

## JAK阻害剤とFDA警告

【JAK阻害薬に関するお知らせ】日本リウマチ学会発出

米国FDAからJAK阻害薬に関する警告が2021年9月1日付で発出されました

(<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>)。それを受けて、日本リウマチ学会から「JAK阻害薬に関するお知らせ(医療関係者向け情報)」が2021年9月10日に発信されました。

【内容】「ゼルヤンツを用いた市販後調査ORAL surveillanceの結果を受けて、重症な心疾患、悪性腫瘍、血栓、死亡などのリスクを警告しています。オルミエント、リンヴオックについては、同様の調査は実施していないが、同様のリスクがあるかもしれないとしています。」

なお、上記の市販後調査は50歳以上かつ心血管リスク因子を1つ以上有する関節リウマチ患者を対象に、TNF阻害薬を対照薬として行われたものです。

日本では2020年12月にオルミエントが、2021年8月にリンヴオックが難治性のアトピー性皮膚炎に対して適応追加が承認されましたが、米国ではオルミエントもリンヴオックもアトピー性皮膚炎に対しては承認されていません。日本と同様に承認されている欧州では、EMA(欧州医薬品庁)からの注意喚起の発信はなく、国内でもPMDAからオルミエント、リンヴオックの添付文書改訂等の発信は出ていません。日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎・蕁麻疹治療安全性検討委員会ではJAK阻害内服薬の使用に際して、乾癬に保険適用のある生物学的製剤と同様のスクリーニングおよびモニタリング検査を推奨しています。JAK阻害内服薬の使用に当たってはとくに慎重な観察を行い、6カ月以降のモニタリング検査に関しては症例に応じて適切な間隔で行うことを推奨致します。

## CONTENT

Page2



・ジョイクル関節注30mgの注意喚起

Page3

2021. 11 No. 303



- ・ゼルヤンツ  
(このページ記述内容に関する改訂)
- ・セフォソ
- ・コロナワクチン全般
- ・ストロメクトール

Page4

薬事委員会報告  
ダイジェスト



※JAK阻害剤についての補足説明

JAKは、ヤヌスキナーゼという酵素の名前です。

関節リウマチやアトピー性皮膚炎、大腸炎など、様々な炎症が起こっているときには、インターロイキンのようなサイトカインと呼ばれる物質が活発に活動しています。ヤヌスキナーゼ(JAK)は、このインターロイキンの刺激を細胞内に伝えて炎症を起こす経路にある酵素なので、JAKを阻害すれば、炎症が抑えられるということで、多くの薬が作られています。

2013年頃に最初の薬が作られましたが、この警告にあるような「悪性腫瘍」や「感染症」などに関する安全性を心配して、数千例の調査や施設限定などの「縛り」をつけて、拡販された歴史があります。

今回の警告は、その延長線上にあり、TNF阻害薬に比べてリスクが高かったという内容が出てきたわけですが、そもそも、この点を心配しながら慎重に使われてきた薬ですから、今後も注意しながら、治療選択肢の一つとして用いられていく意味での、学会からの情報発出と推察しております。

## 関節機能改善剤「ジョイクル関節注30mg」投与患者における ショック、アナフィラキシーに関する注意喚起について

### 1. はじめに

ジョイクル関節注30mg（一般名：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム。以下「本剤」という。）は関節機能改善剤として使用されていますが、令和3年3月23日の製造販売承認取得以降、同年5月28日までの間に、本剤使用患者において重篤なショック、アナフィラキシーの症例が10例報告されました（使用推定患者数 約5,500人）。このうち1例は、因果関係は不明ですが、死亡に至った症例として報告されました。

これを受けて、厚生労働省は令和3年6月1日に製造販売業者に対して、添付文書の「警告」を新設し、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」を改訂するとともに、「安全性速報（ブルーレター）」により医療関係者等に対して速やかに注意喚起を行うよう、指示を行いましたので、その内容について紹介します

### 2. 経緯

本剤は、ヒアルロン酸ナトリウムにジクロフェナクを共有結合させたジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを有効成分として含有する関節腔内投与用の注射剤であり、変形性関節症（膝関節、股関節）を効能・効果として2021年3月23日に承認され、同年5月19日より販売開始となりました。変形性関節症とは、関節の変性により膝関節や股関節等の四肢関節、手指関節等で疼痛、膨張、変形及び可動域制限の症状が生じる関節疾患です。罹患関節が下肢の場合はこれらの症状に伴い歩行障害等が現れ、患者の日常生活動作やQOLに影響を来します。本剤は、滑膜細胞での高分子量ヒアルロン酸の産生を促すとともに、軟骨のタンパク質を分解する酵素、及び炎症を引き起こすプロスタグランジン類の合成を抑えることで、膝、股関節の痛みや炎症を抑え、関節の動きを改善するものです。

副作用については、承認申請時に提出された臨床試験において、本剤との因果関係が否定されなかったアナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックが認められていることから、添付文書において本剤投与時の当該事象の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続きその発現状況を注視していくことが適切であると判断されました。

そのため、承認当初から、添付文書において重大な副作用としてショック、アナフィラキシーに関する注意喚起がなされているほか、本剤の成分等に対して過敏症の既往歴のある患者は禁忌とされていました。

しかし、以下のような状況等であったため、ブルーレターにより本剤のアナフィラキシーについての注意喚起と適切な対応の徹底が必要と判断しました。

- ・ 死亡を含む重篤なショック、アナフィラキシーに係る副作用の報告があること。
- ・ 令和3年3月の製造販売承認当初から、添付文書の「重大な副作用」の項にてショック、アナフィラキシーに係る注意喚起がなされていたが、本剤投与直後だけでなく、医療機関から帰宅後に発現している症例も認められ、医療従事者に加え、患者又は家族等に関する注意喚起が必要であること。

### 3. 注意喚起の概要

重篤なショック、アナフィラキシーの症例が報告されていることから、医療関係者に対して、以下の3点について十分に注意することとしました。

1. 本剤の投与に際しては、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で行うこと。
2. 本剤の投与後少なくとも30分間は、医師の管理下で患者の状態を十分に観察すること。投与直後に限らず、医療機関から帰宅後に発現している症例も報告されている点に留意すること。
3. 患者又は家族等に対して、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。

また、患者・家族向けリーフレットでは以下の点について、注意喚起を行っています。

- 本剤投与後数時間は、アナフィラキシーが起こる可能性があること。
- 投与直後から帰宅後にかけて、状態をよく観察いただき、体調変化には十分注意すること。
- 異常が認められた場合には、すぐに医療機関を受診すること。受診の際は「ジョイクル関節注」の投与を受けたことを伝えること。
- 特に顔色が悪い、意識の消失、息苦しさなどは緊急性の高い症状であり、救急車を呼ぶなど直ちに対応すること。

**重要** 速やかに改訂添付文書を作成します

**ゼルヤンツ錠**

**399 他に分類されない代謝性医薬品**

**トファシチニブクエン酸塩**

改訂箇所	改訂内容
※一部改定で、全文は冗長なので、要点のみ。	<p>効能又は効果に関連する注意などの項目に、「海外臨床試験において悪性腫瘍の発現頻度がTNF阻害剤に比較し本剤で高い傾向が認められたとの報告もある」という点と、「心筋梗塞等の心血管系事象」「静脈血栓塞栓症の発現頻度は本剤群で用量依存的に高くなる」という血栓傾向についての記載が追加</p>
その他[新設]	<p>外国市販後臨床試験(A3921133試験) 心血管系事象のリスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等)を1つ以上有する50歳以上の外国人関節リウマチ患者4362例を対象に、本剤(5、10mg 1日2回投与)又はTNF阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。 主要評価項目である主要な心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events: MACE)及び悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、いずれもTNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかった。 (以下、試験結果データの記述。紙面の都合上、実際の添付文書参照願います)</p>

**セフオン静注用**

**613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの**

**セフォパゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム**

改訂箇所	改訂内容
[8.重要な基本的注意]一部改訂 [11.1重大な副作用]一部改訂	<p>本剤によるショック、アナフィラキシー、アレルギー反応に伴う急性冠症候群の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 ショック、アナフィラキシー(呼吸困難等)、アレルギー反応に伴う急性冠症候群</p>

**コミナティ筋注**

**631 ワクチン類**

**コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン**

改訂箇所	改訂内容
[7.用法及び用量に関連する注意]一部改訂	<p>[接種回数] 本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。 (他の、モデルナワクチン等も、同様に「原則として」の文言追加。</p>

**ストロメクトール錠**

**642 駆虫剤**

**イベルメクチン**

改訂箇所	改訂内容
[重要な基本的注意]追記 [重大な副作用]追記	<p>意識障害があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事するには注意するよう患者に十分に説明すること。 意識障害: 昏睡、意識レベルの低下、意識変容状態等の意識障害が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

【新規仮採用薬】

デエビゴ錠5mg(レンボレキサント:エーザイ)90.8円

【効】不眠症

【用】1日1回5mgを就寝直前に経口投与。適宜増減。1日1回10mgを超えない。

エドルミズ錠50mg(アナモレリン塩酸塩:小野)246.4円

【効】悪性腫瘍におけるがん悪液質(非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌)

【用】100mgを1日1回、空腹時に経口投与。

テリボン皮下注28.2 $\mu$ gオートインジェクター(テリパラチド酢酸塩:旭化成)6018円

【効】骨折の危険性の高い骨粗鬆症

【用】28.2 $\mu$ gを1日1回、週に2回皮下注射。なお、本剤の投与は24ヵ月間まで。

ベクルリー点滴静注用100mg(レムデシビル:ギリアド)63342円【効】SARS-CoV-2による感染症

【用】添付文書参照

リベルサス錠3mg(セマグルチド:ノボ)143.2円

【備】他規格の院外採用申請もあるため、院外採用の欄に記載。

【緊急購入等】

シングリックス筋注用(乾燥組換え帯状疱疹ワクチン:GSK)薬価なし(自己負担)

【効】帯状疱疹の予防

【用】50歳以上の成人に0.5mLを2ヵ月間隔で2回、筋肉内に接種する。

ベネクレクスタ錠100mg(ベネトクラクス:アヅヴィ)7585.9円

【効】再発・難治性慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫含む)、急性骨髄性白血病

【用】添付文書参照。

生食注シリンジ「オーツカ」10mL(ルアーロック)(生食:大塚)97円

【新規院外処方申請】

オンジェンティス錠25mg(オピカポン:小野)972円

【効】レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動(wearing-off現象)の改善

【用】添付文書参照

リクシアナOD15mg(エドキサバン:第一三共)224.7円 小出先生

【備】他規格採用中。80歳以上の心房細動における塞栓症発症抑制に適応規格。

リベルサス錠3mg/7mg/14mg(セマグルチド:ノボ)143.2/334.2/501.3円:山崎先生

【効】2型糖尿病

【用】添付文書参照

販売中止・供給制限、他

- ・ドセタキセル(日本化薬)販売中止。→ドセタキセル「ニプロ」を同条件で代替購入。
- ・リュープリンの製造工場停止→リュープロレリン注射用キット3.75「NP」(ニプロ)購入へ。
- ・ベンコール(日医工)が販売中止→今の所、同成分規格の「ビーマス配合錠」を入手し代替する。
- ・クエチアピン(三和)出荷停止→当面は在庫を確保し対応する
- ・トレアキシ点点滴静注液100mg/4mL(ベンダムスチン:シンバイオ)96070円
- ・カルベジロール2.5mg、10mg「サワイ」が入手不能→「テバ」へ変更。
- ・酸化マグネシウムのバラ散剤は削除。