



医薬品安全性情報 Vol.13 No.02 (2015/01/29)

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

各国規制機関情報

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

- 妊娠・授乳時の使用に関する製品表示規則の最終版を公表.....2
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年11月).....5

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2014年12月1～4日 PRAC 会議での採択分.....7

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

- Prescriber Update Vol. 35 No.4
 - Tramadol:使用上の注意事項.....9
 - 医薬品とアルコールの相互作用.....13

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2014
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル.....15

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における商品名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

各国規制機関情報

Vol.13 (2015) No.02 (01/29) R01

【 米FDA 】

●妊娠・授乳時の使用に関する製品表示規則の最終版を発表

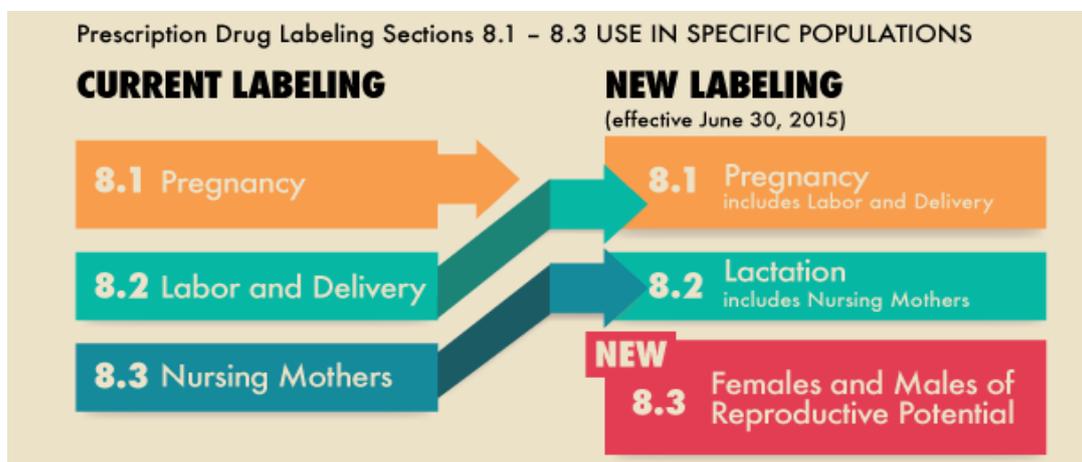
Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule

通知日:2014/12/03

<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/labeling/ucm093307.htm>

FDAは、「ヒト用の処方箋医薬品および生物製剤の製品表示の内容と書式—妊娠および授乳に関する表示の要件」^A(PLLR)^Bを発表した。

PLLRは、医師向け製品表示規則(PLR)^Cの書式に従って製品表示に記載される処方箋薬の情報について、内容・書式を改訂するよう求めている。内容・書式の改訂は、医療従事者が医薬品のベネフィット/リスクを評価した上で医薬品の使用を必要とする妊婦および授乳婦に助言できるよう、またそれによって妊婦や授乳婦が、自身や子供に関する決定を十分な情報と知識にもとづいて行えるようにすることを目的としている。今回、PLLRでは薬剤胎児危険度分類(pregnancy category)を表すA, B, C, D, Xを撤廃した*¹。またPLLRは、情報が古くなった場合には製品表示を改訂するよう求めている。処方箋薬の現行の製品表示と、PLLRが求めている新たな製品表示との比較を下図に示す。



現行の製品情報
 8.1 妊娠
 8.2 分娩と出産
 8.3 授乳婦

新たな製品情報
 8.1 妊娠(分娩・出産を含む)
 8.2 授乳(授乳婦を含む)
 8.3 生殖能力のある女性および男性

^A Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling

<https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2014-28241.pdf>

^B Pregnancy and Lactation Labeling Rule: PLLR または final rule と略されている。

^C Physician Labeling Rule

「妊娠(“Pregnancy”)」の項(8.1)には、妊娠中の医薬品使用に関するレジストリ(pregnancy exposure registry)^Dが当該薬について設けられていた場合、その情報が記載される。妊娠レジストリは、妊婦に処方され、使用されている承認薬が及ぼす影響に関し、データの収集・管理を行う。妊娠レジストリが設けられていた場合、その情報は医薬品の製品表示に記載するよう推奨されてきたが、これまで必須ではなかった。「妊娠」の項の中にはさらに、「リスクの概要(“Risk Summary”)」 「臨床上の留意事項(“Clinical considerations”)」, および「データ(“Data”)」の下位項目を記載する。従来「分娩と出産(“Labor and delivery”)」に記載されていた情報は、今後「妊娠(“Pregnancy”)」の項に記載される。

「授乳婦(“Nursing mothers”)」の項は項目名を「授乳(“Lactation”)」(8.2)に変更し、授乳中の医薬品の使用に関し、母乳に移行する薬剤の量、母乳を摂取している乳児に及ぶ可能性のある影響などの情報を提供する。

製品表示に新たに設けられた「生殖能力のある女性および男性」の項(8.3)には、必要に応じて、妊娠検査の必要性、避妊の推奨、医薬品に関連する不妊の情報などが記載される。

製品表示の改訂は、2015年6月30日に発効する。2015年6月30日以降に承認申請が行われる処方箋薬および生物製剤には直ちに新書式が適用されるが、2001年6月30日以降に承認された処方箋薬の製品表示は、段階的に改訂される。

OTC薬^Eの製品表示は改訂されない。OTC薬はPLLRの対象外である。

FDAは、PLLRの公表と同時に、製造業者が製品表示の新たな内容・書式要件を遵守するよう、業界向けガイダンス(草案)^Fも公表した。

関連情報

- FDA issues final rule on changes to pregnancy and lactation labeling information for prescription drug and biological products
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425317.htm>
- Pregnant? Breastfeeding? Better Drug Information Is Coming
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm423773.htm>
- Questions and Answers on the Pregnancy and Lactation Labeling Rule
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093311.htm>
- Outline of Section 8.1 – 8.3 on Drug Labeling
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm425415.htm>

^D 参考サイト。 <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm251314.htm>

^E over-the-counter drug

^F <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf>

参考情報

*1: 米国官報 (Federal Register) Vol.79 No.233 (Dec.4, 2014) では、今回成立した PLLR についての包括的な説明が掲載されている。

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf>

この官報では、薬剤胎児危険度分類の表示撤廃の背景について、次のように説明している (上記 URL から、“Removal of Pregnancy Categories” の項を抜粋)。

FDA は、経験と関係者からのフィードバックを通じて、薬剤胎児危険度分類 (pregnancy category) は混乱をもたらし、胎児へのリスクの程度の差を正確かつ一貫性をもって伝達するものではなかったことを認識した。また、臨床医は薬剤胎児危険度分類に依存するところが大きい。この分類は誤って解釈・使用され、この分類の根拠となった情報を理解して処方上の判断を行うというより、分類にもとづいて処方上の判断を行うことが多かったことを FDA は知った。FDA は、分類システムから妊娠に関する表示を記述する形式に改めることによって、薬剤曝露の潜在的リスクを、動物やヒトのデータにもとづいて最もよく把握し情報伝達することができると考える。FDA は、薬剤胎児危険度分類を残すことは、胎児へのリスクの程度の違いについて、正確かつ一貫性をもって情報伝達するという目的に合致しないと判断した。したがって、本規則の最終版 (final rule) では、薬剤胎児危険度分類 (A, B, C, D, X) をすべての医薬品製品表示から削除するよう要求している。

Vol.13 (2015) No.02 (01/29) R02

【 米FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2014 年 11 月)

2014 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—November

FDA MedWatch

通知日: 2014/12/11

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm425985.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリストを掲載している^A。

略号: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告,

P (precautions): 使用上の注意, AR (adverse reactions): 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide), PI (Patient Information): 患者用情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Arava (leflunomide) Tablets		○	○	○	○	
Unasyn (ampicillin sodium/sulbactam sodium) Injection		○	○		○	
Adcetris (brentuximab vedotin) for Injection			○	○		
AVELOX (moxifloxacin hydrochloride) 400 mg Tablets and AVELOX (moxifloxacin hydrochloride in sodium chloride injection) IV			○	○		
Bosulif (bosutinib) Tablets			○	○		
Cubicin (daptomycin for injection) Intravenous			○	○		
Cymbalta (duloxetine) Delayed-release Capsules			○	○		
Lopid (gemfibrozil) Tablets			○	○		
Sensipar (cinacalcet hydrochloride) Tablets			○	○	○	
Sovaldi (sofosbuvir) Tablet			○	○		
Taxotere (docetaxel) Injection Concentrate			○	○		

^A FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目や、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Votrient (pazopanib hydrochloride) Tablets			○	○		
Zelboraf (vemurafenib) Tablet			○	○	○	
Cardizem (diltiazem hydrochloride) Tablets				○	○	
Foscavir (foscarnet sodium) Injection				○	○	
Mycobutin (rifabutin) Capsules				○	○	
Mytelase (ambenonium chloride) Tablets				○	○	
Sylatron (peginterferon alfa-2b)				○		
Actemra (tocilizumab)					○	
Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair HFA Inhalation Aerosol					○	
Depacon (valproate sodium) Injection					○	
Depakene (valproic acid) Capsules and Oral Solution					○	
Depakote Sprinkle Capsules (divalproex sodium coated particles in capsules), Depakote ER (divalproex sodium) Extended Release Tablets					○	
Flovent Diskus (fluticasone propionate inhalation powder)					○	
Flovent HFA Inhalation Aerosol					○	
Furadantin (nitrofurantoin) Oral Suspension					○	
Nucynta (tapentadol) Oral Solution					○	
Omniscan (Gadodiamide) Injection, Omniscan (Gadodiamide) Pharmacy Bulk Package Injection					○	
OptiMARK Injection, OptiMARK in Plastic Container, OptiMARK Pharmacy Bulk Package Injection					○	
Singulair (montelukast sodium) Tablets, Chewable Tablets and Oral Granules					○	

Vol.13 (2015) No.02 (01/29) R03

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 12 月 1～4 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 1-4 December 2014

通知日:2014/12/19

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/12/WC500179563.pdf

(Web掲載日:2014/12/22)

本記事は、2014年12月1～4日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要を示している^B。

中央審査方式での承認医薬品については、この概要の公表時には、PRAC からの製品情報改訂の勧告に関し CHMP (医薬品委員会)^Cの会議(2014年12月15～18日)で合意が得られており、それに伴う変更 (variation) については CHMP による評価が行われる予定である。

各国レベルでの承認の場合、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されているかについて、各加盟国の関係当局が監督する責務を負う。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAH ^D への勧告内容 ^E
Vildagliptin; Vildagliptin/metformin	筋肉痛	前臨床での知見、臨床試験とEudraVigilanceのデータ、MAHが提出した詳細な説明の評価にもとづき、製品情報の改訂を勧告。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル(医薬品—有害事象)

安全性シグナルが特定されたとしても、そのことがすなわち、ある医薬品が報告された有害事象を引き起こしたことを意味しているわけではない。その有害事象は、患者が有する別の疾患の症状である可能性や、患者が服用する別の医薬品が原因となった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に**因果関係**があるか否かを確認するためには、安全性シグナルを評価する必要がある。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 訳文では、原則として日本で承認されている医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

^D marketing authorisation holder (医薬品製造販売承認取得者)

^E 勧告内容は抜粋、要約している。(訳注)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
インターフェロン α-2a, α-2b, β-1a, β-1b, ペグインターフェロン α-2a, α-2b, β-1a	肺動脈性肺高血圧症	補足情報の提出(2015年2月7日までに提出)
Lenalidomide	パーキンソン病	次回のPSUR ^F で評価(2015年3月6日までに提出)
Natalizumab	貧血	補足情報の提出(2015年2月7日までに提出)

3. その他の勧告が行われたシグナル(医薬品一有害事象)

該当なし

^F periodic safety update report (定期的安全性最新報告)

Vol.13 (2015) No.02 (01/29) R04

【NZ MEDSAFE】

●Tramadol: 使用上の注意事項

Tramadol – the Highs and Lows

Prescriber Update Vol.35 No.4

通知日: 2014/12/11

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20December%202014.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2014Tramadol.htm>

◇ **重要なメッセージ**

- Tramadolは中枢作用性の合成鎮痛薬であり、 μ -オピオイド受容体への結合と、ノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込み阻害という二重の作用機序を持つ。
- Tramadolの最も顕著な副作用は、セロトニン症候群、痙攣発作(痙攣閾値低下を含む)、呼吸抑制、頭蓋内圧上昇、アナフィラキシー様反応などである。
- よくみられる有害反応は、悪心、嘔吐、便秘、浮動性めまい、自律神経への影響(主として口内乾燥、発汗)、頭痛、鎮静、無力症(脱力)、疲労などである。
- Tramadolは主としてチトクロムP450のアイソザイム2D6 (CYP2D6)により代謝される。CYP2D6の多型により、tramadol自体の代謝が影響される可能性があるだけでなく、薬物相互作用(warfarinなど)が生じることもある。



Tramadolは、中等度～重度の疼痛の緩和に用いられる中枢作用性の合成鎮痛薬である。Tramadolとその主要代謝物の*O*-desmethyltramadol (M1)は、中枢神経系に広く分布している μ -オピオイド受容体に結合するため、オピオイド様の作用を示す。Tramadolの μ -オピオイド受容体への結合親和性はモルヒネに比べ弱く(約1/6000)、M1でもモルヒネの約1/20である¹⁾。Tramadolは、オピオイド作用を有するとともに、ノルアドレナリンとセロトニンの神経細胞への再取り込みを阻害する。データシート^Aでtramadolのより詳細な情報が得られる。

◇ **Tramadolの重要な特徴**

◇ **依存性とオピオイド作用**

二重の作用機序により、オピオイド系薬に関連した有害反応のリスクと、耐性、依存性、乱用の可能性は低減されると考えられるが、それでもリスクは存在するため、処方時には慎重さが求められる。Tramadolはオピオイド離脱症状を抑制できないため、オピオイド離脱治療に用いてはならない。また、tramadolを、アルコール、催眠薬、鎮痛薬、オピオイド系薬、あるいは向精神薬による急性中毒の患者に使用することは、禁忌となっている²⁾。

^A データシートの検索サイト <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/DSForm.asp>

Tramadolは、呼吸抑制のリスクのある患者や、頭蓋内圧上昇、頭部損傷、ショック、意識レベル低下(原因不明)の状態の患者では、慎重に投与すべきである²⁾。

μ-オピオイド受容体は中枢神経系に広く分布し、また腸管にも存在する。アヘン製剤であるオピエート鎮痛薬ほど顕著ではないが、tramadolも腸の運動性低下による便秘を引き起こす可能性がある³⁾。Tramadolの使用に関連してよく報告されている他の有害反応は、悪心および嘔吐、浮動性めまい、自律神経への影響(口内乾燥、発汗)、頭痛、鎮静、無力症(脱力)、疲労などである²⁾。

◇痙攣発作

Tramadolは、単独で、または他の薬剤との併用で、痙攣発作の閾値を低下させる可能性があり、コントロール不良のてんかんの患者への使用は禁忌となっている⁴⁾。有害反応モニタリングセンター(CARM)^{B)}には、2000年以降、tramadolの使用に関連して、痙攣、大発作痙攣、あるいは痙攣増悪の症例が計19例報告されている。2例は生命を脅かす痙攣、14例は入院を要した症例であった。転帰が不明であった1例を除き、すべての患者が回復した。症例の大半で、tramadolの使用開始から12時間以内に症状が発現した。

◇セロトニン症候群

Tramadolはノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込みを阻害するため、他のセロトニン作動薬と併用した場合、セロトニン症候群のリスクが高まる。Tramadolは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)^{C)}、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)^{D)}、三環系抗うつ薬を必要とする患者では、慎重に使用すべきである。モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)^{E)}を使用中の患者、最近14日以内にMAOIを使用した患者についても、tramadolの使用は禁忌である²⁾。

CARMには2000年以降、tramadolの使用がセロトニン症候群に関与した可能性のある症例が6例報告されている。そのうち4例は入院を要した。併用していた医薬品は、paroxetine, citalopram, fentanyl, methylene blue, fluoxetine, sibutramine, sertralineなどであった(一部の患者は関与している薬剤が2品目以上あった)。セロトニン症候群が疑われた場合、セロトニン作動薬の使用を直ちに中止するよう勧告する。

セロトニン症候群は通常、セロトニン作動薬の使用開始後、または増量後に発現する^{F)}。

◇薬物相互作用

Tramadolは、チトクロムP450のアイソザイム2D6(CYP2D6)によるO-脱メチル化を介して、主要活性代謝物であるM1に代謝される。そのため、CYP2D6を介する薬剤の代謝に関して poor metaboliserである患者は、活性代謝物が十分産生されないため、tramadolの使用によって得られるベネフィットが低減する可能性がある^{3,5)}。

^{B)} Centre for Adverse Reactions Monitoring

^{C)} selective serotonin re-uptake inhibitor

^{D)} serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitor

^{E)} monoamine oxidase inhibitor

^{F)} Medsafe が以前行ったセロトニン症候群への注意喚起は、下記サイトを参照：

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

CYP3A4とCYP2B6は、tramadolのN-脱メチル化による二次代謝物の産生に関与している¹⁾。CYP3A4の阻害作用のある医薬品(erythromycin, itraconazoleなど)を併用した場合も、tramadolの代謝は阻害され、治療効果に影響する可能性がある。

CARMには2000年以降、経口用tramadolとwarfarinとの相互作用の症例が6例報告されている。4例でINR(国際標準比)^{*1}上昇が報告されており、warfarinで安定している患者で、tramadolの使用開始後7日以内に発現していた。5例では、出血関連症状(メレナ、貧血、紫斑など)を発症していた。この相互作用の機序は十分解明されていないが、CYP2D6の多型が原因となると考えられており、CYP3A4(R体のwarfarinの代謝に関与)による代謝で競合が生じる^{6) G}。Tramadolとwarfarinとの併用は、慎重に行うべきである²⁾。

中枢神経系を抑制する物質(アルコール、オピオイド系薬、麻酔薬、フェノチアジン系薬、催眠鎮静薬など)は、tramadolの鎮静作用を強める可能性があるため、慎重に、かつ用量を減量して使用すべきである²⁾。

◇過量使用

Tramadolは呼吸抑制のリスクが比較的低いことを示唆するエビデンスがいくらかあるとはいえ、tramadolを過量使用した場合の症状は、他の中枢作用性の鎮痛薬と同様に、昏睡、痙攣、呼吸抑制、呼吸停止、心血管虚脱などである。過量使用により痙攣発作が発現することもある。

文献および関連資料

- 1) Grond S and Sablotzki A. 2004. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clinical Pharmacokinetics* 43(13): 879–923.
- 2) bioCSL (NZ) Limited. 2013. *Tramal Data Sheet* April 2013.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/t/TramalcapSRtabinjoraldrops.pdf (accessed 6 October 2014).
- 3) Shipton EA. 2000. Tramadol – Present and Future. *Anaesthesia and Intensive Care* 28(4): 363–374.
- 4) Kaye K. 2004. Trouble with Tramadol. *Australian Prescriber* 27: 26–27.
- 5) Zahari Z, Ismail R. 2014. Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) Polymorphisms on Pain Sensitivity and Clinical Response to Weak Opioid Analgesics. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 29(1): 29–43.
- 6) Hedenmalm K, Lindh JD, Sawe J et al. 2004. Increased liability of tramadol-warfarin interaction in individuals with mutations in the cytochrome P₄₅₀ 2D6 gene. *European Journal of Clinical Pharmacology* 60 (5): 369–372.

^G CYP2D6の poor metaboliser では、tramadolの活性代謝物M1への変換が低下しており、そのため未変化体の血中濃度が高くなる。すると、CYP3A4を介するtramadolの代謝が亢進し、同じCYP3A4を介するR-warfarinの代謝と競合することにより、warfarinの血中濃度が上昇し、出血関連事象のリスクが高まる。(訳注: 文献 6 を参照)

参考情報

*1: INR (International Normalized Ratio, 国際標準比)

Warfarinに対する感受性は個人差が大きく、血栓形成を十分に抑制し、かつ出血の危険が少ない維持量を決定するためには、血液凝固能のモニタリングが必須である。血液凝固能の総合的な検査がプロトロンビン時間 (PT) であり、測定試薬の違い等を国際的に標準化したものが INR である。Warfarin 治療では INR が 2~3 に維持されることが多い。

※最近では tramadol と低血糖症との関連も懸念されており、2014 年末に、低血糖症との関連を示す観察研究も発表された。

Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S *JAMA Intern Med.* 2014 Dec 8

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.5 No.24 (2007/11/29), Vol.4 No.22 (2006/11/02), 【豪TGA】Vol.2 No.15 (2004/08/12)

薬剤情報

◎Tramadol [トラマドール, (Tramadol Hydrochloride, トラマドール塩酸塩), オピオイド系鎮痛薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.13 (2015) No.02 (01/29) R05

【NZ MEDSAFE】

●医薬品とアルコールの相互作用

Can I Have a Drink With That?

Prescriber Update Vol.35 No.4

通知日:2014/12/11

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20December%202014.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2014CanIHaveADrinkWithThat.htm>

◇重要なメッセージ

- 多くの医薬品では、使用中にアルコール摂取を避けるか最小限にとどめるべきである。
- 中枢神経系に作用する医薬品はアルコールの作用を増強させる傾向があるが、他の相互作用も起こる可能性がある。



一部の医薬品は、アルコールと同時に服用すると有害となることがある。アルコールと医薬品との最もよく知られた相互作用はおそらく、断酒補助のため処方されるdisulfiram[‘Antabuse’]との意図的な相互作用であろう。Disulfiramは、アセトアルデヒド脱水素酵素を阻害し、アルコールの代謝を阻害して血中にアセトアルデヒドの蓄積をもたらす。このdisulfiramとアルコールとの相互作用は、さまざまな不快な症状を引き起こす。例えば、顔面潮紅、呼吸困難、動悸、発熱、発汗、浮動性めまい、拍動性頭痛、悪心および嘔吐などである。Disulfiramと共に多量のアルコールを摂取すると、血圧低下が起こって失神に至る場合もある^A。

中枢神経系に作用する医薬品の多くは、アルコールの作用(抑制作用など)を増強する可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬、zopiclone、鎮静性抗ヒスタミン薬などは、中枢神経系に作用する医薬品である。その他、それほど可能性は高くないものの、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)^Bや他の抗うつ薬などをアルコールと同時に服用した場合にも、相互作用が生じる。これまで良好な忍容性を示してきた適量のアルコールを摂取していた人でも、過度の病的なアルコール中毒が繰り返し観察されている。中毒患者の多くは記憶障害や気分変化を発現し、また攻撃的行動や暴力行為を示す患者もいた¹⁾。

Medsafeは以前にも、varenicline[‘Champix’]使用患者でアルコールの作用が増強する症例に関し、情報提供を行っている^C。

アルコールとの同時服用を避けるべき医薬品の例を下表に示す(すべてではない)。

^A Disulfiram[‘Antabuse’]のデータシートは次のサイトを参照。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/Antabusetab.pdf>

^B selective serotonin re-uptake inhibitor

^C <http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/monitoring-communication-archive.asp#17-June-2013>

表1: アルコールとの同時服用を避けるべき医薬品の例

医薬品	アルコールと同時に服用した場合の影響
Metronidazole	ジスルフィラム (disulfiram) 様作用
鎮静性抗ヒスタミン薬	傾眠状態や浮動性めまいの増大, 運転能力低下
三環系抗うつ薬	傾眠状態や浮動性めまいの増大, 運転能力低下
ベンゾジアゼピン系薬および zopiclone	重度の鎮静, 呼吸抑制および/または心血管抑制, 脱抑制
Methylphenidate	集中力低下, 浮動性めまい, 傾眠状態
Warfarin	短時間でのアルコール多量摂取はINR (国際標準比) 上昇をもたらすことがあり, それにより病的出血のリスクが高まる。一方, 慢性的なアルコール多量摂取はwarfarinの代謝を低下させてその効果を弱める可能性がある。
モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI) ^D	高血圧クリーゼ, アルコールの作用の増強
スルホニル尿素	血糖低下作用の増強, 血圧の急激な変化, 他のジスルフィラム様作用
Metoprolol	浮動性めまい, 失神, 傾眠状態, 不整脈
スタチン系薬	肝損傷
抗てんかん薬	中枢神経抑制作用の亢進, 痙攣発作のリスク上昇, 異常な行動, 自殺念慮
SSRI	記憶障害, 脱抑制, 攻撃性

この情報は一般的助言であり, アルコールとの潜在的な相互作用に関する情報は, 個々の医薬品のデータシートで確認すべきである。

アルコールと医薬品との相互作用はよくみられるものの, ほとんど研究されていないことに処方者は留意すること。CARMへの報告を強く奨励する。

文献

- 1) Menkes DB, Herxheimer A (2014) Interaction between antidepressants and alcohol: signal amplification by multiple case reports. *Int J Risk & Safety in Medicine* 26: 163-170.

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.06 (2013/03/14)

薬剤情報

©Disulfiram [ジスルフィラム (JP), アルデヒド脱水素酵素阻害薬, 抗酒薬] 国内: 発売済
海外: 発売済

^D monoamine oxidase inhibitor

Vol.13 (2015) No.02 (01/29) R06

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2014

通知日:2014/12/06

http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter6_14..pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆WHO のシグナルについて

WHO の定義では、シグナルとは、ある有害事象とある医薬品との因果関係(これまで知られていないか報告が不十分なもの)の可能性について報告された情報のことである。有害事象の重篤度や情報の質にもよるが、通常、シグナルの生成には複数の報告が必要である。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説であり、性質上不明確であるばかりでなく予備的なものであることに留意することが重要である。

この Newsletter に記載されるシグナルは、WHO 国際 ICSR^A(個別症例安全性報告)^Bデータベースである VigiBase に収載された ICSR にもとづいている。このデータベースには、WHO 国際医薬品モニタリングプログラムに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が 1000 万件以上収載されている^C。VigiBase は、WHO に代わり Uppsala Monitoring Centre (UMC)^Dが維持管理し、VigiBase のデータは、UMC が現在行っている通常のシグナル検出プロセスに従って定期的に解析されている。

◇ ◇ ◇

^A Individual Case Safety Report

^B 個別症例安全性報告に関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、UMCの“Caveat document”〔WHO Pharmaceuticals Newsletter No.6(2014), p.35〕を参照。(訳注)

^C Uppsala Monitoring Centre による 2014 年 10 月 26 付の通知を参照。(訳注)

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=105196&mn1=7347&mn2=7489&mn3=7248&newsid=11652>

^D <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73296&mn1=5806>

◆VigiBase で特定された安全性シグナル

医薬品名	適応, 医薬品の種類	安全性シグナル
Dronedarone	臨床上安定した発作性または持続性の心房細動の治療, 除細動が奏効した後の洞調律の維持	心室性不整脈

◇WHOによるシグナル検出の概要

- ・VigiBase に, 2014 年 5 月 19 日時点で心室性不整脈の報告 4 例あり(うち死亡 1 例)。加えて心室細動の報告 29 例(うち死亡 10 例)あり。
- ・計 33 例中, 26 例で心室性不整脈のリスク因子が記載されていたことや, 8 例で dronedarone が適応外使用されていたことなどは, 同薬の不適切な使用から有害事象が生じている可能性を示すものである。
- ・有害事象発現までの期間が記載されていた 24 例のうち, 16 例が 2.5 カ月以内であったことは重要である。
- ・11 例で, dronedarone の退薬後に完全または部分的な回復が観察された。さらに 2 例では, 有害事象が発現しても同薬の使用を直ちに中止せず, 使用継続中に同じ事象が再発したが, 使用中止に伴い両患者とも回復した。

◇MAH(製造販売承認取得者)^Eの回答

Dronedarone の催不整脈作用は臨床経験上弱い, 不整脈や電解質異常を引き起こす医薬品との併用など, 特定の状況では催不整脈作用が現れる場合がある。このような情報は, 各国の製品情報中の禁忌や使用上の注意に反映されている。

心臓死を含めた心室性不整脈に関する累積的レビューにもとづくと, dronedarone の使用による心室性不整脈発現への直接的な影響は確認されなかった。全症例について, 患者の臨床状況や基礎疾患の方がより説得力のある理由となっていた。この件については, 緊密なモニタリングを継続し, PSUR^Fの一環としてシグナル検出の分析を定期的に評価する予定である。

^E marketing authorisation holder

^F periodic safety update report (定期的安全性最新報告)

◆VigiBase で特定された安全性シグナル

医薬品名	適応, 医薬品の種類	安全性シグナル
Dronedarone	臨床上安定した発作性または持続性の心房細動の治療, 除細動が奏効した後の洞調律の維持	視覚異常

◇WHOによるシグナル検出の概要

- ・VigiBase に, 2014 年 1 月時点で報告 35 例(重複除外後)あり。
- ・35 例中 23 例で, dronedarone が単独の被疑薬であった。
- ・35 例から, 他の因子(amiodarone, 他の視覚障害)が視覚異常に関与した可能性のある症例を除くと 22 例となる。このうち転帰が記載されていた 13 例中, 11 例では「回復」と記載され, うち 9 例は dronedarone を退薬していた。このように, 他に明らかな原因のない使用中止例があることは, シグナルである可能性を裏付けている。別の 2 例では回復しなかったが dronedarone の使用は継続していた。

◇MAH(製造販売承認取得者)の回答

利用可能な最新情報にもとづくと, dronedarone と視覚異常との因果関係を支持するエビデンスは不十分である。次回の PSUR でこの件に関するモニタリングを継続する予定である。

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子, 天沼 喜美子