

使用上の注意改訂のお知らせ

2021年3月

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

切迫流・早産治療剤
日本薬局方リトドリン塩酸塩注射液

ウテメリン[®]注50mg
UTEMERIN[®] injection 50mg

処方箋医薬品^{注)}

切迫流・早産治療剤
日本薬局方リトドリン塩酸塩錠

ウテメリン[®]錠5mg
UTEMERIN[®] Tablets 5mg

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しました。

今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

なお、流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、何卒ご了承くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂概要

<ウテメリン注 50mg>

- (1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づく改訂
 - 1) 「重要な基本的注意」: 「新生児低血糖」、「新生児高カリウム血症」に関する注意喚起を新規記載
 - 2) 「併用注意」: 「硫酸マグネシウム水和物（注射剤）」との併用による注意喚起として、「新生児高カリウム血症」のリスクを追記
 - 3) 「重大な副作用」: 「新生児高カリウム血症」を新規記載
- (2) 自主改訂
 - 1) 「その他の副作用」: 「新生児低血糖症」を削除
 - 2) 「主要文献」: 改訂根拠となった日本周産期・新生児医学会の調査の論文情報を追記

<ウテメリン錠 5mg>

- (1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づく改訂
「臨床使用に基づく情報」: リトドリン塩酸塩注射液で報告されている副作用として「新生児高カリウム血症」を追記

2. 改訂内容

<ウテメリン注 50mg>

改訂後(下線部:追記又は変更)	改訂前(下線部:削除)																																
<p>8.重要な基本的注意 8.1~8.5 (略)</p> <p>8.6 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¹⁾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。[11.1.15 参照]</p> <p>8.7 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¹⁾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。[10.2、11.1.16 参照]</p> <p>8.8 注入薬量毎分200μgを越えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。</p>	<p>8.重要な基本的注意 8.1~8.5 (略)</p> <p>8.6 注入薬量毎分200μgを越えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。</p>																																
<p>10.相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">(略)</td> </tr> <tr> <td>硫酸マグネシウム水和物(注射剤) [8.7、11.1.16 参照]</td> <td>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²⁾。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¹⁾。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)			硫酸マグネシウム水和物(注射剤) [8.7、11.1.16 参照]	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 ²⁾ 。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 ¹⁾ 。	機序は不明である。	(略)			<p>10.相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">(略)</td> </tr> <tr> <td>硫酸マグネシウム水和物(注射剤)</td> <td>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¹⁾。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)			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 ¹⁾ 。	機序は不明である。	(略)										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
(略)																																	
硫酸マグネシウム水和物(注射剤) [8.7、11.1.16 参照]	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 ²⁾ 。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 ¹⁾ 。	機序は不明である。																															
(略)																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
(略)																																	
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 ¹⁾ 。	機序は不明である。																															
(略)																																	
<p>11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1~11.1.14 (略)</p> <p>11.1.15 新生児低血糖(頻度不明) [8.6 参照]</p> <p>11.1.16 新生児高カリウム血症(頻度不明) [8.7、10.2 参照]</p>	<p>11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1~11.1.14 (略)</p> <p>11.1.15 新生児低血糖(頻度不明)</p>																																
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">(略)</td> </tr> <tr> <td>胎児・新生児</td> <td></td> <td></td> <td>胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、新生児腎機能障害、新生児呼吸障害(多呼吸等)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">(略)</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	(略)				胎児・新生児			胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、新生児腎機能障害、新生児呼吸障害(多呼吸等)	(略)				<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">(略)</td> </tr> <tr> <td>胎児・新生児</td> <td></td> <td></td> <td>胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、新生児低血糖症、新生児腎機能障害、新生児呼吸障害(多呼吸等)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">(略)</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	(略)				胎児・新生児			胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、新生児低血糖症、新生児腎機能障害、新生児呼吸障害(多呼吸等)	(略)			
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明																														
(略)																																	
胎児・新生児			胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、新生児腎機能障害、新生児呼吸障害(多呼吸等)																														
(略)																																	
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明																														
(略)																																	
胎児・新生児			胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、新生児低血糖症、新生児腎機能障害、新生児呼吸障害(多呼吸等)																														
(略)																																	
<p>23.主要文献 1)Yada Y, et al.: Scientific Reports.2020;10(1): 7804 2)Ferguson, J. E. II, et al.: Am. J. Obstet. Gynecol.1984;148(2): 166-171 3)社内資料: 健康成人を対象とした第I相臨床試験 4)~13) (略) 以下、番号繰り下げ</p>	<p>23.主要文献 1)Ferguson, J. E. II, et al.: Am. J. Obstet. Gynecol.1984;148(2): 166-171 2)社内資料: 健康成人を対象とした第I相臨床試験(略)</p>																																

<ウテメリン錠 5mg>

改訂後(下線部:追記)	改訂前
<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>本薬の注射剤において、肺水腫、心不全、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、ショック、不整脈、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、胸水、母体の腸閉塞、胎児及び新生児における心不全、可逆的な新生児心室中隔壁の肥大、新生児低血糖、新生児高カリウム血症があらわれたとの報告がある。</p>	<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>本薬の注射剤において、肺水腫、心不全、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、ショック、不整脈、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、胸水、母体の腸閉塞、胎児及び新生児における心不全、可逆的な新生児心室中隔壁の肥大、新生児低血糖があらわれたとの報告がある。</p>

3. 改訂理由

<ウテメリン注 50mg>

【厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づく改訂】

- 「8. 重要な基本的注意」：『新生児低血糖』及び『新生児高カリウム血症』に関連する注意喚起の新規記載
- 「10.2 併用注意」：『硫酸マグネシウム水和物（注射剤）』との併用による注意喚起として、『新生児高カリウム血症』のリスクの追記
- 「11.1 重大な副作用」：『新生児高カリウム血症』の新規記載

日本周産期・新生児医学会が実施した調査結果（Scientific Reports. 2020; 10: 7804）に基づき「8. 重要な基本的注意」、「10.2 併用注意」を、学会の調査結果及びリトドリン塩酸塩との関連が考えられる副作用症例報告に基づき、「11.1 重大な副作用」を改訂しました。

【自主改訂】

- 「11.2 その他の副作用」：『新生児低血糖症』の削除（記載整備）

新生児低血糖（症）の副作用について、「11.1 重大な副作用」と「11.2 その他の副作用」に重複して記載していたため、「11.2 その他の副作用」から記載を削除しました。

- 「23. 主要文献」：データ追加

日本周産期・新生児医学会が実施した調査結果の論文（Scientific Reports. 2020; 10: 7804）を「23. 主要文献」に追加しました。

<ウテメリン錠 5mg>

【厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づく改訂】

- 「15.1 臨床使用に基づく情報」：『新生児高カリウム血症』の追記

ウテメリン注 50 mgの「重大な副作用」の項に、「新生児高カリウム血症」を追加記載することに伴い、注射剤で報告されている副作用として「新生児高カリウム血症」を追加記載しました。

日本周産期・新生児医学会の調査では、新生児低血糖あるいは新生児高カリウム血症の発現に対するリトドリン塩酸塩の影響について、以下の通り報告されています。リスク因子として報告された条件でご使用された場合には、新生児低血糖や新生児高カリウム血症の発現に一層ご留意いただくようお願いいたします。

日本周産期・新生児医学会の調査結果 (Scientific Reports. 2020; 10: 7804)

リトドリン塩酸塩の投与に関する各因子における、新生児低血糖、新生児高カリウム血症の調整オッズ比*は以下のとおり報告されています。

*調整オッズ比：子宮収縮抑制剤（リトドリン塩酸塩／硫酸マグネシウム水和物）非投与群との比較

<新生児低血糖>

リトドリン塩酸塩投与に関する因子	調整オッズ比 (95%信頼区間)
単独投与／併用投与	
単独投与	2.58 (2.21-3.01)
硫酸マグネシウム水和物との併用投与	2.59 (2.13-3.15)

リトドリン塩酸塩投与に関する因子 (リトドリン塩酸塩単独投与)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
投与期間	
48 時間未満	1.18 (0.88-1.59)
2-6 日間	1.94 (1.44-2.61)
7-13 日間	3.46 (2.61-4.59)
14-27 日間	3.36 (2.61-4.33)
28 日間以上	3.52 (2.79-4.43)
分娩前の投与中止時期	
0-1.9 時間	2.95 (2.44-3.56)
2.0-3.9 時間	3.39 (2.38-4.83)
4.0 時間以上	1.99 (1.59-2.48)

<新生児高カリウム血症>

リトドリン塩酸塩投与に関する因子	調整オッズ比 (95%信頼区間)
単独投与／併用投与	
単独投与	1.20 (0.89-1.62)
硫酸マグネシウム水和物との併用投与	1.53 (1.09-2.15)

リトドリン塩酸塩投与に関する因子 (硫酸マグネシウム水和物との併用投与)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
最大投与速度	
-79 µg/min	1.19 (0.57-2.47)
80-169 µg/min	1.16 (0.65-2.07)
170 µg/min-	1.82 (1.21-2.75)
最終投与速度 (中止直前の速度)	
-79 µg/min	1.40 (0.79-2.48)
80-169 µg/min	0.99 (0.53-1.84)
170 µg/min-	1.93 (1.25-2.99)
分娩前の投与中止時期	
0-1.9 時間	1.77 (1.17-2.70)
2.0-3.9 時間	1.80 (0.80-4.03)
4.0 時間以上	1.11 (0.63-1.95)

症例概要

リトドリン塩酸塩注射剤との関連が考えられる副作用（新生児高カリウム血症）症例報告の1例について、以下にご紹介します。

患児	母体		副作用	
性・日齢	使用理由 (合併症)	投与速度 投与期間	経過及び処置	
女 ・ 0日	切迫早産 (前期破水)	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 計48日間	<p>新生児高カリウム血症</p> <p>【母体経過】</p> <p>投与開始日 (妊娠23週6日) 切迫早産に対し、本剤を100μg/minで投与開始。</p> <p>投与18日目 (妊娠26週2日) 本剤を75μg/minに減量。</p> <p>投与32日目 (妊娠28週2日) 本剤を50μg/minに減量。</p> <p>投与44日目 (妊娠30週0日) 本剤を30μg/minに減量。</p> <p>投与48日目 (妊娠30週4日) 本剤を投与中止。 投与中止直後に経膈分娩にて児を娩出。</p> <p>【新生児経過】</p> <p>出生時所見 体重1574g、身長43cm 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。</p> <p>生後約1時間 K:4.5mEq/L、Na:136mEq/L</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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	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				

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報(DSU)No.298(2021年4月)に掲載の予定です。

最新添付文書は、弊社「キッセイ薬品医療関係者向け情報」(https://www.kissei.co.jp/di_enter/index.html)及びPMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に掲載されます。

 **キッセイ薬品工業株式会社**

松 本 市 芳 野 1 9 番 4 8 号

問い合わせ先：くすり相談センター

フリーダイヤル 0120-007-622