



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.09 (2018/05/02)

目 次

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—2018 年 1 月 8～11 日の PRAC 会議での採択分2

【カナダ Health Canada】

- Atezolizumab: 心筋炎のリスク5

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2017
 - シグナル: Natalizumab と中枢神経系リンパ腫の急速な進行7

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関す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○○○は当該国における販売名を示し、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。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.16 (2018) No.09 (05/02) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2018 年 1 月 8～11 日の PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 8-11 January 2018 PRAC meeting

Signal management

通知日 : 2018/1/25

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/01/WC500242002.pdf

(Web掲載日 : 2018/2/15)

(抜粋)

本記事は、2018年1月8～11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、シグナルに関して討議され、採択された勧告の概要である。

PRACからMAH^Bに補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する。シグナルに関して検討された結果、規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬 (CAP)^CではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Dへ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)^Eでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ情報提供のため提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取るが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については、本記事の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2018年1月22～25日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)については、CHMPが評価する。

各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

◇ ◇ ◇

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

^C Centrally Authorised Product

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E Nationally Authorised Product

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

1. 製品情報改訂が勧告された医薬品^G

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAH ^B への措置
Dulaglutide	消化管狭窄および閉塞	PRACは、MAH提出のデータを含め、EudraVigilanceから得られたエビデンスを検討した結果、dulaglutide [‘Trulicity’]のMAHに製品情報改訂のための変更 (variation)を2カ月以内に提出するよう勧告 (SmPC ^H に非機械的な腸閉塞 ^I に関する記載を追加するなど)。
Methotrexate (腫瘍および腫瘍以外の適応)	肺胞出血	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、methotrexate含有製品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告 (SmPCに肺胞出血に関する記載を追加。加えてリウマチおよびその関連の適応において肺胞出血の報告があることを追加するなど)。
Pemetrexed	腎性尿崩症	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、pemetrexed含有製品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告 (腎性尿崩症や腎尿細管壊死の記載を追加するなど)。
ナトリウム含有の発泡性、分散性、可溶性製剤	心血管事象	2015年4月にPRACは、ナトリウム含有の発泡性、分散性、可溶性製剤に伴う心血管事象のシグナルについて検討した ^J 。医薬品添加物 (excipient) ガイドライン ^K の更新版が2017年10月に発行されており、それから12カ月以内 (2018年10月9日まで)に製品情報を改訂するようMAHに勧告。

2. 補足情報提出が勧告された医薬品^G

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの措置
Adalimumab	苔癬様角化症	補足情報を2018年3月15日までに提出

^G 原則として、日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品以外は省略した。(訳注)

^H summary of product characteristics

^I non-mechanical intestinal obstruction

^J NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.13 No.12 (2015/06/18) 参照。(訳注)

^K Excipient labelling のウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001683.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6

Apixaban	尿細管間質性腎炎	補足情報を 2018 年 3 月 15 日までに提出
Apixaban; edoxaban	Apixaban または edoxaban と選択的セロトニン再取り込み阻害薬および/またはセロトニン再取り込み阻害薬との薬物相互作用により、出血のリスクが上昇する。	補足情報を 2018 年 3 月 15 日までに提出
Bromelainを主成分とする 蛋白分解酵素の濃縮物	出血	次回の PSUR ^L で評価 (2018 年 2 月 25 日までに提出)
Lenalidomide	進行性多巣性白質脳症 (PML)	補足情報を 2018 年 3 月 15 日までに提出
Pembrolizumab	無菌性髄膜炎	補足情報を 2018 年 3 月 15 日までに提出

3. その他の勧告が行われた医薬品^G

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの措置
Adalimumab; infliximab	炎症性腸疾患患者でのリンパ腫のリスク	現段階で対応不要
ホルモン避妊薬	乳癌との既知の関連 (最近の文献より)	現段階で対応不要
ホルモン避妊薬	自殺傾向 (最近の文献より)	現段階で対応不要
Hydrochlorothiazide	皮膚癌	現段階で対応不要
Megestrol; ビタミンK拮抗薬 (acenocoumarol, fluidione, phenindione, phenprocoumon, warfarin)	Megestrol とビタミン K 拮抗薬との相互作用により INR ^M の上昇/出血をきたす。	通常のファーマコビジランス活動 ^N で対応。

関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて、詳しくは下記サイトを参照:
Questions and Answers on signal management
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

^L Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)

^M international normalised ratio (国際標準比)

^N routine pharmacovigilance

Vol.16 (2018) No.09 (05/02) R02

【 カナダ Health Canada 】

•Atezolizumab: 心筋炎のリスク

TECENTRIQ (atezolizumab) - Risk of Myocarditis

Recalls & alerts

通知日: 2018/02/14

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2018/65990a-eng.php>

◇重要なメッセージ

- 臨床試験において、atezolizumab [‘Tecentriq’] の治療群で心筋炎の重症例が報告されている。
- 医療従事者に対し、以下の注意喚起を行う。
 - Atezolizumab [‘Tecentriq’] の投与を受けている患者では、心筋炎の徴候・症状が現れていないかモニターすること。
 - Grade 2^Aの心筋炎の患者では、atezolizumabによる治療を見合わせる。
 - Grade 3または4の心筋炎の患者では、atezolizumabによる治療を永続的に中止すること。
 - Atezolizumabによる治療を受けている患者が心筋炎を発現した場合、臨床上の必要性に応じて、副腎皮質ステロイドの投与および/または免疫抑制薬の追加を行うこと。
- この新たな安全性情報を記載するため、カナダの製品モノグラフが改訂された。

◇背景情報

Atezolizumab [‘Tecentriq’] は、臨床的ベネフィットの確証が得られるまでの間、条件付きで販売承認を受けている。

Atezolizumab [‘Tecentriq’] は、局所進行または転移性の尿路上皮癌の患者で、以下の状況での治療を適応とする。

- プラチナ製剤を含む化学療法による治療中または治療後に病勢が進行
- プラチナ製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から12カ月以内に病勢が進行

2017年2月20日時点で、製造業者の安全性データベース(臨床試験および市販後データを含む)の累積的な解析により非致死性の心筋炎が2例特定され、そのうち1例は生検で確定診断された。カナダでは、2017年2月時点で、atezolizumabの使用に伴う心筋炎の症例は特定されていない。2016年11月時点で、臨床試験で約8,000人、市販後で約5,000人の患者がatezolizumabを使用していた。

^A Grade 1: 軽症, Grade 2: 中等症, Grade 3: 重症, Grade 4: 生命が脅かされる状態, Grade 5: 死亡 [米国 National Cancer Institute の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 より] (訳注)

◇消費者向け情報

Atezolizumabは、切除不能または転移性の尿路上皮癌(膀胱癌の一種)の治療を適応とする。Atezolizumabは、化学療法が奏効しなかったか、使用中に耐性を示すようになった患者で用いられる。

一部の患者で、atezolizumabの使用と心筋炎の発現リスクとの関連がみられている。心筋炎は心筋の炎症性疾患であり、心臓のポンプ機能低下や不整脈をきたすおそれがある。

患者は、atezolizumabによる治療中に以下のような徴候・症状が現れた場合、担当医に連絡すべきである。

- 胸痛
- 不整脈
- 息切れ(安静時または身体活動時)
- 体液貯留(脚, くるぶし, 足の腫脹を伴う)
- 運動耐性低下

患者および介護者は、この情報について質問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談すべきである。

また、atezolizumabの投与を受けている患者は、上記以外の副作用が発現した場合も、担当の医療従事者に伝えるべきである。

◇Health Canadaによる措置

Health Canadaは、Hoffmann-La Roche社と共同で、atezolizumab[‘Tecentriq’]の製品モノグラフを改訂した。Health Canadaはこの重要な安全性情報を、Healthy CanadiansウェブサイトのRecalls and Safety Alertsデータベース^Bを介して、医療従事者とカナダ国民に通知している。さらに、本通知の更新情報は、MedEffectのe-Notice (Eメールによる通知システム)を通して配信される予定である。

関連情報

- Health Canadaは、本医薬品の使用に伴うリスクについて、製造業者から通知を受けた。Health Canadaは製造業者が取った対策を是認しているため、リスク評価は要求せず、Summary Safety Reviewは作成しなかった。

◆関連するNIHS 医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.16 No.04 (2018/02/22) (免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連の有害反応について)

^B <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php>

薬剤情報

◎Atezolizumab〔アテゾリズマブ(遺伝子組換え), Atezolizumab (Genetical Recombination), ヒト型抗ヒトPD-L1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

Vol.16(2018) No.09(05/02) R03

【WHO】

●シグナル:Natalizumab と中枢神経系リンパ腫の急速な進行

Signal: Natalizumab and rapidly evolving central nervous system lymphoma

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2017

通知日:2017/12/19

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No6-2017.pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間の因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)を示唆する情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である^A。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase^Bに収載された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cの参加国それぞれ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1,600万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



^A WHO のシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

^B 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収載したWHOのグローバルデータベース。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.20)を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No6-2017.pdf?ua=1

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

^D Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

◇背景

Natalizumabは $\alpha 4\beta 1$ インテグリン阻害薬であり、血液中から組織〔中枢神経系 (CNS)^Eや小腸など〕へのリンパ球の侵入を抑制する。免疫調節作用があることから、多発性硬化症 (MS)^Fの治療を適応として承認され、主としてMSの治療に用いられている。米国ではクローン病の治療としても承認を受けている。

原発性の中枢神経系リンパ腫 (CNSL)^Gは、多くの場合びまん性大細胞型B細胞性腫瘍である⁴⁾。これはまれな疾患で、発生率は男性の方が女性よりも多く(10万人・年あたり0.8対0.5)、診断時の年齢の中央値は65歳である。10万人あたりの発生率は55～64歳で0.85 (95%CI[0.83-0.93])、45～54歳で0.45 (95%CI[0.42～0.48])、35～44歳で0.27 (95%CI[0.25～0.30])、20～34歳で0.11 (95%CI[0.10～0.12])である⁶⁾。

原発性のCNSLの最も顕著なリスク因子は免疫抑制 (AIDSなど)である⁷⁾。EBウイルス^Hは、免疫抑制状態にある原発性のCNSL患者で一貫して検出される。ただし、EBウイルス陰性患者でも免疫抑制によりCNSLが進行することがある⁸⁾。免疫正常者の中枢神経系にEBウイルス陽性のリンパ腫が発生することはまれであり、通常、中枢神経系以外で発生したリンパ腫からの二次性のものである^{9,10)}。CNSLとMSの画像診断像は類似しており、解釈を取り違えることがある。CNSLとMSはいずれも、初期の段階では高用量ステロイドによく反応する。そのため、リンパ腫がステロイド治療の影響をあまり受けていなければ、脳生検でMSとの鑑別診断が可能である¹¹⁾。

◇VigiBaseおよび文献での報告症例

2015年5月時点でVigiBaseには、natalizumabの使用に伴う「中枢神経系リンパ腫」(CNSL)の報告症例が、重複を除き計12例収載されていた。1例(重篤度について記載されていなかった)を除いて、すべて重篤例であった。報告国は、米国(5例)、英国(3例)、ドイツ(2例)、オーストラリア(1例)、フランス(1例)であった。

11例でnatalizumabが唯一の被疑薬として報告されていた。残りの1例では併用被疑薬^Iとして、methylprednisolone, azathioprine, インターフェロン β -1a, methotrexate, およびcytarabineが報告されていた(ただし、最後の2剤はCNSLの治療のため投与された)。診断までのnatalizumabの使用期間は1～21サイクル^J(中央値:3サイクル)であった。Natalizumabの使用に伴うCNSLの症例報告を表1にまとめた。

文献レビューからさらに5例の症例が見出されたが、そのうち4例は今回のVigiBaseの症例群に含まれていた(表1の「文献」を参照)。

報告症例の患者の年齢は28～59歳(中央値:44歳)であった。いずれの患者も、免疫が低下し

^E central nervous system

^F multiple sclerosis

^G MedDRA (ICH 国際医薬用語集)の基本語の‘central nervous system lymphoma’

^H Epstein-Barr virus

^I co-suspect

^J Natalizumab 治療の1サイクルとは、月1回300mgを静注投与することを指す。

ていたとの記載はなかった。6例では3回目の投与後に、2例では7回目の投与後にCNSLと診断された。3例では3回目の投与前に生検が行われた。1例では、CNSLの発現までの治療が21サイクルと長期であった。

表1: Natalizumabの使用に伴う中枢神経系リンパ腫(CNSL)の症例報告の概要(VigiBaseより)

症例番号	年齢/性別	他の被疑薬(S) ^K , または併用薬(C) ^L	診断までの治療期間	報告された有害反応 (MedDRA基本語)	特記事項	文献
1	40/男	抗うつ薬(C)	21サイクル	B細胞性リンパ腫, 非ホジキンリンパ腫, 脳リンパ腫, 中枢神経系リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> EBウイルス陰性。 HIV陰性。 Azathioprineによる治療後1カ月のウォッシュアウト期間を置きnatalizumabによる治療を開始した。 	Schweikert et al. ¹⁷⁾
2	40/男	-	7サイクル	脳リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> インターフェロンβ-1bで治療後、再燃したためβ-1aおよびステロイドにより治療。Natalizumabのためにそれまでの治療を中止。 リンパ腫は生検で確定。 	-
3	28/男	-	7サイクル	脳リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> CNSLと診断される3年前にmitoxantroneの投与を4回受けた。 診断の6カ月前のMRIではリンパ腫の所見なし。 抗EBウイルスIgG抗体陽性, 抗EBウイルスIgM抗体陰性^M。 HIV陰性。 	Na et al. ²⁵⁾
4	40/女 または 44/女	Azathioprine, methylprednisolone (いずれもS), インターフェロンβ-1a (C)	3サイクル	死亡, びまん性大細胞型B 細胞性リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> 診断は生検で確定。 JCウイルス陰性。 EBウイルス陰性。 Azathioprine (natalizumabの初回投与の4年前に中止)の累積投与量12 g。 	Matzke et al. ²⁶⁾
5	55/女	-	3サイクル	CNSL	<ul style="list-style-type: none"> CNSLリスクの高い年齢。 	Sharaf et al. ²⁷⁾

^K suspected drug

^L concomitant drug

^M 活動性の感染でないことを示す。

6	58/女	-	3サイクル	CNSL, 急性錯乱状態, 脳病変, 膀胱感染	<ul style="list-style-type: none"> •CNSLリスクの高い年齢。 •生検でCNSLの診断が確定。 •JCウイルス陰性によりPML^Nの疑いは除外。 	-
7	-/女	-	3サイクル	CNSL, 投薬関連過誤	<ul style="list-style-type: none"> •最初MSと診断されてnatalizumabで治療。 •その後MSではなくCNSLと分かり, natalizumabの使用を中止。 	-
8	45/男	Sertraline, pantoprazole, baclofen, paracetamol (すべてC)	3サイクル	CNSL, びまん性大細胞型B 細胞性リンパ腫, 腸球菌性菌血症, シェードモナス性尿 路感染	<ul style="list-style-type: none"> •最初MSと診断されてnatalizumabで治療。誤診の疑いあり。 •MRI後にnatalizumabの使用を中止し, 生検でCNSLが確定。 •因果関係なしと報告された。 	-
9	39/女	Tramadol, hydrocortisone, methylprednisolone, levetiracetam, amitriptyline, lorazepam, tocopherol, ethinylestradiol/ drospirenone, clonazepam, ondansetron, colecalfiferol, amphetamine/ dextromethamphet -amine, esomeprazole, oxycodone, prednisone, phenytoin, zolpidem (すべてC)	3サイクル	CNSL, 痙攣, 徐脈性不整脈, 多発性硬化症	<ul style="list-style-type: none"> •生検で診断が確定。 •注意欠如障害^O。 •てんかんの家族歴あり。 •MSの16年間の既往あり。 •てんかん重積状態により入院し, リンパ腫と診断。 •Natalizumabとの因果関係なしと報告された。 	-

^N progressive multifocal leukoencephalopathy (進行性多巣性白質脳症) (訳注)

^O attention deficit disorder

10	41/女	-	2サイクル	CNSL	<ul style="list-style-type: none"> ・生検で診断が確定。 ・Natalizumabによる治療後, MRIで病変が検出され, 「急速に」進行。 ・報告者は症状の増悪に言及していたものの, natalizumabとの因果関係なしと報告した。 	-
11	56/女	Modafinil, prednisone, cyclophosphamide, fluoxetine (すべてC)	1サイクル	CNSL, 腰椎穿刺後症候群, 多発性硬化症再発, 肺炎, 感染症	<ul style="list-style-type: none"> ・CNSLリスクの高い年齢。 ・追加リスクとしてシェーグレン症候群あり。 ・診断までの期間は約2週間。 	-
12	59/女	Omeprazole, hydrochlorothiazide/ olmesartan, medoxomil/ amlodipine besilate, temazepam, pravastatin, risedronic acid (すべてC)	1サイクル	CNSL, 急性呼吸不全	<ul style="list-style-type: none"> ・CNSLリスクの高い年齢。 ・サイクル数が少ないことから, natalizumabの関与は強く否定される。 	-

◇考察

Natalizumabの安全性に関する長期的研究の結果からは、これまでCNSLは問題として特定されていなかった^{19,20)}。CNSL自体がまれな疾患であることから、小規模な研究ではCNSLの特定は期待できない。それでもなお、VigiBaseの症例と、文献レビューで見出された症例とを合わせれば、natalizumabとCNSLイベントが関連する可能性を裏付けていると考えられる。

症例の多くでは、患者がnatalizumab使用開始またはCNSL発現の数年前にMSと診断されていたことは注目に値する。これは、natalizumabが因果関係に関わっていたか、または適応による交絡があったことを示唆していると考えられる。すなわち、治療薬をnatalizumabに切り替えた理由は、その時点でまだCNSLが検出されていなかったか、あるいはCNSLと診断されていなかったためである。Natalizumabに切り替えた理由、またはnatalizumabの使用を開始した理由はどの報告にも明示されていなかったものの、natalizumabの承認適応は、第一選択の治療が奏効しなかったMS患者、あるいは急速に進行する重度の再発寛解型MS患者での二次治療である。ただ、一部の症例(症例番号1, 3)では、natalizumabの使用開始前に、精密検査(MRI, 生検など)が行われ、CNSL発現の所見なしと報告されていた。

このことから、natalizumabは、既に発症していた脳リンパ腫の急速な進行に関与していた可能性があるという仮説が立てられる。この根拠として、natalizumabが治療効果を発揮する作用機序は、一方ではCNS免疫監視機構の機能を低下させることから、それにより悪性リンパ腫細胞の増殖を

促す可能性があるためである。

◇結 論

NatalizumabがCNSLの急速な進行に関与しているかは確定的ではないが^{23,24)}、文献の症例報告とVigiBaseのデータとを合わせて検討した結果、natalizumabの安全性プロファイルを改訂する必要性を検討するに足る新たなエビデンスが示されたと考えられる。

今回の症例集積には、CNSL診断年齢の中央値を大きく下回る年齢のCNSL患者が含まれている。これらの患者は検査時点で免疫が低下していたとの記載はなく、またCNSLと診断されるまでの治療期間に一貫性がみられた。さらに、natalizumabによるCNS免疫監視機構の機能低下を、CNSLの進行や増悪の生物学的に妥当な機序として提唱する説がある。

CNSLと診断されなかったことによる交絡や、症状がCNSLの増殖/進行のためではなくMSの進行のためとされたことも、考慮すべきである。それと共に、MSとCNSLの症状や画像に共通点があること、またステロイド治療後にCNSL病変の改善がみられること、またnatalizumabがCNSLの急速な進行に関与する可能性があることを考慮すると、MSの二次治療、あるいは三次以降の治療としてnatalizumabの使用を開始する前に、精密な診断的検査を行う必要があると思われる。

[執筆者: Mr Daniele Sartori and Dr Birgitta Grundmark, Uppsala Monitoring Centre]

文献および関連資料(抜粋)

- 17) Schweikert A, Kremer M, Ringel F, Liebig T, Duyster J, Stüve O, et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab. *Ann Neurol.* 2009 Sep;66(3):403-6.
- 25) Na A, Hall N, Kavar B, King J. Central nervous system lymphoma associated with natalizumab. *J Clin Neurosci.* 2014 Jun;21(6):1068-70.
- 26) Matzke M, Schreiber S, Elolf E, Metz I, Mawrin C, Heinze HJ, et al. Natalizumab-associated central nervous system lymphoma?--another patient. *Mult Scler.* 2012;18(11):1653-4.
- 27) Sharaf N, Shaunak S. Patient developed primary CNS lymphoma after three courses of natalizumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(Suppl 2):A20.

* 上記以外の本記事で引用されている文献は、原文サイト(下記)p.18~19を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No6-2017.pdf?ua=1

薬剤情報

©Natalizumab〔ナタリズマブ(遺伝子組換え), Natalizumab (Genetical Recombination), ヒト化抗ヒトα4インテグリンモノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬, クローン病治療薬〕国内: 発売済
海外: 発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子