

医薬品安全性情報 Vol.12 No.10(2014/05/08)

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> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- 副腎皮質ステロイドの硬膜外注射(疼痛緩和用):まれではあるが重篤な神経学的障害について添付文書への警告の記載をFDAが要求2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の併用療法を行わないようPRACが勧告—CHMPの最終見解へ5
- Ambroxol および bromhexine:レビュー開始8

【カナダ Health Canada】

- Vemurafenib[‘Zelboraf’]:薬剤性肝障害(DILI)との関連10

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.10 (05/08) R01

【米FDA】

- 副腎皮質ステロイドの硬膜外注射(疼痛緩和用):まれではあるが重篤な神経学的障害について添付文書への警告の記載をFDAが要求

FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain

Drug Safety Communication

通知日:2014/04/23

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM394286.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm394280.htm>

FDAは、副腎皮質ステロイドの脊髄硬膜外腔への注射に伴い、視覚喪失、脳卒中、麻痺、死亡などの重篤な有害事象がまれではあるが生じる可能性について警告する。副腎皮質ステロイドの硬膜外注射は、頸部痛や背部痛、腕や脚の放散痛の治療に用いられる。FDAは、注射用副腎皮質ステロイドの添付文書を改訂し、「警告」の項にこれらのリスクについて記載するよう要求している。患者は、副腎皮質ステロイドの硬膜外注射に伴うベネフィットとリスク、および他の治療選択肢のベネフィットとリスクについて、担当の医療従事者と話し合うべきである。

注射用副腎皮質ステロイドは、腫脹や炎症の緩和に広く用いられている。副腎皮質ステロイドの脊髄硬膜外腔への注射は、数十年來、広範に行われてきた。しかし、この用法での同薬の有効性と安全性は確立されておらず、FDAは副腎皮質ステロイドのこの用法を承認していない。FDAは、副腎皮質ステロイドの硬膜外注射に伴う重篤な神経学的有害事象のリスクに対する医療従事者の懸念を認識したことから、この安全性問題の検討を開始¹⁾、FDA有害事象報告システム (FAERS)^A データベースおよび医学文献の症例をレビューした²⁻¹⁶⁾ (「データの要約」参照)。

副腎皮質ステロイドの硬膜外注射に伴うリスクについて医学界の注意を喚起するため、FDAの Safe Use Initiative (安全な使用に関するイニシアティブ) では、疼痛管理専門医を含めた専門家からなる委員会を開催した^{B)}。委員会では、回避可能な害を軽減するような硬膜外注射法を明確に示すことを目指している。この専門家委員会の推奨は、最終決定後に公表される予定である。

この問題を検討する取り組みの一環として、FDAは2014年後半に外部専門家からなる諮問委員会の招集を計画している。この委員会では、副腎皮質ステロイドの硬膜外注射のベネフィットとリスクについての検討、およびFDAの措置がさらに必要かの判断が行われる予定である。

注射用副腎皮質ステロイドには、methylprednisolone, hydrocortisone, triamcinolone, betamethasone, dexamethasoneなどがある。今回の安全性問題は、2012年に報告された、注射用

^A FDA Adverse Event Reporting System

^B 本件での Safe Use Initiative の活動については、次の URL の 'Epidural steroid injections' を参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/SafeUseInitiative/ucm188762.htm>

に調剤された副腎皮質ステロイド製品の汚染の問題とは無関係である。

…… 副腎皮質ステロイドについて ……………

- ・ 腫脹や炎症の緩和に広く用いられている薬剤クラスである。
- ・ 注射用副腎皮質ステロイドには、methylprednisolone, hydrocortisone, triamcinolone, betamethasone, dexamethasoneなどがある。
- ・ 副腎皮質ステロイドの脊髄硬膜外腔注射への使用は、FDAの承認を受けていない。

……………

◇医療従事者向けの追加情報

- ・ 副腎皮質ステロイドの硬膜外注射に伴い、脊髄梗塞、対麻痺、四肢麻痺、皮質盲、脳卒中、死亡などの重篤な神経学的有害事象が、まれではあるが報告されている。
- ・ これらの重篤な神経学的事象は、透視撮影が行われた場合、行われなかった場合のいずれにおいても報告されている。
- ・ 副腎皮質ステロイドの硬膜外注射の有効性と安全性は確立されておらず、FDAは副腎皮質ステロイドのこの用法を承認していない。
- ・ 副腎皮質ステロイドの硬膜外注射、および他の治療選択肢のベネフィットとリスクについて、患者と話し合うこと。
- ・ 副腎皮質ステロイドの硬膜外注射を受けた後に、視覚喪失や視覚変化、腕や脚のピリピリ感、突然起こる片側性または両側性の顔面や腕、脚の脱力またはしびれ感、浮動性めまい、重度頭痛、痙攣発作などの症状があった場合、直ちに救急診療を受けるよう、患者に助言すること。
- ・ 副腎皮質ステロイドの硬膜外注射に伴う有害事象を、FDA MedWatchプログラム^Cに報告すること。

◇データの要約

FDAは、副腎皮質ステロイドの硬膜外注射に関連した重篤な神経学的有害事象について、FAERSデータベースから抽出した症例と、医学文献の症例をレビューした²⁻¹⁶)。重篤な有害事象としては、死亡、脊髄梗塞、対麻痺、四肢麻痺、皮質盲、脳卒中、痙攣発作、神経損傷、脳浮腫などがあった。多くの症例では、副腎皮質ステロイド注射と有害事象との時間的関連がみられ、副腎皮質ステロイド注射後数分～48時間で有害事象が発現していた。一部の症例では、MRI撮影またはCT撮影で神経学的有害事象が確定診断されていた。有害事象が報告された患者の多くは、回復していなかった。

文 献

- 1) Rathmell JP. Toward improving the safety of transforaminal injection. *Anesth Analg* 2009;109:8-10.
- 2) Kennedy DJ, Dreyfuss P, Aprill CN, Bogduk N. Paraplegia following image-guided transforaminal lumbar spine epidural steroid injection: two case reports. *Pain Med* 2009;10:1389-94.

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

- 3) Windsor RE, Storm S, Sugar R, Nagula D. Cervical transforaminal injection: review of the literature, complications, and a suggested technique. *Pain Physician* 2003;6:457-65.
- 4) Beckman WA, Mendez RJ, Paine GF, Mazzilli MA. Cerebellar herniation after cervical transforaminal epidural injection. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:282-5.
- 5) Ludwig MA, Burns SP. Spinal cord infarction following cervical transforaminal epidural injection: a case report. *Spine* 2005;30:E266-8.
- 6) Somayaji HS, Saifuddin A, Casey AT, Briggs TW. Spinal cord infarction following therapeutic computed tomography-guided left L2 nerve root injection. *Spine* 2005;30:E106-8.
- 7) Tripathi M, Nath SS, Gupta RK. Paraplegia after intracord injection during attempted epidural steroid injection in an awake-patient. *Anesth Analg* 2005;101:1209-11.
- 8) Bose B. Quadriplegia following cervical epidural steroid injections: case report and review of the literature. *Spine J* 2005;5:558-63.
- 9) Tiso RL, Cutler T, Catania JA, Whalen K. Adverse central nervous system sequelae after selective transforaminal block: the role of corticosteroids. *Spine J* 2004;4:468-74.
- 10) Edlow BL, Wainger BJ, Frosch MP, Copen WA, Rathmell JP, Rost NS. Posterior circulation stroke after C1-C2 intraarticular facet steroid injection: evidence for diffuse microvascular injury. *Anesthesiology* 2010;112:1532-5.
- 11) Meyer HJ, Monticelli F, Kiesslich J. Fatal embolism of the anterior spinal artery after local cervical analgetic infiltration. *Forensic Sci Int* 2005;149:115-9.
- 12) Suresh S, Berman J, Connell DA. Cerebellar and brainstem infarction as a complication of CT-guided transforaminal cervical nerve root block. *Skeletal Radiol* 2007;36:449-52.
- 13) Deshpande DM, Krishnan C, Kerr DA. Transverse myelitis after lumbar steroid injection in a patient with Behcet's disease. *Spinal Cord* 2005;43:735-7.
- 14) Lyders EM1, Morris PP. A case of spinal cord infarction following lumbar transforaminal epidural steroid injection: MR imaging and angiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1691-3.
- 15) Popescu A, Lu A, Gardner K. An unusual mechanism for spinal cord infarction – case report. *Ann Neurol* 2007;62(Suppl 11):32 abstr.
- 16) Ziai WC1, Ardelt AA, Llinas RH. Brainstem stroke following uncomplicated cervical epidural steroid injection. *Arch Neurol* 2006;63:1643-6.
- 17) Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA; Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009;102:179-90.

薬剤情報

- ◎ Methylprednisolone [メチルプレドニゾロン (JP), {メチルプレドニゾロンコハク酸エステル, Methylprednisolone Succinate (JP)}, {メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, Methylprednisolone Sodium Succinate}, {メチルプレドニゾロン酢酸エステル, Methylprednisolone Acetate}, 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Hydrocortisone [ヒドロコルチゾン (JP), {ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, Hydrocortisone Sodium Phosphate (JP)}, {ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム,

Hydrocortisone Sodium Succinate (JP)}, 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済
※国内には硬膜外注射の適応があるものもある。

◎Triamcinolone [トリアムシノロン (JP), {トリアムシノロンアセトニド (JP), Triamcinolone Acetonide (JP)}, 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Betamethasone [ベタメタゾン (JP), {ベタメタゾン酢酸エステル, Betamethasone Acetate (JAN)}, {ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム, Betamethasone Sodium Phosphate (JP)}, 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済
※国内には硬膜外注射の適応があるものもある。

◎Dexamethasone [デキサメタゾン (JP), {デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, Dexamethasone Sodium Phosphate (JAN)}, {デキサメタゾンパルミチン酸エステル, Dexamethasone Palmitate (JAN)}, 副腎皮質ステロイド] 国内: 発売済 海外: 発売済
※国内には硬膜外注射の適応があるものもある。

Vol.12 (2014) No.10 (05/08) R02

【 EU EMA 】

●レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬の併用療法を行わないよう PRAC が勧告—CHMP の最終見解へ

PRAC recommends against combined use of medicines affecting the renin-angiotensin (RAS) system— Recommendation will now be considered by CHMP for final opinion

Press release

通知日: 2014/04/11

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/04/WC500165197.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002066.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、レニン-アンジオテンシン系 (RAS)^B (血圧および体内の水分量をコントロールするホルモン系) に作用する異なるクラスの医薬品を併用するリスクについてレビューした。これらの医薬品はRAS阻害薬と呼ばれ、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)^C、サルタン系薬とも呼ばれる)、アンジオテンシン変換酵素 (ACE)^D阻害薬、および直接的レニン阻害薬 (aliskirenなど) の3つのクラスに大別される。

PRACは、これらのクラスから2剤を併用する療法は推奨すべきではないと助言していた。特に糖

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B renin-angiotensin system

^C angiotensin-receptor blocker

^D angiotensin-converting enzyme

尿病に伴う腎障害(糖尿病性腎症)の患者では、ARBとACE阻害薬を併用すべきではないと勧告していた。このような2剤併用療法(二重阻害)が不可欠であると考えられる場合には、専門医の監督下で、腎機能、水分と塩類のバランス、および血圧を緊密にモニターしながら実施しなければならない。心不全患者でこのような2剤併用療法が必要な場合は、ACE阻害薬にcandesartanもしくはvalsartan(いずれもARB)を上乗せする用法が承認されているが、その場合にもこの勧告は適用される。腎障害や糖尿病の患者では、aliskirenにARBもしくはACE阻害薬を上乗せする併用療法は、厳格に禁忌とする。

PRACの勧告は今後CHMP(医薬品委員会)^Eに提出され、EMAの最終的見解が採択される。

RAS系は体内の水分と塩類(電解質)のバランスの維持に関与し、その結果血圧コントロールにも関わるため、RAS阻害薬は特に高血圧やうっ血性心不全の治療に用いられているが、ある種の腎障害で尿中への蛋白質排出を抑制するため使用される場合がある。抑制作用を強めるためRAS阻害薬の併用が行われてきたが、複数のRAS阻害薬を併用した場合、単独使用に比べ、高カリウム血症、低血圧、および腎機能低下のリスクが上昇し、予想されたベネフィットが得られないことが懸念されたため、今回のレビューが開始された。

EMAは以前、aliskiren含有医薬品に関してレビューを行っており、今回のレビューはそれに続くものである。Aliskiren含有医薬品のレビューは2012年2月に結論が出され、aliskirenにACE阻害薬もしくはARBを上乗せして使用した場合には、心臓、血管、腎臓での副作用のリスクが高まる可能性があるためいかなる患者にも推奨しないこと、高リスクの患者(糖尿病や、中等度～重度の腎障害の患者)では禁忌とすべきであるとした^F。

PRACは、2012年2月のレビューの結論を支持した。さらにPRACは、さまざまな心疾患や循環障害、2型糖尿病の患者を対象としたいくつかの大規模研究から、ARBとACE阻害薬の併用は、いずれか一方による単独療法に比べ、高カリウム血症、腎障害、低血圧のリスク上昇に関連するとのエビデンスを得た。また、心不全のない患者では2剤併用療法による有意なベネフィットがみられなかったことから、ベネフィットがリスクを上回るのは、心不全を有し、かつ他の治療が不適である特定の患者集団のみと考えられた。

レビュー、および根拠としたエビデンスの詳細は、患者および医療従事者向け勧告とともに、CHMPの見解の採択時に公開される予定である。

◇RAS阻害薬について

RAS阻害薬は、レニン-アンジオテンシン系(RAS)のさまざまな段階を阻害することによって作用する。ARB(有効成分としてazilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, またはvalsartanを含有)は、アンジオテンシンIIと呼ばれるホルモンの受容体を遮断する。アンジオテンシンIIの作用を阻害することで血管が拡張し、腎臓での水分の再吸収を抑制する

^E Committee for Medicinal Products for Human Use

^F http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122913.pdf

医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.06 (2012/03/15)参照。(訳注)

ため、血圧が低下する。ACE阻害薬 (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril,trandolapril, zofenopril) と直接的レニン阻害薬 (aliskiren) は、体内でアンジオテンシンII産生酵素の作用を阻害する (ACE阻害薬はアンジオテンシン変換酵素を阻害し、レニン阻害薬は酵素のレニンを阻害する)。

RAS阻害薬は、EUでは中央審査方式および各国レベルで承認されており、EU内でさまざまな商品名で広く販売されている。

◇レビューの手続きについて

RAS阻害薬のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、イタリアの医薬品庁 (AIFA) から要請を受けて開始された。ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRACがこのレビューを実施し、一連の勧告を行った。PRACの勧告は今後、ヒト用医薬品に関わるすべての問題を担当するCHMPに提出され、EMAの最終的見解が採択される。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.13 (2013/06/20), Vol.10 No.06 (2012/03/15), 【米FDA】Vol.10 No.12 (2012/06/07)

薬剤情報

◎Aliskiren [アリスキレンフマル酸塩, Aliskiren Fumarate (JAN), レニン阻害薬, 血圧降下薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Candesartan [カンデサルタン シレキセチル, Candesartan Cilexetil (JP), ARB (アンジオテンシン II受容体拮抗薬), 血圧降下薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Valsartan [バルサルタン (JP), ARB (アンジオテンシン II受容体拮抗薬), 血圧降下薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.12 (2014) No.10 (05/08) R03

【 EU EMA 】

●Ambroxol および bromhexine:レビュー開始

Start of review of ambroxol and bromhexine

Referral

通知日:2014/04/11

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ambroxol_and_bromhexine_31/Procedure_started/WC500165228.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ambroxol_and_bromhexine-containing_medicines/human_referral_prac_000038.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

EMAは、ambroxol含有医薬品およびbromhexine含有医薬品のレビューを開始した。Ambroxolとbromhexineは、去痰薬として、また咽喉痛の緩和のため、広く用いられている。一部の製剤は、早産児や新生児の呼吸障害の治療にも使用されている。

Ambroxolおよびbromhexineに関するレビューは、ベルギーの医薬品庁 (AFMPS) からの要請で開始された。Ambroxolによるアレルギー反応 (アナフィラキシー反応など) の報告数増加が懸念されたためである。Ambroxol含有医薬品は、皮膚への重篤な有害反応との関連もみられていた。またAFMPSは、ambroxolが6歳未満の小児で去痰薬として使用されていることに懸念を示し、この年齢集団ではambroxol含有医薬品のベネフィットはリスクを上回っていないと考えた。

Bromhexineは体内で主としてambroxolに代謝され、またbromhexineの使用に関連したアレルギー反応も報告されているため、AFMPSはbromhexine含有医薬品もレビューの対象とすべきであるとした。

EMAは今後、ambroxol含有医薬品およびbromhexine含有医薬品のベネフィットとリスクに関して入手可能なデータをレビューし、これらの医薬品のEU全域での販売承認に関し、見解を発表する予定である。

◇Ambroxolおよびbromhexineについて

Ambroxolとbromhexineは主に、経口の去痰薬として、肺や気道の長期・短期疾患を有する患者で使用される。咽頭痛の緩和用に、トローチ剤も販売されている。早産児および新生児の呼吸窮迫症候群 (RDS)^Aの治療用に、注射剤も使用される。RDSは、乳児の肺が未成熟のため正常な呼吸ができない状態をいう。これらの製剤の一部は、胎児肺成熟の促進にも用いられている。

Ambroxolとbromhexineは以下の国で、各国レベルで承認されている。すなわち、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、およびオランダである。

^A respiratory distress syndrome

◇手続きについて

Ambroxol含有医薬品およびbromhexine含有医薬品のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづきベルギーからの要請で開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) がこのレビューを実施中であり、一連の勧告を行うことになっている。PRACの勧告はその後、ヒト用医薬品に関わる問題すべてを担当するCHMP (医薬品委員会)^Bに送られ、最終的見解が採択される。これらの医薬品はすべて各国レベルで承認されているため、PRACの勧告はCMDh (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Cに送られ、最終的な立場 (final position) が決定される。CMDhはEU加盟国を代表する団体であり、各国レベルで承認された医薬品の安全性基準をEU全域で調和させる役割を担っている。

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.10 No.19 (2012/09/13)

薬剤情報

◎Ambroxol [アンブロキシロール塩酸塩, Ambroxol Hydrochloride, 去痰薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内の医療用には幼・小児用 (「低出生体重児および新生児に対する安全性は確立していない」の記載あり) の製剤がある。

OTCではかぜ薬に含有されているが、「15歳未満は服用しないこと」との記載がある。

◎Bromhexine [ブロムヘキシン塩酸塩, Bromhexine Hydrochloride (JP), 去痰薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内の医療用には「低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児または小児に対する安全性は確立していない」との記載がある。

OTCではかぜ薬, 去痰薬, 咳止め薬に含有されており, 乳児への用法・用量 (3カ月～) が記載されているものがある。

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

^C Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

Vol.12 (2014) No.10 (05/08) R04

【カナダHealth Canada】

●Vemurafenib[‘Zelboraf’]:薬剤性肝障害(DILI)との関連

Association of ZELBORAF (vemurafenib) Use with Drug Induced Liver Injury (DILI)

Recalls & alerts

通知日:2014/04/07

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/38867a-eng.php>

◆Hoffmann-La Roche社からの医療従事者向け情報

Hoffmann-La Roche (Roche Canada)社はHealth Canadaとの協力の下、vemurafenib[‘Zelboraf’]の使用に伴い報告されている薬剤性肝障害(DILI)^Aのリスクに関する重要な新たな安全性情報を提供する。

Vemurafenib[‘Zelboraf’]は、BRAF V600変異陽性で切除不能または転移性の黒色腫の単独治療を適応としている。BRAF V600変異の同定にはバリデートされた検査を実施する必要がある。

- ・ [‘Zelboraf’]の使用に伴い、重度肝障害を含む薬剤性肝障害(DILI)の症例が報告されている。
- ・ [‘Zelboraf’]の製品モノグラフを改訂し、DILIのリスクに関する適切な情報を記載する予定であり、医師は[‘Zelboraf’]のベネフィットとリスクに関して現在得られている情報をもとに、患者と話し合うべきである。
- ・ 処方者に対し、[‘Zelboraf’]による治療開始前と治療中毎月、また临床上必要な場合に、患者のトランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ(ALP)^B、ビリルビンモニターするよう注意喚起する。肝障害が生じた場合は、[‘Zelboraf’]の用量減量、治療の一時中断あるいは中止により対処すべきである。

[‘Zelboraf’]の使用に伴い報告された肝関連有害事象に関するRoche社の解析にもとづくと、2013年9月26日までに、[‘Zelboraf’]による治療を受けている推定2万人の患者から、DILIの症例が63例特定された。DILIは、国際的なDILI専門家作業部会¹⁾が作成した臨床化学的基準を用いて特定された。この基準では、DILIは次のように定義されている。

- ・アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)値が基準値上限(ULN)^Cの5倍以上に上昇
- ・ALP値がULNの2倍以上に上昇(特に、ALP値を上昇させる既知の骨疾患がなく、5'-ヌクレオチダーゼ値およびγ-グルタミルトランスぺプチダーゼ値の上昇を伴う場合)
- ・ALT値がULNの3倍以上に上昇すると同時に、ビリルビン値がULNの2倍を超えて上昇

^A Drug-induced liver injury

^B alkaline phosphatase

^C upper limit of normal

肝障害63例のうちでは、死亡例は報告されていなかった。2例の重症例があり(上記の専門家作業部会によるDILI重症度指標にもとづく)、いずれも肝不全と報告された。この重度肝障害2例のうち1例では、[‘Zelboraf’]の使用中止に伴い症状が完全に消失したことが転帰として報告されていたが、もう1例の転帰は、現時点では入手できていない。

Roche Canada社は、Health Canadaとの協力で[‘Zelboraf’]の製品モノグラフを改訂し、DILIのリスクに関する適切な情報を記載する予定である^D。

文 献

- 1) Case Definition and Phenotype Standardization in Drug-Induced Liver Injury, GP Aithal, PB Watkins, RJ Andrade, D Larrey et al., *Clin Pharmacol Ther.*, 89(6):806-15, 2011.

薬剤情報

©Vemurafenib〔ベムラフェニブ, BRAF 阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:承認申請中(2014/04/09
現在) 海外:発売済

^D 製品モノグラフは、製品改訂が完了した時点で、Health Canada のウェブサイト上で見る事ができる。
<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子