

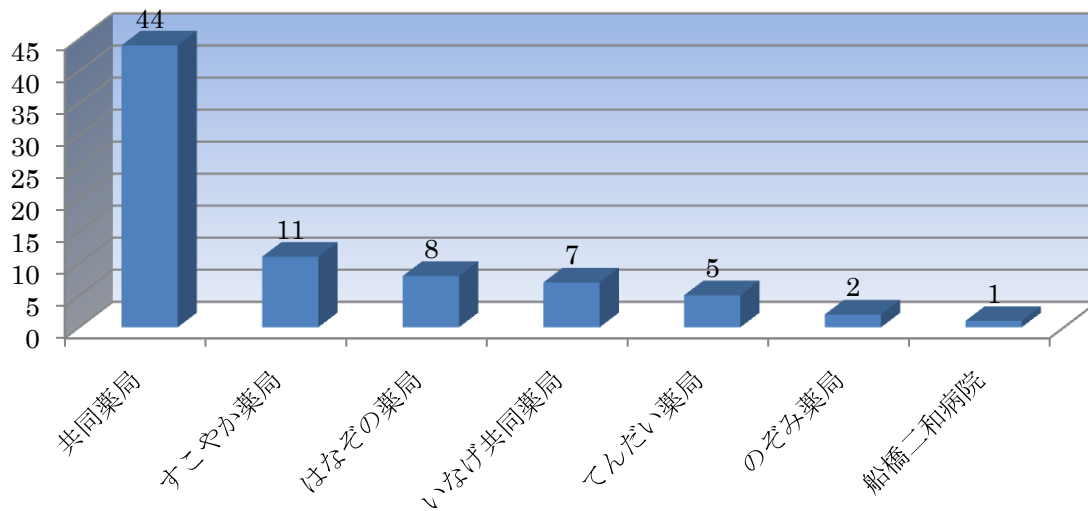
DIニュース 2008 年下期副作用モニターまとめ

千葉民医連薬剤師部会 DI 委員会 2010. 11 発行

2008 年 10 月～2009 年 3 月の間に DI 委員会で報告された副作用について報告します。

【今期の集約状況】

7 施設より 78 症例の報告がありました。



【添付文書に記載のない副作用】

起因薬剤	症状	症例	備考
リピトール錠	乳房痛	無	70 代女性。3 日服用して自己中止。中止後も痛みは 1.5 カ月持続。プロラクチン値 19.6ng/ml(正常値は 15ng/ml 以下)
プラバチン錠	乳房痛	有	50 代女性。開始 3 週後に乳房痛。自己中止したところ痛みはなくなったが再開で痛み再発。併用薬なし。
ミノマイシンカプセル	発汗	無	服用開始後 18 時間で発汗と頭重感発現。
アスベリン錠	紫斑	無	足首に紫斑と痒みが発現。
アロリン錠	目の奥の痛み・頭痛	無	服用中止にて改善している。
プロプレス錠	軟便、残尿感	無	尿検査は異常なし。中止にて症状消失。
バップフォー錠(現在プロピペリン塩酸塩錠)	眼調節障害	有	眼のかすみ、ちかちかするなどの症状あり中止。改善までに 3 ヶ月かかった。
ゼスラン錠	食欲亢進	無	食欲亢進し体重増加。他薬(クラリチン)にても同様
ダイアート錠	口内炎	無	アロリンも被疑薬。(アロリンには記載あり)
ニチドーパ錠	CPK、LDH 上昇	無	3 日服用後顔のむくみが発現、1 週後の血液検査で発覚。スタチンやフィブラートの併用なし。
ラニタック錠	口内炎、唇腫脹	無	開始 3 日後で症状。舌炎の報告はあるが口内炎や唇の腫れは報告なし。
メイラックス錠	悪夢	有	中止により改善している。

【グレードの高かった症例】

・グレード3の症例が1件ありました。(パブロンS小児液、ビオラクチス散、ロートエキス散によるスティーブンス・ジョンソン症候群)(確定試験 DLST は当初陰性だったがパブロンSの成分について再度行った結果、5成分に陽性)

・グレード2の症例は、メトレキシチン(メキシレチン塩酸塩)による全身発疹、トワミンによる除脈(脈拍44)でした。

【副作用報告が多かった薬剤】

商品名	成分名	件数	症状
プラバチン錠	プラバスタチンナトリウム	5件	乳房痛、筋肉痛、めまい・食欲不振、浮腫下痢・腹痛
アロリン錠	アロプリノール	3件	口内炎、眼の奥の痛み・頭痛、掻痒
メキシレチン塩酸塩	メキシレチン塩酸塩	3件	胸やけ、発疹・掻痒、眠気・めまい
リピトール錠	アトルバスタチンカルシウム	3件	CPK上昇、乳房痛、筋肉痛

【症状別分類】

皮膚(SJS、光線過敏、掻痒、発疹など)	19件	循環器(徐脈、頻脈)	3件
胃腸(悪心、嘔吐、便秘、口内炎など)	30件	眼(眼調節障害、視力低下、眼の奥の痛み)	3件
精神・神経(頭痛、眠気、筋緊張亢進など)	16件	呼吸器(咳)	1件
骨格筋(筋肉痛)	5件	腎、泌尿器(残尿感)	1件
検査値異常(LDH、CPK、尿酸値上昇)	5件	肝・胆(肝機能障害)	1件
浮腫	4件	その他(女性化乳房、錐体外路障害、発汗など)	12件

【用語解説】

スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)

- ① 38℃以上の発熱
- ② 膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛)
- ③ 多発する紅斑(進行すると水疱、びらんを形成)

を伴う皮疹でしばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。多くは薬剤性であるがウイルスやマイコプラズマ感染に伴い発症することもある。

原因薬剤の服用後2週間以内に発症することが多いが数日以内あるいは1ヶ月以上のこともある。原因薬剤は、抗生物質・解熱消炎鎮痛剤・抗てんかん剤・痛風治療剤・サルファ剤など広範囲にわたり、風邪薬などの市販薬による症例もある。より重篤なTEN(中毒性表皮壊死症候群)へ進展する場合もある。

SJSと診断された場合、被疑薬を中止し、嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇、外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。ステロイドの全身投与、高用量ヒト免疫グロブリン静注、血漿交換、急性期の眼病変に対する治療などが行われる。(厚生労働省 重篤副作用マニュアルより)

DLST(薬剤誘発性リンパ球刺激試験、リンパ球幼弱化試験)

薬剤アレルギーの多くはT細胞の関与で発現する。患者の末梢血を採血し、薬剤を添加するとリンパ球の増殖反応がみられる。DLSTはこれを薬剤アレルギーの診断に用いようとするもので薬疹や薬剤性肝障害の診断に使われる。偽陰性、偽陽性の双方が知られており、DLST陽性とパッチテスト陽性は相関するものではない。またDLST陰性だといってその薬剤が原因薬でないとも言えない。

ブフェキサマク外用剤による接触性皮膚炎

～ 販売中止の経緯と代替薬剤について ～

ブフェキサマク含有外用剤(アンダーム軟膏・クリーム)は、非ステロイド性抗炎症薬として湿疹や皮膚炎などの治療に用いられてきましたが、ブフェキサマク使用によるリスク(接触性皮膚炎)が有益性を上回るとのことから、2010年5月に医療用・OTCともに販売中止となりました。これに伴い、事業協薬事委員会ではアンダームの採用中止を決定し、ほとんどの事業所で返品処理を行いました。

販売中止の経緯

本邦において、ブフェキサマクの市販後調査による副作用の集積結果から、接触性皮膚炎が全身に広がり治療が必要となる症例が報告されたことで、2005年に添付文書の「重大な副作用」の項に接触性皮膚炎が追記され、適正使用の徹底が図られてきました。

一方欧州では、以前よりブフェキサマクが接触アレルギー反応を誘発する可能性が知られており、過去何年かの間にいくつかのEU加盟国でブフェキサマクの使用制限が行われていました。

2009年12月にドイツでブフェキサマクのリスクと有益性に関する検討が終了し、ドイツでの製造販売承認取り消しか決定されました。

～ドイツのBfArM(医薬品ならびに医療機器に関する連邦研究所)のレポートより～
約40000人にパッチテストをおこなったところ1.4%に反応がみられた他、ドイツの有害事象データベースには接触性皮膚炎の報告が188件あり、ステロイドによる治療や入院が必要なケースも少なくない。

このドイツ医薬品規制当局による承認の見直しをうけて、EUのCHMP(ヒト用医薬品委員会)でも検討が行われ、2010年4月、欧州医薬品庁は、ブフェキサマクは、重篤な接触性アレルギー反応のリスクが高く、本剤を使用する有益性が危険性を上回るものではないと結論づけ、欧州全域に対して、ブフェキサマク含有外用剤の製造販売承認取り消しを勧告しました。

日本における過去3年間のブフェキサマク使用による重篤な接触性皮膚炎の報告は7件でしたが、欧州での規制状況や代替医薬品が販売されていることから、製薬会社による自主的な販売中止が決定されました。

代替医薬品の提案

商品名(一般名)	概要
プロペト (白色ワセリン) 薬価:15.80 円/10g	皮膚保湿剤特徴:刺激感が少なく、水分蒸発を抑制する副作用: 接触性皮膚炎(頻度不明)
アズノール (アズレン) 薬価:31.30 円/10g	炎症性皮膚疾患治療薬適応:壁・皮膚炎・熱傷・びらん性皮膚 疾患・潰瘍性皮膚疾患副作用:皮膚刺激感等の過敏症状(0,1% 未満)・接触性皮膚炎(頻度不明)
イワザック (ベンダザック) 薬価:10.30 円/g	非ステロイド性抗炎症外用剤 適応： <u>急性湿疹</u> ・慢性湿疹・ <u>接触性皮膚炎</u> ・ <u>アトピー性皮膚 炎</u> ・ <u>乳幼児湿疹</u> ・ <u>帯状疱疹</u> ・褥創・放射線潰瘍・熱傷潰瘍・ 尋常性乾癬 副作用：潮紅・発赤・掻痒症状の悪化・刺激感等(0.1~5%未満)

注)下線部はアンダームと同じ適応症

～ 参考 ～

アンダーム軟膏・クリーム

- 販売開始：1966年7月
- 薬価：22.10 円/g
- 効能効果：急性湿疹・接触皮膚炎・アトピー性皮膚炎・おむつ皮膚炎・日光皮膚炎・酒さ様皮膚・口囲皮膚炎・帯状疱疹・皮膚欠損創・熱傷(第Ⅰ、Ⅱ度)

【接触性皮膚炎とは?】

接触性皮膚炎とは、ある特定の化学物質や金属・植物に接触したことが原因で起こる皮膚の炎症で一般的に「かぶれ」と呼ばれています。痒みを伴う発疹(水泡・紅斑・丘疹など)を引き起こします。治療は、原因物質の除去と炎症や痒みに対してステロイド外用剤・抗ヒスタミン剤を使用します。症状が強い場合には、ステロイド剤の内服・注射など全身投与が必要となる場合があります。

参考資料・文献 帝國製薬ニュースリリース・今日の治療薬 2010 解説と便覧/南江堂
接触皮膚炎診療ガイドライン/日本皮膚科学会 ・医薬品添付文書
医薬品安全情報/国立医薬品食品衛生研究所