



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.18 (2019/09/05)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 医薬品の安全性モニタリングおよび referral 手続き—2018 年 EMA 年次報告書より2

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

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 11, June 2019
 - GLP-1受容体作動薬:併用インスリンの急激な減量または中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスの報告 14

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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.18 (09/05) R01

【 EU EMA 】

● 医薬品の安全性モニタリングおよび referral 手続き—2018 年 EMA 年次報告書より

Safety monitoring of medicines, Referral procedures (Annual Report 2018)

Annual Report

通知日 : 2019/05/03, 2019/05/20 (更新日)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2018-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

EMAの2018年の年次報告書から、ファーマコビジランスに関する部分(原文p.56~62)を抜粋して紹介する。 【医薬安全科学部】



(抜粋)

◆ 医薬品の安全性モニタリング

EMAおよびEU加盟各国の医薬品規制機関は、EU内での医薬品安全性モニタリング(ファーマコビジランス)活動を管理・調整する責任を負っている。EMAおよびEU加盟各国は、医薬品の安全性を常にモニタリングし、医薬品の承認後に安全性プロファイルやベネフィット/リスク・バランスが変化した場合、措置を講じることがある。EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Aは、医薬品の安全性モニタリングとリスク管理のあらゆる面を管理・監督しているため、EUでの医薬品安全性を監視する上で中心的役割を担っている。

EMAが医薬品の安全性モニタリングにおいて担っている主要な責務は、欧州のファーマコビジランス活動の管理・調整、ファーマコビジランスにおけるデータ・情報システム(EudraVigilanceなど)の運営、ファーマコビジランスの基準およびガイドラインの策定、医薬品の安全・有効な使用に関する情報の提供、CAP(中央審査方式で承認された医薬品)^Bに関する新たな安全性問題の検出、EudraVigilanceシステムの運用・管理(PSUR^C、PASS^Dなど、ファーマコビジランス評価プロセスの管理を含む)である。

◇ EudraVigilance

EMAおよびEU加盟各国の医薬品規制機関(NCA)^Eは、新たなリスクが見出されているか、既知のリスクに変化があるか、それらのリスクは医薬品の全体的なベネフィット/リスク・バランスに影響を

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B centrally authorised product

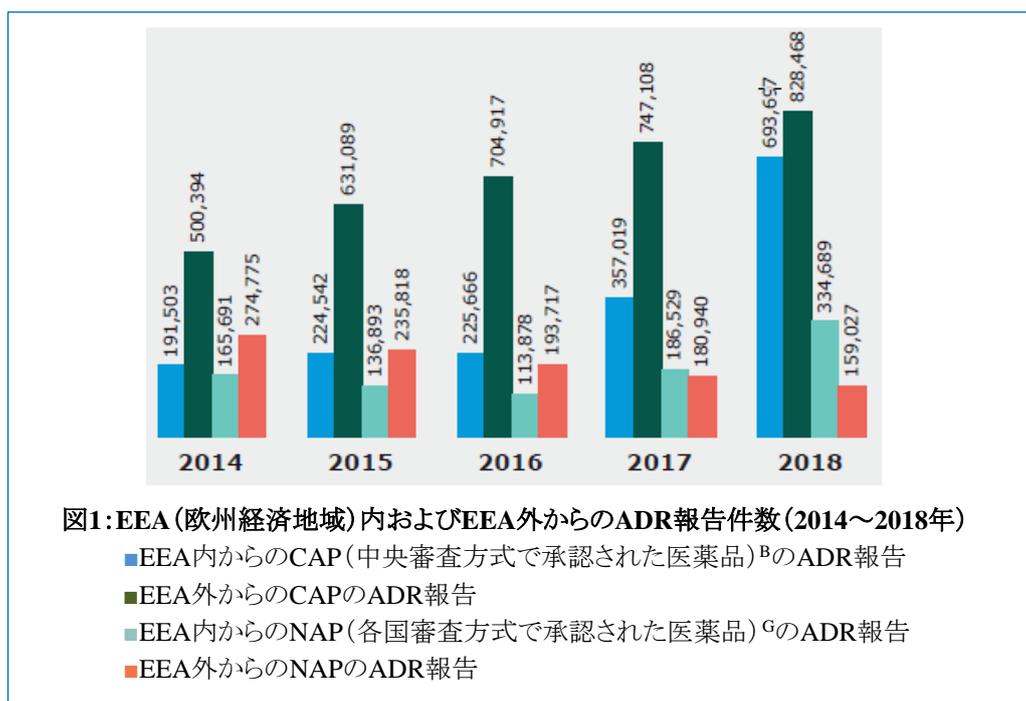
^C periodic safety update report (定期的安全性最新報告)

^D post-authorisation safety study (市販後安全性研究)

^E National Competent Authority (EU 加盟国それぞれの規制機関) (訳注)

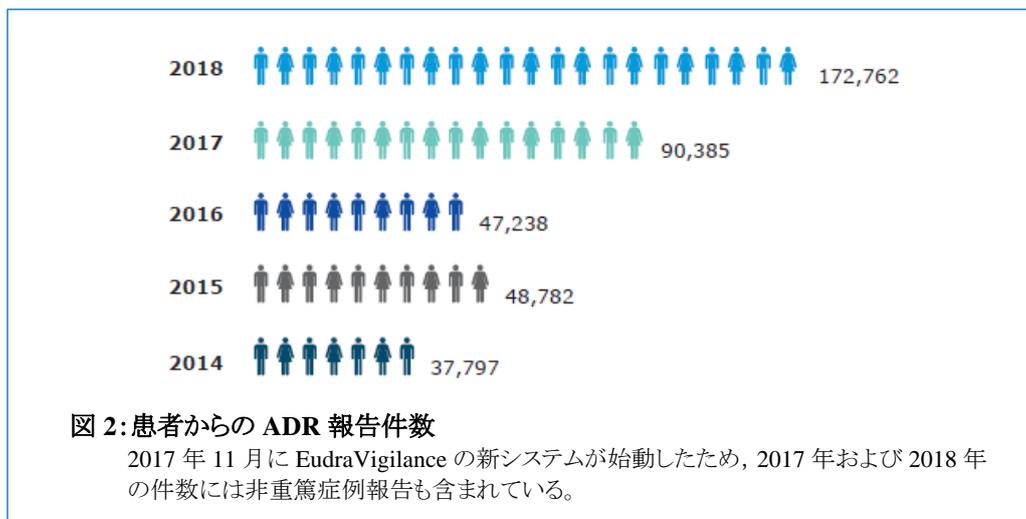
及ぼすかを判断するため、EudraVigilanceに報告された医薬品有害反応(ADR)^Fデータを継続的にモニタリングするよう、法令により義務付けられている。EudraVigilanceは、EEA(欧州経済地域)で承認を受けているかまたは臨床試験が行われている医薬品について、その使用との関連が疑われる有害反応に関する情報を管理・解析するシステムである。

2018年には200万件以上のADRがEudraVigilanceに報告された。これは前年に比べて37%の増加である。この増加の一因は、2017年11月22日にEudraVigilanceの新システムが始動したことであり、この新システムの下で、これまでのEEA内からの重篤症例報告に加え、非重篤症例の報告も義務付けられた。2018年にEudraVigilanceが受けた全報告の半数は、EEA内からであった。EEA内からの報告件数は、2017年に比べ、2018年には89%増加した(図1)。同期間に、欧州の患者・消費者から直接行われた報告はほぼ倍増した(図2)。この大幅な増加は、EudraVigilanceに非重篤症例が報告されるようになったことと、EUおよび各国でのキャンペーンが功を奏し、患者が自ら副作用を報告しようとする意欲が高まったことを反映している。



^F adverse drug reaction

^G nationally authorised product



2018年には、EudraVigilanceによる解析をEMAに求めるEU市民(医療従事者、患者、アカデミア、企業、ジャーナリストなど)からの依頼は17件であった。この件数は2017年の件数(32件)の約半数である(表1)。このように減少した理由として、EudraVigilanceのフォーマットが改良されてアクセスしやすくなったため、より多くのデータ(匿名化したEUのICSR^Hなど)が一般に利用可能となったことがある。このアクセスの向上は、2017年末頃からwww.adrreports.euのサイトで実現された。

表1: EudraVigilanceによる解析を求めた外部からの依頼件数

	2016年	2017年	2018年
EudraVigilanceによる解析を求めた外部からの依頼件数	34	32	17

◇シグナル検出

安全性シグナルとは、医薬品との関連が疑われ、さらに調査・研究を必要とする、新規または既知の有害事象に関する情報を指す。シグナルは、医薬品との関連が疑われる有害反応の自発報告、臨床研究、学術文献など、さまざまな情報源から検出される。安全性シグナルの評価は、報告された有害事象と医薬品との間に因果関係があるか否かの確定を目的とする「通常のファーマコビジランス活動^I」として行われている。

因果関係が確定したか、または因果関係のある可能性が高いと判断された場合には、規制措置が必要となることがある。規制措置として、多くの場合、患者向け添付文書(PL)^Jおよび処方者向け製品概要(SmPC)^Kの改訂が行われる。

^H individual case safety report (個別症例安全性報告)

^I routine pharmacovigilance activity

^J package leaflet

^K summary of product characteristics

2018年に、EMAは2,204件の潜在的シグナル(potential signal)をレビューしたが、そのうちほぼ80%はEudraVigilanceデータベースのモニタリングにより検出されたものである(図3, 図4, 表3)。一方、PRACが評価したEMAのシグナル件数はかなり増加した(表2)。さらに、NCAが検出したシグナルを含めると、PRACが評価したシグナルは39%の増加となった。PRACレベルでのシグナル検出活動と評価に加え、NCAの専門家も、EMAとの協力の下、シグナル検出法の開発や継続的なプロセス改善に大きく貢献した。

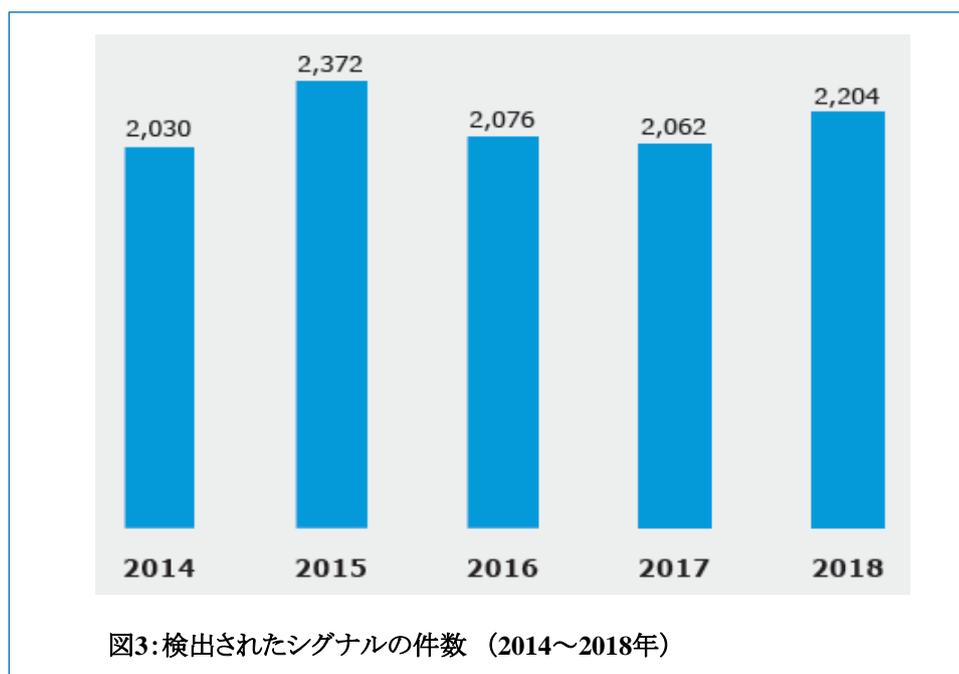


表2: 検出されたシグナルの検証・評価

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
EMAがレビューしたシグナルの件数	2,030	2,372	2,076	2,062	2,204
EMAが検証し、PRACが評価したシグナルの件数	34	61	48	43	74
NCAが検証し、PRACが評価したシグナルの件数	56	41	46	39	40
PRACが検証・評価したシグナルの合計件数	90	102	94	82	114

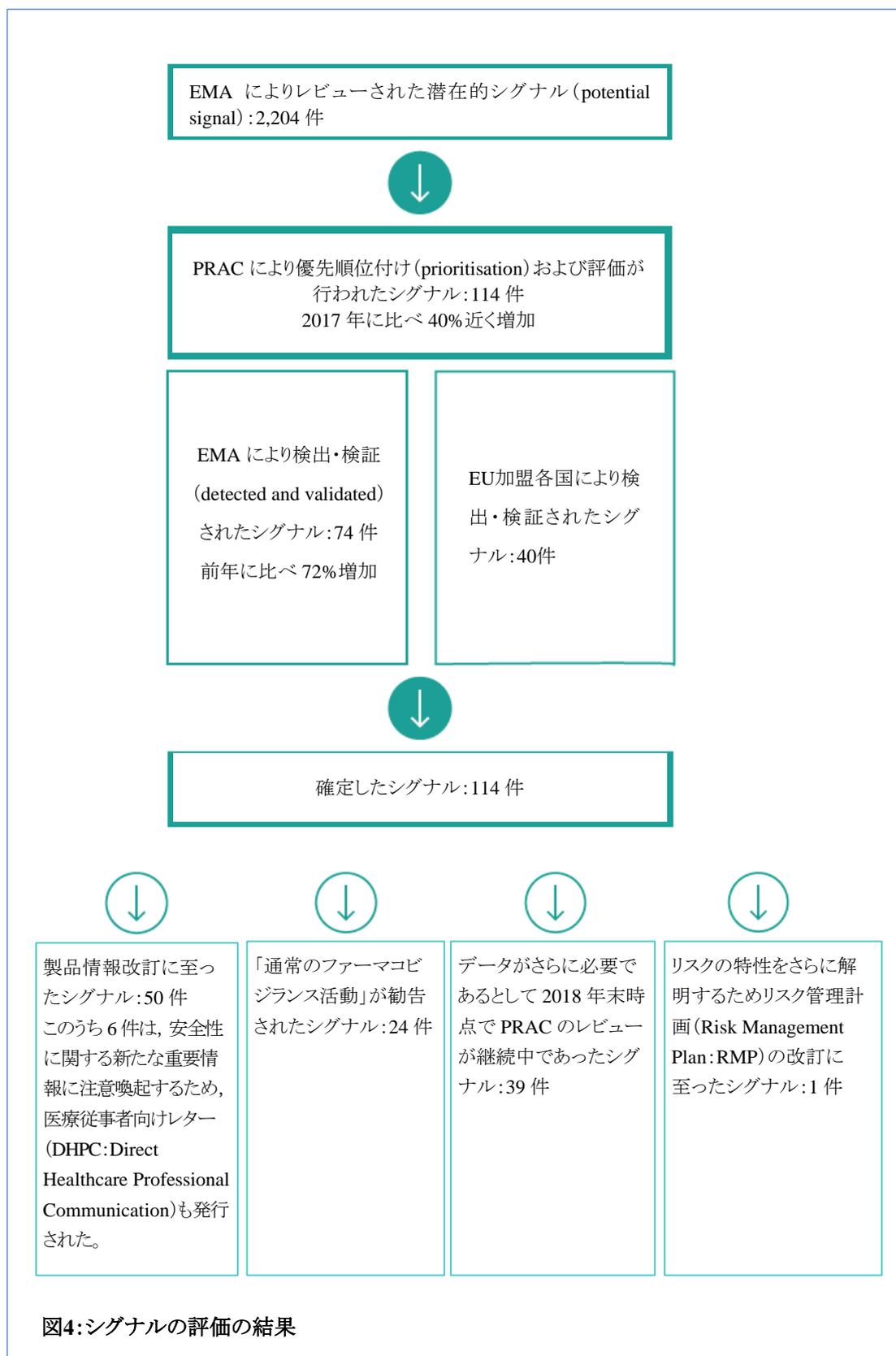


表3:シグナルの評価

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
PRACが解析したシグナルの合計件数	90	102	94	82	114
製品情報改訂に至ったシグナル評価	37	34	28	33	50
製品情報改訂+DHPC発行に至ったシグナル評価	7	4	3	2	6
Referral手続きに至ったシグナル評価	2	1	4	1	-
他の規制措置(RMP改訂, 研究の実施など)に至ったシグナル評価	2	5	2	-	1
特に措置は不要と結論され, 通常のパーマコビジランスが勧告されたシグナル	18	27	30	20	24
継続中のシグナル評価	31	35	30	28	39

◇定期的安全性最新報告(PSUR)^L

製造販売承認取得者(MAH)^Mは、医薬品の承認取得後、予め規定された間隔で、当該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書を規制当局に提出するよう求められている。この報告書は、医薬品のベネフィットとリスクに関するデータを要約したものであり、当該医薬品を用いて行われたすべての研究(承認された適応, 承認されていない適応のいずれも)が検討に含まれている。

EMAは、CAP^B, および2カ国以上の加盟国で承認されているNAP^GのPSURの解析を支援する責任を負う。この報告書は定期的安全性最新報告(PSUR)と呼ばれる。同一有効成分を含有する複数の医薬品を評価する場合には、「定期的安全性最新報告の統一評価手続き」(PSUSA)^Nと呼ばれる。

2018年にPRACは、881件のPSURおよびPSUSAの評価を開始したが、そのうち3分の1は、NAPにのみ含有されている有効成分のPSUSA^Oであった(表4)。これらの評価にもとづき、PRACは901件の勧告を行った(2017年に比べ7%の増加)。評価全体のうち、36%はNAPにのみ含有されている有効成分のPSUSAであった。

^L periodic safety update report

^M marketing authorisation holder

^N periodic safety update single assessment

^O NAPにのみ含有されている有効成分のPSUSAの評価は2015年から開始された。

表4:完了したPSURおよびPSUSAの件数

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
完了したstand-alone ^P PSUR (CAPのみ)	426	470	511	540	537
完了したPSUSA (CAP+NAP)	45	27	16	39	43
完了したPSUSA (NAPのみ)	0	136	264	263	321
合 計	471	633	791	842	901

評価されたPSUR/PSUSA5件につき約1件が製品情報の改訂に至っている(表5)。製品情報の改訂は、患者および医療従事者が医薬品を最も安全・有効に使用するために行われている。

表5:PRACによるPSURおよびPSUSAの評価の結果(件数)

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
現状維持	383	500	637	680	735
NAPのみ				207	245
CAP/NAP, および CAPのみ				473	490
製品情報の改訂	88	133	154	162	166
NAPのみ				56	76
CAP/NAP, および CAPのみ				106	90
合 計	471	633	791	842	901

◇市販後安全性研究(PASS)^Qと市販後有効性研究(PAES)^R

市販後安全性研究(PASS)は、医薬品の承認後に安全性に関する追加情報を得るため、あるいはリスク管理対策(RMM)^Sの有効性を評価するために実施される。PASSは承認後に遂行すべき義務の1つとしてMAHに課せられることがある。PRACは、課せられたPASS(imposed PASS)のプロトコルやその結果を評価する責任を負う。またPRACは、リスク管理計画(risk management plan:RMP)

^P 各報告期間に提出されるPSURは、1つ1つが累積データにもとづく独立した文書である〔Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIIより〕(訳注)

^Q post-authorisation safety study

^R post-authorisation efficacy study

^S risk-management measure

の枠組みの中で、多数の自主的なPASS(義務として課せられたものではないPASS) (non-imposed PASS)^Tの Protokolもレビューする。

2018年にPRACは、医薬品の安全性に関する追加情報を得るためMAHに要請していた imposed PASSの Protokolを9件評価した(2017年のほぼ2倍) (表6)。またPRACは、non-imposed PASSの Protokolを196件評価した。

市販後有効性研究(PAES)も、製造販売承認後に、承認された適応でのベネフィットのさまざまな側面についてデータの収集(上市後に初めて可能)を行うため実施される。

医薬品のベネフィットについて、実生活の場で患者が使用するようになってからのデータをさらに収集するため、4件のPAESがCHMP^UによりMAHに課せられた(表7)。

表6: 市販後安全性研究(PASS)

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
Imposed PASSの Protokolの手続き開始	32	20	12	6	17
Imposed PASSの Protokolの手続き完了		20	10	5	9
Non-imposed PASSの Protokolの手続き開始	3			333	195
Non-imposed PASSの Protokolの手続き完了				265	196
PASSの改訂	0	1	12(開始), 7(完了)	11(開始), 10(完了)	11(開始), 11(完了)
Imposed PASSの結果の手続き開始		2	3	6	8
Imposed PASSの結果の手続き完了	5	0	3	3	8
SAWP ^V を介したPASSへの科学的助言		0	3	0	3

^T voluntary PASSともいう。リスク管理計画の中で要請されていないがMAHが自主的に行うPASSを指す。(訳注)

^U Committee for Medicinal Products for Human Use(ヒト用医薬品委員会)

^V Scientific Advice Working Party。CHMPにより設立された常設部会で、科学的助言およびProtokol支援の調整を行う。詳しくは下記サイトを参照。(訳注) <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advice-working-party>

表7: 市販後有効性研究 (PAES)

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
Imposed PAES	0	23		19	4
Non-imposed PAES	0			1	2

◇販売中止の届け出

2014年以降、MAHは、患者の安全性に関わる理由からいずれかの加盟国で医薬品の販売を中止した場合、全加盟国の規制機関が同じ措置を取ることができるよう、販売中止について届け出ることが求められている。CAPについては、商業上の理由による販売中止についても、MAHはEMAに届け出る必要がある。EMAは、これらの規制措置についてEU全体で調整する責務がある。これらの届け出はEEA各国の規制機関すべてに伝えられる。販売中止となった製品のリストはEMAのウェブサイトでも公表される。

2017年に比べ、2018年には、販売中止の届け出件数は3分の1以上(37%)増加した(表8)。安全性上の理由による販売中止の届け出件数には大きな増加はみられず、商業上の理由による販売中止が増加した。2018年の413件の届け出のうち、39件(10%)が品質、安全性、または有効性を理由とする販売中止であった。

表8: 販売中止の届け出(件数)

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
品質、安全性、または有効性に関する届け出	43	39	40	38	39
商業上/産業上の理由に関する届け出	89	121	78	264	374
届け出の合計件数	132	160	118	302	413

◇他のファーマコビジランス活動

◇モニタリング強化(additional monitoring)

モニタリング強化は、主として、特定の医薬品に関わるADR報告を促すことを目的としている。モニタリング強化対象医薬品リストは、毎月PRACがレビューし、EMAのウェブサイトで公表され、各NCA^Eからも発表される。

2018年には、351品目がリストに追加され、30品目がリストから削除された。2017年12月時点で、リストには336品目が記載されていた(2017年に比べ4%の増加)(表9)。

◇インシデント管理計画(incident management plan)

EUのインシデント管理計画は、EMAが調整役を務めており、ヒト用医薬品に関わる事象または情報(「インシデント」と称する)が新たに発生した場合にはその都度、EU内の関係団体が適切な

対応を確実に行うようにするためのものである。対象となるのは、CAP, NAP, ならびにDCP^WおよびMRP^Xによって承認された医薬品である。インシデント管理計画の遂行には、EMA, EC, および加盟各国の規制機関からの代表が関わる。インシデント管理計画は創設以来、また特に2010年ファーマコビジランス法の規定を反映させるため、見直しと改訂が行われている。2018年には、11件のインシデントが契機となってインシデント管理計画が作成された（前年度に比べ約3倍以上の増加）（表9）。さらに、危機対応シミュレーション訓練（crisis simulation exercise）も実施され、EMAのウェブサイトでその概要が報告された。

◇欧州ファーマコビジランス課題追跡ツール（European pharmacovigilance issues tracking Tool: EPITT）

EPITTは、ファーマコビジランスおよびリスク管理の課題に関するEMAと加盟国との協議を促進するため、EMAが開発したデータベースである。EPITTは、EEA内で承認を受けた医薬品の製品/有効成分の安全性に関する文書へのアクセスを提供している。EPITTはEudraVigilanceシステムの一部であるだけでなく、EEAの医薬品規制機関およびEMAがEUレベルでシグナルを追跡するのに役立つ。2018年には、44件のnon-urgent information（非緊急情報）またはrapid alert notification（緊急通報）がEPITTを介して提出された（表9）。

◇科学文献および医学文献

科学文献および医学文献は、EUで承認を受けた医薬品との関連が疑われる有害反応を見出すための重要な情報源である。EMAは、EU内で承認を受けた医薬品との関連が疑われる有害反応を見出してEudraVigilanceデータベースに関連情報を登録するため、さまざまな有効成分や主要な医学文献をモニターすることを責務としている。2018年には、EMAの医学文献モニタリング（MLM）^Yにより13,275件のICSR^Hが見出された（表9）。

表9:他のファーマコビジランス活動

	2016年	2017年	2018年
モニタリング強化対象医薬品リストの医薬品数累計	301	336	351
インシデント管理計画の契機となったインシデントの件数	7	4	11
EPITTを介して提出されたnon-urgent informationまたはrapid alert notificationの件数	49	61	44
MLMで見出されたICSRの件数	8,495	14,193	13,275

^W decentralised procedure (分散審査方式)

^X mutual-recognition procedure (相互認証方式)

^Y medical literature monitoring

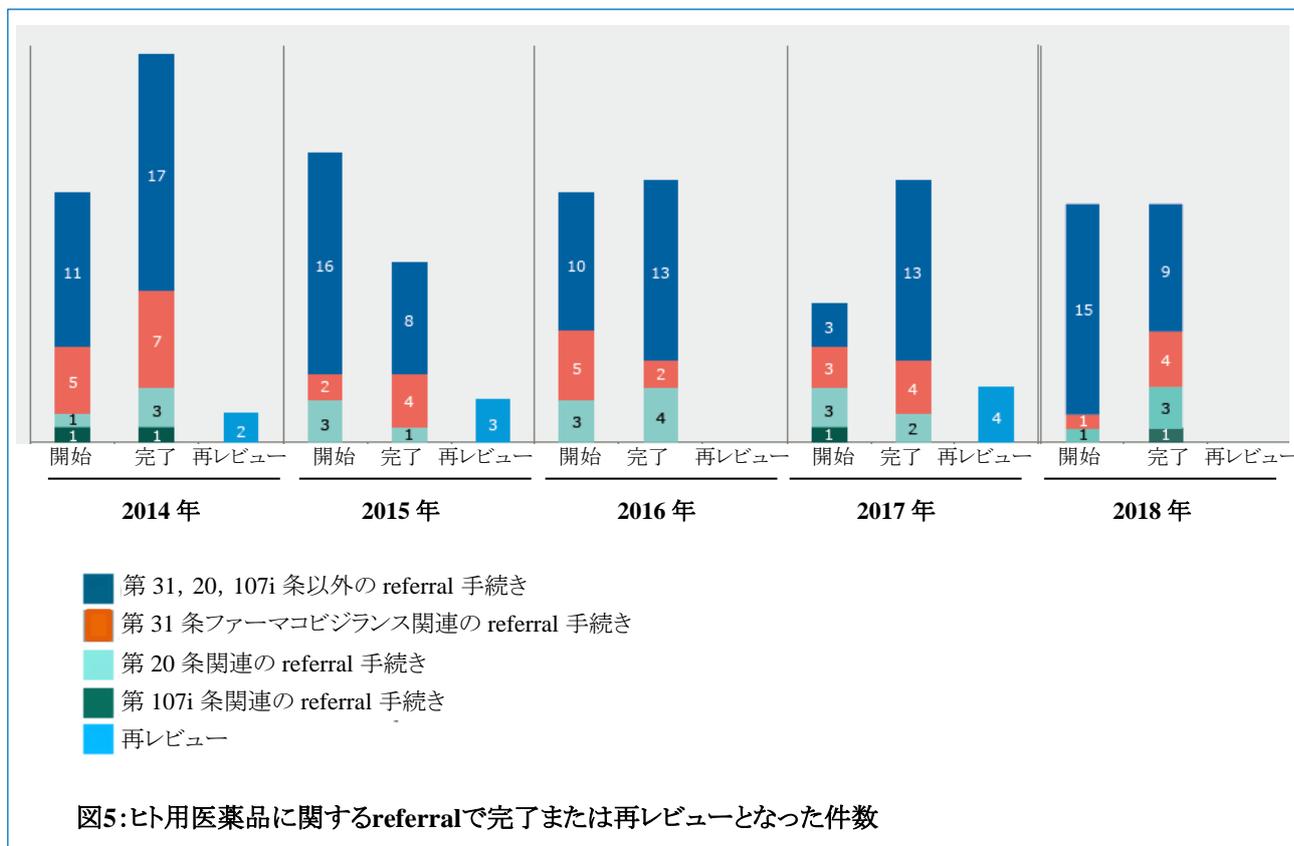
◆Referral手続き

Referral手続きは、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスに関して懸念がある場合、あるいは医薬品の使用に関して加盟国間で不調和がみられた場合に開始される。Referralにおいては、ある特定の医薬品または医薬品クラスに関する科学的評価をEMAがEUを代表して実施し、勧告を行うことが要請される。勧告の後、EC(欧州委員会)はEU全体で法的拘束力のある決定を行う。また頻度は低いものの、NAPのみが関わる場合は、CMDh²が決定を行う。CMDhの見解が多数決により(全会一致ではなく)可決された場合、EU全体に適用される最終決定をECが行う。

2018年には、17件のreferral手続きが完了した(図5)。そのうち8件は医薬品安全性に関連しており、ファーマコビジランス法の第31条、第20条、または第107i条にもとづいて開始された。このうち約3分の1(5件)は製品表示改訂に至り、2件は販売承認の停止に至った。また1件は販売承認の撤回に至った。

ファーマコビジランス関連以外の9件のreferral手続きは、以下のいずれかの理由で開始された。

- ある医薬品の有効性または品質への懸念に対処するため
- EU全体で製品情報を調和させる必要性があるため
- 相互認証方式および分散審査方式における加盟国間での相違のため



² Co-ordination 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)

参考情報

※ EudraVigilance の詳細については、2019年3月27日付でEMAが発行した2018年度 EudraVigilance年次報告書を参照。

“2018 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission Reporting period: 1 January to 31 December 2018”

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2018-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission-reporting-period-1-january_en.pdf

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.16 No.13 (2018/06/28) R01, Vol.15 No.18 (2017/09/07) R02, Vol.14 No.15 (2016/07/28) R03, Vol.11 No.11 (2013/05/23) R07, Vol.08 No.18 (2010/09/02) R07

Vol.17 (2019) No.18 (09/05) R02

【 英MHRA 】

●GLP-1 受容体作動薬:併用インスリンの急激な減量または中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスの報告

GLP-1 receptor agonists: reports of diabetic ketoacidosis when concomitant insulin was rapidly reduced or discontinued

Drug Safety Update Volume 12, Issue 11, June 2019

通知日:2019/06/19

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reports-of-diabetic-ketoacidosis-when-concomitant-insulin-was-rapidly-reduced-or-discontinued>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/810191/June-2019-DSU-PDF.pdf

GLP-1受容体作動薬とインスリンとの併用療法中に併用インスリンを急激に減量または中止した2型糖尿病患者において、糖尿病性ケトアシドーシスが報告されている。GLP-1受容体作動薬はインスリンの代替薬ではない。インスリンの減量は、血糖値の注意深いセルフモニタリングとともに段階的に行うべきである。インスリンの急激な使用中止または減量は、血糖コントロール不良を引き起こす可能性があり、糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを伴う。



◇医療従事者向け助言

- Exenatide, liraglutide, およびdulaglutideの使用に関連して、特に併用インスリンの使用中止または減量後に、重篤で生命を脅かす糖尿病性ケトアシドーシスの症例が報告されている。
- インスリンの用量調節時、特にGLP-1受容体作動薬による治療を開始してインスリンを減量する際は、血糖値のセルフモニタリングが必要である。
- インスリンの用量の減量を行う場合、段階的な減量法が推奨される。
- 医療従事者は、糖尿病性ケトアシドーシスのリスク因子および徴候・症状(下記を参照)について患者と話し合い、それらの徴候・症状が発現した場合には直ちに医師の診察を受けるよう、患者に伝えておくこと。
- 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。

◇背景

Exenatide ([‘Bydureon’], [‘Byetta’]), liraglutide [[‘Victoza’], [‘Saxenda▼’^B],

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

^B ▼(Black triangle)マークのついた医薬品は、強化モニタリングの対象となっている。▼マークについては、下記サイトおよびNIHS 医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)R03を参照:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/396808/Black_Triangle_Scheme_-_new_medicines_and_vaccines_subject_to_EU-wide_additional_monitoring.pdf

['Xultophy▼'] (インスリンとの合剤)], およびdulaglutide['Trulicity▼']はGLP-1^C受容体作動薬 (GLP-1ミメティクスとも呼ばれる) であり, 体重管理を適応とする['Saxenda']を除き, 2型糖尿病成人患者の血糖コントロール改善を適応として承認を受けている。GLP-1受容体作動薬は, グルコース依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進するとともに, 胃内容物排出を遅延させ, グルカゴン分泌を抑制することで効果を発揮する。GLP-1受容体作動薬は, インスリンの代替薬ではない。

◇糖尿病性ケトアシドーシスの症例のレビュー

Exenatide, liraglutide, およびdulaglutideの使用に関連して, 特に併用インスリンの使用中止または減量後に, 重篤で生命を脅かす糖尿病性ケトアシドーシスの症例が報告されている。EMAによるレビュー^Dで, これらの症例はGLP-1受容体作動薬による治療の開始時に急激にインスリンの使用を中止または減量したため, 血糖コントロール不良を引き起こした可能性がある^Eと結論された。

このEMAのレビューでは, 正常血糖糖尿病性ケトアシドーシスについては, GLP-1受容体作動薬による治療に特異的な安全性上の懸念とはみなされなかった。レビューされた症例のうち少数で, 正常血糖糖尿病性ケトアシドーシスを示唆する有害反応が報告されていたが, これらは併用されていたSGLT2^F阻害薬によるものと判断された。SGLT2阻害薬は, 正常血糖糖尿病性ケトアシドーシスとの関連が知られている^F。

◇ケトアシドーシスのリスク低減のための勧告

インスリンの使用中にGLP-1受容体作動薬による治療を追加する場合, 低血糖のリスクを低減するため, インスリンの減量が検討されることがある。インスリンの用量調節を行う場合は, 患者の血糖値, および患者ごとのインスリン必要量を考慮しながら, 段階的に行うことが推奨される。

Exenatide, liraglutide, およびdulaglutideの製品概要 (SmPC)^Gならびに患者向け添付文書^Hは, インスリンの減量は段階的に行うようにとの勧告と, インスリンの用量調節時, 特にGLP-1受容体作動薬による治療の開始後しばらくは血糖値のセルフモニタリングが必要であるとの助言を記載するため, 改訂作業が行われている。

英国では, GLP-1受容体作動薬として, lixisenatide['Lyxumia']とsemaglutide['Ozempic']も承認されている。Lixisenatideとsemaglutideは, EMAのレビューの対象に含まれなかった。本通知の時点で, MHRAは, 英国内でのlixisenatideおよびsemaglutideに関連する糖尿病性ケトアシドーシスの報告は受けていないが, インスリンの用量変更時に糖尿病性ケトアシドーシスが発現する理

^C glucagon-like peptide-1

^D https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf ・NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.17 No.05 (2019/03/07) R01 参照。

^E sodium-glucose co-transporter-2

^F 2016年4月発行の Drug Safety Update を参照。 <https://www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-updated-advice-on-the-risk-of-diabetic-ketoacidosis>

^G Summary of Product Characteristics

^H Patient Information Leaflet

論的リスクを否定することはできない。

◇報告された有害反応の特徴

2019年5月末までに、MHRAのYellow Cardスキームには、exenatide, liraglutide, または dulaglutideの使用患者での糖尿病性ケトアシドーシスが26件、ケトン体産生(血中ケトン体増加, ケトン尿)に関する有害反応が10件報告されている。一方, 2007~2018年に英国でこの3剤について, 約200万人・年に相当する推定曝露量があった¹。

英国での症例報告の約3分の1で, GLP-1受容体作動薬による治療の開始時にインスリンの使用が中止されたか, または用量が急激に減量されていた。残りの症例については, 他の医薬品または基礎疾患など, 糖尿病性ケトアシドーシスの原因となり得る因子があったため, インスリンやGLP-1受容体作動薬がどのような影響を及ぼしたかを確定することは困難である。悪心と嘔吐はGLP-1受容体作動薬の有害反応であると考えられるが, これらはまた糖尿病性ケトアシドーシスの症状としても知られていることから, GLP-1受容体作動薬の使用を開始してインスリンの用量を調節する際には, それらの症状は重大に受け止めるべきである。

糖尿病性ケトアシドーシスとその関連の有害反応の多くは, GLP-1受容体作動薬の使用開始から2週間以内に発現している。それらの有害反応と共に多く報告されていたのは, 悪心と嘔吐であった。

◇糖尿病性ケトアシドーシスの徴候・症状

患者に対し, 糖尿病性ケトアシドーシスの徴候・症状(悪心, 嘔吐, 腹痛, 過度の口渇, 頻尿, 呼吸困難, 錯乱, 異常な疲労, 眠気)を知らせ, またそれらが発現した場合には緊急に医師の診察を受ける必要があると伝えておくこと。

関連情報

- 2018年11月26~29日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル

https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf

- NIHS医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.17 No.05 (2019/03/07) R01参照

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.17 No.05 (2019/03/07) R01

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly17/05190307.pdf>

¹ データは, 2019年3月にMHRAが, IQVIA MIDAS Q12006 to Q4 2018より導き出した。曝露量(人・年)は, WHO規定の既定1日投与量(DDD)を用いて算出した。

薬剤情報

- ◎Exenatide〔エキセナチド, GLP-1受容体作動薬〕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), GLP-1受容体作動薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Dulaglutide〔デュラグルチド(遺伝子組換え), Dulaglutide (Genetical Recombination), GLP-1受容体作動薬〕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〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Semaglutide〔セマグルチド(遺伝子組換え), Semaglutide (Genetical Recombination), GLP-1受容体作動薬〕国内:注射剤:承認取得済(薬価未収載), 経口剤:承認申請中(2019/07/24) 海外:発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子