

2

糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤 による膀胱癌に係る安全対策について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ピオグリタゾン塩酸塩 ②ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩 ③ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド ④ピオグリタゾン塩酸塩・アログリプチン安息香酸塩	①アクトス錠15, 同錠30, 同OD錠15, 同OD錠30（武田薬品工業）他 ②メタクト配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業） ③ソニアス配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業） ④リオベル配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業）
薬効分類等	糖尿病用剤	
効能・効果	① 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1) 1) 食事療法, 運動療法のみ 2) 食事療法, 運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3) 食事療法, 運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 4) 食事療法, 運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (2) 食事療法, 運動療法に加えてインスリン製剤を使用 ② 2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。 ③ 2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。 ④ 2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	

1. はじめに

ピオグリタゾン塩酸塩（以下「本薬」という。）は、インスリン抵抗性を軽減し、肝臓において糖産生を抑制することで、末梢組織における糖利用を高め、血糖を低下させる特徴を有する糖尿病治療薬であり、国内においては平成11年9月に単剤が承認され、現在3種類の配合剤が承認されています。

本薬については、医薬品・医療機器等安全性情報No.283（参考資料1参照）にて、膀胱癌に係る安全対策を紹介しましたが、本号で直近の医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の調査結果に基づき、最新の情報について紹介します。

2. 膀胱癌発生リスクに関する過去の検討と背景

本薬の膀胱癌発生リスクについて、平成23年7月までに諸外国において講じられた措置、並びに入手した情報に基づき厚生労働省及びPMDAにて実施した調査及び対応は以下のとおりです。

時期	措置施行国	措置内容
平成23年 6月9日	フランス	フランス保健製品衛生安全庁（Afssaps）は、フランスにて実施された本薬使用患者の膀胱癌発生リスクに関する疫学研究（CNAMTS研究）の結果を受け、当該医薬品の新規処方への差し止めを通達
同年 6月10日	ドイツ	ドイツ連邦医薬品医療機器庁はフランスと同様の使用制限を実施
同年 6月15日	米国	米国食品医薬品庁（FDA）は、米国にて実施された糖尿病患者を対象とした10年間の観察コホート研究（KPNC疫学研究）の5年目の中間解析結果等に基づき、「active bladder cancer」には本薬を使用しない旨の勧告を公開
同年 6月23日	日本	平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会にて審議（参考資料2参照）
	欧州	欧州医薬品庁（EMA）は、使用制限は行わず、全欧州として対応を検討する旨を発表
同年 6月24日	日本	「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項の添付文書改訂を指示
同年 7月29日	日本	平成23年6月23日以降の日本における一連の対応について、平成23年度第1回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会にて報告（参考資料3参照）

平成23年6月24日の使用上の注意の改訂では、海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究に基づき、

- 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること
- 膀胱癌の既往を有する患者には、投与の可否を慎重に判断すること
- 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説明すること
- 投与中は、定期的に尿検査を実施すること

について注意喚起をしました。

今般、KPNC疫学研究の10年目の最終結果が得られたため、当該研究結果を含めた本薬使用患者における膀胱癌発生リスクについてPMDAで改めて調査を行いましたので、その概要を紹介します。

3. 膀胱癌発生リスクに関する調査結果について

(1) 疫学研究等の概要について

平成23年7月以降にPMDAへ報告された膀胱癌発生に関する疫学研究は重複等を除くと51報であり、このうち、主要な研究の概略を以下に示します。

1) KPNC疫学研究（公表論文：JAMA, 314（3）：265, 2015）（参考資料4参照）

製造販売業者による委託研究として、米国ペンシルバニア大学においてKPNC疫学研究が実施されました。KPNCに登録された、1997年1月から2002年12月の間に40歳以上で、糖尿病の患者193,099例（本薬使用患者34,181例、本薬非使用患者158,918例）を対象に、2012年12月まで追跡したデータをもとに、本薬と膀胱癌発生との関連が調査されました。

本薬使用患者と非使用患者を比較した膀胱癌発生リスクについて、潜在的交絡因子で調整したハザード比（adjusted Hazard Ratio；aHR）は1.06 [95%信頼区間：0.89–1.26] であり、統計的に有意なリスク増加は認められませんでした。また、本薬投与開始からの期間、累積曝露期間及び累積投与量についてそれぞれ層化した結果、いずれの層でも統計的に有意な膀胱癌発生リスクの増加は認められませんでした（表1）。

同コホートをを用いたネステッドケースコントロール研究においても、本薬での膀胱癌発生の調整オッズ比（adjusted Odds Ratio；aOR）はコホート研究と同様の結果であり、統計的に有意なリスク増加は示されませんでした（aOR 1.18 [95%信頼区間：0.78–1.80]）。

なお、5年目の中間解析結果では累積曝露期間2年以上の層で統計的に有意な膀胱癌発生リスクがみられたことから、10年目の最終解析データを、5年目の中間解析と同カテゴリを用いて層化した事後解析の結果、累積曝露期間2年以上の層では統計的に有意な膀胱癌発生リスクは認められませんでした（aHR1.09 [95%信頼区間：0.88–1.36]）、2年以上の層を更に分類した4.1年以上6年以下の層において、統計的な有意性はないものの、最も高い膀胱癌発生リスクとなっています（aHR1.29 [95%信頼区間：0.91–1.82]）。また、累積投与量40,000mg超の層では統計的に有意な膀胱がん発生リスクの増加がみられなかったものの（aHR1.07 [95%信頼区間：0.79–1.44]）、累積投与量28,001mg以上40,000mg未満の層で統計的に有意な膀胱癌発生リスクの増加がみられました（aHR1.53 [95%信頼区間：1.07–2.18]）（表2）。

5年目の中間解析結果と10年目の最終解析結果で差異が生じた要因については、腫瘍プロモーターの生物学的特性、検出バイアス、処方パターン又は膀胱癌スクリーニングの変化、偶然等が考えられますが、観察された結果の全てにあてはまる説明が可能な要因はなく、本研究と比較し得る追跡研究がさらに必要であると米国ペンシルバニア大学は考察しています。

表1 KPNC研究の最終解析結果^{注1)}

		膀胱癌患者数	観察人年	膀胱癌発生率 (10万人年あたり) (95%信頼区間)	調整HR ^{注2)} (95%信頼区間)
全体	本薬使用の有無	非使用患者	1,075	1,417,196	75.9 (71.3-80.4)
		使用患者	186	207,112	89.8 (76.9-102.7)
層化解析	本薬投与開始からの期間(年)	<4.5	88	129,017	68.2 (54.0-82.5)
		4.5-8.0	65	58,247	111.6 (84.5-138.7)
		>8.0	33	26,234	125.8 (82.9-168.7)
	累積曝露期間(年)	<1.5	60	88,839	67.5 (50.4-84.6)
		1.5-4.0	69	78,059	88.4 (67.5-109.3)
		>4.0	57	50,145	113.7 (84.2-143.2)
	累積投与量(mg)	1-14,000	66	95,534	69.1 (52.4-85.8)
		14,001-40,000	69	71,198	96.9 (74.0-119.8)
		>40,000	51	50,310	101.4 (73.5-129.2)

注1) Table 2. Crude Incidence Rate and Hazard Ratios for the Association Between Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer Among 193 099 Persons より抜粋

注2) 蛋白尿検査を含む調査したすべての潜在的交絡因子が統計モデルに含まれる。

表2 KPNC最終解析データを5年目の中間解析と同カテゴリで層化解析した事後解析結果

		膀胱癌患者数	観察人年	調整HR ^{注4)} (95%信頼区間)
全体 ^{注5)}	本薬非使用患者/使用患者	非使用患者	1,075	1,417,196
		使用患者	186	207,112
層化解析 ^{注3)}	本薬投与開始からの期間(年)	< 1.5	34	49,135
		1.5-3.0	27	43,246
		> 3.0	125	121,190
		3.1-4.4	27	36,709
		4.5-8	65	58,247
		> 8	33	26,234
	累積曝露期間(年)	< 1	39	62,577
		1.0-2.0	40	47,568
		> 2.0	107	107,011
		2.1-4	50	56,866
		4.1-6	36	29,558
	累積投与量(mg)	> 6	21	20,587
		1-10,500	55	78,693
		10,501-28,000	47	63,919
		> 28,000	84	74,431
28,001-40,000		33	24,121	
> 40,000	51	50,310		

注3) eTable 4. Analysis of Bladder Cancer Risk and Duration of Exposure to Pioglitazone with Alternative Categories of Exposure Including the Categories Used in the Prior Report of this Cohort among 193,099 Patients: Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry より抜粋

注4) 蛋白尿検査を含む調査したすべての潜在的交絡因子が統計モデルに含まれる。

注5) Table 2. Crude Incidence Rate and Hazard Ratios for the Association Between Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer Among 193 099 Persons より抜粋

2) Pan EU研究 (公表文献: BMJ, 354: i3903, 2016) (参考資料5 参照)

製造販売業者による委託研究として, EPID Researchにより, 4ヶ国(フィンランド, オランダ, スウェーデン及び英国)の6つのデータベースを用いて, 2型糖尿病患者を対象に, 非介入, register-based linkage コホート研究が実施されました。プロペンシテイスコアによる1:1のマッチングにより, 本薬使用患者及び非使用患者としてそれぞれ56,337例を特定し, 解析対象集団としています。観察期間中に膀胱癌と診断された患者283例のうち, 本薬使用患者は130例, 非使用患者は153例であり, 本薬投与による膀胱癌発生リスクの増加はみられず(aHR 0.99 [95%信頼区間: 0.75-1.30]), 累積曝露期間あるいは累積投与量で層化した解析からも, 本薬と膀胱癌発生リスク増加との関連は認められていません。

3) PROactive試験 (公表論文: Diabetes Obes Metab. 2015 Nov 23) (参考資料6 参照)

製造販売業者により, PROactive試験に参加した患者を対象とした, 10年間の欧州多施設観察研究が行われました。PROactive試験(観察期間3年間)において本薬又はプラセボを二重盲検下で投与した後, 追跡調査期間へ移行し, 日常診療下におけるデータを2年ごとに追跡し, 全死亡, 大血管症の罹患率及び悪性腫瘍の発生について評価しました。PROactive試験(二重盲検期間)及び観察研究(追跡調査期間)の両期間において膀胱癌を発生した症例の割合は, 二重盲検期間の投与群別でみると, 本薬使用群1.0% (27/2,605例), プラセボ群は1.0% (26/2,633例)でした。Risk Ratioは1.05 [95%信頼区間: 0.61-1.79]であり, 統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加はみられませんでした。

4) 英国General Practice Research Database を用いた疫学研究 (公表論文: BMJ, 344: e3645, 2012) (参考資料7 参照)

Jewish General Hospitalにより, UK-General Practice Research Databaseで1988年1月から2009年12月に新たに糖尿病治療薬が投与された2型糖尿病患者115,727例を対象として, コホート研究が実施された結果, 追跡期間中(平均追跡期間4.6年)に470例が膀胱癌と診断されました(89.4/100,000人年)。

同コホートを用いて, 追跡開始から1年以上後に新たに膀胱癌と診断された患者376例(ケース), 年齢, コホートエントリー日, 性別及び追跡期間をマッチングした非膀胱癌患者6,699例(コントロール)を解析対象集団として, ネスティッドケースコントロール研究が実施されました。相対リスクを算出したところ, 本薬の使用者では非使用者に比べて, 統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加が認められました(調整済みのRate ratio: 1.83 [95%信頼区間: 1.10-3.05])。本薬の投与開始からの期間24ヶ月以上の層(調整済みのRate ratio: 1.99 [95%信頼区間: 1.14-3.45])及び累積投与量28,000mg超の層(調整済みのRate ratio: 2.54 [95%信頼区間: 1.05-6.14])の層においても, 統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加がみられました。

5) 台湾National Health Insurance Research Databaseを用いた疫学研究 (公表論文: Drug Safety, 36 (8): 643, 2013) (参考資料8 参照)

National Taiwan Universityにより, 台湾National Health Insurance Research Databaseで1997年から2008年に2型糖尿病の診断を受けた外来患者のうち, 膀胱癌と診断された3,412例(ケース), 年齢, 性別及び組入れ日により1:5マッチングした非膀胱癌患者17,060例(コントロール)を解

析対象集団として、ネステッドケースコントロール研究が実施されました。

本薬のCurrent user（本薬の処方期間が膀胱癌による初回入院日を含む又は本薬の処方期間の最終日が初回入院前90日以内）において、統計的に有意な膀胱癌発生リスクとの関連が認められました（aOR：2.39 [95%信頼区間：1.75–3.25, $p < 0.01$]）。本薬の累積投与期間が長いほど膀胱癌発生リスクとの関連が強い傾向が認められ、1年未満の層ではaOR：1.45 [95%信頼区間：1.12–1.87, $p < 0.01$]、1年以上–2年未満の層ではaOR：1.74 [95%信頼区間：1.05–2.90, $p = 0.03$]、2年以上の層ではaOR：2.93 [95%信頼区間：1.59–5.38, $p < 0.01$] でした。

（2）国内で発生した副作用の報告状況

平成28年5月31日までにPMDAに報告された、本薬を含有する製剤の膀胱癌に関連する国内副作用報告は、「膀胱癌」333件、「膀胱移行上皮癌」89件、「膀胱新生物」22件、「再発膀胱癌」12件、「膀胱癌第0期、上皮内癌を伴う」7件、「移行上皮癌」7件及び「膀胱扁平上皮癌」、「膀胱乳頭腫」、「膀胱の良性新生物」各1件でした。

（3）海外での対応状況

平成27年7月、製造販売業者はKPNC疫学研究の最終結果及びPan EU研究の結果を踏まえてCCSI（Company Core Safety Information）を改訂し、同内容の添付文書改訂案がEMA及びFDAに提出されました。平成28年4月、欧州において本薬を含有する製剤について添付文書改訂が勧告され、平成28年6月、Special warning and precautions for useの項が改訂されました。FDAにおいては、平成28年6月現在、検討中であり、その他、平成28年6月末時点で、KPNC疫学研究の最終結果を受けて新たな措置が執られた国はない状況です。

（4）国際がん研究機構（International Agency for Research on Cancer：IARC）の評価

平成25年6月、評価時点で公表されている研究報告に基づき評価した結果、本薬は「実験動物における発がんについては十分な根拠があり、ヒトにおける発がんについては根拠が不十分です。全体的な評価としては、ヒトに対しておそらく発がん性がある。」と結論付けられ、IARCの発がん性分類のグループ2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類されています。

4. 検討結果と安全対策について

PMDAは、今般得られたKPNC疫学研究の最終結果について、KPNC疫学研究の5年目の中間解析結果と10年目の最終解析結果で差異が生じた要因を、現時点で十分に解釈することは困難と考えています。しかしながら、平成23年7月以降、平成28年5月31日までに入手した関連報告、国内外での対応、その他の情報について精査した結果、本薬が膀胱癌発生リスクを増加させる可能性を否定することはできないと判断しています。

5. 今後の安全対策について

製造販売業者より、本薬を含有する製剤の添付文書改訂案が提出され、本薬と膀胱癌発生リスクについては、「その他の注意」の項にKPNC疫学研究及びPan EU研究を含む最新の結果を記載して情報提供を行った上で、「重要な基本的注意」の項における注意喚起を引き続き継続することが適切と考える旨が説明されました。

厚生労働省は、PMDAの検討結果を踏まえ、以下の方針で添付文書改訂を行うことが適切であると判断しました。

- ・ 本薬が膀胱癌発生リスクを増加させる可能性は完全には否定できないことから、「重要な基本的注意」の項における注意喚起を継続する。
- ・ 「その他の注意」の項について、現行記載のあるKPNC疫学研究の5年目中間解析結果及びCNAMTS研究結果を削除し、10年間の大規模コホート研究（KPNC疫学研究の最終結果及びPan EU研究）において膀胱癌発生リスクに統計的な有意差は認められなかった旨を追記する。一方、いくつかの疫学研究から膀胱癌発生リスクの増加の可能性も示唆されていることから、その旨を記載する。

なお、今後も新たな疫学研究報告や外国規制当局の措置状況に注視し、必要な対応を引き続き検討することとしています。

6. 参考資料

- (1) 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による膀胱癌に係る安全対策について（医薬品・医療機器等安全性情報 No.283）
<http://www.pmda.go.jp/files/000143347.pdf>
- (2) ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤に係る安全対策について（平成23年6月23日 平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会資料）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8.html>
- (3) ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤に係る安全対策について（平成23年7月29日 平成23年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001le8l.html>
- (4) KPNC疫学研究
Lewis JD et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons with Diabetes. (JAMA, 314 (3) : 265, 2015)
- (5) Pan EU研究
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, 354: i3903, 2016)
- (6) PROactive試験 10年間観察研究
Erdmann E et al. 10-Year Observational Follow-Up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. (Diabetes Obes Metab. 2015 Nov 23.)

(7) 英国General Practice Research Database を用いた研究

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

(8) 台湾National Health Insurance Research Databaseを用いた研究

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