



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.25 (2022/12/08)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【カナダHealth Canada】

- ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬:主要有害心血管イベント(MACE), 血栓症(致命的イベントを含む), および悪性腫瘍のリスク .....2

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

- Prescriber Update Vol. 43 No.3
  - Mycophenolate Mofetil: 逆説的な急性炎症性症候群 .....7

#### 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.25 (12/08) R01

### 【カナダHealth Canada】

- ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬: 主要有害心血管イベント (MACE), 血栓症 (致死的事件を含む), および悪性腫瘍のリスク

#### Janus Kinase Inhibitors and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Thrombosis (Including Fatal Events) and Malignancy

#### Recalls and safety alerts - Health professional risk communication

通知日: 2022/10/31

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/janus-kinase-inhibitors-and-risk-major-adverse-cardiovascular-events-thrombosis>

(抜粋)

#### ◇概要

Tofacitinib [‘Xeljanz’] に関する臨床試験の最終結果から、関節リウマチ (RA)<sup>A</sup> 患者において、tofacitinib は TNF 阻害薬<sup>B</sup> に比べ、MACE<sup>C</sup>、血栓症、悪性腫瘍、重篤な感染症、および致死的事件のリスクが上昇することが示された。さらに、後ろ向き観察研究の予備的結果から、関節リウマチ患者において、baricitinib [‘Olumiant’] は TNF 阻害薬に比べ、MACE および血栓症のリスク上昇に関連することが示唆されている。

Health Canada は、安全性に関するこれらの知見、および類似した作用機序をもつことから、他のヤヌスキナーゼ (JAK)<sup>D</sup> 阻害薬 (abrocitinib [‘Cibinqo’], fedratinib [‘Inrebic’], ruxolitinib [‘Jakavi’], baricitinib, および upadacitinib [‘Rinvoq’]) についても、MACE、血栓症 (致死的事件を含む)、および悪性腫瘍のリスクを否定することはできないと考えた。

Health Canada は予防的措置として、製造業者と共同で、JAK 阻害薬のカナダ製品モノグラフ (CPM)<sup>E</sup> に記載されているこれらのリスク情報を更新し、製品間で統一を図る作業を行っている。

#### ◇重要なメッセージ

- Health Canada は以前にも、Pfizer Canada 社と共同で、JAK 阻害薬の tofacitinib の使用に伴う MACE、血栓症、悪性腫瘍、致死的事件、および重篤な感染症のリスクに関して通知している<sup>F</sup>。[‘Xeljanz’]/[‘Xeljanz XR’]<sup>G</sup> の CPM は、これらのリスクを記載して改訂されている。
- 後ろ向き観察研究の予備的結果から、baricitinib による治療を受けている RA 患者では、

<sup>A</sup> rheumatoid arthritis

<sup>B</sup> tumour necrosis factor inhibitors: 腫瘍壊死因子 (TNF) に対する生体の反応を抑制する医薬品クラス

<sup>C</sup> major adverse cardiovascular event

<sup>D</sup> Janus Kinase

<sup>E</sup> Canadian Product Monograph

<sup>F</sup> 2022年1月12日付Recalls and safety alerts “[XELJANZ/XELJANZ XR \(tofacitinib\) – Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Malignancy, Thrombosis and Infection](#)”

<sup>G</sup> XELJANZ (tofacitinib) tablets, for oral use /XELJANZ XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use

TNF阻害薬に比べ、MACEおよび血栓症のリスクが上昇することが示唆されている。

- Health Canadaは、安全性に関するこれらの知見、および類似した作用機序をもつことから、他のJAK阻害薬(abrocitinib, fedratinib, ruxolitinib, baricitinib, およびupadacitinib)についても、MACE, 血栓症(致命的イベントを含む), および悪性腫瘍のリスクを否定することはできないと考えた。
- Health Canadaは予防的措置として、製造業者と共同で、JAK阻害薬のCPMに記載されているこれらのリスク情報を更新し、製品間で統一を図る作業を行っている。
- 医療従事者に対し、以下の助言を行う。
  - JAK阻害薬による治療を開始または継続する前に、CPMの安全性情報を参照すること。
  - 患者一人一人について、特に高齢患者(65歳超)、喫煙者または喫煙歴のある患者、他の心血管系(CV)<sup>H</sup>または悪性腫瘍のリスク因子を有する患者、悪性腫瘍の基礎疾患のある患者または悪性腫瘍を発症している患者、および血栓症のリスクが高い可能性のある患者については、JAK阻害薬のベネフィットおよびリスクを比較考量すること。

#### ◇背景

カナダでは、いくつかのJAK阻害薬が、RA, 乾癬性関節炎, 強直性脊椎炎, 潰瘍性大腸炎, アトピー性皮膚炎, 移植片対宿主病, 特定の骨髄増殖性疾患など、さまざまな適応で承認されている。

2022年1月12日付の Recalls and safety alerts<sup>F</sup>で通知したように、Health Canadaは臨床試験A3921133<sup>I</sup>の最終結果のレビューを行った。このレビューで、tofacitinib(5 mgを1日2回投与または10 mgを1日2回投与)による治療を受けていた患者では、TNF阻害薬による治療を受けていた患者に比べ、MACE および悪性腫瘍のリスクが上昇することが見出された。さらに、tofacitinib 10 mgを1日2回投与する群では、tofacitinib 5 mgを1日2回投与する群およびTNF阻害薬治療群に比べ、心血管突然死を含む全死因死亡、血栓症、および重篤な感染症のリスクが上昇することが示された。[‘Xeljanz’]/[‘Xeljanz XR’]のCPMはこれらのリスクを記載して改訂された。また、RAの適応についても改訂された。

Health Canadaは同レビューから得られた知見にもとづき、追加の警告または措置の必要性を判断するため、炎症性疾患を適応とする他のJAK阻害薬(baricitinibおよびupadacitinib)にもこれらのリスクが該当するかについて評価を行った<sup>J</sup>。Health Canadaは後ろ向き観察研究B023の予備的結果をレビューした。この研究では、baricitinib 2 mgによる治療、および4 mgによる治療を受けていたRA患者とTNF阻害薬による治療を受けていた患者との間で、MACE, 静脈血栓塞栓症、および重

<sup>H</sup> cardiovascular

<sup>I</sup> [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02092467](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02092467) 別名: ORAL Surveillance試験(訳注)

<sup>J</sup> 2022年9月16日付"Summary Safety Review - Xeljanz/Xeljanz XR (tofacitinib), Olumiant (baricitinib) and Rinvoq (upadacitinib) - Janus Kinase (JAK) Inhibitors - Health Canada"参照。  
<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00287>

篤な感染症の発現率が比較された。この研究の予備的結果から、baricitinibによる治療を受けていたRA患者では、TNF阻害薬に比べ、MACEおよび血栓症の発現率が高いことが示唆された。この研究では悪性腫瘍の評価は行われなかった。

Health Canadaは、安全性に関するこれらの知見、および類似した作用機序をもつことから、他のJAK阻害薬(abrocitinib, fedratinib, ruxolitinib, baricitinib, およびupadacitinib)についても、MACE, 血栓症(致命的イベントを含む)、および悪性腫瘍のリスクを否定することはできないと考えた。Health Canadaは予防的措置として、製造業者と共同で、JAK阻害薬のCPMにおけるMACE, 血栓症(致命的イベントを含む)、および悪性腫瘍に対する警告および注意事項を更新し、製品間で統一を図る作業を行っている。

#### ◇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。

- 患者一人一人について、特に高齢患者、喫煙者または喫煙歴のある患者、他の CV または悪性腫瘍のリスク因子を有する患者、悪性腫瘍の基礎疾患のある患者または悪性腫瘍を発症している患者、および血栓症のリスクが高い可能性のある患者については、JAK 阻害薬のベネフィットおよびリスクを比較考量すること。
- 患者に対し、JAK阻害薬はMACE(非致死性の心筋梗塞を含む)の発現リスクを高める可能性のあることを伝えること。すべての患者、特に高齢患者、喫煙者または喫煙歴のある患者、および他のCVのリスク因子を有する患者に対し、脳卒中やCVイベントの症状が現れないか注意するように指示すること。心臓障害の症状が発現した場合には、JAK阻害薬の使用を中止して直ちに医療機関を受診するよう、予め患者に伝えておくこと。
- JAK阻害薬は、肺癌、リンパ腫など、特定のがんのリスクを高める可能性のあることを患者に伝えること。がん(種類を問わない)の既往のある患者はそのことを担当の医療従事者に伝えるよう、患者に指示すること。
- 血栓症の症状が発現した場合にはJAK阻害薬の使用を中止して直ちに医療機関を受診するよう、予め患者に助言すること。

#### ◇Health Canadaが講じた措置

Health Canadaは製造業者と共同で、JAK阻害薬のカナダ製品モノグラフ(CPM)においてMACE, 血栓症(致命的イベントを含む)、および悪性腫瘍のリスク情報を更新し、製品間で統一を図る作業を行っている。Health Canadaは、Healthy CanadiansウェブサイトのRecalls and Safety Alerts Database<sup>K</sup>を介して、医療従事者およびカナダ国民にこの重要な安全性情報を提供している。

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

## 参考情報

※本件に関連して、Health Canadaから2022年11月1日付で国民一般向けの通知が行われている。

“Canadian labelling for all JAK inhibitors to include risks of serious heart-related problems, fatal blood clots and cancer”

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/canadian-labelling-all-jak-inhibitors-include-risks-serious-heart-related-problems>

## ◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【マレーシアNPRA】

[Vol.20 No.09 \(2022/04/27\) R03](#)

「関節リウマチ患者におけるヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬:主要有害心血管イベント(MACE)および悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)のリスク」

【英MHRA】

[Vol.19 No.26 \(2021/12/23\) R02](#)

「Tofacitinib[‘Xeljanz’]:主要な心血管系事象および悪性腫瘍に対する新たなリスク最小化策」

【米FDA】

[Vol.19 No.22 \(2021/10/28\) R01](#)

「特定の慢性炎症疾患に適応のあるヤヌスキナーゼ阻害薬について、FDAは重篤な心臓関連イベント、がん、血栓、および死亡のリスク上昇に関する枠組み警告を要求」

[Vol.17 No.09 \(2019/04/25\) R01](#)

「Tofacitinib([‘Xeljanz’], [‘Xeljanz XR’]):関節リウマチ患者での高用量使用に伴う肺塞栓症および死亡のリスクが安全性臨床試験で示される;FDAが調査」

## 薬剤情報

◎Abrocitinib[アブロシチニブ, ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬, アトピー性皮膚炎治療薬, 免疫疾患治療薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Fedratinib[ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬, 骨髄線維症治療薬, 抗腫瘍薬]国内:開発中 (Phase II:2022/10/01現在) 海外:発売済

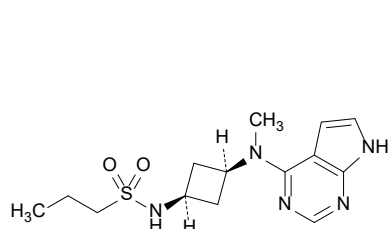
◎Ruxolitinib[ルキシソリチニブリン酸塩, Ruxolitinib Phosphate, ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬, 骨髄線維症治療薬, 真性多血症治療薬, 抗腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Baricitinib[バリシチニブ, ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬, 抗リウマチ薬, 免疫疾患治療薬]国内:発売済 海外:発売済

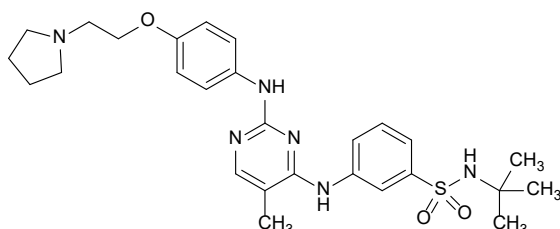
※国内ではSARS-CoV-2による肺炎(ただし, 酸素吸入を要する患者に限る)の効能または効果で追加承認取得(2021/04/23)

◎Upadacitinib〔ウパダシチニブ水和物, Upadacitinib Hydrate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗リウマチ薬, 免疫疾患治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

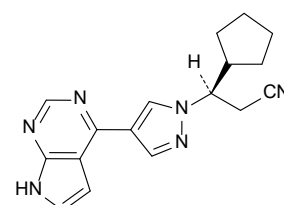
◎Tofacitinib〔トファシチニブクエン酸塩, Tofacitinib Citrate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗リウマチ薬, 潰瘍性大腸炎治療薬, 免疫抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



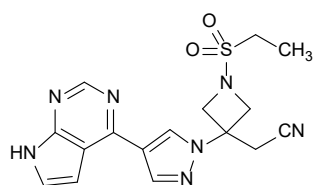
Abrocitinib



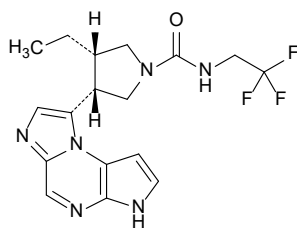
Fedratinib



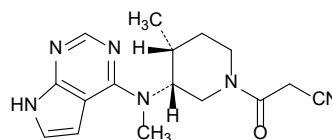
Ruxolitinib



Baricitinib



Upadacitinib



Tofacitinib

Vol.20 (2022) No.25 (12/08) R02

【NZ MEDSAFE】

●Mycophenolate mofetil: 逆説的な急性炎症性症候群

Paradoxical acute inflammatory syndrome with mycophenolate mofetil

Prescriber Update Vol.43 No.3

通知日: 2022/09/01

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2022/Paradoxical-acute-inflammatory-syndrome-with-mycophenolate-mofetil.html>

[https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43\(3\)-September-2022.pdf#page=12](https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43(3)-September-2022.pdf#page=12)

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- 急性炎症性症候群は、mycophenolate mofetil (MPM)<sup>A</sup>、mycophenolic acid (MPA) などの de novo プリン合成阻害薬の使用に関連した逆説的な炎症性の有害反応である。
- この症候群を発現した患者は、発熱、関節痛、関節炎、筋肉痛、および炎症マーカー上昇などの症状を呈する。
- これまでのところ、この症候群はMPMおよびMPAとの関連でのみ報告されているが、他のプリン合成阻害薬によっても発現する可能性がある。

◇ ◇ ◇

ニュージーランドのmycophenolate mofetil[‘CellCept’]のデータシート<sup>B</sup>は、2021年1月に、新たに報告された逆説的な炎症誘発反応として、de novo プリン合成阻害薬関連の急性炎症性症候群を記載し、改訂された<sup>1)</sup>。本稿では、この有害反応に関する情報を提供する。

◇De novo プリン合成阻害薬について

プリンは、DNA分子およびRNA分子の構成単位であり、また、細胞の生存と増殖を促進するためのエネルギーおよびコファクターを提供する<sup>2)</sup>。さらに、免疫反応や宿主-腫瘍間の相互作用など多くの生物学的プロセスに関与している<sup>2)</sup>。プリンの細胞内プールを補充・維持するためには、de novo 合成経路が不可欠である<sup>2)</sup>。De novo プリン合成阻害薬はこの経路を阻害することから、免疫抑制薬として用いられている。

Mycophenolate mofetil (MPM) は、生体内で速やかにmycophenolic acid (MPA) に代謝されるプロドラッグである。MPAはイノシン酸デヒドロゲナーゼの阻害薬であり、グアノシンヌクレオチド合成のde novo経路を阻害し、その結果、Tリンパ球およびBリンパ球の増殖を抑制する<sup>1)</sup>。

<sup>A</sup> 原文中ではMFMであるが、誤りと考えられる。日本国内ではMMFと略されることも多い。(訳注)

<sup>B</sup> <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Cellceptcapsuspinf.pdf>

['CellCept']は、ニュージーランド国内で販売されている唯一のMPM製品であり、同種臓器移植を受けた成人および同種腎移植を受けた小児における固形臓器拒絶反応の抑制を適応として承認されている<sup>1)</sup>。ニュージーランド国内で販売されているMPA製品はない。

#### ◇De novoプリン合成阻害薬関連の急性炎症性症候群

急性炎症性症候群は、MPMおよびMPAとの関連がみられている逆説的な炎症誘発性有害反応である<sup>3)</sup>。市販後報告におけるこの有害反応の発現頻度はまれ(uncommon)として分類されている( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ )<sup>c</sup>。症例報告では、医薬品の使用と急性炎症性症候群の発現との間の密接な時間的関連性が記述されている。症例報告で示されていたpositive de-challengeおよびpositive re-challenge<sup>d)</sup>は、因果関係を示唆している<sup>3,4)</sup>。

急性炎症性症候群の発現機序は、完全には解明されていない。MPA-acyl glucuronide(MPAの代謝物)に誘発されて炎症性サイトカインが全身に放出され、症候群の発現に関与している可能性がある<sup>5)</sup>。

これまでのところ、同症候群は、MPMおよびMPAとの関連でのみ報告されているが、他のプリン合成阻害薬についても発現する可能性がある。

#### ◇ニュージーランド国内の情報

2022年7月7日時点で、有害反応モニタリングセンター<sup>e)</sup>は、de novoプリン合成阻害薬関連の急性炎症性症候群の報告を受けていない。

#### ◇処方者への助言

- Mycophenolate mofetilを処方する際には、急性炎症性症候群のリスクに留意すること。
- 患者が発熱、関節炎、関節痛、筋肉痛、炎症マーカー上昇の徴候・症状を示した場合、急性炎症性症候群について検討すること。
- 臨床的必要性に応じて、治療を中止すること。得られた情報によれば、症状は治療中止後に急速に改善することが示唆されている。

#### 文 献

- 1) Roche Products (New Zealand) Limited. 2021. *CellCept New Zealand Data Sheet* 29 January 2021.URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Cellceptcapsuspinf.htm](https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Cellceptcapsuspinf.htm) (accessed 13 June 2022).
- 2) Yin J, Ren W, Huang X, et al. 2018. Potential mechanisms connecting purine metabolism and

<sup>c</sup> 原文では「1000」だが、ニュージーランドのデータシート中の"Post-Marketing Experience"の項目では uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )となっているため「100」に修正した。(訳注)

<sup>d</sup> positive de-challenge: 薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること。positive re-challenge: 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること。(訳注)

<sup>e</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring



cancer therapy. *Frontiers in Immunology* 9(Jul 30): 1697. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01697 (accessed 22 July 2022).

- 3) Maruyama Y, Sadahira T, Mitsui Y, et al. 2018. Acute inflammatory syndrome paradoxically induced by de novo purine inhibitors synthesis before renal transplantation: a case report and review of the literature. *Transplantation Proceedings* 50(3): 895–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.12.030 (accessed 13 June 2022).
- 4) Konon I, Cronin ME, Ryan LM. 2008. Acute inflammatory syndrome following introduction of mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 59(5): 754–6. DOI: 10.1002/art.23574 (accessed 13 June 2022).
- 5) Maes B, Oellerich M, Ceuppens JL, et al. 2002. A new acute inflammatory syndrome related to the introduction of mycophenolate mofetil in patients with Wegener’s granulomatosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 17(5): 923–6. DOI: 10.1093/ndt/17.5.923 (accessed 12 June 2022).

---

#### 薬剤情報

◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル, プリン拮抗薬, 免疫抑制薬〕国内: 発売済  
海外: 発売済

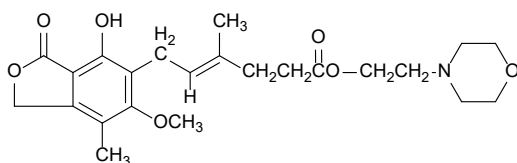
※Mycophenolate MofetilはJAN/USANによる表記。INN表記はMycophenolic Acid。

◎Mycophenolic Acid〔ミコフェノール酸, プリン拮抗薬, 免疫抑制薬〕海外: 発売済

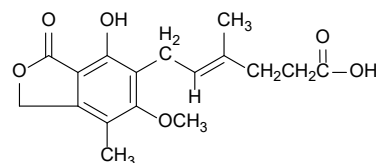
※Mycophenolate mofetilは, 体内で活性型であるmycophenolic acidに変換される。

国内での販売はmycophenolate mofetilのみ。

米国ではmycophenolate mofetilとmycophenolic acid両成分の製品が販売されている。



Mycophenolate Mofetil



Mycophenolic Acid

以上

---

#### 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子