

ソリブジン薬害事故を顧みる

町田 治彦

まえがき

古い話だが、ソリブジン(商品名ユースビル錠)は1993年7月に新規帯状疱疹治療薬として承認されたが、発売後間もなく、5-フルオロウラシル(5-FU)系抗がん剤との併用毒性による死亡事故が発生した。記憶は次第に薄らぎ、この話は風化して昔のことになってきた。しかし、この薬害事故を契機として、1)医薬品医療機器審査センター(後の独立行政法人医薬品機構)と新しい新薬審査システムの導入、2)臨床試験のガイドラインやGCPの普及・強化、3)がん告知の実施、4)薬物相互作用への配慮、5)お薬手帳の活用などによる薬歴管理の実施など、薬事や医療に関連して幾つか改善されたことも事実である。薬害事故発生後、ソリブジン開発の問題点、新薬申請の審査、製薬企業の姿勢等が論議された。現在でもインターネットでは書き込みが見受けられる。ソリブジン事件という言葉がしばしば使われているが、事件性はないので「薬害事故」というべきである。とは言え、ソリブジン事故は人災であり、二度と同様の過ちを犯してはならないことは言うまでもない。

ソリブジンの開発や薬害事故に関しては、公に知られていないことや断片的な情報で全体像が明確に見えてこない場合や一部に事実通りに理解されていないことがある。薬害事故発生から20年目を迎えるのを機に、どのようにしてソリブジン薬害事故が起きたか、開発者の立場から薬害事故を振り返り、これらを明らかにすると共に、事故後の動向についても述べる。

1) ユースビル錠の開発と薬害事故

ソリブジン(商品名ユースビル錠)の開発は、1985年から日本商事(現アルフレッサ)とヤマサ醤油の共同で行われた。ヤマサ醤油が特許権を有し、原薬・物理化学と薬効薬理を担当、日本商事は安全性、吸収・分布・代謝・排泄、製剤、臨床試験を担当した。日本商事には契約金の義務を負うことなく、国内の独占的販売権が与えられた。

ソリブジンと5-FU系抗がん剤の併用毒性の作用機序は、投与されたソリブジンの一部が腸内細菌によってブロモビニルウラシル(BVU)に分解され、生じたBVUは5-FUの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)と結合して不可逆的に5-FUの異化代謝を阻害し、5-FUの血中濃度と組織内濃度を上げ、その結果、5-FUの毒性が極度に上昇し、5-FUの典型的な毒性症状である白血球減少、血小板減少などの血液障害や腸管上皮障害を引き起こすことに

ある。BVUは5-FUと同様、ウラシル誘導体であるが、DPDの異化代謝作用を受けるか(この場合相互作用は起きない)、分解されずに不可逆的に結合するかは分からないので、構造式からだけでは相互作用は予測できない。用量設定試験(第2相臨床試験)後実施されたラットの実験で5-FUとの併用毒性が示唆されたため、第3相臨床試験では5-FU系薬剤との併用を避けることが徹底されたので、併用毒性事故は起きていない。造血器疾患を有する患者での試験を除き、すべての臨床試験で重篤な基礎疾患を有する者は対象から除外されると試験方法に明記されている。試験実施施設でこの除外ルールが遵守されなかったか、或いは重篤な基礎疾患を有する患者を把握できなかったのであろう。

代謝物 BVU の生成に関しては、ラットまたはヒトに連続経口投与した場合、未変化体ソリブジンの他にBVUが血中及び尿中に認められることが代謝実験と第1相臨床試験で確認され、論文発表されている。ソリブジンは細胞レベルや無細胞系では分解されない。ソリブジンの類似物質、BVDUは肝臓抽出液などの生体内酵素で容易にBVUに分解されるが、ソリブジンは分解されない。ソリブジンは常在菌では分解されないが、悪玉腸内細菌によって分解されることが薬害事故後、徳島大、医学部細菌学教室の木内先生らによって明らかにされた。

2) ソリブジン併用毒性試験の報告書と添付文書

ラットにおけるソリブジンと抗がん剤との併用毒性試験は用量設定試験終了後に急遽行われた。報告書は安全性に関する未公表添付資料として提出され、薬害事故発生後、厚生省の指導により論文として公表された。種々の抗がん剤のうち5-FUのみソリブジンとの併用によって毒性が顕著に増悪し、全てのラットが死亡し、ソリブジンやBVUの前投与によって5-FU系抗がん剤、テガフル投与後の5-FUの血中濃度が著しく増加することによって5-FUの毒性が増悪し、ラットが瀕死の状態になったことなどが観察されている*1。それにも拘らず、ソリブジンと5-FUの併用によって致死的な副作用が惹起することの認識は不十分で、併用禁忌とすることはなかった。考察では、第一相臨床試験でBVUの血中濃度は低いものの消失が緩慢な上、個体間のバラツキが大きかったことを述べ、「詳細なデータが積み重ねられるまではソリブジンと5-FU系薬剤との併用は差し控えるべきであると考えられる」としている。これは後述する厚生省の「ソリブジンの副作用に関する調査結果」にも紹介されているが、この考察に対する厚生省のコメントはない。実験結果から相互作用は明らかで、この文言は安全性試験の考察として極めて後ろ向きであるが、この曖昧な表現に対する非難はどこからもなかった。ヤマサ醤油は申請前にこの報告書の原稿を受領し、「相互作用は明らかなので、併用は禁止すべきである、と記載すべきではないか」との意見を書面で日本商事に伝えたが、返事はなく、変更もなかった。

厚生省の“調査結果”には、「ラットを用いた併用動物試験の結果から、中央薬事審議会はソリブジンと5-FU系抗がん剤との併用は避ける必要があると判断した」、「添付文書の『使用上の注意, 8. 相互作用』の項に『併用によりそれらの血中濃度を高め作用を増強するおそれがあるので、フルオロウラシル系薬剤との併用を避けること』と記載する申請者の案を了承した。」とある。添付文書には、ラットが死亡したとも、併用禁忌とも書かず、『おそれがある』と曖昧な表現が使われている。この表現が後で大問題となったのである。なお、調査会の審査過程では、最も重要と思われるソリブジンと抗がん剤の相互作用に関する動物試験や5-FU系薬剤との相互作用に関しては、さしたる指示事項はなかった。

何故始めから5-FU系抗がん剤を併用禁忌にしなかったか。添付文書案を提出する前に厚生省の廊下で原案を見せられた筆者は、「併用毒性の書き方が不十分だ、禁忌と書くべきではないか」と意見したが、「厚生省がいいと云えばこれでいいのだ、そんなこと書いたら売れなくなる」と、日本商事の開発責任者に云われたが、返す言葉がなかった。筆者は今でもこの注意書きの不適切さ、即ち併用禁忌を明記しなかったことが一番大きな事故原因だったと考えている。

*1吉船伸一ほか：ラットにおけるYN-72（ソリブジン）とフルオロウラシル系薬剤との相互作用の検討，基礎と臨床 28巻，2675-2688，1994年

3) 治験段階での併用毒性による死亡例の扱い

臨床試験での併用毒性による死亡例とその情報開示状況は以下の通りである。

1. 初期第2相試験：世話人会，研究会で詳細な経過が報告されている。死亡原因は特定されていない。申請資料に記載され、情報は隠ぺいされていない。
2. 用量設定試験での2例：死亡例としては報告されていないが、ケースカードは参考資料として厚生省に提出されている。死亡原因は特定されていない。

初期第2相試験の症例は、薬剤投与終了10日後にDIC（汎発性血管内凝固）のため死亡した。考えられた種々の死亡原因の一つの可能性として5-FU系経口抗がん剤フトラフルの併用が挙げられたが、剖検によっても直接の原因は不明であったと結論され、死因は特定されていない。厚生省の“調査結果”では、「臨床検査値異常変動症例一覧表に臨床検査値とともに『試験薬剤との関係は不明』との治験担当医師のコメント記載されていた」との記述はあるが、死因の追及は指示されていない。用量設定試験での死亡例については、研究会では死亡との報告はなく、論文や申請資料の症例一覧表にも死亡との記載はない。これらの死亡3症例の臨床検査値は臨床検査値異常変動症例一覧表に記載されている。

ケースカードは全て厚生省に提出されているが、厚生省の担当官や調査会によって吟味・検証されたか不明である。アメリカのブリストールマイヤーズ スクイブ(BMS)がFDAに提出した承認申請書には全ての死亡例が患者毎にまとめ

て別途報告され、死因(全てAIDS、带状疱疹や他の原因で死亡した例はない)も記載されていた。アメリカでは試験薬剤との因果関係の有無に関わりなく死亡例は全て別途報告する。ユースビル錠の場合は試験薬剤との因果関係はなしと判断したため、死亡を症例一覧表に別途記載されなかった。但し、ケースカードは提出されているので、情報の隠ぺいとはならないと判断される。

4) エーザイの関与

ソリブジンの承認が決まった後、多くの製薬会社から共同販売の打診があり、その数はヤマサ醤油と日本商事合わせて十数社に上る。エーザイからも筆者と懇意にしていた研究部長から共同販売について問い合わせがあった。ヤマサ醤油はこの類の問い合わせには、エーザイも含めて全ての会社に、日本商事が販売権を持っているので、直接日本商事と折衝して欲しいと説明し、仲介を断った。日本商事は共同販売の申し出を全て断っていたが、筆頭株主のエーザイには断れきれず、プロモーション契約を結んだと聞く。

ユースビル錠発売後第1例目の死亡報告が9月20日にエーザイから日本商事に入ったと報じられている。このことはエーザイのプロモーションによって販売されたユースビル錠がこの患者さんに投与されたことを示している。これは、薬害事故にエーザイも深く関わっていることを物語っている。発売直後から大量のユースビル錠が売れたのは、エーザイの販売協力を依るところ大である。

エーザイは日本商事から副作用死者が出るまで動物試験結果を知らせられなかったと報じられている。同様のことが、“調査結果”にも記載されている。筆者もエーザイの社員から直接接聞いた。しかし、添付文書にはソリブジンと5-FU系製剤の相互作用が記載され、それを日本商事と共有していた。筆者も、発売前にエーザイの学術の元締め部門で医薬情報担当者を指導する立場の社員にソリブジンについて説明をした折に、この重篤な併用毒性のことを伝えてある。千葉県医師会での説明会でも相互作用について説明したが、この医師会にはエーザイからも参加している。従って、エーザイが5-FU系薬剤との併用毒性を知らなかった訳ではない。販売プロモーションを行うなら、事前に概要や試験報告書等の主要な申請資料の内容を確認するような契約を結ぶべきである。

5) 薬害事故の対応

1993年9月末、5-FU系抗がん剤との併用による薬害事故が日本商事から厚生省に報告された。その後第2、第3例目の副作用報告を受けた厚生省は、10月8日に中央薬事審議会の副作用調査会を開催し、その諮問を受け、「緊急安全性情報」の医療機関への配布を指示した。10月12日、厚生省はソリブジンと5-FU系薬剤との相互作用による死亡3例を含む重篤な副作用発現を記者発表した。同日、日本商事も大阪で記者会見を開き、「重篤な副作用の発現」と「出荷停止の措

置」を公表した。「緊急安全性情報」では、①ユースビル錠と5-FU系薬剤との併用禁止、②患者への問診の実施と③併用薬の確認のできない場合の投与の回避が要請され、臨床試験で発生した死亡例についての情報と改訂された「使用上の注意」が記載された。改訂された添付文書では新たに警告欄を設けて5-FU系薬剤との併用を禁止し、使用上の注意の一般的注意では、冒頭で併用薬を確認すること及び5-FU系薬剤投与中の患者には投与しないこととした。相互作用については、「おそれがある」を削除し、「発現するので」と改正された。引き続き11月には日本商事はユースビル錠の市場からの回収(recall)を行った。このように日本商事側の自主回収であり、ユースビル錠は薬害事故を起こしはしたが、製造承認を取り消されたわけでない。余談だが、日本商事の申し出によるrecallに応じなかった医師が多数いたとのことである。

1994年6月、厚生省はソリブジン薬害の事故調査を開始し、ヤマサ醤油にも厚生省から2名の調査員が訪れ、事情聴取が行われた。筆者は、BMSもヤマサ醤油も5-FU系抗がん剤との相互作用による重篤な副作用と認識していたことを説明した。9月1日、日本商事に105日間の業務停止処分を命令し、同時に薬務行政の改善策(所謂一部変更届けの提出)を提示し、ソリブジンは使用方法を限定して医薬品として残す方策が取られた。さらに、27頁にわたる膨大な報告書、「ソリブジンによる副作用に関する調査結果」を公表し、ソリブジン薬害事故の全容を報じた。「薬務局長が衆院厚生委で責任を認める発言」、との当時の報道や「治験中の死亡2例は厚生省の見落とし」、との報道があったが、“調査結果”では薬務行政上の対策改善の必要性を論じてはいるが、調査会や中央薬事審議会の審査に問題があったとの行政の指導の不行き届きを指摘する記述はない。

6) ユースビル錠復活への試みと承認取り下げ

このように厚生省は一部変更届けの提出を指示し、併用禁忌の徹底や安全性情報の提供など適切な方策を練れば再発売が可能な道筋をつけていた。日本商事は再上市に備えて厚生省の指示による相互作用に関する安全性試験を追加試験として行なうとともに、アメリカにおけるソリブジン開発の進捗を注視していたが、1996年7月、BMSが審査の途中で承認を取り下げたため、アメリカでの開発は中止になった。これを受けて日本商事はユースビル錠の再上市を断念した。日本商事は厚生省から指示があった一部変更届けを提出せず、厚生省の意向に反して再発売を断念したことになる。ソリブジンの製造承認が正式に取り下げられたのは1998年か1999年である。理由は発売後の販売実績がなく、発売後5年間の再審査期間を過ぎても日本商事が再評価の資料を提出できず、取り下げをせざるを得なかったためである。ソリブジン原薬の製造承認は取り下げる必然性はないと云われたが、再評価資料無くして承認が継続された例はな

いとも云われ、薬事法改正前の対処で、結局原薬の製造承認も同時に取り下げられた。このように、ユースビル錠は併用禁忌の徹底や安全性情報の提供など方策を練れば再発売が可能な道筋がつけられていたが、日本商事側の自主回収と承認取り下げによって市場から撤退した。承認を取り消された訳ではなく、市場から追放された訳でもない。

ソリブジン薬害事故の原因として、従来から指摘されている通り、5-FU系薬剤を併用禁忌にしなかったこと、審査過程で死亡理由を不問にしたこと、がんの告知の問題、薬歴管理の不徹底、医師への説明不十分、医薬情報担当者への指導の不行き届き、添付文書の注意書きに対する医師の注意不足などが挙げられる。しかし、根本的な原因として、製薬企業の知識の少なさや経験の未熟さと売り上げ至上主義があった。一方、これだけ分かっていたならば、何故最初から適切な対応が出来なかったかとの非難があるかもしれないが、安全性試験と臨床試験は日本商事の担当で、承認申請とその後の厚生省との折衝も日本商事によって行われたため、ヤマサ醤油に勤務していた筆者には施すべきすべがなかったことを御理解頂きたい。厚生省の”調査結果”には、ヤマサ醤油に対する非難が一つもないことはせめてもの救いである。

インサイダー取引について：

薬害事故の原因とか、ソリブジンの開発とは関係ないので、筆者が知り得るインサイダー取引に関する情報は報道を通じてのものだが、以下の日本商事のPM(ポストマーケティング)室長の例は唯一身近に起きたものである。

厚生省からソリブジンと5-FU系薬剤との相互作用による重篤な副作用発現が記者発表される1993年10月12日、筆者は、厚生省からこの発表があるからと、日本商事の担当者から呼び出しを受け、昼休みに日本商事の担当者達と一緒に厚生省の玄関に控えていた。この間、PM室長は家族に電話し、証券会社に連絡して手持ちの自社株を至急売却するよう指示したのである。PM室は新薬のすべての情報を収集管理する部署である。その責任者たるものが、自ら管理する情報の元に、厚生省の発表直前に自社株を売り抜けるという、最悪の行為である。元取締役とか他の社員もインサイダー取引をしたとも報じられているが、筆者にしてみれば、ユースビル錠の開発と発売に関わった社員はいわば仲間であっただけに、裏切られたとの感じが強い。