



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.20 (2018/10/04)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 塩化ラジウム( $^{223}\text{Ra}$ )注射液[‘Xofigo’](前立腺癌治療薬):EMA が使用制限を決定.....2

##### 【カナダHealth Canada】

- SGLT2阻害薬 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin): 膵炎(急性および慢性)の潜在的リスクを評価した安全性レビューの概要.....6

##### 【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2018
  - シグナル: Vemurafenibの使用に伴う心不全のリスク.....9

「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.20 (10/04) R01

### 【 EU EMA 】

●塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra)注射液[‘Xofigo’](前立腺癌治療薬):EMA が使用制限を決定

**EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo**

#### Referral

通知日:2018/07/27

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Xofigo/human\\_referral\\_prac\\_000071.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Xofigo/human_referral_prac_000071.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Xofigo\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500252540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Xofigo_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500252540.pdf)

EMAは[‘Xofigo’]の使用について、2レジメン以上の治療を受けた患者、または他の治療法に不適格な患者に限定することなど、新たな使用制限を決定した。



EMAは、抗がん薬である塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra)注射液[‘Xofigo’]のレビューを完了し、[‘Xofigo’]の使用について、骨転移のある前立腺癌に対する治療を2レジメン以上受けた患者、または他の治療法に不適格な患者に限定するよう勧告した。

[‘Xofigo’]を、abiraterone acetate[‘Zytiga’]+prednisone/prednisoloneに上乗せして使用してはならない。[‘Xofigo’]は、ホルモン療法(男性ホルモンを抑制する治療)を除き、がん全身療法と併用すべきではない。また[‘Xofigo’]は、無症候性骨転移の患者では使用すべきではない(これは現行の適応通り)。さらに、造骨性骨転移の転移巣数の少ない患者に対しても、[‘Xofigo’]の使用は推奨しない。

臨床試験<sup>A</sup>のデータから、[‘Zytiga’]+prednisone/prednisolone併用に[‘Xofigo’]を上乗せした群では、プラセボ(ダミー剤)を上乗せした群に比べ、生存期間短縮のリスク、および骨折発生率の上昇が示唆されたことから、EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)<sup>B</sup>が[‘Xofigo’]に関するレビューを行った。同試験には、疼痛などの症状がないか軽度である前立腺癌の患者が組み入れられていたが、[‘Xofigo’]の現行の適応は、症状のある患者での使用のみが承認されている。同試験で用いられた上乗せ療法は、今後は禁忌となる。同試験では、[‘Xofigo’]使用群の患者は、プラセボ使用群に比べ、生存期間が平均2.6カ月短縮していた。また、骨折の発生率は、[‘Xofigo’]使用群の患者では29%であったのに対し、プラセボ使用群では11%であった。

[‘Xofigo’]は骨に取り込まれ、既に損傷している骨部位(骨粗鬆症、微小骨折などによる)に蓄積するため、骨折リスクを上昇させると考えられている。しかしながら、この臨床試験で示された生

<sup>A</sup> ERA-223 試験。詳細は <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02043678?term=ERA-223&rank=1> を参照。(訳注)

<sup>B</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

存期間短縮については、原因が十分には判明していない。[‘Xofigo’]の販売業者は今後、これらのイベントの特性についてさらに検討・調査してその発現機序を究明するための研究を実施する必要がある。

#### ◇医療従事者向け情報

- [‘Xofigo’]の使用と骨折発生率上昇には関連がみられる。また、疼痛などの症状がないか軽度である去勢抵抗性前立腺癌の患者を対象に、abiraterone acetate + prednisone/prednisolone併用に[‘Xofigo’]を上乗せした治療について検討した臨床試験で、死亡リスクが上昇する可能性がみとめられた。
- [‘Xofigo’]は、内臓転移がみとめられず、症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)<sup>C</sup>の成人患者で、mCRPCに対する全身療法(LH-RHアナログ<sup>D</sup>を除く)を少なくとも2レジメン受けた後に癌が増悪した場合、または利用可能な全身性mCRPC治療薬のいずれにも不適格な場合にのみ、単独、またはLH-RHアナログとの併用で使用すべきである。
- Abiraterone acetate + prednisone/prednisolone併用に[‘Xofigo’]を上乗せして使用することは禁忌である。また、abiraterone acetate + prednisone/prednisoloneを中止した場合も、最終投与後5日間は[‘Xofigo’]の使用を開始すべきではない。[‘Xofigo’]治療後にかん全身療法を行う場合、[‘Xofigo’]の最終投与後少なくとも30日間は、かん全身療法を開始すべきではない。
- 骨転移の転移数の少ない造骨性骨転移の患者、および無症候性骨転移のみの患者では、[‘Xofigo’]の使用を推奨しない。LH-RHアナログを除き、全身性mCRPC治療薬との併用も推奨されない。
- [‘Xofigo’]による治療効果を得るには骨芽細胞の活性が高いことが必要であると考えられることから、症状が軽度である患者ではベネフィットとリスクを慎重に評価すべきである(詳細は後述)。
- [‘Xofigo’]の使用開始前および使用中に、患者の骨状態の評価(シンチグラフィー、骨密度測定などによる)、および骨折リスク(骨粗鬆症、6個未満の骨転移、骨折リスクを上昇させる医薬品の使用、BMI低値など)の評価を行うべきである。モニタリングは少なくとも24カ月間継続すべきである。
- ベースライン時に骨折リスクの高い患者では、治療によるベネフィットとリスクを慎重に比較考量すること。
- [‘Xofigo’]の使用患者では、ビスホスホネート系薬またはdenosumabとの併用により、骨折発生率の低減がみられている。したがって、[‘Xofigo’]の使用を開始または再開する前に、このような予防策を検討すべきである。

<sup>C</sup> metastatic castration-resistant prostate cancer

<sup>D</sup> 性腺刺激ホルモン放出ホルモンのアナログ。LH-RHアナログは、下垂体LH-RH受容体を継続的に刺激し、その結果、精巣からのテストステロン分泌が抑制される。ホルモン療法の1つ。(訳注)

EMAの勧告は、無作為化二重盲検プラセボ対照第III相臨床試験(ERA-223)から得られたデータの評価にもとづいている。ERA-223試験において、abiraterone acetate + prednisone/prednisolone併用に[‘Xofigo’]を上乗せした群(401人)では、プラセボを上乗せした群(405人)に比べ、骨折発生率の上昇(28.6% vs 11.4%)、全生存期間中央値が短縮する可能性[30.7カ月 vs 33.3カ月、HR<sup>E</sup> 1.195, 95%信頼区間(CI)<sup>F</sup>[0.950~1.505],  $p=0.13$ ]、および骨部以外での増悪(X線所見による)(HR 1.376, 95%CI[0.972~1.948],  $p=0.07$ )のリスクが上昇する可能性が示された。骨折発生率の上昇は、骨粗鬆症の既往のある患者や骨転移巣が6個未満の患者で特にみられた。

別の無作為化二重盲検プラセボ対照第III相臨床試験(ALSYMPCA)<sup>G</sup>で、全生存期間に関して[‘Xofigo’]の使用による統計的に有意なベネフィットは、骨転移巣が6個未満の患者のサブグループ[<sup>223</sup>Ra対プラセボのHR 0.901; 95%CI[0.553~1.466],  $p=0.674$ ]および、ベースライン時のALP<sup>H</sup>が220 U/L未満であった患者のサブグループ[HR 0.823; 95%CI[0.633~1.068],  $p=0.142$ ]では示すことができなかった。このことから、骨転移が少ない、すなわち骨芽細胞活性が低い患者では、治療効果が低くなる可能性が示されている。

#### ◇塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra)注射液[‘Xofigo’]について

[‘Xofigo’]は現在、前立腺癌の成人男性患者の治療に用いられている。ホルモン療法または手術による去勢で効果がみとめられず、かつ癌が骨転移して疼痛などの症状が発現しているが、他の内臓への転移はみとめられていない患者での使用が承認されている。

[‘Xofigo’]は2013年11月にEUで承認された。[‘Xofigo’]に関してさらに詳しくは下記サイトを参照。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human\\_med\\_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

#### ◇今回のreferral手続きについて

[‘Xofigo’]のレビューは、Regulation (EC) No 726/2004第20条<sup>I</sup>にもとづき、欧州委員会(EC)の要請により2017年12月1日に開始された。

まずPRACがレビューを行い、レビューの継続中に、暫定措置として[‘Zytiga’] + prednisone/prednisolone併用に[‘Xofigo’]を上乗せした治療を禁忌とする勧告を2018年3月に行った。

2018年7月12日にPRACは最終的な勧告を採用し、それがヒト用医薬品委員会(CHMP)<sup>J</sup>に提出

<sup>E</sup> hazard ratio:ハザード比(訳注)

<sup>F</sup> confidence interval

<sup>G</sup> 詳細は <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699751?term=ALSYMPCA&rank=1> を参照。(訳注)

<sup>H</sup> total alkaline phosphatase

<sup>I</sup> Referral 手続きについては下記サイトを参照。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0)

<sup>J</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

され、CHMPがEMAとしての見解を採択した。CHMPの見解は今後ECに提出され、追ってECにより全EU加盟国で法的効力をもつ最終決定が行われる。

---

#### 参考情報

※英MHRAは、2018年9月25日付*Drug Safety Update*の中で、本件に関し同様の通知を行っている。

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/xofigo-radium-223-dichloride-new-restrictions-on-use-due-to-increased-risk-of-fracture-and-trend-for-increased-mortality-seen-in-clinical-trial>

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.16 No.04 (2018/02/22)

#### 薬剤情報

◎Radium ( $^{223}\text{Ra}$ ) dichloride [塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) , Radium ( $^{223}\text{Ra}$ ) chloride, 去勢抵抗性前立腺癌治療薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Radium ( $^{223}\text{Ra}$ ) dichlorideはINN表記ではなく、ATC分類による表記

**Vol.16(2018) No.20(10/04) R02**

**【 カナダHealth Canada 】**

- **SGLT2 阻害薬 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) : 膵炎 (急性および慢性) の潜在的リスクを評価した安全性レビューの概要**

**Summary Safety Review - Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors - Assessing the potential risk of inflammation of the pancreas (acute and chronic pancreatitis)**

**Safety Reviews**

通知日: 2018/7/20

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00204>

◇ **重要なメッセージ**

- SGLT2阻害薬は、カナダで2型糖尿病成人患者において血糖値を下げる治療のため販売承認を受けている処方箋薬である。SGLT2阻害薬は、尿への糖排泄を促進し、過剰な糖を体外へ排出させることで効果を発揮する。
- Health Canadaは、SGLT2阻害薬の使用に伴う膵炎の潜在的リスクについてレビューした。これは、カナダでの有害反応報告および科学文献で発表された症例報告に、SGLT2阻害薬と膵炎とが関連する可能性が示されたことが契機となっている。
- 入手した情報についてHealth Canadaが安全性レビューを行った結果、SGLT2阻害薬の使用と急性膵炎発現リスクは関連している可能性がある結論づけられた。しかしながら、慢性膵炎との関連を示すエビデンスは限定的であった。
- Health Canadaは製造業者と協力して、このリスクに関する情報を医療従事者および患者に通知するため、SGLT2阻害薬の製品安全性情報の改訂に取り組んでいる。

◇ **背景**

膵炎は膵臓の炎症性疾患であり、胆石やアルコール摂取が原因であることが最も多いが、医薬品による有害反応として起こることもある(薬剤性膵炎)。急性膵炎の特徴は、腹痛(重度のことが多い)の突然発症である。一方、慢性膵炎は多くの場合、反復性または持続性の腹痛が特徴であり、急性膵炎を繰り返して、慢性膵炎に進行することがある。

◇ **カナダでの使用状況**

- SGLT2阻害薬は、カナダで2型糖尿病成人患者において血糖値を下げる治療のため販売承認を受けている処方箋薬である。SGLT2阻害薬は、尿への糖排泄を促進し、過剰な糖を体外へ排出させることで効果を発揮する。SGLT2阻害薬は、適切な食事・運動療法とともに、単独で、または他の特定の血糖降下薬と組み合わせて用いられる。

- 現在カナダ市場には、canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, およびertugliflozin<sup>A</sup>の4品目のSGLT2阻害薬がある。これらの薬剤と他の2型糖尿病治療薬とを組み合わせた製品も販売されている。
- Canagliflozinは、2014年に、初めてのSGLT2阻害薬としてカナダで上市された。最新情報である2016年のデータによれば、カナダでは200万件以上のSGLT2阻害薬の処方調剤された。

#### ◇安全性レビュー<sup>B</sup>の結果

- レビューの時点で、Health Canadaには、SGLT2阻害薬の使用との関連が疑われる急性膵炎のカナダでの症例が20例報告されていた<sup>C</sup>。慢性膵炎についての報告はなかった。これらの報告のうち1例はこのレビューの基準を満たす症例だったため、さらに詳細な評価を行った。このカナダでの報告から、急性膵炎とSGLT2阻害薬の使用は関連する可能性(possible)が示された。
- Health Canadaは、SGLT2阻害薬の使用と急性膵炎についてカナダ以外で報告された症例476例および論文発表された症例6例についても検討した。このうち急性膵炎の28例は、このレビューの基準を満たしていたため、さらに詳細な評価を行った(慢性膵炎は基準を満たす症例はなかった)。28例のうち18例では、急性膵炎とSGLT2阻害薬の使用は関連する可能性がある(possible)ことが示された。残りの報告症例の多くでは、膵炎は他の疾患や医薬品が原因であった可能性があった。
- 科学論文についてのレビューでは、SGLT2阻害薬の使用患者での膵炎のリスク上昇を示す公表研究は見出されなかった。
- 米国およびEUでは、SGLT2阻害薬の製品安全性情報に特に膵炎に関する情報は記載されていない。

#### ◇結論および措置

- Health Canadaの安全性レビューの結果、SGLT2阻害薬の使用と急性膵炎は関連する可能性がある結論された。
- Health Canadaは製造業者と協力して、このリスクに関して通知するため、SGLT2阻害薬の安全性情報の改訂に取り組んでいる。
- Health Canadaは今後も、カナダ市場で販売されているすべての医薬品と同様、潜在的有害反応を特定・評価するため、SGLT2阻害薬に関わる安全性情報のモニタリングを継続する。新たな健康上のリスクが特定された場合には、適切かつタイムリーな措置を講ずる予定である。

<sup>A</sup> Ertugliflozin は Health Canada が SGLT2 阻害薬と膵炎の潜在的リスクに関するレビューの実施を決定後に販売が承認されたため、評価を行わなかった。

<sup>B</sup> 本安全性レビューでは、科学論文、医学論文、カナダ国内外での情報、SGLT2 阻害薬の使用実態に関するカナダ国内外での知見などが検討された。

<sup>C</sup> カナダでの有害反応報告は下記 Canada Vigilance Online Database のサイトで検索可能である。<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html>

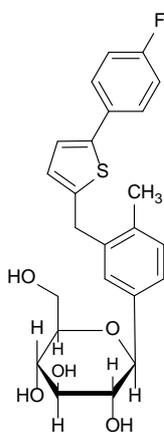
薬剤情報

◎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

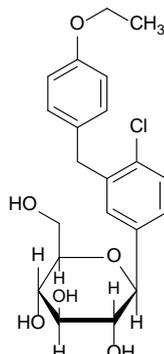
◎Dapagliflozin〔ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎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

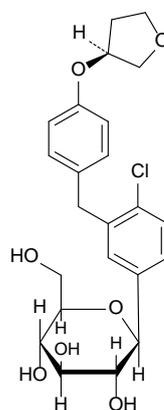
◎Ertugliflozin〔SGLT2阻害剤, 2型糖尿病治療薬〕海外:発売済



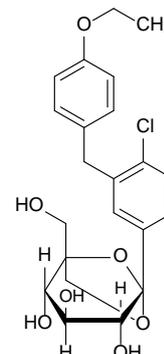
Canagliflozin



Dapagliflozin



Empagliflozin



Ertugliflozin

Vol.16 (2018) No.20 (10/04) R03

【WHO】

●シグナル: Vemurafenib の使用に伴う心不全のリスク

Signal: Vemurafenib and cardiac failure

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<sup>A</sup>。

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<sup>B</sup>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<sup>C</sup>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)<sup>D</sup>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。



◇Vemurafenibについて

Vemurafenibは、BRAFセリン/スレオニンキナーゼを阻害する経口投与可能な低分子薬である。BRAFセリン/スレオニンキナーゼは、細胞増殖シグナル伝達に関わるプロテインキナーゼのRafキナーゼファミリーに属する。Vemurafenibはチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)<sup>E</sup>としてよく知られている薬剤クラスの医薬品の1つである。Vemurafenibは、BRAF V600E変異陽性で、切除不能または転移性の悪性黒色腫を有する成人患者での単独療法を適応とする。

◇背景

製品情報には、vemurafenibの使用に伴う有害反応として「心不全」は記載されていない。現行の製品表示の副作用の項には、心イベントとして「QT延長」(EUのSmPC)および「心房細動」

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。

C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

E tyrosine kinase inhibitor

(FDAの製品表示)が記載されているのみである<sup>1,4)</sup>。また、文献でもvemurafenibの使用に伴う「心不全」は報告されていない。

今回の評価では、WHO-ART基本語の‘cardiac failure’<sup>F</sup>と、MedDRA基本語の‘cardiac failure acute’<sup>G</sup>、‘cardiac failure congestive’<sup>H</sup>、‘ejection fraction decreased’<sup>I</sup>、‘left ventricular dysfunction’<sup>J</sup>をすべて‘cardiac failure’として統合して解析した。

#### ◇VigiBaseおよび文献での報告症例<sup>K</sup>

2016年9月10日時点でVigiBaseには、vemurafenibの使用に伴う心不全のICSR<sup>B</sup>が、重複例を除き、59例収載されていた。報告国は米国(26例)、フランス(11例)、ドイツ(6例)、イタリア(5例)、日本(4例)、英国(2例)、オーストラリア(1例)、カナダ(1例)、チェコ共和国(1例)、オランダ(1例)、およびスペイン(1例)であった。患者の年齢は44例で報告されており、9～88歳(中央値:67歳)であった。性別は男性30人、女性24人、不明5人であった。

59例中35例でvemurafenibが唯一の被疑薬であった。残りの24例中18例ではcobimetinibが併用被疑薬であり、loxoprofen, everolimus, methotrexateが併用被疑薬であった症例が1例ずつあった。2例ではプラセボが被疑薬として報告され、残りの1例ではifosfamideおよびWHO Drug Dictionaryに未収録の医薬品が被疑薬とされていた。

30例で併用薬が記載されており、心血管疾患治療薬(16例)、鎮痛薬(16例)、血栓症予防薬(12例)、プロトンポンプ阻害薬(11例)、脂質低下薬(9例)、抗うつ薬(7例)であった。

Vemurafenibの使用理由は59例中52例で記載があり、47例で悪性およびもしくは転移性黒色腫または単に黒色腫と記載され、3例で新生物、残りの2例で甲状腺癌(おそらく転移性)と記載されていた。使用理由が記載されていない7例のうち、4例は黒色腫であろうと推測された。

心不全発現までの期間は59例中31例で記載されており、2日～14カ月(中央値:8週間)であった。

転帰は42例で記載されており、26例が「回復(recovered)」または「軽快(recovering)」, 10例が「回復せず(not recovered)」, 残りの6例は「死亡(died)」であった。

転帰が「回復」または「軽快」と記載されていた報告症例のうち、13例ではvemurafenibの使用が中止され、3例では心不全発現前に使用が中止されていた。5例では使用が継続され、5例では使用中止か否か不明であった。転帰が不明であった1例では、患者はvemurafenibの使用継続中に初回の心不全から回復したが、その後再び発現し、その後vemurafenibの使用を中止した。

患者が回復しなかった症例では、4例でvemurafenibの使用が中止され、2例では使用が継続され、2例ではしばらく継続してから中止し、残りの2例では使用中止か否か不明であった。

<sup>F</sup> 心不全

<sup>G</sup> 急性心不全

<sup>H</sup> うっ血性心不全

<sup>I</sup> 駆出率減少

<sup>J</sup> 左室機能不全

<sup>K</sup> 全59例の各個別症例の概要は原文‘WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2018’のp.17～19の表1を参照。<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272966/WPN-2018-03-eng.pdf?ua=1>

6例の致死例のうち、3例ではvemurafenibの使用が中止され、残りの3例では使用中止か否か不明であった。死因については、1例では疾患進行、もう1例では心不全の合併症であったが、残りの4例では死因が記載されていなかった。

#### ◇考察および結論

VigiBaseの症例報告から、vemurafenibと心不全との関連を示すシグナルのあることが示唆される。

心不全の報告59例中、35例でvemurafenibが唯一の被疑薬であった。

残りの24例のうち18例ではcobimetinibも被疑薬として記載されていた。Cobimetinibもvemurafenibと同様、キナーゼ阻害薬であるが、RAS-RAF-MEK-ERKシグナル伝達経路の中の異なるキナーゼを標的としている。Cobimetinibの製品情報には、QT延長の可能性があること、およびcobimetinibの使用患者でベースライン時よりLVEF<sup>L</sup>値が低下した報告があるという注意書きがある。製品表示によれば、cobimetinibの使用開始から心不全発現までの期間は1～13カ月(中央値:4カ月)である<sup>7)</sup>。これらのことから、vemurafenibとcobimetinibの両薬が被疑薬であった症例報告では、cobimetinibの方が被疑薬の可能性が高いと考えられる。

Vemurafenibとcobimetinibの両薬が被疑薬であった18例のうち、「回復」の報告は9例だった。このうち、4例ではcobimetinibとvemurafenibの両薬の使用を中止、4例ではcobimetinibの使用を中止してvemurafenibは継続、残りの1例ではcobimetinibの使用を中止していた(vemurafenibについては不明)。この9例のpositive dechallengeに関する情報からは、cobimetinibが被疑薬である可能性が高いようにみえる。一方、「回復せず」の報告は5例だった。このうち、2例ではcobimetinibとvemurafenibの両薬の使用を中止、1例では両薬の使用を継続したがその後中止、1例ではvemurafenibを継続してcobimetinibの使用を中止、残りの1例ではvemurafenibを継続してその後中止しcobimetinibの使用は中止していた。この5例でのdechallengeに関する情報からは、vemurafenibの方が被疑薬である可能性がやや高いようにみえる。

その他の被疑薬のうち、methotrexateおよびloxoprofenについては、製品情報に副作用として心不全が記載されていないこと、医薬品の使用中止後6カ月後(methotrexate)、3カ月後(loxoprofen)に心不全が発現していることから、原因薬として妥当ではないと考えられる。Everolimusについては、製品情報にまれな(uncommon)有害作用としてうっ血性心不全が記載されている。心不全発現までの期間に関する情報がなく、転帰は死亡であったため、この症例でeverolimusを原因と考えることは難しい。1例では、ifosfamideおよびWHO Drug Dictionaryに未収録の医薬品の両方が被疑薬とされている。未収録の医薬品については情報がなく、ifosfamideは多くの抗がん薬と同様に心毒性があるが、この2剤の使用中止から心不全発現までの期間が4カ月であったことから、vemurafenibが原因薬である可能性が最も高いように思われる。

Vemurafenibの使用開始から心不全発現までの期間は59例中31例で報告されており、2日～

---

<sup>L</sup> left ventricular ejection fraction (左室駆出率)

14カ月(中央値:8週間)であった。これは、他の症例集積と一貫しているようにみえる。すなわち、前述したように、cobimetinibの使用開始から心不全発現までの期間は1~13カ月(中央値:4カ月)である<sup>7)</sup>。また、製品表示によれば、TNF<sup>M</sup>拮抗薬の使用に伴う心不全の症例集積では、心不全発現までの期間は1日~2年(中央値:3.5カ月)である<sup>9)</sup>。

転帰が「回復」または「軽快」と記載されていた全26例の報告症例のうち、vemurafenibの使用中止後に回復した13例は、vemurafenibが原因薬であることを示す有力なエビデンスである。

今回の症例では、心不全が他の原因で発現した可能性のある患者もいるが、文献でvemurafenibの使用と関連する心不全の報告はないものの、vemurafenibの使用が心不全の原因であるように思われる。また、59例の患者のうち9人が50歳以下であり、通常は心不全が起こりにくい年齢層であったことはこの結論をさらに強めている。

[執筆者:Dr. Ian Boyd, Australia]

#### 文献および関連資料

- 1) European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for vemurafenib (Zelboraf). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf) Accessed: 14 September 2017.
- 2) The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting adverse drug reactions: definitions of terms and criteria for their use. CIOMS, Geneva, 1999. Available from: [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting\\_adverse\\_drug.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf) Accessed: 14 September 2017.
- 3) Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by noncardiac drugs, *Drug Saf.* 2006; 29:567-86.
- 4) US Food and Drug Administration. Zelboraf (vemurafenib) Label. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/202429s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202429s009lbl.pdf) Accessed: 25 September 2017.
- 5) Iddawela M, Crook S, George L, Lakkaraju A, Nanayakkara N, Hunt R, Adam WR. Safety and efficacy of vemurafenib in end stage renal failure. *BMC Cancer.* 2013;13:581.
- 6) European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for dabrafenib (Tafinlar). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002604/WC500149671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf) Accessed: 4 October 2017.
- 7) European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for cobimetinib (Cotellic). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003960/WC500198563.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003960/WC500198563.pdf). Accessed: September 2017.

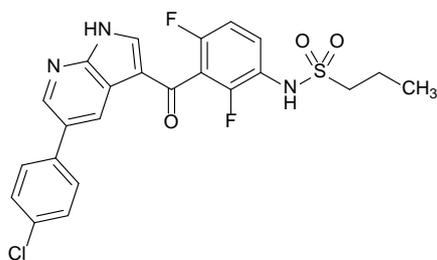
<sup>M</sup> tumour necrosis factor(腫瘍壊死因子)

- 8) Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics for everolimus (Afinitor). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22281>  
Accessed: September 2017.
- 9) Kwon HJ, Cot TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138:807-11.

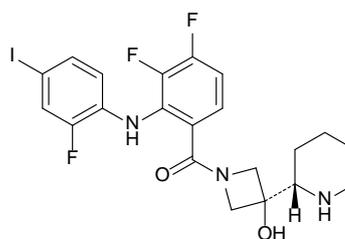
---

### 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
- ◎Cobimetinib〔コビメチニブフマル酸塩, Cobimetinib Fumarate, MEK阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:開発中 (Phase I;2018/07/26現在) 海外:発売済



Vemurafenib



Cobimetinib

以上

---

### 連絡先

医薬安全科学部第一室:青木 良子