



運営委員会「ミニゼミ」から

## ピオグリタゾンの安全性問題

報告 1 :

川上美登里

2011年6月9日、フランス保健製品衛生安全庁 (Afssaps) は、ピオグリタゾンを主成分とする医薬品の新規処方への差し止めを通達した。ピオグリタゾン使用患者の膀胱がん発生リスクに関する疫学研究 (CNAMTS) の結果を受けた措置であり、その後ピオグリタゾンは回収された。

FDA は、KPNC 研究の中間解析結果などに基づき、米国において本薬の1年以上の投与が膀胱がんのリスクを高める可能性についてコメントを公表し、添付文書の改訂を行った。一方、日本では、PMDA による調査報告書が7月28日に公表されている。日本での対応はFDAの措置に準じたものであり、添付文書の改訂に終わっている。その内容は、以下のとおりである。

①膀胱がん治療中の患者には投与しない。②膀胱がんの既往を有する患者にはリスクとベネフィットを懸案し投与を考慮する。③本剤を投与する患者には、膀胱がん発症リスクについて十分に説明する。④本剤投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状を認めた場合は直ちに受診するように患者説明を行う。⑤本剤投与中には、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合適切な処置を行う。

これらの措置のうちで、特に③項については、医師の診療姿勢に委ねられていて、保険薬局の窓口で、医師からの説明の有無を尋ねても、十分な説明を受けている患者は少ないように見られた。また、薬剤師のみの判断で患者に説明を行うことができない現状もある。さらに、患者説明用のリーフでは、武田薬品が製作したものでは、「自己判断で中止しないように」という注意書きが第一面に書かれ、裏面に今回明らかとなった膀胱がんリスクについての情報が少しだけ書かれている。一方、後発品を販売するサンド製薬のリーフでは、膀胱がん発症率なども記載した内容でより詳しくあった。

ピオグリタゾンは、がん原性試験で雄ラットに膀胱腫瘍がみられたため、海外では疫学調査が行われてきたが、日本では約132万人に投与されていると推定されるが、疫学調査は実施できず、他国の調査結果に依存しなければならない状況にある。

参考資料；医薬品医療機器総合機構の調査報告書 ピオグリタゾン塩酸塩 2011年7月28日

(2011.9.11)

報告 2 :

水谷民雄

薬物は、代謝によって薬理作用を失ったり (代謝的不活性化)、逆に新たな薬理作用を獲得したり (代謝的活性化) する。これとは別に、ある種の薬物からは、代謝によって高い化学反応性をもつ化合物 (反応性代謝物) が生成する。反応性代謝物の多くは親電子性化合物であり、通常 グルタチオンのような生体内の求核性物質と結合してその反応性を失うが、一方ではたんぱく質や核酸などと共有結合し、それらの機能を阻害する可能性をもつ。

一方、医薬品の副作用には、発症率が低く、既知の薬理学的作用とは無関係と考えられ、前臨床や臨床試験では発見が難しいものが知られており、特異体質性薬物毒性 (idiosyncratic drug toxicity, IDT) と呼ばれている。IDT の発現には、患者の遺伝的要因、環境要因 (食事、飲酒など) のほかに、薬物の反応性代謝物が重要な役割を演じていると考えられている。

グリタゾン系糖尿病治療薬には、pioglitazone (アクトス) のほかに、troglitazone (ノスカル; 2000 年, 肝障害を理由に米日で市場撤退), rosiglitazone (アバンディア; 2007 年, FDA は心血管リスクの増加を理由に規制を強化。日本では未承認) があるが、いずれも共通した構造 (チアゾリジンジオン環) をもつ。このうち pioglitazone と troglitazone については、チアゾリジンジオン環が開裂して反応性代謝物 (スルフェン酸誘導体) を生成することが報告されている。また、troglitazone からは、チアゾリジンジオン環以外の構造に由来してキノンメチド型の反応性代謝物が生成することが報告されている。

われわれは、①抗甲状腺薬チアマゾールがグルタチオン枯渇マウスでは強い肝毒性を発現すること、②この肝毒性は、チアマゾールのイミダゾール環が開裂して生成する反応性代謝物 (N-メチルチオウレアのスルフェン酸誘導体) に起因することなどを明らかにしている<sup>1,2)</sup>。また、食品添加物 BHT が示す肺毒性 (正常マウス) や肝毒性 (グルタチオン枯渇マウス) は、BHT から生成するキノンメチド型の反応性代謝物に起因することを明らかにしている<sup>3)</sup>。

グリタゾン類から生成する反応性代謝物 (スルフェン酸誘導体やキノンメチド誘導体) とその副作用との関係についてはこれまでのところ未解明であるが、われわれの研究結果に照らすと、これらの反応性代謝物がグリタゾン類の多彩な副作用に関与している可能性は大きいと考えられる。医薬品代謝物の分析手法が進歩した現在では、反応性代謝物を生成する化合物を、医薬品開発の早い段階で除外しようとする考え方が強まっている。

1) Mizutani T, et al. J Appl Toxicol 19, 193 (1999). 2) Mizutani T, et al. Chem Res Toxicol 13, 170 (2000). 3) Mizutani T, et al. Toxicol Appl Pharmacol 69, 283 (1983).

(2011. 9. 11)