

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23年10月20日

NO.220

目次

医薬品・医療機器等安全性情報NO.283	P1
* 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による膀胱癌に係る 安全対策について	
* 重要な副作用等に関する情報	
* 使用上の注意の改訂について	
添付文書の改訂(メーカー通知より)	P14
市販直後調査対象品目(院内採用薬)	P37
Q&A(授乳婦への薬剤投与)	P39
インシデント事例からの注意喚起	P50



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.283

* 詳細は厚生労働省 HP http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI283.pdf

1

糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤 による膀胱癌に係る安全対策について

成分名	成分名	販売名(会社名)
販売名(会社名)	ピオグリタゾン塩酸塩	アクトス OD 錠 15(武田薬品工業)
薬効分類等	糖尿病用剤	
効能・効果	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1)1)食事療法、運動療法のみ 2)食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3)食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 4)食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用 (2)食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用	

1.はじめに

ピオグリタゾン塩酸塩(以下、「本薬」という。)は、インスリン抵抗性を軽減し、肝臓において糖産生を抑制することで、末梢組織における糖利用を高め、血糖を低下させる特徴を有する糖尿病薬である。国内では、平成23年7月時点で、本薬を有効成分とする製剤はジェネリック製剤を含めて86製剤(販売名:アクトス錠、アクトスOD錠、ソニアス配合錠、メタクト配合錠及びリオベル配合錠等)が承認されている。

アクトス錠は、国内においては平成11年9月に承認され、現在の国内における年間使用推定者数は、製造販売業者の推定によると、約132万人(平成21年度)であり、アクトス錠、アクトスOD錠及びメタクト配合錠(平成23年6月に発売されたソニアス配合錠及び平成23年7月に承認されたリオベル配合錠は使用患者数に含まれない。)を合わせた年間使用推定者数は約140万人(平成22年2月～平成23年1月)である。

平成23年6月9日付けで、フランス保健製品衛生安全庁(Afssaps)は、本薬を有効成分とする医薬品の使用患者の膀胱癌発生リスクに関する疫学研究(CNAMTS研究)の結果を受けて、当該医薬品の新規処方差し止めを通知し、現在服用中の患者は医師と相談することとされた¹⁾。次いで6月10日にドイツ連邦医薬品医療機器庁(BfArM)においても、フランスと同様の使用制限がなされた²⁾。一方、欧州医薬品庁(EMA)は、使用制限は行わず、全欧州として対応を検討する旨を6月9日に発表した³⁾。

このような状況を踏まえ、国内におけるこれまでの本薬の膀胱癌発生リスクに関する情報に加え、新たに報告されたCNAMTS研究等の結果を含め、平成23年6月23日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部

会安全対策調査会において審議され、平成 23 年 6 月 24 日に、関係企業に対し使用上の注意の改訂指示を行った。

本件については、医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)にて調査結果⁴⁾がまとめられているので、その内容等について紹介する。

2. 膀胱癌発生リスクに関する国内外の検討状況について

(1)国内におけるこれまでの検討状況

本薬の膀胱癌発生リスクに関しては、がん原性試験において膀胱腫瘍の増加が見られたことを受け、ヒトにおける本薬と膀胱癌との関係を評価することを目的とした Kaiser Permanente Northern California (KPNC) 研究が米国において平成 15 年から開始されており、当該研究の中間解析結果等に基づき、適時、安全対策の要否について検討を行ってきた。平成 22 年、KPNC データベースを用いたコホート研究の第 2 回中間解析結果等を受け、新たな安全対策の要否を検討した結果、本薬と膀胱癌との関連性を結論づけることは困難と考えた。しかしながら、当該中間解析結果において、本薬使用時の膀胱癌発生リスクが増加しており、本薬の投与期間の延長や累積投与量の増加に伴いリスクの増加を示していることを受け、平成 25 年の KPNC 研究の最終結果を待つ以前に、現時点までに得られたデータに基づき、情報提供することが安全対策上適切と判断し、検討を進めていた。

(2)フランス及びドイツにおける状況

フランスにおいて、Afssaps は同国で実施された CNAMTS 研究の結果、本薬使用者の膀胱癌発生リスクが、非使用者と比較して高くなったことに基づき、本薬のリスクがベネフィットを上回ると判断し、平成 23 年 6 月 9 日に新規処方差し止めを発表し、また、7 月 11 日より回収を実施する予定であることを公表した。更に、本薬を含有する製剤の回収決定に基づき、7 月 11 日より同国において市場回収が開始された。

なお、ドイツにおいても 6 月 10 日に、本薬の新規処方差し止めが通達された。ただし、現在服用している患者は主治医への相談前に服薬を中止すべきではないとされた。

(3)欧州における状況

EMA は、フランスでの新規処方差し止めを受け、7 月 18 日～21 日の CHMP における検討の結果、本薬は 2 型糖尿病患者に対する重要な治療選択肢であるとの認識は示した上で、禁忌の項に、膀胱癌のある患者、膀胱癌の既往のある患者、精査されていない肉眼的血尿のある患者を設定すること、定期的な安全性と有効性の確認を行うこと、欧州全体での疫学的研究により本薬使用後の膀胱癌発生リスクを検討し、データに基づいたリスク最小化ができる方策を検討すること、警告欄で、本薬投与開始前に、患者の持つリスクファクター(年齢、喫煙及び特定の化学物質又は処置への曝露)について考慮するよう注意喚起すること、及び高齢者は心不全と同様に膀胱癌のハイリスク患者であることから、低用量から投与を開始するよう用法・用量や警告欄で注意喚起すること、について製造販売業者に対し指示した⁵⁾。

(4)米国における状況

米国食品医薬品庁(FDA)は、平成 23 年 6 月 15 日付けで、KPNC 研究の中間解析結果等に基づき、本薬の 1 年以上の投与が膀胱癌発生リスクを高める可能性について医療関係者及び患者に対して以下の注意喚起を発表し⁶⁾、今後、添付文書の改訂を行うとともに、引き続き、KPNC 研究の評価を継続し、CNAMTS 研究の結果の評価も進めるとするコメントを公表した。

- ・現在治療中の膀胱癌患者には、本薬を使用しないこと
- ・膀胱癌の既往がある場合には、慎重に使用すること。また、血糖コントロールから得られるベネフィットと、明らかではない癌再発のリスクを比較勘案すること

- ・膀胱癌を疑わせる血尿、尿意切迫、排尿痛或いは背部痛、下腹部痛が見られた場合には報告するよう患者に指導すること
- ・本薬による治療に際して患者用説明文書を読むよう奨励すること
- ・本薬服用中の有害事象は、FDA MedWatch program を利用して報告すること

3. 膀胱癌発生リスクに関する調査結果について

(1)疫学研究等の概要について

本薬使用時の膀胱癌発生リスクに関して、計 11 の疫学調査等の資料が製造販売業者より提出されており、そのうち、欧米で主に検討が行われた 2 つの疫学調査の概要は以下のとおりである。

1)KPNC 研究⁷⁾

製造販売業者により、米国ペンシルバニア大学への委託研究として、会員制の医療保険組織である KPNC に登録している 40 歳以上の糖尿病患者を対象とした 10 年間の観察コホート研究が実施された。コホートには 193,099 例の糖尿病患者が含まれている。本調査は平成 24 年末まで継続され、平成 25 年に結果が得られる予定である。

5 年目の中間解析では、本薬使用者 30,173 例、非使用者 162,926 例であり、本薬使用者の投与期間中央値は 2 年であった。平成 9 年 1 月～平成 20 年 4 月のデータを用いて検討された結果、新規膀胱癌発生例は 881 例で、このうち本薬使用者は 90 例、非使用者は 791 例であった。主要解析である、本薬非使用者に対する使用者の膀胱癌発生リスクについて、HR は 1.2(95%CI:0.9-1.5)であり、統計学的に有意ではなかった。層別解析の結果、投与期間 24 ヶ月以上では、本薬非使用者に対する、使用者の膀胱癌発生リスクについて、HR は 1.4 (95%CI:1.03-2.0)であった。

2)CNAMTS 研究⁸⁾

フランス国内の保健データベースである SNIIRAM(System national interregimes de l'assurance maladie) に登録された糖尿病患者(40～79 歳)1,491,060 例の平成 18 年～平成 21 年のデータを用いて、コホート研究が実施された。年齢、性別、及び他の糖尿病薬で補正した、本薬使用者における膀胱癌発生リスクは、非使用者に比べて統計学的に有意に上昇した(本薬使用者 175/155,535 例、非使用者 1841/1,335,525 例、HR:1.22[95%CI:1.05-1.43])。また、本薬使用期間が 12～23 ヶ月(HR:1.34[95%CI:1.02-1.75])、24 ヶ月以上(HR:1.36[95%CI:1.04-1.79])、累積投与量が 28000mg 以上(HR:1.75[95%CI:1.22-2.50])において、本薬使用者における膀胱癌発生リスクは非使用者に比べて統計学的に有意に上昇した。

(2)国内で発生した副作用の報告状況

平成 23 年 7 月 15 日までに機構が受け付けた、本薬を含有する製剤の膀胱癌に関する国内副作用報告は、膀胱癌 65 件、尿管癌及び膀胱新生物各 2 件、再発膀胱癌、膀胱移行上皮癌、及び膀胱扁平上皮癌各 1 件であった。これらの報告を副作用発現年で分類すると、平成 19 年 2 件、平成 20 年 4 件、平成 21 年 5 件、平成 22 年 17 件、平成 23 年 23 件、及び不明 21 件であった。なお、いずれの報告も、フランスでの使用制限の措置が行われた平成 23 年 6 月 9 日以降になされたものである。

(3)国内のレセプトデータベースを用いた検討について

利用可能な国内のレセプトデータベースを用い、予備的検討として、本薬による膀胱癌罹患リスクの定量的評価を行ったが、糖尿病患者は 9,909 例、膀胱癌患者は 296 例であり、糖尿病かつ膀胱癌の 31 例の詳細を確認すると、本薬使用後の新規膀胱癌発生患者は 4 例しかおらず、評価を行うための十分な症例数は得られなかった。

なお、この検討には、JMDC データベース(株式会社日本医療データセンターが、複数の健康保険組合と契約し、その加入者のレセプト情報を収集し、二次的に利用されることを目的として構築されたデータベース)の、約 48

万人のデータベース(平成 17 年 1 月～平成 21 年 12 月)を用いた。本データベースでは、高齢者が一般集団と比較して少ないこと及び包括支払い請求のデータが含まれない点に注意が必要である。

4. 検討結果と安全対策について

KPNC 研究の中間解析結果及び CNAMTS 研究等を検討した結果、研究結果の解釈における限界はあるものの、僅かではあるが本薬使用者において、投与期間に依存して膀胱癌発生リスクが上昇する可能性はあるため、使用上の注意にこれらの内容を反映し注意喚起することが適当であると判断された。ただし、投与 1 年以上でリスクが増加する可能性はあるものの、投与期間や累積投与量を具体的に制限できるだけの根拠は得られていないため、投与量及び投与期間に関する処方制限を行う必要はないと判断された。

以上の結果を受け、平成 23 年 6 月 24 日に、製造販売業者に対し、以下のとおり、本薬を含有する製剤の添付文書の使用上の注意の改訂を行うよう指示を行った。また、7 月 1 日付けで承認されたリオベル配合錠及びジェネリック製剤についても、同じ内容が記載された⁹⁾。更に、本薬を含有する製剤のすべての製造販売業者は、膀胱癌発生リスクに関する医師用及び薬剤師による服薬指導用の説明用資材を作成し、注意喚起を行うこととした。

[重要な基本的注意]	<p>海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、ピオグリタゾン投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので、以下の点に注意すること(「その他の注意」の項参照)。</p> <ul style="list-style-type: none">・膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。・投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。・投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。
[その他の注意]	<p>海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究の中間解析において、全体解析では膀胱癌の発生リスクに有意差は認められなかったが(ハザード比 1.2[95%信頼区間 0.9-1.5])、層別解析でピオグリタゾンの投与期間が 2 年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した(ハザード比 1.4[95%信頼区間 1.03-2.0])。</p> <p>また、別の疫学研究において、ピオグリタゾン投与された患者で膀胱癌の発生リスクが有意に増加し(ハザード比 1.22[95%信頼区間 1.05-1.43])、投与期間が 1 年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した(ハザード比 1.34[95%信頼区間 1.02-1.75])。</p>

5. 今後の安全対策について

6 月 24 日の指示後、7 月 21 日の欧州における措置を受け、国内における更なる安全対策の必要性を検討した結果、上述の安全対策が適切に実施され、また、添付文書の記載事項が遵守されるのであれば、現時点において、添付文書の更なる改訂や、本薬の使用を中止する等の新たな措置は必要ないと判断した。しかしながら、これまでに本薬による膀胱癌発生リスクに関して日本人での情報は得られていないため、製造販売業者に対し、引き続き国内外での本薬のリスクに関する情報を迅速に収集し、得られた情報については医療現場や患者へ情報提供するとともに、新たな安全対策や、新たな調査等の必要性について継続して検討するよう指導を行っている。

参考文献

- 1) <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communique>
- 2) <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm05-2011.html?nn=1013290>
- 3) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001275.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&jenabled=true
- 4) <http://www.info.pmda.go.jp/riscommu/PDF/riscommu110803frep.pdf>
- 5) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf
- 6) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>
- 7) Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 916-22
- 8) <http://www.afssaps.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazon-ejuin-20113.pdf>
- 9) <http://www.info.pmda.go.jp/dsu/DSU201.pdf>

2

重要な副作用等に関する情報

平成 23 年 8 月 9 日及び 8 月 12 日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

1 インフルエンザHAワクチン

販売名(会社名)	インフルエンザ HA ワクチン “化血研” TF(化学及血清療法研究所)
薬効分類等	ワクチン類
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副反応(重大な副反応)]

血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎等):血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎等)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適切な処置を行うこと。

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群):皮膚粘膜眼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、適切な処置を行うこと。

参考

直近約 3 年間(平成 20 年 4 月 1 日～平成 23 年 3 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

・血管炎:6 例(うち死亡 0 例)

・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 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:季節性インフルエンザワクチンについて、約 4,944 万人(平成 22 年度)

販売開始:昭和 47 年 9 月

2 サリドマイド

販売名(会社名)	サレドカプセル 100【患限】(藤本製薬)
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)》

[警告]

深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。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。

[副作用(重大な副作用)]

深部静脈血栓症、肺塞栓症:深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現又は増悪することがあるので、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。

脳梗塞:脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

間質性肺炎:間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑わ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。

心不全、不整脈:心不全(うっ血性心不全等)、不整脈、徐脈等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

参考

直近約 2 年間(販売開始～平成 23 年 6 月 17 日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

- ・肺塞栓症:3 例(うち死亡 0 例)
- ・脳梗塞:4 例(うち死亡 0 例)
- ・間質性肺炎:6 例(うち死亡 0 例)
- ・心不全: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 3,000 人(平成 22 年 8 月 1 日～平成 23 年 7 月 31 日)

販売開始:平成 21 年 2 月(サレドカプセル 100)

3 ドキソルピシン塩酸塩 (非リポソーム製剤)

販売名(会社名)	アドリアシン注用 10(協和発酵キリン)
薬効分類等	抗腫瘍性抗生物質製剤
効能・効果	ドキソルピシン塩酸塩通常療法 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)、子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等) M-VAC 療法 尿路上皮癌

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用(重大な副作用)]

間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑わ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。

参考

直近約 3 年間(平成 20 年 4 月 1 日～平成 23 年 6 月 14 日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

・間質性肺炎:0 例

関係企業が推計したおおよその年間使用者数:約 2 万 5,000 人(平成 22 年)

販売開始:昭和 50 年 3 月(アドリアシン注用 10)

4 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

販売名(会社名)	プラザキサカプセル 75mg【試用】、同カプセル 110mg【試用】(日本ベーリンガーインゲルハイム)
薬効分類等	血液凝固阻止剤
効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[警告]

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(1)以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤 1 回 110mg 1 日 2 回投与を考慮し、慎重に投与すること。

・中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス 30-50mL/min)のある患者

・P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者

(2)以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤 1 回 110mg 1 日 2 回投与を考慮し、慎重に投与すること。

・70 歳以上の患者

・消化管出血の既往を有する患者

[慎重投与]

P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者

[重要な基本的注意]

本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本

剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意すること。

本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。

本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。

[副作用(重大な副作用)]

出血(消化管出血、頭蓋内出血等):消化管出血、頭蓋内出血等の出血があらわれることがあるので、観察を十分行い、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5ヵ月間(販売開始～平成23年8月11日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

・出血:5例(死亡)

関係企業が推計したおおよその使用者数:約6万4,000人(平成23年7月)

販売開始:平成23年3月

3

使用上の注意の改訂について (その229)

平成 23 年 8 月 9 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 精神神経用剤

モダフィニル

[販売名]

モディオダール錠 100mg【科限】(アルフレッサファーマ)

[副作用(重大な副作用)]

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: これら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。

薬剤性過敏症症候群: 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

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、蕁麻疹、そう痒感、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ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。

参考

厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

2 漢方製剤

芍薬甘草湯

[販売名]

ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)(ツムラ)

[副作用(重大な副作用)]

間質性肺炎: 咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3 その他の循環器官用薬

ボセンタン水和物

[販売名]

トラクリア錠 62.5mg【患限】(アクテリオンファーマシューティカルズジャパン)

[重要な基本的注意]

本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヶ月間は毎月、その後は3ヶ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。

[副作用(重大な副作用)]

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血:汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少)があらわれることがあるため、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止等適切な処置をとること。

4 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)

[副作用(重大な副作用)]

卵巣過剰刺激症候群:本剤を投与した場合、並びに、卵巣刺激ホルモン製剤(FSH製剤)、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤(hMG製剤)、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤(hCG製剤)を本剤の投与に引き続き用いた場合又は本剤とこれらの製剤を併用した場合、卵巣腫大、卵巣捻転、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水の貯留を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。これに伴い、血液濃縮、血液凝固能の亢進、呼吸困難等を併発することがあるため、直ちに投与を中止し、循環血液量の改善に努めるなど適切な処置を行うこと。

5 他に分類されない代謝性医薬品、代謝拮抗剤

メトトレキサート

[販売名]

注射用メソトレキサート 5mg、同 50mg、メソトレキサート点滴静注液 200mg【患限】、同錠 2.5mg、リウマトレックスカプセル 2mg【科限】(ファイザー)、メトレート錠 2mg(参天製薬)

[副作用(重大な副作用)]

間質性肺炎、肺線維症、胸水:間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるため、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6 主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの

アジスロマイシン水和物(錠剤 600mg、小児用細粒剤)

[販売名]

ジスロマック錠 600mg【患限】、同細粒小児用 10%【院外】(ファイザー)

[副作用(重大な副作用)]

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎:偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢、血便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。

7 主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの

アジスロマイシン水和物(成人用ドライシロップ剤)

[販売名]

ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g(ファイザー)

[副作用(重大な副作用)]

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎:偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢、血便等があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

8 主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの

クラリスロマイシン

[販売名]

クラリシッドドライシロップ 10%小児用(アボットジャパン)、

クラリス錠 200、同錠 50 小児用(大正製薬)

[副作用(重大な副作用)]

薬剤性過敏症症候群:初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

急性腎不全、尿細管間質性腎炎:急性腎不全、尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

参考

厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

9 合成抗菌剤

レボフロキサシン水和物(経口剤)(高用量製剤)

レボフロキサシン水和物(注射剤)

[販売名]

クラビット錠 250mg(第一三共)

クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL【試用】、同点滴静注 500mg/20mL【試用】(第一三共)

[副作用(重大な副作用)]

QT 延長、心室頻拍(torsades de pointes を含む):QT 延長、心室頻拍(torsades de pointes を含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10 その他の化学療法剤、抗原虫剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム

[販売名]

バクタ配合錠、同配合顆粒(塩野義製薬)、バクトラミン注(中外製薬)

[副作用(重大な副作用)]

薬剤性過敏症症候群:初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

参考

厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

11 血液製剤類 エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)

[販売名]

ノボセブン HI 静注用 1mg【患限】(ノボノルディスクファーマ)

[副作用(重大な副作用)]

血栓塞栓症:動脈血栓塞栓症(心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等)、静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等)が起こることがあるので、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。

播種性血管内凝固症候群(DIC):播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びに FDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

【2】添付文書の改訂（自主改訂）

【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	重大な副作用	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
116	エフピー0D錠2.5【科限】																					H23.9
245	アドレナリン注0.1%シリンジ「テルモ」																					H23.9
	プレドニゾン散「タケダ」1%																					H23.9
249	インスリン製剤																					H23.9
333	プラザキサカプセル75mg【試用】、110mg【試用】																					H23.9
396	ジャヌビア錠25mg【院外】、50mg																					H23.9
399	セルセプトカプセル250																					H23.9
421	エンドキサン錠50mg																					H23.10
429	アバスチン点滴静注用100mg/4mL、400mg/16mL																					H23.10
	ベルケイド注射用3mg【患限】																					H23.9
613	クラフォラン注射用1g																					H23.9
614	クラリス錠200																					H23.9
	クラリス錠50小児用																					H23.9
617	ブイフェンド錠50mg、200mg静注用【患限】																					H23.9
629	イトリゾールカプセル50																					H23.9
	イトリゾール注1%【患限】																					H23.9

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	重大な副作用	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
629	イトリゾール内用液1%【患限】																					H23.9
634	献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL【科限】																					H23.9
639	ペガシス皮下注90μg、180μg																					H23.9
729	EOB・プリモビスト注シリンジ【科限】																					H23.9
	プロハンス静注5mL、15mL、静注シリンジ13mL																					H23.9
	マグネビスト静注シリンジ																					H23.9

【2】-2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

116 抗パーキンソン剤

エフピーOD錠2.5【科限】

【禁忌】

(改)

2. ペチジン塩酸塩、トラマドール塩酸塩を投与中の患者[高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。]

【相互作用(併禁)】

(改)

薬剤名等

ペチジン塩酸塩(オピスタン等)

トラマドール塩酸塩(トラマール等)

臨床症状・措置方法

高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には2～3日間の間隔を置くこと。

機序・危険因子

機序は不明である。

245 副腎ホルモン剤

アドレナリン注0.1%シリンジ「テルモ」

【相互作用(併注)】

(改)

薬剤名等

ハロゲン含有吸入麻酔薬

ハロタン^{注1)}、イソフルラン^{注2)}、セボフルラン^{注3)}、

デスフルラン^{注4)}

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。

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 μg/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 μg/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 μg/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 μg/kg～14.9 μg/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 μg/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。

注4)デスフルラン麻酔中、7.0 μg/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、7.0 μg/kg～13.0 μg/kgのアドレナリンを投与した場合、50%(6/12例)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7.0 μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液84mLに相当する。

プレドニゾロン散「タケダ」1%

【警告】

(追)

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【効能・効果】

(改)

悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患)、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移

【用法・用量(使用上の注意)】

(追)

本剤の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

249 その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)

アピドラ注ソロスター、ランタス注ソロスター

【効能・効果(使用上の注意)】

(改)

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【慎重投与】

(改)

2.次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態(8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用

【相互作用(併注)】

(改)

1.薬剤名等

糖尿病用薬

ビグアナイド系薬剤

スルホニルウレア系薬剤

速効型インスリン分泌促進剤

-グルコシダーゼ阻害剤

チアゾリジン系薬剤

DPP-4阻害薬

GLP-1受容体作動薬 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があらわれることがある。

併用する場合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。

機序・危険因子

血糖降下作用が増強される。

【その他の注意】

(追)

2.ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

ノボラピッド注フレックスペン、ノボラピッド注イノレット、ノボラピッド注ペンフィル、3ノボラピッド注0ミックス注フレックスペン、ノボラピッド注70ミックス注フレックスペン、ノボリンR注フレックスペン、ノボリン30R注フレックスペン、ノボリンN注フレックスペン、レベミル注フレックスペン、レベミル注イノレット、レベミル注ペンフィル、レベミル注イノレットR注、レベミル注30R注

【効能・効果(使用上の注意)】

(改)

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【慎重投与】

(改)

2.次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態(8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用

【相互作用(併注)】

(改)

薬剤名等

糖尿病用薬

ビグアナイド系薬剤

スルホニルウレア系薬剤

速効型インスリン分泌促進剤

-グルコシダーゼ阻害剤

チアゾリジン系薬剤

DPP-4阻害薬

GLP-1受容体作動薬 等

機序・危険因子

血糖降下作用が増強される。

(削)

薬剤名等

グアネチジン硫酸塩

機序・危険因子

インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。

【その他の注意】

(追)

ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

333 血管凝固阻止剤

プラザキサカプセル75mg【試用】、110mg【試用】

【その他の副作用】

(削)

呼吸器障害

1%未満

間質性肺疾患

ジャヌビア錠25mg【院外】、50mg

【効能・効果】

(追)

(6) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

【慎重投与】

(改)

2. 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〕

【重要な基本的注意】

(改)

1. 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。

(追)

8. インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。

9. 速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。

【相互作用(併注)】

(改)

1. 薬剤名等

糖尿病用薬:

インスリン製剤

スルホニルウレア剤

チアゾリジン系薬剤

ビグアナイド系薬剤

-グルコシダーゼ阻害剤

速効型インスリン分泌促進薬^{注)}GLP-1アナログ製剤^{注)}等

臨床症状・措置方法

糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウ

レア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

-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、ブドウ糖を投与すること。

機序・危険因子

糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤)との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

注)「重要な基本的注意」の項参照

【重大な副作用】

(改)

3. 低血糖症

経口糖尿病用薬との併用で低血糖症(グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%)があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖症(17.4%)が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症(1.0%)が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、-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投与すること。

【その他の副作用】

(改)

5. 心臓障害

(0.1~2%未満)

上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸

8. 胃腸障害

(0.1~2%未満)

腹部不快感(胃不快感を含む)、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎

10. 肝胆道系障害

(0.1~2%未満)

肝機能異常

11. 皮膚及び皮下組織障害

(0.1~2%未満)

発疹、湿疹、冷汗、多汗症

13. 全身障害 (0.1～2%未満)

空腹、浮腫、倦怠感

14. 臨床検査 (0.1～2%未満)

心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、 γ -GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK(CPK)増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性

【臨床成績】

(追)

2. 併用療法

(2) インスリン製剤との併用試験

食事/運動療法に加えて、インスリン製剤〔混合型(速効型又は超速効型のインスリンの含有率が25%又は30%)、中間型、又は持効型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下〕で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者(266例)を対象に、シタグリブチン50mg又はプラセボを1日1回、インスリン製剤による基礎治療に加えて経口投与(朝食前)した。シタグリブチンはHbA1c値(JDS値)を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg(増量時)の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時(長期投与例)における低血糖症の副作用発現率は、17.4%(45例/258例)であった。また、52週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

399 他に分類されない代謝性医薬品

セルセプトカプセル250

【用法・用量】

(改)

1. 腎移植の場合

・腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・腎移植における拒絶反応の抑制

成人:通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチル

として1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。

小児:通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回300～600mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等:ランソプラゾール

臨床症状・措置方法:本剤の作用が減弱するおそれがある。

機序・危険因子:併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。

【小児】

(改)

腎移植における拒絶反応の抑制:低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

[国外で行われた生後3カ月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児(特に6歳未満)の方が成人に比べて高かった。]

腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制:低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

【副作用】

(改)

本剤に関する適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植:承認時までの試験281例において、副作用は、220例(78.3%)に認められた。主な副作用は、免疫グロブリン減少98件(34.9%)、高尿酸血症59件(21.0%)、白血球減少52件(18.5%)等であった。(効能・効果追加時:2000年12月)

製造販売後の調査867例において、副作用は、488例(56.3%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染117件(13.5%)、下痢117件(13.5%)、白血球減少70件(8.1%)等であった。(再審査終了時)厚生労働科学研究として実施された臨床試験において、25例中16例(64.0%)で30件の副作用が認められた。

主な副作用は、サイトメガロウイルス血症9件、サイトメガロウイルス感染4件、下痢3件等であった。(小児における用法・用量追加時)

421 アルキル化剤

エンドキサン錠50mg

【警告】

(追)

4. ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【効能・効果】

(追)

3. ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)

【効能・効果(使用上の注意)】

(追)

ネフローゼ症候群に対しては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

【用法・用量】

(追)

3. ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)

通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日50～100mgを8～12週間経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日2～3mg/kgを8～12週間経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常1日100mgまでとする。原則として、総投与量は300mg/kgまでとする。

【用法・用量(使用上の注意)】

(追)

ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

【重要な基本的注意】

(改)

4. 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある。

5. 二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等)が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある。

【小児】

(改)

1. 自覚的並びに他覚的症状の寛解、治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合:低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

2. ネフローゼ症候群の場合:低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。

429 その他の腫瘍用薬

アバスチン点滴静注用100mg/4mL、400mg/16mL

【効能・効果】

(追)

手術不能又は再発乳癌

【効能・効果(使用上の注意)】

(追)

2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

3. 手術不能又は再発乳癌の場合

(1) 延命効果は示されていない。

(2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

(追)

手術不能又は再発乳癌

パクリタキセルとの併用において、通常、成人には

ベバシズマブとして1回10mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発肺癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。

本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。

【慎重投与】

(追)

7. うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者[うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。]

【重大な副作用】

(改)

1. ショック、アナフィラキシー様症状(1.8%)

5. 出血(19.0%)

腫瘍関連出血を含む、消化管出血(吐血、下血)(2.0%)、肺出血(血痰・喀血)(1.2%)、脳出血(0.1%)等があらわれることがある。また、鼻出血(15.0%)、歯肉出血(1.3%)、膣出血(0.1%未満)等の粘膜出血があらわれることがある。

10. 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症(0.1%未満)、好中球減少(24.2%)、白血球減少(24.2%)、貧血(8.2%)、血小板減少(9.7%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11. うっ血性心不全(0.1%未満)

うっ血性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適切な処置を行うこと。肺癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。

【その他の副作用】

(改)

1. 精神神経系

5%以上又は頻度不明

神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等)(15.7%)

2. 精神神経系

1~5%未満

味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい

4. 消化器

5%以上又は頻度不明

食欲不振(14.1%)、悪心(13.4%)、口内炎(11.5%)、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害^{注6)}

5. 消化器

1~5%未満

腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感

8. 泌尿器

1~5%未満

尿中血陽性

14. 心・血管系

5%以上又は頻度不明

高血圧(17.4%)、上室性頻脈^{注6)}

15. 心・血管系

1%未満

動悸、洞性頻脈

16. 皮膚

5%以上又は頻度不明

脱毛症(10.0%)、発疹、皮膚変色^{注6)}、剥脱性皮膚炎^{注6)}

17. 皮膚

1~5%未満

色素沈着、爪の障害、手足症候群、そう痒症

18. 皮膚

1%未満

紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、爪囲炎、皮膚剥脱、爪色素沈着、過角化

19. 筋・骨格

5%以上又は頻度不明

関節痛

20. 筋・骨格

1~5%未満

筋痛、背部痛

23. 呼吸器

1~5%未満

しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏

26. 眼

1%未満

結膜炎、流涙増加、霧視

29. その他

5%以上又は頻度不明

疲労・けん怠感(14.8%)、発熱、鼻中隔穿孔^{注6)}、卵巢機能不全(無月経等)^{注6)}

30. その他

1～5%未満

上気道感染(鼻咽頭炎等)、体重減少、Al P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇

31. その他

1%未満

注射部位反応(疼痛等)、膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、肺炎、胸部不快感、感染、口腔ヘルペス、脱水、カテーテル関連合併症(感染、炎症等)、膿瘍、耳鳴、回転性めまい、毛包炎、熱感、顔面浮腫、帯状疱疹、静脈炎、感染性腸炎、耳不快感、疼痛、尿路感染

注6)海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

【その他の注意】

(追)

3. 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巢機能不全(-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH 30MIU/mL)の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巢機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。

4. 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。

【副作用】

(追)

手術不能又は再発乳癌:国内臨床試験における安全性評価対象例120例中120例(100.0%)2,529件に副作用が認められた。主な副作用は脱毛症118例(98.3%)、白血球数減少102例(85.0%)、好中球減少症91例(75.8%)、末梢性ニューロパシー90例(75.0%)、鼻出血85例(70.8%)等であった(効能追加承認時)。

ベルケイド注射用3mg【患限】

【効能・効果】

(改)

多発性骨髄腫

【効能・効果(使用上の注意)】

(改)

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

(改)

1. 未治療の多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与し、10日間休薬(33～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与し、13日間休薬(30～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内に投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。

2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

3. 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

4. 本剤の投与については、以下に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

(1)Grade 3/4の副作用の場合(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く)

Grade3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパシー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量(0.7mg/m²)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く)に対する減量の目安

副作用発現時の投与量:1.3mg/m²
減量の目安:1.0mg/m²

副作用発現時の投与量:1.0mg/m²
減量の目安:0.7mg/m²

副作用発現時の投与量:0.7mg/m²
減量の目安:投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

(2)末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛について本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade*(症状)

疼痛又は機能消失を伴わないGrade1(症状がない;深部腱反射の低下又は知覚異常)
用法・用量変更の目安
なし

NCI-CTCAE Grade*(症状)

疼痛を伴うGrade1又はGrade2(中等度の症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限)
用法・用量変更の目安
1.3mg/m²の場合1.0mg/m²へ減量又は1.0mg/m²の場合0.7mg/m²へ減量

NCI-CTCAE Grade*(症状)

疼痛を伴うGrade2又はGrade3(高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限)
用法・用量変更の目安
回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m²に減量した上で週1回投与に変更

NCI-CTCAE Grade*(症状)

Grade4(生命を脅かす;緊急処置を要する)
用法・用量変更の目安
投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

【重要な基本的注意】

(改)

1. 肺障害

(1)国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められており、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。

(2)急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラピンの24時間持続点滴(2,000mg/m²/日)を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。

2. 心障害(心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック)による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等(急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫)の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。

5. 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/ μ L未満の場合は、本剤の投与を休止し、減量した上で投与を再開すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第相試験における重症の出血(Grade3以上)の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下に示す。

外国第相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数^{注1)}:75,000/μL以上
患者数(n=331)^{注2)}:309
10,000/μL未満の患者数(%):8(3%)
10,000~25,000/μLの患者数(%):36(12%)

投与開始前の血小板数^{注1)}:50,000/μL以上75,000/
μL未満
患者数(n=331)^{注2)}:14
10,000/μL未満の患者数(%):2(14%)
10,000~25,000/μLの患者数(%):11(79%)

投与開始前の血小板数^{注1)}:10,000/μL以上50,000/
μL未満
患者数(n=331)^{注2)}:7
10,000/μL未満の患者数(%):1(14%)
10,000~25,000/μLの患者数(%):5(71%)

注1)投与開始前の血小板数として50,000/μL以上を
臨床試験の選択基準とした。

注2)投与開始前のデータが1例で不明

7. AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、AI-P及び血中ビリ
ルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれること
があるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認
められた場合には投与を中止するなど適切な処置を
行うこと。

【相互作用(併注)】

(改)

1. 薬剤名等

CYP3A4阻害剤(ケトコナゾール^{注)}等)

臨床症状・措置方法

ケトコナゾール(400mg/日を4日間反復経口投与)と
併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した。

機序・危険因子

これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本
剤の代謝が阻害される。

2. 薬剤名等

CYP3A4誘導剤(リファンピシン等)

臨床症状・措置方法

リファンピシン(600mg/日を7日間反復経口投与)と
併用したとき、ボルテゾミブのAUCは45%低下した。

機序・危険因子

これらの薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本
剤の代謝が促進される。

注)国内では外用剤のみ発売

【重大な副作用】

(改)

1. 肺障害

間質性肺炎(3.2%)、胸水(1.9%)、急性肺水腫(0.4%)

2. 心障害

うっ血性心不全(2.5%)、心嚢液貯留(0.5%)、心肺停
止、心停止、心原性ショック(いずれも頻度不明^{注)})
があらわれることがある。また、投与前の左室駆出
率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報
告されているので、患者の状態を観察し、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。外国臨床試験においてQT間隔延長の報告
があるが、薬剤との関連性については明らかになっ
ていない。

3. 末梢神経障害

末梢性ニューロパシー(19.9%)、感覚減退(18.6%)、
末梢性感覚ニューロパシー(2.7%)、神経障害性疼痛
(1.5%)、末梢性運動ニューロパシー(1.1%)、錯感覚
(0.5%)、灼熱感(0.5%)があらわれることがあり、重
症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、
患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休
薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難
治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第III相試験
においてGrade2以上の末梢性ニューロパシーを認め
た患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの
改善あるいは回復が51%で認められた。また、外国第
相試験においてGrade3以上の末梢性ニューロパシ
ーを発現した患者又はGrade2のニューロパシーを呈
し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシ
ーの改善あるいは回復が73%で認められた。

4. 骨髄抑制

血小板減少(71.3%)、白血球減少(39.9%)、貧血
(27.1%)、好中球減少(26.7%)、リンパ球減少(20.8%)、
発熱性好中球減少症(1.5%)、汎血球減少(0.5%)があ
らわれることがあるので、患者の状態を観察し、異
常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を
考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症
(敗血症性ショック等)があらわれることがあるので、
患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休
薬、減量又は投与中止を考慮すること。

5. イレウス

イレウス(3.2%)

6. 肝機能障害

AST(GOT)の増加(10.4%)、ALT(GPT)の増加(11.1%)、
 γ -GTPの増加(0.8%)、AI-Pの増加(12.9%)及び血中ビ
リルビンの増加(1.8%)等を伴う肝機能障害があらわ
れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認
められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する
など適切な処置を行うこと。

7. 低血圧

低血圧(3.8%)、起立性低血圧(2.5%)

8. 腫瘍崩壊症候群
腫瘍崩壊症候群(5.3%)

9. 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)頻度不明^{注)}

10. 発熱
発熱(29.7%)

11. 可逆性後白質脳症症候群
可逆性後白質脳症症候群(0.1%)

【その他の副作用】

(改)

6. 免疫系障害
5%未満
過敏症

9. 代謝および栄養障害
5%未満

高アミラーゼ血症、高尿酸血症、高カルシウム血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症

10. 精神障害
5%未満
不眠症、うつ病、不安

11. 神経系障害
5%未満
味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠

12. 神経系障害
頻度不明^{注)}
痙攣

13. 眼障害
5%未満
結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎

14. 心臓障害
5%未満
期外収縮、頻脈、心電図QT延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈

15. 心臓障害
頻度不明^{注)}
心房粗動

17. 呼吸器障害
5%未満

上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸

18. 呼吸器障害
頻度不明^{注)}
肺高血圧症、咯血

21. 胃腸障害
5%未満
口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齦炎、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび

22. 胃腸障害
頻度不明^{注)}
嚥下障害、舌潰瘍、レッチング

注)市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

【副作用】

(改)

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験の安全性評価症例において、133例中133例(100%)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[30%以上を記載]は、リンパ球減少[131例98.5%]、白血球減少[128例96.2%]、好中球減少[127例95.5%]、血小板減少[126例94.7%]、貧血[88例66.2%]、食欲不振[75例56.4%]、下痢[75例56.4%]、発疹[75例56.4%]、便秘[69例51.9%]、悪心[67例50.4%]、LDH増加[67例50.4%]、CRP増加[66例49.6%]、発熱[52例39.1%]、体重減少[52例39.1%]、末梢性ニューロパシー[52例39.1%]、低ナトリウム血症[51例38.3%]、Al-P増加[51例38.3%]、倦怠感[50例37.6%]、嘔吐[47例35.3%]、肝機能異常[47例35.3%]、高血糖[44例33.1%]、高カリウム血症[41例30.8%]であった。(効能追加承認時)
特定使用成績調査1,010例中966例(95.6%)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[10%以上を記載]、血小板減少[689例68.2%]、白血球減少[328例32.5%]、発熱[287例28.4%]、貧血[222例22.0%]、感覚減退[200例19.8%]、下痢[180例17.8%]、便秘[179例17.7%]、好中球減少[178例17.6%]、末梢性ニューロパシー[175例17.3%]、LDH増加[140例13.9%]、CRP増加[132例13.1%]、帯状疱疹[129例12.8%]、発疹[116例11.5%]、悪心[113例11.2%]、リンパ球減少[107例10.6%]であった。(第7回安全性定期報告時)

【臨床成績】

(改)

臨床成績

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第 相

比較試験(039試験)における成績概要は以下のとおりであった。

1~3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では1.3mg/m²を投与した。腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、デキサメタゾン群の3.5ヵ月(中央値)に対して、本剤群で6.2ヵ月(中央値)であった。生存期間のハザード比は、0.57(95%信頼区間0.40、0.81;p<0.05)であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で16.6ヵ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第 相臨床試験(MMY3002試験)における成績概要は以下のとおりであった。(表6参照)造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、メルファラン9mg/m²とプレドニゾン60mg/m²の併用療法(MP療法)とMP療法に本剤1.3mg/m²を上乗せしたVMP療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、MP群の15.0ヵ月(中央値)に対して、VMP群で20.7ヵ月(中央値)であった。生存期間は、MP群の43.1ヵ月(中央値)に対して、VMP群では推定不能であった。

表6 海外第 相臨床試験における有効性解析の要約

	VMP n=334	MP n=338
TTP		
イベント数(%)	101(29)	152(45)
中央値(月)	20.7(17.6,24.7)	15.0(14.1,17.9)
ハザード比	0.54(0.42,0.70)	0.54(0.42,0.70)
P値 ^{注1)}	0.000002	0.000002
生存期間		
死亡患者数(%)	109(32)	148(44)
中央値(月)	NE(46.2,NE)	43.1(34.8,NE)
ハザード比	0.65(0.51,0.84)	0.65(0.51,0.84)
P値 ^{注1)}	0.00084	0.00084

注1)無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するも

クラフォラン注射用1g

【その他の副作用】

(追)

10. その他
頻度不明

注射部位反応(腫脹、壊死等)

【適用上の注意】

(追)

3. 静脈内注射時

静脈内注射に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に腫脹・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

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

クラリス錠200

【禁忌】

(追)

3. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

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、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mg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、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾールマグネシウム水和物)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(併注)】

(改)

薬剤名等
コルヒチン

臨床症状・措置方法

コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。

機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、コルヒチンの代謝が阻害される。

薬剤名等

ベンゾジアゼピン系薬剤

(CYP3A4で代謝される薬剤)

〔トリアゾラム、ミダゾラム 等〕

ジソピラミド

エプレレノン

エレクトリプタン臭化水素酸塩

カルシウム拮抗剤

(CYP3A4で代謝される薬剤)

〔ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩 等〕

ジエノゲスト

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、タダラフィル〔シアリス〕等〕

クマリン系抗凝血剤

ワルファリンカリウム 等

フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩

臨床症状・措置方法

ベンゾジアゼピン系薬剤(CYP3A4で代謝される薬剤(トリアゾラム、ミダゾラム 等))、ジソピラミド、エプレレノン、エレクトリプタン臭化水素酸塩、カルシウム拮抗剤(CYP3A4で代謝される薬剤(ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩 等))、ジエノゲスト、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、タダラフィル(シアリス)等)、クマリン系抗凝血剤、ワルファリンカリウム 等、フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。

機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、ベンゾジアゼピン系薬剤(CYP3A4で代謝される薬剤(トリアゾラム、ミダゾラム 等))、ジソピラミド、エプレレノン、エレクトリプタン臭化水素酸塩、カルシウム拮抗剤(CYP3A4で代謝される薬剤(ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩 等))、ジエノゲスト、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、タダラフィル(シアリス)等)、クマリン系抗凝血剤、ワルファリンカリウム 等、フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩の代謝が阻害される。

薬剤名等

リファブチン

エトラピリン

臨床症状・措置方法

リファブチン、エトラピリンの血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。

また、本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、本剤の作用が減弱する可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。

機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、リファブチン、エトラピリンの代謝が阻害される。

また、リファブチン、エトラピリンのCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

【その他の副作用】

(改)

筋・骨格

頻度不明

筋肉痛^{注1)}

その他

頻度不明

浮腫、カンジダ症^{注1)}、動悸^{注1)}、発熱、CK(CPK)上昇^{注1)}、脱毛、頻尿、低血糖^{注1)}

注1)あらわれた場合には投与を中止すること。

【その他の注意】

(改)

ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法(3剤併用)で認められた副作用は胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌療法(3剤併用: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、ラベプラゾールナトリウムの場合)の承認時の国内臨床試験成績(アモキシシリン水和物及びオメプラゾールとの併用の場合の用法・用量変更時の製造販売後臨床試験を含む)に基づいている。

【副作用】

(改)

後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症

再審査終了時

製造販売後の使用成績調査において総症例59例中、副作用は23例(39.0%)に認められた。その主なものは肝機能異常及び下痢が各5件(8.5%)であった。

感覚器^{注2)}

1~5%未満

味覚減退

消化器^{注2)}

1~5%未満

悪心、食欲不振、腹痛、嘔吐、逆流性食道炎

血液^{注2)}

1~5%未満

白血球減少、貧血、再生不良性貧血、好中球減少、骨髓機能不全

肝臓^{注2)}

5～10%未満
肝機能異常

肝臓^{注2)}

1～5%未満

-GTP上昇、AI-P上昇

腎臓^{注2)}

1～5%未満

急性腎不全、腎機能障害

生殖器^{注2)}

1～5%未満

子宮頸部上皮異形成

生殖器^{注2)}

頻度不明^{注3)}

膣カンジダ症

その他^{注2)}

1～5%未満

高脂血症、トリグリセリド上昇、高尿酸血症、低カリウム血症、徐脈

上記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。

頻度は承認時の国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査の合算に基づいている。

注2)後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした試験で認められた副作用

注3)米国の臨床試験でのみ認められた副作用は頻度不明として記載した。

クラリス錠50小児用

【禁忌】

(追)

3. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

【相互作用(併注)】

(改)

薬剤名等
コルヒチン

臨床症状・措置方法

コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コル

ヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。

機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、コルヒチンの代謝が阻害される。

薬剤名等

ベンゾジアゼピン系薬剤

(CYP3A4で代謝される薬剤)

〔トリアゾラム、ミダゾラム 等〕

ジソピラミド

エプレレノン

エレトリプタン臭化水素酸塩

カルシウム拮抗剤

(CYP3A4で代謝される薬剤)

〔ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩 等〕

ジエノゲスト

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〕

クマリン系抗凝血剤

ワルファリンカリウム 等

フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩

臨床症状・措置方法

ベンゾジアゼピン系薬剤(CYP3A4で代謝される薬剤(トリアゾラム、ミダゾラム 等))、ジソピラミド、エプレレノン、エレトリプタン臭化水素酸塩、カルシウム拮抗剤(CYP3A4で代謝される薬剤(ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩 等))、ジエノゲスト、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)、クマリン系抗凝血剤、ワルファリンカリウム 等、フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。

機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、ベンゾジアゼピン系薬剤(CYP3A4で代謝される薬剤(トリアゾラム、ミダゾラム 等))、ジソピラミド、エプレレノン、エレトリプタン臭化水素酸塩、カルシウム拮抗剤(CYP3A4で代謝される薬剤(ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩 等))、ジエノゲスト、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)、クマリン系抗凝血剤、ワルファリンカリウム 等、フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩の代謝が阻害される。

薬剤名等

リファブチン

エトラピリン

臨床症状・措置方法

リファブチン、エトラピリンの血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。

また、本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、本剤の作用が減弱する可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。

機序・危険因子

本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、リファブチン、エトラピリンの代謝が阻害される。

また、リファブチン、エトラピリンのCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

【その他の副作用】

(改)

筋・骨格

頻度不明

筋肉痛^{注1)}

その他

頻度不明

浮腫、カンジダ症^{注1)}、動悸^{注1)}、発熱、CK(CPK)上昇^{注1)}、脱毛、頻尿、低血糖^{注1)}

注1)あらわれた場合には投与を中止すること。

【副作用】

(改)

後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症

再審査終了時

製造販売後の使用成績調査において総症例59例中、副作用は23例(39.0%)に認められた。その主なものは肝機能異常及び下痢が各5件(8.5%)であった。

感覚器^{注2)}

1～5%未満

味覚減退

消化器^{注2)}

1～5%未満

悪心、食欲不振、腹痛、嘔吐、逆流性食道炎

血液^{注2)}

1～5%未満

白血球減少、貧血、再生不良性貧血、好中球減少、骨髄機能不全

肝臓^{注2)}

5～10%未満

肝機能異常

肝臓^{注2)}

1～5%未満

-GTP上昇、AI-P上昇

腎臓^{注2)}

1～5%未満

急性腎不全、腎機能障害

生殖器^{注2)}

1～5%未満

子宮頸部上皮異形成

生殖器^{注2)}

頻度不明^{注3)}

膣カンジダ症

その他^{注2)}

1～5%未満

高脂血症、トリグリセリド上昇、高尿酸血症、低カリウム血症、徐脈

上記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。

頻度は承認時の国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査の合算に基づいている。

注2)後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした試験で認められた副作用

注3)米国の臨床試験でのみ認められた副作用は頻度不明として記載した。

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】

(改)

20.代謝及び栄養障害(頻度不明)

低血糖症、高コレステロール血症、低ナトリウム血症

629 その他の化学療法剤

イトリゾールカプセル50

【警告】

(追)

2.肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

【相互作用(併注)】

(追)

4. 薬剤名等 コルヒチン

臨床症状・措置方法

コルヒチンの作用が増強されることがある。
なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。

【重大な副作用】

(改)

2. 肝障害(0.25%)、胆汁うっ滞(頻度不明)、黄疸(0.02%)、肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。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)

2. 循環器
0.1%未満
不整脈

7. 肝臓

0.1～5%未満
肝機能異常、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加、
-GTP増加、AI-P増加

17. 腎臓

0.1%未満
尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害

18. 腎臓

頻度不明
頻尿、尿失禁、血尿、尿異常、尿円柱、尿量減少、
腎機能検査値異常^{注)}、腎尿管障害

23. その他

0.1%未満
発熱、ほてり、味覚倒錯、耳鳴、難聴、血清尿酸、
血清カリウムの上昇、低カリウム血症、血中アマミラ
ーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加

注)イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む:尿中 2ミクログロブリン増加、
-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中 1ミクログロブリン増加、尿検査異常

イトリゾール注1%【患限】

【禁忌】

(追)

2. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを

投与中の患者

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

1. 本剤の14日間を超えて投与した場合の安全性は確認されていない。継続治療が必要な場合は、以下のとおりイトラコナゾールカプセル剤又は内用液剤に切り替えること。

・イトラコナゾールカプセル剤への切り替え:1回200mg日2回(1日用量400mg)を食直後に経口投与する。
・イトラコナゾール内用液剤への切り替え:1回20mL日1回(イトラコナゾールとして200mg)を空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

【相互作用(併注)】

(追)

4. 薬剤名等
コルヒチン

臨床症状・措置方法

コルヒチンの作用が増強されることがある。
なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。

【重大な副作用】

(改)

3. 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸
頻度不明
肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、肝機能検査を行うことが望ましい。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)

15. 肝臓
頻度不明
血中ビリルビン増加、LAP増加、肝機能異常

20. 腎臓

頻度不明
頻尿、尿失禁、腎機能検査値異常^{注)}、腎障害、腎尿管障害

22. その他

頻度不明
血清病、視覚障害(霧視、複視を含む)、筋痛、関節

痛、勃起不全、月経障害、耳鳴、難聴、味覚倒錯、胸痛

注)イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む:尿中 2ミクログロブリン増加、⁻NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中 1ミクログロブリン増加、尿検査異常

【副作用】

(追)

<本剤からイトリゾール内用液1%への切り替え投与承認時>

真菌感染症:真菌感染症に対する臨床試験(注射剤を3から14日間投与し、その後内用液を継続投与)での安全性評価対象16例(うち内用液継続投与13例)中、副作用(臨床検査値異常を含む)は16例(100%)に認められ、主なものは、下痢10例(62.5%)、尿中 2ミクログロブリン増加7例(43.8%)、低カリウム血症6例(37.5%)等であった。

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症:真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する臨床試験(注射剤を3から14日間投与し、その後内用液を継続投与)での安全性評価対象23例(うち内用液継続投与22例)中、副作用(臨床検査値異常を含む)は22例(95.7%)に認められ、主なものは、低カリウム血症11例(47.8%)、肝障害9例(39.1%)等であった。

イトリゾール内用液1%【患限】

【禁忌】

(追)

2. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

【効能・効果】

(改)

1. 真菌感染症

[適応菌種]

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラズマ属

[適応症]

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【効能・効果(使用上の注意)】

(追)

1. 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な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実施すること。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対しては、好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される場合に本剤を投与すること。

【用法・用量】

(改)

1. 真菌感染症

・真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

通常、成人には20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

・口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

通常、成人には20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

通常、成人には20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

1. 真菌感染症

・プラストミセス症、ヒストプラズマ症

プラストミセス症及びヒストプラズマ症の初期治療又は重症の患者に対して本剤を使用する場合は、イトラコナゾール注射剤から切り替えて投与すること。

・口腔咽頭カンジダ症

服薬の際、数秒間口に含み、口腔内に薬剤をゆきわたらせた後に嚥下すること。なお、本剤は、主として消化管から吸収され作用を発現する。

2. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
・好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。

・患者の状態(服薬コンプライアンス、併用薬及び消化管障害など)により血中濃度が上昇しないと予測される場合、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい。

3. 本剤はイトリゾールカプセル50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、イトリゾールカプセル50から本剤に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度(AUC、Cmax)の上昇による副作用の発現に注意すること。
また、本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)及び腎機能障害の発現に注意すること。
一方、本剤からイトリゾールカプセル50への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)及び腎機能障害による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと。

【重要な基本的注意】

(改)

2. 本剤の高用量又は長期にわたる使用の場合には、血液検査、肝機能・腎機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。

5. 添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため、高用量又は長期にわたる使用の場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。

6. 本剤で効果が認められない場合は、漫然と投与を継続しないこと。

7. 国内において、内用液としては400mg/日を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、400mg/日を超えて使用しないこと。

【相互作用(併注)】

(追)

4. 薬剤名等

コルヒチン

臨床症状・措置方法

コルヒチンの作用が増強されることがある。

なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。

【重大な副作用】

(改)

3. 肝障害(10%)、胆汁うっ滞(0.6%)、黄疸(頻度不明) 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。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)

2. 循環器

5%未満

狭心症発作、徐脈、心電図異常、不整脈

7. 肝臓

5%未満

血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、
-GTP増加、AI-P増加、LDH増加、肝機能異常

15. 腎臓

5%以上

腎機能検査値異常^{注)}

16. 腎臓

5%未満

腎障害、腎尿細管障害、血尿、尿蛋白及び尿糖の陽性、尿量減少

注)尿中 2ミクログロブリン増加、
-NアセチルD
グルコサミニダーゼ増加、尿中 1ミクログロブリン
増加、尿検査異常

【その他の注意】

(追)

3. ラット及びイヌの3ヵ月静脈内投与試験において、添加物のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、腎機能には影響を与えないが、腎臓及び膀胱において、高張な物質を排泄する過程で生じる適応性変化と考えられる浸透圧性腎症がみられている。この所見は3ヵ月の休薬後も軽度に残存していたものの、回復性が認められた。また、同様の所見がラット及びイヌの12ヵ月経口投与試験においても認められた。

4. 海外で実施された真菌感染予防の臨床試験では、

予防効果を期待する血中イトラコナゾールのトラフ値として250ng/mLを目安として実施し、その結果、投与開始10～14日に80%以上の患者で血中イトラコナゾールのトラフ値が250ng/mLに達した。また、アスペルギルスに感染する可能性がある場合には血中イトラコナゾールのトラフ値を目安として500ng/mLを推奨する文献報告もある。

【副作用】

(追)

真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

国内で実施した臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)は、55例中54例(98.2%)に認められた。その主なものは下痢・軟便24例(43.6%)、腎機能検査値異常23例(41.8%)、低カリウム血症22例(40.0%)、肝障害18例(32.7%)であった。

634 血液製剤類

献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL【科限】

【効能・効果】

(追)

7. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)

【効能・効果(使用上の注意)】

(追)

5. 全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。(臨床試験では、プレドニゾン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上ステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

【用法・用量】

(追)

・全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る):通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

4. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

【重要な基本的注意】

(改)

8. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。

【その他の副作用】

(追)

9. 肝臓
5%以上
肝機能検査値の異常〔AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、AI-Pの上昇等〕

(改)

15. 血液
頻度不明
白血球減少、好酸球増多、溶血性貧血

16. その他
0.1～5%未満
頭痛、発熱、悪寒・戦慄、体温低下

【副作用】

(改)

総症例数2,486例(使用対象疾患:川崎病2355例、多発性筋炎・皮膚筋炎52例、低並びに無ガンマグロブリン血症15例、重症感染症26例、特発性血小板減少性紫斑病15例、全身型重症筋無力症23例)中285例(11.46%)540件の副作用が報告されている。主な症状としては、肝障害142件(5.71%)、悪寒・戦慄77件(3.10%)、発熱39件(1.57%)、チアノーゼ27件(1.09%)、振戦23件(0.93%)等であった。〔全身型重症筋無力症の効能・効果追加承認時〕

「通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された。

【臨床成績】

(追)

6. 全身型重症筋無力症

既存治療(ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており、血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為比較試験を実施した。本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3~5回実施した結果、最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定、 $p < 0.0001$)。なお、最終評価時の合計QMGスコアの変化量は、本剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では、本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)。

	本剤群(23例)	血液浄化療法群(22例)
ベースライン	18.0±7.3	17.6±7.5
最終評価時	14.7±6.1	14.1±6.1
変化量	-3.3±3.4	-3.5±4.2
群間差 [95%信頼区間]	0.2[-2.1, 2.4]	

平均値±標準誤差

639 その他の生物学的製剤

ペガシス皮下注90µg、180µg

【効能・効果】

(追)

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

【効能・効果(使用上の注意)】

(改)

1. C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

2. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認すること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変を伴わない慢性活動性肝炎であることを確認すること。また、ガイドライン等、最新の情報を参照し、本剤の使用が適切と判断される患者に投与すること。

【用法・用量】

(追)

4. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善〔ペガシス皮下注90µg、ペガシス皮下注180µg〕使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。通常、成人にはペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)1回90µg(インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)として)を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回の投与量を180µgとすることができる。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

1. C型慢性肝炎(本剤単独)又はB型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1)C型慢性肝炎において、本剤単独の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。

(2)B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。本剤による標準的な治療期間は48週間である。

(3)B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与量として180µgを選択する際には、患者の年齢、HBV-DNA量、臨床効果、副作用の程度等を考慮しながら慎重に決定すること。

(6)本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。ただし、血小板数が25,000/µL未満を示した場合は、本剤による治療の中止を考慮すること。

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	ペグインターフェロンアルファ2a(遺伝子組換え)
好中球数	750/µL未満	半量に減量
	500/µL未満	中止
血小板数	50,000/µL未満	半量に減量
	25,000/µL未満	中止
ヘモグロビン量	8.5g/dL未満	中止

【重要な基本的注意】

(追)

13. B型慢性活動性肝炎においては、投与終了後に著

しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT) 500IU/L]があらわれるおそれがあるので、投与終了後も定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

<本剤単独の場合>

(改)

14.皮膚

10%未満

皮膚炎、湿疹、白癬、紅斑、蕁麻疹、中毒性皮疹、皮膚乾燥、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、皮下出血

20.肝臓

10%未満

LDH上昇、AI-P上昇、ビリルビン上昇、脂肪肝

21.腎臓

10%未満

蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、BUN上昇

23.呼吸器

10%未満

鼻出血、嘔声、鼻閉、くしゃみ、喀痰、咽頭不快感、咽頭紅斑、扁桃炎

25.眼

10%未満

眼痛、霧視、網膜の微小循環障害^{注3)}、眼の炎症(結膜炎等)、眼そう痒症、結膜充血、網膜出血、眼精疲労、眼の異常感、眼乾燥

27.その他

10%未満

CRP上昇、体重減少、TSH上昇・減少、血糖上昇、熱感、冷感、疲労、血中アルブミン減少、T4上昇・減少、難聴、浮腫・腫脹、T3上昇・減少、痔核、血清総蛋白増加・減少、耳鳴、リンパ節症、勃起機能不全、月経異常、サルコイドーシス、疼痛、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、慢性甲状腺炎、中耳炎、外耳炎、耳痛、耳閉感、無力症、異常感、尿路感染

注3)網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

【副作用】

(改)

<本剤単独の場合>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

本剤の国内臨床試験において、安全性評価の対象となった279例に臨床検査値の異常を含む副作用が278例(99.6%)に認められた。主な副作用は、発熱179件

(64.2%)、頭痛173件(62.0%)、けん怠感171件(61.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少220件(78.9%)、血小板減少209件(74.9%)、白血球減少203件(72.8%)等であった。(効能追加承認時)

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

本剤の国内臨床試験において、安全性評価の対象となった225例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱161件(71.6%)、頭痛147件(65.3%)、けん怠感142件(63.1%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少191件(84.9%)、白血球減少149件(66.2%)、ALT(GPT)増加115件(51.1%)等であった。(効能追加承認時)

【臨床成績】

(追)

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

Hbe抗原陽性及び陰性のB型慢性活動性肝炎患者を対象として国内第Ⅰ相臨床試験を実施した。

Hbe抗原陽性のB型慢性活動性肝炎患者に対してはインターフェロナルファ(NAMALWA)6MIU週3回24週間投与を対照に実施し、PEG-IFN90 μ g又は180 μ gを週1回24週間又は48週間投与した。投与終了後24週時のHbeセロコンバージョン、HBV-DNA 5.0Log copies/mL未満の達成及びALT40IU/L以下の達成の複合評価有効率は、PEG-IFN 24週間投与併合群(90 μ g 24週間投与群+180 μ g 24週間投与群)、PEG-IFN 48週間投与併合群(90 μ g 48週間投与群+180 μ g 48週間投与群)及びインターフェロナルファ(NAMALWA)投与群で、それぞれ7.3%(6/82)、18.3%(15/82)及び7.0%(3/43)であった。PEG-IFN 48週間投与併合群とインターフェロナルファ(NAMALWA)投与群との差(95%信頼区間)は11.3%(0.0-22.6)であり、下限値0.0は非劣性限界値の-7.0を上回り、非劣性が検証された。

また、PEG-IFN 90 μ g、180 μ gの24週間投与及び

PEG-IFN90 μ g、180 μ gの48週間投与における複合評価有効率は、それぞれ4.9%(2/41)、9.8%(4/41)及び17.1%(7/41)、19.5%(8/41)であった。

Hbe抗原陰性のB型慢性活動性肝炎患者におけるHBV-DNA 4.3Log copies/mL未満の達成率及びALT 40IU/L以下の達成率は、PEG-IFN90 μ g週1回48週間投与を行った場合では、それぞれ37.5%(12/32)及び68.8%(22/32)であり、PEG-IFN180 μ g週1回48週間投与を行った場合では、それぞれ37.9%(11/29)及び65.5%(19/29)であった。

729 その他の診断用薬(体外診断用医薬品を除く)

E0B・プリモピスト注シリンジ【科限】

【重大な副作用】

(改)

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(血圧低下、呼吸困難、咽・喉頭浮腫、蕁麻疹、咳嗽、蒼白等)があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

(改)

過敏症

頻度不明

蕁麻疹、紅斑

呼吸器

頻度不明

くしゃみ

感覚器

0.1～1%未満

味覚倒錯、嗅覚錯誤

投与部位

0.1～1%未満

注射部位反応(疼痛等)

その他

0.1～1%未満

血管拡張(熱感、潮紅)、錯感覚

その他

頻度不明

不快感、異常感、ビリルビン上昇

【その他の注意】

(削)

外国で、重篤な腎障害のある患者において、本剤使用後に腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis: NSF)を発現した症例が報告されている。

【薬物動態】

(追)

腎障害患者における排泄

末期腎不全の患者(2名)において、本剤0.1mL/kgを静脈内投与してから1時間後に血液透析を開始し、3時間透析することにより、投与量の34%が除去された。また、本剤は投与後6日目までに投与量の52～62%が糞中に排泄された。(外国データ)

プロハンス静注5mL、15mL、静注シリンジ13mL

【重大な副作用】

(改)

1. ショック、アナフィラキシー様症状

ショック(0.1%未満)を起こすことがある。呼吸困難、失神、昏迷、意識消失、呼吸停止、心停止、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、本剤投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと〔類薬のガドリニウムMRI用造影剤(ガドペンテト酸ジメグルミン)で、気管支喘息の患者では、それ以外の患者よりも高い頻度でショック、アナフィラキシー様症状等の重篤な副作用が発現するおそれのあることが報告されている〕。

【その他の副作用】

(改)

循環器

頻度不明

血圧低下、血圧上昇

精神神経系

頻度不明

振戦、一過性の意識消失

その他

頻度不明

冷感、多汗、味覚異常、眼の異常、けん怠感

【その他の注意】

(削)

外国で、重篤な腎障害のある患者において、本剤使用後に腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis: NSF)を発現した症例が報告されている。

マグネピスト静注シリンジ

【重大な副作用】

(改)

1. ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)

ショック、アナフィラキシー様症状[血圧低下、呼吸困難、意識消失、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫、呼吸停止、心停止等]があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

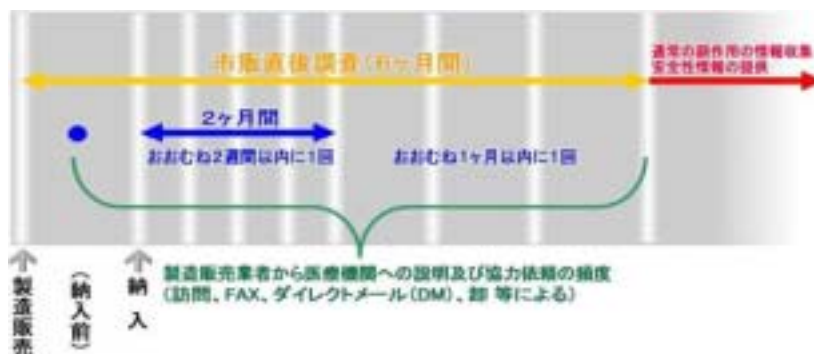
【3】市販直後調査対象品目（院内採用薬）

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
サイモグロブリン点滴静注用25mg ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞 ウサギ免疫グロブリン	平成23年4月22日	効能 「腎移植後の急性拒絶反応の治療」
フィニバックス点滴用0.25g 塩野義製薬	ドリペナム水和物	平成23年4月22日	用量 「1日最大用量3g」
ポプスカイン0.25%注シリンジ 25mg/10mL 丸石製薬	レボピバカイン塩酸塩	平成23年4月22日	
フェブリク錠20mg 帝人ファーマ	フェブキソスタット	平成23年5月17日	
メマリー錠5mg, 10mg, 20mg 第一三共	メマンチン塩酸塩	平成23年6月8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23年7月1日	
タルセバ錠25mg, 100mg 中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	平成23年7月1日	効能 「治療切除不能な膵癌」
ガバペン錠200mg, 300mg ファイザー	ガバペンチン	平成23年7月1日	用法 「小児」
ペガシス皮下注90µg, 180µg 中外製薬	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)	平成23年7月1日	効能 「リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」
ラミクタール錠25mg, 100mg グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	平成23年7月1日	効能 「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」

コペガス錠200mg 中外製薬	リバビリン	平成23年7月1日	効能 「ペグインターフェ ロンアルファ- 2a(遺 伝子組換え)との併用 によるC型代償性肝硬 変におけるウイルス 血症の改善」
リバスタッチパッチ4.5mg, 9mg 小野薬品工業	リバスタチグミン	平成23年7月19日	
ハラヴェン静注1mg エーザイ	エリブリンメシル酸塩	平成23年7月19日	
トラムセット配合錠 ヤンセンファーマ	トラマドール塩酸塩/ アセトアミノフェン	平成23年7月19日	
スープレックス吸入麻酔液 バクスター	デスフルラン	平成23年7月29日	

【4】Q&A 授乳婦への薬剤投与

現在、授乳中の使用の安全性が確立している薬剤はなく、日本の医療用医薬品添付文書でも使用可能とする表記は見当たらない。海外では、WHO(世界保健機関)、AAP(米国小児科学会)などで使用についての評価があり、最近では日本でも厚生労働省の事業として開設された「妊娠と薬情報センター」のホームページで「授乳中に安全に使用できると思われる薬剤」が紹介されています。こうした薬剤を以下に示し、日本の添付文書の表記と海外の各種評価をまとめる。

1)添付文書:授乳や投薬の可否についての添付文書上の表現を以下のように簡略化した。

「投与禁止」:<添付文書の記載例> 投与(使用)しない。投与(使用)を避ける。

「投与禁止希望」:<添付文書の記載例> 投与(使用)しないことが望ましい。投与(使用)を避けることが望ましい。

「授乳禁止」:<添付文書の記載例> 授乳を避ける(避けさせる)こと。授乳を中止させること。

「授乳禁止希望」:<添付文書の記載例> 授乳を避ける(避けさせる)ことが望ましい。授乳を中止させることが望ましい。

2)WHO:「 」母乳育児と両立できる

3)AAP:「 」母親への薬物療法は通常母乳育児と両立できる

4)Hale.TW[Medications and Mothers' Milk, 13th (Thomas W. Hale, 2008)]:5段階評価(L1「安全」~L5「禁忌」)

「L1」:安全、「L2」:概ね安全、「L3」:中等度安全、「L4」:できれば避ける、「L5」:禁忌

5)妊娠と薬情報センター(以下、センター):「 」授乳中に安全に使用できると思われる薬剤(2010年改訂)

薬効	主な薬剤 (主な商品名)	添付文書(授乳婦に関する情報)		WHO、AAP、Hale.TW、センター
114 解熱鎮痛・ 消炎剤	イブプロフェン (ブルフェン)	投与禁止、授乳禁止 (内服)	母乳中へ移行する	WHO:「 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L1」 センター:「 」
	インドメタシン (インテバン)	授乳禁止 (内服、坐薬)	母乳中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 」(発作1例の報告) Hale.TW:「L3」 センター:「 」
	ジクロフェナク (ボルタレン)	授乳禁止 (内服、坐薬)	母乳中へ移行すると の報告あり	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 」
	フルルビプロフェン (フロベン)	投与禁止、授乳禁止 (内服)	母乳中へ移行するこ とあり	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 」
	メロキシカム (モービック)	投与禁止、授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で 乳汁中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
116 抗パーキンソン剤	カルビドパ (メネシット:レボド パとの合剤)	投与禁止希望 (内服)	授乳分泌が抑制され るおそれあり。動物実 験(ラット)でレボド パの乳汁中移行	WHO:できれば避ける。レボド パは乳汁分泌を阻害するお それがある。 AAP:「 - 」 Hale.TW:カルビドパ「L3」、 レボドパ「L4」 センター:「 - 」

117 精神神経 用剤	ヒドロキシジン (アタラックス)	投与禁止 (内服、注射)	本剤がヒト母乳中に移行するかどうかは知られていないが、授乳中の新生児に中枢神経抑制、緊張低下があらわれたとの報告あり	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L1」 センター:「 - 」
212 不整脈用 剤	キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン)	授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中に移行する	WHO:「 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 」
	ジソピラミド (リスモダン)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)において乳汁中への移行	WHO:「 - 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 - 」
	フレカイニド (タンボコール)	投与禁止、授乳禁止 (内服、注射)	ヒトで母乳中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 」
	プロカインアミド (アミサリン)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中に移行する	WHO:「 」(長期使用時のデータは不十分) AAP:「 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 」
	メキシレチン (メキシチール)	投与禁止、授乳禁止 (内服、注射)	母乳中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 」
213 利尿剤	アセタソラミド (ダイアモックス)	投与禁止、授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO:「 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 」
	スピロラクトン (アルダクトン A)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行することあり	WHO:[] AAP:「 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 」
	フロセミド (ラシックス)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO:できれば避ける。乳汁分泌を阻害するおそれがある。 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
214 血圧降下 剤	インダパミド (ナトリックス)	投与禁止、授乳禁止 (内服)	動物実験(ヤギ)で乳汁中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
	エナラプリル (レニベース)	授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 」

214
 血圧降下
 剤

オルメサルタン (オルメテック)	投与禁止、授乳禁 止 (内服)	動物実験(ラット)で 5mg/kg/日で乳汁中へ の移行〔動物実験 (ラット:周産期およ び授乳期経口投与)の 200mg/kg/日で出生児 に腎盂拡張を伴う死 亡および体重減少、 8mg/kg/日で出生児に 体重増加抑制および 生後分化の遅延〕	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 HaLe.TW:「L3」より年長の乳 児に使用(新生児での使用は 危険) センター:「 - 」
カプトプリル (カプトリル)	投与禁止、授乳禁 止 (内服)	ヒト母乳中へ移行す る	WHO:「 」 AAP:「 」 HaLe.TW:「L2」 センター:「 」
カンデサルタン (プロプレス)	投与禁止、授乳禁 止 (内服)	ラットの周産期およ び授乳期に本剤を強 制経口投与すると、 10mg/kg 日以上の群で 出生児に水腎症の発 生増加。ラットの妊娠 末期のみ、あるいは授 乳期のみ本剤を投 与した場合、いずれも 300mg/kg/日で出生児 に水腎症の増加	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 HaLe.TW:「L3」 センター:「 - 」
テルミサルタン (ミカルディス)	投与禁止、授乳禁 止 (内服)	動物実験(ラット)で 乳汁中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 HaLe.TW:「L3」、ただし新生児 期に使用の場合「L4」 センター:「 - 」
ニカルジピン (ペルジピン)	投与禁止希望、授 乳禁止 (内服、注射)	動物実験(ラット)で 乳汁中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 HaLe.TW:「L2」 センター:「 」
バルサルタン (ディオバン)	投与禁止、授乳禁 止 (内服)	動物実験(ラットの周 産期および授乳期経 口投与)の 600mg/kg/ 日で出生児の低体重 および生存率の低下、 200mg/kg/日以上で外 表分化の遅延。動物実 験(ラットの授乳期経 口投与)の 3mg/kg/日 で、乳汁中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 HaLe.TW:「L3」 センター:「 - 」
ヒドララジン (アプレゾリン)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行す る	WHO:「 」(長期使用時のデー タは不十分) AAP:「 」 HaLe.TW:「L2」 センター:「 」

214 血圧降下 剤	ロサルタン (ニューロタン)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する[ラットの周産期および授乳期に 10~100mg/kg/日投与した試験において、100mg/kg/日投与群で産児死亡の軽度の増加。各投与群で産児の低体重が認められ、本試験の無毒性量は追加試験の成績から 5mg/kg/日。]	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
216 血管収縮 剤	スマトリプタン (イミグラン)	投与後 12 時間は、 授乳禁止 (内服、注射、外用)	皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
	ゾルミトリプタン (ソーミグ)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で経口投与後に本剤が乳汁中への移行	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
	リザトリプタン (マクサルト)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中への移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
217 血管拡張 剤	アムロジピン (アムロジン)	投与禁止希望、授 乳禁止 (内服)	動物実験で乳汁中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
	一硝酸イソソルビド (アイトロール)	投与禁止希望、授 乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:[L3] センター:「-」
	ジピリダモール (ペルサンチン)	投与禁止、授乳禁 止 (内服、注射)	動物実験(ウサギ)で乳汁中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
	硝酸イソソルビド (ニトロール)	投与禁止希望、授 乳禁止 (内服、注射、外用)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
	ジルチアゼム (ヘルベッサ)	投与禁止希望、授 乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
	ニフェジピン (アダラート)	投与禁止、授乳禁 止 (内服)	ヒト母乳中へ移行する	WHO:「-」(長期使用時のデータは不十分) AAP:「-」 Hale.TW:「L2」 センター:「-」
	ベラパミル (ワソラン)	投与禁止、授乳禁 止 (内服、注射)	ヒトにおいて本剤の経口投与で母乳中への移行	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L2」 センター:「-」

225 気管支拡張剤	サルメテロール (セレベント)	授乳禁止または投与禁止 (外用)	使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮したうえで授乳の中止あるいは投与を中止。動物実験でラットに大量(1mg/kg)に静脈内投与したときに授乳中への移行	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L2」 センター:「-」
	テオフィリン (テオドール)	授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行し、乳児に神経過敏を起こすことあり	WHO:「-」 AAP:「-」(興奮のおそれあり) Hale.TW:「L3」 センター:「-」
231 止しゃ剤	ロペラミド (ロペミン)	授乳禁止 (内服)	ヒトで母乳中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L2」 センター:「-」
232 消化性潰瘍治療剤	ニザチジン (アシノン)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中への移行および新生児の発育障害	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L2」 センター:「-」
	ファモチジン (ガスター)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L1」 センター:「-」
	ラニチジン (ザンタック)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L2」 センター:「-」
235 下剤	センナ (アロゼン)、 センノシド (プルゼニド)	授乳禁止希望 (内服)	乳児に下痢	WHO:「-」(食事療法がうまくいかない場合のみ使用するようアドバイスをする) AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
239 その他の消化器官用薬	インフリキシマブ (レミケード)	授乳禁止 (注射)	安全性は確立していない	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L2」 センター:「-」
	ドンペリドン (ナウゼリン)	大量禁止 (内服、坐薬、外用)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L1」 センター:「-」
241 脳下垂体ホルモン剤	ソマトロピン (ジェノトロピン)	授乳禁止 (注射)	ヒトに母乳中への移行については不明	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L3」 センター:「-」
	デスマプレシン (デスマプレシン)	授乳禁止希望 (注射、外用)	安全性は確立していない	WHO:「-」 AAP:「-」 Hale.TW:「L2」 センター:「-」

243 甲状腺・副 甲状腺ホル モン剤	チアマゾール (メルカゾール)	授乳禁止希望 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行(血 清とほぼ同等レベル) し、乳児の甲状腺機能 に影響を与えること がある	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「 - 」 センター:「 - 」
	プロピルチオウラシ ル (プロパジール)	大量投与時は授乳 禁止希望 (内服)	ヒト母乳中へ移行[血 清レベルの1/10程度] する	WHO:「 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 - 」
245 副腎 ホルモン 剤	デキサメタゾン (デカトロン)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行す ることあり	WHO:単回投与なら可。長期使 用のデータなし。 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
	トリアムシノロン(ケ ナコルト-A)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行す ることあり	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
	ベタメタゾン (リンデロン)	授乳禁止 (内服、坐薬)	ヒト母乳中へ移行す ることあり	WHO:「 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
249 その他の ホルモン 剤	オクトレオチド (サンドスタチン)	投与禁止、授乳禁 止 (注射)	動物実験(ラット)で 乳汁中へ移行する	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
254 経口避妊 薬	経口避妊薬 (アンジュほか)	授乳中の婦人には 他の避妊法をすす めるなど適切な指 導をする	母乳の量的質的低下 が起こることがある。 また、母乳中への移 行、児において黄疸、 乳房腫大が報告され ている	WHO:できれば避ける。乳汁分 泌を阻害するおそれがある。 AAP:「 」(まれに乳房腫大、 母乳生成と蛋白含量の減少 (確かではない)) Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
259 その他の 泌尿生殖 器官及び 肛門用剤	リトドリン (ウテメリン)	出産直前に投与し た場合の出産直後 の授乳は、投与禁 止希望 (内服、注射)	動物実験(ラット)で 乳汁中への移行が報 告されているので、出 産直前に本剤を投与 した場合には、出産直 後の授乳を避けるこ とが望ましい	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 - 」
311 ビタミン A 及び D3 製剤	アルファカルシドー ル (ワンアルファ)	投与禁止希望、授 乳禁止 (内服)	安全性は確立してい ない[動物実験(ラッ ト)で授乳による新生 児への移行率は、母動 物投与量の1/20に相 当]	WHO:「 - 」 AAP:「 」(母親が薬理学的用 敏を投与されている場合は、 乳児の血中カルシウム濃度を チェックする) Hale.TW:「L2」 センター:「 - 」
	カルシトリオール (ロカルト ル)	授乳禁止 (内服、注射)	動物実験(ラット)で 乳汁中への移行	WHO:「 - 」 AAP:「 - 」 Hale.TW:「L3」 センター:「 」
333 血液凝固 阻止剤	ワルファリン (ワーファリン)	授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行し、 新生児に予期しない 出血が現れることが ある	WHO:「 」 AAP:「 」 Hale.TW:「L2」 センター:「 」

394 痛風治療剤	アロプリノール (ザイロリック)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ本剤およびその代謝物が移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 - 」
399 代謝性医薬品	アレンドロン酸 (フォサマック)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
	エタネルセプト (エンブレル)	投与禁止、授乳禁止 (注射)	動物実験(ラット)で乳汁中への移行	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
441 抗ヒスタミン剤	シプロヘプタジン (ペリアクチン)	授乳禁止 (内服)	安全性は確立していない	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
449 アレルギー用剤	セチリジン (ジルテック)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット、イヌ)で乳汁中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 - 」
	フェキソフェナジン (アレグラ)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 - 」
	モンテルカスト (シングレア)	慎重投与 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中への移行	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
	ロラタジン (クラリチン)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行[授乳婦(外国人6例)にロラタジン 40mg を空腹時に単回投与したとき、少量のロラタジンおよび活性代謝物descarboethoxy 体(DCL)が母乳中で検出。投与後 48 時間までの移行率は0.003%。母乳 AUC/血漿 AUC 比は、ロラタジンで1.2、DCLで0.8。]	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L1」 センター: 「 - 」
611 バンコマイシン系抗生物質	バンコマイシン (塩酸バンコマイシン散)	・投与禁止希望、授乳禁止 (内服) ・投与禁止、授乳禁止 (注射)	静脈内投与により、ヒト母乳中への移行	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L1」 センター: 「 - 」
611 リンコマイシン系抗生物質	クリンダマイシン (ダラシン)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: できれば避ける。児の下痢あるいは血便をモニターする。 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 - 」

612 モノバクタム系抗生物質	アズトレオナム (アザクタム)	授乳禁止 (注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「 L2 」 センター: 「 」
613 カルバペネム系抗生物質	イミペナム・シラスタチン (チエナム)	授乳禁止 (注射)	ヒト母乳中へ移行することあり	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「 L2 」 センター: 「 」
	メロペネム (メロベン)	授乳禁止 (注射)	動物実験で乳汁中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「 L3 」 センター: 「 - 」
613 セフェム系抗生物質	セファクロル (ケフラル)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「 L1 」 センター: 「 」
	セファゾリン (セファメジン)	投与禁止希望、授乳禁止 (注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「 L1 」 センター: 「 」
	セフェピム (マキシピーム)	授乳禁止 (注射)	ヒト母乳中へ移行することあり	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「 L2 」 センター: 「 - 」
	セフォタキシム (クラフォラン)	有益性投与 (注射)	-	WHO: 「 - 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「 L2 」 センター: 「 - 」
	セフォペラゾン (セフォペラジン)	授乳禁止 (注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「 L2 」 センター: 「 」
	セフトジジム (モダシン)	慎重投与 (注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「 L1 」 センター: 「 」
	セフトリアキソン (ロセフィン)	投与禁止希望、観察・慎重投与 (注射)	ヒト母乳中へ低濃度移行する	WHO: 「 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「 L2 」 センター: 「 」
	セフポドキシム (バナン)	授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「 L2 」 センター: 「 - 」
613 ペニシリン系抗生物質	アモキシシリン (サワシリン)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行する [授乳婦 6 名に 500mg(力価)単回経口投与後の乳汁中移行は、投与 2~6 時間後で trace~0.6 µg/ml]	WHO: 「 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「 L1 」 センター: 「 」
	アンピシリン (ビクシリン)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「 L1 」 センター: 「 」

	ベンジルペニシリン (注射用ペニシリンG)	投与禁止希望 (注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L1」 センター: 「 」
614 マクロライド系抗生物質	アジスロマイシン (ジスロマック)	投与禁止、授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 」
	エリスロマイシン (エリスロシン)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「L2」、ただし出産直後の新生児に使用の場合「L3」(出産直後の新生児に幽門狭窄症と授乳中のエリスロマイシン使用に正の相関があるため) センター: 「 」
	クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド)	授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行する[動物実験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約 2.5 倍で推移]	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L1」 センター: 「 」
615 テトラサイクリン系抗生物質	テトラサイクリン (アクロマイシンV)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 」
616 主として抗酸菌に作用するもの	リファンピシン (リファジン)	有益性投与 (内服)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 」(児の黄疸をモニターする) AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 」
617 主としてカビに作用するもの	アムホテリシンB (ファンギソン)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中への移行は不明	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
622 抗結核剤	イソニアジド (イスコチン)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行することあり	WHO: 「 」(児の黄疸をモニターする) AAP: 「 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 」
	エタンブトール (エプトール)	授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 」(児の黄疸をモニターする) AAP: 「 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 」
	ピラジナミド (ピラマイド)	投与禁止希望、授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中へ移行することあり	WHO: 「 」(児の黄疸をモニターする) AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 」

624 合成抗菌剤	シプロフロキサシン (シプロキサ)	授乳禁止希望、授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: もっとデータが利用できるまで、できれば避ける。 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
624 合成抗菌剤	ノルフロキサシン (バクシダール)	授乳禁止希望、授乳禁止 (内服)	安全性は確立していない	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
	モキシフロキサシン (アベロックス)	・投与禁止希望、授乳禁止 (内服) ・有益性投与 (外用)	動物実験(ラット:経口)で乳汁中へ移行する	W WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」(点眼)、「L3」 (内服、静注) センター: 「 - 」
	レボフロキサシン (クラビット)	授乳禁止 (内服)	オフロキサシンでヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
625 抗ウイルス剤	アシクロビル (ビクロックス)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行[アシクロビル 200mg の1日5回経口投与後、母乳中アシクロビル濃度は血漿中濃度の0.6~4.1倍を示した。最高1.3 µg/ml(200mg投与3時間後)]	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 - 」
	オセルタミビル (タミフル)	授乳禁止 (内服)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 - 」
	ザナミビル (リレンザ)	授乳禁止 (外用)	動物実験(ラット)で乳汁中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 - 」
	バラシクロビル (バルトレックス)	慎重投与 (内服)	活性代謝物のアシクロビルが、ヒト母乳中へ移行する[バラシクロビル経口投与後、アシクロビルの母乳中Cmax は、母体血清中Cmax の0.5~2.3倍(中央値:1.4)を示した。アシクロビルの母乳中のAUCは母体血清中のAUCの1.4~2.6倍(中央値:2.2)]	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L1」 センター: 「 - 」
629 抗真菌剤	フルコナゾール (ジフルカン、ミコシスト)	授乳禁止 (内服、注射)	ヒト母乳中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 - 」
	ミコナゾール (フロリード)	授乳禁止希望、授乳禁止 (内服、注射)	動物実験(ラット)において乳汁中へ移行する	WHO: 「 - 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L2」 センター: 「 - 」

642 駆虫剤	アルベンダゾール (エスカゾール)	授乳禁止 (内服)	安全性は確立して いない	WHO: 「 」 AAP: 「 - 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 」
642 駆虫剤	イベルメクチン (ストロメクトール)	授乳禁止 (内服)	ヒト母乳中に移行す る	WHO: 「 - 」 AAP: 「 」 Hale.TW: 「L3」 センター: 「 」

< 薬剤の母乳移行の程度を示す主な指標 >

M/P 比(milk/plasma ratio)

M/P 比 = 母乳中薬剤濃度 / 母体血中薬剤濃度

(母乳中薬剤濃度、母体血中薬剤濃度は、薬剤によってはインタビューフォームに記載されている)

RID(relative infant dose、相対的乳児薬剤摂取量)

$RID(\%) = \text{乳児薬剤摂取量}^{*1}(\text{mg/kg/day}) / \text{母親薬剤摂取量}^{*2}(\text{mg/kg/day}) \times 100$

*1: 乳児薬剤摂取量 = 母乳中薬剤濃度^{#1}(mg/mL) × 哺乳量(mL/kg/day)

*2: 母親薬剤摂取量 = 例えば、50kg の母親が 1 日に抗菌薬 250mg を内服した場合は 5mg/kg/day

#1: 母乳中薬剤濃度 = 母体血中薬剤濃度^{#2} × M/P 比

#2: 母体血中薬剤濃度 = 実際に測定することは困難であり、文献(インタビューフォームなど)からの最高血中濃度や平均血中濃度を利用する。最高血中濃度を用いて計算すれば、児が最も多く薬剤に曝露された場合の量を推測できる。

(第3回医師のための母乳育児支援セミナー資料集 46-59, 2007 より引用)

< 参考文献 >

1) 医薬品添付文書(各社)

2) Breastfeeding and maternal medication

Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs (WHO. 2002)

3) The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk

(American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs : Pediatrics, 108(3)776-789, 2001)

4) Medications and Mothers' Milk, 13th (Thomas W. Hale : Hale Publishing, 2008)

5) 妊娠と薬情報センター「授乳と薬について」

<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 23 年 9 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。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の薬物相互作用

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、不眠に対する第 1 選択薬として医療現場において繁用されています。しかし、他剤との相互作用も多く知られているため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬により生じる副作用を回避するためには、薬物相互作用を把握しておく必要があります。

今回は、当院採用のベンゾジアゼピン系睡眠薬と、他剤との相互作用について記載します。

当院採用のベンゾジアゼピン系睡眠薬の分類・特徴

分類	一般名	主な商品名	臨床用量 (mg)	$t_{1/2}$ (時間)	Tmax (時間)	作用発現時間	作用持続時間
超短時間作用型	酒石酸ゾルピデム	マイスリー	5 ~ 10	2	0.7 ~ 0.9	30分以内	6 ~ 7時間
短時間作用型	プロチゾラム	レンドルミン	0.25 ~ 0.5	7	1.0 ~ 1.5	15 ~ 30分	7 ~ 8時間
中間作用型	フルニトラゼパム	ロヒプノール	0.5 ~ 2	24	1.3	30分	6 ~ 8時間
	エスタゾラム	ユーロジン	1 ~ 4	24	4.9	-	-
	ニトラゼパム	ネルボン	5 ~ 10	28	0.84 ~ 2.4	15 ~ 45分	6 ~ 8時間
長時間作用型	塩酸フルラゼパム	ダルメート	10 ~ 30	65	1.0 ~ 8.0	30分	-
	クアゼパム	ドラール	15 ~ 30	36	3.4	-	-

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、消失半減期により、超短時間作用型・短時間作用型・中間作用型・長時間作用型の 4 つに分類され、これらは不眠のタイプによって使い分けられます。

一般に、入眠障害が目立つタイプには、超短時間作用型や短時間作用型の睡眠薬が有効であり、翌朝の持ち越し効果などの副作用も生じにくいとされています。中途覚醒や早期覚醒などの睡眠維持の障害を主訴とするタイプには、中間作用型や長時間作用型の睡眠薬が効果的だとされています。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の薬物相互作用

	酒石酸 ゾルピデム	プロチ ゾラム	フルニトラ ゼパム	エスタ ゾラム	ニトラゼ パム	塩酸フル ラゼパム	クアゼ パム
イトラコナゾール							
ミコナゾール							
リトナビル				×		×	×
アルコール							
中枢神経抑制薬							
MAO阻害薬							
塩酸マプロチリン							
ダントロレンナトリウム							
リファンピシン							
食物							×

×:併用禁忌 :併用注意

アゾール系抗真菌薬

アゾール系抗真菌薬が CYP3A4 の活性を阻害し、ベンゾジアゼピン系薬物の代謝を阻害するために、併用により、ベンゾジアゼピン系薬物の作用増強・中枢神経抑制症状の増強の可能性があります。

HIV プロテアーゼ阻害薬

HIV プロテアーゼ阻害薬の CYP に対する競合的阻害作用により、ベンゾジアゼピン系薬物の代謝が阻害されます。そのため、両薬剤の併用によりベンゾジアゼピン系薬物の血中濃度が大幅に上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制などが起こる可能性があります。特にリトナビルは、CYP3A4 の強力な阻害薬であるため注意が必要です。

アルコール

アルコールとベンゾジアゼピン系薬物を同時に服用した場合には、CYP での代謝拮抗が起こり、両薬剤の血中濃度が上昇します。また、アルコールはベンゾジアゼピン系睡眠薬とベンゾジアゼピン受容体との結合を増強させるために、種々の中枢神経抑制作用が増強する可能性があります。

中枢神経抑制薬(フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体等)

フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制薬とベンゾジアゼピン系睡眠薬を併用した場合、ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用が増強されるおそれがあります。やむを得ず併用する場合は、慎重に投与する必要があります。

MAO(モノアミン酸化酵素)阻害薬

ベンゾジアゼピン系睡眠薬と MAO 阻害薬の併用により、中枢神経抑制作用が増強されることがあるため、併用しないことが望ましいです。

塩酸マプロチリン

ベンゾジアゼピン系薬物と塩酸マプロチリンを併用した場合、相互に中枢神経抑制作用が増強し、眠気・注意力・集中力・反射運動能力等の低下を増強する可能性があります。

ダントロレンナトリウム

ベンゾジアゼピン系薬物・ダントロレンナトリウムは、共に筋弛緩作用を有しているために、相互に作用を増強する事があります。

リファンピシン

リファンピシンにより、薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることで、ベンゾジアゼピン系薬物の代謝が促進され、血中濃度が低下し作用が減弱する可能性があります。

食物

クアゼパムは難溶性薬物のため、胃内容物の残留によって吸収が向上し、未変化体および、その代謝物の血漿中濃度が空腹時と比べて、2～3 倍に高まることが知られています。