

1998年2月12日

厚生大臣 小 泉 純 一 郎 殿

薬 害 オ ン ブ ズ パ ー ス ン 会 議
代 表 鈴 木 利 廣

トログリタゾン（ノスカール）に関する緊急要請書

私たち薬害オンブズパーソン会議は、トログリタゾンにつき、後記の理由から下記の通り緊急の要請をする次第です。

要請

- 1、明13日に開催が予定されている中央薬事審議会安全対策副作用第一調査会特別部会でトログリタゾンについての検討が行われる予定と伺っていますが、この薬について既に明らかになった危険性及び下記「要請の理由」に記載した諸点を考慮に入れ、格別に慎重な審査が行われるよう要請します。
- 2、貴省が所有している臨床試験データ、副作用症例のデータを初めとする全ての未公表データを早急に公表して下さい。
- 3、本剤の危険性について、医師・医療機関・患者に周知徹底させるための効果的な対策を講じて下さい。

要請の理由

、トログリタゾン（ノスカール）

トログリタゾンは、ビタミンEの骨格を有するチアゾリジン誘導体。生体内でのインスリンの作用を増強し、末梢（筋肉、脂肪）での糖利用の促進、肝糖新生の抑制等により血糖値を降下させる新規の作用機序を有することが示されたとされています。このため、インスリン抵抗性を示すインスリン非依存型糖尿病の治療にとって画期的な新薬として宣伝される中で発売されました。

承認は1995年、1996年12月に薬価収載され、1997年3月から発売されています。発売元は三共製薬で商品名はノスカル錠。以降昨年未までに約20万人に投与され（これは糖尿病で治療を受けている患者の約1割に相当します）、約60億円の売り上げとなっています。

、これまでの動き

1997年

10・30 米国で添付文書改訂（「警告」欄に肝障害の危険性と定期的肝機能検査の必要性を記載）

11・21 中央薬事審議会副作用調査会で肝障害8例（内死亡1例）を検討。添付文書改訂を指示。

11・22 毎日新聞報道

11・25 三共が「使用上の注意」改訂のお知らせ。重大な副作用の項を新設。

12・1 新たに肝障害5例（内死亡2例）報告。投与15万人（FDA talk paperでは20万人）。

緊急安全性情報配布。添付文書再度改訂（警告欄新設 肝障害による死の危険。定期的な肝機能検査の必要性。患者への説明の必要性。）

米国でもFDAが再度警告（肝機能検査をより頻繁に）

英国では製薬企業が自主的に販売中止。

12・2 読売・朝日が報道。

12・25 副作用追加症例報告。入院あるいは入院相当の重症肝障害患者74人、その内4人死亡。

更に貴省にはその後更に多くの副作用症例の追加報告が寄せられているとの情報があります。

、トログリタゾンの危険性

その一、症例が重大かつ大量であること

1、これまで公表されたところによれば、15万人（あるいは20万人）に74人、つまり2027人乃至2700人に1人の割合で、入院あるいは入院に相当する重症肝障害患者が出現し、しかもその死亡率は5%を超えているということになります。これは、異常に多い副作用の発生率です。

2、しかも、これが発売わずか半年余の間のことであることからすると、今後更に大量の症例報告が挙げられてくる可能性を否定出来ません。

その二、無限定使用の危険性

日本人の全糖尿病患者は500～600万人（その内、治療を受けている患者は185万人前後）と推定され、その内95%前後（すなわち治療を受けている患者の内約175万人）がこのインスリン非依存型糖尿病であるとされています。トログリタゾンの適応では「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フォニルウレア剤が効果不十分な場合に限る」として、インスリン非依存型糖尿病の患者の内でもその投与適応に限定が付されています。しかし、発売約半年で20万人に処方されたという事実は、既にインスリン非依存型糖尿病患者の1割以上の者に対して投与されたということを示し、臨床現場ではインスリン非依存型糖尿病患者一般への無原則的な適応拡大が行われているという恐れを否定できません。

その三、隠された危険の存在

- 1、臨床試験では2～4%の貧血、約5%のLDHの上昇、約1%の白血球減少、0.3%の血小板減少、1.2%の浮腫、0.6%の発疹などが報告されていますが、これらの副作用がどのような機序で何故起こるのか、またどうすれば防げるのかは治験論文を見る限り十分明らかにされたとは言えません。
- 2、今問題となっている重症肝障害の発生についても、その機序は明らかにされていません。
- 3、また、動物実験でも明らかになっていた肥満の副作用について、この薬の作用機序が幼弱な脂肪細胞を増殖させることによって行われているのではないかと推定されていることと関わりがあると考えられていますが、そうであればそれはこの薬の作用機序そのものに伴う本質的な副作用ということになり、今後この薬の使用が更に広がり長期化していく場合、これが問題とならないという保証はなにも無いこととなります。
- 4、先に指摘したようにインスリン非依存型糖尿病患者数からする潜在的な危険グループの大きさと併せ、この意味でも現在報告されている副作用症例は、この薬が将来起こす可能性のある副作用症例のほんの氷山の一角と捉えるべきこととなります。

その四、予見・防止の困難性

- 1、1997年12月に貴省から出された「緊急安全性情報」によれば「少なくとも1ヶ月に1回の定期的な肝機能検査を実施」し、「GOT、GPT値の上昇等肝機能検査値の異常や黄疸が認められた時には、投与を中止すること」が求められています。
- 2、しかし、報告されている死亡症例を見ると、肝機能の異常が現れてトログリタゾンの投与を中止した後に、肝萎縮や黄疸が進行して死に至っているケースがあり、症状が現れてからの投与中止では救命出来ない場合があることが示されています。少なくとも公開されたデータのみによっては、この薬による肝機能障害が、どのような進み方をし、どの時点で不可逆的なものになるのかは全く不明です。
- 3、つまり、緊急安全性情報に従って1ヶ月1回の肝機能検査を実施していれば重篤な副作用を防止出来るとする根拠を私たちは確認することが出来ませんでした。まして、どのような患者にこの重大な副作用が生じ得るのかということをも未然に予見する方法（副作用発症のハイリスクグループ識別の基準）は全く明らかにされていません。

その五、トログリタゾンの効能についての疑問

- 1、トログリタゾンの治験論文は後記文献資料記載の通りですが、これらに共通する特徴は、トログリタゾンの効果（有益性）の評価ポイントを血糖値及びHbA1c（グリコヘモグロビン）の検査数値の推移によって判定していて、糖尿病の種々の合併症の発症、進行の抑制等や生命予後の改善にどのように効果があったかというポイントでの比較対照は一切なされていないことにあります。
- 2、この点で、古くはUGDPの無作為化比較対照試験、新しくはUKPDSの多施設共同比較対照試験は、エンドポイントとして血管合併症や死亡を取り上げて行われています。私たちは糖尿病治療薬の効果判定は、本来このようなエンドポイントを設定した無作為化比較対照試験によるべきではないかと考えています。そうした形での検証が無い限り、その薬が本当に糖尿病治療に有効であるかどうかは確定出来ないからです。
- 3、私たちは、その一からその四で指摘したこの薬の重大な危険性に照らすならば、糖尿病患者の合併症の防止あるいは予後の改善にとって本当に効果があるかどうか不明なこの薬については、糖尿病専門医あるいは治療医に限り使用を認めるという限定を付すとか、更には安全性が確認されるまでの間の使用の一時停止などの措置をも視野に入れて検討されるべきではないかと考えています。