

2

重要な副作用等に関する情報

平成21年7月3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いたします。

1 テルミサルタン

販売名（会社名）	ミカルディス錠20mg, 同錠40mg (日本ベーリンガーインゲルハイム)
薬効分類等	血圧降下剤
効能・効果	高血圧症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

〈参考〉 直近約3年間（平成18年4月1日～平成21年6月16日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・間質性肺炎：7例（うち死亡1例）
関係企業が推計したおよその年間使用者数：約168万人（平成20年5月～平成21年4月）
販売開始：平成17年1月（ミカルディス錠）
※平成14年12月～平成18年3月（同カプセル）

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 60代	高血圧 (糖尿病, 虚血性心疾患, 尿閉, 糖尿病性腎症, 糖尿病性末梢神経障害, 食欲不振)	40mg 8日間	<p>間質性肺炎</p> <p>投与 4日前 糖尿病で初診、著明な糖尿病を認めた。</p> <p>投与 2日前 尿閉となり再来院。ジスチグミン臭化物, タムスロシン塩酸塩の投与開始。糖尿病のコントロールを兼ねて治療のため入院。糖尿病性腎症及び末梢神経障害を認めた。</p> <p>投与開始日 高血圧症を伴っており、本剤40mg投与開始。</p> <p>投与 5日目 食欲不振に対して、モサプリドクエン酸塩水和物, メコバラミンの投与開始。</p> <p>投与 8日目 (投与中止日) 体温37.4°Cと発熱を認めた。その後、発熱は継続。 上気道炎に対して、セフジニル, アセトアミノフェンの投与を行うが、改善なし。 体温38.4°C。 胸写にて両肺にすりガラス様陰影、胸部CTにて間質性肺炎像を認めた。 ピペラシンナトリウム2gの投与開始。</p> <p>中止 1日後 本剤、ジスチグミン臭化物、タムスロシン塩酸塩、モサプリドクエン酸塩水和物、メコバラミンの投与中止。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mgによるステロイドパルス療法を実施（3日間）。 酸素飽和度 (SaO_2) が92%となり、酸素の投与開始。その後、酸素吸入流量の增量を行う。 パズフロキサシンメシリ酸塩の点滴開始。</p> <p>中止 2日後 ピペラシンナトリウムの投与中止。 SaO_2の低下 (72%) が認められたため、気管内挿管し、呼吸器装着を行う。</p> <p>中止 3日後 シベレスタットナトリウム水和物の投与開始。 人工呼吸中の吸気酸素濃度 (FiO_2) 0.6, SaO_2 95%。プレドニゾロン20mgの投与開始。</p> <p>中止 5日後 突然の血圧低下。 急性心筋梗塞を発症し、救急車にて他院へ転院。</p> <p>中止 66日後 転院後、CHDF, CABGの施行により、急性心筋梗塞の回復を認めた。その後、リハビリ目的のため当院へ再入院。 間質性肺疾患の回復を認めた。</p>

併用薬：ジスチグミン臭化物、タムスロシン塩酸塩、モサプリドクエン酸塩水和物、メコバラミン

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 70代	高血圧 (なし)	40mg 20日間	<p>間質性肺炎</p> <p>投与約5年前 メフルシド、アムロジピンベシル酸塩、エナラブリルマレイン酸塩の投与開始。</p> <p>投与 4日前 微熱を認めた。</p> <p>投与 1日前 咳嗽、咽頭痛、鼻汁があり。エナラブリルマレイン酸塩による咳嗽の可能性が疑われ、エナラブリルマレイン酸塩を中止。</p> <p>投与開始日 本剤40mg投与開始。</p> <p>投与 3日目 感冒様症状は軽快した。</p>

		投与 6 日目 発熱、呼吸苦があり、胸部CTで間質性肺炎（両側にスリガラス陰影）を認めたため、入院。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム125mgを投与。 ニューモシスティス肺炎疑いにて、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤の投与開始。 本剤あるいはアムロジピンベシル酸塩による薬剤性肺炎の可能性も疑い、両薬剤の投与中止。 スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム配合剤の投与開始。
	中止 1 日後	間質性肺炎の悪化を認め、1回目のステロイドパルス療法を実施。（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1gを3日間投与） シベレスタットナトリウム水和物の投与開始。 スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム配合剤からメロペネム水和物、ミノサイクリン塩酸塩へ変更。 β -Dグルカン9.6pg/mL、サイトメガロウイルス抗原(C7-HRP)陰性。 喀痰中のニューモシスティス・ジロヴェシDNA-PCR陰性。 抗核抗体陰性、リウマチ因子陰性、MPO-ANCA陰性、PR3-ANCA 19 DLSTの結果、本剤の刺激係数(S.I.)306%で陽性。アムロジピンベシル酸塩のS.I.107%で陰性。
	中止 2 日後	乾燥スルホ化人免疫グロブリンの投与開始（4日間）。呼吸状態悪化のためNPPV装着。
	中止 4 日後	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mgの投与開始。
	中止 5 日後	Pre-DICに対して、ガベキサートメシル酸塩の投与開始。
	中止 7 日後	シクロホスファミド800mgのパルス投与。
	中止 8 日後	胸部CTにて、両側スリガラス陰影の悪化を認めた。 2回目のステロイドパルス療法を実施。（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1gを3日間投与）
	中止 9 日後	メロペネム水和物からタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤へ変更。ミノサイクリン塩酸塩の投与終了。 呼吸状態不良にて気管内挿管し、人工呼吸器管理を開始。 F_iO_2 100%下で PaO_2 68.3mmHg, SaO_2 93.8%。
	中止11日後	血圧低下を認め、ドパミン塩酸塩の投与開始。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mgへ投与量を変更。
	中止21日後	喀痰中からメチシリン耐性表皮ブドウ球菌が検出され、テイコプラニンの投与開始。
	中止24日後	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤からパニペネム・ベタミプロン配合剤へ変更。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム40mgへ投与量を変更。
	中止29日後	真菌感染予防目的にて、ミカファンギンナトリウム100mgの投与開始。
	中止34日後	テイコプラニンからバンコマイシン塩酸塩へ変更。
	中止36日後	F_iO_2 100%下で SpO_2 70%台から上がりなくなる。
	中止37日後	呼吸不全が進行し、死亡。

臨床検査値							
	投与20日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 2日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 21日後	中止 26日後
LDH (IU/L)	386	416	484	622	697	503	480
KL-6 (U/mL)	—	1810	—	—	—	—	4160
SP-D (ng/mL)	—	342	—	—	—	—	372
CRP (mg/dL)	12.16	—	8.64	—	—	—	—

併用薬：メフルシド、アムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩

2 フェニトイイン、フェニトイイン・フェノバルビタール、 フェニトイイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン、フェニトイインナトリウム

販売名（会社名）	フェニトイイン アレビアチン散10%，同錠25mg，同錠100mg（大日本住友製薬） ヒダントール散10%，同錠25mg，同錠100mg（藤永製薬） フェニトイイン散10%「協和医療」（協和医療開発） フェニトイイン・フェノバルビタール 複合アレビアチン錠（大日本住友製薬） フェニトイイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン ヒダントールD，同E，同F（藤永製薬） フェニトイインナトリウム アレビアチン注250mg（大日本住友製薬）
薬効分類等	抗てんかん剤
効能・効果	フェニトイイン、フェニトイイン・フェノバルビタール、フェニトイイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作 精神運動発作 フェニトイインナトリウム 1. てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） 2. 経口投与が不可能で、かつ、けいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害、術中、術後） 3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副作用)]	<u>横紋筋融解症</u> ：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 <u>急性腎不全、間質性腎炎</u> ：急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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〉 直近約3年間（平成18年4月1日～平成21年5月25日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・横紋筋融解症：2例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約22万人（平成20年4月～平成21年3月）

販売開始：昭和15年10月（フェニトイン）

昭和28年12月（フェニトイン・フェノバルビタール）

昭和34年8月（フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン）

昭和38年7月（フェニトインナトリウム）

症例の概要

〈フェニトイン（経口剤）、フェニトインナトリウム（注射剤）〉

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 40代	外傷性けいれん (なし)	注射剤 500mg 2日間 経口剤 250mg 3日間	横紋筋融解症 投与開始日 けいれん発作のため初診、入院して本剤500mg点滴投与。 大きな既往歴はなく、初発のけいれん発作。 投与2日目 本剤500mg点滴投与、本剤250mg内服投与開始。退院。 投与4日目 本剤250mg内服投与継続、筋肉痛あり。 投与5日目 (投与中止日) 外来での検査にてCK値が上昇。横紋筋融解症と診断（横紋筋融解症の発現）。筋肉の軽度圧痛あり。 中止4日後 本剤の投与中止、輸液の投与を実施（2日間）。 CK値の低下を認めたため、退院（横紋筋融解症の軽快）。	

臨床検査値

	投与開始日	投与2日目	投与5日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止4日後
白血球数 (/mm ³)	10900	5700	3430	3920	3260	4260
CRP (mg/dL)	0.2	1.7	1.8	1.2	0.7	0.4
AST (GOT) (IU/L)	31	42	273	229	147	77
ALT (GPT) (IU/L)	41	30	105	171	171	151
LDH (IU/L)	248	247	1354	425	231	178
CK (CPK) (IU/L)	419	2523	52900	20630	9780	3195
BUN (mg/dL)	12	10	6	6	6	10
血清クレアチニン (mg/dL)	1.44	1.30	1.16	1.14	1.14	1.21
尿中ミオグロビン (ng/mL)	—	—	560	—	—	180
併用薬：なし						

〈フェニトイントン（経口剤）、フェニトイントンナトリウム（注射剤）〉

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 20代	症候性てんかん (副腎白質ジストロフィー)	注射剤 500mg 10日間 経口剤 600mg 9日間	横紋筋融解症 投与前 副腎白質ジストロフィーで通院加療中、誤嚥性肺炎を契機に入院し、抗生剤投与により症状改善。 入院後にけいれん小発作を認め、抗てんかん薬を一部追加。 投与1日前 けいれん重積状態を認めた。 投与開始日 本剤500mg点滴投与開始。 投与2日目 本剤600mg経口投与開始、バルプロ酸ナトリウムを增量。 投与4日目 採血でCK319 IU/Lと軽度上昇あり（横紋筋融解症の発現）。 投与6日目 発熱あり。 投与7日目 誤嚥性肺炎の再発を認め、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム配合剤6gの投与開始（12日間）。 投与8日目 CK値が更に上昇したため、補液を増量し、排泄を促進。 投与9日目 悪性症候群の可能性も考え、ダントロレンナトリウム水和物の点滴投与開始。 投与10日目(投与中止日) CK値が1万IU/Lを超えたため、本剤（注射剤、経口剤）の投与中止。 中止1日後 CK値はピークアウトし、9千IU/L台となり、補液を継続。クロバザム10mgの投与開始。 中止13日後 CK値は徐々に低下し、328IU/Lまで低下したため、高CK値に対する補液投与を終了。 中止26日後 フォローの採血でCK値は正常化を認めた（横紋筋融解症の回復）。 抗てんかん薬を変更し、バルプロ酸ナトリウム、クロバザム、カルバマゼピンにてコントロールが可能となった。 中止41日後 自宅へ退院。										

臨床検査値

	投与開始日	投与4日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止5日後	中止9日後	中止13日後	中止26日後
白血球数 (/mm ³)	7000	6400	11800	8900	—	9100	—	9500	10900	8200	9200	6900
AST(GOT) (IU/L)	17	—	48	—	212	224	—	111	35	35	29	19
ALT(GPT) (IU/L)	13	—	22	—	74	87	—	72	37	28	25	13
LDH (IU/L)	190	—	416	—	470	533	—	380	268	246	269	195
γ-GTP (IU/L)	—	—	82	—	51	58	—	59	114	141	116	66
CK(CPK) (IU/L)	186	319	1244	6105	9175	11180	9271	4418	846	655	328	200
血清クレアチニン (mg/dL)	0.32	—	1.04	—	0.31	0.35	—	0.36	0.32	0.31	0.34	0.35
BUN (mg/dL)	4.5	—	29.1	—	4.5	2.4	—	1.8	1.5	8.5	6.6	5.8
Na (mEq/L)	139	136	147	140	137	139	—	139	145	142	139	139
K (mEq/L)	3.9	4.3	4.0	3.4	3.4	3.7	—	4.0	3.8	4.1	4.4	4.6
Cl (mEq/L)	100	95	104	101	104	103	—	103	103	107	101	98
CRP (mg/dL)	0.29	1.00	10.07	19.17	—	9.43	—	12.93	6.26	1.42	0.46	0.81

併用薬：カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム