



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.22 (2019/10/31)

目 次

各国規制機関情報

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

- Entacapone含有パーキンソン病治療薬(['Comtan'], ['Stalevo']):FDAのレビューで前立腺癌のリスク上昇は見出されず.....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2019年7月8～11日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル.....6
 - アミノ酸およびまたは脂質を含有する非経口栄養剤—遮光されていない輸液による治療を受けた新生児の有害転帰.....7
 - Mesalazine—腎結石症.....8
 - Ondansetron—最近の論文で示された妊娠第1三半期での子宮内曝露後の先天性欠損のシグナル.....9
 - 全身投与用 VEGF 阻害薬—動脈解離および動脈瘤.....9

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

- Drug Safety Update Vol. 13, Issue 1, August 2019
 - Carfilzomib (Kyprolis▼):致死性となり得る心イベントのリスクへの注意喚起.....13

「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。

<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.22(10/31) R01

【米FDA】

- Entacapone 含有パーキンソン病治療薬(['Comtan'], ['Stalevo']):FDAのレビューで前立腺癌のリスク上昇は見出されず

FDA review finds no increased risk of prostate cancer with Parkinson's disease medicines containing entacapone (Comtan, Stalevo)

Drug Safety Communication

通知日:2019/08/13

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-review-finds-no-increased-risk-prostate-cancer-parkinsons-disease-medicines-containing>

<https://www.fda.gov/media/129878/download>

本通知は、「['Stalevo'] (entacapone/carbidopa/levodopa配合剤)と前立腺癌発現の可能性に関する進行中の安全性レビュー」と題して2010年3月31日付で発行されたFDA Drug Safety Communication^Aの更新情報である。



◇概要

米国FDAが前回の通知以降の新たなデータをレビューした結果、パーキンソン病治療目的でのentacaponeの使用に伴う前立腺癌のリスク上昇はみとめられなかった。FDAは、以前行われた臨床試験¹でこの潜在的リスクが示唆されたことから、今回のレビューを実施した。その結果、['Comtan'] (entacapone)、および['Stalevo'] (entacapone/carbidopa/levodopa配合剤)の処方情報^Bで推奨されている使用法は、これまで通りとする。

FDAは2010年3月発行のDrug Safety Communication^Aで、以前行われた臨床試験において['Stalevo']に含有されるentacaponeにより前立腺癌のリスクが上昇する可能性が示唆されたことをFDAは認識していると通知した。その後FDAは['Stalevo']の製造業者(Novartis社)に対し、この潜在的リスクについてさらに評価するための研究²を実施するよう求めた。またFDAも独自に、退役軍人省^Cの医療システムのデータを用いてこの問題を検討した³。これらの追加研究にもとづき、FDAは、entacaponeの使用は前立腺癌のリスク上昇に関連しないと結論した(「データの要約」参照)。

Carbidopa/levodopaにentacaponeを配合した医薬品は、パーキンソン病の症状(筋硬直, 振戦,

^A <https://web.archive.org/web/20120217024451/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm206363.htm>

NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.8 No.09 (2010/04/28) 参照。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/09100428.pdf>

^B FDA 承認薬の製品表示を検索できるサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

^C Department of Veterans Affairs

痙縮、筋肉のコントロール不良)の治療に有効であることが示されており、約20年前に承認を受け、販売されている。Entacapone/carbidopa/levodopa配合剤である[‘Stalevo’]は、entacapone単剤やcarbidopa/levodopa配合剤に比べ、パーキンソン病患者で、wearing-off現象^Dを低減することが示されている。

医療従事者は、標準的な前立腺癌スクリーニングを推奨に従い実施すべきである。

患者および介護者は、処方された医薬品を引き続き使用すべきである。疑問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談すること。

◇データの要約

STRIDE-PD^E試験の予測外の結果として、[‘Stalevo’] (entacapone/carbidopa/levodopa配合剤) 使用患者では、carbidopa/levodopa配合剤使用患者に比べ、前立腺癌が多いことが示されたり。STRIDE-PD試験では、[‘Stalevo’]を使用しているパーキンソン病患者でのジスキネジア(不随意運動)発現までの時間を、carbidopa/levodopa配合剤を使用している患者群と比較して評価した。この安全性問題についてさらに評価するため、2011年にFDAは[‘Stalevo’]の製造業者(Novartis社)に対し、パーキンソン病患者を対象として、従来のパーキンソン病治療[ドパ脱炭酸酵素阻害薬/levodopa配合剤(DDCI/LD)]^Fにentacaponeを上乗せした群と、DDCI/LDにドパミンアゴニストもしくはMAO-B^G阻害薬のいずれかを上乗せした群とで前立腺癌の発生率を比較するコホート観察研究を実施するよう求めた。

同コホート観察研究にはフィンランドのパーキンソン病の男性患者11,396人が含まれ、そのうち1,141人がentacaponeの治療を受けていた。平均4.6年の追跡期間に前立腺癌が計359例、平均4.7年の追跡期間に前立腺癌による死亡が89例発生した。DDCI/LDにentacaponeを上乗せした治療(グループ1)は、上乗せしなかった治療(グループ2)に比べ、前立腺癌のリスク上昇に関連せず[ハザード比(HR)=1.05;95%信頼区間(CI)[0.76~1.44]]、前立腺癌による死亡の発生率上昇にも関連しなかった(HR=0.93;95%CI[0.43~1.98])。副次的解析でも同様に、entacaponeによる累積治療期間が長期の場合も、前立腺癌、前立腺癌による死亡のいずれのリスクにも関連しないという結果が示された。Entacaponeによる累積治療期間が360日を超えた患者でのHR推定値は、entacaponeの治療を受けなかった患者に比べ、前立腺癌の発生率については0.82(95%CI[0.56~1.18])、前立腺癌による死亡率については1.27(95%CI[0.59~2.72])であった(表1)。

^D 次の服用時の前に効果の消退を自覚する現象(訳注)

^E Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation – Parkinson's Disease

^F dopa decarboxylase inhibitor/levodopa

^G monoamine oxidase B (モノアミン酸化酵素 B)

表1: 前立腺癌(PC)^Hの発現およびPCによる死亡のリスク—フィンランドでの研究の結果より

	転帰	調整済みハザード比	95%信頼区間
グループ1 対 グループ2	PC発現	1.05	0.76~1.44
グループ1 対 グループ2	PCによる死亡	0.93	0.43~1.98
累積治療期間>360日	PC発現	0.82	0.56~1.18
累積治療期間>360日	PCによる死亡	1.27	0.60~2.72

グループ1: 従来のパーキンソン病治療であるドパ脱炭酸酵素阻害薬/levodopa配合剤(DDCI/LD)に entacaponeを上乗せした群

グループ2: DDCI/LDにentacaponeを上乗せしなかった群

同研究はデザイン、および結果の解析方法に限界があった。主な限界としては、前立腺癌は発症までの期間が長いのに対し、フィンランドで[‘Stalevo’]が上市されてからの期間が短いこと、進行したパーキンソン病の男性患者では前立腺癌のサーベイランスが低下すると考えられること、前立腺癌の家族歴、前立腺癌のスクリーニング歴など、重要な要素に関する情報が不足していたことなどがある。

FDAと退役軍人省^C(VA) 医薬品安全性センターも、米国の男性退役軍人のパーキンソン病患者17,666人を対象として、levodopa/carbidopa配合剤による治療群において、entacaponeを上乗せした群(n=5,257)と、対照群(ドパミンアゴニストもしくはMAO-B阻害薬を上乗せ)(n=12,409)とを比較した後ろ向きコホート研究を実施した³⁾。VAのがんレジストリのデータを用いて、前立腺癌の発生について患者を追跡した。平均追跡期間は、entacapone群が3.1年、対照群が4.0年であった。前立腺癌が発生したのは、entacapone群で23例、対照群で97例であった。Entacaponeの累積治療期間が2年を超えた場合の前立腺癌のリスクに差はなかった(調整済みHR=1.08; 95%CI[0.46~2.51])。また、治療薬の使用開始からの期間や累積用量についても検討したが、2群間での前立腺癌のリスクの差は示されなかった。

米国の一般集団1000人あたりの前立腺癌の発生率(年齢で調整済み)は1.3例であるのに対し、このコホート研究では1000人・年あたり1.8例と、全体として低い発生率であったことは、パーキンソン病の診断を受けた患者での癌検査におけるバイアスを反映している可能性がある。これは、米国における、特に慢性疾患を有する男性での前立腺癌スクリーニングの減少が理由の1つと考えられる。このため、前立腺癌の発見数が減少した可能性があり、それがこのコホート研究の限界の1つと考えられる。

文 献

- 1) Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson

^H prostate cancer

^I Veterans Affairs Center for Medication Safety

disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010 Jul; 68(1):18-27.

- 2) Korhonen P, Haukka J, Kuoppamaki M, Ellmen J, Aho V, Vahteristo M. The risk of developing prostate cancer in entacapone and levodopa/DDCI users compared to levodopa/DDCI users without entacapone – A nation-wide retrospective register-based study. EPID Research Oy, Tekniikantie, Finland. June 25, 2013.
- 3) Major JM, Dong D, Cunningham F, et al. Entacapone and prostate cancer in Parkinson's disease patients: A large Veterans Affairs healthcare system study. *Parkinsonism and Related Disord* 2018 Aug; 53:46-52.

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.8 No.09 (2010/04/28)

薬剤情報

- ◎Carbidopa〔カルビドパ, 末梢芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬, パーキンソン病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Entacapone〔エンタカポン, 末梢 COMT (カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)阻害薬, パーキンソン病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Levodopa〔レボドパ, ドパミン前駆体, パーキンソン病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.17(2019) No.22(10/31) R02

【 EU EMA 】

- 2019年7月8～11日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(アミノ酸およびまたは脂質を含有する非経口栄養剤, mesalazine, ondansetron, 全身投与用 VEGF 阻害薬)

PRAC recommendations on signals adopted at the 8-11 July PRAC meeting

Signal management

通知日:2019/08/05

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf

(抜粋)

本記事は、2019年7月8～11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(ヒト用医薬品委員会)^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が取ることが見込まれる。

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7月22～25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、「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^H

1. アミノ酸および/または脂質を含有する非経口栄養剤(ビタミンおよび/または微量元素配合/非配合)^I (CAP^D以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:遮光されていない輸液による治療を受けた新生児の有害転帰

PRACは、新生児および2歳未満の小児向けアミノ酸および/または脂質含有非経口栄養剤(ビタミンおよび/または微量元素配合/非配合)について、曝光によって成分が分解し、早産児の重大な臨床的転帰を引き起こし得る有毒物質が生成されるリスクに関して、当該製品のMAHから提出されたデータをレビューした。PRACは、新生児および2歳未満の小児に対して栄養剤を使用する場合、投与完了まで遮光すべしという勧告を記載して製品情報を改訂する必要があることに同意した。さらにPRACは、DHPC^Jの配布が必要であることに同意した。

PRACは、新生児および2歳未満の小児向けに承認されたアミノ酸および/または脂質含有非経口栄養剤(ビタミンおよび/または微量元素配合/非配合)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^K

SmPC^Lの“Posology and method of administration”(用法・用量)、“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)、“Shelf life”(有効期間)、“Special precautions for disposal”(廃棄に関する特別な注意)の項に、以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

(医薬品に新生児での適応がある場合は、「新生児および」という文言を追加すること。)

用法・用量

投与方法

新生児および2歳未満の小児に使用する場合は、栄養剤(バッグ、および投与セット)は、投与が完了するまで遮光すべきである。

特別な警告および使用上の注意

[新生児(生後28日まで)に適応がある製品]

^H 原則として、日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品以外は省略した。

^I 新生児および2歳未満の小児に適応がある製品が対象

^J direct healthcare professional communication(医療従事者向け通知)

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5da9804940f0b65988d567a6/Parenteral-DHPC-Sept.pdf> (訳注)

^K 患者向け添付文書(Package leaflet)および製品表示(Labelling text)の文言もこれに準じて改訂が勧告された。(訳注)

^L Summary of product characteristics(製品概要)

静脈栄養輸液が光に曝露された場合、特に微量元素および/またはビタミンとの混合後には、過酸化物質や他の分解物の生成により、新生児の臨床的転帰に有害な影響を与える可能性がある。新生児および2歳未満の小児に使用する場合は、当該栄養剤は、投与が完了するまで遮光すべきである。

[新生児での適応はないが、2歳未満の小児での適応がある製品]

静脈栄養輸液が光に曝露された場合、特に微量元素および/またはビタミンとの混合後には、過酸化物質や他の分解物が生成される可能性がある。2歳未満の小児に使用する場合は、当該栄養剤は、投与が完了するまで遮光すべきである。

有効期間

新生児および2歳未満の小児に使用する場合は、当該栄養剤は、投与が完了するまで遮光すべきである。

廃棄に関する特別な注意

新生児および2歳未満の小児に使用する場合は、当該栄養剤は、投与が完了するまで遮光すること。当該栄養剤が光に曝露された場合、特に微量元素および/またはビタミンとの混合後には、過酸化物質や他の分解物が生成されるが、遮光により生成物を低減することができる。

2. Mesalazine (CAP 以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:腎結石症

PRACは、mesalazineの使用に伴う腎結石症のリスクに関するデータをレビューした結果、mesalazine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^K

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)。

Mesalazineの使用に伴う腎結石症の症例は、結石の内容物の100%がmesalazineであった症例を含め、複数報告されている。本剤による治療中は、適切な水分補給を確実に行うことが推奨される。

“Undesirable effect” (望ましくない作用) の“Renal and urinary disorders” (腎障害および尿路障害) の欄に、頻度“Not known” (不明) として「腎結石症」を追加する。

3. Ondansetron (CAP 以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:最近の論文で示された妊娠第1三半期での子宮内曝露後の先天性欠損のシグナル

PRACは、PRACの質問リストに対し研究論文の著者(ZambelliおよびHuybrechts), ならびにondansetronの先発品のMAH (Novartis社)から提出された回答を含め、入手可能な情報を検討し、また研究の方法論的な質も考慮に入れた結果、ondansetron含有医薬品のMAHすべてに対し、以下に示すような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^K

SmPCの“Fertility, pregnancy, and lactation”(受胎, 妊娠, および授乳)の項の改訂後の記載内容を以下のようにする。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は避妊法の使用を検討すべきである。

妊娠

疫学研究におけるヒトでの症例によれば、ondansetronは、妊娠第1三半期に使用した場合、口腔・顔面の奇形を引き起こす可能性がある。

妊娠180万例を対象とした1報のコホート研究では、妊娠第1三半期でのondansetronの使用は、口唇裂・口蓋裂のリスク上昇との関連がみられた〔治療を受けた女性10,000人あたり3例の増加;調整済み相対リスク1.24;95%信頼区間(CI) [1.03~1.48]〕。

心奇形に関して入手可能な疫学研究では、相反する結果が示されている。動物を用いた試験では、生殖毒性に関して直接的・間接的有害反応は示されていない。

妊娠第1三半期にondansetronを使用すべきではない。

4. 全身投与用 VEGF^M阻害薬^N (CAP および CAP 以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:動脈解離および動脈瘤

PRACは、EudraVigilanceのデータを評価し、複数のMAHとの協議を行い、入手可能なエビデンスを検討した結果、動脈解離および動脈瘤のリスクを反映するため、全身用VEGF阻害薬の製品情報の改訂に同意した。後述の有効成分を含有する既承認医薬品のMAHに、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。

^M vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

^N 対象の VEGF 阻害薬は以下の通り。 aflibercept; axitinib; bevacizumab; cabozantinib; lenvatinib; nintedanib; pazopanib; ponatinib; ramucirumab; regorafenib; sorafenib; sunitinib; tivozanib; vandetanib

◇製品情報改訂に関する勧告内容^K

Axitinib

SmPCの“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)の“Haemorrhage”(出血)の項を改訂するとともに“Aneurysms and artery dissections”(動脈瘤と動脈解離)の項を追加し、改訂後の記載内容を以下のようにする。

出血

Axitinibの臨床試験では、出血が報告されている。

未治療の脳転移または直近に活動性の胃腸出血のエビデンスがある患者を対象とした axitinibの研究は実施されておらず、そのような患者には使用すべきではない。医療介入を要する出血が起きた場合は、axitinibの使用を一時的に中止すること。

動脈瘤と動脈解離

患者が高血圧であるか否かにかかわらず、VEGF阻害薬の使用は、動脈瘤および/または動脈解離の形成を促進する可能性がある。高血圧、あるいは動脈瘤の既往などのリスク因子を有する患者では、axitinib[‘Inlyta’]の使用開始前に、動脈瘤・動脈解離のリスクについて注意深く検討すべきである。

SmPCの“Undesirable effect”(望ましくない作用)の有害反応一覧の中の“Vascular disorders”(血管障害)の欄に「動脈瘤および動脈解離」を頻度“not known”(不明)として追加する。脚注から「動脈瘤破裂」を削除する。

Lenvatinib

SmPCの“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)に“Aneurysms and artery dissections”(動脈瘤と動脈解離)の項を追加し、改訂後の記載内容を以下のようにする。

動脈瘤と動脈解離

患者が高血圧であるか否かにかかわらず、VEGF阻害薬の使用は、動脈瘤および/または動脈解離の形成を促進する可能性がある。高血圧、あるいは動脈瘤の既往などのリスク因子を有する患者では、lenvatinibの使用開始前に、動脈瘤・動脈解離のリスクについて注意深く検討すべきである。

SmPCの“Undesirable effect”(望ましくない作用)の有害反応一覧の中の“Vascular disorders”(血管障害)の欄から「大動脈解離」を削除し、「動脈瘤および動脈解離」を頻度“not known”(不明)として追加する。

Sunitinib

SmPCの“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)の“Aortic aneurysms and dissections”(大動脈瘤・解離)の項を“Aneurysms and artery dissections”(動脈瘤と動脈解離)に変更し、改訂後の記載内容を以下のようにする。

動脈瘤と動脈解離

患者が高血圧であるか否かにかかわらず、VEGF阻害薬の使用は、動脈瘤および/または動脈解離の形成を促進する可能性がある。高血圧、あるいは動脈瘤の既往などのリスク因子を有する患者では、sunitinibの使用開始前に、動脈瘤・動脈解離のリスクについて注意深く検討すべきである。

SmPCの“Undesirable effect”(望ましくない作用)の有害反応一覧の中の“Vascular disorders”(血管障害)の欄から「大動脈瘤と解離」を削除し、「動脈瘤および動脈解離」を頻度“not known”(不明)として追加する。

Aflibercept [‘ Zaltrap ’], bevacizumab, cabozantinib, nintedanib, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, sorafenib, tivozanib, vandetanib

SmPCの“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)に“Aneurysms and artery dissections”(動脈瘤と動脈解離)の項を追加し、改訂後の記載内容を以下のようにする。

動脈瘤と動脈解離

患者が高血圧であるか否かにかかわらず、VEGF阻害薬の使用は、動脈瘤および/または動脈解離の形成を促進する可能性がある。高血圧、あるいは動脈瘤の既往などのリスク因子を有する患者では、当該のVEGF阻害薬⁰の使用開始前に、動脈瘤・動脈解離のリスクについて注意深く検討すべきである。

SmPCの“Undesirable effect”(望ましくない作用)の中の有害反応一覧の“Vascular disorders”(血管障害)の欄に「動脈瘤および動脈解離」を頻度“not known”(不明)として追加する。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.17 No.03 (2019/02/07) R03

⁰ aflibercept[‘Zaltrap’], bevacizumab, cabozantinib, nintedanib, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, sorafenib, tivozanib, vandetanib のいずれか

「血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)チロシンキナーゼ阻害薬:動脈解離および動脈瘤のリスクに関する評価」

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly17/03190207.pdf>

薬剤情報

- ◎Mesalazine〔メサラジン, 潰瘍性大腸炎治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ondansetron〔オンダンセトロン塩酸塩水和物, Ondansetron Hydrochloride Hydrate, 5-HT₃受容体拮抗型制吐薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Axitinib〔アキシチニブ, VEGFR選択的キナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Lenvatinib〔レンバチニブメシル酸塩, Lenvatinib Mesilate, 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
- ◎Sunitinib〔スニチニブリンゴ酸塩, Sunitinib Malate, マルチキナーゼ阻害薬, 悪性腫瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Aflibercept〔{アフリベルセプト(遺伝子組換え), Aflibercept (Genetical Recombination)}, {アフリベルセプト ベータ(遺伝子組換え)}, Aflibercept (Genetical Recombination), VEGF:vascular endothelial growth factor(血管内皮増殖因子)阻害薬, 眼科用薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎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
- ◎Cabozantinib〔カボザンチニブリンゴ酸塩, Cabozantinib Malate, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:承認申請中(2019/4/25) 海外:発売済
- ◎Nintedanib〔ニンテダニブエタンスルホン酸塩, Nintedanib Ethanesulfonate, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗線維化薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pazopanib〔パゾパニブ塩酸塩, Pazopanib Hydrochloride, マルチキナーゼ阻害薬, 悪性腫瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ponatinib〔ポナチニブ塩酸塩, Ponatinib Hydrochloride, Bcr/Ablチロシンキナーゼ阻害薬, 白血病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ramucirumab〔ラムシルマブ(遺伝子組換え), Ramucirumab (Genetical Recombination), ヒト型抗VEGFR-2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
- ◎Regorafenib〔レゴラフェニブ水和物, Regorafenib Hydrate, マルチキナーゼ阻害薬, 悪性腫瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sorafenib〔ソラフェニブトシル酸塩, Sorafenib Tosilate, マルチキナーゼ阻害薬, 悪性腫瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Tivozanib〔チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:開発中 海外:発売済
- ◎Vandetanib〔バンデタニブ, 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

Vol.17 (2019) No.22 (10/31) R03

【 英MHRA 】

●Carfilzomib (Kyprolis▼):致死性となり得る心イベントのリスクへの注意喚起

Carfilzomib (Kyprolis▼): reminder of risk of potentially fatal cardiac events

Drug Safety Update Volume 13, Issue 1, August 2019

通知日:2019/08/19

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/carfilzomib-kyprolis-reminder-of-risk-of-potentially-fatal-cardiac-events>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/826120/Aug-2019-PDF.pdf

Carfilzomibによる抗がん治療は、心障害の既存疾患のない患者も含めて、心停止、心不全、および心筋梗塞との関連がみられている。Carfilzomibの使用前および使用期間中は、心障害の徴候・症状が現れていないかモニターすること。



◇医療従事者向け助言

- Carfilzomibによる抗がん治療を受けている患者で、心停止、心不全、および心筋梗塞の症例が、致死例を含めて報告されている。すべての症例が心障害の既存疾患のある患者で起こったわけではない。
- Carfilzomib使用前および使用期間中は、心障害の徴候・症状が現れていないかモニターすること。
- 重度の、または生命を脅かす心イベントが起きた場合は、carfilzomibの使用を中止すること。治療再開については、病状がコントロールされ、患者の心機能が安定した後で、低用量での使用を検討することができる。
- Carfilzomibに対する医薬品有害反応が疑われる症例は、Yellow Cardスキーム^Aを介して報告すること。

◇Carfilzomibによる心イベントのリスクへの注意喚起

Carfilzomibは、少なくとも1つの前治療歴がある多発性骨髄腫の成人患者において、lenalidomideおよびdexamethasoneとの併用治療、またはdexamethasoneのみとの併用治療を適応とする。

Carfilzomibは、心不全の新規発現または増悪、駆出率減少、心膜炎、心房細動、頻脈、心筋虚血、および心筋梗塞との関連がみられている。SmPC^Bの4.4項を参照のこと^C。Carfilzomibを使用し

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

^B Summary of product characteristics (製品概要)

^C https://www.medicines.org.uk/emc/product/5061/smpc#CLINICAL_PRECAUTIONS

た当日に心停止により死亡した症例があり、心不全および心筋梗塞の後に致命的転帰に至った症例も複数報告されている。

先頃MHRAは、臨床試験でcarfilzomib, cyclophosphamide, およびdexamethasoneを投与された1人の男性が心停止で死亡した件について、検死官(coroner)から報告を受けた。ヒト用医薬品委員会^Dのファーマコビジランス専門家諮問委員会^Eは、carfilzomibの安全性プロファイルと心臓関連有害反応のリスクについて検討した。同委員会は、carfilzomibの製品情報^Fにはリスクに関する警告は明確に記載されているとしたものの、処方者にリスク喚起する必要性を強調した。

◇英国でのcarfilzomibとの関連が疑われる有害反応

2018年には約22,000バイアルのcarfilzomibが英国で調剤されており、上市以来の英国内の曝露量は84,000バイアルと推定される^G。

2013年～2019年7月までに、英国では市販後または臨床試験でcarfilzomibを使用した患者において、心不全5例、不整脈5例、心停止3例、心膜炎2例、左室不全2例、および心筋梗塞5例が報告されており、そのうち6例が致死例であった(上記の検死官報告を含む)。これらの症例の中には、心障害の既存疾患が報告されていなかった患者もいた。

◇リスク最小化策に関する助言

Carfilzomibの使用に伴う心不全のリスクは、高齢患者(75歳以上)とアジア人患者において上昇がみられる。

治療開始前に十分な水分補給が必要である一方(SmPC参照)^B、体液過剰(volume overload)のエビデンスが現れていないか、すべての患者、特に心不全のリスクがある患者ではモニターすべきである。

顕著な、または重度の心不全(NYHA^H心機能分類III度およびIV度)の患者、心筋梗塞の直近の既往がある患者(4カ月以内)、およびコントロール不良の狭心症もしくは不整脈のある患者は、carfilzomibによる治療の開始前に総合的な医学的評価を受けるべきである。治療中は、血圧コントロールと体液管理に特に注意を払うべきであり、患者に対して注意深いフォローアップを行うべきである。

重度の、または生命を脅かす心イベントが起きた場合、carfilzomibの使用を中止すること。治療再開については、病状がコントロールされ、患者の心機能が安定した後、低用量での使用を検討することができる。

Carfilzomibによる治療を受けた患者での肺高血圧症も報告されており、必要に応じて、患者を

^D Commission on Human Medicines

^E Pharmacovigilance Expert Advisory Committee

<https://www.gov.uk/government/organisations/commission-on-human-medicines/about/membership#pharmacovigilance-eag>

^F product information

^G IQVIA MIDAS 01/2018-12/2018 から得られたデータを MHRA が 2019 年 5 月に解析した。

^H New York Heart Association 心機能分類:軽度の I 度から最も重度の IV 度まで 4 段階に分類。(訳注)

評価すべきである。

薬剤情報

◎Carfilzomib〔カルフィルゾミブ, プロテアソーム阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕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