



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.24 (2018/11/29)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2018年9月3～6日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル2
 - Alemtuzumabとサイトメガロウイルス(CMV)感染
 - Dimethyl fumarateと免疫性血小板減少性紫斑病および血小板減少症
 - Duloxetineと間質性肺疾患
 - 全身用および吸入用フルオロキノロン系薬と大動脈瘤および大動脈解離
 - Hydrochlorothiazideと皮膚癌
 - Ipilimumabとサイトメガロウイルス性消化管感染

【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 3, October 2018
 - Rivaroxaban[‘Xarelto▼’]:経カテーテル的大動脈弁置換術施行患者での使用で、原因を問わない死亡、血栓塞栓性イベント、および出血イベントの増加が臨床試験で示される9
 - Ponatinib: 可逆性後白質脳症症候群の報告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.24(11/29) R01

【 EU EMA 】

- 2018年9月3～6日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(alemtuzumab, dimethyl fumarate, duloxetine, 全身用および吸入用フルオロキノロン系薬, hydrochlorothiazide, ipilimumab)

PRAC recommendations on signals adopted at the 3-6 September 2018 PRAC meeting

Signal management

通知日:2018/10/01

https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf

(抜粋)

本記事は、2018年9月3～6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9月17～20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(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

(抜粋)

製品情報改訂が勧告された医薬品^G

1. Alemtuzumab (CAP)^C

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: サイトメガロウイルス (CMV)^H感染

PRACは、EudraVigilance、文献、臨床試験、およびalemtuzumab [‘Lemtrada’]のMAH (Genzyme社)による累積レビューから得られたエビデンスを検討した結果、alemtuzumab [‘Lemtrada’]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。

◇製品情報改訂に関する勧告内容

- SmPC^Iの“Special warnings and precautions for use” (特別な警告および使用上の注意)の“**Infections**” (感染症)の項に以下の記載を追加する。

[‘Lemtrada’]の使用患者で、CMV再活性化を含むCMV感染の症例が報告されている。症例の多くは、alemtuzumabの使用後2カ月以内に発現していた。使用開始前に、地域のガイドラインに従い免疫血清検査^Jが検討されることがある。

“Undesirable effects” (望ましくない作用)の“**Infections and infestations**” (感染症および寄生虫症)の項に、サイトメガロウイルス感染 (頻度は“uncommon”)が追加される。

- 患者向け添付文書 (Package leaflet)の“Warnings and precautions”の“**Infections**”の項に、以下の記載を追加する。

[‘Lemtrada’]の使用患者で、**サイトメガロウイルス**による感染症が報告されている。症例の多くは、alemtuzumabの使用後2カ月以内に発現していた。発熱やリンパ節腫脹などの感染症状があれば直ちに医師に伝えること。

“Possible side effects” (起こり得る副作用)の項に、サイトメガロウイルス感染 (頻度は“uncommon”) (100人あたり最大1人に発現する可能性がある)を追加する。

2. Dimethyl fumarate (CAP)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 免疫性血小板減少性紫斑病および血小板減少症

PRACは、血小板減少症とdimethyl fumarate (多発性硬化症の治療を適応とする)の使用との関

^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 cytomegalovirus

^I Summary of product characteristics (製品概要)

^J CMV 抗体の有無を判定 (訳注)

連について、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、dimethyl fumarate[‘Tecfidera’]のMAH(Biogen Idec社)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。

◇製品情報改訂に関する勧告内容

- SmPCの“Undesirable effects”の項に、血小板減少症(頻度は“uncommon”)を追加する。
- 患者向け添付文書の“Possible side effects”の項に、副作用(頻度は“uncommon”)(100人あたり最大1人に発現する可能性がある)として、血小板の減少を追加する。

3. Duloxetine (CAPおよびCAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:間質性肺疾患

PRACは、duloxetineと間質性肺疾患との関連について、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、duloxetine含有医薬品の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した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容

- SmPCの“Undesirable effects”の項に、間質性肺疾患(頻度は“rare”)(頻度はプラセボ対照臨床試験にもとづき推定)、および好酸球性肺炎(頻度は“rare”)(頻度は市販後調査での有害反応報告にもとづき推定;プラセボ対照臨床試験では好酸球性肺炎の症例は観察されなかった)の記載を追加する。
- 患者向け添付文書の“Possible side effects”の項に、副作用(頻度は“rare”)(1000人あたり最大1人に発現する可能性がある)として、高熱を伴うことのある咳嗽、喘鳴、および息切れを追加。

4. 全身用および吸入用フルオロキノロン系薬^K(CAPおよびCAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:大動脈瘤および大動脈解離

PRACは、疫学研究(Lee et al. 2015, Daneman et al. 2015, Pasternak et al. 2018)および非臨床試験(LeMaire et al. 2018)にもとづくエビデンス、およびフルオロキノロン系薬のMAHからの回答を検討した結果、全身用および吸入用フルオロキノロン系薬のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を3カ月以内に提出するよう勧告した。

^K ciprofloxacin ; flumequine ; levofloxacin ; lomefloxacin; moxifloxacin ; norfloxacin ; ofloxacin ; pefloxacin ; prulifloxacin ; rufloxacin

◇製品情報改訂に関する勧告内容

- SmPCの“Special warnings and precautions for use”の項に、以下の記載を追加。

疫学研究で、特に高齢患者において、フルオロキノロン系薬の使用後に大動脈瘤および大動脈解離のリスクが上昇することが報告されている。

したがって、動脈瘤性疾患の家族歴のある患者、大動脈瘤および/または大動脈解離の診断を受けたことがある患者、あるいは大動脈瘤および大動脈解離を起こしやすくする他のリスク因子または疾患(マルファン症候群、血管型エーラスダンロス症候群、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、高血圧、既知のアテローム性動脈硬化症など)のある患者では、慎重なベネフィット・リスク評価を行い、かつ代替治療を検討した後のみ、フルオロキノロン系薬を使用すべきである。

患者に対し、腹痛、胸痛、あるいは背部痛が突然起こった場合には直ちに救急科を受診するよう、助言しておくべきである。

- 患者向け添付文書の“Warning and precautions”の項に、以下の患者はフルオロキノロン系薬を使用する前に担当医に相談することの記載を追加する。

- ・ 大動脈瘤や大動脈解離の診断を受けたことがある患者
- ・ 大動脈解離のエピソードを経験したことのある患者
- ・ 大動脈瘤または大動脈解離の家族歴、あるいは大動脈瘤・大動脈解離を起こしやすくする他のリスク因子または疾患(例えば、マルファン症候群、血管型エーラスダンロス症候群などの結合組織疾患、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、高血圧、既知のアテローム性動脈硬化症などの血管障害)のある患者

腹部、胸部、あるいは背部に突然重度の疼痛を感じた場合、直ちに救急科を受診すること。

5. Hydrochlorothiazide (CAPおよびCAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:皮膚癌

PRACは、入手したデータソース(文献, EudraVigilance)を評価した結果、hydrochlorothiazide (HCTZ)の累積用量の増加に伴い非メラノーマ皮膚癌(NMSC)^Lのリスクが上昇することを支持する、生物学的に妥当な機序モデル(mechanistic model)が存在すると判断した。そのため、PRACはhydrochlorothiazide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した。

^L non-melanoma skin cancer

◇製品情報改訂に関する勧告内容

- SmPCの“Special warnings and precautions for use”の項に、以下の記載を追加。

非メラノーマ皮膚癌

Danish National Cancer Registryにもとづく2つの疫学研究において、hydrochlorothiazide (HCTZ)の累積用量の増加に伴い、非メラノーマ皮膚癌(NMSC)〔基底細胞癌(BCC)^Mおよび扁平上皮癌(SCC)^N〕のリスクが上昇することが観察された。NMSCを起こし得る機序として、HCTZの光感作性が関与している可能性がある。

HCTZの使用患者に対し、NMSCのリスクについて知らせ、新たな病変がないか皮膚を定期的にチェックして疑わしい皮膚病変があれば迅速に報告するよう伝えるべきである。皮膚癌のリスクを最小化するため、可能な予防策(日光や紫外線への曝露を制限するなど)や、曝露する際には十分な防護を行うよう助言すること。疑わしい皮膚病変があれば、場合により生検標本の組織学的検査も含め、迅速に検査すること。NMSCの既往のある患者では、HCTZの使用について再検討が必要な場合がある。

“Undesirable effects”の項に、非メラノーマ皮膚癌(基底細胞癌および扁平上皮癌)(頻度は“not known”)を追加する。

“Description of selected adverse reactions”(主な有害反応の説明)の項に、以下の記載を追加する。

非メラノーマ皮膚癌:疫学研究から得られたデータにもとづき、HCTZとNMSCの間に累積用量依存性の関連がみとめられた。

“Pharmacodynamic properties”(薬力学的特性)の項に以下の記載を追加する。

非メラノーマ皮膚癌:疫学研究から得られたデータにもとづき、HCTZとNMSCの間に累積用量依存性の関連がみとめられた。1つの研究では、BCC患者71,533例およびSCC患者8,629例の症例と、それぞれにマッチングさせた1,430,833例および172,462例の対照が組み入れられた。高累積用量のHCTZ(累積用量は50,000 mg以上)の使用はBCCおよびSCCと関連することが示され、調整済みオッズ比(OR)^Oは、BCCについては1.29(95%CI^P[1.23~1.35])、SCCについては3.98(95%CI[3.68~4.31])であった。BCCとSCCのいずれも、累積用量依存性の関係が明らかにみとめられた。もう1つの研究では、口唇の扁平上皮癌とHCTZへの曝露が関連する可能性が示された。この研究では、リス

^M basal cell carcinoma

^N squamous cell carcinoma

^O odds ratio

^P CI: confidence interval (信頼区間)

クセットサンプリングを用いて、口唇癌の患者633例の症例とそれにマッチングさせた63,067例の対照が組み入れられた。累積用量依存性の関係が示され、調整済みOR 2.1 (95%CI[1.7~2.6])が、高累積用量(約25,000 mg)ではOR 3.9[3.0~4.9]に、最も高かった累積用量(約100,000 mg)ではOR 7.7[5.7~10.5]に上昇した。

- 患者向け添付文書の“Warning and precautions”の項に、以下の記載を追加する。

皮膚癌の既往のある患者は、HCTZの使用前に、担当の医師、薬剤師、あるいは看護師に伝えること。治療中に予期せぬ皮膚病変が発現した患者は、担当の医師、薬剤師、あるいは看護師に伝えること。Hydrochlorothiazideによる治療は、特に高用量で長期の場合、ある種の皮膚および口唇の癌(非メラノーマ皮膚癌)のリスクが高まる可能性がある。HCTZの使用中は日光および紫外線から皮膚を保護すること。

“Possible side effects”の項に、皮膚癌および口唇癌(非メラノーマ皮膚癌)(頻度は“not known”)を追加する。

6. Ipilimumab (CAP)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: サイトメガロウイルス性消化管感染

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、ipilimumab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。

◇製品情報改訂に関する勧告内容

- SmPCの“Special warnings and precautions for use”の“Immune-related gastrointestinal reactions”(免疫関連の消化管有害反応)の項から以下の記載を削除し、

Ipilimumabの使用開始後に発現した下痢または大腸炎は迅速に評価し、感染性疾患またはその他の病因の可能性を除外しなければならない。

以下の記載を追加する。

市販後において、副腎皮質ステロイド抵抗性の免疫関連大腸炎の患者で、サイトメガロウイルス(CMV)感染/再活性化の症例が報告されている。下痢または大腸炎が発現した場合、感染症あるいはその他の病因の可能性を除外するため、検便による感染症検査を実施すべきである。

さらに以下の記載を追加する。

副腎皮質ステロイド抵抗性の免疫関連大腸炎の患者で、別の免疫抑制薬を副腎皮質ステロイド療法に追加する場合は、他の原因〔生検試料を用いたウイルスPCR検査によつ

て評価したサイトメガロウイルス(CMV)感染/再活性化, および他のウイルス, 細菌, 寄生虫など]の可能性を除外すべきである。

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

参考情報

- ※2018年11月14日付で英MHRAから発行されたDrug Safety Update (Volume 12 Issue 4 November 2018)に, hydrochlorothiazideおよび全身用・吸入用フルオロキノロン系薬に関するより詳細な記事が掲載されている。
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/756090/PDF-Nov-2018-DSU-1411.pdf [NIHS 医薬品安全性情報Vol.16 No.25 (2018/12/13)に掲載予定]

薬剤情報

- ◎Alemtuzumab [{アテムツズマブ (遺伝子組換え), Alemtuzumab (Genetical Recombination)}ヒト化抗CD52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
 - ◎Dimethyl Fumarate [フマル酸ジメチル, 乾癬治療薬, 免疫調節薬, 多発性硬化症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
※Dimethyl fumarateはINNではなく, WHOのATC分類
 - ◎デュロキセチン塩酸塩, Duloxetine Hydrochloride, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI), 抗うつ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- <フルオロキノロン系薬 (全身用および吸入用)>
- ◎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
 - ◎Flumequine [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
 - ◎Lomefloxacin [塩酸ロメフロキサシン, Lomefloxacin Hydrochloride, 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
 - ◎Norfloxacin [ノルフロキサシン (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎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
- ◎Pefloxacin〔ニューキノロン系合成抗菌薬〕海外:発売済
- ◎Prulifloxacin〔プルリフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Rufloxacin〔ニューキノロン系合成抗菌薬〕海外:発売済

- ◎Hydrochlorothiazide〔ヒドロクロロチアジド, チアジド系利尿薬, 高血圧症治療薬, 浮腫治療薬〕
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ipilimumab〔{イピリムマブ(遺伝子組換え)}, {Ipilimumab (Genetical Recombination)}, ヒト型抗
ヒトCTLA-4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.24(11/29) R02

【英MHRA】

- Rivaroxaban〔‘Xarelto▼’〕:経カテーテル的大動脈弁置換術施行患者での使用で, 原因を問
わない死亡, 血栓塞栓性イベント, および出血イベントの増加が臨床試験で示される

Rivaroxaban (Xarelto▼) after transcatheter aortic valve replacement: increase in all-cause mortality, thromboembolic and bleeding events in a clinical trial

Drug Safety Update Volume 12, Issue 3, October 2018

通知日:2018/10/11

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/rivaroxaban-xarelto-after-transcatheter-aortic-valve-replacement-increase-in-all-cause-mortality-thromboembolic-and-bleeding-events-in-a-clinical-trial>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/747591/PDF-Oct-2018-DSU-FINAL.pdf

経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVR)^A施行患者は, rivaroxabanによる治療を中止し, 標準治療に切り替えるべきである。



◇医療従事者向け助言

- 第III相臨床試験の予備的結果から, rivaroxabanベースの抗凝固療法に割り付けられた患者では, 抗血小板療法(clopidogrelおよびaspirin)に割り付けられた患者に比べ, TAVR後の死亡(原因を問わない)および出血のリスクが約2倍であることが示された。
- Rivaroxabanは, TAVR施行患者を含め, 人工心臓弁の患者における血栓予防での使用は承認されていないため, このような患者では使用すべきではない。
- TAVR施行患者でのrivaroxabanによる治療は中止し, 標準療法に切り替えるべきである。

^A transcatheter aortic valve replacement

- 人工心臓弁の患者におけるapixabanおよびedoxaban(いずれも直接作用型経口抗凝固薬)の使用については臨床試験が行われておらず、これらの医薬品もTAVR施行患者では推奨されない。また、抗凝固療法を要する人工心臓弁の患者でのdabigatranの使用は禁忌となっている。

◇GALILEO試験のデザインと結果

GALILEO試験^B(Study 17938)は無作為化非盲検実薬対照多施設共同第III相試験であり、TAVRが良好に施行された患者を、TAVR後にrivaroxabanベースの抗凝固療法かまたは抗血小板療法のいずれかに無作為割り付けし、臨床転帰を評価することを目的としていた。

被験薬群に割り付けられた患者は、rivaroxaban 10 mgおよびacetylsalicylic acid^C(aspirin) 75～100 mgを1日1回90日間投与され、その後rivaroxaban 10 mgを1日1回維持投与された。対照群に割り付けられた患者は、clopidogrel 75 mgおよびacetylsalicylic acid 75～100 mgを1日1回90日間投与され、その後acetylsalicylic acidのみを投与された。

有効性の主要エンドポイントは、原因を問わない死亡、脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症、および症候性血栓弁から成る複合エンドポイントであった。安全性の主要エンドポイントは、生命を脅かす出血または活動・動作障害を引き起こす(disabling)出血(BARC出血基準のタイプ5およびタイプ3b/3c)、および大出血(BARC出血基準のタイプ3a)から成る複合エンドポイントであった。無作為割り付けの時点で心房細動のあった患者は除外された。

GALILEO試験は、利用可能なデータの予備的解析後、独立したデータ安全性モニタリング委員会(DSMB)^Dの勧告により2018年8月に中止された。この試験の予備的結果から、原因を問わない死亡、血栓塞栓性イベント、および出血イベントにおいて、2群間で差があることが示唆された(表を参照)。

この結果は予備的なものであり、完了していないデータ収集にもとづいている。最終的な試験データが得られ次第、既承認適応への影響の評価を含め、規制機関によって評価される。MHRAは、重要な更新情報があれば、迅速に通知する予定である。

表: GALILEO試験(Study 17938)の予備的結果

イベント	Rivaroxaban投与群 (n=826)	抗血小板薬投与群 (n=818)
死亡または初発の血栓塞栓性イベント	117 (11%)	87 (9%)
原因を問わない死亡	56 (7%)	27 (3%)
原発性出血イベント	36 (4%)	21 (2%)

データはイベント数(%は患者数に占める割合)

^B GALILEO試験(Study 17938)についての詳細は下記サイト参照。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556203>

^C JAN および JP の表記では aspirin (訳注)

^D Data Safety Monitoring Board

◇背景

Rivaroxaban[‘Xarelto▼’]は、直接作用型第Xa因子阻害薬であり、以下を適応とする。

- 心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠動脈症候群 (ACS)^E後の成人患者におけるアテローム血栓性イベントの予防 (acetylsalicylic acidと併用, acetylsalicylic acid+clopidogrelと併用, またはacetylsalicylic acid+ticlopidineと併用) (2.5 mg)
- 虚血性イベントのリスクが高い, 冠動脈疾患 (CAD)^Fもしくは症候性末梢動脈疾患 (PAD)^Gの成人患者におけるアテローム血栓性イベントの予防 (acetylsalicylic acidと併用) (2.5 mg)
- 待機的人工股関節置換術または膝関節置換術の施行患者での静脈血栓塞栓症 (VTE)^Hの予防 (10 mg)
- リスク因子 (うっ血性心不全, 高血圧, 75歳以上の高齢, 糖尿病, 脳卒中もしくは一過性脳虚血発作の既往, など)を1つ以上有する非弁膜症性心房細動の成人患者における, 脳卒中および全身性塞栓症の予防 (15 mgおよび20 mg)
- 成人患者での深部静脈血栓症 (DVT)^Iおよび肺塞栓症 (PE)^Jの治療, ならびにDVTおよびPEの再発予防 (10 mg, 15 mg, および20 mg)

Rivaroxabanは、TAVR施行患者を含め、人工心臓弁の患者での血栓予防での使用は承認されていないため、このような患者では使用すべきではない。

◇有害反応報告

Rivaroxaban[‘Xarelto▼’]は▼ (black triangle) マーク*¹付きの医薬品である。引き続き、rivaroxabanの使用との関連が疑われる有害反応はすべてYellow Card^Kを介して報告すること。

参考情報

*1: ▼ (black triangle) マークについては、下記サイト、およびNIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)を参照：

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

※ 英MHRAは、本件に関し、2018年10月3日付の医療従事者向けレター (DHCPレター)^Lを公表

^E acute coronary syndrome

^F coronary artery disease

^G peripheral artery disease

^H venous thromboembolism

^I deep vein thrombosis

^J pulmonary embolism

^K Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは <https://yellowcard.mhra.gov.uk/the-yellow-card-scheme/> を参照。

^L Dear Healthcare Professional letter

している。

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5beade3fe5274a0847c44973/Xarelto-GALILEO-DHPC.pdf>

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
- ◎Acetylsalicylic acid〔アセチルサリチル酸, アスピリン, Aspirin (JP, USAN), NSAID, 抗血小板薬〕国内:発売済 海外:発売済
 - ※Acetylsalicylic acidはINNではなくWHOのATC分類による表記
- ◎Clopidogrel〔クロピドグレル硫酸塩, Clopidogrel Sulfate (JP), チェノピリジン誘導体, 抗血小板薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ticlopidine〔チクロピジン塩酸塩, Ticlopidine Hydrochloride (JP), 抗血小板薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.16(2018) No.24(11/29) R03

【 英MHRA 】

●Ponatinib: 可逆性後白質脳症症候群の報告

Ponatinib (Iclusig▼): reports of posterior reversible encephalopathy syndrome

Drug Safety Update Volume 12, Issue 3, October 2018

通知日: 2018/10/11

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ponatinib-iclusig-reports-of-posterior-reversible-encephalopathy-syndrome>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/747591/PDF-Oct-2018-DSU-FINAL.pdf

可逆性後白質脳症症候群 (PRES)^Aの診断が確定した患者ではponatinibの使用を中断し、PRESから回復して、かつ治療継続によるベネフィットがPRESのリスクを上回る場合にのみ、ponatinibの使用を再開すること。



◇医療従事者向け助言

- Ponatinibの使用患者でのPRESの症例が市販後に報告されている。PRESの発現リスクはponatinibの使用患者100人あたり最大1人と考えられる。
- PRESの徴候・症状には、痙攣発作、頭痛、覚醒低下、精神機能の変化^B、視力消失、その他の視覚・神経学的障害などがある。
- PRESの診断が確定した患者ではponatinibによる治療を中止し、PRESから回復して、かつ治療継続によるベネフィットがPRESのリスクを上回る場合にのみ、ponatinibの使用を再開すること。
- 患者に対し、突然の重度の頭痛、錯乱、痙攣発作、あるいは視覚の変化が起こった場合には直ちに医療従事者に連絡するよう、あらかじめ助言すること。
- ▼ (black triangle) マーク*¹付きの医薬品は、安全性に関する新たなリスクを迅速に特定するため、強化モニタリングの対象となっている。Ponatinibの使用との関連が疑われる有害反応はYellow Card^Cを介して報告すること。

◇可逆性後白質脳症症候群の報告

ルーチンで行っているEUのレビューで、ponatinibの使用患者での可逆性後白質脳症症候群の報告症例が評価された。累積的レビューで5例のPRESの症例が特定され、そのうち2例はMRIで確定診断された。2例では、positive de-challengeが示された(すなわち、ponatinibの使用中止後に

^A posterior reversible encephalopathy syndrome

^B altered mental functioning

^C Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは <https://yellowcard.mhra.gov.uk/the-yellow-card-scheme/> を参照。

症状が改善した)。この2例とも、ponatinibの使用を低用量で再開後、PRESの徴候・症状は再発しなかった(すなわち、減量した用量での再開でnegative re-challengeが示された)。

製品概要(SmPC)^Dおよび患者向け添付文書(Patient Information Leaflet)のponatinibの使用に伴う有害事象の一覧に、PRESのリスクが追加された。頻度はuncommon(ponatinibの使用患者100人あたり最大1人に発現する可能性がある)とされた。

英国のYellow Cardには、ponatinibの使用に伴うPRESの症例は報告されていない。ただ、英国でのponatinibの使用実績が少ないため、継続的な監視が望ましい。

◇可逆性後白質脳症症候群(PRES)について

PRESは神経学的障害であり、徴候・症状には、痙攣発作、頭痛、覚醒低下、精神機能の変化、視力消失、その他の視覚・神経学的障害などがある^リ。特徴的な画像所見は、両側性の皮質下血管原性浮腫で、数日または数週間以内に消失する。

高血圧クレーゼを含む高血圧はponatinibの使用に伴う有害反応として確定しており、これがPRESのリスクに関与していると考えられる。

◇Ponatinib[‘Iclusig▼’]^{*1}について

[‘Iclusig’]は以下の患者での使用を適応とする。

- 急性転化期、移行期、または慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)^Eの成人患者で、
 - dasatinibまたはnilotinibに抵抗性を示す患者、または
 - dasatinibまたはnilotinibによる治療に不耐容で、その後のimatinibによる治療が臨床的に不適切である患者、または
 - T315I変異のある患者
- フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ芽球性白血病(Ph+ ALL)^Fの成人患者で、
 - dasatinibに抵抗性を示す患者、または
 - dasatinibによる治療に不耐容で、その後のimatinibによる治療が臨床的に不適切である患者、または
 - T315I変異のある患者

以前の通知で、ponatinibの使用に伴い重篤な血管閉塞性イベントのリスクがあることから用量減量に関する助言を行った^Gが、処方者はそれにも留意すること。

^D Summary of Product Characteristics

^E chronic myeloid leukaemia

^F Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia

^G 2017年4月発行のDrug Safety Updateを参照。<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ponatinib-clusig-risk-of-vascular-occlusive-events-updated-advice-on-possible-dose-reduction>

文 献

- 1) Fugate JE, Rabinstein AA. [Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions](#). *Lancet Neurol* 2015; 14: 914–25.

参考情報

- *1: ▼ (black triangle) マークについては、下記サイト、およびNIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)を参照：
<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

薬剤情報

- ©Ponatinib〔ポナチニブ塩酸塩, Ponatinib Hydrochloride, Bcr/Ablチロシンキナーゼ阻害薬, 白血病治療薬〕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