

糖尿病に関するトピックス紹介No.5 by研究推進委員会

ピオグリタゾンと膀胱がん発生リスクの関連性に関する最近の話題

執筆担当 名鉄病院 薬剤部 武藤達也 トピックス担当 武田真莉子

ピオグリタゾン (TZD) は、脂肪組織の核内受容体 PPAR γ 作動薬として作用する一方、PPAR γ は膀胱がんにも過剰発現していることから、TZD の使用による膀胱がんリスク上昇が懸念されています。TZD は前臨床試験の動物実験において、雄性ラットにおける膀胱がんの増加が確認されていました。そのため、2004 年に欧米の規制当局 (アメリカ食品医薬品局 : FDA・欧州医薬品庁 : EMA) の協議により KPNC (Kaiser Permanente North California) 研究が行われました。2011 年 3 月に公表された 5 年時の中間報告では、短期間の TZD 使用による膀胱がんリスクの上昇は認めませんでした。24 カ月を超える患者では 1.40 倍 (95%信頼区間 : 1.03~2.00) に上昇しました[1]。また、フランス保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS) が行った CNAMTS 研究でも、膀胱がんリスクが 1.22 倍 (95%信頼区間 : 1.05~1.43) であることが報告されました[2]。その結果、フランスとドイツでは 2011 年以降 TZD の処方を中止、日本・米国・その他の欧州 (EMA) では服用の中止や変更は推奨せず、添付文書を改訂し注意喚起を行うという対応がとられました。その後、台湾や英国等で同様の疫学調査やメタ解析が行われましたがその知見は一致しておらず[3~4]、割り付けバイアスや症例数の少なさといった要因が考察されていました。

その後、欧米 4 カ国の 6 つのコホート研究を併合した大規模な解析が 2015 年 3 月に公表されました。本研究では、施設間での解析方法の統一や割り付けバイアスを最小化するためのモデルを構築し、検討が行われました。その結果、年齢、糖尿病の罹患期間、喫煙、TZD 使用歴で調整後の 100 日間の累積使用当たりのリスクは、男性で 1.01 倍 (95%信頼区間 : 0.97~1.06)、女性で 1.04 倍 (95%信頼区間 : 0.97~1.11) であり、TZD と膀胱がんのリスクは関連が認められませんでした[5]。

そして今回、KPNC の 10 年時における最終解析結果が JAMA にて報告されました。本研究では、アメリカの 40 歳以上の糖尿病患者のデータを参照し、TZD 使用と膀胱がんの関連および膀胱がん以外の 10 種のがん (前立腺、女性

の乳がん、肺がん・気管支、子宮内膜、大腸、非ホジキンリンパ腫、すい臓、腎臓－腎盂、直腸、メラノーマ)についても統計解析を行いました。その結果、TZD 使用により膀胱がんリスクは 1.06 倍 (95%信頼区間: 0.89~1.26) と有意な関連は認められませんでした。しかし、同時に調査したがんのうち、前立腺がんのリスクが 1.13 倍 (95%信頼区間: 1.02~1.26)、膵がんのリスクが 1.41 倍 (95%信頼区間: 1.16~1.71) と関連が懸念されました[6]。著者らは、本結果のみで TZD 使用における前立腺がんと膵がんのリスクは結論づけられず、因果関係があるのか、偶然なのか、他の交絡因子の影響なのか、逆因果関係なのか、さらなる調査が必要であると考察しています。

我々は、今後も TZD に関する最新のエビデンスに注視していく必要があると思われます。

参考文献

- [1] Lewis JD, et al., *Diabetes Care* **34** (2011) 916-922.
- [2] Neumann A, et al., *Diabetologia* **55** (2012) 1953-1962.
- [3] Tseng C.H., *Diabetes Care* **35** (2012) 278-280.
- [4] Li Wei, et al., *Br J Clin Pharmacol* **75** (2012) 254-259.
- [5] Levin D, et al., *Diabetologia* **58** (2015) 493-504.
- [6] Lewis JD, et al., *JAMA* **21** (2015) 265-277.