

医薬品安全性情報 Vol.11 No.19 (2013/09/12)

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

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

- Acetaminophen: まれではあるが重篤な皮膚反応について警告2
- フルオロキノロン系抗菌薬(経口剤または注射剤): 永続性となり得る神経障害のリスクに関し添付文書改訂を要求6
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2013年7月)9

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- GLP-1 ベースの糖尿病治療薬: レビューを完了11

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

- Pazopanib[‘Votrient’]: 肝機能検査モニタリング回数に関する重要な改訂14

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.19 (09/12) R01

【 米FDA 】

●Acetaminophen:まれではあるが重篤な皮膚反応について警告

FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen

Drug Safety Communication

通知日:2013/08/01

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM363052.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>

FDAは、acetaminophenと、発現がまれではあるが重篤な皮膚反応のリスクとの関連が示されていることを、国民一般に通知する。この皮膚反応とは、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS^A)、中毒性表皮壊死症(TEN^B)、および急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP^C)であり、致死性となる可能性がある。Acetaminophenは鎮痛や解熱によく用いられている有効成分で、処方箋薬やOTC薬の多くの製品に含まれている。

Acetaminophen含有医薬品の使用に伴い、皮膚の発赤、発疹、水疱、表皮剥離が起こることがある。これらの反応は、acetaminophenの初回使用時でも、使用開始後のどの時点でも起こり得る。NSAID^D(例:ibuprofen, naproxen)など、他の解熱薬や鎮痛薬も重篤な皮膚反応のリスクを伴うが、このリスクについてはすでに各医薬品の添付文書の「警告」の項に記載されている。

Acetaminophenや他の鎮痛薬/解熱薬の使用中に皮疹や皮膚反応が発現した場合、直ちにその薬剤の**使用を中止**して医師の診察を受けるべきである。Acetaminophenの使用に伴い重篤な皮膚反応が発現した場合、acetaminophenを二度と使用せず、担当の医療従事者に連絡を取り、代替の鎮痛薬/解熱薬について相談すべきである。

医療従事者は、このまれなリスクについて認識し、薬剤性が疑われる皮膚反応を呈する患者を評価する際、このリスクとの関連がすでに知られている他の医薬品とともに、acetaminophenも念頭に置くべきである。

この新たな情報は、acetaminophenの使用に伴う重篤な皮膚反応の症例を評価するため、FDAが有害事象報告システム(FAERS^E)データベースと医学文献¹⁻²⁰)をレビューした結果、得られたものである(「データの要約」参照)。Acetaminophenは広範に使用され、患者により使用法もさまざまであり(随時使用、長期使用など)、上市されてからの期間が長いため、acetaminophenに伴いどの程度の頻度で皮膚反応が発現するのか確定するのは難しい。しかし、これらの事象(SJS, TEN,

^A Stevens-Johnson Syndrome

^B toxic epidermal necrolysis

^C acute generalized exanthematous pustulosis

^D non-steroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)

^E FDA Adverse Event Reporting System

およびAGEP)の発現はまれである可能性が高い。

FDAは、重篤な皮膚反応のリスクに対処するため、acetaminophenを含有する処方箋薬の添付文書に警告を追加するよう要求する予定である。また、FDAは、新薬承認申請により販売されているacetaminophen含有OTC薬の製造業者に対し、同薬の添付文書に重篤な皮膚反応に関する警告を追加するよう要請し、またOTCモノグラフの下で販売されている医薬品の製造業者にも同様の対応を促す予定である。

FDAは、この安全性問題に関してさらに詳細な情報を提供するため、Q&A^Fを作成した。

◇Acetaminophenについて

- 鎮痛薬および解熱薬として、処方箋薬、OTC薬ともに広く使用されている。
- 単剤、および配合剤として販売されている。

◇医療従事者向け追加情報

- Acetaminophenは、まれではあるが致死性となり得る重篤な皮膚反応(SJS, TEN, およびAGEP)を引き起こす可能性がある。
- 因果関係の根拠となっているエビデンスは主として、医学文献中の少数の症例から得られたものであるが、それらの文献では、患者へのacetaminophenの再投与で重篤な皮膚反応が再発したと報告している¹⁻³⁾。根拠となった他のデータは、FDAの有害事象報告システム(FAERS)データベースに収載された報告、および症例対照研究²¹⁻²⁶⁾などである(「データの要約」を参照)。
- 患者に対し、重篤な皮膚反応の徴候について知らせ、皮疹または他の過敏反応の徴候が発現した場合には直ちにacetaminophenの使用を中止するよう助言すること。
- 患者に対し、OTC薬、処方箋薬のいずれにも、感冒、咳嗽、アレルギー、疼痛、不眠の治療に用いられる配合剤の一成分としてacetaminophenが含まれている可能性があることを知らせること。
- 解熱薬や鎮痛薬として使用されている他の薬剤(NSAIDなど)も、重篤な皮膚反応を引き起こすリスクがある。しかし、acetaminophenと他の鎮痛薬/解熱薬との間に、交差感受性はないと考えられる。
- Acetaminophenに関わる有害事象はFDAのMedWatchプログラム^Gに報告すること。

◇データの要約

FDAは、acetaminophenとSJS, TEN, およびAGEPとの関連を示すエビデンスを求め、FAERSデータベースや医学文献をレビューした。Acetaminophenと重篤な皮膚反応との因果関係を示すエビデンスは主として、医学文献中の少数の症例から得たものであるが、それらの文献では、患者へのacetaminophenの再投与で重篤な皮膚反応が再発したと報告している¹⁻³⁾。

^F <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363045.htm>

^G <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

- 1つの例では、7歳の女児が発熱と咽喉痛の治療にacetaminophen (10 mg/kg)を3回服用し、その12時間後、臀部および下肢に紅斑性皮疹が発現した。症状は悪化し、入院した。皮膚生検の結果、TENと診断された。6カ月後、アレルギー専門医がacetaminophenによるTENという診断に疑問を抱き、acetaminophen 250 mgを経口で再投与した。他の医薬品は使用しなかった。30分後、患者はびまん性蕁麻疹および紅斑を発症して、再入院した¹⁾。
- 別の1例は、11歳の男児がSJSで入院した例である。感冒の治療にacetaminophenを服用した男児が、倦怠感、発熱、および紅斑を呈して医師の診察を受けたが、症状はびらん性で出血性の病変へと進行した。生検を含む臨床検査により、SJSと診断された。その後、acetaminophenを試験的に経口投与したところ(臨床医は、最初の反応がacetaminophenに関連していたことを認識していなかった)、多形紅斑の発症が臨床医の診断と生検によって確認された²⁾。
- また別の1例で、83歳の男性が、人工股関節置換のためacetaminophenと他のいくつかの薬剤を使用した。何百もの小さな非濾胞性の膿疱を伴う紅斑性皮疹が発現し、入院した。生検で角層下膿疱、海綿状変化、乳頭状浮腫、血管周囲浸潤を示したが、これらの症状はAGEPと一致していた。すべての薬剤の使用を中止した結果、皮疹と広汎性の落屑は解消した。Acetaminophenを用いて皮膚パッチテストを行ったところ、角層下膿疱のみ発現した。患者はその後、acetaminophenのプロドラッグであるpropacetamolを静脈内投与された際、AGEPが再発した³⁾。

これらのpositive rechallenge^H3例に加え、医学文献には数例のSJS, TEN, およびAGEP(それぞれ3例, 17例, 6例)が掲載されており、有害反応の前に投与されたのはacetaminophenのみであったか、またはacetaminophenによる過敏反応が皮膚テストまたは他の方法で実証されたと説明されている¹⁻²⁰⁾。文献には死亡例は報告されていないが、症例の大半は入院を必要とした。全症例で、薬剤の使用中止により、症状は解消した。

FAERSを用いて1969～2012年の期間を検索した結果、91例のSJS/TENと16例のAGEPが見出され、そのうち入院が67例、死亡に至った例が12例あった。それらの症例の大半はacetaminophenの単剤を使用していた。Acetaminophen注射剤や、経口acetaminophen/オピオイドの配合剤によるものは少数であった。Acetaminophen使用時の適応症は発熱から鎮痛に至るまでさまざまで、投与量はほとんどの場合、添付文書記載の推奨用量に従っていたと報告されていた。

91例のSJS/TENのうち、6例はacetaminophenと関連する可能性が高い(‘probable’), その他は可能性のある(‘possible’)と分類された。16例のAGEPのうち、1例はacetaminophenとの関連が‘probable’, その他は‘possible’^Hと分類された。‘Probable’に分類されたこれらの7例では、皮膚科医によりSJS/TENまたはAGEPの確定診断が下されたか、もしくは組織所見によりacetaminophenとの時間的関連が示されたか、またはその両方であった。SJS/TENまたはAGEPの発症前2週間以内に、交絡が生じるような薬剤は投与されていなかった。Acetaminophenの使用開始時から皮膚に徴

^H 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること

候・症状が発現するまでの時間は、24時間以内～8日にわたっていた。これら‘probable’の症例のうち、6人の患者が入院し、1人が死亡した。

FDAがレビューした症例対照研究は、SJS/TENに関する研究が5つ、AGEPに関する研究が1つであったが、レビューの結果、SJS/TENのリスクはacetaminophenの使用により高まった可能性があること、全般的に他の薬剤の影響とは無関係であることが示された²¹⁻²⁶⁾。しかし、これらの症例対照研究は、2つを除き、初期症状バイアス(protopathic bias)が存在する可能性に対処していなかった。初期症状バイアスとは、この場合、発熱の治療に使用したacetaminophenがSJS/TENのリスクを上昇させたかのようにみえたが、その発熱はSJS/TENの前駆症状であった、ということを目指す。2つの研究では、acetaminophenへの曝露期間を症状の発現時期より前に限定することで初期症状バイアスの交絡因子を調整していたが、そのうちの1研究では、調整後も、acetaminophenとSJS/TENとの有意な関連は変わらなかった²⁶⁾。

文献 1)～26) 下記URLのReferencesを参照

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>

関連情報

- FDAからのacetaminophenのリスクに関する消費者向け情報:

FDA Warns of Rare Acetaminophen Risk

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm363010.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.(2013/05/23), 【WHO】Vol.7 No.26(2009/12/24)

薬剤情報

◎Paracetamol〔アセトアミノフェン, Acetaminophen (JP, USP), 非ピリン系解熱鎮痛薬〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Propacetamol〔非ピリン系解熱鎮痛薬〕海外:発売済

※INN表記ではなく、WHO ATC分類による表記。

Vol.11 (2013) No.19 (09/12) R02

【 米FDA 】

- フルオロキノロン系抗菌薬(経口剤または注射剤):永続性となり得る神経障害のリスクに関し添付文書改訂を要求

FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection

Drug Safety Communication

通知日:2013/08/15

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM365078.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm>

FDAは、すべてのフルオロキノロン系抗菌薬の添付文書およびMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)を改訂し、重篤な副作用である末梢性ニューロパチーについて、より明確に記載するよう求めた。フルオロキノロン系薬(表を参照)が引き起こす可能性のあるこの重篤な神経障害は、薬剤の使用後直ちに発現する可能性があり、また永続性となる場合がある。

末梢性ニューロパチーのリスクは、経口剤または注射剤にのみ伴う。承認されているフルオロキノロン系薬は、levofloxacin[‘Levaquin’], ciprofloxacin[‘Cipro’], moxifloxacin[‘Avelox’], norfloxacin[‘Noroxin’], ofloxacin[‘Floxin’], およびgemifloxacin[‘Factive’]である。フルオロキノロン系薬の局所製剤(耳や眼に使用)についてはこのリスクは知られていない。

患者に末梢性ニューロパチーの症状が発現した場合、フルオロキノロン系薬による治療継続のベネフィットがリスクを上回らない限り、同薬の使用を中止して、フルオロキノロン系薬以外の抗菌薬に切り替えるべきである。末梢性ニューロパチーは、腕や脚に起こる神経障害である。症状には、疼痛、灼熱感、ピリピリ感、しびれ感、脱力、軽い接触・疼痛・温度に対する感覚の変化、身体の位置感覚(sense of body position)の変化などがある。これらの症状は、フルオロキノロン系薬による治療中いつでも起こる可能性があり、薬剤の使用中止後も、何カ月～何年も続くことがあり、永続性となる場合もある。フルオロキノロン系薬を使用している患者は、末梢性ニューロパチーの症状が発現した場合、直ちに担当の医療従事者に連絡すべきである。

FDAはフルオロキノロン系薬の安全性評価を継続し、新たな情報が得られれば公表する予定である。

◇フルオロキノロン系薬について

- 特定の細菌感染症の治療または予防を適応として承認されている抗菌薬
- 2011年に、約2,310万人の患者が経口フルオロキノロン系薬を処方され、外来薬局で調剤を受けた。2011年にciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacinの処方・調剤を受けた患者の割合は、それぞれ全体の70%, 28%, 9%であった。2011年にgemifloxacin, ofloxacin, norfloxacinの処方・調剤を受けた患者の割合は、それぞれ全体の1%未満であった¹⁾。

- 病院では、2011年に、約380万人の患者がフルオロキノロン系薬注射剤の費用請求を受けた。2011年に、levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacinの費用請求を受けた患者の割合は、それぞれ全体の63%, 28%, 13%であり、ofloxacinに関する費用請求記録は得られなかった²⁾。

◇医療従事者向け追加情報

- 末梢性ニューロパチーの症状が発現した場合に担当の医療従事者に連絡すべきであることを、患者が認識しているか確認すること。
- 処方毎に必ずMedication Guideを患者に渡すこと。
- 患者に末梢性ニューロパチーの症状が発現した場合、フルオロキノロン系薬による治療継続のベネフィットがリスクを上回らない限り、同薬の使用を中止し、フルオロキノロン系以外の抗菌薬に切り替えるべきである。
- フルオロキノロン系薬に関わる有害反応はFDAのMedWatchプログラムに報告すること^{A)}。

◇データの要約

末梢性ニューロパチーはフルオロキノロン系薬のリスクとして特定されており、2004年に、全身用フルオロキノロン系薬(経口剤および注射剤)のすべての添付文書の「警告」の項または「警告および使用上の注意」の項に、このリスクが追加された。末梢性ニューロパチーのリスクは、それらの薬剤のMedication Guideにも記載されている。末梢性ニューロパチーがフルオロキノロン系薬の添付文書に追加された後も、FDAにはその有害反応の報告が続いている。先頃FDAが行った有害事象報告システム(AERS^{B)}データベースのレビューの結果は、末梢性ニューロパチーについて、市販の全身用フルオロキノロン系薬すべての添付文書にリスクが記載されているが、使用后直ちに発症する可能性や永続性となり得るリスクの説明は不十分であることを示している。

最近行われたこのAERSのレビューでは、2003年1月1日～2012年8月1日に報告されたフルオロキノロン系薬関連の末梢性ニューロパチーで「活動・動作不能(disabling)」の転帰を伴う症例が評価された。レビューにより、フルオロキノロン系薬の使用は、活動・動作不能を伴う末梢性ニューロパチーに引き続き関連していることが示された。しかし、AERSは自発報告システムであるため、末梢性ニューロパチーの発症率、特にフルオロキノロン系薬を使用した患者での永続的障害の発症率は算定できない。末梢性ニューロパチーは、フルオロキノロン系薬の使用後直ちに(多くは数日以内に)発症していた。一部の患者では、同薬の使用中止後も、症状が1年以上続いていた。神経障害症状の発現にもかかわらずフルオロキノロン系薬を使用し続けた患者も数名いた。

FDAは、末梢性ニューロパチーの発現に関わるリスク因子をまだ特定していない。末梢性ニューロパチーは治療期間や患者の年齢には関係していないと考えられる。

FDAは全身用フルオロキノロン系薬の製造業者に対し、添付文書(「警告」の項、または「警告および使用上の注意」の項)とMedication Guideを修正するよう要求した。この修正の目的は、全身用フルオロキノロン系薬に伴う末梢性ニューロパチーのリスクについて、より明確に説明することである。

^A MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^B Adverse Event Reporting System(現 FAERS)

表:承認されているフルオロキノロン系薬一覧

一般名	商品名
levofloxacin	[‘Levaquin’]
ciprofloxacin	[‘Cipro’]
moxifloxacin	[‘Avelox’]
norfloxacin	[‘Noroxin’]
ofloxacin	[‘Floxin’]
gemifloxacin	[‘Factive’]

文 献

- 1) IMS Health Vector One, National Total Patient Tracker. Extracted July 2012
- 2) ICHARUS. Extracted July 2012.

関連情報

- FDAのフルオロキノロン系薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm346750.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.08 (2012/04/12) (重症筋無力症のリスク)

薬剤情報

- ◎Levofloxacin [レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ciprofloxacin [シプロフロキサシン, {塩酸シプロフロキサシン, Ciprofloxacin Hydrochloride} (JAN), ニューキノロン系合成抗菌薬] 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 (JAN), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Norfloxacin [ノルフロキサシン (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ofloxacin [オフロキサシン (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Gemifloxacin [ゲミフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤] 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.19 (09/12) R03

【 米 FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2013 年 7 月)

2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—July

FDA MedWatch

通知日: 2013/08/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm363949.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版^Aには改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告, P (precautions): 使用上の注意, AR (adverse reactions): 副作用, PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Depakene (valproic acid) Capsules and Oral Solution Depakote (divalproex sodium) Delayed Release Depakote ER (Extended Release) Tablets Depakote Sprinkle Capsules (divalproex sodium coated particles in capsules) Depacon (valproate sodium) Injection	○	○	○	○		
Nizoral (ketoconazole) Tablets	○	○	○			
Nucynta (tapentadol) Immediate-Release (IR) Oral Tablets		○	○	○	○	
Prolia (denosumab)		○	○	○		
Rapaflo (silodosin) Capsules		○			○	
Sarafem (fluoxetine hydrochloride) Tablets		○	○	○	○	MG
Agrylin (anagrelide hydrochloride) Capsules			○		○	
Azor (amlodipine/olmesartan medoxomil) Tablets			○			
*Sprue-like Enteropathy						
Azulfidine EN-Tablets (sulfasalazine delayed release tablets, USP)			○	○	○	

^A FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目と小見出しや、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Bactrim and Bactrim DS Tablets			○	○	○	
Benicar (olmesartan medoxomil) <i>*Sprue-like Enteropathy</i>			○	○	○	
Benicar HCT (olmesartan medoxomil/ hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Sprue-like Enteropathy</i>			○	○	○	
Dulera (mometasone furoate/formoterol fumarate) Inhalation Aerosol			○	○	○	
Elspar (asparaginase)			○	○	○	
Geodon (ziprasidone) Capsules, Injection and Oral Suspension			○	○		
Lupron Depot (Leuprolide Acetate for Depot Suspension)			○	○	○	
MultiHance (gadobenate dimeglumine) Injection and MultiHance Multipack (gadobenate dimeglumine) Injection			○	○		
Pentasa (mesalamine) Controlled-Release Capsules			○	○		
Prozac (fluoxetine hydrochloride) Delayed Release Capsules			○	○		
Symbyax (olanzapine and fluoxetine hydrochloride) Capsules			○	○		
Tribenzor (olmesartan medoxomil/ amlodipine/ hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Sprue-like Enteropathy</i>			○	○	○	
Vivitrol (naltrexone for extended-release injectable suspension)			○	○		
Zelboraf (vemurafenib) Tablets			○	○	○	
Abilify (aripiprazole) Tablets, Oral Solution, Orally Disintegrating Tablets, and Injectable Formulation				○		
Procardia (nifedipine) Capsules				○		
Procardia XL (nifedipine) Tablets				○		
Tenex (guanfacine hydrochloride) Tablets				○		
Caprelsa (vandetanib)					○	
Clozaril (clozapine) Oral Tablets					○	
Eloxatin (oxaliplatin) Injection					○	
INVANZ (ertapenem) Injection, 1 gm					○	
Keppra (levetiracetam) Tablets, XR tablets, Oral Solution, Injection					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Oracea (doxycycline) Capsules					○	
Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Oral Powder, 40 mg/gram					○	

参考情報

**Sprue-like Enteropathy*

Olmесartanの服用に伴いスプルー様腸疾患が生じた症例報告があることが警告等に追加された。

・医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.11 No.17 (2013/08/15) 参照

Vol.11 (2013) No.19 (09/12) R04

【 EU EMA 】

●GLP-1 ベースの糖尿病治療薬:レビューを完了

Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded

Press release

通知日:2013/07/26

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf

入手可能なエビデンスからは、GLP-1^Aベースの糖尿病治療薬について新たな懸念は特定されなかった。



EMAのCHMP^B(医薬品委員会)は、GLP-1ベースの糖尿病治療薬に関するレビューを完了した。同薬の使用に伴い膵臓の有害事象リスクが上昇するという最近提起された懸念は、現在入手可能なデータでは確認されないとCHMPは結論した。

2型糖尿病患者数の増加は、国民の健康にとって大きな問題である。GLP-1ベースの薬剤は2型糖尿病の有効な治療薬であり、利用可能な薬物治療選択肢の1つとなっている。GLP-1作動薬とDPP-4^C阻害薬という2つのクラスをGLP-1ベースの薬剤と呼ぶ^D。

^A glucagon-like-peptide-1

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

^C dipeptidylpeptidase-4

^D GLP-1 ベースの薬剤の概要に関しては医薬品安全性情報【米 FDA】Vo.11 No.09を参照。(訳注)

◇Butlerらの論文について

独立した立場の大学の研究者グループによる研究で、GLP-1ベースの薬剤治療を受けている2型糖尿病患者での膵炎および膵管の上皮化生(前癌細胞への変化)のリスク上昇を示唆する結果が公表されたため、同薬剤に関するレビューが開始された。この結果は、糖尿病以外の原因で死亡した臓器提供者(糖尿病患者および非糖尿病患者)から採取した少数の膵臓組織検体を検査して得られたものである。

CHMPは、公表文献をレビューし、専門家グループから助言を得た結果、その研究自体にいくつかの方法論的限界があり、またバイアスが生じる余地があったと考えた。最も重要な点は、研究対象群間で年齢、性別、ならびに疾患の罹病期間および治療に差があったことで、そのため結果について意味のある解釈を行うことができないと判断した*¹。

◇その他のエビデンス

またCHMPは、入手可能なすべての臨床・非臨床データもレビューし、その結果、GLP-1ベースの薬剤の使用に伴う膵臓への有害事象のリスクに関するエビデンスに変更はないと考えた。

臨床試験で、少数ながら膵炎の症例が報告されている。さらに、慎重な解釈が必要ではあるが、自発報告でかなり多くの症例がみられている。GLP-1ベースの薬剤はすべて、それぞれの製品情報にすでに警告が記載されているが、その警告の文言を統一することは有益であり、それにより患者や医療従事者は一貫性ある助言を得られるであろうとCHMPは考えている。

◇進行中のモニタリングや研究、今後の調査など

膵癌に関して、臨床試験のデータからはGLP-1ベースの薬剤の使用に伴うリスク上昇は示されていないが、最終的な結論を出すには事象数が少なすぎる。GLP-1ベースの薬剤は、その作用機序のため(β 細胞の機能を刺激し、 α 細胞の機能を抑制する)、膵臓への長期的影響についてはまだいくつかの不明点が残っており、データの収集が続けられている。

GLP-1ベースの薬剤の製造販売承認取得者は、膵臓への作用を含め、有害作用を緊密にモニタリングし、その結果をEMAに定期的に報告して評価を受けている。GLP-1ベースの薬剤の使用に伴うリスク(膵炎や膵癌の発生など)についてさらに理解し、定量化できるようにすることを目的とした大規模なアウトカム研究など、いくつかの研究が計画中、あるいは実施中であり、追加研究の必要性についても検討される予定である。その結果、必要であれば、製造販売承認取得者はGLP-1ベースの薬剤に関するリスク管理計画を改訂することになる。

さらに、糖尿病治療のリスクプロファイル全般、特に膵臓に関するリスクプロファイルについて研究するための独立した2つの大規模な研究が2011年から実施されている。両研究はEC(欧州委員会)の助成を受けており、2014年春に最初の結果が出される見込みである。その間EMAは、GLP-1ベースの薬剤について入手したすべての情報を引き続き緊密にモニターして評価し、ベネフィット/リスク・バランスが依然として良好であるかを確認する。

注:

1. EUで承認されたGLP-1ベースの薬剤には, exenatide ([‘Byetta’], [‘Bydureon’]), liraglutide [‘Victoza’], lixisenatide [‘Lyxumia’], sitagliptin ([‘Efficib’], [‘Januvia’], [‘Janumet’], [‘Ristaben’], [‘Ristfor’], [‘Tesavel’], [‘Velmetia’], [‘Xelevia’]), saxagliptin ([‘Kombiglyze’], [‘Onglyza’]), linagliptin ([‘Jentaduetto’], [‘Tradjenta’]), およびvildagliptin ([‘Eucreas’], [‘Galvus’], [‘Icandra’], [‘Jalra’], [‘Xiliarx’], [‘Zomarist’])がある。
2. 以下の文献を参考とした。
Butler et al, Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors; *Diabetes*. 2013 Jul; 62(7):2595-604
3. 本レビューは, 規則(EC)No 726/2004 の第5条(3)にもとづき実施された。

参考情報

- * 1: 2013年7月25日付のGLP-1ベース薬剤についての評価レポートで, EMAはButlerらの論文, および各GLP-1ベース薬剤の前臨床および臨床試験データのレビュー結果を公表している。
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

- 【カナダHealth Canada】Vol.11 No.10(2013/05/09), 【EU EMA】Vol.11 No.09(2013/04/25),
【米FDA】Vol.11 No.09(2013/04/25)

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
- ◎Lixisenatide [リキシセナチド, GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 製造販売承認取得(2013/06/28) 海外: 発売済(米国: 申請中)
- ◎Sitagliptin [シタグリプチンリン酸塩水和物, Sitagliptin Phosphate Hydrate (JAN), dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4)阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Saxagliptin [サキサグリプチン水和物, Saxagliptin Hydrate (JAN), DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Linagliptin [リナグリプチン, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Vildagliptin [ビルダグリプチン, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.19 (09/12) R05

【 英MHRA 】

●Pazopanib[‘Votrient’]:肝機能検査モニタリング回数に関する重要な改訂

VOTRIENT▼ (pazopanib): Important change to frequency of serum liver test monitoring for hepatotoxicity

Information sent to healthcare professionals in July about the safety of medicines

通知日:2013/07/15

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con300328.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON297561>

(Web掲載日:2013/08/01)

◆GlaxoSmithKline社からの医療従事者向け情報

GlaxoSmithKline社は、EMAおよび英国MHRAとの合意の下、pazopanib[‘Votrient’]の肝毒性に関する肝機能検査モニタリングの回数に関し、重要な新規推奨について情報を提供する。



◇要約

- Pazopanibによる治療開始後9週間は、肝機能検査を当初の推奨回数より頻回にモニターすべきである。
- Pazopanibによる治療開始前、および開始後3, 5, 7, 9週目に肝機能検査を実施すべきである。
- その後は3カ月目、4カ月目に検査を実施し、さらにその後も臨床上の必要性に応じて定期的に行うべきである。
- 肝酵素値の上昇がみられた場合、改訂後の製品概要(SmPC^A)4.4項に記載されているように、モニタリング頻度の増加、または治療の一時的もしくは永続的中止により対処すべきである。

◇安全性懸念に関する詳細情報

Pazopanibは、進行性腎細胞癌患者の治療、および化学療法の治療歴のある進行性悪性軟部腫瘍患者の治療を適応とするキナーゼ阻害薬である。

肝機能障害はpazopanibの使用に伴いよくみられており($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、致死例を含む肝不全症例もまれに発生している($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)。このリスクを管理するため、pazopanibは当初、治療開始後数カ月間は、少なくとも4週間に1度肝機能モニタリングを行うことを要件として承認された。

その後、pazopanibの臨床試験データの安全性レビューを定期的に行ってきた中で、主として治療開始後3~9週目に、ALTの上昇($> 3 \times \text{ULN}$)^Bと同時にASTの上昇($> 3 \times \text{ULN}$)およびビリル

^A Summary of Product Characteristics

^B 基準値上限(upper limit of normal)の3倍を超える上昇

ビンの上昇 ($>2 \times \text{ULN}$) が特定された。Pazopanibに関する複数の臨床試験を比較したところ、pazopanib治療患者の1%では、2週目にALTがULNの3倍を超え、約5%では3週目にALTがULNの3倍を超えた。ALTがULNの3倍を初めて超えたのは、ほとんどの場合、9週目までであった。3～9週目の間にモニタリングの頻度を増やすことで、pazopanib使用患者での肝機能検査値の上昇と肝毒性を早期に検出できる可能性がある。

改訂後の製品情報(SmPC)は以下の通りである：

4.4 特別な警告および使用上の注意

肝機能検査のモニタリングは、pazopanibによる治療の開始前、および開始後3, 5, 7, 9週目に実施すべきである。その後は3カ月目と4カ月目、および臨床上の必要性に応じてモニタリングを行う。4カ月目以降も、定期的なモニタリングを継続すべきである。

◇有害反応の報告

医薬品またはワクチンとの関連が疑われる有害反応は、Yellow Card Schemeオンライン^Cを通してMHRAに報告すること。

参考情報

※カナダも2013年8月9日付で、[‘Votrient’]の製品モノグラフに同様の改訂を行った旨通知している。 <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34855a-eng.php>

※EMAの[‘Votrient’]の製品情報は下記のサイトを参照。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf

薬剤情報

©Pazopanib〔パゾパニブ塩酸塩, Pazopanib Hydrochloride (JAN), キナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

^C www.mhra.gov.uk/yellowcard

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子