医薬品安全性情報 Vol.7 No.22（2009/10/29）

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

【英 MHRA（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）】

- Drug Safety Update Vol.3, No.2, 2009
  - ○ Insulin glargine：癌との関連性について（最近の研究から）.....2

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

- TNF 阻害薬：FDA の解析に関する追加情報.....5
- Promethazine：静脈内投与による壊疽などの重度の組織損傷.....9
- Natalizumab［‘Tysabri’］：PML に関する更新情報.....12
- Deferasirox［‘Exjade’］：進行中のレビューに関する早期伝達.....13

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- ビスホスホネート系薬剤：顎骨壊死のリスク・レビューに関する Q&A.....15

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- 静注用抗ウイルス薬 peramivir：FDA が 2009 H1N1 インフルエンザ対策として一部の患者に緊急時使用を許可〔米 FDA〕.....19
- Zanamivir［‘Relenza’］：噴霧投与の禁止〔米 FDA〕.....21
- Oseltamivir［‘Tamiflu’］：CHMP が処方情報改訂を勧告〔EU EMEA〕.....22
- EMEA がインフルエンザパンデミック（H1N1）2009 のワクチン 2 製品の承認を助言〔EU EMEA〕.....23
- EMEA が 3 つ目のインフルエンザパンデミック（H1N1）2009 ワクチンの承認を助言〔EU EMEA〕.....25

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

Vol.7（2009） No.22（10/29）R01

【 英 MHRA 】

• Insulin glargine：癌との関連性について（最近の研究から）

Insulin glargine［‘Lantus’］: studies of possible cancer link

Drug Safety Update Vol.3, No.2, 2009

通知日：2009/09/07

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON057141

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON057142&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

最近の観察研究から，insulin glargine と癌のリスク上昇との関連性が示唆されている。本稿では，これらの研究のデータを要約して示す。これらの結果は完全には整合しておらず，insulin glargine と癌との関連性について確認も否定もできていない。したがって，EMEA は，現時点では insulin glargine の使用に関する推奨事項の変更は必要ないと助言した。

◇ ◇ ◇

◆Insulin glargine

Insulin glargine［‘Lantus’］は，注射後の効果の持続時間がより長くなるようインスリン分子を改変したもの（長時間作用型インスリンアナログ）である。Insulin glargine は B31 位と B32 位にアルギニン残基が付加され，A21 位がグリシンに置換されている。Insulin glargine は，成人，青年および 6 歳以上の小児におけるインスリン治療が必要な糖尿病の治療薬として認可されている。

1 型糖尿病では通常，基礎-ボーラス（basal bolus）療法の一環として insulin glargine を 1 日 1 回投与する。NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）は 2 型糖尿病の第一選択薬として neutral protamine Hagedorn（NPH）insulin を推奨しているが，注射に介助を必要とする患者，他の理由で 1 日 2 回の注射に対応できない患者，あるいは低血糖症の有害反応を経験した患者については insulin glargine が適応となる可能性がある。

◆糖尿病と癌

2 型糖尿病は，特定の種類の癌（乳癌，結腸癌，膵癌など）のリスク上昇と関連する。これらの腫瘍は *in vitro* でインスリン反応性を示すことから，インスリンが腫瘍増殖因子として作用する可能性が考えられる。3 研究 [1~3] において，metformin と癌のリスクとの関連は，インスリンまたはスルホニル尿素薬よりも低いことが見出された。インスリンまたはスルホニル尿素薬の使用者では metformin 使用者と比較して，癌の診断または死亡が増加しており [2]，このことは metformin が抗腫瘍効果を有する可能性を示唆しているが [4]，この知見は確認する必要がある。

◆Insulin glargine の癌のリスクに関するデータ

◇前臨床データ

細胞培養系（一般的にヒト乳腺上皮細胞）において示されているように，インスリン分子の改変によりその細胞増殖作用が増強される場合がある。これらの増強作用は，インスリン受容体への結合時間の延長またはインスリン様成長因子 1 受容体との交差反応性の増大によるものである[4)]。

Insulin glargine の一部は注射部位で分解されて生物活性を有する 2 種類の分解産物になることから，ある程度はプロドラッグとして作用すると考えられる。しかし，インスリン代謝には相当な個体差があり，*in vitro* の状況から *in vivo* の状況を明確に推定することは不可能である[4)]。

すべての新規のインスリン製剤は，前臨床試験において細胞増殖に対する作用について一定の手順でスクリーニングされる。一部の *in vitro* 研究から，insulin glargine はヒトインスリン[5)]または他のインスリンアナログ[6)]と比較して高い分裂促進作用をもつことが示唆されている。ラットおよびマウスを用いた 2 年間の発癌性試験では，insulin glargine 群，NPH insulin 群および対照群で乳腺腫瘍の発生頻度に差はなかった[7)]。しかし，この試験では全死亡率が高く，このため投与群間での腫瘍発生頻度の差が検出できなかった可能性もある。

◇疫学研究

最初の観察研究[8)]において insulin glargine と癌のリスク上昇とが関連する可能性が示唆された後，さらに新しい知見[3,9,10)]が公表された。これらの研究では，insulin glargine による乳癌のリスクに加えてすべての癌のリスクを評価し，他の治療群（いずれかのインスリン治療または経口薬）のリスクと比較している。これらの後向き観察研究の結果は完全には一致しておらず，insulin glargine と癌との関連性を確認あるいは否定することはできない。主な結果の概要を下**表**に示す。

表: Insulin glargine の使用に伴う癌のリスクの研究

	すべての癌 ハザード比［95% CI］	乳癌 ハザード比［95% CI］
Hemkens ら[8)]	1.18［1.08～1.28］*	評価していない
Currie ら[3)]	0.81［0.59～1.11］† 1.14［0.84～1.52］‡	0.86［0.42～1.75］§
Colhoun ら[9)] （インスリン・コホートでの発生率）	0.87［0.63～1.21］‖	1.47［0.59～3.64］‖
Jonasson ら[10)]	1.06［0.90～1.25］‖	1.97［1.30～3.00］‖

対照薬 *ヒトインスリン単剤

†長時間作用型ヒトインスリン；このデータは比較対照に一貫性をもたせるため換算したものであり，元文献にはない。

‡二相性ヒトインスリン； このデータは比較対照に一貫性をもたせるため換算したものであり，元文献にはない。

§すべてのインスリン

‖ Insulin glargine 以外のインスリン

上記 4 研究[3,8～10]の曝露期間と観察期間は，薬剤誘発性または薬剤修飾性の悪性腫瘍について検討するには比較的短かった。追跡期間は insulin glargine 群で平均 1.31～2.74 年，対照薬群では平均 1.68～3.36 年であった。Hemkens らの研究[8]では，用量関連の効果に関するデータの再分析後に初めて，insulin glargine の使用と悪性腫瘍の間に用量依存的な関連性を認めている。Jonasson ら[10]は，すべての癌，乳癌，消化管癌および前立腺癌の発生率を検討し，insulin glargine 単剤治療と乳癌との関連性を認めた。

上記研究では方法上の問題として，曝露の誤判別の可能性，選択バイアス，対照薬群の選択の違い，交絡因子の調整，リスク因子に関する不完全な情報などが確認されている。これらの研究では，いくつかの交絡因子（年齢や喫煙など）をコントロールしていたが，既知の乳癌リスク因子の大半（閉経時の年齢，経産回数，外因性ホルモンの使用，遺伝的素因または家族歴，BMI，社会経済状況など）は多くの解析において考慮されていなかった。

◇無作為化比較試験

ある無作為化比較試験[11]から得られたデータの事後解析の結果は，上記のリスクがないことを再確認するものであった。この比較的小規模な 5 年間の臨床試験では，insulin glargine 投与患者と NPH insulin 投与患者において糖尿病性網膜症のリスクを比較し，二次評価項目として癌のリスクを評価した。514 例が insulin glargine 投与を，503 例が NPH 投与を受けた。乳癌発症者は insulin glargine 群で 3 例（0.6%）に対し，NPH 群では 5 例（1%）であった。

◇今後のレビューおよび研究

本問題に関してさまざまな研究の実施が検討されている。大規模な無作為化比較試験〔ORIGIN 試験（Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention）〕が現在行われており，本件に関する有用な情報が新たに得られると考えられる。

文 献

1） Evans JM, et al. *BMJ* 2005; 330: 1304.05.
2） Bowker SL, et al. *Diabetes Care* 2006; 29: 254.58.
3） Currie CJ, et al. *Diabetologia* published online July 2, 2009; DOI:10.1007/s00125-009-1440-6.
4） Smith U, Gale E. *Diabetologia* published online July 14, 2009; DOI:10.1007 /s00125 -009-1441-5.
5） Weinstein D, et al. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 41.49.
6） Shukla A, et al. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 429.41.
7） Stammberger I, et al. *Int J Toxicol* 2002; 21: 171.79.
8） Hemkens LG, et al. *Diabetologia* published online June 30, 2009; DOI:10.1007 /s00125- 009-1418-4.
9） Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. *Diabetologia* published online July 15, 2009;

DOI:10.1007 /s00125- 009-1453-1.

10）Jonasson JM, et al. *Diabetologia* published online July 9, 2009; DOI:10.1007 /s00125 -009-1444 -2.

11）Rosenstock J, et al. *Diabetologia* published online July 16, 2009; DOI 10.1007 /s00125- 009-1415-7.

参考情報

※ ニュージーランド Medsafe からも，9 月 22 日付で本記事と同様の医療従事者向け通知が行われている。以下の URL を参照。
http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2009/Safety%20of%20insulin%20glargine%20-%20information%20for%20healthcare%20professionals.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【 EU EMEA 】Vol.7 No.17（2009/08/20），Vol.7 No.15（2009/07/23），【米 FDA】Vol.7 No.15（2009/07/23）

◎Insulin Glargine〔インスリン グラルギン，持効型溶解インスリンアナログ製剤〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.7（2009） No.22（10/29）R02

【 米 FDA 】

• TNF阻害薬：FDAの解析に関する追加情報

Questions and Answers - TNF Blockers 8/25/2009

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2009/08/25

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm180694.htm

（Web 掲載日：2009/08/28）（抜粋）

FDA は最近，小児および青年への TNF 阻害薬の使用に関連する悪性腫瘍のリスクについて解析を行い，その結果を通知した。この解析では，infliximab［‘Remicade’］の使用に伴う悪性腫瘍例の報告率は，リンパ腫およびすべての悪性腫瘍について推定される背景報告率と比較した場合に一貫して高かった。Etanercept［‘Enbrel’］の使用に伴う悪性腫瘍例の報告率は，リンパ腫では同様に背景報告率より高かったが，すべての悪性腫瘍では背景報告率と同程度であった。今回の通

知では，この FDA の解析の追加情報を提供する。

◇報告率の算出に使用した分母について

報告率の分母は，米国内でのinfliximabおよびetanerceptの使用に関する患者数-治療年の推定値（製造業者より入手）を使用した。患者数-治療年は，infliximabで 22,645 人年（2003～07 年の報告，0～16 歳の患者），etanerceptで 26,800 人年（1998～2007 年の報告，0～17 歳の患者）と推定された。該当する期間と年齢における報告率の分子は，infliximabでは小児悪性腫瘍の米国内症例 15 例〔炎症性腸疾患（IBD）[A]患者の肝脾T細胞リンパ腫の症例を含む〕，etanerceptでは小児悪性腫瘍の米国内症例 6 例であった。しかし，TNF阻害薬は疾患も薬歴も異なるさまざまな患者に広く処方されるため，異なるTNF阻害薬間で悪性腫瘍の報告率を直接比較することはできない。例えば，小児へのinfliximabの適用は主にIBDの治療用であったが，etanerceptの適用の大半は若年性特発性関節炎（JIA）の治療用であった。報告率算出に際し，入手した薬剤使用データは，年齢および報告期間がTNF阻害薬製品ごとに異なっていた。現時点までにFDAが入手したデータは，非経口薬の使用に関する限られた集団ベースのデータにとどまっている。

◇悪性腫瘍の種類別の報告数

FDA は，8 年間（2001～08 年，**表 1** 参照）に小児悪性腫瘍の報告 48 例を受けた。ただし，TNF 阻害薬の使用に関連する肝脾 T 細胞リンパ腫の小児症例 10 例は，6-mercaptopurine（6-MP）または azathioprine による治療も受けていた IBD 患者で報告されている。

表 1：2001～08 年に FDA に報告された小児悪性腫瘍の種類

悪性腫瘍の種類	症例数	悪性腫瘍の種類	症例数
肝脾 T 細胞リンパ腫	10	腎細胞癌	1
非ホジキンリンパ腫	7	肝臓の悪性腫瘍	1
ホジキンリンパ腫	6	転移性肝細胞癌	1
白血病	6	悪性肥満細胞症	1
悪性黒色腫	3	神経芽腫	1
甲状腺癌	3	結腸直腸癌	1
基底細胞癌	1	卵黄嚢腫瘍	1
リンパ腫および急性骨髄性白血病*	1	骨髄形成異常	1
平滑筋肉腫	1	膀胱癌	1
腎芽細胞腫	1		

＊：AML: acute myelocytic leukemia

[A] inflammatory bowel disease

◇適応別の報告数

適応別の悪性腫瘍例数を**表 2** に示す。13 例（11 例はクローン病，2 例は潰瘍性大腸炎）では，6-MP を併用していたことも報告された。

◇TNF 阻害薬を使用した JIA の小児患者数

Infliximab，etanercept，adalimumab の製造業者から提供された薬剤使用データには，適応別の（重複なしの）患者数のデータが含まれていなかった。しかしこれらのデータでは，infliximab については 2008 年 2 月までに 0～18 歳の小児患者 14,837 人が，etanercept については 2007 年 12 月までに 0～17 歳の小児患者 9,200 人が，adalimumab については 2006～07 年の 2 年間に 0～16 歳の小児患者 2,636 人が使用したと推定されている。

◇JIA の小児患者（methotrexate の併用あり/なし）における悪性腫瘍の背景発現率

JIA の小児患者における悪性腫瘍の背景発現率は明確ではない。小児でのデータは，関節リウマチの成人患者におけるリンパ腫のリスク上昇を示すデータよりも少ないため，JIA の小児患者で悪性腫瘍のリスクが上昇するかは不明である。さらに，症例対照研究やコホート研究では種々のバイアス（サンプリングバイアス，測定バイアスなど）があるため，成人または小児の患者における悪性腫瘍のリスクの大きさを疫学研究から推定することは難しい。

◇地域別の報告数

FDA の通知で公表した小児悪性腫瘍 48 例は，米国内症例 32 例，米国外症例 16 例であった。

◇使用薬剤別の報告数

小児悪性腫瘍 48 例における使用薬剤は，infliximab が 31 例（IBD 患者での肝脾 T 細胞リンパ腫 10 例を含む），etanercept が 15 例，adalimumab が 2 例報告されている。

表 2：適応別の悪性腫瘍例数

TNF 阻害薬による治療の適応	症例数
強直性脊椎炎	3
クローン病	21
胎内曝露	2
若年性特発性関節炎（JIA）	15
乾癬性関節炎	1
サルコイドーシス	1
潰瘍性大腸炎	4
不明	1

◇リウマチ性疾患の治療を受けていた小児悪性腫瘍 20 例における使用薬剤別の報告数

リウマチ性疾患（JIA，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎など）の治療を受けていた小児悪性腫瘍 20 例における使用薬剤は，infliximab が 5 例，etanercept が 14 例，adalimumab が 1 例報告されている。

◇用量と悪性腫瘍発現との関連性

小児悪性腫瘍 48 例では，用量との関連性は確認されなかった。

◆関連する医薬品安全性情報

【 米 FDA 】Vol.7 No.19（2009/09/17），Vol.6 No.15（2008/07/24）

◎Infliximab〔インフリキシマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬，クローン病治療薬ほか〕国内：発売済　海外：発売済

◎Etanercept〔エタネルセプト，TNF alfa/LT alfa レセプター融合蛋白，抗リウマチ薬ほか〕
国内：発売済（適応症は関節リウマチのみ）　海外：発売済

◎Adalimumab〔アダリムマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬，クローン病治療薬ほか〕国内：発売済（適応症は関節リウマチのみ）　海外：発売済

◎Certolizumab Pegol〔PEG 化抗 TNF alfa モノクローナル抗体，クローン病治療薬〕海外：発売済

◎Golimumab〔ゴリムマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬〕
国内：PhaseIII（2009/09/15 現在）　海外：発売済

Vol.7（2009） No.22（10/29）R03

【 米 FDA 】

• Promethazine：静脈内投与による壊疽などの重度の組織損傷

Information for healthcare professionals - Intravenous promethazine and severe tissue injury, including gangrene

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2009/09/16

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm182169.htm

◆医療従事者向け情報 [A]

Promethazine hydrochloride injection, USP[B] は，アレルギー反応，鎮静，乗物酔い，麻酔や手術に伴う悪心や嘔吐などのさまざまな症状への使用，および術後痛管理用鎮痛薬の補助薬としての使用が承認されている。

FDAは，promethazine hydrochloride injection, USPの投与に関連する重度の組織損傷のリスクをより良く伝達するため，枠組み警告を追加するよう要求している*[1]。Promethazineの血管周囲への滲出，不注意による動脈内注射，神経細胞内や神経細胞周囲への浸潤は，刺激症状や組織損傷（壊疽など）を起こす可能性がある。今回の枠組み警告は医師に対し，静脈内注射にはリスクがあるため，望ましい投与経路は深部筋肉内注射であり，皮下注射は禁忌であることを，再度注意喚起するものである*[2]。

この措置は，FDAによる市販後報告（promethazineの静脈内投与後の切断術が必要となる壊疽などの重度の組織損傷）の解析，および現行添付文書のレビューにもとづいている。FDAは，静脈内投与後における重度の組織損傷のリスクをより効果的に伝達するため，添付文書の表記，構成，内容を改訂すべきであると判断した。

枠組み警告に加えFDAは，promethazineの静脈内投与が必要な場合，最高濃度（25 mg/mL）と最高投与速度（25 mg/分）の推奨を見やすくかつ分かりやすくするため，「用法・用量」の項も改訂するよう要求している。

FDAは，2007年のFDAAA（Food and Drug Administration Amendments Act：FDA改革法）で認められた権限により，上記の添付文書改訂を要求している。

◇医療従事者の留意事項

・ Promethazine の静脈内投与は重度の組織損傷（壊疽など）を引き起こすことがあり，その結果，筋膜切開術，皮膚移植術，切断術が必要となることもある。

[A] 原文には本情報に関する説明として以下の内容が記載されている。
「本情報は，この医薬品について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。新たな情報や解析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。」

[B] United States Pharmacopeia（米国薬局方）における医薬品名。

・ 重度の組織損傷は，promethazine の血管周囲への滲出，不注意による動脈内注射，神経細胞内や神経細胞周囲への浸潤から起こることがある。
・ Promethazine hydrochloride injection，USP の望ましい投与経路は深部筋肉内注射である。
・ Promethazine の動脈内注射や皮下注射は禁忌である。
・ Promethazine hydrochloride injection，USP は，25 mg/mL と 50 mg/mL の 2 濃度が販売されている。
・ 50 mg/mL promethazine hydrochloride injection，USP は，深部筋肉内注射のみが認められている。
・ 25 mg/mL promethazine hydrochloride injection，USP は，深部筋肉内注射や静脈内注射を行ってよい（下記の最高濃度と最高投与速度を参照）。
・ Promethazine の静脈内投与が必要な場合，最高推奨濃度は 25 mg/mL，最高推奨投与速度は 25 mg/分である（正常に機能することが確認された点滴静注セットを使用）。
・ 静脈炎，腫脹，水疱形成，注射部位の灼熱感や疼痛などの組織損傷を示唆する徴候・症状に注意すること。
・ 注射中に患者が疼痛を訴えた場合は，直ちに注射を中止すること。
・ 患者に対し，注射中直ちに有害反応が起こることがあり，注射後数時間～数日で有害反応が現れる可能性があることを伝えること。
・ Promethazine hydrochloride injection，USP の警告，禁忌，有害事象，用法・用量に関するその他の情報は，添付文書を参照すること。
・ 致死的な呼吸抑制のリスクがあるため，2 歳未満の患者には使用しないこと*[3]。

◇患者向け情報

・ Promethazine のリスクとベネフィットに何らかの懸念がある場合は，医療従事者と話し合うこと。
・ 発赤，腫脹，水疱形成，注射部位の灼熱感や疼痛などの有害事象の徴候・症状に細心の注意を払い，これらが現れた場合は直ちに報告すること。
・ Promethazine の注射中直ちに有害反応が起こることがあり，注射後数時間～数日で有害反応が現れる可能性があることを認識すること。

◇背景情報

Promethazine は以前，［‘Phenergan Injection’］の商品名で販売されていたが，Wyeth Pharmaceuticals社はこの製品の販売を中止している。現在はpromethazine hydrochloride injection, USPのジェネリック製品が米国で多数販売されている。

FDAは，promethazineの静脈内投与に関連して重度の組織損傷を引き起こす血管周囲への滲出や，不注意による動脈内注射のリスクを把握しており，2006年12月[C] と2008年2月[D] の“FDA

C http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=482
D http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=739（上記とほぼ同じ内容。）

Patient Safety News”でこれらのリスクを医療従事者と消費者に伝達した。また，promethazine hydrochloride injection，USPの現行の添付文書には，動脈内投与と重度の組織損傷（壊疽など）のリスクに関する情報が記載されている。以前の安全性伝達や現行の添付文書にもかかわらず，promethazineの静脈内投与後における重度の組織損傷の症例が引き続きFDAに報告されている。

FDAは，公表文献および1969～2009年にFDAのAERS（有害事象報告システム）に提出された市販後有害事象報告をレビューし，promethazineの静脈内投与に関連して切断術を必要とした壊疽の症例を特定した。最も多い切断部位は指と手であった。また，注射部位疼痛，発赤，静脈炎，チアノーゼ，腫脹，水疱形成，壊死，神経損傷などのその他の注射後有害反応症例も多数見出された。

さらに，FDAがこれら製品の現行添付文書をレビューした結果，壊疽と動脈内投与に関する警告はあるものの，これらの構成と表記について，リスク情報をより良く伝達するための改善の余地があることが判明した。したがって，上記の症例報告，および添付文書のレビューの結論にもとづき，FDAは製造業者に対し，promethazineの添付文書を改訂し，同薬の静脈内投与後の切断術が必要となる重度の組織損傷（壊疽など）のリスクに関する枠組み警告を追加するよう要求している。

参考情報

＊1：本件に関する News Release が同日付で発行されている（下記リンクを参照）。
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182498.htm

＊2：日本で販売されている唯一の promethazine hydrochloride injection である「ヒベルナ注 25 mg」は，皮下注射と筋肉内注射のみが認められている（下記リンクを参照）。
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400315_4413400A1046_1_02.pdf

＊3：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.4 No.09（2006/05/02），Vol.3 No.5（2005/03/10）を参照。

◎Promethazine〔プロメタジン，抗ヒスタミン薬，制吐薬，鎮静薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.22（10/29）R04

【 米 FDA 】

- **Natalizumab［‘Tysabri’］:PMLに関する更新情報**

Information on natalizumab （marketed as ［‘Tysabri’］） ―updated information: [9/2009]

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日:2009/09/17

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107198.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm182667.htm

FDAは，Natalizumab［‘Tysabri’］[A]の使用患者における進行性多巣性白質脳症（PML，progressive multifocal leukoencephalopathy）の報告を引き続き受けている。［‘Tysabri’］は，再発型多発性硬化症（MS）の治療を適応として 2004 年 11 月に，中等度～重度の活動性クローン病の治療を適応として 2008 年 1 月にFDAにより承認された。2006 年 7 月（［‘Tysabri’］販売再開時[*1]）～2009 年 9 月 8 日に，［‘Tysabri’］の単剤治療を受けたMS患者において，同薬に関連したPMLの報告が全世界で 13 例確認された。13 例中 4 例が米国の患者であった。クローン病の治療で［‘Tysabri’］を使用している患者ではPMLの市販後報告はない。米国での［‘Tysabri’］使用者の2%未満がクローン病患者である。

［‘Tysabri’］静注回数の増加に伴い，PML 発現のリスクが上昇すると考えられる。PML を発現した患者 13 人における［‘Tysabri’］の静注（1 カ月毎）の回数は 12～35 回であった。PML と診断される前に受けた静注の平均回数は 25 回であった。静注回数が 35 回を超える患者の治療経験は非常に少ない。

［‘Tysabri’］の静注を 1 回以上受けた患者における PML の総発現率は，患者 1,000 人あたり 1 人未満にとどまる。米国内外からの入手データにもとづくと，静注を 24 回以上受けた患者における PML の発現率は現時点で，患者 1,000 人あたり 0.4～1.3 人である。

現時点でFDAはPMLの問題に関して，［‘Tysabri’］の添付文書や，TOUCH Prescribing Programと呼ばれるリスク管理計画の変更は要求していない。米国で［‘Tysabri’］による治療を受けている患者はすべて，TOUCH Prescribing Programに登録しなければならない[B]。［‘Tysabri’］による治療を受ける患者はこのプログラムの下で，PMLやその他の重篤な日和見感染症の発現について注意深いモニタリングを受けることになっている。

A Natalizumab［‘Tysabri’］の添付文書は次の URL を参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/125104s015lbl.pdf
また次の URL（Drugs@FDA のページ）で natalizumab［‘Tysabri’］の情報を検索することができる。
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails

B TOUCH Program の概要は次の URL を参照。
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM107197.pdf

参考情報

＊1：Natalizumab［‘Tysabri’］は 2004 年 11 月の米国での承認後，長期臨床試験で PML が 3 症例報告されたために翌年に販売中止された。その後，2006 年 6 月に TOUCH prescribing program の下で販売再開が承認された。販売再開時の FDA の通知は次の URL を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126970.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】，【EU EMEA】Vol.6 No.21（2008/10/16），【英 MHRA】Vol.6 No.14（2008/07/10），【米 FDA】Vol.4 No.12（2006/06/15）

◎Natalizumab〔抗 alfa4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体，多発性硬化症治療薬，クローン病治療薬（米国のみ）〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.22（10/29）R05

【 米 FDA 】

• Deferasirox［‘Exjade’］：進行中のレビューに関する早期伝達 [A]

Early communication about an ongoing safety review of deferasirox （marketed as［‘Exjade’］）

Early Communication

通知日：2009/09/25

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm183651.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183840.htm

FDAは，deferasirox［‘Exjade’］の処方を受けている全患者を追跡したデータベースと，製薬企業の世界的な安全性データベースからの［‘Exjade’］に関する有害事象情報をレビューしている。

[A] 原文にはこの早期伝達に関する説明として以下の内容が記載されている。
「本情報は，これらの医薬品について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。本情報の公表は，これらの医薬品と新たに提起された安全性問題に因果関係があると FDA が結論したことを示すものではない。また，FDA がこれらの医薬品を処方しないよう医療従事者に勧告するものでもない。FDA は，本情報が何らかの規制措置の根拠となりうるか検討中であるが，まだ結論には達していない。新たな情報や解析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。」

この情報から，骨髄異形成症候群（MDS）[B]の患者ではMDSではない患者と比較して，腎不全，胃腸出血（致死的な可能性のある出血），死亡などの有害事象のリスクが高い可能性が示唆されている。これらの患者の多くは 60 歳以上であり，上記の有害事象の発現はMDS患者にとって珍しくない問題である。より若い年齢で，βサラセミア，鎌状赤血球障害などMDS以外の原因による慢性貧血の患者では，死亡および重篤な有害事象の例数は少ないとみられる。

上記の有害事象および死亡の報告のレビューでは，問題となる因子がいくつかあるために，さらに解析を行わなければ結論を示すことは難しいことが判明した。これらの因子としては，患者が高齢であること，疾患が重篤であること，患者が他の疾患を有する可能性があること，輸血の必要があることなどが挙げられる。

［‘Exjade’］には既知の有害事象があり，一部は致死的な事象である。これらの事象としては腎不全や肝不全（特に，腎臓や肝臓に問題を生じやすい他の状況を有する患者で），胃腸潰瘍，胃腸出血などが挙げられる。

FDA は，［‘Exjade’］を服用している MDS 患者や高齢患者では，同薬を服用していなかった MDS 患者や高齢患者，あるいは同薬を服用しており MDS 以外の慢性貧血を有するより若年の患者と比較して，有害事象や死亡のリスクが高いかについては究明していない。

［‘Exjade’］の服用患者で治療について質問がある場合は，担当の医療従事者に相談すべきである。

［‘Exjade’］は鉄キレート剤であり，2 歳以上の慢性貧血患者において輸血により生じる鉄過剰の管理を適応として，2005 年に承認されている。

MDS は，骨髄が正常に機能せず，生体が正常な血球を十分に産生しない（ことから貧血が生じる可能性のある）疾患群である。MDS やその他の慢性貧血の患者は，貧血治療のため輸血を頻繁に要することがある。頻回の輸血により，患者に「鉄過剰」（体内に鉄が過剰に溜まった状態）が引き起こされる可能性がある。鉄過剰で心臓，肝臓やその他の臓器が損傷される可能性がある。

FDA は［‘Exjade’］の製造業者である Novartis 社と協力し，一部の患者で［‘Exjade’］の服用にリスクがある可能性について医療従事者に警告し，特に高齢患者や MDS 患者で同薬のベネフィットがリスクを上回ることを確実なものとするため，添付文書の改訂について検討している。

この早期伝達は，進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知する FDA の責務に従って行ったものである。FDA は，上記データおよびその他のデータの解析を終了次第，最終的な結論を伝達する予定である。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.26（2007/12/26）（deferasirox 服用患者における肝臓，腎臓などの有害事象報告）

[B] myelodysplastic syndrome

◎Deferasirox〔デフェラシロクス，鉄キレート剤，輸血による慢性鉄過剰の治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済

【 カナダ Health Canada 】
該当情報なし

【 豪 TGA 】
該当情報なし

Vol.7（2009） No.22（10/29）R06
【 EU EMEA 】
• ビスホスホネート系薬剤：顎骨壊死のリスク・レビューに関するQ&A
Questions and answers on the review of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis of the jaw
Questions and Answers
通知日：2009/09/24
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Q&A_Bisphosphonates_29247509en.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は，ビスホスホネート系薬剤の使用に関連する顎骨壊死のリスクに関するレビューを終了した。EMEAのCHMP（医薬品委員会）は，これらの薬剤を使用している患者で顎骨壊死のリスク上昇が認められると結論した。ただし，リスクを上昇させる因子やリスク抑制に必要な対策の特定を進めるために，さらに研究を行うべきであるとしている。

このレビューは，「規則（EC）726/2004の第5条3項〔Article 5（3） of Regulation （EC） 726/2004〕」[A] の手続きに従い実施した。

◇ビスホスホネート系薬剤について

ビスホスホネート系薬剤は，骨障害の治療と予防に使用される医薬品である。これらは高カルシウム血症と癌患者の骨障害予防のため，欧州連合（EU）では1990年代上旬に承認された。また，1990年代中旬からは，骨粗鬆症（骨が脆くなる疾患）と骨パジェット病（骨の変形を引き起こす骨成長が関係する疾患）の治療用として販売されている。これらは破骨細胞（骨の分解に関与する細胞）の活動を停止させることにより作用する。ビスホスホネート系薬剤には，alendronic acid，

[A] ヒト用医薬品の評価に関する科学的問題に対する意見（opinion on any scientific matter concerning the evaluation of medicinal products for human use）

clodronic acid, etidronic acid, ibandronic acid, neridronic acid, pamidronic acid, risedronic acid, tiludronic acid, zoledronic acidなどがある。これらはEUでは，錠剤や点滴静注用注射剤としてさまざまな商品名で販売されている。

◇ビスホスホネート系薬剤をレビューした理由

2005年にCHMPのファーマコヴィジランス諮問委員会[B]は，レビューの結果，ビスホスホネート系薬剤を使用している患者，特に静脈内投与を受けている癌患者で，顎骨壊死のリスク上昇が示されたと結論した。その結果，すべてのビスホスホネート系薬剤の添付文書が改訂され，患者が定期的に歯科検診を受け，できるだけ歯科手術を避けるとの助言が追加された。しかし，入手データが少なく，顎骨壊死を的確に定義する一致した基準がないため，このリスクの明確な評価を行うことができなかった。

その後も顎骨壊死の症例が多数報告されているが，ビスホスホネート系薬剤のいずれの剤型（錠剤と点滴静注用注射剤）でも，また骨粗鬆症などの他の疾患の患者でも報告されている。その結果，2009年1月にデンマークの医薬品規制機関はCHMPに対し，ビスホスホネート系薬剤の使用と顎骨壊死の関連性について科学的意見を取りまとめるよう依頼した。特にCHMPは，下記の事項について意見を出すよう求められた。

- ビスホスホネート系薬剤に関連する顎骨壊死を定義する基準
- どのようにしてビスホスホネート系薬剤が顎骨壊死を引き起こす可能性があるか
- 一部のビスホスホネート系薬剤や患者群において，顎骨壊死のリスクが上昇するか
- 顎骨壊死のリスク抑制のために取りうる対策

◇CHMP がレビューしたデータ

CHMPは，公表文献から入手した全データ，およびビスホスホネート系薬剤の製造業者から提供されたデータをレビューした。また，各学会が作成したガイドラインも調査した。さらにCHMPは，ビスホスホネート系薬剤を使用しているすべての医学分野（歯科と骨外科）を代表する専門家グループ，および患者団体の代表者にも助言を求めた。

◇CHMP の結論

ファーマコヴィジランス諮問委員会とCHMPにおけるデータ評価と科学的議論にもとづき，CHMPはビスホスホネート系薬剤に関連する顎骨壊死の定義について結論を示した。これによれば，ビスホスホネート系薬剤に曝露されたことがあり，顎への放射線療法を受けたことがない患者において，8週を超えて続く顎骨の露出や壊死と定義した。

ビスホスホネート系薬剤が顎骨壊死を引き起こす機序について，CHMPは公表文献でいくつかの機序が示唆されていると指摘した。しかし，さらに研究が必要であり，適切な実験モデルを開発すべきであるとしている。

[B] Pharmacovigilance Working Party（PhVWP）

顎骨壊死の全症例を調査した際，CHMPは以下について指摘した。

- ビスホスホネート系薬剤の静脈内投与を受けている癌患者は，骨粗鬆症などの癌以外の適応症で同薬による治療を受けている患者よりも，顎骨壊死のリスクが高かった。
- ビスホスホネート系薬剤を経口服用している患者では，顎骨壊死のリスクが低いと考えられた。

CHMPは，最も重要なリスク因子は使用したビスホスホネート系薬剤の効力，用量，投与法と考えられるが，リスク因子についてさらに研究が必要であり，顎骨壊死の症例情報を収集している欧州症例登録が役立つであろうと結論した。

最後にCHMPは，顎骨壊死のリスクを抑制する明確な対策を決定するには，さらにデータが必要であると結論した。これらには，静注ビスホスホネート系薬剤をどのように投与すべきか（用量，投与頻度，投与時間など）の調査や，経口ビスホスホネート系薬剤を長期服用している患者における顎骨壊死のリスクの調査が含まれている。CHMPは，患者の性別，遺伝因子，喫煙，他の治療や疾患，癌の種類や罹病期間など，顎骨壊死を起こす可能性がある他のリスク因子について検討すべきであると指摘した。最後にCHMPは，ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死の既知および潜在的なリスクに関する情報を，医療従事者と患者に明確に伝達すべきであると結論した。

◇患者，歯科医師，処方者への助言

- 処方者は，ビスホスホネート系薬剤による治療に関する決定を行う前に，必ず各患者におけるリスクとベネフィットを考慮すること。
- 処方者は，癌患者に対しビスホスホネート系薬剤による治療を開始する前に，必ず歯科検診を受けさせて，歯科治療の必要性を確認すること。また，癌以外の患者でも，歯の健康が不良な場合は必ず歯科検診を受けさせること。
- ビスホスホネート系薬剤による治療中，患者は口腔衛生を良好に保ち，定期的に歯科検診を受け，口腔内で歯のぐらつき，疼痛，腫脹などの症状がある場合は必ず報告すること。
- 歯科医師は，ビスホスホネート系薬剤使用患者における顎骨壊死のリスクに留意し，歯科治療はできるだけ保存的治療にとどめること。
- 顎骨壊死のリスク管理には，処方者，歯科医師，患者の協力が必須である。
- 何らかの質問や懸念がある患者は，担当の医師や歯科医師に相談すること。

◇次のステップ

上記のCHMPの意見はEU加盟各国に伝えられる予定であり，これにより各国は国家レベルでの適切な措置を取ることができる。さらに詳しい情報は，2009年9月24日にCHMPが採用した科学的意見*[1] を参照。

EMEAはEU加盟各国の規制機関と協力し，この問題について詳細なレビューを継続していく。

参考情報

＊1：右記のサイトを参照。 http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/29247409en.pdf
また，CHMP の評価報告書は下記のサイトを参照。
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/29112509en.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.3 No.10（2005/05/26），【カナダ Health Canada】Vol.3 No.01（2005/01/13），
【英 MHRA】Vol.4 No.15（2006/07/27），【豪 TGA】Vol.4 No.16（2006/08/10），
【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.01（2008/01/10）ほか

II. 新型インフルエンザA（H1N1）関連医薬品情報

Vol.7（2009） No.22（10/29）R07

【 米 FDA 】

- **静注用抗ウイルス薬peramivir：FDAが 2009 H1N1 インフルエンザ対策として一部の患者に緊急時使用を許可**

FDA authorizes emergency use of intravenous antiviral peramivir for 2009 H1N1 influenza for certain patients, settings

Press Announcements

通知日：2009/10/23

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187813.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187814.htm

FDAは 10 月 23 日に，米国疾病管理予防センター（CDC）[A]からの要請を受け，治験段階の抗ウイルス薬である静注用peramivirについて，緊急時使用許可（Emergency Use Authorization：EUA）[*1] の実施を通知した。これにより，2009 H1N1 インフルエンザ感染が確定したか疑われる成人や小児の入院患者のうち下記の理由（1 つ以上）で静注薬による治療が臨床上適切な者のみに，同薬の緊急時使用が許可される。

1. 経口，吸入のいずれの抗ウイルス薬も奏効しない患者
2. 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
3. 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

FDA は入手した科学的データをレビューし，静注用 peramivir は緊急時使用を許可するための基準を満たしていると結論した。

インフルエンザ治療薬で，FDA が承認した静注用抗ウイルス薬はない。Peramivir は，2009 H1N1 インフルエンザ感染に対して EUA の下に現在使用が許可されている唯一の静注用インフルエンザ治療薬である。

FDAはEUAの権限により，緊急事態の決定および宣言を受けて，入手データを評価した上で，一定の基準を満たした場合に未承認/未認可 [B] 医療用製品の使用や，未承認/未認可の用途による既承認/既認可の医療用製品の使用を許可することができる。この権限は，緊急事態宣言の終結またはFDAによる許可の撤回により無効となる。

A Centers for Disease Control and Prevention

B uncleared

◇関連情報

1）同日付で，peramivir に関連した有害事象の報告義務についての医療従事者向け情報が通知されている。次の URL を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm187710.htm

2） Peramivir の医療従事者向け Fact Sheet は，次の URL を参照。
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187811.pdf

3） Peramivir の患者および親/保護者向け Fact Sheet は，次の URL を参照。
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187799.pdf

---

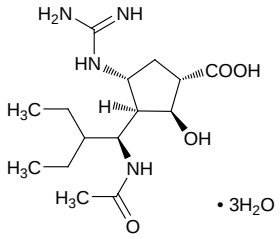
参考情報

＊1： H1N1 インフルエンザに関連した緊急時使用許可（Emergency Use Authorization：EUA）に関する情報は，医薬品安全性情報 Vol.7 No.10（2009/05/14）の米国 FDA 記事を参照。

◎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：PhaseIII（2009/05/21 現在） 海外：PhaseIII（米国，2009/10/27 現在）

※Peramivir の構造式



Vol.7（2009） No.22（10/29）R08

【 米 FDA 】

- **Zanamivir［‘Relenza’］:噴霧投与の禁止**

［‘Relenza’］（zanamivir） inhalation powder must not be nebulized

Safety Information

通知日:2009/10/08

http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM186224.pdf

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm186081.htm

（Web 掲載日:2009/10/09）（抜粋）

◆GlaxoSmithKline（GSK）社からの医療従事者向けドクターレター

GSK 社は，zanamivir［‘Relenza’］粉末吸入剤を可溶化し，人工呼吸器を用いて吸入した患者の死亡報告を受けた。GSK 社は［‘Relenza’］粉末吸入剤について，経口薬が服用できないか専用の吸入器（Diskhaler）で［‘Relenza’］粉末吸入剤の吸入ができないインフルエンザ患者に対し，FDA の承認した包装から粉末を取り出し，さまざまな溶液に溶解した上での噴霧投与が行われていることを認識している。

- Zanamivir［‘Relenza’］粉末吸入剤は液剤としての投与が意図されていないため，ネブライザーや人工呼吸器を用いた投与は推奨しない。
- FDA は噴霧吸入用の zanamivir あるいは［‘Relenza’］を承認していない。Zanamivir を噴霧投与した場合の安全性，有効性および安定性は確立されていない。

上述の死亡は米国外での報告であり，死亡患者は人工呼吸器を装着した妊娠女性で，［‘Relenza’］Rotadisk [A]の粉末から調製したzanamivir溶液を，ネブライザーを通して 3 日間吸入した。死亡原因は人工呼吸器の目詰まりとされた。報告した医師は，人工呼吸器の目詰まりは，噴霧用溶液中の〔［‘Relenza’］粉末吸入剤に含有される〕乳糖により粘着性が生じたためと考えている。

［‘Relenza’］粉末吸入剤は添付文書の指示通りに，添付の専用吸入器を用いて投与すべきである。［‘Relenza’］粉末吸入剤は，有効成分の zanamivir（5 mg）と賦形剤の乳糖（20 mg）の混合物である。この製剤は噴霧投与用に設計，意図されていない。噴霧投与すると，製剤中の乳糖が人工呼吸装置の適切な機能を阻害するリスクがある。

Zanamivir の開発初期に短期間，ネブライザー用の液剤が試験的に検討され，初期段階の試験に関していくつかの記述や出版物があるが，その製剤には，現在販売されている［‘Relenza’］製品に含有される乳糖ベースの粉末は用いられていなかった。

[A] 粉状の zanamivir が円盤状のアルミシート（ディスク）に包装されているもの。Rotadisk は登録商標。

◎Zanamivir〔ザナミビル，抗 A 型/B 型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：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.22（10/29）R09

【 EU EMEA 】

• Oseltamivir［‘Tamiflu’］：CHMPが処方情報改訂を勧告

European Medicines Agency recommends updating［‘Tamiflu’］product information Pandemic influenza（H1N1）website

通知日：2009/10/01

http://www.emea.europa.eu/influenza/newsroom/newsroom.html

EMEA（欧州医薬品庁）の CHMP（医薬品委員会）は，Roche Registration 社の oseltamivir［‘Tamiflu’］の処方情報を改訂するよう勧告した。改訂された処方情報では，パンデミックインフルエンザのアウトブレイク時における 6 カ月未満の小児のインフルエンザ治療，および 1 歳未満の小児における感染者との接触後の予防としての［‘Tamiflu’］の使用に関し，より多くの情報を提供することになる。

CHMPはこれに加えて，1 歳未満の小児への「臨時の処方」（‘extemporaneous’ formulation）における調製や投与に関する詳細な指示を承認するよう勧告した。ここでの臨時の処方とは，使用時に調製することを指す。この場合の指示には，乳幼児に投与するため［‘Tamiflu’］のカプセル剤を用いた溶液の調製法などが示されている [A]。

この処方情報改訂の勧告は，パンデミックインフルエンザアウトブレイク時における抗ウイルス薬の使用に関し，2009 年 5 月に CHMP が採択したガイダンス[*1] にもとづいている。

参考情報

＊1：医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.11（2009/05/28）を参照。
CHMP のこのガイダンスには，インフルエンザ A/H1N1 パンデミックが宣言された場合の，6 カ月未満の小児への oseltamivir［‘Tamiflu’］の使用，および妊娠中や授乳中の女性への zanamivir［‘Relenza’］の使用に関する指示が記載されている。

[A] 処方情報改訂の勧告についての詳細な情報は，次の URL を参照。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/Tamiflu_PI_clean_en.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.7 No.17（2009/08/20），Vol.7 No.11（2009/05/28）

Vol.7（2009） No.22（10/29）R10

【 EU EMEA 】

• EMEAがインフルエンザパンデミック（H1N1）2009 のワクチン 2 製品の承認を助言

European Medicines Agency recommends authorisation of two vaccines for influenza pandemic（H1N1）2009

Press Release

通知日：2009/09/25

http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/60258209en.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）はEC（欧州委員会）に対し，インフルエンザA（H1N1）（豚インフルエンザ）のワクチン2製品の製造販売を承認するよう助言した*[1]。ワクチンはインフルエンザパンデミックに対処する上で最も重要な手段の1つであり，パンデミックインフルエンザウイルスに対する免疫防御を増強させることで，発病や死亡の抑制に効果がある。秋や冬のインフルエンザ流行期が到来する前に承認済ワクチンを使用可能とするため，EMEAのCHMP（医薬品委員会）は迅速に審査を進めた。

今回審査されたワクチンは，［‘Focetria’］（Novartis社）と［‘Pandemrix’］（GlaxoSmithKline社）である*[2]。EU全域におけるワクチンの製造販売承認に関するECの採決は，まもなく行われる見込みである*[3]。ワクチン接種の実施方針は，EMEAが提供する各ワクチンの情報を考慮に入れ，EU加盟各国の政府が決定する。

CHMPは現在，成人（妊婦を含む）および生後6カ月以上の小児に対し，ワクチンを3週間隔で2回接種するスケジュールを推奨している。CHMPは，成人では1回接種で十分な効果が得られる可能性を示す予備データがあることを把握している。EMEAは，数カ月以内に進行中の臨床試験から追加データが得られると予測しており，上記の助言は更新される可能性がある。

［‘Focetria’］と［‘Pandemrix’］は，いわゆる「モックアップ[A]」法を用いて承認された。パンデミックを引き起こす可能性がある別のウイルス株（H5N1インフルエンザウイルス株）を用いて得られた情報にもとづき，パンデミック前のワクチンの開発と承認が可能となった。今回のパンデミックを引き起

[A] Mock-up（本来の意味は「実物大模型」）。新型インフルエンザを想定し，事前にモデルウイルス株を用いて開発したワクチンをモックアップワクチンという。モックアップワクチンとして承認取得後，パンデミック時に同定されたウイルス株を用いて，モックアップワクチンの製造法に従ってワクチンを製造することにより，新たなワクチンの迅速な開発と承認取得が可能となる。詳細は下記のサイトを参照。
http://www.emea.europa.eu/influenza/vaccines/authorisation_procedures.htm（“The mock-up authorisation procedure”の項）
http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/vaccines.htm（“Mock-up vaccines”の項）

こしたA（H1N1）ウイルス株がWHO（世界保健機関）により同定された後，製造業者はこのウイルス株をモックアップワクチンのウイルス株と置き換えて，最終的なパンデミックワクチンを製造した。

季節性インフルエンザワクチンでの長年の経験から，ワクチン製造工程に新たなウイルス株を導入しても，安全性や予防効果に著しい影響を及ぼさないことが示されている。上記2つのワクチン承認に関するCHMPの助言は，モックアップワクチンの承認時に提出された品質，安全性，免疫原性に関する情報（6,000人を超える被験者による臨床試験の情報を含む），およびH5N1からH1N1へのウイルス株変更に関する情報にもとづいている。

成人と小児を対象とした複数の臨床試験が現在進行中であり，これらの結果は2009年10月/11月以降に入手できる予定である。

承認を助言したワクチンの［‘Focetria’］と［‘Pandemrix’］は，「アジュバント」（免疫応答を増強させる物質で，1回の接種に用いるウイルス性物質の量を減らすことができる）を含有している。アジュバントはワクチン製造に広く使用されており，安全性の実績は良好である。［‘Focetria’］のアジュバントは1997年以降，4,500万接種を超える別のインフルエンザワクチンに使用されている。［‘Pandemrix’］のアジュバントは，数千人の被験者による臨床試験で検証されている。

すべての医薬品と同様に，ワクチンが多数の人に接種されると，まれな有害反応が見出される可能性がある。EMEAはワクチン製造業者に対し，EU域内でワクチンの使用が開始され次第，安全性を積極的に調査・モニタリングする計画を実行するよう要求した。これにより，安全性に問題が生じた場合は早急に対策を取ることができる。この一環として製造業者は，各ワクチンにつき約9,000人の承認後安全性調査の実施を約束している。

CHMPは，入手した全情報の評価を継続するとともに，パンデミックの拡大と重大性を考慮し，ワクチンのベネフィットがリスクを確実に上回るよう，必要に応じて助言を行う。

その他の申請は依然審査中であり，これには別のモックアップワクチン1つが含まれている*[4]。

参考情報

＊1　本件に関するQ&Aが同日付で通知されている（下記のリンクを参照）。
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60132109en.pdf

＊2：各ワクチンの製品情報（PI）は，下記のリンクを参照。
［‘Focetria’］
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/Focetria-PU-05-en.pdf
［‘Pandemrix’］
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/Pandemrix-PU-17-en.pdf

＊3：2009年9月29日にECは上記2製品の承認を採択した（下記のリンクを参照）。
http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/09/1384&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en

＊4　2009年10月2日にEMEAは，3つ目のパンデミックワクチンであるBaxter社の

［‘Celvapan’］（モックアップワクチンから製造）の承認を EC に助言した（本号の EU EMEA の記事を参照）。

Vol.7（2009） No.22（10/29）R11

【 EU EMEA 】

• EMEAが 3 つ目のインフルエンザパンデミック（H1N1）2009 ワクチンの承認を助言

European Medicines Agency recommends authorisation of additional vaccine for influenza pandemic （H1N1） 2009

Press Release

通知日：2009/10/02

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/62290809en.pdf

（抜粋）

EMEA（欧州医薬品庁）はEC（欧州委員会）に対し，3つ目のインフルエンザA（H1N1）（豚インフルエンザ）ワクチンである［‘Celvapan’］*[1]（Baxter社）の製造販売を承認するよう助言した。ECによる承認決定の採決はまもなく行われる見込みである*[2]。

EMEAが先ごろ承認を助言した［‘Focetria’］と［‘Pandemrix’］*[3] と同様に，この助言は，製造業者が現在のモックアップワクチン*[4] のインフルエンザウイルス株を，今回のパンデミックを引き起こしたA（H1N1）ウイルス株に置き換えることを許可するものである。

［‘Celvapan’］は，免疫応答を増強させるアジュバントを含有しないワクチンである。EMEAのCHMP（医薬品委員会）は現在，成人（妊婦を含む）および生後6カ月以上の小児に対し，ワクチンを3週間隔で2回接種するスケジュールを推奨している。成人と小児を対象とした複数の臨床試験が現在進行中であり，これらの結果は2009年10月中旬以降に入手できる予定である。

EMEAはBaxter社に対し，EU域内で［‘Celvapan’］の使用が開始され次第，安全性を積極的に調査・モニタリングする計画を実行するよう要求した。この一環としてBaxter社は，約9,000人の承認後安全性調査の実施を約束している。

その他のパンデミックワクチンの承認申請は依然審査中である。

参考情報

＊1：［‘Celvapan’］の製品情報（PI）は下記のリンクを参照。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/emea-combined-h982en.pdf

＊2：2009 年 10 月 6 日に EC は［‘Celvapan’］の製造販売承認を決定した（下記のリンクを参照）。
http://www.emea.europa.eu/influenza/newsroom/newsroom.html

＊3: 本号の EU EMEA の記事を参照。

＊4: モックアップワクチンについては本号の EU EMEA の記事を参照。

以上

連絡先

安全情報部第一室 :天沼 喜美子