

医薬品安全性情報 Vol.12 No.08 (2014/04/10)

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> ←過去の情報はこちらへ

I. 各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- EMA が医薬品リスク管理計画の要約の公表を開始2
- 医薬品安全性モニタリングへのゲノム薬理学の活用に関するガイダンス(案)を発表3

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update: Volume 7, Issue 8, 2014
 - Orlistat: HIV 治療用抗レトロウイルス薬との理論上の相互作用4
 - 小児での医薬品副作用報告—ロンドンでは親の約 3 分の 1 は医師に報告しない6

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

- Prescriber Update Vol.35 No.1
 - 薬剤性アナフィラキシー: 報告することが肝要8
 - スタチン系薬: チトクロム 3A4 との相互作用12

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.12 (2014) No.08 (04/10) R01

【 EU EMA 】

●EMA が医薬品リスク管理計画の要約の公表を開始

European Medicines Agency publishes first summary of a risk-management plan for a medicine

News

通知日:2014/03/11

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002041.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAは、新たに承認された医薬品について、リスク管理計画(RMP)^Aの一般向けの要約を初めて公表した。今回のRMPの要約はflorbetaben (¹⁸F) [‘Neuraceq’]^Bに関するもので、この医薬品の安全性に関する既知・未知の情報について説明し、それらのリスクを予防または最小化するための措置について述べている。

EMAは、2014年に中央審査方式で新たに承認されるすべての医薬品について、RMPの要約を試験的に公表し、その後、過去に承認された医薬品についてもRMPの要約の作成を開始する予定である。

RMPの要約の公表は、欧州の新たなファーマコビジランス法の要件のひとつであり、透明性の強化、および医薬品に関する情報への一般からのアクセス促進に向けたさらなる一歩である。RMPの要約は、EMAの欧州公開医薬品審査報告書(EPAR:European public assessment report)の要約から入手できる一般向けの情報を補完するものである。

RMPの要約は、医薬品に専門的な関心のある関係者にとって参考となるのみならず、自身が使用する医薬品の情報をさらに入手したいと考える一般の人にとっても有用な情報源となるであろう。

^A risk-management plan

^B [‘Neuraceq’]のリスク管理計画の要約は、下記サイトを参照:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002553/human_med_001716.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Vol.12(2014) No.08(04/10) R02

【 EU EMA 】

●医薬品安全性モニタリングへのゲノム薬理学の活用に関するガイダンス(案)を発表

EMA releases guidance on the use of pharmacogenomics to improve safety monitoring of medicines

News

通知日:2014/01/30

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/01/news_detail_002013.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1URL

EMAは、ゲノム薬理学をどのようにファーマコビジランス活動に役立てることができるか、特にゲノム薬理学の研究結果によってどのように医薬品の使用の最適化に貢献できるかに関するガイダンス(案)^Aを発表し、パブリックコメントを募集している。

ゲノム薬理学は、特定の医薬品への患者の反応に遺伝子構造がいかに関与するかを、有効性と安全性の両面から研究するものである。ゲノム薬理学は、治療に反応する可能性の高い患者の絞り込みや、患者のリスクのより効果的な低減・管理に活用することができるという点で、医薬品の使用を最適化することができる重要な新しいツールである。

このガイダンス案は、アカデミア、医療従事者、およびEU各国の規制当局とともに、製薬企業(製造販売承認の申請者および取得者)も対象としている。ガイダンスの目的は、ゲノム薬理学に関連したファーマコビジランスの問題をいかに評価するか、またその評価の結果を医薬品の添付文書の推奨事項にいかにして適切に反映させるかに関し、枠組みと推奨案を示すことである。

同ガイドラインでは、遺伝子的特徴と有効性・安全性との間に関連があることが確認されている医薬品について、リスク管理計画、リスク最小化策、シグナル検出、およびベネフィット/リスク評価にゲノム薬理学をどのように取り入れるかを説明している。

また、同ガイドラインは、ファーマコビジランスに関連する可能性のあるさまざまな種類のゲノムバイオマーカーについても記載し、具体例を示している。

関連情報

- ゲノム薬理学に関し、さまざまな学術分野で発行されているガイダンスの一覧:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000411.jsp&mid=WC0b01ac058002958e

- ゲノム薬理学に関する作業部会 (Pharmacogenomics Working Party:PgWP) :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000018.jsp&mid=WC0b01ac0580028d91

^A http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500160232

- 医薬品のファーマコビジランス評価におけるゲノム薬理学活用の主要点に関するガイドライン (案) (2014年1月30日付発表) :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500160232&mid=WC0b01ac058009a3dc

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.13 (2008/06/26)

Vol.12 (2014) No.08 (04/10) R03

【英MHRA】

●Orlistat: HIV 治療用抗レトロウイルス薬との理論上の相互作用

Orlistat: theoretical interaction with antiretroviral HIV medicines

Drug Safety Update: Volume 7, Issue 8, 2014

通知日: 2014/03/13

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con392897.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>

Orlistatは理論上、HIV治療用抗レトロウイルス薬の吸収を低下させる可能性がある。Orlistatによる治療を開始する際にはまず、orlistatがHIV治療用抗レトロウイルス薬の有効性に影響を及ぼす可能性があることを慎重に考慮すべきである。HIV治療用抗レトロウイルス薬を服用している患者がorlistat 60 mgの非処方箋薬を服用しようとする場合には、まず担当医に相談すべきである。



Orlistatは低カロリーかつ低脂肪の食事療法との併用による肥満治療を適応としている。120 mgカプセル[‘Xenical’]と60 mgカプセル[‘alli’]が販売されている。[‘Xenical’]は処方箋薬のみであるが、[‘alli’]は薬剤師の指導下であれば処方箋なしで入手可能である。

Orlistatは強力で特異的な長時間作用型胃腸リパーゼ阻害薬であり、食事で摂取した脂肪の吸収を抑制する。

文献での報告^{1,2)}や承認後に得られたデータから、orlistatは理論上、HIV治療用抗レトロウイルス薬の吸収を低下させる可能性のあることが示されている。理由として、吸収抑制された脂肪が消化管内に滞留することにより脂溶性薬剤が吸収されにくくなること、下痢が発現して消化管通過時間が短縮されることが考えられる。この相互作用により、HIV治療用抗レトロウイルス薬の有効性が減弱されるおそれがある。これまでに、orlistatとefavirenz、orlistatとlopinavirとの相互作用が疑われる

症例が報告されているが、この理論上の相互作用機序は、他の抗レトロウイルス薬にも当てはまる可能性がある。

◇医療従事者向け助言

- Orlistatによる治療を開始する際にはまず、orlistatがHIV治療用抗レトロウイルス薬の有効性に影響を及ぼす可能性があることを慎重に考慮すべきである。
- 薬剤師は、HIV治療用抗レトロウイルス薬を服用している患者が[‘alli’]を服用しようとしている場合、相互作用の可能性のあることを考慮し、まず担当医に相談するよう、患者に助言すべきである。
- Orlistat (処方箋薬、OTC薬のいずれも)の使用との関連が疑われる有害反応を、Yellow Card^AによりMHRAへ報告すること。

文 献

- 1) de Truchis P et al. *AIDS* 2010; 24: 1235–36.
- 2) Kent SJ. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 961–62.

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.05 (2014/02/27)

薬剤情報

- ◎Orlistat〔オルリスタット, 抗肥満薬(リパーゼ阻害剤)〕海外:発売済
 - ◎Efavirenz〔エファビレンツ, 非ヌクレオシド系逆転写阻害薬(NNRTI; Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor), 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Lopinavir〔ロピナビル, プロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ※国内での販売は、リトナビル(ritonavir)との合剤のみ。

^A Yellow Card Scheme の医薬品有害反応オンライン報告サイト: <http://yellowcard.mhra.gov.uk/>

Vol.12(2014) No.08(04/10) R04

【 英MHRA 】

●小児での医薬品副作用報告—ロンドンでは親の約3分の1は医師に報告しない

Nearly one-third of parents in London fail to report drug side-effects experienced by their children to GPs

Press release

通知日:2014/03/03

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON390434>

(抜粋)

ロンドンでは、小児に生じた医薬品の副作用について、親が担当医や薬剤師に報告する可能性が英国で最も低いことが、新たな研究から示されている。

MHRAの要請で実施されたこの研究では、ロンドン住民は、医薬品有害反応の疑いについて医療従事者に知らせる可能性が最も低く、副作用について医師に報告するとした親が69%、薬剤師に訊くとした親が39%であった。これに対し、ウェールズの親ではそれぞれ88%、59%と高い数字を示した。

ロンドンの親は、医療従事者に報告する可能性が最も少ない一方、MHRAのYellow Card Schemeに副作用報告ができるとの認識は最も高く、英国全体での認知度の平均9%に対してロンドンの親では14%であった。

この研究は、小児での医薬品使用との関連が疑われる副作用について親や介護者からの報告を促進するキャンペーンの一環として実施された。Yellow Card Scheme (Yellow Card 副作用報告システム)は、英国での医薬品やワクチンの副作用報告を収集し、医薬品、ワクチン、補完医薬品の安全性をモニターするために利用されている。

親や患者は、MHRAのYellow Card Schemeを通じて、医薬品との関連が疑われる副作用の経験を共有する機会を与えられており、副作用報告に際して医療従事者に頼る必要はない。NIHR^Aが助成したADRIC (小児での医薬品有害反応)^Bが実施した研究からは、小児の有害反応をYellow Card Schemeを通じて報告した親は、自分自身の言葉で安全性の懸念について報告する貴重な機会であると考えていることが示された。

英国国民全体で、重篤な副作用のわずか10~15%が報告されているに過ぎないことが研究から示唆されている。また、小児では成人より罹患率が低いことから使用する薬剤も少ないが、小児に関する報告率は英国の総人口での報告率の2分の1近くであることが示唆されている。小児では医薬品に対する反応が成人とは異なることから、MHRAは、特に小児での副作用疑い症例をさらに報告するよう強く要望する。

^A National Institute for Health Research

^B Adverse Drug Reactions in Children。ADRIC 研究プログラムの URL: <http://www.adric.org.uk/> (訳注)

親や介護者, 医療従事者は, オンラインで容易かつ速やかに副作用報告を行うことができる^C。

注:

Yellow Card Scheme (Yellow Card 副作用報告システム) は, これまで認識されていなかった医薬品有害反応を特定するための早期警告システムとして機能するだけでなく, 従来から認識されている副作用についても重要な情報を提供する。このシステムは, 投薬関連過誤, 適応外使用, 患者による誤使用 (意図的または偶発的な過量服用など) に伴う問題の検出にも用いられる。MHRA は Yellow Card Scheme により, 患者の治療に影響を及ぼす可能性のある潜在的な安全性問題の特定や絞り込みを行うことができる。また, このシステムからの情報は, 処方に関する医療従事者向けの推奨の改訂にも用いられる。

^C Yellow Card Scheme: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/the-yellow-card-scheme/>

Vol.12 (2014) No.08 (04/10) R05

【NZ MEDSAFE】

●薬剤性アナフィラキシー:報告することが肝要

Medicine Induced Anaphylaxis - Reporting is Vital!

Prescriber Update Vol.35 No.1

通知日:2014/03/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2014MedicineInducedAnaphylaxis.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_March2014.pdf

◇重要なメッセージ

- アナフィラキシーは、抗菌薬、筋弛緩薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)^Aの使用との関連で報告されることが最も多いが、ほとんどの薬剤でも起こり得る。
- アナフィラキシーに関与している医薬品を特定または確認するには、アレルギー検査が役立つ。
- 重篤な薬剤アレルギーを有する患者すべてについて、Medic Alertブレスレット^Bの装着を検討すべきである。
- 医療警告システム(Medical Warning System)^{*1}に警告情報を入力できるよう、症例はすべてCARM(有害反応モニタリングセンター)^Cに報告すること。

アナフィラキシーは生命を脅かす全身性の過敏反応で、アナフィラキシーを引き起こす可能性のある医薬品は多岐にわたる。医療従事者に対し、薬剤性アナフィラキシーの疑い症例や確定症例は、よく知られた反応であっても、すべてCARMに報告するよう注意喚起する。

報告があれば、医療警告システム内の患者のNHI(National Health Index)^{*1}に「危険(Danger)」と入力され、その患者のアレルギーについて他の医療従事者に警告が発せられる¹⁾。

◇医療警告システム(Medical Warning System)

医療警告システムは全国規模の警告サービスで、NHI番号とリンクしている¹⁾。CARMは、重篤な有害反応および/または生命を脅かす有害反応に関する情報を、「警告(Warning)」、または「危険(Danger)」のいずれかに分類して、このシステムに入力している。アナフィラキシーは常に「危険」として入力される。

患者のNHIにアクセスすると、医療従事者が患者のアレルギーについて確実に認識するよう、「危険(“Danger”)」の文字が自動的にハイライトされる。このシステムはDHB^{D*2}では閲覧可能と

^A non-steroidal anti-inflammatory agent

^B 緊急時用の医療情報が刻印されたブレスレット(訳注)

^C Centre for Adverse Reactions Monitoring

^D District health board(地区保健委員会)

なっているが、現時点では、残念ながら大半の一般開業医 (GP) はアクセスできない。

◇CARMへの報告

2000年1月1日～2013年12月31日に、CARMはアナフィラキシー反応またはアナフィラキシー様症状の報告を計1,433件受けている。患者の半数以上(63%)は女性で、ほとんどの患者(>90%)はCARMへの報告時には完全に回復していた。

ニュージーランドでは、アナフィラキシーは抗菌薬、神経筋遮断薬(筋弛緩薬)、NSAID、および麻酔薬の使用に伴う報告が最も多い(図1)。

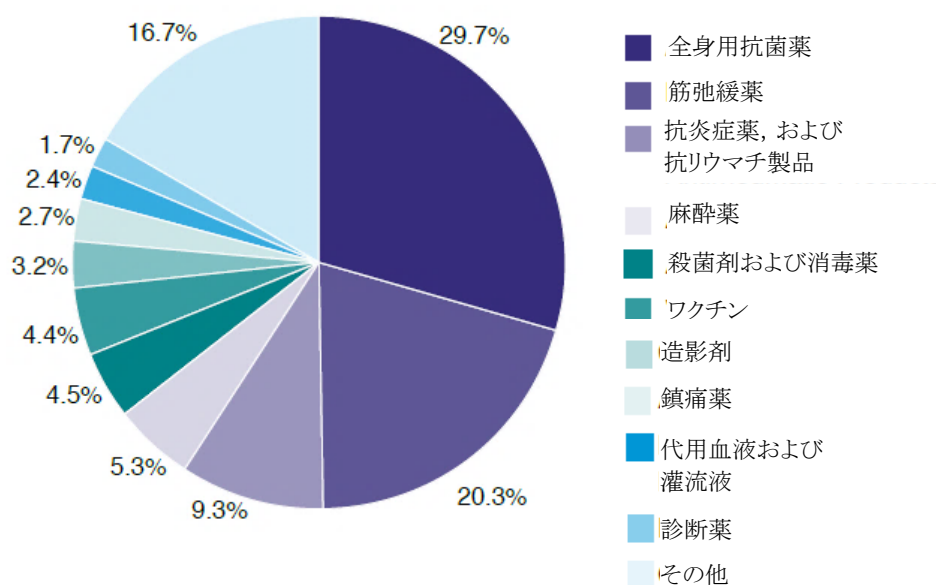


図1: CARMデータベースでアナフィラキシーとの関連での報告が多かった医薬品クラス上位10種

ニュージーランドの症例報告のパターンは公表文献にみられるパターンと一致している。ただし、多くの研究に比べ、どのクラスにおいても報告率が低い。報告率が低い理由として、ニュージーランドの医療従事者が、アナフィラキシーを引き起こすことがよく知られている薬剤に伴う症例を報告しない傾向があるためと考えられる。

個別の薬剤として、関連が最も多く示唆されているのは、rocuronium (10%), amoxicillin/clavulanic acid (7%), suxamethonium (7%), diclofenac (5%), およびcefazolin (5%)であった。

注目すべきは、報告の4.5%がchlorhexidineなど消毒薬の使用に伴うアナフィラキシーであったことで^E、消毒薬はアナフィラキシーの原因としてあまり認識されていない可能性がある²⁾。

^E ニュージーランドでの chlorhexidine 使用に伴うアナフィラキシーの症例報告については、医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.11 No.16 (2013/08/01)を参照。(訳注)

◇アナフィラキシーという用語について

アナフィラキシーという用語は従来、免疫グロブリンE (IgE) が介在するアレルギー反応を表すのに用いられ、IgEが介在しない反応にはアナフィラキシー様反応という用語が用いられてきた。しかし、この2種類の反応は臨床的に区別しにくく、同じ様に治療されるため、現在はいずれの種類もアナフィラキシーという用語が用いられている*³。

2010年に、世界アレルギー機構^Fはアナフィラキシーを以下の3カテゴリーに分類した。

1. 免疫学的機序によるアナフィラキシー (IgE介在性, または非IgE介在性)
2. 非免疫学的機序によるアナフィラキシー
3. 特発性アナフィラキシー

医薬品は、免疫学的、非免疫学的いずれの機序によるアナフィラキシーも引き起こすことがある。

◇診断

アナフィラキシーの診断は困難な場合がある。しかし、下記の特徴がみられた場合、アナフィラキシーである可能性が高い^{4,5)}。

- 症状の突然の発症および/または急速な進行
- 生命を脅かす気道症状 (腫脹, 嘔声, 上気道性喘鳴) および/または呼吸困難 (速い呼吸, 喘鳴, 疲労, チアノーゼ) および/または循環器症状 (蒼白, 冷湿, 浮動性めまい感, 低血圧)。
皮膚反応 (発疹, 蕁麻疹, 血管浮腫など)

◇治療

アドレナリンの筋肉内注射がアナフィラキシー治療の中心である。生命を脅かす臨床的特徴を呈している患者にはすべて、アドレナリンの筋肉内注射を直ちに行うべきである。アナフィラキシーの治療アルゴリズムに従うべきである^{4,6)}。

長期管理として、患者への教育、アレルギー検査施設の紹介、Medic Alertブレスレット^B装着の検討などを行うべきである。

アナフィラキシーの診断と管理に関する詳細な助言は、Best Practice Advocacy Centre (BPAC), NZ Resuscitation Council, およびStarship Children's Hospitalが作成したガイドラインを参照のこと^{4,6)}。

文献

- 1) Ministry of Health. 2012. *Medical Warning System*. 28 March 2012.
URL: www.health.govt.nz/nz-health-statistics/national-collections-and-surveys/collections/medical-warning-system (accessed 5 February 2014).
- 2) Medsafe. 2013. Chlorhexidine — risk of anaphylaxis. *Prescriber Update* 34(2): 22.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2013Chlorhexidine.htm (accessed 5 February 2014). ・医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.11 No.16(2013/08/01)

^F World Allergy Organization

- 3) Lieberman PL. 2014. Recognition and First-Line Treatment of Anaphylaxis. *The American Journal of Medicine* 127: S6-S11.
- 4) Best Practice Advocacy Centre. 2008. The management of anaphylaxis in primary care. *Best Practice Journal* 18: 10-19. URL: www.bpac.org.nz/BPJ/2008/December/anaphylaxis.aspx#5 (accessed 5 February 2014).
- 5) New Zealand Resuscitation Council Inc. 2011. *Adult Anaphylaxis* August 2011. URL: www.nzrc.org.nz/assets/Uploads/Newsletters/Adult-Anaphylaxis-Algorithm.pdf (accessed 5 February 2014).
- 6) Sinclair J. 2010. *Starship Children's Health Clinical Guideline: Anaphylaxis*. March 2010. URL: www.adhb.govt.nz/starshipclinicalguidelines/Documents/Anaphylaxis.pdf (accessed 5 February 2014).

参考情報

- *1: ニュージーランド国民は、NHI (National Health Index) と呼ばれる固有の番号が割り当てられており、氏名、住所、生年月日等の基本情報が登録されている。診療記録は登録されていない。NHIは受診時に個人の識別に利用されている。患者に薬剤アレルギーや過敏症、重篤な疾患の既往や家族歴等の生命に関わる事項がある場合は、医療警告システム (Medical Warning System: MWS) にその旨が各NHIについて登録される。MWSの情報は、(患者のプライバシーに配慮しつつ) ニュージーランド国内の医療従事者が参照することができ、治療方針の決定時に活用されている。
- *2: 地域医療の向上等を目的として、ニュージーランド保健省 (Ministry of Health) の下で運営されている。現在、ニュージーランド内の各地域に20のDHBがある。
- *3: 日本でも、副作用名として、IgE介在の有無にかかわらず「アナフィラキシー」という用語を用いることとなっている。下記の参考資料を参照。
http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/299-5.pdf

薬剤情報

- ◎ Rocuronium Bromide [ロクロニウム臭化物, 非脱分極性麻酔用筋弛緩薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Amoxicillin [アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate (JP), ペニシリン系抗生物質] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Clavulanic Acid [クラブラン酸カリウム, Potassium Clavulanate (JP), β ラクタマーゼ阻害薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
※国内ではAmoxicillinとの合剤としてのみ販売。
- ◎ Suxamethonium Chloride [スキサメトニウム塩化物水和物, Suxamethonium Chloride Hydrate (JP), 神経筋遮断作用, 筋弛緩薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Diclofenac [ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac Sodium (JP), NSAID] 国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎Cefazolin [{セファゾリンナトリウム, Cefazolin Sodium (JP)} {セファゾリンナトリウム水和物, Cefazolin Sodium Hydrate (JP)}, セファロスポリン系抗生物質] 国内:発売済 海外:発売済
- ◎Chlorhexidine [{クロルヘキシジングルコン酸塩, Chlorhexidine gluconate (JAN)} {クロルヘキシジン塩酸塩, Chlorhexidine Hydrochloride (JP)}, 殺菌消毒剤, 口内炎・歯周炎治療剤] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.12 (2014) No.08 (04/10) R06

【NZ MEDSAFE】

●スタチン系薬:チトクロム 3A4 との相互作用

Statins and CYP Interactions

Prescriber Update Vol.35 No.1

通知日:2014/03/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2014StatinsAndCYPInteractions.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_March2014.pdf

◇**重要なメッセージ**

- Simvastatinとatorvastatinは、肝臓のCYP3A4アイソザイムを介して代謝される(atorvastatinはsimvastatinより代謝される割合は低い)。
- CYP3A4阻害作用をもつ薬剤は、simvastatinやatorvastatinの血漿中濃度を高める可能性があり、ミオパチーや横紋筋融解症などの有害反応のリスクが上昇するおそれがある。
- CYP3A4を強力に阻害する薬剤(erythromycinなど)で治療しなければならない場合、その間simvastatinやatorvastatinの使用を中止すべきである。
- Fluvastatin, pravastatin, およびrosuvastatinは、CYP3A4によりあまり代謝されないため、CYPを介する相互作用を受けにくい。
- CYP3A4を誘導する薬剤は、一部のスタチン系薬の有効性を低下させる可能性がある。そのため、併用して処方された場合、脂質プロファイルをモニターすべきである。

Simvastatinとatorvastatinは広範に処方されているコレステロール低下薬であり、いずれもチトクロムP450 3A4(CYP3A4)アイソザイムを介して代謝される。Simvastatinはatorvastatinに比べ、全身循環に移行する前に代謝される量が多い。そのため、simvastatinはatorvastatinよりも生物学的利用率が低いことから、CYP3A4阻害作用をもつ薬剤との相互作用がより生じやすい¹⁾。

とはいえ、いずれのスタチン系薬も、CYP3A4阻害作用をもつ薬剤との併用で処方された場合、血漿中濃度が高まる可能性があり、ミオパチーや横紋筋融解症の発症リスクが上昇するおそれがある。

ミオパチーの症状は筋肉痛、筋力低下、筋圧痛などで、クレアチンキナーゼ値上昇の有無にか

かわらず発現することがある。ミオパチーよりさらに重度の骨格筋損傷である横紋筋融解症は、クレアチンキナーゼ値が基準値上限の10倍を超える筋肉関連の症状である²⁾。

標準用量のスタチン療法に伴って横紋筋融解症が発現するリスクは、10万人・年あたり約3.4例と推定されている³⁾。しかし、このリスクは治療用量が高用量になるほど高まり、スタチン系薬と相互作用する薬剤との併用で処方された場合にも、リスクは上昇する³⁾。

ミオパチーと疑われた場合や診断された場合、スタチン療法を直ちに中止すべきである。脂溶性のスタチン系薬 (atorvastatinやsimvastatin) は、筋細胞に入り込んで膜構造を変化させやすいため、それらを使用している患者ではミオパチーのリスクがより高まる可能性がある⁴⁾。

CYP3A4を強力に阻害する薬剤とsimvastatinとの併用は禁忌である(表1)。CYP3A4を阻害する作用が中等度の薬剤と併用する場合は、simvastatinの用量を制限すべきである⁵⁾。CYP3A4阻害作用をもつ他の薬剤は慎重に使用するか、可能な場合は併用を避けるべきである⁶⁾。

表1: Simvastatinやatorvastatinと相互作用する薬剤の例

相互作用薬	Simvastatin	Atorvastatin
CYP3A4を阻害する作用が強い薬剤 マクロライド系抗菌薬 (Erythromycin, Clarithromycinなど) アゾール系抗真菌薬 (Itraconazole, Ketoconazole, Posaconazole, Voriconazoleなど) プロテアーゼ阻害薬 (Ritonavir, Telaprevir, Boceprevir など) Gemfibrozil Ciclosporin Danazol	併用は禁忌	慎重に使用し、モニターすること。可能ならば併用を避けること。
CYP3A4を阻害する作用が中等度の薬剤 Amiodarone Amlodipine Verapamil Diltiazem Nicotinic Acid(>1 g/日)	20 mg/日を超えないこと	慎重に使用し、モニターすること。
CYP3A4を阻害する作用が弱い薬剤 Azithromycin Roxithromycin	横紋筋融解症の症例報告あり。慎重に使用し、モニターすること。	臨床的に重要な相互作用の報告なし。
CYP3A4を誘導する薬剤 Carbamazepine Phenytoin Rifampicin セイヨウオトギリソウ (St John's Wort)	濃度が低下する可能性あり。脂質プロファイルをモニターすること。	濃度が低下する可能性あり。脂質プロファイルをモニターすること。

CYP3A4を強力に阻害する薬剤の使用が避けられない場合(マクロライド系抗菌薬など), その治療期間中はスタチン系薬の使用を中止すべきである。

CYP3A4誘導作用をもつ薬剤(carbamazepine, rifampicinなど)は, atorvastatinやsimvastatinの血漿中濃度を低下させる可能性がある。CYP3A4誘導作用をもつ薬剤との併用で処方する場合, 脂質プロファイルをモニターすべきであり, 必要に応じて用量を調整すべきである。

Fluvastatin, pravastatin, およびrosuvastatinはCYP3A4による代謝をほとんど受けない。FluvastatinとrosuvastatinはCYP2C9により代謝され, CYPとの臨床上重要な相互作用はそれほど生じない(rosuvastatinはfluvastatinより代謝される割合は低い)。しかし, CYP阻害作用が知られている薬剤との併用で処方された場合には, やはり慎重な使用が推奨される。

Pravastatinはほとんど未変化体のまま排泄される(CYP酵素によってあまり代謝されない)ため, CYPとの相互作用を受けにくい。

文献

- 1) Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. 2006. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 80(6): 565–581.
- 2) Sathasivam S, Lecky B. 2008. Statin induced myopathy. *BMJ* 337: a2286.
- 3) Catapano AL. 2012. Statin-induced myotoxicity: pharmacokinetic differences among statins and the risk of rhabdomyolysis, with particular reference to pitavastatin. *Current Vascular Pharmacology* 10(2): 257–267.
- 4) Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. 2008. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clinical Pharmacokinetics* 47: 463–474.
- 5) Flockhart DA. 2007. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. URL: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/> (accessed 23 January 2014).
- 6) Pfizer New Zealand Limited. 2013. *Lipitor Data Sheet*. 18 June 2013. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/l/lipitortab.pdf (accessed 27 January 2014).

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.07 (2012/03/27), 【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.15 (2012/07/19),
【豪TGA】Vol.8 No.23 (2010/11/11), 【英MHRA】Vol.2 No.21 (2004/11/11)

薬剤情報

- ◎Simvastatin〔シンバスタチン(JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬〕
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Atorvastatin〔アトルバスタチンカルシウム水和物(JP), Atorvastatin Calcium Hydrate, HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Fluvastatin〔フルバスタチンナトリウム, Fluvastatin Sodium(JAN), HMG-CoA還元酵素阻害薬,

脂質異常症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Pravastatin〔プラバスタチンナトリウム, Pravastatin Sodium (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Rosuvastatin〔ロスバスタチンカルシウム, Rosuvastatin Calcium (JAN), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子