

**The
Informed
Prescriber**
TIP 医薬品・治療研究会

正しい治療と薬の情報

*Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives***Dec. 2010
Vol.25 No.12**

ピオグリタゾン(アクトス)が保険適応外に：ドイツで

2010年11月ドイツ保健省は、ピオグリタゾン(アクトス：武田薬品)を、同系統のグリタゾン剤である rosiglitazone (Avandia) とともに、保険医療費の償還対象から外す決定をした¹⁾。ドイツでは、医師と健康保険機関からなる連邦合同委員会(G-BA)が、医薬品費の償還の是非を幅広く検討して勧告をする役割を持っている。そのG-BAが2010年6月に同様の勧告をし²⁾、その後保健省とG-BAの間で協議がなされ11月の決定となったものである¹⁾。

この間、9月23日には、欧州医薬品庁(EMA)がAvandiaの使用中止を決定したため、数か月以内に使用不可能となるの見通しが報道された³⁾。また、米国FDAは、Avandiaの販売停止を決定しなかったものの、極めて厳しい使用制限を加えた。

このFDAの処方制限の内容は、Avandiaの心臓毒性の危険性を熟知している専門医であるという登録がなされた医師が、Avandia以外の薬剤では血糖コントロールが不可能と判断をした場合に限りというものである⁴⁾。つまり、実質的には、使用中止と同等の措置がとられたも同然と言えよう。

ただ、アクトスについてはENEAではこうした措置はなされていない中で、ドイツにおける保険償還の中止が正式に決定された意義は大きい。

中止理由は心不全と骨折の増加

ドイツでの使用中止の最大の理由は、心不全の増加と骨折の増加である^{1,2)}。アクトスの心不全リスクの増加に関しては、その最大の臨床試験(PROACTIVE)の結果が2005年9月に国際学会で公表され、Lancet誌に発表された⁵⁾。

主エンドポイント(死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中、下肢切断など心血管疾患罹患)は、プラセボ群との間で有意の差がなかった。しかし、心不全はアクトス群に有意に多く、主エンドポイントに心不全を加えると有意でないとはいえ、全体ではアクトス群の方がイベント割合はやや多いほどであった⁶⁾。

また、膀胱癌の発生増加についてPROACTIVEの報告者らの見解は否定的であったが、大いに関連がありうる事が動物実験からみても明らかであった⁶⁾。

心不全と骨折は発売前に予測可能

本誌では発売間もない2000年4月に、すでに心毒性の危険性を指摘し⁷⁾、同年10月には中止すべきである⁸⁾ことを主張した。

動物実験で、血糖値低下が認められる用量で心肥大や心筋障害をはじめ、骨への異常の所見も認められていたからである⁷⁾。その前に問題になったトログリタゾン(ノスカル)は肝毒性が前面にでて中止になった

が^{7,9)}、動物実験ではノスカルを用いると酸素需要が高まり心毒性が認められていた。

そして、アクトスではノスカルよりも心毒性が顕著であった⁷⁾。アクトスでは、血糖値を下げることのできる用量と同じレベルで心肥大や胸骨の骨量が減少し、胸骨形成異常や、大腿骨骨端線閉鎖、脂肪細胞の肥大などが生じて、中止4か月後にも骨障害や脂肪細胞の異常は回復しなかった。高用量でこれらの所見はより明瞭となり、用量-反応関係が明らかであった。高用量群で肺出血が起きたことは、心不全から肺水腫が生じていたことを伺わせる^{7,10)}。

臨床試験の解析の結果では、アクトスを用いた場合に心疾患有害事象がプラセボ群や他の経口糖尿病用剤と比較して有意に多いことが判明していた⁸⁾。心疾患有害事象は、プラセボ群では197人中1件(0.5%)、他の経口糖尿病剤では、403人中1件(0.2%)であったが、アクトス群では321人中22件(6.8%)生じていた。この22件の心疾患有害事象のうち心不全が8件、心筋梗塞も2件あった。

したがって、毒性試験、臨床試験の段階で十分に危険性が予想され、しかも血糖値を下げることのできる用量で生じていたことから、臨床使用するまでもなく、その害は明らかであった。これが、2000年10月の段階で、中止が適切と考えた理由であった。

発がんの危険も発売前に予測可能

さらに、発がん性についても臨床試験と動物実験の結果から販売前に指摘が可能であった⁸⁾。

臨床試験では、アクトスとノスカールを合わせて、他の経口糖尿病用剤と比較すると悪性腫瘍が多い傾向が認められていた(7/723 vs 0/403: Fisherの直接確率法 one sided では $p=0.0445$, two sided では $p=0.0545$)。

また、動物実験で膀胱癌の増加が認められていたため、臨床試験での悪性腫瘍の増加傾向は無視できないことを指摘した⁸⁾。

その後実際に、大規模臨床試験(PROACTIVE)⁵⁾の結果で発生増加が認められたことで、動物実験の予測が臨床で起きることを的中させたことになった(動物実験データについての詳細な解析は、本誌2005年1月号⁶⁾参照)。

骨折の危険も動物実験から予測可能

動物実験では先述したように、胸骨の骨量減少、胸骨形成異常、大腿骨骨端線閉鎖、脂肪細胞の肥大などが生じて、中止4か月後にも骨障害や脂肪細胞の異常は回復しなかった¹⁰⁾。高用量においては、これらの所見がより明瞭となり、用量-反応関係が明らかであった。

以前の記事^{7,8)}では、心不全という大きな害が生じうることを指摘を中心としたため、骨に関係したことは詳述しなかったが、骨の成分に異常が生じることは明瞭であり、骨折が生じやすくなることは、当然予測されたことであった。骨折増加については、次の記事を参照いただきたい。

参考文献

1) "The Pink sheet" DAILY 2010.11.8
<http://sis.windhover.com/buy/abstract.php?id=14101108001>

2) Reuter 2010.6.18

<http://www.news-medical.net/news/20100924/Avandia-restricted-by-the-FDA-and-EMEA.aspx>

3) EMEA press release: 2010.9.23.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf

4) The Medical News: 2010.9.24.

<http://www.news-medical.net/news/20100924/Avandia-restricted-by-the-FDA-and-EMEA.aspx>

5) Dormandy JA et al. Lancet 2005; 366: 1279-89

6) 木元康介, T I P「正しい治療と薬の情報」2005; 21: 3-6 (編集部コメントを含む)。

7) 浜六郎, 同 2000; 15: 35-40.

8) 浜六郎, 同 2000; 15: 107-109.

9) 浜六郎, 同 1998; 13: 13-17.

10) 塩酸ピオグリタゾン(アクトス錠 15, 錠 30)新薬承認情報集, 平成11年, No11 (日本薬剤師研修センター)

ピオグリタゾン(アクトス)と骨折の害

浜 六郎*

グリタゾン剤のドイツでの使用中止の重要な原因の一つとしてあげられている骨折との関連について、その概略をレビューする。

動物実験

ピオグリタゾンの動物実験¹⁾では、血糖値を低下する用量(3.0mg/kg)とほぼ同量以上の用量(3.6mg/kg, 14.5mg/kg, 57.1mg/kg, 145.1mg/kg)を52週間経口投与したラットに、皮下脂肪組織および骨髄の脂肪細胞肥大・過形成、大腿骨骨端線の閉鎖(オス)、胸骨骨量減少、胸骨形成異常(オス, 14.5mg/kg以上ではオスメスとも)、14.5mg/kg以上では臍臓の脂肪細胞肥大・過形成、乳管・乳腺房過形成(メス)、皮

膚付属器の萎縮などが認められた。

中止4か月後でも、臍臓の脂肪細胞肥大・過形成が認められ、胸骨形成異常(オス)も回復していなかった^{1,2)}。

高用量群においては、骨量の減少や骨端線閉鎖なども中止4か月後にも認められ回復していない。所見の認められた動物数は記載されていないが、オスまたはメスだけの変化が高用量群ではオスメスとも認められ、より重篤な所見が増加している¹⁾ことから、用量-反応関係があることは明らかである。

これらのことから、動物実験の段階で、骨折の危険性も当然ながら予測されていたことであることを、先に述べた³⁾。

なお、この実験では3.6mg/kg未満の用量群は設けられていなかった

ので、その後、0.23mg/kg, 0.91mg/kg, 3.63mg/kg群と対照群で実施され、3.63mg/kg群で心重量の増加が認められている。脂肪細胞や骨の所見は明瞭には記載されていない。

臨床からの骨折の危険性指摘

臨床の間では、2004年のグリタゾン剤の総説論文⁴⁾に対する2005年1月のletter⁵⁾で、骨折の害の可能性が注意喚起された。Mascitelliら⁵⁾は、骨髄において、骨芽細胞と脂肪細胞は中胚葉の同じ前駆細胞から分化しているものであること⁶⁾、グリタゾン剤が、脂肪細胞を刺激することは、骨芽細胞の消費につながりうること^{7,8)}、さらには、高齢者でグリタゾン剤を用いた人で骨密度の低下が報告されていること⁹⁾、糖尿病患者は骨折のハイリスク者であること¹⁰⁾などをあげてその重要性を問うた。

著者⁴⁾からは、臨床試験では

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

報告されていない、と言う点を中心とした返事であった。しかし、Mascitelliら⁵⁾の指摘が適切であったことは、その後の臨床試験報告¹¹⁾(他の文献は文献12参照)や、それらのメタ解析結果¹²⁾、あるいは疫学調査結果¹³⁾が証明している。

Mascitelliら⁵⁾の指摘から2年も経たない2006年12月、ロシグリタゾンによる骨折増加を指摘した臨床試験結果がはじめて報告され¹¹⁾、その後続々と報告されたからである¹²⁾。

ロシグリタゾンと骨折の害

グリタゾン剤による骨折の初めての報告¹¹⁾では、骨折はプロトコルで観察項目とされていたわけではなかったが、有意な増加が報告された。

この研究は、ロシグリタゾン、メトホルミン、グリベンクラミドのいずれかを用い、合計4360人を対象にしたランダム化比較試験であった(メーカー出資)。経過観察中央値は4.0年であった。この間に、表1のように、男性では骨折は有意ではなかったが、女性ではメトホルミン(5.1%)やグリベンクラミド群(3.5%)に比較してロシグリタゾン群(9.3%)で有意に多かった(p<0.01)。

臨床試験のメタ解析結果

2009年に公表されたランダム化比較試験のメタ解析の結果¹²⁾と、二つの疫学調査の結果^{13, 14)}は、明瞭にグリタゾン剤の骨折リスクの増加を示している。

図1はランダム化比較試験のメタ解析の結果¹²⁾のまとめである。10件のランダム化比較試験につき、グリタゾン剤6122人、対照群7593人のデータをメタ解析した。骨折患者は、グリタゾン剤185人、対照群186人(合計371人)で、併合オッズ比は1.45(95%信頼区間1.18-1.79)であった。女性で骨折増加の傾向が顕著であった:併合オッズ比は2.23(1.65-3.01, P<0.0001)。ピオグリタゾン単独でも、併合オッズ比は2.14(1.33-3.44, P=0.0021)であった(異質性は有意でなかった)。

二つの疫学調査でも関連あり

ランダム化比較試験を10件メタ

解析した結果でも、合計骨折者数は371人であり、比較的数字は少ない。この欠陥を補う形で実施されたのが、疫学調査である。

ひとつは、自己対照ケースシリーズ研究(Self-controlled case-series study)¹³⁾。この方法は、比較的新しい手法の疫学研究で、2010年の第16回日本薬剤疫学会(アジア薬剤疫学会議との合同)においても、その開発者の1人Evans氏により紹介された。

対照群の背景因子の偏りを著しく減少させることができるため、年齢補正がきちんとなされるかぎり信頼性が高いものとして、最近重視されている方法である(Evans氏は文献13の著者の1人でもある)。

英国のGP(general practitioner)の研究データベース(GPRD)に登録された2007年4月までのデータを用いた。

グリタゾン剤(ロシグリタゾンあるいはピオグリタゾン)を使用した

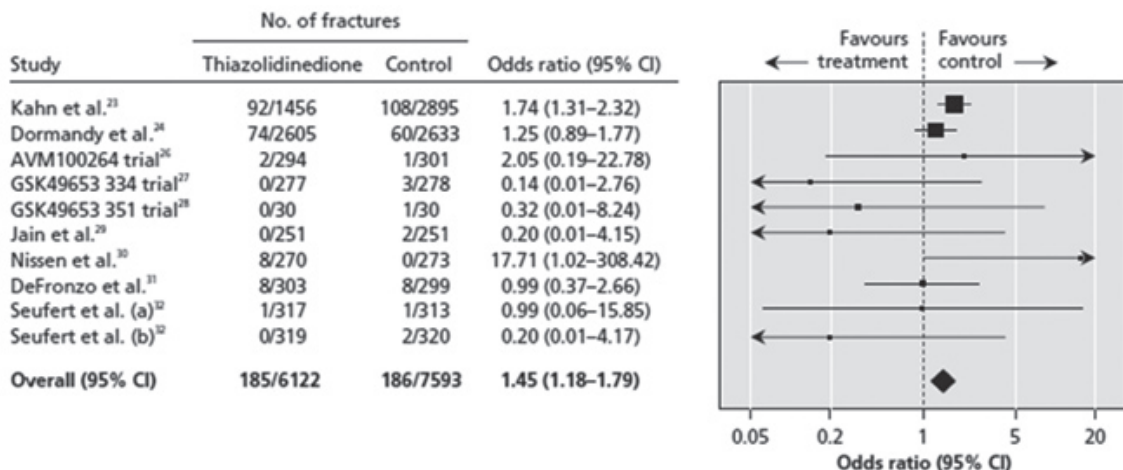
表1 ロシグリタゾンによる骨折増加の最初の報告(文献11)

	ロシグリタゾン 骨折数(%)	メトホルミン 骨折数(%)	グリベンクラミド *a 骨折数(%)
男性	32 (4.0)	29 (3.4)	28 (3.4)
女性計	60 (9.3)	30 (5.1) *b	21 (3.5) *b
下肢	36 (5.6)	18 (3.1) *c	8 (1.3) *b
上肢	22 (3.4)	10 (1.7)	9 (1.5) *c
椎骨	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)

*a: 文献11での記載は glyburide(グリベンクラミドの米国での一般名)

*b: p<0.01, *c:p<0.05: ロシグリタゾン群が有意に高率

図 グリタゾン剤と骨折:ランダム化比較試験のメタ解析結果(文献12より)



肩数字は、文献12の引用文献番号

ことがあり、1回でも骨折したことがある1819人(ロシグリタゾン単独1356人、ピオグリタゾン単独389人)について、グリタゾン剤使用中(平均2.3年間)の骨折の頻度と、グリタゾン剤を使用する前の状態(平均9.5年間)における骨折の頻度を調査し、年齢を補正してリスク比を比較した。

観察期間が長いので、観察人年は、非曝露期間が17221人年、曝露期間が4240人年であり、観察イベント数(骨折数)も、非曝露期間が1546人、曝露期間が非曝露期間720人、合計2266人と、ランダム化比較試験10件を合計した場合よりはるかに多い。

その結果を表2に示した。全骨折部位でみると年齢調整リスク比は1.43(1.25-1.62)で、ランダム化比較試験のメタ解析結果の併合オッズ比(1.45)とよく一致していた。

また、使用年数が1年未満でも有意であったが、使用年数が増加するほどリスク比は増加し、3年以上ではリスク比が2.0を超えていた(表2)。

ランダム化比較試験のメタ解析では男性では有意でなかったが、この自己対照ケースシリーズ研究では、男女とも有意であった(表2)。

骨折の部位別では、椎骨の骨折のリスク比がもっとも大きく、男女合計でリスク比は2.72(1.29-5.73)、特に男性のリスク比が大きく3.53(1.18-10.58)であった。

薬剤別では、ロシグリタゾンは有意、ピオグリタゾンは有意水準には達していなかったが、多くなる傾向は認められている。報告した著者らも考察しているように、標本数が少ないことに起因すると考えられる。

もうひとつの疫学調査は、通常の症例対照研究¹⁴⁾で、やはりGPRDを用いたもの。1994年から2005年の17年間に受診した66696人の糖尿病用患者から1020人の骨折

表2 グリタゾン剤と骨折リスク(自己対照ケースシリーズ研究:文献13より)

骨折	グリタゾン剤使用	観察人年	骨折あり	年齢調整リスク比		
				リスク比	95%信頼区間	
骨折全部位 実人数 合計 n=1819	合計	なし	17,221	1,546	基準(グリタゾン剤なし)	
		あり	4,240	720	1.43	1.25-1.62
	使用年数 *a	0~1年	1,600	235	1.26	1.07-1.47
		1~2年	1,087	179	1.49	1.24-1.79
		2~3年	714	127	1.70	1.37-2.12
		3~4年	446	104	2.31	1.80-2.97
	女性	なし期間	9,103	824	基準	
		あり期間	2,357	446	1.42	1.20-1.69
	男性	なし期間	8,118	722	基準	
		あり期間	1,883	276	1.44	1.18-1.77
椎骨骨折 男女計 n=66	合計	なし期間	624	41	基準	
		あり期間	155	29	2.72	1.29-5.73
	女性	なし期間	311	21	基準	
		あり期間	82	15	2.34	0.77-7.13
	男性	なし期間	313	20	基準	
		あり期間	73	14	3.53	1.18-10.58
ロシグリタゾン 全部位 n=1356	なし期間	12,772	1,139	基準		
	あり期間	3,180	543	1.49	1.28-1.74	
ピオグリタゾン 全部位 n=389	なし期間	3,747	347	基準		
	あり期間	892	149	1.26	0.95-1.68	

*a: トレンドテスト :p<0.01

患者と、ほぼ1:4でマッチングした3728人の非骨折患者(対象群)の処方と比較した。その結果、グリタゾン剤の処方を8回以上受けた患者(ほぼ1年以上に相当)の調整オッズ比が2.43(1.49-3.95)、ロシグリタゾンは2.38(1.39-4.09)、ピオグリタゾンは2.59(0.96-7.01)であった。処方回数の少ない患者も含めたオッズ比は1.46(1.04-2.07)であり、メタ解析や自己対照ケースシリーズ研究の結果とよく一致している。

両疫学調査^{13,14)}でSU剤と骨折との関連が比較され、症例対照研究¹⁴⁾ではメトホルミンやインスリンとの関連も比較されたが、いずれも有意の関連はなかった。

結論

ランダム化比較試験のメタ解析結果と二つの疫学調査の結果が極めてよく似たオッズ比やリスク比(1.45, 1.43, 1.46)を示していた。他の糖尿病用薬剤の骨折増加は認められ

なかった。また、動物実験結果や作用機序についても、臨床的な骨折増加の現象と整合している。したがって、グリタゾン剤が骨折を増加させることは確実と言える。

参考文献

- 1) 塩酸ピオグリタゾン(アクトス錠15錠30)新薬承認情報集, 平成11年, No11(日本薬剤師研修センター)
- 2) 浜六郎, T I P「正しい治療と薬の情報」2000; 15: 35-40.
- 3) 浜六郎, 同2010; 25:
- 4) Yki-Järvinen H. N Engl J Med. 2004;351:1106-18
- 5) Mascitelli L, Pezzetta F. N Engl J Med 2005; 352: 206.
- 6) Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Nature 2002;418:41-9.
- 7) Rzonca SO, Suva LJ, et al. Endocrinology 2004;145:401-6.
- 8) Akune T, Ohba S, et al. J Clin Invest 2004;113:846-55.
- 9) Schwartz AV, Sellmeyer DE et al. Diabetes 2002;51:A237(abstract)
- 10) Meyer HE, et al. Am J Epidemiol 1993;137:1203-11.
- 11) Kahn SE et al. NEJM. 2006; 355:2427-43.
- 12) Loke YK, Singh S, Furberg CD. CMAJ. 2009; 180:32-9.
- 13) Douglas IJ, Evans S et al. Plos Med 2009; 6; e1000154
- 14) Meier C, Kranzlin ME et al. Arch Int Med 2008;168: 820-5