

緊急安全性情報

インスリン抵抗性改善剤

アクトス®錠（塩酸ピオグリタゾン）投与中の 急激な水分貯留による心不全について

本剤との関連性が否定できない心不全の増悪あるいは発症例がこれまでに 5 例報告されています（推定使用患者数：約 9 万人）。これらの症例の発症までの投与期間は 4 例は約 1 カ月、1 例は約 3 カ月でした。

本剤の使用にあたっては、下記の事項にご留意ください。また、心不全及び心不全を疑わせる症状が認められた場合には、弊社医薬情報担当者にご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 心不全患者、心不全既往者には投与しない

心不全が増悪又は発症するおそれがありますので、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でください。

2. 浮腫、急激な体重増加、心不全症状に注意

心不全の増悪又は発症は、循環血漿量の増加による心臓への影響として発現すると考えられ、投与中は浮腫、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、動悸等）に十分注意し、これらの症状がみられた場合には、投与を中止し、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等適切な処置を行ってください。特に、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には慎重に投与してください。

3. 患者に注意の徹底を

投与にあたっては、患者に対し、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、十分にご指導ください。

裏面の通り「禁忌」及び「使用上の注意」を改訂いたしましたので、併せてご連絡いたします。

お問い合わせ先：武田薬品工業株式会社

くすり相談室 電話：06-6204-2513

医薬情報部 電話：06-6204-2306

本剤投与中の心不全の発現は治験段階では認められていませんでしたが、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たこと、ならびに、臨床的には循環血漿量の増加によると考えられる浮腫の発現が認められたこと等から、1999年9月の承認時より「使用上の注意」の慎重投与の項に「重篤な心疾患のある患者」を、重大な副作用として「浮腫」を記載するなどの注意喚起、情報提供を行って参りました。

このたび、本剤との関連が否定できない市販後の心不全例の報告が5例集積したことから、本剤投与中の急激な水分貯留による心不全について注意喚起をはかることとしました。

<症例の概要>

No. 性・年齢	投与目的 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用の経過・処置			転帰	
No. 1 女・60代	糖尿病 (うっ血性心不全 [拡張型心筋症疑い]) (心室頻拍) (洞不全症候群) (完全房室ブロック) (永久ペースメーカー植込後)	30mg 28日間	副作用の経過・処置			軽快	
			41日前	うっ血性心不全増悪、下腿浮腫、労作時息切れ、体重増加、心胸郭比増大、左胸水			
			投与開始日	心室頻拍コントロール入院中であつたが、退院し以後外来通院。体重52kg。			
			2-3週後	外来受診の際には自覚症状はなく、体重51kg。本剤投与開始。下腿浮腫著明、労作時息切れ増強。			
			28日後	受診。体重60kgに増加。胸部レントゲン上、心胸郭比増大、左胸水を認め、本剤投与中止。入院勧めるも患者の希望により、フロセミド投与し経過観察。			
35日後	外来受診。うっ血の改善なく、労作時息切れも不変のため、入院。体重59kg。 塩酸ドパミン(600mg/200mL:3mL/hr)、カルペリチド(4000μg/日)点滴、フロセミド(20mg)静注投与開始。順調に利尿つき1-2kg/日の体重減少あり。フロセミド静注は1日のみで終了し、経口投与は継続。						
41日後	塩酸ドパミン投与中止。体重52.2kg。下腿浮腫軽快。心拡大、胸水不変。カルペリチド点滴、フロセミド経口は継続。						
42日後	フロセミド減量(40mg→20mg)。						
45日後	体重52-53kgと軽快。下腿浮腫はわずかに残存。胸部レントゲン上、改善なし。ペースメーカーの心室rateを50~60bpmに増加。カルペリチド増量(8000μg/日)し、経過観察中。						
46日後	その後うっ血性心不全の増悪は軽快。						
併用薬	グリベンクラミド(3年前~継続中)、マレイン酸エナラプリル(3年前~継続中)、塩酸アミオダロン(2カ月前~継続中)						

No. 性・ 年齢	投与目的 (合併症)	1日 投与量 投与期間	副作用の経過・処置		転 帰
No.2 女 60代	糖尿病 (高血圧) (高脂血症) (狭心症)	30mg 26日間	2年前 投与開始日 26日後 27日後 33日後	心不全、全身浮腫、体重増加、呼吸困難 労作時前胸部圧迫感発現。マスターダブル負荷心電図実施し、陽性であったので他院(循環器内科)紹介。心臓血管造影をすすめられたが、患者は強く拒否。硝酸イソソルビド、ニコランジル、ニトログリセリン開始し、以後労作時圧迫感は軽減。 外来で血糖コントロールしていたが、食後2時間血糖が200-250mg/dLと高値のため、本剤投与開始。 全身浮腫を訴え来院。体重増加(26日間で56.5kg→61kg)を認める。本剤投与中止(15日目から3日間休薬されていた)。 14:00 入院加療となる。独歩入院。マルトース加乳酸リンゲル+強力ネオミノファーゲンシー点滴開始(1.5hrかけて約500mLを滴下)。 16:30 輸液終了前フロセミド筋注投与。 17:10 突然呼吸困難を訴える(心不全)。酸素飽和度73%、血圧169/88mmHg。胸部レントゲンにて両側胸水貯留を認める。利尿剤投与、酸素4L吸入施行。ヒト脳性ナトリウムペプチド343.8(基準値<18.4)と著明に増加。膀胱導尿バルーン留置。 19:00 1500mLの排尿をえる。酸素5L経鼻下に酸素飽和度97%と改善するも、ルームエアー下では88~90%と低下。 軽快。その後症状の再発を認めず。	軽 快
併用薬	ニフェジピン、シンバスタチン、硝酸イソソルビド、グリベンクラミド、ボグリボース(いずれも2年前から服用し、本剤中止後も継続)				

No. 性・ 年齢	投与目的 (合併症)	1日 投与量 投与期間	副作用の経過・処置		転 帰
No.3 女 80代	糖尿病 (労作性狭心症 [PTCA術後]) (洞機能不全[ペ ースメーカー植 込後]) (心房細動) (閉塞性動脈硬化 症) 既往歴: 骨関節症(右膝人 工関節)	30mg 25日間	約2年前 1年半前 2カ月前 42日前 40日前 投与開始日 不明 21日後 25日後	うっ血性心不全、体重増加、呼吸苦、動悸、胸水、心胸郭比拡大、下肢浮腫 以前より糖尿病を認めていた。 労作性狭心症、閉塞性動脈硬化症を認める。 心臓血管造影にて RCA #1:90%、LAD #6:90%、#12:90%。労作性狭心症に対し、経皮経管的冠血管形成術施行。#6:90%→0%、#12:90%→0%となる。ステント施行(2.5mm)。 洞機能不全症候群、心房細動を認める。 心臓血管造影にて RCA #1:70%、#2:75%、D #9-2:71%、EF 62%。再狭窄ないことを確認、EF良好(RCAの1枝病変)。 洞機能不全に対し、ペースメーカー(VVI)植込術施行。 近医にて本剤投与開始(30mg/日、分2)。 体重増加、労作時呼吸苦、動悸出現。 近医受診し、アテノロール投与開始するもその後症状改善せず。当院受診。胸部レントゲン上、うっ血、胸水(少量)、心胸郭比拡大、下肢浮腫、呼吸苦も認め、うっ血性心不全の診断で入院。本剤、アテノロール投与中止。フロセミド(20mg)静注投与にて速やかに改善。 その後うっ血性心不全は軽快。	軽 快
併用薬	アテノロール(本剤開始3週間後~同時中止)、塩酸イミダプリル、ベシル酸アムロジピン、アスピリンダイアルミネート、ファモチジン、カルバマゼピン、プロチゾラム、プラバスタチンナトリウム、ワルファリンカリウム(他の併用薬の投与期間はいずれも不明)				

緊急安全性情報

「禁忌」及び「使用上の注意」

「禁忌」及び「使用上の注意」を下記の通り改訂いたしました。なお、改訂理由は市販後の心不全の増悪あるいは発症例に基づくものです。

【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。〕

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）

2. 重要な基本的注意

(1) 循環血漿量の増加によると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。

(11) 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観察を十分に行い、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）

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 2) 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）

(2) その他の副作用

- 2) 循環器：心胸比増大、心電図異常（注4）
（注4）「重要な基本的注意」（11）参照

（改訂部分のみを掲載しています）