



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)】

- 糖尿病治療薬canagliflozin ([‘Invokana’], [‘Invokamet’]): 骨折リスクの警告強化と骨密度減少に関する新たな情報の追加のため製品表示を改訂 2

【カナダHealth Canada】

- Health Product InfoWatch - August 2015
 - Rivaroxaban[‘Xarelto’]: 肝障害 4
- Bortezomib ([‘Velcade’] とジェネリック製品): 人喰いバクテリア症 (壊死性筋膜炎) との関連の可能性を評価 8

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2015
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル 10

「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.21 (10/22) R01

【 米FDA 】

- 糖尿病治療薬 canagliflozin ([‘Invokana’], [‘Invokamet’]):骨折リスクの警告強化と骨密度減少に関する新たな情報の追加のため製品表示を改訂

FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2015/09/10

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM461790.pdf>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm461876.htm>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

FDAは、2型糖尿病治療薬のcanagliflozin ([‘Invokana’], [‘Invokamet’])について、骨折リスク上昇に関する警告を強化するとともに、骨密度減少に関する新たな情報を追加した。これらの安全性問題に対処するため、FDAは[‘Invokana’]と[‘Invokamet’]の製品表示に新たな「警告および使用上の注意」を追加し、また「副作用」の項の改訂を行った。

FDAは引き続き、dapagliflozin ([‘Farxiga’], [‘Xigduo XR’]), および empagliflozin ([‘Jardiance’], [‘Glyxambi’], [‘Synjardy’])など、他のナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2)^A阻害薬による骨折のリスクを評価し、新たな製品表示改訂や研究を実施する必要があるかを判断する。FDAは、医療従事者および患者に対し、canagliflozinや他のSGLT2阻害薬に関わる副作用をFDAのMedWatchプログラム^Bに報告するよう、強く要請する。



◇推 奨

医療従事者は患者にcanagliflozinによる治療を開始する前に、骨折リスクに関与する因子を考慮すべきである。患者は、自身の骨折のリスク因子について、医療従事者に伝えるべきである。患者は自己判断で糖尿病治療薬の使用を中止・変更せず、まず担当の医療従事者に相談すべきである。以下は医療従事者向け追加情報である。

- 2型糖尿病治療薬のcanagliflozinを使用している患者で、骨折がみられている。
- 骨折は、canagliflozinの使用開始後12週という早期に起こることがある。

^A sodium-glucose cotransporter-2

^B MedWatch 副作用オンライン報告システムのサイト <http://www.fda.gov/MedWatch/report>

- Canagliflozinは、股関節部や下部脊椎の骨密度減少との関連もみられている。
- Canagliflozinの使用開始前に、骨折のリスク因子を考慮すること。
- 患者に対し、骨折のリスク因子について助言すること。

◆Drug Safety Communication

◇Canagliflozin(['Invokana'], ['Invokamet'])について

- Canagliflozinは、2型糖尿病の成人患者における血糖コントロール改善のため、食事・運動療法と組み合わせて用いられる処方箋薬である。Canagliflozinはナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害薬と呼ばれるクラスに属している。
- Canagliflozinは単一成分製剤として(製品名: ['Invokana']), また、別のクラスの糖尿病治療薬metforminとの合剤として(製品名: ['Invokamet']), 販売されている。
- Canagliflozinは腎臓に作用し、尿への糖排泄を促進することで、血糖値を下げる。
- Canagliflozinの使用に伴い起こり得る副作用には、骨折、骨密度減少に加え、脱水、腎障害、低血糖(SGLT2阻害薬を糖尿病治療のための他の処方箋薬と併用した場合)、高カリウム血症、血中コレステロール値上昇、酵母菌感染などがある。
- 米国の院外薬局では2014年7月～2015年6月までの12カ月間に、約110万人の患者がcanagliflozin, 約4万1千人がcanagliflozin/metformin合剤の処方・調剤を受けた¹⁾ (同じ患者が複数回処方された場合も1回と数えた)。

◇データの要約

9つの臨床試験を統合し(canagliflozinの平均曝露期間:85週), 骨折の発生について評価した。骨折と判定された症例の発生率は、対照(プラセボおよび実薬対照), canagliflozin 100 mg使用群, canagliflozin 300 mg使用群でそれぞれ、曝露100人・年あたり1.1, 1.4, 1.5であった。骨折は治療開始後12週という早期に観察され、転倒骨折(low trauma fracture: 立っている状態より低い位置からの転倒によって生じた骨折など)が多い傾向があり、上肢が骨折する症例が多かった。

現行の糖尿病治療にcanagliflozinを併用した場合のcanagliflozinの安全性評価を目的としてFDAはpostmarketing requirementを要求したが、その一環として二重盲検プラセボ対照臨床試験が実施された。現行の糖尿病治療法(食事・運動療法のみ、または食事・運動療法と経口薬もしくは非経口薬との併用)で十分血糖コントロールできていない高齢の2型糖尿病患者計714人(平均年齢64歳, 範囲:55~80歳)が同試験に参加した。骨密度は二重エネルギーX線吸収測定法で測定した。Canagliflozin 100 mgまたはcanagliflozin 300 mgに無作為に割り付けられた患者は、2年経過時点でプラセボとの比較で、股関節の骨密度はそれぞれ0.9%, 1.2%減少、腰椎の骨密度はそれぞれ0.3%, 0.7%減少していた。さらに、大腿骨頸部での骨密度はいずれの用量のcanagliflozinでも、プラセボとの比較で0.1%減少し、canagliflozin 300 mg群に無作為割り付けされた患者では、前腕遠位部で0.4%減少していた。Canagliflozin 100 mgに無作為割り付けされた患者では、前腕遠位部での骨密度減少は0%であった。

関連資料

- 1) IMS Health: Total Patient Tracker (TPT). July 2014 through June 2015. Extracted August 2015.
File: DATA 2015- Canagliflozin DSC.

関連情報

- FDAのSGLT2阻害薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm461459.htm>

薬剤情報

- ◎Canagliflozin〔カナグリフロジン水和物, Canagliflozin Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Dapagliflozin〔ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Empagliflozin〔エンパグリフロジン, SGLT2 阻害剤, 2 型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.13 (2015) No.21 (10/22) R02

【カナダHealth Canada】

- Rivaroxaban[‘Xarelto’]:肝障害

Rivaroxaban and liver injury

Health Product InfoWatch - August 2015

通知日:2015/08/27

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2015-08-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2015-08-eng.php

◇要 点

- Rivaroxabanの使用に関連した肝障害の症例が文献で特定されている。
- Rivaroxabanに関わる肝関連の有害反応症例がHealth Canadaに報告されているが、ほとんどの報告には十分な詳細情報が記載されていなかったため、別の原因による肝障害の可能性を否定できない。
- 医療従事者に対し、rivaroxabanの使用との関連が疑われる肝障害の症例をHealth Canadaに報告し、症例の説明には詳細情報を含めるよう要請する。



Rivaroxaban[‘Xarelto’]は、経口抗凝固薬である。血液凝固カスケードで中心的な役割を果たす第Xa因子を直接的に阻害することにより作用する¹⁾。Rivaroxabanは、他の直接作用型の経口抗凝固薬と同様、効果が比較的早く現れ、半減期が短く、定期的な凝固モニタリングを必要とすることなく固定用量を1日1回投与する^{1,2)}。カナダでは2008年9月から販売されており、静脈血栓イベントの予防・治療、および一部の心房細動患者での脳卒中や全身性塞栓症の予防を適応とする¹⁾。Rivaroxabanは、凝血異常に関連した肝疾患のある患者、および臨床的に重要な出血リスクのある患者では禁忌である。

◇薬物性肝障害

薬物性肝障害(DILI)^Aは比較的まれな医薬品有害反応である³⁾。DILIとは、医薬品による無症候性の肝機能検査値上昇から急性肝不全に至るまでの、幅広い肝障害を指す⁴⁾。臨床症状や原因となり得る因子が多岐にわたること、客観的な診断検査がないことから、DILIは通常、他の原因を系統的に除外することによって診断する⁵⁾。DILIは、中毒性(予測可能)と特異体質性(予測不可能)とに分類されることが多い^{4,5)}。中毒性DILI(acetaminophenの肝毒性など)は発症までの期間が短く、用量依存性であり、またDILIの最も一般的な病型である。特異体質性DILIはそれより頻度が少なく、用量との関連性が低く、発症までの期間がより長い(通常、新規の薬剤使用開始後6か月以内)。DILIは、肝障害の病理学的タイプにより、胆汁うっ滞型、肝細胞障害型、および混合型に分類されることもある。これらのうちのどの病型かの識別は、肝機能検査値、主として(ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)^Bによって行うことが可能である。肝障害の病型を特定することは、診断法の指針として役立つ⁵⁾。

◇Rivaroxabanと肝障害に関する報告

Rivaroxabanと肝障害に関してHealth Canadaが実施したレビューで、rivaroxabanの使用との関連が疑われる肝障害が16例特定された^{6,7)}。患者は41～91歳で、rivaroxabanの1日用量は10～20 mgであった。ほとんどの患者は、膝または下肢の手術のためrivaroxabanによる治療を受けていた。薬剤の使用開始から肝障害の最初の徴候・症状の発現までの期間は、3日～2か月と幅があった。さらに、トランスアミナーゼ上昇の程度がさまざまであったことから、胆汁うっ滞型、肝細胞障害型、および混合型の肝障害が生じていたことが示唆される。用量、発症までの期間、肝障害の病型がいずれもまちまちであったことから、これらの症例は特異体質性であると考えられる。1人を除き、すべての患者は回復した。

それに対し、rivaroxabanを含む新規経口抗凝固薬(NOAC)^CでのDILIのリスクを調査・検討した

^A drug-induced liver injury

^B ALT: alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ), ALP: alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ), ULN: upper limits of normal (基準値上限)

^C new oral anticoagulant

第III相無作為化比較試験のシステマティックレビューとメタアナリシスで、NOACは、それぞれの対照との比較で、DILIのリスク上昇と関連しないと結論された⁸⁾。

文献では、患者および薬剤に特異的な種々のDILIのリスク因子が挙げられている。患者関連のリスク因子(性別、年齢、および併存疾患)の関与を支持するエビデンスは限られている^{4,5,9)}。一部の薬剤については、遺伝的素因が影響することがある。薬剤に特異的なリスク因子の特定には進展がみられている。例えば、薬剤の用量、薬剤の脂溶性、肝での代謝の程度などである^{4,9)}。最近の科学文献で、rivaroxabanは中等度の脂溶性を示すこと、投与量の約3分の2は肝で、チトクロムP450(CYP)およびCYP非依存性の機序により代謝されることが示されている^{1,10)}。

Health Canadaは2014年9月30日時点で、rivaroxabanに関わる肝関連の有害反応報告を61件^D受けている。しかしながら、報告の大半は、用量・用法に関する情報、使用期間、肝機能検査、併存疾患、併用薬などの重要情報が欠失していた。特に、ほとんどの報告は、別の原因による肝障害(ウイルス肝炎、自己免疫性肝炎、肝虚血など)⁵⁾である可能性を除外するための十分な詳細情報が含まれていなかった。いくつかの症例では(文献で報告された症例⁶⁾を含め)、acetaminophenの直近の使用、またはacetaminophenとの併用が肝障害の要因であった可能性がある。したがって、カナダの症例の多くでは、rivaroxabanと肝障害との因果関係を確定することができなかった。

◇医療従事者向け助言

医療従事者は、rivaroxabanの使用との関連が疑われる症例をHealth Canadaに報告すること。肝関連の有害反応を報告する際には、下記の情報を含めることが重要である。

- 薬剤の用量
- 治療期間
- 患者の医学的症状(肝の基礎疾患を含む)
- 併用薬とその用量
- 肝機能検査値
- 他の原因による肝障害(ウイルス肝炎、自己免疫性肝炎、肝虚血など)の除外診断
- 薬剤投与中止に対する反応
- 患者の転帰

これらの情報が含まれていれば、rivaroxabanの使用と肝障害との因果関係の評価に役立つ。Health Canadaは今後も、rivaroxabanの使用に伴う肝障害の潜在的リスクについてモニタリングを継続する。

文献および関連資料

1) *Xarelto (rivaroxaban)* [product monograph]. Mississauga (ON): Bayer Inc.; 2015.

^D 同一の症例が複数のソースから報告されている可能性があるため、全報告数は個別患者症例の合計と異なる場合がある。

- 2) Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:12-9.
- 3) Björnsson ES. Incidence and outcomes of DILI in western patients. *Clin Liver Dis* 2014;4(1):9-11.
- 4) Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(1):95- 106.
- 5) Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109(7):950-66.
- 6) Russmann S, Niedrig DF, Budmiger M, et al. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol* 2014;61(2):293-300.
- 7) Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, et al. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014;174(10):1683-6.
- 8) Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100(7):550-6.
- 9) Lammert C, Björnsson E, Niklasson A, et al. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010;51(2):615-20.
- 10) Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(1):1-16.

参考情報

※Health Canadaから2015年8月26日付で、本件に関するSummary Safety Reviewが発行されている。

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

薬剤情報

©Rivaroxaban〔リバーロキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.13 (2015) No.21 (10/22) R03

【カナダHealth Canada】

- Bortezomib (['Velcade'] とジェネリック製品): 人喰いバクテリア症 (壊死性筋膜炎) との関連の可能性を評価

Summary Safety Review - Bortezomib (and Generics) - Assessing a Potential Link with Flesh-Eating Disease (Necrotising Fasciitis)

Safety Reviews

通知日: 2015/09/03

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

◇重要なメッセージ

- Bortezomib ['Velcade'] は、骨髄のがん (多発性骨髄腫)、およびリンパ系のがん (マントル細胞リンパ腫) の治療に用いられる。
- 本安全性レビューは、2報の論文が契機となって行われた。それらの論文では、bortezomib による治療と人喰いバクテリア症 (壊死性筋膜炎) との関連の可能性について記載されている。人喰いバクテリア症は、皮膚深部およびその下層組織に起こるまれな感染症である。
- 現時点で、bortezomib による治療と人喰いバクテリア症のリスクとの関連を示すエビデンスは限られている。Health Canada はレビューのため製造業者に追加の安全性情報を要請しており、今後も人喰いバクテリア症のリスクに関し、['Velcade'] のモニタリングを継続する。



◇概要

人喰いバクテリア症とbortezomib ['Velcade'] との関連の可能性について評価するため、安全性レビューが行われた。この問題は、bortezomibによる治療を受けた2人の患者での人喰いバクテリア症の症例が2報の論文で報告され、それらの安全性情報をHealth Canadaがレビューした結果、特定された^{1,2)}。

◇カナダでの使用状況

- Bortezomib (['Velcade'] は、骨髄のがん (多発性骨髄腫)、およびリンパ系のがん (マントル細胞リンパ腫) の治療に用いられる。
- カナダでは2015年6月時点で、年間の処方発行件数は5,000件未満である。Bortezomibはほとんどが院内で使用されている^A。

◇安全性レビューの結果

- レビュー時点で、カナダではbortezomibの使用に関連した人喰いバクテリア症の症例は報告

^A IMS Health Canada 社のデータ。

されていなかった^Bが、欧州では11例報告されていた^C。

- 科学文献および医学文献をレビューしたところ、bortezomibの使用に伴う人喰いバクテリア症に関するトピックの症例報告がさらに2報特定された。
- Health Canadaがレビューした症例報告はすべて、同時に2つの薬剤を使用していたか（bortezomibと他の薬剤との併用）、他のリスク因子が影響していた可能性がある。これらの症例にみられるリスク因子は、糖尿病、アルコール摂取、喫煙・肥満、免疫機能の抑制、ステロイドの慢性的使用、および血管での血液循環障害であった。これらの因子のため、bortezomibの使用単独と人喰いバクテリア症との関連を示すことは、現時点で困難である。

◇結論および措置

- 現時点では、bortezomib[‘Velcade’]と人喰いバクテリア症(壊死性筋膜炎)のリスクとの関連を示すエビデンスは限られている。
- Health Canadaはレビューのため製造業者に追加の安全性情報を要請しており、今後も人喰いバクテリア症のリスクに関し、bortezomib[‘Velcade’]のモニタリングを継続する。

◇追加情報

本安全性レビューで検討した解析には、科学文献、医学文献、カナダ国内外の有害反応報告、カナダ国内外でのbortezomibの使用に関する知見などが含まれていた。

文 献

- 1) Morita T, Ugai T, Tanimoto T, Matsue K. Necrotising fasciitis after bortezomib and dexamethasone-containing regimen in an elderly patient of Waldenstrom macroglobulinaemia. *BMJ Case Reports*. 26 Mar 2014;No. 203399.
- 2) Rosser A, Swallow G, Swann RA, Chapman C. Salmonella enteritidis necrotising fasciitis in a multiple myeloma patient receiving bortezomib. *Int J Hematol*. 2010 Jan;91(1):149-5

薬剤情報

◎Bortezomib〔ボルテゾミブ、プロテアソーム阻害薬、多発性骨髄腫治療薬、抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

^B カナダでの報告は下記 Canada Vigilance Online Database のサイトで得られる:

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

^C 欧州の EudraVigilance Online Database のサイト: <http://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>

[なお, EMA の European database of suspected adverse drug reaction reports のサイトで検索すると,

EudraVigilance に報告された副作用集計データを見ることができる。 <http://www.adrreports.eu/en/search.html>

2015年9月末時点で bortezomib の使用に関連した壊死性筋膜炎の症例は18例(うち10例が死亡例)となっている。訳注]

Vol.13 (2015) No.21 (10/22) R04

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2015

通知日:2015/09/01

http://www.who.int/entity/medicines/publications/Pharm_Newsletter4_2015.pdf

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOの定義によるシグナルとは、ある有害事象とある医薬品との間に因果関係(その関連についてこれまで知られていなかったか報告が不十分であったもの)が存在する可能性について報告された情報のことである。有害事象の重篤度や情報の質にもよるが、通常、シグナルの生成には2件以上の報告が必要である。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説で、不明確であり、かつ予備的な性格をもつことに留意すべきである。

本Newsletterに記載されているシグナルは、WHOの国際的な個別症例安全性報告(ICSR)^AデータベースであるVigiBaseに収載されたICSR^Bから得られた情報にもとづいている。このデータベースには、WHO国際医薬品モニタリングプログラムに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,000万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre(UMC)^Cが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCが現在行っている通常のシグナル検出プロセスに従って定期的に解析されている^D。



◆小児患者でのatomoxetine使用とジストニアのシグナル^E

Atomoxetineは、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害作用のある医薬品であり、6歳以上の小児、青年、および成人における注意欠如・多動性障害(ADHD)^F(定義はDSM-IV^Gの診断基準にもとづく)の治療を適応とする。Atomoxetineは、前シナプスのノルアドレナリントランスポーターを比較的強力に阻害し、セロトニン取り込みを中程度に阻害し、ドパミン取り込み阻害作用は弱く、他の

^A Individual Case Safety Report

^B ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、UMCの“Caveat document”[WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4, 2015 p.29(以下のサイト)]を参照。(訳注)

http://www.who.int/entity/medicines/publications/Pharm_Newsletter4_2015.pdf

^C <http://www.who-umc.org/>

^D UMCが行っているシグナル検出に関する説明は以下のサイトを参照。(訳注)

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=115096&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7616>

^E 原則として、日本国内で発売済みまたは開発中の医薬品のみを対象とした。(訳注)

^F Attention Deficit Hyperactivity Disorder

^G Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition(米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル, 第4版)(訳注)

ノルアドレナリン受容体との親和性はごく低い。

● WHOによるシグナル検出の概要

- 2014年9月1日時点で、VigiBaseにはatomoxetineの使用と関連したジストニアの個別症例安全性報告 (ICSR) が40例 (重複を除く) 記載されており、そのうち31例は17歳以下の小児であった。
- 年齢は5～17歳 (中央値:9歳) で、男性23例、女性8例であった。
- 31例中21例で、atomoxetineが唯一の被疑薬であった。残りの10例では他の被疑薬も報告されており、その内訳は、精神病性障害の治療薬 (7例)、抗うつ薬 (3例)、抗てんかん薬 (3例)、およびADHD治療薬 (3例) であった。
- 発症までの期間は2例のみで報告されており、1例はatomoxetineの投与日当日、もう1例は24日後であった。
- ジストニアの転帰は17例で報告されていた。16例は回復したか回復中、残りの1例は回復していないと報告されていた。回復したと報告されていた症例中、13例ではatomoxetineの使用を中止しており、1例では使用を継続し、残りの2例では不明であった。回復していないと報告された1例では、患者はatomoxetineの使用を継続していた。
- 回復したと報告されていた16例のうち13例でpositive dechallenge^Hがみられたことは、薬剤性の副作用であることを示唆している。
- Atomoxetineには弱いドパミン取り込み阻害作用があるため、この作用機序の関与が考えられる^I。

● MAH (製造販売承認取得者)^Jの回答

- AtomoxetineなどのADHD治療薬には、ADHDに併発することの多い症状の治療のため抗精神病薬などが併用されることが少なくない。また、若年患者では、抗精神病薬の使用に伴いジストニアが発現するリスクが高いと考えられている。31例中7例は、併用被疑薬の抗精神病薬が原因である可能性が高いとMAHは考える。
- 今回のWHOの報告に、rechallenge^Kに関する情報は記載されていない。
- 回復したと報告された16例中13例で、positive dechallengeが記載されていた。ただし、atomoxetineのみを中止したのか、併用していた他の薬剤 (神経遮断薬、抗うつ薬、精神賦活薬など) もatomoxetineと同時に中止したのか、ジストニアを薬理的介入により治療したかなど、交絡の可能性のある要因について記載されていないため、positive dechallengeに関する情報の意義は十分明確とは言えない。
- MAHはこれまで、臨床試験を含め、入手可能なデータソースから、atomoxetineの使用によ

^H 被疑薬の使用中止により有害反応が消失すること。(訳注)

^I 薬剤性ジストニアは、ドパミン遮断作用をもつ薬剤による錐体外路系の副作用と考えられている。(訳注)

^J marketing authorisation holder

^K 薬剤中止後に使用を再開すること(訳注)

るジストニアのシグナルを特定していない。WHOの報告にもあるように、文献でも報告されていない。しかしながら、このシグナル情報を重要と考え、atomoxetineの使用患者でのジストニアの症例について包括的レビューを実施する予定である。



◆Vemurafenibと腫瘍崩壊症候群(TLS)^Lのシグナル

Vemurafenibは、BRAF阻害剤であり、悪性黒色腫の治療を適応とする。

● WHOによるシグナル検出の概要

- 腫瘍崩壊症候群(TLS)は古くから、血液学的悪性疾患や悪性リンパ腫での化学療法に関連して観察されてきた。癌治療薬として新たに分子標的薬が登場し、その役割が重要になるにつれ、この十数年間に悪性黒色腫など固形腫瘍の治療との関連でTLSが報告されるようになってきた。上市当初は、分子標的薬について、TLSの可能性が見逃されていた可能性がある。
 - 2014年1月1日～8月12日に、VigiBaseには110例のTLSが報告されていた。その半数(55例)の適応症は血液学的悪性疾患、30例は悪性固形腫瘍、25例は適応症が不明であった。TLSの症例のうち、適応症が固形腫瘍および不明であった症例の3分の2は生物学的製剤/分子標的薬を使用していた患者で、3分の1は化学療法薬またはステロイドのみを使用していた。
 - VigiBaseのTLSの症例は、最近数年間に報告されていることから、癌の分子標的治療や固形腫瘍への適応に関連したTLSの発生が全体的に増加していることが示唆される。
 - Vemurafenibの使用に関連したTLSについては、2014年8月時点でVigiBaseに4例報告されていた。この4例については、十分な背景情報が記載されていないため、因果関係に関して質の高い評価を行うことができなかった。文献にはこれまでに悪性黒色腫に関連した少数のTLSの症例が公表されているが、いずれもvemurafenibではなく、むしろ他の薬剤か併用薬が関わっていた。
 - 効果的な癌治療薬はいずれもTLSを引き起こす可能性があるため、vemurafenibとTLSとの間に因果関係がある可能性を否定できない。TLSとの関連は、重篤な副作用のシグナルであると同時に、効果的な治療である徴候と捉えることもできる。固形腫瘍を治療する医師は、TLSが発現した場合に備えるため、また適切な予防処置を行う上でも、vemurafenibや他の分子標的薬による治療でTLSのリスクが高まることに留意すべきである。
- MAH(製造販売承認取得者)の回答
- VemurafenibはBRAF V600変異陽性の転移性黒色腫の治療を適応として承認されている。

^L tumour lysis syndrome

これまで、RAF/MEK/ERK経路とTLSとの関連に関わる機序について説明されたものはなく、別のBRAF阻害薬であるdabrafenibに関連したTLSも報告されていない。

- 2014年8月時点で、vemurafenibの使用患者は推定28,809人であり、17,729人・年の曝露に相当する。MAHのグローバル安全性データベースには6例のTLSが収載されており、今回のWHOの4例が含まれている。6例のうち5例は転移性黒色腫の治療に、1例は毛様細胞白血病の治療のためにvemurafenibを使用していた。
- 6例のうち4例は十分な情報がなく、詳細な解析ができなかった。残りの2例のうち1例は、発症までの期間が長く、TLSの症例定義に合致しなかった。TLSの症例定義に適合した1例では、併用されていた副腎皮質ステロイドによる交絡があった。
- MAHは、転移性黒色腫におけるTLSとvemurafenibに関する今回のシグナルを認め、引き続き定期的なファーマコビジランス活動を通してTLSイベントをモニターする予定である。

薬剤情報

◎Atomoxetine〔アトモксеチン塩酸塩, Atomoxetine Hydrochloride, AD/HD治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎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

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子