国立医薬品食品衛生研究所（NIHS） 医薬安全科学部

NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.02（2020/01/23）

目　次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.13，Issue 4，November 2019
  - Carfilzomib［‘Kyprolis▼’］：B型肝炎ウイルス再活性化のリスク 2

【WHO（World Health Organization）】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2019
  - Vortioxetine：攻撃性に関するシグナル 5

「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わ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.18（2020） No.02（01/23）R01

【 英MHRA 】

•Carfilzomib［‘Kyprolis▼’］：B型肝炎ウイルス再活性化のリスク

Carfilzomib (Kyprolis▼): risk of reactivation of hepatitis B virus

Drug Safety Update Volume 13, Issue 4, November 2019

通知日：2019/11/21

https://www.gov.uk/drug-safety-update/carfilzomib-kyprolis-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/847878/Nov-2019-PDF.pdf

Carfilzomibの新規使用の開始前，および既にcarfilzomibを使用中の患者で血清中のB型肝炎ウイルス（HBV）[A]抗原・抗体の陰性/陽性が不明である場合，患者のHBV感染の有無を確認すること。

◇ ◇ ◇

◇医療従事者向け助言

- Carfilzomibの使用患者において，HBV再活性化の症例が報告されている。
- Carfilzomibの新規使用の開始前に，すべての患者に対し，HBVウイルス感染の有無を調べるスクリーニング検査を実施すること。既にcarfilzomibを使用中の患者で血清中のHBV抗原・抗体の陰性/陽性が不明である場合も，スクリーニング検査を行うべきである。
- Carfilzomibを使用中の患者で血清学的検査が陽性の場合，抗ウイルス薬の予防投与を検討すること。
- 血清学的検査が陽性の患者については，治療期間中，および治療後に，HBV再活性化の徴候が臨床上の所見および臨床検査値に現れていないかモニターすること。
- 血清学的検査が陽性の患者に対し，HBV再活性化を示唆する徴候・症状が出現した場合には直ちに医療機関を受診するよう，あらかじめ助言すること。
- HBV再活性化が発現した患者について，B型肝炎ウイルス感染の治療，およびcarfilzomibの使用の継続，中断，または中止に関わる決定を行う際は，当該分野の専門医に相談することが推奨される。
- Carfilzomibの使用との関連が疑われる医薬品有害反応（ADR）[B]は，Yellow Cardスキーム[C]を介して報告すること。

[A] hepatitis B virus

[B] adverse drug reaction

[C] Yellow Card Scheme 有害反応報告システム。詳細は以下のサイトを参照。（訳注）
https://yellowcard.mhra.gov.uk/

◇HBV再活性化の症例に関するレビュー

Carfilzomib［‘Kyprolis▼*1’］[D]は，1回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫の成人患者において，lenalidomideとdexamethasoneとの3剤併用，またはdexamethasoneとの2剤併用による治療を適応とする。

臨床試験，およびADRが疑われる症例報告に関するEUの最近のレビューで，carfilzomibの使用に伴うHBV再活性化の報告が見出された。レビュー後，carfilzomibの使用開始前のHBVスクリーニング検査を推奨するため，製品概要（SmPC）[E]の改訂作業が進められている。既にcarfilzomibを使用中の患者で血清中のHBV抗原・抗体の陰性/陽性が不明である場合にも，スクリーニング検査が推奨される。

◇報告症例の詳細

同レビューでは，2019年7月10日までの世界全体での症例を対象とし，臨床試験および市販後症例から計23例が見出された。

臨床試験からは，HBV再活性化の重篤症例8例が特定された。このうち5例では，carfilzomibの使用とHBV再活性化との間の妥当な時間的関連および肝機能異常がみられたが，carfilzomibの使用中止後に患者の臨床状態は改善していた（positive dechallenge[F]）。

レビューでは，市販後症例からも，HBV再活性化が15例特定された。これらのほとんど（93%，14例）は重篤症例であった。ウイルス再活性化は男性12人，女性3人で報告されており，年齢は41～78歳（中央値：70歳）であった。Carfilzomibへの市販後の累積曝露は，2019年1月19日までに世界全体で約108,900人（42,200人・年[G]）であった[1]。

市販後症例でベースライン時の血清学的検査の結果が報告されていた13例のうち，3例はHBVコア抗体（HBc抗体）陽性，5例はHBV表面抗原（HBsAg）陰性，1例はHBc抗体陰性，4例ではHBV DNAは検出されずと記載されていた。HBV再活性化の診断後，3例ではHBsAg陽性，4例ではHBV DNA量の上昇が報告されていた。

多くの症例（80%，12例）で，carfilzomibの使用とウイルス再活性化との間に妥当な時間的関連がみられた。このうち5例ではcarfilzomibの使用中止後に患者の臨床状態は改善し，1例では使用再開後に臨床状態が再び悪化したと報告されていた。11人の患者が抗HBV薬による治療を受けた。Carfilzomibの使用が継続された5例では，患者は肝炎感染から回復したと報告されていた。

関連資料

1） 2019年10月にAmgen社からMHRAに提供された資料による。2012年7月20日（国際誕生日）からの累積曝露。

[D] Carfilzomib［‘Kyprolis’▼］Summary of Product Characteristics（製品概要）：https://www.medicines.org.uk/emc/product/5061/smpc

[E] Summary of Product Characteristics

[F] 薬剤の使用中止で，有害反応が消失または軽減すること（訳注）

[G] patient-years

参考情報

＊1：▼（Black triangle）マークのついた医薬品は，強化モニタリングの対象となっている。▼マークについては，下記サイトを参照：

https://www.gov.uk/drug-safety-update/the-black-triangle-scheme-or

NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08（2016/04/21）R03の参考情報も参照：

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly14/08160421.pdf

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.17 No.11（2019/05/30）R03（Carfilzomibと同じく多発性骨髄腫に適応のあるプロテアソーム阻害薬のdaratumumabとHBV再活性化との関連）

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly17/11190530.pdf

薬剤情報

◎Carfilzomib〔カルフィルゾミブ，プロテアソーム阻害薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.18（2020） No.02（01/23）R02

【WHO】

•Vortioxetine：攻撃性に関するシグナル

Signal: Vortioxetine and aggression

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2019

通知日：2019/11/08

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329688/WPN-2019-05-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2,100万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

Vortioxetineは大うつ病性障害を適応として承認を受けた新有効成分含有医薬品である。複数の薬理学的作用機序をもち，セロトニン再取り込み阻害薬のようにセロトニン系の神経伝達を調節するだけでなく，他のいくつかの神経伝達系にも作用することが，認知機能改善などの追加効果の理由と考えられている。2018年4月に，患者からの報告に焦点を当てて安全性問題を検出するため，VigiBaseの統計学的スクリーニングを実施したところ，vortioxetineと攻撃性との組み合わせが浮かび上がった。Vortioxetineに複数の機序があること，症例集積で強い臨床的根拠が示されていること，攻撃性にセロトニンが関わっている可能性を示すエビデンスがあることから，vortioxetineと

[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.25）を参照。
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329688/WPN-2019-05-eng.pdf?ua=1

[C] WHO Programme for International Drug Monitoring

[D] Uppsala Monitoring Centre http://www.who-umc.org/

攻撃性との間に因果関係のある可能性が十分裏付けられている。Vortioxetineの現行の製品情報は，起こり得る有害作用の1つとして攻撃性があることを患者に十分伝えていない。

◇背　景

Vortioxetine（1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazine）は新規の構造をもつ向精神薬であり，複数の薬理学的作用機序をもつと考えられている。*In vitro*試験で，セロトニン（5-HT）[E]受容体の$5\text{-}HT_3$，$5\text{-}HT_7$，および$5\text{-}HT_{1D}$に対するアンタゴニスト作用，$5\text{-}HT_{1B}$受容体部分アゴニスト作用，$5\text{-}HT_{1A}$受容体アゴニスト作用，およびセロトニントランスポーター阻害作用を有することが明らかになっている。

動物モデルを用いた試験で，複数の神経伝達系を調節することが示唆されている。主としてセロトニン系であるが，それだけでなく，おそらくノルアドレナリン系，ドパミン（DA）系，ヒスタミン系，アセチルコリン系，GABA系，およびグルタミン酸系の調節も行うと考えられる。複数の薬理作用を有する点が，vortioxetineがセロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）クラスの医薬品と異なっている理由と考えられており，vortioxetineはシナプス可塑性を高め，認知機能を改善するなど，SSRIにはない効果を示す[1)]。

Vortioxetineは2013年に米国および欧州で，大うつ病性障害を適応として承認を受けている。

EMAの承認時に，vortioxetineはblack triangle warning[F]の指定を受け，リスク管理計画には市販後安全性研究（PASS）[G]が含まれていた。

攻撃性を引き起こす生物学的機序は複雑で，大脳皮質-皮質下ネットワークが関わっており，それらのネットワークは，モノアミン，グルタミン酸，GABA，イオンチャネルなど，いくつかの神経伝達系によって調節されている[5,6)]。攻撃性の臨床症状は，ゲノム・転写レベルでの機能障害，上記のさまざまな神経伝達物質やその受容体の合成・代謝レベルでの機能障害の結果として現れることがある[7, 8)]。

◇VigiBaseでの報告症例

VigiBaseにおいて，vortioxetineに関連した有害反応の全報告数，および攻撃性の有害反応の全報告数から算定すると，vortioxetineと攻撃性の組み合わせの期待値は22であるが，実際の報告数は77であった。Vortioxetineと攻撃性の関連には，統計学的有意性が示された（IC＝1.82，IC_{025}＝1.48）[*1]。

[E] 5-hydroxytryptamine

[F] ▼（Black triangle）マークのついた医薬品は，強化モニタリングの対象となっている。▼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://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/396808/Black_Triangle_Scheme_-_new_medicines_and_vaccines_subject_to_EU-wide_additional_monitoring.pdf

[G] post-authorisation safety study

◇症例集積

VigiBaseには2018年8月30日までに，vortioxetineの使用に関連して，MedDRA基本語（PT）[H]の“aggression”（攻撃性）が報告されていたICSR[I]が76例[J]収載されており，これらを今回の症例集積に含めた。このうち45例は女性，28例は男性，3例は不明であった。年齢は15～90歳（中央値：47歳）で，26例では年齢が不明であった。年齢の記載のあった報告の中で最も報告数が多かったのは18～44歳の年代層であった。報告者には，消費者/非医療従事者（41人）および医師（23人）が多かった。報告国は全大陸におよび，アメリカ大陸（米国，カナダ），欧州（オーストリア，デンマーク，チェコ共和国，オランダ，ドイツ，フィンランド，イタリア，スウェーデン，フランス，ノルウェー，スペイン，スイス，英国），アジア（トルコ，大韓民国），およびアフリカ（ナミビア，南アフリカ）であった。症例のうち27例は「重篤」と報告されており，18例はPTとして攻撃性のみをあげていた。攻撃性と共に記載されていたADR[K]で最も多かったのは“irritability”（易刺激性）（14件の報告），“suicidal ideation”（自殺念慮）（12件），および“anger”（怒り）（11件）であった。

12例では，薬剤の使用開始から有害反応発現までの期間が報告されており，0日～4カ月（中央値：11日）であった。15例では，薬剤の使用中止後に患者は回復した（すなわちpositive de-challenge[L]）と報告されており，一方，薬剤の使用を中止したがそれによる影響はみられなかった（すなわちnegative de-challenge[M]）症例は6例のみであった。Positive re-challenge[N]が記載された報告はなかった。42例では，vortioxetineが唯一の被疑薬で，併用薬は報告されていなかった。29例では，vortioxetineが唯一の被疑薬であったが，併用薬も報告されていた。5例では，被疑薬として，escitalopram（2例），mirtazapine（1例），ondansetron（1例），およびclonazepam/lamotrigine/lurasidone/venlafaxine（1例）が報告されていた。攻撃性はondansetronの既知の副作用ではないが，激越は既知の副作用である。症例のうち1例では，被疑薬としてclonazepam，lamotrigine，lurasidone，およびvenlafaxineが報告されていた。攻撃性は，escitalopram，mirtazapine，clonazepam，lamotrigine，およびvenlafaxineのADRとして知られており，一方，激越はondansetronおよびlurasidoneのADRとして知られている。

◇症例報告の説明

◇症例1

75歳の重度うつ病の女性。Escitalopramの薬効が得られなくなり，vortioxetineによる治療を受けた。患者は，治療開始後数週間以内に，攻撃的行動，錯乱状態，両腕の筋痙攣様インシデント，腕が重いという違和感，全身の違和感のため入院した。

患者はこれまで攻撃的行動を示したことは一度もなかったが，vortioxetineによる治療中に重度

H preferred term
I individual case safety report（個別症例安全性報告）
J 76は原文通り（訳注）
K adverse drug reaction（医薬品有害反応）
L 薬剤の使用中止で，有害反応が消失または軽減すること（訳注）
M 薬剤の使用中止後に有害反応が消失・軽減しないこと（訳注）
N 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること（訳注）

の攻撃性が発現した。患者はテーブルに濡れた布巾を叩きつけたり，靴の入った箱を床に放り投げたり，壁をバンバン叩いたり，患者の配偶者がトイレにいる時にトイレのドアをバンバン叩いたりした。患者は正気を失っており，完全に精神的バランスを失っていたが，そのような状態はこれまで一度も見たことがなかったと配偶者は説明していた。

Vortioxetineは使用開始から24日後に中止された。入院中に症状は解消した。

◇症例 2

42歳の急性うつ病の男性。以前はsertralineによる治療を受けていたが，性的副作用（sexual side effects）のため中止した。Vortioxetineの治療は10 mgで開始した。Vortioxetineを使用し始めてからイライラすると訴えた。用量が15 mgに増量されると，さらに攻撃的になったように患者は感じた（患者の本来の性格とは違う）と報告されていた。患者は，「人と実際に激しい口論になりそうな対立を起こしかけたことが何度かあった」と述べている。患者は自ら薬剤の使用を中止した。患者は，攻撃性について他の要因（仕事，ストレス）も考えたが，自身の変化はvortioxetineのせいだと感じた。報告の時点で4日前に薬剤の使用を中止しており，それで違いが現れるか様子を見ているところであった。

◇症例 3

50歳の女性。大うつ病の治療のためvortioxetineを使用していた。患者によれば，vortioxetineの使用開始後，気持ちが動揺し，そわそわと落ち着きがなくなった。用量を10 mgから15 mgに増量すると，攻撃的になり，動揺が強まった。その後，vortioxetineの用量を15 mgから10 mg，さらに5 mgへと段階的に減量し，最終的に使用を中止した。患者は使用中止後1週間以内に，激越/攻撃性から回復した。併用薬は報告されていなかった。患者の病歴，および薬物療法歴は不明であった。

◇症例 4

40歳の男性。大うつ病のためvortioxetineの使用を開始した。開始後2週間目に，重度の悪心および下痢が発現し，またイライラや怒りの感情が段々起こるようになってきた。3週目に入ると，悪心および下痢が持続するとともに，夜間，下肢に強いそう痒が生じるようになり，また毎日，朝から頭痛がした。患者はこのような症状を担当の精神科医に報告したが，よくみられる有害反応だと医師から言われた。4週目の終わりに，突然攻撃的になり，「物を壊してしまった」。患者は再び精神科医を受診し，入院は必要ないとされたが，治療薬が直ちに［‘Zoloft’］[O]100 mgに切り替えられた。

◇製品情報

EUの医療従事者向け製品表示であるSmPC[P]には，他の抗うつ薬で治療中の小児患者で攻撃

[O] 一般名は，sertraline（INN），sertraline hydrochloride（JAN，USAN）（訳注）

[P] Summary of Product Characteristics（製品概要）

性が観察されたことがあるという注意が記載されているのみで，vortioxetineへの具体的言及はない[9]。患者向け添付文書（PIL）[Q]には，攻撃性も，それに類似した用語も記載されていない[10]。

米国の医療従事者・患者向け添付文書（Package Insert）では，攻撃性と他の抗うつ薬との関連に言及するだけでなく，攻撃性に類似した用語（爆発的な怒り）とvortioxetineの使用中止との具体的関連にも触れている[11]。

◇考察および結論

因果関係の可能性を裏付けるエビデンスとして，症例が全大陸から報告されていること，42例ではvortioxetineが唯一の報告薬であること，また併用薬の報告のあった症例のうち29例ではvortioxetineが唯一の被疑薬であること，15例ではpositive de-challengeが報告されていることなどが，症例集積から示されている。全症例において，適応症による交絡の可能性がある。しかしながら，大うつ病性障害（vortioxetineが承認を受けた唯一の適応）は通常，攻撃性に関係するとはみなされていない。上述した症例1～4では，治療の開始後に，患者本来の性格からかけ離れた感情・行動が明確に発現したこと，併用薬などの明らかな交絡因子がないこと，2例で用量反応関係がみられること，3例で薬剤中止により症状が解消したこと，3例では攻撃性がはっきり発現する前に激越/易刺激性の感情が現れたという臨床パターンが示唆されているなど，因果関係の仮説を裏付けるような報告内容となっている。

Vortioxetineと攻撃性との因果関係の生物学的妥当性について調べるため，セロトニン（5-HT）と攻撃性との関係が検討されてきたが，現在の知見では，5-HTの機能不全（主として5-HTの欠乏）が攻撃的行動/暴力行為の原因なのかまたは結果なのか，5-HTの機能不全が基礎精神疾患の原因なのかまたは結果なのか，あるいは5-HTの機能不全が併存疾患のためなのか，まだ解明されていない[15]。

攻撃性と，類似の抗うつ薬クラスであるSSRIとの因果関係について，いくつかの公表論文で検討されているが，因果関係に関する結論では一致に達していない。

薬物動態学的データから，vortioxetineの代謝にはCYP2D6，CYP2C9，CYP3A4/5，CYP2A6，CYP2C8，CYP2C19，およびCYP2B6が関わっていることが示されている。CYP2D6は，vortioxetineの主代謝物（薬理学的に不活性なカルボン酸体）への変換を触媒する主要な酵素であり，CYP2D6のpoor metabolizer（PM）はextensive metabolizer（EM）に比べ，vortioxetineの血漿中濃度が約2倍となる。製造業者によれば，CYP2D6のPMではvortioxetineの曝露量が約2倍高いからといって，CYP2D6のPMとEMとで安全性，忍容性プロファイルに有意な差があるわけではないとしている。しかしながら，一部の有害作用（浮動性めまい，そう痒症など）は，PMの方がEMに比べて発生頻度が2倍となっている[2]。

Vortioxetineが複数の薬理学的作用をもつこと，攻撃性とセロトニンとの関わりが不明確であること，症例集積から強い臨床的根拠が示されていることにより，vortioxetineと攻撃性との間の潜在的

[Q] Patient Information Leaflet

因果関係を示唆するに足るエビデンスがある。薬物動態学的データに加え，2例で用量反応関係の可能性が示唆されることから，患者がCYP2D6のpoor metabolizerである場合，vortioxetineの使用に伴う攻撃性および他のADRのリスクが高いという仮説が立てられる。現行のvortioxetineの製品情報は，攻撃性に関連する可能性について患者に十分伝えていないため，製品表示を改訂する必要があると考えられる。

〔執筆者：Corine Ekhart and Dr. Florence van Hunsel, the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb and Rebecca E. Chandler, Uppsala Monitoring Centre〕

文献および関連資料

1） Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015 Jan;145:43-57.

2） Brintellix: Assessment report for an initial marketing authorisation application. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/brintellix-epar-public-assessment-report_en.pdf

3） McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. (2002). Accessed October 22 2018 from https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/aggression

4） Levenson JOnyike C and Lyketsos C (2011) Aggression and violence, in Textbook of Psychosomatic Medicine: Psychiatric Care of the Medically Ill (Levenson J ed) pp 153-174, American Psychiatric Publishing, Washington, DC.

5） Gedye A (1989) Episodic rage and aggression attributed to frontal lobe seizures. *J Ment Defic Res* 33:369–379.

6） Sumer MM, Atik L, Unal A, Emre U, and Atasoy HT (2007) Frontal lobe epilepsy presented as ictal aggression. *Neurol Sci* 28:48–51.

7） Siever LJ (2008) Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 165:429–442.

8） Comai S, Tau M, and Gobbi G (2012a) The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 1: neurobiology. *J Clin Psychopharmacol* 32:83– 94.

9） electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for vortioxetine (Brintellix). https://www.medicines.org.uk/emc/product/7121/smpc Accessed 23 October 2018.

10） electronic Medicines Compendium: Patient Information Leaflet for vortioxetine (Brintellix). https://www.medicines.org.uk/emc/product/7121/pil1 Accessed 23 October 2018.

11） US SmPC Trintellix. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204447s006lbl.pdf Accessed 23 October 2018.

12） G Niklas Norén, Johan Hopstadius, Andrew Bate. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Stat Methods Med Res.* 2013

Feb;22(1):57-69.

13）Krakowski M. Violence and serotonin: influence of impulse control, affect regulation, and social functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15(3):294-305.

14）Ryding E, Lindstrom M, Traskman-Bendz L. The role of dopamine and serotonin in suicidal behaviour and aggression. *Prog Brain Res* 2008;172:307-15.

15）Manchia M, Carpiniello B, Valtorta F, Comai S. Serotonin Dysfunction, Aggressive Behavior, and Mental Illness: Exploring the Link Using a Dimensional Approach. *ACS Chem Neurosci* 2017 May 17;8(5):961-72.

16）Walsh MT, Dinan TG. Selective serotonin reuptake inhibitors and violence: a review of the available evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2001 Aug;104(2):84- 91.

17）Breggin PR. Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): A review and analysis. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 2003;16:31-49.

18）https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-january-2015_en.pdf. Accessed 23 October 2018.

19）Ekhart C, Matic M, Kant A, van Puijenbroek E, van Schaik R. CYP450 genotype and aggressive behavior on selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2017 May;18(7):613-620

参考情報

＊1：UMCは，有害反応（ADR）報告が不均衡に多い（全体の報告割合から予想されるよりも報告頻度が高い）医薬品とADRの組み合わせを検出するための指標値としてIC（information component）を採用している。ICの算出方法は以下のとおり。

$IC = \log_2 ((N_{observed} + 0.5)/(N_{expected} + 0.5))$

ただし，$N_{expected} = (N_{drug} \times N_{reaction}) / N_{total}$

$N_{expected}$：ある医薬品とADRの組み合わせについて予想される症例報告数

$N_{observed}$：ある医薬品とADRの組み合わせの実際の症例報告数

N_{drug}：当該医薬品の使用に伴うすべてのADR報告数

$N_{reaction}$：当該ADR全体の症例報告数（医薬品を問わない）

また，UMCのシグナル検出では，IC_{025}が正の値である場合に統計学的に有意とみなしている（IC_{025}はICの95%信頼区間の下限値）。

UMCの研究チームが開発し採用しているVigiBaseからのシグナル検出方法“VigiLyze”については，以下のURLを参照のこと。

https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/analytics-in-vigilyze/

薬剤情報

◎Vortioxetine〔ボルチオキセチン臭化水素酸塩，Vortioxetine Hydrobromide，セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用{セロトニン（5-HT）$_3$，5-HT$_7$ および5-HT$_{1D}$ 受容体アンタゴニスト作用，5-HT$_{1B}$ 受容体部分アゴニスト作用，5-HT$_{1A}$ 受容体アゴニスト作用，およびセロトニントランスポーター（SERT）阻害作用}，抗うつ薬〕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