

再審査結果等のお知らせ

「使用上の注意」の改訂

平成 11 年 5 月

指定医薬品 要指示医薬品

セフェム系抗生物質製剤

ノイセフ[®] 静注用

日抗基 注射用セフォジジムナトリウム

輸入元 ベクト・マロン・池田株式会社

東京都港区赤坂二丁目17番51号

販売元 杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2-5

謹啓 平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社製品の **ノイセフ**[®] 静注用 は再審査を終了し、その結果、「効能又は効果」、「用法及び用量」は現行の承認内容通り通知されましたのでお知らせ致します。

また、添付文書の「使用上の注意」を自主改訂致しましたのであわせてご案内申し上げます。

再審査期間中の使用成績調査へのご協力に深謝致しますとともに、今後とも、なお、一層のご愛顧を賜りますようお願い申し上げます。 敬白

1. 「効能又は効果」、「用法及び用量」（平成 11 年 3 月 3 日付 医薬発第 239 号）

再審査結果による変更はなく、現行の承認内容通りです。

2. 「使用上の注意」改訂内容（——部追加）

改 訂 後	改 訂 前
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすい体質を有する患者 (3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので減量又は投与間隔をあけて投与すること。〕 (4) <u>肝障害のある患者〔肝臓系の副作用の発現率が増加する。〕</u> (5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕 (6) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕	4. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすい体質を有する患者 (3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので減量又は投与間隔をあけて投与すること。〕 (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕 (5) 高齢者（7. 高齢者への投与の項参照）

また、添付文書をより理解しやすく、使用しやすい形式にするために記載全般の見直しを行いました。

薬発第 606 号、薬発第 607 号、薬安第 59 号（平成 9 年 4 月 25 日付）

3. 改訂理由【自主改訂】

慎重投与「肝障害のある患者〔肝臓系の副作用の発現率が増加する。〕」の追加記載について
セフォジジムナトリウムの使用成績調査における投与前の肝機能障害の有無別副作用発現状況を次表に示します。

投与前の肝機能障害の有無別の副作用発現状況

(再審査結果のみの集計)

	正 常	障 害	χ^2 検定
副作用評価例数	24,742	5,784	$p < 0.01$
副作用発現例数 (%)	790 (3.19)	303 (5.24)	
肝臓・胆管系障害	443 (1.79)	190 (3.28)	$p < 0.01$
代謝・栄養障害	100 (0.40)	43 (0.74)	$p < 0.01$

表では投与前肝機能障害の有無の不明例を除外しています。
代謝・栄養障害には主にALP上昇やLDH上昇を含んでいます。

肝機能障害のある患者での副作用発現率は5.24 %であり、肝機能正常患者の3.19 %に比べて有意に高い結果でした。副作用種類別に比較検討すると、特に肝臓・胆管系障害においては肝機能障害のある患者での発現率は3.28 %であり、肝機能正常患者の1.79 %に比べて有意に高い結果でした。

また主にALP上昇やLDH上昇を含む代謝・栄養障害においても同様の結果でした。

このことを踏まえて「肝障害のある患者」を慎重投与に記載することにしました。設定理由について、単に「肝障害が悪化する」旨ではなく、統計的に差があることを踏まえて「肝臓系の副作用の発現率が増加する。」と記載することと致しました。

従いまして、肝障害のある患者に投与する場合は肝臓系の副作用に注意して慎重投与をお願い致します。

4. 再審査による副作用のまとめ

セフォジジムナトリウムの承認時までの調査ならびに再審査期間(平成2年3月30日より平成8年3月29日)に行われた使用成績調査の副作用を次表にまとめました。

セフォジジムナトリウムの副作用発現状況一覧 (1)

調 査 施 設 数	2,498	副作用の種類	副作用発現件数(%) ^{注)}
調 査 症 例 数	34,666	消化管障害	137 (0.40)
副 作 用 発 現 症 例 数	1,443	下 痢	108 (0.31)
副 作 用 発 現 件 数	2,266	嘔 気	17 (0.05)
副 作 用 発 現 症 例 率 (%)	4.16	食 欲 不 振	5 (0.01)
		腹 痛	4 (0.01)
		口 角 炎	1 (0.003)
		嘔 吐	4 (0.01)
		偽 膜 性 大 腸 炎	3 (0.009)
		腸 炎	2 (0.006)
		血 便	2 (0.006)
		便 秘	1 (0.003)
		肝臓・胆管系障害	810 (2.34)
		G O T 上 昇	365 (1.05)
		G P T 上 昇	453 (1.31)
		γ - G T P 上 昇	108 (0.31)
		L A P 上 昇	9 (0.03)
		血清ビリルビン上昇	25 (0.07)
		肝 機 能 障 害	259 (0.75)
		黄 疸	4 (0.01)
		トランスアミナーゼ(値)上昇	4 (0.01)
副作用の種類	副作用発現件数(%) ^{注)}		
皮膚・皮膚付属器障害	125 (0.36)		
発 疹	103 (0.30)		
蕁 麻疹	21 (0.06)		
瘙 痒	12 (0.03)		
中枢・末梢神経系障害	9 (0.03)		
眩 暈	3 (0.009)		
頭 痛	4 (0.01)		
顔 面 硬 直	1 (0.003)		
もうろう状態	1 (0.003)		
意 識 障 害	1 (0.003)		
聴覚・前庭障害	1 (0.003)		
耳 鳴	1 (0.003)		
その他の特殊感覚障害	1 (0.003)		
味 覚 障 害	1 (0.003)		

セフォジジムナトリウムの副作用発現状況一覧 (2)

副作用の種類	副作用発現件数(%) ^{注)}
代謝・栄養障害	180 (0.52)
A I - P 上 昇	113 (0.33)
L D H 上 昇	70 (0.20)
血清カリウム上昇	13 (0.04)
L D H 減 少	1 (0.003)
血清総蛋白減少	4 (0.01)
低カリウム血症	3 (0.009)
血中ナトリウム低下	2 (0.006)
尿 糖 陽 性	2 (0.006)
アミラーゼ上昇	2 (0.006)
低クロール血症	1 (0.003)
電 解 質 異 常	1 (0.003)
尿アミラーゼ上昇	1 (0.003)
心・血管障害 (一般)	3 (0.009)
蒼 白	1 (0.003)
血 圧 低 下	2 (0.006)
血管 (心臓外) 障害	5 (0.01)
潮紅 (フラッシング)	5 (0.01)
呼吸器系障害	6 (0.02)
喘息の悪化	1 (0.003)
呼 吸 低 下	1 (0.003)
好酸球性肺炎	1 (0.003)
咳	1 (0.003)
胸 水	1 (0.003)
鼻 閉	1 (0.003)
赤血球障害	20 (0.06)
貧 血	21 (0.06)
クームス試験陽性	1 (0.003)
白血球・網内系障害	261 (0.75)
好酸球増多 (症)	199 (0.57)
白血球減少 (症)	49 (0.14)
顆粒球減少 (症)	11 (0.03)
白血球増多 (症)	4 (0.01)
単球増多 (症)	6 (0.02)
好中球増多	1 (0.003)
リンパ球減少	1 (0.003)
リンパ球増多	1 (0.003)
好塩基球増多 (症)	7 (0.02)
骨 髄 抑 制	1 (0.003)
頸部リンパ節腫脹	1 (0.003)

副作用の種類	副作用発現件数(%) ^{注)}
血小板・出血凝血障害	45 (0.13)
血小板増多 (症)	28 (0.08)
血小板減少 (症)	12 (0.03)
プロトロンビン時間延長	3 (0.009)
出 血 傾 向	1 (0.003)
点 状 出 血	1 (0.003)
泌尿器系障害	86 (0.25)
B U N 上 昇	39 (0.11)
血中クレアチニン上昇	22 (0.06)
尿 蛋 白 陽 性	9 (0.03)
腎 機 能 障 害	23 (0.07)
血 尿	5 (0.01)
膿 尿	4 (0.01)
乏 尿	2 (0.006)
無 尿	1 (0.003)
急 性 腎 不 全	1 (0.003)
腎 不 全 悪 化	1 (0.003)
尿 異 常	1 (0.003)
尿 検 査 異 常	1 (0.003)
一般的全身障害	48 (0.14)
発 熱	34 (0.10)
ぼ て り	7 (0.02)
脱 力 (感)	2 (0.006)
胸 部 重 苦 感	1 (0.003)
C R P 上 昇	1 (0.003)
倦 怠 (感)	2 (0.006)
ショック様症状	2 (0.006)
悪 寒	1 (0.003)
眼 瞼 浮 腫	1 (0.003)
不 快 感	1 (0.003)
適用部位障害	2 (0.006)
血 管 痛	2 (0.006)
抵抗機構障害	3 (0.009)
真菌性感染 (症)	3 (0.009)
カンジダ症	1 (0.003)

注) 器官別大分類 (☐ 部) は副作用発現症例数 (%)

★ 以下に改訂後の「禁忌」「原則禁忌」及び「使用上の注意」全文が掲載されていますので、併せてご参照下さい。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【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) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- (3) 高度の腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので減量又は投与間隔をあけて投与すること。]
- (4) 肝障害のある患者 [肝臓系の副作用の発現率が増大する]

- (5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]

- (6) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。なお、事前に皮膚反応を実施することが望ましい。
- (2) ショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与後患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。

3. 相互作用

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
利尿剤 フロセミド等	類似化合物 (他のセフェム系抗生物質) で腎障害増強作用が報告されている	機序は明確ではないが、利尿剤による細胞内への水分再吸収低下のため、

4. 副作用

セフォジジムナトリウムとしての総計34,666例での調査において、副作用は1,443例(4.16%)で、副作用発現件数2,266件であった。その主なものはGPT上昇453件(1.31%)、GOT上昇365件(1.05%)、肝機能障害259件(0.75%)、好酸球増多199件(0.57%)、Al-P上昇113件(0.33%)、 γ -GTP上昇108件(0.31%)、下痢108件(0.31%)、発疹103件(0.30%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック…ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。
- 2) アナフィラキシー様症状…アナフィラキシー様症状(発赤、呼吸困難、浮腫、痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 3) 急性腎不全…急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 4) 偽膜性大腸炎…偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 汎血球減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症…無顆粒球症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。また、他のセフェム系抗生物質で、汎血球減少症、溶血性貧血があらわれることが報告されている。
- 6) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)…中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎、PIE症候群…他のセフェム系抗生物質で発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等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投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		発疹、発熱	蕁麻疹、痒疹
肝臓 ^{注)}		GOT上昇、GPT上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇	黄疸
血液		好酸球増多	貧血
消化器		下痢	嘔気・嘔吐、腹痛、食欲不振
ビタミン欠乏症	ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)
菌交代症	口内炎		カンジダ症
その他			頭痛、眩暈、血管痛、脱力感、胸部圧迫感、味覚障害、ほてり、血尿、血清カリウム上昇

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

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、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

未熟児、新生児に対する安全性は確立していない。
[使用経験が少ない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法:

- 1) 点滴静注の際には、注射用水を使用しないこと(溶液が等張にならないため浮腫等があらわれることがある)。
- 2) 溶解後は速やかに使用すること。

(2) 調製時:

本剤を他の薬剤と配合すると、経時的に沈殿又は結晶の析出、力価の低下及び着色等が起こることがあるので、配合後は速やかに使用すること。メシル酸ガベキサート製剤と配合すると、配合直後に白濁又は沈殿が起こることがあるので、配合を避けること。また、アミノフィリン製剤と配合すると、経時的に著しい力価の低下が起こることがあるので、配合後は速やかに使用すること。

(3) 投与経路:

本剤は静脈内注射のみに使用すること。

(4) 注射速度:

静脈内大量投与により、まれに静脈炎を起こすことがあるので、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。