

['Invirase']と['Norvir']は、HIV 感染の治療で併用される抗ウイルス薬である。['Invirase']に低用量の['Norvir']を併用することで、体内の['Invirase']の濃度が上昇する。これは「増強 (boosting)」作用として知られている。

これらのデータに関する FDA の解析は現在進行中である。しかし、医療従事者はこの心臓の電氣的活動の変化という潜在的リスクについて承知しておくべきである。['Invirase']と['Norvir']は、QT 間隔延長の原因となることが知られているクラス IA (quinidine など) またはクラス III (amiodarone など) の抗不整脈薬などの薬剤をすでに服用している患者、あるいは QT 間隔延長の既往のある患者に対して使用すべきではない。

◇医療従事者向けの詳細情報

FDA は医療従事者に対し次のように勧告する：

- QT 間隔延長の既往、伝導障害、虚血性心疾患、心筋症、または基礎疾患として器質的心疾患を有する患者に対し、['Invirase']を使用しないこと。
- クラス IA (quinidine など) またはクラス III (amiodarone など) の抗不整脈薬、あるいは QT 間隔または PR 間隔を延長させる可能性のある他の薬剤を服用中の患者に対し、['Invirase']を使用しないこと。
- ['Invirase']の使用に関連するあらゆる有害事象は、FDAのMedWatchに報告すること^A。

◇データの要約

FDA は['Invirase']を含むすべてのプロテアーゼ阻害薬の製造企業に対し、これらの薬剤の QT 間隔および PR 間隔への影響を評価するために QT 評価試験 (thorough QT study) を実施するよう要請しており、上記の研究データは、この要請により['Invirase']の製造企業である Roche 社が提出したものである。

予備データからは、18～55 歳の健康な 者に対し['Invirase']と['Norvir'] (1,000 mg/100 mg) の併用で作用を増強した場合、用量依存性の QT 間隔および PR 間隔延長があったことが示されている。FDA は、QT 間隔および PR 間隔延長の作用の大きさおよび臨床的な意味についてはまだレビュー中である。

これらの所見から、['Norvir']の併用により作用を増強した['Invirase']の服用患者の一部で、不整脈の発現リスクが上昇する可能性が示唆される。特に、QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤 (クラス IA およびクラス III の抗不整脈薬など) の服用患者、あるいは QT 間隔延長の既往のある患者では、このリスクが高くなると考えられる。

©Saquinavir [サキナビル, プロテアーゼ阻害薬, HIV 治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

©Ritonavir [リトナビル, プロテアーゼ阻害薬, HIV 治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A 次の URL を参照。 www.fda.gov/MedWatch/report.htm

(definite), 59 例は IVH の可能性が高い症例 (probable), 47 例は IVH の可能性がある症例 (possible) であった。IVH が確認された 58 例のうち 17 例は死亡が報告された。死亡例のうち 13 例は 65 歳を超えており, また死亡例 17 例のうち 15 例は重篤な共存症 (死亡に至ることになった病態を誘発したか悪化させたと考えられる) の病歴があった。Health Canada は [‘WinRho SDF’] との関連が疑われる溶血反応報告を 11 例受けており, このうち 2 例は死亡した。

白血病やリンパ腫などの造血器悪性腫瘍または HCV や EBV による顕在的ウイルス感染に続いて ITP が発現した患者で, IVH の症例が他と比べて多く報告されている。共存症を有する高齢患者 (65 歳以上) は溶血の合併症を起こしやすく, 死亡する場合もある。これらの患者には, ITP の治療のため [‘WinRho SDF’] を投与しないこと。

ITP の治療前に患者に溶血のエビデンス (3% を超える網状赤血球増加) がある場合や, 患者が溶血を起こすリスクが高い [以前の免疫グロブリン投与に起因しない DAT (直接抗グロブリン試験) で陽性] 場合は, 代替療法を用いなければならない。

なお, 上記の処方情報変更は, 抗 D (Rho) 抗体の産生抑制のため [‘WinRho SDF’] の投与を受ける患者には適用されない*²。

参考情報

*1: 本件について同時に発行された一般向け通知は下記のリンクを参照。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2010/winrho_2_pc-cp-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2010/winrho_2_pc-cp-eng.php

なお, 米国 FDA から本件に関する通知が行われている (本報の FDA の記事を参照)。

*2: 日本では, 抗 D (Rho) ヒト免疫グロブリンは ITP への適応は承認されておらず, 抗 D (Rho) 抗体の産生抑制のために用いられている。すなわち, Rh 血液型不適合妊娠時 (産婦が Rh-型で胎児が Rh+型の場合) に, 分娩後速やかに (72 時間以内に) 投与することにより, 母体に移行してきた新生児の赤血球を破壊し, D (Rho) 因子に対する抗体産生を抑制する。これにより, 次回妊娠時の新生児溶血性疾患の発症を未然に防ぐことができる。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.4 No.02 (2006/01/26), 【カナダ Health Canada】Vol.4 No.03 (2006/02/09)

©Rho(D) Immune Globulin Intravenous (Human) [抗 D (Rho) ヒト免疫グロブリン, 血漿分画製剤] 国内: 発売済 海外: 発売済 [[‘WinRho SDF’] は国内で販売されていない。]

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8 (2010) No.08 (04/15) R07

【NZ MEDSAFE】

• Clopidogrelとomeprazole:相互作用を確認

Clopidogrel and omeprazole – interaction now confirmed

Prescriber Update Vol. 31 No. 1

通知日:2010/02

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_feb10_WEB.pdf

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

2009年8月にMedsafeは、clopidogrelとプロトンポンプ阻害薬 (PPI) との相互作用の可能性についてレビューが進行中であることを処方者に情報伝達した¹⁾。このレビューに続き、clopidogrelとプロトンポンプ阻害薬の併用によりclopidogrelの有効性が低下する可能性を示唆する研究結果が公表された^{2,3)}。

Clopidogrelは血小板凝集阻害作用を持ち、アテローム血栓性イベントに伴う血管虚血の予防に適応がある。Clopidogrelは薬物代謝酵素CYP3A4およびCYP3A5により活性体に変換されるプロドラッグで、CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2の影響も受ける。

Clopidogrelによる消化管刺激を軽減するため、clopidogrelと共にプロトンポンプ阻害薬が処方されることが多い。OmeprazoleはCYP2C19の活性を阻害する。

現在では、2つの薬物動態学的/薬力学的相互作用試験により、clopidogrelとomeprazoleとの薬物動態学的相互作用が確認されている。これらの試験結果から、clopidogrelとomeprazoleを併用投与すると、clopidogrelの活性代謝物への曝露が有意に減少することが示されている。

最初の無作為化クロスオーバー試験は健康な被験者72例を対象とした。一方の治療レジメンでは、5日間の導入期間 (run-in period) においてomeprazole (80 mg/日) を単独投与し、その後さらに5日間、clopidogrel (300 mgの初回投与後に75 mg/日) とomeprazole (80 mg/日) を同時投与した。もう一方の治療レジメンでは、clopidogrel (300 mgの初回投与後に75 mg/日) を5日間、単独投与した。14日間以上のウォッシュアウト期間後、被験者を他方の治療レジメンにクロスオーバーした。

Clopidogrelとomeprazoleを併用すると、最高血漿中濃度 (Cmax) およびclopidogrelの活性代謝物への曝露 (曲線下面積, AUC₀₋₂₄) がそれぞれ42%および40%低下した (表1)。

2番目のクロスオーバー試験のデザインは、clopidogrelとomeprazoleの投与間隔を12時間に設定したことを除き、最初の試験と同じであった。結果は最初の試験と同様であり、clopidogrelとomeprazoleを別の時点で投与しても、この相互作用は避けられないことを示している (表1)。

表1: 薬物動態学的試験の結果

	Clopidogrel + Omeprazole 併用 対 Clopidogrel 単独 Ratio estimate [90%CI]	
	Clopidogrel + Omeprazole 同時投与	Clopidogrel + Omeprazole 投与間隔を 12 時間空けて併用
C _{max}	0.58[0.53~0.65]	0.44[0.40~0.49]
AUC ₀₋₂₄	0.60[0.56~0.65]	0.53[0.50~0.57]

Clopidogrelとomeprazoleを同時投与した場合、clopidogrel単独投与時に比べ、血小板凝集阻害の平均値は30%低下した⁴⁾。出血時間の短縮と血小板反応性指数(platelet reactivity index)の増加も観察され、これらは抗凝固作用の低下に一致する所見であった。

Clopidogrelと、omeprazoleやCYP2C19活性を阻害する他の薬剤(例:esomeprazole, cimetidine, fluconazole, ketoconazole, voriconazole^A, etravirine, fluoxetine, fluvoxamine)との併用を避けるよう、医療従事者に助言する。

Medsafeは現時点で、omeprazoleとesomeprazole以外のPPIについては、clopidogrelとの相互作用に関して具体的な推奨を行うだけの十分な情報を入手していない。

H₂受容体拮抗薬(cimetidineを除く)といった胃酸を抑制する他の薬剤や制酸薬が、clopidogrelの抗凝固活性を阻害することを示すエビデンスはない。

ニュージーランドのclopidogrelデータシートは今後改訂され、omeprazoleやCYP2C19活性を阻害する他の薬剤との併用の回避に関する情報が追加される予定である。

文 献

- 1) Medsafe. 2009. Clopidogrel and proton pump inhibitors - possible interaction. *Prescriber Update* 30(3): 18.
- 2) Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. 2009. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome *JAMA* 301(9): 937-44.
- 3) Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. 2009. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel *CMAJ* 180:713-8.
- 4) <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/> Plavix Label Information dated 12 November 2009.

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.7 No.17(2009/08/20), 【EU EMEA】Vol.7 No.14(2009/07/09), 【米FDA】Vol.7 No.06(2009/03/19), Vol.7 No.25(2009/12/10)

^A 原文通り(voriconazole の誤りと考えられる)。

- ◎Clopidogrel〔クロピドグレル, チェノピリジン誘導体, 抗血小板薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Omeprazole〔オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)〕国内: 発売済 海外: 発売済
※国内では処方箋薬としてのみ発売
- ◎Esomeprazole〔エソメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)〕国内: 申請中 (2010/04/06 現在)
海外: 発売済
- ◎Cimetidine〔シメチジン, H₂ 受容体拮抗薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
※国内では OTC 薬としても発売
- ◎Fluconazole〔フルコナゾール, トリアゾール系抗真菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ketoconazole〔ケトコナゾール, イミダゾール系抗真菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Voriconazole〔ボリコナゾール, トリアゾール系抗真菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Etravirine〔エトラビルン, 非核酸系逆転写酵素阻害薬, 抗 HIV 薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Fluoxetine〔フルオキセチン, SSRI〕海外: 発売済
- ◎Fluvoxamine〔フルボキサミン, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.08 (04/15) R08

【NZ MEDSAFE】

- 光線過敏性反応に関する注意喚起

Summer reminder - photosensitivity reactions

Prescriber Update Vol. 31 No. 1

通知日: 2010/02

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_feb10_WEB.pdf

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Summer%20reminder%20-%20photosensitivity%20reactions.htm>

現在ニュージーランドは夏であるため、局所薬および全身薬の光線過敏性反応のリスクについて医療従事者に注意を喚起する。

CARM (Centre for Adverse Reactions Monitoring: 有害反応モニタリングセンター) の有害反応データによると、ニュージーランドで光線過敏性反応との関連が最も多く報告されている10の薬剤は下記の通りである。

1. Doxycycline
2. Hydrochlorothiazide
3. Amiodarone
4. Piroxicam
5. Chlorpromazine

6. Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)

7. Captopril

8. Enalapril

9. Bendroflumethiazide

10. Carbamazepine

光線過敏性反応では通常、皮膚が日光に曝された後に予想外の日焼けや乾性皮疹または水疱性皮疹が現れ、そう痒を伴う場合と伴わない場合がある。最も多い発現部位は顔面、頸部、上肢、手の甲であり、下肢および足でも多く見られる。この反応は紫外線 (UV) 曝露の直後、また72時間後でも起こることがある。

ニュージーランド皮膚科学会 (New Zealand Dermatological Society) は、光線過敏性反応との関連が認められている薬剤を使う場合、患者は以下の予防策をとるよう推奨している。

- ・織り目の細かい衣服を着用する。
- ・つばの広い帽子をかぶる。
- ・できる限り直射日光を避ける。紫外線、サンランプ (太陽灯)、サンベッドも避けるべきである。日陰にいるか、日傘を持つよう心がける。
- ・日光に当たる前に、幅広い波長のUVを遮断する (broad-spectrum) 日焼け止めをすべての露出した皮膚に十分に塗る。日焼け止めは日光に当たる30分以上前に塗り、2時間おきに塗り直す。水泳や運動の後も塗り直す。
- ・虫除け剤は日焼け止めの日焼け止め指数 (SPF) を低下させるため、併用する場合は、SPFが高い日焼け止めを使用し、頻繁に塗り直す。

患者に光線過敏性反応が生じた場合に治療上行うべきことは、光線過敏症を引き起こしている薬剤を特定して、可能な場合は使用を中止することである。該当薬剤を中止できない場合は、上記の日焼け予防策をとるよう患者に助言すべきである。

◎Doxycycline [ドキシサイクリン, テトラサイクリン系抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Hydrochlorothiazide [ヒドロクロロチアジド, チアジド系利尿薬, 高血圧症治療薬, 浮腫治療薬]
国内: 発売済 海外: 発売済

◎Amiodarone [アミオダロン, クラス III (活動電位持続時間延長) 抗不整脈薬, 多チャネル (Ca²⁺, K⁺, Na⁺) 阻害薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Piroxicam [ピロキシカム, NSAID] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Chlorpromazine [クロルプロマジン, フェノチアジン系抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Trimethoprim/Sulfamethoxazole [トリメトプリム/スルファメトキサゾール, 合成抗菌薬]
国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎Captopril〔カプトプリル, ACE 阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Enalapril〔エナラプリル, ACE 阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Bendroflumethiazide〔チアジド系利尿薬〕海外:発売済
- ◎Carbamazepine〔カルバマゼピン, 抗てんかん薬, 躁状態治療薬, 三叉神経痛治療薬〕
国内:発売済 海外:発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 :天沼 喜美子, 青木 良子