

使用上の注意改訂のお知らせ

2012年10月

ファイザー株式会社

抗アルドステロン性利尿・降圧剤

アルダクトン[®]A細粒10%

Aldactone[®]-A Fine Granules 10%

スピロノラクトン細粒

日本薬局方 スピロノラクトン錠

アルダクトン[®]A錠25mg

アルダクトン[®]A錠50mg

Aldactone[®]-A Tablets 25mg

Aldactone[®]-A Tablets 50mg

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

この度、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、標記製品の添付文書の「使用上の注意」を改訂致しますのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用 (1)重大な副作用 3) <u>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）</u>（いずれも頻度不明）：<u>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、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。</u></p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用 (1)重大な副作用 （該当記載なし）</p>

【改訂理由】

1.厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

「重大な副作用」の項

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群

国内症例の集積及びCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）との整合性を図るために、「中毒性表皮壊死融解症」、「皮膚粘膜眼症候群」に関する記載を追記することに致しました。

症例概要を添付しますのでご参照ください。

CCDS：安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

【症例概要：中毒性表皮壊死融解症】

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
男 70歳代	浮腫	50mg 6日	中毒性表皮壊死融解症		軽快
	基礎疾患 肝硬変、胃 癌、高アン モニア血症	50mg 7日	開始約1ヵ月前	胃癌からの動脈性出血による吐血及び全身浮腫にて入院した。肝硬変による全身状態不良から、手術及び化学療法の適応外とされ、絶飲食、内視鏡的止血及び補液管理下で自然経過観察していた。	
			開始13日前	腹水及び浮腫に対してカンレノ酸カリウムの投与を開始した。	
			開始5～6日前	フロセミド及びラベプラゾールナトリウムの投与を開始した。	
			開始日	カンレノ酸カリウムの投与を中止し、浮腫に対して本剤50mg/日の投与を開始した。	
			投与6日目	本剤の投与を中止した。	
			中止2日後 (再投与開始日)	フロセミド及びラベプラゾールナトリウムの投与を中止し、本剤50mg/日の投与を再開した。そう痒が発現した。	
			再投与4日目	38度台の発熱、皮膚剥離、皮膚の痛み、体幹の水疱及び好酸球増多が認められた。	
			再投与7日目 (発現日)	臀部及び両下肢に紅斑及び水疱の拡大が認められた。ニコルスキー現象は陽性であり、中毒性表皮壊死融解症と診断された。本剤の投与を中止した。プレドニゾロン、セファゾリンナトリウムの投与及びバシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩配合剤の外用を開始した。	
			中止1日後	解熱及び好酸球低下傾向が認められた。	
			中止9日後	両下肢に上皮化傾向が認められた。	
			中止約1ヵ月後	症状は軽快した。	
併用薬（下線は併用被疑薬）： <u>カンレノ酸カリウム</u> 、 <u>フロセミド</u> 、 <u>ラベプラゾールナトリウム</u> 、 <u>酸化マグネシウム</u> 、 <u>イソロイシン・ロイシン・バリン</u> 、 <u>ラクツロース</u>					

P200705-1483

【症例概要：中毒性表皮壊死融解症】

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
女 50歳代	高血圧	50mg 16日	中毒性表皮壊死融解症		回復
			開始日	高血圧に対して本剤50mg/日及び頭痛に対してイブプロフェン300mg/日の投与を開始した。	
			投与17日目 (発現日)	上肢及び顔面に紅斑が出現した。本剤の投与を中止した。	
			中止2日後	皮疹が全身に拡大し、高熱が認められた。その後症状が悪化し、感染症を合併した。	
			中止6日後	全身に暗赤色紅斑、水疱が認められ、背部は一面水疱化していた。口腔内に粘膜疹が認められた。中毒性表皮壊死融解症と診断され、当科に入院した。ベタメタゾン点滴投与治療を開始した。	
			中止15日後	皮疹はほぼ上皮化した。	
			不明日	その後、退院した。退院時、著しい色素沈着が認められていた。	
			不明日	退院2～3ヵ月後、色素沈着が消失した。皮疹消失後のパッチテストで本剤は強陽性、イブプロフェンは陰性であった。	
併用薬（下線は併用被疑薬）： <u>イブプロフェン</u>					

PA88000-3001

【症例概要：皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）】

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
女 70歳代	高血圧	25mg 15日	スティーブンス・ジョンソン症候群		回復
	基礎疾患 変形性脊椎 症、中枢神 経系リンパ 腫、骨粗鬆 症、うっ血 性心不全		開始前	アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、アルファカルシドール、アレンドロン酸ナトリウム水和物、エトドラク、ピフィズス菌製剤、ジメモルファンリン酸塩、カルボシステインの投与及びツロブテロールの貼付を開始した。	
			開始10日前	フロセミドの投与量を増量し、ジメモルファンリン酸塩、カルボシステインの投与及びツロブテロールの貼付を終了した。	
			開始日	高血圧に対して本剤25mg/日の投与を開始した。	
			投与14日目 (発現日)	38度台の発熱、眼球結膜充血、口唇粘膜腫脹、粘膜びらん、顔面浮腫及び上半身の丘疹紅斑が認められた。	
			投与15日目 (中止日)	39度台の発熱及び全身の紅斑、粘膜疹増悪のため皮膚科を受診した。四肢、体幹及び顔面の広範囲にTarget lesionを伴う融合傾向のある滲出性紅斑が認められ、水疱形成、眼の充血、口唇びらん、そう痒が認められたため入院した。本剤、アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、アルファカルシドール、アレンドロン酸ナトリウム水和物、エトドラク及びピフィズス菌製剤の投与を中止し、ステロイドパルス療法を3日間施行した。	
			中止2日後	口唇のびらんに乾燥傾向が認められ、顔面紅斑が消退した。四肢及び体幹の紅斑の湿潤に消失傾向が認められた。発熱は認められなくなった。	
			中止3日後	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの点滴投与治療を開始した。	
			中止5日後	四肢及び体幹の紅斑が退色～暗紅色となった。	
			中止8日後	全体に色素沈着化が認められた。	
			中止20日後	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの点滴投与治療を終了した。その後皮疹の再燃は認められなかった。	
			中止28日後	パッチテストの結果、本剤のみが陽性であった。	
			中止30日後	退院した。	
併用薬：アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、アルファカルシドール、アレンドロン酸ナトリウム水和物、エトドラク、ピフィズス菌製剤、ジメモルファンリン酸塩、カルボシステイン、ツロブテロール					

P201110-1646

次頁に改訂後の使用上の注意の全文が記載されていますので併せてご参照ください。

＜改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.214（2012年11月）に掲載される予定です。＞

お問い合わせ先：ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル：0120-664-467
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7 新宿文化クイントビル

医薬品添付文書改訂情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。

アルダクトン[®]A細粒10%、A錠25mg、A錠50mg

〔使用上の注意〕〈改訂後〉

※※2012年10月改訂
※2011年9月改訂

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 無尿又は急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。また、腎からのカリウム排泄が低下しているため高カリウム血症を誘発又は増悪させるおそれがある。〕
2. 高カリウム血症の患者〔高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〕
3. アジソン病の患者〔アジソン病ではアルドステロン分泌低下により、カリウム排泄障害を来しているため、高カリウム血症となるおそれがある。〕
4. タクロリムス、エプレレノン又はミトタンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
5. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【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)心疾患のある高齢者、重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
- (2)重篤な腎障害のある患者〔「禁忌」、「副作用」の項参照〕
- (3)減塩療法時〔水分・電解質が欠乏し、脱水症状や低ナトリウム血症等があらわれやすくなる（「副作用」の項参照）。〕
- (4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5)肝障害のある患者〔高カリウム血症が発現するおそれがある。〕
- (6)乳児〔乳児は電解質バランスがくずれやすい（「副作用」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)連用する場合、高カリウム血症等の電解質異常があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。高齢者、腎機能が低下している患者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では特に注意すること。〔「禁忌」、「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕
- (2)降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

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
タクロリムス（プロGRAF） エプレレノン（セララ）	高カリウム血症が発現することがある。	相加・相乗作用により血清カリウム値が上昇する。
ミトタン（オベプリム）	ミトタンの作用を阻害する。	ミトタンの薬効を本剤が阻害するとの報告がある。

(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
降圧剤 ACE阻害剤 カルシウム拮抗剤 β-遮断剤 利尿降圧剤等	降圧作用を増強することがあるので、用量を調節するなど注意する。	これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム グルコン酸カリウム アスパラギン酸カリウム等 ACE阻害剤 カプトプリル エナラプリル リシノプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキセチル バルサルタン等 アリスキレン カリウム保持性利尿剤 トリアムテレン カンレノ酸カリウム シクロスポリン ドロスピレノン	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意する。	これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用による血清カリウム値の上昇。 危険因子：腎障害患者、高齢者
ノルエピネフリン	ノルエピネフリンの血管反応性を低下させるとの報告がある。	本剤が心血管反応性を低下させる機序は完全に解明されていない。 危険因子：麻酔施行患者
乳酸ナトリウム	乳酸ナトリウムのアルカリ化作用を減弱することがある。	本剤により高カリウム性アシドーシスが惹起され、乳酸ナトリウムのアルカリ化作用と拮抗する可能性がある。
塩化アンモニウム コレステラミン	代謝性アシドーシスを来すとの報告がある。	これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用
ジゴキシン メチルジゴキシン	血中ジゴキシン及びメチルジゴキシン濃度が上昇することがある。	本剤がジゴキシン及びメチルジゴキシンの腎からの排泄を低下させるため、血中ジゴキシン及びメチルジゴキシン濃度を上昇させることがある。
ジギトキシン	ジギトキシンの作用を増強又は減弱するおそれがあるため、併用する場合にはジギトキシンの血中濃度の測定を行うなど、観察を十分に行い慎重に投与すること。	本剤の肝酵素誘導によりジギトキシンの血中濃度半減期が短縮すると考えられる報告がある。また、機序は不明であるが、ジギトキシンの血中濃度半減期が延長したとの報告がある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿剤又はACE阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	カリウム保持性利尿剤との併用により、その降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている。	プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害

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、発現頻度について文献、自発報告等を参考に集計した。

(1)重大な副作用

- 1)電解質異常（高カリウム血症、低ナトリウム血症、代謝性アシドーシス等）：高カリウム血症、低ナトリウム血症、代謝性アシドーシス等の電解質異常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、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

また、電解質異常に伴い、不整脈、全身倦怠感、脱力等があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)急性腎不全：急性腎不全（電解質異常を伴うことがある）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。

※※3)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）（いずれも頻度不明）：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、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)その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
内分泌	女性型乳房 ^(注1) 、乳房腫脹、性欲減退、陰萎、多毛、月経不順、無月経、閉経後の出血、音声低音化	乳房腫瘍、乳房痛
過敏症 ^(注2)	発疹、蕁麻疹	そう痒
精神神経系		眩暈、頭痛、四肢しびれ感、神経過敏、うつ状態、不安感、精神錯乱、運動失調、傾眠
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇
腎臓		BUN上昇
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口渇、下痢、便秘	
血液		白血球減少、血小板減少
その他	倦怠感、心悸亢進、発熱、肝斑	筋痙攣、脱毛

注1：減量又は中止によって通常減退ないしは消失するが、まれに持続する例もみられる。

注2：投与を中止すること。

5.高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始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)高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (2)特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

(3)高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]

(4)高齢者では腎機能又は肝機能が低下していることが多いため、高カリウム血症があらわれやすい。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2)授乳婦

ヒト母乳中へ移行することがあるので、授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

7.過量投与

(1)症状

本剤の過量投与により悪心、嘔吐、傾眠状態、精神錯乱、斑状丘疹、紅斑、下痢、電解質失調、脱水を起こす可能性がある。

(2)処置

本剤の投与を中止し、食事を含むカリウムの摂取を制限すること。

8.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない。また、乳児については「慎重投与」の項参照〕

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

(1)夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

(2)ラットに24カ月経口投与した癌原性試験において内分泌臓器の腫瘍及び肝臓の増殖性変化がみられたとの報告がある。また、長期間服用した患者（男女とも）に乳癌が発生したとする症例報告がある。

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7