東京都医薬品情報

№３８７
平成１８年１２月号

**医薬関連情報から**……2

財団法人　日本医薬情報センター

1　ザクロジュースによる薬物－食品の相互作用の可能性：In Vitro およびラットを用いた薬物動態研究

2　Spironolactone と上部消化管イベントのリスク；集団ベースのケース・コントロール研究

3　Colchicine と Atorvastatin により治療された患者における横紋筋融解症：1 症例の報告

4　Efavirenz 治療による口腔内灼熱症候群：1 症例の初めての報告

5　Codeine を処方された母親から授乳を受けた新生児における Morphine 中毒の薬理遺伝学：死亡した 1 症例の報告

東京都

## 医薬関連情報２００６年１０月号から

財団法人　日本医薬情報センター

副　作　用　情　報

１　ザクロジュースによる薬物－食品の相互作用の可能性：In Vitro およびラットを用いた薬物動態研究

Summers K.M.（Univ. Maryland，Baltimore／USA），ほか

Ann. Pharmacother.40（7）1472－1473／（2006．7）

最近の薬物動態研究において，ザクロジュース（以下 PJ）が CYP3A 酵素を阻害することが示されている。トロピカルフルーツが midazolam 1’－hydroxylase 活性を抑制する程度を調べる in vitro 研究において，PJ とともにインキュベーションすると，対照と比べて残存酵素活性は 3.2%となった。グレープフルーツジュース（以下 GFJ）では，残存酵素活性は 14.7%であった。ヒト肝ミクロソームと PJ（5% v／v）をインキュベーションすると，carbamazepine（以下 CBZ）を CBZ 10,11－epoxide へ変換するための残存 CYP3A 活性は 1.8%であった。さらに検討した結果，その PJ の阻害活性は用量依存性であることが示された。PJ とのプレインキュベーション 30 分後の残存 CYP3A 活性は 45.7%であり，GFJ とのそれは 38.3%であった。PJ を投与されたラットにおける CBZ の最高濃度および AUC は対照群におけるそれらよりも有意に高値であり（p＜0.05），GFJ 投与ラットにおけるそれらと同等であった。CYP3A 活性は PJ 飲用を止めて 72 時間以内に回復した。これら 2 つの薬物動態研究は PJ が GFJ のそれに匹敵する阻害活性を有することを示しているけれども，さらに最近の CYP3A 触媒 midazolam 1’－hydroxylation を評価する in vitro 研究では，GFJ が PJ よりも強い阻害効力を有することが示された。以上の成績は，in vitro およびラットを用いた薬物動態研究の結果である。PJ と CYP3A によって代謝される薬物に関連した臨床的相互作用はまだ報告されていないけれども,現時点で,薬剤師は,PJ が GFJ のそれに匹敵する CYP3A 阻害活性を有し得るエビデンスを考慮すべきである。PJ が CYP3A として関与するエビデンスを評価する場合，薬剤師はまた，in vitro 研究で最初に認められた GFJ の強力な阻害活性が，やがて GFJ と simvastatin の併用によって誘発された横紋筋融解症の観察を通じて臨床的に実証されたことを注目すべきである。

参照文献 8

midazolam（INN），carbamazepine（INN），グレープフルーツジュース，ザクロジュース，相互作用

＜参考＞

midazolam（INN）,ミダゾラム注（サンド株式会社 ）、ドルミカム（アステラス製薬株式会社）

carbamazepine（INN），テレスミン（三菱ウェルファーマ株式会社）、カルバマゼピン（共和薬品工業株式会社）、テグレトール（ノバルティスファーマ株式会社）、レキシン（藤永製薬株式会社）

【掲載理由】
・ 掲載基準１（４）

２　Spironolactone と上部消化管イベントのリスク；集団ベースのケース・コントロール研究
Verhamme K.（Erasmus MC，Rotterdam／Netherlands），ほか
Br. Med. J.（7563）330－333／（2006．8．12）
Spironolactone（以下 S）と上部消化管出血および潰瘍との関連を明らかにするため，集団ベースのケース・コントロール研究を行った。試験にはオランダのプライマリケアデータベースを利用した。18 才以上で 1996 年 1 月から 2003 年 9 月までの間にデータベースに 1 年間以上妥当なデータが登録されている患者をすべて対象とした。アルコール依存症または消化器癌の病歴のある患者は除外した。胃十二指腸潰瘍または上部消化管出血の症例 1 例につき年令，性別および指標日（症状が最初に出現した日）を対応させた対照症例を 10 例登録した。主要評価項目は上部消化管イベント（出血または潰瘍）の発生率であり，交絡因子による調節を行い，条件付きロジスティック回帰分析を実施した。母集団 306645 例から胃十二指腸潰瘍または上部消化管出血の患者 523 例を抽出し，対照として 5230 例を登録した。S の現在の使用により消化管イベントのリスクは 2.7 倍上昇した（95%信頼区間 1.2～6.0）。この関連は S の投与量が多い患者でより強く現れた。ループ利尿剤または amiloride の投与量が増加しても，上部消化管出血が増えることはなかった。NSAIDs，血小板凝集抑制剤，ステロイド剤や抗凝固剤などの潰瘍を誘発する薬剤の併用による影響を検討したところ，予期したように上部消化管イベントとの関連は S および潰瘍誘発剤を現在使用中の患者で最も強くなった（調整オッズ比 7.3，2.9～18.7）。ループ利尿剤または amiloride を使用中の患者ではこうした関連は認められなかった。以上，胃十二指腸潰瘍または上部消化管出血のリスクは S を使用している患者では著しく上昇した。
参照文献 9
spironolactone（INN），NSAIDs，corticosteroids，anticoagulants，antiplatelet-agents
「医薬関連情報」速報 No.550 掲載

＜参考＞
spironolactone（INN），アレキサン錠（株式会社三和化学研究所）、マカシー（ニプロファーマ株式会社）、スピロノラクトン（東和薬品株式会社）、アポラスノン（日医工株式会社）、アルダクトン（ファイザー株式会社）、アルマトール（長生堂製薬株式会社）、アレキサン

（株式会社三和化学研究所）、ウルソニン（株式会社イセイ ）、スピラクトン（三恵薬品）、ノイダブル（東洋ファルマー株式会社）、ピロラクトン（大洋薬品工業株式会社）、メルラクトン（小林化工株式会社）、ヨウラクトン（株式会社　陽進堂）、ラクデーン（鶴原製薬株式会社）、ラッカルミン（辰巳化学株式会社 ）

【掲載理由】
・ 掲載基準１（１）

３　Colchicine と Atorvastatin により治療された患者における横紋筋融解症：1 症例の報告
Tufan A.（Hacettepe Univ.，Ankara／Turkey），ほか
Ann. Pharmacother.40（7）1466－1469／（2006．7）
アミロイド症およびネフローゼ症候群の患者における colchicine（以下 C）と atorvastatin（以下 A）併用による横紋筋融解症の 1 症例の報告。患者（男，45 才）は，呼吸困難，精神機能の変化，疲労により救急部に入院した。慢性閉塞性呼吸疾患を 7 年間，アミロイド症によるネフローゼ症候群を 3 年間患っていた。アミロイド症に対して C 1.5mg／日を 3 年間投与されていて，有害作用は認められなかった。その他の投薬は theophylline および albuterol 吸入であった。入院する 1 ヵ月前に高コレステロール血症に対して A 10mg／日の投与が開始された。A 投与 2 週間後，筋肉痛および筋力低下を経験し始めた。症状は悪化し，重度の疲労と精神機能の変化が発現して数日後に入院となった。入院時のクレアチニンおよびクレアチンキナーゼ濃度はそれぞれ 8.1mg／dl，9035U／L であった。ミオグロビン尿，乏尿性急性腎不全が認められた。臨床症状および生化学的所見から横紋筋融解症と診断された。C と A の併用がその原因であると考えられた。両薬剤の投与中止後，クレアチンキナーゼおよびミオグロビン濃度は次第に減少し，筋力が改善した。しかしながら，血液透析に依存するようになり，院内感染性肺炎による敗血症性ショックを発現し，入院 18 日目に抗療性敗血症性ショックおよび呼吸不全にて死亡した。A および C は筋毒性有害作用が知られている。A の安全性は証明されているにもかかわらず，C のような一部の薬剤と併用すると，筋毒性薬となる可能性がある。このことは，statins のような P 糖タンパク基質と，P 糖タンパク阻害剤である C との併用が，バイオアベイラビリティを亢進して，基質の臓器取込みを促進することによって薬物動態を変化させ，その結果，有害反応および毒性を増強することになる。2 剤以上の筋毒性薬の併用が処方された後，筋毒性薬の用量を増量後，または既に筋毒性薬使用中の患者に新たな薬剤が処方された後，最初の 1 週間クレアチンキナーゼ値を測定することを勧める。
参照文献 18
colchicine，atorvastatin（INN），相互作用
「医薬関連情報」速報 No．550 掲載

＜参考＞
colchicine，コルヒチン（塩野義製薬株式会社）
atorvastatin（INN），リピトール（アステラス製薬株式会社）

【掲載理由】
・ 掲載基準１（２）

４　Efavirenz 治療による口腔内灼熱症候群：1 症例の初めての報告
Borras Blasco J.（Hosp. de Sagunto，Valencia／Spain），ほか
Ann. Pharmacother.40（7）1471－1472／（2006．7）
Efavirenz（以下 E）投与に関連した口腔内灼熱症候群（以下 BMS）を発現した初めての 1 症例の報告。8 年間 HIV 陽性である患者（女，42 才）が，BMS の症状により受診した。1997 年に，stavudine，lamivudine，saquinavir を用いた抗レトロウイルス療法が開始された。用量は製造業者の推奨に従った。患者は高活性抗レトロウイルス療法（以下 HAART）に適切に反応した。治療遵守を増すために，2005 年 10 月，saquinavir を E 600mg 1 日 1 回投与に変更した。E 投与を開始して 2 週間後，舌，歯肉，口腔粘膜の灼熱感を含む重度の口腔内灼熱症状を訴えた。BMS と診断された。E は症状出現前に服用していた長年にわたるレジメンに追加された唯一の薬剤であったことから，原因薬剤として E が疑われた。E 投与を中止し，stavudine，lamivudine，fosamprenavir，および ritonavir からなる新たな HAART レジメンが開始された。BMS 症状は 1 週間以内に消退した。新たな HAART により再発は観察されず，患者は無症状のままであった。今回の報告例では，症状発生と E 法開始との間に時間的関連があり，その他考えられる BMS の原因は除外された。E 中止により症状が改善し，速やかに消退した。Naranjo probability scale により，E が BMS の原因として probable と考えられた。MEDLINE 検索（1966 年～2006 年 5 月）で，BMS の原因として E の報告は見い出さず，2006 年 5 月時点で，本症例は E 療法による BMS の初めての報告であると思われる。
参照文献 5
efavirenz（INN）
「医薬関連情報」速報 No．550 掲載

＜参考＞
efavirenz（INN）,ストックリン（萬有製薬株式会社）

【掲載理由】
・ 掲載基準１（１）

５　Codeine を処方された母親から授乳を受けた新生児における Morphine 中毒の薬理遺伝学：死亡した 1 症例の報告

Koren G.（Hosp. for Sick Children，Toronto／Canada），ほか

Lancet（9536）704／（2006．8．19）

2005 年 4 月，経膣分娩の健康な正期産男児が 7 日目から一時的に，授乳を受けるのが困難となり，嗜眠を示した。11 日目に出生時体重に回復していたが，12 日目に皮膚が灰色となり，母乳摂取が減少し，13 日目に死亡が確認された。男児の検視では解剖学的な異常はなく，morphine（以下 M）の血中濃度は 70 ng／mL であった。母親は出産後の会陰切開術の疼痛に対し codeine（以下 C）30mg と paracetamol 500mg の合剤を処方されており（最初 12 時間毎に 2 錠，2 日目からは嗜眠と便秘のため半量に減量），2 週間継続した。新生児がうまく授乳を受けられなかったため，10 日目に母乳を蓄えた。後に分析し，M 濃度が 87 ng／mL であることが確認された。CYP2D6 の遺伝子型解析を行い，母親は ultra－rapid metaboliser に分類される，CYP2D6＊2A 対立遺伝子の異型接合で，CYP2D6＊2×2 の遺伝子重複を有していた。この遺伝子型は C から M の生成を増加させ，この母親のように一貫して嗜眠と便秘が生じる。母方の祖父，父親および新生児は extensive metaboliser に分類される 2 つの機能的 CYP2D6 対立遺伝子（CYP2D6＊1／2 の遺伝子型）を持っていた。母方の祖母は ultra－rapid metaboliser であった。臨床的および検査画像は新生児の死亡を引き起こすオピオイド中毒に一致した。本症例は CYP2D6 の多型は一部の母乳を受けている乳児の生命を脅かす可能性があることを示している。どのような臨床的アプローチを実施したとしても，C は母乳を受けている全ての乳児にとって安全な薬物とは考えられない。

参照文献 5

codeine

「医薬関連情報」速報 No．549 掲載

＜参考＞

Codeine,リン酸コデイン（マルコ製薬株式会社、高田製薬株式会社、田辺製薬株式会社、協和医療開発株式会社、シオエ製薬株式会社、三共株式会社）、コデイン（株式会社イセイ）、サリパラ・コデイン（丸石製薬株式会社 ）、

【掲載理由】

・　掲載基準１（２）

**東京都医薬品情報　№３８７**
（平成１８年１２月号）
平成１８年１１月３０日編集
平成１８年１２月発行

編集委員　古田　賢二（福祉保健局健康安全室副参事（食品医薬品情報担当））
古屋　正裕（福祉保健局健康安全室薬事監視課長）
杉下　由行（福祉保健局健康安全室環境保健課課務担当係長）
早乙女　芳明（福祉保健局健康安全室薬事監視課検定担当係長）
大坪　博子（都立梅ヶ丘病院薬剤検査科長）
白石　範子（都立八王子小児病院薬剤検査科長）
大村　由紀子（都立老人医療センター薬剤科主任技術員）
中野　美香子（財団法人東京都保健医療公社大久保病院病院薬剤科主任）

発　　行　東京都福祉保健局健康安全室健康安全課
郵便番号１６３－８００１　東京都新宿区西新宿２－８－１
電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３（５３２０）４５０７