


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。

2017年7月

医療関係者 各位

製造販売元  岡山大鵬薬品株式会社  
岡山県備前市久々井字沖1775-1

販売提携  大鵬薬品工業株式会社  
東京都千代田区神田錦町1-27

# エスワンタイホウ® 配合OD錠 T20・T25 の「使用上の注意」改訂のご案内

謹啓

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

このたび、代謝拮抗剤エスワンタイホウ配合OD錠T20,T25につきまして、下記のとおり使用上の注意を改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。

謹白

記

## 1. 該当製品

エスワンタイホウ配合OD錠T20,T25

[使用上の注意の改訂内容はDSU(医薬品安全対策情報)No.262(平成29年8月発送)に掲載される予定です。]

お願い

弊社医薬品で副作用等を経験されました場合には、弊社医薬情報担当者(MR)までご連絡の上、調査へのご協力をお願い申し上げます。

## 2. 主な改訂内容

【使用上の注意】4. 副作用 (1) 重大な副作用の項の記載を変更しました。

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡(平成29年3月14日)に基づき、「急性腎不全」を「急性腎障害」と記載を変更しました。

【使用上の注意】4. 副作用 (3) その他の副作用 (頻度不明) に下線部を追記しました。

角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏(自主改訂)

## 3. 使用上の注意の変更

改訂後(_____:改訂箇所)	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) <u>重大な副作用</u></p> <p>1)～8)〈略〉</p> <p>9) <u>急性腎障害</u>、ネフローゼ症候群: <u>急性腎障害</u>、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害(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。</p> <p>10)～12)〈略〉</p> <p>13) <u>横紋筋融解症</u>: 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する横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。</p> <p>14)～15)〈略〉</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～8)〈略〉</p> <p>9) <u>急性腎不全</u>、ネフローゼ症候群: <u>急性腎不全</u>、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害(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。</p> <p>10)～12)〈略〉</p> <p>13) <u>横紋筋融解症</u>: 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する横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>14)～15)〈略〉</p>

改訂後( _____ :追記箇所)				改訂前					
【使用上の注意】 4. 副作用 (3) その他の副作用				【使用上の注意】 4. 副作用 (3) その他の副作用					
分類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	分類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
〈略〉				〈略〉					
眼		流涙、結膜炎、 角膜炎、角膜 びらん、眼痛、 視力低下、 眼乾燥	角膜潰瘍、 角膜混濁、 輪部幹細胞 欠乏		眼		流涙、結膜炎、 角膜炎、角膜 びらん、眼痛、 視力低下、 眼乾燥	角膜潰瘍	
〈略〉				〈略〉					

#### 4. 改訂内容の解説

##### 1) 「その他の副作用」へ角膜混濁、輪部幹細胞欠乏の追記について

国内および海外市販後において、本剤との関連が否定できない「角膜混濁」および「輪部幹細胞欠乏」の症例報告が累積したことから、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行うことになりました。

##### 2) 安全対策

診察時に眼の不快感、かすみ目等の眼の症状について十分確認し、症状が認められる場合は人工涙液による点眼\*や、早めの眼科受診を促していただきますようお願いいたします。輪部幹細胞欠乏、角膜混濁に至らないためには、症状を認めたら早期から治療を開始していただくこと、エスワントaiホウ投与中も、継続的に眼科を受診していただくことが重要です。原疾患の性質上、投与を中止することが困難な場合もありますので、眼科受診の結果をふまえて、必要に応じて減量や中止など、その後の治療方針のご判断をお願いいたします。

\*: Alleviating effects of artificial tear instillation on S-1-induced ocular toxicity in dogs. S.Kanie et al., J. Toxicol. Sci. 42(3), 291-300, 2017

## 5. 改訂の根拠症例

### 〈症例1〉角膜混濁

(TS080479)

患者		ティーエスワン 1日投与量*1 (投与期間)*2	経過及び処置 (副作用発現日には下線)*3
性別 年齢	使用理由 [併用療法]		
男性 50代	胃癌 (肝、多発肺転移) [幽門側胃 切除術]	100mg 2週投与 1週休薬 (約104日間)	<p>胃癌術後(肝、多発肺転移)に対しティーエスワン投与後、角膜混濁、涙小管閉塞が発現した症例である。コンタクトレンズの使用なし。 前治療としてティーエスワン投与約8ヶ月間:流涙を認める。</p> <p>約14ヶ月後</p> <p><b>投与開始</b> : 多発肺転移を認める。ティーエスワン(50mg×2/日、2週投与1週休薬)投与開始。</p> <p>投与開始約10日目 : 流涙出現。</p> <p><u>投与開始93日目</u> : 当院初診。流涙、角膜上皮障害(角膜混濁)、視力障害あり。0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼開始。流涙に対し通水検査を1-2週毎繰り返す。RV=0.1p(0.8×cyl-4.00DAx90°)、LV=0.4(0.7×cyl-1.50DAx90°)。細隙灯顕微鏡検査、フルオレセイン染色:両角膜周辺部の混濁・上皮障害(フルオレセイン陽性)。</p> <p>投与開始103日目 : 人工涙液点眼開始。</p> <p>投与開始104日目 : ティーエスワン投与中止。</p> <p><b>投与中止</b></p> <p>投与終了6日後 : 涙小管閉塞を認める。</p> <p>投与終了14日後 : RV=(0.8×-1.0D:cyl-2.0DAx100°)、LV=(0.4×cyl-2.50DAx90°)。流涙変わらず視力悪化。鼻涙管通水両上下可。細隙灯顕微鏡検査:角膜混濁が中央瞳孔領に侵展。0.1%フルオロメロン点眼開始。</p> <p>投与終了32日後 : 視力は回復。RV=(1.2×-1.5D:cyl-1.50DAx90°)、LV=(1.2p×-1.0D:cyl-1.0DAx90°)。流涙変わらず、両涙小管閉塞のため通水不可。翌月、他院にて手術予定。細隙灯顕微鏡検査、フルオレセイン染色:角膜混濁は中央にわずかに残るまでに軽快、フルオレセイン陽性。</p>

本剤投与経過日数*3	投与開始 93 日目	投与終了 14 日後	投与終了 32 日後
副作用経過日数*4	副作用発現日	副作用発現 26 日目	副作用発現 44 日目
右裸眼視力(矯正視力)*5	0.1p(0.8)	- (0.8)	- (1.2)
左裸眼視力(矯正視力)*5	0.4(0.7)	- (0.4)	- (1.2p)
細隙灯検査	両角膜周辺部の混濁・上皮障害	角膜混濁が中央瞳孔領に侵展	角膜混濁は中央にわずかに残るまでに軽快
フルオレセイン染色	陽性	-	陽性

#### 〈報告医師意見〉

角膜混濁と涙小管閉塞の原因は本剤によるものと考えられる。視力低下の進行及び要手術に至ったため重篤と判断した。手術後の情報は当院では不明。ティーエスワン処方医は患者に定期的に眼科受診をさせることが必要と考える。

\*1: テガフル量として表示した。

\*2: 休薬期間を含む。

\*3: ティーエスワン投与経過日数は投与開始日を「投与開始1日目」として計算した。投与終了日の翌日を「投与終了1日目」とした。

\*4: ティーエスワン副作用発現日を「副作用発現1日目」とした。

\*5: p=partial、「部分的」という意味。

〈症例2〉輪部幹細胞欠乏

(TS160287)

患者		ティーエスワン 1日投与量*1 (投与期間)*2	経過及び処置(副作用発現日には下線)*3
性別 年齢	使用理由		
女性 70代	再発乳癌	投与状況不明 (約49ヶ月間)	<p>再発乳癌に対し、ティーエスワン投与後、両角膜輪部機能不全が発現した症例である。</p> <p>前治療としてティーエスワン投与約17ヶ月間</p> <p>約11ヶ月後</p> <p>投与開始</p> <p>投与開始2年2ヶ月後 : 初診時より両角膜上皮障害、両角膜輪部機能不全を認める。他院で処方されていた緑内障点眼薬中止。感染予防のためレボフロキサシン点眼、上皮修復のためヒアルロン酸ナトリウム点眼、感染・乾燥予防のためオフロキサシン眼軟膏投与開始し経過観察。</p> <p>投与開始2年8ヶ月後 : ティーエスワン投与終了。</p> <p>投与終了</p> <p>投与終了約1ヶ月後 : 受診。少し見えてきたと自覚。その後、渦状角膜炎の増悪と寛解を繰り返す。寛解時は矯正視力が1.0程度に改善するも、増悪時は矯正視力0.06まで落ちこみ、毎回変動。</p> <p>投与終了約1年7ヶ月後 : 乾燥予防のためレバミピド点眼投与開始。</p> <p>投与終了約3年1ヶ月後 : 視力低下が見られたため他院紹介。転院先初診時、右矯正視力0.8、左矯正視力0.8。両眼の角膜中央部から上方にかけて渦上角膜炎が見られ、右眼は角膜上方に角膜輪部機能不全による結膜侵入を認める。両眼とも palisades of vogt は消失。</p> <p>投与終了約3年4ヶ月後 : 右治療的角膜切除術施行。術後は矯正視力0.9。混濁は残存しているものの右矯正視力1.0まで改善。</p> <p>投与終了約3年5ヶ月後 : 左涙道障害を認める。</p> <p>投与終了約4年7ヶ月後 : 両角膜輪部機能不全は回復したが後遺症あり。</p>

本剤投与経過日数*3	投与終了約1ヶ月後	投与終了約3年1ヶ月後	投与終了約3年4ヶ月後
副作用経過日数*4	副作用発現約8ヶ月目	副作用発現約3年8ヶ月目	副作用発現約3年11ヶ月目
右矯正視力	0.06 ~ 1.0	0.8	0.9 ~ 1.0
左矯正視力		0.8	-

併用薬：緑内障治療薬(点眼)

〈報告医師意見〉

ティーエスワン内服が原因となり角膜上皮障害から角膜輪部機能不全を生じた1例を経験した。ティーエスワン内服中止後も角膜上皮障害が遷延し、角膜輪部機能不全となる可能性があり、注意深い観察が必要である。

\*1：テガフル量として表示した。

\*2：休薬期間を含む。

\*3：ティーエスワン投与経過月数は投与開始月を「投与開始1ヶ月目」として計算した。投与終了日の翌月を「投与終了1ヶ月目」とした。

\*4：ティーエスワン副作用発現日を「副作用発現1ヶ月目」とした。

〈症例3〉輪部幹細胞欠乏

(TS080291)

患者		ティーエスワン 1日投与量*1 (投与期間)*2	経過及び処置(副作用発現日には下線)*3
性別 年齢	使用理由 [合併症、併用療法]		
女性 60代	直腸癌 (肝転移)  [増殖糖尿病 網膜症 (両眼) 開放隅角 緑内障(両眼) 糖尿病 高血圧 狭心症 光凝固 白内障手術]	投与状況不明 (約9ヶ月間)	<p>直腸癌(肝転移)に対しティーエスワン投与後、両眼角膜上皮再生障害が発現した症例である。糖尿病網膜症にて光凝固治療、両眼白内障手術、硝子体手術施行。角膜は両眼とも下方にわずかに点状表層角膜炎を認め、左眼の角膜中央やや下方に実質混濁あり。眼疾患の合併症については副作用発現前後で特に変わりなし、眼圧コントロールも良好。</p> <p>投与開始7ヶ月前 : RV=1.2(n.c)、LV=0.5(n.c)。 投与開始2ヶ月前 : 受診時、角膜は透明な状態。 <b>投与開始</b> 投与開始4ヶ月目 : 両眼視力低下、流涙自覚し、地元の眼科を受診。ラタノプロスト点眼液投与中止。 <u>投与開始9ヶ月目</u> : 眼症状が軽快しないため当院受診。過去に発現したラタノプロスト点眼液の副作用によると思われるびまん性表層角膜炎ではなく、隆起した角膜上皮再生障害を認める。RV=0.7(0.9p)、LV=0.2(0.3)。人工涙液(両眼適量/日)投与開始。眼症状以外にもティーエスワン投与後から、食欲不振、体の皮膚が黒くなったなどの事象があり、患者がティーエスワン処方医と相談。ティーエスワン投与中止となる。緑内障治療薬については、ドルゾラミド塩酸塩点眼液 0.5%(両眼2回/日)を単剤で投与開始。 <b>投与中止</b> 投与終了28日後 : 両眼角膜所見やや改善。 投与終了約2.5ヶ月後 : 左眼はIOP(眼圧)低くコントロール良好にて、ドルゾラミド塩酸塩点眼液投与中止。右眼のみ継続。 投与終了約3ヶ月後 : 右眼角膜上皮再生障害は軽快。角膜表層にびまん性の角膜炎(+)。左眼角膜上皮再生障害は角膜の隆起がやや減少。 投与終了約4ヶ月後 : 両眼角膜所見特に変わりなし。RV=1.2(n.c)、LV=0.2p(0.4)。 投与中終了約5ヶ月後 : 月に一度、経過を診ていたが、左眼角膜上皮再生障害が軽快しないため、左眼羊膜移植を予定するも一旦延期。 投与終了約6ヶ月後 : 人工涙液から精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%(両眼適量/日)へ変更。 投与終了約7ヶ月後 : 両眼角膜所見特に変わりなし。 投与終了約11ヶ月後 : 左眼角膜上皮再生障害は軽快しないため、2ヶ月後に羊膜移植を予定。 投与終了約13ヶ月後 : 右眼角膜 clear、左眼角膜変わりなし。左眼角膜搔爬+羊膜移植施行。 投与終了約14ヶ月後 : 左眼上皮障害軽快するが、角膜上皮混濁残る。術後の抗炎症としてフルオロメトロン点眼液 0.02%(左眼3滴/日)投与開始。 投与終了約15ヶ月後 : 前月の左眼角膜所見より軽快。 投与終了約16ヶ月後 : 左眼上皮障害(-)、角膜上皮混濁は残存。RV=1.2(n.c)、LV=0.5p(0.6)。</p>

本剤投与経過日数*3	投与開始7ヶ月前	投与開始9ヶ月目	投与終了約4ヶ月後	投与終了約16ヶ月後
副作用経過日数*4	-	副作用発現月	副作用発現約5ヶ月目	副作用発現約17ヶ月目
右裸眼視力(矯正視力)*5	1.2(矯正不能)	0.7(0.9p)	1.2(矯正不能)	1.2(矯正不能)
左裸眼視力(矯正視力)*5	0.5(矯正不能)	0.2(0.3)	0.2p(0.4)	0.5p(0.6)

併用薬：緑内障治療薬(点眼)

〈報告医師意見〉

ティーエスワン投与開始から投与開始4ヶ月目頃の眼症状発現までの期間、ティーエスワンとラタノプロスト点眼液を併用していた。投与開始9ヶ月目の角膜所見では、ラタノプロスト点眼液の副作用によると思われるびまん性表層角膜炎とは異なる隆起した角膜上皮再生障害を認めた。この所見はラタノプロスト点眼液の副作用によると思われる角膜所見と全く異なるため、ティーエスワンによる副作用と考えられる。

\*1：テガフル量として表示した。

\*2：休業期間を含む。

\*3：ティーエスワン投与経過月数は投与開始月を「投与開始1ヶ月目」として計算した。投与終了日の翌月を「投与終了1ヶ月目」とした。

\*4：ティーエスワン副作用発現月を「副作用発現1ヶ月目」とした。

\*5：p=partial、「部分的」という意味。

# MEMO

製造販売元  
 岡山大鵬薬品株式会社  
岡山県備前市久々井字沖1775-1

販売提携  
 大鵬薬品工業株式会社  
東京都千代田区神田錦町1-27