

The Informed Prescriber



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会 Apr. 2000 Vol.15 No.4

提携誌

- Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)
- Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)
- Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)
- Drugs Bulletin(印) / Pharma-Kritik(瑞) / La Revue Prescrire(仏)
- Drug Bulletins Review (WHO)

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

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—

浜 六郎*

【1】はじめに

トログリタゾンのアメリカでの販売会社パークデービス・ワーナーランバートがFDAの勧告に同意して、この3月21日、トログリタゾン(アメリカでの販売名Rezulin)の自主回収を決定した。これを受けて、三共株式会社は3月22日ノスカールの自主回収を決定し、各医療機関に通知した^{1,2)}。

自主回収することを決定したこと自体は歓迎する。しかし、1997年12月に報告された重篤な肝障害を詳細に検討した結果すでにその時点でも、そのリスクは益を上回ることが十分に予測されたために、TIP誌では一般使用の一時中止と、使用施設を限定した第Ⅲ相臨床試験のやり直しを提案した³⁾。その後相次いで危険を示す情報が報告されてきたため、「トログリタゾン(ノスカル)は使用中止するのが適切と判断する。早急に中止を」と呼びかけ⁴⁾、その後も再三ノスカールの危険性を指摘し⁵⁻⁷⁾、中止を呼びかけてきた^{6,7)}。1999年3月には、イギリスでトログリタゾンの市販再申請が却下されたことも適切に受けとめ、私達の主張も取り入れてもっと早く中止すべきであった。今回の回収決定は遅きに失したといえよう。

【2】トログリタゾン中止の理由

1. 理由にならないメーカーの釈明

ワーナーランバート社は中止の理由を以下のように述べている⁸⁾。「今でもわれわれはRezulin(注：アメリカでの商品名)の利益は危険を上回ると信じている。しか

し、マスコミがセンセーショナルに危険性を書き立てるので、Rezulin使用に伴う安全性と有効性に関して医師-患者間で適切なインフォームド・コンセント(well-informed decision)ができない状況になってしまった。このような状況を考慮してFDAとも協議の結果、販売を中止することにした。」

新聞報道によると、日本のメーカー三共は、「製造承認は取り消されていない。ノスカルが見直される時が来るだろう。」⁹⁾と云う河辺副社長の談話を伝え、今後、副作用の原因を突き止めれば、「ノスカル」の再販売の可能性もあること¹⁰⁾を示唆しており、本当の意味でこの物質の危険性を認めてはいない。

2. FDAの中止理由は「他のグリタゾン剤より危険」

FDAの中止の理由はどうであろうか。FDA¹¹⁾は、2種類の同系統の薬剤(Avandia = ロシグリタゾンと Actos = ピオグリタ

ゾン)を1999年4月に承認以来、Rezulin(トログリタゾン)も含めて3剤の詳細なモニタリングを実施してきた。その結果、Rezulinは他の2剤に比較して、肝臓への毒性がより強く、利益は同程度であることが示されたため「Rezulinは重篤な肝障害が同系統(グリタゾン系)の他の薬剤に比較して多く、他のグリタゾン系薬剤で代替できる」として、FDAはメーカーに対して中止勧告をしたものである。

【3】グリタゾン剤の薬理活性は共通

1. ピオグリタゾンの薬理活性の概要

トログリタゾンによる危険性については、これまでに何度も触れてきた³⁻⁷⁾ので、ここでは触れない。問題は最近発売されているピオグリタゾンの危険/益比である。ピオグリタゾンは新薬調査会において「インスリン受容体のインスリン結合部以降に働いてインスリンの抵抗性を軽減するとともに、肝における糖産生を抑制して、末梢組織における糖利用を高めて血糖を低下させる特徴を有する糖尿病薬である」¹²⁾ [報1]と評価され、種々の問題点が検討されながら、「審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達し」¹²⁾ [報8]、特別部会に上程され、1999年9月に承認、同年11月に薬価収載された。

その薬理作用についてまず検討する。イ

アザチオプリン	40	クロザピン	42	ベナゼプリル	41
アムロジピン	42	ジルチアゼム	42	ベラパミル	42
アモキシシリン	42	セラペブターゼ	42	ベンラフェキシン	42
アルテプラザー	43	セルトラリン	43	ミコナゾール	43
アロプリノール	40	テガフル	42	メトホルミン	43
イトラコナゾール	41	トログリタゾン	35,43	メフェナム酸	43
インスリン	36	バクリタキセル	41	メルカプトプリン	40
インターフェロンα-2a	44	パラメタゾン	43	リスベリドン	42
HBワクチン	42	パロキセチン	42	リチウム	42
クラリスロマイシン	41,42	ピオグリタゾン	35	リファンピシン	43
グリクラジド	37	フェノールフタレン	41	ワルファリン	43
グリメピリド	41	フルオロウラシル	43		

目次

遅すぎたトログリタゾン(ノスカル)の回収	35
アロプリノールの薬物相互作用：汎血球減少症	40
CAPSULE	40
NPOJIP 設立の報告と記念シンポジウム	44

*特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター (NPOJIP)

表1: ピオグリタゾンの薬理活性発現用量

(経口, mg/kg/日)

薬理活性の内容	薬理活性発現用量
1. 糖代謝改善作用	
・肥満型NIDDM モデル動物 KKA マウス	4.6
WF ラット	1.0
・肥満 モデルラット ZF ラット	3.0
2. 耐糖能改善作用 WF ラット	3.0
ZF ラット	10.0
3. インスリン感受性増強作用	
・外来性インスリン作用増強 WF ラット	3.0
ZF ラット	10.0
・糖取り込み増強	24.5
・肝糖放出抑制および糖利用亢進	3.0
4. 糖尿病性腎症に対する作用	3.0
5. インスリン抵抗性軽減作用の機序☆	
・末梢組織におけるインスリン作用増強	
単離ヒラメ筋	3.0
単離脂肪細胞	3.0
・肝におけるインスリン作用増強	
肝糖代謝関連酵素に対する作用	3.0
・インスリン作用増強発現部位	3.0
・骨格筋 TNF-α 低下作用	3.0

☆ WF ラット使用, WF ラット: Wister fatty ラット
ZF ラット: Zucker fatty ラット

インスリンが関係する反応へのトログリタゾンで確認されている影響は主に³⁾,

- 1) 高インスリン血症のインスリン値の低下,
- 2) インスリン抵抗性を示すラット骨格筋のインスリン受容体のキナーゼ活性の増加,
- 3) ヒトインスリン受容体を発現させたラット細胞の高グルコース状態により惹起されたインスリン受容体キナーゼ活性の阻害を軽減,
- 4) ラット骨格筋に、インスリン存在下でトログリタゾンを作用させると、筋肉細胞内へのぶどう糖の取り込み量と、筋肉のぶどう糖処理量が増加する(乳酸とピルビン酸の総放出量を増加させ、乳酸/ピルビン酸比を低下させているので、これは解糖系が促進されたためと考えられている)。
- 5) マウスで、糖尿病状態で亢進している肝糖新生量を抑制することなどであった。

1), 2), および5)の機序は、ピオグリタゾン(アクトス)でも認められている¹²⁾が、3), 4)の in vitro の実験はピオグリタゾンでは実施されていない。アクトスのパンフレットには、ノスカールのパンフレッ

トには認められなかった TNF-α の関与するインスリン抵抗性に対する作用が想定されている¹³⁾が、この点は、最近トログリタゾンでも認められており^{14,15)}、作用は同様と考えられる。すなわち、これまでのトログリタゾンのインスリン抵抗性改善作用の薬理作用機序として提唱されてきた以上の作用の他に、以下の機序が加わったといえる。

グリタゾン剤は、肥満ラットで増加している TNF-α (インスリン抵抗性の発現への関与が想定されている)を減少させ¹⁴⁾、TNF-α がインスリン受容体基質 (IRS: insulin Receptor Substrate) のチロシン酸化を障害するのを抑制してキナーゼ活性を高めるとされている¹³⁾。

2. 薬理活性が発現する用量

新薬承認情報集¹²⁾によれば、ピオグリタゾンのインスリン抵抗性軽減作用等の薬理活性を裏付ける肥満ラットにおける薬理試験では、一部の試験において 1mg/kg/日で肥満ラットに血糖低下を認めているが、他はすべて経口で 3mg/kg/日の用量で実施されたものである。末梢組織におけるインスリン作用増強(単離ヒラメ筋における作用、単離脂肪細胞に対する作用、

表2: ピオグリタゾンの毒性発現用量

(経口, mg/kg/日)

毒性の内容	安全用量	毒性発現用量
肩甲骨, 鼠径等皮下硬結	<0.23	0.23
耳下腺の脂肪浸潤	0.23	0.91
心肥大・心内腔増大※	0.91	3.6
心重量(絶対&相対)増大※	0.91	3.6
脂肪組織肥大・過形成★	0.91	3.6
脂肪細胞肥大・過形成★骨髄も	0.91	3.6
膵臓脂肪細胞肥大・過形成★	0.91	3.6
大腿骨骨端線の閉鎖	0.91	3.6
胸骨骨量減少, 胸骨形成異常★	0.91	3.6
心肺(絶対&相対)重量増大※	3.6	14.5
精巢(絶対&相対)重量低下※	3.6	14.5
心筋症◆★	3.6	14.5
肺出血巣(57.1mg/kg/日で★)	3.6	14.5
不可逆的肺出血巣	14.5	57.1
骨量減少★	3.6	14.5
大腿骨・脛骨骨端線閉鎖★	3.6	14.5
死亡	14.5	57.1

※コントロール群に比較して、有意の差あり

★4カ月間の回復試験で回復せず

◆単核細胞浸潤, 線維増生, 心筋巣状壊死等

インスリン作用物質に対する作用), 肝におけるインスリン作用増強(肝糖代謝関連酵素に対する作用), 骨格筋 TNF-α 低下作用など、いずれの実験でも、経口で 3mg/kg/日の用量で実施されたものである(表1)。

後で検討するが、この用量で毒性は問題にならないのであろうか、この点を十分に確認する必要がある。

3. インスリンの作用は極めて多彩

しかし、トログリタゾンの作用機序に関して論じた時³⁾にも指摘したが、インスリンの関係した作用はこれだけにはとどまらない。この他、余剰のぶどう糖をグリコーゲンに変換して貯蔵すること、脂肪酸に合成すること、クエン酸回路を進行させぶどう糖からエネルギーを効率よく産生すること、クエン酸回路の途中からアミノ酸に変換し蛋白合成や酵素の合成を促進することなど、糖代謝だけでなく、脂肪や蛋白の代謝にも極めて重要な役割をもっている。

先にも指摘した^{3,7)}が、血糖を低下させ、高インスリン血症患者のインスリン値を低下させたとしても、そのことによって逆に、糖質、脂質、アミノ酸→蛋白質など重

表3: ピオグリタゾンとトログリタゾンの特徴的副作用症状
および臨床検査値異常の出現頻度(%)の比較

	トログリタゾン	ピオグリタゾン	グリクラジド
調査症例数	1204人	1121人	723人
副作用発現症例数(自他覚的)		139人	
(自覚的のみ)	58人		49人
副作用発現件数(自他覚的)		191件	
(自覚的のみ)	71件		77件
副作用発現症例率(自他覚的)		12.40%	
(自覚的のみ)	4.82%		6.78%
発疹等皮膚症状	0.58	0.62	++ 1.94
便秘	0.08	0.45	0.14
腹部膨満感	0.25	* 0.89	+ 0.14
体重増加	0.17	0.36	
低血糖反応	2.99	*** 0.36	
動悸	0.08	0.45	
浮腫	1.16	*** 5.80	+++ 0.14
むくみ		1.43	
浮腫/むくみ	1.16	*** 7.23	+++ 0.14
ALP上昇		0.54	
GOT上昇	0.45	0.72	
GPT上昇	0.54	0.81	0.14
血清ビリルビン上昇		0.18	
γ-GTP上昇		0.64	
LDH上昇	4.98	5.01	
CPK上昇	*	4.45	
カリウム低下		0.09	
カルシウム低下		0.69	0.14
心電図異常		1.99	
心エコー異常		1.42	
血圧上昇	0.08	* 0.64	
心胸比増大		1.58	
赤血球減少	2.43	1.30	
ヘモグロビン減少	3.88	*** 1.30	
ヘマトクリット値減少	2.34	* 0.93	

データはすべて承認時までのものの一部である。検査値異常の分母は症例数とは異なる
空欄は異常がない場合と、単に検査がなされていない場合(*)がある

***: p < 0.001 **: p < 0.01 *: p < 0.05 ピオグリタゾン vs トログリタゾン
+++: p < 0.001 ++: p < 0.01 +: p < 0.05 ピオグリタゾン vs グリクラジド

要な代謝機構全体にむしろ好ましくない影響を与えている可能性がある。実際、トログリタゾンは、乳酸とピルビン酸の総放出量を増加させ、乳酸/ピルビン酸比を低下させていることが報告されているが、同時にインスリン非存在下で約30%、インスリン存在下では約50%酸素消費を増大するデータも報告されていることから、トログリタゾンはクエン酸回路の進行を阻害している可能性があることを指摘した³⁾。ピオグリタゾンについては、同様の実験が実施されていないが、他の性質が同様である点から、ピオグリタゾンでも同様のこと

が起きる可能性は十分にある。後で触れる心肥大の原因との関連を考える場合にも重要なポイントである。

【4】トログリタゾンとピオグリタゾンの臨床的有害面の類似性

新たに承認されたグリタゾン系薬剤のピオグリタゾン(商品名アクトス)も、基本的な薬理作用は全くトログリタゾンと同じである。また、臨床試験における貧血、LDH異常、CPK異常、肝機能障害(GOT、GPT異常)、浮腫等の頻度、動物実験での血漿量増加の結果による心肥大などにつ

いても、同様であった。

表3は、日本におけるトログリタゾンとピオグリタゾンの承認時までの臨床試験における副作用症状および臨床検査値異常の頻度を比較したものである。参考までに、グリクラジドの承認までの副作用症状の頻度および臨床検査値異常の頻度についても表3に記載しておく。

トログリタゾンとピオグリタゾン両者の副作用、および検査値異常頻度のパターンがいかに類似しているか、よく分かると思う。

ただし、浮腫/むくみの頻度がピオグリタゾンで極めて高率であり、血圧上昇が有意に高率であり、心電図異常や胸部比増大などトログリタゾンでは示されていない検査異常が記載されている点異なる。

**【5】薬理活性発現量は心毒性量と同じ
——極めて重大な危険/益比——**

1. FDAはピオグリタゾンは安全というが

現在までのところ、FDAの調査では、トログリタゾンに比較してピオグリタゾンは重篤な肝障害の頻度が低かったとされているが、そのデータは公表されていない。また、浮腫や心不全の発現など肝臓以外の臓器への影響についても未公表であり詳細は不明である。これまでにTIP誌で再三再四取り上げてきた上記の諸点³⁻⁷⁾を考慮しても、ピオグリタゾンについても安全性が保証されているとは決して言えない。

そして、市販前の臨床試験の成績では、肝障害(GOT、GPT異常)の頻度は、ノスカールよりもむしろアクトスの方が多い程である(表3)。また、浮腫の頻度は先に見たようにアクトスの方が大きく、動物実験での浮腫や心毒性の程度も、以下に述べるようにアクトスの方が強く、明瞭である(薬理活性発現用量や臨床使用量と毒性発現量が同等である)。

2. 心毒性は薬理活性発現用量で発現

動物実験において、心肥大が注目され、新薬承認情報集でも多くのスペースを割いてその問題点について議論をし、毒性試験の考察や、メーカーのパンフレットにおいても、多くの説明がなされている。

最も一般的な実験動物であり、ピオグリタゾンの薬理活性「インスリン抵抗性改善作用」が最も詳細に検討されているのがラットであり、そのほとんどの薬理活性は、3mg/kg/日ではじめて発現している(表2)。ピオグリタゾンで特に強調されているTNF-αの活性を抑制してインスリンの抵抗性を弱める作用についても、3mg/kg/日で現

れている。それよりも少ない用量で発現したことは報告されていない。そして大部分の薬理活性の実験はラットを用いて実施されている。

最もよく薬理活性が検討されているラットにおいて、3.6mg/kg/日以上で、心肥大、心内腔の増大、心脂肪組織肥大、皮下脂肪や骨髄の脂肪細胞の肥大、過形成、胸骨形成異常、脾脂肪細胞肥大・過形成が認められ、14.5mg/kg/日以上群で、単核細胞浸潤、線維増生あるいは心筋巣状壊死などを伴う心筋症をみると、肺に出血も認めている(表2)。

また、3.63mg/kg/日以上で骨量の減少も認めている(この所見は人でいえば、骨粗鬆症に相当する)。また、14.7mg/kg/日以上群の心筋症に関しては、4カ月間の回復試験でも消失しない不可逆的な変化であった。57.1mg/kg/日以上群においては、肺の出血巣が4カ月間の回復期においても消失せず、死亡も有意に高頻度に生じていた(雄で9/30 vs 2/30 : p=0.018)

3. 「薬理活性発現用量=毒性発現用量」は再現性あり

—ラットでもイヌでも再現—

当初は無毒性量を予測して設定した3.6mg/kg/日群も無影響量でなかったために、公比4として0.91mg/kg/日群を設けて実験を再度実施した。この結果でも、3.63mg/kg/日で、心重量の増大を認めている。この結果、無毒性量は0.91mg/kg/日であったとしているが、その0.91mg/kg/日の用量においても耳下腺の脂肪浸潤、0.23mg/kg/日以上で肩甲骨間、鼠径および下顎部皮下の硬結を認めており、必ずしも無毒性量とは言えないかもしれない。

また、ビーグル犬でも雄では経口で3mg/kg/日を52週間投与して、赤血球数の減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン値の減少、心重量の増加を認めており、無毒性量は1mg/kg/日であった。

4. 貧血に伴って、髄外造血が亢進

イヌに活性代謝物のM-4を4週間静注したところ、10mg/kg/日以上で心拍数の高値、赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン値の低値、心膜液の貯留および心重量の高値が認められている。すなわち、赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン値の低値や循環血漿量の増加、心重量の増加が、「病的な肥大でない」などといえるものではなく、心膜液の貯留や、肺出血にも現れているように、肺水腫など重篤な合併症をとまうような

重大な病的な変化を意味するのである。

また、赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン値の低値が認められない用量では髄外造血は認められないが、貧血を示す用量で同時に脾臓における髄外造血亢進が認められている。

したがって、貧血についても、血漿量の増加に伴う希釈の結果というような単純なものではなく、実際に貧血が生じていると考えるべきものである。

さらに、この実験では3mg/kg/日でALT(GPT)が有意に高値となっていた。3mg/kg/日の用量は新薬承認情報集では毒性発現量とされていないが、ALT(GPT)が有意に高値となったことは無毒性とは言えないであろう。

以上のように、動物において安全量(無毒性量)ではピオグリタゾンの主要な薬理活性(インスリン抵抗性改善活性)は認められず、毒性が発現する用量ではじめて、認められている。

5. 臨床用量は毒性発現量

ヒトではピオグリタゾンは未変化体が肝臓において種々のチトクロームP450によって代謝され、主に6種類の代謝物ができる。そのうち4種類(M-2, M-3, M-4, M-5)が薬理活性のある活性代謝物でM-2, M-3, M-4に薬理活性があり、M-5は毒性に関して活性のある活性代謝物であるとされる。腹腔内投与による急性毒性の比較では、M-2, M-3は未変化体とほぼ同等、M-4, M-5はやや毒性が弱いとされる。M-4はさらに代謝されてM-3に変化するが、M-4またはM-3とM-2, M-5の相互変換はない¹²⁾ [308]

ピオグリタゾンの薬理活性試験は、すべて経口投与であり、未変化体を使用してin vitroで薬理活性を確認した試験は公表されていない。メーカーに確認したところ実施していないという¹⁶⁾。トログリタゾンでは未変化体による薬理活性試験が多数実施されていることから、ピオグリタゾンで実施していないとは信じ難い。実施したが活性がなかったのではないと思われる。

wister fatty ラット5匹ずつを使用した経口投与試験で血糖降下作用および脂質低下作用に関するED25(血糖値あるいは血漿中トリグリセリド値を25%低下する用量)を未変化体と各代謝物質で調べたところ、血糖低下に関しては未変化体のED25が最も低値(未変化体、M-2, M-3, M-4, M-5でそれぞれ0.54, 0.99, 1.32, 0.93, >3.0)であったが、トリグリセリド低下に関してはM-2が最もED25が低か

った(それぞれ0.43, 0.22, 0.47, 0.53, >3.0)¹⁷⁾。どれも95%信頼区間が示されず、有意の差も示されていない。経口投与による未変化体の薬理活性はこれ以外の試験では1mg/kg/日が最低値で、大部分が3mg/kg/日で始めて認められている。

変異原性や染色体異常等に関するin vitroの試験は多数実施されているが、ピオグリタゾンのインスリン抵抗性軽減作用等に関する薬理活性はin vitroで確認されていない。検索した限りでは、トログリタゾンと比較検討したin vitroの実験^{18,19)}が2編あった。経口投与による薬理作用の種類はピオグリタゾンとトログリタゾンはよく類似しており、活性はピオグリタゾンがトログリタゾンより約10倍強い。ところが、in vitroの実験では、一つ¹⁸⁾は30倍の濃度でもトログリタゾンと同等の活性(ATP感受性K⁺チャンネル活性への影響)がなく、もう一つ¹⁹⁾は10~20倍で始めてトログリタゾンと同等の活性(バゾプレッシンによる血管平滑筋細胞内へのCa⁺⁺流入の抑制)が得られている。

ピオグリタゾンの未変化体自体の薬理活性がない場合には、in vitroでの変異原性や染色体異常に関する試験などは無意味である。トログリタゾンと同じような未変化体による薬理試験が実施されていないとすれば、承認時の薬理試験、特殊毒性試験としては不完全である。

また、今回の論文をメーカーに提示して文書によるコメントを求めたが、「特別のコメントはない」との回答を口答で得た¹⁶⁾。

したがって、未変化体は薬理活性はないものと考えて論を進める。

ヒトにおいてはピオグリタゾンの活性代謝物の曲線下面積(AUC_{0-48h})は、未変化体のAUC_{0-48h}の3倍(健常男性)~4倍(高齢者)である¹²⁾ [p293]。

一方、動物(ラット)での活性代謝物の曲線下面積は、未変化体のAUC_{0-48h}の合計の0.7倍であった¹²⁾ [p309]。

1日30mg(0.6mg/kg/日)使用者の初回投与時の未変化体のAUC_{0-48h}は14.9μg·h/ml(健常男性、以下AUCの単位省略)、活性代謝物は49.0¹²⁾ [p293]、であった。また9日後(新薬承認情報集ではこれを定常状態としているが、動物実験の結果などから見て真に定常状態かどうかは不明)では、未変化体15.3、活性代謝物57.5¹²⁾ [p293]、であった。

一方、ラット3.63mg/kg/日群(40日目)の未変化体のAUC_{0-24h}は雄で65.5、雌で42.1であった¹²⁾ [p182](ただし、AUC_{0-24h}とAUC_{0-48h}ではほとんど差はない)。

したがって、ラット3.63mg/kg/日群での活性代謝物のAUC_{0-48h}は30~46と推定される、ヒトに1日30mg使用時の活性代謝物のAUC_{0-48h}(=57.5)の方が大きい。

6. 一生使用する薬剤の安全性として不適格

糖尿病に使用する薬剤は一生にわたって使用することが予想される。したがってその安全性は、ラットなど一般的な動物での無毒性量のせめて50倍できれば100倍程度は欲しいところである。心疾患は糖尿病患者の重要な死因の一つである。まず心臓に毒性が現れるような薬剤は、糖尿病の治療に使用できない。

このように動物実験の確実な中毒量と臨床用量が同じであり、しかもその毒性が最も予防したい臓器である心臓に現れるのでは、決して使用することができない。

【6】心肥大や心筋症は病的変化である

一心毒性発現を問題なしとする

奇妙な理由—

新薬承認情報集¹²⁾[p161]では、「ラットの高用量を用いた52週試験では、高度の心肥大の持続による二次的変化と考えられる胸水貯留、両側性心房肥大および肺重量の増加を主徴とする心機能障害の兆候および、線維増生および心筋梗塞の巣状壊死が14.5mg/kg/日以上群の雄および57.1mg/kg/日以上群の雌で認められた」としている。さらに続けて、メーカーは、「心重量の高値の成因については、別途、心エコーなどにより詳細な解析をおこなった結果、循環血漿量の増加に起因する継続的な心臓への容量負荷によることが判明し、本薬による心肥大は適応あるいは代償性の変化と考えられた」とし、貧血も、循環血漿量の増加に起因した二次的な変化と考えるとしている¹²⁾[p161]。

このように、メーカーでは浮腫、貧血、循環血漿量の増加、心肥大、不可逆的な心筋症、心筋巣状壊死、肺出血など、一連の種々の毒性変化に対して、楽観的な見方を貫いている。しかし、心肥大が容量負荷による代償性の変化であったとしても、事実上、それが持続して最終的に胸水貯留、両側性心房肥大、肺重量の増加、肺出血まで起こし、心臓自体も線維増生および心筋の巣状壊死などを生じ、回復試験でも回復しない不可逆性の変化を起こしている。

学術雑誌への論文の形式になっていないために、心重量や巣状壊死の程度について、定量的な記載が全くなされていない。しかし、死亡に関しては明らかに用量反応関係があり、毒性所見に関して定性的に

は用量反応関係があるように見え、肺出血等重篤な変化は不可逆的である。

臨床用量の4倍(14.7mg/kg/日)がかかるように1年間投与で、死亡が増加しない量である。この実験は、あくまで52週間(1年間)投与した実験にすぎない。ラットの寿命は約2年であり、1年といえば、人であればせいぜい40歳程度に過ぎない。

生涯使用し続ける薬剤は、2年間の慢性毒性で安全性が確認されるのが望ましい。死亡につながる可能性のある肺出血のような重篤な病変が認められている場合には、投与期間を延長して観察する必要がある。

14.7mg/kg/日では死亡率は増加しているわけではないが、肺出血を認めている。したがって、さらに1年間ピオグリタゾンを使用し続けたならば、肺出血等が不可逆的となり、この用量でも死亡が増加する可能性は充分にありえよう。

【7】インスリンによる浮腫も有害な反応である

1. 重篤な副作用「浮腫」

メーカーのパフレットには、重篤な副作用の解説として、「重篤な肝障害」に関する注意の次に、浮腫についての注意があげられている。

ヒトでは臨床試験において、浮腫/むくみは1日15mg~45mg 使用者全例平均で7.3%(82/1121)、女性(平均10.8%)、1日30mg以上、糖尿病性合併症例(8.2%)で多い傾向がある。女性では、1日15mg使用者では3.4%であったが、30mg使用者では14.1%、45mg使用者では13.3%であった。使用者は30mgでも副作用がなかった人に増量がされているために用量反応関係を分析するには不適切である(実際よりも低い目に出るはず)が、それでも13.3%に出現している(HbA1cの下降量も15mg群では0.8、30mg群では1.5、45mg群では1.4と、浮腫の出現によく似た用量反応関係であった)。

2. 「重篤」であるのになぜ承認されるのか

このように動物実験でも認められ、ヒトでも高頻度に出現し、心毒性の原因と考えられる浮腫は、重大な副作用と考えるべきであり、メーカーもそのような認識のもとに、パフレットにも「重大な副作用の解説」という項目を設け、「アクトスを処方戴くに際して」と題して以下のように解説している。

「重篤な心疾患には慎重に投与すること。浮腫が現れた場合には減量あるいは投与を

中止し、それでも改善しない場合はフロセミドなどループ利尿剤の投与を考慮すること」などを趣旨とする注意が述べられている。

浮腫の原因としてメーカーは、インスリンとの類似性を主張している。すなわち、アクトスがインスリンの感受性を増強し、腎尿細管Na⁺-K⁺-ATPase活性を増強し、尿細管におけるナトリウムおよび水分の再吸収の亢進というインスリンの生理作用により循環血漿量が増量し、浮腫が生じるとされている。

3. インスリンによる浮腫も不都合な反応

メーカーのこの説明は、インスリンでも生じることを強調することにより、浮腫が不都合な反応であるとの印象を弱める役割をしているようにみえる。

インスリンによる浮腫の発生は、血糖コントロールの非常に不良な患者に対して大量のインスリンを使用して急速に正常血糖値にコントロールした場合、網膜症の急激な悪化などととも生じる有害な反応として発現するものである²⁰⁾。インスリンを減量して低血糖反応などが生じないようにすることによって浮腫は消失している²⁰⁾。したがってこの反応は、長期間高血糖状態に順応してきた生体が急に血糖値が低下したことにより絶対的・相対的な低血糖状態を生じることによって起きるものと考えられる。

このように、浮腫はインスリンの好都合な反応ではなく、インスリン過剰に伴う不都合な反応(adverse reaction)である。

相対的な低血糖状態でも、血糖値をより生理的な値に回復するための代償的な反応としてカテコラミンやステロイドホルモンなどが放出され、血圧が上昇するとともに、腎血管や末梢血管が収縮し、腎血流量が減少することも、尿量の減少には関係するはずである。このような相対的な低血糖状態は、ピオグリタゾンでも生じていることを考えておくべきであろう。

そのためには、肥満動物実験で、ピオグリタゾン使用群と非使用群とで、カテコラミンを測定し、比較すべきだろう。

心疾患は糖尿病の重篤な合併症である。ヒトでの投与量と同じ用量で動物に最初に現れる毒性が心毒性なら、最終的に長期に使用して心疾患など糖尿病による合併症を減らし、死亡率を低下させることを真のエンドポイントとする糖尿病の長期治療薬剤としては失格である。

【8】臨床試験で心疾患が報告されている

実際に臨床試験において、ピオグリタゾン

ンとの関連が否定できない重篤な有害事象として、心筋梗塞が2例、不整脈1例、うっ血性心不全4例など心疾患がアメリカでは報告されている¹²⁾ [p590]。一方、日本でも重篤な有害事象として脳梗塞2例、眼底出血1例、動悸1例、心筋梗塞死亡1例、腹水貯留死亡1例などが報告されている¹²⁾ [p587]。日本のこれらの有害事象例は関連が否定された例としてあげられているが、これまでに検討してきた動物実験の結果などから考察すればむしろ積極的に関連があると考えるべきものである。この他、食道癌1例、子宮癌等も報告されている(臨床試験における重篤な有害事象の解析等に関しては、次号以降に詳細に論じる予定である)。

【結論】

トログリタゾン(ノスカル)は製造承認取り消しをし、ピオグリタゾンも使用中、製造承認取り消しをすべきである。

【まとめ】

FDAの勧告に同意して、アメリカでトログリタゾンが自主回収されることになった。これを受け三共株式会社は翌日の3月22日ノスカールの自主回収を決定し、各医療機関に通知した。1997年12月の重篤な肝障害の報告以来、相次ぐ危険情報から、リスクは益を上回ることが十分に予測され、TIP誌で再三再四取り上げたように、早急に中止すべきと考えることは容易であった。

マスコミがセンセーショナルに危険性を書き立てるので処方困難になったとのワーナーランバート社の説明は説得力に欠けるが、安全な代替薬剤があるから肝臓への毒性がより強いトログリタゾンを中止するとのFDAの理由も問題である。

日本でも1999年11月からグリタゾン系薬剤のピオグリタゾン(商品名アクトス、武田薬品)が薬価収載された。この物質も基本的な薬理作用は全くトログリタゾンと同じである。肝臓への影響はトログリタゾンよりも少ないとされるが、動物試験での投与量制限因子である心毒性が薬理活性発現用量で発現し、血中濃度(AUC)が臨床用量と動物の毒性発現用量で差がない。つまり、臨床用量は確実な毒性発現用量と判断される。さらに血中濃度から見て臨床用量と同レベル(経口で3.6 mg/kg/日)以上を一年間投与して膀胱癌が生じており、発がん性も認められている。

臨床試験における貧血、LDH異常、CPK異常などはトログリタゾンと同等以上で

ある。浮腫の発現機序としてインスリンとの類似性が主張されているが、浮腫はインスリンの過剰使用に伴う有害な反応である。

心疾患は糖尿病の重篤な合併症であり、臨床用量でまず始めに現れる害が心疾患や痛であるなら、長期に使用して心疾患など合併症を減らし、最終的に死亡率を低下させることを真のエンドポイントとする糖尿病の長期治療薬剤としては失格である。

実際に臨床試験において、ピオグリタゾンとの関連が否定できない重篤な有害事象としてうっ血性心不全4例や心筋梗塞3例(うち1例死亡)、腹水貯留死亡、脳梗塞をはじめ循環器疾患が多数報告されている。

トログリタゾン(ノスカル)は製造承認を取り消し、ピオグリタゾン(アクトス)も使用中、製造承認取り消しをすべきである。

参考文献

- 1)各新聞報道
- 2)三共株式会社の医療機関への「ノスカル販売中止のご連絡」2000年3月22日FAX
- 3)浜六郎 TIP「正しい治療と薬の情報」13:

13-17,1998

- 4)浜六郎 同上 13: 35-38,1998
- 5)浜六郎 同上 13: 51,1998
- 6)浜六郎 同上 13: 77,1998
- 7)浜六郎 同上 14: 40-42,1999
- 8)http://www.warner-lambertcom/press/release.asp
- 9)山梨日報(共同通信)2000年3月23日
- 10)読売新聞 2000年3月23日
- 11)http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00721.html
- 12)塩酸ピオグリタゾン〔アクトス錠15錠30錠〕、新薬承認情報集、平成11年、No 11(日本薬剤師研修センター)
- 13)武田薬品工業株式会社、アクトス錠パンフレット、2000年3月
- 14)Miles PD et al. *Diabetes* 46: 1678-83, 1997
- 15)Fukuzawa M et al. *Biochem Biophys Res Commun* 258: 431-5,1999
- 16)武田薬品、医薬学術部
- 17)Sohda T. et al *Chem Pharm Bull* 43: 2168-2172, 1995
- 18)Sunaga Y et al *Europ J Pharmacol*, 38: 71-76, 1999
- 19)Asano M et al *Brit J Pharmacol* 128: 673-683, 1999
- 20)Dukes Nmg(ed): *Meyler's Side Effects of Drugs Annual* 11, 1987 Elsevier, Amsterdam, 1987

アロプリノールの薬物相互作用：汎血球減少症 アザチオプリンやメルカプトプリンとの併用に注意

* Pancytopenia due to the interaction of allopurinol with azathioprine or mercaptopurine.

** Prescrire International 9(46): 50, 2000.

アロプリノールはアザチオプリンやメルカプトプリンの血液毒性を増強し、汎血球減少症のリスクを高める

アザチオプリンを数年来使用していた患者にアロプリノールを投与したところ、2カ月で汎血球減少症をきたした症例が報告されたことから、ニュージーランドの副作用モニタリングネットワークでは、医療専門家に両剤の併用に関する警告を発した¹⁾。

重篤な汎血球減少症

これまでもアロプリノールとアザチオプリンの併用による汎血球減少症は、多くの報告がある(註a)²⁻⁴⁾。その多くは、臓器移植後の拒絶反応防止や自己免疫疾患の治療を目的として長年にわたってアザチオプリンを使用していた患者である。たまたまアロプリノール治療を開始すると、数週後に貧血(易疲労、息切れ、狭心症等)や好中球減少(発熱、感染、菌血症)を示唆する臨床症状が徐々に出現する。また、アザチオプリン治療中のルーチンの定期検査で汎血球減少に気づかれる例もある(註b)。血小板系よりも白血球・赤血球系の方が障害されやすい(註c)。

ときには輸血が必要となるほどの重篤な貧血や、重篤な感染症のため抗生物質の投与が必要となるケースもある。多くの例は、これらの治療を中止すれば数週で徐々に快復する。しかしオーストラリア連邦モニタリングシステムでは致死的结果に終わった1例も報告されている。

同様なケースは、メルカプトプリンとアロプリノールの併用でも報告されている^{5,6)}。

併用を避けること

すでにアザチオプリンやメルカプトプリンを使用中の患者にアロプリノールを投与する場合は、その危険対便益比をよく考える必要がある。

無症候の高尿酸血症があったからといって、尿酸降下剤による特別な治療を要するわけではない⁷⁾。もし結石や痛風発作があったとしても、アロプリノールの代替療法として食事療法や水分摂取の増量などが考えられるし、尿路結石に対しても尿のアルカリ化剤を使うことができる。慢性痛風に対しては食事療法や尿酸排泄剤の使用