

2011年11月7日

東京都新宿区新宿 1-14-4 AM ビル 4 階  
薬害オンブズパーソン会議  
代表 鈴木利廣 殿

武田薬品工業株式会社  
医薬開発本部ファーマコビジランス部

## 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩製剤（アクトス他）の 販売中止と回収を求める再要望書に関して（回答）

拝復

2011年9月29日付の標記の再要望書を拝読しました。この度は貴重なご意見をいただき、誠にありがとうございました。貴会議のご懸念事項に対して、以下のとおり回答いたします。

糖尿病は深刻な合併症を伴い、死に至る可能性もあるなど、非常に複雑な病態を呈します。また、生活習慣の改善を含む様々な専門領域の観点からの治療が必要であり、異なる作用機序の薬剤を併用することが求められることも多い疾病です。

ピオグリタゾンは糖尿病に対する治療薬の中でも多くの研究がなされている薬剤であり、それらの研究データにおいて、リスクを上回るベネフィットが存在することが示されています。すなわち、比較対照臨床試験、疫学研究及びメタアナリシスにおいて、血糖降下作用及び脂質プロファイル改善作用が存在することや、心血管リスクを増加させないとするデータが示されており、これらのデータによって、ピオグリタゾンは2型糖尿病患者における最も重大な合併症及び死因である心血管アウトカムを有意に改善することが支持されています[1]。

また、貴会議が懸念されている事項につきまして、弊社、PMDA、FDA 及び EMA において慎重に検討が重ねられてきました。その結果、添付文書の改訂などの措置を採ることと、ピオグリタゾンの使用のベネフィットはリスクを上回ると結論されています。

以下、貴会議の再要望書にご指摘のあった個別の事項につきまして、順に回答します。

## 1. 膀胱癌の潜在的リスクについて

ピオグリタゾンは1999年に初めて承認されて以来、全世界で2,200万人年を超える患者さんに使用されてきました。弊社はその発売当初より比較対照臨床試験、市販後調査及び疫学研究などを通じて、その有効性及び安全性を監視してまいりました。

ヒトにおける様々な疫学研究により、2型糖尿病患者では膀胱癌発症リスクが高いことが示されています[2]。また、喫煙、化学物質への職業的曝露（染料など）、化学療法（シクロフォスファミドなど）及び放射線療法が、膀胱癌のリスク上昇と関連することが示されています。

ピオグリタゾンにつきましては、ご指摘のとおり、製造販売承認取得前に実施された非臨床試験において、膀胱腫瘍が雄ラットにおいてのみ認められましたが、雄ラットにおける2年間投与のメカニズム研究試験の結果から、膀胱腫瘍は尿性状の変化によって生じた尿結石によるものであり、雄ラットに特異的な所見であることが示唆されました[3]。

こうした状況も踏まえ、弊社はピオグリタゾンの製造販売承認取得後、ヒトにおけるピオグリタゾンと膀胱癌との関連性を評価するために、Kaiser Permanente in Northern California データベースを用いた疫学研究（以下、KPNC 研究）を開始しました[4]。この10年間の長期研究においては中間解析を行い、直近の解析では5年間の結果が報告され、「本研究における糖尿病患者コホートでは、ピオグリタゾンの短期間の使用と膀胱癌の発現率増加との関連はなかったが、2年を超える使用はわずかなリスクの増加と関連していた」との結果が得られています。しかしながら、膀胱癌の既知のリスク因子（喫煙歴など）がデータに含まれていなかったこと、膀胱癌の自然経過は長期間観察する必要があることを考えると、KPNC 研究の中間解析結果からは、いまだ最終的な結論が得られたとは言えません。

また、フランスで実施された別の疫学研究（以下、CNAMTS 研究）の結果においても、ピオグリタゾンによる膀胱癌リスクの増加が示唆され、欧州医薬品庁（以下、EMA）の医薬品評価委員会（以下、CHMP）は、このCNAMTS 研究結果を検討し、膀胱癌リスクのわずかな増加のシグナルが強まったと結論付けました。しかし、本研究にもいくつかの方法論的な限界があり、そのため本疫学データから得られるエビデンスの強さには限界があることが指摘されています[5]。

これらの成績を踏まえ、最近 EMA から膀胱癌リスクを最小化するために添付文書の改訂が推奨され（まだ、欧州委員会に上程されておらず、最終結論には至っていない）、また、日本及び米国においては、膀胱癌治療中の患者さんに対してピオグリタゾンの使

用を避け、膀胱癌の既往を有する患者さんに対しては慎重に投与するよう、添付文書の改訂が行われたことはご承知のとおりです。ただし、こうした膀胱癌のリスクに関しては次の点に留意する必要があります。KPNC 研究において、ピオグリタゾン投与群で報告された膀胱癌症例のほとんどは早期の膀胱癌であり、対照群と比較しても病期は浅く、死亡率の増加も見られていません。また、KPNC 研究からの推定によれば、膀胱癌の発生率は、非ピオグリタゾン投与群においても『10,000 人年あたり約 7 件』は存在し、ピオグリタゾン投与群ではこれが『10,000 人年あたり約 8 件』に増加します。ピオグリタゾンを 12 ヶ月以上投与された患者群においても、膀胱癌の発生率は『10,000 人年あたり約 10 件』です。

なお、2 型糖尿病患者に対するアクトスの有用性を考えるにあたっては、上述の膀胱癌リスクと、2 型糖尿病患者においてより高頻度に発現する事象（特に心血管イベント [心筋梗塞、脳卒中、死亡] のリスク）に対するアクトスの効果とを比較勘案すべきですが、心血管イベントの発生頻度は、第 2 項で後述するように、対照糖尿病用薬群に比べてピオグリタゾン群のほうが低くなります。

また、KPNC 研究では、よくみられる 10 種類の癌（膀胱癌を除く）についても、ピオグリタゾン投与に伴うリスクを評価していますが、その中間解析の結果からは、それら 10 種類の癌のいずれについても、ピオグリタゾンによるリスク増加は示されませんでした [6]。膀胱癌の頻度は、結腸直腸癌や肺癌などに比べて低く、この知見は重要であると考えられます。さらにピオグリタゾン群とプラセボ群の間で、全体的な発癌リスクに違いがないという同様の結果は、PROactive 試験においても報告されています [7]。

こうしたデータも踏まえ、CHMP は、ピオグリタゾンと膀胱癌発症に関するデータを検討し、「この薬剤は特定の 2 型糖尿病患者において依然、有効な治療オプションである」ことを確認しました [8, 9]。

## 2. ベネフィット・リスクバランスについて

### 心血管イベントに対する有用性

ピオグリタゾンについては、ハイリスク集団を対象とする心血管アウトカム試験（PROactive 試験）が実施され、7 つの異なるアウトカムを含む主要評価項目についてピオグリタゾン群と対照群を比較すると、統計学的有意差は認められませんでした。10%

の減少を示し、副次的評価項目である総死亡、心筋梗塞及び脳卒中については16%の減少を示し、統計学的有意差も認められました[7, 10-15]。

また、頸動脈内膜中膜厚及びアテローム性動脈硬化症のバイオマーカーとして確立されている冠動脈のアテローム容積率を用いた2つの試験においても、ピオグリタゾンはグリメピリドと比較して、アテローム性動脈硬化症の進行を遅らせることが確認されています[16, 17]。

2型糖尿病治療の有効性は、合併症発症及び死亡に及ぼす治療の影響により判定されます。2型糖尿病患者の死亡の主な原因は虚血性心疾患ですが、弊社が実施した比較対照臨床試験のメタアナリシスでは、ピオグリタゾンの心血管に対する安全性が示されました。弊社から独立して実施されたピオグリタゾンの比較対照試験のメタアナリシスでも、多様な2型糖尿病患者集団において、対照薬に比べて有意に低い死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが示されました（HR=0.82、95% CI: 0.72~0.94、p=0.005）[18]。

また、英国の一般診療研究データベースを使用し、心血管アウトカムを検討した後向きコホート研究では、スルホニルウレア剤と比較して、メトホルミンの良好なリスク低下プロファイルが示唆されました。ピオグリタゾンは、メトホルミンと比較すると総死亡リスク低下との関連があり、ロシグリタゾンとの比較でも、良好なリスク低下プロファイルを示しました[19]。カナダ及び米国で行われた同様な疫学研究においても、これらの結果が確認されました[20, 21]。

さらに、ピオグリタゾンの長期臨床試験のデータは死亡の増加を示しておらず、ピオグリタゾンの使用が総死亡の増加と関連していないことを示した上述の疫学研究の結果と一致しました[18, 22]。心筋梗塞の既往を有するPROactive試験の被験者2,445例を対象とする予め計画された解析では、ピオグリタゾンの心血管イベントに対する有用性を支持するデータが得られ、ピオグリタゾンはこれらの被験者が心筋梗塞を再発症する可能性を有意に低下させることが示されました[14]。脳卒中の既往を有するPROactive試験の被験者984例を対象としてピオグリタゾンの影響を解析したところ、これらの被験者が脳卒中を再発症する可能性が有意に低下したことが示されました[15]。最近実施されたメタアナリシスでは、対照（他の糖尿病治療薬及びプラセボを含む）との比較で、ピオグリタゾンが総死亡の減少と関連していることが示されました（オッズ比:0.30、95%CI: 0.14~0.63、p<0.05）[22]。

こうした結果を踏まえ、2010年のFDA諮問委員会の会議では、ピオグリタゾンの心血管イベントに対する安全性は他のチアゾリジン系薬剤（ロシグリタゾン）よりも優れて

いることが確認されました[23, 24]。ピオグリタゾンの心血管イベントに対する有用性については、米国及び欧州の添付文書にも記載されています。

### 心不全のリスク

チアゾリジン系薬剤は、体液貯留及び浮腫を引き起こす結果、患者さんによっては既存の心不全が悪化する可能性があることはよく知られています[25]。なお、ピオグリタゾン投与によるうっ血性心不全の発症は、血漿量増大に関するものであり、虚血性障害や他の心筋毒性によるものではありません。

PROactive 試験では、プラセボ群に比べてピオグリタゾン群で心不全が有意に増加しましたが、死亡に至った心不全については両群間で差はありませんでした。実際に重篤な心不全を発症した PROactive 試験の患者を詳細に分析すると[12]、発症後の総死亡は、プラセボ群に比べてピオグリタゾン群で低いことが分かりました。死亡、非致死性心筋梗塞、または脳卒中に至る重篤な心不全患者は、ピオグリタゾン群で少なかったことも分かりました（ピオグリタゾン群 34.9%、プラセボ群 47.2%、 $p=0.025$ ）。

さらに、ピオグリタゾン群では死亡、心筋梗塞及び脳卒中が有意に少なく[7, 12, 14, 15]、心室機能への影響がないことに注目すべきであると考えています[26]。なお、体液貯留には、特にアミロライド又はスピロノラクトンなどの利尿薬が有効であると考えられます。

心不全のリスクは、①心不全及び心不全の既往歴のある患者さんには投与しない、②浮腫等の循環血漿量増加の徴候に十分に注意するなどの「使用上の注意」に従うことで、最小化できると考えます。

### 肝臓に対するリスク

ピオグリタゾンの肝臓に対する安全性を検討する 3 年間の長期二重盲検試験では、スルホニルウレア剤に匹敵する良好な安全性プロファイルが 2 型糖尿病患者において示されました[27]。これらの成績を踏まえ、発売当初は必要とされていた毎月の肝酵素のモニタリングは不要であると、日本、米国及び欧州の規制当局にも認められました。

## 作用機序からみた糖尿病に対する有用性

現在の2型糖尿病の治療戦略は、次の2つの作用機序のうちのいずれかを持つ薬剤に大きく依存しています。一つはインスリン分泌促進（スルホニルウレア剤、DPP-4阻害薬、GLP-1作動薬、外因性インスリンなど）、もう一つはインスリン抵抗性改善（肝臓に作用するメトホルミン、肝臓と末梢組織に作用するピオグリタゾン）です。

血糖コントロールを維持できなくなると、膵臓への負担が増大し、β細胞機能障害が悪化します[28-30]。ピオグリタゾンにより末梢組織のインスリン抵抗性が改善されると、膵臓への負担が減り、β細胞の機能が保護されます。このようにピオグリタゾンは、インスリンの抵抗性改善とともにβ細胞を保護する固有の作用機序により、2型糖尿病治療薬として明確な位置付けを得ています。

また、ピオグリタゾンはこれまで得られているデータにおいて、一貫して持続性の長期血糖コントロール効果が示されています。他方、メトホルミンの忍容性は最大で28%の患者で不良であり、これらの患者には他の治療オプションが必要となります。

さらに、ピオグリタゾンは既の実証されているように有効性を長期間発揮しますので、効果的にHbA1cを下げ、微小血管合併症も減らすということが考えられます。また、ピオグリタゾンは唯一の末梢インスリン抵抗性改善剤であるため、他のあらゆる糖尿病治療薬と安全に併用することができるという点においても高いベネフィットがあるといえます。

### 3. 結論

ピオグリタゾンは、長期安全性プロファイルが比較対照臨床試験及び疫学研究で十分に確認されており、かつ、2型糖尿病患者の治療において明確なベネフィットを提供する有用な薬剤です。したがって、膀胱癌のわずかな潜在的リスクを考え合わせてもなお、ベネフィットがリスクを上回ると考えます。

また、日本及び米国における添付文書の改訂及びリスク最小化策は、ピオグリタゾンを使用する患者への潜在的リスクに対処するための適切な措置であると考えます。

以上から、弊社としましては、本剤の販売中止及び回収にかかる貴会議のご要望事項には応じかねますので、この旨回答いたします。

敬具

## References

1. Ryder REJ. Pioglitazone: an agent which reduces stroke, myocardial infarction and death and is also a key component of the modern paradigm for the optimum management of type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2011;11(3):113-20.
2. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49(12):2819-23.
3. Sato K, Awasaki Y, Kandori H, Tanakamaru ZY, Nagai H, Baron D, et al. Suppressive effects of acid-forming diet against the tumorigenic potential of pioglitazone hydrochloride in the urinary bladder of male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;251(3):234-44.
4. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderston M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr., et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34(4):916-22.
5. European Medicines Agency. European Medicines Agency updates on ongoing benefit-risk review of pioglitazone-containing medicines: Recommendations expected in July [Press Release]. London, UK. 23 June 2011. EMA/CHMP/483851/2011.
6. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr., Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(4):923-9.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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(9493):1279-89.
8. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer: Benefit-risk balance remains positive in a limited population of type 2 diabetics [Press Release]. London, UK 21 July 2011. EMA/CHMP/568262/2011.
9. European Medicines Agency. European Medicines Agency clarifies opinion on pioglitazone and the risk of bladder cancer: Positive benefit-risk balance confirmed as second and third line treatment [Press Release]. London, UK 21

Oct 2011. EMA/CHMP/847737/2011.

10. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009;32(3):187-202.
11. Dormandy JA, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Norgren L. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes--results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis* 2009;202(1):272-81.
12. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30(11):2773-8.
13. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M, Charbonnel B. PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(4):355-70.
14. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1772-80.
15. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38(3):865-73.
16. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr., et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296(21):2572-81.
17. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(13):1561-73.
18. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298(10):1180-8.



19. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
20. Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe LL, Austin PC, Hux JE, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b2942.
21. Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2368-75.
22. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gensini GF, Marchionni N. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(12):1221-38.
23. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010;304(4):411-8.
24. Advisory Committee Meeting for NDA 21071 Avandia (rosiglitazone maleate) tablet. Food and Drug Administration. 13 and 14 July 2010.
25. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003;108(23):2941-8.
26. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007;30(8):2148-53.
27. Tolman KG, Freston JW, Kupfer S, Perez A. Liver safety in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results from a 3-year, randomized, comparator-controlled study in the US. *Drug Saf* 2009;32(9):787-800.
28. Leiter LA. Beta-cell preservation: a potential role for thiazolidinediones to improve clinical care in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(8):963-72.
29. Walter H, Lubben G. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65(1):1-13.
30. Campbell IW, Mariz S. Beta-cell preservation with thiazolidinediones. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(2):163-76.