

# FDA の医薬品安全性情報 2004 年 2 月 掲載分

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 1. MedWatch ( 通知日 2004.2 , web 掲載日 2004.2.2 )

### Important New Safety Information

Re : Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with [ Viramune ] ( nevirapine )

### 重要な最新の安全性情報:[ Viramune ](nevirapine)による重篤な、生命を脅かすまたは致死的な肝毒性に対するリスクファクターの解明

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals 社は、[Viramune] ( nevirapine ) に対し、枠組み警告が追加された重要な新しい表示についての情報を通知する。特に以下に注意をしてほしい。同剤は、他のレトロウイルス薬と併用し、HIV-1 感染の治療に適応のある非核酸系逆転写酵素阻害剤である。

- ・ HIV感染のため慢性的に治療を受けている妊娠した女性を含む、CD4 細胞数 $>250/\text{mm}^3$ の女性は肝毒性のリスクが著しく高い(12倍)。事象は致死的なものもある。このリスクの高い患者群は[Viramune]治療開始時に測定したCD4 数により特定された。
- ・ 重篤な、または致死的な可能性のある肝障害の事象(しばしば発疹を伴う)のリスクが最も高いのは[Viramune]での治療開始後6週間である。しかし、リスクはその後も継続するので、[Viramune]での治療開始後18週間は患者を厳密にモニターすべきである。
- ・ 治療中止にもかかわらず肝障害が進行した症例もある。

この新しい情報は、最近の市販後調査のデータの結果、および[Viramune]の臨床試験データベースの詳細な解析による。

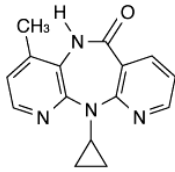
この新しい情報はリスクの増加する患者について述べているが、どんな患者も肝障害の事象を起こす可能性があり、注意深くモニターすべきである。[Viramune]の製品表示においてもすでに記されているように、月に一度以上、特に投与開始時、増量時および増量2週間後に臨床検査を推奨する専門家もいる。発疹がでている患者はすべて[Viramune]治療中のいずれの時期においても、しかし特に投与開始から18週間は、肝機能テストを行うべきである。

治療開始から18週間は、頻繁な臨床モニタリングを[Viramune]治療中継続すべきである。

肝炎の徴候もしくは症状、重篤な皮膚反応もしくは過敏反応が発現した時は、[Viramune]治療を中止し速やかに受診するよう助言することは重要である。これらの患者においては[Viramune]を再投与すべきではない。

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/viramune\\_deardoc\\_Feb04.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/viramune_deardoc_Feb04.pdf)

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/safety04.htm#viramune>



ネビラピン〔Nevirapine，非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）〕国内：発売済 海外：発売済

## 2. FDA News (2004/02/10)

### FDA Updates Hormone Therapy Information for Post Menopausal Women

#### FDA が閉経後の女性に対するホルモン補充療法(HRT)の情報を更新

FDA は、WHIMS〔NIH (National Institutes of Health) による WHI (the Women's Health Initiative) のサブスタディ〕のデータをもとに、閉経後の女性に使用される HRT 製剤 (estrogen および estrogen/progestin 配合剤) のラベリング改訂を製造業者に指示していた。WHIMS の報告によれば、〔Prempro〕(estrogen/progestin) は、65 歳以上の女性において痴呆のリスクが増大し軽度の認知障害 (記憶障害) を防止できなかった。

改訂を提案されたラベリングおよび改訂ラベリングのガイダンスは、薬剤の現行の適応症に関する情報を含む。Estrogen および estrogen/progestin の配合剤による HRT は、中等度から重度のほてり、寝汗の治療、中等度から重度の膣乾燥の治療および閉経に伴う骨粗鬆症の予防に有効である。提案されたラベルでは、これらの薬剤が膣症状に単独で処方された場合は、膣の局所製剤の使用を考慮するよう指示している。提案されたラベルによれば、HRT 製剤が骨粗鬆症に処方されるのは、女性患者が骨粗鬆症の重大なリスクを持ち、非 estrogen 療法が不適切だと考えられる場合のみである。

FDA は、女性患者と医療従事者に対し、アルツハイマー病や記憶障害等の認知障害の予防に、HRT は適応がないことも勧告している。

「WHI の最近の研究結果が公衆衛生に与える影響は極めて大きく、閉経後の女性はこの情報に注目すべきである」とし、「女性患者と医療の専門家が HRT に関するインフォームド・チョイスの手助けとなるように、FDA は製品ラベルのリスク/ベネフィット情報を WHIMS のデータの徹底的な評価後、改訂していく」と、FDA 長官 Mark McClellan, M.D. Ph.D. は述べた。

FDA は、女性が医療従事者と話し合うようにアドバイスする。もし HRT が適切であると判断した場合、治療の目的達成のために、最低有効用量を最短期間使用すべきである。

WHIMS の研究結果が、2003 年 5 月発行の JAMA 誌に発表された。参加者 4,500 人 (65 ~ 79 歳) のうち、60 人が痴呆と診断されたが、そのうち 39 人 (65%) は HRT 群で、21 人 (35%) はプラセボ群であった。この知見は、統計学的には有意であるが、個々人に対するリスクは小さい。また、参加者は、典型的な閉経後女性の年齢より少なくとも 15 歳以上高齢である。FDA は、これらの薬剤の製品ラベルに WHIMS のデータを加えるよう、製造業者とともに作業を進めている。それと同時に、当局は業界に対し、改訂情報を含むラベリング改訂のガイダンスを公表して

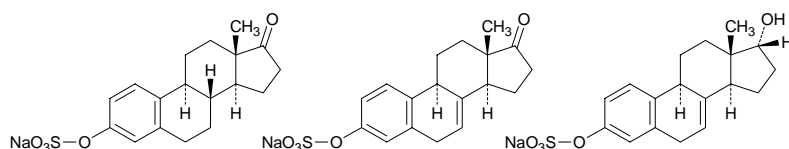
いる。

- ・製造業者は、現行の黒枠（警告欄）に、WHIMS のデータを記載しなければならない。心血管系のリスクに関する WHI の研究データはすでに記載されている。WHIMS の結果によると、結合型 estrogen と medroxyprogesterone acetate の配合剤を、65 歳以上の閉経女性に 4 年間経口投与したところ、プラセボ群と比較して、痴呆症状が進行するリスクが増大した。この結果が、これより若い年齢層の閉経後の女性に estrogen を単独投与した場合にも当てはまるかどうかは不明である。
- ・FDA は、製造業者に対し、臨床試験の項にも WHIMS のデータを記載するよう指示した。
- ・WHI に追加されるマンモグラフィーに関する情報は、次の事項を含む。「estrogen /progestin 併用使用は、マンモグラムの異常を増加させ、再検査を必要とする結果になり得る。」
- ・製造業者は、最低有効用量を具体的に記すか、または薬剤の最低用量は確定していないと記載しなければならない。

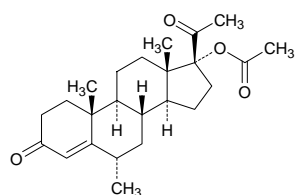
FDA は、昨年秋に開始した「閉経とホルモン情報キャンペーン」のために作成された教育資料に、この新しい情報を加えた。FDA はまた、製造業者だけでなく WHI 試験を行った NIH とも、estrogen/progestin 併用療法の安全で効果的な使用方法について、協議していくこととしている。

HRTに関する情報は、オンラインで参照可能である（[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/estrogens\\_progestins/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/estrogens_progestins/default.htm)）。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01022.html>



結合型エストロゲン（Conjugated Estrogens，卵胞ホルモン剤）国内：発売済 海外：発売済



酢酸メドロキシプロゲステロン（Medroxyprogesterone Acetate，黄体ホルモン剤）

国内：発売済 海外：発売済

但し、国内で結合型エストロゲン/酢酸メドロキシプロゲステロンの合剤は申請準備中である（2003/12/01 現在）。

### 3. FDA News（2004/02/05）

#### FDA Approves First Drug for Rare Type of Cancer

FDA が悪性胸膜中皮腫の初の治療薬[ Alimta ](pemetrexed disodium)を承認

FDA は、[ Alimta ](pemetrexed disodium)を、稀なタイプの癌である悪性胸膜中皮腫の

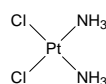
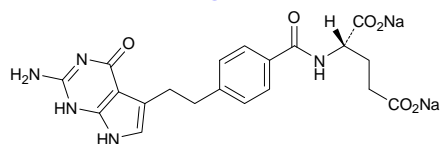
治療に、cisplatin との併用療法に承認した。[ Alimta ]は事前審査を受け、オーファンドラッグ（稀少薬）に指定された。

中皮（身体内部器官の大部分を覆い保護する膜組織）の癌は稀であるが、米国では毎年約 2,000 人の新規患者が診断される。この形状の癌は通常アスベスト被害歴に関係する。肺に蓄積したアスベスト繊維は、肺の表面や胸壁に入り込み、腫瘍の増殖を引き起こす。症状が現れる頃には病状が進行していることが多く、患者は診断後、平均して 9～13 ヶ月の余命である。

[ Alimta ]の有効性は、[ Alimta ]/cisplatin併用投与とcisplatin単独投与での治療を比較した、無作為化試験において立証された。併用投与群はcisplatin単独投与群よりも 3 ヶ月間長く生存した（9 ヶ月に対して 12 ヶ月）。副作用の発生と重篤性を抑えるために、ビタミンB<sub>12</sub>と葉酸の補給が必要となる。

一般的な副作用は、白血球の減少、吐き気、嘔吐、疲労、発疹、下痢である。発熱、悪寒、下痢、口腔内潰瘍の発現は薬剤による骨髄抑制による感染症の可能性があるので、患者および介護者はそのような場合、速やかに報告しなければならない。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01018.html>



ペメトレキセドナトリウム〔Pemetrexed Disodium, 抗癌剤（葉酸拮抗剤）〕  
国内：Phase I（2004/02/12 現在） 海外：承認済

シスプラチン〔Cisplatin, 抗癌剤（白金錯体）〕  
国内：発売済 海外：発売済

#### 4. FDA News（2004/02/26）

##### FDA Approves First Angiogenesis Inhibitor to Treat Colorectal Cancer

##### FDA が結腸直腸癌の治療に初の血管新生抑制剤[ Avastin ](bevacizumab)を承認

FDA は、転移性の（体の他の部位に癌が広がっている）結腸直腸癌の患者に対する第一選択薬として[ Avastin ]（bevacizumab）を承認した。[ Avastin ]はモノクローナル抗体であり、血管新生の過程に阻害作用を示すことで承認された。[ Avastin ]は結腸癌に対する標準的な化学療法（IFL としても知られる Saltz regimen）と併用して静脈投与した場合、約 5 ヶ月患者を延命することが示された。IFL 治療は irinotecan, 5-fluorouracil（5FU）および leucovorin を含む。

この新規のモノクローナル抗体は新しい血管の形成を促す VEGF（血管内皮細胞増殖因子）を標的とし、その機能の阻害により作用すると考えられている。VEGF が [ Avastin ]と結合すると、血管の成長を促進できなくなり、腫瘍の成長に対し必要な酸素や他の栄養素の供給が妨げられる。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01027.html>

ベバシズマブ（遺伝子組み換え）〔Bevacizumab（genetical recombination）, 抗癌剤,  
ヒト化抗 VEGF（血管内皮細胞増殖因子）モノクローナル抗体〕国内：臨床準備中（2004/02/13）  
海外：承認済