



医薬品安全性情報 Vol.15 No.07 (2017/04/06)

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> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 条件付き製造販売承認により重要な新薬への患者のアクセスを迅速化.....2

【カナダ Health Canada】

- Health Product InfoWatch - February 2017
 - Bevacizumab: 大腸ステントとの併用により腸管穿孔のリスクが上昇.....6
- Health Canada が開始した安全性レビューの一覧(2016年10月1日～2017年1月31日分)9

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される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。

各国規制機関情報

Vol.15 (2017) No.07 (04/06) R01

【 EU EMA 】

- 条件付き製造販売承認により重要な新薬への患者のアクセスを迅速化

Conditional marketing authorisations give patients access to important new medicines earlier

Press release

通知日:2017/01/23

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/01/news_detail_002680.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500219991

EMAは2006年の条件付き製造販売承認開始時から2016年6月までの10年間に収集したデータを掲載した報告書を発表



条件付き製造販売承認(CMA)^Aにより、アンメット・メディカルニーズのある患者のための医薬品が迅速に利用できるようになっている。2006年以降、計30品目の医薬品が条件付き製造販売承認を取得した。CMAにより承認された医薬品^Bは、HIV感染、乳癌、小児での重度のてんかん、多剤耐性結核など、重篤な消耗性疾患または生命を脅かす疾患を対象とした医薬品である(図5)。30品目中14品目は、希少疾患の患者に新たな治療選択肢を提供するオーファン医薬品であった。これらは、CMA施行後10年目を迎えた時点で発表したEMAの報告書^Cの中に記載されている。

EMAの報告書では、これまで治療法がなかったか、不十分な治療法しかなかった患者のための新薬を迅速に利用できるようにする上で、この重要なツールがもたらした有益な影響について広範な解析が行われている。CMAの承認・不承認がどのように行われ、承認されたCMAがその後どのように通常の製造販売承認に切り替えられたかに重点を置いて記載されている。報告書ではまた、これらの決定の根拠となったデータについて、どのような種類、量のデータが、どのタイミングで提出されたかについても解析されている。

^A conditional marketing authorisation CMAの詳細は下記サイトを参照:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b

^B CMAに適格となるためには、①重篤な消耗性疾患または生命を脅かす疾患の治療、予防、または診断に用いる医薬品、②緊急用医薬品、③オーファン医薬品、のいずれかのカテゴリーに属さなければならない。

^C 報告書の全文は下記サイトを参照:

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500219991

CMAは、EUにおいて、患者のアンメット・メディカルニーズを満たす医薬品の開発および迅速なアクセスを支援^Dするために規制当局が用いるツールの1つである。患者が新薬を迅速に利用できることで得られる公衆衛生上のベネフィットが、通常の承認の場合に要求されるデータほど包括的ではないデータにもとづき承認されることによるリスクを上回る場合、CMAが認められる。CMAにより承認された医薬品で、この10年間に承認の取り消しや一時停止となったものはない。

CMAは1年間有効である。CMA承認の条件として、製薬企業は十分なデータを得るためさらに研究を実施することが義務付けられている。EMAのヒト用医薬品委員会 (CHMP)^Eは、CMAで承認された医薬品のベネフィット/リスク・バランスが引き続き良好であることを確認するため、市販後に実施することが義務付けられた具体的条件 (specific obligations) により製造販売承認取得者から提出されたデータを、少なくとも年1回評価する。CHMPは、評価が終了した時点で、CMAの更新の可否、あるいは通常の製造販売承認への切り替えの可否に関して勧告を行う。

EMAの解析によれば、製造販売承認取得者は、EMAから義務付けられた具体的条件を遵守している。完了した具体的条件の90%以上は適用範囲の大きな変更に至らず、約70%は当初設定された期限の延長を要しなかった(図41)。

報告書では、CMAとして承認された後、必要な追加データを作成・提出して通常の製造販売承認に切り替えられるまでに、平均4年かかっていることが示されている。これは、生命を脅かす疾患または重篤な消耗性疾患のある患者にとって、有望な医薬品へのアクセスが迅速化されていることを意味する。

また報告書では、CMAによる承認の根拠となったデータ、および義務付けられた具体的条件によって作成するよう求められた追加データの特徴を示している。これらの情報は、医薬品の開発業者、および患者、価格決定・償還機関、その他の関係者の興味を引くものと思われる。

この解析の主要な結果を分かりやすく示したインフォグラフィック^F、および報告書全文^Cが公開されている。EMAの報告書の公表は、EMAの透明性へのコミットメントを明確に表すものである。



(以下、報告書全文から図を中心に安全情報部にて抜粋)

◇全体的特徴

2006年以降、計30件の条件付き製造販売承認 (CMA) が認められた。そのうち、2件はその後撤回され(いずれもパンデミックインフルエンザワクチン関連のCMAで、両方とも商業上の理由で撤回された)、11件は義務付けられた条件のない製造販売承認 (通常承認) に切り替えられ、残りのCMAは条件付き製造販売承認のままとなっている(図4)。

条件付き製造販売承認の半数強は抗腫瘍薬、次が約3分の1を占める感染症薬、残りは神経系

^D 迅速なアクセスへのさまざまな支援策については下記サイトを参照:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000856.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c78

^E Committee for Medicinal Products for Human Use

^F http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500219993

薬または眼科薬であった(図5)。一部の治療分野は、中央承認薬全体の中では代表的な治療分野であるにもかかわらず、条件付き製造販売承認方式の使用に積極的でなかったか、あるいは成功していないことが明白に示されている。これらの分野は、例えば、心血管系、内分泌系、呼吸器系、リウマチなどである。

図4: 条件付き製造販売承認の承認年別の概要および現在の状況 (30件)

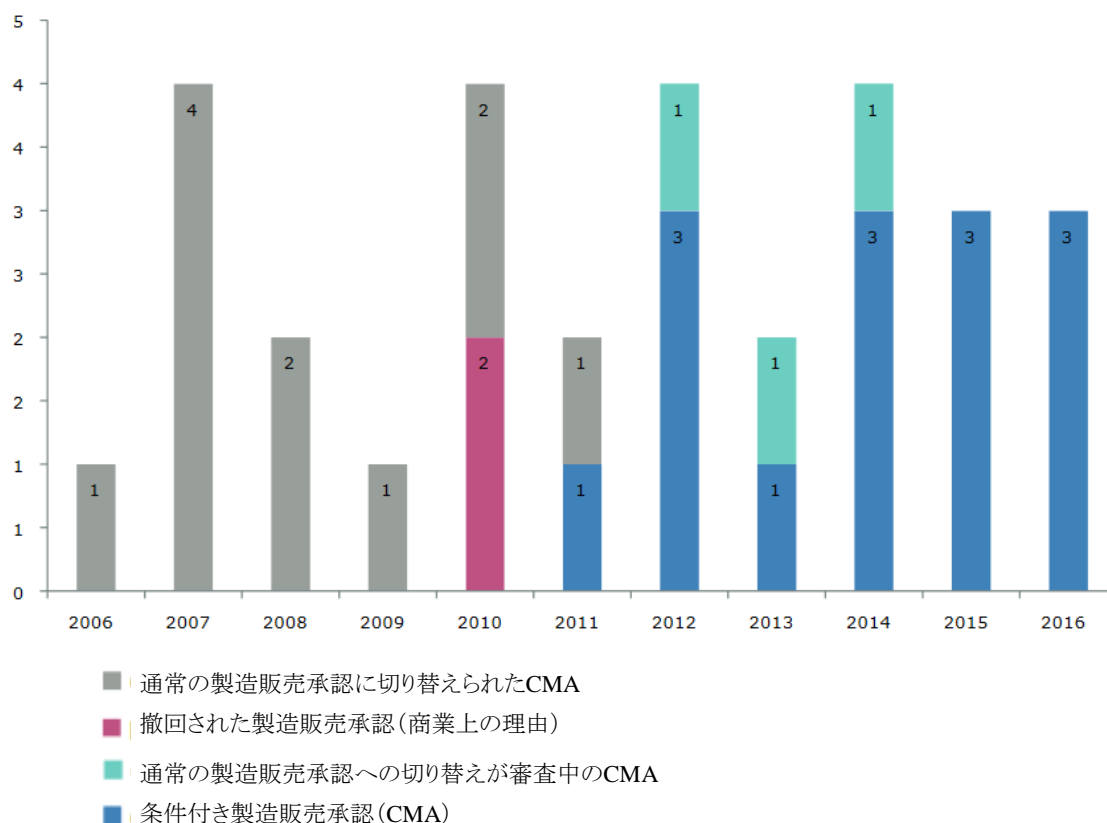
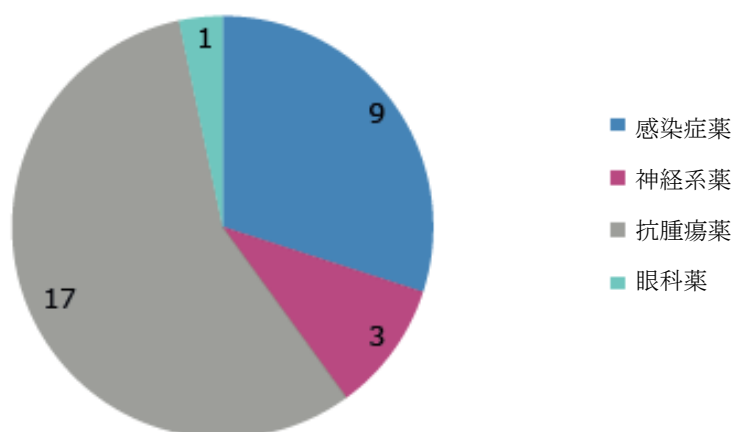


図5: 治療分野別の条件付き製造販売承認 (30件)



条件付き製造販売承認の適用範囲 (Commission Regulation, Article 2により定義) については、製品のほぼ半分が初回承認申請の段階でオーファン医薬品 [14/30, Art. 2(3)] であり、また、大多数 (24/30) が重篤な消耗性疾患または生命を脅かす疾患 [Art. 2(1)] であった。緊急用医薬品の適用範囲に入っていたのは3品目のみであった [Art. 2(2), すべてインフルエンザパンデミックワクチン]。

図21: 義務付けられたすべての具体的条件のカテゴリー (107件)

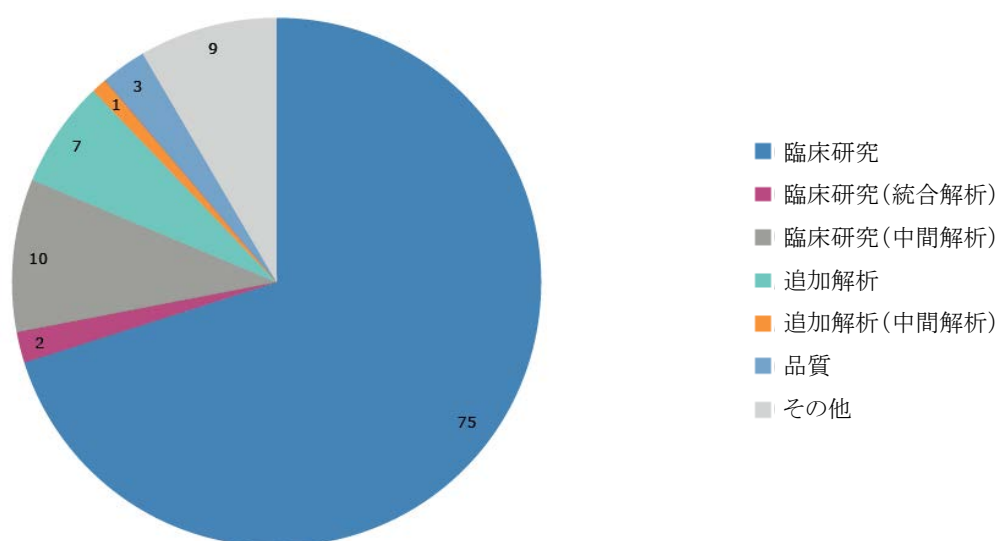
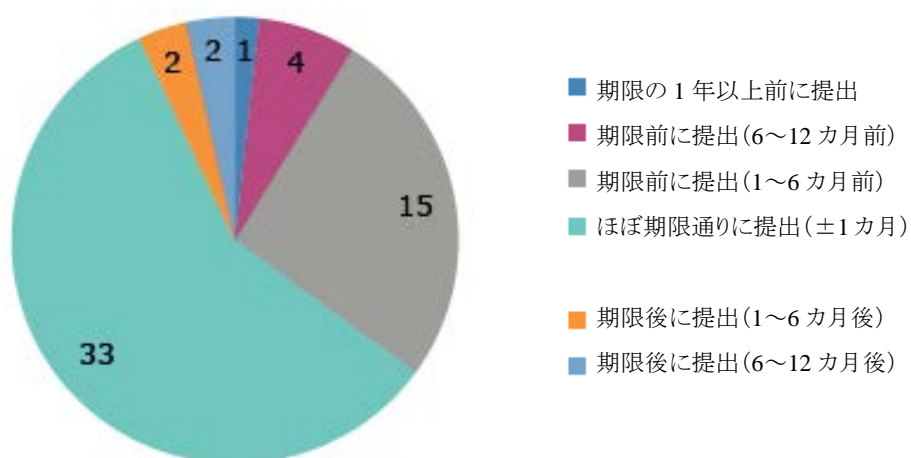


図41: 義務付けられた具体的条件の完了・提出日と提出期限との関係 (2016年6月までに完了・提出された具体的条件57件の内訳)



◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.8 No.04 (2010/02/18) (パンデミックインフルエンザのためのワクチンが条件付き製造販売承認を受けた)

Vol.15 (2017) No.07 (04/06) R02

【カナダHealth Canada】

●Bevacizumab: 大腸ステントとの併用により腸管穿孔のリスクが上昇

Colorectal stents and bevacizumab: increased risk of intestinal perforation

Health Product InfoWatch - February 2017

通知日: 2017/02/23

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2017-02-page2-eng.php#a1

(抜粋)

◇重要なポイント

- 最近の科学論文で、結腸直腸癌の治療のため、大腸ステントと、bevacizumabを含む化学療法を併用している患者で、腸管穿孔のリスクが上昇することが報告されている。
- Bevacizumabと大腸ステントの併用については慎重に検討すべきである。
- 医療従事者に対し、大腸ステントおよび/またはbevacizumabの使用との関連が疑われる腸管穿孔はすべて、症例に関する詳細な情報を記載の上、Health Canadaに報告するよう奨励する。

◇大腸ステントについて

大腸ステントは、結腸直腸に閉塞がある場所で管腔の開存性を維持するために挿入する自己拡張型金属ステント(SEMS)^Aの一種である。大腸ステントは、進行癌の患者の緩和治療として、手術に代わり用いられる²⁾。また、大腸ステントは、切除可能な閉塞の管理過程で、術前一時的留置(BTS)^Bとしても用いられる^{2,4)}。

ステントに伴う合併症として最も重要なものの1つが腸管穿孔である⁴⁾。大腸ステント留置術を受けた患者での穿孔発生率は、文献によれば3.8%～6.9%であり、症例の73%は外科的処置を要し、16.3%は死亡に至ったと報告されている⁵⁾。

^A self-expandable metallic stent

^B bridge to surgery

◇Bevacizumabについて

Bevacizumabは、ヒト血管内皮増殖因子に選択的に結合してその生物活性を中和する遺伝子組換え型のヒト化モノクローナル抗体である⁶⁾。カナダでは、転移性結腸直腸癌患者の第一選択治療として、bevacizumabとフツ化ピリミジン系薬ベースの化学療法との併用治療が承認されている。フツ化ピリミジン系薬ベースの標準化学療法にbevacizumabを追加することで、転移性結腸直腸癌患者の生存転帰を改善することが報告されている一方、腸管穿孔のリスクとの関連も示されている^{2,7)}。腸管穿孔は、bevacizumabによる治療を受けた転移性結腸直腸癌患者の最大2.7%で報告されている。

◇大腸ステントとbevacizumabの併用によるリスク

大腸ステントとbevacizumab治療はいずれも穿孔のリスクが伴うことが知られているが、Health Canadaは先頃、結腸直腸癌の治療において、ステントとbevacizumabを含む化学療法を併用している患者では、bevacizumabを含まない化学療法を受けている患者に比べ、穿孔のリスクが高まることを示すメタアナリシス、後ろ向き症例集積研究など、いくつかの文献を見出した^{2,5,8,9)}。大腸ステント留置術を受けた患者4,086人を対象としたメタアナリシスの結果によれば、bevacizumabを含む化学療法を受けていた患者での穿孔発生率は12.5%であったのに対し、bevacizumabを含まない化学療法を受けていた患者での発生率は7.0%であった⁵⁾。最近実施されたカナダでの後ろ向き症例集積研究では、ステントとbevacizumabを含む化学療法を併用していた患者10人中2人(20%)で、穿孔が報告された²⁾。この2人はいずれも腹膜疾患も有していたが、これが穿孔のリスクを高めた可能性があるか否かは不確かである。ステントと、bevacizumabを含まない化学療法を併用していた患者での穿孔の報告は、47人中3人(6%)であった。

◇併用により腸管穿孔のリスクが高まる機序に関する説

Bevacizumabの血管新生阻害作用により腸管壁が脆くなり、SEMSからの圧力を受けた際に穿孔が生じやすくなるという説が提唱されている⁹⁾。このリスクのため、欧州消化管内視鏡学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy)のSEMS臨床ガイドラインやいくつかの医学論文で、併用療法は慎重に検討すべきであり、可能な場合には避けるよう推奨されている^{1,2,4,5,10)}。Bevacizumabよりも新しいその他の血管新生阻害薬も、作用機序がほぼ同じであるため、大腸ステント留置患者に処方された場合に穿孔のリスクが高まる可能性がある^{1,4,10)}。しかしながら、この説を裏付けるエビデンスは不十分である。

◇カナダでの症例報告

評価した時点で、Health Canadaには、ステントの使用に伴う穿孔の症例6例、bevacizumabの使用に伴う穿孔の症例83例が報告されていた。この83例中3例では、bevacizumabとステントの両方を使用していたと報告されていた。この3例中2例は、文献で取り上げられていた²⁾。残りの1例の患者は、ステント留置の位置で穿孔が生じていたが、ステント挿入とbevacizumabの使用に関する時間

的信息は明確に示されていなかった。したがって、ステントが穿孔の原因として関与していたかを評価することはできなかった。Bevacizumabまたはステントの使用に伴う穿孔に関する他の症例報告はすべて、両製品の併用に関する情報がなかった。

◇結論

発表された諸研究は、限界や交絡因子のため全体的にエビデンスが不十分であったことから、現時点では、穿孔のリスクがどの程度高まるかを数値化することは難しい。これらの医薬品の使用により穿孔が生じるリスクを低減するため、bevacizumabとSEMSの併用については慎重に検討すべきである^{1,2,4,5,10}。

文献および関連資料

- 1) Meisner S. Stent for palliation of advanced colorectal cancer. *Tech Gastrointest Endosc* 2014;16(3):125-8.
- 2) Imbulgoda A, MacLean A, Heine J, et al. [Colonic perforation with intraluminal stents and bevacizumab in advanced colorectal cancer: retrospective case series and literature review](#). *Can J Surg* 2015;58(3):167-71.
- 3) Han SH, Lee JH. [Colonic stent-related complications and their management](#). *Clin Endosc* 2014; 47(5): 415-9.
- 4) Cetinkaya E, Dogrul AB, Tirnaksiz MB. [Role of self expandable stents in management of colorectal cancers](#). *World J Gastrointest Oncol* 2016;8(1):113-20.
- 5) van Halsema EE, van Hooft JE, Small AJ, et al. [Perforation in colorectal stenting: a meta-analysis and a search for risk factors](#). *Gastrointest Endosc* 2014;79(6):970-82.
- 6) [Avastin \(bevacizumab\)](#) [product monograph]. Mississauga (ON): Hoffmann-La Roche Limited; 2016.
- 7) Geiger-Gritsch S, Stollenwerk B, Miksad R, et al. [Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials](#). *Oncologist* 2010;15(11):1179-91.
- 8) Manes G, de Bellis M, Fuccio L, et al. [Endoscopic palliation in patients with incurable malignant colorectal obstruction by means of self-expanding metal stent: analysis of results and predictors of outcomes in a large multicenter series](#). *Arch Surg* 2011;146(10):1157-62.
- 9) Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. [Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors](#). *Gastrointest Endosc* 2010;71(3):560-72.
- 10) van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. [Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy \(ESGE\) Clinical Guideline](#). *Endoscopy* 2014; 46(11): 990-1053.

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.5 No.03 (2007/02/08) (Bevacizumabと消化管穿孔のリスク)

薬剤情報

◎Bevacizumab [{ベバシズマブ(遺伝子組換え), Bevacizumab (genetical recombination)}, 抗VEGFヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.15 (2017) No.07 (04/06) R03

【カナダHealth Canada】

●Health Canada が開始した安全性レビューの一覧(2016年10月1日～2017年1月31日分)

New Safety Reviews started between 2016-10-01 and 2017-01-31

Safety Reviews

通知日:2017/03/23

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/new-nouveaux-eng.php>

下表は、2016年10月から2017年1月にHealth Canadaが開始した安全性レビューの一覧である。これらの表に記載された医薬品は、Health Canadaの市販後安全性監視^Aにより、その医薬品について安全性検討事項(potential safety issue)が特定されたことを意味しているが、医薬品とリスクとの間に因果関係が特定されたことを意味しているわけではない。

安全性レビューの完了後、レビューの結果およびHealth Canadaが行った措置についてカナダ国民に通知するため、「安全性レビューの概要」(summary safety review)^Bが公表される。

◇2017年1月1～31日に開始された安全性レビュー^C

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
非定型抗精神病薬	aripiprazole, paliperidone, risperidone, asenapine, quetiapine, ziprasidone, olanzapine	睡眠時のさまざまな異常行動

^A Health Canada が行っている市販後医薬品安全性監視については下記サイトを参照:

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/inf-eng.php>

・医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.13 No.20 (2015/10/08) 参照。

^B これまでに公表された「安全性レビューの概要」(summary safety review)については下記サイトを参照:

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/ssr-rei-eng.php>

^C 医薬品のみを対象とし、医療機器等は省いた。(訳注)

プロトンポンプ阻害薬	omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole	薬剤性の亜急性皮膚エリテマトーデス
全身麻酔および/または鎮静のため特定のベンゾジアゼピン系薬またはバルビツール酸系薬を使用	lorazepam, midazolam, phenobarbital, thiopental	発達期の脳神経系に対する毒性 ^D

◇2016年12月1～31日に開始された安全性レビュー^C

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
全身麻酔薬	desflurane, enflurane, etomidate, halothane, isoflurane, ketamine, propofol, sevoflurane	発達期の脳神経系に対する毒性 ^D
Lariam (先発品: 販売中止), Mefloquine (ジェネリック)	mefloquine	長期にわたる神経・精神医学的有害事象
Mirena, Jaydess	levonorgestrel	乳汁分泌抑制

◇2016年11月1～30日に開始された安全性レビュー^C

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Aubagio	teriflunomide	大腸炎

◇2016年10月1～31日に開始された安全性レビュー^C

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Aubagio	teriflunomide	急性腎不全

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子

^D 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.15 No.02 (2017/01/26) 参照。(訳注)