

## 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（案）

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してはどうか（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。

(別添)

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><b>重要な基本的注意</b> 関連記載なし</p> <p><b>その他の注意</b> (1) ラット及びマウスに 24 ヶ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の 3.6mg/kg/日以上の群に膀胱腫瘍がみられた。</p>	<p><b>重要な基本的注意</b> <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"><li>• <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></li><li>• <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></li><li>• <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></li></ul> <p><b>その他の注意</b> (1) ラット及びマウスに 24 ヶ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の 3.6mg/kg/日以上の群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>

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])。

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])。