



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.14 (2022/07/07)

目 次

各国規制機関情報

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol.43 No.2
 - SARS-CoV-2 標的治療:各種 COVID-19 治療薬の概要2
 - Levothyroxine と ciprofloxacin:薬物相互作用.....8

【アイルランド HPR (Irish Health Products Regulatory Authority)】

- Defibrotide[‘Defitelio’]:造血幹細胞移植(HSCT)後の静脈閉塞性疾患(VOD)の予防には使用しないこと.....10

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等に関する情報(文献/海外規制機関より)

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「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、医学文献等からの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.20 (2022) No.14 (07/07) R01

【 NZ MEDSAFE 】

●SARS-CoV-2 標的治療:各種 COVID-19 治療薬の概要

Targeting SARS-CoV-2: An overview of COVID-19 treatments

Prescriber Update Vol.43 No.2

通知日:2022/06/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2022/Targeting-SARs-CoV-2-Overview-COVID-19-treatments.html>

(抜粋)

ニュージーランドで使用が承認されているCOVID-19治療薬の種類は増加している。本稿では、それらがどの時点で使用されるのか、またどのような作用機序を有するのかについて、医薬品のクラス毎に例を挙げる。



◇感染の病期別の COVID-19 治療薬

COVID-19感染早期には、ウイルスの複製が初期の徴候・症状の多くを引き起こすと考えられている。そのため、細胞へのウイルスの付着や侵入を防ぐ中和抗体、およびウイルスの複製を阻害する低分子の直接作用型抗ウイルス薬(DAA)^Aが、疾患重症化の抑制において最も大きな効果を発揮することが予想される¹⁾。

感染後期に、特に免疫調節障害によって過剰な炎症に至った場合には、免疫調節薬が有効である可能性が高い^{1), 2)}。

◇SARS-CoV-2スパイクタンパク質を標的とした中和抗体薬

SARS-CoV-2の表面にあるスパイク(S)タンパク質は、宿主細胞へのウイルスの付着と侵入を媒介する。モノクローナル抗体などの中和抗体を用いてこの相互作用を標的にすることで、ウイルスの宿主細胞への侵入を阻害することができる³⁾。

ウイルスの複製時に、ウイルスのコードに偶発突然変異^Bが生じる。薬剤存在下で変異が生存に有利となる場合、これらの変異が選択される(選択圧と呼ばれる)⁴⁾。S タンパク質は強い選択圧下にあるため、変異株での変異は主としてSタンパク質に生じている⁵⁾。

例えば、感染力の強いオミクロン変異株では、Sタンパク質に最大32カ所の変異を有する。中和抗体は、さまざまなSARS-CoV-2の変異株に対する活性が低下している可能性がある。中和抗体薬を処方する際には、蔓延している変異株の感受性を考慮する必要がある⁶⁾。

^A direct-acting antivirals

^B spontaneous mutation

一部の医薬品では、単剤療法に伴う耐性リスクを低減するために、2種類の中和モノクローナル抗体を組み合わせている⁷⁾。

◇低分子の直接作用型抗ウイルス薬(DAA)による治療

低分子のDAAは、ウイルスの複製サイクルの重要な段階を標的として、ウイルスの複製を抑制または阻害する⁷⁾。このクラスの医薬品の標的としては、ウイルスのメインプロテアーゼ(M^{pro})やRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)^Cがある。

◇メインプロテアーゼ(M^{pro})阻害薬

SARS-CoV-2ウイルスのM^{pro}は、3C様プロテアーゼ(3CL^{pro})^Dとも呼ばれ、ウイルス複製において初期の主要な段階を担う³⁾。M^{pro}は、ウイルスの複製複合体を形成するために必要なタンパク質を活性化する。したがって、M^{pro}を阻害することで、ウイルスの複製が阻止される。

SARS-CoV-2ウイルスのM^{pro}の構造は、ヒトのプロテアーゼとは異なるため、治療薬の標的として特異性が高く、重度の副作用のリスクが低減される³⁾。Nirmatrelvir(ritonavirと同時に使用)は、SARS-CoV-2のM^{pro}阻害薬である。

◇ヌクレオシドアナログ

RdRpはSARS-CoV-2のRNAゲノムを複製する役割を担う酵素である。複製後、RdRpはRNAを構造タンパク質やアクセサリタンパク質に翻訳・転写する³⁾。

RdRpはヌクレオシドアナログをウイルスRNA鎖に取り込む。RemdesivirはRNA鎖の伸長反応を終了させることによってRNA合成を停止させる。Molnupiravirは変異を誘発し、その変異が複製サイクルを重ねるごとに蓄積されて、ウイルスの「エラー・カタストロフィー」(すなわち、変異が多発しウイルスが生存できなくなる状態)に至る⁷⁾。

◇耐性

M^{pro}やRdRpの酵素はコロナウイルス属全体で高度に保存されており、薬剤耐性への障壁は高くなっている。というのは、これらの酵素における重大な変異は病原性を低下させると考えられるためである³⁾。しかしながら、SARS-CoV-2がこれらの酵素を標的とする治療に対して耐性を獲得する可能性について、公表されているエビデンスはほとんどない。他のウイルス感染では、ヌクレオシドアナログの単剤療法に対する耐性は極めて容易に出現するが、プロテアーゼ阻害剤の阻害活性は耐性に対してより強固である⁷⁾。

◇免疫調節薬

免疫調節薬は、感染後期で、過剰な炎症反応が起きた場合、重要な役割を果たす¹⁾。インターロイキン(IL)-1およびIL-6は、この炎症反応に関連する最も重要な炎症性サイトカインであると考えられる⁸⁾。調節薬の選択は、コルチコステロイドのような非特異的で広範なものから、特定の1種のサ

^C RNA-dependent RNA polymerase

^D 3C-like protease

イトカインを阻害するなど非常に標的選択性の高いものまで、多岐にわたる⁸⁾。

承認された医薬品の処方および有害事象に関する情報については、医薬品データシート^Eを参照のこと。

表1: 医薬品クラス別のCOVID-19治療薬の例

医薬品クラス	医薬品 ^a	備考 ^b
Sタンパク質を標的とした中和抗体	Casirivimab + imdevimab	[‘Ronapreve’]のデータシート を参照。 <ul style="list-style-type: none"> 2021年12月21日付で承認 Sタンパク質の互いに重複しない領域に結合する2種類のモノクローナル抗体 COVID-19の治療および曝露後の発症予防を適応とする オミクロン株に対する中和活性の低下
	Tixagevimab + cilgavimab	Sタンパク質の互いに重複しない領域に結合する2種類の長時間作用型モノクローナル抗体 ^c
	Sotrovimab Bebtelovimab	Sタンパク質に結合するモノクローナル抗体の単剤療法 ^d
M ^{pro} 阻害薬(低分子のDAA)	Nirmatrelvir + ritonavir	[‘Paxlovid’]のデータシート を参照。 2022年3月2日付で暫定承認 <ul style="list-style-type: none"> Nirmatrelvirはritonavirにより薬物動態が増強される 発症後5日以内に5日間経口摂取 中等度の腎機能障害では用量調節を要する 重度の腎機能および肝機能障害がある場合は禁忌 チトクロムP450 3A阻害による薬物相互作用への考慮
ヌクレオシドアナログ(低分子のDAA)	Molnupiravir	[‘Lagevrio’]のデータシート を参照。 <ul style="list-style-type: none"> 2022年4月14日付で暫定承認 発症後5日以内に5日間経口摂取 ウイルスゲノムの致死変異^Fを引き起こす 動物実験によれば、妊婦へのmolnupiravir投与は、胎児に有害となる可能性がある
	Remdesivir	承認審査中。RNA鎖の伸長反応の停止作用が提唱されている。NFZ ^G の remdesivirの医薬品モノグラフ を参照。
免疫調節薬	Tocilizumab	[‘Actemra’]のデータシート を参照。 <ul style="list-style-type: none"> 2022年5月12日付でCOVID-19治療への適応拡大を承認 IL-6受容体を阻害するモノクローナル抗体^e
	Baricitinib	JAK ^H 阻害薬 ^e であり、抗ウイルス作用も有すると考えられる。NFZの baricitinibの医薬品モノグラフ を参照。
	Dexamethasone	Dexamethasoneのデータシート を参照。 <ul style="list-style-type: none"> 2020年11月16日付でCOVID-19治療への適応拡大を承認 補助酸素療法を要する成人および青少年の患者(12歳以上、体重40 kg以上)への使用を適応とする

^a 表に記載された医薬品は、ニュージーランドでは使用が承認されていない場合がある。2022年5月12日時点の情報にもとづいている。新たなVOC(懸念される変異株)の出現および特定の医薬品の有効性低下が起こり得る。最新情報は、国または地域のガイドラインを参照。

^E <https://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

^F lethal mutagenesis

^G New Zealand Formulary(ニュージーランド処方集)

^H Janus kinase(ヤヌスキナーゼ)

- b 特に記載のない限り、医薬品情報はニュージーランドの各データシートから引用されている。
- c AstraZeneca社 (2022年) *Summary of Product Characteristics for Evusheld* 17 March 2022.
<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-evusheld-tixagevimab-cilgavimab/summary-of-product-characteristics-for-evusheld> (accessed 14 April 2022)
- d National Institutes of Health. 2022. *NIH COVID-19 Treatment Guidelines* (2022年): *Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19*. 8 April 2022.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/> (accessed 14 April 2022)
- e Kim AY and Gandhi RT. (2022年) *COVID-19: Management in hospitalized adults*. In: *UpToDate* 24 January 2022. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults> (accessed 13 April 2022).

文献および関連資料

- 1) Gandhi RT. 2021. The multidimensional challenge of treating coronavirus disease 2019 (COVID-19): Remdesivir Is a foot in the door. *Clinical Infectious Diseases* 73(11): e4175–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa1132 (accessed 17 April 2022).
- 2) Ragab D, Haitham SE, Mohamed T, et al. 2020. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Frontiers in Immunology* 16(11): 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446 (accessed 27 April 2022).
- 3) Krumm ZA, Lloyd GM, Francis CP, et al. 2021. Precision therapeutic targets for COVID-19. *Virology Journal* 18(1): 66. DOI: doi.org/10.1186/s12985-021-01526-y (accessed 13 April 2022).
- 4) World Health Organization. 2022. *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline* 22 April 2022. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3> (accessed 29 April 2022).
- 5) Rosales R, McGovern L, Rodriguez ML, et al. 2022. Nirmatrelvir, molnupiravir, and remdesivir maintain potent *in vitro* activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *bioRxiv* preprint 19 January 2022. DOI: doi.org/10.1101/2022.01.17.476685 (accessed 19 April 2022).
- 6) Cohen P and Gebo K. 2022. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults. In: *UpToDate* 15 April 2022.
 URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults> (accessed 19 April 2022).
- 7) New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). 2021. *NERVTAG: Antiviral drug resistance and the use of directly acting antiviral drugs (DAAs) for COVID-19, 8 December 2021* 8 December 2021.
 URL: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-antiviral-drug-resistance-and-the-use-of-directly-acting-antiviral-drugs-daas-for-covid-19-8-december-2021/nervtag-antiviral-drug-resistance-and-the-use-of-directly-acting-antiviral-drugs-daas-for-covid-19-8-december-2021> (accessed 13 April 2022).
- 8) van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. 2022. A guide to

immunotherapy for COVID-19. *Nature Medicine* 28(1): 39-50.

DOI: doi.org/10.1038/s41591-021-01643-9 (accessed 19 April 2022).

関連情報

- [New Zealand Formulary: COVID-19 treatments](#)
- [Ministry of Health: COVID-19: Advice for all health professionals](#)
- [Pharmac: COVID-19 treatments portfolio and Access criteria](#)

薬剤情報

◎ Casirivimab+Imdevimab [{カシリビマブ (遺伝子組換え), Casirivimab (Genetical Recombination)} / {イムデビマブ (遺伝子組換え), Imdevimab (Genetical Recombination)} 抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬] 国内: 特例承認済 (2021/07/19) 海外: 承認済 {条件付き承認 (英国: 2021/8/20), 承認 (EU: 2021/11/12)}, 緊急使用許可 EUA (米国: 2020/11/21^{*1})

※販売名: ロナプリーブ点滴静注セット

*1: 2022/1/24 に米国の EUA が改訂され, オミクロン株の頻度が高い地域 (2022/1/24 時点で米国の全地域) では casirivimab+imdevimab の使用は許可されていない。

◎ Tixagevimab+Cilgavimab [2 種の長時間作用型モノクローナル抗体の併用, 抗ウイルス薬] 海外: EUA (米国: 2021/12/8)

※適応は, COVID-19 の曝露前予防のみ (現在感染している人, あるいは SARS-CoV-2 の感染者と直近で接触があった人は投与を受けられない)。

◎ Sotrovimab [ソトロビマブ (遺伝子組換え), Sotrovimab (Genetical Recombination), 抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬] 国内: 特例承認済 (2021/09/27) 海外: 承認済 {条件付き承認 (英国: 2021/12/02), 承認 (EU: 2021/12/17), 緊急使用許可 (EUA) (米国: 2021/05/26^{*2})}

※販売名: ゼビュディ点滴静注液^{*3}

*2: EUA (2022/04/06) が更新され, オミクロン株 BA.2 系統によって引き起こされた COVID-19 症例の割合が増加したため, 米国全地域で sotrovimab の使用は停止された。

*3: 国内の添付文書 {2022 年 4 月改訂 (第 5 版)} には「omicron 株 (B.1.1.529/BA.2 系統) については, 本剤の有効性が減弱するおそれがあることから, 他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。」の記載あり。

◎ Bebtelovimab [抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬] 海外: 承認済 [米国: 緊急使用許可 (EUA) (2022/2/11)]

◎ Nirmatrelvir+Ritonavir [{ニルマトレルビル, プロテアーゼ阻害薬, SARS-CoV-2 感染症治療薬} / {リトナビル, プロテアーゼ阻害薬, HIV 感染症治療薬}, 抗ウイルス薬] 国内: 特例承認済

(2022/2/10) 海外:承認済{条件付き承認(英国:2021/12/31), 条件付き承認(EU:2022/1/28)}, 緊急使用許可(EUA)(米国:2021/12/22)

※販売名:パキロビッドパック

※Nirmatrelvirはritonavirとの併用のみ。Ritonavirはnirmatrelvirの血中濃度を維持する目的で用いられる。

◎Molnupiravir[モルヌピラビル, リボヌクレオシドアナログのプロドラッグ, RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬, SARS-CoV-2 感染症治療薬, 抗ウイルス薬]国内:特例承認済(2021/12/24) 海外:承認済{英国:条件付き承認(2021/11/4), 米国:緊急使用許可(EUA)(2021/12/23)}

※販売名:ラゲブリオカプセル

◎Remdesivir[レムデシビル, ヌクレオチドアナログのプロドラッグ, RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ(RdRp)阻害薬, SARS-CoV-2 感染症治療薬, 抗ウイルス薬]国内:特例承認済(2020/5/7) 海外:承認済{米国:正式承認(2020/10/22), EU:条件付き承認(2020/6/25)}

◎Tocilizumab[{トシリズマブ(遺伝子組換え), Tocilizumab (Genetical Recombination)}, ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, 免疫疾患治療薬]国内:発売済 海外:発売済/COVID-19 治療薬として適応拡大の承認済(EU:2021/12/08), {緊急使用許可(EUA)(米国:2021/6/24)}

※国内では重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)による肺炎(ただし, 酸素投与を要する患者に限る)に対する効能又は効果が追加承認された(2022/01/21)。

◎Baricitinib[バリシチニブ, ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬, 抗リウマチ薬, 免疫疾患治療薬]国内:発売済 海外:発売済

※国内では「SARS-CoV-2 による肺炎(ただし, 酸素吸入を要する患者に限る)」の効能又は効果で追加承認された(2021/04/23)。

◎Dexamethasone[デキサメタゾン(JP), デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, Dexamethasone Sodium Phosphate, デキサメタゾンパルミチン酸エステル, Dexamethasone Palmitate, 副腎皮質ステロイド]国内:発売済 海外:発売済

Vol.20 (2022) No.14 (07/07) R02

【 NZ MEDSAFE 】

●Levothyroxine と ciprofloxacin:薬物相互作用

Drug-drug interaction:Levothyroxine and ciprofloxacin

Prescriber Update Vol.43 No.2

通知日:2022/06/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2022/Drug-drug-interaction-levothyroxine-ciprofloxacin.html>

◇重要なメッセージ

- Levothyroxineとciprofloxacinの併用によって甲状腺機能検査値に変化が生じたという症例が文献上で報告されている。
- 併用が必要な場合、6時間の間隔を空けてこれらの医薬品を使用することが推奨される。

有害反応モニタリングセンター (CARM)^Aは、levothyroxineを使用している患者が、ciprofloxacinを1コース使用後に甲状腺機能低下症の症状を呈したという報告^Bを1件受けた。報告された症状は、低心拍数、極度の疲労、および冷感であった。Ciprofloxacinを中止し、levothyroxineの用量を一時的に増量したところ症状は改善した。報告者はこの両薬の間の相互作用を疑った。

◇背景

Ciprofloxacinはフルオロキノロン系抗菌薬であり、ciprofloxacinに感受性のある病原体による成人の感染症を適応として承認されている¹⁾。

Levothyroxineは、甲状腺機能低下症の治療を適応とする²⁾。

◇相互作用

この薬物相互作用に関する文献上のエビデンスは限られている。

1件の症例報告では、安定したlevothyroxineによる治療を受けていた患者2人がciprofloxacinの併用を開始した症例について述べている³⁾。その後、両者とも遊離サイロキシン減少と甲状腺刺激ホルモン (TSH) 増加を発現したが、ciprofloxacinの使用を中止するか、または6時間空けて使用することで回復した。

無作為化クロスオーバー試験から、ciprofloxacinの併用はlevothyroxineの腸管吸収を低下させることが示唆されている⁴⁾。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

^B CARM ID number: 139087

◇併用が必要な場合の注意事項

全身用の ciprofloxacin の使用は levothyroxine の血清中濃度を低下させる可能性がある。したがって、levothyroxine を使用中の患者で ciprofloxacin の併用が必要になった場合は：

- 6時間の間隔を空けて使用するよう患者に指示すること。
- これらの医薬品の相互作用の可能性、および注意すべき徴候・症状について知らせること（例：疲労、嗜眠、冷感など）。
- 患者の甲状腺機能に変化がないかモニターすること。

◇データシートの更新

Ciprofloxacin と levothyroxine のデータシートは、この相互作用の可能性に関する情報を記載するため、改訂作業が進められている。

文 献

- 1) Viatrix Ltd. 2022. *Ciplox New Zealand data sheet* 28 January 2022.
URL:<https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Cipfloxtabinf.pdf> (accessed 5 April 2022).
- 2) Pharmacy Retailing (NZ) Limited trading as Healthcare Logistics. 2019. *Eltroxin New Zealand data sheet* 23 May 2019.
URL:[https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/Eltroxin\(new\)tab.pdf](https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/Eltroxin(new)tab.pdf) (accessed 5 April 2022).
- 3) Cooper JG, Harboe K, Frost SK, et al. 2005. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. *BMJ* 330(7498): 1002. DOI: 10.1136/bmj.330.7498.1002 (accessed 12 April 2022).
- 4) Goldberg AS, Tirona RG, Asher LJ, et al. 2013. Ciprofloxacin and rifampin have opposite effects on levothyroxine absorption. *Thyroid* 23(11): 1374-8. DOI: 10.1089/thy.2013.0014 (accessed 12 April 2022).

薬剤情報

- ◎Levothyroxine Sodium [レボチロキシシナトリウム水和物, Levothyroxine Sodium Hydrate (JP), 甲状腺ホルモン製剤, 甲状腺機能低下症治療薬] 国内: 発売済 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

Vol.20 (2022) No.14 (07/07) R03

【 アイルランドHPRA 】

- Defibrotide [‘Defitelio’]: 造血幹細胞移植 (HSCT) 後の静脈閉塞性疾患 (VOD) の予防には使用しないこと

Defitelio (defibrotide): Do not use for prophylaxis of veno-occlusive disease (VOD) after post-hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT)

Important Medicine Safety Information

通知日: 2022/06/13

[https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---defitelio-\(defibrotide\).pdf?sfvrsn=0](https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---defitelio-(defibrotide).pdf?sfvrsn=0)

◆ Gentium S.r.l.社からの医療従事者向け情報 (DHPC)^A

Gentium SRL社は、EMA^BおよびアイルランドHPRA^Cの同意を得て、以下のように通知する。

◇ 概 要

- 造血幹細胞移植 (HSCT)^D後のVOD予防として、defibrotide + ベストサポーティブケア (BSC)^EとBSC単独とを比較した15-007試験は、無益性のため中止された。
- 有効性の主要エンドポイントである造血幹細胞移植後30日目までの無VOD生存期間^Fには、影響がなかった。
- VODの予防に[‘Defitelio’]を使用しないこと。

◇ 背 景

Defibrotide は、抗血栓作用、線維素溶解促進作用、血小板凝集抑制作用、抗炎症作用を示すオリゴヌクレオチド混合物である。[‘Defitelio’]の商品名で、HSCT 療法における重度の肝中心静脈閉塞症 (VOD)^G[肝類洞閉塞症候群 (SOS)^Hとも呼ばれる]の治療薬として、2013年に例外的使用^Iのもと認可されている。成人および青少年、小児、ならびに生後1カ月以上の乳幼児に適応がある。

HSCT後の小児 (n=198) および成人 (n=174) を対象に、25 mg/kg/日の用量を点滴静注する予防試験 (15-007試験) が実施された。対象患者で最も多くみられた基礎疾患は、急性リンパ芽球性

^A Direct Healthcare Professional Communication

^B European Medicines Agency (欧州医薬品庁)

^C Health Products Regulatory Authority

^D hematopoietic stem cell transplantation

^E best supportive care

^F VOD-free survival

^G hepatic veno occlusive disease

^H sinusoidal obstruction syndrome

^I under exceptional circumstances

白血病 (n=100, 26.9%), 急性骨髄性白血病 (n=96, 25.8%), および神経芽腫 (n=57, 15.3%) であった。患者は、defibrotide+BSC群またはBSC単独群に無作為に割り付けられた。

試験は無益性のため中止された。主要エンドポイント(HSCT後30日間のVOD無病生存期間)は達成されず、defibrotide+BSC群とBSC単独群の比較において差がみられなかった。HSCT後30日目までの無VOD生存期間のKaplan-Meier推定量[95%信頼区間(CI)]は、defibrotide+BSC群で66.8%(95%CI[57.8~74.4]), BSC単独群では72.5%[62.3~80.4]であった。両治療群間の経時的な無VOD生存期間を比較した層別ログランク検定は $p=0.8504$ であった。

HSCT後30日目までに、defibrotide+BSC群での死亡は10/190例(5.7%)であったのに対し、BSC単独群での死亡は5/182例(2.9%)であった。Defibrotide+BSC群とBSC単独群は、ほぼ同じ割合でTEAE^J(それぞれ99.4%, 100%)および重篤なTEAE(それぞれ40.9%, 35.1%)を発現した。

VODの治療中におけるdefibrotideの既に確立された安全性プロファイルは、出血(消化管出血, 肺出血, 鼻出血など)および低血圧が主な特徴である。Defibrotideは出血のリスクを高めるため、重大な出血が起きた場合には使用を控えるか中止すべきである。

これらの結果および安全性プロファイルを考慮すれば、[‘Defitelio’]をVODの予防に使用することは推奨されていない。

薬剤情報

©Defibrotide [デフィブロチドナトリウム, Defibrotide Sodium, ブタ腸粘膜由来のポリデオキシリボヌクレオチドナトリウム(分子量: 13,000~20,000), 肝類洞閉塞症候群治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では、「造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症(肝類洞閉塞症候群)」の効能・効果で希少疾病用医薬品指定を受けた(2019/05/16)。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子

^J treatment-emergent adverse event (試験治療下で発現した有害事象)