

医薬品安全性情報 Vol.9 No.17 (2011/08/18)

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)】

- Dronedarone [‘Multaq’]: 死亡および重篤な心血管系有害事象のリスク上昇 2
- 経口骨粗鬆症治療薬(ビスホスホネート系薬): 食道癌リスク上昇の可能性に関する進行中の安全性レビュー 5
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2011年6月) 8

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Pioglitazone: 膀胱癌のわずかなリスクを減少させるため EMA が新たな禁忌と警告を推奨—2型糖尿病の限られた患者集団ではベネフィット/リスク・バランスは依然として良好 12

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.21, No.3, 2011
 - Health Canada が 2010 年に受けた有害反応報告 14
- Metoclopramide: 異常な筋運動のリスクに関する警告の強化 19

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.9(2011) No.17(08/18)R01

【米FDA】

● Dronedarone[‘Multaq’]:死亡および重篤な心血管系有害事象のリスク上昇

Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events Drug Safety Communication

通知日:2011/07/21

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm>

FDAは、永続性心房細動患者における抗不整脈薬dronedarone[‘Multaq’]の影響を評価したPALLAS試験(Permanent Atrial fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy)^Aのデータをレビューしている。この試験のデータモニタリング委員会は[‘Multaq’]服用患者ではプラセボ服用患者と比較して死亡が2倍に増加し、脳卒中および心不全による入院も2倍に増加したことを見出し、試験は早期中止となった。[‘Multaq’]は現在、上記の患者集団とは異なるが関連する患者集団での使用が承認されている(Dronedarone[‘Multaq’]についての項を参照)。[‘Multaq’]の承認は、別の試験(ATHENA試験)において、同薬の服用がプラセボ服用と比較して死亡数減少と関連していた結果にもとづいている¹⁾。

PALLAS試験は、Sanofi Aventis社([‘Multaq’]の製造業者)主導の試験であり、65歳以上の永続性心房細動患者における[‘Multaq’]の下記の臨床上のベネフィットを評価するため実施されていた。

- ・主要な心血管系事象(脳卒中、全身性動脈塞栓症、心筋梗塞、心血管死)の減少
- ・心血管系事象による予定しない入院または原因を問わない死亡の減少

重要な問題は、永続性心房細動患者を対象としたPALLAS試験での好ましくない結果が、承認された適応[永続性でない(発作性や持続性の)心房細動]で[‘Multaq’]を服用している患者にも当てはまるか否か、またどのように当てはまるかということである(データの要約を参照)。

現時点では、永続性でない心房細動の治療で[‘Multaq’]を服用している患者は、服用を継続すべきかを担当の医療従事者に相談すべきである。患者は、医療従事者に相談せず[‘Multaq’]の服用を中止すべきではない。医療従事者は、永続性心房細動患者に[‘Multaq’]を処方すべきではない。

FDAは2011年1月に、[‘Multaq’]の服用で報告されたまれであるが重度の肝障害の症例に関して通知した^{B)}。

^{A)} <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01151137?term=pallas&rank=1>

^{B)} 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.04(2011/02/17)参照。

- …… Dronedarone[‘Multaq’]について ……
- Dronedarone[‘Multaq’]は、発作性または持続性の心房細動または心房粗動の患者で、心房細動や心房粗動の最近の既往があり、心血管系のリスク因子を有し、正常な洞調律であるか電氣的除細動により洞調律に回復する患者において、心血管系入院のリスクを低下させるために用いられる([‘Multaq’]添付文書を参照^C)。
 - 2009年7月の承認から2011年6月までに米国の外来薬局で、[‘Multaq’]の処方約百万件が調剤され、約241,000人の患者が同薬を受け取った²⁾。
- ……

◇医療従事者向けの追加情報

- 永続性心房細動患者に[‘Multaq’]を処方しないこと。
- FDA は、PALLAS 試験の予備的結果が、発作性や持続性の心房細動または心房粗動のため [‘Multaq’]を服用している患者にも当てはまるか否か、またどのように当てはまるかを評価している。
- PALLAS 試験では、データの品質保証がまだ実施されておらず、判定が完了していないため、試験結果は現時点では予備的なものとみなされる。
- 同薬に関連する有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること^D。

◇データの要約

Sanofi Aventis 社は、「永続性心房細動を有し、他のリスク因子を有する患者において、標準療法に加えて dronedarone 400 mg の1日2回の併用が臨床的なベネフィットをもたらすかを評価する無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験」(PALLAS 試験)を実施した。この試験は大規模なアウトカム試験であり、永続性心房細動患者での dronedarone の有効性の評価を目的としていた。

PALLAS 試験の適格基準は、65歳以上で、永続性心房細動(無作為化前の少なくとも6カ月間心房細動/心房粗動が継続し、洞調律回復を行う予定のない患者と定義)を有し、規定された心血管系リスク因子を1つ以上有する患者であった。

データモニタリング委員会は2011年7月、PALLAS 試験の予備的データをレビューし、[‘Multaq’]群では、複合主要評価項目(心血管死/心筋梗塞/脳卒中/全身性塞栓症、および死亡/予定しない心血管系入院)の双方において心血管系事象が有意に増加し、その他の心血管系事象も増加したと結論した(表1)。その結果、PALLAS 試験は中止された。

^C http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022425s010lbl.pdf

^D MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

表 1:PALLAS 試験でみられた事象(2011年6月30日現在)

	['Multaq']群 N=1572 n (%)	プラセボ群 N=1577 n (%)	ハザード比	p 値
心血管死, 心筋梗塞, 脳卒中, 全身性塞栓症*	32 (2)	14 (0.9)	2.3	0.009
死亡, 予定しない心血管系入院*	118 (7.5)	81 (5.1)	1.5	0.006
死亡	16 (1)	7 (0.4)	2.3	0.065
心筋梗塞	3 (0.2)	3 (0.2)	1.0	1
脳卒中	17 (1.1)	7 (0.4)	2.4	0.047
心不全による入院	34 (2.2)	15 (1)	2.3	0.008

*: 複合主要評価項目

注: 上記のデータは製造業者が提出した予備的なデータであるため, 品質保証がなされておらず, 判定が完了していない。

文献

- 1) Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Feb 12;360(7):668-78.
- 2) Source: SDI, Vector One®: National (VONA) and Total Patient Tracker (TPT). July 2009 ~ June 2011. データ抽出 2011年7月18日

関連情報

•FDA の dronedarone 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm240024.htm>

参考情報

※本件に関し, 欧州の EMA(7月21日付), カナダの Health Canada(7月29日付)からも通知が行われている。

EMA:

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001315.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Health Canada:

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/multaq_2_hpc-cps-eng.php

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.9 No.04(2011/02/17)

薬剤情報

©Dronedarone [Dronedarone hydrochloride (USAN), 抗不整脈薬] 国内: Phase II (2011/7/13 現在) 海外: 発売済

Vol.9(2011) No.17(08/18)R02

【 米 FDA 】

- 経口骨粗鬆症治療薬(ビスホスホネート系薬):食道癌リスク上昇の可能性に関する進行中の安全性レビュー

Ongoing safety review of oral osteoporosis drugs (bisphosphonates) and potential increased risk of esophageal cancer

Drug Safety Communication

通知日:2011/07/21

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263320.htm>

FDA は、経口ビスホスホネート系薬の使用と食道癌リスク上昇との関連について評価するため、公表された研究データを引き続きレビューしている。これらの研究から、相反する結果が得られている。

FDA は現時点で、骨粗鬆症患者での重篤な骨折のリスク低減における経口ビスホスホネート系薬のベネフィットは、依然として潜在的リスクを上回っていると考えている。

FDA のレビューは進行中であり、FDA は経口ビスホスホネート系薬を服用している患者で食道癌のリスクが高まるとは結論していない。食道癌は、特に女性にはまれであることに留意することも重要である。

FDA がこれまでにレビューした最大規模の研究は、英国のデータベース GPRD (General Practice Research Database)を用いた2つの疫学研究である。1つの研究では、食道癌のリスク上昇はみられなかった¹⁾。もう1つの研究では、同薬を10回以上処方されていた患者や、同薬を3年以上服用していた患者で、食道癌のリスクが2倍に増えていた²⁾。異なるデータベースを用いてこの問題を研究している他の研究者は、リスクの上昇も低下も報告していない³⁾(これらの研究に関する追加情報は Data Summary を参照)。

患者は、経口ビスホスホネート系薬使用のベネフィットとリスクについて、医療従事者と話し合うべきである。経口ビスホスホネート系薬を服用する患者は、可能性のある有害事象を最小限に抑えるため、服用指示に特に注意を払うこと。

FDA は、ビスホスホネート系薬の安全性と有効性を裏付けるため、利用可能なデータを引き続き評価し、追加情報が得られた場合は、最新情報を公表する予定である。

…… ビスホスホネート系薬について ……………

- 骨粗鬆症の予防と治療とともに、パジェット病など他の骨疾患の治療にも一般的に使用される。骨粗鬆症は、骨が弱くなり、骨折しやすくなる疾患である。
- ビスホスホネート系薬には、alendronate [‘Fosamax’], risedronate [‘Actonel’], ibandronate [‘Boniva’], risedronate delayed release [‘Atelvia’], etidronate [‘Didronel’], tiludronate [‘Skelid’]などがある。

- ・食道刺激症状を引き起こすことがある。食道刺激症状は、食道炎(炎症)や食道潰瘍(びらん)を生じることがあり、どちらも出血の可能性がある。経口ビスホスホネート系薬が適切に処方され、患者が決められた服用指示に従っている場合は、これらの食道疾患のリスクは低い。

.....

◇患者への追加情報

- ・経口ビスホスホネート系薬が服用患者の食道癌発生率に影響するかについては、相反する情報がある。
- ・経口ビスホスホネート系薬の服用指示を厳守すること。薬を起床後朝一番に、コップ一杯の水とともに服用すること。経口ビスホスホネート系薬の服用後、少なくとも 30～60 分は横になったり、飲食をしたりしないこと。
- ・嚥下困難、胸痛、胸やけが起きた場合や悪化した場合、あるいは嚥下時に異常や痛みを感じた場合は、担当の医療従事者に相談すること。これらは食道疾患の徴候である可能性がある。
- ・飲み下しの遅れがある場合や、最低 30 分～60 分間、直立や真っ直ぐ座ることができない場合、または血中カルシウム濃度の低い場合は、経口ビスホスホネート系薬を服用しないこと。
- ・経口ビスホスホネート系薬のベネフィットとリスクについて担当の医療従事者と話し合い、服用期間についても相談すること。
- ・経口ビスホスホネート系薬について疑問や懸念があれば医療従事者と話し合うこと。
- ・副作用を経験した場合は、FDA MedWatch プログラムに報告すること^A。

◇医療従事者への追加情報

- ・FDA は、経口ビスホスホネート系薬の服用が食道癌のリスクを高めるとは結論しておらず、このリスクに関しては相反するデータがある。
- ・無症候の患者に内視鏡検査を推奨するにはデータが不十分である。
- ・経口ビスホスホネート系薬の決められた服用指示を守らない患者で特に、食道炎およびその他の食道事象が報告されている。
- ・処方された経口ビスホスホネート系薬の服用指示を厳守するよう、患者に指示すること。
- ・経口ビスホスホネート系薬に関連する有害事象を、FDA MedWatch プログラムに報告すること^A。

◇データの要約

2009 年 1 月に、経口ビスホスホネート系薬を処方された患者における食道癌について FDA に提出された報告の症例集積レポートが公表された⁴⁾。それ以来、経口ビスホスホネート系薬と食道癌との関連を調査した疫学研究がいくつか実施され、矛盾した結果が出ている。公表された研究で最も大規模な 2 研究は、英国の GPRD のデータを使用したものである。

1 つの研究では、経口ビスホスホネート系薬を服用している患者と服用していない患者で、食道癌の割合を比較している。この研究では食道癌のリスク上昇はみられなかった¹⁾。同じデータベー

^A MedWatch Online のサイト:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

スを使用したもう1つの研究では、経口ビスホスホネート系薬を10回以上処方された患者や同薬を3年以上服用していた患者で食道癌のリスクが2倍に増えたという結果が示されている²⁾。

他の研究者もこの問題を研究しており、デンマークの大規模なコホートでは、骨折患者で経口ビスホスホネート系薬使用者(服用期間の中央値は1.5年)は、経口ビスホスホネート系薬を服用していなかった骨折患者と比較し、食道癌のリスクが有意に低いという結果が得られている³⁾。Alendronate [‘Fosamax’]の使用者と非使用者に関するより長期の追跡調査では、alendronate 使用者の方が食道の内視鏡検査を受けた回数が多いが、食道癌発生数は多くなく、食道癌による死亡数も多くないという結果が出ている⁵⁾。

これらの研究間での方法の相違が、矛盾した結果の原因であるかもしれない。また、これらの研究は無作為化ではなく観察によるものであるため、バイアスや交絡の影響を受ける。例えば、経口ビスホスホネート系薬の胃腸への副作用により患者が内視鏡検査を受ける割合が増え、それが癌の早期発見や服用中止につながったかもしれない。現時点では、関連の可能性について確定的な結論を出すには情報が不十分であり、FDA は安全性レビューを継続中である。異なるデータベースを用いたさらなる研究を行う必要があると考えられる。

文 献

- 1) Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010;304:657-63.
- 2) Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010;341:doi:10.1136/bmj.c4444.
- 3) Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:1789.
- 4) Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360:89-90.
※医薬品安全性情報 Vol.7 No.05(2009/03/05) R10L
- 5) Abrahamsen B, et.al. The risk of oesophageal and cancer incidence and mortality in alendronate users: a national cohort study. 3rd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society and the International Bone and Mineral Society, May 2011.

関連情報

・FDA の経口ビスホスホネート系薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm101551.htm>

薬剤情報

- ◎ Alendronic Acid [アレンドロン酸ナトリウム水和物, Alendronate Sodium Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Risedronic Acid [リセドロン酸ナトリウム水和物, Sodium Risedronate Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Ibandronic Acid [イバンドロン酸ナトリウム水和物, Ibandronate Sodium Hydrate, (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: Phase II/III (2011/08/09 現在) 海外: 発売済
- ◎ Etidronic Acid [エチドロン酸二ナトリウム, Etidronate Disodium (JP), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Tiludronic Acid [Tiludronate Disodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.17 (08/18) R03

【 米 FDA 】

- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年6月)

2011 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—June

FDA MedWatch

通知日: 2011/07/16

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

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版^Aには改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告,

P (precautions): 使用上の注意, AR (adverse reactions): 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報, REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy): リスク評価・軽減対策, PCI: Patient Counseling Information

^A 詳細版はFDAの表示改訂サイト(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm261325.htm>)で医薬品名をクリックすることにより詳細が閲覧できる。

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Fioricet with Codeine (butalbital, acetaminophen, caffeine, and codeine phosphate) Capsules <i>*APAP class change</i>	○					
Talacen (pentazocine hydrochloride and acetaminophen) tablets <i>*APAP class change</i>	○					
Ultracet (tramadol HCl/acetaminophen) tablets <i>*APAP class change</i>	○					
Simcor (niacin extended-release/simvastatin) tablets		○	○	○	○	
Sumavel DosePro (sumatriptan) injection for subcutaneous use		○				
Vytorin (ezetimibe/simvastatin) tablets		○	○	○	○	
Zmax (azithromycin extended release) for oral suspension		○	○	○	○	
Zocor (simvastatin) tablets		○	○	○	○	
Avalide (irbesartan/hydrochlorothiazide) tablets			○	○		
Avodart (dutasteride) soft gelatin capsules			○	○		
Corgard (nadolol) tablets			○			
Corzide (nadolol and bendroflumethiazide) tablets			○			
Diflucan (fluconazole) tablets, I.V, and oral suspension			○			
Ditropan XL (oxybutynin chloride) tablets			○	○		
Diovan (valsartan) tablets			○	○		PCI
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) tablets <i>*eye problems</i>			○			
Feraheme (ferumoxylol) injection			○	○		
Jalyn (dutasteride and tamsulosin) capsules			○	○		
Kenalog-10 (triamcinolone acetonide) injection and Kenalog-40 (triamcinolone acetonide) injection			○		○	
Nexium (esomeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension, delayed-release capsules and (esomeprazole sodium) for injection			○	○	○	PCI/PPI
Photofrin (porfimer sodium) for injection			○	○	○	
Prilosec (omeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension and delayed-release capsules			○	○		PPI

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Proscar (finasteride) tablets			○	○		
Prozac Pulvules (fluoxetine hydrochloride) capsules for oral use and Prozac Weekly (fluoxetine hydrochloride) delayed-release capsules			○	○	○	
Renagel (sevelamer hydrochloride) tablets and Renvela (sevelamer carbonate) powder for oral suspension and tablets			○	○		
Tekturna HCT (aliskiren/hydrochlorothiazide) tablets <i>*eye problems</i>			○	○	○	
Torisel (temsirolimus) injection			○	○		
Venofer (iron sucrose) injection			○	○		
Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) tablets			○	○		
Atacand (candesartan cilexetil) tablets and Atacand HCT (candesartan/cilexetil hydrochlorothiazide) tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Benicar (olmesartan medoxomil) tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Calan (verapamil hydrochloride) tablets				○	○	
Diovan (valsartan) tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Dilacor XR (diltiazem hydrochloride) extended release capsules				○		
Invega Sustenna (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension				○		
Lotensin HCT (benazepril HCl and hydrochlorothiazide) tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Lotrel (amlodipine besylate and benazepril hydrochloride) tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		
Pepcid (famotidine) tablets				○	○	
Propecia (finasteride) 1 mg tablet				○	○	
Tribenzor (olmesartan medoxomil / amlodipine / hydrochlorothiazide) tablets				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Twynsta (telmisartan/amlodipine) tablets <i>*NSAID interaction</i>				○		○
Busulfex (busulfan) injection					○	
Lupron Depot (leuprolide acetate) suspension					○	
Multaq (dronedaron hydrochloride) tablets					○	
Mycamine (micafungin sodium) for injection					○	
Neulasta (pegfigrastim) injection					○	
Risperdal (risperidone) tablets, oral solution, Risperdal M-Tab (risperidone) orally disintegrating tablets, and Risperdal Consta (risperidone) long-acting injection.					○	
Temodar (temozolomide) for Injection; vial and capsules					○	
Lyrica (pregabalin) capsules and oral solution						MG
Omeprazole delayed-release tablets [OTC generic]						PCI

参考情報

***APAP class change:** 表中のアセトアミノフェン配合薬に関する表示改訂。「枠組み警告」に、重度の肝不全のリスクが追加された。

***eye problems:** 表中のヒドロクロチアジド配合錠に関する表示改訂。ヒドロクロチアジド(スルファミド)が特異体質反応として一過性の近視や急性閉塞隅角緑内障を引き起こすことがあるとの情報が、「警告および使用上の注意」の項に追加された。

***NSAID interaction:** 表中の降圧薬とNSAID(COX-2 選択的阻害薬)の併用に関する表示改訂。「副作用」の項に、急性腎不全を含む腎機能低下および降圧効果の減弱が追加された。

Vol.9(2011) No.17(08/18)R04

【 EU EMA 】

- **Pioglitazone**:膀胱癌のわずかなリスクを減少させるためEMAが新たな禁忌と警告を推奨—2 型糖尿病の限られた患者集団ではベネフィット/リスク・バランスは依然として良好

European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer—Benefit-risk balance remains positive in a limited population of type 2 diabetics

Press release

通知日:2011/07/21

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001311.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMA の医薬品委員会 (CHMP) は、抗糖尿病薬である pioglitazone 含有医薬品と膀胱癌の発生に関するレビューを終了し、これらの医薬品は依然として特定の 2 型糖尿病患者に対して有効な治療選択肢であるが、これらの医薬品を服用している患者で膀胱癌のわずかなリスク上昇がみられることを確認した。さらに CHMP は、個々の患者での治療の有効性と安全性の定期的な見直しの要求を含め、患者の選択と除外を適切に行うことにより、このわずかなリスク上昇を低下させることができると結論した。

医師に対し、現在あるいは過去に膀胱癌に罹患した患者、または肉眼的血尿があり検査をしていない患者にはこれらの医薬品を使用しないよう助言する。Pioglitazone 治療を始める前に、膀胱癌のリスク因子を評価すべきである。高齢者では、年齢に関連したリスクを踏まえて治療開始前と治療中にベネフィットとリスクのバランスを注意深く検討すべきである。医師は、十分なベネフィットを得ている患者だけが pioglitazone の治療を継続することを確実にするため、3~6 カ月後に(さらにその後も定期的に)pioglitazone に関する患者の治療を見直すべきである。

CHMP は、前臨床試験、臨床試験、疫学研究の結果や自発報告など、膀胱癌の発生に関する入手可能なデータをすべてレビューした。CHMP はまた、糖尿病/内分泌学に関する科学諮問委員会(SAG)からの助言も検討した。

CHMPは、さまざまなデータからのエビデンスにより、pioglitazoneには膀胱癌のわずかなリスク上昇がみられると結論した。最近の疫学研究^Aから得られたデータは、pioglitazoneによる治療を受けた糖尿病患者(特に、最も長期間、最も累積投与量の高い治療を受けた患者)で膀胱癌のリスクがわずかに上昇することを指摘している(相対リスク;1.12~1.33)。

さらに、無作為化比較臨床試験のメタアナリシスにおいて、pioglitazone を服用した患者 12,506 人中 19 人(0.15%)が膀胱癌を発症したが、これに比べて pioglitazone を服用していない患者では 10,212 人中 7 人(0.07%)であった。短期治療によるリスクの可能性は否定できない。

^A カイザー・パーマネンテ・北カリフォルニア研究, フランス CNAMTS コホート研究, GPRD 症例対照研究

CHMPは、SAGの推奨に従い、他の治療法の効果が十分でなく、かつ、pioglitazoneによる治療からベネフィットを得られる患者が一部存在すると結論した。CHMPは、現行のpioglitazoneの適応をさらに制限することは不可能であるとしている。その代わり医師に対し、患者を注意深く選択し、治療が奏効しているかをモニターするよう助言する。CHMPは、治療が奏効している患者ではベネフィットがリスクを上回ると結論している。

CHMPは、膀胱癌の種類、進行度、重症度について、pioglitazone治療患者と非治療患者を比較したさらなる解析が必要であるとしている。膀胱癌のリスクがpioglitazoneの早期の影響であるか、または使用の長期化と累積投与量の増加に伴うかは依然として不明である。CHMPは販売承認取得者に対し、リスク最小化策のためのエビデンスを情報提供するために、リスクのより頑健な特性、特にリスク期間や加齢に伴うリスクに重点を置いた欧州全域での疫学研究を実施するよう要求した。

関連情報

- ・同日付でpioglitazoneのレビューに関してQ&Aが発行されている：

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109179.pdf

参考情報

- *：英MHRAはEMAのこの通達を受け、pioglitazoneからベネフィットを受けている患者だけが治療を継続するよう2011年7月22日付で医療従事者に助言した。さらに2011年8月8日付のDrug Safety Update (Volume 5, Issue 1)でも同様の注意喚起を行っている。

2011年7月22日付のpioglitazoneに関する声明：

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON123285>

2011年8月8日付のDrug Safety Update (Volume 5, Issue 1)：

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON125962>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con126022.pdf>

- *：2011年7月18日付で豪州TGAが、pioglitazoneの使用に関し、医療従事者および消費者に対して助言を行っている。TGAはpioglitazoneに伴う膀胱癌のリスクに関するデータのレビューを行っており、レビューの完了後に情報提供を行う予定である。

<http://www.tga.health.gov.au/safety/alerts-medicine-pioglitazone-110718.htm>

- *：2011年8月4日付でFDAが、pioglitazoneの膀胱癌リスクに関する安全性情報を添付文書に追加したことを通知した。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm226257.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266555.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】【EU EMA】Vol.9 No.14(2011/07/07)

薬剤情報

◎Pioglitazone〔ピオグリタゾン塩酸塩, Pioglitazone Hydrochloride (JAN), チアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬, 2 型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9(2011) No.17(08/18)R05

【カナダ Health Canada】

Health Canadaが 2010 年に受けた有害反応報告

Adverse reaction and incident reporting — 2010

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.21, No.3, 2011

通知日: 2011/07/12

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n3-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n3-eng.php

Canada Vigilanceプログラム^Aは、健康関連製品(医薬品、バイオテクノロジー製品、血液製剤や生物製剤、自然健康製品^B、放射性医薬品、細胞、組織、臓器)との関連が疑われる有害反応報告を収集している。当プログラムおよびデータベースに関する詳細情報は、MedEffect Canadaのウェブサイト^Cで参照することができる。

◇カナダ国内・国外の有害反応報告

2010年にHealth Canadaはカナダ国内の有害反応報告を32,921件受けた^D。そのうちの77%が重篤^Eと考えられた。製品の種類の国内有害反応報告を表1に示す。これら32,921件の報告は、有害反応症例数としては22,241例であった。1つの症例は、ある時点で1人の患者に発現し、1種類以上の健康関連製品との関連が疑われる有害反応に関する情報から成る。したがって、有害反応報告には、初回およびフォローアップの報告が含まれる。

^A Canada Vigilance プログラムとデータベースに関する詳細情報は、次の URL を参照。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-eng.php>

^B natural health products

^C <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

^D Canada Vigilance プログラムのレビュー対象外の製品に関する有害反応報告 1,035 件は、この 32,921 件から除外している。これらの報告は、関係する有害反応報告プログラムに転送された。

^E Food and Drugs Act and Regulations(食品医薬品法および規則)では、重篤な有害反応について「用量にかかわらず医薬品に対して生じた有害かつ意図しない反応であり、入院または入院の延長を要するもの、先天異常を起こすもの、永続的または重大な障害や機能不全に至るもの、生命を脅かすか死に至るもの」と定義している。

カナダでは、製造販売承認取得者(MAH)は食品医薬品法および規則^Fに従い、自社が受けた有害反応報告を提出することが求められている。MAHは、カナダ国内で発生した重篤な有害反応報告、およびカナダ国外で発生した重篤かつ予期しない有害反応報告^Gのすべてを、15日以内にCanada Vigilanceプログラムに提出することが求められている。2010年におけるカナダ国内の有害反応報告のうち、78.9%はMAHから提出された。その他の報告は一般市民や病院から直接報告された(表2)。

2010年のカナダ国内の有害反応報告数は2009年よりも19.7%多かった(図1)。MAHおよびHealth Canadaに報告された国内症例の大半は、医療従事者が原報告者であった(表3)。

2010年に、MAHから提出されたカナダ国外の有害反応報告数は363,961件であった(図2)。現時点では、国外報告はCanada Vigilanceデータベースに登録していない。

◇性別および年齢

上記22,241例の性別の内訳は、女性57%、男性38%、不明5%であった。年齢別の内訳は、小児(19歳未満)7%、成人(19～64歳)47%、高齢者(65歳以上)25%、不明21%であった。

◇被疑薬^H

有害反応報告の中で特定された被疑薬について、上位10種を表4に掲載した。WHOのATC分類法^Iに従い薬効で分類している。個々の製品や製品の種類により、販売期間、使用量、有害反応の周知の程度、規制措置、データ収集方法(自発報告か組織的なデータ収集システムか)などの要因が、有害反応報告数に影響を及ぼす場合がある。たとえば、組織的なデータ収集システム(患者登録、調査、患者サポートプログラムや疾患管理プログラムなど)では、有害反応がより頻繁に報告される場合があり、報告パターンに影響を及ぼすことがある。有害反応報告数のみにもとづいて製品のリスクを比較することはできない。また、まれで重篤な反応が報告されたからといって、必ずしも有害反応報告が多いことを意味しない。

◇有害反応

Canada Vigilance Programに報告された有害反応について、表5に上位10種を器官別大分類^Jで示す。最も多く報告された有害反応は全身性障害および投与部位の状態で、これは複数の身体組織や部位に現れる症状(薬効欠如、疲労、発熱、浮腫、疼痛、投与部位反応など)などを指す。

^F Food and Drugs Act and Regulations

^G 食品医薬品法および規則では、重篤かつ予期しない有害反応について「重篤な医薬品有害反応であり、その性質や重症度、頻度といったリスク情報が添付文書に記載されていないもの」と定義している。

^H 原文は suspect products であるが、有害反応報告中に多く特定された製品の大半が医薬品であるため、ここでは「被疑薬」とした(訳注)。

^I Anatomical Therapeutic Chemical classification system. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

^J 有害反応は、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)の用語を用いてコード化される。この用語集は階層構造になっており、器官別大分類が最も上位の階層にあたる。MedDRAの詳細情報は次のURLを参照。<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/meddra-eng.php>

次に多く報告された有害反応は、胃腸障害であった。

◇結 論

Health Canadaは、Canada Vigilanceプログラムへの協力に感謝するとともに、今後も有害反応報告による市販後調査への協力を要望する。市販後の自発報告システムの目的は、健康関連製品の新たな安全性情報の特定および解析にある。健康関連製品の使用との関連が疑われるいかなる有害反応も、Canada Vigilanceプログラム^Kに報告することができる。

^K <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-eng.php>

表 1:2010 年における製品種別の
カナダ国内の有害反応報告数*

製品の種類	報告数	(%)
医薬品	22,104	(67.1)
バイオテクノロジー製品	8,860	(26.9)
血液製剤, 生物製剤	903	(2.7)
自然健康製品	677	(2.1)
放射性医薬品	348	(1.1)
細胞, 組織, 臓器	29	(0.1)
合計	32,921	(100.0)

*: Canada Vigilance は健康関連の有害反応が疑われる報告について, 初回およびフォローアップの情報を受け付けている。

表 2:2010 年における報告元別の
カナダ国内の有害反応報告数*

報告元	報告数	(%)
MAH	25,967	(78.9)
一般市民†	5,727	(17.4)
病院	1,120	(3.4)
その他	107	(0.3)
合計	32,921	(100.0)

*: 表 1 に同じ。

MAH: 製造販売承認取得者

†: 消費者, 患者, 病院以外の医療従事者。

表3:2010年における原報告者別の
カナダ国内の有害反応報告数*

原報告者の種類	報告数	(%)
消費者/患者	8,733	(26.5)
医師	8,102	(24.6)
医療従事者 †	5,782	(17.6)
看護師	5,100	(15.5)
薬剤師	4,615	(14.0)
歯科医師	12	(0.04)
自然療法医 ^{注)}	5	(0.02)
その他	572	(1.7)
合計	32,921	(100.0)

*: 表 1 に同じ。

†: 報告中では職種が特定されていない。

注) Naturopath。患者に自然療法(naturopathy)を行う医療従事者で, カナダや米国では専門教育を必要とし, 公的資格として認められている。(安全情報部による補足)

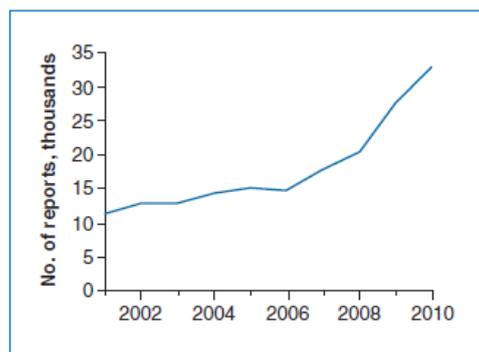


図 1:2001~2010 年に Health Canada が受けた
カナダ国内の有害反応報告数の推移

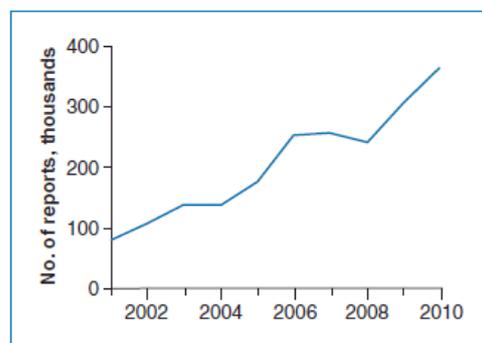


図 2:2001~2010 年に Health Canada が
MAH から受けたカナダ国外の有害反応
報告数の推移

表4:2010年に最も報告の多かった被疑薬
(ATC分類による区分)* 上位10種

製品の種類 (ATC分類)	報告回数†	(%)
免疫抑制薬(L04)	5,208	(20.4)
精神刺激薬‡(N06)	1,563	(6.1)
精神安定薬‡(N05)	1,459	(5.7)
骨疾患治療薬 (M05)	1,340	(5.2)
抗悪性腫瘍薬 (L01)	1,295	(5.1)
鎮痛薬(N02)	1,110	(4.3)
全身用抗菌薬 (J01)	907	(3.6)
脂質異常症治療薬 (C10)	799	(3.1)
レニン・アンジオテ ンシン系作用薬 (C09)	653	(2.6)
胃酸関連疾患治療 薬(A02)	569	(2.2)

*:要請による報告や組織的なデータ収集システム(患者登録,調査,患者サポートプログラムや疾患管理プログラムなど)が,特定の製品や特定の種類の製品の報告数に影響を及ぼしている場合がある。

†:1症例中に2種類以上の被疑薬が記載されている場合がある。症例総数22,241例に対し,報告された被疑薬の総数は25,551種類である。

‡:N05 精神安定薬—抗精神病薬,抗不安薬,催眠薬,鎮静薬。
N06 精神刺激薬—抗うつ薬,覚醒薬,精神安定薬と精神刺激薬の併用,認知症治療薬。

表5:2010年に最も報告の多かった有害反応
(器官別大分類による区分)* 上位10種

器官別 大分類	報告回数†	(%)
全身性障害および 投与部位の状態	15,540	(21.4)
胃腸障害	8,395	(11.6)
神経系障害	6,915	(9.5)
臨床検査	6,080	(8.4)
精神障害	4,758	(6.6)
皮膚および皮下組織 障害	4,392	(6.0)
筋骨格系および結合 組織障害	4,095	(5.6)
呼吸器,胸郭および 縦郭障害	3,807	(5.2)
感染症および 寄生虫症	2,859	(3.9)
傷害,中毒および 処置合併症	2,521	(3.5)

*: MedDRA用語 version 13.1。PT(基本語)で反応を収録。

†:1症例中に2種類以上の反応が記載されている場合がある。症例総数22,241例に対し,報告された有害反応の総数は72,683種類である。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.8 No.11 (2010/05/27)ほか

Vol.9(2011) No.17(08/18)R06

【カナダ Health Canada】

• Metoclopramide: 異常な筋運動のリスクに関する警告の強化

Metoclopramide: Stronger warnings on risk of abnormal muscle movements

Advisories and Warnings

通知日: 2011/07/20

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_99-eng.php

Health Canada は、遅発性ジスキネジアと呼ばれる運動障害のリスクへの警告を強化するため metoclopramide 含有医薬品のラベリングを改訂中であることを医療従事者および消費者に通知する。この障害は、筋運動、主として顔面筋運動の制御不能を特徴とする。治療期間が長いほど、また高齢者、特に高齢女性ほどリスクが高い。

Metoclopramide は 1975 年からカナダで使用可能となった処方薬である。同薬は、胃の内容物の排出速度低下による消化不良の治療に使用されることが最も多い。食物が胃腸内を移動する速度を速めることで効果を発揮する。

遅発性ジスキネジアは、metoclopramide に関連した既知の副作用である。現在の処方情報にはこのリスクに関する情報が含まれている。Health Canada は、カナダの製薬会社と共同で、より強い詳細な警告を添付文書に記載する作業を行っており、これには以下の情報が含まれる予定である。

- Metoclopramide 療法を受けた患者は遅発性ジスキネジアを発症する可能性がある。高齢者、特に高齢女性でリスクが高まると考えられる。
- リスクは、治療の長期化および総使用量の増加に伴い高まると考えられる。
- 遅発性ジスキネジアは、12 週を超える長期的使用により回復不能となる可能性が高まる。
- 頻度は低いものの、低用量で短期間の使用でも、遅発性ジスキネジアを発症することがある。この場合、使用を中止すれば、時間とともに症状の一部またはすべてが消失する可能性が高い。
- 遅発性ジスキネジアは早期には気づきにくいことがある。
- 12 週を超える metoclopramide 療法は、ベネフィットがリスクを上回ると判断された場合を除き、避けるべきである。

遅発性ジスキネジアは通常、舌、顔面、口、または顎の不随意運動として現れる。この運動には、唇を鳴らす、口をもぐもぐさせる、唇をすぼめる、舌を突き出すなどが含まれる。ときには、脚を揺するなど、体幹や四肢が動くこともある。遅発性ジスキネジアが定着してしまった場合の治療法は知られていない。

カナダで metoclopramide が、しゃっくり、糖尿病性胃不全麻痺(胃の部分的麻痺)、妊娠中の悪心・嘔吐、摂食障害に伴う腹部膨満感または便秘を治療する目的では承認されていないことに医療従事者は留意すること。

◇カナダで現在市販されている metoclopramide 含有医薬品

Metoclopramide には, 注射液, 経口用の液体や錠剤など, さまざまな用量と剤形のものがある。
一般名のみで販売されている。

薬剤情報

◎Metoclopramide [メクロプラミド, ドパミン D2 受容体遮断薬・5-HT3 受容体遮断薬, 制吐薬, 消化管運動改善薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子