

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

処方箋医薬品*

アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬

ノウリアスト錠 20mg

イストラデフィリン錠

*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2015年10 - 11月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。
 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】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記)

改訂後(下線部)	←	改訂前																								
<p>3. 相互作用 省略(変更なし)</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <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>CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等</td> <td>省略(変更なし)</td> <td>省略(変更なし)</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4を誘導する薬剤 <u>リファンピシン</u> <u>カルバマゼピン</u> 等 <u>セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)</u> 含有食品</td> <td>本剤の作用が<u>減弱する可能性</u>がある。</td> <td>CYP3A4誘導剤との併用により、<u>本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性</u>がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等</td> <td>省略(変更なし)</td> <td>省略(変更なし)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等	省略(変更なし)	省略(変更なし)	CYP3A4を誘導する薬剤 <u>リファンピシン</u> <u>カルバマゼピン</u> 等 <u>セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)</u> 含有食品	本剤の作用が <u>減弱する可能性</u> がある。	CYP3A4誘導剤との併用により、 <u>本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性</u> がある。	CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等	省略(変更なし)	省略(変更なし)		<p>3. 相互作用 省略</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <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>CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等</td> <td>省略</td> <td>省略</td> </tr> <tr> <td>←追記 (現行記載なし)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等</td> <td>省略</td> <td>省略</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等	省略	省略	←追記 (現行記載なし)			CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等	省略	省略
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等	省略(変更なし)	省略(変更なし)																								
CYP3A4を誘導する薬剤 <u>リファンピシン</u> <u>カルバマゼピン</u> 等 <u>セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)</u> 含有食品	本剤の作用が <u>減弱する可能性</u> がある。	CYP3A4誘導剤との併用により、 <u>本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性</u> がある。																								
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等	省略(変更なし)	省略(変更なし)																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等	省略	省略																								
←追記 (現行記載なし)																										
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等	省略	省略																								

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照ください。

【改訂理由】

米国で行われたイストラデフィリンとCYP3A4誘導剤であるリファンピシンとの併用投与試験において、イストラデフィリンの血中濃度の低下が認められました。

本剤は主としてCYP1A1、CYP3A4及びCYP3A5で代謝されることから、CYP3A4誘導剤との併用により本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性が考えられます。

したがって、本剤とCYP3A4誘導剤との併用について、「相互作用（併用注意）」の項に記載することとしました。

また、【薬物動態】の項に以下、試験結果を追記しました。

7. 相互作用（外国人データ）

(2) リファンピシン

CYP3A4の誘導剤であるリファンピシン（600mg/日、20日間反復投与）との併用により、本剤（40mg単回投与）の C_{max} は55.5%、 $AUC_{0-\infty}$ は19.2%に低下した。

（自主改訂）

〔使用上の注意〕全文

ノウリアスト錠20mg

(下線部分:改訂箇所)

【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. 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. 重度の肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、これらの患者での使用経験はない。〕

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行ってもウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 患者のオン時の運動機能の改善を期待する場合、40mgを1日1回経口投与できる。ただし、40mgでは、20mgを上回るオフ時間の短縮効果は認められていない。(「臨床成績」の項参照)
2. 以下の患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1日1回20mgを上限とすること。
 - 中等度の肝障害のある患者(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
 - CYP3A4を強く阻害する薬剤を投与中の患者(「相互作用」、「薬物動態」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) 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (2) 虚血性心疾患のある患者〔不整脈が悪化する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) シスキネジーのある患者では、本剤の投与によりシスキネジーを悪化させることがあるため、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。シスキネジーが悪化した場合には必要に応じ、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (2) 前兆のない突発的睡眠、睡眠発作、起立性低血圧、傾眠、めまい、意識消失、失神等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、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。
- (3) 非臨床試験においてマクロファージを主体とする肺の炎症性変化が認められている。本剤投与開始後は十分に観察し、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽が発現した場合には、胸部X線検査をはじめとする画像検査や適切な精密検査等を行い、必要に応じて減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主としてCYP1A1、CYP3A4及びCYP3A5で代謝される。また、CYP3A4/5及びP糖蛋白に対して阻害作用を示す。(「薬物動態」の項参照)

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
CYP3A4を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等	ケトコナゾールと本剤40mgを併用した際に、本剤のAUC _{0-∞} は2.47倍に増加し、t _{1/2} は1.87倍に延長した。本剤の作用が増強される可能性がある。CYP3A4を強く阻害する薬剤と本剤を併用する際には、本剤は1日1回20mgを上限とする。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等	本剤の作用が増強される可能性がある。	
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン 等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ ワート)含有食品	本剤の作用が減弱する可能性がある。	CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、CYP3A4の基質となる薬剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
P糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン アトルバスタチン 等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、P糖蛋白が阻害され、P糖蛋白の基質となる薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
タバコ(喫煙)	本剤の作用が減弱する可能性がある。	喫煙によるCYP1A1及びCYP1A2の誘導により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
エンタカボン	エンタカボンとの併用によりシスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。

4. 副作用

国内臨床試験において、臨床検査値異常を含む副作用は649例中322例(49.6%)に認められた。主な副作用は、シスキネジー 110例(16.9%)、便秘33例(5.1%)、幻視29例(4.5%)、幻覚21例(3.2%)、傾眠18例(2.8%)、悪心16例(2.5%)、血中CK(CPK)増加13例(2.0%)、体重減少13例(2.0%)等であった。

〔承認時〕

(1) 重大な副作用

幻視 (4.5%)、幻覚 (3.2%)、妄想 (0.8%)、せん妄 (0.6%)、不安障害 (0.5%)、うつ病の悪化・抑うつ (0.5%)、被害妄想 (0.3%)、幻聴 (0.2%)、体感幻覚 (0.2%)、躁病 (0.2%)、激越 (0.2%)、衝動制御障害 (0.2%) 等の精神障害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、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
心臓障害			上室性期外収縮、心房細動、動悸	心筋梗塞、心室性期外収縮
胃腸障害	便秘	悪心、胃食道逆流性疾患	胃炎、胃潰瘍、消化不良	腹部膨満、嘔吐、上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態			胸部不快感	倦怠感、末梢性浮腫、口渇、歩行障害
肝胆道系障害			肝機能異常	
感染症および寄生虫症				気管支炎
傷害、中毒および処置合併症			挫傷	
臨床検査		体重減少、血中CK (CPK) 増加、血中トリプシン増加、リパーゼ増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加、血中Al-P増加、血中アミラーゼ増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、血圧上昇、心電図T波逆転、白血球数減少
代謝および栄養障害		食欲減退		
筋骨格系および結合組織障害			四肢痛	背部痛、変形性脊椎症、姿勢異常
神経系障害	シスキネジー	傾眠、パーキンソン病増悪	体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、失神	シストニー、振戦
精神障害		不眠症	睡眠障害	不安
腎および尿路障害				頻尿、神経因性膀胱
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽	
皮膚および皮下組織障害			蕁麻疹	湿疹、発疹
血管障害		起立性低血圧		高血圧

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。〔動物実験（ラット又はウサギ）で受胎率及び着床率の低下、全児死亡した母動物の増加、催奇形性（骨格変異、骨格異常、小眼球及び欠指）並びに哺乳期の出生児の生存率低下等が認められている。また、本剤とレボドパ・カルビドパを併用した動物実験（ウサギ）では、胎児生存率の低値が認められ、催奇形性（内臓異常、骨格異常、無指、短指又は欠指）を含む胎児への影響が、本剤単独投与と比較して、併用投与ではより低用量から認められている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されており、また、出生児の生存率低下及び体重増加量低値が認められている。〕

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（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与による急性症状としては、シスキネジー、幻覚が予想される。

処置：胃洗浄、症状に応じた対症療法を行う。必要に応じて入院下での総合的な支持療法を行う。

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) マウス、ラット及びブイヌを用いた反復投与毒性試験並びにマウス及びラットを用いたがん原性試験において、臨床曝露量（AUC₀₋₂₄換算）の3倍程度に相当する用量（ラットがん原性試験の30mg/kg/日及びブイヌ4週間100mg/kg/日）から、マクロファージを主体とする肺の炎症性変化（肺胞腔内へのマクロファージ/泡沫状マクロファージ/組織球/泡沫状組織球の発現、集簇又は増加並びにこれらの変化と関連した肺炎）が認められ、これらの変化は休薬により回復性を示した。また、ラットを用いた高用量短期反復投与毒性試験（2000mg/kg/日の4週間）及びがん原性試験（100mg/kg/日）では、肺の変化の増悪による死亡が認められている。
- (2) アカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果の検討試験において、強化効果が陽性であった。
- (3) ラットを用いた13週間以上の反復投与毒性試験及びがん原性試験において、臨床曝露量（AUC₀₋₂₄換算）の3倍程度の曝露量に相当する用量（がん原性試験の30mg/kg/日）から脳の細動脈壁及び毛細血管壁における鉍質沈着が認められている。
- (4) ヘアレスラットを用いた光毒性試験において、多量のUVA照射（400mg/kg単回投与時は30J/cm²以上及び同用量の7日間反復投与時は20J/cm²以上）により軽度の皮膚紅斑反応が認められている。