

薬生安発 0322 第 3 号
平成 28 年 3 月 22 日

各 { 都道府県
保健所を設置する市
特別区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

フルニトラゼパム注射剤の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございますとございます。

フルニトラゼパム注射剤（販売名：ロヒプノール静注用 2mg、サイレース静注 2mg。以下「本剤」という。）による呼吸抑制に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行ってきたところですが、平成 24 年度以降、情報不足等により因果関係が評価できなかった 4 例の死亡症例を含む呼吸抑制関連の副作用報告が 11 例集積しております。

これらの副作用症例の中には、モニタリングが不十分な症例や処置が遅れた症例が報告されていたことから、本日、別添のとおり、使用上の注意を改訂するよう指示いたしました。今般の「使用上の注意」の改訂は、主に以下の点について注意喚起を行うことを目的としております。

- 本剤投与前に、救急処置の準備をしておくこと。
- ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬フルマゼニルを準備しておくこと。
- 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸・循環動態を継続的に観察すること。
- 麻酔・鎮静の深度は、手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。

つきましては、貴管下の医療機関に対して周知をお願いいたします。

なお、今般の改訂にあわせ、製造販売業者である中外製薬株式会社及びエーザイ株式会社から医療機関宛てに「適正使用に関するお願い」を配布し、各企業を通じて医療関係者に周知することとしております。参考までに、「適正使用に関するお願い」を添付いたしますので、併せて貴管下の医療機関に周知をお願いいたします。





薬生安発 0322 第 1 号
平成 28 年 3 月 22 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

1. 別紙 1 から別紙 7 までのとおり、速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。
また、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 52 条の 2 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。
2. 別紙 8 のとおり、できるだけ早い時期に添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

【医薬品名】フルニトラゼパム（注射剤）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

〔重要な基本的注意〕の項の麻酔の深度に関する記載を

「麻酔・鎮静の深度は、手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。」

と改め、人工呼吸のできる器具の準備に関する記載を

「本剤投与前に、酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。また、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を手もとに準備しておくこと。」

と改め、呼吸・循環の観察に関する記載を

「本剤投与中は、気道に注意して呼吸・循環に対する観察を怠らないこと。観察を行う際には、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、継続的に患者の呼吸及び循環動態を観察すること。」

と改め、〔副作用〕の「重大な副作用」の項を

「無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下：

無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれ、重篤な転帰をたどることがあるので観察を十分に行うこと。このような場合には、気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。」

「錯乱：

錯乱があらわれることがある。」

と改める。

【医薬品名】ロキソプロフェンナトリウム水和物（経口剤）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

〔副作用〕の「重大な副作用」の項に

「小腸・大腸の狭窄・閉塞：

小腸・大腸の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐、腹痛、腹部膨満等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。」

を追記する。

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

【医薬品名】 パリペリドンパルミチン酸エステル

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[副作用] の「重大な副作用」の項に

「アナフィラキシー：

アナフィラキシー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。なお、過去に経口パリペリドン又は経口リスペリドンで忍容性が確認されている場合でも、アナフィラキシーを起こした症例が報告されている。」

を追記する。

【医薬品名】 リスペリドン（注射剤）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔副作用〕 の「重大な副作用」の項に

「アナフィラキシー：

アナフィラキシー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。なお、過去に経口リスペリドンで忍容性が確認されている場合でも、アナフィラキシーを起こした症例が報告されている。」

を追記する。

【医薬品名】 ベルテポルフィン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔副作用〕 の「重大な副作用」の項に

「痙攣」

を追記する。

(注) 患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

【医薬品名】フロセミド

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

【副作用】の「重大な副作用」の項に

「間質性肺炎：

間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑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。」

を追記する。

【医薬品名】 ミラベグロン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項に

「血圧の上昇があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。」

を追記し、[副作用] の「重大な副作用」の項に

「高血圧：

血圧の上昇があらわれることがあり、収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されているので、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。」

を追記する。

【医薬品名】 一般用医薬品

ロキソプロフェンナトリウム水和物含有製剤（経口剤）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[相談すること] の項を

「服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること

服用後、消化性潰瘍、むくみがあらわれた場合

また、まれに消化管出血（血を吐く、吐き気・嘔吐、腹痛、黒いタール状の便、血便等があらわれる）、消化管穿孔（消化管に穴があくこと。吐き気・嘔吐、激しい腹痛等があらわれる）、小腸・大腸の狭窄・閉塞（吐き気・嘔吐、腹痛、腹部膨満等があらわれる）の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。」

と改める。

－ 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 －

フルニトラゼパム注射剤 適正使用に関するお願い － 呼吸抑制 －

2016年3月

中外製薬株式会社

エーザイ株式会社

フルニトラゼパム注射剤（以下、本剤）による呼吸抑制については、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」にて注意喚起を行っております。しかし、販売開始から現在まで継続的に呼吸抑制関連の副作用が発現し、死亡を含む重篤な転帰をたどる症例が報告されております。このような症例の中には、モニタリングが不十分であった症例や速やかな処置が行われていない症例が見受けられました。

今般、呼吸抑制の早期発見並びに重篤化防止を目的とし、添付文書を改訂致しました。

つきましては、本剤の投与に際して、呼吸抑制の発症・重篤化に注意し、緊急時に対応できるよう以下の事項にご留意いただけますようお願い申し上げます。

1. 本剤投与前に、救急処置の準備をしてください。

- ・本剤投与前に、酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備してください。
- ・拮抗剤のフルマゼニルも必要に応じて手もとに準備してください。
- ・フルマゼニル投与により患者さんが覚醒した後も本剤の作用が再出現する可能性があります。患者さんを監視下におき、十分に注意してください。

2. 投与中は、呼吸・循環動態を継続観察してください。

- ・モニタリングには、パルスオキシメーター、血圧計等を用いてください。

3. 追加投与による呼吸抑制に十分注意してください。

- ・効果の発現を観察しながら慎重に投与してください。
- ・麻酔・鎮静の深度は、手術、検査に必要な最低の深さにとどめてください。

本剤のご使用に際しましては、引き続き最新の添付文書等を十分にご確認の上、適正使用をお願い申し上げます。

■ 症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 80代	術後興奮 (譫妄、出血性貧血)	2mg×1回 1日間	心停止 投与1日前 経尿道的膀胱腫瘍切除術施行。術後より心電図モニター開始。夜間に譫妄の増悪あり。不眠にてハロペリドール 5mg 筋注。 投与開始日 (本剤投与開始) 本剤 2mg + 生食 100mL 点滴静注。 (投与中止日) (本剤投与開始 40 分後) 心拍数 40、呼吸抑制あり、本剤中止。 (本剤投与開始 45 分後) 心拍数 0、心臓マッサージ開始。 (本剤投与開始 50 分後) アドレナリン静注 (1mg×2 回：投与中止日のみ) 後、心拍数 150 まで回復。 (本剤投与開始 1 時間後) バッグバルブマスク開始。 (本剤投与開始 1.5 時間後) エアウェイ挿入。 (本剤投与開始 3 時間後) ドパミン塩酸塩 (約 432mg/日：投与中止日より 3 日間) 持続投与開始。 (本剤投与開始 9 時間後) 全身痙攣あり、フェニトイン点滴静注。 中止 1 日後 ダントロレンナトリウム水和物 40mg + 注射用水 120mL 静注。 中止 2 日後 呼吸停止、心拍数 0、死亡。	
併用薬：ハロペリドール、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）、ソルピデム酒石酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩、塩酸ペンタゾシン				

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 70代	不眠・不穏 (心筋梗塞)	2mg×1回 1日間	呼吸抑制・心停止 投与2日前 呼吸苦・呂律障害にて救急外来受診。心エコー・CT から心筋梗塞疑われ入院。同日冠動脈血管造影実施。翌々日に経皮的冠動脈形成術を行う予定。 投与1日前 (本剤投与 6 時間前) 不眠・不穏のため、ゾピクロン 7.5mg 内服。 投与開始日 (本剤投与 53 分前) 体動激しいため、ヒドロキシジン塩酸塩 25mg を側管より点滴静注。 (投与中止日) (本剤投与 36 分前) 動作頻回あり、ハロペリドール注 5mg 点滴静注。 (本剤投与開始) 本剤 2mg 投与開始。 (本剤投与 19 分後) 入眠確認したところで本剤の投与中断。 (本剤投与 110 分後) 起き上がり動作があり、本剤投与再開し全量投与終了。 (本剤投与 134 分後) 徐々に心拍数低下、0 になった直後に心肺蘇生開始。 (本剤投与 150 分後) 心拍再開。 後遺症として蘇生後脳症あり。	
併用薬：ハロペリドール、ヒドロキシジン塩酸塩、ゾピクロン、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、ロスバスタチンカルシウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、アジルサルタン、ニフェジピン、カルペリチド（遺伝子組換え）、ニトログリセリン、フロセミド、ヘパリンナトリウム、塩化カリウム				

お問い合わせ先：

中外製薬株式会社 医薬情報センター フリーダイヤル 0120-189-706
 エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497