



**重要** 速やかに改訂添付文書を作成します

**プラザキサカプセル  
 ダビガトラン**

**333 血液凝固阻止剤**

改訂箇所	改訂内容
[警告] 新設	<p>「本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。</p> <p>本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。」</p>
[用法・用量に関連する使用上の注意] 一部改訂	<p>「(1) 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス30-50mL/min)のある患者</li> <li>・P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者</li> </ul> <p>(2) 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・70歳以上の患者</li> <li>・消化管出血の既往を有する患者」</li> </ul>
[慎重投与] 追記 [重要な基本的注意] 一部改訂	<p>「P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者」</p> <p>「本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。」</p> <p>「本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意すること。</p> <p>本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。」</p>
追記	<p>「本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。」</p> <p>「患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。」</p>
[副作用]の「重大な副作用」 一部改訂	<p>「出血(消化管出血、頭蓋内出血等)：                  消化管出血、頭蓋内出血等の出血があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」</p>

**ブイフェンド錠**  
**ポリコナゾール**

**617 主としてカビに作用するもの**

改訂箇所	改訂内容
[副作用]の「重大な副作用」 追記	「間質性肺炎： 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。」

**ガドリニウム造影剤関連**

**729 その他の診断用薬**

**対象商品**

EOB・プリモビスト注シリンジ

オムニスキャン静注・静注シリンジ

プロハンス静注・静注シリンジ

マグネスコープ静注シリンジ

マグネビスト静注

記載内容の整理

改訂箇所	改訂内容
[警告] 新設	「重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。」
[禁忌] 追記	「重篤な腎障害のある患者〔腎性全身性線維症を起こすことがある。また、本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、腎機能低下患者では、排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある。〕
[慎重投与] 追記	「腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者」
[重要な基本的注意] 一部改訂	「ショック、アナフィラキシー様症状等の重篤な副作用があらわれることがあるので、投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。また、本剤投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。」
追記	「腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。」 「長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR(estimated glomerular filtration rate: 推算糸球体ろ過値)が30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避けること。」

※各々の添付文書の改訂部位は若干の差はあるものの、要点は上記のとおり



## 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤 による膀胱癌に係る安全対策について

### 1. はじめに

平成23年6月9日付けで、フランス保健製品衛生安全庁(Afssaps)は、本薬を有効成分とする医薬品の使用患者の膀胱癌発生リスクに関する疫学研究(CNAMTS研究)の結果を受けて、当該医薬品の新規処方差し止めを通達し、現在服用中の患者は医師と相談することとされた。次いで6月10日にドイツ連邦医薬品医療機器庁(BfArM)においても、フランスと同様の使用制限がなされた。一方、欧州医薬品庁(EMA)は、使用制限は行わず、全欧州として対応を検討する旨を6月9日に発表した。(なお、日本国内での使用推定患者は140万人である旨、前書きあり)

### 2. 膀胱癌発生リスクに関する国内外の検討状況について

#### (1) 国内におけるこれまでの検討状況

本薬の膀胱癌発生リスクに関しては、がん原性試験において膀胱腫瘍の増加が見られたことを受け、ヒトにおける本薬と膀胱癌との関係性を評価することを目的としたKaiser Permanente Northern California(KPNC)研究が米国において平成15年から開始されており、当該研究の中間解析結果等に基づき、適時、安全対策の要否について検討を行ってきた。平成22年、KPNCデータベースを用いたコホート研究の第2回中間解析結果等を受け、**新たな安全対策の要否を検討した結果、本薬と膀胱癌との関連性を結論づけることは困難と考えた。**しかしながら、当該中間解析結果において、本薬使用時の膀胱癌発生リスクが増加しており、本薬の投与期間の延長や累積投与量の増加に伴いリスクの増加を示していることを受け、平成25年のKPNC研究の最終結果を待つ以前に、現時点までに得られたデータに基づき、情報提供することが安全対策上適切と判断し、検討を進めていた。

#### (2) フランス及びドイツにおける状況

フランスにおいて、Afssapsは同国で実施されたCNAMTS研究の結果、本薬使用者の膀胱癌発生リスクが、非使用者と比較して高くなったことに基づき、本薬のリスクがベネフィットを上回ると判断し、平成23年6月9日に新規処方差し止めを発表し、また、7月11日より回収を実施する予定であることを公表した。更に、本薬を含有する製剤の回収決定に基づき、7月11日より同国において市場回収が開始された。

なお、ドイツにおいても6月10日に、本薬の新規処方差し止めが通達された。ただし、現在服用している患者は主治医への相談前に服薬を中止すべきではないとされた。

#### (3) 欧州における状況

EMAは、フランスでの新規処方差し止めを受け、7月18日～21日のCHMPにおける検討の結果、本薬は2型糖尿病患者に対する重要な治療選択肢であるとの認識は示した上で、①禁忌の項に、膀胱癌のある患者、膀胱癌の既往のある患者、精査されていない肉眼的血尿のある患者を設定すること、②定期的な安全性と有効性の確認を行うこと、③欧州全体での疫学的研究により本薬使用後の膀胱癌発生リスクを検討し、データに基づいたリスク最小化ができる方策を検討すること、④警告欄で、本薬投与開始前に、患者の持つリスクファクター(年齢、喫煙及び特定の化学物質又は処置への曝露)について考慮するよう注意喚起すること、及び⑤高齢者は心不全と同様に膀胱癌のハイリスク患者であることから、低用量から投与を開始するよう用法・用量や警告欄で注意喚起すること、について製造販売業者に対し指示した。

#### (4) 米国における状況

米国食品医薬品庁(FDA)は、平成23年6月15日付けで、KPNC研究の中間解析結果等に基づき、本薬の1年以上の投与が膀胱癌発生リスクを高める可能性について医療関係者及び患者に対して以下の注意喚起を発表し、今後、添付文書の改訂を行うとともに、引き続き、KPNC研究の評価を継続し、CNAMTS研究の結果の評価を進めるとするコメントを公表した。

- ・現在治療中の膀胱癌患者には、本薬を使用しないこと
- ・膀胱癌の既往がある場合には、慎重に使用すること。また、血糖コントロールから得られるベネフィットと、明らかではない癌再発のリスクを比較勘案すること
- ・膀胱癌を疑わせる血尿、尿意切迫、排尿痛或いは背部痛、下腹部痛が見られた場合には報告するよう患者に指導すること
- ・本薬による治療に際して患者用説明文書を読むよう奨励すること
- ・本薬服用中の有害事象は、FDA MedWatch programを利用して報告すること

### 3. 膀胱癌発生リスクに関する調査結果について

#### (1) 疫学研究等の概要について

本薬使用時の膀胱癌発生リスクに関して、計11の疫学調査等の資料が製造販売業者より提出されており、そのうち、欧米で主に検討が行われた2つの疫学調査の概要は以下のとおりである。

##### 1) KPNC研究

製造販売業者により、米国ペンシルバニア大学への委託研究として、会員制の医療保険組織であるKPNCに登録している40歳以上の糖尿病患者を対象とした10年間の観察コホート研究が実施された。コホートには193,099例の糖尿病患者が含まれている。本調査は平成24年末まで継続され、平成25年に結果が得られる予定である。

5年目の中間解析では、本薬使用者30,173例、非使用者162,926例であり、本薬使用者の投与期間中央値は2年であった。平成9年1月～平成20年4月のデータを用いて検討された結果、新規膀胱癌発生例は881例で、このうち本薬使用者は90例、非使用者は791例であった。主要解析である、本薬非使用者に対する使用者の膀胱癌発生リスクについて、HRは1.2(95%CI:0.9-1.5)であり、統計学的に有意ではなかった。

##### 2) CNAMTS研究

フランス国内の保健データベースであるSNIIRAM(System national interregimes de l'assurance maladie)に登録された糖尿病患者(40～79歳)1,491,060例の平成18年～平成21年のデータを用いて、コホート研究が実施された。年齢、性別、及び他の糖尿病薬で補正した、本薬使用者における膀胱癌発生リスクは、非使用者に比べて統計学的に有意に上昇した(本薬使用者175/155,535例、非使用者1,841/1,335,525例、HR:1.22[95%CI:1.05-1.43])。また、本薬使用期間が12～23ヵ月(HR:1.34[95%CI:1.02-1.75])、24ヵ月以上(HR:1.36[95%CI:1.04-1.79])、累積投与量が28,000mg以上(HR:1.75[95%CI:1.22-2.50])において、本薬使用者における膀胱癌発生リスクは非使用者に比べて統計学的に有意に上昇した。

#### (2) 国内で発生した副作用の報告状況

平成23年7月15日までに機構が受け付けた、本薬を含有する製剤の膀胱癌に関する国内副作用報告は、膀胱癌65件、尿管癌及び膀胱新生物各2件、再発膀胱癌、膀胱移行上皮癌、及び膀胱扁平上皮癌各1件であった。これらの報告を副作用発現年で分類すると、平成19年2件、平成20年4件、平成21年5件、平成22年17件、平成23年23件、及び不明21件であった。なお、いずれの報告も、フランスでの使用制限の措置が行われた平成23年6月9日以降になされたものである。

#### (3) 国内のレセプトデータベースを用いた検討について

利用可能な国内のレセプトデータベースを用い、予備的検討として、本薬による膀胱癌罹患リスクの定量的評価を行ったが、糖尿病患者は9,909例、膀胱癌患者は296例であり、糖尿病かつ膀胱癌の31例の詳細を確認すると、本薬使用後の新規膀胱癌発生患者は4例しかおらず、評価を行うための十分な症例数は得られなかった。

なお、この検討には、JMDCデータベースの、約48万人のデータベース(平成17年1月～平成21年12月)を用いた。本データベースでは、高齢者が一般集団と比較して少ないこと及び包括支払い請求のデータが含まれない点に注意が必要である。

### 4. 検討結果と安全対策について

KPNC研究の中間解析結果及びCNAMTS研究等を検討した結果、研究結果の解釈における限界はあるものの、僅かではあるが本薬使用者において、投与期間に依存して膀胱癌発生リスクが上昇する可能性はあるため、使用上の注意にこれらの内容を反映し注意喚起することが適当であると判断された。ただし、投与1年以上でリスクが増加する可能性はあるものの、投与期間や累積投与量を具体的に制限できるだけの根拠は得られていないため、投与量及び投与期間に関する処方制限を行う必要はないと判断された。

以上の結果を受け、平成23年6月24日に、製造販売業者に対し、以下のとおり、本薬を含有する製剤の添付文書の使用上の注意の改訂を行うよう指示を行った。また、7月1日付けで承認されたリオベル配合錠及びジェネリック製剤についても、同じ内容が記載された(9)。更に、本薬を含有する製剤のすべての製造販売業者は、膀胱癌発生リスクに関する医師用及び薬剤師による服薬指導用の説明用資材を作成し、注意喚起を行うこととした。

### 5. 今後の安全対策について

6月24日の指示後、7月21日の欧州における措置を受け、国内における更なる安全対策の必要性を検討した結果、上述の安全対策が適切に実施され、また、添付文書の記載事項が遵守されるのであれば、現時点において、添付文書の更なる改訂や、本薬の使用を中止する等の新たな措置は必要ないと判断した。しかしながら、これまでに本薬による膀胱癌発生リスクに関して日本人での情報は得られていないため、製造販売業者に対し、引き続き国内外での本薬のリスクに関する情報を迅速に収集し、得られた情報については医療現場や患者へ情報提供するとともに、新たな安全対策や、新たな調査等の必要性について継続して検討するよう指導を行っている。

## 薬事委員会報告（平成23年10月25日分）



### 【新規仮採用薬】

- ポプスカイン0.5%注（レボプロピバカイン）  
【効】伝達麻酔
- リパクレオン顆粒300mg包（パソクリパ<sup>®</sup>-ゼ）  
【効】膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充
- リクシアナ錠30mg（イクキサバトシ）  
【効】下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制  
膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術
- トラマールカ<sup>®</sup> 錠25mg、50mg（トラマト<sup>®</sup>-ル）  
【効】癌の軽度から中等度の疼痛の鎮痛
- アクテムラ点滴静注用80mg、200mg、400mg（トリア<sup>®</sup>マ<sup>®</sup>）  
【効】○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎  
○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見の改善。
- キュビシン静注用350mg（ダプトマイシン）  
【効】ダプトマイシンに感性のMRSA（敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）
- ユナシン錠375mg（スルタミシリントシル酸塩）  
【薬効】βラクタマーゼ配合剤ペニシリン系抗菌剤
- ヒューマログmix25注ミカ<sup>®</sup>ソ（インスリンリスプロ）  
【効】糖尿病

### 【緊急購入医薬品（上記以外）】

- レダマイシンカ<sup>®</sup> 錠150mg（デメルク<sup>®</sup>トサイクリン）
- ヒューマログmix50注ミカ<sup>®</sup>ソ（インスリンリスプロ）
- トラクリア錠62.5mg（ボセンタン）

### 【本採用検討：平成23年2月薬事委員会分】

クラビット点滴、サイビスク、トリアキシンは本採用で差し支えない。

### 【後発品検討】ゲムシタピン点滴静注200mg、1g 「ヤクルト」

（先発）ジェムザール200mg、1gの削除

### 【商品入れ替え・規格変更、他】

- クラビット点眼0.5%→1.5%へ変更（市場にあわせる）
- リレンザ→イナビル吸入粉末剤20mgへ変更（市場にあわせる）

### 【削除品のまとめ】

- ポプスカイン0.75%、ジェムザール200mg・1g、クラビット点眼0.5%、リレンザ。