



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

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2015年1月6～9日PRAC会議での採択分 2

【カナダHealth Canada】

- 非定型抗精神病薬:肝不全のリスク 4
- Denosumab[‘Prolia’]:悪性腫瘍のリスク 7
- Cisplatin:静脈血栓塞栓症のリスク 10
- 皮膚癌治療薬vemurafenib[‘Zelboraf’]:膵炎のリスクに関する新たな警告 12

【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update, Volume 6, Number 1;2015
 - 混合型経口避妊薬およびホルモン補充療法:炎症性腸疾患のリスク 14

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される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○○○は当該国における商品名を示し、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。

各国規制機関情報

Vol.13 (2015) No.05 (03/12) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2015年1月6～9日PRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 6-9 January 2015

通知日:2015/01/23

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/01/WC500181043.pdf

(Web掲載日:2015/01/27)

本記事は、2015年1月6～9日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要を示している^B。

中央審査方式での承認医薬品については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMP(医薬品委員会)^Cの会議(2015年1月19～22日)で合意が得られており、それに伴う変更(variation)についてはCHMPによる評価が行われる予定である。

各国レベルでの承認の場合、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されているかについて、各加盟国の関係当局が監督する責務を負う。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名	有害事象	MAH ^D への勧告内容 ^E
Pravastatin [‘Pravafenix’], simvastatin, fluvastatin, pitavastatin, atorvastatin, lovastatin を含有する医薬品	免疫性壊死性ミオパチー (IMNM) ^F	文献からの利用可能なエビデンスを検討した結果、製品情報の改訂を勧告。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 訳文では、原則として日本で承認されている医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

^D marketing authorisation holder(医薬品製造販売承認取得者)

^E 勧告内容は抜粋、要約している。(訳注)

^F immune-mediated necrotizing myopathy

Gadoversetamide [‘Optimark’]; Gadodiamide [‘Omniscan’]; Gadopentetic acid [‘Magnevist’]および これらの有効成分を含有する製品	急性腎障害患者での腎原性全身性線維症	利用可能なエビデンスを検討した結果、製品情報の改訂を勧告。
Lithium	固形腎癌	利用可能なデータにもとづき、lithiumの長期使用により小嚢腫、膨大細胞腫、腎集合管癌が誘発される可能性がある結論。 MAHは製品情報を改訂すべきである。
Paroxetine	攻撃性	利用可能な全データを検討した結果、製品情報の改訂を勧告。
Valproateおよび関連物質	ミトコンドリア毒性	MAHが提出したデータおよび薬理ゲノミクス専門作業部会 ^G の助言にもとづき、valproateと、基礎疾患であるミトコンドリア病(ポリメラーゼγ遺伝子の変異を有する患者で主にみられる肝毒性リスクなど)の増悪との因果関係は支持されると結論。 MAHは製品情報を改訂すべきである。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル(医薬品一有害事象)

安全性シグナルが特定されたとしても、そのことがすなわち、ある医薬品が報告された有害事象を引き起こしたことを意味しているわけではない。その有害事象は、患者が有する別の疾患の症状である可能性や、患者が服用する別の医薬品が原因となった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に**因果関係**があるか否かを確認するため、安全性シグナルを評価する必要がある。

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
Denosumab	難聴	補足情報の提出(2015年3月7日までに提出)
Leflunomide	大腸炎	補足情報の提出(2015年3月7日までに提出)
Olanzapine	閉塞隅角緑内障	補足情報の提出(2015年3月7日までに提出)
Sildenafil	小児の適応外使用での肺出血	補足情報の提出(2015年3月7日までに提出)
Sofosbuvirおよび/または daclatasvir	不整脈	補足情報の提出(2015年3月7日までに提出)

^G Pharmacogenomics Working Party

3. その他の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名(INN)	有害事象	MAHに求められる対応
ベンゾジアゼピン系薬	アルツハイマー病	通常のパーマコビジランス
Clopidogrel	抗血小板薬の2剤併用療法における安全性	現段階では対処の必要なし
Latanoprost	製剤処方変更後の眼障害, 特に眼刺激の報告の増加	現段階では対処の必要なし
組換え型第VIII因子: 抗血友病因子(組換え型); moroctocog alfa; octocog alfa	治療歴のない患者でのインヒビター発現	現段階では対処の必要なし
Teriparatide	非尿毒症性のカルシフィラキ시스	RMP(リスク最小化計画)の改訂(潜在的リスクとして追加)

Vol.13 (2015) No.05 (03/12) R02

【 カナダHealth Canada 】

●非定型抗精神病薬:肝不全のリスク

Atypical Antipsychotics - Liver failure

Safety Reviews

通知日:2015/01/22

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/antipsycho-eng.php>

非定型抗精神病薬に関連する肝不全のリスクについて、現在入手可能な情報を評価するため安全性レビューを行った。非定型抗精神病薬は、統合失調症、双極性障害、うつ病の治療に主に使用される薬剤クラスのひとつである。このレビューは、非定型抗精神病薬のquetiapineと肝不全リスクとの関連を示した科学文献の情報が契機となって行われた。



◇背景

◇カナダでの非定型抗精神病薬の承認適応

カナダで市販されている非定型抗精神病薬には、aripiprazole, asenapine, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidoneがある。これらの製品の承認適応はさまざまであるが、通常、非定型抗精神病薬は統合失調症、双極性障害の治療に、また場合によりうつ病の治療にも使用される。

◇肝不全

肝不全の症状としては、黄疸、悪心・嘔吐、全身の不調感、腹水、内出血傾向や出血傾向、失見当識や錯乱などが考えられる。

◇目的

非定型抗精神病薬の使用に関連する肝不全のリスクについて、入手可能なエビデンスを評価することを目的とした。このレビューでは、カナダの有害反応報告、科学文献および医学文献、カナダ国外の安全性データ、およびこれらの製品の使用に関するカナダ国内外の知見を検討した。

◇主な検討結果

◇カナダでの非定型抗精神病薬の使用状況^A

非定型抗精神病薬は頻繁に処方されている医薬品である。このうちquetiapineが最も多く処方されており、2012年には7,054,492件の処方が調剤された。非定型抗精神病薬全体の処方・調剤件数は2008年に10,311,586件、2012年に14,786,633件と増加している。

◇カナダでの症例報告

Health Canadaはこのレビューの時点で、非定型抗精神病薬との関連が疑われる肝不全の報告を受けている (aripiprazole 2件, asenapine 0件, clozapine 16件, lurasidone 0件, olanzapine 3件, paliperidone 0件, quetiapine 3件, risperidone 2件, ziprasidone 0件)。これらの症例の中には、急性肝不全の症例も含まれていた。報告の多くでは情報が不十分なため、詳細な分析はできなかった。

◇科学文献での症例報告

このレビューは、quetiapineに関連した肝不全の症例に関する4つの文献報告が契機となった (Al Mutairi et al, 2012; El Hajj et al, 2004; Li et al, 2010; Naharci et al, 2011)。

これらの文献中の3症例 (2例はカナダ国外, 1例はカナダの症例) から、quetiapineと急性肝不全の関連が示唆された。これら3例のうち2例は致死例であった。

全体的に、quetiapine以外の非定型抗精神病薬の使用と肝不全との関連のエビデンスとなる文献は限られていたが、例外はclozapineとolanzapineで、肝不全のリスクが認識されており、それぞれの処方情報にこのリスクに関する記載がある。

◇世界全体のデータ^B

このレビュー時点で、WHO国際個別症例安全性報告データベースシステム (VigiBase) には、非定型抗精神病薬と肝不全に関する多くの報告が収載されていた (aripiprazole 15件, asenapine 4件, clozapine 85件, lurasidone 0件, olanzapine 70件, paliperidone 15件, quetiapine 54件,

^A IMS Health Canadaのデータ。

^B WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoringが提供しているWHOの有害反応情報。

risperidone 34件, ziprasidone 15件)。

◇結論および措置

非定型抗精神病薬は非常に広範に使用されている。これらの医薬品との関連で報告された肝不全症例は重篤で致死例もあるとはいえ、症例報告数は比較的少ない。現在、clozapine含有製品とolanzapine含有製品の処方情報には肝不全のリスクについての記載がある。他の非定型抗精神病薬については、エビデンスの多くはquetiapineに関するものであった。

Health Canadaは、quetiapineを推奨通りに使用した場合の全体的なベネフィットは従来通りリスクを上回ると判断したが、同薬に関連する肝不全リスクを最小化するため、次の措置を講じた。

- Health Canadaは、*Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2014年4月号^Cにquetiapineと急性肝不全のリスクに関する記事を掲載した。
- Quetiapine[‘Seroquel’]の処方情報に肝不全のリスクが追加された。Quetiapineのジェネリック製品の製造業者も処方情報を改訂する予定である。

他の6種類の非定型抗精神病薬 (aripiprazole, asenapine, lurasidone, paliperidone, risperidone, ziprasidone) に関するエビデンスは限られている。

文献および参考資料^D

- 1) Al Mutairi F, Dwivedi G, Al Ameel T. Fulminant hepatic failure in association with quetiapine: A case report. *J Med Case Rep* 2012;6(1):418.
- 2) Bawolak MT. Quetiapine and acute liver failure. *Can Advers Reaction Newsl* 2014;24(2):1-2.
• 医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.12 No.12 (2014/06/05)
- 3) El Hajj I, Sharara AI, Rockey DC. Subfulminant liver failure associated with quetiapine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(12):1415-8.
- 4) Li J, Zhu X, Liu F, et al. Cytokine and autoantibody patterns in acute liver failure. *J Immunotoxicol* 2010;7(3):157-64.
- 5) Naharci MI, Karadurmus N, Demir O, et al. Fatal hepatotoxicity in an elderly patient receiving low-dose quetiapine. *Am J Psychiatry* 2011;168(2):212-3.

薬剤情報

◎Quetiapine〔クエチアピンプマル酸塩, Quetiapine Fumarate (JP), 多元受容体作用抗精神病薬 (MARTA)]国内:発売済 海外:発売済

^C 医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.12 No.12 (2014/06/05)

^D この文献リストはすべてを網羅しているものではない。参考のために、安全性レビュー実施時点での最新情報を反映している主な文献をHealth Canadaが選んでいる。

◎Clozapine〔クロザピン, 多元受容体作用抗精神病薬(MARTA)]国内:発売済 海外:発売済

◎Olanzapine〔オランザピン, 多元受容体作用抗精神病薬(MARTA)]国内:発売済 海外:発売済

※MARTA: multi-acting receptor-targeted agents

Vol.13 (2015) No.05 (03/12) R03

【カナダHealth Canada】

●Denosumab〔‘Prolia’〕:悪性腫瘍のリスク

PROLIA (denosumab) - Risk of Malignancy (Cancer)

Safety Reviews

通知日:2015/01/23

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/prolia-eng.php>

Denosumab〔‘Prolia’〕の使用に伴う癌のリスクについて、現時点で入手可能な情報を評価するため安全性レビューを実施した。通常の規制要件として製造業者からHealth Canadaに提出された死亡例の安全性報告が契機となり、本レビューを開始した。Health Canadaはその報告で癌の症例に着目し、さらに評価するため、denosumab〔‘Prolia’〕の使用に関連したすべての癌症例の報告の概要を提出するよう製造業者に要請した。



◇背景

◇カナダでのdenosumabの承認適応

Denosumab〔‘Prolia’〕は骨折リスクの高い閉経後の女性での骨粗鬆症の治療に用いられる。骨粗鬆症の男性患者の一部でも使用される。癌治療を受けている前立腺癌の男性患者や乳癌の女性患者にも、骨量増加のため用いられている。

◇目的

Denosumabの使用患者で癌(種類を問わない)が発現するリスクに関し、入手可能なエビデンスを評価すること。Health Canadaは特に、denosumabによる治療の開始後に新たに発現した癌の症例について評価した。癌の既往のある患者や癌が再発した患者については、denosumabが原因であるとはみなさなかった。検討したエビデンスは、カナダでの患者報告、製造業者からの報告、科学文献での報告、および同薬の使用に関するカナダ国内外での知見などであった。

◇主な検討結果

◇カナダでのdenosumab[‘Prolia’]の使用状況^A

- Health Canadaは、denosumabの処方件数はこの5年間毎年増加していると推定している。2010年12月～2014年1月の処方件数は、新規、レフィルを合わせ、約213,061件であった。

◇Denosumab[‘Prolia’]の使用に関連した悪性腫瘍のカナダでの報告

- Health Canadaの要請により製造業者から提出された報告には、2010年8月6日以降のカナダにおけるdenosumab使用患者での悪性腫瘍の症例報告184例が含まれていた。これらの報告の大半で、患者は癌の原因となり得る他のリスク因子を有していたか、報告を評価するには情報が少なかったかのいずれかであった。したがって、癌のエビデンスがdenosumabの使用と直接関連付けられる症例はごく少数であった。

◇科学文献での症例報告

- 現時点で入手可能な科学文献や医学文献の情報によれば、denosumabを使用した患者での癌発生の割合は、プラセボ使用患者と差がなかった。
- また、非臨床試験(動物試験)で、denosumabが癌を引き起こす機序を示唆するエビデンスは得られていない。

◇世界全体のデータ

- 本レビュー時点で、WHOの国際個別症例安全性報告データベースシステム(VigiBase)には、2011～2014年の期間にdenosumabに曝露された患者での悪性腫瘍の症例が230例収載されていた。Amgen社のGlobal Databaseを検索した結果、2010年5月26日～2014年1月31日の期間に、denosumab使用患者での悪性腫瘍(原因を問わない)の報告症例が1,052例見出された。悪性腫瘍全体の発生割合は、一般集団での割合より低いと考えられる。

◇結論および措置

カナダ国内外の症例報告1,140例をさらに解析した結果、denosumabの使用に関連する可能性のある癌の症例として16例のみが特定された。現行のdenosumab[‘Prolia’]の処方情報には、臨床試験で観察されたdenosumab投与群での癌の発生率は、プラセボ投与群と同程度であったと記載されている。

Health Canadaは本レビューから得られた情報にもとづき、現時点では、denosumabの使用と癌との関連を示唆するエビデンスは不十分であると結論した。

^A IMS Health Canada社のデータ

文献^B

- 1) Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4483-92.
- 2) Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int* 2011;2:435-46.
- 3) González-Suárez E, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010;468:103-7.
- 4) Zhou Z, Chen C, Zhang J, et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7:2113-22.

薬剤情報

©Denosumab〔{デノスマブ(遺伝子組換え), Denosumab (Genetical Recombination)} (JAN), 抗RANKL (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand) ヒトIgG2モノクローナル抗体, 骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^B この文献リストはすべてを網羅しているものではない。参考のために、安全性レビュー実施時点での最新情報を反映している主な文献をHealth Canadaが選んでいる。

Vol.13 (2015) No.05 (03/12) R04

【 カナダ Health Canada 】

●Cisplatin: 静脈血栓塞栓症のリスク

Cisplatin and venous thromboembolism

Health Product InfoWatch - January 2015

通知日: 2015/01/28

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2015-01-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2015-01-eng.php#cisplatin

◇要 点

- Cisplatinの使用と静脈血栓塞栓事象 (VTE)^Aが関連する可能性が科学文献から示唆されている。
- Health Canadaには2014年8月31日までに, cisplatinの使用との関連が疑われる深部静脈血栓症および/または肺塞栓症が21例報告されている。症例の多くでは重要な情報が欠如し, また交絡因子のため症例の解釈に限界があった。
- 医療従事者に対し, cisplatinベースの化学療法との関連が疑われるVTEの症例をすべて Health Canadaに報告するよう奨励する。



Cisplatin (白金製剤)はDNA修飾性の抗癌薬であり, カナダでは1979年から販売されている。Cisplatinは, 精巣癌, 膀胱癌, 卵巣癌などの泌尿生殖器癌の治療を適応とする¹⁻⁵⁾。

静脈血栓塞栓症は, 深部静脈血栓症 (DVT)^Bと肺塞栓症 (PE)^Cとを合わせた呼称である。DVTは大静脈内に血栓が形成されることで発生し, 通常は下肢に起こる。PEは, 深部静脈血栓が剥離し, 血流により肺動脈に運ばれることで発生する。さまざまな疾患 (癌など), 医薬品の使用, 生活習慣要因が, 静脈血栓塞栓事象 (VTE)と関連していることが知られている。

CisplatinとVTEとの関連の可能性は, 科学文献から示唆されている。Cisplatinベースの化学療法に伴うVTEの発生率とリスクを評価するため, 無作為化比較試験を用いたシステマティックレビューとメタアナリシスが行われた⁷⁾。進行した固形腫瘍 (種類はさまざま)の患者8,000人以上を含む38の無作為化比較試験がレビューに組み入れられた。結果として, cisplatinベースの化学療法を受けた患者は, 非cisplatinベースの化学療法を受けた患者に比べ, VTEのリスクが1.67倍高かった。さらに行われたサブグループ解析で, 1週間あたりcisplatinとして30 mg/m²を超える用量を投与されていた患者は, VTEのリスクが高いことが示された。同研究では, 進行した固形腫瘍の患者において, cisplatinの使用は非cisplatinベースの化学療法に比べ, VTEのリスクの有意な上昇と関連していると結論された。

^A venous thromboembolic event

^B deep vein thrombosis

^C pulmonary embolism

Cisplatinベースの化学療法による治療を受けていた単一施設の癌患者(癌種を問わない)932人を対象に、大規模な後ろ向き解析が行われた⁸⁾。同研究で、これらの患者において血栓塞栓症の発生率が高いことが観察され、また血栓塞栓症の大半は治療開始後早期に発生していた。患者932人のうち、18.1%はcisplatinの最終投与後4週間以内に血栓塞栓症を発症していた。最も多かったのはDVTで、次がPEであった。動脈血栓症が発現した患者や、複数の血栓塞栓症を併発した患者もいた。

Health Canadaは2014年8月31日までに、cisplatinの使用との関連が疑われるDVTおよび/またはPEの報告を21例受けている。報告症例の多くでは、患者に関する情報、用法に関する情報、曝露期間など、重要な情報が欠如していた。いくつかの症例報告には、VTEとの関連が知られている併存疾患や併用薬が記載されていた。

医療従事者に対し、cisplatin使用とVTEが関連する可能性があることを認識し、疑い症例はすべてHealth Canadaに報告するよう奨励する。有害事象の報告時には、治療期間や曝露、用法、関連のある併存疾患や併用薬などに関する情報やその他の患者情報を含めることが重要である。この情報は、cisplatinベースの化学療法との関連が疑われる有害事象の詳細な評価に役立つと考えられる。

文献および関連資料

- 1) *Cisplatin injection* [product monograph]. Montreal (QC): Hospira Healthcare Corporation; 2007.
- 2) *Cisplatin injection* [product monograph]. Toronto (ON): Teva Canada Limited; 2013.
- 3) *Cisplatin injection* [product monograph]. Boucherville (QC): Sandoz Canada Inc.; 2011.
- 4) *Cisplatin injection* [product monograph]. Markham (ON): Accord Healthcare Inc.; 2010.
- 5) *CISplatin injection* [product monograph]. Etobicoke (ON): Mylan Pharmaceuticals ULC; 2014.
- 6) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Chapter 142. Pulmonary Thromboembolism and deep-vein thrombosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2013.
- 7) Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4416-26.
- 8) Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3466-73.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.12 No.18 (2014/08/28) (大動脈血栓症のリスク)

薬剤情報

©Cisplatin〔シスプラチン(JP), 抗悪性腫瘍薬(白金錯体)〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.13 (2015) No.05 (03/12) R05

【カナダHealth Canada】

●皮膚癌治療薬vemurafenib〔‘Zelboraf’〕:膵炎のリスクに関する新たな警告

Skin-cancer drug Zelboraf (vemurafenib): new warning on the risk of pancreatitis

Recalls & alerts, Safety Reviews

通知日:2015/02/12

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/vemurafenib-eng.php>

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43697a-eng.php>

◆Recalls & alerts

皮膚癌治療薬vemurafenib〔‘Zelboraf’〕のカナダの処方情報に、膵炎のリスクに関する新たな警告が追加された。

Vemurafenib〔‘Zelboraf’〕は、切除不能または転移性の皮膚癌(特定の遺伝子に変異のある黒色腫)の成人患者で使用される。同薬は、変異した*BRAF*遺伝子の産物を標的として作用する。Vemurafenibは癌細胞の増殖を抑制または阻止する^A。

Health Canadaは、カナダ国内外の症例報告や他のデータを対象とした安全性レビューを完了した。Vemurafenibの使用に伴う薬剤性膵炎の症例が、カナダ国内外で報告されていた。これらの報告症例では一般に、副作用はvemurafenibによる治療開始後2週間以内に発現していた。

膵炎の症状は、軽度の不快感から重度で生命を脅かす状態まで幅広い。急性膵炎の患者のほとんどは、入院して適切な治療を受けることで完治する。

カナダの処方情報(製品モノグラフ)が改訂され、膵炎のリスクについて記載された。

◇医療従事者向け追加情報

- Vemurafenib〔‘Zelboraf’〕の使用患者に原因不明の腹痛が発現した場合、膵炎の可能性を考慮して診断・評価すべきである。
- 膵炎を発症した患者では、vemurafenibを再開する場合、緊密なモニタリングを行い、用量調整を検討すべきである。

◆Health Canadaによる安全性レビュー(抜粋)

進行中の臨床試験でvemurafenibに関連した膵炎の症例が18例特定されたことから、安全性

^A *BRAF*変異のない細胞には、逆に増殖促進作用がある。(訳注)

レビューが開始された。これらの症例のうち7例は急性膵炎であった。

◇カナダでの使用状況

- Vemurafenib[‘Zelboraf’]は、分子標的薬であり、癌細胞の増殖を抑制または阻止する。
- Vemurafenib[‘Zelboraf’]は、*BRAF*遺伝子変異のある侵襲性の皮膚癌(切除不能または転移性の黒色腫)の成人患者で使用される。
- カナダでは2012年3月3日に販売が開始された。

◇安全性レビューの結果

- Vemurafenibは膵臓組織の増殖に影響を及ぼし、閉塞性膵炎を引き起こす可能性がある。
- 別の*BRAF*阻害薬であるdabrafenib[‘Tafinlar’]の製品情報には、膵炎について記載されている。
- さまざまな情報源(前臨床試験, 科学文献, 製造業者の臨床・安全性データベース, Health CanadaのCanada Vigilance Program, WHOのデータベース, Health Canadaの臨床試験部^Bなど)^Cから, vemurafenib使用患者での膵炎の症例が計61例見出された。Health Canadaには, Canada Vigilance Programを通じて2例報告されていた。
- 61例のうち10例で, vemurafenibが膵炎発現に関連した「可能性がある(possible)」, または「可能性が高い(probable)」とみなされた。

◇結論および措置

- Health Canadaは, vemurafenibと膵炎発現との関連を示すエビデンスを見出した。同薬が細胞増殖を刺激し, 閉塞性膵炎を引き起こす可能性のあることが, この関連の一因であると考えられる。
- Vemurafenib[‘Zelboraf’]のカナダの処方情報(製品モノグラフ)が改訂され, 膵炎のリスクについて記載された。

薬剤情報

◎Vemurafenib〔ベムラフェニブ, *BRAF*キナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Dabrafenib〔ダブラフェニブ メシル酸塩, Dabrafenib Mesilate, 抗悪性腫瘍薬〕国内:開発中 海外:発売済

^B Office of Clinical Trials

^C カナダでの報告は下記のCanada Vigilance Online Databaseのサイトで入手できる。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/databasdon/index-eng.php>

Vol.13 (2015) No.05 (03/12) R06

【 豪TGA 】

●混合型経口避妊薬およびホルモン補充療法:炎症性腸疾患のリスク

Combined oral contraceptives and hormone replacement therapy - inflammatory bowel disease

Medicines Safety Update Vol. 6 No.1; 2015

通知日:2015/02/02

<https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-6-number-1-february-2015>

<https://www.tga.gov.au/file/6939/download>

TGAは、混合型経口避妊薬(COC)^Aとホルモン補充療法(HRT)^B(エストロゲン/プロゲステロゲン合剤)について、これらの製品情報に炎症性腸疾患(IBD)^Cに関する情報を確実に記載するよう、スポンサーと共同で取り組んでいることを、医療従事者に通知する。

TGAは、混合型経口避妊薬(COC)の使用と潰瘍性大腸炎やクローン病などのIBDリスクの上昇との関連について検討した最近の研究^{1, 2, 3)}を評価した。

TGAはこれらの研究の評価中に、ホルモン補充療法(HRT)もIBD発現のリスク因子であることを示唆するデータを見出した。

喫煙女性ではこれらのリスクが上昇する可能性があることも、文献から示唆されている⁴⁾。

◇関連する製品

評価したデータの中で、プロゲステロゲン単剤の避妊薬とHRT製品、およびtiboloneを有効成分として含有する製品は個別に検討されていなかったため、TGAは、これらの製品がIBDリスク上昇の可能性と関連するか否かを判断できなかった。

ある文献では、エストロゲン単剤のHRT製品とエストロゲン/プロゲステロゲン併用のHRTとの間にIBDリスクの差はないと結論している^D。

◇TGAによる評価

これらの文献には限界があることがわかっている。これらの研究では因果関係が確認されておらず、IBDの発症機序が不明確なままではあるが、医療従事者にこの情報を知らせるべきであるとTGAは結論した。

多くのCOC製品の製品情報にはこれらの医薬品とIBDとの関連が言及されているが、すべての

^A combined oral contraceptive

^B hormone replacement therapy

^C inflammatory bowel disease

^D 原文ではこの箇所では文献1を参照しているが、同じ著者らによる以下の論文を引用すべきと考えられる。(訳注)
Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT.
Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012
Nov;143(5):1199-206.

製品にわたり一貫して記載されているわけではない。

また、エストロゲン/プロゲステロン合剤のHRT製品の製品情報には、IBDと関連する可能性についての情報が含まれていない。

TGAは、COCおよびエストロゲン/プロゲステロン合剤のHRT製品の製品情報に十分な情報が確実に記載されるよう、スポンサーと協議中である。

文 献

- 1) Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CC, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:1153-9.
- 2) Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:339-46.
- 3) Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2394-400.
- 4) Katschinski B, Fingerle D, Scherbaum B, Goebell H. Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:1596-600.

以上

連絡先

安全情報部第一室 : 青木 良子, 天沼 喜美子