

使用上の注意改訂のお知らせ

頭蓋内圧亢進・頭蓋内浮腫治療剤

眼圧降下剤

グリポーゼ® 注

このたび頭蓋内圧亢進・頭蓋内浮腫治療剤 眼圧降下剤**グリポーゼ注**につきまして、薬食安発第0721001号（平成16年7月21日付）に基づき、**使用上の注意**を下記のとおり改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

平成16年7月



扶桑薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町1丁目7番10号

記

グリポーゼ注（濃グリセリン・果糖注射液）

1. 改訂箇所

下記の下線部のとおり、【禁忌】の項及び【重要な基本的注意】の項を一部追記しました。

2. 改訂内容（薬食安指示）

改訂後（下線部分：改訂箇所）	改訂前
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1)先天性のグリセリン，果糖代謝異常症の患者 〔重篤な低血糖症が発現することがある。〕 （「重要な基本的注意」の項参照） (2)<u>成人発症 型シトルリン血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）</u>	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 先天性のグリセリン，果糖代謝異常症の患者〔重篤な低血糖症が発現することがある。〕 （記載なし）

改 訂 後（下線部分：改訂箇所）	改 訂 前
【使用上の注意】 2.重要な基本的注意 (1)省略 (2)成人発症 <u>型シトルリン血症の患者に対して，脳浮腫治療のために本剤を投与して病態が悪化し，死亡したとの報告がある。成人発症 型シトルリン血症（血中シトルリンが増加する疾病で，繰り返す高アンモニア血症による異常行動，意識障害等を特徴とする）が疑われた場合には，本剤を投与しないこと。</u> (3)省略 (4)省略 (5)省略	【使用上の注意】 2.重要な基本的注意 (1)省略 （記載なし） (2)省略 (3)省略 (4)省略

3. 改訂理由

成人発症 型シトルリン血症に関する記載を追記【厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂】

成人発症 型シトルリン血症（以下 CTLN2）は、尿素回路の律速酵素であるアルギニノコハク酸合成酵素（以下 ASS）の肝細胞における低下（ASS 蛋白の量的低下）により高シトルリン血症、高アンモニア血症をきたし、その後、脳症に進展することがある常染色体劣性遺伝性疾患です。

CTLN2 患者の脳浮腫治療に本剤を投与し、投与後に脳浮腫の改善を認めずに死亡した、本剤との因果関係が否定できない症例が、国内において 2 例報告されました。本剤の投与により CTLN2 の病態をさらに悪化させる可能性があることから、【禁忌】及び「重要な基本的注意」の項に CTLN2 に関する記載を追記して注意喚起を図ることと致しました。

上記 2 症例についての学会報告を紹介致します。

矢崎正英，武井洋一，池田修一・信州大学医学部第三内科；

第 45 回日本神経学会総会プログラム・抄録集（2004.5/11-14）；229

(P-1-R-1)成人型シトルリン血症（CTLN2）患者の脳浮腫におけるグリセロール投与の危険性

【目的】CTLN2 患者の脳浮腫治療におけるグリセロール投与の危険性とマンニトール単独投与の有効性について、本症患者 3 名の治療経験から考察する。

【方法】本症患者 3 名（患者 1：40 歳女性、患者 2：31 歳男性、患者 3：40 歳男性）の脳浮腫に対する治療経験を検討した。患者 1，2 は、脳浮腫発症後グリセロール投与開始後、マンニトール投与を追加。患者 3 では、脳浮腫発症後マンニトール単独で治療を行った。

【結果】患者 1，2 ではグリセロール投与後、マンニトール投与を追加しても脳浮腫は改善せず両患者とも死亡された。患者 3 ではマンニトール投与後、脳浮腫の明らかな改善が認められ救命し得た。

【考察】本症における脳浮腫治療には、グリセロールよりマンニトールが有効である可能性がある。シトルリンはミトコンドリア膜上において、細胞質内 NADH をミトコンドリア内へ移送する機能を有しているが、グリセロール自体の代謝により細胞質内 NADH の蓄積を促進させ、本症の病態を更に悪化させる可能性がある。

4. 本情報は D S U（医薬品安全対策情報）No.131（平成 16 年 8 月中旬発送予定）に掲載されます。

改訂後の【使用上の注意】の全文を次頁に収載しました。

添付文書情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ（URL：<http://www.info.pmda.go.jp>）」においてもご確認できます。（掲載まで最大 3 週間かかる場合があります。）

グリポーゼ注の「禁忌」及び「使用上の注意」（改訂後）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)先天性のグリセリン，果糖代謝異常症の患者〔重篤な低血糖症が発現することがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2)成人発症 型シトルリン血症の患者（「重要な基本的注意」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)心臓，循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ，症状が悪化するおそれがある。〕
- (2)腎障害のある患者〔水分，塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく，症状が悪化するおそれがある。〕
- (3)尿崩症の患者〔本剤には適切な水分，電解質管理が必要であり，本剤の投与により電解質等に影響を与え，症状が悪化するおそれがある。〕
- (4)糖尿病の患者〔非ケトン性高浸透圧性昏睡があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)欠損症の新生児，乳児，幼児に対して，脳浮腫あるいは代謝不全から誘発される脳浮腫予防のために本剤を投与して神経障害（痙攣，頻呼吸，嗜眠等）があらわれ，死亡したとの報告がある。

新生児等の脳浮腫，原因不明の意識障害に対し，本剤を投与する際には，血糖値，血中乳酸値を測定し，糖新生系の異常，特に FBPase 欠損症の可能性が疑われる場合には投与しないこと。さらに，本剤投与中，投与後においては，血糖低下傾向がないこと，及び意識障害に代表される神経症状，脳浮腫の悪化が生じないことを確認し，悪化がみられた場合は，このような患者への投与は中止すること。

- (2)成人発症 型シトルリン血症の患者に対して，脳浮腫治療のために本剤を投与して病態が悪化し，死亡したとの報告がある。成人発症 型シトルリン血症（血中シトルリンが増加する疾病で，繰り返す高アンモニア血症による異常行動，意識障害等を特徴とする）が疑われた場合には，本剤を投与しないこと。

- (3)急性の硬膜下・硬膜外血腫が疑われる患者には，出血源を処理し，再出血のおそれのないことを確認してから投与すること（血腫の存在を確認することなく本剤を投与すると，頭蓋内圧の下降により一時止血していたものが再び出血することがある）。

- (4)本剤には塩化ナトリウムが含まれているので，食塩摂取制限の必要な患者に投与する場合には注意すること。

- (5)乳酸アシド - シスがあらわれることがあるので注意すること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

アシド - シス：乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので，症状があらわれた場合には炭酸水素ナトリウム注射液等を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用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。

	頻度不明
泌尿器	尿潜血反応陽性，血色素尿，血尿，尿意
消化器	悪心，嘔吐
代謝異常	低カリウム血症，高ナトリウム血症，非ケトン性高浸透圧性高血糖
その他	頭痛，口渇，腕痛，血圧上昇，倦怠感

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，本剤投与に際しては水・電解質異常に留意し，慎重に投与すること。

5. 適用上の注意

投与前：

- 1)眼科手術中に尿意を催すことがあるので，術前に排尿しておくことが望ましい。
- 2)投与に際しては，感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。
- 3)体温程度に温めて使用すること。
- 4)開封後直ちに使用し，残液は決して使用しないこと。

2004 年 7 月改訂（アンダーラインは追加・変更箇所）