

DI ニュース

(Drug Information News)

NO. 416

2019年8月

徳山医師会病院 薬局

TEL:0834-31-7716

FAX:0834-32-5349

e-mail:yaku2@tokuyamaishikai.com

薬局ウェブサイト http://hospital.tokuyamaishikai.com/introduce_list/ より「薬局」をクリック

1. 認知症について

認知症とは「生後いったん正常に発達した種々の精神機能が慢性的に減退・消失することで、日常生活・社会生活を営めない状態」をいいます。認知症を起こす病気はいくつもあります。

・アルツハイマー病

物忘れ、日時や場所がわからなくなる、といった症状が徐々に進行する病気で、認知症の原因疾患の半分以上を占めています。20世紀初頭にアルツハイマー博士が発見したのでこのように呼ばれます。進行はゆっくりですが、中には数年で高度の認知症になってしまう方もいます。多くの方が老年期に発病しますが、初老期に発病する場合があります。側頭葉、頭頂葉から、前頭葉、後頭葉へと脳萎縮が広がってゆきます。脳にアミロイドβたんぱく質とタウたんぱく質という2つのたんぱく質が異常に蓄積することが原因と考えられています。脳を顕微鏡で観察すると、アミロイドβたんぱく質は「老人斑」、タウたんぱく質は「神経原線維変化」という構造をとって蓄積しています。加齢に伴う自然な物忘れと、アルツハイマー病の初期症状との区別は大変難しいので、現在、早期診断の方法を見出すための研究(ADNI)が、本邦を含め、世界規模で進められています。脳でアセチルコリンという物質が減少しますので、脳のアセチルコリンを増加させる薬剤を治療薬として使用します。またアミロイドβたんぱく質の異常蓄積を防ぐ(あるいは減少させる)薬剤の開発が進んでいます。

・レビー小体型認知症

認知症としてはアルツハイマー病に似た症状を示すことが多いですが、幻覚(特に幻視)や妄想が強いという特徴があります。また、パーキンソン病と同じように四肢や頸部が固くなって運動障害を起こしたり、自律神経の障害を起こしたりもします。パーキンソン病を長期間(数年～十数年)患っていた方がレビー小体型認知症になることもしばしばあります。「レビー小体」とは、もともとパーキンソン病の特徴と考えられていた、神経細胞の中にできる小さな塊のことで、α-シヌクレインというたんぱく質が異常になって蓄積したものです。レビー小体が、脳幹と呼ばれる部位に限局してできるとパーキンソン病に、大脳にもできるとレビー小体型認知症になります。また大部分の方が、多少ともアルツハイマー病と同じ病変を合併しています。アルツハイマー病と同じように脳のアセチルコリンを増加させる薬剤で治療するとともに、運動障害に対してパーキンソン病と同じ治療を行います。

・前頭側頭葉変性症

2つの異なる病気が含まれています。ひとつはタウたんぱく質が神経細胞の中で「ピック球」という構造をとって蓄積する病気(ピック病)、もうひとつはTDP-43というたんぱく質が蓄積する病気(ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症:FTLD-Uと略します)です。どちらも脳の萎縮は前頭葉と側頭葉に強く、アルツハイマー病との比較では、物忘れよりも、自発性や関心の低下、言語障害、

行動の変化などが目立ちます。頻度は認知症全体の数%ですが、初老期発症の認知症の中では10%以上の割合を占めると考えられています。

● **神経原線維変化型老年認知症**

アルツハイマー病はアミロイドβたんぱく質（老人斑）とタウたんぱく質（神経原線維変化）の両方が蓄積しますが、神経原線維変化だけ蓄積するのがこの病気です。頻度は認知症全体の数%ですが、高齢者になるほど割合が高まり、90歳以上で発病する認知症は20%がこの病気であると考えられています。もの忘れが症状の中心で、非常にゆっくり進行することが多いとされています。

● **脳血管性認知症**

脳血管障害が原因で認知症を発症した場合、脳血管性認知症と呼びます。原因となる脳血管障害のタイプは複数あり、大小の脳梗塞が多発する場合、脳梗塞に至るほどではない軽い脳の血液循環不全が長く続いた場合、脳出血に伴う場合など様々です。また、軽いアルツハイマー病に脳血管障害が合併して認知症の症状が強くなることもあります。従来、日本では脳血管性認知症が多いとされてきましたが、厳密な意味で、脳血管障害だけが原因で認知症を起こしている方は、以前の統計調査で言われていたよりも少ないと考えられています。

● **その他の病気による認知症**

上記のほかに、ひとつひとつの病気の頻度は低いですが、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病など様々な病気によって認知症が起こります。

また、認知症と同じような症状を起こすことがあるけれど、適切な治療によって回復する可能性がある病気がいくつもあります。たとえば、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍、高齢期のうつ病、甲状腺機能低下症やビタミンB欠乏症などの代謝・栄養疾患、などです。認知症の診断をする時にいろいろな検査をするのは、これらの、治療法が全く異なる病気ではないかどうかを調べる、という意味もあります。

● **認知症の治療**

＜薬物療法＞

アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症に適応のある薬剤をまとめます。

※**ゴシック体**が当院採用薬

成分名	ドネペジル	ガラントミン	リバスチグミン	メマンチン
商品名 (先発品)	アリセプト	レミニール	イクセロン リバスタッチ	メマリー
作用機序	コリンエステラーゼ阻害			NMDA受容体阻害
半減期(時間)	70~80	8~9.4	3	55~71
代謝	肝臓		腎臓	
特徴	レビー小体型に 適応あり	軽度~中等度で使用。	唯一の貼付剤	中等度~高度で使用。 他3剤と併用可

認知症、とくにアルツハイマー病には、「これをすれば進行が止まる」という妙法はありません。しかし、認知症予防という面において多少とも有効性が実証されている食事と運動があります。

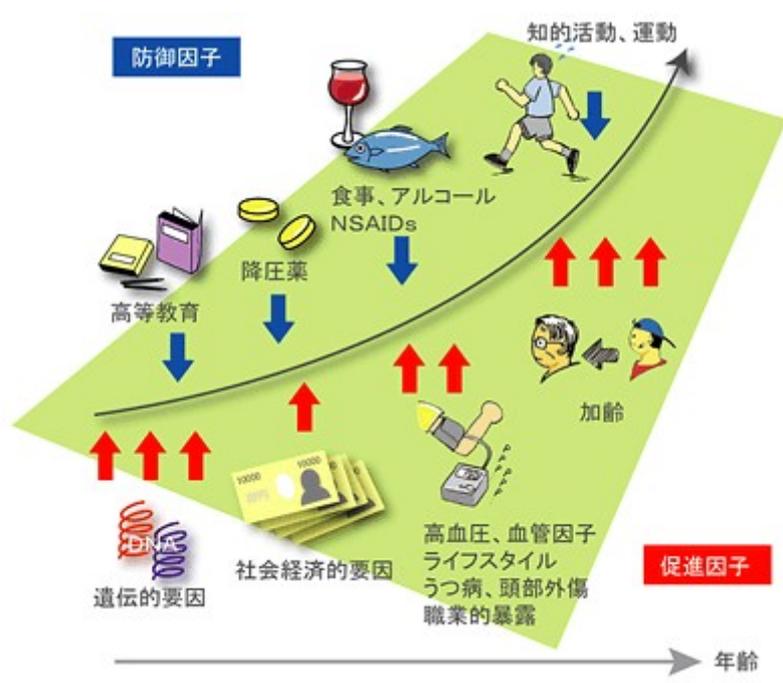
＜食事＞

食事関連で注目されてきたものに、抗酸化物質(ビタミンE、ビタミンC、βカロチン)があります。これらの物質は、酸化による傷害から体を守ります。また脂質については、飽和脂肪酸ではなく不飽和脂肪酸が健康一般にも認知機能にもよいことが常識化しつつあります。とくに魚油に含まれるω-3

系の長鎖不飽和脂肪酸は、血栓予防、抗炎症作用、降圧作用、インスリン感受性への作用など多くの効果を有しています。事実、魚の摂取量が多いとアルツハイマー病予防効果をもつとした報告があります。もっとも、最近では大切なのは個々の栄養素の多寡ではないとする意見もあります。むしろ摂取する食物の種類・数と総合バランスこそ大切だとする意見です。

<運動>

多くの身体疾患に対して運動がもつ効果はよく知られています。中には身体の活動性が高いと2～5年も長生きすると報告したものもあります。身体活動が低いことは、アルツハイマー病の危険因子だと指摘されてきました。中年期の活動性の高さはアルツハイマー病に対して防御的に働くという知見もあります。このような運動が効果をもつメカニズムとしては、直接的には脳血流の増加作用が考えられています。また、神経成長因子への刺激や、脂質、ホルモン、インスリン、あるいは免疫機能を介する作用も想定されています。



<参考>日本認知症学会 Web サイト、今日の治療薬 2019、
厚生労働省「知ることからはじめよう みんなのメンタルヘルス」Web サイト内「認知症」

2. 薬事委員会結果報告 7月開催分

●先発品から後発品への切り替え予定医薬品

	品名(後発品)	薬価	薬効	同一成分薬品(先発品)	薬価
内服薬	カルベジロール錠 1.25mg	9.90	慢性心不全治療剤	アーチスト錠 1.25mg	13.30
	カルベジロール錠 2.5mg	9.90	慢性心不全治療剤 頻脈性心房細動治療剤	アーチスト錠 2.5mg	22.00
	カルベジロール錠 10mg	19.30	持続性高血圧・狭心症治療剤 慢性心房細動 頻脈性心房細動治療剤	アーチスト錠 10mg	48.30

	ピタバスタチンカルシウム OD錠 1mg	19.10	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	リバロ OD錠 1mg	52.80
	ピタバスタチンカルシウム OD錠 2mg	35.90		リバロ OD錠 2mg	99.70

※ピタバスタチンカルシウム OD錠は AG（オーソライズドジェネリック）です。

●常備中止医薬品 ※在庫数は7月末時点の数です。

	品名	在庫数	薬効	理由	同種同効薬
内服薬	セフゾンカプセル 100mg	189C	経口用セフェム系製剤	使用が少ないため	フロモックス錠 100mg、メイアクト MS錠 100mg、バナン錠 100mg
外用薬	モーラスパップ 30mg	30袋	経皮鎮痛消炎剤	使用が少ないため	ケトプロフェンパップ 30mg

●その他

- ・ポピドンヨードガーグル 7%「明治」(50本包装)は「ケンエー」(10本包装)に採用変更します。
- ・エルカルチン FF 内用液は包装変更のためバイアルから分包品に変更となります。
- ・カタボン Hi600mg はドパミン塩酸塩点滴静注液 600mg バッグ「武田テバ」へ名称変更となります。

3. Q&A コーナー

7月分

★オキシドールの開封後の期限は？

半年を目安に。

4. 添付文書の改訂

※添付文書記載内容の改定に伴う改訂に関しては省略致します。

○アジレクト錠（武田薬品）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）

【禁忌】

リスデキサソフェタミンメシル酸塩

他 変更なし 省略

○注射用カタロット（石丸製薬）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）

【禁忌】

(1) (3) 変更なし 省略

(2) 重篤な意識障害を伴う大便秘の患者、脳塞栓症の患者[出血性脳梗塞が出現しやすい]

○カデチア配合錠（あすか製薬）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）

【禁忌】

1. ~ 6. 変更なし 省略

7. デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

○フスコデ配合錠、配合シロップ（マイランEPD）の【禁忌】に追記がありました。

（下線部 _____ 追記箇所）

【禁忌】

- (1) (3) (5) (6) 変更なし 省略
- (2) 12歳未満の小児 [「小児等への投与」の項参照]
- (4) 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある]

5. 医薬品・医療機器等安全性情報

(No. 364) 2019年7月 厚生労働省医薬・生活衛生局 【概要】

●メトホルミンにおける禁忌「腎機能障害」等の見直しについて

1. はじめに

メトホルミン塩酸塩（以下「メトホルミン」という。）はビグアナイド系の糖尿病用薬であり、1959年にフランスで製造販売承認されて以来、2018年末現在、米国、EUを含む100以上の国・地域で製造販売承認されています。

メトホルミンは、乳酸アシドーシスのリスクがあり、特に腎機能障害患者ではメトホルミンの排泄が遅延し血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスのリスクがさらに高まることが懸念されたため、腎機能障害患者には禁忌となっていました。

今般、令和元年5月31日に開催された令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、メトホルミンの添付文書の改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

1970年代、同じビグアナイド系薬剤であるフェンホルミン塩酸塩において、海外で乳酸アシドーシスの死亡例が複数報告されたため、乳酸アシドーシスのリスクを最小化する目的で、国内外のメトホルミンの添付文書において、使用患者、投与量等を制限する注意が記載されました。本邦における乳酸アシドーシスに関する添付文書改訂の過程において、腎機能障害患者ではメトホルミンの排泄が遅延し血中濃度が上昇することから、乳酸アシドーシスのリスクがさらに高まることが懸念されたため、1977年5月に腎機能障害患者に関する禁忌が「重篤な腎機能障害患者」から「軽度を含む腎機能障害患者」に変更される等、腎機能障害患者に対する使用制限の強化が行われました。

近年、海外において、腎機能障害患者におけるメトホルミンの安全性に関する最新の科学的知見に基づき、腎機能障害患者に対するメトホルミンの使用制限が見直されています。2016年4月には米国食品医薬品局が、同年10月には欧州医薬品庁がそれぞれ、公表文献等のレビュー結果に基づき、軽度から中等度の腎機能障害患者ではメトホルミンの使用は可能と結論付け、禁忌を推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」という。）が30mL/min/1.73m²未満の患者に限定するとともに、軽度から中等度の腎機能障害患者へ使用する際の注意を追加するための添付文書の改訂を行う旨を公表しました。当該公表内容に基づき、欧米では、メトホルミンを含有する全医薬品の添付文書について改訂が行われました。

以上の欧米の状況を踏まえ、日本糖尿病学会の賛同を得て、メトホルミン含有製剤の添付文書における、腎機能障害患者及び乳酸アシドーシスに関する注意喚起についての見直しを検討しました。

3. 安全対策調査会での検討内容について

(1) 本件に係る独立行政法人医薬品医療機器総合機構における調査結果について
 メトホルミンに関する調査結果は、以下の①～④のとおりでした。

①各国における添付文書の記載状況（安全対策調査会時点）

- ・米国の添付文書：推算糸球体濾過量（eGFR） <30 （mL/min/1.73m²）の患者は禁忌とされている。
 $30 \leq eGFR < 45$ の患者は、投与開始を推奨しない。
- ・英国の添付文書：腎機能障害患者については、表1のとおり用量調整を行う
 （なお、腎機能正常患者の1日最高用量は3,000mg）。

表1. 英国の添付文書における用量調整

eGFR (mL/min)	1日最高用量
$60 \leq eGFR < 90$	3,000mg
$45 \leq eGFR < 60$	2,000mg
$30 \leq eGFR < 45$	1,000mg
$eGFR < 30$	禁忌

- ・日本の添付文書：1日最高用量を2,250mgとする製剤（メトグルコ錠250mg他、以下「高投与量製剤」という。）及び750mgとする製剤（グリコラン錠250mg他、以下「低投与量製剤」という。）がある。腎機能障害患者については、高投与量製剤は中等度以上の患者が、低投与量製剤は軽度から重度の患者が、それぞれ禁忌とされている。低投与量製剤と高投与量製剤の禁忌の差異は、低投与量製剤（1961年1月承認）より後に製造販売承認申請されたメトグルコ錠250mg（2010年1月承認）の製造販売承認審査において、国内臨床試験成績等を踏まえ、軽度の腎機能障害患者については投与が可能と判断されたことによるものである。また、肝機能障害患者及び高齢者についても、同様の理由により、高投与量製剤に比べ低投与量製剤でより厳しい制限が課されている（表2）。

表2. 安全対策調査会時点の本邦の添付文書における主な差異

	低投与量製剤	高投与量製剤
主な商品名	グリコラン錠250mg他	メトグルコ錠250mg他
製造販売承認日	1961年1月承認	2010年1月承認
1日最高用量	750mg	2,250mg
腎機能障害患者への投与	中等度以上の患者が禁忌	軽度から重度の患者が禁忌
肝機能障害患者への投与	軽度から重度の患者が禁忌	重度の患者が禁忌
高齢者への投与	禁忌	慎重投与

②腎機能障害患者にかかる薬物動態試験

- ・メトホルミンは腎排泄型の薬剤であり、メトホルミンの血中濃度は、腎機能障害の程度に応じて高くなる。減量により、中等度腎機能障害患者におけるメトホルミンの血中濃度を腎機能正常患者と同程度に低減可能である。
- ・外国人と比較し日本人においてメトホルミンの血中濃度が高かったとする報告がある。

③国内外の公表文献，学会ガイドライン

- ・軽度から中等度の腎機能障害患者でもメトホルミンを用いた場合は，薬物濃度は概ね治療範囲内にとどまり，乳酸濃度は大幅に上昇しない。また，乳酸アシドーシスの発現リスクは，製剤により違いがあるという記載はない。
- ・日本糖尿病学会の「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」では，腎機能をeGFRで評価し，30mL/min/1.73m²未満は禁忌，30～45mL/min/1.73m²では慎重投与とすることが記載されている。
- ・海外の複数の診療ガイドライン等において，中等度までの腎機能障害患者へのメトホルミンの投与は可能とされている。

④国内副作用報告

- ・乳酸アシドーシスの重篤副作用症例347例の中に，中等度の腎機能障害患者（eGFR30～60mL/min/1.73m²）が43例含まれていた。当該43例の大半は腎機能以外のリスク因子（脱水，心血管系疾患等）が認められており，腎機能以外のリスク因子が影響した可能性もある。

（2）安全対策調査会での検討内容結果について

これらの結果を踏まえ，安全対策調査会は，以下の①～④のとおり添付文書を改訂して差し支えないと判断しました。

- ① 腎機能障害患者への投与については，リスク最小化（少量からの投与開始，患者の状態に応じた用量調整，慎重な経過観察等）を行った上で，禁忌は重度の腎機能障害患者（eGFR<30）のみとする。腎機能評価については，欧米の添付文書，日本糖尿病学会のRecommendationで，eGFRによる評価が推奨されていることを踏まえ，これに基づく記載に変更する
- ② eGFRに基づき腎機能障害患者に係るメトホルミン塩酸塩としての1日最高用量の目安を記載する（表3）。

表3. 腎機能障害患者におけるメトホルミン塩酸塩の1日最高用量の目安

eGFR (mL/min/1.73m ²)	目安量
60 ≤ eGFR < 90	2, 250mg
45 ≤ eGFR < 60	1, 500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

- ③ 腎機能障害以外のリスク因子，経口摂取が困難な場合などの脱水のリスクや，過度のアルコール摂取には特に注意が必要である旨を追加するとともに，その他乳酸アシドーシスに関連する注意を整理する。
- ④ 低投与量製剤と高投与量製剤の乳酸アシドーシスに関する注意喚起の差異を是正する。

4. おわりに

今回の改訂により，メトホルミンの低投与量製剤と高投与量製剤の禁忌はともに，重度の腎機能障害患者（eGFR<30）のみとなり，軽度から中等度の腎機能障害患者に投与できるようになりました。しかし，軽度から中等度の腎機能障害患者にメトホルミンを投与する場合には，メトホルミンの血中濃度が上昇し，乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため，慎重に投与してください。特に，中等度の腎機能障害患者にメトホルミンを使用する場合には，投与は少量から開始し，投与中はより頻回に腎機能（eGFR）を確認するなど慎重に経過を確認し，投与の適否や用量の調節を検討してください。増量する場合は，1日最高用量の目安も参考に，効果を確認しながら徐々に増量してください。

また，腎機能障害の有無にかかわらず，食欲不振等の経口摂取不良による脱水や過度のアルコール摂取

等で、患者の状態が急変し乳酸アシドーシスを発現した副作用症例が報告されていますので、乳酸アシドーシスの予防、初期症状、初期対応に関する患者教育も十分に行っていただくようお願いいたします。
引き続き、メトホルミンの適正使用に御協力をお願いいたします。

6. 医薬品安全対策情報

Drug Safety Update No. 281 (2019. 7)

添付文書の改訂

★最重要と☆重要のうち、当院採用薬（臨時採用も含む）のみを記載

☆トラマドール塩酸塩(経口剤)(トラマールOD錠/日本新薬)		
[禁忌]	追記	12歳未満の小児
[重大な基本的注意]	削除	重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと。
☆トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン(トアラセット配合錠「武田テバ」/武田テバファーマ)		
[禁忌]	追記	12歳未満の小児
[重大な基本的注意]	削除	重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと。
☆ジヒドロコデインリン酸塩・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・クロルフェニラミンマレイン酸塩 (フスコデ配合錠、フスコデ配合シロップ/マイランEPD)		
[禁忌]	追記	12歳未満の小児
[重大な基本的注意]	削除	重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと。
☆コデインリン酸塩水和物 (コデインリン酸塩散1%「タケダ」/武田テバ薬品、コデインリン酸塩散10%「タケダ」/武田薬品)		
[禁忌]	追記	12歳未満の小児 扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者
[重大な基本的注意]	削除	重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと。 重篤な呼吸抑制のリスクが増加する恐れがあるので、18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛には使用しないこと。
☆フェブキシスタット(フェブリク錠/帝人ファーマ)		
[重大な基本的注意]	追記	心血管疾患を有する痛風患者を対象とした海外臨床試験において、アロプリノール群に比較してフェブキシスタット群で心血管死の発現割合が高かったとの報告がある。本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意すること。
[その他の注意]	追記	海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象とした二重盲検非劣勢試験において、主要評価項目（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント）についてはアルプリノール群に対しフェブキシスタット群で非劣勢が示されたもの

の、副次評価項目のうち心血管死の発現割合はフェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ4.3% (134/3,098例)、3.2% (100/3,092例)でありフェブキソスタット群で高かった(ハザード比[95%信頼区間]: 1.34[1.03, 1.73])。心血管死の中では両群ともに心突然死が最も多かった(フェブキソスタット群2.7% (83/3,098例)、アロプリノール群1.8% (56/3,092例))。また、全死亡の発現割合についても、フェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ7.8% (243/3,098例)、6.4% (199/3,092例)でありフェブキソスタット群で高かった(ハザード比[95%信頼区間]: 1.22[1.01, 1.47])

☆メトホルミン塩酸塩(1日最高投与量が2,250mgである製剤)(メトグルコ錠/大日本住友製薬)

[禁忌] 一部改訂

- 次に示す患者
- 1) 乳酸アシドーシスの既往のある患者
 - 2) 重度の腎機能障害(eGFR30mL/min/1.73m²未満)のある患者又は透析患者(腹膜透析を含む)
 - 3) 重度の肝機能障害のある患者
 - 4) 心血管系、肺機能に高度の障害(ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等)のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者
 - 5) 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者(下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者)
 - 6) 過度のアルコール摂取者

[用法・用量に関連する使用上の注意] 追記

中度の腎機能障害のある患者(eGFR30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に、eGFRが30mL/min/1.73m²以上45mL/min/1.73m²未満の患者には、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。

- ・投与は、少量より開始すること。
- ・投与中は、より頻回に腎機能(eGFR等)を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。
- ・効果不十分な場合は、メトホルミン塩酸塩として1日最高投与量を下表の目安まで増量することができるが、効果を観察しながら徐々に増量すること。

また、投与にあたっては、1日量を1日2～3回分割投与すること。

中度の腎機能障害のある患者における1日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m ²)	1日最高投与量の目安
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

[慎重投与] 一部改訂

次に掲げる状態の患者
軽度～中等度の腎機能障害

[重要な基本的注意] 一部改訂

まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク要因としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水(利尿作用を有する薬剤の併用を含む)、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。

- 1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能(eGFR等)及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。

		<p>2) 脱水症状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。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。</p> <p>3) <u>本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に</u>、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>過度のアルコール摂取を避けること。</u> ・<u>発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。</u> ・<u>乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等）が現れた場合には、直ちに受診すること。</u> <p>4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。</p>
[併用禁忌]	新設	<u>アルコール（過度の摂取）</u>
☆パルボシクリブ（イブランスカプセル/ファイザー）		
[警告]	追記	<u>間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。</u>
[慎重投与]	追記	<u>間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者</u>
[重要な基本的注意]	一部改訂	間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施前、患者の状態を十分に観察すること。 <u>また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。</u>
[重大な副作用]	一部改訂	間質性肺疾患： 間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、 <u>本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。</u>