



医薬品安全性情報 Vol.14 No.19 (2016/09/21)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- 2016年1～3月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要 2
- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2016年7月FDA承認分) 5

【カナダHealth Canada】

- Trabectedin[‘Yondelis’]:毛細血管漏出症候群のリスクについて評価 9

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2016
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル(dabigatranおよびfebuxostat) 11

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される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。

各国規制機関情報

Vol.14 (2016) No.19 (09/21) R01

【 米FDA 】

●2016年1～3月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from January 1, 2016 to March 31, 2016

Surveillance

通知日:2016/07/05

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm#julsep_postmarket

(抜粋)

本サイトでは、2007年9月27日以降に新薬承認申請(NDA)^Aおよび生物製剤承認申請(BLA)^Bにもとづき承認された医薬品に関し、FDAが受けた有害事象報告について、進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供している。この安全性評価は、製品が広く一般に使用されるようになった現時点で、製品開発中に特定されなかった新たな重篤な有害事象が生じていないか、既知の副作用であっても異常に多く報告されていないか、あるいは新たな安全性の懸念が生じていないかを判断するために行う。2007年のFDA改革法(Food and Drug Administration Amendments Act: FDAAA)第IX編915条にもとづき、これらの市販後評価は、医薬品の承認から18カ月後、または使用者が1万人に達した時のいずれか遅い時点で行う。



^A New Drug Application

^B Biologics License Application

◇新たな安全性問題が特定された医薬品^C

製品の販売名 (有効成分)剤型 NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応	評価結果の概要	規制措置および進行中の監視活動
Adrenalin (epinephrine注射液) 筋注および皮下注用 NDA 204640 December 18, 2013	以下のアナフィラキシーを含むアレルギー反応 (I型) の緊急治療。虫刺され, 食物, 薬物, 血清, 診断検査薬, その他のアレルゲンへのアレルギー反応によるアナフィラキシー, 特発性や運動誘発性のアナフィラキシーなど。	心筋症の有害事象報告が特定された。	製品表示の「過量投与」の項が改訂されて心筋症に関する情報が追加された。
Aleve PM (naproxen sodium 220 mg/ diphenhydramine hydrochloride 25 mg 配合剤) NDA 205352 January 16, 2014	軽度の疼痛に伴い時折生じる不眠の改善。	疼痛を伴わない不眠に対して誤用し, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) ^D への不適切な曝露が生じる可能性がある。	FDA は規制措置が必要か否か判断するため, この安全性検討事項 ^E を評価中である。
Imbruvica (ibrutinib) 経口用カプセル NDA 205552 (NME) ^F November 13, 2013	以下の患者の治療: ・ マントル細胞リンパ腫 ・ 慢性リンパ性白血病 ・ ワルデンストローム・マクログロブリン血症	有害事象報告から以下の3つの安全性問題が特定された: ・ 中枢神経系出血 ・ 肝不全 ・ 視覚障害	製品表示の「警告および使用上の注意」および「副作用」の項が改訂され, 頭蓋内出血, 肝不全, および視覚障害に関する情報が追加された。現時点でそれ以上の規制措置は不要である。
Morphine Sulfate 注射液, 静注用または筋注用 NDA 204223 October 30, 2013	非麻薬性鎮痛薬が奏効しない疼痛の管理。	有害事象報告から以下の2つの安全性問題が特定された: ・ 投薬関連過誤 ・ 睡眠時無呼吸	FDA は, 規制措置が必要か否か判断するため, シリンジの不具合に関する投薬関連過誤の報告, および睡眠時無呼吸の報告を引き続き評価する。

^C 原文では1つの表であるが, ここでは「新たな安全性問題が特定された医薬品」および「新たな安全性問題が特定されなかったため, 現時点で規制措置が不要とされた医薬品」を分けて別の表とした。(訳注)

^D Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug

^E potential safety issue

^F New Molecular Entity: 新有効成分

<p>Olysio (simeprevir) 経口用カプセル NDA 205123 (NME) November 22, 2013</p>	<p>慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) (ゲノタイプ 1 型または 4 型) 感染の治療のため、抗ウイルス治療レジメンに組み入れて使用。</p>	<p>有害事象報告から以下の 2 つの安全性問題が特定された: ・ 血管浮腫 ・ アナフィラキシー</p>	<p>現時点で規制措置は不要。</p>
--	--	---	---------------------

◇新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が不要とされた医薬品^C

<p>製品の販売名 (有効成分) 剤型 NDA/BLA 番号 承認年月日</p>
<p>Anoro Ellipta (umeclidinium bromide/vilanterol 配合剤) 経口用吸入粉末剤 NDA 203975 (NME) December 18, 2013</p>
<p>Aubagio (teriflunomide) 経口用錠剤 NDA 202992 (NME) September 12, 2012</p>
<p>Incruse Ellipta (umeclidinium bromide) 経口用吸入粉末剤 NDA 205382 April 30, 2014</p>
<p>Sovaldi (sofosbuvir) 経口用錠剤 NDA 204671 (NME) December 6, 2013</p>
<p>Spherusol (<i>Coccidioides immitis</i> の球状体由来の皮膚テスト用抗原) 皮内注射用液剤 BLA 125354 July 29, 2011</p>

Vol.14 (2016) No.19 (09/21) R02

【 米FDA 】

- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2016年7月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes—July 2016

FDA MedWatch

通知日:2016/08/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm514705.htm>

この概要では、各医薬品の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリストを掲載している^A。

略号: BW (Boxed Warning) : 枠組み警告, C (Contraindications) : 禁忌, W (Warnings) : 警告,
 P (Precautions) : 使用上の注意, AR (Adverse Reactions) : 副作用,
 PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide), PI (Patient Information) : 患者用情報,
 PCI (Patient Counseling Information) : 患者カウンセリング情報

米国での販売名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Avelox (moxifloxacin hydrochloride)	○		○	○	○	PCI, MG
Cipro (ciprofloxacin hydrochloride) Tablets, Solution, Oral Suspension Cipro XR (ciprofloxacin extended release) Tablets	○		○	○	○	PCI, MG
Factive (gemifloxacin mesylate)	○		○	○	○	PCI, MG
Levaquin (levofloxacin)	○		○	○	○	PCI, MG
Moxifloxacin Injection	○		○	○	○	PCI, MG
Noroxin (norfloxacin)	○		○	○	○	PCI, MG
Synjardy (empagliflozin and metformin hydrochloride)	○	○	○	○		PCI, MG

^A FDAの本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報ページにアクセスできる。詳細情報ページには、改訂された項目や、枠組み警告、禁忌、警告の項に新たに追加または改訂された安全性情報の文言、および改訂済み処方情報へのリンクが記載されている。

	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Evotaz (atazanavir/cobicistat)		○	○	○		PCI, PI
Hicon (for the preparation of sodium iodide I 131 solution or sodium iodide I 131 capsules)		○	○	○	○	PCI
Isoniazid Tablets		○			○	
Lamprene (clofazimine)		○	○	○	○	PCI
Mirvaso (brimonidine)		○	○	○	○	MG
Prismasol and Phoxillum Renal Replacement Solution		○	○	○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Acetadote (acetylcysteine) Injection			○	○	○	
Aromasin (exemestane)			○	○		PCI
Caprelsa (vandetanib)			○	○		PCI
Eliquis (apixaban)			○	○		PCI, MG
Epivir (lamivudine) Tablets and Oral Solution			○	○		PCI
Faslodex (fulvestrant)			○	○	○	MG
Glyxambi (empagliflozin and linagliptin)			○	○	○	PCI, MG
Humulin R U-500 (insulin human injection)			○	○		PCI, PI
Ilaris (canakinumab)			○	○		PCI
Jardiance (empagliflozin)			○	○		PCI, PI
Kepivance (palifermin) Injection			○	○	○	
Namzaric (memantine and donepezil hydrochlorides) Extended-release			○	○		
Thallos Chloride T1201 Injection			○	○	○	
Yondelis (trabectedin)			○	○	○	

	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Alinia (nitazoxanide)				○	○	PCI
Asmanex HFA (mometasone furoate)				○		
Clinolipid (lipid injectable emulsion)				○	○	PCI
Dexilant (dexlansoprazole delayed-release capsules)				○	○	MG
Dulera (formoterol fumarate, mometasone furoate)				○		PCI, MG
Dysport (abobotulinumtoxinA)				○	○	MG
Effient (prasugrel)				○	○	
Flovent Diskus (fluticasone propionate inhalation powder)				○	○	
Flovent HFA (fluticasone propionate)				○		
Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)				○		
Mirapex (pramipexole)				○		
Mirapex ER (pramipexole) extended-release				○	○	PCI, PI
Plegridy (peginterferon beta-1a)				○		PCI, MG
Pravachol (pravastatin sodium)				○	○	PCI
Tarka (trandolapril/verapamil hydrochloride ER tablets)				○		
Xolair (omalizumab) Lyophilized Powder				○	○	MG
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Brilinta (ticagrelor)					○	
Cubicin (daptomycin for injection)					○	
Decadron (dexamethasone)					○	
Docetaxel Injection					○	PI
Durezol (difluprednate)					○	

Merrem I.V. (meropenem for injection)					○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Fluoroplex (fluorouracil)						PI
Habitrol Patch (nicotine transdermal system)						PI
Repatha (evolocumab)						PCI, PI

参考情報

※FDAは2016年9月1日付で、医薬品の安全性に関する表示改訂を閲覧・検索・ダウンロード可能な「Drug Safety Labeling Changes (SLC)」データベースを新たに設け、一般に公開したことを発表した。

・SLCデータベースは2016年1月以降に承認された製品表示改訂を収載している。

以下のサイトで閲覧・検索・ダウンロード可能である：

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

・FDAによる検索方法, 検索結果閲覧方法の説明：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518488.htm>

・2016年1月以前のデータは, 引き続きMedWatchウェブサイトでも閲覧可能である：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/default.htm>

Vol.14 (2016) No.19 (09/21) R03

【 カナダ Health Canada 】

•Trabectedin[‘Yondelis’]:毛細血管漏出症候群のリスクについて評価

YONDELIS (trabectedin) - Assessing the Potential Risk of Fluid Leakage from Small Blood Vessels (capillary leak syndrome)

Safety Reviews

通知日:2016/08/04

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/yondelis-eng.php>

◇**重要なメッセージ**

- Trabectedin[‘Yondelis’]は、他の治療が奏効しなかった患者で、一部の進行悪性軟部腫瘍の治療に単剤で、卵巣癌の治療に他剤との併用で使用される。
- 本安全性レビューは、[‘Yondelis’]の使用患者での毛細血管漏出症候群(まれではあるものの重篤な疾患)のカナダ国外における症例報告が契機となって行われた。Health Canadaは、[‘Yondelis’]と毛細血管漏出症候群との関連について検討し、このリスクの最小化策が必要か否か決定するため、レビューを実施した。
- Health Canadaの安全性レビューの結果、[‘Yondelis’]の使用に伴い毛細血管漏出症候群が発現する潜在的リスクがあると結論された。そのため、このリスクを記載するため[‘Yondelis’]のカナダでの製品情報を改訂するようHealth Canadaは勧告している。

◇**概要**

Health Canadaは、[‘Yondelis’]の使用に伴い毛細血管漏出症候群が発現するリスクについて検討するため、安全性レビューを行った。Health Canadaは、ルーチンに行っている医薬品モニタリングで、[‘Yondelis’]による治療を受けていた患者での毛細血管漏出症候群のカナダ国外における症例報告を見出した。

毛細血管漏出症候群は、体内のさまざまな部位で毛細血管から体液が漏出して組織に滲出する症状であり、発生はまれではあるものの、生命を脅かすおそれのある疾患である。腫脹、息切れ、尿量減少、血圧低下を急激に引き起こすことがある。毛細血管漏出症候群の患者では、体内に水分を補給するため生理食塩水ベースの輸液を点滴静注する迅速な治療を要し、症状の改善のため対症療法が必要である。

◇**カナダでの使用状況**

- [‘Yondelis’]は、単剤で、一部の進行癌(脂肪肉腫、平滑筋肉腫など)の治療に用いられる。また、他剤との併用で、卵巣癌の治療にも用いられる。[‘Yondelis’]は通常、他の治療が奏効しなかった患者に用いられる。
- [‘Yondelis’]はカナダでは2010年8月に販売開始されている。カナダではあまり広く使用され

ていない。

- [‘Yondelis’]は通常、癌専門医が処方する。3週間ごとに1回、大静脈への注射により投与する。用量は患者の身長と体重により計算する。

◇安全性レビューの結果^A

- レビューした時点で、[‘Yondelis’]の使用に伴う毛細血管漏出症候群の症例は、カナダでは報告されていなかった。
- 公表されている科学文献や医学文献で検索を行った結果、毛細血管漏出症候群と[‘Yondelis’]の使用との関連を示す強力なエビデンスは見出されなかった。
- カナダ国外では[‘Yondelis’]の使用に伴う毛細血管漏出症候群の症例が報告されている。Health Canadaは、国外での26例の症例報告をレビューした。その結果、20例で[‘Yondelis’]が毛細血管漏出症候群に関与している可能性が示された。報告症例では、毛細血管漏出症候群の症状の一部が他の健康状態により説明できた可能性があるため、[‘Yondelis’]がどの程度関連していたかを判断することは困難であった。
- 文献をレビューした結果から、他の薬剤でも毛細血管漏出症候群が報告されていること、その中にはさまざまな癌の治療に用いられている薬剤もあることが示された。これらの抗癌薬には、製品表示に毛細血管漏出症候群について記載されているものもある。[‘Yondelis’]の欧州での製品情報には、毛細血管漏出症候群について記載されている。

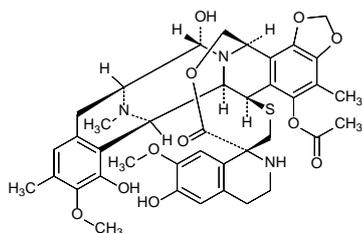
◇結論および措置

- Health Canadaによる安全性レビューの結果、[‘Yondelis’]の使用に伴い、毛細血管漏出症候群が発現する潜在的リスクがあると結論された。
- Health Canadaは、[‘Yondelis’]の使用に伴う毛細血管漏出症候群のリスクについて記載するため、カナダの製品情報を改訂するよう勧告している。

薬剤情報

◎Trabectedin [トラベクテジン, アルキル化剤 (DNAの副溝部分と結合), 悪性腫瘍治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済



^A 本安全性レビューは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の副作用報告、カナダ国内外での trabectedin [‘Yondelis’]の使用実態に関する知見などにもとづいて行われた。

Vol.14 (2016) No.19 (09/21) R04

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル(dabigatran および febuxostat)

Signal (dabigatran, febuxostat)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2016

通知日:2016/07/01

http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter3_16.pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて^A

WHOの定義によるシグナルとは、ある有害事象とある医薬品との因果関係の可能性についてWHOに報告された情報のうち、これまで知られていなかったか、エビデンスが不十分であったものである。通常、シグナルの生成には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。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説で、不明確であり、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。

本Newsletterに掲載されているシグナルは、WHOのVigiBaseに収載された個別症例安全性報告(ICSR)^Bの情報にもとづいている。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cに参加している各国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1,300万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre (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プロセスに従い、定期的に解析されている^E。



◇Dabigatranと血栓塞栓症:患者の病歴の解析からリスク因子を見出す

◇Dabigatranについて

Dabigatranは直接トロンビン阻害薬であり、非弁膜症性心房細動患者でかつ脳卒中の他のリスク因子を有する成人患者での脳卒中および全身性塞栓症の予防、人工股関節または人工膝関節の待機的全置換術を受けた成人患者での静脈血栓塞栓イベントの予防を適応として承認されている。また最近では、深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療・予防も適応としている。

最も多く(>15%)報告されている有害反応は、胃炎様症状、および出血である。

^A 原則として、日本国内で発売済みまたは開発中の医薬品のみを対象とした。(訳注)

^B Individual Case Safety Report

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.29)を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter3_16.pdf?ua=1

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

^E UMC が行っているシグナル検出に関する説明は以下のサイトを参照。(訳注)

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=115096&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7616>

◇VigiBaseに収載されているdabigatran関連の血栓塞栓症のICSR

2015年10月1日時点でVigiBaseには、dabigatranに関して、HLT (High-Level Term: 高位語)の「血栓塞栓症」に分類されるICSRが734例、HLTの「血栓症」に分類されるICSRが1,193例見出された。いずれのHLTも、静脈、動脈両方のイベントが含まれる。

両方のHLTが重複していた報告は計101例であった。

HLTの「血栓症」には、PT (preferred term: 基本語)の「深部静脈血栓症」(報告数:531例)、「血栓症」(609例)、および「動脈血栓症」(74例)が含まれる。HLTの「血栓塞栓症」には、PTの「血栓塞栓症」(715例)、および塞栓症(20例)が含まれる。

有効性の臨床試験から、血栓症や血栓塞栓症の発現は予想外ではない。また、dabigatranによる治療中に予想外の心房血栓症を発現したという公表症例が5例あり、さらにもう1例、深部静脈血栓症の予防でdabigatranが奏効しなかった公表症例があった。そこで、dabigatranが臨床診療で奏効しなかったのはどのような状況か、改善可能なリスク因子がなかったかを検討するため、VigiBaseの報告について評価を行った。報告数が多いため、報告を以下の4グループに分類し、各グループから最も情報量の多い症例^Fをサンプルとして抽出した(下記カッコ内が抽出した症例数)。

1a. 適応症: 静脈血栓塞栓症の予防

報告されたADR^G語: 「動脈血栓症」または「動脈塞栓症」 (5例)

1b. 適応症: 静脈血栓塞栓症の予防

報告されたADR語: 「静脈血栓症」または「静脈塞栓症」 (22例)

2a. 適応症: 非弁膜症性心房細動

報告されたADR語: 「動脈血栓症」または「動脈塞栓症」 (15例)

2b. 適応症: 非弁膜症性心房細動

報告されたADR語: 「静脈血栓症」または「静脈塞栓症」 (37例)

◇結 論

VigiBase収載のdabigatran使用患者での静脈/動脈の血栓/塞栓イベントの報告のうち、最も情報の多い上記79例を検討したところ、3分の2の症例で、患者はdabigatranの適応症以外にも血栓症のリスク因子を有していたため、dabigatranが奏効しなかったことが示唆された。しかしながら、改善可能なリスク因子として、推奨より低用量での使用、血栓形成促進作用のある薬剤との併用があり、プロトンポンプ阻害薬の併用もリスク因子である可能性がある。

取り上げた79例の報告元は、米国、アジア、欧州であったが、欧州からの報告が多くを占めていた。

^F vigiGrade completeness score が0.8~1.0の報告を選択。重複やADRが動脈か静脈か不明確なものは除いた。vigiGrade completeness score については下記の文献参照。

Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf.* 2014 Jan;37(1):65-77. この文献によると、vigiGrade completeness score の最大値は1.0で、VigiBase全体での中央値は0.41、四分位範囲[0.26~0.63]。

^G Adverse Drug Reaction: 医薬品有害反応

市販後の予期せぬ有害反応に関する情報の収集には、自発報告が用いられる。自発報告は、医薬品の有効性の評価には用いないが、予期されなかった治療不成功例を見出すために利用することができる。本研究トピックの場合、自発報告は、臨床治療でのdabigatranの薬効欠如に関するリスク因子(改善可能と考えられるリスク因子も含め)を明らかにするのに役立った。Dabigatranの血漿中濃度と抗凝固作用には強い相関があることから、相互作用を起こす可能性のある薬剤を使用している患者での用量選択や、腎機能が一見正常な高齢患者で適正用量であることを確認する際、あるいはアドヒアランスに懸念がある場合などには、治療薬の血中モニタリングを行うことで、貴重な情報が得られると考えられる。

◇MAH^Hの回答

- 本シグナルの報告は、MAHがルーチンに行い、医薬品規制当局に定期的に報告しているファーマコビジランス活動の結果を裏付けている。
- プロトンポンプ阻害薬との併用がdabigatranの抗凝固作用に影響を及ぼすことを示すエビデンスはない。
- 血漿中濃度の測定は、特定の患者では医師の指針となる利点が考えられるが、用量の決定基準として測定値を用いると、dabigatran療法の良好なベネフィット/リスク・プロファイルを損なうおそれがある。



◇Febuxostatとアレルギー性血管炎

◇Febuxostatについて

Febuxostatは2-アリルチアゾール誘導体であり、選択的にキサンチンオキシダーゼ(XO)^Iを阻害することで血清尿酸値を低下させる治療効果を示す。尿酸はヒトのプリン代謝の最終産物であり、ヒポキサンチン→キサンチン→尿酸のカスケードを通じて生成され、これら2つの代謝反応はキサンチンオキシダーゼ(XO)により触媒される。Febuxostatは、尿酸塩の沈着がすでに生じた患者(痛風結節および/または痛風性関節炎の現患者または既往患者など)での慢性高尿酸血症の治療を適応とする。

臨床試験および市販後において最も多く報告されている有害反応は、痛風再燃、肝機能異常、下痢、悪心、頭痛、関節痛、皮疹、および浮腫で、多くが軽度～中等度であった。

◇VigiBaseに収載されているfebuxostat関連のアレルギー性血管炎のICSR (表1)

2015年7月1日時点でVigiBaseには、febuxostatの使用に関連したアレルギー性血管炎のICSRが7例収載されている(重複例の可能性のある1例を除く)。報告元はフランス、ドイツ、インド、日本、および米国である。この7例中1例で、febuxostatが単独の被疑薬であった。アレルギー性血管炎の

^H marketing authorization holder (製造販売承認取得者)

^I xanthine oxidase

転帰は7例すべてで報告されており、全例で患者はfebuxostatの退薬後、回復したか、または回復しつつあった。

VigiBaseの症例報告から、febuxostatとアレルギー性血管炎との関連について潜在的シグナルが示唆される。7例中6例で他の被疑薬も報告されていたものの、6例中4例ではfebuxostatで説明できる可能性が高いと思われた。また他の2例、およびfebuxostatが単独の被疑薬であった1例では、febuxostatが原因であった可能性が考えられる。アレルギー性血管炎の発症までの期間は、それが薬剤性であることと整合性がある^J。他の被疑薬についてもpositive dechallenge^Kがみられたとはいえ、febuxostat退薬後の転帰が回復したか回復中であった患者すべてで、febuxostatとの関連が強く支持される。さらに文献で、皮膚白血球破碎性血管炎を発現した1人の患者(生検により確定診断)について、febuxostatとの関連は断定できないとしてもその可能性が高いと報告されている。

表1: VigiBaseに収載されたfebuxostat関連アレルギー性血管炎の報告症例概要

症例	年齢/性別	他の被疑薬または併用薬	有害反応[「血管炎」に関してはWHO-ART ^L による用語, その他は基本語(PT)]	転帰
1	48/男	被疑薬: Colchicine/ tiemonium methylsulphate/ Papaver somniaferum powder 併用薬: Amoxicillin, bisoprolol, fludione, furosemide, perindopril	白血球破碎性血管炎	回復
2	70/男	被疑薬: Hydroxycarbamide 併用薬: Amorolfine, betamethasone, clobetasol, ketoconazole, phenobarbital/ phenytoin/ caffeine/ sodium benzoate, phenytoin, silodosin	アレルギー性血管炎, アルブ ミン尿, 血尿	回復中
3	85/女	被疑薬: Allopurinol 併用薬: インフルエンザワクチン	白血球破碎性血管炎, 剥脱 性皮膚炎	回復

^J 発現までの期間は3例で報告されており、薬剤投与当日～18日後(中央値14日)であった。

^K positive dechallenge: 被疑薬の使用中止後に有害反応が消失または軽減すること。(訳注)

^L World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO 副作用用語集)。(訳注)

4	84/女	被疑薬: インフルエンザワクチン 併用薬: Acetylsalicylic acid, amlodipine, carvedilol, colchicine, enalapril, furosemide, gabapentin, prednisone	白血球破碎性血管炎, 高窒 素血症, 高血糖, 口唇乾燥, 紫斑, 皮膚剥脱	回復
5	72/男	なし	アレルギー性血管炎	回復
6**	83/女	被疑薬: Levofloxacin 併用薬: Citalopram, fentanyl, metoclopramide, 非経口栄養剤	アレルギー性血管炎, 肝不全	回復
7	75/男	被疑薬: Moxifloxacin, phenprocoumon, torasemide 併用薬: Atenolol, naloxone hydrochloride/ tilidine phosphate, ramipril	アレルギー性血管炎, 入院	回復
8**	83/女	被疑薬: Levofloxacin 併用薬: アミノ酸NOS/電解質NOS/炭水化 物NOS, citalopram, fentanyl, metoclopramide, 非経口栄養剤	アレルギー性血管炎, 肝不 全, 入院	回復

NOS: Not otherwise specified (詳細不明)

** 症例6, 8は重複の可能性あり。

◇MAH^Mの回答

入手データからは「血管炎」とfebuxostatとの因果関係を確定することはできない。現時点でfebuxostatのリスク・プロファイルに変更はない。EMAのPRAC^Nの見解^Oと同様に、白血球破碎性血管炎に関する潜在的シグナルに関する検討は、シグナルとして立証できなかったとして完了している。MAHは、関連したすべてのベネフィット/リスク情報を引き続きモニターし、febuxostatの安全性プロファイルに影響するような新たな情報が現れた場合、適切な対応を行う。

薬剤情報

©Dabigatran [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etexilate]

^M marketing authorization holder (製造販売承認取得者)

^N Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (ファーマコビジランス・リスク評価委員会)

^O 2015年11月時点でEMAのPRACは、この潜在的シグナルに関し、症例数が少ないこと、交絡因子があることから、シグナルとして検証できないとの見解を示した。

Methanesulfonate, 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
◎Febuxostat [フェブキソスタット, 非プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬, 高尿酸血症治療薬]
国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子