

使用上の注意改訂のお知らせ

創薬
覚せい剤原料
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)

パーキンソン病治療剤
エフピー® OD錠2.5
FP-OD (セレギリン塩酸塩口腔内崩壊錠)

平成 23 年 9 月

エフピー株式会社

大阪府松原市西大塚 1 丁目 3 番 40 号

この度、標記製品につきまして、『使用上の注意』の自主改訂を行いましたのでお知らせ申し上げます。ご使用に際しましては、以下の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（自主改訂）〔赤下線部分：改訂箇所〕

改訂後（2011年9月改訂）			改訂前														
〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕 2. <u>ペチジン塩酸塩、トラマドール塩酸塩</u> を投与中の患者 〔高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。〕			〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕 2. ペチジン塩酸塩を投与中の患者〔高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。〕														
3.相互作用 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <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>ペチジン塩酸塩 オピスタン®等 <u>トラマドール塩酸塩</u> <u>トラマール®等</u></td> <td>高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。<u>なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には 2～3 日間の間隔を置くこと。</u></td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序 危険因子	ペチジン塩酸塩 オピスタン®等 <u>トラマドール塩酸塩</u> <u>トラマール®等</u>	高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。 <u>なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には 2～3 日間の間隔を置くこと。</u>	機序は不明である。	3.相互作用 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <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>ペチジン塩酸塩 オピスタン®等</td> <td>高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序 危険因子	ペチジン塩酸塩 オピスタン®等	高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。	機序は不明である。
薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序 危険因子															
ペチジン塩酸塩 オピスタン®等 <u>トラマドール塩酸塩</u> <u>トラマール®等</u>	高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。 <u>なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には 2～3 日間の間隔を置くこと。</u>	機序は不明である。															
薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序 危険因子															
ペチジン塩酸塩 オピスタン®等	高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。	機序は不明である。															

■改訂理由（自主改訂）

トラマール®カプセル及びトラマール®注（一般名：トラマドール塩酸塩）及びトラムセット®配合錠（一般名：トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン）の「使用上の注意」の相互作用の項において本剤が併用禁忌とされました。これらの製剤は、すでに併用禁忌の項に記載しているペチジンと同様の作用を示すと考えられることから、トラマール®カプセル、トラマール®注及びトラムセット®配合錠の「使用上の注意」との整合性を図り、本剤の「使用上の注意」の禁忌及び併用禁忌にトラマドール塩酸塩を追加記載することとしました。

■改訂内容（自主改訂）〔赤下線部分：改訂箇所〕

改訂後（2011年9月改訂）			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
選択的セロトニン再取り込み阻害剤フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス®等 パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル® セルトラリン塩酸塩 ジェイゾフト™ エスタロプラムシユウ酸塩 レクサプロ®	両薬剤の作用が増強される可能性があるの で、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩、ミルタザピン及びエスタロプラムシユウ酸塩は14日間、ミルナシبران塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間の間隔を置くこと。	脳内モノアミン総量の増加が考えられている。	選択的セロトニン再取り込み阻害剤フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス®等 パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル® セルトラリン塩酸塩 ジェイゾフト™	両薬剤の作用が増強される可能性があるの で、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩及びミルタザピンは14日間、ミルナシبران塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間の間隔を置くこと。	脳内モノアミン総量の増加が考えられている。

■改訂理由（自主改訂）

選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるレクサプロ®錠（一般名：エスタロプラムシユウ酸塩）が国内で承認され、添付文書の「使用上の注意」の相互作用において本剤が併用禁忌とされました。本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤との相互作用については、従来より本剤の「使用上の注意」に記載しておりますので、レクサプロ®錠の「使用上の注意」との整合性を図り、本剤の「使用上の注意」の併用禁忌にレクサプロ®錠を追加記載することとしました。

★医薬品添付文書情報は医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp>）に最新添付文書が掲載されています。また、改訂後の「使用上の注意」全文を添付しておりますので、あわせてご利用ください。

【資料請求先】
 エフピー株式会社 医薬学術部
 〒580-0011 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

■改訂後の「エフピーOD錠 2.5の使用上の注意」全文(下線部は変更箇所)

【警告】

- 1.本剤と三環系抗うつ剤(アミトリプチン塩酸塩等)との併用はしないこと。また、本剤の投与を中止してから三環系抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。〔「相互作用」の項参照〕
- 2.本剤は用量の増加とともにMAO-Bの選択的阻害効果が低下し、非選択的MAO阻害による危険性があり、また更なる効果が認められないため、1日10mgを超える用量を投与しないこと。〔「過量投与」の項参照〕

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.ペチジン塩酸塩、トラマドール塩酸塩を投与中の患者〔高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。〕
- 3.非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤(サフラジン塩酸塩)を投与中の患者〔高度の起立性低血圧の発現が報告されている。〕
- 4.統合失調症又はその既往歴のある患者〔精神症状の悪化が報告されている。〕
- 5.覚せい剤、コカイン等の中枢興奮薬の依存又はその既往歴のある患者
- 6.三環系抗うつ剤(アミトリプチン塩酸塩等)を投与中あるいは中止後14日間の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 7.選択的セロトニン再取り込み阻害剤(フルボキサミンマレイン酸塩等)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(ミルナシبران塩酸塩等)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(アトモキセチン塩酸塩)又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤(ミルタザピン)を投与中の患者〔「相互作用」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)重篤な肝障害のある患者〔本剤の代謝が抑制され、毒性が大幅に増強される可能性がある。〕
- (2)重篤な腎障害のある患者〔本剤の代謝物が蓄積され、その代謝物による中枢作用が生じる可能性がある。〕
- (3)高用量のレボドパ投与を受けている患者〔副作用発現率が高い。〕
- (4)高齢者〔起立性低血圧があらわれやすい。〕〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5)心・脳循環器系障害を有する患者〔英国において、レボドパ単独群とセレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群を比較した試験において、レボドパ単独群に対してセレギリン塩酸塩投与後にレボドパ併用投与した群に心・脳循環器系障害による死亡が多かったと報告されている。〕〔「重要な基本的注意(5)」の項参照〕
- (6)狭心症のある患者〔本剤により増悪する可能性がある。〕

2.重要な基本的注意

- (1)投与にあたっては、過去のレボドパ含有製剤治療において十分な効果の得られなかった患者に使用すること。
- (2)本剤の投与中は、定期的に効果が持続していることを確認し、併用効果が消失している場合は使用を中止し、漫然と投与しないこと。
- (3)レボドパ含有製剤との併用によりレボドパの副作用が増強されることがあるので、本剤の投与は、少量から開始し、観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。維持量投与後、レボドパと本剤との併用効果と思われる不随意運動、幻覚、妄想等があらわれた場合には、レボドパの減量を実施する。それでもなお、症状の軽減が認められない場合には、本剤の減量・休業等適切な処置を行うこと。
- (4)めまい、注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。
- (5)英国において、早期・軽症パーキンソン病患者を対象に、レボドパ単独群とセレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群を比較した神経保護作用に関する長期臨床試験が実施された。その結果、レボドパ単独群の死亡率に対し、セレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群の死亡率が約1.6倍と有意に高かったとの報告がある。その後の追跡調査では約1.3倍高かったが有意差はなかったとの報告がなされている。また、英国の医薬品庁が依頼した12,621人の一般診療のデータベースを用いたコホート研究では約1.1倍高かったが、有意差はなかったとの報告がなされている。さらに、英国以外(米国、ノルウェー、スウェーデン、ドイツ、フィンランド)の5試験のメタアナリシスの結果では約1.05倍で有意差はなく、また2000年英国のコホート研究の報告では、セレギリン塩酸塩とレボドパ併用患者の死亡率は健常人と変わらず、セレギリン塩酸塩治療に関連した死亡率の増加はないと報告している。
- (6)レボドパ含有製剤非併用患者に対する本剤の単独投与による有効性は確立していない。

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
ペチジン塩酸塩 オピスタン®等 トラマドール塩酸塩 トラマール®等	高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には2~3日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。
非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤 サフラジン塩酸塩	高度の起立性低血圧の発現が報告されている。	詳細は不明であるが、相加作用によると考えられる。
三環系抗うつ剤 アミトリプチン塩酸塩等 トリプタノール®等	高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	詳細は不明であるが、相加・相乗作用によると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス®等 パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル® セルトラリン塩酸塩 ジェゾプロフト™ エスシタロプラムシユウ酸塩 レクサプロ®	両薬剤の作用が増強される可能性があるの で、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩、ミルタザピン及びエスシタロプラムシユウ酸塩は14日間、ミルナシبران塩酸塩は2~3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間の間隔を置くこと。	セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシبران塩酸塩 トレドミン® デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ®		脳内モノアミン総量の増加が考えられている。
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩 ストラテラ®		脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられている。
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン レモロン®等		

(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
肝臓のチトクローム P-450 2D6 及び 3A4 の阻害作用を有する製剤 ^{注1)} シメチジン キニジン硫酸塩 プロパフェノン塩酸塩 ハロペリドール エリスロマイシン ジヨサマイシン クラリスロマイシン イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール クロトリマゾール エチニルエストラジオール ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	本剤の作用、毒性が大幅に増強される可能性がある。	本剤は肝臓のチトクローム P-450 2D6 及び 3A4 によって代謝されることが判明しており、これを阻害する薬剤との併用により血中濃度の上昇をもたらす。
レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。

薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序 危険因子
フェノチアジン系薬剤 プロクロルペラジン クロルプロマジン ペラジン等 ブチロフェノン系薬剤 ブロムペリドール等 スルピリド メトクロプラミド	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミン受容体を遮断する。
トラゾドン塩酸塩	相互作用は明らかになっていないが、トラゾドン塩酸塩の中止直後あるいは併用する場合には、本剤の投与量を徐々に増加するなど、慎重に投与を開始すること。	セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
交感神経興奮剤 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	血圧上昇、頻脈等の発現が報告されている。	本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されると考えられる。

注1)これらの薬剤と併用する場合にはモノアミン含有量の多い食物(チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等)との併用には注意すること。[チトクローム P-450 2D6 及び 3A4 を阻害する薬剤と併用する場合には本剤の血中濃度が上昇し、MAO-B の選択性が消失する可能性がある。]

4.副作用

調査症例 488 例中 177 例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は悪心・嘔吐(7.8%)、ジスキネジア(6.6%)、幻覚(6.6%)、食欲不振(6.1%)、めまい・ふらつき(5.7%)であった。また臨床検査値の主な異常変動としては、調査症例 385 例において CK(CPK)の上昇(4.8%)、LDH の上昇(4.7%)、Al-P の上昇(2.9%)であった。(エフビー錠 2.5 承認時)

また、使用成績調査において、調査症例 4,692 例中 957 例(20.4%)に副作用が認められた。主な副作用は幻覚(4.8%)、悪心(3.1%)、ジスキネジア(2.3%)、めまい(1.6%)、食欲不振(1.0%)であった。(エフビー錠 2.5 再審査終了時)

(1)重大な副作用

- 幻覚(5.0%)、妄想(1.1%)、錯乱(0.2%)、せん妄(0.4%) 幻覚、妄想、錯乱、せん妄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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 狭心症(頻度不明) 狭心症の発現又は増悪が報告されているので、狭心症患者では心電図をモニターするなど、特に注意すること。
- 悪性症候群(0.1%未満) 本剤の急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清 CK(CPK)上昇等があらわれることがある。このような場合には、再投与後、漸減するとともに、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中に同様の症状があらわれることがある。
- 低血糖(頻度不明) 低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状(意識障害、昏睡等)があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 胃潰瘍(0.1%未満) 胃潰瘍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。

(2)その他の副作用

太字の副作用についてはそれぞれの注)によること。

	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系 ^{注2)}	不随意運動、興奮、精神症状、ジストニア(筋緊張異常)、構音障害、歩行異常、めまい・ふらつき、頭痛・頭重感、不眠、眠気、体のこわばり、しびれ、多夢、うつ症状、意識レベルの低下	不安、緊張低下、徘徊癖、アカシジア、記憶障害、躁病、ねごと、運動低下、悪夢
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、口渇、胃痛・腹痛、便秘、下痢	麻痺性イレウス、消化不良、胃腸障害、イレウス
循環器	起立性低血圧、動悸、低血圧	高血圧、不整脈、心電図異常、血圧変動、うつ血性心不全
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇)	
過敏症 ^{注3)}	発疹	

	0.1~5%未満	0.1%未満
泌尿器		排尿困難
血液		白血球減少傾向
皮膚		多形紅斑、紅斑
眼		視野狭窄
その他	浮腫、胸痛(胸部不快感)、倦怠感、ほてり・のぼせ、味覚異常、多汗、気分不良、疲労感、血清 CK(CPK)上昇、自覚症状悪化、筋骨格硬直	発熱、悪寒、体重減少、味覚低下、舌の違和感、腰痛、意欲低下、筋攣縮、頸部痛、四肢痛、無力症

注2)このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注3)このような場合には投与を中止すること。発現頻度はエフビー錠 2.5 の臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

5.高齢者への投与

- 高齢者では、起立性低血圧があらわれやすいので、増量にあたっては、血圧のモニタリングを行うなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
- エフビー錠 2.5 の市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、65 歳以上の症例における副作用発現症例率(食欲不振、譫妄、幻覚、起立性低血圧、嘔吐、歩行異常)は、65 歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。また、75 歳以上の症例では、食欲不振、幻覚、起立性低血圧、悪心、歩行困難の発現症例率が、75 歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 動物実験で、乳汁中への移行が報告されているので、本剤投与中は授乳を避けさせること。

7.小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.過量投与

本剤の過量投与により MAO-B の選択的阻害作用が低下し、非選択的 MAO 阻害による副作用が発現することがあると考えられるので、次の患者の状態には十分注意すること。

- 過量投与によると思われる下記の症状があらわれた患者[選択性が低下した場合、ドパミン及びノルエピネフリンの作用を増強するおそれがある。]

- 1)精神神経系 失神、激越、眠気、幻覚、妄想、痙攣、自殺的行動、痴呆、不安、不眠、抑うつ、神経過敏、頭痛、無動症や振戦の悪化等
- 2)循環器 ショック、血圧上昇、起立性低血圧、心悸亢進、紅潮、不整脈、血圧低下、発汗等
- 3)その他 超高熱、呼吸抑制と不全、下胸部痛、開口障害等
- 4)緑内障のある患者[非選択的 MAO 阻害剤で禁忌となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。]
- 5)褐色細胞腫のある患者[非選択的 MAO 阻害剤で禁忌となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。]

処置:呼吸を保護するため気道を確保し、必要ならば補足的な酸素の使用及び人工呼吸器の使用を含め適切に管理する。服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄を行う。中枢神経系の刺激(痙攣を含む)の徴候と症状はジアゼパムの点滴静注で治療する。過度の低血圧やドパミン及びノルエピネフリン過剰による症状の悪化がみられた場合には補液の点滴静注等の対症療法を行うこと。ショック時にはヒドロコルチゾン静注適用する。情緒不安、激越、機械的な冷却に反応しない高体温症には、クロルプロマジン塩酸塩を適用する。過度の血圧上昇があらわれた場合には α -遮断剤(フェントラミン等)の点滴静注等の対症療法を行うこと。

9.適用上の注意

(1)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。]

(2)服用時

- 1)本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 2)本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

10.その他の注意

- 1)エフビー錠 2.5 の国内の臨床試験にて、明らかに因果関係が否定出来ない抑うつからの自殺例が 488 例中 2 例に認められた。
- 2)過量連用により、依存性発現の可能性がある。