

ピオグリタゾン含有製剤（アクトスなど）は中止・回収すべき

浜六郎*1 木元康介*2

*1 NPO 法人医薬ビジランスセンター

*2 総合せき損センター 泌尿器科部長

ピオグリタゾン含有製剤（アクトスなど）について、2011年6月9日、フランスでは新規患者への処方禁止の決定がなされ、ドイツでも同様の決定がなされた¹⁾。7月以降には回収が開始される予定という。

2010年11月ドイツ保健省が、ピオグリタゾン（アクトス：武田薬品）や同系統のグリタゾン剤である rosiglitazone（Avandia）とともに、保険で支払う医療費の償還対象から外す決定をしたが²⁾、そのことに加えて、さらに厳しい決定がなされたことを意味する。

ドイツでの保険償還対象外措置の主な理由は、心不全と骨折の増加であったが²⁾、今回のフランスとドイツでの新たな患者への使用禁止の主な理由は、膀胱がんの増加である¹⁾。

日本では厚生労働省が、2011年6月23日に安全対策調査会を開催し、膀胱がん患者には使用しない、膀胱がんの既往歴ある患者には危険と利益のバランスを特に考慮する、膀胱がんの危険性があることを周知する、血尿など膀胱がんの兆候についての注意などを添付文書に加えることで販売継続が決定された³⁾。

膀胱がん、がん全体に対する危険、心不全に関する害については、TIP誌2000年4月号⁴⁾、同10月号⁵⁾、薬のチェックは命のチェック創刊号⁶⁾、2006年1月号⁷⁾、脳卒中既往歴のある人に有効との主張の根拠のないことについては、薬のチェックは命のチェック No27（2007年7月）⁸⁾で取り上げて詳述し、2000年10月には医薬ビジランス研究所⁹⁾として、また同年10月10日には、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）および医薬品・治療研究会として厚生労働省に対して使用中止と回収を求める要望書を提出した⁶⁾。

また、骨折の害に関しては、TIP誌2010年12月号で詳細に取り上げた¹⁰⁾。

今回は、膀胱がんの増加を示す疫学調査結果がいくつか明らかになってきたので、これらを紹介しつつ、利益と害のバランスについて総合的に振り返り、動物実験や承認前の段階の臨床試験の詳細な解析の重要性について、あらためて強調したい。

アクトスの「利益」は作為の結果

本来、アクトスなど糖尿病患者の予後を改善することを目的とした薬剤では、主要評価項目は「総死亡」とすべきものである¹¹⁾。

アクトスの長期的利益を評価した臨床試験は PROactive 試験¹²⁾が唯一であるが、主要評価項目は、「死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中、下肢切断や急性冠動

脈症候群，経皮的冠動脈インターベンション，または冠動脈バイパス術，下肢血行再建術などいずれかを実施した場合をイベント発症とし，そのイベントが最初に現れるまでの期間」とされた。

最重要副次的評価項目は，「総死亡，非致死性心筋梗塞，脳卒中のいずれかのイベント発症までの期間」であった。

そもそもこの試験の目的は「心血管系イベントの発症リスクが抑制されること」を証明することにあつた。そして，心不全は，心血管系イベントの最終的到達病態であるため，当然心血管系イベントとして扱わねばならないものである。しかし，PROactive試験で心不全は，主要評価項目としても，副次的評価項目のイベントとしても扱われなかった。

このような作為的な主要評価項目や副次的評価項目の設定で行われたPROactive試験であったが，主要評価項目では有意の差がなく（プラセボ群対アクトス群：23.5%対21.5%， $P=0.095$ ），最重要副次的評価項目でかろうじて，差が有意であった（14.4%対12.3%， $P=0.027$ ）（表1，図1参照）。

主要評価項目ですでに， $P=0.095$ と，0.05を超えているため， α （エラー）が消費されており，副次的評価項目で $p<0.05$ であっても統計学的には有意とはみなされない（複数の評価項目がいずれも有意であるというためには，それら複数評価項目に関するP値の合計が0.05未満でなければならない）。

一方，心不全は，プラセボ群198人（7.5%）に対して，アクトス群281人（10.8%）でありオッズ比1.49，95%信頼区間1.22-1.81であった（ $p=0.00004$ ）。つまり，主要評価項目を有意に改善することはできず，一方，害反応としての心不全を起しやすきことは確実であった。

単なる副次的評価項目を，「最重要副次的評価項目（principal secondary endpoint）」などと呼び，あたかも主要評価項目であるかのような表現をとるなど，その用語も，極めて不自然である。

表1 PROactive試験の主要結果のまとめ（心不全を含めた心血管イベントを含む）

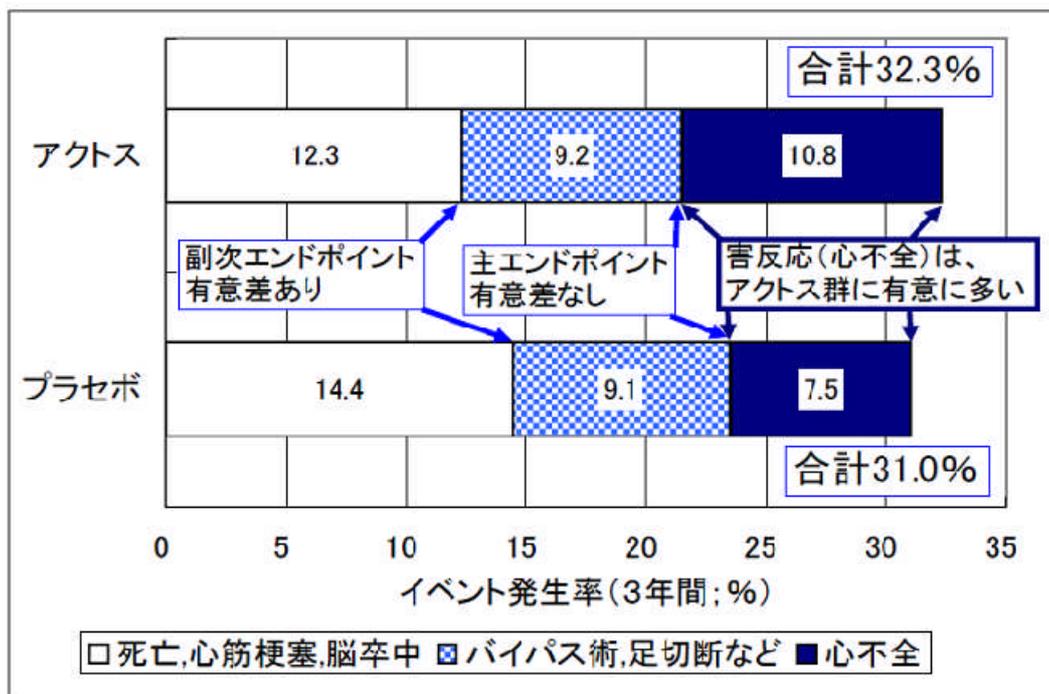
イベント	ピオグリタゾン (n=2605)		プラセボ (n=2633)		HR または OR *bc	HR/ORの 95%信頼区間 *bc	P値 *bc
	人	% *a	人	% *a			
主要評価項目	514	21.5	572	23.5	0.90 *a	0.80-1.02	0.095
最重要副次的評価項目	301	12.3	358	14.4	0.84 *a	0.72-0.98	0.027
心不全	281	10.8	198	7.5	1.49 *b	1.22-1.81	0.00004
主要評価項目+心不全	795	32.3	770	31.0	1.06 *b	0.94-1.20	0.319

*a: イベントの割合(%)は比例ハザードモデルによるため，単純な割合とは異なる。

*b: 主要評価項目と最重要副次的評価項目はハザード比(HR)とその信頼区間。
OR(95%CI, p値)はそれぞれ0.89(0.77-1.01, $p=0.076$)，0.83(0.70-0.98, $p=0.027$)

*c: 心不全および合計イベント(主要評価項目+心不全)はオッズ比(OR)とその信頼区間

図1: アクトス臨床試験の結果の総合判定: 利益なし



脳卒中予防も根拠なし

副次的評価項目のみでは、不十分と考えたのか、武田薬品はアクトスが「経口糖尿病薬として世界で初めて2型糖尿病患者の脳卒中を予防」したと言っている。今回の膀胱がんの害と天秤にかけるべき利益のひとつとして、脳卒中の予防が挙げられていたという。

その根拠になっているのが PROactive-stroke¹³⁾である。これについてはすでに、**薬のチェックは命のチェック**で明確に批判がなされているが⁸⁾、主にはそれを引用しつつ、さらに詳しく検討する。

PROactive-strokeは、PROactive試験登録患者の9%にあたる脳卒中の既往984例を抽出したサブグループ解析である。平均追跡期間は2.85年。脳卒中の再発は、プラセボ群498人中51人(累積発症割合10.2%)に対して、アクトス群486人中27人(5.6%)と、アクトス群で有意に低かった(P=0.009)(表2)。

しかし、脳卒中の既往歴のない人での脳卒中発生率は、プラセボ群2135人中56人(2.6%)に対して、アクトス群2119人中59人(2.8%)と、有意ではないが、逆にアクトス群に多い傾向があった(表2)。

一方、心不全は、脳卒中の既往歴のない人では、4.1%に対して5.6%と有意に多く(オッズ比1.37)、既往歴のある人ではプラセボ群4.0%に対して、アクトス群6.4%、オッズ比1.63と、有意ではないもののアクトス群に多い傾向があり、しかもオッズ比は大きかった(表2)。

脳卒中と心不全を加えて比較すると、脳卒中既往歴のない人では、イベントが

有意に多いという結果が得られる(表 2)。

脳卒中と心不全を加えて比較は、サブグループ解析をして何か利益がありそうな現象が見られる場合には、別のサブグループでは、逆に不都合なことが増加しているものだとすることを示すために実施したものである。

表2 PROactive試験のサブグループ解析まとめ(心不全を含めた心血管イベントを含む)

イベント	脳卒中 既往歴	ピオグリタゾン			プラセボ			HR/OR	95% 信頼区間	P値
		n	event	% *a	n	event	% *a			
脳卒中	あり	486	27	5.6	498	51	10.2	0.53 *b	0.34-0.85	0.009
	なし	2119	59	2.8	2135	56	2.6	1.06	0.72-1.57	0.777
心不全	あり	486	31	6.4	498	20	4.0	1.63	0.88-3.06	0.1134
	なし	2119	118	5.6	2135	88	4.1	1.37	1.02-1.84	0.0319
脳卒中+ 心不全	あり	486	58	11.9	498	71	14.3	0.81	0.55-1.20	0.2995
	なし	2119	177	8.4	2135	144	6.7	1.26	1.00-1.60	0.0485

*a: %は単純な割合(イベント数/n*100). *b: OR=0.52(0.31-0.86,p=0.0067)

脳卒中既往歴なしでは、心不全と、脳卒中+心不全が有意に高い。

不償還の理由：心不全と骨折増加

ドイツで保険償還対象から外した最大の理由は、上記 PROactive 試験の心不全の増加に加えて骨折が増加することにあつた。

PROactive 試験では、心不全はアクトス群に有意に多く(表 1, 図 1), 主エンドポイント(死亡, 非致死性心筋梗塞, 脳卒中, 下肢切断など心血管疾患罹患)に心不全を加えると、有意でないとはいえ、全体ではアクトス群の方がイベント割合はやや多いほどであつた(表 1, 図 1)。(骨折については後述)

動物実験でも市販前臨床試験でも心疾患・心不全の危険あり

人でのこうした心不全の増加は、発売前の動物実験の段階から十分に予想でき、発売前の臨床試験でも明瞭であつた。

動物実験では、血糖値低下が認められる用量(3.0 mg/kg)とほぼ同じ用量(3.6mg/kg)で心肥大や心筋障害が認められていた(13)。アクトスの前に重篤な肝障害のために使用中止となつたトログリタゾン(ノスカル)では、酸素需要が高まり心毒性が認められていた。

アクトスは、肝障害は少ないものの、ノスカルよりも心毒性が顕著であつた。アクトスでは、血糖値を下げることのできる用量と同じレベルで、心肥大が生じていた。高用量でこれらの所見はより明瞭となり、用量-反応関係が明らかであつた。しかも、高用量群では肺出血が起きていた。このことは、心不全から肺水腫が生じていたことをうかがわせる。

臨床試験の解析の結果では、アクトスを用いた場合に心疾患有害事象がプラセボ群や他の経口糖尿病用剤と比較して有意に多いことが次のように推察されて

いた 5).

アクトスの市販前の長期臨床試験ではアクトス使用者 321 人年で 22 件 (6.8%) に心疾患有害事象が生じていた. この 22 件の心疾患有害事象のうち心不全が 8 件, 心筋梗塞も 2 件あった. この心疾患系有害事象の頻度の高さは異常であると思えたが, 残念ながらプラセボ対照試験ではなかったため, 他の試験結果と比較した. エパルレスタットとアカルボースの臨床試験の試験群 403 人年で心疾患有害事象は 1 件 (0.2%), それら試験やアクトスなどのプラセボ群 197 人年では心疾患有害事象は 1 件 (0.5%) であった 5). 厳密な比較ではないが, 参考を示すとエパルレスタットとアカルボースとの比較ではオッズ比は 29.6 (95%CI : 3.96-220.6, $p < 0.0001$), プラセボに対してはオッズ比 14.42 (95%CI : 1.93-107.86, $p = 0.0003$) であった. 別の臨床試験の比較であるものの, その差は著しく, 浮腫の増加はプラセボ対照試験の結果でも明らかであったので, 意味のある結果と考えられた. PROactive 試験で, このことが確認されたといえる.

骨折の兆候：動物実験にあり

骨折につながる骨病変の所見も, 心不全と同様, 動物実験で認められていた. 血糖値低下が認められる用量以下でも脂肪細胞の肥大が生じ, 血糖値低下が認められる用量 (3.0mg/kg) とほぼ同量以上の用量 (3.6mg/kg, 14.5mg/kg, 57.1mg/kg, 145.1mg/kg) を 52 週間経口投与したラットに, 皮下脂肪組織および骨髄の脂肪細胞肥大・過形成, 大腿骨骨端線の閉鎖 (オス), 胸骨骨量減少, 胸骨形成異常 (オス, 14.5mg/kg 以上ではオスメスとも), 14.5mg/kg 以上では膵臓の脂肪細胞肥大・過形成, 乳管・乳腺房過形成 (メス), 皮膚付属器の萎縮などが認められた 14).

中止 4 か月後にも骨障害や脂肪細胞の異常は回復しなかった. 膵臓の脂肪細胞肥大・過形成が認められ, 胸骨形成異常 (オス) も回復していなかった. 骨量の減少や骨端線閉鎖なども中止 4 か月後にも認められ回復していない. 所見の認められた動物数は記載されていないが, オスまたはメスだけの変化が高用量群ではオスメスとも認められ, より重篤な所見が増加している 14).

骨芽細胞と脂肪細胞は中胚葉の同じ前駆細胞から分化しているため, 脂肪細胞が刺激されると骨芽細胞の消費につながりうる 15).

したがって, 骨折についても, 理論的に, かつ毒性試験の段階で十分に危険性が予想され, しかも血糖値を下げることができる用量で生じていたことから, 臨床使用するまでもなく, その害は明らかであった.

実際, 糖尿病患者は骨折のハイリスク者であり, 高齢者でグリタゾン剤を用いた人で骨密度の低下が報告されていること, 骨芽細胞と脂肪細胞は中胚葉の同じ前駆細胞から分化しているため脂肪細胞が刺激されると骨芽細胞の消費につながりうることなど理論的にも可能性が高いことが 2005 年に指摘されていた.

その後, 臨床試験報告, それらのメタ解析結果, 2 つの疫学調査結果で, アクトスの骨折との関係が明瞭に証明された 2, 10).

仏独での禁止理由：膀胱がん

今回のフランスとドイツでの新たな患者への使用禁止の主な理由は、膀胱がんの増加である。仏保健当局が独自に行った疫学調査の結果、ピオグリタゾン非使用者と比べて使用者の膀胱がん発症リスクが高かったことが理由とされている。

フランスでの調査は、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（SNIRAM）のデータを使用して、実施したものである **16)**。

ピオグリタゾン使用者 15.6 万人，非使用者群 133.6 万人が比較された。薬剤処方データベースと膀胱がんなど診断名のデータベースは、完全に独立した2つのデータベースであるために、診断データが処方データの影響を受けるというバイアスがかかる恐れはない。また、糖尿病用薬剤には OTC 薬がないことから、患者のリコールバイアスがかかる恐れもないなどの強みがある。

さらに、ピオグリタゾン剤が 6 か月以内に 2 回以上処方された例だけを処方例として扱い、1 回だけ処方された例は、服用されていない可能性を考慮して服用例に分類されないなど、細部について十分な配慮がなされている。

そのうえで、性、年齢、他の糖尿病用薬剤で調整したハザード比が、全体で 1.22、12～23 か月で 1.34、24 か月以上で 1.36、累積使用量が 28000mg 以上（毎日 30mg 服用したとして、2.6 年以上）では 1.75 であり、いずれも統計学的に有意であった。明瞭な用量-反応関係が認められている（表 3）。

男性でこの傾向はさらに強く、ハザード比は全体で 1.28、24 か月以上 1.44、28000mg 以上は 1.88 でありいずれも有意であった（表 3）。

表3：フランスでの疫学調査結果のまとめ

対象者の内訳	ピオグリタゾン使用	非使用	HR	95%CI
男女, 全症例	155,535	1,335,525	1.22	1.05-1.43
男女, 12～23か月	36,482		1.34	1.02-1.75
男女, 24か月以上	60,297		1.36	1.04-1.79
男女, 累積量28000mg以上	34,247		1.75	1.22-2.50
男, 全症例	83,755	712,831	1.28	1.09-1.51
男, 24か月以上			1.44	1.09-1.91
男, 累積量28000mg以上			1.88	1.30-2.71
女, 全症例	71,780	622,694	-	-
参考:PROactive試験	アクトス群 14/2605(0.5%)	プラセボ群 6/2633(0.2%)	2.37	0.85-7.52 p=0.0763

フランスでのこの調査の弱点としては、膀胱がんの危険因子として、年齢と性の次に関連のある「喫煙」（膀胱がんの重要な危険因子の一つ）が、データベースの都合で検討されていないことと、もうひとつの危険因子である糖尿病の罹病期間が調整されていない点が挙げられている。

しかし、他の調査（後述する Lewis らの調査）では喫煙を調整してもハザード比は変わらず、ピオグリタゾン剤使用者では喫煙率が低い点などから、むしろ、

結果は過小評価されている傾向はあっても過大評価にはなっていないと考察されている。

さらに、ピオグリタゾン使用者は年齢が若く、インスリン使用頻度も低かったこと、使用されていた糖尿病用薬剤の種類（1, 2, 3 剤）で調整してもハザード比は変わらなかったことから、糖尿病の罹病期間も結果に影響する重要な要因とはいえない、と述べられている。

いずれの考察結果も妥当なものであり、その結果は重視しなければならない。そして、使用が2年半以上の長期に及べば、男性の場合には膀胱がんが2倍近く増加しうることは、決して影響はわずかなものではなく、極めて重大な影響と言える。

米国 Kaiser Permanente データベースでも同様の結果

米国 Kaiser Permanente の加入者データベースを用いた疫学調査 **17)**では、ピオグリタゾン使用者約3万人と、非使用糖尿病患者約16万人が比較され、ほぼ同様の結果が得られている。性、年齢調整によるハザード比は12か月未満使用で0.8(0.5-1.2)、12-24か月使用で1.3(0.9-2.0)、24か月超使用では1.5(1.1-2.0)であった。また、性、年齢のほか、人種、喫煙、腎機能、膀胱の状態、うつ血性心不全、収入、ベースラインのHbA1c、糖尿病の罹病期間、他の糖尿病用薬剤の使用などを全て調整した結果でもほとんど変わらず、ハザード比は12か月未満で0.8(0.6-1.3)、12-24か月で1.4(0.9-2.1)、24か月超では1.4(1.03-2.0)であった。いずれも用量反応関係があった(トレンド p 値はそれぞれ、0.02, 0.03)。

FDA の報告オッズ比は 4.3

FDA の有害事象報告システム (AERS) に 2004 年～2009 年に登録されたデータから、糖尿病薬剤に関連して報告され害反応報告が分析されている。その結果、reporting odds ratio (ROR)は4.30 (95%CI : 2.82-6.52) であった **18)**。

先の PROactive 試験では、プラセボ群6人(0.2%)に対して、アクトス群14人(0.5%)に膀胱がんが発生した **10)**。p 値は0.0763のため、5%レベルでは有意とは言えないものの、オッズ比は2.37と高かった。

日米欧で実施された36件のプラセボあるいは実薬対照の比較臨床試験(ピオグリタゾン群12494例、対照群10207例)についてのメタ解析を武田薬品が実施している **19)**。この結果、膀胱がんの発生が対照群で7例/14406人年に対して、ピオグリタゾン群では、19例/14422人年で、ハザード比2.642(1.108-6.313)で有意であった(1年以内の発症を除くと、2例対7例で、統計学的には有意でなくなるがハザード比は3.481と高くなる)。

安全対策調査会資料に提出された資料 **19)**では、このほかにいくつか、統計学的に有意ではない結果が示されているが、武田薬品の社内資料、あるいは少人数を対象とした横断調査でピオグリタゾン使用者は136人という少数例(関連があっても検出不可能)の調査なども含まれている。さらに、学会発表の抄録もあるが、フランスや Kaiser Permanente の調査のような用量反応関係を解析してい

ないものであったりして、いずれも、関連があっても検出し得ない調査であった。

したがって、関連を検出しようとするデザインでの調査は、すべて明瞭な関連を示しており、後述する動物実験の例とも含めて考慮すると、膀胱がんを増加することは確実であるといえる。

がん全体について

市販前の臨床試験の結果から、アクトスとノスカルを合わせて、他の経口糖尿病用剤と比較すると悪性腫瘍が多い傾向が認められていた (7/723 vs 0/403 : Fisher の直接確率法 one sided で $p=0.0445$, two sided で $p=0.0545$) 5)。

また、動物実験で膀胱がんの増加が認められていたので、臨床試験での悪性腫瘍の増加傾向は無視できないことを指摘していた 5)。

これまでの疫学調査結果からは膀胱がん以外のがんと関連は認められていない。

しかしながら、PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ) は、リガンド活性転写因子スーパーファミリーに属する核受容体の一種であり、脂肪細胞の分化と脂質代謝を調整・制御している 20)。この受容体は、脂肪細胞だけでなく、種々の細胞に発現する (腎、脾臓、結腸、乳房、尿路など)。また、PPAR γ リガンドが、脂肪細胞肉腫や乳がん細胞の分化を促進するといった一面や、結腸がん細胞や前立腺がん細胞の増殖が阻害されたとの報告がある一方、機能性の APC 腫瘍抑制遺伝子の 1 つを欠くマウスの結腸がんの発症を促進させるとの知見もあるという 20)。そして、トログリタゾンやピオグリタゾンなどの PPAR γ リガンドが、正常ヒトの尿路系上皮細胞培養細胞の増殖を用量依存性に抑制した。膀胱上皮がん培養細胞では、その悪性度が増すに従い、抑制が小さく、最も悪性度の高いがん細胞は、全く抑制されなかった 20)。

アクトスは、したがって一部のがんを抑制する一方、条件さえ整えば、膀胱以外のがんを発症する可能性もあり得ると考えられる。いずれにしても、膀胱以外のがんと関連も完全に否定されたとは言えない。

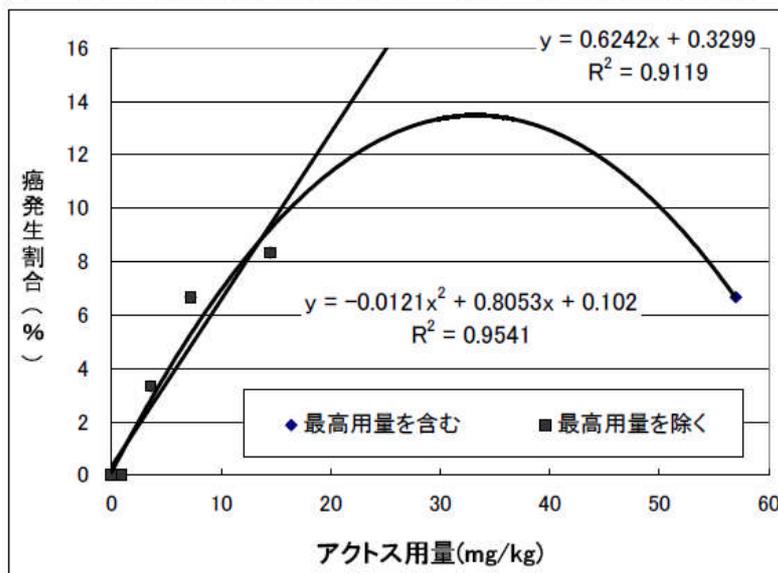
膀胱がんは予測可能だった

発がん性、特に膀胱がんと関連については、動物実験の結果から販売前に指摘が可能であった 5)。ラットを用いた 2 年間経口投与のがん原性試験において、オスでは、対照群 (溶媒のみ 60 例と、プラシーボ 60 例) および、最低用量群 (0.9mg/kg) はいずれも、膀胱がん発生数は 0 であったが、3.6mg/kg 群では 3.3% (2/60)、7.2mg/kg 群 6.7% (4/60)、14.5mg/kg 群 8.3% (5/60)、57.0mg/kg 群では 6.7% (5/60) に膀胱がんの発生が認められた。対照群を含めて 14.5mg/kg 群以下の群では 2 年後の死亡率が 40~63% であったのに比し、最高用量群 (57mg/kg) では 91.7% であった。つまり、最高用量群は 14.5mg/kg 以下の群に比して早期に死亡している。膀胱がん発生率が低下したのは、がん発生までに他の疾患で死亡したためと考えられる。

そこで、最高用量を別にして 6 点の相関係数を求めると、 $r=0.9549$ ($r^2=0.911$)

9, $p < 0.01$) であり, 明瞭な用量反応関係があった (図2) . なお, 最高用量を含めると, 2次曲線がよく当てはまった ($y = -0.0121x^2 + 0.8053x + 0.102$, $r^2 = 0.9541$) (図2) .

図2: アクトス用量と膀胱癌発生割合 —ラット2年間癌原性試験試験より—



対照群を含め、14.5mg/kg以下の群の死亡率40～63%に比し、最高用量群(57mg/kg)では死亡率が91.7%と著明に増加していた。したがって、最高用量群で膀胱癌発生率が低下したのは、膀胱癌の発生までに他の疾患で早期に死亡したためと考えられる。

PPAR γ リガンドが、尿路系正常培養細胞の増殖を用量依存性に抑制し、悪性度の高いがん細胞を抑制しないとの知見は、特にヒトでの膀胱がん発症との関連で極めて重要な所見を考えられる18)。

以上、動物実験、ランダム化比較試験、複数の適切に実施された疫学調査の結果、ならびの発症機序の点からみても、いずれも整合性があり、アクトスと膀胱がん発症との因果関係は明瞭といえる。

使用中止・承認取り消し・回収を

これらの結果から、筆者は、発売間もない2000年4月に、すでに心毒性の危険性を指摘し使用中止・承認取り消しすべきと主張した。また、同年10月には発がんの可能性についても指摘し、中止・回収すべきであることを主張するとともに、NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、医薬品・治療研究会として、厚生大臣と製薬企業に対して中止・回収すべきとの要望書を提出した。

ピオグリタゾン(アクトス)は販売開始10年を経て、メトホルミンとの配合剤としてメタクトが2010年6月に薬価収載され、同年7月から販売が開始された。また、グリメピリド(SU剤)との配合錠であるソニアス錠が2011年3月薬価収載され2011年6月から販売開始された。

さらに、安全対策調査会の翌日の2011年6月24日には、ピオグリタゾン後発

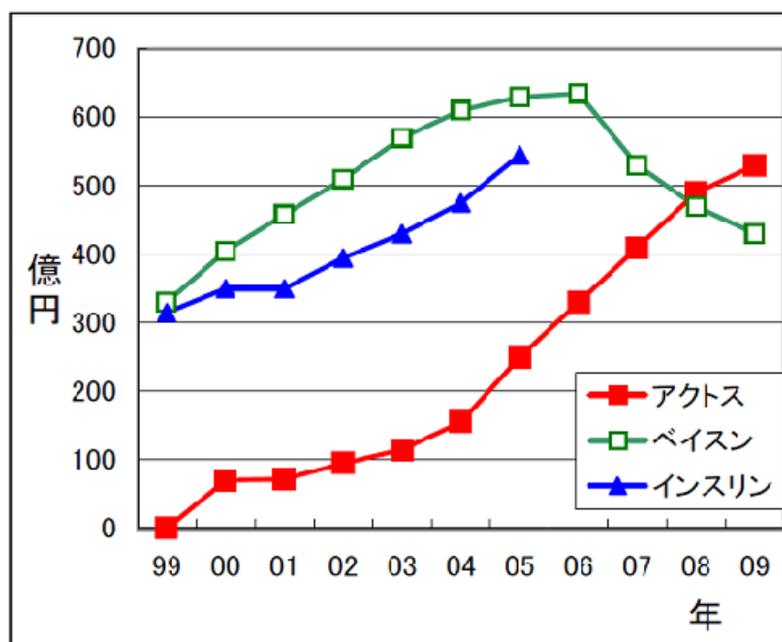
品が多数薬価収載された（27社が申請したが9社が薬価収載を見合わせたという）。フランスやドイツと極めて対照的な措置であり、日本の糖尿病患者はさらなる危険にさらされることになったといえよう。

企業情報によれば、2009年において約132万人に使用されたとのことである
21) 1999年からの2000年からのアクトスおよびアクトス以外では最も販売額の大きいベイスン（ボグリボース）、インスリンの販売額（出荷ベース）の推移を示す(図3)。

2009年にはついにベイスンも超えて、糖尿病用薬剤の1位（インスリンのデータは2006年以降なし）を占めるに至っている。

有効性は全く確認されておらず、発がん性のあるピオグリタゾン製剤を全て使用中止、販売停止、回収するよう、改めて求める。

図3 糖尿病用薬剤の販売高の推移



薬事ハンドブック2001～2011年版より(出荷ベース金額)
 インスリンについては2006年以降のデータがなかった。

参考文献

- 1) フランス afssaps :
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communiqué>
- 2) TIP 編集部, ピオグリタゾン(アクトス)が保険適応外に:ドイツで、TIP「正しい治療と薬の情報」:25(12):165-166, 2010
- 3) 医薬食品局安全対策課, 安全対策調査会資料

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001eq90.html>

- 4) 浜六郎, 遅すぎたトログリタゾン(ノスカル)の回収—ピオグリタゾン(アクトス)はさらに危険と考えるべき—TIP:15(4):35-40, 2000
- 5) 浜六郎, ピオグリタゾン(アクトス)は中止を、TIP「正しい治療と薬の情報」:15(10):107-109, 2000
- 6) NPO法人医薬ビジランスセンター, アクトスも中止すべき、薬のチェックは命のチェック No1: 36-39, 2001
- 7) 木元康介, ピオグリタゾン(アクトス)は糖尿病の予後を改善せず、心不全/膀胱がんが増えた、TIP「正しい治療と薬の情報」:21(1):3-6, 2006(編集部コメントを含む)
- 8) 木元康介, アクトスは糖尿病患者の脳卒中を減らす? 薬のチェックは命のチェック No27、67-69: 2007
- 9) 浜六郎, アクトスの中止・回収等を求める要望書、2000年10月6日
- 10) 浜六郎, ピオグリタゾン(アクトス)と骨折の害、TIP: 15(12):166-168, 2010
- 11-a) ISDB, Chapter 8. Reviewing a new drug, A practical Manual 2005
b) 浜六郎, 未承認だがエビデンスのある治療とエビデンスのない未承認治療, in 田村康二編著, ハムレットの治療学, 永井書店, 2001年
- 12) Dormandy JA 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.
- 13) Wilcox R 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.
- 14) 塩酸ピオグリタゾン(アクトス錠 15, 錠 30)新薬承認情報集, 平成 11 年, No11(日本薬剤師研修センター)
審査報告書:<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g990913/01repo01.pdf> アクトス(塩酸ピオグリタゾン)に関する資料
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g990913/index.html>
- 15) Mascitelli L, Pezzetta F. Thiazolidinediones N Engl J Med 2005; 352: 206.
- 16) フランス保健製品衛生安全庁(AFSSAPS)公表資料の英語訳, 日本語訳(武田薬品工業提供資料): 2011年6月23日, 安全対策調査会資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8.html>
資料 5-3:
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8-att/2r9852000001hd4o.pdf>
同資料 5-4:
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8-att/2r9852000001hd4v.pdf>
- 17) Lewis JD, Strom BL. et al. Diabetes Care. 2011; 34(4):916-22.
- 18) Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse

- event reporting. Diabetes Care. 2011 Jun;34(6): 1369-71.
- 19) 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など, 2011年6月23日, 安全対策調査会資料 5-2:
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8-att/2r9852000001hd4h.pdf>
- 20) Nakashiro K et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligands in non-neoplastic and neoplastic human urothelial cells. American J Pathology. 2001; 159 (2): 591-597
- 21) 2011年6月23日, 安全対策調査会資料 5-1:
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8-att/2r9852000001hc5z.pdf>