



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.03 (2024/02/01)

目 次

各国規制機関情報

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

- 2型糖尿病および肥満を適応として承認された医薬品 (GLP-1 RA) : 使用患者での自殺念慮および自殺行為の報告に関する進行中の評価の最新情報
 - 予備的評価では, 因果関係は示唆されず 2

【カナダ Health Canada】

- 医薬品有害反応に関する年次報告書2022年 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.22 (2024) No.03 (02/01) R01

【 米FDA 】

- 2 型糖尿病および肥満を適応として承認された医薬品 (GLP-1 RA) : 使用患者での自殺念慮および自殺行為の報告に関する進行中の評価の最新情報
 - 予備的評価では, 因果関係は示唆されず

Update on FDA’s ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity - Preliminary evaluation does not suggest a causal link

Drug Safety Communication

通知日: 2024/01/11

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type>
<https://www.fda.gov/media/175358/download?attachment>

(抜粋)

◇要約

FDAは, GLP-1受容体作動薬 (GLP-1 RA^A; 表1を参照) と呼ばれるクラスの医薬品による治療を受けている患者における自殺念慮および自殺行為の報告の評価を行っている。これらの医薬品は, 2型糖尿病患者の治療に, または肥満や過体重の人の減量に用いられている。FDAが行った予備的評価で, これらの医薬品の使用が自殺念慮や自殺行為を引き起こすというエビデンスは見出されなかった。

◇背景

FDAは過去数カ月間にわたって, FDA有害事象報告システム (FAERS)^B に寄せられた自殺念慮および自殺行為に関する報告の詳細なレビューを行ってきた。提供された情報は限定的であることが多く, またこれらの有害事象は他の潜在的要因の影響を受けることがあるため, FDAでは, これらの報告に含まれる情報からはGLP-1 RAの使用との明確な因果関係は示されていないと判断した。同様に, 臨床試験 (大規模なアウトカム研究や観察研究を含む) に関するFDAのレビューからも, GLP-1 RAの使用と自殺念慮または自殺行為の発現との関連は見出されなかった。しかしながら, GLP-1 RA群と比較対照群のいずれにおいても自殺念慮および自殺行為の症例数が少なかったため, わずかなリスクが存在する可能性を明確に否定することはできない。そのため, FDAはこの問題の調査を継続している。

^A glucagon-like peptide-1 receptor agonist (グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬)

^B FDA Adverse Event Reporting System: 詳細は, "[Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System](#)" のサイトを参照のこと。(訳注)

今後の追加評価には、すべてのGLP-1 RA製品の臨床試験を組み入れたメタアナリシスおよび [Sentinel System](#)内の市販後データの解析が含まれる。メタアナリシスとは、臨床試験結果を統合して行う大規模統計解析である。Sentinelは、医療保険請求データおよび患者医療記録で構成される非常に大規模なデータネットワークであり、FDAの規制下の医薬品に関する安全性問題を調査するため利用することができる。FDAは、レビューの完了時、あるいは周知すべき追加情報が得られた時点で、最終的な結論および勧告を通知する予定である。

◇患者向け助言

患者は、担当の医療従事者に相談せず、自己判断でGLP-1 RAの使用を中止すべきではない。GLP-1 RAの使用中止によって、病状が悪化する可能性がある。質問や懸念がある場合は、担当の医療従事者に相談すること。うつや新たな発現または悪化、自殺念慮、気分または行動において通常と異なる変化が生じた場合は、医療従事者に伝えること。

◇GLP-1 RAの処方情報

肥満または過体重の患者の治療薬として承認されたGLP-1 RAの現行の処方情報には、自殺念慮および自殺行為のリスクに関する情報が記載されている。この情報は他の種類の減量薬の処方情報にも記載されており、既存のさまざまな医薬品において、体重減少を目的として使用または試験が行われた際にこのような事象がみられたという報告にもとづいている。

◇医療従事者向け助言

医療従事者は、これらの医薬品の処方情報に従って、GLP-1 RAを使用している患者にうつや新たな発現または悪化、自殺念慮、あるいは気分または行動において通常と異なる変化が現れていないかモニターし、現れた場合は報告するよう患者に助言すべきである。医療従事者は、これらの医薬品を用いて患者を治療する際は処方情報^cを参照すべきである。

◇GLP-1 RAについて

GLP-1 RAは、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善し、心臓病のリスクを低減するために使用される医薬品クラスである(品目については表1のリストを参照)。一部の品目は、肥満または過体重の患者の減量にも使用される。FDAは2005年に最初のGLP-1 RA医薬品を承認した。現在このクラスには数種類のGLP-1 RAが属している。GLP-1 RAは、GLP-1と呼ばれる消化管(腸)ホルモンを模倣することによりインスリン分泌を促進し、食後の血糖値を低下させる作用がある。またGLP-1 RAは、食物の消化管通過時間を遷延させて、満腹感を持続させる効果がある。GLP-1受容体は、脳内の食欲制御に関与している部位にも存在する。

^c 各医薬品の処方情報は次のサイトで検索できる <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

表1:FDAの承認を受けたGLP-1 RA医薬品

販売名	一般名	適応	承認年
Byetta	exenatide	2型糖尿病	2005
Victoza	liraglutide	2型糖尿病	2010
Trulicity	dulaglutide	2型糖尿病	2014
Saxenda	liraglutide	肥満/過体重	2014
Adlyxin	lixisenatide	2型糖尿病	2016
Xultophy	liraglutide + insulin degludec	2型糖尿病	2016
Soliqua	lixisenatide + insulin glargine	2型糖尿病	2016
Bydureon BCise	exenatide	2型糖尿病	2017
Ozempic	semaglutide	2型糖尿病	2017
Rybelsus	semaglutide	2型糖尿病	2019
Wegovy	semaglutide	肥満/過体重	2021
Mounjaro	tirzepatide**	2型糖尿病	2022
Zepbound	tirzepatide**	肥満/過体重	2023

**Tirzepatideは、デュアルGIP^D/GLP-1受容体作動薬である。

関連情報

[Diabetes Medicines](#)

参考情報

※2023年7月11日、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、semaglutide[‘Ozempic’], [‘Wegovy’], liraglutide[‘Saxenda’]などのGLP-1受容体作動薬による自殺念慮と自傷念慮のリスクに関するデータのレビュー中であることを発表した。

本レビューは、アイスランドの医薬品規制当局がliraglutideおよびsemaglutideの使用者における自殺念慮と自傷行為の報告を受けたことが契機となって開始された。7月11日時点で、自傷行為や自殺念慮の可能性のある報告約150件がEMAによって特定・分析されている。

“EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists”

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>

またEMAは、2023年11月27～30日のPRACの会議で、GLP-1 RAの使用に伴い報告された自殺念慮および自傷念慮の症例をレビューした結果、現時点では因果関係について結論を出

^D GIP:gastric inhibitory polypeptide(グルコース依存性インスリン刺激性ポリペプチド)

すことはできないこと、GLP-1 RAの製造販売承認取得者(MAH)に対して追加の質問リストへの説明を要請したこと、2024年4月のPRACの会議でこのテーマについて再度議論する予定であると通知している。

“Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27-30 November 2023”

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-november-2023>

※2024年1月5日、米国立衛生研究所(NIH)は同日付のプレスリリースで、NIHが資金提供して行われた研究の解析によると、semaglutideを投与された患者は、GLP-1受容体作動薬以外の糖尿病治療薬や肥満症治療薬の使用患者と比較して、自殺念慮のリスクが49～73%低いという結果が示されたとしている。

[Semaglutide associated with lower risk of suicidal ideations compared to other treatments prescribed for obesity or type 2 diabetes](#)

“Semaglutide and risk of suicidal ideations” *Nat Med* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02691-z>

“Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort” Wang, W., Volkow, N.D., Berger, N.A. et al. *Nat Med* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02672-2>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.21 No.26\(2023/12/21\)R01](#)

「Semaglutide[‘Ozempic▼’]およびliraglutide[‘Saxenda’]:健康被害をもたらす可能性のある偽造品に対して警戒が必要」

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), GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬, 肥満症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

※国内での承認適応は2型糖尿病のみ

◎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, 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:発売済 海外:発売済

◎Insulin glargine [{インスリン グラルギン(遺伝子組換え), Insulin Glargine (Genetical Recombination)} (JP), 持効型溶解インスリンアナログ, 糖尿病治療薬]国内:発売済 海外:発売済

※国内にもinsulin glargin/lixisenatideの配合液がある

◎ Insulin degludec [インスリン デグルデク (遺伝子組換え), Insulin Degludec (Genetical Recombination), 持効型溶解インスリンアナログ, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内にもinsulin degludec/liraglutideの配合注射液がある

◎ Semaglutide [セマグルチド (遺伝子組換え), Semaglutide (Genetical Recombination), GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬, 肥満症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内でも肥満症治療薬の注射剤は承認取得済, 経口剤については第III相 (2023年12月)

◎ Tirzepatide [チルゼパチド, 持続性GIP/GLP-1受容体作動薬, 2型糖尿病治療薬, 肥満症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での承認適応は2型糖尿病のみ, 肥満症の適応については開発後期 (2023/09/30)

Vol.22 (2024) No.03 (02/01) R02

【カナダ Health Canada】

●医薬品有害反応に関する年次報告書 2022 年

Adverse reactions to health products: annual report 2022

Health Product InfoWatch – December 2023

通知日: 2023/12/20

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/december-2023.html#a4.2>

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/december-2023/december-2023.pdf>

(抜粋)

市販後報告システムは健康関連製品^Aの新たな安全性情報の特定と解析に役立ち、その結果、健康リスクを最小化するための適切な措置を講じることができる。カナダでは、健康関連製品の使用との関連が疑われる有害反応 (AR)^Bおよび医療機器インシデント (MDI)^CをCanada Vigilance Program (CVP)^Dに報告することができる。本稿は、医薬品、自然健康製品^E、バイオ医薬品 (biologics)^F、放射性医薬品、殺菌・殺ウイルス剤、および殺菌・殺ウイルス効果をうたった殺菌剤に関し、2022年にCVPを介して報告を受けたカナダ国内のAR症例に関する情報を要約したものである。国外のAR症例もCVPの内部用データベースに記載されているが、本稿には含めていない。

◆カナダ国内の有害反応報告および症例

2022年にHealth Canadaは、国内での市販後AR報告を207,238件受けた。AR症例数としては74,540例となる(表1)。1つの症例(case)には、1つまたはそれ以上の健康関連製品の使用との関連が疑われるARが1人の患者に1つの時点で発現した際のすべての情報が含まれる。1つの症例には初回のAR報告と、場合により追加情報となる数件のフォローアップ報告も含まれることがある。同一の事象に関するAR報告を異なる報告者(医療従事者、消費者、病院、および/または製造販売業者など)から受けた場合、重複症例が存在する可能性がある。

^A health product

^B adverse reaction

^C medical device incident

^D Canada Vigilance Program (CVP:カナダの安全性監視プログラム)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>

^E natural health product

^F バイオテクノロジー製品、ワクチン、血液分画製剤、ヒト血液製剤およびヒト血液成分製剤、ヒトの細胞・組織・臓器、精子・卵子関連製品

表1: 2022年に報告されたカナダ国内のAR症例数(製品種別)

製品の種別	症例数(%)
医薬品	39,641 (53.2)
バイオ医薬品 ^F	33,457 (44.9)
放射性医薬品	511 (0.7)
自然健康製品	307 (0.4)
その他 [†]	624 (0.8)
合計	74,540 (100)

[†] ATC^Gコードのない製品

カナダでは、製造販売承認取得者(MAH)^Hおよび病院は、Food and Drugs ActおよびFood and Drug Regulations^Iの規定に従い、AR報告をCVPに報告することが義務付けられている。カナダ国内で発生した重篤ARについては、MAHは当該インシデント認識後15日以内に報告するよう義務付けられている。また、Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act (Vanessa's Law)^Jに従い、病院は院内で記録された医療製品(therapeutic products)^K関連の重篤AR報告すべてを記録後30日以内に提出するよう義務付けられている。一般市民(消費者、患者、および病院以外の医療従事者)はAR報告をいつでも自主的に提出することができる。

2022年には、国内の全AR症例報告の88.8%はMAHから提出され、残りは主として病院からの報告(5.6%)、および一般市民からの報告(5.3%)であった。Health Canadaに直接またはMAHを介して提出された国内AR報告の多くは、医療従事者による報告であった(図1)。

^G Anatomical Therapeutic Chemical Classification System(解剖治療化学分類) 詳細は下記を参照。
https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

^H Market Authorization Holder

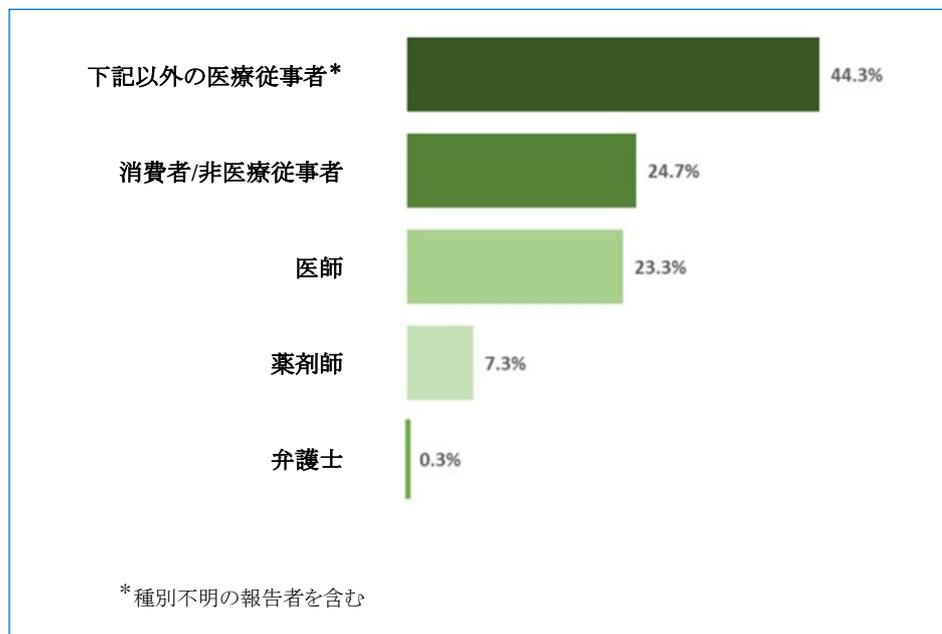
^I 詳細は[Canada's Food and Drugs Act and Regulations](#)を参照。(訳注)

^J 詳細は下記サイトを参照

<https://www.parl.ca/DocumentViewer/en/41-2/bill/C-17/royal-assent/page-ToC>

^K 重篤ARの報告に関するガイダンスによれば、therapeutic productsとは医薬品、バイオ医薬品、放射性医薬品、殺菌・殺ウイルス剤、公衆衛生上の緊急時に必要な薬剤、および医療機器を指す。

図1: 2022年に報告されたカナダ国内のAR症例数(報告者別)



◆性別および年齢層別分布

74,540例の男女別内訳は、女性が58.0%、男性が38.5%、性別不明または性別未報告が3.5%であり、これは世界全体でのAR報告についてみられる分布とほぼ同じである¹⁾。年齢層別分布では、小児(19歳未満)が3.8%、成人(19~64歳)が54.3%、高齢者(65歳以上)が28.4%、年齢不明または年齢未報告が13.5%であった。

◆被疑薬と有害反応

国内AR報告で最も多く特定された被疑薬のグループ(WHOのATC分類^Gの区分による)を上位10位まで表2に示す。

表2: 2022年に報告されたカナダ国内のAR症例で最も多く特定された被疑薬上位10位まで*†
(ATC分類の区分による)

被疑薬(ATC分類の区分)	症例数(%)‡
免疫抑制薬(L04)	32,866 (44.2)
抗悪性腫瘍薬(L01)	12,857 (17.3)
ワクチン(J07)	4,025 (5.4)
精神安定薬(N05)	3,481 (4.7)
鎮痛薬(N02)	2,953 (4.0)
閉塞性気道疾患用薬(R03)	2,358 (3.2)
抗てんかん薬(N03)	2,295 (3.1)
全身用副腎皮質ステロイド(H02)	1,867 (2.5)
全身用抗菌薬(J01)	1,822 (2.4)
精神賦活薬(N06)	1,425 (1.9)

* 一部の製品/製品タイプでは、報告されるAR総数が非自発報告(solicited report)または系統的なデータ収集システム^Lの影響を受けている可能性がある。

† 1つの症例には1つ以上の被疑薬が関わっている場合がある。

‡ 当該被疑薬(ATC分類の区分)が1種類またはそれ以上報告されていた症例(case)の数を示す。

CVPに報告された国内ARをMedDRAの器官別大分類(SOC)^M別に上位10位まで表3に示す。最も多く報告されたARのSOCは、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、このSOCには複数の器官系や部位に関わる疾患(薬効欠如、疲労、発熱、浮腫、疼痛、投与部位反応など)が含まれている。次に多かったARのSOCは「傷害、中毒および処置合併症」であった。

表3: 2022年に報告されたカナダ国内でのAR症例上位10位まで(SOCによる)*†

器官別大分類(SOC)	症例数(%)‡
一般・全身障害および投与部位の状態	43,236 (58.1)
傷害、中毒および処置合併症	21,476 (28.9)
感染症および寄生虫症	17,631 (23.7)
胃腸障害	15,539 (20.9)
臨床検査	13,999 (18.8)
神経系障害	13,186 (17.7)
筋骨格系および結合組織障害	12,431 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	9,613 (12.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9,593 (12.9)
精神障害	6,520 (8.8)

* MedDRAバージョン26.1。有害反応は基本語(preferred term, PT)レベル。

† 1つの症例には1つ以上の有害反応が含まれる場合がある。

‡ 当該ARが1回またはそれ以上発現した症例(case)の数を示す。

^L 患者レジストリ、サーベイ、患者サポートプログラム、疾患管理プログラムなど。

^M System Organ Class

◆重篤ARの判断理由

74,540のAR症例のうち、73.4%が重篤と判断された^N。1つの症例について重篤と判断された理由が複数報告されている場合がある。2022年には、全AR症例の22.8%は入院を要する症状、2.5%は生命を脅かす症状、8.6%は死亡例であった。

◆有害反応報告の調査

提出された報告のみにもとづいて医薬品のリスクを比較することは困難である。ARの報告パターンには、医薬品の既知のリスク、上市されてからの期間、使用量、ARの周知度、リスクを最小化するために講じられた規制措置、および/またはデータ収集方法など、いくつかの要因が影響し得る。例えば、まれに生じる重篤なARは、自発報告に比べ、系統的なデータ収集システム^Lで多く報告される可能性があり、それが報告パターンに影響している場合がある。一般に、CVPのような自発報告プログラムでは有害事象は過小報告される傾向がある。

Health Canadaが報告を受けて評価した医薬品関連情報により、カナダ国民および医療従事者への新たな安全性情報の通知、虚偽・誇大広告への対処などの対策や、添付文書の改訂、市場からの医薬品の撤退などの規制措置が講じられることがある。医療従事者およびカナダ国民向けの新たな重要安全性情報は、Healthy CanadiansウェブサイトのRecalls and Safety Alertsデータベース^Oを介して通知されている。安全性情報はメールによる通知システムであるMedEffect e-Noticeでも配信されている。また、2022年にHealth Canadaは、潜在的な安全性問題に関するHealth Canadaの知見やリスク管理対策を盛り込んだSummary Safety Review^Pを11回発行している。

文 献

- 1) Watson, S., Caster, O., Rochon, P.A. & den Ruijter, H. (2019). Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*, 17, 100188, ISSN 2589-5370.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>.

^N Food and Drugs ActおよびFood and Drug Regulationsでは、重篤ARを「医薬品(投与量を問わない)により生じた有害で意図せざる反応であり、入院または入院期間延長を要する、先天奇形を引き起こす、持続的または重大な障害・機能不全をきたす、生命を脅かす、または死に至るもの」と定義している。またそれ以外に、「直ちに生命を脅かしたり、死亡もしくは入院に至るとは限らないが、患者を危険に晒すか上記Regulationsで定義された他のアウトカムの内いずれかを回避するために介入を要するような医学的に重要なイベントなど」も重篤とみなすべき場合がある。

^O <https://recalls-rappels.canada.ca/en>

^P https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents?f%5B0%5D=content_type%3Assr

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】

[Vol.21 No.02 \(2023/01/19\)](#)R02

「医薬品有害反応に関するカナダの年次報告書2021年」

[Vol.19 No.23 \(2021/11/11\)](#)R01

「医薬品有害反応に関するカナダの年次報告書2020年」

[Vol.17 No.01 \(2019/01/10\)](#)R02

「Health Canadaが受けた医薬品有害反応報告の年度別動向(2008～2017年)」

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子