



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.22 (2024/10/24)

目 次

各国規制機関情報

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

- 閉経によるホットフラッシュの治療薬fezolinetant[‘Veozah’]: まれではあるが重篤な肝障害に関する警告をFDAが追加 — 肝障害の徴候・症状が現れたら使用を中止すること2

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- 薬剤誘発性の腱障害について6

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html>

「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、医学文献等からの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<https://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.22 (2024) No.22 (10/24) R01

【米FDA】

- 閉経によるホットフラッシュの治療薬 **fezolinetant** [‘Veozah’]: まれではあるが重篤な肝障害に関する警告をFDAが追加 — 肝障害の徴候・症状が現れたら使用を中止すること

FDA adds warning about rare occurrence of serious liver injury with use of Veozah (fezolinetant) for hot flashes due to menopause — Stop medicine if signs and symptoms of liver injury occur

Drug Safety Communication

通知日: 2024/09/12

https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due?utm_medium=email&utm_source=govdelivery

<https://www.fda.gov/media/181764/download?attachment>

(抜粋)

◇概要

米国FDAは、閉経によるホットフラッシュ(顔のほてり・のぼせ等)の治療薬であるfezolinetant [‘Veozah’]に関し、まれではあるが重篤な肝障害を引き起こすことがあると警告している。肝障害を示唆するような徴候・症状が現れた場合、同薬の使用を中止することで、肝障害の増悪を防ぎ、肝機能が正常に戻る可能性がある。

FDAは、fezolinetantの処方情報^Aの中で、肝機能検査値(血液検査による)の上昇に関する現行の警告に追加して、肝障害のリスクへの警告を記載し、血液検査を行うよう求めた。この改訂は、1人の患者がfezolinetantを約40日間使用した後に肝機能検査値が上昇するとともに、肝障害の徴候・症状を発現したという市販後報告^Bのレビューの後、実施された。またFDAは患者および医療従事者に対し、肝機能検査の頻度を増やして、fezolinetantによる治療開始後3, 6, 9カ月時という現行の検査に加え、使用開始後2カ月間は毎月検査を実施すべしという新たな推奨事項も追加した。また、改訂された処方情報では、患者に対し、肝障害の徴候・症状が現れた場合、fezolinetantの使用を直ちに中止して同薬を処方した医療従事者に連絡するよう指示している。

◇医療従事者への助言

医療従事者は、fezolinetantを処方する前に患者に肝機能検査を行うべきであり、治療開始後3カ月間は毎月実施し、6カ月時、9カ月時にも行うべきである。Fezolinetantを処方する際、患者に対し、治療期間中に肝機能検査値が上昇するリスクがあること、およびまれではあるが重篤な肝障害のリスクがあることを伝え、定期的な血液検査の必要性を伝えること。肝障害の徴候・症

^A https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216578s003lbl.pdf

^B FDA有害事象報告システム(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)データベースに収載の報告症例。

状について患者と話し合い、治療期間中のどの時点であってもそのような徴候・症状が発現した場合には、直ちにfezolinetantの使用を中止し、同薬を処方した医療従事者に連絡するよう予め患者に指示すること。

◇Fezolinetant[‘Vezah’]について

- Fezolinetantは、閉経による中等度～重度のホットフラッシュの症状緩和を適応としてFDAの承認を受けた非ホルモン系の処方箋薬である。Fezolinetantはニューロキニン3 (NK3)^C 受容体拮抗薬と呼ばれる医薬品クラスに属している。
- Fezolinetantは、NK3受容体の働きを阻害することで、女性ホルモンであるエストロゲンと脳内物質であるニューロキニンB (NKB)^Dとのバランスを回復させるよう作用する。エストロゲンとNKBのバランスが維持されることで、脳の体温調節中枢が制御されている。
- Fezolinetantは経口錠剤として利用可能であり、1日1回服用する。
- よくみられる副作用には、胃痛、下痢、睡眠困難、背部痛、ホットフラッシュがある。
- 2023年5月の承認以来、米国でのfezolinetantの使用量は着実に増加している。2024年5月には、米国の外来薬局で推定28,700人の患者にfezolinetantが調剤された^E。

◇医療従事者向けの詳細情報

- FDAは、閉経による中等度～重度のホットフラッシュの治療に用いられるfezolinetantにより、まれではあるが重篤な肝障害が引き起こされることがあると警告している。肝障害を示唆する徴候・症状が現れた場合、fezolinetantの使用を中止することで、肝障害の増悪を防ぎ、肝機能が正常に戻る可能性がある。
- FDAは、fezolinetantの処方情報^Aの中で、肝機能検査値(血液検査による)の上昇に関する現行の警告に追加して、肝障害のリスクへの警告を記載した。1人の患者でfezolinetantの使用開始後40日以内にアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、および総ビリルビンが上昇するとともに、肝障害の徴候・症状が現れたという市販後症例をFDAがレビューした後、この改訂が行われた。Fezolinetantの使用中止後、患者の症状は徐々に回復し、肝機能検査値は時間をかけて正常に戻った。
- 処方情報には以下のような肝障害のリスク軽減策が記載されている。
 - Fezolinetantの使用開始前に、肝機能を評価するためベースラインの血液検査を行うこと〔検査項目は血清ALT、血清AST、血清ALP、血清ビリルビン(総ビリルビンおよび直接ビリルビン)〕。治療期間中には、フォローアップの血液検査を、fezolinetantの使用開始後3カ月間は毎月実施し、6カ月時と9カ月時にも行うこと。

^C neurokinin 3

^D neurokinin B

^E IQVIA Total Patient Tracker™. Available at www.iqvia.com Accessed 29 August, 2024.

- ALT, AST, または総ビリルビンの濃度が基準値上限 (ULN)^Fの2倍以上である場合は **fezolinetant**の使用を開始しないこと。
 - トランスアミナーゼがULNの5倍を超えた場合、またはトランスアミナーゼがULNの3倍を超え、かつ総ビリルビンがULNの2倍を超えている場合は、**fezolinetant**の使用を中止すること。
 - トランスアミナーゼがULNの3倍を超えているが総ビリルビンはULNの2倍以下である場合は、フォローアップの血液検査の回数を増やすこと。肝機能検査値が上昇していた場合、肝障害の他の原因の可能性を除外すること。
 - 患者に対し、治療期間中に肝機能検査値が上昇するリスクがあること、および肝障害のまれではあるが重篤なリスクがあることを伝え、定期的な肝機能検査によるモニタリングの必要性について話すこと。
 - 患者に肝障害の徴候・症状について説明し、**fezolinetant**による治療期間中のどの時点であってもそのような徴候・症状が発現した場合には、直ちに**fezolinetant**の使用を中止し、同薬を処方した医療従事者に連絡するよう、予め患者に指示すること。
 - **Fezolinetant**の処方箋とともに渡される「患者向け情報リーフレット」^Gに目を通すよう患者に促すこと。同薬に関する新たな、または重要な追加情報が記載されていることがあるためである。
- FDAが医薬品の安全性問題を追跡できるように、**fezolinetant**または他の医薬品に関わる有害事象をFDA MedWatchプログラムに報告すること。

◇データの要約

FDAは閉経後のホットフラッシュの治療のため**fezolinetant**を使用した患者1人で重篤な薬剤性肝障害が発現した市販後症例をレビューした。患者の肝機能検査値(血液検査による)は**fezolinetant**の使用開始前は正常であった。使用開始後40日以内にいくつかの肝機能検査値が著しく上昇した。すなわち、アラニントランスアミナーゼ^Hが基準値の10倍超、アルカリホスファターゼが基準値の4倍超、総ビリルビンが基準値の3倍超となった。患者は、疲労、悪心、食欲減退、手足のそう痒(その後全身に広がる)、黄疸、白色便、暗色尿など、肝障害の症状を報告していた。患者の処方者は、肝臓の超音波検査やウイルス肝炎のための血液検査などにより、肝障害の他の原因を調べたがそれらに異常は見出されなかった。**Fezolinetant**の使用を中止すると、徴候・症状は徐々に回復し、肝機能検査値は正常に戻った。FDAは、この患者は**fezolinetant**による治療の結果、肝障害になったと結論した。

^F upper limit of normal

^G [patient information leaflet](#)

^H alanine transaminase 前出のalanine aminotransferase (ALT)と同じものである。(訳注)

関連資料

IQVIA. National Sales Perspective™ database. Data extracted January 2024.

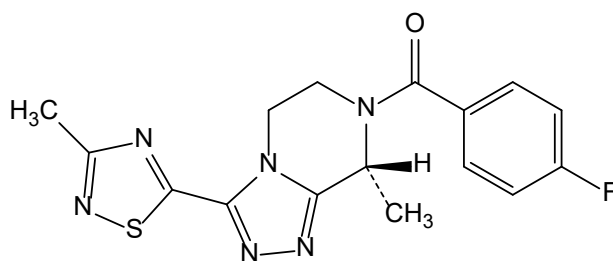
<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/available-iqvia-data>

関連情報

- [Menopause](#)

薬剤情報

©Fezolinetant [NK3 受容体拮抗薬] 国内:開発中 (phase III/2024 年 7 月現在) 海外:発売済



Vol.22 (2024) No.22 (10/24) R02

【NZ MEDSAFE】

●薬剤誘発性の腱障害について

Drug-induced tendinopathy

Prescriber Update Vol.45 No.3

通知日:2024/09/05

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2024/Drug-induced-tendinopathy.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-45-No.3-September-2024.pdf>

◇重要なメッセージ

- フルオロキノロン系抗菌薬, グルココルチコイド(長期使用), スタチン系薬, およびアロマターゼ阻害薬は, 腱障害との関連が最もよくみられる医薬品クラスである。
- 炎症を伴わない進行性の腱変性^Aは, 薬剤誘発性の腱障害の典型的な徴候である。
- アキレス腱に発現することが最も多いが, 薬剤誘発性の腱障害はいずれの腱にも生じ得る。



腱鞘炎とともに, 近年は腱炎や腱断裂も, アロマターゼ阻害薬との関連がみられている。本稿では, 薬剤誘発性の腱障害と, それとの関連が最も多くみられている医薬品クラスについてレビューする。

◇腱障害^Bを表す用語

腱障害には, 腱炎^C, 腱断裂^D, 腱鞘炎^Eが含まれる^{1),F}。「腱炎」は, 腱のさまざまな状態を表す総称としてよく用いられる。しかしながら炎症がほとんどない, または全くない場合は, 「腱障害^G」としたほうがより正確であると考えられる²⁾。

◇腱の内部構造

腱の細胞の90%を腱芽細胞と腱細胞が占めている²⁾。これらの細胞は, コラーゲン線維とエラスチン線維, および細胞外基質成分を産生する²⁾。腱の細胞の残りの10%は軟骨細胞であり, 腱・靱帯付着部(腱と骨の接合部)に存在する³⁾。

古典的な薬剤誘発性の腱障害では, 炎症を伴わない進行性の腱変性の徴候がみられる³⁾。

^A tendon degeneration

^B tendon disorders

^C tendonitis

^D tendon rupture

^E tenosynovitis

^F NIHS医薬品安全性情報 Vol.21 No.06 (2023/03/16) R01参照。

^G tendinopathy

◇腱障害に関連する医薬品

薬剤誘発性の腱障害は、フルオロキノロン系抗菌薬、グルココルチコイド(長期使用)、スタチン系薬、アロマターゼ阻害薬との関連が最も多くみられている³⁾。表1は、これらの医薬品クラスの使用に伴う腱障害の特徴をまとめたものである。

◇フルオロキノロン系抗菌薬

フルオロキノロン系抗菌薬による腱障害は、このクラスに属するどの医薬品でも(例えば ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin), またどの用量, 投与経路でも起こり得る³⁾。通常, 早ければ使用開始後48時間以内に発現する急性の事象であるが, 治療中止から最大数カ月後の発生も報告されている^{4,6)}。フルオロキノロン系抗菌薬による腱障害は長期化することがあり, 日常生活に支障を来し, 不可逆的となる可能性がある^{4,6)}。

腱炎の最初の徴候(疼痛, 腫脹, 炎症など)が発現した場合は, フルオロキノロン系抗菌薬の使用を中止し, 他の治療法を用いること^{4,6)}。患肢を安静に保ち, 不適切な運動を避けるよう患者に助言すること⁵⁾。

◇グルココルチコイド(長期使用)

腱障害は通常, 経口または吸入グルココルチコイドによる治療を少なくとも3カ月間行った後に発現する³⁾。経口グルココルチコイドを長期間使用している自己免疫性結合組織障害(例えば, 関節リウマチ, 全身性エリテマトーデス)の患者は, 特にリスクが高い^{2,3)}。

◇スタチン系薬³⁾

スタチン系薬誘発性の腱障害は, 用量にかかわらず発現し, また曝露後約8~10カ月で発現することがある。腱障害が疑われる場合は, スタチン系薬による治療を中止すること。スタチン系薬を再開すると, 腱障害が再発する場合がある。

◇アロマターゼ阻害薬

腱鞘炎のうち, 特に手や手首に生じるものはアロマターゼ阻害薬(anastrozole, letrozole, exemestaneなど)と関連がみられている³⁾。使用開始から発現までの時間は, 2週間~19カ月と報告されている²⁾。また近年では, アロマターゼ阻害薬との関連で腱炎や腱断裂の症例も報告されている。

腱障害のある患者を注意深く観察し, 患肢の固定など適切な処置を開始すること^{7,8)}。

Medsafeは, 腱障害に関してさらに多くの情報を追加するため, アロマターゼ阻害薬のデータシートを改訂するよう要請した。

表1: 薬剤誘発性腱障害の特徴(関連する4種の主な医薬品クラス別)

医薬品クラス	投与経路 および用量	発現まで の時間	タイプおよび部位
フルオロキノロン系抗菌薬 ^{a,b}	すべて	48時間以内	症例のうち90%がアキレス腱に発現。そのうち40%は腱断裂に至る。
グルココルチコイド ^b	経口, 吸入	3カ月以上	アキレス腱および下肢の他の大きな腱に発現。グルココルチコイドの使用開始から数年後に断裂に至る。
スタチン系薬 ^b	すべての用量	8～10カ月	アキレス腱が症例の50%強を占め、そのうち3分の1が腱断裂に至る。
アロマターゼ阻害薬 ^{b,d}	不明	2週間～19カ月	手および手首の腱鞘炎, 腱炎, 腱断裂(まれ)

出典:

- 各医薬品のデータシートの検索サイト: www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp
- Bolon B. 2017. Mini-review: Toxic tendinopathy. *Toxicology Pathology* 45(7): 834-7. DOI: 10.1177/0192623317711614 (accessed 18 June 2024).
- Health Canada. 2023. *Summary Safety Review – Third Generation Aromatase Inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) – Assessing the Potential Risk of Tendon Disorders* 17 January 2023. URL: dhpp.hpfb-dgp.ca/review-documents/resource/SSR00289 (accessed 18 June 2024)^F
- Kirchgesner T, et al. 2014. Drug-induced tendinopathy: From physiology to clinical applications. *Joint Bone Spine* 81(6): 485-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.03.022> (accessed 18 June 2024).

◇他の医薬品

薬剤誘発性の腱障害は、他のいくつかの医薬品への曝露後にも報告されている。しかしそのエビデンスはそれほど一貫性がみられない²⁾。蛋白同化ステロイド, isotretinoin, 抗レトロウイルス薬 (特にプロテアーゼ阻害薬) などがある³⁾。

◇リスク因子

薬剤誘発性腱障害のリスク因子には以下のようなものがある:

- 高年齢(腱細胞の機能低下による)
- 肥満や身体的労作^H(荷重の増加や軸圧の急激なずれによる)
- 自己免疫性結合組織障害や腎不全などの既往症
- 腱障害を誘発することが知られている医薬品2種類以上による治療

◇ニュージーランド国内の症例報告

2014年1月1日～2024年6月30日に、Medsafeおよび有害反応モニタリングセンター(CARM)^{I)}は、医薬品(ワクチンを除く)の使用に伴う腱障害の症例報告を103件受けた。これらの報告で被疑薬とされ

^H physical exertion

^I Centre for Adverse Reactions Monitoring

た医薬品の上位4種は, ciprofloxacin (n=73), norfloxacin (n=9), zoledronic acid (n=5), prednisone (n=3)であった。

この103件の症例において, 年齢中央値は65歳, 使用開始から発現までの期間の中央値は9日 [範囲:1~561日]であった。

関連情報

- 第3世代アロマターゼ阻害薬と腱障害:議事録^Jと報告書^K(医薬品副作用委員会^L, 2023年12月7日開催)。
- フルオロキノロン系抗菌薬の持続性の重篤な有害反応に関する報告 (*Prescriber Update*^M, 2023年9月)。

文献および関連資料

- 1) Health Canada. 2023. *Summary Safety Review – Third Generation Aromatase Inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) – Assessing the Potential Risk of Tendon Disorders* 17 January 2023. URL: dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR00289 (accessed 18 June 2024). ※NIHS 医薬品安全性情報 [Vol.21 No.06 \(2023/03/16\)](#) R01 参照
- 2) Kirchgessner T, et al. 2014. Drug-induced tendinopathy: From physiology to clinical applications. *Joint Bone Spine* 81(6): 485-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.03.022> (accessed 18 June 2024).
- 3) Bolon B. 2017. Mini-review: Toxic tendinopathy. *Toxicology Pathology* 45(7): 834-7. DOI: 10.1177/0192623317711614 (accessed 18 June 2024).
- 4) Viatris Ltd. 2022. *Cipflox New Zealand Data Sheet* 16 June 2022. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Cipfloxtabinf.pdf> (accessed 10 July 2024).
- 5) Bayer New Zealand Limited. 2021. *Avelox New Zealand Data Sheet* 14 October 2021. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/AveloxtabIVinf.pdf> (accessed 10 July 2024).
- 6) Teva Pharma (New Zealand) Limited. 2020. *Arrow – Norfloxacin New Zealand Data Sheet* 9 November 2020. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/ArrowNorfloxacininf.pdf> (accessed 10 July 2024).
- 7) Douglas Pharmaceutical Ltd. 2024. *Letara New Zealand Data Sheet* 19 February 2024. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/l/Letaratab.pdf> (accessed 16 July 2024).

^J <https://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes196.htm#3.2.3>

^K <https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/196-3.2.3-Aromatase.pdf>

^L Medicines Adverse Reactions Committee

^M [Reports of persisting serious adverse reactions to fluoroquinolones](#)

- 8) Viatris Ltd. 2024. *Letrole New Zealand Data Sheet* 15 January 2024. URL:
<https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/l/letroletab.pdf> (accessed 16 July 2024).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【英 MHRA】

[Vol.24 No.07 \(2024/03/28\)](#) R02

「フルオロキノロン系抗菌薬：一般に推奨されている他の抗菌薬が不適切な場合にのみ処方すること」

【EU EMA】

[Vol.21 No.19 \(2023/09/14\)](#) R01

「フルオロキノロン系抗菌薬：機能障害をもたらす持続する可能性のある長期的副作用のリスク低減策について改めて注意を喚起」

[Vol.16 No.26 \(2018/12/27\)](#) R02

「キノロン系およびフルオロキノロン系抗菌薬：永続的となり得る活動・動作障害のリスクのため販売停止または使用制限を決定」

【米FDA】

[Vol.14 No.20 \(2016/10/06\)](#) R01

「フルオロキノロン系抗菌薬（経口剤、注射剤）：活動・動作障害の副作用を添付文書の「枠組み警告」に追加」

[Vol.6 No.16 \(2008/08/07\)](#) R01

「フルオロキノロン系抗菌薬：腱炎および腱断裂に関する『枠組み警告』追加の必要性」

【カナダHealth Canada】

[Vol.21 No.06 \(2023/03/16\)](#) R01

「第3世代アロマターゼ阻害薬 anastrozole, exemestane, letrozole：腱障害の潜在的リスクを評価」

【NZ MEDSAFE】

[Vol.10 No.21 \(2012/10/11\)](#) R04

「キノロン系抗菌薬：腱断裂のリスク」

薬剤情報

- ◎ Ciprofloxacin [シプロフロキサシン (JP), シプロフロキサシン塩酸塩水和物, Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate (JP), ニューキノロン系抗菌薬] 国内：発売済 海外：発売済
- ◎ Moxifloxacin [モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系抗菌薬] 国内：発売済 海外：発売済
- ◎ Norfloxacin [ノルフロキサシン (JP), ニューキノロン系抗菌薬] 国内：発売済 海外：発売済

- ◎Anastrozole〔アナストロゾール, アロマターゼ阻害薬, 閉経後乳癌治療薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Letrozole〔レトロゾール, アロマターゼ阻害薬, 閉経後乳癌治療薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ※国内では, 生殖補助医療における調節卵巣刺激, 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発, 原因不明不妊における排卵誘発にも適応がある。
- ◎Exemestane〔エキセメスタン, アロマターゼ阻害薬, 閉経後乳癌治療薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Zoledronic acid〔ゾレドロン酸水和物, Zoledronic Acid Hydrate, 骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Prednisone〔副腎皮質ホルモン〕海外: 発売済
- ※Prednisone は主として肝で急速に prednisolone に変換され活性を示す。
- ◎Isotretinoin〔イソトレチノイン, Vitamin A誘導体, 皮膚病治療薬〕海外: 発売済
- ※Isotretinoinは, tretinoinの立体異性体。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子