



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.16 (2019/08/08)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【カナダHealth Canada】

- Tocilizumab[‘Actemra’]:重要な安全性情報—肝毒性のリスク.....2
- Modafinil[‘Alertec’]:先天性異常のリスク.....5

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

- Prescriber Update Vol.40 No.2
  - プロトンポンプ阻害薬(PPI):胃酸分泌過多再燃—PPIの長期使用の一因か? .....8

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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<http://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ことによる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。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.17 (2019) No.16 (08/08) R01

### 【カナダ Health Canada】

●Tocilizumab[‘Actemra’]:重要な安全性情報—肝毒性のリスク

#### Important Safety Information on ACTEMRA (tocilizumab) - Risk of Hepatotoxicity

##### Recalls & alerts

通知日:2019/05/21

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69991a-eng.php>

#### ◇重要なメッセージ

- Tocilizumab[‘Actemra’]の使用患者で重篤な薬剤性肝障害 (DILI)<sup>A</sup>が報告されており、移植を要する急性肝不全に至った症例も含まれている。
- 医療従事者への助言:
  - 活動性の肝疾患や肝機能障害のある患者には、[‘Actemra’]の使用を推奨しないこと。
  - 血中肝酵素値が基準値上限 (ULN)<sup>B</sup>の3倍以上に上昇している患者では、[‘Actemra’]による治療を開始しないこと。
  - 血中肝酵素値がULNの5倍以上に上昇した患者では、[‘Actemra’]による治療を中止すること。
  - 血中肝酵素値がULNの1.5倍以上の患者では、[‘Actemra’]による治療を開始するかの検討を慎重に行うこと。
  - 関節リウマチおよび巨細胞性動脈炎の患者では、肝機能検査値 (LFT)<sup>C</sup>のモニタリングを、治療開始から6カ月間は4～8週毎に、その後は12週毎に行うこと。
  - 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎および全身型若年性特発性関節炎の患者では、[‘Actemra’]による治療開始前、および[‘Actemra’]による2回目の治療時にLFTのモニタリングを行い、その後は2～4週毎にモニタリングを行うこと。
  - 肝酵素値が上昇した患者で推奨される用量調節 (減量, 中断, 中止)のガイダンスについては、承認されたカナダ製品モノグラフを参照すること。
  - 肝障害の徴候 (食欲喪失, 悪心および嘔吐, 疲労, そう痒, 褐色尿, 皮膚や白目の黄染, 腹部腫脹および/または右上腹部痛など)が現れた場合には医療従事者に連絡するよう、患者に予め伝えること。
- Health Canadaはこの新たな安全性情報を記載するため、製造業者と協力して、カナダ製品モノグラフの改訂に取り組んでいる。

<sup>A</sup> drug-induced liver injury

<sup>B</sup> upper limit of normal

<sup>C</sup> liver function test

## ◇概要

Tocilizumab[‘Actemra’]の使用患者で重篤な DILI が報告されており、移植を要する急性肝不全に至った症例も含まれている。重篤な肝障害の症例はカナダからも報告されている。

## ◇背景

[‘Actemra’]は、カナダでは以下の適応で販売承認を受けている。

1. 関節リウマチ〔静脈内投与(IV)<sup>D</sup>製剤または皮下投与(SC)<sup>E</sup>製剤〕

[‘Actemra’]は、中等度～高度疾患活動性の関節リウマチの成人患者における徴候・症状の緩和を適応とする。

[‘Actemra’](IV製剤のみ)はmethotrexate(MTX)との併用で、治療52週時点での関節障害(X線所見による)の進行の抑制が示されている。

[‘Actemra’]は、MTXまたは他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)<sup>F</sup>との併用で使用されるが、MTXが不耐容であった場合、あるいはMTXによる治療が不適切な場合には、単独で使用することもできる。

## 2. 巨細胞性動脈炎(SC製剤のみ)

[‘Actemra’]は成人患者での巨細胞性動脈炎の治療を適応とする。

## 3. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(IV製剤またはSC製剤)

[‘Actemra’]は、過去にDMARDによる治療が十分奏効しなかった2歳以上の患者での、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の徴候・症状の治療を適応とする。

## 4. 全身型若年性特発性関節炎(IV製剤のみ)

[‘Actemra’]は、過去に少なくとも1剤の非ステロイド性抗炎症薬および全身性副腎皮質ステロイドによる治療を行っても十分奏効しなかった、2歳以上の患者の活動性全身型若年性特発性関節炎の治療を適応とする。

[‘Actemra’]は、肝トランスアミナーゼの軽度～中等度上昇(一過性または間欠性)を引き起こすことが知られている。このリスクは、薬剤性肝障害を引き起こす可能性のある医薬品(methotrexateなど)と[‘Actemra’]を併用した場合にさらに高まる。

製造販売承認取得者<sup>G</sup>は、Health Canadaの要請を受け、FDA有害事象報告システム(FAERS)<sup>H</sup>およびEudraVigilanceのデータベース、文献など、利用可能なすべての臨床試験および市販後のデータソースから得られた、[‘Actemra’]の使用に伴う重篤な肝障害(肝不全など)の症例を集積し、包括的に評価した。その結果、[‘Actemra’]関連の中等度～重度のDILIが8例見出された。これらのDILIはtocilizumabの使用開始から2週間～5年以上後に発現していた(発現までの期間の

<sup>D</sup> intravenous infusion

<sup>E</sup> subcutaneous

<sup>F</sup> disease-modifying antirheumatic drug

<sup>G</sup> Market Authorization Holder

<sup>H</sup> Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

中央値:98日)。この8例のうち2例は肝移植を要した。世界全体での[‘Actemra’]の曝露の総計は、2018年4月10日までで、患者数1,066,849人(882,370.3人・年に相当)と推定される。

#### ◇Health Canadaによる措置

Health Canadaは現在、[‘Actemra’]関連の肝障害のリスクについて評価中であり、Hoffmann-La Roche社と協力して、この安全性情報を記載するためカナダ製品モノグラフの改訂に取り組んでいる。Health Canadaはこの重要な安全性情報を、Healthy CanadiansウェブサイトのRecalls and Safety Alertsデータベース<sup>1</sup>を介して、医療従事者とカナダ国民に通知している。さらに、本通知の更新情報は、MedEffectのe-Notice (Eメールによる通知システム)、ならびにLinkedIn, Twitterなどのソーシャルメディアを通して配信される予定である。

#### 関連情報

- Health Canadaは、本医薬品の使用に伴うリスクについて、製造業者から通知を受けた。Health Canadaは製造業者が取った対策を是認しているため、リスク評価は要求せず、Summary Safety Reviewは作成しなかった。

---

#### 参考情報

※2019年6月27日付で、アイルランドHPRAを通じて、製造業者からのDear Healthcare professional レターが発行されている。

[http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---roactemra-\(tocilizumab\).pdf?sfvrsn=0](http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---roactemra-(tocilizumab).pdf?sfvrsn=0)

※2019年7月11日付で、オーストラリアTGAからも同様の通知が発行されている。

<https://www.tga.gov.au/publication-issue/tocilizumab-and-hepatotoxicity>

※英MHRAも2019年7月17日付のDrug Safety Updateで、本件につき同様の注意喚起を行っている。

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/tocilizumab-roactemra-rare-risk-of-serious-liver-injury-including-cases-requiring-transplantation>

#### 薬剤情報

©Tocilizumab [トシリズマブ(遺伝子組換え), Tocilizumab (genetical recombination), ヒト化抗ヒト IL-6レセプターモノクローナル抗体, 関節リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>1</sup> <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php>

**Vol.17 (2019) No.16 (08/08) R02**

**【 カナダ Health Canada 】**

**●Modafinil[‘Alertec’]:先天性異常のリスク**

**ALERTEC (modafinil) and the Risk of Congenital Anomalies**

**Recalls & alerts**

通知日:2019/06/20

<http://www.healthykanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70201a-eng.php>

◇**重要なメッセージ**

- Modafinil[‘Alertec’]を妊娠中に使用した場合、先天性心奇形など、胎児での先天性の大奇形との関連がみられている。
- [‘Alertec’]は今後、妊娠中の女性または妊娠する可能性のある女性では禁忌とする。この情報は、[‘Alertec’]のカナダ製品モノグラフ(CPM)<sup>A</sup>の「禁忌」、「警告および使用上の注意」、および「患者向け医薬品情報」の項に記載された。
- 医療従事者に対し、[‘Alertec’]を使用中または使用予定の妊娠可能な女性患者すべてと、以下の事柄について話し合うよう助言する。
  - 妊娠中の[‘Alertec’]の使用に伴い、胎児にリスクが及ぶ可能性があること。
  - [‘Alertec’]による治療の開始前1週間以内に妊娠検査で陰性を確認する必要があること。
  - [‘Alertec’]による治療の期間中、および治療中止後2カ月間は、効果的な避妊法を用いる必要があること。
  - [‘Alertec’]の使用中は、ホルモン避妊法の効果が減弱する可能性があること。ホルモン避妊法を使用している患者は、[‘Alertec’]による治療の期間中、および治療中止後2カ月間は、代替または追加の避妊法を用いるべきであること。
- Health Canadaは、Teva Canada Innovation社と協力して、この新たな情報を記載するため、[‘Alertec’]のCPMを改訂した。Health Canadaは、modafinilのジェネリック製品についても、製造業者と共同でそれぞれのCPMの改訂に取り組む予定である。

◇**問題**

2019年2月に、Teva Canada Innovation社はHealth Canadaに対し、米国で進行中のNuvigil/Provigil (modafinil) Pregnancy Registry<sup>B</sup>について、2018年の年間報告の結果を伝えた。この結果から、子宮内でmodafinilに曝露された小児では、先天性大奇形およびその他の有害反応の発生率が高いことが示唆された。

<sup>A</sup> Canadian Product Monograph カナダの添付文書(訳注)

<sup>B</sup> この観察研究の詳細は次のサイトを参照: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01792583> (訳注)

## ◇背景

['Alertec'] (modafinil 100 mg錠)は、カナダで、ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)<sup>C</sup>、および交代勤務障害(SWD)<sup>D</sup>(概日リズム睡眠障害の1つ)の成人患者における過度の眠気の対症療法を適応として承認されている。

動物を用いた試験で発達毒性が観察されたことから、米国FDAは、妊娠中のmodafinil ['Provigil']およびarmodafinil<sup>E</sup>['Nuvigil']への曝露に伴う妊娠および胎児のアウトカムを明らかにするため、Nuvigil/Provigil Pregnancy Registryを開始するよう要請した。

2019年2月に、TEVA Canada Innovation社はHealth Canadaに、Nuvigil/Provigil Pregnancy Registryの2018年の年間報告の結果を通知した。この報告には、自然流産および先天性大奇形(先天性心奇形など)の症例が記載されていた。Modafinilおよび/またはarmodafinilへの曝露に伴う先天性大奇形の発生頻度(17.3%)および心奇形の発生頻度(4%)は、一般集団での発生頻度(それぞれ3%, 1%)を上回っていた。また、市販後報告として、先天奇形および胎児発育遅延、ならびに発育不全の症例も報告されていた。

このPregnancy Registryの結果、および先天性大奇形(心奇形、小頭症など)の市販後報告にもとづき、妊娠中の['Alertec']の使用を禁忌とすること、およびこのPregnancy Registryの結果に関する新たな情報を記載するため、CPMが改訂された。

## ◇消費者向け情報

['Alertec']は、以下のいずれかの疾患により過度の眠気が生じる成人の治療に用いられる。

- ナルコレプシー:抑制不能の眠気に突然襲われる。
- 閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA):睡眠中に呼吸障害が起こる。
- 交代勤務障害(SWD):交代勤務、あるいは不規則な勤務スケジュールで働いている場合に、通常の睡眠時間以外に非常に強い眠気を感じる。

カナダ国外での市販後報告の結果から、['Alertec']は胎児に有害作用を及ぼす可能性があることが示されている。

- 妊娠中の女性または妊娠を計画している女性は、['Alertec']を使用してはならない。
- ['Alertec']の使用中にホルモン避妊法(ピル、注射、インプラント、子宮内避妊器具、避妊パッチなど)を行った場合、ホルモン避妊法の効果が十分得られないことがある。ホルモン避妊法を用いている女性は、['Alertec']の使用、および使用中中止後2カ月間は、妊娠する可能性が高くなる可能性がある。['Alertec']を使用している患者は、自身にとって適切な避妊法について医療従事者と相談すべきである。
- ['Alertec']による治療の開始前1週間以内に妊娠検査を受け、妊娠していないことを確認す

<sup>C</sup> obstructive sleep apnea

<sup>D</sup> shift work disorder

<sup>E</sup> armodafinilはmodafinilのR-エナンチオマー。カナダでは未発売。

べきである。

- この情報について質問や懸念のある患者は、担当の医療従事者に相談すべきである。
- [‘Alertec’]を使用している患者は、何らかの有害反応が発現した場合、担当の医療従事者に伝えるべきである。

#### ◇医療従事者向け情報

- [‘Alertec’]は、妊娠中の女性、または妊娠する可能性のある女性では禁忌である。
- 医療従事者への助言：
  - [‘Alertec’]による治療を受けているかまたは受ける予定である女性患者すべてと、妊娠中の[‘Alertec’]の使用に伴い胎児にリスクが及ぶ可能性があることについて話し合うこと。
  - 妊娠可能な女性患者すべてについて、[‘Alertec’]による治療の開始前1週間以内に妊娠検査で陰性を確認すること。
  - 妊娠可能な女性患者すべてに対し、[‘Alertec’]による治療の期間中、および治療中止後2カ月間は、効果的な避妊法を用いなければならないと指導すること。
  - 女性患者に対し、[‘Alertec’]の使用中はホルモン避妊法の効果が減弱する可能性があるため、[‘Alertec’]による治療の期間中、および治療中止後2カ月間は、ホルモン避妊法以外の代替避妊法または追加の避妊法が必要であると伝えること。

#### ◇Health Canadaの措置

Health Canadaは、Teva Canada Innovation社と協力して、この新たな情報を記載するため、[‘Alertec’]のCPMを改訂した。Health Canadaは、modafinilのジェネリック製品についても、製造業者と共同でそれぞれのCPMの改訂に取り組む予定である。

---

#### 参考情報

※2019年6月7日付で、アイルランドHPRAが本件に関し、製造企業からのDirect Healthcare Professional Communication (DHPC)を発行している。

<https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---modafinil99170c2697826eee9b55ff00008c97d0.pdf?sfvrsn=0>

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.17 No.14 (2019/07/11) R02

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly17/14190711.pdf>

## 薬剤情報

◎Modafinil〔モダフィニル, ナルコレプシー治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Armodafinil〔ナルコレプシー治療薬〕海外:発売済

※Armodafinilは, ラセミ体であるmodafinilの一方の光学異性体 (R体) である。

## Vol.17 (2019) No.16 (08/08) R03

### 【NZ MEDSAFE】

●プロトンポンプ阻害薬:胃酸分泌過多再燃—PPIの長期使用の一因か？

**Proton pump inhibitors and rebound acid hypersecretion – A recurring issue**

**Prescriber Update Vol.40 No.2**

通知日:2019/06/07

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2019/Proton-pump-inhibitors-and-rebound-acid-hypersecretion.htm>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202019.pdf>

### ◇重要なメッセージ

- プロトンポンプ阻害薬 (PPI)<sup>A</sup>の短期使用は, 多くの患者には適切である。
- PPIの長期使用を中止した患者で, 胃酸分泌過多再燃が報告されている。
- PPIの使用を中止する場合は, 段階的減量法を検討すること。

### ◇背景

胃酸分泌過多再燃 (RAHS)<sup>B</sup>は, PPIの長期使用が増加している理由の1つではないかと懸念されている。

### ◇プロトンポンプ阻害薬 (PPI) について

PPIは胃酸分泌を抑制する。現在ニュージーランドで使用可能なPPIは, omeprazole, lansoprazole, およびpantoprazoleである。

PPIの適応は下記の通りである<sup>1)</sup>。

- 良性の十二指腸潰瘍および胃潰瘍の短期治療
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 (抗菌薬と併用)
- 消化不良および胃食道逆流性疾患の治療
- NSAID潰瘍の予防および治療

<sup>A</sup> proton pump inhibitor

<sup>B</sup> rebound acid hypersecretion



- ゾリンジャー・エリソン症候群

PPIはニュージーランドで広く使用されている。2018年には、omeprazoleは、paracetamol, atorvastatinに次いで3番目に多く調剤された医薬品であった<sup>2)</sup>。

PPIの短期使用(4～8週間)は、多くの患者には適切である。詳細は医薬品データシート<sup>C</sup>を参照。

#### ◇胃酸分泌過多再燃(RAHS)

RAHSは、PPIの使用中止後に、胃酸分泌がPPIの使用開始前より増加して症状が再発することである<sup>3)</sup>。RAHSの症状は、胸やけ、吐き戻し、消化不良などである。

RAHSの機序として、PPIが胃酸分泌を低下させることにより、高ガストリン血症および腸クロム親和性細胞様細胞(ヒスタミンを放出する)の増殖を誘発するため<sup>D</sup>、PPIによる治療を中止した場合、胃酸分泌能の上昇をもたらすという説がある<sup>3)</sup>。

RAHSがPPIの長期使用の増加の一因ではないかという懸念が示されている<sup>3)</sup>。RAHSの症状はPPIを使用するに至った原疾患に類似しているため、さらにPPIによる治療を必要とするという悪循環に陥る可能性がある<sup>4)</sup>。

#### ◇PPIの使用の中止

PPIの使用者で、症状が発現しなくなった場合および/または長期治療を要しない場合は、「段階的減量」(step down)アプローチを検討すること<sup>2)</sup>。段階的減量とは、時間をかけて徐々に用量を減量しながら医薬品の使用を完全に中止する方法である。再燃した症状の管理には、ヒスタミンH2受容体拮抗薬、制酸薬など、代替治療が有用なことがある。

さらに詳細な情報は、Best Practice Advocacy Centre NZ (bpac)の‘PPI stepping down protocol’(PPIの段階的減量プロトコル)<sup>E</sup>を参照すること。

#### 文献および関連資料

- 1) New Zealand Formulary. 2019. *New Zealand Formulary v82.1: Proton pump inhibitors* 4 April 2019. URL: [https://nzf.org.nz/nzf\\_763](https://nzf.org.nz/nzf_763) (accessed 10 April 2019).
- 2) BPAC NZ. 2019. *Stopping proton pump inhibitors in older people* 24 January 2019. URL: <https://bpac.org.nz/2019/ppi.aspx> (accessed 15 March 2019).
- 3) Lødrup A, Reimer C and Bytzer P. 2013. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 48(5): 515–22.

<sup>C</sup> ニュージーランドの医薬品データシート(製品情報)の検索サイト:

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

<sup>D</sup> 胃酸分泌が低下するとG細胞からのガストリン分泌が亢進して胃酸分泌が促進される。また、ガストリンは腸クロム親和性細胞様細胞(ECL細胞)などの壁細胞の増殖を促進してヒスタミン分泌能も高まる。(訳注)

<sup>E</sup> <https://bpac.org.nz/2019/ppi.aspx>

URL: <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.746395> (accessed 10 December 2018).

- 4) BPAC NZ. 2014. Proton pump inhibitors: When is enough, enough? *Best Practice Journal* 61 (June 2014): 8–15. URL: <https://bpac.org.nz/BPJ/2014/June/ppi.aspx> (accessed 7 December 2018).

---

#### 薬剤情報

- ◎Omeprazole〔オメプラゾール(JP), Omeprazole Sodium, オメプラゾールナトリウム, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Lansoprazole〔ランソプラゾール(JP), プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pantoprazole〔パントプラゾールナトリウム水和物, Pantoprazole Sodium Hydrate, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬〕海外: 発売済

以上

---

#### 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子