

2

重要な副作用等に関する情報

平成22年7月6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 オルメサルタンメドキシミル，オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン，テルミサルタン，テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド，バルサルタン，バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩，バルサルタン・ヒドロクロロチアジド

販売名（会社名）	オルメサルタンメドキシミル オルメテック錠5mg，同錠10mg，同錠20mg，同錠40mg（第一三共） オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン レザルタス配合錠LD，同配合錠HD（第一三共） テルミサルタン ミカルディス錠20mg，同錠40mg，同錠80mg（日本ベーリンガーインゲルハイム） テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド ミコンビ配合錠AP，同配合錠BP（日本ベーリンガーインゲルハイム） バルサルタン ディオバン錠20mg，同錠40mg，同錠80mg，同錠160mg（ノバルティスファーマ） バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩 エックスフォージ配合錠（ノバルティスファーマ） バルサルタン・ヒドロクロロチアジド コディオ配合錠MD，同配合錠EX（ノバルティスファーマ）
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)] 横紋筋融解症：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする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，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 オルメサルタンメドキシミルについて，
直近約3年間（平成19年4月1日～平成22年5月27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：1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181万人（平成21年度）

販売開始：平成16年5月（オルメサルタンメドキシミル）

平成22年4月（オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン）

テルミサルタンについて、

直近約3年間（平成19年4月1日～平成22年5月27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：3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190万人（平成21年度）

販売開始：平成17年1月（ミカルデイス錠）

※平成14年12月～平成18年3月（同カプセル）

平成21年6月（テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド）

バルサルタンについて、

直近約3年間（平成19年4月1日～平成22年5月27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：4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410万人（平成21年度）

販売開始：平成12年11月（バルサルタン）

平成21年3月（バルサルタン・ヒドロクロロチアジド）

平成22年4月（バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩）

症例の概要

〈オルメサルタンメドキシミル〉

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	高血圧 (糖尿病, 脂 肪肝, 高脂血 症)	20mg 28日間	横紋筋融解症 投与開始日 アムロジピンベシル酸塩, カンデサルタンシレキセチルから, ニフェジピン, 本剤20mg/日へ投与変更。 肝機能検査値変動もあり, ウルソデオキシコール酸も同時に投与開始。 筋肉トレーニング不定期実施。 投与14日目 AST (GOT) 83IU/L, ALT (GPT) 81IU/L, CK (CPK) 216IU/L。 投与24日目 筋力トレーニング開始。(腹筋運動20回×2～3セット, 腕立て伏せ20回×2～3セットを3日に2回程度。普段も腹筋運動は20回程度実施。) 投与28日目 (投与中止日) 著明なCK (CPK)の上昇を認め, 本剤投与中止し, 輸液実施。 血中及び尿中ミオグロビンともに上昇を認め, 横紋筋融解症と診断。 AST (GOT) 177IU/L, ALT (GPT) 105IU/L, CK (CPK)

7352IU/L, 血中ミオグロビン533.1ng/mL, 尿中ミオグロビン193.4ng/mL。

中止3日後 CK (CPK) 1700台 IU/Lまで低下。
 中止4日後 感冒によると思われる発熱 (38℃台) 認める。
 中止5日後 他院受診し, 輸液実施。CK (CPK) 300台 IU/L。
 中止14日後 CK (CPK) 正常化し, 回復。

AST (GOT) 72IU/L, ALT (GPT) 116IU/L, CK (CPK) 149IU/L。

臨床検査値

	投与1日前	投与14日目	投与28日目 (投与中止日)	中止14日後
AST(GOT) (IU/L)	114	83	177	72
ALT(GPT) (IU/L)	142	81	105	116
Al-P (IU/L)	182	162	198	178
CK (CPK) (IU/L)	178	216	7352	149
γ-GTP (IU/L)	333	277	359	271
BUN (mg/dL)	10.2	13.7	14.6	15.0
クレアチニン (mg/dL)	0.81	0.79	0.62	0.84
CRP (mg/dL)	0.09	0.17	0.15	0.19
白血球数 (/mm ³)	3960	3810	3940	4900
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	493	459	479	503
ヘモグロビン (g/dL)	15.7	14.6	15.4	16.1
血中ミオグロビン (ng/mL)	—	—	533.1	—
尿中ミオグロビン (ng/mL)	—	—	193.4	—

併用薬：ニフェジピン, ウルソデオキシコール酸, ランソプラゾール

〈バルサルタン〉

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 60代	高血圧 (大動脈解離)	80mg 4日間 ↓ 160mg 5日間	<p>横紋筋融解症</p> <p>投与開始日 午前, ゴルフ中に胸背部痛出現し救急車で来院。入院となる。本剤 (バルサルタン) 80mg/日投与開始。</p> <p>投与4日目 下肢に若干の痛みあるも自制内。翌日より本剤160mg/日へ増量とした。</p> <p>投与6日目 下肢痛増強。CK (CPK) 321IU/L。</p> <p>投与9日目 下肢痛更に増強。動かせないとの訴えあり。CK (CPK) 1339IU/L。夕より, 本剤投与中止。</p> <p>中止1日後 CK (CPK) 2251IU/L, ミオグロビン790ng/mL。筋障害の確認を行うため, 骨シンチグラフィー実施。軟部組織に障害の所見あり。ふくらはぎより下部に内出血様の紫斑あり。</p> <p>中止4日後 足の痛みは軽快, 紫斑も軽快傾向。</p> <p>中止7日後 体動時のみ足の痛みあり。</p> <p>中止11日後 CK (CPK) 267IU/L。</p> <p>中止15日後 下肢痛はほぼ消失するも, 「2~3日前より手の皮がむけ始めた」と訴えた。</p> <p>中止25日後 長距離歩行時に下肢痛あり。手の皮がむけた後は変化・悪化なし。</p> <p>中止219日後 長距離歩行もある程度可能になったとのこと。 転帰：回復。</p>

臨床検査値

	投与 開始日	投与 6日目	投与 9日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 4日後	中止 6日後	中止 11日後	中止 25日後
CK (CPK) (IU/L)	174	321	1339	2251	1050	637	267	90
CKアミノザイムMB (%)	—	—	—	2	—	—	—	—
CKアミノザイムMM (%)	—	—	—	98	—	—	—	—
ミオグロビン (ng/mL)	—	—	—	790	—	—	—	—
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	509	442	464	—	467	463	466	437
ヘモグロビン (g/dL)	15.7	13.4	14.1	—	14.1	14.0	14.2	13.3
ヘマトクリット値 (%)	47.7	41.2	43.4	—	—	43.6	—	—
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	8300	8400	8700	—	8000	7700	7700	6900
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	21.6	21.3	25.5	—	—	30.9	29.2	—
AST (GOT) (IU/L)	23	24	39	51	42	36	33	23
ALT (GPT) (IU/L)	16	19	34	43	58	60	61	31
ALP (IU/L)	246	246	271	—	297	293	314	—
LDH (IU/L)	248	247	254	263	266	249	252	198
総ビリルビン (mg/dL)	0.32	0.44	0.30	—	0.35	0.27	0.30	—
BUN (mg/dL)	20.5	16	22.4	17.8	—	22.6	23.4	17.3
クレアチニン (mg/dL)	1.12	1.16	1.27	1.13	1.35	1.33	1.43	1.22
血糖値 (グルコース) (mg/dL)	132	91	100	—	—	108	—	114
血清カリウム (mEq/L)	4.0	4.4	4.7	4.8	4.8	4.9	4.9	4.4
血清ナトリウム (mEq/L)	139.6	139.3	138.9	136.6	138	137.8	137.9	140.8

併用薬：ビソプロロールフマル酸塩，アムロジピンベシル酸塩，ドキサゾシンメシル酸塩，フロセミド，ファモチジン，酸化マグネシウム

2 抑肝散

販売名（会社名）	ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用）（ツムラ） オースギ抑肝散料エキスTG（常盤薬品工業）
薬効分類等	漢方製剤
効能・効果	虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症：神経症，不眠症，小児夜なき，小児疳症

《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，肺音の異常等があらわれた場合には，本剤の投与を中止し，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

肝機能障害，黄疸：AST (GOT)，ALT (GPT)，ALP， γ -GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸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19年4月1日～平成22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

- ・間質性肺炎：4例（うち死亡0例）
- ・肝機能障害，黄疸：3例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおよその年間使用者数：約19万人（平成21年度）

販売開始：昭和61年10月

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 70代	抑うつ (高血圧症, 高脂血症)	7.5g 305日間	間質性肺炎 投与291日目 定期通院時に近頃息切れがひどいという訴えあり。同日、胸部X-P：両側肺野にびまん性の炎症像あり。 投与297日目 胸部CT：間質性肺炎の診断。 投与305日目 本剤の中止指示。 (投与中止日) 中止14日後 呼吸状態少し楽とのこと。 中止18日後 呼吸器科にて胸CT：間質の肺炎像軽減傾向。 中止42日後 胸部X-P上悪化傾向なし。																								
臨床検査値				免疫血清検査																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与262日目</th> <th>中止18日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数 (/mm³)</td> <td>7300</td> <td>6500</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>—</td> <td>244</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (U/mL)</td> <td>—</td> <td>1393</td> </tr> <tr> <td>SP-D (ng/mL)</td> <td>—</td> <td>214.2</td> </tr> </tbody> </table>				投与262日目	中止18日後	白血球数 (/mm ³)	7300	6500	LDH (IU/L)	—	244	KL-6 (U/mL)	—	1393	SP-D (ng/mL)	—	214.2		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>中止18日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗核抗体</td> <td>陰性</td> </tr> <tr> <td>抗SS-A/Ro抗体</td> <td>陰性</td> </tr> <tr> <td>抗SS-B/La抗体</td> <td>陰性</td> </tr> </tbody> </table>			中止18日後	抗核抗体	陰性	抗SS-A/Ro抗体	陰性	抗SS-B/La抗体	陰性
	投与262日目	中止18日後																										
白血球数 (/mm ³)	7300	6500																										
LDH (IU/L)	—	244																										
KL-6 (U/mL)	—	1393																										
SP-D (ng/mL)	—	214.2																										
	中止18日後																											
抗核抗体	陰性																											
抗SS-A/Ro抗体	陰性																											
抗SS-B/La抗体	陰性																											
併用薬：ペロスピロン塩酸塩， プロチゾラム， プラバスタチンナトリウム， ナテグリニド， テルミサルタン， ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩， アムロジピンベシル酸塩， 酸化マグネシウム																												

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 30代	不安神経症 (気管支喘息, 腰椎すべり 症)	2.5g 63日間	肝機能障害 投与14日前 初診。喘息として加療開始。テオフィリン， モンテルカストナトリウム， ファモチジン， プレドニゾロン， クラリスロマイシンなど。 投与7日前 柴朴湯 7.5g/日開始 (分3)。 投与開始日 本剤 2.5g/日開始 (眠前)。喘息のコントロールがつきにくい経過あり。 投与51日目 この頃より喘息発作軽減。 投与60日目 この頃より嘔気， 食欲不振， 倦怠感あり。 投与62日目 来院， 採血。 投与63日目 電話連絡。同日夕よりすべての薬剤中止。 (投与中止日) 中止1日後 入院。 中止10日後 退院。																																																																													
臨床検査値																																																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与62日目</th> <th>中止1日後</th> <th>中止2日後</th> <th>中止3日後</th> <th>中止6日後</th> <th>中止8日後</th> <th>中止10日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AST (GOT) (IU/L)</td> <td>1156</td> <td>1194</td> <td>907</td> <td>748</td> <td>294</td> <td>134</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>ALT (GPT) (IU/L)</td> <td>1611</td> <td>1915</td> <td>1618</td> <td>1455</td> <td>804</td> <td>454</td> <td>286</td> </tr> <tr> <td>Al-P (IU/L)</td> <td>584</td> <td>657</td> <td>576</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (IU/L)</td> <td>364</td> <td>344</td> <td>287</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>781</td> <td>706</td> <td>—</td> <td>419</td> <td>233</td> <td>—</td> <td>152</td> </tr> <tr> <td>総ビリルビン (mg/dL)</td> <td>—</td> <td>2.1</td> <td>—</td> <td>1.4</td> <td>1.0</td> <td>—</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>直接ビリルビン (mg/dL)</td> <td>—</td> <td>1.3</td> <td>—</td> <td>0.8</td> <td>0.5</td> <td>—</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table>				投与62日目	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止6日後	中止8日後	中止10日後	AST (GOT) (IU/L)	1156	1194	907	748	294	134	74	ALT (GPT) (IU/L)	1611	1915	1618	1455	804	454	286	Al-P (IU/L)	584	657	576	—	—	—	—	γ-GTP (IU/L)	364	344	287	—	—	—	—	LDH (IU/L)	781	706	—	419	233	—	152	総ビリルビン (mg/dL)	—	2.1	—	1.4	1.0	—	0.7	直接ビリルビン (mg/dL)	—	1.3	—	0.8	0.5	—	0.3		<table border="1"> <thead> <tr> <th>DLST</th> <th>中止12日後</th> <th>DLST</th> <th>中止12日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>陽性</td> <td>ファモチジン</td> <td>陰性</td> </tr> <tr> <td>柴朴湯</td> <td>陽性</td> <td>クラリスロマイシン</td> <td>陰性</td> </tr> </tbody> </table>		DLST	中止12日後	DLST	中止12日後	本剤	陽性	ファモチジン	陰性	柴朴湯	陽性	クラリスロマイシン	陰性
	投与62日目	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止6日後	中止8日後	中止10日後																																																																										
AST (GOT) (IU/L)	1156	1194	907	748	294	134	74																																																																										
ALT (GPT) (IU/L)	1611	1915	1618	1455	804	454	286																																																																										
Al-P (IU/L)	584	657	576	—	—	—	—																																																																										
γ-GTP (IU/L)	364	344	287	—	—	—	—																																																																										
LDH (IU/L)	781	706	—	419	233	—	152																																																																										
総ビリルビン (mg/dL)	—	2.1	—	1.4	1.0	—	0.7																																																																										
直接ビリルビン (mg/dL)	—	1.3	—	0.8	0.5	—	0.3																																																																										
DLST	中止12日後	DLST	中止12日後																																																																														
本剤	陽性	ファモチジン	陰性																																																																														
柴朴湯	陽性	クラリスロマイシン	陰性																																																																														

併用薬：柴朴湯，テオフィリン，モンテルカストナトリウム，ファモチジン，メキタジン，フドステイン，クラリスロマイシン，ツロブテロール，クロモグリク酸ナトリウム，プロカテロール塩酸塩水和物，ベタロメタゾンプロピオン酸エステル，ベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩