



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.26 (2022/12/22)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- バイオシミラー医薬品は互換性がある.....2

【アイルランド HPRA (Irish Health Products Regulatory Authority)】

- Ibrutinib[‘Imbruvica’]: 重篤な心臓イベントのリスク上昇のため、用量調節推奨を含む新たなリスク最小化策を実装.....4

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.20(2022) No.26(12/22) R01

【 EU EMA 】

●バイオシミラー医薬品は互換性がある

Biosimilar medicines can be interchanged

News

通知日 : 2022/09/19

<https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>

欧州医薬品庁(EMA)および欧州医薬品規制首脳会議(HMA)^Aは、欧州連合(EU)で承認されたバイオシミラー医薬品は、参照品^B、または同等性を有するバイオシミラー医薬品と互換性がある^Cことを明確に示す共同声明を発表した。

バイオシミラーの互換使用は多くのEU加盟国で既に実施されているが、この共同声明はEU各国におけるアプローチの足並みを揃えるものである。声明によって、医療従事者にバイオシミラーの互換性がより明確に周知され、EU全域でより多くの患者がバイオ医薬品を利用しやすくなる。

バイオシミラーとは、既に承認されているバイオ医薬品(「参照品」)と高度に類似したバイオ医薬品を指す。ここでいう互換性^Cとは、患者への臨床的効果が変わることなく、参照品をバイオシミラーに置き換えること^Dが可能であることを意味する。

「EMAは2006年以降、86品目のバイオシミラーを承認している。これらの医薬品について、過去15年間にわたりレビューおよびモニタリングが徹底して実施されており、臨床現場での経験から、有効性、安全性、および免疫原性の面で参照品と同等/同質^Eである、したがって互換性があることが示されている」とEMAのEmer Cooke長官は述べている。「がん、糖尿病、関節リウマチなどの重大疾患の治療において、重要な治療選択肢がより利用しやすくなることから、患者と医療関係者にとっては朗報である」

本声明は、EMAおよびHMA^Fそれぞれのバイオシミラー作業部会^GのEU専門委員によって起草され、2022年7月22日にEMAのヒト用医薬品委員会(CHMP)^Hによって是認された。

EMAの見解は臨床現場で得られた経験にもとづいている。すなわち、患者が使用するバイオ医薬品を医師が異なる製品に切り替えることが臨床現場では一般化している。承認されたバイオシミラーは、参照品と比較して有効性、安全性、免疫原性が類似していることが実証されており、使用

^A Heads of Medicines Agencies

^B reference medicine

^C interchangeable

^D 本ニュースリリースは、EUにおけるバイオシミラー医薬品の互換性に関するEMA/HMA共同声明で使用されている用語に合わせて「substituted(代替)」を「replaced(置き換え)」に変更し、2022年10月17日に更新された。

^E comparable

^F [Heads of Medicines Agencies Working Group of Biosimilars](#)

^G Biosimilar Working Party

^H Committee for Medicinal Products for Human Use

患者100万人・年¹以上の安全性データの解析から安全性に関する懸念は示されなかった。このことから、EU専門委員は、EUで承認されたバイオシミラーは、その参照品の代わりとして使用可能であり(または逆も同様)、あるいは同じ参照品の別のバイオシミラーと置き換えることが可能であると判断している。

薬局レベルでの代替調剤(処方者に相談することなく、ある医薬品の代わりに別の医薬品を調剤すること)に関する決定は、加盟各国によって行われている。

EMAは、EUとしての統一した見解を明確に示すため、患者および医療従事者向けのバイオシミラーに関する[コミュニケーション資料](#)を更新する予定である。

関連情報

- Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU

https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf

EMAとHMAの共同声明文では「承認されたバイオシミラー医薬品は、参照品と比較して、有効性、安全性、および免疫原性が同等/同質であることが実証されている。したがって、EU専門委員は、EUで承認を受けたバイオシミラー医薬品については、処方者レベルでの互換性の根拠となるようなシステムティックなスイッチ試験を追加する必要はないと判断している」と明記されている。

- Biosimilar medicines: Overview

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>

- Biosimilar Medicinal Products Working Party

<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/biosimilar-medicinal-products-working-party>

参考情報

※米国FDAのバイオシミラーの互換性に対する考え方

FDAは、バイオシミラーと参照品の互換使用のリスクを安全性および有効性低下の観点から評価する上で、スイッチ試験から得られるデータおよび情報が役立つものと見込んでいる。以下のガイダンスを参照。

[Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry](#) (2019年5月)

[Biosimilarity and Interchangeability: Additional Draft Q&As on Biosimilar Development and the BPCI Act](#) (2020年11月)

¹ patient-treatment years

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】[Vol.18 No.04 \(2020/02/20\)](#) R02

「生物学的に同等な製品への切り替えに注意を要する医薬品」

【EU EMA】[Vol.6 No.24 \(2008/11/27\)](#) R05

「バイオシミラー（後発バイオ医薬品）に関するQ&A」

【シンガポールHSA】[Vol.16 No.14 \(2018/07/11\)](#) R02

「バイオシミラー（バイオ後続品）早わかり」

Vol.20 (2022) No.26 (12/22) R02

【 アイルランドHPRA 】

●Ibrutinib [‘Imbruvica’]: 重篤な心イベントのリスク上昇のため、用量調節推奨を含む新たなリスク最小化策を実装

IMBRUVICA (ibrutinib): New risk minimisation measures, including dose modification recommendations, due to the increased risk for serious cardiac events

Safety Notices

通知日: 2022/11/03

[https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information-imb-ruvica-\(ibrutinib\).pdf?sfvrsn=0](https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information-imb-ruvica-(ibrutinib).pdf?sfvrsn=0)

(抜粋)

◆Janssen- Sciences Ireland社からの医療従事者向け情報 (DHPC)^A

Janssen-Cilag International社は、欧州医薬品庁 (EMA)、およびアイルランドHPRA^Bの同意のもと、以下の通知を行う。

◇概要

- Ibrutinib [‘Imbruvica’] は致死のおよび重篤な不整脈、ならびに心不全のリスクを上昇させる。
- 高齢患者、ECOGパフォーマンスステータス^Cが2以上、または心臓関連の併存疾患を有する患者は、突発性の致死的事件を含む心イベントの発生リスクがさらに上昇すると考えられる。

^A Direct Healthcare Professional Communication

^B Health Products Regulatory Authority (医療製品規制庁)

^C Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, 米国の腫瘍学の団体) が定めた全身状態の指標の1つ。患者の日常生活の制限の程度を0～4のスコアで示す。スコアが大きくなるほど制限度が上がる。スコア2は、歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできず、日中の50%以上はベッド外で過ごす状態を指す。(日本臨床腫瘍研究グループのウェブサイトより) (訳注)

- Ibrutinibの使用開始前に、心疾患の既往および心機能について臨床的評価を行うべきである。
- 心イベントのリスク因子を有する患者では、ibrutinibによる治療を開始する前に、ベネフィット・リスクを評価すべきであり、また、他の治療法を検討することも考えられる。
- 治療期間中は、心機能の悪化の徴候が現れないか注意深く患者をモニターすべきであり、もし徴候が現れたら臨床的管理を行うこと。
- グレード2の心不全またはグレード3の不整脈の新規発生または増悪がみられた場合、ibrutinibによる治療を控えるべきである。新たに推奨される用量調節に従い、治療を再開することができる(詳細は下記参照)。

◇安全性懸念の背景

Ibrutinibの適応は下記のとおりである：

- 単剤で、再発または治療抵抗性マンテル細胞リンパ腫(MCL)^Dの成人患者の治療。
- 単剤、またはrituximab, obinutuzumab, あるいはvenetoclaxとの併用で、未治療の慢性リンパ性白血病(CLL)^Eの成人患者の治療。
- 単剤で、またはbendamustine + rituximab (BR療法)との併用で、少なくとも1回の前治療歴を有する成人CLL患者の治療。
- 単剤で、少なくとも1回の前治療歴を有する成人のワルデンストローム・マクログロブリン血症(WM)^F患者の治療、または免疫化学療法が適さない患者の一次治療。Ibrutinibとrituximabの併用は成人WM患者の治療を適応とする。

Ibrutinibに関する無作為化臨床試験(RCT)データをプール解析した結果、ibrutinib群の心突然死、突然死、または心臓死の粗発生率(11例;0.48%)は比較対照群(2例;0.10%)に比べ、5倍近く高いことが示された。曝露量で調整した発生率(EAIR)^Gでは、ibrutinib群における心突然死、突然死、または心臓死の発生率(0.0002)は、比較対照群(0.0001)に比べ2倍の上昇となった。

Ibrutinibの心毒性に関する入手可能なデータの評価にもとづき、心臓へのリスクを最小化するためのさらなる対策が製品情報に盛り込まれている。高齢患者、ECOGパフォーマンスステータスが2以上の患者、または心臓関連の併存疾患を有する患者は、突発性の致死的心イベントを含む心イベントのリスクがより高いと考えられる。

Ibrutinibの使用開始前に、心疾患の既往および心機能について適切な臨床評価を実施すべきである。治療期間中は、心機能の臨床的悪化の徴候がないか注意深く患者をモニターすべきであり、もし徴候が現れたら、臨床的管理を行うべきである。心血管系に懸念のある患者では、必要に応じて、さらに詳細な評価(ECG、心エコーなど)を検討すること。

^D mantle cell lymphoma

^E chronic lymphocytic leukaemia

^F Waldenström's macroglobulinaemia

^G Exposure-Adjusted Incidence Rate. イベントが発現した被験者の数を、被験者(patient at risk)の総曝露量(人・月)で割った数値

心イベントのリスク因子を有する患者では、ibrutinibによる治療を開始する前に、ベネフィット・リスクを慎重に評価し、他の治療法を検討することも考えられる。

IbrutinibのSmPC^Hのセクション4.4は然るべく改訂され、SmPCのセクション4.8に心停止がADR^Iの1つとして追加されている^J。

さらに、ibrutinibのMAH^Kはグレード3以上の心イベントが発生した患者に関する臨床データをレビューし、それらの心イベントの発生後にibrutinibの用量を減量した患者での再発の有無を、減量しなかった患者と比較して評価した。解析結果から、ibrutinibの用量を減量した患者では、減量しなかった患者に比べ、心イベントの再発率が低下したことが示されている。

これを根拠として、EUのSmPCのセクション4.2について、以下の新たな推奨事項を追加して改訂作業が行われている。

グレード2の心不全またはグレード3の不整脈の新規発生または増悪がみられた場合、ibrutinibによる治療を控えるべきである。心毒性の症状がグレード1またはベースラインまで改善した(回復した)時点で、推奨される用量調節(下表参照)に従いibrutinibによる治療を再開すること。

イベント	有害反応の発現	MCL治療における回復後の用量調節	CLL/WM治療における回復後の用量調節
グレード2の心不全	初回	420 mg/日で再開	280 mg/日で再開
	2回目	280 mg/日で再開	140 mg/日で再開
	3回目	Ibrutinibの使用中止*	
グレード3の不整脈	初回	420 mg/日で再開*	280 mg/日で再開*
	2回目	Ibrutinibの使用中止*	
グレード3または4の心不全	初回	Ibrutinibの使用中止*	
グレード4の不整脈			

* 治療再開前にベネフィット・リスクを評価

非心臓イベント(グレード3以上の非血液学的毒性、感染または発熱を伴うグレード3以上の好中球減少症、あるいはグレード4の血液学的毒性)の場合に推奨される用量調節についてはほぼ変更はないが、「治療再開時には、ベネフィット・リスク評価にもとづき、同用量または低用量で再開すること。毒性が再発した場合、1日用量を140 mg減量すること」との脚注が表に付記される。

^H Summary of Product Characteristics (製品概要)

^I adverse drug reaction (医薬品有害反応)

^J IbrutinibのSmPCは下記サイトを参照:

<https://www.medicines.ie/medicines/imbruvica-140-mg-280-mg-420-mg-and-560-mg-film-coated-tablets-34809/spc#tabs>

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

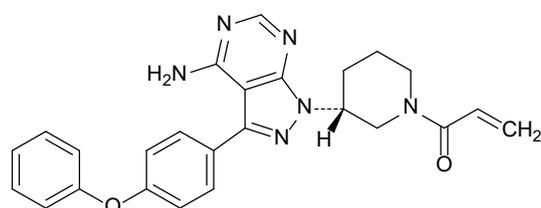
参考情報

※ニュージーランドMedsafeは、2022年12月1日付けPrescriber Update Vol.43 No.4で、同様のDHPCレターについて通知している。

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.4-December-2022.pdf>

薬剤情報

◎Ibrutinib〔イブルチニブ、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



◎Rituximab〔リツキシマブ (遺伝子組換え), Rituximab (Genetical Recombination), 抗CD20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

◎Obinutuzumab〔オビヌツズマブ (遺伝子組換え), Obinutuzumab (Genetical Recombination), ヒト化抗CD20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

◎Venetoclax〔ベネトクラクス, B細胞性リンパ腫-2 (B-cell lymphoma-2: BCL-2) 阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Bendamustine〔ベンダムスチン塩酸塩, Bendamustine Hydrochloride, ベンダムスチン塩酸塩水和物, Bendamustine, Hydrochloride Hydrate, ベンゾイミダゾール誘導体, 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