

調査結果報告書

平成 23 年 6 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名]	調査対象医薬品一覧(別添 1) のとおり
[一般名]	イソプロピルアンチピリンを含有する医療用医薬品及び一般用医薬品
[承認取得者]	調査対象医薬品一覧(別添 1) のとおり
[効能・効果]	調査対象医薬品一覧(別添 1) のとおり
[用法・用量]	調査対象医薬品一覧(別添 1) のとおり
[調査担当部]	安全第二部

II. これまでの経緯

1. 海外における状況

平成 21 年 8 月台湾において、行政院衛生署食品薬物管理局(以下、「台湾 FDA」という。)は、解熱鎮痛薬として用いられるピリン系化合物について、溶血性貧血、再生不良性貧血等の血液障害や重篤な過敏症等の副作用の懸念から、イソプロピルアンチピリン(以下、「IPA」という。)を含有する医薬品について再評価を行う旨公表し、IPA を含有する製剤を有する製造販売業者に対し、平成 21 年 11 月までに基礎薬理作用、毒性及び臨床報告等の資料の提出を求めた。平成 22 年 7 月、台湾 FDA により、IPA 及び ephedryl isopropylantipyrin(国内未販売)を含有する製品の販売中止及び回収を行う旨が公表された¹。再評価においては、期限までに資料が提出されなかった場合は再評価を放棄したとみなす旨が告示されていた²。なお、台湾 FDA における評価の内容は公表されておらず、詳細は不明である。

欧米主要国では、ドイツにおいて一般用解熱鎮痛薬として IPA の単剤及び配合剤が現時点で販売されており、他にイタリア、スペイン等にて当該成分を含有する医薬品の販売が確認されている。また、米国、英国、フランスでは IPA を含有する医薬品の販売は確認されなかった。

2. 国内における状況

国内においては、平成 23 年 4 月現在、IPA の原末であるヨシピリン、IPA とエルゴタミン酒石酸塩及び無水カフェインの配合剤であるクリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5、IPA とアセトアミノフェン、アリルイソプロピルアセチル尿素及び無水カフェインの配合剤である SG 配合顆粒が販売されている。ヨシピリンは解熱鎮痛薬の調剤用原末であり、昭和 57 年より販売されている。また、クリアミン配合錠 A1.0 は「血管性頭痛、片頭痛、緊張性頭痛」の効能・効果を有しており、昭和 54

年より販売されている³。クリアミン配合錠 S0.5 は、用量の増減をしやすくする目的でクリアミン配合錠 A1.0 の有効成分を 2 分の 1 とし、剤型を小さくした製剤であり、平成元年より販売されている⁴。SG 配合顆粒は「感冒の解熱、耳痛、咽喉痛、月経痛、頭痛、歯痛、症候性神経痛、外傷痛」の効能・効果を有しており、平成 15 年より販売されている⁵。なお、昭和 53 年に IPA とフェナセチン、アリルイソプロピルアセチル尿素及び無水カフェインを含有する配合剤としてセデス G が販売されたが、長期・大量服用による重篤な腎障害の懸念から、平成 13 年にフェナセチンを含有する医薬品を承認整理することとする通知(平成 13 年 4 月 19 日医薬審発第 454 号、医薬安発第 77 号)が発出され、同月セデス G は販売中止されている。SG 配合顆粒は、フェナセチンに替えてアセトアミノフェンを配合した製品として販売されている。

平成 21 年度の販売量は、ヨシピリンが 115kg、クリアミン配合錠 A1.0、クリアミン配合錠 S0.5 がイソプロピルアンチピリンとしてそれぞれ 1,730kg、474kg であり、SG 配合顆粒が 91,600kg であった。

また、一般用のかぜ薬及び解熱鎮痛薬として、IPA を含有する配合剤が錠、カプセル及び顆粒の剤形にて販売されており(配合成分については別添 1 を参照)、平成 21 年度の合計販売量は、錠が 4,270 万錠、カプセルが 3,640 万個、顆粒が 104,000 包であった。

今般、医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)は、台湾での措置を踏まえ、国内における安全対策措置の必要性について検討した。

III. 機構における調査

1. 医療用医薬品

(1) 副作用報告について

IPA を含有する医療用医薬品の販売開始からデータロック日(平成 22 年 12 月 31 日)までの重篤副作用の報告状況は表 1 の通りであった。なお、既に販売を中止している医薬品であるセデス G についても、本邦において長期に渡って販売された経緯があることから集計に含めた。また、ヨシピリンについては昭和 57 年の販売開始以降、重篤副作用は報告されていない。

表 1 IPA を含有する医療用医薬品の重篤副作用報告集積

	販売名	クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5	SG 配合顆粒	セデス G	計
		1979 年(昭和 54 年)	2003 年(平成 15 年)	1978 年(昭和 53 年)	
	集計開始年	20 例(31 件)	26 例(32 件)	103 例(126 件)	149 例(189 件)
器官別大分類	副作用名	件数(うち死亡症例件数)			総計
胃腸障害	顕微鏡的大腸炎		1		1
	出血性大腸炎			1	1
	計		1	1	2
一般・全身障害及び投与部位の状態	異常感		1		1

³ 昭和 54 年にはクリアミン A 錠の名称で販売され、平成 21 年に医療過誤防止のため現在の名称に変更された。

⁴ 平成元年にはクリアミン S 錠の名称で販売され、平成 21 年に医療過誤防止のため現在の名称に変更された。

⁵ 平成 15 年には SG 顆粒の名称で販売され、平成 21 年に医療過誤防止のため現在の名称に変更された。

¹ http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newasn=5139&key_year=2010&keyword

² http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newasn=1407&key_year=2009&keyword=&classifysn=3

	全身灼熱感	1			1
	発熱	1			1
	計	2	1		3
感染症及び寄生虫症	無菌性髄膜炎			1	1
	計			1	1
肝胆道系障害	ライ症候群		2 (1)		2 (1)
	肝炎			1	1
	肝機能異常		1	7	8
	肝機能障害	1			1
	肝障害	4	4	12	20
	急性肝炎	1			1
	劇症肝炎			2 (1)	2 (1)
	計	6	7 (1)	22 (1)	35 (2)
筋骨格系及び結合組織障害	横紋筋融解		1		1
	計		1		1
血液及びリンパ系障害	メトヘモグロビン血症			1	1
	血小板減少症			4	4
	血小板減少性紫斑病			1	1
	貧血			1	1
	無顆粒球症	1		2	3
	溶血性貧血			2	2
	顆粒球減少症			2	2
	計	1		13	14
血管障害	ショック		1	13 (3)	14 (3)
	ショック状態	1			1
	循環虚脱			1	1
	計	1	1	14 (3)	16 (3)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	後腹膜線維症	1			1
	間質性肺炎患		1	1	2
	呼吸困難		1		1
	呼吸不全			1 (1) *	1 (1)
	呼吸抑制			1	1
	喉頭浮腫			1	1
	喘息			1 (1)	1 (1)
	計	1	2	5 (2)	8 (2)
傷害、中毒及び処置合併症	期限切れの薬剤投与			1	1
	計			1	1
心臓障害	動悸		1		1
	計		1		1
神経系障害	ミオクローヌス			1	1
	意識消失	1			1
	意識変容状態			1 (1) *	1 (1)
	四肢しびれ	1			1
	頭痛	6			6
	脳血管収縮	1			1
	発語障害	1			1
	痙攣			1	1
	薬物離脱性頭痛	2			2

	計	12		3 (1)	15 (1)
腎及び尿路障害	アレルギー性膀胱炎			1	1
	ネフローゼ症候群			1	1
	右水腎症	1			1
	急性腎不全			1	1
	腎機能障害			1	1
	腎障害			3	3
	腎不全			1 (1) *	1 (1)
	尿管管間質性腎炎			3	3
	慢性腎不全			4	4
	計	1		15 (1)	16 (1)
精神障害	幻視			1	1
	失見当識			1	1
	衝動行為			1	1
	薬物依存			1	1
	計			4	4
全身障害及び投与局所状態、臨床検査	倦怠感	1			1
	計	1			1
代謝及び栄養障害	低カリウム血症			1	1
	計			1	1
紅斑、産褥及び周産期の状態	胎児ジストレス症候群			1	1
	計			1	1
皮膚及び皮下組織障害	スティーブンス・ジョンソン症候群		3	7	10
	全身紅斑		1		1
	全身性皮疹		1		1
	全身発赤	1			1
	中毒性表皮壊死融解症		1	8 (1)	9 (1)
	発疹		1		1
	皮膚粘膜眼症候群			2	2
	皮膚剥脱			1	1
	薬疹		1	6	7
	計	1	8	24 (1)	33 (1)
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1	6	4	11
	アナフィラキシー反応		1	2	3
	アナフィラキシー様反応			1	1
	過敏症		1		1
	唇のはれ	1			1
	喘息	1			1
	計	3	8	7	18
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	新生物			1	1
	腎癌			1	1
	腎盂及び尿管移行上皮癌			1	1
	腎盂の悪性新生物			2 (1)	2 (1)
	膀胱癌			1	1
	膀胱新生物			3 (1)	3 (1)
	計			9 (2)	9 (2)
臨床検査	一時的血圧低下	1			1
	血圧低下			1	1

血小板数減少		1	1	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1			1
好中球数減少			1	1
白血球数減少		1	1	2
顆粒球数減少			1	1
計	2	2	5	9

(報告年度時点の MedDRA バージョンにて集計)

*同一症例

上記のうち、死亡症例は合計 10 例報告されている。SG 配合顆粒については 1 例 1 件報告され、副作用はライ症候群であった。セデス G については 9 例 11 件報告され、副作用の内訳はショックが 3 例、劇症肝炎、中毒性表皮壊死融解症、喘息、腎盂の悪性新生物膀胱新生物が各 1 例、呼吸不全、意識変容状態及び腎不全を発現した症例が 1 例であった。クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 については死亡症例の報告は無かった。

未知の副作用は、クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 では肝障害 4 例、発熱、肝機能障害、急性肝炎、無顆粒球症、喘息、右水腎症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例であり、SG 配合顆粒ではライ症候群が 2 例、顕微鏡的大腸炎、異常感、横紋筋融解、間質性肺炎患、呼吸困難、動悸、血小板数減少、白血球数減少が各 1 例であった。

クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 について、肝機能障害に関連する未知の副作用が複数例報告されていることについて、承認取得者は機構に対し、以下のように説明した。

「クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 については、「肝障害」が「その他の副作用」の項に記載されている。肝機能障害に関連する副作用の症例 6 例（肝障害 4 例、肝機能障害 1 例、急性肝炎 1 例）のうち、急性肝炎の症例についてはその重篤性が予測できないと判断し未知と評価し、その他の 5 例については既知と評価した。既知と評価した 5 例についても併用薬等の因果関係が不明な症例もあり、現時点では使用上の注意の改訂の根拠となるだけの十分な情報がなく、今後も同様の症例の発現に着目し、情報の収集に努める。」

(2) 血液障害・過敏症について

台湾において問題とされた血液障害及び重篤な過敏症については、クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 では血液障害 1 例（無顆粒球症）、過敏症 2 例（ショック状態 1 例、アナフィラキシーショック 1 例）が報告された。SG 配合顆粒では、血液障害 1 例（血小板数減少及び白血球数減少が発現した症例）、過敏症 15 例（アナフィラキシーショック 6 例、スティーブンス・ジョンソン症候群 3 例、ショック、全身性皮疹、中毒性表皮壊死融解症、アナフィラキシー反応、過敏症が各 1 例、異常感、呼吸困難、動悸及び全身紅斑を発現した症例が 1 例）が報告された。セデス G では、血液障害 16 例（血小板減少症 4 例、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少症各 2 例、メトヘモグロビン血症、血小板減少性紫斑病、貧血、白血球数減少、顆粒球数減少各 1 例、血小板数減少及び好中球数減少を発現した症例が 1 例）、過敏症 37 例（ショック 13 例、中毒性表皮壊死融解症 8 例、スティーブンス・ジョンソン症候群 7 例、アナフィラキシーショック 4 例、アナフィラキシー反応 2 例、皮膚粘

膜眼症候群 2 例、アナフィラキシー様反応 1 例）が報告された。

なお非重篤な症例の報告数は、クリアミン配合錠 A1.0 及び S0.5 では過敏症の可能性のある症例が 3 例（発赤、発疹、紅斑が各 1 例）であり、血液障害の報告は無かった。SG 配合顆粒では血液障害が 1 例（血小板数減少）、過敏症の可能性のある症例が 16 例（薬疹 9 例、発疹 3 例、結節性紅斑、多形紅斑、蕁麻疹、紅斑が各 1 例）であった。セデス G では血液障害が 8 例（血小板数減少 3 例、メトヘモグロビン血症 2 例、貧血、好酸球数増加、汎血球数減少症）、過敏症の可能性のある症例が 30 例（薬疹 17 例、蕁麻疹、固定疹、紅斑が各 2 例、アナフィラキシー様反応、薬物過敏症、過敏症、水疱性皮膚炎、潮紅、発疹が各 1 例、薬物過敏症及び全身性皮疹を発現した症例が 1 例）であった。ヨシピリンについては、販売開始以降、非重篤症例の報告は無かった。

SG 配合顆粒及びセデス G では、重篤な過敏症及び過敏症の可能性のある非重篤症例が複数例報告されていることについて、承認取得者は機構に対し、以下のように説明した。

「セデス G の販売開始（昭和 53 年）以降のセデス G 及び SG 配合顆粒の過敏症に関連する副作用の報告件数について、過敏症に関連する MedDRA 器官別大分類ごとの副作用報告件数を情報入手年ごとに集計した（別添 2）。スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び皮膚剥奪について、昭和 53 年以降、平成 23 年までの合計の報告件数は、年ごとに多少の増減は認められるものの、急激な上昇あるいは上昇傾向等、特異的と考えられる変動は認められなかった。同様に、上記を除く重篤な皮膚障害（MedDRA の器官別大分類が皮膚及び皮下組織障害）及び非重篤な皮膚障害、並びに MedDRA の器官別大分類が免疫系障害に属する事象（アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、過敏症及び薬物過敏症）及び MedDRA の器官別大分類が血管障害に属する事象（ショック）についても、報告件数の変動は認められなかった。セデス G では、致死転帰に至った症例 4 例（ショック 3 例、中毒性表皮壊死融解症 1 例）が報告されていたが、SG 配合顆粒に変更してからは過敏症に関連する死亡例は報告されていない。また、セデス G、SG 配合顆粒の年間推定使用患者数はそれぞれ約 900~1,200 万人、約 300~400 万人であり⁶、年間の副作用発現頻度は極めて低いと考えられる。現行の SG 配合顆粒の添付文書において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシー様症状、ショックについては「重大な副作用」の項に、発疹、紅斑、そう痒等については「その他の副作用」に既に記載しており、症状があらわれた場合には投与を中止することを注意喚起しており、過敏症に関連する副作用について、現状以上に注意を喚起する必要はないと考える。」

(3) 使用成績調査及び研究報告について

これらの製剤に対する使用成績調査等の有効性、安全性を検討した調査は実施されていないか、または資料が確認できなかった。

また、IPA について機構に報告された研究報告は無く、PubMed、医学中央雑誌による検索⁷ではアナフィラキシーの 1 例についての文献⁸が 1 報認められたが、他には懸念すべき副作用についての文献は認められなかった。

⁶ 承認取得者の計算による。

⁷ PubMed については「[isopropylantipyrine]、[propyphenazone]」、医学中央雑誌については「イソプロピルアンチピリン」で検索した。

⁸ 西香織ほか、イソプロピルアンチピリンによるアナフィラキシーの 1 例、皮膚科の臨床、2006; 48: 590-591

2. 一般用医薬品

IPA を含有する一般用医薬品の重篤副作用の報告状況は表2の通りであった(データロック日は平成22年12月31日、集計の起点は表中参照)。なお、ホワイトピュア、リングルAP、セデス・ハイG、パイロンハイ、エザックエース、エザックプラス、セミドン顆粒、コルベロン鎮痛薬、ヘルビック鎮痛薬、リュビリン鎮痛薬については重篤副作用の報告は無かった。

表2 IPA を含有する一般用医薬品の重篤副作用報告集積

器官別大分類	販売名	セデス・ハイ	プレコール持続性カプセル	サリドンWi	サリドンA	タイムコールド錠	クリアロン鎮痛薬	アルペンゴールドカプセル	計
		集計開始年	1989年(平成元年)	2008年(平成20年)	1991年(平成3年)	1989年(平成元年)	2007年(平成19年)	2002年(平成14年)	
		例数(件数)	42例(53件)	2例(2件)	4例(4件)	1例(1件)	1例(1件)	6例(7件)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	副作用名	件数							総計
	熱感		1						1
	浮腫		1						1
	計		2						2
肝胆道系障害	亜急性劇症肝炎		1						1
	黄疸		1						1
	肝炎		1						1
	肝機能異常		2		1				3
	肝障害		5				1		6
	急性肝炎	1	7						8
計	1	17		1		1		20	
眼障害	眼瞼浮腫							1	1
	計							1	1
血液及びリンパ系障害	播種性血管内凝固		1						1
	汎血球減少症		1						1
	計		2						2
呼吸器、胸部及び縦隔障害	間質性肺疾患		2						2
	急性呼吸不全		1						1
	急性好酸球性肺炎		1						1
	息詰まり		1						1
	喘息	1	1						2
	計	1	6						7
神経系障害	意識障害		1						1
	感覚鈍麻		1						1
	脳梗塞		1						1
	計		3						3
腎及び尿路障害	腎障害			1					1
	尿管管間質性腎炎					1			1
	ネフロー		1						1

皮膚及び皮下組織障害	副作用名	件数	総計				
	計	1	1	1	3		
免疫系障害	そう痒	1		1			
	光線過敏症	1		1			
	全身性皮疹			1	1		
	中毒疹	1		1			
	中毒性皮疹			1	1		
	中毒性表皮壊死融解症	1	3	1	5		
	発疹	2		1	3		
	発赤	1			1		
	皮膚粘膜眼症候群			1	1		
	薬疹	1	1		2		
	毒麻疹		2		2		
	計	2	12	1	4	19	
	免疫系障害	アナフィラキシーショック	2	7	2	2	13
アナフィラキシー反応		3	2	1		6	
アナフィラキシー様反応			1			1	
過敏症		1				1	
計		6	10	1	2	2	21

(報告年度時点の MedDRAバージョンにて集計)

肝胆道系障害、皮膚及び皮下組織障害等において副作用が報告されているが、それらの転帰は回復、軽快、未回復又は不明であり、いずれの製剤についても死亡症例は報告されていない。

上記のうち未知の副作用は、プレコール持続性カプセルの亜急性劇症肝炎、播種性血管内凝固、汎血球減少症、急性呼吸不全、急性好酸球性肺炎、息詰まり、感覚鈍麻、脳梗塞、ネフローゼ症候群、光線過敏症が各1例、タイムコールド錠の尿管管間質性腎炎、クリアロン鎮痛薬の肝障害が各1例であった。

台湾において問題とされた血液障害については、プレコール持続性カプセルにて2例(播種性血管内凝固、汎血球減少症各1例)報告されたが、その他の製剤については重篤症例の報告は無く、いずれの製剤についても、血液障害についての非重篤症例の報告は無かった。

重篤な過敏症は、セデス・ハイにて6例(アナフィラキシーショック2例、アナフィラキシー反応2例(3件)、中毒性表皮壊死融解症、過敏症が各1例)が報告された。また、プレコール持続性カプセルにて13例(アナフィラキシーショック6例、中毒性表皮壊死融解症3例、アナフィラキシー反応2例、アナフィラキシー様反応1例、中毒疹及びアナフィラキシーショックを発現した症例が1例)、サリドンWiにて1例(アナフィラキシー反応)、サリドンAにて3例(アナフィラキシーショック2例、中毒性表皮壊死融解症1例)、アルペンゴールドカプセルにて5例(アナフィラキシーショック2例、中毒性皮疹、皮膚粘膜眼症候群が各1例、眼瞼浮腫及び全身性皮疹が発現した症例が1例)が報告さ

れた。

過敏症の可能性のある非重篤症例は、セデス・ハイにて14例（薬疹4例、蕁麻疹3例、発疹、全身性皮疹、湿疹が各2例、過敏症及び蕁麻疹を発現した症例が1例）が報告された。また、プレコール持続性カプセル⁹にて39例（発疹14例、発赤7例、蕁麻疹5例、湿疹4例、薬疹3例、固定薬疹2例、アナフィラキシー、全身湿疹が各1例、発疹及び発赤を発現した症例が1例、薬疹、紅潮及び浮腫を発現した症例が1例）、サリドン Wi にて8例（発疹、発赤等の症例が計5例、アナフィラキシー様症状、ショックが各1例、蕁麻疹及び顔面腫脹を発現した症例が1例）、サリドン A にて7例（発疹3例、アナフィラキシー、固定薬疹、湿疹、発赤が各1例）、タイムコール P 錠にて1例（発疹）、ヘルピック鎮痛薬にて1例（多形滲出性紅斑）、アルペンゴールドカプセルにて3例（発疹2例、蕁麻疹、呼吸困難及び動悸が発現した症例が1例）が報告された。

セデス・ハイ、プレコール持続性カプセル、サリドン Wi、サリドン A、アルペンゴールドカプセルにて重篤な過敏症の症例及び過敏症の可能性のある非重篤症例が複数報告されていることについて、各製剤の承認取得者は機構に対し、それぞれ以下のように説明した。

セデス・ハイ

「MedDRA の器官別大分類ごとの過敏症に関連する副作用報告件数は、集計可能であった平成14年から平成23年まで、年ごとに多少の増減は認められるものの、件数の急激な上昇あるいは上昇傾向等、特異的と考えられる変動は認められなかった。また、過敏症に関連して致死転帰に至った症例は報告されていない。セデス・ハイの年間推定使用患者数は約120万人～140万人であり¹⁰、副作用の発現頻度は極めて低いと考えられる。また、過敏症に関連して致死転帰に至った症例は報告されておらず、現行の添付文書には、中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、ショック（アナフィラキシー）の重篤な症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けることを注意喚起しており、発疹・発赤、かゆみ等の副作用についても記載している。以上のことから、過敏症に関連する副作用について、現状以上に注意を喚起する必要はないと考える。」

プレコール持続性カプセル、サリドン Wi、サリドン A

「現在、プレコール持続性カプセル及びサリドン A については指定第二類、サリドン Wi については第二類医薬品として販売されている。添付文書に加え患者向けの説明文書により、販売時に店頭において適正使用及び注意喚起の説明がなされている。今回重篤・非重篤の過敏症の複数の症例報告を受け、店頭における説明文書を用いた販売時の説明を引き続き徹底する。」

アルペンゴールドカプセル

「重篤な副作用症例5症例は、平成14年から平成19年までの5年間に概ね年1件程度の頻度で発生していたが、直近3年間では重篤副作用症例情報は得られていない。また重篤症例・非重篤症例のいずれの副作用も添付文書に記載のある既知の副作用である。従って、現段階では特別な措置は必要ではないと考えるが、今後とも同様の副作用の発現には十分注意し、集積状況を踏まえて安全性に關

する評価を行う予定である。」

また、非重篤症例とされたものの中に、プレコール持続性カプセルのアナフィラキシー、サリドン Wi のアナフィラキシー様症状、ショック、サリドン A のアナフィラキシーの症例が含まれているが、承認取得者は、医師が非重篤と判断した場合、または重篤を示唆する記載がない報告を非重篤と判断したと説明している。

IV. 機構における評価及び今後の対応

上記調査結果を踏まえ、機構は以下のように考えた。

医療用医薬品については、販売開始以降の各製剤の重篤な副作用の発現頻度は、推定使用患者数からの算出では年間1万人あたり0.03件～0.3件であり、IPAによるリスクは高くはないと考えられた。SG配合顆粒の承認取得者は、副作用報告件数に上昇傾向等の変動が認められなかったという点を現時点で新たな注意喚起を必要としない理由の一つとして挙げているが、変動が無かったとしても報告件数が多い場合は安全対策を講じる必要があることから、この点については理由として了承できないと考えた。しかし、上述のように販売開始以降、台湾において問題とされた血液障害について報告件数は少なく、また過敏症の報告件数も顕著ではない。いずれの製剤についても、添付文書の「重大な副作用」の項にて「ショック、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症」を注意喚起しているため、現時点で新たな対応は不要であり、引き続き副作用報告等の安全性に関する情報に注目していくべきと考えた。また、未知の副作用についても、各製剤について数種類が報告されているが、いずれの副作用についても集積数が少なく、現段階では特段の対応は不要と考えた。クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 の肝機能障害については、AST、ALT 等の検査値が高値を示し、未知と考えられる症例が複数報告されているが、投与開始前後の検査値の推移が不明な症例等、いずれの症例についても情報不足と考えられた。現時点では重篤な肝機能障害との因果関係は評価できないと考え、クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 の肝機能障害について今後も引き続き注目が必要と考えたが、専門委員の評価を得た後に最終的に判断することとした。

一般用医薬品については、各製剤の重篤な副作用の発現頻度は、推定使用患者数からの算出では年間1万人あたり0.03件～1.0件であった。血液障害、過敏症を含む重篤副作用の報告件数は顕著ではなく、既に、いずれの製剤についても添付文書の「相談すること」の項にて「ショック、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症」を注意喚起していることから、医療用医薬品同様、現時点で販売中止等の特段の対応は不要と考えた。

上記の機構の見解について、専門委員に対し意見を求めたところ、「IPAを含有する医療用及び一般用医薬品について、現時点で販売中止等の対応は行わず、副作用報告等の安全性に関する情報に注目していく」とする機構の方針は適切であるとの意見が全ての専門委員より得られた。

未知の副作用については、クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 の肝機能障害について、専門委員より機構の判断は適切とする意見が述べられたが、「重大な副作用」への追記を検討すべきとする意見もあった。このことを踏まえ、機構は承認取得者に「重大な副作用」に肝機能障害に関する記載を追記するよう求め、承認取得者は追記を了承する旨回答した。

⁹プレコール持続性カプセル、サリドン Wi 及びサリドン A の非重篤症例については、2007年度以降の集計とされた。

¹⁰承認取得者の計算による。

V. 総合評価

機構は、IPAを含有する医療用医薬品及び一般用医薬品について、現時点で得られたデータを基に判断する限りは、販売中止等の対応は不要であるものの、クリアミン配合錠A1.0及び同S0.5については、「重大な副作用」に肝機能障害に関する注意喚起を追記する必要があると判断した。なお、今後も重篤な副作用の報告等、安全性に関する情報に注目し、新たな情報が得られた際には適時、評価を行い、必要に応じ、安全対策を検討していくこととした。

参考資料 4-1

2009年9月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号
871149

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示の使用期限内に使用すること
規制区分: 劇薬

	A1.0	S0.5
承認番号	Z2100AMX01648000	Z2100AMX01645000
薬価取裁	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年9月	2009年9月
再評価結果	1985年7月	-

頭痛治療剤

クリアミン配合錠A1.0
クリアミン配合錠S0.5
CLEAMINE

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 末梢血管障害、閉塞性血管障害のある患者 [エルゴタミンの血管収縮作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- 狭心症の患者 [心電図の変化や、狭心症の発作を引き起こすおそれがある。]
- 冠動脈硬化症の患者 [血管収縮により狭心症や心筋梗塞を起こすおそれがある。]
- コントロール不十分な高血圧症、ショック、側頭動脈炎のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 肝又は腎機能障害のある患者 [代謝障害により変角中毒を起こすおそれがある。]
- 敗血症患者 [血管に対する作用への感受性が増大し、感染を伴う壊疽が発症するおそれがある。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与) の項参照)
- 授乳婦 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与) の項参照)
- 本剤、変角アルカロイド (エルゴタミン等) 又はビラゾリン系薬剤 (スルピリン、アミノピリン等) に対し過敏症の既往歴のある患者
- 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- HIVプロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、ネルフィナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル、ダルナビル)、エファビレンツ、アラビジン、マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン、ミダカマイシン、ロキシスロマイシン)、アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール)、5-HT_{1B/D}受容体拮抗薬 (スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン)、変角アルカロイド (ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成
クリアミン配合錠A1.0

成分	分量 (1錠中)
有効成分	エルゴタミン酒石酸塩 1mg 無水カフェイン 50mg インプロピルアンチピリン 300mg
添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、黄色4号 (タートラジン)

クリアミン配合錠S0.5

成分	分量 (1錠中)
有効成分	エルゴタミン酒石酸塩 0.5mg 無水カフェイン 25mg インプロピルアンチピリン 150mg
添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色5号

2. 製剤の性状

クリアミン配合錠A1.0
外層が淡黄色で内核が白色の有核錠である。
クリアミン配合錠S0.5
外層がうすいだいだい色で内核が白色～灰色の有核錠である。

販売名	形状			本体コード	包装コード
	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)		
クリアミン配合錠A1.0	510	11.5	5.6	CLA NN210	NN210
クリアミン配合錠S0.5	290	9.0	5.0	NN215	NN215

【効能・効果】

血管性頭痛、片頭痛、緊張性頭痛

<効能・効果に関連する使用上の注意>
家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛あるいは網膜片頭痛の患者には投与しないこと。

【用法・用量】

クリアミン配合錠A1.0
通常成人、1回1錠を1日2～3回経口投与する。頭痛発作の前兆がある場合は、1～2錠を頓用する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。ただし、1週間に最高10錠までとする。
クリアミン配合錠S0.5
通常成人、1回2錠を1日2～3回経口投与する。頭痛発作の前兆がある場合は、2～4錠を頓用する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。ただし、1週間に最高20錠までとする。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 心臓障害のある患者 [血管収縮により狭心症様の胸痛及び窮迫、一過性洞転脈が起こるおそれがある。]
 - 血液障害 (貧血、白血球減少等) のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
 - 緑内障の患者 [カフェインの眼圧上昇作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
 - 本人又は両親、兄弟にほかの薬物に対するアレルギー、毒麻疹、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー等のみられる患者
- 重要な基本的注意
 - 過敏症状等を予測するため十分な問診を行うこと。
 - 原則として、長期投与を避けること。
 - めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。
 - エルゴタミンの血管収縮作用を増強するおそれがあるため過度の喫煙を避けさせること。
- 相互作用
本剤に含まれるエルゴタミンは主に代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、本酵素の阻害作用を有する薬剤との併用に注意すること。
(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノビア等) ネルフィナビル (ビラセプト) ホスアンブレナビル (レクソヴイア) インジナビル (クリキシタン) アタザナビル (レリアタック) サキナビル (インビラーゼ) ダルナビル (ブリジスタ) エファビレンツ (ストックリン) アラビジン (レスクリプター) マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン (エリスロシン等) ジョサマイシン (ジョサマイシン等) クラリスロマイシン (クラリッド等) ミダカマイシン (メダマイシン等) ロキシスロマイシン (リッド等) アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール (イトリゾール等) ミコナゾール (フロリド等) フルコナゾール (ジフルカン等) ホスフルコナゾール (プロジフ) ボリコナゾール (アイフェンド)	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管収縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する競合的阻害作用により、エルゴタミンの代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
5-HT _{1B/D} 受容体拮抗薬 スマトリプタン (イミグララン) ゾルミトリプタン (ゾーミーグ) エレトリプタン (レルパックス) リザトリプタン (マクサルト) ナラトリプタン (アマージ) 変角アルカロイド ジヒドロエルゴタミン (ジヒドロゴット等) エルゴメトリン (エルゴメトリン) メチルエルゴメトリン (メテルギン等)	血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。なお、5-HT _{1B/D} 受容体拮抗薬と本剤を前後して投与する場合は24時間以上の間隔をあけて投与すること。	これらの薬剤との薬理的な相加作用により、相互に作用 (血管収縮作用) を増強させる。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロプラノロール	エルゴタミンの末梢血管収縮作用が強くなるおそれがある。	プロプラノロールのβ受容体遮断によりエルゴタミンの血管収縮作用が増強される。

4. 副作用

- 承認時迄の調査及び承認後の調査症例451例 (平成2年度) において、副作用は119件 (26.4%) に認められた。主な副作用は、食欲不振28件 (6.2%)、吐気15件 (3.3%)、胃部・腹部不快感11件 (2.4%)、嘔吐7件 (1.5%) 等の消化器系及びふらつき9件 (2.0%)、めまい6件 (1.3%) 等の精神神経系であった。
- (1) 重大な副作用 (頻度不明)
- ショック
脈拍の異常、呼吸困難、顔面蒼白、血圧低下等のショック症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
 - 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 変角中毒
血管収縮、動脈内膜炎、チアノーゼ、壊疽等の変角中毒症状を起こすことがあるので、四肢のしびれ感、ピリピリ感及び痛み、脈の消失等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、腎血流障害による腎機能障害、脳血流障害による意識障害、麻痺等を伴うこともある。(特に長期又は大量投与によりあらわれることがある。)
 - エルゴタミン誘発性の頭痛、頭痛を主訴とする禁断症状
長期投用によりエルゴタミン誘発性の頭痛があらわれることがあり、また、投与を急に中止すると、頭痛を主訴とする禁断症状があらわれることがある。
 - 心筋虚血、心筋梗塞
心筋虚血、心筋梗塞を起こすことがあるので、胸痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 線維症
長期投用により、胸腹、後腹膜又は心臓弁の線維症があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
過敏症 ^(注)	局所性浮腫、蕁麻疹、蕁麻疹、呼吸困難	発疹
血液 ^(注)	顆粒球減少、血小板減少、貧血	
肝臓 ^(注)	肝障害	
腎臓 ^(注)	腎障害	
消化器	食欲不振	悪心、嘔吐、下痢、腹痛
循環器	心悸亢進、徐脈、頻脈、胸部不快感、血圧上昇	
精神神経系	不安、振戦、頭痛、眩暈	不眠、めまい、眠気
運動器 ^(注)	四肢麻痺、四肢脱力感	知覚異常(四肢のしびれ感、ドリドリ感)
その他	瞳孔縮小又は拡大	倦怠感

注：このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は血管収縮作用を有しており、高齢者では過度の血管収縮は好ましくないと考えられるので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。【エルゴタミン酒石酸塩には子宮収縮作用及び胎盤、臍帯における血管収縮作用がある。】
- 授乳中の婦人に投与することとを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【ヒト母乳中へ移行することがある。】
- インプロピルアンチピリンを妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈収縮が報告されている。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

- 徴候、症状
悪心、嘔吐、傾眠、昏迷、錯乱、頻脈、めまい、呼吸抑制、高血圧又は低血圧、痙攣、ショック、昏睡、変角中毒症状(四肢のしびれ感、ドリドリ感及び痛み、チアノーゼ、尿の消失等。処置がなされず進行すると痙攣を起こすおそれがある。また、腎血流障害による腎機能障害、脳血流障害による意識障害、麻痺等を伴うこともある。)
- 処置
一般的に薬物除去法(催吐、胃洗浄、瀉下等)により本剤を除去する。また、呼吸の維持、低血圧の補正、痙攣防止を行う。末梢血管の痙攣には加温し、虚血状態の四肢を保護する。血管拡張剤投与は有効であるが、すでに低血圧のある患者には悪化しないよう慎重に投与すること。

9. 適用上の注意

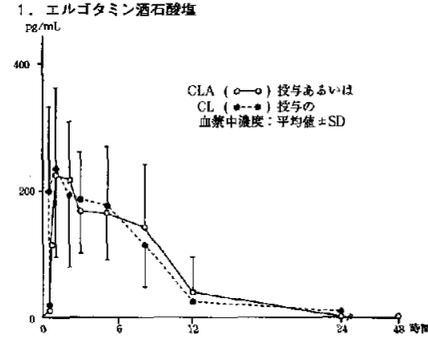
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの紙状により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

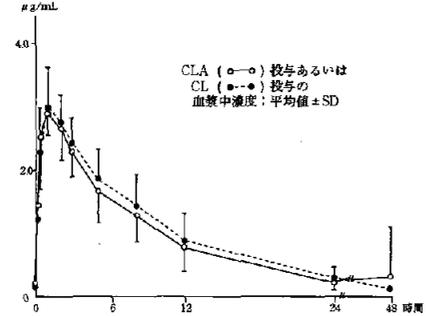
【薬物動態】

健常成人男子24名にクリアミン配合錠A1.0 (CLA) 2錠あるいはクリアミン配合錠S0.5 (CL) 4錠を単回経口投与した時の各成分の血漿中濃度を示す。³⁾



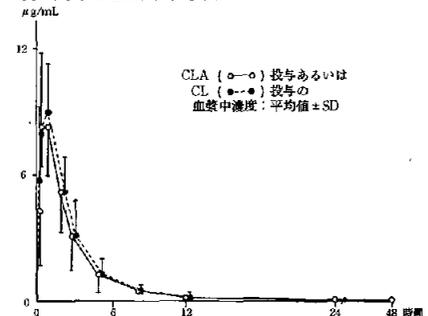
	Tmax	Cmax (平均値±SD)	半減期
CLA	2.5時間	297.7±103.4 (pg/mL)	6.5時間
CL	2.0時間	303.5±124.9 (pg/mL)	—

2. 無水カフェイン



	Tmax	Cmax (平均値±SD)	半減期
CLA	1.2時間	3.0±0.35 (µg/mL)	5.0時間
CL	1.3時間	3.2±0.49 (µg/mL)	—

3. インプロピルアンチピリン



	Tmax	Cmax (平均値±SD)	半減期
CLA	0.8時間	9.53±2.91 (µg/mL)	1.9時間
CL	0.9時間	9.57±2.08 (µg/mL)	—

【臨床成績】

クリアミン配合錠A1.0及びクリアミン配合錠S0.5で実施した一般臨床試験305例の有効率は67.2%であった。また、二重盲検試験(クリアミン配合錠A1.0)により本剤の有効性が認められている。^{2)~17)}

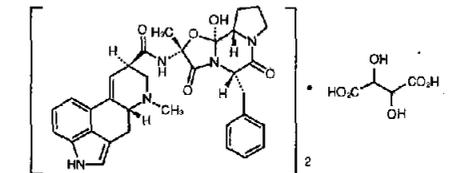
疾患	有効率
血管性頭痛	70.6% (48/68)
片頭痛	78.7% (85/108)
緊張性頭痛	58.2% (57/98)
混合性頭痛	48.4% (15/31)

【薬効薬理】

- エルゴタミン酒石酸塩の血管に対する作用
エルゴタミン酒石酸塩0.37~0.5mgの静脈内注射により、健康人及び片頭痛の患者のいずれにおいても側頭動脈及び後頭動脈の拍動、振幅の約50%減少が認められた。片頭痛患者においては動脈拍動の振幅減少とはほぼ並行して頭痛の消失が認められた。¹⁸⁾
- エルゴタミン酒石酸塩、無水カフェイン、インプロピルアンチピリン配合剤の鎮痛作用
マウスを用いた酢酸Writhing法、Haffner法、圧刺法による鎮痛効果の検討結果において、3成分の配合剤はいずれの方法においても、インプロピルアンチピリン単剤と比較し高い鎮痛効果を示し、配合による相乗効果が認められた。¹⁹⁾
- エルゴタミン酒石酸塩とカフェインの協力作用
健康成人でのエルゴタミン酒石酸塩とカフェインの配合剤とエルゴタミン酒石酸塩単剤の経口投与の比較において、より高い血中エルゴタミン濃度が配合剤で得られ、カフェインによるエルゴタミン酒石酸塩の消化管よりの吸収促進が認められた。²⁰⁾

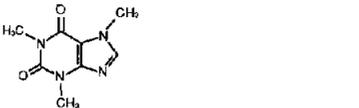
【有効成分に関する理化学的知見】

- エルゴタミン酒石酸塩
一般名：エルゴタミン酒石酸塩 (Ergotamine Tartrate)
別名：酒石酸エルゴタミン
化学名：(5'S)-5'-Benzyl-12'-hydroxy-2'-methylerythrogonan-3',6',18'-trione hemitartrate



分子式：(C₂₆H₃₅N₅O₆)₂ · C₄H₆O₆
分子量：1313.41
性状：無色の結晶又は白色~微黄白色若しくは灰白色の結晶性の粉末である。
水又はエタノール(95)に溶けにくい。
融点：約180℃(分解)

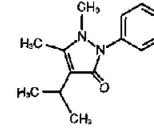
- 無水カフェイン (Anhydrous Caffeine)
一般名：無水カフェイン (Anhydrous Caffeine)
化学名：1,3,7-Trimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione



分子式：C₈H₁₀N₄O₂
分子量：194.19
性状：白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。
クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくい。
本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.5~5.5である。

- インプロピルアンチピリン
一般名：インプロピルアンチピリン (Isopropylantipyrine)

別名：プロピフェナゾン
化学名：1,5-Dimethyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



分子式：C₁₄H₁₅N₂O
分子量：230.31
性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。
酢酸(100)に極めて溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。
融点：103~105℃

【包装】

クリアミン配合錠A1.0

- 100錠 (10錠×10; PTP)
 - 500錠 (10錠×50; PTP)
 - 1000錠 (10錠×100; PTP)
- クリアミン配合錠S0.5
- 100錠 (10錠×10; PTP)
 - 500錠 (10錠×50; PTP)
 - 1000錠 (10錠×100; PTP)

【主要文献】

- 日医工株式会社 社内資料：クリアミン錠の同等性試験に関する資料
- 花鳥 浩：基礎と臨床 24(6), 3303 (1990)
- 斉藤敏二：基礎と臨床 24(6), 3309 (1990)
- 関中俊也ほか：基礎と臨床 24(6), 3315 (1990)
- 喜多村孝一ほか：薬理と治療 7, 1341 (1979)
- 花鳥 浩：現代の診療 20(10), 1915 (1978)
- 片山宗一ほか：現代の診療 20(10), 1923 (1978)
- 松本正久：現代の診療 20(10), 1927 (1978)
- 佐藤 洋ほか：現代の診療 20(10), 1933 (1978)
- 杉山義昭：現代の診療 20(10), 1937 (1978)
- 川上敏三：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.14
- 飯田光男ほか：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.20
- 福岡誠之：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.27
- 上枝一広：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.31
- 福内増男：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.34
- 花鳥 浩：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.38
- 日医工株式会社 社内資料：再評価申請資料
- Graham, J.R. et al.: Archs Neurol. Psychiat. 39, 737 (1938)
- 笠間俊男ほか：現代の診療 20(8), 1229 (1978)
- Schmidt, R. et al.: Europ. J. Clin. Pharmacol. 7, 213 (1974)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
☎ (0120)517-215
FAX (076)442-8948

製造販売元
日医工株式会社
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21

※2011年3月改訂（第5版、事務連絡等に基づく警告の項の新設等の改訂）
 ※2009年6月改訂
 貯法：室温保存
 使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

日本標準商品分類番号
871149

承認番号 22100AMX00809
 薬価収載 2009年9月
 販売開始 2003年7月

解熱鎮痛剤

劇薬（分包品を除く）*

SG配合顆粒*

シオノギ製薬

【警告】**

1. 本剤中のアセトアミノフェンにより重篤な肝障害が現れるおそれがあるので注意すること。
2. 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が現れるおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。【過量投与】の項参照。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤、ピラゾロン系薬剤（スルピリン等）又はアミノフェノール系薬剤（アセトアミノフェン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者【喘息発作を誘発することがある。】
3. 重篤な肝障害のある患者【肝障害を悪化させるおそれがある。】

【組成・性状】

1. 組成	
販売名	SG配合顆粒
成分・含量 (1g中)	イソプロピルアンチピリン 150mg アセトアミノフェン 250mg アリルイソプロピルアセチル尿素 60mg 無水カフェイン 50mg
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、含水二酸化ケイ素
2. 性状	
販売名	SG配合顆粒
性状・形態	白色の顆粒剤である。

【効能・効果】

感冒の解熱、耳痛、咽喉痛、月経痛、頭痛、歯痛、症候性神経痛、外傷痛

【用法・用量】

通常、成人1回1g（分包品1包）を1日3～4回経口投与する。
 頓用の場合には、1～2g（分包品1～2包）を服用させるが、追加するときは少なくとも4時間以上経過後とする。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。
 ただし、1日最高4g（分包品4包）までとする。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 血液障害（貧血、白血球減少症等）のある患者【血液障害を悪化させるおそれがある。】
 - (2) 肝障害のある患者【肝障害を悪化させるおそれがある。】
 - (3) 腎障害のある患者【腎障害を悪化させるおそれがある。】
 - (4) 本人又は両親、兄弟に他の薬物に対するアレルギー、蕁麻疹、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー等のある患者
 - (5) アルコール多量常飲者【肝障害があらわれやすくなる。（「相互作用」の項参照）】

- (6) 高齢者【「重要な基本的注意」の項参照】
- (7) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者【肝障害があらわれやすくなる。】
2. 重要な基本的注意
 - (1) 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
 - (2) 原則として長期投与を避けること。【副作用】及び「その他の注意」の項参照】
 - (3) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。温度の体温下降、虚脱、四肢冷冽等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
 - (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作等、機敏な動作を必要とする仕事になるべく従事させないように注意すること。
 - (5) 過敏症状等を予測するため十分な問診を行うこと。

3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコールによりアセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-アミノフェンへの変換が促進される。

4. 副作用

- (1) 重大な副作用
 - 1) 血小板減少、溶血性貧血（頻度不明**）：血小板減少、溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
 - 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明**）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 3) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明**）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 4) 喘息発作（頻度不明**）：重篤な喘息発作を誘発することがある。
 - 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明**）：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPの上昇等を行う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用

種類・程度	頻度不明**
過敏症 ⁽¹⁾	発疹、紅斑、そう痒等
血液 ⁽²⁾	血小板減少、白血球減少、溶血性貧血等
肝臓 ⁽³⁾	肝機能障害
腎臓 ⁽⁴⁾	腎障害

種類・程度	頻度不明**
過敏症 ⁽¹⁾	発疹、紅斑、そう痒等
血液 ⁽²⁾	血小板減少、白血球減少、溶血性貧血等
肝臓 ⁽³⁾	肝機能障害
腎臓 ⁽⁴⁾	腎障害

SG配合顆粒(2)

種類・程度	頻度不明**
消化器	悪心・嘔吐、腹瀉、食欲不振、腹部膨満感、胃不快感、便秘、下痢、口内炎等
精神神経系	眠気、ふるつき、めまい、頭痛、しびれ感等
その他	発汗、熱感、全身倦怠感、脱力感、肩こり等

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※：頻度で認められた副作用であり、本剤での発現頻度は不明

5. 高齢者への投与
高齢者では副作用があらわれやすいため、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
6. 妊婦、産婦、授乳中等への投与
 - (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【動物試験（マウス）でイソプロピルアンチピリンの類似化合物（スルピリン）に催奇形作用が報告されている⁹⁾。】
 - (2) イソプロピルアンチピリン又はアセトアミノフェンを妊娠末期のラットに投与した試験で、弱い胎児の動脈収縮が報告されている⁹⁾。
 - (3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。【本剤中の成分は母乳中に移行する。】
7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。
8. 過量投与
 - (1) アセトアミノフェンの過量投与により、肝臓・腎臓・心筋の壊死（初期症状：悪心、嘔吐、発汗、全身倦怠感等）が起こったとの報告がある。
 - (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とアセトアミノフェン又はその配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が現れるおそれがある。
 - (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。
9. その他の注意
 - (1) 本剤中のアセトアミノフェンの類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、間質性腎炎、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。
 - (2) 腎孟及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類薬のフェナセチン製剤を長期・大量に使用（例：総服用量1.5～27kg、服用期間4～30年）していた人が多いとの報告がある。
 - (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期投与とされている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度
健康成人男性16例に本剤1gを空腹時単回経口投与したときの各成分の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。

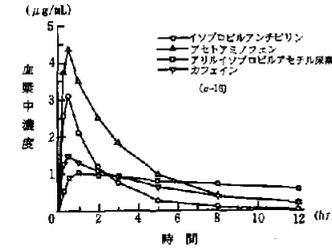


図1 経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

薬物	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (µg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
イソプロピルアンチピリン	3.42±0.85	0.45±0.19	6.60±2.05	1.49±0.30
アセトアミノフェン	4.98±1.31	0.56±0.45	14.63±2.28	2.57±0.32
アリルイソプロピルアセチル尿素	1.09±0.12	1.08±0.71	9.08±1.35	14.28±5.81
カフェイン	1.62±0.33	0.52±0.27	7.55±1.45	4.00±0.94

(測定法：液体クロマトグラフ・タンデム質量分析) (mean±S.D.)

2. 代謝

- (1) イソプロピルアンチピリンは消化管から速やかに吸収され、主な尿中代謝物は脱メチル体のN-デスメチルイソプロピルアンチピリンのエンロール型グルクロン酸結合体である⁹⁾。
- (2) アセトアミノフェンは、グルクロン酸抱合反応や硫酸抱合反応が主であるが、一部肝臓のCYP2E1が関与する酸化反応を受け、N-アセチル-p-ベンゾキノリンを産生し、これを介してグルタチオンと反応して、最終的にはシステイン抱合体やメルカプツール抱合体として排泄される⁹⁾。（外国人によるデータ）
- (3) カフェインはCYP1A2による脱メチル化及び酸化であり、メチルキサンチンあるいはメチル尿酸となって排泄される。しかし尿中排泄は約2/3で残りは完全に酸化されるか、又は別の経路から排泄される⁹⁾。

【臨床成績】

本剤と同一有効成分を含有する錠剤の一般臨床試験を含む臨床試験成績における有効率は77.0%（204例/265例）であった^{7),8)}。
 （「著効」例数+「有効」例数/有効性評価対象例数）
 疼痛の種類別では頭痛74.5%（123例/165例）、生理痛83.5%（66例/79例）、歯痛90.0%（9例/10例）であった^{7),8)}。

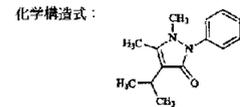
【薬効薬理】

薬理作用

1. アリルイソプロピルアセチル尿素は穏和な鎮痛薬で、痛みに伴う不安、不快感、恐怖心等の疼痛反応を除去することにより疼痛を緩和するとともに、鎮痛薬の作用を増強する^{9),10)}。
2. イソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェンの配合により、鎮痛作用は増強される。
3. カフェインの中樞神経興奮作用は神経機能を活発にして、不快感等の疼痛反応を除去することにより、疼痛を緩和し、更に、血管性頭痛に対しては脳血管を収縮して鎮痛作用を示す⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般的名称：イソプロピルアンチピリン（JAN）【日局】
Isopropylantipyrine
 化学名：1,5-Dimethyl-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-phenyl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
 分子式：C₁₄H₁₆N₂O
 分子量：230.31
 化学構造式：
 Cc1c(C)n(C)c2ccccc12

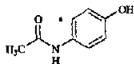


性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。
 酢酸（100）に極めて溶けやすく、エタノール（95）又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：103～105℃

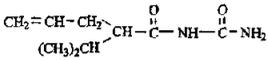
分配係数：86.1 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

2. 一般の名称: アセトアミノフェン (JAN) [日局]
Acetaminophen
化学名: N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide
分子式: C₉H₉NO₂
分子量: 151.16
化学構造式:



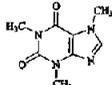
性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、
水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて
溶けにくい。
水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点: 169~172℃
3. 一般の名称: アリルイソプロピルアセチル尿素
Allylisopropylacetylurea
化学名: 2-Isopropyl-4-pentenylurea
分子式: C₁₁H₁₉N₂O
分子量: 184.24
化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味は
ない。
酢酸 (100) に溶けやすく、メタノール、エタノ
ール (95)、アセトン又はクロロホルムにやや溶
けにくく、ジエチルエーテル又は沸騰水に溶けに
く、水にほとんど溶けない。

融点: 193~198℃
4. 一般の名称: 無水カフェイン (JAN) [日局]
Anhydrous Caffeine
化学名: 1,3,7-Trimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione
分子式: C₈H₁₀N₄O₂
分子量: 194.19
化学構造式:



性状: 白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。
クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢
酸 (100) にやや溶けにくく、エタノール (95)
又はジエチルエーテルに溶けにくい。
1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5~6.5 だ
である。

融点: 235~238℃

【包装】

SG 配合顆粒: 瓶 100g
SP105g (1g×105 包)
SP1050g (1g×1050 包)

【主要文献】

(文献請求番号)
1) Ungthavorn, S. et al.: J. Med. Ass. Thailand, 1970, 53(8), 550
[197000342]
2) 門間和夫ほか: 日本新生児学会雑誌, 1984, 20(3), 508
[198402738]
3) 藤井彰: 日大口腔科学, 1983, 9, 150 [198302278]
4) Wanyike, P. T. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 2000, 67, 275
[200300465]

5) Bloomer, J. C. et al.: Xenobiotica, 1995, 25(9), 917
[200300367]
6) 長崎信行ほか: 現代の薬理学 (田中薬稿), 1968, pp. 106-109, 金
原出版, 東京
7) 加地正郎ほか: 臨床と研究, 1991, 68, 858 [200300464]
8) 鎌田武信ほか: 新薬と臨床, 1991, 40(2), 478 [199001651]
9) Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 1977, 27th ed., (Wade, A.
et al., ed.) p. 750, The Pharmaceutical Press, London
10) 高木博司: 常用処方集, 1964, p. 61, 南山堂, 東京

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

イソプロピルアンチピリン

※2005年10月改訂(第3版 薬事法改正に伴う改訂)
※2001年6月改訂(第2版)

解熱鎮痛剤

日本薬局方

創薬 指定医薬品 イソプロピルアンチピリン

Isopropylantipyrine

ヨシピリン

日本標準商品分類番号
871144

承認番号 (G7AM)380
薬価収載 1982年4月
販売開始 1982年5月

貯法: 密閉容器
使用期限: ラベル等に記載

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤又はピラゾロン系化合物(スルピリン等)に対し、過敏症
の既往歴のある患者

【組成・性状】
1. 組成
本剤を乾燥したものは、イソプロピルアンチピリン(C₁₄H₁₈N₂O)
98.0%以上を含む。
2. 製剤の性状
本剤は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は
わずかに苦い。
本剤は酢酸(100)に極めて溶けやすく、エタノール(95)又は
アセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、
水に溶けにくい。

【効能・効果】
解熱鎮痛薬の調剤に用いる。
【用法・用量】
解熱鎮痛薬の調剤に用いる。

【使用上の注意】
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)本人または両親・兄弟が他の薬物に対するアレルギー、蕁
麻疹、気管支喘息、アレルギー性鼻炎又は食物アレルギー
等のある患者
(2)肝又は腎障害のある患者(症状が悪化するおそれがある。)
(3)血液障害(貧血、白血球減少等)のある患者(症状が悪化する
おそれがある。)
2. 重要な基本的注意
(1)過敏症状を予測するため、十分な問診を行うこと。
(2)原則として長期投与を避けること。
3. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査
を実施していない。

1) 重大な副作用
1) ショック(0.1%未満): ショック症状があらわれること
があるので観察を十分に行い、胸内苦悶、血圧低下、顔
面蒼白、脈拍異常、呼吸困難等の症状があらわれた場
合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮
剥離症(Level症候群)(0.1%未満): これらの副作用が
あらわれることがあるので、このような症状があらわれ
た場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3) 再生不良性貧血、無顆粒細胞症(0.1%未満): これらの副
作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、
このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適
切な処置を行うこと。
4) 黄疸(0.1%未満): 黄疸があらわれることがあるので、こ
のような場合には投与を中止すること。

2) その他の注意

種類・頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹・紅斑、浮腫、小 疱性角膜炎、結膜炎、 痒疹等	
血液		貧血、血小板減少等
肝臓		AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 A1-Pの上昇等
腎臓		腎障害
消化器	胃痛、食欲不振、悪 心・嘔吐、下痢等	
その他	頭痛	

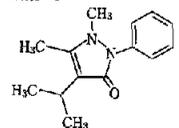
上記の副作用が現われることがあるので、異常が認められた場
合には必要に応じて中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するな
ど注意すること。
5. 妊婦への投与
(1)動物実験で催奇作用が報告されているので、妊婦又は妊
娠している可能性がある婦人には投与しないことが望
ましい。
(2)妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管
収縮が報告されている。
※6. その他の注意
非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性に
おいて一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】
本剤をヒトに経口投与すると消化管から速やかに吸収され、
1~2時間後に血中濃度は最高となり効果は4~6時間前後で最
大となる。1時間6%ずつ血中から消失し、主な尿中代謝体は
脱メチル体のエノール型グルクロニドで総尿中代謝体の約
80%を占める。250mg投与を受けた健康被験者の24時間尿中
に、同物質を投与量の0.8%、また未変化体を0.04%認めたと
いう報告がある。

【薬効薬理】
アンチピリン、アミノピリンとはほぼ同様な解熱鎮痛作用をもつ
が、正常体温に対する影響はアミノピリンより少ない。作用機
序は両者と同様中枢性で体温は一過性に下がることがある。
本剤は単品としての特色は少なく、他の鎮痛、解熱、消炎、各
薬剤などと配合したときの臨床効果が大きいといわれる。

【有効成分に関する理化学的所見】
一般名: イソプロピルアンチピリン
化学名: 4-Isopropyl-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydropyrazol-3-one
分子式: C₁₄H₁₈N₂O
構造式:



分子量: 230.31
【包装】
500g
【主要文献】

1) 日本公定書協会: 第14改正 日本薬局方解説書 C-252
広川書店(2001)
2) 大阪府病院薬剤師会: 医薬品要覧 80 薬業時報社(1976)
3) Fromherz, K.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 61(3) 205(1937)
4) Sioufi, A., Sandrean, N., Pommer, P.: J. Chromatogr
29(19) 2705(1980)
5) 門間和夫、竹内東光: 小児科の進歩 2, 95(1983)
6) 門間和夫 他: 日本新生児学会雑誌 20(3) 508(1984)

【文献請求先】
吉田製薬株式会社 学術部
〒164-0011 東京都中野区中央 5-1-10
TEL 03-3381-2004

※※ 製造販売元
吉田製薬株式会社
〒164-0011 東京都中野区中央 5-1-10

*:2009年12月改訂

第2類医薬品

服用に際して、この説明文書を必ず読むこと
必要時に読むように大切に保管すること

インプロピルアンチピリン配合 総合感冒薬

プレコール
持続性カプセル

1日2回朝・夜服用



【プレコール持続性カプセルの特徴】

1. 朝食・夕食後の1日2回の服用で、すぐれた効果を発揮するように設計した持続性カプセルです
2. 7種の成分がバランスよく備えて、かぜの諸症状に効果を発揮する総合感冒薬です

⚠【使用上の注意】



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる)

1. 次の人は服用しないでください
 - (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人
 - (2) 本剤または他のかぜ薬、解熱鎮痛薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人
2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください
他のかぜ薬、解熱鎮痛薬、鎮静薬、鎮痙去たん薬、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬(鼻薬用内服薬、乗物酔い薬、アレルギー用薬)
3. 服用後、乗物または機械類の運転操作をしないでください(眠気があらわれることがある)
- *4. 授乳中の人は本剤を服用しないが、本剤を服用する場合は授乳を避けてください
5. 服用時は飲酒しないでください
6. 長期連用しないでください



相談すること

1. 次の人は服用前に医師または薬剤師にご相談ください
 - (1) 医師または歯科医師の治療を受けている人
 - (2) 妊婦または妊娠していると思われる人
 - (3) 高齢者
 - (4) 本人または家族がアレルギー体質の人
 - (5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人
 - (6) 次の症状のある人：高熱、排尿困難
 - (7) 次の診断を受けた人：甲状腺機能障害、糖尿病、心臓病、高血圧、肝臓病、腎臓病、胃・十二指腸潰瘍、緑内障
2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師または薬剤師にご相談ください
 - (1) 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、ほれ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、上腹部痛、胸やけ
精神神経系	めまい
その他	排尿困難

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けてください

症状の名称	症状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷汗、息苦しさがあらわれる
皮膚粘膜眼症候群 (ステイブンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮ふや白目が黄色くなる)等があらわれる
間質性肺炎	空せき(たんを伴わないせき)を伴い、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれる(これらの症状は、かぜの諸症状と区別が難しいこともあり、空せき、発熱等の症状が悪化した場合にも、服用を中止するとともに、医師の診察を受けること)
ぜんそく	

- (2) 5-6回服用しても症状がよくならない場合
3. 次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師にご相談ください
便秘、口のかわり

【効能】
かぜの諸症状(のどの痛み、発熱、鼻水、鼻づまり、せき、たん、悪寒、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み、くしゃみ)の緩和

【用法・用量】
次の量を、水またはお湯で服用してください

年齢	1回量	1日服用回数
15歳以上	2カプセル	2回 (朝食・夕食後なるべく30分以内)
15歳未満	服用しないこと	

- (1) 用法・用量を厳守してください
- (2) カプセルの取り出し方
図のようにカプセルの入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる)



【成分・分量】
本剤は、黄色と白色のカプセルで、2カプセル中に次の成分を含有する

成分	2カプセル中	働き
インプロピルアンチピリン (ピリン系)	150mg	熱を下げ痛みをおさえる
アセトアミノフェン	225mg	
クロルフェニラミン塩酸塩	3.75mg	鼻水、鼻づまり、くしゃみをおさえる
ジヒドロコデイン塩塩	6mg	せきをしずめる
d-メチルエフェドリン塩酸塩	30mg	せきをしずめ、たんをおさえる
カンゾウエキス末 (原生薬として491.5mg)	50mg	かぜの諸症状を緩和する生薬
無水カフェイン	37.5mg	頭痛をやわらげる

添加物：乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、二酸化ケイ素、メタクリル酸共重合体L、ステアリン酸、タルク、セルロース、CMC-Ca、ゼラチン、ラウリル硫酸Na

- 【保管および取扱い上の注意】
- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください
 - (2) 小児の手の届かない所に保管してください
 - (3) 他の容器に入れ替えないでください(誤用の原因になったり、品質が変わる)
 - (4) 外箱に表示の使用期限を過ぎた製品は使用しないでください

本品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店、または下記に
お問い合わせください

第一三共ヘルスケア株式会社 お客様相談室
〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1-8
電話 03(6667)3232
受付時間 9:00~17:00(土、日、祝日を除く)

ホームページ <http://www.daichisanryo-hc.co.jp/>

登録商標

製造販売元
第一三共ヘルスケア株式会社
Daichi Sankyo 東京都中央区日本橋小網町1-8

この説明文書は服用前に必ずお読み下さい。
また必要に応じて読めるように保存しておいて下さい。

頭痛・歯の痛み

第2類医薬品

ピリン系解熱鎮痛薬
セデス・ハイ

シオノギ製薬

セデス・ハイは、鎮痛作用の強いインプロピルアンチピリンをはじめ4種類の成分を配合することにより、強い痛みにもすぐれた鎮痛効果をあらわします。小型の服用しやすい錠剤で速く効きしかも効果が持続します。



使用上の注意

してはいけないこと



- (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故がおこりやすくなります)
- 次の人は服用しないで下さい
 - 本剤によるアレルギー症状をおこしたことがある人
 - 本剤または他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してげんそくをおこしたことがある人
 - 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないで下さい
他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬、実酔い薬
 - 服用後、乗物または機械類の運転操作をしないで下さい(眠気があらわれることがあります)
 - 服用時は飲酒しないで下さい
 - 長期連用しないで下さい(この薬は痛み・発熱を一時的に抑えるものです)

相談すること

- 次の人は服用前に医師、歯科医師または薬剤師にご相談下さい
 - 医師または歯科医師の治療を受けている人
 - 妊婦または妊娠していると思われる人
 - 高齢者
 - 本人または家族がアレルギー体質の人
 - 薬によりアレルギー症状をおこしたことがある人
 - 次の診断を受けた人
心臓病、腎臓病、肝臓病、胃・十二指腸潰瘍
- 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師または薬剤師にご相談下さい
 - 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状	関係部位	症状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ	精神神経系	めまい
消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振		

まれに下記の重篤な症状がおこることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けて下さい。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、じんましん、浮腫、胸圧しさなどとともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさなどがあらわれる。
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	高熱をともなう、発疹・発赤、やけど様の水ぶくれなどの激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれる。
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮ふや白目が黄色くなる)などがあらわれる。
せんそく	

(2) 5~6回服用しても症状がよくなる場合



効能・効果

- 頭痛・月経痛(生理痛)・歯痛・神経痛・腰痛・外傷痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛の鎮痛
- 悪寒・発熱時の解熱

用法・用量

次の量をなるべく空腹時をさけて、水またはぬるま湯でおのみ下さい。また、おのみになる間隔は4時間以上おいて下さい。

年 齢	1回量	1日服用回数
成人(15才以上)	2錠	3回を限度とする
15才未満	服用させないこと	

- 定められた用法・用量を厳守して下さい。

錠剤の取り出し方

右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押し裏面のアルミ箔を破り、取り出しておのみ下さい。(誤ってそのまま飲み込んだりすると、食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながる可能性があります)



成分・分量

セデス・ハイは、白色の二層の錠剤で、1錠中に次の成分を含有しています。

成 分	含 量	は た ら き
インプロピルアンチピリン(IPA)	75mg	熱を下げ、痛みをやわらげる
アセトアミノフェン	125mg	
アリルインプロピルアセチル尿素	30mg	痛みをおさえる働きを助ける
無水カフェイン	25mg	痛みをおさえる働きを助けるほか、頭痛をやわらげる

添加物として、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、トウモロコシ澱粉、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有しています。

保管および取扱い上の注意

- 直射日光の当たらない湿気の少ない、涼しい所に保管して下さい。
- 小児の手の届かない所に保管して下さい。
- PTPシートから出して他の容器に入れ替えないで下さい。
(誤用の原因になったり、品質が変化します)
- 使用期限をすぎた製品は、服用しないで下さい。



お問い合わせ先

本品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店、または下記までお願いいたします。
塩野義製薬株式会社「医薬情報センター」
電話：大阪 06-8209-694B、東京 03-3406-8460
受付時間：9時~17時(土、日、祝日は除く)

「副作用被害救済制度」について
(※)医薬品医療機器総合機構 <http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話 0120-149-931(フリーダイヤル)

包 装

セデス・ハイ：10錠、20錠、40錠

白/青緑商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目1番8号

第2類医薬品

服用に際して、この説明文書を必ず読むこと
必要時に読めるように大切に保管すること

鎮痛・解熱薬<イソプロピルアンチピリン配合>
頭痛・歯痛・生理痛に



(サリドンAの特徴)

- 優れた効果を発揮するイソプロピルアンチピリン(ピリン系)を配合した鎮痛・解熱薬です
- 1回1錠の服用で速く効く、服用しやすいカプレット(カプセル型の錠剤)です

【使用上の注意】



してはいけないこと

- (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる)
- 次の人は服用しないでください
 - 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人
 - 本剤または他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人
 - 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください
他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬
 - 服用時は飲酒しないでください
 - 長期連用しないでください



相談すること

- 次の人は服用前に医師、歯科医師または薬剤師にご相談ください
 - 医師または歯科医師の治療を受けている人
 - 妊婦または妊娠していると思われる人
 - 水痘(水ぼうそう)もしくはインフルエンザにかかっているまたはその疑いのある乳・幼・小児(15歳未満)
 - 高齢者
 - 本人または家族がアレルギー体質の人
 - 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人
 - 次の診断を受けた人:心臓病、肝臓病、腎臓病、胃・十二指腸潰瘍
- 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師または薬剤師にご相談ください

(1) 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振
精神神経系	めまい

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けてください

症状の名称	症状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)等があらわれる
ぜんそく	

- (2) 5-6回服用しても症状がよくならない場合

【効能】

- 頭痛・歯痛・月経痛(生理痛)・神経痛・関節痛・腰痛・肩こり痛・抜歯後の疼痛・咽喉(いんこう)痛・耳痛・筋肉痛・打撲痛・骨折痛・ねんき痛・外傷痛の鎮痛
- 悪寒(おかん)・発熱時の解熱

【用法・用量】

次の量を、空腹時をさけて水またはお湯で服用してください

年齢	1回量	1日服用回数
15歳以上	1錠	3回まで (服用間隔は4時間以上あけること)
8歳-15歳未満	1/2錠	
8歳未満		服用しないこと

- 用法・用量を厳守してください
- 小児に服用させる場合には、保護者の指導監督のもとに服用させてください
- 錠剤の取り出し方
図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押し、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください
(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる)



【成分・分量】

本剤は、白色の割線入り錠剤で、1錠中に次の成分を含有する

日局	イソプロピルアンチピリン (ピリン系)	150mg
日局	エテンザミド	250mg
日局	カフェイン水和物	50mg
添加物:トウモロコシデンプン、セルロース、タルク、ステアリン酸Mg		

【保管および取扱上の注意】

- 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください
- 小児の手の届かない所に保管してください
- 他の容器に入れ替えないでください(誤用の原因になったり、品質が変わる)
- 1錠を分割した残りを服用する場合には、清潔な紙に包み外箱中に保管し、2日以内に服用してください
- 外箱に表示の使用期限を過ぎた製品は使用しないでください

本品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店、または下記をお願い致します

第一三共ヘルスケア株式会社 お客様相談室
〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1-8
電話 03(6667)3232
受付時間 9:00~17:00(土、日、祝日を除く)

ホームページ <http://www.daiichisankyo-hc.co.jp/>

登録商標

製造販売元
第一三共ヘルスケア株式会社
東京都中央区日本橋小網町1-8

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。

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 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）。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 <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。 (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</p>

	<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]）。</p> <p>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 1.03-1.43]）、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]）。</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

資料5-2

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年以内に発症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、チオリダゾ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

1

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SNIRAM(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

フランスにおける疫学研究（CNAMTS 試験）の
結果について（英語訳）

（フランス保健製品衛生安全庁（AFSSAPS）公表資料の英語訳）

（武田薬品工業株式会社提出資料）

Risk of bladder cancer in people with diabetes treated with pioglitazone in France: a group study on SNIIRAM and PMSI data.

Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France.

Final Report 7/06/2011

Abstract

Background: Several studies have suggested a link between treatment with Pioglitazone and the occurrence of bladder cancer. This drug in the glitazones family received marketing approval in Europe in 2000 and was marketed in France in 2002. Its indication is the treatment of type 2 diabetes as monotherapy in case of intolerance to metformin, dual or triple therapy combined with other anti-diabetics. The main objective of this study sponsored by Afssaps, was to clarify the existence of a possible link between exposure to pioglitazone and the incidence of bladder cancer in people with diabetes treated in France.

Method: This group study was conducted using data from the National health insurance System across regimes (SNIIRAM) linked with data from the Program medicalization of information systems (PMSI). The group included 1,491,060 patients with diabetes (defined by treatment with a specific drug) on national health schemes and aged between 40 and 79 years in 2006. Patients who had bladder cancer prior to entry into the group or within 6 months following entry into the group were excluded. Exposure to pioglitazone (and each anti-diabetic) was SNIIRAM-defined by at least two reissues of the active ingredient in 6 consecutive months. Monitoring focused on the period of four years from 2006 to 2009. Incidents of bladder cancer cases were identified through hospitalizations reported in the PMSI with a principal or related diagnosis of cancer in the bladder and also a surgical tracer and / or bladder instillation agent by pharmacological urethral catheterization and / or chemotherapy and / or radiotherapy. The relationship between exposure to each type of diabetes and the incidence of cancers of the bladder, lung, head and neck, colorectal, female breast and kidney was objectified by the hazard ratio (HR) estimated by Cox models adjusted for age, sex and other anti-diabetic treatments. The dose-effect relationship was studied by classifying patients according to cumulative doses and length of exposure. The group exposed to pioglitazone was compared with a control group for variables linked to tobacco consumption, a first risk factor in bladder cancer.

Results: The exposed group comprised 155,535 diabetic patients and the control group 1,335,525 diabetics. There were 175 incidents of bladder cancer cases in the exposed group and 1,841 in the control group. The use of pioglitazone was significantly associated with the incidence of bladder cancer (adjusted HR 1.22 [95% CI 1.05 to 1.43]). There was a dose-response relationship with a significant risk for people with a cumulative dose greater than or equal to 28,000 mg (adjusted HR 1.75 [95% CI 1.22 to 2.50]) and with exposure times of 12 to 23 months (adjusted HR 1.34 [95% CI 1.02 to 1.75]) and more than 24 months [adjusted HR 1.36 [95% CI 1.04 to 1.79]]. Analysis by gender only found a significant association between pioglitazone and bladder cancer in men (adjusted HR 1.28 [95% CI 1.09 to 1.51]). For all other cancers studied (lung, head and neck, colorectal, female breast and kidney) there was no increased risk associated with exposure to pioglitazone.

Conclusion: The analysis of this group of diabetic patients followed in France between 2006 and 2009 confirms the hypothesis of the existence of a statistically significant association between exposure to pioglitazone and incidence of bladder cancer. The observed results are similar to those obtained on a group at Kaiser Permanente in Northern California. These results on pioglitazone, an anti-diabetic drug prescribed over the long term, are interpreted in the context of evaluating the risk-benefit ratio of this substance.

Keywords: pioglitazone, bladder cancer, adverse effects, group, databases, data SNIIRAM, PMSI

This work was started on 11.04.2011 and the report was sent to the French Agency Safety of Health Products (AFSSAPS) to be presented to the Committee for marketing authorization of drugs (AMM) of 09.06.2011 (Appendix 3).

Declaration of conflict of interest: The authors of this work are employees of the National health insurance scheme (public). None of the authors of this report has had an income from a pharmaceutical company in the last three years.

1. Background

Pioglitazone belongs to the pharmacotherapeutic class glitazones I category and is used in the treatment of type 2 diabetes. It received approval for marketing (AMM) in the U.S. in 1999 and Europe in 2000 via a European centralized procedure with Ireland as Member State Reporter and Portugal co-Reporter. In France pioglitazone was marketed in 2002.

Pioglitazone is indicated in the treatment of patients with type 2 diabetes:

- 1) as monotherapy particularly in overweight patients, not controlled by diet or exercise and for whom metformin is contraindicated or not tolerated.
- 2) as dual oral therapy in combination with metformin particularly in overweight patients where the maximum oral dose tolerated in oral monotherapy with metformin does not provide adequate glycemic control; a sulphonylurea, only in patients intolerant to metformin or for whom metformin is contraindicated, where the maximum tolerated dose in oral monotherapy with sulphonylurea does not provide adequate glycemic control.
- 3) in triple combination oral therapy with metformin and a sulphonylurea, particularly in overweight patients where the combinations mentioned above do not provide adequate glycemic control.

Pioglitazone is also indicated in combination with insulin in type 2 diabetic patients when inadequately controlled by insulin and in whom metformin is contraindicated or poorly tolerated.

Two specialties are available in France: Actos® (pioglitazone 15 and 30 mg; the 45 mg dose is not marketed) and Competact® (combination of pioglitazone 15 mg + metformin 850 mg, AMM in July 2006). This combination is indicated for the treatment of type 2 diabetic patients, especially where overweight, which is inadequately stabilised by the maximum tolerated dose of metformin alone.

1. The other drug representing the class of glitazones (also known as thiazolidinediones), Rosiglitazone was withdrawn from the market November 3, 2010. The withdrawal followed the recommendations of the European Medicines Agency (EMA) which concluded that the benefit / risk ratio of rosiglitazone was unfavorable due to the increased cardiovascular risk.

Pioglitazone and bladder cancer

A possible association between pioglitazone and bladder cancer has been suggested by several studies.

In preclinical studies, male rats treated with pioglitazone more often developed bladder tumors than those receiving placebo. This has not been observed in female rats at the same dose or with mice [1]. Besides this data, there is a biological plausibility with a potential mechanism related to "promoter" capacities of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and / or PPAR α agonists in bladder tumors [2-3]. In addition, the inducing properties of pioglitazone (and / or its metabolites) cannot be excluded.

Available data in humans come from the PROactive study and also from pharmaco-epidemiological studies based on Kaiser Permanente North California (KPNC). Data from spontaneous reports have also been analyzed.

PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) was a multicenter randomized double blind study (Pioglitazone vs placebo) of type 2 diabetics at high cardiovascular risk recruited between May 2001 and April 2002. In the pioglitazone

group there were 14 cases of bladder cancer (0.5%) against 6 in the placebo group (0.2%) for a median follow-up of 34.5 months. After a blind study of 20 cases of bladder cancer, oncologists eliminated 11 cases. 6 cases remained in the pioglitazone group and 3 cases in the placebo group diagnosed in the second year of exposure [4-5]. Results monitored over a longer period are underway but the results have not been published to date.

In 2003, the Food and Drug Administration (FDA) asked the pharmaceutical firm to conduct a pharmacovigilance study on pioglitazone to determine whether treatment with pioglitazone increased the risk of bladder cancer. The study included patients with diabetes, aged at least 40 years belonging to Kaiser Permanente Northern California between 01/01/1997 and 31/12/2002, with no diagnosis of bladder cancer at baseline in the group. The group included 193,099 patients with diabetes after the various exclusions including 30,173 exposed 162, 926 and unexposed. The median duration of exposure to pioglitazone was 3.3 years (0.2 to 8.5 years). There were 90 cases of bladder cancer in those exposed to pioglitazone and 791 among unexposed. After adjustment for age, sex and other antidiabetic treatments there was no significant association between exposure to pioglitazone and risk of bladder cancer in the group overall (HR 1.2 [95% CI 0.9 to 1.5]). Full adjustment (age, race, sex, smoking, socio-economic status, profession at risk [painter, driver, barber], the circumstances favoring the detection of bladder cancer and the likelihood of receiving pioglitazone [duration of diabetes, HbA1c, heart or kidney failure]) gave the same result.

The investigators felt that there was no significant difference in the risk of bladder cancer between exposed groups and those not exposed. However, there was a significant increased risk of bladder cancer in patients with an exposure to pioglitazone for longer than 24 months (HR 1.4 [95% CI 1.03 to 2.0]) and those who were exposed to a cumulative dose of 28,000 mg of pioglitazone (HR 1.4 [95% CI 0.96 to 2.1]) [6]. According to the same study, no association between exposure to pioglitazone and other forms of cancer was found for any other cancer in the body [7].

The authors of the interim report of the study scheduled to last 10 years have concluded that short-term use of pioglitazone was not associated with increased incidence of bladder cancer, but that use longer than 2 years was slightly associated with increased risk.

The study was completed by a case-control study based on the group, including cases of bladder cancer detected between 1 October 2002 and April 30, 2008 [6]. Exposure to pioglitazone was associated with an increased risk of cancer by a factor of 2.7. This association was similar after adjustment for ethnicity, smoking, high risk activities, urinary tract infection and HbA1c (OR = 2.7 [95% CI 1.3 to 5.3]). Furthermore, analysis of levels of exposure to pioglitazone showed that patients who developed bladder cancer were potentially those treated with higher doses and for longer periods. No other therapeutic class of type 2 diabetes was associated with risk of bladder cancer in the same case-control study. However, in the case-control study the response rate to telephone interview was related to case versus control status and exposure to pioglitazone which overestimated the risks of exposure to pioglitazone⁽²⁾. After taking into account these differences in response rates through application of appropriate methods, the results of the case-control study were similar to those of the group study [8].

In view of these results, in September 2010 the FDA issued a warning and recommendations to health professionals. *An Increased risk of bladder cancer was observed among patients with the longest exposure to Actos, as well as "in those exposed to the highest cumulative dose of Actos.*

Recommendations: Healthcare professionals should continue to follow the recommendations in the drug label when prescribing Actos. Patients should continue taking Actos unless told

otherwise by their healthcare professional. Patients who are concerned about the possible risks associated with using Actos should talk to their healthcare professional.... [9]

Piccinni *et al.* investigated through spontaneous reports to the FDA, the association between the use of pioglitazone and bladder cancer. All notifications concerning pairing of antidiabetic drugs and bladder cancer were analyzed. Between 2004 and 2009, 93 cases were reported corresponding to 138 possible pairings (pioglitazone, 31; insulin, 29; metformin, 25; sulphonamide, 13; exenadine, 8; other 22). The odds ratio for pioglitazone was 4.30 (95% CI 2.82 to 6.52) [10]. The authors admit a certain bias due to a possible side effect which might partially explain the association [11]. However, the authors observed a significant relationship in 2004, which preceded the publication of the PROactive study [4] and the revision of the "label", the equivalent to the summary of product characteristics, in the United States.

A preliminary assessment of available data was undertaken by the Cnamts in the last quarter of 2010. It was estimated that in France the number of people who used pioglitazone was about 105,000 in 2006, 150,000 in 2007, 177,000 in 2008, 205,000 in 2009 and 240,000 in 2010 (source sample GP-Cnamts beneficiaries). Furthermore it was observed that cases of bladder cancer treated in hospital could be identified by therapeutic procedures combined with diagnoses in the PMSI. In France the first case reported spontaneously was in of 2007 and 15 cases were reported in April 2011.

As part of a broader study, on 01.17.2011 Afssaps referred to Cnamts to assess the risk from pioglitazone based on the French data, using available databases or already established study groups.

The authors of this work have developed a detailed protocol which was reviewed and accepted by Afssaps on 10/03/2011. This report describes the methodology and results of analysis conducted using the available databases. The CNIL authorization for Cnamts to consult the SNIIRAM databases for years not available through standard procedure was obtained on 04.03.2011 (Appendix 2). The updated databases have been effective since mid-April 2011 (Appendix 3).

The main objective of this study was to clarify the existence of a possible link between exposure to pioglitazone and bladder cancer in people treated for diabetes in France. This possible association was tested depending on length of exposure to pioglitazone and the cumulative dose of exposure.

2. Method

Data source:

In France, the system of social protection of health insurance is made up of several different schemes, covering the entire population, that is to say 65 million inhabitants in 2010. The general system - health insurance for paid employees (CNAMTS), covers approximately 86% of the population residing in France. The National Insurance Scheme for paid workers and farmers (MSA) and that of Independent Workers (RSI) represent 5% each, and 12 additional plans cover the remaining 4% of the population. The information system known as SNIIRAM

² A selection bias in which a case has a higher probability of being reported if it is exposed to a known factor or perceived as being the cause of the event studied.

(National health insurance across regimes) contains extensive individualized and anonymous data on all health expenditure [12-13]. This information can be linked to PMSI data (Program of medicalisation of information systems), which provides medical information on all hospitalised patients, including diagnosis codes with ICD-10 (10th version of International Classification of disease) [14]. The implementation of SNIIRAM was approved by the National Computer and Freedoms Commission (CNIL).

We conducted this group study of exposed v non-exposed cases using anonymous data from people covered by the general scheme except for local schemes - some 49.7 million people. For these people, the match rate between data for claims and the hospitalisation database was 97% as of 2007 and about 90% in 2006. The database records for repayments list comprehensively all health care expenses that are reimbursed, including drugs, outpatient medical care and nursing, required or executed by a health professional (general practitioners, specialists, nurses, biologists, pharmacists, etc.). This medico-administrative database does not directly advise on the medical indication (diagnosis) of each repayment, but provides diagnoses of several chronic diseases that are regarded as serious and costly diseases of long duration or ALD (a condition of long duration). These patients with ALD are reimbursed at 100% at the request of the patient, family or attending physician, after approval by a health insurance doctor. The ALD are coded in ICD-10. Short stay admissions or day hospitalization in public and private hospitals are registered and documented in the PMSI, particularly for diagnostic care coded with ICD-10. In addition, homogeneous groups of patients (GHM) are also available to classify patients into subgroups according to medical procedure and diagnostic care. So called important medical procedures are classified according to the PMSI and codes of Classification of common medical procedures (CCAM).

The general purpose of the study was to consider a retrospective group of patients treated with antidiabetics in 2006 and followed until 2009, compared to patients exposed and not exposed to pioglitazone. The collection of data on exposure to pioglitazone was created from data for reimbursement of SNIIRAM. The occurrence of bladder cancer was determined from PMSI hospitalization data in OLS fields (medicine, surgery and obstetrics).

Data entered for the care of a condition of long duration (ALD), those concerning occupational diseases, and PMSI-SSR (Program of Medicalisation of Information systems care or rehabilitation) and HAD-PMSI data (Program of medicalisation of information systems on a hospital at home) were also taken into account in determining the occurrence of cancer.

Definition of incident cases of bladder cancer

The classification of bladder tumors, their inclusion in cancer registers and coding of tumor behavior (benign, uncertain, intraepithelial malignant, infiltrating malignant) are still the subject of much debate [15]. To ensure consistency, the incidence data presented in France for cancer records only invasive tumors $\geq T1$. Intraepithelial tumors and superficial tumors classified pTa are not taken into account [16, 17]. All data is available on the website of the Institute for Public Health Surveillance [18]. Incidence rates standardized to the world population are estimated at 14.6 per 100,000 men and 2.0 per 100,000 women giving a sex ratio (M / F) 7.3.

In 2010 the estimated number of new cases was approximately 10,740 (8,940 men and 1,800 women). The number of deaths was estimated at 4,670 (3,510 men and 1,160 women).

Only 11 departments collected exhaustive data on bladder cancer in France between 2006 and 2009. In addition, these data were not linked with PMSI and SNIIRAM data. The incident cases of bladder cancer were therefore defined from PMSI hospitalization data between 2005

and 2010 and from SNIIRAM.

Admissions for short stay and day hospitalization in public and private hospitals are recorded and documented in PMSI, particularly diagnoses that are classified code ICD-10 and important medical procedures classified according to the Common Classification of medical procedures (CCAM) [19]. The definition adopted excluded prior bladder cancers, excluding on the one hand patients who were hospitalised with a diagnosis of bladder cancer from January 2005 until six months plus after entry into the group and secondly those with ALD for bladder cancer whose date of onset was more than six months previously.

Cases of bladder cancer were identified by hospitalisations reported to the PMSI with a principal diagnosis of/ or related link to bladder cancer and where at the same time use of a surgical tracer and / or vesical instillation pharmacological agent by urethral catheterization and / or chemotherapy and / or radiotherapy was reported (Table I).

Surgical procedures selected included all total cystectomies⁽³⁾ by laparotomy and partial cystectomies by laparotomy or laparoscopy (Table II). This surgical act was classified with a principal diagnosis code linked to ICD-10, including the first three characters C67, i.e. for bladder cancer.

Where a pharmacological agent was placed in the bladder by urethral catheterization, and for chemotherapy and radiation therapy the same principle was applied. For the latter two cases, however, diagnosis of bladder cancer was mainly found by diagnostic link, the primary diagnosis being by therapeutic act coding; the principles of diagnostic coding defined by the PMSI and malignant tumors are listed in Appendix 1 [20]. This algorithm was also adapted for radiotherapy in private practice which is not subject to registration in PMSI (Table I)

⁽³⁾ *Cystectomy – Removal of the bladder*

Hospitalization for bladder cancer (stay in Medical Surgical Obstetrics or day hospital)	At least 6 months prior to group entry: <ul style="list-style-type: none"> No hospitalization OLS HAD or SSR (from January 2005) with ICD10 code (three characters) equivalent to C67 (malignant bladder tumor) in any position No long-term illness (ALD) with ICD10 code (three characters) equivalent to C67 (malignant bladder tumor) with start date prior to entry into the study.
	AND From 6 months + of entry into the group: at least one OLS hospitalization <ul style="list-style-type: none"> With ICD10 code (three characters) C67 (malignant bladder tumor) as <ul style="list-style-type: none"> Primary Diagnosis (PD) (1) or Diagnosis related (DR) (1) or Significantly associated Diagnosis (SAD) where the PD or the DR (three character code) is equal to <ul style="list-style-type: none"> C77 (malignant neoplasm of lymph nodes, secondary and unspecified) C78 (secondary malignant neoplasm of respiratory organs and gut) or C79 (malignant neoplasm in other secondary seats)
	AND <ul style="list-style-type: none"> For the same hospital stay : <ul style="list-style-type: none"> A specific ACPC procedure (1) and / or code Z511 (Radiotherapy) as PD and / or code Z510 (chemotherapy) as PD AND / OR Between three months before hospitalisation and 3 months after: An ACPC radiotherapy (paragraph 19.01.10 of version 23) in the community (source: SNIIRAM)

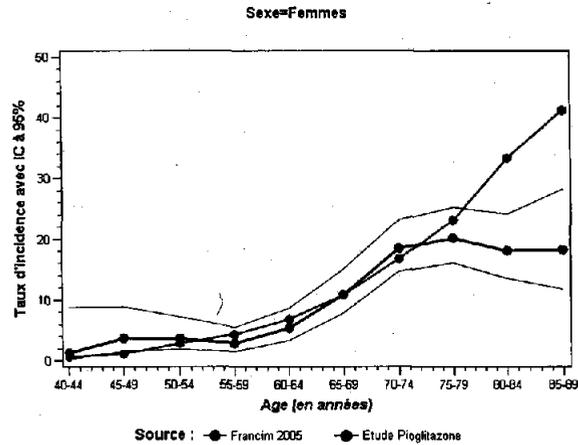
Table II: Table II: List of bladder surgeries held in the Common Classification of medical procedures (CCAM)

CCAM Code	CCAM label
JDFA001	Total cystectomy with cutaneous ureterostomy, by laparotomy
JDFA003	Total cystectomy with transintestinal cutaneous ureterostomy by continent detubulated loop, by laparotomy
JDFA004	Supratrigonal cystectomy with enlargement detubulated enterocystoplasty, by laparotomy
JDFA005	Total cystectomy, by laparotomy
JDFA006	Total cystectomy with ureterocolic anastomosis and construction of a rectosigmoid or ileorectosigmoid detubulated reservoir, by laparotomy
JDFA008	Total cystectomy with transintestinal cutaneous ureterostomy by non-detubulated loop, by laparotomy
JDFA009	Total cystectomy with direct ureterocolic anastomosis, by laparotomy
JDFA011	Partial cystectomy, by laparotomy
JDFA014	Partial cystectomy with implantation of material for interstitial irradiation of the bladder, by laparotomy
JDFA015	Supratrigonal cystectomy with enlargement detubulated enterocystoplasty and ureterovesicular reimplantation, by laparotomy
JDFA016	Total cystectomy with orthotopic replacement enterocystoplasty (neobladder) by detubulated loop, by laparotomy
JDFA017	Partial cystectomy with ureterovesicular reimplantation, by laparotomy
JDFA019	Total vesicle-prostate-bladder resection with direct ureterocolic anastomosis, by laparotomy
JDFA020	Total vesicle-prostate-bladder resection with transintestinal cutaneous ureterostomy by continent detubulated loop, by laparotomy
JDFA021	Total vesicle-prostate-bladder resection with orthotopic replacement enterocystoplasty (neobladder) by detubulated loop, by laparotomy
JDFA022	Total vesicle-prostate-bladder resection with ureterocolic anastomosis and construction of a rectosigmoid or ileorectosigmoid detubulated reservoir, by laparotomy
JDFA023	Total vesicle-prostate-bladder resection with cutaneous ureterostomy, by laparotomy
JDFA024	Total vesicle-prostate-bladder resection, by laparotomy
JDFA025	Total vesicle-prostate-bladder resection with transintestinal cutaneous ureterostomy by non-detubulated loop, by laparotomy
JDFC023	Partial cystectomy, by coelioscopy

With this algorithm the M/F ratio was 7.4 or very close to that of cancer records published by InVS (7.3) [16].

Comparison of incidence rates by age and sex showed a close proximity between our data and reported incidence in the registers. However from 80 years the curves differed significantly, probably because at that age all cancers are not treated or at least cannot be treated with such strong therapy. We have, therefore, pragmatically chosen to limit our study to the age groups 40-79 years.

Incidence of bladder cancer (diagnosis + procedure)(100,000 people/year)
Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)
 (par 100 000 personnes-années)



Incidence of bladder cancer (diagnosis + procedure)(100,000 people/year)
Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)
 (par 100 000 personnes-années)

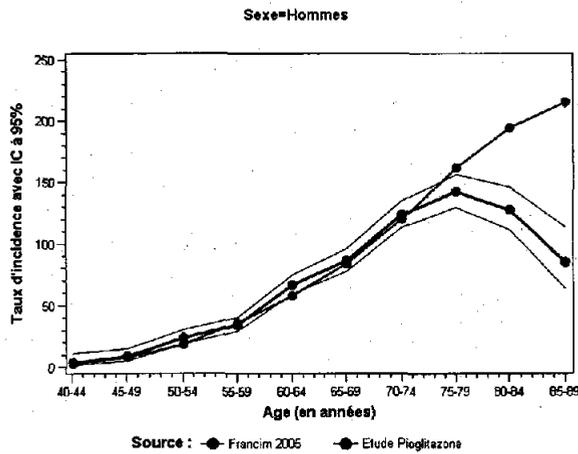


Figure 1: Showing the incidence of bladder cancer by age and by sex: Francim registered data and pioglitazone study criteria

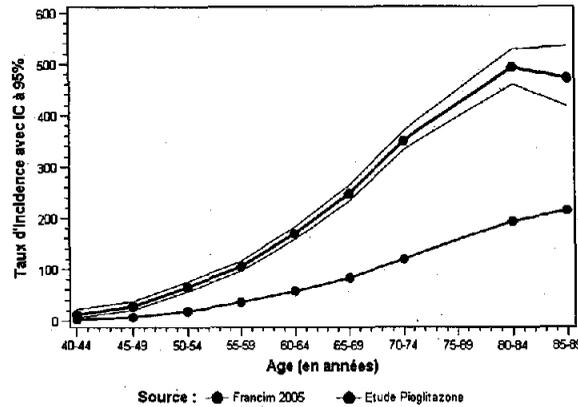
Another broader definition of bladder cancer was explored. This consisted in inclusion of all those hospitalised with a primary diagnosis of /or linked to bladder cancer. This broader criterion had the effect of including endoscopic resection of bladder lesions carried out (as listed below) with diagnosis of bladder cancer.

- JDNE001 Destruction of bladder lesion, by endoscopy
- JDFE002 Resection of 1 to 3 bladder tumors, by endoscopy
- JDFE001 Resection of 4 or more bladder tumors by endoscopy
- JDFC001 Excision of bladder diverticulum, by laparoscopy
- JDFA002 Excision of bladder diverticulum, by laparotomy

The "broad" definition showed an incidence multiplied by 2.9 compared to the definition used.

Incidence of bladder cancer (100,000 people/year)
Taux d'incidence de cancer de la vessie
(par 100 000 personnes-années)

Sexe=Hommes



Incidence of bladder cancer (100,000 people/year)
Taux d'incidence de cancer de la vessie
(par 100 000 personnes-années)

Sexe=Hommes

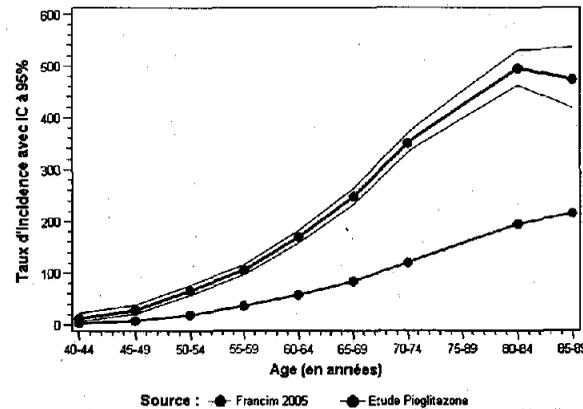


Figure 2: Showing the incidence of bladder cancer by age and by sex: Francim registered data and pioglitazone study criteria

Those eligible for this study group met all the following criteria:

- 1) Aged 40-79 years at December 31, 2006;
- 2) Affiliated to the general health insurance (excluding local schemes)
- 3) Having diabetes, defined by the dispensing of at least one antidiabetic medication in 2006 (pioglitazone, other glitazones, metformin, sulphonamides, other oral medications and / or insulin) i.e. the whole ATC A10 classification (except benfluorex mostly used for patients without diabetes).

The date when an antidiabetic drug was first dispensed in 2006 marks the entry of the patient in the study.

Exclusion criteria for the study group: patients for whom bladder cancer was detected before study entry or within 6 months and patients with occupational bladder cancer.

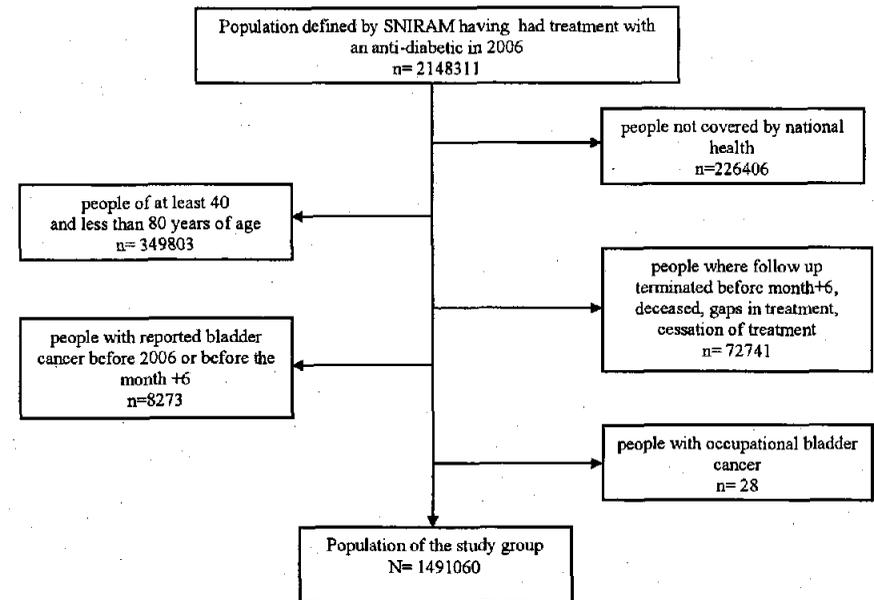


Figure 2: Diagram showing make-up of the study group

Definition of exposure

Exposure to pioglitazone is described as follows: at least two administrations during a period of six months between 2006 and 2009. Exposure was coded as a unidirectional time-dependent variable: a patient is deemed to be exposed from the fourth calendar month after the first issue until the end of follow-up.

Table III: Criteria used for inclusion of persons in the diabetes study group and for defining exposure to pioglitazone

Patients in Group	- At least one instance of reimbursement in 2006 of anti-diabetic drugs (ATC A10 except benfluorex) - Age greater than or equal to 40 years and less than 80 years on 31/12/2006
Exposed	- At least two instances of repayments for pioglitazone in 6 months between 2006 and 2009 - 3556324 ACTOS 15MG box of 28 - 3556353 ACTOS 30MG box of 28 - 3716880 ACTOS 15MG box of 84 - 3716911 ACTOS 30MG box of 84 - 3773837 COMPETACT 15MG/850MG CPR box of 60 - 3773889 COMPETACT 15 mg/850 mg CPR box of 180
Unexposed-	- No more than one instance of reimbursement for pioglitazone in a period of 6 consecutive months between 2006 and 2009

Exposure to all other classes of antidiabetic medication in 2006 (rosiglitazone, metformin, sulphonamides, other oral agents and insulin) is defined similarly.

The period of patient follow-up ends with the first of the following events:
1) registration of bladder cancer, 2) the patient's death, 3) more than 4 consecutive calendar months without any drug reimbursement - all drugs combined ⁽⁴⁾ 4) end of study follow-up on December 31, 2009.

The duration of exposure and cumulative doses were calculated and presented using the same intervals as in the Kaiser Permanente Northern California study [6].

Potential variable factors were ages put into 5 year groupings, sex and prescription of other antidiabetic drugs

⁽⁴⁾ End of follow up in this case was the second calendar month after the last reimbursement

Furthermore, exposure to tobacco is not directly measurable in the databases, so the groups were compared for this factor in the following way:

1. By comparing the incidence rates in both exposed and non-exposed groups in the incidence of lung and head and neck cancers that are markers of smoking consumption in each group
2. By taking into account the consumption of chronic obstructive pulmonary disease drugs in

2006 and / or hospitalization with a coding for smoking. For drug consumption at least three different dates of prescription are noted in 2006 for Spiriva ® or Combivent ®, where the indications are continuous bronchodilator therapy to relieve symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Hospitalisations for specific ICD10 codes recorded in the PMSI from 2006 were taken into account (Table IV)

Table IV: Criterion for the definition of smoking

Pharmaceutical specialties used for treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Pharmaceutical specialties used for treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	3382568 COMBIVENT 100 MCG/20 MCG/DOSE SUSPENSION NHALER 200 DOSES 3819203 SPIRIVA RESPIMAT 2,5 MCG/DOSE SOLVENT INHALER 60 DOSES 3686920 SPIRIVA 18 MCG POWDER CAPSULE INHALER30
CIM10 code linked to smoking	F17 (3 characters) - mental and behavioural problems related to smoking Z71.6 - Advice on smoking Z72.0 Difficulties linked to smoking (without abuse)

3. Since social factors are a determinant in cancer, the cost coverage rate for supplementary universal health coverage (CMUc) in people under 60 was compared between groups. Treatment for long term diseases linked to smoking is more frequent in people classified CMUc [21].

Statistical Analysis

In terms of statistical analysis the following methods were used:
To compare characteristics of patients exposed to pioglitazone vs. unexposed: chi2 test for subtle variables and Wilcoxon test for continuous variables.

For the link between exposure to pioglitazone and bladder cancer:
Cox model adjusted for grouped potential factors for confusion: age, sex, other antidiabetic treatments. Exposure to pioglitazone and other treatments have been incorporated into the model as time-dependent variables.

These same tests were performed for five other types of cancer, lung cancer, head and neck cancer, colorectal cancer, female breast and kidney cancer.

The extracted data were available to CNAMTS staff statisticians authorised to "medical authority" level (data access "Medical" with authorisation for cross-reference to "sensitive" material - profile ref 30). The data were processed by CNAMTS in a secure environment (secure local terminals with access card and password).

Data were analyzed using SAS software.

Use of SNIIRAM by authorized officers of the CNAMTS was approved by the CNIL in November 2001 and in a ministerial decree of 11 April 2002 relating to its implementation. In October 2007, a second order allowed the use of variables with the exact date of death issued by INSEE and the National Retirement Fund. CNIL authorisation to allow CNAMT to update

the SNIIRAM databases for the years 2006 to 2010 was obtained on 04.03.2011 (Appendix 2).

For sensitivity analysis two further tests were conducted:

- Group with the use of a broader definition of bladder cancer ⁽⁵⁾
- Group analysis based on the methods of the Lewis study (KPNC): inclusion of subjects over 80 years of age with KPNC definitions on start date of exposure.

⁽⁵⁾ *The broader definition used takes into account all hospital stays and day visits concerning bladder cancer diagnosis. Compared to the definition (procedure + diagnosis) more specific but reductive in the number of cases, this second definition de facto includes all procedures including bladder tumor resection by endoscopy and bladder lesion destruction by endoscopy (JDFE001, JDNE001, JDNE001, JDNE001, JDNE001, JDNE001, JDNE001, JDNE001, JDNE001, JDNE001).*

3. RESULTS

3.1 Description of the study group

The study included 1,491,060 diabetic people insured by the state aged between 40 to 79 years, including 155,535 exposed to pioglitazone.

Pioglitazone users included the same proportion of men as non-users (53.8% vs. 53.4%). The average age of exposure was younger: 61.5 years against 63.4 years for non-exposed. People under 70 years accounted for 75.6% of the exposed group vs. 67.1% of unexposed (Table V).

Pioglitazone users simultaneously and / or successively used metformin (82.7% vs. 68.2%) and sulphonylureas (72.2% vs. 55.5%) more often but less often insulin (19.2% vs. 27.6%).

In patients who had used pioglitazone, the median follow-up between the beginning and end of exposure monitoring in the investigation was 29 months. The median duration of pioglitazone therapy⁽⁶⁾ was 23 months from January 2006. However 25% of users were already users of pioglitazone in January 2006. Exposure data are described in Table VI.

⁽⁶⁾ *Last date of prescription – first date of prescription (from January 1st 2006) + 30 days*

3.2. Association between exposure to pioglitazone and bladder cancer

The group exposed to pioglitazone included 155,535 people with diabetes and the unexposed group 1,335,525 people with diabetes. At the end of follow up there were 175 incident cases of bladder cancer in the group exposed to pioglitazone and 1,841 in the unexposed group.

After adjusting for age, sex and other antidiabetics, pioglitazone use was significantly associated with the incidence of bladder cancer (HR 1.22 [95% CI 1.05 to 1.43]). There was a dose-effect relationship with significant risk for a treatment period of 12 to 23 months (adjusted HR 1.34 [95% CI 1.02 to 1.75]) and greater than or equal to 24 months [adjusted HR 1.36 [95% CI 1.04 to 1.79]]. The risk was increased by 75% for cumulative doses greater than or equal to 28,000 mg (HR 1.75 [95% CI 1.22 to 2.50]) (Table VII).

Analysis by gender found a significant association between pioglitazone and bladder cancer in men (HR 1.28 [95% CI 1.09 to 1.51]) with a dose-effect relationship: duration greater than or equal to 24 months [adjusted HR 1.44 [95% CI 1.09 to 1.91]] and cumulative dose greater than or equal to 28,000 mg (adjusted HR 1.88 [95% CI 1.30 to 2.71]).

This association was not found among women for whom there were only 13 incident cases of

bladder cancer among those exposed and 213 among unexposed.

Further analysis based on a broader definition of bladder cancer which included endoscopic tumor resection found a significant association with an adjusted HR of 1.13 [95% CI 1.03 to 1.25]) and a dose-effect for a treatment duration of greater than or equal to 24 months [adjusted HR 1.23 [95% CI 1.03 to 1.47]) and cumulative doses \geq 28,000 mg (adjusted HR 1.44 [95% CI 1.13 to 1.84]).

3.3. Association between exposure to pioglitazone, smoking, CMUC and other cancers

The "extra risk" factor relative to smoking criteria among patients exposed to pioglitazone compared with non-exposed was 0.79 (95% CI: 0.76 to 0.82). After adjusting for age and sex (using the Mantel-Haenszel method), this relative risk remained unchanged 0.79 (95% CI: 0.76 to 0.82, P value <0.0001).

An additional element was the extent of the risk of lung and head and neck cancer in the pioglitazone group (adjusted HR 0.94 [95% CI 0.87 to 1.02] and 0.85 [95% CI 0.73 to 0.99] (Table VIII).

The proportion of patients under 60 covered by CMUC in the population on glitazone was lower than that of people not on glitazone (12.9 vs. 15.0%).

There was no significant association between exposure to pioglitazone and colorectal, female breast and kidney cancer (Table IX)

4. Discussion

We described the results of a group study conducted at the request of Afssaps in response to alerts and an epidemiological study by the *Kaiser Permanente Northern California* [6] which led to consideration of a link between prolonged exposure to pioglitazone and increased risk of bladder cancer. This group of 1.5 million people with diabetes followed between 2006 and 2009 showed that the use of pioglitazone was associated with a statistically significant increased risk of bladder cancer (HR 1.22 [95% CI 1.05 to 1.43]). This risk was higher for larger cumulative doses of pioglitazone (HR adjusted for doses \geq 28,000 mg 1.75 [95% CI 1.22 - 2.50]) and longer-term use (adjusted HR for a period greater than or equal to 24 months 1.36 [95% CI 1.04 to 1.79]). The effect was more pronounced in men and was not observed in women. By way of sensitivity analysis, two other types of analysis that showed comparable results were carried out.

One of the strengths of our study is that it used two exhaustive, completely different databases, completely independent in terms of data collection. The search for a possible increased risk of developing bladder cancer among users of pioglitazone in diabetic patients has been performed using both hospital diagnoses and reimbursement data. Information on drug reimbursement is collected regularly and thoroughly by the remote transmission by pharmacists through a national network of health insurance. Data on hospital admissions in the PMSI database is also regularly collected by the Technical hospitalization information agency (ATIH) since each hospital doctor in France is required to complete the standardised discharge summaries including diagnostics care and major medical procedures carried out [19,20]. Linking between these two databases (independent in terms of data collection) makes it impossible, in principle, to make a biased observation on diagnoses for hospital treatment of bladder cancer according to exposure to pioglitazone prescribed and taken as outpatient medicine.

Another point is the systematic availability of data on reimbursed medicines, antidiabetic products are all covered by health insurance and there is no speciality pharmaceutical self-

medication with AMM for diabetes. Sending information by computer systematically avoids recall bias of patients even though there is a very good concordance for anti-diabetics between data from patients and data for reimbursement of health insurance with a kappa measured at 0.93 [22].

By requiring "exposed" patients to fulfill the criteria of two pioglitazone prescriptions within six months we have minimized the possibility of misclassification of exposed and unexposed patients. People who had only one dose of pioglitazone ($n = 15,756$) were not classified as exposed. It is probable that in these cases patients do not consume the entire package (due to early side effects or other reasons for discontinuation), or there was an error at the point of allocation. People who have had several prescriptions of pioglitazone but at no time in a period of 6 consecutive months ($n = 4746$) were not classified as exposed according to the definition of exposure. Some of these patients could have actually been exposed to pioglitazone. However, this misclassification is unlikely to be significant given that low consumption is hardly likely to alter the risk of cancer. In addition, because they represented a small proportion (3.1%) of those who met the conditions of exposure and a tiny proportion (0.4%) of the population classified as not exposed, the potential impact on estimation of the association is very limited. Finally the big packs of pioglitazone, which contain about three months of treatment had a marginal impact on the number of prescriptions in 6 months because they were only marketed in December 2009.

This study of 1.5 million patients with nearly 160,000 exposed to pioglitazone with a median follow up of 29 months gave similar results to those performed on the KPNC which covered 193,000 with 30,000 patients exposed to pioglitazone (median follow up of 3.3 years). A similar increased risk was found (HR 1.22 [95% CI 1.05 to 1.43]) vs. (HR 1.2 [95% CI 0.9 to 1.5]) in the Lewis study. Each study had a similar dose-effect: after 2 years of exposure in our study HR 1.36 [95% CI 1.04 to 1.79] vs. for (HR 1.4 [95% CI 1.03 to 2.0]). This closeness of results between two studies in databases of different populations, with health systems and different countries could be an important argument for consolidating the results already observed.

Two other factors reinforce the plausibility for a specific association between pioglitazone and bladder cancer: firstly, none of the other oral agents was associated with an increased risk of bladder cancer and secondly, pioglitazone was not associated with an increased risk for other cancers. In most analyses insulin seemed associated with an increased risk of cancer (except breast cancer). This is reported in the literature [23-26]. However we must stress that our observational study was specifically designed to measure the risk of pioglitazone compared with bladder cancer and that interpretations of results on other antidiabetic agents (oral or insulin) or other cancers should be made with considerable caution.

However, our study had a number of limitations.

One of the most important is the lack of adjustment for smoking known to be the main risk factor for bladder cancer after age and (male) sex [27,28]. The concept of current or former smoking is not known in health insurance databases. Several points, however, seem to still be able to answer this question. Firstly, results reported by Lewis in the KPNC study are identical with a limited adjustment for age and sex or after full adjustment which takes smoking into account. Secondly, we have observed less exposure to smoking in the population exposed to pioglitazone, which is consistent with the incidence of lung and head and neck cancer that we observed in exposed patients but also with a less socially disadvantaged population. Thus, the influence of smoking could only have led to an underestimation of the relationship between pioglitazone and bladder cancer.

One point concerns the lack of adjustment for the duration of diabetes, a possible risk factor for bladder cancer. Adjusting for insulin exposure and the number of therapeutic classes

(single, dual, triple therapy) for group entry did not alter the results of the HR calculated (data not shown). In addition, subjects exposed to pioglitazone were, on average, almost two years younger on entering the group and they were less likely to have taken insulin. These two facts do not make a favourable argument for the importance of a greater length of diabetes as a factor in those exposed to pioglitazone.

Another limitation of our study is the criterion used to define incidence of bladder cancer which was not, as is usual, the result of pathological analysis. It was based on a combination of two criteria researched from the PMSI, the first being the diagnosis of bladder cancer as coded by the hospital physician and reported in the PMSI. This coding must take place subsequent to pathological tests, if it is not known at discharge from hospital [19,20]. A second criteria was added for the same hospital stay or outpatient visit: a related treatment linked with a diagnosis of bladder cancer. Only "serious" treatments were chosen: total or partial cystectomy, chemotherapy, radiotherapy and introduction of a pharmacological agent into the bladder by urethral catheterization. The probable result is a selection of more advanced more aggressively treated bladder cancer. We found incidence rates very close to those reported in both sexes up to age 80. However, there is a probability of underestimate in our data. Indeed, several studies report a small increased risk of cancer in general [26] in the diabetic population and bladder cancer in particular. The meta-analysis of Larson et al., reported an increased risk of bladder cancer (RR = 1.24 95% CI 1.08 to 1.42) comparing type 2 diabetes to non-diabetics from 16 studies [29]. Recently, a group of authors studied the specific causes of death among diabetics. The risk of death from cancer of the bladder of diabetes patients was estimated at 1.40 (1.01 to 1.96) [30]. These elements would be in favour of an underestimate of the number of cases of bladder cancer found from our study. But because of the way information on cases was collected this underestimate cannot be clarified. We have also noted that the broader criteria analysis, which integrates endoscopic resections, found the same significant association between exposure and risk of bladder cancer, which is an argument for the robustness of our results.

The use of the PMSI in observational studies of pharmaco-epidemiology is a promising approach to measure the relative and absolute risks of disease requiring hospitalisation and possibly constituting a serious adverse event [31,32]. This approach will in the future, as in epidemiology [33,34] require more work in the validation of algorithms using a combination of diagnostic codes of disease, procedure codes and data outside the scope of the PMSI. Note however that for pharmaco-epidemiology studies, using PMSI seems to be a less biased source in so far as exposed and unexposed subjects are classified by the same hospital coding procedures.

5. Conclusion:

The analysis of this study group of 1.5 million patients with diabetes in France between 2006 and 2009 confirms the hypothesis of the existence of a statistically significant association between exposure to pioglitazone and the incidence of bladder cancer. The results observed on a wider population are similar to those obtained from the Kaiser Permanente Northern California group study. These data on pioglitazone, a diabetes treatment to be prescribed for long periods, are to be considered by experts from the regulatory health authorities [35,37] in the context of evaluating the benefit-risk ratio of pioglitazone.

Table V: Characteristics of patients in the cohort (age, sex and exposure to classes of antidiabetic agents)

Characteristics	Total	Not exposed to Pioglitazone		Exposed to Pioglitazone	
		Number	%	Number	%
Total population	1 491 060	1 335 525		155 535	
Female	894 474	622 694	46,6%	71 780	46,2%
Male	796 586	712 831	53,4%	83 755	53,8%
40 to 44 years	55 903	49 789	3,7%	6 114	3,9%
45 to 49 years	94 472	82 593	8,2%	11 879	7,6%
50 to 54 years	158 419	137 813	10,3%	20 606	13,2%
55 to 59 years	237 091	207 912	15,6%	29 179	18,8%
60 to 64 years	237 327	210 837	15,8%	26 490	17,0%
65 to 69 years	230 578	207 344	15,5%	23 234	14,9%
70 to 74 years	254 631	232 172	17,4%	22 459	14,4%
75 to 79 years	222 639	207 065	15,5%	15 574	10,0%
Exposure to Pioglitazone	155 535			155 535	100,0%
Exposure to Rosiglitazone	153 334	126 876	9,5%	26 458	17,0%
Exposure to Metformin	1 039 844	911 143	68,2%	128 701	82,7%
Exposure to Sulphoamides	853 605	741 380	55,5%	112 225	72,2%
Exposure to other oral antidiabetic agents	440 633	371 447	27,8%	69 186	44,5%
Exposure to Insulin	398 835	388 913	27,8%	29 922	19,2%

Table VI: Number of patients exposed to pioglitazone by cumulative dose and duration of exposure

Characteristics	number	%
<i>Cumulative dose at the end of the follow-up (1)</i>		
< 10 500 mg	68 332	44,4%
10 500 to 28 000 mg	54 956	34,3%
≥ 28 000 mg	34 247	21,2%
<i>Duration of exposure (1)</i>		
< 360 days	58 756	37,8%
360 to 720 days	36 482	23,5%
≥ 720 days	60 297	38,8%

(1) after 1st January 2006

Table VII. Risk of bladder cancer [definition with acts and diagnosis] in diabetic patients aged 40 - 79 years according to exposure to pioglitazone. 2006 cohort follow-up until the end of 2009. CNAMTS data.

	Total				Male				Female				
	HR with 95% CI and P value				HR with 95% CI and P value				HR with 95% CI and P value				
No. of patients in the study	1 491 050				796 586				694 474				
No. of cases arising	2 016				1 790				226				
Male	7,65	6,66	8,79	0,00									
40 to 44 years (reference)													
45 to 49 years	2,51	0,85	7,41	0,10	2,39	0,68	8,40	0,17	2,98	0,35	25,49	0,32	
50 to 54 years	5,70	2,08	15,60	0,00	6,64	2,09	21,13	0,00	2,90	0,36	23,15	0,32	
55 to 59 years	7,89	2,93	21,28	0,00	9,65	3,08	30,25	0,00	2,30	0,29	18,11	0,43	
60 to 64 years	15,34	5,72	41,13	0,00	18,82	6,04	58,67	0,00	4,31	0,57	32,37	0,16	
65 to 69 years	20,61	7,70	55,19	0,00	24,57	7,89	76,50	0,00	8,69	1,19	63,35	0,03	
70 to 74 years	30,37	11,36	81,17	0,00	35,54	11,43	110,49	0,00	14,74	2,05	105,93	0,01	
75 to 79 years	35,08	13,12	93,80	0,00	41,32	13,28	128,53	0,00	16,02	2,23	115,14	0,01	
Exposure to Pioglitazone	1,22	1,05	1,43	0,01	1,28	1,09	1,51	0,00	0,78	0,44	1,37	0,39	
Exposure to Rosiglitazone	1,08	0,92	1,26	0,35	1,10	0,93	1,30	0,25	0,89	0,53	1,49	0,66	
Exposure to Metformin	1,03	0,93	1,13	0,60	1,03	0,93	1,14	0,58	0,99	0,75	1,31	0,96	
Exposure to Sulphoamides	0,92	0,84	1,01	0,08	0,91	0,83	1,01	0,06	0,99	0,76	1,30	0,95	
Exposure to other oral antidiabetic agents	1,00	0,90	1,11	0,93	0,95	0,85	1,07	0,40	1,36	1,02	1,81	0,04	
Exposure to Insulin	1,08	0,97	1,21	0,15	1,08	0,96	1,21	0,20	1,10	0,81	1,50	0,53	
Female	7,64	6,65	8,78	0,00									
40 to 44 years (reference)													
45 to 49 years	2,51	0,85	7,41	0,10	2,39	0,68	8,39	0,17	2,98	0,35	25,50	0,32	
50 to 54 years	5,70	2,08	15,59	0,00	6,64	2,09	21,12	0,00	2,90	0,36	23,16	0,32	
55 to 59 years	7,88	2,92	21,26	0,00	9,64	3,08	30,22	0,00	2,30	0,29	18,11	0,43	
60 to 64 years	15,33	5,72	41,09	0,00	18,80	6,03	58,60	0,00	4,31	0,57	32,38	0,16	
65 to 69 years	20,60	7,70	55,17	0,00	24,56	7,89	76,46	0,00	8,69	1,19	63,36	0,03	
70 to 74 years	30,36	11,36	81,16	0,00	35,53	11,43	110,47	0,00	14,74	2,05	105,94	0,01	
75 to 79 years	35,08	13,12	93,81	0,00	41,33	13,29	128,55	0,00	16,02	2,23	115,14	0,01	
No exposure to Pioglitazone													
Exposure to Pioglitazone < 10500 mg	1,12	0,89	1,40	0,34	1,17	0,92	1,48	0,21	0,77	0,36	1,65	0,51	
Exposure to Pioglitazone 10500 to 28000 mg	1,20	0,93	1,53	0,16	1,24	0,96	1,60	0,10	0,84	0,55	2,06	0,71	
Exposure to Pioglitazone ≥ 28000 mg	1,75	1,22	2,50	0,00	1,88	1,30	2,71	0,00	0,57	0,08	4,11	0,58	
Exposure to Rosiglitazone	1,09	0,93	1,27	0,30	1,11	0,94	1,31	0,21	0,89	0,53	1,49	0,66	
Exposure to Metformin	1,03	0,93	1,13	0,56	1,03	0,93	1,14	0,54	0,99	0,75	1,31	0,96	
Exposure to Sulphoamides	0,92	0,84	1,01	0,09	0,92	0,83	1,01	0,07	0,99	0,76	1,30	0,95	
Exposure to other oral antidiabetic agents	1,00	0,90	1,11	0,95	0,95	0,85	1,07	0,41	1,36	1,02	1,81	0,04	
Exposure to Insulin	1,09	0,98	1,22	0,13	1,09	0,97	1,22	0,17	1,10	0,81	1,50	0,53	
Male	7,64	6,65	8,78	0,00									
40 to 44 years (reference)													
45 to 49 years	2,51	0,85	7,41	0,10	2,39	0,68	8,39	0,17	2,98	0,35	25,50	0,32	
50 to 54 years	5,70	2,08	15,59	0,00	6,64	2,09	21,12	0,00	2,90	0,36	23,16	0,32	
55 to 59 years	7,88	2,92	21,26	0,00	9,64	3,08	30,22	0,00	2,30	0,29	18,11	0,43	
60 to 64 years	15,33	5,72	41,09	0,00	18,80	6,03	58,60	0,00	4,31	0,57	32,38	0,16	
65 to 69 years	20,60	7,69	55,15	0,00	24,55	7,88	76,43	0,00	8,69	1,19	63,36	0,03	
70 to 74 years	30,35	11,36	81,12	0,00	35,51	11,42	110,42	0,00	14,74	2,05	105,95	0,01	
75 to 79 years	35,07	13,11	93,77	0,00	41,30	13,28	128,48	0,00	16,02	2,23	115,15	0,01	
No exposure to Pioglitazone													
Exposure to Pioglitazone (duration < 360 days)	1,05	0,82	1,36	0,68	1,10	0,84	1,43	0,49	0,76	0,34	1,72	0,51	
Exposure to Pioglitazone (duration 360 to 720 days)	1,34	1,02	1,75	0,03	1,39	1,06	1,84	0,02	0,87	0,32	2,35	0,79	
Exposure to Pioglitazone (duration ≥ 720 days)	1,36	1,04	1,79	0,02	1,44	1,09	1,91	0,01	0,71	0,22	2,23	0,56	
Exposure to Rosiglitazone	1,09	0,93	1,27	0,30	1,11	0,94	1,31	0,21	0,89	0,53	1,49	0,66	
Exposure to Metformin	1,03	0,94	1,13	0,56	1,03	0,93	1,14	0,54	0,99	0,75	1,31	0,96	
Exposure to Sulphoamides	0,92	0,84	1,01	0,09	0,92	0,83	1,01	0,07	0,99	0,76	1,30	0,95	
Exposure to other oral antidiabetic agents	1,00	0,90	1,11	0,96	0,95	0,85	1,07	0,42	1,36	1,02	1,81	0,04	
Exposure to Insulin	1,09	0,98	1,22	0,13	1,09	0,97	1,22	0,17	1,10	0,81	1,50	0,53	

Model 1 : adjustment age, sex and class of antidiabetic agent; Model 2: adjustment age, sex and class of antidiabetic agent and cumulative dose of exposure to pioglitazone; Model 3: adjustment age, sex and class of antidiabetic agent and duration of exposure to pioglitazone.

Table VIII. Risk of bladder cancer (*broad definition*), lung cancer and ENT cancer in diabetic patients aged 40 - 79 years according to exposure to pioglitazone. 2006 cohort and follow-up until the end of 2009.CNAMTS data.

	Bladder Cancer (broad criterion)				Lung Cancer				ENT Cancer			
	HR with 95% CI and P value				HR with 95% CI and P value				HR with 95% CI and P value			
No. of patients in the study	1 491 060				1 493 472				1 495 411			
No. of cases arising	5 853				9 298				2 868			
Male	6,51	6,03	7,03	0,00	4,78	4,52	5,05	0,00	4,12	3,74	4,54	0,00
40 to 44 years (reference)												
45 to 49 years	2,51	1,38	4,58	0,00	2,53	1,84	3,47	0,00	2,51	1,70	3,71	0,00
50 to 54 years	5,01	2,86	8,77	0,00	3,75	2,79	5,06	0,00	3,21	2,22	4,66	0,00
55 to 59 years	7,81	4,50	13,55	0,00	5,64	4,21	7,54	0,00	3,49	2,43	5,03	0,00
60 to 64 years	12,52	7,24	21,66	0,00	7,30	5,46	9,75	0,00	3,81	2,65	5,47	0,00
65 to 69 years	18,62	10,78	32,17	0,00	8,27	6,19	11,04	0,00	3,72	2,59	5,35	0,00
70 to 74 years	26,41	15,30	45,59	0,00	9,59	7,18	12,80	0,00	3,69	2,57	5,31	0,00
75 to 79 years	32,59	18,88	56,26	0,00	10,25	7,68	13,69	0,00	3,28	2,28	4,74	0,00
No exposure to Pioglitazone	1,13	1,03	1,25	0,01	0,94	0,87	1,02	0,15	0,85	0,73	0,99	0,04
Exposure to Rosiglitazone	1,04	0,95	1,15	0,40	0,91	0,84	0,99	0,02	0,79	0,67	0,92	0,00
Exposure to Metformin	0,99	0,93	1,04	0,66	0,88	0,84	0,92	0,00	0,75	0,69	0,81	0,00
Exposure to Sulphonylureas	1,01	0,95	1,06	0,85	0,93	0,90	0,97	0,00	0,89	0,82	0,95	0,00
Exposure to other oral antidiabetic agents	0,98	0,92	1,04	0,47	1,01	0,96	1,06	0,62	0,88	0,80	0,97	0,01
Exposure to Insulin	1,15	1,08	1,23	0,00	1,23	1,17	1,29	0,00	1,24	1,14	1,36	0,00
Female	6,51	6,03	7,02	0,00	4,78	4,52	5,05	0,00	4,12	3,74	4,53	0,00
40 to 44 years (reference)												
45 to 49 years	2,51	1,37	4,58	0,00	2,53	1,84	3,47	0,00	2,51	1,70	3,71	0,00
50 to 54 years	5,00	2,86	8,77	0,00	3,75	2,79	5,06	0,00	3,21	2,22	4,66	0,00
55 to 59 years	7,81	4,50	13,54	0,00	5,64	4,21	7,54	0,00	3,49	2,43	5,02	0,00
60 to 64 years	12,51	7,23	21,65	0,00	7,30	5,46	9,75	0,00	3,81	2,65	5,47	0,00
65 to 69 years	18,61	10,77	32,16	0,00	8,27	6,19	11,04	0,00	3,72	2,59	5,35	0,00
70 to 74 years	26,41	15,30	45,58	0,00	9,59	7,18	12,80	0,00	3,69	2,57	5,31	0,00
75 to 79 years	32,59	18,88	56,26	0,00	10,25	7,68	13,69	0,00	3,28	2,28	4,74	0,00
No exposure to Pioglitazone	1,06	0,93	1,22	0,38	0,95	0,84	1,06	0,33	0,81	0,65	1,00	0,06
Exposure to Pioglitazone < 10500 mg	1,13	0,97	1,32	0,11	0,93	0,82	1,06	0,29	0,82	0,64	1,05	0,12
Exposure to Pioglitazone 10500 to 20000 mg	1,44	1,13	1,84	0,00	0,96	0,76	1,20	0,70	1,15	0,79	1,69	0,46
Exposure to Pioglitazone > 20000 mg	1,05	0,95	1,15	0,35	0,91	0,84	0,99	0,02	0,79	0,68	0,92	0,00
Exposure to Rosiglitazone	0,99	0,94	1,05	0,69	0,88	0,84	0,92	0,00	0,75	0,69	0,81	0,00
Exposure to Metformin	1,01	0,95	1,06	0,82	0,93	0,90	0,97	0,00	0,89	0,82	0,96	0,00
Exposure to Sulphonylureas	0,98	0,92	1,04	0,49	1,01	0,96	1,06	0,62	0,88	0,80	0,97	0,01
Exposure to other oral antidiabetic agents	1,15	1,08	1,23	0,00	1,23	1,17	1,29	0,00	1,23	1,14	1,36	0,00
Exposure to Insulin	1,15	1,08	1,23	0,00	1,23	1,17	1,29	0,00	1,23	1,14	1,36	0,00
Male	6,51	6,03	7,03	0,00	4,78	4,52	5,05	0,00	4,12	3,74	4,53	0,00
40 to 44 years (reference)												
45 to 49 years	2,51	1,37	4,58	0,00	2,53	1,84	3,47	0,00	2,51	1,70	3,71	0,00
50 to 54 years	5,01	2,86	8,77	0,00	3,75	2,79	5,06	0,00	3,21	2,22	4,66	0,00
55 to 59 years	7,81	4,50	13,55	0,00	5,64	4,21	7,54	0,00	3,49	2,43	5,02	0,00
60 to 64 years	12,52	7,24	21,66	0,00	7,30	5,46	9,75	0,00	3,80	2,65	5,47	0,00
65 to 69 years	18,61	10,77	32,16	0,00	8,26	6,19	11,04	0,00	3,72	2,59	5,35	0,00
70 to 74 years	26,41	15,30	45,58	0,00	9,59	7,18	12,80	0,00	3,69	2,57	5,31	0,00
75 to 79 years	32,59	18,88	56,25	0,00	10,25	7,68	13,69	0,00	3,28	2,28	4,74	0,00
No exposure to Pioglitazone	1,08	0,94	1,25	0,27	0,88	0,77	0,99	0,04	0,75	0,59	0,96	0,02
Exposure to Pioglitazone (duration < 360 days)	1,12	0,94	1,33	0,22	1,09	0,95	1,25	0,21	0,80	0,60	1,06	0,12
Exposure to Pioglitazone (duration 360 to 719 days)	1,23	1,03	1,47	0,02	0,89	0,76	1,04	0,13	1,08	0,83	1,40	0,58
Exposure to Pioglitazone (duration > 720 days)	1,05	0,95	1,15	0,36	0,91	0,84	0,99	0,03	0,79	0,68	0,92	0,00
Exposure to Rosiglitazone	0,99	0,94	1,04	0,68	0,88	0,84	0,92	0,00	0,75	0,69	0,81	0,00
Exposure to Metformin	1,01	0,95	1,06	0,83	0,93	0,90	0,98	0,00	0,89	0,82	0,96	0,00
Exposure to Sulphonylureas	0,98	0,92	1,04	0,48	1,01	0,96	1,06	0,61	0,88	0,80	0,97	0,01
Exposure to other oral antidiabetic agents	1,15	1,08	1,23	0,00	1,23	1,17	1,29	0,00	1,23	1,14	1,36	0,00
Exposure to Insulin	1,15	1,08	1,23	0,00	1,23	1,17	1,29	0,00	1,23	1,14	1,36	0,00

Model 1 : adjustment age, sex and class of antidiabetic agent; Model 2 : adjustment age, sex and class of antidiabetic agent and cumulative dose of exposure to pioglitazone; Model 3: adjustment age, sex and class of antidiabetic agent and duration of exposure to pioglitazone.

Table IX. Risk of colorectal cancer, breast cancer (female) and cancer of kidney in diabetic patients aged 40 - 79 years according to exposure to pioglitazone. 2006 cohort and follow-up until the end of 2009.CNAMTS data.

	Colorectal Cancer				Breast Cancer				Kidney Cancer			
	HR with 95% CI and P value				HR with 95% CI and P value				HR with 95% CI and P value			
No. of patients in the study	1 485 146				671 510				1 495 787			
No. of cases arising	10 618				6 820				2 861			
Male	1,71	1,65	1,78	0,00					1,89	1,74	2,04	0,00
40 to 44 years (reference)												
45 to 49 years	2,04	1,40	2,97	0,00	1,50	1,20	1,87	0,00	0,99	0,66	1,47	0,95
50 to 54 years	3,93	2,79	5,55	0,00	1,61	1,31	1,99	0,00	1,60	1,13	2,27	0,01
55 to 59 years	6,07	4,33	8,51	0,00	2,09	1,72	2,55	0,00	1,88	1,34	2,63	0,00
60 to 64 years	9,56	6,84	13,36	0,00	2,67	2,20	3,25	0,00	2,71	1,95	3,78	0,00
65 to 69 years	12,52	8,96	17,49	0,00	2,87	2,36	3,49	0,00	3,00	2,16	4,17	0,00
70 to 74 years	16,30	11,68	22,75	0,00	2,82	2,32	3,42	0,00	3,53	2,55	4,90	0,00
75 to 79 years	19,32	13,84	26,97	0,00	2,46	2,02	2,99	0,00	3,63	2,61	5,05	0,00
No exposure to Pioglitazone	0,97	0,90	1,05	0,45	0,91	0,83	1,00	0,05	0,91	0,79	1,06	0,21
Exposure to Rosiglitazone	0,88	0,82	0,95	0,00	0,80	0,73	0,88	0,00	0,98	0,86	1,13	0,80
Exposure to Metformin	1,02	0,98	1,07	0,25	0,92	0,88	0,97	0,09	0,97	0,89	1,05	0,39
Exposure to Sulphonylureas	1,04	1,00	1,08	0,05	0,97	0,92	1,02	0,18	1,07	0,99	1,15	0,09
Exposure to other oral antidiabetic agents	1,03	0,98	1,08	0,25	0,94	0,89	1,00	0,05	1,05	0,96	1,15	0,28
Exposure to Insulin	1,05	1,01	1,11	0,03	0,86	0,81	0,91	0,00	1,09	1,00	1,20	0,05
Female	1,71	1,65	1,78	0,00					1,89	1,74	2,04	0,00
40 to 44 years (reference)												
45 to 49 years	2,04	1,40	2,97	0,00	1,50	1,20	1,87	0,00	0,99	0,66	1,47	0,95
50 to 54 years	3,94	2,79	5,56	0,00	1,61	1,31	1,99	0,00	1,60	1,13	2,27	0,01
55 to 59 years	6,07	4,34	8,51	0,00	2,09	1,72	2,55	0,00	1,88	1,34	2,63	0,00
60 to 64 years	9,56	6,84	13,37	0,00	2,67	2,20	3,25	0,00	2,71	1,95	3,78	0,00
65 to 69 years	12,52	8,96	17,49	0,00	2,87	2,36	3,49	0,00	3,00	2,16	4,17	0,00
70 to 74 years	16,30	11,68	22,75	0,00	2,82	2,32	3,42	0,00	3,53	2,55	4,90	0,00
75 to 79 years	19,32	13,84	26,96	0,00	2,46	2,02	2,99	0,00	3,63	2,61	5,05	0,00
No exposure to Pioglitazone	1,03	0,93	1,14	0,52	0,92	0,81	1,04	0,19	0,94	0,77	1,15	0,54
Exposure to Pioglitazone < 10500 mg	0,92	0,82	1,05	0,31	0,91	0,78	1,06	0,22	0,87	0,68	1,11	0,25
Exposure to Pioglitazone 10500 to 20000 mg	0,85	0,67	1,06	0,15	0,86	0,64	1,16	0,34	0,93	0,61	1,41	0,72
Exposure to Pioglitazone > 20000 mg	0,88	0,82	0,95	0,00	0,80	0,73	0,88	0,00	0,98	0,86	1,12	0,79
Exposure to Rosiglitazone	1,02	0,98	1,07	0,27	0,92	0,88	0,97	0,00	0,97	0,89	1,05	0,38
Exposure to Metformin	1,04	1,00	1,08	0,06	0,97	0,92	1,02	0,17	1,07	0,99	1,15	0,09
Exposure to Sulphonylureas	1,03	0,98	1,07	0,26	0,94	0,89	1,00	0,05	1,05	0,96	1,15	0,28
Exposure to other oral antidiabetic agents	1,05	1,00	1,10	0,04	0,86	0,81	0,91	0,00	1,09	1,00	1,20	0,06
Exposure to Insulin	1,05	1,00	1,10	0,04	0,86	0,81	0,91	0,00	1,09	1,00	1,20	0,06
Male	1,71	1,65	1,78	0,00					1,89	1,74	2,04	0,00
40 to 44 years (reference)												
45 to 49 years	2,04	1,40	2,97	0,00	1,50	1,20	1,87	0,00	0,99	0,66	1,47	0,95
50 to 54 years	3,93	2,79	5,55	0,00	1,61	1,31	1,99	0,00	1,60	1,13	2,27	0,01
55 to 59 years	6,07	4,33	8,51	0,00	2,09	1,72	2,55	0,00	1,88	1,34	2,63	0,00
60 to 64 years	9,56	6,84										

Table X. Risk of bladder cancer [definition with acts and diagnostics] in diabetic patients over 40 years of age according to exposure to pioglitazone. 2005 cohort and follow-up until the end of 2009. CNAMTS data.

	Total				Male				Female				
	HR with 95% CI and P value				HR with 95% CI and P value				HR with 95% CI and P value				
No. of patients in the study	1 716 589				879 702				836 887				
No. of cases arising	2 346				2 051				295				
Male	7,39	6,54	8,36	0,00									
40 to 44 years (reference)													
45 to 49 years	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,41	0,17	2,96	0,35	25,29	0,32	
50 to 54 years	5,71	2,09	15,63	0,00	6,66	2,09	21,16	0,00	2,88	0,96	22,96	0,32	
55 to 59 years	7,91	2,93	21,32	0,00	9,67	3,09	30,28	0,00	2,29	0,29	18,02	0,43	
60 to 64 years	13,37	5,73	41,19	0,00	18,89	6,05	58,67	0,00	4,31	0,58	32,30	0,15	
65 to 69 years	20,59	7,69	55,13	0,00	24,51	7,88	76,28	0,00	8,70	1,20	63,24	0,03	
70 to 74 years	30,25	11,32	80,83	0,00	35,35	11,37	109,84	0,00	14,79	2,06	106,02	0,01	
75 to 79 years	34,78	13,01	92,98	0,00	40,92	13,16	127,22	0,00	16,12	2,25	115,59	0,01	
80 to 84 years	31,46	11,72	84,44	0,00	37,02	11,86	115,62	0,00	14,43	1,99	104,37	0,01	
85 to 89 years	23,64	8,61	64,88	0,00	24,89	7,74	80,04	0,00	14,62	1,96	108,78	0,01	
90 years and over	16,26	5,10	51,88	0,00	19,84	5,13	76,69	0,00	6,77	0,70	65,09	0,10	
Exposure to Pioglitazone	1,15	0,99	1,33	0,07	1,18	1,01	1,39	0,04	0,89	0,85	1,44	0,62	
Exposure to Rosiglitazone	1,14	0,99	1,32	0,07	1,14	0,98	1,33	0,10	1,16	0,76	1,78	0,49	
Exposure to Metformin	0,99	0,91	1,08	0,79	0,99	0,90	1,09	0,82	0,98	0,77	1,25	0,87	
Exposure to Sulphonylureas	0,97	0,89	1,06	0,49	0,95	0,87	1,05	0,32	1,08	0,85	1,38	0,51	
Exposure to other oral antidiabetic agents	0,97	0,88	1,06	0,48	0,94	0,84	1,04	0,22	1,17	0,91	1,52	0,23	
Exposure to Insulin	1,10	1,00	1,22	0,65	1,10	0,98	1,22	0,09	1,14	0,88	1,49	0,32	
Male	7,38	6,53	8,34	0,00									
40 to 44 years (reference)													
45 to 49 years	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,40	0,17	2,96	0,35	25,29	0,32	
50 to 54 years	5,71	2,09	15,61	0,00	6,65	2,09	21,14	0,00	2,88	0,96	22,96	0,32	
55 to 59 years	7,90	2,93	21,29	0,00	9,65	3,08	30,24	0,00	2,29	0,29	18,01	0,43	
60 to 64 years	13,35	5,73	41,13	0,00	18,80	6,04	58,58	0,00	4,31	0,58	32,29	0,15	
65 to 69 years	20,58	7,69	55,09	0,00	24,49	7,87	76,23	0,00	8,70	1,20	63,21	0,03	
70 to 74 years	30,24	11,32	80,81	0,00	35,34	11,37	109,82	0,00	14,78	2,06	106,00	0,01	
75 to 79 years	34,79	13,01	93,00	0,00	40,92	13,16	127,24	0,00	16,12	2,25	115,59	0,01	
80 to 84 years	31,48	11,73	84,50	0,00	37,06	11,87	115,72	0,00	14,43	1,99	104,38	0,01	
85 to 89 years	23,67	8,62	64,96	0,00	24,93	7,75	80,17	0,00	14,62	1,97	108,82	0,01	
90 years and over	16,28	5,10	51,93	0,00	19,87	5,14	76,80	0,00	6,77	0,70	65,10	0,10	
No exposure to Pioglitazone													
Exposure to Pioglitazone < 18500 mg	0,98	0,79	1,22	0,88	1,01	0,80	1,27	0,96	0,85	0,45	1,60	0,60	
Exposure to Pioglitazone < 18500 to 28000 mg	1,19	0,94	1,51	0,14	1,23	0,96	1,59	0,10	0,90	0,40	2,03	0,80	
Exposure to Pioglitazone > 28000 mg	1,78	1,26	2,52	0,00	1,85	1,29	2,68	0,00	1,10	0,27	4,47	0,89	
Exposure to Rosiglitazone	1,16	1,00	1,34	0,05	1,16	0,99	1,33	0,07	1,17	0,76	1,79	0,48	
Exposure to Metformin	0,99	0,91	1,08	0,85	0,99	0,90	1,09	0,88	0,98	0,77	1,25	0,88	
Exposure to Sulphonylureas	0,97	0,89	1,06	0,54	0,96	0,87	1,05	0,36	1,09	0,85	1,38	0,51	
Exposure to other oral antidiabetic agents	0,97	0,88	1,07	0,50	0,94	0,85	1,04	0,24	1,17	0,91	1,52	0,23	
Exposure to Insulin	1,11	1,00	1,23	0,04	1,10	0,99	1,23	0,07	1,14	0,88	1,49	0,32	
Male	7,38	6,53	8,35	0,00									
40 to 44 years (reference)													
45 to 49 years	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,40	0,17	2,96	0,35	25,28	0,32	
50 to 54 years	5,71	2,09	15,61	0,00	6,65	2,09	21,14	0,00	2,88	0,96	22,96	0,32	
55 to 59 years	7,90	2,93	21,29	0,00	9,65	3,08	30,24	0,00	2,29	0,29	17,99	0,43	
60 to 64 years	13,34	5,73	41,13	0,00	18,80	6,04	58,57	0,00	4,31	0,58	32,26	0,16	
65 to 69 years	20,57	7,68	55,06	0,00	24,48	7,87	76,19	0,00	8,69	1,20	63,16	0,03	
70 to 74 years	30,22	11,31	80,75	0,00	35,31	11,36	109,73	0,00	14,77	2,06	105,92	0,01	
75 to 79 years	34,76	13,00	92,92	0,00	40,89	13,15	127,13	0,00	16,11	2,25	115,52	0,01	
80 to 84 years	31,46	11,72	84,43	0,00	37,02	11,86	115,61	0,00	14,42	1,99	104,33	0,01	
85 to 89 years	23,65	8,62	64,90	0,00	24,91	7,75	80,08	0,00	14,62	1,96	108,78	0,01	
90 years and over	16,27	5,10	51,91	0,00	19,86	5,14	76,78	0,00	6,77	0,70	65,08	0,10	
No exposure to Pioglitazone													
Exposure to Pioglitazone (duration < 360 days)	0,91	0,71	1,15	0,42	0,93	0,72	1,20	0,87	0,77	0,38	1,55	0,46	
Exposure to Pioglitazone (duration 360 to 719 days)	1,34	1,04	1,73	0,02	1,39	1,07	1,82	0,01	0,94	0,39	2,39	0,90	
Exposure to Pioglitazone (duration 720 days)	1,38	1,06	1,79	0,02	1,41	1,07	1,86	0,01	1,10	0,45	2,68	0,84	
Exposure to Rosiglitazone	1,16	1,00	1,34	0,05	1,16	0,99	1,35	0,07	1,17	0,77	1,79	0,47	
Exposure to Metformin	0,99	0,91	1,08	0,87	0,99	0,90	1,09	0,89	0,98	0,77	1,25	0,89	
Exposure to Sulphonylureas	0,97	0,89	1,06	0,55	0,96	0,88	1,05	0,36	1,09	0,85	1,38	0,50	
Exposure to other oral antidiabetic agents	0,97	0,88	1,07	0,51	0,94	0,85	1,04	0,24	1,17	0,91	1,52	0,22	
Exposure to Insulin	1,11	1,01	1,23	0,04	1,10	0,99	1,23	0,07	1,15	0,88	1,49	0,31	

References

[1] Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Actos (Pioglitazone Hydrochloride) Tablets: Full Prescribing Information. 2009; Available from <http://www.actos.com/actospro/home.aspx>. Consulted le 20/05/2011.

[2] Yoshimura R, Matsuyama M, Segawa Y, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human urinary bladder carcinoma and growth inhibition by its agonists. *Int J Cancer* 2003;104:597-602.

[3] Guan YF, Zhang YH, Breyer RM, Davis L, Breyer MD. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human transitional bladder cancer and its role in inducing cell death. *Neoplasia* 1999;1:330-339.

[4] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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;366:1279-89.

[5] Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf*. 2009;32(3):187-202.

[6] Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):916-22.

[7] Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, Ehrlich SF, Habel LA. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):923-9.

[8] Follow up measure no. FU 034.2 and FU2 031.2, Rapporteur preliminary assessment report, Actos and Glustin (Pioglitazone); EMEA/H/C/285 & 285 Rapporteur Dr Salmon. Avril 2010

[9] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>. Accessed 20 October 2011

[10] Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. *Diabetes Care*. 2011 Apr 22.

Cnamts - DSES - DESP - pioglitazone et cancer de la vessie - document du 07/06/2011 Page 34/41

[11] Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Harambura F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 2007;30:891-898

[12] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merliere Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010 Aug;58(4):286-90.

- [13] Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19: 256-265.
- [14] Website of Technical Hospitalization Information Agency (ATIH) site internet <http://www.atih.sante.fr/en/index.php?id=00000000>
- [15] Daubisse, Grosclaude. Document complémentaire cancer vessie INVS.
- [16] Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Lannoy G, Remontet L, Benhamou E, Cherie-Challine L et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, décembre 2008, 132 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr
- [17] site Institut du cancer <http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer>
- [18] site Institut de la veille sanitaire <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>
- [19] Guide methodologique de production des informations relatives a l'activite medicale et a sa facturation en medecine, chirurgie, obstetrique et odontologie. Bulletin officiel No 2010/5 bis. Fascicule special. Ministère de la sante et des sports. Fevrier 2010. 114 p. Consulté le 23/05/2011 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ste_20100005_0001_p000.pdf
- [20] Conseils de codage : fascicule 3, Tumeurs. l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Consulté le 23/05/2011 <http://www.atih.sante.fr/?id=0006500005FF>.
- [21] Tuppin P, Blotiere PO, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Surmortalité et hospitalisations plus fréquentes des bénéficiaires de la couverture médicale universelle complémentaire en 2009. *Presse Med.* 2011 Jun;40(6):e304-e314.
- [22] Noize P, Bazin F, Dufouil C, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 310-9. Cnamts – DSES – DESP – pioglitazone et cancer de la vessie – document du 07/06/2011 Page 35/41
- [23] Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
- [24] Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
- [25] Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucoselowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009 Sep;52(9):1766-77.
- [26] Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab.* 2010 Jun;36(3):182-91.
- [27] Hemelt M, Yamamoto H, Cheng KK, Zeegers MP. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. *Int J Cancer.* 2009 Jan 15;124(2):412-9.

- [28] Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000 Aug;89(3):630-9.
- [29] Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2006 Dec;49(12):2819-23.
- [30] Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):829-41. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1281.
- [31] Frachon I, Etienne Y, Jobic Y et al. Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 2010 5(4): e10128.
- [32] Weill A, Paita M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, Ricordeau P, Montastruc JL, Allemand H. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec;19(12):1256-62.
- [33] Olive F, Gomez F, Schott AM, Remontet L, Bossard N, Mitton N, Polazzi S, Colonna M, Trombert-Pavot B Critical analysis of French DRG based information system (PMSI) databases for the epidemiology of cancer: a longitudinal approach becomes possible]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2011 Feb;59(1):53-8
- [34] Mitton N, Colonna M, Trombert B, Olive F, Gomez F, Iwaz J, Polazzi S, Schott-Petelaz AM, Uhry Z, Bossard N, Remontet L. A Suitable Approach to Estimate Cancer Cnamts – DSES – DESP – pioglitazone et cancer de la vessie – document du 07/06/2011 Page 36/41 Incidence in Area without Cancer Registry. *J Cancer Epidemiol.* 2011;2011:418968. Epub 2011 Mar 8.
- [35] Shah P, Mudaliar S. Pioglitazone: side effect and safety profile. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Mar;9(2):347-54.
- [36] Berthet S, Olivier P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Afrcpv AF. Drug safety of rosiglitazone and pioglitazone in France : a study using the French Pharmacovigilance database. *BMC Clin Pharmacol.* 2011 May 24;11(1):5.
- [37] Mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation de la pioglitazone en traitement chronique chez les patients diabétiques (ActosR, CompetactR) (19/04/2011) - Lettre aux professionnels de sante. Agence française de securite sanitaire des produits de sante. Disponible sur le site de l'Afssaps consulté le 30/05/2011 <http://www.afssaps.fr/content/download/33192/435763/version/3/file/cp-110419-Pioglitazone.pdf>

Annex 1

Coding principle for the main or related diagnosis

The main diagnosis is the health problem that prompted admission of the patient to the medical unit (MU), determined on leaving the MU. The MD must be determined in conformity with the guide to clinical situations (and in light of the coding possibilities offered by the 10th revision of the international classification of diseases (ICD-10).

The MD may be:

- a disease, a syndrome, a symptom, a traumatic lesion or an intoxication classified in chapters I to XIX or chapter XXIII of ICD-10
- or one of the entities classified in chapter XXI Factors influencing health status and contact with health services ("Z" codes)

On the other hand, use of chapter XX External causes of morbidity and mortality (codes starting with the letters V, W, X and Y) is not authorised for coding of the MD.

The MD is determined at the end of the patient's stay in the medical unit. It is stated in light of all the medical information concerning the patient, including the results of examinations carried out during the stay that become available after the patient has left (anatomopathology, virology...).

The role of the related diagnosis (RD), in association with the MD and when the latter is not sufficient, is to account for management of the patient in medical-economic terms. It is determined on the basis of three principles.

- there is no need to mention a related diagnosis unless the MD is coded with chapter XXI of the ICD-10;
- the RD is a chronic or long-term disease or a permanent condition, present at the time of the stay that is the object of the summary;
- the RD answers the question: "for what disease or condition was management of the situation registered as MD undertaken?"

1) There is no need to mention a related diagnosis unless the MD is coded with chapter XXI of the ICD-10 ("Z" codes). In effect, the medical imprecision of certain "Z" codes sometimes has as corollary an imprecision from the point of view of the classification of homogeneous patient groups (HPG). Obviously it is with this failing that the PMSI is concerned.

However, the fact that an RD should be mentioned only if the MD is a "Z" code does not mean that an RD is obligatory every time the MD is a "Z" code. In particular, the RD must also obey the other two principles set out below.

2) The RD is a chronic or long-term disease or a permanent condition, present at the time of the stay that is the object of the summary.

The RD cannot be an acute problem. If such a problem was present at the time of admission or if it was the reason for admission then it is the MD, or else another problem ranks as MD and it is therefore an associated diagnosis². If it is part of the patient's history, the problem no longer exists and cannot appear in the RUM (Medical Unit Summary) coded other than as an element of the patient's history, with chapter XXI of ICD-10.

Coding principle for malignant tumours in the PMSI (Programme for Medicalisation of Information Systems).

summary of sheet III [Coding guidelines: volume 3, Tumours]

A tumour is defined in the coding guidelines as a mass formed in the body by the proliferation of cells constituting a pathological tissue (neoplasia), the abnormalities and aggressiveness of development of which beyond certain limits determine whether it is benign or malignant in nature; taking of a sample followed by microscopic examination is necessary to assert this diagnosis.

Malignant tumour, the primary or secondary nature of which is not specified.

The summary of chapter II of volume 1 of ICD-10 indicates that codes C00 to C75 are those for "malignant neoplasms, stated or presumed to be primary, of specified sites, except of lymphoid, haematopoietic and related tissue". That is to say, any malignant tumour not specifically identified as secondary (or metastatic) must be treated as a primary tumour and coded as such.

Use of codes for "neoplasms of uncertain or unknown behaviour" (D37-D48)

Codes D37-D48 should not under any circumstances be used while awaiting full results of analysis of a lesion of neoplastic appearance: the correct label should be chosen taking into account all the relevant information for the most accurate diagnosis possible, and in particular the conclusions of the anatomopathological examination.

particular case: bladder polyp is usually a papilloma, which the coding proposal in volume 3 suggests may be regarded as a neoplasm of uncertain behaviour (D41.4).

Annex 2 CNIL Authorisation

The Vice-Chairman delegate

Mr. Frederic VAN ROEKEGHEM
DIRECTOR GENERAL OF THE NATIONAL HEALTH INSURANCE FUND FOR
EMPLOYEES - CNAMTS
26-50 AVENUE DU PROFESSEUR ANDRE LEMIERRE
75986 - PARIS CEDEX 20

For the attention of Mrs. Debeaux

Paris, 04 March 2011

Our ref.: EGY/DP/AE111011
Re.: NOTIFICATION OF AUTHORISATION

Decision DE-2011-011 authorising the NATIONAL HEALTH INSURANCE FUND FOR EMPLOYEES (CNAMTS) to undertake a processing of personal health data for the purpose of verifying the possible association between patients treated with Pioglitazone (antidiabetic agent) and the occurrence of bladder cancer (Authorisation request 1485424)

Dear Director-General

You submitted to this committee a request for authorisation in respect of a processing of personal data for the purpose of:

VERIFYING THE POSSIBLE ASSOCIATION BETWEEN PATIENTS TREATED WITH PIOGLITAZONE (ANTIDIABETIC AGENT) AND THE OCCURRENCE OF BLADDER CANCER

This processing pertains to the procedure of article 36, article 62 and subsequent articles of the amended law of 6 January 1978.

This Committee notes that in order to conduct this study, which has also been requested by AFSSAPS, the CNAMTS wishes to make use of the computer backups of the National Inter-Regime Health Insurance System (SNIRAM) for the years 2006 to 2009.

You state that physical and logical security measures will be put in place to ensure the confidentiality of the data and that the computer processing of the data will be undertaken under your responsibility and that of your colleagues.

National Committee on Computing and Freedoms
8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 Tel.: 01 53 73 22 22 Fax: 01 53 73 22 00
www.cnil.fr
FRENCH REPUBLIC

I draw to your attention the obligations henceforth incumbent upon these persons, who must:
- use the files only for purposes of comparative analysis of care activities,

- respect the secrecy of the information made available and ensure that secrecy is respected by all persons liable to work on these data, such persons being bound in writing to professional secrecy,
- take all useful precautions to preserve the security of the information thus transmitted and particularly to prevent them being deformed, damaged or communicated to unauthorised third parties,
- not to retrocede or disclose to third parties the information supplied in any form whatsoever,
- not to undertake any processes of reconciliation, interconnection, linking or matching with any directly or indirectly nominative data file or any information liable to reveal a person's identity and/or health status,
- not to misuse the information provided, in particular for purposes of research or identification of persons.

In addition, the person responsible for the project must undertake that information extracted from data files and liable to be disseminated will be presented solely in the form of aggregated statistics, in such a way that the persons concerned cannot be identified.

The retention period as regards data categories is fixed at 10 years.

In application of articles 15 and 69 of the aforementioned law and decision no. 2009-674 of 26 November 2009 delegating the powers of the National Committee on Computing and Freedoms (NCIL) to its chairman and vice-chairman, I authorise the implementation of this processing.

Yours sincerely

Signature

Emmanuel de GIVRY

National Committee on Computing and Freedoms
8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 Tel.: 01 53 73 22 22 Fax: 01 53 73 22 00
www.cnil.fr
FRENCH REPUBLIC

Annex 3 Study timetable and work load

Study timetable

Letter from the director-general of AFSSAPS to the director-general of CNAMTS on 17/01/2011 asking to carry out *a risk assessment on the basis of a processing of French data, using the data bases available or cohorts already constituted.*

Between mid-January and mid-February, exploratory analyses subject to regulatory constraints (SNIIRAM reimbursement data, years available 2009 and 2010; PMSI data, year available 2009).

Draft protocol drawn up and a request to reload reimbursement data for 2006 to 2008 sent to the CNIL on 16/02/2011.

Favourable response from the CNIL on 4/03/2011.

Full reload of SNIIRAM data bases for 2006-2008 (restitution of data stored on tape); data on-line as of 11/04/2011.

Data validated and study conducted from 11/04/2011.

This report passed on to AFSSAPS on 30/05/2011.

Work load (as at 30/05/2011)

- as statistician: 3 months (full-time equivalent)
- as doctor: 2 months (full-time equivalent)

フランスにおける疫学研究 (CNAMTS 試験) の
結果について (日本語訳)

(フランス保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS) 公表資料の日本語訳)

(武田薬品工業株式会社提出資料)

要旨

背景：いくつかの試験で、ピオグリタゾン投与と膀胱癌発生との関連性が示唆されている。グリタゾン系の本剤は、2000年に欧州での販売承認を受け、2002年にフランスで発売された。本剤の効能・効果は、メトホルミン、2~3種類の他の抗糖尿病薬との併用療法に不耐性の2型糖尿病患者に対する単剤療法とされている。AFSSAPSの依頼による本試験の主要な目的は、フランスで治療を受けた糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾンへの曝露と膀胱癌の発現率との関連性の有無を明らかにすることであった。

方法：本コホート試験は、医療情報システム構築プログラム (PMSI) のデータとリンクしているフランス国内の保健データベース (SNIRAM) のデータを使用して実施した。コホートには、国内の健康保険に加入し、2006年の時点で40~79歳の糖尿病患者 (特定の治療薬の投与により定義) 1,491,060例を組み入れた。コホートへの組み入れ前、又はコホート組み入れ後6ヵ月以内に膀胱癌が発現した患者は除外した。ピオグリタゾン (及び各抗糖尿病薬) への曝露は、SNIRAMで、6ヵ月間に少なくとも2回の有効成分の再処方が記録されていることとして定義された。モニタリングの期間は、2006年から2009年までの4年間であった。膀胱癌の発現は、PMSIで報告された膀胱癌の主診断又は関連診断を受けた患者の入院のほか、外科治療用のトレーサー、尿道カテーテル法による膀胱内注入薬投与、化学療法、放射線療法などを通じて同定した。各種糖尿病への罹患と膀胱、肺、頭頸部、大腸、乳房及び腎臓での癌の発現率との関連性は、年齢、性別及び他の糖尿病治療について補正したCoxモデルにより推定されたハザード比により客観化された。相対的な投与量の影響は、累積投与量及び曝露期間の長さにより患者を分類して検討した。ピオグリタゾン投与群と対照群とを、喫煙 (膀胱癌の一番のリスク因子) と関連する変数について比較した。

結果：曝露群は、ピオグリタゾン投与糖尿病患者 155,535例から成り、対照群は糖尿病患者 1,335,525例から成った。膀胱癌の発症例はピオグリタゾン曝露群では175例で、対照群では1841例であった。ピオグリタゾンの使用は、膀胱癌の発現率と有意に関連していた (補正 HR: 1.22 [95%CI: 1.05~1.43])。累積投与量 28,000 mg 以上の患者 (補正 HR: 1.75 [95%CI: 1.22~2.50])、曝露期間 12~23ヵ月 (補正 HR: 1.34 [95%CI: 1.02~1.75]) 及び 24ヵ月以上 (補正 HR: 1.36 [95%CI: 1.04~1.79]) の患者では、有意なリスクとの用量反応関係が認められた。男女別の分析では、ピオグリタゾンと膀胱癌との有意な関連性は男性にのみ認められた (補正 HR: 1.28 [95%CI: 1.09~1.51])。本試験で検討した他の癌 (肺、頭頸部、大腸、乳房及び腎臓) のいずれでも、リスクの増加とピオグリタゾン曝露とは関連していなかった。

結論：2006~2009年にフランスで調査されたこの糖尿病患者集団の分析により、ピオグリタゾン曝露と膀胱癌発現率との統計学的に有意な関連性が存在するとの仮説を検証した。得られた結果は、Kaiser Permanente in Northern California のコホートで得られた結果とよく似ている。長期間処方されたピオグリタゾン及び抗糖尿病薬についてのこれらの結果は、ピオグリタゾンのリスク・ベネフィット比を評価するという観点から解釈された。

キーワード：ピオグリタゾン、膀胱癌、副作用、コホート、データベース、SNIRAM/PMSI データ

本試験は2011年4月11日に開始され、試験報告書がフランス保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS) に送られ、2011年6月9日の販売承認委員会 (AMM) で提示された (別添3)。

利害対立の宣言：本稿の著者は、(公的な) 信用国民健康保険の従業員である。本報告書のいずれの著者も、この3年間、製薬会社から収入を得ていない。

1. 背景

ピオグリタゾンはグリタゾン系薬剤の1種⁽¹⁾、2型糖尿病治療薬として用いられている。米国では1999年に承認され、欧州ではアイルランドを加盟国代表報告者 (ラポルトゥール)、ポルトガルを共同報告者とした欧州一括審査を経て2000年に承認された。フランスでは2002年に販売が開始されている。

ピオグリタゾンは2型糖尿病治療薬として以下の適応を取得している。

- 1) 特に肥満患者において、食事療法及び運動療法でコントロールできず、メトホルミンが禁忌又は不耐容な場合の単剤療法として。
 - 2) 特に肥満患者において、単剤療法としての最大用量のメトホルミンで血糖コントロールが不十分な場合にメトホルミンとの経口併用療法として、またメトホルミンが禁忌又は肥満患者に限り単剤療法としての最大用量のスルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分な場合にスルホニルウレア剤との経口併用療法として。
 - 3) 特に肥満患者においてメトホルミンとスルホニルウレア剤との併用療法で血糖コントロールが不十分な場合に、メトホルミン及びスルホニルウレア剤との経口三剤併用療法として。
- ピオグリタゾンはまた、インスリンでコントロール不十分かつメトホルミンが禁忌又は不耐容な2型糖尿病患者にも適応が認められている。
- フランスでは、アクトス[®] (ピオグリタゾン 15mg 及び 30mg : 45mg は市販されていない) 及びコンベタクト[®] (ピオグリタゾン 15mg とメトホルミン 850mg の配合剤、2006年7月に製造販売承認) の2種類が販売されている。配合剤は、2型糖尿病患者で、特に肥満を伴い最大耐用量のメトホルミンでコントロール不十分な患者に適応が認められている。

(1) 別のグリタゾン系薬剤 (もしくはチアゾリジンチオン系薬剤) であるロシグリタゾンは2010年11月3日にEU市場から撤去されている。これは、ロシグリタゾンのリスクはベネフィットを上回り、心血管リスクを増加させるとして、欧州医薬品庁 (EMA) がEU市場からの撤去を勧告したことを受けた措置である。

ピオグリタゾンと膀胱癌

複数の研究において、ピオグリタゾンと膀胱癌との関連が示唆されている。

前臨床試験では、プラセボを投与した雄ラットに比べてピオグリタゾンを投与した雄ラットで膀胱癌の発症率が高かった。雌ラットやマウスでは、同じ用量を投与しても膀胱癌の発症率は増加しなかった [1]。この他に、ピオグリタゾンの生物学的機序として、膀胱癌でペロキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) γ アゴニストの蓄積を促進する可能性が推測されている [2-3]。また、ピオグリタゾン (及び/又はその代謝物) 自体が誘発する可能性も否定できない。ヒトを対象とした臨床データでは、PROactive 試験、そして北カリフォルニアカイザーパーマネンテ (KPNC) のデータを用いた薬理学的・疫学的研究などがある。自発報告のデータ分析も報告されている。

PROactive 試験 (Prospective Pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events : ピオグリタゾンの大血管イベントを検討する前向き臨床試験) は、心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象として実施された多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、2001年5月から2002年4月にかけて被験者登録が行われた。膀胱癌の報告はピオグリタゾン投与群の14件 (0.5%) に対し、プラセボ群は6件 (0.2%) であり、発症までの期間の中央値は34.5ヵ月であった。膀胱癌の専門家が盲検下で評価を行った結果、20件中11件は除外された。ピオグリタゾン群の6件とプラセボ群の3件では、投与2年目に膀胱癌の診断がなされている [4-5]。長期観察を実施中であるが、その結果はまだ公表されていない。

米国食品医薬品局 (FDA) は2003年、武田薬品に対し、ピオグリタゾンの投与により膀胱癌リスクが増加する可能性を検討するため医薬品安全性監視試験を実施するよう求めた。1997年1月1日から2002年12月31日までの北カリフォルニアカイザーパーマネンテの保険加入者のうち試験開始時に膀胱癌の診断を受けていなかった40歳以上の糖尿病患者を対象として試験を実施した。各種除外基準をクリアしたのは193,099例、このうち30,173例はピオグリタゾンによる治療

を受けており（ピオグリタゾン投与群）、162,926例はピオグリタゾンを服用していなかった（ピオグリタゾン非投与群）。ピオグリタゾン投与期間は0.2年から8.5年、中央値は3.3年であった。試験開始後に膀胱癌を発症した患者はピオグリタゾン投与群が90例、非投与群が791例であった。年齢、性別、その他の糖尿病治療に関して補正した後の比較では、ピオグリタゾン投与群と非投与群とで膀胱癌の発症率に有意差は認められなかった（ハザード比1.2 [95%CI 0.9-1.5]）。膀胱癌発症に関するリスク要因（年齢、人種、性別、喫煙歴、社会経済状態、職業的リスク [塗装業、運転手、理髪師]、膀胱癌診断を受けやすい環境、ピオグリタゾン使用の可能性 [糖尿病罹患期間、HbA1c値、心不全又は腎不全]）についてすべて補正した後も結果は同じであった。

解析を行った研究者の意見では、ピオグリタゾン投与群と非投与群とで膀胱癌リスクに有意差はなかった。しかし、ピオグリタゾンを24ヵ月以上服用していた患者（ハザード比1.4 [95%CI 1.03-2.0]）、及びピオグリタゾンの総蓄積用量が28,000mgを越える患者（ハザード比1.4 [95%CI 0.96-2.1]）では膀胱癌リスクが有意に高かった [6]。同研究において、ピオグリタゾンと他の癌の発症率との間に相関は認められなかった [7]。本研究は10年間実施される予定であるが、その中間報告では、ピオグリタゾンは短期使用では膀胱癌の発症率増加と相関しないが、2年以上の長期使用では膀胱癌リスクをわずかに上昇させるとの結論が得られている。

2002年10月1日から2008年4月30日までの間に膀胱癌の発症が確認された症例を対象とした症例対照試験が終了している [6]。その結果、ピオグリタゾンの投与により発症リスクが2.7倍に増加することが示された。人種、喫煙歴、高リスク活動、尿路感染症及びHbA1c値に関して補正した後も同様の結果が得られた（オッズ比2.7 [95%CI 1.3-5.3]）。さらに、ピオグリタゾン曝露量を検討した結果、膀胱癌の発症はピオグリタゾンをより高用量で長期間服用した患者に認められた。同じ症例対照試験で、他の2型糖尿病治療薬については膀胱癌リスクとの関連が認められなかった。しかし、本症例対照試験において電話での聞き取り調査に応じた患者の割合は、病状のコントロール状態やピオグリタゾン曝露量によって違っていたことから、ピオグリタゾンによるリスクが過大評価されたと考えられる⁽²⁾。こうした電話対応率の違いを考慮して適切な方法で補正を行ったところ、症例対照試験の結果はコホート試験の結果と同じであった [8]。

以上の結果をもとに、FDAは2010年9月、医療従事者に対して次のような警告・勧告を行っている。…アクトスを長期間服用している患者、並びに「アクトスの総蓄積用量が高い患者」において、膀胱癌リスクの増加が認められた。

勧告：医療従事者は、アクトスを処方する際には添付文書（ラベル）に記載された推奨事項に従うこと。アクトスを現在服用している患者は、主治医の指示がない限り服薬を中止しないこと。アクトス服用に関連したリスクに懸念のある患者は、主治医に相談すること… [9]

Picciniらは、FDAに寄せられた自発報告をもとに、ピオグリタゾンと膀胱癌の関連性を検討した。糖尿病治療薬と膀胱癌に関するすべての報告について検討を行った。2004年から2009年までに93症例が報告され、138の糖尿病治療薬が使用されていた（ピオグリタゾン31例、インスリン29例、メトホルミン25例、スルホンアミド13例、エキセンジン8例、その他22例）。ピオグリタゾンのオッズ比は4.30 (95%CI 2.82-6.52) であった [10]。著者らは、ピオグリタゾンの副作用⁽²⁾が関係している可能性を指摘している [11]。

しかし、こうした関係が顕著に認められたのはPROactive試験 [4] が報告される前の2004年であり、すなわち米国での「ラベル」（EUにおける製品の特性概要に相当）の改訂前であった。

⁽²⁾ 既知の要因があったり検討対象の原因と考えられた場合には報告される確率が高くなり、選択に偏りが生じる。

2010年第4四半期に、CNAMTS疫学研究で得られたデータについて予備検討が行われた。フランス国内でピオグリタゾンを服用している患者数は2006年が105,000例、2007年が150,000例、2008年が177,000例、2009年が205,000例、2010年が240,000例と推定される（資料出典：GP-CNAMTS beneficiaries）。さらに、病院で治療を受けている膀胱癌症例については、PMSI（フ

ランス医療情報システム）で診断と合わせた医療処置による確認が可能である。フランスでの自発報告は2007年が最初の報告であり、2011年4月には15件が報告されている。より広範な研究の一環として、Afssapsはフランス国内データに基づいてピオグリタゾンのリスクを検討するため、2011年1月17日にCNAMTS疫学研究を開始した。

担当研究者によって詳細な実施計画書が作成され改訂を経た後、2011年3月10日にAfssapsの承認を得ている。本報告では、解析方法及び使用可能なデータベースを用いた解析結果が記載されている。CNILは2011年3月4日、通常の手続きでは使用できないSNIIRAMデータベースをCNAMTS疫学研究のため長期にわたり使用する許可を出している（別添2）。更新版データベースが2011年4月中旬より有効である（別添3）。

本研究の主目的は、フランス国内の糖尿病治療患者を対象に、ピオグリタゾンと膀胱癌との関連性の有無を明らかにすることである。ピオグリタゾンの投与期間及び総蓄積用量について膀胱癌発症との関連性が検討された。

2. 方法

データソース：

フランスでは、健康保険の社会保障制度はいくつかの異なる方式により成り立ち、全人口（すなわち2010年では6500万人の住民）を対象としている。一般制度である被雇用者用健康保険（CNAM）は、フランス居住者人口の約86%を対象としている。被雇用者及び農家用のCaisse National Assurance及び自営業者用のRSIは、それぞれ人口の5%を対象とし、その他12種類の制度が人口の残り4%を対象としている。SNIIRAM（フランス国内の保健データベース）として知られる情報システムは、医療費に関する膨大な個人の匿名データを蓄積している [12-13]。この情報は、全入院患者の医学情報とICD-10（国際疾病分類、第10版）による診断コードを提供するPMSI（医療情報システム構築プログラム）のベースデータとリンクさせることができる [14]。SNIIRAMの使用は、情報処理及び自由に関する全国委員会（CNIL）により承認されている。

我々は、曝露群を非曝露群と比較する本コホート試験を、地域別の方式を除く一般方式の加入者（約4,970万人）の匿名データを使用して実施した。本集団では、請求データと入院のベースデータのとの一致率は2007年で97%、2006年で約90%であった。払い戻しのデータベース記録は、医療従事者（一般開業医、専門医、看護師、生物学者、薬剤師など）が要求又は実施した薬剤、外来診療、看護などの、払い戻されたすべての医療費を包括的にリストしている。この医療管理データベースの情報は、各払い戻しの適応（診断）を直接示すものではないが、重篤で高コストの長期間の疾患、すなわちALDとみなされるいくつかの慢性疾患の診断に使用された方法を示す。これらのALD患者は、患者本人、家族又は担当医の請求により、健康保険医師による承認後、100%の払い戻しを受けられる。ALDは、ICD-10でコード化されている。公立及び私立病院での短期入院又は日帰り入院、特にICD-10でコード化されている診断に対するケアについては、PMSIに登録・記録される。また、医学的処置及び診断に対するケアに応じて、患者をサブグループに細分化するための、均一な患者群（GHM）を得ることもできる。いわゆる重要な医学的処置は、PMSI及び医療行為共通分類（CCAM）に従い分類される。

本試験全体の目的は、2006年に抗糖尿病薬の投与を受け、2009年まで追跡された患者から成る後向きコホートを、ピオグリタゾン非投与群と比較検討することであった。ピオグリタゾン曝露に関するデータ収集は、SNIIRAMの払い戻しデータにより実現した。膀胱癌の発生は、入院データPMSIのOLS欄（薬剤、手術及び産科処置）を基に判定した。

長期間持続する疾患（ALD）のケアについての入力データ、職業病に関する入力データ、PMSI-SSR（医療情報システム構築プログラム - 治療又はリハビリテーション）及びHAD-PMSI（医療情報システム構築プログラム - 病院/自宅）の入力データも考慮して、癌の発生を判定した。

膀胱癌発症例の定義

膀胱癌の分類、癌登録、及び癌の性状コード（良性、不明確、上皮内悪性、浸潤性悪性）については依然として議論の余地が大きい [15]。一貫性を保つため、フランスでの癌発症として集計するのは、T1 以上の浸潤性腫瘍である。pTa の上皮内腫瘍及び表在性腫瘍は発症例に含めない [16,17]。

データはすべて、フランス国立公衆衛生監視研究所のウェブサイトに掲載されている [18]。世界人口を標準として算出した発症率は男性が 10 万人当たり 14.6 例、女性が 10 万人当たり 2.0 例で、男性は女性の 7.3 倍の発症率である。

2010 年の新規発症数は約 10,740 例（男性が 8940 例、女性が 1800 例）と推定される。推定死亡数は 4670 例（男性が 3510 例、女性が 1160 例）である。

フランス国内で 2006 年から 2009 年の間に膀胱癌の全症例データが収集されているのは 11 施設にとどまる。また、これらのデータは PMSI や SNIIRAM データベースと関連付けがなされていない。よって、膀胱癌の発症例は 2005 年から 2010 年までの PMSI 入院データ及び SNIIRAM に基づいて定義した。

公立及び私立病院の短期入院及びデイホスピタル入院データ、中でも分類コードが ICD-10 の診断であり、医療行為共通分類 (CCAM) により重要な医療行為とされたものについては PMSI に入力・記録されている [19]。採用した定義では、2005 年 1 月から試験群割付け後 6 ヶ月間に膀胱癌の診断で入院した患者、及び 6 ヶ月以上前に発症した膀胱癌の ALD 患者については膀胱癌の既往有りとして対象から除外した。

PMSI に入力された入院データから、膀胱癌の主診断又は膀胱癌と関連付けされ、かつ外科的トレーサ及び/又は尿道カテーテルを介した薬剤の膀胱内注入及び/又は化学療法及び/又は放射線療法が報告された症例を抽出した (表 1)。

外科行為として、開腹による膀胱切除⁽³⁾、開腹又は腹腔鏡による部分膀胱切除を抽出した (表 II)。この外科行為は、ICD-10 に関連付けされた主診断コードで分類された (膀胱癌に対応する最初の 3 文字 C67 を含む)。
尿道カテーテルを介して薬剤を膀胱に注入するもの、及び化学療法と放射線療法にも同じ原理が応用された。ただし化学療法と放射線療法に関しては、膀胱癌の診断は主に診断の関連付け、医療行為コードによる主診断、PMSI により定義される診断コード、及び別添 1 に記載した悪性腫瘍により確認した [20]。このアルゴリズムは PMSI に登録されていない個人開業医における放射線療法にも適用した (表 1)。

⁽³⁾ 膀胱切除術-膀胱の除去

膀胱癌での入院 (外科/産科又はデイホスピタルでの入院)	<p>試験群割付けの 6 ヶ月以上前： ・OLS HAD 又は SSR 入院なし (2005 年 1 月以降)、ICD10 コードの任意の位置に (悪性膀胱癌に対応する) C67 と同等の 3 文字 ・長期疾患 (ALD) なし、ICD10 コードに (悪性膀胱癌に対応する) C67 と同等の 3 文字、開始日が試験群割付け前</p>
	<p>及び 試験群割付け後 6 ヶ月間： 入院 OLS が 1 つ以上 ・ICD10 コードに (悪性膀胱癌に対応する) C67 の 3 文字が -主診断 (PD) (1) 又は -関連診断 (DR) (1) 又は -関連の強い診断 (DAS) として入力されており このとき、DP 又は DR の (3 文字コード) が C77 (悪性リンパ腫、続発性及び不特定) C78 (続発性の悪性呼吸器・消化器腫瘍) 又は C79 (その他の部位における続発性の悪性腫瘍) と同等</p> <p>及び ・同一入院にて： -行為 ACPC (1) 及び/又は HB 中にコード Z511 (放射線療法) 及び/又は HB 中にコード Z510 (化学療法) 及び/又は -入院の 3 ヶ月前及び 3 ヶ月後： ACPC 放射線療法 (第 23 版の 19.01.10 項) (出典：SNIIRAM)</p>

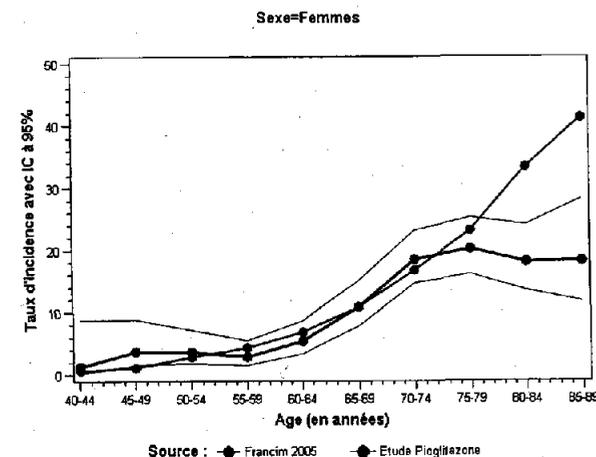
表 II : 医療行為共通分類 (CCAM) に掲載されている膀胱の外科的療法リスト

CCAM コード	CCAM 用語説明
JDFA001	尿管皮膚瘻術を伴う膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA003	禁制型の脱管腔化腸管を使った経腸尿管皮膚瘻術を伴う膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA004	脱管腔化結腸を使った膀胱拡大形成術を伴う膀胱三角部の上部切除術 (開腹式)
JDFA005	膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA006	尿管結腸吻合、および脱管腔化した直腸 S 字結腸もしくは回腸直腸 S 字結腸を利用したりザーバー造設を伴う膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA008	脱管腔化腸管を利用しない経腸尿管皮膚瘻術を伴う膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA009	尿管結腸 (直接) 吻合を伴う膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA011	膀胱部分切除術 (開腹式)
JDFA014	膀胱組織内照射用の放射性物質挿入を伴う膀胱部分切除術 (開腹式)
JDFA015	脱管腔化結腸を使った膀胱拡大形成術および尿管膀胱再移植を伴う膀胱三角部の上部切除術 (開腹式)
JDFA016	脱管腔化腸管を使った代用膀胱の同所移植を伴う結腸膀胱形成術 (開腹式)
JDFA017	尿管膀胱再移植を伴う膀胱部分切除術 (開腹式)
JDFA019	尿管結腸 (直接) 吻合を伴う前立腺精囊膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA020	禁制型の脱管腔化腸管を使った経腸尿管皮膚瘻術を伴う前立腺精囊膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA021	脱管腔化腸管を使った代用膀胱の同所移植を伴う前立腺精囊膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA022	尿管結腸吻合、および脱管腔化した直腸 S 字結腸もしくは回腸直腸 S 字結腸を利用したりザーバー造設を伴う前立腺精囊膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA023	尿管皮膚瘻術を伴う前立腺精囊膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA024	前立腺精囊膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFA025	脱管腔化腸管を利用しない経腸尿管皮膚瘻術を伴う前立腺精囊膀胱全摘出術 (開腹式)
JDFC023	膀胱部分切除術 (腹腔鏡下)

このアルゴリズムでは、男女比率は 7.4 で、InVS が発表した癌レジストリの男女比率 (7.3) に非常に近似していた[16]。

年齢別及び男女別の発現率の比較では、我々のデータとレジストリで報告された発現率が非常に近似していた。しかし、80 歳超の集団では曲線に有意差があった。これはおそらく、この年齢では、すべての癌が治療されないか、少なくともこのような作用の強い治療を受けられないためである。したがって我々は、現実的に、試験の対象を 40~79 歳の年齢集団に制限することに決めた。

膀胱癌の発現率 (診断+処置) (100,000 人/年)
Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)
(par 100 000 personnes-années)



膀胱癌の発現率 (診断+処置) (100,000 人/年)
Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)
(par 100 000 personnes-années)

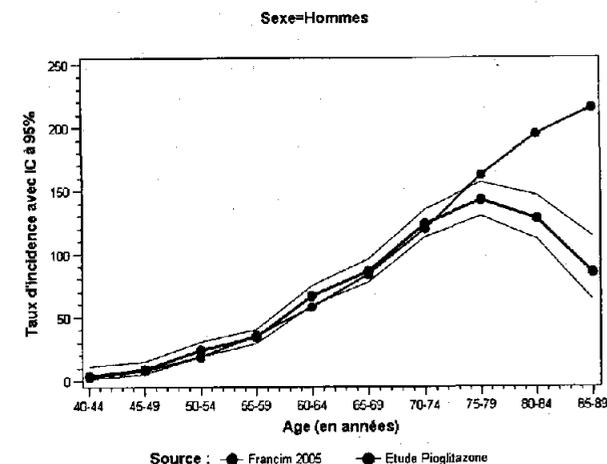


図 1 : 年齢別及び男女別の膀胱癌の発現率を示す。FRANCIM 登録データ及びピオグリタゾン試験基準

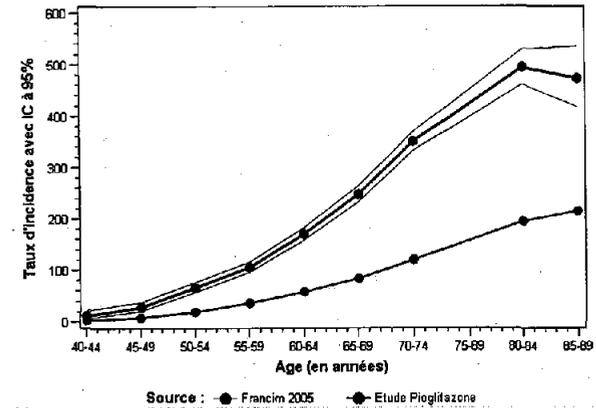
膀胱癌のより広い定義も別途探索した。膀胱癌の広い定義でも、膀胱癌の一次診断又は膀胱癌に関連する診断を受けた入院患者全てが含まれた。この広げられた基準を適用すると、膀胱癌の診断を受けた患者での膀胱病変の内視鏡切除も含まれた（以下のリスト参照）。

- JDNE001 内視鏡による膀胱病変の破壊
- JDFE002 内視鏡による1~3つの膀胱腫瘍の切除
- JDFE001 内視鏡による4つ以上の膀胱腫瘍の切除
- JDFC001 腹腔鏡による膀胱憩室の摘出
- JDFA002 開腹術による膀胱憩室の摘出

この「広い」定義での発現率は、使用した定義の2.9倍であった。

膀胱癌の発現率 (100,000人/年)
Taux d'incidence de cancer de la vessie
(par 100 000 personnes-années)

Sexe=Hommes



膀胱癌の発現率 (100,000人/年)
Taux d'incidence de cancer de la vessie
(par 100 000 personnes-années)

Sexe=Hommes

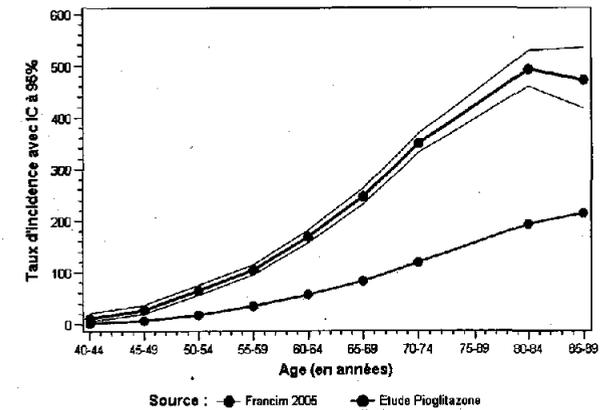


図2：年齢別及び男女別の膀胱癌の発現率を示す：FRANCIM登録データ及びピオグリタゾン試験基準

本試験の適格被験者集団は、すべて以下の基準を満たした。

- 1) 2006年12月31日の時点で40~79歳である。
- 2) 地域別の方式を除く一般健康保険に加入している。
- 3) 糖尿病患者である。ただし、糖尿病の定義は、2006年に1回以上抗糖尿病薬（ピオグリタゾン、他のグリタゾン系薬剤、メトホルミン、サルファ剤、その他の経口薬、あるいはインスリン、すなわち、糖尿病以外の患者にも使用されるベンフルオレックス以外の ATC A10 分類全て）の処方を受けたこととする。

2006年の最初の糖尿病治療薬の処方日が、本試験への患者組み入れ日である。

被験者集団の除外基準：膀胱癌が試験組み入れ前又は組み入れ後6ヵ月以内に検出された患者、及び職業性膀胱癌患者。

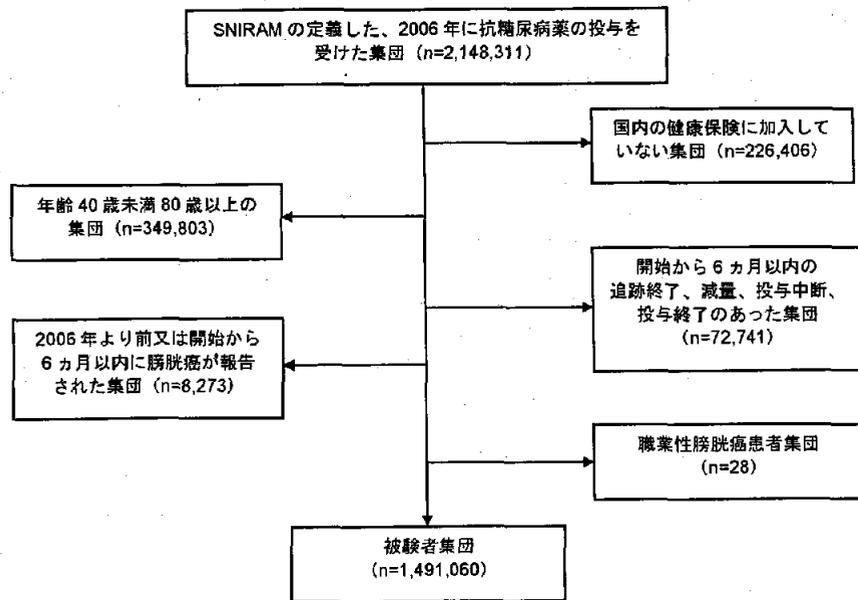


図2：被験者集団の構成ダイアグラム

曝露の定義

ピオグリタゾン曝露は、次のように定義される：2006年から2009年までのうちの6ヵ月間に、2回以上投与されていること。曝露は、一方時間依存性変数としてコード化し、患者が最初に処方を受けた4ヵ月後から次の月の月末までが曝露期間とみなされる。

表 III：糖尿病被験者集団への組み入れ及びピオグリタゾン曝露の定義に使用された基準

組み入れ患者	- 2006年に1回以上、抗糖尿病薬（ベンフルオレックス以外の ATCA10）に対する払い戻しがあった。 - 2006年12月31日の時点で年齢が40歳以上80歳未満。
曝露	- 2006年から2009年までのうちの6ヵ月間に、ピオグリタゾンに対する払い戻しが2回以上あった。 - 3556324 アクトス 15mg 箱 (28錠) - 3556353 アクトス 30mg 箱 (28錠) - 3716880 アクトス 15mg 箱 (84錠) - 3716911 アクトス 30mg 箱 (84錠) - 3773837 コンペタクト 15mg/850mg CPR 箱 (60錠) - 3773889 コンペタクト 15mg/850mg CPR 箱 (180錠)
非曝露	- 2006年から2009年までのうちの6ヵ月間に、ピオグリタゾンに対する払い戻しが2回以上ない。

2006年のその他全ての糖尿病治療薬（ロシグリタゾン、メトホルミン、サルファ剤、その他の経口薬及びインスリン）への曝露についても、同様に定義する。

患者の追跡期間は、以下の事象のいずれかが最初に発生するまでとする。

- 1) 膀胱癌の記録、2) 患者の死亡、3) 連続4ヵ月以上、いかなる薬に対する払い戻しもない⁽⁴⁾、4) 2009年12月31日までの追跡調査の終了。

⁽⁴⁾ この場合、追跡終了日は、前回の払い戻しの2ヵ月後とした。

曝露期間及び累積投与量は、北カリフォルニアカイザーパーマネンテ試験と同じ間隔で算出し、提示した[6]。

考えられる変動要因は、5歳刻みの年齢層、性別及び他の糖尿病治療薬の処方であった。

また、喫煙はデータベースで直接評価できないため、以下の方法により喫煙についての群間比較を行った。

1. 曝露群と非曝露群とで、各群の喫煙マーカーである肺癌及び頭頸部癌の発現率を比較。
2. 2006年の慢性閉塞性肺疾患治療薬の消費及び喫煙のコードを伴う入院を勘案。治療薬の消費については、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の症状を軽減するための長期気管支拡張療法を適応とするスピリーバ®又はコンピメント®の処方日が2006年に3回以上記録されている患者を考慮する。また、2006年以降PMSIに記録された特定のICD10コードを伴う入院を考慮に入れる（表IV）。

表 IV：喫煙を定義する基準

慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療用製剤	3382568 コンピメント100mcg/20mcg/回吸入懸濁液200回分 3819203 スピリーバレスピマット2.5mcg/回吸入溶液60回分 3686920 スピリーバ18mcg吸入粉末カプセル30錠
喫煙に関連するCIM10コード	F17（3文字）-タバコ使用（喫煙）による精神及び行動の障害 Z71.6-タバコ乱用カウンセリング Z72.0-タバコ使用（喫煙）に関連する問題（乱用なし）

3. 社会的因子も癌の決定因子であるため、60歳未満の集団の無拠出医療基礎補足保険（CMUC）での費用保証率を群間比較した。喫煙に関連する長期疾患の治療の頻度は、CMUC群で大幅に高い[21]。

統計解析

統計解析に関しては、以下の方法を使用した：

ピオグリタゾン曝露群と非曝露群の患者の特性を比較するため、離散変数については χ^2 乗検定、連続変数についてはWilcoxon検定を使用した。

ピオグリタゾン曝露と膀胱癌との関連性について：

潜在的交絡因子群（年齢、性別、他の糖尿病治療）について補正したCoxモデルを使用した。ピオグリタゾン及びその他治療への曝露は、時間依存変数としてモデルに組み込んだ。

これらと同じ検定を、他の5種類の癌（肺癌、頭頸部癌、大腸癌、乳癌及び腎臓癌）についても実施した。

得られたデータは、「医学」レベルの権限を持つCNAMTS疫学研究の担当統計学者が利用した（「医学」データアクセスには、「取り扱いに注意すべき」資料を参照できる権限が付随するプロファイル参照30）。CNAMTS疫学研究では、データを安全な環境（アクセスカードとパスワードにより保護された場所）で処理した。

データは、SASソフトウェアで解析された。

CNAMTS疫学研究の許可された職員によるSNIIRAMの使用は、2001年11月にCNILにより承認され、その実施に関する省令を2002年4月11日に受けた。2007年10月、2回目の命令により、INSEE及び退職年金準備基金が発行する正確な死亡日を変数として使用することが許可された。CNAMTS疫学研究による2006～2010年のSNIIRAMデータベースの更新は、CNILにより2011年3月4日に許可された（別添2）。

感度解析のため、さらに2試験を行った：

膀胱癌の広い定義を被験者集団に適用⁽⁵⁾

Lewisの試験（KPNC）の方法によるコホート解析：80歳超の被験者を組み入れ、KPNCでの曝露開始日の定義を使用した。

⁽⁵⁾ 使用した広い定義では、膀胱癌の診断に関係するすべての入院及び外来診療を考慮に入れる。特異度は高いが症例数の少ない定義（処置+診断）とは異なり、この事実上の第2の定義は、内視鏡による膀胱腫瘍切除及び内視鏡による膀胱病変破壊の全症例を含む（JDFE001、JDFE001、JDNE001、JDFC001、JDFE002）。

3. 結果

3.1 被験者集団についての記載

本試験は、年齢40～79歳の国の保険に加入した糖尿病患者1,491,060例を組み入れ、そのうち155,535例がピオグリタゾンに曝露した。

ピオグリタゾン曝露群での男性の割合は、非曝露群と同じであった（53.8% vs. 53.4%）。平均年齢は、曝露群の方が若く、曝露群61.5歳に対し非曝露群63.4歳であった。70歳未満の患者の割合は、曝露群75.6%に対し、非曝露群67.1%であった（表V）。

ピオグリタゾン曝露群では、同時に又は連続してメトホルミン（82.7% vs. 68.2%）、スルホニルウレア剤（72.2% vs. 55.5%）を使用する割合が高かったが、インスリン（19.2% vs. 27.6%）を使用する割合は低かった。

ピオグリタゾンに既に使用していた患者では、試験での曝露モニタリングの開始から終了までの追跡期間の中央値は、29ヵ月であった。2006年1月以降のピオグリタゾン投与期間の中央値⁽⁶⁾は、23ヵ月であった。しかし、曝露群の25%は、2006年1月には既にピオグリタゾンを使用していた。曝露データを表VIに記載する。

⁽⁶⁾ (2006年1月1日から)最終処方日までの日数-初回処方日までの日数+30日

3.2 ピオグリタゾン曝露と膀胱癌との関連性

ピオグリタゾン曝露群には、糖尿病患者155,535例が含まれ、非曝露群には、糖尿病患者1,335,525例が含まれた。追跡終了時、ピオグリタゾン曝露群では新規の膀胱癌患者が175例、非曝露群では1841例であった。

年齢、性別及び他の抗糖尿病薬について補正すると、ピオグリタゾンの使用は、膀胱癌の発現率と有意に関連していた（HR：1.22 [95%CI：1.05～1.43]）。用量反応関係も存在し、投与期間12～23ヵ月（補正HR：1.34 [95%CI：1.02～1.75]）及び投与期間24ヵ月以上（補正HR：1.36 [95%CI：1.04～1.79]）には有意なリスクが認められた。累積投与量28,000mg以上では、リスクが75%増加した（HR：1.75 [95%CI：1.22～2.50]）（表VII）。

男女別の解析では、ピオグリタゾンと膀胱癌との有意な関連性が男性で見られ（HR：1.28 [95%CI：1.09～1.51]）、投与期間24ヵ月以上（補正HR：1.44 [95%CI：1.09～1.91]）及び累積投

与量 28,000 mg 以上 (補正 HR : 1.88 [95%CI : 1.30~2.71]) では用量反応関係が認められた。

女性集団の曝露群では新規の膀胱癌が 13 例、非曝露群では 213 例しか認められず、上記のような関連性も認められなかった。

内視鏡での腫瘍切除を含む広義の膀胱癌に基づき更に解析したところ、補正 HR : 1.13 (95%CI : 1.03~1.25) と有意な関連性が見られ、投与期間 24 ヶ月以上 (補正 HR : 1.23 [95%CI : 1.03~1.47]) 及び累積投与量 28,000 mg 以上 (補正 HR : 1.44 [95%CI : 1.13~1.84]) では投与量の影響が認められた。

3.3. ビオグリタゾン曝露、喫煙、CMUC 及びその他の癌の関連性

喫煙基準に関する「超過リスク」因子は、ビオグリタゾン曝露群では非曝露群に対し、0.79 (95%CI : 0.76~0.82) であった。年齢及び性別について補正後も (Mantel-Haenszel 検定を使用)、この相対リスクは 0.79 と不変であった (95%CI : 0.76~0.82、P 値 < 0.0001)。

もう 1 つの要素は、ビオグリタゾン群での肺癌及び頭頸部癌のリスクの程度であった (補正 HR : 0.94 [95%CI : 0.87~1.02] 及び 0.85 [95%CI : 0.73~0.99]) (表 VIII)。

グリタゾン投与群では、グリタゾン非投与群に比べて、CMUC による保障を受けた 60 歳未満の患者の割合は低かった (12.9% vs. 15.0%)。

ビオグリタゾン曝露と大腸癌、乳癌、腎臓癌との間には、有意な関連性が認められなかった (表 IX)。

4. 考察

警告を受けた Afssaps の要請で実施された群間比較試験、及び北カリフォルニアカイザーパーマネンテ (KPNC) データベースを用いた疫学研究 [6] の結果を述べた。これにより、ビオグリタゾンの長期使用と膀胱癌リスク増加との関連性が示唆されている。2006 年から 2009 年にかけて糖尿病患者 150 万人を追跡した結果、ビオグリタゾンの使用が膀胱癌の発症リスクを有意に増加させることが判明した (HR 1.22 [95%CI 1.05-1.43])。ビオグリタゾンの総蓄積用量が高いほど (総用量 28000mg 以上で HR 1.75 [95%CI 1.22-2.50])、また長期間使用するほど (24 ヶ月以上で HR 1.36 [95%CI 1.04-1.79]) 膀胱癌発症のリスクは高かった。こうした影響は男性患者で顕著だったが、女性患者では認められなかった。異なる 2 つの方法で感度解析を行ったところ、同じ結果が得られた。

データ収集の面で完全に独立した、2 つの全く異なるデータベースを用いたことが、我々の研究の強みの 1 つである。診断データと病院の保険償還データの両方を用いて、ビオグリタゾンを服用している糖尿病患者において膀胱癌の発症リスクが増加する可能性を検証した。薬価償還に関する情報はすべて、薬剤師が健康保険全国ネットワークに入力することで常時収集されている。PMSI データベースの入院データは、技術入院情報局 (ATH) によって常時収集されているもので、フランス国内の病院勤務医は、標準の退院明細書に診断や主要医療処置などを記載することが義務づけられている [19,20]。これら 2 つのデータベースはデータ収集の面で独立しており、この 2 つを組み合わせることで、膀胱癌の病院治療における診断を検討する際に外来患者に処方されたビオグリタゾンの服用によってバイアスがかかることは原則としてありえない。

もう 1 つの強みは、薬価償還に関する体系的データが得られることである。糖尿病治療薬にはすべて健康保険が適用され、糖尿病薬として認可された特殊大衆薬は存在しない。コンピュータ入力による体系的情報システムであるため、患者データと健康保険償還データは糖尿病に関して高い一致率 (κ 統計量 = 0.93) を示すものの [22]、患者のリコールバイアスは排除される。

ビオグリタゾンを 6 ヶ月以内に 2 回処方されている患者を“服用”と見なすことで、“非服用”患者を誤って“服用”に分類することはない。1 回しか処方されていない患者 (15756 例) は“服用”には

含まなかった。これらの患者は処方された全量を服用していない (早期に副作用を発現したかその他の理由で服用を中止) か、割当ての段階で間違いがあったと考えられる。ビオグリタゾンを複数回処方されたが連続した 6 ヶ月の間ではなかった患者 (4746 名) は、定義を満たさないため“服用”には含まなかった。これらの患者の一部は実際にビオグリタゾンを“服用”していたと考えられる。しかし、これは服用量が少なかったということで、発症リスクに大きな影響を及ぼす可能性はない。また、“服用”の定義を満たした全患者数に占める割合 (3.1%) は小さく、“非服用”と見なした全患者数に占める割合 (0.4%) は非常に小さかったことから、その影響はごく限られたものである。最後に、ビオグリタゾンの大箱 (約 3 ヶ月分の処方) は 2009 年 12 月に発売されているため、“6 ヶ月”以内という定義に及ばず影響はわずかである。

糖尿病患者 150 万人 (うちビオグリタゾン服用患者がほぼ 16 万名) を 29 ヶ月間追跡した本研究では、糖尿病患者 19.3 万名 (うちビオグリタゾン服用患者が 3 万名) を含む KPNC データベースを用いた研究 (追跡期間の中央値が 3.3 年) と同様の結果が得られた。膀胱癌発症リスク増加に関するハザード比は 1.22 [95%CI 1.05-1.43] であり、これは Lewis らが報告したハザード比 1.2 [95%CI 0.9-1.5] と同等であった。用量効果についても同等の結果が得られており、投与 2 年後のハザード比は我々の研究では 1.36 [95%CI 1.04-1.79]、KPNC データの研究では 1.4 [95%CI 1.03-2.0] であった。医療システムも国も異なる患者集団を対象とした 2 つの研究で非常に近い結果が得られたという事実は、これまでの結果を統合する上で重要な論拠となる。

他の経口薬では膀胱癌発症リスクの増加が見られなかったこと、そしてビオグリタゾンは他の癌の発症リスクを増加しなかったことも、ビオグリタゾンと膀胱癌との間の特定の関連を支持するものである。多くの解析から、インスリンは (乳癌以外の) 癌発症リスクを増加すると考えられる。これは文献に報告されている [23-26]。しかし、我々の観察研究は、ビオグリタゾンによる膀胱癌リスクを検証するために特別にデザインされたものであり、他の糖尿病薬 (経口薬又はインスリン) や他の癌発症に関する結果を解釈する際は十分な注意が必要である。

しかしながら、我々の研究には限界も多々ある。

中でも重要なのは、年齢と性別 (男性) に次いで膀胱癌の主要リスク要因とされる喫煙に関して補正を行っていないことである [27,28]。健康保険データベースには、現在又は過去の喫煙歴という概念が含まれていない。この問題については複数の観点から答えを得ることができる。まず、Lewis らによる KPNC データを用いた研究報告では、年齢及び性別で補正した後の結果と、喫煙歴も含めたすべてのリスク要因について補正した後の結果は同じであった。次に、ビオグリタゾンを服用していた集団では喫煙率が低く、このことは服用患者集団そして社会的に恵まれた集団における肺癌、頭頸部癌の発症率の傾向にも現れている。よって、喫煙の影響としては、ビオグリタゾンと膀胱癌との関連性が過小評価された可能性があるのみである。

膀胱癌のリスク因子と考えられる糖尿病罹患期間について補正を行わなかったことは、注意すべき点である。試験群割付けに関してインスリンの使用及び治療薬の数 (1、2、3 剤) で補正してもハザード比は変わらなかった (データ未掲載)。また、ビオグリタゾンを服用していた被験者は、群割付け時の年齢が平均で 2 歳若く、インスリン使用率が低かった。この 2 点は、ビオグリタゾン服用患者において糖尿病罹患期間の長さが重要な要因である可能性を支持するものではない。

我々の研究で膀胱癌発症の定義に用いた基準は病理学的結果ではないことも、限界の 1 つと言える。PMSI の研究では 2 つの基準を組み合わせている。1 つ目の基準は、病院の医師が PMSI システムにコードとして入力する膀胱癌の診断である。このコードは、退院時に不明な場合、病理学的検査の後で決定される [19,20]。2 つ目の基準は、同一入院又は外来来院において、膀胱癌の診断と関連付けされた処置が報告されていることである。「重大な」処置、すなわち、膀胱全摘出又は膀胱部分切除、化学療法、放射線療法、尿道カテーテルを介した薬剤の膀胱内注入を選択した。その結果、より進行した膀胱癌又はより積極的に治療された膀胱癌のデータが得られることになる。男女とも年齢 80 歳までに報告されている膀胱癌発症率と非常に近い値であった。しかし、我々のデータでは過小評価された可能性がある。実際、癌一般の発症リスクは糖尿病患者 [26]、中でも膀胱癌についてはやや高いことが複数の試験で報告されている。Larson らが報告し

た16試験のメタ分析では[16]、非糖尿病患者2比べて2型糖尿病患者では膀胱癌の発症率が高かった(リスク比1.24 [95%CI 1.08-1.42])。糖尿病患者の具体的な死因に関する複数の研究が近年報告されている。糖尿病患者が膀胱癌で死亡するリスクは1.40 (1.01-1.96)と推定されている[30]。これらのことから、我々の研究では膀胱癌の発症件数が過小評価されているとも考えられる。ただし、過小評価されているかどうかは症例情報の収集方法のせいで明らかにすることはできない。内視鏡切除を含めたより広い基準で解析を行っても服用と膀胱癌リスクとの強い関連性が同様に認められたことから、我々の結果が強く支持される。

PMSIデータベースを用いた薬理的・疫学的観察研究は、入院が必要となり、重篤な有害事象の可能性のある疾病の相対的及び絶対的リスクを検討する有力な方法である[31,32]。この方法については今後、疫学研究と同様に[33,34]、疾病、診断コード、医療行為コード、及びPMSIの範囲外のデータを組み合わせたアルゴリズムを検証する必要がある。しかし、PMSIを用いた薬理的・疫学的研究は、服用患者と非服用患者が同一の病院コード入力によって分類されるため、バイアスが小さいと考えられる。

5. 結論:

本研究では、フランス国内の2006年から2009年までの糖尿病患者150万人のデータを用い、ピオグリタゾン服用と膀胱癌発症との間に統計学的に有意な関連性があることを確認した。北カリフォルニアカイザーパーマネンテのデータベースを用いた群間試験で得られたのと同様の結果が、より広範な集団で認められた。長期間の処方想定される糖尿病治療薬、ピオグリタゾンに関するこれらのデータは、医療規制当局[35,37]の専門家がピオグリタゾンのリスクベネフィット比を検討する上で、考慮されるであろう。

厚生労働省 医薬食品局
間杉 純 局長殿

2011年6月14日

社団法人 日本糖尿病学会
理事長 門脇 孝

我が国におけるピオグリタゾン製剤による膀胱癌の危険性に関する検討推進のお願い

貴課におかれましては、平素より糖尿病診療に対してご尽力賜り、感謝申し上げます。
今般、フランス規制当局 Afssaps が同国の後ろ向きコホート研究 (Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France) の解析結果により、膀胱癌増加の危険性のため、ピオグリタゾン成分とする糖尿病薬の新規処方を取り止めた。また、この調査結果をもとにドイツ連邦医薬品医療機器庁 BfArM も同様の決定を下した。現在、欧州医薬品庁 (EMA) および、米国食品医薬品局 (FDA) も当該製剤と膀胱癌のリスクに関して、臨床データの解析・検討を行っており、また、我が国においては、御省並びに医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が、我が国の臨床データを用いてピオグリタゾン製剤の膀胱癌リスクに関する評価を行っていただくと伺っております。

現在、我が国では、アクトス、メタクト、ソニアスなど当該製剤を服用しておられる糖尿病患者さんが多数存在し、当該事象に対する不安を持っておられ、また医療現場でも少なからぬ混乱が生じています。現在進行中の我が国における検討を可及的速やかに遂行して頂き、患者さんおよび医療従事者に一刻も早く正確な情報が伝達され、当該薬剤の適切な使用ができるよう、ご高配のほど何卒宜しくお願い申し上げます。また、上記の解析あるいはその結果の患者さんへの伝達につきましては、当学会としても出来る限りのご協力をさせて頂く所存です。
以上、宜しくご高配のほどお願い申し上げます。

ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤の添付文書

添付文書見本

**2011年3月改訂(第24版)
*2010年10月改訂

インスリン抵抗性改善剤
→2型糖尿病治療剤

日本標準商品分類番号 873969

処方せん医薬品[※]

アクトス錠15
アクトス錠30

「タケダ」

ACTOS[®]Tablets 15 & 30

ピオグリタゾン塩酸塩錠

承認番号 薬価収載 販売開始

効能追加 2009年3月
再審査結果 2009年12月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者(動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。)
- (2)重症ケトアシトシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者(輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必要となる。)
- (3)重度な肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。]
- (4)重度な腎機能障害のある患者
- (5)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が重篤な外傷での本剤の投与は適さない。]
- (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(妊婦、産婦、授乳婦等への投与)の項参照)

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。

＜用法・用量に關する使用上の注意＞

- (1)浮腫が比較的女性の多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- (2)1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。
- (3)インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。
- (4)一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

【組成・性状】

アクトス錠15 アクトス錠30

【使用上の注意】

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)次に掲げる患者又は状態
1)心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋性、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者(循環血漿量の増加により心不全を発生させるおそれがある。)(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
2)肝又は腎機能障害(「禁忌」の項参照)
3)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起すおそれがある。]
4)栄養不良状態、肌軟状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起すおそれがある。]
5)激しい筋肉運動[低血糖を起すおそれがある。]
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
(2)他の糖尿病治療薬を投与中の患者(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- 2. 重要な基本的注意
(1)循環血漿量の増加による考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(「薬量」、「慎重投与」の項参照)
1)心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
2)投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
3)服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
(2)心電図異常や心動悸増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照)
(3)本剤は他の糖尿病治療薬と併用した場合に低血糖症状を起すことがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

＜効能・効果に關する使用上の注意＞

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能亢進等)を有する疾患があることに留意すること。

【用法・用量】

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系薬剤又は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。

注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

- (4)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5)本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index = BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 μU/mL以上とする。
- (6)投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (7)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要があらわれる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意するうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (8)急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。
- (9)α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。
- (10)α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない(臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。
- (11)ビグアナイド系薬剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等 臨床症状・措置方法・機序等

4. 副作用
承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgが投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病治療薬との併用投与：男性3.9%(26/666例)、女性11.2%(72/643例)、インスリン併用投与：男性13.6%(3/22例)、女性28.9%(11/38例)]、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある[糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)]。また、低血糖発症例はインスリン併用時に多くみられている(本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病治療薬との併用投与：0.7%(9/1,308例)、インスリン併用投与：33.3%(20/60例)]。

市販後の使用成績調査(再審査終了時)では、3,421例中の556例(16.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(1)重大な副作用

- 1)心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心動悸増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)
- 2)循環血漿量の増加による考えられる浮腫(8.2%、112/1,368例)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。なお、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。(＜用法・用量に關する使用上の注意＞)の項参照)
- 3)AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認めら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。
- 4)他の糖尿病治療薬との併用で、低血糖症状(0.1~5%未満)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病治療薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。
- 5)筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**6) 間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸痛の異常(聴音)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、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7)腎臓病が再発した例が報告されている。

(2)その他の副作用

5%以上 0.1~5%未満 0.1%未満 頻度不明

4)消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振	
5)肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTPの上昇		
6)精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ	
7)その他	LDH及びCK(CPK)の上昇	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、骨折、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化

注2)血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。
 注3)重要な基本的注意②)の項参照
 注4)このような場合には投与を中止すること。
 注5)発現頻度:AST(GOT)0.86%(11/1,272例)、ALT(GPT)0.94%(12/1,276例)、ALP0.47%(6/1,272例)、γ-GTP0.95%(12/1,263例)
 注6)LDH上昇(5.63%、71/1,361例)やCK(CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。
 注7)外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
 [妊婦中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット胎児形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胎児死亡率の高値、出生後の生存率の低値が、ウサギ胎児形成期投与試験では、160mg/kg群で胎動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胎児死亡率の高値がみられている。]
 (2)授乳中の婦人に投与することを選択し、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(服用経験がない)。

8.適用上の注意

薬劑交付時: PTP包装の薬劑はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤脱により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9.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、ラット群の3.6mg/kg以上群に膀胱腫瘍がみられた。
 (2)家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis:FAP)のモデル動物であるMinマウスに薬劑(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。²¹⁾
 (3)本剤等のチアゾリジン系薬劑を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

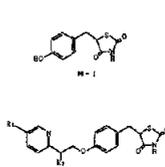
【薬物動態】

1.血中濃度
 健康成人男子にピオグリタゾンを経口投与した時、血中には未変化体及び代謝物-M-IV(M-IV)が検出され、そのうちM-IVは活性代謝物である。健康成人男子(8例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、未変化体及び活性代謝物の血中濃度は次のとおりである。

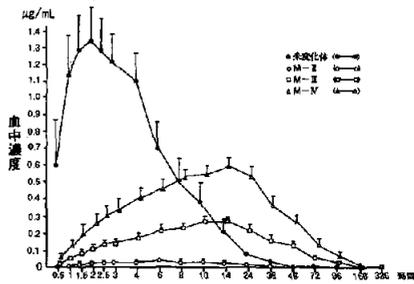
健康成人男子における血中濃度

	30mg空腹時投与(8例)			
	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	T _{1/2β} (h)
未変化体	1.4±0.2	1.8±0.4	11.6±2.2	5.4±1.7
M-II	0.04±0.02	4.8±2.5	0.4±0.3	—
M-III	0.3±0.0	11.5±2.1	12.8±2.1	35.0±4.7
M-IV	0.6±0.1	14.8±4.0	29.5±4.5	23.8±2.7

(平均値±標準偏差)



	R ₁	R ₂
未変化体	H ₂ C-H ₂ C-	H-
M-II	H ₂ C-H ₂ C-	HO-
M-III	H ₂ C-OC-	H-
M-IV	H ₂ C-	HC-
M-V	HOOC-H ₂ C-	H-
M-VI	HOOC-	H-



また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物濃度プロファイルに大きな差はなく、投与による影響はほとんどないと考えられる。
 なお、Wistar fattyラットに投与して調べた血糖低下作用において、M-II~IVの活性は未変化体より低い。

2.尿中排泄

健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である。⁴⁾

3.反復投与前の血中濃度

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は6~7日目ではほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はほとんどないと考えられる。⁴⁾

4.スルホニルウレア剤併用時の血中濃度

スルホニルウレア剤(グリベンタミド、グリトラジド)使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間投与した時、本剤の未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみと類似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない。⁴⁾

5.α-グルコシダーゼ阻害剤併用時の血中濃度

ゴグリボース使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者との結果と類似している。⁴⁾

6.ピオグリタゾン反復投与前の血中濃度

健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は本剤単独投与時の健康成人男子(8例)での結果と類似している。

7.その他

ピオグリタゾンの代謝にはチトクロームP450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の代謝酵素が関与している。また、ピオグリタゾンはチトクロームP450分子種別別チトクロームの代謝活性に対して、チトクロームP450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えない(in vitro)。

【臨床成績】

2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与した2重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善率が評価された821例の改善率(中等度改善)以上は50.8%(417/821例)である。
 さらに、長期投与試験(28~48週間以上投与)でも、空腹時血糖及びHbA_{1c}の下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている。
 なお、下記の治療効果不十分例を対象とした2重盲検比較試験の結果は次のとおりである。

- 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病**
 1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.08±1.47%(63例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。
- 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病**
 1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.24±1.33%(58例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。
- 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中の2型糖尿病**
 1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.91±0.89%(55例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。
- 食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン系薬劑を使用中の2型糖尿病**
 1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.67±0.89%(83例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。
- 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病**
 1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.22±1.11%(45例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

【薬効薬理】

本剤はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高めた結果、血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン信号伝達機構を正常化することによると推測される。

1.糖代謝改善作用

- (1)食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した2重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1.5-A Gの上昇が認められている。⁴⁾
- (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中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した2重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1.5-A Gの上昇、血中インスリンの下降が認められている。⁴⁾
- (3)食事療法、運動療法に加えてゴグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した2重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。⁴⁾
- (4)食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した2重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。⁴⁾
- (5)食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した2重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。⁴⁾
- (6)インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKAマウス、Wistar fattyラット)において、肥満型及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(スプレトゾンシ糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない。¹⁹⁾

2.耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾン(10~12日間投与)、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている。⁴⁾

3.インスリン抵抗性改善作用

- (1)食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率が認められている。¹⁹⁾
- (2)インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満型Zucker fattyラットにピオグリタゾン(14日間投与)し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている。¹⁹⁾
- (3)肥満型糖尿病であるKKAマウスの横隔膜のグリコーゲン含量及び副交感神経系末梢神経の神経伝達物質のインスリン刺激時の取り込みを増加させる。¹⁹⁾
- (4)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める。¹⁹⁾

4.作用機序

(1)末梢組織におけるインスリン作用増強
 Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強する(ex vivo)。また、Wistar fattyラットの副交感神経節由来の神経節筋細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び糖質合成亢進作用)を増強する(ex vivo)。¹⁹⁾

(2)肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターの活性を低下させ、糖産生を抑制する(in vivo)。¹⁹⁾

(3)インスリン受容体作用増強

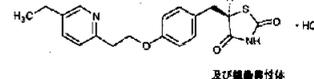
Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する(in vivo)。¹⁹⁾

(4)TNF-α産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF-α産生を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する(in vivo)。²⁰⁾

*【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: ピオグリタゾン塩酸塩
 (Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]
 化学名: (5R)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride
 分子式: C₂₁H₂₆N₂O₄S・HCl
 分子量: 392.50
 融点: 193℃(分解点)
 性状: ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mg/L塩酸試験液に溶ける。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1~20)は蛍光性を示さない。

【包装】

錠100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、500錠(バラ、10錠×50)
 錠300錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) 野矢良史 他: 薬理と治療, 24(12): 2597, 1996.
- 2) Saenz E. et al.: Nature Medicine, 4(9): 1058, 1998.
- 3) Laegreuve A.M. et al.: ibid., 4(9): 1053, 1998.
- 4) 平賀孝一 他: 臨床と研究, 74(5): 1194, 1997.
- 5) 坂 健一 他: ibid., 74(6): 1627, 1997.
- 6) 榎 健治 他: ibid., 74(5): 1217, 1997.
- 7) 葉子俊男 他: ibid., 74(5): 1540, 1997.
- 8) 葉子俊男 他: ibid., 74(5): 1250, 1997.
- 9) 葉子俊男 他: ibid., 74(5): 1278, 1997.
- 10) 葉子俊男 他: ibid., 74(6): 1491, 1997.
- 11) 葉子俊男 他: ibid., 74(6): 1515, 1997.
- 12) 高村成良 他: ibid., 74(6): 1614, 1997.
- 13) 葉子俊男 他: ibid., 74(6): 1557, 1997.
- 14) 葉子俊男 他: ibid., 74(6): 1589, 1997.
- 15) 畑田 隆 他: 薬理と治療, 25(2): 337, 1997.
- 16) Sugiyama Y. et al.: Arzneim-Forsch./Drug Res., 40(1), 3: 263, 1990.
- 17) Kawamori R. et al.: Diabetes Research and Clinical Practice, 41(1): 35, 1998.
- 18) Yamasaki Y. et al.: Tohoku J. Exp. Med., 193(3): 173, 1997.
- 19) Sugiyama Y. et al.: Arzneim-Forsch./Drug Res., 40(1), 4: 436, 1990.
- 20) Iiyakawa T. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2): 459, 1996.
- 21) Murase K. et al.: Diabetologia, 41(3): 287, 1998.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 ぐすり相談室
 〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
 フリーダイヤル 0120-566-587
 受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

添付文書見本

※2011年3月改訂(第5版)
*2010年10月改訂

インスリン抵抗性改善剤
— 2型糖尿病治療剤 —

日本標準商品分類番号 873969

処方せん医薬品^{※1)}

アクトスOD錠15
アクトスOD錠30

「タケダ」

ACTOS[®]OD Tablets 15 & 30

ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠

承認番号	英価収載	販売開始
15) 22200AMX00046	2010年5月	2010年7月
30) 22200AMX00047	2010年5月	2010年7月

貯法：室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。
(本品は高湿度の包装により品質保持をはかっている)
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕
- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前降種、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕
- 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕
- 重篤な腎機能障害のある患者
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

【組成・性状】

	アクトスOD錠15	アクトスOD錠30
1錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして15mg (ピオグリタゾン増量16.53mg)	ピオグリタゾンとして30mg (ピオグリタゾン増量33.06mg)
剤形	崩壊入りの錠剤 (口腔内崩壊錠)	
錠剤の色	黄褐色	黄褐色
識別コード	△ 376	△ 377
形状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面
直径(mm)	7.1	9.1
厚さ(mm)	2.8	3.6

添加物：結晶セルロース、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム、塩化ナトリウム、黄色三酸化鉄、クロスボロニン、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール

【効能・効果】

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服る。

- 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、運動療法に加えてピ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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖尿異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

【用法・用量】

- 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ピ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。
- 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- 1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。
- インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。
- 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 次に掲げる患者又は状態
 - 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
 - 肝又は腎機能障害 (【禁忌】の項参照)
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 他の糖尿病用薬を投与中の患者 (「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 循環血漿量の増加によると思われる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照)
 - 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
 - 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
 - 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照)
- 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。
- 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるため、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。
- α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。
- α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない(臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。
- ピグアナイド系薬剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・備考等
糖尿病用薬	左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるため、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には3割ではなくブドウ糖を投与すること。
スルホニルウレア系薬剤 グリブゾール	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には3割ではなくブドウ糖を投与すること。
ピグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 ブホルミン塩酸塩 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には3割ではなくブドウ糖を投与すること。
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース 等	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には3割ではなくブドウ糖を投与すること。
インスリン製剤	インスリン製剤との併用により低血糖症状が認められた場合には3割ではなくブドウ糖を投与すること。

糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意すること。また、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。
○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、 ナリチル酸塩、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブрат系の高血圧治療薬、 フルファンリン 等	
○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	
リファンピリン等のCYP2C8を誘導する薬剤	リファンピリンと併用するとピオグリタゾンのAUCが45%低下するとの報告があるため、リファンピリンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要場合には本剤を増量すること。

4. 副作用

承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgが投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%(26/665例)、女性11.2%(72/643例)、インスリン併用投与：男性13.6%(3/22例)、女性28.9%(11/38例)〕、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある〔糖尿病性網膜症発症例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)〕。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%(9/1,308例)、インスリン併用投与：33.3%(20/60例)〕。市販後の使用成績調査(再審査終了時点)では、3,421例中の556例(16.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(1) 重大な副作用

- 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

2) 循環血漿量の増加によると思われる浮腫(8.2%、112/1,368例)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。なお、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

3) AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、貧血(0.1%未満)があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

定期的に肝機能検査を実施し、異常が認めら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。

- 4)他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状(0.1~5%未満)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。
- 5)筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**6)間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、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、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7)胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

2)その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1)血液 ^{注2)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
2)循環器		血圧上昇、心動悸増大 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、胸悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3)過敏症 ^{注4)}		発疹、湿疹、掻痒		
4)消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5)肝臓 ^{注5)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇		
6)精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、脱力感、倦怠感、脱力感、しびれ		
7)その他	LDH及びCK(CPK)の上昇 ^{注6)}	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、鼻切れ	関節痛、ふるえ、意識障害、血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	発熱 ^{注7)}

注2)血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。
 注3)重要な基本的注意(2)の項参照
 注4)このような場合には投与を中止すること。
 注5)発現頻度:AST(GOT)0.86%(11/1,272例)、ALT(GPT)0.94%(12/1,276例)、ALP-P.0.47%(6/1,272例)、 γ -GTP 0.95%(12/1,263例)
 注6)LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK(CPK)上昇(5.00%、61/1,231例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分にを行うこと。
 注7)外国の臨床試験で、女性において骨節の発現頻度上昇が認められている。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胎・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胎・胎児死亡率の高値がみ

られている。]
 (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]
 7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.適用上の注意

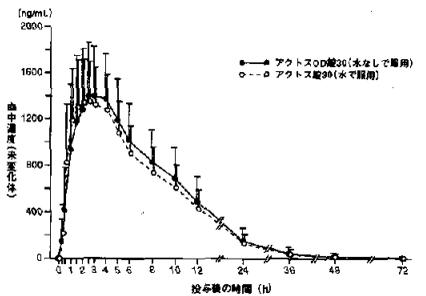
(1)薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
 (2)服用時:本剤は舌の上にせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

9.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/日以上に群に膀胱腫瘍がみられた。
 (2)家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis:FAP)のモデル動物であるMinマウスに薬剤(トログリタゾン及びピロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。²⁾
 (3)本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

【薬物動態】

1.血中濃度
 健康成人男子(62例)にアクトスOD錠30を水なしで、あるいはアクトス錠30を水ありでクロスオーバー法にて、朝食下にて単回投与した時、未変化体の血中濃度は次図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。なお、未変化体、活性代謝物(M-II~IV)の薬物動態学的パラメータは下表のとおりである。



未変化体	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)
アクトスOD錠	1548.6 ± 477.92	2.726 ± 1.0852	16,292.6 ± 6,540.00	6.777 ± 2.3161
アクトス錠	1462.7 ± 386.29	2.162 ± 1.1368	15,536.7 ± 4,969.96	6.798 ± 2.3795
M-II	405 ± 13.73	8.275 ± 2.9516	666.8 ± 392.04	21.387 ± 23.0671
アクトス錠	385 ± 11.52	7.475 ± 3.2094	619.8 ± 325.10	18.830 ± 11.9438
M-III	271.8 ± 77.76	16.742 ± 6.2558	11,809.6 ± 3,372.04	26.195 ± 5.2975
アクトス錠	251.8 ± 66.43	15.645 ± 6.3918	11,322.3 ± 3,002.30	25.939 ± 6.6394
M-IV	598.0 ± 112.73	17.022 ± 7.1677	25,102.8 ± 6,062.33	25.683 ± 6.0510
アクトス錠	535.6 ± 107.02	16.097 ± 6.8202	23,875.3 ± 6,214.39	25.426 ± 5.5472

(平均値±標準偏差)

また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる。⁴⁾

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-II~IVの活性は未変化体より弱い。

2.尿中排泄

健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である。³⁾

3.反復投与時の血中濃度

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休業)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は6~7日目では定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる。⁴⁾

4.スルホニルウレア剤併用時の血中濃度

スルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド)使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間投与した時、本剤の未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみでの2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない。⁵⁾

5. α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の血中濃度

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している。⁶⁾

6.ピオグリタゾン系薬剤併用時の血中濃度

メトホルミン反復投与中の健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は本剤単回投与時の健康成人男子(8例)での結果と近似している。

7.その他

ピオグリタゾンの代謝にはチトクロームP450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現ミクロゾームの代謝活性に対して、チトクロームP450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にはほとんど影響を与えない(*in vitro*)。

【臨床成績】⁷⁻¹⁴⁾

2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率(中等度改善以上)は50.8%(417/821例)である。さらに、長期投与試験(28~48週間以上投与)でも、空腹時血糖及びHbA_{1c}の低下は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている。

- 1.食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病
 1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.08 ± 1.47%(63例の平均値 ± 標準偏差)の低下が認められている。
 2.食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病
 1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.24 ± 1.33%(56例の平均値 ± 標準偏差)の低下が認められている。
 3.食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤使用中の2型糖尿病
 1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.91 ± 0.89%(55例の平均値 ± 標準偏差)の低下が認められている。

4.食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン系薬剤使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.67 ± 0.80%(83例の平均値 ± 標準偏差)の低下が認められている。

5.食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.23 ± 1.11%(45例の平均値 ± 標準偏差)の低下が認められている。

【薬効薬理】

本剤はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン信号伝達機構を正常化するによるものと推測される。

1.糖代謝改善作用

- (1)食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇が認められている。¹⁵⁾
 (2)食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの低下が認められている。¹⁶⁾
 (3)食事療法、運動療法に加えてボグリボース使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の低下が認められている。¹⁷⁾
 (4)食事療法、運動療法に加えてメトホルミン使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の低下が認められている。¹⁸⁾
 (5)食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の低下が認められている。¹⁹⁾
 (6)インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA⁺マウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない。²⁰⁾

2.耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾン10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている。²¹⁾

3.インスリン抵抗性改善作用

- (1)食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている。²²⁾
 (2)インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病患者であるWistar fattyラット及び肥満型Zucker fattyラットにピオグリタゾン14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている。²³⁾

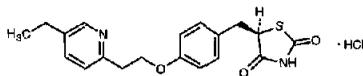
- (3)肥満型糖尿病であるKKAYマウスの膵臓のグリコーゲン
 成分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪分へのインスリン
 刺激時の糖取り込みを増加させる。¹²⁾
 (4)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生
 を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める。¹³⁾

4. 作用機序

- (1)末梢組織におけるインスリン作用増強
 Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリン
 の作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強する
 (ex vivo)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織
 由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコ
 ース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強する(ex vivo)。¹⁴⁾
 (2)肝におけるインスリン作用増強
 Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼ
 の活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活
 性を低下させ、糖産生を抑制する(in vivo)。¹⁵⁾
 (3)インスリン受容体作用増強
 Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン
 受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化
 し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性
 を亢進する(in vivo)。¹⁶⁾
 (4)TNF-α産生抑制作用
 Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF-α産生亢進
 を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する(in vivo)。¹⁷⁾

*【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



互ひ鏡像異性体

一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名：(5*R,S*)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]-
 thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C₂₆H₃₄N₂O₅·HCl

分子量：392.90

融点：193℃ (分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末
 である。N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノール
 にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、
 水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。
 N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示
 さない。

【包装】

- OD錠15：100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、
 500錠(10錠×50)
 OD錠30：100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、
 500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 1)前芝良宏 他：薬理と治療, 24(12)：2597, 1996.
 2)Saez E. et al. : Nature Medicine, 4(9)：1058, 1998.
 3)Lefebvre A-M. et al. : ibid., 4(9)：1053, 1998.
 4)平賀興香：臨牀と研究, 74(5)：1184, 1997.
 5)東 純一 他：ibid., 74(6)：1627, 1997.
 6)播 瑛治 他：ibid., 74(5)：1217, 1997.

- 7)兼子俊男 他：臨牀と研究, 74(6)：1540, 1997.
 8)兼子俊男 他：ibid., 74(5)：1250, 1997.
 9)兼子俊男 他：ibid., 74(5)：1278, 1997.
 10)兼子俊男 他：ibid., 74(6)：1491, 1997.
 11)兼子俊男 他：ibid., 74(6)：1515, 1997.
 12)高科成良 他：ibid., 74(6)：1614, 1997.
 13)兼子俊男 他：ibid., 74(6)：1557, 1997.
 14)兼子俊男 他：ibid., 74(6)：1589, 1997.
 15)池田 衡 他：薬理と治療, 25(2)：337, 1997.
 16)Sugiyama Y. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 40(I),
 3：263, 1990.
 17)Kawamori R. et al. : Diabetes Research and Clinical
 Practice, 41(1)：35, 1998.
 18)Yamasaki Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med., 183(3)：173,
 1997.
 19)Sugiyama Y. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 40(I),
 4：436, 1990.
 20)Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun.,
 223(2)：439, 1996.
 21)Murase K. et al. : Diabetologia, 41(3)：257, 1998.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
 〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
 フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社
 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

添付文書見本

**2011年3月改訂(第5版)
*2010年10月改訂

チアゾリジン系薬/ビグアナイド系薬配合剤
—2型糖尿病治療剤—

日本標準商品分類番号 873959

製薬 処方せん医薬品[®]

メタクト[®]配合錠LD
メタクト[®]配合錠HD
「タケダ」

METACT[®]Combination Tablets LD & HD
ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠

承認番号	薬価収載	販売開始
LD 22200AMX00312	2010年6月	2010年7月
HD 22200AMX00313	2010年6月	2010年7月

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。禁忌等の使用上の注意に特に留意すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 [ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。]
- 次に示す状態の患者 [乳酸アシドーシスを起こしやすいため]
1) 乳酸アシドーシスの既往
2) 透析患者 (腹膜透析を含む) [高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]
3) ショック、心不全、心筋梗塞、肺炎栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 [乳酸産生が増加する。]
4) 過度のアルコール摂取者 [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]
5) 脱水症
6) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
7) 高齢者 [高齢者への投与]の項参照
- 腎機能障害 (軽度障害を含む) [腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、乳酸アシドーシスを起こしやすいため。]
- 肝機能障害 [肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすいため。また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。]
- 重症ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。]
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすいため。]
- 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

	メタクト配合錠LD	メタクト配合錠HD
1錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして15mg (ピオグリタゾン塩酸塩16.50mg) メトホルミン塩酸塩500mg	ピオグリタゾンとして30mg (ピオグリタゾン塩酸塩33.06mg) メトホルミン塩酸塩500mg
剤形	フィルムコーティング錠	
錠剤の色	白色	帯黄白色
識別コード	321	322
形状	上面	下面
	側面	側面
直径 (mm)	13.7	14.2
短径 (mm)	8.7	9.2
厚さ (mm)	約6.5	約6.5

添加物: 結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化ナトリウム、黄色三酸化鉄 (配合錠HDにのみ含有)

【効能・効果】

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。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・原糖耐性異常、糖尿病類似の症状(慢性糖尿病、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- 原則として、既にピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)及びメトホルミン塩酸塩(メトホルミン塩酸塩として1日500mg)を併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)又はメトホルミン塩酸塩(メトホルミン塩酸塩として1日500mg)単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
- 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者(循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。)[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
 - 次に掲げる状態の患者 [乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。]
1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
2) 激しい筋肉運動
3) 感染症
 - ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、他の糖尿病用薬を投与中あるいは投与予定の患者 [「相互作用」、「重大な副作用」の項参照]
- 重要な基本的注意
 - 循環血漿量の増加による考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。[「禁忌」、「慎重投与」の項参照]
1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
4) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。[「その他の副作用」の項参照]
 - まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ持続性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。
 - ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前には本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。[「相互作用」の項参照]
 - 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
 - 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が判定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度 (Body Mass Index = BMI kg/m²) で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。
 - 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
 - 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
 - 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
 - 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない(使用経験はない)。

3. 相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
ヨード造影剤	併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリトラジド、 トルブタミド 等 スルホニルアミド系薬剤 グリブナール 速効型インスリン分泌促進剤 ナチグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグロトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 インスリン製剤	左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるため、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはシロップではなくブドウ糖を投与すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、 カリウム利尿剤、 ヤリチル利尿剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン、 蛋白同化ステロイド、 グアナチジン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン、 増進ホルモン、 利尿剤、 ピロジナミド、 インアジド、 ニコチン酸、 フェニチアジン系薬剤 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意すること。また、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。
リファンピシンのCYP2C8を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。

4. 副作用

- 承認時までに実施された試験でピオグリタゾン15mg又は30mg及びメトホルミン塩酸塩500mgを1日1回投与された例において208例中14例(6.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。
2型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。
- (1) 重大な副作用
- 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状、徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]
 - 乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す)があらわれ、予後不

注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いがある場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。

3) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。

なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている[ピオグリタゾン国内臨床試験：男性4.2% (29/687例)、女性12.2% (83/681例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で10.4% (44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4% (39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6% (30/282例)であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの傾向にあつては浮腫の発現に特に留意すること。

4) AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(原因不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 低血糖症(0.1~5%未満)があらわれることがあり、また、ピオグリタゾン系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用により低血糖症が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

6) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(原因不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**7) 間質性肺炎(原因不明)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸痛の異常(捻発音)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、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2) その他の副作用

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン15mg又は30mg及びメトホルミン塩酸塩500mgを1日1回投与された例において認められた主な副作用は下欄(1.9%)、浮腫(1.0%)であった。なお、ピオグリタゾン、メトホルミンそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 ^{注2)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注4)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^{注5)}		発疹、湿疹、痒疹		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲不振		

5) 肝臓 ^{注6)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTPの上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、脱力感、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH及びCK(CPK)の上昇 ^{注7)}	BUN及び尿素の上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿性網膜症の悪化	骨折 ^{注8)}

注2) 血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。
注5) 発現頻度: AST(GOT) 0.86% (11/1,272例)、ALT(GPT) 0.84% (12/1,276例)、ALP 0.47% (6/1,272例)、γ-GTP 0.55% (12/1,263例)

注6) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK(CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注7) 外国の臨床試験において、女性の骨質の発現頻度の上昇が認められた。

メトホルミン

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
1) 消化器 ^{注9)}	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良
2) 血液	貧血、白血球減少、血小板減少
3) 過敏症 ^{注10)}	発疹、痒疹
4) 肝臓	肝機能異常
5) 代謝異常	CK(CPK)上昇、ケトosis
6) その他	全身倦怠感 ^{注11)} 、頭痛、頭重、眩暈、筋力痛 ^{注12)} 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫

注4) このような場合には投与を中止すること。

注8) 乳酸アシドーシスの初期症状であるので注意すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下によるメトホルミンの排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ピオグリタゾンについては、ラット器管形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器管形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられた。また、メトホルミンでは、動物試験で胎奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

症状: 乳酸アシドーシスが起ることがある。〔副作用〕の乳酸アシドーシスの項参照
処置: アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、

更には穿孔をおこして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

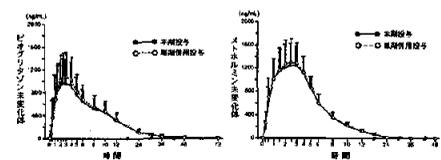
- ピオグリタゾン系薬剤(フェンホルミン1日100mg)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う2型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。⁹⁾
- ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。¹⁰⁾
- 家族性大腸腫瘍症(familial adenomatous polyposis: FAP)のモデル動物であるMinマウスにピオグリタゾンの類薬(ピオグリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。¹¹⁾
- ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。
- メトホルミンの長期投与によりビタミンB12の吸収不良があらわれることがある。
- インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすくなるとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子(82例)に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として30mg/500mg配合錠とピオグリタゾン塩酸塩30mg 1錠とメトホルミン塩酸塩250mg 2錠をクロスオーバー法により1日1回絶食下で経口投与した時のピオグリタゾン未変化体及びメトホルミン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



また、30mg/500mg配合錠のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II~IV)及びメトホルミン未変化体の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。⁹⁾

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	1,073.1 ± 407.59	2.5 ± 1.03	11,242.1 ± 3,679.00	10.4 ± 13.66
M-II	29.5 ± 14.56	7.6 ± 2.51	390.6 ± 248.75	25.2 ± 18.42
M-III	180.4 ± 58.37	17.2 ± 6.72	8,112.7 ± 2,454.85	32.7 ± 13.96
M-IV	427.8 ± 132.61	15.5 ± 6.69	19,159.5 ± 5,244.59	31.2 ± 13.40

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
メトホルミン	1,426.0 ± 387.41	2.8 ± 0.95	8,641.7 ± 1,698.97	4.4 ± 1.40

(平均値 ± 標準偏差)

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-II~IVの活性は未変化体より弱かった。

(2) 食事の影響

外国人の健康成人男子(28例)に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/850mg錠を空腹時又は高脂肪食後に投与した時、高脂肪食後投与時においてメトホルミン未変化体のC_{max}が約28%低下したが、メトホルミン未変化体のAUCとピオグリタゾン未変化体のAUC及びC_{max}に差はみられなかった。⁹⁾ (国内における承認用量は15mg/500mg及び30mg/500mgである。)

また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物動態学的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられた。なお、胃酸分泌低下剤(5例)にピオグリタゾン30mgのクエン酸添加錠又は非添加錠をクロスオーバー法で単回投与した時、ピオグリタゾン未変化体の体内動態に大きな差はなく、クエン酸添加の影響はみられなかった。⁹⁾

2. 蛋白結合率

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩をヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときの蛋白結合率は、いずれも98%以上であった。⁹⁾

3. 代謝

- ピオグリタゾンの代謝にはチトクロームP450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。⁹⁾ また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現ミクロゾームの代謝活性に対して、チトクロームP450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にはほとんど影響を与えなかった(*in vitro*)。⁹⁾
- メトホルミンはヒト体内では代謝されず¹⁰⁾、また、チトクロームP450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4に影響を与えなかった(*in vitro*)。¹⁰⁾

4. 排泄

- 健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IVが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった。¹⁰⁾
- メトホルミンはヒト体内では代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄された。¹⁰⁾

【臨床成績】

1. 食事療法、運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩を使用中の2型糖尿病

メトホルミン塩酸塩(1日250mg、1日2~3回)で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg 12週間、その後30mg 16週間併用投与したピオグリタゾン塩酸塩併用群と、プラセボ併用群でHbA1c値を比較検討した結果、ピオグリタゾン塩酸塩併用群で0.67 ± 0.80% (83例の平均値 ± 標準偏差)の下降が、プラセボ併用群では0.25 ± 0.92% (86例の平均値 ± 標準偏差)の上昇が認められた。

2. 食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩を使用中の2型糖尿病

ピオグリタゾン(15mg又は30mg)で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩を16週間投与した結果、メトホルミン塩酸塩250mgを1日2回併用投与した際のHbA1c値は0.45 ± 0.63% (204例の平均値 ± 標準偏差)の下降が、500mgを1日1回併用投与した際のHbA1c値は0.43 ± 0.52% (207例の平均値 ± 標準偏差)の下降が認められ、1回500mg 1日1回投与の1回250mg 1日2回投与に対する非劣性が検証された。

【薬効薬理】

ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン受容体のインスリン結合部に降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用^{13,14)}

インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKAマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さなかった。

2. 耐糖能改善作用^{13,14)}

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンに10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。

3. インスリン抵抗性改善作用

(1)インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンに14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。^{13,14)}

(2)肥満型糖尿病であるKKAマウスの横隔膜のグリコーゲン成分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪成分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。¹³⁾

(3)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。¹³⁾

4. 作用機序

(1)末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強した(ex vivo)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強した(ex vivo)。¹⁴⁾

(2)肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した(in vivo)。¹³⁾

(3)インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた(in vivo)。¹⁴⁾

(4)TNF-α産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF-α産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した(in vivo)。¹³⁾

メトホルミン塩酸塩

1. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物(マウス¹⁵⁾、ラット^{15,16)}、ウサギ¹⁷⁾等)において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール(ウサギ¹⁷⁾)、クロロプロマジン、クロロプロキセン(ラット¹⁶⁾)により抑制され、水素化炭角アルカロイド(ウサギ¹⁷⁾)により増強された。

2. 作用機序

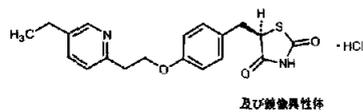
膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。¹⁸⁾

- (1)肝での糖新生抑制
- (2)末梢での糖利用促進
- (3)腸管からのグルコース吸収抑制

【有効成分に関する理化学的知見】

* ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式：



及び類似物

一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名：(5RS)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C₁₈H₂₀N₂O₅·HCl

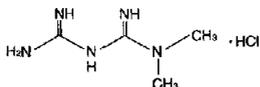
分子量：392.90

融点：193℃(分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にはほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

メトホルミン塩酸塩

化学構造式：



一般名：メトホルミン塩酸塩

(Metformin Hydrochloride) [JAN]

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：C₄H₁₁N₅·HCl

分子量：165.62

融点：約221℃(分解)

性状：メトホルミン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【取り扱い上の注意】

本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。[一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。]

【包装】

配合錠LD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)
配合錠HD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)

【主要文献】

- 1)前芝良宏 他：薬理と治療, 24(12)：2597, 1996.
- 2)UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group：Lancet, 352, 854(1998)
- 3)Saez E. et al.：Nature Medicine, 4(9)：1058, 1998.
- 4)Lefebvre A-M. et al.：ibid., 4(9)：1053, 1998.
- 5)生物学的同源性試験(社内資料)
- 6)Karim A. et al.：J. Clin. Pharmacol., 47(1)：48, 2007.
- 7)平賀興吾：臨牀と研究, 74(5)：1184, 1997.
- 8)ヒトP450分子種発現系マイクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 9)チトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 10)Scheen A.J.：Drug Safety, 28(7)：601, 2005.

11)Study No. AE-4997-G, Final Report

(Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)

12)東 純一 他：臨牀と研究, 74(6)：1627, 1997.

13)池田 衡 他：薬理と治療, 25(2)：337, 1997.

14)Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(1), 3：263, 1990.

15)Sugiyama Y. et al.：ibid., 40(1), 4：436, 1990.

16)Hayakawa T. et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2)：439, 1996.

17)Murase K. et al.：Diabetologia, 41(3)：257, 1998.

18)Prosk G. et al.：Arzneimittel-Forsch., 12(3)：314, 1962.

19)Opitz K. et al.：Deut. Med. Wochenschr., 87(2)：105, 1962.

20)Sterne J.：Therapie, 13：650, 1958.

21)小澤 光 他：日薬理誌, 67：12, 1971.

22)Kroneberg G. et al.：Arzneimittel-Forsch., 8(7a)：470, 1958.

23)Lee A. J.：Pharmacotherapy, 16：327, 1996.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、2011年6月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

D5

添付文書見本

**2011年6月改訂(第4版)
*2011年3月改訂

チアグリゾン系薬/スルホニルウレア系薬配合剤
— 2型糖尿病治療剤 —

日本標準商品分類番号 873969

薬業 処方せん医薬品[※]

ソニアス[®]配合錠LD
ソニアス[®]配合錠HD
「タケダ」

SONIAS[®]Combination TabletsLD & HD
ビオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
**LD	22300AMX0042	2011年3月	2011年6月
**HD	22300AMX0041	2011年3月	2011年6月

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

【警告】

重篤かつ遅延性の低血糖症を起すことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 [ビオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重負の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。]
- 重篤な肝又は腎機能障害のある患者 [低血糖を起すおそれがある。また、ビオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。]
- 重症ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。]
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起すおそれがある。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与)の項参照)
- 本剤の成分又はスルホニルウレア系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ソニアス配合錠LD	ソニアス配合錠HD
1錠中の有効成分	ビオグリタゾンとして15mg (ビオグリタゾン塩酸塩16.53mg)及びグリメピリド1mg	ビオグリタゾンとして30mg (ビオグリタゾン塩酸塩33.06mg)及びグリメピリド3mg
剤形	錠剤	錠剤
錠剤の色	白色～帯黄白色の層と帯赤白色の層	白色～帯黄白色の層と帯黄白色の層
識別コード	323	324
形状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面
直径(mm)	7.1	8.1
厚さ(mm)	約3.3	約3.3

添加物: 乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄(以上、全錠剤に配合)、三酸化鉄(ソニアス配合錠LDのみ配合)

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、ビ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。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- 本剤LD(ビオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg)については、原則として、既にビオグリタゾンとして1日15mg及びグリメピリド1日1mgを併用し状態が安定している場合、あるいはビオグリタゾンとして1日15mg又はグリメピリド1日1mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- 本剤HD(ビオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg)については、原則として、既にビオグリタゾンとして1日30mg及びグリメピリド1日3mgを併用し状態が安定している場合、あるいはグリメピリド1日3mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- ビオグリタゾン塩酸塩の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性に関する成績は限られている。
- 本剤投与中において、本剤の投与がビオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(ビオグリタゾン/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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ビオグリタゾンによる浮腫やグリメピリドによる低血糖等の副作用が発現するおそれがあるため、ビオグリタゾン及びグリメピリドの各単剤の用法・用量及び以下を考慮して、患者毎に本剤の用量を決めること。
- ビオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、グリメピリド1日1mg単剤の治療により効果不十分な女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、ビオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始することが望ましい。
 - 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、グリメピリド1日1mg単剤の治療により効果不十分な高齢者に投与する場合は、ビオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始することが望ましい。
 - グリメピリド1日3mg単剤の治療により効果不十分な場合は、浮腫、低血糖等に注意し、ビオグリタゾンとして1日30mgを上乗せすることが適切であるか慎重に検討すること。

- ビオグリタゾンとして1日30mg単剤の治療により効果不十分な場合は、原則としてグリメピリドの開始用量(1日0.5～1mg)から各単剤の併用療法を行うこと。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者 [循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照)
 - 次に掲げる低血糖を起すおそれのある患者又は状態
 - 肝又は腎機能障害 (【禁忌】の項参照)
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取者
 - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
 - 他の糖尿病薬を投与中の患者 (「相互作用」, 「重大な副作用」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 循環血漿量の増加による考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】, 「慎重投与」の項参照)
 - 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
 - 投与中は観察を十分にを行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
 - 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
 - 心電図異常や心胸部増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照)
 - 重篤かつ遅延性の低血糖を起すことがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。また、低血糖に関する注意及び対処方法について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
- 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度 (Body Mass Index=BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5µU/mL以上とする。
- 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- 本剤と他の糖尿病薬の併用における安全性は確立していない(使用経験はない)。

3. 相互作用

ビオグリタゾンは主として肝薬物代謝酵素CYP2C8で代謝され、他に複数の分子種が代謝に関与する。また、グリメピリドは主としてCYP2C9で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病薬 スルホニルウレア剤 グリベンクラミド、グリクワジド、トルブタミド等 速効型インスリン分泌促進薬 ナチグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アムリボース、ミグリトール ビグリアイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、プロホルミン塩酸塩 DPP-4阻害薬 フログリブチン安息香酸塩、シタグリブチン酸塩水和物、ビルダグリブチン GLP-1アナログ製剤 リラグルチド等 インスリン製剤	左記の糖尿病薬又は血糖降下作用を増強する薬剤と併用すると、低血糖症状が起ることがあるので、併用する場合には、血糖値等の患者の状態を十分に観察しながら、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 特にβ-遮断薬と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはシロップではなくブドウ糖を投与すること。 (「副作用」の項参照)
糖尿病薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 モノアミン酸化酵素阻害薬、フィブラート系の高脂血症治療薬、ワルファリン、プロベネシド、ビラゾロン系消炎薬、サリチル酸製剤、プロピオン系消炎薬、アリール酢酸系消炎薬、オキシカム系消炎薬、クラリスロマイシン、サルファ剤、クロラムフェニコール、テトラサイクリン系抗生物質、シプロフロキサシン、レボフロキサシン水和物、グアナジン、アゾール系抗真菌薬、シベンゾリンコハク酸塩、ジニピラミド、ビルメノール塩酸水和物等	左記の薬剤と併用すると、血糖降下作用の減弱による高血糖症状(眩暈・嘔吐・脱水、呼吸のアセトン臭等)が起ることがあるので、併用する場合には、血糖値等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
糖尿病薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、卵巣ホルモン、利尿薬、ピラジナミド、イソニアジド、リファンピシン、ニコチン酸、フェニチン系薬剤、フェニトイン、プレレリン酢酸塩等	リファンピシンと併用するとビオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要場合には本剤を調整すること。

注1) 処方せん医薬品: 注意—医師等の処方せんにより使用すること

4. 副作用

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mgを1日1回投与された68例中15例(24.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、グリメピリドの各薬剤で認められているものである。

(1) 重大な副作用

1) 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。(「慎重投与」の「重要な基本的注意」の項参照)

2) 低血糖(初期症状: 脱力感、高度の空腹感、発汗等)(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、本剤の投与により低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集注意力低下、精神障害、意識障害、痙攣等)が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。

また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。

3) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫(8.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。

なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている【ピオグリタゾン国内臨床試験: 男性4.2%(29/687例)、女性12.2%(83/681例)】。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症併発例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害併発例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症併発例で10.6%(30/282例)であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

4) AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認めら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。

5) 溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球減少(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* 7) 間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻発音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、肺マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2) 重大な副作用(類薬)

再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

承認時までに行われた試験で認められた主な副作用は浮腫、体重増加であった。なお、ピオグリタゾン、グリメピリドそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。

ピオグリタゾン

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 ^{注1)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注2)} 、心悸動異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^{注4)}		発疹、湿疹、痒疹		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲不振、食慾不振		
5) 肝臓 ^{注5)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTPの上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、他意感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH及びCK(CPK)の上昇 ^{注6)}	BUN及びカリウムの上昇、糸状蛋白及びカリシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、骨折 ^{注7)}	ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化

注1) 血液検査を定期的(3ヶ月に1回程度)に行うこと。
 注2) 「重要な基本的注意(2)」の項参照。
 注3) このような場合には投与を中止すること。
 注4) 発現頻度: AST(GOT) 0.86%(11/1,273例)、ALT(GPT) 0.94%(12/1,276例)、ALP 0.47%(6/1,273例)、γ-GTP 0.95%(12/1,263例)
 注5) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK(CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。
 注6) 外国の臨床試験で、女性において発熱の発現頻度上昇が認められている。

グリメピリド

	頻度不明
1) 血液	白血球減少、貧血、血小板減少
2) 肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇
3) 腎臓	BUNの上昇
4) 消化器	嘔吐、嘔吐、心窩部痛、下痢、便秘、腹部膨満感、腹痛
5) 過敏症	発疹、痒疹、光線過敏症
6) 精神神経系	めまい、頭痛
7) その他	電解質異常(血清カリウム上昇、ナトリウム低下等)、他意感、CK(CPK)の上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害、味覚異常

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下してあり、低血糖があらわれやすいため、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。【ピオグリタゾンについては、ラット胎仔形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胎・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ胎仔形成期投与試験で

は、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胎・胎児死亡率の高値がみられている。また、スルホニルウレア剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。グリメピリドの動物試験(ラット、ウサギ)では催奇形作用が報告されている。】

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。【ピオグリタゾン^{注1)}及びスルホニルウレア剤でラット乳汁中への移行が報告されている。】

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状: 低血糖が起こることがある。(「副作用」の項参照)

(2) 処置:

- 1) 飲食が可能な場合: ブドウ糖(5~15g)又は10~30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。
- 2) 意識障害がある場合: ブドウ糖液(50% 20mL)を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。
- 3) 血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。【PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。】

10. その他の注意

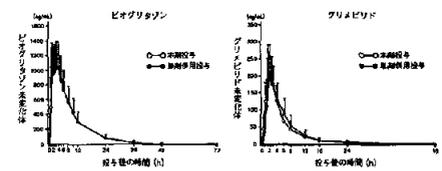
- (1) スルホニルウレア剤(トルブタミド1日1.5g)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。
- (2) イミにグリメピリドを投与した慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた *in vitro* 試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。
- (3) ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヶ月間強制経口投与した試験では、ラットの3.6mg/kg/日以上に群に膀胱腫瘍がみられた。
- (4) 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(トログリタゾン及びびロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。^{*)}
- (5) ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。
- (6) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいためとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人(7例)に対し、ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg配合錠とピオグリタゾンとして30mgとグリメピリド3mg(単剤併用投与)をクロスオーバー法により1日1回絶食下で単回経口投与した時のピオグリタゾン未変化体、グリメピリド未変化体の血漿中濃度推移は

下図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。^{*)}



配合錠投与時のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II~IV)及びグリメピリド未変化体の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。

測定物質	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
ピオグリタゾン	1,183±364.4	2.6±1.4	11,842±3,607.7	8.9±9.3
M-II	37.3±15.4	6.8±2.2	1,075.1±465.4	15.5±9.2
M-III	25.4±8.49	12.6±4.8	12,757.7±4,104.0	28.3±10.2
M-IV	50.8±136.9	13.3±6.3	28,422.2±6,984.2	27.3±9.0
グリメピリド	222.5±64.7	2.2±0.7	12,697.4±4,261.1	7.5±5.5

(平均値±標準偏差)

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、ピオグリタゾンの代謝物M-II~IVの活性は未変化体より弱い。

また、2型糖尿病患者を対象に1日1回グリメピリド1mg又は3mgの4週間反復投与時と1日1回ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mg配合錠の2週間反復投与時のグリメピリド血漿中濃度を比較したところ、ピオグリタゾンはグリメピリドの薬物動態に影響を与えないと考えられた。^{*)}

血漿中グリメピリド未変化体トラス濃度 (ng/mL)			
グリメピリド単剤投与時	配合錠投与時		
1mg投与	7.91±19.71	15mg/1mg配合錠投与	6.18±19.87
3mg投与	18.07±46.87	30mg/3mg配合錠投与	13.22±27.90

(平均値±標準偏差)

(2) 食事の影響(外国人データ)

健康成人(24例)を対象としたクロスオーバー試験で、ピオグリタゾン/グリメピリドとして45mg/4mg配合錠を高脂肪食摂取開始約30分後に投与した時、絶食投与と比較してピオグリタゾン未変化体のAUC及びC_{max}、グリメピリド未変化体のAUCのそれぞれの幾何平均比(高脂肪食摂取後投与/絶食下投与)90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、グリメピリド未変化体のC_{max}の幾何平均比(高脂肪食摂取後投与/絶食下投与)90%信頼区間は1.12~1.33であった。^{*)}

(本剤の国内承認用量は15mg/1mg及び30mg/3mgである。)

2. 蛋白結合率

[¹⁴C]ピオグリタゾンをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、いずれも98%以上であった(*in vitro*)。^{*)}

3. 代謝

ピオグリタゾンは主にCYP2C8で代謝され、他に1A1、1A2、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が代謝に関与しエーテル部の開裂、エチレン部分の酸化、エチル基の酸化などを受けてM-I~IVに代謝される。^{*)} また、ピオグリタゾンはCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった(*in vitro*)。^{*)} グリメピリドは主にCYP2C9の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける。^{*)}

参考: ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主にCYP2C9サブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続いてサイトゾールの酵素によってカルボン酸に変換されることが示されている。^{*)}

4. 尿中排泄

- (1)健康成人(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV-Vが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった。¹⁰⁾
- (2)健康成人男子6例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回経口投与した時、尿中にはグリメピリド代謝物のみが検出された。この代謝物は、シクロヘキシル環のメチル基の水酸化体及びカルボン酸体で、投与後24時間までに投与量の44.9%が尿中に排泄された。¹²⁾

【臨床成績】

グリメピリド使用中の2型糖尿病患者を対象に、グリメピリドに代えて1日1回ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg配合錠(31例)又は30mg/3mg配合錠(31例)を朝食前又は朝食後に8週間経口投与した結果、HbA_{1c}及び空腹時血糖値の投与前からの変化量は、両群とも有意な差が認められた。⁹⁾

	HbA _{1c}			空腹時血糖値		
	投与前値 (%)	変化量 (%)	一様本 t検定	投与前値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	一様本 t検定
15mg/1mg投与群	7.96±0.76	-0.59±0.56	p<0.0001	166.0±30.2	12.5±21.7	p=0.0032
30mg/3mg投与群	8.41±0.68	-0.55±0.64	p<0.0001	190.8±36.9	29.1±35.4	p<0.0001

(平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

ピオグリタゾン

1. 作用機序

ピオグリタゾンはインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

2. インスリン抵抗性改善作用

- (1)インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。^{14,16)}
- (2)肥満型糖尿病であるKKA^aマウスの精脂肪のグリコーゲン含量及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪面へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。¹³⁾
- (3)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。¹⁹⁾

3. 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖促進作用)を増強した(ex vivo)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成促進作用)を増強した(ex vivo)。¹⁴⁾

4. 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した(in vivo)。²⁰⁾

5. インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた(in vivo)。¹⁶⁾

6. TNF-α産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF-α産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した(in vivo)。¹⁷⁾

7. 糖代謝改善作用

- (1)食事療法、運動療法に加えてスルホニル尿素剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空

腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹⁴⁾

- (2)インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^aマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さなかった。^{13,14)}

8. 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。^{13,16)}

グリメピリド

1. 作用機序

グリメピリドは主に膵β細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進(腸作用)により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。また、in vitro試験において糖輸送担体の活性化等の関与が示されている。

2. 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

- (1)健康成人男子9例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度はグリメピリド投与時において有意に低下した。この時の血中インスリン濃度のC_{max}は、プラセボ投与時と比べグリメピリド投与時では有意差は認められなかったが、朝食後4時間までのAUCはプラセボ投与時と比べ有意に増加した。¹⁸⁾
- (2)ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、グリメピリドの血糖降下作用は投与1時間後から認められた。グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した。²⁰⁾

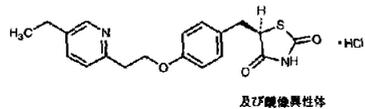
3. インスリン作用の増強

人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、グリメピリドの投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた。^{21,22)} また、グリメピリドはインスリン抵抗性KKA^aマウスへの長期経口投与により、高血糖及び高インスリン血症を改善した。²³⁾ 筋肉、脂肪組織を用いたin vitro試験において、糖輸送担体の活性化や糖輸送の増加等の機序による腸外作用の関与が報告されている。²⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式:



一般名: ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名: (5*R*)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式: C₁₈H₂₄N₂O₄S·HCl

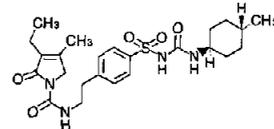
分子量: 392.90

融点: 193℃(分解点)

性状: ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

グリメピリド

化学構造式:



一般名: グリメピリド(Glibenclamide) [JAN]

化学名: 1-[4-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolidine-1-carboxamido)ethyl]phenylsulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea

分子式: C₂₄H₃₄N₄O₅

分子量: 490.62

融点: 205~208℃

性状: グリメピリドは白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

- 錠LD: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)
- 錠HD: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)

【主要文献】

- 1)前芝良宏 他: 薬理と治療, 24(12): 2597, 1996.
- 2)Saez E. et al.: Nature Medicine, 4(9): 1058, 1998.
- 3)Lefebvre A-M. et al.: ibid., 4(9): 1053, 1998.
- 4)ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績①(社内資料)
- 5)ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤臨床試験成績(社内資料)
- 6)ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績②(社内資料)
- 7)ピオグリタゾンのヒトP450分子種発現系ミクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 8)ピオグリタゾンのチクロロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 9)Niemi M. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 72: 326, 2002.
- 10)Yamazaki H. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., 43: 1317, 1993.
- 11)東 純一 他: 臨牀と研究, 74(6): 1627, 1997.
- 12)中島光好 他: 臨床医薬, 9(3): 503, 1993.
- 13)池田 衛 他: 薬理と治療, 25(2): 337, 1997.
- 14)Sugiyama Y. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(1), 3: 263, 1990.
- 15)Sugiyama Y. et al.: ibid., 40(1), 4: 436, 1990.
- 16)Hayakawa T. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2): 439, 1996.
- 17)Murase K. et al.: Diabetologia, 41(3): 257, 1998.
- 18)兼子俊男 他: 臨牀と研究, 74(6): 1515, 1997.
- 19)中島光好 他: 臨床医薬, 9(3): 535, 1993.
- 20)Geisen K.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., 38: 1120, 1998.
- 21)久保田昌嗣 他: 糖尿病, 38(6): 447, 1995.
- 22)久保田昌嗣 他: ibid., 35(Suppl. 1): 204, 1992.
- 23)Müller G. et al.: Diabetes Res. Clin. Pract., 28(Suppl.): S115, 1995.
- 24)Müller G. et al.: Diabetes, 42: 1852, 1993.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪府中央区道修町四丁目1番1号

調査結果報告書

平成 23 年 6 月 13 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〕	ラベタロール塩酸塩
〔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
〔備考〕	特になし
〔調査担当部〕	安全第二部

II. これまでの経緯

1. 国内における状況

ラベタロール塩酸塩（以下「本剤」という。）は、昭和 58 年 2 月に販売が開始され、現在、「本態性高血圧症」及び「褐色細胞腫による高血圧症」の効能・効果を有する $\alpha\beta$ 遮断性降圧薬として用いられている。

本剤の「使用上の注意」の「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が記載された背景については、以下のとおりである。

承認申請時に提出された資料によると、ラット経口投与における妊娠前及び妊娠初期投与試験では 150 mg/kg/日以下の投与量において、あるいは器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験では 50 mg/kg/日以下の投与量において、繁殖能に及ぼす影響、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。また、ウサギ経口投与における器官形成期投与試験では、100 mg/kg/日以下の投与量において、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。しかしながら、ヒトにおける使用経験が少ないことを考慮し、【妊婦・授乳婦への投与】の項に「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」と記載され、現在の添付文書の禁忌に相当する【次の患者には投与しないこと】の項に「妊婦」は記載されなかった。

その後、平成元年 1 月に本剤に係る再審査申請が行われ、同時期に β ブロッカー（メトプロロール酒石酸塩及びピンドロール）の再審査も行われており、いずれも【妊婦・授乳婦への投与】は同様の記載となっていたことから、厚生省（現厚生労働省）での審議の結果、 β 遮断作用を持つ薬剤はすべて表現が統一され、【次の患者には投与しないこと】の項に「妊婦」の記載をするよう指示され、追記するに至った。なお、再審査申請資料においては、使用成績調査期間に得られた 10,190 例中、妊婦に本剤を投与した例は 3 例あり、2 例が追跡調査可能であった。結果、その 2 例の児に異常は認められていなかった。

平成 18 年 2 月に社団法人日本産科婦人科学会から「塩酸ラベタロール錠の妊産婦への投与についての要望」（別添 2）が厚生労働省医薬食品局安全対策課に提出されたことを踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構」という。）は、本剤における当該禁忌事項の解除の妥当性について検討を行った。

2. 海外における状況

米国、英国、カナダ、オーストラリア等における本剤の添付文書の記載状況を確認した。なお、国内において、本剤は錠剤のみ承認されているため、錠剤での記載状況を確認した（別添 3）。

米国においては、妊婦は禁忌に設定されていない。ラット及びウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ 6 倍と 4 倍の経口投与量で催奇形性は認められず、ウサギでは、ヒト最大投与量の 1.7 倍以下の投与量を静脈内投与したところ、本剤による胎児への有害作用は認められなかった。しかし、妊婦における適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されておらず、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下「FDA」という。）による薬剤胎児危険度分類基準（FDA Pregnancy Category）では、カテゴリー C（動物を用いた生殖試験では、催奇形性、胎児毒性など有害事象が明らかにされており、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物）とされている。

また、英国においては、妊婦における高血圧症「Hypertension in Pregnancy」が適応症として承認されているが、本剤を妊娠第 1 三半期の妊婦に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされている。

カナダにおいても、妊婦は禁忌に設定されていないが、妊娠中の投与における本剤の安全性は確立しておらず、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合に投与するという記載になっている。

オーストラリアにおいては、妊娠初期「early pregnancy」のみ本剤の投与は禁忌である。ラット及びウサギにおける催奇形性は見られなかったが、50mg/kg の経口投与で胚致死作用が認められているとされている。妊娠後期及び分娩中における投与においては、胎児及び新生児に徐脈を引き起こす可能性があり、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合に投与するとされている。なお、オーストラリア薬物評価委員会（Australian Drug Evaluation Committee、ADEC）における本剤の胎児危険度分類（Prescribing medicines in pregnancy - An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）は、カテゴリー C（催奇形性はないが、薬理作用によって胎児や新生児に可逆的な障害を与える、または与える可能性がある薬物）とされている。

III. 機構における調査

1. ラベタロール塩酸塩の妊婦への使用に関する公表文献等、関連ガイドライン

(1) 公表文献等

本剤の妊婦への使用に係る安全性に関する文献について、動物試験に関する文献 6 報、臨床研究等に関する文献 43 報を収集・調査した（別添 4）。主なものは以下のとおりである。

ア 動物試験

本剤の承認申請時に提出されたラット及びウサギの主な催奇形性試験4報を以下に示す。

- Wistar ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験。雌のラット（各群 20 匹）に、9 週齢から 2 週間と妊娠 7 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 300 mg/kg/日）し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。300 mg/kg/日を投与された母動物は、投与 4 日から帝王切開まで有意に体重増加の抑制が認められた。胎児においては、300mg/kg/日投与群で胚致死率が軽度増加傾向を示したが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。¹
- 妊娠 Wistar ラット（各群 30 匹）に、妊娠 7 日から 17 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 350 mg/kg/日）し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、350mg/kg/日投与群で妊娠 15 日から分娩 4 日までの体重が低値であった。胎児においては、350mg/kg/日投与群で胚致死率の軽度の増加と体重の抑制傾向が、150mg/kg/日以上以上の投与群で尾椎骨の骨化遅延が見られたが、催奇形性は認められなかった。出生児においては、350mg/kg/日投与群で出生時体重が軽度に抑制されたが、その他異常は認められなかった。²
- 日本白色種の妊娠ウサギ（各群 10 匹）に、妊娠 6 日から 18 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、100 及び 200mg/kg/日）し、妊娠 29 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、200mg/kg/日投与群で、投与中期から帝王切開時まで軽度の体重増加抑制が認められた。胎児においては、同投与量で胚致死率の軽度の増加傾向が認められたが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。³
- 妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）に、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの期間、本剤を経口投与（0、50、150 及び 300 mg/kg/日）し、母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物では、300mg/kg/日投与群で流産、流涙が発現し、難産や授乳期間中の死亡が認められた。150mg/kg/日以上以上の投与群で体重増加抑制、摂餌・摂水量の低値が認められた。児では同投与量で生後 4 日までに死亡児が増加したが、4 日以降変化は見られなかった。150mg/kg/日以上以上の投与群で体重増加抑制が認められたが、発育分化、機能検査や外形、内臓及び骨格検査、繁殖能の検査に異常は認められなかった。⁴

また、他にも動物試験が行われ、その結果が報告されている。「*Drugs in Pregnancy and Lactation*」(Briggs GG ら, 2008, 8th ed) の動物試験の該当部分を以下に抜粋する。⁵

「ラベタロールはラットとウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ 6 倍と 4 倍の経口投与量で催奇形性は認められていない。しかしながら、ヒト最大投与量で胎児吸収の増加が両方の種で認められている。ウサギでは、ヒト最大投与量の 1.7 倍以下の量を静脈内投与したところ、本剤による胎児への有害作用は認められなかった。」

イ 臨床研究等

催奇形性に関する疫学研究として、第 1 三半期の使用に係る疫学研究の報告は収集されなかった。

妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン 2009（日本妊娠高血圧学会編）によると、妊娠高血圧症候群に対して第一に使用が推奨されている降圧薬は、ヒドララジンの経口投与若しくはメチルドパの経口投与（効果不十分の場合、第二選択薬としてヒドララジン（静注）若しくはニカルジピン（持続静注））である。また、高血圧合併妊娠において、妊娠初期からの長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパである。⁶そこで、妊娠の第 2 三半期以降の本剤の有効性及び安全性に関しては、既存の治療と本剤投与における比較試験を中心に調査した。以下に主な報告の概要を示す。

- 重症の妊娠高血圧腎症と妊娠中の高血圧患者を対象とした、本剤とヒドララジンの無作為化比較試験。急性期の治療として、本剤静脈内投与群（10 例は 20 mg を投与、拡張期血圧が 100 mmHg 以下になるよう 10 分毎に 10～50 mg を投与する群、30 例は 20、40、80、80、80mg を 10 分毎に投与し累積投与量が 300 mg になるまで、または拡張期血圧が 100 mmHg 以下になるよう投与：計 40 例）とヒドララジン静脈内投与群（拡張期血圧が 100 mmHg 以下になるよう 5mg を 10 分毎に投与：20 例）で有効性及び安全性を比較検討した。結果、本剤投与群はヒドララジン投与群と比較して早く血圧降下作用が発現したが、血圧降下度はヒドララジン投与群の方が大きかった。これは血圧をコントロールするのに必要な本剤の量が患者間でかなり変動があったためと考えられた。本剤投与群では、分娩中に母体において過度の血圧低下や胎児の心拍数の変化等は認められなかった。また、出生後において、本剤投与群で新生児に徐脈や低血圧は認められなかったが、ヒドララジン投与群では 2 例に新生児仮死が認められた。⁷
- 妊娠 26 週以降の軽度～中等度妊娠高血圧症候群の患者を対象とした、本剤とメチルドパの無作為化比較試験。本剤投与群（100 mg を 1 日 3 回投与：54 例）とメチルドパ投与群（250 mg を 1 日 3 回：50 例）において、有効性及び安全性を比較検討した。結果、メチルドパ投与群の 10 例は蛋白尿が認められたが、本剤投与群では認められなかった。また、本剤投与群はメチルドパ投与群と比較して効果的に血圧をコントロールすることができ母体の副作用が少なかった。治療期間や妊娠期間は両群で同様の結果であった。胎児又は新生児における転帰（分娩中の胎児心拍数、アプガースコア、出生体重、新生児室での管理率、胎盤重量）については両群で差は認められなかった。⁸
- 高血圧の妊婦を対象とした、母体の薬物治療の有効性及び周産期のリスクを評価している無作為化比較試験を用いてメタ解析を行った（1966 年 12 月～1997 年に公表された試験及びハンドサーチ等を含む）。解析の結果、軽症から中等度の高血圧の妊婦における、降圧薬の経口投与の無作為化比較試験は 23 報（1349 例）収集された。大部分は中等度の高血圧患者であり、第 2 三半期の遅い時期または第 3 三半期の試験であった。各試験において、治療薬群は、 α ブロッカー、Ca 拮抗薬及び他の治療薬（ヒドララジン、クロニジン、ketanserin 等）群、対照群は最も一般的に使用されるメチルドパ等の群であった。うち本剤の比較試験は 5 報含まれていた。23 報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果及び周産期のアウトカムに差は認められなかった。また、第 3 三半期における、中等度から重症の高血圧妊婦での降圧薬の静脈内、舌下

または経口投与の無作為化比較試験は12報(570例)収集された。各試験において、治療薬群は、本剤、ニフェジピン(経口又は舌下)、メチルドパ、ウラビジル及びketanserin群、対照群はヒドララジン及びdiazoxide群であった。うち本剤の比較試験は5報含まれていた。12報の検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果が良好である傾向が認められたが、周産期のアウトカムである新生児徐脈においては発現が高かった。新生児徐脈に関しては、本剤の試験のみでの解析であった。また、本剤投与群と対照群の比較のみで母体の治療効果や周産期アウトカムを解析したところ、本剤投与群は対照群(ヒドララジン及びdiazoxide)と比較して、母体において追加治療を必要とする例に差は認められなかったが、本剤投与群で母体の低血圧の発現は有意に少ない結果であった。⁹

- 妊娠中の中等度から重症高血圧治療における、ヒドララジンと短時間作用型降圧薬の無作為化比較試験(1966年～2002年9月に公表)を用いてメタ解析を行った。解析の結果、21報が条件に一致し、ニフェジピン、本剤、ketanserin、ウラビジル、エポプロステノール及びisradipineの比較試験であり、このうち、ヒドララジンと本剤の比較試験が5報含まれていた。両群で母体の持続的な重症高血圧の発現に差はなかったが、母体の低血圧を含む副作用の発現は本剤投与群の方が少なかった。胎児心拍数への悪影響及び死産については両群に差は認められなかった。¹⁰
- 軽症から中等度高血圧の妊婦を対象に、経口βブロッカーの有効性等を検討するため、無作為化比較試験を用いてシステマティックレビューを行った。本剤を含むβブロッカーと他の治療(多くはメチルドパ、ヒドララジン等)を比較している試験は、18報収集された。結果、両群で母体と周産期における有益性に差は認められなかった。また、本剤を含むβブロッカー投与群は、他の治療薬投与群と比較して妊娠週に比して小さい児のリスクが低い結果(Relative Risk: 0.69)であったが、95%信頼区間は0.48-0.99であった。¹¹

本剤の予測可能な新生児への影響として、薬理学的作用から交感神経遮断症状が考えられるが、当該作用を検討している報告の概要を以下に示す。

- 出産前に少なくとも7日間本剤を投与されていた(最後の投与は出産12時間以内)母親から出生した児11例と、正常血圧で未治療の母体から出生した児11例において、生後72時間にわたり交感神経遮断症状を比較検討した。結果、本剤の治療を受けた母親から出生した児は、軽度の一過性収縮期血圧低下を示したが、72時間後には対照群との差は消失した。血糖値については正常範囲内であったが下限値付近であった。低血糖や低酸素症を起こした児は認められなかった。¹²

また、本剤投与後の母体及び胎児の血流に関する報告があり、以下に主な報告の概要を示す。

- 高血圧の妊婦15例を対象に、第3三半期に本剤1mg/kgを静脈内投与し、胎盤内の放射活性をシンチグラフィで測定した。子宮胎盤血流は本剤投与前と投与30分後に測定された。結果、投与後に母体の血圧は投与前と比較して有意に下がったにもかかわらず、

子宮胎盤血流の低下は見られなかった。¹³

- 妊娠高血圧腎症の妊婦を対象に、1～2週間、本剤を300～600mg/日経口投与する群9例と、安静群10例に分け、止血帯なしで静脈血を採取し、血流レオロジー、血圧等を測定した。本剤投与群は投与前と投与後に、安静群は安静前と安静後に測定された。結果、本剤投与群では投与前と比較して投与後の血圧は有意に下降した。血流レオロジーについて、いずれの群でも変化は認められなかった。¹⁴
- 妊娠高血圧腎症の妊婦13例(妊娠30～39週で出産3～10日前)を対象に、本剤1mg/kgを静脈内投与し、胎盤及び胎児の血流を測定した。血流は投与前と投与30～40分後に測定された。結果、母親の収縮期及び拡張期の動脈圧や平均の動脈圧は低下したが、母体及び胎児の脈拍に影響は認められなかった。胎児の絨毛間腔、胎児臍静脈及び下行大動脈にも影響しなかったが、胎盤の血管抵抗は減少した。¹⁵

(2) 関連ガイドライン

ア 国内ガイドライン

妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン2009において、妊娠高血圧症候群(妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではないもの、pregnancy induced hypertension、以下「PIH」という。)の患者に降圧療法が推奨される状態として、以下の記載がある。⁶

「軽症高血圧のPIH妊婦に対し、原則として降圧薬療法を控える。重症高血圧のPIHに対しては母体脳血管障害の防止と早期発症型の妊娠継続を図るためにも降圧薬療法が必要である。」

そして、PIH管理の基本の項の高血圧薬物療法②に、妊婦に対して使用する降圧薬として以下の記載がある。

「第一選択薬のヒドララジン(経口)、あるいはメチルドパ、効果が不十分な場合には、第二選択薬として(静注)、あるいはニカルジピン(持続静注)、もしくはニフェジピン(長時間作用型錠剤;本邦妊婦禁忌薬)、ラベタロールに変更するか、またはラベタロール(経口)あるいはニフェジピン(経口)を第一選択薬に追加して用いる。ただし、重症妊娠高血圧症候群(PIH)に対する有益性が明らかなニフェジピン錠、ならびにラベタロールの投与に際しては、我が国では禁忌薬であるので十分な説明と同意が求められ、特に前者では過度な降圧にならないよう管理することが重要である。」

また、高血圧合併妊娠(妊娠前または妊娠20週以前に140/90mmHg以上の高血圧を認め、分娩後も12週以降に高血圧が持続する場合)の管理においては、以下の内容が推奨されている。

1. 降圧療法開始の判断は血圧の重症度、臓器障害の合併の有無によって異なる。
 - ・ 軽症高血圧(血圧140～160/90～100mmHg)で臓器障害のない一次性高血圧は経過観察してもよい。
 - ・ 重症高血圧例(160～180/110mmHg以上)では降圧薬投与を考慮し、軽症高血圧を降圧目標とする。

・臓器障害のある高血圧合併妊娠の場合は、重症高血圧および軽症高血圧でも降圧薬投与を考慮し、140/90 mmHg未満（110～140/80～90 mmHg）を降圧目標とする。

2. 妊娠初期から長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパが推奨される。

・妊娠中期以降または第二選択薬としては $\alpha\beta$ ブロッカー、Ca拮抗薬を考慮してもよいが、ニカルジピン注以外は添付文書上妊婦禁忌であり、十分な説明と同意が必要である。」

なお、当該ガイドラインにおいて、重症PIHの薬物療法の選択肢の一つとして本剤が挙げられているが、胎児徐脈に注意すべきとの情報が掲載されている。

産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011 においては、D. 妊娠中期・後期の異常・処置の「CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いは？」の項に、2. 入院後の管理として、メチルドパ、ヒドララジン以外に、以下の記載がある。¹⁶

「ニフェジピン、ラベタロール、ニカルジピンの経口投与も妊娠高血圧腎症時の降圧に有効で妊婦にも比較的安全に使用できる。しかし、保険適用はなく添付文書中では妊婦への投与は禁忌となっている。したがって、これら薬剤はインフォームドコンセント後に使用する。」

高血圧治療ガイドライン 2009 においては、第9章女性の高血圧の項の【妊娠に関連した高血圧】において、「主たる降圧薬はメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロールである。必要により、慎重にかつ患者との十分なインフォームドコンセントのもとにCa拮抗薬を用いる。」との記載であった。¹⁷

イ 米国ガイドライン

米国心肺血液研究所（National Heart Lung and Blood Institute、NHLBI）の関連組織である米国高血圧教育プログラム（National High Blood Pressure Education Program、以下「NHBPEP」という。）の報告によると、妊娠中の高血圧の第一選択薬はメチルドパとされ、メチルドパの認容性が悪ければ、代替薬として本剤を選択するとなっている。また、妊娠高血圧腎症における急性の重症高血圧症の治療として、一般的に使用されるのはヒドララジンの静脈内又は筋肉内投与であるが、第二選択薬として本剤の静脈内投与も効果的であり、その際、喘息とうっ血性心不全の患者には避けるべきであるとされている。¹⁸なお、国内では注射剤は承認されていない。

米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists、以下「ACOG」という。）の妊娠中の高血圧に関するガイドラインでは、メチルドパが一般的に投与されるが、メチルドパの代替薬として本剤が使用されとの記載がある。¹⁹

同学会の妊娠高血圧腎症と子癇の診断、管理に関するガイドラインにおいても、妊娠高血圧腎症にはヒドララジン若しくは本剤の静脈内投与が推奨されている。²⁰

米国合同委員会（Joint National committee、以下「JNC」という。）による高血圧の予防、発見、診断及び治療に関する第7次報告においては、妊娠中の高血圧の第一選択薬はメチルドパの投与である。他に本剤の経口投与、 β ブロッカー、Ca拮抗薬等が代替薬として挙げられているが、副作用が少ない点からメチルドパが好まれている。また、妊娠高血圧腎症における急性の重症高血圧の治療として、ヒドララジン静脈内投与、第二選択薬として

本剤の静脈内投与やニフェジピンの投与が記載されている。²¹

ウ 欧州ガイドライン

欧州高血圧学会（European Society of Hypertension、ESH）、欧州心臓病学会（European Society of Cardiology、ESC）による高血圧管理ガイドラインにおいては、妊娠中の高血圧症の項に、重症でない高血圧症では、経口投与によるメチルドパ、本剤、Ca拮抗薬及び（頻度は低いが） β ブロッカーが選択される。また、緊急の治療が必要である場合、本剤の静脈内投与やメチルドパ又はニフェジピンの経口投与が推奨されている。²²

エ 英国ガイドライン

英国の関連学会等（National Collaborating Centre for Women's and Children's Health、NCC-WCH）がまとめた、妊娠中の高血圧疾患管理のガイドラインでは、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症の女性には本剤が第一選択として使用される。妊婦、胎児及び新生児に対する副作用プロファイルを考慮した上で、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症の女性に、本剤以外の降圧薬の使用を提示することとしている。本剤の代替薬には、ニフェジピン及びメチルドパが含まれる。また、救命医療下の重症高血圧には、降圧薬の投与経路における利点は明らかになっていないが、本剤の経口又は静脈内投与、ニフェジピンの経口投与及びヒドララジンの静脈内投与が推奨されている。²³

英国高血圧学会（British Hypertension Society、以下「BHS」という。）による高血圧管理ガイドラインでは、妊娠中の高血圧にはメチルドパが選択され、Ca拮抗薬（特にニフェジピンの徐放製剤）、ヒドララジン及び本剤は第二選択薬である。²⁴

オ カナダにおけるガイドライン

カナダ産科婦人科学会（Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada、以下「SOGC」という。）による妊娠中の高血圧疾患の診断・教育・管理ガイドラインでは、重症の場合、本剤、ニフェジピンカプセル、ニフェジピン Intermediate錠及びヒドララジンが選択薬としてあげられ、重症でない場合は、メチルドパ、本剤、他の β ブロッカー（アセプトロール、メトプロロール、ピンドロール、プロプラノロール）及びCa拮抗薬（ニフェジピン）との記載がある。²⁵

カ オーストラリア・ニュージーランドにおけるガイドライン

オーストラリア・ニュージーランドの関連学会である Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand（以下「SOMANZ」という。）による、妊娠中の高血圧疾患の管理ガイドライン 2008 では、妊娠高血圧における重症高血圧の緊急治療には本剤、ニフェジピン、ヒドララジン及び diazoxide が選択薬である。維持治療においては、第一選択薬としてメチルドパ、本剤及びオクスプレノロール、第二選択薬としてヒドララジン、ニフェジピン及びプラゾシンである。²⁶

(3) 国内の使用状況

ア 旧日本妊娠中毒症学会（現日本妊娠高血圧学会）が平成7年に59施設を対象に行った重症妊娠中毒症ケースカード調査では36施設から回答があり、そのうち重症654例及び軽症652例について分析したところ、使用された薬剤は、ヒドララジン153例、Ca拮抗薬131例、硫酸マグネシウム71例、 $\alpha\beta$ （ β ）ブロッカー60例等であった。²⁷また、同学会が平成11年に90施設を対象に行った妊娠中毒症薬物療法の実態調査では70施設から回答があり、重症妊娠高血圧症例に対して、約60%の施設でCa拮抗薬や $\alpha\beta$ ブロッカーが選択されている実態が明らかになった。²⁸

イ 平成17年及び平成18年において産婦人科医及び内科医を対象に、妊娠中の高血圧に対する降圧薬の選択、Ca拮抗薬の使用に対する医師の考え及び経験を調査するためのアンケート調査が報告されている。産科医からの回答115通、内科医からの回答50通を用いて解析した結果、妊娠中の高血圧に対する降圧薬の第一選択として多かったのは、産婦人科医でヒドララジン経口製剤であり、次にメチルドパ経口製剤であった。一方内科医ではメチルドパ経口製剤、ヒドララジン経口製剤の順であり、第3選択薬以降では産婦人科医、内科医共にCa拮抗薬又は $\alpha\beta$ ブロッカーの回答が多かった。妊娠前から高血圧症である妊婦への対応については、産婦人科医、内科医共にCa拮抗薬が最も多く、次いで $\alpha\beta$ ブロッカー、 β ブロッカー、 α ブロッカーの順であった。²⁹

ウ 全国の大学医学部附属病院及び日本産科婦人科学会周産期登録施設のうち、2007年現在、分娩を実際に取扱っている208施設を対象として、妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関するアンケート調査を実施した。129施設からの回答を解析したところ、Ca拮抗薬の使用について、積極的投与又は消極的投与を考慮するとした医師は97%にのぼり、選択するとされた医薬品は、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピンの順に多かった。同様に、 $\alpha\beta$ ブロッカーの使用については、積極的投与又は消極的投与を考慮するとした医師は75%であり、選択するとされた医薬品は、プロプラノロール、プラゾシン、本剤、アテノロール、メトプロロール等であった。³⁰

エ 健康保険組合のレセプトデータ（（株）日本医療データセンター提供）を用いて本剤の処方を受けた女性について集計を実施した。平成17年1月から平成20年12月の間に本剤が処方された10～50歳の女性3名（平均年齢33歳）は、本剤処方月または前後1か月に産婦人科を受診しており、全員を対象者に設定した。（注：レセプトデータは「妊婦」を示す情報を持たないため、産婦人科の受診者は妊婦の可能性が高いと考え代替指標とした。）対象者のうち、本剤処方月または前後1か月に「妊娠高血圧症」関連の診断名（ICD-10病名）が付与された人は2名（66.7%/3名）であった。（ICD-10病名の内訳：O14明らかなたんぱく<蛋白>尿を伴う妊娠高血圧（症））

2. 国内副作用報告の集積状況

販売開始（昭和58年2月）以降平成23年4月30日までに企業が当局に報告した国内副作用報告を対象として、妊婦における本剤投与例を抽出した（別添5）。結果、5例の集積があり、内訳は、新生児の発汗異常、低体温が1例、新生児徐脈、新生児低血圧が2例（うち死亡1例）、新生児低血圧が1例であった。以上4例において、母親は妊娠高血圧のために妊娠中期以降に本剤を服用していた。もう1例は流産であり、情報が不足している症例であった。

機構は、海外における添付文書記載状況、公表文献、国内外の関連ガイドライン並びに国内副作用報告の調査結果を踏まえ、以下のとおり考える。

臨床現場における妊婦の高血圧症に投与可能な薬剤が限定され、妊娠継続が不可能となり胎児の予後を懸念しつつも早産に至らざるを得ない状況があることを考慮した上で、以下の理由から、本剤の使用に関する現状の妊婦に係る禁忌事項を改訂し、妊婦禁忌を解除することが妥当であると判断した。

- ① 欧米において、本剤は妊婦への投与が禁忌となっておらず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきとされていること。なお、英国においては妊婦における高血圧症「Hypertension in Pregnancy」が適応症として承認されている。
- ② 公表文献を調査した結果、動物試験では催奇形性が認められていないこと。また、ヒトでの催奇形性を調査した報告は抽出されなかったが、器官形成期を過ぎての使用についても、本剤の投与は、既存の治療法との比較において、有効性及び安全性が高い若しくは同等であること。
- ③ 国内外の関連ガイドラインにおいて、本剤は妊婦の降圧治療の選択薬となっていること。
- ④ 国内における使用実態として、多くの施設で使用されており、臨床上の必要性が一定程度認められること。
- ⑤ 国内の副作用報告を確認した結果、先天異常に係る副作用は報告されていないこと。
- ⑥ 胎児及び新生児において、徐脈が認められたとの報告等もあることから、投与に際して十分な観察を行うべき旨の注意喚起をすることが妥当であること。

専門委員より、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する機構の判断は妥当と評価された。また、専門協議において以下の意見が示された。

・ 脈拍の測定とは異なり、血圧測定は新生児全例で行われるとは限らず低血圧の発見が困難となる可能性はあるが、新生児における本剤の投与にあたっては、徐脈だけでなく低血圧についても注意喚起すべきではないか。

上記の専門委員の意見を踏まえ確認したところ、本剤の投与を受けた母親から出生した児で軽度の一過性収縮期血圧低下が認められたとの報告¹²や国内においても新生児の低血圧症例が報告されていることから、徐脈だけでなく血圧低下も注意喚起することが必要であると判断した。

IV. 総合評価

機構は、ラベタロールについて、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。

現行	改訂案
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) ～ (3) 略</p> <p>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]</p> <p>(5) 略</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) ～ (3) 略</p> <p>(4) 削除</p> <p>(5) 略</p>
<p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。]</p> <p>(2) 略</p>	<p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下とならないよう注意すること。胎児及び新生児に血圧低下、徐脈等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[妊婦への投与例において、胎児に徐脈等、新生児に血圧低下、徐脈等の症状が認められたとの報告がある。]</p> <p>(2) 略</p>

引用文献一覧

- 1 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 1 報) —ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験—。薬理と治療, 1981, 9, 45-56
- 2 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 2 報) —ラットの器官形成期投与試験—。薬理と治療, 1981, 9, 57-73
- 3 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 3 報) —ウサギの器官形成期投与試験—。薬理と治療, 1981, 9, 74-83
- 4 永岡隆晴ら. Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 4 報) —ラットの周産期および授乳期投与試験—。薬理と治療, 1981, 9, 85-99
- 5 Briggs GG et al. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1011-1013
- 6 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009, メジカルビュー社, 2009
- 7 Mabie WC et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1987, 70, 328-333
- 8 El-Qarmalawi-AM et al. Labetalol vs. methyldopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995, 49, 125-130
- 9 Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21 : Hypertension in Pregnancy. Management of pre-eclampsia. Elsevier Science Ltd, 2000, 279-295
- 10 Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 2003, 327, 955-960
- 11 Magee LA et al. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, Issue 1, CD002863
- 12 Macpherson M et al. The effect of maternal labetalol on the newborn infant. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986, 93, 539-542
- 13 Nylund L et al. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy. Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1984, Suppl 118, 71-73
- 14 Lang GD et al. Blood rheology in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: effects of blood pressure reduction with labetalol. *Br J Obstet Gynaecol*, 1984, 91, 438-443
- 15 Jouppila P et al. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986, 93, 543-547
- 16 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011, 日本産科婦人科学会事務局, 2011
- 17 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 2009
- 18 NHBPEP. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183, S1-S22
- 19 ACOG Committee on Practice Bulletin. Chronic Hypertension in Pregnancy. ACOG practice bulletin No.29. *Obstet Gynecol*, 2001, 98, 177-185
- 20 ACOG Committee on Practice Bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG practice bulletin No.33. *Obstet Gynecol*, 2002, 99, 159-167
- 21 Aram V et al. 7th report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment for High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003, 42, 1206-1252
- 22 Mancia G et al. 2007 Guidelines for Management Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, 25, 1105-1187
- 23 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy : the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf>)
- 24 Williams B et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004, 18, 139-185
- 25 SOGC. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. SOGC clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, No.206, S1-S48

- 26 SOMANZ. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY 2008
(http://www.somanz.org/pdfs/somanz_guidelines_2008.pdf)
- 27 日高敦夫ら. 重症妊娠中毒症の薬物療法【重症妊娠中毒症ケースカード調査 No.6】. 日本妊娠中毒症学会雑誌, 1998, 6, 203-214
- 28 中本収ら. 妊娠中毒症薬物療法の実態調査報告—特に適応外処方を含めた降圧療法について—に 適妊娠中毒症学会雑誌, 2000, 8, 1-23
- 29 神山紀子ら. 妊婦における高血圧治療薬の産婦人科医と内科医の使用実態調査—カルシウム拮抗薬を中心として—. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2009, 35, 267-280
- 30 吉川裕之ら. 臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究 H18 年度総括・分担研究報告書, 2007, 1-18

別添 1

調査対象医薬品一覧

ラベタロール塩酸塩

販売名		承認取得者	効能・効果	用法・用量
トランデオート錠 50mg、同錠 100mg	同錠	グラクソ・スミスクライン(株)	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症	通常、成人にはラベタロール塩酸塩として1日150mgより投与を開始し、効果不十分な場合には1日450mgまで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
アスクール錠 50、同錠 100	同錠	東和薬品(株)		
レスボリート錠 50mg、同錠 100mg	同錠	輔原製薬(株)		

平成23年4月現在



別添 2

平成 18 年 2 月 23 日

厚生労働省
医薬食品局長 福井 和夫 殿

社団法人 日本産科婦人科学会
理事長 武谷雄二
周産期委員会委員長 岡村州博

塩酸ラベタロール錠の妊産婦への投与についての要旨

塩酸ラベタロール錠は広く世界で妊娠高血圧症の妊産婦に投与され、その有効性、安全性に関する情報が蓄積されております。我が国では、添付文書上、妊産婦への投与は禁忌事項となっており、その根拠は動物実験で胎仔への移行が認められたことによるとされております。また、文献的には胎児及び新生児に徐脈を認めた症例が報告されております。

しかしながら、母体および児の状態を十分にモニターしながら投与することによって上記のような報告されている有害事象に適切に対処すれば、本薬剤を使用することにより、妊産婦の高血圧症に対し、現状より有効な治療を行うことができると考えられます。

他方で、臨床の現場では、妊産婦の高血圧症に対して投与可能な薬剤が極めて限定され、その結果として、妊娠継続が不可能となり、児の予後を懸念しつつ早産にいたらざるを得ない症例が多数存在しています。日本産科婦人科学会で平成 16 年度に実施した全国の産婦人科医療機関を対象とした調査を行いました。2199 施設に調査票を送付し、1141 施設から返信がありました。このうち塩酸ラベタロールについての回答があった施設は 507 施設でしたが、本薬剤の妊産婦への使用を「早急に適応拡大してほしい」と回答した施設が 178 施設 (35.1%)、「適応拡大してくればありがたい」と回答した施設が 218 施設 (48.0%) に上りました。

以上を踏まえ、塩酸ラベタロール錠の添付文書の禁忌事項の記載から「妊産婦への投与禁忌」を削除することを検討いただきたく、日本産科婦人科学会を代表してお願い申し上げます。

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： 塩酸ラベタロール

要約表 (様式)

1. 周産期医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要	販売名 (一般名)	トランデート錠 50mg、トランデート錠 100mg (塩酸ラベタロール)
	関係企業	アスクール アドプロール アミタロール レスポリート グラクソ・スミスクライン株式会社 東和 小社化工 鶴原
	剤型・規格	トランデート錠 50mg: 1 錠中に塩酸ラベタロールを 50mg 含有する トランデート錠 100mg: 1 錠中に塩酸ラベタロールを 100mg 含有する
	効能・効果	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症
※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	用法・用量	通常、成人には塩酸ラベタロールとして 1 日 150mg より投与を開始し、効果不十分な場合には 1 日 450mg まで漸増し、1 日 3 回に分割、経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
	その他	【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) この禁忌条項を削除する。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと 〔動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある〕。 この禁忌条項を削除する。 (2)授乳中の婦人に投与すること避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること〔母乳中へ移行することが報告されている〕。

	別添1の類型	2) 国内に同一有効成分及び同一剤型の医薬品はあるが、妊婦の必要な効能がないもの。 (イ) 妊婦の他の適応もないに該当する。 妊婦すべてに対して投与が禁忌とされている。
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	英国 (1977)、米国 (1985)、ドイツ (1977)、フランス (1979)、イタリア (1978) 等、世界約 70 カ国以上で承認取得。 ただし、現在、英国、米国等では GSK 以外の企業が販売
	販売名	Trandate Tablets Trandate Injection
	関係企業名	GlaxoSmithkline UCB Pharma Limited (英国) Watson Laboratories (米国) 他
	剤型・規格	Trandate Tablets : 1錠中に塩酸ラベタロールを 50mg, 100mg, 200mg, 300mg もしくは 400mg 含有する Trandate Injection : 5mg/ml の塩酸ラベタロールを 20ml アンブル中に含有する

	効能・効果	<p><代表例として英国の適応症を示す></p> <p>Trandate Tablets are indicated for the treatment of:-</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mild, moderate or severe hypertension 2. Hypertension in pregnancy 3. Angina pectoris with existing hypertension <p>(訳:トランデート錠は以下の治療に適応がある。)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 軽症・中等症または重症の高血圧症 2. 妊娠中の高血圧症 3. 高血圧を合併した狭心症) <p>Trandate Injection is indicated for the treatment of:-</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Severe hypertension, including severe hypertension of pregnancy, when rapid control of blood pressure is essential. 2. Anaesthesia when a hypotensive technique is indicated. 3. Hypertensive episodes following acute myocardial infarction. <p>(訳:トランデート注は以下の治療の適応がある。)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重症の妊娠高血圧症を含む重症高血圧症で迅速な血圧のコントロールが必要なとき 2. 低血圧麻酔が必要なとき 3. 心筋梗塞後の高血圧発作時)
--	-------	---

	用法・用量	<p><代表例として英国の用法・用量を示す></p> <p><Tablets> (抜粋)</p> <p>Hypertension</p> <p>Treatment should start with 100mg twice daily. In patients already being treated with antihypertensives and in those of low body weight this may be sufficient to control blood pressure. In others, increases in dose of 100mg twice daily should be made at fortnightly intervals. Many patients' blood pressure is controlled by 200mg twice daily and up to 800mg daily may be given as a twice daily regimen. In severe, refractory hypertension, daily doses up to 2400mg have been given. Such doses should be divided into a three or four times a day regimen.</p> <p>In the hypertension of pregnancy</p> <p>The initial dose of 100mg twice daily may be increased, if necessary, at weekly intervals by 100mg twice daily. During the second and third trimester, the severity of the hypertension may require further dose titration to a three times daily regimen, ranging from 100mg tds to 400mg tds. A total daily dose of 2400mg should not be exceeded. Hospital in-patients with severe hypertension, particularly of pregnancy, may have daily increases in dosage.</p> <p>(訳：妊娠高血圧症に対して)</p> <p>1 日 100mg 分 2 から開始し、1 週間ごとに増量し、1 回 100mg 1 日 2 回まで増量する。第 2 および第 3 半期では高血圧が重症化した場合 1 回 100mg から 400mg、1 日 3 回投与まで増量することが可能である。1 日 2400mg を超えるべきではない。妊娠中の重症高血圧症で入院中の患者は投与量を連日増量してもよい)</p> <p><他の適応症の用法・用量等は省略></p>
--	-------	---

	用法・用量	<p><Injection> (抜粋)</p> <p>Bolus injection</p> <p>If it is essential to reduce blood pressure quickly, as for example, in hypertensive encephalopathy, a dose of 50mg of Trandate should be given by intravenous injection over a period of at least one minute. If necessary, doses of 50mg may be repeated at five minute intervals until a satisfactory response occurs. The total dose should not exceed 200mg. After bolus injection, the maximum effect usually occurs within five minutes and the effective duration of action is usually about six hours but may be as long as eighteen hours.</p> <p>Intravenous infusion</p> <p>An alternative method of administering Trandate is intravenous infusion of a solution made by diluting the contents of two ampoules (200mg) to 200ml with Sodium Chloride and Dextrose Injection BP or 5% Dextrose Intravenous Infusion BP. The resultant infusion solution contains 1mg/ml of Trandate. It should be administered using a paediatric giving set fitted with a 50ml graduated burette to facilitate dosage.</p> <p>In the hypertension of pregnancy</p> <p>The infusion can be started at the rate of 20mg per hour and this dose may be doubled every thirty minutes until a satisfactory reduction in blood pressure has been obtained or a dosage of 160mg per hour is reached. Occasionally, higher doses may be necessary.</p> <p>(訳：妊娠高血圧症に対して)</p> <p>20mg/h から開始し、満足すべき血圧の下降が得られるまで、あるいは 160mg/h まで 30 分ごとに倍々に増量していく。ときにより大量投与が必要になることもある。</p>
	その他	

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	アメリカ、イギリスで承認された効能・効果及び用法・用量を持つもので、①に該当している。
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて	
<p>American College of Obstetricians and Gynecologists の Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologists Number 29, 2001 "Chronic Hypertension in Pregnancy"において、first-line の降圧薬とされているのは Methyldopa と Labetalol である。</p> <p>American College of Obstetricians and Gynecologists の Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologists Number 33, 2002 "Diagnosis and Management of Preeclampsia and eclampsia"において、Labetalol は hydralazine と並んで第一選択の降圧薬とされている。</p> <p>Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy (Can Med Assoc J Nov 1 1997; 157(9): 1245-54)によると、重症妊娠高血圧症に対しては hydralazine, labetalol, nifedipine の緊急投与が必要であり、それほど重症でない高血圧症に対しては methyldopa が first-line であり second-line は labetalol, pindolol, oxprenolol, nifedipine であると述べられている。</p>		
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	日本産科婦人科学会で平成 16 年度に実施した全国の産婦人科医療機関を対象とした調査では、本薬剤の妊産婦への使用を「早急に適応拡大してほしい」と回答した施設が 178 施設 35.1%、「適応拡大してくれればありがたい」と回答した施設が 218 施設 43.0%に上った。このことから、わが国では母児の生命の危険を生じる重症妊娠高血圧症に対する有効な薬剤に乏しい状況にあり、本薬剤の欧米諸国と同様の使用が強く求められている状況にあると考えられるため①に該当する。
	別添2 (イ) ②の該当性について	
	別添2 (イ) ③の該当性について	
	<p>評価理由</p> <p>本産科婦人科学会で平成 16 年度に実施した全国の産婦人科医療機関を対象とした調査では、本薬剤の妊産婦への使用を「早急に適応拡大してほしい」と回答した施設が 178 施設 35.1%、「適応拡大してくれればありがたい」と回答した施設が 218 施設 43.0%に上った。このことから、わが国では母児の生命の危険を生じる重症妊娠高血圧症に対する有効な薬剤に乏しい状況にあり、本薬剤の欧米諸国と同様の使用が強く求められている状況にあると考えられる</p>	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

7. 連絡先	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>日本産科婦人科学会 周産期委員会 海野信也 北里大学医学部産婦人科</p> <p>相模原市北里 1-15-1 北里大学医学部 TEL: 042-778-8111 FAX: 042-778-9433 e-mail: unno@med.kitasato-u.ac.jp</p>
--------	---

ラベタロール塩酸塩 海外添付文書との記載比較

日本	米国	英国
<p>販売名 トランデート錠 2009年10月改訂</p> <p>効能又は効果 本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症</p> <p>用法及び用量 通常、成人にはラベタロール塩酸塩として1日150mgより投与を開始し、効果不十分な場合には1日450mgまで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>禁忌（次の患者には投与しないこと） 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔動物（ラット）において本剤の胎児</p>	<p>販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂</p> <p>INDICATIONS AND USAGE: Trandate Tablets are indicated in the management of hypertension. Trandate Tablets may be used alone or in combination with other antihypertensive agents, especially thiazide and loop diuretics.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION: DOSAGE MUST BE INDIVIDUALIZED. The recommended initial dosage is 100 mg twice daily whether used alone or added to a diuretic regimen. After 2 or 3 days, using standing blood pressure as an indicator, dosage may be titrated in increments of 100 mg b.i.d. every 2 or 3 days. The usual maintenance dosage of labetalol HCl is between 200 and 400 mg twice daily.</p> <p>禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p>	<p>販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂</p> <p>4.1 Therapeutic indications Trandate Tablets are indicated for the treatment of:- 1. Mild, moderate or severe hypertension 2. Hypertension in pregnancy 3. Angina pectoris with existing hypertension</p> <p>4.2 Posology and method of administration Trandate tablets should be taken orally with food. <i>Adults:</i> In the hypertension of pregnancy The initial dose of 100mg twice daily may be increased, if necessary, at weekly intervals by 100mg twice daily. During the second and third trimester, the severity of the hypertension may require further dose titration to a three times daily regimen, ranging from 100mg tds to 400mg tds. A total daily dose of 2400mg should not be exceeded. Hospital in-patients with severe hypertension, particularly of pregnancy, may have daily increases in dosage. 禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p> <p>4.6 Pregnancy and lactation Although no teratogenic effects have been demonstrated in animals, Trandate should only be used during the first trimester of pregnancy if the potential benefit outweighs the potential</p>

日本	米国	英国
販売名 トランデート錠 2009年10月改訂	販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂	販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂
への移行が認められたとの報告がある ³⁾ 。 3) 藤野 明治ほか：応用薬理,21,817-833(1981)	times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. No reproducible evidence of fetal malformations was observed. Increased fetal resorptions were seen in both species at doses approximating the MRHD. A teratology study performed with labetalol in rabbits at IV doses up to 1.7 times the MRHD revealed no evidence of drug-related harm to the fetus. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Labetalol should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. <i>Nonteratogenic Effects:</i> Hypotension, bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression have been reported in infants of mothers who were treated with labetalol HCl for hypertension during pregnancy. Oral administration of labetalol to rats during late gestation through weaning at doses of two to four times the MRHD caused a decrease in neonatal survival. Labor and Delivery: Labetalol HCl given to pregnant women with hypertension did not appear to affect the usual course of labor and delivery.	risk. Trandate crosses the placental barrier and the possible consequences of alpha- and beta-adrenoceptor blockade in the foetus and neonate should be borne in mind. Perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia) has been rarely reported. Sometimes these symptoms have developed a day or two after birth. Response to supportive measures (e.g. intravenous fluids and glucose) is usually prompt but with severe pre-eclampsia, particularly after prolonged intravenous labetalol, recovery may be slower. This may be related to diminished liver metabolism in premature babies. Beta-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine foetal death, immature and premature deliveries. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the post-natal period. Intra-uterine and neonatal deaths have been reported with Trandate but other drugs (e.g. vasodilators, respiratory depressants) and the effects of pre-eclampsia, intra-uterine growth retardation and prematurity were implicated. Such clinical experience warns against unduly prolonging high dose labetalol and delaying delivery and against co-administration of hydralazine. 4.8 Undesirable effects Most side-effects are transient and occur during the first few weeks of treatment with Trandate. They include headache, tiredness, dizziness, depressed mood and lethargy, nasal congestion, sweating, and rarely, ankle oedema. Postural hypotension is uncommon except at very high doses or if the initial dose is too high or doses are increased too rapidly. A

日本	米国	英国
販売名 トランデート錠 2009年10月改訂	販売名 Trandate Tablet 2010年11月改訂	販売名 Trandate Tablet 2010年2月改訂
		tingling sensation in the scalp, usually transient, also may occur in a few patients early in treatment. Tremor has been reported in the treatment of hypertension of pregnancy. Acute retention of urine, difficulty in micturition, ejaculatory failure, epigastric pain, nausea and vomiting have been reported.

カナダ	オーストラリア
販売名 Trandate Tablet 2009年8月改訂	販売名 Trandate Tablet 2000年7月改訂
INDICATIONS AND CLINICAL USE For treatment of hypertension. TRANDATE® (labetalol hydrochloride) is usually used in combination with other drugs, particularly a thiazide diuretic. However, TRANDATE® may be tried alone as an initial agent in those patients in whom, in the judgement of the physician, treatment should be started with an alpha- beta-blocker rather than with a diuretic. TRANDATE® may be used in combination with diuretics and/or other antihypertensive agents to treat severe hypertension.	INDICATIONS: Treatment of all grades of hypertension.
禁忌の項には妊婦に関する記載なし	CONTRAINDICATIONS: 10. Lactation and early pregnancy (see Use in Pregnancy and Lactation).
PRECAUTIONS Use in pregnancy Although no teratogenic effects were seen in animal testing, the safety of the use of TRANDATE® during pregnancy has not been established. Labetalol crosses the placental barrier in women and has been found to bind to the eyes of fetal animals. TRANDATE® should be used in pregnant women only if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.	PRECAUTIONS: 1. Use in Pregnancy Pregnancy Category: C Beta-adrenergic blocking agents may cause bradycardia in the foetus and the newborn infant. During the final part of pregnancy and parturition these drugs should therefore only be given after weighing the needs of the mother against the risk to the foetus. Trandate is known to cross the placental barrier and has been found to bind to the eyes of foetal animals. Trandate has been used successfully in the treatment of hypertension arising in the second and third trimester of pregnancy. Trandate crosses the placental barrier and the possibility of the consequences of alpha-and beta- adrenoceptor blockade in the foetus and neonate should be borne in mind. Perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia) has been rarely reported. Sometimes these symptoms developed a day or two after birth. Response to supportive measures (eg intravenous fluids and glucose) is usually prompt but with severe pre-eclampsia, particularly after prolonged intravenous labetalol, recovery may be slower. This may be related to diminished liver metabolism in premature babies. Intra-uterine and neonatal deaths have been reported but other drugs (eg vasodilators, respiratory depressants) and the effects of pre-eclampsia, intra-uterine growth retardation and prematurity were implicated. Such clinical experience

カナダ	オーストラリア
販売名 Trandate Tablet 2009年8月改訂	販売名 Trandate Tablet 2000年7月改訂
	warns against unduly prolonging high dose labetalol and delaying delivery and against co-administration of hydralazine. Administration of Trandate in the first trimester of pregnancy is not recommended. Trandate does not appear to be teratogenic in rats or rabbits, but it is embryo-lethal when given in a dose of 50 mg/kg orally.
	ADVERSE REACTIONS: Musculoskeletal System: There has been one report of toxic myopathy. Tremor has been reported in the treatment of hypertension of pregnancy. Muscle cramps have been reported.

N o	文献タイトル及び出典	対象 成分名	文献の概要
非臨床試験			
1	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 1 報) - ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験 - 薬理と治療, 1981, 9, 45-56 報告書引用文献 1	ラベタロール	Wistar ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験。雌のラット (各群 20 匹) に、9 週齢から 2 週間と妊娠 7 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0, 50, 150 及び 300 mg/kg/日) し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。300 mg/kg/日を投与された母動物は、投与 4 日から帝王切開まで有意に体重増加の抑制が認められた。胎児においては、300mg/kg/日投与群で胚致死率が軽度増加傾向を示したが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。
2	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 2 報) - ラットの器官形成期投与試験 - 薬理と治療, 1981, 9, 57-73 報告書引用文献 2	ラベタロール	妊娠 Wistar ラット (各群 30 匹) に、妊娠 7 日から 17 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0, 50, 150 及び 350 mg/kg/日) し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、350mg/kg/日投与群で妊娠 15 日から分娩 4 日までの体重が低値であった。胎児においては、350mg/kg/日投与群で胚致死率の軽度の増加と体重の抑制傾向が、150mg/kg/日以上投与群で尾椎骨の骨化遅延が見られたが、催奇形性は認められなかった。出生児においては、350mg/kg/日投与群で出生時体重が軽度に抑制されたが、その他異常は認められなかった。
3	永岡隆晴ら Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 3 報) - ウサギの器官形成期投与試験 - 薬理と治療, 1981, 9, 74-83 報告書引用文献 3	ラベタロール	日本白色種の妊娠ウサギ (各群 10 匹) に、妊娠 6 日から 18 日までの期間、ラベタロールを投与 (0, 50, 100 及び 200mg/kg/日) し、妊娠 29 日に帝王切開して母動物及び胎児に及ぼす影響を検討した。母動物において、200mg/kg/日投与群で、投与中期から帝王切開時まで軽度の体重増加抑制が認められた。胎児においては、同投与量で胚致死率の軽度の増加傾向が認められたが、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。
4	永岡隆晴ら, Labetalol hydrochloride の生殖試験 (第 4 報) - ラットの周産期および授乳期投与試験 - 薬理と治療, 1981, 9, 85-99 報告書引用文献 4	ラベタロール	妊娠 Wistar ラット (各群 20 匹) に、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの期間、ラベタロールを経口投与 (0, 50, 150 及び 300 mg/kg/日) し、母動物及び児に及ぼす影響を検討した。母動物では、300mg/kg/日投与群で流産、流産が出現し、難産や授乳期間中の死亡が認められた。150mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌・摂水

			量の低値が認められた。児では同投与量で生後 4 日までに死亡児が増加したが、4 日以降変化は見られなかった。150mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制が認められたが、発育分化、機能検査や外形、内臓及び骨格検査、繁殖能の検査に異常は認められなかった。
5	Judlin Ph et al. Rat neonates renal function after beta-receptors and adrenoceptors blockade during pregnancy. <i>Arch Int Physiol Biochim Biophys</i> , 1992, 100, 355-359	ラベタロール	妊娠 Wistar ラットに妊娠 7 日から 18 日にラベタロール 10 及び 20mg/kg/日を注射し、児の腎機能等を調査した。20mg/kg/日投与群では対照群と比較して、出生した児の体重減少が認められた。また、10 及び 20mg/kg/日投与群でクレアチンクリアランス、尿/血漿クレアチニン比や尿素クリアランス等も減少した。
6	Morgan MA et al. Effects of labetalol on uterine blood flow and cardiovascular hemodynamics in the hypertensive gravid baboon. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1993, 168, 1574-1579	ラベタロール	子宮血流量に対するラベタロールの影響を調べるため、6 匹の妊娠後半期のヒヒを用いて測定を行った。ラベタロール (0.5, 1 及び 2 mg/kg) が無作為にそれぞれ 1 分以上かけて注入された。ラベタロール 1 または 2mg/kg という高用量では血圧の低下とともに子宮血流量が低下した。子宮血管抵抗は 1 及び 2mg/kg の投与の後、増加する傾向があったが、統計的な有意差はみられなかった。低用量 (0.5 mg/kg) のラベタロールは、明らかに妊娠ヒヒの血圧を子宮の血流に影響を与えることなく低下させた。
ヒト 疫学研究等			
7	Pasker-de Jong PC et al. Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study <i>BJOG</i> , 2010, 117, 1080-1086	ラベタロール及びメチルドパ	軽症から中等度の妊娠高血圧患者を対象に、ラベタロールまたはメチルドパを使用後に出生した児において、機能の発達度を調べるため後ろ向きコホート研究を行った。中枢神経の発達は 4~10 歳まで測定された。主要評価項目は、IQ、集中力、運動機能、小学校での行動であり、202 例の子供が解析対象であった (ラベタロール暴露群 58 例、メチルドパ暴露群 61 例、ベッド上安静群 83 例)。小学校時期の ADHD のリスクについて、ラベタロール暴露群は、メチルドパ暴露群と比較して、オッズ比 2.3 (95%信頼区間: 0.7-7.3)、ベッド上安静群と比較してオッズ比 4.1 (1.2-13.9) であった。睡眠障害はラベタロール暴露群又はベッド上安静群と比較して、メチルドパ暴露群で多く報告されたが有意差は認められなかった。他の機能発達の項目についても 3 群で有意差は認められなかった。
8	Magee LA et al. Oral beta-blockers for mild to	経口βプロ	軽症から中等度高血圧の妊婦を対象に、経口βブロッカ

	<p>moderate hypertension during pregnancy (Review), Cochrane Database Syst Rev, 2009, Issue 1, CD002863</p> <p>報告書引用文献 11</p>	<p>ッカー (ラベタロール含む)</p>	<p>一の有効性等を検討するため、無作為化比較試験を用いてシステマティックレビューを行った。ラベタロールを含むβブロッカーと他の治療(多くはメチルドパ、ヒドラルラジン等)を比較している試験は、18報収集された。結果、両群で母体と周産期における有益性に差は認められなかった。また、ラベタロールを含むβブロッカー投与群は、他の治療薬投与群と比較して妊娠週に比して小さい児のリスクが低い結果(Relative Risk: 0.69)であったが、95%信頼区間は0.48-0.99であった。</p>
9	<p>Cissoko H et al. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. Arch Pediatr, 2005, 12, 543-547</p>	<p>βブロッカー</p>	<p>子宮内でβブロッカーを曝露した新生児への影響を調査した。妊娠後期にβブロッカーを投与された44例の妊婦を報告した。フォローアップされた39例の児のうち、22例の新生児で副作用がみられ、そのうち19例で見られた副作用(例えば血糖低下、徐脈、低血糖及び低血圧)はβブロッカーの子宮内曝露によるものと考えられた。[Article in French]</p>
10	<p>Waterman EJ et al. Do commonly used oral antihypertensives alter fetal or neonatal heart rate characteristics? A systematic review. Hypertens Pregnancy, 2004, 23, 155-169</p>	<p>メチルドパ、ラベタロール、ニフェジピン及びヒドラルラジン</p>	<p>妊娠中の降圧薬の経口投与による胎児及び新生児の心拍数への影響を試験している無作為化試験等を用いて、システマティックレビューを行った。検索対象はラベタロール、ニフェジピン、メチルドパ、ヒドラルラジンとした。結果、18の無作為化比較試験(1,858例)、1の観察研究(22例)及び7のケースシリーズ(117例)がレビューされた。得られたデータからは、これらの薬剤が胎児又は新生児の心拍数等へ影響を及ぼすかどうかの結論を得ることはできなかった。最終的なデータが得られるまでは、胎児の心拍速度の変化が薬剤の影響を受けるとは結論付けられないが、当該影響には潜在的な母体又は胎盤の病態が関与するかもしれない。</p>
11	<p>Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ, 2003, 327, 955-960</p> <p>報告書引用文献 10</p>	<p>ヒドラルラジン、ニフェジピン、ラベタロール</p>	<p>妊娠中の中等度から重症高血圧治療における、ヒドラルラジンと短時間作用型降圧薬の無作為化比較試験(1966年~2002年9月に公表)を用いてメタ解析を行った。解析の結果、21報が条件に一致し、ニフェジピン、ラベタロール、ketanserin、ウラピジル、エポプロステノール及びisradipineの比較試験であり、このうち、ヒドラルラジンとラベタロールの比較試験が5報含まれていた。両群で母体の持続的な重症高血圧の発現に差はなかったが、母体の低血圧を含む副作用の発現はラベタロール投与群の方が少なかった。胎児心拍数への悪影響及び死</p>

12	<p>Elatrous S et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. Intensive Care Med, 2002, 28, 1281-1286</p>	<p>ラベタロール及びニカルジピン</p>	<p>産については両群に差は認められなかった。十分なエビデンスではないが、ヒドラルラジンは妊娠中の重症高血圧に第一選択薬として支持されないと考えられる。</p>
13	<p>Skoczynski M et al. Influence of labetalol on the resistance of human fetoplacental vessels in perfusion in vitro. Ginekol Pol, 2002, 73, 771-775</p>	<p>ラベタロール</p>	<p>ラベタロールのヒト胎児胎盤血管抵抗への影響に関する報告。ラベタロールは胎児胎盤血管の血流に影響しない。[Article in Polish]</p>
14	<p>Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21: Hypertension in Pregnancy. A review of clinical trials in pregnancy hypertension. Elsevier Science Ltd, 2000, 221-256</p> <p>報告書引用文献 9</p>	<p>降圧薬</p>	<p>高血圧の妊婦を対象とした、母体の薬物治療の有効性及び周産期のリスクを評価している無作為化比較試験を用いてメタ解析を行った(1966年12月~1997年に公表された試験及びハンドサーチ等を含む)。解析の結果、軽症から中等度の高血圧の妊婦における、降圧薬の経口投与の無作為化比較試験は23報(1349例)収集された。大部分は中等度の高血圧患者であり、第2三半期の遅い時期または第3三半期の試験であった。各試験において、治療薬群は、αβブロッカー、Ca拮抗薬及び他の治療薬(ヒドラルラジン、クロニジン、ketanserin等)群、対照群は最も一般的に使用されるメチルドパ等の群であった。うちラベタロールの比較試験は5報含まれていた。23報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果及び周産期のアウトカムに差は認められなかった。また、第3三半期における、中等度から重症の高血圧妊婦での降圧薬の静脈内、舌下または経口投与の無作為化比較試験は12報(570例)収集された。各試験におい</p>

			て、治療薬群は、ラベタロール、ニフェジピン（経口又は舌下）、メチルドパ、ウラビジル及び ketanserin 群、対照群はヒドララジン及び diazoxide 群であった。うちラベタロールの比較試験は 5 報含まれていた。12 報の検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果が良好である傾向が認められたが、周産期のアウトカムである新生児徐脈においては発現が高かった。新生児徐脈に関しては、ラベタロールの試験のみでの解析であった。また、ラベタロール投与群と対照群の比較のみで母体の治療効果や周産期アウトカムを解析したところ、ラベタロール投与群は対照群（ヒドララジン及び diazoxide）と比較して、母体において追加治療を必要とする例に差は認められなかったが、ラベタロール投与群で母体の低血圧の発現は有意に少ない結果であった。
15	El-Qarnalawi AM et al. Labetalol vs. methylodopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> , 1995, 49, 125-130 報告書引用文献 8	ラベタロール及びメチルドパ	妊娠 26 週以降の軽度～中等度妊娠高血圧症候群の患者を対象とした、ラベタロールとメチルドパの無作為化比較試験。ラベタロール投与群（100 mg を 1 日 3 回投与：54 例）とメチルドパ投与群（250 mg を 1 日 3 回：50 例）において、有効性及び安全性を比較検討した。結果、メチルドパ投与群の 10 例は蛋白尿が認められたが、ラベタロール投与群では認められなかった。また、ラベタロール投与群はメチルドパ投与群と比較して効果的に血圧をコントロールすることができ母体の副作用が少なかった。治療期間や妊娠期間は両群で同様の結果であった。胎児又は新生児における転帰（分娩中の胎児心拍数、アプガースコア、出生体重、新生児室での管理率、胎盤重量）については両群で差は認められなかった。
16	Hjertberg R et al. Comparison of outcome of labetalol or hydralazine therapy during hypertension in pregnancy in very low birth weight infants. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1993, 72, 611-615	ラベタロール及びヒドララジン	97 例の中等度から重症の妊娠高血圧腎症の妊婦を対象にラベタロール投与群とヒドララジン投与群に無作為に分け、出生児の転帰の比較検討を行った。それぞれ、7 例、8 例が超低出生体重児（ $\leq 1500g$ ）を出産した。両群で、帝王切開による出産の割合は同様であった。出生 5 分後のアプガースコアはヒドララジン投与群で低い傾向にあった。NICU で管理された時間、呼吸窮迫症候群の発現数も両群で差は認められなかった。ヒドララジン、ラベタロールどちらかで高血圧の治療をした場合、超出生体重児の転帰に差は認められなかった。
17	Pickles CJ et al. A randomised placebo	ラベタロール	妊娠 20～38 週の軽症から中等度の PIH の妊婦を対象と

	controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1992, 99, 964-968	ル	した、ラベタロール経口投与群 70 例とプラセボ群 74 例の無作為化比較試験。ラベタロール投与群では有意に血圧を低下させ、蛋白尿の発現頻度も低下した。しかし、出生前の入院日数、分娩誘発を必要とする例や選択的な帝王切開例、出生時の妊娠期間は両群で差は認められなかった。妊娠後期に発現した高血圧に対する薬物療法の適切性は疑問である。
18	Cruickshank DJ et al. Maternal obstetric outcome measures in a randomised controlled study of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy. <i>Clin Exp hypertens</i> , 1991, 10, 333-334	ラベタロール	妊娠 24～39 週の、最低血圧が 90mmHg 以上で蛋白尿を伴わない 114 例の妊婦を対象とした、ラベタロール経口投与群と降圧薬非投与群の無作為化比較試験。両群とも初妊婦と経産婦で層別された。初妊婦において、ラベタロール投与群で有意に出産前の入院期間の短縮が認められた。両群で早産、出産様式、出生児の平均体重に差は認められなかった。経産婦において、ラベタロール投与群の妊娠期間の延長、緊急帝王切開の減少、普通分娩の増加を示唆する傾向が認められた。
19	Pickles CJ et al. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. <i>Br J Obstet Gynecol</i> , 1989, 96, 38-43	ラベタロール	妊娠 20～38 週の、蛋白尿を認めない軽度～中等度 PIH 患者を対象とした、ラベタロール経口投与群 70 例とプラセボ群 74 例の無作為化比較試験。ラベタロール投与群はプラセボ群と比較して、母体の平均動脈圧の降下が大きかった。ラベタロール投与群で早産、新生児呼吸窮迫症候群と黄疸の発現が若干低かったが、子宮内発育遅延と新生児低血糖症は、両群で同じ頻度で認められた。周産期死亡の発現は認められなかった。ラベタロールは軽度～中等度の PIH に対して有効であると考えられた。
20	田中智子ら 塩酸ラベタロールによる妊娠中毒症の血圧管理 <i>日産婦東京会誌</i> 37,82-85	ラベタロール	昭和 60 年 1 月 1 日から昭和 62 年 6 月 30 日までの 2 年半の間に国立病院医療センターで分娩した 1756 例のうち、妊娠中毒症は 72 例（4.1%）で、そのうち重症妊娠中毒症は 24 例であった。24 例中、高血圧を主体とするものが 19 例で、そのうち中期ないし後期発症の 9 例にラベタロールを投与した。投与方法は 1 日 150～200mg から開始し、3～4 日ごとに増量し、最高 1 日 1000mg とした。結果、在胎週数は 35～39 週で、分娩様式は、9 例中 2 例は帝王切開、1 例は鉗子分娩であった。いずれの症例も 1 分後のアプガースコアは 8 ないし 9 点で、5 分後は 1 例を除き 10 点であった。低出生体重児は 7 例、SFD は 5 例であった。新生児への影響として低血圧、低血糖、呼吸抑制等が認められたが、出生後 3 日間の心拍

			数は全例正常範囲で、呼吸数は2例が一過性の多呼吸を示したが、他7例は正常であった。いずれの児も順調に経過した。次にラベタロール投与前と投与中及び分娩後のGestosis indexを比較した。治療に抵抗した1例を除いて、Gestosis indexは投与前の平均4.11と比較して投与中は3.44であり、有意に低かった。 ラベタロールを重症妊娠中毒症に用いてその効果と副作用について検討したが、9例中6例は600mg/日以上以上の投与を必要とした。血圧管理は良好で、母児共に副作用は認められなかった。
21	Lardoux H et al. Randomized, comparative study on the treatment of moderate arterial hypertension during pregnancy. methylodopa, acebutolol, abetalol. <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i> , 1988, 81, 137-140	ラベタロール、メチルドパ及びアセプトロール	妊娠中の高血圧患者を対象に、 β_1 , $\alpha\beta$ ブロッカーと標準治療薬のメチルドパを比較するために、63例の妊婦を3つのサブグループ(メチルドパ、アセプトロール、ラベタロール)に分け検討した。妊娠中の高血圧の標準治療であるメチルドパ投与群と比較して、アセプトロール及びラベタロール投与群は、母体及び胎児への有効性、安全性は同程度であった。ラベタロール投与群は、アセプトロール投与群と比較して新生児への低血糖のリスクが低いことから、より強力で安定な降圧薬と考えられた。[Article in French]
22	Ramanathan J et al. The use of labetalol for attenuation of the hypertensive response to endotracheal intubation in preeclampsia. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1988, 159, 650-654	ラベタロール	帝王切開予定の妊娠高血圧腎症患者を対象とした、ラベタロール静脈内投与群15例と対照群(麻酔導入前に降圧薬を投与しない)10例の無作為化比較試験。ラベタロールの血圧への効果と喉頭鏡検査、気管内挿管に関連した頻脈の反応について調査した。ラベタロール投与群において、20mgより至適血圧になるまで10mgずつ投与し全量1mg/kgになるまで投与したところ、喉頭鏡検査と気管内挿管時の高血圧と頻脈の減弱を認めた。ラベタロール投与群では平均動脈圧の過剰な減少を認めず、帝王切開における失血量は通常量であった。新生児アプガースコア、臍動脈pH、臍静脈pH及び血液ガスは両群で同程度であった。新生児における血圧低下、徐脈、低血糖などの副作用は、ラベタロール投与群で認められなかった。
23	Sibai BM et al. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term.	ラベタロール	妊娠26~35週の軽症妊娠高血圧腎症の患者200例を対象に、ラベタロール投与かつ安静の群と安静のみの群にわけ、ラベタロールの有効性を検討した無作為化比較試験。結果、ラベタロール投与群において収縮期、拡張期

	<i>Obstet Gynecol</i> , 1987, 70, 323-327		共に血圧が降下した。両群において、クレアチニン値、尿酸や尿蛋白値は、開始時と比較し出産時に有意に上昇した。平均妊娠期間の延長、出生体重、集中治療が必要な児の数、血ガスも両群で同程度であった。しかし、妊娠週に比して小さい児はラベタロール投与群で有意に多く、周産期死亡が1例認められた。ラベタロールの投与は出生前のアウトカムに影響しないが、胎児発育不全と関連していた。
24	Mabie WC et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. <i>Obstet Gynecol</i> , 1987, 70, 328-333 報告書引用文献7	ラベタロール及びヒドララジン	重症の妊娠高血圧腎症と妊娠中の高血圧患者を対象とした、ラベタロールとヒドララジンの無作為化比較試験。急性期の治療として、ラベタロール静脈内投与群(10例は20mgを投与、拡張期血圧が100mmHg以下になるよう10分毎に10~50mgを投与する群、30例は20, 40, 80, 80, 80mgを10分毎に投与し累積投与量が300mgになるまで、または拡張期血圧が100mmHg以下になるよう投与：計40例)とヒドララジン静脈内投与群(拡張期血圧が100mmHg以下になるよう5mgを10分毎に投与：20例)で有効性及び安全性を比較検討した。結果、ラベタロール投与群はヒドララジン投与群と比較して早く血圧降下作用が発現したが、血圧降下度はヒドララジン投与群の方が大きかった。これは血圧をコントロールするのに必要なラベタロールの量が患者間でかなり変動があったためと考えられた。ラベタロール投与群では、分娩中に母体において過度の血圧低下や胎児の心拍数の変化等は認められなかった。出生後において、ラベタロール投与群で新生児に徐脈や低血圧は認められなかったが、ヒドララジン投与群では2例に新生児仮死が認められた。
25	Plouin PF et al. Maternal effects and perinatal safety of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy. Comparison with methylodopa in a randomized cooperative trial <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i> , 1987, 80, 952-955	ラベタロール及びメチルドパ	軽度から中程度の高血圧妊婦176例を対象とした、ラベタロールとメチルドパの無作為化比較試験。ラベタロール投与群の方が少量で至適血圧に到達した。メチルドパ投与群において4例が子宮内胎児死亡で中絶し、ラベタロール投与群においては1例の新生児が生後一日で死亡した。出生体重、未熟児及びSGAの割合は同程度であった。心拍、血圧、呼吸回数及び血糖値においても両群で差は認められなかった。メチルドパよりもラベタロールで良好な血圧コントロールが得られ、胎児や新生児に対しても安全であると考えられた。

			[Article in French]
26	Macpherson M et al. The effect of maternal labetalol on the newborn infant. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1986, 93, 539-542 報告書引用文献 12	ラベタロール	出産前に少なくとも 7 日間ラベタロールを投与されていた(最後の投与は出産 12 時間以内) 母親から出生した児 11 例と、正常血圧で未治療の母体から出生した児 11 例において、生後 72 時間にわたり交感神経遮断症状を比較検討した。結果、ラベタロールの治療を受けた母親から出生した児は、軽度の一過性収縮期血圧低下を示したが、72 時間後には対照群との差は消失した。血糖値については正常範囲内であったが下限値付近であった。低血糖や低酸素症を起こした児は認められなかった。
27	Jouppila P et al. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1986, 93, 543-547 報告書引用文献 15	ラベタロール	妊娠高血圧腎症の妊婦 13 例(妊娠 30~39 週で出産 3~10 日前)を対象に、ラベタロールを 1 mg/kg 静脈内投与し、胎盤及び胎児の血流を測定した。血流は投与前と投与 30~40 分後に測定された。結果、母親の収縮期及び拡張期の動脈圧や平均の動脈圧は低下したが、母体及び胎児の脈拍に影響は認められなかった。胎児の絨毛間腔、胎児臍静脈及び下行大動脈にも影響しなかったが、胎盤の血管抵抗は減少した。ラベタロールはプロスタサイクリンまたはトロンボキササン A ₂ に影響は及ぼさなかった。これらの知見は、臨床的にラベタロールが胎盤または胎児の血流を妨げず、母親の血圧を下げることに関連する。
28	Gerard J et al. Treatment of arterial hypertension in pregnancy with an alpha-beta blocker. 58 Cases treated with labetalol. <i>Rev Fr Gynecol Obstet</i> , 1984, 79, 713-717	ラベタロール	αβ ブロッカーによる PIH の治療において、58 例がラベタロールの投与を受けた。認容性は良好で、催奇形性は認められなかった。高血圧に対して一定の効果を得られたのは 91% で、胎児の体重に良い影響を与えた。しかしながら、この治療は、すべての妊婦に対して注意深い監視が要求され、また特に新生児に対しては低血糖について注意が必要である。 [Article in French]
29	Nylund L et al. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy. Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> , 1984, Suppl 118, 71-73 報告書引用文献 13	ラベタロール	ラベタロールの薬物動態学と胎盤の血流についての報告。高血圧の妊婦 15 例を対象に、第 3 半期にラベタロール 1 mg/kg を静脈内投与し、胎盤内の放射活性をシンチグラフィで測定した。子宮胎盤血流はラベタロール投与前と投与 30 分後に測定された。結果、投与後に母体の血圧は投与前と比較して有意に下がったにもかかわらず、子宮胎盤血流の低下は見られなかった。このこ

			とはラベタロールによって、母親の胎盤の血管抵抗が低下したことを示すものであった。
30	Lang GD et al. Blood rheology in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: effects of blood pressure reduction with labetalol. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1984, 91, 438-443 報告書引用文献 14	ラベタロール	妊娠高血圧腎症の妊婦を対象に、1~2 週間、ラベタロールを 300~600 mg/日経口投与する群 9 例と、安静群 10 例に分け、止血帯なしで静脈血を採取し、血流レオロジー度、血圧等を測定した。ラベタロール投与群は投与前と投与後に、安静群は安静前と安静後に測定された。結果、ラベタロール投与群では投与前と比較して投与後の血圧は有意に下降した。血流レオロジーについて、いずれの群でも変化は認められなかった。血液濃縮を引き起こし、血液粘性度を増加させることが知られている利尿薬と対照的に、ラベタロールによる血圧の制御は、レオロジーに悪影響を与えない。
ヒト ケースレポート			
31	中村雅恵ら 妊娠に合併した副腎褐色細胞腫の 1 例. <i>日産外会誌</i> , 2005, 66, 945-949	ラベタロール	38 歳女性。妊婦検診にて高血圧を指摘され、精査にて褐色細胞腫と診断された。診断時妊娠 23 週であり、ラベタロール 150mg/日、ドキサゾシンにて血圧コントロールが可能であったため妊娠 28 週で待機手術を施行し、術後経過は母児共に良好であった。
32	Kannan S et al. Refractory hypotension during caesarean section following pre-operative administration of anti-hypertensive agents. <i>Int J Obstet Anesth</i> , 2003, 12, 135-137	ラベタロール及びニフェジピン	31 歳の妊婦が高血圧のため、ラベタロール 200mg を 1 日 3 回経口投与されていたが、分娩中も血圧高値であったため徐放性ニフェジピンを経口投与された。その後母体の血圧が急激に下がり、胎児に徐脈が発現した。胎盤早期剥離の診断がなされ、帝王切開が行われた。
33	Ito A et al. A case of renovascular hypertension due to bilateral renal artery microaneurysm who succeeded in baby delivery. <i>Hypertens Res</i> , 2001, 24, 83-85	ラベタロール	19 歳女性。高血圧 (200/130mmHg) と高レニン活性 (13.4ng/ml/hr) があり、腎動脈造影像で葉間動脈と弓状動脈との間に多発性微小動脈瘤を認めた。7 年後妊娠し、ラベタロール投与 (100mg/日から開始、150mg/日まで増量) により血圧をコントロールし出産に成功した。出産時は母子共に異常なく、出産後 8 年間にわたる追跡調査でも異常は認められていない。
34	Crooks BNA et al. Adverse neonatal effects of maternal labetalol treatment. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> , 1998, 79, 150-151	ラベタロール	妊娠中の高血圧に対し、ラベタロールを長期に経口投与している母体より出生した新生児 2 例において、重症 β アドレナリン遮断作用が発現した。1 例は呼吸窮迫症候群を発現し、低血圧、徐脈、低血糖を呈していた。もう 1 例も、胎児徐脈のため帝王切開にて出生したが、低血圧、低血糖、頻脈を発現し、心外膜液と心筋肥大であった。

35	Stevens TP et al. Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy. <i>J Pediatr</i> , 1995, 127,151-153	ラベタロール	32歳妊婦が妊娠32週より高血圧のためラベタロールの静脈内投与を開始された。その後、母体の血圧は安定したが、胎児は低血圧、徐脈を発現し、帝王切開で出生した。低血糖を起こしたため、グルコースの投与を開始。また、グルカゴンが非選択性β作動薬として投与された。
36	Klarr JM et al. Neonatal adrenergic blockade following single dose maternal labetalol administration. <i>Am J Perinatol</i> , 1994, 11, 91-93	ラベタロール	重症PIHの妊婦において、妊娠35週に帝王切開前にラベタロール30mgを20分間投与したところ、出生した双生児において交感神経遮断（低血糖、徐脈、低血圧）が見られた症例報告。出生児に、臍帯血中に治療域のラベタロールが検出された（180及び150ng/mL）。
37	Olsen KS et al. Fetal death following labetalol administration in pre-eclampsia. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> , 1992, 71, 145-147	ラベタロール	27歳の妊娠高血圧腎症の妊婦に、麻酔中の血圧上昇のリスクを軽減するためラベタロール50mgを投与した。母体の血圧は、170/110から115/85に急速に低下し、胎児は死産であった。ラベタロールの経口投与は、妊娠高血圧腎症にほぼ問題ない治療薬である。しかし、静脈内投与がもし必要であれば、初回は5～10mgが推奨される。
38	Haraldsson A et al. Severe adverse effects of maternal labetalol in a premature infant. <i>Acta Paediatr Scand</i> , 1989, 78, 956-958	ラベタロール	妊娠33週の母親は妊娠高血圧腎症のため、手術前の数時間、ラベタロールの静脈内投与を受けていた。高用量の静注投与を受けたにもかかわらず、血圧はほんのわずかな降下であった。母親はジノプロストンの投与も受け、帝王切開により出産したが、新生児は重篤な徐脈、脈拍減少、蒼白及び呼吸困難を発現した。
総説等			
39	F Cunningham et al. <i>Williams Obstetrics 23rd ed.</i> McGraw-Hill, 2009, 707-756	降圧薬	産科の書籍。妊娠中の高血圧の項において、軽症から中等度の高血圧には降圧薬（ラベタロール、ニフェジピン、isradipine）のベネフィットを示した試験はない。重症の高血圧には、北アメリカ、ヨーロッパで最も一般的に使用されるのは、ヒドララジン、ラベタロール、ニフェジピンである。長年、非経口投与はヒドララジンとされていたが、非経口ラベタロールも同等の有効性として使用されている。経口投与のニフェジピンは第一選択薬として、支持を得てきた。
40	Briggs GG et al. <i>Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk</i> , 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1011-1013	ラベタロール	妊娠中あるいは授乳期に薬剤を使用した場合の母児への影響について記載している書籍。 Risk Factor: カテゴリーC（動物を用いた生殖試験では、催奇形性、胎児毒性など有害事象が明らかにされており、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物。）

報告書引用文献5

り、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物。）

FETAL RISK RECOMMENDATION : Human Data Suggest Low Risk (この薬剤や類薬のヒトでのデータは限られるが、妊娠のいかなる時期でも重大なリスクは示さない。限られたヒト妊婦のデータは動物生殖データに勝る。)

ラベタロールはラットとウサギにおいて、ヒト最大投与量のそれぞれ6倍と4倍の経口投与量で催奇形性は認められていない。しかしながら、ヒト最大投与量で胎児吸収の増加が両方の種で認められている。ウサギでは、ヒト最大投与量の1.7倍以下の量を静脈内投与したところ、ラベタロールによる胎児への有害作用は認められなかった。

SUMMARY: 母親の高血圧治療のためのラベタロールの投与は、第1三半期を除いて、胎児にリスクをもたらすものでないようだ。そして、β遮断のみの薬剤よりも利点がある。2000年のメタ解析は、遅い時期にラベタロールの静脈内投与を開始した妊婦は、ヒドララジンまたは diazoxide の静脈内投与よりも、妊婦の低血圧が少ない、帝王切開が少ない点より、安全であると結論づけた。しかし、ある報告によると、軽症の妊娠高血圧腎症患者に投与した場合、子宮内胎児発育不全が見られた。いくつかのβブロッカーは子宮内胎児発育不全を引き起こし、胎盤の重量を落としかねない。特に、交感神経興奮作用 (ISA) を欠いているものである。第3三半期に限った治療が胎盤の重量にのみ影響するのに対して、第2三半期の早い時期に投与すると、最も体重が減少する。ラベタロールはISAを持たない。しかしながら子宮内胎児発育不全と胎盤重量の減少は、このクラスの薬剤全てで起こりうる。子宮内胎児発育不全は深刻な事象であるが、ラベタロールによって得られる母親の利益は胎児へのリスクよりも重いとされる症例もあり、症例ごとに判

			断されるべきである。出産間近に使用する際は、新生児のβ遮断作用の徴候を24～8時間は観察すべきである。子宮内での長期の影響は研究されていない。
41	Duley L et al. Management of pre-eclampsia. <i>BMJ</i> , 2006, 332, 463-468	降圧薬	妊娠高血圧腎症の管理に関する総説。 妊娠高血圧腎症の二次予防として、軽症から中等度の高血圧には、メチルドパが度々使用される。代替薬として、ラベタロールやCa拮抗薬が含まれる。アテノロールは胎児の発育が妨げられるため避ける。
42	Sibai B et al. Pre-eclampsia. <i>Lancet</i> , 2005, 365, 785-799	降圧薬	妊娠高血圧腎症に関する診断、リスクファクター、病因とその予測、予防、管理における総説。 重症妊娠高血圧腎症における重症高血圧の緊急治療として、非経口のヒドララジンやラベタロール、短時間作用型の経口ニフェジピンが最も一般的に用いられる。しかし、ヒドララジンの静脈内投与も重症患者では、第一選択として使用されている。Mageeらは21の試験のメタ解析を行っており、その中には8つのニフェジピンとヒドララジンの比較試験、5つのラベタロールとヒドララジンの比較試験が含まれる。ヒドララジンは有意に母親の副作用の発現と母親の悪化、児の周産期アウトカムがニフェジピンとラベタロール投与群より多く認められた。著者は十分なパワーのある試験を持って比較する必要があると述べている。
43	日高敦夫ら 重症妊娠高血圧症（重症妊娠中毒症）に対する各種降圧剤の文献的考察 <i>周産期医学</i> , 2002, 32, 1285-1287	降圧薬	ラベタロール（経口剤） ラベタロール（20～80mg、最大投与総量 300mg）では胎児仮死発症をみないが、ヒドララジン（5mg ボーラス）では30%（2/6）に胎児仮死を認めた。安静療法のみとの比較でも、妊娠期間、出生児体重、NICU入院率、また臍帯動脈血流脈液にも影響しない。したがって、薬剤による積極的に児予後改善に必ずしもつながらない。
44	Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21 : Hypertension in Pregnancy. Management of pre-eclampsia., Elsevier Science Ltd, 2000, 279-295	降圧薬	妊娠中の高血圧管理に関する書籍。 重症の妊娠高血圧腎症の降圧治療には、一般的にヒドララジンの静脈内投与が用いられる。ニフェジピン（10～20mg）の経口投与もまた血圧コントロールに有効であり、徐放性製剤が好まれる。他の降圧薬として、ラベタロール、diazoxideが用いられる。
その他関連文献			
45	Houlihan DD et al. Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation:	ラベタロール、ヒドラ	降圧薬と胎児胎盤循環の報告。妊娠中の高血圧治療に用いる降圧薬の影響について、臍帯動脈を用いて比較検討

	effects on umbilical artery resistance. <i>J Perinat Med</i> , 2004, 32, 315-319	ラジン、αメチルドパ、ニフェジピン及び硫酸マグネシウム	を行った。ラベタロール、ヒドララジン、αメチルドパ、ニフェジピン及び硫酸マグネシウムを用いた。αメチルドパを除き、すべての薬剤で臍帯動脈に対して明らかな弛緩作用を示した。αメチルドパは、他の薬剤に比して明らかに収縮作用を示した。妊娠中の高血圧治療に用いる降圧薬のうち、αメチルドパ以外の薬剤については、明らかに胎児胎盤循環に直接的作用を示すことが示された。これらの結果から、αメチルドパの妊娠中の投与は、他の薬剤より胎児の血流循環への直接的な影響は少ない可能性が示唆された。
46	Caetano M et al. A survey of Canadian practitioners regarding the management of the hypertensive disorders of pregnancy. <i>Hypertens Pregnancy</i> , 2004, 23, 61-74	メチルドパ、ヒドララジン、ラベタロール、ジアゼパム及び硫酸マグネシウム	妊娠中の高血圧管理におけるカナダの開業医の使用実態調査。カナダの開業医が妊娠中の高血圧症をどのように管理しているのか、特に1997年のCanadian Hypertension Society (CHS)により示されたガイドラインの関連も含め明らかにされていない。カナダの産科医及び婦人科医の組織の会員（1757例）を対象に調査を行った。また、追加で腎臓病専門医（191例）及び内科医の25%（450例）を対象とした。回答のあった1187名（49.5%）のうち、466例は研究に用いるには回答内容に不足があり、最終的な解析数は721例であった。非重症の高血圧では、薬物治療（ほとんどがメチルドパ又はラベタロール）が行われていた。重症高血圧の治療には、一般的にヒドララジン、ラベタロール又は硫酸マグネシウムの注射剤が用いられていた。短時間作用型又は長時間作用型製剤のニフェジピンの使用は開業医ではまれであった。おおよそ、産科医及び家庭医の3分の1は、子癩の治療にジアゼパムが使われていた。妊娠高血圧腎症には広く硫酸マグネシウムが予防投与的に使われていた。本調査は、妊娠における高血圧の管理の現状等を明らかにした。
47	Belfort MA et al. Labetalol decreases cerebral perfusion pressure without negatively affecting cerebral blood flow in hypertensive gravidas. <i>Hypertens Pregnancy</i> , 2002, 21, 185-197	ラベタロール	妊娠高血圧症の妊婦における、ラベタロールの脳動脈の血流速度への影響に関する前向き観察研究。8例の高血圧の妊婦を対象に、ラベタロール200mgの経口投与前後の中心大脳動脈の血流速度を測定した。5例は重症妊娠高血圧腎症を、3例は妊娠高血圧腎症と慢性の高血圧を思っていた。結果、ラベタロールは脳の灌流に影響を与えることなく、最初に全身の血圧を下げることにより、脳灌流圧を効果的に低下させた。重症高血圧の妊婦の血

48	関博之ら 妊娠中毒症の病態別にみた 各種治療の有効性とその限 界 日本臨床栄養学会雑誌, 1994, 16, 63-67	ラベタロー ル、アモス ラロール、 ニフェジピ ン及びニカ ルジピン	妊管理に理想的な薬剤である。 妊娠中毒症患者において、 $\alpha\beta$ ブロッカー（ラベタロー ル又はアモスラロール）と Ca 拮抗薬（ニフェジピン又 はニカルジピン）のいずれか一方、または両方を投与さ れ、かつ評価可能であった 34 例を対象とし有効性を比 較した試験。結論として、 $\alpha\beta$ ブロッカー、Ca 拮抗薬の 降圧効果は即効性があり有効であった。これらの降圧薬 により平均動脈圧を 20~30% 下降させても胎児胎盤循 環にほとんど影響が見られなかった。降圧薬治療にもか かわらず、胎児仮死の発症率や主に胎児仮死が適応であ る帝王切開率は高く、降圧治療は胎児胎盤循環不全の改 善に対しては不十分であった。
49	Lardoux H et al. Hypertension in pregnancy; evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. Eur Heart J, 1983, 4, 35-40	アテノロー ル及びラベ タロール	妊娠中の高血圧症に用いられる 2 つの異なる機序の薬、 選択的 β ブロッカーのアテノロールと $\alpha\beta$ ブロッカーの ラベタロールについて評価した報告。56 例の高血圧症 の妊婦が、アテノロール又はラベタロールにより治療 された。患者は、その治療及び分娩をはじめにあたり、 年齢、妊娠歴、通常の血圧レベル、尿酸血、タンパク尿 を伴う妊娠高血圧腎症に関して、統計的に差のない 2 つのサブグループに分けられた。試験の結果、2 剤は同 程度の降圧作用を持ち、出生体重はラベタロール投与群 の方が重かった。死産はアテノロールで 2 例認められ、 妊娠中及び新生児期の副作用は両薬剤で認められなか った。両薬剤で母児の血漿中濃度より胎盤移行性が示さ れた。アテノロール及びラベタロールは安全で高血圧症 の妊婦の血圧コントロールに有効である。しかし、ラベ タロールは明らかに胎児の発育遅延の予防についてよ り有利であると考えられた。

別添 5

ラベタロール塩酸塩 妊婦投与例 国内当局報告ライブラリスト 2011/4/30 データブック

No.	報告年	投与薬剤名	性別	年齢	副作用名	転帰	使用理由	母体投与 開始妊週週	母体投与 終了妊週週	備考
1	1992	トランデート	男	1日	新生児の発汗異常 新生児の低体温	回復	母親の妊娠中毒 症に伴う高血圧	38週3日	40週5日	40週2日に出生
2	2000	トランデート	女	30歳	新生児の徐脈	回復	妊娠中毒症	26週	27週	27週に出生
3	2000	トランデート	女	25歳	新生児徐脈	回復	妊娠性高血圧	約24週	継続	25週1日に出生
4	2001	トランデート	男	1日	新生児低血圧	回復	母親の高血圧	約16週	28週	28週に出生、母親は 妊娠中毒症であった
5	2010	トランデート	女	40歳	流産	不明	高血圧	不明	不明	不明



平成 18 年 2 月 23 日

厚生労働省

医薬食品局長 福井 和夫 殿

社団法人 日本産科婦人科学会

理事長 武谷雄二

周産期委員会委員長 岡村州博

塩酸ラベタロール錠の妊産婦への投与についての要望

塩酸ラベタロール錠は広く世界で妊娠高血圧症の妊産婦に投与され、その有効性、安全性に関する情報が蓄積されております。我が国では、添付文書上、妊産婦への投与は禁忌事項となっており、その根拠は動物実験で胎仔への移行が認められたことによるとされております。また、文献的には胎児及び新生児に徐脈を認めた症例が報告されています。

しかしながら、母体および児の状態を十分にモニターしながら投与することによって上記のような報告されている有害事象に適切に対処すれば、本薬剤を使用することにより、妊産婦の高血圧症に対し、現状より有効な治療を行うことができると考えられます。

他方で、臨床の現場では、妊産婦の高血圧症に対して投与可能な薬剤が極めて限定され、その結果として、妊娠継続が不可能となり、児の予後を懸念しつつ早産にいたらざるを得ない症例が多数存在しています。日本産科婦人科学会で平成 16 年度に実施した全国の産婦人科医療機関を対象とした調査を行いました。2199 施設に調査票を送付し、1141 施設から返信がありました。このうち塩酸ラベタロールについての回答があった施設は 507 施設でしたが、本薬剤の妊産婦への使用を「早急に適応拡大してほしい」と回答した施設が 178 施設 (35.1%)、「適応拡大してくれればありがたい」と回答した施設が 218 施設 (43.0%) に上りました。

以上を踏まえ、塩酸ラベタロール錠の添付文書の禁忌事項の記載から「妊産婦への投与禁忌」を削除することを検討いただきたく、日本産科婦人科学会を代表してお願い申し上げます。

平成 23 年 6 月 15 日

厚生労働省 医薬食品局
安全対策課 俵木 登美子 殿

グラブ・イン・ズライン株式会社
代表取締役社長 アイリップ・フォシコ

ラベタロール塩酸塩（トランデート錠）妊婦への投与禁忌見直しに関する企業見解

ラベタロール塩酸塩（以下、本剤）は、昭和 57 年 10 月に承認され、昭和 58 年 2 月に販売開始し、現在「本態性高血圧症」および「褐色細胞腫による高血圧症」の効能・効果を有する α β 遮断性降圧剤として用いられております。

現在、本剤は妊婦に対しての投与は禁忌となっておりますが、海外での使用状況等を鑑み、本邦でも妊婦への投与が可能となるべく、【禁忌】および【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】に関する添付文書の改訂に関しご検討いただきたく、宜しくお申し上げます。

以下に現在の記載の経緯、妊婦への使用実績等についてお示いたします。

1. 現在の添付文書の記載状況(平成 23 年 5 月時点)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある〕。

2. 【禁忌】となった経緯

本剤は、承認時、ラットおよびウサギの生殖試験が行われており、ラット経口投与における妊娠前および妊娠初期投与試験では 150mg/kg/日以下の投与量において、あるいは器官形成期投与試験、周産期および授乳期投与試験では 50mg/kg/日以下の投与量において繁殖能に及ぼす影響や催奇形性、発育抑制は認められず、またウサギ経口投与における器官形成期投与試験では 100mg/kg/日以下の投与量において発育抑制および催奇形性は認められなかったとの結果が得られておりました。しかしながら、ヒトにおける使用経験が少ないことから、【妊婦・授乳婦への投与】において、「妊娠中の投与に関する安全性は確立して

いないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」とした注意喚起をしておりました。この時点では特に【次の患者には投与しないこと】(現在の添付文書の【禁忌】の項に該当)には妊婦に関する記載はしていませんでした。

その後、本剤の再審査期間が満了し、再審査申請を平成元年 1 月に行いましたところ、当時、他の β 遮断薬である酒石酸メプロロール、ビンドロロールも再審査申請を行っており、いずれも同様の記載となっていたことから、当時厚生省での審議の結果、 β 遮断作用をもつ薬剤はすべて表現が統一され、【次の患者には投与しないこと】の項に妊婦の記載をするようにとした指示(平成元年 12 月 20 日発、薬安第 201 号および薬発第 1131 号)が発出されました。これに基づき、【次の患者には投与しないこと】の項に妊婦を追記したという経緯があります。

3. 諸外国の添付文書およびガイドラインの記載

欧米等の諸外国の高血圧に関するガイドラインによると、本剤は妊婦高血圧治療の選択薬の一つとして推奨されております。

また、欧米等の添付文書においても、米国、カナダでは禁忌に妊婦が設定されており、英国においては「Hypertension in Pregnancy」が適応を取得しているといった状況です。

4. 本邦での妊婦使用例(再審査申請資料より妊婦使用例でのその後の転帰、および自発報告等から得られた妊婦使用による副作用個別症例報告例)

- 再審査(昭和 57 年 10 月 7 日～昭和 63 年 10 月 6 日)申請時の使用成績調査結果より：使用成績調査にて 10,190 例の調査症例が得られておりますが、このうち妊婦に投与した例は 3 例ありました。追跡調査可能であった 2 例においては、胎児、出生児に異常は認められておりませんでした。

- 販売開始以降、平成 23 年 4 月 30 日までに弊社にて収集し、規制当局に報告した妊婦使用による副作用個別症例報告より：

昭和 58 年 2 月の販売開始以降、平成 23 年 4 月 30 日までの約 28 年間に弊社にて収集し、厚生省/厚生労働省/独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した副作用報告は 5 例あります。

詳細情報不明である 1 例の流産症例を除き、他 4 例はいずれも出生後まもなく低血圧、徐脈、低体温等みられたと報告されておりますが、その後重大な転帰に至ったとの情報はございませんでした。

5. 妊婦を禁忌から削除する改訂について

市販後の新生児の副作用報告状況、海外での添付文書、ガイドラインの記載状況を鑑みますと、【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項には、児においても低血圧、徐脈等の異常が認められることもある旨の注意喚起は必須であると考えられるものの、諸外国の添付文書同様、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみの投与とすることで、本邦においても【禁忌】から妊婦を削除し、妊婦に関しても本剤を投与できるような状況にすることは、妥当であるものと考えます。

※2009年10月改訂(第9版) (一:改訂箇所)
 ※2008年3月改訂(第8版)

日本標準品分類番号
 A72148

αβ遮断性降圧剤
 ※日本薬局方

※ラベタロール塩酸塩錠

参考資料 2-3

トランデート錠50mg
 トランデート錠100mg

Trandate Tablets

	50mg	100mg
承認番号	(57AM)1122	(57AM)1123
薬価収載	1983年2月	
販売開始	1983年2月	
再審査結果	1989年12月	

貯法: 室温保存(密閉容器)
 使用期限: 包装に表示

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある]
- 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロックのある患者[症状を悪化させるおそれがある]
- ①心原性ショックの患者
 ②肺高血圧による右心不全のある患者
 ③うっ血性心不全のある患者
 [心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照)
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

※【組成・性状】

1. 組成

販売名	トランデート錠50mg	トランデート錠100mg
1錠中の日局αベタロール塩酸塩含量	50mg	100mg
添加物	無水乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシステアリン酸、酸化チタン	

2. 性状

本剤は白色のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表(直径)	裏	膜厚(厚さ)	質量
トランデート錠50mg	GLAXO T50			2.6mm	78mg
トランデート錠100mg	GLAXO T100			3.4mm	155mg

【効能・効果】

本態性高血圧症
 褐色細胞腫による高血圧症

※【用法・用量】

通常、成人にはラベタロール塩酸塩として1日150mgより投与を開始し、効果不十分な場合には1日450mgまで漸増し、1日3回に分割、経口投与する。
 なお、年齢・症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 気管支喘息、気管支炎等のおそれのある患者[気管支を収縮させ、症状を誘発又は悪化させるおそれがある]
- うっ血性心不全のおそれのある患者(観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること)[心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある]
- 房室ブロック(Ⅰ度)のある患者[β遮断剤において房室伝導時間が延長するとの報告がある]
- 末梢循環障害のある患者[末梢循環障害の症状を悪化させるおそれがある]
- 低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者[低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること]
- 甲状腺中毒症の患者[β遮断剤において中毒症状をマスクすることがあるとの報告がある]
- 重篤な肝障害のある患者[本剤は主として肝臓で代謝されるので血中濃度が上昇するおそれがある]
- 重篤な腎障害のある患者[降圧に伴う腎臓血流の低下により、症状を悪化させるおそれがある。また、腎臓は主要な排泄経路であるので、血中濃度が上昇するおそれがある]
- 小児及び高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※2. 重要な基本的注意

- 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査(脈拍・血圧・心電図・X線等)を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じて対症療法を行うこと。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- 類似化合物(プロプラノロール塩酸塩)使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
- 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
- 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者(特に投与初期)には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。

※3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制をきたすことがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
血糖降下剤 インスリン トルブタミド アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状(頻脈、発汗等)をマスクすることがあるため、血糖値に注意する。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、β遮断作用により低血糖の回復を遅らせる。
麻酔剤 ハロタン等	過剰の交感神経抑制をきたすおそれがあるため、減量するなど注意する。又は麻酔の導入前にアトロピンを静脈内投与しておくこと。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミルメチリン塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合は、用量に注意する。	相加的に作用(陰性変力作用、心刺激伝導抑制作用、降圧作用)を増強させる。
抗不整脈剤 ジソピラミド プロパフェンアジメチリン等	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(心機能抑制作用)を増強させる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン アミトリプチリン デシプラミン等	併用により振戦があらわれやすいとの報告がある。	機序不明
シメチジン	併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるため、併用する場合は減量するなど慎重に投与すること。	シメチジンが本剤の肝での代謝を抑制し、本剤のクリアランスが減少し、血中濃度が上昇する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれることがあるので注意すること。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。併用する場合には、必要に応じて用量調整を行うこと。減量を避ける。	本剤のβ遮断作用によるプロスタグランジンの合成を阻害する。
交感神経刺激剤 エドニファン等	本剤との相互作用により高血圧症、徐脈が発現するおそれがあるため注意すること。	本剤のβ遮断作用により交感神経刺激剤の刺激作用が優位となる。

4. 副作用

総症例10823例中、399例(3.7%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは、めまい・たちくらみ158例(1.5%)、頭痛45例(0.4%)、倦怠感32例(0.3%)、悪心・嘔吐28例(0.3%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- うっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 肝壊死等の重篤な肝障害、黄疸等があらわれることがあるので、定期的な検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。なお、このような患者には再投与しないこと。
- SLE様症状(筋肉痛、関節痛、抗核抗体陽性)、乾癬があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ミオパシーがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
過敏症 ⁽²⁾	発疹、痒疹	発熱、呼吸困難	血管浮腫
皮膚			舌苔様斑疹
精神神経系	頭痛、不眠	眠気、しびれ感、振戦	抑うつ
循環器	めまい・たちくらみ、徐脈	胸痛	房室ブロック、末梢循環障害(レイノー症状の悪化、冷感等)
呼吸器		喘息様症状	
消化器	悪心・嘔吐、胃痛、腹痛	便秘、消化不良、口渇	
泌尿器	尿閉		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P等の上昇		
腎臓		BUNの上昇	
眼			霧視、また、β遮断剤の投与により、涙液分泌減少等があらわれたとの報告がある ⁽³⁾
その他	頭皮異常感、倦怠感、浮腫	筋肉痛、CK(CPK)の上昇、陰萎、疲労感、鼻閉、発汗、悪寒	性欲減退

注1) 自発報告又は海外のみで認められた副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には、投与を中止すること。

注3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること(角原液濃度の重篤な合併症を防止するため)。

5. 高齢者への投与

高齢者には、以下の点に注意し、少量から投与するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。
- 休薬を要する場合は、徐々に減量する(「重要な基本的注意」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと[動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある]。
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること[母乳中へ移行することが報告されている]。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 本剤投与中の患者では、蛍光法を用いる血中及び尿中カテコールアミン、VMA(Vanillyl mandelic acid)の測定値をみかけ上増加させる可能性があるため、これらの検査は本剤投与前に行うこと(本剤は、アルカリ性溶液中にて励起波長334nmで蛍光を発生し、その蛍光波長は412nmである)。
- 本剤投与中の患者において、MIBG(metaiodobenzylguanidine)を用いた臨床検査(シンチグラフィ)を実施したところ、MIBGの取り込みが阻害され、臨床検査結果に影響を与えたという報告があるため、本剤投与中の患者においてMIBGを用いた臨床検査を実施する場合には注意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

10. その他の注意

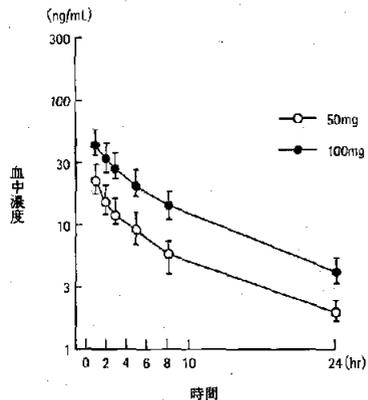
- (1) 褐色細胞腫の患者に投与した場合に高血圧が悪化したとの報告がある。⁹⁾
- (2) 重篤なアナフィラキシーの既往歴のある患者では、β遮断剤服用により、アナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗する場合がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に本剤50mg又は100mgを単回経口投与した時の血中ラベタロール濃度は図1のとおりであり、用量依存性を示す。⁹⁾

図1健康成人における単回経口投与時の血中濃度(n=5)



パラメータ	50mg	100mg
Tmax (hr)	0.97	1.22
T1/2 (hr)	17.22	17.65
Cmax (ng/mL)	21.77	59.73
AUC (hr·ng/mL)	198.81	533.98
Ka (hr)	2.89	7.52
Kel (hr)	0.17	0.15

2. 体液・組織内移行(参考)

ラットに¹⁴C-ラベタロール20mg/kgを経口投与した結果、組織内濃度は各組織において投与後1.5時間に最高濃度に達し、以降速やかに減少した。投与後1.5時間の組織内濃度は、特に肝臓と腎臓で高く、脳への移行は低かった。また、妊娠18日目のラットに¹⁴C-ラベタロール20mg/kgを経口投与したところ、胎仔の組織内濃度は1.5時間後で母動物血中濃度の1/3、胎盤の1/4以下であった。⁹⁾

3. 代謝・排泄

健康成人に¹⁴C-ラベタロール200mgを経口投与した結果、投与後24時間までの尿中排泄率は約60%であり、主な代謝産物は、ラベタロールのo-フェニルグルクロン酸抱合体が投与量の15%、その他のラベタロールの抱合体が45%であった(外国人のデータ)。⁹⁾

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率：約50% (外国人のデータ)⁹⁾

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む419例の臨床成績は次のとおりであった。^{9)~10)}

- (1) 本剤性高血圧症に対しては、有効率56.4% (211/374)であった。
- (2) 褐色細胞腫による高血圧症に対しては有効率73.3% (33/45)であった。

【薬効薬理】

1. α, β受容体遮断作用

健康成人における検討で、本剤はβ受容体遮断作用に加えて、α受容体遮断作用を併せ持つことが認められている。¹²⁾

また、ネコの揚出神経を用いたin vitroの実験で本剤のα受容体遮断作用はα₁受容体に選択的であることが確認されている。¹³⁾

2. 血圧降下作用

成人高血圧症患者に投与した場合、心拍出量にほとんど影響を及ぼさず全末梢血管抵抗を減少し、血圧を降下させる。なお心拍数はわずかに減少する。¹⁴⁾ また本剤は、早朝の急激な血圧上昇を抑制することが認められている。¹⁵⁾

3. 腎機能、脳循環、末梢循環、冠循環に及ぼす影響

成人高血圧症患者における検討で、本剤は腎血管抵抗を減少させ、腎血流量、糸球体ろ過値を増加又は維持することが認められている。¹⁶⁾ また脳循環、末梢循環及び冠循環を維持することが認められている。^{9), 17)~19)}

※【有効成分に関する理化学的知見】

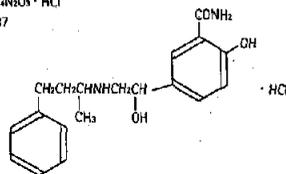
一般名：ラベタロール塩酸塩 (Labetalol Hydrochloride)

化学名：5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)amino]ethyl]salicylamide hydrochloride

分子式：C₁₉H₂₁N₂O₃·HCl

分子量：364.87

構造式：



性状：白色の細粒状又は結晶性の粉末で、においはない。メタノールに溶けやすく、水、酢酸(100)又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約181℃(分解)

分配係数(log P)：0.93 (pH7.1、1-オクタノール/水系)

【包装】

トランデート錠50mg及び100mg：1000錠 (PTP)
500錠 (瓶)

【主要文献】

- 1) Brown, R. C., et al. : Postgrad Med J, 57, 189-190 (1981)
- 2) Savola, J., et al. : Br Med J, 295, 637 (1987)
- 3) 藤野明治ほか：応用薬理, 21, 817-833 (1981)
- 4) Kobayashi, K., et al. : Tohoku J Exp Med, 127, 63-69 (1979)
- 5) 古田 豊ほか：薬理と治療, 10, 3985-3989 (1982)
- 6) 海老原明夫ほか：臨床薬理, 12, 411-419 (1981)
- 7) Martin, L. E., et al. : Br J Clin Pharmacol, 3 (Suppl. 3), 695-710 (1976)
- 8) Labetalol 臨床研究会：臨床成人病, 11, 163-175 (1981)
- 9) 吉永 肇ほか：ホルモンと臨床, 31, 183-192 (1983)
- 10) Labetalol 臨床研究会：臨床成人病, 11, 1113-1126 (1981)
- 11) 星野恒夫：最新医学, 37, 563-573 (1982)
- 12) Richards, D. A., et al. : Br J Clin Pharmacol, 3, 849-855 (1976)
- 13) Blakeley, A. G. H., et al. : Br J Pharmacol, 59, 643-650 (1977)
- 14) 薬山久一郎ほか：心臓, 13, 1337-1344 (1981)
- 15) Rafferty, E. B., et al. : Biotelem Patient Monit, 8, 113-120 (1981)
- 16) Malini, P. L., et al. : Br J Clin Pharmacol, 13 (Suppl. 1), 1235-1265 (1982)
- 17) Pearson, R. M., et al. : Br J Clin Pharmacol, 8 (Suppl. 2), 195S-1985S (1979)
- 18) Bolli, P., et al. : N Z Med J, 88, 557-563 (1977)
- 19) Gagnon, R. M., et al. : Am J Cardiol, 49, 1267-1269 (1982)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

gsk GlaxoSmithKline
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
http://www.glaxosmithkline.co.jp