



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.03 (2023/02/02)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.16, issue 4, November 2022
 - Dupilumab[‘Dupixent’]:眼の有害反応のリスク, 発現時に迅速な管理が必要2

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

- Prescriber Update Vol.43 No.3
 - 褐色細胞腫クリーゼと全身性コルチコステロイド8

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.03 (02/02) R01

【 英MHRA 】

●Dupilumab[‘Dupixent’]:眼の有害反応のリスク, 発現時に迅速な管理が必要

Dupilumab (Dupixent▼): risk of ocular adverse reactions and need for prompt management

Drug Safety Update Volume 16, Issue 4, November 2022

通知日:2022/11/29

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/dupilumab-dupixentv-risk-of-ocular-adverse-reactions-and-need-for-prompt-management>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1120736/Nov-2022-DSU-PDF.pdf

(抜粋)

Dupilumab[‘Dupixent’]▼^Aを処方する医療従事者は、眼の有害反応のリスクを見逃さないようにすべきである。眼症状が新規に発現または悪化した場合、迅速な診察を要する。必要に応じて患者に眼科検査を紹介すべきである。



◆医療従事者向け助言

- Dupilumabは、結膜炎およびアレルギー性結膜炎、眼そう痒症、眼瞼炎、ならびにドライアイとの関連が高頻度で、角膜炎および潰瘍性角膜炎との関連が低頻度でみられている。特にアトピー性皮膚炎の患者において関連がみられる。
- 眼の有害反応のリスクを見逃さず、眼症状が新規に発現または悪化した場合には迅速な診察を行い、必要に応じて患者に眼科検査を紹介すべきである。
- 急激な視力変化や著しい眼痛が生じて治まらない場合は、緊急の診察が必要である。
- Dupilumabの使用開始時に患者または介護者に対し、眼副作用が起こり得ること、およびその症状[結膜炎、ドライアイ(逆説的ではあるが、流涙を伴うドライアイも含む)、角膜炎、潰瘍性角膜炎など]について説明すること。
- 眼症状が新規に発現または悪化した場合には、適切な治療を開始できるようにするため、担当医に迅速に報告するよう患者に予め伝えておくこと。眼症状を自己治療しないよう、患者に助言すること。
- 初回治療後に結膜炎やドライアイを発現して回復しない患者、あるいは角膜炎を示唆する徴

^A ▼ (Black triangle) マークのついた医薬品は強化モニタリングの対象となっている。[MHRAの関連サイト](#)を参照。

候・症状(特に眼痛および視力の変化)のある患者には、必要な場合、眼科検査を確実に行うこと。

- Dupilumab関連の眼表面障害の管理に関し、英国のエクスパートコンセンサスにもとづくガイドダンスが英国内の関連専門団体により現在策定中である。
- MHRAは医療従事者に対し、アトピー性皮膚炎での適応が最近承認された別のIL-13^B阻害薬のtralokinumab[‘Adtralza’]▼^Aも、結膜炎およびアレルギー性結膜炎との関連(高頻度)、ならびに角膜炎との関連(低頻度)がみられていること、tralokinumabによる治療を受けている患者で結膜炎が発現して標準的治療で回復しない場合には眼科検査を受けさせるべきであることにも留意するよう求める。
- Dupilumabまたはtralokinumabとの関連が疑われる医薬品有害反応は、Yellow Card^Cを介して報告すること。



◇眼の有害反応のリスクのレビュー

DupilumabはIL-4およびIL-13のシグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体であり、成人および12歳以上の青少年の中等度～重度のアトピー性皮膚炎に用いられる。

またdupilumabは、6歳以上の小児の重度アトピー性皮膚炎または重症喘息、および成人の重症喘息にも使用されている(適応についての詳細は「背景」の項を参照)。

Dupilumabの使用に伴い眼に有害反応が生じる可能性があることは、最初の臨床試験で確定された。市販後の臨床使用において、眼の有害反応がさらに特定されている。眼の有害反応の多くは軽度であるが、重篤となる場合もある。Dupilumabによる治療に関連して、重篤な角膜損傷を伴う潰瘍性角膜炎の症例が少数、Yellow Cardを介してMHRAに報告されている。

MHRAは先頃、dupilumabの使用に伴うドライアイおよび重篤な眼副作用のリスクについてレビューを行った。眼科医の専門的意見に加え、英国のヒト用医薬品委員会(CHM)^Dの諮問グループの1つである胃腸科・リウマチ科・免疫科・皮膚科専門医諮問グループ^Eに、独立した立場からの助言を求めた。

このMHRAのレビューの結果、dupilumabの製品情報について、ドライアイの医薬品有害反応を追加するとともに、起こり得る眼の有害反応に対する迅速かつ適切な管理の必要性を強調するため、改訂が勧告された。

現段階で、潰瘍性角膜炎など、よりまれであるが非常に重篤な眼の有害反応はどのような患

^B interleukin-13

^C 英国の有害反応報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^D Commission on Human Medicines

^E Gastroenterology, Rheumatology, Immunology and Dermatology Expert Advisory Group 下記サイトを参照：
<https://www.gov.uk/government/organisations/commission-on-human-medicines/about/membership#gastroenterology-rheumatology-immunology-and-dermatology-eag>

者で生じるか予測することはできない。したがって、眼の有害反応すべてに関し、必要に応じて眼障害を回避するか最小限に抑えるための治療を含め、患者が迅速な診療を受けることが重要である。

またMHRAは、tralokinumabを処方する医療従事者に対しても注意喚起している。TralokinumabはIL-13のシグナル伝達を阻害する抗体であり、英国ではごく最近、成人の中等度～重度のアトピー性皮膚炎の適応で承認を受けている。現在までのところ、英国でのtralokinumabの臨床使用実績は非常に限られている。臨床試験データからは、tralokinumabの使用と角膜炎、結膜炎、およびアレルギー性結膜炎との関連が示されている。MHRAはdupilumabおよびtralokinumabを処方する医療従事者に対し、眼に副作用が生じる可能性のあることを患者に伝えること、有害反応が発現した場合、特に眼痛や視力変化が発現した患者では迅速な管理を行うよう助言している。

◇眼の有害反応の発生頻度

Dupilumabは2017年9月に英国で初めて承認された。英国での過去1年間の使用実績は約6,940人・年と見積もられている¹⁾。

Dupilumabの開発におけるすべての適応に関する臨床試験からの統合データにもとづき、製品情報には、結膜炎およびアレルギー性結膜炎が高頻度(common)^F、ドライアイ、眼瞼炎、眼そう痒症、および角膜炎が低頻度(uncommon)^G、潰瘍性角膜炎がまれ(rare)^Hとして記載されている。アトピー性皮膚炎患者を対象とした研究にもとづき、この患者群では眼そう痒症、ドライアイ、および眼瞼炎が高頻度、潰瘍性角膜炎が低頻度として記載されている。

2022年9月7日までにMHRAは、dupilumabとの関連が疑われる英国での眼副作用報告を479件受けている。このうち111件は重篤と判断された²⁾。潰瘍性角膜炎は9件報告されているが、症例数としては5例となる(一部の個別症例について、MHRAは異なる情報源から複数の報告を受けている)。このうち2例は角膜穿孔が報告されていた。18件は6～17歳の小児での症例であった。

下表は、2022年9月7日までにMHRAが受けた英国での報告件数を、dupilumabの製品情報に記載された眼の有害事象別にまとめたものである³⁾。

医薬品有害反応(ADR) ^I の報告語	MHRAが受けた英国での報告件数
ドライアイ	151
結膜炎	114
眼そう痒症	99
眼瞼炎	22
アレルギー性結膜炎	9
潰瘍性角膜炎	9
角膜炎	2

^F 患者10人あたり最大1人に発現

^G 患者100人あたり最大1人に発現

^H 患者1,000人あたり最大1人に発現

^I adverse drug reaction

Tralokinumabは2021年6月に英国で初めて承認され、2022年8月にNICE^Jの推奨事項^Kが公表された。英国では現在までのところ、使用実績は非常に低いレベルに留まっている。2022年9月7日までに、MHRAはtralokinumabに関連した眼科関連の報告を受けていない³⁾。

Tralokinumabの製品情報には、臨床試験からの情報にもとづき、結膜炎およびアレルギー性結膜炎が高頻度(common)^F、角膜炎が低頻度(uncommon)^Gとして記載されている。

◇眼の有害反応の特徴

アトピー性皮膚炎の患者は、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、ならびに感染性結膜炎、円錐角膜などの眼表面疾患を発症することが多い。

Dupilumabまたはtralokinumabが眼の有害事象の発現または増悪のリスクを上昇させる作用機序は、まだ十分解明されていない。

Dupilumabとの関連が疑われる眼副作用を発現した患者の個別症例報告を含め、公表文献から、眼の有害反応の発現および進行のタイミング、症状、および後遺症は多様であることが示されている⁴⁻¹⁰⁾。MHRAが受けたdupilumabの使用に伴う眼の有害反応の多くは、重篤ではないと報告者により判断されている²⁾。しかしながら、MHRAは、dupilumabにより潰瘍性角膜炎が発現した5人の患者に関する9件の報告を受けており、情報の記載があった報告では、治療には角膜穿孔に対する接着術^Lまたは角膜移植^Mを要した³⁾。一部の重篤報告に記載されていた詳細情報、および専門家の助言から、早期の診察と介入が患者に有益であることが示されている。

MHRAが得た眼科医および皮膚科医からの専門的助言から、英国の医療現場において、dupilumabに伴ってみられる眼の有害反応の多くは軽度であり、管理可能であることが示されている。しかしながら現段階で、潰瘍性角膜炎など、よりまれであるが非常に重篤な眼の有害反応はどのような患者で生じるか予測することはできない。

したがって、眼の有害反応すべてに関し、必要に応じて眼障害を回避するか最小限に抑えるための治療を含め、患者が迅速な診療を受けることが重要である。眼痛、視力喪失、眼圧上昇などは緊急の眼科受診を要する危険なサインであり、それらに気付くことが重要である。

◇眼の有害反応の治療選択肢および英国のエキスパートコンセンサス

英国の医療現場では、眼の有害反応が生じた場合も通常はdupilumabによる治療を中止する必要はないとしている。重要なのは、眼の有害反応の適切なケアおよび管理を含むタイムリーな助言と介入を患者が受けられるようにすること、重篤な有害反応に留意し、どのような場合に眼科医への紹介が必要かを患者および医療従事者が認識していることである。

^J National Institute for Health and Care Excellence

^K NICEは臨床的有効性および費用対効果にもとづき、医薬品および治療法について推奨を行っている。詳細は以下のサイトを参照：

<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/types-of-recommendation> (訳注)

^L corneal gluing; 接着剤を使用した角膜穿孔閉鎖術を指すと思われる。(訳注)

^M tectonic keratoplasty

検討すべきさまざまな診断や、dupilumabによる治療期間中に眼副作用を発現した患者のモニタリングと治療については、その地域での推奨治療法を参照すること。Dupilumab関連の眼表面障害の管理に関し、英国のエキスパートコンセンサスにもとづくガイダンスが英国内の関連専門団体により現在策定中である。

Dupilumabまたはtralokinumabの使用に伴う眼の有害反応の管理の指針として、これらのガイドラインや地域の推奨治療法を参照すること。必要に応じて、眼科検査の紹介を迅速に行うべきである。

◇背景

◇Dupilumab

Dupilumab(販売名はDupixent)は、IL-4およびIL-13のシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト型IgG4モノクローナル抗体である。英国では2017年9月に初めて承認された。

成人および12歳超の青少年では、中等度～重度のアトピー性皮膚炎、および重症喘息の追加維持療法として承認されている。また成人の鼻茸を伴う重度の慢性副鼻腔炎において、ステロイド点鼻薬への追加療法としての使用も承認を受けている(適応についての詳細は[‘Dupixent’]のSmPC^Nを参照)。

6～11歳の小児では、dupilumabは重度のアトピー性皮膚炎および重症喘息の追加維持療法としての使用が承認されている。

中等度～重度のアトピー性皮膚炎の治療におけるdupilumabの使用について、UK Technology Appraisal Guidanceは2018年8～9月に推奨事項を公表した(例えばNICEのガイダンスを参照)。2022年までの英国でのdupilumabの使用は、ほとんどがアトピー性皮膚炎患者の治療を目的としたものであった。

12歳以上の小児において、コントロール不良の2型炎症を伴う重症喘息に対するdupilumabによる治療に関し、UK Technology Appraisal Guidanceの推奨事項が2021年に公表されている。

◇Tralokinumab

Tralokinumab(販売名はAdtralza)は、IL-13のシグナル伝達を阻害する完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。Tralokinumabは英国で2021年6月に、成人の中等度～重度のアトピー性皮膚炎を適応として初めて承認された。適応について詳細は[‘Adtralza’]のSmPC^Oを参照。2022年8月3日に、NICEは中等度～重度のアトピー性皮膚炎の治療におけるtralokinumabに関し、推奨事項を公表した。

^N Summary of Product Characteristics(製品概要) [‘Dupixent’]のSmPCは下記サイトを参照:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/8553/smpc>

^O <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12725/smpc>

文献および関連資料

- 1) IQVIA MIDAS Quarterly Sales Audit from Q3 2017 to Q2 2022 (リアルワールド市況の推定値) をもとにMHRAが行った内部解析にもとづく。人・年は、WHO Defined Daily Dose 21.4 mgにもとづき推定した。
- 2) 重篤の定義はCIOMS/ICH E2Dの症例レベルの定義による。すなわち、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、入院を要するか入院期間延長に至るもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常・先天性欠損、医学的に重要な事象もしくは反応。
- 3) データは不完全な場合があり、また報告率および報告内の情報はさまざまな要因の影響を受けていることがあるため、データの解釈は慎重に行うべきである。報告者は、当該医薬品が医薬品有害反応を引き起こしたかもしれないという疑いをもっただけであっても、Yellow Card報告を提出するよう求められている。
- 4) Popiela MZ and others. '[Dupilumab-associated ocular surface disease: presentation, management and long-term sequelae](#)', *Eye*, 2021, published online 28 January 2021.
- 5) Felfeli T and others. '[Prevalence and Characteristics of Dupilumab-Induced Ocular Surface Disease in Adults With Atopic Dermatitis](#)'. *Cornea*, 2022, volume 41, pages 1242 to 1247.
- 6) Faiz S and others. '[Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort](#)'. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019, volume 81, pages 143 to 151.
- 7) Phylactou M and others. '[Corneal Perforation in Patients Under Treatment With Dupilumab for Atopic Dermatitis](#)'. *Cornea*, 2022, volume 41, pages 981 to 985.
- 8) Woolf RT and others. '[Real-world effectiveness and tolerability of dupilumab in adult atopic dermatitis: a single centre, prospective 1-year observational cohort study of the first 100 patients treated](#)'. *British Journal of Dermatology* 2021 volume 184, pages 742 to 774.
- 9) Akinlade B and others. '[Conjunctivitis in dupilumab clinical trials](#)'. *British Journal of Dermatology* 2019, volume 181, pages 459 to 473.
- 10) Ivert LU and others. '[Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis](#)'. *Acta Dermato-Venereologica*, 2019, volume 99, pages 375 to 378.

薬剤情報

- ©Dupilumab〔デュピルマブ(遺伝子組換え), Dupilumab (Genetical Recombination), ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体, アレルギー疾患治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ©Tralokinumab〔トラロキヌマブ(遺伝子組換え), Tralokinumab (Genetical Recombination), ヒト抗ヒトIL-13モノクローナル抗体, アレルギー疾患治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.21 (2023) No.03 (02/02) R02

【NZ MEDSAFE】

●褐色細胞腫クリーゼと全身性コルチコステロイド

Pheochromocytoma crisis and systemic corticosteroids

Prescriber Update Vol.43 No.4

通知日:2022/12/01

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2022/Pheochromocytoma-crisis-systemic-corticosteroids.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.4-December-2022.pdf#page=18>

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- 褐色細胞腫患者において、全身性コルチコステロイド投与後の褐色細胞腫クリーゼが報告されている。
- 褐色細胞腫は副腎髄質由来の腫瘍であり、通常、1種類以上のカテコールアミン(アドレナリン、ノルアドレナリン、およびドパミン)を分泌する。
- 褐色細胞腫からのカテコールアミンの過剰な分泌によって起きる褐色細胞腫クリーゼは、まれであるが生命を脅かす緊急疾患である。

◇ ◇ ◇

Medsafeは、全身性コルチコステロイド製品の製造販売業者に対し、それぞれのデータシートに褐色細胞腫クリーゼに関する警告を追加して改訂するよう要請した。本稿では、褐色細胞腫および褐色細胞腫クリーゼに関する情報を提供する。

◇褐色細胞腫について

褐色細胞腫は、副腎髄質のクロム親和性細胞由来の腫瘍である¹⁾。通常、1種類以上のカテコールアミン(アドレナリン、ノルアドレナリン、およびドパミン)を分泌する²⁾。褐色細胞腫はまれな疾患であり、年間発生率は10万人・年あたり約0.8人と推定される¹⁾。

褐色細胞腫の主な症状は、発作性または持続性の高血圧に加えて反復性の頭痛、頻脈、および発汗であり、カテコールアミンの過剰な分泌によるものである^{1,3)}。診断には、カテコールアミン過剰分泌を示す測定値および腫瘍の解剖学的所見を要する⁴⁾。褐色細胞腫の標準的な治療は一般に、 α 遮断薬および β 遮断薬の術前投与および外科的切除である^{3,4)}。

◇褐色細胞腫クリーゼ(PC)^{A)}について

PCは、褐色細胞腫からのカテコールアミン過剰分泌によって生じる、まれであるが生命を脅かす内分泌緊急症^{B)}である⁵⁾。PCは、高い死亡率と関連することがある⁶⁾。

PCの臨床所見は重度の高血圧から循環不全やショックまで幅広く、その後、心血管、肺、神経、消化器、腎、肝、代謝系など複数の臓器や器官に影響が及ぶ⁶⁾。したがって、褐色細胞腫を有することがまだ判明していない患者では、PCの診断が困難な場合がある。PCは生命を脅かす他の疾患と類似した症状を呈することがあるためである⁵⁾。

対応としては、最初に急性期のクリーゼの医学的安定を図り、その後、 α 遮断薬による治療を十分施した後に外科手術を行う⁶⁾。

PCは自発的に生じることもあれば、腫瘍切除、外傷、特定の医薬品(コルチコステロイド、 β 遮断薬、metoclopramide、麻酔薬など)、または副腎以外の部位の手術によるストレスによって誘発されることもある^{2,6)}。

◇コルチコステロイド誘発性褐色細胞腫クリーゼ

全身性コルチコステロイドがPCを誘発する機序について、いくつかの仮説は存在するものの、確定的なものはない。コルチコステロイドは、末梢血管および心臓でのカテコールアミンの作用を増強する可能性があり、血管症、組織壊死および出血を引き起こし得る。コルチコステロイド受容体の発現が亢進すると褐色細胞腫のコルチコステロイド感受性が高まり、それによってカテコールアミンの合成、産生および分泌が誘発される可能性がある。

患者が全身性のdexamethasoneまたは他のコルチコステロイド製品による治療を受けており、重度の血行動態不安定、ショック、不整脈、心虚血など、アドレナリン過剰を示唆する症状を呈している場合は、鑑別診断としてPCを検討すること。

◇データシート改訂内容

褐色細胞腫クリーゼ: 全身性コルチコステロイドの投与後、致死性となり得る褐色細胞腫クリーゼが報告されている。患者にコルチコステロイドを投与する場合は、必ず適切なリスク・ベネフィット評価を行ってからにすべきである。

2022年9月30日時点で、ニュージーランドで全身性コルチコステロイド投与後のPCは報告されていない。

文献

- 1) Young W. 2022. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. In: *UpToDate 2* May2022

<https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytom>

^A pheochromocytoma crisis

^B endocrine emergency

- [a](#) (accessed 8 June 2022).
- 2) Lenders J, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. 2014. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99(6): 1915-42. DOI:<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498> (accessed 16 June 2022).
 - 3) Kakoki K, Miyata Y, Shida Y, et al. 2015. Pheochromocytoma multisystem crisis treated with emergency surgery: a case report and literature review. *BMC Research Notes* 8(Dec 9): 758. DOI:10.1186/s13104-015-1738-z (accessed 8 June 2022).
 - 4) Neumann H, Young W and Eng C. 2019. Pheochromocytoma and paraganglioma. *New England Journal of Medicine* 381(6): 552-65. DOI:10.1056/NEJMra1806651 (accessed 16 June 2022).
 - 5) Health Canada. 2021. Systemic corticosteroids (including dexamethasone) and pheochromocytoma crisis when administered to patients with identified, suspected or unsuspected pheochromocytoma. *Health Product Info Watch* May 2021: 4–6. URL: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffe-ct-canada/health-product-infowatch/may-2021/hpiw-ivps_2021-05-eng.pdf (accessed 16 June 2022).
 - 6) Scholten A, Cisco R, Vriens M, et al. 2013. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98(2): 581-91. DOI:<https://doi.org/10.1210/jc.2012-3020> (accessed 16 June 2022).

薬剤情報

- ◎Dexamethasone〔デキサメタゾン(JP), デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, Dexamethasone Sodium Phosphate, デキサメタゾンパルミチン酸エステル, Dexamethasone Palmitate, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Metoclopramide〔メトクロプラミド(JP), 塩酸メトクロプラミド, Metoclopramide Hydrochloride, ドパミン受容体拮抗薬, 制吐薬, 消化器機能異常治療薬〕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