



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.25 (2017/12/14)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 血液凝固第VIII因子製剤(血漿由来型と遺伝子組換え型):インヒビター発現リスクの差を示すエビデンスなし.....2

【カナダHealth Canada】

- 非定型抗精神病薬:睡眠時遊行症および睡眠関連食行動障害のリスクを評価した安全性レビュー.....5

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2017
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル—Ruxolitinibと末梢性ニューロパチー.....8

「NIHS 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.15 (2017) No.25 (12/14) R01

【 EU EMA 】

- 血液凝固第VIII因子製剤(血漿由来型と遺伝子組換え型):インヒビター発現リスクの差を示すエビデンスなし

Factor VIII medicines: no clear and consistent evidence of difference in risk of inhibitor development between classes

Referral

通知日:2017/09/15

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Factor_VIII/human_referral_prac_000060.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

(抜粋)

◇レビューの結論

血液凝固第VIII因子製剤には血漿由来型と遺伝子組換え型の2種類がある。EMAは、この2種類の製剤間でインヒビター発現率の差があることを示す明確で一貫したエビデンスはないと結論した。

EMAのレビュー^Aは、SIPPET試験¹⁾の結果の公表後に開始された。SIPPET試験では、遺伝子組換え型第VIII因子製剤は血漿由来型製剤よりインヒビター発現率が高いという結論が示された。EMAのレビューでは、SIPPET試験に加え、関連のある他の介入試験や観察研究も検討された。これらのデータすべてをレビューした結果、この2種類の製剤間でインヒビターの発現リスクに差があることを示す明確なエビデンスは見出されなかった。

第VIII因子は正常な血液凝固に必要なであるが、血友病Aの患者では欠乏している。第VIII因子製剤は、欠乏している第VIII因子を補充し、出血を抑制・予防する。しかしながら、第VIII因子製剤に対するインヒビターが特に治療開始後早期に体内で発現することがある。インヒビターが発現すると、第VIII因子製剤の効力が減弱し、出血が抑制できなくなる。

血漿由来型と遺伝子組換え型それぞれの中でも個々の製品によって特性が異なるため、EMAは、種類にかかわらず、個々の医薬品についてインヒビターの発現リスクを評価すべきであると結論した。さらに多くのエビデンスを入手するため、各医薬品のリスク評価を今後も継続していく。

現時点での知見を盛り込むため、第VIII因子製剤の処方情報は、必要に応じて、インヒビターの発現が、治療歴のない患者では「頻度が非常に高い副作用 (very common side effect)」、治療歴のある患者では「頻度の低い副作用 (uncommon side effect)」として記載されるよう改訂される。インヒビター発現に関する警告については、インヒビター力価が低い場合は高い場合に比べ重度の出血のリスクが低い、という表現に修正される。

^A EMA のレビューでは、EU で承認されているヒト第 VIII 因子含有製剤の全品目が検討された。

◇医療従事者向け情報

- 現時点のエビデンスからは、第VIII因子製剤の遺伝子組換え型と血漿由来型との間でインヒビター発現リスクに差があると結論するには至らないため、診療内容を変更する必要はない。
- 第VIII因子製剤に関するEMAのレビューは、SIPPET試験の結果の公表後に行われた。SIPPET試験は、治療歴のない重度の血友病A患者が血漿由来型または遺伝子組換え型のいずれかの第VIII因子製剤を使用した場合のインヒビターの発現を評価した、無作為化臨床試験である¹⁾。SIPPET試験の担当医師らは、「製剤中にvon Willebrand因子が含まれる血漿由来型第VIII因子による治療を受けた患者は、遺伝子組換え型の第VIII因子製剤による治療を受けた患者に比べ、インヒビターの発現率が低かった」と結論した。EMAのレビューでは、SIPPET試験と共に、他の臨床試験や観察研究のデータ²⁻⁵⁾も検討された。
- レビューの結果、検討したデータからは、異なる種類の第VIII因子製剤間で、インヒビターの発現リスクに統計的あるいは臨床的に意義のある差は示されなかった。SIPPET試験は血漿由来型と遺伝子組換え型それぞれのクラス効果を評価するためにデザインされた試験であり、試験で用いられた第VIII因子製剤の品目数は少なかった。特に、SIPPET試験では用いられなかった製品が多くあったことから、試験結果を個々の医薬品に外挿することはできないとレビューで判断された。
- 第VIII因子製剤の処方情報は、必要に応じて、インヒビターの発現が、治療歴のない患者では「頻度が非常に高い副作用 (very common side effect)」、治療歴のある患者では「頻度の低い副作用 (uncommon side effect)」として記載されるよう改訂される。インヒビター発現に関する警告については、インヒビター力価が低い場合は高い場合に比べ重度の出血のリスクが低い、という表現に修正される。

文献

- 1) Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* (2016), 374:2054-64.
- 2) Gouw SC et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* (2007), 109:4648-54.
- 3) Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* (2013), 368:231-9.
- 4) Iorio A et al. Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia* (2017), 23:255-63.
- 5) Fischer K et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* (2015) 113:968-75.

第VIII因子製剤に関してEMAがこれまで行ったレビューについては、下記のサイトを参照。

- [‘Kogenate Bayer’]および[‘Helixate NexGen’]に関する第20条にもとづく手続き:CHMPは[‘Kogenate Bayer’]および[‘Helixate NexGen’]に関するPRACの勧告を確定(2013年12月20日付通知, 2014年4月9日付更新)。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Kogenate_Bayer_and_Helixate_NexGen/human_referral_prac_000022.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.12 No.02 (2014/01/16) 参照。
- 2016年5月10～13日に実施されたPRACの会議のハイライト(2016年5月13日付通知)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/05/news_detail_002528.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

◇今回のreferral手続きについて

第VIII因子製剤のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、ドイツの医薬品規制機関(Paul-Ehrlich-Institute)の要請により2016年7月7日に開始された。

本レビューはまず、EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Bが実施し、一連の勧告を行った。その後、関係企業から要請があったため、この初回の勧告についてPRACが再レビューを行った^C。PRACの最終勧告はヒト用医薬品委員会(CHMP)^Dに提出され、CHMPがEMAとしての見解を採択した。

Referral手続きの最終段階として、CHMPの見解は今後欧州委員会(EC)に提出され、追ってECにより全EU加盟国で法的効力を持つ最終的決定が行われる^E。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.02 (2014/01/16), Vol.11 No.8 (2013/04/11)

^B Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^C 2017年5月5日付通知, 2017年6月9日付更新。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500226901.pdf

^D Committee for Medicinal Products for Human Use

^E 2017年11月10日付で、EU全域で法的拘束力をもつ最終決定が下された。(訳注)

Vol.15 (2017) No.25 (12/14) R02

【 カナダ Health Canada 】

- 非定型抗精神病薬:睡眠時遊行症および睡眠関連食行動障害のリスクを評価した安全性レビュー

Summary Safety Review - Atypical antipsychotics - Assessing the potential risk of sleep walking and sleep-related eating disorder

Safety Reviews

通知日:2017/09/21

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/atypical-antipsychotics-assessing-potential-risk-sleep-walking-sleep-related-eating-disorder.html>

◇重要なメッセージ

- 非定型抗精神病薬は、統合失調症、双極性障害、うつ病などの精神障害の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている。
- Health Canadaは、ziprasidoneによる治療を受けていた1人の患者で、睡眠時遊行症(SW)^Aおよび睡眠関連食行動障害(SRED)^Bが発現した症例報告が公表されたことを受け、非定型抗精神病薬の使用に伴いこれらの事象が発現するリスクについてレビューを行った。
- Health Canadaの安全性レビューで、SWおよびSREDと非定型抗精神病薬の使用との間に関連のあることが示された。Health Canadaは、すべての非定型抗精神病薬の製品安全性情報を改訂してこれらの副作用について記載するよう勧告した。

◇背景

Health Canadaは、ziprasidoneによる治療を受けていた患者でのSWおよびSREDの症例報告が発表されたことを受け、非定型抗精神病薬の使用に伴いこれらの事象が発現するリスクについてレビューを行った。睡眠時遊行症(SW)は、患者が睡眠中に起き上がり、歩き回るなどの複雑な行動をとる睡眠障害である。睡眠関連食行動障害(SRED)はSWのバリエーションで、患者が睡眠中に頻繁に起き上がって飲食するという障害である。そのため、睡眠中に調理するなど、負傷につながりかねない危険な行動をとることがある。

◇カナダでの使用状況

- 非定型抗精神病薬は、統合失調症、双極性障害、うつ病などの精神障害の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている。
- カナダでは1991年以降、9品目の非定型抗精神病薬が販売されている。それらは、aripiprazole,

^A sleep walking 夢遊病とも呼ばれる。(訳注)

^B sleep-related eating disorder

asenapine, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, および ziprasidoneである。一部の品目はジェネリック製品も販売されている。

- 睡眠時遊行症は現在, aripiprazole, lurasidone, paliperidone, quetiapine, およびrisperidoneの製品安全性情報に記載されている。睡眠関連食行動障害は, lurasidone, paliperidone, quetiapine, およびrisperidoneの製品安全性情報にのみ記載されている。
- 2016年に, カナダでは, 非定型抗精神病薬の処方約1,800万件が調剤された。

◇安全性レビュー^Cの結果

- レビューの時点で, Health Canadaに, 非定型抗精神病薬の使用との関連が疑われるSWおよびSREDのカナダでの症例が計13例(同一患者での複数の症例報告は1例とする)報告されていた^D。レビューしたこの13例のうち, 2例では睡眠障害が非定型抗精神病薬の使用と関連する可能性の高い(likely)ことが示唆され(患者は同薬の使用中止後に回復), 6例では非定型抗精神病薬の使用に関連する可能性のある(possible)ことが示された。この6例のSWおよびSREDの事象には, 他のリスク因子(既存疾患, このような睡眠障害の既往, 他の医薬品の使用など)も関与していた可能性が考えられるが, 非定型抗精神病薬との関連を否定することはできなかった。残りの5例は, 情報不十分のため評価することができなかった。
- 今回の安全性レビューでは, 非定型抗精神病薬の使用に伴うSWおよびSREDのカナダ国外での報告413例に関する情報も検討されたが, これらの報告から新たな情報はほとんど得られなかった。
- さらにHealth Canadaは, 文献から, 非定型抗精神病薬の使用に伴うSWおよびSREDの症例報告を23例見出した。これらの報告の大半で, 患者は同薬の使用中止後回復していたが, 一部の患者では使用を再開すると事象が再発した。非定型抗精神病薬は推奨通り使用されていたが, 高用量ほど事象の発現頻度が高いようであった。これらの症例報告のレビューから, 全体として, 非定型抗精神病薬の使用とSWおよびSREDとの関連が示唆された。

◇結論および措置

- Health Canadaによる安全性レビューの結果, SWおよびSREDと非定型抗精神病薬の使用との関連が示された。Health Canadaは, すべての非定型抗精神病薬の製品安全性情報を改訂してこれらの副作用について記載するよう勧告した。
- Health Canadaは消費者および医療従事者に対し, 非定型抗精神病薬の使用に関連した副作用をすべて報告するよう奨励する。

^C 本安全性レビューでは, 科学文献, 医学文献, カナダ国内外での有害反応報告, 非定型抗精神病薬の使用実態に関するカナダ国内外での知見などが検討された。

^D カナダでの報告は, 下記の Canada Vigilance Online Database サイトで検索することができる。

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html>

薬剤情報

- ◎Aripiprazole〔アリピプラゾール, アリピプラゾール水和物, Aripiprazole Hydrate, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Asenapine〔アセナピンマレイン酸塩, Asenapine Maleate, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Clozapine〔クロザピン, ジベンゾジアゼピン系薬, 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
- ◎Lurasidone〔ルラシドン塩酸塩, Lurasidone Hydrochloride, 非定型抗精神病薬〕国内:開発中 (Phase III; 2017/10/30現在) 海外:発売済
- ◎Olanzapine〔オランザピン, チェノベンゾジアゼピン系薬, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Paliperidone〔パリペリドン, パリペリドンパルミチン酸エステル, Paliperidone Palmitate, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済 ※Risperidoneの代謝産物
- ◎Quetiapine〔クエチアピソフマル酸塩, Quetiapine Fumarate (JP), 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Risperidone〔リスペリドン (JP), 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ziprasidone〔塩酸ジプラシドン水和物, Ziprasidone Hydrochloride Hydrate, 非定型抗精神病薬〕国内:開発中 (Phase III; 2017/08/21現在) 海外:発売済

Vol.15 (2017) No.25 (12/14) R03

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル—Ruxolitinib と末梢性ニューロパチー

Signal (ruxolitinib)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2017

Web掲載日:2017/08/28

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258800/1/WPN-2017-04-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の因果関係(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)を示唆する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1,500万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方法に従い、定期的に解析されている。



◇背景

Ruxolitinibは、JAK^E1およびJAK2の選択的阻害薬である。現在、骨髄線維症および真性多血症の治療を適応としている。

JAK1およびJAK2は、造血や免疫機能にとって重要な多くのサイトカインおよび増殖因子のシグナル伝達経路に関わっている¹⁾。

Ruxolitinibは骨髄線維症患者にとって、脾臓サイズの縮小、骨髄線維症に伴う消耗性の症状の寛解、全生存期間の延長など、大きな臨床効果をもたらしている²⁾。Ruxolitinibは、真性多血症においても、随伴症状の改善(ヘマトクリット値のコントロール、脾臓容積の縮小など)の点で、標準治

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の世界規模のデータベース。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。

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258800/1/WPN-2017-04-eng.pdf?ua=1>

C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

E Janus Associated Kinase または Janus Kinase

療を上回っていることが実証されている³⁾。

米国では、**ruxolitinib**は現在、中～高リスクの骨髄線維症(原発性骨髄線維症、真性多血症後骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症を含む)の患者の治療、ならびに**hydroxyurea**による治療が十分奏効しなかったか不耐容である赤血球増加症の患者の治療を適応としている⁴⁾。

欧州においても、**ruxolitinib**は骨髄線維症および真性多血症の治療を適応としている。具体的には、原発性骨髄線維症(慢性特発性骨髄線維症ともいう)、真性多血症後骨髄線維症、あるいは本態性血小板血症後骨髄線維症の成人患者における脾腫、およびその他の随伴症状の治療、ならびに**hydroxyurea**による治療に抵抗性または不耐容である真性多血症の成人患者の治療を適応としている⁵⁾。

臨床試験で最も報告の多かった有害反応は血液学的事象であり、次いで多かった有害反応は挫傷、浮動性めまい、頭痛、便秘、および帯状疱疹であった。**Ruxolitinib**による治療中に、進行性多巣性白質脳症など、細菌、マイコバクテリア、ウイルスによる重篤な感染症が発現した症例もみられているため、医師は**ruxolitinib**を使用中の患者について、感染症の徴候・症状が現れないか注意深く観察し、必要に応じて適切な治療を迅速に開始すべきである^{1,4)}。

◇VigiBaseの報告

2016年3月21日時点で、VigiBaseには、**ruxolitinib**が「軸索型ニューロパチー」^Fの被疑薬として報告されていた症例が5例、「末梢性ニューロパチー」^Gの被疑薬として報告されていた症例が32例収載されていた。これらの多くは米国での症例報告(28例)であり、他はオーストリア(2例)、フランス(2例)、アイルランド(1例)、ギリシャ(1例)、イタリア(1例)、スロベニア(1例)、および英国(1例)であった。

全37例で、**ruxolitinib**が唯一の被疑薬として報告されていた。そのうち、適応症が骨髄線維症であったのは29例、赤血球増加症が3例、リンパ系障害が1例、適応症不明が4例であった。37例のうち20例は医師からの報告であった。性別が報告されていた36例のうち、女性は19例、男性は17例であった。年齢の中央値は72歳(範囲:49～91歳)であった。

有害反応発現までの期間は、7日～3年であった。15例では転帰に関する情報が記載されていた。そのうち5例は回復せずと報告されていた(**ruxolitinib**の使用を中止したか否かは不明)。2例では**ruxolitinib**の用量減量後も回復せず、1例では**ruxolitinib**の用量減量後に回復しつつあると報告されていた。残りの症例については、4例が**negative dechallenge**^H、3例が**positive dechallenge**であった。**Positive dechallenge**のうちの1例では、**ruxolitinib**を低用量で再開したと報告されていたが、その後の転帰は不明である。別の1例の**positive dechallenge**では、**ruxolitinib**と同時に**atorvastatin**(末梢性ニューロパチーをまれに引き起こすことがある)⁶⁾の使用も中止していた。

^F MedDRA (ICH 国際医薬用語集)の基本語の‘axonal neuropathy’

^G MedDRA の基本語の‘neuropathy peripheral’

^H **positive dechallenge**:薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること。**positive rechallenge**:薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること。**negative dechallenge**:薬剤の使用中止後に有害反応が消失・軽減しなかったこと。(訳注)

併用薬をレビューしたところ、3例で、末梢性ニューロパチーを引き起こすことが知られている医薬品(2例はhydroxycarbamide, 1例はtacrolimus)が報告されていた^{7,8)}。4例では、HMG-CoA還元酵素阻害薬(simvastatin, atorvastatin), 1例ではbezafibrateが併用薬として報告されていた。これらの医薬品も、まれに末梢性ニューロパチーを引き起こす可能性のあることが知られている^{9,10)}。

◇結論

臨床試験では、進行中の第II相試験で、本態性血小板血症患者39人において、ruxolitinibとの関連が疑われる末梢性ニューロパチーが少なくとも1例みられた^{12,13)}。

VigiBaseでは、ruxolitinibとの関連が疑われる末梢性ニューロパチーの症例が37例見出された。機序については結論に至っていないが、TNF- α 阻害薬など、他の免疫調節薬も脱髄性の末梢性ニューロパチーを引き起こす可能性があることに留意すべきである。

また、ruxolitinib以外にも、末梢性ニューロパチーがよく報告されているJAK阻害薬がある。

今回の37例の中には、かなり大きな交絡のあったことが明らかな症例が2例あった。それは、thalidomideの使用中に末梢性ニューロパチーを発現した1例と、化学療法による治療中に末梢性ニューロパチーを発現した1例である。残りの35例のうち8例では、末梢性ニューロパチーを引き起こす可能性のあることが知られている医薬品の使用が報告されていたものの、そのいずれも被疑薬として報告されておらず、そのうち5例は今回のような高齢者集団でよく使用されている脂質低下薬であった。

クラス効果の可能性、および推定される機序により、今回検討した症例はruxolitinibによる末梢性ニューロパチーとしてのシグナルに相当し、製品情報改訂の必要性を評価するためさらに調査・検討を行う価値があると判断した。

[執筆者: Mr Thomas Bradley, Uppsala Monitoring Centre and Sweden]

文献および関連資料

- 1) European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for ruxolitinib (Jakavi®). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/02464/WC500133223.pdf. Accessed: 9 November 2016.
- 2) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799- 807.
- 3) Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426-35.
- 4) Dailymed: Product label for ruxolitinib (Jakafi®). Available from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=f1c82580-87ae-11e0-bc84-0002a5d5c51b&type=display>. Accessed: 9 November 2016.
- 5) Diezi M, Buclin T, Kuntzer T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management. *Curr Opin Neurol*. 2013 Oct;26(5):481-8.
- 6) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for atorvastatin (Lipitor®). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28526>. Accessed: 9

- November 2016.
- 7) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for hydroxycarbamide (Hydrea®). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19081>. Accessed: 9 November 2016.
 - 8) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for tacrolimus (Prograf®). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11102>. Accessed: 9 November 2016.
 - 9) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for simvastatin (Zocor®). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1201>. Accessed: 9 November 2016.
 - 10) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for bezafibrate (Bezalip®). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20856>. Accessed: 9 November 2016.
 - 11) Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Research*. 2016;5:*F1000 Faculty Rev*-1466.
 - 12) ClinicalTrials.gov: An Open-Label Study to Determine the Safety and Efficacy of INCB018424 in Patients with Advanced Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia Refractory to Hydroxyurea (Identifier NCT00726232). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00726232>. Accessed: 1 December 2016.
 - 13) Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Levy R, et al. Durable Responses with the JAK1/ JAK2 Inhibitor, INCB018424, In Patients with Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) Refractory or Intolerant to Hydroxyurea (HU). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010;116(21):313.
 - 14) Abdelrahman RA, Begna KH, Al-Kali A, Hogan WJ, Litzow MR., Pardanani A, et al. Momelotinib treatment-emergent neuropathy: prevalence, risk factors and outcome in 100 patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2015;169:77-80.
 - 15) Shah NP, Olszynski P, Sokol L, Verstovsek S, Hoffman R, List AF, et al. A phase I study of XL019, a selective JAK2 inhibitor, in patients with primary myelofibrosis, post-polycythemia vera, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112(11):98.
 - 16) Verstovsek S, Tam CS, Wadleigh M, Sokol L, Smith CC, Bui LA, et al. Phase I evaluation of XL019, an oral, potent, and selective JAK2 inhibitor. *Leuk Res*. 2014 Mar;38(3):316-22.

◇MAHの回答

現在入手可能な臨床試験データおよび市販後安全性データ、ならびにruxolitinibの機序に関する知見からは、スポンサーとして現時点で、JAKの阻害により末梢性ニューロパチーが引き起こされると結論することはできない。しかしながら、MAHはUMCの意見に同意し、通常 of フェーマコ ビジランス活動、およびデータマイニング技術により、末梢性ニューロパチーのモニタリングを継続する予定である。

*MAHの引用文献は原文のp.23～24を参照。

薬剤情報

©Ruxolitinib [ルキシソリチニブリン酸塩, Ruxolitinib Phosphate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 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