

— 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。 —

再審査結果 使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬
処方箋医薬品*

抗パーキンソン剤

アポカイン[®]皮下注 30mg

アポモルヒネ塩酸塩注射液
*注意 — 医師等の処方箋により使用すること

2023年10-11月
協和キリン株式会社

この度、標記製品の「再審査結果」が令和5年9月6日付で通知されました。その結果、「効能又は効果」及び「用法及び用量」は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとされ、従来の承認のとおり認められましたのでお知らせいたします。

また、この度の再審査結果通知と併せて、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。

◆今回の再審査対象の「効能又は効果」、「用法及び用量」（従来と変更なし）
（再審査結果通知該当箇所を下線部表示）

4. 効能又は効果

パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）

6. 用法及び用量

パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として1回1mgから始め、以後経過を観察しながら1回量として1mgずつ増量し、維持量（1回量1～6mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回6mgとする。

◆使用上の注意改訂

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部変更及び追記)

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>11. 副作用 省略(変更なし)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 突発的睡眠 (0.8%注)、傾眠 (21.2%) 前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがある。[1.、8.1参照]</p> <p>11.1.2 QT延長 (頻度不明)、失神 (0.2%注) QT延長、失神、突然死が報告されている。[8.2、9.1.3-9.1.5、10.2参照]</p> <p>省略(変更なし) 注)発現頻度は特定使用成績調査に基づく。</p>	<p>11. 副作用 省略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 突発的睡眠 (頻度不明)、傾眠 (21.2%) 前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがある。[1.、8.1参照]</p> <p>11.1.2 QT延長、失神 (いずれも頻度不明) QT延長、失神、突然死が報告されている。[8.2、9.1.3-9.1.5、10.2参照]</p> <p>省略</p>

「使用上の注意」の全文は、2～4ページをご参照ください。

【改訂理由】

再審査期間終了時の特定使用成績調査の副作用発現状況に基づき、「11. 副作用」の項を記載整備しました。

なお、副作用の発現状況について、承認時と再審査期間終了までに得られた情報を比較した結果、新たに注意喚起が必要な情報はありませんでした。

(自主改訂)

〔使用上の注意〕全文

アポカイン皮下注 30mg

(下線部分：改訂箇所)

1. 警告

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあるので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明すること。本剤投与中には、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。[8.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能不全患者(Child-Pugh class C 等)
[9.3.1参照]

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、オン状態では既存の治療薬で自立的活動が可能であるが、オフ状態では自立的活動が制限され、日常生活に支障をきたす患者に対して使用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 各投与の間には、少なくとも2時間の間隔をおくこと。
- 7.2 1日の投与回数の上限は5回とする。日本人で1日5回を超えた投与の使用経験が少ない。

7.3 本剤の投与は「6.用法及び用量」に従い、少量から始め、消化器症状(悪心、嘔吐等)、傾眠、血圧等の観察を十分に行い、慎重に増量して維持量を定めること。消化器症状(悪心、嘔吐等)が認められた場合は、必要に応じて制吐剤(ドンペリドン等)の使用も考慮すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 突発的睡眠、傾眠がみられることがある。海外において、突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の睡眠のような前兆を認めなかった例が報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明すること。本剤投与中には、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。[1.、11.1.1参照]
- 8.2 高用量の本剤を投与中の患者では、重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
- 8.3 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

- 8.4 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群(無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛などの症状を特徴とする)があらわれることがある。
- 8.5 自己投与の適用については、パーキンソン病治療に対する十分な経験を有する医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、自己投与の継続が困難な場合には、直ちに投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8.6 投与開始に先立ち、患者又はその家族に投与局所における腫瘍発生のリスクを十分に説明すること。また、投与中に結節、腫瘍等の皮膚の異常が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。[15.2.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 幻覚等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者

症状が増悪又は発現しやすくなることがある。

9.1.2 重篤な心血管系疾患又はそれらの既往歴のある患者

血圧の低下により冠状動脈や脳の虚血状態を悪化させるおそれがある。

9.1.3 不整脈の既往歴のある患者、QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者

重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。[10.2、11.1.2参照]

9.1.4 電解質異常(低カリウム血症等)のある患者

重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

9.1.5 うっ血性心不全の患者

重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

9.1.6 低体重の患者

血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能不全患者(Child-Pugh class C等)

投与しないこと。[2.2参照]

9.3.2 肝機能障害患者(重度の肝機能不全患者を除く)

血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験(ラット)で胚あるいは胎児への移行が報告されている。また、動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、出生児の低体温、削瘦、生存率の低下及び体重の低値が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で母乳中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

臨床試験において血圧低下等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。

10. 相互作用

10.2 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
5-HT ₃ 受容体拮抗剤 オンダンセトロン グラニセトロン等	海外において、本剤との併用により、重度の血圧低下、失神/意識消失、徐脈、けいれん発作が発現したとの報告がある。	機序は明らかではないが、副作用が増強されるおそれがある。
降圧作用を有する薬剤	血圧が過度に低下することがある。	降圧作用が増強される。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 メクロプラミド等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン クロミプラミン等 [9.1.3、11.1.2参照]	QT間隔延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 突発的睡眠(0.8%注)、傾眠(21.2%)

前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがある。[1、8.1参照]

11.1.2 QT延長(頻度不明)、失神(0.2%注)

QT延長、失神、突然死が報告されている。[8.2、9.1.3-9.1.5、10.2参照]

11.1.3 狭心症(1.0%)

狭心症(血圧の低下及び薬剤による身体運動増加による)があらわれることがある。

11.1.4 血圧低下(7.1%)、起立性低血圧(4.0%)

めまい、ふらつき、立ちくらみ等の症状が認められた場合には、必要に応じて減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。まれに急激な血圧低下によると考えられる失神を起こすことがある。

11.1.5 幻視(6.1%)、幻覚(1.0%)、幻聴(1.0%)、妄想(1.0%)

幻覚、錯乱等の精神症状があらわれることがある。

注) 発現頻度は特定使用成績調査に基づく。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			貧血	血小板減少症、溶血性貧血
心臓障害			動悸、洞性不整脈、上室性期外収縮	
耳および迷路障害			回転性めまい	
眼障害			眼精疲労、視力障害	
胃腸障害	悪心(18.2%)		便秘、流涎過多、嘔吐、腹部不快感、下痢、消化不良、麻痺性イレウス、口内炎	

	10%以上	5～10% 未満	5%未満	頻度不明
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 (13.1%)	注射部位硬結、注射部位血腫、異常感	注射部位そう痒感、胸部不快感、末梢性浮腫、投与部位反応、口渇	薬剤離脱症候群 ^{注)} (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛など)
肝胆道系障害			肝障害	
傷害、中毒および処置合併症				転倒
臨床検査	好酸球数増加 (18.2%)	血中CK上昇	ALT上昇、AST上昇、尿中血陽性、体重減少、血中AI-P上昇、血中免疫グロブリンE上昇、血圧上昇、血中尿素上昇、単球数増加、血小板数減少、白血球数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性	クームス試験陽性
筋骨格系および結合組織障害			筋痙縮、姿勢異常、筋骨格不快感	
神経系障害	ジスキネジー (11.1%)		浮動性めまい、頭痛、体位性めまい、意識消失、鎮静	
精神障害		不眠症	病的賭博	
腎および尿路障害			緊張性膀胱	
生殖系および乳房障害			自発陰茎勃起	持続勃起症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	あくび (16.2%)		しゃっくり、鼻漏、息詰まり感、喀痰増加	呼吸困難
皮膚および皮下組織障害			冷汗、薬疹、全身性そう痒症	限局性及び全身性皮疹
血管障害			蒼白	

注) 異常が認められた場合には、投与再開又は減量前の投与量に戻すなど、適切な処置を行うこと。

13. 過量投与

13.1 症状

一過性の急激な血圧低下、意識消失、嘔気等の過剰なドパミン作用に関連する症状が発現するおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

在宅自己注射を行う前に、専用の注入器の取扱説明書を読む機会を患者に設け、使用方法について十分に理解を得ること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は、必ず専用の注入器を用いて使用すること。
- 14.2.2 本剤のカートリッジの薬液中に浮遊物がみられる場合や、使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
- 14.2.3 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 14.2.4 本剤のカートリッジに薬液を補充してはならない。
- 14.2.5 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。
- 14.2.6 注射部位に硬結、そう痒等が認められることがあるので、注射部位を上腕、大腿、腹部として、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 ラットを用いたがん原性試験(約2年間投与)及びp53がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いたがん原性試験(26週間投与)において、投与部位の腫瘍(肉腫、線維腫)の増加が報告されている。[8.6参照]
- 15.2.2 ラットを用いたがん原性試験では網膜萎縮の増加が報告されている。
- 15.2.3 細菌及び細胞を用いた*in vitro*遺伝毒性試験では陽性の結果が報告されている。
- 15.2.4 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、精巣への影響(小型化、精細管の萎縮、変性等)が報告されている。