



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.11 (2024/05/23)

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細胞性悪性腫瘍に関する「枠組み警告」をFDAが要求2

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

- Prescriber Update Vol.45 No.1
 - 薬剤誘発性リン脂質症について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.11 (05/23) 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 細胞性悪性腫瘍に関する「枠組み警告」を FDA が要求

FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies

Biologics Safety and Availability Communications

通知日:2024/04/18

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed>

(抜粋)

2023年11月に米国食品医薬品局(FDA)は、BCMA^AまたはCD19を標的とする自家CAR-T細胞^B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)の報告に関して情報提供するため、安全性通知を発行した^C。報告は、臨床試験および/または市販後有害事象のデータソースから得られたものであった。

このクラスで現在承認されている製品には以下のものがある(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

またFDAは、FAERS^Dによって特定された「重篤なリスクの潜在的シグナル/新たな安全性情報」^Eとして、この製品クラスによる治療後のT細胞性腫瘍を2023年7～9月期の四半期報告^Fに掲載した。FDAは、市販後有害事象報告および臨床試験報告から得られたデータの評価にもとづき、成熟T細胞性悪性腫瘍(CAR陽性リンパ腫など)は早ければ投与後数週間で発現する可能性があり、ま

^A B-cell maturation antigen: B細胞成熟抗原

^B chimeric antigen receptor-T cell: キメラ抗原受容体(CAR)を発現させるよう遺伝子改変したT細胞

^C [FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T cell Immunotherapies](#) NIHS医薬品安全性情報Vol.22 No.07(2024/03/28)R01を参照。

^D FDA Adverse Event Reporting System (FDA有害事象報告システム)

^E Potential Signal of a Serious Risk/New Safety Information

^F [July - September 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System \(FAERS\)](#)

た致死転帰をたどることがあると結論した。FDAは、T細胞性悪性腫瘍の重篤なリスクは、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細胞免疫療法すべてに適用されると判断した。これを受け、2024年1月にこのクラス全体を対象に安全性に関する製品表示(ラベリング)の改訂作業が開始された^G。FDAは、T細胞性悪性腫瘍の重篤なリスクを強調するために「枠組み警告」^Hへの変更が適切であると結論した。さらにFDAは、製品表示の他のセクション(「警告および使用上の注意」^I、「市販後調査」^J、「患者カウンセリング情報」^K、「患者向け医薬品ガイド」^L)についても、それに合わせて内容を改訂するよう求めた。

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、二次性悪性腫瘍が発現していないか、生涯にわたってモニタリングを受けるべきである。これらの製品による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その有害事象を報告し、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説明を受けること。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【FDA】

[Vol.22 No.07 \(2024/03/28\) R01](#)

「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」

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

^G [2024 Safety and Availability Communications](#)

^H Boxed Warning

^I Warnings and Precautions

^J Postmarketing Experience

^K Patient Counseling Information

^L Medication Guide

Vol.22 (2024) No.11 (05/23) R02

【NZ MEDSAFE】

●薬剤誘発性リン脂質症について

Drug-induced phospholipidosis

Prescriber Update Vol.45 No.1

通知日:2024/03/07

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2024/Drug-induced-phospholipidosis.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-45-No.1-March-2024.pdf>

◇重要なメッセージ

- 薬剤誘発性リン脂質症 (DIPL)^Aは、体内のどの細胞、臓器にも生じる可能性がある。DIPLに特異的な臨床上の徴候・症状はない。
- DIPLの最も重要な組織学的特徴は、病変部の細胞におけるリン脂質およびDIPLの誘因薬剤/代謝物の蓄積である。
- 通常、被疑薬の使用中止により細胞内の変化は元の状態に回復する。



Hydroxychloroquine[‘Plaquenil’]のデータシート^Bが先頃改訂され、DIPLに関する警告が追加された。本稿ではDIPLに関する情報を記載する。

◇薬剤誘発性リン脂質症について

薬剤誘発性リン脂質症 (DIPL)は、リソソーム蓄積症の1つである^{1,2)}。リソソームは、タンパク質、核酸、炭水化物、脂質などを分解する酵素類を内包している細胞内小器官である³⁾。リソソームはリン脂質の膜で囲まれており、酵素が機能するよう内腔を酸性に保っている³⁾。リソソーム蓄積症を発現すると、患者のリソソーム内に未分解の基質が蓄積する³⁾。

DIPLでは、誘因薬剤がリソソームの変化を引き起こし、リソソーム内にリン脂質と誘因薬剤の両方が過剰に蓄積されて(可逆的ではあるが)、ラメラ体が形成される^{1,2)}。これらは、電子顕微鏡で観察すると同心円状の構造物がみられることから、ラメラ体(層板小体)と呼ばれる¹⁾。ほとんどすべての細胞はリソソームを含んでおり、またリソソーム膜にはリン脂質が存在することから、DIPLは体内のどの細胞、臓器にも生じる可能性がある¹⁾。

DIPLの発現には、マクロファージ浸潤や線維化など、炎症反応や病理組織学的変化などの臨床症状を伴う場合と伴わない場合がある^{1,3)}。DIPLは、心臓、骨格筋、肝臓、肺、腎臓などの臓器毒性との関連がみられている¹⁾。

^A drug-induced phospholipidosis

^B <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/Plaqueniltab.pdf>

◇発現のメカニズム

DIPLの正確なメカニズムは不明であるが、2つの仮説が提唱されている。1つは、被疑薬がリン脂質と直接結合し、脂質-薬物複合体が形成されると仮定したものである。その後、この複合体がリソソーム内で蓄積し、ラメラ体が形成される。2つ目の仮説は、薬物がホスホリパーゼに作用して、その活性を阻害し、その結果、リン脂質が蓄積されるという説である^{1, 4)}。

◇関連する医薬品

DIPLとの関連が示されている医薬品は50品目以上ある。臨床的に重大なDIPLが報告されている医薬品の例を以下に示す：

- amiodarone¹⁾
- fluoxetine¹⁾
- gentamicin¹⁾
- hydroxychloroquine⁵⁾
- perhexiline¹⁾

臓器毒性の徴候・症状を呈する患者に対しては、その地域の臨床ガイドラインに従って治療を行うこと。DIPLが疑われる場合は、被疑薬の使用を中止すること。

文 献

- 1) Anderson N and Borlak J. 2006. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Letters* 580(23): 5533-40. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.08.061 (accessed 16 January 2024).
- 2) Breiden B and Sandhoff K. 2020. Emerging mechanisms of drug-induced phospholipidosis. *Biological Chemistry* 401(1): 31-46. DOI: 10.1515/hsz-2019-0270 (accessed 17 January 2024).
- 3) Cooper GM. 2000. *The Cell: A Molecular Approach* (2nd edition). Sunderland (MA): Sinauer Associates. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9953/> (accessed 5 February 2024).
- 4) Larson A. 2023. Drug-induced liver injury. In: *UpToDate* 14 April 2023. URL: <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury> (accessed 17 January 2024).
- 5) Pharmacy Retailing Limited. 2023. *Plaquenil New Zealand Data Sheet* 18 December 2023. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/Plaqueniltab.pdf> (accessed 17 January 2024).

薬剤情報

©Amiodarone[{{アミオダロン塩酸塩, Amiodarone Hydrochloride} (JP), K チャネル遮断薬, 抗不整脈薬]国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎Fluoxetine〔フルオキセチン塩酸塩, Fluoxetine Hydrochloride, SSRI〕国内:開発中止 海外:発売済
- ◎Gentamicin〔ゲンタマイシン硫酸塩 Gentamicin Sulfate (JP), アミノグリコシド系抗生物質〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Hydroxychloroquine〔ヒドロキシクロロキン硫酸塩, Hydroxychloroquine Sulfate, 抗マラリア薬, 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Perhexiline〔血管拡張薬〕海外:発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子