

- 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。 -

添付文書改訂のお知らせ

劇薬
 指定医薬品
 処方せん医薬品
 ドパミン D₁、D₂ 作動性パーキンソン病治療剤

2007年4月

ペルマックス[®] 錠50 μ g
ペルマックス[®] 錠250 μ g
 Permax[®]

(注意 - 医師等の処方せんにより使用すること)

メシル酸ベルゴリド錠

日本イーライリリー株式会社

この度、弊社「ペルマックス錠 50 μ g、250 μ g(メシル酸ベルゴリド)」の「使用上の注意」等を改訂致しましたのでお知らせ致します。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

主な改訂内容(厚生労働省の通知(薬食安通知)に基づく改訂及び自主改訂)

項目	内容	
禁忌	[追記]	心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者を禁忌としました。
< 効能・効果に関連する使用上の注意 >	[新設]	本剤は、非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合のみ投与することを記載しました。
慎重投与	[削除]	(3)より心臓弁膜症を削除しました。
重要な基本的注意	[変更]	心臓弁膜症に対する、本剤投与前及び投与中の注意点につき、より注意喚起していただくために記載を変更いたしました。
重大な副作用	[変更]	(4)心臓弁膜症に関する内容で、他の項目との記載内容と一致するよう、変更いたしました。
その他の副作用	[追記]	症例の集積により、「貧血」を追記しました。
その他の注意	[変更]	海外における研究結果に基づき、変更しました。

使用上の注意改訂の解説
 ペルマックス錠 50 μg/250 μg

1. 禁忌

[薬食安通知による改訂 ____ : 改訂箇所]

改訂後	改訂前
【禁忌】（次の患者には投与しないこと）	【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 既往に麦角製剤に対しての過敏症を有する患者 2. <u>心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</u>	既往に麦角製剤に対しての過敏症を有する患者

< 改訂理由 >

本剤投与により症状が悪化する可能性があるため、心エコー検査により、線維化による心臓弁膜症を示唆する心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者を禁忌としました。

2. 効能・効果に関連する使用上の注意

[薬食安通知による改訂 ____ : 改訂箇所]

改訂後	改訂前
< 効能・効果に関連する使用上の注意 >	< 記載なし >
<u>非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。〔「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕</u>	

< 改訂理由 >

本剤を含む麦角製剤投与により心臓弁膜症があらわれることがあるため、本剤は非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与することを明記しました。

3. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

[自主改訂]

改訂後	改訂前
【使用上の注意】	【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） (3) 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液、後腹膜線維症又はその既往のある患者（特に、麦角製剤投与中にこれらの疾患・症状を発現したことがある患者）〔これらを悪化させる可能性がある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (3) 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液、 心臓弁膜症 、後腹膜線維症又はその既往のある患者（特に、麦角製剤投与中にこれらの疾患・症状を発現したことがある患者）〔これらを悪化させる可能性がある。〕

* 削除箇所には取り消し線を引いております。

< 改訂理由 >

新たに禁忌を設定し、重要な基本的注意の記載を充実させたことに伴い、慎重投与（3）に記載していた「心臓弁膜症」を削除しました。

4.重要な基本的注意

[薬食安通知による改訂 ____:改訂箇所]

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、<u>パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。</u> [「副作用」の項参照]</p> <p>(2)本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、<u>投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。</u></p> <p>1)本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。</p> <p>2)本剤投与中は、<u>投与開始後3～6ヵ月以内に、それ以降は少なくとも6～12ヵ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察（聴診等の身体所見、胸部X線、CT等）を定期的に行うこと。</u> [「副作用」の項参照]</p> <p>(3)線維症があらわれることがあるので、本剤投与中は十分な観察（身体所見、X線、心エコー、CT等）を適宜行うことが望ましい。 [「副作用」の項参照]</p> <p>(4)間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。 [「副作用」の項参照]</p> <p>以下省略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。 [「副作用」の項参照]</p> <p>(2)非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、本剤の投与開始時には本剤のリスクとベネフィットを考慮すること。 [「副作用」の項参照]</p> <p>(3)本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査等により潜在する心臓弁膜症の有無を確認することが望ましい。 [「副作用」の項参照]</p> <p>(4)心臓弁膜症、線維症があらわれることがあるので、本剤投与中は十分な観察（身体所見、X線、心エコー、CT等）を適宜行うことが望ましい。 [「副作用」の項参照]</p> <p>以下省略</p>

* 削除箇所には取り消し線を引いております。

< 改訂理由 >

本剤による治療を適切に行っていただくために、本剤投与にあたっては、パーキンソン病に対する薬物治療について十分な知識・経験を持っておられる医師のもとで開始し、本剤のリスクとベネフィットを考慮していただくことを記載しました。また、本剤投与前には、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査を実施していただくこと、本剤投与中には、心臓弁膜症を早期に発見し適切な処置をしていただくために、心エコー検査を定期的実施していただくことを明記しました。

5. 重大な副作用

[薬食安通知による改訂 ____:改訂箇所]

改訂後	改訂前
【使用上の注意】	【使用上の注意】
4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) <u>心臓弁膜症（頻度不明）</u> ：十分な観察（聴診等の身体所見、胸部X線、CT等）を定期的に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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。	4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) <u>心臓弁膜症（頻度不明）</u> ：心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、心エコー検査等を実施し、弁膜の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。

< 改訂理由 >

本剤投与中は十分な観察を行うこと、また、異常が認められた場合には、速やかに心エコー検査等を実施し、線維化による心臓弁膜症が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置をとっていただくことを明記しました。

6. その他の副作用

[自主改訂 ____:改訂箇所]

改訂後				改訂前			
【使用上の注意】				【使用上の注意】			
4. 副作用				4. 副作用			
(2) その他の副作用				(2) その他の副作用			
副作用分類	5%以上又は頻度不明（頻度不明には*）	0.1～5%未満	0.1%未満	副作用分類	5%以上又は頻度不明（頻度不明には*）	0.1～5%未満	0.1%未満
血液 ^{注2}		白血球減少、 血小板減少、 <u>貧血</u>		血液 ^{注2}		白血球減少、 血小板減少	

< 改訂理由 >

市販後の集積状況をふまえ、貧血を追記いたしました。

7.その他の注意

[自主改訂 _____:改訂箇所]

改 訂 後	改 訂 前
【使用上の注意】	【使用上の注意】
<p>10. その他の注意</p> <p>(1) (2)省略</p> <p>(3)外国の研究において、1日3000μgより多い投与量では、<u>線維化による心臓弁膜症のリスクが高いとの報告がある。</u></p> <p>(4)省略</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) (2) 省略</p> <p>(3)外国では1日5000μgより多い投与量において、心臓弁膜症の報告割合が高いことが知られている。また、5000μg以下でも高用量において心臓弁膜症/線維症の報告割合が高いことが示唆されている。</p> <p>(4)省略</p>

< 改訂理由 >

海外において、本剤1日投与量3000 μ gより多い投与量では、線維化による心臓弁膜症のリスクが高くなるとの報告¹⁾があるため、その内容について明記しました。

< 症例の概要 > (国内)

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
男・60 歳代 パーキンソン病 (軽症) 250 μg / 日 1250 μg / 日 750 μg / 日 (発現時)	投与開始 4 年前 投与開始日 投与約 1 年後 投与約 2 年後 投与約 2 年 2 ヶ月後 投与約 2 年 5 ヶ月後 投与約 2 年 6 ヶ月後 投与約 2 年 7 ヶ月後 投与約 2 年 8 ヶ月後 投与約 2 年 9 ヶ月後	パーキンソン症候群発症。 250 μg / 日にて本剤投与開始。 (250 ~ 1250 μg / 日にて投与されていた。) カベルゴリン 1mg / 日を追加。 その後カベルゴリン 4mg / 日まで増量。 本剤 1250 μg / 日投与中、動悸を自覚。 呼吸困難出現。本剤 1000 μg / 日に減量。 呼吸困難増悪。心不全にて入院。心房細動を認める。 心エコーにて軽度の僧帽弁逆流を認めたが、三尖弁逆流は認めず。 軽快、退院。 動悸を自覚し意識消失。原因精査のため入院。 本剤 750 μg / 日に減量。 退院。退院時体重 73kg。 外来受診時、体重増加 (75kg) を認め、フロセミド増量。 3 日後 (確認日)、体重 76kg となり、下肢の浮腫が出現。レントゲン上右胸水を認め、心不全にて再入院。入院後、利尿薬増量するも利尿が不良であり、心エコー施行。左室拡張末期径 50mm 程度であるが、僧帽弁逆流強く、僧帽弁後尖に可動制限を認めた。エコー像から腱索の機能不全と考えられた。本剤漸減。 本剤およびカベルゴリンの投与中止。経食道エコーでは、僧帽弁の可動性は若干改善傾向にあると思われた。しかし、その後の心エコー (経胸壁) では明らかな改善傾向は認められなかった。
合併症: 高血圧 (軽症、49 年前より)、高脂血症 (軽症、9 年前より)		
併用薬 (下線被疑薬): カベルゴリン、レポドパ、塩酸ベンセラジド、塩酸アマタジン、メシル酸プロモクリプチン、塩酸セレギリン、フロセミド、メチルジゴキシン、ワルファリンカリウム、スピロラクトン、酸化マグネシウム		

参考文献

1) R. Schade et al. Dopamine agonists risk of cardiac-valve regurgitation. New England Journal of Medicine 2007;356(1): 29-38.

その他

本改訂内容は医薬品安全対策情報(Drug Safety Update)No.159号(5月下旬発送)にも掲載される予定です。流通在庫の関係から、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数が必要ですので、すでにお手元にある製品のご使用に際しては、ここにご案内申し上げます改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

また、ここでお知らせした内容は弊社医薬情報ホームページ(www.LillyAnswers.jp)でもご覧になれます。

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605 (医療関係者向け)
受付時間: 月～金 8:45～17:30

®: 登録商標

PMX-N007 (R0)
2007年4月作成