



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.15 (2024/07/18)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Volume 17, Issue 11, June 2024
 - Warfarin : Tramadol との薬物相互作用リスクへの注意喚起2

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

- Promethazine (経口用) : 精神系および中枢神経系の副作用のリスクのため6歳未満で使用しないこと6

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「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、医学文献等からの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<https://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。

各国規制機関情報

Vol.22 (2024) No.15 (07/18) R01

【 英MHRA 】

●Warfarin: Tramadolとの薬物相互作用リスクへの注意喚起

Warfarin: be alert to the risk of drug interactions with Tramadol

Drug Safety Update Volume 17, Issue 11, June 2024

通知日: 2024/06/20

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/warfarin-be-alert-to-the-risk-of-drug-interactions-with-tramadol>

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/66740dba64e554df3bd0dbca/DSU_-_June_2024.pdf

(抜粋)

◇要約

Warfarinとtramadolの併用により、有害な薬物相互作用が引き起こされる可能性がある。この相互作用により国際標準比(INR)^Aが増加することがあり、その結果重度の挫傷^Bや出血が生じ、患者によっては致死性となる可能性がある。



◆医療従事者向け助言

- Warfarinはクマリン系ビタミンK拮抗薬であり、治療指数^Cは低い。薬物相互作用のリスクを最小化するため、warfarinを他の医薬品と同時に処方する場合は引き続き慎重に行うこと。
- 現在使用しているすべての医薬品について患者に尋ねること。
- Warfarinとtramadolを併用した場合、INR増加のリスクとともに、生命を脅かす可能性のある重度の挫傷や出血が生じるリスクに注意すること。
- 新たに医薬品を併用する場合は、製品情報の中で特にwarfarinとの併用に関するガイダンスを参照し、warfarinの用量調節が必要か検討すること。
- Tramadolや他の併用薬の使用を開始するときは、INRの追加モニタリングが必要かどうか検討すること。
- 大出血イベントの徴候に気づいたら医療機関を受診すべきであると患者が確実に認識しているか確認すること。
- Tramadolと、acenocoumarolなど他のクマリン系抗凝固薬を同時に処方する場合も、注意すべきである。

^A International Normalised Ratio: Warfarinの効果判定に用いられるプロトロンビン時間(PT)について、試薬間、ロット間及び施設間等による差を補正するためにWHOが設定した国際標準比率。(訳注)

^B bruising: 内出血ともいう。(訳注)

^C therapeutic index

- 医薬品有害反応が疑われる症例はすべてYellow Card^Dを介して報告すること。

◆医療従事者から患者および介護者に伝えるべき助言

- Warfarinは、tramadolなど一部の医薬品と相互作用することがあり、その場合は出血のリスクが上昇する。
- 以下のような症状が発現したときは、医療機関で治療を受け、緊急のINR検査を受けるべきである：
 - 鼻出血時間の遷延(10分超)
 - 吐瀉物、喀痰、糞便、尿中にみとめられる出血
 - 重度または原因不明の挫傷
 - 重度の歯肉出血
 - 異常な頭痛(霧視、不明瞭発語、運動の消失、気分または体調の不良、発作、意識消失、浮動性めまいが頭痛とともに発現)
 - 女性における重度月経出血または月経時出血増加、またはその他の重度の膣出血
- Warfarinを使用していることを担当の医療従事者に伝え、抗凝固薬アラートカードを常に携帯すること。
- 現在使用しているすべての医薬品について担当の医療従事者に知らせること。
- 担当の医療従事者に相談せずに新たな他の医薬品を使用しないこと。
- 担当の医療従事者に相談せずにwarfarinの使用を中止しないこと。
- 医薬品有害反応が疑われる症例は、すべてYellow Cardを介して報告すること。



◇Tramadolとの有害な薬物相互作用のリスク

MHRAは、warfarinとtramadolによる併用治療後に脳出血で死亡した患者1人に関する検視官報告^Eを受けた。Warfarinとtramadolの併用は、患者のINRを増加させて出血のリスクを高める可能性がある。検視官は、warfarinとtramadolの相互作用が十分周知されていないことに懸念を示し、医療従事者に対してこの相互作用を重要視する必要性を強調した。

Warfarinは、クマリン系ビタミンK拮抗薬で、血栓の予防および治療に用いられる。同薬は、リウマチ性心疾患および心房細動における塞栓予防、ならびに人工心臓弁挿入後の塞栓予防を適応とする。また、静脈血栓症や肺塞栓症の予防および治療、一過性脳虚血発作の治療にも使用される。

Warfarinは治療指数が低く、出血リスクを高め得る相互作用が起こる可能性があるため、同時期に処方された医薬品を服用する際には注意が必要である。

Warfarinの製品情報では、医療従事者に対し、新たな併用薬を使用する場合、その併用薬の製

^D Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。 <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^E Coroner's report

品情報で、特にwarfarinとの併用に関するガイダンスの部分や、用量調節や治療モニタリングの要否に関する部分を参照すべきであると助言している。製品情報は相互作用を記載するために追って改訂される予定である。

Tramadolは、非選択的オピオイド系鎮痛薬であり、オピオイド受容体 μ , δ , κ においてアゴニストとして作用する。TramadolのSmPC(製品概要)^Fのセクション4.5^Gには、一部の患者で大出血や挫傷を伴うINR増加が報告されているため、warfarinなどのクマリン系抗凝固薬との併用治療は慎重に行うべきであると記載されている。Warfarinによる治療に伴う大出血のリスクはまれであるが、tramadolと併用した場合、リスクが上昇する可能性がある。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.08 No.02 \(2010/01/21\)](#) R03

「Warfarin: 医療従事者に明確で最新の助言を行うため製品概要を改訂」

【NZ MEDSAFE】

[Vol.13 No.07 \(2015/04/09\)](#) R05

「Roxithromycin: warfarin使用患者で併用開始によりINR上昇のリスク」

[Vol.13 No.02 \(2015/01/29\)](#) R04

「Tramadol: 使用上の注意事項」

[Vol.11 No.21 \(2013/10/10\)](#) R04

「Benzbromaroneによるwarfarinの抗凝固作用の亢進」

[Vol.4 No.22 \(2006/11/02\)](#) R09

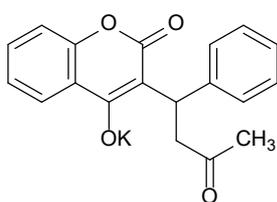
「Tramadol: Warfarinとの相互作用のエビデンス」

^F Summary of Product Characteristics

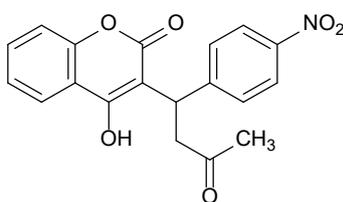
^G Interaction with other medicinal products and other forms of interaction <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7123/smpc#gref> (訳注)

薬剤情報

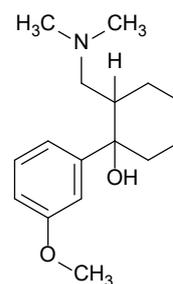
- ◎Warfarin〔ワルファリンカリウム, Warfarin Potassium (JP), クマリン系薬, 抗血液凝固薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Tramadol〔トラマドール塩酸塩, Tramadol Hydrochloride (JP), オピオイド受容体作動薬, 非麻薬性鎮痛薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Acenocoumarol〔クマリン系薬, 抗血液凝固薬〕海外: 発売済



Warfarin



Acenocoumarol



Tramadol

Vol.22 (2024) No.15 (07/18) R02

【NZ MEDSAFE】

- Promethazine (経口用): 精神系および中枢神経系の副作用のリスクのため 6 歳未満の小児で使用しないこと

Promethazine (oral): Do not use in children under 6 years of age due to the risk of psychiatric and central nervous system side effects

Alert communication

通知日: 2024/05/13

https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/Promethazine_Dont_use_in_children_under_6.asp

Promethazine (経口用) 製剤は現在、6歳未満の小児では禁忌となっている。

この改訂は、promethazine含有医薬品の製造業者であるSanofi社が行った安全性レビューの結果を受けたものである。6歳未満の小児においてpromethazineと精神系および中枢神経系の副作用との関連がみられたため、この新たな禁忌が決定された。

['Phenergan Tablet']および['Phenergan Elixir']のデータシート^Aと患者向け医薬品情報(CMI)^Bは、この新たな年齢制限について記載するため改訂された。Sanofi社は医療従事者向けレター^Cを作成中である。

['Phenergan Tablet']および['Phenergan Elixir']のパッケージは、新たな年齢制限を記載して改訂作業が行われているが、改訂されたパッケージの医薬品が薬局で入手できるまでにはタイムラグがある。

Medsafeは他のブランドのpromethazineの錠剤および経口服液剤の販売業者に対し、それぞれのデータシート、CMI、およびパッケージ・ラベルの改訂を求めた。



◇Promethazineについて

Promethazineは鎮静性抗ヒスタミン薬である。

Promethazineを含有する医薬品は、6歳以上の小児のアレルギー(花粉症を含む)および悪心・嘔吐(乗り物酔いを含む)の治療を適応とする¹⁾。

◇患者の親または介護者/養育者への助言

- Promethazine含有医薬品を6歳未満の小児に服用させないこと。
- Promethazine含有医薬品は、6歳未満の小児において、落ち着きのなさ、じっとしていら

^A <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/Phenergantabelixir.pdf>

^B consumer medicines information

['Phenergan Tablet']および['Phenergan Elixir']のCMIは<https://www.medsafe.govt.nz/Consumers/cmi/p/Phenergan.pdf>を参照。

^C Dear Healthcare Professional Letter

ないこと、攻撃性(怒りの感情)、幻覚(幻聴を含む)など、気分や行動の変化を引き起こすことがある。高用量で使用した場合、学習困難も生じることがある。

- 小児が6歳未満でpromethazineを使用していた場合、担当の薬剤師または医師に他の治療選択肢について相談すること。
- 改訂されたパッケージ・ラベルが添付された医薬品が薬局で入手可能になるまでにはタイムラグがある。小児の親/介護者/養育者は担当の薬剤師または医師に、医薬品が小児に適切であるかを常に確認すること。

◇医療従事者向け情報

- Promethazine(経口用)は現在、6歳未満の小児では使用が禁忌となっている(従来は2歳未満)^D。
- 安全性レビューにより、この年齢層で、精神運動亢進、攻撃性、幻覚など、精神系・中枢神経系副作用のリスクが高いことが見出された。高用量で使用した場合、可逆性の認知障害や知的能力障害など、学習・理解における困難も生じる可能性がある。
- アレルギーや悪心の治療を必要とする6歳未満の小児には、他の治療選択肢を用いること。地域のガイドラインを参照すること。
- 改訂されたパッケージ・ラベルが添付された医薬品が薬局で入手可能になるまでにはタイムラグがある。
- 家庭内にこの医薬品を保管している可能性のある親/介護者/養育者に対し、6歳未満の小児に使用せず、薬剤師または医師に他の治療選択肢について相談し助言を求めよう、改めて注意を促すこと。

◇追加情報

Promethazineは、致死的な呼吸抑制(呼吸困難)のリスクのため、2歳未満の小児では既に禁忌となっている。

小児でのpromethazineの使用に伴い、傾眠状態、逆説的な興奮性の亢進(眠くなるという予想に反して過剰に興奮すること)、悪夢、失見当識も報告されている。

['Phenergan Tablet']および['Phenergan Elixir']の製造業者であるSanofi社によるレビューで、2～5歳の小児においてpromethazineの使用に伴う精神系・中枢神経系の副作用のリスクが高いことが見出された。既知の副作用に加え、6歳未満の小児で精神運動亢進、攻撃性、および幻覚の発現がみられた。高用量でpromethazineを使用した場合、学習・理解における困難も引き起こしていた。これらのリスクのため、['Phenergan Tablet']および['Phenergan Elixir']の使用は現在、6歳以上の小児および成人に限定されている。

^D NIHS医薬品安全性情報Vol.4 No.09(2006/05/02)R02【[米FDA Promethazine: 重篤な呼吸抑制に関しすべての製剤でのラベリング改訂\(小児での使用\)](#)】を参照。(訳注)

◇有用なリンク

- [Search for consumer medicine information \(CMI\) and data sheets](#) (CMIおよびデータシートの検索サイト)
- [Report an adverse event to a medicine](#) (副作用報告サイト)
- [Dear Healthcare Professional Letter](#) (医療従事者向けレター)

関連資料

- 1) Pharmacy Retailing (NZ) Limited trading as Healthcare Logistics. 2024. *Phenergan Tablets and Phenergan Elixir New Zealand Data Sheet*. 22 April 2024.

URL: govt.nz/profs/Datasheet/p/Phenergantabelixir.pdf (accessed 6 May 2024)

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【豪TGA】

[Vol.20 No.22 \(2022/10/27\)](#) R02

「鎮静性の第一世代経口抗ヒスタミン薬 — 小児で使用しないこと」

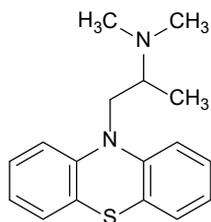
[Vol.16 No.11 \(2018/05/31\)](#) R03

「第一世代鎮静性経口抗ヒスタミン薬:小児での使用」

薬剤情報

◎Promethazine [プロメタジン塩酸塩, Promethazine Hydrochloride (JP), プロメタジンメチレンジサリチル酸塩, Promethazine Methylenedisalicylate, 第一世代抗ヒスタミン薬(フェノチアジン系), アレルギー性疾患治療薬] 国内:発売済 海外:発売済

※国内の添付文書では、2歳未満の乳幼児への投与は禁忌となっている。



以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子