

ソリブジン薬害事故とその後

開発者からの回顧

町田 治彦

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、市場から姿を消した。事故発生前は、がんの告知を受けないまま手術を受け、再発予防のために5-FU系抗がん剤を服用され、或いはどのような薬が処方されているか薬歴管理が行われていないことが多かった。筆者は事故発生後これらの状況を認識し、21世紀の薬を発見・開発したと感じたが、この薬害事故を契機として、薬事や医療に関連した改善、例えば、1)医薬品医療機器審査センター(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)がんの告知、4)薬物相互作用への配慮、5)お薬手帳の活用による薬歴管理の実施などがなければ21世紀になってもこのような薬害事故は起きていたであろう。

薬害事故発生後、ソリブジンの開発、新薬申請の審査、製薬企業の開発姿勢などについて色々批判が起り、論議された。今でもインターネットでは、治験のあり方や相互作用のメカニズムなどについて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、国や製薬会社を相手取った訴訟は起きておらず、事件性はないので、「事件」ではなく、「事故」というべきである。とは言え、ソリブジン事故と同様の過ちを二度と犯してはならないことは云うまでもない。ユースビル錠が市場から姿を消したこともあり、事故の記憶は次第に薄らぎ、話は風化してソリブジン薬害事故は昔のこととなってきた。この薬害事故に関しては、一部に事実通りに報じられていないために正しく理解さ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ことがある。事故発生から20年が経過するのを機に、これらを明らかにして、どのようにして薬害事故が起きたかを検証し、事故後の動向に加え、ソリブジンの開発と薬害事故に関わる話及びアメリカで行われた開発について紹介する。

I. ソリブジン薬害事故とその後の動向

1) 併用毒性による薬害事故の原因

ソリブジンの開発は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。ヤマサ醤油は特許権を所有し、原薬・物理化学と薬効薬理を担当、日本商事が安全性、吸収・分布・代謝・排泄、製剤、臨床試験を担当した。契約では、日本商事は契約金を支払うことなく、国内の独占販売権が与えられたので、製薬メーカーにとって現在では考えられない条件の良い契約である。

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は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 の分解を阻害し、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、白血球減少、血小板減少などの血液障害や下痢などの原因となる腸管上皮障害を引き起こすことである (インターネットのウィキペディアも参照)。「相互作用の生じることは構造式からも予測可能であり、治験設定段階で 5-FU 系抗がん剤を併用禁忌にすれば薬害事件を防ぐことができた。」との指摘もあった。しかし、BVU は 5-FU と同様、ウラシルの 5 位置換体で構造類似であるが、DPD によって異化作用を受けるか (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。BVU が 5-FU の分解を阻害することは Desgranges ら⁺¹ によって報告されていたが (Ⅲ章 4 参照)、治験設定段階ではソリブジンと 5-FU 系薬剤との併用毒性はまだ特定されていなかったため、併用禁忌とするのは不可能である。第 2 相臨床試験、用量設定試験の後実施した動物実験で、5-FU 系薬剤との併用毒性が示唆されたため、第 3 相臨床試験ではこれらの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臨床試験を除き、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ので、抗がん剤と併用の可能性のあるがん患者は全て対象から除外すべきだったとの批判は適切ではない。試験実施施設でこの除外ルールが遵守されなかったか、患者が重篤な基礎疾患を有することを把握できなかったため、5-FU 系薬剤との併用が起きたと考えられる。但し、症例検討会でがん患者の帯状疱疹を評価から除外しなかったことは、指摘されている通り問題として残る。

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少量の BVU が血中及び尿中に認められる。これらの知見は、前臨床代謝実験と第 1 相臨床試験で確認されている。酵素学的には、腸内細菌のピリミジンヌクレオシドを分解する加リン酸分解酵素 (フォスフォリラーゼ) の基質特異性が生体内酵素や常在菌のそれと異なり、ソリブジンのようなアラビノースを糖として有するヌクレオシドも作用を受けるために BVU への分解が起こる。ソリブジンの類縁物質、BVDU (一般名ブリブジン) は肝臓抽出液など生体内酵素で容易に BVU に分解されるが、ソリブジンは無細胞系や細胞レベルでは分解されない。ソリブジンは一般の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。腸内細菌叢は患者によって大きな違いがあり、これによって BVU 生成の程度が患者によって大きく異なることが説明される。

文献+1 : C. Desgrangesほか, Effect of (*E*)-5-(2-bromovinyl)uracil on the catabolism and antitumor activity of 5-fluorouracil in rats and leukemic mice. Cancer Res 46, 1094-1101, 1986年

2) ラットのソリブジンと 5-FU の併用毒性試験

ラットにおける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厚生省に提出され、薬害事故発生後、厚生省の指導により一字一句変えることなく論文として公表された*1, 2。試験し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たこと、ソリブジンまたは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して 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。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しなかった。

ソリブジンの審査過程において、ラットの亜急性毒性試験と慢性毒性試験の病理所見について、調査会から不適切な点が繰り返し指摘され、追加試験などその対応のために申請から承認まで3年以上を要した。調査会は各分野の権威者で構成され、それぞれ専門的な立場から指摘が行われる。病理所見の指摘事項も組織病理学的に高度に専門的で細かい指摘であったが、不思議なことに最も重要なソリブジンと5-FU系薬剤との相互作用に関する動物試験の結果に対しては特に指示事項はなかった。評価資料全体を通しソリブジンの安全性についての全体像が把握されていたかどうか疑問である。

参考論文 :

*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

*2吉船伸一ほか : ラットにおける YN-72 (ソリブジン) と各種抗癌剤との相互作用の検討, 基礎と臨床 28巻, 2689-2706, 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 5-FU系薬剤との併用毒性による死亡事故は以下の通りある :

1. 初期第2相試験 1例 : 世話人会, 治験研究会で詳細な経過と死亡の事実が報告されているが、死亡原因は特定されていない。
2. 用量設定試験 3例、うち2例が死亡, 1例は回復 : 世話人会, 治験研究会では死亡の事実の報告はなく、症例一覧表にも死亡との別途記載はない。死亡原因も特定されていない。回復例についての情報はない。

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⁺²。一方、用量設定試験全体については、薬剤と因果関係ありと判断された副作用症状は認められず、因果関係のある臨床検査異常値が2例(トランスアミラーゼの上昇)観察されたのみであったことから、ソリブジンは安全性の高い薬剤であると結論している。

後述する厚生省の“調査結果”には、「これら死亡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」、「初期第2相試験の症例について『試験薬剤との関係は不明』との治験担当医師のコメントが記載されていた」との記述がある。用量設定試験の死亡例のうちの1例は、治験担当医のコメントとしてケースカードに、『死亡日(腫瘍死)。本罪とは関係無し』と記載され、他の1例については、『带状疱疹出現後5日から7日間ユースビル錠を服用、18日目に他病院で死亡。』投与終了後7日目以降治験担当医の追跡がなく、ケースカードにコメントを記載した時点では、治験担当医が死亡の事実を把握していなかったため、死亡とは記載されていない。その後、死亡を知った治験担当医から日本商事にコメントペーパーが提出され、死亡が伝えられた、とある。

ユースビル錠の承認申請において、資料が提出されていなかったと云われることが多いが、ケースカードは全て厚生省に提出されている。冒頭に述べた、ソリブジン薬害事故に関して正しく理解されていないこと具体例としてインターネットに次のような書き込みがある：抗がん剤をめぐる3つの薬害事件；ソリブジン、『この不幸を招いた最大の原因は、副作用の臨床試験データの隠ぺいでした。・・・この事件の後、ソリブジンは医療界から追放されました。』試験薬剤との因果関係なしと判断されたため、死亡が症例一覧表の備考欄などに記載されていないが、ケースカードは提出されており、隠ぺいは行われていない。“調査結果”にも隠ぺいしたとの記載はない。この事実を把握していれば、一方的に隠ぺいしたと決めつけることはできない筈である。なお、医療界から追放された(姿を消した)のは原薬のソリブジンではなく、ユースビル錠である。

文献+2：新村真人ほか：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巻, 455-468, 1990年

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、その数は十数社に上ると記憶している。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、日本商事が販売権を持っているので、日本商事と折衝するようエーザイも含めて打診してきた全ての会社に説明し、仲介を断った。当時販売すべき有力な新薬を持っていなかったエーザイは、他の製薬会社と同様、所有する販売戦力を有効に行

使しようと考えたのであろう。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。これが、エーザイが販売プロモーションを行うようになった経緯である。後年、筆者がソリブジン外用剤の開発を行うためにベンチャー企業に移って間もなく、社長から「エーザイは悪くないよね。」という言葉聞いた。ソリブジン事故に対するエーザイのとらえ方とか言い分が、意外なところまで浸透していると感じた。誰の話聞いて、また、何を以って悪くないと云うのか分からないが、エーザイはこの薬害事故に無関係だと世間に主張していたのだろうか。しかし、以下述べるように、ユースビル錠販売へのエーザイの関与は決して小さくない。

ユースビル錠発売後最初の死亡報告が9月20日にエーザイから日本商事に入った。これは、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す。この事例は、ソリブジン発売後5-FU系製剤との併用毒性を発症した患者さんのうち、処方した医師が訴えられた唯一の例である。5-FU系抗がん剤の常用を医師に伝え、一方、医師は添付文書を読んでいたにもかかわらずユースビル錠を処方したのが訴えの理由であった。一方、添付文書の注意書きからはどれほど重篤な副作用かは想定できない、というのが医師の言い分である。この医師は医薬情報担当者(MR：恐らくエーザイの)から正しい説明を受けなかったのであろう。その他の状況からも、エーザイの協力によって発売直後から大量のユースビル錠が販売されたことが窺える。この事実は、薬害事故にエーザイも関わっていることを示唆する。見方を変えれば、エーザイの関与がなければ事態は変わっていたかもしれない。

エーザイは日本商事から副作用による死者が出るまで、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、厚生省の“調査結果”にも記載されている。筆者も毒性試験報告書を含む申請資料は開示されなかったことを前述の部長から直接聞いた。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MRを指導する立場の社員にソリブジンについて説明をしているので、併用毒性のことは伝えてある。また、発売前の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、この説明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系薬剤との重篤な併用副作用を知らなかった訳ではなく、試験結果が知らせられなかったというのはエーザイの言い訳に過ぎないであろう。一流の製薬会社である以上、販売プロモーションを行うなら、概要や試験報告書などの主要な申請資料の内容を事前に確認できる内容の契約を結び、それを事前に吟味するのが常識であろう。

副作用死公表の直前に日本商事の株を売却したとのインサイダー取引の疑いが多くの日本商事社員に持たれ、話がエーザイ社員にも及んだとき、エーザイ

の広報は私的な株式の売買を個々に掌握することは不可能と伝えたが、エーザイも約10人とか23人とか、売り抜けた社員の具体的な数字が全国紙で報じられている。また、ソリブジン事故でマスコミが賑わっている頃、ヤマサ醤油の診断薬部のMRが同じ地域担当のエーザイの診断薬のMRから『ヤマサのおかげでえらく迷惑している』と言われ、このことを上司に報告した。報告を受けた診断薬部長が社長臨席の部長会で報告したため、この話は直ちに社内に広がった。エーザイが後から加わってきた上、ヤマサ醤油はエーザイと日本商事のビジネスの契約には一切かかわっていないので、ヤマサ醤油が非難される筋合いはない。ヤマサ醤油はどのようにして事故が起きたか、事実関係を確認しないまま外部から云われたことを何も疑うこともなく、ごもつともと素直に聞き入れた。

事故の翌年、厚生省のソリブジン薬害事故調査後、日本商事に対して業務停止の行政処分が出された時、販売をプロモートしたエーザイとヤマサ醤油に厳重注意が出された。しかし、それ以降ソリブジン事故に関してエーザイの名前はマスコミの舞台から姿を消し、エーザイを追及する言葉は聞かれなくなった。

II. 薬害事故後の動向とアメリカでの開発

1) 薬害事故の対応

1993年9月末、発売後最初の5-FU系抗がん剤との併用による薬害事故発生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」(所謂イエローカード)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「重篤な副作用の発現」と「出荷停止の措置」を記者会見で発表した。「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及び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添付文書の「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、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、相互作用については、従来の添付文書中の『おそれがある』を削除して、『発現するので』と記述が改正された。引き続き11月には日本商事はユースビル錠を市場から回収(recall)した。余談ではあるが、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。

翌1994年6月、厚生省はソリブジン薬害の事故調査に乗り出し、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。筆者はアメリカのブリストールマイヤーズ スクイブ(BMS)に提供した情報など、スクイブ社(当

時)との折衝記録を全て示し、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。「開発企業は併用毒性を故意に隠ぺいしていたのではないか」との調査員が抱いていた疑いは直ぐに晴れ、録音も途中で止めて事情聴取は終了した。調査の結果として9月1日、日本商事に対して105日間の業務停止処分を命じ、同時に薬務行政の改善策(所謂一部変更届けの提出)を提示した。このように、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。共同開発を行ったヤマサ醤油と販売をプロモートしたエーザイには厳重注意が出された。厚生省は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」(“調査結果”)を公表し、ソリブジン薬害事故の全容を報じた。ソリブジンによって増悪された5-FU系薬剤の副作用であることから表題には多少違和感があるが、本質的な問題ではない。ただし、「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1994年8月の全国紙の報道もあったが、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示唆するような記述はない。

2) ユースビル錠復活の試みと承認取り下げ

薬害事故後、厚生省は一部変更届けの提出を日本商事に指示し、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、BMSが行っていたソリブジン開発の進捗状況を注視していた。ソリブジンがアメリカで承認されれば日本でもユースビル錠が復活し易いと考えたからである。ヤマサ醤油は安全性に関する研究を一部分担し、動物実験を行った。併用毒性発症の防止策として、筆者は「薬剤を病院や薬局に常備せず、患者が出たら電話連絡を貰い、宅急便で送るというシステムはどうか」と非公式に提案したが、「それは不可能」と日本商事の開発部長に拒否された。流通が今日のように発達していなかった当時としては、無理からぬことかもしれない。このような面倒なシステムでは、医師が使ってくれるかとの疑問はあるが、ユースビル錠が生き残るための唯一の方法であったと今でも考えている。

1996年7月、BMSから提出された承認申請書、NDAが審査の途中で取り下げられたため、アメリカでの開発は中止になった。これを受けて、厚生省から一部変更届けの提出指示があったにもかかわらず、日本商事はこれを提出せず、厚生省の意向に反してユースビル錠の再上市を断念した。ソリブジンの製造承認が正式に取り下げられたのは1999年である。承認取り下げの法規上の理由は発売後の販売実績がないため、6年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ことである。この時ヤマ

サ醤油は、筆者が厚生省と折衝したところ、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担当官から云われたが、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、薬事法改正前の措置として、止む無く原薬の製造承認も同時に自主的に取り下げることにした。

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講ずれば再発売が可能な道筋が、厚生省によってつけられていたが、市場から姿を消した。しかし、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訳ではなく、市場から追放された訳でもない。あくまで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のである。

3) アメリカにおける開発

ソリブジンの原薬としての市場は日本国内だけでは小さいかもしれないが、世界市場を相手にすれば大きな事業となると考え、ソリブジンを世界市場に出すことを最終目標とし、日本商事には日本国内のみテリトリーが与えられた。当時、海外では新規抗ヘルペス薬アシクロビルが認可され、欧米の有力な製薬会社が抗ウイルス剤の研究・開発に乗り出していた。ヤマサ醤油は打診のあった海外製薬会社数社のなかから、スクイブ社(後に合併によりBMS)に海外の開発及び販売権が与えられた。スクイブは製剤検討終了後直ちに治験申請書(IND)を提出し、経口剤の第1相臨床試験を実施した。引き続き第2の製剤型として注射薬を開発し、INDを提出した。その間、ソリブジンを予防薬としての開発を視野に入れていたため、発がん性実験を実施した。この試験で、投与後1年以上経過した時点で、ラットの状態が急に悪くなったので、緊急屠殺し、検査した結果、肝細胞に腫瘍が認められ、ソリブジンは遺伝子毒性を有しないが、発がん性陽性と判定された。このため、スクイブは実施中の第2相臨床試験を中止し、開発規模を縮小して、HIV感染者やがん患者など免疫低下患者での带状疱疹を対象に、希少疾病用医薬品(オーハンドラッグ)の申請を行った。

くしくも日本でソリブジン薬害事故が起きた翌年、HIV感染患者に発症した带状疱疹に対する治療効果の比較試験の中間分析の結果、皮疹の改善・発疹の出現など皮膚症状に対するソリブジン(40 mg錠, 1日1回)の効果は、対照薬のアシクロビル(800 mg錠, 1日5回)の効果よりも優れていることがパリで開かれた国際学会で発表された。この臨床成績は、ヘルペス後神経痛に対する影響を見極めた後、アメリカ微生物学会の学術誌に発表されている⁴³。1995年11月に、免疫能低下患者での带状疱疹を対象としたNDAが提出された(商品名: Bravavir)。1日の用量は経口アシクロビル錠の百分の一の40 mgである。しかし、1996年6月に開かれたFDAのAntiviral Drugs Advisory委員会で、日本での薬害事故発生を理由に、BMSが提出した申請案の採択に対し反対多数となったため、FDAは

承認には更なる検討が要求され、使用制限も強化されることをBMSに内示した。これを受け、BMSはこれ以上開発を進める価値はないと判断し、1996年7月承認申請を取り下げた。承認申請が却下された訳ではない。

BMSの申請が承認されれば、ソリブジンは日本初の新規抗ウイルス薬として世に出るとの期待はこれで叶わぬ夢と化した。日本での薬害事故が原因であるため、BMSの取り下げに対して反論する余地はなかった。INDや臨床試験を引き継ぐ意思はないかとのBMSからの問い合せに対し、ヤマサ醤油は開発の後継者を見つけることは困難と判断し、辞退した。これによりアメリカにおける開発は終了した。ヤマサ醤油はBMSが提出したINDのコピーを入手した。

文献+3 : J.W. Gnannほか Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: Results from a randomized, controlled clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother*; 42: 1139-1145, 1998年

Ⅲ. 開発者の見解

ソリブジン薬害事故に関わる個々の事象について、開発者の見解を述べる。

1. ラットの併用毒性試験の論文と添付文書

ソリブジンと5-FU系薬剤とのラットにおける併用毒性試験の報告書では、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」と考察されている。安全性試験では疑わしき所見はすべて取り上げ、考察し、その後の研究開発の展開に活かすべきである。然るに、実験結果から相互作用は明らかであるのに、安全性試験の考察としては曖昧で、極めて後ろ向きである。この文言は、厚生省の“調査結果”にも紹介されているが、適切か不適切かのコメントはない。ヤマサ醤油は申請前にこの報告書の原稿を受領し、考察について、「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、本文の変更もなかった。日本商事は本当に、“併用は差し控えるべき”くらいにしか考えていなかったのか、或いは都合の悪い言葉は避けたのか、今でも疑問である。論文審査のない商業学術誌では応々にして、いい加減な論旨がまかり通ることがあるが、日本の医薬品開発のレベルを下げる要因の一つである。ソリブジン開発に対し多くの非難が寄せられたが、この考察に見られる曖昧な表現に対してはどこからも非難はない。

“調査結果”には、「ラットを用いた併用動物試験の結果から、中央薬事審議会がソリブジンと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」及び、「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(筆者注 :

5-FU)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。増強してどうなるかの情報が重要であるのに、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、『増強するおそれがある』と曖昧に表現し、了承されている。この表現が後で大問題となることを日本商事も厚生省または中央薬事審議会も想像できなかった。はっきり禁止としないで、MRは医師や薬剤師に重大な副作用を正しく説明できたであろうか？

何故始めから禁忌にしなかったか。当時は相互作用による副作用には殆ど注意が払われていなかった。5-FUの潜在的な重篤な副作用と5-FU系抗がん剤がこれほど高範囲にかつ安易に使用されていることをソリブジン開発の関係者は誰も認識していなかった。承認決定後、添付文書案を提出する直前、厚生省の廊下で添付文書案の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、返す言葉がなかった。売上を優先して語気を弱めた感がするが、筆者は併用禁忌を明記しなかったことが大きな事故につながった、一番の原因だと今でも考えている。

2. 責任の所在

厚生省はなぜ5-FU系薬剤との併用毒性を指摘し、併用禁忌を明記するよう指導しなかったか、厚生省の責任はないのであろうか。薬害事故後、「添付文書や承認の審査経過にも問題」との報道があり、翌2004年6月、厚生大臣は承認過程の不備を事実上認め、安全性確保の制度の見直し方針示し、薬務局長も責任を認める発言をしている。しかし、同年9月日本商事に製造業務停止処分を命じ、“調査結果”を発表した際には、厚生省自らの責任については言及していない。医師会は、「医師のミスが原因」とか、「医師が補償金を払った」との報道があったが、1993年末、添付文書の注意書きが不適切で、医師は責任ある対応は取れないとの見解のもとに、早々と医師の責任を回避する文書を配布した。結局、行政や医師に対する疑惑や批判はうやむやになったまま、日本商事は自らの責を一身に背負い、被害患者の賠償交渉を行った。日本商事は、本業の薬の卸業に影響がないよう医師の責任を問うこともなく、訴訟になることを極力避けたと思われる。ヤマサ醤油への当初の報告では、補償の内容については伝えられなかったが、最初に発症した1例を除き、交渉は滞りなく進んだとのこと。その後、この例も訴えられていた医師との間に示談が成立したとの連絡があった。

ソリブジンと同様に、添付文書の注意書きが問題視された最近の例として、肺がんの新薬、イレッサ薬害がある。「薬害」であるとして製薬会社と承認を行った厚生労働省の責任を問う論が起り、副作用により死亡した患者の遺族らが国と製薬会社を相手取って訴訟を起こした。イレッサは治験における症例で、

単剤で副作用死を起こしていたにもかかわらず、添付文書では警告とせず、単に注意事項とするに留めた。一審の東京地裁では、第1版添付文書の記載に不備があり、記載が適切であれば損害がなかったとして国と製薬会社の責任を一部認め、第3版添付文書については責任を否定する判決を言い渡した(2011年3月)。二審の東京高裁では、専門医らは間質性肺炎による副作用死の可能性あることを把握していたとして、国や製薬会社の責任は否定され、判決は覆された。ソリブジンでは国に対する訴訟は起きなかったため、行政の責任は論及されなかったが、イレッサ訴訟では一部の意見とは云え、添付文書の注意書きの不備に対して製薬会社ばかりでなく、行政も責任が問われたことは興味深い。

3. 死亡例の扱いと死亡原因

厚生省の“調査結果”では、用量設定試験での死亡例の不記載を挙げ、「初期第2相試験の死亡例に加えて、用量設定試験での2例の死亡の事実が資料として提出されておれば、中央薬事審議会での審議において3例の死亡例の詳細を調査させ、その結果に基づく比較検討が可能となり、ソリブジンと5-FU系抗がん剤との併用がヒトに及ぼす影響を具体的に明らかにできた可能性があったと思われる」と総括されている。死亡例1例では気がつかなかったが、3例の報告があれば対応出来たという意味と思われるが、「たら、れば」論議である。用量設定試験の1例については、治験担当医のコメントとして、ケースカードに死亡日と腫瘍死及び『本剤とは関係無し』と記載されているので、ケースカードが吟味されていれば、少なくとも1例にはたどり着いた筈である。なお、日本商事のケースカードのフォーマットには、死亡例を記入する欄がなく、初期第2相試験で死亡例を経験した後も設けなかったとあるが(“調査結果”による)、厚生省や審査会がケースカードを吟味しなければ、死亡欄に記入されていても結果は同じである。“調査結果”では、ケースカードの扱いについては触れていないので、ケースカードが厚生省の担当官や調査会によって吟味・検証されていたか不明である。また、5-FU系薬剤との併用毒性を明らかにした動物試験の結果を理解していれば正しい判断が出来、あいまいな話にはならなかったであろう。

初期第2相試験での死亡例については、「臨床検査値異常変動症例一覧表に1症例として臨床検査値とともに『DICにより死亡、原因及び試験薬剤との因果関係とも不明』との治験担当医師のコメントが記載されていた」と“調査結果”にあるが、死因の調査は指示されていない。日本商事は初期第2相試験から申請迄の2年間に患者の病歴や薬歴などあらゆる調査して、死亡原因や試験薬剤との因果関係を深く追求するべきであった。がんによる死亡か抗がん剤の副作用による死亡かも見極めることも出来たはずである。その後行われたラットの併用毒性試験の結果から直接の死亡原因は不明でも、何が最も可能性の高い死亡原

因か、或いは致命的な副作用の原因は何か推定出来たであろう。それによってその後の併用毒性の扱いが大きく異なってくる。

日本商事はエーザイから副作用の第1症例目の報告を受けた直後の社内会議で、ようやく死亡事例がソリブジンと5-FU系抗がん剤との相互作用に起因する可能性があるものとしたと報告されているが、この時点まで5-FU系抗がん剤との因果関係を会社として確認していなかったのか？それとも死因を特定しなかったことに対する言い逃れであろうか。“調査結果”によれば、「5-FU系抗がん剤との併用は最悪の場合、死に至る恐れがあり、併用禁忌である」、と日本商事のMR社内研修用資料に記載されており、日本商事の説明は辻褄が合わない。

BMSは、ヤマサ醤油から初期第2相試験での死亡例の情報を受けた当初から5-FUとの併用毒性と認識し、5-FU系薬剤を併用禁止として臨床試験を実施していた。AIDS患者に発症した带状疱疹に対する治療効果についての臨床試験が行われ、FDAに提出されたNDAには試験薬剤との因果関係の有無に関わりなく、全ての死亡例が患者毎にまとめて別途報告されている。新薬申請における日米の違いである。もし、日本でも全ての死亡例を別途報告するように義務付けられていたら、審査会の判断も日本商事の対応もかなり異なっていたであろう。

さらに“調査結果”では、「他に同様の経過をたどった死亡例が記載されていなかったことから死亡原因についてこれ以上の調査を指示するまでにはいたらなかった」とあり、死亡原因と因果関係の両方の不明を不問にしていることは明らかである。厚生省が死因の調査を指示しなかった理由は不明瞭であるが、併用毒性に気が回らなかったことに対する弁解ではないかとも疑われる。

4. BVDU の論文

厚生省の“調査結果”を始め、多くの評論が Desgranges ら⁺¹の論文を参考にしていなかったことが薬害事故発生に繋がったと批判している。ベルギー論文と云われているが、この5-FUの代謝に及ぼすBVDUの代謝物BVUの影響についての研究はフランスのグループとの共同研究で、First authorとLast authorはフランスの研究者である。ベルギーの研究グループはBVDUを抗ヘルペス剤としてソリブジンに先行して幅広く研究していた。この論文は毒性学や抗ウイルス剤の論文ではなく、Cancer Researchに掲載された抗がん剤の作用に関する論文である。BVDUと5-FUの併用で重篤な副作用が発現するとは述べていないし、警告もしていないので、この文献を参考にして臨床試験を始めていても、薬害事故が避けられたか疑わしい。また、文献調査システムがあまり進んでいない当時、抗ヘルペス剤の研究・開発を行っている者ががんの雑誌に掲載された論文を見逃すことはそれ程大きな問題とは思えない。実際に、日本商事は第3相臨床試験に先立ち、5-FU系抗がん剤との併用を避ける旨の文書とこの論文の要約を治験実施施設に配布し、即ち参考にし、併用毒性の発症を防いでいる。も

し、初期第2相試験から参考にしていれば、臨床試験中の死亡は確かに防げたかもしれないが、問題は発売後あれほど大きな薬害事故に発展したことである。

BVUや投与後3時間以内にすべてBVUに分解されるBVDUは、前投与によって5-FUの抗白血病効果を増強するが、5-FUの血中濃度や濃度下面積(AUC)を上昇させるため、5-FU自体の抗がん作用が増強されるのではなく、5-FUの有効投与量と毒性発現量が平行して1/8~1/4に減るためである。このため処置マウスはオーバードーズとなり、対照群よりも早く死ぬ。このような現象は抗腫瘍実験ではよく見られることである。一方、BVUやBVDUの用量相関性、即ちどの位の量のBVUでどの程度強い相互作用が起きるかは明らかにされていない。BVDUは肝酵素で容易に分解され、in vivoでは全て速やかにBVUに分解されるが、ソリブジンは肝酵素では分解されず、体内では投与された量のごく一部しか分解されない等、両薬剤の生物学的安定性に大きな違いがある。この違いと用量相関性が明らかでないことから、BVDUで観察された現象をそのままソリブジンのケースに外挿するには無理がある。ソリブジンと5-FUの併用毒性を直接現象として把握するには、後日日本商事が実施した動物実験まで待つことになる。

Desgrangesらの論文はBVUと5-FUとの併用毒性の作用機序を知る上で有益であるが、これを医師に配布してもどれだけ読まれたか疑問である。現場の医師やMRは想像するほど論文重視ではない。即ち、云われている程に重要な意味を持つ文献かどうか疑わしい。それよりも、初期第2相試験での経験や動物実験の成績を医師に示し、自分らの言葉で注意を喚起した方が、よほど事故発生防止効果があるだろう。ラットでの併用毒性の試験成績を臨床試験での死亡例と正しく関連付けなかった、添付文書で併用禁忌としなかったなど、Desgrangesらの文献の引用より重要な事象が幾らでもある。日本商事は第3相臨床試験で行った併用毒性発症予防措置を発売時にも取るべきであった。第3相試験で行ったように、上市に向けて5-FU系抗がん剤との併用禁止を徹底するにはよほどの努力が必要である。添付文書の警告欄を設けて5-FU系抗がん剤との併用を禁忌とし、当該の論文の代わりにラットでの併用毒性試験のデータを付けて、MRがすべての病院・薬局等の納品先に一軒一軒説明して回ることである。

5. ソリブジンは飲む必要ない薬？

抗がん剤の副作用に関する著作活動で著名なある医師は、その解説本(単行本)のなかで、そもそも自然に治ってしまう帯状疱疹にソリブジンは飲む必要のない薬とし、「ソリブジンは効果が証明されず、既に従来からある薬(帯状疱疹薬アシクロビル;商品名ゾビラックス錠)と比較していないという、ずさんなデータで認可された薬であった。」と記している。また、「治験で117人に偽薬を投与、既存薬との比較試験を行うべきだったのでは」との1994年8月の全国紙の報道もある。しかし、帯状疱疹に対する臨床試験はソリブジンが先行し、アシク

ロビル錠の臨床開発が追従している。ゾビラックス錠は薬効拡大で臨床試験の結果のみが審査の対象で、新薬であるソリブジンより審査時間が短く、後から申請して先に承認されたのである。即ち、これらの臨床試験が実施された時点では带状疱疹薬の経口薬は存在せず、いずれの試験でも偽薬との比較が行われている。既存薬が存在していたら、既存薬と比較しない限り審査を通過するはずがない。このような事実を知らないまま、これらの解説記事や新聞報道はソリブジンの試験を非難しているもので、経緯を正しく理解していれば中傷とも思われるような解説や報道はでてこない筈である。なお、上述の『効果が証明されず』というのは、著者が日本の公表論文に載ったデータを独自に解析し、自分の知識の範囲で評価したもので、ソリブジンの臨床試験の全容が把握されているものではない。また、“アメリカにおける開発”の項で述べた BMS の試験成績、ソリブジンは1/100の1日服用量で対照薬のゾビラックス錠より優れた臨床効果を示したという、Gnann らの論文⁺³を掌握していないことになる。

この医師は、5-FU 系経口抗がん剤は不要・有害としているが、带状疱疹はほうっておいても2、3週間で治る病気ですから、一時的な痛みと発疹を我慢できれば自然治癒を待っていればよく、ソリブジンは飲む必要のない薬としている。これではアシクロビル錠も同様に飲む必要がない薬ということになる筈である。ソリブジンより効果が弱いアシクロビル錠を比較されるべき薬とし、ソリブジンは飲む必要がないとするのは辻褄が合わない。加えるに、带状疱疹は全ての患者で経過観察だけで済む病気ではなく、高齢者や AIDS、がん患者などの免疫不全の患者で発症した場合、症状の重篤化や疼痛が持続し易いことはヘルペスウイルス疾患の領域では常識である。ソリブジンの二重盲検試験では、症状が著しく増悪し、試験の途中で盲検をはずれたケースが偽薬投与群に限って認められ、服用量が異なるいずれの実薬群でも1例もなかったことは何を物語っているか説明には及ばないであろう。この著者は「ソリブジンで起きたように、メーカーが重篤な副作用や死亡事故を隠している。」とも述べているが、データの隠ぺいについては、I 章の2)で説明したように誤解に基づく批判である。実情を知らずに、書かれていることをそのまま信じるのは一般読者である。

6. ソリブジンは承認されるべきではなかった？

「ソリブジンの製造販売は承認されるべきではなかった。ソリブジンが世に出る条件は当時も今も整っていない」と、1997年に某薬科大学の教授が学会誌の総説で明言している。がん告知のないまま、再発予防のために手術後に5-FU系抗がん剤を服用することがあるという事故当時の状況を是認した上で、「5-FU系抗癌剤との致死的相互作用はソリブジンの承認以前の段階で確実に予測でき、予防できた全くの人災」との見解を述べ、これに対する論拠の一つとして展開された言葉である。ソリブジン開発の経緯の調査とソリブジンと5-FUの相互作用

の機作に関する研究の成果を要約してソリブジン薬害に関する記録としてとどめるとあるが、厚生省の“調査結果”の後3年後に、第三者が調査結果を発表すること自体無意味である。その上、調査は単に既存の論文、日刊紙の記事、“調査結果”の引用とそれらに対する個人的な意見、開発会社に対する非難で目新しいものは何もない。その後も同様の非難を含む総説が発表されているが、然るべき調査を行い、遅くとも“調査結果”の後1年以内に発表するべきである。事故発生後、ソリブジンの開発/発売や薬物相互作用の取り組みに対する評論・批判が学術雑誌に幾つか発表されているが、いずれも1993～1994年のことである。また、この薬害はソリブジンと5-FU薬剤との相互作用によるもので、毒性の本体は5-FUであるにもかかわらず、ソリブジン薬害と決めつけ強調している。

日本商事は予測できなかったから事故が起きたのである。厚生省や審査を行った中央薬事審議会に対して予測できたというのであろうか。ソリブジンを承認し、事故後も復活の道が残されるように提案したのは厚生省である。従って、この論旨は厚生省の判断・対応への批判とも受け止められる。「添付文書や承認の審査経過にも問題」、「検査異常値の意味を見逃した」等の批判の報道はあるが、このように厚生省の判断・対応を正面から批判するものは他に見当たらない。警告欄を設けて併用禁忌としたとしても、ソリブジンを世に出すべきではなかったとも述べているが、何のための警告欄なのか。その後の総説でも「確実に防止できたという点で全くの人災であった」と指摘している。防止できたと云うのであれば、防止しなかったことを非難すべきで、「承認されるべきではなかった」との論旨には繋がらない。5-FU系抗がん剤の使い方については論及せず、それが無秩序に使用されている状況を是認しているのは薬を研究する者の発言として非科学的で、「5-FU先ず有りき」の立場からの個人的な意見としか映らない。この教授のグループは、1995年からソリブジンと5-FUの相互作用の機作の研究を大手5-FU系経口抗がん剤メーカーの研究者と共同で行っているが、この会社の研究者も同様に厚生省を批判しているのだろうか。5-FU系抗がん剤先ず有りき、との総説での教授の見解はこのメーカーの気持ちを代弁しているのか。

1997年～2002年に共同研究の成果として幾つかの総説が発表されているが、いずれも上述の論旨が含まれている。1997年当時、研究途中という5-FUとBVU(ソリブジンではない)の分子レベルでの相互作用の機序の解明は新しい研究で、科学的な価値は高い。この研究結果のまとめの総説であれば十分意味があるが、認可されるべきでなかったという、医事評論家の批判ごとき論旨は作用機序の研究からは導かれる結論ではない。なお、ヤマサ醤油は共同研究の製薬会社に、発表時の試料の入手先の明示とヤマサ醤油への連絡、もしくは使用目的(試験内容)の連絡を条件に、研究用にソリブジンを試料提供している。他社は皆この約束を守っているのに、この会社からは一切連絡がなかった。

5-FUは体内で80～90%が異化代謝されるため、副作用が少ない抗がん剤と云われているが、潜在的に強い毒性を持っていることに変わりはない。にもかかわらず、5-FUの経口剤が幅広く使用されていた。わが国において当時少なくとも20万人の人々が、主として術後の癌の再発予防のために日常的に5-FUの経口抗がん剤を服用していると云われている。欧米では5-FUの経口剤が使われていないので、このようなことはあり得ない。ここに問題があるのではないだろうか。ごく少数であるが、5-FU系経口抗がん剤不要論を唱えるがん治療の著名な専門医もいる。しかし、インターネットの書き込みの皮膚科医(皮膚科医の独り言；2007-04-01, 2011-01-20)のように、ソリブジンの本質を理解した上、併用による5-FUの毒性増悪の薬害を正確に論じ、5-FU系経口抗がん剤の使用を批判する言葉は他に見当たらない。

おわりに

ソリブジン事故の原因として、従来から指摘されている通り、添付文書の注意書きが不適切、死亡理由が特定されていなくても不問にしたなどの審査過程での吟味不十分、がんの非告知、薬歴管理の不徹底、医師への説明不十分、MRへの指導の不行き届き、医師が注意書きをよく読んでいなかった(注意不足)などが挙げられるが、根本的な問題として開発企業の医薬品開発の知識・経験の少なさ及び売り上げ至上主義がある。その上、当時の新薬審査担当官庁にも未熟さがあったと思われる。今後はソリブジン事故で得た経験を生かして、新薬の開発が科学的かつ合理的に行われることを期待したい。

ソリブジンの開発や薬害事故に関する公に知られていないことは、このままであれば、日の目を見ずに忘れ去られてしまうことであろう。これらを記録として残したいと思い、「開発の張本人が今更何を言い出すか」と非難されることを覚悟の上で本稿をまとめた。ソリブジン薬害事故は日本商事の過失と未熟、秘密主義と営利主義によって起きたことは明白であり、多くの不満が残る。また、日本商事の商品名、ユースビルは使わずに一般名、ソリブジンの薬害事故として官庁やマスコミに対応したため、ソリブジン事件と云われ、“ソリブジン”そのものが過度に悪評に晒される羽目となった。一方、ソリブジン誕生の母体であるヤマサ醤油の判断や措置にも、幾ばくかの納得のいかないものがあった。

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、安全性試験及び臨床試験は日本商事の担当であり、承認申請とその後の厚生省との折衝も全て日本商事によって行われたため、ヤマサ醤油勤務の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、ヤマサ醤油に対する非難が一つもないことは、筆者にとってはせめてもの救いある。