

# 3

## 重要な副作用等に関する情報

令和5年11月21日、11月24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 メチラポン

販売名（会社名）	メトピロンカプセル250mg（セオリアファーマ株式会社）
薬効分類等	その他のホルモン剤，機能検査用試薬
効能又は効果	○下垂体ACTH分泌予備能の測定 ○クッシング症候群

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意 〈クッシング症候群〉

（新設）

QT延長があらわれることがあるので、必要に応じて心電図検査を実施すること。

低カリウム血症があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行うこと。

11. 副作用

11.2 その他の副作用

循環器	低血圧，高血圧， <u>QT延長</u>
代謝	<u>低カリウム血症</u>

〈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。

〈QT延長関連症例〉

【国内症例】

0例

【海外症例】

0例

〈低カリウム血症関連症例〉

【国内症例】

1例（うち死亡0例）

【海外症例】

0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約1,738人

販売開始：1965年9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	男 50代	血中コルチ ゾール増加 (高血圧, 高 脂血症, 糖 尿病)	750mg 約11ヶ月間	<b>低カリウム血症</b> 投与開始日 高コルチゾール血症コントロール目的にて, 本剤投与開始。 投与約1ヶ月目 低カリウム血症あり。デオキシコルチコステロンが上昇。ス ピロノラクトン併用内服。 投与約12ヶ月目 低カリウム血症は改善。 投与3年4ヶ月目 本剤継続中, 有害事象なし。				
<b>臨床検査値</b>								
		投与 開始前	投与 開始頃	投与 約1ヶ月目	投与 約5ヶ月目	投与 約6ヶ月目	投与 約9ヶ月目	投与 約12ヶ月目
K (mEq/L)		4.2	3.1	3.1	2.7	2.9	2.7	3.5
併用被疑薬：なし 併用薬：グリクラジド, ベシル酸アムロジピン, シンバスタチン, レバミピド								

## 2 ① アピキサバン

### ② エドキサバントシル酸塩水和物

### ③ ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

### ④ リバーロキサバン

### ⑤ ワルファリンカリウム

販売名（会社名）	① エリキュース錠2.5mg, 同錠5mg（プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社） ② リクシアナ錠15mg, 同錠30mg, 同錠60mg, 同OD錠15mg, 同OD錠30mg, 同OD錠60mg（第一三共株式会社） ③ プラザキサカプセル75mg, 同カプセル110mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社） ④ イグザレト錠2.5mg, 同錠10mg, 同錠15mg, 同OD錠10mg, 同OD錠15mg, 同細粒分包10mg, 同細粒分包15mg, 同ドライシロップ小児用51.7mg, 同ドライシロップ小児用103.4mg（バイエル薬品株式会社） ⑤ ワーファリン錠0.5mg, 同錠1mg, 同錠5mg, 同顆粒0.2%（エーザイ株式会社）等
薬効分類等	血液凝固阻止剤
効能又は効果	① ○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 ② ○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 ○下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制＜60mgを除く＞ 膝関節全置換術, 股関節全置換術, 股関節骨折手術 ③ 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ④ <錠2.5mg> 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制 <錠10mg, 15mg, OD錠10mg, 15mg, 細粒分包> 成人 ○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 小児 ○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 <ドライシロップ> 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ⑤ 血栓塞栓症（静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

①, ②, ③, ④

(新記載要領)

11. 副作用

急性腎障害

11.1 重大な副作用

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている。

(新設)

⑤

(旧記載要領)

[副作用

急性腎障害：

重大な副作用]

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。本剤投与後の急性腎障害の中には、血尿や治療域を超えるINRを認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている。

(新設)

(新記載要領)

11. 副作用

急性腎障害

11.1 重大な副作用

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。本剤投与後の急性腎障害の中には、血尿や治療域を超えるINRを認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている。

(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から副作用(PT)「抗凝固薬関連腎症」又は「急性腎障害」で抽出されたもののうち、以下の全ての条件に該当する症例で因果関係が否定できないもの。

1) 「AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016」（AKI（急性腎障害）診療ガイドライン作成委員会 編：日本腎臓学会, 日本集中治療医学会, 日本透析医学会, 日本急性血液浄化学会, 日本小児腎臓病学会）においてAKI診断に必要なとされている腎機能値（ベースライン及び発現時の血清クレアチニン等）の情報が、かつ、AKI診断基準を満たす。

2) 因果関係評価に必要な副作用発現後の転帰情報（経過欄, 検査値欄の情報含む）がある。

① 0例

② 4例（うち死亡0例）

③ 7例（うち死亡0例）

④ 3例（うち死亡0例）

⑤ 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：①約579,182人

②約93万4千人

③約10万3千人

④約499,284人

⑤約39万～46万人

販売開始：①エリキュース錠：2013年2月

②リクシアナ錠：2011年7月，同OD錠：2017年11月

③プラザキサカプセル：2011年3月

④イグザレルト錠2.5mg：2022年10月，同錠10mg・同錠15mg：2012年4月，同OD錠10mg・同OD錠15mg：2021年1月，同細粒分包：2015年12月，同ドライシロップ小児用：2021年7月

⑤ワーファリン錠0.5mg：2004年5月，同錠1mg：1962年5月，同錠5mg：1976年12月，同顆粒0.2%：2011年12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	男 50代	深部静脈血栓症 (なし)	30mg 22日間 ↓ 15mg 7日間	抗凝固薬関連腎症 投与開始日 深部静脈血栓症のため本剤（リバーロキサバン）30mgを投与開始。腎機能は正常。 投与23日目 本剤を15mgに減量。 投与29日目 血清クレアチニン値2.38mg/dLの腎障害を認める。 翌日，本剤投与中止。 腎機能はさらに増悪。 日付不明 入院。 日付不明 多尿・多飲を認め，問診により40代より当該症状を有していたことを確認。高張食塩水，バソプレシン負荷試験より中枢性尿崩症と診断。 顕微鏡的血尿及び尿細管マーカーの上昇を認める。 蛋白尿4.25 g/gCr，抗核抗体（SPECKLED型）80倍，抗好中球細胞質抗体陰性。 中止14日後 腎生検により抗凝固薬関連腎症と診断。 糸球体は一部管内増殖性変化及び分節性の虚脱に伴う係蹄内腔の狭小化を認める。尿細管内には赤血球円柱の閉塞を認める。蛍光抗体法では有意な所見を認めず。 中止約4ヶ月後 血清クレアチニン値は正常化。尿所見は蛋白尿+，潜血+程度で残存。	
臨床検査値					
		投与開始日	投与29日目	中止後 約4ヶ月後	
腎機能		正常	血清クレアチニン値 2.38mg/dL	血清クレアチニン値は正常化。 尿所見は蛋白尿+，潜血+程度で残存。	
併用薬：なし 備考：企業報告					

〔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						
2	女 80歳代	発作性心房細動（高血圧、慢性骨髄性白血病、Iga腎症、洞不全症候群、鼻出血、心窩部不快感、食欲低下、下肢浮腫、下肢痛、手の腫脹）	不明 3日間	抗凝固薬関連腎症	<p>不明日 発作性心房細動のためダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩を内服。</p> <p>投与3週間前 鼻出血を繰り返すようになった。</p> <p>投与2週間前 心窩部違和感、食欲低下あり。</p> <p>投与1週間前 右下肢むくみがでて痛みあり。</p> <p>投与2日程前 右手に腫れあり。</p> <p>投与開始日 ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩からエドキサバントシル酸塩水和物に変更。</p> <p>投与2日目 下肢の痛みやむくみも強くなって歩行も難しいとのことで受診し、右下腿筋血腫、腎機能障害、貧血、凝固異常等を認め、疼痛で歩行困難となり原因精査目的の入院となる。貧血に対しては輸血を行った上で保存的に経過観察した。入院時の血清クレアチニン5.12 mg/dL。</p> <p>投与3日目 (投与中止日) エドキサバントシル酸塩水和物中止。</p> <p>中止3日後 血清クレアチニン5.58 mg/dL。</p> <p>不明日 腫脹、血腫に関しては改善を認め、肉眼的血尿も消失したが、血清クレアチニンは最大5.6 mg/dLまで上昇。</p> <p>中止14日後 腎生検施行。尿細管に赤血球円柱と好中球浸潤を認め、IgA腎症を背景として、抗凝固薬関連腎症（血尿の尿細管への閉塞による腎障害）の所見を認めた。エドキサバントシル酸塩水和物を中止のまま経過観察の方針で保存的加療を継続した。</p> <p>中止16日後 退院。抗凝固薬関連腎症の転帰は軽快。退院前の血清クレアチニン4.95 mg/dL。</p>					
臨床検査値										
				投与 5ヶ月前	投与 1ヶ月前	投与 2日目	中止 3日後	退院前	中止 2ヶ月後	中止 半年後
				15.2	-	51.4	50.3	-	24.4	19.2
				0.87	1.19	5.12	5.58	4.95	1.76	1.33
				12.7	-	43.1	15.0	-	-	-
				88	-	20.0	68	-	-	-
				55.8	-	104	55.6	-	-	-
				1.08	-	3.52	1.28	-	-	-
併用薬：ニロチニブ塩酸塩水和物、アムロジピンベシル酸塩										

### ③ ガラクトシル人血清アルブミンジェチレントリアミン 五酢酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ )

販売名（会社名）	アシアロシンチ注（日本メジフィジックス株式会社）
薬効分類等	放射性医薬品
効能又は効果	シンチグラフィによる肝臓の機能及び形態の診断

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

##### （新記載要領）

2. 禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（次の患者には  
投与しないこと）  
（新設）

11. 副作用 ショック，アナフィラキシー

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。

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8,000人

販売開始：1992年8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 60代	肝予備能評価 目的 [内視鏡的逆 行性胆道瘻管 造影 (ERCP) 後膵炎]	185MBq 単回	<p>アナフィラキシーショック 原疾患：肝内胆管癌 既往歴：虫垂炎 副作用歴・アレルギー：なし 本剤投与歴：なし</p> <p>投与開始日 本剤185MBq静注。 (投与終了日)</p> <p>投与終了8分後 全身発汗著明，軽度チアノーゼあり。開眼しており，呼び名に反応あり。血圧，SpO<sub>2</sub>測定不能。頸動脈触知せず。聴診にて呼吸音，心音確認できず。検査台にて心臓マッサージ開始。バッグバルブマスクにて換気開始（酸素10L/min）。全身に発赤あり。</p> <p>投与終了18分後 IVHよりアドレナリン 1 A静注後，生理食塩液20mLにてフラッシュ。直後に全身痙攣あり。乳酸リンゲル液500mLを側管より投与開始。</p> <p>投与終了23分後 自発呼吸再開。酸素マスク装着。呼び名に返答あり。</p> <p>投与終了25分後 ドパミン塩酸塩10mL/hにて投与開始。</p> <p>投与終了30分後 ストレッチャーに移動後，血圧測定できず，心臓マッサージ実施し，体動，発声あり。</p> <p>投与終了31分後 ドパミン塩酸塩 2 mLにてフラッシュ。呼び名に反応あり。</p> <p>投与終了35分後 ドパミン塩酸塩 5 mL/hに減量。集中治療室へ入室。</p> <p>投与終了45分後 アナフィラキシーショックは軽快。</p>										
<b>臨床検査値</b>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目（単位）</th> <th>投与開始前</th> <th>投与終了23分後</th> <th>投与終了27分後</th> <th>投与終了35分後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血圧（mmHg）</td> <td>-</td> <td>57*</td> <td>42*</td> <td>220/170</td> </tr> </tbody> </table>					検査項目（単位）	投与開始前	投与終了23分後	投与終了27分後	投与終了35分後	血圧（mmHg）	-	57*	42*	220/170
検査項目（単位）	投与開始前	投与終了23分後	投与終了27分後	投与終了35分後										
血圧（mmHg）	-	57*	42*	220/170										
* 拡張期か収縮期か不明														
併用薬：プレガバリン，パンクレリパーゼ，エソメプラゾールマグネシウム水和物，アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-4）キット，ピフィズス菌製剤（4），カモスタットメシル酸塩														