

医薬品安全性情報 Vol.1 No.35 (2003. 12.5)

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

- ・FDA は進行性前立腺癌に対する新薬[Plenaxis](abarelix)を承認〔米 FDA〕…………… p.1
- ・FDA は Cordis 社の[Cypher]ステント(sirolimus 放出)に関する医師への情報を更新〔米 FDA〕
…………… p.2
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2003年9月)〔米 FDA〕…………… p.3
- ・Clozapine の調剤に関する重要な安全性情報〔カナダ Health Canada〕…………… p.4
- ・CPMP(欧州医薬品委員会)11月会合の記者発表〔EU EMEA〕…………… p.5
- ・CPMP の[Yondelis](INN, trabectedin)に対する見解の要約〔EU EMEA〕…………… p.8

各国規制機関情報(2003.11.28 現在)

〔英 MHRA 〕

該当情報なし

〔米 FDA 〕

1.FDA Talk Paper(2003.11.25)

FDA Approves New Drug for Advanced Prostate Cancer

FDA は進行性前立腺癌に対する新薬[Plenaxis](abarelix)を承認

FDA は、代替治療のない進行性前立腺癌患者に対する医薬品, [Plenaxis](abarelix)の販売を許可する NDA(新薬申請)を承認した。医薬品は、他のホルモン療法を受けられず、かつ去勢手術を拒否した進行性前立腺癌の男性の症状の治療に適応がある。この医薬品は、使用に関連する重篤な生命を脅かす可能性のあるアレルギー反応のリスク増加のため、自発的なリスク管理プログラム(RMP)に同意の下で販売され、[Plenaxis]の使用を代替治療のない進行性前立腺癌患者に制限する販売により管理される。前立腺癌の男性の約 5-10%が、[Plenaxis]を投与できる可能性のある進行した症状のタイプである。[Plenaxis]は、ほとんどの前立腺癌の進行に関連した主要なファクターである、男性ホルモン testosterone を低下させるタイプの医薬品〔gonadotropin 放出ホルモン(GnRH)阻害薬と呼ばれる〕である。進行性の症候性前立腺癌の男性において、testosterone 産生低下における[Plenaxis]の有効性は、81 人の臨床試験で示された。その結果、進行性の症候性前立腺癌の患者は最低 12 週間の治療に耐えることにより、去勢手術を回避できたことが示された。この医薬品の使用により、疼痛の軽減、および排尿障害の緩解等のその他のベネフィットを経験した男性もいた。しかし、臨床試験の 81 人のうち 3 人が重篤なアレルギー反応を経験し、そのうち 1 人には意識消失があった。

[Plenaxis]の販売は、この重篤な生命を脅かす可能性のあるアレルギー反応のリスク増加のため、進行性の症候性前立腺癌でその他の治療法のない患者に限定すべきであることに、FDA と製造業者は合意した。[Plenaxis]に対するアレルギー反応の一部としての血圧低下および失神のリスクのため、患者は医師の下で投与後少なくとも 30 分間モニターされるべきである。さらに、製造業者はこの医薬品を小売薬局を通じて流通させず、Plenaxis RMP(リスク管理プログラム)に登録された医師および病院内の薬局に直接販売する。

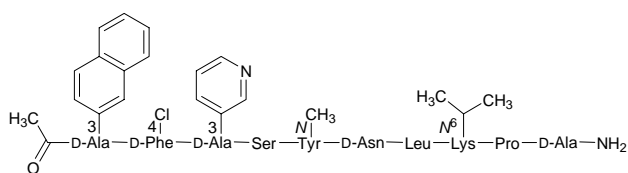
[Plenaxis]は、最初の月は 2 週間おきに臀部への筋注、その後は 4 週間に 1 度の割合での治療となる。一部の患者においては、この医薬品が作用しない可能性があるため、医師は testosterone の濃度が低濃度に維持されることで、[Plenaxis]の作用を確認するため、約 2 ヶ月毎に血液検査を行う必要がある。

臨床試験での最も一般的な副作用は、ほてり、睡眠障害、背部痛を含む疼痛、乳房腫大もしくは乳房痛および便秘である。

医薬品の製造業者が行う予定の Plenaxis RMP は、患者および医師に[Plenaxis]の使用前にそのリスクとベネフィットについて十分に知らせるために計画された。RMP は医師、患者および病院薬剤師が [Plenaxis]のベネフィットを最大限にし、リスクを最小限にするため協力しあうことを重視している。

プログラムでは、製造業者は、必要な条件を満たし、Praecis' Plenaxis PLUS(Plenaxis User Safety) Program に登録した医師にのみ[Plenaxis]を販売することになる。さらに、企業は[Plenaxis]のリスクとベネフィットについて、医師、患者および病院薬剤師に対する教育プログラムを確立する。患者は医薬品の投与を受ける前に患者情報のリーフレットを読み、サインすることが求められる。企業はまた、副作用を収集し、FDA へ報告するシステムを確立する。登録医師は、Praecis' Plenaxis PLUS または FDA MedWatch に重篤な有害事象を報告する。最終的に、企業は、また、[Plenaxis]の処方、および実際の使用の評価を含むリスク管理プログラムの評価の研究を行う。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01268.html>



アバレリクス(Abarelix, LHRH antagonist) 国内: 前臨床(中止)(2002/12/02 現在) 海外: 承認済

2.FDA Talk Paper(2003.11.25)

FDA Updates Information for Physicians on Cordis [‘Cypher’] Stent

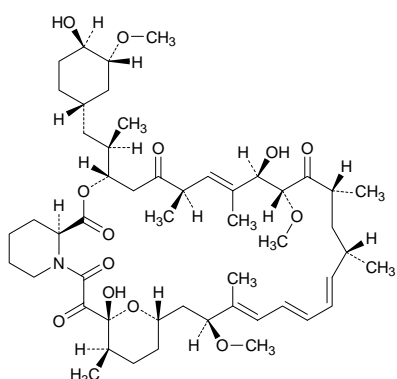
FDA は Cordis 社の[Cypher]ステント(silrolimus 放出)に関する医師への情報を更新

FDA は 10 月に、[Cypher](silrolimus 放出)冠動脈ステントの埋め込み後、30 日以内に起こった血栓症(凝固)の報告と、過敏性反応の可能性の報告を医師に通知し、医師や患者にそのような事象を FDA に報告するよう要請した。

現時点で、さまざまな患者における製品の臨床試験の評価に基づくと、血栓症を起こす割合が他のステントに比し、予測値以内と思われる。11月21日現在で、10件の追加死亡例(総計70件以上)を含む、75件の血栓症の追加症例があった(総計360件以上)。

過敏性反応について、FDAに報告された多くの症例は比較的軽かったが(例えば、数日以内で消える発疹や掻痒)、重篤な事象もいくつかあった(アナフィラキシーを含む)。FDAに報告されたいくつかの反応は原因がわかっていないものもあるが、多くの反応は埋め込みに関連した標準の薬物治療に関連していると考えられている。11月21日現在で、FDAは、過敏性反応の追加報告を20件(総計70件以上)受けているが、死亡例の追加報告はなかった。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01267.html>



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

3. MedWatch (web 掲載日 2003.11.26)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - September 2003

FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2003年9月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(表)には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂になった項目とその小見出し、禁忌または警告、及び新規または更新された安全性情報が掲載されている。

(表)

[略号: C(CONTRAINDICATIONS) = 禁忌, BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告,

W (WARNINGS) = 警告, P (PRECAUTIONS) = 使用上の注意, AR (ADVERSE REACTIONS) = 副作用]

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Lovastatin	Altacor Extended-Release Tablets					
Testosterone gel	AndroGel					
Ethotoin	Peganone Tablets					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Risperidone	Risperdal Tablets and Oral Solution					
	Risperdal M-TABOrally Disintegrating Tablets					
Itraconazole	Sporanox Oral Solution					
Simvastatin	Zocor Tablets					
Alprostadil	Caverject Sterile Powder					
	Caverject Injection Aqueous					
	Caverject Impulse					
Carvedilol	Coreg Tablets					
Alendronate Sodium	Fosamax Tablets and Oral Solution					
Gallium Nitrate Injection	Ganite					
Losartan Potassium/Hydrochlorothiazide	Hyzaar Tablets					
Leuprolide Acetate for Depot Suspension	Lupron Depot 7.5 mg					
Leuprolide Acetate for Depot Suspension	Lupron Depot - 3 Month 22.5 mg					
Leuprolide Acetate for Depot Suspension	Lupron Depot - 4 Month 30 mg					
Sibutramine Hydrochloride Monohydrate	Meridia Capsules					
Ritonavir	Norvir Soft-Gelatin Capsules and Oral Solution					
Clopidogrel Bisulfate	Plavix					
Pravastatin Sodium	Pravachol Tablets					
Finasteride	Proscar Tablets					
Budesonide Inhalation Suspension	Pulmicort Respules					
Budesonide Inhalation Powder	Pulmicort Turbuhaler					
Galantamine Hydrobromide	Reminyl Tablets and Oral Solution					
Budesonide	Rhinocort Aqua Nasal Spray					
Doxepin Hydrochloride	Sinequan Capsules and Oral Concentrate					
Amantadine Hydrochloride	Symmetrel Tablets and Syrup					
Sertraline Hydrochloride	Zoloft Tablets and Oral Concentrate					
Triamcinolone Acetonide	Azmacort Inhalation Aerosol					
Glipizide	Glucotrol XL Extended Release Tablets					
Pentoxifylline	Trental Tablets					

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/sep03_quickview.htm

【カナダ Health Canada】

Important Safety Information Regarding the Dispensing of Clozapine(通知日 2003.11.11 , web 掲載日 2003.11.21)

Clozapine の調剤に関する重要な安全性情報

Clozapine 製品において、処方医による新規の患者登録が行われなければ、他社の製品に変更すべきではない。

これは、clozapine 製品のモニタリングシステムにおいて、製品別(製造元別)であるため必要となる。製品モノグラフの適応の項に示されているように、患者の血液学的/再投与不可能な状態かどうかを決める最終的な責任は処方医にあるので、患者の血液学的/再投与不可能な状態のデータを該当するシステムへの送付および/もしくは要求に応じるため、医師は患者がどのモニタリングシステムに登録しているのか把握する必要がある。

さらに、Health Canada は、新しい患者が clozapine 治療を開始時、薬剤師がすべての clozapine 登録システムで、患者の血液学的/再投与不可能な状態のデータを確認することを推奨する。

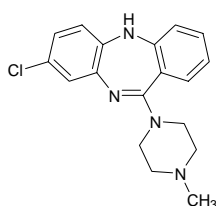
Health Canada の規制の役割は、公式のカナダの製品情報での医薬品使用のための条件と、最も重要な安全性の必要条件の確立である。多くの他の医薬品と異なり、clozapine の安全な投与には製造業

者別の販売システムにおいて、処方医、調剤薬剤師、および患者の登録が必要とされる。したがって、複数の製造元があるので、clozapine 製品の変更は、安全性の確認のため特別な方法が必要となる。これらの措置の方針は、販売システムの詳細についてシステムを管理する製造業者より得られる旨、製品モノグラフに記載がある。

複数の販売登録がある状況では、clozapine を安全に流通させるためには処方医、調剤薬剤師、および医療関係者と、登録者との効率的な情報交換に依るとというのが、Health Canada の見解である。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/clozapine_ltp_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/clozapine_ltp_e.html



クロザピン [Clozapine, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents)] 国内: 申請準備中 (2003/01/22 現在) 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

1. Press Release (通知日 2003.11.20, web 掲載日 2003.11.21)

Meeting of the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) 18-20 November 2003

CPMP (欧州医薬品委員会) 11 月会合の記者発表

委員会は新規の販売承認申請に対し、4 つの肯定的な見解を出した。

- ・ [Cholestagel] (colesevelam hydrochloride, Genzyme Europe BV 社): 原発性高コレステロール血症の患者における上昇した総コレステロールおよび LDL コレステロール低下の適応申請に対し、肯定的な見解を示した。
- ・ [Faslodex] (fulvestrant, AstraZeneca 社): 局所的に進行したもしくは転移性の乳癌の治療の適応申請に対し、肯定的な見解を示した。
- ・ [Oxybutynin Nicobrand] (oxybutynin, Nicobrand 社): 不安定膀胱の患者で生じる可能性のある切迫性尿失禁および/もしくは頻尿および尿意切迫の対症療法の適応申請に対し、肯定的な見解を示した。
- ・ [Reyataz] (atazanavir sulphate, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 社): 他の抗レトロウイルス薬との併用において、HIV-1 に感染し抗レトロウイルス治療を行った成人に対する治療の適応申請に対し、肯定的な見解を示した。

委員会は下記の薬物に対する 2 つの全 EU の再評価をまとめた。

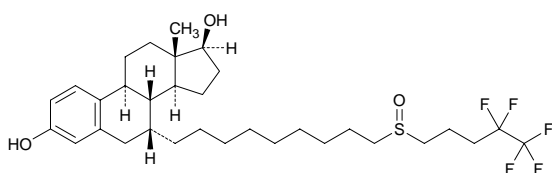
- ・COX2-阻害薬の celecoxib , etoricoxib , parecoxib , rofecoxib および valdecoxib。再評価は胃腸および心血管安全性の懸念のため、2002年7月に the Community Code on human medicines (医薬品に対する共同規約)の 31 項に基づいて、フランスにより開始された。CPMP は対象となる患者母集団に対して、これらの製品のベネフィット - リスクバランスは肯定的なものであると結論付けた。しかし医薬品の安全使用を推進するために、委員会は胃腸および心血管のリスクのある患者に対し、特別な注意を払い、警告を追加もしくは強調することを推奨した。委員会はまた重篤な皮膚および過敏症反応のリスクに関する警告を追加(もしくは修正)するよう勧告した。この勧告は欧州の centralised procedure(中央認可方式)もしくは mutual recognition procedures(相互認証方式)のどちらで承認された医薬品でもすべて適応となる。
- ・loratadine および pseudoephedrine の合剤である [Loratadine]。妊娠中に loratadine を使用したことによる、新生男児における尿道下裂に関する安全性が懸念されるため、2002年4月に the Community Code on human medicines(医薬品に対する共同規約)の 31 項に基づいて、スウェーデンにより開始された。委員会は、因果関係は確立されないが否定しきれないと結論付け、使用上の注意の対策として loratadine に対する製品情報が妊娠中の loratadine の使用は推奨されないと記載されたものに改訂された。さらにまた、委員会は pseudoephedrine が母体の子宮の血流を減少するため、loratadine と pseudoephedrine の合剤の使用は妊娠中禁忌にすべきであると勧告した。

Desloratadine (loratadine の主な代謝産物)を含む医薬品に対する parallel review(平行評価)が 2002年12月に終了した。委員会は、因果関係は確立されていないが否定しきれないと結論付け、予防策として、desloratadine に対する製品情報が妊娠中の desloratadine の使用は推奨されない旨改訂された。

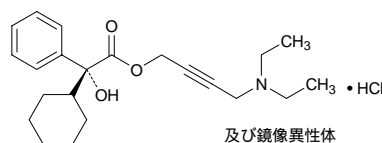
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/573203en.pdf>

<http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/h573203.htm>

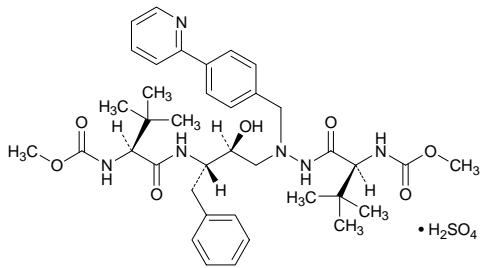
Colesevelam Hydrochloride (コレステロール吸収阻害剤) 海外:発売済



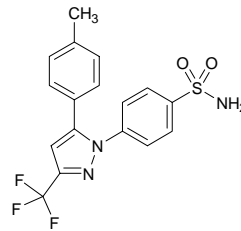
フルベストラント (Fulvestrant, 抗エストロゲン剤)
国内: Phase II (2001/12/07 現在, アストロゼネカ)
海外: 発売済



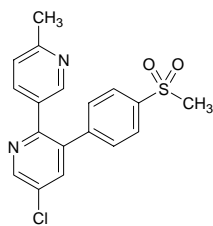
塩酸オキシブチニン (Oxybutynin Hydrochloride, 尿失禁・尿意切迫感・頻尿治療剤)
国内: 発売済 海外: 発売済



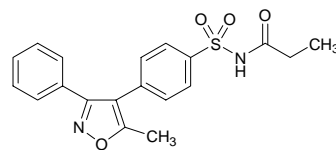
硫酸アタザナビル (Atazanavir Sulphate, プロテアーゼ阻害剤) 国内: 前臨床 (2003/08/05 現在), 海外: 発売済



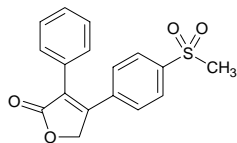
セレコキシブ (Celecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: 申請中 (2003/09/05 現在) 海外: 発売済



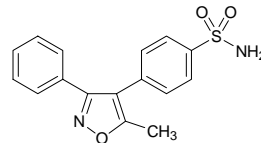
Etoricoxib (選択的 COX-2 阻害剤) 海外: 発売済



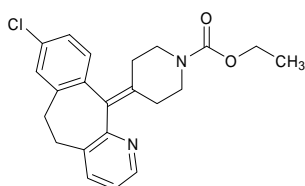
パレコキシブ (Parecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: Phase I (2003/07/29 現在) 海外: 発売済



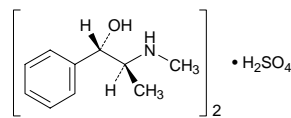
ロフェコキシブ (Rofecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: Phase III (2002/10/02 現在) 海外: 発売済



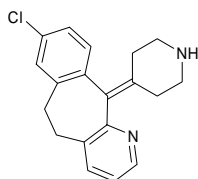
バルデコキシブ (Valdecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: Phase III (2003/09/05 現在) 海外: 発売済



ロラタジン (Loratadine, 持続性選択 H₁ 受容体拮抗剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



Pseudoephedrine Sulfate (アドレナリン受容体刺激剤) 海外: 発売済



Desloratadine (持続性選択 H₁ 受容体拮抗剤) 海外: 発売済

2. Committee for Proprietary Medicinal Products Summary of Opinion for [‘Yondelis’] (通知日 2003.11.20 , web 掲載日 2003.11.21)

CPMP の[Yondelis](INN , trabectedin) に対する見解の要約

2003 年 7 月 24 日 , CPMP(committee for proprietary medicinal products , 欧州医薬品委員会)は anthracycline および ifosfamide での治療に失敗 , または ifosfamide での治療に失敗かつ anthracycline の治療に適さない場合 , 進行軟部組織肉芽腫 (STS) の患者用の医薬品 [Yondelis] (trabectedin)0.25mg および 1mg を承認しないよう求める否定的な見解を採択した。 [Yondelis] は 2001 年 5 月 30 日に 希少疾病医薬品に指定された (EU/3/01/039)。この医薬品の申請者は Pharma Mar S.A. 社である。

[Yondelis] の有効成分は , 新規の抗癌剤である trabectedin である (抗腫瘍薬-L01CX01)。

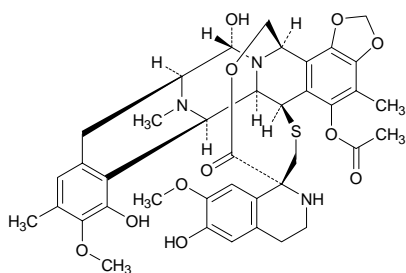
2003 年 7 月 24 日の最初の CPMP の見解に反対する申請の詳細な根拠は , 2003 年 9 月 26 日に申請者より受け取った。

申請者により提出された申請の根拠の評価および 2003 年 11 月 17 日に EMEA にて開かれた EMEA/CPMP の腫瘍治療の諮問機関からの助言を受けて , CPMP は 2003 年 11 月 20 日に手続きを完了した。その結果 , CPMP は下記の事情により販売を許可しないとする先の勧告を決定した。

評価法とそれにより生じる可能性のあるバイアスについて重大な懸念が残り , 申請された適応において , trabectedin の反応率 (奏効率) および無増悪生存期間 (PFS , progression-free survival) や全体の生存率についてかなりの不確かさが残ったことで , 同薬の有効性は確立することができなかった。委員会は軟部組織肉芽腫における臨床試験の実施 , および疾病がまれである状況において示されるデータが多くの患者を含むことが困難であることを認めている。

CPMP は提出された品質 , 安全性および有効性のデータに基づいて , 2003 年 7 月 24 日の見解に見られるように , [Yondelis] のベネフィットとリスクのバランスは好ましくないため , 承認を推奨することはできない。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/570603en.pdf>



Trabectedin (抗癌剤 (アルキル化剤)) 海外 : 申請中 (2002/09/18 現在)

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野 , 山本