

緊急安全性情報

セフェム系抗生物質製剤

「ウィンセフ[®]点滴用」投与中の 痙攣，意識障害について

本剤投与中に痙攣・意識障害等の中枢神経症状があらわれた症例が，現在までに重篤例を含めて45例報告(本剤投与と因果関係の不明な症例を含む)されております。このため，従来の「禁忌」，「原則禁忌」及び「使用上の注意」に加えて，新たに「警告」を追加しました。本剤投与にあたっては下記の点に十分にご注意下さい。

また，痙攣・意識障害等の中枢神経症状が認められた場合には，弊社医薬情報担当者にご連絡下さい。

1. 透析患者及び腎不全患者には投与しないで下さい。

痙攣，意識障害等の中枢神経症状発現例のうち，28例(62%)が透析患者や腎不全患者でした。これらの患者では重篤な痙攣，意識障害等の中枢神経症状が特にあらわれやすいので投与しないで下さい。

2. 高齢者には原則として投与しないで下さい。

中枢神経症状発現例のうち，65歳以上の高齢者は28例(62%)で，そのうち16例(36%)が透析及び腎不全患者でした。高齢者では，加齢に伴い腎機能が低下している例がある等，危険性が高いので，治療上特に必要な場合以外は投与しないで下さい。

お問い合わせ先

藤沢薬品工業株式会社 第1PMS部

〒532-8514 大阪市淀川区加島2丁目1番6号

TEL:06-390-1275 FAX:06-304-1319

警告、禁忌、原則禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意、使用上の注意

「警告」を下記の通り新設致しました。なお、改訂理由は、市販後の痙攣、意識障害等の中枢神経症状の発現状況の検討に基づくものです。〔下線部：改訂箇所〕

【警告】

- (1) 透析患者を含む腎不全のある患者では、重篤な痙攣、意識障害等の中枢神経症状が特にあらわれやすいので、投与しないこと。
- (2) 高齢者では、加齢に伴う腎機能の低下又は体重の減少がみられることがあり、高い血中濃度が持続し、重篤な痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれるおそれがあるので、原則として投与しないこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2) 透析患者を含む腎不全のある患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が特にあらわれやすい。〕

【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）】

- (1) 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
- (2) 高齢者〔加齢に伴う腎機能の低下又は体重の減少がみられることがあり、高い血中濃度が持続し、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれるおそれがある。〕

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 第Ⅰ相試験で急速静注時(0.5g/5分)にアナフィラキシー様ショックを起こした例がある。静注速度が速いことにより発現した可能性が考えられるので、急速静注又は短時間での点滴静注は避け、1回0.5g～1gでは30分～1時間、1回2gでは1時間以上かけて、点滴静注すること。
- (2) 腎障害のある患者では、高い血中濃度が持続し、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれやすいので、腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）
- (3) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (4) メチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）による感染症が明らかになった場合、速やかにバンコマイシン等抗MRSA作用の強い薬剤を投与すること。
- (5) 本剤投与開始後においても本剤に対する感受性が低い菌が検出され、臨床症状の改善が認められない場合、速やかに検出菌に対する抗菌力が強い薬剤に変更すること。

【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) 腎障害のある患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「薬物動態」の項参照）
- (4) 中枢神経障害の既往又は痙攣の素因のある患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれやすい。〕
- (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。〕

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、事前に皮内テストを実施することが望ましい。
- (2) 皮内テストを行う場合も含め、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
ワルファリン カリウム	ワルファリンカリウムの作用が <u>増強されるおそれがある</u> 。ただし、本剤に関する症例報告はない。	本剤は腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
利尿剤 (フロセミド等)	腎障害が <u>増強されるおそれがある</u> 。	機序は明らかではないが、他のセフェム系抗生物質で、腎障害が増強されるとの報告がある。

4. 副作用

総症例1,172例中、副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は22例(1.9%)に30件報告され、主な副作用は、発疹6件(0.5%)、下痢6件(0.5%)、発熱4件(0.3%)、そう痒(感)3件(0.3%)、紅斑2件(0.2%)等であった。臨床検査値の異常変動は、GPT上昇6.4% (69/1,072)、GOT上昇4.0% (43/1,072)、プロトロンビン時間延長・活性低下2.7% (6/224)、好酸球増多2.2% (21/940)、 γ -GTP上昇1.7% (16/952)、Al-P上昇1.4% (15/1,037)、LAP上昇1.1% (7/617)、白血球減少0.7% (8/1,106)等であった。なお、上記以外に健常成人男子志願者33名を対象とした第Ⅰ相試験にて、急速静注時(0.5g/5分)にアナフィラキシー様ショックが1件みられた。

(承認時：1998年6月)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック：ショック(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、悪心・嘔吐、呼吸困難、末梢冷感、蕁麻疹、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止する。ショックを起こした場合は直ちにアドレナリン等の投与により血圧の維持をはかり、必要に応じて気道の確保、ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等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（呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫，蕁麻疹等）（頻度不明）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常がみられた場合には投与を中止する．アナフィラキシー様症状があらわれた場合は必要に応じて気道の確保，アドレナリン，ステロイド，抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと．

3) 痙攣，意識障害：痙攣，意識障害等の中樞神経症状（頻度不明）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．特に，腎障害のある患者にあらわれやすいので，投与する場合は十分に注意すること．

(2) 重大な副作用（類薬）

（中略）

5. 高齢者への投与

高齢者では加齢に伴う腎機能の低下又は体重の減少がみられることがあり，高い血中濃度が持続し，痙攣，意識障害等の中樞神経症状があらわれるおそれがあるので，原則として投与しないこと．やむを得ず投与する場合には，腎機能等に十分注意し，低用量（1回0.5g）から投与を開始するなど慎重に投与すること．

（以下略）

副作用発現例のリスクファクターの分析

副作用発現例の患者背景を分析すると，下記のとおり，半数以上が透析患者及び腎不全患者でした。一方，高齢者は28例（62%）で，そのうち16例が透析患者及び腎不全患者でした。また，高齢者では透析患者や腎不全患者以外の症例も報告されておりますが，これは加齢に伴い腎機能が低下している場合が多いためと思われます。

リスクファクター	症例数
透析患者	25/45 (55.6%)
腎不全患者	3/45 (6.7%)
高齢者 (65歳以上)	28/45 (62.2%)
透析患者及び腎不全患者 の高齢者 (65歳以上)	16/45 (35.6%)

緊急安全性情報

〔症例紹介〕

錯乱発現例の概要(透析患者)

性・年齢	使用理由 原疾患 (合併症)	ウインセフ の 投与量	経 過	
男・ 60歳代	胆嚢炎 胆石症 (高血圧) (血液透析) (H C抗体陽性)	第1日,第3日 透析終了後 1g60分点滴 体重:約60kg	2日前	約4年前から血液透析(週3回)。 2週間程前から食欲不振,微熱,腹部症状出現。感冒性胃腸炎として対処。 腹部エコー施行,径10mmの胆石,胆嚢壁肥厚像。血液検査の結果,LDH,A1-P, γ -GTP上昇判明。
	併 用 薬		第1日	透析終了後ウインセフ1gを点滴。
	アルファカルシドール ワッサーV 沈降炭酸カルシウム ベシル酸アムロジピン		第3日	透析終了後ウインセフ1gを点滴。
			第4日	精神異常(錯乱,混乱状態)出現。 何を言っているのか本人に自覚がないなどの錯乱状態。生年月日などは言える。眠気,傾眠はなく,引きつりや痙攣もなし。
			第6日	入院。血液透析施行。ウインセフ中止とする。
			第7日	内服薬の記憶なし(服薬したかどうかわからない,服薬してもどの薬を服用したかわからない)。便失禁あり。
			第8日	午前に血液透析施行。 夕方より精神異常消失。
			第9日	完全に明瞭となる。
			第18日	同日までに同様な精神症状は見られていない。

意識障害・ミオクロヌス発現例の概要(高齢者)

性・年齢	使用理由 原疾患 (合併症)	ウインセフ の 投与量	経 過	
女・ 70歳代	敗血症 細菌性心内膜炎, 悪性リンパ腫 骨髄異形成症候群 カンジダ症	第1日～第7日 2g×2/日 (30分点滴) 体重:約50kg	36日前	発熱,倦怠感等にて入院。細菌性心内膜炎として治療を開始。
	併 用 薬		29日前	輸血開始(～第4日)。
	G-C-S-F製剤		27日前	入院時より続いていた汎血球減少について骨髓穿刺の結果,MDS(骨髄異形成症候群)と診断。
			19日前	頸部・腋窩腫瘍も合併しており,生検の結果,悪性リンパ腫と判明。
			12日前	発熱が続いていたが,胸水貯留など全身状態の悪化のためリンパ腫に対する化学療法を施行。
			4日前	白血球減少のため,G-CSF開始。発熱続く。
			第1日	抗生剤をバンペム・ベタミプロンからウインセフに変更。
			第3日	朝から呼びかけに反応なし。上下肢等に痙攣様の動き(ミオクロヌスと考えられる)が間欠的に続く。脱水傾向等を疑ったが,生化学検査等は著変なし。原因を同定できず。
			第4日	ミオクロヌス及び意識障害続く。頭部CTでは異常なし。パイクリン等には問題なし。
			第5日	対向反射(+)も呼びかけ,痛み刺激にても反応なし(意識レベルIII-300)。ホゾン筋注すると一時的に痙攣様の動きは治まる。
			第7日	夕方よりウインセフ投与中止。また,脳波では徐波が中心で3相波様の波形も認められたが,血中アンモニアは33と正常。ウインセフの血中濃度200.32 μ g/mL。
			第8日	呼びかけると振り向くようになり,開眼もする。明らかに改善傾向である。
			第9日	痙攣様の動き(ミオクロヌス)も減ってきて少しずつ会話も可能となった。夕方,飲水も可能になった。
			第10日	3分粥摂取可能になった。
			第11日	脳波でも α 波主体で著明改善。まだ僅かに徐波が残るが,通常の睡眠時程度と判断される。

*Cockcroftらの概算式によれば,本症例の推定クレアチニンクリアランスは46mL/minである。