

# 医薬品安全性情報 Vol.4 No.08 (2006/04/20)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>

### 各国規制機関情報

- TGN1412 臨床試験中に起こった有害事象に関する中間報告〔英 MHRA〕 .....2
- Pegaptanib sodium 注射剤〔‘Macugen’〕: アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応  
〔米 FDA〕 .....3
- Norelgestromin/ ethinyl estradiol〔‘Evra’〕: パッチ型避妊薬の血栓リスクを検討〔カナダ  
Health Canada〕 .....5
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.2〔豪 TGA〕  
    ブラックコホッシュの肝毒性.....6  
    マクロライド系抗生物質の相互作用 .....7
- Leflunomide: 間質性肺炎〔NZ MEDSAFE〕 .....9
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2006〔WHO〕  
    Bevacizumab: 可逆性後白質脳症症候群(米国) .....11

注:〔‘○○○’〕○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報(2006/04/12 現在)

Vol.4(2006) No.08(04/20) R01

【 英 MHRA 】

• TGN1412 臨床試験中に起こった有害事象に関する中間報告

Latest findings on clinical trial suspension

Press release

通知日:2006/4/5

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023515&ssTargetNodeId=389](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023515&ssTargetNodeId=389)

MHRA は TGN1412 臨床試験\*中の 2006 年 3 月 13 日に起きた有害事象に関する中間報告を発表した。

第 1 相の臨床試験において、健康ボランティアに投与された TGN1412 に汚染または正規の成分以外に他の成分の含有は見られず、製造上の問題があるという証拠はなかった。また、MHRA は、この臨床試験が行われた過程で、それがボランティアに見られた有害事象を説明すると思われるいかなる事実も見いだし得なかった。臨床試験はプロトコール通りに行われ、適切な用量がボランティアに投与されていた。

MHRA 長官である Kent Woods 氏は、「さらなる検討が計画されており、それが完了するまで、MHRA は結論を確定できないとしている。しかしながら、このような知見が確定されるとするならば、この製品はさらに高用量での動物での前臨床試験において見られなかった薬理作用をヒトでは示したことになる。The Secretary of State for Health(厚生大臣)はこの件を検証するために、この分野の世界的な専門家グループを組織することに同意している。このグループは TGN1412 臨床試験からの証拠を検証し、臨床試験の変更に何が要求されるかを検討する必要がある」と述べた。

◇以下の情報が PDF ファイルで公開されている。

- 1) TGN1412 臨床試験中に起きた有害事象に関する調査:MHRA の中間報告
- 2) TGN1412 臨床試験に関する資料
  - プロトコール
  - 治験者用の解説書
  - 治験薬の調査記録
  - 評価レポート

\*:TGN1412 臨床試験

第 1 相の単一施設二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験で、健康ボランティアへの静脈内単回投与用量増量試験により、TGN1412 の安全性、薬物動態学、薬力学、免疫原性の確認を目的とした。

◎TGN1412(抗 CD28 アゴニスト抗体, ヒト化モノクローナル抗体製剤)

TGN1412 は, リンパ球(T 細胞)表面の CD28 に結合するヒト化モノクローナル抗体で, 抗 CD28 アゴニスト抗体(スーパーアゴニスト)と呼ばれる。従来のモノクローナル抗体では単独で T 細胞を活性化できないが, スーパーアゴニストでは結合部位の違いから単独で T 細胞を活性化させ, 増殖およびサイトカイン産生を誘導することができることとされる。B 細胞慢性リンパ性白血病等の血液系の悪性腫瘍や慢性関節リウマチ等の慢性炎症性疾患が開発の対象であった。

**Vol.4(2006) No.08(04/20) R02**

**【 米 FDA 】**

● **Pegaptanib sodium 注射剤[‘Macugen’]: アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応**

**Pegaptanib sodium injection[‘Macugen’]**

**2006 Safety Alerts for Drugs: Pegaptanib sodium injection[‘Macugen’]**

**FDA MedWatch**

通知日: 2006/03/06

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/macugen\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/macugen_deardoc.pdf)

(Web 掲載: 2006/04/07)

Eyetech 社および Pfizer 社は, アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の報告に関して, pegaptanib sodium 注射[‘Macugen’]の処方情報の重大な改訂を通知する。改訂項目は禁忌, 使用上の注意, 市販後有害事象, 用量・用法についてである。

[‘Macugen’]は VEGF(血管内皮増殖因子)に対するアプタマー (aptamer, 抗体のように標的タンパク質に特異的に結合するオリゴヌクレオチド)で, 血管新生型(滲出型)の加齢黄斑変性\*の治療に対して適応があり, 6 週間毎に 1 回硝子体内に注射する。米国での上市以来, [‘Macugen’]投与後に, 血管浮腫等のアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の報告がまれにあった。これらの症例において, pegaptanib や薬剤との直接的な関係や, その他のファクターは確立されていない。硝子体内注射を行う前に, 患者の過敏反応の既往を評価すべきである。

ラベルの改訂事項を以下に示す(新規情報は下線)。

◆ **禁忌**

[‘Macugen’]は眼や眼周囲に感染症のある患者で禁忌である。

[‘Macugen’]は pegaptanib sodium や本剤の賦形剤に対し過敏症のあることがわかっている患者に禁忌である。

◆ **使用上の注意**

◇ 一般

眼科用硝子体内投与に限る。

血管浮腫等のアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応が, 市販後の[‘Macugen’]の硝子体内

投与処置の後に報告されている(有害事象および用量・用法参照)。

◆有害事象

市販後報告:血管浮腫等のアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応が, [‘Macugen’]の使用承認後に確認された。これらの反応は数が不明な母集団からの自発的な報告であり, 頻度の信頼できる推定や本剤曝露との因果関係の確定は通常不可能である(使用上の注意および用量・用法参照)。

◆用量・用法

注射処置は無菌下で行うべきであり, 滅菌手袋, 滅菌ドレープ, 滅菌検眼鏡(器具)等を用いること。硝子体内投与を行う前に, 患者の過敏反応の既往を評価すること(使用上の注意および有害事象参照)。注射の前に, 麻酔や広域スペクトラムの抗菌剤の投与等, 適切な処置を行うこと。

\*:加齢黄斑変性

網膜のほぼ中心にある黄斑は, 重要な視細胞が集中しているが, その組織に加齢に伴う変化が生じ疾患に至った状態を加齢黄斑変性という。加齢黄斑変性には滲出型(exudative type)と, 萎縮型(dry type)とがある。萎縮型は長時間かかって網膜色素上皮細胞や脈絡膜毛細血管板が萎縮し徐々に視力が低下する。滲出型は, 脈絡膜の変化により発生する脈絡膜新生血管とその増殖変化を本態とする疾患で, 永続する視力低下を生じ進行が速い。

◇関連情報

[医薬品安全性情報 Vol.4 No.3 \(2006/02/09\)](#)

- ・[‘Macugen’] (pegaptanib sodium 注射):アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応等過敏症反応 [カナダ Health Canada] (通知日:2006/01/23)

◎ペガプタニブ [Pegaptanib, (PEG 化)抗 VEGF (vascular endothelial growth factor, 血管内皮増殖因子)アプタマー, 加齢黄斑変性症治療薬] 国内:PhaseII/III (2005/12/28 現在)  
海外:発売済

Vol.4 (2006) No.08 (04/20) R03

【カナダ Health Canada】

● Norelgestromin/ ethinyl estradiol [‘Evra’]: パッチ型避妊薬の血栓リスクを検討

Health Canada update on status of [‘Evra’] contraceptive skin patch in Canada

Advisory

通知日: 2006/03/30

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006\\_14\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_14_e.html)

Health Canada は現在、米国で販売されている norelgestromin/ ethinyl estradiol [‘Ortho Evra’] の重篤な副作用のリスクについて 2 件の研究結果を検討中である。

カナダ国内で販売されている norelgestromin/ ethinyl estradiol [‘Evra’] は米国のものとは別に製造されており、estrogen の含有量も少ない。

1 件目の研究の予備報告によれば、経口避妊薬の使用者と比較して [‘Ortho Evra’] の使用者で、約 2 倍の血栓のリスクを示した。しかし 2 件目の研究では、パッチによる致命的ではない血栓のリスクは、経口避妊薬と比較して同程度のリスクであると結論付けていた。[‘Evra’] の製造業者である Janssen-Ortho 社は、研究結果 2 件を (1 件は現在継続中であるが)、Health Canada に提出した。

血栓は比較的にまれな事象であるが、避妊用ホルモン剤のすべてでリスクがあると報告されている。2 件の研究では、他の重篤な副作用として心臓発作や卒中発作等を調査している。

検討を終了次第、Health Canada は医療従事者や患者がリスクとベネフィットについて適宜判断できるよう、新規の安全性情報を通知する。Health Canada は、市販後調査プログラムにより、[‘Evra’] の安全性の監視を継続する。

カナダ国内の [‘Evra’] の現行のラベリングは、製品のリスクと適正な使用について記載されており、血栓の徴候がある場合、直ちに投与を中止することが重要であることが記載されている。血栓の一般的な症状はふくらはぎの疼痛、息切れ、胸痛や喀血等であるが、他にもさまざまな症状がある。他の医薬品と同様に、[‘Evra’] のリスクとベネフィットについて懸念のある患者は医師と話し合うべきである。

◇関連情報

[医薬品安全性情報 Vol.3 No.23 \(2005/12/01\)](#)

・FDA が [‘Ortho Evra’] パッチ型避妊薬のラベリングを改訂 [米 FDA] (通知日: 2005/11/10)

◎エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol, 卵胞ホルモン剤) 国内: 発売済 海外発売済

◎Norelgestromin (黄体ホルモン剤) 海外: 発売済

◎Norelgestromin/ Ethinyl estradiol (黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤, パッチ型避妊薬)

国内: 未発売 海外: 発売済

**Vol.4 (2006) No.08 (04/20) R04**

**【 豪 TGA 】**

**ブラックコホッシュの肝毒性**

**Hepatotoxicity with black cohosh**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.2**

通知日:2006/04/03

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0604.htm>

ブラックコホッシュ(*Cimicifuga racemosa*)製剤は、更年期障害の症状緩和に広く用いられている。最近、ブラックコホッシュの使用に関連した重篤な肝臓の副作用がオーストラリア国内外で報告されており、患者4例では肝不全を起こして肝移植が必要となった。

ADRACは現時点で、ブラックコホッシュによる肝毒性に関して全世界で49症例の報告を確認している(オーストラリア国内の報告11件を含む)。5例については詳細が公表されている。1例は自己免疫性肝炎であったが、その他の症例には広汎性または亜広汎性の肝壊死が認められた。重篤症例は使用後1ヶ月以内に発生した。

他の薬剤が併用されていたり、ハーブ製剤にはさまざまな成分が含まれていることから、報告の多くでは因果関係があいまいである。しかしながら、重篤症例において他に同定可能な原因物質がなく、ウイルス感染も除外されることから、ブラックコホッシュと重篤な肝炎との間に因果関係がある可能性が考えられる。

現在、オーストラリアにおいて、ブラックコホッシュを含有するリスト医薬品(listed medicines)<sup>\*1</sup>は約200ある。ブラックコホッシュがオーストラリアおよび世界各国で広く使用されていることを考えると、この物質による肝毒性の既知の症例数は非常に少ない。ハーブ製品は安全との認識があるため、因果関係が疑われなかった症例がある可能性も考えられる。報告症例の割合は、従来の医薬品で予測される割合よりも、かなり低いと思われる。

肝機能異常で来院した患者には、飲酒習慣および西洋医学に基づく医薬品の使用について質問するとともに、ハーブや他の補完医薬品(complementary medicines)<sup>\*2</sup>等の代替医療について尋ねる必要がある。ADRACは、ブラックコホッシュ(またはその他の医薬品)が原因として疑われるすべての症例について報告するよう求めている。

\*1:Listed Medicines(リスト医薬品)について

◇医薬品の分類

オーストラリアでは大きな分類として2つに分かれる。

1. Registered medicines (登録医薬品)

Prescription medicines (医療用処方医薬品)

Non-prescription (OTC) medicines (OTC 医薬品)

2. Listed medicines (リスト医薬品)

◇Listed medicines

リスト医薬品は通常比較的作用が穏やかと考えられているもので、多くは消費者自身が選び、セルフメディケーションとして使用する。リスト医薬品はすべて **unscheduled medicines** (処方薬等は **scheduled medicines**) に分類され、長年使用され、よく知られた成分である。例としては、ビタミン、ミネラル製品またはサンスクリーン等がある。TGA は、これらの製品の品質と安全性は評価するが有効性については評価していない。

\*2: Complementary medicines (補完医薬品) について

補完医薬品は伝統薬または代替薬として知られているもので、ビタミン、ミネラル、ハーブ、アロマテラピーまたはホメオパシー製品等を含む。補完医薬品はその成分や効能の標榜により **registered** または **listed medicine** となる。大半の補完医薬品は **listed medicine** である。

◇参照 URL 情報 (\*1, \*2)

<http://www.tga.gov.au/docs/html/meddef.htm>

**Vol.4 (2006) No.08 (04/20) R05**

**【 豪 TGA 】**

**マクロライド系抗生物質の相互作用**

**Interactions with macrolides**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.2**

通知日: 2006/04/03

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0604.htm>

マクロライド系抗生物質 (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin) は他の医薬品との相互作用が広く知られている。1995～2004 年の 10 年間において ADRAAC は、erythromycin の関与する 597 件の報告のうち、相互作用が疑われる報告を 31 件受けた。最も多く報告された相互作用薬は warfarin, スタチン系薬剤, cisapride, 抗けいれん薬および麦角誘導体である。これらの相互作用に主に関わっているのは CYP 3A (特に 3A4) であり、特に digoxin に関しては P-糖蛋白質も関与すると考えられている<sup>1)</sup>。Warfarin との相互作用では CYP3A4 の関与しないメカニズムも考えられる。最も多く報告された相互作用について詳細を表 1 に示す。

Roxithromycin は、erythromycin に比べて CYP3A4 に対する親和性ははるかに低いため、相互作用の可能性は erythromycin よりも低いと考えられている。しかし、ADRAAC が受けた報告ではそうではないことが示唆され、過去 10 年間の roxithromycin に関する報告 737 件中、80 件が相互作用についての報告であった。その大半は warfarin との相互作用に関する報告であるが、抗けいれん薬、スタチン系薬剤、digoxin および cyclosporin との相互作用についての報告もあった (表 1 参照)。

Warfarin との相互作用はおそらく、CYP3A4 の関与しないメカニズムによって起きるものと考えられる。

CYP3A4 の強力な阻害剤である clarithromycin についても、相互作用が同程度のレベルで報告されており、193 件の報告のうち 18 件が相互作用に関するものであった。ここで最もよく相互作用が疑われる薬物は warfarin であり、スタチン系薬剤および抗けいれん薬との相互作用も示されている (表 1)。

Azithromycin には相互作用の可能性がほとんどないと考えられているが、同薬に関して受けた報告 111 件中 6 件は、warfarin または tacrolimus との相互作用について述べたものであった (表 1)。

処方者は、すべてのマクロライド系抗生物質、とりわけ warfarin, digoxin, 抗けいれん薬, スタチン剤, 免疫抑制薬等 [これらの多くは治療係数 (therapeutic index) \* も低い] との相互作用がわかっているものについては、相互作用の可能性を認識しておく必要がある。

表 1: マクロライド系抗生物質との相互作用 (1995~2004 年)

医薬品名/分類名	報告数	報告された臨床への影響
Warfarin	Roxithromycin 53	ほとんどすべてのレポートで INR <sup>†</sup> 上昇, 1/3 の症例では出血の報告
	Clarithromycin 7	
	Erythromycin 6	
	Azithromycin 4	
抗けいれん薬	Roxithromycin 5	抗けいれん薬血中濃度の上昇および副作用—主に carbamazepine および sodium valproate
	Erythromycin 3	
	Clarithromycin 2	
スタチン系薬剤	Roxithromycin 5	横紋筋融解 9 例, すべて simvastatin
	Erythromycin 4	
	Clarithromycin 2	
Cisapride	Erythromycin 4	QT 間隔延長 2 例のうちトルサード ド ポアンを伴うもの 1 例
免疫抑制剤	Roxithromycin 3	Cyclosporin 血中濃度の上昇および腎機能障害
	Clarithromycin 2	
	Erythromycin 1	
	Azithromycin 2	Tacrolimus 血中濃度の上昇および腎機能障害
	Erythromycin 1	
Digoxin	Roxithromycin 3	Digoxin 血中濃度の上昇, 嘔吐, 錯乱
	Clarithromycin 1	
Ergots	Erythromycin 2	2 例とも末梢性虚血 (麦角中毒)

†: INR: international normalized ratio, プロトロンビン時間の国際標準比。

\*: 治療係数 (therapeutic index)

安全域 (safety margin) ともいう。

治療係数は LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> の値で, 値の大きいものほど毒性の現れる危険性は少ない。

ED<sub>50</sub>: 半数有効量, LD<sub>50</sub>: 半数致死量

## 文 献

1) ADRAC. P-glycoprotein - another way for drugs to interact. Aust Adv Drug React Bull 2001; 20: 11.

◎エリスロマイシン (Erythromycin, マクロライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ロキシスロマイシン (Roxithromycin, マクロライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎クラリスロマイシン (Clarithromycin, マクロライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎アジスロマイシン (Azithromycin, マクロライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## Vol.4 (2006) No.08 (04/20) R06

### 【NZ MEDSAFE】

#### • Leflunomide: 間質性肺炎

#### Leflunomide and Pneumonitis

#### Prescriber Update Articles

通知日: 2006/03/

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/LeflunLung.htm>

Leflunomide 単独投与もしくは methotrexate との併用で、呼吸困難、低酸素症や肺浸潤を伴う急性呼吸器疾患である間質性肺炎 (MedDRA では pneumonitis を肺臓炎としている) を生じる報告が増えている。間質性肺炎は致命的または障害が残ることがあるので、迅速な診断が重要である。治療開始前の肺の状態を検査し、また間質性肺炎の速やかな診断および被疑薬を中止するために、患者に警告すべき初期の症状について知らせること。

◇Leflunomide による間質性肺炎は致命的な場合もある

Leflunomide [ 'Arava' ] は抗炎症作用と免疫調節作用のある疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) で、関節リウマチの治療に適応がある。臨床試験や市販後調査により、leflunomide 単独もしくは methotrexate (間質性肺炎を起こすことが知られている) との併用で、間質性肺炎を生じる可能性が報告されている<sup>1)</sup>。

薬物の毒性による間質性肺炎は、呼吸困難、低酸素症や肺浸潤を伴う急性呼吸器疾患である。同様の症状を持つ病原体の感染による間質性肺炎との識別は、血液中の菌の有無、初期の (induced) 痰培養や気管支洗浄/気管支擦過ブラシによる顕微鏡検査や培養により可能である。

◇ニュージーランドで7件の leflunomide による間質性肺炎の報告

CARM (Centre for Adverse Reactions Monitoring) では、leflunomide を服用している患者での間質性肺炎の報告を7件受けた。そのすべてで methotrexate を併用しており、女性4人、男性3人、年齢は43~83歳であった。初期には急性の呼吸器合併症の急激な悪化に続いて、呼吸困難、咳、発熱、嗜眠、体重減少やインフルエンザ様症状等が見られた。すべての患者で胸部 X 線やコンピ

ュータ断層撮影により肺浸潤を確認した。2人の患者では、集中治療室での人工呼吸を必要とした。患者には、leflunomide と methotrexate の投与中止、酸素吸入または人工呼吸器の使用、高用量のステロイド剤投与が行われた。Leflunomide は半減期が 1～4 週間と長いため、3 人の患者で leflunomide の除去のための cholestyramine の使用が有効であった。6 人の患者が回復し、その他の患者は軽快したが呼吸障害が残った患者もあった。

Methotrexate 単独でも、通常、1 年以内の使用で間質性肺炎を発症するリスクがある。CARM に報告された 7 件では、leflunomide の投与開始から発症までは 12～36 週間であった。Methotrexate の服用期間は通常 leflunomide より長く、患者のうち 4 人は 1 年を超えており、leflunomide は間質性肺炎の進行に関与している。したがって、methotrexate の使用は間質性肺炎の進行において、leflunomide の役割を助長していると考えられる。これらの観察は、オーストラリアの同様の症例報告と併せて論文として発表された。

#### ◇既存の肺疾患および他の DMARD 使用がリスクを増大

2004 年までに推定 400,000 人が世界中で leflunomide を使用し、間質性肺炎の発症が報告されたのは 5,000 人に 1 人であった<sup>2)</sup>。しかし日本の市販後調査プログラムでは、3,658 人の患者のうち 29 人が間質性肺炎を発症し、11 人の患者が死亡した。すべての症例において leflunomide が原因であるわけではないが、これらの報告により、間質性肺炎の発症は臨床治験より市販後臨床の方がリスクの高いことが示された。ニュージーランドと同様に、日本の患者でも他の DMARD の投与歴を持つか現在併用している患者が多く、既存の肺疾患がある患者もあった。既存の肺疾患がある患者や他の DMARD (特に methotrexate) を併用した患者は、leflunomide による間質性肺炎の発症が増加するリスクがある。しかし、単剤では治療効果が得られなかった多くの患者において、併用投与のベネフィットも考慮する必要がある。

#### ◇警告すべき初期の症状をすべての患者に知らせ、投与開始時にはベースラインを確認

臨床治験や CARM への症例報告により、leflunomide 単独療法や特に methotrexate との併用療法が間質性肺炎を生じる可能性があることが示唆された。リウマチ様疾患の患者は呼吸器関連やその他の肺疾患を併発している可能性があるため、治療前の胸部 X 線や肺の状態の検査は、投与開始時のベースラインを知る上で有用である。

間質性肺炎の初期の症状について患者に知らせ、すぐに受診するよう指導すべきである。肺症状を発症したり悪化したりした場合は速やかに診察を受け、必要であれば leflunomide の投与を中止すること。Methotrexate を併用している場合は、これも中止すべきである。Leflunomide 服用患者では、肝機能障害や血液疾患のモニタリングも不可欠である。

## 文献

- 1) Savage RL, Highton J, Boyd IW, Chapman P. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. *Int Med J* 2006;36(3):162-169.
- 2) McCurry J. Japan deaths spark concerns over arthritis drug. *Lancet* 2004;363(9407):461.

◎レフルノミド〔Leflunomide, ピリミジン代謝阻害薬, DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, 疾患修飾性抗リウマチ薬)〕 国内:発売済 海外:発売済

**【 EU EMEA 】**

該当情報なし

**Vol.4 (2006) No.08 (04/20) R07**

**【WHO】**

**Bevacizumab: 可逆性後白質脳症症候群 (米国)**

**Bevacizumab-Label to include information on RPLS**

**WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2006 – Regulatory Matters**

通知日:2006/04/06

<http://www.who.int/medicines/publications/2006News2%20.pdf>

Bevacizumab は VEGF (血管内皮細胞増殖因子) に対するヒト化モノクローナル抗体で、結腸直腸癌への適応で承認されている。New England Journal of Medicine 誌で発表された 2 件の bevacizumab [‘Avastin’] 関連の可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) \* の報告を受けて、米国 Genentech 社の Hal Barron 博士は bevacizumab [‘Avastin’] の添付文書の改訂を助言した。Genentech 社は、2 件の報告が RPLS の臨床上の基準に合致していることを認めている。同社はさらにもう 1 件の症例を調査中であり、RPLS 関連の臨床的な徴候や症状のある症例について、世界規模の安全性データベースを現在レビュー中である。Genentech 社は、医師が RPLS やこれに関連する高血圧の症状や徴候に注意することが重要であるとしている。高血圧は bevacizumab [‘Avastin’] 関連の副作用としてすでに知られており、2004 年の承認時より添付文書に記載されている。Genentech 社は添付文書を改訂し、RPLS についての記述、および RPLS と診断された場合は bevacizumab の投与中止を追加する予定である。米国外で Genentech 社と提携している Roche 社も、適切な措置を講じる。

**文 献**

Barron H. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. Reply. New England Journal of Medicine, 2 March 2006, 354:982.

\* : RPLS (可逆性後白質脳症症候群)

RPLS は cyclosporine, tacrolimus, granulocyte colony-stimulating factor, cisplatin, epoetin, 免疫グロブリン治療と関連することが報告されており、高血圧、体液貯留、血管内皮での免疫抑制剤の細胞毒性に関連する脳毛細血管漏出症候群である。血圧のコントロールおよび原因薬剤の中

止により、症状は可逆的に改善するが、診断と対応が遅れた場合には、非可逆的な損傷の可能性があり、迅速な診断が必要である。

◎ベバシズマブ〔Bevacizumab, 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:申請準備中(結腸直腸癌, 2006/04/06 現在) 海外:発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:竹村 玲子, 山本 美智子