

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

指定医薬品 要指示医薬品

広範囲経口抗菌剤

2000年11月

バクシダール錠100mg
バクシダール錠200mg
小児用バクシダール錠50mg



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わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社の **バクシダール錠100mg・200mg** 及び **小児用バクシダール錠50mg** について、「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。 敬白

1. 改訂内容 (下線部改訂箇所)

：事務連絡（平成12年11月6日付）に基づく改訂

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ~9) の項省略</p> <p>10) <u>肝機能障害、黄疸</u> <u>AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDHの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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し、適切な処置を行うこと。</u></p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ~9) の項省略</p> <p>項目追加</p>

なお、今回の改訂で「(3) その他の副作用、肝臓」の項は、「(1) 重大な副作用」への移項に伴い、削除致しました。

2. 改訂理由 (事務連絡)

本剤の「肝臓」に対する副作用は、今まで「その他の副作用」の項に肝機能検査値異常として、「AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-Pの上昇、LDHの上昇、血清ビリルビンの上昇」を記載しておりました。しかし、「肝機能障害」や「黄疸」の副作用症例が発現したため、厚生省医薬安全局安全対策課より「重大な副作用」の項に記載するよう指示がありましたので改訂致しました。

改訂内容につきましては、日本公定書協会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.94」(2000年11月)に掲載されます。

以下に肝機能障害、黄疸発現症例を紹介致します。

No.	患者		一日投与量 (投与期間)	経過及び処置						
	性・年齢	使用理由 (合併症)								
1	男性 47歳	感染性腸炎	ノフロキサシン 400mg (4日間)	投与1日目	感冒様症状のため近医にて薬剤投与された。 全身倦怠感、黄疸、無尿が発現。 近医再受診後、当科救急受診し入院。昼より薬剤中止。 入院時、ALT (GPT) 1084, Cr9.5と肝腎両方の障害が認められ、緊急透析を行った。 肝障害に対してグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤を静注した。 ALT (GPT) 42と軽快。 腎障害に対しては、連日透析し、Cr3.7と軽快傾向にあるが、治療が必要。					
				投与2日目						
				投与4日目						
				投与中止11日目						
				併用薬		サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン、臭化チキジウム、耐性乳酸菌、メトクロプラミド				
				血液化学検査値		投与前(約半年前)	投与4日目	投与中止2日目	投与中止6日目	投与中止11日目
				AST (GOT) (IU/L)			189	29	13	14
				ALT (GPT) (IU/L)		49	1084	418	112	42
Al-P (IU/L)		432	324	243	237					
LDH (IU/L)		504	528	415	398					
T-Bil (mg/dL)		5.6	2.0	1.1	0.9					
BUN (mg/dL)	6.8	57.2	59.6	44.1	33.2					
Cr (mg/dL)	0.8	9.5	10.0	9.3	3.7					
2	男性 48歳	中耳炎 感冒 (脂肪肝) (胃十二指腸潰瘍)	ノフロキサシン 600mg (4日間)	投与1日目	約2ヶ月前の血液化学検査ではAST (GOT)、ALT (GPT) 値は正常であった。 耳鼻科にてノフロキサシン、オキサトミド、ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミンを処方された。 37℃の発熱、全身倦怠、尿が黄色いことを主訴として来院。薬剤中止。 AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇がみられ、ビリルビンも上昇。食欲不振もみられたので肝炎と診断した。 対症療法でドンペリドン、テブレノン、膵臓性消化酵素配合剤、酪酸菌製剤、ロフラゼブ酸エチル等投与。 安静臥床を指示した。 食欲も出て仕事に復帰した。 まだ本調子ではないが体は軽くなった。					
				投与4日目						
				投与中止4日目						
				投与中止73日目						
				併用薬		オキサトミド、ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン				
				血液化学検査値		投与前(約2ヶ月前)	投与中止4日目	投与中止14日目	投与中止55日目	
				AST (GOT) (IU/L)		32	73	125	56	
				ALT (GPT) (IU/L)		68	307	332	155	
				Al-P (IU/L)		128	297	265	170	
				LDH (IU/L)		375	432	489	349	
T-Bil (mg/dL)	0.5	3.1	2.6	0.7						
BUN (mg/dL)	12.0	7.0		13.8						
Cr (mg/dL)	0.8	0.7		0.9						
γ-GTP (IU/L)	50	287	112	29						

★改訂後の「使用上の注意」は次の通りです。

[バクシダール錠 100mg・200mg]

【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. 次の薬剤を投与中の患者
（「相互作用」の項参照）
フェンブフェン、フルルピプロフェンアキセチル、フルルピプロフェン
3. 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）

【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) 高度の腎障害のある患者
[高い血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて投与すること（「薬物動態 4.」の項参照）。]
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
[痙攣を起こすことがある。]
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 相互作用

(1) 【併用禁忌】（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンブフェン ナパノール アンフェット 等 フルルピプロフェン アキセチル ロピオン リップフェン	痙攣を起こすことがある。 痙攣が発現した場合は、気道確保、抗痙攣薬の使用等適切な処置を行い、投与を中止する。	ニューキノロン系抗菌剤によるGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されると考えられている。
フルルピプロフェン フロベン 等	フルルピプロフェンの類似化合物（フルルピプロフェンアキセチル）との併用で痙攣を起こすことがあるとの報告がある。痙攣が発現した場合は、気道確保、抗痙攣薬の使用等適切な処置を行い、投与を中止する。	

(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
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただし、フェンブフェンは併用禁忌） ジクロフェナク アンフェナク 等 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただし、フルルピプロフェンアキセチル及びフルルピプロフェンは併用禁忌） ケトプロフェン ロキソプロフェン プラノプロフェン ザルトプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。 痙攣が発現した場合は、気道確保、抗痙攣薬の使用等適切な処置を行い、投与を中止する。	ニューキノロン系抗菌剤によるGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン	テオフィリンの作用が増強するので、テオフィリンを減量するなど慎重に投与する。	肝薬物代謝酵素の競合により、テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリンの血中濃度を上昇させることが報告されている。（参考：成人でのクリアランスで14.9%程度の低下がみられたとの報告がある。）
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度を上昇させることが報告されているので、シクロスポリンを減量するなど慎重に投与する。	シクロスポリンの肝薬物代謝酵素活性を抑制すると考えられている。 （参考：シクロスポリンの代謝に関与するヒト肝ミクロソーム酵素を、 <i>in vitro</i> で64%抑制したとの報告がある。）
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれるので、ワルファリンを減量するなど慎重に投与する。	
アルミニウム又はマグネシウムを含有する製剤（制酸剤等） ケイ酸アルミニウム 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム スクラルファート 等 鉄剤 カルシウムを含有する製剤	本剤の効果が減弱するおそれがある。 本剤を服用後、2時間以上間隔をあけて制酸剤等を服用する等注意する。	金属イオンとキレート形成し、吸収が阻害される。

3. 副作用

総症例 17,345 例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは 317 例（1.83%）であった。主な副作用症状は、嘔気 38 例（0.22%）、胃部不快感 34 例（0.20%）等の消化器症状及び発疹 24 例（0.14%）等の過敏症状であった。また、主な臨床検査値の変動は、AST（GOT）上昇 19 例（0.11%）、ALT（GPT）上昇 35 例（0.20%）等であった。（再審査終了時）

以下の副作用は、小児用バクシダール錠 50mg 及び頻度が算出できない副作用報告を含む。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、胸内苦悶等）
- 2) 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）、剥脱性皮膚炎
- 3) 急性腎不全
- 4) 痙攣、錯乱、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症の増悪
- 5) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害
- 6) 血管炎、溶血性貧血

上記 1)～6) 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し、適切な処置を行うこと。

7) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎

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。

8) 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような副作用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。

9) 間質性肺炎

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。

10) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

低血糖

他のニューキノロン系抗菌剤で、重篤な低血糖があらわれる (高齢者、特に腎障害患者であらわれやすい) との報告があるので、慎重に投与すること。

(3) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹	浮腫、発赤、 掻痒感、発熱等	光線過敏症
腎 臓	BUN、クレアチニンの上昇等		
消 化 器	嘔気、嘔吐、 食欲不振、 腹痛、下痢	消化不良、 腹部膨満感、 便秘、口内炎、 口唇炎、口角炎等	
血 液 ^{注1)}	白血球減少、 好酸球増多、 血小板減少	赤血球減少、 ヘモグロビン減少	
精 神 神 経 系	めまい	頭痛、不眠、 眠気、しびれ感	意識障害
そ の 他		全身倦怠感、 冷感、熱感、 心悸亢進	胸痛

自発報告によるものについては頻度不明

注 1) 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こと。

4. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること (「薬物動態 4.」の項参照)。

5. 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。

[妊婦又は妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与することは避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

チモール混濁反応を用いる検査値に影響を及ぼすことがある (見かけ上の低値)。

8. 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、更には穿孔を起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。]

9. その他の注意

(1) 動物実験 (幼若犬) で関節異常が認められている。

(2) 動物実験 (イヌ、ラット) で大量投与により、イヌの精巣及び精巣上体の萎縮、ラットの精細管の萎縮が認められている。

[小児用バクシダール錠 50mg]

【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. 次の薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
フェンブフェン、フルルビプロフェンアキセチル、フルルビプロフェン等のフェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤
3. 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）
4. 乳児等（「小児等への投与」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) 高度の腎障害のある患者
[高い血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて投与すること。]
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
[痙攣を起こすことがある。]
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 相互作用

(1) 【併用禁忌】（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 フェンブフェン ナパノール アンフェット 等	痙攣を起こすことがある。痙攣が発現した場合は、気道確保、抗痙攣薬の使用等適切な処置を行い、投与を中止する。	ニューキノロン系抗菌剤による GABA 受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが考えられている。
プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 フルルビプロフェンアキセチル ロピオン リップフェン フルルビプロフェン フロベン 等		

(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
テオフィリン アミノフィリン	テオフィリンの作用が増強するので、テオフィリンを減量するなど慎重に投与する。	肝薬物代謝酵素の競合により、テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリンの血中濃度を上昇させることが報告されている。（参考：成人でのクリアランスで 14.9%程度の低下がみられたとの報告がある。）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度を上昇させることが報告されているので、シクロスポリンを減量するなど慎重に投与する。	シクロスポリンの肝薬物代謝酵素活性を抑制すると考えられている。（参考：シクロスポリンの代謝に関与するヒト肝ミクロソーム酵素を、 <i>in vitro</i> で 64%抑制したとの報告がある。）
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれるので、ワルファリンを減量するなど慎重に投与する。	
アルミニウム又はマグネシウムを含有する製剤（制酸剤等） ケイ酸アルミニウム 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム スクラルファート 等 鉄剤 カルシウムを含有する製剤	本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤を服用後、2時間以上間隔をあけて制酸剤等を服用する等注意する。	金属イオンとキレートを形成し、吸収が阻害される。

3. 副作用

総症例 3,789 例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは 33 例（0.87%）であった。主な副作用症状は、発疹 8 例（0.21%）等の過敏症状及び下痢 4 例（0.11%）等の消化器症状であった。

また、主な臨床検査値の変動は、AST (GOT) 上昇 6 例（0.16%）、ALT (GPT) 上昇 6 例（0.16%）等であった。（再審査終了時）

以下の副作用は、バクシダール錠 100mg・200mg 及び頻度が算出できない副作用報告を含む。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、胸内苦悶等）
- 2) 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）、剥脱性皮膚炎
- 3) 急性腎不全
- 4) 痙攣、錯乱、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症の増悪
- 5) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害
- 6) 血管炎、溶血性貧血
上記 1)～6) 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し、適切な処置を行うこと。
- 7) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎
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。

8) 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような副作用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。

9) 間質性肺炎

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。

10) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

低血糖

他のニューキノロン系抗菌剤で、重篤な低血糖があらわれる (高齢者、特に腎障害患者であらわれやすい) との報告があるので、慎重に投与すること。

(3) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹	浮腫、発赤、 掻痒感、発熱等	光線過敏症
腎 臓	BUN、クレアチニンの上昇等		
消化器	嘔気、嘔吐、 食欲不振、 腹痛、下痢	消化不良、 腹部膨満感、 便秘、口内炎、 口唇炎、口角炎 等	
血液 ^{注1)}	白血球減少、 好酸球増多、 血小板減少	赤血球減少、 ヘモグロビン減少	
精神神経系	めまい	頭痛、不眠、眠気、 しびれ感	意識障害
その他		全身倦怠感、 冷感、熱感、 心悸亢進	胸痛

自発報告によるものについては頻度不明

注1) 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こと。

4. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

5. 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。
[妊婦又は妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。
[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

- (1) 5才未満の幼児には錠剤が服用可能なことを確認して、慎重に投与すること。
- (2) 乳児等への安全性は確立されていないので、乳児等には投与しないこと。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

チモール混濁反応を用いる検査値に影響を及ぼすことがある (見かけ上の低値)。

8. 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、更には穿孔を起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。]

9. その他の注意

- (1) 動物実験 (幼若犬) で関節異常が認められている。
- (2) 動物実験 (イヌ、ラット) で大量投与により、イヌの精巣及び精巣上体の萎縮、ラットの精細管の萎縮が認められている。
- (3) 海外において類薬で高用量を投与した場合、一過性の重症関節炎、精神錯乱がみられたとの報告がある。