



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.21 (2018/10/17)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Volume 11, Issue 12, July 2018
  - Darunavir/cobicistat併用:治療不成功およびHIV-1母子感染のリスクのため妊娠中の使用を避けること.....2
- Drug Safety Update Volume 12, Issue 2, September 2018
  - Nusinersen[‘Spinraza’]:交通性水頭症の症候・症状, および緊急検査の必要性に関する注意喚起.....5

#### 【カナダ Health Canada】

- Infliximab[‘Remicade’]:線状IgA水疱性皮膚症の潜在的リスクを評価.....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.16 (2018) No.21 (10/17) R01

【 英MHRA 】

●Darunavir/cobicistat併用:治療不成功およびHIV-1母子感染のリスクのため妊娠中の使用を避けること

**Darunavir boosted with cobicistat: avoid use in pregnancy due to risk of treatment failure and maternal-to-child transmission of HIV-1**

**Drug Safety Update Volume 11, Issue 12, July 2018**

通知日:2018/07/17

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/darunavir-boosted-with-cobicistat-avoid-use-in-pregnancy-due-to-risk-of-treatment-failure-and-maternal-to-child-transmission-of-hiv-1>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/726260/DSU-July-PDF.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726260/DSU-July-PDF.pdf)

新たな薬物動態学的データから, darunavir[‘Prezista’]をcobicistatによりブーストする併用療法(以下darunavir/cobicistat)では, 分娩後6~12週に比べ, 妊娠第2・第3三半期に平均曝露量が低下することが示されている。Darunavir/cobicistat配合剤は[‘Rezolsta▼’]\*1, [‘Symtuza▼’]の製品名で販売されている。Darunavirの曝露量の低下により, 治療不成功のリスク, および胎児へのHIV-1感染のリスクが上昇する可能性がある。

◇ ◇ ◇

### ◇医療従事者向け助言

- 薬物動態学的データから, darunavir/cobicistatは, 妊娠第2・第3三半期に曝露量が低下することが示されている。
- Darunavirの曝露量の低下により, 治療不成功のリスク, および胎児へのHIV感染のリスクが上昇する可能性がある。
- 妊娠中にはdarunavir/cobicistatによる治療を開始すべきではない。
- 妊娠中で, darunavir/cobicistatを使用している女性は, 代替療法に切り替えること。代替療法としてdarunavir/ritonavirが考えられる。

### ◇背景

Darunavir[‘Prezista’]は, HIV/AIDSの治療および予防に用いられる抗レトロウイルス薬である。Darunavirの血中濃度を高めるブースター薬として, cobicistatが併用されることがある<sup>A</sup>。Darunavir/cobicistatの固定用量配合剤は, [‘Rezolsta▼’]および[‘Symtuza▼’]の製品名で販売さ

<sup>A</sup> CobicistatがチトクロムP450 3A(CYP3A)を選択的に阻害することによって, darunavirの代謝が阻害され, その結果 darunavirの曝露量が増加する。Cobicistatはritonavirの構造類似体であるが, ritonavirとは異なり抗HIV活性を有さない。(訳注)

れている。

#### ◇妊娠中での曝露量低下に関するデータ

第IIIb相臨床試験(TMC114HIV3015試験)<sup>B</sup>に組み入れられた6人の女性にもとづく新たな薬物動態学的データから、darunavir/cobicistatの平均曝露量(AUC)は、分娩後6～12週に比べ、妊娠第2三半期で56%低下、第3三半期で50%低下していたことが示された。妊娠第2・第3三半期でのdarunavirの最小血中濃度(C<sub>min</sub>)の平均値は、分娩後6～12週に比べ、約90%低下していた。Cobicistatの曝露量は、分娩後6～12週に比べ、妊娠第2三半期では63%低下し、第3三半期では49%低下していた。

Darunavirの曝露量の低下により、治療不成功のリスク、およびHIV-1母子感染のリスクが上昇する可能性がある。TMC114HIV3015試験の期間中に分娩し、試験を完了した6人の女性が出産した6人の乳児のいずれも、母子感染は生じていなかった。これまでのところ、助言は予防のためであり、MHRAは、患者の安全性に影響を及ぼすような臨床パターンを認識しているわけではない。

#### ◇製品情報の改訂

['Prezista'] (darunavir), ['Rezolsta ▼'] (darunavir/cobicistat配合剤), および['Symtuza ▼'] (darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamid配合剤)の製品情報は、妊娠中にdarunavir/cobicistatを使用すべきではないという勧告を記載するため、改訂される。この情報を伝えるため、製造業者から医療従事者向けレター(Direct Healthcare Professional Communication)<sup>C</sup>が送付された。

#### ◇抗HIV薬の使用との関連が疑われる有害反応の報告

['Rezolsta ▼'], ['Symtuza ▼']など▼(black triangle)マーク\*1の付いた医薬品の使用との関連が疑われる有害反応はすべて、Yellow Card<sup>D</sup>を介して報告すること。治療効果の減弱によるHIVの母子感染の症例も、Yellow Cardを介して報告すること。

#### 参考情報

\*1:原文タイトルの医薬品名の▼(black triangle)マークについては、下記サイト、およびNIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)を参照:

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

<sup>B</sup> TMC114HIV3015 試験の詳細は下記サイトを参照。

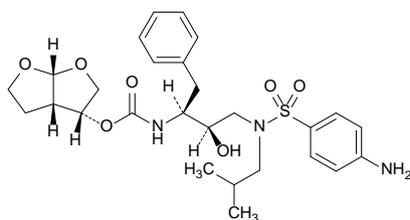
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00855335>

<sup>C</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b4c8a1940f0b6184ba3645e/FINAL\\_UK\\_DHPC\\_darunavir-cobicistat\\_June\\_2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b4c8a1940f0b6184ba3645e/FINAL_UK_DHPC_darunavir-cobicistat_June_2018.pdf) (2018年6月22日付)

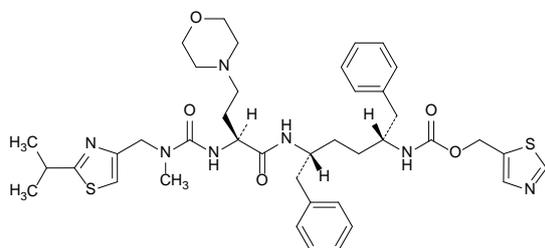
<sup>D</sup> Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは、<https://yellowcard.mhra.gov.uk/the-yellow-card-scheme/> を参照。

薬剤情報

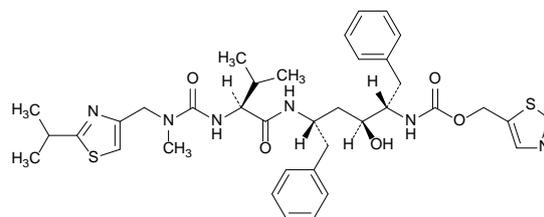
- ◎Darunavir〔ダルナビルエタノール付加物, Darunavir Ethanolate, プロテアーゼ阻害剤, 抗ウイルス化学療法薬(抗HIV薬)〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cobicistat〔コビシスタット, CYP3Aの選択的阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済  
 ※Cobicistatは, HIV-1に対する抗ウイルス活性を有さず, 他の薬とともに使用することで, プラスターの役割を果たす。国内では単剤による販売はない。
- ◎Ritonavir〔リトナビル, HIVプロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Emtricitabine〔エムトリシタビン, ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬, HIV-1感染症治療薬〕  
 国内:発売済 海外:発売済
- ◎Tenofovir alafenamid〔テノホビル アラフェナミドフマル酸塩, Tenofovir Alafenamide Fumarate, ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬, HIV-1感染症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



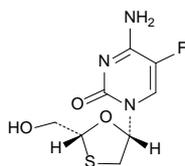
Darunavir



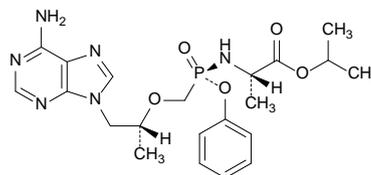
Cobicistat



Ritonavir



Emtricitabine



Tenofovir alafenamide

Vol.16(2018) No.21(10/17) R02

【 英MHRA 】

●Nusinersen[‘Spinraza’]:交通性水頭症の症候・症状, および緊急検査の必要性に関する注意喚起

**Nusinersen (Spinraza▼): reports of communicating hydrocephalus; discuss symptoms with patients and carers and investigate urgently**

**Drug Safety Update Volume 12, Issue 2, September 2018**

通知日:2018/09/25

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nusinersen-spinraza-reports-of-communicating-hydrocephalus-discuss-symptoms-with-patients-and-carers-and-investigate-urgently>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/743094/Sept-2018-DSU-PDF.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/743094/Sept-2018-DSU-PDF.pdf)

脊髄性筋萎縮症のためnusinersenによる治療を受けている患者および介護者に対し, 治療中に交通性水頭症の徴候・症状が発現した場合には緊急に医師の診察を受けるようあらかじめ助言しておくこと。交通性水頭症を発現した患者は脳脊髄液(CSF)<sup>A</sup>シャントによる治療を要する場合があります。



#### ◇医療従事者向け助言

- Nusinersenによる治療中に交通性水頭症が発現した症例が, まれに報告されている。症例の多くは, 2~4回の負荷投与後に発現していた。
- 交通性水頭症のリスク, およびその臨床的特徴について, 患者および介護者にあらかじめ伝えておくこと。
- 持続性嘔吐, 持続性頭痛, 意識低下, 小児患者での急速な頭囲拡大など, 交通性水頭症が疑われる徴候・症状が発現した場合には緊急に医師の診察を受けるよう, 患者・介護者にあらかじめ助言しておくこと。
- 疑わしい徴候・症状のある患者の鑑別診断では交通性水頭症を考慮に入れ, 緊急検査を行うこと。
- 水頭症の患者にはCSFシャントによる治療を要する場合があるため, できるだけ早く脳神経外科医を紹介し, 受診させること。
- CSFシャントが必要と考えられる場合, 処方者は患者および介護者に対し, CSFシャント術を受けた患者でnusinersenの使用を継続した場合のベネフィットおよびリスクは不明であることを伝えるべきである(下記参照)。

---

<sup>A</sup> cerebrospinal fluid

## ◇背景

Nusinersen[‘Spinraza▼’]<sup>\*1</sup>はアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、5q脊髄性筋萎縮症の治療を適応として、2016年12月に承認を受けた<sup>\*2</sup>。Nusinersenは腰椎穿刺により髄腔内投与され、計4回の負荷投与を治療開始後0, 14, 28, および63日目に行い、その後4カ月に1回の維持投与を行う。

## ◇交通性水頭症の報告

2018年7月6日までに世界全体で、一般診療においてnusinersenの使用中に交通性水頭症が発現した症例が5例報告されている。この5例のうち4例は脊髄性筋萎縮症I型<sup>B</sup>の小児患者で、2～4回の負荷投与後に水頭症の徴候・症状が発現した症例であり、残りの1例は側弯症の成人患者であった。小児患者のうち3人は、脳脊髄液(CSF)ドレナージ術を要し、nusinersenによる治療を継続した(2人は脳室-腹腔シャント術を受けた)。1人の小児患者はCSFシャントを必要とせず、nusinersenの使用を中止し、モニタリングが続けられている。

脊髄性筋萎縮症と交通性水頭症との関連は不明である。また、症例を検討した結果、頭蓋内出血や感染症など、原因となる疾患等は判明しなかった。

世界全体で、2017年9月30日までに、一般診療で約1,437人の患者がnusinersenの投与を受けた(439人・年)。MHRAにはnusinersenの使用に伴う英国での水頭症の症例は報告されていない。ただ、英国では現時点で、nusinersenの使用例は非常に少ない。

患者、および必要な場合には介護者も含め、水頭症のリスクについて話し合い、水頭症の徴候・症状(持続性嘔吐、持続性頭痛、痙攣発作、意識低下、小児患者での急速な頭囲拡大など)が発現した場合には緊急に医師の診察を受けるよう、あらかじめ助言すること。

上記のような臨床的特徴のある患者では水頭症の可能性を検討すべきであり、水頭症の診断が確定した場合には、緊急に脳神経外科医を受診させ、必要な治療について助言を得るべきである。

CSFシャント術を受けた患者でのnusinersenの有効性および安全性は確定していない。Nusinersenの使用を継続する場合、処方者は治療反応性について継続的にモニタリングを行うべきである。CSFシャント術後にnusinersenの使用を継続することによる合併症の発生率に関するデータはなく、CSFシャント術後におけるnusinersenの中枢神経系からの消失速度はまだ明らかになっていない。CSFシャントを要する場合、CSFシャント術を受けた患者でのnusinersenの使用継続に伴うベネフィットおよびリスクは不明であることを、患者および介護者に伝えるべきである。

## ◇その後の対策およびモニタリングの継続

Nusinersenの製品情報に水頭症のリスクが追加され、医師にこのリスクを知らせるための医療従事者向けレター(DHPCレター)<sup>C</sup>が2018年8月に配布された。Nusinersenは新薬であるため、水頭

<sup>B</sup> 脊髄性筋萎縮症は、発症年齢、達成できる最高運動機能によって、I型(生後0～6カ月、座れない)、II型(生後7～18カ月、座った姿勢を保てる)、III型(生後18カ月以降、支えなしで歩ける)、およびIV型(成人型、全マイルストーン達成可能)に分類される。(インタビューフォームより)(訳注)

<sup>C</sup> Direct Healthcare Professional Communication  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b7edf83ed915d14f4404bf6/Spinraza\\_UK\\_DHPC\\_SPZ\\_GBR\\_0020.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b7edf83ed915d14f4404bf6/Spinraza_UK_DHPC_SPZ_GBR_0020.pdf)

症のリスク、およびCSFシャント術を受けた患者でのnusinersenの有効性・安全性に関する新たなデータを含め、ベネフィットとリスクは定期的にレビューされている。また、製造販売承認取得者は、nusinersenの安全性に関する追加の研究を実施中である。

#### ◇医薬品の使用との関連が疑われる有害反応の報告

MHRAは、他のすべての医薬品と同様、nusinersenの安全性に関し、引き続き緊密なモニタリングを行っている。Nusinersenは、モニタリング強化計画 (additional monitoring scheme) の対象となっているblack triangle (▼) 付き医薬品であり、nusinersenの使用との関連が疑われる有害反応は、水頭症の徴候・症状やCSFシャント術後に発現した問題 (有効性欠如、シャント機能不全など) を含め、すべてYellow Card<sup>D</sup>を介して報告すること。

---

#### 参考情報

\*1: 原文タイトルの医薬品名の▼ (black triangle) マークについては、下記サイト、およびNIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)を参照:

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

\*2: Nusinersen [‘Spinraza’] の作用機序について (インタビューフォームより抜粋)

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は、survival motor neuron (SMN) タンパク質の欠乏により、下位運動ニューロンが変性し、四肢や体幹の筋萎縮をもたらす、常染色体劣性遺伝の神経筋疾患である。

ほぼすべてのSMAの症例は、染色体5q領域でのsurvival motor neuron (SMN) 1遺伝子の欠失または突然変異によるSMNタンパク質の欠乏に起因している。SMN1遺伝子の近傍には、SMN1遺伝子と相同のSMN2遺伝子が位置しており、少量のSMNタンパク質産生を担っている。

Nusinersen [‘Spinraza’] は、survival motor neuron (SMN) 2 mRNA前駆体のエクソン7に近接するイントロン7と結合するよう設計された完全修飾2'-O-(2-Methoxyethyl)アンチセンスオリゴヌクレオチドである。SMN2遺伝子のmRNAスプライシングパターンを修正 (エクソン7のスキッピングを抑制) することで、SMN2遺伝子から産生される完全長の機能性タンパク質の量を増加させる。

Nusinersenは、SMN1遺伝子の欠失または変異を有し、SMN2遺伝子が1コピー以上である患者にのみ有効性を示す。

#### 薬剤情報

© Nusinersen [ヌシネルセンナトリウム, Nusinersen Sodium, 脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) 治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>D</sup> Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは、<https://yellowcard.mhra.gov.uk/> を参照。

Vol.16(2018) No.21(10/17) R03

【カナダHealth Canada】

●Infliximab[‘Remicade’]:線状IgA水疱性皮膚症の潜在的リスクを評価

Summary Safety Review - REMICADE (infliximab) - Assessing the potential risk of a blistering skin condition known as linear IgA bullous dermatosis

Summary Reports

通知日:2018/07/23

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00205>

◇重要なメッセージ

- Infliximab[‘Remicade’]は、生体防御機構のバランスの破綻によって引き起こされる皮膚、関節、および腸の炎症(すなわち自己免疫疾患)(乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎)の成人および小児患者の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている。
- [‘Remicade’]の使用患者における線状IgA水疱性皮膚症のリスクに関する報告が公表されたことから、Health Canadaは、[‘Remicade’]の使用に伴う線状IgA水疱性皮膚症の潜在的リスクについてレビューを行った。
- Health Canadaは入手した情報をレビューした結果、[‘Remicade’]の使用は線状IgA水疱性皮膚症のリスクに関連する可能性がある結論した。Health Canadaは[‘Remicade’]の製造業者と協力して、線状IgA水疱性皮膚症のリスクについて記載するため、製品安全性情報の改訂に取り組んでいる。

◇背景

Infliximab[‘Remicade’]は、生体防御機構のバランスの破綻によって引き起こされる皮膚、関節、および腸の炎症(すなわち自己免疫疾患)(乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎)の成人および小児患者の治療に用いられる処方箋薬である。

[‘Remicade’]は抗体医薬品であり、炎症性サイトカインであるTNF $\alpha$ <sup>A</sup>を阻害する。

[‘Remicade’]の使用患者における線状IgA水疱性皮膚症のリスクに関する報告が公表されたことから、Health Canadaは、[‘Remicade’]の使用に伴う線状IgA水疱性皮膚症の潜在的リスクについてレビューを行った。

◇カナダでの使用状況

[‘Remicade’]は処方箋薬としてカナダで販売承認を受けている。カナダでは2001年から販売されている。

---

<sup>A</sup> Tumour Necrosis Factor-alpha(腫瘍壊死因子  $\alpha$ )

◇安全性レビュー<sup>B</sup>の結果

- レビューの時点で, [‘Remicade’]の使用患者における線状IgA水疱性皮膚症のカナダでの症例1例がHealth Canadaに報告されていた<sup>C</sup>。この症例報告から, [‘Remicade’]の使用は線状IgA水疱性皮膚症に関連する可能性のあることが示された。
- この安全性レビューでは, [‘Remicade’]の製造業者から提出された6例の症例(カナダでの1例を含む)に関する情報も検討された。この6例のうち4例は[‘Remicade’]の使用に関連する可能性がある<sup>C</sup>と判断され, 残りの2例は情報不足のため評価不能と判断された。
- これらの症例報告データならびに科学文献のレビューから, [‘Remicade’]の使用は線状IgA水疱性皮膚症に関連する可能性があることが裏付けられた。
- [‘Remicade’]の使用患者のうち線状IgA水疱性皮膚症が報告されたのはごく少数であったため, [‘Remicade’]の使用に伴う線状IgA水疱性皮膚症の発現リスクはまれ (rare) であると結論された。
- EMAは, 線状IgA水疱性皮膚症のリスクを記載するため, [‘Remicade’]の製品安全性情報を改訂した。FDAの製品安全性情報には, 線状IgA水疱性皮膚症に関する情報は特に記載されていない。

## ◇結論および措置

- Health Canadaは, 入手した情報をレビューした結果, [‘Remicade’]の使用は線状IgA水疱性皮膚症のリスクに関連する可能性がある<sup>C</sup>と結論した。
- Health Canadaは[‘Remicade’]の製造業者と協力して, 線状IgA水疱性皮膚症のリスクについて記載するため, 製品安全性情報の改訂に取り組んでいる。

## 薬剤情報

◎Infliximab [インフリキシマブ (遺伝子組換え), Infliximab (Genetical Recombination), 抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

<sup>B</sup> 本安全性レビューでは, 科学論文, 医学論文, カナダ国内外での有害反応報告, infliximab の使用実態に関するカナダ国内外での知見などが検討された。

<sup>C</sup> カナダでの有害反応報告は下記 Canada Vigilance Online Database のサイトで検索可能である。  
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html>

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子