医薬品安全性情報 Vol.8 No.03（2010/02/04）

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/sireport/index.html

I. 各国規制機関情報

【米 FDA（U. S. Food and Drug Administration）】

- Ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］, simvastatin［‘Zocor’］, ezetimibe［‘Zetia’］: FDAがSEAS試験の結果をレビュー（早期伝達の続報）.....2
- Tiotropium［‘Spiriva HandiHaler’］: 早期伝達（2008 年 10 月）の続報.....5

【カナダ Health Canada】

- Gadoversetamide［‘Optimark’］: 腎機能障害患者の腎性全身性線維症（NSF）に関連して製品モノグラフの改訂を申請.....7

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Benfluorex: EMEAが製造販売承認取り消しを勧告.....8
- Valproate含有医薬品: 双極性障害への使用に関するレビューのQ&A.....9

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- 静注用peramivir: 医療従事者向けFact sheet〔米FDA〕.....12
- 静注用peramivir: 医療従事者向けのQ&A〔米FDA〕.....14

注 1）［‘○○○’］の○○○は当該国における商品名を示す。
注 2）医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

I. 各国規制機関情報

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.8（2010） No.03（02/04）R01

【 米 FDA 】

- **Ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］, simvastatin［‘Zocor’］, ezetimibe［‘Zetia’］: FDAがSEAS試験の結果をレビュー（早期伝達の続報）**

Follow-up to the August 2008 early communication about an ongoing safety review of ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］, simvastatin［‘Zocor’］ and ezetimibe［‘Zetia’］ - FDA investigates a report from the SEAS trial

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2009/12/22

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm194964.htm

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103324.htm

2008 年 8 月にFDAは, simvastatin［‘Zocor’］とezetimibe［‘Zetia’］の合剤である［‘Vytorin’］の服用が, プラセボと比較して癌および癌に関連する死亡のリスク上昇と関連する可能性について早期伝達を行った*[1]。この早期伝達は, SEAS[A] 試験 [1] の予備的結果にもとづくものであった。

FDAは, SEAS試験のデータ, および2つの進行中の大規模臨床試験であるSHARP[B] 試験 [3] とIMPROVE-IT[C] 試験 [4] の中間データ [2] のレビューを完了した。後者の 2 試験は, ［‘Vytorin’］の心血管系への影響を検討している。FDAは現在得られている情報にもとづき, ［‘Vytorin’］や［‘Zetia’］が癌および癌に関連する死亡のリスクを上昇させる可能性は低いと考えている。

FDA は医療従事者や患者に対し, これらの医薬品の使用を中止するよう助言はしておらず, FDA が承認しているその他の高コレステロール血症治療薬との比較により, ［‘Vytorin’］や［‘Zetia’］の臨床的ベネフィット/リスクを引き続き評価するよう助言している。患者は, ［‘Vytorin’］, ［‘Zetia’］, ［‘Zocor’］, SEAS 試験について疑問があれば, 医療従事者と話し合うべきである。

FDA は, ［‘Vytorin’］や［‘Zetia’］と癌の発現との関連を評価した際, 以下の要因について検討した。

・ 前臨床研究（動物実験）では, ezetimibe と癌の発生率上昇との関連は見いだされなかった。

[A] Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis（aortic stenosis：大動脈狭窄）
[B] Study of Heart And Renal Protection
[C] IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

- 多くの長期臨床データから，simvastatin が癌のリスク上昇と関連していないことが示されている。しかし，現時点での ezetimibe の長期臨床データは，癌のリスクを明確に除外するには不十分である。
- SEAS 試験では，薬剤が癌を引き起こしたり既存の癌の成長を促進したりする場合に予測されるような，［‘Vytorin’］服用の長期化に伴う一貫した癌のリスク上昇は見られなかった。
- SEAS 試験で報告された癌および癌に関連する死亡の増加は，さまざまな種類の癌を統合した結果であった。単一の薬剤がさまざまな種類の癌のリスクを上昇させることは，生物学的に可能性が低い。
- SEAS 試験の癌に関する結果を SHARP 試験と IMPROVE-IT 試験の結果と比較すると，［‘Vytorin’］群の患者で癌のリスク上昇に一貫したパターンは見られなかった。
- SEAS 試験は，癌のリスクを評価する目的でデザインされていない。また，癌に関する結果の解析は事前に予定されていたものではなく，多重比較を説明する統計的補正をせずに事後に行われたものであった。したがって，不均衡な癌の結果に関する真の統計的有意性は不明である。

SEAS 試験は，［‘Vytorin’］による LDL コレステロール値の低下が主要な心血管系有害事象の発生数を減らすかについて確認するため，大動脈狭窄がある患者 1,873 人に対し［‘Vytorin’］（ezetimibe 10 mg と simvastatin 40 mg：10/40 mg）またはプラセボを投与し，4 年間追跡を行った。［‘Vytorin’］については，全体的な心血管系のリスク低下は見られなかった。

SEAS 試験で治験担当医師は，プラセボ群に比べて［‘Vytorin’］群で，癌および癌に関連する死亡の増加を報告した。癌の報告は，［‘Vytorin’］群で 105 人（11.1%），プラセボ群で 70 人（7.5%）であった。癌に関連する死亡も，プラセボ群（23 人）に比べて［‘Vytorin’］群（39 人）で多かった。

SHARP 試験もプラセボ対照試験であるが，SEAS 試験よりも低用量の［‘Vytorin’］（10/20 mg）を用いている。IMPROVE-IT 試験は，［‘Vytorin’］10/40 mg を simvastatin 40 mg と比較している。これらの 2 試験（患者総数 20,617 人）の癌に関するデータの中間解析では，［‘Vytorin’］による癌のリスク上昇は見られなかった。癌に関連する死亡の増加は見られたが〔［‘Vytorin’］群で 97 人，対照群で 72 人〕，この結果は統計的に有意ではなかった。

SHARP 試験と IMPROVE-IT 試験が終了すると，simvastatin と ezetimibe による癌のリスクの評価を進める新たなデータが得られる。SHARP 試験は 2010 年，IMPROVE-IT 試験は 2012 年に終了の予定である。

文 献

1） Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359（13）:1343-56.

2） Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N*

Engl J Med. 2008 Sep 25;359（13）:1357-66.

3）Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection （SHARP）. *Kidney Int*. 2003;63:Suppl 84:S207-S210.

4）Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE IT （IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial）: comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2008 Nov;156（5）:826-32.

参考情報

＊1: 下記のリンク，および医薬品安全性情報【米FDA】Vol.6 No.19（2008/09/18）を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm162899.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.04（2009/02/19），Vol.6 No.04（2008/02/21），【英 MHRA】Vol.6 No.15（2008/07/24）

◎Ezetimibe〔エゼチミブ，コレステロール吸収阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済

◎Simvastatin〔シンバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済

※Ezetimibe/Simvastatin の合剤は海外で発売されているが，国内では発売されていない。

Vol.8（2010） No.03（02/04）R02

【 米 FDA 】

• Tiotropium［‘Spiriva HandiHaler’］:早期伝達（2008 年 10 月）の続報

Follow-up to the October 2008 updated early communication about an ongoing safety review of tiotropium［‘Spiriva HandiHaler’］

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日:2010/01/14

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm197429.htm

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107272.htm

この通知は2008年にFDAが発行した早期伝達の続報である。これらの早期伝達では，tiotropium［‘Spiriva HandiHaler’］の使用に関連して，脳卒中，心臓発作，心血管死のリスクが上昇する可能性について通知した。FDAは，本件に関するレビューを終了し，入手したデータから，［‘Spiriva HandiHaler’］の使用と上記の重篤な有害事象のリスク上昇との関連が支持されないと考えている。

FDAは医療従事者に対し，引き続き添付文書の推奨にしたがってって［‘Spiriva HandiHaler’］を処方するよう助言する。

［‘Spiriva HandiHaler’］は長時間作用型吸入薬で，慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療に使用される。現在［‘Spiriva HandiHaler’］を使用中の患者は，同薬の使用について質問や懸念があれば，担当の医療従事者と話し合うべきである。

2008年3月の早期伝達*[1] では，［‘Spiriva HandiHaler’］の製造業者[A] がFDAに提出したデータについて通知した。このデータは，tiotropium〔［‘Spiriva HandiHaler’］の有効成分〕を使用する患者で，プラセボ使用患者に比べて脳卒中のリスクがわずかに高まる（1,000例あたり2例）可能性があることを示唆していた。2008年10月の早期伝達の更新*[2] では，tiotropium，またはtiotropiumと同様の作用を有する医薬品[B] を使用する患者において，死亡，心臓発作，脳卒中のリスクが上昇することを示唆した2つの文献[1,2)] について報告した。

これらの早期伝達の後，FDAはUPLIFT[C] 試験の解析を行った。UPLIFT試験は4年間の大規模臨床試験で，COPD患者5,992人において［‘Spiriva HandiHaler’］とプラセボを比較した。

UPLIFT試験では，プラセボと比較して，［‘Spiriva HandiHaler’］による脳卒中〔0.95，95%信頼区間（CI）［0.70～1.29］〕，心臓発作〔0.73［0.53～1.00］〕，心血管死〔0.73［0.56～0.96］〕の有意なリスク上昇は見られなかった。

[A] Boehringer Ingelheim 社

[B] 吸入抗コリン薬

[C] Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium

2009年11月にFDAのPulmonary - Allergy Drugs Advisory Committee（肺・アレルギー治療薬諮問委員会）もUPLIFT試験のデータをレビューし，同試験の知見により，脳卒中，心臓発作，心血管死に関する安全性の懸念が妥当性をもって解消されたとの見解を採択した。

文 献

1） Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2008; 300（12）: 1439-1450.

2） Lee TA, Pickard S, Au DH et al. Risk of Death Associated with Medications for Recently Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine* 2008; 149: 380-390.

参考情報

＊1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.09（2008/05/02）を参照。

＊2: 下記のリンク，および医薬品安全性情報【米FDA】Vol.6 No.22（2008/10/30）を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070651.htm

◎Tiotropium Bromide〔チオトロピウム臭化物，Tiotropium Bromide Hydrate（JAN），気管支拡張薬，抗コリン薬〕国内:発売済　海外:発売済

Vol.8（2010） No.03（02/04）R03

【 カナダ Health Canada 】

- **Gadoversetamide［‘Optimark’］:腎機能障害患者の腎性全身性線維症（NSF）に関連して製品モノグラフの改訂を申請**

New safety information on ［‘Optimark’］（gadoversetamide injection） associated with nephrogenic systemic fibrosis （NSF） in patients with renal impairment

For Health Professionals

通知日:2010/01/08

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2010/optimark_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/optimark_hpc-cps-eng.php

◆Tyco Healthcare/Covidien 社からの医療従事者向けドクターレター

Tyco Healthcare/Covidien社は，Health Canadaと協議の結果，gadoversetamide［‘Optimark’］〔MRI（磁気共鳴撮影）のコントラスト増強に用いるgadolinium（Gd）含有造影剤〕に関する重要で新たな安全性情報を通知する*[1]。

Tyco Healthcare/Covidien社は，腎機能障害患者で［‘Optimark’］に関連する腎性全身性線維症（NSF）の市販後報告を引き続き受けている。2006年8月15日～2009年10月15日に，［‘Optimark’］の投与に関連するNSFが全世界で93件報告されている。2006年8月1日～2009年10月31日に，［‘Optimark’］は全世界で5,134,252バイアルが供給されたと推定される。

現時点でカナダでは，［‘Optimark’］に関連するNSFの症例は報告されていない。Tyco Healthcare/Covidien社は製品モノグラフの改訂をHealth Canadaに申請した。

- 1）重度の急性/慢性腎不全患者（糸球体濾過率が 30 mL/分/1.73 m^2 未満），あるいは 2）肝腎症候群による急性腎不全患者または肝移植前後の急性腎不全患者（どちらも重症度は問わない）に対し，［‘Optimark’］を今後禁忌とする。
- 腎機能が未熟な患者における gadoversetamide の安全性と有効性，および投与の影響に関する研究が行われていないため，2 歳未満の小児への［‘Optimark’］の投与は推奨しない。

［‘Optimark’］に関する詳細な情報は最新の製品モノグラフ[A] を参照のこと。

参考情報

＊1: 本件に関する一般向けの通知（Public Communication）は下記のリンクを参照。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2010/optimark_pc-cp-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2010/optimark_pc-cp-eng.php

[A] 次のサイトから検索できる。 http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.7 No.26（2009/12/24），【豪 TGA】Vol.6 No.09（2008/05/02），【米 FDA】Vol.5 No.21（2007/10/18）ほか

◎Gadoversetamide〔ガドベルセタミド，Gadolinium 含有非イオン性 MRI 用造影剤〕海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8（2010） No.03（02/04）R04

【 EU EMEA 】

• Benfluorex：EMEAが製造販売承認取り消しを勧告

European Medicines Agency recommends withdrawal of benfluorex from the market in European Union

Press Release, Questions and Answers

通知日：2009/12/18

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/benfluorex/Benfluorex_81503309en.pdf

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/benfluorex/Benfluorex_81109709en_Q&A.pdf

◆Press Release

EMEA（欧州医薬品庁）は，欧州連合（EU）におけるすべての benfluorex 含有医薬品の製造販売承認取り消しを勧告した*[1]。その理由は，これらの医薬品のリスク（特に心臓弁膜症のリスク）がベネフィットを上回っているためである。

医師は，benfluorex 含有医薬品の処方を取り止め，代替療法を検討すること。また，benfluorex 含有医薬品を服用中の患者は，都合のよい時に担当医との面談を予約すること。心臓弁膜症は服用後数年で発現することがあるため，過去に benfluorex を服用したことがある患者は，心臓弁膜症の徴候・症状を検査してもらうため担当医と話し合うこと。

Benfluorex は，適切な食事療法との併用で，過体重の糖尿病患者への使用が承認されている。

安全性の懸念により，フランスとポルトガルの医薬品規制機関がそれぞれの国内市場から benfluorex 含有医薬品の回収を命じたため，EMEA の CHMP（医薬品委員会）は，これらの医薬品の安全性と有効性に関する入手データをレビューした。CHMP は，心臓弁膜症のリスクが benfluorex の使用と関連していることをデータが示していると結論した。また，CHMP は，糖尿病の治療における benfluorex の有効性が限定的であると指摘した。したがって，CHMP は，benfluorex 含有医薬品のベネフィットがリスクを上回っていないとの意見で合意し，EU 域内の全市場における

製造販売承認を取り消すよう助言した。

CHMP の意見は，採決のため欧州委員会（EC）に伝えられた。

◆Questions and Answers（抜粋）

◇Benfluorex について

Benfluorex は，過体重の糖尿病患者の付加療法として，適切な食事療法と併用される。

Benfluorex はインスリンに対する細胞の感受性を高める。このことは，体内で産生されたインスリンの利用を促進し，血糖値を低下させることを意味する。また，benfluorex は，肝臓のグリコーゲン合成を促進する作用がある。これにより，患者が空腹を感じにくくなることが知られている（食欲抑制薬）。

Benfluorex 含有医薬品は 1974 年に初めて承認された。現在は，benfluorex hydrochloride 150 mg 錠として，［‘Mediator’］，［‘Benfluorex Mylan’］，［‘Benfluorex Qualimed’］の製品名で，フランスとポルトガルで販売されている（キプロスとルクセンブルクでも承認されているが，販売はされていない）。

参考情報

＊1：より詳細な情報は上記リンクの“Questions and Answers”を参照。

◎Benfluorex〔過体重の糖尿病患者の食欲抑制薬〕海外：製品回収（フランス，ポルトガル）

Vol.8（2010） No.03（02/04）R05

【 EU EMEA 】

• Valproate含有医薬品：双極性障害への使用に関するレビューのQ&A

Questions and answers on the review of medicines containing valproate for use in bipolar disorder

Questions and Answers

通知日：2009/12/18

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/valproate/Valproate_80928709en_Q&A.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は，双極性障害の躁病エピソードの治療におけるvalproateの安全性と有効性に関するレビューを終了した。EMEAのCHMP（医薬品委員会）は，本症状におけるvalproateのベネフィットはリスクを上回っており，欧州全域におけるvalproate含有医薬品のすべての製造販売承認を変更して，lithiumが禁忌あるいは忍容性がない場合に，双極性障害の躁病エ

ピソードの治療を適応に追加すべきであると結論した。

◇Valproate はどんな医薬品か

Valproateは，valproic acid（抗てんかん薬で双極性障害患者にも使用される）のナトリウム塩[A] である。双極性障害は，気分高揚（躁状態）期と抑うつ期が交互に現れる精神疾患である。Valproic acidの正確な作用機序は十分解明されていないが，シナプス間隙で神経伝達物質のGABA（γアミノ酪酸）の量を増加させて，GABAの活性を高めることが知られている。神経伝達物質は，神経細胞間の情報伝達を可能にする化学物質である。脳内のGABAの増加は気分の安定化と関連しており，双極性障害に伴う躁病エピソード（著しい気分高揚）のコントロールに寄与する。

Valproate含有医薬品は1960年代中頃から販売されている。これらは，[‘Depakine’]/[‘Deprakine’]，[‘Depakote’]，[‘Epilim’]等のさまざまな製品名，およびジェネリック薬として，欧州連合（EU）の全加盟国で販売されている。

◇なぜ双極性障害における valproate の使用についてレビューしたか

Valproate含有ジェネリック薬の抗てんかん薬[‘Valproat Ratiopharm Chrono’]の製造業者は，2008年4月15日にドイツの医薬品規制機関に対し，適応に「躁病エピソードの急性期治療，および双極性障害患者の再発の予防」を追加する適応拡大を申請した。この適応拡大は，本ジェネリック薬の先発品の適応拡大に合わせて行われたものであった。しかし，2009年3月9日にオランダの医薬品規制機関は，この適応拡大に異議を申し立てた。その理由は，適応拡大を支持するために提出されたデータが十分でないことを懸念したためである。

また，2009年4月16日にオランダの規制機関は，上記の適応での製造販売承認に関しEU加盟国間で違いがあることを指摘して，この適応におけるvalproic acidとvalproateの有効性と安全性についても全般的な懸念を提起した。これらにより，オランダの規制機関はCHMPに対し，双極性障害の躁病エピソードの治療と予防におけるvalproic acidとvalproateのベネフィット/リスク・バランスの全面的な評価を行い，valproate含有医薬品の製造販売承認をEU全域で変更すべきかについて意見を取りまとめるよう依頼した。

◇CHMP はどのデータをレビューしたか

CHMPは，valproate含有医薬品の製造業者が，双極性障害における同薬の使用を支持するために提出した情報をレビューした。これには，急性躁病（単独または併発），および双極性障害の気分エピソードの再発予防におけるvalproateの16の臨床研究結果を報告した公表文献が含まれていた。

◇CHMP の結論は何か

CHMPは，EUに加盟する25カ国が上記の適応を承認していると指摘した。製造業者が提出した

[A] Valproate sodium と valproate semisodium〔divalproex sodium（USAN）〕がある。

臨床研究（3週間のプラセボ対照研究など）は，valproateが躁病エピソードの急性期治療に有効であるとのエビデンスをある程度示していた。これに対し，急性躁病エピソードを予防する維持治療におけるvalproateの使用に関するエビデンスは，プラセボとの比較を行っていないため，より限定的であった。全般的に，これらの適応の第一選択薬としてのvalproateの使用を支持するデータは十分でなかった。CHMPは，lithium（双極性障害の治療に使用する別の医薬品）を使用できない双極性障害患者には，躁病エピソード治療にvalproateを使用するよう助言した。

現在入手しているデータの評価とCHMP内の科学的議論にもとづき，CHMPは，lithiumが禁忌あるいは忍容性がない場合，双極性障害の躁病エピソードの管理におけるvalproateのベネフィットが引き続きリスクを上回っていると結論した。したがって，CHMPは，valproate含有医薬品のすべての製造販売承認を変更して，この適応を追加または修正するよう助言した。また，CHMPは，製造業者が提出したデータでは，気分エピソードの再発予防の適応を正当化できなかったと結論した。

ただし，valproateへの応答が良好な患者では，躁病エピソード後の投与継続を検討してもよい。

この変更は，［‘Valproat Ratiopharm Chrono’］を含むジェネリック薬にも適応される。

なお，双極性障害は主に成人患者で発生するため，この変更は小児用valproate液剤には適応されない。

この意見に対する欧州委員会（EC）の採決は，まもなく公表される見込みである。

◎Valproic Acid〔バルプロ酸，Sodium Valproate（JAN），抗てんかん薬〕国内：発売済
海外：発売済

◎Valproate Semisodium〔Divalproex Sodium（USAN），抗てんかん薬〕海外：発売済

II. 新型インフルエンザA（HINI）関連医薬品情報

Vol.8（2010） No.03（02/04）R06

【 米 FDA 】

• 静注用peramivir：医療従事者向けFact sheet

Fact sheet for health care providers

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2009/10/23, 2009/11/19（更新）

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

◆Peramivir の医療従事者向け Fact sheet より（抜粋）

Peramivir注射剤 200mg/20 mL（10 mg/mL）は未承認医薬品である。
Peramivir は静脈内投与とする。

保健・福祉省（HHS）長官は，今回の急速かつ広範な 2009 H1N1 インフルエンザ感染拡大を受けて公衆衛生上の緊急事態宣言を行った。この宣言により，2009 H1N1 インフルエンザの治療用として一部の薬剤の緊急時使用が認められる[*1]。FDA は今回の緊急事態を受け，未承認薬である静注用 peramivir を，2009 H1N1 感染が疑われるか臨床検査により感染が確定した成人・小児患者の一部，および地域疫学にもとづき 2009 H1N1 と疑われる亜型不明の A 型インフルエンザウイルスに感染した成人・小児患者の一部の治療に使用することを許可した。

静注用peramivirを，季節性A型またはB型ウイルス感染の治療や，急性で合併症のない 2009 H1N1 ウイルスに感染した外来患者の治療，あるいはウイルスへの曝露前や曝露後のインフルエンザ予防に使用しないこと。

Peramivir を処方する医療従事者や委任された者（designee）は，静注用 peramivir による治療中に生じたすべての投薬過誤および指定した有害事象を，事象発現から 7 暦日以内に FDA の MedWatch に報告する義務がある。

◆静注用 peramivir の緊急時使用許可における必須条件

未承認の静注用peramivirを緊急時使用許可（Emergency Use Authorization：EUA）により使用する際のリスクを軽減し，本治療法のベネフィットを最適化するため，下記のステップが必要である。未承認の静注用peramivirのEUA下での使用は，下記条件での使用に限定される（すべての要件に合致しなければならない）。

1. 2009 H1N1 ウイルス感染が疑われるか臨床検査により感染が確定した患者の一部，または地域疫学にもとづき 2009 H1N1 と疑われる亜型不明の A 型インフルエンザウイルスによる感染患者

の一部の治療に用いる。すなわち静注用 peramivir は，入院患者で，認可された臨床医（生命を脅かすような疾患を有する患者の診断と処置，および薬剤関連の有害事象の認識と管理に習熟した者）による治療や診察を受けている以下の患者に限り使用が許可される。

a. 以下の 1 つ以上の理由にもとづき，静注薬による治療が臨床上適切な成人患者
   i. 経口，吸入のいずれの抗ウイルス薬も奏効しない患者
   ii. 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
   iii. 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
b. 以下の理由にもとづき，静注薬の使用が臨床上適切な小児患者
   i. 経口，吸入のいずれの抗ウイルス薬も奏効しない患者
   ii. 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

2. 医療従事者は（緊急事態下で実施可能な限り），患者/介護者に対し（a）「患者，親/介護者向け Fact Sheet」を渡したこと，（b）静注用 peramivir 以外の治療選択肢についての情報を伝えたこと，（c）静注用 peramivir が未承認薬であり EUA 下でのみ使用が許可されていることを知らせたことを，患者の医療記録に明記しなければならない。

3. 腎機能不全が判明しているか疑われる患者には，静注用 peramivir の投与量の算出と初回投与の前に，必ずクレアチニン・クリアランス値を測定しなければならない。

4. 他のノイラミニダーゼ阻害薬（zanamivir，oseltamivir）や，静注用 peramivir の成分に対する重度のアレルギー反応の既往がある患者には，静注用 peramivir を投与してはならない。

5. 処方を行う医療従事者や委任された者（designee）は，静注用 peramivir の投与後に発生した有害事象と投薬過誤の情報について，FDA，CDC やこれらの機関から委任された者からの報告要求に応える義務を有する。例えば，医療従事者や委任された者は，静注用 peramivir の投与の有無，指定した有害事象や投薬過誤の発生の有無，これらの有害事象や投薬過誤について FDA の MedWatch への報告への有無について確認を受ける場合がある。

6. 処方を行う医療従事者や委任された者は，静注用 peramivir による治療中に生じたすべての投薬過誤および指定した有害事象を，事象発現から 7 暦日以内に FDA の MedWatch Form 3500 による報告義務を有する。指定した有害事象とは，死亡，神経精神医学的事象，腎有害事象，重篤な皮膚有害事象（スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死症など），過敏症反応の有害事象（アナフィラキシー，蕁麻疹，血管浮腫など），静注部位や静注での投与に関連する重度の有害事象（敗血症性静脈炎，静注部位での血管外への薬剤滲出など），その他の

重篤な有害事象である。

参考情報

＊1：医薬品などの緊急時使用許可（EUA）については，医薬品安全性情報【 米 FDA 】Vol.7 No.10（2009/05/14）などを参照。

※ FDA の peramivir に関する情報のページは次の URL を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm187709.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.22（2009/10/29），Vol.7 No.24（2009/11/26）など

◎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：販売開始（2010/01/27） 海外：PhaseIII（米国，2009/10/27 現在）

Vol.8（2010） No.03（02/04）R07

【 米 FDA 】

• 静注用peramivir：医療従事者向けのQ&A

Peramivir IV questions and answers for health care providers

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2009/12/24

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm187980.htm

◆医療従事者向けの Q&A より（抜粋）

◇静注用 peramivir の臨床試験データ

静注用 peramivir は治験薬であり，現在，第 III 相試験で評価が行われている。静注用 peramivir（または承認薬のノイラミニダーゼ阻害薬）の安全性および有効性は，2009 H1N1 を含むいかなる型のインフルエンザウイルス感染入院患者の治療においても，確立されていない。

FDA は，静注用 peramivir の第 II，III 相試験の利用可能な安全性・有効性データをレビューした。静注および筋注を行った第 II，III 相試験の結果から，急性で合併症のないインフルエンザの成人患者への peramivir 300 mg または 600 mg の単回静注は，プラセボ投与と比較して統計的に

有意な効果があったことなどが示された。さらに，3 種類の第 II 相試験および 1 種類の第 III 相試験（入院患者での試験 1 種類を含む）では，静注用 peramivir による治療と，プラセボや oseltamivir phosphate［‘Tamiflu’］による治療との間に統計的に有意な差は示されなかった。静注用 peramivir 開発の現段階で入手できる安全性・有効性データについては数々の限界があり，報告されたデータの性質は予備的なものではあるが，入手した科学的エビデンス全体の考察にもとづき，静注用 peramivir は一部の患者に有効性があると考えることは妥当である。

◇EUA 実施前に臨床試験で静注用 peramivir の投与を受けた患者数

臨床試験参加者約 1,891 人が，peramivir を何らかの用量で 1～10 日間，静注または筋注として投与を受けた。計 478 人が，静注用 peramivir 600 mg の単回静注を受けた。

全体的に，EUA 実施時点では，静注製剤の反復投与に関する利用可能な安全性データは限られていた。成人の試験参加者 33 人のみが，約 600 mg（またはそれ以上）1 日 1 回の静注を 5 日間以上受けていた。EUA 実施時点では，臨床試験で peramivir の静注を受けた小児患者はいなかった。しかし，EIND[*1] の下では，成人および小児について peramivir 600 mg 1 日 1 回の静注を 5～10 日間行うことが限定的に許可されている。

◇静注用 peramivir を投与すべきでない患者

静注用 peramivir は，他のノイラミニダーゼ阻害薬〔zanamivir［‘Relenza’］，oseltamivir［‘Tamiflu’］〕や，静注用 peramivir の成分に対する重度のアレルギー反応の既往がある患者に使用しないこと。

静注用 peramivir は，oseltamivir［‘Tamiflu’］耐性が確認されているか強く疑われる患者での 2009 H1N1 ウイルス感染の治療に使用しないこと。Oseltamivir［‘Tamiflu’］耐性に関連する H275Y の置換があるインフルエンザ A 型（H1N1）臨床分離株は，静注用 peramivir にも耐性であると見られる。

◇静注用 peramivir の臨床試験で報告された有害事象

入手した臨床試験データによれば，peramivir に関連して多く見られる有害事象は，下痢，悪心，嘔吐，好中球減少症である。これらの有害事象ほど多くない事象についても，以下に挙げた。
Peramivir が広範に使用されるに従い，同薬に関連する有害事象（重篤なものも含む）がさらに明らかになると考えられる。患者には，有害事象を早期に検出できるよう，適切な臨床診断や検査によるモニタリングを行うべきである。

・下痢
・悪心
・嘔吐
・頭痛
・浮動性めまい
・傾眠
・好中球数減少
・神経過敏
・不眠症
・不安，焦燥感
・うつ病
・悪夢
・高血糖
・心電図異常（第 I 相試験で患者 1 人に QT 延長が観察された）
・血圧上昇
・膀胱炎
・食欲不振
・蛋白尿
・血尿
・高ビリルビン血症

参考情報

＊1：Emergency Investigational New Drug Applicationsの略で，IND（治験許可申請）が間に合わない緊急状況下で，個別の患者に対して治験前の新薬の使用が許可される。次のURLを参照。 https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=312.36

※ FDA の peramivir に関する情報のページは次の URL を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm187709.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.22（2009/10/29），Vol.7 No.24（2009/11/26）など

◎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：販売開始（2010/01/27） 海外：PhaseIII（米国，2009/10/27 現在）

以上

連絡先
安全情報部第一室 ：天沼 喜美子