

使用上の注意改訂のお知らせ

2016年10月

製造販売元  **日新製薬株式会社**
山形県天童市清池東二丁目3番1号

インスリン抵抗性改善剤 — 2型糖尿病治療剤 —

日本薬局方ピオグリタゾン塩酸塩錠

ピオグリタゾン錠15mg「NS」

ピオグリタゾン錠30mg「NS」

ピオグリタゾンOD錠15mg「NS」

ピオグリタゾンOD錠30mg「NS」

ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊製剤

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

この度、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しますのでご案内申し上げます。

なお、新添付文書を挿入しました製品をお届け致しますまでには若干の日時を要するものと思われまので、今後のご使用に際しましては下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

◆改訂内容（ 部：追記または改訂 部：削除）

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) 現行のとおり</p> <p>(4) 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可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>1)～3) 現行のとおり</p> <p>(5)～(13) 現行のとおり</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) 省略</p> <p>(4) <u>海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので、以下の点に注意すること（「その他の注意」の項参照）。</u></p> <p>1)～3) 省略</p> <p>(5)～(13) 省略</p>
<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 現行のとおり</p> <p>(2) <u>海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている^{1)～4)}。</u></p> <p>【主要文献】</p> <p>1) Lewis JD. et al. :JAMA, 314(3):265, 2015.</p> <p>2) Korhonen P. et al. :BMJ, 354:i3903, 2016.</p> <p>3) Azoulay L. et al. :BMJ, 344:e3645, 2012.</p> <p>4) Hsiao FY. et al. :Drug Safety, 36(8):643, 2013.</p> <p>(3) 現行のとおり</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>(2) <u>海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究の中間解析において、全体解析では膀胱癌の発生リスクに有意差は認められなかったが、（ハザード比 1.2 [95%信頼区間 0.9-1.5]）、層別解析で本剤の投与期間が2年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（ハザード比 1.4 [95%信頼区間 1.03-2.0]）。</u> <u>また、別の疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが有意に増加し（ハザード比 1.22 [95%信頼区間 1.05-1.43]）、投与期間が1年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（ハザード比 1.34 [95%信頼区間 1.02-1.75]）。</u></p> <p>(3) 省略</p>

◆改訂理由

自主改訂。

次ページ以降に、ピオグリタゾンと膀胱癌に関するこれまでの経緯、背景情報を記載しております。

今回の改訂内容は日本製薬団体連合会発行 医薬品安全対策情報（DSU）No.254(2016年11月)に掲載される予定です。最新の医薬品添付文書情報はPMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）並びに弊社ホームページ（<http://www.yg-nissin.co.jp/>）に掲載致します。

最新の疫学研究等の結果に合わせ、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項の膀胱癌に関する注意喚起を改訂しました。

ピオグリタゾンのがん原性試験では雄ラットに膀胱腫瘍がみられたことから、ピオグリタゾン製剤の発売当初から、添付文書の「使用上の注意」にて注意喚起がなされておりました。

さらに、ヒトにおけるピオグリタゾンと膀胱癌との関係性を評価するために、米国で疫学研究〔KPNC (Kaiser Permanente Northern California) 研究〕が開始され、その中間解析や他の疫学研究等の知見を踏まえ、2011年6月に「使用上の注意」における膀胱癌に関する注意喚起内容を改訂しました。それ以降も、様々な疫学研究が実施されてきましたが、今般、KPNC研究の最終結果を含めたこれら最新の疫学研究結果に基づき、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項の膀胱癌に関する注意喚起の記載内容を変更いたします。

ピオグリタゾンの膀胱癌の発生リスクについて、統計学的な有意差は認められないとする研究が報告されている一方で、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する研究も報告されており、ピオグリタゾンの膀胱癌発生リスクが増加する可能性は完全には否定できないことから、引き続き、以下の点に注意し、適正使用にご協力ください。

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

次ページに、「その他の注意」の項の参考文献として記載している4つの疫学研究の概要を紹介します。これらの研究の他にも、多くの疫学研究が実施・公表されています。

主要文献に記載した疫学研究の概要

米国KPNCデータベースを用いた前向きコホート研究

欧米規制当局と協議の上、他社が委託して実施した疫学研究で、米国のKaiser Permanente Northern California (KPNC) health planに登録された糖尿病患者を対象として実施されました。

1997年1月から2002年12月の間に40歳以上の糖尿病患者であった193,099人（ピオグリタゾン使用群34,181人）を対象に2012年12月までの追跡データをもとに、ピオグリタゾンと膀胱癌の関連が検討されました。ピオグリタゾン非使用群と比較してピオグリタゾン使用群の膀胱癌に対する調整後ハザード比は1.06 [95%信頼区間（以下、95%CI）：0.89-1.26] であり、統計学的に有意なリスク増加はみられませんでした。

Lewis JD. et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA. 2015 Jul 21;314(3):265-277.

欧州の複数国のデータベースを用いた後向きコホート研究

欧州規制当局と協議の上、他社が委託して実施した疫学研究で、欧州4カ国（フィンランド、スウェーデン、オランダ、英国）のデータベースを使用して実施されました。傾向スコアにてマッチングさせたピオグリタゾン使用群と非使用群各56,337例を対象に解析した結果、ピオグリタゾン非使用群と比較してピオグリタゾン使用群の膀胱癌に対する調整後ハザード比は0.99（95%CI：0.75-1.30）であり、統計学的に有意なリスク増加はみられませんでした。

Korhonen P. et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. BMJ. 2016 Aug 16;354:i3903.

英国GPRDを用いたネステッドケースコントロール研究

英国のGeneral Practice Research Database (GPRD) を用いたネステッドケースコントロール研究で、2型糖尿病患者115,727人を対象に、新規に診断された膀胱癌患者376人（ケース）及びマッチングにてランダムに選択された非膀胱癌患者6,699人（コントロール）を解析対象として、相対リスクを算出したところ、ピオグリタゾン使用者は非使用者と比較して、膀胱癌発症に対して統計学的に有意なリスク増加〔調整後rate ratio：1.83（95%CI：1.10-3.05）〕が認められました。また、累積投与期間24ヵ月超、累積投与量28,000mg超の層で、統計学的に有意なリスク増加が認められました。

Azoulay L. et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. BMJ. 2012 May 30;344:e3645.

台湾NHIRDを用いたネステッドケースコントロール研究

台湾のNational Health Insurance Research Database (NHIRD) を用いたネステッドケースコントロール研究で1997-2008年に2型糖尿病の診断を受けた外来患者を対象に、膀胱癌と診断された患者3,412人（ケース）及びマッチングにて選択された非膀胱癌患者17,060人（コントロール）を解析対象として、オッズ比を算出したところ、ピオグリタゾンのCurrent user（90日以内に処方を受けた患者）において、統計学的に有意な膀胱癌リスクの増加〔調整後オッズ比：2.39（95%CI：1.75-3.25）〕を認めました。また、曝露期間が長いほど膀胱癌の発現と関連が強い傾向が認められました。

Hsiao FY. et al. Risk of Bladder Cancer in Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone or Pioglitazone: A Nested Case-Control Study. Drug Safety. 2013 Aug;36(8):643-649.