

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 263

目次

1. ヒトインスリン及びインスリンアナログ製剤と悪性腫瘍のリスクとの関連について	3
2. 重要な副作用等に関する情報	7
1 イベルメクチン	7
2 エベロリムス, グスペリムス塩酸塩, シクロスポリン (経口剤, 注射剤), タクロリムス水和物 (経口剤, 注射剤), バシリキシマブ (遺伝子組換え), ミコフェノール酸モフェチル, ムロモナブ-CD3	9
3 シプロフロキサシン, 塩酸シプロ	14
4 スニチニブリンゴ酸塩	16
5 ソラフェニブトシル酸塩	19
6 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	20
7 ベバシズマブ (遺伝子組換え)	22
8 ロスバスタチンカルシウム	25
3. 使用上の注意の改訂について (その210)	
(1) パンクロニウム臭化物, ベクロニウム臭化物, ロクロニウム臭化物他 (7件)	27
(2) 血液回路他 (3件)	30
4. 市販直後調査の対象品目一覧	33

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。

医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成21年 (2009年) 11月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎

03-3595-2435 (直通)

03-5253-1111 (内線) 2755, 2753, 2751

(Fax) 03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	ヒトインスリン及びインスリンアナログ製剤と悪性腫瘍のリスクとの関連について		ヒトインスリン及びインスリンアナログ（以下「インスリン製剤」という。）による悪性腫瘍のリスク増大については、承認審査時に、ヒトの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断され、これまで、添付文書で特段の注意喚起はなされていない。一方、近年、インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大に関する研究報告が複数報告されるとともに、インスリンゲラルギンについて、EMEA及びFDAが、治療の継続と医師への相談を勧奨しつつ、悪性腫瘍について評価する旨公表した。 このような状況を踏まえて、今般、インスリンゲラルギンを含むインスリン製剤について悪性腫瘍のリスク増大に関する調査を行い、安全対策の要否について検討を行ったので、その内容等について紹介する。	3
2	イベルメクチン他（7件）	Ⓔ Ⓕ	平成21年9月28日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介する。	7
3	(1) パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物他（7件） (2) 血液回路他（3件）		使用上の注意の改訂について（その210）	27
4	市販直後調査対象品目		平成21年11月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	33

Ⓔ：緊急安全性情報の配布 Ⓕ：使用上の注意の改訂 Ⓖ：症例の紹介

医薬品・医療機器安全管理責任者の皆様へ — 情報配信サービスをご利用ください —

緊急安全性情報、使用上の注意の改訂指示等、医薬品や医療機器の安全性に関する特に重要な情報が発出された際に、電子メールによりお知らせする「医薬品医療機器情報配信サービス」(<http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>)が（独）医薬品医療機器総合機構より提供されていますので、是非、ご登録の上、ご利用ください。

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品や医療機器による副作用、感染症、不具合を知ったときは、直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお、薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として、副作用等を報告することが求められています。

1

ヒトインスリン及びインスリンアナログ製剤と 悪性腫瘍のリスクとの関連について

1. はじめに

ヒトインスリン及びインスリンアナログ（表，以下「インスリン製剤」という。）による悪性腫瘍のリスク増大については，承認審査時に，非臨床試験において細胞増殖活性や乳腺腫等の発現は認められているものの，臨床使用量を勘案するとヒトの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断され，これまで，添付文書で特段の注意喚起はなされていない。

一方，近年，医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）にインスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大に関する研究報告が複数報告されている^{1, 2)}。また，平成21年6月26日に欧州糖尿病学会（EASD）の学会誌にインスリングルルギンによる悪性腫瘍のリスク増大に関する疫学研究が新たに4報^{3~6)}掲載されたことを受け，欧州医薬品庁（EMA）は平成21年6月29日に，米国食品医薬品局（FDA）は平成21年7月1日に，インスリングルルギンによる治療を受けている患者に治療の継続と医師への相談を勧奨するとともに，インスリングルルギンの悪性腫瘍について評価を行う旨を公表している^{7, 8)}。

なお，国内においても，平成21年7月1日に社団法人日本糖尿病学会がインスリングルルギンによる治療を受けている患者に治療の継続と医師への相談を勧奨する声明を発表したことを踏まえて⁹⁾，平成21年7月13日に医薬品医療機器情報提供ホームページに同学会の声明を掲載する等の情報提供を行ったところである¹⁰⁾。

このような状況を踏まえて，今般，機構は，インスリングルルギンを含むインスリン製剤について悪性腫瘍のリスク増大に関する調査を行い，安全対策の要否について検討を行ったので，その内容等について紹介する。

2. 悪性腫瘍のリスク増大に関する文献等の状況について

インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大に関する調査事項は，1) 疫学研究，2) 非臨床試験，3) 外国措置状況であり，それぞれの状況は以下のとおりであった。

1) 疫学研究

インスリン製剤による悪性腫瘍に関する疫学研究の公表文献を調査したところ，インスリン製剤につ

いては、インスリン製剤非使用と比較して悪性腫瘍のリスク増大を示す報告^{2, 6, 11~20)}がある一方、増大を示さない報告^{6, 21~25)}もあった。また、多くの疫学研究において、家族歴等の交絡因子の調整が不十分である等の限界が述べられていた。

インスリングルルギンについては、他のインスリンと比較して悪性腫瘍のリスク増大を示す報告^{3~5)}と増大を示さない報告^{3, 4)}双方が報告されている。

2) 非臨床試験

インスリンアナログ製剤の承認申請時に提出された非臨床試験において、細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であったこと等を踏まえて、承認審査時、添付文書で特段の注意喚起は必要ないと判断された。

また、承認後に、がん細胞の増殖に及ぼす影響について検討された文献^{26, 27)}が公表されているが、インスリンアナログ製剤とヒトインスリン製剤で、細胞増殖活性が同程度であったことが報告されている。

3) 外国措置状況

外国添付文書において、悪性腫瘍のリスク増大に関する注意喚起はなされていなかった。

なお、インスリングルルギンによる悪性腫瘍のリスク増大について、米国食品医薬品局（FDA）は、平成21年7月1日に、評価を開始したと公表している⁸⁾。また、欧州医薬品庁（EMA）は、平成21年7月23日に、現時点で利用できるデータからはインスリングルルギンと悪性腫瘍の因果関係を示唆するものではなく、治療変更の必要はないと結論づけたが、データが限られているため、インスリングルルギンの製造販売業者に対して詳細調査を依頼した旨がプレスリリースされている²⁸⁾。

3. 安全対策の要否に関する検討結果について

機構は、調査にて得られた情報に基づき、インスリン製剤が悪性腫瘍のリスクを増大させる可能性について、専門家による検討を踏まえて評価を行った結果、以下（1）、（2）に示した理由から、現時点において、インスリングルルギンを含むいずれのインスリン製剤においても新たな安全対策の必要はないと判断した。

（1）インスリン製剤全般と悪性腫瘍のリスクとの関連について

- 1) 疫学研究において、インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大を示す報告はあるが、増大させないとする報告もあるとともに、多くの疫学研究において、家族歴等の交絡因子の調整が不十分である等の限界があり、インスリン製剤と悪性腫瘍のリスク増大との因果関係を示す十分なエビデンスが得られた状況とは考えられないこと
- 2) インスリンアナログ承認申請時の非臨床試験で認められた細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であったこと等を踏まえて、承認審査時、添付文書で特段の注意喚起は必要ないと判断された。また、承認後に公表された数報の文献等を踏まえて評価を行っても、当該結論を変更する必要はないと考えられること
- 3) インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大について、現時点において外国添付文書で注意喚起はなされていないこと

(2) インスリングラルギンと悪性腫瘍のリスクとの関連について

- 1) 疫学研究において、他のインスリンと比較したインスリングラルギンによる悪性腫瘍のリスクについては、増大を示す報告と増大を示さない報告の双方が報告される等、一定の見解が得られた状況とは考えられないこと
- 2) 非臨床試験において、インスリングラルギンの細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であり、他のインスリンアナログの細胞増殖活性と比較してもインスリングラルギンで特に悪性腫瘍が増加するとは考えられないこと
- 3) インスリングラルギンによる悪性腫瘍のリスク増大について、EMEAでは現時点では対応が不要とされており、外国添付文書で注意喚起はなされていないこと

4. 今後の安全対策について

機構は、インスリン製剤と悪性腫瘍のリスク増大との関連性は明らかではないことから、現時点での注意喚起は不要と考えるが、今後も新たな報告を注視し、必要な対応を引き続き検討することとする。

〈参考文献〉

- 1) 肝臓. 2008 ; 49 (S2) : 472
- 2) Dis Colon Rectum. 2008 May ; 51 (5) : 593-7.
- 3) Diabetologia. 2009 Sep ; 52 (9) : 1755-65.
- 4) Diabetologia. 2009 Sep ; 52 (9) : 1745-54.
- 5) Diabetologia. 2009 Sep ; 52 (9) : 1732-44.
- 6) Diabetologia. 2009 Sep ; 52 (9) : 1766-77.
- 7) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409en.pdf>
- 8) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm>
- 9) http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/modules/news8/article.php?storyid=134#134
- 10) <http://www.info.pmda.go.jp/gakkaitou/file/insgra.pdf>
- 11) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 May ; 12 (5) : 412-8.
- 12) Pancreas. 2003 Aug ; 27 (2) : 143-9.
- 13) Gastroenterology. 2004 Oct ; 127 (4) : 1044-50.
- 14) Eur J Med Res. 2005 Aug 17 ; 10 (8) : 339-44.
- 15) JAMA. 2005 Dec 14 ; 294 (22) : 2872-8.
- 16) Diabetes Care. 2006 Feb ; 29 (2) : 254-8.
- 17) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Aug ; 15 (8) : 1458-63.
- 18) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Dec ; 15 (12) : 2342-7.
- 19) Am J Gastroenterol. 2007 Sep ; 102 (9) : 1939-46.
- 20) Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 Mar ; 116 (3) : 184-9.
- 21) J Cancer Res Clin Oncol. 2000 Jul ; 126 (7) : 412-7.
- 22) Br J Dermatol. 2005 Sep ; 153 (3) : 552-7.
- 23) Cancer Causes Control. 2005 Nov ; 16 (9) : 1055-8.
- 24) Am J Epidemiol. 2008 Feb 15 ; 167 (4) : 447-56.

- 25) Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2008 ; 2 : 47-57.
 26) Diabetes. 2000 Jun ; 49 (6) : 999-1005.
 27) Diabetes Metab Res Rev. 2009 Jan ; 25 (1) : 41-9.
 28) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/47063209en.pdf>

表

一般名	販売名	製造販売業者
ヒトインスリン	ノボリンR注100単位/mL 等 ヒューマリンR注100単位/mL 等	ノボ ノルディスクファーマ (株) 日本イーライリリー (株)
インスリンアスパルト	ノボラピッド注100単位/mL 等	ノボ ノルディスクファーマ (株)
インスリングルルギン	ランタス注100単位/mL 等	サノフィ・アベンティス (株)
インスリングルリジン	アピドラ注100単位/mL 等	サノフィ・アベンティス (株)
インスリンデテミル	レベミル注ペンフィル 等	ノボ ノルディスクファーマ (株)
インスリンリスプロ	ヒューマログ注100単位/mL 等	日本イーライリリー (株)