

ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤の安全対策について

平成 23 年 6 月 23 日 平成 23 年度薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第 2 回）

1. ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤の安全対策について（別紙 1）
【1 ページ】
2. ピオグリタゾン塩酸塩と膀胱がんとの関連性を検討した疫学調査等（別紙 2）
【6 ページ】
3. ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤の安全性に係る調査結果報告書（別紙 3）
【9 ページ】

ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤に係る安全対策について

平成 23 年 6 月 23 日
安全対策調査会

1. 品目の概要

一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

販売名：アクトス錠、ソニアス配合錠、メタクト配合錠（武田薬品工業(株)）
ピオグリタゾン錠の後発品（6月24日薬価収載予定）

特 徴：インスリン抵抗性を改善し血糖を低下させる。

年間推定使用患者数：約 132 万人（企業による推定：平成 21 年度）

2. アクトスの膀胱癌発生リスクについて

(1) 今回のフランスの疫学研究（CNAMTS 試験：後向き調査）の結果

- ・アクトスの膀胱癌発生リスクは、全体で、非使用者と比較して約 1.2 倍増（HR^{*}= 1.22 95%信頼区間 1.05-1.43）。
- ・総投与量・期間の増加によるリスクが増加する傾向が認められた。
（治療期間 12 ヶ月～23 ヶ月で約 1.3 倍（HR= 1.34 95%信頼区間 1.02-1.75）、治療期間 24 ヶ月以上で約 1.4 倍（HR=1.36 95%信頼区間 1.04-1.79））

(2) 米国の疫学研究（KPNC 試験：前向き調査）中間解析（2010 年）の結果

- ・アクトスの膀胱癌発生リスクは、非使用者と比較して約 1.2 倍増（HR=1.2 95%信頼区間 0.9-1.5）。
- ・全体解析では統計学的な差が認められなかったが、治療期間が長い場合にリスクが上昇する傾向が認められた（治療期間 24 ヶ月以上で、HR=1.4 95%信頼区間 1.03-2.0）。
- ・10 年間の観察が継続されている。

(3) 一方、膀胱癌のリスクを上げないとする疫学研究等も複数報告されている。

※ HR（ハザード比）：ピオグリタゾン塩酸塩使用者における膀胱癌発生率と非使用者における発生率の比。ハザード比が 1 より高いと、非使用者と比べてピオグリタゾン塩酸塩使用者における膀胱癌発生リスクの上昇、1 より低いとリスクの低下を意味する。

(4) 動物実験の結果

変異原性試験はいずれも陰性であるが、ラットがん原性試験において雄で膀胱腫瘍の増加が認められている。膀胱結石等の石灰化病変が誘因となり、がんが発生したと推定されている。

3. 諸外国の対応

- (1) フランス及びドイツは、「新規の患者への投与を制限する措置」発表（フランス6月9日、ドイツ6月10日）。フランスは7月11日にリコールを実施する予定。
- (2) 欧州医薬品庁では、今後、フランスの研究結果も含め評価し、全欧州として対応を検討する予定。
- (3) 米国FDAは、6月15日、「膀胱癌の患者にアクトスを使用しないこと」等の勧告。今後、添付文書の改訂を行うとともに、引き続き、米国で継続実施中の前向き疫学調査の結果も含め評価を行う予定。

4. 当面の対応案

- (1) フランス、米国での疫学研究のデータからみて、わずかであるが、アクトス使用者において、投与期間に依存して膀胱癌の発生リスクが上昇する可能性があるため、当面の対応として、以下の内容の使用上の注意の改訂を指示する（詳細は別添）。ただし、疫学研究における限界も踏まえて慎重にリスク評価をすべきである。
 - ・膀胱癌治療中の患者等には使用を控える。
 - ・膀胱癌のリスクについて患者への説明を行う。
 - ・血尿等の兆候について定期的に検査する。 等
- (2) 使用上の注意の改訂に伴い、リスクに関する説明用資材を製造販売業者から提供する等の対応を行う。
- (3) 引き続き、米国で継続実施中の前向き疫学調査の結果や欧米当局の評価を含め情報収集を行い、必要に応じ、追加の対策を検討する。

（参考1）膀胱癌の疫学

日本人の膀胱癌の年齢調整罹患率は、10万人あたり12人（男性）

白人の膀胱癌発生率は、10万人あたり20人程度

出典 JACR Monograph No. 12

（参考2）フランス・ドイツの措置

2011年6月9日、フランス規制当局（Afssaps）は、ピオグリタゾン塩酸塩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の結果を受けて、これらの医薬品の新規処方をしていないよう通達。

同時に、現在服用している患者は、自己判断で服用を中止せず、主治医に相談するよう促している。

ドイツにおいても同様の対応。

（参考3）米国の措置

現在、治療中の膀胱癌患者には、ピオグリタゾンを使用しないこと等以下の事項の注意喚起について、医療関係者向けの添付文書の項を改訂予定。患者さん向けの説明文書も改訂予定。

KPNC 疫学研究の評価を継続、フランスの疫学研究の結果の評価も進め、さらなる情報が得られれば、医療関係者、患者さんに対して追加の情報提供を行う。

- ・ 現在、治療中の膀胱癌患者には、ピオグリタゾンを使用しないこと。
- ・ 膀胱癌の既往がある患者には、慎重にピオグリタゾンを使用すること。膀胱癌の既往がある患者には、ピオグリタゾンによる血糖コントロールから得られる利益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、排尿痛あるいは背部痛、下腹部痛がみられた場合には報告するように患者に指導すること。
- ・ ピオグリタゾン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。
- ・ ピオグリタゾン服用中の有害事象はFDA MedWatch programに、画面下部にある“Contact Us”ボックスの情報を利用して報告すること。

ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤 国内添付文書 改訂案

現行	改訂案（_____部追加）
<p>重要な基本的注意 関連記載なし</p> <p>その他の注意 (1) ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。</p>	<p>重要な基本的注意 <u>海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので、以下の点に注意すること（「その他の注意」の項参照）。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。</u> • <u>投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状を認めた場合は、直ちに受診するよう患者に指導すること。</u> • <u>本剤投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。</u> <p>その他の注意 (1) ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。 <u>(2) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究の中間解析で、全体解析では膀胱癌の発生リスクに有意差は認められなかったが（ハ</u></p>

	<p><u>ザード比 1.2 [95%信頼区間 0.9-1.5])、層別解析で本剤投与期間が 2 年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した (ハザード比 1.4 [95% 信頼区間 1.03-2.0])。</u></p> <p><u>また、別の疫学研究で、本剤投与患者において、膀胱癌の発生リス クが有意に増加し (ハザード比 1.22 [95%信頼区間 1.05-1.43])、本剤 投与期間が 1 年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した (ハザー ド比 1.34 [95%信頼区間 1.02-1.75])。</u></p>
--	--

ピオグリタゾン塩酸塩と膀胱がんとの関連性を検討した疫学調査等

別紙2

No	公表文献等	調査デザイン	地域	概要	実施者
1	Dormandy JD, 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.	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	ヨーロッパ	心血管疾患を有する患者における心血管疾患再発リスクへの影響を評価することを目的として実施した臨床試験において、ピオグリタゾン投与群 14/2,605 例 (0.5%)、プラセボ群 6/2,633 例 (0.2%)で膀胱癌が発症した。投与開始から1年以内に発現した膀胱癌の症例を除くと、膀胱癌の発症率は、ピオグリタゾン投与群6/2,605 例 (0.23%)、プラセボ群3/2,633 例 (0.11%)であった。	武田薬品工業
2	武田薬品工業 社内資料(未公表)	後向きコホート研究	米国	米国の医療保険データベース(Blue Cross Blue Shield)に登録されている糖尿病患者約38万例を対象としてコホート調査を実施したところ、ピオグリタゾン使用者における膀胱癌の発症リスクは、非使用者と比べて統計学的な有意差が認められなかった(ピオグリタゾン使用者:12例/7,090人年、非使用者:37例/46,089人年、リスク比:0.92[95%信頼区間:0.32-2.63])。	武田薬品工業
3	Ramos-Nino ME, et al. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. BMC Medicine 2007; 5: 17.	横断研究	米国	Vermont Diabetes Information System(米国Vermont 及び隣接のNew Hampshire、New York に住む糖尿病患者が登録されている臨床判断サポートプログラム、8855 例)から無作為に抽出され、同意が得られた1,003例のインタビュー結果を用いてcross sectional analysis を実施した。1,003例中癌患者は126 例であり、ロジスティック回帰分析の結果、癌発症とロシグリタゾン投与との関連は統計学的な有意差が認められたが(オッズ比:1.89[95%信頼区間:1.11-3.19])、ピオグリタゾン投与との関連に統計学的な有意差は認められなかった(オッズ比:1.09[95%信頼区間:0.62-1.94])。	米国国立衛生研究所 (NIH) 米国国立癌研究所 (NCI) バーモント大学
4	Oliveria SA et al. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy. Diabetes Metab Syndr 2008; 2: 47.	後向きコホート研究	米国	米国の医療保険データベースに登録されている18歳以上の糖尿病患者19万例を対象としてコホート調査を実施した。観察期間中、膀胱癌は178 例に認められた。膀胱癌の発症について、チオリダジン系薬剤使用群における膀胱癌発症リスクは、非使用群を比べて、統計学的な有意差は認められなかった(ハザード比:0.94[95%信頼区間:0.66-1.34])。	EpiSource グラクソ・スミスクライン社
5	武田薬品工業 社内資料(未公表)	観察研究	ヨーロッパ	PROactive 試験(No.1の試験)終了後4年間の追跡調査において、膀胱癌の発症率はピオグリタゾン群で0.4%(8/1,820 例)、プラセボ群で0.7%(12/1,790 例)であった。	武田薬品工業

No	公表文献等	調査デザイン	地域	概要	実施者
6	Lewis JD, et al., Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone: Interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011; 34(4): 916.	前向きコホート研究 コホート内症例対照 研究	米国	Kaiser Permanente Northern California (KPNC) データベースを用いて、1997年1月～2008年4月に確認された膀胱癌について、コホート調査を実施した。ピオグリタゾン使用群における膀胱癌の発症リスクは、非使用群に比べて、統計学的な有意差が認められなかったが(ハザード比: 1.2 [95%信頼区間: 0.9-1.5])、層別解析では、治療期間が24ヶ月以上の患者において、ピオグリタゾン使用群における膀胱癌の発症リスクは、非使用群に比べて、統計学的に有意に上昇した(ハザード比: 1.4 [95%信頼区間: 1.03-2.0])。	武田薬品工業 ペンシルバニア大学
7	Zhang H et al. Hypoglycemic agents and the risk of cancer. Pharmacoepidemiology and Drug Saf 2010; 19: S1. (presented at ISPE, August 2010)	後向きコホート研究	英国	UK-General Practice Research Database (GPRD)に登録された、40歳以上の糖尿病患者63,838例を対象としたコホート研究を実施した。癌発症例は4,632例であり、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、メトホルミン、スルホニルウレア、インスリンの投与期間が1年延長する毎の癌発症に関するハザード比は、それぞれ、0.88 [95%信頼区間: 0.75-1.03]、0.99 [95%信頼区間: 0.91-1.07]、0.94 [95%信頼区間: 0.92-0.96]、0.95 [95%信頼区間: 0.92-0.97]、0.94 [95%信頼区間: 0.91-0.98]であり、血糖降下薬の投与長期化と癌発症リスクとの関係は示されなかった。	米国食品医薬品庁 (FDA) ハーバード大学
8	武田薬品工業 社内資料(未公表)	メタ解析	全世界	日米欧で実施した36のプラセボあるいは実薬比較臨床試験(ピオグリタゾン投与群12,494例、対照群10,207例)についてメタアナリシスを実施した。膀胱癌の発現状況についてCox proportional hazard modelを用いて比較したところ、投与から1年以内に発症した膀胱癌を除外した解析では、ピオグリタゾン投与群における膀胱癌の発症は対照群に比べて、統計学的な有意差は認められなかった(ピオグリタゾン投与群: 7例/14,406人年、対照群: 2例/13,891人年、ハザード比: 3.481 [95%信頼区間: 0.723-16.775])。一方、投与から1年以内に発症した膀胱癌も含めた解析では、ピオグリタゾン投与群における膀胱癌の発症リスクは統計学的に有意に上昇した(ピオグリタゾン投与群: 19例/14,422人年、対照群: 7例/13,901人年、ハザード比: 2.642 [95%信頼区間: 1.106-6.313])。	武田薬品工業
9	武田薬品工業 社内資料(未公表)	コホート内症例対照 研究	英国	UK General Practice Research Database (GPRD)を用いて、1997年から2010年に1回でも経口糖尿病薬が使用された2型糖尿病患者98,734例を対象としてネステッド・ケースコントロール調査を実施した。膀胱癌患者478例のうち、456例に対して、1,884例のコントロールをマッチし、オッズ比を算出したところ、投与期間にかかわらず、ピオグリタゾン使用者における膀胱がん発症について、非使用者に比べて統計学的に有意なリスク上昇は認められなかった(オッズ比: 1.15 [95%信頼区間: 0.9-1.37])。	武田薬品工業

No	公表文献等	調査デザイン	地域	概要	実施者
10	AFSSAPS公表資料 http://www.afssaps.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazone-juin-20113.pdf	後向きコホート研究	フランス	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2006~2009年のデータを用いて、コホート調査を実施した。ピオグリタゾン使用者における膀胱癌の発症リスクは、非使用者に比べて、統計学的に有意に上昇した (ピオグリタゾン使用者175/155,535例、非使用者1841/1,335,525例、ハザード比: 1.22 [95%信頼区間: 1.05-1.43]。また、ピオグリタゾン投与期間が12-23ヶ月 (ハザード比: 1.34 [95%信頼区間: 1.02-1.75])、24ヶ月以上 (ハザード比: 1.36 [95%信頼区間: 1.04-1.79])、累積投与量が28,000mg以上 (ハザード比: 1.75 [95%信頼区間: 1.22-2.50]) において、膀胱癌の発生リスクが統計学的に有意に増加した。	フランス保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS)
11	Carlo Piccinni et al., Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. Diabetes Care 2011; 34(6): 1369.	不均衡分析	米国	FDA Adverse Event Reporting System (AERS) に2004年~2009年に登録されたデータから糖尿病用薬の使用と関連した副作用報告を抽出し、reporting odds ratio (ROR) を算出した。全体として、膀胱癌が93症例、医薬品と膀胱癌の組み合わせとして138件が抽出された (ピオグリタゾン 31件、インスリン 29件、メトホルミン 25件、グリメピリド 13件、エクセナチド 8件、その他 32件)。ピオグリタゾンのRORは4.30 (95%信頼区間: 2.82-6.52) であり、AERSの解析結果より、ピオグリタゾンと膀胱癌との関連性が示唆された。	ボローニャ大学

調査結果報告書

平成 23 年 7 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	ピオグリタゾン塩酸塩
[販売名]	別添 1 のとおり
[承認取得者]	別添 1 のとおり
[効能・効果]	別添 1 のとおり
[用法・用量]	別添 1 のとおり
[調査担当部]	安全第二部

II. 今回の調査の経緯

ピオグリタゾン塩酸塩（以下、本薬）は、インスリン抵抗性を軽減し、肝臓において糖産性を抑制することで、末梢組織における糖利用を高め、血糖を低下させる特徴を有する糖尿病薬である。国内では、平成 23 年 7 月時点で、本薬を有効成分とする製剤はジェネリック製剤を含めて 86 製剤（販売名：アクトス錠、アクトス OD 錠、メタクト配合錠、ソニアス配合錠及びリオベル配合錠等、注：製剤規格の記載は省略）が承認されている。

アクトス錠は、国内においては平成 11 年 9 月に承認され、現在の国内における年間使用推定者数は、製造販売業者の推定によると、約 132 万人（平成 21 年度）であり、アクトス錠、アクトス OD 錠及びメタクト配合錠（注：ソニアス配合錠及びリオベル配合錠は平成 23 年 7 月 1 日付で承認されたため使用患者数に含まれない。）を合わせた年間使用推定数は約 140 万人（平成 22 年 2 月～平成 23 年 1 月）である。なお、アクトス錠は、米国では平成 11 年 7 月に、欧州では平成 12 年 10 月に承認されており、平成 23 年 1 月 31 日時点で、本薬を含有する製剤は 107 ヶ国で承認されている。

平成 23 年 6 月 9 日付で、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（注：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。

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、フランスにおける対応を踏まえ、国内におけるこれまでの、本薬の膀胱癌発生リスクに関する検討事項（「IV. (1) 国内における本薬使用後の膀胱癌に関する検討の経緯」の項参照）に加え、新たに報告された CNAMTS 研究

の結果を含めて、本薬の評価を行う旨を、6月10日に機構ホームページに公開し、調査を実施した。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付20達第8号)の規定により、指名した。

III. 製造販売業者より提出された資料等の概略

本薬使用時の膀胱癌発生のリスクについて、製造販売業者より提出された疫学調査等の資料及び平成23年7月22日時点での諸外国の対応状況について、以下に概略を示す。

なお、機構及び厚生労働省において行った評価並びに国内での対応については、「機構における調査の概要」の項に記載した。

1. 疫学研究等の概要について

疫学研究等について、合計11研究に関する資料が提出されている。以下に概要を記す。

(1) PROactive 試験 (公表論文: The Lancet 2005; 366: 1279-89)

欧州において、大血管障害の既往を有する2型糖尿病患者を対象に、心血管イベントの再発抑制効果の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、製造販売業者により実施された。膀胱癌の発生状況は、本薬使用群14/2,605例(0.5%)、プラセボ群6/2,633例(0.2%)であり、試験薬投与開始から1年以内に発生した膀胱癌の症例を除外した解析では、本薬使用群6/2,605例(0.23%)、プラセボ群3/2,633例(0.11%)であった。

(2) Vermont 研究 (公表論文: BMC Medicine 2007; 5: 17)

Vermont Diabetes Information System (米国バーモント及び隣接のニューハンプシャー、ニューヨークに住む糖尿病患者が登録されている臨床判断サポートプログラム、8,855例)から無作為に抽出され、同意が得られた1,003例のインタビュー結果を用いた横断研究が、米国国立衛生研究所(NIH)、米国国立癌研究所(NCI)、及び米国のバーモント大学により実施された。1,003例中癌患者は126例であり、ロジスティック回帰分析の結果、癌発生について、ロシグリタゾン使用群と、非使用群の間に統計学的な有意差が認められたが(オッズ比(OR): 1.89 [95%信頼区間(CI): 1.11-3.19])、本薬使用群と非使用群の間に統計学的な有意差は認められなかった(OR: 1.09 [95%CI: 0.62-1.94])。

(3) Blue Cross Blue Shield 研究 (2007年社内資料、公表論文なし)

米国の医療保険データベース(Blue Cross Blue Shield)に登録されている糖尿病患者約38万例を対象としたコホート研究が、製造販売業者により実施された。本薬使用者における膀胱癌の発生リスクは、非使用者と比べて統計学的な有意差が認められなかった(本薬使

用者：12 例/7,090 人年、非使用者：37 例/46,089 人年、ハザード比 (HR) : 0.92 [95%CI : 0.32-2.63]]。

(4) EpiSource 研究 (公表論文 : Diabetes Metab Syndr 2008; 2: 47-57)

米国の医療保険データベースに登録されている 18 歳以上の糖尿病患者 19 万例のデータを用いたコホート研究が、EpiSource 及びグラクソ・スミスクライン社により実施された。観察期間中、膀胱癌は 178 例に認められた。膀胱癌の発生について、チアゾリジン系薬剤使用群における膀胱癌発生リスクは、非使用群と比べて、統計学的な有意差は認められなかった (HR : 0.94 [95%CI : 0.66-1.34])。

(5) PROactive Extension 試験 (2009 年社内資料、公表論文なし)

PROactive 試験終了後 4 年間の追跡調査が行われ、膀胱癌の発生率は本薬使用群で 0.4% (8/1,820 例)、プラセボ群で 0.7% (12/1,779 例) であった。

(6) GPRD 研究 (公表論文 : Pharmacoepidemiology and Drug Saf 2010; 19: S1. (presented at ISPE, August 2010))

英国 General Practice Research Database (GPRD) に登録された、40 歳以上の糖尿病患者 63,838 例を対象としたコホート研究が、米国食品医薬品庁 (FDA) とハーバード大学により実施された。癌発生例は 4,632 例であり、本薬、ロシグリタゾン、メトホルミン、スルホニルウレア、及びインスリンの投与期間が 1 年間延長する毎の癌発生に関する HR は、それぞれ、0.88 (95%CI : 0.75-1.03)、0.99 (95%CI : 0.91-1.07)、0.94 (95%CI : 0.92-0.96)、0.95 (95%CI : 0.92-0.97)、0.94 (95%CI : 0.91-0.98) であり、血糖降下薬の投与長期化と癌発生リスクとの関係は認められなかった。

(7) GPRD 研究 (2011 年社内資料、公表論文なし)

英国 GPRD を用いて、1997 年～2010 年に 1 回でも経口糖尿病薬が使用された 2 型糖尿病患者 98,734 例を対象としたネステッドケースコントロール調査が、製造販売業者により実施された。膀胱癌患者 478 例のうち、456 例に対して、1,884 例のコントロールをマッチし、OR を算出したところ、投与期間にかかわらず、本薬使用者における膀胱癌発生について、非使用者に比べて統計学的に有意なリスク上昇は認められなかった (OR : 1.15 [95%CI : 0.9-1.37])。

(8) KPNC 研究 (2009 年社内資料、2011 年公表、公表論文 : Diabetes Care 2011; 34: 916-22)

製造販売業者により、米国ペンシルバニア大学に委託研究として会員制の医療保険組織である Kaiser Permanente Northern California (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 2012 年末まで継続され、2013 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。1997 年 1 月～2008 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。層別解析の結果は下表のとおりであり、投与期間 24 ヶ月以上では、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 1.4 (95%CI : 1.03-2.0) であった。

KPNC 研究の中間解析結果

	膀胱癌発生率の中央値 (範囲) (10 万人年あたり)	年齢及び性別調整 HR (95%CI)	調整 HR* (95%CI)
本薬の曝露なし	68.8 (64.1 - 73.6)	対照	対照
本薬の曝露あり***	81.5 (64.7 - 98.4)	1.2 (0.9 - 1.5) **	1.2 (0.9 - 1.5)
本薬治療開始からの時間***			
18 ヶ月未満	67.1 (41.8 - 92.4)	1.1 (0.8 - 1.6)	1.2 (0.8 - 1.7)
18 ヶ月～36 ヶ月	85.2 (51.8 - 118.6)	1.3 (0.9 - 2.0)	1.4 (0.9 - 2.1)
36 ヶ月以上	93.1 (63.5 - 122.7)	1.3 (0.9 - 1.8)	1.3 (0.9 - 1.8)
Test for trend		P=0.04	P=0.07
本薬による治療期間***			
12 ヶ月未満	48.4 (29.0 - 67.8)	0.8 (0.5 - 1.2)	0.8 (0.6 - 1.3)
12 ヶ月～24 ヶ月	86.7 (52.0 - 121.4)	1.3 (0.9 - 2.0)	1.4 (0.9 - 2.1)
24 ヶ月以上	102.8 (71.7 - 133.8)	1.5 (1.1 - 2.0)	1.4 (1.03 - 2.0)
Test for trend		P=0.02	P=0.03
累積投与量***			
1～10,500mg	59.7 (39.0 - 80.4)	1.0 (0.7 - 1.4)	1.0 (0.7 - 1.5)
10,501～28,000mg	76.8 (48.3 - 105.2)	1.1 (0.8 - 1.6)	1.2 (0.8 - 1.8)
28,000mg 以上	105.9 (68.0 - 143.8)	1.5 (1.1 - 2.2)	1.4 (0.96 - 2.1)
Test for trend		P=0.05	P=0.08

* 調査したすべての潜在的交絡因子が統計モデルに含まれる。

** 他の糖尿病治療薬の使用についても調整した。

*** 本薬非使用群をハザード比算出のための対照群とした。

(9) メタアナリシス (2011 年社内資料、公表論文なし)

日米欧で実施した 36 のプラセボ又は実薬対照比較臨床試験 (本薬使用群 12,494 例、対照群 10,207 例) に関するメタアナリシスが、製造販売業者により実施された。膀胱癌の発生状況について Cox proportional hazard model を用いて比較したところ、投与から 1 年以内に発生した膀胱癌を除外した解析では、本薬使用群における膀胱癌の発生リスクは対照群に比べて、統計学的な有意差は認められなかった (本薬使用群 : 7 例/14,406 人年、対照群 : 2 例/13,891 人年、HR : 3.481 [95%CI : 0.723-16.775])。一方、投与から 1 年以内に発生した膀胱癌も含めた解析では、本薬使用群における膀胱癌の発生リスクは統計学的に有意に上昇した (本薬使用群 : 19 例/14,422 人年、対照群 : 7 例/13,901 人年、HR : 2.642 [95%CI : 1.106-6.313])。

(10) 米国 AERS を用いた研究 (公表論文 : Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. Diabetes Care 2011; 34: 1369-71)

FDA Adverse Event Reporting System (AERS) データベースを用いた研究 (不均衡分析) が、イタリアのボローニャ大学により実施された。AERS に 2004 年～2009 年に登録されたデータから糖尿病用薬の使用と関連した副作用報告を抽出し、reporting odds ratio (ROR) が算出された。全体として、膀胱癌が 93 例、医薬品と膀胱癌の組み合わせとして 138 件が抽出された (本薬 31 件、インスリン 29 件、メトホルミン 25 件、グリメピリド 13 件、エクセナチド 8 件、その他 32 件)。本薬の ROR は 4.30 (95%CI : 2.82-6.52) であり、AERS の解析結果より、本薬と膀胱癌との関連性が示唆された。

**(11) CNAMTS 研究 (2011 年公表、Affssaps 公表資料
<http://www.afssaps.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazone-juin-20113.pdf>)**

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 2006～2009 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の発生リスクは、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 1841/1,335,525 例、HR : 1.22 [95%CI : 1.05-1.43])。また、本薬使用期間が 12～23 ヶ月 (HR : 1.34 [95%CI : 1.02-1.75])、24 ヶ月以上 (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の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

機構が、平成 23 年 7 月 15 日までに受付けた、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、2007 年 2 件、2008 年 4 件、2009 年 5 件、2010 年 17 件、2011 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. 諸外国における状況

(1) 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疫学調査 (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、

更に、7月11日より回収を実施する予定であることが公表された。更に、7月11日より、本薬を含有する製剤の回収決定に基づき、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。

(2) 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、平成23年6月23日に開催された欧州医薬品評価委員会(CHMP)にて議論を行った結果、検討を継続し、7月に開催されるCHMPにおいて最終的な意見を求める方針であることを公表していた。

その後、7月18日～21日までに開催されたCHMPにおいて、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、の内容を製造販売業者に対して要求したことが、平成23年7月21日(現地時間)に公表された。

(3) 米国における状況

FDAは、平成23年6月15日に、KPNC研究の中間解析結果等に基づき、米国において本薬の1年以上の投与が膀胱癌のリスクを高める可能性についてコメントを公表し、医療関係者及び患者に対して以下の旨の注意喚起を発表した。今後は、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、CHAMTS研究の結果の評価も進めることとされている。

- ・ 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

(4) その他の海外における状況

平成23年7月11日時点で、フランス以外に、モーリシャス規制当局が回収を通知したと

報告されている。

IV. 機構における調査の概略

(1) 国内における本薬使用後の膀胱癌に関する検討の経緯

今般のフランス等における使用制限に至るまでの、国内での検討経緯は以下のとおりである。

平成 11 年、本薬の承認審査時、変異原性試験ではいずれも陰性であったが、ラットを用いたがん原性試験で、膀胱腫瘍の増加が認められていた。承認審査時、製造販売業者は、ラットがん原性試験で雄に見られた膀胱腫瘍について、膀胱結石等の石灰化病変が誘因となった物理的刺激により膀胱上皮に腫瘍を含む増殖性病変を誘発したもので、ラット特有の変化であり、本薬がヒトでの結石形成や膀胱の増殖性病変を増加させる可能性は極めて低いと説明していた。製造販売業者の主張を受け入れ可能とする審査センター（当時）の判断は、中央薬事審議会により了承され、ラットを用いたがん原性試験の結果については、添付文書の「その他の注意」の項に記載された。

平成 14 年、FDA は、本薬のみでなく他の PPAR α / γ アゴニストのがん原性試験において膀胱腫瘍が観察されたことを受け、添付文書の改訂等の必要性の検討を製造販売業者に求めた。FDA と製造販売業者との協議の結果、添付文書のがん原性の記述から”The relationship of these findings in male rats to humans is unclear”という一文が削除された。加えて、製造販売業者は、米国において、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疫学研究（KPNC 研究、「Ⅲ. 1 (1) KPNC 研究」の項参照）を平成 15 年より開始した。

平成 16 年、EMA は CHMP 定期会議において、PPAR α / γ アゴニストのがん原性試験において膀胱腫瘍が観察されたことを受け、製造販売業者に対し、①KPNC 等のデータベースを用いた疫学調査において他の悪性腫瘍についても調査すること、②PROactive 試験（「Ⅲ. 1 (4) PROactive 試験」の項参照）は終了後も長期間フォローアップすること、及び③雄ラットの膀胱腫瘍の尿結晶仮説を支持するラット追加試験を実施することを指示した。

機構は、①PROactive 試験において、対照群と比較して、本薬群で膀胱癌の発生率が高いことが報告されたこと（平成 17 年）、②当該試験結果が米国添付文書に追記されたこと（平成 18 年）、③KPNC データベースを用いて実施したネスティッドケースコントロール研究の第 1 回中間解析結果が得られたこと（平成 18 年）を受け、安全対策の必要性を検討した。その結果、PROactive 試験において膀胱癌の発生率の差異はみられたが、ネスティッドケースコントロール研究の第 1 回中間解析結果において膀胱癌発生リスクは増加しておらず、一定の見解が得られていないことから、国内添付文書において更なる注意喚起は不要であ

ると判断したが、膀胱癌に関する調査等（PROactive 試験の追跡調査、KPNC データベースを用いたコホート研究とネステッドケースコントロール研究、ラットを用いたメカニズム解明試験）が進行中であることから、今後得られる調査等の結果を踏まえて、再度検討する必要があると判断した。

平成 21 年、機構は、ラットを用いたメカニズム解明試験結果を受け、安全対策の必要性を検討した。その結果、本試験において、腫瘍等の高度な増殖性病変に進行する過程に尿結晶増加が関与することが示されたことから、ラットでの膀胱癌の発生はげっ歯類特有の機序が考えられるとした申請者の説明は概ね受け入れ可能であるが、げっ歯類特有の機序では説明できない単純過形成の増加が示されており、本薬と膀胱癌との関連を否定する情報ではないと判断した。しかしながら、既に非臨床における本薬による膀胱癌の発生に関する注意喚起はなされていることから、本試験のみを以て、新たな注意喚起は必要ないと判断した。

平成 22 年、機構は、PROactive 試験の追跡調査の中間解析結果、及び KPNC データベースを用いたコホート研究の第 2 回中間解析結果が報告されたことを受け、当該研究結果を踏まえた新たな安全対策の要否を検討した。その結果、PROactive 試験の追跡調査期間（4 年間）における膀胱癌の発生率は本薬群 0.4%（8 例/1,820 例）、プラセボ群 0.7%（12 例/1,779 例）であったが、追跡調査期間中の治療内容については、特段の規定がなく、intention-to-treat（ITT）解析集団における追跡調査中の発生率の比較を以て、本薬による膀胱癌の発生リスクを評価することは困難であると考えた。一方、KPNC データベースを用いて実施された糖尿病患者を対象としたコホート研究において、HR は 1.2（95%CI：0.9-1.5）で、投与期間や累積投与量での層別解析の結果、投与期間の延長や累積投与量の増加に伴い、リスク比が増加する傾向が認められた。これらの疫学調査の結果について、製造販売業者は、①患者データベースを用いた観察研究であることから、交絡の可能性のある因子（例えば、喫煙習慣、肥満、飲酒習慣等）の情報の入手に限界があること、②膀胱癌の危険因子として知られる喫煙について、喫煙習慣が不明な症例は非喫煙例と取り扱ったことから過大評価となっている可能性があることから、本薬と膀胱癌との関連を明らかに示唆するものではないと説明した。

機構は、製造販売業者の説明のとおり、データベースを用いた疫学調査には限界があることは承知しており、現時点で得られた情報を以て、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、疫学調査の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、長期間の観察を必要として KPNC 研究の 2013 年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た。このため機構は、添付文書の「その他の注意」の項において、「海外で

実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、本剤投与により膀胱癌の発生リスクが増加したとの報告がある」旨を注意喚起するよう、平成 22 年 9 月 14 日に製造販売業者に指導した。これに対し製造販売業者は、本薬と膀胱癌との関連を示唆しない他の疫学報告が報告されていること、KPNC のコホート研究の中間解析における全体の解析結果では、膀胱癌のリスクは増加しないという結果であったこと等を理由として、改訂の必要はない旨を説明した。しかし、機構は、平成 23 年 4 月 22 日に製造販売業者に対して、再度、添付文書の「使用上の注意」を改訂するよう指導を行い、製造販売業者はこれに従う旨を平成 23 年 5 月 18 日に回答し、平成 23 年 5 月 29 日に改訂案が提出された。機構は、当該改訂案について、本年 6 月 9 日のフランスでの使用制限措置内容も踏まえ、「(2) フランスでの措置後の国内での検討内容と対応について」の項に記載するとおり、検討を進めた。

(2) フランスでの措置後の国内での検討内容と対応について

機構は、本年 6 月 9 日のフランスでの使用制限の措置を受けて提出された CNAMTS 研究結果、及び現在までに得られた情報に基づき、以下の点について専門協議で議論を行った。

①膀胱癌に関する、国別の差異について

機構は、現在までに提出された海外での疫学研究等の結果を解釈するにあたり、膀胱癌に関する基礎データの国別の差異について調査した結果、以下のとおりであることを確認した。

- ・ 日本人における膀胱癌の罹患率は 2002 年の統計では、7.6 例/10 万人/年・基準人口（年齢調整罹患率）である。
- ・ 膀胱癌の年齢調整罹患率の国際比較では、欧米白人は日本人と比べて高いとされている（参考：地域がん登録全国協議会、第 15 回総会研究会、JACR Monograph No. 12）。IARC（International Agency for Research on Cancer）のデータによると、日仏の年齢調整罹患率は、女性ではフランスと日本とであまり差がない一方で、男性では、フランスが日本よりも高い結果となっている。
- ・ 膀胱癌発生の危険因子として、職業性曝露を除くと喫煙、年齢、性別が重要である。
- ・ 膀胱癌の診断方法及び治療法については、日本と欧米とで明らかな差異はない。

したがって、海外で検討された本薬による膀胱癌発生リスクに関する結果については、日本においても活用可能であると判断した。ただし、フランスと比較した場合に、日本で膀胱癌の罹患率は低いため、本薬により膀胱癌のリスクが上昇する膀胱癌の絶対リスクについては、国内外で差がある可能性はあると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

②膀胱癌のリスクの解釈について

CNAMTS 研究の全体の解析結果において、膀胱癌の発生リスクは本薬使用者で、非使用者よりも高かった (HR : 1.22、95%CI : 1.05-1.43)。また、本薬使用期間が 12~23 ヶ月での HR が 1.34 (95%CI : 1.02-1.75)、24 ヶ月以上での HR が 1.36 [95%CI : 1.04-1.79]) となり、投与期間が長くなると HR が高くなる傾向にあることから、既に検討した KPNC 研究の間解析結果等もあわせて検討した結果、①本薬による膀胱癌の発生リスクは増加する可能性がある、②本薬の投与期間が長くなるにしたがって発生リスクが増加する傾向にあると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

一方、専門委員より、以下の意見も出された。

- ・ 糖尿病患者において膀胱癌のリスクは上昇することにも注意が必要である。本薬による治療効果が少なく、膀胱癌のリスクが上昇した可能性もあるが、治療内容の解析がなされていないため判断できない。
- ・ 発がんには人種差も考慮する必要がある。
- ・ 糖尿病及び男性であることは、膀胱癌の一般的なりスクとして知られており、本薬の投与はその延長線上にあると考えるべきである。
- ・ 膀胱癌の多くは粘膜にとどまる癌 (Ta) であるが CNAMTS 研究においては、これに相当する low grade papillary tumor (PUNLMP) 及び上皮内癌が解析対象に含まれていないため、本結果により死亡リスクが高い膀胱癌の発生リスクが増加すると考えることが適切である。一方、膀胱癌の罹患率は、日本は欧米よりも低い傾向にあるため (CA CANCER J CLIN 2011; 61: 69-90)、当該差異が、実際に本薬による日本での膀胱癌の発生リスクに関連するか否かは、日本での検討を待つ必要がある。

機構は、以上の議論を踏まえた結果、本薬の膀胱癌の発生リスクを厳密に評価する上で、発癌要因として知られている喫煙の影響や、糖尿病のコントロール状況を考慮する必要があると考えるが、それぞれの疫学研究において、リスク因子の調整等において限界があるのが現状であり、今後の課題と考える。

また、CNAMTS 研究での男女別の解析の結果、男性においては、本薬使用と膀胱癌発生との有意な関連性が認められた (HR : 1.28、95%CI : 1.09-1.51) が、一方で女性における HR は本薬の投与期間、累積使用量別のいずれにおいても 1 を下回っていたことの解釈についても、専門協議で議論を行った。専門委員より、女性ではリスクがない可能性はあるが、複数の試験での検討が必要であるとの意見や、CNAMTS 試験の女性集団の新規膀胱癌は、本薬使用者で 13 例、非使用者では 213 例しか認められていない状況であり、女性におけるリスクは現時点において評価できないと考えるとの意見が得られ、機構は、本薬による膀

膀胱癌の発生リスクに関する男女差については、現時点のデータからは評価できないとすることが妥当と判断した。

以上より、機構は、研究結果の解釈における限界はあるものの、複数の疫学研究において本薬による膀胱癌の発生リスクの増加傾向が認められていることから、膀胱癌の発生リスク上昇の可能性はあると判断し、安全対策を行う必要があると考えた。

③膀胱癌のリスクを最小化するための方策について

機構は、本薬を使用する患者での膀胱癌の発生リスクを最小化するために、医師及び患者への具体的な注意喚起について、専門協議で以下の議論を行った。

i) 新規使用患者への投与制限の必要性について

フランス及びドイツでは、新規患者への投与を制限する措置を行い（6月10日）、また、米国では、「active bladder cancer」には使用しない旨の勧告が公開されている（6月15日）。

機構は、CNAMTS 研究や KPNC 研究を含むこれまでに得られている知見からは、新規使用患者への投与だけを制限する合理的理由はないと考え、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、以下のような意見が出され、新規使用患者への投与を制限しない機構の判断は支持された。

- ・ これまでに得られている知見からは、長期投与者における膀胱がんリスク上昇の可能性を示しているものであり、新規患者への使用制限が必要とする根拠はない。
- ・ 今回の結果を基に、患者が自己判断で服用を中止することが最も危険である。
- ・ CNAMTS 研究にはデータ解釈上の問題点があるため、CNAMTS 研究に基づく処方制限は過剰であり、KPNC 研究の最終結果の確認が必要と考える。
- ・ フランスの措置は、本薬のリスク評価が終了するまでの対応ということであれば合理的であるが、糖尿病治療における本薬の有効性も考慮して判断すべきである。
- ・ 本薬の臨床的位置付けは、ほぼ確立されており、肥満やインスリン抵抗性を伴う 2 型糖尿病患者の第一選択薬となっている。したがって、新規使用患者への投与を禁止することは過剰であり、膀胱癌の治療中といった一部の患者のみに限定すべきである。

ii) 新規使用を可能とする場合の、投与を回避すべき患者集団について

本薬の膀胱癌発生リスクの機序については現時点で不明であるものの、機構は、投与を回避すべき患者集団について検討した結果、膀胱癌では局所切除施行後に再発、進展を伴う傾向があるという臨床的特徴から判断して、「膀胱癌治療中の患者」については、膀胱癌発生リスク上昇を回避する必要があることが適切と考えた。また、「膀胱癌の既往や、膀胱癌のリスク因子を有する患者」については、有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する

ことが適切と考え、専門委員に意見を求めた。

専門委員より、機構の判断について概ね支持されたが、以下の意見が出された。

- ・ 臨床現場では個々の患者での判断が必要であるため、一律に投与を避けるのではなく、泌尿器科医と連携して、本薬使用の可否判断を行うことが望ましいと考える。したがって、「投与を避けること」でなく「避けることが望ましい」や「避けることを考慮すること」等の注意喚起とすることも一案と考える。
- ・ 「膀胱癌のリスク因子を有する患者」としては、喫煙が最重要のリスクであり、喫煙者での本薬のリスク・ベネフィットの判断が難しい。
- ・ 膀胱癌の場合、異形細胞群が前癌状態であるとのコンセンサスはなく、前癌状態の患者集団を明確化することは困難である。したがって、米国のように active bladder cancer に対して投与しないこととなる。また、膀胱癌は再発の多い癌であるが、膀胱癌治療後5年間経過した場合には、再発率は一般発生率と同様との報告もあり、5年間経過していれば問題ないとも考えられる。
- ・ 膀胱癌は局所切除を受けた場合に再発、進展を伴う傾向があるため、膀胱癌（病理学的には尿路上皮癌）が治療中の場合には投与を回避すべきである。また膀胱癌の既往がある場合に、新規に本薬を投与する場合には慎重にすべきであると考え。この場合には有益性が危険性を上回ることが重要であるが、更に定期的な尿検査等で膀胱癌のスクリーニングを行うべきである。膀胱癌のリスク因子を有する場合には、定期的な尿検査が推奨される。膀胱癌のリスク因子については、喫煙、職業上での発癌化学薬品（芳香族アミン）の曝露、肉眼的血尿の既往、40歳以上の男性、泌尿器科受診歴、尿路感染症の既往、排尿刺激症状の既往、フェナセチン濫用、骨盤内の放射線照射、及びシクロフォスファミドの治療歴が挙げられる（血尿診断ガイドライン2006、日本腎臓学会、日本泌尿器科学会ら）。
- ・ 糖尿病自体が膀胱癌のリスク因子であるため、「膀胱癌のリスク因子を有する患者」についての注意喚起は必要ない。

機構は以上の意見を踏まえ、「膀胱癌治療中の患者には投与を避けること」、及び「膀胱癌の既往を有する患者には、本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること」の旨を注意喚起することが、必要と判断した。

一方、「膀胱癌のリスクを有する患者」については、複数のリスク因子を組み合わせた際の膀胱癌リスクの増加は明確ではなく、本薬と膀胱癌発生に影響を及ぼす具体的なリスクを明記できるだけの根拠は現時点で得られていないと判断し、添付文書に記載する必要はないと判断した。

iii) 膀胱癌の早期発見について

機構は、本薬における膀胱癌の発生リスクを最小化するための方法として、早期発見を行うための定期的な観察を行うことが必要であると考え、①早期発見を行う場合には以下の方策が考えられるが、有効かつ実施可能性があると判断できるか、②膀胱癌の早期発見に有効なその他の検査項目があるか、について、専門委員に意見を求めた。

- ・ 患者が、血尿や膀胱刺激症状（頻尿等）を自覚した場合は医師に相談するよう、患者に指示すること
- ・ 医師は、尿検査を定期的実施すること
- ・ これらを、本薬使用終了後も、一定期間継続して行うこと

患者が自覚症状を認めた場合の注意喚起、及び定期的な観察が必要とした機構の意見については専門委員より支持された。

一方、早期発見を前提とした尿検査の必要性について、疫学的観点から、尿検査や尿細胞診が膀胱癌早期発見に有効であることを示す根拠はないため、特に推奨できる根拠がないという意見や、糖尿病と膀胱癌の関連は、台湾ナショナルデータベースを用いた研究でHRが1.36~1.51、メタアナリシスで相対リスク1.24(Diabetologia2011; 54: 2009-15)であり、糖尿病自体が膀胱癌のリスク要因となっていることから、本薬使用時のみならず、糖尿病患者全体において、血尿に注意する必要があると解釈すべきとの意見も得られた。

また、臨床的観点からは、専門委員より以下のような意見が出された。

- ・ 早期発見された膀胱癌は致死的とはいええないため、早期発見が重要である。
- ・ 糖尿病患者には通常、数ヶ月に1度尿検査を実施しており、実施可能性に問題はない。
- ・ 膀胱癌の診断には、尿検査、尿細胞診、腹部超音波検査、膀胱鏡が行うべき検査となるが、糖尿病専門医のみで必要な検査を判断するよりは、泌尿器科専門医が必要な検査の判断を行うことが望ましい。
- ・ 顕微鏡的血尿のない膀胱癌はまれであるため、尿検査で血尿が見られた場合には、泌尿器科専門医による判断の上で、膀胱癌の確定診断のための検査を行うことが適切である。
- ・ 膀胱鏡は患者に侵襲的であることより、超音波断層撮影や尿中の腫瘍マーカーが、国内外ともに、開発検討されている状況である。

機構は、以下のとおり考える。

尿検査によるスクリーニングが、公衆衛生学的な観点での膀胱癌の早期発見や予後改善に役立つとするエビデンスはない。しかし、血尿の発見は、膀胱癌の治療等の早期対応に繋がるきっかけとして重要な臨床的意義はあると判断していること、及び既に内科での糖尿病の診療において、実際に尿検査が定期的に行われていることを考慮し、尿検査で血尿が認められた場合には泌尿器科医と連携を取り、個別の症例において適切な検査等を実施

することが、膀胱癌を早期発見し、早期に対応するための方法として最善と判断し、添付文書にて尿検査を定期的に行うことについて、注意喚起を行うことが適当と判断した。

iv) 本薬を使用する患者で、投与期間又は総投与量を制限する必要性について

機構は、本薬の膀胱癌発生リスクは投与期間が長くなると高まる傾向が示されていることから、投与期間について注意が必要と考える。しかし、CNAMTS 研究や KPNC 研究において、投与 1 年以上でリスクが増加する旨の結果はあるものの、投与期間又は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、具体的に投与期間又は累積投与量を制限することは困難であると考えた。この判断について専門委員に意見を求めた。

専門委員より以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ メタアナリシス（注：「Ⅲ.1. 疫学研究等の概要について(3)」参照）では、本薬使用開始後 1 年以内の膀胱癌発生が、本薬群で 12 例、対照薬群で 5 例となっている。1 年以内の膀胱癌発生が本薬と関係ないのであれば、ランダム化をしているために、これらの数は両群でほぼ等しくなるはずであるが、本薬群に多い結果となっており、解析結果も、1 年以内の膀胱癌発生を解析に含めると統計的に有意な結果となっている。本薬にイニシエーター作用はないとのことであるが 1 年未満の使用であっても膀胱癌に注意する必要があると考える。したがって、1 年以上を制限する根拠はなく、機構の判断を支持する。
- ・ KPNC 研究、CNAMTS 研究、GPRD 研究の結果、1 年以上の長期投与でリスクが増加する傾向にあることから、1 年を目安に投与を回避することが考えられる。
- ・ 本薬による発癌メカニズムが不明である限り、判断は困難である。
- ・ 添付文書上、「1 年以上投与」等で膀胱癌発生リスクが増加する報告のあることに言及する必要はあるが、投与期間又は累積投与量を制限できる根拠はない。膀胱癌の発生について、慎重に経過観察をすることの方が重要と考える。

機構は、以上の意見を踏まえ、添付文書では具体的に、「KPNC 研究の層別解析で本薬の投与期間が 2 年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した (HR: 1.4 [95%CI: 1.03-2.0])」という事実を情報提供することは必要であるが、投与量又は投与期間に関する処方制限を行う必要はないと判断した。

④国内のレセプトデータベースを用いた検討について

機構は、探索的な検討ではあるが、利用可能な国内のレセプトデータベースを用いて、以下の検討を行った。

使用したデータベースは、JMDC データベース（株式会社日本医療データセンターが、複数の健康保険組合と契約し、その加入者のレセプト情報を収集し、二次的に利用されるこ

とを目的として構築されたデータベース)の、約48万人のデータベース(2005年1月～2009年12月)である(注: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。)

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。

⑤当面の対応について

上記の①から④に示した議論と並行し、平成23年6月23日に厚生労働省食品衛生審議会安全対策調査会において、議論が行われた。

その結果、①フランス及び米国における疫学研究のデータより、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の発生リスクが上昇する可能性があるため、当面の対応として、添付文書の使用上の注意を改訂すること、②疫学研究における限界も踏まえて慎重にリスク評価をすべきであること、③使用上の注意の改訂に伴い、リスクに関する説明用資材を製造販売業者から提供する等の対応を行うこと、④引き続き米国で継続実施中の前向き疫学調査の結果や欧米当局の評価を含め情報収集を行い、必要に応じて追加の対策を検討することが決定された。

以上の議論を受け、日本においては、平成23年6月24日に、本薬を含有する製剤(販売名としてアクトス錠、アクトスOD錠、ソニラス配合錠及びメタクト配合錠)の添付文書の使用上の注意に以下の内容が追記され、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。また、すべての製造販売業者は、医師用、及び薬剤師による服薬指導用のリスクに関する説明用資材を作成した。

【重要な基本的注意】

海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので、以下の点に注意すること。(「その他の注意」の項参照)

- (1) 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
- (2) 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
- (3) 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置

を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。

【その他の注意】

海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究の中間解析において、全体解析では膀胱癌の発生リスクに有意差は認められなかったが（HR：1.2 [95%CI：0.9-1.5]）、層別解析で本剤の投与期間が2年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（HR：1.4 [95%CI：1.03-2.0]）。

また、別の疫学研究において、本薬を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが有意に増加し（HR：1.22 [95%CI：1.05-1.43]）、投与期間が1年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（HR：1.34 [95%CI：1.02-1.75]）。

(3) 欧州での措置後の国内での検討事項及び今後行うべきリスク最小化策について

6月24日付けの国内添付文書改訂（「(2) ⑤当面の対応について」の項参照）後の、7月21日の欧州での措置（「諸外国における状況」の項参照）を受けて、機構は、以下の①～③について専門協議で議論を行った。

①膀胱癌及び膀胱癌の既往のある患者に対する注意喚起について

7月21日付けで欧州では、「膀胱癌の患者及び膀胱癌の既往のある患者」が禁忌の項に設定された。しかし、機構は、現在までに得られた情報は、膀胱癌の発生リスクが高い恐れがあるということに留まっており、膀胱癌を増悪・再発させるというエビデンスはないことから、国内添付文書においては、「膀胱癌の患者」及び「膀胱癌の既往のある患者」のいずれについても禁忌の項に設定するまでの根拠はないと判断し、専門委員に再度意見を求めた。

上記の機構の判断について、欧州での設定と同様に「膀胱癌の患者及び膀胱癌の既往のある患者」を禁忌に設定することも一案との意見も出されたが、議論を行った結果、複数の専門委員より、「膀胱癌の患者及び膀胱癌の既往のある患者」を禁忌の項に設定するまでのエビデンスはなく、現行の添付文書の注意喚起内容（「(2) ⑤当面の対応について」の項参照）で十分と考えるとの意見が出され、機構の判断は支持された。加えて、以下のような意見が出された。

- ・ インスリン抵抗性の糖尿病に対する第一選択薬はビグアイド系薬剤や本薬であるが、本薬でしか血糖値をコントロールできない患者も少なからずいる。したがって、「膀胱癌の患者及び膀胱癌の既往のある患者」への使用を不可とした場合には、本薬でしか血糖値をコントロールできない患者では不利益を被ることが想定される。現時点のエビデンスからは、現行の添付文書の注意喚起内容にもあるとおり、定期的な検査等の

慎重な対応を行うことで、当該患者への投与については、可能な限り避けるべきであるが、許容可能な状態としておくことが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論も踏まえて検討した結果、以下のとおり考える。

現在、重要な基本的注意の項において注意喚起しているとおり、膀胱癌治療中の患者への本薬の投与は推奨できず、また膀胱癌の既往を有する患者への本薬の投与については、投与の可否を慎重に判断する必要があると考える。しかし、現時点のエビデンスからは、「膀胱癌の患者」及び「膀胱癌の既往のある患者」のいずれについても、添付文書の禁忌の項に設定し、使用厳禁とまでする必要はないと判断した。

②精査されていない肉眼的血尿のある患者に対する注意喚起について

7月21日付けで、欧州では、「精査されていない肉眼的血尿のある患者」が禁忌に設定された。これを受け国内における対応を検討した結果、精査されていない肉眼的血尿については、本薬の使用にかかわらず、国内の医療現場では通常の医療行為として精査がなされるため、特に本薬において注意喚起すべき事項ではないと判断した。これらの判断について、専門委員に意見を求めた。

専門委員より以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 膀胱癌があれば必ず肉眼的血尿が認められるというわけではない。したがって、「精査されていない肉眼的血尿のある患者」を禁忌に記載することにより、肉眼的血尿がなければ膀胱癌が否定されると誤解されかねないという懸念がある。
- ・ 膀胱癌で肉眼的血尿がある場合でも、間歇的であることが多いため、肉眼的血尿を患者が自覚した場合には、必ず医師に伝えられるような患者教育が十分になされることが重要である。また、医師においては、定期的な尿検査により血尿の有無を確認することが徹底される必要がある。
- ・ 血尿の有無を検討するための具体的な尿検査の項目としては、本来は尿沈渣検査であるが、実際には尿定性検査が行われることが想定される。まずは、尿定性検査でのスクリーニングを実施すること自体に問題はなく、尿定性検査において血尿が疑われた場合には、尿沈渣検査を含めて精査を行うという対応が重要と考える。

機構は、専門協議での議論も踏まえ、「精査されていない肉眼的血尿のある患者」については、添付文書上で特に注意喚起すべき事項ではないと判断した。

③今後国内で行うべき調査・研究等について

機構は、日本人でのデータとして、①今後、新たに、日本人での本薬による膀胱癌発生リスクに関する検討を行う必要があるか、また、②必要な場合には、どのような内容を

どのような方法で検討すべきであるかについて、専門委員に意見を求めた。

専門委員より、以下の意見が出された。

- ・ 本来は日本人のデータを用いて、本薬による膀胱癌リスクに関する検討を行う必要はあり、海外で行われたようなケース・コントロール研究の実施について製造販売業者は検討する必要がある。
- ・ 日本人及びアジア人のデータを集積することは大変重要であるが、ケース・コントロール研究を実施する場合には、膀胱癌罹患リスクの男女差も考慮する必要がある等、実施は大変困難であると考え。そのため、KPNC研究の最終結果を待つことも一つの手段と考える。
- ・ 膀胱癌は環境、膀胱刺激、薬剤の曝露により起こる外的要因が中心の癌である。本薬の尿糖に及ぼす影響や様々な代謝物の尿排泄に関する情報も踏まえ、ヒトにおける膀胱癌発生機序について検討することも必要と考える。

機構は、以上の意見を踏まえ、ヒトにおける本薬の膀胱癌発生機序、及び日本における本薬使用者での膀胱癌発生リスクについて検討するため、疫学研究の新たな実施を含めて計画を検討するよう照会し、製造販売業者は以下の内容を回答した。

- ・ ラットを用いたメカニズム解明試験の結果、ラットでの膀胱癌の発生はげっ歯類特有の機序が考えられており（「(1) 国内における本薬使用後の膀胱癌に関する検討の経緯」の項参照）、当該試験のほかに新たな知見は得られていない。
- ・ ヒトにおける本薬の体内動態を検討した結果、尿中に検出された代謝物の遺伝毒性は陰性であることが非臨床試験で確認されている。

以上より、ヒトにおける膀胱癌の発生メカニズムは不明である。今後、実施される又は継続される疫学研究において、本薬投与例における膀胱癌の特徴、及び発生メカニズムについて、評価可能性も含めて検討したい。

また、本薬と膀胱癌発生リスクの関連を調査する疫学研究の実施可能性については、使用可能と考えられるデータベースのデータ保有状況（対象患者数、追跡期間、薬剤使用歴の記録状況、膀胱癌の記録状況、交絡因子となり得る情報）を確認中である。使用可能なデータベースのデータの質も考慮し、ケース・コントロール研究の実施も含めて、適切な研究デザインを検討する。

機構は、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おらず、製造販売業者はケース・コントロール研究の実施について前向きに検討する必要があると考える。

④今後行うべきリスク最小化策について

今後、KPNC 試験の最終結果が得られる予定であり、また、7月21日のCHMPの議論結果を受けて、欧州添付文書の改訂及び製造販売業者が欧州にて疫学調査を実施する予定となった。機構は、6月24日の添付文書改訂後の対応として、更に実施すべき安全対策や添付文書改訂等の必要性について、製造販売業者に見解を求めたところ、製造販売業者は、以下の内容を回答した。

- ・ 今般の欧州添付文書の改訂では、①定期的な安全性と有効性の確認を行うことや、②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ことが、注意喚起されているが、これらの内容については既に国内添付文書に記載されている内容で注意喚起としては、網羅されると考えるため添付文書の更なる改訂は必要ない。
- ・ 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発0624第1号、平成23年6月24日付）に基づいた添付文書改訂に伴い、医療関係者にMRより「お知らせ」を配布するとともに、製造販売業者HPへ「お知らせ」を掲載し医療関係者への周知徹底を行っている。
- ・ 医療関係者から患者へ膀胱癌のリスクを説明する情報提供資材を作成、配布することにより、膀胱癌の早期発見の観点から①患者又はその家族に膀胱癌発生リスクを十分に説明すること、②投与中は血尿、頻尿、排尿痛等の症状がみられた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること、及び③投与中は定期的に尿検査等を実施することへの対応を図る。
- ・ 添付文書改訂の医療機関への伝達について、確実に実施されていることの確認を行う。
- ・ 今後得られる膀胱癌の自発報告については定期的に見なおし、特に問題となる傾向がないか、確認を行う。
- ・ 欧米の動向を注視しつつ、国内における疫学研究の実施可能性について検討を実施していくとともに、新たな情報を入手した場合、医療関係者へ情報提供することにより、膀胱癌のリスクについてリマインドし、継続的に注意喚起していく。

機構は、回答を了承した。ただし、医療現場の状況及び新たな知見の蓄積に留意して適切な対応を継続的に検討し、また、各対応については、必要に応じて遅滞なく見直しを行うことが必要と考える。

V. 総合評価

機構は、従前の安全対策に加えて、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、本薬の使用を中止するまでの新たな情報は得られていないと判断した。

ただし、製造販売業者は、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ことが必要と考える。

調査対象医薬品一覧

ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
ピオグリタゾン塩酸塩 グリメピリド	ソニラス配合錠LD ソニラス配合錠HD	武田薬品工業株式会社	2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。	通常、成人には1日1回1錠 ^〆 ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。
ピオグリタゾン塩酸塩 メトホルミン塩酸塩	メタクト配合錠LD メタクト配合錠HD		2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	通常、成人には1日1回1錠 ^〆 ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg)を朝食後に経口投与する。
ピオグリタゾン塩酸塩 アログリプチン安息香酸塩	リオベル配合錠LD リオベル配合錠HD		2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
ピオグリタゾン 塩酸塩	アクトス錠15 アクトス錠30 アクトスOD錠15 アクトスOD錠30	武田薬品工業 株式会社	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1) 1) 食事療法、運動療法のみ 2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3) 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 4) 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (2) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用	1. 食事療法、運動療法の場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15~30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。 2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。
	ピオグリタゾン錠15mg「サンド」 ピオグリタゾン錠30mg「サンド」	サンド株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「NP」 ピオグリタゾン錠30mg「NP」	ニプロファーマ株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「アメル」 ピオグリタゾン錠30mg「アメル」	共和薬品工業株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「タカタ」 ピオグリタゾン錠30mg「タカタ」 ピオグリタゾンOD錠15mg「タカタ」 ピオグリタゾンOD錠30mg「タカタ」	高田製薬株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「モチダ」 ピオグリタゾン錠30mg「モチダ」	持田製薬株式会社		
	ピオグリタゾンOD錠15mg「MEEK」 ピオグリタゾンOD錠30mg「MEEK」 ピオグリタゾン錠15mg「MEEK」 ピオグリタゾン錠30mg「MEEK」	小林化工株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「ZE」 ピオグリタゾン錠30mg「ZE」	全星薬品工業株式会社		

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
ピオグリタゾン塩酸塩	ピオグリタゾン錠15mg「オーハラ」 ピオグリタゾン錠30mg「オーハラ」	大原薬品工業株式会社	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1) 1) 食事療法、運動療法のみ 2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3) 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 4) 食事療法、運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用 (2) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用	1. 食事療法、運動療法の場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビッグアナイド系薬剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15~30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。 2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。
	ピオグリタゾン錠15mg「興和テバ」 ピオグリタゾン錠30mg「興和テバ」	大正薬品工業株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「タイヨー」 ピオグリタゾン錠30mg「タイヨー」	大洋薬品工業株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「DSEP」 ピオグリタゾン錠30mg「DSEP」 ピオグリタゾンOD錠15mg「DSEP」 ピオグリタゾンOD錠30mg「DSEP」	第一三共エスファ株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「サワイ」 ピオグリタゾン錠30mg「サワイ」	沢井製薬株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「TCK」 ピオグリタゾン錠30mg「TCK」	辰巳化学株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「タナベ」 ピオグリタゾン錠30mg「タナベ」	田辺三菱製薬株式会社		
	ピオグリタゾンOD錠15mg「トーワ」 ピオグリタゾンOD錠30mg「トーワ」 ピオグリタゾン錠15mg「トーワ」 ピオグリタゾン錠30mg「トーワ」	東和薬品株式会社		

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
ピオグリタゾン 塩酸塩	ピオグリタゾンOD錠15mg「日医工」 ピオグリタゾンOD錠30mg「日医工」 ピオグリタゾン錠30mg「日医工」 ピオグリタゾン錠15mg「日医工」	日医工株式会社	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1) 1) 食事療法、運動療法のみ 2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3) 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 4) 食事療法、運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用 (2) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用	1. 食事療法、運動療法の場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビッグアナイド系薬剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15~30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。 2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。
	ピオグリタゾンOD錠15mg「NS」 ピオグリタゾンOD錠30mg「NS」 ピオグリタゾン錠15mg「NS」 ピオグリタゾン錠30mg「NS」	日新製薬株式会社		
	ピオグリタゾンOD錠30mg「FFP」 ピオグリタゾン錠30mg「FFP」 ピオグリタゾン錠15mg「FFP」 ピオグリタゾンOD錠15mg「FFP」	富士フィルムファーマ株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「EE」 ピオグリタゾン錠30mg「EE」 ピオグリタゾンOD錠15mg「EE」 ピオグリタゾンOD錠30mg「EE」	エルメッドエーザイ株式会社		
	ピオグリタゾンOD錠15mg「杏林」 ピオグリタゾンOD錠30mg「杏林」 ピオグリタゾン錠15mg「杏林」 ピオグリタゾン錠30mg「杏林」	キョーリンリメディオ株式会社		

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
ピオグリタゾン 塩酸塩	ピオグリタゾン錠15mg「SN」 ピオグリタゾン錠30mg「SN」	シオノケミカル株式会社	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1) 1) 食事療法、運動療法のみ 2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3) 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 4) 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (2) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用	1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。 2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。
	ピオグリタゾン錠15mg「マイラン」 ピオグリタゾン錠30mg「マイラン」	マイラン製薬株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「DK」 ピオグリタゾン錠30mg「DK」	大興製薬株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「TSU」 ピオグリタゾン錠30mg「TSU」	鶴原製薬株式会社		
	ピオグリタゾンOD錠15mg「ケミファ」 ピオグリタゾンOD錠30mg「ケミファ」 ピオグリタゾン錠15mg「ケミファ」 ピオグリタゾン錠30mg「ケミファ」	日本ケミファ株式会社		
	ピオグリタゾン錠15mg「JG」 ピオグリタゾン錠30mg「JG」	日本ジェネリック株式会社		

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
<p>ピオグリタゾン 塩酸塩</p>	<p>ピオグリタゾンOD錠15mg「NPI」 ピオグリタゾンOD錠30mg「NPI」 ピオグリタゾン錠15mg「NPI」 ピオグリタゾン錠30mg「NPI」</p>	<p>日本薬品工業 株式会社</p>	<p>2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。</p> <p>(1) 1) 食事療法、運動療法のみ 2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3) 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 4) 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</p> <p>(2) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用</p>	<p>1. 食事療法、運動療法の場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。</p> <p>2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。</p>