

イソプロピルアンチピリン製剤の安全対策について

平成 23 年 6 月 23 日 平成 23 年度薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第 2 回）

1. イソプロピルアンチピリン製剤の安全性に係る調査結果報告書（別紙）

【1 ページ】

調査結果報告書

平成 23 年 6 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [販売名] 調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
- [一般名] イソプロピルアンチピリンを含有する医療用医薬品及び一般用医薬品
- [承認取得者] 調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
- [効能・効果] 調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
- [用法・用量] 調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
- [調査担当部] 安全第二部

II. これまでの経緯

1. 海外における状況

平成 21 年 8 月台湾において、行政院衛生署食品藥物管理局（以下、「台湾 FDA」という。）は、解熱鎮痛薬として用いられるピリン系化合物について、溶血性貧血、再生不良性貧血等の血液障害や重篤な過敏症等の副作用の懸念から、イソプロピルアンチピリン（以下、「IPA」という。）を含有する医薬品について再評価を行う旨公表し、IPA を含有する製剤を有する製造販売業者に対し、平成 21 年 11 月までに基礎薬理作用、毒性及び臨床報告等の資料の提出を求めた。平成 22 年 7 月、台湾 FDA により、IPA 及び ephedryl isopropylantipyrin（国内未販売）を含有する製品の販売中止及び回収を行う旨が公表された¹。再評価においては、期限までに資料が提出されなかった場合は再評価を放棄したとみなす旨が告示されていた²。なお、台湾 FDA における評価の内容は公表されておらず、詳細は不明である。

欧米主要国では、ドイツにおいて一般用解熱鎮痛薬として IPA の単剤及び配合剤が現時点で販売されており、他にイタリア、スペイン等にて当該成分を含有する医薬品の販売が確認されている。また、米国、英国、フランスでは IPA を含有する医薬品の販売は確認されなかった。

2. 国内における状況

国内においては、平成 23 年 4 月現在、IPA の原末であるヨシピリン、IPA とエルゴタミン酒石酸塩及び無水カフェインの配合剤であるクリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5、IPA とアセトアミノフェン、アリルイソプロピルアセチル尿素及び無水カフェインの配合剤である SG 配合顆粒が販売されている。ヨシピリンは解熱鎮痛薬の調剤用原末であり、昭和 57 年より販売されている。また、クリアミン配合錠 A1.0 は「血管性頭痛、片頭痛、緊張性頭痛」の効能・効果を有しており、昭和 54

¹ http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newssn=5139&key_year=2010&keyword

² http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newssn=1407&key_year=2009&keyword=&classifysn=3

年より販売されている³。クリアミン配合錠 S0.5 は、用量の増減をしやすくする目的でクリアミン配合錠 A1.0 の有効成分を 2 分の 1 とし、剤型を小さくした製剤であり、平成元年より販売されている⁴。SG 配合顆粒は「感冒の解熱、耳痛、咽喉痛、月経痛、頭痛、歯痛、症候性神経痛、外傷痛」の効能・効果を有しており、平成 15 年より販売されている⁵。なお、昭和 53 年に IPA とフェナセチン、アリルイソプロピルアセチル尿素及び無水カフェインを含有する配合剤としてセデス G が販売されたが、長期・大量服用による重篤な腎障害の懸念から、平成 13 年にフェナセチンを含有する医薬品を承認整理することとする通知（平成 13 年 4 月 19 日医薬審発第 454 号、医薬安発第 77 号）が発出され、同月セデス G は販売中止されている。SG 配合顆粒は、フェナセチンに替えてアセトアミノフェンを配合した製品として販売されている。

平成 21 年度の販売量は、ヨシピリンが 115kg、クリアミン配合錠 A1.0、クリアミン配合錠 S0.5 がイソプロピルアンチピリンとしてそれぞれ 1,730kg、474kg であり、SG 配合顆粒が 91,600kg であった。

また、一般用のかぜ薬及び解熱鎮痛薬として、IPA を含有する配合剤が錠、カプセル及び顆粒の剤形にて販売されており（配合成分については別添 1 を参照）、平成 21 年度の合計販売量は、錠が 4,270 万錠、カプセルが 3,640 万個、顆粒が 104,000 包であった。

今般、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、台湾での措置を踏まえ、国内における安全対策措置の必要性について検討した。

III. 機構における調査

1. 医療用医薬品

(1) 副作用報告について

IPA を含有する医療用医薬品の販売開始からデータロック日（平成 22 年 12 月 31 日）までの重篤副作用の報告状況は表 1 の通りであった。なお、既に販売を中止している医薬品であるセデス G についても、本邦において長期に渡って販売された経緯があることから集計に含めた。また、ヨシピリンについては昭和 57 年の販売開始以降、重篤副作用は報告されていない。

表 1 IPA を含有する医療用医薬品の重篤副作用報告集積

	販売名	クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5	SG 配合顆粒	セデス G	計
	集計開始年	1979 年 (昭和 54 年)	2003 年 (平成 15 年)	1978 年 (昭和 53 年)	
	例数 (件数)	20 例 (31 件)	26 例 (32 件)	103 例 (126 件)	
器官別大分類	副作用名	件数 (うち死亡症例件数)			総計
胃腸障害	顕微鏡的大腸炎		1		1
	出血性大腸潰瘍			1	1
	計		1	1	2
一般・全身障害及び投与部位の状態	異常感		1		1

³ 昭和 54 年にはクリアミン A 錠の名称で販売され、平成 21 年に医療過誤防止のため現在の名称に変更された。

⁴ 平成元年にはクリアミン S 錠の名称で販売され、平成 21 年に医療過誤防止のため現在の名称に変更された。

⁵ 平成 15 年には SG 顆粒の名称で販売され、平成 21 年に医療過誤防止のため現在の名称に変更された。

	全身灼熱感	1			1
	発熱	1			1
	計	2	1		3
感染症及び寄生虫症	無菌性髄膜炎			1	1
	計			1	1
肝胆道系障害	ライ症候群		2 (1)		2 (1)
	肝炎			1	1
	肝機能異常		1	7	8
	肝機能障害	1			1
	肝障害	4	4	12	20
	急性肝炎	1			1
	劇症肝炎			2 (1)	2 (1)
	計	6	7 (1)	22 (1)	35 (2)
筋骨格系及び結合組織障害	横紋筋融解		1		1
	計		1		1
血液及びリンパ系障害	メトヘモグロビン血症			1	1
	血小板減少症			4	4
	血小板減少性紫斑病			1	1
	貧血			1	1
	無顆粒球症	1		2	3
	溶血性貧血			2	2
	顆粒球減少症			2	2
	計	1		13	14
血管障害	ショック		1	13 (3)	14 (3)
	ショック状態	1			1
	循環虚脱			1	1
	計	1	1	14 (3)	16 (3)
呼吸器、胸郭及び縦郭障害	後腹膜線維症	1			1
	間質性肺疾患		1	1	2
	呼吸困難		1		1
	呼吸不全			1 (1) *	1 (1)
	呼吸抑制			1	1
	喉頭浮腫			1	1
	喘息			1 (1)	1 (1)
	計	1	2	5 (2)	8 (2)
傷害、中毒及び処置合併症	期限切れの薬剤投与			1	1
	計			1	1
心臓障害	動悸		1		1
	計		1		1
神経系障害	ミオクローヌス			1	1
	意識消失	1			1
	意識変容状態			1 (1) *	1 (1)
	四肢しびれ	1			1
	頭痛	6			6
	脳血管収縮	1			1
	発語障害	1			1
	痙攣			1	1
	薬物離脱性頭痛	2			2

	計	12		3 (1)	15 (1)
腎及び尿路障害	アレルギー性膀胱炎			1	1
	ネフローゼ症候群			1	1
	右水腎症	1			1
	急性腎不全			1	1
	腎機能障害			1	1
	腎障害			3	3
	腎不全			1 (1) *	1 (1)
	尿細管間質性腎炎			3	3
	慢性腎不全			4	4
	計	1		15 (1)	16 (1)
精神障害	幻視			1	1
	失見当識			1	1
	衝動行為			1	1
	薬物依存			1	1
	計			4	4
全身障害及び投与局所様態、臨床検査	倦怠感	1			1
	計	1			1
代謝及び栄養障害	低カリウム血症			1	1
	計			1	1
妊娠、産褥及び周産期の状態	胎児ジストレス症候群			1	1
	計			1	1
皮膚及び皮下組織障害	スティーブンス・ジョンソン症候群		3	7	10
	全身紅斑		1		1
	全身性皮疹		1		1
	全身発赤	1			1
	中毒性表皮壊死融解症		1	8 (1)	9 (1)
	発疹		1		1
	皮膚粘膜眼症候群			2	2
	皮膚剥脱			1	1
	薬疹		1	6	7
	計	1	8	24 (1)	33 (1)
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1	6	4	11
	アナフィラキシー反応		1	2	3
	アナフィラキシー様反応			1	1
	過敏症		1		1
	唇のはれ	1			1
	喘息	1			1
	計	3	8	7	18
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	新生物			1	1
	腎癌			1	1
	腎盂及び尿管移行上皮癌			1	1
	腎盂の悪性新生物			2 (1)	2 (1)
	膀胱癌			1	1
	膀胱新生物			3 (1)	3 (1)
	計			9 (2)	9 (2)
臨床検査	一時的血圧低下	1			1
	血圧低下			1	1

血小板数減少		1	1	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1			1
好中球数減少			1	1
白血球数減少		1	1	2
顆粒球数減少			1	1
計	2	2	5	9

(報告年度時点の MedDRA バージョンにて集計)

* 同一症例

上記のうち、死亡症例は合計 10 例報告されている。SG 配合顆粒については 1 例 1 件報告され、副作用はライ症候群であった。セデス G については 9 例 11 件報告され、副作用の内訳はショックが 3 例、劇症肝炎、中毒性表皮壊死融解症、喘息、腎盂の悪性新生物膀胱新生物が各 1 例、呼吸不全、意識変容状態及び腎不全を発現した症例が 1 例であった。クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 については死亡症例の報告は無かった。

未知の副作用は、クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 では肝障害 4 例、発熱、肝機能障害、急性肝炎、無顆粒球症、喘息、右水腎症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例であり、SG 配合顆粒ではライ症候群が 2 例、顕微鏡的大腸炎、異常感、横紋筋融解、間質性肺疾患、呼吸困難、動悸、血小板数減少、白血球数減少が各 1 例であった。

クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 について、肝機能障害に関連する未知の副作用が複数例報告されていることについて、承認取得者は機構に対し、以下のように説明した。

「クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 については、「肝障害」が「その他の副作用」の項に記載されている。肝機能障害に関連する副作用の症例 6 例（肝障害 4 例、肝機能障害 1 例、急性肝炎 1 例）のうち、急性肝炎の症例についてはその重篤性が予測できないと判断し未知と評価し、その他の 5 例については既知と評価した。既知と評価した 5 例についても併用薬等の因果関係が不明な症例もあり、現時点では使用上の注意の改訂の根拠となるだけの十分な情報がなく、今後も同様の症例の発現に着目し、情報の収集に努める。」

(2) 血液障害・過敏症について

台湾において問題とされた血液障害及び重篤な過敏症については、クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 では血液障害 1 例（無顆粒球症）、過敏症 2 例（ショック状態 1 例、アナフィラキシーショック 1 例）が報告された。SG 配合顆粒では、血液障害 1 例（血小板数減少及び白血球数減少が発現した症例）、過敏症 15 例（アナフィラキシーショック 6 例、スティーブンス・ジョンソン症候群 3 例、ショック、全身性皮疹、中毒性表皮壊死融解症、アナフィラキシー反応、過敏症が各 1 例、異常感、呼吸困難、動悸及び全身紅斑を発現した症例が 1 例）が報告された。セデス G では、血液障害 16 例（血小板減少症 4 例、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少症各 2 例、メトヘモグロビン血症、血小板減少性紫斑病、貧血、白血球数減少、顆粒球数減少各 1 例、血小板数減少及び好中球数減少を発現した症例が 1 例）、過敏症 37 例（ショック 13 例、中毒性表皮壊死融解症 8 例、スティーブンス・ジョンソン症候群 7 例、アナフィラキシーショック 4 例、アナフィラキシー反応 2 例、皮膚粘

膜眼症候群 2 例、アナフィラキシー様反応 1 例) が報告された。

なお非重篤な症例の報告数は、クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 では過敏症の可能性のある症例が 3 例 (発赤、発疹、紅斑が各 1 例) であり、血液障害の報告は無かった。SG 配合顆粒では血液障害が 1 例 (血小板数減少)、過敏症の可能性のある症例が 16 例 (薬疹 9 例、発疹 3 例、結節性紅斑、多形紅斑、蕁麻疹、紅斑が各 1 例) であった。セデス G では血液障害が 8 例 (血小板数減少 3 例、メトヘモグロビン血症 2 例、貧血、好酸球数増加、汎血球数減少症)、過敏症の可能性のある症例が 30 例 (薬疹 17 例、蕁麻疹、固定疹、紅斑が各 2 例、アナフィラキシー様反応、薬物過敏症、過敏症、水疱性皮膚炎、潮紅、発疹が各 1 例、薬物過敏症及び全身性皮疹を発現した症例が 1 例) であった。ヨシピリンについては、販売開始以降、非重篤症例の報告は無かった。

SG 配合顆粒及びセデス G では、重篤な過敏症及び過敏症の可能性のある非重篤症例が複数例報告されていることについて、承認取得者は機構に対し、以下のように説明した。

「セデス G の販売開始 (昭和 53 年) 以降のセデス G 及び SG 配合顆粒の過敏症に関連する副作用の報告件数について、過敏症に関連する MedDRA 器官別大分類ごとの副作用報告件数を情報入手年ごとに集計した (別添 2)。スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び皮膚剥奪について、昭和 53 年以降、平成 23 年までの合計の報告件数は、年ごとに多少の増減は認められるものの、急激な上昇あるいは上昇傾向等、特異的と考えられる変動は認められなかった。同様に、上記を除く重篤な皮膚障害 (MedDRA の器官別大分類が皮膚及び皮下組織障害) 及び非重篤な皮膚障害、並びに MedDRA の器官別大分類が免疫系障害に属する事象 (アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、過敏症及び薬物過敏症) 及び MedDRA の器官別大分類が血管障害に属する事象 (ショック) についても、報告件数の変動は認められなかった。セデス G では、致死転帰に至った症例 4 例 (ショック 3 例、中毒性表皮壊死融解症 1 例) が報告されていたが、SG 配合顆粒に変更してからは過敏症に関連する死亡例は報告されていない。また、セデス G、SG 配合顆粒の年間推定使用患者数はそれぞれ約 900~1,200 万人、約 300~400 万人であり⁶、年間の副作用発現頻度は極めて低いと考えられる。現行の SG 配合顆粒の添付文書において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシー様症状、ショックについては「重大な副作用」の項に、発疹、紅斑、そう痒等については「その他の副作用」に既に記載しており、症状があらわれた場合には投与を中止することを注意喚起しており、過敏症に関連する副作用について、現状以上に注意を喚起する必要はないと考える。」

(3) 使用成績調査及び研究報告について

これらの製剤に対する使用成績調査等の有効性、安全性を検討した調査は実施されていないか、または資料が確認できなかった。

また、IPA について機構に報告された研究報告は無く、PubMed、医学中央雑誌による検索⁷ではアナフィラキシーの 1 例についての文献⁸が 1 報認められたが、他には懸念すべき副作用についての文献は認められなかった。

⁶ 承認取得者の計算による。

⁷ PubMed については「isopropylantipyrene」、「propyphenazone」、医学中央雑誌については「イソプロピルアンチピリン」で検索した。

⁸ 西香織ほか、イソプロピルアンチピリンによるアナフィラキシーの 1 例、皮膚科の臨床, 2006; 48: 590-591

2. 一般用医薬品

IPA を含有する一般用医薬品の重篤副作用の報告状況は表2の通りであった(データロック日は平成22年12月31日、集計の起点は表中参照)。なお、ホワイトピュア、リングルAP、セデス・ハイG、パイロンハイ、エザックエース、エザックプラス、セミドン顆粒、コルベロン鎮痛薬、ヘルビック鎮痛薬、リュピリン鎮痛薬については重篤副作用の報告は無かった。

表2 IPA を含有する一般用医薬品の重篤副作用報告集積

	販売名	セデス・ハイ	プレコール持続性カプセル	サリドンWi	サリドンA	タイムコールP錠	クリアロン鎮痛薬	アルペンゴールドカプセル	計
	集計開始年	2002年(平成14年)	1989年(平成元年)	2008年(平成20年)	1991年(平成3年)	1989年(平成元年)	2007年(平成19年)	2002年(平成14年)	
	例数(件数)	9例(10件)	42例(53件)	2例(2件)	4例(4件)	1例(1件)	1例(1件)	6例(7件)	
器官別大分類	副作用名	件数							総計
一般・全身障害及び投与部位の状態	熱感		1						1
	浮腫		1						1
	計		2						2
肝胆道系障害	亜急性劇症肝炎		1						1
	黄疸		1						1
	肝炎		1						1
	肝機能異常		2		1				3
	肝障害		5				1		6
	急性肝炎	1	7						8
	計	1	17		1		1		20
眼障害	眼瞼浮腫							1	1
	計							1	1
血液及びリンパ系障害	播種性血管内凝固		1						1
	汎血球減少症		1						1
	計		2						2
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	間質性肺疾患		2						2
	急性呼吸不全		1						1
	急性好酸球性肺炎		1						1
	息詰まり		1						1
	喘息	1	1						2
	計	1	6						7
神経系障害	意識変容状態		1						1
	感覚鈍麻		1						1
	脳梗塞		1						1
	計		3						3
腎及び尿路障害	腎障害			1					1
	尿細管間質性腎炎					1			1
	ネフロー		1						1

	ゼ症候群								
	計		1	1		1			3
皮膚及び皮下組織障害	そう痒		1						1
	光線過敏症		1						1
	全身性皮疹						1		1
	中毒疹		1						1
	中毒性皮疹						1		1
	中毒性表皮壊死融解症	1	3		1				5
	発疹		2				1		3
	発赤		1						1
	皮膚粘膜眼症候群						1		1
	薬疹	1	1						2
	蕁麻疹		2						2
	計	2	12		1			4	19
免疫系障害	アナフィラキシーショック	2	7		2		2		13
	アナフィラキシー反応	3	2	1					6
	アナフィラキシー様反応		1						1
	過敏症	1							1
	計	6	10	1	2		2		21

(報告年度時点の MedDRA バージョンにて集計)

肝胆道系障害、皮膚及び皮下組織障害等において副作用が報告されているが、それらの転帰は回復、軽快、未回復又は不明であり、いずれの製剤についても死亡症例は報告されていない。

上記のうち未知の副作用は、プレコール持続性カプセルの亜急性劇症肝炎、播種性血管内凝固、汎血球減少症、急性呼吸不全、急性好酸球性肺炎、息詰まり、感覚鈍麻、脳梗塞、ネフローゼ症候群、光線過敏症が各 1 例、タイムコール P 錠の尿細管間質性腎炎、クリアロン鎮痛薬の肝障害が各 1 例であった。

台湾において問題とされた血液障害については、プレコール持続性カプセルにて 2 例（播種性血管内凝固、汎血球減少症各 1 例）報告されたが、その他の製剤については重篤症例の報告は無く、いずれの製剤についても、血液障害についての非重篤症例の報告は無かった。

重篤な過敏症は、セデス・ハイにて 6 例（アナフィラキシーショック 2 例、アナフィラキシー反応 2 例（3 件）、中毒性表皮壊死融解症、過敏症が各 1 例）が報告された。また、プレコール持続性カプセルにて 13 例（アナフィラキシーショック 6 例、中毒性表皮壊死融解症 3 例、アナフィラキシー反応 2 例、アナフィラキシー様反応 1 例、中毒疹及びアナフィラキシーショックを発現した症例が 1 例）、サリドン Wi にて 1 例（アナフィラキシー反応）、サリドン A にて 3 例（アナフィラキシーショック 2 例、中毒性表皮壊死融解症 1 例）、アルペンゴールドカプセルにて 5 例（アナフィラキシーショック 2 例、中毒性皮疹、皮膚粘膜眼症候群が各 1 例、眼瞼浮腫及び全身性皮疹が発現した症例が 1 例）が報告さ

れた。

過敏症の可能性のある非重篤症例は、セデス・ハイにて14例（薬疹4例、蕁麻疹3例、発疹、全身性皮膚疹、湿疹が各2例、過敏症及び蕁麻疹を発現した症例が1例）が報告された。また、プレコール持続性カプセル⁹にて39例（発疹14例、発赤7例、蕁麻疹5例、湿疹4例、薬疹3例、固定薬疹2例、アナフィラキシー、全身湿疹が各1例、発疹及び発赤を発現した症例が1例、薬疹、紅潮及び浮腫を発現した症例が1例）、サリドン Wiにて8例（発疹、発赤等の症例が計5例、アナフィラキシー様症状、ショックが各1例、蕁麻疹及び顔面腫脹を発現した症例が1例）、サリドン Aにて7例（発疹3例、アナフィラキシー、固定薬疹、湿疹、発赤が各1例）、タイムコール P錠にて1例（発疹）、ヘルビック鎮痛薬にて1例（多形滲出性紅斑）、アルペンゴールドカプセルにて3例（発疹2例、蕁麻疹、呼吸困難及び動悸が発現した症例が1例）が報告された。

セデス・ハイ、プレコール持続性カプセル、サリドン Wi、サリドン A、アルペンゴールドカプセルにて重篤な過敏症の症例及び過敏症の可能性のある非重篤症例が複数例報告されていることについて、各製剤の承認取得者は機構に対し、それぞれ以下のように説明した。

セデス・ハイ

「MedDRA の器官別大分類ごとの過敏症に関連する副作用報告件数は、集計可能であった平成14年から平成23年まで、年ごとに多少の増減は認められるものの、件数の急激な上昇あるいは上昇傾向等、特異的と考えられる変動は認められなかった。また、過敏症に関連して致死性的転帰に至った症例は報告されていない。セデス・ハイの年間推定使用患者数は約120万人～140万人であり¹⁰、副作用の発現頻度は極めて低いと考えられる。また、過敏症に関連して致死性的転帰に至った症例は報告されておらず、現行の添付文書には、中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、ショック（アナフィラキシー）の重篤な症状があらわれた場合には直ちに医師の診療を受けることを注意喚起しており、発疹・発赤、かゆみ等の副作用についても記載している。以上のことから、過敏症に関連する副作用について、現状以上に注意を喚起する必要はないと考える。」

プレコール持続性カプセル、サリドン Wi、サリドン A

「現在、プレコール持続性カプセル及びサリドン Aについては指定第二類、サリドン Wiについては第二類医薬品として販売されている。添付文書に加え患者向けの説明文書により、販売時に店頭において適正使用及び注意喚起の説明がなされている。今回重篤・非重篤の過敏症の複数の症例報告を受け、店頭における説明文書を用いた販売時の説明を引き続き徹底する。」

アルペンゴールドカプセル

「重篤な副作用症例5症例は、平成14年から平成19年までの5年間に概ね年1件程度の頻度で発生していたが、直近3年間では重篤副作用症例情報は得られていない。また重篤症例・非重篤症例のいずれの副作用も添付文書に記載のある既知の副作用である。従って、現段階では特別な措置は必要ではないと考えるが、今後とも同様の副作用の発現には十分注意し、集積状況を踏まえて安全性に関

⁹ プレコール持続性カプセル、サリドン Wi及びサリドン Aの非重篤症例については、2007年度以降の集計とされた。

¹⁰ 承認取得者の計算による。

する評価を行う予定である。」

また、非重篤症例とされたものの中に、プレコール持続性カプセルのアナフィラキシー、サリドン Wi のアナフィラキシー様症状、ショック、サリドン A のアナフィラキシーの症例が含まれているが、承認取得者は、医師が非重篤と判断した場合、または重篤を示唆する記載がない報告を非重篤と判断したと説明している。

IV. 機構における評価及び今後の対応

上記調査結果を踏まえ、機構は以下のように考えた。

医療用医薬品については、販売開始以降の各製剤の重篤な副作用の発現頻度は、推定使用患者数からの算出では年間 1 万人あたり 0.03 件～0.3 件であり、IPA によるリスクは高くはないと考えられた。SG 配合顆粒の承認取得者は、副作用報告件数に上昇傾向等の変動が認められなかったという点を現時点で新たな注意喚起を必要としない理由の一つとして挙げているが、変動が無かったとしても報告件数が多い場合は安全対策を講じる必要があることから、この点については理由として了承できないと考えた。しかし、上述のように販売開始以降、台湾において問題とされた血液障害について報告件数は少なく、また過敏症の報告件数も顕著ではない。いずれの製剤についても、添付文書の「重大な副作用」の項にて「ショック、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症」を注意喚起しているため、現時点で新たな対応は不要であり、引き続き副作用報告等の安全性に関する情報に注目していくべきと考えた。また、未知の副作用についても、各製剤について数種類が報告されているが、いずれの副作用についても集積数が少なく、現段階では特段の対応は不要と考えた。クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 の肝機能障害については、AST、ALT 等の検査値が高値を示し、未知と考えられる症例が複数報告されているが、投与開始前後の検査値の推移が不明な症例等、いずれの症例についても情報不足と考えられた。現時点では重篤な肝機能障害との因果関係は評価できないと考え、クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 の肝機能障害について今後も引き続き注目が必要と考えたが、専門委員の評価を得た後に最終的に判断することとした。

一般用医薬品については、各製剤の重篤な副作用の発現頻度は、推定使用患者数からの算出では年間 1 万人あたり 0.03 件～1.0 件であった。血液障害、過敏症を含む重篤副作用の報告件数は顕著ではなく、既に、いずれの製剤についても添付文書の「相談すること」の項にて「ショック、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症」を注意喚起していることから、医療用医薬品同様、現時点で販売中止等の特段の対応は不要と考えた。

上記の機構の見解について、専門委員に対し意見を求めたところ、「IPA を含有する医療用及び一般用医薬品について、現時点で販売中止等の対応は行わず、副作用報告等の安全性に関する情報に注目していく」とする機構の方針は適切であるとの意見が全ての専門委員より得られた。

未知の副作用については、クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 の肝機能障害について、専門委員より機構の判断は適切とする意見が述べられたが、「重大な副作用」への追記を検討すべきとする意見もあった。このことを踏まえ、機構は承認取得者に「重大な副作用」に肝機能障害に関する記載を追記するよう求め、承認取得者は追記を了承する旨回答した。

V. 総合評価

機構は、IPA を含有する医療用医薬品及び一般用医薬品について、現時点で得られたデータを基に判断する限りは、販売中止等の対応は不要であるものの、クリアミン配合錠 A1.0 及び同 S0.5 については、「重大な副作用」に肝機能障害に関する注意喚起を追記する必要があると判断した。なお、今後も重篤な副作用の報告等、安全性に関する情報に注目し、新たな情報が得られた際には適時、評価を行い、必要に応じ、安全対策を検討していくこととした。

現行	改訂案
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ～6) 略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>肝臓/肝障害</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ～6) 略</p> <p>7) <u>肝機能障害、黄疸</u></p> <p><u>AST (GOT)、ALT (GPT) 等の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するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>略</p>

調査対象医薬品一覧

イソプロピルアンチピリンを含有する医療用医薬品

販売名	承認取得者	配合成分	効能・効果	用法・用量
SG 配合顆粒	塩野義製薬 (株)	イソプロピルアンチピリン アセトアミノフェン アリルイソプロピルアセチル尿素 無水カフェイン	感冒の解熱、耳痛、咽喉痛、月経痛、頭痛、歯痛、症候性神経痛、外傷痛	通常、成人 1 回 1g (分包品 1 包) を 1 日 3～4 回経口投与する。 頓用の場合には、1～2g (分包品 1～2 包) を服用させると、追加するときは少なくとも 4 時間以上経過後とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ただし、1 日最高 4g (分包品 4 包) までとする。
クリアミン配合錠 A1.0	日医工 (株)	エルゴタミン酒石酸塩 無水カフェイン イソプロピルアンチピリン	血管性頭痛、片頭痛、緊張性頭痛	通常成人、1 回 1 錠を 1 日 2～3 回経口投与する。頭痛発作の前兆がある場合は、1～2 錠を頓用する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 週間に最高 10 錠までとする。
クリアミン配合錠 S0.5				通常成人、1 回 2 錠を 1 日 2～3 回経口投与する。頭痛発作の前兆がある場合は、2～4 錠を頓用する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 週間に最高 20 錠までとする。
ヨシピリン	吉田製薬 (株)	イソプロピルアンチピリン	解熱鎮痛薬の調剤に用いる。	解熱鎮痛薬の調剤に用いる。

イソプロピルアンチピリンを含有する一般用医薬品

販売名	承認取得者	配合成分	効能・効果	用法・用量
ホワイトピュア (指定第二類)	アラクス (株)	イソプロピルアンチピリン エテンザミド カフェイン水和物	1) 生理痛・頭痛・腰痛・歯痛・ 咽喉痛・関節痛・筋肉痛・神 経痛・肩こり痛・抜歯後の疼 痛・打撲痛・耳痛・骨折痛・ ねんざ痛・外傷痛の鎮痛 2) 悪寒・発熱時の解熱	次の用量をなるべく空腹時をさけて服用して ください。 服用間隔は4時間以上おいてください。 [年齢：1回量：1日服用回数] 成人（15才以上）：2錠：3回を限度とする 8才以上15才未満：1錠：3回を限度とする 8才未満：服用させないこと
リングル AP (指定第二類)	佐藤製薬 (株)	イソプロピルアンチピリン エテンザミド カフェイン 合成ヒドロタルサイト	頭痛・月経痛（生理痛）・歯痛・ 抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・ 神経痛・肩こり痛・関節痛・筋 肉痛・打撲痛・捻挫痛・骨折痛・ 外傷痛の鎮痛、悪寒・発熱時の 解熱	1回15才以上2錠、14～8才1錠、1日3回ま で。 なるべく空腹時を避ける 服用間隔4時間以上 8才未満は服用しない

セデス・ハイ (指定第二類)	塩野義製薬(株)	イソプロプロアルアンチピリン アセトアミノフェン アリルイソプロピロピルアセチル尿素 無水カフェイン	頭痛・月経痛(生理痛)・歯痛・ 神経痛・腰痛・外傷痛・抜歯後 の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・ 筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨 折痛・捻挫痛の鎮痛、悪寒・発 熱時の解熱	次の量をなるべく空腹時をさけて、水またはぬ るま湯でおのみ下さい。 また、おのみになる間隔は4時間以上おいて下 さい。 〔年齢：1回量：1日服用回数〕 成人(15才以上)：2錠：3回を限度とする 15才未満：服用させないこと
セデス・ハイG (指定第二類)			頭痛・月経痛(生理痛)・歯痛・ 神経痛・腰痛・外傷痛・抜歯後 の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・ 筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨 折痛・捻挫痛の鎮痛、悪寒・発 熱時の解熱	次の量をなるべく空腹時をさけて、水またはぬ るま湯でおのみ下さい。 また、おのみになる間隔は4時間以上おいて下 さい。 〔年齢：1回量：1日服用回数〕 成人(15才以上)：1包：3回を限度とする 15才未満：服用させないこと

<p>パイロンハイ (指定第二類)</p>	<p>塩野義製薬(株)</p>	<p>イソプロピルアンチピリン アセトアミノフェン デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物 dl-メチルエフェドリン塩酸塩 カンゾウエキス オウヒエキス d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 無水カフェイン</p>	<p>かぜの諸症状(発熱、せき、たん、頭痛、のどの痛み、悪寒、くしゃみ、鼻水、鼻づまり、関節の痛み、筋肉の痛み)の緩和</p>	<p>次の量を食後なるべく30分以内に、水またはぬるま湯でおのおのみ下さい。 [年齢：1回量：1日服用回数] 成人(15才以上)：3錠：3回 15才未満：服用させないこと</p>
<p>エザックエース エザックプラス (指定第二類)</p>	<p>新新薬品工業(株)</p>	<p>イソプロピルアンチピリン アセトアミノフェン クレマスチンフマル酸塩 フェンジゾ酸クロペラスチン ノスカピン dl-メチルエフェドリン塩酸塩 L-エチルシステイン塩酸塩 グリチルリチン酸 無水カフェイン アスコルビン酸 リボフラビン</p>	<p>かぜの諸症状(のどの痛み、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み、悪寒、せき、たん、くしゃみ、鼻水、鼻づまり)の緩和</p>	<p>次の1回量を、1日3回、食後なるべく30分以内に服用してください。 [年齢：1回量：1日服用回数] 成人(15歳以上)：3錠：3回 11～14歳：2錠：3回 5～10歳：1錠：3回 5歳未満の乳幼児：服用しないこと</p>

セミドン顆粒 (指定第二類)	全薬工業 (株)	イソプロピロピルアンチピリン アセトアミノフェン アリルイソプロピルアセチル尿素 無水カフェイン カンゾウウエキス	頭痛・生理痛・歯痛・咽喉痛・肩こり痛・腰痛・神経痛・関節痛・抜歯後の疼痛・耳痛・筋肉痛・打撲痛・捻挫痛・外傷痛・骨折痛の鎮痛。発熱・悪寒時の解熱	次の1回量を1日3回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用してください。服用間隔は4時間以上おいてください。 [年齢：1回量] 15才以上：1包 15才未満：服用しないこと
プレコール持続性 カプセル (指定第二類)	第一三共ヘルスケア (株)	イソプロピルアンチピリン アセトアミノフェン クロルフェニラミンマレイン酸塩 ジヒドロコデインリン酸塩 dl-メチルエフェドリン塩酸塩 カンゾウウエキス末 無水カフェイン	かぜの諸症状(鼻水、鼻づまり、くしゃみ、のどの痛み、せき、たん、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み)の緩和	次の量を、水またはお湯で服用してください。 [年齢：1回量：1日服用回数] 15歳以上：2カプセル：2回(朝食・夕食後なるべく30分以内) 15歳未満：服用しないこと
サリドンWi (第二類)		イソプロピルアンチピリン イブプロフェン 無水カフェイン	頭痛・月経痛(生理痛)・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・捻挫痛の鎮痛、悪寒・発熱時の解熱	次の量を、なるべく空腹時をさけて水又はお湯で服用して下さい。 [年齢：1回量：1日服用回数] 成人(15歳以上)：1錠：2回まで(服用間隔は6時間以上おいて下さい) 15歳未満：服用しないで下さい

<p>サリドンA (指定第二類)</p>	<p>第一三共ヘルスケア (株)</p>	<p>イソプロピルアンチピリン エテンザミド カフエイン水和物</p>	<p>頭痛・歯痛・月経痛（生理痛）・ 神経痛・関節痛・腰痛・肩こり 痛・抜歯後の疼痛・咽のど痛・ 耳痛・筋肉痛・打撲痛・骨折痛・ 捻挫痛・外傷痛の鎮痛、悪寒・ 発熱時の解熱</p>	<p>次の量を、空腹時をさけて水またはお湯で服用 してください</p> <p>[年齢：1回量：1日服用回数] 15歳以上：1錠：3回まで（服用間隔は4時間 以上あけること） 8歳～15歳未満：1/2錠：3回まで（服用間隔 は4時間以上あけること） 8歳未満：服用しないこと</p>
<p>タイムコロールP錠 (指定第二類)</p>	<p>日東薬品工業（株）</p>	<p>イソプロピルアンチピリン アセトアミノフェン ジヒドロコデインリン酸塩 dl-メチルエフェドリン塩酸塩 クロルフェニラミンマレイン酸塩 カンゾウエキス末 無水カフェイン</p>	<p>かぜの諸症状（鼻水、鼻づまり、 くしゃみ、のどの痛み、せき、 たん、悪寒、発熱、頭痛、関節 の痛み、筋肉の痛み）の緩和</p>	<p>次の1回量を1日3回、食後なるべく30分以 内に服用してください</p> <p>[年齢：1回量] 成人（15才以上）：3錠 11才以上15才未満：2錠 6才以上11才未満：1錠 6才未満：服用しないこと</p>

<p>クリアロン鎮痛薬 コルベロン鎮痛薬 ヘルビック鎮痛薬 リュピリン鎮痛薬 (指定第二類)</p>	<p>前田薬品工業 (株)</p>	<p>イソプロピルアンチピリン エテンザミド カフェイン水和物 乾燥水酸化アルミニウムゲル</p>	<p>頭痛・月経痛 (生理痛)・歯痛・ 抜歯後の疼痛・腰痛・筋肉痛・ 肩こり痛・関節痛・神経痛・咽 喉痛・耳痛・打撲痛・骨折痛・ 捻挫痛・外傷痛の鎮痛、悪寒・ 発熱時の解熱</p>	<p>次の1回量を、1日3回を限度とし、なるべく 空腹時をさけて服用してください。 服用間隔は4時間以上おいてください。 [年齢：1回量：1日服用回数] 成人 (15歳以上)：2錠：3回を限度とする。 8歳以上15歳未満：1錠：3回を限度とする。 8歳未満：服用しないください。</p>
<p>アルペンゴールド カブセル (指定第二類)</p>	<p>ライオン (株)</p>	<p>イソプロピルアンチピリン アセトアミノフェン クレマスチンフマル酸塩 フェンジゾ酸クロペラスタチン ノスカピン dl-メチルエフェドリン塩酸塩 セミアルカリプロテイナーゼ 無水カフェイン チアミン硝化物 リボフラビン ニンジン (人參) 乾燥エキス</p>	<p>かぜの諸症状 (発熱、のどの痛 み、鼻水、せき、たん、くしゃ み、鼻づまり、悪寒、頭痛、関 節の痛み、筋肉の痛み) の緩和</p>	<p>次の1回量を1日3回、食後なるべく30分以 内に服用します。 [年齢：1回量] 成人 (15歳以上)：2カブセル 15歳未満の小児：服用しないこと</p>

副作用報告件数一覧(セデスG, SG配合顆粒)
(塩野義製薬株式会社作成)

副作用名 (SOC)	副作用名(PT) ※1	重篤性	情報入手年 ※2																		総計						
			1980	1985	1986	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005		2006	2007	2008	2009	2010	2011
皮膚および 皮下組織障 害	ステイブンス-ジョンソン症候 群, 中毒性表皮壊死融解症, 皮 膚粘膜眼症候群, 皮膚剥脱	重篤	0	0	0	0	0	2	2	2	4	1	2	2	1	0	1	1	2	0	0	1	0	0	0	22	
		重篤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0	10
		非重篤	0	0	0	0	0	5	1	6	5	2	3	4	1	0	7	3	2	1	0	1	0	1	4	1	47
免疫系障害	アナフィラキシーショック, アナ フィラキシー反応, アナフィラキ シー様反応, 過敏症, 薬物過敏 症	重篤	1	0	0	0	2	0	0	2	0	1	1	0	0	0	1	1	1	2	1	0	0	2	0	15	
		非重篤	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
血管障害	ショック	重篤	0	1	1	2	1	2	2	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	14

※ 数値は副作用報告件数

※ セデスGは, 2001年4月に販売を中止した。

※ SG配合顆粒は, 2003年7月に販売を開始した。

※1 報告のない副作用(PT)名称は記載していない。

※2 記載のない年は, 一覧で示した副作用が全ての項目において「0件」であった。