



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.26 (2018/12/27)

目 次

各国規制機関情報

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

- Fingolimod[‘Gilenya’]:使用中後の多発性硬化症の重度増悪についてFDAが注意喚起...2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- キノロン系およびフルオロキノロン系抗菌薬:永続的となり得る活動・動作障害のリスクのため販売停止または使用制限を決定6
- 2018年10月1～4日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル10
 - 直接作用型抗ウイルス薬と血糖異常
 - Dolutegravir と神経管欠損
 - ホルモン避妊薬と自殺傾向

「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.26 (12/27) R01

【 米FDA 】

●Fingolimod [‘Gilenya’]:使用中止後の多発性硬化症の重度増悪についてFDAが注意喚起
FDA warns about severe worsening of multiple sclerosis after stopping the medicine Gilenya (fingolimod)

Drug Safety Communications

通知日:2018/11/20

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm626095.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM626272.pdf>

◇概要

FDAは、多発性硬化症(MS)^A治療薬のfingolimod [‘Gilenya’]の使用中止後、同薬の使用前や使用中よりもMSがさらに増悪する可能性について注意喚起する。このMSの増悪はまれではあるが、永続的な活動・動作障害(disability)に至ることがある。そのため、FDAは[‘Gilenya’]の製品表示^Bの処方情報、および患者向けMedication Guide(医薬品ガイド)^Cに、このリスクへの新たな注意喚起を追加した。

Fingolimod [‘Gilenya’]はMSの病型の1つである再発性MSの治療を適応として承認された医薬品の1つであり、2010年に米国で承認を受けている。

◇背景

FDAは、2010年9月の承認後8年間に、[‘Gilenya’]の使用中止から2～24週後に、複数の新たな病変(MRI^D検査による)を伴う活動・動作障害(disability)の重度増悪が発現した症例を35例特定した。この増悪は、患者の多くで、[‘Gilenya’]の使用中止後12週間以内に発現していた。(FDAの解析に含まれていたのはFDAへの報告^Eおよび医学文献での報告症例のみのため、それ以外にもFDAが認識していない症例があると考えられる。)これらの患者での活動・動作障害の重度増悪は、通常MSの再発よりも重症であり、ベースライン時の活動・動作障害が報告されていた症例では、重度増悪が患者のそれまでの病状に関連していないように思われた。[‘Gilenya’]の使用を中止する前には補助なしで歩行できた数人の患者は、車椅子を必要とする状態や完全に寝たきりの状態にまで増悪した。[‘Gilenya’]の使用中止後に活動・動作障害が増悪した患者での

^A multiple sclerosis

^B FDAの製品表示の検索サイト:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

^C [‘Gilenya’]のMedication Guideのサイト:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022527s024lbl.pdf#page=25

^D magnetic resonance imaging

^E FDA有害事象報告システム[FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)]のデータベース

<https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/>

回復状況はさまざまであった。17人は部分的に回復し、8人は永続的な活動・動作障害に至ったかまたは回復せず、6人は最終的に[‘Gilenya’]の使用前または使用中と同程度の活動・動作障害まで回復した。

FDAはこれまでに、2015年8月^Fおよび2013年8月^G[まれな脳感染症 (PML)^H]、2012年5月(心血管モニタリングの推奨に関する改訂)^I、2011年12月(死亡の報告症例の安全性レビュー)^Jにも、[‘Gilenya’]に関する安全性情報を通知している。

◇医療従事者向け追加情報

- FDAは、[‘Gilenya’]の使用中止により、まれに、複数の新たな病変(MRI検査による)を伴う活動・動作障害の重度増悪が起こる可能性があることに注意喚起する。活動・動作障害の増悪は重度で、不可逆性となる可能性がある。
- [‘Gilenya’]製品表示の処方情報および患者向けMedication Guideに、このリスクに関する新たな注意喚起が追加された。
- [‘Gilenya’]による治療を開始する前に、患者に対し、[‘Gilenya’]の使用を中止した場合に活動・動作障害の重度増悪が発現するリスクのあることを知らせること。
- 活動・動作障害が増悪した場合には、新たな造影病変がないかMRIにより検査し、必要に応じて適切な治療を開始すること。
 - 2010年の承認後8年間に、FDAは[‘Gilenya’]の使用中止後、複数の新たなガドリニウム造影病変(MRI検査による)を伴う活動・動作障害の重度増悪が発現した症例を35例特定した。35人の患者はすべて、初期治療として副腎皮質ステロイドを投与されていた。完全に回復したと報告された6人のうち、3人はmethylprednisoloneの静注のみ、残りの3人は血漿交換、triamcinoloneの髄腔内投与、あるいは[‘Gilenya’]の使用再開が行われた。その他の患者も、血漿交換、natalizumab、[‘Gilenya’]、cyclophosphamide、rituximab、dimethyl fumarate、glatiramer、あるいはmethotrexateによる治療を受けた。
- [‘Gilenya’]は、活動・動作障害の重度増悪以外にも、以下のような重篤な有害反応を引き起こす可能性がある。
 - 徐脈性不整脈および房室ブロック

^F <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm456919.htm>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.19 (2015/09/24)「免疫抑制薬による治療歴のないfingolimod使用患者2例でのPML発症に関しFDAが注意喚起」参照。

^G <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022203738/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366529.htm>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.20 (2013/09/26)「まれな脳感染症 (PML) のリスク」参照。

^H progressive multifocal leukoencephalopathy (進行性多巣性白質脳症)

^I <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.12 (2012/06/07)「心血管モニタリングの推奨に関する改訂」参照。

^J <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406044026/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.03 (2012/02/02)「初回服用後に死亡した症例の安全性レビュー」参照。

- 感染症(進行性多巣性白質脳症を含む)
- 黄斑浮腫
- 患者に対し, [‘Gilenya’]の処方時に受け取る患者向けMedication Guideに目を通すよう促すこと。Medication Guideには医薬品のベネフィットおよびリスクが記載されている。

◇データの要約

FDAは、2010年9月～2018年2月のFAERSデータベースおよび医学文献での報告症例から、[‘Gilenya’]の使用中止後、複数の新たなガドリニウム造影病変(MRI検査による)を伴う活動・動作障害の重度増悪が発現した症例を35例特定した。29例では[‘Gilenya’]の使用中止から12週間以内に、6例では12～24週間後に、活動・動作障害の重度増悪の徴候が現れ始めたと報告されていた。診断の根拠は、ベースライン時以降に脳内にみとめられた複数の新たなガドリニウム造影病変(MRI検査による)、および臨床的判断にもとづく重度の神経学的症状またはExpanded Disability Status Scale(EDSS)スコア^Kの悪化(程度は問わない)であった。

これらの患者では、中止するまでの[‘Gilenya’]の使用期間は7～96カ月であった。[‘Gilenya’]の使用中止の理由として最も多かったのは、患者が妊娠を望んだ、または妊娠していたことであった。使用中止のその他の理由は、有効性の欠如、リンパ球減少症、感染症、がんなどであった。

[‘Gilenya’]の使用中止後に活動・動作障害の重度増悪が起こった患者の転帰はさまざまであった。転帰について十分な記録のあった31人の患者のうち、6人は完全に回復し([‘Gilenya’]使用中のEDSSスコアに回復したか、または「完全に回復」と記載されていた)、17人は部分的に回復し、8人は永続的な活動・動作障害に至ったかまたは回復しなかった。

[‘Gilenya’]を使用中かまたは使用中止直後のEDSSスコアと、[‘Gilenya’]の使用中止後の活動・動作障害の重度増悪のピーク時におけるEDSSスコアは、18人で得られた。[‘Gilenya’]の使用中止後のEDSSと使用中止後の増悪のピーク時でのEDSSとの差は、1.0～8.5(差の平均:2.5)であった。18人のうち5人は、使用中止後の増悪のピーク時にEDSSが ≥ 8.0 まで悪化しており、このスコアは、基本的に1日の大半を寝たきりかまたは車椅子で生活する状態を意味する。

活動・動作障害の増悪に対する治療はさまざまであったが、35人の患者はすべて、初期治療として副腎皮質ステロイドが投与された。完全に回復したと報告された6人のうち、3人はmethylprednisoloneの静注のみ、残りの3人では血漿交換、triamcinoloneの髄腔内投与、あるいは[‘Gilenya’]の使用再開が行われた。その他の患者も、血漿交換、natalizumab、[‘Gilenya’]、cyclophosphamide、rituximab、dimethyl fumarate、glatiramer、あるいはmethotrexateによる治療を受けた。FDAは、[‘Gilenya’]の治療を中止する最良の方法や、活動・動作障害の重度増悪が起こった場合の最良の対処法について、まだ結論に至っていない。

^K 総合障害度スケール。0(無症状)～10(MSによる死亡)まで20段階にスコアリングされる。(訳注)

関連情報

•FDAのfingolimod[‘Gilenya’]関連情報サイト:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm284282.htm>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.16 No.01 (2018/01/11) (FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報), Vol.13 No.19 (2015/09/24), Vol.11 No.20 (2013/09/26), Vol.10 No.12 (2012/06/07), Vol.10 No.03 (2012/02/02)

薬剤情報

◎Fingolimod [フィンゴリモド塩酸塩, Fingolimod Hydrochloride, スフィンゴシン1-リン酸受容体 (S1PR) 調節薬, 多発性硬化症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.16 (2018) No.26 (12/27) R02

【 EU EMA 】

- キノロン系およびフルオロキノロン系抗菌薬:永続的となり得る活動・動作障害のリスクのため販売停止または使用制限を決定

Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics

Referral

通知日:2018/11/16

https://www.ema.europa.eu/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>

◇概要

EMAは、キノロン系およびフルオロキノロン系抗菌薬(経口用,注射用,および吸入用)の使用に伴う、永続的となり得る重篤な活動・動作障害(disabling)の副作用についてレビューを行った^A。レビューでは、2018年6月のフルオロキノロン系およびキノロン系抗菌薬に関するEMAの公聴会で患者、医療従事者、およびアカデミアから示された見解も含めて検討された。

EMAのヒト用医薬品委員会(CHMP)^BはEMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Cの勧告を支持し、cinoxacin, flumequine, nalidixic acid, またはpipemidic acidを含有する医薬品の販売承認を一時停止すべきであると結論した。

CHMPは、その他のフルオロキノロン系抗菌薬の使用も制限すべきであることを是認した。さらに、医療従事者向け処方情報および患者向け情報に、永続的となり得る活動・動作障害の副作用について記載され、筋肉、腱・関節、あるいは神経系の副作用の徴候が最初に現れた時点で、フルオロキノロン系抗菌薬の使用を中止するようこの患者向け助言が記載される。

フルオロキノロン系抗菌薬の使用制限は、以下の通りである。

- 治療せずとも回復するような感染症、または重度ではない感染症(咽喉感染症など)の治療には使用すべきではない。
- 非細菌性感染症[非細菌性(慢性)前立腺炎など]の治療には使用すべきではない。
- 旅行者下痢、あるいは再発性の下部尿路感染症(尿道から膀胱までの尿路の感染症)の予

^A フルオロキノロン系およびキノロン系抗菌薬に関するレビューは指令2001/83/EC第31条にもとづき、ドイツの連邦医薬品医療機器庁(BfArM)の要請で2017年2月9日に開始された。

レビューでは、以下のフルオロキノロン系およびキノロン系抗菌薬のうち、全身用(経口用または注射用)および吸入用のみを対象とした。

cinoxacin, ciprofloxacin, flumequine, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, pipemidic acid, prulifloxacin, rufloxacin

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

^C Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

防には使用すべきではない。

- 軽度および中等度の細菌感染症の治療には、そのような感染症について一般に推奨されている他の抗菌薬が使用できない場合を除き、使用すべきではない。

重要なこととして、以前フルオロキノロン系またはキノロン系の抗菌薬により重篤な副作用を経験したことのある患者では総じて、フルオロキノロン系薬を**避けるべきである**。高齢患者、腎疾患のある患者、および臓器移植を受けた患者では、腱損傷のリスクが高いため、フルオロキノロン系薬の使用は**特に慎重**に行うべきである。フルオロキノロン系薬と副腎皮質ステロイドの同時使用もこのリスクを高めるため、これらの医薬品の併用は避けるべきである。

このCHMPの見解は今後欧州委員会 (EC) に提出され、ECにより全EU加盟国で法的効力をもつ最終決定が行われる。加盟各国の規制機関は、それぞれの国で承認されたフルオロキノロン系薬およびキノロン系薬に対してこの決定を実行するとともに、これらの抗菌薬の適正使用を推進するための他の適切な対策も取る予定である。

◇医療従事者向け情報

- フルオロキノロン系薬は、いくつかのまたは多数の器官や感覚器に生じる、持続的で(最大数カ月～数年間に及ぶ)不可逆性となり得る重篤な活動・動作障害の副作用との関連が示されている。
- 重篤な副作用には、腱炎、腱断裂、関節痛、四肢の疼痛、歩行障害、感覚障害を伴うニューロパチー、抑うつ、疲労、記憶障害、睡眠障害、聴覚・視覚・味覚・嗅覚障害などがある。
- 腱障害(特にアキレス腱であるが、他の腱にも発現)は、フルオロキノロン系薬の使用開始後48時間以内に発現し得るが、障害は使用中止後も数カ月間続くことがある。
- 高齢患者、腎疾患のある患者または臓器移植を受けた患者、および副腎皮質ステロイドを使用している患者は腱損傷のリスクが高い。フルオロキノロン系薬と副腎皮質ステロイドとの併用は避けるべきである。
- 腱の疼痛や炎症の徴候が最初に現れた時点で、フルオロキノロン系薬の使用を中止すべきであり、患者に対し、疼痛、灼熱感、ピリピリ感、しびれ感、脱力などのニューロパチーの症状が発現した場合、不可逆性となり得る疾患への進行を防ぐため、フルオロキノロン系薬の使用を中止して医師に相談するよう、予め助言すること。
- フルオロキノロン系またはキノロン系の抗菌薬の使用に伴う重篤な副作用を経験したことのある患者では総じて、フルオロキノロン系薬を使用すべきではない。
- フルオロキノロン系薬による治療を検討する際、既承認適応について最新のSmPC^Dを参照すること。フルオロキノロン系薬の適応が制限されたためである。
- フルオロキノロン系薬のベネフィットとリスクの継続的なモニタリング、および医薬品使用実態調査によって処方行動がどのように変化したかを調査し、フルオロキノロン系薬の不適切な使

^D summary of product characteristics (製品概要)

用の低減に向けたこれらの新たな対策の有効性を評価する予定である。

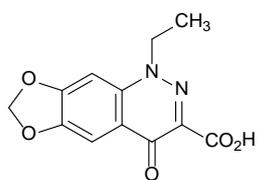
◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.14 No.20(2016/10/06), Vol.14 No.11(2016/06/02), Vol.11 No.19(2013/09/12), Vol.6 No.16(2008/08/07), 【カナダHealth Canada】Vol.10 No.08(2012/04/12), ほか

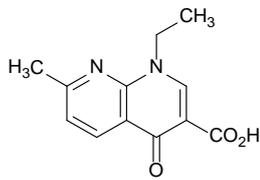
薬剤情報

- ◎Cinoxacin[シノキサシン(JP), キノロン系抗菌薬]海外:発売済
- ◎Ciprofloxacin[シプロフロキサシン(JP), ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Levofloxacin[レボフロキサシン水和物(JP), Levofloxacin Hydrate, ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
※Levofloxacinは、ラセミ体であるofloxacinの一方の光学活性S-(-)体である。
- ◎Flumequine[キノロン系抗菌薬]海外:発売済
- ◎Lomefloxacin[塩酸ロメフロキサシン, Lomefloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Moxifloxacin[モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Nalidixic acid[ナリジクス酸(JP), キノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Norfloxacin[ノルフロキサシン(JP), ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ofloxacin[オフロキサシン(JP), ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pefloxacin[ニューキノロン系抗菌薬]海外:発売済
- ◎Pipemidic acid[ピペミド酸水和物, Pipemidic Acid Hydrate(JP), キノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Prulifloxacin[プルリフロキサシン, ニューキノロン系抗菌薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Rufloxacin[ニューキノロン系抗菌薬]海外:発売済

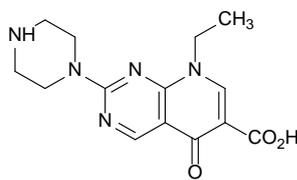
<キノロン系抗菌薬>



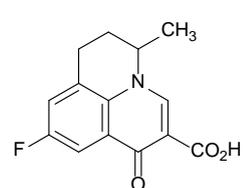
Cinoxacin



Nalidixic Acid

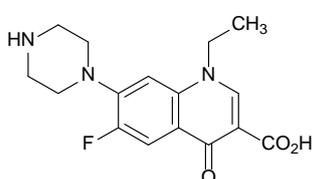


Pipemidic Acid

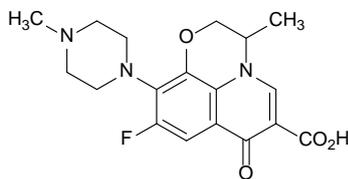


Flumequine

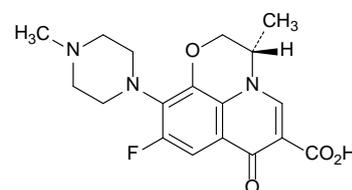
<フルオロキノロン(ニューキノロン)系抗菌薬>



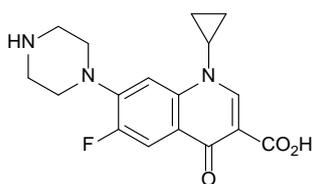
Norfloxacin



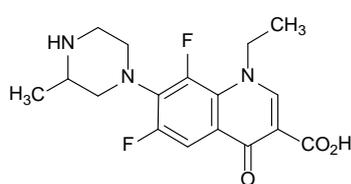
Ofloxacin



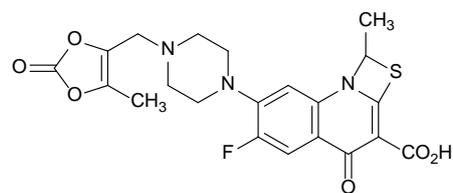
Levofloxacin



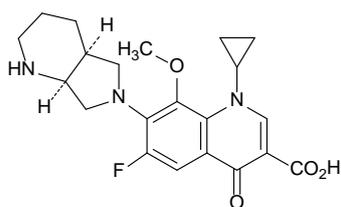
Ciprofloxacin



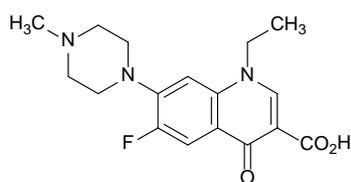
Lomefloxacin



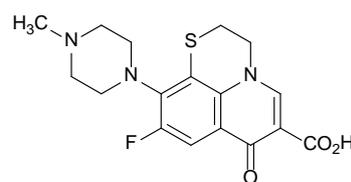
Prulifloxacin



Moxifloxacin



Pefloxacin



Rufloxacin

Vol.16 (2018) No.26 (12/27) R03

【 EU EMA 】

- 2018年10月1～4日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(直接作用型抗ウイルス薬, dolutegravir, ホルモン避妊薬)

PRAC recommendations on signals adopted at the 1-4 October 2018 PRAC meeting

Signal management

通知日:2018/10/29

https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf

(抜粋)

本記事は、2018年10月1～4日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルに関して討議され、採択された勧告の概要である。

PRACからMAH^Bに補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する。シグナルに関して検討された結果、規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬 (CAP)^CではPRACの勧告内容がCHMP (医薬品委員会)^Dへ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)^Eでは勧告内容がCMDh (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ情報提供のため提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取るが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については、本記事の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2018年10月17～20日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更 (variation) については、CHMPが評価する。

各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^C Centrally Authorised Product (中央審査方式で承認された医薬品)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E Nationally Authorised Product (各国審査方式で承認された医薬品)

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

製品情報改訂が勧告された医薬品^G

1. C型肝炎の治療を適応とする直接作用型抗ウイルス薬 (CAP)^C

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 血糖異常

PRACは、文献およびEudraVigilanceからのエビデンス、ならびにMAHからの回答を検討した結果、C型肝炎の治療を適応とする直接作用型抗ウイルス薬(DAA)^H([‘Daklinza’], [‘Epclusa’], [‘Exviera’], [‘Harvoni’], [‘Maviret’], [‘Sovaldi’], [‘Viekirax’], [‘Vosevi’], [‘Zepatier’])のMAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告

- SmPC^Iの“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)の項に以下の記載を追加する。

“Use in diabetic patients”(糖尿病患者での使用)

糖尿病患者では、HCV^Jに対するDAAによる治療の開始後に、血糖値が下がり、症候性低血糖が発現することがある。DAAによる治療を開始した糖尿病患者では、特に開始後3カ月間、血糖値を緊密にモニターすべきであり、必要な場合には糖尿病治療薬を変更すべきである。DAAによる治療を開始する際には、患者の糖尿病治療を担当する医師に伝えるべきである。

- 患者向け添付文書(Package leaflet)の“Warnings and precautions”(警告および使用上の注意)の項に、以下の患者はDAAを使用する前に担当の医師または薬剤師に相談することの記載を追加する。

糖尿病患者。DAAの使用開始後に、血糖値の緊密なモニタリングおよび/または使用している糖尿病治療薬の調整を必要とする場合がある。一部の糖尿病患者では、DAAのような医薬品の使用開始後に、低血糖が発現している。

2. Dolutegravir^K (CAP)

◇女性のHIV感染患者での出産転帰に関する観察研究から得られた予備的データの評価

PRACは、女性のHIV感染患者の出産転帰に関する観察研究(ボツワナで実施されたTsepamo

^G 原則として、日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品以外は省略した。

原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

^H direct acting antiviral 該当する医薬品(単一成分製剤および配合剤)は下記の通り。

daclatasvir; dasabuvir; elbasvir/grazoprevir; glecaprevir/pibrentasvir; ledipasvir/sofosbuvir; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; sofosbuvir; sofosbuvir/velpatasvir; sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

^I summary of product characteristics (製品概要)

^J hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス) (訳注)

^K 適応はHIV感染の治療(年齢その他の使用条件は製品による)。(訳注)

試験)の予備的データから得られたエビデンス, および妊娠中のdolutegravirの使用の安全性に関するMAHから提出された追加データ(臨床試験, 市販後報告, および文献)を検討した結果, dolutegravir含有製品(単一成分製剤, 固定用量配合剤)のMAH(ViiV Healthcare社)に対し, 以下の勧告を行った。

◇製品情報改訂に関する勧告

MAHは, 製品情報改訂のための変更(variation)を, PRACの勧告から1カ月以内に提出すること。Tsepamo試験のさらに完全なデータ, ならびに他のソースからのデータ(非臨床試験を含む)が得られた時点で, MAHは神経管欠損のリスク, および妊娠中のdolutegravirの使用に伴う影響に関する現在の知見をより十分に周知させるため, 必要に応じてさらなる変更(variation)を提出するなど, 適切な対策の実施を検討すべきである。

- SmPCの“Fertility, pregnancy and lactation”(受胎, 妊娠, および授乳)の項に以下の記載を追加する。

“Women of childbearing potential”(妊娠可能な女性)

妊娠可能な女性(WOCBP)^Lは, dolutegravirの使用開始前に妊娠検査を受けるべきである。Dolutegravirを使用しているWOCBPは, 治療期間中を通して効果的な避妊法を使用すべきである。

“Pregnancy”

あるサーベイランス研究の予備的データから, 受胎時にdolutegravirに曝露された女性では, dolutegravirを含まないレジメンに曝露された女性に比べ, 神経管欠損の発生率が高い(0.9% 対 0.1%)ことが示唆されている。

一般集団での神経管欠損の発生率は, 生産児1000例あたり0.5~1例(0.05~0.1%)である。神経管欠損は胎齢4週以内(この時期に神経管が閉じる)に生じるため, この潜在的リスクは, 受胎時および妊娠初期にdolutegravirに曝露された女性に関わると考えられる。神経管欠損の潜在的リスクのため, 代替治療法のない場合を除き, 妊娠第1三半期にdolutegravirを使用すべきではない。

第2, 第3三半期に曝露された妊婦1000例以上の転帰からは, 奇形や胎児/新生児への有害作用のリスク上昇に関するエビデンスは示されていない。しかしながら, dolutegravirがヒトの妊娠にどのような機序で影響するかまだ不明であるため, 第2, 第3三半期での使用の安全性は確立していない。Dolutegravirは, 予想されるベネフィットが胎児への潜在的リスクに対して正当性がある場合で, 第2, 第3三半期のみを使用すべきである。

^L women of childbearing potential

動物を用いた生殖毒性実験では、神経管欠損を含め、有害な発達転帰は見出されなかった。Dolutegravirは動物実験で胎盤通過性が示されている。

- 患者向け添付文書 (Package leaflet) の“Pregnancy”の項に、dolutegravirの使用前に患者が知っておくべきこととして、以下の記載を追加する。

受胎時または妊娠12週までのdolutegravirの使用は、二分脊椎など、ある種の先天性欠損(神経管欠損と呼ばれる)のリスクを高める可能性がある。

Dolutegravirの使用中に妊娠する可能性がある場合、バリア法(コンドームなど)と他の避妊法[経口避妊薬(ピル)、他の剤型のホルモン避妊薬(例えば、皮下埋め込み型インプラント、注射)などを組み合わせた信頼性のある避妊法を用いる必要がある。

妊娠したか妊娠を計画している場合には、直ちに担当医に伝えること。担当医は患者の治療を再検討するであろう。担当医に相談せず自己判断でdolutegravirの使用を中止しないこと。中止した場合、患者および胎児に有害な影響が及ぶ可能性がある。

3. ホルモン避妊薬^M(CAPおよびCAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:ホルモン避妊薬の使用に伴う自殺傾向(最近の文献による)

PRACは、入手可能なデータに限界があるため、ホルモン避妊薬の使用に伴い自殺念慮および自殺行為のリスクが上昇するか否かを確定できないと判断した。しかしながら、ホルモン避妊薬の既知の有害事象である抑うつ気分およびうつ病が確認された。うつ病は深刻な問題であり、自殺念慮を引き起こすことがあるため、ホルモン避妊薬の製品情報にうつ病の症状が重度となる可能性を反映させることが重要であると考えた。したがって、PRACは、ホルモン避妊薬のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告した。

^M 該当する医薬品(単一成分製剤および配合剤)は下記の通り。

chlormadinone/estradiol; chlormadinone acetate/ethinylestradiol ; conjugated estrogens/ medrogestone ; conjugated estrogens/ medroxyprogesterone acetate; conjugated estrogens/ norgestrel; cyproterone/ ethinylestradiol; cyproterone acetate/estradiol valerate; desogestrel; desogestrel/ethinylestradiol; dienogest/estradiol; dienogest/ethinylestradiol; drospirenone/estradiol; drospirenone/ethinylestradiol; estradiol/estriol/levonorgestrel; estradiol/gestodene; estradiol/levonorgestrel; estradiol/medroxyprogesterone acetate; estradiol/nomegestrol acetate; estradiol/norethisterone; estradiol/norgestimate; estradiol (17-beta)/progesterone; estradiol (17-beta)/trimegestone; estradiol valerate/norgestrel; ethinylestradiol/etonogestrel; ethinylestradiol/etynodiol; ethinylestradiol/gestodene; ethinylestradiol/gestodene; ethinylestradiol/levonorgestrel; ethinylestradiol/lynestrenol; ethinylestradiol/norethisterone; ethinylestradiol/norgestimate; ethinylestradiol/norgestrel; levonorgestrel/ethinylestradiol; ethinylestradiol; levonorgestrel; medroxyprogesterone; mestranol/norethisterone; nomegestrol; nomegestrol acetate/estradiol; norelgestromin/ethinylestradiol; norethisterone

- SmPCの“Special warnings and precautions for use”の項に以下の記載を追加する。

抑うつ気分やうつ病は、ホルモン避妊薬の使用に伴う望ましくない作用としてよく知られている。うつ病は深刻な場合があり、自殺行為や自殺のリスク因子としてよく知られている。女性に対し、治療開始すぐの場合も含め、気分変化や抑うつ症状が現れた場合には担当医に連絡するよう、予め助言すべきである。

- 患者向け添付文書(Package leaflet)の“Warnings and precautions”(警告および使用上の注意)の項に、以下の記載を追加する。

“Psychiatric disorders”(精神障害)

ホルモン避妊薬を使用している女性の一部で、うつ病や抑うつ気分が報告されている。うつ病は深刻な場合があり、自殺念慮を引き起こすことがある。気分変化や抑うつ症状が現れた場合には、できるだけ早く担当医に連絡して、医学的助言を受けること。

関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて、詳しくは下記サイトを参照:
Questions and Answers on signal management
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.16 No.14 (2018/07/11) (Dolutegravirの使用に伴う神経管先天奇形のリスクに関してFDAが評価)

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室:青木 良子