



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.07 (2024/03/28)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【米FDA (U.S. Food and Drug Administration)】

- BCMAまたはCD19を標的とする自家CAR-T細胞免疫療法後のT細胞性悪性腫瘍の重大なリスクについてFDAが調査中.....2

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

- Drug Safety Update Volume 17, Issue 6, January 2024
  - フルオロキノロン系抗菌薬: 一般に推奨されている他の抗菌薬が不適切な場合にのみ処方すること.....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.22 (2024) No.07 (03/28) R01

### 【 米FDA 】

- BCMA または CD19 を標的とする自家 CAR-T 細胞免疫療法後の T 細胞性悪性腫瘍の重大なリスクについて FDA が調査中

#### **FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies Biologics Safety and Availability Communications**

通知日 : 2023/11/28

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous>

米国食品医薬品局 (FDA) は、BCMA<sup>A</sup> または CD19 を標的とする自家 CAR-T 細胞<sup>B</sup> 免疫療法による治療を受けた患者における T 細胞性悪性腫瘍 (CAR 陽性リンパ腫など) の報告を受けている。報告は、臨床試験および/または市販後有害事象 (AE) のデータソースから得られたものである。

FDA は、T 細胞性悪性腫瘍のリスクは、BCMA または CD19 を標的とする承認済みの遺伝子改変自家 CAR-T 細胞免疫療法に適用されると判断した。この医薬品クラスのいくつかの製品で、使用患者に T 細胞性悪性腫瘍が発現している。このクラスで現在承認されているのは、以下の製品である (販売名のアルファベット順に記載) :

- [ ‘Abecma’ ] idecabtagene vicleucel
- [ ‘Breyanzi’ ] lisocabtagene maraleucel
- [ ‘Carvykti’ ] ciltacabtagene autoleucel
- [ ‘Kymriah’ ] tisagenlecleucel
- [ ‘Tecartus’ ] brexucabtagene autoleucel
- [ ‘Yescarta’ ] axicabtagene ciloleucel

承認された適応においては、これらの製品の全体的なベネフィットは潜在的リスクを引き続き上回っているが、重篤な転帰 (入院および死亡など) を伴う T 細胞性悪性腫瘍のリスクが特定されたことから FDA が調査を行っており、規制措置が必要かを評価中である。

ゲノム挿入型ベクター<sup>C</sup> (レンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクター) を用いるすべての遺伝子治療製品と同様に、BCMA または CD19 を標的とする承認済みの遺伝子改変自家 T 細胞免疫療法製品の米国の処方情報 (USPI)<sup>D</sup> には、二次性悪性腫瘍が発現する潜在的リスクが、クラス

<sup>A</sup> B-cell maturation antigen: B細胞成熟抗原

<sup>B</sup> chimeric antigen receptor-T cell: キメラ抗原受容体を発現させるよう遺伝子改変した T 細胞

<sup>C</sup> integrating vector

<sup>D</sup> United States Prescribing Information

全体を対象とする警告として記載されている。これらの製品の初回承認には、FDCA法<sup>E</sup>セクション505(o)条項にもとづく市販後義務事項(PMR)<sup>F</sup>として、長期安全性、および治療後に二次性悪性腫瘍が発現するリスクを評価する15年間の長期フォローアップ安全性観察研究の実施が条件として課されていた。

これらの製品による治療を受けている患者および臨床試験参加者は、新たな悪性腫瘍の発現に関するモニタリングを生涯にわたって受けるべきである。これらの製品を用いた治療後に新たな悪性腫瘍が発現した場合は、製造業者に連絡してイベントを報告し、キメラ抗原受容体(CAR)導入遺伝子の有無を検査するための患者検体の採取について指示を受けること。

---

### 薬剤情報

- ◎ Idecabtagene vicleucel [イデカブタゲン ビクルユーセル, ヒト体細胞加工製品 (BCMA標的CAR-T細胞療法), 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Lisocabtagene maraleucel [リソカブタゲン マラルユーセル, ヒト体細胞加工製品 (CD19標的CAR-T細胞療法), 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Ciltacabtagene autoleucel [シルタカブタゲン オートルユーセル, ヒト体細胞加工製品 (BCMA標的CAR-T細胞療法), 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Tisagenlecleucel [チサゲンレクルユーセル, ヒト体細胞加工製品 (CD19標的CAR-T細胞療法), 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Brexucabtagene autoleucel [ヒト体細胞加工製品 (CD19標的CAR-T細胞療法), 抗悪性腫瘍薬] 国内: 開発中 (Phase II; 2024年2月) 海外: 発売済
- ◎ Axicabtagene ciloleucel [アキシカブタゲン シロルユーセル, ヒト体細胞加工製品 (CD19標的CAR-T細胞療法), 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>E</sup> Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (連邦食品・医薬品・化粧品法)

<sup>F</sup> postmarketing requirements

Vol.22 (2024) No.07 (03/28) R02

【 英MHRA 】

●フルオロキノロン系抗菌薬: 一般に推奨されている他の抗菌薬が不適切な場合にのみ処方すること  
**Fluoroquinolone antibiotics: must now only be prescribed when other commonly recommended antibiotics are inappropriate**

**Drug Safety Update Volume 17, Issue 6, January 2024**

通知日: 2024/01/22

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-must-now-only-be-prescribed-within-other-commonly-recommended-antibiotics-are-inappropriate>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65ae8f33fd784b0010e0c688/January\\_DSU\\_PDF.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65ae8f33fd784b0010e0c688/January_DSU_PDF.pdf)

#### ◇要約

全身用フルオロキノロン系抗菌薬の処方、今後、一般に推奨されている他の抗菌薬が不適切な場合のみとしなければならない。これは、フルオロキノロン系抗菌薬に関して特定されたリスク、すなわち機能障害をもたらす、長期的または不可逆的となり得る副作用のリスクを低減するための現行の対策について、その効果を検討したMHRAのレビューを受けたものである。



#### ◆医療従事者向け助言

- 全身用(経口、注射、吸入用)フルオロキノロン系薬は、長期的な(最大数カ月～数年)機能障害をもたらす、不可逆的となり得る副作用を引き起こす可能性があり、時として多種類の器管系や感覚器で発現することもある。
- 英国における全身用フルオロキノロン系薬の適応が改訂され、感染症に対して一般に推奨されている他の抗菌薬が不適切な場合のみに使用が限定された。
- 他の抗菌薬が不適切と判断され、フルオロキノロン系薬が適応となる可能性があるのは以下のような場合である:
  - 当該感染症に対して推奨されている他の第一選択抗菌薬への耐性がみとめられる。
  - 他の第一選択抗菌薬が当該患者においては禁忌である。
  - 他の第一選択抗菌薬が、当該患者で、使用中止を要するような副作用を引き起こしたことがある。
  - 他の第一選択抗菌薬による治療が不成功であった。
- これは、重度ではないかまたは自然治癒する<sup>A</sup>感染症、あるいは非細菌性疾患〔非細菌性(慢性)前立腺炎など〕に対してフルオロキノロン系薬を処方すべきではないとした前回の対策をさらに強化したものである。それらの対策は引き続き実施されている。

---

<sup>A</sup> self-limiting

- 患者に対し、注意喚起として、腱炎もしくは腱断裂、筋肉痛、筋力低下、関節痛、関節腫脹、末梢性ニューロパチー、中枢神経作用などの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し、直ちに担当医に連絡するよう助言すべきである。
- さらに詳細な助言についてはMHRAの患者向け情報<sup>B</sup>を参照すること。
- フルオロキノロン系抗菌薬の使用に伴う自殺念慮と自殺行為のリスクについて、引き続き十分注意すること。これらのリスクについてはDrug Safety Update 2023年9月号<sup>C</sup>で注意喚起している。
- Drug Safety Update 2023年8月号<sup>D</sup>から以下の助言を再掲して注意喚起する：
  - 以前キノロン系 (nalidixic acidなど) またはフルオロキノロン系の抗菌薬の使用に伴い重篤な有害反応を発現したことのある患者では、フルオロキノロン系薬の使用を避けること。
  - 60歳を超える患者、および腎機能障害を有する患者、または固形臓器移植を受けた患者では、腱損傷のリスクが通常より高いため、フルオロキノロン系薬の処方には特に慎重に行うこと。
  - フルオロキノロン系薬とコルチコステロイドの併用を避けること。併用した場合、フルオロキノロン誘発性の腱炎および腱断裂を悪化させる可能性がある。
- フルオロキノロン系抗菌薬との関連が疑われる医薬品有害反応はYellow Cardのウェブサイト<sup>E</sup>またはYellow Cardのアプリ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薬は、ciprofloxacin, delafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacinを含む抗菌薬クラスであり、これらはブランド名で表示されている場合があるため、患者は処方された抗菌薬すべてについて詳細情報を確認すべきである。
- フルオロキノロン系抗菌薬は、腱、筋肉、関節、神経、メンタルヘルスに関わる重篤な副作用を引き起こしていることが報告されており、一部の患者では、これらの副作用のため長期的または恒久的な機能障害を来している。
- 以下のような副作用の徴候のいずれかが発現した場合、使用中のフルオロキノロン系抗菌薬を中止して直ちに担当医に連絡すること。
  - 腱痛または腱の腫脹。これらが発現した場合、担当医の診察を受けるまで患部を安静に保つこと。

<sup>B</sup> [Fluoroquinolone antibiotics \(-oxacins\): what you need to know about tendons, muscles, joints, nervous system, and psychological side effects](#)

<sup>C</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-suicidal-thoughts-and-behaviour>  
NIHS医薬品安全性情報 Vol.21 No.22 (2023/10/26) R01参照。

<sup>D</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-of-the-risk-of-disabling-and-potentially-long-lasting-or-irreversible-side-effects>

<sup>E</sup> 英国の副作用報告システム。詳しくは<https://yellowcard.mhra.gov.uk/> を参照。

- 関節痛, または肩, 腕, 脚などの関節の腫脹。
  - 異常な疼痛または感覚(持続性のチクチクする感じ, ピリピリ感, くすぐり感, しびれ感, 灼熱感など), 脚や腕の脱力, または歩行困難
  - 重度の疲労, 抑うつ気分, 不安, 記憶障害, または重度の睡眠障害
  - 視覚, 味覚, 嗅覚, または聴覚の変化
- フルオロキノロン系薬の使用期間中, どの時点であっても, 上記の副作用のいずれかが発現した場合は担当医に伝えること。発現した場合, それ以降フルオロキノロン系薬を避けるべきである。



#### ◇全身用フルオロキノロン系薬の副作用

全身用および吸入用のフルオロキノロン系薬は, 機能障害をもたらし, 長期的で非可逆的となり得る重篤な有害反応のリスクを伴っており, そのような有害反応はフルオロキノロン系薬の使用者10,000人につき少なくとも1~10人に発現すると推定されている。これらの有害反応は多種類の器官系に発現することがあり, 筋骨格系, 神経系, 精神系, 感覚系の反応などが起こり得る。これらの有害反応は, 患者の年齢や潜在的リスク因子にかかわらず報告されている。

患者からの報告によれば, 長期的な, または機能障害をもたらす有害反応が発現した場合, また特に担当医がこれらの有害反応を適切に認識していない, あるいは有害反応とフルオロキノロン系薬が関連する可能性について認識していないと患者が感じた場合, メンタルヘルスに影響することがあるという。腱損傷は治療開始から48時間以内に起こることがある一方, 数カ月間副作用が現れず治療中止後に顕在化することもある。

これらの副作用に対して効果が実証された治療薬はない。しかしながら, 上述したような筋骨格系, 神経系, あるいは精神系の副作用の徴候が最初に現れた時点で, 直ちにフルオロキノロン系薬を中止し, それ以上の曝露を避けることが重要である。有害反応が悪化する可能性があるためである。このような症状が現れたら, 適切な検査・診断を行うべきである。

#### ◇MHRAによるレビューとフルオロキノロン系薬の使用制限の強化

このような有害反応のリスクを最小化するため, 2019年にフルオロキノロン系薬の使用制限が導入された<sup>F</sup>。MHRAは英国でのこれらの対策の効果についてレビューし, ヒト用医薬品委員会(CHM)<sup>G</sup>の助言を求めた。このレビューの結果, Drug Safety Update 2023年8月号<sup>D</sup>でこれらのリスクに対する注意喚起を行った。

MHRAは今回さらに規制措置を強化し, すべての全身用フルオロキノロン系薬の適応を改訂し, 一般に推奨されている他の抗菌薬が不適切である場合にのみ使用すべきとした。他の抗菌薬が不

<sup>F</sup> [Fluoroquinolone antibiotics: new restrictions and precautions for use due to very rare reports of disabling and potentially long-lasting or irreversible side effects](#)

<sup>G</sup> Commission on Human Medicines

適切と判断されるのは以下のような場合である：

- 当該感染症に対して推奨されている他の第一選択抗菌薬への耐性がみとめられる。
- 他の第一選択抗菌薬が当該患者においては禁忌である。
- 他の第一選択抗菌薬が、当該患者で、使用中止を要するような副作用を引き起こしたことがある。
- 他の第一選択抗菌薬による治療が不成功であった。

また、機能障害を引き起こし長期的または不可逆的となる可能性のある副作用に関する安全性情報も改訂され、これらの副作用の一部としてどのような精神症状が起り得るのかについてより詳細に記載された。例えば、睡眠障害、不安、パニック発作、錯乱、抑うつなどである。利用可能なデータからは、機能障害を引き起こし長期的または不可逆的となり得る副作用の頻度を正確に推定することはできないが、報告された最新の発生数から、患者10,000人あたり最低1～10人であることが示されている。

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

##### 【EU EMA】

###### [Vol.21 No.19\(2023/09/14\) R01](#)

「フルオロキノロン系抗菌薬：機能障害をもたらす可能性のある長期的副作用のリスク低減策について改めて注意を喚起」

###### [Vol.16 No.26\(2018/12/27\) R02](#)

「キノロン系およびフルオロキノロン系抗菌薬：永続的となり得る活動・動作障害のリスクのため販売停止または使用制限を決定」

##### 【英MHRA】

###### [Vol.21 No.22\(2023/10/26\) R01](#)

「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」

###### [Vol.16 No.25\(2018/12/13\) R03](#)

「全身用および吸入用フルオロキノロン系薬：大動脈瘤および大動脈解離のリスクがわずかに上昇；高リスク患者への処方に関する助言」

##### 【米FDA】

###### [Vol.17 No.04\(2019/02/21\) R01](#)

「フルオロキノロン系抗菌薬：特定の患者では大動脈瘤破裂/大動脈解離のリスクが高いことにFDAが注意喚起」

###### [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」

[Vol.14 No.20\(2016/10/06\)](#) R01

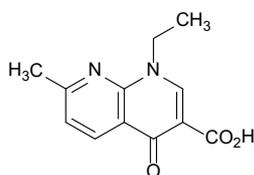
「フルオロキノロン系抗菌薬(経口剤, 注射剤):活動・動作障害の副作用を添付文書の『枠組み警告』に追加」

[Vol.14 No.11\(2016/06/02\)](#) R03

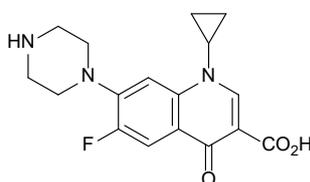
「フルオロキノロン系抗菌薬:一部の単純性感染症への使用制限を FDAが勧告」

薬剤情報

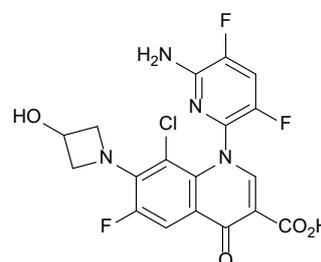
- ◎Nalidixic acid [ナリジクス酸(JP), キノロン系薬] 国内:販売中止 海外:発売済
- ◎Ciprofloxacin [シプロフロキサシン(JP), シプロフロキサシン塩酸塩水和物, Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate (JP), ニューキノロン系抗菌薬] 国内:発売済 海外:発売済
- ◎Delafloxacin [ニューキノロン系抗菌薬] 国内:開発中止 海外:発売済
- ◎Levofloxacin [レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系抗菌薬] 国内:発売済 海外:発売済  
 ※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



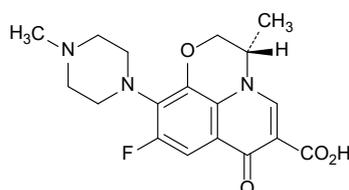
Nalidixic acid



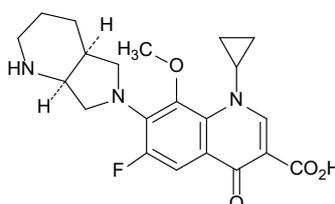
Ciprofloxacin



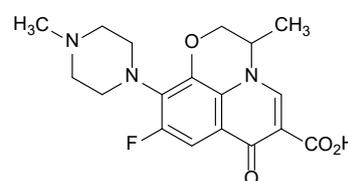
Delafloxacin



Levofloxacin



Moxifloxacin



Ofloxacin

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子