



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.24 (2022/11/24)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【カナダHealth Canada】

- Onasemnogene abeparvovec[‘Zolgensma’]:急性肝不全による死亡例に関する医療従事者向けリスクコミュニケーション.....2

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

- Prescriber Update Vol.43 No.3
  - プロスタグランジン関連眼窩周囲症 .....6

#### 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・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<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.24 (11/24) R01

### 【カナダ Health Canada】

● Onasemnogene abeparvovec [‘Zolgensma’]: 急性肝不全による死亡例に関する医療従事者向けリスクコミュニケーション

#### ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) and Fatal Cases of Acute Liver Failure

#### Recalls and safety alerts

通知日: 2022/09/12

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-and-fatal-cases-acute-liver-failure>

(抜粋)

#### ◇概要

【‘Zolgensma’】の使用に関連した急性肝不全による死亡例2例がカナダ国外で最近報告されている。患者が死亡したのは、【‘Zolgensma’】の点滴静注から6～7週間後で、副腎皮質ステロイドの漸減開始後であった。カナダ国内では急性肝不全による死亡例は報告されていない。

#### ◇重要なメッセージ

- Onasemnogene abeparvovec [‘Zolgensma’]による治療を受けていた脊髄性筋萎縮症(SMA)<sup>A</sup>の小児患者において、急性肝不全による死亡例2例がカナダ国外で最近報告されている。患者が死亡したのは、【‘Zolgensma’】の点滴静注から6～7週間後で、副腎皮質ステロイドの漸減開始後であった。
- 肝毒性(急性肝不全, 急性肝障害, および肝アミノトランスフェラーゼ上昇)は特定されたリスクとして、現行の【‘Zolgensma’】のカナダ製品モノグラフに記載されている。基礎疾患として肝機能障害あるいは肝炎ウイルス感染症を有する患者では、リスクが高くなる可能性がある。
- 医療従事者に対し、以下の助言を行う。
  - 【‘Zolgensma’】の点滴静注前に、診察および臨床検査(ASTおよびALT, 総ビリルビン, プロトロンビン時間, アルブミン, PTT<sup>B</sup>, ならびにINR<sup>C</sup>)により肝機能を評価すること。【‘Zolgensma’】の点滴静注後から副腎皮質ステロイド漸減期の終了まで、肝機能のモニタリングを少なくとも3カ月間継続すること(詳細は「医療従事者向け情報」の項を参照)。
  - すべての患者で、【‘Zolgensma’】の点滴静注前, および点滴静注後30日間, 副腎皮質ステロイド(経口prednisoloneもしくはprednisolone換算で相当量の他の副腎皮質ステロイド)

<sup>A</sup> spinal muscular atrophy

<sup>B</sup> partial thromboplastin time (部分トロンボプラスチン時間)(訳注)

<sup>C</sup> international normalized ratio: 国際標準比(訳注)

を投与すること。

- 副腎皮質ステロイドの投与開始から30日後に肝機能値に特に異常がみられなかった患者では、注意深くモニタリングしながら、副腎皮質ステロイドの用量を28日間かけて漸減すること。全身性副腎皮質ステロイドの使用を急に中止しないこと。
- 肝毒性を管理するための副腎皮質ステロイドの予防投与レジメンに関し、投与期間の延長、および/または用量の増量、あるいはさらにゆるやかな漸減にするなどの調整を検討すること。
- 肝障害が疑われる場合は緊密にモニターし、患者が経口prednisolone 1 mg/kg/日に相当する副腎皮質ステロイドに十分応答しない場合、および/または重篤な急性肝障害および急性肝不全が疑われる場合、小児消化器専門医や肝臓専門医に相談すること。
- Health Canadaは現在、製造業者と共同で、急性肝不全による死亡例を記載して肝機能モニタリングの推奨事項を改訂するため、「重大な警告および使用上の注意」(枠組み警告)<sup>D</sup>を含め、カナダ製品モノグラフの改訂作業を行っている。

#### ◇背景

['Zolgensma']は、SMN1<sup>E</sup>遺伝子に両アレル性の変異があり、かつ以下のいずれかを有する5q-SMA<sup>F</sup>の小児患者の治療を適応とする。

- SMN2遺伝子のコピー数が3以下
- 乳児型SMA

肝毒性(急性肝不全、急性肝障害、および肝アミノトランスフェラーゼ上昇)は['Zolgensma']の使用に関連したリスクとして特定されており、現行の['Zolgensma']のカナダ製品モノグラフで、「重大な警告および使用上の注意」(枠組み警告)、「警告および使用上の注意」<sup>G</sup>、および「有害反応(市販後有害反応)」<sup>H</sup>の項に記載されている。最近、['Zolgensma']による治療を受けていた生後4カ月および28カ月のSMA患者における急性肝不全による死亡例2例が、カナダ国外で報告されている。

以下はこの2例の死亡例に共通する臨床的特徴の概要である：

- 最初の徴候は['Zolgensma']の点滴静注後1～2週間以内の無症候性の肝アミノトランスフェラーゼ上昇で、それに対してprednisoloneの増量により治療が行われた。
- 肝毒性の臨床的症状は、嘔吐、脱力、および再度の肝アミノトランスフェラーゼ上昇で、['Zolgensma']の点滴静注から5～6週間後、prednisoloneの漸減開始から約1～10日後に発現した。

<sup>D</sup> Serious Warnings and Precautions Box

<sup>E</sup> survival motor neuron 1 (生存運動ニューロン1)

<sup>F</sup> 5番染色体長腕(5q)上のSMN1遺伝子の変異または欠失により引き起こされる脊髄性筋萎縮症(訳注)

<sup>G</sup> Warnings and Precautions

<sup>H</sup> Adverse Reactions (Post-Market Adverse Reactions)

- 肝機能が急激に低下し、その後肝性脳症と多臓器不全へと進行した。[‘Zolgensma’]の点滴静注から6～7週間後に死亡した。

これまで、[‘Zolgensma’]は、臨床試験、Managed Access Program<sup>1</sup>、および市販後の使用を合わせて、世界全体で2,300人以上の患者の治療に用いられている。現時点では、SMAの治療における[‘Zolgensma’]のベネフィットは従来通りリスクを上回っている。

#### ◇医療従事者向け情報

医療従事者に対し、以下の助言を行う。

- [‘Zolgensma’]の点滴静注前に、すべての患者で、アミノトランスフェラーゼおよび蛋白合成能の検査(ASTおよびALT、総ビリルビン、プロトロンビン時間、アルブミン、PTT、ならびにINR)などの臨床検査により肝機能を評価すること。
- すべての患者で、[‘Zolgensma’]の点滴静注前、および点滴静注後30日間、副腎皮質ステロイド(経口prednisoloneもしくはprednisolone換算で相当量の他の副腎皮質ステロイド)を投与すること。
- [‘Zolgensma’]の点滴静注後少なくとも3カ月間、医学的に必要な場合はさらに長期間、肝機能(ASTおよびALT、ならびに総ビリルビン)を定期的にモニターすること。肝障害が疑われた場合には、さらに詳細な検査(アルブミン、プロトロンビン時間、PTT、およびINR)が推奨される。
- 臨床検査値のモニタリングの推奨頻度は以下の通りである：
  - [‘Zolgensma’]の点滴静注後1カ月間は毎週
  - 副腎皮質ステロイドの漸減期間中は毎週、医学的に必要な場合はより頻回に
  - 副腎皮質ステロイドの漸減期間の終了時に肝機能値に特に異常がみられず臨床的に安定している患者では、1週間おきにもう1カ月間
- 肝機能検査値の悪化、および/または急性疾患の徴候・症状がみられる患者については、臨床的に評価し、緊密にモニターすること。
- 副腎皮質ステロイドの投与を開始してから30日後に肝機能値に特に異常がみられなかった(臨床検査値および総ビリルビンが正常、ALTおよびASTが基準値上限の2倍未満)患者では、注意深くモニタリングしながらその後28日間かけて副腎皮質ステロイドの用量を漸減すること。全身性副腎皮質ステロイドの使用を急に中止しないこと。
- 肝障害が疑われる場合は必ず緊密なモニタリングを行い、患者が経口prednisolone 1 mg/kg/日に相当する副腎皮質ステロイドに十分応答しない場合、および/または重篤な急性肝障害および急性肝不全が疑われる場合、小児消化器専門医や肝臓専門医に相談すること。
- 肝毒性を管理するための副腎皮質ステロイドの予防投与レジメンに関し、投与期間の延長、

<sup>1</sup> 治験薬や、販売承認申請中の医薬品を、進行中の臨床試験に登録できない特定の患者の治療に使用することができるプログラム(訳注)

および/または用量の増量,あるいはさらにゆるやかな漸減にするなどの調整を要する可能性がある。

- 養育者/親に対し,死亡を含め肝障害のリスクが知られていること,および定期的モニタリングの必要性を伝えること。肝機能障害を示唆するような徴候・症状を呈した患者では,肝障害について評価すべきである。

#### ◇Health Canadaが講じた措置

Health Canadaは製造業者と共同で,この安全性情報を記載するため, [‘Zolgensma’]のカナダ製品モノグラフの改訂を行っている。

Health Canadaは,この重要な安全性情報を, Healthy CanadiansウェブサイトのRecalls and Safety Alerts Database<sup>J</sup>を介して,医療従事者およびカナダ国民に通知している。

---

#### 薬剤情報

◎Onasemnogene abeparvovec [オナセムノゲン アベパルボベク, 遺伝子治療用ベクター製品, 脊髄性筋萎縮症治療薬\*1] 国内:発売済 海外:発売済

\*1:適応は,脊髄性筋萎縮症(臨床所見は発現していないが,遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む)。ただし,抗AAV9抗体が陰性の患者に限る。

※先駆け審査指定制度対象品目に指定(2018/3/27),希少疾病用再生医療等製品に指定(2018/10/1)

◎Prednisolone [プレドニゾロン(JP), 合成副腎皮質ホルモン] 国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>J</sup> <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php>

Vol.20(2022) No.24(11/24) R02

【NZ MEDSAFE】

●プロスタグランジン関連眼窩周囲症

Prostaglandin-associated periorbitopathy

Prescriber Update Vol.43 No.3

通知日:2022/09/01

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2022/Prostaglandin-associated-periorbitopathy.html>

[https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43\(3\)-September-2022.pdf#page=6](https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43(3)-September-2022.pdf#page=6)

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- プロスタグランジン関連眼窩周囲症 (PAP)<sup>A)</sup>は、プロスタグランジン系点眼薬の使用との関連がみられている。
- 治療を開始する前に、治療中に眼部に変化が生じる可能性について患者に伝えること。
- プロスタグランジン系点眼薬は、緑内障の治療によく用いられている。ニュージーランド国内では現在、bimatoprost, travoprostおよびlatanoprostが販売されている。



医薬品有害反応委員会 (MARC)<sup>B)</sup>は2022年6月の第190回会議でPAPのリスクをレビューした<sup>C)</sup>。

MARCは、PAPのリスクはクラス効果であることがエビデンスにより示されたと判断した。Medsafeは製造業者に対し、この医薬品有害反応の情報を記載してデータシートを改訂するよう要請している。

◇プロスタグランジン系点眼薬について

プロスタグランジン系点眼薬は、緑内障の治療に広く使用されている医薬品クラスである<sup>1)</sup>。これらの医薬品は、眼内のプロスタグランジンF (FP) 受容体に結合することで、ぶどう膜強膜流出路からの眼房水の排出を促進する<sup>2)</sup>。この排出量増大により、緑内障に伴い上昇した眼圧が降下する<sup>2,3)</sup>。

ニュージーランドでは現在、プロスタグランジン系点眼薬としてbimatoprost, travoprost, およびlatanoprostが販売されている。

◇プロスタグランジン関連眼窩周囲症 (PAP) について

「プロスタグランジン関連眼窩周囲症」という用語は、プロスタグランジン系点眼薬の使用に関連

<sup>A</sup> prostaglandin associated periorbitopathy

<sup>B</sup> Medicines Adverse Reactions Committee

<sup>C</sup> 2022年6月9日開催の[第190回医薬品有害反応委員会 \(MARC\) 議事録](#)を参照。

する眼部の臨床上および外見上の変化を表している<sup>4)</sup>。患者には、下記の症状が1つ以上みられる可能性がある<sup>4)</sup>。

- 上眼瞼溝深化
- 下眼瞼の目袋の平坦化
- 上眼瞼の眼瞼下垂(眼瞼のたるみ)<sup>5)</sup>
- 眼窩脂肪萎縮
- 軽度の眼球陥入(眼球後退)<sup>6)</sup>
- 下方強膜の露出<sup>D</sup>(角膜と下眼瞼縁との間に強膜が見えている状態)<sup>7)</sup>
- 狭い眼窩
- 睫毛多毛
- 眼窩周囲色素沈着
- 眼瞼皮膚弛緩症(眼瞼皮膚のたるみ)<sup>5)</sup>

PAPのリスクは、bimatoprostで最も高く、latanoprostで最も低いと考えられている<sup>8)</sup>。Bimatoprostを使用した患者の10%以上からPAPが報告されている<sup>1)</sup>。臨床上および外見上の変化は、早ければ使用開始から1カ月後に発生することがある<sup>1)</sup>。この変化は、治療の中止または別の治療薬への切り替えによって、部分的または完全に回復する可能性がある<sup>1)</sup>。

PAP発現の機序は、完全には解明されていない。プロスタグランジン系医薬品によるFP受容体への刺激は、脂肪生成を阻害して、眼窩脂肪の萎縮を引き起こすと考えられる<sup>8)</sup>。

#### ◇医療従事者への助言

治療を開始する前に、治療中に眼部に変化が生じる可能性について患者に伝えること。これらの変化は、通常は軽度であり、早ければ治療開始から1カ月後に発現して、視野が損なわれる可能性がある。また、片眼のみ治療した場合は左右の眼で外見上の差異が生じる可能性があることを、患者に知らせるべきである。

#### 文 献

- 1) Multichem NZ Limited. 2019. Bimatoprost Multichem New Zealand Data Sheet 7 June 2022.  
URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/BimatoprostMultichemeyedrops.pdf](https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/BimatoprostMultichemeyedrops.pdf) (accessed 28 July 2022).
- 2) Ghate D, Camras CB. *The Pharmacology of Prostaglandin Analogues*.  
URL: [entokey.com/the-pharmacology-of-prostaglandin-analogues/](https://entokey.com/the-pharmacology-of-prostaglandin-analogues/) (accessed 4 July 2022).
- 3) Labib BA. 2018. The purpose of prostaglandins. *Review of Optometry*.  
URL: <https://www.reviewofoptometry.com/article/the-purpose-of-prostaglandins> (accessed 4

<sup>D</sup> inferior scleral show

July 2022).

- 4) Sakata R, Chang P-Y, Sung KR, et al. 2021. Prostaglandin-associated periorbitopathy syndrome (PAPS): addressing an unmet clinical need. *Seminars in Ophthalmology* 37(4): 447–54. DOI: 10.1080/08820538.2021.2003824 (accessed 27 June 2022).
- 5) Lee MS. 2021. Overview of ptosis. In: *UpToDate* 17 March 2021.  
URL: [uptodate.com/contents/overview-of-ptosis](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-ptosis) (accessed 27 June 2022).
- 6) Soparkar CN. 2018. Enophthalmos. In: *Medscape: Drugs & Diseases, Ophthalmology* 20 September 2018.  
URL: [emedicine.medscape.com/article/1218656-overview](https://emedicine.medscape.com/article/1218656-overview) (accessed 27 June 2022).
- 7) Loeb R. 1988. Scleral show. *Aesthetic Plastic Surgery* 12(3): 165–70.  
URL: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3189035/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3189035/) (accessed 27 June 2022).
- 8) Patradul C, Tantisevi V and Manassakorn A. 2017. Factors related to prostaglandin-associated periorbitopathy in glaucoma patients. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, PA)* 6(3): 238–42. DOI: 10.22608/APO.2016108 (accessed 5 April 2022).

---

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

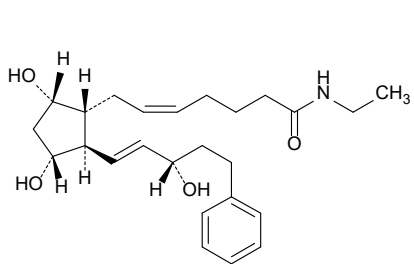
【豪TGA】Vol.7 No.16 (2009/08/06) R09

[「Latanoprost\[‘Xalatan’\], \[‘Xalacom’\]およびrosiglitazone\[‘Avandia’\], \[‘Avandamet’\]: 薬剤関連の黄斑浮腫」](#)

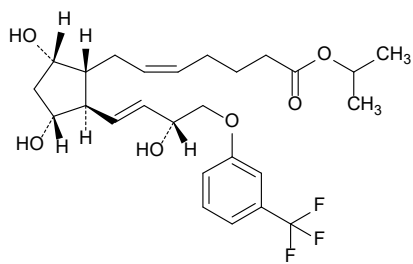
薬剤情報

- ◎Bimatoprost [ビマトプロスト, プロスタマイドF<sub>2α</sub>誘導体, 緑内障・高眼圧症治療薬] 国内:承認済  
海外:発売済  
※睫毛貧毛症治療薬として, bimatoprostの外用液剤が販売されている。
- ◎Travoprost [トラボプロスト, プロスタグランジンF<sub>2α</sub>誘導体, 緑内障・高眼圧症治療薬] 国内:発売済  
海外:発売済
- ◎Latanoprost [ラタノプロスト, プロスタグランジンF<sub>2α</sub>誘導体, 緑内障・高眼圧症治療薬] 国内:発売済  
海外:発売済

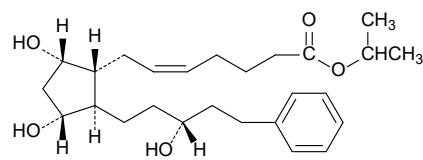




Bimatoprost

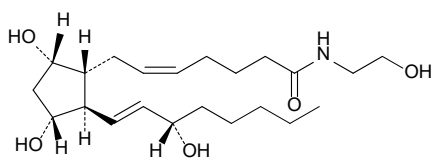


Travoprost

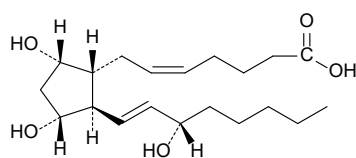


Latanoprost

【参考】内因性生理活性物質



Prostamide F<sub>2α</sub>



Prostaglandin F<sub>2α</sub>

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子