



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.05 (2019/03/07)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2018年11月26～29日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル2
 - SGLT2阻害薬—フルニエー壊疽
 - Carbimazole ; thiamazole—先天性欠損および新生児障害のリスク
 - Carbimazole ; thiamazole—膵炎
 - TNF阻害薬—苔癬反応
 - GLP-1受容体作動薬—糖尿病性ケトアシドーシス
 - Perindopril—レイノー現象

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

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 6, January 2019
 - Ipilimumab [‘Yervoy’]: サイトメガロウイルス (CMV) 性消化管感染またはCMV再活性化の報告8

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2018
 - シグナル: Afliberceptと深部静脈血栓症/肺塞栓症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.17(2019) No.05(03/07) R01

【 EU EMA 】

- 2018年11月26～29日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(SGLT2阻害薬, carbimazole, thiamazole, TNF阻害薬, GLP-1受容体作動薬, perindopril)

PRAC recommendations on signals adopted at the 26-29 November 2018 PRAC meeting

Signal management

通知日:2019/01/04

https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf

(抜粋)

本記事は、2018年11月26～29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12月10～13日)で承認が得られており、それに従ってMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)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。

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



^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. Canagliflozin; dapagliflozin; empagliflozin; ertugliflozin (いずれもCAP^C)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:フルニエー壊疽^{H, I}

PRACは、入手したデータソースを評価した結果、最新のデータから、フルニエー壊疽とSGLT-2阻害薬との因果関係の可能性が示されていると判断した。そのためPRACは、SGLT-2阻害薬の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^J

Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozinのSmPC^Kの“Special warnings and precautions for use (特別な警告および使用上の注意)”の項に以下の記載を追加する。

会陰部壊死性筋膜炎 (フルニエー壊疽)

SGLT-2阻害薬を使用した女性および男性の患者で、会陰部壊死性筋膜炎 (フルニエー壊疽ともいう) の症例が市販後に報告されている。フルニエー壊疽はまれではあるが、緊急の外科的処置および抗菌薬による治療を要する、生命を脅かすおそれのある重篤なイベントである。

患者に対し、陰部または会陰部に疼痛、圧痛、紅斑、あるいは腫脹の症状が、発熱または倦怠感を伴って現れた場合には医師の診察を受けるよう、予め助言すべきである。泌尿生殖器感染あるいは会陰膿瘍が、壊死性筋膜炎に先立つ症状として起こることがあるため、留意すること。フルニエー壊疽が疑われた場合、SGLT-2阻害薬の使用を中止し、迅速な治療 (抗菌薬、外科的デブリードマン^Lなど) を実施すべきである。

SmPCの“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、会陰部壊死性筋膜炎 (フルニエー壊疽) (頻度は“not known”) 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 本件に関して英MHRAも2019年2月18日付のDrug Safety Updateで通知している。(訳注)

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/779462/DSU-PD-F-Feb-2019.pdf

^I 関連するNIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.16 No.22 (2018/11/01) R01 (訳注)

^J Package leaflet (患者向け添付文書) についてもSmPCに準じた改訂が勧告された。(訳注)

^K Summary of product characteristics (製品概要)

^L 創面切除 (訳注)

2. Carbimazole^M; thiamazole (別名: methimazole)^N (CAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 妊娠中の曝露による既知の先天性欠損および新生児障害のリスクに関する新たな情報^O

PRACは、入手したデータソースを評価した結果、疫学研究および症例報告から得られたデータにより、carbimazoleまたはthiamazoleを妊娠中に使用した場合に先天奇形が生じる可能性があるというエビデンスが強められたと判断した。そのためPRACは、carbimazole含有製品およびthiamazole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。

◇Thiamazole (methimazole)の製品情報改訂に関する勧告内容^J

SmPCの“Special warnings and precautions for use”の“Women of childbearing potential and pregnancy” (妊娠可能な女性および妊娠)の項に、以下の記載を追加する。

妊娠可能な女性は治療期間中を通して、効果的な避妊法を使用すべきである。妊娠中のthiamazoleの使用については、個々の女性でのベネフィット・リスク評価にもとづかなければならない。妊娠中にthiamazoleを使用する場合、甲状腺ホルモンの補充を要しない程度の最小有効量を投与すべきである。母体、胎児、および新生児の注意深いモニタリングが必要である。

SmPCの“Fertility, pregnancy and lactation” (受胎, 妊娠, および授乳)の“Women of childbearing potential” (妊娠可能な女性)の項に、以下の記載を追加する。

妊娠可能な女性は、治療期間中を通して、効果的な避妊法を使用すべきである。

“Pregnancy”の項に以下の記載を追加する。

妊娠中の女性での甲状腺機能亢進症については、母体および胎児の重篤な合併症を予防するため、適切に治療すべきである。

Thiamazoleはヒトにおいて胎盤通過性がある。

疫学研究および自発報告からのヒトでの症例にもとづき、thiamazoleは妊娠中、特に第1三半期および高用量で使用した場合、先天奇形を引き起こす疑いがある。

報告されている奇形は、先天性皮膚形成不全、頭蓋顔面の奇形(後鼻腔閉鎖;顔異形)、臍帯ヘルニア、食道閉鎖、臍腸管異常、心室中隔欠損症などである。

^M Carbimazoleはthiamazoleのプロドラッグ。

^N thiamazoleはJANおよびINN, methimazoleはUSANでの一般名。(訳注)

^O 本件に関して英MHRAも2019年2月18日付のDrug Safety Updateで通知している。(訳注)

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/779462/DSU-PDF-Feb-2019.pdf

Thiamazoleを妊娠中に投与しようとする場合は、まず患者ごとに厳密なベネフィット・リスク評価を行うべきであり、甲状腺ホルモンの補充を要しない程度の最小有効量のみを投与しなければならない。妊娠中にthiamazoleを使用する場合は、母体、胎児、および新生児の注意深いモニタリングが推奨される。

3. Carbimazole^M; thiamazole (CAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 膵炎^P

PRACは、入手したデータソース(文献, EudraVigilance)を評価した結果、最新のデータによりthiamazoleおよびcarbimazoleと膵炎との関連が示されていると判断した。そのためPRACは、carbimazole含有製品およびthiamazole (methimazole)^N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。

◇Thiamazole (methimazole)の製品情報改訂に関する勧告内容^J

ThiamazoleのSmPCの“Contraindications”(禁忌)の項に以下の記載を追加する。

Thiamazoleまたはそのプロドラッグであるcarbimazoleの使用後に、急性膵炎が発現したことがある患者

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

Thiamazoleまたはそのプロドラッグであるcarbimazoleの使用患者において、急性膵炎の症例が市販後に報告されている。急性膵炎が発現した場合、thiamazoleの使用を直ちに中止すべきである。Thiamazoleまたはそのプロドラッグであるcarbimazoleの投与後に急性膵炎が発現したことがある患者には、thiamazoleを投与してはならない。再度使用した場合、急性膵炎が短い発現期間で再発する可能性がある。

SmPCの“Undesirable effects”の項に、急性膵炎(頻度は“not known”)を追加する。

4. Certolizumab pegol; etanercept; golimumab; infliximab (いずれもCAP)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 苔癬反応

PRACは、MAHから提出された累積レビューから得られたエビデンス、およびTNF阻害薬との関連が知られている皮膚反応について検討した結果、certolizumab pegol, etanercept, golimumab, およびinfliximabを含有する製品の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

^P 本件に関して英MHRAも2019年2月18日付のDrug Safety Updateで通知している。(訳注)

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/779462/DSU-P-DF-Feb-2019.pdf

するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容^J

SmPCの“Undesirable effects”の“Skin and subcutaneous tissue disorders”(皮膚および皮下組織障害)の項に、苔癬反応(頻度は“rare”)を追加する。

5. Dulaglutide; exenatide; liraglutide(いずれもCAP)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:糖尿病性ケトアシドーシス

PRACは、dulaglutide, exenatide, およびliraglutideに関する自発症例報告から得られたエビデンスを検討した結果、糖尿病性ケトアシドーシスがこれらの医薬品について一貫した症例数で発現している理由として、GLP-1受容体作動薬の使用開始に伴いinsulinを急に減量または中止したことにより血糖コントロール不良をきたした可能性があることを認めた。Insulinの段階的な減量および/または血糖値の注意深いモニタリングの導入にあたり、処方者および患者に詳細なガイダンスを示すため、dulaglutide[‘Trulicity’], exenatide[‘Byetta’][‘Bydureon’], liraglutide[‘Victoza’][‘Saxenda’]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。

◇Dulaglutide[‘Trulicity’]の製品情報改訂に関する勧告内容^Q

[‘Trulicity’]のSmPCの“Posology and method of administration”(用法・用量)の“Add-on therapy”(上乘せ療法)の項において、セルフモニタリングに関する部分を以下のように追加・改訂する。

[‘Trulicity’]による治療を開始してinsulinを減量する際には特に、スルホニル尿素系薬またはinsulinの用量調整のために血糖値のセルフモニタリングが必要である。Insulinの減量は段階的に行うよう推奨する。

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

Dulaglutideはinsulinの代替薬ではない。Insulin依存状態の患者で、insulinを急に中止または減量した後に、糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

6. Perindopril(CAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:レイノー現象

PRACは、レイノー現象に関して入手したエビデンス、ならびにServier社(先発品のMAH)から

^Q 同様の勧告が、exenatide[‘Byetta’][‘Bydureon’], liraglutide[‘Victoza’][‘Saxenda’]のSmPCについても行われた。また、それぞれのPackage leaflet(患者向け添付文書)についてもSmPCに準じた改訂が勧告された。
(訳注)

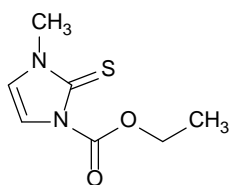
提出されたデータを検討した結果, perindopril含有医薬品, およびperindoprilを含むコンビネーション製品のMAHに対し, 製品情報改訂のための変更を3カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容¹

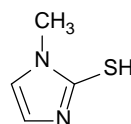
SmPCの“Undesirable effects”の“Vascular disorders”(血管障害)の項に, レイノー現象(頻度は“not known”)を追加する。

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阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Ertugliflozin [SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 海外: 発売済
 - ◎Thiamazole [チアマゾール(JP), methimazole(USP), 甲状腺ホルモン生合成抑制薬, 甲状腺機能亢進症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Carbimazole [甲状腺機能亢進症治療薬] 海外: 発売済
- ※CarbimazoleはThiamazoleに速やかに代謝され, その際側鎖が外れる。



Carbimazole



Thiamazole

- ◎Certolizumab Pegol [セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え), Certolizumab Pegol (Genetical Recombination), PEG化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab'断片, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Etanercept [エタネルセプト(遺伝子組換え), Etanercept (Genetical Recombination), 完全ヒト型可溶性TNFα/LTαレセプター製剤, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Golimumab [ゴリムマブ(遺伝子組換え), Golimumab (Genetical Recombination), 抗ヒトTNFαモノクローナル抗体, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Infliximab [インフリキシマブ(遺伝子組換え), Infliximab (Genetical Recombination), 抗ヒトTNFαモノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dulaglutide [デュラグルチド(遺伝子組換え), Dulaglutide (Genetical Recombination), GLP-1受

容体作動薬, 2型糖尿病治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済

◎Exenatide[エキセナチド, GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済

◎Liraglutide[リラグルチド(遺伝子組換え), Liraglutide (Genetical Recombination), GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済

◎Perindopril[ペリンドプリル, ACE阻害薬]国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.17 (2019) No.05 (03/07) R02

【 英MHRA 】

●Ipilimumab[‘Yervoy’]: サイトメガロウイルス(CMV)性消化管感染またはCMV再活性化の報告

Ipilimumab (Yervoy): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation

Drug Safety Update Volume 12, Issue 6, January 2019

通知日: 2019/01/09

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ipilimumab-yervoy-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/770006/PDF-Jan-2019-publication.pdf

Ipilimumabを使用している患者において、大腸炎の症状(下痢など)を呈した場合、および免疫関連大腸炎に対して副腎皮質ステロイドが奏効しない場合には、他の原因[例えば、サイトメガロウイルス(CMV)^A感染などの感染症]の可能性を除外するための検査を行うべきである。Ipilimumab使用患者で、サイトメガロウイルス(CMV)性消化管感染またはCMV再活性化の症例が、致死例も含め、市販後に報告されている。それらの患者では、副腎皮質ステロイド抵抗性の免疫関連大腸炎が生じていたと記載されていた。



◇医療従事者向け助言

- 大腸炎は、進行した黒色腫の治療のためipilimumabを使用している患者でよくみられる。大腸炎の症状(下痢, 血便, 腹痛など)が発現したら直ちに担当医に連絡するよう、患者に助言すること。
- Ipilimumabの使用患者が下痢や大腸炎を発現した場合、感染症など、可能性のある原因について検査すること。検便による感染症検査を実施してCMVのスクリーニングを行うこと。

^A cytomegalovirus

- 副腎皮質ステロイド抵抗性の免疫関連大腸炎のあるipilimumab使用患者で、免疫抑制薬をさらに追加する場合は、生検試料に対し、ウイルス検出PCR^Bを用いたCMV検査、培養、*Clostridium difficile*、寄生虫などの検査を実施し、CMV、それ以外のウイルス、細菌、寄生虫など、他の原因の可能性を必ず除外した後に行うべきである。

◇Ipilimumabの使用に伴うCMV性消化管感染の報告に関するレビュー

Ipilimumab[‘Yervoy▼’]^{*1}は、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)^Cの作用^Dを特異的に阻害する免疫チェックポイント阻害薬であり、進行した(根治切除不能または転移性の)悪性黒色腫の治療を適応として承認を受けている。

欧州でのレビューで、2018年5月14日までに提出された自発報告が検討された結果、ipilimumabの使用に伴うCMV性消化管感染またはCMV再活性化を示唆する症例が世界全体で計40例特定され、そのうち29例はipilimumab単独療法、11例はipilimumabとnivolumabの併用療法であった。

CMV性消化管感染またはCMV再活性化の症例はすべて、副腎皮質ステロイド抵抗性の免疫関連大腸炎の患者で生じていた。これらの患者では、まず免疫関連大腸炎があり、その後、免疫抑制療法のためにCMV性消化管感染またはCMV再活性化が発現したのか、あるいはCMV性消化管感染またはCMV再活性化が最初に免疫関連大腸炎と誤診されたのか、確定することはできなかった。患者40例のうち30例で、CMV感染/再活性化は、臨床検査[生検、ウイルス量、CMVのPCR検査、CMV抗原血症検査(CMVアンチジェネミア法)、IgG、およびIgMの測定など]により確定診断された。

この40例のうち27例では、悪性黒色腫の治療のためipilimumabを使用中であった。患者の性別(報告に記載のあったもの)は、男性23人、女性13人で、年齢の中央値は67歳(範囲:37~87歳)であった。Ipilimumabの使用開始からCMV性消化管感染またはCMV再活性化が起こるまでの期間は、18~815日(中央値:92日)であった。

3人の患者がCMV関連大腸炎で死亡した。これらの患者は、CMV関連大腸炎と診断されず、副腎皮質ステロイドによる治療を受けたが成功しなかった。10人の患者は回復し(1人は後遺症が残った)、8人は報告の時点で回復しておらず、3人は報告の時点で軽快していた(recovering)。

◇Ipilimumabによる重度の下痢および大腸炎のリスク

下痢は、ipilimumabの使用に伴い非常によくみられる医薬品有害反応である。Ipilimumab 3 mg/kg単独療法に関する臨床試験で、下痢および大腸炎(重症度は問わない)はそれぞれ、患者の27%、8%に発現した。重度(グレード3または4)の下痢または大腸炎の発生頻度は、それぞれ5%であった。重度または致死性(グレード3~5)の免疫関連消化管有害反応の発現までの期間

^B polymerase chain reaction (訳注)

^C cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

^D 活性化 T 細胞における抑制的調節機能(訳注)

(中央値)は、治療開始後8週間(範囲:5~13週間)であった。消化管有害反応は、ipilimumabとnivolumabの併用療法でも起こり得る(SmPC^Eを参照)^F。

下痢または大腸炎への推奨対処法はSmPCに記載されており、症状の重症度により異なる。Ipilimumabの使用開始後に発現した下痢または大腸炎は、感染性疾患またはその他の病因の可能性を除外するため、迅速に評価しなければならない。重度(グレード3または4)の下痢および免疫関連大腸炎の場合、ipilimumabの使用を永続的に中止し、高用量の全身性副腎皮質ステロイドの静注を開始すべきである。

副腎皮質ステロイド抵抗性の免疫関連大腸炎の患者で、免疫抑制薬をさらに追加しようとする場合、まず他の原因(CMV感染/再活性化など)の可能性を必ず除外した後に行うべきである。

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) R03を参照:

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

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.16 No.24 (2018/11/29) R01 (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)

薬剤情報

◎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

^E Summary of Product Characteristics (製品概要)

^F ipilimumab [‘Yervoy’] のSmPCのサイト: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4683/smpc>

Vol.17 (2019) No.05 (03/07) R03

【WHO】

●シグナル: Afliberceptと深部静脈血栓症/肺塞栓症

Signal: Aflibercept and deep vein thrombosis/pulmonary embolism**WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2018**

通知日: 2019/01/02

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277447/WPN-2018-06-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に存在する可能性のある因果関係(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)について報告された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1,800万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。



◇概要

UMCは、サブグループ間の不均衡(disproportionality)を検知できるようデザインされた新たなシグナル検出法を用いてスクリーニングした結果、afliberceptの使用に伴う深部静脈血栓症の症例報告が、女性に比べて男性で有意に多いことを見出した。

Afliberceptは血管内皮増殖因子(VEGF)^E受容体阻害薬であり、VEGF受容体阻害作用により血管新生を抑制する。Afliberceptは、硝子体内注射液(['Eylea'])として種々の眼症状の治療に、また点滴静注液(['Zaltrap'])として転移性結腸直腸癌(mCRC)^Fの治療に用いられている。

^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)を収録した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.31)を参照。

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275697/WPN-2018-05-eng.pdf?ua=1>

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

^E vascular endothelial growth factor

^F metastatic colorectal cancer

Afliberceptと深部静脈血栓症との関連についての臨床評価では、afliberceptの2つの適応での使用に伴い生じた深部静脈血栓症 (DVT)^Gおよび肺塞栓症 (PE)^Hについてレビューするとともに、これらのイベントのリスクは男性の方が高いとする仮説を裏付けるような、性別に関連する因子があるかについても詳細に調べた。

Afliberceptは、販売名[‘Eylea’]として種々の眼症状[新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性 (AMD)^I、網膜静脈閉塞に続発する黄斑浮腫(網膜静脈分枝閉塞症または網膜中心静脈閉塞)、糖尿病性黄斑浮腫、近視性脈絡膜血管新生など]の治療を適応として承認を受けている^J。

また、afliberceptは、販売名[‘Zaltrap’]として、oxaliplatinを含む治療レジメンとirinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI)化学療法との併用治療に対して抵抗性かその併用治療後に疾患が進行した転移性結腸直腸癌患者を適応として承認を受けている^J。

本シグナル評価は、afliberceptの使用に伴うDVT/PEに関する2つの仮説を裏付けるエビデンスを示すことを目的としている。2つの仮説とは、1) 男性はafliberceptの使用に伴うDVT/PEの潜在的リスク集団である可能性がある、2) 硝子体内投与は全身性作用をもたらすことがある。



◇VigiBaseでの報告症例

本解析は、2017年12月31日時点でVigiBaseに収載されていた全報告を対象とした。

サブグループ間でのみ統計的に有意な不均衡を検知するシグナル検出法を用いて、医薬品と医薬品有害反応 (ADR)^Jとの組み合わせを調べたところ、afliberceptとDVTの組み合わせにおいて、女性に比べ男性での症例報告数に不均衡が見出された。さらに調べた結果、性別によるこの差異は、afliberceptとPEとの組み合わせについてもみられた。

◇深部静脈血栓症 (DVT) の報告症例

VigiBaseには、aflibercept (有効成分)に関する個別症例安全性報告 (ICSR)^Bが計8,711例収載されていた。そのうち31例では、PT (基本語)^KとしてDVTが報告されていた。19例は男性、9例は女性で、3例は性別の記載がなかった。23例は重篤、3例は非重篤、5例は重篤度の記載がなかった。報告国は、米国(6例)、ドイツ(5例)、スウェーデン(2例)、スペイン(4例)、ハンガリー(2例)、イタリア(2例)、ギリシャ(1例)、キプロス(1例)、オーストラリア(5例)、および日本(3例)であった。年齢は44～89歳であった。

◇肺塞栓症 (PE) の報告症例

AfliberceptのICSRのうち、60例でPT (基本語)としてPEが報告されていた。33例は男性、21例は

^G deep venous thrombosis

^H pulmonary embolism

^I age-related macular degeneration

^J adverse drug reaction

^K Preferred Term

女性で、6例は性別の記載がなかった。57例は重篤、3例は重篤度の記載がなかった。報告国は、米国(9例)、ドイツ(15例)、英国(6例)、スウェーデン(5例)、スペイン(4例)、イタリア(6例)、チェコ共和国(2例)、ベルギー(2例)、スイス(2例)、フィンランド(1例)、フランス(1例)、ハンガリー(1例)、ギリシャ(1例)、スロバキア(1例)、オーストラリア(3例)、および日本(1例)であった。年齢は25～92歳であった。

◇仮説1：男性はリスク集団である

Afliberceptの使用に伴うDVTおよび/またはPEは、男性で計46例、女性で計28例あった。症例報告は、男女とも、南北アメリカ、欧州、およびオセアニアにわたっていた。アジアでは男性の症例のみ(4例)であった。

販売名の記載のあった症例において、男性では[‘Zaltrap’](適応は癌)の方が[‘Eylea’](適応は眼症状)に比べて報告割合が高く、それぞれ38%、26%であった。女性では、[‘Eylea’]の方が[‘Zaltrap’]に比べて報告割合が高く、それぞれ41%、28%であった。

併用薬として最も多く報告されていたのは、男女とも同じで、5-fluorouracil folinic acid、およびirinotecanであった。その他の併用薬はすべて、症例報告の15%以下であった。

AfliberceptのEUの製品情報には、性別は、遊離形afliberceptのクリアランスと分布容積の個体間変動に有意な影響を及ぼす共変量であることが見出されたと記載されている(男性は女性に比べ、クリアランスが15.5%、分布容積が20.6%高い)。しかしながら、用量は体重別となっているため、これらの差は曝露量には影響しないと判断され、性別による用量調整は推奨されなかった。さらに、FDAに提出された臨床試験データをレビューしたところ、第III相試験(VIEW2)での探索的サブグループ解析が見出された。それによれば、性別は、遊離形afliberceptもしくは結合形aflibercept(VEGFとの結合形)の血漿中濃度に対し、臨床的に重要な影響は示されていない¹¹⁾。

しかしながら、文献のレビューでは、性別はVEGFの血中濃度に影響するとした論文がいくつか見出された。エストロゲンがVEGFの遺伝子発現を調節している可能性があり、そのためVEGFの血中濃度に影響する可能性がある¹²⁻¹⁵⁾と示唆するいくつかの実験研究がある¹²⁻¹⁵⁾。さらに、女性は、閉経後を含め、どの年代でも、男性に比べてVEGFの血清中濃度が高いというエビデンスがある¹⁶⁾。したがって、この仮説1によれば、全体として、女性はafliberceptの使用に伴う血栓塞栓症のリスクが男性に比べて低いとし、その理由として、女性ではafliberceptによる治療中に阻害作用を受けないVEGFが男性より多いためとしている。

◇仮説2：硝子体内注射用afliberceptは全身性作用をもたらす

Afliberceptの使用に伴うDVTおよび/またはPEの報告計91例のうち、23例は眼科用の硝子体内注射液での症例であった(表1)。この適応での不均衡分析では、統計的にはafliberceptの使用に伴うDVTのシグナルは示されなかった。しかしながら、症例集積の臨床的レビューならびに文献レビューから、因果関係の可能性が支持されている。

症例報告のうち、10例は男性、13例は女性であった。年齢は53～92歳であった。3例では年齢

の記載がなかった。有害反応発現までの期間は16例で記載があり、数日～13カ月であった。

Afliberceptとの因果関係に対する反論として、特にこの適応で本剤を投与される集団ではベースライン時のリスクが高かった可能性のあることが挙げられている。その集団とは、視覚障害があるため、概してあまり身体を動かさない生活を送っていると考えられる高齢者である。しかしながら、この症例集積に含まれる症例は地理的に拡散しており、また有害反応の発現が初回投与から数カ月後であってもafliberceptが唯一の被疑薬として報告されているという点で、一貫性を示している。

承認後に発表されたいくつかの論文で、硝子体内投与後のafliberceptの全身的曝露は既存の説に合わないことが示唆されている。VEGF阻害薬の硝子体内投与後にVEGFの血清中濃度を調べた研究では、afliberceptは、ranibizumab(別のVEGF阻害薬)に比べ、投与後における血清中のVEGF阻害作用の持続時間が長く、阻害作用も大きかったことが報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。ごく最近の論文で、非ヒト霊長類において、放射標識されたVEGF阻害薬を用いて硝子体内での薬物動態特性と体内分布を調べたところ、afliberceptの硝子体内での半減期は2.44日であること、また投与後21日目まで全身から検出されたことが報告されている²⁰⁾。

2014年10月にEMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Lは、afliberceptはranibizumabに比べ、硝子体内投与後の全身曝露量が多いというシグナルを特定した。Afliberceptの硝子体内注射薬の臨床開発中に、同薬が全身性の動脈血栓塞栓イベント、特に脳血管イベントおよび一過性脳虚血発作(TIA)^Mの発現に関与する可能性が懸念されたことにPRACは着目した。承認取得時点でMAHは、このリスクに対処するため市販後研究を実施することを、リスク管理計画^Nの中で確約していた²¹⁾。PRACは当初、このシグナルの追加調査の必要性を認めたが、2015年11月のPRAC会議の議事録によれば、MAHから提出されたデータを解析した結果、臨床的に重要な安全性シグナルはなくなったとして、当初予定されていたPASS^O研究(LIBRA^P)は不要となった²²⁾。

仮説2を裏付けるものとして、先頃、*Prescrire*誌の著者らは、公表されたメタアナリシスに関するレビューの結果を発表し、VEGF阻害薬の硝子体内投与に伴い、動脈血栓症または静脈血栓症のリスクがおそらく2倍増加するだろうと結論した²⁴⁾。

◇ 結 論

本シグナル評価では、詳細な検討を行うため、リスクの可能性のあるサブグループに重点を置いた統計学的シグナル検出法を用いた。症例の臨床的評価、薬物動態データ、ならびに発表論文から、afliberceptを硝子体内注射用で使用している患者、および男性患者では、DVTやPEのリスクが高いという仮説が裏付けられている。

今回のようなシグナル検出・特定の方法の開発を進めることで、患者一人一人に合わせた、さらにきめ細かいベネフィット/リスク評価をめざす「プレジジョン・ファーマコビジランス」という新たな時

^L Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^M transient ischemic attack

^N Risk Management Plan

^O post-authorisation safety study (市販後安全性研究) (訳注)

^P Long-term Investigation and Risk Benefit analysis of the Real-life utilisation of Aflibercept in macular disease

代がもたらされることを希望する。

表1: Aflibercept硝子体内注射に伴う深部静脈血栓症 (DVT) および/または肺塞栓症 (PE) の症例 (VigiBaseでの報告)

症例番号	年齢/性別	医薬品 (S ^Q :被疑薬, C ^R :併用薬)	有害反応	発現までの期間	注記	転帰
硝子体内注射						
1	71歳/ 男	Aflibercept (S) Amlodipine (C) Candesartan (C) Fenofibrate (C) 高尿酸血症治療薬 (品目不明)	DVT (下肢) PE	初回投与後5カ 月	計4回投与	回復
2	74歳/ 男	Aflibercept (S) Finasteride (C) Atorvastatin(C)	DVT (下肢)	7カ月	計4回投与。 最初に[‘Fragmin’], 次に[‘Xarelto’]で治 療。	不明
3	72歳/ 男	Aflibercept (S)	PE DVT	6カ月(計4回投 与)		回復
4	74歳/ 男	Aflibercept (S)	DVT		自発報告	回復せず
5	70歳/ 男	Aflibercept (S)	DVT	13カ月		回復せず
6	78歳/ 男	Aflibercept (S) Allopurinol (C) Eicosapentaenoic acid (C) Pravastatin (C) Candesartan (C) Rabeprazole (C)	PE DVT (下肢)	初回投与後8カ 月, 最終投与後1カ 月。	自発報告。 計5回投与。	軽快 (Recovering)
7	53歳/ 男	Alibercept (S) Perindopril (C) Doxazosin (C) Furosemide (C) Empagliflozin (C) Potassium (C) Allopurinol (C) Nebivolol (C) Simvastatin (C)	PE	初回投与後13 カ月。 最終投与後2カ 月。	自発報告。 計4回投与。 長期抗凝固療法を施 行。	回復
8	-/男	Aflibercept (S)	PE		自発報告	不明

^Q suspected drug

^R concomitant drug

9	78歳/ 男	Aflibercept (S)	PE	Afliberceptの使用開始後5カ月	自発報告。 2013年からVEGF阻害薬により治療。 以前は[‘Avastin’]により治療。 Afliberceptによる治療を中止した。	不明
10	90歳/ 男	Aflibercept (S)	PE	11カ月	自発報告。 [‘Warfarin’]により治療。	不明
11	78歳/ 女	Atorvastatin (C)	PE 呼吸困難 空気飢餓感	Afliberceptの初回投与後数日以内。 それ以前にranibizumabの投与を8回受けていた。	自発報告	回復
12	75歳/ 女	Aflibercept (S) Ranibizumab (S) Acetylsalicylic acid (C) Candesartan / Hydrochlorothiazine (C) Levothyroxine (C)	PE	Afliberceptの初回投与後2カ月。 それ以前にranibizumabの投与を3年間受けていた。	自発報告	軽快
13	92歳/ 女	Aflibercept (S)	PE	20日	自発報告	不明
14	75歳/ 女	Aflibercept (S)	急性広範囲PE 胸痛 労作性呼吸困難 高血圧 過換気 青藍色状態(右脚) 爪のチアノーゼ 疼痛NOS 頻脈 コントロール不良の高血圧	最終投与後1カ月。 少なくとも3回投与を受けた。	自発報告。 頸動脈、鎖骨下血管、および冠血管の超音波検査で、軽度の狭窄のエビデンスのみ示された。	死亡
15	- /女	Aflibercept (S)	DVT コントロール不十分な糖尿病 頭痛		自発報告	不明
16	- /女	Aflibercept (S)	PE		自発報告	不明

17	87歳/ 女	Aflibercept (S) Lactulose (C) Calcium carbonate / Colecalciferol (C) Folic acid (C) Isosorbide mononitrate (C) Bisoprolol (C) Levothyroxine (C) Citalopram (C) Formoterol (C) Budesonide (C) Buprenorphine (C) Glyceryl trinitrate (C) Heparinoid (C) Paracetamol (C) Zolpidem (C) Terbutaline (C) Hypromellose (C)	PE	12カ月	自発報告	回復 (後遺症あり)
18	82歳/ 女	Aflibercept (S)	PE		自発報告	回復
19	86歳/ 女	Aflibercept (S) Pravachol (C) 甲状腺治療薬(C)	PE 光線過敏性反応 眼痛 角膜びらん		自発報告	
20	89歳/ 女	Aflibercept (S)	DVT		自発報告	回復せず
21	73歳/ 女	Aflibercept (S)	DVT 表在性血栓性静脈炎		自発報告	
22	83歳/ 女	Aflibercept (S) Candsartan (C) Simvastatin (C) Acetylsalicylic acid (C) Alendronic acid; colecalfiferol (C) Doxepin (C) Cyanocobalamin; Folic acid; pyridoxine (C) Estradiol (C) Glyceryl trinitrate (C) Paracetamol (C)	PE	27日	自発報告	回復せず
23	72歳/ 女	Aflibercept (S) Ranibizumab (S)	膝窩静脈血栓症	Afliberceptの投 与後23日。 過去に ranibizumabの 投与を受けてお り, 最終投与は 14カ月前。	自発報告	不明

[執筆者: Rebecca E. Chandler, Yasunori Aoki, Lovisa Sandberg, Uppsala Monitoring Centre]

◇Aflibercept[‘Eylea’]のMAHからのコメント^S

眼科用のafliberceptについてUMCが実施した不均衡分析は、統計的に有意な結果を示さなかった。

また参考論文のいずれも、全身性の臨床的安全性シグナルについてエビデンスを示していない。すなわち、報告症例と全身性の有害事象との相関関係は示されておらず、そのため異なる適応や投与経路を含めた報告症例において不均衡が示されたことは、硝子体内注射用afliberceptにとっては無関係であると考えられる。

VTEは、眼科用の硝子体内注射液のリスクとして特定されていない。UMCは、眼科用のafliberceptを使用した症例で、不均衡も、男性が多いことも検出していない。MAHのグローバル安全性データベースでVTEの累積レビューを行ったところ、市販後のVTE症例では、VTEと硝子体内注射用afliberceptとの関連は示唆されず、また男性で多いことも観察されていない。Afliberceptの硝子体内注射液について、男性の方でDVTおよびPEのリスクが高いことが示唆される安全性観察結果に対しては反証可能である。

文献および関連資料(抜粋)

- 1) European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for aflibercept (Eylea). Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf Accessed: 11 January 2018
- 2) European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for aflibercept (Zaltrap). Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf Accessed: 11 January 2018
- 11) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125387Orig1s000ClinPharmR.pdf
Accessed: 11 January 2018
- 12) Rubanyi GM, Johns A, Kauser K. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis. *Vascul Pharmacol.* 2002;38:89–98.
- 13) Albrecht ED, Babischkin JS, Lidor Y, Anderson LD, Udoff LC, Pepe GJ. Effect of estrogen on angiogenesis in co-cultures of human endometrial cells and microvascular endothelial cells. *Hum Reprod.* 2003;18:2039–47.
- 14) Garvin S, Nilsson UW, Dabrosin C. Effects of oestradiol and tamoxifen on VEGF, soluble VEGFR- 1, and VEGFR-2 in breast cancer and endothelial cells. *Br J Cancer.* 2005;93:1005–10.

^S 点滴静注液[‘Zaltrap’]のMAHからはコメントが得られなかった。

- 15) Kang DH, Yu ES, Yoon KI, Johnson R. The impact of gender on progression of renal disease: potential role of estrogen-mediated vascular endothelial growth factor regulation and vascular protection. *Am J Pathol.* 2004;164(2):679-88.
- 16) Malamitsi-Puchner A, Tziotis J, Tsonou A, Protonotariou E, Sarandakou A, Creatsas G. Changes in serum levels of vascular endothelial growth factor in males and females throughout life. *Soc Gynecol Investig.* 2000 Sep-Oct;7(5):309-12.
- 17) Avery RL, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol.* 2014;0:1-6.
- 18) Yoshida I, et al. Evaluation of plasma vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of ranibizumab and aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Sep;252(9):1483-9.
- 19) Wang X, et al. Serum and plasma vascular endothelial growth factor concentrations before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab for age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology.* 2014 Oct;158(4):738-44.
- 22) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/01/WC500199609.pdf
Accessed: 11 January 2018
- 24) Intravitreal ranibizumab, bevacizumab and aflibercept: thrombosis. *Prescrire.* No.189. January 2018. 17-19.

すべての文献・関連資料(1~24)は、本Newsletterの原文p.15~16を参照。

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277447/WPN-2018-06-eng.pdf?ua=1>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.14 No.02 (2016/01/28) R03, 【カナダHealth Canada】Vol.13 No.20 (2015/10/08) R04
(いずれもシグナルのレビューで、「Ranibizumabに比べ、硝子体内注射後の全身曝露量が高い」という結果が示されている。)

薬剤情報

- ◎Aflibercept〔アフリベルセプト(遺伝子組換え), Aflibercept (Genetical Recombination), 加齢黄斑変性症治療薬, 糖尿病性網膜症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Aflibercept [アフリベルセプト ベータ(遺伝子組換え), Aflibercept Beta (Genetical Recombination), 抗悪性腫瘍薬]国内: 発売済 海外: 発売済

※上記2剤は同一の起源であり同じINN名であるが、眼科領域と抗癌剤領域で別々に開発されたために原薬の同一性が証明できていない状況であることを鑑み、JANでは一方にベータ(Beta)を付して区別している。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子