

使用上の注意改訂のお知らせ

2015年9月

15員環マクロライド系抗生物質製剤 <アジスロマイシン水和物>製剤

アジスロマイシン錠250mg「わかもと」

販売元 株式会社ケミックス
製造販売元 わかもと製薬株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。
なお、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は若干の日時を要しますので、何卒ご了承くださいますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容（部：改訂箇所）

改訂後	改訂前
4. 副作用 (省略) (1) 重大な副作用（頻度不明） 1)、2) (省略) 3) <u>薬剤性過敏症症候群 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、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¹⁾。</u> 4) 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。 5)～10) (省略)	4. 副作用 (省略) (1) 重大な副作用（頻度不明） 1)、2) (省略) 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)～9) (省略)

☆ 3～4ページに改訂後の「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご参照ください。

2. 改訂理由

○薬食安通知（指示）

平成 27 年 9 月 15 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（指示）に基づき、下記内容について注意喚起いたします。

『 4. 副作用（1）重大な副作用 』の項

3)の項の番号を繰り下げ 4) とし、3) に以下の内容を追加しました。

「**薬剤性過敏症症候群** 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、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¹⁾。」

なお、上記改訂に伴い〔主要文献〕の項に「1)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」を追加しました。

≪改訂内容は、日本製薬団体連合会発行の医薬品安全対策情報（DSU）No.243（2015 年 10 月）に掲載される予定です。

改訂後の添付文書は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）に掲載しております。≫

<p>〔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</p>											
<p>〔組成・性状〕 (省略)</p>											
<p>〔効能・効果〕 (省略)</p>											
<p>〔用法・用量〕 (省略)</p>											
<p><用法・用量に関連する使用上の注意> (省略)</p>											
<p>〔使用上の注意〕</p>											
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p>											
<p>(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</p>											
<p>(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、投与量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。〕</p>											
<p>(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。〕</p>											
<p>2. 重要な基本的注意</p>											
<p>(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。</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) 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。</p>											
<p>・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群が疑われる症状〔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。</p>											
<p>・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。</p>											
<p>(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。</p>											
<p>(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。</p>											
<p>3. 相互作用</p>											
<p>(1) 併用注意（併用に注意すること）</p>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>制酸剤 (水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム)</td> <td>本剤の最高血中濃度低下の報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>ワルファリン</td> <td>国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。		
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

アジスロマイシン水和物製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。(再審査対象外)

(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。これらの副作用はアジスロマイシン水和物製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) 薬剤性過敏症候群 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、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

(部 : 改訂箇所)

-3-

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¹⁾。

- 4) **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。
- 5) **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。
- 6) **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。
- 7) **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。
- 8) **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。
- 9) **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。
- 10) **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**

次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、膣炎
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、嗄声、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
その他	発熱、口渇、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**

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ため、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、投与量並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」(2)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、症状の観察並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** 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) **授乳婦** 授乳中の婦人には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。〔ヒト母乳中に移行することが報告されている。〕

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) 白血球数減少、顆粒球数 (好中球数) 減少が報告されているので、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、必要であれば、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) 下痢の発現頻度は、2歳未満では2歳以上と比べて高いことが報告されているので注意し、これらの症状が認められた場合には症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。
- (4) 小児における興奮の報告が成人に比べて多い傾向が報告さ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、症状の観察並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報告されている。
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、症状の観察並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、更には穿孔をお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**

アジスロマシ水和物製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。