

アクトス錠 15/30、アクトス OD 錠 15/30、ソニラス配合錠 LD/HD、メタクト配合錠 LD/HD

ピオグリタゾン塩酸塩と膀胱癌について

製造販売元 武田薬品工業株式会社

このたび、海外で実施中の糖尿病患者を対象とした疫学研究（米国で実施中の KPNC 研究）の中間解析において、ピオグリタゾン投与群と非投与群を比較すると、主要解析である全体の解析では膀胱癌の発生リスクの増加はみられないものの、治療期間による層別解析ではピオグリタゾンの長期間の投与によりわずかなリスクの増加がみられました。また、他の疫学研究（フランスで実施された CNAMTS 研究）においても、ピオグリタゾンの投与によるリスクの増加と長期間の投与によるリスクの増加がみられたと報告されています。これらの研究結果を踏まえて、フランス、ドイツでは本剤の処方制限がなされ、米国では添付文書の改訂を指示されています。

日本におきましては、これらの研究結果を踏まえ、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発 0624 第 1 号、平成 23 年 6 月 24 日付）に基づき、「使用上の注意」を改訂しました。

本剤の使用にあたっては、下記の点に十分ご注意ください。

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。
患者さんに膀胱癌のリスクの可能性についてご説明される際は、次ページの内容も踏まえて、ご説明いただきますよう、ご配慮のほど、お願い申し上げます。
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。

問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目 12 番 10 号
フリーダイヤル 0120-566-587

＜患者さんへの説明内容＞

- ・今般の疫学研究では、ピオグリタゾン服用している患者さんの集団で、投与していない患者さんと比べて、わずかに膀胱癌を発症した患者さんの数が多かったことを意味しており、ピオグリタゾン服用している全ての患者さんが膀胱癌になるわけではありません（KPNC研究によると、米国の2型糖尿病患者の場合、ピオグリタゾン服用していない患者さんでは、10,000人あたり年間6.9人が膀胱癌を発症し、ピオグリタゾン服用している患者さんでは、10,000人あたり年間8.2人が膀胱癌を発症したとされています）。
- ・日本人における膀胱癌の罹患率は2006年の統計では、6.9例/10万人年であり、欧州における罹患率データ15.6例/10万人年、米国における罹患率データ21.1例/10万人年と比較すると低率です。
- ・疫学研究の結果により、ピオグリタゾンが膀胱癌の明確な原因として特定されたものではありません。また、ピオグリタゾン服用しなくても一定の頻度で膀胱癌を発症する患者さんはいるので、万が一、服用中に膀胱癌が発生したとしても、ピオグリタゾンが原因か否かを究明することは困難です。
- ・喫煙や加齢、慢性の尿路感染症などのほか、糖尿病に罹患していることにより、膀胱癌になりやすくなります。なお、糖尿病を罹患している場合には、膀胱癌に限らず、さまざまな種類の癌になりやすくなります。
- ・血尿、排尿時痛などの症状は、膀胱癌以外でもあらわれることがあります。

1. ピオグリタゾン塩酸塩と膀胱癌の注意喚起の理由

ピオグリタゾンのがん原性試験では雄ラットのみにも膀胱腫瘍がみられたことから、アクトス錠の発売当初から、添付文書の「使用上の注意」に「ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6 mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。」と記載していました。この膀胱腫瘍はピオグリタゾンの投与により尿性状が変化して結石や結晶が生成し、膀胱内に貯留することによる物理的刺激によって生じたものと考えられており、雌ラットや他の動物種ではみられていないことから、雄ラットに特異的な所見と考えました。

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研究）を開始し、このたび中間解析結果が得られました。また、フランス当局が実施した疫学研究（CNAMTS研究）の結果も公表されました。

KPNC研究及びCNAMTS研究の概要は次のとおりです。

(1) KPNC 研究の概要

弊社が米国ペンシルバニア大学に委託して実施している疫学研究で、会員制の医療保険組織であるKaiser Permanente Northern California（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であり、コホートには193,099人の糖尿病患者が含まれています。5年目の中間解析（ピオグリタゾン投与患者30,173人における投与期間の中央値は2年間）では、ピオグリタゾンによる膀胱癌のリスクの有意な上昇は示していません（ハザード比1.2、95%信頼区間(CI) 0.9-1.5）。しかし、ピオグリタゾン総投与量及び投与期間が増加す

ると膀胱癌のリスクは高まり、投与期間24ヵ月以上では、ハザード比は1.4（95% CI 1.03-2.0）でした。

表 KPNC 研究の中間解析結果

	膀胱癌発生率の中央値 (10万人年あたり)	年齢及び性別調整 ハザード比 (95% CI)	調整ハザード比 [†] (95% CI)
ピオグリタゾンの曝露なし	68.8 (64.1 - 73.6)	対照	対照
ピオグリタゾンの曝露あり [#]	81.5 (64.7 - 98.4)	1.2 (0.9 - 1.5)*	1.2 (0.9 - 1.5)
ピオグリタゾン治療開始からの時間 [#]			
18ヵ月未満	67.1 (41.8 - 92.4)	1.1 (0.8 - 1.6)	1.2 (0.8 - 1.7)
18ヵ月から 36ヵ月	85.2 (51.8 - 118.6)	1.3 (0.9 - 2.0)	1.4 (0.9 - 2.1)
36ヵ月以上	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
ピオグリタゾンによる治療期間 [#]			
12ヵ月未満	48.4 (29.0 - 67.8)	0.8 (0.5 - 1.2)	0.8 (0.6 - 1.3)
12ヵ月から 24ヵ月	86.7 (52.0 - 121.4)	1.3 (0.9 - 2.0)	1.4 (0.9 - 2.1)
24ヵ月以上	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 [#]			
1-10500 mg	59.7 (39.0 - 80.4)	1.0 (0.7 - 1.4)	1.0 (0.7 - 1.5)
10501 - 28000 mg	76.8 (48.3 - 105.2)	1.1 (0.8 - 1.6)	1.2 (0.8 - 1.8)
>28000 mg	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。

[#] ピオグリタゾン非投与群をハザード比算出のための対照群とした。

(2) CNAMTS 研究の概要

フランス行政当局がフランス国内の保険データベース内の約150万人の糖尿病患者（40～79歳）に関する2006年～2009年のデータを用いて、膀胱癌等の癌発症率を検討した疫学研究（後ろ向きコホート研究）です。全体解析において、膀胱癌はピオグリタゾン投与患者（約16万人）では175例、非投与患者（約134万人）では1,841例にみられ、ピオグリタゾン投与患者で膀胱癌の発症率が高くなりました（ハザード比1.22、95%CI 1.05 - 1.43）。また、ピオグリタゾン投与期間が長くなると膀胱癌のリスクは高まり、投与期間12ヵ月以上ではハザード比は1.34（95% CI 1.02 - 1.75）でした。

2. 国内の膀胱癌に関する成績

国内では KPNC 研究や CNAMTS 研究のような大規模な診療データベースを用いた疫学研究は実施していませんが、現在までに得られている臨床試験及び製造販売後調査における報告状況は次のとおりです。

①臨床試験

日本で実施した 15 の無作為化比較臨床試験（ピオグリタゾン投与群 2,350 例（1,581 人年）、対照群 896 例（1,020 人年））において、ピオグリタゾン投与群で膀胱癌は 3 例報告されています。対照群では膀胱癌の報告はありませんでした。

②国内製造販売後調査

2 型糖尿病患者を対象として国内で実施された製造販売後調査では、膀胱癌が 5 例報告されて

います。いずれの症例も PRACTICAL study (24,993 例、約 28,000 人年に相当) において報告されました。この発現例数は、日本人一般における性年齢階級別の膀胱癌の罹患率をもとに算出した PRACTICAL study の対象集団における予測発生例数の 7.9 例を上回るものではありませんでした。

3. まとめ

臨床におけるピオグリタゾンと膀胱癌との関連を検討するために、疫学研究が海外で実施され、いままでに、KPNC 研究と CNAMTS 研究において、ピオグリタゾンを使用している患者の群で膀胱癌の発現リスクが増加する可能性が指摘されました。それぞれの疫学研究においては、リスク因子の調整などにおいて限界があり、疫学研究からはピオグリタゾンが膀胱癌の発生原因とは断定できるものではないこと、KPNC 研究についても現時点では中間解析の結果であることに留意は必要です。

今後とも本件に関する調査を継続するとともに、医療関係者の皆様、患者さんへの適時・適切な情報提供に努めてまいります。

「使用上の注意」改訂内容（アクトス錠 15/30、アクトス OD 錠 15/30 の場合）

改訂内容
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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）。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>9. その他の注意</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]）。²⁾</p> <p>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]）。</p> <p style="text-align: right;">2) Lewis J D. et al.: Diabetes Care, 34: 916, 2011.</p>

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発 0624 第 1 号、平成 23 年 6 月 24 日付）に基づく追記

◆ソニアス配合錠 LD/HD 及びメタクト配合錠 LD/HD の添付文書も同一の内容で改訂。なお、記載位置はそれぞれ、2. 重要な基本的注意(4)及び 2. 重要な基本的注意(5)、10. その他の注意(4)及び 10.その他の注意(3)。