

医薬品安全性情報(2009/10/29)－新型インフルエンザ関連情報

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

1. 米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)

- 静注用抗ウイルス薬 peramivir: FDA が 2009 H1N1 インフルエンザ対策として一部の患者に緊急時使用を許可 (2009/10/23) 2
- Zanamivir[‘Relenza’]: 噴霧投与の禁止 (2009/10/08) 4

2. EU EMEA (European Medicines Agency)

- Oseltamivir[‘Tamiflu’]: CHMP が処方情報改訂を勧告 (2009/10/01) 6
- EMEA がインフルエンザパンデミック (H1N1) 2009 のワクチン 2 製品の承認を助言 (2009/09/25) 7
- EMEA が 3 つ目のインフルエンザパンデミック (H1N1) 2009 ワクチンの承認を助言 (2009/10/02) 9

1. 米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)

Vol.7 (2009) No.22 (10/29) R07

【 米 FDA 】

- 静注用抗ウイルス薬peramivir: FDAが 2009 H1N1 インフルエンザ対策として一部の患者に緊急時使用を許可

FDA authorizes emergency use of intravenous antiviral peramivir for 2009 H1N1 influenza for certain patients, settings

Press Announcements

通知日: 2009/10/23

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187813.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187814.htm>

FDAは10月23日に、米国疾病管理予防センター(CDC)^Aからの要請を受け、治験段階の抗ウイルス薬である静注用peramivirについて、緊急時使用許可(Emergency Use Authorization: EUA)^{*1}の実施を通知した。これにより、2009 H1N1 インフルエンザ感染が確定したか疑われる成人や小児の入院患者のうち下記の理由(1つ以上)で静注薬による治療が臨床上適切な者のみに、同薬の緊急時使用が許可される。

1. 経口、吸入のいずれの抗ウイルス薬も奏効しない患者
2. 静脈以外の投与ルート(経腸の oseltamivir または吸入の zanamivir)による投与では薬剤の到達が望めないか可能でない場合
3. 他の状況で静注薬による治療が適切であると臨床医が判断した場合

FDA は入手した科学的データをレビューし、静注用 peramivir は緊急時使用を許可するための基準を満たしていると結論した。

インフルエンザ治療薬で、FDA が承認した静注用抗ウイルス薬はない。Peramivir は、2009 H1N1 インフルエンザ感染に対してEUAの下に現在使用が許可されている唯一の静注用インフルエンザ治療薬である。

FDAはEUAの権限により、緊急事態の決定および宣言を受けて、入手データを評価した上で、一定の基準を満たした場合に未承認/未認可^B 医療用製品の使用や、未承認/未認可の用途による既承認/既認可の医療用製品の使用を許可することができる。この権限は、緊急事態宣言の終結またはFDAによる許可の撤回により無効となる。

^A Centers for Disease Control and Prevention

^B uncleared

◇関連情報

1)同日付で, peramivir に関連した有害事象の報告義務についての医療従事者向け情報が通知されている。次の URL を参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm187710.htm>

2) Peramivir の医療従事者向け Fact Sheet は, 次の URL を参照。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187811.pdf>

3) Peramivir の患者および親/保護者向け Fact Sheet は, 次の URL を参照。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187799.pdf>

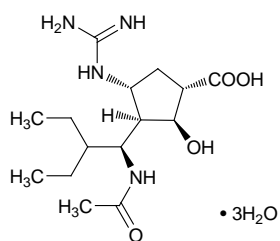
参考情報

*1: H1N1 インフルエンザに関連した緊急時使用許可(Emergency Use Authorization:EUA)に関する情報は, 医薬品安全性情報 Vol.7 No.10(2009/05/14)の米国 FDA 記事を参照。

◎Peramivir〔ペラミビル, 抗 A 型/B 型抗インフルエンザウイルス薬, 抗鳥インフルエンザウイルス薬, ノイラミニダーゼ阻害薬〕

国内:PhaseIII(2009/05/21 現在) 海外:PhaseIII(米国, 2009/10/27 現在)

※Peramivir の構造式



Vol.7(2009) No.22(10/29) R08

【 米 FDA 】

• Zanamivir[‘Relenza’]:噴霧投与の禁止

[‘Relenza’] (zanamivir) inhalation powder must not be nebulized

Safety Information

通知日:2009/10/08

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM186224.pdf>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm186081.htm>

(Web 掲載日:2009/10/09)(抜粋)

◆GlaxoSmithKline(GSK)社からの医療従事者向けドクターレター

GSK 社は、zanamivir[‘Relenza’]粉末吸入剤を可溶化し、人工呼吸器を用いて吸入した患者の死亡報告を受けた。GSK 社は[‘Relenza’]粉末吸入剤について、経口薬が服用できないか専用の吸入器(Diskhaler)で[‘Relenza’]粉末吸入剤の吸入ができないインフルエンザ患者に対し、FDA の承認した包装から粉末を取り出し、さまざまな溶液に溶解した上での噴霧投与が行われていることを認識している。

- Zanamivir[‘Relenza’]粉末吸入剤は液剤としての投与が意図されていないため、ネブライザーや人工呼吸器を用いた投与は推奨しない。
- FDA は噴霧吸入用の zanamivirあるいは[‘Relenza’]を承認していない。Zanamivirを噴霧投与した場合の安全性、有効性および安定性は確立されていない。

上述の死亡は米国外での報告であり、死亡患者は人工呼吸器を装着した妊娠女性で、[‘Relenza’]Rotadisk^Aの粉末から調製したzanamivir溶液を、ネブライザーを通して3日間吸入した。死亡原因は人工呼吸器の目詰まりとされた。報告した医師は、人工呼吸器の目詰まりは、噴霧用溶液中の[[‘Relenza’]粉末吸入剤に含有される]乳糖により粘着性が生じたためと考えている。

[‘Relenza’]粉末吸入剤は添付文書の指示通りに、添付の専用吸入器を用いて投与すべきである。[‘Relenza’]粉末吸入剤は、有効成分の zanamivir(5 mg)と賦形剤の乳糖(20 mg)の混合物である。この製剤は噴霧投与用に設計、意図されていない。噴霧投与すると、製剤中の乳糖が人工呼吸装置の適切な機能を阻害するリスクがある。

Zanamivirの開発初期に短期間、ネブライザー用の液剤が試験的に検討され、初期段階の試験に関していくつかの記述や出版物があるが、その製剤には、現在販売されている[‘Relenza’]製品に含有される乳糖ベースの粉末は用いられていなかった。

^A 粉状の zanamivir が円盤状のアルミシート(ディスク)に包装されているもの。Rotadisk は登録商標。

◎Zanamivir〔ザナミビル, 抗A型/B型インフルエンザウイルス薬, 抗鳥インフルエンザウイルス薬,
ノイラミニダーゼ阻害薬〕

国内:発売済 海外:発売済

2. EU EMEA (European Medicines Agency)

Vol.7 (2009) No.22(10/29) R09

【 EU EMEA 】

• Oseltamivir [‘Tamiflu’]: CHMPが処方情報改訂を勧告

European Medicines Agency recommends updating [‘Tamiflu’] product information

Pandemic influenza (H1N1) website

通知日: 2009/10/01

<http://www.emea.europa.eu/influenza/newsroom/newsroom.html>

EMEA (欧州医薬品庁) の CHMP (医薬品委員会) は、Roche Registration 社の oseltamivir [‘Tamiflu’] の処方情報を改訂するよう勧告した。改訂された処方情報では、パンデミックインフルエンザのアウトブレイク時における 6 カ月未満の小児のインフルエンザ治療、および 1 歳未満の小児における感染者との接触後の予防としての [‘Tamiflu’] の使用に関し、より多くの情報を提供することになる。

CHMP はこれに加えて、1 歳未満の小児への「臨時の処方」(‘extemporaneous’ formulation) における調製や投与に関する詳細な指示を承認するよう勧告した。ここでの臨時の処方とは、使用時に調製することを指す。この場合の指示には、乳幼児に投与するため [‘Tamiflu’] のカプセル剤を用いた溶液の調製法などが示されている^A。

この処方情報改訂の勧告は、パンデミックインフルエンザアウトブレイク時における抗ウイルス薬の使用に関し、2009 年 5 月に CHMP が採択したガイダンス^{*1} にもとづいている。

参考情報

*1: 医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.11 (2009/05/28) を参照。

CHMP のこのガイダンスには、インフルエンザ A/H1N1 パンデミックが宣言された場合の、6 カ月未満の小児への oseltamivir [‘Tamiflu’] の使用、および妊娠中や授乳中の女性への zanamivir [‘Relenza’] の使用に関する指示が記載されている。

◆ 関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.7 No.17 (2009/08/20), Vol.7 No.11 (2009/05/28)

^A 処方情報改訂の勧告についての詳細な情報は、次の URL を参照。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/Tamiflu_PI_clean_en.pdf

Vol.7(2009) No.22(10/29)R10

【 EU EMEA 】

• EMEAがインフルエンザパンデミック(H1N1)2009のワクチン2製品の承認を助言

European Medicines Agency recommends authorisation of two vaccines for influenza pandemic (H1N1) 2009

Press Release

通知日:2009/09/25

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/60258209en.pdf>

EMEA(欧州医薬品庁)はEC(欧州委員会)に対し、インフルエンザA(H1N1)(豚インフルエンザ)のワクチン2製品の製造販売を承認するよう助言した*¹。ワクチンはインフルエンザパンデミックに対処する上で最も重要な手段の1つであり、パンデミックインフルエンザウイルスに対する免疫防御を増強させることで、発病や死亡の抑制に効果がある。秋や冬のインフルエンザ流行期が到来する前に承認済ワクチンを使用可能とするため、EMEAのCHMP(医薬品委員会)は迅速に審査を進めた。

今回審査されたワクチンは、[‘Focetria’](Novartis社)と[‘Pandemrix’](GlaxoSmithKline社)である*²。EU全域におけるワクチンの製造販売承認に関するECの採決は、まもなく行われる見込みである*³。ワクチン接種の実施方針は、EMEAが提供する各ワクチンの情報を考慮に入れ、EU加盟各国の政府が決定する。

CHMPは現在、成人(妊婦を含む)および生後6カ月以上の小児に対し、ワクチンを3週間隔で2回接種するスケジュールを推奨している。CHMPは、成人では1回接種で十分な効果が得られる可能性を示す予備データがあることを把握している。EMEAは、数カ月以内に進行中の臨床試験から追加データが得られると予測しており、上記の助言は更新される可能性がある。

[‘Focetria’]と[‘Pandemrix’]は、いわゆる「モックアップ^A」法を用いて承認された。パンデミックを引き起こす可能性がある別のウイルス株(H5N1インフルエンザウイルス株)を用いて得られた情報にもとづき、パンデミック前のワクチンの開発と承認が可能となった。今回のパンデミックを引き起こしたA(H1N1)ウイルス株がWHO(世界保健機関)により同定された後、製造業者はこのウイルス株をモックアップワクチンのウイルス株と置き換えて、最終的なパンデミックワクチンを製造した。

季節性インフルエンザワクチンでの長年の経験から、ワクチン製造工程に新たなウイルス株を導入しても、安全性や予防効果に著しい影響を及ぼさないことが示されている。上記2つのワクチン

^A Mock-up(本来の意味は「実物大模型」)。新型インフルエンザを想定し、事前にモデルウイルス株を用いて開発したワクチンをモックアップワクチンという。モックアップワクチンとして承認取得後、パンデミック時に同定されたウイルス株を用いて、モックアップワクチンの製造法に従ってワクチンを製造することにより、新たなワクチンの迅速な開発と承認取得が可能となる。詳細は下記のサイトを参照。

http://www.emea.europa.eu/influenza/vaccines/authorisation_procedures.htm (“The mock-up authorisation procedure”の項)

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/vaccines.htm> (“Mock-up vaccines”の項)

承認に関するCHMPの助言は、モックアップワクチンの承認時に提出された品質、安全性、免疫原性に関する情報(6,000人を超える被験者による臨床試験の情報を含む)、およびH5N1からH1N1へのウイルス株変更に関する情報にもとづいている。

成人と小児を対象とした複数の臨床試験が現在進行中であり、これらの結果は2009年10月/11月以降に入手できる予定である。

承認を助言したワクチンの[‘Focetria’]と[‘Pandemrix’]は、「アジュバント」(免疫応答を増強させる物質で、1回の接種に用いるウイルス性物質の量を減らすことができる)を含有している。アジュバントはワクチン製造に広く使用されており、安全性の実績は良好である。[‘Focetria’]のアジュバントは1997年以降、4,500万接種を超える別のインフルエンザワクチンに使用されている。[‘Pandemrix’]のアジュバントは、数千人の被験者による臨床試験で検証されている。

すべての医薬品と同様に、ワクチンが多数の人に接種されると、まれな有害反応が見出される可能性がある。EMEAはワクチン製造業者に対し、EU域内でワクチンの使用が開始され次第、安全性を積極的に調査・モニタリングする計画を実行するよう要求した。これにより、安全性に問題が生じた場合は早急に対策を取ることができる。この一環として製造業者は、各ワクチンにつき約9,000人の承認後安全性調査の実施を約束している。

CHMPは、入手した全情報の評価を継続するとともに、パンデミックの拡大と重大性を考慮し、ワクチンのベネフィットがリスクを確実に上回るよう、必要に応じて助言を行う。

その他の申請は依然審査中であり、これには別のモックアップワクチン1つが含まれている*4。

参考情報

*1 本件に関する Q&A が同日付で通知されている(下記のリンクを参照)。

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60132109en.pdf>

*2: 各ワクチンの製品情報(PI)は、下記のリンクを参照。

[‘Focetria’]

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/Focetria-PU-05-en.pdf>

[‘Pandemrix’]

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/Pandemrix-PU-17-en.pdf>

*3: 2009年9月29日にECは上記2製品の承認を採択した(下記のリンクを参照)。

<http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/09/1384&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en>

*4 2009年10月2日にEMEAは、3つ目のパンデミックワクチンであるBaxter社の[‘Celvapan’](モックアップワクチンから製造)の承認をECに助言した(本号のEU EMEAの記事を参照)。

Vol.7(2009) No.22(10/29)R11

【 EU EMEA 】

• EMEAが3つ目のインフルエンザパンデミック(H1N1)2009 ワクチンの承認を助言

European Medicines Agency recommends authorisation of additional vaccine for influenza pandemic (H1N1) 2009

Press Release

通知日:2009/10/02

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/62290809en.pdf>

(抜粋)

EMEA(欧州医薬品庁)はEC(欧州委員会)に対し、3つ目のインフルエンザA(H1N1)(豚インフルエンザ)ワクチンである[‘Celvapan’]*¹(Baxter社)の製造販売を承認するよう助言した。ECによる承認決定の採決はまもなく行われる見込みである*²。

EMEAが先ごろ承認を助言した[‘Focetria’]と[‘Pandemrix’]*³と同様に、この助言は、製造業者が現在のモックアップワクチン*⁴のインフルエンザウイルス株を、今回のパンデミックを引き起こしたA(H1N1)ウイルス株に置き換えることを許可するものである。

[‘Celvapan’]は、免疫応答を増強させるアジュバントを含有しないワクチンである。EMEAのCHMP(医薬品委員会)は現在、成人(妊婦を含む)および生後6カ月以上の小児に対し、ワクチンを3週間隔で2回接種するスケジュールを推奨している。成人と小児を対象とした複数の臨床試験が現在進行中であり、これらの結果は2009年10月中旬以降に入手できる予定である。

EMEAはBaxter社に対し、EU域内で[‘Celvapan’]の使用が開始され次第、安全性を積極的に調査・モニタリングする計画を実行するよう要求した。この一環としてBaxter社は、約9,000人の承認後安全性調査の実施を約束している。

その他のパンデミックワクチンの承認申請は依然審査中である。

参考情報

*1: [‘Celvapan’]の製品情報(PI)は下記のリンクを参照。

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/emea-combined-h982en.pdf>

*2: 2009年10月6日にECは[‘Celvapan’]の製造販売承認を決定した(下記のリンクを参照)。

<http://www.emea.europa.eu/influenza/newsroom/newsroom.html>

*3: 本号のEU EMEAの記事を参照。

*4: モックアップワクチンについては本号のEU EMEAの記事を参照。

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子