



目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- 2型糖尿病治療薬pioglitazone : 膀胱癌のリスク上昇に関連する可能性があるとしてFDAの再レビューで結論.....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2016年10月24～27日PRAC会議での採択分.....6

【カナダHealth Canada】

- インターフェロンβ製品 : 肺動脈性肺高血圧症のリスクを評価.....9

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

## 各国規制機関情報

Vol.15 (2017) No.01 (01/12) R01

### 【米FDA】

- 2型糖尿病治療薬pioglitazone:膀胱癌のリスク上昇に関連する可能性があるとしてFDAの再レビューで結論

**Updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer**

**MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication**

通知日:2016/12/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm532772.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM532691.pdf>

(抜粋)

#### ◆MedWatch Safety Information

##### ◇要約

FDAは、再レビューの結果、2型糖尿病治療薬のpioglitazone(販売名: [‘Actos’], [‘Actoplus Met’], [‘Actoplus Met XR’], [‘Duetact’], [‘Oseni’])は、膀胱癌のリスク上昇に関連する可能性があるとして結論した。Pioglitazone含有製品の製品情報には既にこのリスクに関する警告が記載されているが、新たにレビューした研究について追記するための製品情報改訂をFDAは承認した。

◇ ◇ ◇

##### ◇背景

FDAは、10年間の疫学研究の5年時点における中間結果にもとづき、2010年9月<sup>A</sup>および2011年6月<sup>B</sup>に、膀胱癌のリスクの可能性について国民一般に注意喚起した。FDAは、2011年8月に、このリスクに関する警告を盛り込むためpioglitazone含有製品の製品表示を改訂し、製造業者に対して、研究に修正を加え10年間まで継続するよう求めた。

Pioglitazoneは、成人の2型糖尿病患者において血糖コントロールを改善するため、食事・運動療法との併用で承認を受けている。Pioglitazoneは生体のインスリン感受性を高めることにより効果を発揮する。2型糖尿病は、治療しなかった場合、失明、神経や腎臓の障害、心疾患など、重篤な問題を引き起こすおそれがある。

<sup>A</sup> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.8 No.22 (2010/10/28) 参照。

<sup>B</sup> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.14 (2011/07/07) 参照。

## ◇勸告

医療従事者は、活動性膀胱癌の患者にpioglitazoneを使用すべきではない。また、膀胱癌の既往のある患者では、pioglitazoneの使用開始前にベネフィット/リスクを慎重に検討すべきである。

患者は、pioglitazoneの使用開始後に以下の徴候・症状のいずれかが発現した場合、膀胱癌の可能性があるため、担当医に連絡すべきである。

- 血尿または赤色の尿
- 尿意切迫感の新規発現または増悪
- 排尿時痛

## ◆Drug Safety Communication

### ◇データの要約

FDAは、pioglitazoneの使用に伴う膀胱癌のリスクを評価した疫学研究(公表されたもの)について、システマティックなレビューを行った。Pioglitazoneの使用に伴い膀胱癌のリスク上昇が示された研究もあれば、そうではない研究もあった。レビューした研究全体の中で結果に一貫性がみられなかったことを、以下の研究を紹介することにより説明する。

Pioglitazoneの製造業者であるTakeda Pharmaceuticals社は、カイザー・パーマネンテ・北カリフォルニア(Kaiser Permanente Northern California: KPNC)のデータベースに収載された糖尿病患者を対象として、10年間の前向きコホート研究を実施した。同研究には、1997年1月1日～2002年12月31日にKPNCの糖尿病レジストリに登録されていた患者が組み入れられた。患者は2012年12月31日まで追跡された。FDAは、2011年6月にDrug Safety Communication<sup>B</sup>を発行し、5年時点での中間結果を公表した。中間結果によれば、pioglitazoneの使用歴のある患者(ever user)群には、使用歴のない患者(never user)群に比べ、膀胱癌のリスクに有意な上昇は見出されなかった[ハザード比(HR) 1.2; 95%信頼区間(CI) [0.9～1.5]]。しかしながら、pioglitazoneの用量と使用期間が増加するのに伴い、有意ではないが膀胱癌のリスクの上昇がみられた。FDAは今回、この研究の10年目の最終結果をレビューした<sup>1)</sup>。研究には最終的に、pioglitazoneのnever userが計158,918人、pioglitazoneのever userが34,181人組み入れられていた。Never userの平均追跡期間は8.9年、ever userは6.1年であった。新たに膀胱癌と診断された症例はnever userで1,075例、ever userで186例であった。Pioglitazoneのever useは、never useと比べ、膀胱癌のリスク上昇に関連していなかった(調整済みHR 1.06; 95%CI [0.89～1.26])。この研究結果でも、使用期間が増加するのに伴いリスクが上昇する傾向がわずかにみられたが、この傾向は統計的に有意でなく、偶然によるものであった可能性がある。10年目の最終結果では、関連に統計的有意性がなく、5年時点での中間結果よりも関連が弱まった。しかしながら、関連の方向性(リスクが上昇する方向であること)は、中間結果と変わらなかった。

PROactive<sup>C</sup>試験には、2001年5月～2002年4月に、進展した大血管疾患のある欧州18カ国の2

<sup>C</sup> PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events

型糖尿病患者が組み入れられた<sup>3)</sup>。患者は、使用中の糖尿病治療薬に加え、pioglitazone (2,605人)またはプラセボ (2,633人)を上乗せする群に二重盲検下で無作為に割り付けられた。患者は、2004年11月～2005年1月に、臨床試験での最後の受診を完了した。PROactive臨床試験期間終了後、心血管系のアウトカムおよび悪性疾患の発現について調査するため、フォローアップの観察研究が実施された<sup>4)</sup>。PROactive試験の最後の受診を完了した患者4,873人のうち、73.9%の患者が観察研究に組み入れられた。フォローアップ研究に登録された患者での、統合した追跡期間(臨床試験+観察研究)の中央値は12.8年であった。臨床試験期間では、pioglitazone使用患者で膀胱癌の症例数に不均衡が観察されたが[相対リスク(RR)2.83;95%CI[1.02～7.85]]、12.8年の統合追跡期間では、この不均衡はみられなかった(HR 1.00;95% CI[0.59～1.72])。

Tuccoriら<sup>2)</sup>は、pioglitazoneの使用と膀胱癌との関連について評価するため、後ろ向きコホート研究を実施した。この研究では、英国の臨床診療研究データリンク(Clinical Practice Research Datalink: CPRD)を用いて、2000年1月1日～2013年7月31日に新たに糖尿病治療薬の使用を開始した患者から成るコホートを特定し、2014年7月31日まで追跡を行った。患者数は145,806人(pioglitazoneの新規使用者は10,951人)で、平均追跡期間は4.7年であったが、その期間中、622人の患者が膀胱癌の診断を受けた。このうち、54人は、pioglitazoneの使用後に膀胱癌が発現した。Pioglitazoneの使用に伴う膀胱癌の調整済みHRは、チアゾリジン系薬不使用の場合に比べ、1.63(95%CI[1.22～2.19])であった。Pioglitazoneの累積使用期間および累積使用量の増加と、膀胱癌のリスクについて、傾向検定で統計的に有意な関連が観察された。

総合的にみて、pioglitazoneは膀胱癌のリスク上昇に関連する可能性があるとしてFDAは結論し、新たにレビューしたこれらの研究の情報を記載するため、製品表示を改訂した。

## 文 献

- 1) Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015;314:265-77
- 2) Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016 Mar 30;352:i1541.
- 3) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- 4) Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:266-73.

## 関連情報

•FDAのpioglitazone関連情報サイト:

[http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/  
ucm109136.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109136.htm)

---

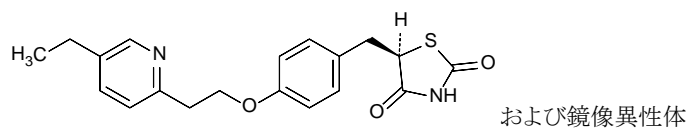
## ◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.11 (2012/05/24), 【EU EMA】Vol.9 No.17 (2011/08/18),

【米FDA】Vol.9 No.14 (2011/07/07), Vol.8 No.22 (2010/10/28)

## 薬剤情報

◎Pioglitazone〔ピオグリタゾン塩酸塩, Pioglitazone Hydrochloride (JP), チアゾリジン系血糖降下薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



Vol.15 (2017) No.01 (01/12) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2016年10月24～27日PRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 24-27 October 2016

Signal management

通知日:2016/11/10

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2016/11/WC500215707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/11/WC500215707.pdf)

(Web掲載日:2016/11/21)

(抜粋)

本記事は、2016年10月24～27日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>の会議で討議されたシグナルに関し、PRACが採択した勧告の概要である。

PRACからMAH<sup>B</sup>に補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する。規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬のシグナルではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)<sup>C</sup>へ承認を得るため提出され、各国承認薬のシグナルでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)<sup>D</sup>へ情報提供のため提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国に対し、追加解析を実施するよう勧告する場合もある。

中央承認薬については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2016年11月7～10日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)については、CHMPが評価する。

各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

◇ ◇ ◇

---

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>B</sup> marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

<sup>C</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use

<sup>D</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル<sup>E</sup>

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAH <sup>B</sup> への勧告内容
cobicistat含有医薬品: ・cobicistat ・cobicistat/atazanavir sulfate 合剤 ・cobicistat/darunavir合剤 ・cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide 合剤; ・cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 合剤	副腎皮質ステロイドとの相互作用により副腎抑制をきたす <sup>F</sup> 。	2016年9月26日付の左記シグナルに関するPRACの勧告 <sup>G</sup> を再レビューした結果, cobicistat含有医薬品の製品情報の文言に関する勧告内容に変更はないが, 副腎皮質ステロイド製品の製品情報については以下のように文言を変更するようPRACが勧告。  Beclomethasone含有製品(外用薬を除く)について:他の副腎皮質ステロイドに比べ, CYP3A代謝への依存度が低く, 相互作用のリスクが低いため, 勧告内容を緩和。  Beclomethasone以外の副腎皮質ステロイド(外用薬を除く)について:クッシング症候群および副腎抑制の症例に関する記載を削除(すべての副腎皮質ステロイドについて報告されたわけではないため)。
olanzapine	下肢静止不能症候群 (RLS) <sup>H</sup>	EudraVigilance および文献からの olanzapine と RLSとの関連を支持するエビデンスを検討した結果, olanzapine および olanzapine pamoate の製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出 (RLSに関する情報を記載)。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル<sup>E</sup>

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
enzalutamide	肝毒性	補足情報を2017年1月4日までに提出。
nivolumab ; pembrolizumab	移植拒絶反応	補足情報を2017年1月4日までに提出。

<sup>E</sup> 訳文では, 原則として日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品を対象とした。(訳注)

<sup>F</sup> 2016年12月14日付英MHRAのDrug Safety Update - December 2016でも取り上げている。(訳注)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadminsitration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects>

<sup>G</sup> 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.14 No.22 (2016/11/02) 参照。(訳注)

<sup>H</sup> restless legs syndrome 「レストレスレッグス症候群」, 「むずむず脚症候群」とも呼ばれる。(訳注)

### 3. その他の勧告が行われたシグナル<sup>E</sup>

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
フルオロキノロン系薬 (全身用): ciprofloxacin; enoxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin	ぶどう膜炎	Moxifloxacinについて: PSUSA <sup>I</sup> の中で討議。 他のフルオロキノロン系薬について: 通常のファーマコビジランスによる対応。
riociguat <sup>J</sup>	特発性間質性肺炎 (IIP) <sup>K</sup> に伴う肺高血圧症 (PH) <sup>L</sup> の患者での死亡および重篤な有害事象の増加 (単一の臨床試験において) <sup>M</sup>	通常のファーマコビジランスによる対応。

#### 関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて、詳しくは下記サイトを参照:  
Questions and Answers on signal management  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf)

<sup>I</sup> PSUR Single Assessment (PSUSA): 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR (Periodic Safety Update Report, 定期的安全性最新報告)の統一評価。

<sup>J</sup> 詳しくは医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.14 No.15 (2016/07/28) R02参照。(訳注)

<sup>K</sup> idiopathic interstitial pneumonia

<sup>L</sup> pulmonary hypertension

<sup>M</sup> 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.14 No.15 (2016/07/28)参照。(訳注)



**Vol.15 (2017) No.01 (01/12) R03**

**【 カナダ Health Canada 】**

**●インターフェロンβ製品: 肺動脈性肺高血圧症のリスクを評価**

**Interferon beta products - Assessing the Potential Risk of Pulmonary Arterial Hypertension  
Safety Reviews**

通知日: 2016/11/02, 2016/11/30(更新)

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/interferon-beta2-eng.php>

◇重要なメッセージ

- インターフェロンβ製品は一部の病型の多発性硬化症の治療に用いられる。
- Health Canadaは、EMAが多発性硬化症治療用インターフェロンβ製品の使用と肺動脈性肺高血圧症のリスクとが関連する可能性を見出したことを受け、安全性レビューを実施した。
- Health Canadaの安全性レビューの結果、多発性硬化症治療用インターフェロンβ製品の使用と肺動脈性肺高血圧症の発現リスクが関連する可能性がある結論された。この副作用のリスクを盛り込み、カナダでのインターフェロンβ製品の製品安全性情報が改訂された。

◇背景

Health Canadaは、インターフェロンβ製品の使用と肺動脈性肺高血圧症のリスクが関連する可能性をEMAが見出したという報告を受け、安全性レビューを実施した。肺動脈性肺高血圧症は、治療しなかった場合、生命を脅かすおそれがある。製造業者からの安全性報告や公表された症例報告に、多発性硬化症治療のためインターフェロンβ療法を受けている患者での肺動脈性肺高血圧症の症例が報告されている。

◇カナダでの使用状況

- インターフェロンβ製品は、多発性硬化症の治療に用いられる。
- カナダでは2種類のインターフェロンβ製品(処方箋薬のみ)の販売が承認されている。インターフェロンβ-1a(['Avonex']および['Rebif'])と、インターフェロンβ-1b(['Betaseron']および['Extavia'])である。
- このうち、カナダで最初に上市された製品は['Betaseron']で、1995年であった。

◇安全性レビューの結果<sup>A</sup>

- レビュー時点で、インターフェロンβの使用と関連する可能性のある肺動脈性肺高血圧症の症例がカナダで2例報告されており、いずれの症例も、患者は肺動脈性肺高血圧症の治療、お

---

<sup>A</sup> 本安全性レビューは、科学・医学文献、カナダ国内外の副作用報告、カナダ国内外でのインターフェロンβ製品の使用実態に関する知見などにもとづいて行われた。

よびインターフェロンβの使用中止により、症状が改善した<sup>1), B</sup>。

- 世界全体では、インターフェロンβの使用患者での肺動脈性肺高血圧症が136例報告されている(そのうち2例がカナダでの症例)。14例で、肺動脈性肺高血圧症はインターフェロンβの使用に関連していたと考えられる。残りの症例では、入手情報が限られていたため、結論に至らなかった。
- レビュー時点で、肺動脈性肺高血圧症のリスクに関する情報は、カナダのどのインターフェロンβ製品の製品安全性情報にも記載されていなかった。

#### ◇結論および措置

- Health Canadaの安全性レビューで、肺動脈性肺高血圧症はインターフェロンβ製品の使用による極めてまれな副作用であると結論された。肺動脈性肺高血圧症は生命を脅かすおそれがあることから、医療従事者および患者にこのリスクについて知らせるべきである。
- Health Canadaは製造業者と共同で取り組み、インターフェロンβ製品のカナダでの製品安全性情報に肺動脈性肺高血圧症のリスクが記載された。

#### 文 献

- 1) Gibbons E, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension associated with interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Can Resp J*. 2015;22(5):263-265. (Canadian case)

---

#### 薬剤情報

◎Interferon Beta[{インターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え)}, {Interferon Beta-1a(Genetical Recombination)}], 多発性硬化症治療薬] 国内:発売済 海外:発売済

◎Interferon Beta[{インターフェロン ベータ-1b(遺伝子組換え)}, {Interferon Beta-1b(Genetical Recombination)}], 多発性硬化症治療薬] 国内:発売済 海外:発売済

※INNでは、interferon beta-1a とinterferon beta-1b はいずれもinterferon betaに含まれる。

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子

---

<sup>B</sup> カナダでの報告はCanada Vigilance Online Databaseにより入手できる。下記サイトを参照:  
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>