●特集／市販後に分かる薬の安全性と最近の撤退薬

7. Fenfluramine／Dexfenfluramine と
心臓弁膜症について

東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座

渡 邊 ひかる 久 保 田 潔

Fenfluramine/Dexfenfluramine and Valvulopathies

Hikaru WATANABE

Kiyoshi KUBOTA

Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine,
The University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

Obesity precipitates diabetes and hypertension and other known risk factors of cardiovascular diseases and stroke. Calorie control, exercise and lifestyle changes are recommended to achieve and maintain an appropriate BMI but drug therapy may also be one of the options for refractory cases. Fenfluramine marketed in 1973 and dexfenfluramine approved in 1996 were appetite-suppressant drugs widely used with phentermine (“fen-phen” or “dexfen-phen”) in the U.S.A. and other countries. They were withdrawn in September 1997 after case reports of cardiac valve abnormalities likely induced by these drugs. In many of these cases, the valvulopathies followed the long-term use, often for cosmetic purposes, even though the long-term safety was not established for these drugs. After the withdrawal, some observational studies, including an ad-hoc study of a clinical trial disrupted by safety concern, were conducted and many of them concluded that fenfluramine or dexfenfluramine increased the risk of cardiac valve abnormalities. In the study by Khan et al., the prevalence of valvulopathies was as high as 22.7% in the users of appetite suppressants compared with 1.3% in the control group, indicating that the withdrawal of fenfluramine and dexfenfluramine was the right decision. It is important to note that a serious non-rare adverse drug reaction like appetite suppressant-related valvulopathies may go unrecognized for more than 20 years. Post-marketing observational studies are valuable especially to evaluate administrative decisions, such as withdrawal, made sometimes without sufficient information.

Key words : fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, cardiac-valve abnormality, drug withdrawal

1. はじめに

肥満は高血圧、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病を招き、さらに心筋梗塞や脳卒中を引き起こす。日本でも「メタボ対策」強化が図られるようになってきたが、肥満への対応は多くの国に共通する社会的関心事である。肥満への対策の中心はカロリー制限などの食事療法、適度な運動、カウンセリングなどを通じたライフスタイルの改善であり、体重やBMI (Body Mass Index)を適正值まで落として維持することが肥満治療の目標である。これらによっても減量が困難な場合のひとつの選択肢として薬物療法を挙げることができる。

米国における1997年の調査によると、米国における肥満者数（理想体重を20%以上上回るかBMIが27以上）の割合は成人の3分の1に及ぶ。古くから肥満は米国における重大な社会問題として認識されてきた¹⁾。米国における肥満に対する薬物療法の歴史も古く、phentermine（販売開始当時の商品名：Fastin[®]。現在米国で販売されている製品の例：Adipex-P[®]）は1959年に発売されており、fenfluramine（商品名：Pondimin[®]）は1973年から使用されている。米国における最近の肥満治療のガイドラインの中でも減量が困難な患者に対する補助的治療法として薬物療法が位置づけられている²⁾ (Table)。その後、1996年に dex-

Table 肥満症に対する治療アルゴリズム*

対象：BMI が 30 kg/m²以上の肥満症患者

1. 合併症などを考慮し、目標体重を設定する。
2. 食事療法、運動療法に加え、ライフスタイルを見直しても目標体重に至らない場合、再度目標体重を設定する。
3. それでも満足な効果が得られない時は、患者が薬物療法を望む場合、長期の安全性は確立されていないなどのリスクとベネフィットを説明したうえで薬物治療を開始する。

*Snow V et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care : a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 525-31²⁾.

fenfluramine (商品名：Redux[®]) も登場したが、これらの薬剤はいずれも市販前の臨床試験で短期投与での安全性しか確認されていない。しかし、古くから使用されている「diet pills (痩せ薬)」に対する警戒心は薄れ、また、有効性のみを強調する誇大広告などにより、肥満の治療薬としてのみならず、美容上の目的からの使用も広がり、安易な長期使用が常態化した³⁾。しかし、1997 年、これらの薬剤の併用投与に伴う心臓弁膜障害の報告に引き続き、fenfluramine と dexfenfluramine は米国市場から撤退した。

本稿では市販後に分かる薬の安全性の話題として、fenfluramine と dexfenfluramine の撤退について概説する。

2. Fenfluramine について

Fenfluramine は、1973 年に経口食欲抑制剤として米国 FDA により承認され、A. H. Robins 社により販売された。Amphetamine や ephedrine と同様の構造を持つ交感神経作用性アミンであり (Fig.)、長期投与により耐性が認められるため、数週間の短期間投与が前提とされた。作用機序として、fenfluramine とその代謝物である norfenfluramine が間脳視床下部の満腹中枢を刺激することにより食欲が抑制されるとの説が唱えられたこともあるが⁴⁾、最近の研究により fenfluramine と norfenfluramine はセロトニンの放出を促進し、神経終末からの再取込みを阻害することによるセロトニン量の増加により食欲抑制作用を起こすとの説が有力となってきた⁵⁻⁷⁾。

1996 年、長期の投与が可能な薬剤として、fenfluramine によるセロトニン放出促進作用の活性本体である dexfenfluramine が FDA により承認された⁸⁾。Fenfluramine, dexfenfluramine には、鎮静作用、下痢、口渇などの副作用が多く認められるが、既存の食

欲抑制剤である phentermine と併用投与することにより、その食欲抑制作用や満腹感は増大し副作用は軽減されることが示され^{9,10)}、fenfluramine と phentermine、または dexfenfluramine と phentermine を併用する承認適用外使用が増えた。これらは「フェンフェン療法 (fenfluramine + phentermine)」「デクスフェンフェン療法 (dexfenfluramine + phentermine)」として脚光を浴び、1996 年の fenfluramine および dexfenfluramine の処方せん数は 1,800 万枚を超えた¹¹⁾。

3. 撤退に至る経緯

1997 年 7 月 8 日、メイヨークリニックから FDA に対して、フェンフェン療法に伴う心臓弁膜障害が報告された。Fenfluramine と phentermine を投与した症例において 24 名で心臓弁膜障害が発生し、そのうち弁置換術を行った 5 名の患者の心臓弁膜は、セロトニン過分泌を伴うカルチノイド症候群で見られる異常を示していたため、セロトニン作動性のフェンフェン療法との関係が疑われた。同日 FDA はこのメイヨークリニックからの報告に関する Public Health Advisory を発表した¹²⁾。これらの症例に関する報告は、1997 年 8 月 28 日号の *New England Journal of Medicine* に letter to the editor とともに掲載された^{11,13)}。その後も FDA への報告は続き、食欲抑制剤による弁膜障害は 100 例を超えた。Fenfluramine と phentermine 併用投与 (フェンフェン療法) によるものが多かったが、fenfluramine や dexfenfluramine の単独投与によるものも認められた。Phentermine 単独投与による弁膜異常は認められなかった。

臨床症状を伴う弁膜症症例の報告に続き、米国内医師 5 名から心エコー検査でフェンフェン療法もしくはデクスフェンフェン療法を行った患者に、無症候性の弁膜障害が認められることが FDA に対し独立に報告された。報告を集計するとフェンフェン療法もしくはデクスフェンフェン療法を行った臨床症状を示さない患者 291 名のうち、大動脈弁の異常がその約 30% で認められた¹⁴⁾。

これらの事態を重くみた FDA は、fenfluramine および dexfenfluramine 販売会社 (いずれも American Home Products Corp. の子会社) に対し両薬剤の自主的な撤退を求め、1997 年 9 月 15 日、fenfluramine と dexfenfluramine は市場から姿を消した。また食欲抑制剤服用患者に対しては、服用中止を推奨した。Phentermine 単独では弁膜異常は認められていな

Fig. Fenfluramine および関連する薬剤の化学構造

かったことから、phentermine は販売継続された。最初のメイヨークリニックからの報告から、わずか2カ月後のことであった。

4. 観察研究の開始

1997年のFDAからの要請により、fenfluramineとdexfenfluramineは市場から撤退したが、その直後からfenfluramineとdexfenfluramineと心臓弁膜障害の関係に関する観察研究が開始された。以下その研究のうち主なものを紹介する。

1) Khan らによる断面研究⁸⁾

1994年1月から1997年8月に行われた3つの食欲抑制剤に関するオープンラベル試験に参加し、dexfenfluramine (単独), dexfenfluramine + phentermine (併用), fenfluramine + phentermine (併用)を服用した肥満症患者における心臓弁膜症の有病率を推定することを目的とした。コントロールは、fenfluramineや類似薬剤を服用したことがない者をコミュニティベースで公募し、その中から対象の肥満症患者と性、年齢、身長、BMIでマッチングして選出した。257名の肥満症患者(食欲抑制剤服用)と239名のコントロール(食欲抑制剤非服用)に対し心エコー検査を行ったが、最終解析対象となったのは肥満症患者233名とそのコントロール233名であった。その結果、肥満症患者の53名(22.7%)およびコントロールの3名(1.3%)がmildからmoderateの心臓弁膜異常のケースと判定された(Odds Ratio [OR]=22.6, 95%信頼区間 [CI]; 7.1-114.2, $P<0.001$)。また薬剤別の有病率およびオッズ比は、dexfenfluramine使用(単独)で12.8% (OR=12.7, 95% CI; 2.9-56.4), dexfen-

fluramine + phentermine使用(併用)で22.6% (OR=24.5, 95% CI; 5.9-102.2), fenfluramine + phentermine使用(併用)で25.2% (OR=26.3, 95% CI; 7.9-87.1)であり、薬剤投与群ではコントロール群に比べ心臓弁膜異常の割合が多く認められた。

2) Jick らによるデータベースを用いたネスティッド

ケースコントロール研究¹⁵⁾

1997年、英国GPRD (General Practice Research Database)のデータベースを用いたネスティッドケースコントロール研究を行った。対象は1988年1月1日以降dexfenfluramine, fenfluramine, phentermineが1度でも処方されたことがある肥満症患者とした(ただし初回の処方時年齢が70歳以下)。初回食欲抑制剤処方前に循環器疾患、薬物乱用、アルコール依存症の記録がある者は除外した。対照群としては肥満症と診断されたが食欲抑制剤を使用していない者から、食欲抑制剤使用患者1名に対し、性、年齢、主治医、体重でマッチングした者1名ずつを特定した(index dateは食欲抑制剤使用患者の初回処方日)。除外基準は食欲抑制剤使用患者と同様とした。その結果、食欲抑制剤が処方された31,581名中、対象薬であるdexfenfluramine, fenfluramine, phentermineが処方された患者は9,765名で、薬剤重複投与など考慮すると最終的な内訳はdexfenfluramine 6,532名, fenfluramine 2,371名, phentermine 862名となった。薬剤非使用群では9,281名の患者が特定された。そのうちの11名の患者が新規弁膜症発症症例とされた(dexfenfluramine 5名: 1~3カ月使用の5,086名中2名+4カ月以上使用の1,446名中3名, fenfluramine 6名: 1~3カ月使用の1,831名中2名+4カ月以上使用

の540名中4名、phentermine および使用なし0名)。観察期間 (dexfenfluramine または fenfluramine 群で平均3.9年, phentermine 群で平均5.1年, 薬剤使用なし群で平均3.9年) における弁膜症の累積発症率は薬剤使用なし群では0/10,000人 (95% CI: 0-15.4), phentermine 単独群では0/10,000人 (95% CI: 0-76.6), fenfluramine もしくは dexfenfluramine の4カ月以下の使用群では7.1/10,000人 (95% CI: 3.6-17.8, 使用なし群との比較で $P=0.02$), fenfluramine もしくは dexfenfluramine の4カ月以上の使用群では35.0/10,000人 (95% CI: 16.4-76.2, $P<0.001$) であった。さらに合併症やBMIなどを調整するために11名のケースに対し1:6でマッチングした66名のコントロールをコホートから抽出して、コホート内のケースコントロール研究が行われた。薬剤使用なしのケースはいなかったため、dexfenfluramine および fenfluramine の使用期間が4カ月未満の群を対照としてオッズ比を求めた。4カ月以上の薬剤使用による弁膜症発症のオッズ比は7.4 (95% CI: 1.5-36, $P=0.01$) であり、dexfenfluramine および fenfluramine の使用、とくに長期の使用により新規の心臓弁膜症の発症リスクが高くなることが示された。

3) Shively らによる断面研究¹⁶⁾

Dexfenfluramine 使用患者における心臓弁膜症の有病率の算出とリスク因子の推定を目的とし、心エコーによる追跡断面研究を行った。対象は、米国の15の州の26施設において、3カ月以上継続して dexfenfluramine による治療を受け、過去5年間に他の食欲抑制剤やセロトニン作動薬による治療がない18歳以上の肥満症患者のうち、最終処方日が1997年6月30日より後であった223名 (平均使用期間 6.9 ± 3.6 カ月)。コントロールは、対象施設において過去5年間食欲抑制剤の処方がない肥満症患者の中から dexfenfluramine 使用患者と性、年齢、BMIでマッチングして特定された189名。除外基準はとくにはなく、循環器疾患、弁膜症、心雑音の既往がある場合でも試験に組み入れた。試験対象者に対し、各施設で心エコー検査を行ったが (dexfenfluramine 治療終了から心エコー検査までの平均期間は 8.5 ± 2.4 カ月)、診断は3人の医師が独立に行った。その結果、mild な大動脈弁逆流もしくは moderate な僧帽弁逆流は、dexfenfluramine 使用者群で7.6%、非使用者群で2.1%でみられ、使用者群で有意に多く認められた ($P=0.01$, オッズ比3.82)。弁の硬化や可動性については、大動脈弁、僧帽弁ともに両群で違いはなかった。心臓弁膜に異常

をきたすリスク因子としては、心エコーが行われた時の年齢 (高齢) および拡張期高血圧、そして dexfenfluramine 治療終了から心エコー施行までの時間が短いことが挙げられた。

4) Gardin らによる断面研究¹⁷⁾

過去に肥満症の治療として dexfenfluramine や fenfluramine + phentermine (フェンフェン) を使用していた患者の心血管の状態と弁膜異常を評価するために、reader-blinded に心エコー検査を行う多施設共同研究を行った。米国の25病院における肥満症患者1,640名から18歳以下、過去5年以内に他の食欲抑制剤やセロトニン作動性の片頭痛治療薬 (処方薬, OTC) の使用がある者、およびカルチノイド腫瘍やカルチノイド症候群の既往がある者を除外し、最終的に1,473名が本試験の対象となった。内訳は、dexfenfluramine 群479名; 平均治療期間 6.0 ± 3.3 カ月, フェンフェン群455名; 平均治療期間 11.9 ± 10.4 カ月, 薬剤非使用のコントロール群539名であった (薬剤使用者は少なくとも30日以上対象薬剤による継続治療がなされ、かつ試験開始14カ月以上前に投与中止した患者。薬剤非使用者は試験開始5年以内に食欲抑制剤の使用がない者)。これらの患者に臨床検査および心エコー検査を行った結果、大動脈弁逆流は dexfenfluramine 群8.9% (Relative Risk [RR] = 2.18, 95% CI: 1.32-3.59), フェンフェン群13.7% (RR = 3.34, 95% CI: 2.09-5.35), コントロール群4.1%で食欲抑制剤使用により有意な上昇が認められた ($P<0.01$)。僧帽弁逆流では有意差は認められなかった。また、重篤な心血管イベント (心筋梗塞, うっ血性心不全, 心室性不整脈) についても、薬剤使用者群とコントロール群とでは有意な差は認めなかった (dexfenfluramine 群9.0%, フェンフェン群4.0%, コントロール群8.4%)。

5. 市販後臨床試験の結果

Weissman ら¹⁸⁾は1997年のfenfluramine 市場撤退当時に実施中のランダム化試験の対象患者の薬剤使用を中止し、心エコー検査を行い、その結果を報告した。結果は1998年9月10日号の *New England Journal of Medicine* に掲載された。

Weissman らによるランダム化試験¹⁸⁾

本研究は1997年9月のfenfluramine および dexfenfluramine の市場撤退当時に行われていた、通常の dexfenfluramine と dexfenfluramine 徐放剤の安全性と有効性を確認するプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を改変して行われたものである。すなわち、

オリジナルの試験を中止し、新たに心エコー検査を追加することにより dexfenfluramine による心臓弁膜異常を観察した。18 歳以上で BMI 30 以上（高血圧、高脂血症、糖尿病を合併する者は 27 以上）の男女が対象で、循環器疾患や全身疾患を合併する者、また内分泌疾患による二次性肥満の者は除外した。対象者はランダムに 3 群に振り分けられ、二重盲検下で 16 週投与された時点で fenfluramine と dexfenfluramine の撤退を受けて試験を中断し、薬物の使用は中止された。試験に参加した 1,598 名のうち 1,072 名が、投与中止後おおよそ 1 カ月以内に心エコー検査が行われた。その結果、大動脈弁もしくは僧帽弁（もしくはその両方）の逆流は、dexfenfluramine 投与を受けた群で 6.9%（通常の dexfenfluramine で 6.5%，dexfenfluramine 徐放剤で 7.3%）に認められた、プラセボ投与を受けた群で認めた 4.5% より高い発生を認めたが有意な差は認められなかった。投与期間が短かったことなどが有意差を認めなかった理由として考察されている。

6. ま と め

一般に重篤有害事象が市販後になってから初めて発見されることは珍しくない。フェンフェン療法でも心臓弁膜症が発見された 1997 年は、fenfluramine が発売された 1973 年から 24 年後であった。

有効性と異なり安全性に関しては、何が起こるかをすべて予測できるわけではなく、大規模臨床試験を実施してもこの問題が把握できる保証はない。

1,598 名が参加した Weissman のランダム化比較試験¹⁸⁾で、大動脈弁逆流または僧帽弁逆流の発生に関する情報（16 週の投与後 1 カ月では逆流の発生割合は、dexfenfluramine で若干高いものの有意差がない）が得られたのも、1997 年のメイヨークリニックからの報告があったからであり、この報告がなければ逆流についていかなる結果も出せないままにこの臨床試験が終了していた可能性も否定できない。

Jick らの研究¹⁵⁾では新規弁膜症の 5 年間の累積発生率は 4 カ月未満の dexfenfluramine または fenfluramine の使用で 0.1% 未満、4 カ月以上の使用で 0.35% であり、まれな事象のようにも見受けられる。しかし、Khan らの断面研究⁸⁾では mild から moderate の大動脈弁または僧帽弁の不全は 22.7% にもみられ、コントロールの 1.3% を大きく上回っていた。

有病率と発生率を直接比較することはできないが、Khan らの有病率 22.7% は Jick らの 5 年累積発生率 0.35% とは大きく異なる。日常診療下での薬物の使用

に比べ、オープンラベルの臨床研究への参加者はより高用量、より長期にこれらの薬を使用したためとも考えられるし、臨床的に診断される弁膜症の患者が、心エコーで異常を認めるもののうちごく一部にすぎないことを示しているとも理解される。しかし、薬物療法がどうしても避けられない症例の多い高血圧や糖尿病治療に比べて、安全な非薬物治療が有効でありうる肥満に対する薬物療法に求められる安全性のレベルは相当高くなければならない。Khan らの研究の「有病率 22.7%」は、fenfluramine, dexfenfluramine がもたらしうる健康被害が容認できるレベルではないことを示していると考えるべきであろう。Fenfluramine または dexfenfluramine の撤退は正しい判断であった。

フェンフェンの撤退とその後の研究で明らかになった結果から導かれる結論は人によって異なりうる。肥満の治療にはいかなる場合にも薬物を使うべきでない、との結論も成り立つかもしれない。食事療法、運動療法、ライフスタイルの改善と上手に組み合わせることによって、短期間の薬物療法が有効に機能するようなアプローチを見出すべきである、との結論も成り立つ。また、今後長期に使用しても安全である治療薬はありうるはずだ、との希望から新たな薬物治療の開発に期待を託したいという立場も成り立ちうる。

いずれの立場をとるにしても、決してまれとはいえない副作用が 20 年以上にもわたって認識されないことがあることへの十分な認識が必要であろう。より早期の時点で、このような副作用の発見が可能な、より進んだ医薬品のサーベイランスの方法の開発が望まれるが、十分な判断材料がないまま行政的なアクションがとられた場合にも、その後観察研究などでそのアクションが正しかったか否かを検証することも重要である。

文 献

- 1) Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997; **337**: 396-407.
- 2) Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 525-31.
- 3) Connolly HM, McGoon MD. Obesity drugs and the heart. *Curr Probl Cardiol* 1999; **24**(12): 745-92.
- 4) PONDIMIN® TABLETS. Physician's Desk Reference 47th edition. New Jersey: Medical Economics Company, Inc., 1993: 1948-50.
- 5) Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 6-9.
- 6) Rothman RB, Clark RD, Partilla JS, Baumann MH. (+)-Fenflur-

- amine and its major metabolite, (+)-norfenfluramine, are potent substrates for norepinephrine transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; **305** : 1191-9.
- 7) Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 591-602.
 - 8) Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD, et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 713-8.
 - 9) Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH. A double-blind clinical trial in weight control : use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med* 1984 ; **144** : 1143-8.
 - 10) Weintraub M, Sundaresan PR, Schuster B, Averbuch M, Stein EC, Byrne L. Long-term weight control study V (weeks 190 to 210) : follow-up of participants after cessation of medication. *Clin Pharmacol Ther* 1992 ; **51** : 615-8.
 - 11) Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997 ; **337** : 581-8.
 - 12) FDA Public Health Advisory, <http://www.fda.gov/cder/news/phen/phenfen.htm>
 - 13) Graham DJ. Further cases of valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997 ; **337** : 635.
 - 14) U. S. Department of Health and Human Services. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine : U.S. department of health and human services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997 ; **46** : 1061-6.
 - 15) Jick H, Vasilakis CV, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 719-24.
 - 16) Shively BK, Roldan CA, Gill EA, Najarian T, Loar SB. Prevalence and determinants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine. *Circulation* 1999 ; **100** : 2161-7.
 - 17) Gardin JM, Schumacher D, Constantine G, Davis KD, Leung C, Reid CL. Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA* 2000 ; **238** : 1703-9.
 - 18) Weissman NJ, Tighe JR, JF, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 725-32.