

2

重要な副作用等に関する情報

令和5年2月14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 GLP-1 受容体作動薬含有製剤及びチルゼパチド

- ①リラグルチド (遺伝子組換え), ②エキセナチド
- ③リキシセナチド, ④デュラグルチド (遺伝子組換え),
- ⑤セマグルチド (遺伝子組換え), ⑥インスリン デグルデク(遺伝子組換え) / リラグルチド(遺伝子組換え),
- ⑦インスリン グラルギン (遺伝子組換え) / リキシセナチド, ⑧チルゼパチド

販売名 (会社名)	①ビクトーザ皮下注18mg (ノボルディスクファーマ株式会社) ②バイエッタ皮下注 5 µgペン300, 同皮下注10µgペン300, ビデュリオン皮下注用 2mgペン (アストラゼネカ株式会社) ③リキスミア皮下注300µg (サノフィ株式会社) ④トルリシテ皮下注0.75mgアテオス (日本イーライリリー株式会社) ⑤オゼンピック皮下注0.25mgSD, 同皮下注0.5mgSD, 同皮下注1.0mgSD, 同皮下注 2 mg, リベルサス錠 3 mg, 同錠 7 mg, 同錠14mg (ノボルディスクファーマ株式会社) ⑥ゾルトファイ配合注フレックスタッチ (ノボルディスクファーマ株式会社) ⑦ソリクア配合注ソロスター (サノフィ株式会社) ⑧マンジャロ皮下注2.5mgアテオス, 同皮下注 5 mgアテオス, 同皮下注7.5mgアテオス, 同皮下注10mgアテオス, 同皮下注12.5mgアテオス, 同皮下注15mgアテオス (日本イーライリリー株式会社)
薬効分類等	その他のホルモン剤, 糖尿病用剤
効能又は効果	①2型糖尿病 ②○バイエッタ皮下注 2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤 (ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む) を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。 ○ビデュリオン皮下注 2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤 (各薬剤単独療法又は併用療法を含む) による治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ③～⑤, ⑧2型糖尿病 ⑥～⑦インスリン療法が適応となる2型糖尿病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

①～⑦

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意（新設） 胆石症，胆嚢炎，胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので，腹痛等の腹部症状がみられた場合には，必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど，適切

11. 副作用

に対応すること。

11.1 重大な副作用（新設）

胆嚢炎，胆管炎，胆汁うっ滞性黄疸

⑧

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意 胆石症，胆嚢炎，胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので，腹痛等の腹部症状がみられた場合には，必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど，適切

11. 副作用

胆嚢炎，胆管炎，胆汁うっ滞性黄疸

11.1 重大な副作用（新設）

〈参 考〉

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

① 8例（うち死亡0例）

② 1例（うち死亡0例）

③ 1例（うち死亡0例）

④ 6例（うち死亡0例）

⑤ 1例（うち死亡0例）

⑥～⑧ 0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：

① 約73,000人

② 約1,893人

③ 約3,000人

④ 約229,000人

⑤ 皮下注：約70,000人，錠：約185,000人

⑥ 約78,000人

⑦ 約20,000人

⑧ 未販売（令和5年2月時点）

販売開始：① 平成22年6月

② バイエッタ皮下注：平成22年12月、ビデュリオン皮下注用：平成27年5月

③ 平成25年9月

④ 平成27年9月

⑤ 皮下注0.25mgSD・0.5mgSD・1.0mgSD：令和2年6月，皮下注2mg：令和4年5月，錠：令和3年2月

⑥ 令和元年9月

⑦ 令和2年6月

⑧ 薬価未収載（令和5年2月時点）

[症例概要]

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	2型糖尿病 (高血圧, 肺気腫)	0.75mg/週 不明(実際 の投与頻度 不明)	胆嚢炎 投与開始16日前 投与開始前 投与開始日 投与開始後 投与47日後 (投与中止日) 中止8日後 中止10日後 中止11日後 中止25日後 中止28日後	ALT:30IU/L, AST:30IU/L, ALP:264IU/L, T-Bil:0.5mg/dL, γ -GTP:39IU/L, LDH:210IU/L, WBC:4,600/ μ L。 血糖コントロールを目的として教育入院。その際には胆石、胆嚢炎はなし。 2型糖尿病に対しデュラグルチド(本剤)0.75mgを投与開始。本剤投与開始以降、 γ -GTPが上昇傾向にあった。 本剤を投与中止しリナグリプチンに切り替え。 腹痛の訴えあり。CTにて胆泥を確認。 胆嚢炎により入院。経皮経肝胆嚢ドレナージ術実施。リナグリプチン、インスリングルルギン、メトホルミンの投与中止。 T-Bil:1.2mg/dL, D-Bil:0.6mg/dL, γ -GTP:1,028IU/L, WBC:19,900/ μ L。 ALT:70IU/L, AST:121IU/L, ALP:687IU/L, LDH:332IU/L, CRP:30.01mg/L。 ALT:27IU/L, AST:31IU/L, ALP:337IU/L, T-Bil:0.5mg/dL, D-Bil:0.2mg/dL, γ -GTP:238IU/L, LDH:252IU/L, CRP:3.63mg/L, WBC:4,300/ μ L。 胆嚢炎は軽快し、患者は経過観察中。	
臨床検査値						
			開始16日前	中止10日後	中止11日後	中止25日後
			30	-	70	27
			30	-	121	31
			264	-	687	337
			0.5	1.2	-	0.5
			-	0.6	-	0.2
			39	1,028	-	238
			210	-	332	252
			4,600	19,900	-	4,300
			-	-	30.01	3.63
併用薬：リナグリプチン，インスリングルルギン，メトホルミン						
備考：企業報告						

2 タゾバクタム・ピペラシリン水和物

販売名（会社名）	ゾシン静注用2.25，同静注用4.5，同配合点滴静注用バッグ4.5（大鵬薬品工業株式会社）等
薬効分類等	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの
効能又は効果	<p>○一般感染症 〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属，モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，ペプトストレプトコッカス属，クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く），バクテロイデス属，プレボテラ属</p> <p>〈適応症〉 敗血症，深在性皮膚感染症，びらん・潰瘍の二次感染，肺炎，腎盂腎炎，複雑性膀胱炎，腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎，胆管炎</p> <p>○発熱性好中球減少症</p>

《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）

血球貪食性リンパ組織球症（血球貪食症候群）：

血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，発疹，神経症状，脾腫，リンパ節腫脹，血球減少，LDH上昇，高フェリチン血症，高トリグリセリド血症，肝機能障害，血液凝固障害等の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。

（新記載要領）

11. 副作用

11.1 重大な副作用

（新設）

血球貪食性リンパ組織球症（血球貪食症候群）

発熱，発疹，神経症状，脾腫，リンパ節腫脹，血球減少，LDH上昇，高フェリチン血症，高トリグリセリド血症，肝機能障害，血液凝固障害等の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。

〈参 考〉

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

5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128,020人

販売開始 静注用：平成20年10月，配合点滴静注用バッグ：平成27年6月

[症例概要]

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 10歳 未満	細菌性腎炎, 腎膿瘍 (大腸菌感染)	6.75g 16日間 ↓ 中止	<p>血球貪食性リンパ組織球症</p> <p>投与開始日 本剤 (2.25g×3/日) およびアミカシン硫酸塩投与開始。</p> <p>投与3日目 平熱となり, 症状軽快。</p> <p>投与5日目 アミカシン硫酸塩投与中止。</p> <p>投与7日目 体温: 36.0℃。</p> <p>投与13日目 39.2℃の発熱あり。</p> <p>投与14日目 夕方よりトスフロキサシントシル酸塩水和物投与開始 (投与16日目まで)。</p> <p>投与15日目 斑状丘疹状皮疹が全身に出現, 体表面積の50%未満を覆う。骨髓穿刺液より数箇所の血球貪食を伴う骨髓細胞過多が判明するが, 悪性腫瘍の確証なし。喉のウイルス培養は陰性。HSV, CMV, EBVに対する血清IgM抗体はすべて陰性。尿からは白血球および細菌の検出なく, 血液培養は陰性。血球貪食症候群の感染性, 腫瘍性, 自己免疫性の原因に関する集中的検査は陰性。臨床的特徴 (発熱) および検査評価 (低フィブリノゲン血症, 血清フェリチンおよびIL-2レセプター値増加, ナチュラルキラー細胞活性欠乏, 骨髓における血液貪食) が血球貪食症候群の基準を満たす。</p> <p>投与16日目 (投与中止日) 高熱持続し, 検査値の悪化著明。体温: 40.5℃。EBウイルス: 陰性。</p> <p>本剤投与中止。骨髓像にて血球貪食像を認めたため, ステロイドパルス療法施行。</p> <p>他院転院。</p> <p>その後, 血球貪食症候群, 播種性血管内凝固は回復。</p> <p>中止904日後 DLST実施。本剤:陽性 (測定値 4094, Control 495, S.I.=891)。</p>

臨床検査値

	投与 開始日	投与 4日目	投与 9日目	投与 14日目	投与 15日目	投与 16日目
白血球数(/ μ L)	19800	6600	6400	4200	6700	5700
好中球数(/ μ L)	15630	-	-	-	-	-
ヘモグロビン (g/dL)	11.6	12.2	12.9	13.1	13.7	13.3
血小板数($\times 10^4$ / μ L)	29.7	45.2	56.9	18.1	12.3	11.4
プロトロンビン時間 (%)	64	78	82	-	-	41
血中フィブリノゲン (mg/dL)	743	649	318	-	173	173
LDH(IU/L)	233	223	217	632	8406	7100
AST(IU/L)	20	47	32	79	1639	1574
ALT(IU/L)	18	75	39	45	337	399
Al-P(IU/L)	553	597	656	673	-	879
血中トリグリセリド (mg/dL)	73	-	-	-	155	145
IL-2レセプター	923.1	725.8	711.0	-	3812	3506.4
血清フェリチン (ng/mL)	-	-	-	-	108638	118261.0
ナチュラルキラー細胞活性 (%)	-	-	-	-	1	-
CRP (mg/dL)	26.9	8.4	0.6	4.1	-	7.6

併用被疑薬: なし

併用薬: アミカシン硫酸塩, トスフロキサシントシル酸塩水和物

備考: Miyabayashi H, et al. Tohoku J Exp Med. 2018; 245(1): 55-59.