

# 医薬品安全性情報 Vol.11 No.21 (2013/10/10)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

### I. 各国規制機関情報

#### 【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- オピオイド系薬:添付文書改訂ーよりよい処方と安全な使用を目指して.....2

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 短時間作用型  $\beta$  刺激薬:産科領域での適応の制限を PRAC が勧告 .....4
- Bromocriptine:乳汁分泌予防・抑制を目的とした使用に関するレビューを開始.....6

#### 【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 34 No.3
  - Benzbromarone による warfarin の抗凝固作用の亢進.....8
  - Zoledronate および pamidronate:関節腫脹のリスク.....9
  - Methotrexate とプロトンポンプ阻害薬:相互作用のリスク .....10

注1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注2) 医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用。

## I. 各国規制機関情報

Vol.11 (2013) No.21 (10/10) R01

【 米FDA 】

●オピオイド系薬:添付文書改訂—よりよい処方と安全な使用を目指して

**Goal of Label Changes: Better Prescribing, Safer Use of Opioids**

**For Consumers**

通知日:2013/09/10

<http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm367660.htm>

徐放性および長時間作用型のオピオイド系鎮痛薬について、安全かつ適正な使用が確実に行われるようにするため、添付文書が改訂される。FDAは製薬企業に対し、これらの処方箋薬について、添付文書改訂に加え、長期使用した場合に生じることが知られている特定のリスクについて研究するよう要求している。



### ◇添付文書改訂について

オピオイド系薬は、脳が疼痛を知覚する伝達経路を修飾することにより効果を発揮する。処方箋薬であり、錠剤、液剤、皮膚パッチが入手可能である。徐放性および長時間作用型(ER/LA)の製剤は、名称が示すように長時間作用するため、安全性懸念がより大きい。これらの製剤の多くは、速放性製剤またはオピオイド系/非オピオイド系合剤よりも高用量のオピオイドを含有する。これらには、長時間作用型のmorphine, oxycodone, fentanylなどがある。

現在、これらのER/LAオピオイド系薬は、「オピオイドによる継続的な24時間の疼痛治療が長期間<sup>A</sup>必要な患者における中等度～重度の疼痛の緩和」を適応とすることが添付文書に示されている。

しかし、改訂後には、これらの薬剤の処方および使用に関し、より依存性が少ないと考えられる他の治療選択肢をまず検討すべきであることが強調される予定である。

またFDAは、添付文書に「オピオイドによる連日24時間の疼痛治療が長期間<sup>B</sup>必要であり、別の治療法では十分に管理できない重度疼痛の管理を適応とする」と記載するよう要求している。

新たな添付文書の「使用に関する制限」の部分には、従来通り、これらの薬剤は「必要に応じて」使用する(頓服する)鎮痛薬ではないことが記載される。さらに、新たな添付文書には次の記載が追加される。「推奨用量であってもオピオイドには嗜癖、乱用、誤用のリスクがあるため、また徐放性オピオイド系製剤では過量服用と死亡のリスクがより高いため、[‘(商品名)’]は、他の治療法(非オピオイド系鎮痛薬、速放性オピオイド系薬など)では有効性がない、忍容性がない、または十分な疼痛管理ができない患者のみに使用すること」。

---

<sup>A</sup> extended period of time

<sup>B</sup> long-term

この新たな添付文書では、患者の疼痛は、疼痛強度スケールでの自己評価だけでなく、その疼痛がオピオイドによる連日24時間の長期管理を必要とし、他の治療選択肢では十分な管理ができない疼痛であるか否かに関する慎重な判断にもとづいて評価すべきであることを強調している。

これらの鎮痛薬の添付文書には、母親の胎内でこれらの薬剤に曝露された場合の新生児への影響についての説明が従来からあり、妊娠中、分娩時、授乳中の母親の使用に対する警告が記載されている。しかし、新たな添付文書では、より詳細な記載がなされるとともに、オピオイドによる新生児薬物離脱症候群(NOWS)<sup>C</sup>のリスクが枠組み警告に記載される。NOWSの症状には、哺乳不良、呼吸促迫、振戦、過度の号泣や甲高い号泣などがある。

#### ◇市販後研究

FDAは、長期に使用した場合のER/LAオピオイド系薬のベネフィットとリスクについて、より科学的なデータを得る必要性を認識しており、製薬企業に対し、市販されているER/LAオピオイド系鎮痛薬に関する長期の研究・試験を実施するよう要求することとした。

製薬企業はこれらの薬剤に関し、誤用、乱用、嗜癖、過量服用、死亡など、さまざまな既知の重篤なリスク、および痛覚過敏のリスクを評価することを目的として、長期使用について検討しなければならない。

#### ◇リスク低減のための研修

添付文書改訂の後、患者および医療従事者向けの一部の教材も、添付文書の改訂内容を反映させるために改訂が行われる。添付文書改訂の一環として、オピオイド系薬の製造企業は、患者が処方時に受け取る説明書も改訂しなければならない。

添付文書改訂の後、ER/LAオピオイド系鎮痛薬のREMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)も変更される予定である。このREMSは製薬企業に対し、処方を行う医療従事者向けに継続的な研修コースを用意することを要求している。このコース(正式な認可を受けたもの)では、これらの薬剤のリスクおよび安全な処方と使用に関して研修を行う。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.17 (2012/08/16), Vol.9 No.20 (2011/09/29), Vol.9 No.3 (2011/02/03)

---

<sup>C</sup> neonatal opioid withdrawal syndrome

**Vol.11 (2013) No.21 (10/10) R02**

**【 EU EMA 】**

**•短時間作用型 β 刺激薬:産科領域での適応の制限を PRAC が勧告**

**PRAC recommends restricted use of short-acting beta-agonists in obstetric indications**

**Referral**

通知日:2013/09/06

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Short-acting\\_beta-agonists/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500148669.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500148669.pdf)

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)は、早産防止や過度の分娩収縮の抑制などの産科適応において、経口剤または坐剤の短時間作用型β刺激薬<sup>A</sup>を今後使用すべきではないと勧告した。しかし注射剤は、特定の状況下での短時間使用について産科適応の承認が今後も維持される。



短時間作用型β刺激薬は、平滑筋を弛緩させる。子宮筋を弛緩させるため、これらの医薬品のいくつかは、一部のEU加盟国で早産防止薬(分娩収縮を抑制する医薬品)として承認されている。また、気道を拡張し呼吸を楽にするため、低用量で喘息治療にも広く使用されている。

短時間作用型β刺激薬の高用量での使用には、心血管系副作用のリスクが伴うことが知られている。頻脈やその他の不整脈のようなよくみられる問題から、肺水腫のような重篤な事象までさまざまな副作用がある。産科適応で使用されるこれらの医薬品の添付文書には、従来から安全性警告が記載されており、心血管疾患の既往またはリスクのある患者にはこれらの医薬品を使用してはならない。

短時間作用型β刺激薬を、早産防止薬として特に長時間(48時間以上)使用した場合の心血管リスクとベネフィットのバランスに関して、懸念が提起された。

PRACは臨床研究、市販後報告および公表文献の入手データを評価し、関連する治療ガイドラインを検討した。PRACは、短時間作用型β刺激薬を産科適応で使用した場合、母親、胎児ともに重篤な心血管系副作用のリスクがあると結論した。また、データは、これらのリスクの多くが長時間使用で生じることを示唆していた。

産科適応での経口剤および坐剤の使用については、心血管リスクがあることと、早産防止薬として短時間または長時間使用した場合のベネフィットを支持するデータが非常に少ないことから、リスクがベネフィットを上回るとPRACは結論し、今後、産科適応で経口剤および坐剤は使用すべきではないと勧告した。

<sup>A</sup> 今回のEUでのレビュー対象の医薬品は fenoterol, hexoprenaline, isoxxsuprine, ritodrine, salbutamol, terbutaline (いずれも早産防止の適応あり)である。短時間作用型 β 刺激薬の概要および欧州での承認状況については、医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.01 (2013/01/08)を参照。(訳注)

注射剤の短時間(最長48時間)での使用については、入手したデータは分娩収縮の抑制に有効であることを示していた。医療従事者は分娩収縮が抑制されている間、胎児の健康状態を改善することが知られている他の処置を行うことができる。したがって、PRACは、注射剤のベネフィットは特定の状況下において心血管リスクを上回ると結論した。早産防止用としての注射剤は、妊娠22～37週に専門医の管理のもと、母親と胎児の継続的なモニタリング下で、48時間以内の使用とすべきである。注射剤が外回転術(分娩に向けて胎児を正しい位置に回転させる方法)および特定状況下での緊急使用としても承認されている国では、これらの適応を今後も維持するようPRACは推奨した。またPRACは、処方情報を改訂し、心血管リスクに関する警告を強化することを提案した。医療従事者には、上記の新たな勧告について書面でも通知する予定である。

PRACの勧告は、2013年9月16～18日のCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)<sup>B</sup>の会議で検討される予定である。本件に関し、疑問のある患者は担当の医師または薬剤師に相談すること。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.01 (2013/01/08)

#### 薬剤情報

- ◎Fenoterol〔フェノテロール臭化水素酸塩, Fenoterol Hydrobromide (JAN),  $\beta_2$  受容体刺激薬, 気管支拡張薬, 子宮収縮抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内では、早産防止の適応はない。
- ◎Hexoprenaline〔硫酸ヘキソプレナリン, Hexoprenaline Sulfate (JAN),  $\beta_2$  受容体刺激薬, 気管支拡張薬, 子宮収縮抑制薬〕国内: 販売中止 海外: 発売済
- ◎Isoxsuprine〔イソクスブリン塩酸塩, Isoxsuprine Hydrochloride (JP),  $\beta$  受容体刺激薬, 脳・末梢血管拡張薬, 子宮収縮抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ritodrine〔リトドリン塩酸塩, Ritodrine Hydrochloride (JP),  $\beta_2$  受容体刺激薬, 子宮収縮抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Salbutamol〔サルブタモール硫酸塩, Salbutamol Sulfate (JP),  $\beta_2$  受容体刺激薬, 気管支拡張薬, 子宮収縮抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内では早産防止の適応はない。
- ◎Terbutaline〔テルブタリン硫酸塩, Terbutaline Sulfate (JP),  $\beta_2$  受容体刺激薬, 気管支拡張薬, 子宮収縮抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内では早産防止の適応はない。

---

<sup>B</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

**Vol.11 (2013) No.21 (10/10) R03**

**【 EU EMA 】**

●**Bromocriptine**: 乳汁分泌予防・抑制を目的とした使用に関するレビューを開始

**Start of review of bromocriptine in preventing or suppressing lactation**

**Referral**

通知日: 2013/09/06

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Bromocriptine\\_31/Procedure\\_started/WC500148675.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bromocriptine_31/Procedure_started/WC500148675.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Bromocriptine-containing\\_medicinal\\_medicines\\_indicated\\_in\\_the\\_prevention\\_or\\_suppression\\_of\\_physiological\\_lactation\\_post-partum/human\\_referral\\_prac\\_000031.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Bromocriptine-containing_medicinal_medicines_indicated_in_the_prevention_or_suppression_of_physiological_lactation_post-partum/human_referral_prac_000031.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

EMAは、出産後の乳汁分泌の予防・抑制を目的として使用した場合の経口bromocriptine含有医薬品に関し、レビューを開始した。

Bromocriptineのレビューは、フランスの医薬品規制機関(ANSM)の要請によるもので、まれではあるが重篤あるいは致死性となる可能性のある副作用、特に心血管系の副作用(心臓発作、脳卒中など)、神経系の副作用(発作など)、および精神系の副作用(幻覚、躁病エピソードなど)への懸念があるためである。授乳を止めれば乳汁分泌はいずれ自然に止まること、また分泌の抑制が必要な場合は他の承認薬が使用できることから、これらの副作用のリスクは許容できないとANSMは考えた。

EMAは、乳汁分泌の予防・抑制を目的として使用した場合の経口bromocriptine含有医薬品について、ベネフィット/リスクに関する入手可能なデータをレビューし、これらの医薬品のEU全域における製造承認について見解を示す予定である。

◇**Bromocriptine**について

Bromocriptineは、出産した女性において乳汁分泌を予防または抑制するため用いられる。出産後の女性は、死産、母体のHIV感染、あるいは個人的選択などさまざまな理由から、必ずしも授乳するとは限らない。乳汁分泌はいずれ止まるとはいえ、止まるまでの間に乳房うっ滞、乳汁漏出、不快感、疼痛などが生じることがある。

Bromocriptineはドパミン受容体作動薬である。乳汁分泌を制御しているのはプロラクチンというホルモンで、ドパミンはプロラクチンの分泌を調節している。Bromocriptineはそのドパミンの受容体を活性化することにより、プロラクチンの分泌を抑制し、その結果、乳汁分泌を予防・抑制する。

Bromocriptineは、高プロラクチン血症やパーキンソン病など、他の症状の治療にも用いられるが、これらの適応は今回のレビューの対象外である。

Bromocriptine含有医薬品はEUにおいて各国レベルで承認されており、承認している加盟国は、

オーストリア, ベルギー, ブルガリア, クロアチア, キプロス, チェコ共和国, デンマーク, エストニア, フィンランド, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, アイルランド, イタリア, リトアニア, ルクセンブルグ, オランダ, ポーランド, ポルトガル, ルーマニア, スロバキア, スロベニア, スペイン, スウェーデン, 英国, およびノルウェーである。処方箋薬として錠剤とカプセルがあり, ジェネリック製品を含め, さまざまな商品名 ([ 'Parlodel' ] など) で販売されている。

#### ◇レビューの手続きについて

Bromocriptine経口剤のレビューは, 指令2001/83/EC第31条にもとづき, フランスの要請により開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRAC<sup>A</sup>がこのレビューを実施中であり, 一連の勧告を行う予定である。Bromocriptine含有医薬品はすべて各国レベルで承認されているため, PRACの勧告はCMDh<sup>B</sup> (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ) に送られ, 最終的な立場 (final position) が決定される。CMDhはEU加盟各国の医薬品規制機関を代表する団体である。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.16 (2008/08/07) (衝動制御障害との関連), 【EU EMA】Vol.6 No.16 (2008/08/07) (線維症との関連), 【英MHRA】Vol.5 No.11 (2007/05/31) (病的賭博・リビドー亢進との関連) 以上, いずれもパーキンソン病患者での報告。

#### 薬剤情報

◎Bromocriptine [プロモクリプチンメシル酸塩, Bromocriptine Mesilate (JP), ドパミンD<sub>2</sub>受容体作動薬, 乳汁分泌抑制薬, 高プロラクチン血症治療薬, パーキンソン病治療薬] 国内: 発売済  
海外: 発売済

---

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>B</sup> Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

Vol.11 (2013) No.21 (10/10) R04

【NZ MEDSAFE】

●Benzbromarone による warfarin の抗凝固作用の亢進

Anticoagulant Effect of Warfarin Increased by Benzbromarone

Prescriber Update Vol. 34 No.3

通知日:2013/09/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Sept2013WarfarinBenzbromarone.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_September2013.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_September2013.pdf)

CARM<sup>A</sup>(有害反応モニタリングセンター)への1件の薬物相互作用報告は、すべての医療従事者に対し未承認薬を処方する際に慎重であるよう、注意喚起している。

虚血性心疾患と慢性腎不全を有する78歳の患者は、心房細動と人工僧帽弁の管理のため warfarin を服用していたが、さらに多関節性の痛風の治療に benzbromarone の使用を開始した。Benzbromarone 使用開始から約1カ月後、患者の INR<sup>B</sup> 値が9.7となり、広範な挫傷が生じた。

Benzbromarone は尿酸排泄剤であるが、ニュージーランドでは使用が承認されていない。Benzbromarone は warfarin の代謝を選択的に阻害して排泄を抑制するため、warfarin の作用を亢進させることが知られている<sup>1)</sup>。Benzbromarone は未承認薬であるため、データシートは Medsafe のウェブサイトで公開されていない。

New Zealand Formulary (ニュージーランド処方集) のウェブサイト<sup>C</sup>には、承認薬とともに未承認薬も掲載されている。Martindale, Stockley's など他の参考資料でも、未承認薬の使用に関する情報が得られる。

処方者は、未承認薬による治療について、ベネフィットとリスクを患者と話し合う必要がある (Code of Health and Disability Services Consumers' Rights 1996: 医療および障害者サービスに関する消費者権利法, 1996年)。未承認薬の使用に関する情報は、Medsafe のウェブサイト<sup>D</sup>で得られる。

文献

- 1) Stockley IH. 2002. *Stockley's Drug Interactions*. London: Pharmaceutical Press.

---

薬剤情報

◎Benzbromarone (ベンズブロマロン (JP), ベンゾフラン誘導体, 高尿酸血症治療薬) 国内: 発売済  
海外: 発売済

---

<sup>A</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

<sup>B</sup> International Normalized Ratio (国際標準比)

<sup>C</sup> <http://www.nzf.org.nz/>

<sup>D</sup> <http://www.medsafe.govt.nz/profs/RIss/unapp.asp>



◎Warfarin [ワルファリンカリウム, Warfarin Potassium (JP), クマリン系抗凝固薬] 国内: 発売済  
海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.21 (10/10) R05

【NZ MEDSAFE】

●Zoledronate および pamidronate: 関節腫脹のリスク

Joint Swelling Associated with Zoledronate and Pamidronate

Prescriber Update Vol. 34 No.3

通知日: 2013/09/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Sept2013ZoledronateandPamidronate.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_September2013.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_September2013.pdf)

CARM<sup>A</sup> (有害反応モニタリングセンター) は、zoledronate および pamidronate に関連した関節腫脹の有害反応報告を計16例受けている。このうち11例は2012年初頭以降の報告であり、この有害反応報告が大幅に増加していることを表している。

Alendronate に関連した関節腫脹、特に滑膜炎の症例は以前CARMに報告され、記事に取り上げられた<sup>1)</sup>。関節腫脹は重度の急性期様の反応の一部として発現することがある。急性期反応の症状は一般に、発熱やインフルエンザ様症候群、関節痛、骨痛、筋肉痛、疲労などである。

ビスホスホネート系薬への急性期様の反応を発現した患者では、炎症マーカーの変化がみられている。例えば、C反応性蛋白の上昇、白血球数の一過性減少、インターロイキン6の上昇、およびTNF- $\alpha$ の上昇などである。急性期反応はアミノビスホスホネート系薬のみと関連がみられている (すなわち、etidronate との関連はみられていない)。

CARMが受けた報告16例のうち、4例はpamidronate についての報告で (pamidronate 関連の全報告の5%)、12例はzoledronate についての報告であった (zoledronate 関連の全報告の7%)。

症例のうち10例では、患者はインフルエンザ様症候群 (7例)、またはC反応性蛋白検査で陽性 (3例) であったことが報告されており、これらの症例は急性期様の反応と合致していることが示唆される。

CARMに報告された症例のうち、8例では発症までの時間が24時間以内で、その他の症例では7日以内であった。

ほとんどの患者は、通常2~4週間以内に回復が見込まれる。一部の患者では、再度点滴した場合や、別のアミノビスホスホネート系薬で治療した場合に、症状が再発することがある。

<sup>A</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

## 文 献

- 1) Savage R. 2006. Alendronate and inflammatory adverse reactions. *Prescriber Update* 27(1): 4-6. URL: [www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/alendinflam.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/alendinflam.htm) (accessed 2 August 2013).  
・医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.4 No.13 (2006/06/29) 参照

---

## 薬剤情報

- ◎Zoledronic acid〔ゾレドロン酸水和物, Zoledronic Acid Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pamidronic Acid〔パミドロン酸二ナトリウム水和物, Pamidronate Disodium Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

---

## Vol.11 (2013) No.21 (10/10) R06

### 【NZ MEDSAFE】

#### ●Methotrexate とプロトンポンプ阻害薬: 相互作用のリスク

#### Interaction: Methotrexate and Proton Pump Inhibitors

#### Prescriber Update Vol. 34 No.3

通知日: 2013/09/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Sept2013MethotrexateAndProtonPump.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_September2013.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_September2013.pdf)

#### ◇重要なメッセージ

- 高用量のmethotrexateをプロトンポンプ阻害薬(PPI<sup>A</sup>)と併用した場合, methotrexateの排泄速度が低下し, 有害反応のリスクが高まるおそれがある。
- 処方者は, 高用量のmethotrexateとPPIとの併用に注意し, PPIの使用の一時中止を検討すべきである。
- PPIにはOTC薬もある。
- 処方者は今後も, 現行のデータシートに記載された推奨に従うべきである。



MethotrexateとPPIを併用した場合, methotrexateの血中濃度が上昇して有害反応が生じる可能性がある。

---

<sup>A</sup> Proton Pump Inhibitor

このリスクは、高用量のmethotrexateを使用する患者で最も高い。起こり得る有害反応は、腎毒性、血液系の事象、粘膜炎、筋肉痛などである。

Methotrexateは、ある種のがんや特定の自己免疫疾患の治療に用いられる。PPI (omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazoleなど)は胃逆流様の症状の緩和に用いられる。

どのPPIにも、methotrexateとの相互作用のリスクがある。

いくつかの研究や症例報告で、methotrexateとPPIとの相互作用の可能性が特定されている<sup>1-5)</sup>。

そのうちの1つの研究(患者79人、methotrexateによる治療197サイクル)では、PPIと高用量のmethotrexateとの併用は、methotrexateの排泄速度低下のリスク因子であることが示されている(オッズ比6.66, 95%信頼区間[3.13~14.17])<sup>4)</sup>。

別の研究(患者74人、methotrexateによる治療171サイクル)でも、PPIの使用はmethotrexateの排泄速度低下のリスク因子であった(調整済みオッズ比2.65, 95%信頼区間[1.03~6.82])ことが示され、さらに腎障害と肝機能障害のリスク因子でもあることが示されている<sup>5)</sup>。

研究と症例報告のほとんどは、高用量のmethotrexateを使用する患者に関するものであった。

処方者は、高用量のmethotrexateとPPIとの併用には注意する必要がある。PPIは可能な限り低用量を最短期間使用すべきである。処方者は、PPI使用の一時中止を検討すべきである。

また処方者は、PPIにはOTC薬もあることに留意すべきである。

Medsafeは現在、この相互作用に関する情報がすべてのmethotrexateとPPIのデータシートに確実に記載されるよう、関係製薬企業と共同で作業を進めている。

医療従事者は、有害事象をCARM<sup>B</sup>(有害反応モニタリングセンター)に報告すること。

報告はMedsafeのウェブサイト<sup>C</sup>で行うか、直接CARMに報告することも可能である。

## 文 献

- 1) Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, et al. 2012. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist* 17(4): 550-554.
- 2) Ranchon F, Vantard N, Gouraud A, et al. 2011. Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report — should the practice be changed? *Chemotherapy* 57(3): 225-229.
- 3) Santucci R, Leveque D, Kemmel V, et al. 2010. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Research* 30(3): 963-965.
- 4) Santucci R, Leveque D, Lescoute A, et al. 2010. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors. *Anticancer Research* 30(9): 3807-3810.
- 5) Suzuki K, Doki K, Homma M, et al. 2009. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 67(1): 44-49.

<sup>B</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring <http://carm.otago.ac.nz/>

<sup>C</sup> <http://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/reactions.asp>

---

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.24 (2012/11/22)

薬剤情報

- ◎Methotrexate〔メトトレキサート(JP), 葉酸代謝拮抗薬, 抗悪性腫瘍薬, 免疫抑制薬〕  
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Omeprazole〔オメプラゾール(JP), {オメプラゾールナトリウム, Omeprazole Sodium} (JAN), プロトンポンプ阻害薬(PPI)]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Esomeprazole〔エソメプラゾールマグネシウム水和物, Esomeprazole Magnesium Hydrate (JAN), プロトンポンプ阻害薬(PPI)]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pantoprazole〔パントプラゾールナトリウム水和物, Pantoprazole Sodium Hydrate (JAN)]プロトンポンプ阻害薬(PPI)]海外:発売済
- ◎Lansoprazole〔ランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Rabeprazole〔ラベプラゾールナトリウム, Sodium Rabeprazole (JP), プロトンポンプ阻害薬(PPI)]国内:発売済 海外:発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子