

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2008年9月
大正薬品工業株式会社

マクロライド系抗生物質製剤

指定医薬品
処方せん医薬品

マインベース錠 50 小児用・錠 200

日本薬局方 クラリスロマイシン錠

指定医薬品
処方せん医薬品

マインベース DS10%小児用

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

事務連絡(2008年9月19日付)により____部を改訂しました。また、自主改訂により____部を改訂し、
禁忌並びに併用禁忌の「シサプリド」を削除しました。

参考：企業報告

改訂内容につきましては、日薬連発行「DSU 医薬品安全対策情報 173」に掲載されます。

—— 改訂後の「使用上の注意」全文 ——

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)ピロピド、IIβ タン含有製剤を投与中の患者[「相互作用」の項参照]

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、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。
- (2)(錠 50 小児用・DS10%小児用のみ)
一般感染症において、小児の1日投与量は成人の標準用量(1日 400mg)を上限とすること。
- (3)本剤は、免疫不全など合併症を有さない軽症ないし中等症のβ 林肺炎に対し、1日 400mg 分2投与することにより、通常2~5日で症状は改善に向う。症状が軽快しても投与は2~3週間継続することが望ましい。また、β 林肺炎は再発の頻度が高い感染症であるため、特に免疫低下の状態にある患者などでは、治療終了後、更に2~3週間投与を継続し症状を観察する必要がある。なお、投与期間中に症状が悪化した場合には、速やかにβ 林に有効な注射剤(キノロ系薬剤など)への変更が必要である。
- (4)(錠 200 のみ)
クラミア感染症に対する本剤の投与期間は原則として14日間とし、必要に応じて更に投与期間を延長する。

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. 重要な基本的注意(錠 200 のみ)

本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコクター・ピロリ感染症に用いる際には、アモキシシリン水和物及びプロトンポンプ阻害剤(ランソプラゾール又はオメプラゾール)の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素チローム 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酒石酸塩)含有製剤 カエルゴット ケアミン ジベルゴット	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>投与量を調節する等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。
テオフィリン アミノフィリン水和物 コリテオフィリン	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>投与量を調節する等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。
ジルベラミド	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、投与量を調節する等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、ジルベラミドの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。

カバマゼピン	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、投与量を調節する等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。
シロホリリ	腎障害等が報告されているので、 <u>シロホリリの血中濃度の推移、腎機能検査値等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等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、シロホリリの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する。
タクロリム水和物	ルアチン上昇等が報告されているので、 <u>タクロリムの血中濃度の推移、腎機能検査値等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等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、投与量を調節する等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。
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 ジアゾラム等	傾眠等の中樞神経系抑制作用の増強が報告されているので、異常が認められた場合には、 <u>投与を中止する等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。
エルトリアクソ臭化水素酸塩	エルトリアクソの作用が <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、エルトリアクソの代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する可能性がある。

加減拮抗剤 CYP3A4 で代謝さ れる薬剤 コゾピソ ペリル 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、異常が認められた場合には、投与を中止する等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。
イブプロフェン	イブプロフェン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、イブプロフェ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、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。
シバスタチン アト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、血中及び尿中ミカドニン上昇を特徴とし、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・尿中ミカドニ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、投与を中止する等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。
スルニル尿素系 血糖降下剤 グリボキサド等	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。
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、投与を中止する等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。

ジエゲスト	ジエ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。
ホスホジエステラゼ 5 阻害剤 シレナフィルイン酸塩等	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、シレナ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。
HIV プロテアーゼ 阻害剤 リトナビル ジズテルビル酸塩等	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、ジズテルビルとの併用において、ジズテル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。
デラゲルジンメシル酸塩	デラゲ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。	本剤とデラゲルジンの CYP3A4 に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
イアピレンジシロネン	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。
リファブチン	本剤の作用が減弱する可能性がある。その場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。	リファブチンの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進され、本剤に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、投与を中止する等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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 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、ALP 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、ミオクヌ、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)} 、痒痒感
精神神経系	不眠、幻覚 ^{注)} 、失見当識 ^{注)} 、意識障害 ^{注)} 、せん妄 ^{注)} 、躁病 ^{注)}
感覚器	味覚異常(にがみ等)、耳鳴 ^{注)} 、聴力低下 ^{注)} 、嗅覚異常 ^{注)}
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)} 、胸やけ、口渇、歯牙変色 ^{注)}
血液	好酸球増多
中枢神経系	めまい、振戦 ^{注)} 、しびれ(感) ^{注)}
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇
その他	倦怠感、頭痛、浮腫、カゾダ症 ^{注)} 、動悸 ^{注)} 、発熱、筋痛 ^{注)} 、CK(CPK)上昇 ^{注)}

注)：あらわれた場合には投与を中止すること。

(3) ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法で認められた副作用(錠 200 のみ)

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒痒
精神神経系	頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘、食道炎、口渇、悪心、舌炎、胃食道逆流、胸やけ、十二指腸炎、嘔吐、痔核、食欲不振
血液 ^{注2)}	好中球減少、好酸球増多、貧血、白血球増多、血小板減少
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇
その他	尿蛋白陽性、トリグリセリド ^{注)} 上昇、総コレステロール ^{注)} 上昇・減少、尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、動悸、発熱、QT 延長、カゾダ症、浮腫、血圧上昇、霧視

注 1)：このような場合には投与を中止すること。

注 2)：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の適切な処置を行うこと。

なお、アモキシシリン水和物及びランゾプラゾールとの併用の場合において、外国で行われた試験で認められている副作用は次のとおりである。

	頻度不明
消化器	下痢、味覚異常、悪心、口内炎、舌炎
その他	頭痛、めまい、腫脹性皮膚炎

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おり、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)動物実験で、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15～150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15～1,000mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、兎(35～70mg/kg/日)において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。

(錠200のみ)

また、ラットにクリスマイシン(160mg/kg/日)、ランゾプラゾール(50mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)を併用投与した試験において、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

(2)ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

なお、動物実験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1)ジブリン肺炎の治療において単独で使用することが望ましいが、患者の症状に応じて併用が必要な場合には以下の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択すること。

1)中等症以上の患者にリファンピリンと併用し有効との報告がある。

2)*in vitro* 抗菌力の検討において、本剤とポロキサシリン水和物又はシプロフロキサシリンとの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある。

(2)投与時：健康人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミと併用した場合、本剤の吸収が低下するとの報告がある。

(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)

(4)(DS10%のみ)調製方法：本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存を避けること。やむを得ず保存する必要がある場合は冷蔵庫に保存し、できる限り速やかに使用すること。また、使用時、十分に振り混ぜること。

9. その他の注意(錠200のみ)

(1)ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)とランゾプラゾール(15mg/kg/日以上)の4週間併用経口投与した試験、及び別にアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランゾプラゾール(100mg/kg/日)、クリスマイシン(25mg/kg/日)の4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

(2)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランゾプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤やアモキシシリン水和物、クリスマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

