

— 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

抗パーキンソン剤

劇薬
処方せん医薬品*

アポカイン[®]皮下注 30mg

アポモルヒネ塩酸塩注射液

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

2013年8-9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」を自主改訂いたしました。
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】

(改訂箇所を抜粋記載)

改訂後(下線部:変更・追記)	←	改訂前(点線部:削除)
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(5)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、<u>強迫性購買、暴食等の衝動制御障害</u>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。<u>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。</u></p>		<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(5)レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、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、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</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】

レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、COMT阻害薬による「衝動制御障害」に関する海外規制当局の措置情報、文献の集積状況より、「重要な基本的注意」の「衝動制御障害」の項に「強迫性購買、暴食」及び「患者及び家族等に衝動制御障害の症状を説明する旨」を追記し、注意喚起することといたしました。

なお、パーキンソン病以外の患者でも同様のリスクがあると考えられることから、パーキンソン病患者に限定した記載を削除することといたしました。（自主改訂）

〈参考文献〉

- Ardouin, C., et al. : Mov. Disord. 2006 ; 21 : 1941-1946
Cilia, R., van Eimeren, T. : Brain Struct. Funct. 2011 ; 216 : 289-299
Dodd, M.L., et al. : Arch. Neurol. 2005 ; 62 : 1377-1381
Mamikonyan, E., et al. : Mov. Disord. 2008 ; 23 : 75-80
Pontone, G., et al. : Neurology 2006 ; 67 : 1258-1261
Singh, A., et al. : J. Clin. Neurosci. 2007 ; 14 : 1178-1181
Stamey, W., Jankovic, J. : Neurologist 2008 ; 14 : 89-99
Voon, V., et al. : Neurology 2006 ; 67 : 1254-1257
Voon, V., et al. : BMC Neurol. 2011 ; 11: 117
Weintraub, D., et al. : Arch. Neurol. 2006 ; 63 : 969-973
Weintraub, D., et al. : Arch. Neurol. 2010 ; 67 : 589-595

〔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）

【 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注意すること。（「重要な基本的注意」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. 重度の肝機能不全患者（Child-Pugh class C 等）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 各投与の間には、少なくとも2時間の間隔をおくこと。
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。]
3. 本剤の投与は「用法・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を行い、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。
4. 注射部位に硬結、そう痒等が認められることがあるので、投与ごとに注射部位を変えること。（「適用上の注意」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) 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もある。]
- (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。]

- (3) 肝障害又は腎障害のある患者〔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。〕（「薬物動態」の項参照）
- (4) 不整脈の既往歴のある患者、先天性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〔本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。〕（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 海外において本剤を投与した患者で、**QT延長、失神**、突然死が報告されている。特にQT延長症候群の患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者、うっ血性心不全の患者、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又は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。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (3) **血圧低下及び起立性低血圧**がみられることがあるので、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ので、このような場合には、必要に応じて投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) **幻覚、錯乱等の精神症状、ジスキネジー等**の副作用が発現することがあるため、これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) ラット及びマウスを用いたがん原性試験において、投与部位の腫瘍（肉腫、線維腫）の増加が報告されている。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、腫瘤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。（「その他の注意」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。

4. 副作用

承認時までの臨床試験において、99例中、臨床検査値異常を含む副作用の発現例は81例（81.8%）であった。主な副作用は、傾眠21例（21.2%）、悪心18例（18.2%）、好酸球数増加18例（18.2%）、あくび16例（16.2%）、注射部位反応13例（13.1%）、ジスキネジー 11例（11.1%）、血中CK（CPK）上昇8例（8.1%）、注射部位硬結7例（7.1%）、血圧低下7例（7.1%）、注射部位血腫6例（6.1%）、幻視6例（6.1%）、異常感5例（5.1%）、不眠症5例（5.1%）等であった。

[承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) **突発的睡眠（頻度不明^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ので、このような場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **QT延長（頻度不明^注）、失神（頻度不明^注）**
QT延長、失神があらわれることがあるので、このような場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) **狭心症（1.0%）**
狭心症（血圧の低下および薬効による身体運動増加による）があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 4) **血圧低下（7.1%）、起立性低血圧（4.0%）**
血圧低下、起立性低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) **幻視（6.1%）、幻覚（1.0%）、幻聴（1.0%）、妄想（1.0%）**
幻視、幻覚、幻聴、妄想があらわれることがあるので、このような場合には、減量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

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明 ^注
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		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 ^{注)}
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	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	
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	血中CK(CPK)上昇	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、尿中血陽性、体重減少、血中Al-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		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		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膚疹
血管障害			蒼白	

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では、血中濃度が上昇するおそれがある。また、臨床試験において高齢者に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。

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、投与しないことが望ましい。[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、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。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で母乳中への移行が認められている。]

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

本剤は、過量投与により、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。過量投与時には、呼吸機能や心機能を観察するとともに、必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 保存時

使用開始後も室温に保存し、14日以内に使用すること。

(2) 投与時

本剤は皮下投与でのみ使用し、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て注射しないこと。

(3) その他

- 1) 本剤は、必ず専用の注入器を用いて使用すること。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 本剤のカートリッジに薬液を補充してはならない。
- 6) 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

医薬品添付文書改訂情報については、「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)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03(3282)0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03(3282)0102