

ー 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。ー

使用上の注意改訂のお知らせ

2022—3

2022 年 5 月

販売元 塩野義製薬株式会社

製造販売元 シオノギファーマ株式会社

合成副腎皮質ホルモン剤

錠：日本薬局方 ベタメタゾン錠

散・シロップ：ベタメタゾン製剤

処方箋医薬品^{注1)}

リンデロン[®]錠0.5mg

リンデロン[®]散0.1%

リンデロン[®]シロップ0.01%

(第2版に対応)



合成副腎皮質ホルモン剤

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液

処方箋医薬品^{注1)}

リンデロン[®]注2mg(0.4%)

リンデロン[®]注4mg(0.4%)

(第2版に対応)



合成副腎皮質ホルモン剤

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液

処方箋医薬品^{注1)}

リンデロン[®]注20mg(0.4%)

(第2版に対応)



合成副腎皮質ホルモン剤

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液

処方箋医薬品^{注1)}

リンデロン[®]注20mg(2%)

リンデロン[®]注100mg(2%)

(第2版に対応)



合成副腎皮質ホルモン剤

ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム配合水性懸濁注射液

処方箋医薬品^{注1)}

リンデロン[®]懸濁注

(第2版に対応)



合成副腎皮質ホルモン剤

ベタメタゾン坐剤

処方箋医薬品^{注1)}

リンデロン[®]坐剤0.5mg

リンデロン[®]坐剤1.0mg

(第2版に対応)



注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

※バーコードは、「添文ナビ」に対応している
「GS1 バーコード」です。

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。

なお、薬機法^{注2)}の改正に伴い、令和3年8月1日より医療用医薬品の添付文書の電子化が施行されました。これまで医薬品等の製品に同梱されていた紙の添付文書は順次廃止される予定ですので、電子化された添付文書をご確認くださいようお願いいたします。電子化された添付文書は、弊社ホームページ (<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>) もしくは PMDA ^{注3)} のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて入手できますが、紙の添付文書が必要な場合は弊社担当者までご連絡ください。

注2) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

注3) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

改訂内容

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発 0513 第3号、令和4年5月13日付）に基づく改訂（ 部分を改訂しました。）

リンデロン錠 0.5mg、リンデロン散 0.1%、リンデロンシロップ 0.01%

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
5. 効能又は効果に関連する注意 〈下垂体抑制試験〉 <u>実施に先立ち褐色細胞腫又はパラガングリオーマの合併の有無を確認すること。合併がある場合には、褐色細胞腫又はパラガングリオーマの治療を優先すること。〔8.4、9.1.10 参照〕</u>	記載なし
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.3 （省略） <u>8.4 褐色細胞腫の合併を認識していなかった状態でベタメタゾン製剤（注射剤）を投与した際に褐色細胞腫クリーゼを発現したとの報告がある。本剤投与後に著明な血圧上昇、頭痛、動悸等が認められた場合は、褐色細胞腫クリーゼの発現を考慮した上で適切な処置を行うこと。〔5.、9.1.10 参照〕</u> 〈強皮症〉 8.5 （省略）	8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.3 （省略） 〈強皮症〉 8.4 （省略）
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1～9.1.9 （省略） <u>9.1.10 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者及びその疑いのある患者</u> <u>褐色細胞腫クリーゼがあらわれることがある。〔5.、8.4 参照〕</u>	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1～9.1.9 （省略）

（ 印：改訂箇所、2022年5月改訂）

リンデロン注 2mg (0.4%)、リンデロン注 4mg (0.4%)、リンデロン注 20mg (0.4%)

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.3 （省略） <u>8.4 褐色細胞腫の合併を認識していなかった状態でベタメタゾン製剤（注射剤）を投与した際に褐色細胞腫クリーゼを発現したとの報告がある。本剤投与後に著明な血圧上昇、頭痛、動悸等が認められた場合は、褐色細胞腫クリーゼの発現を考慮した上で適切な処置を行うこと。</u> <u>[9.1.11 参照]</u> 〈強皮症〉 8.5 （省略）	8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.3 （省略） 〈強皮症〉 8.4 （省略）
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1～9.1.10 （省略） <u>9.1.11 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者及びその疑いのある患者</u> <u>褐色細胞腫クリーゼがあらわれることがある。 [8.4 参照]</u>	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1～9.1.10 （省略）

(印：改訂箇所、2022 年 5 月改訂)

リンデロン注 20mg (2%)、リンデロン注 100mg (2%)

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
8. 重要な基本的注意 8.1～8.3 （省略） <u>8.4 褐色細胞腫の合併を認識していなかった状態でベタメタゾン製剤（注射剤）を投与した際に褐色細胞腫クリーゼを発現したとの報告がある。本剤投与後に著明な血圧上昇、頭痛、動悸等が認められた場合は、褐色細胞腫クリーゼの発現を考慮した上で適切な処置を行うこと。</u> <u>[9.1.17 参照]</u>	8. 重要な基本的注意 8.1～8.3 （省略）
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1～9.1.16 （省略） <u>9.1.17 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者及びその疑いのある患者</u> <u>褐色細胞腫クリーゼがあらわれることがある。 [8.4 参照]</u>	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1～9.1.16 （省略）

(印：改訂箇所、2022 年 5 月改訂)

リンデロン坐剤 0.5mg、リンデロン坐剤 1.0mg、リンデロン懸濁注

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
8. 重要な基本的注意 8.1～8.3 （省略） <u>8.4 褐色細胞腫の合併を認識していなかった状態でベタメタゾン製剤（注射剤）を投与した際に褐色細胞腫クリーゼを発現したとの報告がある。本剤投与後に著明な血圧上昇、頭痛、動悸等が認められた場合は、褐色細胞腫クリーゼの発現を考慮した上で適切な処置を行うこと。</u> <u>[9.1.10 参照]</u>	8. 重要な基本的注意 8.1～8.3 （省略）
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1～9.1.9 （省略） <u>9.1.10 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者及びその疑いのある患者</u> <u>褐色細胞腫クリーゼがあらわれることがある。 [8.4 参照]</u>	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1～9.1.9 （省略）

（ 印：改訂箇所、2022 年 5 月改訂）

2. 自主改訂（ 部分を改訂しました。）

リンデロン注 2mg（0.4%）、リンデロン注 4mg（0.4%）

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 <u>〈効能共通〉</u> <u>9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある。動物試験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている¹⁾。</u> <u>〈母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制〉</u> <u>9.5.2 出生した早産児において、低血糖の発現割合が対照群と比較して本剤群で有意に高いとの臨床研究結果がある²⁾。</u>	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある。動物試験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている¹⁾。
23. 主要文献 〔文献請求番号〕 1)（省略） <u>2)Gyamfi-Bannerman, C. et al. :N. Engl. J. Med. 2016;374:1311-1320 [202200096]</u> <u>3)～9)（省略）</u>	23. 主要文献 〔文献請求番号〕 1)（省略） 2)～8)（省略）

（ 印：改訂箇所、2022 年 5 月改訂）

改訂理由の解説

1. 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂(全品目共通)

「重要な基本的注意」の項に、褐色細胞腫の患者に用いた場合の褐色細胞腫クリーゼのリスクに関する注意喚起を追記、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者及びその疑いのある患者」を追記

国内外において、リンデロン製剤との因果関係を否定できない「褐色細胞腫クリーゼ」の報告が集積されたことから、「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に追記して、注意喚起を図りました。

以下に代表的な症例¹⁾の概要を提示します。

品目：リンデロン注 2mg (0.4%) 副作用名：褐色細胞腫クリーゼ

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	
男・ 40 代	関節痛 (高血圧)	2mg 不明	副作用名：褐色細胞腫クリーゼ 血圧はリシノプリルでコントロールされており、他に重大な既往歴・家族歴や偶発性の頭痛はなかった。喫煙者（約 20 年、20 本/日）	
			投与日	右ひじ関節痛のため、本剤 2mg を関節内に投与
			投与 2 日後 (入院日)	全身倦怠感が発現し、2 時間後、突然の激しい頭痛のため救急外来に搬送。 診察時、血圧 240/126mmHg、脈拍 120 回/分、体温 37.6℃、呼吸数 25 回/分。画像検査及び腰椎穿刺により脳血管イベントの可能性は否定された。血液検査では重度の高血糖、代謝性アシドーシスを認めた。
			入院後	劇症 1 型糖尿病による糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) を疑い、インスリン投与を含む DKA 標準治療を開始。血漿グルコースレベルは急速に減少し、2 時間以内に正常値となった。同時に、基礎インスリン分泌は正常で、血漿ケトン体レベルは上昇していないことが判明し、劇症 1 型糖尿病の可能性を除外した。 その後、二次性糖尿病のスクリーニングにおいて腹部 CT 検査により左副腎腫瘍を指摘され、血清カテコールアミン及び尿中カテコールアミン代謝物濃度の上昇が認められたが、その他のホルモン濃度は正常。 クロニジンを投与後に血清カテコールアミン濃度は減少せず、ヨウ素-131 メタヨードベンジルグアニジンを用いた副腎機能シンチグラフィーで左副腎領域に強い取込みを認めたことから、褐色細胞腫と診断。
			入院 85 日後	ドキサゾシン 12mg/日による血圧コントロール後、左副腎摘出術施行。
				28 か月間の術後フォローアップでは褐色細胞腫の再発を疑わせる症状や兆候は認められていない。
臨床 検査 値			投与 2 日後	
	空腹時血糖 (mg/dL)		523	
	HbA1c (%)		5.7	
	pH		7.21	
	アニオンギャップ (mEq/L)		26.2	
	乳酸 (mmol/L)		11.75	
	総ケトン体 (μ mol/L/L)		289	
併用被疑薬：なし				
併用薬：リシノプリル				

<文献>

1) Tomoyasu, M. et al. : J. Med. Case. Rep. 2019 ; 13

[文献請求番号]

[202200132]

2. 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂（リンデロン錠 0.5mg、リンデロン散 0.1%、リンデロンシロップ 0.01%）

「効能又は効果に関する注意」の項に、本剤を「下垂体抑制試験」に用いる場合の褐色細胞腫クリーゼのリスクに関する注意喚起を追記

「下垂体抑制試験」が適用される患者には潜在的に褐色細胞腫を合併している患者が含まれる可能性があるため、「効能又は効果に関する注意」の項を新設し、試験実施前の合併症の有無の確認の必要性及び合併があった場合の対応について、注意喚起を図りました。

3. 自主改訂（リンデロン注 2mg（0.4%）、リンデロン注 4mg（0.4%））

「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に用いた場合の新生児低血糖のリスク増加に関する注意喚起を追記

本剤を母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に用いた場合に、出生した早産児において、低血糖の発現割合が増加するとの報告¹⁾があることから、これを追記し、注意喚起を図りました。

<文献>
号]

[文献請求番

1) Gyamfi-Bannerman, C. et al. : N. Engl. J. Med. 2016 ; 374 : 1311-1320

[202200096

]

医薬品の外箱や本文書に記載された GS1 バーコードを電子添文読み取りアプリ「添文ナビ」で読み取ることにより PMDA のホームページの電子化された添付文書を閲覧することが可能です。「添文ナビ」のインストール方法及び GS1 バーコードの読み取り方法については、日薬連のホームページ (<http://www.fpmaj.gr.jp/Library/eMC/index.htm>) をご参照ください。

また、今回の使用上の注意改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「医薬品安全対策情報（DRUG SAFETY UPDATE） No.308（2022年6月）」にも掲載される予定です。

----- 問合せ先 -----

 **シオノギ製薬**
大阪市中央区道修町 3-1-8
医薬情報センター TEL 0120-956-734

 **シオノギファーマ**
大阪府摂津市三島 2-5-1

RD-G-2（C1）