



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.26 (2019/12/24)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2019年9月30日～10月3日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル.....2
 - Durvalumab—重症筋無力症3
 - Lithium—薬剤誘発性苔癬様反応3

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

- Drug Safety Update Vol.13, issue 3, October 2019
 - Nivolumab[‘Opdivo’]: サイトメガロウイルス(CMV)性消化管感染またはCMV再活性化への注意喚起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.26 (12/24) R01

【 EU EMA 】

●2019年9月30日～10月3日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(durvalumab, lithium)

PRAC recommendations on signals adopted at the 30 September - 3 October 2019 PRAC meeting

Signal management

通知日:2019/10/28

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-30-september-3-october-2019-prac-meeting_en.pdf

(抜粋)

本記事は、2019年9月30日～10月3日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^A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^B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^C。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)^DではPRACの勧告内容がCHMP(ヒト用医薬品委員会)^Eへ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)^F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)^G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10月14～17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



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^C 原文には、「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)

^D Centrally Authorised Product (中央審査方式で承認された医薬品)

^E Committee on Medicinal Products for Human Use

^F Nationally Authorised Product (各国審査方式で承認された医薬品)

^G 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

1. Durvalumab (CAP^D)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:重症筋無力症

PRACは、入手可能なエビデンスにもとづき、durvalumabと重症筋無力症イベントとの間に関連があると判断したため、durvalumab含有医薬品(['Imfinzi'])のMAH(Astra Zeneca社)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^{H, *1}

製品概要(SmPC)^Iの“Posology and method of administration”(用法・用量)の項の免疫介在性有害反応の管理に関するガイドラインの表の注記として、「重症筋無力症に関しては、筋力低下または呼吸不全の徴候が現れた場合、['Imfinzi']の使用を永続的に中止すべきである」を追加する。

“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)の“Other immune-mediated adverse reactions”(他の免疫介在性有害反応)の項に、重症筋無力症を追加する。

“Undesirable effects”(望ましくない作用)の“Nervous system disorders”(神経系障害)の項に、頻度“rare”として重症筋無力症を追加する。

2. Lithium (CAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:薬剤誘発性苔癬様反応

PRACは、入手可能なエビデンスを検討した結果、lithium含有医薬品の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^H

SmPCの“Undesirable effects”(望ましくない作用)の有害反応一覧の“Skin and subcutaneous disorders”(皮膚および皮下障害)の欄に、「苔癬様薬物反応」を頻度不明として追加する。

^H 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)

^I summary of product characteristics

['Imfinzi']のSmPCのサイト: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9495/smpc>

参考情報

*1: Durvalumabについては、その他の勧告として、次回のPSUR^J(2020年1月8日までに提出)の中での評価、およびRMP^Kの更新がMAHに指示された。

薬剤情報

◎Durvalumab[{デュルバルマブ(遺伝子組換え), Durvalumab (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: 発売済 海外: 発売済

◎Lithium[炭酸リチウム, Lithium Carbonate (JP), 双極性障害治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済

※LithiumはINNではなく、WHOのATC分類による表記。

^J Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)

^K Risk Management Plan (リスク管理計画)

Vol.17 (2019) No.26 (12/24) R02

【 英MHRA 】

●Nivolumab [‘Opdivo’]: サイトメガロウイルス (CMV) 性消化管感染またはCMV再活性化への注意喚起

Nivolumab (Opdivo): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation

Drug Safety Update Volume 13, Issue 3, October 2019

通知日: 2019/10/18

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/840565/Oct-2019-PDF.pdf

Nivolumabを使用しており、大腸炎の症状(下痢など)が発現した患者、および免疫関連大腸炎を発現して副腎皮質ステロイドが奏効しない患者では、サイトメガロウイルス(CMV)^A感染など、他の原因を除外するための検査を行うべきである。



◇医療従事者向け助言

- 大腸炎は、nivolumabの使用患者でよく起こることが知られている。大腸炎の症状(下痢、血便、腹痛など)が発現したら直ちに担当の医療従事者に連絡するよう、予め患者に助言しておくこと。
- Nivolumabの使用患者で下痢や大腸炎が発現した場合、感染症を含め、可能性のある原因について検査すること。検便による感染症検査を実施してCMVのスクリーニングを行うこと。
- Nivolumabの使用患者で免疫関連大腸炎を発現し、副腎皮質ステロイドが奏効しないためさらに免疫抑制薬を追加しようとする場合は、適切な臨床検査や追加検査(生検試料に対するウイルス検出PCR^Bを用いたCMVスクリーニング、原因となり得る他のウイルス、細菌、寄生虫のスクリーニングなど)を実施して他の原因を除外した後でのみ、追加を検討すべきである。

◇Nivolumabの使用に伴うCMV感染またはCMV再活性化の報告に関するレビュー

Nivolumab [‘Opdivo▼*1’]は、さまざまながんの治療に用いられる免疫チェックポイント阻害薬である^C。Nivolumabは、単独療法またはipilimumabとの併用療法を適応とする。Ipilimumab [‘Yervoy’]もまた、CMV性消化管感染やCMV再活性化との関連がみられている(2019年1月発

^A cytomegalovirus

^B polymerase chain reaction (訳注)

^C [‘Opdivo’]の製品概要(Summary of Product Characteristics: SmPC)は下記サイトを参照:
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6888/smpc>

行の*Drug Safety Update**²を参照)。2019年7月時点で、単独療法または併用療法によるnivolumabへの患者の累積曝露は、世界全体で430,000人と見積もられている。

EUにより2018年8月31日までの自発報告および臨床試験報告についてレビューが行われ、nivolumab単独療法に伴うCMV感染またはCMV再活性化が示唆される重篤症例が世界全体で20例特定された。それに加え、nivolumab/ipilimumab併用療法に伴うCMV感染またはCMV肝炎の症例が8例報告されていた。Nivolumab単独療法およびnivolumab/ipilimumab併用療法合わせて計28例の重篤症例のうち、18例は消化管のCMV感染が疑われた(nivolumab単独療法10例、nivolumab/ipilimumab併用療法8例)。

Nivolumab単独療法でのCMV感染またはCMV再活性化の重篤例20例は、CMV感染12人、CMV性腸炎3人、CMVスクリーニング陽性3人、およびCMV性大腸炎2人であった。症例の多くは男性で(17人)、患者の年齢は40～81歳(中央値:67歳)であった。Nivolumabの使用開始からCMV感染またはCMV再活性化までの期間が報告されていた症例では、nivolumabの初回投与後15～205日(中央値:114日、12例の報告にもとづく)であった。

転帰の報告のあった症例では、死亡が4例(3例はCMV感染、1例はCMV性大腸炎)、回復が6例、後遺症のある回復が1例、軽快が1例であった(これらの報告症例でnivolumabの使用が中止されていたかは不明)。4例の死亡報告のうち、nivolumabの使用に伴うCMV性大腸炎および出血による死亡例1例は英国での報告であった。この患者は古典的ホジキンリンパ腫の治療にnivolumabを使用していた。患者は大腸炎、直腸癌、および大腸切除術の病歴を有していた。

◇Nivolumabの使用に伴う重度の下痢や大腸炎のリスク

下痢は、nivolumabの使用に伴い非常によくみられる医薬品有害反応である。Nivolumab単独療法の複数の臨床試験では、患者の13%に下痢、大腸炎、または排便回数増加が発現した。症例の多くは軽度～中等度(グレード1または2)であったが、上記13%の患者のうち21%で重度(グレード3)の症例が報告されていた。これらの臨床試験では、生命を脅かす症例や致死例(グレード4または5)は報告されていなかった。

Nivolumabの使用開始から下痢の発現までの期間(中央値)は1.8カ月(範囲:0～26.6)であった。大半の患者(88%)は回復し、回復までに要した期間は2週間(中央値)であった(臨床試験プロトコルには大腸炎の管理に関する助言が記載されていた)。Nivolumabとipilimumabを併用した場合にも、消化管の有害反応が起こり得る(['Opdivo']のSmPC^cを参照)。

下痢または大腸炎に関して、症状の重症度に応じた管理方法がSmPCに記載されている。Nivolumabの使用開始後に下痢または大腸炎が生じた場合、感染性疾患や他の原因を除外するため、迅速に評価しなければならない。重度または生命を脅かす(グレード3または4)下痢および免疫関連大腸炎であった場合、nivolumabの使用を永続的に中止し、高用量の全身性副腎皮質ステロイドの静注を開始すべきである。

免疫関連大腸炎を発現して副腎皮質ステロイドが奏効しない患者で、さらに免疫抑制薬を追加しようとする場合は、CMV感染またはCMV再活性化を含め、他の原因を除外した後でのみ、追加

を検討すべきである。

関連資料

- 1) 2019年8月にBristol-Myers Squibb社からMHRAへ提出された社内資料。

参考情報

- *1: ▼ (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://www.gov.uk/drug-safety-update/the-black-triangle-scheme-or>

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly14/08160421.pdf>

- *2: “Ipilimumab (Yervoy): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation” [Ipilimumab [‘Yervoy’]: サイトメガロウイルス (CMV) 性消化管感染またはCMV再活性化の報告]

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ipilimumab-yervoy-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation>

・NIHS 医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.17 No.05 (2019/03/07) R02参照

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

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

◎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

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子