

H28-13

平成28年10月

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「モチダ」

ピオグリタゾン錠30mg「モチダ」

使用上の注意改訂のご案内

製造販売元 持田製薬販売株式会社／販売 持田製薬株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。

今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い致します。

また、改訂後の「使用上の注意」全文につきましては、改訂添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

____部：追加記載、——部：削除（自主改訂）

改 訂 後	改 訂 前
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (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 <u>可能性が完全には否定できないので</u> 、以下の点に注意すること。（「その他の注意」の項参照） 1) 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。 2) 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。 3) 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (4) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので 、以下の点に注意すること。（「その他の注意」の項参照） 1) 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。 2) 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。 3) 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。

（次ページに続く）

【この「使用上の注意改訂」の内容は、医薬品安全対策情報（DSU）No.254に掲載される予定です。】

- ・ 医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。
- ・ 最新の添付文書は弊社ホームページ（<http://www.mochida.co.jp/>）にてご覧いただけます。

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）（続き）

____部：追加記載、——部：削除（自主改訂）

改 訂 後	改 訂 前
9. その他の注意 (2)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)}。	9. その他の注意 (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]）。 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]）。

■ 改訂理由

先発品の自主改訂に伴い、本剤においても同様に「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項を改訂致しました。

<参考文献>

- 1) Lewis,J.D. et al. : JAMA 314(3), 265(2015)
- 2) Korhonen,P. et al. : BMJ 354, i3903(2016)
- 3) Azoulay,L. et al. : BMJ 344, e3645(2012)
- 4) Hsiao,F.Y. et al. : Drug Safety 36(8), 643(2013)

尚、本改訂内容に関しては、すべてのピオグリタゾン塩酸塩含有製剤において「使用上の注意」の改訂を行うよう、平成 28 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課より事務連絡が発出されております。

改訂の経緯および注意喚起の内容につきましては、次ページ以降をご参照ください。

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致しました。

ピオグリタゾン製剤は、がん原性試験において雄ラットに膀胱腫瘍がみられたことから、先発品においては発売当初から、添付文書の「使用上の注意」にて注意喚起を行ってまいりました。

その後、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致しました。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改訂致しました。

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致します。

これらの研究の他にも、多くの疫学研究が実施・公表されております。

主要文献に記載した疫学研究の概要

1) 米国 KPNC データベースを用いた前向きコホート研究

米国の Kaiser Permanente Northern California (KPNC) Diabetes Registry に登録された糖尿病患者を対象として実施された疫学研究。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):265-77.

2) 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 4 ヶ国（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た疫学研究。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.

3) 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、Rate ratio 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 ヶ月超、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 31;344:e3645.

4) 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 users（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):643-9.