

医薬品安全性情報 Vol.11 No.10 (2013/05/09)

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>

I. 各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Tetrazepam 含有医薬品:PRAC が販売停止を勧告.....2
- 中央審査方式および各国レベルでの承認薬に関する PSUR の評価を EMA が開始.....4

【カナダ Health Canada】

- Nilotinib[‘Tasigna’]:アテローム性動脈硬化症関連疾患のリスクに関する最新情報5
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Volume 23, No.2, 2013
 - Exenatide:膵癌との関連に関するカナダ国内外での報告.....7

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update, Volume 4, Number 2;2013
 - Montelukast:精神神経系のリスク9

注1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注2) 医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.11 (2013) No.10 (05/09) R01

【 EU EMA 】

●Tetrazepam 含有医薬品:PRAC が販売停止を勧告

PRAC recommends suspension of tetrazepam-containing medicines

Referral

通知日:2013/04/11

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tetrazepam_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000015.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500142020.pdf

(抜粋)

Tetrazepam含有医薬品について、まれであるが重篤で、生命を脅かす場合もある皮膚反応の症例が報告されていることを受け、EMAのPRAC(ファーマコビジランス・リスク評価委員会)^Aは2013年4月の会議で、同医薬品のベネフィットはもはやリスクを上回っておらず、EU全域での販売を停止すべきであると結論した。

CMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Bが上記のPRACの勧告を検討し、最終的な立場(position)を決定する。CMDhは、2013年4月22～24日に行われるCMDhの次回会議で最終的な立場を表明する見込みである*¹。

◇レビューの背景

フランスでtetrazepam含有医薬品に関連した重篤な皮膚反応が報告されたことを受け、フランスの医薬品規制機関であるNational Agency for the Safety of Medicine and Health Products (ANSM)^Cは、全国規模の医薬品安全性監視データベースに記録されたtetrazepam含有医薬品のすべての副作用(特に皮膚反応)データをレビューした。レビューから、tetrazepam含有医薬品では、同じベンゾジアゼピン系薬に属する他の医薬品と比較して、皮膚関連の副作用が高い割合でみられることが示された。また、報告された皮膚反応の一部は、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)^D、中毒性表皮壊死症(TEN)^E、多形紅斑、DRESS症候群(好酸球の増加と全身症状を伴う薬疹)^Fなどのきわめて重篤な反応であった。

ANSMは、これらの皮膚反応報告の重大性に鑑み、tetrazepam含有医薬品の全適応での使用

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

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

^C Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

^D Stevens-Johnson Syndrome

^E toxic epidermal necrolysis

^F drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

について緊急にレビューするようPRACに要請した^G。

◇PRACの結論

PRACは、tetrazepamに関連した皮膚反応のリスクについて、欧州での市販後データおよび公表文献から利用可能な全データを評価した。関係者(医療従事者、患者、一般市民)もこの評価のために関連情報を提出することができた。PRACは、tetrazepamに関連する重篤皮膚反応のリスクは低い、他のベンゾジアゼピン系薬と比較してリスク上昇がみられると結論した。またPRACは、tetrazepamについて特定されたリスクを踏まえると、同薬の有効性に関する入手データは、承認適応(腰痛や頸部痛などの疼痛を伴う筋拘縮や筋痙直の治療)での使用を支持するような頑健なデータではなかったと指摘した。PRACは、tetrazepam含有医薬品のベネフィットが不確実であることに加え、同薬と関連する重篤皮膚反応のリスクを十分に低減するような対策を見出せていないと考えた。したがってPRACは、tetrazepam含有医薬品のベネフィット/リスク・バランスは良好ではないと結論し、EU全域での販売承認停止を勧告した。停止を解除するためには、tetrazepam含有医薬品のベネフィットがリスクを上回るような特定の患者集団を示すデータを同薬の販売企業が提出すべきであると、PRACは勧告した。

◇Tetrazepam含有医薬品について

Tetrazepamはベンゾジアゼピン系薬に属する。経口薬で、疼痛を伴う筋拘縮や筋痙直の治療に用いられる。

Tetrazepam含有医薬品は、1960年代以降にいくつかのEU加盟国(オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルグ、ポーランド、ルーマニア、スロバキア、スペイン)において各国レベルで承認され、処方箋薬として([‘Myolastan’]などの商品名やジェネリック医薬品で)販売されている。

参考情報

*1:2013年4月29日に通知された本記事の続報によれば、CMDhは、EUでのtetrazepam含有医薬品の販売承認停止を支持した。

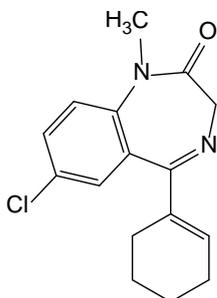


Tetrazepam含有医薬品のレビューは現在、上図のようにCMDhの最終的な立場が決定された段階にある。

^G Tetrazepam 含有医薬品のレビューは、urgent Union procedure(EU での緊急の手続き)である指令 2001/83/EC 第 107 条 i にもとづき、フランスの要請で 2013 年 1 月に開始された。

薬剤情報

◎Tetrazepam〔ベンゾジアゼピン系薬, 筋弛緩薬〕海外: 発売済



Vol.11 (2013) No.10 (05/09) R02

【 EU EMA 】

●中央審査方式および各国レベルでの承認薬に関する PSUR の評価を EMA が開始

European Medicines Agency to begin PSUR assessment based on active substances in both centrally and nationally authorised medicines

News

通知日: 2013/03/27

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001748.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

(抜粋)

EMAは2013年4月1日、中央審査方式および各国レベルで承認された医薬品に含まれる有効成分の定期的安全性最新報告(PSUR)^Aについて、統一した評価(single assessment)を開始する。

この新たな統一した評価とは、承認方式にかかわらず^B2カ国以上の加盟国で承認されている特定の有効成分を含有する医薬品について、EMAが全報告を分析することを示している。これまでEMAは、中央審査方式で承認された医薬品のPSURのみを評価してきた。

2013年中のEMAによる統一評価の対象は、中央審査方式での承認薬に加え、中央審査方式と各国レベルの方式の双方で承認された医薬品の有効成分とする。各国レベルでのみ承認された有効成分は、2013年中にはEMAによる評価の対象としない。

PSURの統一評価は、2010年のファーマコビジランス法^Cの一成果である。EEA (欧州経済地域)

^A periodic safety update report

^B 1国のみでの承認を除くすべての方式(中央審査方式, 相互認証方式, 分散審査方式, 各国承認)のこと。
(訳注)

^C http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad

全体での医薬品の安全性とベネフィット/リスクのレビューを統一し、強化することが目的である。

PSURは、医薬品のベネフィット/リスク・バランスの評価に関する報告であり、医薬品の承認後、決められた時点で製造販売承認取得者(MAH)が提出する。EMAは、PSURの情報を活用し、新たに医薬品のリスクが特定されたかどうかやベネフィット/リスクのバランスが変化したかどうかの評価、さらに調査が必要かの判断、特定されたリスクから国民を保護するため医療従事者や患者向けの情報の更新などの措置を行う。

Vol.11 (2013) No.10 (05/09) R03

【 カナダ Health Canada 】

●Nilotinib[‘Tasigna’]:アテローム性動脈硬化症関連疾患のリスクに関する最新情報

Updated information regarding the possible risk of developing atherosclerosis-related diseases with the use of TASIGNA (nilotinib)

For Health Professionals

通知日:2013/04/09

<http://www.healthykanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/26651a-eng.php>

(Web掲載日:2013/04/12)

◇Novartis Pharmaceuticals Canada社からの医療従事者向け情報

Novartis Pharmaceuticals Canada社(以下、「Novartis社」)は、Health Canadaの協力の下、nilotinib[‘Tasigna’]による治療を受けている患者でのアテローム性動脈硬化症関連疾患の報告に関し、重要な情報を提供する。

[‘Tasigna’]は、蛋白質チロシンキナーゼ阻害薬の薬剤クラスに属し、慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病(Ph+CML)と新たに診断された成人患者の治療用として条件付きで販売承認を受けている。また、imatinibを含め、1つ以上の前治療に対し抵抗性を示したかまたは忍容性のない慢性期および移行期のPh+CML成人患者の治療用として、承認(条件付きでない)を受けている。

- [‘Tasigna’]の使用に伴い、アテローム性動脈硬化症関連疾患の症例が、臨床試験中、および市販後の使用で報告されている。
- [‘Tasigna’]で治療中の患者に対し、アテローム性動脈硬化症関連疾患の徴候が現れていないかモニターすべきである。脂質・血糖プロファイルのモニタリングも[‘Tasigna’]での治療の開始前、治療中(頻繁に)、および临床上必要な場合に実施すべきである。
- [‘Tasigna’]の安全性プロファイルに関する最新情報が、製品モノグラフの「警告および使用上の注意」、「臨床的によくみられる副作用」、「市販後副作用」の項に追加された。

Ph+CMLと新たに診断された患者を対象とした第III相試験 (A2303) で, [‘Tasigna’] 投与群に, 末梢動脈閉塞性疾患, 大腿動脈狭窄, 冠動脈狭窄, 頸動脈狭窄, 脳血管発作などのアテローム性動脈硬化症関連疾患が報告された ([‘Tasigna’] 300 mg 1日2回投与群で5.0%, [‘Tasigna’] 400 mg 1日2回投与群で6.1%)。Novartis社の世界規模の安全性データベースを検索 (2005年1月1日～2013年1月31日) した結果, 計277例のアテローム性動脈硬化症が特定され, そのうち14例はカナダでの症例であった。2007年の [‘Tasigna’] の販売開始以来, 患者への累積曝露は約39,299人・年と推定される。

カナダのnilotinib [‘Tasigna’] の製品モノグラフは, これらの新たな推奨を追加して先頃改訂された。最新の製品モノグラフはHealth Canadaのウェブサイト^Aで入手できる。医療従事者に対し, 現行の臨床ガイドラインに従って, アテローム性動脈硬化症に起因する事象の徴候・症状のある患者を診断・管理するよう推奨する。

薬剤情報

©Nilotinib [ニロチニブ塩酸塩水和物, Nilotinib Hydrochloride Hydrate (JAN), チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

Vol.11 (2013) No.10 (05/09) R04

【 カナダ Health Canada 】

●Exenatide:膵癌との関連に関するカナダ国内外での報告

Exenatide: international reports of pancreatic cancer

Canadian Adverse Reaction Newsletter Volume 23, No.2, 2013

通知日:2013/04/16

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n2-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n2-eng.php

(抜粋)

◇要 点

- ExenatideなどのGLP-1^A受容体作動薬は、2型糖尿病管理の新しい治療法である。
- 科学文献で、exenatideが膵癌のリスク上昇と関連する可能性について懸念が示されているが、これまでのところ、エビデンスは限られている。
- 医療従事者に対し、GLP-1受容体作動薬との関連が疑われる有害反応をHealth Canadaに報告するよう求める。



Exenatide[‘Byetta’]は、インクレチン(さまざまな血糖調節機能をもつホルモン)の1つであるGLP-1の生物学的特性を模倣した合成ペプチド^{1,2,3)}で、カナダでは2011年5月31日に販売が開始された。Exenatideは2型糖尿病の管理を適応とし、他の抗糖尿病薬と食事・運動療法を併せた療法で血糖が十分コントロールできない場合に、さらに上乗せして用いられる¹⁾。Exenatideは皮下注射により投与される。

Exenatideの市販後、新たな有害反応情報が文献で報告されている。1つは、米国FDA有害事象報告システム(FAERS)のデータベースを用いたexenatideの使用と関連する有害事象(2004～2009年の報告)を調査した研究で⁵⁾、exenatideでは、対照とした療法と比べ、膵癌の報告率が2.9倍高いことが示された。しかし、同研究にはさまざまな限界があり、また交絡因子が影響した可能性があった。この研究と同様に、ドイツの自発報告の解析では、exenatideに関連した膵癌の報告頻度が他の抗糖尿病薬に比べ明らかに高かったことが示された⁶⁾。科学文献では、exenatideと膵癌との関連に関わると考えられるさまざまな作用機序について論じられている^{5,7)}。しかし、エビデンスが限られているため、今後、長期的な前向き研究やモニタリングの継続が必要である。

膵癌に関連するリスク因子はいくつか知られている。糖尿病と膵癌の関係は複雑であるが、2型糖尿病については膵癌のリスク上昇との関連がみられている⁸⁾。

カナダの現行のexenatide製品モノグラフには、以下の有害事象が「市販後副作用」の項に記載され

^A glucagon-like peptide-1

ている¹⁾:膵腺癌, 膵癌, 遠隔転移を伴う膵癌, 切除不能な膵癌, 再発膵癌, および膵癌第2期。

Health Canadaは, 2012年10月31日時点で, exenatideとの関連が疑われる有害反応報告を6件受けているが, いずれも膵癌と関わりがなかった。別のGLP-1受容体作動薬であるliraglutide [‘Victoza’]は, カナダでは2010年5月27日から市販されているが⁹⁾, 2012年10月31日時点で, カナダでliraglutideとの関連が疑われる膵癌の症例は報告されていない。

[執筆者: Ilhemme Djelouah, RPh, BScPhm, DIS Medical Biology (University of Paris V);
Emir Al-Khalili, RPh, BScPhm, MSc, Health Canada]

文献 (抜粋)

- 1) Byetta (exenatide) [product monograph]. Toronto (ON): Eli Lilly Canada Inc.; 2012.
- 2) Ross SA, Ekoé JM. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2010;56(7):639-48.
- 3) Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34[Suppl 2]:S65-72.
- 5) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141(1):150-6.
- 6) Spranger J, Gundert-Remy U, Stammerschulte T. GLP-1-based therapies: the dilemma of uncertainty. *Gastroenterology* 2011;141(1):20-3.
- 7) Goggins M. GLP-1 receptor agonist effects on normal and neoplastic pancreata. *Diabetes* 2012;61(5):989-90.
- 8) Klein AP. Identifying people at a high risk of developing pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(1):66-74.
- 9) Victoza (liraglutide) [product monograph]. Mississauga (ON): Novo Nordisk Canada Inc.; 2011.

参考情報

※EMAおよびFDAからも先頃, GLP-1受容体作動薬等と膵癌との関連の可能性について報告された。医薬品安全性情報Vol.11 No.09(2013/04/25)を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.8 No.15(2010/07/22), 【英MHRA】Vol.7 No.9(2009/04/30), 【米FDA】Vol.9 No.14(2011/07/07), Vol.6 No.23(2008/11/13)など(いずれも膵炎との関連)。

薬剤情報

◎Exenatide〔エキセナチド, GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Liraglutide〔リラグルチド(遺伝子組換え), Liraglutide (Genetical Recombination)〕(JAN), ヒトGLP-1アナログ, 2型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.10 (05/09) R05

【 豪TGA 】

●Montelukast: 精神神経系のリスク

Montelukast - neuropsychiatric risks

Medicines Safety Update, Volume 4, Number 2; 2013

通知日: 2013/04

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2013-02.pdf>

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-02.htm>

医療従事者に対し、montelukastにより治療中の小児、青年、および成人で、自殺念慮など精神神経系有害事象が発現する可能性について注意喚起する。医療従事者は、これらの有害作用の可能性を認識し、患者や親に対し、有害事象が起きた場合には医師の診察を受けるよう助言すべきである。



Montelukastは、成人および2歳以上の小児の慢性喘息の予防・治療と、季節性アレルギー性鼻炎の対症療法を適応として承認されたロイコトリエン受容体拮抗薬である。

Montelukastは、Pharmaceutical Benefits Scheme (医薬品給付制度)の下で入手でき^A、「頻回の間歇性喘息または軽度の持続性喘息を有する2～5歳の小児で、sodium cromoglycateまたはnedocromil sodiumの代替薬として、単剤で用いる第一選択予防薬」とされている。

Montelukastの製品情報(Product Information:PI)には、自殺念慮、うつ病、激越、攻撃的行動、幻覚、不眠症、夢遊症、振戦など、多数の精神神経系有害事象の可能性について注意を促す説明が記載されている。

◇報告症例

Montelukastを使用している成人、青年、および小児患者での精神神経系有害事象の疑い症例がTGAに報告されている。

TGAは2000年1月1日～2013年1月1日に、montelukastで治療中の小児・青年合わせて58人での精神神経系有害事象報告を受けた。その中には、自殺念慮5件、うつ病5件、激越8件の報告が含まれていた。それ以外の精神神経系有害反応として、悪夢、気分変化、不眠症なども報告された。多くの場合、患者には複数の精神神経系反応が発現していた。

報告件数は少ないが、小児での精神医学的診断の確定は本来困難であることから、montelukast関連の有害作用がTGAに過少報告されている可能性がある。

^A Montelukast は医薬品給付制度の streamlined authority に分類され、処方の際には、略式の方法で許可を得る必要がある。(訳注)

◇医療従事者向け情報

医療従事者に対し、montelukastでの治療中に起こり得る精神神経系有害作用について注意喚起する。特に、治療開始時と用量増加時に注意を要する。小児患者の場合は特に注意が必要である。

医療従事者は、PIを参照して精神神経系有害事象の可能性に関する詳細な情報を得るべきであり、有害事象が発生した場合、montelukastによる治療継続のリスクとベネフィットを慎重に評価すべきである。

小児患者の場合、医療従事者は介護者にもこれらの有害作用の可能性について知らせ、懸念が生じた場合は小児に医師の診察を受けさせるよう指示すべきである。

医療従事者に対し、有害事象が疑われた場合、TGAに報告するよう奨励する。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.7 No.19(2009/09/17), 【カナダHealth Canada】Vol.7 No.16(2009/08/06)

薬剤情報

◎Montelukast〔モンテルカストナトリウム, Montelukast Sodium (JAN), ロイコトリエン受容体拮抗薬, 抗アレルギー薬, 喘息治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子