

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

	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・グリメピリド ③ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩 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ソニアス配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業） ③メタクト配合錠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。 ③ 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。 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薬である。国内では、平成23年7月時点で、本薬を有効成分とする製剤はジェネリック製剤を含めて86製剤（販売名：アクトス錠、アクトスOD錠、ソニアス配合錠、メタクト配合錠及びリオベル配合錠等）が承認されている。

アクトス錠は、国内においては平成11年9月に承認され、現在の国内における年間使用推定者数は、

製造販売業者の推定によると、約132万人（平成21年度）であり、アクトス錠、アクトスOD錠及びメタクト配合錠（平成23年6月に発売されたソニアス配合錠及び平成23年7月に承認されたりオベル配合錠は使用患者数に含まれない。）を合わせた年間使用推定者数は約140万人（平成22年2月～平成23年1月）である。

平成23年6月9日付けで、フランス保健製品衛生安全庁（Afssaps）は、本薬を有効成分とする医薬品の使用患者の膀胱癌発生リスクに関する疫学研究（CNAMTS研究）の結果を受けて、当該医薬品の新規処方差し止めを通達し、現在服用中の患者は医師と相談することとされた¹⁾。次いで6月10日にドイツ連邦医薬品医療機器庁（BfArM）においても、フランスと同様の使用制限がなされた²⁾。一方、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6月9日に発表した³⁾。

このような状況を踏まえ、国内におけるこれまでの本薬の膀胱癌発生リスクに関する情報に加え、新たに報告されたCNAMTS研究等の結果を含め、平成23年6月23日に開催された薬事・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おいて審議され、平成23年6月24日に、関係企業に対し使用上の注意の改訂指示を行った。

本件については、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）にて調査結果⁴⁾がまとめられているので、その内容等について紹介する。

2. 膀胱癌発生リスクに関する国内外の検討状況について

(1) 国内におけるこれまでの検討状況

本薬の膀胱癌発生リスクに関しては、がん原性試験において膀胱腫瘍の増加が見られたことを受け、ヒトにおける本薬と膀胱癌との関係を評価することを目的としたKaiser Permanente Northern California（KPNC）研究が米国において平成15年から開始されており、当該研究の中間解析結果等に基づき、適時、安全対策の要否について検討を行ってきた。平成22年、KPNCデータベースを用いたコホート研究の第2回中間解析結果等を受け、新たな安全対策の要否を検討した結果、本薬と膀胱癌との関連性を結論づけることは困難と考えた。しかしながら、当該中間解析結果において、本薬使用時の膀胱癌発生リスクが増加しており、本薬の投与期間の延長や累積投与量の増加に伴いリスクの増加を示していることを受け、平成25年のKPNC研究の最終結果を待つ以前に、現時点までに得られたデータに基づき、情報提供することが安全対策上適切と判断し、検討を進めていた。

(2) フランス及びドイツにおける状況

フランスにおいて、Afssapsは同国で実施されたCNAMTS研究の結果、本薬使用者の膀胱癌発生リスクが、非使用者と比較して高くなったことに基づき、本薬のリスクがベネフィットを上回ると判断し、平成23年6月9日に新規処方差し止めを発表し、また、7月11日より回収を実施する予定であることを公表した。更に、本薬を含有する製剤の回収決定に基づき、7月11日より同国において市場回収が開始された。

なお、ドイツにおいても6月10日に、本薬の新規処方差し止めが通達された。ただし、現在服用している患者は主治医への相談前に服薬を中止すべきではないとされた。

(3) 欧州における状況

EMAは、フランスでの新規処方差し止めを受け、7月18日～21日のCHMPにおける検討の結果、本

薬は2型糖尿病患者に対する重要な治療選択肢であるとの認識は示した上で、①禁忌の項に、膀胱癌のある患者、膀胱癌の既往のある患者、精査されていない肉眼的血尿のある患者を設定すること、②定期的な安全性と有効性の確認を行うこと、③欧州全体での疫学的研究により本薬使用後の膀胱癌発生リスクを検討し、データに基づいたリスク最小化ができる方策を検討すること、④警告欄で、本薬投与開始前に、患者の持つリスクファクター（年齢、喫煙及び特定の化学物質又は処置への曝露）について考慮するよう注意喚起すること、及び⑤高齢者は心不全と同様に膀胱癌のハイリスク患者であることから、低用量から投与を開始するよう用法・用量や警告欄で注意喚起すること、について製造販売業者に対し指示した⁵⁾。

(4) 米国における状況

米国食品医薬品庁（FDA）は、平成23年6月15日付けで、KPNC研究の中間解析結果等に基づき、本薬の1年以上の投与が膀胱癌発生リスクを高める可能性について医療関係者及び患者に対して以下の注意喚起を発表し⁶⁾、今後、添付文書の改訂を行うとともに、引き続き、KPNC研究の評価を継続し、CNAMTS研究の結果の評価も進めるとするコメントを公表した。

- 現在治療中の膀胱癌患者には、本薬を使用しないこと
- 膀胱癌の既往がある場合には、慎重に使用すること。また、血糖コントロールから得られるベネフィットと、明らかではない癌再発のリスクを比較勘案すること
- 膀胱癌を疑わせる血尿、尿意切迫、排尿痛或いは背部痛、下腹部痛が見られた場合には報告するよう患者に指導すること
- 本薬による治療に際して患者用説明文書を読むよう奨励すること
- 本薬服用中の有害事象は、FDA MedWatch programを利用して報告すること

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

本薬使用時の膀胱癌発生リスクに関して、計11の疫学調査等の資料が製造販売業者より提出されており、そのうち、欧米で主に検討が行われた2つの疫学調査の概要は以下のとおりである。

1) KPNC研究⁷⁾

製造販売業者により、米国ペンシルバニア大学への委託研究として、会員制の医療保険組織であるKPNCに登録している40歳以上の糖尿病患者を対象とした10年間の観察コホート研究が実施された。コホートには193,099例の糖尿病患者が含まれている。本調査は平成24年末まで継続され、平成25年に結果が得られる予定である。

5年目の中間解析では、本薬使用者30,173例、非使用者162,926例であり、本薬使用者の投与期間中央値は2年であった。平成9年1月～平成20年4月のデータを用いて検討された結果、新規膀胱癌発生例は881例で、このうち本薬使用者は90例、非使用者は791例であった。主要解析である、本薬非使用者に対する使用者の膀胱癌発生リスクについて、HRは1.2 (95%CI:0.9-1.5) であり、統計学的に有意ではなかった。層別解析の結果は下表のとおりであり、投与期間24ヵ月以上では、本薬非使用者に対する、使用者の膀胱癌発生リスクについて、HRは1.4 (95%CI:1.03-2.0) であった。

KPNC研究の中間解析結果

	膀胱癌発生率の中央値 (範囲) (10万人年あたり)	年齢及び性別調整HR (95%CI)	調整HR * (95%CI)
本薬の曝露なし	68.8 (64.1 - 73.6)	対照	対照
本薬の曝露あり***	81.5 (64.7 - 98.4)	1.2 (0.9 - 1.5) **	1.2 (0.9 - 1.5)
本薬治療開始からの時間***			
18 ヶ月未満	67.1 (41.8 - 92.4)	1.1 (0.8 - 1.6)	1.2 (0.8 - 1.7)
18 ヶ月～ 36 ヶ月	85.2 (51.8 - 118.6)	1.3 (0.9 - 2.0)	1.4 (0.9 - 2.1)
36 ヶ月以上	93.1 (63.5 - 122.7)	1.3 (0.9 - 1.8)	1.3 (0.9 - 1.8)
Test for trend		P=0.04	P=0.07
本薬による治療期間***			
12 ヶ月未満	48.4 (29.0 - 67.8)	0.8 (0.5 - 1.2)	0.8 (0.6 - 1.3)
12 ヶ月～ 24 ヶ月	86.7 (52.0 - 121.4)	1.3 (0.9 - 2.0)	1.4 (0.9 - 2.1)
24 ヶ月以上	102.8 (71.7 - 133.8)	1.5 (1.1 - 2.0)	1.4 (1.03 - 2.0)
Test for trend		P=0.02	P=0.03
累積投与量***			
1 ～ 10,500mg	59.7 (39.0 - 80.4)	1.0 (0.7 - 1.4)	1.0 (0.7 - 1.5)
10,501 ～ 28,000mg	76.8 (48.3 - 105.2)	1.1 (0.8 - 1.6)	1.2 (0.8 - 1.8)
28,000mg以上	105.9 (68.0 - 143.8)	1.5 (1.1 - 2.2)	1.4 (0.96 - 2.1)
Test for trend		P=0.05	P=0.08

* 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。

** 他の糖尿病治療薬の使用についても調整した。

*** 本薬非使用群をハザード比算出のための対照群とした。

2) CNAMTS研究⁸⁾

フランス国内の保健データベースであるSNIIRAM (System national interregimes de l'assurance maladie) に登録された糖尿病患者 (40～79歳) 1,491,060例の平成18年～平成21年のデータを用いて、コホート研究が実施された。年齢、性別、及び他の糖尿病薬で補正した、本薬使用者における膀胱癌発生リスクは、非使用者に比べて統計学的に有意に上昇した (本薬使用者175/155,535例、非使用者1,841/1,335,525例, HR:1.22 [95%CI:1.05-1.43])。また、本薬使用期間が12～23 ヶ月 (HR:1.34 [95%CI:1.02-1.75]), 24 ヶ月以上 (HR:1.36 [95%CI:1.04-1.79]), 累積投与量が28,000mg以上 (HR:1.75 [95%CI:1.22-2.50]) において、本薬使用者における膀胱癌発生リスクは非使用者に比べて統計学的に有意に上昇した。

(2) 国内で発生した副作用の報告状況

平成23年7月15日までに機構が受け付けた、本薬を含有する製剤の膀胱癌に関する国内副作用報告は、膀胱癌65件、尿管癌及び膀胱新生物各2件、再発膀胱癌、膀胱移行上皮癌、及び膀胱扁平上皮癌各1件であった。これらの報告を副作用発現年で分類すると、平成19年2件、平成20年4件、平成21年5件、平成22年17件、平成23年23件、及び不明21件であった。なお、いずれの報告も、フランスでの使用制限の措置が行われた平成23年6月9日以降になされたものである。

(3) 国内のレセプトデータベースを用いた検討について

利用可能な国内のレセプトデータベースを用い、予備的検討として、本薬による膀胱癌罹患リスクの定量的評価を行ったが、糖尿病患者は9,909例、膀胱癌患者は296例であり、糖尿病かつ膀胱癌の31例の詳細を確認すると、本薬使用後の新規膀胱癌発生患者は4例しかおらず、評価を行うための十分な症例数は得られなかった。

なお、この検討には、JMDCデータベース（株式会社日本医療データセンターが、複数の健康保険組合と契約し、その加入者のレセプト情報を収集し、二次的に利用されることを目的として構築されたデータベース）の、約48万人のデータベース（平成17年1月～平成21年12月）を用いた。本データベースでは、高齢者が一般集団と比較して少ないこと及び包括支払い請求のデータが含まれない点に注意が必要である。

4. 検討結果と安全対策について

KPNC研究の中間解析結果及びCNAMTS研究等を検討した結果、研究結果の解釈における限界はあるものの、僅かではあるが本薬使用者において、投与期間に依存して膀胱癌発生リスクが上昇する可能性はあるため、使用上の注意にこれらの内容を反映し注意喚起することが適当であると判断された。ただし、投与1年以上でリスクが増加する可能性はあるものの、投与期間や累積投与量を具体的に制限できるだけの根拠は得られていないため、投与量及び投与期間に関する処方制限を行う必要はないと判断された。

以上の結果を受け、平成23年6月24日に、製造販売業者に対し、以下のとおり、本薬を含有する製剤の添付文書の使用上の注意の改訂を行うよう指示を行った。また、7月1日付けで承認されたりオベル配合錠及びジェネリック製剤についても、同じ内容が記載された⁹⁾。更に、本薬を含有する製剤のすべての製造販売業者は、膀胱癌発生リスクに関する医師用及び薬剤師による服薬指導用の説明用資材を作成し、注意喚起を行うこととした。

[重要な基本的注意]

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、ピオグリタゾン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）。

- 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。
- 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。
- 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。

[その他の注意]

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]）、層別解析でピオグリタゾンの投与期間が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、ピオグリタゾン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]）。

5. 今後の安全対策について

6月24日の指示後、7月21日の欧州における措置を受け、国内における更なる安全対策の必要性を検討した結果、上述の安全対策が適切に実施され、また、添付文書の記載事項が遵守されるのであれば、現時点において、添付文書の更なる改訂や、本薬の使用を中止する等の新たな措置は必要ないと判断した。しかしながら、これまでに本薬による膀胱癌発生リスクに関して日本人での情報は得られていないため、製造販売業者に対し、引き続き国内外での本薬のリスクに関する情報を迅速に収集し、得られた情報については医療現場や患者へ情報提供するとともに、新たな安全対策や、新たな調査等の必要性について継続して検討するよう指導を行っている。

〈参考文献〉

- 1) <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communiqué>
- 2) <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm05-2011.html?nn=1013290>
- 3) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001275.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&jenabled=true
- 4) <http://www.info.pmda.go.jp/riscommu/PDF/riscommu110803frep.pdf>
- 5) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf
- 6) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>
- 7) Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011 ; 34 : 916-22
- 8) <http://www.afssaps.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazone-juin-20113.pdf>
- 9) <http://www.info.pmda.go.jp/dsu/DSU201.pdf>