

3

重要な副作用等に関する情報

令和2年6月16日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。

1 メマンチン塩酸塩

| | |
|----------|--|
| 販売名（会社名） | メマリー錠5mg, 同錠10mg, 同錠20mg, 同OD錠5mg, 同OD錠10mg, 同OD錠20mg, 同ドライシロップ2%（第一三共株式会社）他 |
| 薬効分類等 | その他の中枢神経系用薬 |
| 効能又は効果 | 中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（旧記載要領）

[副作用

(重大な副作用)]

(新設)

完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈：完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈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するなど適切な処置を行うこと。

（新記載要領）

11. 副作用

完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈

11.1 重大な副作用

(新設)

〈参 考〉

直近約3年10か月（平成28年4月～令和2年1月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

徐脈性不整脈関連症例 2例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約40万人

販売開始：平成23年6月

【症例 1】

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | |
|---|----------|--|--|--|--|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | |
| 1 | 男 70代 | 高次脳機能障害 (アルツハイマー型認知症, 胃食道逆流性疾患, 大脳機能障害, 症候性てんかん, インフルエンザ脳症, 高血圧, 2型糖尿病) | 5 mg 8日間 ↓ 10mg 7日間 ↓ 20mg 45日間 | 完全房室ブロック 投与開始日 高次脳機能障害に対して本剤 5 mg経口投与開始。 心疾患の既往は無し。 投与 9 日目 本剤10mgへ増量。 投与16日目 本剤20mgへ増量。 投与30日目 脈拍数：82r/min 投与33日目 徐脈出現（以後継続）。脈拍数：50r/min (発現日) 投与35日目 脈拍数：44r/min 投与37日目 脈拍数：41r/min 投与43日目 脈拍数：39r/min 投与52日目 心電図上は完全房室ブロックであり，循環器科医師よりペースメーカー適応と診断。手術日程決定。 投与53日目 副作用を疑いミアンセリン塩酸塩錠中止するも症状改善なし。脈拍数：43r/min 投与54日目 クロルプロマジン塩酸塩錠減量するが症状改善なし。 投与60日目 本剤投与中止。脈拍数：36r/min (投与中止日) 投与中止1日後 徐脈改善。転帰は回復。 投与中止2日後 脈拍数：70r/min 投与中止5日後 循環器科再診。洞調律に戻っており，薬剤性の可能性もあると返答を受ける。ペースメーカー中止。 投与中止21日後 症状発現なし。 | |
| 併用薬：フルスルチアミン，レベチラセタム，酸化マグネシウム，ランソプラゾール，シタグリプチンリン酸塩水和物，アロプリノール，モサプリドクエン酸塩水和物，アムロジピンベシル酸塩，ミアンセリン塩酸塩，クロルプロマジン塩酸塩 | | | | | |

【症例 2】

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | |
|---|----------|--|---|--|--|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | |
| 2 | 男 70代 | 前頭側頭型認知症 (慢性腎不全, 高血圧, 糖尿病, 腎機能障害, 腹部大動脈瘤, 大動脈人工血管代替, 花粉症) | 5 mg 8日間 ↓ 10mg 7日間 ↓ 15mg 7日間 | 徐脈 投与45日前 前頭側頭型認知症のため，報告施設に入院（入院前より慢性腎不全あり）。 投与開始日 前頭側頭型認知症に対し，本剤（5mg,1日1回）投与開始。 投与 9 日目 本剤10mgに増量。 投与16日目 本剤15mgに増量。 投与21日目 夜より足下のふらつきあり。 投与22日目 足下のふらつきにより歩くこともできなかった。意識は清明で疎通はスムーズだが，朝の検温で血圧低下と徐脈（収縮期血圧70台，40bpm）が見られた。心電図は心拍数40台のjunctional rhythm。ドパミン塩酸塩投与開始。内服薬は全て投与中止。 投与中止1日後 低血圧，徐脈は回復。 投与中止12日後 ドパミン塩酸塩中止となったが，血圧，脈拍問題なし。 | |
| 併用被疑薬：酸化マグネシウム 併用薬：アムロジピンベシル酸塩，アルファカルシドール，ボノブラザンフマル酸塩，ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液，フェブキシソスタット，メコバラミン，ミルタザピン，ロスバスタチンカルシウム，ポリスチレンスルホン酸カルシウム，アスピリン，テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，抑肝散，スボレキサント，リナグリプチン，アスピリン・ダイアルミネート | | | | | |

2 ベバシズマブ(遺伝子組換え)他バイオ後続品

| | |
|----------|--|
| 販売名(会社名) | アバスチン点滴静注用100mg/4mL, 同点滴静注用400mg/16mL(中外製薬株式会社) 他バイオ後続品 |
| 薬効分類等 | その他の腫瘍用薬 |
| 効能又は効果 | 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌, 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 卵巣癌, 進行又は再発の子宮頸癌, 手術不能又は再発乳癌, 悪性神経膠腫 |

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

(旧記載要領)

[副作用

(重大な副作用)]

(新設)

動脈解離：大動脈解離を含む動脈解離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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(新記載要領)

11. 副作用

11.1 重大な副作用

(新設)

動脈解離：大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

〈参 考〉

直近約3年11か月(平成28年4月～令和2年3月)の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

動脈解離関連症例 1例(うち死亡0例)

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約7万5千人

販売開始：平成19年6月

[症例]

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-------------------------|---|---|-----------|--------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----|-----|-----|-----|----|---------------|----|----|----|----|----|------------------------------------|---|------|---|---|---|
| | 性・年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 女 60代 | 直腸癌 | 7.5mg/kg× 1回/4週 64日間 ↓ 中止 ↓ 5mg/kg× 1回/4週 29日間 ↓ 中止 ↓ 5mg/kg× 1回/4週 526日間 | <p>急性大動脈解離 【患者背景】 転移部位：肺（右下葉），骨（仙骨） 前治療薬剤：ホリナート・テガフル・ウラシル療法，テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤+オキサリプラチン療法 手術歴：腹会陰式直腸切断術+人工肛門造設術（Miles手術），胸腔鏡補助下左肺上部切除，腸管膜腫瘍摘出術，右下肺葉部分切除 放射線療法歴：線量:60Gy（骨盤内） 喫煙歴：あり（20歳時～30歳時まで/10年間） 高血圧/高脂血症/感染症：なし</p> <p>本剤投与開始日 三次治療にて本剤使用。 投与28日後 本剤による血小板・白血球減少（Grade:3）発現。 投与182日後 本剤投与中止。 (投与中止日) 投与中止35日後 血小板・白血球減少は軽快。 投与中止1379日後 本剤再投与開始。 (再投与開始日) 再投与546日後 CT検査にて，両側多発の肺転移増大 肝外側区域に4cm大肝のう胞，両腎のう胞の所見あり。 (再投与終了21日後) 急性大動脈解離（Grade:5）が発現。 再投与終了23日後 呻き声に気づき倒れているところを発見され，救急搬送。 意識障害I-1，左不全麻痺，構音障害，右共同偏視認めており脳卒中疑い頭部CT検査，MRI施行。 右内頸動脈の閉鎖による急性期脳梗塞認める。 腹部超音波にて大動脈瘤にフラップあり，胸腹造影CT検査にて急性大動脈瘤解離を認め，それに伴う脳梗塞と診断。 身体状態の悪さに加えて，脳梗塞が広範囲であるため手術適応なしと判断し，観察目的に入院。</p> <p>【急性大動脈解離の診断】 X線検査にて心拡大あり，肺野に結節影散在。 CT検査にて上行大動脈～左総腸骨動脈に及ぶ解離，腕頭動脈，左鎖骨下動脈にも解離が及んでおり，右総頸動脈の描出なし。 左腎は上極の一部を除き造影不良であり，解離の影響が左腎動脈にも及ぶ。 腹部超音波にて腹部大動脈にフラップ認める。 意識レベルII-10声かけに発語みられるもはっきりせず。 唾液様嘔吐少量あり。 顔色不良，努力様呼吸。 死亡</p> <p>再投与終了24日後 (死亡)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>再投与開始日</th> <th>再投与548日後 (再投与終了23日後)</th> <th>再投与終了24日後</th> <th>再投与終了24日後</th> <th>再投与終了24日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血圧（収縮期）(mmHg)</td> <td>114</td> <td>129</td> <td>192</td> <td>185</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>血圧（拡張期）(mmHg)</td> <td>82</td> <td>56</td> <td>90</td> <td>95</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>フィブリンDダイマー ($\mu\text{g/mL}$)</td> <td>-</td> <td>20.5</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用薬：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤，イリノテカン塩酸塩水和物，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤</p> | | | | | | 再投与開始日 | 再投与548日後 (再投与終了23日後) | 再投与終了24日後 | 再投与終了24日後 | 再投与終了24日後 | 血圧（収縮期）(mmHg) | 114 | 129 | 192 | 185 | 51 | 血圧（拡張期）(mmHg) | 82 | 56 | 90 | 95 | 30 | フィブリンDダイマー ($\mu\text{g/mL}$) | - | 20.5 | - | - | - |
| | 再投与開始日 | 再投与548日後 (再投与終了23日後) | 再投与終了24日後 | 再投与終了24日後 | 再投与終了24日後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧（収縮期）(mmHg) | 114 | 129 | 192 | 185 | 51 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧（拡張期）(mmHg) | 82 | 56 | 90 | 95 | 30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| フィブリンDダイマー ($\mu\text{g/mL}$) | - | 20.5 | - | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |