



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.21 (2017/10/19)

目 次

各国規制機関情報

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

- Pembrolizumab[‘Keytruda’]:多発性骨髄腫患者を対象とした2つの臨床試験の一時中止に関しFDAが医療従事者およびがん臨床試験担当医へ注意喚起2

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

- Drug Safety Update Volume 10, Issue 12, July 2017
 - Nivolumab[‘Opdivo’], pembrolizumab[‘Keytruda’]:臓器移植拒絶反応の報告7
- Selixipag[‘Upravi’]:CYP2C8 の強力な阻害薬との併用は今後禁忌に.....9

「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.15 (2017) No.21 (10/19) R01

【 米FDA 】

●Pembrolizumab[‘Keytruda’]:多発性骨髄腫患者を対象とした 2 つの臨床試験の一時中止に関し FDA が医療従事者およびがん臨床試験担当医へ注意喚起

FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA (pembrolizumab) in Patients with Multiple Myeloma Drug Safety and Availability

通知日:2017/08/31, 2017/09/20(更新日)

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm574305.htm>

◆2017年9月20日付の更新情報

FDAは、PD1/PD-L1^A関連の抗がん薬^Bと免疫調節薬との併用療法試験、および血液がん治療でのPD1/PD-L1関連の抗がん薬と他のクラスの医薬品との併用療法試験を実施中の試験担当医に対し、試験を一時的に中止して試験方法を変更するか、または永続的に中止しなければならないと通知した。

◆2017年8月31日付の通知

本日FDAは、先頃一時的に中止された2つの臨床試験のデータにもとづき、一般国民、医療従事者、およびがん臨床試験の担当医に対し、多発性骨髄腫の患者の治療にpembrolizumab[‘Keytruda’]をdexamethasone + 免疫調節薬 (lenalidomideまたはpomalidomide) に上乗せして使用した場合のリスクについて知らせるために本声明を発表した。多発性骨髄腫の治療でのpembrolizumab[‘Keytruda’]の使用は現時点で未承認である。

FDAは、多発性骨髄腫の患者を対象にpembrolizumabと他の治療薬との併用療法を評価していた2つの臨床試験 (KEYNOTE-183試験およびKEYNOTE-185試験) のデータをレビューした結果、本声明を行った。FDAは2017年7月3日に、この2試験の被験者すべてでpembrolizumabの治療を中止するよう求めた。というのは、両試験の中間結果から、pembrolizumabと免疫調節薬との併用療法を受けていた患者群では、対照群に比べ死亡リスクが上昇することが示されたためである(後述する統計解析の項を参照)。Merck社は、外部のデータモニタリング委員会の勧告を通じてこの問題を指摘されたため、2017年6月12日に患者の新規登録を中断した。

承認された適応でpembrolizumab[‘Keytruda’]を使用中の患者は、本声明の**対象外である**。製品表示の指示通り使用した場合のpembrolizumabの安全性・有効性は実証されている。**既承認適応でpembrolizumabを使用中の患者は、担当の医療従事者の指示通りに使用を続けるべきである。**

^A programmed cell death-1/programmed death-ligand 1 (訳注)

^B 免疫チェックポイント阻害薬とも呼ばれる。(訳注)

Pembrolizumab[‘Keytruda’]は現在、下記の治療についてFDAの承認を得ている。

- 黒色腫
- 肺癌
- 頭頸部癌
- 古典的ホジキンリンパ腫
- 尿路上皮癌
- 高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)^Cのがん

現在臨床評価中の試験には、pembrolizumab[‘Keytruda’]を用いた多発性骨髄腫の他の臨床試験、他のPD1/PD-L1関連の抗がん薬、および他の併用治療を用いた試験がある。FDAは、[‘Keytruda’]のスポンサー、他のPD1/PD-L1関連の抗がん薬のスポンサー、および多発性骨髄腫患者を対象に臨床試験を実施中の試験担当医と直接協力しながら、この安全性問題がどのくらい大きいかを判断する予定である。FDAは、新たな情報が得られ次第、一般に公開する予定である。

医療従事者および消費者に対し、これらの製品および類似した製品の使用に関連した有害事象や副作用をFDAのMedWatch有害事象報告プログラム^Dに報告するよう促す。

◇統計解析およびその結果

下記はMerck社による臨床試験の結果の要約である。2017年6月2日をデータカットオフ日として、KEYNOTE-183試験およびKEYNOTE-185試験について十分な安全性・有効性解析が実施された。この解析結果の概要を以下に示す。

◇KEYNOTE-183試験(図1, 2)

KEYNOTE-183試験は、少なくとも2種類の治療コースを受けたことのある再発性・難治性多発性骨髄腫の患者を対象として、pomalidomide＋低用量dexamethasoneにpembrolizumabを上乗せした群と上乗せしない群に分けて調べた第III相無作為化比較試験である。

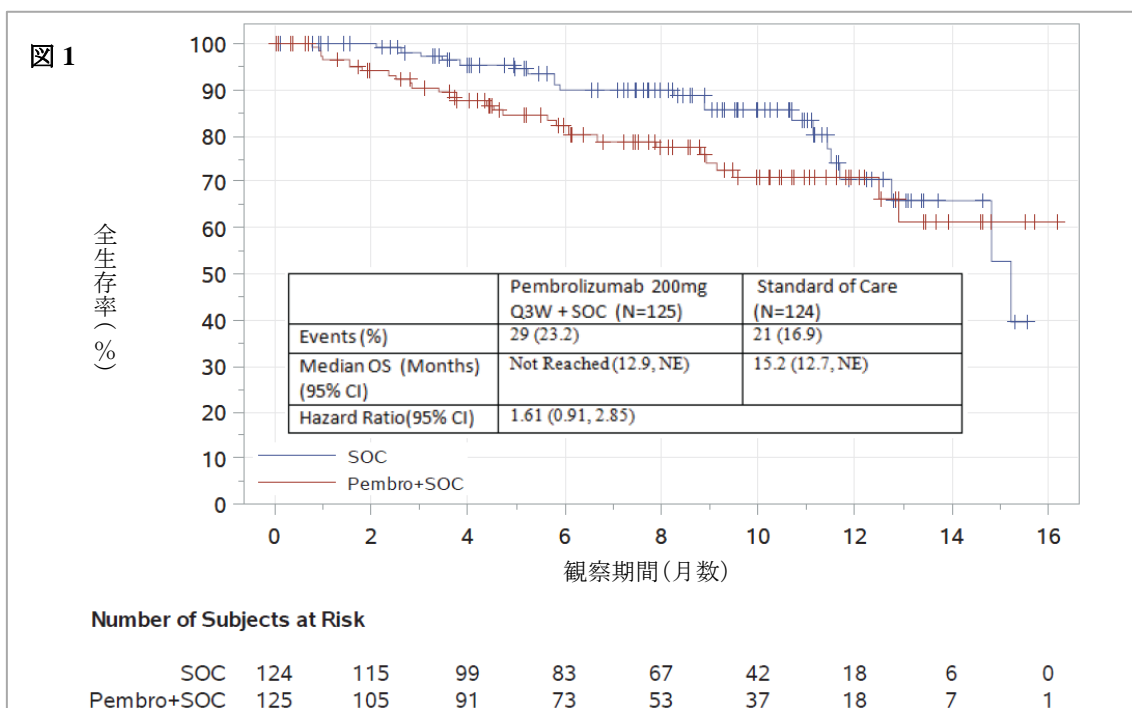
2017年6月2日をデータカットオフ日として、十分な安全性・有効性評価が行われた。解析には無作為化された患者が249人組み入れられた。追跡期間の中央値は8.1カ月であった。

全生存率については、死亡数はpembrolizumab併用群で29例、対照群で21例であった。対照群との比較におけるpembrolizumab併用群のハザード比^Eは1.61 (95%CI[0.91～2.85])であり、pembrolizumab併用群は対照群に比べ、死亡の相対リスクの50%以上の上昇がみられた。

^C Microsatellite Instability-High

^D MedWatch 有害事象報告プログラムについて詳しくは下記サイトを参照：
<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/ucm2005699.htm>

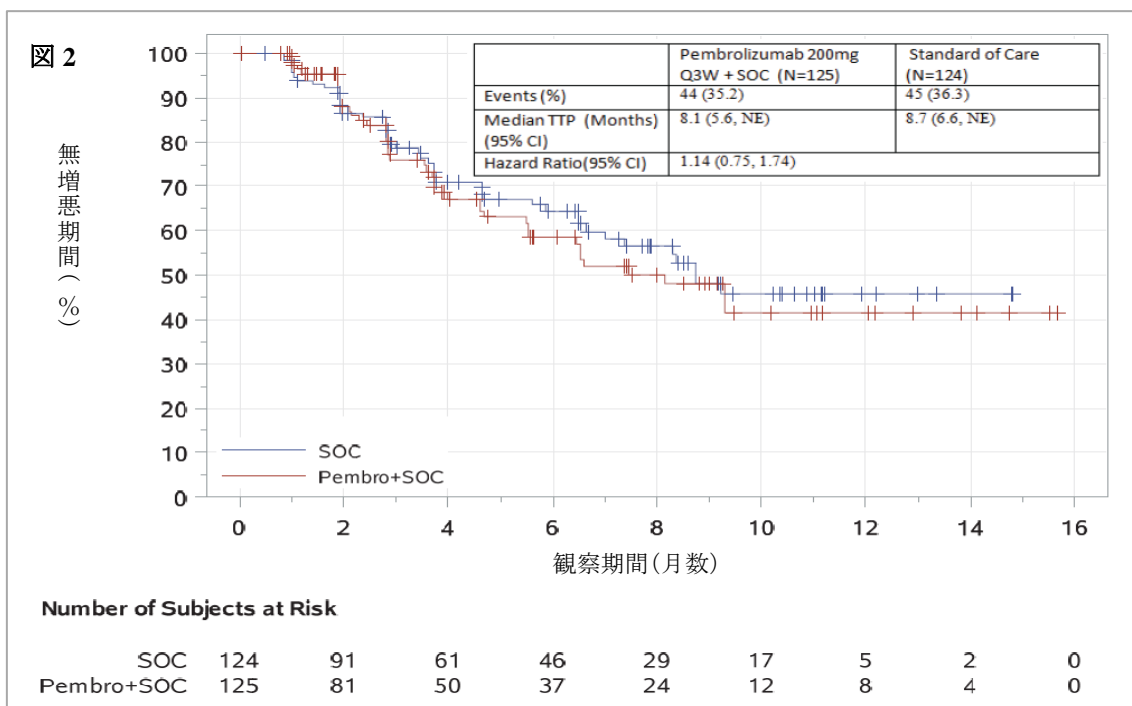
^E 本記事中のハザード比の95%信頼区間(CI)はすべて1をまたいでいる。(訳注)



SOC: Standard of Care (標準治療) OS: Overall Survival (全生存率)
 Number of Subjects at Risk: 各時点での被験者数 (訳注)

奏効率は, pembrolizumab併用群で34%, 対照群で40%であった。

無増悪期間 (TTP) の探索的解析では, 1.14 (95% CI [0.75~1.74]) のハザード比が観察された。



TTP: Time to Progression (無増悪期間)

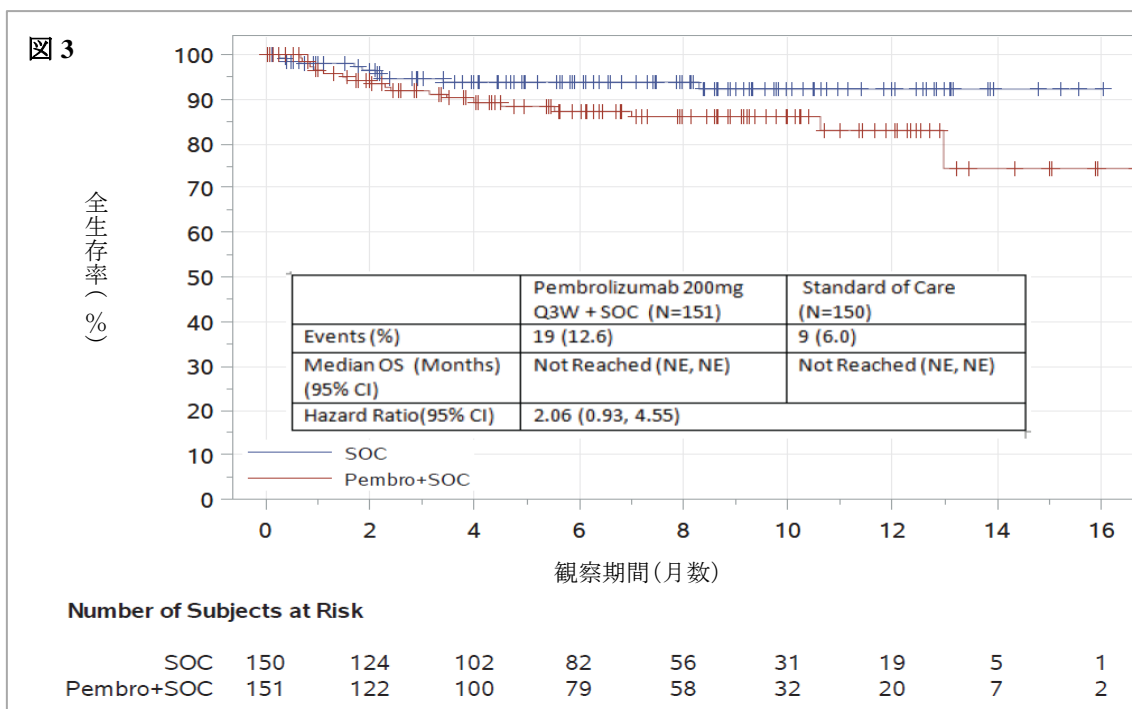
グレード3～5の重度有害事象では、pembrolizumab併用群で18%の増加がみられた（pembrolizumab併用群83% vs 対照群65%）。一方、重篤な有害事象の発生率は、pembrolizumab併用群で63%、対照群で46%であった。Pembrolizumab併用群で、疾患進行以外の死因として特定されたのは、心筋炎、スティーヴンス・ジョンソン症候群、心筋梗塞、心嚢内出血、心不全、気道感染、好中球減少性敗血症、敗血症、多臓器機能不全、呼吸不全、および死因不明であった。

◇KEYNOTE-185試験(図3, 4)

KEYNOTE-185試験は、自家造血幹細胞移植非適応の多発性骨髄腫の初発患者を対象として、lenalidomide + 低用量dexamethasoneにpembrolizumabを上乗せした群と上乗せしない群に分けて調べた第III相無作為化比較試験である。

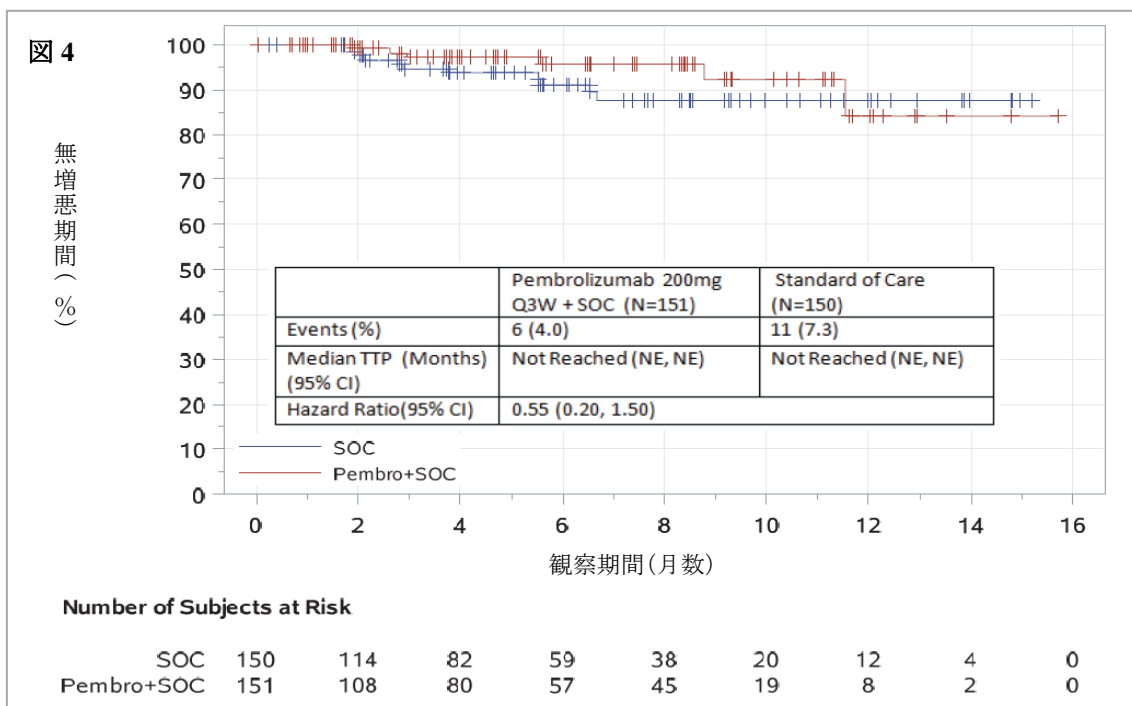
2017年6月2日をデータカットオフ日として、この解析が行われた。解析には無作為化された患者301人が組み入れられた。追跡期間の中央値は6.6カ月であった。

全生存率については、死亡数はpembrolizumab併用群で19例、対照群で9例であった。対照群との比較におけるpembrolizumab併用群のハザード比は2.06 (95%CI [0.93～4.55])であり、pembrolizumab併用群では対照群に比べ、死亡について2倍以上の相対リスクがみられた。



2017年6月2日をデータカットオフ日とした有効性の追加解析において、奏効率はpembrolizumab併用群で64%、対照群で62%であった。

無増悪期間の探索的解析では、0.55 (95%CI [0.20～1.50]) のハザード比が観察された。



2017年6月2日をデータカットオフ日とした安全性解析では、グレード3～5の重度有害事象については、pembrolizumab併用群で22%の増加がみられた（pembrolizumab併用群72% vs 対照群50%）。一方、重篤な有害事象の発生率は、pembrolizumab併用群で54%、対照群で39%であった。Pembrolizumab併用群での疾患進行以外の死因として特定されたのは、胃腸虚血、心肺停止、自殺、肺血栓症、心停止、肺炎、突然死、心筋炎、大腸穿孔、および心不全であった。

薬剤情報

- ◎Pembrolizumab〔{ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)Pembrolizumab (Genetical Recombination)}, ヒト化抗ヒトPD-1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
- ◎Dexamethasone〔デキサメタゾン(JP), 副腎皮質ステロイド, 多発性骨髄腫治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Lenalidomide〔レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate, サリドマイド誘導体, 多発性骨髄腫治療薬, 悪性腫瘍治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pomalidomide〔ポマリドミド, サリドマイド誘導体, 多発性骨髄腫治療薬, 悪性腫瘍治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.15 (2017) No.21 (10/19) R02

【 英MHRA 】

●Nivolumab[‘Opdivo’], pembrolizumab[‘Keytruda’]:臓器移植拒絶反応の報告

Nivolumab (Opdivo▼), pembrolizumab (Keytruda▼): reports of organ transplant rejection

Drug Safety Update Volume 10, Issue 12, July 2017

通知日:2017/07/10

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection>

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/632819/DSU-July_PD.pdf

Nivolumab[‘Opdivo’]またはpembrolizumab[‘Keytruda’]の使用患者で、臓器移植拒絶反応の有害事象が報告されている。Ipilimumab[‘Yervoy’]も、免疫抑制療法の効果を阻害して移植拒絶反応のリスクを高める可能性がある。



◇医療従事者向け助言

- PD-1阻害薬^Aの使用患者での臓器移植(腎移植, 角膜移植など)拒絶反応の有害事象が, 市販後に報告されている。
- 個々の患者について, nivolumabまたはpembrolizumabによる治療がもたらすベネフィットと, 臓器移植拒絶反応のリスクとを比較考量すること。
- Ipilimumabについても, 拒絶反応がみられている。Ipilimumabの製品表示には, 免疫抑制療法の効果を阻害して移植拒絶反応のリスクを高める可能性があるという警告が記載されている。

◇背景

Nivolumab[‘Opdivo’]およびpembrolizumab[‘Keytruda’]は免疫チェックポイント阻害薬で、PD-1と呼ばれるタンパク質の活性を特異的に阻害する。

免疫チェックポイント阻害薬は、さまざまな種類のがん(悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 再発または難治性の古典的ホジキンリンパ腫など)の治療を適応としている。承認された適応についての詳細な情報はそれぞれの製品概要(SmPC)^Bを参照すること。

◇データの要約

^A programmed death receptor 1 (PD-1) inhibitor

^B NivolumabのSmPC (Summary of Product Characteristics) <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30476>
PembrolizumabのSmPC <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/33162>

EMAは、世界全体のデータをレビューした結果、nivolumabおよびpembrolizumabは、臓器移植患者で拒絶反応が生じるリスクを高める可能性がある結論した。

レビューでは、2016年11月までに報告された全症例を評価し、nivolumabまたはpembrolizumabの投与後に移植拒絶反応が生じた患者9人が特定された。

5人はnivolumab使用患者で、そのうち3人は腎移植拒絶反応、1人は角膜移植片拒絶反応、1人は植皮片拒絶反応を発現した。

4人はpembrolizumabの使用患者で、腎移植拒絶反応を発現し、そのうち2人は生検により確定診断された。

◇Ipilimumabについて

Ipilimumab[‘Yervoy’]も免疫チェックポイント阻害薬であるが、CTLA-4^Cの活性を特異的に阻害し、悪性黒色腫の治療を適応としている。

上述した拒絶反応の症例報告9例のうち2例で、患者はnivolumabまたはpembrolizumabの使用前にipilimumabによる治療を開始していた。Ipilimumabは移植拒絶反応のリスクを高めることが知られている。

参考情報

※ 原文タイトルの医薬品名の▼(black triangle)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)を参照：

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.15 No.11 (2017/06/01) (PRACにより、nivolumabおよびpembrolizumabと移植拒絶反応の有害事象との関連がシグナルとして検討された結果、製品表示改訂が勧告された)

薬剤情報

- ◎Nivolumab[{ニボルマブ(遺伝子組換え), Nivolumab(Genetical Recombination)}, ヒト型抗ヒトPD-1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
- ◎Pembrolizumab[{ペムブロリズマブ(遺伝子組換え), Pembrolizumab(Genetical Recombination)}, ヒト化抗ヒトPD-1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
- ◎Ipilimumab[{イピリムマブ(遺伝子組換え), Ipilimumab(Genetical Recombination)}, ヒト型抗ヒトCTLA-4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

^C cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

Vol.15 (2017) No.21 (10/19) R03

【 英MHRA 】

●Selexipag[‘Uptravi’]: CYP2C8 の強力な阻害薬との併用は今後禁忌に

Uptravi▼(selexipag): concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors (e.g. gemfibrozil) now contraindicated

Letters sent to healthcare professionals in July 2017

通知日: 2017/07/10

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/596f662be5274a0a690001ca/Uptravi_DHPC_130617.pdf

◆Actelion社からの医療従事者向け情報

EMAおよびMHRAの合意の下で、以下の重要な情報を通知する。

◇要 旨

- Selexipag[‘Uptravi’]と、CYP2C8を強力に阻害する薬剤(gemfibrozilなど)との併用は、今後禁忌となる。
- Selexipagとgemfibrozilとの併用により、selexipagの活性代謝物の曝露量が11倍増加し、selexipagによる有害作用の発現リスクが高まる。
- CYP2C8を中等度に阻害する薬剤(clopidogrel, deferasirox, teriflunomideなど)との併用を開始または中止する場合には、selexipagの用量調節を検討すべきである。

◇安全性懸念の背景

[‘Uptravi’]の有効成分はselexipagであり、WHOの機能分類(FC)クラスII～IIIの肺動脈性肺高血圧症(PAH)^Aの成人患者の長期治療を適応としている。

Selexipagおよびその活性代謝物のACT-333679^Bは、プロスタサイクリン(IP)受容体作動薬である。この活性代謝物がselexipagの効果を主に担っている。Selexipagおよびその活性代謝物がIP受容体を刺激することにより、増殖抑制作用、線維化抑制作用とともに血管拡張作用がもたらされる。

健康な男性被験者にCYP2C8の強力な阻害薬であるgemfibrozilを使用した場合のselexipagおよびその活性代謝物の薬物動態を調べたところ、selexipagの曝露量は約2倍、活性代謝物の曝露量は約11倍増加していた。

プロスタサイクリンに関連した有害事象の件数および重症度は、selexipag単独投与群に比べ、gemfibrozilとの併用群の方で上昇していた[それぞれ、対象患者、20人中15人(75%)、20人中20人(100%)]。これは、selexipagの薬力学的効果を主に担っている活性代謝物の曝露量が11倍増

^A pulmonary arterial hypertension

^B 日本の添付文書ではMRE-269と記載されている。(訳注)

加したことと一貫している。

CYP2C8の強力な阻害薬との併用時に活性代謝物の曝露量が11倍増加することは、患者にかなりの不快感を伴う副作用をもたらす可能性が高く、そのため治療中止に至る場合がある。したがって、selexipagとCYP2C8の強力な阻害薬(gemfibrozilなど)との併用が禁忌となった。

CYP2C8の中等度の阻害薬(clopidogrel, deferasirox, teriflunomideなど)がselexipagおよびその活性代謝物の曝露量に及ぼす影響については、まだ調査・検討が行われていない。CYP2C8の中等度の阻害薬との併用を開始または中止する場合には、selexipagの用量調節を検討すべきである。

Selexipagの製品情報はこれに対応して改訂される予定である。

参考情報

※ 原文タイトルの医薬品名の▼(black triangle)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)を参照：

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.15 No.15(2017/07/27)(シグナルに関するPRACの勧告)

薬剤情報

◎Selexipag〔セレキシパグ、選択的プロスタサイクリン受容体(IP受容体)作動薬、肺動脈性肺高血圧症治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

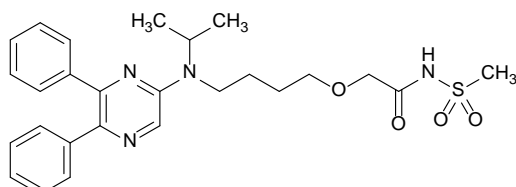
◎Gemfibrozil〔ゲムフィブロジル、フィブラート系薬、高脂血症治療薬〕海外：発売済

◎Clopidogrel〔クロピドグレル硫酸塩, Clopidogrel Sulfate (JP), チェノピリジン誘導体、抗血小板薬〕国内：発売済 海外：発売済

◎Deferasirox〔デフェラシロクス、鉄キレート剤、輸血による慢性鉄過剰の治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

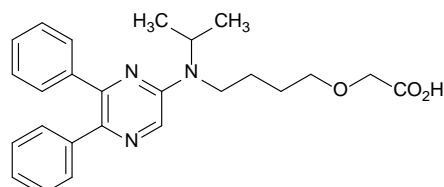
◎Teriflunomide〔DHODH阻害薬、免疫抑制薬、多発性硬化症治療薬〕海外：発売済

※レフルノミドの活性代謝物



Selexipag

2-{4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(propan-2-yl)amino]butoxy}-N-(methanesulfonyl)acetamide



ACT-333679
(Selexipagの活性代謝物)

4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(propan-2-yl)amino]butanoic acid

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子