

DIニュース

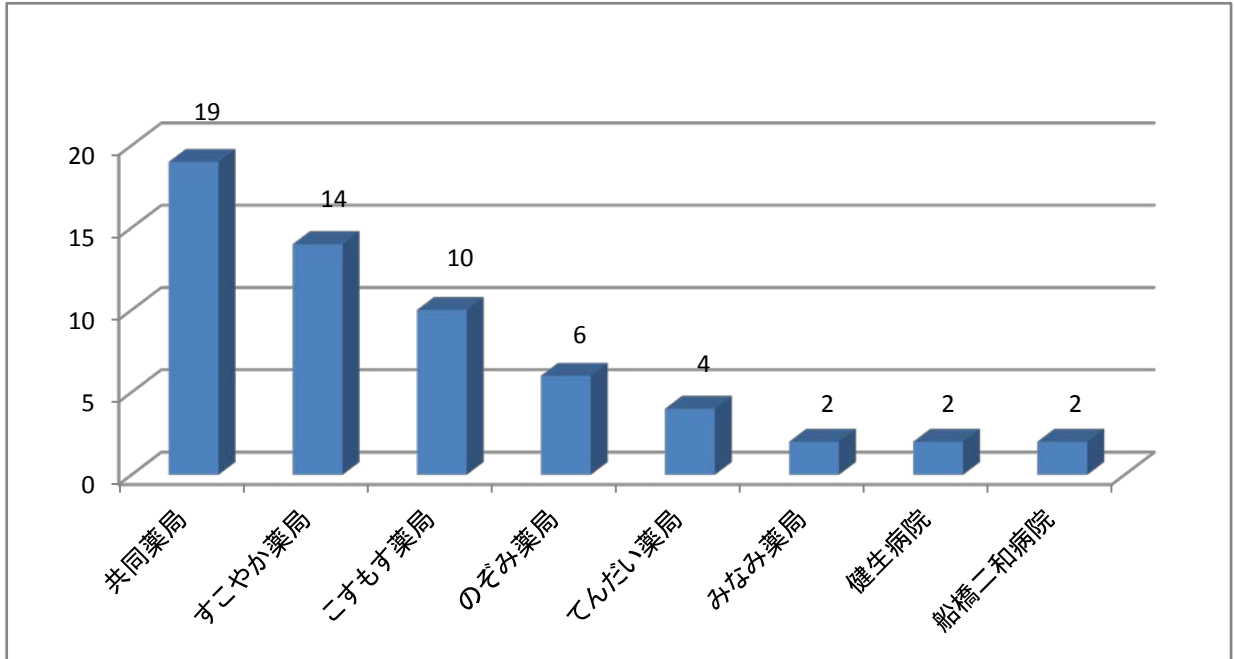
2012年下期副作用モニターまとめ

千葉民医連薬剤師部会 DI委員会 2014年10月発行

2012年10月～2013年3月の間にDI委員会で報告された副作用について集計しました。

【今期の集約状況】

8施設より59症例(82件)の報告がありました。



【添付文書に記載のなかった症例】

起因薬剤	症状	他症例	備考
テグレート錠100mg	アカシジア様症状	有	落ち着かないようなアカシジア様症状出現。中止後回復。メーカーに自発報告13件あり。
プラバチン錠5mg	鼻血	有	中止後回復。
ビクトーザ皮下注18mg	眠気	無	0.3mgから0.6mgに増量後、眠気出現するも継続。0.9mgに増量後、悪心も出現し自己中止。中止後眠気と悪心改善。メーカーによると、臨床試験時には報告ないが、市販後調査で1件報告あり。
オリベート錠2mg	目の渇き	無	メーカーによると、目の渇きやドライアイは一般的に抗コリン作用で起こると言われているが、オリベートでの報告はなし。
ホグス配合顆粒	尿閉	有	服用開始して3日目の夕方から尿が全くでなくなった。翌日朝に受診し導尿で400ml排尿。帰宅後5～6時間で排尿あり、その後は通常の状態に戻った。メーカーによると、同成分のPL顆粒で1例報告あり。
セレベント50ディスカス	嘔声	有	ステロイド吸入単独時には嘔声は無し。セレベント開始にて出現。中止後改善。メーカーによると、添加物による刺激なども考えられるので、エアゾールなどへの変更により改善する可能性もあるとのこと。

【グレードの高い症例】

グレード3の症例が3件ありました。いずれも厚生労働省に報告済みです。

☆乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン(MRワクチン)によるアナフィラキシー

MRワクチン、アクトヒブ、プレベナーを同時接種後、約30分で眼周囲と前胸部に発赤、かゆみ出現、不機嫌になった。ペリアクチンSy、デカドロンSy内服。(この時点では呼吸器症状なし、皮膚症状のみ) 接種後約50分後、喘鳴あり。眼の周りの皮疹は消退傾向だが、首に発疹あり。アナフィラキシーと判断し、エピネフリン筋注、ベネトリン吸入を行う。接種後約80分後、喘鳴なし。腋窩の小丘疹のみ(ここで帰宅される)。2日後、受診時には発疹改善。

☆エルプラット点滴静注液100mgによるアナフィラキシー

2011.3 FOLFOX6開始。8クール(そのうち5クールはアバスチン併用)行った所で、アバスチン+FOLFIRIへレジメン変更。

2012.7 再度アバスチン+FOLFOXへレジメン変更。変更後、2クール目に症状出現。エルプラットとレボホリナートの点滴を開始1時間後に手先がもぞもぞする感覚出現。発汗多量、下腹部痛出現、喉のつまり感あり。点滴中止。BP70/38に低下。胸部狭窄音なし、左右前腕広範囲に紅斑あり。下肢挙上、ソルラクト全開、サクシゾン300mg、ソルメルコート40mg 点滴開始。酸素4Lマスク開始。10分後かゆみ発現、腹部にも紅斑出現のためクロダミン筋注追加。処置開始1時間後、全身の発疹消退、かゆみも減少。酸素2Lへ減らす。翌日、症状消失のため退院。

☆メトトレキサート錠2mgとレミケード点滴静注用による間質性肺炎

2007.4 リウマチのため、リウマトレックス6mg/週にて開始。途中でメトトレキサート「タナベ」へ銘柄変更。

2007.12 開始8ヶ月後 メトトレキサート8mg/週に増量。

2008.5 レミケード180mgで開始。

2008.11 レミケード200mgに増量。

2010.10 白血球減少のため、メトトレキサート6mg/週に減量。

2012.5頃より咳が出ていた。

2012.6 レントゲン、肺CTにて両肺底部に間質性病変あり、レミケード、メトトレキサート中止。

中止後2週間 CTにて進行はみられない。

中止後2カ月 咳の状態は改善。リウマチ症状悪化ありプレドニゾロン6mg/日開始。

中止後5カ月 まだ肺の状態は改善していない。

【副作用報告が多かった薬剤】

商品名	成分名	症例数	症状
プラバチン錠	プラバスタチンナトリウム	3件	筋肉痛(2件)・胃不快感・便秘・倦怠感・鼻血
リピートール錠 アトルバスタチン錠	アトルバスタチンカルシウム水和物	3件	発疹・四肢のしびれ・頭痛・GOT・GPT上昇

【症状別分類】

精神・神経(眠気・頭痛・めまいなど)	20件	検査値異常(尿酸値上昇)	3件
胃腸(下痢・便秘・悪心など)	15件	耳(聴覚異常)	2件
皮膚(発疹・掻痒感など)	14件	肝・胆(肝機能障害)	2件
呼吸器(嘎声・喘鳴症状・間質性肺炎など)	5件	循環器(胸痛・心悸亢進)	2件
血液(血小板減少など)	4件	ショック(アナフィラキシー)	2件
その他(口渇・アミラーゼ上昇など)	4件	眼(目の渇き)	1件
浮腫(唇の腫れなど)	3件	過敏症(発疹)	1件
骨格筋(筋肉痛・倦怠感)	3件	腎・泌尿器(尿閉)	1件

抗インフルエンザ薬の使用に関する提案

1. コクラン共同計画によるタミフル、リレンザの評価結果

今年4月、国際共同研究グループ（コクラン共同計画*）が、タミフルやリレンザの評価結果を公表しました。その内容は46件（タミフル20件（対象患者9623人）、リレンザ26件（14628人））のランダム化比較試験のデータを検討した結果、両剤ともインフルエンザ様疾患の症状の持続時間を約半日短縮するが、肺炎などの合併症や入院や死亡のリスクを低減することを示す信頼できるエビデンスは得られなかったというものです。詳細は以下のとおりです。

<最初の症状緩和までの時間>

タミフルはプラセボと比べ、成人で最初の症状緩和までの時間を0.70日（95%信頼区間（CI）0.35～1.1日、 $P < 0.0001$ ）減少させた。（症状の平均持続期間が7日から6.3日に減少）喘息の小児では効果がなく、健康な小児では最初の症状緩和までの時間が29時間（95%CI 12～47時間、 $P = 0.001$ ）減少した。

リレンザは成人の最初の症状緩和までの時間を0.60日（95%CI 0.39～0.81日、 $P < 0.00001$ ）短縮した。（症状の平均持続期間が6.6日から6.0日に減少）小児への効果は有意ではなかった。

<入院>

タミフルは成人、小児、また成人の予防の試験で有意な効果はなかった。リレンザの試験では、入院に関するデータは報告されていなかった。

<合併症>

両薬剤とも肺炎や気管支炎、中耳炎や副鼻腔炎などのインフルエンザの合併症について、その報告は信頼性に欠けていた。報告様式は肺炎の診断基準がきちんとしていなかった。

<治療における害>

タミフルは成人で約4%、小児で5%、吐き気と嘔吐のリスクを増加させた。タミフルの予防試験では、精神系の有害事象1.06%、頭痛3.15%、吐き気4.15%増加させた。

ノイラミニダーゼ（NA）阻害剤は、季節性インフルエンザやパンデミックインフルエンザの治療及び予防のために、公衆衛生機関によって推奨され、備蓄され、世界中で臨床使用されています。それは、タミフルがインフルエンザの大流行中に入院や肺炎などの合併症を減らすと信じられていたからですが、研究グループは今回の評価結果に基づくと、これらの薬剤の使用を支持するエビデンスは存在せず、臨床医と医療関係行政当局者に対し、インフルエンザに罹患した人へのNA阻害剤を勧める現在の勧告を直ちに改訂すべきであるとしています。

*コクラン共同計画；ヘルスケアの介入の有効性に関するシステムアタックレビューを「つくり」、「手入れし」、「アクセス性を高める」ことによって、人々がヘルスケアの情報を知り、判断することに役立つことを目指す国際プロジェクトのこと。（詳細に知りたい方は、インターネットで検索してください）

主な抗インフルエンザ薬の比較

製品名	タミフル	ラピアクタ	リレンザ	イナビル
一般名	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル
投与経路	経口	点滴静注	吸入	吸入
特徴	10代は原則使用をさける	経口投与困難な患者に使用 確実な投与が求められる場 合に使用	吸入可能な患者に使用	吸入可能な患者に使用 投与が1回ですむが、投 与失敗する可能性もあり

2. 国内における耐性ウイルスの増加と、初検出された二重耐性変異ウイルス

今年4月、日本国内で初めて、タミフルおよびラピアクタに高い耐性を示し、さらにリレンザおよびイナビルに対しても感受性が低下したインフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスが広島県で検出されました。

国内における NA 阻害剤耐性 A (H1N1) pdm09 ウイルスの検出率は、2008年9月～09年8月の0.5%から、2013年9月～14年6月（流行の主流は A (H1N1) pdm09 ウイルスであった）は4.3%に増加しています。これらの耐性ウイルスは、タミフルおよびラピアクタに耐性を示す一方で、リレンザおよびイナビルに対しては感受性を保持していました。

今回の症例は、ラピアクタの投与では効果が得られず、イナビルを投与され軽快しました。その後同病院では二重耐性変異ウイルスの伝播は認められず、このウイルスが流行する可能性は低いと考えられますが、今後もこのような高度耐性ウイルスの出現には注意が必要です。

3. 私たちにできること

日本感染症学会の推奨する抗インフルエンザ薬の使用指針によると、重症で生命の危険がある患者や、生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併している患者では、タミフルとラピアクタが推奨されており、コクラン共同計画の今回の評価結果から、ただちに重症患者への抗インフルエンザ薬の投与をやめることは現実的ではありません。しかし、NA 阻害剤耐性ウイルスの検出率が増加していることや、二重耐性変異ウイルスが国内でも検出されたことから、必ずしも重症化のリスクが高くない患者にまで、症状の持続時間を約半日短縮するだけのために、安易に抗インフルエンザ薬を投与することは見直さなければならない時期に来ていると考えます。各院所の薬事委員会で、抗インフルエンザ薬の使用について検討していただくと幸いです。

参考資料

- ・国立感染症研究所 ホームページ
- ・厚生労働省 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン 2014年3月31日
- ・コクラン共同計画システマティックレビュー 成人および小児のインフルエンザ予防と治療のためのノイラミニダーゼ阻害剤 文責 岡戸（はなぞの薬局）