



目次

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

各国規制機関情報

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

- 全身麻酔薬および鎮静薬:乳幼児および妊婦での使用に関する新たな警告.....2
- 禁煙補助薬varenicline[‘Chantix’]およびbupropion[‘Zyban’]:臨床試験結果を反映させて精神神経系の副作用に関する記述をFDAが改訂8

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬:B型肝炎ウイルス検査に関する勧告をEMAが確定13

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される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<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。

各国規制機関情報

Vol.15 (2017) No.02 (01/26) R01

【 米FDA 】

●全身麻酔薬および鎮静薬:乳幼児および妊婦での使用に関する新たな警告

General Anesthetic and Sedation Drugs: Drug Safety Communication - New Warnings for Young Children and Pregnant Women

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2016/12/14

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm533195.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM533197.pdf>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要 約

FDAは、3歳未満の乳幼児、および妊娠第3三半期の妊婦での外科手術や処置において、全身麻酔薬や鎮静薬の複数回または長時間の使用により、小児の脳の発達に影響する可能性があることを警告する。

最近のヒトでの試験では、動物実験の場合と同様、乳幼児での全身麻酔薬および鎮静薬の比較的短時間の単回使用は、行動や学習に悪影響を及ぼす可能性が低いことが示唆されている。しかしながら、幼若期における麻酔薬への曝露が小児の脳の発達に及ぼす影響を十分に解明するには、さらに研究が必要である。

この潜在的リスクについて一般の人々に周知させるため、FDAは、全身麻酔薬および鎮静薬の製品表示に警告を追加するよう求めている(対象となる医薬品は、表を参照)。FDAは、小児および妊婦での全身麻酔薬および鎮静薬の使用について引き続きモニターし、追加情報が得られれば最新情報を公表する予定である。

◇ ◇ ◇

◇背 景

麻酔薬および鎮静薬は、外科手術、あるいは痛みとストレスを伴うその他の処置を要する乳幼児、小児、および妊婦にとって、必要なものである。特に、緊急手術を要する命に関わる症状では必要となる。また、痛みの治療を行わなかった場合、小児および小児の発達中の神経系に悪影響を及ぼす可能性がある。

1999年にこのトピックに関する最初の動物実験結果が発表されて以来、FDAは全身麻酔薬および鎮静薬が小児の脳の発達に有害作用を及ぼす可能性について調査してきた。FDAは、2007年、2011年、および2014年に諮問委員会を開いた。FDAは、この分野の研究に関する連携・出資のた

め、パートナーシップ「乳幼児での麻酔関連の神経毒性を最小限に抑えるための方策」(SmartTots)^Aを、International Anesthesia Research Society (IARS, 国際麻酔研究学会)と結んだ。乳幼児および妊婦でのこれらの薬剤の使用に関して新たな情報を提供するためには、さらに多くの研究が必要である。

◇勸告

医療従事者は、乳幼児および妊婦で適正な麻酔を行った場合のベネフィットと潜在的リスクを、比較考量すべきである。特に、3歳未満の乳幼児において、3時間を超える可能性のある処置または複数回の処置を要する場合は、その必要がある。麻酔薬や鎮静薬を要する外科手術または処置については、そのベネフィット、リスク、および適切なタイミングに関し、親、介護者、および妊婦と話し合うこと。

親や介護者は、延期しても小児の健康を害することがないと考えられる待機的処置に関し、処置の適切なタイミング、および麻酔が脳の発達に有害な作用を及ぼす可能性について、小児の担当医と話し合うべきである。妊婦も同様の話し合いを担当医と持つべきである。疑問や懸念についても相談すること。

◆Drug Safety Communication

表: 今回の製品表示改訂の対象となった全身麻酔薬および鎮静薬の一覧*

一般名	販売名
desflurane	Suprane
etomidate	Amidate
halothane	ジェネリック製品のみ販売されている
isoflurane	Forane
ketamine	Ketalar
lorazepam注射液	Ativan
methohexital	Brevital
midazolam注射液, シロップ	ジェネリック製品のみ販売されている
pentobarbital	Nembutal
propofol	Diprivan
sevoflurane	Ultane, Sojourn

* 本リストには、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗作用および/またはγアミノ酪酸(GABA)の活性増強作用をもつ麻酔薬および鎮静薬が記載されている。この中で、安全性が他よりも高いことが示されている特定の製品はない。

◇データの要約

FDAは、非臨床・臨床データを含め、多くの研究論文(発表されたもの)をレビューした。

^A Strategies for Mitigating Anesthesia-Related neuroToxicity in Tots 下記サイトを参照:
<http://smarttots.org/>

◇非臨床試験

単純な線虫から、ラット、ヒト以外の霊長類に至るさまざまな種で行われた試験で、幼若期での麻酔薬への曝露により神経毒性が発現する可能性があることを示す非臨床試験¹⁻²⁰⁾をFDAはレビューした。これらの試験から、脳が急速に発達する時期すなわちシナプス形成期での麻酔薬の使用は、発達期の脳でニューロンおよびオリゴデンドロサイトの広範なアポトーシスをもち、シナプス構築や神経新生に異変を起こすことが示されている。ヒト以外のこれらの種間での比較から判断すると、ヒトの場合、この変化に脆弱な時期は、妊娠第3三半期から出生後1年目までにおける曝露に相関があると考えられているが、その期間は出生後約3年にまで及ぶ可能性がある。

妊娠している霊長類で胎仔の脳が最も発達する妊娠後期の第3三半期に、ketamineに24時間、isofluraneに5時間、あるいはpropofolに5時間曝露された場合、胎仔でのニューロンのアポトーシスが增加した。霊長類の新生仔では、ketamineへの3時間の曝露(軽度の外科手術レベルの麻酔がかかる)で、ニューロンのアポトーシスは増加しなかった。しかしながら、ketamineに24時間、あるいはisofluraneプラスnitrous oxide、またはpropofolに5時間以上曝露される治療レジメンでは、ニューロンのアポトーシスがみられた。げっ歯類でのisofluraneの使用、および霊長類でのketamineの使用に関するデータから、ニューロンおよびオリゴデンドロサイトのアポトーシスは、学習および記憶での長期にわたる認知障害と関連することが示唆されている。これらの非臨床試験(動物実験)の結果の臨床的意義はわかっていない。

◇臨床試験

FDAは、小児の麻酔薬への曝露と、神経発達における有害転帰との関連を調査した疫学論文(2009～2014年に発表されたもの)もレビューした²¹⁻⁴¹⁾。小児での曝露と神経発達転帰との間に関連が見出されなかった研究²¹⁻²⁹⁾も、見出された研究³⁰⁻⁴¹⁾もあった。いくつかの研究から、特に長時間や複数回の曝露が、さまざまな認知・行動問題(神経発達遅滞に関連した診断、学習障害、ADHD^Bなど)に関与するリスクへの懸念が強まった^{32,33,37,38,41)}。しかしながら、これらの関与が、手術自体の影響ではなく麻酔薬の影響であるか、あるいは基礎疾患や他の交絡因子の調整不足によるものかは、まだ明らかではない。これらの観察研究には、曝露や転帰の定義・評価尺度が不統一、選択バイアスや情報バイアスが存在した可能性、交絡に関する調整が不十分、検出力不足など、多くの限界があった。多くの研究には、2～3歳までに麻酔薬に曝露された小児が含まれていたが、研究に組み入れられた年齢群はまちまちであった。新生児と乳幼児のみに焦点を当てた研究もあれば、麻酔薬に曝露された12歳までの小児を組み入れた研究もあった。麻酔薬への曝露時間が確定できなかった研究も多かった。

ごく最近、GAS^C試験の中間結果と、PANDA^D研究の結果が発表された^{42,43)}。GAS試験は、進行中の国際多施設共同無作為化比較試験で、在胎26週を超えて出生し、鼠径部ヘルニア修復を

^B attention deficit hyperactivity disorder(注意欠如・多動性障害)

^C General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia

^D Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment

要した生後60週未満の小児において、覚醒下の局所麻酔またはsevofluraneベースの全身麻酔のいずれかに無作為割付けを行い、神経認知転帰を比較したものである。GAS試験の主要アウトカムは、5歳時点でのWPPSI-III IQ^E、副次アウトカムは、2歳時点でのBayley III^Fによる複合的な認知機能スコアである。2016年1月に、最初の2年間の追跡結果が発表された。覚醒下の局所麻酔を受けた小児238人とsevofluraneベースの全身麻酔を受けた小児294人のデータが評価された。全身麻酔を受けたコホートでのsevofluraneの曝露時間は54分(中央値)であった。著者らは、両群間で発達に関するBayley IIIのスコアに差はなかったと報告している。これらのデータを根拠として、曝露時間が1時間未満のsevofluraneによる麻酔は、覚醒下の局所麻酔に比べ、2歳時点で神経発達に有害転帰が生じるリスクを上昇させないようだと著者らは示唆している。GAS試験は今後も継続し、主要アウトカム(5歳時点でのWPPSI-III IQの測定値)を評価するため、完了させる必要がある⁴²⁾。

PANDA研究は、兄弟姉妹でのマッチングによるコホート観察研究であり、3歳未満の健康な小児での麻酔薬への単回曝露が認知機能^G(IQ)低下のリスク上昇(主要アウトカム)に関連するか、また8~15歳時点での領域特異的な神経認知機能および行動の異常(副次アウトカム)に関連するかを検討した。曝露された小児(105人)は、出生時に在胎36週以上であり、鼠径ヘルニアの待機的手術のため3歳未満で単回の全身麻酔を受けた。曝露群での麻酔時間は平均84分で、17人は2時間を超える曝露を受けた。曝露された小児の90%は男児であった。非曝露群(105人)は、曝露群の小児に年齢が最も近い(3歳以内)血縁の兄弟姉妹で、やはり出生時に在胎36週以上であり、3歳までに麻酔薬への曝露はなかった。PANDA研究では、曝露された小児と曝露されなかったその兄弟姉妹との間で平均IQスコアに有意な差は示されず、両群とも平均より多少高いスコアであった。副次アウトカムのいずれの評価についても、平均スコアに有意差はみられなかった。ただし、曝露された小児は、Child Behavior Checklist(子どもの行動調査票)での「internalizing(内面化)」に関する項目で異常なスコアを示す可能性が有意に高かった。解析では複数のエンドポイントについて調整が行われていなかったため、これは偶然の結果であった可能性がある⁴³⁾。

PANDA研究は、それまでの疫学研究の限界の多くに対処していたが、そのデザインのため、麻酔への長期的または複数回の曝露の影響や、より脆弱なサブグループ(病弱な小児など)で起こり得る影響などの評価ができなかった。またPANDA研究は、副次アウトカムのすべてについて意味のある差を評価したり、曝露時の年齢、曝露時間、性別による違いなどを検討するための解析を行うには、検出力が不足していたと考えられる。

PANDA研究の結果、およびGAS試験の予備的結果から、全般的に健康な小児では、幼若期における比較的短時間の全身麻酔への単回曝露により、臨床的に検出可能な認知機能低下や重篤な行動障害が生じる可能性は低いという、ある程度の臨床的エビデンスが示されている。これらの結果は、麻酔薬への3時間未満の曝露ではリスク上昇は予測されないという動物でのデータと一

^E Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition Full Scale Intelligence Quotient

^F Bayley Scales of Infant and Toddler Development III

^G global cognitive function

貫性がある。しかしながら、GAS試験はまだ完了しておらず、脆弱な集団を含め、小児での長時間または複数回の麻酔薬への曝露の影響を検討するには、質の高い研究がさらに必要である。行動への微細な影響、曝露に脆弱な年齢、性別による違い、麻酔薬および麻酔プロトコルにより違いが生じる可能性などを究明するための研究も必要である。

文 献 (抜粋)

- 42) Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:239-50.
- 43) Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* 2016;315:2312-20.

他の文献は下記サイト(本記事の原文)を参照:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM533197.pdf>

関連情報

- 小児での麻酔に関するFDAの情報サイト:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm527779.htm>
- FDAの医薬品評価センター(CDER)所長であるDr. Janet Woodcockが乳幼児および妊婦での麻薬の使用に関する新たな安全性情報について発表した声明:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm533346.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.20(2013/09/26)

薬剤情報

- ◎Desflurane〔デスフルラン, ハロゲン化麻酔薬, 全身吸入麻酔薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Etomidate〔全身麻酔薬・鎮静薬〕海外:発売済
- ◎Halothane〔ハロタン(JP), ハロゲン化麻酔薬, 全身吸入麻酔薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Isoflurane〔イソフルラン(JP), ハロゲン化麻酔薬, 全身吸入麻酔薬〕国内:発売済 海外:
発売済
※エンフルランの構造異性体
- ◎Ketamine〔ケタミン塩酸塩(JP), Ketamine Hydrochloride, フェンシクリジン誘導体, 全身麻酔薬〕
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Lorazepam〔ロラゼパム(JP), ベンゾジアゼピン系薬〕国内:発売済 海外:発売済

- ◎Methohexital〔バルビツレート系薬〕海外：発売済
- ◎Midazolam〔ミダゾラム, ベンゾジアゼピン系薬〕国内：発売済 海外：発売済
- ◎Pentobarbital〔ペントバルビタールカルシウム(JP), Pentobarbital Calcium, バルビツレート系薬〕
国内：発売済 海外：発売済
- ◎Propofol〔プロポフォール, フェノール誘導体, 全身麻酔薬・鎮静薬〕国内：発売済 海外：
発売済
- ◎Sevoflurane〔セボフルラン, ハロゲン化麻酔薬, 全身吸入麻酔薬〕国内：発売済 海外：
発売済

Vol.15 (2017) No.02 (01/26) R02

【 米FDA 】

●禁煙補助薬varenicline[‘Chantix’]およびbupropion[‘Zyban’]:臨床試験結果を反映させて
精神神経系の副作用に関する記述をFDAが改訂

**FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix
(varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings**

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2016/12/16

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm533517.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM532262.pdf>

本通知は、2015年3月9日付FDA Drug Safety Communication^Aの更新情報である。

~~~~~

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要 約

FDAは、製薬企業がFDAの要請により実施した大規模臨床試験についてレビューした結果、禁煙補助薬のvarenicline[‘Chantix’]およびbupropion[‘Zyban’]<sup>B</sup>の使用に伴い、気分、行動、思考での重篤な精神神経系副作用が発現するリスクは、これまで推量されていたよりも低いと判断した。ただし特に、現在精神疾患(うつ病、不安障害、統合失調症など)の治療中である患者や、過去に精神疾患の治療歴のある患者では、メンタルヘルス面でのこれらの副作用のリスクは依然として存在する。しかしながら、これらの副作用が発現した患者の多くは、入院などの重篤な結果に至っていない。臨床試験の結果から、禁煙によるベネフィットは、これらの禁煙補助薬のリスクを上回る事が確認された。

FDAは、この大規模臨床試験をレビューした結果、メンタルヘルス面での重篤な副作用に関する「枠組み警告」(FDAの最も厳しい警告)を[‘Chantix’]の製品表示から削除する。[‘Zyban’]の製品表示の「枠組み警告」から、禁煙中の患者でメンタルヘルス面の重篤な副作用がみられるとの記述も削除する予定である<sup>C</sup>。またFDAは、臨床試験の結果を反映させるため、[‘Chantix’]と[‘Zyban’]の製品表示から、気分、行動、思考における精神神経系副作用について記載した「警

<sup>A</sup> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.08 (2015/04/23)参照。

<sup>B</sup> 大うつ病などの精神疾患を適応として承認された他のbupropion製品についても、その製品表示の「枠組み警告」から、禁煙補助薬として使用した場合の重篤な副作用に関する記述が削除される予定である。

<sup>C</sup> [‘Zyban’]の有効成分は抗うつ薬クラスに属しているため、クラスを対象とした、自殺傾向と抗うつ薬に関する「枠組み警告」は、[‘Zyban’]および他のbupropion製品の製品表示に残される。



告」の項も改訂する。この決定は、2016年9月のFDA諮問委員会<sup>D</sup>の会議で外部の専門家が行った勧告に沿ったものとなっている。[‘Chantix’]と[‘Zyban’]の使用に伴うリスクを説明した Medication Guide (患者向け医薬品ガイド)は、今後も毎処方時に配布されるが、Medication Guide を正式に義務づける根拠であったリスク評価・軽減対策 (REMS)<sup>E</sup>は解除される予定である。

FDAによる臨床試験結果のレビューではまた、[‘Chantix’], [‘Zyban’], およびニコチン置換療法用のパッチはいずれも、プラセボに比べ、禁煙の支援に有効であることも確認された。これらの医薬品は、精神疾患の既往の有無を問わず、禁煙に有用であることが見出された。

#### ◇ 勧告

医療従事者は、禁煙のベネフィットと、どのようにすれば禁煙できるかについて患者に助言し、禁煙補助薬の使用に伴うベネフィットとリスクについて話し合うべきである。

患者は、気分、行動、思考に関わる副作用の発現に気付いた場合、直ちに[‘Chantix’]または[‘Zyban’]の使用を中止し、担当医に連絡すべきである。また、患者は、禁煙補助薬が役立つか否かなど、禁煙に関する助言や情報を得るため、あるいは医薬品の使用に関する疑問や懸念がある場合には、担当医に相談すべきである(禁煙に関する詳しい資料は下記の「関連情報」を参照)。



### ◆ Drug Safety Communication

#### ◇ 背景

禁煙は、肺疾患、心疾患、一部の癌の発症リスクを低減するなど、健康上大きなベネフィットがある。また、循環、呼吸、味覚、嗅覚の改善など、禁煙後ほぼ直ちに、または短期間で得られるベネフィットもある<sup>2)</sup>。何百万人もの米国国民が喫煙による重篤な健康問題を抱えているが、これらは禁煙により改善が可能である。喫煙は体内の多くの器官に害をもたらすことがわかっており、喫煙者の全般的な健康状態を悪化させる。[‘Chantix’]と[‘Zyban’]は成人の禁煙補助薬としてFDAの承認を受けた処方箋薬である。

FDAは市販後も医薬品の安全性と有効性の評価を継続している。[‘Chantix’]と[‘Zyban’]について、使用患者で気分、行動、思考での重篤な変化が発現したという症例報告を受け、評価を行った結果、2009年に両薬の製品情報に「枠組み警告」を追加するよう要求した。それとともに、これらの副作用を評価するための大規模臨床試験を実施するよう製薬企業に求めたが、その試験の結果を今回レビューした(「データの要約」を参照)。

FDAは、本件に関し、これまで2009年<sup>F</sup>、2011年<sup>G</sup>、および2015年<sup>A</sup>に通知を発行している。臨床試験の結果は、2016年9月14日にFDAの諮問委員会<sup>D</sup>の会議で討議された。

<sup>D</sup> <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm513811.htm>

<sup>E</sup> risk evaluation and mitigation strategy

<sup>F</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm169988.htm>

・医薬品安全性情報【米FDA】Vol.7 No.16 (2009/08/06) 参照。

<sup>G</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276737.htm>

・医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.24 (2011/11/24) 参照。

◇データの要約

FDAは、varenicline[‘Chantix’]およびbupropion[‘Zyban’]の製造業者であるPfizer社およびGlaxoSmithKline社それぞれに対し、精神疾患の既往あり/なしの患者において、禁煙補助薬として[‘Chantix’]および[‘Zyban’]を使用した場合の精神神経系の安全性を評価するため、臨床試験を実施するよう要求した<sup>1)</sup>。この試験は、禁煙補助薬として[‘Chantix’] 1 mgを1日2回、または[‘Zyban’]150 mgを1日2回使用した場合の安全性と有効性を評価することを目的としてデザインされた、24週間にわたる実薬およびプラセボ対照二重盲検多施設共同並行群間比較試験であった<sup>H)</sup>。実薬対照としてニコチン置換療法(NRT)<sup>I)</sup>が含まれた。治療期間は12週間とし、その後の12週間は治療なしのフォローアップ期間であった。患者は次の2つのコホートのいずれかに分けられた。1つは、精神疾患の診断を受けていない患者のコホート、もう1つはスクリーニング時に実施されたSCID I, II<sup>J)</sup>により精神疾患の診断が安定・確定した患者のコホートである。精神疾患の診断歴あり/なし同数の患者が組み入れられ、4つの治療群に1:1:1:1の割合で無作為に割り付けられた。

同試験には、米国を含む16カ国、140施設で8,144人の患者が組み入れられ、そのうち無作為に割り付けられた8,058人の内訳は、[‘Chantix’](2,016人)、[‘Zyban’](2,006人)、NRT(2,022人)、プラセボ(2,014人)であった。精神疾患の既往のある患者から成るコホートの4,074人のうち、約70%は感情障害、19%は不安障害、9%は精神病性障害、1%未満は境界性パーソナリティ障害であった。

表1のように、精神疾患の診断歴のない患者では、いずれの治療群においても、ほぼ同じ約3%の割合で臨床的に重要な精神神経系有害事象が生じていた。精神疾患の診断歴のある患者のコホートでは、どの群でも発生率が高めであり、[‘Chantix’]および[‘Zyban’]では、プラセボ(約10%)に比べ数値が高かった(約12%)。[‘Chantix’]と[‘Zyban’]の間には意味のあるリスク差はみられなかった。

表1: 臨床的に重要な精神神経系有害事象の発生率

|                 | [‘Chantix’]<br>1 mg BID* | [‘Zyban’]<br>150 mg BID* | NRT<br>21 mg/日から<br>漸減 | プラセボ |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------|
| 精神疾患の診断歴なしのコホート | 3.1%                     | 3.5%                     | 3.3%                   | 4.1% |
| 精神疾患の診断歴ありのコホート | 12.2%                    | 11.8%                    | 9.8%                   | 9.5% |

\*BID=1日2回

精神疾患の診断歴ありのコホートでの重篤な有害事象(生命を脅かす事象、または入院もしくは死亡に至る事象と定義)は主として、精神的機能代償不全に関わるものであった。他の報告症例

<sup>H)</sup> ClinicalTrials.gov number: NCT01456936 (訳注)

<sup>I)</sup> nicotine replacement therapy

<sup>J)</sup> Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 and 2 Disorders(米国精神医学会「精神疾患の診断・統計マニュアル第4版」による第1軸および第2軸の診断と分類を厳密に行うための構造化面接)

にも患者の機能に影響した事象があったが、その多くは重篤(上記の定義による)ではなく、通常は一過性であった。

同試験では、12週間の治療の最終4週間、およびその後第24週までの期間において、[‘Chantix’], [‘Zyban’]使用患者での持続禁煙率(一酸化炭素濃度測定により確定)を、プラセボ患者と比較することにより、有効性を評価した。精神疾患の診断歴あり/なしいずれのコホートも、[‘Chantix’], [‘Zyban’], またはニコチンパッチ(NRT)の使用患者は、プラセボ使用患者に比べ、第9～12週と第9～24週の両期間で、禁煙率(一酸化炭素濃度測定により確定)が上回っていた(表2参照)。

表2: 持続禁煙率[95%信頼区間]

|                 | [‘Chantix’]<br>1 mg BID | [‘Zyban’]<br>150 mg BID | NRT<br>21 mg/日から<br>漸減 | プラセボ             |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|
| <b>第9～12週</b>   |                         |                         |                        |                  |
| 精神疾患の診断歴なしのコホート | 38%<br>[35%～41%]        | 26%<br>[23%～29%]        | 26%<br>[24%～29%]       | 14%<br>[12%～16%] |
| 精神疾患の診断歴ありのコホート | 29%<br>[26%～32%]        | 19%<br>[17%～22%]        | 20%<br>[18%～23%]       | 11%<br>[10%～14%] |
| <b>第9～24週</b>   |                         |                         |                        |                  |
| 精神疾患の診断歴なしのコホート | 25%<br>[23%～28%]        | 19%<br>[16%～21%]        | 18%<br>[16%～21%]       | 11%<br>[9%～13%]  |
| 精神疾患の診断歴ありのコホート | 18%<br>[16%～21%]        | 14%<br>[12%～16%]        | 13%<br>[11%～15%]       | 8%<br>[7%～10%]   |

[‘Chantix’]および[‘Zyban’]は依然として精神神経系の有害事象のリスクを伴うが、気分、行動、思考に変化が生じた患者の多くは、入院などの重篤な結果に至っていなかった。したがって、本試験により、これらの禁煙補助薬の使用によるベネフィットは、精神神経系の有害事象のリスク(これまで推量されていたよりも低いと思われる)を上回っていることが確認されたとFDAは考える。

#### 文献および関連資料

- 1) Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20.
- 2) National Cancer Institute. Harms of Cigarette Smoking and Health Benefits of Quitting. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco/cessation-fact-sheet>. Published December 3, 2014. Accessed October 18, 2016.

## 関連情報

- National Cancer Institute: Where To Get Help When You Decide To Quit Smoking (禁煙を決心した場合にどこで支援を得られるか):  
<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco/help-quit-fact-sheet>
- Smokefree.gov (禁煙に役立つ科学的なツール, 情報, サポートを提供)  
<http://www.smokefree.gov/>
- FDA 101: Smoking Cessation Products (禁煙補助製品それぞれのベネフィットとリスクに関するサイト):  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm198176.htm>
- Varenicline [‘Chantix’]に関する情報:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>
- Bupropion hydrochloride ([‘Wellbutrin’], [‘Zyban’], およびジェネリック製品)に関する情報:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103318.htm>

---

## ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.13 No.08 (2015/04/23), 【カナダHealth Canada】Vol.11 No.14 (2013/07/04), ほか。

## 薬剤情報

- ◎Varenicline [バレニクリン酒石酸塩, Varenicline Tartrate,  $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬, 禁煙補助薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Bupropion [ブプロピオン塩酸塩, Bupropion Hydrochloride, NDRI (ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬), 抗うつ薬, 禁煙補助薬] 海外: 発売済

Vol.15 (2017) No.02 (01/26) R03

【 EU EMA 】

●C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬: B型肝炎ウイルス検査に関する勧告をEMAが確定  
**Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B Referral**

通知日: 2016/12/16

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/12/WC500218204.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf)

EMAは、「直接作用型抗ウイルス薬<sup>A</sup>によるC型肝炎治療を開始する前に、すべての患者はB型肝炎ウイルス検査を受けること」という勧告<sup>B</sup>を確定した。また、B型、C型肝炎ウイルスの重複感染患者には、最新の臨床ガイドラインに従い、モニタリングと管理を行わなければならない。これらの対策は、直接作用型抗ウイルス薬によるB型肝炎ウイルス再活性化のリスクを最小化することを目的としている。

直接作用型抗ウイルス薬 (EUでの販売名は、[‘Daklinza’], [‘Exviera’], [‘Harvoni’], [‘Olysio’], [‘Sovaldi’], および[‘Viekirax’]) は、慢性C型肝炎の治療にとって重要な医薬品である。

直接作用型抗ウイルス薬のレビューは、EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>C</sup>により実施された<sup>D</sup>。レビューでは、B型肝炎ウイルスの感染歴のある患者がC型肝炎の治療のため直接作用型抗ウイルス薬を使用してB型肝炎ウイルスが再活性化した症例<sup>E</sup>について検討された。

B型肝炎ウイルスの再活性化は、直接作用型抗ウイルス薬の治療によりC型肝炎ウイルスが急激に減少すること(重複感染はB型肝炎ウイルスを抑制することが知られている)、および直接作用型抗ウイルス薬にはB型肝炎ウイルスに対する効力がないことによると考えられている。

B型肝炎ウイルスの再活性化に関する警告および再活性化リスクの最小化策を処方情報に記載することというPRACの勧告は、EMAのヒト用医薬品委員会 (CHMP)<sup>F</sup>により確定された。

EMAは、B型肝炎ウイルス再活性化に関するデータをレビューするとともに、直接作用型抗ウイルス薬で治療中の肝臓の治療歴のある患者で、肝臓が早期に再発するリスクが生じる可能性を示唆するデータについてもレビューした。

直接作用型抗ウイルス薬による肝臓の再発リスクを評価するための研究を企業は実施すべきであるというPRACの勧告に、CHMPは同意した。これに関連して、直接作用型抗ウイルス薬で治療中

<sup>A</sup> direct-acting antiviral (DAA)

<sup>B</sup> PRACによるレビューの結果として、2016年12月2日に通知された。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/12/WC500217496.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500217496.pdf)

<sup>C</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>D</sup> C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬に関するレビューは、規則 (EC) No 726/2004第20条にもとづき、ECの要請により2016年3月17日に開始された。2016年4月14日にレビューの範囲が拡大され、肝臓のリスクも追加された。・医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.14 No.13 (2016/06/30) 参照。

<sup>E</sup> 何千人もの治療患者のうち、これまでに報告のあったB型肝炎ウイルス再活性化の症例は約30例である。

<sup>F</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

の慢性C型肝炎および肝硬変の患者での、肝臓の新規発症リスクに関しても、さらに調査・研究が必要である。

CHMPの見解は今後EC(欧州委員会)に提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される予定である。

#### ◇医療従事者向け情報 (抜粋)

- 直接作用型抗ウイルス薬で治療中のB型、C型肝炎ウイルスの重複感染患者で、B型肝炎ウイルス再活性化(重大な転帰を伴う)の症例が報告されている。この再活性化の発現頻度は低いと思われる。
- 直接作用型抗ウイルス薬で治療中の患者で、肝細胞癌が再発する、または新たに肝細胞癌と診断されるリスクを評価するため、さらに研究が必要である。直接作用型抗ウイルス薬の販売企業は、肝細胞癌の治療歴のある患者での再発リスクを評価する前向き研究や、新規の肝細胞癌の発生率や病型を評価するための肝硬変患者での前向きコホート研究を、実施するよう要請された。
- 治療ガイドラインでは、進行した線維症および肝硬変の患者では、ウイルスの持続陰性化が得られた後も、肝細胞癌のサーベイランスを継続することを推奨している。

#### ◇直接作用型抗ウイルス薬について

本レビューの対象となった慢性C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬は、[‘Daklinza’](daclatasvir)、[‘Exviera’](dasabuvir)、[‘Harvoni’](sofosbuvir / ledipasvir)、[‘Olysio’](simeprevir)、[‘Sovaldi’](sofosbuvir)、および[‘Viekirax’](ombitasvir / paritaprevir / ritonavir)である。レビュー開始後、さらに[‘Eplclusa’](sofosbuvir / velpatasvir)および[‘Zepatier’](elbasvir / grazoprevir)がEUで承認された。

直接作用型抗ウイルス薬は、C型肝炎ウイルスの複製に必須のタンパク質の作用を阻害することで効果を発揮する。

直接作用型抗ウイルス薬に関する詳細な情報はEMAの下記サイトで検索できる:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=W000000001&search=direct%20acting%20antiviral%20drugs](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=W000000001&search=direct%20acting%20antiviral%20drugs)

---

#### 参考情報

※2016年12月1日付でHealth Canada, 12月8日付でニュージーランドMedsafe, 2016年12月19日付で豪TGA, 2017年1月19日付で英MHRAより、同様の通知が発行されている。

- <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/antivirals-antiviraux-eng.php>
- <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December%202016/AntiviralsForTreatmentHepatitisC.htm>

- ・ <https://www.tga.gov.au/alert/direct-acting-antiviral-medicines>
- ・ <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-antiviral-interferon-free-regimens-to-treat-chronic-hepatitis-c-risk-of-hepatitis-b-reactivation>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.14 No.24 (2016/12/01), Vol.14 No.23 (2016/11/17), 【EU EMA】Vol.14 No.13 (2016/06/30)

薬剤情報

- ◎Daclatasvir [ダクラタスビル塩酸塩, Daclatasvir Hydrochloride, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内での用法はasunaprevir (HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬)との併用
- ◎Dasabuvir [HCV NS5B RNAポリメラーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬] 海外: 発売済
- ◎Sofosbuvir [ソホスブビル, HCV NS5B RNAポリメラーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済 ※国内での用法はribavirinとの併用
- ◎Ledipasvir [レジバシビル アセトン付加物, Ledipasvir Acetonate, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済 ※国内での承認はsofosbuvirとの配合剤
- ◎Simeprevir [シメプレビルナトリウム, Simeprevir Sodium, NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内での用法はPEG-IFN $\alpha$ -2aまたはPEG-IFN $\alpha$ -2b, およびribavirinとの併用
- ◎Ombitasvir [オムビタスビル水和物, Ombitasvir Hydrate, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済 ※国内での承認はparitaprevirおよびritonavirとの配合剤
- ◎Paritaprevir [パリタプレビル水和物, Paritaprevir Hydrate, HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内での承認はombitasvirおよびritonavirとの配合剤
- ◎Ritonavir [リトナビル, HIVプロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬] 国内: 発売済 海外: 発売済  
※CYP3A4の強力な阻害薬であり, C型肝炎治療には, paritaprevirの代謝を抑制し血漿中濃度を上昇させる薬物動態学的ブースターとして配合される。
- ◎Velpatasvir [HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬] 国内: 開発中 (Phase III; 2016/09現在) 海外: 発売済
- ◎Elbasvir [エルバシビル, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Grazoprevir [グラゾプレビル水和物, Grazoprevir Hydrate, HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子