

使用上の注意改訂のお知らせ

15 員環マクロライド系抗生物質製剤

アジスロマイシン錠250mg「DSEP」

アジスロマイシン水和物錠

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

2013年12月

製造販売元 **全星薬品工業株式会社**
販売元 **第一三共エスファ株式会社**
販売提携 **第一三共株式会社**

このたび、標記製品の「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。
つきましては、今後のご使用に際しご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社 MR に速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂の概要

- ・「**重要な基本的注意**」の項に、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際の注意を患者に説明することについて追記しました《厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（以下、薬食安通知）》。
- ・「**重要な基本的注意**」、「**副作用**」の項の「アナフィラキシー様症状」を「アナフィラキシー」に記載整備をしました《自主改訂》。

2. 改訂内容〔（ ）薬食安通知、（ ）削除〕

改訂後	改訂前
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 現行通り</p> <p>(2) ショック、アナフィラキシー、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注意すること。また、本剤は組織内半減期が長いことから、上記副作用の治療中止後に再発する可能性があるため注意すること。</p> <p>(3) 現行通り</p> <p>(4) 意識障害等があらわれることがあるので、<u>自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。</u></p> <p>(5) 現行の(4)</p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) ショック、アナフィラキシー様症状、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注意すること。また、本剤は組織内半減期が長いことから、上記副作用の治療中止後に再発する可能性があるため注意すること。</p> <p>(3) 略</p> <p>(4) 略</p>

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

改訂後	改訂前
<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 (頻度不明) 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等)をおこすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 (頻度不明) 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等)をおこすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

☆添付文書全文については弊社ホームページに掲載しておりますので、併せてご参照いただきますようお願い申し上げます。(http://www.daiichisankyo-ep.co.jp/)

なお、PMDAによる医薬品医療機器情報配信サービス「PMDA メディナビ」にご登録頂きますと、医薬品の重要な安全性情報がタイムリーにメール配信されます。
(http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html)

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

（用法・用量に関連する使用上の注意）

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。
2. 本剤で治療を開始し、4日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。ただし、尿道炎、子宮頸管炎の場合にはアジスロマイシン投与開始後2～4週間は経過を観察し、効果を判定すること。細菌学的検査結果又は臨床症状から効果が認められない場合には医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること（「相互作用」の項参照）。
3. 外国の臨床における体内動態試験の成績から、本剤500mg（力価）を1日1回3日間経口投与することにより、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約7日間持続することが予測されているので、注射剤による治療が適応されない感染症の治療に必要な投与期間は3日間とする。ただし、尿道炎、子宮頸管炎の場合は本剤1000mg（力価）を1回経口投与することにより、アジスロマイシン感性のトラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に対して有効な組織内濃度が約10日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与回数は1回とする。
4. 肺炎については、症状に応じてアジスロマイシン注射剤から治療を開始する必要性を判断すること。なお、アジスロマイシン注射剤による治療を行った肺炎に対して、本剤に切り替える場合は、症状に応じて投与期間を変更することができる。
5. 他社が実施したアジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠へ切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、注射剤から錠剤に切り替えアジスロマイシン注射剤の投与期間は2～5日間、総投与期間は合計7～10日間で実施され、総投与期間として10日を超える投与経験は少ない。アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替え、総投与期間が10日を超える場合は、経過観察を十分に行うこと。
6. レジオネラ・ニューモフィラに対して、アジスロマイシン注射剤による治療を実施せずに本剤のみで治療した場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験が少ない）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 高度な肝機能障害のある患者〔肝機能を悪化させるおそれがあるので、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。〕
 - (3) 心疾患のある患者〔QT延長、心室性頻脈（Torsades de pointes）を含む〕をおこすことがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) アナフィラキシー・ショックがあらわれるおそれがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- ※(2) ショック、アナフィラキシー、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注意すること。また、本剤は組織内半減期が長いことから、上記副作用の治療中止後に再発する可能性があることに注意すること。
- (3) 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して、次の点を指導すること。
 - 1) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群が現れる症状（発疹に加え、粘膜（口唇、眼、外陰部）のびらんあるいは水ぶくれ等の症状）があらわれた場合には、服用を中止し、ただちに医師に連絡すること。
 - 2) 服用終了後においても上記症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡すること。
- ※(4) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
- (5) 本剤は組織内半減期が長いことから、投与終了数日後においても副作用が発現する可能性があるため、観察を十分に行うなど注意すること。
3. 相互作用
 - (1) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム）	本剤の最高血中濃度低下の報告がある。	機序不明
ワルファリン	国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある。	マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。

シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。
メシル酸ネルフィナビル	本剤の1200mg投与で、本剤の濃度・時間曲線下面積（AUC）及び平均最高血中濃度の上昇の報告がある。	機序不明
ジゴキシン	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。	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。

- (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) 他の抗菌剤との相互作用
 本剤と他の抗菌剤との相互作用に関しては、これまでの国内又は外国における臨床試験成績から、マクロライド系、ペニシリン系、キノロン系、テトラサイクリン系、セフェム系及びカルバペネム系抗菌剤との間で相互作用によると考えられる有害事象の報告はない。しかしながら、本剤の組織内濃度持続時間は長く、投与終了後も他の抗菌剤との間に相加作用又は相乗作用の可能性は否定できないので、本剤投与後に切り替える場合には観察を十分に行うなど注意すること。
4. 副作用
 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
 - (1) 重大な副作用（頻度不明）
 - ※1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）をおこすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 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）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。これらの副作用は本剤の投与中又は投与終了後1週間以内に発現しているため、投与終了後も注意すること。
 - 3) 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全：肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 4) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
 - 5) 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ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 6) 間質性肺炎、好酸球性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 7) QT延長、心室性頻脈（Torsades de pointesを含む）：QT延長、心室性頻脈（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。なお、QT延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。
 - 8) 白血球減少、顆粒球減少、血小板減少：白血球減少、顆粒球減少、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し、適切な処置を行うこと。
 - 9) 横紋筋融解症：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、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪、光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、脱毛
血液	好酸球数増加、白血球数減少 ^{注2)} 、血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少 ^{注2)} 、プロトロンビン時間延長、血小板数減少、貧血、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加
血管障害	血栓性静脈炎、潮紅
循環器	血圧低下、動悸
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、γ-GTP 増加、LDH 増加、肝機能検査異常、血中ビリルビン増加
腎臓	BUN 増加、尿中蛋白陽性、クレアチニン増加、腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性、頻尿
消化器	下痢 ^{注2)} 、腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、便秘、口内炎、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴、舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、腭炎、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎
精神神経系	頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、失神、痙攣、振戦、激越 ^{注2)} 、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚、攻撃性
感染症	カンジダ症、胃腸炎、真菌感染、咽頭炎、皮膚感染、肺炎、β溶血性レンサ球菌感染、膈炎
眼	結膜炎、眼瞼浮腫、霧視、ぶどう膜炎、眼痛、視力障害
筋骨格系	筋肉痛、関節痛、頸部痛、背部痛、四肢痛、関節腫脹
呼吸器	咳嗽、呼吸困難、嘔声、鼻出血、アレルギー性鼻炎、くしゃみ、ラ音、気管障害、低音性連続性ラ音、鼻部障害、鼻閉、鼻漏、羊鳴性気管支音、痰貯留
耳	耳痛、難聴、耳鳴、聴力低下、耳の障害
生殖器	卵巣嚢腫、精巣痛、不正子宮出血
代謝	血中カリウム減少、血中カリウム増加、脱水、血中重炭酸塩減少、低カリウム血症
注入部位	疼痛、血管外漏出、紅斑
その他	発熱、口渴、気分不良、倦怠感、浮遊感、胸痛、無力症、浮腫、低体温、不整脈、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚、疼痛、疲労

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) 「小児等への投与」の項参照。

5. 高齢者への投与

他社が実施したアジスロマイシン錠の臨床試験成績から、高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者と同様であったが、一般に高齢者では、生理機能が低下しており、血中・組織内濃度が高くなることがあるので、患者の一般状態に注意して投与すること。なお、高度な肝機能障害を有する場合は、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること（「慎重投与」の項参照）。投与後に異常が認められた場合には、症状に応じて投与を中止あるいは対症療法等の適切

な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

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

(2) 授乳婦

ヒト母乳中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(2) 小児で白血球数減少が認められた症例において、好中球数が1000/mm³以下に減少した他社の報告がある。白血球数減少が認められた症例の多くは、投与開始7日後あるいは8日後の検査日において回復がみられた。したがって、顆粒球数（好中球数）減少もあわせて十分観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、必要があれば、他の抗菌薬に切り替えた上、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。

(3) 他社の報告において、小児における下痢の発現頻度が2歳未満では2歳以上と比べて高いので注意し、これらの症状が認められた場合には症状に応じて投与を中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。

(4) 他社の報告において、小児における興奮の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので注意すること。

8. 過量投与

(1) 症状：本剤の過量投与により聴力障害をおこす可能性がある。

処置：異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

(2) 症状：外国臨床試験で総投与量が1.5gを超えた症例において、消化器症状の増加が認められている。

処置：これらの症状が認められた場合には、症状に応じて投与を中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

(1) 他社が実施したラットの受胎能及び一般生殖能試験（雄2ヵ月以上、雌2週間以上投与）で、20mg/kg投与の雌雄に受胎率の低下が認められた。

(2) 他社が実施した動物試験で、ラット、イヌに20～100mg/kgを1～6ヵ月間反復投与した場合に様々な組織（眼球網膜、肝臓、肺臓、胆嚢、腎臓、脾臓、脈絡叢、末梢神経等）にリン脂質空胞形成がみられたが、投薬中止後消失することが確認されている。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシン-リン脂質複合体を形成することによる組織像と解釈され、その毒性学的意義は低い。

(3) 本剤との因果関係は不明だが、心悸亢進、間質性腎炎、肝壊死、運動亢進があらわれたとの報告がある。

注) () 薬食安通知

【資料請求先】

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
Tel: 0120-100-601

製造販売元



金星薬品工業株式会社
堺市堺区向陵中町2-4-12

販売元

第一三共エスファ株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1



販売提携

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1