



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.21 (2023/10/12)

目 次

各国規制機関情報

【カナダ Health Canada】

- Osimertinib[‘Tagrisso’]:横紋筋融解症および他のミオパチー関連事象の潜在的リスクに関する安全性評価の概要2

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

- モニタリング通知:インターロイキン阻害薬と膵炎の潜在的リスク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.21 (10/12) R01

【カナダHealth Canada】

- Osimertinib[‘Tagrisso’]:横紋筋融解症および他のミオパチー関連事象の潜在的リスクに関する安全性評価の概要

Summary Safety Review - Tagrisso (osimertinib) - Assessing the Potential Risk of Rhabdomyolysis and Other Myopathy-related Events

Safety Reviews

通知日:2023/09/13, 更新日:2023/10/12

<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1690380271165>

◇重要なメッセージ

- Osimertinib[‘Tagrisso’]は成人における特定の種類の肺癌^Aの治療を適応としてカナダで承認されている。
- Health Canadaは、osimertinibの使用に伴う横紋筋融解症および他のミオパチー関連事象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、米国FDAによる横紋筋融解症のリスクに関する調査、および科学文献で公表されたosimertinibの使用に伴う筋炎およびCPK^B上昇の症例であった^{1,2,3}。
- 入手した情報をHealth Canadaがレビューした結果、osimertinibの使用は、横紋筋融解症および他のミオパチー関連事象(筋炎、CPK上昇など)に関連する可能性のあることが見出された。
- Health Canadaは横紋筋融解症、筋炎、およびCPK上昇の症例が報告されているという警告を記載するため、製造業者と共同で、osimertinibの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

Health Canadaは、osimertinib[‘Tagrisso’]の使用に伴う横紋筋融解症および他のミオパチー関連事象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、米国FDAによる横紋筋融解症のリスクに関する調査、および科学文献で公表されたosimertinibの使用に伴う筋炎およびCPK上昇の症例であった^{1,2,3}。

^A EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌およびEGFR T790M遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌。詳細はカナダ製品モノグラフを参照。https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00069883.PDF (訳注)

^B creatine phosphokinase

^C Canadian product monograph

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

ミオパチーは筋障害の総称である。まれにみられる重篤な疾患である横紋筋融解症は、骨格筋の融解・壊死と血中CPKの顕著な上昇を伴う重症型のミオパチーである。骨格筋の融解・壊死の有無は血中CPKの測定により判断することができる。

◇カナダでの使用状況

- Osimertinibは成人における特定の種類の肺癌(さまざまな病期)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。
- Osimertinibは2016年からカナダで販売されている。現在, [‘Tagrisso’]の製品名で40 mgおよび80 mgの経口錠が利用可能である。
- 2022年にカナダの小売薬局^Eで調剤されたosimertinibの処方件数は推定で約14,000件であった。

◇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および公表文献の検索から得た情報をレビューした。
- レビュー時点で、Health Canadaはosimertinibとの関連が疑われるミオパチー関連事象(CPK上昇)のカナダでの症例報告を1件受けていた。その報告は十分な詳細情報が含まれていなかったためHealth Canadaは評価できなかった。
- Health Canadaは、osimertinibの使用患者におけるカナダ国外での横紋筋融解症および/または他のミオパチー関連事象(筋炎およびCPK上昇)の症例22例(そのうち7例は公表文献より)をレビューした。
- レビューした22例のうち:
 - 3例はosimertinibの使用に関連する可能性が高い(probable)と判断された。そのうち1例は横紋筋融解症, 1例は筋炎, 1例はCPK上昇であった。
 - 15例は関連する可能性がある(possible)と判断された。そのうち3例は横紋筋融解症, 4例は横紋筋融解症と筋炎の両方が記載されており, 4例は筋炎, 4例はCPK上昇であった。
 - 2例は関連する可能性は低い(unlikely)と判断された。いずれもCPK上昇であった。1例の死亡例が報告されたが, osimertinibの使用には関連しないと判断された。
 - 2例は臨床情報が不十分であったため評価できなかった。

◇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, osimertinibの使用は, 横紋筋融解症および他のミオパチー関連事象(筋炎, CPK上昇など)のリスクに関連する可能性のあることが

^E retail pharmacies

^F 本安全性レビューでは, 科学文献, 医学文献, カナダ国外の情報, osimertinib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。

見出された。

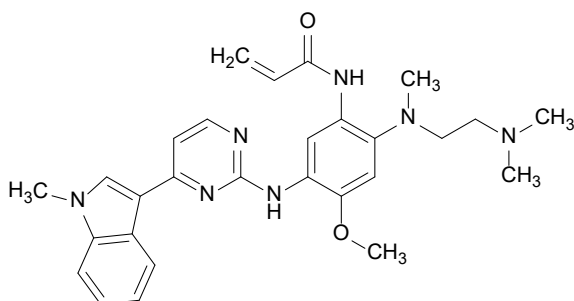
- Health Canadaは横紋筋融解症，筋炎，およびCPK上昇の症例が報告されているという警告を記載するため，製造業者と共同で，osimertinibのカナダ製品モノグラフ(CPM)の製品安全性情報の改訂を行っている。
- またHealth Canadaは，この最新情報をHealth Product InfoWatchを介して医療従事者に知らせる予定である。
- Health Canadaは，消費者および医療従事者に対し，osimertinibおよびその他の健康関連製品^Hの使用に伴い発現した副作用をCanada Vigilance Program^Iに報告するよう奨励する。
- Health 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，osimertinibに関わる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。

文 献

- 1) Crowley F, Fitzgerald B, Bhardwaj A, et al. Life threatening myositis in a patient with EGFR-mutated NSCLC on osimertinib: case report. *JTO Clin Res Rep*. 2022. Vol: 3. Page(s): 100260 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtocr.2021.100260>
- 2) Parafianowicz, P., R. Krishan, B. D. Beutler, R. X. Islam, T. Singh Myositis – A common but underreported adverse effect of osimertinib: Case series and review of the literature. *Cancer Treatment and Research Communications* 2020 25.
- 3) Sugimoto, H., S. Matsumoto, Y. Tsuji, K. Elevated serum creatine kinase levels due to osimertinib: A case report and review of the literature *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2022 28(2): 489-494.

薬剤情報

©Osimertinib〔オシメルチニブメシル酸塩, Osimertinib Mesilate, EGFR(epidermal growth factor receptor; 上皮成長因子受容体)チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



^H health products

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

Vol.21 (2023) No.21 (10/12) R02

【NZ MEDSAFE】

●モニタリング通知: インターロイキン阻害薬と膵炎の潜在的リスク

Interleukin inhibitors and the possible risk of pancreatitis

Safety Communications—Monitoring Communication

通知日: 2023/05/10

<https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/Interleukin-Inhibitors-Possible-Risk-Pancreatitis.asp>

患者はモニタリング通知 (monitoring communication)^Aの対象となっている医薬品の使用を自己判断で**中止すべきではない**。使用中の医薬品に関して何らかの懸念がある患者は、担当の医療従事者に相談すべきである。モニタリング通知は、その医薬品が有害事象を引き起こしていることを示すものではない。



ニュージーランドの医薬品有害反応委員会 (MARC)^Bは、2023年3月の会議でインターロイキン阻害薬が膵炎を引き起こす可能性があるか否かについて討議した。

MARCは、すべてのインターロイキン阻害薬が膵炎に関連することを示す強固なエビデンスがあるという判断は示さなかった。MARCはMedsafeに対し、この薬剤クラスについてさらなる情報を得るため、モニタリング通知を発行するよう勧告した。

本通知は、インターロイキン阻害薬の使用と関連していた可能性のある膵炎症例の報告を促すことを目的としている。

インターロイキン阻害薬は、免疫細胞のシグナル伝達分子として働くインターロイキンを阻害することで炎症を低減する¹⁾。

各インターロイキン阻害薬は、1種類またはそれ以上のインターロイキンを標的として作用し、特定の炎症性疾患の治療を適応としている。

◇詳細情報

2023年3月の会議で、MedsafeはMARCに対し、tocilizumab (インターロイキン-6阻害薬)と膵炎との関連を示すエビデンスがあるか、また膵炎がすべてのインターロイキン阻害薬のクラス効果であり得るかを検討するよう要請した。

MARCは、エビデンスからtocilizumabによる治療と膵炎との関連が示されたと判断し、tocilizumabおよびsiltuximab (ニュージーランドで使用可能なもう1つのインターロイキン-6阻害薬)のデータシート改訂を勧告した。MARCは、入手可能なエビデンスにもとづいて、膵炎がすべての

^A 医薬品の安全性懸念が特定された際にMedsafeが発行するシグナル通知。NIHS医薬品安全性情報Vol.13 No.25 (2015/12/17)R05を参照。M²スキームについては、NIHS医薬品安全性情報Vol.15 No.13 (2017/06/29)R03の参考情報を参照。(訳注)

^B Medicines Adverse Reactions Committee

インターロイキン阻害薬のクラス効果とは判断しなかったが、この薬剤クラスに関するさらなる情報を得るためにモニタリング通知を発行するよう勧告した。

MARCによる討議の詳細については、議事録^Cを参照すること。MARCに提出された報告書(pdf 354KB, 28ページ)は以下を参照。

<https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/193-Interleukin-inhibitors-and-pancreatitis.pdf>

各インターロイキン阻害薬の使用方法に関する助言および既知の副作用については、データシートおよび患者向け医薬品情報(CMI)の検索サイト^Dを参照のこと。

◇規制措置

Medsafeは、すべてのインターロイキン阻害薬について、使用に伴う膵炎の症例を報告するよう促すため、この潜在的な安全性シグナルをMedicines Monitoring (M²)スキームのリストに掲載している。M²スキームによるモニタリング期間は、2023年11月1日に終了する。

文 献

- 1) Heimall J. 2023. The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines. In: *UpToDate*. 30 January 2023.
URL:[uptodate.com/contents/the-adaptive-cellular-immune-response-t-cells-and-cytokines](https://www.uptodate.com/contents/the-adaptive-cellular-immune-response-t-cells-and-cytokines)
(accessed 17 March 2023).

参考情報

※ニュージーランドMedsafeは、2023年4月26日付で公開した第193回MARC会議(2023年3月開催)の議事録で、tocilizumab(インターロイキン-6阻害薬)の使用に伴う膵炎のリスクのレビューはWHOによるシグナル検出を契機として行われたこと、現在レビュー範囲をインターロイキン阻害薬全体に拡大している等と説明している。

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes193.htm#3.2.1>

※2021年7月13日付のWHO Pharmaceuticals Newsletterに、WHOの副作用報告データベースVigiBaseを用いてシグナル検出を行ったところ、tocilizumabの使用に伴う急性膵炎または膵炎の報告が不均衡に多く、関連を示すシグナルがみとめられたことが報告されている。

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342734/9789240031289-eng.pdf?sequence=1>

※Swissmedicは2023年2月8日付の通知で、Swissmedicファーマコビジランスデータベースから3例の薬剤性膵炎を示し、鑑別診断において急性膵炎を引き起こし得る原因の1つとして医薬品を見落とさないよう注意喚起している。

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/pharmacovigilance/vigilance-news/medikamenten-induzierte-pankreatitis.html>

^C <https://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes193.htm>

^D <https://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

薬剤情報【原文Products affectedの表に、医薬安全科学部にて日本の販売状況を追加して作成】

◇モニタリングの対象となったインターロイキン阻害薬

ニュージーランド			日本		
販売名 (有効成分名)	標的 インター ロイキン	適応疾患 ^a	一般名 (JAN)	適応疾患	添付文書上 の急性膵炎/ 膵炎に関する 記載
Ilaris ^b (canakinumab)	IL-1β	クリオピリン関連周期性症候群	カナキヌマブ	クリオピリン関連周期性症候群(家族性寒冷自己炎症症候群, マックル・ウェルズ症候群, 新生児期発症多臓器系炎症性疾患), 高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症), TNF受容体関連周期性症候群, 家族性地中海熱, 全身型若年性特発性関節炎	×
Simulect (basiliximab)	IL-2	腎移植後に発現する急性拒絶反応の抑制 ^E	バシリキシマブ	腎移植後の急性拒絶反応の抑制	×
Nucala (mepolizumab)	IL-5	好酸球性喘息	メポリズマブ	気管支喘息, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	×
Fasenra (benralizumab)	IL-5	好酸球性喘息	ベンラリズマブ	気管支喘息	×
Actemra (tocilizumab)	IL-6	関節リウマチ, 巨細胞性動脈炎, COVID-19, 多関節型若年性特発性関節炎, 全身型若年性特発性関節炎	トシリズマブ	関節リウマチ, 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, 全身型若年性特発性関節炎, 成人スチル病, キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見の改善, 悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群, SARS-CoV-2による肺炎, 高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎	○ その他の副作用(0.1~1%未満)
Sylvant (siltuximab)	IL-6	多中心性キャッスルマン病	未承認		
Stelara (ustekinumab)	IL-12, IL-23	乾癬性関節炎(関節症性乾癬), 尋常性乾癬, クロウン病, 潰瘍性大腸炎	ウステキヌマブ	尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 中等症から重症の活動期クローン病の導入療法・維持療法, 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法・維持療法	×
Cosentyx (secukinumab)	IL-17A	尋常性乾癬, 乾癬性関節炎(関節症性乾癬), 強直性脊椎炎, 脊椎関節炎, 若年性特発性関節炎	セクキヌマブ	尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 強直性脊椎炎, X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	×
Skyrizi (risankizumab)	IL-23	乾癬性関節炎, 尋常性乾癬	リサンキズマブ	中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法	×

a Medsafeの承認を受けたデータシートによる(medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp)

b ['Ilaris']は、現在ニュージーランドで販売されていない。

^E 移植後に初めて作られる(de novo)ドナー特異的抗体により起こる拒絶反応を抑制する。(訳注)

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子