### 平成31年 3 月22日 平成30年度第 3 回医薬品等安全対策部会 参考資料 1

平成 31 年 3 月 11 日 平成 30 年度第 12 回安全対策調査会 **資料 1 - 3** 

#### 1. 品目の概要

一般名	①アモバルビタール			
	②セコバルビタールナトリウム			
	③ペントバルビタールカルシウム			
販売名	①イソミタール原末			
	②注射用アイオナール・ナトリウム (0.2)			
	③ラボナ錠 50 mg			
承認取得者	①日本新薬株式会社			
	②日医工株式会社			
	③田辺三菱製薬株式会社			
承認年月	①平成 19 年 9 月			
	②昭和 36 年 9 月			
	③平成 19 年 3 月			
効能・効果	①不眠症、不安緊張状態の鎮静			
	②不眠症、麻酔前投薬、全身麻酔の導入、不安緊張状態の鎮静			
	③不眠症、麻酔前投薬、不安緊張状態の鎮静、持続睡眠療法における睡眠			
	調節			

### 2. 「禁忌」への移行を検討する「原則禁忌」の記載状況

記載状況	①急性間歇性ポルフィリン症の患者[疝痛や精神神経症状など本症の急性			
	症状を誘発することがある。]			
	②③急性間歇性ポルフィリン症の患者 [酵素誘導によりポルフィリン合			
	成を促進し、症状を悪化させるおそれがある。]			

#### 3. 海外添付文書における関連記載

米国	① 販売なし		
	②Contraindications		
	Seconal Sodium is contraindicated in patients who are hypersensitive to		
	barbiturates. It is also contraindicated in patients with a history of manifest or		
	latent porphyria, marked impairment of liver function, or respiratory disease in		
	which dyspnea or obstruction is evident.		
	③Contraindications		
	Barbiturates are contraindicated in patients with known barbiturate sensitivity.		
	Barbiturates are also contraindicated in patients with a history of manifest or		
	latent porphyria.		
欧州	①②③ 販売なし		

## 4. その他の関連情報 (ガイドライン、文献等)

①なし

②麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

- I 催眠鎮静薬 セコバルビタールナトリウム
- 4) 注意点(2) 禁忌◆

バルビツール酸系化合物に対し過敏症を有する症例、気管支喘息および急性間歇性ポルフィリン症を有する症例、気道閉塞のある症例やショック状態の症例には禁忌である。原則禁忌とされる心障害、肝・腎障害を有する症例、呼吸機能の低下している症例については、投与量を減らす、気道確保や人工呼吸を行うなど、注意して使用可能である。

- ③麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版
- I 催眠鎮静薬 ペントバルビタールカルシウム
- 4) 注意点(2) 禁忌◆

バルビツール酸系化合物に対し過敏症を有する症例に加え、気管支喘息および急性間歇性ポルフィリン症を有する症例、気道閉塞のある症例やショック状態の症例には禁忌である。原則禁忌とされる心障害、肝・腎障害を有する症例、呼吸機能の低下している症例については、投与量を減らす、気道確保や人工呼吸を行うなど、注意して使用は可能である。

#### 5. 「禁忌」とする理由

(1)(2)(3)

海外のセコバルビタールナトリウム及びペントバルビタールナトリウムの添付文書、類薬 (フェノバルビタール、チオペンタールナトリウム等)の添付文書、並びにガイドラインでセコバルビタールナトリウム及びペントバルビタールカルシウムで急性間歇性ポルフィリン症を有する患者は「禁忌」とされていることから「禁忌」に改訂することが適切と判断した。

#### 6. 改訂案

①アモバルビタール

現行	改訂案	
原則禁忌	禁忌	
急性間歇性ポルフィリン症の患者 [疝痛や	急性間歇性ポルフィリン症の患者[疝痛や	
精神神経症状など本症の急性症状を誘発す	精神神経症状など本症の急性症状を誘発す	
<u>ることがある。]</u>	<u>ることがある。]</u>	

- ②セコバルビタールナトリウム
- ③ペントバルビタールカルシウム

現行	改訂案	
原則禁忌	禁忌	
急性間歇性ポルフィリン症の患者[酵素誘	急性間歇性ポルフィリン症の患者[酵素誘	
導によりポルフィリン合成を促進し、症状	導によりポルフィリン合成を促進し、症状	
を悪化させるおそれがある。]	を悪化させるおそれがある。]	

# 7. 関係学会の意見

【公益社団法人日本精神神経学会】

上記改訂案に対して異議なし。

【公益社団法人日本麻酔科学会】

適正な判断だと考える。

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

公益社団法人日本精神神経学会 理事長 神庭重信

#### 「原則禁忌」の廃止に対する意見回答書について

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、医療用医薬品の添付文書における原則禁忌の廃止につき、先般審議を依頼いただきました薬 剤について以下の通り回答申し上げます。

記

- 1. アモバルビタール、セコバルビタールナトリウム、ペントバルビタールカルシウム
- ・・・改訂案に対して異議なし
- 2. バルプロ酸ナトリウム
- ・・・改訂案に対して異議あり

諸外国での当該薬品の取扱いを比較確認した上で、以下の内容とするのが妥当であると考える。 (改訂案)

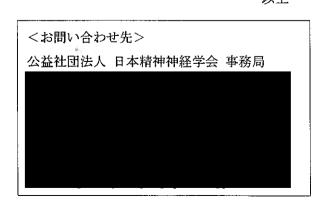
※「各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴 う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)および躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の場合は「特 定の背景を有する患者に関する注意」とするにとどめ、「禁忌」とはしない。

双極性障害についても、てんかんの場合と同様に「特定の背景を有する患者に関する注意」と するにとどめ、完全な禁忌とすべきではないと考える。

一方、片頭痛発作の発症抑制の場合、妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照] への投与は「禁忌」でいいと考えるが、関連他学会からの意見を参照のこと。

以上





2019年3月1日

厚生労働省

医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

公益社団法人 日本麻酔科学会 理事長 稲田 英

「原則禁忌」の廃止に係る協力について

謹啓 平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

2019年1月25日付の「原則禁忌」の廃止に係る協力について、HES 製剤およびバルビッレートの「原則禁忌」の記載内容を「禁忌」に移行した改訂案を本学会について協議いたしました。

協議の結果、両薬剤とも臨床現場としては適正だと判断致します。

謹白



※2009年7月改訂

法: 気密容器、

室温保存 使用期限:外箱に表示

劇薬 向精神薬 習慣性医薬品注1) 処方箋医薬品注2)

# 催眠鎮静剤 日本薬局方

**Isomvtal**°

# モバルビタール イソミタール。原末

日本標準商品分類番号 871125

承認番号	21900AMX01459000
薬価収載	1950年 9 月
販売開始	1950年 2 月
再評価結果	1975年12月

注1) 注意-習慣性あり

注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

禁 忌(次の患者には投与しないこと) バルビツール酸系化合物に対し過敏症の患者

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、 特に必要とする場合には観察を十分行い慎重に投与するこ と)

1. 心障害のある患者

[血圧が低下することがある。]

2. 肝障害、腎障害のある患者

[代謝、排泄機能の低下により、効果や副作用が強くあら われることがある。]

3. 呼吸機能の低下している患者

[呼吸抑制を起こすことがある。]

4. 急性間歇性ポルフィリン症の患者 [疝痛や精神神経症状など本症の急性症状を誘発すること がある。]

5. 薬物過敏症の患者

#### 組成・性状

1.組成

本剤は日本薬局方アモバルビタールである。

2 製剤の性状

本剤は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずか に苦い。

#### 効能・効果

不眠症、不安緊張状態の鎮静

#### 用法・用量

不眠症には、アモバルビタールとして、通常成人1日0.1~ 0.3gを就寝前に経口投与する。

不安緊張状態の鎮静には、アモバルビタールとして、通常成 人1日0.1~0.2gを2~3回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用 して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して 仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

#### 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)幼小児、高齢者、虚弱者

[呼吸抑制を起こすことがある。]

(2)頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症等の脳の器質障 害のある患者

[脳血流量の低下により、脳障害が悪化するおそれがあ

#### ※※2. 重要な基本的注意

(1)本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械 の操作に従事させないよう注意すること。

※※(2)連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とし た継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を 継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討するこ と。(「重大な副作用」の項参照)

#### 3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3Aを誘導することが示 唆されているので、CYP3Aで代謝される薬剤は、本剤と の併用により代謝が亢進され、血中濃度が低下する可能性 がある。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗抗催抗力の大変を表す。 本本語 本本語 本本語 本本語 本本語 本本語 本本語 本本語 本本語 本本	相互に作用が増強されることがあるので、このような場合は減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの 薬剤の中枢神経 抑制作用による。
クラーレ様物質		クラーレ様物質 の筋弛緩作用が 増強される。
クマリン系抗凝血 薬	クマリン系抗凝血薬の 作用に影響をクマリン系 をクマリン系 をクマリン系 をクラックで が凝すを の治療下にある とは は りまり が りまり が りまり が りまり が りまり が りまり が りまり が りまり が りまり が り に プローン い の 量 に プローン に プローン の り に プローン の り に プローン り に プローン り り に プローン り の し の し り に り の し り と り 、 の し り 、 の し り 、 の し と り 、 の と り 、 の と り 、 の と り 、 の と り 、 の と り 、 の と の と の と の と の と の と の と の と の と の	本剤は薬物代し、 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの 血中濃度半減期が短縮 することがある。	
ゲフィチニブ	ゲフィチニブの作用を 減弱させることがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A)誘導 作用により、ゲフィチニブの代謝 が亢進し、血中 濃度が低下する 可能性がある。

#### 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

#### 1)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(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、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。

#### ※※2)薬物依存

連用により薬物依存(頻度不明)を生じることがある ので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し 慎重に投与すること。特にアルコール中毒、薬物依存 の傾向又は既往歴のある患者、重篤な神経症患者に対 しては、注意すること。

また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、ときに不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

#### (2)その他の副作用

種類 頻度	頻度不明		
過 敏 症 注3)	過敏症状		
精神神経系 <sup>注4)</sup> (連用により)	知覚異常、構音障害、精神機能低下、せん妄、 昏迷又は運動失調		
腎臓・血液 <sup>造5)</sup> (連用により)	ヘマトポルフィリン尿、蛋白尿、低カルシウム血症、巨赤芽球性貧血(葉酸代謝異常によると思われる。)		
その他	頭痛、発熱、発疹、めまい		

注3) 投与を中止すること

注4) 減量するなど適切な処置を行うこと。

注5)連用に際しては注意すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

#### 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦に投与する場合には慎重に投与すること。 [妊娠中に投与すると、新生児の出血傾向、呼吸抑制等 を起こすことがある。]

(2)分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)があらわれることがある。

#### 薬物動態1),2)

経口投与した場合、全消化管から容易に吸収され、体内の各組織及び体液に分布する。一般に脳、腎及び肝に高濃度に分布する。投与量の  $34\sim49\%$ はヒドロキシアモバルビタールに代謝され尿中に排泄される。未変化体は  $4\sim5$  日間、ヒドロキシアモバルビタールは  $6\sim9$  日間にわたって尿中に検出される。

注:日本人のデータではない。

#### 薬効薬理

#### 1)催眠・鎮静作用

アモバルビタールはバルビタールに比し強い催眠作用を示し、作用 発現は早く、持続時間は短い (マウス<sup>3)</sup>、イヌ<sup>4)</sup>)。また低用量で鎮 静作用を示す(マウス5))。

#### 2) その他

抗痙攣作用 (ウサギ<sup>3),5)</sup> 、血圧低下作用 (ウサギ<sup>3),5)</sup> を示し、呼吸 (マウス<sup>3)</sup>、ウサギ<sup>3),5)</sup> 及び心機能 (ネコ<sup>7)</sup>) を抑制する。

#### 有効成分に関する理化学的知見

- 般 名:アモバルビタール (Amobarbital) (JAN)

化 学 名:5-Ethyl-5-(3-methylbutyl) pyrimidine-2, 4, 6 (1*H*, 3*H*, 5*H*)-trione

分 子 式: C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 分 子 量: 226.27

#### 化学構造式:

融 点:157~160℃

性 状:本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、 味はわずかに苦い。

> 本品はエタノール(95)、アセトン又はジエチルエーテル に溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、水にほ とんど溶けない。

> 本品は水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に 溶ける。

本品の飽和水溶液のpHは5.0~5.6である。

#### 包 装

イソミタール原末:25g、100g

#### 主要文献

1) 島本暉朗ほか:薬理学, 医学書院, p. 74(1964)

2) Grove, J., et al: J. Pharm. Pharmacol., 23(12), 936(1971)

3) 荻生規矩夫ほか:薬学研究, 22(4), 151(1950)

4) Shonle, H. A., et al.: J. Am. Chem. Soc., 45(1), 243(1923)

5) 新津茂良:成医会誌, 50(9), 50(1931)

6) Swanson, E. E.: J. Lab. Clin.Med., 17, 325 (1932)

7) Garry, R. C. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 34(2), 129(1930)

#### 文献請求先

日本新薬株式会社 製品情報担当 〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14 フリーダイヤル 0120-321-372 TEL 075-321-9064 FAX 075-321-9061

#### 製造販売元

# 日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

日本標準商品分類番号 871125

承認番号	13600AZZ03350000
薬価収載	2006年 7 月
販売開始	2005年 6 月
再評価結果	1995年 9 月

貯 法:室温保存, 遮光保存

使用期限:外箱等に表示の使用期限内に使用すること 規制区分:劇薬,向精神薬,習慣性医薬品(注意-習慣 性あり), 処方箋医薬品 (注意-医師等の処

方箋により使用すること)

#### 催眠鎮静剤

# 注射用アイオナール・ナトリウム(0.2)

# **IONAL SODIUM** FOR INJECTION

注射用セコバルビタールナトリウム

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

バルビツール酸系化合物に対し過敏症の患者

#### 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 心障害を有する患者

[バルビツール酸系化合物を大量投与した場合, 血管拡 張作用,心拍出量の減少が知られており,血圧下降が増 強されるおそれがある。]

2. 肝障害, 腎障害を有する患者

[代謝・排泄の遅延により副作用発現のおそれがある。]

3. 呼吸機能の低下している患者

[呼吸中枢抑制作用により, 症状を悪化させるおそれが ある。]

4. 急性間歇性ポルフィリン症の患者 [酵素誘導によりポルフィリン合成を促進し, 症状を悪 化させるおそれがある。

5. 薬物過敏症の患者

#### 【組成・性状】

販売名	注射用アイオナール・ナトリウム (0.2)	
1バイアル中	セコバルビタールナトリウム	
有効成分・含量	200mg	
剤形・性状	用時溶解して用いる注射剤 白色の粉末又は塊	
pН	9.7~11.0 (5%水溶液)	
浸透圧比(生理食 塩液に対する比)	1.2~1.4 (5%水溶液)	

#### 【効能・効果】

不眠症, 麻酔前投薬, 全身麻酔の導入, 不安緊張状態の鎮静

#### 【用法・用量】

通常,成人にはセコバルビタールナトリウムとして,1回100~ 200mg (5%溶液\*2~4mL) を徐々に静脈内注射するか, また は筋肉内注射する。

なお,年齢,症状により適宜増減するが,総量500mg(5%溶液\* 10mL) を超えないことが望ましい。

※5%溶液;本品1バイアルを注射用水等4mLに溶解

#### 【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) 幼児, 小児, 虚弱者 [呼吸抑制を起こすことがある。]

高齢者(「高齢者への投与」の項参照) [呼吸抑制を起こすことがある。]

(3) 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症等の脳の器質障害 のある患者

「中枢作用が増強されるおそれがある。」

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与中の患者には,自動車の運転等,危険を伴う機械 の操作に従事させないよう注意すること。
- \*\*(2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした 継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続 する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること(「重 大な副作用」の項参照)。

#### 3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール 抗不安薬 抗精神病薬 催眠鎮静薬 抗うつ薬 抗ヒスタミン薬 抗パーキンソン薬 解熱鎮痛薬	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど慎重に 投与すること。	相加的に中枢神経抑 制作用が増強される
チアジド系薬物	起立性低血圧が増強 されることがあるの で,減量するなど慎 重に投与すること。	相互に作用が増強される。
クラーレ様物質	相加的な筋弛緩作用 が起こることがある ので,減量するなど 慎重に投与すること。	相互に作用が増強される。
ジスルフィラム	中枢神経抑制作用が 増強されることがあ るので,減量するな ど慎重に投与するこ と。	ジスルフィラムは肝 ミクロゾームの薬物 代謝酵素系を抑制す るため,バルビツー ル酸系薬剤の代謝が 阻害される。
クマリン系抗凝血 薬	クマリン系抗凝血薬 の作用に影響を与え るので,通常より頻 回にプロトロンビン 値の測定を行い,ク マリン系抗凝血薬の 用量を調節すること。	バルビツール酸系薬 剤は肝の代謝酵素を 誘導し,クマリン系 抗凝血薬の代謝を促 進させる。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの 血中濃度半減期が短 縮することがある。	バルビツール酸系薬 剤は肝の代謝酵素を 誘導し,ドキシサイ クリンの代謝を促進 させる。

総症例数945例中73件(7.72%)の副作用が報告されている。 主な副作用は眠気10件(1.06%),頭重感8件(0.85%),脈 拍異常4件(0.42%)等であった。(再評価結果)

#### (1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)(発熱,皮膚・粘膜の発疹又は紅斑,壊死性結膜炎等の症候群)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,投与を中止すること。
- 2) **チアノーゼ,呼吸抑制**(0.1~5%未満) チアノーゼ,呼吸抑制があらわれることがあるので,観察を十分に行い注意すること。

#### \*\*3) 薬物依存 (頻度不明)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。特にアルコール中毒、薬物依存の傾向又は既往歴のある患者、重篤な神経症患者に対しては注意すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど、慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

#### (2) その他の副作用

	_		0.1~5%未満	頻度不明
過	敏	<b>症</b> 注1)	発疹等	
精神神経系注2)		<b>圣系</b> 注2)		知覚異常,構音障害, 精神機能低下,せん妄, 昏迷又は運動失調
腎		<b>臓</b> 注3)		ヘマトポルフィリン尿, 蛋白尿, 低カルシウム 血症
血		<b>液</b> 注3)		巨赤芽球性貧血
消	化	器	悪心・嘔吐	
そ	の	他	眠気,頭重感,めまい, 脈拍異常,興奮,腱反 射亢進,痙攣,口渇	

- 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) 連用により、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
- 注3)連用に際しては注意すること。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど 注意すること。

#### 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦に投与する場合には慎重に投与すること。 [妊娠中に投与すると,新生児の出血傾向,呼吸抑制等を 起こすことがある。]
- (2) 分娩前に連用した場合,出産後新生児に離脱症状(多動, 振戦,反射亢進,過緊張など)があらわれることがある。

#### 7. 小児等への投与

小児では、呼吸抑制が起こることがあるので、慎重に投与すること。(「慎重投与」の項参照)

#### 8. 過量投与

#### (1) 症状

バルビツレートの急性中毒症状としては,中枢神経系及び呼吸器系の抑制があり,チェーン・ストークス呼吸,瞳孔縮小(重度な中毒時には麻痺性の拡張),乏尿,頻脈,低血圧,体温低下,昏睡等の症状があらわれるおそれがある。

#### (2) **如置**

呼吸, 循環, バイタルサインのチェック等の全身管理を実施する。

血液透析、血液灌流が有効であったとの報告もある。

#### 9. 適用上の注意

#### (1) 投与時

- 1) 皮下には決して投与しないこと。
- 2) 本剤は高アルカリ性であるため、皮下への漏出により壊死を起こすことがあるので皮下に漏出させないよう注意すること。
- 3) 皮下に漏れた場合はプロカイン注射液等の局所麻酔剤に よる浸潤,温湿布等の適切な処置を行うこと。
- 4) 呼吸抑制,血圧降下があらわれることがあるので,注射 方法については十分注意し,静脈内投与においては注射 速度をできるだけ遅くすること。

#### (2) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また新生児、低出生体重児、乳児、小児には注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を みた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射するこ と。

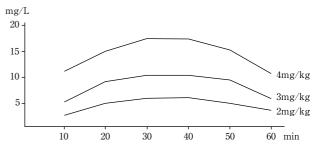
#### (3) バイアル穿刺時

注射針はゴム栓の中心円内に垂直に穿刺すること。注射針をゴム栓の中心を外れて穿刺したり、斜めに穿刺するとゴム栓が削られゴム片がバイアル内に落下する原因になるので注意すること。

#### 【薬物動態】

成人患者の麻酔前投薬としてセコバルビタールナトリウム 2,3,4 mg/kgを上腕筋肉内に投与した結果,各々30~40分後に最高血中濃度5.8mg/L,10.3mg/L,17.6mg/Lを示した。また,60分後には各々3.1mg/L,5.4mg/L,10.2mg/Lと低下した。 $^{1)}$ 

図 セコバルビタールナトリウム筋注投与後の血中濃度の時間変動



#### 【薬 効 薬 理】

セコバルビタールナトリウムは鎮静催眠作用を示すバルビタール 系薬剤であり、作用持続時間からみるとチアミラール等の超短時間作用性バルビツレートとアモバルビタール等の中等時間作用性 バルビツレートとの間に位する。

#### 静脈内投与時の麻酔持続時間2)

薬剤(投与量)	使用動物	ウサギ
セコバルビタールナトリウム	(20mg/kg)	69分
アモバルビタールナトリウム	(40mg/kg)	90分
チアミラールナトリウム	(20mg/kg)	18分22秒

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:セコバルビタールナトリウム(Secobarbital Sodium)

化学名:Sodium 5-allyl-5-(1-methylbutyl) barbiturate

構造式:

$$\begin{array}{c|c} & & H \\ & O \\ CH_2 = CHCH_2 \\ CH_3CH_2CH_2CH \\ & CH_3 \end{array} \begin{array}{c} H \\ ONa \\ N \\ CH_3 \end{array}$$

分子式: C12H17N2NaO3

分子量:260.26

性 状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

水に極めて溶けやすく,エタノール(95)に溶けやすく,ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

本品の水溶液 (1→10) のpHは9.7~11.0である。

【包装】

注射用アイオナール・ナトリウム (0.2)

200mg×5バイアル

#### 【主要文献】

1) 小川秀道 他:麻酔,11,705 (1962)

2) 増岡陸浪:産婦人科の世界,12,1757 (1960)

【文献請求先】 主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。 日医工株式会社 お客様サポートセンター 〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21 ☑ (0120)517-215 Fax (076)442-8948





\*\*2018年1月改訂(第11版) D5

\*2017年3月改訂

貯 法:室温保存

開封後は湿気を避けて保存のこと

使用期限:外箱、容器に使用期限を表示

規制区分: 劇薬、向精神薬、習慣性医薬品(注意 - 習慣性あり)、

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用するこ

と)

催眠・鎮静剤

\*\*
日本業局方 ペントバルビタールカルシウム錠

# ラホチ<sup>®</sup>錠50mg

**RAVONA®** Tablets 50mg

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

バルビツール酸系化合物に対し過敏症の患者

# 【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- 1) 心障害を有する患者[バルビツール酸系化合物を大量投与した場合、血管拡張作用、心拍出量の減少が知られており、血圧下降が増強されるおそれがある。]
- 2)肝障害、腎障害を有する患者[代謝・排泄の遅延により副作用発現のおそれがある。]
- 3) 呼吸機能の低下している患者[呼吸中枢抑制作用により、 症状を悪化させるおそれがある。]
- 4)急性間歇性ポルフィリン症の患者〔酵素誘導によりポルフィリン合成を促進し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 5)薬物過敏症の患者

#### 【組成・性状】

$\overline{}$		
販	売 名	ラボナ錠50mg
成分	分・含量	日局 ペントバルビタールカルシウム
(	(1錠中)	50mg
添	加物	エチルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、二酸化ケイ素、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000
剤	形	フィルムコーティング錠
色	調	白色
外	形	(TA) (
サノ	イズ(mm)	直径:7.0 厚さ:3.3
重	さ(g)	0.13
識別	別コード	TA123

#### 【効能・効果】

不眠症、麻酔前投薬、不安緊張状態の鎮静、持続睡眠療法に おける睡眠調節

#### 【用法・用量】

○不眠症

通常、成人にはペントバルビタールカルシウムとして1回 50~100mgを就寝前に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

○麻酔前投薬

通常、成人にはペントバルビタールカルシウムとして手術 前夜100~200mg、手術前1~2時間に100mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

○不安緊張状態の鎮静

通常、成人にはペントバルビタールカルシウムとして1回 25~50mgを1日2~3回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して 就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をす る可能性があるときは服用させないこと。



承認番号	21900AMX00186
薬価収載	2007年6月
販売開始	1952年8月
再評価結果	1995年9月

#### 【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) 小児等[「小児等への投与」の項参照]
  - 2) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
  - 3)虚弱者[呼吸抑制を起こすことがある。]
  - 4)脳に器質障害のある患者[中枢作用が増強されるおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

- \*1)連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること[「重大な副作用」の項参照]。
- 2) 本剤投与中の患者には、**自動車の運転等、危険を伴う** 機械の操作に従事させないよう注意すること。

#### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序·危険因子
アルコール	中枢神経抑制作用 (催眠、鎮静、長子 等)が増強する。 定期的に、臨、 定観察本。 定観察本が適切などがあればという。 置を行う。	相加的に作用 (中枢神経抑制 作用)を増強さ せる。
抗ヒスタミン剤 (ジフェンとは等) フェノチアジン塩等) フェノチアプロペリドール等) 催眠・鎮静剤 (アモバルウム) 等) 三環系抗うつ剤 (イミアラミンリプチリン塩、アミトリルトリプチリンカリアチリアチリアチリンカリアを増加、アギバインがあり、アセパム) 解熱・鎮痛剤 (バントリアナトリントアミノアエン)	中枢神経類制作用腫と (催眠、鎮静、る。 (催眠、増強・動力を)がある。 (神田の) (神田) (神田) (神田) (神田) (神田) (神田) (神田) (神田	
チアジド系薬物 (シクロペンチアジド、 トリクロルメチアジド 等) ジスルフィラム	起立性低血圧があられることがある。 異常が認められた 場合には、本を適切 な処置を行う。	機序不明 ジスルフィラムは本剤の代 謝を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序·危険因子
クラーレ様物質 (ツボクラリン、パンク ロニウム)	筋弛緩作用、呼吸 抑制作用が増強す ることがある。 異常が認められた 場合には、適切な 処置を行う。	相加的に作用 (筋弛緩作用、 呼吸抑制作用) を増強させる。
ワルファリンカリウム	抗凝血作用が減弱することがある。 類回にプロトをリン値の測ァを行い、ワルファ量を が、リウムの用量を 調節する。	ワルリン代 カリックを リックを リックを リックを リックを リックを はる。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリン の抗菌作用が減弱 することがある。 併用する場合には、 用量に注意する。	ドキンの代謝といる。

#### 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ため、発現頻度については文献、自 発報告等を参考に集計した

総症例数379例中、副作用が報告されたのは92例(24.3%) で、主な副作用はめまい17例(4.5%)、悪心14例(3.7%)、 頭痛11例(2.9%)、頭重8例(2.1%)、覚醒後不快感8例(2.1%) であった。(再評価結果)

#### (1)重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson Syndrome)(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、 このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、 適切な処置を行うこと
- \*2)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を 十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与す

特にアルコール中毒、薬物依存の傾向又は既往歴のあ る患者、重篤な神経症患者に対しては、注意すること。 また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与 の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、 嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫、抑うつ 状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与 を中止する場合には、徐々に減量するなど、患者の状 態を観察しながら行うこと。

#### (2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切 た処置を行うこと

な処国で11	)	
種類 頻度	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹
精神神経系		知覚異常、構音障害、 精神機能低下、せん妄、 昏迷又は運動失調
腎臓		ヘマトポルフィリン 尿、蛋白尿
血液		低カルシウム血症又は 葉酸代謝異常によると 思われる巨赤芽球性貧 血
その他	頭痛、頭重、めまい、 悪心、嘔吐、術中不安、 覚醒後の残遺・不快 感、眠気、尿閉	興奮、倦怠感

#### 5. 高齢者への投与

-般に高齢者では、めまい、運動失調、呼吸抑制等の副 作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するな ど、慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「副作用」の項参照〕

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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まわると判断される場合にのみ 投与すること。〔類薬(フェノバルビタール)で催奇形作 用が報告されている。また、妊娠中に投与すると、新 生児の出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。〕
- 2) 分娩前に連用しないことが望ましい。[出産後新生児に 退薬症候(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)があらわ れることがある。〕
- 3) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむ を得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔外国 において、母乳中への移行が報告されている。〕

#### 7. 小児等への投与

小児等では、呼吸抑制が起こることがあるので、慎重に 投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕

#### 8. 過量投与

#### 徴候・症状

バルビツレートの急性中毒症状としては、中枢神経系及 び呼吸器系の抑制があり、チェーン・ストークス呼吸、 瞳孔縮小(重度な中毒時には麻痺性の拡張)、乏尿、頻脈、 低血圧、体温低下、昏睡等の症状があらわれるおそれが ある。

#### 処置:

呼吸、循環、バイタルサインのチェック等の全身管理を 実施する。催吐、胃洗浄、活性炭の投与を状況に応じて 考慮する。

呼吸管理には必要により気管内挿管や人工呼吸器の使用 を考慮する。

循環管理には乳酸リンゲル等の輸液、改善されない低血 圧には塩酸ドパミン等の使用を考慮する。

血液透析、血液灌流が有効であったとの報告もある。

#### 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。〕

#### 【薬物動態】

外国人のデータでは、健康成人男子10例にペントバルビター ルナトリウム100mgを経口投与したとき、投与量の大部分 は速やかに吸収され、投与1時間後に最高血中濃度(1.37± 0.06 μg/mLserum) に達する。<sup>1)</sup>

血中濃度の半減期は15~48時間である。<sup>2)</sup>

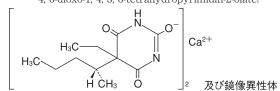
短時間作用型バルビツール酸誘導体で、中枢神経系に対 し全般的な抑制作用を示すが、催眠・鎮静作用の一部は GABA様作用ないしはGABAの作用増強に基づくものと考 えられている。<sup>2)</sup>

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名:ペントバルビタールカルシウム

(Pentobarbital Calcium)

〇化学名: Monocalcium bis 5-ethyl-5-[(1RS)-1-methylbutyl]-4, 6-dioxo-1, 4, 5, 6-tetrahydropyrimidin-2-olate



 $C_{22}H_{34}CaN_4O_6$ : 490.61

#### ○性状:

- ・白色の粉末である。
- ·水にやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。
- ・水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

#### 【包

ラボナ錠50mg: 100錠(10錠× 10). 500錠(バラ)

#### 【主要文献】

- 1) Doluisio, J. T. et al.: J. Pharm. Sci. 1978; 67(11): 1586-1588
- 2) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th ed. 1985: 351-360

#### 【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10 電話 0120-753-280

本剤は、厚生労働省令第23号(平成14年3月8日付)及び厚生労 働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、1回14日分を 限度に投薬量の上限が設けられています。



000000

## 1. 品目の概要

1. 田日 ジ 例及	
一般名	バルプロ酸ナトリウム
販売名	①デパケン錠 100mg、同錠 200mg、同 R 錠 100mg、同 R 錠 200mg、同シ
	ロップ 5%、同細粒 20%、同細粒 40%
	②セレニカ R 錠 200mg、同 R 錠 400mg、同 R 顆粒 40%
承認取得者	①協和発酵キリン株式会社
	②興和株式会社
承認年月	① デパケン錠 100mg: 昭和 56 年 1 月 14 日 (デパケン錠 100) デパケン錠 200mg: 昭和 49 年 5 月 24 日 (デパケン錠) デパケン細粒 20%: 昭和 61 年 4 月 17 日 (デパケン細粒 200) デパケン細粒 40%: 昭和 59 年 2 月 7 日 (デパケン細粒 400) デパケンシロップ 5%: 昭和 49 年 5 月 24 日 (デパケンシロップ) デパケント R 錠 100mg・200mg: 平成 2 年 9 月 28 日 (デパケン R 錠 100・200) ② セレニカ R 顆粒 40%: 平成 3 年 9 月 4 日 セレニカ R 錠 200mg: 平成 16 年 2 月 27 日 セレニカ R 錠 400mg: 平成 18 年 2 月 3 日
効能・効果	1. 各種てんかん (小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)
	およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療
	2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
	3. 片頭痛発作の発症抑制

## 2. 「禁忌」への移行を検討する「原則禁忌」の記載状況

記載状況	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投
	与」の項参照]

## 3. 海外添付文書における関連記載

N/ I	HUX O A HI
米国	別添①参照
	●複雑部分発作及び欠神発作の単剤又は併用療法
	妊婦への投与は禁忌ではない
	●双極性障害の躁病の治療
	妊婦への投与は禁忌ではない
	●片頭痛の予防
	妊婦への投与は禁忌
欧州	別添①参照
	●各種てんかん(全般てんかん、部分てんかん、その他のてんかん)
	代替療法がある場合、妊婦への投与は禁忌
	●リチウムが禁忌又は忍容できない双極性障害の躁病の治療
	妊婦への投与は禁忌
	●片頭痛の予防
	妊婦への投与は禁忌

#### 4. その他の関連情報(ガイドライン、文献等)

別添②参照

●日本神経学会監修てんかん診療ガイドライン 2018

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して、本剤の使用方法は記載されていない。

●日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害 2017

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して、本剤の使用方法は記載されていない。

●日本神経学会・日本頭痛学会監修慢性頭痛ガイドライン 2013

「妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ酸の服用を中止して主治医と連絡を取るよう指導する」と記載されている。

#### 5. 「禁忌」とする理由

効能・効果のうち、躁病および躁うつ病の躁状態の治療及び片頭痛発作の発症抑制については、海外添付文書で「禁忌」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。

#### 6. 改訂案

現行	改訂案
原則禁忌	禁忌
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人	〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療およ
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参	び片頭痛発作の発症抑制の場合〉
照]_	妊婦又は妊娠している可能性のある女性
	[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参
	照]
	(各種てんかん (小発作・焦点発作・精神運
	動発作ならびに混合発作)およびてんかん
	に伴う性格行動障害 (不機嫌・易怒性等) の
	治療の場合は除く)

#### 7. 関係学会の意見

#### 【一般社団法人日本てんかん学会】

○各種てんかんについて

上記意見に賛同する。

#### 【公益社団法人日本精神神経学会】

○各種てんかんについて

上記意見に賛同する。 ○躁病および躁うつ病の躁状態について

各種てんかんの場合と同様、「特定の背景を有する患者に関する注意」とするに留め、「禁忌」とすべきでない。理由は以下のとおり。

- ・ 諸外国においても、一律禁忌とされているわけではないこと。
- ・ 本邦においても、てんかんも含めて双極性障害は若年で発症される方が非常に多く、必然的に発症後に妊娠や出産を迎えるケースが多々あり、そういった場合に、 妊娠が判明したからといって急に薬剤を切り替えることが不可能な場合が多いこと。
- ○片頭痛発作について

上記意見に賛同するが、関連他学会からの意見を参照する。

#### 【一般社団法人日本神経学会】

○片頭痛発作について

上記意見に賛同する。

#### 【一般社団法人日本頭痛学会】

○片頭痛発作について

上記意見に賛同する。

 8. 関係学会の意見を踏まえた改訂案

 現行
 改訂案

 禁忌
 2. 禁忌 〈全効能共通〉

 1) ~3) 略 (新設)
 2.1~2.3 略 〈片頭痛発作の発症抑制の場合〉 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

#### 原則禁忌

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参 照]

#### 【使用上の注意】

- 2. 重要な基本的注意
- 1) 本剤で催奇形性が認められているため、 妊娠する可能性のある婦人に使用する場合 には、本剤による催奇形性について十分に 説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に 判断すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への 投与」の項参照)
- 2)~8)略
- 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
- 1) 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。[二分育椎児を・・・略]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。本剤で催奇形性が認められている。

#### 9.5 妊婦

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.4 生殖能を有する患者

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤で催奇形性が認められている。

〈各種でんかんおよびでんかんに伴う性格 行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁 状態の治療〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。二分脊椎児を・・・略。

#### 3. 海外添付文書における関連記載

米国

Depakote (divalproex sodium):

WARNING: LIFE THREATENING ADVERSE REACTIONS Fetal Risk

Valproate can cause major congenital malformations, particularly neural tube defects (e.g., spina bifida). In addition, valproate can cause decreased IQ scores following in utero exposure.

Valproate is therefore contraindicated in pregnant women treated for prophylaxis of migraine [see Contraindications (4)]. Valproate should only be used to treat pregnant women with epilepsy or bipolar disorder if other medications have failed to control their symptoms or are otherwise unacceptable.

Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless the drug is essential to the management of her medical condition. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death (e.g., migraine). Women should use effective contraception while using valproate [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4)].

A Medication Guide describing the risks of valproate is available for patients [see Patient Counseling Information (17)].

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

Depakote is an anti-epileptic drug indicated for:

- Treatment of manic episodes associated with bipolar disorder (1.1)
- Monotherapy and adjunctive therapy of complex partial seizures and simple and complex absence seizures; adjunctive therapy in patients with multiple seizure types that include absence seizures (1.2)
- Prophylaxis of migraine headaches (1.3)

#### 1.4 Important Limitations

Because of the risk to the fetus of decreased IQ, neural tube defects, and other major congenital malformations, which may occur very early in pregnancy, valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless the drug is essential to the management of her medical condition [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4), Use in Specific Populations (8.1), and Patient Counseling Information (17)].

Depakote is contraindicated for prophylaxis of migraine headaches in women who are pregnant.

#### 4 CONTRAINDICATIONS

• Depakote is contraindicated for use in prophylaxis of migraine headaches in pregnant women [see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1)].

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.2 Birth Defects

Valproate can cause fetal harm when administered to a pregnant

woman. Pregnancy registry data show that maternal valproate use can cause neural tube defects and other structural abnormalities (e.g., craniofacial defects, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). The rate of congenital malformations among babies born to mothers using valproate is about four times higher than the rate among babies born to epileptic mothers using other anti-seizure monotherapies. Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population.

#### 5.3 Decreased IQ Following in utero Exposure

Valproate can cause decreased IQ scores following in utero exposure. Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate in utero have lower cognitive test scores than children exposed in utero to either another antiepileptic drug or to no antiepileptic drugs. The largest of these studies 1 is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94-101]) than children with prenatal exposure to the other antiepileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105–110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102–108]), and phenytoin (108 [95% C.I. 104–112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to antiepileptic drugs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed. Although all of the available studies have methodological limitations, the weight of the evidence supports the conclusion that valproate exposure in utero can cause decreased IQ in children. In animal studies, offspring with prenatal exposure to valproate had malformations similar to those seen in humans and demonstrated neurobehavioral deficits [see Use in Specific Populations (8.1)]. Valproate use is contraindicated during pregnancy in women being treated for prophylaxis of migraine headaches. Women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant should not be treated with valproate unless other treatments have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. In such women, the benefits of treatment with valproate during pregnancy may still outweigh the risks.

#### 5.4 Use in Women of Childbearing Potential

Because of the risk to the fetus of decreased IQ and major congenital malformations (including neural tube defects), which may occur very early in pregnancy, valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless the drug is essential to the management of her medical condition. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death (e.g., migraine). Women should use effective contraception while using valproate. Women who are planning a pregnancy should be counseled regarding the relative risks

and benefits of valproate use during pregnancy, and alternative therapeutic options should be considered for these patients [see Boxed Warning and Use in Specific Populations (8.1)]. To prevent major seizures, valproate should not be discontinued abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life. Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended for patients using valproate.

#### 8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D for epilepsy and for manic episodes associated with bipolar disorder [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]. Pregnancy Category X for prophylaxis of migraine headaches [see Contraindications (4)].

#### Pregnancy Registry

To collect information on the effects of in utero exposure to Depakote, physicians should encourage pregnant patients taking Depakote to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling toll free 1-888-233-2334, and must be done by the patients themselves. Information on the registry can be found at the website, http://www.aedpregnancyregistry.org/. Fetal Risk Summary

All pregnancies have a background risk of birth defects (about 3%), pregnancy loss (about 15%), or other adverse outcomes regardless of drug exposure. Maternal valproate use during pregnancy for any indication increases the risk of congenital malformations, particularly neural tube defects, but also malformations involving other body systems (e.g., craniofacial defects, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). The risk of major structural abnormalities is greatest during the first trimester; however, other serious developmental effects can occur with valproate use throughout pregnancy. The rate of congenital malformations among babies born to epileptic mothers who used valproate during pregnancy has been shown to be about four times higher than the rate among babies born to epileptic mothers who used other anti-seizure monotherapies [see Warnings and Precautions (5.3)].

Several published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate in utero have lower IQ scores than children exposed to either another antiepileptic drug in utero or to no antiepileptic drugs in utero [see Warnings and Precautions (5.3)]. An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy may increase the risk of autism spectrum disorders. In this study, children born to mothers who had used valproate products during pregnancy had 2.9 times the risk (95% confidence interval [CI]: 1.7-4.9) of developing autism spectrum disorders compared to children born to mothers not exposed to valproate products during pregnancy. The absolute risks for autism

spectrum disorders were 4.4% (95% CI: 2.6%-7.5%) in valproate-exposed children and 1.5% (95% CI: 1.5%-1.6%) in children not exposed to valproate products. Because the study was observational in nature, conclusions regarding a causal association between in utero valproate exposure and an increased risk of autism spectrum disorder cannot be considered definitive.

In animal studies, offspring with prenatal exposure to valproate had structural malformations similar to those seen in humans and demonstrated neurobehavioral deficits.

#### Clinical Considerations

- Neural tube defects are the congenital malformation most strongly associated with maternal valproate use. The risk of spina bifida following in utero valproate exposure is generally estimated as 1-2%, compared to an estimated general population risk for spina bifida of about 0.06 to 0.07% (6 to 7 in 10,000 births).
- · Valproate can cause decreased IQ scores in children whose mothers were treated with valproate during pregnancy.
- · Because of the risks of decreased IQ, neural tube defects, and other fetal adverse events, which may occur very early in pregnancy:
  - · Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless the drug is essential to the management of her medical condition. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death (e.g., migraine).
  - · Valproate is contraindicated during pregnancy in women being treated for prophylaxis of migraine headaches.
  - Valproate should not be used to treat women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant unless other treatments have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. In such women, the benefits of treatment with valproate during pregnancy may still outweigh the risks. When treating a pregnant woman or a woman of childbearing potential, carefully consider both the potential risks and benefits of treatment and provide appropriate counseling.
- To prevent major seizures, women with epilepsy should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life. Even minor seizures may pose some hazard to the developing embryo or fetus. However, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy in individual cases if the seizure disorder severity and frequency do not pose a serious threat to the patient.
- · Available prenatal diagnostic testing to detect neural tube and other defects should be offered to pregnant women using valproate.
- Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended

for patients using valproate.

- Pregnant women taking valproate may develop clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death [see Warnings and Precautions (5.8)]. If valproate is used in pregnancy, the clotting parameters should be monitored carefully in the mother. If abnormal in the mother, then these parameters should also be monitored in the neonate.
- Patients taking valproate may develop hepatic failure [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]. Fatal cases of hepatic failure in infants exposed to valproate in utero have also been reported following maternal use of valproate during pregnancy.
- · Hypoglycemia has been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.

#### Data

#### Human

There is an extensive body of evidence demonstrating that exposure to valproate in utero increases the risk of neural tube defects and other structural abnormalities. Based on published data from the CDC's National Birth Defects Prevention Network, the risk of spina bifida in the general population is about 0.06 to 0.07%. The risk of spina bifida following in utero valproate exposure has been estimated to be approximately 1 to 2%.

The NAAED Pregnancy Registry has reported a major malformation rate of 9-11% in the offspring of women exposed to an average of 1,000 mg/day of valproate monotherapy during pregnancy. These data show up to a five-fold increased risk for any major malformation following valproate exposure in utero compared to the risk following exposure in utero to other antiepileptic drugs taken in monotherapy. The major congenital malformations included cases of neural tube defects, cardiovascular malformations, craniofacial defects (e.g., oral clefts, craniosynostosis), hypospadias, limb malformations (e.g., clubfoot, polydactyly), and malformations of varying severity involving other body systems.

Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate in utero have lower IQ scores than children exposed to either another antiepileptic drug in utero or to no antiepileptic drugs in utero. The largest of these studies is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94-101]) than children with prenatal exposure to the other anti-epileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105–110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102–108]) and phenytoin (108 [95% C.I. 104–112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to antiepileptic drugs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed.

Although all of the available studies have methodological limitations,

the weight of the evidence supports a causal association between valproate exposure in utero and subsequent adverse effects on cognitive development.

There are published case reports of fatal hepatic failure in offspring of women who used valproate during pregnancy.

#### Animal

In developmental toxicity studies conducted in mice, rats, rabbits, and monkeys, increased rates of fetal structural abnormalities, intrauterine growth retardation, and embryo-fetal death occurred following treatment of pregnant animals with valproate during organogenesis at clinically relevant doses (calculated on a body surface area basis). Valproate induced malformations of multiple organ systems, including skeletal, cardiac, and urogenital defects. In mice, in addition to other malformations, fetal neural tube defects have been reported following valproate administration during critical periods of organogenesis, and the teratogenic response correlated with peak maternal drug levels. Behavioral abnormalities (including cognitive, locomotor, and social interaction deficits) and brain histopathological changes have also been reported in mice and rat offspring exposed prenatally to clinically relevant doses of valproate.

#### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Birth Defects and Decreased IQ

Inform pregnant women and women of childbearing potential that use of valproate during pregnancy increases the risk of birth defects and decreased IQ in children who were exposed.

Advise women to use effective contraception while using valproate. When appropriate, counsel these patients about alternative therapeutic options. This is particularly important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death. Advise patients to read the Medication Guide, which appears as the last section of the labeling [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]. Advise women of childbearing potential to discuss pregnancy planning with their doctor and to contact their doctor immediately if they think they are pregnant.

Encourage patients to enroll in the NAAED Pregnancy Registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy. To enroll, patients can call the toll free number 1-888-

233-2334 [see Use in Specific Populations (8.1)].

欧州

#### Depakote(2018/5/11)

#### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of manic episode in bipolar disorder when lithium is contraindicated or not tolerated. The continuation of treatment after manic episode could be considered in patients who have responded to Depakote for acute mania.

4.2 Posology and method of administration Female children and women of childbearing potential

Valproate must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of bipolar disorder. Valproate should not be used in female children or women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not tolerated (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

Valproate is prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (see sections 4.3 and 4.4). The benefit and risk should be carefully reconsidered at regular treatment reviews (see section 4.4).

Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).

#### 4.3 Contraindications

Depakote is contraindicated in the following situations:

- · In pregnancy (see section 4.4 and 4.6).
- In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.4 and 4.6).

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### 4.4.1 Special Warnings

Female children, women of childbearing potential and pregnant women: Pregnancy Prevention Programme

Valproate has a high teratogenic potential and children exposed in utero to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).

Depakote is contraindicated in the following situations:

- · In pregnancy (see sections 4.3 and 4.6).
- In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 4.3 and 4.6).

Conditions of Pregnancy Prevention Programme:

The prescriber must ensure that:

- · Individual circumstances should be evaluated in each case. Involving the patient in the discussion to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks.
- · The potential for pregnancy is assessed for all female patients.
- The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.
- · The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed.
- · The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate.
- The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of bipolar disorder.
- The patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception and before contraception is discontinued.
- $\cdot\,$  The patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy.

- · The patient has received the Patient Guide.
- The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form).

These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.

#### Female children

The prescriber must ensure that:

- The parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche.
- · The parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.

In patients who have experienced menarche, the prescribing specialist must annually reassess the need for valproate therapy and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of the pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch female children to alternative treatment before they reach adulthood.

#### Pregnancy test

Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.

#### Contraception

Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case when choosing the contraception method, involving the patient in the discussion to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception. Annual treatment reviews by a specialist

The specialist should review at least annually whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the Annual Risk Acknowledgement Form at initiation and during each annual review, and ensure

that the patient has understood its content.

#### Pregnancy planning

If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of bipolar disorder must be consulted and treatment with valproate should be discontinued, and if needed switched to an alternative treatment prior

to conception and before contraception is discontinued.

#### In case of pregnancy

If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative treatment options. The patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).

#### Pharmacists must ensure that:

- The Patient Card is provided with every valproate dispensation and that patients understand its content.
- · Patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy.

#### Educational materials

In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings, provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and provide details of the Pregnancy Prevention Programme. A Patient Guide and Patient Card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.

An Annual Risk Acknowledgement Form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.

Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a specialist experienced in the management of bipolar disorder.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

- · Valproate is contraindicated as treatment for bipolar disorder during pregnancy.
- · Valproate is contraindicated for use in women of childbearing potential unless the conditions of the Pregnancy Prevention Programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.4).

#### Pregnancy exposure risk related to valproate

Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcomes. Available data suggest that anti-epileptic polytherapy including valproate is associated with a greater risk of congenital malformations than valproate monotherapy.

#### Teratogenicity and developmental effects

#### Congenital malformations

Data derived from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown that 10.73% of children of epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy suffer from congenital malformations (95% CI: 8.16-13.29). This is a greater risk of major malformations than for the general population, for whom the risk is about 2-3%. The risk is dose dependent but a threshold dose below which no risk exists cannot be established.

Available data show an increased incidence of minor and major malformations.

The most common types of malformations include neural tube defects, facial dysmorphism, cleft lip and palate, craniostenosis, cardiac, renal and urogenital defects, limb defects (including bilateral aplasia of the radius), and multiple anomalies involving various body systems.

#### Developmental disorders

Data have shown that exposure to valproate in utero can have adverse effects on mental and physical development of the exposed children. The risk seems to be dose-dependent but a threshold dose below which no risk exists, cannot be established based on available data. The exact gestational period of risk for these effects is uncertain and the possibility of a risk throughout the entire pregnancy cannot be excluded.

Studies in preschool children exposed in utero to valproate show that up to 30 – 40% experience delays in their early development such as talking and walking later, lower intellectual abilities, poor language skills (speaking and understanding) and memory problems.

Intelligence quotient (IQ) measured in school aged children (age 6) with a history of valproate exposure in utero was on average 7-10 points lower than those children exposed to other anti-epileptics. Although the role of confounding factors cannot be excluded, there is evidence in children exposed to valproate that the risk of intellectual impairment may be independent from maternal IQ.

There are limited data on the long term outcomes.

Available data show that children exposed to valproate in utero are at increased risk of autistic spectrum disorder (approximately three-fold) and childhood autism (approximately five-fold) compared with the general study population.

Limited data suggests that children exposed to valproate in utero may be more likely to develop symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Female children and woman of childbearing potential (see above and section 4.4)

#### If a woman plans a pregnancy

If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of bipolar disorder must be consulted and treatment with valproate should be discontinued, and if needed switched to an alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued.

#### Pregnant women

Valproate as treatment for bipolar disorder is contraindicated for use during pregnancy (see sections 4.3 and 4.4). If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to consider alternative treatment options.

All patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy. Specialised prenatal monitoring should take place to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Folate supplementation before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects common to all pregnancies. However the available evidence does not suggest it prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure.

epilim (2018/5/16)

- 4. Clinical particulars
- 4.1 Therapeutic indications

In the treatment of generalized, partial or other epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Female children and women of childbearing potential

Valproate must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy. Valproate should not be used in female children and women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not tolerated (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

Valproate is prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (see sections 4.3 and 4.4). The benefits and risks should be carefully reconsidered at regular treatment reviews (see section 4.4).

Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).

#### 4.3 Contraindications

Epilim is contraindicated in the following situations:

- · In pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see section 4.4 and 4.6).
- · In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.4 and 4.6).
- 4.4 Special warnings and precautions for use
- 4.4.1 Special warnings

Female children, women of childbearing potential and pregnant women:

Pregnancy Prevention Programme

Valproate has a high teratogenic potential and children exposed in utero to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).

Epilim is contraindicated in the following situations:

- $\cdot$  In pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.6).
- · In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 4.3 and 4.6).

Conditions of Pregnancy Prevention Programme:

The prescriber must ensure that:

- · Individual circumstances should be evaluated in each case. Involving the patient in the discussion to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks.
- · The potential for pregnancy is assessed for all female patients.
- · The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.

- $\cdot$  The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed.
- The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate.
- The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy.
- · The patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception and before contraception is discontinued.
- $\cdot\,$  The patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy.
- · The patient has received the Patient Guide.
- The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form).

These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.

#### Female children

The prescriber must ensure that:

- The parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche.
- The parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.

In patients who have experienced menarche, the prescribing specialist must annually reassess the need for valproate therapy and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of the pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch female children to alternative treatment before they reach adulthood.

#### Pregnancy test

Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.

#### Contraception

Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case when choosing

the contraception method, involving the patient in the discussion to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception.

#### Annual treatment reviews by a specialist

The specialist should review at least annually whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the Annual Risk Acknowledgement Form at initiation and during each annual review, and ensure that the patient has understood its content.

#### Pregnancy planning

If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued (see section 4.6). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the risks of valproate for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.

#### In case of pregnancy

If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative treatment options. The patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).

#### Pharmacists must ensure that:

- $\cdot\,$  The Patient Card is provided with every valproate dispensation and that patients understand its content.
- · Patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy.

#### Educational materials

In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings, provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and provide details of the Pregnancy Prevention Programme. A Patient Guide and Patient Card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.

An Annual Risk Acknowledgement Form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.

Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a specialist experienced in the management of epilepsy.

Female children, women of childbearing potential and pregnant women:

#### Pregnancy Prevention Programme

Valproate has a high teratogenic potential and children exposed in utero to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).

Epilim is contraindicated in the following situations:

- · In pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.6).
- · In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 4.3 and 4.6).

Conditions of Pregnancy Prevention Programme:

The prescriber must ensure that:

- · Individual circumstances should be evaluated in each case. Involving the patient in the discussion to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks.
- · The potential for pregnancy is assessed for all female patients.
- · The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.
- The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed.
- The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate.
- The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy.
- The patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception and before contraception is discontinued.
- · The patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy.
- · The patient has received the Patient Guide.
- · The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form).

These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.

#### Female children

The prescriber must ensure that:

- The parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche.
- · The parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.

In patients who have experienced menarche, the prescribing specialist must annually reassess the need for valproate therapy and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of the pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to

switch female children to alternative treatment before they reach adulthood.

#### Pregnancy test

Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.

#### Contraception

Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case when choosing the contraception method, involving the patient in the discussion to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception.

#### Annual treatment reviews by a specialist

The specialist should review at least annually whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the Annual Risk Acknowledgement Form at initiation and during each annual review, and ensure that the patient has understood its content.

#### Pregnancy planning

If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued (see section 4.6). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the risks of valproate for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.

#### In case of pregnancy

If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative treatment options. The patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).

#### Pharmacists must ensure that:

- · The Patient Card is provided with every valproate dispensation and that patients understand its content.
- · Patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy.

#### Educational materials

In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings, provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and provide details of the

Pregnancy Prevention Programme. A Patient Guide and Patient Card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.

An Annual Risk Acknowledgement Form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.

Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a specialist experienced in the management of epilepsy.

「New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed」
AnnexIII<sup>1</sup> (Last up date:2018/6/7) (EMA 公表資料)
Section 4.2 Posology and method of administration

[...]

Female children and women of childbearing potential

Valproate must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy, bipolar disorder or <migraine>. Valproate should not be used in female children and women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not tolerated.

Valproate is prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (sections 4.3 and 4.4).

[...]

Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).

[...]

Section 4.3 Contraindications

[...]

<Invented name> is contraindicated in the following situations:

[...]

Treatment of epilepsy

- in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see section 4.4 and 4.6).
- in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 4.4 and 4.6).

Treatment of bipolar disorder < and prophylaxis of migraine attacks>

- in pregnancy (see section 4.4 and 4.6).
- · in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Changes to the summary of product characteristics, labelling or package leaflet - available when the CHMP or CMDh recommends changes to the product information. Also includes conditions for lifting of suspensions, if applicable

prevention programme are fulfilled (see section 4.4 and 4.6).

[...]

Section 4.4 Special warnings and precautions for use

 $[\ldots]$ 

[This section should be amended to include the following box]

#### **Pregnancy Prevention Programme**

Valproate has a high teratogenic potential and children exposed in utero to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).

<Invented name> is contraindicated in the following situations:

#### Treatment of epilepsy

- in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.6).
- in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.6).

Treatment of bipolar disorder <and prophylaxis of migraine attacks>

- · in pregnancy (see sections 4.3 and 4.6).
- in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.6).

#### Conditions of Pregnancy Prevention Programme:

The prescriber must ensure that

- Individual circumstances should be evaluated in each case, involving the
  patient in the discussion, to guarantee her engagement, discuss
  therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the
  measures needed to minimise the risks.
- the potential for pregnancy is assessed for all female patients.
- the patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.
- the patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed.
- the patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate.
- the patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy, or

- bipolar disorders <or migraine>.
- the patient understands the need to consult her physician as soon as she is
  planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to
  alternative treatment options prior to conception, and before
  contraception is discontinued.
- the patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy.
- the patient has received the patient guide.
- the patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form).

These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.

#### Female children

- The prescribers must ensure that parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche.
- The prescriber must ensure that parents/caregivers of female children
  who have experienced menarche are provided with comprehensive
  information about the risks of congenital malformations and
  neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for
  children exposed to valproate in utero.
- In patients who experienced menarche, the prescribing specialist must reassess the need for valproate therapy annually and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch the female children to alternative treatment before they reach adulthood.

#### Pregnancy test

Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate.

Treatment with valproate must not be initiated in women of child bearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a health care provider, to rule out unintended use in pregnancy.

#### Contraception

Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception, without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intrauterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case, when choosing the contraception method involving the patient in the discussion, to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception.

#### Annual treatment reviews by a specialist

The specialist should at least annually review whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the annual risk acknowledgement form, at initiation and during each annual review and ensure that the patient has understood its content.

#### Pregnancy planning.

For the indication epilepsy, if a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy, must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued (see section 4.6). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the valproate risks for the unborn child to support her informed decision making regarding family planning.

For the indication(s) <br/>bipolar disorder> <and> < migraine> if a woman is planning to become pregnant a specialist experienced in the management of <br/> <br/>bipolar disorder> <migraine> must be consulted and treatment with valproate should be discontinued and if needed switched to an alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued.

#### In case of pregnancy

If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative options. The patients with a valproate exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in <teratology> {to be adapted depending on health care system} for evaluation and counselling

regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).

Pharmacist must ensure that

- the patient card is provided with every valproate dispensing and that the patients understand its content.
- the patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy.

Educational materials

In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings and provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and the details of the pregnancy prevention programmeme. A patient guide and patient card should be provided to all women of childbearing potential using valproate. An annual risk acknowledgement form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.

[...]

[...]

Section 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

[...<sub>.</sub>

[This section should be amended to include the following wording] Valproate is contraindicated as treatment for bipolar disorder <and migraine> during pregnancy. Valproate is contraindicated as treatment for epilepsy during pregnancy unless there is no suitable alternative to treat epilepsy. Valproate is contraindicated for use in women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.4).
[...]

If a woman plans a pregnancy

For the indication epilepsy, if a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy, must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued (see section 4.4). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the valproate risks for the unborn child to support her informed decision making regarding family planning. For the indication(s) <br/>
sippolar disorder> <and> <and>

planning to become pregnant a specialist experienced in the management of <br/>
<br/>
<br/>
bipolar disorder> <migraine> must be consulted and treatment with valproate should be discontinued and if needed switched to an alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued.

## Pregnant women

Valproate as treatment for bipolar disorder <and prophylaxis of migraine attacks> is contraindicated for use during pregnancy. Valproate as treatment for epilepsy is contraindicated in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.4).

If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to consider alternative treatment options. During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia may carry a particular risk of death for mother and the unborn child.

If, despite the known risks of valproate in pregnancy and after careful consideration of alternative treatment, in exceptional circumstances a pregnant woman must receive valproate for epilepsy, it is recommended to:

• Use the lowest effective dose and divide the daily dose of valproate into several small doses to be taken throughout the day. The use of a prolonged release formulation may be preferable to other treatment formulations in order to avoid high peak plasma concentrations (see section 4.2).

All patients with a valproate exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in <teratology> {to be adapted depending on health care system} for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy. Specialized prenatal monitoring should take place to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Folate supplementation before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects which may occur in all pregnancies.

However the available evidence does not suggest it prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure.

[...]

## 4. その他の関連情報(ガイドライン、文献等)

・慢性頭痛ガイドライン 2013

CQⅡ-2-11 妊娠中、授乳中の片頭痛治療(急性期・予防)はどうするか

妊婦における片頭痛急性期発作の治療薬で安全性が確立したものはないが、経験的にはアセトアミノフェンが汎用されており、これまでに刊行された頭痛ガイドラインで推奨されている。アスピリンは母体および新生児の出血傾向、NSAIDs は胎児の動脈管収縮・閉鎖などの報告があるため、特に妊娠後期には使用を控える。エルゴタミンには子宮収縮作用があり早産の危険性があるため、添付文書、米国 FDA の勧告では禁忌となっている。制吐薬では、メトクロプラミドは「有益性投与」で、妊娠悪阻に対しわが国では比較的広く使用されており、児への悪影響はほぼ否定されている。ドンペリドンは動物実験にて催奇形性が報告されており、添付文書上も妊婦への投与は禁忌となっている。トリプタンの安全性については、市販後調査でスマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタンの妊娠初期の使用で胎児期系発生の危険性を増加させなかったと報告されている。 市販後調査以外ではスマトリプタンが妊娠中の使用については最も報告が多く、妊娠初期での使用が胎児奇形発生の危険性を増加させなかったとしている。その他のトリプタンについても、大規模なコホート研究で妊娠初期における使用が胎児奇形発生の危険性を大幅に増加させるものではなく、妊娠の転帰について重篤な影響を与えなかったと報告されている。

妊娠中の予防療法では、胎児に対する危険性が最も高いものは抗てんかん薬のバルプロ酸であり、妊娠可能年齢の女性患者に使用する場合には常に注意が必要である。アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬およびアンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)も妊娠中期後期では胎児循環障害が報告されている。カルシウム拮抗薬も妊娠初期は禁忌とされており、妊娠中に予防薬が必要な場合には、経験的に $\beta$  遮断薬、なかでもプロプラノロールが選択肢として挙げられている。

CQII-3-8 抗てんかん薬 (バルプロ酸) は片頭痛の予防に有効か

バルプロ酸の妊娠可能年齢女性への投与は特に注意を要する。バルプロ酸と奇形の関連について、8 つのコホート研究のまとめによると、バルプロ酸を服用していた 1,565 妊娠中 118 で奇形がみられ、未使用群、染色体異常群に比べ有意に高頻度であった。バルプロ酸は、1,000 から 1,500mg/日を超えると催奇形率が高くなり、用量・血中濃度依存的に催奇形率が増すと考えられる、さらに、抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、バルプロ酸)の単剤治療を受けていたてんかん患者の妊娠女性を対象とした前向き研究では、3 歳児の認知機能検査で、胎児期にバルプロ酸 1,000mg/日以上を服用下群の児の IQ が、他の抗てんかん薬に比して有意に低かった。以上から、妊娠中のバルプロ酸服用は催奇形性と胎児の認知機能に影響を及ぼすと結論づけられた。2013 年 5 月 FDA は片頭痛予防薬としてのバルプロ酸投与はてんかん治療とは異なり、どのような利益より危険性の方が高いとして、妊娠中及び妊娠中の可能性のある患者には禁忌とした。妊娠可能年齢女性に投与する場合は、副作用、催奇形性について事前に説明を行い、血中濃度の上昇が緩やかな徐放薬を使用する。また、抗てんかん薬は多剤服用により催奇形性の頻度が高くなるため、他の抗てんかん薬との併用を控える。患者には月経期間・基礎体温のチェックを勧め、妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ酸の服薬を中止して主

治医と連絡をとるよう指導する。神経管閉鎖障害の発症リスク低減のため、葉酸 0.4mg/ 日の摂取を促すことも重要である。

・慢性頭痛ガイドライン 2013 付録バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン (暫定版) CQ3 片頭痛治療に用いるバルプロ酸の用量はどの程度か。バルプロ酸投与時の注意点は何か

バルプロ酸投与時の特に重要な注意点は、妊娠可能年齢の女性への投与である。バルプ ロ酸と奇形の関連について、8つのコホート研究のまとめによると、バルプロ酸を服用し ていた 1,565 例の妊娠中、118 例で奇形が見られ、未使用群に比べて有意に高頻度であっ た。またバルプロ酸は、1,000~1,500mg/日を超えると催奇形率が高くなり、用量・血中濃 度依存的に催奇形率が増すと考えられる。さらに、抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモ トリギン、フェニトイン、バルプロ酸)の単剤治療を受けていたてんかん患者の妊娠女性 を対象とした前向き研究では、3歳児の認知機能検査で、胎児期にバルプロ酸1,000mg/日 以上を服用した群の児の IQ は、他の抗てんかん薬に比して有意に低かった。以上のこと から、妊娠中のバルプロ酸服用は催奇形性と胎児の認知機能に影響を及ぼすと結論づけ られた。2013年5月FDAは片頭痛予防薬としてのバルプロ酸投与はてんかん治療とは異 なり、どのような利益より危険性の方が高いとして、妊娠中及び妊娠中の可能性のある患 者には禁忌とした。妊娠可能年齢の女性に投与する場合は、副作用、催奇形性について事 前に説明を行い、血中濃度の上昇が緩やかな徐放剤を使用する。また、抗てんかん薬は多 剤服用により催奇形性の頻度が高くなるため、他の抗てんかん薬の併用は控える。患者に は月経期間・基礎体温のチェックをすすめ、妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ 酸の服用を中止して主治医と連絡を取るよう指導する。神経管閉鎖障害の発症リスク低 減のため葉酸 0.4mg/日の摂取を促すことも重要である。

・日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害 2017

第1章 躁病エピソードの治療

薬剤ごとのエビデンス

I.気分安定薬

バルプロ酸

催奇性も比較的高い。

第3章 維持療法の治療

6.妊娠·出産

気分安定薬であるリチウム、バルプロ酸は、妊娠の最初の3ヶ月に服用した場合、危険性を示す確かな証拠がある。したがって、これらの薬を服用中は原則として避妊することが必要である。カルバマゼピン、ラモトリギン、および非定型抗精神病薬も、安全性は確立していない。

患者が妊娠・出産を希望する場合には、そのままの投薬を続ける、投薬内容を変更する、薬を完全に中止して再開する、といった方法のリスク・ベネフィットを、患者および配偶者と共に、十分に検討する必要がある。

・てんかん診療ガイドライン 2018

第13章 てんかんと女性

CQ13-1 女性のてんかん患者において、妊娠・出産に関してどのような基本的な対応が 必要か

妊娠・出産時における抗てんかん薬 (antiepileptic drug:AED) の留意点としては、□単剤 投与を原則とし、□投与量は必要最低限にすること、□できるだけ催奇形性の少ない AED を選択する、□妊娠期間中の AED の血中濃度の変動に注意する事などが挙げられる。妊娠・出産の各時期のてんかん発作発現頻度の変化に注意し、発作抑制と妊娠・出産へのリスクを減らすための両面からのバランスを考慮した最適な AED 療法を目指す。さらに、妊娠・出産に関わる一般的な注意事項、胎児・新生児への AED の影響、出産後の経過、てんかんの遺伝、児の発達などについても事前に十分な説明を行う。妊娠・出産に関する対応について表 1 にまとめて示した。

## 表 1 | 妊娠の可能性のあるてんかん患者に対する対応のポイント

#### 妊娠前

#### ①本人・家族とのアドヒアランス構築

妊娠前からの十分なカウンセリングの実施 カウンセリング項目

- · てんかんをもつ女性の出産と妊娠の基礎知識
- 生活および服薬指導
- ・計画的な妊娠・出産の勧め
- ・妊娠、出産が現実的か否か:家族の協力の重要性の 説明
- ・必要に応じて心理面での専門的サポートも考慮

#### ②患者と相談のうえで医師が行うべき判断

- · 抗てんかん薬(AED)の減量·整理もしくは中止の可能性
- ・服用継続の場合, できるかぎり単剤で必要最小限の用量
- ・多剤併用の際は薬剤の組み合わせに注意する 避けるべき AED の組み合わせ:バルプロ酸+カル バマゼピンあるいはフェニトイン+プリミドン+ フェノバルビタール
- バルプロ酸の投与はなるべく避け、投与が必要な場合は徐放剤を用い、服用量 600 mg/日以下を目指す
- ・非妊娠時からの葉酸の補充(目安として 0.4 mg/日程度) ・産婦人科、小児科との連携(妊娠前〜出産後までの全 経過における連携が望ましい)

#### 妊娠中

#### 定期的な通院および服薬

- ・AED 投与量の増量は服薬が規則的にもかかわらず発作が悪化したときにのみ検討する
- ・妊娠前に最低 1 回は  $\alpha$  フェトプロテイン,葉酸濃度を 測定し,その後適宜測定する
- ·妊娠 16 週を目途に α フェトプロテイン測定
- ・妊娠 18 週で超音波診断など胎児モニタリングを行う
- ・全般性強直間代発作を起こす症例では切迫流・早産に 注意

#### 出産時および産褥期

- ・一般的には自然分娩が可能である
- ・分娩前後の不規則な服薬による発作の増悪に注意する

#### 出産後

- ・産後に AED 血中濃度が変動する場合は投与量を調整する
- ・授乳は原則的に可能(母子双方の要因について総合的に 判断する)

AED を服用していない女性てんかん患者では一般人口との差は明確でないというデータもあるが、妊娠中にAEDを服用している女性から出生した時の奇形発現頻度は4~10%程度であり、一般人口の場合の頻度2~5%と比べておおよそ2~3倍高い。その際の催奇形性リスクは、服用しているAEDによって差がある。また、非妊娠時のAED服用や、談背患者の服用は胎児への影響はほとんどない。

奇形の種類については一般人口にみられる奇形と同様で、口唇裂、口蓋裂、心奇形の頻度が高い。バルプロ酸、カルバマゼピンと二分脊椎の関連が指摘されているが、小奇形については、各薬剤で明らかな差はない。

計画的な妊娠などのため、経口避妊薬を使用する場合は抗てんかん薬との相互作用について説明し(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリギンなどは避妊薬の効果を減ずることなど)、50µg以上のエストロゲン含有ピルの服用あるいはその他の避妊手段などについても産婦人科専門医の適切な指導を受けるように勧める。

#### CQ13-2 妊娠可能な女性における抗てんかん薬療法の注意点はなにか

母親の抗てんかん薬服用による出生児の奇形発現リスクは単剤服用時よりも他剤併用で高くなり、併用する薬剤の種類によってもリスクの程度は異なる。妊娠中抗てんかん薬服用が必要な場合は、妊娠前から出来るだけ単剤服用を目指し、催奇形性リスクの低い薬剤を選択する。各抗てんかん薬の大奇形発現頻度に関する調査結果を表 1 に示した。レベチラセタム、ラモトリギンは単剤使用の場合は奇形発現率が低い。カルバマゼピンも比較的奇形発現率は低い。フェニトイン、フェノバルビタール、トピラマートは奇形発現率がやや高く、バルプロ酸は他剤より奇形発現率が高い。

表 1 | 抗てんかん薬服用による大奇形 (major congenital malformation) 発現率

	VPA	CBZ	LTG	РВ	PHT	LEV	охс	TPM
EURAP	9.7% (98/1,010)	5.6% (79/1,402)	2.9% (37/1,280)	7.4% (16/217)	5.8% (6/103)	1.6% (2/126)	3.3% (6/184)	6.8% (5/73)
NAAPR	9.3% (30/323)	3.0% (31/1,033)	1.9% (31/1,562)	5.5% (11/199)	2.9% (12/416)	2.4% (11/450)	2.2% (4/182)	4.2% (15/359)
UKIre	6.7% (82/1,220)	2.6% (43/1,657)	2.3% (49/2,098)		3.7% (3/82)	0.7% (2/304)		4.3% (3/70)
AUS	13.8% (35/253)	5.5% (19/346)	4.6% (14/307)	49	2.4% (1/41)	2.4% (2/84)	5.9% (1/17)	2.4% (1/42)
NMBR	6.3% (21/333)	2.9% (20/685)	3.4% (28/833)	7.4% (2/27)		1.7% (2/118)	1.8% (1/57)	4.2% (2/48)
SNBR	4.7% (29/619)	2.7% (38/1,430)	2.9% (32/1,100)		6.7% (8/119)	(0/61)	3.7% (1/27)	7.7% (4/52)

【略語は以下の通り、VPA:バルプロ酸、CBZ:カルバマゼピン、LTG:ラモトリギン、PB:フェノバルビタール、PHT:フェニトイン、LEV:レベチラセタム、OXC:オクスカルバゼピン(2018 年 1 月時点で国内では未承認)、TPM:トピラマート】
[EURAP(European and international registry of antiepileptic drugs in pregnancy):ヨーロッパおよび国際的調査、NAAPR(North American antiepileptic drugs and pregnancy registry):北米での調査、UKIre(UK and Irish epilepsy and pregnancy registry):英国およびアイルランドでの調査、AUS(Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy):オーストラリアでの調査、NMBR(Medical birth registry of Norway):ノルウェーでの調査、SMBR(Swedish medical birth register):スウェーデンでの調査〕
[Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. Seizure. 2015:28:46-50. より引用改変〕

単剤の場合に催奇形性リスクが低い抗てんかん薬であっても、多剤併用の場合は薬剤の組み合わせによっては催奇形性リスクが高くなることに注意が必要である。多剤療法の際に、併用によって催奇形性リスクが高まる薬剤としてはバルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタールがあげられている。また、抗てんかん薬の組み合わせで、バルプロ酸+カルバマゼピンあるいはフェニトイン+プリミドン+フェノバルビタールのように、フェニトインまたはカルバマゼピンとバルビツール系薬剤などの特定の薬剤との組み合わせも、催奇形性リスクを増加させることが示されている。

バルプロ酸を妊娠中に服用した母親から生まれた小児の IQ (全般性 IQ、特に言語性 IQ) の低下が用量依存性 (特に 1,000mg/日以上の高用量で著明) にみられること、自閉症スペクトラムの発症リスクが高いことが報告されている。バルプロ酸は催奇形性リスクが高い事に加えて、児の認知機能障害および行動障害の発症リスクについても十分留意すべきである。やむを得ず服用する場合は、可能な限り 600mg/日程度以下の服用量にすべきである。血中濃度の安定化を図るため徐放剤使用が望ましい。国際的にも妊娠可能な女性へのバルプロ酸の投与に際しては慎重な判断を要することが提言されている。

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課 課長 関野秀人殿



## 謹啓

平素は日本てんかん学会の活動に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、先般当学会に対しご指示いただきました、添付文書記載要領改正におけるバルプロ酸ナトリウムの取り扱いに関する見解提示の依頼に対しまして、本学会薬事委員会,ならびに本学会理事会において審議し、日本てんかん学会として以下の改正は妥当であると判断したのでご報告申し上げます。

## バルプロ酸ナトリウム添付文書改正案

現在、原則禁忌である"妊婦又は妊娠している可能性のある婦人"の禁忌への移行に関し、「各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療」の効能・効果については、「禁忌」ではなく「特定の背景を有する患者」の項に移行する。

よろしくお取り計らいのほどお願い申し上げます。

謹白



厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿



## 「原則禁忌」の廃止に対する意見回答書について

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、医療用医薬品の添付文書における原則禁忌の廃止につき、先般審議を依頼いただきました薬 剤について以下の通り回答申し上げます。

記

- 1. アモバルビタール、セコバルビタールナトリウム、ペントバルビタールカルシウム
- ・・・改訂案に対して異議なし
- 2. バルプロ酸ナトリウム
- ・・・改訂案に対して異議あり

諸外国での当該薬品の取扱いを比較確認した上で、以下の内容とするのが妥当であると考える。 (改訂案)

※「各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)および躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の場合は「特定の背景を有する患者に関する注意」とするにとどめ、「禁忌」とはしない。

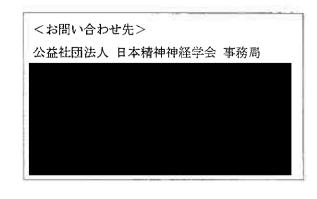
双極性障害についても、てんかんの場合と同様に「特定の背景を有する患者に関する注意」と するにとどめ、完全な禁忌とすべきではないと考える。

一方、片頭痛発作の発症抑制の場合、妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照] への投与は「禁忌」でいいと考えるが、関連他学会からの意見を参照のこと。

以上



2011 1994



厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、先般提出いたしました「原則禁忌」の廃止に対する意見回答書につき、貴課ご担当者様より追加説明の要請を受けたことから本状を送付する次第であります。

まず、先般の回答書にて「諸外国での当該薬品の取扱いを比較確認した上で、以下の内容とするのが妥当であると考える。」と申し上げた諸外国でのバルプロ酸ナトリウムの取り扱いについて別添の資料 1 をご参照ください。ご覧になればおわかりになるかと存じますが、本邦の従来の添付文書に記載されている「原則禁忌」と同様の扱いも複数あり、諸外国の規定においても禁忌とされているものばかりではありません。

てんかん治療においてはニュージーランド保健省(MEDSAFE)を除いて条件付きで妊婦または挙児可能な女性への使用を認めており、双極性障害の治療についても複数の団体において条件付きでの使用が認められております。本邦においても、てんかんも含めて双極性障害は若年で発症される方が非常に多く、必然的に発症後に妊娠、出産を迎えるというケースが多々あります。そうした場合に妊娠が判明したからといって急に薬剤を切り替えるということは事実上不可能な場合も多く、妊婦または妊娠している可能性のある婦人への使用については原則禁忌とされてきた経緯があります。

今回貴省より提示された改訂案では躁病および躁うつ病の躁状態の治療では妊婦または 妊娠している可能性がある婦人に対しての使用を禁忌とされていますが、この改訂によっ て治療が中断する事例が発生したり、やむを得ず投与を続けることで責任問題に発展する ことが予見されます。ひいては患者の健康を害することとなり、そうした事態を避けるた めには条件付きでの使用を認める記述としていただくことを強く希望します。

以上が日本精神神経学会における意見であり、審議会の参加者各位におかれましては慎重なる議論を切にお願いする所存であります。

敬具

公益社団法人日本精神神科医学

理事長

神庭 重信

薬事委員会委員長 三村



## 諸外国におけるバルプロ酸ナトリウム(VPA)の取り扱い

## 欧州医薬品庁 (EMA) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 2018

・偏頭痛または双極性障害に対して

VPA は妊娠中に使用してはならない

女性患者においては、挙児可能となった時から妊娠予防プログラムが行われていなければ VPA を 使用してはならない

てんかんに対して

VPA は妊娠中に使用してはならない。しかしながら、一部のてんかん女性患者においては VPA を中止することが困難なことがあると認識されており、妊娠中に専門家の適切なケアの下に治療を継続しなければならないことがある

#### 英国医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) 2018

- ・VPA は挙児可能女性において他の治療法が無効な場合にのみ使用されるべきである
- ・ただこの対象は妊娠予防プログラムを受けなければならない

## フランス国立医薬品・医療製品安全管理機構 (ANSM) 2017

- ・VPA は双極性障害で有効な避妊が出来ない挙児可能な女性には禁止である
- ・てんかんについて

児童期、思春期、挙児可能年齢、妊婦には治療失敗例を除いて投与を避ける

## 米国食品医薬品局 (FDA) 2016

・てんかんと双極性障害について

カテゴリーD

強力なリスクがありながらも妊婦に強力な利点があれば受容される 他剤では症状がコントロール不能、さもなければ受容できない場合に

・偏頭痛について

カテゴリーX

妊婦に対してリスクがいかなる利点を上回る

## 欧州の神経学会などによる Joint Task Force of International League Against Epilepsy 2016

- ・挙児可能な女性において可能な限り VPA を避けるべきである
- ・催奇形性の危険、てんかんのコントロールの重要性、けいれんに伴う患者及び胎児への危険性と VPA や他の治療選択肢の有用性と比較することを要する
- ・臨床医と患者、場合によっては患者の代理人との間で決定を共有する

## ニュージーランド保健省(MEDSAFE)2014

- · VPA は妊婦には禁忌である
- ·VPA は他の治療が無効あるいは忍容性不良でないと挙児可能な女性に使用すべきでない



2019年1月29日

厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬安全対策課長 殿

一般社団法人日本神経学会
代表理事 戸田達史

原則禁忌の廃止に係る協力のお願い(回答)

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。また、日ごろから本学会に活動に対する ご支援に感謝申し上げます。

ところで、平成30年12月21日付薬生安第発1221第4号でご依頼がありました標記の件につきましては、禁忌への移行につきまして了承致します。

ただし、つぎの点についてご配慮をお願い致します。

- (1)移行により片頭痛について禁忌となるのは、「妊婦および妊娠している可能性のある女性」であり、「妊娠可能な女性全般」ではないことを再確認していただければと思います。
- (2) また、この変更により片頭痛の有病率が高い若年女性へのバルプロ酸使用のハードルがやや高くなりますので、抗てんかん薬で片頭痛に海外で有効性が確立している薬剤(トピラマート等)についての適応の拡大にもご配慮いただきたいと存じます。

以上



## 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿



「『原則禁忌』の廃止に係る協力のお願い」について(回答)

平素より本学会の活動にご理解、ご協力賜り厚く御礼申し上げます。

「『原則禁忌』の廃止に係る協力のお願い」(薬生安発 1221 第 5 号) につきましては、日本神経学会とも協議し、この変更に反対しないという結論に至りましたので、ご連絡申し上げます。

今後ともご指導、ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。



※2014年 1月改訂

**貯 法**:室温保存(開封後湿気を避けること。)[[取扱い上の注意]の項参照]

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

GG 日本標準商品分類番号 871139、871179

#### 抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

※※ 処方箋医薬品\*

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

# デパケン錠 100mg デパケン錠 200mg

**DEPAKENE®** Tablets

※※**\*注意-**医師等の処方箋により使用すること

	100mg錠	200mg錠			
承認番号	22400AMX00867	22400AMX00868			
薬価収載	2012年12月	2012年12月			
販売開始	1981年 9月	1975年 3月			
再評価結果	1989年12月				
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態:2002年9 片頭痛発作の発症抑制:2011年6月				

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。]
- 2) 本剤投与中はカルバペネム系抗生物質 (パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル) を併用しないこと。[「相互作用」 の項参照]
- 3) 尿素サイクル異常症の患者 [重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

## 【組 成・性 状】

#### 1. 組成

品 名	デパケン錠100mg	デパケン錠200mg			
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg			
添加物	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、日局カルナウバロウ、日局カルメロースカルシウム、グリセリ 脂肪酸エステル、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロス、日局ヒプロメロース(置換度タイプ:2910)、日局D-マンニトール				

## 2. 製剤の性状

品 名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量 (g)	表面	側面	色調、剤皮	識別記号
デパケン錠100mg	8.2	4.2	0.19			黄色、フィルム コーティング錠	KH102 (PTPシートに表示)
デパケン錠200mg	9.2	4.9	0.26			黄色、フィルム コーティング錠	KH103 (PTPシートに表示)

#### 【効能・効果、用法・用量】

効能·効果	用法·用量
1. 各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作) およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等) の治療	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~1,200mgを1日2~3回に分けて経口投与する。
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療	ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。 
3. 片頭痛発作の発症抑制	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400〜800mgを1日2〜3回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 [片頭痛発作の発症抑制]

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

## 【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) 肝機能障害又はその既往歴のある患者[肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]
  - 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者

- 3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者 [重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。]
- (1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
- (2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族 歴のある患者

#### 2. 重要な基本的注意

1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか

慎重に判断すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」 の項参照)

- 2) てんかん患者においては、連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- 3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- 4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- 5) **重篤な肝障害**(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

また、肝障害とともに**急激な意識障害**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、 直ちに適切な処置を行うこと。

- 6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが 望ましい。
- 7) **尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤 投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、 このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変 動に注意し、十分な観察を行うこと。
- 8) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

#### 3. 相互作用

#### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序·危険因子
カルバペネム系抗生物質	てんかんの発作	バルプロ酸の血
パニペネム・ベタミプロン	が再発すること	中濃度が低下す
(カルベニン)	がある。	る。
メロペネム水和物(メロペン)		
イミペネム水和物・シラスタ		
チンナトリウム(チエナム)		
ビアペネム (オメガシン)		
ドリペネム水和物		
(フィニバックス)		
テビペネム ピボキシル		
(オラペネム)		

## 2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序·危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用 が減弱、バルビツー ル酸剤の作用が増 強することがある。	バルプロ酸の血中 濃度が低下する。また、バルビツール酸 剤の血中濃度を上 昇させる。
フェニトイン カルパマゼピン	バルプロ酸の作用 が減弱、左記薬剤の 作用が増強又は、減 弱することがある。	バルプロ酸の血中 濃度が低下する。また、左記薬剤の血中 濃度を上昇又は、低 下させる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が 増強することがある。	左記薬剤の血中濃 度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用 が増強されること がある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。

*** 학내수기	"传传之" ## ## ** **	
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序·危険因子
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルク ロン酸抱合が競合 する。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用 が増強されること がある。	遊離型バルプロ酸 濃度が上昇する。 また、バルプロ酸の 代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が 増強することがあ る。	遊離型の左記薬剤 の血中濃度を上昇 させる。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用 が増強されること がある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積 (欠神発作重積) があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

#### 4. 副作用

#### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

#### ○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)〕通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

#### 1) 重大な副作用

- (1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) **急性膵炎**があらわれることがあるので、激しい腹痛、 発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値 の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、 適切な処置を行うこと。
- (5) **間質性腎炎、ファンコニー症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 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。
- (7) 過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を 十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さ らにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球 増多、異型リンパ球出現等の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。

- (8) 脳の萎縮、認知症様症状(健忘、見当識障害、言語障害、 寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状 (静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)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。 なお、これらの症状が発現した例では中止により、 ほとんどが1~2ヵ月で回復している。
- (9) 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の上昇等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) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- ※(11) 間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。 間質性肺炎、好酸球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。

#### 2) その他の副作用

下記のような副作用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·休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明注)
血液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板 凝集能低下、 低フィブリノー ゲン血症
精神神経系	傾眠	失調、頭痛、 不眠、不穏、 視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、 抑うつ
消化器		悪心·嘔吐、 食欲不振、 胃部不快感、 便秘	□内炎、 下痢	食欲亢進、 腹痛
肝臓				AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 AI-P上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
その他		倦怠感、 夜尿·頻尿、 鼻血	□渇、浮腫、 月経異常 (月経不順、 無月経)、 発熱	血尿、高アン モニア血症、 歯肉肥厚。 体重増加、 尿失禁、多嚢 胞性卵巣、 カルニチン減少

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に 基づく。

## 5. 高齢者への投与

- 1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- 2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激 な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があ らわれやすいので慎重に投与すること。
- 3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 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。[二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤

- の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。〕
- 2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]
- 3) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。
- 4) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。
- \*\*5) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。))
- ※6)海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を 投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与さ れていない母親からの出生児655,107例と比較して、自 閉症発症リスクが高かったとの報告がある[調整ハザー ド比:2.9(95%信頼区間:1.7-4.9)]。2)
  - 7) 動物実験(マウス) で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児 の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。
  - 8) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

## 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 (使用経験が少ない)。
- 2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性 及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験 で明確なエビデンスが得られていない。

## 8. 過量投与

症状: 誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。

処置:意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗 浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進 し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応 じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの 投与が有効であったとする報告がある。

#### 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

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

## 【薬物動態】

#### バルプロ酸の薬物動態の特徴

#### ○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率3)	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率3)	$>90\%$ (およそ $100\mu g/m$ L以上の濃度では結合が飽和する。 $4$ )
分布容積3)	0.1~ 0.4L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス*5)	6~8mL/hr/kg(健康成人:16~60歳) 13~18mL/hr/kg(小児てんかん患者:3~16歳、単剤投与時) (高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。6)
尿中排泄率7)	1~3%(未変化体)

#### \*吸収率を100%と仮定

#### ○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。5)8) バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる9)ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。8)10)

## $\odot$ **有効血中濃度**: 40 $\sim$ 120 $\mu$ g/mL

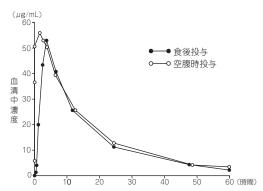
各種でんかんおよびでんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は $50\mu g/m$ Lを示唆する報告もあり、上限は $150\mu g/m$ Lとする報告もある。

躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

#### 1. 吸収11)

健常成人8名にデパケン錠(200mg)を1回3錠(600mg)経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法:ガスクロマトグラフィー)



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

#### 薬物動態パラメータ

栄彻 到 忠 /	ハフグータ					
	Cmax	Tmax	T1/2	Vd	AUC0~∞	CL
	(μg/mL)	(hr)	(hr)	(L)	(μg·hr/mL)	(L/hr)
空腹時投与	59.4	0.92	9.54	9.67	964	0.73*
全限时投子	±6.7	±0.57	±2.07	±1.17	±236	0.73*
食後投与	50.6	3.46	7.92	9.09	868	0.83*
民权权子	±4.2	±0.66	±1.78	±0.42	±195	0.03

\*CLはVd、Kelより算出した。

mean±S.D., n=8

#### 2. 分布

#### ◆ 体組織への分布(参考:ラットでのデータ)12)

ラットに14C-バルプロ酸ナトリウム (100 mg/kg) 経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

#### 通過性・移行性

血液-脳関門通過性13)	脳内濃度: 6.8~27.9%(対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性14)	臍帯血中濃度:1.7倍(対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性15)	母乳中濃度:3~6%(対血中濃度比)
髄液への移行性16)	髄液中濃度:12%(対血清中濃度比)

#### ● 蛋白結合率

添加濃度 (μg/mL)	20	50	100	150	200
結合率(%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37℃ 3時間) による

mean±S.D.

#### 3. 代謝·排泄17) 18)

大半は肝臓で代謝される。健常成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

## 【臨床成績】

#### ○各種でんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害19)20)

#### (錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例 有効率(有効例/症例数)	他剤併用例 有効率(有効例/症例数)
全般てんかん	87.7% (128/146)	69.1% (414/599)
部分てんかん	75.7% ( 28/ 37)	65.4% (134/205)
その他*	80.4% ( 37/ 46)	70.5% (189/268)

\* 混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

#### ○躁病および躁うつ病の躁状態21)22)

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験 の成績概要は次のとおりである。

- 1) 米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム 又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。 その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善し た割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%で あり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比 べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発 現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。
- 2) 米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の 双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全 性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、 主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の 割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で 有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発 現頻度の高い有害事象は認めなかった。
- 注意) バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間 以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で 明確なエビデンスが得られていない。

## 【薬効薬理】

#### 1. 薬理作用23)~27)

- 1) 最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテトラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 2) 全般でんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を 抑制する。
- 3) 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣 (ネコ) を抑制する。
- 4) 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5) 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6) 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロ ジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を 有意に抑制する。(マウス、ラット)

#### 2. 作用機序28)~30)

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate 化学名: Monosodium 2-propylpentanoate

分子式: C8H15NaO2=166.19

化学構造式:

$$\begin{array}{c} CO_2Na \\ \\ H_3C \\ \end{array} \\ CH_3$$

性 状:白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずか

本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空気中で徐々に 潮解する)。

溶解性: 水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。

分配係数: logP'ocт = 0.26

|測定法: フラスコシェイキング法 n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

## 【取扱い上の注意】

本剤は吸湿性が強いので、服用直前までPTPシートから取り出さないで下さい。また、保存に際してPTPシートを破損しないようご留意下さい(本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けて下さい)。

## 【包 装】

デパケン錠100mg: [PTP]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100) デパケン錠200mg: [PTP]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

## ※【主要文献及び文献請求先】

	10 310	猷請求No.〉
	Meador K. J., et al.: Lancet Neurol., 12, 244, (2013)	024-340
2)	Christensen J., et al.: JAMA, <b>309</b> , 1696, (2013)	023-637
	Zaccara G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 15, 367, (1988)	015-385
	Gómez B. M. J., et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., 18, 191, (1993)	015-349
5)	Levy R. H., Shen D. D.: Antiepileptic Drugs, 4th ed.,	
	605, (1995)	014-970
	Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17, 665, (1984)	005-329
7)	Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 12, 125, (1977)	000-777
8)	緒方宏泰,増原慶壮,松本宜明:臨床薬物動態学	
	- 薬物治療の適正化のために-, 125, (2000)	024-234
9)	Riva R., et al.: Clin. Pharmacokinet., <b>31</b> , 470, (1996)	015-350
10)	Scheyer R. D., Mattson R. H.: Antiepileptic Drugs,	
	4th ed., 621, (1995)	024-236
11)	武田明夫, 他: てんかん研究, 6, (2), 196, (1988)	009-204
12)	久木野和暁, 他:久留米医学会雑誌, 34,(4),369,(1971)	000-743
13)	Vajda F. J. E., et al.: Neurology, <b>31</b> , 486, (1981)	000-661
14)	Ishizaki T., et al.: Pediatr. Pharmacol., 1, 291, (1981)	012-092
15)	前田共秀, 他:九州薬学会会報, 40, 27, (1986)	008-582
	武田明夫, 他: 脳と発達, 8, (5), 401, (1976)	000-568
17)	龍原 徹, 他: 臨床薬理, 19, (4), 749, (1988)	009-152
	Löscher W., et al.: Neuropharmacology, 24, (5), 427, (1985)	012-093
19)	青木恭規, 他: 脳と神経, 21, (11), 1297, (1969)	003-404
20)	鈴木昌樹, 他: 医学のあゆみ, 82, (7), 470, (1972)	000-500
21)	Bowden C. L., et al.: JAMA, <b>271</b> , 918, (1994)	014-380
22)	Pope H. G., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 48, 62, (1991)	014-381
23)	君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, 20, (4), 317, (1969)	000-739
24)	石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, 60, (11), 806, (1969)	000-741
25)	周藤勝一, 他:応用薬理, 4,(6),937,(1970)	000-740
26)	渋谷 健, 他: 東京医科大学雑誌, 30, (3), 275, (1972)	005-014
27)	Cao B-J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 237, 177, (1993)	014-382
28)	Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull., 25, (9), 2257, (1977)	000-522
29)	Emrich H. M., et al.: Arch. Psychiat. Nervenkr., 229, 1, (1980)	014-384
30)	Cutrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol., 116, 3199, (1995)	019-643

#### ※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口 〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03 (3282) 0069 FAX 03(3282) 0102 受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く) 規制区分: 処方箋医薬品

使用期限:外箱に表示



抗てんかん剤・躁状態治療剤・片頭痛治療剤

## セレニカ® R錠 200mg セレニカ® R錠 400mg

SELENICA-R Tab. 200mg · 400mg

(バルプロ酸ナトリウム徐放性錠剤)

	錠200mg	錠400mg
承認番号	21600AMZ00426	21800AMZ10040
薬価収載	2004年7月	2006年7月
販売開始	2004年7月	2006年7月
効能追加	片頭痛発作の発症	抑制:2011年6月

## 禁忌1)(次の患者には投与しないこと)

注意-医師等の処方箋 により使用すること

「取扱い上の注意」の項参照

法: 気密容器、室温保存

- (1)重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。〕
- (2)本剤投与中はカルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチン、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネムピボキシル)を併用しないこと。(「相互作用」の項参照)<sup>1)</sup>
- (3) 尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。〕

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授 乳婦等への投与」の項参照)

#### \*\*組成·性状

本剤は核錠に水不溶性高分子を二重コーティングした膜制御型の徐放性製剤である。

	セレ	セレニカR錠200mg		セレニカR錠400mg		
成分·含量	バルプ	1 錠中 バルプロ酸ナトリウム 200mg			1 錠中 バルプロ酸ナトリウム 400mg	
添加物	エチルセルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸Ca、メタクリル酸共重合体L、クエン酸トリエチル、: ルナウバロウ					
剤 形			徐放性	生錠剤		
色			白	色		
におい			無	臭		
	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
外形	603			(Sauce) 604		
	直径 9.2mm	厚さ 5.0mm		直径 11.2mm	厚さ 6.5mm	
識 別 コード		<b>Cova</b> 603			<b>Cova</b> 604	

#### 効能・効果

各種でんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作) およびでんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療。

躁病および躁うつ病の躁状態の治療。

片頭痛発作の発症抑制。

#### 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

○片頭痛発作の発症抑制

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

### 用法・用量

○各種でんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混 合発作)およびでんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒 性等)の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療

通常、バルプロ酸ナトリウムとして400~1200mgを1日1回 経口投与する。ただし、年齢、症状に応じ適宜増減する。

○片頭痛発作の発症抑制

通常、バルプロ酸ナトリウムとして400~800mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1日量として1000mgを超えないこと。

## 使用上の注意1)~9)

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1)肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強く あらわれるおそれがある。〕
  - (2)薬物過敏症の既往歴のある患者
  - (3)自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁 状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
  - (4)以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕
    - 1)原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
    - 2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴の ある患者

#### 2. 重要な基本的注意

- (1)本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性の ある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性につい て十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断す ること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (2)てんかん患者においては、連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合には特に注意すること。
- (3)片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- (4)片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に 観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活 への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継 続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認 められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- (5)**重篤な肝障害**(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

また、肝障害とともに**急激な意識障害**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、直ちに適切な処置を行うこと。

(6)連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ま しい。

- (7)**尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
- (8)**眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下**が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (9)本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して 徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留 する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃 度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
- (II)他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

#### 3. 相互作用

#### (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗 生物質	てんかんの発作が再 発することがある <sup>1)</sup> 。	バルプロ酸の血中濃 度が低下する。
パニペネム・ベタ	)	ZN EXT ) So
ミプロン		
(カルベニン) メロペネム水和物		
(メロペン)		
イミペネム水和		
物・シラスタチン (チエナム)		
ビアペネム		
(オメガシン)		
ドリペネム水和物(フィニバックス)		
テビペネム ピボ		
キシル		
(オラペネム)		

#### (2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタ ール等	バルプロ酸の作用が 減弱、左記薬剤の作 用が増強することが ある。	バルプロ酸の血中濃 度が低下する。また、 左記薬剤の血中濃度 を上昇させる。
フェニトインカルバマゼピン	バルプロ酸の作用が 減弱、左記薬剤の作 用が増強又は、減弱 することがある。	バルプロ酸の血中濃 度が低下する。また、 左記薬剤の血中濃度 を上昇又は、低下さ せる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増 強することがある。	左記薬剤の血中濃度 を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が 増強されることがあ る。	機序は不明であるが、 バルプロ酸の血中濃 度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減 期が約2倍延長する との報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が 増強されることがあ る。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が 阻害される。
ベンゾジアゼピン 系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の 血中濃度を上昇させる。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が 増強されることがあ る。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

#### 4. 副作用

#### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

セレニカR錠200mgの承認時の臨床試験 $^{2/3}$ により報告された症例66例中、 $^{2}$ 例( $^{3.0}$ %) に4件の副作用が認められ、アンモニア増加1件( $^{1.5}$ %)、傾眠1件( $^{1.5}$ %)、無為1件( $^{1.5}$ %)、振戦1件( $^{1.5}$ %)。であった。

#### ○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

#### (1)重大な副作用

- 1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等(頻度不明) を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **高アンモニア血症を伴う意識障害**(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3)溶血性貧血、赤芽球療、汎血球減少、重篤な血小板減少、 顆粒球減少(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<sup>4)</sup>。
- 4) **急性膵炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、 膵酵素値の上昇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)**間質性腎炎、ファンコニー症候群**(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。
- 6) 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) (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。
- 7) **過敏症症候群**(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、初期症状として発疹、発熱がみられ、 さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球 増多、異型リンパ球出現等の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。
- 8)脳の萎縮、認知症様症状(健忘、見当識障害、言語障害、 寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状(静 止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)(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し、適切な処置を行うこと。 なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほと んどが1~2ヵ月で回復している<sup>5)6)</sup>。
- 9) **横紋筋融解症**(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、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、 血中及び尿中ミオグロビンの上昇等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) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(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、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- \*11)間質性肺炎、好酸球性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球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。

#### (2)その他の副作用

C V I I V I II I I I I I I I I I I I I I					
	_	_	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
皮		膚		脱毛	
精神	申神系	圣系	めまい、傾眠、 振戦	頭痛、不眠	失調、不穏、 視覚異常、感 覚変化、抑う つ
消	化	器	悪心・嘔吐、胃 部不快感	口内炎、食欲 不振、腹痛、 下痢	便秘、食欲亢進
肝		臓	AST(GOT)上 昇、ALT(GPT) 上昇、Al-P上昇		
血		液	貧血、白血球減 少	低 フィブリ ノーゲン血症、 好酸球増多	
過	敏	症	発疹		
7	Ø	他	夜尿・頻尿、高 アンモニア血症、 体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常(月経異常(月経期、多順多年順の多点を)、単一の単一の単一の関係を対して、原本の関係を対して、原本のでは、原体のではのでは、原体ののでは、原体のでは、原体ののでは、原体のでは、原体のでは、原体の

このような副作用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・休薬等の適切な処置を 行うこと。

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告 に基づく。

#### 5. 高齢者への投与

- (1)本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では 血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬 物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意し て慎重に投与すること。
- (2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。
- (3)片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)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。〔二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。〕
- (2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り 単独投与することが望ましい。〔他の抗てんかん剤(特に カルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形 を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多い との疫学的調査報告がある。〕
- (3)妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。
- (4)妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。
- \*(5)海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん 薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6 歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較し た結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ

[98 (95–102)] は、ラモトリギン [108 (105–111)]、フェニトイン [109 (105–113)]、カルバマゼピン [106 (103–109)] を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量がIOOOmg/H(本研究における中央値)未満の場合は [104 (99–109)]、IOOOmg/Hを超える場合は [94 (90–99)] であったIOOOmg/H

- \*(6)海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある [調整ハザード比:2.9 (95%信頼区間:1.7-4.9)]<sup>8)</sup>。
- (7)動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある<sup>9)</sup>。
- (8)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

#### 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(使用経験が少ない)。
- (2)片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 8. 過量投与

#### (1)症 状:

誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。本剤は徐放性製剤であるため、症状が遅れてあらわれることがある。

#### (2)処 置:

意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

## 9. 適用上の注意

#### (1)保存時:

本剤は徐放性製剤であり、製剤の吸湿により溶出が加速されることがあるので、吸湿しないように保存させること。

## (2)服用時:

- 1)本剤は徐放性製剤であり、製剤をかみ砕くことにより溶出が加速されることがあるので、薬剤をかみ砕かないで服用させること。
- 2)錠剤の嚥下能力が低いと考えられる小児等には、事前に本剤が服用可能なことを確認して十分注意し服用させること。また、本剤(錠剤)の服用が困難な小児等には、本剤以外の剤型を選択すること。
- 3)本剤投与後に白色の残渣が糞便中に排泄されるが、これは賦形剤の一部である。

#### (3)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

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

#### 1. バルプロ酸の薬物動態の特徴

## ○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率10)	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率10)	>90% (およそ100μg/mL以上の濃 度では結合が飽和する <sup>11)</sup> )
分布容積10)	0.1~0.4L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス(注)12)	6~8 mL/hr/kg (健康成人:16~60歳) 13~18mL/hr/kg (小児てんかん患者 :3~16歳、単剤投与時) (高齢者では、全身クリアランスは 成人と差はないが、遊離型のクリア ランスは低下するとの報告がある <sup>13)</sup> 。)
尿中排泄率14)	1~3% (未変化体)

注) 吸収率を100%と仮定

#### ○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける<sup>12)15)</sup>。バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。

バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンは バルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる<sup>16)</sup>ので併用に は注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率 が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると 考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている<sup>15)17)</sup>。

#### ○有効血中濃度:40~120µg/mL

各種でんかんおよびでんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は $50\mu g/mL$ を示唆する報告もあり、上限は $150\mu g/mL$ とする報告もある。

躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

#### 2. 吸収(血中濃度)

健康成人 6 名にセレニカR錠200mg $\times$  1 錠(バルプロ酸ナトリウム(以下VPA-Naと略)200mg)をクロスオーバー法により絶食時及び食後(高脂肪食)に単回投与した場合のAUC $_{0-72}$ 、Cmax及びTmaxは、それぞれ以下の通りで食事による影響をほとんど受けなかった $^{18}$ )。

	AUC <sub>0-72</sub> (μg·hr/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)
絶食時投与	$296.29 \pm 23.93$	$8.82 \pm 0.52$	$18.0 \pm 4.7$
食後投与	$249.91 \pm 117.76$	8. 13±2. 78	14.7±1.6

健康成人 5名にセレニカR錠200mg $\times$  4錠(VPA-Na 800mg)を反復投与した場合、投与開始後約 5 日間で定常状態に達し、日内変動も少なかった $^{19)}$ 。

#### 3. 代謝·排泄

健康成人6名にセレニカR顆粒3g(VPA-Na 1200mg)を単回投与した場合の血中及び尿中代謝物は、血中では主に3-keto体(AUC $_0$ - $_\infty$ 328.15  $\pm$  94.73  $\mu$ g·hr/mL)が検出され、尿中でも主に3-keto体(投与後56hrまでの排泄率34.05  $\pm$  2.57%)が排泄され、以下VPA、3-OH体、4-OH体、PGA、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であった。また、尿中の総排泄率は投与後56hrまでで61.20  $\pm$  5.59%であった $^{20}$ )。

## 臨床成績2)3)21)22)

#### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

セレニカR錠200mgの承認時のクロスオーバー法による比較 試験及び一般臨床試験を国内16施設(17診療科)で実施した 結果、臨床効果が認められた症例は、60/65例(92.3%)で あった $^{2)3)}$ 。

セレニカR錠200mgとセレニカR顆粒の最低血漿中薬物濃度を比較した36例では、差の90%信頼区間は $-9.72\sim13.95\%$ であった $^2$ 。

#### ○躁病および躁うつ病の躁状態21)22)

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試 験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次の通りである。

- 1)米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。
- 2)米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36 例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。
- 注意) バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、 3週間以上の長期使用については、現在までの国内外 の臨床試験で明確なエビデンスは得られていない。

## 薬効薬理23)~33)

#### 1. 薬理作用

- (1)急性痙攣モデルでは、マウスの最大電撃痙攣、ペンテトラ ゾール痙攣、ピクロトキシン痙攣、ビククリン痙攣、スト リキニーネ痙攣、イソニアジド痙攣を抑制する<sup>23) 24)</sup>。
- (2)痙攣準備状態を備えたモデルでは、ネコのキンドリング痙 攣、マウスの聴原発作、ヒヒの光誘発痙攣に対し抑制作用 を示す<sup>25)~28)</sup>。
- (3)躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロルジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット)<sup>29)</sup>

#### 2. 作用機序

作用機序の1つとして、脳内のGABA・グルタミン酸の代謝 経路においてGABA合成に関与しているグルタミン酸脱炭酸 酵素活性の低下抑制やGABA分解に関与しているGABAトラ ンスアミナーゼ及びコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素活性 を阻害することにより、脳内GABA濃度を増加し、痙攣を抑 制することが考えられている<sup>24)26)27)30)31)。</sup>

抗躁作用<sup>32)</sup>及び片頭痛発作の発症抑制作用<sup>33)</sup>についても GABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられて いる。

#### 有効成分に関する理化学的知見

一般名:バルプロ酸ナトリウム (Sodium Valproate)

化学名: Monosodium 2-propylpentanoate

分子式: C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub> 分子量: 166.19

構造式: CO<sub>2</sub>Na H<sub>3</sub>C CH<sub>3</sub>

性 状: 白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、 エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。 吸湿性である。

## 取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強いので、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。また、保存に際してPTPシートを破損しないよう注意すること(本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること)。

#### 包装

セレニカR錠200mg PTP: 100錠(10錠×10)、

1000錠 (10錠×100)

セレニカR錠400mg PTP: 100錠 (10錠×10)、

1000錠 (10錠×100)

## 主要文献

1) 荒木 敦他:第128回大阪小児科学会, 13.6(1996)

2) 三浦寿男他: 小児科臨床, 57.1729(2004)

3) 羽場篤嗣他:新薬と臨床, 53.378(2004)

4) 谷口義弘他:日本小児科学会雑誌,100.1550(1996)

5) Papazian, O. et al.: Ann. Neurol., 38. 687 (1995)

6) Armon, C. et al.: Neurology, 47. 626 (1996)

\*7) Meador, K. J. et al.: Lancet Neurol., 12. 244 (2013)

\*8) Christensen, J. et al.: JAMA, 309. 1696 (2013)

9) Delgado-Escueta, A. V. et al.: Neurology, **42** (Suppl. 5). 149 (1992)

10) Zaccara, G. et al.: Clin. Pharmacokinet., 15. 367 (1988)

11) Gómez, B. M. J. et al.: J. Clin. Pharm. Ther., 18. 191 (1993)

 Levy, R. H., Shen, D. D.: Antiepileptic Drugs 4th ed., 605 (1995)

13) Perucca, E. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17. 665 (1984)

14) Gugler, R. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 12. 125 (1977)

15) 緒方宏泰他: 臨床薬物動態学-薬物治療の適正化のため に-125(2000)

16) Riva, R. et al.: Clin. Pharmacokinet., 31. 470 (1996)

17) Scheyer, R. D., Mattson, R. H.: Antiepileptic Drugs 4th ed., 621 (1995)

18) 興和㈱社内資料:薬物動態(単回投与試験)

19) 興和㈱社内資料:薬物動態(反復投与試験)

20) 室 秀輝他: TDM研究, 8.35(1991)

21) Bowden, C. L. et al.: JAMA, 271. 918 (1994)

22) Pope, H. G. Jr. et al.: Arch. Gen. Psychiatry, 48. 62(1991)

23) Frey, H.-H. et al.: Arzneimittelforschung, 26. 299 (1976)

24) Löscher, W. et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 296, 263 (1977)

25) Leviel, V. et al.: Epilepsia, 18. 229 (1977)

26) Simler, S. et al.: Biochem. Pharmacol., 22. 1701 (1973)

27) Anlezark, G. et al.: Biochem. Pharmacol., 25. 413(1976)

28) Patry, G. et al.: Can. J. Physiol. Pharmacol., 49. 568 (1971)

29) Cao, B. -J. et al.: Eur. J. Pharmacol., 237. 177 (1993)

30) Godin, Y. et al.: J. Neurochem., 16.869 (1969)

31) Sawaya, M. C. B. et al. : Epilepsia, 16. 649 (1975)

32) Emrich, H. M. et al.: Arch. Psychiatr. Nervenkr., 229. 1 (1980)

33) Cutrer, F. M. et al.: Br. J. Pharmacol., 116. 3199 (1995)

#### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。 興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部 〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

## 製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター 電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元 興 和 採 式 會 社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14 販 売 元 興 和 創 藻 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

## 1. 品目の概要

一般名	ヒドロキシエチルデンプン 70000
販売名	①ヘスパンダー輸液
	②サリンへス輸液 6%
承認取得者	フレゼニウスカービジャパン株式会社
承認年月	①昭和 48 年 12 月
	②昭和61年6月
効能・効果	①②
	各科領域における出血多量の場合
	体外循環における血液希釈液

## 2. 「禁忌」への移行を検討する「原則禁忌」の記載状況

記載状況	発疹等過敏症の既往歴のある患者

## 3. 海外添付文書における関連記載

米国	販売なし
欧州	販売なし

## 4. その他の関連情報(ガイドライン、文献等)

該当なし

## 5. 「禁忌」とする理由

類薬 (ヒドロキシエチルデンプン 130000) の添付文書において「禁忌」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。

## 6. 改訂案

現行	改訂案
原則禁忌	禁忌
発疹等過敏症の既往歴のある患者	本剤及び本剤の成分に対し発疹等過敏症の
	既往歴のある患者

## 7. 関係学会の意見

【公益社団法人日本麻酔科学会】 適正な判断だと考える。

2019年3月1日

厚生労働省

医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿



「原則禁忌」の廃止に係る協力について

謹啓 平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

2019年1月25日付の「原則禁忌」の廃止に係る協力について、HES 製剤およびバルビッレートの「原則禁忌」の記載内容を「禁忌」に移行した改訂案を本学会について協議いたしました。

協議の結果、両薬剤とも臨床現場としては適正だと判断致します。

謹白



貯 法:室温保存

使用期限:外箱、容器に表示 注 意:取扱い上の注意の項参照

\* 処方箋医薬品注)

代用血漿・体外循環希釈剤

## ヘスパンター輸液

## **HESPANDER®** fluid solution

承 認 番 号 22100AMX01470000 薬 価 収 載 2009年9月 販 売 開 始 1974年3月 効 能 追 加 1976年3月

日本標準商品分類番号

873319

\*注)注意-医師等の処方箋により使用すること

#### 、警告】

組織残留性が認められるので、投与は緊急時に短期間にとどめること<sup>1)</sup>。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. うっ血性心不全のある患者

[循環血流量の増加によりうっ血性心不全を悪化させるおそれがある。]

2. 乏尿等を伴う腎障害又は脱水状態のある患者 [腎不全を起こすおそれがある。]

## 【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 線維素原減少症又は血小板減少症等の出血傾向のある患者

[大量投与により出血傾向が助長されるおそれがある。]

2. 発疹等過敏症の既往歴のある患者

#### 【組成・性状】

## 1. 組成

本剤は1容器中に次の成分を含有する注射液である。

成 分	500mL中
ヒドロキシエチルデンプン70000	30. 0g
塩化ナトリウム	2.5g
塩化カリウム	0.15g
塩化カルシウム水和物	0.10g
乳酸ナトリウム	1. 120g
添 ブドウ糖(等張化剤) 加 水酸化ナトリウム(pH調整剤) 物 塩酸(pH調整剤)	5. 0g 適量 適量

	電解	質濃度	mEq/L	
Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	C1-	Lactate <sup>-</sup>
105.6	4.0	2.7	92.3	20.0

#### 2. 製剤の性状

本剤は、無色澄明の注射液である。

pH 5.0 $\sim$ 7.0

浸透圧比 約1(生理食塩液に対する比)

コロイド浸透圧 18.6mmHg

溶血性 (-)

その他 わずかに粘性がある

#### 【効能・効果】

各科領域における出血多量の場合

体外循環における血液希釈液

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下には使用しないこと(「7. その他の注意」の項参照)。

#### 【用法・用量】

成人は1回100~1,000mLを静脈内に注射する。小児は通常体重kgあたり、10mL以内を用いる。症状に応じ、適宜増減する。 体外循環における血液希釈液としては、通常体重kgあたり10~20mLを用いる。

#### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

患者の血液粘度、酸塩基平衡及び電解質バランスに注意すること。

## 2. 相互作用

[併用注意](併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノ糖系抗生物 質	併用薬の腎毒性を増 強させるおそれがあ	機序は明確ではない が、併用によりアミ
カナマイシン	る。腎障害が発生し	か、併用により / ミ ノグリコシド系抗生
ゲンタマイシン	た場合には投与を中	物質の血中への蓄積、
等 	止し、透析療法等適  切な処置を行うこと。	近位尿細管上皮の空 胞変性が生じるとい
		う報告がある。

## 3. 副作用

総症例2,581例中、6例(0.23%)に副作用がみられた [鼻充血1例(0.04%)、蕁麻疹1例(0.04%)、悪寒4例(0.16%)]。 また、臨床検査値には一定の変動は認められなかった。 (承認時~昭和51年10月31日迄の集計)

以下の副作用は、ヒドロキシエチルデンプン製剤(サリンへス輸液6%)及び頻度が算出できない副作用報告を含む。

#### (1)重大な副作用

## ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、喘鳴等)

ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、喘鳴等)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。

#### (2)重大な副作用(類薬)

腎機能障害:類薬(分子量及び置換度等の異なるHES製剤) において、急性腎不全等の腎機能障害があらわれるとの報 告があるので、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。

#### (3) その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症注)		発疹、そう痒感等
血液注)		出血時間の延長、出血傾向
消化器		悪心、嘔吐
その他	悪寒	発熱、頭痛

注)投与を中止するか、又は適切な処置を行うこと。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するな ど注意すること。

#### 5. 臨床検査結果に及ぼす影響

血液型の判定又は交叉試験を妨害することは現在のところ 経験されていないが、その可能性が考えられるので、これ らの試験を行う必要がある場合には、本剤の投与前に実施 することが望ましい。

#### 6. 適用上の注意

#### (1)投与速度:

急速注入により循環不全及びそれによる組織障害の可能性 も考えられるので、通常成人で本品500mLを、小児で 10mL/kgを30分以上かけて点滴静注することが望ましい。

(2) 投与時期:本剤はカリウムを配合しているので、利尿がついてから用いること。

#### (3)投与時:

- 1)本剤は塩化カルシウム水和物を配合しているので、クエン酸加血液、クエン酸加凍結血漿等との混注及び同一輸液セットによる連続使用はしないこと。
- 2)ゴム栓部のシールフィルムを開封後直ちに使用し、一部使用して放置した残液や、万一浮遊物の認められるもの、不透明な液は使用しないこと。
- 3)ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム 方式による投与はできない。

#### 7. その他の注意

#### (1)組織残留性

- 1)本剤に使用しているヒドロキシエチルデンプン〔置換度  $0.50\sim0.55$ 、重量平均分子量(Mw)約70000〕を家兎に 20mL/kg/回を1回投与した結果、体内残留率は、10日後 <math>4.6%、60日後1.6%、また、10日間連続投与では、10日後 3.2%、30日後2.5%、60日後1.5%、120日後0.8%であった $^2$ )。
- 2)高分子ヒドロキシエチルデンプン [置換度0.6~0.66、重量平均分子量(Mw)200000] を家兎に5日間静注した結果、120日後でも約14%が体内に残留していたとの動物実験が報告されている3。
- (2)海外臨床試験において、重症敗血症患者にHES製剤注)を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後90日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある4)。また、敗血症患者を含むICUの入院患者にHES製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後90日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある5)(<効能・効果に関連する使用上の注意>の項参照)。
- (3) 海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手 術時の輸液管理にHES製剤<sup>注)</sup>を使用した場合、アルブミン を使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び 出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある<sup>6)</sup>。

注)本剤とは分子量及び置換度等の異なるもの。

#### 【薬物動態】

本剤を術後患者に投与した結果、ヒドロキシエチルデンプンの低分子部分から尿中へ排泄され、高分子部分は血中に留まった。しかし、高分子部分も $\alpha$ -アミラーゼにより徐々に低分子化され、尿中へ排泄された $\eta$ 。

#### 【臨床成績】

## 1. 循環血液量維持効果8)

平均出血量370mLの手術患者に対し、本剤を出血量の1.5倍投与(乳酸リンゲル液併用)した結果、循環血液量は術後2時間まで術前の値を維持し、その間、血圧、中心静脈圧に著変を認めなかった。

#### 2. 体外循環希釈効果9)

希釈体外循環の充てん液として本剤を使用(乳酸リンゲル液及び新鮮血液を併用)した結果、本剤の使用量は体外循環中の循環血液量の10~15%で十分であった。

## 【薬効薬理】

#### 1. 臨床薬理作用

(1) コロイド浸透圧及び晶質浸透圧と体内水分バランス<sup>10)</sup> 本剤のコロイド浸透圧及び晶質浸透圧は、それぞれ血漿の浸透 圧に近似しているため、細胞間質液の血管内取りこみも、また、血管外への早期移行も少なく、体内水分バランスを崩さなかった(術中使用)。

(2)循環血液量維持効果11)

血液量の維持効果を<sup>131</sup>Iを用いて検討した結果、乳酸リンゲル 液に比べ循環血液量の維持効果が優れていた(術中使用)。

(3)末梢循環改善作用12)

血液粘度をわずかに低下させ、末梢循環を改善した(術前使用)。

#### 2. 基礎薬理作用

- (1)循環血漿量及び血圧保持効果
- 1)等量輸注13)

家兎を3mL/分の速度で、20mL/kg脱血し、脱血終了後直ちに 等量点滴注入すると、血圧は直ちに95%の回復を示し、以後5 時間目まで血圧保持効果が認められた。

2)1.5倍量輸注14)

15mL/kgを脱血後のイヌに、脱血量の1.5倍量を輸注した場合、等量輸注以上の血圧保持効果が認められた。更に、1.5倍量輸注により心拍数、ECG、心仕事量、中心静脈圧などから、特に心臓に負担をかけていないことが確認された。

(2)血液粘度低下作用15)

脱水状態の家兎に本剤及び10%デキストラン40をともに60~90mL/30分の速度で投与した結果、ヘマトクリット値の低下は10%デキストラン40より少なかったにもかかわらず、血液粘度の低下は本剤の方が著明であった。本剤は10%デキストラン40と比較して、血液粘度の低下に効果的に作用した。

(3)浸透圧と赤血球形態16)

浸透圧が血漿に近似しているため、赤血球形態に悪影響を及ぼさない(in vitro)。

(4)電解質組成と酸塩基平衡17)

電解質組成が細胞外液に近似しており、また、配合された乳酸塩により、アシドーシスの予防に有効である(イヌ)。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

**一般名** : ヒドロキシエチルデンプン70000

(Hydroxyethylated Starch) [JAN]

極限粘度 : 0.09~0.14 置換度 : 0.50~0.55

**重量平均分子量(Mw)**: 約70000(GPC-LALLS法)<sup>18)</sup>

#### 【取扱い上の注意】

#### (使用前の注意)

- ・薬液が漏出したり、混濁・浮遊物などの異物が認められるものは 使用しない。
- ・ゴム栓部のシールフィルムが万一はがれているときは使用しない。

#### (調製時の注意)

- ・通気針(エアー針)は不要である(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)。
- ・注射針は無菌的操作により、ゴム栓部にまっすぐ刺すこと。斜め に刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることが ある。

なお、輸液セットの針はゴム栓部のOUTに、薬剤添加時(混注)にはINと表示した○印の位置に刺すこと。

- ・薬剤添加後はよく転倒混和して速やかに使用し、貯蔵は避けること。
- ・容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

## (バッグの取扱い上の注意)

・軟らかいポリプロピレン製のバッグなので、鋭利なもの等で傷を つけないこと(液漏れの原因となる)。

#### 【包装】

**ヘスパンダー輸液** 500mL 20袋 ソフトバッグ入り

#### 【主要文献及び文献請求先】

#### 主要文献

- 1)佐々木なおみ, 他, 医学のあゆみ, 123, 1013(1982).
- 2)フレゼニウス カービ ジャパン(株), 生体内動態並びに残留性比較試験(社内資料)
- 3) フレゼニウス カービ ジャパン(株), 生体内動態に関する研究(社 内資料)
- 4) Perner A. et al., N Engl J Med., 367(2), 124(2012).
- 5) Myburgh JA. et al., N Engl J Med., 367 (20), 1901 (2012).
- 6) Navickis RJ. et al., J Thorac Cardiovasc Surg, 144, 223 (2012).
- 7) 小田 彰, 他, 麻酔, 21, 747(1972).
- 8)中川 洵,他,麻酔と蘇生,9,235(1973).
- 9)松井完治, 他, 臨床と研究, 51, 1361(1974).
- 10)後藤幸生, 他, 麻酔, 21, 849(1972).
- 11) 久場 襄, 他, 新薬と臨牀, 21, 1399(1972).
- 12) 西邑信男,他,麻酔,21,635(1972).
- 13)入倉 勉, 他, 応用薬理, 6, 985(1972).
- 14) 久保田宗宏, 他, 新薬と臨牀, 21, 1393(1972).
- 15)山崎裕充, 麻酔, 24, 580(1975).

- 16)後藤幸生, 他, 臨床生理, 2, 485(1972).
- 17)入倉 勉, 他, 応用薬理, 6, 993(1972).
- 18) フレゼニウス カービ ジャパン(株), 重量平均分子量の測定結 果(社内資料)

## 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。 株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター 〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2

TEL: 0120-719-814 FAX: 03-5296-8400

大塚製薬株式会社 株式会社大塚製薬工場 東京都千代田区神田司町2-9 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

貯 法:室温保存

使用期限:外箱、容器に表示 注 意:取扱い上の注意の項参照

\* 処方箋医薬品注)

代用血漿・体外循環希釈剤

## サリンへス®輸液6%

## **SALINHES**<sup>®</sup> fluid solution 6%

日本標準商品分類番号 873319

承認番号	22100AMX01468000
薬価収載	2009年9月
販売開始	1987年12月

\*注)注意-医師等の処方箋により使用すること

#### (警告)

組織残留性が認められるので、投与は緊急時に短期間にとど めること<sup>1)</sup>。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. うっ血性心不全のある患者

[循環血流量の増加によりうっ血性心不全を悪化させるおそれがある。]

2. 乏尿等を伴う腎障害又は脱水状態のある患者 [腎不全を起こすおそれがある。]

## 【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 線維素原減少症又は血小板減少症等の出血傾向のある患者

[大量投与により出血傾向が助長されるおそれがある。]

2. 発疹等過敏症の既往歴のある患者

#### \*【組成・性状】

#### 1. 組成

本剤は1容器中に次の成分を含有する注射液である。

成分		500mL中
ヒドロキシエチルデンプン70000		30. 0g
	ナトリウム(等張化剤) (ヒナトリウム(pH調整剤) (pH調整剤)	4.5g 適量 適量

電解質濃度	₹ mEq/L
Na <sup>+</sup>	C1 <sup>-</sup>
154	154

#### 2. 製剤の性状

本剤は、無色澄明の注射液である。

pH 5.0∼7.0

浸透圧比 約1(生理食塩液に対する比)

コロイド浸透圧 18.6mmHg

溶血性 (-)

その他 わずかに粘性がある

## 【効能・効果】

各科領域における出血多量の場合

体外循環における血液希釈液

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下には使用しないこと(「7. その他の注意」の項参照)。

#### 【用法・用量】

成人は1回100~1,000mLを静脈内に注射する。小児は通常体重kgあたり、10mL以内を用いる。症状に応じ、適宜増減する。 体外循環における血液希釈液としては、通常体重kgあたり10~20mLを用いる。

## 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

患者の血液粘度、酸塩基平衡及び電解質バランスに注意すること。

#### 2. 相互作用

[併用注意](併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノ糖系抗生物	併用薬の腎毒性を増	機序は明確ではない
質   カナマイシン	強させるおそれがある。腎障害が発生し	が、併用によりアミ ノグリコシド系抗生
ゲンタマイシン	た場合には投与を中	物質の血中への蓄積、
等		近位尿細管上皮の空
	切な処置を行うこと。	う報告がある。

#### 3. 副作用

総症例2,581例中、6例(0.23%)に副作用がみられた〔鼻充血1例(0.04%)、蕁麻疹1例(0.04%)、悪寒4例(0.16%)〕。また、臨床検査値には一定の変動は認められなかった。 〔ヒドロキシエチルデンプン製剤(ヘスパンダー輸液)の承認時から昭和51年10月31日迄の集計を準用〕

以下の副作用は、ヘスパンダー輸液及び頻度が算出できない副作用報告を含む。

#### (1)重大な副作用

## ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、喘鳴等)

ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、喘鳴等)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。

## (2)重大な副作用(類薬)

腎機能障害:類薬(分子量及び置換度等の異なるHES製剤) において、急性腎不全等の腎機能障害があらわれるとの報 告があるので、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。

#### (3) その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症注)		発疹、そう痒感等
血液注)		出血時間の延長、出血傾向
消化器		悪心、嘔吐
その他	悪寒	発熱、頭痛

注) 投与を中止するか、又は適切な処置を行うこと。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するな ど注意すること。

## 5. 臨床検査結果に及ぼす影響

血液型の判定又は交叉試験を妨害することは現在のところ 経験されていないが、その可能性が考えられるので、これ らの試験を行う必要がある場合には、本剤の投与前に実施 することが望ましい。

## 6. 適用上の注意

#### (1)投与速度:

急速注入により循環不全及びそれによる組織障害の可能性 も考えられるので、通常成人で本品500mLを、小児で 10mL/kgを30分以上かけて点滴静注することが望ましい。

#### (2)投与時:

- 1)ゴム栓部のシールフィルムを開封後直ちに使用し、一部使 用して放置した残液や、万一浮遊物の認められるもの、不 透明な液は使用しないこと。
- \*2)ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム 方式による投与はできない。

#### 7. その他の注意

#### (1)組織残留性

- 1)本剤に使用しているヒドロキシエチルデンプン〔置換度 0.50~0.55、重量平均分子量(Mw)約70000〕を家兎に 20mL/kg/回を1回投与した結果、体内残留率は、10日後 4.6%、60日後1.6%、また、10日間連続投与では、10日後 3.2%、30日後2.5%、60日後1.5%、120日後0.8%であっ
- 2) 高分子ヒドロキシエチルデンプン (置換度0.6~0.66、重 量平均分子量(Mw)200000〕を家兎に5日間静注した結果、 120日後でも約14%が体内に残留していたとの動物実験が 報告されている3)。
- (2)海外臨床試験において、重症敗血症患者にHES製剤注)を使 用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投 与後90日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要し た患者の割合が高かったとの報告がある4)。また、敗血症 患者を含むICUの入院患者にHES製剤を使用した場合、生 理食塩液を使用した場合と比較して投与後90日までの死亡 のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の 割合が高かったとの報告がある5) (<効能・効果に関連す る使用上の注意>の項参照)。
- (3)海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手 術時の輸液管理にHES製剤注)を使用した場合、アルブミン を使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び 出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある6)。
  - 注)本剤とは分子量及び置換度等の異なるもの。

#### 【薬物動態】

本剤を術後患者に投与した結果、ヒドロキシエチルデンプンの 低分子部分から尿中へ排泄され、高分子部分は血中に留まった。 しかし、高分子部分もα-アミラーゼにより徐々に低分子化され、 尿中へ排泄された7)。

#### 【臨床成績】

#### 1. 循環血液量維持効果8)

平均出血量370mLの手術患者に対し、本剤を出血量の1.5倍投 与(乳酸リンゲル液併用)した結果、循環血液量は術後2時間ま で術前の値を維持し、その間、血圧、中心静脈圧に著変を認め なかった。

### 2. 体外循環希釈効果9)

希釈体外循環の充てん液として本剤を使用(乳酸リンゲル液及 び新鮮血液を併用)した結果、本剤の使用量は体外循環中の循 環血液量の10~15%で十分であった。

#### 【薬効薬理】

## 1. 血漿增量作用10)

41.5mL/kgを脱血後のイヌに、ヒドロキシエチルデンプン〔重 量平均分子量(Mw)70000〕を脱血量と等量投与した場合、ヒド ロキシエチルデンプン投与後3~4時間にわたって良好な血漿増 量効果が得られた。

## 2. 血圧保持作用及び血液粘度低下作用11)

30mL/kgを脱血後のイヌに、脱血液を用いて作製した赤血球濃 厚液(以下CRCと略)を本剤又は生理食塩液で希釈し(1:1)、点 滴注入した結果、本剤で希釈したCRCは生理食塩液で希釈した CRCに比較して脱血後の血圧の低下や血流の減少を速やかに回 復するとともに血液粘度に対しても有意な低下を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

ヒドロキシエチルデンプン70000 一般名

(Hydroxyethylated Starch) [JAN]

極限粘度  $0.09 \sim 0.14$ 置換度  $0.50 \sim 0.55$ 

重量平均分子量(Mw): 約70000 (GPC-LALLS法) 12)

#### 【取扱い上の注意】

#### (使用前の注意)

- \*・薬液が漏出したり、混濁・浮遊物などの異物が認められるものは 使用しない。
  - ・ゴム栓部のシールフィルムが万一はがれているときは使用しない。

#### (調製時の注意)

- ・通気針(エアー針)は不要である(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)。
- ・注射針は無菌的操作により、ゴム栓部にまっすぐ刺すこと。斜め に刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることが ある。

なお、輸液セットの針はゴム栓部のOUTに、薬剤添加時(混注)に はINと表示した○印の位置に刺すこと。

- ・薬剤添加後はよく転倒混和して速やかに使用し、貯蔵は避けるこ
- ・容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

#### \*(バッグの取扱い上の注意)

・軟らかいポリプロピレン製のバッグなので、鋭利なもの等で傷を つけないこと(液漏れの原因となる)。

## \*(安定性試験)13)

最終包装製品を用いた相対比較試験(摂氏40度、相対湿度75%、3ヵ 月:ただし、蒸散試験だけは相対湿度25%以下で実施)の結果、本 剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

## 【包装】

サリンへス輸液6% 500mL 20袋 ソフトバッグ入り

## 【主要文献及び文献請求先】

#### 神文東主

- 1) 佐々木なおみ、他、医学のあゆみ、123、1013(1982).
- 2)フレゼニウス カービ ジャパン(株), 生体内動態並びに残留性比 較試験(社内資料)
- 3) フレゼニウス カービ ジャパン(株), 生体内動態に関する研究(社 内資料)
- 4) Perner A. et al., N Engl J Med., 367(2), 124(2012).
- 5) Myburgh JA. et al., N Engl J Med., 367 (20), 1901 (2012).
- 6) Navickis RJ. et al., J Thorac Cardiovasc Surg, 144, 223 (2012).
- 7) 小田 彰, 他, 麻酔, 21, 747(1972).
- 8)中川 洵,他,麻酔と蘇生,9,235(1973).
- 9)松井完治,他,臨牀と研究,51,1361(1974).
- 10) Hartung, H. J., et al., Infusionstherapie, 6, 231 (1979).
- 11)百々研次郎, 他, 診療と新薬, 24, 2324(1987).
- 12)フレゼニウス カービ ジャパン(株), 重量平均分子量の測定結 果(社内資料)
- 13)フレゼニウス カービ ジャパン(株), 安定性試験結果(社内資料)

#### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。 株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター

〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2

TEL: 0120-719-814 FAX: 03-5296-8400



大塚製薬株式会社

株式会社大塚製薬工場



### FRESENIUS 製造販売元: フレゼニウス カービ ジャパン株式会社 | 東京都港区虎 / 門五丁目13番1号 |

## 1. 品目の概要

一般名	ペニシラミン
販売名	①メタルカプターゼカプセル 50mg
	②メタルカプターゼカプセル 100mg
承認取得者	大正製薬株式会社
承認年月	①昭和 58 年 10 月
	②昭和 54 年 5 月
効能・効果	関節リウマチ
	ウイルソン病(肝レンズ核変性症)
	鉛・水銀・銅の中毒

## 2. 「禁忌」への移行を検討する「原則禁忌」の記載状況

記載状況	○関節リウマチ
	骨髄機能の低下している患者[重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]

## 3. 海外添付文書における関連記載

米国	関連記載なし
欧州	ドイツ
	[Contraindications] bone marrow damage

## 4. その他の関連情報(ガイドライン、文献等)

該当なし

## 5. 「禁忌」とする理由

海外の添付文書で「禁忌」とされていること、並びに類薬であるブシラミンでは「血液障害のある患者及び骨髄機能が低下している患者」が「禁忌」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。

## 6. 改訂案

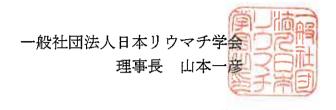
現行	改訂案	
原則禁忌	禁忌	
○関節リウマチ	○関節リウマチ	
骨髄機能の低下している患者 [重篤な血液	血液障害のある患者及び骨髄機能の低下し	
障害等を起こすおそれがある。]	ている患者 [再生不良性貧血等の重篤な血	
	液障害を起こすおそれがある。]	

## 7. 関係学会の意見

【一般社団法人日本リウマチ学会】

上記意見に賛同する。

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課長 殿



「原則禁忌」の廃止について

平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、平成30年11月22日薬生安発1122第2号でご依頼いただいておりました<「原則禁忌」の廃止に係る協力のお願い>に関し、日本リウマチ学会としてご提示いただい改定案に賛同することをご報告申し上げます。



\*\* 2009年12月改訂 (第7版、主要文献の記載整備)

\* 2007年11月改訂(組成・性状の項からの添加物「亜硫酸水素ナトリウム」の削除)

日本標準商品分類番号 87443、873929

貯法:室温保存

使用期限:外箱及び容器に表示

	カプセル50mg	カプセル100mg	
承認番号	21900AMX00677000	21900AMX00678000	
薬価収載	2007年6月	2007年6月	
販売開始	1984年7月	1980年2月	
効能追加	1999年12月		

抗リウマチ剤・ウイルソン病治療剤・金属解毒剤

処方箋医薬品性 メタルカプター 世<sup>®</sup>カプセル 50 mg

処方箋医薬品 サタルカプターゼ カプセル 100mg

METALCAPTASE cap.50mg / cap.100mg

ペニシラミン製剤

## 【警告】

無顆粒球症等の重篤な血液障害等が起こることがあるので、使用上の注意に特に留意すること。

## 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

#### ○関節リウマチ

- 1. 血液障害のある患者 [再生不良性貧血等の重篤な血液障害を起こすおそれがある。]
- 2. 腎障害のある患者 [ネフローゼ等の重篤な腎障害を起こすおそれがある。]
- 3. SLE の患者 [SLE の症状を悪化させるおそれがある。]
- 4. 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者 [結合組織異常を起こすおそれがある。]
- 5. 金剤が投与されている患者 [「相互作用」の項参照]
- 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- ○ウイルソン病 (肝レンズ核変性症)、鉛・水銀・銅の中毒 金剤が投与されている患者 [「相互作用」の項参照]

# 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

#### ○関節リウマチ

- 1. 高齢者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
- 2. 手術直後の患者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
- 3. 骨髄機能の低下している患者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
- 4. 全身状態が悪化している患者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
- 5. 授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- ○ウイルソン病 (肝レンズ核変性症)、鉛・水銀・銅の中毒
  - 1. 血液障害のある患者 [重篤な血液障害を起こすおそれがある。]
  - 2. 腎障害のある患者 [重篤な腎障害を起こすおそれがある。]
  - 3. SLE の患者 [SLE の症状を悪化させるおそれがある。]
  - 4. 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者 [結合組織異常を起こすおそれがある。]
  - 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [[妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

## \*【組成・性状】

販売名	メタルカプターゼカプセル50mg	メタルカプターゼカプセル100mg
成分·含量	1カプセル中 ペニシラミン 50 mg	1 カプセル中 ペニシラミン 100 mg
添加物	トウモロコシデンプン 結晶セルロース ステアリン酸マグネシ ウム カプセル本体: ゼラチン 酸化チタン ラウリル硫酸ナトリ ウム 黄色5号	トウモロコシデンプン ステアリン酸マグネシ ウム カプセル本体: ゼラチン 酸化チタン ラウリル硫酸ナトリ ウム 黄色4号(タートラ ジン) 赤色3号 青色1号

販売名	識 別 コード	剤 形	外形・サイズ等	
メタルカプターゼ カプセル 50 mg	Т 650	キャップ部及び ボディ部が淡橙 色不透明な3号 硬カプセル	50 T650	
			重量(mg)	
		受力プ ピル	約 210	
メタルカプターゼ	Т 651	キャップ部が赤、ボディ部が	100 T651	
カプセル 100 mg			淡黄色不透明な  2号硬カプセル	重量(mg)
		ころ吸力プビル	約 305	

## 【効能・効果、用法・用量】

効 能 ・ 効 果	用法・用量
○関節リウマチ	本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。通常、成人にはペニシラミンとして1回100 mgを1日1~3回問空腹時に経口投与する。患者の年齢、体重、症状、忍容性増減する反応等に応人量でが過過を1日100 mg での間隔をおりて100 mg ずつ漸増する。維持量は30元の間隔が得られる最低用量に調節する。また、投与を再開するときは、低用量から開始すること。

41

	なお、1日300 mgでは効果不十分で増量により有効性が期待される場合には、患者の状態を十分に観察しつつ1日600 mgまで増量することもできる。ただし、効果が得られた後は減量して有効最少量で維持すること。
○ウイルソン病 (肝レンズ核変性症)	通常、成人にはペニシラミンとして1日1,000 mg を食前空腹時に1~数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて、一般に1日量600~1,400 mg の範囲で増減し、また、投与法についても、連日投与、間歇投与、漸増投与法など各症例ごとに用法及び用量を決定する。
○鉛・水銀・銅の中毒	通常、成人にはペニシラミンとして1日1,000 mg を食前空腹時に数回に分けて経口投与する。本剤に対する反応等に応じて、一般にしいちので増加し、与法についてもなどするとに用法ので用量を表別である。といれて、小児にはペニシラ食が、小児にはペニシラ食が、小児にはペニシラ食が、小児にはペニシラ食が、小児にはペニシラをである。といれて、カリカのでは、からいとは、からのでは、からいというには、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいのでは、からいいのでは、からいのでは、からいのでは、からいというには、からいのでは、からいののでは、からいののでは、ののでは、からいのでは、からいのでは、ののでは、からいのでは、ののでは、ののでは、ののでは、ののでは、ののでは、ののでは、ののでは、

## 用法・用量に関連する使用上の注意

#### ○関節リウマチ

1. 本剤の投与は1日用量100 mgの低用量から開始し、 リウマチの活動性を指標として増量が必要な場合は、患 者の状態を十分に観察しつつ4週間以上の間隔をおいて 徐々に行うこと。

また、本剤は低用量でも効果がある場合が多いので、 効果が得られた後は少量(できるだけ 200 mg 以下)で 維持すること。

- 2. 通常、本剤は1日用量600 mg を越える量を投与しても、それに応じて効果が増強する可能性は少ない。
- 3. 本剤は遅効性であるので(通常、効果は4週間以上投 与後より発現する)、本剤の効果が得られるまでは、従 来より投与している消炎鎮痛剤等は継続して併用するこ とが望ましい。ただし、本剤を6ヵ月間継続投与しても 効果があらわれない場合には、投与を中止すること。

## 【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)

#### ○関節リウマチ

- (1) 血液障害の既往のある患者 [血液障害を起こすおそれがあるので血液検査を定期的に行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (2) 腎障害の既往のある患者 [腎障害を起こすおそれがあるので尿蛋白等の腎機能検査を定期的に行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (3) 肝障害のある患者 [肝機能異常を起こすおそれがある ので肝機能検査値に注意すること。]
- (4) ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者
- (5) 免疫抑制剤が投与されている患者[「相互作用」の項参 昭]

#### ○ウイルソン病(肝レンズ核変性症)、鉛・水銀・銅の中毒

(1) 血液障害の既往のある患者 [血液障害を起こすおそれがあるので血液検査を定期的に行うこと。]

- (2) 腎障害の既往のある患者 [腎障害を起こすおそれがあるので尿蛋白等の腎機能検査を定期的に行うこと。]
- (3) 肝障害のある患者 [肝機能異常を起こすおそれがある ので肝機能検査値に注意すること。]
- (4) ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者
- (5) 高齢者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
- (6) 免疫抑制剤が投与されている患者[「相互作用」の項参 照]

#### 2. 重要な基本的注意

#### ○関節リウマチ

- (1) 本剤による重篤な副作用報告があるので、消炎鎮痛剤、金剤等で制御できない難治例に使用すること。
- (2) 本剤の投与開始に先立ち、主な副作用、用法・用量などの留意点を患者に説明し、特に咽頭痛、発熱、紫斑などの症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。
- (3) 本剤投与前には必ず血液、腎機能、肝機能等の検査を 実施すること。

投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、定期的に(投与開始後最初の2ヵ月は1~2週間に1回、その後は2~4週間に1回の割合)血液及び尿検査等の臨床検査を行うこと。

なお、臨床検査のうち白血球数、血小板数及び尿蛋白には特に留意し、検査値が下記のいずれかの値を示したときは、投与を中止し適切な処置を行うこと。

白血球数······3,000/mm<sup>3</sup>未満 血小板数······100,000/mm<sup>3</sup>未満

尿蛋白………持続的または増加傾向を示す場合、

及び血尿がみられた場合

血液障害は急激に発現することがあるので、**外来患者** に投与する場合は、血液検査値の変化を速やかに把握す るよう努めること。

特に白血球数及び血小板数には留意し、その値が正常 範囲内にあっても減少傾向にある場合は本剤の減量又は 投与の中止を考慮すること。

#### ○鉛・水銀・銅の中毒

(1) 鉛中毒患者に対する本剤の使用は、重症の場合には静注キレート剤による初期治療後の補助的治療とし、無症状で血中鉛濃度が40~60 µg/dL以上に上昇した場合には単独療法とすること。

また、血中鉛濃度が  $40\sim60\,\mu\mathrm{g/dL}$  未満まで減少した場合には、本剤の投与中止を検討すること。ただし、他のキレート剤において、投与中止後に血中鉛濃度のリバウンドが報告されているので、本剤中止後も  $1\sim2$  週間は定期的に血中鉛濃度を測定し、リバウンドが認められた場合には本剤の投与を検討すること。

なお、小児の精神神経系は成人より鉛の影響を受けやすく、低い鉛濃度でも、持続した場合には脳症が発現する危険性が高くなるので、観察を十分行うこと。

その他の金属中毒に対し本剤を使用する場合は、投与 開始及び中止に関する血中金属濃度の指標は明確でない ため、臨床症状、健康へ及ぼす影響等を十分に検討する こと。

- (2) 効果が得られるためには、排泄するための十分な尿量が必要であるので、投与前には必ずクレアチニン等の腎機能検査を実施すること。また、投与中も定期的(1~2週間に1回)に検査を行い、腎機能の低下が認められた場合には、血液透析の併用を考慮すること。
- (3) 本剤の副作用発現頻度は用量依存的に上昇する可能性があり、また重篤な副作用報告があるので、本剤の投与は治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみとし、漫然と投与しないこと。

#### 3. 相互作用

#### (1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序・危険因子
金剤	重篤な血液障害が発	機序不明
金チオリンゴ酸	現するおそれがあ	
ナトリウム	る。	
〔シオゾール〕		
オーラノフィン		
しリトーフ」		

#### (2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	副作用が増強するお	機序不明
CHECHICAGE	それがある。	1/20137 1 4/3
経口鉄剤 「クエン酸第一鉄」 ナトリウム、 ・ 等 マグネシウム又は アルミニウムを含 有す酸化マグネシ ウム、 ・ 水酸化アルミニ ・ 水酸化アルミニ	本剤の効果を減弱するおそれがあるので、やむを得ず投与する場合には、本剤との同時投与は避けること。	同時投与した場合、本剤の吸収率が低下するとの報告がある。
亜鉛を含有する経 □剤		同時投与した場合、本剤が吸収される前に亜鉛とキレート化され、本剤の吸収率が低下する可能性がある。

#### 4. 副作用

#### ○関節リウマチ

総症例 8,110 例中 2,171 例 (26.8 %) 3,274 件の副作用が認められた。その主なものは発疹 729 件、瘙痒 553 件、腎機能障害 326 件、味覚異常 114 件、腹痛 109 件であった。[承認時~1990 年 7 月までの集計]

#### ○ウイルソン病(肝レンズ核変性症)

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。

## ○鉛・水銀・銅の中毒

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。[効能・効果追加時]

## (1) 重大な副作用

- 1) 白血球減少症(0.79%)、無顆粒球症(頻度不明)、 顆粒球減少症(0.05%)、好酸球增多症(0.02%)、 血小板減少症(1.07%)、再生不良性貧血(0.04%)、 貧血(低色素性貧血、溶血性貧血等)(0.64%)、汎 血球減少症(0.05%)、血栓性血小板減少性紫斑病 (モスコビッチ症候群)(頻度不明)、ネフローゼ症候 群(膜性腎症等)(0.09%):白血球減少症、無顆粒 球症、顆粒球減少症、好酸球增多症、血小板減少症、 再生不良性貧血、貧血(低色素性貧血、溶血性貧血等)、汎血球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病(モ スコビッチ症候群)、ネフローゼ症候群(膜性腎症等) があらわれることがあるので、異常が認められた場合 には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 2) 肺胞炎 (頻度不明)、間質性肺炎・PIE (好酸球性 肺浸潤) 症候群 (頻度不明)、閉塞性細気管支炎 (頻 度不明): 肺胞炎及び発熱、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・PIE 症候群、 閉塞性細気管支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。

- 3) **グッドパスチュア症候群(頻度不明)**: グッドパス チュア症候群が報告されているので、尿所見の異常と 喀血や X 線での肺浸潤が関連して認められた場合に は、直ちに投与を中止すること。
- 4) 味覚脱失(0.43%)、視神経炎(頻度不明): 味覚脱失、視神経炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) SLE 様症状 (0.02 %)、天疱瘡様症状 (0.27 %)、 重症筋無力症 (0.06 %): SLE 様症状、天疱瘡様症 状、重症筋無力症があらわれることがあるので、この ような場合には投与を中止するなど適切な処置を行う こと。
- 6) 神経炎 (0.02%)、ギランバレー症候群を含む多発性神経炎 (頻度不明):神経炎、ギランバレー症候群を含む多発性神経炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **多発性筋炎 (0.06 %)、筋不全麻痺 (頻度不明)**: 多発性筋炎、筋不全麻痺があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 血栓性静脈炎 (頻度不明)、アレルギー性血管炎 (頻度不明)、多発性血管炎 (頻度不明): 血栓性静脈炎、アレルギー性血管炎 (白血球破砕性血管炎等)、肺・腎臓等に多様な臓器障害を引き起こし、血清学的に抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 陽性であることを特徴とする多発性血管炎等があらわれることがあるので、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。
- 9) **胆汁うっ滞性肝炎(頻度不明)**: 関節リウマチ患者で胆汁うっ滞性肝炎が報告されているので、治療期間中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

#### (2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと

	0.4 50/±>#	0.4.0/ + \++	## c+ OC
	0.1~5 %未満	0.1 %未満	頻度不明
精神神経系	めまい	知覚障害	昏迷
	頭痛	眼瞼下垂	痙攣
感覚器	味覚異常 耳鳴	複視 白内障	
	視力異常	聴力低下	
消化器	□内炎 ・□内炎 腹痛 食欲気 嘔吐痢 ボル性 潰傷 ボル性 潰瘍 ボル性 満 ボルで ボルで ボルで ボルで ボルで ボルで ボルで ボルで	胃炎 □唇炎 下血 歯肉炎 便秘	膵炎
	月16个良 □内乾燥		
皮膚	発疹* 瘙痒* 脱毛 皮斑 斑 瀬紅 皮下出血	結節性紅斑 多形紅斑 創傷治癒障害 穿孔性弾力線 維症	爪の異常
肝臓	肝機能障害 [AST(GOT)、 ALT(GPT) 上昇等]	黄疸	
腎臓	腎機能障害 (尿蛋白、血 尿、BUN 上	腎炎	

	昇、クレアチ ニン上昇)		
血液		鼻出血 リンパ球減少 白血球増多	
血管			毛細血管脆弱
免疫グロブ リン		免疫グロブリン(IgA、 IgG、IgM) 減少 <sup>注1)</sup>	
筋・骨格		関節痛 筋肉痛	
その他	浮腫 発熱 倦怠感 咽頭炎	無力症 動悸 体重減少 疼痛 陰門びらん 体重増加	ビタミン B <sub>6</sub> 欠乏 <sup>注2)</sup> 乳房肥大 尿失禁

注1) 免疫グロブリンの検査を行い、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。

注2) ビタミン B<sub>6</sub> を併用することが望ましい。

※:発現頻度5%以上

## 5. 高齢者への投与

#### ○関節リウマチ

高齢者には原則として投与を避けること。[「原則禁忌」の 項参照]

○ウイルソン病 (肝レンズ核変性症)、鉛・水銀・銅の中毒 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与 すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。ただし、ウイルソン病(肝レンズ核変性症)、鉛・水銀・銅の中毒には、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。[催奇形性を疑う症例報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。ただし、やむを得ず 投与する場合は、授乳を中止すること。[授乳婦へ投与し た場合の乳児に対する安全性は確立されていない。]

#### 7. 小児等への投与

#### ○関節リウマチ、ウイルソン病(肝レンズ核変性症)

小児等に対する安全性は確立していないので、小児等には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合に のみ投与すること。

#### ○鉛・水銀・銅の中毒

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していないので、低出生体重児、新生児及び乳児には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

## 8. 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)

## 【薬物動態】

## 1. 血中濃度1),2)

健常成人に200 mg を空腹時単回経口投与した場合、血中 濃度パラメータは以下の通りであった。

	$C_{max}$ $(\mu g/mL)$	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)
成人(n=12)	0.62	1.8	2.3	2.17

#### (参考) 外国人による成績:

健常成人 (n=6) に空腹時、食後、空腹時鉄剤服用直後、空腹時制酸剤 (水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム 含有) 服用直後に、ペニシラミン 500 mg を単回経口投与した場合、ペニシラミンの血中濃度パラメータは以下の通りであった。

ペニシラミンの  $T_{1/2}$  は各群で差は認められないものの、食後、鉄剤服用後及び制酸剤服用後の  $C_{max}$ 及び AUC は空腹時に比べ低下した。

	$C_{max}$ $(\mu g/mL)$	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)
空腹時	3.05	3.8	2.1	14.7
食後	1.51	2.3	2.3	7.2
鉄剤併用	1.00	1.3	1.2	2.6
制酸剤併用	1.72	3.0	1.5	7.0

## 2. 分布3),4)

## (参考)動物による成績:

14C-ペニシラミン 20 mg/kg をラットに単回経口投与した場合、投与後短時間で中枢神経を除く全身へのすみやかな分布が認められ、大動脈、軟骨、皮膚、アキレス腱への分布が高く、筋肉、脂肪には低かった。なお、本薬は血漿蛋白とジスルフィド結合を形成することが認められ、蛋白結合率は経時的に上昇し投与後 24 時間ではほぼ 100 %に達した。

#### 3. 代謝・排泄5)

健常成人に200 mg を単回経口投与した場合、尿中主代謝物はペニシラミン―システインであり、ペニシラミンジスルフィドも検出された。

投与後 24 時間までの総ペニシラミンの尿中排泄率は投与 量の 35.2 %であった。

## 【臨床成績】6/~22/

承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験 の成績は以下の通りである。

疾患名	有効率(%)【有効以上】			
関節リウマチ	66.1 (489/740)			

## 【薬効薬理】

#### ○関節リウマチとの関連

#### 1. 蛋白質変性抑制作用23)~25)

ペニシラミンは、ヒト $\gamma$ -グロブリンを用いた *in vitro* 試験において蛋白変性抑制作用が、ヒト関節液を用いた *in vitro* 試験においてコラゲナーゼ活性抑制作用が、あるいはラットカラゲニン肉芽腫由来の培養線維芽細胞においてライソゾーム膜安定化作用等が認められている。これらの作用は、直接あるいは間接的に生体成分の抗原性獲得に抑制的に働くと考えられる。

#### 2. 蛋白質解離作用26)

ペニシラミンは SH 基により、関節リウマチ患者におけるリウマトイド因子をはじめ免疫複合体の分子内 S-S 結合を解離する作用を有する。

#### 3. 免疫応答に対する作用27)

ペニシラミンは、マウスにおいてT-リンパ球を介して 免疫系に作用し、免疫機能を抑制あるいは増強する免疫調 節作用を有すると考えられる。

## ○ウイルソン病 (肝レンズ核変性症)、鉛・水銀・銅の中毒と の関連<sup>23)~33)</sup>

ウイルソン病患者において、ペニシラミン2分子は血清銅1分子と結合して可溶性のキレートを形成し、尿中銅排泄を促進する。血清銅濃度の減少に伴い、組織内の銅が血清中に遊離し、脳、肝、腎、角膜等の臓器内に銅が過剰沈着するのを防ぐ。

重金属(鉛・水銀)負荷ラットにおいて、ペニシラミンは 尿中重金属排泄量を増加させ、体外への重金属の除去を促進 する。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ペニシラミン (JAN)

penicillamine (JAN, INN)

化学名: 3-mercapto-D-valine

構造式: CH₃ H

分子式: C₅H₁₁NO₂S 分子量: 149.21

性 状:白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがあ

り、味は初めやや甘く、後に不快な味がある。水に

溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくい。

融 点:約195℃(分解) 旋光度:[α]<sup>20</sup> -60°~-67°

## 【包装】

メタルカプターゼカプセル 50 mg: PTP 100 カプセル メタルカプターゼカプセル 100 mg: PTP 100 カプセル

## \*\*【主要文献】

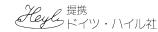
- 1) 社内資料 (血中濃度に関する資料)
- Osman, M. A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 33 (4), 465 (1983)
- 3) 野津隆司ほか:応用薬理,14(2),265(1977)
- 4) 野津隆司ほか:応用薬理,14(2),277(1977)
- 5) 社内資料(尿中排泄に関する資料)
- 6) 塩川優一ほか: 医学のあゆみ, 101 (4), 216 (1977)
- 7) 井上 一ほか:現代の診療,19(3),550(1977)
- 8) 斉藤輝信:現代の診療, 19(3), 367(1977)
- 9) 三井忠夫ほか: 東海リウマチ,7 (1,2),15 (1976)
- 10) 長屋郁郎ほか: 東海リウマチ,7 (1,2),9 (1976)
- 11) 吉沢久嘉ほか: リウマチ, 17 (2), 180 (1977)
- 12) 伊藤久次:現代の診療, 19 (3), 474 (1977)
- 13) 小坂志朗ほか:現代の診療, 19 (3), 355 (1977)
- 14) 松浦美喜雄ほか:現代の診療, 19 (3), 456 (1977)
- 15) 島崎芳夫:現代の診療, 19(3), 477(1977)
- 16) 吉松俊一ほか:現代の診療,19(3),485(1977)
- 17) 鈴木明夫ほか:現代の診療, 19 (3),503 (1977)
- 18) 江沢英光ほか:現代の診療, 19 (3), 542 (1977)
- 19) 吉野槇一ほか:現代の診療,19(3),427(1977)
- 20) 斉藤輝信ほか:現代の診療, 19 (3), 395 (1977)
- 21) 藤井俊宥ほか:現代の診療, 19 (3), 420 (1977)
- 22) 力丸 陽:現代の診療, **19** (3), 403 (1977)
- 23) 小友 進ほか: 日薬理誌, 74, 193 (1978)
- 24) 社内資料 (コラゲナーゼ活性抑制作用に関する資料)
- 25) 大塚勝弘ほか:薬学雑誌,97 (10),1147 (1977)
- 26) Jaffe, I. A.: J. Lab. Clin. Med., 60 (3), 409 (1962)
- 27) 安倍千之: 抗炎症剤の薬効検定一方法と倫理一, 103 (1979)
- 28) Walshe, J. M.: Clin. Sci., 26, 461 (1964)
- 29) Hammond, P. B.: Toxicol. Appl. Pharmcol., **26**, 241 (1973)
- 30) Tandon, S. K. et al.: Toxicol. Appl. Pharmcol., **79**, 204
- 31) 島田秀昭ほか:薬学雑誌,108 (12),1209 (1988)
- 32) Kiyozumi, M. et al.: Chem. Pharm. Bull., **36** (7), 2599 (1988)
- 33) Shimada, H. et al.: Toxicology, 77, 157 (1993)

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大正富山医薬品株式会社 メディカルインフォメーションセンター 〒170-8635 東京都豊島区高田 3 -25-1 電話 0120-591-818





法:室温保存 貯

使用期限:外箱に表示

(高温・高湿を避けて保存すること)

抗リウマチ剤

劇薬、処方箋医薬品

# 日本薬局方 ブシラミン錠 ブシラント®錠50 ブシラント®錠100

BUCILANT Tablets 50 · 100

k		50	100
	承認番号	22300AMX00733000	21000AMZ00364000
	薬価収載	2011年11月	1998年7月
	販売開始	2011年11月	1998年10月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)血液障害のある患者及び骨髄機能が低下している患者[骨 髄機能低下による重篤な血液障害の報告がある。〕
- (2) 腎障害のある患者 [ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害を 起こすおそれがある。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

# 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とする が、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

- (1) 手術直後の患者[重篤な副作用を起こすおそれがある。]
- (2)全身状態の悪化している患者[重篤な副作用を起こすおそ れがある。

# 【組成・性状】

品 名	ブシラント錠50	ブシラント錠100
成分・含量	1 錠中、日局ブシラミン 50mg含有	1 錠中、日局ブシラミン 100mg含有
添加物	トウモロコシデンプン、 ルロース、低置換度ヒドス、硬化油、ポリビニルア エリスリトール、タルク ビアゴム末、マクロゴー)	ルコール(部分けん化物)、 、結晶セルロース、アラ
性状	白色の糖衣錠	白色の糖衣錠
大きさ	直径:約7.2mm 厚さ:約4.7mm 重量:約170mg	直径:約9.3mm 厚さ:約5.9mm 重量:約340mg
外 形	000	(KN) (409)
識別コード	KN343 (PTP に記載)	KN409

### 【効能・効果】

関節リウマチ

#### 【用法・用量】

本剤は消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用す ること。通常成人、1回ブシラミンとして100mgを1日3回 (300mg)食後に経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、 本剤に対する反応等に応じ、また、効果の得られた後には1日 量100~300mgの範囲で投与する。1日最大用量は300mgとする。

### 【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)血液障害の既往のある患者[骨髄機能低下による重篤な血 液障害を起こすおそれがある。〕
- (2) 腎障害の既往のある患者 [ネフローゼ症候群等の重篤な腎 障害を起こすおそれがある。
- (3) 肝障害のある患者 [肝機能検査値の上昇等を起こすおそれ がある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与に際しては、関節リウマチの治療法に十分精通 し、患者の病態並びに副作用の出現に注意しながら使用す ること。

- (2) 本剤の投与開始に先立ち、主な副作用、用法・用量等の留 意点を患者に説明し、特に咽頭痛、発熱、紫斑、呼吸困難、 乾性咳嗽等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連 絡するよう指示すること。
- (3) 本剤は遅効性であるので、本剤の効果が得られるまでは、 従来より投与している消炎鎮痛剤等は継続して併用するこ とが望ましい。ただし、本剤を6カ月間継続投与しても効 果があらわれない場合には投与を中止すること。
- (4) 本剤投与前には必ず血液、腎機能、肝機能等の検査を実施 すること。投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、 毎月1回血液及び尿検査等の臨床検査を行うこと。 なお、臨床検査のうち白血球数、血小板数及び尿蛋白の検 査値が下記のいずれかの値を示したときは、投与を中止し、 適切な処置を行うこと。

自血球数……3,000/mm3未満 血小板数……100,000/mm3未満

尿蛋白……持続的又は増加傾向を示す場合

### 3. 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) 再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、無顆粒球症、 血小板減少:再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、 無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあ るので、投与中は毎月1回血液検査を実施し (「重要な基本的注意」の項参照)、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。なお、投与前は必ず血液検査を実 施し、血液障害のある患者や骨髄機能の低下し ている患者には投与しないこと(「禁忌」の項参 照)。
  - 2) 過敏性血管炎:過敏性血管炎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直ちに投与を中 止し、適切な処置を行うこと。
  - 3) 間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症、胸膜炎:間質性 肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症、胸膜炎(胸水 貯留)があらわれることがあるので、呼吸困難、 咳嗽等の呼吸器症状並びに発熱等がみられた場 合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検 査を実施し、適切な処置を行うこと。
- \*\*4) 急性腎障害、ネフローゼ症候群(膜性腎症等):急性腎障 害、また、ネフローゼ症候群(膜性腎症等)があ らわれることがあるので、投与中は毎月1回尿 検査等を実施し(「重要な基本的注意」の項参照)、 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。
  - 5) 肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が あらわれることがあるので、投与中は定期的に 肝機能検査を実施し、異常が認められた場合に は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- \*\*6) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、紅皮症型薬疹:皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、紅皮症型薬疹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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 7) **重症筋無力症、筋力低下、多発性筋炎**:重症筋無力症、 筋力低下、多発性筋炎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直ちに投与を 中止し、適切な処置を行うこと。
- \*\*8)ショック、アナフィラキシー:ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、嘔吐、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
血液	貧血、血小板減少
腎臓	蛋白尿、血尿、腎機能異常
過敏症	皮疹、瘙痒感、蕁麻疹、発熱、口内炎、舌炎、好 酸球増加、光線過敏症
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、胃痛、口渇、便秘
肝臓	黄疸、 AST(GOT)・ALT(GPT)・ALP上昇等 の肝機能障害
精神神経系	頭痛、めまい、眠気
その他	乳房肥大、女性化乳房、脱毛、味覚異常、手指末端 のしびれ感、倦怠感、浮腫、黄色爪症候群、眼痛

# 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。]

### 5. 小児等への投与

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)。

# 6. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシド反応の原理により尿中ケトン体反応が偽陽 性を呈することがある。

# 7. 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。]

### 8. その他の注意

in vitroにおいて金注射剤の添加により蛋白結合率が増加したとの報告があるので、金注射剤との併用により副作用の増強あるいは効果の減弱のおそれがある。

#### 【薬物動態】

# <生物学的同等性試験>

#### 1. ブシラント錠50

ブシラント錠50は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ブシラント錠100を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。 $^1$ 

### 2. ブシラント錠100

ブシラント錠100と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ブシラミン100mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $log(0.8) \sim log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(図、表)。 $^{21}$ 

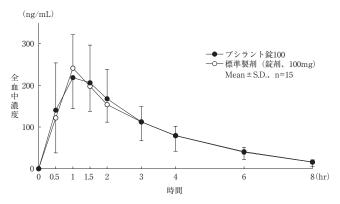


図 ブシラミンの全血中濃度推移

表 薬物動能パラメータ

	判定パラ	メータ	参考パラメータ	
	AUC <sub>0→8hr</sub> (ng•hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ブシラント錠100	$734.16 \pm 243.18$	$259.57 \pm 82.92$	$0.9 \pm 0.4$	$1.8 \pm 0.4$
標準製剤 (錠剤、100mg)	725.43 ± 161.44	$256.20 \pm 67.20$	$0.9 \pm 0.4$	$1.8 \pm 0.3$

 $(Mean \pm S.D., n=15)$ 

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

# <溶出举動>

ブシラント錠50及びブシラント錠100は、日本薬局方医薬品各条に定められたブシラミン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。<sup>3</sup>

#### 【薬効薬理】

抗リウマチ作用を示すが、作用機序は不明である。サプレッサーT細胞の機能改善を介する免疫調節作用などが考えられている。4)

# 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ブシラミン(Bucillamine)

化学名:(2R)-2-(2-Methyl-2-sulfanylpropanoylamino)-3-

sulfanylpropanoic acid

分子式: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 分子量: 223.31

性 状:白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に溶

けにくい。

融 点:136~140℃

構造式:

# 【取扱い上の注意】

#### <安定性試験>

最終包装製品を用いた加速試験 (40  $\mathbb{C}$  、75%RH、6カ月)の結果、ブシラント錠50及びブシラント錠100は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。 $^{51}$ 

### 【包装】

ブシラント錠50 PTP:100錠 ブシラント錠100 PTP:100錠 500錠

# 【主要文献】

- 1) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 3) 小林化工株式会社・社内資料(日本薬局方規格溶出試験)
- 4) 第十六改正日本薬局方解説書
- 5) 小林化工株式会社·社内資料(安定性試験)

### 【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

小林化工株式会社 安全管理部 〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15 TEL 0776-73-0911 FAX 0776-73-0821



(B. 5.0) 001

# 平成 31 年 3 月 11 日 平成 30 年度第 12 回安全対策調査会 **資料 1 - 7**

# 1. 品目の概要

対象品目

以下の薬剤のうち、「原則禁忌」に過敏症の既往歴に係る記載がある品目 (対象品目の一般名等詳細については、別紙参照のこと)

セフェム系抗生物質 (別紙:①502~35位)

ペニシリン系抗生物質 (別紙:236~10346~47)

グリコペプチド系抗生物質(別紙:④)

ペネム系抗生物質(別紙:36)

カルバペネム系抗生物質(別紙:3039~404344)

# 2. 「禁忌」への移行を検討する「原則禁忌」の記載状況

記載状況

 $(1)(5)(12)\sim(35)(42)$ 

本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

236~113845~47

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

(4)

本剤の成分又はテイコプラニン,ペプチド系抗生物質,アミノグリコシド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

 $363739 \sim 414344$ 

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

# 3. 海外添付文書における関連記載

米国

「CONTRAINDICATIONS」の項に、関連記載あり 記載事例

・グリコペプチド系抗生物質④における関連記載の抜粋

Vancomycin Hydrochloride for Injection is contraindicated in patients with known hypersensitivity to vancomycin.

・セフェム系抗生物質⑫における関連記載の抜粋

KEFLEX is contraindicated in patients with known hypersensitivity to cephalexin or other members of the cephalosporin class of antibacterial drugs.

なお、下記の薬剤については、関連する記載なし 125891346212242529302~3340244647

# 欧州

「4.3 Contraindications」の項に、関連記載あり

### 記載事例

・グリコペプチド系抗生物質④における関連記載の抜粋

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4).

・セフェム系抗生物質⑫における関連記載の抜粋

Cefalexin is contraindicated in patients with known allergy to the cephalosporin group of antibiotics or to any of the excipients listed in section 6.1.

なお、下記の薬剤については、関連する記載なし 123589114620~2529~3740~4244~47

# 4. その他の関連情報 (ガイドライン、文献等)

該当なし

# 5. 「禁忌」とする理由

ペニシリン系抗生物質であるタゾバクタム・ピペラシリン、注射用バンコマイシン塩酸塩の類薬であるテイコプラニン等の抗生物質では、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」が禁忌となっていることから禁忌とする。

# 6. 改訂案

### ○改訂方針

- ・「原則禁忌」に記載のある過敏症既往歴に係る記載のうち、「本剤の成分に対する過敏症の 既往歴」に関しては、「原則禁忌」から削除し、現行「禁忌」に記載のある「本剤の成分に よるショックの既往歴」と統合する。
- ・「原則禁忌」に、本剤の成分以外の薬剤に係る過敏症既往歴の記載がある場合、当該記載 は「原則禁忌」のままとする。

# ○改訂案(下記は⑫の場合)

現行	改訂案
原則禁忌	禁己
本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患
過敏症の既往歴のある患者	<u>者</u>

# 7. 関係学会の意見

【公益社団法人日本化学療法学会】

特に異論なし。

【一般社団法人日本感染症学会】

問題なし。

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
留り	M文/口	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	<b>承</b>	が 脱・
		(承認取得者)		
1	セフメノキシム	ベストロン点眼	平成 19	<適応菌種>
	塩酸塩	用 0.5%	年8月	セフメノキシムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセ
		(千寿製薬株式		ラ・ラクナータ (モラー・アクセンフェルト菌)、セラチア・マルセスセン
		会社)		ス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエ
				ンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、緑膿菌、ア
				クネ菌
				<適応症>
				眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼
				科周術期の無菌化療法
1	セフメノキシム	ベストロン耳鼻	平成 19	<適応菌種>
	塩酸塩	科用 1%	年8月	セフメノキシムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ
		(千寿製薬株式		(ブランハメラ)・カタラーリス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、
		会社)		プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属
				<適応症>
				外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎(ただし、ネブライザーを用いた噴霧吸入において
				は中鼻道閉塞が高度の症例を除く)
1	セフメノキシム	ベストコール筋	昭和 57	<適応菌種>
	塩酸塩	注用 0.5g	年 10 月	セフメノキシムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター
		(武田テバ薬品		属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モル
		株式会社)		

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				ガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプ
				トコッカス属、バクテロイデス属
				<適応症>
				敗血症
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
				急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染
				膀胱炎、腎盂腎炎
				腹膜炎
				胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍
				バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
1	セフメノキシム	ベストコール静	昭和 57	<適応菌種>
	塩酸塩	注用 0.5g、同静	年 10 月	セフメノキシムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター
		注用 1g		属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モル
		(武田テバ薬品		ガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプ
		株式会社)		トコッカス属、バクテロイデス属
				<適応症>
				敗血症
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
				急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染
				膀胱炎、腎盂腎炎
				腹膜炎

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍
				バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
				化膿性髄膜炎
2	ベンジルペニシ	バイシリンG顆	昭和 53	<適応菌種>
	リンベンザチン	粒 40 万単位	年8月	ベンジルペニシリンに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、梅毒トレポネーマ
	水和物	(MSD 株式会		<適応症>
		社)		リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼
				吸器病変の二次感染、梅毒、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、リウマチ熱の発症予
				防
3	ベンジルペニシ	注射用ペニシリ	20 万単	<適応菌種>
	リンカリウム	ンGカリウム	位:昭和	ベンジルペニシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌
		20 万単位、同	23年11	属、淋菌、髄膜炎菌、ジフテリア菌、炭疽菌、放線菌、破傷風菌、ガス壊疽菌
		100 万単位	月、100	群、回帰熱ボレリア、ワイル病レプトスピラ、鼠咬症スピリルム、梅毒トレポ
		(MeijiSeika フ	万単位:	ネーマ
		アルマ株式会	平成 15	<適応症>
		社)	年 10 月	敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・
				リンパ節炎、乳腺炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、
				膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、淋菌感染症、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻
				腔炎、猩紅熱、炭疽、ジフテリア(抗毒素併用)、鼠咬症、破傷風(抗毒素併
				用)、ガス壊疽(抗毒素併用)、放線菌症、回帰熱、ワイル病、梅毒

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
4	バンコマイシン	塩酸バンコマイ	平成3年	1. <適応菌種>
	塩酸塩	シン点滴静注用	10 月	バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)
		0.5g		<適応症>
		(塩野義製薬株		敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節
		式会社)他		炎,肺炎,肺膿瘍,膿胸,腹膜炎,化膿性髄膜炎
				2. <適応菌種>
				バンコマイシンに感性のメチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
				(MRCNS)
				<適応症>
				敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節
				炎,腹膜炎,化膿性髄膜炎
				3. <適応菌種>
				バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)
				<適応症>
				敗血症,肺炎,化膿性髄膜炎
				4. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症
(5)	セフチブテン水	セフテムカプセ	平成4年	<適応菌種>
	和物	ル 100mg、同力	10 月	本剤に感性の淋菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア
		プセル 200mg		属,プロテウス属,モルガネラ・モルガニー,プロビデンシア・レットゲリ,
		(塩野義製薬株		インフルエンザ菌
		式会社)		<適応症>

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				○ 急性気管支炎,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性に限る)
				○ 尿道炎
6	アモキシシリン	サワシリンカプ	サワシリ	<適応菌種>
	水和物(ワイド	セル 125、同カ	ンカプセ	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸
	シリン細粒 20%	プセル 250、同	ル 125:	菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、
	を除く)	錠 250	平成 22	梅毒トレポネーマ
		(アステラス製	年11	<適応症>
		薬株式会社)、	月、同カ	表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
			プセル	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄
		パセトシンカプ	250: 平	炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感
		セル 125、同カ	成20年4	染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸
		プセル 250、同	月、同錠	炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢
		錠 250	250:昭	炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二
		(アスペンジャ	和 54 年 5	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
		パン株式会社)	月、パセ	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、ヘリコバクター・
		他	トシンカ	ピロリ感染胃炎
			プセル	
			125、同	
			カプセル	
			250: 平	

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
			成 19 年	
			11月、同	
			錠 250:	
			昭和 54	
			年6月	
6	アモキシシリン	サワシリン細粒	サワシリ	<適応菌種>
	水和物	10%	ン細粒	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸
		(アステラス製	10%: 平	菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、
		薬株式会社)、	成20年4	梅毒トレポネーマ
			月、パセ	<適応症>
		パセトシン細粒	トシン細	表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
		10%	粒 10%:	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄
		(アスペンジャ	平成 19	炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感
		パン株式会社)	年 11 月	染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸
		他		炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢
				炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二
				指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症
7	アンピシリン水	ビクシリンカプ	昭和 49	<適応菌種>
	和物	セル 250mg	年4月	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、炭疽
		(Meiji Seika フ		菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、
		アルマ株式会		梅毒トレポネーマ

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		社)		<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃
				炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱
				炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、梅毒、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感
				染、眼瞼膿瘍、麦粒腫、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、歯周
				組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、
				放線菌症
7	アンピシリン水	ビクシリンドラ	昭和 41	<適応菌種>
	和物	イシロップ	年 10 月	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、炭疽
		10%		菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌
		(Meiji Seika フ		<適応症>
		アルマ株式会		表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
		社)		外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃
				炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱
				炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、眼瞼
				膿瘍、麦粒腫、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、
				歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症
8	バカンピシリン	ペングッド錠	平成 13	<適応菌種>
	塩酸塩	250mg	年9月	アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋
		(日医工株式会		菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		社)		<適応症>
				表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症,
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染,乳腺炎,咽頭・喉頭炎,扁桃炎,急性気
				管支炎,肺炎,慢性呼吸器病変の二次感染,膀胱炎,腎盂腎炎,淋菌感染症,
				腹膜炎,子宮内感染,子宮付属器炎,眼瞼膿瘍,麦粒腫,角膜炎(角膜潰瘍を
				含む),中耳炎,副鼻腔炎,歯周組織炎,歯冠周囲炎,抜歯創・口腔手術創の
				二次感染,猩紅熱
9	スルタミシリン	ユナシン錠	昭和 61	<適応菌種>
	トシル酸塩水和	375mg	年9月	スルバクタム/アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球
	物	(ファイザー株		菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌
		式会社)		<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次
				感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、子宮内感染、涙嚢炎、角膜炎(角膜潰
				瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎
9	スルタミシリン	ユナシン細粒小	平成2年	<適応菌種>
	トシル酸塩水和	児用 10%	1月	スルバクタム/アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球
	物	(ファイザー株		菌、腸球菌属、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌
		式会社)		<適応症>

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次
				感染、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎
10	アンピシリンナ	ビクシリン注射	平成 21	<適応菌種>
	トリウム	用 0.25g、同注	年7月	アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋
		射用 0.5g、同注		菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、
		射用 1g、同注		インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス
		射用 2g		<適応症>
		(MeijiSeika フ		敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・
		アルマ株式会		リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄
		社)		
				   病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸
				   炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、中耳
				後、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感
				染、猩紅熱、炭疽、放線菌症
(1)	ピペラシリンナ	ペントシリン注	昭和 54	<適応菌種>
	トリウム	射用 1g、同注	年5月	ピペラシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大
		射用 2g		腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロ
		(富山化学工業		テウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、
		株式会社)他		緑膿菌、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				<適応症>
				●敗血症
				●急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染
				●膀胱炎、腎盂腎炎
				●胆嚢炎、胆管炎
				●バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
				●化膿性髄膜炎
(1)	ピペラシリンナ	ペントシリン静	平成 14	<適応菌種>
	トリウム	注用 1g バッ	年9月	ピペラシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大
		グ、同静注用		腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロ
		2g バッグ		テウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、
		(富山化学工業		緑膿菌、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)
		株式会社)他		<適応症>
				●敗血症
				●急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染
				●膀胱炎、腎盂腎炎
				●胆嚢炎、胆管炎
				●バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
				●化膿性髄膜炎
12	セファレキシン	ケフレックスカ	昭和 45	<適応菌種>
		プセル 250mg	年4月	

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		(塩野義製薬株		本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸
		式会社)他		菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モル
				ガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌
				<適応症>
				○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
				○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染,乳腺炎
				○ 骨髄炎,筋炎
				○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎,急性気管支炎,肺炎,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎,前立腺炎(急性症,慢性症),精巣上体炎(副睾丸炎)
				o 淋菌感染症,子宮頸管炎
				o バルトリン腺炎,子宮内感染
				○ 涙嚢炎, 麦粒腫, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む)
				<ul><li>○ 外耳炎,中耳炎,副鼻腔炎,化膿性唾液腺炎</li></ul>
				○ 歯周組織炎,歯冠周囲炎,上顎洞炎,顎炎,抜歯創・口腔手術創の二次感染
12	セファレキシン	ケフレックスシ	昭和 45	<適応菌種>
		ロップ用細粒	年4月	本剤に感性のブドウ球菌属,レンサ球菌属,肺炎球菌,腸球菌属,大腸菌,ク
		100/ケフレッ		レブシエラ属、インフルエンザ菌
		クスシロップ用		<適応症>
		細粒 200		○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
		(塩野義製薬株		○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
		式会社)他		○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎,急性気管支炎,肺炎,慢性呼吸器病変の二次感染

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎
				○ 涙嚢炎,麦粒腫
				○ 外耳炎,中耳炎,副鼻腔炎
				○ 歯周組織炎,顎炎,抜歯創・口腔手術創の二次感染
				○ 猩紅熱
12	セファレキシン	L-ケフレックス	昭和 53	<適応菌種>
		顆粒	年8月	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ
		(塩野義製薬株		属、プロテウス・ミラビリス
		式会社)他		<適応症>
				○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
				<ul><li>○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染,乳腺炎</li></ul>
				○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎(扁桃周囲炎を含む),急性気管支炎,肺炎,慢性呼
				吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎,前立腺炎(急性症,慢性症)
				○ バルトリン腺炎
				○ 涙嚢炎,麦粒腫
				○ 外耳炎,中耳炎,副鼻腔炎
				○ 歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎,抜歯創・口腔手術創の二次感染
12	セファレキシン	L-ケフレックス	昭和 53	<適応菌種>
		小児用顆粒	年8月	本剤に感性のブドウ球菌属,レンサ球菌属,肺炎球菌,大腸菌,クレブシエラ
		(塩野義製薬株		属

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		式会社)		<適応症>
				○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
				○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
				○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎,急性気管支炎,肺炎,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎
				○ 涙嚢炎,麦粒腫
				○ 外耳炎
				○ 歯周組織炎,顎炎,抜歯創・口腔手術創の二次感染
				○ 猩紅熱
13	セファクロル	ケフラールカプ	昭和 56	<適応菌種>
		セル 250mg	年 12 月	本剤に感性のブドウ球菌属,レンサ球菌属,肺炎球菌,大腸菌,クレブシエラ
		(塩野義製薬株		属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌
		式会社)他		<適応症>
				○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
				○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染,乳腺炎
				○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎,急性気管支炎,肺炎,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎
				○ 麦粒腫
				o 中耳炎
				○ 歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎
				○ 猩紅熱

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
13	セファクロル	ケフラール細粒	昭和 56	<適応菌種>
		小児用 100mg	年 12 月	本剤に感性のブドウ球菌属,レンサ球菌属,肺炎球菌,大腸菌,クレブシエラ
		(塩野義製薬株		属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌
		式会社)他		<適応症>
				○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
				<ul><li>○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染,乳腺炎</li></ul>
				○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎,急性気管支炎,肺炎,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎
				○ 麦粒腫
				○ 中耳炎
				○ 歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎
				○ 猩紅熱
13	セファクロル	L-ケフラール顆	昭和 63	<適応菌種>
		粒	年6月	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属(肺炎球菌を除く)、大腸菌、クレ
		(塩野義製薬株		ブシエラ属、インフルエンザ菌
		式会社)		<適応症>
				○ 深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
				○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎,急性気管支炎,慢性呼吸器病変の二次感染
				o 中耳炎
14)	セフロキサジン	オラスポア小児	平成 19	<適応菌種>
	水和物	用ドライシロッ	年8月	

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		プ10%		本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ
		(アルフレッサ		属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌
		ファーマ株式会		<適応症>
		社)		表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支
				炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、麦粒腫、中耳炎、猩紅熱
15	セフィキシム水	セフスパンカプ	昭和 62	<適応菌種>
	和物	セル 50mg、同	年6月	本剤に感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ(ブランハメラ)・
		カプセル 100mg		カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガ
		(長生堂製薬株		ネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌
		式会社)		<適応症>
				急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道
				炎、胆嚢炎、胆管炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱
15	セフィキシム水	セフスパン細粒	昭和 62	<適応菌種>
	和物	50mg	年6月	本剤に感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ(ブランハメラ)・
		(長生堂製薬株		カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガ
		式会社)他		ネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌
				<適応症>
				急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道
				炎、胆嚢炎、胆管炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱
16	セフテラム ピ	トミロン錠	昭和 62	<適応菌種>
	ボキシル	50、同錠 100	年6月	

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		(富山化学工業		セフテラムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、大腸菌、シトロバクター
		株式会社)		属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モル
				ガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプ
				トコッカス属
				<適応症>
				●咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺
				炎、慢性呼吸器病変の二次感染
				●膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎
				●バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎
				●中耳炎、副鼻腔炎
				●歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
16	セフテラム ピ	トミロン細粒小	10%:平	o小児
	ボキシル	児用 10%、同	成2年6	<適応菌種>
		細粒小児用	月、	セフテラムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロ
		20%	20%: 平	テウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌
		(富山化学工業	成28年2	<適応症>
		株式会社)他	月	咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺
				炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱
				○成人(嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)
				<適応菌種>

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				セフテラムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、大腸菌、シトロバクター
				属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モル
				ガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプ
				トコッカス属
				<適応症>
				咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺
				炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、バルトリン腺
				炎、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲
				炎、顎炎
17)	セフロキシム	オラセフ錠	平成 19	<適応菌種>
	アキセチル	250mg	年2月	セフロキシムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋
		(グラクソ・ス		菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、
		ミスクライン株		プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、
		式会社)		アクネ菌
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃
				炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二
				次感染、膀胱炎(単純性に限る)、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎
				(副睾丸炎)、尿道炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿
				性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
18	セフポドキシム	バナン錠 100mg	平成元年	<適応菌種>
	プロキセチル	(第一三共株式	9月	セフポドキシムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラ
		会社)他		クセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシ
				エラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエ
				ンザ菌、ペプトストレプトコッカス属
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含
				む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿
				道炎、バルトリン腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
18	セフポドキシム	バナンドライシ	平成3年	<適応菌種>
	プロキセチル	ロップ 5%	1月	セフポドキシムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ
		(第一三共株式		(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ
		会社)他		属、エンテロバクター属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ
				菌
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺
				炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱
19	セフジニル	セフゾンカプセ	平成3年	<適応菌種>
		ル 50mg、同カ	10 月	

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
	,,,,,	(承認取得者)		
		プセル 100mg		本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ(ブ
		(アステラス製		ランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビ
		薬株式会社) 他		リス、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、
				アクネ菌
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、
				扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、バルトリン腺炎、
				子宮内感染、子宮付属器炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、
				歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
19	セフジニル	セフゾン細粒小	平成 18	<適応菌種>
		児用 10%	年5月	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハ
		(アステラス製		メラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、
		薬株式会社)他		インフルエンザ菌
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副
				鼻腔炎、猩紅熱
20	セフジトレン	メイアクト MS	平成6年	<適応菌種>
	ピボキシル	錠 100mg	4月	セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ
		(MeijiSeika フ		(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		アルマ株式会		属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニ
		社)他		ー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バ
				クテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、
				扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、
				慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン
				腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中
				耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
20	セフジトレン	メイアクト MS	平成 10	1. 小児
	ピボキシル	小児用細粒	年2月	<適応菌種>
		10%		セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ
		(MeijiSeika フ		(ブランハメラ) ・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ
		アルマ株式会		属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニ
		社) 他		一、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、百日咳菌、ペプトストレプトコッ
				カス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎
				(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、顎
				炎、猩紅熱、百日咳
				2. 成人(嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)
				<適応菌種>
				セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ
				(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ
				属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニ
				ー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バ
				クテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、
				扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、
				慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン
				腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中
				耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
21)	セフカペン ピ	フロモックス錠	平成9年	<適応菌種>
	ボキシル塩酸塩	75mg、同錠	4月	セフカペンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセ
	水和物	100mg		ラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエ
		(塩野義製薬株		ラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガ
		式会社)他		

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				ニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、
				バクテロイデス属,プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く),アクネ菌
				<適応症>
				○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
				<ul><li>○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染,乳腺炎,肛門周囲膿瘍</li></ul>
				○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎(扁桃周囲炎,扁桃周囲膿瘍を含む),急性気管支
				炎,肺炎,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎
				○ 尿道炎,子宮頸管炎
				○ 胆囊炎,胆管炎
				o バルトリン腺炎,子宮内感染,子宮付属器炎
				○ 涙嚢炎,麦粒腫,瞼板腺炎
				○ 外耳炎,中耳炎,副鼻腔炎
				○ 歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎
21)	セフカペン ピ	フロモックス小	平成9年	1. 小児
	ボキシル塩酸塩	児用細粒 100mg	4月	<適応菌種>
	水和物	(塩野義製薬株		セフカペンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブ
		式会社)他		ランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、
				エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、
				プロビデンシア属,インフルエンザ菌,ペプトストレプトコッカス属,バクテ
				ロイデス属,プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く),アクネ菌

番号	一般名	販	 売	名	承認年月	効能・効果
		(肂	、認取得都	雪)		
						<適応症>
						○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
						○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎(扁桃周囲炎,扁桃周囲膿瘍を含む),急性気管支
						炎,肺炎
						○ 膀胱炎,腎盂腎炎
						○ 中耳炎,副鼻腔炎
						○ 猩紅熱
						2. 成人 (嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)
						<適応菌種>
						セフカペンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセ
						ラ(ブランハメラ)・カタラーリス,大腸菌,シトロバクター属,クレブシエ
						ラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガ
						ニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、
						バクテロイデス属,プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く),アクネ菌
						<適応症>
						○ 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
						<ul><li>○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染,乳腺炎,肛門周囲膿瘍</li></ul>
						○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎(扁桃周囲炎,扁桃周囲膿瘍を含む),急性気管支
						炎,肺炎,慢性呼吸器病変の二次感染
						○ 膀胱炎,腎盂腎炎
						○ 尿道炎,子宮頸管炎

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				○ 胆囊炎,胆管炎
				o バルトリン腺炎,子宮内感染,子宮付属器炎
				○ 涙嚢炎,麦粒腫,瞼板腺炎
				○ 外耳炎,中耳炎,副鼻腔炎
				○ 歯周組織炎,歯冠周囲炎,顎炎
22	セフォチアム塩	パンスポリン筋	昭和 55	<適応菌種>
	酸塩	注用 0.25g	年 10 月	セフォチアムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シト
		(武田テバ薬品		ロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガ
		株式会社)		ネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌
				<適応症>
				敗血症
				深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
				骨髄炎、関節炎
				扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、
				膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染
				膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)
				腹膜炎
				胆囊炎、胆管炎
				バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
				化膿性髄膜炎
				中耳炎、副鼻腔

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
22	セフォチアム塩	パンスポリン静	静注用及	<適応菌種>
	酸塩	注用 0.25g、同	び筋注	セフォチアムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シト
		静注用 0.5g、同	用;昭和	ロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガ
		静注用1g、同	55年10	ネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌
		静注用1gバッ	月、バッ	<適応症>
		グS、同静注用	グ:平成	敗血症
		1gバッグG	8年10月	深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
		(武田テバ薬品		骨髄炎、関節炎
		株式会社)、		扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、
				膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染
		ハロスポア静注		膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)
		用 0.25g、同静		腹膜炎
		注用 0.5g、同		胆囊炎、胆管炎
		静注用 1g		バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
		(富山化学工業		化膿性髄膜炎
		株式会社)他		中耳炎、副鼻腔炎
23	セファゾリンナ	セファメジンα	平成 18	<適応菌種>
	トリウム	注射用 0.25g、	年1月	セファゾリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、肺炎
		同α注射用		桿菌、プロテウス・ミラビリス、プロビデンシア属
		0.5g、同α注射		<適応症>
		用1g、同α注		

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		射用 2g		敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・
		(LTL ファーマ		リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍
		株式会社)他		の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支
				炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹
				膜炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁
				結合織炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
23	セファゾリンナ	セファメジンα	平成 18	<適応菌種>
	トリウム	点滴用キット	年2月	セファゾリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、肺炎
		lg、同α点滴用		桿菌、プロテウス・ミラビリス、プロビデンシア属
		キット 2g		<適応症>
		(LTL ファーマ		敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・
		株式会社)他		リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍
				の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支
				炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹
				膜炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁
				結合織炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
23	セファゾリンナ	セファメジンα	平成 18	<適応菌種>
	トリウム	筋注用 0.25g、	年1月	セファゾリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、肺炎
		同 α 筋注用 0.5g		桿菌、プロテウス・ミラビリス、プロビデンシア属
		(LTL ファーマ		<適応症>
		株式会社)		

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・
				リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍
				の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支
				炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹
				膜炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁
				結合織炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
24	セファロチンナ	コアキシン注射	平成 18	<適応菌種>
	トリウム	用 1g、同注射	年8月	セファロチンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、大腸菌
		用 2g		<適応症>
		(株式会社ケミ		敗血症、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外
		ックス)		傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲
				炎を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、膀胱炎、腎盂腎炎、精巣上
				体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、腹膜炎、子宫内感染、子宫付属器炎、子宫旁
				結合織炎、中耳炎、猩紅熱
25	セフメタゾール	セフメタゾン筋	昭和 54	<適応菌種>
	ナトリウム	注用 0.5 g	年8月	セフメタゾールに感性の黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属、
		(第一三共株式		モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペプトストレプトコッカス属、
		会社)		バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)
				<適応症>

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				敗血症、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀
				胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子
				宮付属器炎、子宮旁結合織炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
25	セフメタゾール	セフメタゾン静	静注用:	<適応菌種>
	ナトリウム	注用 0.2 5 g、	昭和 54	セフメタゾールに感性の黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属、
		同静注用 0.5	年8月、	モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペプトストレプトコッカス属、
		g、同静注用 1	キット点	バクテロイデス属、プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)
		g、同静注用 2	滴静注	<適応症>
		g、同キット点	用:平成	敗血症、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀
		滴静注用1g	15年3月	胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子
		(第一三共株式		宮付属器炎、子宮旁結合織炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
		会社)他		
26	セフォタキシム	クラフォラン注	昭和 56	<適応菌種>
	ナトリウム	射用 0.5g、同注	年9月	セフォタキシムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター
		射用 1 g		属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モル
		(サノフィ株式		ガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプ
		会社)他		トコッカス属、バクテロイデス属
				<適応症>
				敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、急性気管支
				炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				膜炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁
				結合織炎、化膿性髄膜炎
27)	セフタジジム水	モダシン静注用	平成 18	<適応菌種>
	和物	0.5g、同静注用	年1月	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクタ
		1g		ー属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モ
		(グラクソ・ス		ルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナ
		ミスクライン株		ス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス(ザントモ
		式会社)他		ナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス
				属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)
				<適応症>
				敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭
				炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿
				瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性
				症、慢性症)、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感
				染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎
28	セフトリアキソ	ロセフィン静注	静注用:	<適応菌種>
	ンナトリウム水	用 0.5g、同静注	昭和 61	セフトリアキソンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、大
	和物	用 1g、同点滴	年3月、	腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア
		静注用 1g バッ	バッグ:	属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエ
		グ	平成 15	ンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プ
		(太陽ファルマ	年3月	レボテラ・ビビアを除く)

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		株式会社)他		<適応症>
				敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼
				吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、精巣上体炎(副睾丸炎)、尿道炎、
				子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、直腸炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管
				炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄
				膜炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎
				炎
29	セフミノクスナ	メイセリン静注	昭和 62	<適応菌種>
	トリウム水和物	用 1g	年6月	セフミノクスに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウ
		(MeijiSeika フ		ス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、バク
		アルマ株式会		テロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)
		社)		<適応症>
				敗血症、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性
				呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内
				感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
30	セフピロム硫酸	セフピロム硫酸	平成 18	<適応菌種>
	塩	塩静注用 0.5g	年3月	セフピロムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、エンテロコッカ
		「CMX」、同静		ス・フェカーリス、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シ
		注用 1g		トロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテ
		「CMX」		ウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑
		(株式会社ケミ		

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		ックス)		膿菌、バークホルデリア・セパシア、アシネトバクター属、ペプトストレプト
				コッカス属、バクテロイデス属
				<適応症>
				敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・
				熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周
				囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸
				器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、腹膜
				炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子
				宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎
31)	セフェピム塩酸	注射用マキシピ	平成7年	1. 一般感染症
	塩水和物	ーム 0.5g、同	6月	<適応菌種>
		1g		セフェピムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブ
		(ブリストル・		ランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、
		マイヤーズスク		エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、
		イブ株式会社)		プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホ
		他		ルデリア・セパシア、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリ
				ア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、
				プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)
				<適応症>
				敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿
				瘍,扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む),肺炎,肺膿瘍,慢性呼吸器病変の二次感

番号	一般名	販	売	名	承認年月	効能・効果
		(7	承認取得初	旨)		
						染,複雑性膀胱炎,腎盂腎炎,前立腺炎(急性症,慢性症),腹膜炎,腹腔内
						膿瘍,胆嚢炎,胆管炎,子宮内感染,子宮旁結合織炎,中耳炎,副鼻腔炎
						2. 発熱性好中球減少症
32	セフォゾプラン	ファ	ァーストシ	ン	静注用:	<適応菌種>
	塩酸塩	静治	注用 0.5g、	同	平成7年	セフォゾプランに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、
		静治	注用 1g、「	司	6月、バ	モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、ク
		静治	注用 1g バ	ツ	ッグ:平	レブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネ
		グミ	S、同静注	用	成12年7	ラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、
		1g -	バッグ G		月	緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス(ザントモナ
		(₫	代田テバ薬	医品		ス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、
		株式	弋会社)			バクテロイデス属、プレボテラ属
						<適応症>
						敗血症
						外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
						咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、
						肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染
						複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)
						腹膜炎、腹腔内膿瘍
						胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍
						子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
						化膿性髄膜炎

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				眼窩感染、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼内炎(全眼球炎を含む)
				中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
33	セフチゾキシム	エポセリン坐剤	昭和 61	<適応菌種>
	ナトリウム	125、同坐剤	年7月	セフチゾキシムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター
		250		属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モル
		(長生堂製薬株		ガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプ
		式会社)		トコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ・メラニノジェニカ
				<適応症>
				急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎
34)	ラタモキセフナ	シオマリン静注	昭和 56	<適応菌種>
	トリウム	用 1g	年 12 月	ラタモキセフに感性の大腸菌,シトロバクター属,クレブシエラ属,エンテロ
		(塩野義製薬株		バクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデ
		式会社)		ンシア属,インフルエンザ菌,バクテロイデス属,プレボテラ属(プレボテ
				ラ・ビビアを除く)
				<適応症>
				○ 敗血症
				○ 急性気管支炎,肺炎,肺膿瘍,膿胸,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎
				○ 腹膜炎
				○ 胆嚢炎,胆管炎,肝膿瘍
				○ 子宮内感染,子宮付属器炎,子宮旁結合織炎

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				○ 化膿性髄膜炎
35	フロモキセフナ	フルマリン静注	静注用:	<適応菌種>
	トリウム	用 0.5g、同静注	昭和 63	フロモキセフに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラク
		用 1g、同キッ	年3月、	セラ(ブランハメラ)・カタラーリス,大腸菌,クレブシエラ属,プロテウス
		ト静注用 1g	キット静	属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプト
		(塩野義製薬株	注用:平	ストレプトコッカス属,バクテロイデス属,プレボテラ属(プレボテラ・ビビ
		式会社)	成12年9	アを除く)
			月	<適応症>
				○ 敗血症,感染性心内膜炎
				<ul><li>○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</li></ul>
				○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎,急性気管支炎,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 膀胱炎,腎盂腎炎,前立腺炎(急性症,慢性症)
				○ 尿道炎
				○ 腹膜炎,腹腔内膿瘍
				○ 胆囊炎,胆管炎
				o バルトリン腺炎,子宮内感染,子宮付属器炎,子宮旁結合織炎
				o 中耳炎, 副鼻腔炎
36	ファロペネムナ	ファロム錠	平成9年	<適応菌種>
	トリウム水和物	150mg、同	4月	ファロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モ
		200mg		ラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレ

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		(マルホ株式会		ブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ
		社)		菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ
				菌
				<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺
				炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膀
				胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、バ
				ルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜
				炎(角膜潰瘍を含む)、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲
				炎、顎炎
36	ファロペネムナ	ファロムドライ	平成 11	<適応菌種>
	トリウム水和物	シロップ小児用	年9月	ファロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モ
		10%		ラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレ
		(マルホ株式会		ブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、百日咳菌
		社)		<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副
				鼻腔炎、歯周組織炎、猩紅熱、百日咳
37)	テビペネム ピ	オラペネム小児	平成 21	<適応菌種>
	ボキシル	用細粒 10%	年4月	

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		(MeijiSeika フ		テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ
		アルマ株式会		(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌
		社)		<適応症>
				肺炎、中耳炎、副鼻腔炎
38	アモキシシリン	オーグメンチン	平成 21	<適応菌種>
	水和物・クラブ	配合錠 125SS、	年6月	本剤に感性のブドウ球菌属、淋菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、
	ラン酸カリウム	同配合錠 250RS		インフルエンザ菌、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを
		(グラクソ・ス		除く)
		ミスクライン株		<適応症>
		式会社)		表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、
				腎盂腎炎、淋菌感染症、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎
38	アモキシシリン	クラバモックス	平成 21	<適応菌種>
	水和物・クラブ	小児用配合ドラ	年6月	本剤に感性の肺炎球菌(ペニシリン G に対する MIC≦2μg/mL)、モラクセラ
	ラン酸カリウム	イシロップ		(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、ブドウ球菌属、大腸
		(グラクソ・ス		菌、クレブシエラ属、プロテウス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレ
		ミスクライン株		ボテラ・ビビアを除く)
		式会社)		<適応症>
				表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
				咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
39	メロペネム水和	メロペン点滴用	平成 19	1. 一般感染症
	物	バイアル	年11月	<適応菌種>
		0.25g、同点滴		メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜
		用バイアル		炎菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター
		0.5g、同点滴用		属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロ
		キット 0.5g		ビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデ
		(大日本住友製		リア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属
		薬株式会社)他		<適応症>
				敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等
				の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含
				む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂
				腎炎、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁
				結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎
				骨周辺の蜂巣炎、顎炎
				2. 発熱性好中球減少症
40	ビアペネム	オメガシン点滴	平成 13	<適応菌種>
		用 0.3g、同点滴	年 10 月	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属(エンテロコ
		用 0.3g バッグ		ッカス・フェシウムを除く)、モラクセラ属、大腸菌、シトロバクター属、ク
		(MeijiSeika フ		レブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエ
		アルマ株式会		ンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテ
		社)		ロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				<適応症>
				敗血症、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎
				炎、腹膜炎、子宮旁結合織炎
<b>41</b>	ドリペネム水和	フィニバックス	点滴静注	<適応菌種>
	物	点滴静注用	用	ドリペネムに感性のブドウ球菌属,レンサ球菌属,肺炎球菌,腸球菌属(エン
		0.25g、同点滴	0.25g: 平	テロコッカス・フェシウムを除く), モラクセラ (ブランハメラ)・カタラー
		静注用 0.5g、同	成17年7	リス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セ
		キット点滴静注	月、点滴	ラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、イン
		用 0.25g	静注用	フルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、
		(塩野義製薬株	0.5g: 平	バクテロイデス属,プレボテラ属
		式会社)	成23年7	<適応症>
			月、キッ	○ 敗血症,感染性心内膜炎
			ト点滴静	o 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎
			注用:平	○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
			成18年3	○ 骨髄炎,関節炎
			月	○ 咽頭・喉頭炎,扁桃炎(扁桃周囲炎,扁桃周囲膿瘍を含む)
				○ 肺炎,肺膿瘍,膿胸,慢性呼吸器病変の二次感染
				○ 複雑性膀胱炎,腎盂腎炎,前立腺炎(急性症,慢性症),精巣上体炎(副睾
				丸炎)
				○ 腹膜炎,腹腔内膿瘍
				○ 胆嚢炎,胆管炎,肝膿瘍

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				○ 子宮内感染,子宮付属器炎,子宮旁結合織炎
				○ 化膿性髄膜炎
				○ 眼窩感染,角膜炎(角膜潰瘍を含む),眼内炎(全眼球炎を含む)
				○ 中耳炎
				○ 顎骨周辺の蜂巣炎,顎炎
42	セフォペラゾン	スルペラゾン静	静注用:	<適応菌種>
	ナトリウム・ス	注用 0.5g、同静	昭和 61	本剤に感性のブドウ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エ
	ルバクタムナト	注用 1g、同キ	年4月、	ンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア・レットゲ
	リウム	ット静注用 1g	キット静	リ、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター
		(ファイザー株	注用:平	属、バクテロイデス属、プレボテラ属
		式会社)他	成21年6	<適応症>
			月	敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭
				炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感
				染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バル
				トリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
43	イミペネム水和	チエナム点滴静	点滴静注	<適応菌種>
	物・シラスタチ	注用 0.25g、同	用:昭和	イミペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸
	ンナトリウム	点滴静注用	62年6	菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、
		0.5g、同点滴静	月、キッ	プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ
		注用キット 0.5g	ト:平成	菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、アシネトバク
		(MSD株式会	9年7月	ター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
		社)他		<適応症>
				敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節
				炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱
				炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、肝膿
				瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、角膜炎
				(角膜潰瘍を含む)、眼内炎 (全眼球炎を含む)
43	イミペネム水和	チエナム筋注用	平成5年	<適応菌種>
	物・シラスタチ	0.5g (MSD株	7月	イミペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸
	ンナトリウム	式会社)		菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、
				プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ
				菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、アシネトバク
				ター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属
				<適応症>
				外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、急性気管支炎、肺炎、
				肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急
				性症、慢性症)、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感
				染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
44	パニペネム・ベ	カルベニン点滴	平成5年	<適応菌種>
	タミプロン	用 0.25g、同点	10 月	パニペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラ
		滴用 0.5g(第一		クセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシ
		三共株式会社)		エラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モル

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
				ガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、
				バークホルデリア・セパシア、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス
				属、プレボテラ属
				<適応症>
				敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・
				熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭
				炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿
				瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、
				慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿
				瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄
				膜炎、眼窩感染、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺
				炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
45	アンピシリンナ	ユナシン-S キ	平成 18	<適応菌種>
	トリウム・スル	ット静注用	年 10 月	本剤に感性のブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラ
	バクタムナトリ	1.5g、同-S キッ		ーリス、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌
	ウム	ト静注用 3g		<適応症>
		(ファイザー株		肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腹膜炎
		式会社)		
45	アンピシリンナ	ユナシン-S 静	静注用	<適応菌種>
	トリウム・スル	注用 0.75g、同-	0.75g 及	本剤に感性のブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラ
	バクタムナトリ	S 静注用 1.5g、	び 1.5g:	ーリス、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
	ウム	同-S 静注用 3g	平成6年	<適応症>
		(ファイザー株	7月、静	肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腹膜炎
		式会社)他	注用 3g:	
			平成 24	
			年 12 月	
46	アンピシリン水	ビクシリンS配	昭和 49	<適応菌種>
	和物・クロキサ	合錠	年5月	アンピシリン/クロキサシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球
	シリンナトリウ	(MeijiSeika フ		菌、腸球菌属、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌
	ム水和物	アルマ株式会		<適応症>
		社)		肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
46	アンピシリンナ	注射用ビクシリ	昭和 43	1. 新生児の細菌感染予防
	トリウム・クロ	ン S100	年 10 月	2. その他
	キサシリンナト	(MeijiSeika フ		<適応菌種>
	リウム水和物	アルマ株式会		アンピシリン/クロキサシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球
		社)		菌、腸球菌属、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌
				<適応症>
				慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感
				染、外耳炎
47)	アンピシリンナ	注射用ビクシリ	S500:昭	<適応菌種>
	トリウム・クロ	ン S500、同	和 45 年 1	アンピシリン/クロキサシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球
	キサシリンナト	S1000	月、	菌、腸球菌属、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌

番号	一般名	販 売 名	承認年月	効能・効果
		(承認取得者)		
	リウム水和物	(MeijiSeika フ	S1000:	<適応症>
		アルマ株式会	昭和 50	敗血症、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎
		社)	年1月	

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

公益社団法人日本化学療法学会 理事長 清田 浩

「原則禁忌」の廃止に係る協力依頼について

平成30年12月3日付でご依頼頂きました標記については、当学会理事会で検討した結果、添付文書記載要領改正に伴う原則禁忌の廃止(ツベルクリンを除く)については、特に異論がない旨、ご回答申し上げます。



厚生労働省

医薬·生活衛生局医薬安全対策課長

関野 秀人 殿



#### 『「原則禁忌」の廃止に係る協力のお願い』への感染症学会からの意見

日頃より学会活動にご理解・ご協力をいただき誠に有難うございます。

2018年11月22日に頂いた上記に関して、日本感染症学会の専門の先生方にご意見を伺いました。感染症関連の薬剤において、当学会としては、ご提案いただいた内容で問題はないと考えます。個々の薬剤において特殊な事情が考えられる場合には、引き続き日本感染症学会として議論させていただきます。

以上



\* \* 2018 年 10 月改訂 (第 13 版, 発売元の住所変更に伴う改訂) \* 2018 年 5 月改訂

貯 法:気密容器・室温保存

使用期限:外箱等に表示(使用期間2年)

経口用セフェム系抗生物質製剤

# 承認番号 21900AMX00246 薬価収載 2007年6月 販売開始 1970年5月 再評価結果 2004年9月 効能追加 2005年3月

日本標準商品分類番号

876132

### 日本薬局方 セファレキシンカプセル

処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

# ケフレックス<sup>®</sup>カプセル250mg

Keflex®

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある 患者

#### 【組成・性状】

#### 1. 組成

販売名	ケフレックスカプセル 250mg
有効成分 (1 カプセル中)	セファレキシン 250mg (力価)
	トウモロコシデンプン,タルク,ステアリン酸マグネシウム,含水二酸化ケイ素 カプセル本体中:ラウリル硫酸ナトリウム,ゼラチン,酸化チタン,青色1号,黄色5号

#### 2. 性状

販売名	ケフレックスカプセル 250mg		
性状・剤形	ボディは白色、キャップは帯灰緑色の硬カプセル剤で、 内容物はほとんど白色の粉末で、においはほとんどない。		
外形	(1) H69		
大きさ	2 号カプセル		
重量	約 0.36g		
識別コード	<b>●</b> H69		

#### 【効能・効果】

#### <適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属,レンサ球菌属,肺炎球菌,腸球菌属, 淋菌,大腸菌,クレブシエラ属,エンテロバクター属,プロテウス 属,モルガネラ・モルガニー,プロビデンシア属,インフルエンザ 菌

#### <適応症>

- 表在性皮膚感染症,深在性皮膚感染症,リンパ管・リンパ節炎,慢性膿皮症
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 乳腺炎
- 骨髄炎, 筋炎
- 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の 二次感染
- 膀胱炎,腎盂腎炎,前立腺炎(急性症,慢性症),精巣上体炎 (副睾丸炎)
- 〇 淋菌感染症,子宮頸管炎
- バルトリン腺炎,子宮内感染
- 涙嚢炎, 麦粒腫, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む)
- 外耳炎,中耳炎,副鼻腔炎,化膿性唾液腺炎
- 歯周組織炎、歯冠周囲炎、上顎洞炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>\*

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>1)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

#### 【用法・用量】

通常,成人及び体重 20kg 以上の小児にはセファレキシンとして1回 250mg (力価)を6時間ごとに経口投与する。

重症の場合や分離菌の感受性が比較的低い症例には1回500mg(力価)を6時間ごとに経口投与する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

|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 | て感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にと | どめること。

#### 【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) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- (3) 高度の腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。(「薬物動態」の項参照)]
- (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者,全身状態の悪い 患者 [ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を 十分に行うこと。]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 2. 重要な基本的注意

**ショック**があらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

3. 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ため,発現頻度については文献,自発報告等を参考に集計した。

- (1) 重大な副作用
- 1) ショック、アナフィラキシー (0.1%未満):ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、全身潮紅、浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 急性腎障害(0.1%未満):急性腎障害等の重篤な腎障害があら われることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に 行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を 行うこと。
- 3) 溶血性貧血(0.1%未満):溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) 偽膜性大腸炎(0.1%未満): 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤 な大腸炎があらわれることがある。腹痛, 頻回の下痢があらわ れた場合には, 直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこ と。
- 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) (0.1%未満): 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,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。
- 6) 間質性肺炎, PIE 症候群 (0.1%未満) : 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, PIE 症候群等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。

#### (2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症注1	発疹, 蕁麻疹, 紅斑, そう痒, 発熱, リンパ 腺腫脹, 関節痛等		
血液注1			顆粒球減少,好酸球 増多,血小板減少
肝臓注2			黄疸,AST(GOT)上 昇,ALT(GPT)上 昇,AI-P上昇
消化器		悪心,嘔吐,下痢, 軟便,腹痛,食欲 不振,胃不快感等	
菌交代症			口内炎、カンジダ症
ビタミン 欠乏症			ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン 血症, 出血傾向等), ビタミン B 群欠乏症 状(舌炎, 口内炎, 食欲不振, 神経炎 等)
その他			頭痛, めまい, 全身 倦怠感

注1:症状(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。

注2:症状(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っこと。

#### 4. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意する など患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

#### 6. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

#### 7. 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。)

#### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人

健康成人にセファレキシンカプセル 250 mg (力価), 500 mg (力価) を食後単回経口投与したときの血中濃度及び薬物動態パラメータを図 $1 \cdot 表 1$ に示す $^{20}$ 。

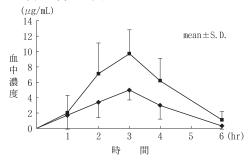


図1 経口投与時の血中濃度

表1 薬物動態パラメータ

記号	投与量 〔mg(力価)〕	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-6</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
•	250	7	5. $5 \pm 0.8$	$2.9 \pm 0.4$	$14.94 \pm 3.69$	1. $24 \pm 0.74$
	500	8	10. $3 \pm 2$ . 9	$2.9 \pm 0.6$	29. $11 \pm 8.53$	1. $05 \pm 0.34$

(測定法:bioassay) (mean±S.D.)

#### (2) 腎機能障害患者

腎機能障害患者に 500mg (力価) を単回経口投与したとき, GFR (glomerular filtration rate; 糸球体ろ過値) の低下に伴い, Cmax, Tmax が高値を示す傾向がみられた <sup>3)</sup>。 (外国人によるデータ)

表 2 薬物動態パラメータ

GFR (mL/min)	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)
<10	9	25. 9	2. 7
10~20	4	32. 6	4
20~50	4	21. 9	1. 6
>50	1	19. 0	1. 0
腎機能正常者	18	12. 7	1. 0

(mean

また、GFR が 30mL/min 以下では半減期が著明に延長した  $^{3)}$ 。 (外国人によるデータ)

#### 2. 代謝

健康成人に経口投与後、生体内で代謝されず、未変化のまま尿中に排泄された<sup>4)</sup>。

#### 3. 排泄

健康成人に 250mg (力価) (n=8), 500mg (力価) (n=8) を食後経口投与したときの 6 時間までの平均尿中回収率は約 90%であった $^{2)}$ 。

#### 4. その他

血清蛋白結合率:限外ろ過法にて測定された血清蛋白結合率は約15%であった<sup>5)</sup>。(外国人によるデータ)

#### 【臨床成績】

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は1243 例(カプセル、錠\*を含む)であり、有効率は85.9%(1068 例)であった。(※ケフレックス錠は販売中止)

表 3 臨床成績

200 phil/10/20194				
疾患	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)		
皮膚科領域感染症	188/212	88. 7		
外科領域感染症	30/38	78. 9		
整形外科領域感染症	6/6	_		
呼吸器感染症	129/147	87. 8		
尿路感染症	427/510	83. 7		
性感染症	66/84	78. 6		

疾患	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
産婦人科領域感染症	16/19	84. 2
眼科領域感染症	22/25	88. 0
耳鼻科領域感染症	67/78	85. 9
歯科・口腔外科領域感染症	117/124	94. 4

#### 【薬効薬理】

#### 1. 薬理作用

抗菌作用

セファレキシンは、試験管内でブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリスに抗菌力を示す  $^{6,7)}$ 。

#### 2. 作用機序

細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、その作用は殺菌的である<sup>8)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称:セファレキシン (JAN) [日局]

Cefalexin

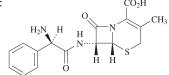
略号:CEX

化学名: (6R, 7R)-7-[(2R)-2-Amino-2-phenylacetylamino]-3-

 $\tt methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo\,[4.\ 2.\ 0]\,oct-2-ene-2-$ 

carboxylic acid

分子式: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 分子量: 347.39 化学構造式:



性状:白色~淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール (95) 又は N, N-ジメチルホルムアミドにほとんど溶けない。 吸湿性である。

融点:約170℃(分解)

分配係数:0.14 [pH7.2, 1-オクタノール/緩衝液]

#### 【包装】

ケフレックスカプセル 250mg: PTP100 カプセル (10 カプセル×10)

#### 【主要文献】\*

- 厚生労働省健康局結核感染症課編:抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 前川秀幸ほか: Jpn. J. Antibiot., 1977, 30(8), 631
- 3) Bailey, R. R. et al. : Postgrad. Med. J., 1970, 46(S), 60
- 4) 西村治雄ほか:最新医学, 1969, 24(9), 1983
- 5) Kind, A. C. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 1968, 361
- 6) 西野武志ほか: Chemotherapy, 1979, 27(S-7), 38
- 7) 中沢昭三ほか: Jpn. J. Antibiot., 1969, 22(4), 269
- 8) 上田泰ほか: 化学療法ハンドブック, 1975, pp. 16-18, 永井書店, 東京

#### 【文献請求先】\*\*

共和薬品工業株式会社 学術情報課 〒530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

FAX 06-6121-2858



発売元\*\*



#### 製造販売元

## 塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

®:登録商標