



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.09 (2019/04/25)

### 目次

#### 各国規制機関情報

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

- Tofacitinib (['Xeljanz'], ['Xeljanz XR']): 関節リウマチ患者での高用量使用に伴う肺塞栓症および死亡のリスクが安全性臨床試験で示される; FDAが調査.....2

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

- Prescriber Update Vol.40 No.1
  - Lithium: 妊娠中の使用と先天性心疾患.....4

「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.09(04/25) R01

### 【米FDA】

●Tofacitinib(['Xeljanz'], ['Xeljanz XR']):関節リウマチ患者での高用量使用に伴う肺塞栓症および死亡のリスクが安全性臨床試験で示される; FDA が調査

**Safety trial finds risk of blood clots in the lungs and death with higher dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) in rheumatoid arthritis patients; FDA to investigate**

### Drug Safety Communications

通知日:2019/02/25

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM631989.pdf>

#### ◇概要

FDAは、関節リウマチ(RA)<sup>A</sup>患者を対象としたtofacitinib(['Xeljanz'], ['Xeljanz XR'])の安全性に関する臨床試験<sup>B</sup>において、10 mgを1日2回使用した群で肺塞栓症および死亡のリスク上昇が示されたことを、国民一般に注意喚起する。FDAは、RAの適応としてはこのtofacitinib 10 mg 1日2回の用量を承認していない。この用量は、潰瘍性大腸炎の患者での投与レジメンでのみ承認されている。

FDAがRA治療薬としてtofacitinibを承認した際に要求したこの進行中の安全性臨床試験で、同薬の製造業者であるPfizer社は、10 mg 1日2回という高用量群に割り付けられていた患者を、既承認用量である低用量群(5 mg 1日2回)に移行させている。この臨床試験は継続され、2019年末に完了予定である。FDAは製造業者と協力し、tofacitinibに関して現在入手可能な他の安全性情報の評価に取り組んでおり、進行中のレビューから新たな情報が得られれば更新情報を通知する予定である。

#### ◇医療従事者向け助言

治療している疾患の各症状に応じた用法・用量は、tofacitinibの処方情報<sup>C</sup>の記載に従うべきである。患者に肺塞栓症の徴候・症状が現れていないかモニターすること。また、肺塞栓症の徴候・症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者に予め助言すること。

#### ◇患者向け助言

Tofacitinibの使用の中止や用量変更を行うと症状が増悪する可能性があるため、自己判断で中止や変更をせず、まず担当医に相談すべきである。Tofacitinibを使用している患者で、以下のよう

<sup>A</sup> rheumatoid arthritis

<sup>B</sup> A3921133 試験。詳細は下記サイトを参照。(訳注)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467?term=A3921133&rank=1>

<sup>C</sup> tofacitinib の処方情報のサイト: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.procs&ApplNo=203214>

な肺塞栓症の症状やその他の異常な症状が発現した場合は、直ちに医師の診察を受けるべきである。

- 突然の息切れや呼吸困難
- 胸痛や背部痛
- 咯血
- 発汗過多
- 皮膚が冷や汗でじっとりする、あるいは青みを帯びる

#### ◇Tofacitinibについて

Tofacitinibは、免疫機能を抑制する<sup>D</sup>ことにより効果を発揮する。Tofacitinibは、methotrexateが十分奏効しなかった成人のRA患者の治療薬として、2012年に最初に承認された。RAは自己の免疫系が自身の関節を攻撃する疾患であり、疼痛、腫脹、機能喪失などを引き起こす。FDAは2017年に、別の疾患である乾癬性関節炎の患者で、methotrexateや他の非生物学的DMARD<sup>E</sup>が十分奏効しなかった場合の治療薬として、tofacitinibを承認した。乾癬性関節炎も関節痛や腫脹を引き起こす疾患である。FDAは2018年に、潰瘍性大腸炎の治療を適応として承認した。

#### ◇安全性臨床試験(A3921133試験)について

FDAは、最初にtofacitinibを承認した際に、RA患者を対象に、2種類の用量のtofacitinib(10 mgを1日2回、または5 mgを1日2回)とmethotrexateを組み合わせた併用療法とTNF<sup>F</sup>阻害薬とを比較して、心関連イベント、がん、および日和見感染のリスクを評価する臨床試験を行うよう要求した。この臨床試験の被験者の選択基準は、50歳以上で、少なくとも1つの心血管リスク因子をもつRA患者であった。この臨床試験のごく最近の解析中に、安全性に関する独立したデータモニタリング委員会が、tofacitinib 10 mg 1日2回投与群では、5 mg 1日2回投与群およびTNF阻害薬投与群に比べ、肺塞栓症や死亡の発生率が高いことを見出した。

---

#### 参考情報

※本件に関し、2019年3月20日付でEU EMAからも通知が発行されている。

<https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis>

※また、本件に関し、2019年3月15日付でカナダ(Health Canada)から、2019年3月21日付で豪TGAからも、通知が発行されている。

---

<sup>D</sup> JAK-STAT シグナル伝達系を遮断して、サイトカインにより活性化される免疫反応を抑制する。(訳注)

<sup>E</sup> disease-modifying antirheumatic drug (疾患修飾性抗リウマチ薬)

<sup>F</sup> tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

<https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69336a-eng.php>

<https://www.tga.gov.au/alert/tofacitinib>

※本件に関し、2019年2月19日付で製造業者のPfizer社から、試験プロトコルを修正して試験を継続する旨の通知が発行されている。

<https://www.pfizer.com/sites/default/files/news/Pfizer%20Statement%20FDA%20Post%20Marketing%202-19-2019.pdf>

## 薬剤情報

◎Tofacitinib〔トファシチニブクエン酸塩, Tofacitinib Citrate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗リウマチ薬, 免疫抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.17 (2019) No.09 (04/25) R02

【NZ MEDSAFE】

●Lithium: 妊娠中の使用と先天性心疾患

Lithium and pregnancy

Prescriber Update Vol.40 No.1

通知日: 2019/03/07

<https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2019/Lithium%20and%20pregnancy.htm>

<https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20update%20Vol%2040%20No%201%20March%202019.pdf>

### ◇重要なメッセージ

- 臨床医は、妊娠可能な女性にlithiumを処方しようとする場合、lithiumの使用期間を通して効果的な避妊法を用いる必要があること、および妊娠中のlithiumの使用はリスクを伴う可能性があることについて話し合うべきである。
- Lithiumを妊娠第1三半期に使用した場合、先天性大奇形のリスクがやや上昇することが、いくつかの研究で示されている。
- 先天性心疾患のリスクが高いことは既に確認されているが、自然発生率<sup>A</sup>が約1%であるのに対し、lithiumを妊娠第1三半期に使用した場合には約2～2.5%であることが見出された。

### ◇背景

Lithiumは、双極性障害の治療に用いられる気分安定薬である<sup>1)</sup>。新たな情報が公表されたこと

---

<sup>A</sup> background rate

を受け、ニュージーランドの医薬品有害反応委員会 (MARC)<sup>B</sup>は、妊娠中のlithiumの使用について先頃レビューを行った<sup>2)</sup>。

これまでに行われた臨床試験の結果が一貫性に欠けること、またリスクの程度を確定できるほど十分な検出力を備えた試験がないことから、双極性障害の女性が妊娠中にlithiumを使用すべきか否かは確定していない。

ニュージーランドのlithiumのデータシート<sup>C</sup>では、催奇形性のリスクがあるため(特に妊娠第1三半期にリスクが高い)、計画妊娠を行う前にlithiumの使用を中止するよう強く勧告している<sup>3-5)</sup>。

双極性障害をもつ女性は、妊娠中および産褥期に再発するリスクがかなり高い<sup>6)</sup>。したがって、妊娠中のlithiumの使用に伴うリスクは、再発予防効果と比較考量する必要がある。

#### ◇最近の研究

先頃、先天性心疾患のリスクに関する研究が2つ発表された<sup>6,7)</sup>。これまで、妊娠第1三半期における胎児のlithiumへの曝露は、先天性心疾患の有意なリスク上昇をもたらすと考えられてきた。両研究とも、このリスクのさらなる明確化を目的としていた。先天性心疾患のリスクは、1970年代の出生登録データから考えられていたよりも低いことが明らかになった<sup>7)</sup>。両研究とも、このリスクは約2～2.5%という推定値を示した。先天性心疾患の自然発生率は約1%である<sup>8)</sup>(データソースにより異なる場合がある)。それでも、両研究で示されたlithiumの使用に伴う先天奇形のリスクは、抗精神病薬について報告されているリスクに比べて高かった<sup>9)</sup>。

#### ◇国外のガイドライン

2018年4月にNICE<sup>D</sup>は、周産期のメンタルヘルスに関する臨床管理および診療に対する要件に関する英国でのガイドラインの改訂版を発表した<sup>10)</sup>。このガイドラインには、出産可能年齢および妊娠中の女性でのlithiumの使用に関する勧告が記載されている。MARCは、これらのガイドラインはニュージーランドにとっても関連があり、有用であると判断した。Lithiumの使用に関するNICEの勧告を表1にまとめた。

<sup>B</sup> Medicines Adverse Reactions Committee

<sup>C</sup> ニュージーランドの製品情報(訳注) <https://medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

<sup>D</sup> National Institute for Health and Care Excellence(英国国立医療技術評価機構)

表1: 妊娠を計画している女性、妊娠中または産褥期の女性におけるlithiumの使用に関する治療決定、助言、およびモニタリング—NICEの勧告

### Lithium

妊娠を計画している女性または妊娠中の女性には、抗精神病薬が効果的ではなかった場合を除き、lithiumを処方しないこと。

妊娠を計画している女性または妊娠中の女性について、抗精神病薬が効果的ではなく、lithiumを処方する場合は、必ず下記について確認すること。

- Lithiumを妊娠第1三半期に使用した場合、リスクの程度は確定していないが、胎児に先天性心疾患が発現するリスクのあることを女性が認識している。
- 母乳中のlithiumが高濃度になることがあり、乳児に有害作用を及ぼすリスクのあることを女性が認識している。
- 全妊娠期間および産褥期では、lithium濃度のモニタリングをより頻回に行う。

Lithiumを使用している女性が妊娠した場合、女性の状態が良好であれば、lithiumの使用を4週間かけて徐々に中止することを検討すること。女性に次のように説明すること。

- Lithiumの使用を中止したとしても、胎児の心疾患のリスクがなくなる可能性がある。
- 双極性障害をもつ女性では、再発のリスクがあり、特に産褥期にリスクが高い。

Lithiumを使用している女性が妊娠し、状態が良好ではないかまたは再発リスクが高い場合、次のことを検討すること。

- 抗精神病薬に徐々に切り替える。
- Lithiumの使用を中止し、第2三半期に使用を再開する(その女性が授乳を予定していない場合で、かつこれまで他の医薬品に比べlithiumへの反応性が良好であった場合)。
- 再発リスクが高く、抗精神病薬が奏効する可能性が低い場合は、lithiumの使用を継続する。

妊娠中もlithiumの使用を続ける場合

- 血漿中のlithium濃度を4週間ごとに測定し、妊娠36週からは週1回測定すること。
- Lithiumの用量が女性の治療域内に維持されるよう調整すること。
- 女性が適切な水分バランスを維持できるようにすること。
- 女性が病院で出産するようにすること。
- 脱水やlithium毒性のリスクがあるため、分娩が始まったら、産科チームが血漿中のlithium濃度や水分バランスのチェックなどのモニタリングを行うこと。
- 分娩の間はlithiumの使用を中止し、lithiumの最終使用から12時間後にlithium濃度を測定すること。

出典: 2014年NICEガイドライン。“*Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance*” 2018年4月改訂。URL: [www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations](http://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations) (accessed 14 November 2018).

## ◇ニュージーランドでの症例

有害反応モニタリングセンター (CARM)<sup>E</sup>には、2018年11月1日までに、妊娠中のlithium使用に伴う先天性奇形が4例報告されている。このうち3例の症例報告に心奇形が記載されていた。

## ◇データシートの改訂

妊娠を計画しているか、または妊娠している双極性障害の女性と、妊娠中のlithium継続のベネフィットとリスクについて話し合うことは、処方者にとって重要である。Medsafeはlithium含有医薬品の製造業者と協力し、妊娠中のlithium使用に伴う胎児異常のリスクに関する最新情報を提供するため、データシートの改訂に取り組んでいる。

## 文献および関連資料

- 1) Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA et al. 2014. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *European Journal of Pharmacology* 740: 464–73.  
DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.06.042 (accessed 10 October 2018).
- 2) Medsafe. 2019. *Minutes of the 176<sup>th</sup> Medicines Adverse Reactions Committee Meeting 6 December 2018*.  
URL: <https://medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes176.htm> (accessed 1 February 2019).
- 3) Mylan New Zealand Ltd. 2017. *Lithicarb FC 250 mg, 400 mg film-coated tablets New Zealand Data Sheet* 30 August 2017.  
URL: [www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/l/LithicarbFCtab.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/l/LithicarbFCtab.pdf) (accessed 1 February 2019).
- 4) Douglas Pharmaceuticals Ltd. 2017. *Lithium Carbonate 250 mg capsule New Zealand Data Sheet* 18 April 2017.  
URL: [www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/l/Lithiumcarbonatecap.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/l/Lithiumcarbonatecap.pdf) (accessed 1 February 2019).
- 5) WM Bamford & Co Ltd. 2017. *Priadel 400 mg modified release tablets New Zealand Data Sheet* 10 July 2017.  
URL: [www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/priadeltab.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/priadeltab.pdf) (accessed 1 February 2019).
- 6) Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A et al. 2018. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *The Lancet Psychiatry* 5(8): 644–52.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30180-9) (accessed 20 October 2018).
- 7) Paterno E, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S. 2017. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *The New England Journal of Medicine* 376(23): 2245–54.  
URL: [www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1612222](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1612222) (accessed 20 October 2018).
- 8) Centers for Disease Control and Prevention. 2018. *Data and statistics on congenital heart*

<sup>E</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

*defects* 2 November 2018. URL: [www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html](http://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html) (accessed 4 February 2019).

- 9) Hendrick V. 2017. Teratogenicity, pregnancy complications, and postnatal risks of antipsychotics, benzodiazepines, lithium, and electroconvulsive therapy 22 June 2017. In: *UpToDate*.

URL: [www.uptodate.com/contents/teratogenicity-pregnancy-complications-and-postnatal-risks-of-antipsychotics-benzodiazepines-lithium-and-electroconvulsive-therapy](http://www.uptodate.com/contents/teratogenicity-pregnancy-complications-and-postnatal-risks-of-antipsychotics-benzodiazepines-lithium-and-electroconvulsive-therapy) (accessed 5 February 2019).

- 10) NICE guideline. 2014. *Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance* April 2018.

URL: [www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations](http://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations) (accessed 14 November 2018).

---

#### 薬剤情報

◎Lithium〔炭酸リチウム, Lithium Carbonate (JP), 双極性障害治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

※LithiumはINNではなく、WHOのATC分類による表記。

以上

---

#### 連絡先

医薬品安全科学部第一室: 青木 良子