未満)  
ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、体重減少

(注) : 国内臨床試験1試験及び外国で実施された臨床試験3試験の結果を合算した。外国試験3試験における本剤の投与量は、20mg1日3回、40mg1日3回、80mg1日3回のいずれかであった。(日本及び外国における承認用量は20mg1日3回)

#### 【副作用】

○ (追)  
副作用等発現状況の概要

外国で実施された第III相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）、第III相試験からの長期継続投与試験及びエボプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者408例のうち303例に副作用が発現し、発現率は74.3%であった。

主な副作用は頭痛（40.7%）、消化不良（13.5%）、潮紅（13.2%）、悪心（10.5%）、下痢（10.3%）等であった。（承認時までの調査の集計）

国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者44例のうち25例に副作用が発現し、発現率は56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）、めまい（4.5%）、下痢（4.5%）等であった。（製造販売後臨床試験終了時の集計）

## 232 消化性潰瘍用剤

### オメプラゾン錠10mg

#### 【効能・効果】

##### ●（追）

下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

#### 【効能・効果（使用上の注意）】

##### ●（追）

1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

#### 【用法・用量】

##### ●（追）

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：  
通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、

クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### 【重要な基本的注意】

##### ●（追）

5. 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

#### 【副作用】

##### ●（追）

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。（承認時）

#### 【重大な副作用】

##### ●（追）

4. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）：  
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson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。

#### 【その他の副作用】

##### ●（追）

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

1. 過敏症<sup>注1)</sup>（1～5%未満）  
発疹
2. 消化器（5%以上）  
下痢・軟便（19.9%）、味覚異常（7.8%）

3. 消化器（1～5%未満）  
口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感
4. 消化器（1%未満）  
便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
5. 肝臓<sup>注2)</sup>（1%未満）  
肝機能異常、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、  
A1-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
6. 血液<sup>注2)</sup>（1%未満）  
好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増  
多、白血球分画異常
7. 精神神経系（1%未満）  
頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
8. その他（1%未満）  
尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、  
QT延長、発熱、けん怠感、カンジダ症、尿糖陽性、  
動悸、霧視

注1) 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。

注2) 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。

## タケプロンOD錠15mg、OD錠30mg

### 【効能・効果】

- （追）  
＜OD錠15＞  
下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃
- ＜OD錠30＞  
下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

### 【効能・効果（使用上の注意）】

- （追）  
1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。

3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

### 【用法・用量】

- （改）  
ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合  
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びビクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。  
なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。  
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びビクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

### 【重要な基本的注意】

- （改）  
6. 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

### 【副作用】

- （追）  
胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：  
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びビクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。

### 【重大な副作用】

- （改）  
4. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-John

son症候群) (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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 【その他の副作用】

##### ● (改)

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

消化器 (13.7%)  
軟便

消化器 (9.1%)  
下痢

消化器 (1~5%未満)  
味覚異常、腹部膨満感

消化器 (1%未満)  
悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、  
胸やけ、胃食道逆流、食欲不振  
肝臓<sup>注3)</sup> (1~5%未満)  
AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 $\gamma$ -GTP、  
ビリルビンの上昇

血液<sup>注3)</sup> (1~5%未満)  
好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血

血液<sup>注3)</sup> (1%未満)  
血小板減少

過敏症<sup>注2)</sup> (1~5%未満)  
発疹

過敏症<sup>注2)</sup> (1%未満)  
そう痒

精神神経系 (1%未満)  
頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態

その他 (1~5%未満)  
トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性

その他 (1%未満)  
倦怠感

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 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。

## パリエット錠10mg

#### 【効能・効果】

##### ● (追)

非びらん性胃食道逆流症、下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 (胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃)

#### 【効能・効果 (使用上の注意)】

##### ● (改)

1. 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること (胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を除く)。

##### ● (追)

2. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
3. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
4. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

#### 【用法・用量】

##### ● (改)

・非びらん性胃食道逆流症  
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

・ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回200mg (力価) の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。  
なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg (力価) 1日2回を上限とする。  
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラ

ペプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### 【用法・用量（使用上の注意）】

##### ●（改）

本剤の投与にあたっては、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1日1回20mgを投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、非びらん性胃食道逆流症は除く）。

#### 【副作用】

##### ○（改）

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger - Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症

承認時までの試験では、総症例1、655例中、190例（11.5%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものはALT（GPT）の上昇28件（1.7%）、AST（GOT）の上昇20件（1.2%）、LDHの上昇18件（1.1%）であった。

製造販売後の調査・試験では、総症例7、020例中、299例（4.3%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは下痢19件（0.3%）、Al-Pの上昇19件（0.3%）、便秘16件（0.2%）であった（再審査終了時）。

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病又は早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。

#### 【重大な副作用】

##### ○（改）

5. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson症候群）、多形紅斑中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑等（頻度不明）の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。

## 239 その他の消化器官用薬

### レミケード点滴静注用100【患限】

#### 【警告】

##### ○（追）

10. 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

#### 【効能・効果】

##### ●（追）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

#### 【効能・効果（使用上の注意）】

##### ○（追）

<潰瘍性大腸炎>

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

#### 【用法・用量】

##### ●（追）

<潰瘍性大腸炎>

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

#### 【用法・用量（使用上の注意）】

##### ○（追）

5. クロウン病において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

6. 潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行って

も効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

#### 【副作用】

○ (改)

副作用等発現状況の概要

国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された959例中、副作用が報告されたのは842例 (87.8%) であり、その主なものは咽喉頭炎 (23.9%)、発熱 (10.9%)、発疹 (9.4%)、血圧上昇 (5.2%)、頭痛 (5.0%) 等であった。また、主な臨床検査値異常変動はALT (GPT) 増加 (10.0%)、AST (GOT) 増加 (7.7%)、LDH増加 (7.0%)、血尿 (尿潜血) (5.7%)、白血球数増加 (5.6%)、尿沈渣 (5.5%)、 $\gamma$ -GTP増加 (5.4%) 等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された5,780例中、副作用が報告されたのは3,128例 (54.1%) であり、その主なものは、頭痛 (9.2%)、気道感染 (9.1%)、発疹 (5.6%)、悪心 (5.6%) 等であった。(潰瘍性大腸炎効能追時)

## 241 脳下垂体ホルモン剤

### HMGコーワ75注用、HMGコーワ100注用

#### 【禁忌】

● (追)

1. エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば、乳癌、子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]

#### 【慎重投与】

● (追)

1. 子宮筋腫のある患者 [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]
2. 子宮内膜症のある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
3. 乳癌の既往歴のある患者 [乳癌が再発するおそれがある。]
4. 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患

者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者 [症状が増悪するおそれがある。]

## 245 副腎ホルモン剤

### アドレナリン注0.1%シリンジ「テルモ」

#### 【禁忌】

○ (削)

1. (1) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬

#### 【慎重投与】

○ (追)

1. ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者 [併用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おり、頻脈、心室細動等の発現の危険性が増大するおそれがある。]

#### 【相互作用 (併禁)】

○ (削)

薬剤名等

ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬

臨床症状・措置方法

頻脈・心室細動発現の危険性が増大する。

機序・危険因子

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。

#### 【相互作用 (併注)】

○ (追)

・薬剤名等

ハロゲン含有吸入麻酔薬

ハロタン<sup>注1)</sup>、イソフルラン<sup>注2)</sup>、セボフルラン<sup>注3)</sup>

臨床症状・措置方法

頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。

機序・危険因子

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。

・薬剤名等

メチルフェニデート

臨床症状・措置方法

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。

#### 機序・危険因子

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。

#### ・薬剤名等

(利尿剤)

チアジド系利尿剤

トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド

チアジド系類似剤

インダパミド等

ループ利尿剤

フロセミド等

カリウム保持性利尿剤

スピロノラクトン

#### 臨床症状・措置方法

本剤の作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休薬等を行うこと。

#### 機序・危険因子

併用により本剤の血管反応性を低下させることがある。

#### 併用注意に関する注意

注1) ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は $2.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ と報告されている。

この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液25mLに相当する。

注2) イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は $6.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ と報告されている。

この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。

注3) セボフルラン麻酔中、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 14.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ のアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。アドレナリン $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ は、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液60mLに相当する。

### ノルアドリナリン注1mg

#### 【相互作用(併禁)】

○(削)

薬剤名等

(ハロゲン含有吸入麻酔剤)

エトレン

#### 【相互作用(併注)】

○(迫)

3. 薬剤名等

メチルフェニデート

#### 臨床症状・措置方法

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ので、慎重に投与すること。

#### 機序・危険因子

これらの薬剤がアドレナリン作動性神経終末でのノルアドレナリン再取り込みを遮断し、シナプスでのカテコールアミン濃度を上昇させるためと考えられている。

7. 薬剤名等

(利尿剤)

チアジド系利尿剤

トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等

チアジド系類似剤

インダパミド等

ループ利尿剤

フロセミド等

カリウム保持性利尿剤

スピロノラクトン

#### 臨床症状・措置方法

本剤の作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休薬等を行うこと。

#### 機序・危険因子

併用により本剤の血管反応性を低下させることがある。

## 247 卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤

### エストラーナテープ0.72mg

#### 【警告】

○(改)

(1) エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]

#### 【慎重投与】

- (改)  
(1) 子宮筋腫のある患者 [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]

## ジュリナ錠0.5mg【試用】

### 【禁忌】

- (改)  
1. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]

### 【慎重投与】

- (改)  
3. 子宮筋腫のある患者 [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]

## 248 混合ホルモン剤

### ルナベル配合錠【科限】

### 【禁忌】

- (改)  
2. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]

20. 骨成長が終了していない可能性がある患者 [骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

### 【慎重投与】

- (追)  
3. 乳癌の既往歴のある患者 [乳癌が再発するおそれがある。]

### 【相互作用（併注）】

- (追)  
1. 薬剤名等  
テオフィリン  
オメプラゾール

臨床症状・措置方法  
これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。

機序・危険因子

本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。

2. 薬剤名等  
モダフィニル  
トピラマート

臨床症状・措置方法  
本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。

機序・危険因子  
これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

7. 薬剤名等  
ラモトリギン  
モルヒネ  
サリチル酸

臨床症状・措置方法  
これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。

機序・危険因子  
本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

8. 薬剤名等  
HIV感染症治療薬  
HIVプロテアーゼ阻害剤  
ネルフィナビルメシル酸塩  
リトナビル  
ダルナビル

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤  
ネビラピン

臨床症状・措置方法  
本剤の作用が減弱するおそれがある。

機序・危険因子  
エチニルエストラジオールのAUCが減少する。

9. 薬剤名等  
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤  
エトラビリン

臨床症状・措置方法  
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

機序・危険因子  
エトラビリンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。

10. 薬剤名等  
フルコナゾール

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

機序・危険因子

フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。

11. 薬剤名等  
ボリコナゾール

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。  
ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。

機序・危険因子

ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。  
本剤がボリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。

12. 薬剤名等  
アセトアミノフェン

臨床症状・措置方法

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。  
アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。

## 249 その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む)

### クロミッド錠50mg

【禁忌】

- (追)  
1. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕

【慎重投与】

- (追)  
1. 子宮筋腫のある患者〔子宮筋腫の発育を促進す

- るおそれがある。]
- 2. 子宮内膜症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。]
- 3. 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。]
- 4. 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲ像に異常がみられた患者〔症状が増悪するおそれがある。]

### プロスタグランジンE2錠0.5mg「科研」

【警告】

- (改)  
(1) 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。

- (追)  
(4) 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

【重要な基本的注意】

- (追)  
3. 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 392 解毒剤

### エクジェイド懸濁用錠125mg【患限】

【警告】

- (追)  
本剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランス

アミナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の患者で認められる。

#### 【禁忌】

- (追)
- 2. 高度の腎機能障害のある患者 [腎機能障害が悪化するおそれがある。]
- 3. 全身状態の悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者 [重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- 4. 全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者 [重篤な副作用が発現するおそれがある。]

#### 【用法・用量 (使用上の注意)】

- (追)
- 5. 本剤投与によって肝機能検査値異常があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始後1カ月間は2週毎、投与開始1カ月以降は4週毎に血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALPの測定を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼ等の持続的な上昇が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。肝機能検査値異常の原因が本剤によらないと判明し、肝機能検査値が正常化した場合に本剤による治療を再開する際には、本剤を減量して治療を再開すること。

#### 【慎重投与】

- (追)
- 3. 血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の患者 [重篤な胃腸出血が発現するおそれがある。]
- 4. 高齢者 [重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- 5. 高リスク骨髄異形成症候群の患者 [重篤な副作用が発現するおそれがある]
- 6. 進行した悪性腫瘍の患者 [重篤な副作用が発現するおそれがある。]

#### 【重要な基本的注意】

- (改)
- 1. 本剤は難治性貧血の治療について十分な知識・経験を持つ医師が使用すること。また、本剤の投与にあたっては、最新の情報を参考にし、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本剤を投与すること。

#### ● (削)

4. 本剤投与によって、肝機能検査値異常があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼの持続的な上昇が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。肝機能検査値異常の原因が判明し、肝機能検査値が正常化した場合に本剤による治療を再開する際には、本剤を減量して治療を再開すること。

#### 【相互作用 (併注)】

#### ○ (追)

3. 薬剤名等  
UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) を強力に誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等)

#### 臨床症状・措置方法

健康成人にリファンピシンを反復投与後に本剤を併用投与した場合、本剤のAUCが44%低下したとの報告がある。

#### 機序・危険因子

これらの薬剤のUGT誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

#### 【重大な副作用】

#### ● (追)

5. 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑 (いずれも頻度不明)  
皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

#### 【その他の副作用】

#### ● (追)

11. 皮膚及び皮下組織障害 (頻度不明)  
脱毛症

## 394 痛風治療剤

### コルヒチン錠0.5mg「タカタ」

#### 【禁忌】

#### ● (改)

2. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、肝代謝酵素CYP3A4を強く阻害する薬剤又はP糖蛋白を阻害する

薬剤を服用中の患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある〕

【用法・用量（使用上の注意）】

●（追）

投与量の増加に伴い、下痢等の胃腸障害の発現が増加するため、痛風発作の緩解には通常、成人にはコルヒチンとして1日1.8mgまでの投与にとどめることが望ましい。

【慎重投与】

●（追）

1. 肝障害のある患者〔重篤な副作用があらわれるおそれがある。投与する場合には、ごく少量から開始すること。〕

【重要な基本的注意】

●（改）

1. 大量使用又は誤用による急性中毒症状として服用後数時間以内に次のような症状があらわれることがあるので、用法・用量を厳守し、次の（1）及び（2）の事項に注意すること。

悪心・嘔吐、腹部痛、激しい下痢、咽頭部・胃・皮膚の灼熱感、血管障害、ショック、血尿、乏尿、著明な筋脱力、中枢神経系の上行性麻痺、譫妄、痙攣、呼吸抑制による死亡

（1）痛風発作の治療には1回0.5mgを投与し、疼痛発作が緩解するまで3～4時間ごとに投与し、1日量は1.8mgまでの投与にとどめることが望ましい。

（2）発作3～4時間前に先行する予兆を感知したらできるだけ早く服用することが望ましい。

【相互作用（併注）】

●（改）

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、P糖蛋白の基質でもある。

1. 薬剤名等

肝代謝酵素CYP3A4を阻害する薬剤

・強く阻害する薬剤（アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン）

・中等度阻害する薬剤（アンブレナビル、アプレピタント、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンブレナビル、ベラパミル）

臨床症状・措置方法

本剤の作用が増強することがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者には肝代謝酵素CYP3A4を強く阻害する薬剤は投与しないこと。

機序・危険因子

肝代謝酵素CYP3A4を阻害することにより本剤の血中濃度を上昇させることがある。

2. 薬剤名等

P糖蛋白を阻害する薬剤（シクロスポリン）

臨床症状・措置方法

本剤の作用が増強することがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者には投与しないこと。

機序・危険因子

P糖蛋白の活性を阻害することにより本剤の血中濃度を上昇させることがある。

【その他の注意】

●（追）

1. 海外の臨床試験において、コルヒチン低用量（1.8mg/日）群と高用量（4.8mg/日）群の疼痛発作に関する有効性を比較したところ、両群に差がなかった。また高用量群の方が下痢等の胃腸系有害事象の発現は高かった。

## 396 糖尿病用剤

### グリミクロン錠40mg

【相互作用（併注）】

○（改）

（1）血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等

<インスリン製剤>

DPP-4阻害剤

シタグリプチン等

GLP-1アナログ

<インスリン抵抗性改善剤>

ピオグリタゾン

< $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤>

アカルボース

ボグリボース  
ミグリトール  
<ビグアナイド系薬剤>  
メトホルミン等

#### 臨床症状・措置方法

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、心悸亢進、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、痙れん等）が起こることがある。

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、必要に応じて本剤または併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。

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、ミグリトール）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。

（追）

薬剤名等  
クラリスロマイシン

#### 臨床症状・措置方法

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、心悸亢進、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、痙れん等）が起こることがある。

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、必要に応じて本剤または併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。

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、ミグリトール）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  
機序は不明である。

## 399 他に分類されない代謝性医薬品

### アクトネル錠17.5mg

【重要な基本的注意】

●（改）

2. 本剤を含むビスフォスフォネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

3. ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

#### 【その他の副作用】

○（追）  
その他（1%未満）  
BUN増加、血中アルカリホスファターゼ減少

#### 【薬物動態】

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

<骨ペーজেット病>

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

## アレディア点滴静注用15mg【患限】

### 【重要な基本的注意】

#### ● (改)

11. 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

### 【その他の副作用】

#### ○ (追)

16. 眼 (頻度不明)

眼窩の炎症 (眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等)

## エビスタ錠60mg【院外】

### 【重大な副作用】

#### ○ (改)

1. 静脈血栓塞栓症 (0.2%※)

深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症があらわれることがあるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状が認められた場合には投与を中止すること。

※国内臨床試験 (治験) 311例及び長期使用に関する特定使用成績調査6、967例における発現頻度。

### 【その他の副作用】

#### ○ (改)

血液 (0.1~1%未満<sup>注1)</sup>)

ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少

血液 (0.1%未満<sup>注1)</sup>)

血小板数減少

内分泌・代謝系 (0.1%未満<sup>注1)</sup>)

血清総蛋白減少、血中アルブミン減少、血清リン減少、血中Al-P減少、血中カルシウム減少

消化器 (0.1~1%未満<sup>注1)</sup>)

腹部膨満、嘔気

消化器 (頻度不明<sup>注2)</sup>)

おくび

肝臓 (0.1%未満<sup>注1)</sup>)

γ-GTP上昇

皮膚 (0.1~1%未満<sup>注1)</sup>)

皮膚炎、そう痒症

生殖器 (0.1%未満<sup>注1)</sup>)

陰分泌物

生殖器 (頻度不明<sup>注2)</sup>)

良性の子宮内腔液増加

乳房 (0.1~1%未満<sup>注1)</sup>)

乳房緊満

その他 (0.1~1%未満<sup>注1)</sup>)

下肢痙攣、感覚減退、末梢性浮腫、ほてり、多汗

その他 (0.1%未満<sup>注1)</sup>)

表在性血栓性静脈炎、体重増加

注1) 国内臨床試験 (治験) 及び長期使用に関する特定使用成績調査における発現頻度。

注2) 国内及び海外の自発報告等において認められている。

### 【副作用】

#### ○ (改)

副作用等発現状況概要の注意

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤30～120mg/日を服用した安全性評価対象311例中117例(37.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、ほてり9例(2.9%)、乳房緊満9例(2.9%)、嘔気5例(1.6%)、多汗5例(1.6%)、そう痒症5例(1.6%)、下肢痙攣4例(1.3%)であった。なお、プラセボを服用した160例中49例(30.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。(承認時)

長期使用に関する特定使用成績調査(観察期間3年間)において、閉経後骨粗鬆症患者6967例中776例(11.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

主な副作用は、末梢性浮腫56例(0.8%)、ほてり47例(0.7%)、皮膚炎45例(0.6%)、そう痒症35例(0.5%)、嘔気31例(0.4%)であった。(長期使用に関する特定使用成績調査終了時)

## エポジン注シリンジ6000

### 【その他の副作用】

○ (追)

13. 血液(0.1%未満)  
血中フィブリノゲン増加

### 【その他の注意】

○ (追)

1. 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある。

3. 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を3.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある。

5. 放射線療法による貧血患者に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある。

○ (改)

2. 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目

標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある。

## ゾメタ点滴静注用4mg

### 【重要な基本的注意】

● (改)

6. 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

### 【その他の副作用】

○ (追)

12. 眼(頻度不明)  
強膜炎、眼窩の炎症(眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等)

## ダイドロネル錠200【患限】

### 【効能・効果(使用上の注意)】

○ (追)

・骨粗鬆症の場合  
本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。

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

【重要な基本的注意】

● (改)

1. 本剤を含むビスフォスフォネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

● (追)

2. ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

○ (追)

骨粗鬆症の場合

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

(2) 患者には適切な栄養状態、特にカルシウムとビタミンDの適切な摂取を保持するよう指導すること。

【重大な副作用】

○ (改)

2. 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP、ビリルビン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し、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

○ (改)

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

消化器 (5%以上)

腹部不快感

消化器 (0.1%~5%未満)

下痢・軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、食欲不振、消化不良 (胃もたれ感、胸やけ等)、便秘、口内炎 (舌あれ、口臭等)、胃炎

消化器 (0.1%未満)

口渇

過敏症 (0.1%~5%未満) ※

発疹、そう痒

過敏症 (0.1%未満) ※

蕁麻疹

過敏症 (頻度不明) ※

血管浮腫

肝臓 (0.1%~5%未満)

AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDHの上昇

肝臓 (0.1%未満)

$\gamma$ -GTP、ビリルビンの上昇

泌尿器 (0.1%~5%未満)

BUN、クレアチニンの上昇

泌尿器 (0.1%未満)

頻尿、排尿困難

血液 (0.1%~5%未満)

貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン減少等)

血液 (0.1%未満)

白血球減少

精神神経系 (0.1%~5%未満)

頭痛、めまい・ふらつき

精神神経系 (0.1%未満)

不眠、振戦、知覚減退 (しびれ)

眼 (頻度不明)

眼症状 (かすみ、充血等)、乳頭浮腫

筋・骨格系 (0.1%未満)

骨痛、関節痛、筋肉痛

その他（5%以上）  
血中無機リンの上昇

その他（0.1%～5%未満）  
ほてり（顔面紅潮、熱感等）、倦怠感

その他（0.1%未満）  
発熱、咽喉灼熱感、浮腫、耳鳴、胸痛、心悸亢進（動悸）、脱毛

その他（頻度不明）  
多汗

※ 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。

#### 【副作用】

○（改）  
副作用等発現状況の概要

○骨粗鬆症  
承認までの臨床試験における調査例数747例中44例（5.9%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、腹部不快感（13件：1.7%）、下痢・軟便（8件：1.1%）、嘔気（6件：0.8%）等であった。また、臨床検査値の異常変動としては、血中無機リンの上昇（6件：0.8%）等であった。承認後の使用成績調査及び製造販売後臨床試験における調査例数3,673例中344例（9.4%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、腹部不快感（76件：2.1%）、嘔気（48件：1.3%）、腹痛（38件：1.0%）、下痢・軟便（30件：0.8%）等であった。また、臨床検査値の異常変動としては、BUNの上昇（19件：0.5%）等であった。

○脊髄損傷後、股関節形成術後の異所性骨化の抑制及び骨ページェット病  
承認までの臨床試験における調査例数286例中38例（13.3%）及び再審査期間中（承認～1996年9月）の使用成績調査例数499例中115例（23.0%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、調査例数785例中腹部不快感（40件：5.1%）、下痢・軟便（30件：3.8%）、嘔気（12件：1.5%）、腹痛（12件：1.5%）等であった。また、臨床検査値の異常変動としては、血中無機リンの上昇（41件：5.2%）等であった。

なお、脊髄損傷後の異所性骨化に対する承認までの臨床試験で脊椎固定部移植骨において薬理作用に基づくと考えられる化骨遅延が認められたが、終了後の追跡調査では正常に化骨しており、再転位、変形はみられなかった。

## ボノテオ錠1mg【試用】

#### 【重要な基本的注意】

●（改）  
4. ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

●（追）  
5. ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

#### 【その他の副作用】

○（追）  
その他（頻度不明）  
顔面浮腫

## 429 その他の腫瘍用薬

### スーテントカプセル12.5mg【科限】

#### 【その他の注意】

○ (追)

4. 6カ月がん原性試験 (ヘミ接合体rasH2トランスジェニックマウス) において、胃粘膜上皮細胞の過形成 (25mg/kg/day以上投与群)、胃十二指腸の癌 (50mg/kg/day投与群) が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた (雌25mg/kg/day以上投与群)。

## 613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの

### クラバモックス小児用配合

#### ドライシロップ

#### 【相互作用 (併注)】

○ (改)

2. 薬剤名等  
ワルファリン

#### 臨床症状・措置方法

プロトロンビン時間延長 (INR上昇) が報告されている。ワルファリン投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、血液凝固能検査値等に注意し、ワルファリンの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。

#### 機序・危険因子

本剤は腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制し、ワルファリンの作用が増強される可能性があると考えられているが、機序は不明である。

## 614 主としてグラム陽性菌マイコプラズマに作用するもの

### クラリシッド・ドライシロップ10%小児用 クラリス錠50小児用

#### 【禁忌】

○ (追)

2. 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)

薬剤名等  
タダラフィル (アドシルカ)

#### 臨床症状・措置方法

上記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。

#### 機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、上記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。

#### 【相互作用 (併注)】

○ (追)

薬剤名等  
ホスホジエステラーゼ5阻害剤  
シルденаフィルクエン酸塩  
タダラフィル (シアリス) 等

#### 臨床症状・措置方法

上記薬剤の作用が増強される可能性がある。

#### 機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、シルденаフィルの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇することが報告されている。

#### 【その他の副作用】

○ (追)

精神神経系 (頻度不明)  
眠気

その他 (頻度不明)

脱毛  
頻尿

### クラリス錠200

#### 【禁忌】

○ (追)

2. タダラフィル (アドシルカ) を投与中の患者

#### 【効能・効果】

● (追)

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症  
(適応菌種)

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ  
(適応症)

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期

胃癌に対する内視鏡的治療後  
胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

【効能・効果（使用上の注意）】

●（追）

1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量（使用上の注意）】

●（追）

6. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg又はラベプラゾールナトリウムとして1回10mgのいずれか1剤を選択する。

【重要な基本的注意】

●（改）

本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、アモキシシリン水和物及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム）の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

【相互作用（併禁）】

○（追）

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（アドシルカ）のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。

機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、タダラフィル（アドシルカ）の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。

【相互作用（併注）】

○（追）

薬剤名等

ホスホジエステラーゼ5阻害剤  
シルденаフィルクエン酸塩  
タダラフィル（シアリス）等

【その他の副作用】

○（追）

精神神経系（頻度不明）  
眠気

その他（頻度不明）

脱毛、頻尿

**ジスロマックSR成人用ドライシロップ2g、  
細粒小児用10%【院外】**

【相互作用（併禁）】

○（追）

4. 薬剤名等  
ジゴキシン

臨床症状・措置方法

本剤との併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある。

機序・危険因子

P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇することを示唆した報告があるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。

○（改）

(2) 他のマクロライド系薬剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。

なお、アジスロマイシンのチトクロームP450による代謝は確認されていない。

①テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、フェニトイン[これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。]

②エルゴタミン含有製剤[四肢の虚血をおこすことがある。]

**ジスロマック錠600mg【患限】**

【相互作用（併注）】

○（追）

## 5. 薬剤名等 ジゴキシン

### 臨床症状・措置方法

本剤との併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある。

### 機序・危険因子

P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇することを示唆した報告があるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。

### ○ (改)

(2) 他のマクロライド系薬剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。

なお、本剤のチトクロームP450による代謝は確認されていない。

①テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、フェニトイン [これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。]

②エルゴタミン含有製剤 [四肢の虚血をおこすことがある。]

③リファンピシン [他のマクロライドの血中濃度を低下させる。]

## 617 主としてカビに作用するもの

### ブイフェンド錠50mg、200mg静注用【患限】

#### 【その他の副作用】

### ○ (追)

32. 皮膚及び皮下組織障害 (頻度不明)

偽性ポルフィリン症

#### 【その他の注意】

### ○ (追)

(2) 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌および悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

## 625 抗ウイルス剤

### ビクロックス錠200mg

#### 【効能・効果】

### ● (追)

## 2. <小児>

### (1) 単純疱疹

(2) 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制

### (3) 帯状疱疹

### (4) 性器ヘルペスの再発抑

#### 【効能・効果 (使用上の注意)】

### ● (追)

1. 小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40kg以上に限り投与すること。

2. 成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。

#### 【用法・用量】

### ● (追)

## 2. 小児

### (1) 単純疱疹

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### (3) 帯状疱疹

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### (4) 性器ヘルペスの再発抑制

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 【用法・量 (使用上の注意)】

### ● (改)

腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、

高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔の目安は下記のとおりである（参考）<sup>注</sup>。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。

クレアチンクリアランス（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）  
：>25

単純疱疹の治療：1回200mgを1日5回  
帯状疱疹の治療：1回800mgを1日5回

クレアチンクリアランス（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）  
：10～25

単純疱疹の治療：1回200mgを1日5回  
帯状疱疹の治療：1回800mgを1日3回

クレアチンクリアランス（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）  
：<10

単純疱疹の治療：1回200mgを1日2回  
帯状疱疹の治療：1回800mgを1日2回

注）外国人における成績である。

## ビクロックス点滴静注250mg

### 【効能・効果】

- （追）
- 2. 新生児単純ヘルペスウイルス感染症

### 【用法・用量】

●（追）  
単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症：  
免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹  
脳炎・髄膜炎

#### [小児]

通常、小児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。

なお、必要に応じて増量できるが、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。

さらに、脳炎・髄膜炎においては、投与期間の延長もできる。

新生児単純ヘルペスウイルス感染症：

通常、新生児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり10mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、10日間点滴静注する。

なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。

### 【重大な副作用】

- （追）
- 5. 中毒性表皮壊死症（Toxic Epiderma Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

### 【小児】

- （削）  
小児に対しては、必要最小限の使用にとどめるなど、慎重に投与すること。  
特に、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していないので、治療上有益性が危険性を上回ると評価される場合にのみ投与すること。

## 634 血液製剤類

### アンスロビンP500注射用

#### 【項目外】

- （改）  
<貯法>  
30℃以下に凍結を避けて保存

## 641 抗原虫剤

### フラジール内服錠250mg

#### 【効能・効果】

- （追）
- 2. 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

#### 【効能・効果（使用上の注意）】

- （追）  
本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合  
1. プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシ

ン併用による除菌治療が不成功だった患者に適用すること。

2. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

3. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。

4. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

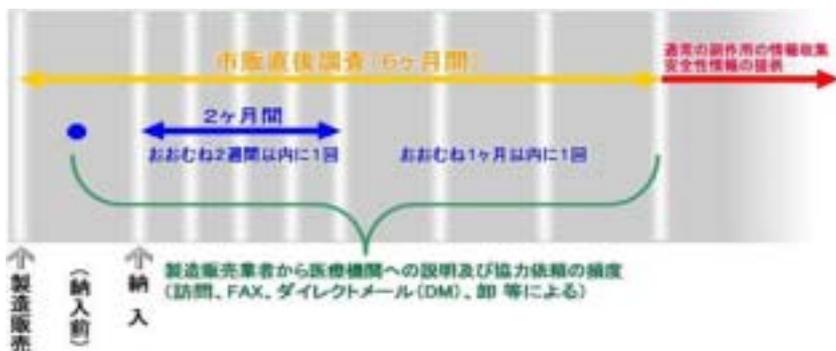
### 【3】市販直後調査対象品目（院内採用薬）

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。

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。

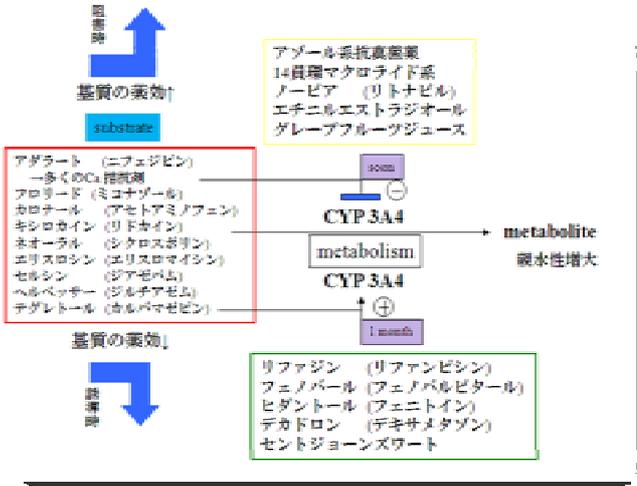


商品名 会社名	一般名	調査開始日	備考
サーバリックス グラクソ・スミスクライン	組換え沈降2価 ヒトパピローマウイルス様 粒子ワクチン	平成21年12月22日	
バンコマイシン眼軟膏1% 東亜薬品	バンコマイシン塩酸塩	平成21年12月28日	
アイノフロ吸入用800ppm エア・ウォーター	一酸化窒素	平成22年1月1日	
オゼックス細粒小児用15% 富山化学工業	トスフロキサシン トシル酸塩水和物	平成22年1月12日	
シムピコート タービュヘイラー60吸入 アストラゼネカ	ブデソニド・ ホルモテロール フマル酸塩水和物	平成22年1月13日	
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.8mL 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。）」
ピ・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 塩酸塩水和物	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	メロベネム水和物	平成22年1月20日	効能追加された「発熱性好中球減少症」
ラビ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	
ブリディオ静注200mg シェリング・プラウ	スガマデクスナトリウム	平成22年4月19日	

# 【 4 】 - 1 Q&A

= グレープフルーツジュースおよびその他柑橘類との薬物相互作用について =  
**CYP3A4 について**

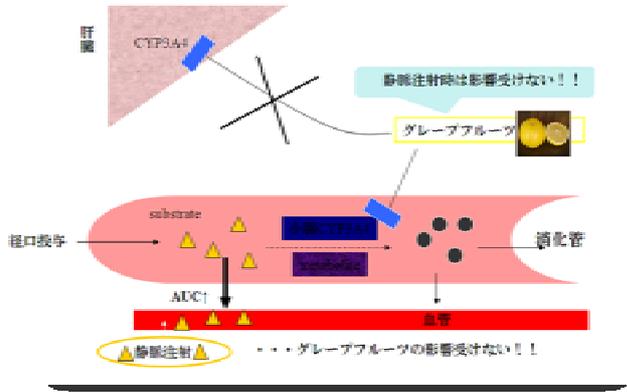


CYP3A4 とは薬物代謝酵素の一つであり、肝臓、小腸、に主に分布している。多くの薬物が CYP3A4 の基質として代謝されるため、CYP3A4 を知ることは薬物相互作用を考える上で、非常に重要である。以下に当院採用医薬品（一部）を中心に、CYP3A4 代謝に関与する代表的な医薬品を示した。

## CYP3A4 と柑橘類

CYP3A4 はグレープフルーツジュースにより酵素阻害を受ける。グレープフルーツは柑橘類の一種であるが、CYP3A4 を阻害する柑橘類はグレープフルーツ以外にも考えられている。グレープフルーツの CYP3A4 の阻害の機構と、その他詳細を示す。

### グレープフルーツジュースの CYP3A4 阻害機構



グレープフルーツジュースにより阻害されるのは「小腸 CYP3A4」である（左図）。そのためグレープフルーツジュースの影響を受けるのは経口投与された CYP3A4 の基質のみであり、理論的には静脈注射された薬剤は、グレープフルーツジュースの影響を受けない。

### CYP3A4 阻害に関する柑橘類

CYP3A4 を阻害する柑橘類は、**ブンタン(ザボン)**、**ダイダイ**、**夏ミカン**、**ポンカン**、**伊予かん**、**金柑**、**絹皮**、**ハッサク**、**スウィーティー**などがある。

逆に CYP3A4 を阻害しない柑橘類も存在し、**レモン**、**バレンシアオレンジ**、**カボス**、**温州ミカン**、**マンダリンオレンジ**などがある。

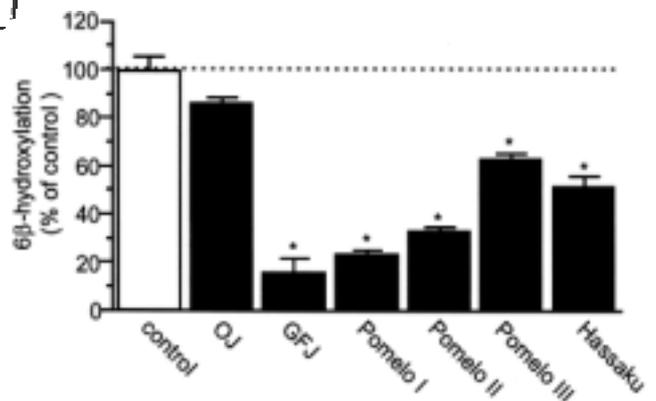


FIG. 1. Effects of GFJ, OJ, pomelo I, pomelo II, pomelo III, and hassaku 10% ethyl acetate extracts on the testosterone 6 $\beta$ -hydroxylation activity of human liver microsomes. Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. (n = 3). Initial concentration of testosterone was 50 nM and incubation time was 15 min.  $p < 0.05$  (versus control; 125.8  $\pm$  6.38 nmol/15 min/mg protein; ANOVA and Dunnett's test).

EgashiraK et al Drg Metab Dispos32:828-33,2004

柑橘類<主な名産地>

- ブタン：西日本特に高地、鹿児島、熊本
  - ハッサク：瀬戸内海沿岸(広島、和歌山、四国)
  - 伊予かん：愛媛、和歌山 etc...
  - ボンカン：愛媛、大分、熊本、鹿児島
  - 金柑(たまご)：宮崎
- 西日本、九州に多い



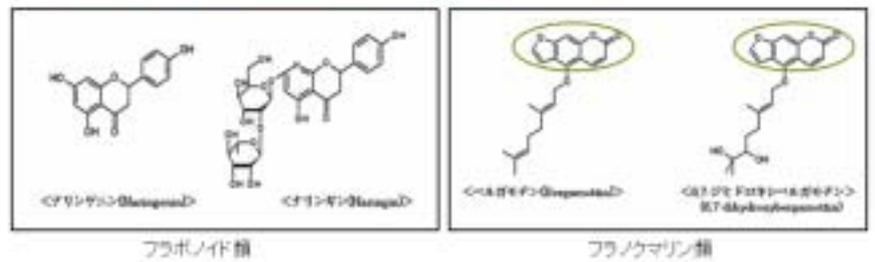
産地や品種により種差があるため、同じ柑橘類でも、産地が異なれば CYP3A4 の阻害効果に差がでてくる上に、個人差もある。

これらの柑橘類の名産地や消費県は西日本、九州に集中しているため、柑橘類と CYP3A4 の関係に注目していく必要がある。

## グレープフルーツジュースの品種差と阻害効果

従来はフラボノイド類が CYP3A4 を阻害すると考えられていたが、現在ではフラノクマリン類と呼ばれる物質群が阻害に関与していることが明らかとなっている。中でもベルガモチン、ジヒドロキシベルガモチンが阻害に関与していると考えられている。これらの物質を含むか、含まないかで、CYP3A4 に対する影響が変わってくる。

ベルガモチンやジヒドロキシベルガモチンなどのフラノクマリン類が相互作用に関与



### フラノクマリン含量

- 白色種 > ピンク、ルビー種
- 果皮 > 果肉 > 種



白色種



ルビー種

白色種は特に注意が必要である。また果肉より果皮に多いことから、フラノクマリン類を含有する柑橘類で果皮を使用した食品（マーマレードやザボン漬け）にも注意する必要がある。  
果汁だけでなく、果肉の接種によっても起こる。  
同一品種でも、フラノクマリン類の含有量は異なる。

相互作用にも違いが生じる可能性あり

		フラノクマリン含有量	
		ベルガモチン	ジヒドロキシベルガモチン
[和] グレープフルーツ [英] grapefruit [学] Citrus paradisi	ホワイト種	16~28 μmol/L	23~42 μmol/L
	ルビー種	3.1 μmol/L	10.3 μmol/L
[和] タイダイ、サワーオレンジ [英] Sour orange, Bitter orange [学] Citrus aurantium		5 μmol/L	36 μmol/L
[和] オロブランコ(スウィーチャー®) [英] Oroblanco [学] Citrus paradisi		←ふんたんとグレープフルーツの交雑種	
[和] ふんたん(ごぼん) [英] Shaddock, Pomelo, Pummelo [学] Citrus grandis		31.9 μM	29.5 μM

## 阻害の起こる量と阻害期間

### グレープフルーツジュース:CYP3A4阻害

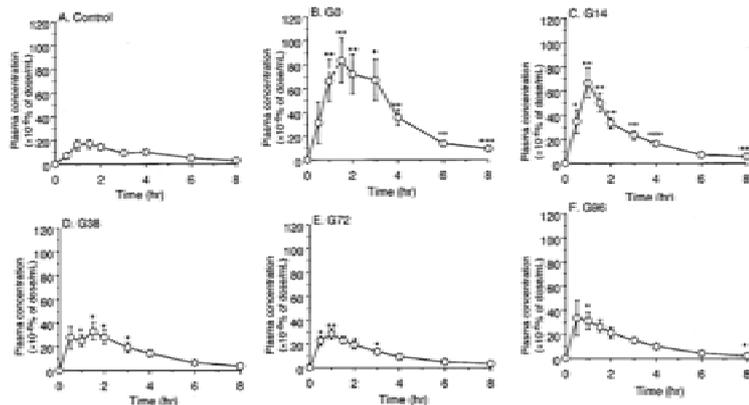


Fig 4. Plasma concentration profiles of midazolam in the control group (A), G0 (B), G14 (C), G38 (D), G72 (E), and G96 (F). On the study days the subjects were treated according to the schedule in Fig 1. Each point represents the mean values  $\pm$  SEM of eight volunteers for the control group to G72 and seven volunteers for G96. Significant differences from the control group are identified by the Student paired t test (\*\* $P < .05$ , \*\*\* $P < .01$ , \*\*\*\* $P < .0001$ ).

Tokunaga H. Clin Pharmacol Ther 67:3, 2000

#### Point

コップ一杯のジュースでも CYP3A4 の阻害は起こる。グレープフルーツを摂取したら 3-4 日は CYP3A4 の不可逆阻害は続く。薬を経口摂取した後もグレープフルーツを摂取すれば CYP3A4 の阻害は起こり、薬物血中濃度は増加する。

#### <阻害の起こる目安と予防策>

フラノクマリン類は 10-40 mg/L は存在

★ 200 mL のグレープフルーツジュースの摂取でも阻害起こる

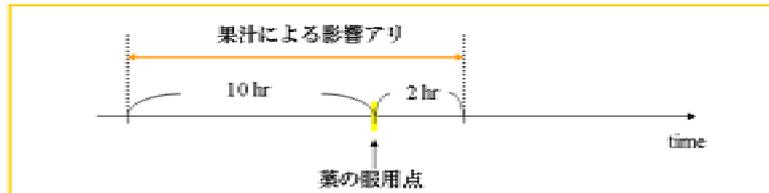
↳ グレープフルーツ半個~1個分

★ 薬との相互作用を防ぐには、グレープフルーツ(ジュース)類摂取後、3~4日の間隔を開ける必要がある

不可逆的阻害のため

+

少なくとも薬剤服用 10 hr 前-2 hr 後の間では、果汁による影響が持続する



一薬を飲み終わったからといってグレープフルーツジュースを飲んでいいというわけではない

## 【4】 2 Q&A = 便秘 =

便秘は、食物繊維の減少、車社会による運動不足により増加している。特に女性は黄体ホルモン(プロゲステロン)が腸管の運動を抑制するので便秘を起こしやすいといわれている。

大腸の分泌液はアルカリ性で、糞便中の発酵物質を中和し、粘液は粘膜を保護すると共に、糞便の輸送を円滑にする。

通常、摂取された食物は24~72時間後に排泄されるが、輸送が遅れると水分が吸収されて便が硬くなり、便秘となる。また利尿薬は水分を排出するため、時に便がかたくなり、便秘を起こすことがあり、その他の薬剤でも便秘が起こりうるものが多い。

### 便秘を防ぐ生活習慣とは？

必ず朝食を摂る。

朝食後に便意がなくても、一定の時間トイレで排便する努力する。

腹筋運動などを適度にする。

便意を抑制しすぎると直腸壁の圧受容体が低下し、通常の刺激では便意が起こらなくなる。

早朝時に冷水、冷牛乳、ヨーグルト、冷果汁で刺激を与える。

食物繊維の多い食事を摂る。

オリゴ糖は酪酸や乳酸菌などの有機酸の産生を高め腸管運動を刺激する。

食物繊維は、糞便中の水分を増やし、糞便量を増加させ、膨脹性の下剤的作用を有する。

分類	商品名	一般名	用法用量	薬価	効果 発現時間	作用機序
大腸 刺激 剤	プルゼニド錠12mg	センノシド	1日1回12~24mgを就寝前 高度の便秘には1回48mgまで 増量可	5.80円/錠	3~10h後	腸内細菌によって腸が奪われることで吸収されアエルバツハ神経叢を刺激して蠕動運動を亢進させる。
	アローゼン	センナエキス	1回0.5~1.0gを1日1~2回	3.40円/g	3~12h後	
	ラキソベロン液	ピコスルファート ナトリウム	1日1回10~15滴	28.80円/mL	7~12h後	大腸で腸内細菌によって加水分解され大腸粘膜を刺激して、排便を促進する。
直腸 刺激 剤	テレミンソフト坐薬10mg	ピサコジル	1回10mgを1日1~2回	21.50円/個	5~60分後	粘膜を直接刺激
	新レシカルボン坐薬	炭酸水素 ナトリウム/ 無水リン酸 二水素ナトリウム	1回1~2個	83.30円/個	10~30分後	直腸内で炭酸ガスを発生させ、直接腸粘膜を刺激する。
洗腸 剤	グリセリン液「オサタ」 30mL, 80mL, 120mL	グリセリン	1回1層を直腸内注入	75.50円/30mL 121.20円/120mL	直後	直腸粘膜を直接刺激して排便を起こさせる。
膨脹 性 下 剤	マグネット錠330mg 酸化マグネシウム	酸化 マグネシウム	1日0.5~1.0gを数回に分割 1日2gを食後の3回に分割又 は、就寝前	0.70円/錠 1.21円/g	3~10h後	腸管で炭酸水素Mgとなり腸内浸透圧上昇 →腸管で水分を吸収→腸内容物を軟化
腸管 膨脹 性 下 剤	カロリーゼゼリー	ラクツブローズ	1日48.1~88.2gを1日2回	3.80円/g	1~3日後	消化管で吸収されず腸内浸透圧上昇 →腸管に水分を吸収→内容物を軟化

## 【5】インシデント事例からの注意喚起

2010年6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。

### 静注用脂肪乳剤の投与方法 2件

静注用脂肪乳剤は末梢静脈からの投与も可能な薬剤です。ただし、使用法を誤ると血管痛などの副作用も起きる可能性があります。

#### 当院採用静注用脂肪乳剤について

商品名	イントラリピッド	イントラリパス
規格	10% 100mL	20% 100mL
保存条件	冷所保存	室温保存
メーカー	フレゼニウスカービジャパン	大塚製薬工場
成分	100mL 中 有効成分 精製ダイズ油 10g 添加物 精製卵黄レシチン 1.2g 濃グリセリン 2.25g 水酸化ナトリウム 適量 熱量 約 110kcal	100mL 中 有効成分 精製ダイズ油 20g 添加物 精製卵黄レシチン 1.2g 濃グリセリン 2.2g 水酸化ナトリウム 適量 熱量 約 200kcal
用法	1日 500mL を 3 時間以上かけて点滴静注 適宜増減するが、2g/kg/day 以内とする	1日 250mL を 3 時間以上かけて点滴静注 適宜増減するが、2g/kg/day 以内とする



## 使用上の注意

静脈炎、血管痛、発熱、嘔気・嘔吐、悪寒、顔面潮紅、頻脈、頻呼吸、胸部圧迫感等の急性症状を起こすことがあるので次の注意が必要である。

- (1) ゆっくり注入すること。
- (2) 本剤に他の薬剤を混合しないこと。また、血漿増量剤（デキストラン、ゼラチン製剤等）の投与後 96 時間までは本剤の投与を避けること。

(1) 投与速度が速すぎると、副作用の初期症状として、熱感、発熱、悪心等があらわれるおそれがある。

(2) 他剤と混合することにより脂肪乳剤の安定性が損なわれ、粒子サイズの粗大化、凝集等の製剤上の変化があらわれる可能性が考えられる。また、臨床上的副作用増大の可能性がある。

### 投与前

投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）

### 投与時

- (1) 点滴静注時の液温が室温程度に保たれるよう十分注意すること。
- (2) いったん栓に刺針したものは速やかに使用すること。また、一部使用後の残液は使用しないこと。
- (3) いったん凍結したものは使用しないこと。
- (4) フィルターを使用しないこと。
- (5) 可塑剤として DEHP [ di-(2-ethylhexyl)phthalate ; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル) ] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。
- (6) 本剤は脂肪乳剤であるため、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、その接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため注意すること。

脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し重篤な感染症が起こるおそれがある。

脂肪乳剤であるため。

ポリカーボネート製三方活栓を使用し全身麻酔剤プロポフォール(脂肪乳剤 10% 含有)を持続静注していたところ、三方活栓が破損し、プロポフォールの液漏れ及び逆血が起きたとの報告があり、本薬剤の自主点検の結果から、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合でも、条件(過度の締付け強度及び締付け回数)が重なった時、そのメスコネクター部にひび割れを起こす可能性があることが示唆された。

### その他

- (1) 通気針(エア針)は不要。軟らかいバッグなので、大気圧で自然に輸液剤が排出される。
- (2) 連結管による連続投与は行わないこと。2 バッグ以上の連続投与を行う場合は、あらかじめ Y 型セットを使用するか、びん針を刺し換えること。

## 【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.43 [http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe\\_43.pdf](http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_43.pdf)



No.43 2010年6月

# 2006年から2008年に 提供した医療安全情報

## 2009年にも類似事例が発生しています

番号 <sup>1)</sup>	タイトル	2009年に報告された件数
【事例】		
No.3	<b>グリセリン浣腸実施に伴う直腸穿孔</b> ～グリセリン浣腸に伴い直腸穿孔などをきたした事例～	2件
<p>患者は、検査前に予定されていた浣腸を実施するために看護師とともに車椅子でトイレに行った。看護師は、患者に立位（前傾姿勢）でグリセリン浣腸を実施した。30分後、患者は腹痛を訴えた。CT検査により直腸穿孔がわかり、緊急手術を実施した。（他1件）</p>		
No.4	<b>薬剤の取り違え</b> ～薬剤の名称が類似していることにより取り違えた事例～	3件
<p>定時処方箋を調剤する際、フェノバルビタール散120mgをフェニトインで秤量した。分包・鑑査においても誤りに気付かず病棟へ払い出し、患者に投与した。1ヶ月後の血液検査でフェノバルビタールの血中濃度が低いと確認すると、調剤する際、取り違えたことがわかった。薬剤名が類似した同効薬剤が棚に並んでいた。（他2件）</p>		
No.6	<b>インスリン単位の誤解</b> ～インスリン過量投与に伴い低血糖をきたした事例～	4件
<p>ソルデム3A 500mLにヒューマリンR4単位を混注し、60mL/hで持続輸液する指示が出ていた。看護師はソルデム3A 500mLにヒューマリンR4mL（400単位）を混注し、患者に投与した。2時間半後、患者に低血糖症状を認めた。（他3件）</p>		
No.7	<b>小児の輸液の血管外漏出</b> ～薬剤添付文書上、輸液の血管外漏出に関する危険性の言及の有無にかかわらず、小児に対する点滴実施の際、輸液の血管外漏出により、何らかの治療を要した事例～	7件
<p>14歳の患児に中心静脈ラインから輸液を投与していたが、滴下不良となり右母指に末梢ラインを確保した。留置後プロタノールとドルミカムを投与した。翌日、看護師Aは患者の末梢ライン挿入部の周囲が腫脹し白色に皮膚変色しているのを発見した。看護師Bは医師に報告し、点滴を抜き、挿入部をガーゼで保護した。翌日、母指第一関節末梢が壊死状態であった。（他6件）</p>		

番号 <sup>1)</sup>	タイトル	2009年に報告された件数
<b>【事例】</b>		
No.8	<b>手術部位の左右の取り違い</b> ～手術部位の左右を取り違えた事例～	4件
<p>医師は、患者に左鼠径ヘルニアの手術を予定していたが、術前に手術部位をマーキングする際、触診上右側に鼠径ヘルニアの脱出を認め、右側にマーキングをし、手術を開始した。執刀の際、麻酔科医は術側が左であることに気付き、左右取り違いに気付いた。医師は手術部位のマーキングを予め行わなかった。入室時にカルテを見て、口頭で術側を確認したが、マーキング後に確認を行わなかった。(他3件)</p>		
No.9	<b>製剤の総量と有効成分の量の間違い</b> ～製剤の総量と有効成分の量とを誤認した事例～	1件
<p>患者は、スピロラクソンを25mg内服していたが、医師はスピロラクソンを減量し、半量の12.5mgを処方することにした。スピロラクソン25mgは錠剤であり、それ未満の量を処方するため、医師はアルダクトンA細粒10%(有効成分:スピロラクソン)を製剤の総量を意図して「125mg」と処方入力した。薬剤師は、「mg」で処方された場合は有効成分の量を示していると思い、また、アルダクトンA(有効成分:スピロラクソン)「125mg」は通常成人に投与する量として大きく逸脱していなかったことから、処方入力された「125mg」を有効成分の量として調剤した。患者が12日間内服したところで薬剤師が間違いに気付いた。</p>		
No.10	<b>MRI検査室への磁性体(金属製品など)の持ち込み</b> ～MRI検査室内へ磁性体(金属製品など)を持ち込んだ事例～	5件
<p>MRI検査の際、研修医が造影剤を投与するため患者に近づいた。この時、髪の毛を留めていた髪留め(金属性)がマグネット内に飛び込んだ。患者に危害がないことを目視と問診で確認し、続いて飛び込んだ髪留めを回収した。研修医は、MRI検査の前に、金属製の髪留めを取り外し忘れて検査室に入室し、引き付けられていることに気付いた時にはマグネット内に髪留めが飛び込んでいた。(他4件)</p>		
No.11	<b>誤った患者への輸血</b> ～輸血用血液製剤を接続する際に、患者と使用すべき製剤の照合を最終的に行わなかった事例～	2件
<p>医師は、患者A(A型)の輸血指示をICUチャートに「MAP2単位60/h(その間輸液40/h)」と記載し、「MAPある?」と深夜勤の看護師Bに聞いた。ICU内の輸血庫には患者C(O型)の血液製剤が2バックあり、看護師Bはそれを患者Aの血液製剤だと思い込んだ。看護師Bは、そのうちの1バックを持っていき、看護師Bは看護師Dと共に血液型、ロット番号を声に出して確認し、患者C(O型)の血液製剤を患者A(A型)に接続した。(他1件)</p>		
No.14	<b>間違ったカテーテル・ドレーンへの接続</b> ～複数のカテーテル・ドレーンが留置されている患者において、輸液等を間違えて接続した事例～	2件
<p>医師Aは、小児の患者に対し胃内に注入すべき空気を静脈内に注入した。医師Bが麻酔をかけており、医師Aが挿管を担当した。医師Cは胃管を挿入し、静脈ライン用の三方活栓を胃管に接続し胃液バッグを接続した。術中、胃内に空気を注入するため、医師C、E、Fは、医師Aに胃管に接続された三方活栓から空気を100mL注入するよう指示した。医師Aは、胃管には通常三方活栓は接続されておらず、接続には黄色の専用注射器を使用すると思ったが、この時は三方活栓と聞いたため通常の注射器を準備した。医師Aは、胃管の三方活栓が見当たらなかったため、胃管を排液バッグ側からたどり、圧布の下で手に触れた、静脈に接続されている三方活栓を胃管に接続されている三方活栓だと思い、圧布の隙間から三方活栓に注射器を接続し空気を静脈内に注入した。(他1件)</p>		

番号 <sup>1)</sup>	タイトル	2009年に報告された件数
【事例】		
No.15	<b>注射器に準備された薬剤の取り違え</b> ～手術・処置等の際、複数の注射器にそれぞれ薬剤名を表示して準備していたにも関わらず、確認を怠ったことにより、取り違えた事例～	3件
手術の際、麻酔科医の指示で看護師は、ドルミカム1.5mgを静脈注射するところ、エスラックスを投与し、患者は頻脈、呼吸困難となった。確認したところ、ドルミカムではなく、エスラックスのシールが貼付されているシリンジが三方活栓に接続されており、エスラックスを投与したことがわかった。(他2件)		
No.17	<b>湯たんぽ使用時の熱傷</b> ～湯たんぽを使用した際、熱傷をきたした事例～	1件
看護師Aは、患者に対し、手術後、湯たんぽを2個準備し、1個を足元から10センチ離れたところに置き、もう1個を両下腿の間に置いた。次の勤務帯の看護師Bは、患者が使用している湯たんぽは足元に置いてある1個だけだと思った。その後、患者は、左大腿部の疼痛を訴えた。確認すると左大腿部内側が発赤し、熱感と3箇所の水疱形成を認めた。		
No.18	<b>処方表記の解釈の違いによる薬剤量間違い</b> ～処方表記の解釈の違いにより薬剤量を間違えた事例～	1件
体重約1.2kgの患児に抗生剤を投与する際、上級医と医師は、院内マニュアルの「セフメタ: 75-100mg/kg/日、3×」を一緒に見て投与量を計算した。上級医は、一緒に計算した1日量を確認するつもりで医師に「セフメタン120ですね」と言い、指示を入力するように依頼した。医師は、「セフメタン1回120mg 1日3回」と解釈して処方し、患者に投与した。		
No.20	<b>伝達されなかった指示変更</b> ～関連する部署に指示変更が伝わらなかったため、変更前の指示が実施された事例～	3件
腎機能障害の患者に対し、プレドニゾン15mg内服を開始した。その後、加療目的で入院し、ステロイドパルス療法を2日間行った。パルス療法の間、プレドニゾン内服を中止していた。パルス療法終了後、プレドニゾン内服を再開する指示をしていたが、医師、看護師、薬剤師間の連携が悪く再開されていなかった。パルス療法の2日後、腎機能の悪化が進行し、肺炎を合併した。その後、血液透析を週3回行い、肺炎に対し抗生剤治療も行ったが、呼吸状態やX線写真上の改善にも関わらず炎症反応が続いた。パルス療法の10日後、薬を見直したところプレドニゾン内服していないことに気付いた。(他2件)		
No.22	<b>化学療法の治療計画の処方間違い</b> ～処方間違いにより腫瘍用薬を非投与日に投与した事例～	2件
患者は、前医の紹介状と最終受診日の処方せんを入院時に持参した。その処方せんによると、複数の薬剤が6週間処方されており、そのうち、アルケランとプレドニンは処方日から数えて8日目を開始日として4日分処方されていた。患者は、アルケランとプレドニンを4日間服用し終わった翌日に入院した。主治医は、紹介状と処方せんを見た結果、アルケランとプレドニンを7日分継続処方し患者に投与した。その後、更に継続投与する指示を出した際、薬剤師が疑義照会し、当該薬剤はMP療法のため4日間のみ内服する薬剤であり、7日分過剰投与したことがわかった。(他1件)		
No.23	<b>処方入力の際の単位間違い</b> ～処方入力の際、薬剤の単位を間違えたことにより過量投与した事例～	3件
生後45日の超低出生体重児の患児にポンタールを投与することにした。主治医は、力価で1.5mg投与すべきところ、シロップ量で1.5mL(48.75mg)を処方し、看護師がその通りに投与したため、患児に予定していた約30倍の量を投与した。上級医がカルテを見て過量投与に気付いた。主治医は、ポンタールを処方するのが初めてであり、知識が不足していた。(他2件)		

1) の番号は、医療安全情報の提供番号を示しています。