



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.13 (2018/06/28)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—2017年EMA年次報告書より2
- シグナルに関するPRACの勧告—2018年4月9～12日のPRAC会議での採択分 10

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2018
 - シグナル:Ciprofloxacinとenalaprilの併用による急性腎障害 13

「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.13(06/28) R01

【 EU EMA 】

●医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—2017年EMA年次報告書より

Safety monitoring of medicines, Referral procedures (Annual Report 2017)

Annual Report

通知日:2018/05/02

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500248201

EMAの2017年の年次報告書から、ファーマコビジランスに関する部分(原文p.65~69)を抜粋して紹介する。 【医薬安全科学部】



(抜粋)

◆医薬品の安全性モニタリング

EMAおよびEU加盟各国の医薬品規制機関は、EU内での医薬品安全性モニタリング(ファーマコビジランス)活動を管理・統制する責任を負っている。EMAおよびEU加盟各国は、医薬品の安全性を常にモニタリングし、医薬品の承認後に安全性プロファイルやベネフィット/リスク・バランスが変化したことを示す情報があった場合、何らかの措置を講じることがある。EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Aは、EUでの医薬品安全性を監視する上で中心的役割を担っている。PRACの活動は、医薬品の安全性モニタリングとリスク管理のあらゆる面に及んでいる。

◇EudraVigilanceによる医薬品有害反応疑い症例の収集

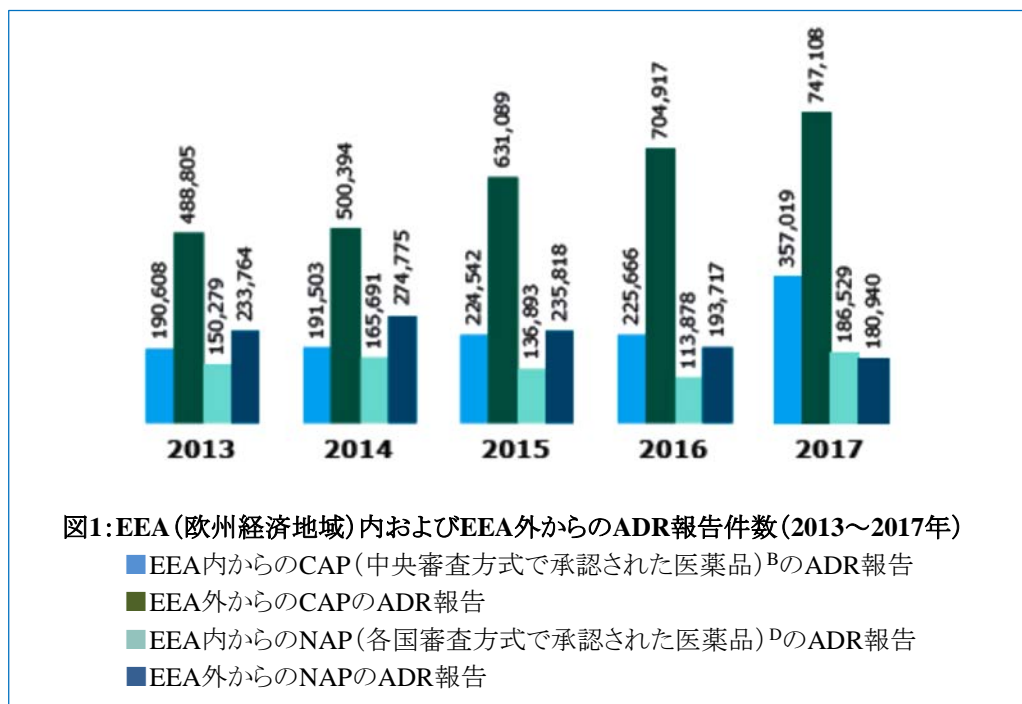
EMAが医薬品の安全性モニタリングにおいて担っている主要な責務は、欧州のファーマコビジランス活動の管理・統制、ファーマコビジランスの基準およびガイドラインの策定、医薬品の安全かつ有効な使用に関する情報の提供、CAP(中央審査方式で承認された医薬品)^Bに関する新たな安全性問題の検出、EudraVigilanceシステムの運用・管理などである。EMAおよびEU加盟国の医薬品規制機関は、新たなリスクが見出されているか、既知のリスクに変化があるか、それらのリスクは医薬品の全体的なベネフィット/リスク・バランスに影響を及ぼすかを判断するため、EudraVigilanceに報告された医薬品有害反応(ADR)^Cデータを継続的にモニタリングするよう、法令により義務付けられている。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

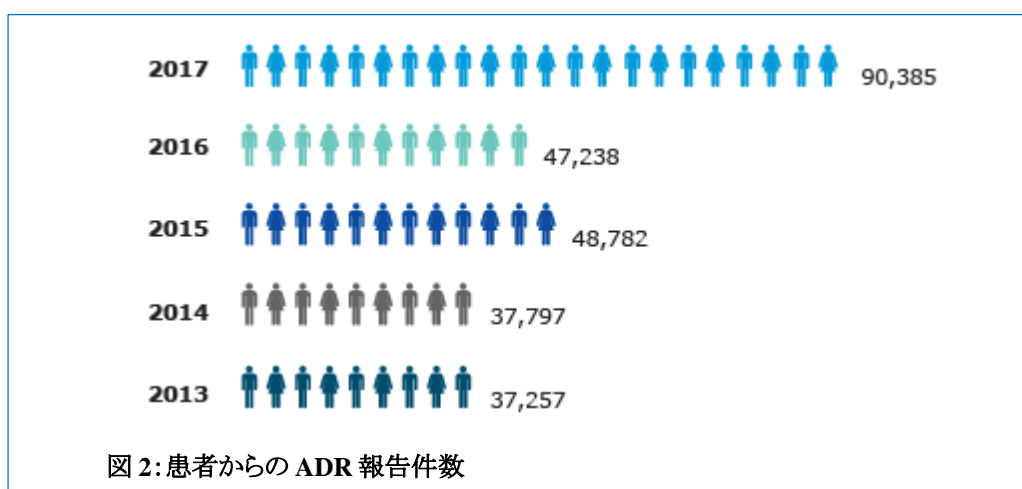
^B centrally authorised product

^C adverse drug reaction

2017年には140万件以上のADRがEudraVigilanceに報告された。これは前年に比べて19%の増加である。この増加は、2017年にEEA (欧州経済地域) 内からの報告数が60%増加したことによる(図1)。このうち、欧州の患者・消費者から直接行われた報告は2016年からほぼ倍増し、計90,385件であった(図2)。



その理由の1つとして、2017年11月22日に新たなEudraVigilanceシステムが始動したことがある。この新システムにより、これまでの重篤症例報告に加え、非重篤症例の報告も義務付けられた。さらに、この増加には、EUおよび各国でのキャンペーンの結果、患者が自ら副作用を報告しようとする意欲の高まりが反映されている。

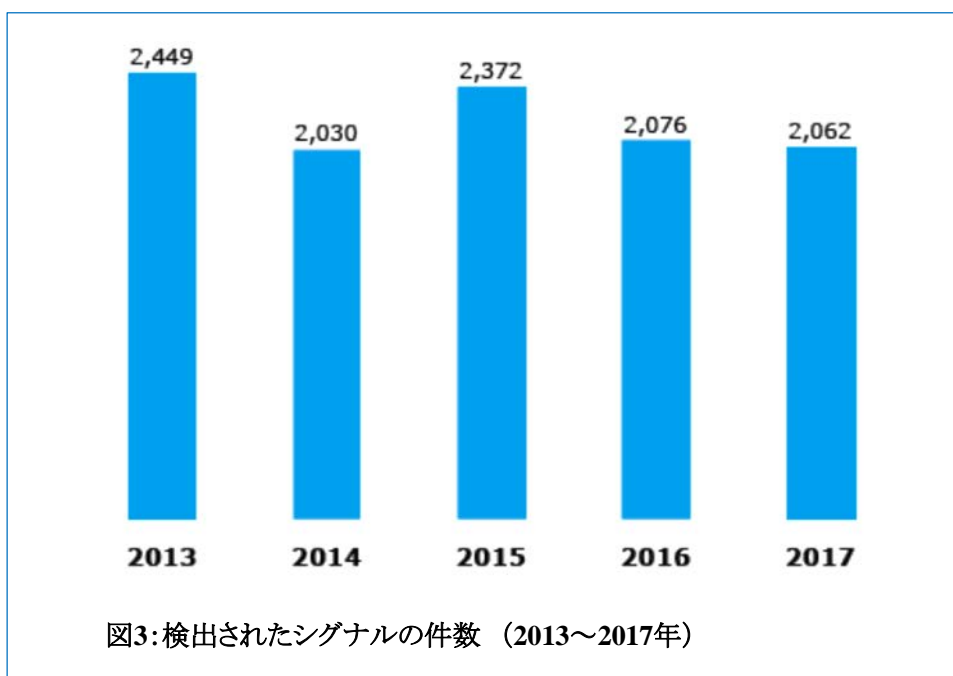


^D nationally authorised product

◇シグナル検出

安全性シグナルとは、今まで知られていなかったかまたは根拠が不十分でさらに調査・研究を必要とする、医薬品との関連が疑われる有害事象に関する情報である。シグナルは、有害反応疑い症例の自発報告、臨床研究、学術文献など、さまざまな情報源から見出される。安全性シグナルの評価は「通常のファーマコビジランス活動」^Eとして行われ、報告された有害事象と医薬品との間に因果関係があるか否かが判断される。因果関係が確定したか、または因果関係が存在する可能性が高いと判断された場合には、規制措置が必要となることがある。規制措置としては通常、製品情報〔患者向け添付文書(PL)^Fおよび処方者向け製品概要(SmPC)^G〕の改訂が行われる。

2017年にEMAは2,062件の潜在的シグナル(potential signal)をレビューしたが、そのうち82%はEudraVigilanceデータベースのモニタリングにより見出されたものである(図3)。

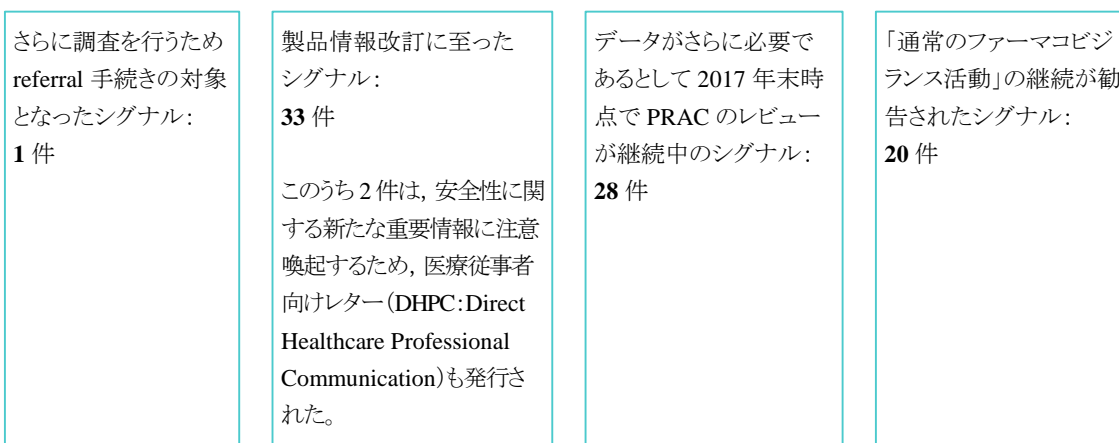
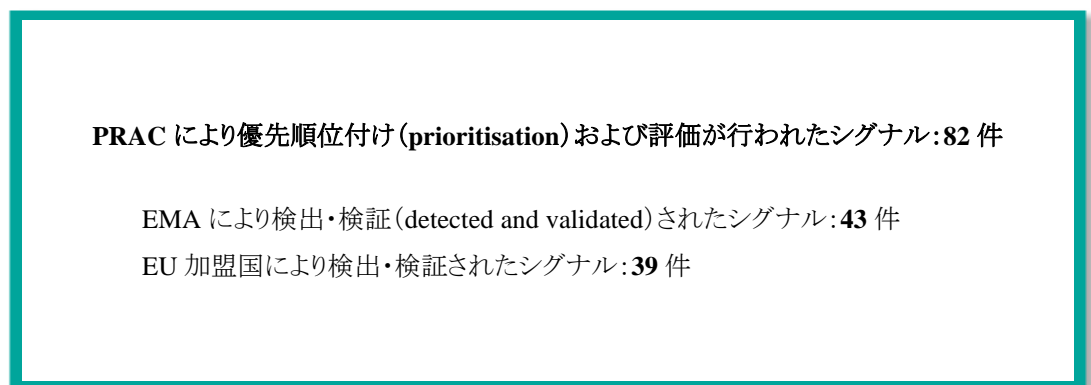


^E routine pharmacovigilance activity

^F package leaflet

^G summary of product characteristics

◇シグナル評価の結果



◇定期的安全性最新報告 (PSUR)^H

製造販売承認取得者 (MAH)^I は、医薬品の承認取得後、ベネフィット/リスク・バランスの評価に関する報告書を、規定されたスケジュールに従い定期的に規制当局に提出するよう求められている。この報告書は「定期的安全性最新報告」(PSUR) と呼ばれ、医薬品のベネフィットとリスクに関するデータを要約したものであり、当該医薬品を用いて行ったすべての臨床試験 (承認された適応、承認されていない適応のいずれも含む) のデータが反映されている。EMA は、CAP (中央審査方式で承認された医薬品) および 2 カ国以上で承認されている医薬品の PSUR の解析を支援する責任を負う。同一有効成分を含有する複数の医薬品を評価する場合、これは「定期的安全性最新報告の統一評価手続き」(PSUSA)^J と呼ばれる。

^H periodic safety update report

^I marketing authorisation holder

^J periodic safety update single assessment

2017年にPRACは、PSURおよびPSUSAの評価にもとづき、842件の勧告を行った(2016年に比べ6%の増加)。勧告のほぼ3分の1は、NAP(各国審査方式で承認された医薬品)にのみ含有されている有効成分の統一評価手続き^Kである(表1)。

表1: PSURおよびPSUSA (件数)

	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
PSUR stand-alone ^L (CAPのみ)	430	426	470	511	540
PSUSA (CAP+NAP)	6	45	27	16	39
PSUSA (NAPのみ)	0	0	136	264	263
合計	436	471	633	791	842

評価された5件につき約1件が製品表示の改訂に至っている(表2)。製品表示の改訂は、患者および医療従事者が医薬品を最も安全・有効に使用するために行われる。

表2: PRACによるPSURおよびPSUSAの評価の結果(件数)

	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
現状維持	360	383	500	637	680
NAPのみ	-	-	-	-	207
CAP/NAP, および CAPのみ	-	-	-	-	473
製品情報の改訂	76	88	133	154	162
NAPのみ	-	-	-	-	56
CAP/NAP, および CAPのみ	-	-	-	-	106
合計	436	471	633	791	842

◇市販後安全性研究(PASS)^Mと市販後有効性研究(PAES)^N

市販後安全性研究(PASS)は、医薬品の承認後に安全性に関する追加情報を得るため、あるいはリスク管理対策(RMM)^Oの有効性を評価するために実施される。PASSは承認後に果たすべき義務の1つとしてMAHに課せられることがある。EMAのPRACは、MAHに課せられたPASSのプロトコ

^K このような評価活動は2015年から開始。

^L 各報告期間に提出されるPSURは、1つ1つが累積データにもとづく独立した文書である[Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIIより] (訳注)

^M post-authorisation safety study

^N post-authorisation efficacy study

^O risk-management measure

ルやその結果を評価する責任を負う。またPRACは、リスク管理計画(RMP)^Pの枠組みの中で、多数のPASSのレビューも行う。

2017年にPRACは、医薬品の安全性に関する追加情報を得るためMAHに義務として課せられたPASSのプロトコルを5件評価した。またPRACは、義務として課せられたものではない自主的なPASS^Qのプロトコルを265件評価した。

市販後有効性研究(PAES)は、承認された適応でのベネフィットに関する多面的なデータ(上市後に初めて可能)を収集するため、製造販売承認後に実施される。

実生活の場で患者が使用する中で、医薬品のベネフィットについてさらに多くのデータを収集するため、19件のPAESがCHMP^RによりMAHに課せられた。

◇販売中止の届け出

2014年以降、MAHは、患者の安全性に関わる理由からいずれかの加盟国で医薬品の販売を中止した場合、全加盟国の規制機関が同じ措置を取ることができるよう、販売中止について届け出ることが求められている。CAPについては、商業上の理由による販売中止についても、MAHはEMAに届け出る必要がある。EMAは、これらの規制措置についてEU全体で調整する責任がある。これらの届け出はEEA各国の規制機関すべてに伝えられる。販売中止となった製品のリストはEMAのウェブサイトでも公表される。

2017年には、販売中止の届け出件数は2.5倍増加した(表3)。安全性上の理由による販売中止の届け出件数には大きな増加はみられなかったため、これは商業上の理由による販売中止が増加したためと思われる。

表3:販売中止の届け出(件数)

2014年	2015年	2016年	2017年
132	160	118	302

◇モニタリング強化^Sの対象となった医薬品

2010年ファーマコビジランス法により導入されたモニタリング強化は、主として、ある特定の医薬品に関わるADR報告を促すことを目的としている。モニタリング強化対象医薬品リストは、毎月PRACがレビューし、EMAのウェブサイトで公表され、各NCA^Tからも発表される。

2017年には、65品目がリストに追加され、30品目がリストから削除された。2017年12月時点で、リ

^P risk management plan

^Q voluntary PASSともいう。リスク管理計画の中で要請されていないがMAHが自主的に行うPASSを指す。(訳注)

^R Committee for Medicinal Products for Human Use(ヒト用医薬品委員会)

^S モニタリング強化(additional monitoring)についてはNIHS医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.12(2013/06/06)参照。(訳注)

^T National Competent Authority(EU加盟国それぞれの規制機関)(訳注)

ストには336品目が記載され、13のannex (付属リスト)が付けられている (annexには1,555品目のNAPが記載されているため、合計1,891品目)。これらのannexはいずれも、同じ有効成分 (referral手続きでPASSが課せられた有効成分^U)を含有する製品すべてを記載するために作成されている。

モニタリング強化対象医薬品の品目数の推移を表4に示す。

表4:モニタリング強化対象医薬品の品目数

	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
リストに追加された品目数	156	55	72	65	65
リストから削除された品目数	4	6	12	27	30
リストの累計	152	201	263	301	336
Annexの累計	319	1269	1893	1798	1555
全累計(リスト+Annex)	471	1470	2156	2099	1891

◆Referral手続き

Referral手続きは、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスへの懸念がある場合、あるいは医薬品の使用に関して加盟国間で不調和がみられた場合に用いられる。Referralにおいては、EMAがEUを代表して、ある特定の医薬品または医薬品クラスに関する科学的評価を実施するようにとの要請を受け、評価を行った結果にもとづき、EU全体に勧告を行う。その後、EC(欧州委員会)によって、また頻度は低いもののNAP(各国承認薬)のみが関わる場合に限りCMDh^Vによって、EU全体で法的拘束力のある決定が採択される。

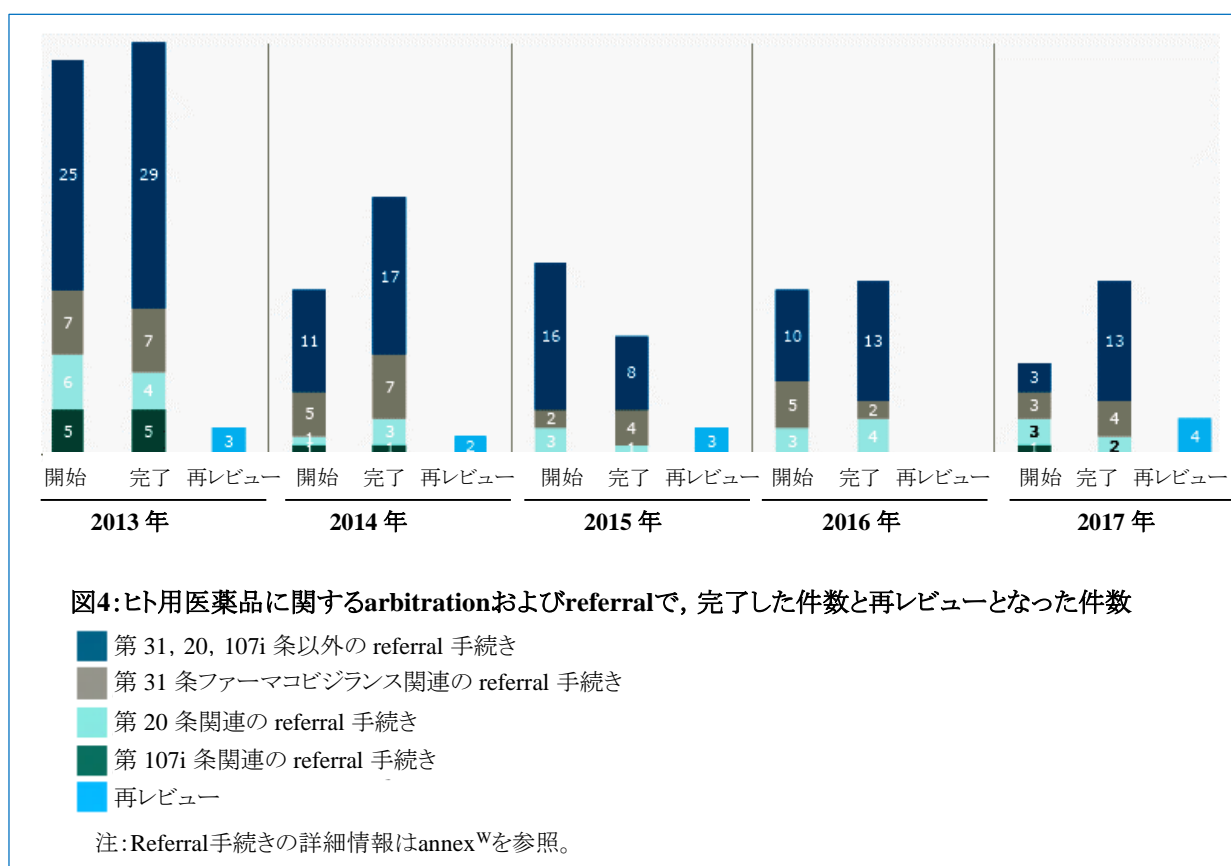
^U モニタリング強化となる条件の1つに、「製造販売承認取得者に対して市販後安全性研究(PASS)の実施が要求されている医薬品」が含まれている。(訳注)

^V Co-ordination Group for Mutual-recognition and Decentralised Procedures – Human(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

2017年には、2016年と同様、19件のreferral手続きが完了した(図4)。そのうち6件はファーマコビジランス関連(ファーマコビジランス法の第31条、第20条、または第107 i条にもとづくreferral)であった。19件のうち、4件は製品表示改訂に至り、1件は販売承認の停止に至った。また1件は、一部の製品では製品表示改訂に、他の製品では販売承認の停止に至った。19件のうち2件は、各国レベルで承認された非常に多くの医薬品が対象となっていた(1件のreferralは367品目、もう1件は524品目を対象とした)。

ファーマコビジランス関連以外の13件のreferral手続きは、以下のいずれかの理由で開始されたものである。

- ある医薬品の有効性または品質への懸念に対処するため
- EU全体で製品情報を調和させる必要性があるため
- 相互認証方式および分散審査方式で、承認内容について加盟国間で相違があるため



◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.15 No.18 (2017/09/07), Vol.14 No.15 (2016/07/28), Vol.11 No.11 (2013/05/23), Vol.08 No.18 (2010/09/02)

^w http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2018/05/WC500248491.pdf

Vol.16(2018) No.13(06/28) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2018年4月9～12日のPRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 9-12 April PRAC meeting

Signal management

通知日:2018/05/07

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/04/WC500247424.pdf

(抜粋)

本記事は、ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aが、2018年4月9～12日の会議でシグナルに関して討議し、採択した勧告の概要である。

PRACにより採択された勧告が補足情報提出であった場合、MAH^Bが直接その勧告に対応する。採択された勧告が規制措置(製品情報改訂など)であった場合、中央承認薬 (CAP)^Cでは、PRACの勧告内容について承認を得るため、CHMP^Dに提出される。各国承認薬 (NAP)^Eでは、勧告内容について情報を提供するため、CMDh^Fに提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることが見込まれる。

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

CAP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4月23～26日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHは製品情報改訂のための変更 (variation)を提出し、それをCHMPが評価する。

NAP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 (医薬品委員会)

^E Nationally Authorised Product

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

表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
Amitriptyline	ドライアイ	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から入手したエビデンスを検討した結果、amitriptyline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 ^H にドライアイに関する記載を追加するなど)。
Dasatinib	サイトメガロウイルス再活性化	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から入手したエビデンスを検討した結果、dasatinib [‘Sprycel’]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にサイトメガロウイルス再活性化に関する記載を追加するなど)。
Lapatinib	肺高血圧症	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から入手したエビデンスを検討した結果、lapatinib [‘Tyverb’]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に肺動脈性肺高血圧症に関する記載を追加するなど)。
Vortioxetine	血管浮腫および蕁麻疹	PRACは、EudraVigilanceおよびLundbeck社の安全性データベースから入手したエビデンスを検討した結果、vortioxetine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に血管浮腫および蕁麻疹についての記載を追加するなど)。

表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
Alemtuzumab	サイトメガロウイルス感染	補足情報を2018年7月4日までに提出
Azithromycin	造血幹細胞移植患者での血液学的悪性疾患の再発率および死亡率の上昇	次回のPSUR ^I で評価 (2020年7月29日までに提出), および医療従事者向けレター (DHPC) ^J の配布を要請。
Belimumab	ループス腎炎	補足情報を2018年6月15日までに提出
Daratumumab	脳症	次回のPSURで評価 (2018年7月24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 Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)^J direct healthcare professional communication

Dimethyl fumarate	免疫性血小板減少性紫斑病, 血小板減少症	補足情報を2018年7月4日までに提出
Duloxetine	間質性肺疾患	補足情報を2018年7月4日までに提出
Emicizumab	出血イベント(既知のリスク)に関する新たな情報	次回のPSURで評価(2018年7月24日までに提出)
Olanzapine	夢遊症	補足情報を2018年7月4日までに提出
副甲状腺ホルモン	腎結石症	次回のPSURで評価(2018年7月2日までに提出)
Sitagliptin; sitagliptin/metformin hydrochloride配合剤	sitagliptinとACE ^K 阻害薬との薬物相互作用により血管浮腫のリスクが上昇する可能性	補足情報を2018年7月4日までに提出
Tocilizumab	低フィブリノゲン血症	次回のPSURで評価(2018年6月19日までに提出)
Vortioxetine	血管浮腫および蕁麻疹	・表1参照 ・アナフィラキシー反応の症例について次回のPSURで評価

表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
Dienogest/ethinylestradiol	Dienogest/ethinylestradiol配合ホルモン避妊薬による静脈血栓塞栓症(既知のリスク)に関する新たな情報	現在進行中の変更手続きで対応
ヒト免疫グロブリン	ループス様症候群およびその関連のADR用語	現段階で対応不要
Pegfilgrastim; lenograstim; lipegfilgrastim	肺出血	製品情報改訂案へのコメントを2018年4月27日までに提出。

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

^K angiotensin-converting enzyme (アンジオテンシン変換酵素)

Vol.16 (2018) No.13 (06/28) R03

【WHO】

●シグナル: Ciprofloxacinとenalaprilの併用による急性腎障害

Signal: Ciprofloxacin, enalapril and acute kidney injury: strengthening of a drug interaction signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2008

通知日: 2018/02/28

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272295/WPN-2018-01-eng.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。



◇要約

VigiBaseにおいて、薬物相互作用が疑われる症例報告を統計学的手法を用いてスクリーニングしたところ、enalaprilとciprofloxacinが併用被疑薬^Eまたは相互作用薬として報告されている急性腎障害(AKI)^Fが16例特定された。この相互作用は製品表示に記載されていない。

VigiBaseでの16例の症例報告の臨床的評価から、そのうち11例では、ciprofloxacin単独または

^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/>

^E co-suspect

^F acute kidney injury

ciprofloxacin/enalaprilの相互作用による腎臓への直接的影響がAKIの理由として最も可能性の高いことが示された。残りの5例は別の理由である可能性が高かった。

因果関係が示された11例の患者の多くは、腎不全の高リスク因子を有していた(ACE阻害薬関連の腎不全のリスク因子を2つ以上有する80歳を超えた患者など)。高リスクではあったが、多くの患者では、治療レジメンにciprofloxacinが追加されるまではAKIを発現していなかった。一方、AKIで入院した高齢男性患者から成るコホート内での症例対照研究¹⁾、⁶⁾では、フルオロキノロン系薬の使用者では非使用者と比べ、AKIのリスクが2倍上昇し、フルオロキノロン系薬とレニン-アンジオテンシン系阻害薬の両方を使用した患者では4.6倍上昇していた。この観察結果は、VigiBaseにおけるciprofloxacin/enalapril併用に関する不均衡スコア(disproportionality measure)と一貫性がみられる。

Enalapril以外の2つのACE阻害薬(lisinopril, ramipril)とciprofloxacinが併用被疑薬または相互作用薬として報告されていたAKIの症例数について、観察値(observed value)と予想値(expected value)を比較した結果、ciprofloxacinとの相互作用はACE阻害薬のクラス効果であることが裏付けられている⁴⁾。フルオロキノロン系薬のクラス効果については、評価するには報告数が不十分であった。

このシグナルに関するメカニズムは不明であるが、以下の3つの知見が根拠となっている。

- 公表された症例対照研究¹⁾からの統計学的解析結果
- VigiBaseの症例報告の統計学的解析結果
- Enalaprilの使用患者(その多くは既にAKIの高リスク患者)の治療レジメンにciprofloxacinを追加した後でAKIが発現したこと

このシグナルから、ACE阻害薬の使用患者がciprofloxacinを使用した場合に腎毒性のリスクが高まるかを究明するための調査・研究をさらに行う必要性が示唆される。

◇背景

Ciprofloxacinは広域スペクトルのフルオロキノロン系抗菌薬である。Ciprofloxacinの使用患者1,500人につき約1人にAKIが発現すると推定されている¹⁾。公表論文に記載されている症例の多くでは、患者に基礎病態として間質性腎炎があったことが見出されている²⁾。また、血清クレアチニン値や血中尿素窒素値の上昇、それよりまれではあるが、結晶尿や肉眼的血尿も報告されている³⁾。広域スペクトル抗菌薬であるため下痢を引き起こすことがあり、影響を受けやすい患者では脱水やAKIが発現する可能性がある。

EnalaprilはACE阻害薬であり、高血圧や心不全の治療に用いられる。ACE阻害薬はアンジオテン

^G AKIで入院した40～85歳の男性患者の群と、別の診断で入院した対照群とを比較し、フルオロキノロン系薬の現在・最近・過去の使用者の間でのAKIの率比(rate ratio:RR)等を求めた。(訳注)

^H 原文の表2には、(1)ciprofloxacinとACE阻害薬、(2)enalaprilとフルオロキノロン系抗菌薬、(3)enalaprilとフルオロキノロン系以外の抗菌薬の併用について、それぞれAKI発現に及ぼす影響をVigiBaseで不均衡分析した結果が示されている。(訳注)

シンⅡの産生を抑制する。アンジオテンシンⅡは糸球体の輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過圧を維持するように働いている。通常、ACEが阻害された場合でも、十分な糸球体濾過量を保つよう輸入細動脈の血圧が高く調節されるが、ACE阻害薬を使用している患者で、腎血流や輸入細動脈圧に影響するような医薬品の使用や臨床症状がある場合には、腎不全を発症することがある。引き金となる医薬品や臨床症状には、ループ利尿薬、チアジド系利尿薬、カリウム保持性利尿薬、プロスタグランジン阻害薬(NSAID)、腎動脈狭窄症、腎移植、高齢、虚血性心疾患、うっ血性心不全、食塩制限、ナトリウム欠乏、血液量減少症、低血圧、消化液の喪失などがある⁴⁾。

◇VigiBaseおよび文献での報告症例

2016年9月14日時点で、VigiBaseには、ciprofloxacinとenalaprilの両薬が被疑薬または相互作用薬として記載されていた急性腎障害の報告が16例収載されていた。

この16例の報告国は、スペイン(8例)、イタリア、スイス、米国(それぞれ2例)、ドイツ、スウェーデン(それぞれ1例)であった。これらの報告の詳細を表1に示す。

性別は、男性8人、女性8人、年齢は42～97歳(中央値:77.5歳)であった。患者の特性として、6人には慢性腎不全(CRF)の基礎疾患があった。Ciprofloxacinの適応症は、8人が尿路感染症、膀胱炎、前立腺炎であり、この8人のうち4人にはCRFがあった。

Ciprofloxacinの使用開始からAKI発現までの期間が報告されていたのは13人で、0～43日(中央値:5.5日)であった。患者の多くで、ciprofloxacinの使用期間は2週間以内であった。投与経路は13人が経口で、1日用量は6人で500または1000 mgと報告されていた。

Enalaprilについては、投与日が漏れなく記載されていたのは6人で、そのうち4人は長期、2人は短期使用であった。残りの患者は長期使用であったが、開始日が不明であった。投与経路は13人が経口と報告されていた。1日用量は8人が推奨用量の範囲内(2.5～20 mg)で、50 mgと報告されていた1人は異常値とした。

表1: Ciprofloxacin/enalaprilの併用に関連した急性腎障害(AKI)の症例報告の詳細(VigiBaseより)

症例番号	年齢/性別	被疑薬(S) ¹ または相互作用薬(I) ²	用量/日	投与経路	SまたはIの投与からAKI発現までの期間	適応	併用薬	報告された他のADR	関連のある病歴	Dechallenge, 転帰	特記事項
1	52/女	Enalapril, ciprofloxacin, metformin (すべてI)	50 mg 1000mg 1700mg	経口 経口 経口	LT* 6日 2カ月	高血圧 UTI** T2DM***	Clonazepam	-	高血圧, 糖尿病	被疑薬すべて使用中止, 軽快(recovering)。	-

¹ Suspect drug

² Interacting drug

2	87/ 男	Enalapril, ciprofloxacin, ibuprofen, pravastatin (すべてI)	- - - -	経口 経口 経口 経口	LT 5日 LT LT	高血圧 UTI - 高脂血症	Rivaroxaban, risperidone	下痢, 発 話・歩行障 害, 血糖コ ントロール 不良	CRF****, 下痢	被疑薬すべ て使用中 止, 回復 (recovered)。	Ciprofloxacin の使用開始 2日後に激 しい下痢
3	74/ 男	Enalapril, ciprofloxacin, metolazone, torasemide, methotrexate (すべてS)	20 mg - 5mg/週 5 mg 1回/週	経口 経口 経口 経口 皮下注	LT 12日 LT LT LT	- - - - -	Acenocoumarol, bisoprolol, glimepiride, metformin, simvastatin, deflazacort, pantoprazole, oxazepam	-	化膿性関節炎, 心筋症, T2DM, 末梢閉塞性動脈 症	被疑薬すべ て使用中 止, 症状改善後 再発。 Metforminの 使用中 止, 軽快。	腹腔内超 音波検査 結果は正 常
4	94/ 女	Enalapril, ciprofloxacin, furosemide (すべてS)	5 mg - -	経口 経口 経口	6カ月 5日 13日	高血圧 気管支炎 心代償不全	Glyceryl trinitrate, folic acid, tiotropium, fluticasone/ salmeterol, acetylsalicylic acid, lorazepam, colecalfiferol, mirtazapine, omeprazole	下痢, 嘔 吐, 低ナトリ ウム血症	-	被疑薬すべ て使用中 止, 軽快。	-
5	61/ 男	Enalapril, ciprofloxacin, furosemide (すべてI)	- - -	経口 経口 経口	7日 7日 7日	高血圧 UTI 高血圧	-	脱水	高血圧	被疑薬すべ て使用中 止, 回復。	-
6	85/ 女	Enalapril, ciprofloxacin, hydrochlorothiazide (すべてI)	20 mg 1.0 g 12.5 mg	経口 経口 経口	LT 6日 2~3カ月	高血圧 気管支炎 または胃腸炎 高血圧	Metformin, trimetazidine, simvastatin, alprazolam, ipratropium, omeprazole	悪心, 低酸 素症, 低血 圧, 頻脈, 頻呼吸	高血圧, 脂質異 常症, T2DM, 緑 内障, 浮動性め まい, 急性気管支炎	被疑薬すべ て使用中 止, 回復。	-
7	89/ 男	Enalapril, ciprofloxacin, bisoprolol (すべてI)	- - -	経口 経口 経口	9~21カ月 4日 9~21カ月	高血圧 前立腺炎 -	Paracetamol, alprazolam, ranitidine	-	CRF	使用薬すべ て中止, 回 復。	-
8	62/ 男	Enalapril, ciprofloxacin, ibuprofen (すべてS)	- - -	- - -	LT 0~24日 0~24日	高血圧 UTI 「膝の障害 ("Trouble with knee")」	-	血清クレア チニン300 mmol/L	高血圧の治療で β遮断薬, 利尿 薬, ACE阻害薬を 25年間使用。報 告時点でβ遮断 薬と利尿薬を使用 中であつたかは不 明。	被疑薬すべ て使用中 止, 軽快。	腎臓のCT および超音 波検査は 正常。

9	86/ 男	Enalapril, ciprofloxacin, acetylsalicylic acid, amoxicillin/ clavulanate (すべてI)	5 mg 1000mg 300 mg -	経口 経口 経口 経口	LT 4日 LT 4日	心筋症 呼吸器の細菌 感染 心筋症 呼吸器の細菌 感染	Furosemide, paracetamol	-	CRF	使用薬すべ て中止。 Frusemideと dopamineで 治療。死亡。	使用薬中 止の8日後 に心不全の ため死亡。
10	63/ 男	Enalapril, ciprofloxacin (いずれもI)	20 mg 1000mg	経口 経口	5~17カ月 6日	高血圧 UTI	Omeprazole, pentoxifylline	-	高血圧	被疑薬すべ て使用中 止、軽快。	ドブラ心エ コー検査で 腎動脈狭 窄症の所見 があった が、動脈造 影検査結 果は正常。
11	73/ 男	Enalapril, ciprofloxacin, furosemide (すべてS)	2.5 mg 1000 mg 125 mg	経口 経口 経口	5 日 11日 -	心疾患合併症 気管支肺炎 心疾患合併症	Triazolam, digoxin	-	-	被疑薬すべ て使用中 止、回復。	-
12	81/ 女	Enalapril, ciprofloxacin, dronedarone, sitagliptin, acenocoumarol (すべてS)	5 mg 500 mg 400 mg - -	経口 経口 経口 経口 経口	- 43日 - - -	高血圧 膀胱炎 心房細動 T2DM 心房細動	Insulin	-	CRF, T2DM, 膀 胱癌, 肉眼的血 尿	Sitagliptin と enalaprilの使 用を中止し、 血管切除術を 施行、症状改 善せず。 Dronedarone の使用を中 止、軽快。	Ciprofloxacin の使用中止 に関して相 反する情報 あり。
13	83/ 女	Enalapril, ciprofloxacin, allopurinol, moxifloxacin (すべてS)	20 mg - 300 mg -	経口 経口 経口 静注	- 3日 - 0日	- 癒痕感染 - -	-	ライエル症 候群または 腫瘍随伴 症候群	CRF, 腎性貧血, 高血圧, 高尿酸 血症, 腺癌, 生検 後の感染症	被疑薬すべ て使用中 止、転帰は不明。	-
14	54/ 女	Enalapril, ciprofloxacin, allopurinol, metformin, telavancin, cefepime, amoxicillin/ clavulanate, ceftriaxone (すべてS)	- - - - - - -	- - - - 静注 - - 非経口	- - - - 17日 - - 30日	- - - - 骨髄炎 - - 糖尿病性足病変	-	クレブシエ ラ感染, 下 痢, 高血圧 性心疾患, 骨髄炎, 敗 血症, 肺 炎, 蜂巣 炎, 尿細管 間質性腎 炎, 汎血球 減少症	高血圧, 痛風, 脂 質異常症, 糖尿 病コントロール不 良	被疑薬すべ て使用中 止、回復。	Telavancin とcefepime の使用後に 白血球減 少症, その 後, 他のす べての抗菌 薬を使用した 後に汎血球 減少症。

15	42/ 女	Enalapril, ciprofloxacin, paclitaxel, carboplatin, oxacillin, vancomycin (すべてS)	- - 340 mg 703 mg - -	- - 静注 静注 - -	- - 12日 12日 - -	高血圧 肺炎 NSCLC***** NSCLC 感染症 肺炎	-	医療機器 関連の感染 症、皮疹、 肺炎、 vancomycin のトラフ値 が高値 (34.9) (単 位なし)	高血圧、慢性閉 塞性肺疾患 (COPD)	化学療法を中 止、症状改善 せず。他の被 疑薬も使用中 止、回復。	1カ月前に ramucirumab を使用。化 学療法中に 感染症。抗 菌薬の使用 開始後に AKIおよび 皮疹。
16	97/ 女	Enalapril, ciprofloxacin, furosemide, metamizole (すべてI)	- - - -	経口 経口 経口 経口	約2年 0日 - 2日	高血圧 UTI 心不全 変形性関節症	-	血清クレア チニン501 mmol/L	CRF, 高血圧	Enalapril, ciprofloxacin, および metamizoleの 使用を中止、 回復。	-

- * LT: long term。報告に最終投与日が記載され、かつ短期使用薬の使用期間が正確に記載されている場合には、長期投与とみなした
- ** UTI: urinary tract infection (尿路感染症)
- *** T2DM: Type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病)
- **** CRF: chronic renal failure (慢性腎不全)
- ***** NSCLC: non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌)

◇因果関係

個別症例報告を検討した結果、5人の患者(症例番号12～16)では、AKIは、ciprofloxacin/enalaprilの併用に伴う腎毒性とは別の理由(dronedarone関連のAKI, allopurinolによるライエル症候群など)による可能性の高いことが示された。

症例番号1～11の症例を解析した結果、患者の多くは、臨床状態やいくつかの使用薬によりAKIのリスク(ACE阻害薬関連のAKIなど)が上昇していた可能性はあるものの、ciprofloxacinが処方された後に初めてAKIが発現したことから、ciprofloxacinかまたはciprofloxacin/enalapril併用が原因である可能性が強い。

被疑薬の使用中止後、10人の患者は「回復(recovered)」または「軽快(recovering)」し、1人は8日後に心不全で死亡した。

症例番号1, 7, 10の症例は鍵となる報告である。症例番号1では、metforminも疑われたが、それまで2カ月間使用されており、関与の可能性は低いと考えられる。症例番号7の患者は慢性腎不全(CRF)がありbisoprolol(被疑薬の1つ)を数カ月間使用していたが、bisoprololの製品表示には腎障害は医薬品有害反応として記載されていない。患者は、3剤すべての使用中止後、AKIから回復した。症例番号10の患者は、omeprazole(間質性腎炎を引き起こすことが知られている)も使用していたが、omeprazoleの使用を継続したままenalaprilとciprofloxacinの使用を中止したところ回復した。

16例のうち5例では、直近に利尿薬(症例番号4, 5)またはNSAID(症例番号8)を使用し始めたこと、あるいは利尿薬とともにenalaprilを直近に(長期ではなく)処方されていた(症例番号11)。そのため、その後ciprofloxacinが追加されたことが原因あるいは一因となって、enalapril関連のAKIが

発現した可能性がある。このうち1例(症例番号4)と、これら以外の2例(症例番号2, 6)では下痢および/または嘔吐があり、これが同様の作用を及ぼした可能性がある。症例番号3では、腎尿細管からのmethotrexateの排泄がciprofloxacinにより阻害されたことで腎不全に至ったと考えることは理論的に可能である。

残りの11例のうち、症例番号1と10を除く9例について重要なことは、enalaprilの使用に伴う腎障害が起こりやすい特性をもつ患者であったことである³⁾。このうち7人の患者は利尿薬を、2人はNSAIDを使用していた。3人は下痢および/または嘔吐、4人は心疾患があった。5人の患者は80歳を超えており、これらの超高齢患者のうち4人には、enalapril関連腎障害のリスク因子が、年齢以外にも2つ以上あったことは注目すべきである。したがって、enalaprilと併用した場合にciprofloxacinの影響があるとすれば、超高齢患者で最も顕著であると言える。

◇考察および結論

VigiBaseの症例報告では、enalaprilの使用患者にciprofloxacinが処方された後まもなくAKIが発現したと記載されている。このAKIは、ciprofloxacinのみが原因であったか、あるいは感染症が原因であったとも考えられるが、上述した3つの知見からは複合的影響であることが示唆される。

米国FDAは先ごろ、特定の尿路感染および呼吸器感染では、重篤な非腎性の有害反応のため、代替治療法がない場合を除き、ciprofloxacinを使用しないようにとの勧告を発表した⁸⁾。

このことから、VigiBaseおよび症例対照研究¹⁾からの知見をさらに調査・検討し、脆弱な患者では腎毒性のリスクが高いため、この勧告の対象を拡大してciprofloxacinとACE阻害薬の併用にも適用すべきかを検証する必要がある。

[執筆者:Dr Ruth Savage, Uppsala Monitoring Centre and New Zealand]

文献および関連資料

- 1) Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ* 2013;185: E475-E482.
- 2) Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Saf.* 2000;22:479-85.
- 3) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for enalapril (Innovace®). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1180> Accessed: 19 September 2016.
- 4) Drug consult: ACE inhibitor induced renal failure. Micromedex® Healthcare Series. [Online] Greenwood Village (Co): Thomson Micromedex. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>. Accessed: 21 November 2016.
- 5) Norén GN, Sundberg R, Bate A, Edwards IR. A statistical methodology for drug-drug interaction surveillance. *Stat Med.* 2008 Jul 20;27(16):3057-70.
- 6) US Food and Drug Administration: Product label for enalapril (Vasotec®). Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018998s0801bl.pdf Accessed: 26

January 2017.

- 7) Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics for ciprofloxacin. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32450> Accessed: 19 September 2016.
- 8) US Food and Drug Administration: Product label for ciprofloxacin (Cipro®). Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019537s085,020780s0421bl.pdf Accessed: 26 January 2017.

薬剤情報

- ◎Ciprofloxacin〔シプロフロキサシン (JP), {Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate, シプロフロキサシン塩酸塩水和物} (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Enalapril〔エナラプリル, {Enalapril Maleate, エナラプリルマレイン酸塩} (JP), ACE阻害薬, 高血圧治療薬] 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