

医薬品安全性情報 Vol.8 No.08 (2010/04/15)

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

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

- Drug Safety Update Vol. 3, No. 7, 2010
 - 遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子:適応外使用(眼内注射)で眼内レンズ混濁のリスク2
- Drug Safety Update Vol. 3, No. 8, 2010
 - Fluoxetine:先天性心欠陥のわずかなリスクの可能性3

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

- Deferasirox[‘Exjade’]:腎機能障害, 肝機能障害および胃腸出血.....5
- Saquinavir[‘Invirase’]:不整脈との関連性.....6
- [‘WinRho SDF’][静注用抗 D (Rho)ヒト免疫グロブリン]:血管内溶血のリスク8

【カナダ Health Canada】

- [‘WinRho SDF’][抗 D (Rho)ヒト免疫グロブリン]:免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) 治療での血管内溶血と関連10

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

- Prescriber Update Vol. 31 No. 1
 - Clopidogrel と omeprazole:相互作用を確認.....12
 - 光線過敏性反応に関する注意喚起.....14

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.8 (2010) No.08 (04/15) R01

【 英 MHRA 】

- 遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子:適応外使用(眼内注射)で眼内レンズ混濁のリスク

Off-label intraocular use of recombinant tissue plasminogen activator: risk of intraocular lens opacification

Drug Safety Update Vol. 3, No. 7, 2010

通知日:2010/02/08

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON071086&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON071085>

MHRA は、遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子の適応外の眼内注射に伴う眼内レンズ混濁の報告 5 例を受けた。報告例では、ブドウ膜炎に関連する線維化の治療のため、同薬が眼房内に注入されていた。Alteplase は、急性脳卒中、心筋梗塞、肺塞栓症を適応とする薬剤である。同薬の眼房内注射は認可されていない。適応外の硝子体内注射も同様のリスクをもたらすことが考えられる。現時点では、遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子がこのような眼内レンズ混濁を引き起こす厳密な機序については不明である。医療従事者はこの副作用のリスクのある患者に対して十分なフォローアップを行い、関連の医療従事者全員がこのリスクを認識すべきである。

眼内レンズ混濁の症例は、上記の適応外使用に関係することが考えられる例も含めてすべて MHRA に報告すべきである。MHRA は本問題について、新たな報告のモニタリングおよびレビューを継続する予定である。

©Alteplase (genetical recombination) [アルテプラーゼ(遺伝子組換え), 遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子, 血栓溶解薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.8 (2010) No.08 (04/15) R02

【 英 MHRA 】

- **Fluoxetine**: 先天性心欠陥のわずかなリスクの可能性

Fluoxetine: possible small risk of congenital cardiac defects

Drug Safety Update Vol. 3, No. 8, 2010

通知日: 2010/03/09

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON076097&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON076095>

最近の疫学的エビデンスから、妊娠初期における fluoxetine の使用と関連して、paroxetine で見られるのと同様の先天性心欠陥のわずかなリスク増加の可能性が示唆されている。他の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) にも同様のリスクがあるかを結論付けるには、まだ不十分なデータしか得られていない。リスクの可能性は治療のベネフィットとの関連で考慮されるべきである。



Fluoxetine [‘Prozac’]は、一般的に使用されている抗うつ薬であり、SSRIクラスの医薬品に属する。抑うつ症状および大うつ病性障害は、罹患率 7%～20%で妊婦に起こる^{1,2)}。妊娠中にうつ病を治療しない場合、低出生体重、早期産、および低アプガースコア^Aを含むさまざまな有害転帰を伴う^{3,4)}。毎年 2.3%の妊婦がSSRI抗うつ薬治療を受けていると推定される。

7つのコホート研究⁵⁻¹¹⁾の疫学データを解析したところ、fluoxetine 使用に伴う全ての先天奇形のリスク推定値はオッズ比; 1.08 95%CI[0.84～1.39]であったが、7研究のうち5研究^{5,7-8,10-11)}のデータ解析では、先天性心欠陥のリスク推定値は 1.43 [0.83～2.47]であった。これらの結果は、fluoxetine が心欠陥以外のリスクには関連がないこと、また、奇形のリスク増加は心欠陥リスクの増加によりもたらされている可能性を示している。このメタアナリシスに含まれる研究に報告された心欠陥は多様であり、重症度は、可逆性心室中隔欠損症から大血管転位にまで及んでいる。

先天性心欠陥の背景発生率は約 1/100 である。Fluoxetine に関するメタアナリシス結果では、絶対リスクの増加は妊娠 100 例中 2 例未満であることと矛盾しなかった。最新のエビデンスでは、fluoxetine の先天性心疾患のリスクは、paroxetine のリスクと同様であることが示された。機序は不明であるが、その影響は薬剤のクラス効果に関連した事象であると考えられることも可能である。しかしながら、現時点では他の SSRI について言及するにはデータが不十分である。

Fluoxetine 含有製品について、この情報を反映するために、製品概要 (SPC) および患者用情報リーフレット (PIL) を改訂作業中である。

^A アプガースコア (Apgar score) は新生児の状態を表す数値であり、皮膚の色、心拍数、刺激に対する反射、筋緊張、呼吸数の 5 項目について 0～2 点で採点する。合計点が 7～10 点で正常、3～6 点は軽症仮死、0～2 点は重症仮死と判定される。

医療従事者への助言:

- ・ 妊娠中にうつ病を治療するために fluoxetine を処方する際は、妊娠初期に曝露される乳児に、paroxetine で見られるのと同様な先天性心欠陥のわずかなリスク増加の可能性があると念頭に置くこと。
- ・ 他の SSRI に先天異常のリスクがあるかを結論付けるためにはデータが不十分であるが、クラス効果である可能性を排除することはできない。
- ・ リスク増加の可能性を、妊娠時にうつ病を治療するベネフィットとの関連において考慮すること。

文献

- 1) Bennett H, et al. *Obstet Gynecol* 2004; **103**:698–709.
- 2) Marcus S, et al. *J Womens Health*. 2003; **12**(4): 373–380.
- 3) Kessler RC, et al. *JAMA* 2003 **289**: 3095–3105.
- 4) Reefhuis J, et al. *N Engl J Med* 2006; **354**(20): 2188–2190.
- 5) Diav-Citrin O, et al. *Br J Clin Pharmacol*; 2008; **66**: 695–705.
- 6) Einarson A, et al. *Can J Psychiatry* 2009; **54**: 242–246.
- 7) Chambers CD, et al. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1010–1015.
- 8) Kallen and Otterblad Olausson. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol* 2007; **79**: 301–308.
- 9) Malm H, et al. *Obstet Gynecol*. 2005; **106**: 1289–1296.
- 10) Oberlander TF, et al. *Early Hum Dev* 2008; **84**: 689–697.
- 11) Pastuszak A, et al. *JAMA* 1993; **269**: 2246–2248.

◇関連情報

*本件については、EU EMEA の PhVWP Monthly Report February 2010 Plenary Meeting (下記リンク参照)でも取り上げられている。PhVEP(ファーマコビジランス作業部会)は、fluoxetine を含む医薬品の製品概要 (SPC) および添付文書を改訂するよう助言した。

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/10206710en.pdf>

◎Fluoxetine〔フルオキセチン, SSRI〕 海外:発売済

◎Paroxetine〔パロキセチン, SSRI〕 国内:販売済 海外:販売済

Vol.8 (2010) No.08 (04/15) R03

【 米 FDA 】

• Deferasirox [‘Exjade’]: 腎機能障害, 肝機能障害および胃腸出血

Important information about [‘Exjade’] (deferasirox) tablets for oral suspension

Safety Information

通知日: 2010/02/18

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM200858.pdf>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200850.htm>

◆ Novartis Oncology 社からの医療従事者向けドクターレター (抜粋)

Novartis Oncology 社は, deferasirox [‘Exjade’] 経口懸濁用錠に関する最新情報を提供する。本ドクターレターは, 患者のモニタリングに関するガイダンスを追加し, [‘Exjade’] の適正使用を確保するため, 添付文書に重要な改訂を行ったことを知らせるものである (以下に枠組み警告および禁忌のみ抜粋)。

Deferasirox [‘Exjade’] は, 2 歳以上の患者における輸血による慢性鉄過剰症 (輸血性ヘモジデリン沈着症) の管理を適応としている。同薬の長期のベネフィットとリスクを明らかにするため, さらに研究が行われている。

◇ 枠組み警告

警告: 腎不全, 肝不全およびまたは胃腸出血

[‘Exjade’] は以下の有害反応の原因となる場合がある。

- 腎不全などの腎機能障害
- 肝不全などの肝機能障害
- 胃腸出血

報告例のなかには死亡に至った例がある。これらの有害反応は, 高齢患者, 高リスク骨髄異形成症候群 (MDS) 患者, 腎機能不全や肝機能不全のある患者, 血小板数低下 ($< 50 \times 10^9/L$) の見られる患者で多く観察された。[‘Exjade’] による治療の際は, 以下の項目を測定するなど患者を注意深くモニタリングする必要がある。

- 血清クレアチニンおよびまたはクレアチニン・クリアランスを治療開始前, その後は月 1 回測定すること。腎機能障害やそのリスク因子のある患者では, クレアチニンおよびまたはクレアチニン・クリアランスを最初の 1 カ月間は週 1 回, その後は月 1 回測定すること。
- 血清トランスアミナーゼおよびビリルビンを治療開始前, 最初の 1 カ月間は 2 週間毎に 1 回, その後は月 1 回測定すること。

◇禁忌

['Exjade']は以下の患者には投与禁忌である。

- ・ クレアチニン・クリアランスが 40mL/分未満, または血清クレアチニンが年齢別の基準値上限 (ULN) の 2 倍を超える患者
- ・ 全身状態が不良な高リスク MDS 患者または進行癌患者
- ・ 血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の患者
- ・ Deferasirox または['Exjade']の何らかの成分への過敏症が判明している患者

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.8 No.04 (2010/02/18), 【米 FDA】Vol.7 No.22 (2009/10/29)

◎Deferasirox [デフェラシロクス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬] 国内: 発売済
海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.08 (04/15) R04

【米 FDA】

● Saquinavir ['Invirase']: 不整脈との関連性

FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of ['Invirase'] (saquinavir) and possible association with abnormal heart rhythms

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日: 2010/02/23

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm201221.htm>

◇安全性に関する通知 (抜粋)

FDA は, saquinavir ['Invirase'] と ritonavir ['Norvir'] の併用が心臓に重篤な影響を与える可能性について, 臨床試験データをレビューしている。データからは, これら 2 剤の併用が心臓の電氣的活動に影響を与える可能性が示唆されている。

これらの薬剤が関連すると考えられる心臓の電氣的活動の変化 (QT 間隔延長または PR 間隔延長) は, 心電図 (EKG) で確認することができる。QT 間隔延長は, トルサード ド ポアンと呼ばれる重篤な心調律異常を含む不整脈のリスクを上昇させる。PR 間隔延長は, 心拍発生に関与する電気信号の遅延や途絶を引き起こす。これは心ブロックとして知られる状態であり, 心拍速度に影響する可能性がある。

['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 歳の健康な被験者に対し['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

Vol.8 (2010) No.08 (04/15) R05

【 米 FDA 】

• [‘WinRho SDF’][静注用抗D(Rho)ヒト免疫グロブリン]:血管内溶血のリスク
[‘WinRho SDF’](Rho(D) Immune Globulin Intravenous (Human)): risk of intravascular hemolysis

Safety Information

通知日:2010/03/10

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm203739.htm>

Cangene 社, Baxter 社, FDA は医療従事者に対し, 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療*1 のため[‘WinRho SDF’][静注用抗 D(Rho)ヒト免疫グロブリン]を投与した患者で, 血管内溶血 (IVH)とその合併症の症例(死亡例を含む)が報告されていることを通知した*2。IVH は, 臨床的に危険な貧血や多臓器不全(急性呼吸窮迫症候群など)を起こすことがある。重度の貧血, 急性腎機能不全, 腎不全, 播種性血管内凝固などの IVH の重篤な合併症も報告されている。IVH やその合併症に関連する死亡は, 共存症を有する高齢患者(65 歳以上)で最も多く発生している。医療従事者に対し以下の警告を行う。

◇**枠組み警告**

- 少なくとも投与後 8 時間は, 医療機関で患者を慎重にモニタリングすること。
- 投与前, 投与 2 時間後と 4 時間後, モニタリング期間終了前に, 尿試験紙による尿検査を行うこと。
- 背部痛, 悪寒戦慄, 発熱, 尿の変色, 血尿などの IVH の徴候・症状に注意するよう患者に伝え, これらを監視させること。投与後 8 時間以内にこれらの徴候・症状が起これなくても, その後に IVH が発生しないとは限らない。
- [‘WinRho SDF’]投与後に IVH の徴候・症状が現れた場合や IVH が疑われる場合は, 血漿ヘモグロビン, 尿検査, ハプトグロビン, LDH, 血漿ビリルビン(直接/間接ビリルビン)などの臨床検査を行うこと。

なお, 上記の情報は, 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*3。

参考情報

*1: EMEA(欧州医薬品庁)は[‘WinRho SDF’]のレビューを行い, ITP の適応に関し入手デー

タが良好なベネフィット/リスク・バランスを示唆していないと指摘している。これを受けて 2009 年に Cangene 社は、欧州での[‘WinRho SDF’]の販売量が少ないことも勘案し、EU(欧州連合)における製造販売承認を自主的に取り下げた。詳細は下記のリンクを参照。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON057078>

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/59941809en.pdf> (P.6 の“Withdrawal”の項)

*2: 本件に関連して以下の文書が発行されている。

医療従事者向けドクターレター

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM198725.pdf>

添付文書

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM198717.pdf>

患者向け情報

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM198671.pdf>

なお、カナダの Health Canada から本件に関する通知が行われている(同報の Health Canada の記事を参照)。

*3: 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。]

Vol.8 (2010) No.08 (04/15) R06

【カナダ Health Canada】

- [‘WinRho SDF’] [抗D (Rho)ヒト免疫グロブリン]:免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) 治療での血管内溶血と関連

Association of [‘WinRho SDF’] (Rh₀(D) Immune Globulin (Human)) with intravascular hemolysis in the treatment of immune thrombocytopenic purpura (ITP) -important new prescribing information

Notice to Hospitals

通知日:2010/03/22

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/winrho_2_nth-aah-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/winrho_2_nth-aah-eng.php

(抜粋)

Cangene 社は、Health Canada と協議の結果、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療に使用する [‘WinRho SDF’] [抗D (Rho)ヒト免疫グロブリン] の処方情報を変更 (新たな禁忌と使用条件) したことを医療従事者に通知する*¹。

ITP の治療のため [‘WinRho SDF’] を投与した後に、まれではあるが重篤な血管内溶血 (IVH) とその合併症の有害事象 (死亡を含む) が報告されている。

ITP 治療に関する新たな禁忌

[‘WinRho SDF’] は以下の ITP 患者には投与しないこと。

- 白血病, リンパ腫, または EBV (Epstein-Barr ウイルス) や HCV (C 型肝炎ウイルス) による顕在的ウイルス感染などの疾患に続いて ITP が発現した患者
- 急性溶血反応 (AHR) やその合併症を起こしやすい共存症を有する高齢患者
- 自己免疫性溶血性貧血 (エヴァンズ症候群), 全身性エリテマトーデス (SLE), 抗リン脂質抗体症候群 (APS) のエビデンスがある患者
- IgA 欠損症の患者

ITP 治療に関する新たな使用条件

ITP 治療のため [‘WinRho SDF’] を投与した患者については、少なくとも投与後 8 時間は医療機関で慎重にモニタリングすること。溶血を確認するため、投与前、投与 2 時間後・4 時間後・8 時間後に、試験紙による尿検査を行うこと。

Cangene 社は [‘WinRho SDF’] の市販後調査 (1995 年 3 月～2009 年 3 月) で、IVH が疑われるか確認された重篤症例を全世界で 180 例報告している。このうち 58 例は IVH が確認された症例

(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-mpps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2010/winrho_2_pc-cp-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/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)

©Rh (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〔エトラビリン, 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〔フルオキシセチン, 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