



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.20 (2019/10/03)

目次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2019年6月11～14日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル 2
 - Loperamide—過量服用とブルガダ症候群 3
 - Propylthiouracil—先天異常 3
 - Rivaroxaban—経カテーテル的大動脈弁置換術により人工心臓弁の移植を受けた患者を対象とした GALILEO 試験の早期終了 4
 - Secukinumab—全身性剥脱性皮膚炎 5
 - Sulfasalazine—NADH/NADP 測定アッセイへの干渉 5
 - Temozolomide—DRESS 症候群 6
 - Topiramate—ぶどう膜炎 6

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

- Drug Safety Update Vol.12, No. 12, 2019
 - Febuxostat[‘Adenuric’]: 主要心血管疾患の既往のある患者を対象とした臨床試験で心血管死および全死因死亡のリスク上昇が示される 8

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2019
 - シグナル: Etanerceptと眼部ヘルペス 12

「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.17(2019) No.20(10/03) R01

【 EU EMA 】

●2019年6月11～14日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル (Loperamide, propylthiouracil, rivaroxaban, secukinumab, sulfasalazine, temozolomide, topiramate)

PRAC recommendations on signals adopted at the 11-14 June 2019 PRAC meeting

Signal management

通知日:2019/07/08

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en-0.pdf

(抜粋)

本記事は、2019年6月11～14日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルに関して討議され、採択された勧告の概要である。

PRACからMAH^Bに補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する^C。シグナルに関して検討された結果、規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬 (CAP)^DではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Eへ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)^Fでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Gへ情報提供のため提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取るが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については、本記事の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2019年6月24～27日)で承認が得られており、それに応じてMAHが提出する製品情報改訂のための変更 (variation) はCHMPが評価する。

各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて、詳しくは下記サイトを参照:

Questions and Answers on signal management

https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^C 原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

^D Centrally Authorised Product (中央審査方式で承認された医薬品)

^E Committee on Medicinal Products for Human Use

^F Nationally Authorised Product (各国審査方式で承認された医薬品)

^G Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

(抜粋)

製品情報改訂が勧告された医薬品

1. Loperamide (CAP 以外)^D

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: Loperamideの過量服用とブルガダ症候群

PRACは、loperamideの使用に伴いブルガダ症候群が顕在化する^Hリスクに関するデータをレビューした結果、loperamide含有医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容

SmPC^Iの“Special warnings and precautions for use (特別な警告および使用上の注意)”の項に、以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

過量服用に関連して、QT間隔延長、QRS群延長、トルサード ド ポアトなどの心イベントが報告されている。致死性的転帰に至った症例も報告されている。過量服用により、隠れていたブルガダ症候群が顕在化することがある。患者は、推奨用量およびまたは推奨使用期間を超えて使用すべきではない。

SmPCの“Overdose (過量服用)”の項に、以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

Loperamide HClを過量服用した患者で、QT間隔延長、QRS群延長、トルサード ド ポアト、他の重篤な心室性不整脈、心停止、失神などの心イベントが観察されている。致死例も報告されている。過量服用により、隠れていたブルガダ症候群が顕在化することがある。

2. Propylthiouracil (CAP 以外)^D

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 先天異常

PRACは、EudraVigilance、動物を用いた試験、および疫学研究から得られたエビデンスを検討した結果、propylthiouracil含有医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容^J

SmPCの“Fertility, pregnancy, and lactation (受胎、妊娠、および授乳)”の項に、以下の記載を

^H unmasking

^I summary of product characteristics (製品概要)

^J 患者向け添付文書 (Package leaflet) もこれに準じて改訂が勧告された。(訳注)

追加する。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性に対し、妊娠中のpropylthiouracilの使用はリスクをもたらす可能性のあることを知らせるべきである。

妊娠

妊娠中の女性での甲状腺機能亢進症については適切に治療し、母体および胎児の重篤な合併症を予防すべきである。

Propylthiouracilは、ヒトにおいて胎盤通過性がある。

動物を用いた試験は、生殖毒性に関しては不十分である。疫学研究では、先天奇形のリスクについて相反する結果が示されている。

妊娠中にpropylthiouracilを投与しようとする場合は、個々の女性についてベネフィット/リスク評価が必要である。妊娠中のpropylthiouracilの使用は、甲状腺ホルモンの補充を要しない程度の最小有効量を投与すべきである。妊娠中にpropylthiouracilを使用する場合は、母体、胎児、および新生児の注意深いモニタリングが推奨される。

3. Rivaroxaban (CAP)^D

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:経カテーテル的大動脈弁置換術により人工心臓弁の移植を受けた患者を対象としたGALILEO試験^{K,*1}の早期終了

PRACは、早期終了されたGALILEO試験の最終結果、複数の臨床試験から得られたエビデンス、および自発報告を検討した結果、rivaroxaban含有医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容

SmPCの“Special warnings and precautions for use (特別な警告および使用上の注意)”の“Patients with prosthetic valves (人工心臓弁の患者)”の項に、以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR)^L施行後まもない患者では、rivaroxabanを血栓予防

^K GALILEO 試験 (Study 17938) についての詳細は以下のサイト参照。
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556203>

^L transcatheter aortic valve replacement

のために使用すべきではない。人工心臓弁の患者におけるrivaroxabanの安全性と有効性は、研究されていない。したがって、この患者集団においてrivaroxabanが適切な抗凝固作用をもたらすことを示すデータはない。これらの患者に対してはrivaroxabanによる治療は推奨されない。

4. Secukinumab (CAP)^D

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:全身性剥脱性皮膚炎

PRACは、EudraVigilance、文献、およびNovartis社から提出された累積的レビューから得られたエビデンスを検討した結果、secukinumab[‘Cosentyx’]のMAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容^J

SmPC^Iの“Undesirable effects (望ましくない作用)”の“Skin and subcutaneous disorders (皮膚および皮下障害)”の項に、「剥脱性皮膚炎」を頻度“rare”として追加する。また、「乾癬の診断を受けた患者で剥脱性皮膚炎の症例が報告されている」を追加する。

5. Sulfasalazine^M (CAP 以外)^D

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:NADH/NADP測定アッセイへの干渉

PRACは、入手したデータソース(文献、EudraVigilance)を評価した結果、最新のデータにより、sulfasalazineがNAD(H)/NADP(H)^N測定アッセイに干渉するリスクがあると判断した。そのため、PRACはsulfasalazine含有医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容^J

SmPCの“Special warnings and precautions for use (特別な警告および使用上の注意)”の項に、以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

“Interference with laboratory testing (臨床検査値への干渉)”

Sulfasalazineまたはその代謝物であるmesalamine/mesalazineに曝露された患者で、液体クロマトグラフィを用いた尿中ノルメタネフリン測定への干渉により、検査結果が偽陽性になった可能性のある症例が数例報告されている。

Sulfasalazineまたはその代謝物は、特に340 nmの紫外線の吸収に干渉する可能性があるため、NAD(H)/NADP(H)を用いてその波長周辺の紫外線の吸収を計測する臨床検査に干渉する可能性がある。このような検査の例として、尿素、アンモニア、LDH、α-HBDH、グ

^M sulfasalazine は、JAN(JP)では salazosulapyridine(訳注)

^N dihydronicotinamide-adenine dinucleotide / dihydronicotinamide-adenine dinucleotide phosphate

ルコースなどがある。Sulfasalazineの高用量治療が行われる場合には、ALT^O、AST^P、CK-MB^Q、GLDH^R、またはサイロキシンとも干渉する可能性がある。用いられた検査方法に関しては検査施設に問い合わせること。Sulfasalazineを使用中の患者では、これらの検査結果の解釈は慎重に行うべきである。検査結果は、臨床上の所見と関連付けて解釈すべきである。

6. Temozolomide (CAP)^D

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: DRESS^S症候群

PRACは、文献およびEudraVigilanceから入手したエビデンス、ならびにtemozolomideと重症皮膚有害反応との間の既に知られている関連について検討した結果、temozolomide含有医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容

SmPC^Iの“Undesirable effects (望ましくない作用)”の項の有害反応一覧の“Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)”の欄に、頻度“not known (不明)”として「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS)」を追加する。

7. Topiramate (CAP 以外)^D

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: ぶどう膜炎

PRACは、入手したエビデンス (MAHの累積的レビューを含む) を検討した結果、交絡疾患のない患者数例において、topiramateによる治療開始後すぐに両側性のぶどう膜炎が発現し、topiramateの使用中止後、比較的速やかに回復した症例を見出したことから、topiramateとぶどう膜炎イベントとの間に因果関係があると結論した。PRACは、topiramate含有医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容^J

SmPCの“Undesirable effects (望ましくない作用)”のEye disorders (眼障害)の項に、頻度“not known (不明)”として「ぶどう膜炎」を追加する。

^O alanine aminotransferase

^P aspartate aminotransferase

^Q creatine kinase-muscle/brain

^R glutamate dehydrogenase

^S drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

参考情報

*1: GALILEO試験 (Study 17938)は無作為化非盲検実薬対照多施設共同第III相試験であり、TAVRが良好に施行された患者を、TAVR後にrivaroxabanベースの抗凝固療法または抗血小板療法のいずれかに無作為割り付けし、臨床転帰を評価することを目的としていた。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

・【英MHRA】Vol.16 No.24 (2018/11/29) R02

「Rivaroxaban[‘Xarelto▼’]:経カテーテル的大動脈弁置換術施行患者での使用で、原因を問わない死亡、血栓塞栓性イベント、および出血イベントの増加が臨床試験で示される」

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly16/24181129.pdf>

・【英MHRA】Vol.15 No.26 (2017/12/27) R02

「Loperamide[‘Imodium’]:乱用または誤用により高用量を服用した場合における重篤な心血管有害反応の報告」

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly15/26171227.pdf>

薬剤情報

- ◎Loperamide〔ロペラミド塩酸塩, Loperamide Hydrochloride, 止瀉剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Propylthiouracil〔プロピルチオウラシル (JP), 甲状腺機能亢進症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Rivaroxaban〔リバーロキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Secukinumab〔セクキヌマブ(遺伝子組換え), Secukinumab (Genetical Recombination), ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤, 尋常性乾癬治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sulfasalazine〔サラゾスルファピリジン, Salazosulfapyridine (JP), 抗リウマチ薬, 潰瘍性大腸炎治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Temozolomide〔テモゾロミド, イミダゾテトラジン誘導体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Topiramate〔トピラマート, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.17(2019) No.20(10/03) R02

【 英MHRA 】

●Febuxostat [‘Adenuric’]: 主要心血管疾患の既往のある患者を対象とした臨床試験で心血管死および全死因死亡のリスク上昇が示される

Febuxostat (Adenuric): increased risk of cardiovascular death and all-cause mortality in clinical trial in patients with a history of major cardiovascular disease

Drug Safety Update Volume 12, Issue 12, July 2019

通知日: 2019/07/17

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/febuxostat-adenuric-increased-risk-of-cardiovascular-death-and-all-cause-mortality-in-clinical-trial-in-patients-with-a-history-of-major-cardiovascular-disease>
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/818083/July-2019-PDF.pdf?_ga=2.222629727.590551662.1566881386-1786495327.1566263126

主要心血管疾患(心筋梗塞, 脳卒中, 不安定狭心症など)の既往を有する患者では, 他に適切な治療選択肢がない場合を除き, febuxostatによる治療は避けるべきである。

主要心血管疾患の既往を有する痛風患者を対象とした第IV相臨床試験^A(CARES^B試験)で, febuxostatに割り付けられた患者では, allopurinolに割り付けられた患者に比べ, 心血管関連死および全死亡(原因を問わない死亡)のリスクが高いことが示されている。



◇医療従事者向け助言

- 主要心血管疾患(心筋梗塞, 脳卒中, 不安定狭心症など)の既往を有する患者では, 他に適切な治療選択肢がない場合を除き, febuxostatによる治療は避けるべきである。
- 痛風の臨床ガイドラインに留意すること(下記「Febuxostatについて」の項を参照)。ガイドラインでは, allopurinolに忍容性がないか禁忌である患者に対し, febuxostat単独治療を推奨している。
- Febuxostatの使用との関連が疑われる医薬品有害反応は, Yellow Cardスキーム^Cを介して報告すること。

◇CARES試験

◇試験デザイン

CARES試験は, 米国, カナダ, およびメキシコで, 主要心血管疾患の既往を有する痛風患者か

^A 市販後臨床試験のこと。(訳注)

^B Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Participants With Gout and Cardiovascular Comorbidities
試験番号: Clinical Trials.gov NCT01101035 試験の詳細は下記サイトを参照。
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01101035>

^C Yellow Card 有害反応報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

ら参加者を募って実施された第IV相無作為化二重盲検非劣性試験であった¹⁾。

主要エンドポイントは、主要心血管有害事象(MACE)^D(非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, 心血管死, および緊急冠動脈血行再建術を要する不安定狭心症から成る複合エンドポイント)が最初に発現するまでの期間であった。無作為に割り付けられた被験薬の投与を少なくとも1回受けた患者について、アウトカムが解析された。

◇CARES試験の結果

全体として、57%の患者が試験治療を早期中止し、45%の患者は、規定の来院回数を完了しなかった。6,190人の患者が追跡された(追跡期間の中央値:32カ月)。曝露期間の中央値は、febuxostat群の患者(n=3,098)で728日、allopurinol群の患者(n=3,092)で719日であった。

主要エンドポイントであるMACEは、febuxostat群、allopurinol群とも、ほぼ同率で生じていた〔febuxostat群10.8%対allopurinol群10.4%、ハザード比1.03;95%信頼区間(CI)^E[0.87~1.23]〕。

二次解析では、心血管死の発生率は、febuxostat群の方がallopurinol群に比べて高かった(febuxostat群4.3%対allopurinol群3.2%、ハザード比1.34;95%CI[1.03~1.73])。全死亡率も同様に、febuxostat群の方がallopurinol群に比べて高かった(febuxostat群7.8%対allopurinol群6.4%、ハザード比1.22;95%CI[1.01~1.47])。これは主として、febuxostat群で心血管死の発生率が高かったことによる。試験の他の結果については論文を参照¹⁾。

◇CARES試験後のEUによるリスクレビュー

EUは、CARES試験結果をレビューし、それがfebuxostatの安全性にどのように影響するかについて検討した結果、主要心血管疾患の既往を有する患者ではfebuxostatの使用を避けるよう勧告した。また、関係する医療従事者に向けたレター^Fが発行されている。CARES試験の結果を反映させるため、現在、SmPC(製品概要)^Gと患者向け添付文書^Hの改訂作業が行われている。

欧州の第IV相FAST^I試験において、febuxostatとallopurinolの心血管安全性の評価が行われている²⁾。独立したデータモニタリング委員会^Jは、FAST試験の非盲検化データを定期的にレビュー、評価しており、ベネフィット・リスク評価にもとづいて試験を中止する権限を有する。FAST試験の結果が得られるのは2020年と見込まれている。

Febuxostatを使用中の患者は、febuxostatに関して懸念がある場合、担当の医療従事者に連絡すること。

^D major adverse cardiovascular event

^E confidence interval

^F Dear Healthcare Professional Letter (DHCP) は下記参照。

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d2dbdcded915d2feaf5f832/DHPC_FINAL_Adenuric_120619.pdf?_ga=2.257648463.590551662.1566881386-1786495327.1566263126

^G Summary of Product Characteristics

^H Patient Information Leaflet

^I Febuxostat versus Allopurinol Streamlined trial (訳注)

^J Data Monitoring Committee

◇Febuxostatについて

Febuxostat (80 mg, 120 mg) は、尿酸塩沈着が既に生じている慢性高尿酸血症 (痛風結節または痛風性関節炎に現在罹患しているか既往のある患者を含む) の治療を適応とする。Febuxostat (120 mg) は、血液学的悪性疾患のための化学療法に伴う腫瘍崩壊症候群のリスクが中等度～高度の患者における高尿酸血症の予防および治療を適応とする。

診断ガイドラインでは、慢性高尿酸血症または痛風の患者で、allopurinolに忍容性がないか禁忌の場合にfebuxostatを推奨している³⁻⁵⁾。過去3年間のデータによれば、英国では2018年に約19,000人・年の使用実績があり、febuxostatの使用が着実に増加していることが示唆される⁶⁾。

文献および関連資料

- 1) White WB, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378: 1200–10.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1710895>
- 2) MacDonald TM, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014; 4: e005354.
<https://bmjopen.bmj.com/content/4/7/e005354>
- 3) British National Formulary. Febuxostat, National funding/access decisions. Version accessed May 2019
<https://www.nice.org.uk/bnf-uk-only#nationalFunding>
- 4) National Institute for Health and Care Excellence. Gout. Clinical Knowledge Summary. Version accessed May 2019. Last revised in February 2018.
<https://www.nice.org.uk/cks-uk-only#!scenario:1>
- 5) Scottish Medicines Consortium. Febuxostat in chronic hyperuricaemia. Version accessed May 2019. Last revised in September 2010. Treatment with febuxostat for chronic hyperuricaemia is restricted to use in conditions when urate deposition has already occurred and when treatment with allopurinol is inadequate, not tolerated, or contraindicated.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/febuxostat-adenuric-fullsubmission-63710/>
- 6) Data derived from IQVIA MIDAS Q1 2016 to Q4 2018, by the MHRA, February 2019. Patient-years estimated from the data by using defined daily doses (DDD) as provided by WHO.

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.17 No.08 (2019/04/18) R01

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly17/08190418.pdf>

【米FDA】Vol.16 No.03 (2018/02/08) R01

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly16/03180208.pdf>

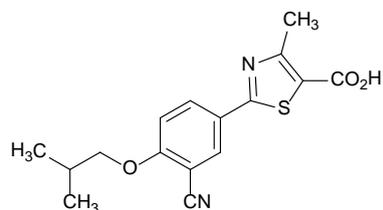
薬剤情報

◎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]

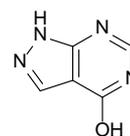
国内: 発売済 海外: 発売済

◎Allopurinol [アロプリノール (JP), 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



Febuxostat



Allopurinol

Vol.17 (2019) No.20 (10/03) R03

【WHO】

●シグナル: Etanercept と眼部ヘルペス

Signal: Etanercept and ophthalmic herpes

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2019

通知日: 2019/07/11

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325793/WPN-2019-03-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に収録された、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1,800万件以上収録されている。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

患者向け添付文書(PIL)^Eでは、etanerceptの有害反応として、日和見感染^Fや眼の炎症などに言及されており、製品情報には帯状疱疹の記載がある。しかしながら、眼部ヘルペス感染のリスクがあること、また眼部ヘルペス感染が重度となり得ることについては、etanerceptの患者向け添付文書に記載されていない。重症度の高い眼部ヘルペスは、治療しなかった場合、視力に永続的な影響を及ぼすことから、早期診断のため、眼部ヘルペスに関する情報は重要である。

^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)を収録した 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.20)を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325793/WPN-2019-03-eng.pdf?ua=1>

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

^E patient information leaflet

^F EPAR (2019年5月21日改訂)によれば、PILには日和見感染の記載はない。(訳注)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_en.pdf

◇背景

Etanerceptは、チャイニーズハムスター卵巣細胞の発現系を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒトTNF受容体(p75)とヒトIgG-Fcの融合蛋白製剤である。Etanerceptは、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、および乾癬の治療を適応とする¹⁾。

帯状疱疹はプライマリケアでよく受診される疾患であり、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)^Gによって引き起こされる。人口の5分の1(主に高齢者)が生涯のうちにこの帯状疱疹を発現する。免疫機能が正常な患者であれば、数週間以内に自然に完治する。しかしながら、一部の患者では、帯状疱疹後神経痛などの合併症を発症し、眼部ヘルペスの場合には、視力を脅かす眼障害が起こることがある²⁾。関連するDNAウイルスは単純ヘルペスウイルス(HSV)^Hであり、HSVは、皮膚または粘膜がウイルスを保持する病変または分泌物と直接接触することによりヒトに感染する。口腔・顔面部や眼部の感染は主として単純ヘルペスウイルス1型が引き起こし、眼部でのHSVへの一次感染がなくとも、眼部ヘルペスを引き起こす可能性がある。単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)は一般に性行為により感染し、口腔・顔面部が生殖器病変に接触した場合にごくまれに眼部に感染し、活動性HSV-2生殖器感染症に罹患している母親において、新生児が産道を通る際に感染することがある³⁾。

眼部ヘルペス患者のほとんどすべてで結膜炎がみられる。より重度の障害としては、角膜炎、ぶどう膜炎、視神経炎などがある。これらのより重度な障害は、治療しなかった場合、永続的な視力障害に至る可能性がある。眼部ヘルペスの早期診断とその後の抗ウイルス治療を行わなかった場合、全患者の約半数はさまざまな眼障害を発現する²⁾。VZV、HSVはいずれも、重度の角膜感染を引き起こす可能性がある。角膜の症状のパターンは異なっているが、いずれのタイプのヘルペス性角膜炎も深刻となり得る合併症に至るおそれがあるため、直ちに眼科での治療を受ける必要がある^{4,5)}。HSVについては、HZV(帯状疱疹ウイルス)^Iと同様、免疫機能が低下している患者で感染する頻度が高い⁶⁾。

◇文献および製品情報

英国のetanerceptの製品概要(SmPC)^Jでは、有害反応の項に重篤な感染として帯状疱疹に言及されており、「etanerceptの使用に伴い、侵襲性の真菌感染、寄生虫感染(原虫感染を含む)、ウイルス感染(帯状疱疹を含む)などの日和見感染が報告されている(以下略)」と記載されている。単純ヘルペスはSmPCに記載されていない¹⁾。しかしながら、etanerceptには免疫抑制作用があるため、このウイルスが再活性化する可能性がないわけではない。

Etanerceptの患者向け添付文書には、「重篤な副作用」の項に、「しびれ感またはピリピリ感、視覚変化、眼痛などの神経障害の徴候、あるいは腕や下肢の脱力」が現れた患者は救急治療を必要と

^G Varicella-Zoster Virus (訳注)

^H Herpes Simplex Virus

^I herpes zoster virus (訳注)

^J Summary of Product Characteristics

する可能性があること、また感染症は頻度“common”として記載されている。頻度“uncommon”の副作用として眼の炎症(詳細の記載なし)が、頻度“rare”の副作用として神経系障害(「眼の神経の炎症」)が記載されている⁷⁾。しかしながら、患者にとっては、この情報は曖昧に思われ、永続的な障害のリスクを伴う、重篤となり得る眼障害の徴候とは認識されない可能性がある。

◇VigiBaseおよび文献での報告症例

VigiBaseには2018年5月3日時点で、etanerceptに関連した眼部ヘルペスの症例報告が50例収載されていた。一方、etanerceptに関する有害反応報告全体と眼部ヘルペスの有害反応報告全体にもとづいて算定すると、眼部ヘルペスのADR^K—etanerceptの組み合わせの報告について、不均衡スコア^L(IC)^Mにより統計学的に予測される報告数は4.1例である。

報告国は欧州と米国であった。45例は重篤と分類されていた。同時に複数の眼障害が報告されていた症例もあり、これはすべて眼単純ヘルペス感染(詳細不明)の患者であった。内訳は、潰瘍性角膜炎の39歳の男性患者、網膜出血・角膜癒痕・ぶどう膜炎の85歳の女性患者、角膜移植拒絶反応が起こった男性患者(年齢の報告なし)、ぶどう膜炎・角膜障害・壊死性強膜炎を発現して強膜移植を要した48歳の男性患者、眼単純ヘルペス感染と共に白内障と緑内障も報告された60歳女性患者に関する消費者報告、緑内障性毛様体炎発症(ポスナー・シュロスマン症候群)の女性患者(年齢不明)に関する消費者報告、再発性眼部ヘルペスのため角膜癒痕(視野に影響しない)が生じた男性(年齢の報告なし)に関する消費者報告が、それぞれ1例あった。緑内障性毛様体炎発症を除けば、眼単純ヘルペス感染と共に報告されていた副作用は、眼部ヘルペス感染によって直接的または間接的に引き起こされたと考えられる。

転帰が記載されていた24例のうち、13例では報告の提出時に有害事象から「回復していなかった」、1例は「後遺症を伴って回復した」、7例は「回復した」、3例は「軽快した」と記載されていた。患者の状況について記述されていた報告もあった。1例では、患者は口内、鼻、および耳のヘルペス(眼部ヘルペス^Nと共に報告されていた)が数回生じた後、自発的に治療を中止していた。また一方、2人の患者は重篤な有害反応があったにもかかわらず、治療がよく効いていたため治療の継続を希望したと記載されていた。1人の患者は眼部ヘルペスを重大と考えていなかった。

◇考察および結論

Etanerceptの患者向け添付文書には、感染および眼の炎症が記載されているが、眼部ヘルペスの感染リスクに関する明確な情報はなく、またさらに具体的に、治療しなかった場合のリスクについて、早期に治療しなかった患者では視力に永続的な障害が生じるリスクがあるという記載はない。

[執筆者: Sarah Watson, Uppsala Monitoring Centre and Dr. Eugène van Puijenbroek, the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb]

^K adverse drug reaction (医薬品有害反応)

^L disproportionality measure

^M Information Component: シグナル検出指標として用いられる。(訳注)

^N 報告書に記載された原文は“cold sores in the eye”

文献および関連資料

- 1) electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for etanercept (Benepali). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2708/smpc> Accessed: May 2018
- 2) Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *BMJ*. 16 Jul 2005;331(7509):147- 151.
- 3) Wang JC. Herpes Simplex Virus (HSV) Keratitis. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1194268-overview> Accessed: June 2018.
- 4) Li JY Herpes zoster ophthalmicus: acute keratitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Jul;29(4):328-333.
- 5) Kalezic T, Mazen M, Kuklinski E, Asbell P. Herpetic eye disease study: lessons learned. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Jul;29(4):340-346.
- 6) JT Schiffer, L Corey. Herpes Simplex Virus. Ch 136 1943-62. AND RJ Whitley. Varicella-Zoster Virus. Ch 137 1963-69. In: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of infectious diseases*. Edited by GL Mandell, JE Bennett, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2010 ISBN-978-0- 4430-6839-3.
- 7) electronic Medicines Compendium: Patient information leaflet for etanercept (Benepali). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.2708.pdf> Accessed: May 2018.

薬剤情報

◎Etanercept〔エタネルセプト(遺伝子組換え), Etanercept (Genetical Recombination), エタネルセプト(遺伝子組換え)〔エタネルセプト後続1〕, Etanercept (Genetical Recombination)〔Etanercept Biosimilar 1, エタネルセプト(遺伝子組換え)〔エタネルセプト後続2〕, Etanercept (Genetical Recombination)〔Etanercept Biosimilar 2〕, ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤, 抗リウマチ薬〕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