



薬のチエツクは 命のチエツク



特集

糖尿病

- 糖尿病の食事はだれにとっても、良い食事
- 糖尿病用くすりの説明書
- 使ってはいけない——キネダック/アクトス

トピック

インフルエンザ、ワクチン、解熱剤、脳症

連載

みんなのやさしい生命倫理——谷田 憲俊
DM珍騒動——春本 幸子
ワシントンDC報告——天野 淑子

no.

1

アクトスも使ってはいけない

中止になった
ノスカルより危険!!!
心不全だけでない、
心筋梗塞が起これば
回復しない

1998年2月に私たち(注1)が検討した結果、利益よりも害が大きいと判断できたので中止すべきと、主張してきたトログリタゾ

注1: 1986年に医療専門家向けに「正しい治療と薬の情報」誌(代表: 別府宏樹、略称: T I P)を創刊し、以来ずっと独自の調査と分析・検討に基づいて、主に薬による治療方法に関する偏りのない情報を提供してきています。そのT I P誌でノスカールの危険性を指摘し、厚生省やメーカーをはじめ、医療関係者に注意を呼びかけました。

ン(商品名: ノスカル、三共)が2000年3月にやっと中止になりました。当然の措置ですが、中止を呼びかけてからもなお2年間売り続けて得た利益はどうなるのでしょうか。私たちの無駄な

保険料負担の補填は? 被害にあった方への保障は? どうするのでしょうか。

ノスカルは中止になりましたが、1999年12月からノスカールの代替品として登場してきたアクトスの安全性や有効性は大丈夫なのでしょうか?

このことが心配になったので、NPO J I Pで詳しく検討しました。その結果、アクトスもノスカルに負けず劣らず危険であることが判明したのです。

心臓の悪い人にむくみが生じるとどうなるのでしょうか??

みなさん、心臓の悪い人にむくみが生じるとどうなると思いますか?

心不全ではすでにむくみが起こっている。そのうえにさらにむくみが起こると、心臓病がさらに悪化することは、素人の方でも想像することはたやすいはずですね。

そうです。むくみというのは、血管の外、たとえば皮下に水が溜まってくる現象です。血管の外に水が溜まる時には、血管の中にも水が過剰になっています。心不全の人では、心臓が悪いために、血液をうまく送りだせま

せん。だから、静脈にたくさんの血が溜まり、そのために体のあちこちに水が溜まってくるのです。

その上にむくみが生じるということは、ますます溜まった血液や水分を増やすということであり、心不全を悪化させることに確実につながります。アクトスを飲んだ女性は8人に1人にむくみが生じますので、心不全を起こす危険性は極めて高いのです。それに、不整脈のある人は、心不全が悪化すれば、不整

脈が悪くなりますし、心筋梗塞を起こしたような人では、心筋梗塞が再発するかもしれません。



毒性が現れる量を使用しないと血糖低下作用が現れない

こんな物質は毒でしかない

アクトスが血糖値を下げることは、肥満させて人工的に糖尿病をつかったラット（ネズミ）で確かめられています。メーカーはカラフルなパンフレットで宣伝しています。

しかし、好都合と思われるアクトスのこの作用は、ラットに 3mg/kg/日（体重1kgあたり3mgを毎日）を使用しないと現れません。この、ラットに3mg/kg/日使用した時の活性物質の血中濃度（正確には曲線下面積:AUCという）は、ヒトに常用量を使用した時の血中濃度（AUC）に相当する量です。ところが、これとほぼ同じ量（3.6mg/kg/日）を1年間投与し続けた亜急性毒性とか慢性毒性試験（「新薬開発のための試験の順序」44ページ参照）で、ラットの心臓や骨に明らかな異常が出現します。つまり都合のよい作用は、毒性が出現する用量でしか現れないのです。

肝臓への影響よりも心臓への影響が問題

肝臓への影響は、中止になったノスカルよりも少ないようです。確かに毒性試験でも比較的目立ちません。動物実験（すべて経口投与）で、投与量を増やしていくと最初に現れる重い毒性は、肝臓ではなくて心臓に現れます。

不可逆的心筋症、肺出血

ラットに、経口で3.6mg/kg/日（ヒトの臨床用量と同等量）で、心臓肥大や胸骨形成

異常、骨量の減少（骨粗鬆症に相当）がすでに認められています。それより多い量（14.5mg/kg/日以上）で、心筋がまだら状に壊死した心筋症を認め、肺出血（心不全が関係していると考えられる）も認めました。14.5mg/kg/日以上群の心筋症は、4か月間投与を中止して回復を待っても消失しませんでした。つまり不可逆的な変化が起こっていたのです。また、14.5mg/kg/日を超えた量から投与量が多くなるほど死亡率が増加しています。

心毒性はヒトの用量で発現

このように動物に効果がでる最低量、ヒトに普通に使う量で、動物に心臓などに対する毒性が確実に出現しているのです。この量以上を1年間投与したラットに膀胱がんも生じていますので、発がん性もあるようです。

したがって、現在ヒトに使っている量を長期間使い続ければ、心臓の悪くないヒトでも心臓が悪くなったり、骨がもろくなったり、がんが出来やすくなるのが相当確実だということを知覚しておかなければなりません。

ヒトに実際心不全や心筋梗塞が出現している

さらに臨床試験で貧血、LDH（体のどこかの細胞が壊れていることを示す検査）、CPK（筋肉が崩壊すると高くなる）、GOT/GPT（肝臓の細胞が壊れると高くなる）の異常の頻度なども、ノスカルと同等以上でした。むくみ（浮腫）が7%、女性では13%

にも出現します。これも有害です。海外でも日本でも、臨床試験で心不全や心筋梗塞が認められています。

糖尿病の人は心臓病にかかりやすいのです。心臓病は糖尿病の患者が予防したい病気

(合併症)の一つです。使っていて心臓病やがんが最初に現れるものは、心疾患を減らし、快適に暮らし、最終的に死亡率を低下させることを本当の目標としている糖尿病の薬としてはまったく失格です。

アクトスを使用しないように! 中止すべきものです

アクトスに関して緊急情報

このように中止を呼びかけていたところ、2000年10月5日、発売後合計5人に心不全が発病したり悪化したとして、心不全患者に使用しないよう警告する緊急情報が出されました。しかし、問題が心不全だけではないことは、これまでの検討でおわかりでしょう。

糖尿病用薬剤の最終目的は、心血管障害、腎症、網膜症を予防し、快適に寿命を延ばす

ことですが、アクトスは、心不全や心筋梗塞、不整脈など心疾患を増加させることはほぼ間違いありません。

動物試験だけでなくヒトの臨床試験でも心疾患系の異常を高率に認めています。半年以上の長期臨床試験の対象となった患者では、重篤に分類された心疾患は、1年間に換算して321人中、心筋梗塞の1人だけでしたが、中程度に分類された患者のうち、実は心筋梗

病院でよく聞く言葉

■心臓機能が低下し、呼吸困難に 心不全

心臓は血液を送り出して全身に酸素を供給する大切な役割をもっている。この心臓の状態が悪くなると呼吸困難などの特有の症状が現れて活動が制限され、日常生活も困難になる。このように、心臓の働きが悪くなった状態を「心不全」という。

心不全になると、心臓から血液が送りだせないだけでなく、心臓に戻るべき血液が手足をはじめ全身にたまってしまふ。このため、手足がむくんでくる。そして、全身に血液を送りだす主なポンプ(左心室)の手前、つまり肺に血液がたまり、肺の中までむくんでくる。このために呼吸困難となり、息がゼーゼーという。このような状態は一般に「喘息(ぜんそく)」と呼ばれるが、気管支が

原因で呼吸困難になる気管支喘息と区別する意味で、心不全による喘息状態を「心臓喘息」という。心不全には急性と慢性がある。

心筋梗塞(こうそく)などで急激に心臓の働きが悪くなり、心不全症状も急に現れるのが本来の急性心不全だ。突然死亡し、死因がよく分からない場合に「急性心不全」という病名がつけられることもあるが、これは厳密な意味の心不全ではない。

一方、慢性心不全では、徐々に心臓が悪くなっていく。慢性心不全の症状の始めは、コンコンと軽い咳が出るのが多く「かせ」と間違われることがある。そのうち動く時にだんだん息切れするようになったり、横になると息苦しく、座ると楽

になるという症状(起座呼吸)になり、次第に呼吸が苦しくなって病院を受診することになる。突然ゼーゼーと「心臓喘息」の状態になる人もいる。

慢性心不全が急に悪化した場合は、医学的には「慢性心不全の急性増悪(ぞうあく)」という。

種々の原因とその程度により、症状も様々だが、急性、慢性、慢性の急性増悪によって治療方法もそれぞれ異なる。原因を詳しく調べ、それぞれの状態にあった検査、薬の選択とさじ加減(用量の決定)が重要。内科医の腕の見せどころの病気である。(日経新聞1999年4月19日付けを改訂)

塞であった人が1人、心不全とほぼ同じことを意味する心胸比増大（注2）8人、心エコー異常3人、労作時呼吸困難1人、中程度に分類された動悸1人、心房細動という不整脈など心電図異常が7人、合計22人でした。これは1年間に換算して100人中6.8人が心臓に中程度から重い異常を起こすことを意味します。

他の薬剤使用者やそれらのプラシーボ群を合わせて比較対照群とすると、対照患者での心臓病系の異常の合計は、年換算で599人中、心筋梗塞死亡1人、喘息、呼吸困難2人、合計3人でした。これは年間100人中0.6人です。アクトスの方が圧倒的に多いことがわかります（統計学的には、 $p=5.45 \times 10^{-8}$ と表現します）。心臓病以外の異常（重症）はアクトスでは年間100人中2.8人、対照患者でも2.8人、ノスカールでも3.0人で目立って差はありませんでしたが、アクトスとノスカールを合わせると、がんの発生率が有意に高く、胃・十二指腸潰瘍が多い傾向が認められました。

これらの比較は、ランダム化比較試験（注3）による比較ではないので、あくまでも参考ですが、動物で血糖を下げる量を長期使用すると心筋の壊死を含む心筋症や肺出血が現れ、4か月間中止しても回復しない不可逆的な変化となり、4倍量を超える量で死亡率が増加したのです。動物実験（毒性試験）の結果も含めて総合的に考察すれば、アクトスはノスカールよりもさらに心臓には「危険」な物質と言えます。

厚生大臣および製薬企業に緊急に中止と回収をするよう10月6日、EBMビジランス研究所として要望を提出しました。また、NPO医薬ビジランスセンターおよび医薬品・治療研究会（TIP誌）、それに薬害オンブズバ

ースンでも中止・回収すべきとの見解をまとめて10月10日、要望書を提出しました。

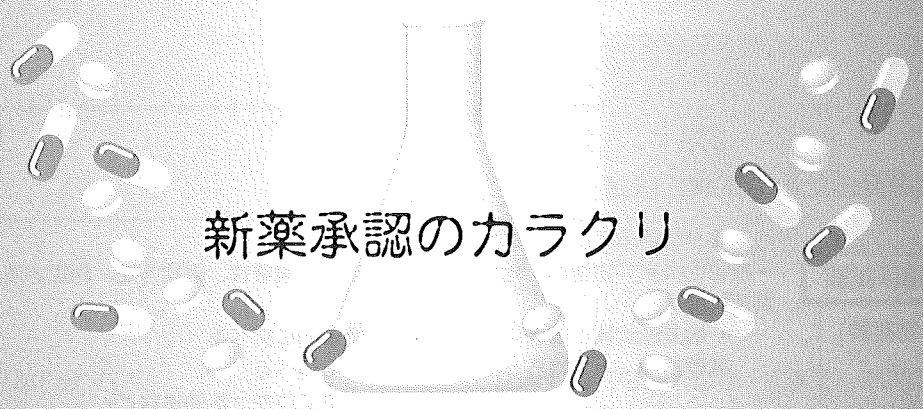
アクトスは今からただちに中止しても、糖尿病治療にはまったく差し支えありません。アクトスを中止してももしも悪化する患者さんがいるなら、それはもともとインスリンが必要な人であると思われるます。

注2：心胸比増大：胸の幅に対する心臓の幅の比率をレントゲン写真で計って調べる。これが増大すると、心不全とほぼ同じことを意味する。

注3：ランダム化比較試験：ある物質が薬として使えるかどうかを調べるためには、候補を使用する人と使用しない人にできる限り公平に振り分け、効果と害を比較しなければならない。候補を使用する人と比較対照とする人をできる限り公平に振り分けるために絶対必要な手続きが「ランダム化」つまり公平な「くじ引き」で決める方法である。そのような手続きをしたうえで薬の候補を使用する人と使用しない人で比較するから「ランダム化比較試験」と呼ぶ。

ノスカール（トログリタゾン）は使用中中止されましたが、まだ製造承認は取り消されていません。ノスカールの製造承認を取り消し、アクトス（ピオグリタゾン）も使用中中止、製造承認取り消すべきです！！！！





新薬承認のカラクリ

厚生省が承認したはずの薬剤であっても、「変なもの」はあります。
承認された薬剤のすべてを検討、解析したわけではありませんが、
TIP誌での調査では、控えめにいっても
約半分が不要もしくは無用／危険／禁止／不可の、薬とは呼べない物質です（注1）。
なぜ、そのような物質が承認されてしまうのでしょうか。
それにはさまざまな要因がからんでいますので、
ひと言で説明するのは困難ですが、その一端をご紹介します。

このコーナーでは、特集で取り上げた薬剤の非臨床試験（動物実験）や臨床試験におけるデータを具体的に解説します。

今回は、アクトスの動物実験でのカラクリをご紹介します。

動物実験や臨床試験についての流れは、右図を参照して下さい。

動物実験の見方（アクトスを例に）

1) 「サルでは安全」とメーカー主張

アクトスは、ラットやイヌでは毒性が出る量を使用しないと血糖を下げる効果が出ないことを説明しました（37ページ）。しかし、メーカーではサルを使った実験で高い安全性が証明されたと言っています。ヒトで使う量の60倍以上使用しても毒性が出なかったというのです。

そこで、そのサルの実験を詳しく見てみることにしましょう。

毒性試験では投与期間や投与量をさまざまに設定して、試験物質が及ぼす影響を、「体重」「食餌量」「眼の検査」「心電図検査」「尿検査」「血液学的検査」「解剖所見」「顕微鏡で見た組織所見」などたくさんの項目の検査が実施されます。

2) 8mg、3か月で心肥大や貧血が確実に出現

メーカーではまず、アクトスをサルに13週間使用した実験をしました。投与量は、

「8mg/kg/日」

つまり体重1kg

あたり8 mgを

毎日と、「32mg/kg/日」「125mg/kg/日」と0mg（餌だけ）の4通りです（以下/kg/日は省略します）。

この実験では、8mgを13週間投与しただけで、ヘモグロビン濃度が低下し、貧血を補うために骨髓や骨髄以外での造血が活発になっていました。これは確実に貧血が進行したことを示しています。また、心肥大も起こりました。

したがって、この8mgという量は13週間でサルに確実に毒性が現れる量でした。

3) 安全量が確かめられていない

動物実験では、毒性が現れない（つまり安全な）最大量（これを最大無影響量と言います）を確かめておかなければなりません。したがって、この量は8mgよりも少ない量のはずです。また、13週間（3か月）ではなく、1年間投与しても安全な量も確認してお

注1：1994年～96年の3年間に承認された新薬の資料を分析、検討した結果。94年分はTIP誌1995年12月号、94～96年の結果は第1回医薬ビジランスセミナー報告集「くすりのチェックは命のチェック」1999年発行参照。

新薬開発のための試験の順序

非臨床試験

(動物実験)

- ・新薬候補物質のスクリーニング
- ・一般物性試験：物理的、化学的特性、安定性、崩壊性、確認方法、測定方法など
- ・薬理試験
 - 一般薬理試験：効き目だけでなく、全体的に調べる
 - 薬理試験：ねらった効果を集散的に調べる
(人工的につくった病気につかった効果など)
- ・動態学——吸収、分布、代謝、排泄
 - 血液中、臓器中の濃度の推移、蓄積の可能性
 - 血液中の濃度と効果の関連
- ・毒性試験
 - 共通する目的：動物がどのような障害（病状）で死亡するのかをみる
 - 個々の目的
 - (1) 単回投与（急性毒性）——1回投与した影響をみる。1週間程度みる
半数の動物が死ぬ量（半数致死量）をもとめる
亜急性毒性試験の投与量の目安を得る
 - (2) 反復投与
 - 反復投与試験の目的も単回投与とほとんど同じ
 - ①動物がどのような障害（症状）で死亡するか、重要な毒性がどの臓器に現れるかをみる
 - ②その毒性が現れる最小の用量（最小中毒量、確実中毒量）をみる
 - ③不都合なことが現れない最大の投与量（最大安全量）をみる
 - 亜急性毒性——1～3か月投与の影響、慢性毒性試験の投与量の目安を得る
 - 慢性毒性——6か月～2年間投与した場合の影響をみる
 - (3) 発癌性試験——癌が発生しないかどうか
 - (4) 催奇形性試験——胎児への影響をみる
- ・特殊毒性（アレルギー、突然変異、繁殖、依存など）

↓（試験審査委員会で臨床試験へ進んでよいかどうかを判断する）

臨床試験

(治験ともいう)

- ・第Ⅰ相臨床試験——はじめて人（通常は健康な者）に使用
どれだけ量を増やせるかを試す
血液中の試験物質の濃度の推移を試す
- ↓
- ・第Ⅱ相臨床試験（患者で効き目と毒性のあたりをつける）
 - 前期——少数の患者、何段階かの用量で効き目と特性をみる
 - ↓
 - 後期——やや多い患者数、偽薬と何段階かの用量で効き目と毒性をみる
 - ↓
- ・第Ⅲ相臨床試験——多数の患者で、効き目と毒性の有無を確認する厳密なくじ引き対照試験とする

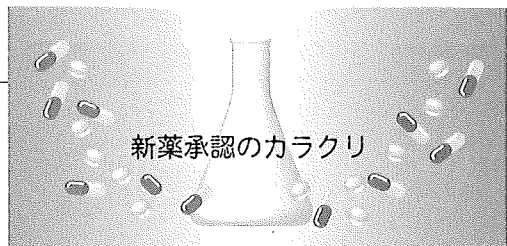
有効性が証明され、重大な（問題になるような）危険性がないことが確認された。そして、その危険性は、有効性に比べて許容できる範囲のものであり、市販後に広く使用しても、対処可能という見通しがたった。

↓
承認（認可）

↓
市販

↓
市販後の臨床試験（市販薬）

- ・第Ⅳ相臨床試験（長期間の大規模な比較試験）
- ・市販後調査



新薬承認のカラクリ

く必要があります。

4) 再実験では32mg、

1年間で安全——これは変

この物質の「8mgを13週間経口投与の試験」は、米国で行われました。そこで日本のメーカーが再度実験したのが「52週間経口毒性試験」です。サルに8mgより少ない量として1mg、2mg、それに8mg、32mg、0mgもあわせて合計5群で52週間（1年間）経口投与した慢性毒性実験を実施しました。

この結果では、3か月間使用して確実に毒性が現れた量の最大4倍も使用し、しかも4倍もの期間使用したのに、最大量の32mgを投与しても何の毒性も現れなかったということです。0mgに比べて、アクトスを投与したサルは最低用量の1mgから餌を食べる量が増加し、体重も増加しましたが、貧血や心肥大などの目立った毒性はなにも現れませんでした。これはどういうことなのでしょう。何か変だと思いませんか。

5) 血中濃度を調べてみましょう

そこで、いろいろと調べてみました。そうすると、カラクリが少しずつ見えてきます。「血漿中薬物濃度」(注2)を見てみましょう。簡単な表を作ってみました。表1の13週間投与では、35日目つまり5週目、68日目

(8週半)、90日(ほぼ13週目)の3回、表2の52週間投与では、1週目と26週目と52週目の3回、「血漿中薬物濃度」を調べています。

「8mg」群の13週目で「74.7」。一方、52週間経口投与の「32mg」の1週目で「82.17」、26週目が「52.08」、52週目が「30.25」です。13週目のデータが示されていませんが、他の実験では長期間になるほど高くなっていっているのにこの場合は低くなっています。1週目と26週目の中間とすると「70程度」ということになります。

ふつう、投与量が2倍になると、血中濃度はおよそ2倍になります。ところが、8mgの4倍量の32mgを投与されたのに、13週目の血中濃度がほぼ同じなのです。これ自体変ですね。そして、他の実験では投与期間が長期間になるほど血中濃度がほぼ上昇していますが、2回目のサルの実験では長期になるほど血中濃度が下がる傾向にあります。1年間投与すると、8mgを投与した場合の半分にもなってしまいます。

そしてその結果、大量でも無毒で安全であるといっているのです。そして、当該製薬会社は、これを根拠に、この

注2:ある薬剤(物質)が血液(血漿)中にどの程度存在しているかを示しています。ここで「血漿中薬物濃度」としているのは厳密には「曲線下面積」です。単位も省略しています。

表1 13週間経口投与の場合

投与量	0mg	8mg	32mg	125mg
5週目	—	64.5	134.0	209.6
8週半	—	69.7	146.0	287.1
13週目	—	74.7	144.3	299.9

表2 52週間経口投与の場合

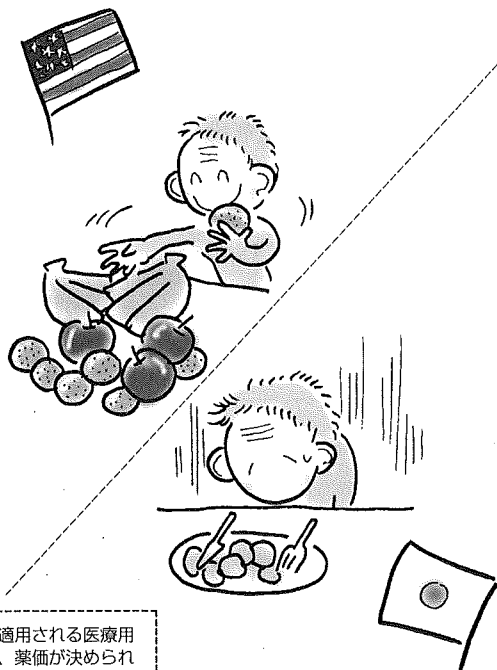
投与量	0mg	1mg	2mg	8mg	32mg
1週目	—	8.86	17.23	30.00	82.17
26週目	—	8.62	15.32	37.04	52.08
52週目	—	15.20	21.08	23.76	30.25

薬剤は毒性が弱い、安全であると主張しているのです。

6) カラクリは？

さあ、どこにごまかしのカラクリがあるのでしょうか。

じつは、サルに与える餌の中身がずいぶん異なるのです。13週間の米国での試験では、餌（一定の成分を含んだもの）は「自由に」与えました。ところが日本の試験は、「約110gを毎日1回午後3時頃に与えた」という制限されたものでした。しかも、米国の試験では、おやつとしてリンゴやバナナ、オレンジなどの新鮮果物を毎日与えたのに対して、大量でも毒性のなかった日本の実験では「与えなかった」のです。果物はサルの大好物です。その大好物を一切与えず、しかも1



注3：保険が適用される医療用医薬品は、薬価が決められて、官報で公示される。

日1回ポッキリの一定量の食事、いわば「制限食」でした。

質問

アクトスは糖尿病用の薬だから、制限食で試験するほうがいいのでは？

答え

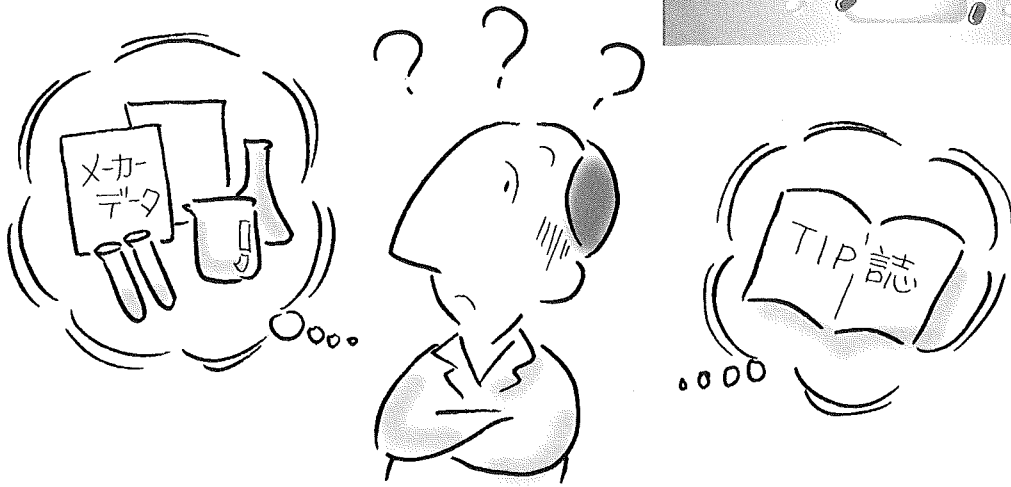
確かにそのように思えてしまいますね。ところが、アクトスは制限食で使用すると効果も激減するのです。つまり、効果を高めるためには普通食をとる必要があります。毒性を抑えるには制限食にしなければならないと、矛盾してしまいますね。

7) もしも、同じ条件の餌で試験すると？

同じ条件の餌での試験成績は公表されていませんが、わざわざ餌の条件をこれほどに変えた背景には、同じ条件での試験成績があると考え方がいいのではないのでしょうか。多分、同じ条件で試験するととんでもない毒性を示す結果になったので、毒性を抑える方策を探った結果が、この餌の条件なのでしょう。

8) 米国でも市民団体が追放を要求

この物質は、一般名をピオグリタゾン、商品名はアクトス（武田薬品工業株式会社）といって、糖尿病用の経口薬剤として1999年12月に薬価収載（注3）され、医療現場で使用されています。米国では、毒性試験成績にも関わらず承認されました。同じ系統の薬剤ノスカールの米国での承認に際しては、ずいぶんときな臭い噂が飛び交いました。現在、米国でも、市民団体パブリックシチズンが市場からの追放を要求しています。



9) 専門家も騙される(?)

私たちは、TIP「正しい治療と薬の情報」誌(2000年4月号)で、「遅すぎたトログリタゾン(ノスカル)の回収ーピオグリタゾン(アクトス)は、さらに危険と考えるべき」と指摘しました。これに対して、ある糖尿病専門家が反論しているということを知り、その内容を入手したところ、データも反論文章もあたかもメーカーから提供されたような内容でした。

綿密なデータ読み込みの結果を述べて直接その専門家に、反論したところ、「今回の反論には、製薬会社学術部の意見も入っております。また、この反論の内容も学術部担当者に送信してあります。従いまして、まことに勝手なお願いで恐縮ですが、今後の再反論なりご意見等ございましたら、製薬会社学術部、またはその申請に基づき当該薬剤を認可しました厚生省担当課にお願いいたします。」と、多忙を理由に論争を断ってきました。

おそらくこの医師は、動物実験のデータを自分自身で綿密に読まず、メーカーに提供された資料でTIP誌に反論してきたものと推測されます。専門家と称する方々が、メーカー公表のデータを自分自身の目で最初から綿密に読みなおす、ということをしな。メー

カーが主張する都合の良い結果のみを鵜呑みにし、それを根拠に薬剤(物質)を使用してしまう、という構造の典型例だと思います。しかも、この医師は、良心的な医師として公の場で発言もしている方です。そういう医師でさえも、薬剤の危険を見抜く力量に欠け、危険/益を比較した場合に、薬剤(物質)の持つわずかな益(あるいは益と錯覚している益まがいのもの)に飛びつくという、医療現場の実態があります。

(編集部：多忙を理由に論争を断ってきた専門家の実名を挙げ、専門家としての責任をもっと厳しく追求したくてウズウズしているスタッフも編集部にあります。製薬会社から提供された情報で右から左に言うだけでは、「専門家」に名を借りたスポークスマンではないか、「専門家」たる意義はどこにあるのか?と。ただし、この専門家はその後、大いに反省し、患者のためにと日夜奮闘しておられますので、これくらいにしておきたいと思います。)