

使用上の注意改訂のお知らせ

2008年9月

東和薬品株式会社

リクモースドライシロップ小児用10%

《クラリスロマイシンドライシロップ》

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。なお、今回改訂の新添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、あらかじめご承知おきください。

1. 改訂内容（8ページ以降に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。）

厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（_____：実線部）

自主改訂（_____：点線部）

改訂後	改訂前												
<p>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。</p> <p>1) 重大な副作用(頻度不明) (1) (省略：現行のとおり) (2) QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む)、心室細動：QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。「慎重投与」の項参照) (3)～(11) (省略：現行のとおり)</p> <p>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、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(他の項 省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他</td> <td>けん怠感、頭痛、浮腫、カンジダ症^{注2)}、動悸^{注2)}、発熱、筋痛^{注2)}、CK (CPK) 上昇^{注2)}</td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">注2) あらわれた場合には投与を中止すること。</p>		頻度不明	(他の項 省略：現行のとおり)		その他	けん怠感、頭痛、浮腫、カンジダ症 ^{注2)} 、動悸 ^{注2)} 、発熱、筋痛 ^{注2)} 、CK (CPK) 上昇 ^{注2)}	<p>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。</p> <p>1) 重大な副作用(頻度不明) (1) (省略) (2) QT延長、心室性頻脈 (Torsades de pointesを含む)：QT延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。「慎重投与」の項参照)。 (3)～(11) (省略)</p> <p>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、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(他の項 省略)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他</td> <td>けん怠感、頭痛、浮腫、カンジダ症^{注1)}、動悸^{注1)}、発熱</td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">注1) あらわれた場合には投与を中止すること。</p>		頻度不明	(他の項 省略)		その他	けん怠感、頭痛、浮腫、カンジダ症 ^{注1)} 、動悸 ^{注1)} 、発熱
	頻度不明												
(他の項 省略：現行のとおり)													
その他	けん怠感、頭痛、浮腫、カンジダ症 ^{注2)} 、動悸 ^{注2)} 、発熱、筋痛 ^{注2)} 、CK (CPK) 上昇 ^{注2)}												
	頻度不明												
(他の項 省略)													
その他	けん怠感、頭痛、浮腫、カンジダ症 ^{注1)} 、動悸 ^{注1)} 、発熱												

改訂後	改訂前																				
<p align="center">【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 2) ピモジド、エルゴタミン含有製剤を投与中の患者 （「相互作用」の項参照）</p> <p>（シサブリドを削除）</p>	<p align="center">【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 2) ピモジド、エルゴタミン含有製剤、シサブリドを 投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p>																				
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1)～3)（省略：現行のとおり）</p> <p>4) 心疾患のある患者〔QT延長、<u>心室頻拍</u> (Torsades de pointes を含む)、<u>心室細動</u>を起こすことがある。〕（「副作用」の項参照）</p> <p>5)（省略：現行のとおり）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1)～3)（省略）</p> <p>4) 心疾患のある患者〔QT延長、<u>心室性頻脈</u> (Torsades de pointes を含む) を起こすことがある（「副作用」の項参照）。〕</p> <p>5)（省略）</p>																				
<p>2. 相互作用</p> <p>本剤は、肝代謝酵素チトクロームP450 (CYP)3A4阻害作用を有することから、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、本剤はCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。</p> <p>1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="213 1227 812 1883"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピモジド オーラップ</td> <td>QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。</td> <td rowspan="3">本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤 カフェルゴット クリアミン ジヒデルゴット</td> <td>血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>（削除）</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ピモジド オーラップ	QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。	エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤 カフェルゴット クリアミン ジヒデルゴット	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	（削除）		<p>2. 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。</p> <p>1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="841 1227 1439 1883"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピモジド オーラップ</td> <td>QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。</td> <td rowspan="3">本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクロームP-450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。</td> </tr> <tr> <td>エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 カフェルゴット ヘクト クリアミン ジヒデルゴット</td> <td>エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>シサブリド （国内承認整理済）</td> <td>QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ピモジド オーラップ	QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。	本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクロームP-450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。	エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 カフェルゴット ヘクト クリアミン ジヒデルゴット	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	シサブリド （国内承認整理済）	QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
ピモジド オーラップ	QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。																			
エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤 カフェルゴット クリアミン ジヒデルゴット	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。																				
（削除）																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
ピモジド オーラップ	QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。	本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクロームP-450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。																			
エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 カフェルゴット ヘクト クリアミン ジヒデルゴット	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。																				
シサブリド （国内承認整理済）	QT延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が報告されている。																				

改訂後			改訂前		
2) 併用注意 (併用に注意すること)			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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、 <u>投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤の腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。	ジゴキシン	ジゴキシンの作用増強による嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、ジゴキシンの減量もしくは両剤の投与を中止する。	本剤の腸内細菌叢への影響により、ジゴキシンの腸内細菌による不活化を抑制、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送を阻害することにより、ジゴキシンの血中濃度を上昇させる。
テオフィリン アミノフィリン水 和物 コリンテオフィリン	テオフィリン中毒症状(痙攣、横紋筋融解症等)が報告されているので、テオフィリンの血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、 <u>投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、テオフィリンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	テオフィリン アミノフィリン コリンテオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(痙攣、横紋筋融解症等)が報告されているので、テオフィリンの血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、テオフィリンの減量もしくは両剤の投与を中止する。	本剤はテオフィリンの代謝酵素(肝チトクロームP-450)を阻害することにより、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。
(削除)			次の薬剤では、それらの作用増強による下記副作用が報告されているので、可能なものでは血中濃度モニタリング(TDM)を行うなど、用量に注意して投与し、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。		
ジソピラミド	QT延長、低血糖等が報告されているので、 <u>心電図、自覚症状等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、ジソピラミドの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	ジソピラミド	QT延長、低血糖等	
カルバマゼピン	嗜眠、眩暈、眼振、運動失調等が報告されているので、 <u>カルバマゼピンの血中濃度の推移、自覚症状等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、カルバマゼピンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	カルバマゼピン	嗜眠、眩暈、眼振、運動失調等	
シクロスポリン	腎障害等が報告されているので、 <u>シクロスポリンの血中濃度の推移、腎機能検査値等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、シクロスポリンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	シクロスポリン	腎障害等	

改訂後			改訂前		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス水和物	クレアチニン上昇等が報告されているので、 <u>タクロリムスの血中濃度の推移、腎機能検査値等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、タクロリムスの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	タクロリムス水和物	クレアチニン上昇等	本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素(肝チトクロームP-450 3A)を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム等	プロトロンビン時間延長等が報告されているので、 <u>血液凝固能検査値等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。	クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等	プロトロンビン時間延長等	
<u>ベンゾジアゼピン系薬剤</u> CYP3A4で代謝される薬剤 トリアゾラム ミダゾラム等	傾眠等の中枢神経系抑制作用の増強が報告されているので、 <u>異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。	トリアゾラム	傾眠等	
エレクトリプタン臭化水素酸塩	エレクトリプタンの作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、エレクトリプタンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する可能性がある。	ミダゾラム	中枢神経系抑制作用の増強	
カルシウム拮抗剤 CYP3A4で代謝される薬剤 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩等	血圧低下(ふらつき、脱力感、嘔気)、頻脈、徐脈等が報告されているので、 <u>異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。	5-HT1B/1D受容体作動薬 エレクトリプタン等	左記薬剤の血中濃度上昇	
エプレレノン	エプレレノンの作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、エプレレノンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	カルシウム拮抗剤 ニフェジピン 塩酸ベラパミル等	血圧低下(ふらつき、脱力感、嘔気)、頻脈、徐脈	
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、イトラコナゾールの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	(記載なし)		
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、イトラコナゾールの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	イトラコナゾール	イトラコナゾールの血中濃度を上昇させることが報告されているので、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。	本剤及びイトラコナゾールは肝チトクロームP-450 3Aでの薬物代謝を阻害するため、併用によりイトラコナゾールの代謝が阻害される可能性がある。

改訂後			改訂前		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シンバスタチン アトルバスタチン カルシウム水和物 ロバスタチン (国内未承認)	筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、筋肉痛、脱力感等の症状及びCK(CPK)上昇、血中・尿中ミオグロビン上昇等の検査値異常に十分注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。	シンバスタチン アトルバスタチン ロバスタチン (国内未承認)	筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、筋肉痛、脱力感等の症状及びCK(CPK)上昇、血中・尿中ミオグロビン上昇等の検査値異常に十分注意し、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。	本剤は肝チトクロームP-450 3A4での薬物代謝を阻害するため、併用により、左記薬剤の代謝を阻害する可能性がある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
スルホニル尿素系 血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	スルホニル尿素系 血糖降下剤 グリベンクラミド等	本剤との併用により低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
コルヒチン	コルヒチン中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、コルヒチンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する可能性がある。	コルヒチン	本剤との併用によりコルヒチン中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が発現したとの報告がある。	本剤がコルヒチンの肝臓における代謝を阻害することにより、コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。
ジエノゲスト	ジエノゲストの作用が増強される可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、ジエノゲストの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	(記載なし)		
ホスホジエステラゼ5阻害剤 シルденаフィルクエン酸塩等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、シルденаフィルの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇することが報告されている。	(記載なし)		
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビルメシル酸塩等	本剤の未変化体の血中濃度が上昇する可能性がある。また、サキナビルとの併用において、サキナビルの血中濃度が上昇し、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下することが報告されている。	本剤と左記薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。	リトナビル	本剤の血中濃度を上昇させることが報告されているので、必要に応じて本剤を減量する。	リトナビルは本剤の主たる代謝酵素(肝チトクロームP-450 3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。

改訂後			改訂前		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デラビルジンメシル酸塩	デラビルジンの未変化体の血中濃度が上昇することが報告されている。また、本剤の未変化体の血中濃度が上昇し、活性代謝物の血中濃度が低下することが報告されている。	本剤とデラビルジンのCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。	(記載なし)		
エファビレンツネビラピン	本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇することが報告されている。	左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	(記載なし)		
リファンピシン	本剤の作用が減弱する可能性があるため、その場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。	リファンピシンのCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進され、本剤の未変化体の血中濃度が約1/8に低下するとの報告がある。	リファンピシン	本剤の血中濃度を低下させることが報告されているので、効果が減弱が認められた場合には、リファンピシンとの併用を中止する。	リファンピシンは本剤の主たる代謝酵素（肝チトクロームP-450 3A）を誘導することにより、本剤の血中濃度を約1/8に低下させるとの報告がある。
リファブチン	ぶどう膜炎等が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、リファブチンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。	リファブチン (国内未承認)	リファブチンによるぶどう膜炎の発現を増加させると報告されているので、異常が認められた場合には直ちにリファブチンの併用を中止する。	本剤はリファブチンの主たる代謝酵素（肝チトクロームP-450）を阻害することにより、リファブチンの血中濃度を上昇させる。

2. 改訂理由

1) 「重大な副作用」、「慎重投与」の項

従来より、「重大な副作用」の項に「QT 延長、心室性頻脈」と記載しておりましたが、その後、クラリスロマイシン製剤において「心室細動」の症例が集積されたことから、今般「心室細動」を追加記載し、今まで「心室性頻脈」と記載していたところを「心室頻拍」と記載整備し、注意喚起することといたしました。

また上記の改訂に伴い、「慎重投与」の項の「心疾患のある患者」に関する記載につきましても「心室細動」の追加記載し、「心室性頻脈」を「心室頻拍」とし、記載の整備を図りました。

2) 「その他の副作用」の項

クラリスロマイシン製剤において「筋痛、CK (CPK) 上昇」の症例が集積されたことから「その他の副作用」の「その他」の項にその旨記載し、注意喚起することといたしました。

3) 「禁忌」、「併用禁忌」の項

従来より、「禁忌」「併用禁忌」の項には「シサプリド」を記載しておりましたが、「シザプリド」は国内の流通がないことにより今般削除することといたしました。

4) 「相互作用」の項

肝代謝酵素 CYP3A4 に関する記載を追加し、注意喚起することといたしました。

5) 「併用注意」の項

(1) 「併用注意」の項に薬剤名を追記

「エプレレノン、ジエノゲスト、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤（シルденаフィルクエン酸塩等）、デラピルジンメシル酸塩、エファビレンツ、ネビラピン」を追記し、注意喚起することといたしました。

既にこれら相手薬の添付文書には「クラリスロマイシン」が記載されております。

(2) 従来より記載のある薬剤の「臨床症状・措置方法」「機序・危険因子」の記載整備及び「HIV プロテアーゼ阻害剤」に「サキナビルメシル酸塩等」と追加記載いたしました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No. 173（2008年10月）に掲載される予定です。

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2) ピモジド、エルゴタミン含有製剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させることがある（「副作用」の項参照）。〕
- 3) 腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある（「相互作用」の項参照）。〕
- 4) 心疾患のある患者〔QT延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動を起こすことがある。〕（「副作用」の項参照）
- 5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素チトクロームP450（CYP）3A4阻害作用を有することから、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、本剤はCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。

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
ピモジド オーラップ	QT延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤 カフェルゴット クリアミン ジヒデルゴット	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	

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
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、 <u>投</u>	本剤の腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	<u>与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	ゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン	テオフィリン中毒症状（痙攣、横紋筋融解症等）が報告されているので、テオフィリンの血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、 <u>投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、テオフィリンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
ジソピラミド	QT延長、低血糖等が報告されているので、 <u>心電図、自覚症状等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、ジソピラミドの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
カルバマゼピン	嗜眠、眩暈、眼振、運動失調等が報告されているので、 <u>カルバマゼピンの血中濃度の推移、自覚症状等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、カルバマゼピンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
シクロスポリン	腎障害等が報告されているので、 <u>シクロスポリンの血中濃度の推移、腎機能検査値等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、シクロスポリンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
タクロリムス水和物	クレアチニン上昇等が報告されているので、 <u>タクロリムスの血中濃度の推移、腎機能検査値等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、タクロリムスの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	プロトロンビン時間延長等が報告されているので、 <u>血液凝固能検査値等に注意し、異常が認められた場</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	合には、 <u>投与量を調節するなどの適切な処置を行うこと。</u>	血中濃度が上昇する可能性がある。
ベンゾジアゼピン系薬剤 CYP3A4で代謝される薬剤 トリアゾラム ミダゾラム等	傾眠等の中枢神経系抑制作用の増強が報告されているので、 <u>異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エレトリプタン臭化水素酸塩	エレトリプタンの作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、エレトリプタンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する可能性がある。
カルシウム拮抗剤 CYP3A4で代謝される薬剤 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩等	血圧低下（ふらつき、脱力感、嘔気）、頻脈、徐脈等が報告されているので、 <u>異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エプレレノン	エプレレノンの作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、エプレレノンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、イトラコナゾールの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 ロバスタチン (国内未承認)	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急性な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、筋肉痛、脱力感等の症状及びCK (CPK) 上昇、血中・尿中ミオグロビン上昇等の検査値異常に十分注意し、異常が認められた場合には、 <u>投与を中止するなどの適切</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	<u>な処置を行うこと。</u>	
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖（意識障害に至ることがある）が報告されているので、異常が認められた場合には、 <u>投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。</u>	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
コルヒチン	コルヒチン中毒症状（汎血球減少、肝機能障害、筋痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等）が報告されているので、 <u>異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、コルヒチンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する可能性がある。
ジエノゲスト	ジエノゲストの作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、ジエノゲストの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
ホスホジェステラーゼ5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩等	左記薬剤の作用が <u>増強される可能性がある。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、シルデナフィルクエン酸塩の代謝が阻害され、その血中濃度が上昇することが報告されている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビルメシル酸塩等	本剤の未変化体の血中濃度が上昇する可能性がある。また、 <u>サキナビルとの併用において、サキナビルの血中濃度が上昇し、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下することが報告されている。</u>	本剤と左記薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、 <u>相互に代謝が阻害される。</u>
デラビルジンメシル酸塩	デラビルジンの未変化体の血中濃度が <u>上昇することが報告されている。</u> また、 <u>本剤の未変化体の血中濃度が上昇し、活性代謝物の血中濃度が低下することが報告されている。</u>	本剤とデラビルジンのCYP3A4に対する阻害作用により、 <u>相互に代謝が阻害される。</u>
エファビレンツ ネビラビン	本剤の未変化体の血中濃度が低下し、 <u>活性代謝物の血中濃度が上昇することが報</u>	左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、 <u>本剤の代謝が促</u>

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	<u>告されている。</u>	<u>進される。</u>
リファンピシン	本剤の作用が減弱する可能性があるため、その場合には、投与を中止する <u>などの適切な処置を行うこと。</u>	リファンピシンのCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進され、本剤の未変化体の血中濃度が約1/8に低下すると報告がある。
リファブチン	ぶどう膜炎等が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止する <u>などの適切な処置を行うこと。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、リファブチンの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。

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) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、痙攣、発赤等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動**：QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
- (3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**：劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) **血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症**：血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症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。
- (5) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- (6) **PIE症候群・間質性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群・間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (7) **偽膜性大腸炎、出血性大腸炎**：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢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。
- (8) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (9) **痙攣**：痙攣（強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等）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。
- (10) **アレルギー性紫斑病**：アレルギー性紫斑病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。
- (11) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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、適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症	発疹 ^{注2)} 、そう痒感
精神神経系	不眠、幻覚 ^{注2)} 、失見当識 ^{注2)} 、意識障害 ^{注2)} 、せん妄 ^{注2)} 、躁病 ^{注2)}
感覚器	味覚異常(にがみ等)、耳鳴 ^{注2)} 、聴力低下 ^{注2)} 、嗅覚異常 ^{注2)}
消化器	嘔気、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢、食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、舌変色、口腔内びらん ^{注2)} 、胸やけ、口渇、歯変色 ^{注2)}
血液	好酸球増多
中枢神経系	めまい、振戦 ^{注2)} 、しびれ(感) ^{注2)}
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇
その他	けん怠感、頭痛、浮腫、カンジダ症 ^{注2)} 、動悸 ^{注2)} 、発熱、筋痛 ^{注2)} 、CK (CPK) 上昇 ^{注2)}

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

注2)あらわれた場合には投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

現行のとおり

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現行のとおり

6. 小児等への投与

現行のとおり

7. 適用上の注意

現行のとおり

—MEMO—