



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.04 (2020/02/20)

目 次

各国規制機関情報

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

- Gabapentin ([‘Neurontin’], [‘Gralise’], [‘Horizant’]) および pregabalin ([‘Lyrica’], [‘Lyrica CR’]): 中枢神経抑制薬との併用時, または低肺機能患者での使用による重篤な呼吸障害への注意喚起2

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

- Prescriber Update Vol.40 No.4
 - 生物学的に同等な製品への切り替えに注意を要する医薬品8
 - 溶血性貧血には薬剤性もあり得る13

「NIHS 医薬品安全性情報」は, 医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された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○○○は当該国における販売名を示し, 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。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので, ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.18(2020) No.04(02/20) R01

【米FDA】

•Gabapentin(['Neurontin'], ['Gralise'], ['Horizant'])および pregabalin(['Lyrica'], ['Lyrica CR']):中枢神経抑制薬との併用時,または低肺機能患者での使用による重篤な呼吸障害への注意喚起

FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) when used with CNS depressants or in patients with lung problems

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2019/12/19

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>

<https://www.fda.gov/media/133681/download>

(抜粋)

◇概 要

Gabapentin(['Neurontin'], ['Gralise'], ['Horizant']^A)またはpregabalin(['Lyrica'], ['Lyrica CR'])の使用患者で,呼吸器系のリスク因子を有する場合,重篤な呼吸困難が生じる可能性のあることにFDAは注意喚起する。呼吸器系のリスク因子とは,オピオイド系鎮痛薬およびその他の中枢神経(CNS)^B抑制薬の使用,ならびに肺機能を低下させる慢性閉塞性肺疾患(COPD)^Cなどの疾患である。高齢者もリスクが高い。

Gabapentinoid(gabapentinとpregabalinを合わせた呼称)は,部分発作,および脊髄損傷,帯状疱疹,糖尿病などによる神経痛など,さまざまな症状の治療を適応としてFDAの承認を受けている。さらに,線維筋痛症,レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)にも適応がある。Gabapentinは1993年に, pregabalinは2004年に,初めて承認を受けた。

Gabapentinは米国麻薬取締局(DEA)^D指定の規制物質ではない。Gabapentinが1980年代から1990年代初めに開発された際,ヒトでの薬物乱用性に関する評価は実施されなかった。

PregabalinはスケジュールVに指定された規制物質である。スケジュールVとは,乱用性があるとしてDEAが指定した規制薬物のうち,乱用性は低い,ある程度の身体・精神依存を引き起こす可能性がある薬物を指す。

Gabapentinoidは処方箋薬としての使用が増加しており,それと共に誤用および乱用も広がっていることがFDAの評価で明らかになっている。Gabapentinoidは,呼吸抑制のリスクを上昇させる

^A ['Horizant']の一般名は gabapentin enacarbil(gabapentin のプロドラッグ)

^B central nervous system

^C chronic obstructive pulmonary disease

^D Drug Enforcement Administration

CNS抑制薬と併用されることが多い。CNS抑制薬には、オピオイド系薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬などがある。それに対し、gabapentinoidを単独で使用する健康な人^Eについては、重篤な呼吸困難のリスクを裏付けるエビデンスは少ない。

FDAは、gabapentinoidの処方情報に呼吸抑制のリスクに関する新たな注意事項を追加するよう求めている。また、FDAは当該医薬品の製造業者に対し、gabapentinoidの乱用性、特にオピオイド系薬との組み合わせによる乱用性についてさらに評価するための臨床試験を実施するよう求めた。というのは、gabapentinoidとオピオイド系薬との組み合わせによる誤用および乱用が増加しており、また両薬の併用により呼吸抑制のリスクが高まるおそれがあるためである。この乱用性に関する評価では、特に呼吸抑制作用に重点が置かれる予定である。

◇患者・介護者向け勧告

呼吸障害は生命を脅かすおそれがあるため、患者に以下のような呼吸障害の症状が発現した場合、直ちに医師の診察を受けるべきである。

- 錯乱または失見当識
- 異常な浮動性めまいまたは頭部ふらふら感
- 極度の眠気または嗜眠
- 呼吸緩慢、浅呼吸、または呼吸困難
- 無反応(正常な返事や反応をしない、あるいは起こしても目覚めない)
- 皮膚の色が青くなる(特に、唇、手や足の指)

使用している医薬品(処方箋薬、OTC薬)および摂取しているアルコール類などはすべて、必ず担当の医療従事者に知らせること。

◇医療従事者向け勧告

医療従事者は、gabapentinoidをオピオイド系薬または他の中枢神経抑制薬(ベンゾジアゼピン系薬など)と共に処方する場合、gabapentinoidを最小用量から開始し、患者に呼吸抑制や鎮静の症状が現れていないかモニターすべきである。呼吸器系の基礎疾患のある患者、および高齢患者もリスクが高いため、同様に管理すべきである。

◇データの要約

FDAに提出された症例報告、医学文献で発表された症例報告、観察研究、ヒト臨床試験、動物試験など、さまざまなソースのデータをFDAはレビューした。

Gabapentinoidは処方箋薬としての使用が増えており、その誤用や乱用も広がっている。2012～2016年に、gabapentinの処方・調剤を受けた患者数は年間830万人から1,310万人へと増加し、pregabalinの処方・調剤を受けた患者数は年間190万人から210万人へと増加した¹⁶⁾。

^E リスク因子等のない患者(訳注)

Gabapentinoidは医療用にオピオイド系薬と併用処方されることが多く、またオピオイド系薬と組み合わせて乱用されることも多い。2016年の調査からのデータによれば、gabapentin関連で受診した患者のうち14%、pregabalin関連で受診した患者のうち19%は、オピオイド系薬も使用していた¹⁷⁾。いくつかの小規模な横断研究から、米国および欧州において、オピオイド使用障害 (OUD)^F患者の約15～26%はgabapentinと組み合わせて誤用・乱用し、OUD患者の約7～21%はpregabalinと組み合わせて誤用・乱用していることが示唆される。しかしながら、これらの研究はいずれも小規模であるため、これらの推定値についてOUD患者集団すべてへの一般化可能性は示されていないと考えられる¹⁷⁻²²⁾。

FDAは、FAERS^Gデータベースおよび医学文献¹⁻⁶⁾から、gabapentinoidがオピオイド系薬もしくは他の中枢神経 (CNS) 抑制薬と併用された場合、または呼吸障害の基礎疾患のある患者でgabapentinoidが使用された場合に、呼吸抑制が発現し得ることを示しているデータをレビューした。Gabapentinoidのみ使用していた患者での症例報告は少数であった。2012年1月1日～2017年10月26日の期間についてFAERSを検索した結果、gabapentinoidの使用に伴う呼吸抑制が49例見出された。15例はgabapentin、34例はpregabalinの使用によるものであった。症例の92%は、呼吸器系のリスク因子 (加齢による肺機能低下など) かまたは他のCNS抑制薬の併用のいずれかが報告されていた。症例の24%は死亡に至った (n=12)。12例の死亡例すべてで、1つ以上の呼吸抑制のリスク因子、またはCNS抑制薬の併用が報告されていた。

健康なボランティアを対象としたいくつかの小規模無作為化臨床試験で、gabapentinoid単独使用、オピオイド系薬との併用のいずれにおいても、呼吸機能抑制が示された。Myhreら⁷⁾は、12人の健康なボランティアを対象に、プラセボ、pregabalin単独使用、オピオイド系薬のremifentanil単独使用、またはpregabalinとremifentanilとの併用の各群に分け、小規模な無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。併用群ではETCO₂^Hが相加的に上昇していた。Piovezanら⁸⁾は、8人の健康なボランティアを対象とした小規模な無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。被験者は、睡眠関連の問題や睡眠時無呼吸のない、比較的高齢の非肥満男性であった。被験者はgabapentinまたはプラセボを単回投与され、次いで睡眠検査を受けた。ウォッシュアウト期間後、被験者は再度治療薬を単回投与され (治療薬を交換して)、次いでもう1回睡眠検査を受けた。Gabapentin使用期間中の1時間あたりの無呼吸エピソード数は、プラセボ使用期間中のエピソード数を上回っていた。

観察研究において、gabapentinoidの術前投与を受けた患者では、gabapentinoidの術前投与を受けなかった患者に比べ、術後の呼吸抑制リスクが上昇することが示唆されている。メイヨー・クリニックの研究グループは、関節形成術を受けた11,000人以上の患者を対象として、gabapentinの術前使用と呼吸抑制のリスクとの関連を示す症例対照研究を発表した⁹⁾。同グループは呼吸抑制の定義を、麻酔後ケアユニット^Iでの回復期に、無呼吸、減呼吸、もしくは酸化ヘモグロビン飽和度低

^F opioid use disorder

^G FDA Adverse Event Reporting System (FDA 有害事象報告システム)

^H end-tidal CO₂ (呼気終末二酸化炭素)

^I postanesthesia care unit (PACU)

下が生じたこと、または中等度～重度の鎮静にもかかわらず重度疼痛エピソードが生じたこと (“pain-sedation” mismatch)とした。同研究によれば、術前麻酔レジメンに300 mgを超える用量の gabapentinが組み込まれた場合、術前にgabapentinを使用しなかった患者に比べ、術後の呼吸抑制のリスクが区域麻酔の使用患者では60%上昇し〔オッズ比 (OR) 1.60, 95%信頼区間 (CI) [1.27～2.02]〕、全身麻酔の使用患者では47%上昇した (OR 1.47, 95%CI[1.26～1.70])。同研究グループは、8,000人以上の腹腔鏡検査患者を対象とした別の症例対照研究で、術前のgabapentinの使用と術後の呼吸抑制との関連を調査・検討した¹⁰⁾。呼吸抑制の定義は、無呼吸、減呼吸、酸化ヘモグロビン飽和度低下、pain-sedation mismatch、naloxoneの投与、抜管失敗、再挿管の必要、またはこれまで非侵襲的陽圧換気療法 (NIPPV)^{J)}の処方歴のなかった患者でのNIPPVの使用とされた。同研究によれば、gabapentinを術前に使用した患者では、使用しなかった患者に比べ、術後の呼吸抑制のリスクが26%上昇した (OR 1.26, 95%CI[1.02～1.58])。

動物試験では、gabapentinoidは、単独使用、またはオピオイド系薬との併用のいずれの場合も、呼吸抑制を引き起こし得ることが示されている¹²⁻¹⁴⁾。Kozerら¹²⁾は、gabapentinの後にmorphineを投与されたウサギでは、gabapentinの後に生理食塩水を投与されたウサギに比べ、二酸化炭素の蓄積量が増加することを示した。Lyndonら¹³⁾は、高用量のpregabalinの腹腔内投与 (中用量のmorphineとの併用あり/なし)の呼吸抑制作用を6匹のマウスで研究した。Pregabalinは、用量依存性の呼吸数減少を引き起こした。Pregabalin単独のボラス投与は、morphine単独のボラス投与と同程度の分時換気量の抑制をマウスにもたらした。Morphineとpregabalinの呼吸抑制作用は相加的であり、相乗的ではなかった。公表された動物試験から、総合的に、gabapentinoidは単独で用量依存性の呼吸抑制作用を有し、オピオイド系薬が引き起こす呼吸抑制を強め得ることが示唆される。

文献および関連資料

- 1) Klein-Schwartz W, Shepherd JG, Gorman S, Dahl B. Characterization of gabapentin overdose using a poison center case series. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:11-5.
- 2) Wills B, Reynolds P, Chu E, Murphy C, Cumpston K, Stromberg P, et al. Clinical outcomes in newer anticonvulsant overdose: a poison center observational study. *J Med Toxicol* 2014;10:254-60.
- 3) Verma A, St Clair EW, Radtke RA. A case of sustained massive gabapentin overdose without serious side effects. *Ther Drug Monit* 1999;21:615-7.
- 4) Schauer SG, Varney SM. Gabapentin overdose in a military beneficiary. *Mil Med* 2013;178:e133-5.
- 5) Damilini J, Radosevich JJ. Gabapentin toxicity and associated blood levels in emergency room patients with renal insufficiency case reports. *Pharmacotherapy* 2016;36:e294.
- 6) Middleton O. Suicide by gabapentin overdose. *J Forensic Sci* 2011;56:1373-5.
- 7) Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin has analgesic, ventilatory, and cognitive effects in combination with remifentanyl. *Anesthesiology* 2016;124:141-9.

^J non-invasive positive pressure ventilation

- 8) Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, Tufik S, Poyares D. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res* 2017;26:166-70.
- 9) Weingarten TN, Jacob AK, Njathi CW, Wilson GA, Sprung J. Multimodal analgesic protocol and postanesthesia respiratory depression during phase I recovery after total joint arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:330-6.
- 10) Cavalcante AN, Sprung J, Schroeder DR, Weingarten TN. Multimodal analgesic therapy with gabapentin and its association with postoperative respiratory depression. *Anesth Analg* 2017;125:141-6.
- 11) Deljou A, Hedrick SJ, Portner ER, Schroeder DR, Hooten WM, Sprung J, et al. Pattern of perioperative gabapentinoid use and risk for postoperative naloxone administration. *Br J Anaesth* 2018;120:798-806.
- 12) Kozar E, Levichek Z, Hoshino N, Kapur B, Leombruno J, Taguchi N, et al. The effect of amitriptyline, gabapentin, and carbamazepine on morphine-induced hypercarbia in rabbits. *Anesth Analg* 2008;107:1216-22.
- 13) Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R, et al. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction* 2017;112:1580-9.
- 14) Hill R, Dewey WL, Kelly E, Henderson G. Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition. *Br J Pharmacol* 2018;175:2492-503.
- 15) Total Patient Tracker (TPT). Data years 2012-2016. Data extracted May 2017.
- 16) Syneos Health Research & Insights, LLC., TreatmentAnswers™ and TreatmentAnswers™ with Pain Panel (formerly known as InVentiv Health Research & Insights, LLC, TreatmentAnswers™). Data year 2016. Data extracted May 2017.
- 17) Bastiaens L, Galus J, Mazur C. Abuse of gabapentin is associated with opioid addiction. *Psychiatr Q* 2016;87:763-7.
- 18) Dahlman D, Abrahamsson T, Kral AH, Hakansson A. Nonmedical use of antihistaminergic anxiolytics and other prescription drugs among persons with opioid dependence. *J Addict* 2016;2016:9298571.
- 19) Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, et al. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:2021-5.
- 20) McNamara S, Stokes S, Kilduff R, Shine A. Pregabalin abuse amongst opioid substitution treatment patients. *Ir Med J* 2015;108:309-10.
- 21) Smith RV, Lofwall MR, Havens JR. Abuse and diversion of gabapentin among nonmedical prescription opioid users in Appalachian Kentucky. *Am J Psychiatry* 2015;172:487-8.
- 22) Wilens T, Zulauf C, Ryland D, Carrellas N, Catalina-Wellington I. Prescription medication misuse among opioid dependent patients seeking inpatient detoxification. *Am J Addict* 2015;24:173-7.

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.16 No.02 (2018/01/25) R02 (Gabapentin[‘Neurontin’]):の使用に伴う重度の呼吸抑制のリスク) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly16/02180125.pdf>

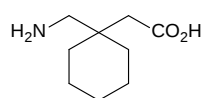
【EU EMA】Vol.15 No.20 (2017/10/05) R02 (gabapentinの使用に伴う呼吸抑制に関するシグナル) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly16/02180125.pdf>

【カナダHealth Canada】Vol.14 No.22 (2016/11/02) R02 (gabapentinの使用に伴う重篤な呼吸抑制のリスク) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly14/22161102.pdf>

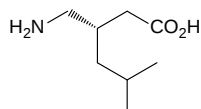
薬剤情報

◎Gabapentin〔ガバペンチン, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Pregabalin〔プレガバリン, 神経因性疼痛治療薬, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済



Gabapentin



Pregabalin

Vol.18(2020) No.04(02/20) R02

【NZ MEDSAFE】

●生物学的に同等な製品への切り替えに注意を要する医薬品

Some medicines need to be prescribed by brand

Prescriber Update Vol.40 No.4

通知日:2019/12/06

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2019/Some-medicines-need-to-be-prescribed-by-brand.htm>

[https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-vol-40-No-4-\(Dec-2019\).pdf](https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-vol-40-No-4-(Dec-2019).pdf)

◇重要なメッセージ

- ニュージーランドで承認を受けた後発医薬品はすべて、先発品との生物学的同等性が証明されている。
- それにもかかわらず、一部の医薬品、特に治療域の狭い医薬品については、患者の治療が不安定となるリスクがあるため、製品の切り替えは可能な限り避けること。
- 治療用量を達成するため同一有効成分の複数の製品を使用することは許容されており、またそれが必要な場合もある。

後発医薬品は、先発品と同一有効成分を含有し、同一経路で投与される医薬品である。後発医薬品の製造販売業者は、自社製品がMedsafeの承認を受ける前に、先発品との生物学的同等性のエビデンスを示さなければならない。医薬品は、バイオアベイラビリティ(有効成分が体循環血中に吸収される速度と量で決定)が国際的に許容された限度内で同等である場合、生物学的に同等とみなされる^{1,2)}。Medsafeは、市販前の承認審査手続きの中で、先発品との生物学的同等性について評価する。Medsafeは通常、後発品間の生物学的同等性の評価は行わない。

承認された後発医薬品は一般に、先発品の代替として使用することができる。しかしながら、一部の医薬品、特に治療域の狭い医薬品については、有効成分のバイオアベイラビリティにおいて、後発品と先発品とのごくわずかな差異により、一部の患者で臨床的影響が生じる可能性がある。

製品の切り替え時に特に注意を要する医薬品の例として、lamotrigineとlevothyroxineがある。

◇Lamotrigine

Lamotrigineについて先頃、PHARMAC^Aの補助金の対象となる製品が変更された³⁾。現在補助金が支給されているlamotrigine製品(['Logem'])はMedsafeの承認を受けており、先発品(['Lamictal'])との生物学的同等性が証明されている。

Medsafeは処方者に対し、lamotrigineの製品間の切り替えは、発作の頻度や治療歴などの要素を考慮に入れ、患者を注意深くモニターしつつ慎重に行わなければならないとしたMHRAの助言⁴⁾

^A Pharmaceutical Management Agency(ニュージーランドの医薬品管理庁)(訳注)

に従うよう勧告している。現時点で、lamotrigineの治療域が狭いことを示すエビデンスは決定的ではない。しかしながら、患者が製品を切り替え難いと考えていることを示す情報がある^{5), B, C}。

◇Levothyroxine

Levothyroxineは複雑な薬物動態プロファイルをもち、治療域が狭く、慎重な漸増法による用量設定とモニタリングを必要とする⁶⁾。

2007年に、levothyroxine製品の1つである[‘Eltroxin’]の製剤処方が変更されたことにより、多くの患者に問題が起こった。変更後の製剤は変更前と生物学的に同等であったが、患者に問題が生じたことから、[‘Eltroxin’]の製剤変更時に注意深いモニタリングと用量漸増法が必要であったことが浮き彫りになった^{7,8)}。

Medsafeは、3品目のlevothyroxine製品、すなわち[‘Eltroxin’] (50 mcg錠, 100 mcg錠), [‘Synthroid’] (25 mcg錠, 50 mcg錠, 100 mcg錠), および[‘Eutroxsig’] (50 mcg錠, 75 mcg錠, 100 mcg錠, 200 mcg錠)を承認している。[‘Synthroid’]と[‘Eutroxsig’]は[‘Eltroxin’]と生物学的に同等であるが、製品間の切り替えは避けるべきである。というのは、levothyroxineのバイオアベイラビリティがわずかに違っても臨床的影響が生じる可能性があるためである。製品の切り替えが必要な場合(例えば、特定の製品への非忍容性のため)、患者を注意深くモニターし、用量を漸増すべきである。

ニュージーランドでは、levothyroxine (Mercury Pharma社)錠はMedicines Act 1981第23条にもとづき、条件付き許可の下で販売されている。この製品については生物学的同等性の証明は行われていない。

Levothyroxine (Mercury Pharma社)については、すでに同製品を使用中であり、かつ(1)利用可能な他のlevothyroxine含有製品に忍容性のないことが分かっているか、もしくは(2)他のlevothyroxine含有製品への切り替えが臨床的に適切ではない場合にのみ、処方すべきである⁹⁾。新規の患者は、levothyroxine (Mercury Pharma社)を最初に使用すべきではない。

◇必要に応じて異なる製品の併用が可能

必要用量を達成するため、有効成分含量の異なる製品の錠剤を組み合わせることは許容されているが、各含量の錠剤については同じ製品を使用し続けるべきである。正しい用量と組み合わせは、必要に応じて、臨床評価および臨床検査によるモニタリングにもとづき、判断すべきである。

関連情報

- 後発医薬品と生物学的同等性に関する詳細な情報は、過去の下記Prescriber Updateを参照。
www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2017/TheMedsafeFiles4NMAssessment.htm
- 医薬品のデータシート(製品情報)はMedsafeのウェブサイトで検索可能である。
www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp

文献および関連資料

- 1) Medsafe. 2017. The Medsafe Files – Episode Four: New Medicines Assessment (Part 2). *Prescriber Update* 38(3): 43–4.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2017/TheMedsafeFiles4NMAssessment.htm (accessed 29 October 2019).
- 2) bpac NZ. 2007. What is bioequivalence. *Best Practice Journal* SE: 12–16.
URL: <https://bpac.org.nz/BPJ/2007/March/bioequiv.aspx> (accessed 29 October 2019).
- 3) PHARMAC. 2019. *Lamotrigine: Logem is the new funded brand* 15 October 2019.
URL: www.pharmac.govt.nz/medicines/my-medicine-has-changed/lamotrigine-epilepsy-drug-changes/ (accessed 22 October 2019).
- 4) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2017. Antiepileptic drugs: updated advice on switching between different manufacturers' products. *Drug Safety Update* 11(4): 5.
URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-updated-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products> (accessed 22 October 2019).
- 5) Epilepsy Society and Epilepsy Action. 2015. *Patient experiences of switching between different versions of anti-epileptic drugs*.
URL: <https://www.epilepsyresearch.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/Patient-experiences-of-switching-between-different-versions-of-AEDs.pdf> (accessed 8 November 2019).
- 6) Pharmacy Retailing (NZ) Limited. *Eltroxin New Zealand Data Sheet* 23 May 2019.
URL: [www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/Eltroxin\(new\)tab.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/Eltroxin(new)tab.pdf) (accessed 22 October 2019).
- 7) Medsafe. 2013. *Eltroxin formulation change* 4 July 2013.
URL: www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/EltroxinInfo.asp (accessed 29 October 2019).
- 8) bpac NZ. 2007. Eltroxin (levothyroxine formulation change). *Best Practice Journal* 15: 48–51.
URL: <https://bpac.org.nz/BPJ/2008/August/eltroxin.aspx> (accessed 29 October 2019).
- 9) Mercury Pharma (NZ). 2019. *Levothyroxine New Zealand Data Sheet* 13 September 2019.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/l/Levothyroxinetab.pdf (accessed 29 October 2019).

参考情報

※1: 英MHRAは2017年11月24日付の*Drug Safety Update* (上記「文献および関連資料」の4)で、抗てんかん薬の切り替えについて、抗てんかん薬を3つのカテゴリーに分けて処方に関する助言をまとめており、その一部を紹介する。

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/662330/DSU-Nov-pdf.pdf

抗てんかん薬の各カテゴリーと処方に関する助言

カテゴリー	抗てんかん薬	分類の説明	処方に関する助言
カテゴリー1	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone	このカテゴリーの抗てんかん薬については、剤型が同じで生物学的同等性が証明されていても、製造業者が異なる場合、臨床的に重要な違いが生じ得ることが明確に示されている。	患者は必ず特定の製造業者の製品を使用し続けるようにすること。
カテゴリー2	Clobazam, Clonazepam, Eslicarbazepine, Lamotrigine, Oxcarbazepine, Perampanel, Retigabine, Rufinamide, Topiramate, Valproate, Zonisamide	カテゴリー1および3に該当しない抗てんかん薬	特定の製造業者の製品を継続的に処方すべきか否かは、発作の頻度や治療歴などの要素を考慮に入れ、臨床上の判断や患者および/または介護者との相談にもとづいて決定すること。 患者/介護者が他製品に否定的意見を持つこと ^B 、および/または患者が抱える他の問題 ^C も考慮すること。
カテゴリー3	Brivaracetam, Ethosuximide, Gabapentin, Lacosamide, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabine, Vigabatrin	以下の特性すべてを有する抗てんかん薬: • 所定のpH全域で溶解性が高い • 経口投与後、基本的に完全に吸収される • 有効性および安全性に関する用量反応曲線が急勾配ではない • 治療係数が小さくない	このカテゴリーの抗てんかん薬については、異なる製造業者の製品間で臨床的に重要な違いが生じる可能性は極めて低いとみなされている。 しかしながら、患者/介護者が他製品に否定的意見を持つこと ^B 、患者が抱える他の問題 ^C も考慮すること。

※ニュージーランドMedsafeは2019年11月12日付および12月20日付の通知で、lamotrigineの製品切り替えによる影響を否定できない死亡例がこれまでに3～5例あったこと、特定の製品を使用し

^B 製品名、パッケージ、外見、味などの違いによりマイナスイメージを抱いて不満、不安、混乱、用量エラー、アドヒアランス不良などを引き起こすことがある

^C 自閉症、メンタルヘルス障害、学習障害などの併存疾患

て症状が安定している患者では他製品に切り替えるべきではないと注意喚起している。

<https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/Lamotrigine.asp>

<https://www.health.govt.nz/news-media/media-releases/medsafe-reinforces-advice-lamotrigine>

※アイルランドHPRAは2019年12月10日付の*HPRA Drug Safety Newsletter* 95th Editionで、levothyroxineの各製品は互換的に使用すべきではないこと、製品・製剤を切り替えた場合は注意深いモニタリングと切り替え時の甲状腺機能検査が必要であることを通知している。

<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-95.pdf?sfvrsn=5>

薬剤情報

◎Lamotrigine〔ラモトリギン, 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Levothyroxine Sodium〔レボチロキシンナトリウム水和物, Levothyroxine Sodium Hydrate (JP), 甲状腺ホルモン製剤, 甲状腺機能低下症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.18 (2020) No.04 (02/20) R03

【NZ MEDSAFE】

●溶血性貧血には薬剤性もあり得る

Haemolytic anaemia – Sometimes caused by medicines

Prescriber Update Vol.40 No.4

通知日: 2019/12/06

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2019/Haemolytic-anaemia-sometimes-caused-by-medicines.htm>

[https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-vol-40-No-4-\(Dec-2019\).pdf](https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-vol-40-No-4-(Dec-2019).pdf)

◇重要なメッセージ

- 医薬品は、免疫学的機序または酸化ストレス^Aを介して、溶血性貧血を引き起こすことがある。
- 理由不明の溶血性貧血に関しては、原因の可能性として医薬品を検討すること。血液学または輸血医学の専門医に相談すること。

◇溶血性貧血

溶血性貧血は、赤血球の早期破壊(溶血)による循環血液中の赤血球数減少、および網状赤血球数増加を特徴とする¹⁾。医薬品、自己免疫障害または先天性障害、感染、輸血、毒物など、原因はさまざまである¹⁾。

症状は、脱力、浮動性めまい、呼吸困難、黄疸、褐色尿、軽度の蒼白や脾腫などである²⁾。重症化した場合、肝脾腫大、ヘモグロビン尿、心不全を引き起こすことがある²⁾。まれに、免疫性溶血性貧血は致死性となり得る⁴⁾。

◇医薬品による溶血性貧血

溶血性貧血は、医薬品への曝露から数時間以内に起こることもあれば、数カ月後に起こることもある³⁾。医薬品によって起こり得る溶血性貧血は、主に2つの機序によるものがある。すなわち、免疫性溶血と、酸化ストレスによる溶血性貧血である⁵⁾。

◇免疫性溶血

免疫性溶血は一般に、自己抗体および/または補体が赤血球膜に結合することにより赤血球が破壊されることをいう¹⁾。医薬品が赤血球上の抗原を変化させ、その結果産生された自己抗体が正常赤血球抗原と交差反応するタイプや、医薬品が赤血球膜の蛋白質と共有結合し、それに対して抗体が産生されるタイプ(ハプテン型)がある⁶⁾。

130種以上の医薬品について免疫性溶血性貧血との関連がみられてきたが、報告数が最も多い

^A oxidative damage

医薬品は、第二・第三世代のセファロスポリン系薬、diclofenac, rifampicin, oxaliplatin, fludarabine などである³⁾。

静注用免疫グロブリン製剤には抗A抗B抗体、まれに抗D抗体あるいは他の赤血球抗体が含まれているため、同製剤の大量投与後に一過性であるが臨床的に重大な溶血性貧血を来した症例が報告されている⁷⁾。これらの抗体はレシピエントの赤血球上を覆い、免疫性溶血を引き起こすが、自己免疫性溶血ではない⁵⁾。

◇酸化ストレス

酸化ストレスを引き起こし得る医薬品を原因とする溶血性貧血はどの患者でも起こる可能性があるが、よりリスクが高いのは、グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損症^B (およびその他の遺伝性疾患) を有する患者である⁵⁾。G6PD欠損症は、酸化ストレスから赤血球を保護しているG6PD酵素の遺伝子異常による先天性疾患である⁸⁾。

G6PD欠損症患者にとって酸化ストレスを引き起こし得る危険な医薬品には、dapsone, methylene blue, nitrofurantoin, primaquine, キノロン系薬, rasburicase, sulphonamideなどがある^{5, 9)}。

◇臨床所見および臨床検査値

溶血性貧血を単独で診断できる検査はない¹⁾。溶血性貧血の患者は通常、直近の出血、または鉄欠乏症その他の栄養素欠乏症の直近の治療では説明がつかない網状赤血球数増加を呈する¹⁾。また、赤血球破壊のエビデンス〔乳酸脱水素酵素 (LDH) ^C増加、ビリルビン増加、ハプトグロビン減少、赤血球形態異常が末梢血塗抹標本でみとめられるなど〕を示すこともある¹⁾。

免疫性溶血は、直接Coombs試験^D陽性および/または間接Coombs試験^E陽性を示すことが特徴である。

◇溶血性貧血の管理

理由不明の溶血性貧血の場合、原因の可能性として医薬品を検討すること。溶血性貧血がその医薬品の既知の有害反応かどうか確認するため医薬品のデータシート^Fを参照すること。

溶血性貧血の管理は、その原因と重症度に応じて行う。場合により、医薬品の使用中止で十分なこともある。また、輸血などの介入が必要となる場合もある。血液学または輸血医学の専門医に相談し、助言を求めること。

^B glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

^C lactate dehydrogenase

^D または直接抗グロブリン試験 (direct antiglobulin test, DAT) とも呼ばれる。

^E または間接抗グロブリン試験とも呼ばれる。

^F ニュージーランドの製品情報 (訳注) <https://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

◇ニュージーランド国内での症例報告

2010年以降、有害反応モニタリングセンター (CARM)^Gは、溶血性貧血および/または直接Coombs試験陽性が記載された副作用報告を51件(被疑薬は59品目)受けている。

そのうち、CARMへの報告頻度が最も高かった医薬品、ならびにpositive dechallengeおよびpositive rechallengeの件数を表1に示す。

表1: 溶血性貧血または/および直接Coombs試験陽性の記載があった症例報告でCARMへの報告頻度が最も高かった医薬品 (2010年1月1日～2019年9月30日)

医 薬 品	症例報告数	Positive dechallenge ^a	Positive rechallenge ^b
Immunoglobulin normal	33	17	2
Amoxicillin/clavulanic acid	4	3	
Dapsone	2	1	
Sulphasalazine	2	2	

注: a. Positive dechallenge: 薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること

b. Positive rechallenge: 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること

文献および関連資料

- 1) Brodsky R. 2019. Diagnosis of hemolytic anemia in the adult. In: *UpToDate* 3 October 2019 (Topic 7076 Version 52.0). URL: www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hemolytic-anemia-in-the-adult (accessed 17 October 2019).
- 2) Hill Q, Stamps R, Massey E, et al. 2017. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology* 176(3): 395-411. DOI: 10.1111/bjh.14478 (accessed 18 October 2019).
- 3) Hill Q, Stamps R, Massey E, et al. 2017. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology* 177(2): 208-20. DOI: 10.1111/bjh.14654 (accessed 24 September 2019).
- 4) Leicht H, Weinig E, Mayer B, et al. 2018. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature. *BMC Pharmacology and Toxicology* 19(1): 67. DOI: 10.1186/s40360-018-0257-7 (accessed 24 September 2019).
- 5) Leung L. 2017. Hemolytic anemia due to drugs and toxins. In: *UpToDate* 2 October 2017 (Topic 7104 Version 28.0). URL: www.uptodate.com/contents/hemolytic-anemia-due-to-drugs-and-toxins (accessed 17 October 2019).
- 6) Brugnara C. 2018. Pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia: Warm agglutinins and drugs. In: *UpToDate* 19 September 2018 (Topic 7080 Version 29.0).

^G Centre for Adverse Reactions Monitoring

URL: www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-autoimmune-hemolytic-anemia-warm-agglutinins-and-drugs (accessed 14 October 2019).

- 7) CSL Behring (NZ) Ltd. 2018. *Intragam P New Zealand Data Sheet* 29 June 2018.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/i/IntragamPinj.pdf (accessed 20 October 2019).
- 8) Glader B. 2019. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. In: *UpToDate* 11 June 2019 (Topic 7111 Version 36.0).
URL: www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-g6pd-deficiency (accessed 20 October 2019).
- 9) New Zealand Formulary. 2019. *New Zealand Formulary* v. 89: G6PD deficiency 1 November 2019. URL: https://nzf.org.nz/nzf_4994 (accessed 6 November 2019).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.14 (2012/07/05) R05 (静注用ヒト免疫グロブリン[‘Privigen’]と溶血との関連)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/14120705.pdf>

【カナダHealth Canada】Vol.7 No.24 (2009/11/26) R06 (静注用免疫グロブリンと溶血のリスク)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly7/24091126.pdf>

【カナダHealth Canada】Vol.3 No.1 (2005/01/13) R19 [‘Rocephin’] (ceftriaxone) と小児の免疫性溶血性貧血]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/1050113.pdf>

薬剤情報

◎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

◎Rifampicin [リファンピシン (JP), 抗結核薬, 抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Oxaliplatin [オキサリプラチン, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Fludarabine [フルダラビン, 代謝拮抗薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Immunoglobulins, Normal Human [ヒト免疫グロブリン (Human Normal Immunoglobulin, JP), 血液製剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Amoxicillin [アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate (JP), βラクタム系抗生物質, ペニシリン系抗菌薬] 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。

◎Dapsone [ジアフェニルスルホン, Diaphenylsulfone, ハンセン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

売済

- ◎Sulfasalazine〔サラゾスルファピリジン, salazosulfapyridine (JP), 抗リウマチ薬, 免疫調節薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Methylthioninium Chloride〔メチルチオニウム塩化物水和物, Methylthioninium Chloride Hydrate, Methylene Blue (USP), メトヘモグロビン血症治療薬(解毒薬)〕国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Nitrofurantoin〔ニトロフラントイン, 単純性尿路感染症治療薬, 抗菌薬〕国内: 販売中止 海外: 発売済
 - ◎Primaquine〔プリマキンリン酸塩, Primaquine Phosphate, 抗マラリア薬, 抗原虫薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Rasburicase〔ラスブリカーゼ(遺伝子組換え), Rasburicase (Genetical Recombination), がん化学療法に伴う高尿酸血症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ※本薬は抗悪性腫瘍薬と必ず併用

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子