

フランスにおける疫学研究（CNAMTS 試験）の
結果について（日本語訳）

（フランス保健製品衛生安全庁（AFSSAPS）公表資料の日本語訳）

（武田薬品工業株式会社提出資料）

要旨

背景：いくつかの試験で、ピオグリタゾン投与と膀胱癌発生との関連性が示唆されている。グリタゾン系の本剤は、2000年に欧州での販売承認を受け、2002年にフランスで発売された。本剤の効能・効果は、メトホルミン、2～3種類の他の抗糖尿病薬との併用療法に不耐性の2型糖尿病に対する単剤療法とされている。AFSSAPSの依頼による本試験の主要な目的は、フランスで治療を受けた糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾンへの曝露と膀胱癌の発現率との関連性の有無を明らかにすることであった。

方法：本コホート試験は、医療情報システム構築プログラム（PMSI）のデータとリンクしているフランス国内の保健データベース（SNIIRAM）のデータを使用して実施した。コホートには、国内の健康保険に加入し、2006年の時点で40～79歳の糖尿病患者（特定の治療薬の投与により定義）1,491,060例を組み入れた。コホートへの組み入れ前、又はコホート組み入れ後6ヵ月以内に膀胱癌が発現した患者は除外した。ピオグリタゾン（及び各抗糖尿病薬）への曝露は、SNIIRAMで、6ヵ月間に少なくとも2回の有効成分の再処方が記録されていることとして定義された。モニタリングの期間は、2006年から2009年までの4年間であった。膀胱癌の発現は、PMSIで報告された膀胱癌の主診断又は関連診断を受けた患者の入院のほか、外科治療用のトレーサー、尿道カテーテル法による膀胱内注入薬投与、化学療法、放射線療法などを通じて同定した。各種糖尿病への罹患と膀胱、肺、頭頸部、大腸、乳房及び腎臓での癌の発現率との関連性は、年齢、性別及び他の糖尿病治療について補正したCoxモデルにより推定されたハザード比により客観化された。相対的な投与量の影響は、累積投与量及び曝露期間の長さにより患者を分類して検討した。ピオグリタゾン投与群と対照群とを、喫煙（膀胱癌の一番のリスク因子）と関連する変数について比較した。

結果：曝露群は、ピオグリタゾン投与糖尿病患者155,535例から成り、対照群は糖尿病患者1,335,525例から成った。膀胱癌の発症例はピオグリタゾン曝露群では175例で、対照群では1841例であった。ピオグリタゾンの使用は、膀胱癌の発現率と有意に関連していた（補正HR：1.22 [95%CI：1.05～1.43]）。累積投与量28,000 mg以上の患者（補正HR：1.75 [95%CI：1.22～2.50]）、曝露期間12～23ヵ月（補正HR：1.34 [95%CI：1.02～1.75]）及び24ヵ月以上（補正HR：1.36 [95%CI：1.04～1.79]）の患者では、有意なリスクとの用量反応関係が認められた。男女別の分析では、ピオグリタゾンと膀胱癌との有意な関連性は男性にのみ認められた（補正HR：1.28 [95%CI：1.09～1.51]）。本試験で検討した他の癌（肺、頭頸部、大腸、乳房及び腎臓）のいずれでも、リスクの増加とピオグリタゾン曝露とは関連していなかった。

結論：2006～2009年にフランスで調査されたこの糖尿病患者集団の分析により、ピオグリタゾン曝露と膀胱癌発現率との統計学的に有意な関連性が存在するとの仮説を検証した。得られた結果は、Kaiser Permanente in Northern Californiaのコホートで得られた結果とよく似ている。長期間処方されたピオグリタゾン及び抗糖尿病薬についてのこれらの結果は、ピオグリタゾンのリスク・ベネフィット比を評価するという観点から解釈された。

キーワード：ピオグリタゾン、膀胱癌、副作用、コホート、データベース、SNIIRAM/PMSIデータ

本試験は2011年4月11日に開始され、試験報告書がフランス保健製品衛生安全庁（AFSSAPS）に送られ、2011年6月9日の販売承認委員会（AMM）で提示された（別添3）。

利害対立の宣言：本稿の著者は、（公的な）信用国民健康保険の従業員である。本報告書のいずれの著者も、この3年間、製薬会社から収入を得ていない。

1. 背景

ピオグリタゾン¹⁾はグリタゾン系薬剤の1種で¹⁾、2型糖尿病治療薬として用いられている。米国では1999年に承認され、欧州ではアイルランドを加盟国代表報告者（ラポルトゥール）、ポルトガルを共同報告者とした欧州一括審査を経て2000年に承認された。フランスでは2002年に販売が開始されている。

ピオグリタゾンは2型糖尿病治療薬として以下の適応を取得している。

1) 特に肥満患者において、食事療法及び運動療法でコントロールできず、メトホルミンが禁忌又は不耐容な場合の単独療法として。

2) 特に肥満患者において、単独療法としての最大用量のメトホルミンで血糖コントロールが不十分な場合にメトホルミンとの経口併用療法として、またメトホルミンが禁忌又は不耐容の肥満患者に限り単独療法としての最大用量のスルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分な場合にスルホニルウレア剤との経口併用療法として。

3) 特に肥満患者においてメトホルミンとスルホニルウレア剤との併用療法で血糖コントロールが不十分な場合に、メトホルミン及びスルホニルウレアとの経口三剤併用療法として。

ピオグリタゾンはまた、インスリンでコントロール不十分かつメトホルミンが禁忌又は不耐容な2型糖尿病患者にも適応が認められている。

フランスでは、アクトス[®]（ピオグリタゾン 15mg 及び 30mg : 45mg は市販されていない）及びコンペタクト[®]（ピオグリタゾン 15mg とメトホルミン 850mg の配合剤、2006年7月に製造販売承認）の2種類が販売されている。配合剤は、2型糖尿病患者で、特に肥満を伴い最大耐用量のメトホルミンでコントロール不十分な患者に適応が認められている。

(1) 別のグリタゾン系薬剤（もしくはチアゾリジンジオン系薬剤）であるロシグリタゾンは2010年11月3日にEU市場から撤去されている。これは、ロシグリタゾンのリスクはベネフィットを上回り、心血管リスクを増加させるとして、欧州医薬品庁（EMA）がEU市場からの撤去を勧告したことを受けた措置である。

ピオグリタゾンと膀胱癌

複数の研究において、ピオグリタゾンと膀胱癌との関連が示唆されている。

前臨床試験では、プラセボを投与した雄ラットに比べてピオグリタゾンを投与した雄ラットで膀胱癌の発症率が高かった。雌ラットやマウスでは、同じ用量を投与しても膀胱癌の発症率は増加しなかった [1]。この他に、ピオグリタゾンの生物学的機序として、膀胱癌でペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR） γ アゴニストの蓄積を促進する可能性が推測されている [2-3]。また、ピオグリタゾン（及び/又はその代謝物）自体が誘発する可能性も否定できない。ヒトを対象とした臨床データでは、PROactive 試験、そして北カリフォルニアカイザーパーマネンテ（KPNC）のデータを用いた薬理的・疫学的研究などがある。自発報告のデータ分析も報告されている。

PROactive 試験（Prospective Pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events：ピオグリタゾンの大血管イベントを検討する前向き臨床試験）は、心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象として実施された多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、2001年5月から2002年4月にかけて被験者登録が行われた。膀胱癌の報告はピオグリタゾン投与群の14件（0.5%）に対し、プラセボ群は6件（0.2%）であり、発症までの期間の中央値は34.5ヵ月であった。膀胱癌の専門家が盲検下で評価を行った結果、20件中11件は除外された。ピオグリタゾン群の6件とプラセボ群の3件では、投与2年目に膀胱癌の診断がなされている [4-5]。長期観察を実施中であるが、その結果はまだ公表されていない。

米国食品医薬品局（FDA）は2003年、武田薬品に対し、ピオグリタゾンの投与により膀胱癌リスクが増加する可能性を検討するため医薬品安全性監視試験を実施するよう求めた。1997年1月1日から2002年12月31日までの北カリフォルニアカイザーパーマネンテの保険加入者のうち試験開始時に膀胱癌の診断を受けていなかった40歳以上の糖尿病患者を対象として試験を実施した。各種除外基準をクリアしたのは193,099例、このうち30,173例はピオグリタゾンによる治療

を受けており（ピオグリタゾン投与群）、162,926例はピオグリタゾンを服用していなかった（ピオグリタゾン非投与群）。ピオグリタゾン投与期間は0.2年から8.5年、中央値は3.3年であった。試験開始後に膀胱癌を発症した患者はピオグリタゾン投与群が90例、非投与群が791例であった。年齢、性別、その他の糖尿病治療に関して補正した後の比較では、ピオグリタゾン投与群と非投与群とで膀胱癌の発症率に有意差は認められなかった（ハザード比1.2 [95%CI 0.9–1.5]）。膀胱癌発症に関するリスク要因（年齢、人種、性別、喫煙歴、社会経済状態、職業的リスク [塗装業、運転手、理髪師]、膀胱癌診断を受けやすい環境、ピオグリタゾン使用の可能性 [糖尿病罹患期間、HbA1c値、心不全又は腎不全]）についてすべて補正した後でも結果は同じであった。

解析を行った研究者の意見では、ピオグリタゾン投与群と非投与群とで膀胱癌リスクに有意差はなかった。しかし、ピオグリタゾンを24ヵ月以上服用していた患者（ハザード比1.4 [95%CI 1.03–2.0]）、及びピオグリタゾンの総蓄積用量が28,000mgを越える患者（ハザード比1.4 [95%CI 0.96–2.1]）では膀胱癌リスクが有意に高かった [6]。同研究において、ピオグリタゾンと他の癌の発症率との間に相関は認められなかった [7]。

本研究は10年間実施される予定であるが、その中間報告では、ピオグリタゾンは短期使用では膀胱癌の発症率増加と相関しないが、2年以上の長期使用では膀胱癌リスクをわずかに上昇させるとの結論が得られている。

2002年10月1日から2008年4月30日までの間に膀胱癌の発症が確認された症例を対象とした症例対照試験が終了している [6]。その結果、ピオグリタゾンの投与により発症リスクが2.7倍に増加することが示された。人種、喫煙歴、高リスク活動、尿路感染症及びHbA1c値に関して補正した後も同様の結果が得られた（オッズ比2.7 [95%CI 1.3–5.3]）。さらに、ピオグリタゾン曝露量を検討した結果、膀胱癌の発症はピオグリタゾンをより高用量で長期間服用した患者に認められた。同じ症例対照試験で、他の2型糖尿病治療薬については膀胱癌リスクとの関連が認められなかった。しかし、本症例対照試験において電話での聞き取り調査に応じた患者の割合は、病状のコントロール状態やピオグリタゾン曝露量によって違っていたことから、ピオグリタゾンによるリスクが過大評価されたと考えられる⁽²⁾。こうした電話対応率の違いを考慮して適切な方法で補正を行ったところ、症例対照試験の結果はコホート試験の結果と同じであった [8]。

以上の結果をもとに、FDAは2010年9月、医療従事者に対して次のような警告・勧告を行っている。....アクトスを長期間服用している患者、並びに「アクトスの総蓄積用量が高い患者」において、膀胱癌リスクの増加が認められた。

勧告：医療従事者は、アクトスを処方する際には添付文書（ラベル）に記載された推奨事項に従うこと。アクトスを現在服用している患者は、主治医の指示がない限り服薬を中止しないこと。アクトス服用に関連したリスクに懸念のある患者は、主治医に相談すること.... [9]

Piccinniらは、FDAに寄せられた自発報告をもとに、ピオグリタゾンと膀胱癌の関連性を検討した。糖尿病治療薬と膀胱癌に関するすべての報告について検討を行った。2004年から2009年までに93症例が報告され、138の糖尿病治療薬が使用されていた（ピオグリタゾン31例、インスリン29例、メトホルミン25例、スルホンアミド13例、エキセンジン8例、その他22例）。ピオグリタゾンのオッズ比は4.30（95%CI 2.82–6.52）であった [10]。著者らは、ピオグリタゾンの副作用⁽²⁾が関係している可能性を指摘している [11]。

しかし、こうした関係が顕著に認められたのはPROactive試験 [4] が報告される前の2004年であり、すなわち米国での「ラベル」（EUにおける製品の特性概要に相当）の改訂前であった。

⁽²⁾ 既知の要因があつたり検討事象の原因と考えられた場合には報告される確率が高くなり、選択に偏りが生じる。

2010年第4四半期に、CNAMTS疫学研究で得られたデータについて予備検討が行われた。フランス国内でピオグリタゾンを服用している患者数は2006年が105,000例、2007年が150,000例、2008年が177,000例、2009年が205,000例、2010年が240,000例と推定される（資料出典：GP-CNAMTS beneficiaries）。さらに、病院で治療を受けている膀胱癌症例については、PMSI（フラ

ンス医療情報システム)で診断と合わせた医療処置による確認が可能である。フランスでの自発報告は2007年が最初の報告であり、2011年4月には15件が報告されている。より広範な研究の一環として、Afssapsはフランス国内データに基づいてピオグリタゾンのリスクを検討するため、2011年1月17日にCNAMTS疫学研究を開始した。

担当研究者によって詳細な実施計画書が作成され改訂を経た後、2011年3月10日にAfssapsの承認を得ている。本報告では、解析方法及び使用可能なデータベースを用いた解析結果が記載されている。CNILは2011年3月4日、通常の手続きでは使用できないSNIIRAMデータベースをCNAMTS疫学研究のため長期にわたり使用する許可を出している(別添2)。更新版データベースが2011年4月中旬より有効である(別添3)。

本研究の主目的は、フランス国内の糖尿病治療患者を対象に、ピオグリタゾンと膀胱癌との関連性の有無を明らかにすることである。ピオグリタゾンの投与期間及び総蓄積用量について膀胱癌発症との関連性が検討された。

2. 方法

データソース :

フランスでは、健康保険の社会保障制度はいくつかの異なる方式により成り立ち、全人口(すなわち2010年では6500万人の住民)を対象としている。一般制度である被雇用者用健康保険(CNAM)は、フランス居住者人口の約86%を対象としている。被雇用者及び農家用のCaisse National Assurance及び自営業者用のRSIは、それぞれ人口の5%を対象とし、その他12種類の制度が人口の残り4%を対象としている。SNIIRAM(フランス国内の保健データベース)として知られる情報システムは、医療費に関する膨大な個人の匿名データを蓄積している[12-13]。この情報は、全入院患者の医学情報とICD-10(国際疾病分類、第10版)による診断コードを提供するPMSI(医療情報システム構築プログラム)のベースデータとリンクさせることができる[14]。SNIIRAMの使用は、情報処理及び自由に関する全国委員会(CNIL)により承認されている。

我々は、曝露群を非曝露群と比較する本コホート試験を、地域別の方式を除く一般方式の加入者(約4,970万人)の匿名データを使用して実施した。本集団では、請求データと入院のベースデータのとの一致率は2007年で97%、2006年で約90%であった。払い戻しのデータベース記録は、医療従事者(一般開業医、専門医、看護師、生物学者、薬剤師など)が要求又は実施した薬剤、外来診療、看護などの、払い戻されたすべての医療費を包括的にリストしている。この医療管理データベースの情報は、各払い戻しの適応(診断)を直接示すものではないが、重篤で高コストの長期間の疾患、すなわちALDとみなされるいくつかの慢性疾患の診断に使用された方法を示す。これらのALD患者は、患者本人、家族又は担当医の請求により、健康保険医師による承認後、100%の払い戻しを受けられる。ALDは、ICD-10でコード化されている。公立及び私立病院での短期入院又は日帰り入院、特にICD-10でコード化されている診断に対するケアについては、PMSIに登録・記録される。また、医学的処置及び診断に対するケアに応じて、患者をサブグループに細分化するための、均一な患者群(GHM)を得ることもできる。いわゆる重要な医学的処置は、PMSI及び医療行為共通分類(CCAM)に従い分類される。

本試験全体の目的は、2006年に抗糖尿病薬の投与を受け、2009年まで追跡された患者から成る後向きコホートを、ピオグリタゾン非投与群と比較検討することであった。ピオグリタゾン曝露に関するデータ収集は、SNIIRAMの払い戻しデータにより実現した。膀胱癌の発生は、入院データPMSIのOLS欄(薬剤、手術及び産科処置)を基に判定した。

長期間持続する疾患(ALD)のケアについてを入力データ、職業病に関する入力データ、PMSI-SSR(医療情報システム構築プログラム-治療又はリハビリテーション)及びHAD-PMSI(医療情報システム構築プログラム-病院/自宅)の入力データも考慮して、癌の発生を判定した。

膀胱癌発症症例の定義

膀胱癌の分類、癌登録、及び癌の性状コード（良性、不明確、上皮内悪性、浸潤性悪性）については依然として議論の余地が大きい [15]。一貫性を保つため、フランスでの癌発症として集計するのは、T1 以上の浸潤性腫瘍である。pTa の上皮内腫瘍及び表在性腫瘍は発症例に含めない [16,17]。

データはすべて、フランス国立公衆衛生監視研究所のウェブサイトに掲載されている [18]。世界人口を標準として算出した発症率は男性が 10 万人当たり 14.6 例、女性が 10 万人当たり 2.0 例で、男性は女性の 7.3 倍の発症率である。

2010 年の新規発症数は約 10,740 例（男性が 8940 例、女性が 1800 例）と推定される。推定死亡数は 4670 例（男性が 3510 例、女性が 1160 例）である。

フランス国内で 2006 年から 2009 年の間に膀胱癌の全症例データが収集されているのは 11 施設にとどまる。また、これらのデータは PMSI や SNIIRAM データベースと関連付けがなされていない。よって、膀胱癌の発症例は 2005 年から 2010 年までの PMSI 入院データ及び SNIIRAM に基づいて定義した。

公立及び私立病院の短期入院及びデイホスピタル入院データ、中でも分類コードが ICD-10 の診断であり、医療行為共通分類（CCAM）により重要な医療行為とされたものについては PMSI に入力・記録されている [19]。採用した定義では、2005 年 1 月から試験群割付け後 6 ヶ月間に膀胱癌の診断で入院した患者、及び 6 ヶ月以上前に発症した膀胱癌の ALD 患者については膀胱癌の既往有りとして対象から除外した。

PMSI に入力された入院データから、膀胱癌の主診断又は膀胱癌と関連付けされ、かつ外科的トレーサ及び/又は尿道カテーテルを介した薬剤の膀胱内注入及び/又は化学療法及び/又は放射線療法が報告された症例を抽出した（表 I）。

外科行為として、開腹による膀胱切除⁽³⁾、開腹又は腹腔鏡による部分膀胱切除を抽出した（表 II）。この外科行為は、ICD-10 に関連付けされた主診断コードで分類された（膀胱癌に対応する最初の 3 文字 C67 を含む）。

尿道カテーテルを介して薬剤を膀胱に注入するもの、及び化学療法と放射線療法にも同じ原理が応用された。ただし化学療法と放射線療法に関しては、膀胱癌の診断は主に診断の関連付け、医療行為コードによる主診断、PMSI により定義される診断コード、及び別添 1 に記載した悪性腫瘍により確認した [20]。このアルゴリズムは PMSI に登録されていない個人開業医における放射線療法にも適用した（表 I）。

⁽³⁾ 膀胱切除術-膀胱の除去

膀胱癌での入院（外科/ 産科又はデイホスピタ ルでの入院）	試験群割付けの6ヵ月以上前： ・ OLS HAD 又は SSR 入院なし（2005年1月以降）、ICD10コードの任意の位置に（悪性膀胱癌に対応する）C67と同等の3文字 ・ 長期疾患（ALD）なし、ICD10コードに（悪性膀胱癌に対応する）C67と同等の3文字、開始日が試験群割付け前
	及び 試験群割付け後6ヵ月間： 入院 OLS が1つ以上 ・ ICD10コードに（悪性膀胱癌に対応する）C67の3文字が -主診断（PD）（1）又は -関連診断（DR）（1）又は -関連の強い診断（DAS）として入力されており このとき、DP 又は DR の（3文字コード）が C77（悪性リンパ腫、続発性及び不特定） C78（続発性の悪性呼吸器・消化器腫瘍）又は C79（その他の部位における続発性の悪性腫瘍）と同等 及び ・ 同一入院にて： - 行為 ACPC（1）及び/又は HB 中にコード Z511（放射線療法）及び/ 又は HB 中にコード Z510（化学療法）及び/又は - 入院の3ヵ月前及び3ヵ月後： ACPC 放射線療法（第23版の19.01.10項） （出典：SNIIRAM）

表Ⅱ：医療行為共通分類（CCAM）に掲載されている膀胱の外科的療法リスト

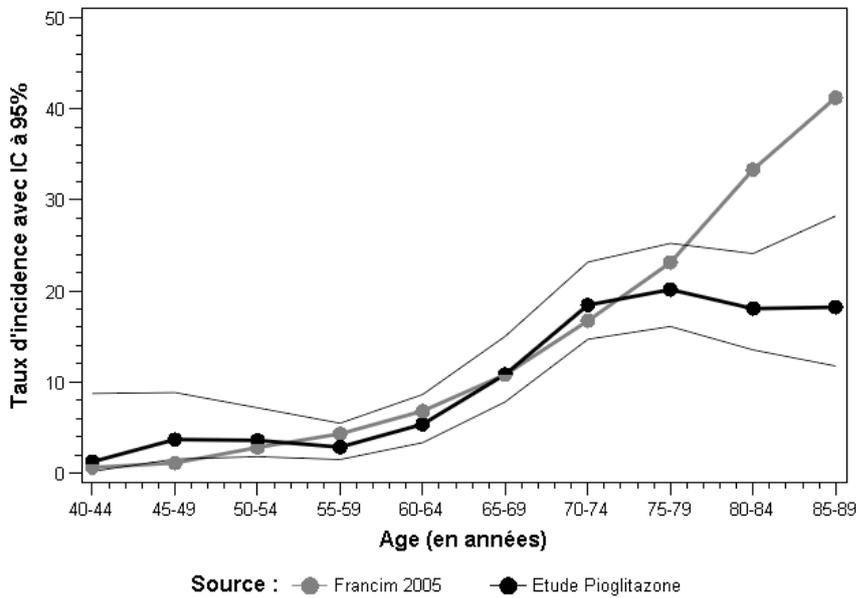
CCAM コード	CCAM 用語説明
JDFA001	尿管皮膚瘻術を伴う膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA003	禁制型の脱管腔化腸管を使った経腸尿管皮膚瘻術を伴う膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA004	脱管腔化結腸を使った膀胱拡大形成術を伴う膀胱三角部の上部切除術（開腹式）
JDFA005	膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA006	尿管結腸吻合、および脱管腔化した直腸 S 字結腸もしくは回腸直腸 S 字結腸を利用したリザーバー造設を伴う膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA008	脱管腔化腸管を利用しない経腸尿管皮膚瘻術を伴う膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA009	尿管結腸（直接）吻合を伴う膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA011	膀胱部分切除術（開腹式）
JDFA014	膀胱組織内照射用の放射性物質挿入を伴う膀胱部分切除術（開腹式）
JDFA015	脱管腔化結腸を使った膀胱拡大形成術および尿管膀胱再移植を伴う膀胱三角部の上部切除術（開腹式）
JDFA016	脱管腔化腸管を使った代用膀胱の同所移植を伴う結腸膀胱形成術（開腹式）
JDFA017	尿管膀胱再移植を伴う膀胱部分切除術（開腹式）
JDFA019	尿管結腸（直接）吻合を伴う前立腺精嚢膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA020	禁制型の脱管腔化腸管を使った経腸尿管皮膚瘻術を伴う前立腺精嚢膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA021	脱管腔化腸管を使った代用膀胱の同所移植を伴う前立腺精嚢膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA022	尿管結腸吻合、および脱管腔化した直腸 S 字結腸もしくは回腸直腸 S 字結腸を利用したリザーバー造設を伴う前立腺精嚢膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA023	尿管皮膚瘻術を伴う前立腺精嚢膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA024	前立腺精嚢膀胱全摘出術（開腹式）
JDFA025	脱管腔化腸管を利用しない経腸尿管皮膚瘻術を伴う前立腺精嚢膀胱全摘出術（開腹式）
JDFC023	膀胱部分切除術（腹腔鏡下）

このアルゴリズムでは、男/女比率は 7.4 で、InVS が発表した癌レジストリの男/女比率（7.3）に非常に近似していた[16]。

年齢別及び男女別の発現率の比較では、我々のデータとレジストリで報告された発現率とが非常に近似していた。しかし、80 歳超の集団では曲線に有意差があった。これはおそらく、この年齢では、すべての癌が治療されないか、少なくともこのような作用の強い治療を受けられないためである。したがって我々は、現実的に、試験の対象を 40～79 歳の年齢集団に制限することに決めた。

膀胱癌の発現率（診断+処置）（100,000人/年）
Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)
(par 100 000 personnes-années)

Sexe=Femmes



膀胱癌の発現率（診断+処置）（100,000人/年）
Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)
(par 100 000 personnes-années)

Sexe=Hommes

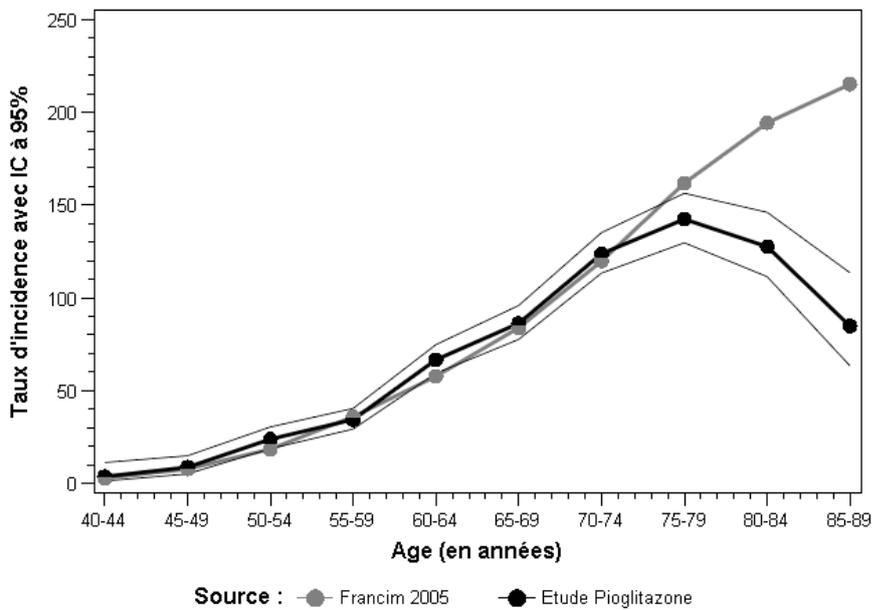


図1：年齢別及び男女別の膀胱癌の発現率を示す：FRANCIM登録データ及びピオグリタゾン試験基準

膀胱癌のより広い定義も別途探索した。膀胱癌の広い定義でも、膀胱癌の一次診断又は膀胱癌に関連する診断を受けた入院患者全てが含まれた。この広げられた基準を適用すると、膀胱癌の診断を受けた患者での膀胱病変の内視鏡切除も含まれた（以下のリスト参照）。

JDNE001 内視鏡による膀胱病変の破壊

JDFE002 内視鏡による 1～3つの膀胱腫瘍の切除

JDFE001 内視鏡による 4つ以上の膀胱腫瘍の切除

JDFC001 腹腔鏡による膀胱憩室の摘出

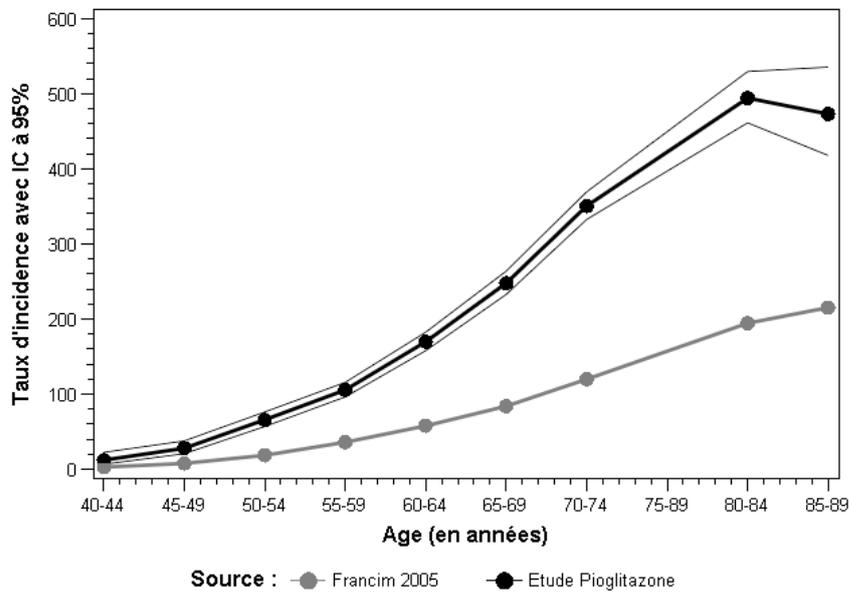
JDFA002 開腹術による膀胱憩室の摘出

この「広い」定義での発現率は、使用した定義の 2.9 倍であった。

膀胱癌の発現率 (100,000 人/年)

Taux d'incidence de cancer de la vessie
(par 100 000 personnes-années)

Sexe=Hommes



膀胱癌の発現率 (100,000 人/年)

Taux d'incidence de cancer de la vessie
(par 100 000 personnes-années)

Sexe=Hommes

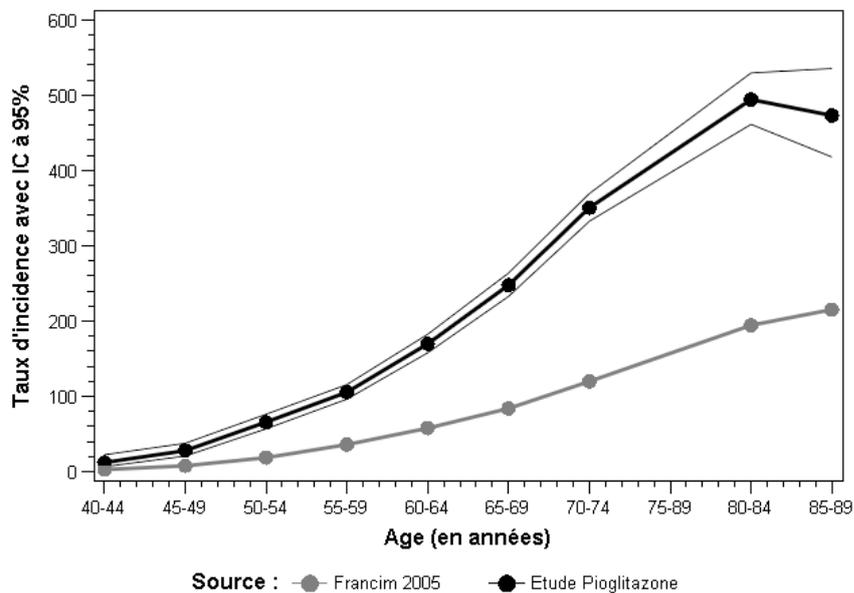


図 2 : 年齢別及び男女別の膀胱癌の発現率を示す : FRANCIM 登録データ及びピオグリタゾン試験基準

本試験の適格被験者集団は、すべて以下の基準を満たした。

- 1) 2006年12月31日の時点で40～79歳である。
- 2) 地域別の方式を除く一般健康保険に加入している。
- 3) 糖尿病患者である。ただし、糖尿病の定義は、2006年に1回以上抗糖尿病薬（ピオグリタゾン、他のグリタゾン系薬剤、メトホルミン、サルファ剤、その他の経口薬、あるいはインスリン、すなわち、糖尿病以外の患者にも使用されるベンフルオレックス以外のATC A10分類全て）の処方を受けたこととする。

2006年の最初の糖尿病治療薬の処方日が、本試験への患者組み入れ日である。

被験者集団の除外基準：膀胱癌が試験組み入れ前又は組み入れ後6ヵ月以内に検出された患者、及び職業性膀胱癌患者。

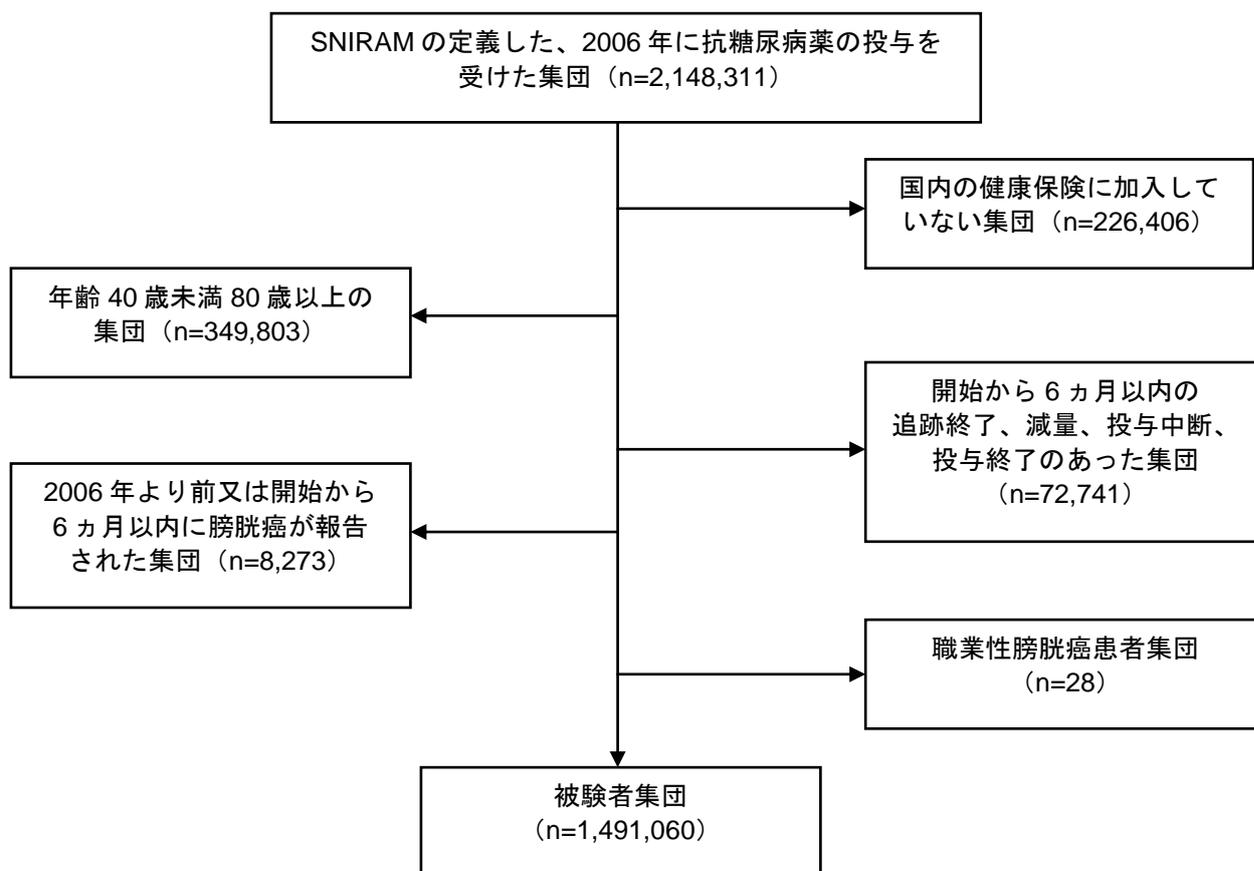


図2：被験者集団の構成ダイアグラム

曝露の定義

ピオグリタゾン曝露は、次のように定義される：2006年から2009年までのうちの6ヵ月間に、2回以上投与されていること。曝露は、一方向時間依存性変数としてコード化し、患者が最初に処方を受けた4ヵ月後から次の月の月末までが曝露期間とみなされる。

表 III：糖尿病被験者集団への組み入れ及びピオグリタゾン曝露の定義に使用された基準

組み入れ患者	<ul style="list-style-type: none">- 2006年に1回以上、抗糖尿病薬（ベンフルオレックス以外のATC A10）に対する払い戻しがあった。- 2006年12月31日の時点で年齢が40歳以上80歳未満。
曝露	<ul style="list-style-type: none">- 2006年から2009年までのうちの6ヵ月間に、ピオグリタゾンに対する払い戻しが2回以上あった。- 3556324 アクトス 15mg 箱（28錠）- 3556353 アクトス 30mg 箱（28錠）- 3716880 アクトス 15mg 箱（84錠）- 3716911 アクトス 30mg 箱（84錠）- 3773837 コンペタクト 15mg/850mg CPR 箱（60錠）- 3773889 コンペタクト 15mg/850mg CPR 箱（180錠）
非曝露	<ul style="list-style-type: none">- 2006年から2009年までのうちの6ヵ月間に、ピオグリタゾンに対する払い戻しが2回以上ない。

2006年のその他全ての糖尿病治療薬（ロシグリタゾン、メトホルミン、サルファ剤、その他の経口薬及びインスリン）への曝露についても、同様に定義する。

患者の追跡期間は、以下の事象のいずれかが最初に発生するまでとする。

- 1) 膀胱癌の記録、2) 患者の死亡、3) 連続4ヵ月以上、いかなる薬に対する払い戻しもない⁽⁴⁾、4) 2009年12月31日までの追跡調査の終了。

⁽⁴⁾ この場合、追跡終了日は、前回の払い戻しの2ヵ月後とした。

曝露期間及び累積投与量は、北カリフォルニアカイザーパーマネンテ試験と同じ間隔で算出し、提示した[6]。

考えられる変動要因は、5歳刻みの年齢層、性別及び他の糖尿病治療薬の処方であった。

また、喫煙はデータベースで直接評価できないため、以下の方法により喫煙についての群間比較を行った。

1. 曝露群と非曝露群とで、各群の喫煙マーカーである肺癌及び頭頸部癌の発現率を比較。
2. 2006年の慢性閉塞性肺疾患治療薬の消費及び喫煙のコードを伴う入院を勘案。治療薬の消費については、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の症状を軽減するための長期気管支拡張療法を適応とするスピリーバ®又はコンビベント®の処方日が2006年に3回以上記録されている患者を考慮する。また、2006年以降PMSIに記録された特定のICD10コードを伴う入院を考慮に入れる（表IV）。

表 IV：喫煙を定義する基準

慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療用製剤	3382568 コンビベント100mcg/20mcg/回吸入懸濁液200回分 3819203 スピリーバレスピマット2.5mcg/回吸入溶液60回分 3686920 スピリーバ 18mcg 吸入粉末カプセル 30錠
喫煙に関連する CIM10 コード	F17 (3文字) 一タバコ使用 (喫煙) による精神及び行動の障害 Z71.6一タバコ乱用カウンセリング Z72.0-タバコ使用 (喫煙) に関連する問題 (乱用なし)

3. 社会的因子も癌の決定因子であるため、60歳未満の集団の無拠出医療基礎補足保険（CMUC）での費用保証率を群間比較した。喫煙に関連する長期疾患の治療の頻度は、CMUC群で大幅に高い[21]。

統計解析

統計解析に関しては、以下の方法を使用した：

ピオグリタゾン曝露群と非曝露群の患者の特性を比較するため、離散変数については χ^2 二乗検定、連続変数についてはWilcoxon検定を使用した。

ピオグリタゾン曝露と膀胱癌との関連性について：

潜在的交絡因子群（年齢、性別、他の糖尿病治療）について補正したCoxモデルを使用した。ピオグリタゾン及びその他治療への曝露は、時間依存変数としてモデルに組み込んだ。

これらと同じ検定を、他の5種類の癌（肺癌、頭頸部癌、大腸癌、乳癌及び腎臓癌）についても実施した。

得られたデータは、「医学」レベルの権限を持つCNAMTS疫学研究の担当統計学者が利用した（「医学」データアクセスには、「取り扱いに注意すべき」資料を参照できる権限が付随する一プロファイル参照30）。CNAMTS疫学研究では、データを安全な環境（アクセスカードとパスワードにより保護された場所）で処理した。

データは、SASソフトウェアで解析された。

CNAMTS 疫学研究の許可された職員による SNIIRAM の使用は、2001 年 11 月に CNIL により承認され、その実施に関する省令を 2002 年 4 月 11 日に受けた。2007 年 10 月、2 回目の命令により、INSEE 及び退職年金準備基金が発行する正確な死亡日を変数として使用することが許可された。CNAMT 疫学研究による 2006～2010 年の SNIIRAM データベースの更新は、CNIL により 2011 年 3 月 4 日に許可された（別添 2）。

感度解析のため、さらに 2 試験を行った：

膀胱癌の広い定義を被験者集団に適用⁽⁵⁾

Lewis の試験（KPNC）の方法によるコホート解析：80 歳超の被験者を組み入れ、KPNC での曝露開始日の定義を使用した。

⁽⁵⁾ 使用した広い定義では、膀胱癌の診断に関係するすべての入院及び外来診療を考慮に入れる。特異度は高いが症例数の少ない定義（処置＋診断）とは異なり、この事実上の第 2 の定義は、内視鏡による膀胱腫瘍切除及び内視鏡による膀胱病変破壊の全症例を含む（JDFE001、JDFE001、JDNE001、JDFA002）。

3. 結果

3.1 被験者集団についての記載

本試験は、年齢 40～79 歳の国の保険に加入した糖尿病患者 1,491,060 例を組み入れ、そのうち 155,535 例がピオグリタゾンに曝露した。

ピオグリタゾン曝露群での男性の割合は、非曝露群と同じであった（53.8% vs.53.4%）。平均年齢は、曝露群の方が若く、曝露群 61.5 歳に対し非曝露群 63.4 歳であった。70 歳未満の患者の割合は、曝露群 75.6%に対し、非曝露群 67.1%であった（表 V）。

ピオグリタゾン曝露群では、同時に又は連続してメトホルミン（82.7% vs.68.2%）、スルホニルウレア剤（72.2% vs.55.5%）を使用する割合が高かったが、インスリン（19.2% vs.27.6%）を使用する割合は低かった。

ピオグリタゾンを既に使用していた患者では、試験での曝露モニタリングの開始から終了までの追跡期間の中央値は、29 ヶ月であった。2006 年 1 月以降のピオグリタゾン投与期間の中央値⁽⁶⁾は、23 ヶ月であった。しかし、曝露群の 25%は、2006 年 1 月には既にピオグリタゾンを使用していた。曝露データを表 VI に記載する。

⁽⁶⁾ (2006 年 1 月 1 日から) 最終処方日までの日数－初回処方日までの日数+30 日

3.2. ピオグリタゾン曝露と膀胱癌との関連性

ピオグリタゾン曝露群には、糖尿病患者 155,535 例が含まれ、非曝露群には、糖尿病患者 1,335,525 例が含まれた。追跡終了時、ピオグリタゾン曝露群では新規の膀胱癌患者が 175 例、非曝露群では 1841 例であった。

年齢、性別及び他の抗糖尿病薬について補正すると、ピオグリタゾンの使用は、膀胱癌の発現率と有意に関連していた（HR：1.22 [95%CI：1.05～1.43]）。用量反応関係も存在し、投与期間 12～23 ヶ月（補正 HR：1.34 [95%CI：1.02～1.75]）及び投与期間 24 ヶ月以上（補正 HR：1.36 [95%CI：1.04～1.79]）には有意なリスクが認められた。累積投与量 28,000 mg 以上では、リスクが 75%増加した（HR：1.75 [95%CI：1.22～2.50]）（表 VII）。

男女別の解析では、ピオグリタゾンと膀胱癌との有意な関連性が男性で見られ（HR：1.28 [95%CI：1.09～1.51]）、投与期間 24 ヶ月以上（補正 HR：1.44 [95%CI：1.09～1.91]）及び累積投

与量 28,000 mg 以上（補正 HR : 1.88 [95%CI : 1.30~2.71]）では用量反応関係が認められた。

女性集団の曝露群では新規の膀胱癌が 13 例、非曝露群では 213 例しか認められず、上記のような関連性も認められなかった。

内視鏡での腫瘍切除を含む広義の膀胱癌に基づき更に解析したところ、補正 HR : 1.13 (95%CI : 1.03~1.25) と有意な関連性が見られ、投与期間 24 ヶ月以上（補正 HR : 1.23 [95%CI : 1.03~1.47]）及び累積投与量 28,000 mg 以上（補正 HR : 1.44 [95%CI : 1.13~1.84]）では投与量の影響が認められた。

3.3. ピオグリタゾン曝露、喫煙、CMUC 及びその他の癌の関連性

喫煙基準に関する「超過リスク」因子は、ピオグリタゾン曝露群では非曝露群に対し、0.79 (95%CI : 0.76~0.82) であった。年齢及び性別について補正後も（Mantel-Haenszel 検定を使用）、この相対リスクは 0.79 と不変であった（95%CI : 0.76~0.82、P 値<0.0001）。

もう 1 つの要素は、ピオグリタゾン群での肺癌及び頭頸部癌のリスクの程度であった（補正 HR : 0.94 [95%CI : 0.87~1.02] 及び 0.85 [95%CI : 0.73~0.99]）（表 VIII）。

グリタゾン投与群では、グリタゾン非投与群に比べて、CMUC による保障を受けた 60 歳未満の患者の割合は低かった（12.9% vs.15.0%）。

ピオグリタゾン曝露と大腸癌、乳癌、腎臓癌との間には、有意な関連性が認められなかった（表 IX）。

4. 考察

警告を受けた Afssaps の要請で実施された群間比較試験、及び北カリフォルニアカイザーパーマネンテ（KPNC）データベースを用いた疫学研究 [6] の結果を述べた。これにより、ピオグリタゾンの長期使用と膀胱癌リスク増加との関連性が示唆されている。2006 年から 2009 年にかけて糖尿病患者 150 万人を追跡した結果、ピオグリタゾンの使用が膀胱癌の発症リスクを有意に増加させることが判明した（HR 1.22 [95%CI 1.05–1.43]）。ピオグリタゾンの総蓄積用量が高いほど（総用量 28000mg 以上で HR 1.75 [95%CI 1.22–2.50]）、また長期間使用するほど（24 ヶ月以上で HR 1.36 [95%CI 1.04–1.79]）膀胱癌発症のリスクは高かった。こうした影響は男性患者で顕著だったが、女性患者では認められなかった。異なる 2 つの方法で感度解析を行ったところ、同じ結果が得られた。

データ収集の面で完全に独立した、2 つの全く異なるデータベースを用いたことが、我々の研究の強みの 1 つである。診断データと病院の保険償還データの両方を用いて、ピオグリタゾンを服用している糖尿病患者において膀胱癌の発症リスクが増加する可能性を検証した。薬価償還に関する情報はすべて、薬剤師が健康保険全国ネットワークに入力することで常時収集されている。PMSI データベースの入院データは、技術入院情報局（ATIH）によって常時収集されているもので、フランス国内の病院勤務医は、標準の退院明細書に診断や主要医療処置などを記載することが義務づけられている [19,20]。これら 2 つのデータベースはデータ収集の面で独立しており、この 2 つを組み合わせることで、膀胱癌の病院治療における診断を検討する際に外来患者に処方されたピオグリタゾンの服用によってバイアスがかかることは原則としてありえない。

もう 1 つの強みは、薬価償還に関する体系的データが得られることである。糖尿病治療薬にはすべて健康保険が適用され、糖尿病薬として認可された特殊大衆薬は存在しない。コンピュータ入力による体系的情報システムであるため、患者データと健康保険償還データは糖尿病に関して高い一致率（ κ 統計量 = 0.93）を示すものの [22]、患者のリコールバイアスは排除される。

ピオグリタゾンを 6 ヶ月以内に 2 回処方されている患者を"服用"と見なすことで、"非服用"患者を誤って"服用"に分類することはない。1 回しか処方されていない患者（15756 例）は"服用"には

含めなかった。これらの患者は処方された全量を服用していない（早期に副作用を発現したかその他の理由で服用を中止）か、割当ての段階で間違いがあったと考えられる。ピオグリタゾンを複数回処方されたが連続した6ヵ月の間ではなかった患者（4746名）は、定義を満たさないため"服用"には含めなかった。これらの患者の一部は実際にピオグリタゾンを"服用"していたと考えられる。しかし、これは服用量が少なかったということで、癌発症リスクに大きな影響を及ぼす可能性はない。また、"服用"の定義を満たした全患者数に占める割合（3.1%）は小さく、"非服用"と見なした全患者数に占める割合（0.4%）は非常に小さかったことから、その影響はごく限られたものである。最後に、ピオグリタゾンの大箱（約3ヵ月分の処方）は2009年12月に発売されているため、"6ヵ月"以内という定義に及ぼす影響はわずかである。

糖尿病患者150万人（うちピオグリタゾン服用患者がほぼ16万名）を29ヵ月間追跡した本研究では、糖尿病患者19.3万名（うちピオグリタゾン服用患者が3万名）を含むKPNCデータベースを用いた研究（追跡期間の中央値が3.3年）と同様の結果が得られた。膀胱癌発症リスク増加に関するハザード比は1.22 [95%CI 1.05–1.43]であり、これはLewisらが報告したハザード比1.2 [95%CI 0.9–1.5]と同等であった。用量効果についても同等の結果が得られており、投与2年後のハザード比は我々の研究では1.36 [95%CI 1.04–1.79]、KPNCデータの研究では1.4 [95%CI 1.03–2.0]であった。医療システムも国も異なる患者集団を対象とした2つの研究で非常に近い結果が得られたという事実は、これまでの結果を統合する上で重要な論拠となる。

他の経口薬では膀胱癌発症リスクの増加が見られなかったこと、そしてピオグリタゾンは他の癌の発症リスクを増加しなかったことも、ピオグリタゾンと膀胱癌との間の特定の関連を支持するものである。多くの解析から、インスリンは（乳癌以外の）癌発症リスクを増加すると考えられる。これは文献に報告されている [23-26]。しかし、我々の観察研究は、ピオグリタゾンによる膀胱癌リスクを検証するために特別にデザインされたものであり、他の糖尿病薬（経口薬又はインスリン）や他の癌発症に関する結果を解釈する際は十分な注意が必要である。

しかしながら、我々の研究には限界も多々ある。

中でも重要なのは、年齢と性別（男性）に次いで膀胱癌の主要リスク要因とされる喫煙に関して補正を行っていないことである [27,28]。健康保険データベースには、現在又は過去の喫煙歴という概念が含まれていない。この問題については複数の観点から答えを得ることができる。まず、LewisらによるKPNCデータを用いた研究報告では、年齢及び性別で補正した後の結果と、喫煙歴も含めたすべてのリスク要因について補正した後の結果は同じであった。次に、ピオグリタゾンを服用していた集団では喫煙率が低く、このことは服用患者集団そして社会的に恵まれた集団における肺癌、頭頸部癌の発症率の傾向にも現れている。よって、喫煙の影響としては、ピオグリタゾンと膀胱癌との関連性が過小評価された可能性があるのみである。

膀胱癌のリスク因子と考えられる糖尿病罹患期間について補正を行わなかったことは、注意すべき点である。試験群割付けに関してインスリンの使用及び治療薬の数（1、2、3剤）で補正してもハザード比は変わらなかった（データ未掲載）。また、ピオグリタゾンを服用していた被験者は、群割付け時の年齢が平均で2歳若く、インスリン使用率が低かった。この2点は、ピオグリタゾン服用患者において糖尿病罹患期間の長さが重要な要因である可能性を支持するものではない。

我々の研究で膀胱癌発症の定義に用いた基準は病理学的結果ではないことも、限界の1つと言える。PMSIの研究では2つの基準を組み合わせている。1つ目の基準は、病院の医師がPMSIシステムにコードとして入力する膀胱癌の診断である。このコードは、退院時に不明な場合、病理学的検査の後で決定される [19,20]。2つ目の基準は、同一入院又は外来来院において、膀胱癌の診断と関連付けされた処置が報告されていることである。「重大な」処置、すなわち、膀胱全摘出又は膀胱部分切除、化学療法、放射線療法、尿道カテーテルを介した薬剤の膀胱内注入を選択した。その結果、より進行した膀胱癌又はより積極的に治療された膀胱癌のデータが得られることになる。男女とも年齢80歳までに報告されている膀胱癌発症率と非常に近い値であった。しかし、我々のデータでは過小評価された可能性がある。実際、癌一般の発症リスクは糖尿病患者 [26]、中でも膀胱癌についてはやや高いことが複数の試験で報告されている。Larsonらが報告し

た 16 試験のメタ分析では [16]、非糖尿病患者 2 比べて 2 型糖尿病患者では膀胱癌の発症率が高かった（リスク比 1.24 [95%CI 1.08–1.42]）。糖尿病患者の具体的な死因に関する複数の研究が近年報告されている。糖尿病患者が膀胱癌で死亡するリスクは 1.40（1.01–1.96）と推定されている [30]。これらのことから、我々の研究では膀胱癌の発症件数が過小評価されているとも考えられる。ただし、過小評価されているかどうかは症例情報の収集方法のせいで明らかにすることはできない。内視鏡切除を含めたより広い基準で解析を行っても服用と膀胱癌リスクとの強い関連性が同様に認められたことから、我々の結果が強く支持される。

PMSI データベースを用いた薬理的・疫学的観察研究は、入院が必要となり、重篤な有害事象の可能性のある疾病の相対的及び絶対的リスクを検討する有力な方法である [31,32]。この方法については今後、疫学研究と同様に [33,34]、疾病、診断コード、医療行為コード、及び PMSI の範囲外のデータを組み合わせたアルゴリズムを検証する必要がある。しかし、PMSI を用いた薬理的・疫学的研究は、服用患者と非服用患者が同一の病院コード入力によって分類されるため、バイアスが小さいと考えられる。

5. 結論：

本研究では、フランス国内の 2006 年から 2009 年までの糖尿病患者 150 万人のデータを用い、ピオグリタゾン服用と膀胱癌発症との間に統計学的に有意な関連性があることを確認した。北カリフォルニアカイザーパーマネンテのデータベースを用いた群間試験で得られたのと同様の結果が、より広範な集団で認められた。長期間の処方想定される糖尿病治療薬、ピオグリタゾンに関するこれらのデータは、医療規制当局 [35,37] の専門家がピオグリタゾンのリスク-ベネフィット比を検討する上で、考慮されるであろう。