

「使用上の注意」改訂のお知らせ

処方箋医薬品※

広範囲経口抗菌製剤

タリビット®錠100mg

(オフロキサシン錠)

TARIVID® Tablets 100mg

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

2019年9月

製造販売元 **alfresa**
アルフレッサファーマ株式会社

この度、標記製品につきまして、「使用上の注意」を改訂いたしましたのでご案内申し上げます。今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでには若干の日数を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内いたします改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

記

I. 改訂内容

- ・ 通知による改訂 [改訂部分抜粋、~~~~~(波線)部は追加改訂箇所、.....(点線)部は削除箇所]
- ・ 自主改訂 [改訂部分抜粋、_____(下線)部は追加改訂箇所]

改 訂 後			改 訂 前		
【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) (6) 高齢者 [臍障害があらわれやすいとの報告がある。] (「 <u>重大な副作用</u> 」、「 <u>高齢者への投与</u> 」の項参照)			【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) (6) 高齢者 (「 <u>高齢者への投与</u> 」の項参照)		
3. 相互作用 [併用注意] (併用に注意すること)			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	薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	変更なし	変更なし	クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	省略	省略
副腎皮質ホルモン剤 (経口剤及び注射剤) プレドニゾロン ヒドロコルチゾン 等	臍障害のリスクが増 大するとの報告があ る。これらの薬剤と の併用は、治療上の 有益性が危険性を 上回る場合のみと すること。	機序不明	該当記載なし		

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>下記の重大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投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>15) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明^{注1)}) <u>アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫、発赤等の症状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。臓器移植の既往のある患者であらわれやすい(「慎重投与」、「相互作用」の項参照)。</u></p> <p>16)～19)変更なし</p> <p>20)末梢神経障害(頻度不明^{注1)}) <u>末梢神経障害があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下、痛み等の症状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。</u></p> <p>注1)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用 省略</p> <p>15) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明^{注1)}) 症状：腱周辺の痛み、浮腫 <u>60歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。</u></p> <p>16)～19)省略 該当記載なし</p> <p>注1)省略</p>

Ⅱ. 改訂理由

- 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(令和元年9月24日付)に基づく改訂(自主改訂を含む)

フルオロキノロン系抗菌薬の使用患者で「アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害」及び「末梢神経障害」の発現リスクが上昇するとの報告があります。これらの副作用には重篤で不可逆的なケースも含まれ、米国^{1),2)}、欧州³⁾他の規制当局では「警告」を含む製品ラベルの改訂の措置が取られています。

本邦では従来より「重大な副作用：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害」で特に注意が必要な患者として、60歳以上の患者、副腎皮質ホルモン剤併用を記載していましたが、これらは海外のシステマティックレビュー⁴⁾でリスク因子として報告されていることから、「慎重投与」、「相互作用」で注意喚起することになりました。併せて発現時に投与を中止するなど適切な処置を行っていただく旨を追記いたしました。

「末梢神経障害」については、フルオロキノロン系抗菌薬における国内の重篤な副作用の症例集積等に基づき、「重大な副作用」へ記載いたしました。いずれにおいても症状の発現に注意し、症状が認められた場合には投与を中止するようお願いいたします。

参考

- 1)FDA HP <https://www.fda.gov/media/99425/download> (2019-09-11参照)
- 2)FDA HP <https://www.fda.gov/media/86575/download> (2019-09-11参照)
- 3)EMA HP https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf (2019-09-11参照)
- 4)Stephenson AL, et al.: Drug Saf. 2013; 36 (9) :709-721

★以降に改訂後の【使用上の注意】の全文を記載していますので、あわせてご参照ください。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分又はレボフロキサシン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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. 小児等(「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照)

【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) 高度の腎機能障害のある患者[高い血中濃度の持続が認められている(「薬物動態」の項参照)。]
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣を起こすことがある。]
- (3) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 重症筋無力症の患者[症状を悪化させることがある。]
- (5) 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子(マルファン症候群等)を有する患者[海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- (6) 高齢者[腱障害があらわれやすいとの報告がある。](「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
- (2) 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)。
- (3) ハンセン病への使用にあたっては、「ハンセン病診断・治療指針」(厚生省・財藤楓協会発行)を参考に治療を行うことが望ましい。
- (4) ハンセン病の治療にあたっては、本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ること。

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
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルピプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経におけるGABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与1～2時間後に投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。

副腎皮質ホルモン剤(経口剤及び注射剤) プレドニゾン ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明
--	---	------

4. 副作用

承認前の調査6,514例中報告された副作用は3.7%(239例)で、主な副作用は腹痛、下痢、嘔気、食欲不振等の消化器症状2.4%(159例)、不眠、めまい等の精神神経系症状0.7%(48例)、発疹、そう痒等の過敏症状0.5%(33例)であった。

承認後における使用成績調査(6年間)17,670例中報告された副作用は2.6%(466例)で、主な副作用は腹痛、嘔気等の消化器症状1.4%(248例)、不眠等の精神神経系症状0.5%(84例)であった。

ハンセン病患者を対象にした使用成績調査45例中報告された副作用は26.7%(12例)で、主な副作用は腹部不快感4.4%(2例)であった。 [再審査終了時]

(1) 重大な副作用

下記の重大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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})
初期症状: 紅斑、悪寒、呼吸困難等
- 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{注1)})
- 3) 痙攣(頻度不明^{注1)})
- 4) QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明^{注1)})
- 5) 急性腎障害、間質性腎炎(頻度不明^{注1)})
- 6) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明^{注1)})
初期症状: 嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等
- 7) 無顆粒球症(頻度不明^{注1)})
初期症状: 発熱、咽頭痛、倦怠感等
- 8) 汎血球減少症(頻度不明^{注1)})
- 9) 血小板減少(頻度不明^{注1)})
- 10) 溶血性貧血(頻度不明^{注1)})
症状: ヘモグロビン尿
- 11) 間質性肺炎、好酸球性肺炎(頻度不明^{注1)})
症状: 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等
処置方法: 副腎皮質ホルモン剤投与等
- 12) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明^{注1)})
症状: 腹痛、頻回の下痢等
- 13) 横紋筋融解症(急激な腎機能悪化を伴うことがある)(頻度不明^{注1)})
症状: 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等
- 14) 低血糖(頻度不明^{注1)})
低血糖性昏睡に至る例も報告されているので、十分に注意すること。糖尿病患者(特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者)、腎機能障害患者、高齢者であらわれやすい。
- 15) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明^{注1)})
アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫、発赤等の症状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。臓器移植の既往のある患者であらわれやすい(「慎重投与」、「相互作用」の項参照)。
- 16) 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状(頻度不明^{注1)})

17)過敏性血管炎(頻度不明^{注1)})

症状：発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等

18)重症筋無力症の悪化(頻度不明^{注1)})

重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがある。

19)大動脈瘤、大動脈解離(頻度不明^{注2)})

大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)。

20)末梢神経障害(頻度不明^{注1)})

末梢神経障害があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下、痛み等の症状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

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	発疹等	浮腫、蕁麻疹、熱感、そう痒等	光線過敏症
精神神経系	不眠、頭痛	振戦、しびれ感、めまい、眠気	幻覚、興奮、不安、意識障害、錐体外路障害
泌尿器	BUN上昇、クレアチニン上昇等		血尿、尿閉、無尿、頻尿
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇等		
血液	白血球減少、好酸球増多等	貧血等	
消化器	悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛、消化不良、腹部不快感	口内炎、舌炎、口渇、便秘、腹部膨満感	

感覚器		耳鳴、味覚異常、視覚異常	
その他		倦怠感、発熱、動悸	胸痛、関節痛、関節障害、筋肉痛、脱力感、発汗、高血糖

注1)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

注2)海外の疫学研究における報告のため頻度不明。

5.高齢者への投与

(1)本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので用量に留意し、慎重に投与すること。

(2)ハンセン病の場合には投与が長期に及ぶことが多いので、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。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、投与しないこと(「その他の注意」の項参照)。

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。)

9.その他の注意

動物実験(幼若犬、幼若ラット)で関節異常が認められている。

★本改訂内容は医薬品安全対策情報(DSU)(No.283：2019年10月16日発送予定)に掲載されます。

本改訂内容及び最新添付文書は「アルフレッサ ファーマ株式会社ホームページ(<http://www.alfresa-pharma.co.jp/medical/iyaku/>)」でもご覧いただけます。

また、最新添付文書及びDSUは医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にも掲載されます。

【本件に関するお問い合わせ先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬安全性情報室
TEL 06-6941-0302 FAX 06-6942-6310