



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.23 No.23 (2025/11/06)

目 次

各国規制機関情報

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

- Clozapine: FDAがリスク評価・リスク緩和戦略(REMS)プログラムを撤廃 — 好中球減少症のリスクは依然として存在するが、REMSはもはや必要ではなく、治療へのアクセスを妨げている可能性もあると判断したため.....2
- Ciltacabtagene autoleucel [‘CARVYKTI’]: 治療後の免疫エフェクター細胞関連腸炎に関する「枠組み警告」を含む製品表示の改訂をFDAが承認.....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/covid19/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.23 (2025) No.23 (11/06) R01

【 米FDA 】

●Clozapine: FDAがリスク評価・リスク緩和戦略(REMS)プログラムを撤廃 — 好中球減少症のリスクは依然として存在するが, REMSはもはや必要ではなく, 治療へのアクセスを妨げている可能性もあると判断したため

FDA removes risk evaluation and mitigation strategy (REMS) program for the antipsychotic drug Clozapine — Neutropenia Risk Remains, but REMS No Longer Necessary and REMS May Prevent Treatment Access

Drug Safety Communication

通知日: 2025/08/27

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems-program-antipsychotic-drug-clozapine>

<https://www.fda.gov/media/188418/download?attachment>

(抜粋)

◇概要

米国食品医薬品局(FDA)^Aは, 2025年6月13日付でclozapine(['Clozaril'], ['Versacloz'], およびジェネリック医薬品が販売されている)のリスク評価・リスク緩和戦略(REMS)^Bを撤廃した。抗精神病薬のclozapineは重度の好中球減少症を引き起こすことがあり, それにより重篤で致死的な感染症に至る場合がある。REMSが撤廃される前は, 重度の好中球減少症のリスクを低減するため, 処方者, 薬局, 患者は流通制限プログラムへの登録と好中球絶対数(ANC)^Cの報告を求められていた。

FDAは, clozapineのREMSの再評価, および2024年11月19日開催の医薬品安全性・リスク管理諮問委員会^Dと向精神薬諮問委員会^Eの合同会議^Fにもとづき, clozapineのベネフィットが重度の好中球減少症のリスクを上回ることを確保する上でREMSは必要ではなくなったと判断した。Clozapineの使用に伴う重度の好中球減少症のリスクは依然として存在するが, clozapineの製品表示(新たな医薬品ガイド^Gを含む)により, このリスクの低減と良好なベネフィット/リスク・プロファイルの維持は十分可能であると考えた。ANCのモニタリングにより好中球減少症の早期発見と迅速な

^A Food and Drug Administration

^B risk evaluation and mitigation strategy

^C absolute neutrophil count

^D Drug Safety and Risk Management Advisory Committee

^E Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee

^F この合同会議の詳細は <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-meeting-time-and-public-participation-information-november-19-2024-joint-meeting-drug-safety>を参照。

^G Medication Guide

介入を行うことができる。したがって、処方者は引き続き、処方情報^Hに記載されたモニタリング頻度に従って患者のANCをモニターすべきである。REMSの撤廃により、clozapineへのアクセスの改善と医療提供システムの負担低減が期待される。

◇Clozapineについて

- Clozapineは治療抵抗性の重度の統合失調症患者に用いられる非定型抗精神病薬である。Clozapineはドパミンとセロトニン(いずれも脳機能に関与する神経伝達物質)の脳内レベルのバランスを調節することで効果を発揮すると考えられている。またclozapineは自殺傾向の既往があり自殺行為の再発リスクの可能性がある統合失調症または統合失調感情症の患者の治療も適応として承認されている。
- 統合失調症は慢性で重度の精神疾患であり、幻覚や妄想などの精神症状、まとまりのない思考、および異常運動行動を特徴とする。統合失調感情症は、統合失調症と気分障害(双極性障害や抑うつなど)の症状を含む。
- Clozapineは経口錠剤で、1日1~2回服用する。最も多くみられる副作用は、眠気または傾眠状態、頭痛、浮動性めまい、振戦、心臓・血管障害、低血圧、頻脈、唾液分泌過多、失神、口内乾燥、多汗、便秘および悪心、視覚障害、発熱である。
- 最も重大な副作用は、重度の好中球減少症(重篤な感染症や死亡に至ることがある)、血圧低下、心拍数低下、致死性となり得る失神、痙攣発作、重篤な心臓障害、認知症患者での死亡リスク上昇である。重度の好中球減少症については、clozapineの使用開始から数カ月以内が最もリスクが高いとみられるが、リスクはその後も持続する。好中球減少症を早期に発見して医療従事者が介入できるようにするため、頻回のANCモニタリングが必要である。

◇ClozapineのREMSの再評価について

FDAは系統的、構造的なアプローチを用いてclozapineのREMSの再評価を行ったが、その内容は、いくつかの研究での協働作業により、clozapineの使用状況、研究参加者のモニタリングへのアドヒアランス、ならびに好中球減少症のアウトカムを評価することなどであった。この評価には、文献レビュー、FDA有害事象報告システム^Iのレビュー、ブリガム・アンド・ウィメンズ病院および米国退役軍人省との協力ならびにFDAセンチネルシステムの利用によりデザイン・解析された追加研究が含まれていた。

この再評価の目的は以下の点について判断することであった。

1. 1989年にclozapineが最初に承認されて以降、重度の好中球減少症のリスクに変化はあるか。
2. 1989年以降、このリスクに関する医療従事者の知識、およびモニタリングの必要性は変化したか。

^H Clozapineの処方情報は https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s1071bl.pdfを参照。

^I FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

3. 医療従事者がどの程度患者のANC検査値をモニターしているか。

FDAは、clozapineの使用に伴う重度の好中球減少症のリスクに関し、このリスクはclozapineによる治療開始後数カ月以内が最も高いとみられるが、ゼロになることはないと結論した。これは、clozapineの使用開始後18週以内にリスクが最も大きいと記載された現行のclozapineの承認済み処方情報と一致している。好中球減少症を早期に発見して医療従事者の介入を可能にするためには頻回のANCモニタリングが必要であることが、FDAの評価により改めて確かめられた。

またこの再評価から、今日では1989年に比べて、処方者は重度の好中球減少症のリスクとANCモニタリングの必要性についてより広範に理解するようになったと思われること、また医学研修および医療システムには、clozapineおよびその安全な使用法に関する情報や研修がより幅広く取り入れられていることが明らかになった。また、clozapineに関する処方者向けガイドラインおよび資料も、1989年以降大幅に増加している。

FDAの評価に加え、2024年11月19日開催の医薬品安全性・リスク管理諮問委員会と向精神薬諮問委員会の合同会議からの助言も検討された。全体として、同委員会のメンバーはANCのモニタリングは引き続き必要であることに同意したが、clozapineの安全な使用を確保するためREMSが求めていたANCの記録および医療従事者向け研修は必要ではなくなったと結論した。同諮問委員会の公聴会の中で、REMSはclozapineへのアクセスの妨げとなる可能性があるという患者および介護者からの意見もFDAに伝えられた。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

[Vol.13 No.23 \(2015/11/19\) R01](#)

「統合失調症治療薬clozapine:好中球減少症のモニタリング方法を変更し、clozapineの全製品を対象とした新たなshared REMSプログラムをFDAが承認」

[Vol.4 No.02 \(2006/01/26\) R03](#)

「[‘Clozaril’] (clozapine): 処方情報の改訂」

【カナダHealth Canada】

[Vol.7 No.12 \(2009/06/11\) R03](#)

「非定型抗精神病薬と無顆粒球症」

薬剤情報

◎Clozapine〔クロザピン, MARTA, 非定型抗精神病薬, 治療抵抗性統合失調症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.23 (2025) No.23 (11/06) R02

【 米FDA 】

●Ciltacabtagene autoleucl[‘CARVYKTI’]:治療後の免疫エフェクター細胞関連腸炎に関する「枠組み警告」を含む製品表示の改訂をFDAが承認

FDA approves labeling changes that include a Boxed Warning for Immune Effector Cell-associated Enterocolitis following treatment with Ciltacabtagene Autoleucl (CARVYKTI, Janssen Biotech, Inc.)

通知日:2025/10/10

https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-approves-labeling-changes-include-boxed-warning-immune-effector-cell-associated-enterocolitis?utm_medium=email&utm_source=govdelivery

(抜粋)

米国食品医薬品局(FDA)は, ciltacabtagene autoleucl[‘CARVYKTI’]による治療を受けた患者に免疫エフェクター細胞関連腸炎(IEC-EC)^Aが発現したという報告を受けている。報告は, 臨床試験および市販後の有害事象のデータを通じて得られたものであった。IEC-ECを発現した患者は, 重度または持続性の下痢, 腹痛, および非経口完全栄養を要する体重減少を呈した。IEC-ECは ciltacabtagene autoleuclの静注後, 数週間～数カ月で発現した。支持療法および非経口完全栄養に加えて, コルチコステロイドを含むさまざまな免疫抑制療法による治療を要した。IEC-ECは, 腸穿孔および敗血症による致命的転帰との関連がみられた。

FDAは, 臨床試験データおよび市販後有害事象報告のレビューを完了し, ciltacabtagene autoleucl[‘CARVYKTI’]の処方情報の「枠組み警告^B(「黒枠警告」^Cとも呼ばれる)», 「警告および使用上の注意」^D, 「副作用 — 市販後の使用経験」^Eの各セクション, および患者向け医薬品ガイド^FにIEC-ECのリスクを追加して改訂することを承認した。

IEC-ECを発現した患者および臨床試験参加者は, 消化器科および感染症の専門医への紹介を含め, 当該領域のガイドラインにもとづいて管理すべきである。治療抵抗性IEC-ECの患者の場合, 消化管T細胞性リンパ腫を除外するために(市販後に治療抵抗性IEC-EC患者で消化管T細胞性リンパ腫が報告されていることから), 追加の検査を検討すべきである。

さらにFDAは, CARTITUDE-4^G試験から得られた全生存期間(OS)^Hのデータを追加するため, 処方情報の「臨床試験」セクションの改訂を承認した。この臨床試験は, プロテアソーム阻害薬およ

^A immune effector cell-associated enterocolitis

^B Boxed Warning

^C Black Box Warning

^D Warnings and Precautions

^E Adverse Reactions – Postmarketing Experience

^F Medication Guide: 各医薬品の患者向け医薬品ガイドの検索サイトは<https://dps.fda.gov/medguide>(訳注)

^G NCT04181827 <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04181827>(訳注)

^H overall survival

び免疫調節薬を含む少なくとも1つ以上の前治療歴を有する再発またはlenalidomide治療抵抗性の多発性骨髄腫の成人患者を対象とした、無作為化非盲検多施設共同比較試験であった。事前に規定した2回目の中間解析(追跡期間の中央値:推定33.6カ月)では、ciltacabtagene autoleucl治療群において標準治療群と比較して統計的に有意なOSの改善がみられた。

FDAは、承認された適応でのciltacabtagene autoleuclの全体的なベネフィットは、治療患者でのOSに関するベネフィットも含め、引き続き潜在的リスクを上回っていると判断した。

FDAは、ciltacabtagene autoleuclを含め、すべての生物学的製剤の安全性に関する継続的なモニタリングと評価を優先事項としており、今後も引き続き、これらの医薬品について新たな情報を得られれば公表するように努める。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】

[Vol.23 No.18 \(2025/08/28\) R01](#)

「FDAは自家CAR-T細胞免疫療法のリスク評価・リスク緩和戦略(REMS)を撤廃」

[Vol.22 No.11 \(2024/05/23\) 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細胞性悪性腫瘍に関する『枠組み警告』をFDAが要求」

[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」

【NZ MEDSAFE】

[Vol.23 No.10 \(2025/05/08\) R01](#)

「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)」

薬剤情報

◎Ciltacabtagene autoleucl〔シルタカブタゲン オートルユーセル, 再生医療等製品(CAR-T療法), ヒト体細胞加工製品, 多発性骨髄腫治療薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
※2020年6月, 希少疾病用再生医療等製品に指定された。

◎Lenalidomide〔レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate, サリドマイド誘導体, 多発性骨髄腫治療薬, 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