

ピオグリタゾン塩酸塩と膀胱がんとの関連性を検討した疫学調査等

資料5-2

No	公表文献等	調査デザイン	地域	概要	実施者
1	Dormandy JD, et al., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events):a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279.	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	ヨーロッパ	心血管疾患を有する患者における心血管疾患再発リスクへの影響を評価することを目的として実施した臨床試験において、ピオグリタゾン投与群 14/2,605 例 (0.5%)、プラセボ群 6/2,633 例 (0.2%)で膀胱癌が発症した。投与開始から1年以内に発現した膀胱癌の症例を除くと、膀胱癌の発症率は、ピオグリタゾン投与群6/2,605 例 (0.23%)、プラセボ群3/2,633 例 (0.11%)であった。	武田薬品工業
2	武田薬品工業 社内資料(未公表)	後向きコホート研究	米国	米国の医療保険データベース(Blue Cross Blue Shield)に登録されている糖尿病患者約38万例を対象としてコホート調査を実施したところ、ピオグリタゾン使用者における膀胱癌の発症リスクは、非使用者と比べて統計学的な有意差が認められなかった(ピオグリタゾン使用者:12例/7,090人年、非使用者:37例/46,089人年、リスク比:0.92[95%信頼区間:0.32-2.63])。	武田薬品工業
3	Ramos-Nino ME, et al. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. BMC Medicine 2007; 5: 17.	横断研究	米国	Vermont Diabetes Information System(米国Vermont 及び隣接のNew Hampshire、New York に住む糖尿病患者が登録されている臨床判断サポートプログラム、8855 例)から無作為に抽出され、同意が得られた1,003例のインタビュー結果を用いてcross sectional analysis を実施した。1,003例中癌患者は126 例であり、ロジスティック回帰分析の結果、癌発症とロシグリタゾン投与との関連は統計学的な有意差が認められたが(オッズ比:1.89[95%信頼区間:1.11-3.19])、ピオグリタゾン投与との関連に統計学的な有意差は認められなかった(オッズ比:1.09[95%信頼区間:0.62-1.94])。	米国国立衛生研究所 (NIH) 米国国立癌研究所 (NCI) バーモント大学
4	Oliveria SA et al. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy. Diabetes Metab Syndr 2008; 2: 47.	後向きコホート研究	米国	米国の医療保険データベースに登録されている18歳以上の糖尿病患者19万例を対象としてコホート調査を実施した。観察期間中、膀胱癌は178 例に認められた。膀胱癌の発症について、チオリダジン系薬剤使用群における膀胱癌発症リスクは、非使用群を比べて、統計学的な有意差は認められなかった(ハザード比:0.94[95%信頼区間:0.66-1.34])。	EpiSource グラクソ・スミスクライン社
5	武田薬品工業 社内資料(未公表)	観察研究	ヨーロッパ	PROactive 試験(No.1の試験)終了後4年間の追跡調査において、膀胱癌の発症率はピオグリタゾン群で0.4%(8/1,820 例)、プラセボ群で0.7%(12/1,790 例)であった。	武田薬品工業

No	公表文献等	調査デザイン	地域	概要	実施者
6	Lewis JD, et al., Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone: Interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011; 34(4): 916.	前向きコホート研究 コホート内症例対照 研究	米国	Kaiser Permanente Northern California (KPNC) データベースを用いて、1997年1月～2008年4月に確認された膀胱癌について、コホート調査を実施した。ピオグリタゾン使用群における膀胱癌の発症リスクは、非使用群に比べて、統計学的な有意差が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])、層別解析では、治療期間が24ヶ月以上の患者において、ピオグリタゾン使用群における膀胱癌の発症リスクは、非使用群に比べて、統計学的に有意に上昇した(ハザード比: 1.4 [95%信頼区間: 1.03-2.0])。	武田薬品工業 ペンシルバニア大学
7	Zhang H et al. Hypoglycemic agents and the risk of cancer. Pharmacoepidemiology and Drug Saf 2010; 19: S1. (presented at ISPE, August 2010)	後向きコホート研究	英国	UK-General Practice Research Database (GPRD)に登録された、40歳以上の糖尿病患者63,838例を対象としたコホート研究を実施した。癌発症例は4,632例であり、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、メトホルミン、スルホニルウレア、インスリンの投与期間が1年延長する毎の癌発症に関するハザード比は、それぞれ、0.88 [95%信頼区間: 0.75-1.03]、0.99 [95%信頼区間: 0.91-1.07]、0.94 [95%信頼区間: 0.92-0.96]、0.95 [95%信頼区間: 0.92-0.97]、0.94 [95%信頼区間: 0.91-0.98]であり、血糖降下薬の投与長期化と癌発症リスクとの関係は示されなかった。	米国食品医薬品庁 (FDA) ハーバード大学
8	武田薬品工業 社内資料(未公表)	メタ解析	全世界	日米欧で実施した36のプラセボあるいは実薬比較臨床試験(ピオグリタゾン投与群12,494例、対照群10,207例)についてメタアナリシスを実施した。膀胱癌の発現状況についてCox proportional hazard modelを用いて比較したところ、投与から1年以内に発症した膀胱癌を除外した解析では、ピオグリタゾン投与群における膀胱癌の発症は対照群に比べて、統計学的な有意差は認められなかった(ピオグリタゾン投与群: 7例/14,406人年、対照群: 2例/13,891人年、ハザード比: 3.481 [95%信頼区間: 0.723-16.775])。一方、投与から1年以内に発症した膀胱癌も含めた解析では、ピオグリタゾン投与群における膀胱癌の発症リスクは統計学的に有意に上昇した(ピオグリタゾン投与群: 19例/14,422人年、対照群: 7例/13,901人年、ハザード比: 2.642 [95%信頼区間: 1.106-6.313])。	武田薬品工業
9	武田薬品工業 社内資料(未公表)	コホート内症例対照 研究	英国	UK General Practice Research Database (GPRD)を用いて、1997年から2010年に1回でも経口糖尿病薬が使用された2型糖尿病患者98,734例を対象としてネステッド・ケースコントロール調査を実施した。膀胱癌患者478例のうち、456例に対して、1,884例のコントロールをマッチし、オッズ比を算出したところ、投与期間にかかわらず、ピオグリタゾン使用者における膀胱がん発症について、非使用者に比べて統計学的に有意なリスク上昇は認められなかった(オッズ比: 1.15 [95%信頼区間: 0.9-1.37])。	武田薬品工業

No	公表文献等	調査デザイン	地域	概要	実施者
10	AFSSAPS公表資料 http://www.afssaps.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazone-juin-20113.pdf	後向きコホート研究	フランス	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2006~2009年のデータを用いて、コホート調査を実施した。ピオグリタゾン使用者における膀胱癌の発症リスクは、非使用者に比べて、統計学的に有意に上昇した (ピオグリタゾン使用者175/155,535例、非使用者1841/1,335,525例、ハザード比: 1.22 [95%信頼区間: 1.05-1.43]。また、ピオグリタゾン投与期間が12-23ヶ月 (ハザード比: 1.34 [95%信頼区間: 1.02-1.75])、24ヶ月以上 (ハザード比: 1.36 [95%信頼区間: 1.04-1.79])、累積投与量が28,000mg以上 (ハザード比: 1.75 [95%信頼区間: 1.22-2.50]) において、膀胱癌の発生リスクが統計学的に有意に増加した。	フランス保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS)
11	Carlo Piccinni et al., Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. Diabetes Care 2011; 34(6): 1369.	不均衡分析	米国	FDA Adverse Event Reporting System (AERS) に2004年~2009年に登録されたデータから糖尿病用薬の使用と関連した副作用報告を抽出し、reporting odds ratio (ROR) を算出した。全体として、膀胱癌が93症例、医薬品と膀胱癌の組み合わせとして138件が抽出された (ピオグリタゾン 31件、インスリン 29件、メトホルミン 25件、グリメピリド 13件、エクセナチド 8件、その他 32件)。ピオグリタゾンのRORは4.30 (95%信頼区間: 2.82-6.52) であり、AERSの解析結果より、ピオグリタゾンと膀胱癌との関連性が示唆された。	ボローニャ大学