



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.04 (2018/02/22)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 塩化ラジウム( $^{223}\text{Ra}$ )注射液[‘Xofigo’](前立腺癌治療薬)を abiraterone acetate[‘Zytiga’]+ prednisone/prednisolone 併用に上乗せした治療に関する警告.....2
- シグナルに関するPRACの勧告—2017年10月23～26日のPRAC会議での採択分.....5

##### 【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol.38 No.4
  - 新規抗がん治療—免疫チェックポイント阻害薬.....7

「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.16(2018) No.04(02/22) R01

【 EU EMA 】

●塩化ラジウム( $^{223}\text{Ra}$ )注射液[‘Xofigo’](前立腺癌治療薬)を abiraterone acetate[‘Zytiga’]+ prednisone/prednisolone 併用に上乗せした治療に関する警告

**Warning about use of prostate cancer medicine Xofigo in combination with Zytiga and prednisone or prednisolone**

**Referral**

通知日:2017/12/01

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Xofigo/human\\_referral\\_prac\\_000071.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Xofigo/human_referral_prac_000071.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

現在進行中の臨床試験で、塩化ラジウム( $^{223}\text{Ra}$ )注射液[‘Xofigo’]を abiraterone acetate [‘Zytiga’]+ prednisone/prednisolone 併用に上乗せした治療群において死亡および骨折のリスク上昇が示されている。



EMAは、前立腺癌治療薬の塩化ラジウム( $^{223}\text{Ra}$ )注射液[‘Xofigo’]を用いた進行中の臨床試験で、死亡および骨折のリスク上昇が報告されたため、このリスクに関し調査・検討を行っている。

この臨床試験では、abiraterone acetate[‘Zytiga’]+ prednisone/prednisolone 併用に、[‘Xofigo’]を上乗せした群とプラセボ(ダミー剤)を上乗せした群とを比較している。同試験には、疼痛などの症状がないか軽度である前立腺癌で、骨転移のある患者が組み入れられている。[‘Xofigo’]は現在、症候性の骨転移を有する前立腺癌の患者での使用が承認されている。

独立したデータモニタリング委員会が同試験について行った予備的解析で、[‘Xofigo’]使用群での死亡率が27%(患者401人中109人)、プラセボ群は20%(405人中82人)であったことが報告された。骨折の発生率も、[‘Xofigo’]使用群ではプラセボ群に比べて高いことが示された(24%対7%)。

同試験の患者での[‘Xofigo’]の使用は中止され、試験に組み入れられたすべての患者は注意深くモニターされている。

EMAは、同試験の最終的な全結果とともに、入手可能な他のデータも検討し、承認された適応での[‘Xofigo’]の使用に同試験が及ぼす影響を評価する予定である。

詳細な調査・検討が行われている間、遠隔転移を伴う去勢抵抗性前立腺癌の患者に[‘Xofigo’]を[‘Zytiga’]+ prednisone/prednisolone 併用に上乗せしないよう医師に要請する。

現在[‘Xofigo’]による治療を受けている患者は、治療について疑問があれば、担当医に連絡すること。

#### ◇塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra)注射液[‘Xofigo’]について

[‘Xofigo’]は、前立腺癌の成人男性患者の治療に用いられる。ホルモン療法または手術による去勢で効果が認められず、かつ癌が骨転移して疼痛などの症状が発現しているが、他の臓器への転移は認められていない患者での使用が承認されている。

[‘Xofigo’]を、[‘Zytiga’]+prednisone/prednisolone併用に上乗せした治療に関する進行中の試験には、疼痛などの症状がないか軽度である去勢抵抗性前立腺癌で、主として骨への転移があり、かつ化学療法を受けたことのない患者が組み入れられている。

[‘Xofigo’]は2013年11月にEUで承認された。[‘Xofigo’]に関してさらに詳しくは下記サイトを参照すること。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human\\_med\\_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

#### ◇今回のreferral手続きについて

[‘Xofigo’]のレビューは、Regulation (EC) No726/2004第20条<sup>A</sup>にもとづき、欧州委員会 (EC)の要請により開始された。

本レビューを行っているのはEMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>B</sup>であり、レビューの完了後にPRACは一連の勧告を行う予定である。その後、PRACの勧告はヒト用医薬品委員会 (CHMP)<sup>C</sup>に提出され、CHMPがEMAとしての見解を採択する。

Referral手続きの最終段階として、ECにより全EU加盟国で法的効力を持つ最終的決定が行われる。

---

#### 参考情報

※2017年1月14日付で英MHRAから発行されたDrug Safety Updateの中で、本件に関する医療従事者向けレターについて通知されている。

“Radium-223-dichloride (▼Xofigo): Increased risk of death and fractures in a randomised clinical trial with Xofigo used in combination with abiraterone acetate and prednisolone/prednisone”

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a3143c3e5274a4936ee777a/DHPC-Xofigo-1112.pdf>

#### 薬剤情報

©Radium (<sup>223</sup>Ra) dichloride [塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra), Radium (<sup>223</sup>Ra) chloride, 去勢抵抗性前立腺癌治療薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Radium (<sup>223</sup>Ra) dichlorideはINN表記ではなく、ATC分類による表記

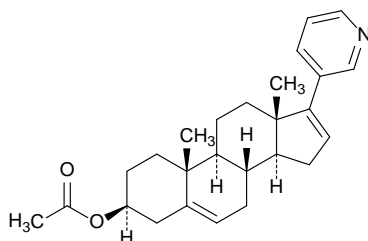
---

<sup>A</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0)

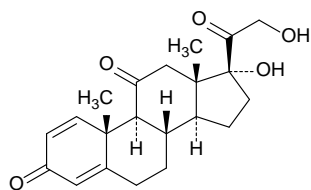
<sup>B</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>C</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

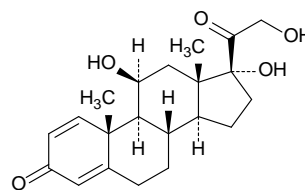
- ◎Abiraterone acetate〔アビラテロン酢酸エステル, アンドロゲン合成酵素{17 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase (CYP17)}阻害薬, 去勢抵抗性前立腺癌治療薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Prednisone〔副腎皮質ホルモン剤〕海外:発売済
- ◎Prednisolone〔プレドニゾロン(JP), {Prednisolone Acetate, プレドニゾロン酢酸エステル(JP)}, {Prednisolone Sodium Phosphate, プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム(JP)}, {Prednisolone Tebutate, テブト酸プレドニゾロン}, {Prednisolone Valerate Acetate, プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル}, 副腎皮質ホルモン剤〕国内:発売済 海外:発売済



Abiraterone acetate



Prednisone



Prednisolone

**Vol.16(2018) No.04(02/22) R02**

**【 EU EMA 】**

**●シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 10 月 23～26 日の PRAC 会議での採択分**

**PRAC recommendations on signals adopted at the 23-26 October 2017 PRAC meeting**

**Signal management**

通知日:2017/11/09

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2017/11/WC500238702.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/11/WC500238702.pdf)

(Web掲載日:2017/11/20)

(抜粋)

本記事は、ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>が、2017年10月23～26日の会議でシグナルに関して討議し、採択した勧告の概要である。

PRACにより採択された勧告が補足情報提出であった場合、MAH<sup>B</sup>が直接その勧告に対応する。採択された勧告が規制措置(製品情報改訂など)であった場合、中央承認薬 (CAP)<sup>C</sup>では、PRACの勧告内容について承認を得るため、CHMP<sup>D</sup>に提出される。各国承認薬 (NAP)<sup>E</sup>では、勧告内容について情報を提供するため、CMDh<sup>F</sup>に提出される。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を勧告する場合もある。

CAP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(2017年11月6～9日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHは製品情報改訂のための変更 (variation)を提出し、それをCHMPが評価する。

NAP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。



**1. 製品情報改訂が勧告された医薬品**

今回は該当なし。

---

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>B</sup> marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

<sup>C</sup> Centrally Authorised Product

<sup>D</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use (医薬品委員会)

<sup>E</sup> Nationally Authorised Product

<sup>F</sup> 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)

2. 補足情報提出が勧告された医薬品<sup>G</sup>

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの措置
Efavirenz; tenofovir disoproxil; emtricitabine; efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil 合剤	自己免疫性肝炎	補足情報を 2018 年 1 月 3 日までに提出
Eltrombopag	臨床検査干渉, ビリルビンアッセイへの干渉	次回の PSUR <sup>H</sup> で評価(2017 年 12 月 9 日までに提出)
Rivaroxaban	食道炎	次回の PSUR で評価(2017 年 11 月 24 日までに提出)

3. その他の勧告が行われた医薬品<sup>G</sup>

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの措置
Amitriptyline	薬剤性肝障害 (DILI) <sup>I</sup> および薬剤性肝細胞損傷	通常のパーマコビジランス活動 <sup>J</sup>

## 関連情報

- 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  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf)

<sup>G</sup> 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。(訳注)

<sup>H</sup> Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告) (訳注)

<sup>I</sup> drug induced liver injury

<sup>J</sup> routine pharmacovigilance

**Vol.16 (2018) No.04 (02/22) R03**

**【NZ MEDSAFE】**

**●新規抗がん治療—免疫チェックポイント阻害薬**

**New Anti-Cancer Therapy — Immune Checkpoint Inhibitors**

**Prescriber Update Vol.38 No.4**

通知日:2017/12/13

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2017/NewAntiCancerTherapy.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_December2017.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_December2017.pdf)

◇ **重要なメッセージ**

- 免疫チェックポイント阻害薬は、現在、進行または転移した数種類のがんの治療を適応として承認されている、モノクローナル抗体製剤である。
- 免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴い、免疫関連のさまざまな有害反応がみられている。
- 患者に免疫関連有害反応の徴候・症状が発現していないか、注意深くモニターすべきである。
- 免疫関連有害反応は、最後の投与から数週間～数カ月後に発現することがある。



Atezolizumab [ ‘Tecentriq’ ], ipilimumab [ ‘Yervoy’ ], nivolumab [ ‘Opdivo’ ], および pembrolizumab [ ‘Keytruda’ ] は、モノクローナル抗体である。これらの薬剤は、免疫細胞上の標的タンパク質(‘チェックポイント’)を阻害するため、免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれる。この作用により、がん細胞に対する免疫応答が活性化される<sup>1,2)</sup>。

これらの薬剤が標的とする免疫チェックポイント受容体には、CTLA-4<sup>A</sup>とPD-1<sup>B</sup>の2つがある。

Atezolizumab, ipilimumab, nivolumab, および pembrolizumab は、進行または転移した数種類のがんの治療に用いられる<sup>3-6)</sup>。これらの薬剤の使用に伴い、免疫関連のさまざまな有害反応がみられている。添付文書には下記のような免疫関連有害反応が記載されている。

- 肺臓炎
- 大腸炎
- 肝毒性
- 腎炎および腎機能障害
- 内分泌障害
- 皮膚反応
- 消化管反応
- 神経学的反応
- 膵炎
- ニューロパチー<sup>3-6)</sup>

<sup>A</sup> cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

<sup>B</sup> programmed cell death protein 1

免疫チェックポイント阻害薬を使用している患者すべてについて、免疫関連有害反応の徴候・症状が発現していないか、注意深くモニターすべきである<sup>3-6</sup>。免疫関連有害反応は、最後の投与から数週間～数カ月後に発現する可能性があることに医療従事者は留意すること<sup>3-5</sup>。それぞれの免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴う具体的な免疫関連有害反応の詳細は、各薬剤の添付文書を参照すること<sup>3-6</sup>,C。

2017年6月30日時点で、ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター (CARM)<sup>D</sup>には、免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴う有害反応の症例が41例報告されている。データをレビューした結果、ニュージーランドで免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴いさまざまな有害反応(1型糖尿病の症例2例を含む)が報告されていることが明らかになった。

医薬品有害反応委員会 (MARC)<sup>E</sup>の第171回会議で、免疫チェックポイント阻害薬についてさらに詳細な情報がMedSafeファーマコビジランスチームから提示された。MARCの報告書はMedsafeのウェブサイトで公開されている<sup>F</sup>。

#### 文献および関連資料

- 1) American Cancer Society. 2017. *Immune Checkpoint Inhibitors to Treat Cancer* 23 June 2017.  
URL: [cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html](http://cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html) (assessed 22 November 2017).
- 2) National Cancer Institute. 2017. *NCI Dictionary of Cancer Terms* 21 July 2017.  
URL: [cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606](http://cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606) (assessed 22 November 2017).
- 3) Bristol-Myers Squibb (NZ) Limited. 2017. *Opdivo Data Sheet* 27 July 2017.  
URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/o/opdivoinf.pdf](http://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/o/opdivoinf.pdf) (assessed 22 November 2017).
- 4) Bristol-Myers Squibb (NZ) Limited. 2017. *Yervoy Data Sheet* 29 June 2017.  
URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/y/yervoyinj.pdf](http://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/y/yervoyinj.pdf) (assessed 22 November 2017).
- 5) Merck Sharp and Dohme (New Zealand) Limited. 2017. *Keytruda Data Sheet* 16 October 2017.  
URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/k/Keytruda.pdf](http://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/k/Keytruda.pdf) (assessed 22 November 2017).
- 6) Roche Products (New Zealand) Limited. 2017. *Tecentriq Data Sheet* 25 August 2017.  
URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/Tecentriqinf.pdf](http://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/Tecentriqinf.pdf) (assessed 22 November 2017).

C ニュージーランドの医薬品の添付文書は下記サイトで検索することができる。

<http://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

D Centre for Adverse Reactions Monitoring

E Medicines Adverse Reactions Committee

F 2017年9月14日のMARC第171回会議レポート“3.2.2 Review of Immune Checkpoint Inhibitors in the New Zealand context”を参照。(訳注)

<http://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/171-Review%20of%20immune%20checkpoint%20inhibitors%20in%20the%20NZ%20context.pdf>



---

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.15 No.21 (2017/10/19) (Nivolumab [ ‘ Opdivo ’ ] および pembrolizumab [ ‘ Keytruda ’ ] と臓器移植拒絶反応の有害事象報告)

薬剤情報

- ◎Atezolizumab[{アテゾリズマブ(遺伝子組換え)}, {Atezolizumab (Genetical Recombination)}], ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬]国内:承認済(2018/1/19) 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
- ◎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

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子