

公開講演会要旨

ソリブジン事件の背景要因の実態調査

東京大学* 浜田 知久馬

(1994年11月2日, 統計数理研究所 講堂)

1. はじめに

抗ウイルス剤ソリブジン(商品名: ユースビル)とフルオロウラシル系の抗腫瘍剤との併用投与による相互作用で, 平成5年9月から11月までに15症例の死亡が報告された。ソリブジンは「带状疱疹」を効能効果とするアラビノフラノシルウラシル誘導体を有効成分とする抗ウイルス剤である。医薬品の相互作用による副作用では, 国内では最大の規模となり, 一般紙を含めたマスコミ報道によって社会に大きな影響を与え, 医薬品業界に様々な教訓を残した。ある意味でこの事件が, 一般の人が「薬剤疫学」の必要性を実感するきっかけとなったといえる。

事件の経過について簡単に述べる。日本商事が製造承認を取得したのが平成5年7月2日, エーザイ株式会社のプロモーション支援を受けて発売されたのが同年9月3日, 緊急安全性情報が配布され一部のマスコミで報道されるようになったのが同年10月12日以降, 製造販売元の日本商事が記者会見を行いマスコミで大々的に報道されるようになったのが同年11月24日以降である。浜田 他 (1994a) が述べているようにこの事件の背景には, 臨床試験の審査の過程のあり方等の様々な問題が複雑に絡んでいるが, 1つの大きな特徴は相互作用の存在が販売前に既知であったことである。同剤の代謝物がフルオロウラシル系薬剤の代謝を阻害し重篤な血液障害を起こすことは動物実験 (Desgranges et al. (1986)) で判明しており, また承認前の臨床試験 (新村 他 (1990a, b, c)) でも因果関係は不明であったが, フルオロウラシル系薬剤との併用によると思われる副作用症例が一例あり, 添付文書 (平成5年7月作成) にも「併用投与を避けること」と記載されていた。発売後僅か1カ月の間に, 既知の相互作用で死者が15人も出たという点で, 今までの薬害とは全く様相が異なっており, 医薬品に関する情報伝達の問題点が改めて問われている。本稿ではソリブジン事件に関連して, 情報伝達が適切に行われたかについて調査した結果を最初に示し, 特に医薬品の説明書である「添付文書」に焦点を当てて, その問題点をいくつかの角度から指摘する。

2. ソリブジン事件の情報伝達に関する実態調査

浜田 他 (1994a) の共著者の一人, 大橋靖雄がコントローラーないし統計解析責任者として参加している表1に示したフルオロウラシル系薬剤を用いた癌補助療法の6つの無作為化臨床試験において, 事件の発生当時 (平成5年9月~11月) フルオロウラシル系薬剤を投与する機会があった医師を対象にソリブジンに関する情報の伝達について調査を行った。調査対象者454人のうち調査票が回収できたのは274人で, このうち有効な回答が得られたのは270名で

* 医学部 薬剤疫学教室: 〒113 東京都文京区本郷7-3-1.

表1. 調査対象研究会と医師数.

対象研究会	対象疾患	医師数	患者数
5'-BC 研究会	乳 癌	62	89
東海 GATS 研究会	胃 癌	23	31
東海大腸癌補助化学療法研究会	大腸癌	62	113
東海 HCFU 研究会	大腸癌	49	84
東海乳癌研究会	乳 癌	271	455
CIP 研究会	結腸癌	108	219
計		575	991
調査対象医師数	返送医師数	除外医師数	有効医師数
454	274	4	270

(人)

あった。

調査項目は、医師のソリブジンとフルオロウラシル系薬剤の相互作用に対する知識の有無、相互作用についての情報を得た時期、情報の入手方法、対応策、今後相互作用の発生を防ぐために必要なシステム・手段などに対する意見等であった。ここでは相互作用情報の伝達に関連する項目に絞って結果を示す。調査内容の詳細については浜田 他 (1994a) を参照されたい。

1) 相互作用情報を得た時期

図1をみると医師が相互作用情報を初めて知った時期は、緊急安全性情報が配布された10月中旬、次いで10月下旬が多かった。そして、マスコミが本格的な報道を開始した11月になるとほとんどの人が知っていたことになる。これに対し「重大性を確信した時期」については、マスコミ報道が本格化した11月下旬が最も多く、次いで10月中旬であった。一部マスコミが報道を開始した10月中旬までに重大性を確信していた人は38%にすぎず、一挙に増大するのは、マスコミ報道が本格化する11月下旬まで待たなければならない。ここでようやく全体の94.1%の人が「重大性を確信」したことになる。

2) 相互作用情報を得た経路

図2から添付文書から初めて情報を得たのはわずか2.5%に過ぎず、さらに添付文書から重

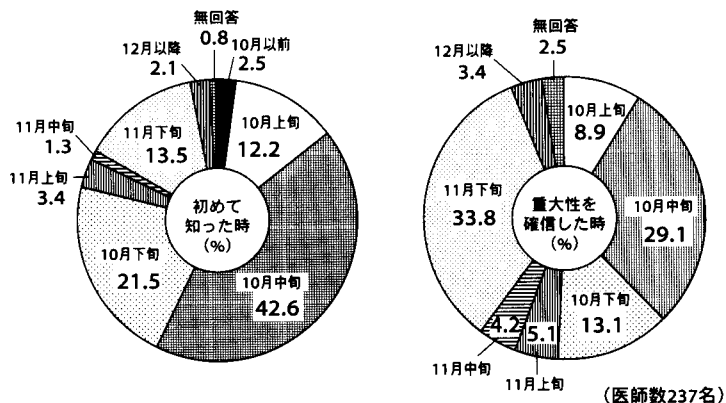


図1. 相互作用を知ったのはいつか? 重大性を確信したのはいつか?

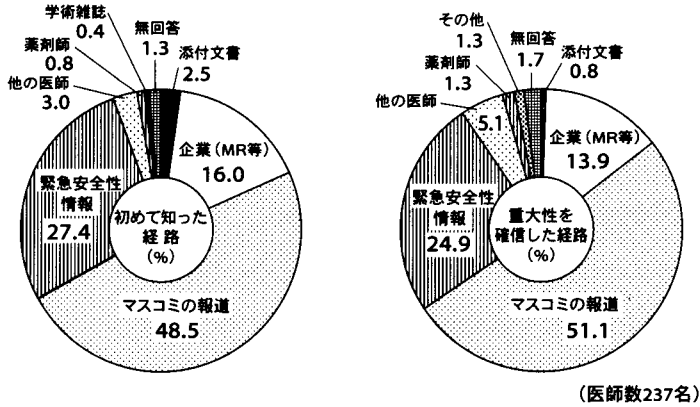


図2. 相互作用を知った情報経路.

大性を確信した人となるとわずか0.8%である。添付文書が薬剤に関する情報伝達の手段として適切に機能していないことが判る。情報源として最も効果があったのは「マスコミ報道」で、初めて知った人は全体の48.5%、重大性を確信した人が51.1%と両方も半分近くを占めている。一方、本格的なマスコミ報道の前の緊急安全性情報によって初めて知った人は27.4%、重大性を確信した人が24.9%とマスコミ報道の約半分にすぎない。処方するのは現場の診療医師であり、情報が病院、医局に届いても現場の医師まで届きにくい問題があるかもしれない。また添付文書があまり読まれない理由として、次のような問題が指摘される。添付文書は薬剤と一緒に箱の中に入れてられている。したがって薬剤を購入しても、箱を開封しなければ、添付文書を見ることはできない。医師の60%を占める勤務医や、院外処方箋を発行している開業医は直接薬を購入していないので、病院の薬剤部や保険調剤薬局に行かなければ添付文書は手に入らない。薬の使い方のマニュアルである添付文書は、必ずしも医師がすぐ見れる環境にあるわけではない。

3) 添付文書の相互作用の記載の解釈

図3に添付文書の使用上の注意の「相互作用」の項にソリブジンの添付文書に示されていたように「両剤の併用を避けること」と記載があった場合の認識を質問した結果を示した。「併用

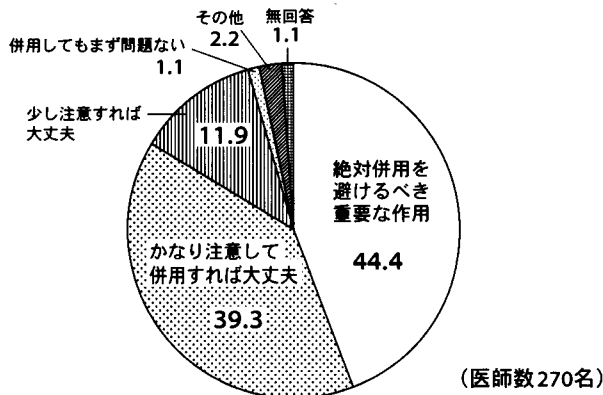


図3. 「両剤の併用を避けること」とはどの程度の相互作用とご思いますか？

を避けること」と表現されていても、絶対併用を避けるべき重要な相互作用と考えるが44.4%であるのに対し、かなりあるいは少し注意すれば併用できるが51.2%であった。このことはたとえ添付文書を読んだとしても併用する可能性が大きいことを示している。このように添付文書の解釈にはかなり大きな幅がある。この原因については4節で考察する。

3. 添付文書の記載方法の問題点1 (副作用の記載)

ソリブジンの添付文書にあった副作用の記載内容を次に示す。

- 1) 血液：ときに赤血球数,白血球数の減少及びヘモグロビン,ヘマトクリット値の低下等があらわれることがある。
 - 2) 肝臓：ときに GOT, GPT, LDH, γ -GTP 等の上昇があらわれることがある。
- ・
・
・

「ときに」という表現が用いられているがこれは何を意味するのだろうか。添付文書を書くための指標として「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(76年薬務局長通知)がある。これによると副作用の頻度は「まれに」「ときに」および副詞なしの3分類で表現すべきとし、頻度0.1%未満を「まれに」、0.1%～5%未満を「ときに」、5%以上または頻度不明の場合を副詞なしとしている。しかしこのような表現はあまり好ましくないのは明白である。同じ5%未満のときでも4.3%と0.1%はかなり意味合いが異なる。1万人に薬剤を投与したときに、4.3%では事象の生起数の期待値は430人だが、0.1%ではわずかに10人である。それでは割合を%表示すればよいかというと、これも好ましくない。なぜなら0/10でも0/10000でも%表示では同じ0%になるからである。次の例を考えてみよう。ある臨床試験で新薬Aを投与した96症例中、低血糖を起こした人が0だったとする。また既存薬Bについては市販後の莫大なデータによって、低血糖の発現割合が0.55%だとわかっていたとする。副作用発現割合を%表示すると、薬剤Aは0%、薬剤Bは0.55%となる。この結果のみから判断すると新薬Aの方が副作用発現割合が低いというような印象を受けるが、臨床試験の症例数が少なかったため、たまたま低血糖を起こした人がいなかった可能性が高いわけである。新薬Aの発現割合の正確な上側95%の信頼限界(浜田他(1994b))を計算すると3.1%になり、この値は0.55%をはるかに越えており、この臨床試験の結果から、新薬Aの副作用発現率がBより低いことは保証できない。さて新薬Aの別の臨床研究で、低血糖が1,100人中0だったとする。このとき信頼限界の上限は0.27%となり、既存薬Bより副作用の発現確率が低いと結論づけることができる。このようにサンプル・サイズ N によって割合の推定精度はかなり異なるので、有害事象の発現割合とともに分母の N を必ず明記する必要がある。

また副作用発現頻度を評価する場合には次の点に注意する必要がある。

1) 市販前の臨床試験のサンプル・サイズ N は、ある大きさの有効性がある精度で検出するために設定され、副作用の発現割合が非常に低いことを証明する、あるいは発現割合が低い副作用を検出するためには十分でないことが多い。

N を10～10000までいろいろ変えて、副作用の発現度数が0の場合についての上側 $(1-\alpha)$ の信頼限界を計算してみた結果を表2に示した。

0/10という結果が得られたとしても、推定の精度を考慮するならば95%の上側信頼限界は26%にもなる。0/10や0/20では、精度を考慮するならば、母集団における副作用の確率が低

表 2. 発現度数が 0 の場合の上側信頼限界.

$N \setminus \alpha$	0.01	0.05	0.10
10	0.36904	0.25887	0.20567
20	0.20567	0.13911	0.10875
50	0.08799	0.05816	0.04501
100	0.04501	0.02951	0.02276
500	0.00917	0.00597	0.00459
1000	0.00459	0.00299	0.00230
5000	0.00092	0.00060	0.00046
10000	0.00046	0.00030	0.00023

いことを証明することにはならない。大規模な市販後の使用成績調査によって 10,000 例程度を対象にして 1 例も発現しなかったならば、その副作用の発現割合は 95% の確かさで上限は 0.03 となる。逆に副作用数が 0 だったときに信頼度 95% で 0.1% 未満であることを証明する N を試算すると 2,995 となり、3,000 例必要なことが判る。

このように「まれに」というような表現を自信をもってするには少なくとも 3,000 例程度の例数が必要である。

2) 発現したら投薬の中止につながるような重篤な副作用については、試験の計画や副作用の確認方法によって影響を受けることは少ないが、めまいや吐き気のように比較的軽度で患者が訴えなければ検出できないような副作用については、試験の計画や副作用の確認方法によって、発現確率が大きな影響を受ける可能性がある。この意味でどのような調査でどのような集団を対象としたかがよくわかるように、根拠となった文献を必ず明記する必要がある。

「ときに」あるいは「まれに」とあいまいな表現をとり、根拠となった文献が何であるかが示されない現状には問題がある。副作用発現率の記載方法 1 つをとってもこのように添付文書の記載方法に改善の必要があるのは明白である。発現率と対象としたデータの分母、どの論文から引用したかを明示するよう、添付文書の記載方法を改善する必要がある。

4. 添付文書の記載方法の問題点 2 (相互作用の記載)

2 節の 3) で示したように添付文書に相互作用への注意としては最も強い表現である「併用を避けること」の記載があっても、半数以上の医師はかなりあるいは少し注意すれば併用できると解釈している。このように言葉通りに医師が受け取らない背景にはどのような問題があるのかを調べるため、ソリブジンが販売された当時の添付文書の相互作用の記載について調査を行ってみた。調査は添付文書情報を集め編集した日本医薬情報センター (1993) の『医療薬日本医薬品集 1993』に基づいた。

医療用医薬品で計 1,950 品目が記載されていた。このうち相互作用に関する記載があったのが半分近い 900 品目である。相互作用の記載方法を表 3 のように分類してみた。割合の分母は相互作用のあった品目数である 900 である。1 つの薬剤が 2 種以上の薬剤と相互作用を持つ場合があるので、合計は 900 を上回る。1 つの相互作用について 2 種類以上の記載がなされている場合は強い方の表現を優先した。

表 3 には、表現が強いと思われる順に上から示してある。ソリブジンの添付文書に記載されていた最も強い表現である「併用投与を避けること」は約 20% にあたる 197 種類の相互作用に

表3. 添付文書における相互作用の記載方法.

記 載	度数	割合 (%)
併用を避ける (同時に服用させない)	197	21.9
併用を避けることが望ましい	103	11.4
中止する	33	3.7
慎重に投与する	511	56.8
減量して用いる	283	31.4
作用が増強される	27	3.0
薬剤の作用を増強することがある	581	64.6
注意する (観察を十分に行う)	281	31.2
作用が減弱される	170	18.9
その他 (間隔をおく, 別経路で投与する)	157	17.4

表4. 相互作用の相手の医薬品の添付文書の記載.

記 載	度数	割合 (%)
併用を避ける (同時に服用させない)	81	41.5
併用を避けることが望ましい	1	0.5
慎重に投与する	16	8.2
作用が増強される	10	5.1
作用が減弱される	42	21.5
記載なし	45	23.1

なされていた。このうち放射線 (抗癌剤であるプレオマイシン) との相互作用を除いた 195 について、相互作用の相手の薬剤における添付文書の相互作用の記載を調べてみた。結果を表 4 に示した。

表 4 から A 薬の添付文書に「B 薬との併用を避ける」と記載されていても、B 薬の添付文書に「A 薬との併用を避ける」の記述がなされる場合は 40% に過ぎず、相互作用についての記載がなされない場合も約 2 割存在した。「併用を避ける」という表現が絶対併用を避けるべき非常に重篤な相互作用を意味するのであれば、相手の添付文書に同等の表現で相互作用についての記述がなされるべきであるが、現状ではそのようになっていない場合がある。実は死亡につながるような重篤な相互作用でなくても「併用を避ける」という表現が使われる場合がかなり多いのである。具体例を 1 つ示す。

抗生物質テトラサイクリンは金属塩を含んだ化合物を併用するとキレートが形成されて、テトラサイクリンの吸収が阻害され、作用が減弱される。この相互作用について添付文書にどのように記載されているか調べてみた。

・テトラサイクリンの添付文書

カルシウム、マグネシウム、アルミニウム又は鉄剤との併用により吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがある。

・キャベジン U 散 (制酸剤, pH を上げるためにマグネシウム塩を含んでいる)

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等の制酸剤を含有しているためテトラサイクリン系抗生物質の吸収を阻害することがあるので、同時に服用させない。

キャベジン U 散では「併用を避ける」と同等であると考えられる最も強い表現の「同時に服用させない」と記載がある。これに対しテトラサイクリンの添付文書では相互作用の存在のみを指摘し、比較的弱い表現を用いている。キャベジン U 散の併用はテトラサイクリンの作用を減弱させるのみで、死亡に到るような重篤な相互作用ではない。このように現状では相互作用の程度に見合った記載がなされない場合がある。記載の仕方がメーカーまかせて標準化がなされていない点が、解釈に幅をもたせる大きな原因になっていると考えられる。

ソリブジンの情報伝達に関する調査を行った中で、添付文書についての医師の意見を紹介する。

「薬剤情報自体も詳しくて何のことかわからない。具体的には薬剤情報中に赤字あるいはアンダーラインで『死亡事例が報告されているので併用してはならない』『(KCl は) 急速静注により、心停止を来すので、1,000 ml 以上に希釈し、2 時間以上かけて点滴静注しなければならない』等の強い表現で記載することにより事故を防ぐ方法が一番実際的な方法である。」

副作用、相互作用等については単に言葉だけ「併用を避ける」と記載するのではなく、重大な情報を具体例をもって強調することの必要性が指摘される。

5. ま と め

単に添付文書の記載方法が改善されれば問題がすべて解決されるわけではないが、現状の添付文書の記載方法は大きな問題を含んでいる。ソリブジンの相互作用情報伝達に関する調査の中で、相互作用による薬禍防止の手段として、「添付文書における相互作用の警告や禁忌の明瞭化」を上げた医師が 98.5% あった点からも裏付けられる。現状の添付文書の記載方法を改善するため次の 2 つを提言したい。

1) 「ときに」「まれに」というような曖昧な表現を避け、数値によって客観的に記述する。また必要に応じて具体的な対応策を付記する。

2) 根拠となった文献が何であるかは明確に示し、疑問があったときには原典に戻って調べられるようにする。

この 2 点を踏まえて記載方法を標準化するため添付文書作成のためのガイドラインを作る必要がある。また添付文書の解釈については、医学、薬学のカリキュラムの中で教育がなされるべきである。添付文書の記載方法の改善については実際、既にいくつかの動きがある。厚生省は平成 5 年 11 月に添付文書の相互作用を明確にすること、パンフレットの表紙に警告、禁忌を記載することを指示して、製薬メーカー側も対応を進めている。ソリブジン以後に発売された塩酸イリノテカンの添付文書には、「警告」と赤で囲んで臨床試験で死亡例があったことを明確に示しており、また「使用上の注意」では、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満では、投与を延期することを具体的に指示してある。

謝 辞

医療薬日本医薬品集 1993 を調べるに当たり、日本大学文理学部の小林維子さんに手伝っていただきました。心より感謝申し上げます。

参 考 文 献

- Desgranges, C. et al. (1986). Effect of (E)-(2-Bromovinyl) uracil on the catabolism and antitumor activity of 5-fluorouracil in rats and leukemic mice, *Cancer Research*, **46**, 1094-1101.
- 浜田知久馬, 小出大介, 楠 正, 大橋靖雄 (1994a). Sorivudine の相互作用情報の伝達に関する実態調査, *臨床薬理*, **25**(3), 583-596.
- 浜田知久馬, 折井孝男, 伊賀立二 (1994b). 病院薬剤師のための統計学 (4) 事象発現率を表現するための尺度, *日本病院薬剤師会誌*, **30**(11), 35-40.
- 日本医薬情報センター 編 (1993). 『医療薬日本医薬品集 1993』, 薬業時報社, 東京.
- 新村真人 他 (1990a). 抗ウイルス剤 YN-72 (BV-araU, プロパビル) の初期第二相臨床試験, *臨床医薬*, **6**(3), 455-468.
- 新村真人 他 (1990b). 帯状疱疹に対する YN-72 (BV-araU, プロパビル) の二重盲検法による用量設定臨床試験, *臨床とウイルス*, **18**(1), 115-131.
- 新村真人 他 (1990c). 帯状疱疹に対する YN-72 (BV-araU, プロパビル) の多施設二重盲検法による臨床評価, *臨床皮膚科*, **44**(5), 447-458.