

医薬品安全性情報 Vol.9 No.21 (2011/10/13)

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)】

- 咳止め・かぜ薬:年長児用 OTC 薬を 2 歳未満の乳幼児に使用しないよう保護者に注意喚起2
- TNF- α 阻害薬:レジオネラ菌およびリステリア菌感染症に関する警告を添付文書に追加3
- Ondansetron [‘Zofran’]:心調律異常との関連性7
- Drospirenone 含有経口避妊薬:血栓リスクに関する安全性レビュー更新 (2011/05/31 の続報)10
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2011 年 8 月)13

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- WHO の国際臨床試験登録プラットフォーム上に EU 臨床試験登録が「主要な登録」として掲載される16

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

- Prescriber Update Vol. 32 No.3
 - Dabigatran [‘Pradaxa’]:出血のリスク17
 - 薬物相互作用:P-糖蛋白質の役割20

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.9 (2011) No.21 (10/13) R01

【 米FDA 】

- 咳止め・かぜ薬:年長児用 OTC 薬を2歳未満の乳幼児に使用しないよう保護者に注意喚起

An Important FDA Reminder for Parents: Do Not Give Infants Cough and Cold Products Designed for Older Children

Special Features

通知日:2011/08/03

<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/SpecialFeatures/ucm263948.htm>

2008年1月に、乳幼児(2歳未満)用OTC薬の咳止め・かぜ薬を、製造業者は安全上の懸念から自主回収した。その後2008年秋に、製造業者はさらにこれらの咳止め・かぜ薬の製品ラベルを自主的に変更し、「4歳未満の小児には使用しないこと」と記載した。しかし、引き続き市販されている年長児用の咳止め・かぜ薬を乳幼児に与えている親が多いのではないかと懸念されている。FDAはすべての保護者に対し、うっ血除去薬や抗ヒスタミン薬を含むいかなる咳止め・かぜ薬をも、医療従事者の助言を受けずに2歳未満の乳幼児に決して与えないように注意を喚起する。対象となるのは、ephedrine, pseudoephedrine, phenylephrineなどのうっ血除去薬や、diphenhydramine, brompheniramine, chlorpheniramineなどの抗ヒスタミン薬を含む咳止め・かぜ薬である。

◇調査により乳幼児へのリスクが判明

2歳未満の乳幼児用咳止め・かぜ薬が市場から自主回収されたのは、2007年にFDAが討議し、その後も続いている安全性懸念によるものであった。これらの安全性懸念から明らかになった事項には、当該医薬品を使用した小児の有害報告が多数あり、中には死亡例もあった。報告されたこれらの有害事例は、小児が偶然口にしたり、うっかり過量服用した場合や、投薬過誤の場合などに発生した。小児の死亡につながった有害報告の大半では、小児が2歳未満であった。

FDAの調査から、2歳未満の乳幼児に重篤な有害事象が最も起こりやすいのは、製品ラベルに用法の指示がなく単に「使用については医師(医療従事者)に尋ねること」と記載されている場合であることが示されている。保護者がそれらの医薬品を医師の助言にもとづいて子供に与えているのか、また医師に相談するようという推奨があるため、これらの医薬品を乳幼児に使用してよいと保護者が考えるのかは不明である。このような理由から、FDAは、製造業者が2歳未満の乳幼児用の咳止め・かぜ薬を自主回収したことを支持している。しかし、2歳以上の小児用の咳止め・かぜ薬は対象外であったため、今でも薬局や他の小売店で販売されている。

乳幼児用の咳止め・かぜ薬は数年前に自主回収されたため、現在それを自分の子供(2歳未満)に与えている親は、年長児用の医薬品の用量を変えて(例えば乳幼児には年長児向け推奨量の半分にするなど)、使用している可能性がある。これは特に危険である。というのは、用量の調整はこの方法では安全に行えず、これらの医薬品を乳幼児に与えるリスクに、さらにこの用量調整の

リスクが加わるためである。

◇咳止め・かぜ薬に代わる乳幼児の治療法

乳幼児の親は、FDAが2007年の調査結果を受けて乳幼児向けの咳止め・かぜ薬について発表した警告を知らない可能性がある。医師は親にとって貴重な情報源である。情報によく通じた医師なら、乳幼児の咳やかぜの症状に対し、咳止め・かぜ薬に代わるさまざまな治療法を親に示すことができる。以下はよく用いられている推奨策の一例である。

- ・低温ミスト式加湿器は鼻腔を収縮させ、呼吸を楽にする(温水ミスト式加湿器を使用しないこと。鼻腔が腫脹し、かえって呼吸が困難になる)。
- ・生理食塩水の点鼻薬もしくはスプレー式点鼻薬により、鼻腔内の湿度を保ち、鼻詰まりを防ぐ。
- ・バルブ付きシリンジによる鼻洗浄は、1歳未満の乳児に特に効果がある(生理食塩水の点鼻薬は併用してもしなくてもよい)。1歳以上の小児は嫌がることが多い。
- ・Acetaminophenやibuprofenを解熱や鎮痛に使用できる。親は、製品ラベルに記載された用法によく目を通し、遵守すること。
- ・飲料を十分摂ることで脱水を予防する。

関連情報

- ・ FDAの消費者向けQuestions and Answers

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048682.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.6 No.21 (2008/10/16), 【米FDA】Vol.6 No.04 (2008/02/21)

Vol.9(2011) No.21(10/13)R02

【米FDA】

● **TNF- α 阻害薬:レジオネラ菌およびリステリア菌感染症に関する警告を添付文書に追加**
Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria

Drug Safety Communication

通知日:2011/09/07

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm>

FDAは、TNF- α (腫瘍壊死因子 α)阻害薬クラスの医薬品すべてについて、2つの病原性細菌—レジオネラ菌とリステリア菌—による感染症のリスクを記載するため、「枠組み警告」を改訂したこと

を医療従事者に通知する。さらに、重篤な感染症のリスクと、そのリスクに関連のある病原体の情報に一貫性を持たせるため、すべてのTNF- α 阻害薬の添付文書における「枠組み警告」と「警告および使用上の注意」の項を改訂した。

死亡に至ることもある重篤な感染症は、TNF- α 阻害薬のリスクとして知られている。この感染症はさまざまな器官と部位に発生する可能性があり、原因となる病原体として、細菌、マイコバクテリア（結核など）、真菌（ヒストプラズマ症、アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス真菌症、ブラストミセス症、ニューモシスティス症など）、ウイルス（B型肝炎など）、その他の日和見病原体〔健康な人には通常疾患を引き起こさないが、免疫系（抵抗力）が弱っている人には重篤な疾患を引き起こす微生物〕などがある。

最近FDAは、TNF- α 阻害薬使用患者の感染症例をレビューした（下記「データの要約」を参照）。TNF- α 阻害薬の添付文書にレジオネラ菌とリステリア菌を追加することにより、TNF- α 阻害薬の使用患者で重篤な感染症を引き起こす恐れのある日和見病原体について、より詳細な情報を医療従事者に提供することができる。

医療従事者に今回の添付文書改訂を周知させることは重要である。

…… **TNF- α 阻害薬について** ……………

- ・TNF- α 阻害薬クラスは生物製剤であり、infliximab [‘Remicade’], etanercept [‘Enbrel’], adalimumab [‘Humira’], certolizumab pegol [‘Cimzia’], golimumab [‘Simponi’] などがある。
- ・TNF- α 阻害薬は、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬、および/または若年性特発性関節炎の治療に用いられる。
- ・TNF- α 阻害薬は免疫抑制薬であるため、これらの生物製剤を使用する患者では重篤な感染症のリスクが高まる。

◇医療従事者向けの追加情報

- ・TNF- α 阻害薬使用患者は、複数の器官や部位に重篤な感染症を発症するリスクが高い。感染症は、細菌、マイコバクテリア、真菌、ウイルス、寄生虫、その他の日和見病原体が引き起こし、入院や死亡に至ることもある。
- ・TNF- α 阻害薬クラスすべての「枠組み警告」に、病原性細菌であるレジオネラ菌とリステリア菌が追加された。
- ・慢性感染症や再発性感染症を有する患者、および感染症にかかりやすくなるような基礎疾患を有する患者については、TNF- α 阻害薬による治療を開始する前に、同薬のリスク/ベネフィットを比較検討すること。
- ・65歳を超える患者、および他の免疫抑制薬を併用している患者は、感染リスクがより高い可能性がある。
- ・TNF- α 阻害薬の使用開始前、および使用中は定期的に、患者の活動性結核の有無を評価し、潜在性感染について検査すること。

- ・TNF- α 阻害薬の使用中は、患者に重篤な感染症の徴候・症状が現れないかモニタリングすること。
- ・重度の全身疾患を発症して侵襲性真菌感染症のリスクがある患者では、経験にもとづいた抗真菌療法を検討すること。
- ・医療従事者は患者に、TNF- α 阻害薬の処方時に渡されるMedication Guide (患者向け医薬品ガイド)を読むよう促すこと。
- ・医療従事者は、TNF- α 阻害薬にかかわる有害事象をFDAのMedWatchプログラム^Aに報告すること。

◇データの要約

米国では現在5つのTNF- α 阻害薬が販売されている。Infliximab[‘Remicade’]は1998年8月、etanercept[‘Enbrel’]は1998年11月、adalimumab[‘Humira’]は2002年12月、certolizumab pegol[‘Cimzia’]は2008年4月、golimumab[‘Simponi’]は2009年4月にFDAの承認を受けた。

FDAは、TNF- α 阻害薬使用患者でのレジオネラ肺炎の発症例を特定した。FDAのAERS (有害事象報告システム) データベースで1999年～2010年のデータを検索したところ、infliximab, adalimumab, etanercept, golimumabの使用後にレジオネラ肺炎を発症した患者80名の報告を特定した。患者年齢の中央値は56歳であった(25歳～85歳)。この症例集積で最も多くみられたTNF- α 阻害薬の適応症は関節リウマチ(65%)であった。TNF- α 阻害薬の投与開始からレジオネラ肺炎発症までの期間の中央値は10.4カ月であった(1カ月未満～73カ月)。80例中30例は、レジオネラ菌が検出されたという検査結果が報告に記載されていた。患者の多くは、メトトレキサートかコルチコステロイドのいずれか1つまたは両方をTNF- α 阻害薬と併用していた。この症例集積での死亡は14例であった。

英語の医学文献を検索し、リウマチ性疾患、炎症性腸疾患、乾癬をTNF- α 阻害薬で治療した後にレジオネラ肺炎を発症した患者23名の症例報告を特定した¹⁻¹¹⁾。23名は26歳～71歳であった。投与されたTNF- α 阻害薬は、infliximab, adalimumab, およびetanerceptであった。そのうち22名は免疫抑制薬を併用していた(メトトレキサートかコルチコステロイドのいずれか1つまたは両方とTNF- α 阻害薬との併用が最も多い)。4名は人工呼吸器を必要とする重症肺炎を発症し、5名は集中治療室で治療を受けた。23名中3名が死亡した。1名はTNF- α 阻害薬を再開後、レジオネラ肺炎を再発した³⁾。

FDAは、TNF- α 阻害薬使用患者でのリステリア・モノサイトゲネス^Bによる重篤な感染症という有害事象報告を複数受けている。英語の医学文献を検索し、TNF- α 阻害薬使用患者で、髄膜炎、菌血症、眼内炎、敗血症など、リステリア感染症例26例を特定した¹²⁻¹⁷⁾。死亡報告が7例あった。報告の多くには、患者が免疫抑制薬を併用していたことが記載されていた。さらにFDAは、市販前の第II相および第III相臨床試験中に発生した感染症(検査で起炎菌が同定された)に関するデータ、お

^A MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^B *Listeria monocytogenes*

よび市販後調査からのデータをレビューしたところ、リステリア感染による死亡例を確認した。

病原菌のレジオネラ菌とリステリア菌がTNF- α 阻害薬使用患者に死亡を含む重篤な転帰をもたらす可能性があることを医療従事者に周知するため、TNF- α 阻害薬クラスのすべての「枠組み警告」にこの2つの病原菌を追加した。

文 献

- 1) Hofmann A, Beaulieu Y, Bernard F, Rico P. *Can J Gastroenterol*. 2009; 23:829-33.
- 2) Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. *Rheumatology*. 2003;42:617-21.
- 3) Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e95-100.
- 4) Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2368-76.
- 5) Beigel F, Jürgens M, Filik L, Bader L, Lück C, Göke B, et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1240-4.
- 6) Wondergem MJ, Voskuyl AE, van Agtmael MA. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:310-1.
- 7) Jinno S, Pulido S, Pien BC. *Hawaii Med J*. 2009;68:109-12.
- 8) Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:747-56.
- 9) Li Gobbi F, Benucci M, Del Rosso A. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:119-20.
- 10) Mancini G, Erario L, Gianfreda R, Oliva A, Massetti AP, Mastroianni CM, et al. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:1036-7.
- 11) Eisendle K, Fritsch P. *Br J Dermatol*. 2005;152:585-6.
- 12) Kesteman T, Yombi JC, Gigi J, Durez P. *Clin Rheumatol*. 2007;26:2173-5.
- 13) Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Arthritis Rheum*. 2003;48:319-24.
- 14) Jessel P, Safdar N, McCune WJ, Saint S, Kaul DR. *N Engl J Med*. 2010;363:574-9.
- 15) Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, Giménez-Ubeda E, Muñoz-Fernandez S, Ortiz A, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:854-9.
- 16) Murphy G, Schmidt-Martin D, Hynes BG, Harney S. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:369-70.
- 17) Ramos JM, García-Sepulcre MF, Masiá M, Brotons A, Grau MC, Gutiérrez F. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:614-6.

関連情報

- ・ FDAのTNF- α 阻害薬[‘Remicade’], [‘Enbrel’], [‘Humira’], [‘Cimzia’], [‘Simponi’]に関する情報サイト

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.7 No.13 (2009/06/25), Vol.6 No.22 (2008/10/30)

薬剤情報

- ◎Infliximab [インフリキシマブ (遺伝子組換え), infliximab (genetical recombination) (JAN), 抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クローン病治療薬]
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Etanercept [エタネルセプト (遺伝子組換え), etanercept (genetical recombination) (JAN), 可溶性TNF- α /LT- α レセプター製剤, 抗リウマチ薬]
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Adalimumab [アダリムマブ (遺伝子組換え), Adalimumab (Genetical Recombination) (JAN), 抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クローン病治療薬]
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Certolizumab Pegol [セルトリズマブ ペゴル, PEG化抗TNF- α モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クローン病治療薬] 国内: Phase II/III (2011/06/13現在) 海外: 発売済
- ◎Golimumab [ゴリムマブ (遺伝子組換え), Golimumab (Genetical Recombination) (JAN), 抗TNF- α モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬]
国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.21 (10/13) R03

【米FDA】

●Ondansetron [‘Zofran’]: 心調律異常との関連性

Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron)

Drug Safety Communication

通知日: 2011/09/15

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm271913.htm>

FDAは、制吐薬ondansetron hydrochloride [‘Zofran’], ondansetron [‘Zofran ODT’], およびそれらのジェネリック製品に関する進行中の安全性レビューを通知する。Ondansetronの使用により心臓の電氣的活動に異常を生じるリスクが高まる可能性があり、その結果、心調律異常を引き起こして死亡に至る可能性がある。

心臓の電氣的活動の変化 [心電図 (ECG) のQT延長] (下記「データの要約」を参照) により、心調律の異常 (トルサード ド ポアントなど) が引き起こされ、死亡に至ることがある。特にトルサード

の発症リスクがあるのは、先天性QT延長症候群など心臓に基礎疾患のある患者、低カリウム血症や低マグネシウム血症の素因のある患者、QT延長を引き起こす医薬品を併用中の患者などである。

FDAは入手情報すべてのレビューを終え、添付文書の暫定的変更を行っているところである。Ondansetron[‘Zofran’]の製造業者(GlaxoSmithKline社)に対し、同薬がQT延長を引き起こす可能性について評価するための詳細なQT試験を実施するよう求めている。試験の結果は2012年夏に得られる見込みであり、結果のレビュー後に添付文書をさらに改訂する可能性がある。

Ondansetron[‘Zofran’]の添付文書はすでにQT延長の可能性について記載している。この添付文書に、トルサードのリスクが特に高い先天性QT延長症候群患者への使用を避けることという警告を盛り込むために、改訂を行っている。さらに、電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症など)、うっ血性心不全、徐脈性不整脈の患者や、QT延長を引き起こす医薬品を併用中の患者に対する心電図モニタリングの推奨も、添付文書に追加する予定である。

…… Ondansetron[‘Zofran’]について ……………

- ・癌の化学療法、放射線療法、外科手術に伴う悪心・嘔吐の予防に使用。
- ・5-HT₃受容体拮抗薬に分類される。悪心・嘔吐を引き起こすことがある生体内物質のセロトニンの活性を阻害することで作用する¹⁾。
- ・4 mgと8 mgの錠剤、4 mgと8 mgの崩壊性錠剤、内用液(4 mg/5 mL)がある。静脈内注射液もある(2 mg/mL)。

◇患者向けの追加情報

- ・担当の医療従事者に相談せずにondansetronの服用を中止しないこと。
- ・Ondansetronについて質問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談すること。
- ・Ondansetronの使用中に、心拍数と心調律をモニターするため心電図検査を受けるように担当の医療従事者が時々指示することがある。
- ・Ondansetronの使用中に、不規則な心拍、息切れ、浮動性めまい、あるいは失神を経験した場合は、ただちに受診すること。
- ・副作用があればFDAのMedWatchプログラムに報告すること^A。

◇医療従事者向けの追加情報

- ・Ondansetronの使用患者にQT延長などの心電図変化がみられている。さらに、ondansetronの使用患者の一部に、心調律の異常であるトルサード ポイントも報告されている。
- ・Ondansetronは先天性QT延長症候群の患者に使用すべきではない。
- ・電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症など)、うっ血性心不全、徐脈性不整脈の患者や、QT延長を引き起こす医薬品を併用中の患者には、心電図モニタリングを推奨する。
- ・Ondansetronの使用中に異常な心拍数や心調律の徴候・症状を経験した場合はただちに医療

^A MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

従事者に連絡するよう、患者に助言すること。

•Ondansetronに関連する有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること^A。

◇データの要約

FDAは以前も、ondansetron[‘Zofran’]の使用によりQT間隔が延長する可能性があり、重篤な心調律異常(トルサード ド ポイント)を引き起こして死亡に至る可能性があるという心血管系の安全性懸念を指摘した。さらに医学雑誌には、ondansetronまたはdroperidolの使用に伴うQT延長について記載した論文が発表されている²⁻⁴⁾。

FDAは現在、トルサードのリスクが特に高い先天性QT延長症候群患者への使用を避けるようにという新たな警告の追加を行っている。Ondansetronの従来への添付文書にも、心電図の間隔の変化(QT延長)に関する警告を記載していたが、さらに、電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症など)、うっ血性心不全、徐脈性不整脈の患者や、QT延長を引き起こす医薬品を併用中の患者での心電図モニタリングの推奨を追加する予定である。

このリスクをさらに解明するため、FDAはGlaxoSmithKline社に、ondansetron[‘Zofran’]がどの程度のQT延長を引き起こすか明らかにするための詳細なQT試験を実施するよう求めている。FDAはondansetronの安全性と有効性を裏付けるためすべての入手データを引き続き評価し、さらに情報が得られれば更新情報を公表する予定である。

文 献

- 1) National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine. PubMed Drug & Supplements Monograph Ondansetron. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a601209.html>. Accessed September 10, 2011.
- 2) Charbit et al. Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation. *Anesthesiology* 2008; 109(2): 206-212.
- 3) Charbit et al. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1094-1100.
- 4) Nathan et al. Implications of Anesthesia in Children with Long QT syndrome. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 112(5): 1163-1168.

関連情報

•FDAの[‘Zofran’](ondansetron)関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm271924.htm>

薬剤情報

- ◎ Ondansetron [オンダンセトロン, 5-HT₃受容体拮抗型制吐薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Ondansetron [オンダンセトロン塩酸塩水和物, Ondansetron Hydrochloride Hydrate (JAN) 5-HT₃受容体拮抗型制吐薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ※ 口腔内速溶錠 (口腔粘膜からは吸収されない)

Vol.9 (2011) No.21 (10/13) R04

【 米FDA 】

- **Drospirenone 含有経口避妊薬: 血栓リスクに関する安全性レビュー更新 (2011/05/31 の続報)**

Safety review update on the possible increased risk of blood clots with birth control pills containing drospirenone

Drug Safety Communication

通知日: 2011/09/26 (2011/10/03 一部更新)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm273021.htm>

FDAは、drospirenone含有経口避妊薬の使用に伴う血栓リスク上昇の可能性について、まだ結論には達していないが引き続き懸念を有していることを通知する。FDAは、drospirenone含有避妊薬を使用している女性の血栓症リスクを評価した2011年の2つの研究のレビューを完了した。これについては、2011年5月31日発行のDrug Safety Communicationで触れている^A。FDAは、数種類のホルモン避妊薬の使用者で血栓リスクを評価した別の研究 (FDAが助成) のレビューを継続中である。このFDAの助成研究の予備的結果は、drospirenone含有避妊薬を使用している女性での血栓リスクは他のホルモン避妊薬に比べて約1.5倍高いことを示唆している。

血栓リスクを評価した6つの研究論文の結果が相反していること、およびFDAの助成研究の予備的データが得られたことを受けて (データの要約を参照)、FDAはReproductive Health Drugs Advisory CommitteeとDrug Safety and Risk Management Advisory Committeeの合同会議を2011年12月8日に計画し^B、drospirenone含有避妊薬のリスクとベネフィット、特に血栓のリスクについて討議することを予定している。

Drospirenone含有避妊薬の一覧を文末の表に示す。

^A <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257164.htm>

医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.14 (2011/07/07) 参照

^B <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-09-23/html/2011-24532.htm>

患者は、どの避妊薬を使用するか決める前に、担当医療従事者に自身の血栓リスクについて相談すること。血栓リスクを高めるリスク因子として知られているものは、避妊薬の使用を禁忌とする他の因子に加え、喫煙、過体重(肥満)、家族の血栓症の既往などである。

医療従事者は、現在drospirenone含有避妊薬を使用している女性に対し、血栓リスクの可能性について知らせること。FDAはすでに2011年5月31日にこれらの懸念に関する暫定的な情報を提供している^A。

◇医療従事者への追加情報

- ・血栓形成(静脈血栓塞栓症:VTE)のリスクのある患者には、drospirenone含有経口混合型避妊薬を処方する前に、同薬のリスクとベネフィットを検討すること。
- ・Drospirenone含有経口避妊薬のVTEリスク(levonorgestrel含有経口避妊薬との比較)について、現時点での情報を患者に助言すること。
- ・避妊薬の使用者でVTEのリスクを高める因子は、混合型経口避妊薬の使用を禁忌とする他の因子に加え、喫煙、肥満、家族のVTE既往である。
- ・血栓リスクを評価した研究は、3 mgのdrospirenoneと0.03 mgのethinyl estradiol(エストロゲン)を混合した特定のdrospirenone含有医薬品のみを対象としている。これらの研究の結果が、より低用量のエストロゲン(例えば0.02 mgのethinyl estradiol)を混合した他のdrospirenone含有避妊薬にも当てはまるかどうかは不明である。
- ・経口避妊薬にかかわる有害事象は、FDA MedWatchプログラムに報告すること^C。

◇データの要約

FDAは、drospirenone含有避妊薬を使用中の女性での血栓(静脈血栓塞栓症:VTE)のリスクを評価した6つの疫学研究をレビューした。これらの研究は相反する結果を示していた。2つはFDAや欧州規制機関が要求した市販後研究であったが^{1,2)}、drospirenone含有避妊薬と、levonorgestrelまたは他のプロゲスチン含有避妊薬との間に、VTEリスクに差があったとは報告していなかった。しかし、2009年以降の2つの論文は、drospirenone含有避妊薬の使用者では、levonorgestrel含有避妊薬の使用者に比べVTEリスクが1.5~2倍高かったと報告している^{3,4)}。ごく最近では、2011年に*British Medical Journal*誌に発表された2つの論文は、drospirenone含有経口避妊薬の使用者では、levonorgestrelに比べ、血栓リスクが2~3倍高かったと報告している^{5,6)}。どの疫学研究もそうであるが、方法論的問題が存在しており、これらの相反する結果の解釈を複雑にしている。FDAは、drospirenone含有避妊薬を使用する女性での血栓リスクについて結論には達していないが、リスクが高い可能性について引き続き懸念を有している。

Levonorgestrel含有避妊薬を含め、さまざまなホルモン避妊薬と血栓との関連を調べたFDA助成の疫学研究から得られた初期データは、2009~2011年に発表された研究の結果と一致しているように見える。FDAのレビューは進行中であるが、FDAの助成研究から得た予備的データは、

^C MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

drospirenone含有避妊薬の使用者では他のホルモン避妊薬と比べて血栓リスクが約1.5倍高いことを示唆している。このリスクを絶対リスクで表すと、他のホルモン避妊薬を使用している女性での血栓形成リスクが1万人中約6人とすると、drospirenone含有経口避妊薬を使用している女性での血栓形成リスクは、1万人中約10人となる。FDAの助成研究について詳しくは研究デザイン情報を参照のこと^D。この研究の全報告は、FDAが完了する予定の研究結果のレビューとともに、2011年12月のAdvisory Committee for Reproductive Health Advisory CommitteeとDrug Safety and Risk Management Advisory Committeeの合同会議で発表され、討議される予定である。

文献

- 1) Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (3):587-93.
- 2) Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. *Contraception* 2007; 75:344-54.
- 3) Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. *BMJ* 2009; 339:b2890.
- 4) Van Hylckama V, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. *BMJ* 2009; 339:b2921.
- 5) Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. *BMJ* 2011; 342:d2139.
- 6) Jick SS, Hernandez RK. *BMJ* 2011; 342:d2151.

表:承認済みのdrospirenone含有経口避妊薬

商品名	一般名
Drospirenone and ethinyl estradiol	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.03 mg
Ocella	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.03 mg
Safyral	Drospirenone 3 mg, ethinyl estradiol 0.03 mg, およびlevomefolate calcium 0.451 mg
Syeda	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.03 mg
Yasmin	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.03 mg
Zarah	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.03 mg
Beyaz	Drospirenone 3 mg, ethinyl estradiol 0.02 mg, およびlevomefolate calcium 0.451 mg
Drospirenone and ethinyl estradiol	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.02 mg
Gianvi	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.02 mg
Loryna	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.02 mg
Yaz	Drospirenone 3 mgとethinyl estradiol 0.02 mg

関連情報

- 本更新に関して同日付でQ&Aも出されている。
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm273039.htm>
- FDAのdrospirenone関連情報サイト

^D <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm274292.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm257168.htm>

参考情報

※本件に関して豪TGAからも注意喚起されている。

Medicines Safety Update Vol.2 No.5; 2011 「Drospirenone含有経口避妊薬(['Yaz']および['Yasmin'])と静脈血栓塞栓症」 <http://www.tga.gov.au/hp/msu-2011-05.htm#oral>

薬剤情報

◎Drospirenone/Ethinylestradiol[黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤, 経口避妊薬]国内: 発売済
海外: 発売済

※国内における適応は月経困難症

◎Levonorgestrel[レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬]国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9(2011) No.21(10/13)R05

【米FDA】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年8月)

2011 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—August

FDA MedWatch

通知日: 2011/09/19

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/default.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、また詳細版^Aには改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

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): 患者用情報, REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy): リスク評価・軽減対策, PCI: Patient Counseling Information

^A 詳細版はFDAの表示改訂サイト

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm268289.htm>)で医薬品名をクリックすることにより詳細が閲覧できる。

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Accolate (zafirlukast) tablets		○				PPI
Celexa (citalopram hydrobromide) Tablets and Oral Solution		○	○	○	○	
Reclast (zoledronic acid) Injection		○	○	○		MG
Saphris (asenapine) Sublingual Tablets		○	○	○	○	PCI
Actos (pioglitazone hydrochloride) Tablets			○	○		
Bentyl (dicyclomine hydrochloride, USP) Capsules/Tablets, Oral Syrup and Injection			○	○		
Betapace and Betapace AF (sotalol HCl) Tablets			○			
BiCNU (carmustine for injection)			○		○	
DepoCyt (cytarabine liposome injection)			○			
Ditropan (Oxybutynin chloride) Tablets			○	○	○	
Dostinex (cabergoline) Tablets			○			
Exjade (deferasirox) Tablets for Oral Suspension			○	○		
Haldol (haloperidol) Injection and Haldol Decanoate IM Injection			○	○		
Hyzaar (losartan/hydrochlorothiazide) and Hyzaar (losartan potassium/HCTZ) Tablets			○	○		PPI
Kerledex (betaxolol hydrochloride/chlorthalidone) Tablets			○	○		
Kerlone (betaxolol hydrochloride) Tablets			○	○		
Lamictal (lamotrigine) Tablets, Chewable Dispersible Tablets, Lamictal Orally Disintegrating Tablets, and Lamictal XR Extended-Release Tablets			○	○		
Mobic (meloxicam) Tablets and Oral Suspension			○	○		
Multaq (dronedaron hydrochloride) Tablets			○	○		
Neurontin (gabapentin) Capsules, Tablets, and Oral Solution			○			
Platinol (cisplatin for injection, USP)			○		○	
Prinzide (lisinopril/hydrochlorothiazide) Tablets			○		○	
Sensipar (cinacalcet) Tablets			○	○	○	
Tenoretic (atenolol/chlorthalidone) Tablets			○			
Tenormin (atenolol) Tablets			○			
Thallous Chloride [TI-201] Injection			○			

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Zoloft (sertraline hydrochloride) Tablets and Oral Concentrate			○	○		
Aceon (perindopril erbumine) Tablets				○		
Actoplus Met (pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride) fixed-dose combination Tablets Actoplus Met XR (pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride extended-release) fixed-dose combination Tablets				○		
Altace (ramipril) Tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Augmentin ES-600 (amoxicillin/clavulanate potassium) Powder for Oral Suspension and Extended Release Tablets				○		
Avapro (irbesartan) Tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Duetact (pioglitazone hydrochloride and glimepiride) fixed-dose combination Tablets				○		
Starlix (nateglinide) tablets				○		
Tarka (trandolapril/verapamil hydrochloride) Tablets				○	○	
Tykerb (lapatinib) Tablets				○		
Uniretic (moexipril hydrochloride/hydrochlorothiazide) Tablets				○		
Univasc (moexipril hydrochloride) Tablets				○		
Zestoretic (lisinopril and hydrochlorothiazide) Tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Zestril (lisinopril) Tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Zyban (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablets				○		
Dulera (mometasone furoate and formoterol fumarate) Inhalation Aerosol					○	
Lyrica (pregabalin) Capsules and Oral Solution					○	
Xanax (alprazolam) and Xanax XR					○	

参考情報

***NSAID interaction:** 表中の降圧薬とNSAID(COX-2 選択的阻害薬を含む)の併用に関し、「使用上の注意」の項に、急性腎不全を含む腎機能低下および降圧効果の減弱が追加された。

Vol.9 (2011) No.21 (10/13) R06

【 EU EMA 】

- WHO の国際臨床試験登録プラットフォーム上に EU 臨床試験登録が「主要な登録」として掲載される

EU Clinical Trials Register recognised as 'primary registry' of WHO's International Clinical Trials Registry Platform

News

通知日: 2011/09/14

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001337.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

(抜粋)

WHO (世界保健機関)^Aは、欧州連合の臨床試験登録 (European Union Clinical Trials Register: EU-CTR)^Bを国際臨床試験登録プラットフォーム (International Clinical Trials Registry Platform: ICTRP)^Cに主要な登録^{*1}の1つとして掲載した。

ICTRP は、世界のさまざまな臨床試験登録の幅広い情報にアクセスできるウェブ上のポータルサイトである。

EU-CTR が ICTRP に掲載されたことは、2011 年末までに情報転送の技術的なプロセスが完了した時点で、このポータルサイトを通じて EU-CTR の情報が入手可能となることを意味している。この ICTRP への掲載は、臨床試験依頼者、研究者、倫理委員会、政策担当者や、臨床試験の参加者にも EU-CTR の重要性を保証するものでもある。

参考情報

*1: WHO の ICTRP のページでは、「主要な登録」に関して、「内容、質と妥当性、アクセス性、識別性、技術的能力、管理について特定の規準を満たすもの」と説明している。現在、これらの規準を満たす登録は、日本の臨床試験登録 (<http://rctportal.niph.go.jp/>) を含めて 14 ある。

ICTRP の「主要な登録」のページ: <http://www.who.int/ictip/network/primary/en/index.html>

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.13 (2011/06/23)

A <http://www.who.int/en/>

B <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

C <http://www.who.int/ictip/en/>

Vol.9 (2011) No.21 (10/13) R07

【NZ MEDSAFE】

• Dabigatran [‘Pradaxa’]: 出血のリスク

Dabigatran – is there a bleeding problem?

Prescriber Update Vol. 32 No.3

通知日: 2011/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/dabigatransept2011.htm>

Dabigatran etexilate [‘Pradaxa’] は、2011年7月1日からニュージーランド (Pharmaceutical Management Agency: PHARMAC) とオーストラリアの両国で補助金給付の対象となっている抗凝固薬である。Dabigatranは直接トロンビン阻害薬で、ニュージーランドでは下記を適応として承認されている。

- 整形外科大手術後の患者での静脈血栓塞栓症 (VTE) 予防
- 心房細動患者での脳卒中や全身性塞栓症の予防、および血管系原因による死亡の低減

この抗凝固薬は、warfarinを使用できない患者やwarfarinでINR (International Normalized Ratio: 国際標準比) を十分コントロールできない患者にとってのwarfarinの代替療法の1つである。心房細動患者での脳卒中予防に対するdabigatran使用の推奨は、いくつかの臨床ガイドラインに採用されている。例えば、European Society of Cardiology, Canadian Cardiovascular Society¹⁾, American College of Cardiologyが作成したガイドラインなどである。

処方者は、dabigatranの推奨用量が承認された2つの適応症で異なること、また、特定の患者群では用量低減の必要性も異なることに注意すべきである。これらを表に示す。

処方者には、データシート^Aで詳細情報をすべて確認するよう推奨する²⁾。カプセルを開けると吸収率が高まり出血リスクが増すため、開けてはならない。

Warfarinからdabigatranへの切り替えにはモニタリングが必要である。最も留意すべき点として、warfarinによる治療を中止した後dabigatranを開始するには、INRが2未満まで下がらなければならない。詳細はdabigatranデータシートに記載されている。

どの抗凝固薬でも予想されるように、主な副作用は出血である。

臨床研究によれば、VTE予防薬として使用した場合、dabigatranの出血リスクはenoxaparinと同等であることが示唆されている³⁾。

^A ニュージーランドの添付文書

表: Dabigatran用量概要

	VTE予防	心房細動患者の脳卒中予防
成人	220 mgを1日1回	150 mgを1日2回
中等度腎機能障害 (30 ~ 50 mL/min CrCl)	150 mgを1日1回	150 mgを1日2回
重度腎機能障害 (<30mL/min CrCl)	禁忌	禁忌
80歳を超える高齢者	220 mgを1日1回	110 mgを1日2回
18歳以下の小児	推奨せず	推奨せず
体重	調整不要	調整不要
ケトコナゾールと併用	禁忌	禁忌
強力なP-糖蛋白質阻害薬 (amiodarone, quinidine, verapamil) との併用	150 mgを1日1回, verapamilの使用開始は避けること	調整不要
他のP-糖蛋白質阻害薬 (clarithromycin) との併用	調整不要	調整不要
P-糖蛋白質誘導剤(rifampicin) との併用	推奨せず。Dabigatranの血漿濃度が半分以下に減った場合、有効性が欠如するリスクあり。	
出血リスクのある患者(他の抗凝固薬を使用中の患者を含む)	推奨できる用量調整がない ^B	110 mg1日2回を検討

RE-LY試験によれば、心房細動患者における出血の全リスクは、dabigatran使用者の方がwarfarin使用者より低かった(16.4%対18.2%)が、胃腸管出血の発生率はdabigatranの方が高かった^{4,5)}。

どの抗凝固薬も同様であるが、dabigatranを使用中の患者は、出血や貧血の徴候が現れないかモニタリングすべきである。エカリン凝固時間(Ecarin Clotting Time:ECT)は出血リスクの予測法として最も精度が高いため、できるだけ利用すべきである。活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)の検査も、高齢者など、出血リスクが高いと考えられる患者に有用であろう⁶⁾。INRの測定はdabigatranの影響を受けないため、dabigatranの抗凝固作用のモニタリングとしては使用すべきでない。

Dabigatranに対する特異的な拮抗薬はまだ見つかっていない。出血や過量使用の場合、対症療法や適切な利尿処置を推奨する⁷⁾。

DabigatranはチトクロムP450酵素では代謝されないが、P-糖蛋白質の基質である。P-糖蛋白質阻害作用が強力な薬はdabigatranの血漿濃度を高めて出血リスクを上昇させる可能性がある。P-糖蛋白質誘導剤はdabigatranの血漿濃度を下げ、効力を失わせる可能性がある。P-糖蛋白質とその薬物動態への作用についてさらに詳細な情報は本号の次の記事に記載されている。

どの新薬も同様であるが、患者に有害反応と疑われる症状が現れないか注意深くモニターすべきである。Dabigatranに関連した有害反応の疑いがあれば、有害反応モニタリングセンター(Centre for Adverse Reactions Monitoring: CARM)に報告すべきである。

^B 原文は No adjustment recommended

要約と重要なメッセージ

- Dabigatran[‘Pradaxa’]は整形外科手術後のVTE予防、および心房細動患者における脳卒中予防を適応として承認されている。
- 用量は適応症により異なるため、処方に際して用量に注意する必要がある。
- 出血はdabigatran療法に伴う主要リスクであるため、患者に出血の徴候がないかモニタリングすべきである。
- P-糖蛋白質の阻害作用や誘導作用のある医薬品はdabigatranと相互作用する可能性があるため、用量調整が必要な場合がある。
- 重度の腎機能障害 (CrCl < 30 mL/min) 患者にはdabigatranを使用してはならない。
- Dabigatranを使用中の患者、特に腎機能障害が悪化するリスクのある患者には、腎機能のモニタリングが必要な場合がある。

文 献

- 1) Cairns JA, Connolly S, McMurray S et al. 2011. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 27:27-30.
- 2) Boehringer Ingelheim (NZ) Ltd. 1 July 2011. Pradaxa data sheet.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/Pradaxacap.pdf>
- 3) Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N et al. 2010. ‘Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials’ *Thromb Res*; 126: 175-82
- 4) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. 2009. ‘Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation’ *N Engl J Med* 361: 1139-51
- 5) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. 2011. An analysis of the randomised evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*; 123:2363237
- 6) PHARMAC. Guidelines for testing and perioperative management of dabigatran. August 2011. Wellington. Accessed online:
<http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatran%20testing%20and%20perioperative%20management.pdf>
- 7) PHARMAC. Guidelines for management of bleeding with dabigatran. August 2011. Wellington. Accessed online:
<http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatran%20bleeding%20management.pdf>

参考情報

※Medsafeから、9月15日付(10月3日更新)で公表されたQuestions and Answersでは、dabigatran [‘Pradaxa’]に関してCARMが受けた有害反応報告数に言及している。

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2011/dabigatranqanda.asp>

CARMは、2011年9月15日の時点でデータベース上にdabigatran[‘Pradaxa’]に関する報告が122件あると述べている。現在までにCARMが受けた報告では、dabigatranによる致死的な出血や死亡の症例は特定されていない。出血の報告のあった多くの患者は、他の抗凝固薬を併用していた。また、他の症例では、当該イベントを起こす可能性のある他の医薬品の併用や疾患が報告されていた。MEDSAFEは、Dabigatranに関してCARMが受けた報告は、新薬に関する報告として予想外の数ではないとしている(Weber効果と考えている)。

薬剤情報

© Dabigatran [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etxilate Methanesulfonate (JAN), 抗血液凝固薬, 直接トロンビン阻害薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.21 (10/13) R08

【NZ MEDSAFE】

• 薬物相互作用:P-糖蛋白質の役割

Medicines interactions: the role of P-glycoprotein

Prescriber Update Vol. 32 No. 3

通知日: 2011/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/P-glycoproteinSept2011.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_SEPT_2011_v3.pdf

P-糖蛋白質は最もよく知られた膜貫通型排出トランスポーターであり、1970年代に癌細胞における多剤耐性を引き起こす蛋白質として最初に発見された。

現在、P-糖蛋白質は有害物質から生体を守る機能として以下の作用を有することが判明している。

- 腸管から吸収された薬物を腸管内腔に排出する
- 血液脳関門の完全性を維持する
- 薬物を腎臓と肝臓からそれぞれ尿と胆汁に排出する

◇P-糖蛋白質と薬物相互作用

P-糖蛋白質は、腎臓/肝臓系を介する薬物クリアランスの一部を担っている。この能動輸送系は飽和することがあり、この薬物クリアランスが阻害または誘導されると、薬物-薬物または薬物-食品の相互作用が起きる可能性がある。

体内で P-糖蛋白質が介在する相互作用が起きる部位はさまざまであり、相互作用があり得るかあるいは临床上重大かを判断するのに作用部位は重要である。

例えば、loperamide (止瀉薬) と quinidine (抗不整脈薬) の相互作用は、血液脳関門で P-糖蛋白質が阻害されることによって起こり、中枢神経系に有害作用を及ぼす。また、digoxin (強心薬) と verapamil (抗不整脈薬) の相互作用は、肝臓と腎臓の P-糖蛋白質で起こり、digoxin の排出量が減少する。

薬物動態特性も、P-糖蛋白質が介在する相互作用に影響を与える。ほぼすべてが腸管から吸収される薬物は、P-糖蛋白質の阻害物質との相互作用の影響を受けにくい。また、静脈内投与される薬物は、腸管の P-糖蛋白質が介在する相互作用と明らかに無関係である。Ketoconazole (抗真菌薬) と dabigatran (抗凝固薬) の相互作用は腸管で起こり、dabigatran etexilate (dabigatran のプロドラッグ) の吸収量が増加する^A。

◇P-糖蛋白質が介在する临床上重大な相互作用

これまでに P-糖蛋白質の基質であることが確認された薬物は digoxin と β 遮断薬の talinolol (ニュージーランドでは販売されていない) のみであるが、これらはチトクロム P450 では代謝されない。

抗凝固薬の dabigatran も P-糖蛋白質の影響を受けることが知られている。Dabigatran etexilate はプロドラッグで、腸管からの吸収に続いて活性体 (dabigatran) に変換される。Dabigatran etexilate は P-糖蛋白質の基質であるが、活性体の dabigatran は P-糖蛋白質の基質ではない。

Dabigatran etexilate は血漿と肝臓のエステラーゼによって急速に活性体に変換されるため、P-糖蛋白質が介在する相互作用は腸管のみで起こる。このことは、強力な阻害物質との相互作用の临床上の重要性がさまざまであることを意味している。例えば clarithromycin (マクロライド系抗生物質) は、digoxin の血清中濃度を増加させる (相互作用の部位は腎臓) が、dabigatran とは临床上重大な相互作用を起こさない (相互作用の部位は腸管)^{*1}。

通常、P-糖蛋白質が介在する相互作用は CYP450 が介在する相互作用ほどには血漿中濃度を変化させない。Dabigatran が承認されるまで、P-糖蛋白質が介在する相互作用は、治療係数が小さい digoxin についてのみ临床上重要であった。したがって、相互作用に関する広範な研究は digoxin について行われてきた。現在、P-糖蛋白質が介在する相互作用により digoxin の C_{max} や AUC を 2 倍以上変化させたと報告されている薬物は、valsopodar, quinidine, amiodarone, ciclosporin の 4 つのみである。

P-糖蛋白質に影響を及ぼすか、または P-糖蛋白質により排出される可能性のある医薬品の例を表に示す。

^A 相互作用により dabigatran etexilate が排出されなくなり、結果として吸収量が増えると考えられる。(訳注)

医療従事者に対し、処方する医薬品について P-糖蛋白質が介在する重大な相互作用を起こす可能性がないか、添付文書を参照するよう助言する。

表:P-糖蛋白質の阻害作用または誘導作用のある医薬品等, および基質となる医薬品

阻害作用のある医薬品等	誘導作用のある医薬品等	基質となる医薬品
Amiodarone Ketoconazole/Itraconazole Clarithromycin/Erythromycin Ciclosporin Verapamil Diltiazem Quinidine プロテアーゼ阻害薬 Sirolimus/Tacrolimus グレープフルーツジュース	Rifampicin セント・ジョーンズ・ワート Carbamazepine Phenytoin	Digoxin Loperamide Colchicine Dabigatran etexilate

文 献

- 1) Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S et al. 2008. *Clin Pharmacol and Therapeut.* 85 :173-181
- 2) Lee CA, Cook JA, Reyner EL et al .2010. *Expert Opinion Drug Metab Toxicol.* 6: 603-619.
- 3) Horn JR and Hansten PD .2004. *Pharmacy Times.* 45-46.
- 4) Sawyer J, Sharp J, Baxter K .2011. 286: 595-6.
- 5) Baxter K (ed) .2010. *Stockley's Drug Interactions.* Pharmaceutical Press, London

参考情報

*1:NZ MedSafe のデータシート(添付文書)には、健康な被験者での dabigartan と clarithromycin の併用により、dabigartan への曝露が 15% 上昇したが臨床上的安全性に懸念はないと記載されている。一方、EMA の SmPC では、上記の試験結果の記載に続いて、臨床的重要な相互作用を否定することはできないとの記載があり、患者の注意深いモニタリングが必要であること等に言及している。

•Pradaxa の New Zealand Datasheet:

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/p/Pradaxacap.pdf>

•Pradaxa の EMA の SmPC (2011/08/23 Update)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子