

「使用上の注意」改訂のお知らせ

平成28年10・11月



インスリン抵抗性改善剤
—2型糖尿病治療剤—

処方箋医薬品

ピオグリタゾン錠15mg「ケミファ」
ピオグリタゾン錠30mg「ケミファ」

日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩錠

処方箋医薬品

ピオグリタゾンOD錠15mg「ケミファ」
ピオグリタゾンOD錠30mg「ケミファ」

ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたび標記製品の「使用上の注意」の記載内容を下記のとおり自主改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

敬具

記

< 1. 改訂内容 (2016年10月改訂) > (該当部分のみ抜粋)

1. 「重要な基本的注意」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。

_____ : 追記箇所、 _____ : 削除箇所、 _____ : 記載整備

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(3)省略 (現行通り) (4) <u>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。</u>(「9. 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。 (5)～(13)省略 (現行通り)</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(3)省略 (4) <u>海外で実施された糖尿病患者を対象とした疫学研究において、ピオグリタゾン塩酸塩製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。</u>(「9. 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。 (5)～(13)省略</p>

2. 「その他の注意」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。

_____ : 追記箇所、 _____ : 削除箇所、 _____ : 記載整備

改訂後	改訂前
<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 省略（現行通り）</p> <p>(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⁾</p> <p>(3) 省略（現行通り）</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>(2) 海外で実施され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]）、層別解析でピオグリタゾン塩酸塩製剤の投与期間が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]）との報告がある。また、別の疫学研究において、ピオグリタゾン塩酸塩製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]）との報告がある。</p> <p>(3) 省略</p>

<主要文献>

- 1) Lewis JD. 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 FY. et al. : Drug Safety, 36(8) : 643, 2013

<改訂理由>

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。（次頁【補足】参照）

上記の改訂内容を踏まえ、ご使用くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますよう、お願い申し上げます。

以上

●DSUの掲載：今回の改訂内容につきましては、DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.254（2016年11月）に掲載される予定です。

●改訂添付文書情報：最新の添付文書は以下のホームページに掲載致します。

- ・日本ケミファホームページ「医療関係者向けサイト」（<http://www.nc-medical.com/>）
- ・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>）

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」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。

（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>）

【補足】

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、先発製品の発売当初から、添付文書の「使用上の注意」にて膀胱癌に関する注意喚起が行われておりました。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が改訂されております。それ以降も、様々な疫学研究が実施され、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が変更されることとなりました。

ただし、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、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、以下の点にご注意下さいますようお願い申し上げます。

●重要な基本的注意（抜粋）

- 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。

次頁に、「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。

主要文献に記載した疫学研究の概要

- 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

[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実施されたピオグリタゾン製剤の疫学研究で、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。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を検討。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なかった。

- 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

[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実施されたピオグリタゾン製剤の疫学研究で、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。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なかった。

- 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

[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。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た。

- Hsiao FY. et al. Risk of Bladder Cancer in Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone or Pioglitazone: A Nested Case-Control Study. Drug Saf. 2013 Aug; 36(8):643-9

[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1,7060人（コントロール）を解析対象として、オッズ比を算出。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た。