



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.06 (2023/03/16)

目 次

各国規制機関情報

【カナダHealth Canada】

- 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.....2

【アイルランドHPRA (Irish Health Products Regulatory Authority)】

- Gabapentin: 乱用の可能性, 依存, および離脱症状について警告を改訂7

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/COVID-19/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.21 (2023) No.06 (03/16) R01

【カナダ Health Canada】

●第3世代アロマトラーゼ阻害薬 anastrozole, exemestane, letrozole: 腱障害の潜在的リスクを評価
Third Generation Aromatase Inhibitors (anastrozole-, exemestane-, letrozole-containing products) -Assessing the Potential Risk of Tendon Disorders

Summary Safety Review

通知日: 2023/01/17

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00289>

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- 第3世代アロマトラーゼ阻害薬は、閉経後女性の乳癌の治療を適応として、カナダで承認されている。
- Health Canadaは、第3世代アロマトラーゼ阻害薬の使用と関連した腱障害の潜在的リスクについてレビューした。この安全性レビューは、欧州医薬品庁(EMA)が同医薬品の製品情報を改訂し、腱炎および腱断裂のリスクを追加したことを契機として実施された。
- レビューの時点で、第3世代アロマトラーゼ阻害薬のカナダの製品情報(カナダ製品モノグラフ)には、手の腱鞘炎のリスクに関する情報が記載されていた。
- Health Canadaのレビューで、第3世代アロマトラーゼ阻害薬の使用は腱炎および腱鞘炎のリスクに関連する可能性が高いと結論付けられた。腱断裂との関連は否定できなかった。
- Health Canadaは、これらのリスクを記載するため、第3世代アロマトラーゼ阻害薬の製造業者と共同でカナダ製品モノグラフの改訂作業を行っている。Health Canadaは、Health Product InfoWatchを通じて医療従事者にこの改訂に関する情報を提供する予定である。

◇概要

Health Canadaは、第3世代アロマトラーゼ阻害薬の使用に伴う腱炎、腱鞘炎、および腱断裂の潜在的リスクのエビデンスについて、カナダにおける規制措置が必要か判断するためにレビューを行った。この安全性レビューは、欧州でletrozoleの製品情報^{*1}が改訂され、腱炎および腱断裂のリスクが追加されたことを契機として実施された。EMAが行った安全性評価はletrozoleに限定されていたが、腱障害のリスクが第3世代アロマトラーゼ阻害薬全体と関連する可能性は否定されなかった。

レビューの時点で、第3世代アロマトラーゼ阻害薬のカナダ製品モノグラフには、手の腱鞘炎のリスクに関する情報が記載されていた。

腱は筋肉を骨に付着させる索状の線維性組織であり、薄い線維鞘(腱鞘)に包まれている。腱に生じる疾患には、腱の炎症(腱炎)、腱の裂傷(腱断裂)および腱鞘の炎症(腱鞘炎)がある。腱障害は重度の身体的制約の原因となることがあり、手術を要する場合がある。

◇カナダでの使用状況

- 第3世代アロマトターゼ阻害薬は、閉経後女性の乳癌の治療を適応として、カナダで販売が承認されている処方箋薬である。
- カナダでは現在、アロマトターゼ阻害薬として anastrozole [‘Arimidex’], exemestane [‘Aromasin’], および letrozole [‘Femara’] の3種類の医薬品が販売されている。これら3種すべてについて、ジェネリック医薬品もカナダ国内で入手可能である。
- 2015年6月～2021年5月にカナダの小売薬局で調剤された40歳以上の女性に対する平均年間処方数(新規およびリフィル処方^Aを含む)は、anastrozole 247,271件、letrozole 243,238件、exemestane 39,048件であった。

◇安全性レビュー^Bの結果

- Health Canadaでは、公表済みおよび未公表の住民ベースの研究および個別症例安全性報告からの情報をレビューした。情報は公表文献の国際的データベース検索、製造企業からの提供、およびCanada Vigilanceデータベース検索を通じて収集された^C。
- Health Canadaは、計28,873人の患者を組み入れた5つの無作為化比較試験(RCT)をレビューした。報告された腱炎および腱鞘炎の有害事象は、発現頻度は低かった^D(1%未満)が、第3世代アロマトターゼ阻害薬の使用と関連する可能性が高いことが見出された。腱断裂の発現はまれ^E(0.1%未満)であったが、第3世代アロマトターゼ阻害薬の使用との関連は否定できなかった。
- Health Canadaは、さらに腱断裂(10例)および腱炎(15例)に関する症例報告25例(カナダ症例2例および海外症例23例)のレビューを行った。腱鞘炎の症例報告については、腱鞘炎を筋肉や骨に関わる他の有害事象と区別するための情報が不十分であったことから、Health Canadaはレビューを実施しなかった。腱断裂の報告10例のうち、4例はanastrozole、4例はletrozole、2例はexemestane(1例はカナダ症例)の使用に関わるものであった。腱炎の報告15例のうち、7例がanastrozole(カナダ1例)、4例がletrozole、4例がexemestaneの使用に関係していた。評価された症例全体で、腱炎と腱断裂は上肢および下肢のいずれにも発現していた。
- これらの25例の症例報告には、報告された有害事象に関与した可能性がある他の医薬品および/または疾患が含まれていた。これらの症例報告からは、腱断裂および腱炎のリスクと第3世代アロマトターゼ阻害薬の使用との関連を否定することはできなかった。

^A refill prescription

^B 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の情報、第3世代アロマトターゼ阻害薬の使用実態に関するカナダ国内外での知見などが解析・検討された。

^C カナダ国内の報告は、[Canada Vigilance Online Database](#)から閲覧することができる。

^D uncommon

^E rare

◇結論および措置

- Health Canadaのレビューで、入手可能なRCTおよび症例報告を検討した結果、腱炎および腱鞘炎の発現は低頻度ではあったが、第3世代アロマターゼ阻害薬の使用と関連する可能性が高いと結論された。腱断裂の発現はまれであったが、使用との関連は否定できなかった。
- Health Canadaは、これらのリスクを記載するため、第3世代アロマターゼ阻害薬の製造業者と共同でカナダ製品モノグラフを改訂する予定である。Health Canadaは、Health Product InfoWatchを通じて医療従事者にこの改訂に関する情報を提供する予定である。
- Health Canadaは、消費者および医療従事者に対し、アロマターゼ阻害薬およびその他の健康関連製品^Fの使用に関連した副作用をCanada Vigilance Program^Gに報告するよう奨励する。
- Health Canadaは、潜在的な有害反応を特定・評価するため、カナダで販売されているすべての健康関連製品と同様、アロマターゼ阻害薬に関連する安全性情報を引き続きモニターしていく。新たな健康リスクが特定された場合は、適正かつ時宜を得た措置を講じる。

参考情報

*1: 本件に関し、CMDh^Hは2019年6月、PRACによるPSUR(定期的安全性最新報告)^Iのレビューにもとづき、科学的結論と販売承認事項の変更の理由を以下のように通知している。

“Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisations”
https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/letrozole-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00001842/201810_en.pdf

CMDhは、letrozoleのPSURに関するPRACの評価を考慮して、以下の科学的結論を出した。

腱炎および腱断裂

MAH^Jが「腱障害(高位語)^K」の症例レビューを行ったところ、症例の多く(66%)が、letrozoleの製品概要(SmPC)^Lおよび患者向け添付文書(PL)^Mに記載済みの手の腱鞘炎(弾発指^N)で

^F health products

^G Canada Vigilance Programに関しては下記サイトを参照:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

^H Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

^I Periodic Safety Update Report

^J marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

^K High Level Terms: MedDRAの分類階層レベル。基本語(Preferred Terms)の上位に位置する。(訳注)

^L summary of product characteristics

^M package leaflet

^N trigger finger: ばね指とも呼ばれる。(訳注)

あった。

市販後調査で確認された腱障害(手の腱鞘炎を除く)の多くは、腱炎[47例;狭義の「腱鞘炎」を含む]、および腱断裂(14例)であった。

腱炎と関連する用語が頻繁に報告される部位は、肩(24件)、アキレス腱(12件)、肘(7件)、その他(3件未満)、および不明(18件)であった。これは、製品情報に記載された情報(指のみ)と大きく異なっている。

臨床試験時には、17例の腱炎が報告されていた(0.7%)。プラセボ群では2例(0.2%)であり、群間差が示唆されている。また、letrozole治療とanastrozole治療またはtamoxifen治療を比較した他の臨床試験結果にもとづくと、腱障害はクラス効果である可能性があり、他のホルモン療法に比べてletrozoleで最も腱障害の発生率が高いと報告されている。

文献では、論文8報で腱障害が報告されている。

入手可能なエビデンスにもとづいて、PRACは、腱炎(発現頻度は低い)および腱断裂(発現頻度はまれ)の副作用に関して、これらのリスクを医療従事者および患者に周知するため、製品情報(SmPCの第4.4項および4.8項、PLの第2項および第4項)の改訂が必要であるとの結論に達した。

Letrozoleに関する科学的結論にもとづき、製品情報が勧告通り改訂されるのであれば、letrozole含有医薬品のベネフィット/リスク・バランスに変更はないというのがCMDhの見解である。

CMDhは、今回の統一評価にもとづく定期的安全性報告(PSUSA)^oの対象となった製品については製品情報を改訂すべきであるとの見解に達している。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】[Vol.3 No.24\(2005/12/15\)](#) R05

「[‘Femara’](letrozole):閉経前の女性への使用は禁忌(催奇形性)」

薬剤情報

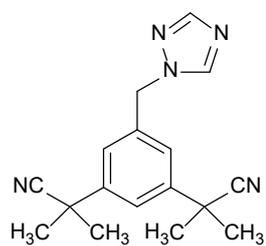
◎Anastrozole[アナストロゾール, アロマターゼ阻害薬, 閉経後乳癌治療薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

◎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

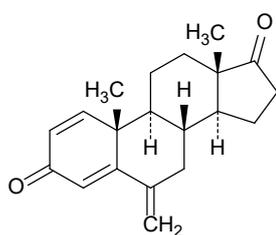
※国内では、生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発にも適応がある。

◎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

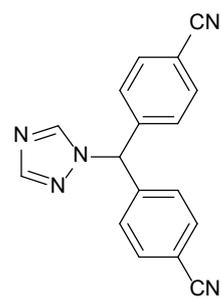
^o periodic safety update single assessment: 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR



Anastrozole



Exemestane



Letrozole

Vol.21 (2023) No.06 (03/16) R02

【 アイルランドHPRA 】

●Gabapentin:乱用の可能性, 依存, および離脱症状について警告を改訂

Gabapentin – expanded warnings around abuse potential, dependence, and withdrawal

HPRA Drug Safety Newsletter Edition 110

通知日:2022/12/21

<http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-110.pdf?sfvrsn=5>

Gabapentin含有医薬品^Aは、アイルランドおよびEU全域において、成人の神経障害性疼痛の治療、および特定のてんかんに対する単剤療法または補助療法^Bとして承認されている。Gabapentinの製品情報^Cには、乱用、依存、および離脱のリスクについて既に記載されている。欧州医薬品庁(EMA)のファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)は入手可能なデータをレビューした後で、これらのリスクについて製品情報における警告を改訂するよう勧告した。

製品情報における警告は、治療用量であっても薬物依存が発現する可能性がある旨を明記して改訂される予定である。物質乱用の既往のある患者では、gabapentinの誤用、乱用および依存のリスクが高い可能性があり、そのような患者におけるgabapentinの使用は注意深く行うべきである。医療従事者は、gabapentinを処方する前に個々の患者の誤用、乱用、および依存のリスクを慎重に評価すべきである。Gabapentinによる治療を受ける患者は、耐性発現、服用量の増加および薬物探索行動など誤用、乱用、または依存の症状に関してモニタリングを受けるべきである。

また、gabapentin含有医薬品の製品情報は、gabapentin投与中止後の離脱症状の発現に関する警告を盛り込んで改訂されるとともに、gabapentinの短期および長期投与の中止後に離脱症状が観察されていることが明記される予定である。離脱症状は、投与中止後短時間(通例48時間以内)で発現する可能性がある。下記のような症状が高頻度で報告されている。

- | | |
|------|---------|
| ・不安 | ・悪心 |
| ・不眠症 | ・疼痛 |
| ・発汗 | ・異常感 |
| ・振戦 | ・浮動性めまい |
| ・頭痛 | ・倦怠感 |
| ・抑うつ | |

^A Gabapentin含有医薬品[‘Neurontin’]および後発品の詳細はwww.hpra.ieおよびwww.ema.europa.euで検索できる。

^B adjunctive therapy

^C 承認された製品情報は、医療従事者向けの製品概要(Summary of Product Characteristics, SmPC)および患者向け添付文書(Package Leaflet, PL)で構成されている。

Gabapentin投与中止後の離脱症状の発現は、薬物依存の徴候である可能性がある。Gabapentinを処方されている患者に対して、このリスクを知らせておくべきである。Gabapentinの使用を中止する場合は、適応に関わりなく最短でも1週間以上かけて徐々に減量することが推奨される。

またPRACは、子宮内でgabapentinに曝露された出生児において新生児薬物離脱症候群が報告されていることを明記して製品情報を改訂するように推奨した。妊娠中にgabapentinとオピオイド系薬に同時曝露されると、新生児薬物離脱症候群のリスクが高まる可能性がある。出生児を慎重に観察すべきである。

◇重要なメッセージ

- Gabapentinによる薬物依存は、治療用量であっても発現する可能性がある。
- 物質乱用歴のある患者ではリスクが上昇する可能性がある。
- 医療従事者は、gabapentinを処方する前に、個々の患者の誤用、乱用および依存のリスクを慎重に評価すべきである。
- Gabapentinによる治療を受ける患者は、耐性発現、服用量の増加、および薬物探索行動など誤用、乱用、または依存の症状についてモニタリングを受けるべきである。
- Gabapentinによる短期および長期治療の中止後に離脱症状が観察されており、中止後短時間（通例48時間以内）で発現する可能性がある。離脱症状は依存の徴候であるかもしれない。
- 治療開始時には、これらのリスクについて患者に注意を喚起し、依存の徴候がないかモニターするよう助言する必要がある。
- Gabapentinの投与を中止する場合は、最短でも1週間以上かけて徐々に減量すること。
- 子宮内でgabapentinに曝露された出生児において新生児薬物離脱症候群が報告されている。妊娠中にgabapentinとオピオイド系薬に同時曝露されると、新生児薬物離脱症候群のリスクが高まる可能性がある。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.17 No.13 \(2019/06/27\)](#) R01

「Pregabalin[‘Lyrica’], gabapentin[‘Neurontin’]:乱用および依存のリスク—2019年4月1日から規制を強化」

[Vol.16 No.02 \(2018/01/25\)](#) R02

「Gabapentin[‘Neurontin’]:重度の呼吸抑制のリスク」

【米FDA】[Vol.18 No.04 \(2020/02/20\)](#) R01

「Gabapentin ([‘Neurontin’], [‘Gralise’], [‘Horizant’]) および pregabalin ([‘Lyrica’], [‘Lyrica CR’]):中枢神経抑制薬との併用時、または低肺機能患者での使用による重篤な

呼吸障害への注意喚起」

【カナダHealth Canada】[Vol.14 No.22\(2016/11/02\)](#) R02

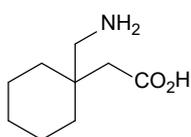
「Gabapentin: 重篤な呼吸障害のリスクを評価」

薬剤情報

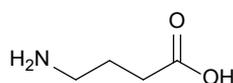
◎Gabapentin〔ガバペンチン, 抗てんかん薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での適応は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作
(二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法

(参考)



Gabapentin



γ-aminobutyric acid (GABA)

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子