

適正使用のために重要な情報です。ぜひお読み下さい。

先生

全 星 薬 品 株 式 会 社  
全 星 薬 品 工 業 株 式 会 社

インスリン抵抗性改善剤  
－2 型糖尿病治療剤－  
**ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」**  
**ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」**  
「使用上の注意」改訂のお知らせ

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は当社製品に格別のお引き立てを賜り有難うございます。厚く御礼申し上げます。

さて、この度ピオグリタゾン塩酸塩製剤『ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」・ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」』につきまして先発会社の自主改訂に基づき添付文書「使用上の注意」を改訂することになりましたのでお知らせ致します。

ご使用に際しましては下記記載の追加改訂箇所及び次頁記載の適正使用のお願い等に特にご留意頂くようお願い致します。

まずはお知らせ、お願いと共に今後とも倍旧のご高配を賜りますようお願い申し上げます。

改訂後の添付文書情報は弊社ホームページ (<http://www.zenseiyakuhin.co.jp>) 並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/pnavi-02.html>) でもご覧いただけます。

また、「医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update)」No. 254 号 (2016 年 11 月上旬発送予定) に掲載されます。

謹白

## 記

改訂後	改訂前
<p><b>【使用上の注意】</b> <b>2. 重要な基本的注意</b> (1)～(3) 変更なし (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><b>9. その他の注意</b> (1) 変更なし (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<sup>1)~4)</sup>。 (3) 変更なし</p> <p>1) Lewis, J.D. et al. : JAMA., <b>314</b>, 265(2015) 2) Korhonen, P. et al. : BMJ., <b>354</b>, i3903(2016) 3) Azoulay, L. et al. : BMJ., <b>344</b>, e3645(2012) 4) Hsiao, F.Y. et al. : Drug Safety., <b>36</b>, 643(2013)</p>	<p><b>【使用上の注意】</b> <b>2. 重要な基本的注意</b> (1)～(3) 省略 (4) <del>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)</del></p> <p><b>9. その他の注意</b> (1) 省略 (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])。 <del>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])。</del> (3) 省略</p>

部：今回追加改訂箇所 取り消し線部：削除箇所

## ピオグリタゾン塩酸塩と膀胱癌について 適正使用のお願い

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、さらにヒトにおける膀胱癌の関係を評価する米国での疫学研究 [KPNC (Kaiser Permanente Northern California) 研究] の中間解析や他の疫学研究等の知見を踏まえ、従前より本剤を投与する場合には、膀胱癌に係わる適正使用のお願いを行ってまいりましたが、今般、米国でのKPNC研究の最終解析を含めた最新の疫学研究等結果に基づき、「**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、投与に際しまして以下事項に注意し、適正使用にご協力ください。

1. 膀胱癌治療中の患者さんには本剤の投与を避け、他の糖尿病治療をご考慮ください。
2. 膀胱癌の既往を有する患者さんには、本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、本剤の投与の適切性をご判断ください。
3. 本剤を投与する患者さんには、膀胱癌発症のリスクについて十分に説明してください。
4. 本剤投与中に血尿、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さんに説明してください。
5. 本剤投与中には、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。また、投与終了後も十分に経過を観察してください。

# 主要文献に記載した疫学研究の概要

以下に「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。

## 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、先発会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。

1) Lewis, J.D. et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA., 2015; 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、先発会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。

2) 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; 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。

3) 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; 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。

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

以上

PMDAによる医薬品医療機器情報配信サービス「PMDAメディナビ」 (<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>) にご登録いただきますと、医薬品の重要な安全性情報がタイムリーにメール配信されます。

