



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.06 (2020/03/19)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- 統合失調症治療薬clozapine[‘Clozaril’]:便秘(既知の副作用)から重篤な腸障害に進行するリスクへの注意喚起を強化.....2

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

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2019
  - Nintedanib:虚血性大腸炎のシグナル.....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.18 (2020) No.06 (03/19) R01

### 【 米FDA 】

- 統合失調症治療薬 clozapine[‘Clozaril’]:便秘(既知の副作用)から重篤な腸障害に進行するリスクへの注意喚起を強化

**FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems**

**Risk increased at higher doses or when taken with other constipating medicines**

### Drug Safety Communication

通知日:2020/01/28

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-strengthens-warning-untreated-constipation-caused-schizophrenia-medicine-clozapine-clozaril-can>

<https://www.fda.gov/media/134733/download>

(抜粋)

#### ◇概要

FDAは、統合失調症治療薬clozapine([‘Clozaril’], [‘Fazaclo ODT’], [‘Versacloz’], およびジェネリック医薬品)によって引き起こされる便秘がまれに重篤な腸の合併症に進行する可能性について、従来からの注意喚起を強化する。患者が便秘の診断と治療を早急に受けられなかった場合は、入院、または死亡に至る可能性がある。便秘は、頻繁にみられるclozapineの既知の副作用であるが、重篤症例や致死的事件が継続的に報告されている。

Clozapineは、大多数の患者で腸の機能に影響を及ぼす。よくみられる便秘から、腸の完全閉塞のようにまれではあるが重篤な腸の障害まで、さまざまな影響をもたらす。FDAは、clozapineはその作用機序のため、他の同クラスの統合失調症治療薬に比べて上記のリスクがより高いことを見出した。Clozapineを高用量で使用した場合、および腸管運動を抑制する抗コリン薬や便秘を引き起こすその他の医薬品(オピオイドなど)とclozapineとを併用した場合には、リスクはさらに上昇する。さまざまなタイプの医薬品がこの抗コリン作用を有している。

FDAでは、すべてのclozapine含有医薬品の処方情報<sup>A</sup>にこのリスクに関する新たな注意喚起と最新情報を記載するよう要求している。FDAはこの安全性問題のモニタリングを継続し、新たな情報が得られれば公表する予定である。

#### ◇背景

Clozapineは、40年以上にわたって、標準治療ではコントロールできない統合失調症患者の治療に用いられている医薬品である。統合失調症の症状としては、幻聴、幻覚、疑い深さ、引きこもりなどがある。Clozapineは、統合失調症または統合失調感情障害の患者の自殺念慮および自傷リスク

<sup>A</sup> FDAの製品表示の検索サイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

の低減にも効果を示す。Clozapineは[‘Clozaril’], [‘Fazaclo ODT’], [‘Versacloz’]などの商品名で、またジェネリック医薬品として、多くの製薬企業によって販売されている。

2018年に米国の院外の小売り薬局で推計782,000件のclozapineの処方が調剤された。これは、2016年(処方件数800,000件)<sup>1)</sup>から2.3%の減少であった。

#### ◇医療従事者向け勧告

医療従事者は、clozapineの使用を開始する前に患者の腸の機能を確認すべきであり、また消化管運動低下を引き起こす可能性がある他の抗コリン薬との併用処方を避けるべきである。便秘および生命を脅かす腸障害の重大なリスク、ならびに便秘予防のために水分を十分に摂る必要性について、患者に頻繁に助言すること。

治療期間中を通して、便通の頻度と状態について患者に質問すること。排便が困難であるとき、便通の回数が週3回以下、または患者が通常と考える回数より減った場合、あるいは腸内ガスが排出できなくなった場合は、直ちに医療従事者に連絡するようあらかじめ助言すべきである。悪心、腹部膨満、腹痛、嘔吐などの消化管運動低下との関連が疑われる症状が出ていないか患者をモニタリングすること。便秘または腸閉塞の既往を有する患者にclozapineを使用しようとする場合、緩下剤の予防投与を検討すること。

#### ◇データの要約

FDAは、2006年7月21日～2016年7月20日までのFAERS<sup>B</sup>データベースでの報告および2006年7月21日～2016年8月2日に発表された医学論文から、clozapineの使用に伴う便秘から重篤な合併症に進行した症例10例を特定した。これらの症例の転帰は、入院、外科手術、および死亡5件であった。有害事象は、壊死性大腸炎<sup>2-5)</sup>(n=4)、腸管虚血または腸壊死<sup>6-8)</sup>(n=5)、および腸の軸捻転(n=1)であった。Clozapineの1日総用量は、200～600 mg(1日用量の中央値:400 mg)であった。投与から重篤な腸イベント発現までの期間は、3日～6カ月(中央値:46日)であった。2016年7月21日～2019年末にFAERSに報告された追加データの予備的レビューにおいても、類似した結果となった。Clozapineは、単独使用であっても、このような有害反応を引き起こす可能性がある。それに対し、他の抗精神病薬(例えばolanzapine)については、他の抗コリン薬と併用した場合においてのみ、重篤な便秘の合併症が見出されている。

患者37名を対象としたニュージーランドのEvery-Palmerら<sup>2)</sup>の研究では、放射線不透過マーカーを用いて大腸通過時間<sup>C</sup>(CTT)を計測することで、clozapine誘発性の消化管運動低下を客観的に評価・確認している。研究では、clozapine(単独治療および抗精神病薬との併用治療、患者20人)およびclozapine以外の抗精神病薬(単独治療および他の抗精神病薬との併用治療、患者17人)の影響をレビューしたところ、clozapine使用患者のほぼすべてでCTT延長がみられたが、clozapine

<sup>B</sup> FDA Adverse Event Reporting System (FDA有害事象報告システム)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system>

<sup>C</sup> colonic transit time

以外の医薬品を使用した患者の大半では延長がみられなかったと結論された。曝露量に関連した CCT延長(すなわちclozapine用量依存的なCTT延長)が観察されたにもかかわらず, それらの患者は, 便秘の自覚症状として消化管運動低下を報告していなかった。Clozapine使用患者のCTT中央値(105時間)は, clozapineを処方されなかった患者のCTT(23時間)に比べて4倍以上長かった。

#### 文献および関連資料

- 1) IQVIA National Prescription Audit™ (NPA) Database. Years 2016 and 2018. Data Extracted December 2019. 2.
- 2) Baptista T. A fatal case of ischemic colitis during clozapine administration. *Rev Bras Psiquiatr.* 2014;36(4): 358.
- 3) Leong QM, Wong KS, Koh DC. Necrotising colitis related to clozapine? A rare but life threatening side effect. *World J Emerg Surg.* 2007;2:21.
- 4) Martinez Diaz-Caneja C, González-Molinier M, Galindo JC, Iñiguez MM. Severe Bowel Ischemia Due to Clozapine with Complete Remission After Withdrawal. *J Clin Psychopharm.* 2010;30(4):463-5.
- 5) Shammi CM, Remington G. Clozapine-induced necrotizing colitis. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(3): 230-232.
- 6) Alam HB, Fricchione GL, Guimaraes ASR, Zukerber LR. Case 31-2009: A 26-year-Old Man with Abdominal Distention and Shock. *N Engl J Med.* 2009;361:1487-96.
- 7) Naravadi VVR and Valluru N. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility (CIGH): An under-recognized serious side effect. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(Suppl 2):S430.
- 8) Parakkal D, DeLemos D, Ehrenpreis E. Rapidly Progressive Shock and Death from Clozapine-Induced Toxic Megacolon: Lessons Still to be Learned. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(Suppl 2):S340.
- 9) Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, et al. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-Threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine.* 2016;5:125-34.

#### 関連情報

•FDAのclozapine関連情報サイト:

<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-clozapine>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.9 No.05 (2011/03/03) R04 (Clozapine: 生命を脅かす消化管運動低下), 【豪TGA】R05 (Clozapine: 重度の便秘)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/05110303.pdf>

【NZ MEDSAFE】Vol.5 No.09 (2007/05/02) R09

(Clozapine: 致命的無顆粒球症よりも発現率が高い致命的便秘)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/09070502.pdf>

薬剤情報

◎Clozapine〔クロザピン, MARTA, 非定型抗精神病薬, 治療抵抗性統合失調症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.18 (2020) No.06 (03/19) R02

【WHO】

●Nintedanib: 虚血性大腸炎のシグナル

Signal: Nintedanib and ischaemic colitis

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2019

通知日: 2020/01/16

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330444/WPN-2019-06-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<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。

<sup>A</sup> 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/>

<sup>B</sup> 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.24)を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330444/WPN-2019-06-eng.pdf?ua=1>

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)<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。



#### ◇要 約

Nintedanibは、低分子チロシンキナーゼ阻害薬であり、特発性肺線維症(IPF)<sup>E</sup>の治療を適応として、2014年にEMAおよびFDAから承認を受けた。

IPFはまれな進行性疾患であり、診断後の生存期間(中央値)はわずか数年である。VigiBaseで統計学的スクリーニングを行ったところ、nintedanibと‘colitis’(大腸炎)[MedDRA基本語(PT)<sup>F</sup>]との組み合わせの報告が不均衡に多いことが見出された。公表論文のレビューやさらなる調査により、特異性のより高い用語である虚血性大腸炎に絞り込まれた。Nintedanibと虚血性大腸炎の間に因果関係があるとする仮説の根拠として、Bradford Hillの判定基準のいくつかの項目(関連の強さ、特異性、一貫性、類似性、および妥当性など)が検討された。虚血を早期に発見し、生命を脅かす重篤事象である消化管穿孔への進行を予防するため、このシグナルを周知させる必要があると判断された。

Nintedanibの使用に伴う消化管有害反応で最も多いのは下痢であり、また下痢は虚血性大腸炎の症状の1つでもあるため、医療従事者に対し、下痢の対症療法として推奨されているloperamideを使用する前に、まず虚血の可能性を除外するよう伝えることは重要と考えられる。

また、nintedanibは、第一選択化学療法を受けた後、局所進行、転移、または局所再発した非小細胞肺癌(NSCLC<sup>G</sup>)(腺癌組織型)の成人患者の治療を適応としても、docetaxelとの併用でEMAから承認を受けている。さらに、VEGFR<sup>H</sup>阻害薬として血管新生阻害作用があることから、他の腫瘍適応についても臨床試験が進行中である。

#### ◇VigiBaseでの報告

2018年12月に実施されたVigiBaseでのスクリーニングにおいて、nintedanibと大腸炎との組み合わせがシグナルとして統計学的に検出された。当初特定された症例集積は25例であったが、レビューの結果、病型が虚血性、炎症性、また詳細不明のものなどが混在していた。またnintedanibはVEGFRに作用することから、nintedanibと、大腸炎の中で特に虚血性大腸炎との関連を検討することとし、最終的に10例となった。内訳は、虚血性大腸炎として報告された症例が5例、腸管虚血が2例、虚血性大腸炎と腸管虚血の併発が1例、腸梗塞が1例、大腸炎が1例であった。

<sup>C</sup> WHO Programme for International Drug Monitoring

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

<sup>E</sup> idiopathic pulmonary fibrosis

<sup>F</sup> preferred term

<sup>G</sup> non-small cell lung cancer

<sup>H</sup> vascular endothelial growth factor receptor(血管内皮増殖因子受容体)(訳注)

### ◇症例集積

これら10例のうち、多く(7例)は男性患者であった(表)。年齢は53～78歳で、1例は年齢の記載がなかった。報告国は5カ国で、アメリカ大陸1カ国、欧州3カ国、アジア1カ国<sup>I</sup>であった。Nintedanibの使用開始から虚血性大腸炎の発現までの期間は3日～5カ月であった。Nintedanibが使用された適応症は、7例で特発性肺線維症、それ以外の3例は非小細胞肺癌、気管支癌、神経膠芽細胞腫であった。この3例については診断結果が記載されていた(症例番号6, 8, 10)。4例で致命的転帰が報告されていた。VigiBaseにはナラティブが入力されていなかったため、個々の症例に関して利用可能な情報は非常に限られていた。虚血性大腸炎の潜在的な交絡因子/リスク因子は、高齢(症例の多く)、副腎皮質ステロイドの使用(2例、症例番号1, 5)、および高脂血症の病歴(2例、症例番号2, 5)であった。

### ◇文献および製品情報

Nintedanibの製品概要(SmPC)<sup>J</sup>には、下痢および消化管穿孔への注意喚起が記載されている。下痢が重症化した場合(脱水など)の管理法(止瀉薬、nintedanibの用量減量など)に関する情報や、消化管穿孔の潜在的なリスク因子(腹部手術や消化性潰瘍の既往、憩室性疾患、nintedanibと副腎皮質ステロイドもしくはNSAIDとの併用など)に関する情報も記載されている。ADR<sup>K</sup>一覧には悪心、嘔吐、下痢、腹痛、膵炎が含まれている<sup>3)</sup>。

リスク管理計画(RMP)<sup>L</sup>には、「特定されたリスク」<sup>M</sup>として下痢が、「特定された重要なリスク」<sup>N</sup>として肝機能異常が、「重要な潜在的リスク」<sup>O</sup>として「穿孔」が記載されている。消化器系へのリスクについてさらに調査するための市販後安全性研究(PASS)<sup>P</sup>は計画されていなかった<sup>4)</sup>。

### ◇考察および結論

製品表示には下痢と消化管穿孔のいずれも記載されていることから、病理学上、これらの「既知の」ADRそれぞれの基礎症状として胃腸虚血があると考えerことは妥当である。VEGF阻害により血流にわずかな不具合が生じると、腸管粘膜において低酸素状態および虚血が特徴として現れる急激な代謝異常が引き起こされることがある<sup>11)</sup>。腸管上皮の低酸素症は下痢と臨床的に関連があり<sup>12)</sup>、腸粘膜の異常は虚血性大腸炎と合致している<sup>13)</sup>。患者10人を対象とした小規模な研究で、下痢を引き起こす病理学的機序が調査・検討されていた<sup>14)</sup>。S状結腸鏡検査で10人の被験者のいずれにおいても虚血のエビデンスは示されなかったが、胃十二指腸検査で8人に粘膜異常が示された。

<sup>I</sup> この「アジア1カ国」とは日本のことである(症例番号2, 3, 5の3例)。(訳注)

<sup>J</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>K</sup> adverse drug reaction (医薬品有害反応) (訳注)

<sup>L</sup> risk management plan

<sup>M</sup> identified risk

<sup>N</sup> important identified risk

<sup>O</sup> important potential risk

<sup>P</sup> post-authorisation safety study

消化管穿孔に虚血が果たす役割についてはよく知られている。というのは、穿孔は胃腸虚血の既知の合併症であるためである。しかしながら、現行の製品表示には穿孔のリスク因子として、副腎皮質ステロイドの併用、腹部手術歴などは記載されているが、胃腸虚血への言及はない。

症例集積からのエビデンスを総合的に検討した結果、nintedanibが虚血性大腸炎を引き起こし得ると考えるのは妥当である。

Nintedanibの製品表示に虚血性大腸炎の記載追加を検討することは賢明と思われる。さらに、最も多い消化器系ADRが下痢であり、下痢は虚血性大腸炎の症状の1つであり得るため、医療従事者に対し、下痢の対症療法として推奨されているloperamideを使用する前に、虚血の可能性を除外するよう伝えることは重要と考えられる。

表:「虚血性大腸炎」の臨床症状を呈していた症例 (VigiBaseより)

症例番号	年齢/性別	使用薬 S:suspected drug (被疑薬) C:concomitant drug (併用薬)	適応	ADR	用量	TTO <sup>Q</sup>	転帰	注記
1	78/ 男	Nintedanib (S) Prednisolone (S) Acetylcysteine (C) Dimemorfan (C) WHODrugに記載されていない医薬品 (C)	特発性肺線維症	虚血性腸炎	300 mgを 1日1回 2カ月間。 その後、 200 mgを 1日1回 (期間不明)	15日	回復	55 kg, 159 cm 研究 <sup>R</sup> からの報告症例
2	74/ 男	Nintedanib (S) Vonoprazan (C) Irbesartan/ Trichlormethiazide (C) Atorvastatin (C) Acetylsalicylic acid (C)	特発性肺線維症	虚血性大腸炎 細菌性肺炎	300 mgを 1日1回 11カ月間。 200 mgを 1日1回 2カ月間。	3日	回復	62.9 kg, 165 cm 研究 <sup>R</sup> からの報告症例
3	65/ 女	Nintedanib (S) Alfacalcidol (C) Levothyroxine (C) Ascorbic acid/ pantothenic acid (C) Minodronic acid (C) WHODrugに記載されていない医薬品 (C)	特発性肺線維症	虚血性大腸炎	300 mgを 1日1回 10カ月間。	4カ月	回復せず <sup>S</sup>	50.5 kg, 161 cm 研究 <sup>R</sup> からの報告症例

Q time to onset(薬剤使用から有害反応発現までの期間)

R 製造販売後調査「オフエブカプセル特定使用成績調査」。(訳注)

S VigiBaseの元データでは'Recovered'「回復」と記載されている。(訳注)

4	77/ 男	Nintedanib (S) Insulin (C)	特発性肺 線維症	虚血性大 腸炎 異常体重 減少 敗血症ショッ ク 食欲減退 嘔吐 悪心 下痢	150 mgを 1日2回。		死亡	
5	77/ 女	Nintedanib (S) Tacrolimus (C) Prednisolone (C) Trimethoprim /sulfamethoxazole (C) Warfarin (C) Alfacalcidol (C) Rabeprazole (C) Loperamide (C) WHODrugに収載され ていない医薬品 (C) WHODrugに収載され ていない医薬品 (C) WHODrugに収載され ていない医薬品 (C) WHODrugに収載され ていない医薬品 (C)	特発性肺 線維症	虚血性腸炎	200 mgを 1日1回 5カ月間。	5カ月	虚血性 腸炎およ び下部 消化管 穿孔を二 次的原 因として 死亡	36 kg, 153 cm 研究 <sup>R</sup> からの報告 症例。 病歴: 高脂血症, 骨粗鬆 症, 胃食道逆流性 疾患, 静脈血栓 症, 便秘, 不眠 症, 慢性胃炎, 乳 癌。

6	53/ 男	Nintedanib (S)	神経膠芽 細胞腫	腸間膜虚血 虚血性大腸 炎 便秘 胃痛 血栓塞栓症 末梢性虚血 創傷治癒遅 延 創傷感染	400 mg/日	27日	死亡	185 cm 研究からの報告症 例。 Nintedanibの使用 開始から27日後に 腹痛を発現した。 入院し、虚血性大 腸炎(グレード2)と 診断され、 mesalazineによる 治療を受けた。 5日後、便秘を発 現した。10日後、 胃痛(グレード3)、 急性腸間膜虚血 (グレード4)、 血栓塞栓症(グ レード4)、および 末梢性虚血(グ レード3)を発現し た。上腸間膜動脈 の血栓除去術、試 験開腹、小腸の部 分切除を受けた。 創傷治癒障害の 合併症で入院し、 それが心血管不 全、敗血症、さら には死亡に至った。
7	-/男	Nintedanib (S) Omeprazole (S) Indacaterol (C) Olmesartan (C) Salbutamol (C) Lercanidipine (C)	肺線維症	腸管虚血 腸間膜静脈 血栓症	単位用量 を1日2回。		軽快	

8	56/ 女	Nintedanib (S) Docetaxel (S) Zoledronic acid (C) Levothyroxine (C)	気管支癌	腸管虚血 (Intestinal ischaemia) 腸管虚血 (Bowel ischaemia) 消化管壊死 腸壊死	400 mg/日	25日	不明	外科的に採取した下行結腸, S字結腸, および上部直腸のプレパラート(病理検体)に腸壁の強く明瞭な虚血性壊死の所見あり。最大2.3 cmのポリープを含み, 粘膜の生体染色のエビデンスなし。さらに軽微な上皮内新生物(WHO分類で低グレードの腺腫)を伴う管状腺腫を周縁の健全部位を含め0.9 cm切除。虚血状態により, 炎症を伴わない腸壁の貫壁性出血性壊死(切除部位まで到達)もみられた。
9	74/ 男	Nintedanib (S) Lansoprazole (C)	特発性肺線維症	腸梗塞			死亡	69 kg

10	57/ 男	Nintedanib (S) Ipratropium (C) Acetylsalicylic acid (C) Glyceryl trinitrate (C) Fluvastatin (C) Torasemide (C) Lormetazepam (C) Metamizole (C) Omeprazole (C)	非小細胞 肺癌	大腸炎 下痢 嘔吐 悪心 粘膜炎 食欲不振 呼吸不全	400 mgを 1日1回。	9日	重篤。臨床試験の患者。死亡。死因は「呼吸不全」。 病歴： 特発性心筋症、気管支障害、不眠症、疼痛、喫煙者、アルコール乱用。  薬剤の使用開始から10日後に入院を要する下痢と嘔吐が発現した。入院当日に腹部CT検査で、おそらくS字結腸の狭窄病変、近位結腸の拡張、小腸ループの所見。薬剤の使用中止から11日後の大腸内視鏡検査により虚血性大腸炎の所見。薬剤の使用中止から16日後に再度CT検査を行ったところ、閉塞のエビデンスは示されなかった。試験担当医師は、薬剤と消化管の症状・徴候との間に因果関係があると判断。
----	----------	---	------------	--	------------------	----	--

[執筆者: Rebecca E Chandler, Uppsala Monitoring Centre]

◇MAHからの回答(抜粋)

下痢, 嘔吐, 悪心, 腹痛, 膣炎, および出血は, nintedanibのADR一覧に含まれている。下痢および出血は「特定された重要なリスク」<sup>T</sup>である。[‘Vargatef’](nintedanib)については, 穿孔, 粘膜炎, および静脈血栓塞栓症(VTE)<sup>U</sup>もADRに含まれている。穿孔は「特定された重要なリスク」である。動脈血栓塞栓症もnintedanibについて特定された重要なリスクであり, 穿孔およびVTEは[‘Ofev’](nintedanib)の重要な潜在的リスク<sup>V</sup>である。これらのADRは定期的にモニターされている。

<sup>T</sup> important identified risk

<sup>U</sup> venous thromboembolism

<sup>V</sup> important potential risk

「大腸炎」(‘colitis’)のシグナルについては、2018年10月15日をDLP<sup>W</sup>として、HLT<sup>X</sup>の‘colitis, excluding infective’をもとに評価された。EUの製品概要(SmPC)の次回改訂版では、nintedanibのADRとして‘colitis’が追加される予定である。

#### 文献および関連資料

- 1) European Medicines Agency. Assessment report Ofev Procedure No. EMEA/H/C/003821/0000. London: European Medicines Agency; 2015. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ofev-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ofev-epar-public-assessment-report_en.pdf) Accessed March 2019
- 2) Trotter JM, Hunt L, Peter MB. Ischaemic colitis. *BMJ* 2016;355:i6600
- 3) European Medicines Agency. Ofev: EPAR Product information. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf) Accessed March 2019.
- 4) European Medicines Agency. Ofev: EPAR Risk management plan summary. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ofev-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ofev-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) Accessed March 2019.
- 5) Perrio M, Voss S, Shakir SA. Application of the Bradford Hill Criteria to Assess the Causality Cisapride-Induced Arrhythmia. *Drug Safety*. 2007;30(4):333-46.
- 6) Ellis LM, Hicklin DL. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8:579-91.
- 7) Kamba T, Tam BY, Hashizume H, et al. VEGF- dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol*. 2006;290(2):H560–H5766.
- 8) Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1860–9.
- 9) Batteux B, Gras V, Mahboud Y, Liabeuf S, Bennis Y, Masmoudi K. Ischemic colitis associated with intravitreal administration of aflibercept: a first case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 April;85(4):845-8.
- 10) Onoda Y, Shiba T, Hori Y, Maeno T, Takahashi M. Two cases of acute abdomen after an intravitreal injection of bevacizumab. *Case Rep Ophthalmol*. 2015;6(1):110-4.
- 11) Zheng W, Kuhlicke J, Jackel K. Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)-mediated repression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in the intestinal epithelium. *FASEB J*. 2009;23:204-13.
- 12) Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of ischemic colitis. *Curr Gastroenterol Rep*.

<sup>W</sup> Data Lock Point(データロックポイント) (訳注)

<sup>X</sup> MedDRAの高位語

2005;7:421-6.

- 13) Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sandler A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1295-8.
- 14) Boers-Sonderen M, Mulder S, Nagtegaal ID, Derikx L, Wanten G, Mulders P, et al. A biopsy-guided analysis of diarrhea in patients treated with tyrosine kinase inhibitors of the vascular endothelial growth factor receptor. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15) Suppl:e15596.

---

#### 薬剤情報

©Nintedanib〔ニンテダニブエタンスルホン酸塩, Nintedanib Ethanesulfonate, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗線維化薬〕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