

ピオグリタゾン(アクトス)は中止を!!

心不全より危険な心筋梗塞も起こす

*浜 六郎

【まとめ】

塩酸ピオグリタゾン(アクトス, 武田薬品工業)は, 本誌4月号¹⁾でとりあげ, 「トログリタゾン(ノスカル)よりも危険が大きいので中止すべき」と結論した物質である。1999年12月から発売後, 合計5人に心不全が発病したり悪化したため, 心不全患者に使用しないよう警告する緊急情報が10月5日出された²⁾が, 問題は可逆的な心不全だけではない, 糖尿病用薬剤の最終目的は, 心血管障害, 腎, 網膜症を予防し, 快適に寿命を延ばすことだが, ピオグリタゾンは, 心不全や心筋梗塞, 不整脈など心疾患を増加することはほぼ間違いない。動物で血糖を低下する用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, しかも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倍量を越える量で死亡率が増加した^{1,3)}。臨床試験でも心疾患系の異常を高率に認めた。長期臨床試験の対象者 321人中, 重篤に分類された心疾患は心筋梗塞で使用した1人だけであったが, 中等症に分類されたもののうち, 心筋梗塞が1人あり, 潜在的な心不全の可能性のある心胸比増大8人, 心エコー異常3人, 労作時呼吸困難1人, 中等度に分類された動悸1人, 心房細動やWPW症候群など心電図異常7人, 合計22人(6.85/100年)が中等症に分類されるべき心疾患系有害事象であった。

ピオグリタゾン, トログリタゾン, アカルボース, エパルレスタットの臨床試験のプラシーボ群およびアカルボースとエパルレスタットの使用者を対照とした対照患者での心疾患系有害事象発症率0.3/100人年(599人年中, 心筋梗塞死亡1人, 心不全1人, 合計2人)と比較すると, 有意に多かった($p = 5.45 \times 10^{-8}$)。心疾患以外の重篤な有害事象に関しては, ピオグリタゾン2.80/100人年, 対象患者では2.84/100人年, トログリタゾンでも2.99/100人年であり, 差は認められず, 内容としてもグリタゾン系で痛の頻度が有意に高かったこと, 消化性潰瘍が多い傾向があったこと以外, 差は認めなかった。中止となったトログリタゾンでも, 長期試験での重篤な心疾患系有害事象は4/347人年(1.2/100人年)であり, ピオグリタゾンの方が対照群よりも心疾患系の有害事象が多い傾向($p = 0.054$)が認められている。血圧上昇はトログリタゾンでは0.08%であるが, ピオグリタゾンでは0.64%で報告され, グリクラジドでは報告されていない¹⁾。心電図異常や心エコー異常はトログリタゾンでは報告されていなかった。

これらの比較は, ランダム化比較試験による比較ではないので, あくまでも参考だが, 動物実験(毒性試験)の結果も含めて総合的に考察すれば, ピオグリタゾンはトログリタゾンよりもさらに心臓には「危険」な物質と言えよう。

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た。また, 医薬品・治療研究会(TIP誌)およびNPO医薬ビジランスセンター, それに薬害オンブズパースンでも中止・回収すべきとの見解をまとめて10月10日要望書を提出した。

緊急情報で「心不全が禁忌」となった

塩酸ピオグリタゾン(アクトス, 武田薬品工業)は, 本誌4月号¹⁾でとりあげ, 「トログリタゾン(ノスカル)よりも危険が大きいので中止すべき」と結論した物質である。1999年12月から発売後, 合計5人に心不全が発病したり悪化したため, 心不全患者に使用しないよう警告する緊急情報²⁾が10月5日出された。

しかし, 問題は可逆的な心不全だけではない。本当の危険性は, 心筋梗塞など不可逆的な心臓への悪影響である。

糖尿病用薬剤の最終目的は, 心血管障害, 腎, 網膜症を予防し, 快適に寿命を延ばすことであり, 予防したい心血管系に対して重大な影響を及ぼすとすれば, このような物質は糖尿病の薬とは言えないはずである。今回は主に動物実験の結果について検討を加えたが, 今回は主に臨床試験における心血管系への有害事象を中心に詳細に検討したい。

毒性が現れる量でしか血糖が降下しない

本年4月の本誌^{1,3)}で詳細に紹介したが, ここでは簡単に触れるにとどめる。承認根

拠論文等を徹底的に検討した結果, ピオグリタゾンは毒性が現れる量でしか血糖が降下しないことが判明した。つまり, 動物(ラット)に血糖降下作用を示す量(3.0mg/kg/日)と同等のレベルの用量(3.6mg/kg/日)を1年間投与すると, 心肥大や骨の異常(骨量減少, 骨形成不全)を生じ, そのわずか4倍量(14.5mg/kg/日)以上で, 心筋の壊死を含む心筋症や肺出血が現れ, しかも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倍量を越える量(57.1mg/kg/日)以上で死亡率が増加した。

臨床試験ですでに心不全や心筋梗塞が報告出現

今回厚生省の指示で出された緊急情報では, 治験段階では心不全は認めなかったとしている²⁾が, 新薬承認情報集によれば, 臨床試験ですでに心疾患系の異常が認められている。海外のデータ(米国)では, うっ血性心不全(4人)や心筋梗塞(2人), 不整脈(1人)が認められている³⁾。

塩酸ピオグリタゾンはアメリカでは1999年4月に承認され, ヨーロッパでも2000年6月にEMA(European Agency for Evaluation of Medicinal Products)が, 承認は妥当との答申を行った⁴⁾。EMAでは, 「ピオグリタゾンの利点は, 現在ある経口血糖降下剤の単独療法ではコントロール不十分, あるいはSU剤とメトホルミンとの併用ができない糖尿病患者の血糖値とHbA1cを低下させる点にある。頻度の高い副作用は体重増加や浮腫, ヘモグロビン値の低下などである。提出された品質, 安全性, 有効性のデータから, リスクより利益のバランスが優れていたと考えられたので, 販売の許可は妥当であろう。」としている⁴⁾。しかし, また, 「長期の心血管系に対する安全性の問題は, 別途臨床試験が必要であろう。」⁴⁾と, 危険/益比のバランスの判断はあくまでも短期の血糖値に対するよい結果だけで判断していることを明瞭に記載している。

日本では, 臨床試験論文や新薬承認情報集³⁾の記載内容は極めて不完全であるが, その記載内容から有害事象をある程度推察することができる。ピオグリタゾンを使用した場合に生じる心血管系の重篤に分類された有害事象は以下のとおりであった。

試験物質との関連が否定されない重篤な有害事象として呼吸困難1人, 「治験薬との関連が否定された重篤な有害事象」として, 心筋梗塞による死亡1人, 動悸のためニトログリセリンを舌下し入院した1人

* NPO 医薬ビジランスセンター

表1 糖尿病用薬剤の有害事象(臨床試験論文の比較)

人数・期間(人年) 有害事象	1 ※	2	3	4	5	6
	Pio群 321 件(%)★	PEA群 599 件(%)	P群 197 件(%)	EA群 403 件(%)	T群 402 件(%)	Pio+T群 723 件(%)
死亡	2(0.6)	1(0.2)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)◆
悪性腫瘍	3(0.9)*	2(0.3)	2(1.0)	0(0.0)	4(1.0)	7(1.0)*
心疾患(重篤)	1(0.3)	2(0.3)*	1(0.5)*	1(0.2)	4(1.0)	5(0.7)
心筋梗塞	1 *	1	1	0	0	1 *
心不全(心胸比5% 以上増加例を含む)	0	1	0	1	0	0
狭心症悪化	0	0	0	0	2	2
呼吸困難・喘息	0	0	0	0	2	2
血管障害関連	1(0.3)	4(0.7)	0(0.0)	4(1.0)	2(0.5)	3(0.4)
脳梗塞, 片麻痺	1	2	0	2	2	3
頭蓋内出血	0	1	0	1	0	0
痴呆の急速な進行	0	1	0	1	0	0
胃・十二指腸潰瘍	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.5)	3(0.4)
感染症(肺炎, 虫垂炎等)	2(0.6)	5(0.8)	4(2.0)	1(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
胆石	1	1	0	1	1	2
その他						
急性肝炎	0	1	0	1	0	0
大腿骨頸部骨折	0	1	0	1	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1	1
汎血球減少症	0	0	0	0	1	1
膝関節内出血	1	0	0	0	0	1
安全度判定不能	0	2	0	2	0	0
合計	10(3.1)	18(3.0)	7(3.6)	11(2.7)	15(3.7)	25(3.5)

※1~5群相互の間ではいずれも有意の関連はなかった。 ★件数/100人年

* 死亡例と重複している

◆Pio+T群(ピオグリタゾン+トログリタゾン)は, EA群(エパルレストアット+アカルボース)との間に有意の関連があった(Fisherの直接確率法で $p=0.0445$)

(動悸との症状に分類)であった。このうち、半年以上の長期臨床試験の対象となった患者に生じたのは、心筋梗塞で死亡した例1人のみであった。

ところが、中等度に分類された心血管系の有害事象として、心電図上の心筋梗塞所見(心電図異常として分類)が1人認められているが、これを自覚症状がないとして、中等症に分類している。心胸比増大も5%以上の増大を認めた例が3人あった。浮腫に伴い発作性心房細動を認め労作性呼吸困難症状を呈した人が1人いたがこれも中等症に分類されていた。狭心症(胸部圧迫感)症状が悪化した1例も本来重篤に入れるべき有害事象が中等度に分類されていた。

本来重篤な有害事象とは、ある薬剤(試験物)が使用された後で生じた重篤で有害な事象(event)であり、本来、使用した薬

剤(試験物)との因果関係があるなしにかかわらず、否定できないものとして報告するべきものである。「有害事象」は試験物質とイベントとの関連が否定できないからこそ、有害事象として収集して検討するのである。「有害事象」と「関連が否定された」ということは論理的に相いれない概念である。

プラシーボや他薬剤使用例に比して心疾患頻度は高い

本来、ピオグリタゾンは肥満型でインスリンが過剰に分泌され、食事療法をしても軽快しない合併症のほとんどない糖尿病が適応となるはずであり、そのような患者で、臨床試験段階で心筋梗塞や心不全が簡単に生じることは考え難いことではあるが、これらの重篤な有害事象が出現した例では、もともと糖尿病性網膜症や腎症、高

血圧症などを合併した人も多い。したがって、ピオグリタゾンを使用しなくともこれら有害事象が生じる可能性は否定できない。

そして、ピオグリタゾンの心毒性が人にも現れるとすれば(とくに心筋梗塞や狭心症、心電図への影響やもともと心不全のない人に心拡大など)、長期に使用してはじめて出現するはずである。そこで、ピオグリタゾンに関しては、長期臨床試験の対象者のみをとりあげた。

プラシーボ患者(P群)については、ピオグリタゾン、トログリタゾン、エパルレストアット、アカルボースのプラシーボ対照臨床試験論文に記載されたプラシーボ使用患者を用いた。また、上記の臨床試験のうちエパルレストアット、アカルボースについては、心への影響はほとんど考えられないので、これらが使用されていた患者(EA群)も対照群(C群)の患者群に入れて解析した。さらに、トログリタゾン(T群)についても参考として比較した。

臨床試験論文では、不適格例や脱落例として扱われていても、それが、試験物を使用した後で生じていた場合には、重篤な例は有害事象として見つかった。また、安全度が判定不能などとされていた場合にも、有害事象として扱った。たとえば、エパルレストアットでは使用開始4日目に急性肝炎が判明したが、この例も有害事象に入れた。アカルボースの臨床試験では安全度が判定不能とされた例が2例あったが、これらも有害事象として入れた。

分母は、使用期間を合わせるため、使用人数に使用期間を乗じて人年で表わした。統計的解析は、カイ2乗検定を行い(分子が5以上)、分子が2~4の場合はYatesの補正を行い、分子が0~1の場合はFisherの直接確率法を用いた。

集計した結果は表1に示すように、重症に分類された心疾患に限ると、ピオグリタゾン(Pio群)、プラシーボ群(P群)、エパルレストアット+アカルボース(EA群)、プラシーボ+エパルレストアット+アカルボース(PEA群)のいずれの間にも、どの系統の有害事象の頻度も有意の差は認められなかった。しかし、グリタゾン剤としてピオグリタゾンとトログリタゾンを合計した場合(Pio+T群)には、EA群との間に有意の関連が認められた(Fisherの直接確率法で $P=0.0445$)。

しかし、心筋梗塞の心電図所見が認められる例を中等症に分類したり、発作性心房細動を認めた例も中等症に分類し、WPW症候群の発作を起こした例は中等症にも

表2 心疾患系の有害事象(重症および中等度症以上に分類されるべきもの)

	1	2	3	4	5	6
	Pio群	PEA群	P群	EA群	T群	Pio + T群
人数・期間(人年)	321	599	197	403	402	723
有害事象	件(%)★	件(%)	件(%)	件(%)	件(%)	件(%)
心疾患有害事象	22(6.8)◆	2(0.3)	1(0.5)	1(0.2)	4(1.0)	26(3.6)
心筋梗塞	2	1	1	0	0	2
狭心症(悪化)	0	0	0	0	2	2
心不全(心胸比5%以上増加を含む)	8	1	0	1	0	8
心エコー異常所見	3	0	0	0	0	3
呼吸困難・喘息	1	0	0	0	2	3
動悸	1	0	0	0	0	1
心電図異常 (心房細動 WPW症候群など)	7	0	0	0	0	7

★件数/100人年

◆Pio群とPEA群との間の比率の比較 $p = 5.45 \times 10^{-8}$

分類しないなど、全体として、軽症に分類する傾向が多く認められた。

そこで、少なくとも中等症に分類すべきではないかと考えられる心疾患系の有害事象を表2にまとめ、他の薬剤と比較した(この他にも血圧上昇もあったが省略)。

合計の心疾患系の有害事象は、アクトスで22人(6.8/100人年)、対照とした患者群で0.3/100人年であり、P値は 5.45×10^{-8} という極めて小さい値であった。トログリタゾンと比較しても、ピオグリタゾンの心疾患系有害事象の頻度は高かった。

平均的に見ても、半年以上ピオグリタゾンを使用した患者で、増加分は少ないとはいえ、心胸比は有意の増加を示し($0.48 \pm 0.048\% \rightarrow 0.489 \pm 0.051\% ; p = 0.022$), 拡張期左心室直径の有意な増加を認めている($45.86 \pm 5.85\text{mm} \rightarrow 46.59 \pm 4.43\text{mm} ; p = 0.007$)。したがって、このような心への長期的負荷が、不整脈や心筋梗塞、狭心症の発症を招く可能性は高いとみるべきであろう。

ランダム化比較試験による比較ではないので、あくまでも参考ではあるが、これほど他の糖尿病用の薬剤と顕著な差がある場合、実際にピオグリタゾンでは心疾患のイベントを起こすと考えておくべきであろう。

このように心疾患の頻度に著しい差があり、悪性腫瘍についても、グリタゾン剤として見た場合、他の薬剤よりも頻度が高くなる可能性があり、動物実験での用量依存的な毒性が薬理活性発現用量で出現していること、慢性毒性の中毒量で得られる血中濃度はヒトの臨床用量での血中濃

度とほぼ等しいことなどから判断して、もはや、これらの心疾患系有害事象はピオグリタゾンによるものと判断すべきだろう。また、動物実験で膀胱痛が多かったことを考えると発がんについても可能性が高いことを考慮して、速やかに対策を講じる必要がある。

治験段階に判明していなかったのは「関連を否定」したから

厚生省や製薬企業では、ピオグリタゾンによる心不全は「治験段階では判明していなかった」としている。これほど明瞭な差があり、これほど多数の心疾患系の害反応を認めているにもかかわらず、なぜ「治験段階では判明していなかった」と主張するのだろうか。答えは簡単である。治験段階の心筋梗塞や心不全など、関連が強いと考えるべき重篤例を「関連が否定された有害事象」とか「中等症」に分類し、厚生省も中央薬事審議会でもその処理を適切と評価し、新薬として承認して市販したためである。

ソリブジン事件の教訓は全く生かされていない

抗ウイルス剤ソリブジンはフルオロウラシル剤と併用して重篤な骨髄障害を起こし7年前市販直後に15人が死亡して中止となった。臨床試験中に、動物実験でも確認されたのと同じ骨髄抑制で3人が死亡したが、これらを「関連不明」などとして副作用例から除外し、危険性を過小評価して市販されたからである。

ピオグリタゾンのケースも、このソリブ

ジン事件当時の危険性評価の考え方と全く変わっていない。「関連不明」が使いにくくなった今、「関連を否定」し、「重症度」を軽く分類するなど、いろいろの手法が試みられている。

さらに今回、エパルレスタットやアカルボースの臨床試験を見ていて気付いたことは、解析から脱落させている例の中に、使用直後に重篤な反応のあった例(たとえば白血病になった例や使用4日目に急性肝炎を起こした例など)が相変わらず多いことである。

臨床試験論文を読む際にはよほど細心の注意が必要である。

中止・回収しなければならぬ

私達は、本年4月にピオグリタゾンを中心・回収し、製造承認も取り消すべきと主張したが、確実に起こると予測した心不全が今回5人報告されたことから、心筋梗塞など不可逆的な害、不整脈等に関しても、必ず起こるものと予測する。

また、発がん性や消化性潰瘍についても相当可能性が高いと考えておくべきである。

このため、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ビジネス研究所として要望を提出した。また、医薬品・治療研究会(TIP誌)およびNPO医薬ビジネスセンター、それに薬害オンブズパーソンでも中止・回収すべきとの見解をまとめて10月10日要望書を提出した。

糖尿病は食事療法や運動療法、インスリンの適切な使用が基本である。ピオグリタゾンは急に中止しても何ら不都合はない(もしも急速に上昇するなら、それはもともとインスリンの適応であったと考えるべきである)。

危険な物質の承認を日本から排除するため、危険性の評価方法を根本的に見直し、評価結果を見直さなければならない。そうしなければ日本の新薬は安心して使用できない。医師自ら使用しないことは基本的に大切なことであるが、関係者のさらに適切な判断を期待する。

参考文献

- 1) 浜 六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」15: 35-40, 2000
- 2) 武田薬品工業, 緊急安全性情報「アクトス錠(塩酸ピオグリタゾン)投与中の急激な水分貯留による心不全について, 2000.10.5
- 3) 塩酸ピオグリタゾン(アクトス錠15, 錠30), 新薬承認情報集 No 14. 平成11年(日本薬剤師研修センター)
- 4) <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/Opinions/183500en.pdf>