



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.19 (2018/09/20)

目次

各国規制機関情報

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

- フルオロキノロン系抗菌薬:低血糖症および精神医学的有害反応のリスクのため製品表示改訂をFDAは要求.....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2018 年 6 月 11～14 日の PRAC 会議での採択分.....7

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2018
 - シグナル:Rosuvastatinとticagrelorとの相互作用による横紋筋融解症のリスク..... 11

「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.19(09/20) R01

【米FDA】

- フルオロキノロン系抗菌薬:低血糖症および精神医学的有害反応のリスクのため製品表示改訂をFDAは要求

Fluoroquinolone Antibiotics: FDA Requires Labeling Changes Due to Low Blood Sugar Levels and Mental Health Side Effects

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2018/07/10, 2018/07/17(更新日)

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm612979.htm>

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要約

FDAは、フルオロキノロン系抗菌薬により血糖値が大幅に低下する可能性、およびある種の精神医学的有害反応が発現する可能性について、処方情報に現在記載されている警告を強化する。

◇背景

フルオロキノロン系抗菌薬は、特定の重篤な細菌感染症の治療を適応として承認を受けており、30年以上使用されている。フルオロキノロン系抗菌薬は、病原菌に対し殺菌作用または静菌作用を示すことで効果を発揮する。感染症の中には、治療しなかった場合、全身に感染が拡大し、重篤な健康問題を引き起こすものがある。

フルオロキノロン系抗菌薬の多くは、製品表示に血糖異常(高血糖症、低血糖症など)に関する注意が記載されており、また、フルオロキノロン系抗菌薬クラスとしての一連の精神医学的有害反応が「警告および使用上の注意」の「中枢神経系への影響」の項に既に記載されている。ただし、精神医学的有害反応に関する記載内容は個々のフルオロキノロン系抗菌薬によって異なっていた。

◇勸告

改訂された製品表示では、低血糖症により昏睡に至る可能性があることが追加される。また、精神医学的有害反応がさらに強調されるとともに、全身性フルオロキノロン系薬クラス全体での一貫性がより強められる。フルオロキノロン系薬クラスの全医薬品で、追加・改訂の対象となった精神医

学的有害反応は以下の通りである。

- 注意力障害
- 失見当識
- 激越
- 神経過敏
- 記憶障害
- 譫妄

FDAは、医薬品の承認・販売後も引き続き安全性および有効性のモニタリングと評価を行っている。FDAは、フルオロキノロン系薬に関し、健康な患者 (apparently healthy patient) が全身性フルオロキノロン系薬による治療中に気分、行動、血糖値に重大な変化を示した症例をFDAへの報告および医学論文から特定し、レビューを行った。

◇患者向け勧告

担当医が抗菌薬の処方を検討しているときに糖尿病治療薬を使用中である患者、あるいはフルオロキノロン系薬を使用中に低血糖症または低血糖症の症状が発現した患者は、その旨を担当医に伝えるべきである。糖尿病患者の場合、フルオロキノロン系薬の使用中は血糖値の検査回数を増やすよう担当医から求められることがある。低血糖症の初期の徴候・症状は以下のようなものがある。

- 錯乱
- 動悸または頻脈
- 浮動性めまい
- 皮膚蒼白
- 動揺感
- 発汗
- 異常な空腹
- 振戦
- 頭痛
- 脱力
- 易刺激性
- 異常な不安感

◇医療従事者向け勧告

医療従事者は、低血糖症(昏睡に至ることがある)が起こるリスクがあること、またこのリスクは特に高齢者や経口血糖降下薬またはinsulinを使用している糖尿病患者で起こりやすいことを認識すべきである。

- 低血糖症の症状について患者に知らせ、患者の血糖値を注意深くモニターし、低血糖症の症状が現れた場合に患者自身がどのように対処すべきかについて、患者と話し合うこと。
- 精神医学的有害反応(1回のみでの使用でも起こり得る)のリスクについて患者に知らせること。
- 患者が中枢神経系の何らかの有害反応(精神医学的有害反応など)や血糖値の異常を報告した場合には、フルオロキノロン系薬による治療を直ちに中止し、フルオロキノロン系薬以外の抗菌薬に切り替えること(可能な場合)。
- 患者が、腱、筋肉、関節、神経などに関わる重篤な有害反応を報告した場合には、フルオロキノロン系薬による治療を直ちに中止し、フルオロキノロン系薬以外の抗菌薬に切り替えて患者の治療コースを完了させること。

医療従事者は、急性細菌性副鼻腔炎、細菌感染による慢性気管支炎の急性増悪、単純性尿路感染症^Aの患者で、代替治療法がある場合には、フルオロキノロン系薬を処方すべきではない^B。これらの患者ではリスクがベネフィットを上回るためである。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

FDAは、安全性レビューを実施した時点で既承認であったフルオロキノロン系薬5品目すべてについて、低血糖昏睡に関する市販後有害事象データのレビューを行った。この5品目は、ciprofloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, およびofloxacinである。フルオロキノロン系薬の新薬であるdelafloxacinは、2017年6月19日に承認されたため、フルオロキノロン系薬クラス全体に関するレビューには含まれなかったが、delafloxacinもフルオロキノロン系薬であることから、同じ有害反応が起こる可能性が高いとFDAは予想しているため、安全性に関する製品表示の改訂はdelafloxacinにも適用される。今回の安全性レビューは、FDAの有害事象報告システム(FAERS)^Cデータベース、および公表された医学文献から見出された市販後有害事象報告にもとづいて行われた。

◇低血糖昏睡

低血糖昏睡は、死亡に至った症例もレビューで見出されたが、フルオロキノロン系薬の現行の製品表示のいずれにも記載されていない。しかしながら、フルオロキノロン系薬の使用に伴う低血糖症については5品目の製品表示に既に記載されており、1品目(moxifloxacin)では、経口血糖降下薬またはinsulinによる治療を受けている高齢の糖尿病患者がフルオロキノロン系薬を同時に使用した場合に特に血糖異常が起こることが多いと記載されている。4品目の製品表示には、スルホニル尿素系薬との薬物相互作用により低血糖症が引き起こされることがあると記載されている。

フルオロキノロン系薬の使用に伴う低血糖昏睡に関して検索を行った結果、1987年10月～2017年4月のFAERSデータから56例、医学文献から11例の症例を見出した。患者の多くは、低血糖症

^A uncomplicated urinary tract infection

^B NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.20(2016/10/06)参照。

^C FDA Adverse Event Reporting System

のリスク因子を有していた〔高齢, 糖尿病, 腎機能不全, 血糖降下薬(特にスルホニル尿素系薬)の併用, など〕。

患者が使用していたフルオロキノロン系薬は, levofloxacin (44人), ciprofloxacin (12人), moxifloxacin (9人), ofloxacin (2人)であった。糖尿病の記載のあった47人中41人は, 19品目の経口血糖降下薬(1品目, 2品目以上, または配合剤)を使用していたと報告されていた。3人はinsulinのみ使用しており, 1人は食事療法のみで治療し, 2人は糖尿病治療薬の記載がなかった。47人中35人は, スルホニル尿素系薬を使用していた。低血糖昏睡が発現した67人中20人は糖尿病患者ではなく, 経口血糖降下薬もinsulinも使用していなかったと報告されていた。

死亡例は13例あった。この中には, 比較的単純な感染症(尿路感染, 上気道感染など)の治療でフルオロキノロン系薬を使用していた患者や, 術後感染予防のためフルオロキノロン系薬を使用していた患者, あるいは腎機能不全の記載のあった患者がいた。腎機能不全は, 低血糖症の発現リスクを高めるとともに, これ自体が死亡の独立したリスク因子である。

低血糖昏睡を発現したが死亡を免れた54人中9人は完全回復に至らず, 活動・動作障害(disability)の後遺症が残った。9人中4人は, 血糖値が正常値になった後も, 1カ月以上昏睡状態が続いた。9人中5人は, 神経障害(程度はさまざま)が生じたと記載されていた。

◇精神医学的有害反応

製品情報の「警告および使用上の注意」の「中枢神経系への影響」の項に, フルオロキノロン系抗菌薬クラスとしてのいくつかの精神医学的有害反応が既に記載されているが, 記載内容は個々のフルオロキノロン系薬によって異なっていた。FDAは, 既承認のフルオロキノロン系薬5品目(その時点ではdelafloxacinは含まれていなかった)について, 主な精神医学的有害事象に関するクラス全体での市販後有害事象データをレビューした。この安全性レビューは, FAERSデータベースおよび公表された医学文献から得られた市販後有害事象報告の解析にもとづいて行われた。その結果, 製品表示での精神医学的有害反応の記載内容が一貫していないことをFDAは見出した。フルオロキノロン系薬の製品表示には現在, 「警告および使用上の注意」の項にさまざまな精神医学的有害反応(幻覚, 精神病, 錯乱, 抑うつ, 不安, 妄想など)が記載されている。製品表示に記載する精神医学的有害反応についてフルオロキノロン系薬クラス全体で調和させるため, すべてのフルオロキノロン系薬の製品表示の「警告および使用上の注意」の「中枢神経系への影響」の項に, 6つの精神医学的有害反応(注意力障害, 記憶障害, 譫妄, 神経過敏, 激越, および失見当識)を記載するようFDAは求めている。注意力障害, 記憶障害, および譫妄はフルオロキノロン系薬クラス全体の製品表示に新たに加えられる有害反応である。神経過敏, 激越, および失見当識は, 既にフルオロキノロン系薬の製品表示に記載されていたが, 今後はフルオロキノロン系薬クラス全体で調和させるため, 各製品表示の「警告および使用上の注意」の項に記載される。製品表示の新たな改訂により, 精神医学的有害反応がさらに強調されるとともに, 全身性フルオロキノロン系薬クラス全体での一貫性がより強められる。

関連情報

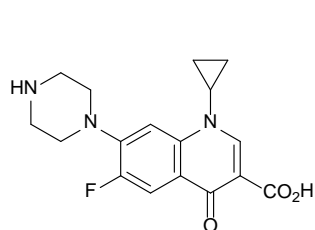
- FDAのフルオロキノロン系薬関連情報サイト:
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm346750.htm>
- フルオロキノロン系薬に関するFDAの過去のDrug Safety Communication
 - <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> (2016年7月。下記2016年5月の通知の更新情報)
 - <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> (2016年5月)^D
 - <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022101530/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm> (2013年8月)^E
 - <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022101528/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126085.htm> (2008年7月)^F

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

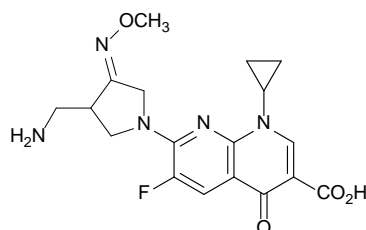
【米FDA】Vol.14 No.20(2016/10/06), Vol.14 No.11 (2016/06/02)

薬剤情報

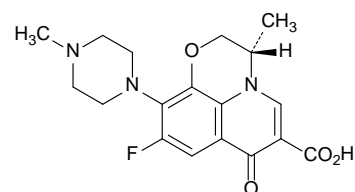
- ◎ Ciprofloxacin [シプロフロキサシン (JP), シプロフロキサシン塩酸塩水和物, Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Gemifloxacin [ニューキノロン系合成抗菌薬] 海外: 発売済
- ◎ Levofloxacin [レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Moxifloxacin [モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Ofloxacin [オフロキサシン (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Delafloxacin [ニューキノロン系合成抗菌薬] 海外: 発売済



Ciprofloxacin



Gemifloxacin

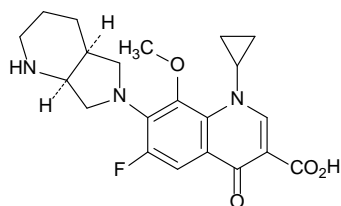


Levofloxacin

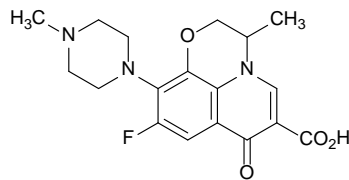
^D NIHS 医薬品安全性情報 Vol.14 No.11 (2016/06/02) 参照。

^E NIHS 医薬品安全性情報 Vol.11 No.19 (2013/09/12) 参照。

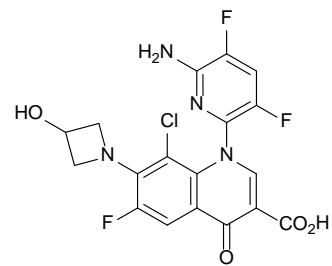
^F NIHS 医薬品安全性情報 Vol.6 No.16 (2008/08/07) 参照。



Moxifloxacin



Ofloxacin



Delafloxacin

※ニューキノロン系合成抗菌薬は、キノロン系をもとに開発・発展されたものであり、化学構造から、フルオロキノロン系とも称される。

Vol.16(2018) No.19(09/20) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2018 年 6 月 11～14 日の PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 11-14 June 2018 PRAC meeting

Signal management

通知日:2018/07/09

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/06/WC500250787.pdf

(抜粋)

本記事は、2018年6月11～14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。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

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

^C Centrally Authorised Product(中央審査方式で承認された医薬品)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E Nationally Authorised Product(各国審査方式で承認された医薬品)

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

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6月25～28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。



(抜粋)

製品情報改訂が勧告された医薬品^G

1. Nabumetone (NAP)^E

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: DRESS症候群

PRACは、nabumetoneの使用に伴うDRESS症候群^Hのリスクに関してEudraVigilanceから得られたエビデンスを検討した結果、nabumetone含有製品のMAHに対し、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した。

◇背景^I

Nabumetoneは、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)^Jであり、疼痛・炎症の治療に使用され、変形性関節症および関節リウマチの徴候・症状の軽減を適応としている。

*Reactions Weekly*誌で、nabumetoneの短期治療によるDRESS症候群の致死症例1例が公表され、またEudraVigilanceでさらに4例のDRESS症候群が見出されたことから、スウェーデンの規制機関がDRESS症候群のシグナルを特定した。評価を担当したオランダは、このシグナルはPRACによる初期解析と優先順位付け^Kが必要であると確定した。

◇勧告内容

SmPC^Lの“Special warnings and precautions for use”の項に、NSAIDの使用に伴うまれではあるが重篤な皮膚反応として、致死性または生命を脅かすおそれがあるDRESS症候群を追加する。また、重篤な皮膚反応の発現時期についての記載を、「大半の症例では薬剤使用開始から2カ月以内に発現する」に改訂する^M。さらに、以下の記載を追加する。

^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。

原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

^H drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応)

^I PRAC の会議の議事録“Minutes of the meeting on 11-14 June 2018”(2018年7月12日付発行)より。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/08/WC500253845.pdf

^J Non-steroidal anti-inflammatory drug

^K prioritisation

^L Summary of product characteristics (製品概要)

^M 改訂前は「1カ月以内」(訳注)

「患者に対し、処方時に重篤な皮膚反応の徴候・症状について説明し、皮膚反応について注意深くモニターすべきである。このような皮膚反応が疑われる徴候・症状が生じた場合、直ちにnabumetoneの使用を中止し、必要に応じて代替治療法を検討すべきである。」

「Nabumetoneの使用に伴い、SJS^N、TEN^O、またはDRESS症候群などの重篤有害反応を発現した患者では、nabumetoneの使用を決して再開してはならない。」

SmPCの“Undesirable effects”の項に以下の記載を追加する。

「剥脱性皮膚炎、スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死融解症(TEN)、DRESS症候群などの重症皮膚有害反応(SCAR)^Pがnabumetoneの使用に伴い発現したことが報告されている。」

「DRESS症候群(頻度は‘very rare’)」

患者向け添付文書^Qの“Possible side effects”の項に、広汎性皮疹、発熱、肝酵素上昇、血液の異常(好酸球増加症)、リンパ節腫大などの全身症状(DRESS症候群または薬剤性過敏症症候群^Rと呼ばれる)を追加する。また、このような症状が発現した場合、薬剤の使用を中止し、担当医に連絡するか、直ちに診察を受けるよう患者に促す注意書きを追加する。

2. Varenicline (CAP)^C

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:意識消失

PRACは、意識消失のリスクに関してEudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、varenicline[‘Champix’]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した。

◇背景

Vareniclineは、神経細胞型 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体に高親和性かつ選択的に結合し、部分作動薬と拮抗薬の両方の作用を示す。成人の禁煙補助を適応とする^S。

◇勧告内容

SmPCの“Effects on ability to drive and use machines(自動車の運転および機械の操作の能力

^N Stevens-Johnson syndrome(スティーヴンス・ジョンソン症候群)

^O Toxic epidermal necrolysis(中毒性表皮壊死融解症)

^P severe cutaneous adverse reaction

^Q package leaflet

^R drug hypersensitivity syndrome

^S PRACの会議の議事録“Minutes of the meeting on 2-5 Dec. 2013”(2014年1月9日付発行)より。(訳注)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/01/WC500159614.pdf

への影響)”の項, および患者向け添付文書の“Driving and using machines”の項に, 一過性意識消失を追加する。

SmPCの“Undesirable effects”の項, および患者向け添付文書の“Possible side effects”の項に, 一過性意識消失(頻度は‘not known’)を追加する。

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

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.6 No.03 (2008/02/07) (禁煙補助薬varenicline[‘Champix’]: 自動車の運転への影響と精神障害)

薬剤情報

- ◎Nabumetone [ナブメトン, NSAID] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Varenicline [バレニクリン酒石酸塩, Varenicline Tartrate, $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体部分作動薬, 禁煙補助薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.16 (2018) No.19 (09/20) R03

【WHO】

●シグナル: Rosuvastatin と ticagrelor との相互作用による横紋筋融解症のリスク

Signal: Interaction between rosuvastatin and ticagrelor resulting in rhabdomyolysis

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2018

通知日: 2018/06/29

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272966/WPN-2018-03-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に収録された、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1,700万件以上収録されている。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には、rosuvastatinとticagrelorとの相互作用が原因と考えられる、十分な根拠のある横紋筋融解症の症例5例が5カ国から報告されており、そのうち1例は文献でも報告され^E、非常に詳細な情報が記載されている。横紋筋融解症を発現した患者はリスクの高い患者であった。すなわち高齢で、初期から過量のrosuvastatinを使用しており、2人はezetimibeを併用していた(ezetimibeはrosuvastatinの濃度を1.2倍高めることが知られている)。VigiBaseのこれらの症例は、ticagrelorとrosuvastatinとの相互作用、特に高リスク患者での相互作用のシグナルを裏付けている。相互作用の原因の1つは、ticagrelorにより腎機能が悪化し、そのため血漿中のrosuvastatinの濃度が上昇して横紋筋融解症に至ることである。相互作用の別の原因として考えられるのは、ゲノム薬理学にお

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)を収録したWHOのグローバルデータベース。

C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

E 文献4を参照。VigiBaseにオランダから報告された11症例は、実際はこの1症例であったと考えられる。

ける遺伝子多型であり、トランスポーターを介する相互作用によりrosuvastatinの濃度が上昇することである。

また、クレアチンキナーゼ(CK)値が上昇したが臨床症状のない患者と、rosuvastatinの使用歴のある筋炎の患者についても、詳細な評価を行うべきである。妥当性のある関連が確立されれば、横紋筋融解症が実際にticagrelorとrosuvastatinとの相互作用によるADR^Fである可能性がさらに高くなる。

◇背景

Ticagrelorは、急性冠動脈症候群を有するかまたは心筋梗塞の既往があり、アテローム血栓性イベントの発症リスクの高い成人患者において、acetylsalicylic acid^Gとの併用によるアテローム血栓性イベントの予防を適応とする。

Rosuvastatinは、原発性高コレステロール血症(ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症などのIIa型)または複合型脂質異常症(IIb型)の成人および6歳以上の青少年の患者で、食事療法や他の非薬物療法(運動、体重の減量など)が十分奏効しない場合に、食事療法の補助療法としての使用を適応とする。またrosuvastatinは、ホモ接合性家族性高コレステロール血症において、食事療法や他の脂質低下療法(LDL^H吸着法など)の補助療法として、また他に治療法がない場合での治療を適応とする。さらに、心血管イベント初発のリスクが高いと推定される患者で、心血管イベントの予防のため、他のリスク因子を是正するための補助療法としての使用も適応とする。

横紋筋融解症は、スタチン系薬の使用に伴う有害反応(ADR)^Iとしてよく知られているが、ticagrelorのSPC^JにはADRとして横紋筋融解症は挙げられていない。RosuvastatinとticagrelorのいずれのSPCにも、両薬間の相互作用については言及されていない^{2,3)}。

◇VigiBaseおよび文献での報告症例

2016年10月28日時点でVigiBaseには、横紋筋融解症の有害反応報告で、被疑薬としてticagrelorおよびrosuvastatinが記載されていた症例が16例収載されていたが、重複を除くと、合計5例であった。報告国は5カ国であった(オランダ、ブルガリア、カナダ、米国、およびギリシャから各1例)(表1)。

^F adverse drug reaction

^G aspirin (JAN, JP) (訳注)

^H low-density lipoprotein (低比重リポ蛋白)

^I adverse drug reaction

^J summary of product characteristics (製品概要)

表1: Ticagrelorとrosuvastatinとの相互作用に伴う横紋筋融解症のVigiBaseでの症例報告の概要

症例番号	年齢/性別	被疑薬(S), 相互作用薬(I), 併用薬(C)	1日あたりの用量	有害反応 (MedDRA基本語 ^K)	発現までの時間	Dechallenge/Rechallenge ^L	転帰	特記事項
1	76/女 ^M	rosuvastatin, ticagrelor (いずれもS) ubidecarenone, pantoprazole, acetylsalicylic acid, fluticasone, formoterol, mometasone, salbutamol, ezetimibe, alfuzozine, finasteride (いずれもC)	10~40 mg 180 mg	急性心筋梗塞, 横紋筋融解症, 企图的製品誤用	1カ月	- / -	不明	既往歴に腎機能および肝機能に関する情報なし。 Rosuvastatinの用量は, ticagrelorが追加された時期に増量された。それまでのrosuvastatinの使用期間は不明。
2	82/男	rosuvastatin, ticagrelor (いずれもI)	-	薬物相互作用, 横紋筋融解症, 急性腎障害	-	- / -	不明	既往歴に腎機能および肝機能に関する情報なし。
3	70/男	rosuvastatin, ticagrelor (いずれもS)	20 mg 180 mg	横紋筋融解症	Ticagrelorが治療に追加されてから1.5年後	あり/-	軽快 (recovering)	既往歴に甲状腺機能亢進症の記載あり。既往歴に腎機能および肝機能に関する情報なし。患者はrosuvastatinを長年使用していたが副作用は発現しなかった。Ticagrelorを追加して1.5年後にCPK ^N 増加(約2000U/L)がみとめられた。
4	46/男	lisinopril, rosuvastatin, ticagrelor (いずれもS) oxycodone, hydrocodone (いずれもC)	10 mg 20 mg 180 mg	横紋筋融解症, 四肢痛, 歩行障害, 胸痛, 心筋梗塞	Ticagrelorが治療に追加されてから1カ月後	- / -	不明	患者は, ticagrelorが追加されるまでrosuvastatinを3カ月間使用していた。 症状発現のため入院。 入院中, CK値は800~1300。 輸液点滴によりCK値が正常に戻った。 Rosuvastatinの使用は中止し, ticagrelorとlisinoprilの使用は継続した。

^K preferred term^L dechallenge: 薬剤の使用を中止すること。Rechallenge: 薬剤の使用を再開すること。^M 前立腺肥大を適応とする医薬品 (alfuzozin および finasteride) を使用していたこと等から, 正しくは男性であったと推定される。^N creatine phosphokinase (クレアチンホスホキナーゼ)

5	78/男	rosuvastatin, ticagrelor (いずれもS) Metoprolol, perindopril, omeprazole, ezetimibe (いずれもC)	40mg 180 mg	急性腎障害, 横 紋筋融解症	Ticagrelor が治療に追 加されてか ら1カ月後	あり/-	軽快	患者は, ticagrelorが追加され るまで6年間rosuvastatinを使用 していた。 Ticagrelorの追加から1週間後 に, 腎機能が低下した (60 ml/ 分から52 ml/分へ)。Ticagrelor の追加から1カ月後, 患者は嘔 吐・悪心が6日間続いた後, 急 性腎不全を発症し, CPKが 10,000 IU/Lを超えて横紋筋融 解症を発症。
---	------	--	----------------	-------------------	---------------------------------------	------	----	--

◇RosuvastatinによるADR発現のリスク因子

RosuvastatinによるADR発現のリスク因子は, 患者が高齢であること(70歳以上), および/または腎機能・肝機能が低下していることである。横紋筋融解症が発現するリスクはrosuvastatinの血中濃度に関連しており, 濃度が高いほど発現リスクが高くなると考えられる³⁾。

Ticagrelorについては, 使用患者の約30%で(特に75歳を超える高齢患者で), クレアチニン値の上昇(ベースライン値から50%以上)が報告されている。SPCでは, クレアチニン値の上昇については記載されているが, 腎機能低下については言及されていない。しかしながら, ticagrelorの使用開始から1カ月後に腎機能を検査することが推奨されている。症例報告からは, 腎機能低下は基礎疾患(心血管系)のためか, 高齢のためか, あるいはticagrelorの使用のためかは明確ではない。

◇考察および結論

Rosuvastatinとticagrelorとの相互作用の根拠として, ticagrelorによって腎機能が変化し, その結果rosuvastatin濃度が上昇して危険域に達した場合に横紋筋融解症が発現する可能性が高まるという理論がある。Rosuvastatinは主に胆汁中に排泄され, 腎での排泄は10%に過ぎない。とはいえ, 重度の腎機能低下患者での使用は一切推奨されておらず, 中等度の腎機能低下患者での推奨用量は1日5 mgである。

今回の症例のすべての患者で, 初期から高用量のrosuvastatinが投与されていたが, 高齢患者や腎機能の低下した患者では, これらの用量は推奨されていない。Ezetimibeとrosuvastatinとの併用はrosuvastatinの血漿中濃度を高めることが知られているにもかかわらず, 2例でezetimibeが投与されていた。

3例では, 医薬品の使用とADR発現までの時間に妥当性がみとめられる。すなわち, rosuvastatinとticagrelorとの併用を開始して約1カ月後にADRが発現している。両薬の使用中止後, 症状は減退または消失した。

今回の患者はすべて, このような重度ADRのリスク因子(高齢, 腎機能低下, 遺伝子多型, ezetimibeとの相互作用)を有する患者であり, 高用量のrosuvastatinをticagrelorと併用したことで, ADR発現に至った。Ticagrelorの追加前に既にrosuvastatinが高濃度となっていたため, 危険値まで上昇したと推定される。

また、Rosuvastatinとticagrelorとの相互作用は、ticagrelorによる腎機能低下が原因であるとともに、遺伝子多型がrosuvastatinの濃度上昇を引き起こした可能性もあることから、ゲノム薬理学も考慮に入れるべきである。

[執筆者: Dr. Viola Macolić Šarinić, Croatia]

文献および関連資料

- 1) Muscal E, DeGuzman MM. Medscape: Rhabdomyolysis. Jung LK (ed). New York (NY): Medscape. Accessed: January 2017.
- 2) European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for ticagrelor (Brilique). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf Accessed: December 2016.
- 3) UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency: Summary of Product Characteristics for rosuvastatin. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1486707217805.pdf> Accessed: December 2016.
- 4) van Vuren AJ, Jong B, Bootsma HPR, van der Veen MJ, Feith G.W. Ticagrelor-induced renal failure leading to statin-induced rhabdomyolysis. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2015(73);136-8.
- 5) UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency: Summary of Product Characteristics for ezetimibe. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1463115553812.pdf> Accessed: December 2016.
- 6) Varenhost C, Eriksson N, Johansson A, Barratt BJ, Hagstrom E, Akerblom A, et al.: on behalf of PLATO Investigators. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcome. *European Heart Journal*. 2015(35);1901-12.

薬剤情報

◎Rosuvastatin〔ロスバスタチンカルシウム, Rosuvastatin Calcium, HMG-CoA還元酵素阻害剤, 高脂血症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Ticagrelor〔チカグレロル, ADP受容体拮抗薬, 抗血小板薬〕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