

医薬品安全性情報 Vol.1 No.31 (2003. 11. 7)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

各国規制機関情報

- ・[Casodex]150mg (bicalutamide): 限局性の前立腺癌治療の適応取り消し [英 MHRA]..... p.1
- ・2003年安全性警告:[Valcyte] (valganciclovir HCl 錠) [米 FDA]..... p.2
- ・HIV 感染患者における核酸系逆転写酵素阻害剤 didanosine, lamivudine および tenofovir の3剤併用療法(1日1回投与)での高率なウイルス学的失敗について [米 FDA]..... p.4
- ・FDA が Cordis 社の[Cypher]冠動脈ステントに関する有害事象を医師へ通知 [米 FDA]..... p.5
- ・FDA は Public Health Advisory(公衆衛生勧告)を公表: 大うつ病(MDD)に対し抗うつ剤での治療を受けた小児患者における自殺傾向の報告 [米 FDA]..... p.6
- ・小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要を発表 [米 FDA]..... p.8
- ・Didanosine, lamivudine および tenofovir 併用療法を受けている HIV 患者でのウイルス学的失敗 [WHO EDM]..... p.9

各国規制機関情報(2003.10.31 現在)

[英 MHRA] (2003.10.28)

['Casodex'] 150 mg (bicalutamide): No Longer Indicated for Treatment of Localised Prostate Cancer

[Casodex]150mg (bicalutamide): 限局性の前立腺癌治療の適応取り消し(医療従事者向)

新規の臨床試験データの再評価を受けて, [Casodex]150mg (bicalutamide) が限局性の前立腺癌治療の承認を取り消されたことを報告する。“限局性”とは比較的小さい癌で, 前立腺の外側に広がりを持たないとされている。

新規のデータ

早期の前立腺癌における[Casodex](bicalutamide)の研究の最近の結果によれば, 経過観察の限局性前立腺癌の患者において, [Casodex]150mg を投与した患者の死亡数がプラセボを投与した患者の死亡数と比較して増加する傾向がある(死亡 196 人(25.2%) 対 174 人(20.5%), ハザード比(HR)=1.23, 95% 信頼区間(CI) 1.00-1.50)。この分析は5年にわたる追跡調査の平均値である(経過観察とは患者を観察し, 疾病が悪化する徴候のある時に, 初めて治療が開始される段階のことである)。

CSM(Committee on Safety of Medicines, 医薬品安全性委員会)の勧告

CSM は限局性の前立腺癌の患者におけるリスクとベネフィットのバランスは好ましいものではないと勧告した。したがって[Casodex]150mg は限局性の前立腺癌の患者の治療に用いるべきではない。

[Casodex]150mg はまた局所に進行した前立腺癌の患者において単独の当座の治療として、もしくは前立腺全摘出術や放射線療法の補助療法として使用される(局所的に進行したとは比較的大きな癌もしくはリンパ節に広がっているがその他の臓器に広がりを持たない癌であるとされている)。CSM は局所的に進行した前立腺癌の患者群において全体的なリスクベネフィット比は肯定的なものであるが、外科的手術や放射線療法も受けている患者群において疾病進行のリスクの低い一部の患者に対しては [Casodex]治療が初期治療として適切でない可能性があるかと勧告した。特別な勧告は改訂された製品概要の 5.1 薬力学に反映された。

[Casodex]のその他の適応

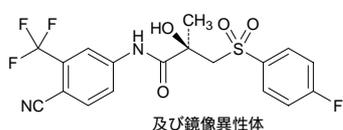
その他の使用におけるリスクベネフィット比はこれらの新規のデータに影響されるものではない。それは以下の通りである。

- ・去勢手術やその他の医学的介入が適応となる、局所的に進行した転移のない前立腺癌患者の管理において、[Casodex]150mg 治療は不適切であり、受け入れられない。
- ・進行した前立腺癌の患者における[Casodex]150mg の内科的去勢との組み合わせ。

処方医へのアドバイス

限局性の前立腺癌に対して[Casodex]150mg の投与患者については早急に見直し、[Casodex]治療は中止すべきである。その他の使用において[Casodex]を投与されており、心配のある患者は主治医に相談すべきである。

http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/casodex_281003.pdf



ビカルタミド(Bicalutamide, 非ステロイド性抗アンドロゲン剤)国内:発売済 海外:発売済

[米 FDA]

1. 2003 Safety Alert: [Valcyte] (valganciclovir HCl tablets) (2003.10.22)

2003 年安全性警告:[Valcyte](valganciclovir HCl 錠)(医療従事者向)

FDA と Roche 社は、CMV(サイトメガロウイルス)疾患のリスクが高い心臓、肝臓、腎臓および腎臓 - 脾臓の移植患者における[Valcyte](VGCV)および ganciclovir(GCV)の実薬対照試験の結果を医療従事者に通知した。これは以下の知見に基づいている。(1)[Valcyte] はリスクが高い腎、心臓および腎 - 脾臓移植患者における CMV 疾患の予防に適応される。(2)[Valcyte] は肝移植患者への使用に適応はない。(3)肺移植患者のような他の固形臓器移植患者における CMV 疾患の予防に対する [Valcyte]の安全性および有効性は確立されていない。

Roche 社は最近、CMV 疾患のリスクが高い(CMV 抗体陽性ドナー/CMV 抗体陰性レシピエント (D+/R-))心臓、肝臓、腎臓および腎臓 - 脾臓の移植患者 364 人における二重盲検化ダブルダミー実薬対照試験(PV16000)を完了した。PV16000 は CMV 疾患全般を評価する非劣性試験として計画さ

れた。患者は、[Valcyte]錠 1 日 1 回 900mg または[Cytovene](ganciclovir カプセル)1 日 3 回 1g に 2 対 1 に無作為に割り付けられた。投与量は腎機能で補正した。投薬は、移植後 10 日目までに開始し、100 日目まで続けられた。

この試験で、CMV 疾患は、CMV 症候群/または組織浸潤性 CMV の発生と定義された。CMV 症候群は、発熱(少なくとも 24 時間後に 38 度かそれ以上)を伴う CMV DNA PCR 陽性による血液中に CMV が存在すると定義され、さらに一つまたは 2 つ以上の以下の症状を伴う: 倦怠感, 白血球減少症, 非定型リンパ球増多症, 血小板減少症, 肝酵素上昇。組織浸潤性 CMV は、関連する症状または臓器の機能不全を伴う限局性の CMV 感染(CMV を含む細胞, もしくは生検またはその他の適切な標本での CMV 抗原または DNA の検出)の存在と定義される。

臨床結果

移植後 6 ヶ月間における CMV 疾患の発生率は、両群とも類似していた([Valcyte]: 12.1%, N=239, ganciclovir: 15.2%, N=125)。一方、臓器別のサブグループ分析では、重要な情報が明らかとなった(表)。

腎、腎 - 膵臓および心臓移植

腎、腎 - 膵臓および心臓移植患者のサブグループ分析においては、CMV 疾患の予防に [Valcyte]が有効であると示された。

肝移植

肝移植のサブグループ分析では、CMV 疾患総合発生率が ganciclovir 群(12%)に比し[Valcyte]群(19%)で高かった。さらに組織浸潤性 CMV の患者数は、ganciclovir 群(3%)に比し[Valcyte]群(14%)は有意に増加していた。これらの結果に基づき、[Valcyte]は肝移植レシピエントでの CMV 疾患予防には承認されなかった。

表 組織別 CMV 疾患と組織浸潤性 CMV 患者の割合 (Endpoint Committee, 6 ヶ月 ITT 解析)

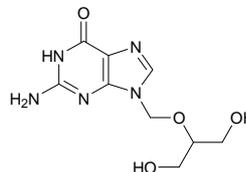
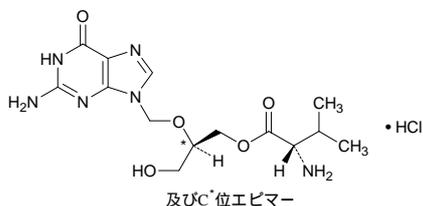
組織	CMV 疾患*		組織浸潤性 CMV		CMV 症候群	
	VGCV (N=239)	GCV (N=125)	VGCV (N=239)	GCV (N=125)	VGCV (N=239)	GCV (N=125)
肝臓 (n=177)	19% (22/118)	12% (7/59)	14% (16/118)	3% (2/59)	5% (6/118)	9% (5/59)
腎臓 (n=120)	6% (5/81)	23% (9/39)	1% (1/81)	5% (2/39)	5% (4/81)	18% (7/39)
心臓 (n=56)	6% (2/35)	10% (2/21)	0% (0/35)	5% (1/21)	6% (2/35)	5% (1/21)
腎臓/膵臓 (n=11)	0% (0/5)	17% (1/6)	0% (0/5)	17% (1/6)	0% (0/5)	0% (0/6)

GCV = 経口 ganciclovir ; VGCV = [‘Valcyte’]

* : CMV 疾患の患者数 = 組織浸潤性 CMV の患者数 + CMV 症候群の患者数

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/valcyte.htm>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2003/safety03.htm#valcyte>



Valganciclovir Hydrochloride *

(抗 CMV 化学療法剤)

国内:前臨床(2003/07/24 現在) 海外:発売済

ガンシクロビル (Ganciclovir ,

抗 CMV 化学療法剤)

国内:発売済 海外:発売済

* ganciclovir の L-valyl エステルの塩酸塩。経口型プロドラッグ。

2. Re : High Rate of Virologic Failure in Patients with HIV Infection Treated with a Once-Daily Triple NRTI Regimen containing Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir (通知日 2003.10.14 , web 掲載日 2003.10.21)

HIV 感染患者における核酸系逆転写酵素阻害剤 didanosine , lamivudine および tenofovir の 3 剤併用療法(1 日 1 回投与)での高率なウイルス学的失敗について(医療従事者向)

Gilead (Gilead Sciences 社) は NRTI (nucleosides/nucleotide reverse transcriptase inhibitor , 核酸系逆転写酵素阻害剤) による , 早期の高率なウイルス学的失敗と突然変異に関連した耐性が出現したと報告した。これは , tenofovir disoproxil fumarate [[Viread] , Gilead] , lamivudine [[Epivir] , GlaxoSmithKline] と didanosine の腸溶性顆粒を充填した (EC) カプセル剤 [[Videx EC] , Bristol-Myers Squibb] での 1 日 1 回投与の 3 剤併用療法で , HIV に感染し , 初めて治療を受ける患者の臨床試験で観察された。

これらの新しいデータは NRTI の 3 剤併用療法を評価した最近のいくつかの臨床試験で観察された高率のウイルス学的失敗と一致している。

・初めて , または以前に治療を受けた HIV-1 感染患者で , 新しい処方計画を検討する際 , didanosine , lamivudine と tenofovirDF の併用は推奨されない。現在 , この治療を受けている患者は , 治療の変更を考慮すべきである。

24 週 , 単一施設 (n=24) , 初めて治療を受ける HIV 感染患者における 3 剤の NRTI , didanosine EC (250 mg) , lamivudine (300 mg) と tenofovir DF (300 mg) , 1 日 1 回投与での安全性と有効性の評価を目的としたパイロット研究 (Jemsek et al. , Oral Communication , 2003 年 9 月) で , ウイルス学的失敗 (91%) が高頻度で起こることが確認された。ウイルス学的失敗は , 血漿の HIV RNA レベルが 12 週で , 1/100 以下に減少しないことと定義されている。

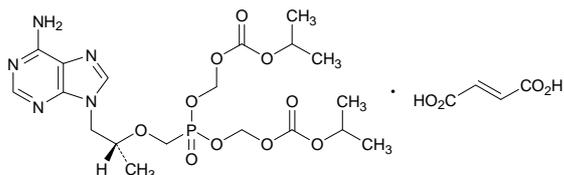
耐性試験は , 21 人の患者で実施 ; 20 人 (95%) が , M184I/V 変異を持っており , そのうち 10 人 (50%) が M184V に加えて K65R を持っていた。この早期の高率の失敗により , この研究は中止された。

ウイルス学的応答が不十分であることは , abacavir/lamivudine/zidovudine [[Trizivir] , Gulick

2003) と abacavir/didanosine/stavudine (Gerstoft 2003) の NRTI 3 剤併用療法でもすでに報告されており、また abacavir/lamivudine/tenofovir DF (Farthing 2003, Gallant 2003) では類似の早期のウイルス学的失敗と高率な耐性の突然変異が報告された。全体として、これらの研究は NRTI 3 剤併用療法を受けている患者でのウイルス学的応答の低さを示した。

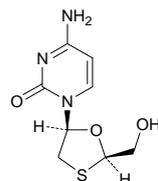
さらに、NRTI 3 剤併用療法でウイルス抑制に成功している患者に、高率でウイルス学的失敗が見られた。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/viread_deardoc.pdf



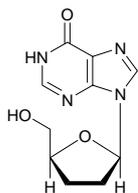
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)
〔核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)〕

国内: 申請準備中 (2003/08/08 現在) 海外: 発売済



ラミブジン (Lamivudine (3TC)),
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)〕

国内: 発売済 海外: 発売済



ジダノシン (Didanosine (ddI)), 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)〕国内: 発売済 海外: 発売済

3. FDA Talk Paper: FDA Advises Physicians of Adverse Events Associated with Cordis Cypher Coronary Stents (2003.10.29)

FDA が Cordis 社の [Cypher] 冠動脈ステントに関する有害事象を医師へ通知

FDA は今日、Cordis 社の [Cypher] 冠動脈ステントに関する有害事象について医師へ通知した。

FDA はステントを埋め込んで 1 日から 30 日後に起こった血栓症 (凝固) の 290 件以上の報告を受けた。これらの報告の 60 件以上で、ステントの使用は患者の死に関連しており、残りは、ステントが内科的または外科的介入を必要とする損傷に関連しているものであった。

FDA はまた Cordis 社が過敏性反応の可能性があると考えている、いくつかの死亡例を含む 50 件以上の報告も受けた。症状は以下の通り：痛み、発疹、呼吸の変化、蕁麻疹、かゆみ、発熱および血圧変動。

数十万の患者が [Cypher] ステントでの治療に成功している。FDA は [Cypher] ステントでの血栓症および過敏性反応の事象が金属ステントのものと異なるかどうか判断する十分な情報を持っていない。

FDA は詰まった冠動脈を開く血管形成術を受ける患者に対し 2003 年 4 月に [Cypher] ステントを承認した。円筒型の金属の網であるステントは動脈が術後に再狭窄するのを防ぐように設計されている。それは、患者の体内に徐々に放出される sirolimus という薬物を含む薄いポリマーで覆われており、その

他のステントで起こる再狭窄を減少する意図がある。

これらの有害事象の原因は未だ分かっていない。FDA と Cordis 社はこれらの事象の周辺状況についてできる限り多くの情報を迅速に集めるよう取り組んでいる。FDA はまた、[Cypher]ステントの外国の事例についてさらに多くの情報を得るために各国の規制機関とも連携している。

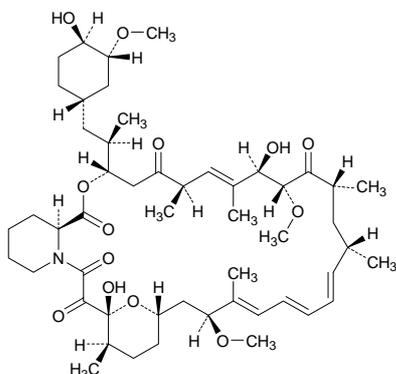
FDA が問題の根幹を捉えるまで、ステントの使用に対して使用上の注意を遵守することを医師に勧め、患者に対し過敏症に起因する可能性がある症状への注意を促した。

このステントを埋め込んだ患者は主治医により定期的にフォローアップされるべきである。

承認の条件として、FDA は Cordis 社に、2000 人の患者の承認後調査を行い、ステントの長期安全性と有効性を評価するための継続中の臨床試験により患者の評価を続けること、そして製品の使用による結果生じる可能性があるまれな有害事象を発見するよう要請している。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01257.html>

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#cypher2>



シロリムス (Sirolimus, 免疫抑制剤) 国内: 前臨床中断 (2002/11/20 現在) 海外: 発売済

4. FDA Talk Paper : FDA Issues Public Health Advisory Entitled: Reports Of Suicidality in Pediatric Patients Being Treated with Antidepressant Medications for Major Depressive Disorder (MDD) (2003.10.27)

FDA は Public Health Advisory (公衆衛生勧告) を公表: 大うつ病 (MDD) に対し抗うつ剤での治療を受けた小児患者における自殺傾向の報告

FDA は Public Health Advisory を発表し、MDD の小児患者におけるさまざまな抗うつ剤の臨床試験において自殺念慮 (および自殺企図) の報告に対し医師に注意喚起する。

FDA は小児の MDD は確立された治療法の選択肢がほとんどない重篤な疾病であると認識している。治療のための非薬物的な取り組みに加え、医師はしばしば成人の MDD に有効な治療薬物の中での選択を余儀なくされる。現在、[Prozac] (fluoxetine) が小児 MDD における使用に対し唯一適応のある医薬品であり、最近、Pediatric Exclusivity provision の下、承認された。

FDA は 8 つの抗うつ剤 [citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxetine, sertraline, および venlafaxine で、すべて FDA Modernization Act の Pediatric Exclusivity provision (FDAMA, 1997) において調査された] に対する報告の予備的な再評価を終了した (Fluvoxamine の

データが他の抗うつ剤とともに再評価されたが、米国では fluvoxamine は抗うつ剤として承認されていないことに注意すべきである)。

FDA は今のところデータがそれらの薬物の使用と小児患者による自殺念慮もしくは自殺行為の増加との関連を明らかに確立するものではないことに注目する。それにもかかわらず、この時点で、2003年6月19日のFDA Talk Paperで、[Paxil](paroxetine)を含むこれらの薬物のいずれかに対し有害事象のリスクを増加した可能性を払拭できないとした。この薬物の最近の研究に基づき小児における[Paxil]の適応外使用に関する安全性の懸念を評価中であるとTalk Paperで報告した。

FDA は、小児のMDDにおいて評価された7つの薬物に対して、FDAが再評価したデータのうちMDDにおける有効性を確立するため十分だったものは[Prozac](fluoxetine)のデータのみであったと強調した。小児のMDDにおける特定の研究において有効性を示すことには失敗したが、試験がさまざまな理由のため失敗した可能性があるため薬物が有効でないという明らかなエビデンスは示されない。

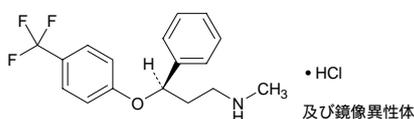
FDAは抗うつ剤を投与された小児科の患者において自殺企図および自殺の報道および医学雑誌での報告を承知しており、またそのような報告の多くは自発報告としてFDAに提出されている。しかし、対照群が欠落しており、それらの事象が治療を受けていないうつ病患者にも生じるため、そのような報告は非常に解釈が難しい。

FDAは更なるデータ、分析および有効なデータの公開の討論の必要性を強調する。小児のMDDは重篤な病気であると認識しているため、薬物をどのように使用するかをより理解することが必要である。

FDAは、またこれらの薬物が成人および小児の両方において慎重に使用されるべきであることを医師および患者に注意する。抗うつ剤のラベリングには、MDDに自殺企図の可能性があり、著しい回復まで持続する可能性があるという注意書きがある。初期の治療についてはハイリスクな患者は厳重な監視が必要である。

公衆衛生勧告において、FDAは抗うつ剤の治療を受けている小児患者の保護者はこれらの薬物の使用を中止する前に主治医に相談することを提言する。保護者は医師への相談なしにこれらの薬物の使用を中止すべきではない、そしてこれらのいくつかの薬物は突然、中止しないことが重要である。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01256.html>



塩酸フルオキセチン

(Fluoxetine Hydrochloride, SSRI)

国内: Phase III (2003/08/06 現在) 海外: 発売済

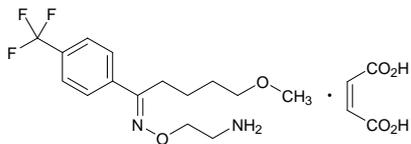


臭化水素酸シタロプラム

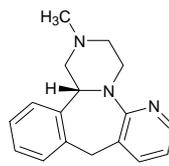
(Citalopram Hydrobromide, SSRI)

国内: Phase II 中止 (2002/01/23 現在)

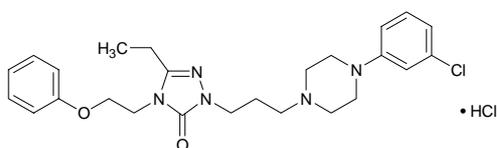
海外: 発売済



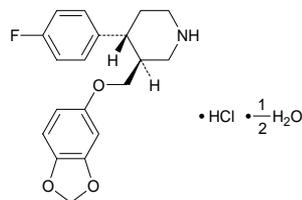
マレイン酸フルボキサミン
(Fluvoxamine Maleate, SSRI)
国内: 発売済 海外: 発売済



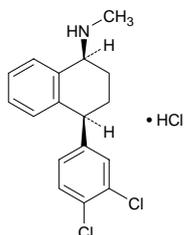
及び鏡像異性体
ミルタザピン (Mirtazapine, Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA))
国内: Phase III (2003/08/06 現在) 海外: 発売済



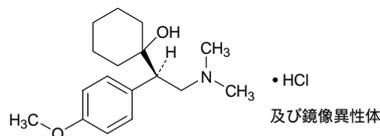
塩酸ネファゾドン (Nefazodone Hydrochloride, Serotonin 2 antagonist/reuptake inhibitor, SARI)
国内: Phase II (中断) (2003/08/06 現在)
海外: 発売済



塩酸パロキセチン
(Paroxetine Hydrochloride, SSRI)
国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸セルトラリン
(Sertraline Hydrochloride, SSRI)
国内: 申請中 (2003/10/20 現在) 海外: 発売済



塩酸ベンラファキシン
(Venlafaxine Hydrochloride, SNRI)
国内: Phase II (2003/10/29 現在) 海外: 発売済

5. Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of October 28, 2003 (2003.10.28)

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を公表

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Alendronate	Fosamax	Merck		
Benazepril	Lotensin	Novartis		
Budesonide	Pulmicort	AstraZeneca		なし*

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Fentanyl	Duragesic	ALZA		
Fexofenadine	Allegra	Aventis		
Fludarabine	Fludara	Berlex		
Fluticasone	Flonase	GlaxoSmithKline		発行予定
Fluticasone	Flovent	GlaxoSmithKline		
Fosinopril	Monopril	Bristol-Myers Squibb		
Oxybutynin	Ditropan	Johnson & Johnson		
Temozolomide	Temodar	Schering		
Topotecan	Hycamtin	GlaxoSmithKline		
Venlafaxine	Effexor	Wyeth Ayerst		

* この薬の臨床薬理学的評価は実施されていない。

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>

(注: 上記は 2003 年 10 月 28 日に web 掲載された情報)

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

【WHO EDM】 Information Exchange System Alert No. 109 (2003.10.24)

Virologic failure in HIV patients treated with the combination of Didanosine, Lamivudine and Tenofovir

Didanosine , lamivudine および tenofovir 併用療法を受けている HIV 患者でのウイルス学的失敗

EMEA は HIV 感染患者における核酸系逆転写酵素阻害剤 , didanosine , lamivudine および tenofovir による 3 剤併用療法 (1 日 1 回投与) での高率なウイルス学的不応答について警告の公式声明を出した。この公式声明は tenofovir ([Viread], TDF) , lamivudine ([Epivir], 3TC) および didanosine の腸溶性顆粒を充填した (EC) カプセル剤 ([Videx EC'], ddI EC) の 1 日 1 回投与の 3 剤併用療法を , 初めて治療を受ける HIV 患者へ施した臨床試験の所見に基づいている。現時点では , 不応答を引き起こすいかなる相互作用も解明されていないが , 今後 , 調査研究されるであろう。当方は ,

・主治医は , 初めて , または以前に治療を受けた HIV 感染患者において , 新しい投与計画を検討す

る際, tenofovir, didanosine および lamivudine の 3 剤併用療法を開始しないように指示する。

・すでに上記の併用療法を受けている患者は, 感受性ウイルス負荷試験 (定量限界 < 50copies/mL) をたびたび受けるべきで, ウイルス負荷上昇の徴候が現れた場合, 治療の変更を考慮すべきである。

・現在上記の併用療法を受けている患者は, すみやかに主治医と相談すべきである。

公式声明は販売会社, または他の関連する進行中の試験からの追加情報を入手次第, 評価され, その結果が更新される。

核酸系逆転写酵素阻害剤 abacavir, lamivudine および tenofovir による 3 剤併用療法について, 類似の公式声明が EMEA から 2003 年 7 月に出されている (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2019403en.pdf>)。

<http://www.who.int/medicines/library/qsm/drugalert/alert109.pdf>

参 照

EMEA Public Statement, EMEA/CPMP/5094/03, 22 Oct 2003. (医薬品安全性情報 Vol.1 No.30 参照)

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/509403en.pdf>

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本