



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.22 (2023/10/26)

目次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.17, Issue 2, September 2023
 - フルオロキノロン系抗菌薬: 自殺念慮および自殺行為のリスク.....2

【カナダ Health Canada】

- Pembrolizumab [‘Keytruda’] およびatezolizumab [‘Tecentriq’]: 再生不良性貧血の潜在的リスクに関する安全性評価の概要.....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.22 (10/26) R01

【 英MHRA 】

●フルオロキノロン系抗菌薬:自殺念慮および自殺行為のリスク

Fluoroquinolone antibiotics: suicidal thoughts and behaviour

Drug Safety Update Volume 17, Issue 2, September 2023

通知日:2023/09/26

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-suicidal-thoughts-and-behaviour>

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6512d31e3d3718000d6d0bdd/September-2023-DSU-PDF.pdf>

◇要約

フルオロキノロン系抗菌薬(ciprofloxacin, delafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin)を処方する医療従事者は、自殺念慮や自殺企図を引き起こすおそれのある精神系有害反応(うつ病, 精神病性反応など)のリスクを意識し注意を怠らないこと, またこれらのリスクに十分注意するよう患者に助言すること。



◆医療従事者向け助言

- 患者に対し、患者用情報リーフレット(PIL)^Aに記載された精神系有害反応のリスクに関する助言に注意深く目を通し、そのような症状が生じた場合には医師に相談するよう、予め助言すること。
- フルオロキノロン系薬を処方する際、治療期間中のどの時点であれ、気分の変化, 落ち込み, 自殺や自傷を思い浮かべることがないかについて十分注意するよう患者に助言すること。
- フルオロキノロン系薬は既存の精神症状を増悪させる場合があることに留意すること。
- 患者に対し、このような感情や行動が現れた場合には医師に相談するよう予め助言し、必要に応じて適切な紹介を行い、確実に治療を受けられるようにすること。
- うつ病や精神病の新規発現や増悪など、重篤な有害反応の徴候が最初に現れた時点で、フルオロキノロン系薬の使用を中止すべきである。
- 医薬品有害反応(ADR)^Bが疑われる症例はすべてYellow Card^Cを介して報告すること。

◆医療従事者から患者および介護者に伝えるべき助言

- フルオロキノロン系抗菌薬は、ciprofloxacin, delafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacinを含む抗菌薬グループである。これらの医薬品は商標名で呼ばれる場合もあるた

^A Patient Information Leaflet

^B adverse drug reaction

^C Yellow Card Scheme:英国の副作用報告システム。 <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

め、患者は自身に処方されたすべての抗菌薬の詳細情報を確認すべきである。

- 上記の抗菌薬のいずれかを処方された患者がうつ病や精神障害の既存疾患を有していた場合、治療によりそれらの症状が増悪する可能性があるため、担当の医療従事者へその旨を伝えることが重要である。
- 精神系有害反応とは、錯乱、失見当識、不安、うつ病、自殺念慮、自殺企図などである。
- 患者は自身の気分や行動に何らかの変化があっても気付かない場合があるため、友人や家族に対し、これらの医薬品を使用していること、まれに精神系副作用を伴う場合があると伝えることが非常に重要である。周りの人々が患者の変化に気付くことで、担当医に伝えるべき症状であることを患者が速やかに認識するのに役立つ。
- 自殺を考えたり自殺を企てた場合、使用しているフルオロキノロン系薬を中止し、直ちに担当医または他の医療従事者に相談すること。



◇自殺念慮および自殺行為の報告

MHRAは、ciprofloxacinによる治療を受けた後に自殺した患者1人に関する死亡後の検視官報告^Dを受けた。患者にはうつ病や精神健康上の問題の既往はなかった。検視官は、ciprofloxacinを使用している患者が自殺行動を起こす潜在的なリスクと、うつ病患者ではそのリスクが高まる可能性への懸念を表し、その重要性を医療従事者に伝える必要性を示した。

製品情報には、ciprofloxacinおよび他のフルオロキノロン系薬の使用に伴い精神系の医薬品有害反応が生じる可能性に関する警告が記載されている。SmPC(製品概要)^Eには、ciprofloxacinの使用に伴い(初回使用後も含め)、精神系有害反応が生じる可能性があるとして記載されている。また、まれにうつ病や精神病が自殺念慮や自殺企図に進行することがあり、その場合には直ちにciprofloxacinの使用を中止すべきであると記載されている。

患者向け情報リーフレット(PIL)^Fでは、精神系有害反応が発現する可能性があること、ciprofloxacinが処方される前にうつ病や精神障害があった場合、ciprofloxacinによる治療でそれらの症状が増悪する可能性があるとして助言している。また、まれにうつ病や精神障害が自殺念慮や自殺企図に進行することがあり、その場合には直ちに担当医に連絡すべきであるとの助言が記載されている。

今回入手したデータからは、これらの潜在的有害反応が発現する頻度や発現リスクのある期間を示すことはできない。精神系の症状が現れたら、医薬品の使用中止後しばらく経過してから起こった場合であっても、医師の診察を受けるよう、予め患者に助言すべきである。

^D Coroner's report

^E Summary of Product Characteristics

CiprofloxacinのSmPC: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4341/smpc>

^F CiprofloxacinのPIL: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4341/pil>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

[Vol.16 No.19 \(2018/09/20\) R01](#)

「フルオロキノロン系抗菌薬:低血糖症および精神医学的有害反応のリスクのため製品表示改訂をFDAは要求」

薬剤情報

◎Ciprofloxacin〔シプロフロキサシン(JP), シプロフロキサシン塩酸塩水和物, Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate (JP), ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済

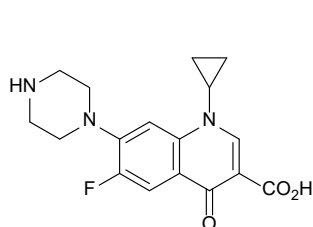
◎Delafloxacin〔ニューキノロン系抗菌薬]国内:開発中止 海外:発売済

◎Levofloxacin〔レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済

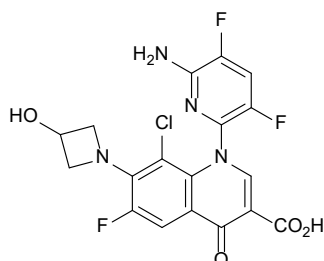
※Levofloxacin は, ラセミ体である ofloxacin の一方の光学活性 S-(-)体である。

◎Moxifloxacin〔モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済

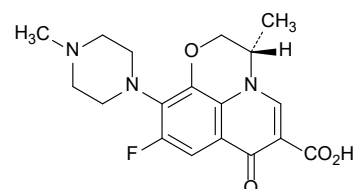
◎Ofloxacin〔オフロキサシン(JP), ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済



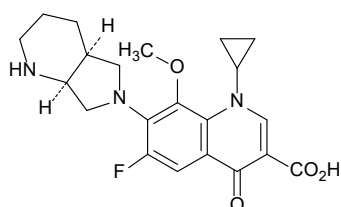
Ciprofloxacin



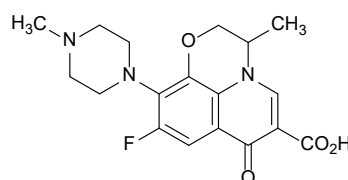
Delafloxacin



Levofloxacin



Moxifloxacin



Ofloxacin

Vol.21 (2023) No.22 (10/26) R02

【 カナダ Health Canada 】

● Pembrolizumab [‘Keytruda’] および atezolizumab [‘Tecentriq’]: 再生不良性貧血の潜在的リスクに関する安全性評価の概要

Summary Safety Review - Keytruda (pembrolizumab) and Tecentriq (atezolizumab) - Assessing the Potential Risk of Aplastic Anemia

Safety Reviews

通知日: 2023/08/17 更新日 2023/10/25

<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1691503886633>

◇ 重要なメッセージ

- Pembrolizumab [‘Keytruda’] および atezolizumab [‘Tecentriq’] は、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)^A と呼ばれる医薬品クラスに属する抗がん薬である。これらのICIは、さまざまな種類のがんの治療を適応として、カナダで販売承認を受けている。
- Health Canada は、pembrolizumab または atezolizumab の使用に伴う再生不良性貧血の潜在的风险についてレビューした。この安全性レビューの契機となったのは、製造業者および医学文献から入手した安全性情報であった。
- 入手した情報を Health Canada がレビューした結果、pembrolizumab または atezolizumab の使用は、再生不良性貧血のリスクに関連する可能性のあることが見出された。またレビューでは、このリスクは ICI クラスのすべての医薬品に当てはまることを見出されている。
- Health Canada は再生不良性貧血のリスクを記載するため、製造業者と共同で、pembrolizumab および atezolizumab、ならびに本リスクが現時点で記載されていないICIクラスの他の医薬品^B について、カナダ製品モノグラフ (CPM)^C の製品安全性情報の改訂を行っている。また Health Canada は、この最新情報を Health Product InfoWatch^D を介して医療従事者に知らせる予定である。

◇ 概要

Pembrolizumab および atezolizumab は ICI と呼ばれる医薬品クラスに属している。これらの医薬品は、免疫系に働いてがん細胞の増殖を制御する。ICI クラスの他の医薬品でカナダにおいて販売承認を受けているのは、avelumab [‘Bavencio’], durvalumab [‘Imfinzi’], dostarlimab [‘Jemperli’], cemiplimab [‘Libtayo’], nivolumab [‘Opdivo’] および ipilimumab [‘Yervoy’] である。

^A immune checkpoint inhibitor

^B avelumab [‘Bavencio’], durvalumab [‘Imfinzi’], dostarlimab [‘Jemperli’], cemiplimab [‘Libtayo’]

^C Canadian product monograph

^D <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch.html> (訳注)

2021年にHealth Canadaは安全性レビュー^Eを完了し、nivolumabによる単独療法、またはipilimumabとの併用療法は、自己免疫性溶血性貧血、再生不良性貧血、サイトカイン放出症候群、および腫瘍崩壊症候群のリスクに関連する可能性がある(possible)ことを見出した。その時点でこれらのリスクを記載するために、nivolumabおよびipilimumabのCPMは改訂された。

2023年にHealth Canadaは、pembrolizumabまたはatezolizumabの使用に伴う再生不良性貧血の潜在的リスクについてレビューした。この安全性レビューの契機となったのは、製造業者および医学文献から入手した安全性情報であった。

再生不良性貧血は、造血能が低下して血球細胞が十分に産生できなくなる疾患であり、疲労、出血時間延長、感染症のリスク上昇などの徴候・症状を伴う。

◇カナダでの使用状況

- Pembrolizumabおよびatezolizumabは、さまざまな種類のがんの治療を適応として、カナダで販売承認を受けている処方箋薬である。
- Pembrolizumabは2015年からカナダで販売されている。現在、点滴静注液として利用可能である。
- Atezolizumabは2017年からカナダで販売されている。現在、点滴静注用濃縮液が利用可能である。

◇安全性レビュー^Fの結果

- Health Canadaは、製造業者から提供された情報、ならびにCanada Vigilanceデータベース^G、WHOの有害反応データベース^H、および科学文献の検索から得た情報をレビューした。
- Health Canadaは、pembrolizumab使用患者における再生不良性貧血の症例12例(国内症例1例、国外症例11例)をレビューした。その12例のうち、1例はpembrolizumabの使用に関連する可能性が高い(probable)、9例(国内症例1例を含む)は、関連する可能性がある(possible)と判断された。1例は関連する可能性は低い(unlikely)と判断され、1例は評価できなかった。
- Health Canadaは、atezolizumab使用患者における再生不良性貧血の国外症例2例をレビューした。いずれの症例もatezolizumabの使用に関連する可能性がある(possible)と判断された。
- また、Health Canadaは、科学文献で発表されたpembrolizumabまたはatezolizumabの使用に伴う再生不良性貧血を報告している論文9報をレビューした。レビューしたエビデンスから、

^E [Summary Safety Review - Opdivo \(nivolumab\) - Assessing the Potential Risks of Certain Blood Disorders, and Cytokine Release and Tumor Lysis Syndromes \(2021/05/19\)](#)

^F 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の情報、pembrolizumabおよびatezolizumabの使用実態に関するカナダ国内外での知見などが解析・検討された。

^G カナダ国内の報告は[Canada Vigilance Online Database](#)のサイトからアクセスできる。

^H WHOの有害事象データベースVigiAccessのサイト: <https://www.vigiaccess.org/>

pembrolizumab または atezolizumab の使用と再生不良性貧血のリスクとの関連がさらに裏付けられている。

- ICI が再生不良性貧血を引き起こす生物学的機序, および Health Canada が以前行った nivolumab に関するレビュー (単独療法および ipilimumab との併用療法) の結論など, 入手したエビデンスにもとづき, 再生不良性貧血のリスクは ICI クラスの医薬品すべてに適用されると結論された。

◇結論および措置

- 入手した情報をHealth Canadaがレビューした結果, pembrolizumabまたはatezolizumabの使用は, 再生不良性貧血のリスクに関連する可能性のあることが見出された。またレビューでは, このリスクはICIクラスのすべての医薬品に当てはまることを見出されている。
- Health Canadaは再生不良性貧血のリスクを記載するため, 製造業者と共同で, pembrolizumabおよびatezolizumab, ならびに本リスクが現時点で記載されていないICIクラスの他の医薬品^Bについて, CPMの製品安全性情報の改訂を行っている。NivolumabおよびipilimumabのCPMには, このリスクは既に記載されている。
- Health Canadaは, 消費者および医療従事者に対し, pembrolizumabおよびatezolizumab, ならびにその他の健康関連製品^Iの使用に伴い発現した副作用をCanada Vigilance Program^Jに報告するよう奨励する。
- Health Canadaは, 潜在的な有害反応を特定・評価するため, カナダで販売されているすべての健康関連製品と同様, ICI関連の安全性情報を引き続きモニターし, 新たな健康リスクが特定された場合は, 適切な措置をタイムリーに講じる。

薬剤情報

- ◎Avelumab [アベルマブ (遺伝子組換え), Avelumab (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
- ◎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
- ◎Dostarlimab [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: 開発中 (Phase II/Phase III; 2023年8月現在) 海外: 発売済
- ◎Cemiplimab [セミプリマブ (遺伝子組換え), Cemiplimab (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
- ◎Nivolumab [ニボルマブ (遺伝子組換え), Nivolumab (Genetical Recombination), ヒト型抗ヒト

^I health products

^J <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

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

◎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

◎Atezolizumab〔アテゾリズマブ(遺伝子組換え), Atezolizumab (Genetical Recombination), 抗 PD-L1ヒト化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