



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)】

- FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報—2016年7～9月期報告.....2

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

- Drug Safety Update Volume 10, Issue 5, December 2016
 - Cobicistatもしくはritonavirとステロイドとの併用: 副腎皮質ステロイドによる全身性有害作用のリスク.....4

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2016
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル(denosumabと扁平苔癬, denosumabと血管炎, etanerceptと注射部位潰瘍/注射部位壊死)8

「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。

※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。

各国規制機関情報

Vol.15 (2017) No.03 (02/09) R01

【 米FDA 】

●FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報—2016年7～9月期報告

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July - September 2016 Report
Surveillance

通知日:2016/12/22

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm534355.htm>

表は、FDA有害事象報告システム (FAERS)^Aデータベースを用いて、2016年7～9月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報、およびその製品名の一覧表である。

FDAは、これらの医薬品に当該のリスクがあると結論したのではなく、安全性検討事項 (potential safety issue)として特定したのであり、医薬品とリスクとの間に因果関係を特定したわけではない。

詳細な評価により医薬品とリスクとの間に関連があるとFDAが判断した場合、製品表示改訂の要求、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)作成の要求、リスクの特性を明らかにするための追加データ収集の要求など、さまざまな措置をとることがある。

FDAが安全性検討事項を評価している間、FDAは、これらの医薬品を処方しないよう医療従事者に推奨しているわけではなく、また患者に使用を中止するよう推奨しているわけではない。これらの医薬品の使用に関して質問のある患者は、担当の医療従事者に相談すること。

FDAは、各安全性検討事項の評価の完了後、必要に応じて、新たな通知を行う。

表:FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

販売名 (一般名) または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2016年11月3日時点)
Corlanor (ivabradine) 錠剤, 経口用	心室性不整脈	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬 (NOAC): ・Eliquis (apixaban) 錠剤, 経口用 ・Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) カプセル剤, 経口用 ・Savaysa (edoxaban tosylate) 錠剤, 経口用 ・Xarelto (rivaroxaban) 錠剤, 経口用	血管炎	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Imlygic (talimogene laherparepvec) 注射用懸濁液	播種性ヘルペス感染	FDAは規制措置が必要か否か評価中。

^A FDA Adverse Event Reporting System

Kybella (deoxycholic acid) 注射剤, 皮下用	注射部位脱毛症	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Proamatine (midodrine hydrochloride) 錠剤	モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI) ^B との相互作用により脳血管発作のリスクが生じる可能性あり	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Sensipar (cinacalcet) 錠剤, 経口用	胃腸出血	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Stelara (ustekinumab) 注射剤, 皮下用	血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) ^C	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
チロシンキナーゼ阻害薬: ・ Gleevec (imatinib mesylate) 錠剤 ・ Sprycel (dasatinib) 錠剤 ・ Tassigna (nilotinib) カプセル剤	B型肝炎ウイルス再活性化 ^D	B型肝炎ウイルス再活性化に関する情報を盛り込むため, GleevecおよびSprycelの製品表示の「有害反応—市販後報告」の項と, Tassignaの製品表示の「有害反応—臨床試験からの追加データ」の項が改訂された。 Gleevec labeling (Gleevecの製品表示サイト) Sprycel labeling (Sprycelの製品表示サイト) Tassigna labeling (Tassignaの製品表示サイト)
Viberzi (eluxadoline) 錠剤, 経口用	膵炎/オッドディ括約筋痙攣	FDAは規制措置が必要か否か評価中。

^B monoamine oxidase inhibitor

^C Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

^D 医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.14 No.18 (2016/09/08), 【EU EMA】Vol.14 No.08 (2016/04/21) 参照。(訳注)

Vol.15 (2017) No.03 (02/09) R02

【 英MHRA 】

- Cobicistatもしくはritonavirとステロイドとの併用:副腎皮質ステロイドによる全身性有害作用のリスク

Cobicistat, ritonavir and coadministration with a steroid: risk of systemic corticosteroid adverse effects

Drug Safety Update Volume 10, Issue 5, December 2016

通知日:2016/12/14

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/577417/pdf_Dec.pdf
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadminsitration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects>

HIV治療薬のブースター薬^Aと副腎皮質ステロイドを併用した場合、薬物動態的相互作用により副腎抑制が発現するリスクが高まる可能性がある。



◇医療従事者向け助言

- HIV患者にステロイドを処方または投与することがある臨床医はすべて、チトクロムP450 3A (CYP3A)により代謝される副腎皮質ステロイドと、HIV治療薬のブースター薬とを併用した場合、副腎皮質ステロイドによる全身性有害作用の発現リスクが高まる可能性があることを認識すべきである。
- これらの有害作用の報告はまれではあるが、全身性以外のステロイド製剤(鼻腔内、吸入、関節腔内用)によってもこの相互作用が起こる可能性がある。
- HIV治療薬のブースター薬と、CYP3Aにより代謝される副腎皮質ステロイドとの併用は、患者が得られる可能性のあるベネフィットがリスクを上回る場合を除き、推奨しない。ベネフィットがリスクを上回り、併用する場合には、副腎皮質ステロイドによる全身性有害反応が発現しないか患者をモニターすべきである。
- 副腎皮質ステロイドを併用する必要がある場合、特に長期使用では、可能であれば beclomethasoneの使用を検討すべきである。BeclomethasoneはCYP3A代謝への依存度が低く、相互作用により副腎皮質ステロイドによる有害作用が起こるリスクが完全に除去されるわけではないが、そのリスクが低いと考えられる。

◇背景

薬物動態学的ブースターとは、共に使用する医薬品の代謝を阻害してその医薬品の作用を増強または持続させるために用いる薬剤である。Ritonavir、およびその構造類似体であるcobicistat

^A HIV-treatment-boosting agent

は、CYP3Aサブファミリーを阻害する作用があり、一部の抗レトロウイルス薬の作用を持続させるブースター効果をもつ¹⁾。

副腎皮質ステロイドは、主としてCYP3A酵素群、特にCYP3A4により代謝される^{2,3)}。したがって、CYP3A阻害薬と副腎皮質ステロイドとの併用は、全身のステロイドレベルを高めると予想される。

◇Cobicistat

EU全体でのレビューで、cobicistat含有レジメン([‘Stribild’])による治療中に、吸入用、点鼻用、あるいは関節腔内用の副腎皮質ステロイドを処方された患者での副腎抑制の症例が、世界全体で8例(論文発表された報告1例⁴⁾を含む)特定された。

報告された有害反応は、副腎機能不全、副腎抑制、およびクッシング症候群であった。使用されていた副腎皮質ステロイドは、点鼻用および吸入用のfluticasone、経口用budesonide、関節腔内用triamcinoloneであった。さらに臨床試験から1例、cobicistat含有レジメンと共に、methylprednisolone(硬膜外投与)とfluticasone(点鼻用)を併用した際に副腎機能不全が生じた症例が特定された。

報告症例の多くでは、副腎皮質ステロイドが長期(9カ月～1年以上)に使用されていたが、副腎皮質ステロイドの長期使用は副腎抑制のリスク因子であることが知られている。

Cobicistat含有薬の製品情報は、以下の内容を盛り込むため改訂中である。

- ・ 副腎皮質ステロイドとの併用により、副腎皮質ステロイドによる全身性の有害反応が発現する可能性があることを警告
- ・ 治療中にこれらの有害事象が発現していないか患者をモニターする必要性を強調
- ・ 可能な限り、低リスクの別の薬剤(特に吸入用または鼻腔内用のbeclomethasone)を検討するよう助言

Beclomethasoneは、他の副腎皮質ステロイドに比べCYP3A代謝への依存度が低く、一般に相互作用が起きにくい。しかしながら、cobicistatとの併用により全身性の副作用が発現する可能性は否定できないため、beclomethasoneを使用する場合も、慎重な使用と適切なモニタリングを行うよう助言する。

副腎皮質ステロイドの製品情報も、相互作用により副腎皮質ステロイドによる全身性の有害作用が生じる可能性に関し警告するため、改訂中である。しかしながら、皮膚での使用のみを適応とした製剤については、cobicistatとの相互作用に関するエビデンスが限られているため、この改訂から除外される。

◇Ritonavir

HIVプロテアーゼ阻害薬のブースターとしてritonavirを使用し、さらにtriamcinoloneを硬膜外、関節腔内、あるいは筋肉内に投与された患者で、副腎皮質ステロイドによる有害作用が報告されて

いる。2016年11月21日までに、英国のYellow Card副作用報告システム^Bに、triamcinoloneとritonavirとの相互作用が26例報告されている。その副作用の内容は、クッシング症候群またはクッシング様症状が18例、副腎抑制が17例であった。Ritonavirとの相互作用について警告するため、triamcinolone含有の注射用製剤の製品情報を改訂中である。

EUでの別のレビューで、dexamethasone点眼剤とritonavirとの相互作用によるクッシング症候群の報告が2例特定されている。このレビューでも、眼内用、皮膚用いずれのdexamethasone製剤も、集中的または長期的な治療の後、副腎皮質ステロイドによる全身性の有害作用のリスク上昇が確認され、またこれらがritonavirとの相互作用のリスクとなるとレビューで判断された。Dexamethasoneの眼内用および皮膚用製剤の製品表示も、ritonavirなどCYP3A4阻害薬との相互作用の可能性に関する警告を盛り込んで改訂中である。Dexamethasoneの経口および注射用製剤の製品表示には、既に警告が記載されている。

CYP3Aにより代謝される他の副腎皮質ステロイドについても、相互作用が起こることが予想される。相互作用を含め、医薬品との関連が疑われる有害反応は、Yellow Card副作用報告システムにより報告すること。

文 献

- 1) Marzolini C, et al. [Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug–drug interaction profiles with co-medications](#). *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1755–58.
- 2) Jakeman B, et al. [Iatrogenic Cushing’s syndrome after triamcinolone plus ritonavir-boosted atazanavir](#). *J Am Pharm Assoc* 2015; 55: 193–97.
- 3) Saberi P, et al. [Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management](#). *HIV Medicine* 2013; 14: 519–29.
- 4) Lewis J, et al. [A case of iatrogenic adrenal suppression after co-administration of cobicistat and fluticasone nasal drops](#). *AIDS* 2014; 28: 2633–39.

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.14 No.22 (2016/11/02)

Cobicistat含有医薬品と副腎皮質ステロイドとの相互作用による副腎抑制が安全性シグナルとして特定され、cobicistat含有医薬品の製品表示を改訂するようPRACから勧告された。

【EU EMA】Vol.15 No.01 (2017/01/12)

上記PRACの勧告を再レビューした結果、cobicistat含有医薬品の製品表示内容に変更はないが、beclomethasone含有製品については、相互作用のリスクが低いことから、PRACの上記勧告内容が緩和された。

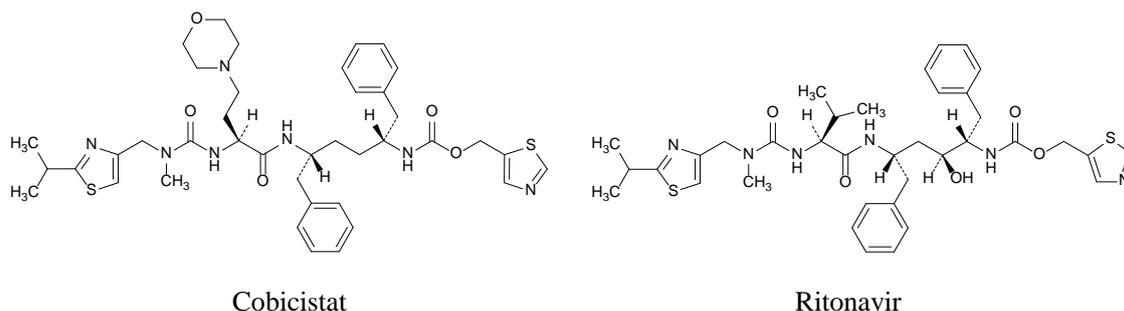
^B <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

薬剤情報

◎Cobicistat〔コビススタット, CYP3Aの選択的阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済

※Cobicistatは, HIV-1に対する抗ウイルス活性を有さず, 他の薬とともに使用することで, ブースターの役割を果たす。

◎Ritonavir〔リトナビル, HIVプロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済



◎Beclometasone〔Beclometasone Dipropionate, ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(JP), 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済 ※BeclomethasoneはUSAN表記。

※国内でも吸入用および鼻腔内用がある。一般用もある。

◎Fluticasone〔Fluticasone Propionate, フルチカゾンプロピオン酸エステル, Fluticasone Furoate, フルチカゾンフランカルボン酸エステル, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済

※国内でも点鼻用および吸入用がある。

◎Budesonide〔ブデソニド, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済

※国内では経口用および吸入用がある。

◎Triamcinolone〔トリアムシノロン(JP), Triamcinolone Acetonide, トリアムシノロンアセトニド(JP), 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済

※国内では皮膚用, 筋注用, 関節腔内用, 眼内用, および経口用がある。一般用もある。

◎Methylprednisolone〔メチルプレドニゾロン(JP), Methylprednisolone Sodium Succinate, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, Methylprednisolone Acetate, メチルプレドニゾロン酢酸エステル, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済

※国内では皮膚用, 静注用, および経口用がある。

◎Dexamethasone〔デキサメタゾン(JP), Dexamethasone Valerate, デキサメタゾン吉草酸エステル, Dexamethasone Cipeclate, デキサメタゾンシペシル酸エステル, Dexamethasone Palmitate, デキサメタゾンパルミチン酸エステル, Dexamethasone Propionate, デキサメタゾンプロピオン酸エステル, Dexamethasone Metasulfobenzoate Sodium, デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム, Dexamethasone Sodium Phosphate, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済

※国内では皮膚用, 点鼻用, 静注用, 点眼用, 点耳用, および経口用がある。一般用もある。

Vol.15 (2017) No.03 (02/09) R03

【WHO】

- VigiBaseで特定された安全性シグナル (denosumabと扁平苔癬, denosumabと血管炎, etanerceptと注射部位潰瘍/注射部位壊死)

Signal (Denosumab, Etanercept)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2016

通知日: 2016/12/27

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_Pharm_Newsletter_6_2016.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間に因果関係が存在する可能性について報告された情報のうち、これまで知られていなかったか、十分な記録による裏付けがなかったものである。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1,400万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。



◇Denosumabと扁平苔癬(LP)

◇Denosumabについて

Denosumabは、特異的かつ高い親和性でヒトRANKL^Fに結合するヒト型モノクローナル抗体(IgG2)であり、破骨細胞およびその前駆細胞の表面に発現する受容体であるRANKの活性化を抑制する。RANKL/RANKの結合を阻害し、破骨細胞の形成、機能、生存を抑制することで、皮質骨や海綿骨での骨吸収を抑制する。Denosumabは閉経後女性および骨折リスクの高い男性での

^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.26)を参照。
http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_Pharm_Newsletter_6_2016.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://who-umc2010.phosdev.se/DynPage.aspx?id=115092&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7614>

^F receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (NF-κB活性化受容体リガンド)

骨粗鬆症の治療、およびホルモン遮断療法を受けている骨折リスクの高い前立腺癌の男性患者での骨喪失の治療を適応とする。

◇扁平苔癬(LP)について

LPは、皮膚、舌、口腔の粘膜に病変を生じる慢性の粘膜皮膚疾患である。LPの症状としては、丘疹、病変、発疹がある。好発部位は手首および足首の周辺である。LPの原因は不明である。LPについては諸説あるが、自己免疫性疾患に分類できると考えられている^{2,3)}。LP様発疹(苔癬様反応とよく呼ばれる)の中には、種々の医薬品の有害反応として発現するものもある^{3,4)}。

◇VigiBaseでの報告および結論

2016年1月1日時点で、VigiBaseにはdenosumabの使用に伴う扁平苔癬(LP)^GのICSRが14例収載されている(重複が疑われる報告を除く)^H。報告国は、米国(8例)、カナダ、デンマーク、ギリシャ、オランダ、セルビア、スイス(各1例)である。14例中12例で、denosumabが唯一の被疑薬であった。その14例中6例でLPの転帰が報告されていたが、6人全員が回復または回復中と報告されていた。この6例のうち4例でdenosumabの使用を中止したと報告されていたが、残りの2例は使用を中止したか否か不明であった。

VigiBaseの症例報告からは、denosumabとLPとの間にシグナルが存在する可能性が示唆される。7例でLPの発現までの期間が報告されており、denosumabの使用開始後、数日~7カ月(中央値:約3~4週間)であった。これは薬剤性の副作用として整合性がある。

一般に、dechallenge^Iは被疑薬との関連の根拠とされるが、denosumabのような薬剤(6カ月に1回投与)では、退薬という概念は意味をもたない。Positive rechallenge^Jと思われる症例は1例報告されている。

RANKLはTNF(腫瘍壊死因子)^Kのスーパーファミリーに属していることから、denosumabは、TNF- α 阻害薬と同様の機序により、LPを引き起こす可能性があると考えられる。

[執筆者:Dr Ian Boyd, Australia]

文献および関連資料 (抜粋)

- 1) European Medicines Agency. Summary of product characteristics for Prolia. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf. Accessed: 3 February 2016.
- 2) American Academy of Dermatology. Lichen planus. Available from: <http://www.aad.org/public/diseases/rashes/lichen-planus> Accessed: 19 February 2016.

^G lichen planus

^H 個々の症例の詳細は原文p.16の表1を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_Pharm_Newsletter_6_2016.pdf?ua=1

^I 薬剤の使用を中止すること(訳注)

^J 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること(訳注)

^K Tumour Necrosis Factor

3) Medline Plus. Lichen planus.

Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000867.htm> Accessed: 19 February 2016.

4) Sugerma PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes diagnosis and management. *Aust Dental J* 2002;47:290-7.

◇MAHの回答

扁平苔癬の症例が報告されていることは認識している。継続中のファーマコビジランス活動の中で、denosumabの使用に伴う扁平苔癬のリスクを評価するための包括的な安全性評価を既に実施している。包括的レビューの結果から、denosumabの使用に伴う扁平苔癬について、新たな安全性リスクは特定されなかった。シグナルとしての扁平苔癬の評価を終了する(close the signal)としたMAHの結論は、2015年4月10日付でファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Lから同意を得ている。MAHは今後も、通常ファーマコビジランス活動の一環として、扁平苔癬イベントのモニタリングを継続する。



◇Denosumabと血管炎

◇Denosumabについて(p.8参照)

◇血管炎について

血管炎は、血管の径や部位にかかわらず、あらゆる種類の血管に生じる炎症性病変を表す総称である。血管炎は虚血や血栓症などの症状を引き起こし、重篤な器官損傷を引き起こして生命を脅かす事態に至る場合もある。

◇VigiBaseでの報告および結論

2016年1月1日時点で、VigiBaseには、denosumabの使用に伴う血管炎のICSRが30例(重複を除く)収載されていた^M。報告国は、米国(16例)、オーストラリア、ドイツ、スイス、英国(各2例)、アルゼンチン、フランス、ギリシャ、アイルランド、オランダ、スペイン(各1例)である。30例中29例で、denosumabが唯一の被疑薬であった。

血管炎の転帰は16例で報告されており、そのうち10例では患者は回復または回復中、5例では未回復、残りの1例の患者は有害反応とは無関係に死亡したと報告されていた。回復または回復中と報告されていた10例のうち、5例はdenosumabの使用を中止し、1例は用量を変更せず、残りの4例ではdenosumabの使用を中止したか否か不明であった。未回復と報告された5例のうち、2例で

^L Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^M 個々の症例の詳細は原文p.21の表1を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_Pharm_Newsletter_6_2016.pdf?ua=1

はdenosumabの使用を中止し、残りの3例では使用を中止したか否か不明であった。

VigiBaseでの症例報告から、denosumabと血管炎との間にシグナルが存在する可能性が示唆される。

発症までの期間も、薬剤性であることと整合性がある。発症までの期間は、報告されていたのは11例のみであったが、denosumabの使用開始後、3日～9カ月(中央値:約2カ月)であった。2例では、2回目の投与後(1例は1週間後、もう1例は3カ月後)に発症したと報告されていた。

Denosumabのような医薬品(6カ月に1回投与)については、dechallenge¹は特に被疑薬との関連の根拠とはならないため、退薬という概念は意味をもたない。

この症例集積での患者はさまざまな併存疾患を有していたものの、血管炎の原因としてdenosumabの使用以外に考えられる要因について、報告にはほとんど言及されていない。

RANKLはTNFのスーパーファミリーに属していることから、denosumabは、TNF- α 阻害薬と同様の機序により、血管炎を引き起こす可能性があると考えられる。

[執筆者:Dr Ian Boyd, Australia]

◇MAHの回答

MAHは血管炎の症例が報告されていることを認識している。ファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Lの要請に従い、denosumabの使用に伴う血管炎の発現リスクについて、包括的な安全性評価を実施した。この包括的レビューで、denosumabの使用に伴う血管炎に関し、新たな安全性リスクは特定されなかった。血管炎のシグナルについての評価を終了する(close the signal)としたMAHの結論は、2014年4月10日付でPRACから同意を得ており、追加解析は不要とされた。MAHは、通常ファーマコビジランス活動の一環として、血管炎イベントのモニタリングを継続する。



◇Etanerceptと注射部位潰瘍/注射部位壊死—医薬品有害反応としての特徴

◇Etanerceptの有害反応について

VigiBaseに収載された報告の中で、注射部位潰瘍とetanerceptとの組み合わせが目撃された。今回の解析では、WHO-ART^Nの基本語(PT)^Oの「注射部位潰瘍(injection site ulceration)」に的を絞り、次にそれに近いPTの「注射部位壊死(injection site necrosis)」まで範囲を拡げた。両事象は関連しているためである。Etanerceptは、TNF(腫瘍壊死因子)^Kの受容体への結合を阻害する遺伝子組換え製剤であり、免疫調節薬として、成人での原発性および二次性の関節炎の治療を適応とする¹⁾。Etanerceptの注射部位反応は十分な記録で裏付けられ、特徴も明らかにされている²⁾。Etanerceptの注射部位反応は通常、出血、挫傷、紅斑、そう痒、疼痛、腫脹などで軽症であり、注射部位潰瘍は含まれない。注射部位反応は1カ月以内に発現することが多いが、リコール注射部位反応が起こる場合もある。さらに、製品情報には、皮膚血管炎など重篤な皮膚反応も記載されて

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

^O preferred term

いる¹⁾。注射部位潰瘍は一般に、不適切な注射手技により感染が起こり、その結果潰瘍が生じたか、または別の機序で薬剤そのものが潰瘍を引き起こしたかのいずれかである。一例として、免疫調節薬の筋肉内注射により壊死性血管炎が発現した症例が報告されている³⁾。注射部位に生じた皮膚反応は、重篤な場合、治療の中止に至ることもある。本通知は、注射部位潰瘍の症例を報告し、etanerceptによる注射部位反応の特徴をより明らかにすることを目的としている。

◇VigiBaseからの報告

2016年1月時点で、VigiBaseには、注射部位潰瘍のPTに関する報告が29例、注射部位壊死のPTに関する報告が2例収載されていた^P。この31例は、米国、英国、およびコロンビアからの報告であった。これらの患者の大多数は関節リウマチの治療を受けていたが、そのほかに乾癬性関節症と乾癬も適応として報告されていた。注射部位潰瘍、注射部位壊死の症例報告で共に記載されていた用語には、発疹と疼痛があった。7例では全身性浮腫、インフルエンザ様症状、悪心などの全身症状が、2例では注射手技のミス、別の2例では注射部位での感染も報告されていた。症例の3分の1では、小結節、膨疹、あるいは小水疱を伴って発現したと、さらに詳細が報告されていた。特に、1人の患者は、微細な開放創で覆われた広範な紅斑を発現し、別の1人は両脚部のふくらはぎと足首の間に複数の潰瘍が発現した。発現時期が報告されていた症例では、治療開始から1週間～5年後に発現しており、大半の症例では1カ月以内であった。これらの症例のうち6例では、注射後すぐ、あるいは2日以内に発現し、1人は毎注射後に発現していた。被疑薬としてinfliximabも報告されていた1例を除き、全症例でetanerceptが単独の被疑薬であった。Etanerceptに関連していない可能性の高い症例が2例あり、1例は帯状疱疹ワクチンの接種部位での発現、もう1例は治療開始前の発現であった。

◇有害反応の原因として考えられる要因

Etanerceptには血管炎を引き起こす作用があること¹⁾、および基礎疾患による素因があったこと⁴⁾を考慮すると、etanerceptの使用に伴う注射部位潰瘍/注射部位壊死について報告の原文に記載された詳細な情報には、皮膚血管炎の症状との一致点がみられる⁵⁾。このことは、etanerceptによる注射部位反応は免疫介在性であるという説を強めるものである²⁾。一方、不適切な注射手技かまたは局所感染が報告された症例については、不適切な手技によりまず感染が起こり、その後潰瘍が生じたと説明することが可能である。これらの患者は全員成人であったため、おそらく自己注射を行っていたと思われる。患者へのトレーニングにさらに力を入れるべきである。

[執筆者: Ms Marilina Castellano, Uppsala Monitoring Centre]

文献および関連資料

- 1) Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics for etanercept (Enbrel®). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19162> Accessed: 13 January 2016.

^P VigiBase の検索範囲を拡大した結果、注射部位小水疱の PT に関する報告は 444 例見出された。

- 2) Batycka-Baran A, Flaig M, Molin S, Ruzicka T, Prinz JC. Etanercept-induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Nov;11(6):911-21.
- 3) Shai A, Maibach HI. Wound healing and ulcers of the skin diagnosis and therapy: The practical approach. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. Available from: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=30914> Accessed: 13 January 2016.
- 4) Xue Y, Cohen JM, Wright NA, Merola JF. Skin signs of rheumatoid arthritis and its therapy-induced cutaneous side effects. *Am J Clin Dermatol.* 2016 Apr;17(2):147-62.
- 5) Panuncialman J, Falanga V. Unusual causes of cutaneous ulceration. *Surg Clin North Am.* 2010 Dec;90(6):1161-80

◇MAHの回答

注射部位反応 (ISR)^Qが, etanerceptの使用に伴い非常によくみられる(頻度は $\geq 1/10$)有害反応として十分明らかにされ, 報告されている¹⁾点については, MAHはUMCと同意見である。

MAHに市販後症例として報告されたISRイベントのうち, 重篤例に分類されたのは1.5%未満であり, 臨床試験で報告されたISRイベントのうち, 重篤な有害事象とみなされたのは0.02%未満であった。

2016年4月18日までのMAHの安全性データベースで, etanerceptとMedDRA^Rの基本語(PT)^Oの「注射部位潰瘍(injection site ulcer)」および「注射部位壊死(injection site necrosis)」について累積的に検索した結果, それぞれ39例, 7例を特定した。この46例は, MAHに報告されたISRの全症例中の0.04%未満である。このうち重篤例と報告されたのは13例で, MAHに報告されたISRの全重篤症例中の0.15%未満である。

MAHの安全性データベースのこれらの症例報告をレビューした結果, 各ISRの症状発現について, 診断, 治療, 併用薬, および記載内容の情報が不十分であるなど, 重要な情報が不足していることがわかった。レビューでは, 皮膚血管炎の疑い症例, 確定症例とも, 見出されなかった。

重篤なISRには, 複数の要因が関わっている可能性が高いとMAHは考える。考えられる原因として, 過敏症, 不適切な注射手技または注射器の不具合による感染, および皮膚血管炎が報告されていた。Etanercept関連のISRの生検データを評価した小規模な研究では, 考えられる作用機序として, Tリンパ球介在性の遅発型過敏反応が生じ, その結果免疫寛容が誘導されるという説が示された²⁾。皮膚血管炎はetanerceptの使用に伴うまれな($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)有害反応として製品概要に記載されているが, MAHの安全性データベースにおいて現時点で得られるエビデンスは, 注射部位潰瘍または注射部位壊死として報告されたイベントが皮膚血管炎によるものであると示唆してはいない。

重篤なISRに至る感染を予防するには, 適切な注射手技を用いるための訓練が非常に重要であ

^Q injection site reaction

^R Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH国際医薬用語集)

ることに、MAHは大いに賛同する。このため、地域別の幅広い教育プログラム(個々の市場の要件によって内容が異なる)を継続する。

MAHは引き続き、市販後データ、臨床試験データ、および発表された文献をレビューし、ISRの重要なリスクについて定期的なファーマコビジランス監視活動を行っていく。

薬剤情報

- ◎Denosumab[{デノスマブ(遺伝子組換え), Denosumab (Genetical Recombination)}, 抗RANKL(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand)ヒト型IgG2モノクローナル抗体, 骨吸収抑制薬, 骨粗鬆症治療薬]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)}, TNF α 阻害薬, 抗リウマチ薬]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