



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.17 (2023/08/17)

目次

各国規制機関情報

【カナダ Health Canada】

- Romidepsin[‘Istodax’]:アクセス制限プログラム.....2

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

- Prescriber Update Vol.44 No.2
 - アナフィラキシーの報告:詳細な情報が重要.....5

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.21(2023) No.17(08/17) R01

【カナダHealth Canada】

●Romidepsin[‘Istodax’]:アクセス制限プログラム

ISTODAX (romidepsin) – Restricted Access Program

Recalls and safety alerts - Health professional risk communication

通知日:2023/03/20

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/istodax-romidepsin-restricted-access-program>

(抜粋)

◇概要

Romidepsin[‘Istodax’]は2013年に、移植^Aの適応とならず、かつ少なくとも1回の全身治療^B歴のある、再発または難治性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)^C患者の治療を適応として、臨床的ベネフィットを検証するための臨床試験の結果を待たずに、条件付き販売承認(NOC/c)^Dを受けた。

現在[‘Istodax’]は、Celgene社(Bristol-Myers Squibb社)のアクセス制限プログラム^Eを介してのみ利用可能であり、新規の患者では使用開始すべきではない。これは、第III相試験(検証的試験)にもとづいており、同試験では、[‘Istodax’]と化学療法との併用療法が、化学療法のみと比べ、PTCLの病勢進行を遅らせる効果が高いことを実証できなかったことによる。

◇重要なメッセージ

- Romidepsin[‘Istodax’]は2013年に、移植非適応で、かつ少なくとも1回の全身治療歴のある、再発または難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者の治療を適応として、臨床的ベネフィットを検証するための臨床試験の結果を待たずに、条件付き販売承認(NOC/c)を受けた。
- 第III相試験(検証的試験)では、[‘Istodax’]と化学療法との併用が、化学療法のみと比べ、PTCLの病勢進行を遅らせる効果が高いことを実証できなかった(「背景情報」の項を参照)。しかしながら、[‘Istodax’]による単独療法に関し、新たな安全性問題のエビデンスは報告されていない。
- これらの理由から、現在[‘Istodax’]を使用している患者での治療が完了した時点で、[‘Istodax’]はカナダ市場から撤退する予定である。
- [‘Istodax’]は新規の患者で使用開始すべきではない。現在[‘Istodax’]は、Celgene社(Bristol-Myers Squibb社)のアクセス制限プログラムを介してのみ利用可能である。
- 医療従事者に対し、以下の助言を行う。

^A 幹細胞移植を指す。

^B 経口剤または注射剤による治療を指す。

^C peripheral T-cell lymphoma

^D Notice of Compliance with conditions

^E Restricted Access Program

- [‘Istodax’]による治療を継続するか否かについて、患者と話し合うこと。
- [‘Istodax’]の投与を継続する患者をアクセス制限プログラムに登録すること。
- [‘Istodax’]のカナダ製品モノグラフ(CPM)^Fは、この新たな情報を反映して改訂された。Health Canadaは引き続き、市場撤退プロセス全体にわたり製造業者と共同で取り組む。

◇背景情報

Romidepsin[‘Istodax’]はヒストン脱アセチル化酵素阻害薬である。[‘Istodax’]は、移植非適応で、かつ少なくとも1回の全身治療歴のある、再発または難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者の治療を適応とする。

[‘Istodax’]は2013年に、少なくとも1回の前治療が不成功であったPTCL患者131人を対象とした、第II相オープンラベル単群国際多施設共同試験の結果にもとづき、条件付き販売承認(NOC/c)を受けた。

承認の継続は、第III相試験での臨床的ベネフィットの検証を条件としていた。この試験は、未治療のPTCL患者を被験者とし、romidepsinをCHOP療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, およびprednisoneの併用)と組み合わせた療法(Ro-CHOP療法)の有効性と安全性を、CHOP療法のみによる治療と比較した多施設共同無作為化試験であった。この検証的試験で、有効性の主要評価項目(試験集団全体での無増悪生存期間)を達成できず、PTCLに対する第一選択治療としてのRo-CHOP療法の臨床的ベネフィットは確定できなかった。有効性の副次評価項目(客観的奏効率^G, 完全寛解, 全生存期間)においても、臨床的に意味のある改善は示されなかった。さらに、Ro-CHOP療法群ではCHOP療法群に比べ、試験治療下で発現した有害事象^Hの増加がみとめられた。

現時点で、移植非適応で、かつ少なくとも1回の全身治療歴のある患者での再発または難治性のPTCLの治療に関し、[‘Istodax’]単独療法の臨床的ベネフィットはまだ確定されていない。[‘Istodax’]単独療法の安全性プロファイルに変更はない。

したがって[‘Istodax’]は、最後の患者が治療を完了するまではカナダ市場で販売されるが、その後は撤退する。新規の患者は、臨床試験に参加する場合を除き、[‘Istodax’]の使用を開始すべきではない。

◇医療従事者向け情報

医療従事者に対し、以下の助言を行う。

- 現在[‘Istodax’]はCelgene社(Bristol-Myers Squibb社)のアクセス制限プログラムを介してのみ利用可能である。
- [‘Istodax’]を新規の患者で使用開始すべきではない。

^F Canadian Product Monograph

^G objective response rate

^H Treatment Emergent Adverse Event

- 本通知(2023年3月20日)から**3日以内**に、現在[‘Istodax’]による治療を受けている患者の人数を確認して、本レターに添付されたリンクおよび/またはQRコードに従い報告すること。その後Celgene社(Bristol-Myers Squibb社)が登録フォームと追加の文書を、適格とみなした医療従事者に提供する予定である。
- この健康関連製品リスクコミュニケーション¹(2023年3月20日)から**10日以内**に、[‘Istodax’]の投与を継続する患者をアクセス制限プログラムに登録すること。
- [‘Istodax’]は、最後の患者の治療完了後、カナダ市場から撤退する。

◇Health Canadaが実施した措置

- Health Canadaはこの新たな情報を盛り込むため、製造業者と共同でCPMの改訂作業を行った。Health Canadaは引き続き、市場撤退プロセス全体にわたり製造業者と共同で取り組む。
- Health Canadaは今回の重要な情報を、Healthy CanadiansウェブサイトのRecalls and Safety Alertsデータベースを介して医療従事者およびカナダ国民に通知している。

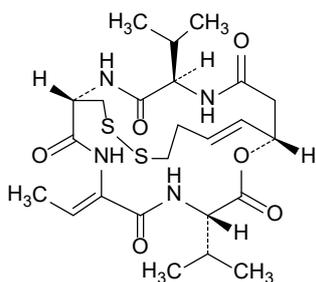
参考情報

※同日付で、製造業者のBristol-Myers Squibb社から医療従事者向けの通知が発行されている。

https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productinformation/ISTODAX_HPRC_EN.pdf

薬剤情報

◎Romidepsin[ロミデプシン, ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



¹ health product risk communication

² <https://recalls-rappels.canada.ca/en>

Vol.21 (2023) No.17 (08/17) R02

【NZ MEDSAFE】

●アナフィラキシーの報告：詳細な情報が重要

Reporting anaphylaxis? It's all in the detail

Prescriber Update Vol.44 No.2

通知日：2023/06/01

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2023/Reporting-anaphylaxis-all-in-the-detail.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.2-June-2023.pdf>

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- 薬剤性アナフィラキシーの疑い症例または確定症例はすべて、有害反応モニタリングセンター (CARM) ^Aに報告すること。
- CARMは、ニュージーランドの医療警告システム (MWS) ^Bに適切なアラートを追加できるよう、有害事象に関して可能なかぎり多くの詳細情報の提供を求めている。
- MWSにより、患者に関し臨床的判断を行う際に重要となる可能性がある既知のリスク因子について、医療従事者にアラートが発せられる。既知のアナフィラキシーについて、患者自身で医薬品アレルギーの既往について伝えることができない場合に、MWSに登録されたデータが患者のケアに役立ち得る。

◇ ◇ ◇

◇アナフィラキシー症例はすべてCARMに報告すること

アナフィラキシーは、生命を脅かす全身性の過敏反応で、通常急速に発現し、致死性となる場合がある。

薬剤性アナフィラキシーの疑い症例または確定症例はすべてCARMに報告すること。それによってCARMは、患者のためにニュージーランドの医療警告システム (MWS) に適切なアラートを追加することが可能になる。

◇ニュージーランドの医療警告システム¹⁾

MWSは、患者のNHI (National Health Index) ^C番号にリンクされた全国規模のアラートサービスである。このサービスにより、患者に関し臨床的判断を行う際に重要となる可能性がある既知のリス

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

^B Medical Warning System

<https://www.tewhatoru.govt.nz/our-health-system/data-and-statistics/nz-health-statistics/national-collections-and-survey/collections/medical-warning-system>

^C National Health Indexについては、医薬品安全性情報 [Vol.12 No.08 \(2014/04/10\)](#) R05記事「薬剤性アナフィラキシー：報告することが肝要」の参考情報を参照。

ク因子について、医療従事者にアラートが発せられる。MWSは、意思疎通が困難な患者、錯乱している患者、意識がない患者、あるいは以前経験した有害事象を忘れた可能性のある患者にとっては、特に重要である。

MWSには、医薬品に対するアラートとして、「危険(Danger)」および「警告(Warning)」の2種類が設定されている：

- 「危険」のアラートは、アナフィラキシーを生じた患者に対して今後使用することが禁忌とされる医薬品であることを示している。例として、患者がアナフィラキシー様反応、またはその他の生命を脅かす反応を以前発現したことがある場合に用いられる。
- 「警告」のアラートは、その医薬品が患者に重大な病態を引き起こしたことがあり、使用を避けるべきであることを示す。

一部の病院にはシステムが導入されており、MWSに「警告」のアラートを入力する専門スタッフがいる。「危険」のアラートを入力することができるのはCARMのみである。

◇詳細なアナフィラキシー有害反応報告が重要

詳細な医薬品有害反応(ADR)^D報告は、CARMの医学的評価担当官^EがMWSにアラートを設定する必要があるか否か、また設定が必要な場合はどの種類にするのかを判断するのに役立つ。

MedsafeおよびCARMは、報告者が割ける時間とリソースに制約があるため、報告の臨床的詳細度が限定される可能性があることを認識している。さらに、臨床情報の一部は報告の提出時点で入手できていない場合がある。イベント発生時の情報ができるだけ多く入手できることが望ましい。

入手可能な場合、以下のような詳細情報がCARMの因果関係評価に役立つ。

- 医薬品の投与からアナフィラキシー症状が発現するまでの時間
- 徴候および症状。Brighton Collaborationによるアナフィラキシー症例定義^Fは、症状報告の有用な指針となり得る
- トリプターゼ検査およびアレルギー検査の結果

一般診療医^Gの所見、救急科または病院の診療概要(summary)、専門医の臨床レター^Hを報告に添付することで、有用な臨床情報を提供できる。

フォローアップ情報を入手次第提出することで、CARMによる因果関係評価にさらに役立つ。CARMは、アレルギー検査によって患者がその医薬品にアレルギーを有していないことが特定された場合など、必要に応じてMWSの更新も行う。

^D adverse drug reaction

^E medical assessor

^F <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22014256>

^G general practice

^H specialist clinical letter

◇Brighton Collaborationの症例定義

Brighton Collaboration^Iは、安全性監視(主としてワクチン)に役立てるため、アナフィラキシーを含め、さまざまな症状について症例定義を作成している。これらの症例定義は診断の確度の判定を支援するものであり、確度はレベル1(最高)～レベル5(最低)で示される²⁾。

症例定義は因果関係を決定するものではなく²⁾、また正式なアレルギー検査後の臨床評価や臨床専門医の評価に代わるものではない。

CARMは、アナフィラキシーが疑われる報告を評価する際、Brighton Collaborationによる基準(Brighton Criteria)を使用する。

◇CARMに報告されたアナフィラキシー症例の概要

2018年1月1日～2022年11月30日に、CARMは、血清免疫グロブリンE(IgE)介在性アナフィラキシーを引き起こしたことが疑われる800種類の医薬品について、計720件の症例報告を受け取った。患者の多くは女性(63%)であり、ほとんどの患者(87%)は回復したと報告されている。

Anatomical Therapeutic Chemical(ATC)^Jコード別で最も多く報告された医薬品のクラスは、全身性抗菌薬、筋弛緩薬、抗炎症薬および抗リウマチ薬、造影剤であった(図1)。

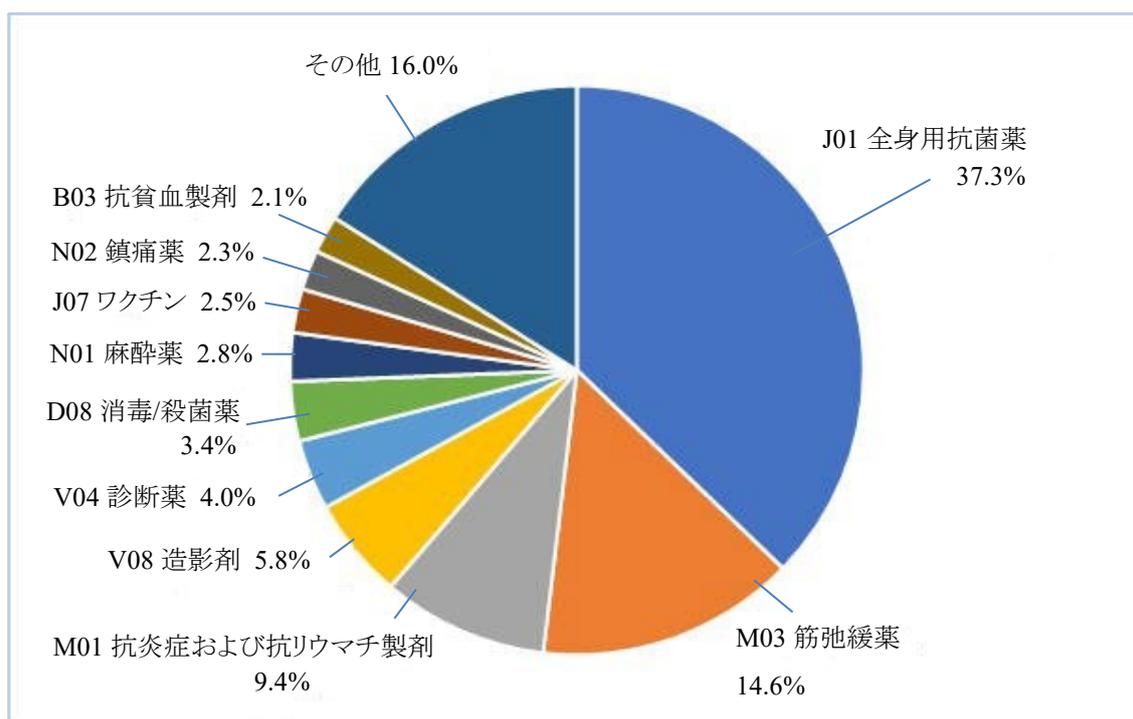


図1:CARMデータベースでアナフィラキシー関連での報告が多かった医薬品クラス — ATCコード別上位10種(2018/01/01～2022/11/30)

^I ヒト用ワクチンの安全性と有効性に関する質の高い情報の提供を目的とした、多分野のメンバーから成る国際的研究団体。(訳注)

^J Anatomical Therapeutic Chemical Classification System(解剖治療化学分類):詳細については [Anatomical Therapeutic Chemical \(ATC\) Classification](#) を参照。(訳注)

個別の医薬品で最も報告が多かったのは、cefazolin (13.8%)、rocuronium (10.1%)、amoxicillin/clavulanic acid配合剤(7.5%)、amoxicillin(3.6%)、およびdiclofenac(3.3%)であった。

COVID-19ワクチンについては、2022年11月30日までに、Brighton Collaborationによる症例定義のレベル1～3を満たすアナフィラキシーの報告が128件あった。

◇追加情報

- *Prescriber Update June 2020*: [Alerting the Medical Warning System can save lives!](#)
- [The Brighton Collaboration](#) case definition for anaphylaxis
- [Report a suspected adverse reaction to CARM](#)

文献

- 1) Medsafe. 2020. Alerting the Medical Warning System can save lives! *Prescriber Update* 42(2): 29-30. URL: [medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2020/Medical-Warning-System.html](https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2020/Medical-Warning-System.html) (accessed 19 April 2023).
- 2) Gold MS, Amarasinghe A, Greenhawt M, et al. 2023. Anaphylaxis: Revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine* 41(15): 2605-14.
URL: [sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22014256](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22014256) (accessed 11 April 2023).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

[Vol.15 No.06\(2017/03/23\)](#)R01

「皮膚殺菌薬 chlorhexidine gluconate:まれに発現する重篤なアレルギー反応についてFDAが警告」

【NZ MEDSAFE】

[Vol.12 No.08\(2014/04/10\)](#)R05

「薬剤性アナフィラキシー:報告することが肝要」

[Vol.11 No.16\(2013/08/01\)](#)R08

「Chlorhexidine:アナフィラキシーのリスク」

薬剤情報

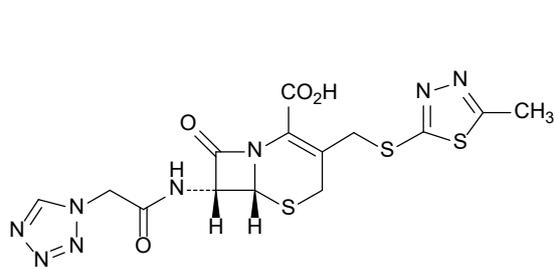
- ◎Cefazolin [{セファゾリンナトリウム, Cefazolin Sodium (JP)} {セファゾリンナトリウム水和物, Cefazolin Sodium Hydrate (JP)}, セファロスポリン系抗生物質] 国内:発売済 海外:発売済
- ◎Rocuronium Bromide [ロクロニウム臭化物, 非脱分極性麻酔用筋弛緩薬] 国内:発売済 海外:発売済
- ◎Amoxicillin [アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate (JP), ペニシリン系抗生物質] 国内:発

売済 海外:発売済

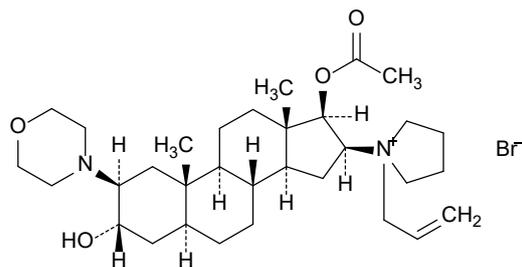
◎Clavulanic Acid[クラブラン酸カリウム, Potassium Clavulanate (JP), βラクタマーゼ阻害薬]国内:
発売済 海外:発売済

※国内では Amoxicillin との合剤としてのみ販売。

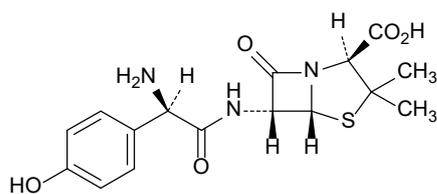
◎Diclofenac[ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac Sodium (JP), NSAID]国内:発売済 海外:発売済



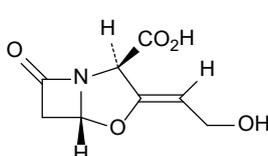
Cefazolin



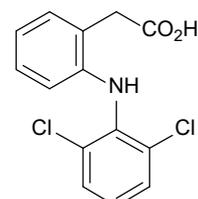
Rocuronium Bromide



Amoxicillin



Clavulanic Acid



Diclofenac

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子