



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.12 (2019/06/13)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- 2019年3月12～15日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル .....2
  - Nivolumab—副甲状腺機能低下症
  - Paracetamol—妊娠中のparacetamolの使用と小児の神経発達および泌尿生殖器への影響

##### 【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2019
  - シグナル:女性でのomalizumabの使用とアナフィラキシーショック .....5

「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.12(06/13) R01

### 【 EU EMA 】

●2019年3月12～15日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(Nivolumab, Paracetamol)

**PRAC recommendations on signals adopted at the 12-15 March 2019 PRAC meeting**

**Signal management**

通知日:2019/04/08

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf)

本記事は、2019年3月12～15日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>の会議で、シグナルに関して討議され、採択された勧告の概要である。

PRACからMAH<sup>B</sup>に補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する。シグナルに関して検討された結果、規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬 (CAP)<sup>C</sup>ではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)<sup>D</sup>へ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)<sup>E</sup>では勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)<sup>F</sup>へ情報提供のため提出される。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の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については、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(2019年3月25～28日)で承認が得られており、それに従ってMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)はCHMPが評価する。

各国承認薬については、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。

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf)



<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(中央審査方式で承認された医薬品)

<sup>D</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use

<sup>E</sup> Nationally Authorised Product(各国審査方式で承認された医薬品)

<sup>F</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

(抜粋)

## 製品情報改訂が勧告された医薬品<sup>G</sup>

### 1. Nivolumab (CAP)

#### ◇安全性シグナルとして特定された有害事象:副甲状腺機能低下症

PRACは、nivolumab[‘Opdivo’]に関してMAH(Bristol-Myers Squibb Pharma社)から提供された累積レビューより得られたエビデンス(MAHの最近のコメントを含む)を検討した結果、

- ・nivolumabと副甲状腺機能低下症との因果関係があるとの疑いは妥当であること
- ・臨床医はnivolumabの使用との関連が疑われる副甲状腺機能低下症の症状(低カルシウム血症および他の症状)が発現する潜在的リスクに留意すべきであること

に同意した。したがって、[‘Opdivo’]のMAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を2カ月以内に提出するよう勧告した。

#### ◇製品情報改訂に関する勧告内容<sup>H</sup>

SmPC<sup>I</sup>の“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)の項に、“Other immune-related adverse reactions”(他の免疫関連有害反応)として、副甲状腺機能低下症を追加する。

“Undesirable effect”(望ましくない作用)の項に、副甲状腺機能低下症(頻度:“Not known”)を追加する。

### 2. Paracetamol<sup>J</sup> (CAP 以外)

#### ◇安全性シグナルとして特定された有害事象:妊娠中のparacetamolの使用と小児の神経発達および泌尿生殖器への影響

PRACは、paracetamolの出生前曝露と出生児での泌尿生殖器への影響や神経発達障害との関連に関するシグナルについて、非臨床試験、疫学研究などの文献から得られたエビデンス、およびMAHのコメントを検討した結果、それらの試験や研究は確定的な結論に至っていないものの、paracetamol含有医薬品の製品概要(SmPC)<sup>K</sup>を改訂して、現段階での科学的知見を反映すべきであると結論した。このSmPCの改訂は、投与経路/剤型にかかわらず、すべてのparacetamol含有

<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。

原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

<sup>H</sup> 患者向け添付文書(Package leaflet)もこれに準じて改訂が勧告された。(訳注)

<sup>I</sup> Summary of product characteristics (製品概要)

<sup>J</sup> JANおよびUSPでの一般名はacetaminophen(訳注)

<sup>K</sup> summary of product characteristics

製品に適用され、該当する項に関し、現行の文言は改訂後の文言に置き換えられる。

改訂後の文言はparacetamol含有の配合剤すべてにも適用される。ただし、妊娠中の使用が制限されている別の有効成分が配合されているためより厳しい制限・文言が製品情報(PI)<sup>L</sup>にすでに記載されている配合剤については、該当する項に関し、現行のPIに記載のより厳しい文言が改訂後の文言に優先する。

MAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を3カ月以内に提出するよう勧告した。

#### ◇製品情報改訂に関する勧告内容<sup>H</sup>

SmPCの“Fertility, pregnancy and lactation”(受胎, 妊娠, および授乳)の項を以下のように改訂する(下線部が追加部分)。

妊婦に関する大量のデータからは、催奇形性も、胎児/新生児への毒性も示されていない。胎内でparacetamolに曝露された小児の神経発達に関する疫学研究は、確定的な結論に至っていない。臨床上の必要性があれば、妊娠中にparacetamolを使用することは可能であるが、最小有効量を可能な限り最短期間で、可能な限り最少回数使用するべきである。

“Preclinical safety data”(前臨床試験での安全性データ)の項を以下のように改訂する(下線部が追加部分)。

従来研究で、生殖および発生に対する毒性評価に関する現行基準を用いた研究は得られていない。

“Pregnancy and breast-feeding”(妊娠および授乳)の項を以下のように改訂する(下線部が追加部分)。

必要であれば、paracetamolは妊娠中に使用することができる。鎮痛および/または解熱に有効な最小用量を、可能な限り最短期間用いるべきである。鎮痛および/または解熱効果がない場合や、服薬回数を増やす必要がある場合には、担当の医師または助産婦に連絡すること。

---

#### 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

◎Paracetamol[アセトアミノフェン, Acetaminophen(JP, USP), 非ピリン系解熱鎮痛薬]  
国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>L</sup> product information

Vol.17 (2019) No.12 (06/13) R02

【WHO】

●シグナル: 女性での omalizumab の使用とアナフィラキシーショック

**Signal: Omalizumab and anaphylactic shock in females****WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2019**

通知日: 2019/02/26

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311036/WPN-2019-01-eng.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

## ◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間に存在する可能性のある因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)について報告された情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である<sup>A</sup>。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase<sup>B</sup>に収録された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム<sup>C</sup>の参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,800万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)<sup>D</sup>が維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



## ◇要約

Omalizumabは抗IgE抗体であり、中等度～重症の持続型アレルギー性喘息、およびヒスタミンH1受容体拮抗薬に治療抵抗性の特発性慢性蕁麻疹を適応とする。

Omalizumabの有害反応の1つに、アナフィラキシー、特にアナフィラキシーショックがある。アナフィラキシーショックは突然発症し、死に至ることがある。米国の製品表示、およびEUの製品概要(SPC)<sup>E</sup>にはアナフィラキシーが記載されている。

2017年10月にUMCでVigiBaseを用いてシグナル検出スクリーニングを行った結果、omalizumab

<sup>A</sup> WHO のシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

<sup>B</sup> 個別症例安全性報告(individual case safety report: ICSR)を収録した WHO のグローバルデータベース。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文の p.24)を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311036/WPN-2019-01-eng.pdf?ua=1>

<sup>C</sup> WHO Programme for International Drug Monitoring

<sup>D</sup> Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

<sup>E</sup> Summary of Product Characteristics

の使用患者のアナフィラキシーショックの症例数に、性別による大きな偏りが見出された(女性は期待値61例に対し91例, 男性は期待値32例に対し14例)。

「Omalizumab—アナフィラキシーショック」の組み合わせで報告されているVigiBase記載の症例すべてを検討し、ナラティブの有無を問わず、報告に含まれていたデータにもとづき、関連性(imputability)を評価した。その結果、男性で9例, 女性で40例が、“possible”(関連する可能性がある), または“probable”(関連する可能性が高い)と判断された。男女比は当初の1:6.5から評価後は1:4.4になったものの、依然としてアナフィラキシーショックの症例数における男女差は大きい。

先頃、マウスを用いた1つの*in vivo*試験で、雌の方がアナフィラキシーショックを起こしやすいことが示唆され、妥当と考えられる機序が示された。動物モデルでアナフィラキシーの起こしやすさにおける性差が示されたことは、このシグナルの生物学的妥当性を裏付けていると考えられる。

また一方で重要なのは、シグナル検出プロセスでは、医薬品との関連が疑われる多数のADR<sup>F</sup>報告を必要十分な数のサブグループについて定期的にスクリーニングすることが必要だと考えることである。シグナル検出プロセスには、単なる偶然で偽陽性のシグナルが浮かび上がってしまうリスクが必然的に伴うためである。

結論として、「アナフィラキシーショック—omalizumab—女性」という組み合わせのシグナルは、偶然に起因する可能性はあるものの、考慮に入れるべきであり、このシグナルが長期間にわたり一貫性を示すかを評価すべきである。

## ◇背景

Omalizumabは、IgEの作用を阻害する遺伝子組換え型ヒト化抗IgE抗体であり、IgEと、肥満細胞や好塩基球上の高親和性IgE受容体(FcεRI)との結合を阻害する。その結果、アレルギー反応のメディエーターの放出が抑制される<sup>1)</sup>。

Omalizumabは、成人および12歳以上の青少年の重症持続型アレルギー性喘息患者において喘息コントロールを改善するため、上乗せ治療としての使用を適応とする。承認申請された用量は、治療開始前に測定したベースライン血清総IgE値、および体重にもとづき、150~375 mgを2週または4週おきに皮下投与するとしている。Omalizumabは2005年10月にEUで承認されている<sup>2)</sup>。

Omalizumabは2014年にEUで、成人および12歳以上の青少年において、ヒスタミンH1受容体拮抗薬による治療で効果不十分な特発性慢性蕁麻疹の上乗せ治療としての使用も適応となっている<sup>3)</sup>。

2017年10月にUMCで行われたシグナル検出スクリーニングで、さまざまな医薬品とADRの組み合わせについて解析を行ったところ、女性でのomalizumabとアナフィラキシーショックとの組み合わせがシグナルの疑いとして浮上した。ADRのリスク因子として考えられるものを特定する目的で、年齢、BMI<sup>G</sup>、性別、国別など、さまざまな共変量について解析を行った結果、全報告に占める女性のサブグループの報告割合に比べ、omalizumabとアナフィラキシーショックとの組み合わせでは女

<sup>F</sup> adverse drug reaction

<sup>G</sup> 体格指数(訳注)

性の報告割合が突出していた。

#### ◇文献および製品情報

米国の製品表示では、アナフィラキシーは枠組み警告として記載されている<sup>4)</sup>。EUのSPCにもアナフィラキシーについての記載があり、566,923人・年の曝露にもとづいた評価で、報告割合は0.2%としている。しかしながら、女性の方がアナフィラキシーショックのリスクが高い可能性があるという具体的記載はない<sup>1)</sup>。

文献では、食物<sup>5)</sup>、薬剤<sup>6-8)</sup>、および造影剤<sup>9)</sup>の使用に伴うアナフィラキシーは、女性での発生率が高いことを示す研究がいくつかある。また一方で、男性でアナフィラキシーが重症になりやすいという結果を示した研究もある<sup>10)</sup>。先頃、マウスを用いた*in vivo*試験で、雌の方がアナフィラキシーショックを起こしやすいことが示唆され、妥当と考えられる機序が示されている。アナフィラキシーの重症度が雌のマウスで高かったが、前処理としてエストロゲン受容体遮断薬の投与または卵巣摘出を行ったところ、雌雄差がなくなった。しかし、卵巣摘出マウスにエストラジオールを投与すると、再び差が現れたことから、性別による差は女性ホルモンのエストラジオールに起因することが示された<sup>11)</sup>。

#### ◇結果

VigiBaseには、女性91例(期待値61例)、男性14例(期待値32例)の症例が収載されていた。全症例を検討し、ナラティブの有無を問わず、報告に含まれていたデータにもとづき、関連性について判断した。

適応が報告されていた症例のうち、半数以上は喘息の治療であり、残りの多くは特発性慢性蕁麻疹で、少数が肥満細胞症であった。

関連性を評価した結果、“possible”(関連する可能性が高い)または“probable”(関連する可能性がある)と判断された症例は、男性9例、女性40例であり(表1)、男女比は当初の1:6.5から評価後は1:4.4となったものの、それでもなお、かなり高い比率であった。男性3例と女性40例は、関連性について決定するにはデータが不足していた上に、個人情報保護のため報告書から消去されたデータもあったため、“not assessable”(評価不能)と判断された。男性2例と女性11例は“unrelated”(関連がない)または“doubtful”(関連が疑わしい)と判断された。Omalizumabの投与後24時間を超えた後にアナフィラキシーショックが発現した症例は“unrelated”と判断された。

表 1: Omalizumab の使用に伴うアナフィラキシーショックの症例報告 (VigiBase) の評価

関連性	女性	男性	合計
Probable (関連する可能性が高い)	27	7	34
Possible (関連する可能性がある)	13	2	15
Doubtful (関連が疑わしい)	3	0	3
Unrelated (関連がない)	8	2	10
Not assessable (評価不能)	40	3	43
合計	91	14	105

## ◇考察および結論

全症例について評価し、関連性のある症例に絞り込んだ後でも、依然としてアナフィラキシーショックの症例数での男女差は大きかった。

文献においては、omalizumabの使用に伴うアナフィラキシー発現での男女差について調査した研究は見出せなかった。2つの研究では、N-acetylcysteineの使用者<sup>12)</sup>、および神経筋遮断薬の使用<sup>13)</sup>について、女性でアナフィラキシーの発現頻度が高いことが示されていた。

先頃、マウスを用いた試験で、エストロゲンに依存してアナフィラキシーが重症化することが示された<sup>11)</sup>。著者らは、アナフィラキシー反応は雄よりも雌のマウスの方が顕著であると判断した。

動物モデルにおいてアナフィラキシーの起こりやすさに性差が示されたことは、このシグナルの生物学的妥当性を裏付けていると考えられる。

結論として、「アナフィラキシーショック—omalizumab—女性」の組み合わせに関する潜在的シグナルは、偶然による可能性はあるにしても、考慮されるべきであると考ええる。

このシグナルが長期にわたり一貫性を示すかを評価し、一貫性が確認できれば、それに特化した観察研究を実施することが有用であろう。

[執筆者: Dr Mauro Venegoni, Italy]

## 文献および関連資料

- 1) European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for omalizumab (Xolair). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/USdocument\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/USdocument_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf) Accessed: 6 March 2018.
- 2) Committee for Medicinal Products for Human Use. November 2005 Plenary Meeting. Monthly Report. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2009/10/WC500006374.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2009/10/WC500006374.pdf) Accessed: 6 March 2018.
- 3) Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion: omalizumab (Xolair), 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000606/WC500160092.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000606/WC500160092.pdf) Accessed: 6 March 2018.

- 4) US Food and Drug Administration: Product label for omalizumab (Xolair). Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/103976s5225lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s5225lbl.pdf) Accessed: 6 March 2018.
- 5) Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;21:166–71.
- 6) Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:39–43.
- 7) Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:434–42.
- 8) International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003; 12:195– 202.
- 9) Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:1072–7.
- 10) Kim SY, Kim MH, Cho YJ. Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions. *Allergol 8 Jan*;67(1):96-102.
- 11) Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Mar;135(3):729-36.
- 12) Pakravan N, Waring WS, Sharma S, Ludlam C, Megson I, Bateman DN. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2008 Sep;46(8):697-702.
- 13) Light KP, Lovell AT, Butt H, Fauvel NJ, Holdcroft A. Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Mar;15(3):151-60.

---

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.5 No.15 (2007/07/26)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/15070726.pdf>

【米FDA】Vol.5 No.05 (2007/03/08)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/05070308.pdf>

薬剤情報

◎Omalizumab〔{オマリズマブ(遺伝子組換え), Omalizumab (Genetical Recombination)}, ヒト化

抗ヒトIgEモノクローナル抗体, 難治性気管支喘息治療薬]国内:発売済 海外:発売済

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子