

3

重要な副作用等に関する情報

令和3年3月30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 リトドリン塩酸塩(注射液)

販売名(会社名)	ウテメリン注50mg(キッセイ薬品工業株式会社)他
薬効分類等	その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬
効能又は効果	緊急に治療を必要とする切迫流・早産

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

(旧記載要領)

[重要な基本的注意] (新設)

本剤を投与した母体から出生した早産児において、低血糖のリスクが高いことが報告されているので、症状の有無にかかわらず新生児の血糖値のモニタリングを適切に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

本剤と硫酸マグネシウム水和物(注射剤)を併用した母体から出生した早産児において、高カリウム血症のリスクが高いことが報告されているので、これらを併用した場合には、症状の有無にかかわらず新生児の心電図又は血清カリウム値のモニタリングを適切に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

[相互作用 併用注意] (新設)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硫酸マグネシウム水和物 (注射剤)	出生した早産児の高カリウム血症のリスクが高いことが報告されている。	機序不明

[副作用 (重大な副作用)] (新設)

新生児高カリウム血症：新生児に高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(新記載要領)

8. 重要な基本的注意 (新設)

本剤を投与した母体から出生した早産児において、低血糖のリスクが高いことが報告されているので、症状の有無にかかわらず新生児の血糖値のモニタリングを適切に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

本剤と硫酸マグネシウム水和物(注射剤)を併用した母体から出生した早産児において、高カリウム血症のリスクが高いことが報告されているので、これらを併用した場合には、症状の有無にかかわらず新生児の心電図又は血清カリウム値のモニタリングを適切に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

10. 相互作用
10.2 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硫酸マグネシウム水和物 (注射剤)	CK上昇, 呼吸抑制, 循環器関連の副作用(胸痛, 心筋虚血)があらわれることがある。また, 出生した早産児の高カリウム血症のリスクが高いことが報告されている。	機序は不明である。

11. 副作用
11.1 重大な副作用
(新設)

新生児高カリウム血症

〈参 考〉

直近約3年7か月(平成29年4月~令和2年10月)の副作用報告であって, 因果関係が否定できないもの。

新生児高カリウム血症関連症例 4例*¹ (うち死亡0例)

*1: リトドリン塩酸塩と切迫早産又は子癩への投与を目的とした硫酸マグネシウム水和物又は硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖の併用投与がされていない症例, 及び年齢より新生児(生後0日~28日未満)と判断可能な症例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数: 約1万9千人*²

*2: ウテメリン注の使用患者数

販売開始: 昭和61年8月他

[症例の概要]

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・0日	母体切迫早産 (母体前期破水)	(経胎盤) 100 μ g/min 17日間 ↓ 75 μ g/min 14日間 ↓ 50 μ g/min 12日間 ↓ 30 μ g/min 5日間	<p>新生児高カリウム血症</p> <p>【母体経過】 投与開始日 切迫早産に対し, 本剤を100μg/minで投与開始。 (妊娠23週6日) 投与18日目 本剤を75μg/minに減量。 (妊娠26週2日) 投与32日目 本剤を50μg/minに減量。 (妊娠28週2日) 投与44日目 本剤を30μg/minに減量。 (妊娠30週0日) 投与48日目 本剤を投与終了。 (妊娠30週4日) 投与終了直後に経膈分娩にて児を娩出。 (投与終了日)</p> <p>【新生児経過】 女児, 体重1574g, 身長43cm 出生時所見 Apgar score 1分後9点, 5分後 10点挿管, 人工呼吸管理開始。 輸液(ブドウ糖)投与開始。 生後約1時間 K: 4.5mEq/L, Na: 136mEq/L 生後約8.5時間 K: 6.8mEq/L, Na: 133mEq/L 新生児高カリウム血症を認めた。 フロセミドを0.1mL\times2/日で静注投与。 生後約16時間 K: 6.9mEq/L, Na: 132mEq/L 利尿目的でドパミンを3.8γで投与開始。 生後約22.5時間 腎エコーにて腎血流良好を確認。利尿も確認。 日齢1 K: 4.7mEq/L, Na: 138mEq/L 新生児高カリウム血症は回復。</p>	
臨床検査値					
		生後約1時間 (投与終了日)	生後約8.5時間 (発現時)	生後約16時間 (K最高値)	日齢1 (転帰時)
K (mEq/L)		4.5	6.8	6.9	4.7
Na (mEq/L)		136	133	132	138
併用薬(母体): アンピシリンナトリウム, ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム					

2 デュルバルマブ(遺伝子組換え)

販売名(会社名)	イミフィンジ点滴静注120mg, 同点滴静注500mg (アストラゼネカ株式会社)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 進展型小細胞肺癌

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

(新記載要領)

11. 副作用 免疫性血小板減少性紫斑病

11.1 重大な副作用

(新設)

〈参 考〉 発売後(平成30年8月～令和3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。

免疫性血小板減少性紫斑病関連症例 4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4千4百人

販売開始:平成30年8月

[症例の概要]

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	非小細胞肺癌 (慢性閉塞性 肺疾患, B型 肝炎, 咳嗽)	540mg 2週おきに 2回	<p>血小板減少症 既往歴:慢性閉塞性肺疾患, 喘息, 放射線療法 その他:元タバコ使用者(15本/日50年以上),アルコール摂取(日本酒2合/日)</p> <p>投与86日前 放射線療法実施(根治照射, 原発巣(転移リンパ節含む)のみ, 63.2Gy, 30Fr)。 投与71日前 1次化学療法として, カルボプラチン+パクリタキセル併用療法開始(day1-8, ~投与64日前)。 投与56日前 カルボプラチン+パクリタキセル併用療法実施。 投与49日前 カルボプラチン+パクリタキセル併用療法実施。 投与42日前 カルボプラチン+パクリタキセル併用療法実施。 放射線療法終了。</p> <p>投与36日前 Grade2白血球減少と好中球減少を認めた。 投与開始日 PS:1, 非小細胞肺癌(肺扁平上皮癌)のため本剤(540mg/body, 2週ごと)維持療法Day1投与。 投与14日目 本剤(540mg/body)維持療法2コース目投与。 投与19日目 胸部X線写真とCTにて放射線照射野にほぼ一致するすりガラス影を認めた。咳嗽もあり, 細菌性肺炎を考慮し, アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム250RS, アモキシシリン水和物250mg処方した。喀痰検査で起炎菌は同定されなかった。 投与21日目 放射線性肺臓炎・薬剤性肺炎としてプレドニゾン55mg(1mg/kg)内服開始。血小板156,000/μLと低下を認めた。 投与28日目 プレドニゾン投与も血小板4,000/μL(血小板最低値1000/μLまで低下)とGrade4血小板減少を認めたため, 緊急入院とした。 (投与中止日) 本剤(540mg/body)維持療法3コース目中止した(最終投与日:投与14日目)。 同日血小板20単位を輸血した。舌に小出血を認めた。 本剤の再投与:無。 投与中止1日後 血小板は4,000/μLのままであり, 血小板20単位を輸血した。血液内科専門医にコンサルトした。本剤による薬剤性血小板減少性紫斑病が疑われた(最終的には他疾患は否定的であり,</p>

薬剤性血小板減少症と診断した)。血小板輸血の効果は乏しいため、血小板輸血は中止し、プレドニゾロンを継続した。
 投与中止6日後 舌の小出血は改善した。
 投与中止12日後 血小板6,000/ μ Lであり、更なる減少は認めなかった。
 投与中止13日後 骨髓穿刺を施行した結果、巨核球増加を認めるが、芽球の増加はなく、急性白血病は否定的であった。プレドニゾロン投与の効果は不良であり、エルトロンボパグ オラミン12.5mg内服を開始した。
 投与中止20日後 血小板7,000/ μ Lであった。
 プレドニゾロンは効果乏しいと考えプレドニゾロン40mgに減量し、エルトロンボパグ オラミンを25mgに増量した。
 投与中止26日後 血小板5,000/ μ Lであり、骨髓穿刺の結果で明らかな骨髓疾患は指摘されないため、エルトロンボパグ オラミン37.5mgに増量した。
 投与中止28日後 外泊に行くが、外泊中は問題なかった。
 投与中止29日後 帰院。
 投与中止30日後 血小板7,000/ μ Lであった。
 投与中止34日後 血小板は増加傾向にあり、退院とした。
 投与中止42日後 血小板10,000/ μ Lと増加した。
 投与中止49日後 血小板29,000/ μ Lとなり、薬剤性血小板減少症は軽快したと判断した。

臨床検査値

検査項目 (単位)	投与 2日前	投与 5日目	投与 14日目	投与 19日目	投与 21日目	投与 28日目
血小板数 ($10^4/\text{mm}^3$)	24.5	19.5	18.1	16.6	15.6	0.4
	投与中止 1日後	投与中止 2日後	投与中止 9日後	投与中止 12日後	投与中止 15日後	投与中止 20日後
	0.4	0.3	0.5	0.6	0.8	0.7
	投与中止 23日後	投与中止 26日後	投与中止 30日後	投与中止 33日後	投与中止 42日後	投与中止 49日後
	0.7	0.5	0.7	0.9	1	2.9

その他の検査結果

特になし

併用被疑薬：なし
 併用薬：エソメプラゾールマグネシウム水和物、アンプロキシソール塩酸塩、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物、酸化マグネシウム、エンテカビル水和物、アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩、シクレソニド、鎮咳配合剤(1)、テオフィリン、クラリスロマイシン、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、プレドニゾロン、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム、アモキシシリン水和物

[症例の概要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 80代	非小細胞肺癌 (良性前立腺 肥大症, 変形 性脊椎症, 高 血圧, 慢性閉 塞性肺疾患, 胃潰瘍, 便秘, 不眠症)	700mg 2週おきに 6回	<p>免疫性血小板減少症 既往歴：放射線療法, 外科手術, 単径ヘルニア, 血栓症 その他：元タバコ使用者 (1箱/日45年), アルコール摂取 (日本酒1合/週)</p> <p>投与41日前 放射線治療 (原発, 胸壁縦隔, 40Gy, 20Fr) 実施。 投与28日前 カルボプラチン (300mg/回) 投与開始。 バクリタキセル (75mg/回) 投与開始。(～投与13日前) 投与21日前 バクリタキセル (75mg/回) 投与。 投与16日前 放射線治療終了。 投与13日前 バクリタキセル (75mg/回) 投与中止。 投与開始日 PS: 0, 本剤700mg投与開始。 投与14日目 本剤700mg投与。 投与37日目 本剤700mg投与。 投与51日目 本剤700mg投与。 投与65日目 本剤700mg投与。 投与86日目 本剤700mg投与。血小板数約16万くらいだった。 投与107日目 採血で血小板数: 1.0万 (出血等の所見なし)。本剤中止 (最 (投与中止日) 終投与日: 投与86日目)。血液内科にコンサルトを行い, 入 院となった。 骨髓検査および血小板10単位輸血, エルトロンボパグ オラ ミン, ステロイド投与を行った。血栓症の既往があるため, 抗凝固薬, エドキサバントシル酸塩水和物内服中であったが 中止。輸血後1時間での血小板は2万とやや少なかった。 投与中止2日後 Grade4の免疫性血小板減少性紫斑病と判断し, 高用量デキ サメタゾン (40mg×4日), 血小板輸血施行, ステロイド使用。 投与中止3日後 TSH高値, FT3, FT4低値であったため, レボチロキシナ トリウム水和物12.5μg開始。 投与中止6日後 高用量デキサメタゾン終了し血小板数6.9万。 投与中止8日後 エドキサバントシル酸塩水和物再開。 投与中止9日後 血小板数: 4.9万。 投与中止13日後 血小板数: 1.3万と減少傾向が続き治療法変更。エルトロン ボパグ オラミン (TPO受容体作動薬) 12.5mgで開始した。 開始時ステロイド併用。TSH更に上昇したためレボチロキシ ンナトリウム水和物25μgに増量。 投与中止14日後 エドキサバントシル酸塩水和物再度中止。 投与中止15日後 血小板数: 1.5万と増加傾向見られず。 投与中止17日後 血小板数: 1.5万と増加傾向見られず。 肺癌の治療もあるため, エルトロンボパグ オラミン25mg に増量。 投与中止20日後 血小板数: 1万, TSH: 99.9とどちらも改善傾向が見られな いため, 当日よりエルトロンボパグ オラミン37.5mg, レボ チロキシナトリウム水和物50μgに増量。 投与中止22日後 血小板数2.3万と改善傾向見られた。TSHは依然増加してい る。 投与中止24日後 レボチロキシナトリウム水和物100μgに増量。 血小板数: 5.6万, TSH: 88.6。 投与中止26日後 血小板数: 10.2万, TSH: 66.8。 投与中止27日後 エドキサバントシル酸塩水和物再開。 投与中止29日後 血小板数: 17.8万, TSH: 43.5とそれぞれ改善傾向が見られた。 投与中止30日後 血液検査にて血小板, 甲状腺機能ともに改善が見られ, エド キサバントシル酸塩水和物再開の副作用なども見られなかつ たため退院。 投与中止40日後 血小板数: 16.2万, 免疫性血小板減少症は回復。</p>

臨床検査値

検査項目 (単位)	投与 10日前	投与 開始日	投与 14日目	投与 28日目	投与 51日目	投与 65日目
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	17.0	23.7	23.4	16.0	15.1	16.5
	投与 86日目	投与 107日目 8:22	投与 107日目 9:07	投与中止 1日後	投与中止 6日後	投与中止 9日後
	16.3	1.0	0.8	2.2	6.9	4.9
	投与中止 13日後	投与中止 15日後	投与中止 17日後	投与中止 20日後	投与中止 24日後	投与中止 26日後
	1.3	1.5	1.5	1	5.6	10.2
	投与中止 29日後	投与中止 40日後	—	—	—	—
	17.8	16.2	—	—	—	—

その他の検査結果

特になし

併用被疑薬：なし

併用薬：エソメプラゾールマグネシウム水和物，クラリスロマイシン，テオフィリン，アムロジピンベシル酸塩，テルミサルタン，シロドシン，酸化マグネシウム，ラクトミン，エスゾピクロン

[症例の概要 3]

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														
3	男 40代	非小細胞肺癌 (椎間板ヘルニア)	589mg 1回	<p>免疫性血小板減少症 既往歴：椎間板ヘルニア，放射線療法 その他：元タバコ使用者(0.5箱/日17年)，元アルコール摂取者(日本酒18合/週)</p> <p>投与75日前 放射線療法(根治，右肺，NOS，60Gy，30Fr)施行。 投与74日前 椎体浸潤，縦隔浸潤，反回神経麻痺のため根治切除不能であり，シスプラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(TS-1)レジメンで6週間化学療法実施。</p> <p>投与開始34日前 放射線療法終了。 投与開始日 PS：0，シスプラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム+放射線療法後，本剤による地固め療法を開始した。既往は椎間板ヘルニアのみであり，開始時に血小板減少は認められなかった。</p> <p>投与10日目 血小板数：7,000と低値。特発性血小板減少性紫斑病が発現。 投与11日目 血小板数低値に対し，濃厚血小板20単位輸血施行。 投与15日目 再診。血小板数：6,000と改善見られず緊急入院。血液内科コンサルト。実施した血液検査では血小板関連IgG(PA-IgG)が陽性であった。BMA：腸骨より，正形成，3系統共に細胞は認める，分化成熟異常は認めない，明らかな異型は認めない，MgKは十分に存在しており，血小板の付着像は乏しい。以上より，ITP(特発性血小板減少性紫斑病)で矛盾なしと診断。ステロイドパルスmPSL(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)1,000mg×1回/日投与(投与15日目)，pH4処理酸性人免疫グロブリン25g×1回/日投与(～投与中止4日後)。 本剤再投与なし(最終投与日：投与開始日)。 投与中止1日後 高用量デキサメタゾン(39.6mg×1回/日)開始。 投与中止2日後 採血結果で血小板数：29,000に改善。高用量デキサメタゾン+免疫グロブリン療法反応性良好と判断。 投与中止5日後 採血結果で血小板数：82,000で，特発性血小板減少性紫斑病は軽快し，退院可能。</p>														
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目(単位)</th> <th>投与 1日前</th> <th>投与 10日目</th> <th>投与 14日目</th> <th>投与 15日目</th> <th>投与中止 2日後</th> <th>投与中止 5日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板数(10⁴/mm³)</td> <td>23.9</td> <td>0.7</td> <td>1.0</td> <td>0.6</td> <td>2.9</td> <td>8.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>その他の検査結果 特になし</p> <p>併用被疑薬：なし 併用薬：ランソプラゾール</p>					検査項目(単位)	投与 1日前	投与 10日目	投与 14日目	投与 15日目	投与中止 2日後	投与中止 5日後	血小板数(10 ⁴ /mm ³)	23.9	0.7	1.0	0.6	2.9	8.2
検査項目(単位)	投与 1日前	投与 10日目	投与 14日目	投与 15日目	投与中止 2日後	投与中止 5日後												
血小板数(10 ⁴ /mm ³)	23.9	0.7	1.0	0.6	2.9	8.2												

3 オナセムノゲン アベパルボベク

販売名（会社名）	ゾルゲンスマ点滴静注（ノバルティスファーマ株式会社）
薬効分類等	
効能又は効果	脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]
(新設) 血栓性微小血管症があらわれることがあるため、紫斑、嘔吐、乏尿等の臨床症状の発現に注意し、定期的に血液学的検査及び腎機能検査を行うなど十分に観察すること。

[不具合・副作用
重大な副作用]
(新設) 血栓性微小血管症
破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年10か月（平成29年4月～令和3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。

血栓性微小血管症 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30人

販売開始：令和2年5月

〔症例の概要〕

患者		1日投与量 投与期間	副作用		備考
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女	脊髄性筋萎縮症 (SMA) I型 (なし)	57.8mL (単回投与)	血栓性微小血管症(TMA)	<p>生後7か月にSMAI型と診断。ヌシネルセン投与開始。</p> <p>投与2か月前 投与9日前 本品投与予定日の2日前に38.2℃の発熱，CRP陽性を認めた。翌日解熱したが投与を1週間延期。</p> <p>投与1日前 投与日 プレドニゾロン（1mg/kg/day）投与開始。</p> <p>投与2日後 投与5日後 本品を投与。投与時発熱なし。</p> <p>38.0℃の発熱あり。食欲不振を認め，活気が低下した。</p> <p>血小板数減少，破碎赤血球，LDH上昇，AST上昇，ALT上昇，嘔吐，下痢，全身状態の悪化を認めた。有意な菌は検出されなかった。血小板数が10000/mm³以下に低下したため，血小板輸血を実施。プレドニゾロンを2mg/kg/dayに増量。</p> <p>投与6日後 急性腎障害，乏尿，高血圧，血小板減少，貧血進行を認め，利尿薬，降圧薬開始，赤血球輸血，血小板輸血を実施。</p> <p>投与9日後 無尿を認め，BUN，Cre値より急性腎不全と診断。血漿交換が開始された（4日間）。血小板数減少，溶血所見，腎機能障害からTMAが疑われた。</p> <p>投与13日後 便培養にてSTEC-HUSは否定され，ADAMTS13活性低下はなくTTPは否定された。aHUSも疑われたため，エクリズマブを投与。</p> <p>投与14日後 TMAの急性腎障害による溢水，高血圧，心不全のため，他院へ転院し，PICUに入院。持続血液透析開始（7日間）。</p> <p>投与17日後 投与21日後 Hb低下に対し赤血球輸血を定期的に継続。</p> <p>間歇的血液透析に変更。aHUSではなく二次性TMAとして対応すべきと判断され，2回目のエクリズマブ投与は行われなかった。</p> <p>投与27日後 投与30日後 投与40日後 プレドニゾロンの減量開始。</p> <p>間歇的血液透析終了。</p> <p>CH50：16.4U/mLと上昇し，投与13日後に投与したエクリズマブによる補体低下改善を確認。</p> <p>投与49日後 最終診断のための腎生検により，組織学的にTMA（または回復期）と確定診断された。</p> <p>投与52日後 投与61日後 自宅退院。</p> <p>顕微鏡的血尿，蛋白尿，尿糖は持続。</p>	国内自発報告

検査項目	投与 2日前	投与 5日後	投与 6日後	投与 7日後	投与 9日後	投与 19日後	投与 26日後	投与 40日後
血小板数 (x10 ⁴ /mm ³)	39.6	0.8	0.7	3.2	4.1	1.6	2.0	19.1
Hb (g/dL)	10.6	10.5	8.6	8.5	13.2	10.0	8.9	8.0
LDH (U/L)	259	2183	2602	3520	4895	1494	665	402
AST (U/L)	24	270	251	310	422	86	45	31
ALT (U/L)	10	97	79	103	239	51	32	23
BUN (mg/dL)	11	21	36	52	37	11.7	93.7	24.9
Cre (mg/dL)	0.10	0.12	0.25	0.51	0.68	0.60	1.17	0.18
補体蛋白C3 (mg/dL)	-	-	-	74.8	-	54.5	72.1	124.4
補体蛋白C4 (mg/dL)	-	-	-	9.1	-	13.8	15.9	22.5
CH50 (U/mL)	-	-	-	30.7	-	<10.0	<10.0	16.4

併用薬：プレドニゾロン，セフォタキシムナトリウム，オメプラゾールナトリウム，セフボドキシム プロキセチル，ランソプラゾール，ファモチジン