

医薬品安全性情報 Vol.12 No.04 (2014/02/13)

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>

各国規制機関情報

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

- OTCリン酸ナトリウム製品:推奨用量を超えた使用による有害反応.....2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2013年12月).....5

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 骨粗鬆症治療薬 Strontium ranelate ([‘Protelos’]および[‘Osseor’]):使用の一時停止をPRACが勧告—CHMPの最終見解へ.....8

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

- Drug Safety Update Vol.7, No.6, 2014
 - Temozolomide:致死性肝不全を含む肝障害のリスク—最新の警告とモニタリングガイダンス.....10

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.24, No.1, 2014
 - 血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体阻害薬:血栓性微小血管症との関連.....12

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。

各国規制機関情報

Vol.12(2014) No.04(02/13) R01

【 米 FDA 】

●OTCリン酸ナトリウム製品:推奨用量を超えた使用による有害反応

Sodium Phosphate Over-the-Counter Products: Possible Harm From Exceeding Recommended Dose

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2014/01/08

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm380833.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM381084.pdf>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

FDAは、OTCリン酸ナトリウム製品を便秘治療薬として24時間以内に2回以上使用した場合、まれではあるが重篤な害が腎臓や心臓に発現し、死亡に至る場合もあると警告している。

FDAは、OTCリン酸ナトリウム製品を推奨用量を超えて使用したため、重度脱水と血清電解質濃度異常が発現し、死亡例も含め、腎臓、心臓などの器官に重篤な有害作用をもたらした症例に関する報告を把握した。この血清電解質とは、カルシウム、ナトリウム、リン酸塩などである。報告によれば、重篤な有害作用の多くは、推奨用量よりも高用量のリン酸ナトリウムを単回使用したか、1日に2回以上使用した場合に発現している(詳細は「データの要約」を参照)。



◇背景

OTCリン酸ナトリウム製品には、経口液剤と浣腸剤がある。[‘Fleet’](先発品)のほか、ストアブランド製品、ジェネリック製品が販売されている。Sodium biphosphate(リン酸二水素ナトリウム)または sodium phosphate^Aのいずれかを含有する単一成分製剤として、また両成分の合剤として、販売されている。

◇勸告

消費者と医療従事者は、OTCリン酸ナトリウム製品の表示(Drug Facts)を必ず読み、表示の推奨に従って使用し、表示された用量を超えて使用すべきではない。介護者が5歳以下の小児にリン酸ナトリウム経口製剤を使用させる場合は必ず、まず医療従事者に相談すること。医療従事者は、5歳以下の小児でのリン酸ナトリウム製品の経口使用を推奨する場合、慎重に行うべきである。浣腸剤は、2歳未満の小児には決して使用すべきではない。

^A ここではリン酸水素二ナトリウムのことである。(訳注)

医療従事者と患者に対し、OTCリン酸ナトリウム製品の使用に関連した有害事象または副作用を、FDAのMedWatch安全性情報・有害事象報告プログラム^Bに報告するよう奨励する。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

FDAは1969～2012年のFDAの有害事象報告システム(FAERS)^C、および1957年～2013年8月に公表された医学文献をレビューし、便秘治療薬として使用したOTCリン酸ナトリウムの経口製剤または浣腸剤に関連した重篤な有害事象の報告症例を検索した結果、重篤な有害事象を報告している54例(成人25例、小児29例)を特定した。10例はFAERSデータベースへの報告からの症例、44例は医学文献で公表された症例であった¹⁻³⁹。症例の年齢は生後8日～97歳と広範囲にわたっていたが、多くは高齢者と5歳未満の小児であった。有害事象が報告された成人の3分の2近くと、小児の半数近くは、以下の状況のうち1つ以上を有していた。

- 脱水、腎疾患、急性結腸炎、または排便の遅延。
- 腎機能に作用する薬剤〔利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)など〕との併用。

重篤な転帰に至った報告症例ではすべて、脱水および/または電解質障害がみられたことが特徴であり、それらが急性腎障害や死亡などの合併症に関連していた。経口、直腸内いずれの使用の場合でも、有害事象の重症度は同程度であった。主な電解質障害は、高リン酸塩血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症であった。成人での症例の半数近く(12/25)と小児での症例の3%(1/29)では、致死転帰が報告されていた。それ以外の非致死例のうち、成人の3分の2以上と小児の全例は生命を脅かす症状であった。その症状は、呼吸状態・精神状態・心機能の急激な低下などであった。成人4例は透析を要し、2例は腸穿孔の疑いで外科手術が施行された。2歳未満の小児2例を含む小児3例は透析を要した。小児2例は外科手術を要するほど重大な腹部膨張を発現していた。2歳未満の小児1例は神経障害の後遺症が認められた。

用量が報告されていた50例(小児27例、成人23例)のうち、表示された用量を超えた用量を使用した患者で重篤な有害事象が発現しており、小児での症例の60%(16/27)、成人での症例の70%(16/23)を占めていた。過量使用した成人および小児患者は、表示された用量より多くのリン酸ナトリウム製品を単回使用したか、または表示された推奨回数より頻回に使用していた。過量使用例の大半では、使用期間は1～2日であった。用量が報告されていた小児例の40%(11/27)は、FDAが安全・有効な用量を提示していない幼い小児で起きていた。この11例のうちの9例はリン酸ナトリウムの浣腸剤を使用した2歳未満の小児で、2例は経口使用した5歳未満の小児であった。これらの小児は、成人または年長の小児向けに表示された用量に相当する用量を使用していた。成人7例は表示された推奨量を超えない用量であったにもかかわらず重篤な有害事象が発現した。しかし、

^B MedWatch オンラインのサイト <http://www.fda.gov/MedWatch/report.htm>

^C FDA Adverse Event Reporting System

この7例すべてが上記の状況(併存する症状や併用薬)のうち1つ以上に該当しており, それによって有害事象のリスクが高まった可能性がある。

文 献

1)～39)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm380757.htm> のreferenceを参照。

関連情報

・FDAの2014年1月8日付 Consumer Update:

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm379440.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.7 No.10(2009/05/14), 【米FDA】Vol.7 No.04(2009/02/19),

【WHO】Vol.5 No.09(2007/05/02)

薬剤情報

◎Sodium Phosphate product [リン酸ナトリウム製剤, 便秘薬, 腸管洗浄剤] 国内: 発売済

海外: 発売済

※国内にはOTCの無水リン酸二水素ナトリウム含有の坐剤がある。

※Sodium PhosphateはINNではなくWHOのATC分類による表記。

Vol.12(2014) No.04(02/13) R02

【 米FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2013年12月)

2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—December

FDA MedWatch

通知日:2014/01/10

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm380539.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、患者用情報の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を掲載している^A。

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) , PI (Patient Information) : 患者用情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Iclusig (ponatinib) tablets	○		○	○		
Tysabri (natalizumab) Injection	○		○	○		
Hemabate (carboprost tromethamine) Sterile Solution Injection		○			○	
Tikosyn (dofetilide) Capsules		○				
Avastin (bevacizumab)			○	○	○	
Benlysta (belimumab)			○	○		
Canasa (mesalamine) Rectal Suppository			○	○		
Concerta (methylphenidate HCl) Extended-Release Tablets <i>*risk of increased erections or priapism</i>			○	○	○	MG
Daytrana (methylphenidate transdermal system) <i>*risk of increased erections or priapism</i>			○	○	○	MG
Focalin (dexmethylphenidate) tablets and Focalin XR (Dexmethylphenidate Hydrochloride) extended-release tablets <i>*risk of increased erections or priapism</i>			○	○	○	MG

^A FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目や、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Metadate CD (methylphenidate HCl) Extended-Release Capsules <i>*risk of increased erections or priapism</i>			○	○	○	MG
Methylin (methylphenidate) Oral Solution and Chewable Tablets <i>*risk of increased erections or priapism</i>			○	○	○	MG
Plavix (clopidogrel bisulfate) Tablets			○	○	○	
Quillivant XR (methylphenidate) extended-release oral suspension <i>*risk of increased erections or priapism</i>			○	○	○	MG
Ranexa (ranolazine) extended-release Tablets			○	○	○	
Ritalin (methylphenidate hydrochloride) Tablets, Ritalin SR (Sustained-Release) Tablets, and Ritalin LA Extended-Release Capsules <i>*risk of increased erections or priapism</i>			○	○	○	MG
Taxotere (docetaxel) Injection Concentrate			○	○	○	PI
Yervoy (ipilimumab)			○	○		
Brilinta (ticagrelor) Tablets					○	
Pristiq (desvenlafaxine) Extended-Release Tablets					○	
Tafinlar (dabrafenib) Capsules					○	
Viibryd (vilazodone hydrochloride) tablets					○	
Adderall XR (mixed amphetamine salts) capsules <i>*risk of increased erections or priapism</i>					○	
Amyvid (Florbetapir F 18 Injection)					○	
Caverject Impulse Dual Chamber System (alprostadil for injection)					○	
Desoxyn (methamphetamine hydrochloride) tablets <i>*risk of increased erections or priapism</i>					○	
Dexedrine (dextroamphetamine sulfate) Spansule sustained release capsules <i>*risk of increased erections or priapism</i>					○	
Lamictal (lamotrigine) tablets, chewable dispersible tablets					○	
Lamictal ODT (lamotrigine) orally disintegrating tablets					○	
Lamictal XR (lamotrigine) extended-release tablets						

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Lialda (mesalamine) Delayed-Release Tablets					○	
Metastron (Strontium-89 Chloride) Injection					○	
MoviPrep (PEG-3350, Sodium Sulfate, Sodium Chloride, Potassium Chloride, Sodium Ascorbate, and Ascorbic Acid for Oral Solution)					○	
Pentasa (mesalamine) Controlled-Release Capsules					○	
Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) Capsules					○	
Protonix (pantoprazole sodium) for Delayed-Release Suspension, and Delayed-Release Oral Tablets					○	
Protonix I.V. (pantoprazole sodium) for Injection					○	
Singulair (montelukast sodium) Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules					○	
Somavert (pegvisomant) injection					○	
Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate) capsules					○	
<i>*risk of increased erections or priapism</i>						
Zofran (ondansetron hydrochloride) Tablets, Oral Solution, Injection					○	
Zofran ODT (ondansetron) Orally Disintegrating Tablets						

参考情報

**risk of increased erections or priapism*

注意欠如・多動性障害 (ADHD) 治療薬の使用に伴う持続勃起症の副作用に関する警告が追加された。

Vol.12(2014) No.04(02/13) R03

【 EU EMA 】

●骨粗鬆症治療薬 Strontium ranelate ([‘Protelos’] および [‘Osseor’]) : 使用の一時停止を PRAC が勧告—CHMP の最終見解へ

PRAC recommends suspending use of Protelos/Osseor (strontium ranelate)—Recommendation by PRAC to be considered by CHMP for final opinion

Press release

通知日: 2014/01/10

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/01/WC500159375.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/01/news_detail_002005.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aは、今回、骨粗鬆症治療薬strontium ranelate ([‘Protelos’] および [‘Osseor’]) の使用を一時停止するよう勧告した。

EMAは2013年4月に、心臓障害のリスク低減のため、 [‘Protelos’] および [‘Osseor’] の使用対象の患者を限定するよう勧告していた。この勧告は、通常のベネフィット/リスク評価の結果を受けたもので、勧告の際、さらに詳細なレビューが必要であるとの判断も行っていた。

今回PRACは、strontium ranelateのベネフィットとリスクに関して得られたデータについて、詳細なレビューを実施した。PRACは、 [‘Protelos’] および [‘Osseor’] の使用に伴い、プラセボと比較して、患者1,000人・年^Bあたり重篤な心臓障害 (心臓発作など) が4例多く、血栓が4例多くみられていることに注目した。さらに、 [‘Protelos’] および [‘Osseor’] は、重篤な皮膚反応、意識障害、痙攣発作、肝炎、血球数減少など、他のいくつかのリスクとの関連もみられる。

またPRACは、同薬が特に高齢者の長期治療で用いられていることから、2013年4月に使用制限を勧告した際の心血管系リスク低下の程度および、使用制限が臨床上どの程度有効かに関するエビデンスにも疑問を呈した。

これまで [‘Protelos’] および [‘Osseor’] のベネフィットに関し、骨粗鬆症に軽度の効果があること、および患者1,000人・年あたり脊椎以外の骨折を約5例、新規の脊椎骨折を15例、股関節部骨折を0.4例防止できることが示されている。

PRACは、 [‘Protelos’] および [‘Osseor’] のベネフィットと、知られているリスクとを比較考量した結果、ベネフィット/リスク・バランスはもはや良好ではないと結論し、特定の患者群で良好なバランスを示す新たなデータが得られるまで同薬の使用を一時停止するよう勧告した。

PRACの勧告は今後EMAの医薬品委員会 (CHMP)^Cに提出され、CHMPは2014年1月20～23日の会議でEMAの最終的な見解 (final opinion) を発表する見込みである*¹。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 1,000 patient-year: 患者 1,000 人が 1 年間治療を受けることに相当

^C Committee for Medicinal Products for Human Use

◇Strontium ranelate (['Protelos']および['Osseor'])について

Strontium ranelate (['Protelos']および['Osseor'])はEUにおいて、脊椎や股関節部の骨折リスクの高い閉経後女性での重度骨粗鬆症治療を適応として承認されている。また、骨折リスクの高い男性での重度骨粗鬆症の治療にも用いられている。

◇手続きについて

['Protelos']および['Osseor']のベネフィット/リスクに関する今回の詳細なレビューは、規則第20条(EC) No 726/2004にもとづき、EC(欧州委員会)からの要請で、2013年5月に開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRACがこのレビューの第一段階を実施し、一連の勧告を行った。

PRACの勧告は今後EMAの医薬品委員会(CHMP)に提出され、CHMPがEMAの最終的な見解(final opinion)を採択する予定である。CHMPの見解はその後EC(欧州委員会)に提出され、ECが最終的な決定を発表する。

参考情報

*1:1月20～23日の会議ではCHMPの結論が出ず、企業に追加情報の提出が求められた。最終見解は2月の会議で決定される予定。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/01/news_detail_002009.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

※豪TGAも2014年2月4日付で、本件に関し通知を行っている。

<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-strontium-ranelate-protos-140204.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.10 No.13 (2012/06/21), 【豪TGA】Vol.06 No.18 (2008/09/04), 【EU EMEA】Vol.05 No.25 (2007/12/13)

薬剤情報

◎Strontium Ranelate [ラネリック酸ストロンチウム, 骨粗鬆症治療薬] 海外: 発売済

※国内では発売されていない。開発中止 (2006/05/30)

※Strontium RanelateはINNではなく、WHOのATC分類による表記。

Vol.12(2014) No.04(02/13) R04

【 英MHRA 】

●**Temozolomide: 致死性肝不全を含む肝障害のリスク—最新の警告とモニタリングガイダンス**

Temozolomide: risk of hepatic injury, including fatal hepatic failure—updated warnings and monitoring guidance

Drug Safety Update Vol.7, No.6, 2014

通知日: 2014/01/20

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con367426.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON364167>

Temozolomideによる治療を受けていた患者で、肝障害(致命的転帰に至った肝不全を含む)が報告されている。Temozolomideによる治療開始前および治療中に、肝機能検査を行うべきである。患者に重大な肝機能異常が発現した場合、医師は治療継続のベネフィットと重度肝障害のリスクとを慎重に比較検討すべきである。



Temozolomide(['Temodal']など)はアルキル化剤で、新たに多形性神経膠芽細胞腫と診断された成人患者での放射線療法との併用治療、および標準療法による治療後に再発または進行がみられた小児・成人の悪性神経膠腫患者の治療を適応とする。

肝への医薬品有害反応(ADR)^Aがtemozolomideの使用に伴い発現することは知られており、現行の製品情報には、肝酵素値の上昇、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞、および肝炎が記載されている。これまでにMHRAは、temozolomideに関連した肝障害に関し、8例の有害反応自発報告を英国内から受けている。肝障害の報告があった後、temozolomideに伴う肝障害や類似の事象に関して、入手可能なデータが欧州規模でレビューされた。これらのデータには公表された症例報告も含まれていた¹⁻⁴⁾。

肝のADRの報告症例には、肝障害と肝不全が含まれていた。レビューにより、計38例の肝不全が特定された。肝障害の症例の多くでは、まず治療開始の数週間後に肝酵素値が上昇し、胆汁うっ滞に至っていた。これらの38例のうち30例で、致死性肝不全が報告されていた。レビューした報告には、temozolomideの使用中止後、肝機能検査(LFT)^B値や肝障害の徴候に改善がみられた症例もあった。肝不全の発現頻度はきわめてまれで、治療患者1万人あたり1人未満と推定されている。

レビューから得られたエビデンスにもとづき、処方者および患者向けの製品情報が改訂される予定であり、致命的転帰を含め、重篤な肝の有害反応が起こる可能性についての情報が記載される。また製品情報には、temozolomideの投与を受けている患者の肝機能モニタリングに関し、最新の

^A adverse drug reaction

^B liver function test

推奨も記載される(下記参照)。

改訂された安全性情報と、肝機能モニタリングに関する新たな助言を通知するレター^Cが、2013年12月に医療従事者に送付された。

◇医療従事者向け助言

- Temozolomideによる治療の開始前に、ベースラインのLFT値を測定すべきである。この検査値が異常であった場合、医師は、治療を開始すべきか決定する際、ベネフィット/リスク・バランスを検討すべきである。
- 42日間を1サイクルとした治療を受けている患者は、このサイクルの途中でLFTを再度受けるべきである。すべての患者は、治療サイクルが終了する毎に、LFTを受けるべきである。
- LFTで患者が大幅な異常値を示した場合、治療継続のベネフィットと、重度の肝障害のリスクとを、慎重に比較検討すべきである。
- Temozolomideによる治療開始の数週間後以降、あるいは最後の治療以降に肝毒性が発現する可能性があることに留意すること。
- Temozolomideの使用との関連が疑われる有害反応は、Yellow Card副作用報告システム^Dを通して報告すること。

文 献

- 1) Sarganas G, et al. *Neuro Oncology* 2012; 14: 541–46.
- 2) Grant LM, et al. *Dig Dis Sci* 2012; 58: 1415–21.
- 3) Goldbecker A, et al. *J Neurooncol* 2011; 103: 163–66.
- 4) Herrlinger U, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4412–17.

関連情報

- 2013年11月4～7日のEMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^E会議で、temozolomideと肝毒性に関して討議された。下記の議事録を参照：

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf

薬剤情報

◎Temozolomide〔テモゾロミド、アルキル化剤、抗悪性腫瘍薬(悪性神経膠腫治療薬)〕

国内:発売済 海外:発売済

^C <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con364179.pdf>

^D Yellowcard のオンライン報告サイト <http://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^E Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Vol.12(2014) No.04(02/13) R05

【カナダHealth Canada】

●血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体阻害薬:血栓性微小血管症との関連

Vascular endothelial growth factor receptor inhibitors and thrombotic microangiopathy

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.24, No.1, 2014

通知日:2014/01/14

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n1-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n1-eng.php

◇要 点

- 血管内皮細胞増殖因子(VEGF)^A受容体阻害薬と血栓性微小血管症(TMA)^Bとの関連の可能性が、科学文献で示唆されている。
- 一部の症例では、治療中止によりTMAの臨床症状が消失または改善した。
- 医療従事者は、抗VEGF薬で患者を治療する際、緊密なモニタリングとTMAの徴候・症状の早期発見が重要であることに留意すること。



血管内皮細胞増殖因子(VEGF)とその受容体は、腫瘍の血管新生において中心的役割を果たしている¹⁾。この経路の遮断は、腫瘍の増殖を阻害する治療法になると考えられている。抗VEGF薬は大別すると、次の2つの機序のいずれかによってVEGF経路を遮断する。

- VEGFとその受容体との相互作用を妨げる。すなわち、抗VEGFモノクローナル抗体(例: bevacizumab)など。
- 細胞表面上の受容体の機能を標的とする。すなわち、VEGF受容体阻害薬(本記事ではこちらに焦点を当てる)。

カナダでは、6品目のVEGF受容体阻害薬が販売されている(表1)。血栓性微小血管症(TMA)のリスクは現在、カナダのsunitinib[‘Sutent’]製品モノグラフの「市販後の使用経験」の項、および pazopanib[‘Votrient’]製品モノグラフの「警告および使用上の注意」、「副作用」、「市販後副作用」の項に記載されている^{2,3)}。

TMAは、閉塞性微小血管血栓症、血小板減少症、および臓器障害を特徴とする一連の障害である⁴⁾。TMAの2つの主なサブタイプは、血小板減少性紫斑病(TTP)^Cと溶血性尿毒症症候群(HUS)^Dである。TTPの臨床症状は一般に、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血(MAHA)^E、

^A vascular endothelial growth factor

^B thrombotic microangiopathy

^C thrombotic thrombocytopenic purpura

^D hemolytic uremic syndrome

神経学的異常, 腎不全, および発熱などである。HUSも同様の徴候・症状が発現することがあるが, 通常, 腎不全が最も著明な徴候である場合に, HUSと診断される。一般に, 痙攣発作, 視力喪失などの神経学的異常が主たる徴候である場合, TTPと診断される。

VEGF 受容体阻害薬[‘商品名’]	発売年
Sunitinib[‘Sutent’]	2006年
Sorafenib[‘Nexavar’]	2006年
Pazopanib[‘Votrient’]	2010年
Vandetanib[‘Caprelsa’]	2012年
Axitinib[‘Inlyta’]	2012年
Regorafenib[‘Stivarga’]	2013年

Sunitinibに関連したTMAが数例, 文献で公表されている⁵⁻¹⁰。それらの症例の一部では, sunitinibの使用中止(と症状管理のための治療)によりTMAの臨床症状が消失または改善したと報告されている^{5,6,8,10}。1例では, 腎機能は正常値を保ち, 臨床検査値はTMAの徴候を何も示さなかったが, 後日腎生検によりTMAに典型的な特徴が明らかになった⁷。臨床症状は軽度であっても, 腎生検で重度TMAの特性が示されるというギャップが生じ得ることをこの症例は物語っている。抗VEGF薬誘発性のTMAのほとんどは腎臓に限局化していると考えられるが, 全身性の臓器機能不全が発現する場合もある¹¹。例えば, sunitinibとbevacizumabを併用した患者で, 微小血管症性溶血性貧血(MAHA)に関連した全身性TMAが5例報告されている¹²。

VEGF受容体阻害薬はTMAとの関連が疑われているが, この関連の正確な機序は不明である。TMA関連の有害反応の原因として, 腎臓の血管内皮細胞の障害を挙げる説がある¹³。この関連に, 他の因子や経路が関与している可能性も否定できない^{7,8}。

本記事の本題ではないが, 抗VEGFモノクローナル抗体に関連して公表されたTMAの症例や疑い症例も報告されている^{13,14}。TMAが複数の抗VEGF薬について観察されていることから, このリスクはクラス効果である可能性が示唆されている^{4,7}。

2013年6月30日時点で, Health Canadaは, カナダで販売されているVEGF受容体阻害薬6品目のいずれかとの関連が疑われるTMA(TTP, HUSなど)の報告を受けていない。

医療従事者は, この有害反応の診断数や報告数は実際よりも少ない可能性があることに留意されたい。抗VEGF薬で治療を受けている患者では, 緊密なモニタリングと徴候・症状の早期発見に重点を置いて, TMAの管理を行うべきである⁴。医療従事者に対し, 抗VEGF薬との関連が疑われるTMA(TTP, HUSなど)の症例を, Health Canadaに報告するよう奨励する。

[執筆者: Rania Mouchantaf, PhD, Health Canada]

^E microangiopathic hemolytic anemia

文献

1)～14)

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n1-eng.pdf

のreferenceを参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】【英MHRA】Vol.6 No.17 (2008/08/21)

薬剤情報

- ◎Bevacizumab[{ベバシズマブ(遺伝子組換え), Bevacizumab (genetical recombination)} (JAN), 抗VEGFヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sunitinib[スニチニブリンゴ酸塩, Sunitinib Malate (JAN), チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sorafenib[ソラフェニブトシル酸塩, Sorafenib Tosilate (JAN), チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pazopanib[パゾパニブ塩酸塩, Pazopanib Hydrochloride (JAN), チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Vandetanib[バンデタニブ, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:Phase III (2013/08/28現在) 海外:発売済
- ◎Axitinib[アキシチニブ, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Regorafenib[レゴラフェニブ水和物, Regorafenib Hydrate (JAN), チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子