



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.02 (2019/01/24)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2018年10月29～31日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル .....2
  - Tacrolimus 全身用製剤とE型肝炎感染

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

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 4, November 2018
  - Sildenafil (['Revatio'] および ['Viagra']): 子宮内胎児発育不全を治療目的とした臨床試験で子宮内曝露後での新生児遷延性肺高血圧症が報告された .....4

##### 【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2018
  - シグナル: Desogestrel と重度の精神障害 (パニック発作, 自殺念慮, および自傷行動) .....7

「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.02(01/24) R01

### 【 EU EMA 】

- 2018年10月29～31日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(Tacrolimus 全身用製剤)

#### PRAC recommendations on signals adopted at the 29-31 October 2018 PRAC meeting

#### Signal management

通知日:2018/11/26

[https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-31-october-2018-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-31-october-2018-prac-meeting_en.pdf)

(抜粋)

本記事は、2018年10月29～31日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>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<sup>B</sup>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)<sup>C</sup>ではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)<sup>D</sup>へ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)<sup>E</sup>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)<sup>F</sup>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11月12～15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。



---

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

<sup>B</sup> marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

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

<sup>D</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use

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

<sup>F</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

(抜粋)

## 製品情報改訂が勧告された医薬品<sup>G</sup>

### 1. Tacrolimus全身用製剤 (CAP<sup>C</sup>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: E型肝炎感染

PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンス、ならびにAstellas社(先発品のMAH)から提出された累積レビューを検討した結果、tacrolimus全身用製剤のMAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を3カ月以内に提出するよう勧告した。患者向け添付文書(package leaflet)については、すでに感染に関する注意喚起が記載されていることから、改訂の必要はないと判断された。

#### ◇製品情報改訂に関する勧告

- SmPC<sup>H</sup>の“Special warnings and precautions for use”(特別な警告および使用上の注意)の“Opportunistic infections”の項を“Infections including opportunistic infections”(日和見感染を含む感染症)と変更し、改訂後の記載内容を以下のようにする。

Tacrolimusなどの免疫抑制薬を使用している患者は、BKウイルス関連の腎症や、JCウイルス関連の進行性多巣性白質脳症(PML)<sup>I</sup>などの日和見感染(細菌感染、真菌感染、ウイルス感染、および原虫感染)を含む感染症のリスクが高い。また、患者は、肝炎ウイルス感染(例えば、B型およびC型肝炎の再燃ならびに新規感染、およびE型肝炎で、慢性となり得る)のリスクも高まる。これらの感染症は、免疫抑制薬の総使用量が高い場合に関連性が高くなり、重症または致死的状态に至る可能性があるため、医師は、免疫抑制患者で肝機能または腎機能の低下や神経学的症状がみられた場合には、鑑別診断を行って検討すべきである。予防および管理は、適切な臨床ガイダンスに従って行うべきである。

#### 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  
[https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf)

<sup>G</sup> 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)

<sup>H</sup> Summary of product characteristics (製品概要)

<sup>I</sup> progressive multifocal leukoencephalopathy

---

## 薬剤情報

◎Tacrolimus〔タクロリムス水和物, Tacrolimus Hydrate (JP), カルシニューリン阻害薬, 免疫抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済

---

Vol.17 (2019) No.02 (01/24) R02

【 英MHRA 】

●Sildenafil(〔‘Revatio’〕および〔‘Viagra’〕):子宮内胎児発育不全を治療目的とした臨床試験で子宮内曝露後での新生児遷延性肺高血圧症が報告された

**Sildenafil (Revatio and Viagra): reports of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) following in-utero exposure in a clinical trial on intrauterine growth restriction**

**Drug Safety Update Volume 12, Issue 4, November 2018**

通知日:2018/11/14

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/sildenafil-revatio-and-viagra-reports-of-persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn-pphn-following-in-utero-exposure-in-a-clinical-trial-on-intrauterine-growth-restriction>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/756090/PDF-Nov-2018-DSU-1411.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/756090/PDF-Nov-2018-DSU-1411.pdf)

子宮内胎児発育不全(IUGR)<sup>A</sup>の治療目的で妊娠中にsildenafilを使用することは承認されていない。IUGRに対する妊娠中のsildenafilの使用について検討したSTRIDER試験で、sildenafil使用群において新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)<sup>B</sup>の発生率および新生児死亡率の上昇が示されたため、同試験は早期中止された。



### ◇医療従事者向け助言

- 自主的に行われた臨床試験<sup>C</sup>のデータから、早期発症型のIUGRの治療目的で妊娠中にsildenafilを使用した場合、PPHNのリスク上昇、死亡率上昇など、有害事象が発現する可能性が示された。
- IUGRの治療目的でのsildenafil(〔‘Revatio’〕,〔‘Viagra’〕)の使用は承認されていない。
- 肺動脈性肺高血圧症(PAH)<sup>D</sup>の治療用の〔‘Revatio’〕は、使用が必要不可欠である場合を除

---

<sup>A</sup> intrauterine growth restriction

<sup>B</sup> persistent pulmonary hypertension of the newborn

<sup>C</sup> independent clinical trial

<sup>D</sup> pulmonary arterial hypertension

き、妊娠中では推奨されない。また、[‘Viagra’]は女性に対する適応はない。

#### ◇オランダでのSTRIDER試験(Dutch STRIDER試験)のデータ

自主的に行われた臨床試験であるDutch STRIDER<sup>E</sup>試験の予備的データから、IUGRの治療目的で妊娠中にsildenafilを使用した群では、プラセボを使用した群に比べ、新生児遷延性肺高血圧症と新生児死亡のリスクが高まることが示唆されている。Sildenafilに割り付けられた群では、生産児64人中17人(27%)にPPHNが生じ、その中には退院前の死亡11例が含まれていた。プラセボ群では、生産児58人中3人(5%)にPPHNが生じ、退院前の死亡は報告されていなかった。これらの結果が生じる上に、在胎期間満期までの新生児の生存という主要エンドポイントに関するベネフィットは示されなかった。

Dutch STRIDER試験は、この未承認適応でのsildenafilの使用について調査・検討する多国間国際共同研究コンソーシアム(STRIDER Consortium<sup>F</sup>)による5つの自主的試験の1つであった。STRIDER Consortiumの5つの試験は、英国、アイルランド、オランダ、ニュージーランド/オーストラリア、およびカナダで行われた。妊婦はsildenafilのジェネリック医薬品かまたはプラセボのいずれかに無作為に割り付けられた。Sildenafilは、重度のIUGRの治療のため、25 mgを1日3回の用量で妊婦に投与された。

Dutch STRIDER試験の予備的解析の詳細はまだ入手できず、各試験に対するSTRIDER Consortiumによる解析はこれから行われる。関係する医療従事者に対してこの情報を知らせ、sildenafilを子宮内胎児生育不全の治療目的で使用すべきではないことを伝えるため、医療従事者向けレター<sup>G</sup>が発行された。

#### ◇英国でのSTRIDER試験(UK STRIDER試験)

UK STRIDER試験(被験者は135人の女性、主要アウトカムは妊娠期間の1週間の延長)は完了し、結果が公表されている<sup>I</sup>。UK STRIDER試験の結果からは、無作為割り付けから出産までの期間の中央値について、sildenafilに割り付けられた女性群とプラセボに割り付けられた女性群との間に差は示されなかった(それぞれ、17日[IQR<sup>H</sup> 7~24]、18日[IQR 8~28]; $p=0.23$ )。

UK STRIDER試験では、有意ではなかったものの、sildenafil使用群では、プラセボ使用群に比べ、新生児死亡、新生児の罹病率、酸素依存性、サーファクタント使用の割合が高いことが観察された<sup>I</sup>。UK STRIDER試験では、出産までの期間に関するベネフィットはみとめられなかった。UK STRIDER試験では、PPHNと新生児死亡率のいずれについても有意な差は見出されなかったが、これらのアウトカムにおけるリスク上昇を特定する検出力には被験者数が小規模であったことが影

<sup>E</sup> Sildenafil TheRapy In Dismal Prognosis Early-onset Fetal Growth Restriction  
Dutch STRIDER 試験の詳細は下記サイトを参照:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277132>

<sup>F</sup> <https://pre-empt.bcchr.ca/STRIDERConsortium> を参照。

<sup>G</sup> 2018年10月1日付 Direct Healthcare Professional Communication

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5beae00040f0b667ce670798/Sildenafil-Oct-2018-DHPC.pdf>

<sup>H</sup> interquartile range (四分位範囲) (訳注)

響している。この未承認適応でのsildenafilの効果については、それぞれのSTRIDER試験からの全データセットが出揃った段階でさらに検討する必要がある。

現時点では、sildenafilを肺動脈性肺高血圧症という既承認適応(下記参照)で妊婦が使用する場合のベネフィット/リスク・バランスは従来と変わっていない。しかしながら、新たなデータがさらに得られることから、この件に関しても検討される予定である。

#### ◇背景

Sildenafilは、[‘Revatio’]および[‘Viagra’]の有効成分である。

[‘Revatio’]およびそのジェネリック医薬品は、成人および1～17歳の肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者の治療を適応としている。[‘Revatio’]の製品情報<sup>1</sup>には、データが不十分なため、必要不可欠である場合を除き妊婦では使用すべきではない、と記載されている。[‘Viagra’]およびそのジェネリック医薬品は、勃起不全の男性の治療に用いられる。女性に対する適応はない。

#### 文献

- 1) Sharp A, et al. [Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction \(STRIDER\): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial](#). *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 93–102.

---

#### 薬剤情報

©Sildenafil[シルデナフィルクエン酸塩, Sildenafil Citrate, PDE5(phosphodiesterase type 5)阻害薬, 勃起不全治療薬, 肺動脈性肺高血圧症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>1</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/product/181/smhc>

Vol.17 (2019) No.02 (01/24) R03

【WHO】

●シグナル: Desogestrel と重度の精神障害 (パニック発作, 自殺念慮, および自傷行動)

**Desogestrel and severe psychiatric disorders: panic attack, suicidal ideation and self-injurious behaviour**

**WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2018**

通知日: 2018/11/02

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275697/WPN-2018-05-eng.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間で疑われる因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)について報告された情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である<sup>A</sup>。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase<sup>B</sup>に収載された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム<sup>C</sup>の参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,800万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)<sup>D</sup>が維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



◇要約

経口避妊薬のdesogestrelの製品情報には、医薬品有害反応(ADR)<sup>E</sup>として、気分変化および抑うつ気分は記載されているが、さらに重度の有害反応(自殺念慮およびパニック発作)は記載されていない。2016年10月にUMCとLareb<sup>F</sup>が患者報告を対象として実施した合同のシグナル検出活動‘sprint’<sup>G</sup>において、desogestrelの使用との関連が疑われるADRとして自殺念慮およびパニック

<sup>A</sup> WHO のシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

<sup>B</sup> 個別症例安全性報告(individual case safety report: ICSR)を収載した WHO のグローバルデータベース。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文の p.18)を参照。  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275697/WPN-2018-05-eng.pdf?ua=1>

<sup>C</sup> WHO Programme for International Drug Monitoring

<sup>D</sup> Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

<sup>E</sup> adverse drug reaction

<sup>F</sup> オランダ・ファーマコビジランスセンター

<sup>G</sup> sprint については下記サイトを参照(訳注)

[www.dgda.gov.bd/index.php/who-uppsala-report-april-2015/file](http://www.dgda.gov.bd/index.php/who-uppsala-report-april-2015/file)

発作が検出された。VigiBaseには2016年11月1日時点で、パニック発作の症例が23例収載されており、そのうち21例はdesogestrelが唯一の被疑薬であり、そのうち14例ではdesogestrelの使用中止後に患者の症状が改善したと報告されていた。自殺および自傷行動に関しては、34例の報告があり、そのうち22例はdesogestrelが唯一の被疑薬であり、20例はdesogestrelの使用中止後に症状が改善したと報告されていた。これらの症例は患者の体験談によってさらに裏づけられており、desogestrelに関して重度の精神障害が発現する可能性があることを処方者に注意喚起し、製品情報の改訂を検討すべきであることを示す強いシグナルを発している。

## ◇背景

Desogestrelは、プロゲステン製剤の経口避妊薬である。単独、またはethinylestradiolとの併用で用いられ、世界各地で単剤または配合剤が市販されている。今回の評価は、desogestrel単剤でのVigiBaseの報告に焦点を当てている。

Desogestrelは、従来のプロゲストーゲン単独ピル(POP)<sup>H</sup>とは異なり、主に排卵を抑制することで避妊効果を示す。それ以外に、子宮頸管粘液の粘度を上昇させる効果や、エストラジオール濃度を卵胞期前期に相当するレベルまで低下させる効果がある。Desogestrelは、授乳中の女性、およびエストロゲンの使用ができないか望まない女性に最も適していると考えられている。

## ◇VigiBaseでの報告症例

### パニック発作

VigiBaseには2016年11月1日時点で、desogestrelとの関連でMedDRA基本語(PT)<sup>I</sup>の「パニック発作」が報告されていた症例が18例収載されていた。MedDRA高位語(HLT)<sup>J</sup>の「パニック発作および障害」まで検索を拡大したところ、さらに5例が見出され、それも今回の評価に含めて合計23例となっている。報告はすべて欧州からのものであり、女性患者の年齢は22～48歳であった。16例でdesogestrelが唯一の使用薬として報告されており、2例を除く全症例でdesogestrelが唯一の被疑薬であった。併用被疑薬のあった2例のいずれも、もう1つの被疑薬はほぼ同時期に使用されていたようであるが、正確な日付は記載されていなかった。この2例での併用被疑薬は、それぞれ、別の避妊薬(ethinylestradiol/levonorgestrel配合剤)、および抗菌薬(lymecycline)であった。これらの医薬品はいずれも、製品情報にADRとして「パニック発作」は記載されていない<sup>4,5)</sup>。

1人の患者のみパニック発作の既往が記載されていた。その女性患者はそれまで5年間パニック発作が起きていなかったが、desogestrelの使用開始から15日後にパニック発作が発現した。14例でpositive dechallenge<sup>K</sup>が報告され、1例で精神障害のrechallenge<sup>L</sup>が報告されている。1例を除く全症例で、パニック発作は使用開始後2カ月以内に発現していた。報告にパニック発作と共に併記さ

<sup>H</sup> progestogen-only pill

<sup>I</sup> preferred term

<sup>J</sup> high level term

<sup>K</sup> 薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること。

<sup>L</sup> (薬剤の使用再開後に)有害反応が再発すること。



れていることの多かった用語は、不安症、うつ病、および/または気分動揺である。

VigiBaseの検索範囲を拡大して「全身用ホルモン避妊薬」(ATCコードG03A)すべてを対象としてMedDRA基本語「パニック発作」の報告がないか調べたところ、他のいくつかの避妊薬についても、VigiBaseのバックグラウンドから予測されるよりも多くの報告があった<sup>6)</sup>。その避妊薬は、drospirenone/ethinylestradiol配合剤、ethinylestradiol/etonogestrel配合剤、ethinylestradiol/iron/norethisterone配合剤、norethisterone、levonorgestrel、ethinylestradiol/norgestimate配合剤である。Ethinylestradiol/iron/norethisterone配合剤については、多数の製品のうち1品目で、製品情報の市販後報告の項に、有害反応として「自殺念慮」とともに「パニック発作」が記載されている<sup>7)</sup>ことが分かった。

### 自殺念慮および自傷行動

VigiBaseには2016年11月1日の時点で、MedDRA基本語「自殺念慮」に関する報告が26例収載されていた。これらの報告のうち1例はパニック発作も記載されていたため、両方のADRでカウントされている。MedDRA高位語「自殺および自傷行動」で検索すると、基本語「故意の自傷行為」、「自傷念慮」、および「自殺企図」が記載されている症例がさらに8例見出され、これらの症例も評価に含めた。「自殺既遂」の報告はなかった。女性患者の年齢は18～51歳であり、すべて欧州からの報告であった。

34例中19例で、desogestrelが唯一の使用薬として報告されていた。27例では、desogestrelが唯一の被疑薬であった。その中には、自殺企図の報告症例5例のうち1例が含まれており、この1例ではいくつかの医薬品を使用していたものの、有害反応の被疑薬としてdesogestrelのみが報告されていた。Desogestrel以外の被疑薬は、別の避妊薬(2例)、topiramate(1例)、citalopram(1例)、escitalopram(1例)、多剤使用(2例)(自殺企図の報告症例のうちの2例)であった。

有害反応発現までの期間(この情報が報告されていた症例のみ)は、1日～5カ月であった。20例で、患者はpositive dechallengeを報告しており、1例では、同じ避妊薬かは不明であるがrechallengeが報告されていた。

これらの症例のうち3例では、それぞれ、うつ病、うつ病エピソード、およびパニック障害の既往が記載されていた。ただし、3例とも、desogestrelの使用中止後のpositive dechallengeが報告されていた。

VigiBaseで、すべての全身用ホルモン避妊薬について高位語「自殺および自傷行動」で検索したところ、desogestrelは、VigiBaseのバックグラウンドから予測されるよりも報告症例の多かった3つの医薬品のうちの1つであった。他の2剤はいずれもnorethisterone含有薬で、混合型経口避妊薬のnorethisterone acetate/ethinylestradiol/ferrous fumarate配合剤、およびnorethisterone単剤であった。

### ◇文献での報告症例

PubMedの検索では、desogestrelとパニック発作、自殺念慮、あるいは自傷行動に関する報告症

例は見出されなかったが、別のプロゲステンのlevonorgestrel (desogestrelはこの誘導体)に関する論文で、パニック障害を含む精神障害が数例報告されていた。1994年にWagnerらが、levonorgestrelの使用中大うつ病とパニック障害が発現した2例について報告している。1996年にWagnerらは別の論文で、levonorgestrelを使用していた5人の女性に関し、5人とも大うつ病を発現し、そのうち2人は強迫性障害、1人は広場恐怖症も発現したと報告している。これらの女性は精神障害の既往がなかった。また、levonorgestrelの使用中止によりすべてのADRは回復した<sup>8,9)</sup>。

#### ◇考察および結論

DesogestrelのSmPCおよび患者向け添付文書には、有害反応として、「気分変化」および「抑うつ気分」が頻度“common”として記載されている。しかし、はるかに重度の「パニック発作」、「自殺念慮」、および「自傷行動」については全く記載されていない。また、PubMedでこれらの用語との関連でdesogestrelを検索した結果、関連のある報告症例は見出されなかった。多くの女性は経口避妊薬の使用にうつ症状や不安感をそれほど感じることはないが、経口避妊薬を使用し始めた時期に精神的問題が生じる女性も実際にいる。SmPCに抑うつについて記載されているものの、患者によってはdesogestrelの使用中に、より重度のうつ病や自傷念慮、さらには自殺念慮が生じる可能性がないわけではない。不安症はうつ病の症状として現れることもあり、また不安症とうつ病は同時に起こることが多い。パニック発作とは基本的に、不安が高まって強い恐怖や不快感にエスカレートしたものである。Ethinylestradiol/iron/norethisterone含有の経口避妊薬で市販後報告の項にパニック発作および自殺念慮が記載されていること、また別のプロゲステンであるlevonorgestrelでパニック発作および他の精神障害の症例(製品情報に不記載)が報告されていることから、desogestrelと今回取り上げた有害反応との間に因果関係が存在する可能性がさらに強められている。

これらのVigiBaseの報告には、うつ病・不安症・パニック発作と自傷の両方の症状を発現した女性についてのナラティブが含まれている。また報告の大半で、desogestrelの使用中止により患者の症状が改善したと記載されている。これらの報告は、desogestrelに関してより重度の精神障害が発現する可能性があることを処方者に注意喚起する、強いシグナルを示している。

\*このシグナルの一部は、*British Journal of Clinical Pharmacology*, August 2018の“Letter to the Editor”で発表されている。<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.13617>

[執筆者：Sarah Watson, Uppsala Monitoring Centre]

#### 文献および関連資料

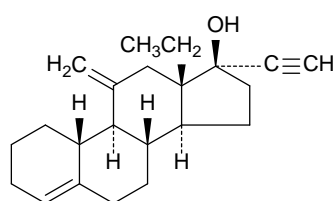
- 1) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for desogestrel (Cerazette) Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10098> Accessed: 11 October 2016.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

- 3) Taber's Online Medical Dictionary. Available from: <http://www.tabers.com/tabersonline/ub/>  
Accessed: 11 October 2016.
- 4) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for thinylestradiol/levonorgestrel (Logynon ED) Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1824> Accessed: 11 October 2016.
- 5) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for lymecycline (Tetralysal 300). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/702>  
Accessed: 11 October 2016.
- 6) Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Stat Methods Med Res.* Feb 2013;22(1):57-69.
- 7) US DailyMed: Summary of Product Characteristics for ethinylestradiol/iron/norethisterone (Junel FE24) Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ffb48de-0f61-49f9-9cd5-6eb8e08040db&audience=consumer> Accessed: 11 October 2016.
- 8) Wagner KD, Berenson AB. Norplant-associated major depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 1994 Nov;55(11):478-80.
- 9) Wagner KD. Major depression and anxiety disorders associated with Norplant. *J Clin Psychiatry.* 1996 Apr;57(4):152-7.

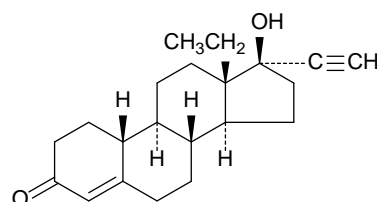
### 薬剤情報

©Desogestrel〔デソゲストレル, 黄体ホルモン製剤, 経口避妊薬〕国内:発売済 海外:発売済  
※国内での販売はエチニルエストラジオールとの合剤のみ

©Levonorgestrel〔レボノルゲストレル, 黄体ホルモン製剤, 経口避妊薬〕国内:発売済 海外:発売済



Desogestrel



Levonorgestrel

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子