

2000年10月10日

厚 生 省 御 中  
武 田 薬 品 工 業 株 式 会 社 御 中

## ピオグリタゾン（商品名アクトス）について 販売中止と回収の緊急命令発動等を求める要望書

薬害オンブズパースン会議 代表 鈴木 利 廣  
〒160 0004 東京都新宿区四谷1丁目2番地伊藤ビル3階  
Tel03(3350)0607 Fax03(5363)7080 <http://www.yakugai.gr.jp>

### 【要旨】

ピオグリタゾン（アクトス）には、これまでに公表されているデータを検討しただけでも次のような危険性があることは明らかです。

きわめて重大な心毒性がある。

販売中止された類似薬トログリタゾン（ノスカール）と同様の肝毒性がある。

発がん性を否定できない。

ピオグリタゾンにより血糖値を下げることで、運動療法、食事療法の追求が充分になされないおそれもあり、糖尿病治療薬としての有効性・必要性について疑問があります。

そして、市販後にピオグリタゾンの使用により心疾患が悪化した症例が5例報告されていたことが、10月5日公表されました。

武田薬品工業株式会社は、厚生省の指導に基づき緊急安全性情報を発信し添付文書改訂で対応しましたが、心不全患者・心不全既往者には投与しないだけで、心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患のある患者には慎重投与という不十分きわまりない対応です。このような対応では、被害を防止することはできません。

薬害オンブズパースン会議は、ピオグリタゾンを使用することにより患者が受ける利益と危険性とを比較考量した結果、本薬剤の販売を速やかに中止し回収すべきであるとの結論に達しました。

## 要 望 の 内 容

- 1 厚生省に対し、武田薬品工業株式会社が製造販売するピオグリタゾン（商品名アクトス）の販売中止と回収を内容とする緊急命令を発動するよう求めます。
- 2 武田薬品工業株式会社に対し、貴社が製造販売するピオグリタゾン（商品名アクトス）の販売中止と回収を求めます。

## 要 望 の 理 由

### 1 はじめに

ピオグリタゾン（アクトス）は、日本では、1999年12月から、2型糖尿病治療薬として販売されています。2000年3月に製造販売が中止された類似薬トログリタゾン（ノスカル）に替わり、医療現場で使用されています。

### 2 危険性

#### (1) 心毒性

##### 浮腫

ピオグリタゾンの主な副作用は、浮腫です。臨床試験で、7.3%に認められています。特に女性では10.8%と高率です。

このように高い頻度で浮腫が発生することは、重大な心毒性を引き起こす危険性があることを示しています。

##### 動物実験

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ありません。

##### 日本での臨床試験

日本での臨床試験において、重篤な有害事象として、心筋梗塞2例（うち1例死亡）、呼吸困難発作2例、心胸比増大3例、脳梗塞2例をはじめ循環器疾患が9例（2.4%）報告されています。

すなわち、本薬剤の日本での臨床試験では、約半年以上使用した370人のうち、2人が心筋梗塞を起こし、うち1人は死亡しました。

また、呼吸困難発作が2人（1人は多分心不全症状、1人は浮腫、うっ血のため発作性心房細動を招き呼吸困難が生じたものと考えられる）あり、心胸比の増大（うっ血性心不全の発症あるいは増強につながる変化）が3例認められています。うち2例は、55%から62%および63%と、身体障害1級に該当する状態（60%以上が該当）にまで悪化しています。

さらに、脳梗塞も2例発症しています。

なお、これら 9 例のうち 5 例は新薬承認情報集では「中等症」としてはいますが、症状の重さから「重篤」に分類されるべき症例です。

今回の厚生省および武田薬品工業の緊急情報では、「心不全の発現は治験段階では認めなかった」としてはいますが、それは、治験統括医がこれらの重篤な例の大部分を「関連がない」と判断していたからにはほかなりません。

しかし、動物実験の結果などから判断すれば、当然これらの心血管系の有害事象はアクトス使用との関連性を肯定すべきものであり、治験統括医の判断には疑問があります。

#### アメリカでの臨床試験

アメリカでは、臨床試験の対象者約 1500 人（うち 1 年以上が 350 例、6 か月以上は合計で約 520 例）中、4 人がうっ血性心不全を起こし、2 人が心筋梗塞を発症し、1 人が眼底出血を起こし、1 人は腎障害が悪化、1 人は人工ペースメーカーを入れる程の不整脈を生じています。長期使用者 520 人中 9 人（1.7 %）に心血管系および腎疾患など悪影響が出ています。

#### 市販後の症例

今回、市販後に本薬剤の使用により心疾患の悪化した症例が 5 件報告されていることが公表されました。

厚生省、武田薬品工業株式会社は、はじめの 1 例が報告された時点で公表すべきであり、症例の蓄積を待ったのは疑問です。

#### 不可逆性の変化

武田薬品工業株式会社は「動物試験において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」（新薬承認情報集 161 頁）と楽観視していますが、心肥大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、心臓自体も繊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以上、事態は深刻とみるべきです。

### （2）肝毒性

FDA（食品医薬局）の調査では、ピオグリタゾンの肝臓への影響はトログリタゾンよりも少ないとされていますが、トログリタゾンによる肝機能障害発生の機序については解明されていませんから、同じチアゾリジン誘導体であるピオグリタゾンが重篤な肝機能障害を生じさせる危険を否定することはできません。

トログリタゾンについては、「糖尿病」誌に、1997 年 7 月 4 日から 1999 年 4 月 16 日までの届け出があった肝機能異常例 157 人のうち、月 1 回の検査を実施していた 26 人について検査値の推移を調べた結果、投与開始 1 か月未満で発症した症例が 5 例あることが報告されています。

その轍を踏まないためにも、ピオグリタゾンについては、投与開始 1 か月未満での発症の危険を軽視すべきではありません。

### （3）発がん性

動物実験では、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がんが生じています。

糖尿病の治療は長期にわたりますから、発がん性を否定できない物質は、糖尿病治療に本来用いるべきではありません。

### 3 有効性

運動療法、食事療法およびインスリンによって血糖値を適切な値にコントロールすることが合併症の防止につながるとしても、ピオグリタゾンによって血糖値を下げることで同様に合併症が予防できるかどうかは、根拠（エビデンス）がありません。

糖尿病患者に対しては、合併症の防止等を目標とすべきで、単なる指標にすぎない「血糖値」が一人歩きすることは疑問です。

### 4 必要性

2型の糖尿病患者（インスリンが分泌されているがその働きが悪い人）は、インスリンが分泌されているのですから、運動療法、食事療法の指導が第一選択で、多くの場合それで解決できる筈です。

ピオグリタゾンの適応は、「食事療法、運動療法のみで十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合あるいはスルホニルウレア剤が効果不十分な場合に限る」ことになっていますが、実際には、むしろ安易に本薬剤が用いられることで運動療法、食事療法の追求が充分になされないおそれがあります。

### 5 添付文書改訂で被害は防止できないこと

#### (1) 心毒性

添付文書改訂は、心不全患者・心不全既往者には投与しないというだけで、心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患のある患者には慎重投与という不十分きわまりないものです。

#### (2) 肝毒性

類似薬のトログリタゾン（商品名「ノスカール」）には、分かっているだけでも、9例の死亡事例と110例の重篤な肝機能障害事例があり、2000年3月に製造販売が中止されました。トログリタゾンの重篤な肝機能障害発生の機序は未だ完全には解明されていません。したがって、類似薬であるピオグリタゾンにおいても同様に重篤な肝機能障害が発生する危険性があることは、否定できません。

ところが、緊急安全性情報は、この肝毒性には全くふれず、添付文書改訂でも全く考慮されていません。

### 6 利益と危険の比較考量

薬害オンブズパーソン会議は、ピオグリタゾン（アクトス）を使用することにより患者が受ける利益と危険性とを比較考量した結果、本薬剤は速やかに販売を中止し回収すべきものであるとの結論に達しました。

参照文献

- ・ 浜六郎「遅すぎたトログリタゾン（ノスカール）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誌 15 巻 4 号)
- ・ 浜六郎「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」(TIP誌 15 巻 10 号)