

1997年（平成9年）6月9日

ベロテックエロゾルに関する 質問並びに要望書

厚生大臣小泉純一郎 殿
厚生省薬務局安全課 御中
中央薬事審議会再審査再評価特別部会 御中

薬害オンブズパーソン会議
代 表 鈴木利廣

私たち薬害オンブズパーソン会議は、以下の通り申し入れます。

第1、申し入れに当たって

- 1 私たち、薬害オンブズパーソン会議は弁護士、医学薬学研究者、市民からなる民間の医薬品監視組織です。
私たちは、市民の立場から医薬品等の安全性を見守り、その安全性に疑問のある医薬品等が発見された場合には、厚生大臣、厚生省担当部局及び関連各機関、並びに製薬企業に対し、直ちに当該医薬品の安全性についての徹底した調査と、緊急時においては販売の停止等然るべき迅速な対応を求めるとともに、医療従事者、医療機関に対しては、当該医薬品の適正使用等を求め、患者・市民に対しては、その時点における当該医薬品に関する適切な情報を広く提供する等、薬害の発生と拡大を防止するために行動します。
- 2 上記趣旨の下に調査の結果、私たち薬害オンブズパーソンは、今般、ベロテックエロゾル（2刺激気管支拡張剤、臭化水素酸フェノテロール 販売元、日本ベーリンガーインゲルハイム社、以下、ベロテックエロゾルという）の安全性に疑問を抱きましたので、以下、第2項においてベロテックエロゾルの安全性について私たちが抱いた疑問を述べ、第3項の質問事項へ速やかに回答いただけるよう求めるとともに、第4項のとおり、その安全性の調査等を要望するものです。

第2 対象薬について

- 1 ベロテックエロゾルの特徴について
ベロテックエロゾルは、ご承知の通り気管支喘息の治療薬の一つで、主として、喘息の急性発作が起こったときに臭化水素酸フェノテロールを定量噴霧式吸入器（MDI）を用いて吸入し、気管支平滑筋弛緩等を司る交感神経 2を刺激して気管支を拡張させることによって喘息発作を緩和する薬です。
ベロテックエロゾルの注目すべき特徴としては、日本ベーリンガーインゲルハイム社の添付文書によれば、ベロテックエロゾルの気管支拡張作用は他の 2刺激剤MDIと比較して強いとされており、また、その効果の持続時間は8時間と他の 2刺激剤MDIと比較して長時間持続すること（文献1）
他方、刺激剤として、心臓の収縮力や拍動を司る交感神経 1と気管支平滑筋弛緩等を司る 2のいずれを選択して刺激するかという「選択性」の観点から考察した場合に、フェノテロールMDIの「2選択性」は、同じ 2刺激剤であるサルブタモールMDI等他の 2刺激剤MDIよりも低く（文献2）、動物実験では、その 1選択性はサルブタモールMDIの約5倍との結果がだされていること（文献3、別紙薬害オンブズパーソン委託研究報告書【以下「報告書」という】19頁10参照）
さらに、ベロテックエロゾルの心臓への刺激作用は、サルブタモールMDI等他の 2刺激剤MDIよりも強いことも指摘されており、動物実験では、その心筋障害作用はサルブタモールMDIの1000倍以上との結果が出されていること（文献4、5、6、報告書21頁11参照）

などの点が挙げられます。

そして、以上の特徴は、以下に述べるようにベロテックエロゾルの安全性への疑問を検討する上で重要なファクターとして指摘されているところです。

2 ニュージーランドにおけるベロテックエロゾルの使用状況とフェノテロール論争について（報告書 7頁以下5、6、8参照）

(1) J.Crane博士らのグループの論文について

ニュージーランドにおいては、ベロテックエロゾルが承認された1976年以来10年以上にわたって喘息死亡率が世界一の状態が続きました（文献2）。

そして、ベロテックエロゾルの安全性について、

ベロテックエロゾルが1976年4月にニュージーランドで発売されてから同国の喘息死の増加がみられ始めたこと、

その治療に使用していた薬剤が明らかになった喘息の死亡患者においてベロテックエロゾルが多く使用されていること、

ベロテックエロゾルの1回の噴霧量がサルブタモールMDIの2倍であり、このことは、ベロテックエロゾルの心臓への刺激がより強力になることに加えて、ベロテックエロゾルの長時間の気管支拡張作用により喘息発作の重症度の認識が遅れ、その結果、医師の診療を受ける機会も遅れることにつながること、

ベロテックエロゾルは、サルブタモールMDIに比べて「2選択性」が低く心臓への影響が大きいこと、

などからベロテックエロゾルの安全性に疑問を持ったWellington大学のJ.Crane博士、R.Beasley博士らのグループが、ベロテックエロゾルについての大規模なケース・コントロール研究を実施しました。その結果、Crane博士らの研究グループは、1989年4月29日のLancet誌上で、ベロテックエロゾルが処方された患者における死亡の相対リスクから、「重症喘息患者ではフェノテロールMDI（ベロテックエロゾル、（ ）内は文書作成者 注）の投与により死亡の危険性を増大させる」とする症例対照研究論文を発表しました。そして、これをきっかけとして、ニュージーランドを中心としてベロテックエロゾルの使用と喘息死の関連性について医学論争になりました。この論争においては、Crane博士らのグループの研究論文に対し、情報の収集方法が統一されていないことやコントロール群の選択が不適切であること等の問題が指摘されましたが、前者については、1990年Thorax誌上（文献7）で情報収集方法を統一した調査研究結果が発表され、また、後者については、1991年Thorax誌上（文献8）で、3つの慢性喘息の重症度指標を用いることによって前回の結論が維持できることが示されました。

(2) ニュージーランド保健省の対応とその後の状況

一方、Crane博士らのグループによる研究結果を重視したニュージーランド保健省は、同年5月、ニュージーランド国内の医療機関に対し、この研究結果を前提として、直ちにベロテックエロゾルの安全性について警告するドクターレターを出すとともに、翌年にはベロテックエロゾルを薬価表から削除し、その結果、ニュージーランドにおいては、ベロテックエロゾルは事実上治療薬として使用されなくなるに至りました。

その後さらに、1995年のLancet誌345巻において、1989年に前記Crane博士らのグループの症例対照研究をきっかけとして前記ドクターレターが出され、またフェノテロール製品が薬価表から削除された後、ニュージーランドにおける喘息死の死亡率は、それ以前の2分の1に減少し、その後も3年（1990年から92年）にわたって低い状態が持続していることが同博士らの研究グループによって報告されました（文献9）。

3 米国等における調査研究と使用状況

(1) カナダにおける調査研究（報告書13頁7参照）

カナダにおいては、W.O.Spitzer博士らのグループによって、カナダ、サスカチュワン州の健康保険データベースを利用して、2刺激剤と喘息死に関する症例対照研究が実施され、2刺激剤、特にフェノテロールと喘息死との間に関連があることが指摘されました（文献10）。

(2) 米国等における状況

米国では、ベロテックエロゾルはベーリンガーインゲルハイム社によって承認申請がなされましたが、結局、承認販売には至らず、また米国と同様の医薬事情を持つ多くの英語圏の国でもベロテックエロゾルは、あまり使用されていないと報告されています(文献2)。

4 日本におけるベロテックエロゾルの状況(報告書17頁9参照)

日本において、ベロテックエロゾルは、1984年7月24日に医療用医薬品として承認され、翌85年の発売後、1990年(平成2年)7月23日に再審査の対象となり、1993年(平成5年)9月8日に再審査が終了しています(文献11)。

日本におけるベロテックエロゾルの発売と喘息死の状況を比較した場合に、日本では、喘息死の患者の人数が、1980年頃からやや増加傾向となっており、1985年から急激な増加を見せ、1990年頃からのピークに達しており、1993年には、5歳から34歳までの年齢階級死亡率は、10万人あたり約0.7人であることが報告されております(文献12)。この数字は、ベロテックエロゾルが販売されていない米国(0.47人)、薬価表から削除されたニュージーランド(0.50人)、一回の噴霧量が100ugと「低用量」のベロテックエロゾルが販売されているドイツ(0.44人)、イギリス(0.52人)の各国と比較して一番の高い死亡率となっています。

また、これらの死亡例について死亡1ヶ月前のベロテックエロゾルの使用状況を調べてみると、日本におけるベロテックエロゾルの販売本数はMDI全体のシェアの18.3パーセントに過ぎないにもかかわらず、死亡者中のベロテックエロゾルの使用者の人数は死亡者全体の51.6パーセントに上っていることも併せて報告されています(文献11)。

さらに、刺激剤MDIは、本来は喘息発作時における頓用が予定されている医薬品であるにもかかわらず、喘息死亡患者の死亡前1ヶ月間の使用方法を調査した結果、30パーセントの患者が刺激剤MDIを連用ないし、連用及び頓用の方法で使用していることが判明しています(文献12)。この数字は、重症の喘息患者は刺激剤MDIの過剰使用に陥りやすいことを端的に示したものであるでしょう。

ところが、ベロテックエロゾルについては、その過剰使用による喘息死の危険性が指摘されており、しかも、ドイツ、イギリスをはじめとして世界各国では1回あたりの噴霧量が100ugと「低用量」の製品が販売されているにもかかわらず、日本では現在、1回あたりの噴霧量が200ugの「高用量」の噴霧量のベロテックエロゾルだけが承認、販売されているのです。

このように日本におけるベロテックエロゾルの販売状況と喘息死の状況の相関関係は、1976年以降のニュージーランドにおける状況と正に酷似していると言っても過言ではないでしょう。

それでは、日本におけるこのような状況について、厚生省はどのような対応をとってきたのでしょうか。

前述のように、日本において、ベロテックエロゾルは、前記Crane博士らのグループの論文がLancet誌に掲載された以降の1990年(平成2年)7月23日に再審査の対象となったにもかかわらず、何らの処置もとられないままに1993年(平成5年)9月8日に再審査が終了しています。

また、厚生省の調査研究としては、本年3月21日に、厚生省長期慢性疾患総合研究事業の研究班報告として「MDI販売量と5~34歳の年齢階級喘息死亡率の推移は特に男で一致する傾向にあること」、「喘息死の要因として薬物過剰使用が指摘された18例中MDIは11例で、fenoterolが7例であった。」こと等が極めて簡単に報告されましたが、ベロテックエロゾルの使用と喘息死との関係についての詳しい報告はなく、その他に、厚生省が主体となって調査班、研究班を組織した上での大規模な調査、研究はなされてはいないようです。

さらに、1997年(平成9年)5月19日付で厚生省薬務局安全課から医療機関等に対しベロテックエロゾルに関する緊急安全性情報がだされましたが、この情報は上記研究班報告を前提として、ベロテックエロゾルの使用を「患者または保護者が適正な使用方法について十分に理解しており、過量投与になるおそれのないことが確認されている場合に限ること」、「小児への投与は、他の2刺激剤吸引剤が無効な場合に限ること」を内容とするものにすぎませんでした。

5 ベロテックエロゾルの問題性

(1) 安全性についての疑問

一方で、前述のように、ニュージーランドにおいては、Crane博士らの研究グループによって、フェノテロールMDIの使用が喘息死の危険を増大させるという重大な有害作用についての症例対照研究報告がなされ、この研究報告を重視したニュージーランド保健省がフェノテロール製品を薬価表から削除しています。また、日本においては、近時、学会論文等でベロテックエロゾルの使用と喘息死との相関関係が度々指摘されるに至っています。

さらに、ベロテックエロゾルの使用によって喘息死に至るメカニズムは医学的に証明されるまでには至ってはいませんが、以下のメカニズム或いはその複合によるのではないかとということが明らかにされつつあります。すなわち、まず国内においても、

2選択性が高まって心刺激作用が残っており致死的不整脈を起こす可能性があること、

刺激剤MDIの使用によって低酸素血症、低カリウム血症を原因とする致死的不整脈を起こす可能性があること、

低酸素血症や心拍数の増加による心筋酸素消費の増大、或いは刺激剤そのものが原因となって心筋壊死をもたらすこと。

等が指摘されています(文献12)。

そして、

前述したように、ベロテックエロゾルは、サルブタモールMDI等他の2刺激剤と比較して「2選択性」が低く、かつ心筋障害作用が強いという動物実験の結果が明らかにされているのです。

とするならば、少なくとも、重症な喘息患者において管理が不十分な状況下でベロテックエロゾルを自己投与すると死亡の危険を増加するという事は争いのないところと言っても過言ではないでしょう(文献8参照)。

また、患者や家族にとって、喘息「発作」の苦しみから逃れたいという欲求は重症度が増すほど強くなり、したがって、喘息発作に際してベロテックエロゾルを自己投与する場合に、患者や家族に対し、その使用についての抑制的なコントロール、管理を求めることが困難であることは経験則上明らかでしょう。

(2) 代替薬の存在

そして、ベロテックエロゾルは喘息の急性発作を短期的に緩和する上で一定の有効性は認められますが、これを使用すること自体は根本的治療ではなく、また、その目的である喘息の急性発作を短期的に緩和するための2刺激剤としては硫酸サルブタモール(製品名 サルタノールインヘラー、アスミドン・エアー)、ツロブテロール(製品名 ホクナリンエアゾール)等の代替薬が存在します。

ところが、日本においては、これらの事実についてさえ多くの患者やその家族に対し正確に伝わっていないのが現状と思われます。

(3) 能書改訂と緊急安全性情報の問題点について

ベロテックエロゾルの販売元である日本ベーリンガーインゲルハイム社は、前記厚生省長期慢性疾患総合研究事業の研究班報告と時を同じくする本年3月にベロテックエロゾルの能書を改訂しました。その内容は、過度の使用を防止するために用法容量を正しく指導し経過観察を十分に行うこと、成人について追加吸入を行うときには少なくとも6時間の間隔をおくこと、小児に対する投与はしないことが望ましいが投与する場合には1回1吸入とし次の発作までに使用する場合には少なくとも6時間の間隔をおくこと等を主な内容としています。この能書改訂は、要するに患者に対しベロテックエロゾルを過度に使用しないように医師がきちんと指導せよというものであると理解されますが、しかし、患者とその家族が喘息の発作時にベロテックエロゾルを使用するという差し迫った状況や、そもそもベロテックエロゾルが根本的にはらんでいる他の2刺激剤に比べて心筋障害作用が強いという問題点に鑑みれば、ベロテックエロゾルの安全性に関する疑問が、かかる能書改訂だけで解決しうるものでないことは明らかと言うべきでしょう。

また、厚生省は、日本ベーリンガーインゲルハイム社の能書改訂の後、前述の通り、小児についてのベロテックエロゾルの使用方法を制限することを主たる内容として緊急安全性情報を医療機関等に発信しました。しかし、この緊急安全性情報は、

ベロテックエロゾルの心筋障害作用に触れていないこと

小児に対するベロテックエロゾルの使用を他の 2 刺激剤吸入剤が無効な場合に限っているが、他の 2 刺激剤吸入剤が無効な場合には抗炎症作用を示す薬剤の投与などの治療方法に切り替えることが喘息治療の基本的原則であり、この場合にさらにベロテックエロゾルに切り替えることを指導すること自体に基本的な治療方法として問題があること

喘息発作という切迫した状況下において現実にベロテックエロゾルを使用する喘息患者に対して過量投与になるおそれがないことを確認すること自体がきわめて困難なこと

等の問題点を鑑みれば、この緊急安全性情報の発信をもってベロテックエロゾルの問題が解決されたと言い得ないことも当然と言うべきでしょう。

(4) 求められる対応

ところで、薬害エイズ事件において、製薬企業並びに厚生省は、1983年当時、H I V が非加熱濃縮血液製剤によってウィルス感染することについて相当程度の情報を得ていたにもかかわらず、何らの対応もとらず、その結果、H I V 感染被害を拡大させました。この時の製薬企業や厚生省の言い訳は、当時は原因ウィルスが同定されていなかったから、というものでした。しかし、かかる言い訳が許されないことは、既に、民事、刑事の裁判等を通じて明らかにされ、また、されつつあるところです。

とするならば、ベロテックエロゾルの件においても、ベロテックエロゾルと喘息死との間に疫学的因果関係が存在することが指摘され、また、喘息死に至るメカニズムが解明されつつある現在、現時点で喘息死に至るメカニズムが医学的に明確に証明されていないからとの理由で、厚生省や中央薬事審議会において前記緊急安全性情報の外に具体的対応をとらない、という選択をすることが許されないことは言うを待たないところでしょう。

したがって、ベロテックエロゾルの心筋障害作用が動物実験によって明らかにされていること、並びに喘息患者に対し抑制的コントロールのもとでベロテックエロゾルを使用することを期待することが実際問題として困難なことに鑑み、私達薬害オンブズパーソンは、現時点において、代替薬への移行のために必要な猶予期間を設けた後、ベロテックエロゾルの安全性が確認され、かつ、基本的原則に基づいて喘息治療が普及し、その中におけるベロテックエロゾルの位置づけが明確になるまでの間、薬事法第69条の2に基づき、その販売を一時停止することを求めるものです。

第3 質問事項

以上の点に鑑み、私たちは、厚生大臣小泉純一郎殿、厚生省薬務局安全課、並びに中央薬事審議会再審査再評価特別部会に対し、今後、市民がフェノテロールMDIの安全性を検討する資料とするために以下の事項について質問いたしますので、明確にお答え下さるようお願い致します。

1 ベロテックエロゾル再審査前の論文等について

- (1) 日本におけるベロテックエロゾルの再審査以前に発表された、前記1989年Lancet誌上のフェノテロールMDIに関する論文、90年、91年のThorax誌上のフェノテロールMDIに関する論文、ニュージーランド保健省が医療機関に対して発したドクターレター、フェノテロールMDIを薬価表から削除する旨の告知等をベロテックエロゾルの再審査において検討されたか。
- (2) 検討されたとするならば、再審査のどの段階で、いかなる機関、部局において、どのような手続きで検討されたのでしょうか。
- (3) 検討されたにもかかわらずベロテックエロゾルが再審査を通ったのは、いかなる理由によるのでしょうか。具体的にお答え下さい。
- (4) 上記各文献等を考慮しなかったとすれば、それはいかなる理由によるのでしょうか。

2 ベロテックエロゾル再審査以降の論文等について

- (1) 1995年のLancet誌345巻に掲載されたCrane博士らの研究グループによる症例対照研究報告発表後のニュージーランドにおけるフェノテロールMDIと喘息死の関連についての調査報告、小児科医療 1996年 3号に掲載された松井猛彦博士の論文等、ベロテックエロゾル再審査終了後に発表された国内

外のペロテックエロゾルに関する論文について認識し、検討の対象としていますか。

- (2) 認識し、検討の対象としているとすれば、それらの論文などについてどのように評価していますか。具体的にお答え下さい。
- (3) その評価を踏まえて、今後、厚生省、中央薬事審議会としてそれぞれどのような対応をとるべきと考えていますか。再評価の対象とすることを検討しているか、など具体的にお答え下さい。
- (4) 認識し、検討していないとすれば、今後、直ちにこれを調査検討する予定はありますか。

3 米国においてペロテックエロゾルが承認されていないことについて

- (1) 米国においてペロテックエロゾルが使用されていない理由について、我が国のペロテックエロゾルの承認審査、再審査において、調査、検討されましたか。
- (2) 調査、検討されたとすれば、どの段階で、いかなる機関、部局において、どのような手続きで検討されたのでしょうか。
- (3) 調査、検討されたにもかかわらずペロテックエロゾルが承認審査ないし再審査を通ったのは、いかなる理由によるのでしょうか。具体的にお答え下さい。
- (4) 調査、検討しなかったとすれば、それはいかなる理由によるのでしょうか。

4 日本ベーリンガーインゲルハイム社による能書改訂について

- (1) 日本ベーリンガーインゲルハイム社による能書改訂について、厚生省として同社を指導した経緯はありますか。
- (2) 改訂された能書の内容について喘息発作という切迫した状況下で、喘息患者が、かかる能書の通りにペロテックエロゾルを使用することが可能であると考えておられますか。
- (3) 改訂された能書の内容について喘息死という重大な有害作用を防ぐために十分な内容であると考えておられますか。
- (4) その結論は、上記Lancet誌345巻に掲載されたニュージーランドにおけるペロテックエロゾルと喘息死の関連についての調査報告、小児科医療1996年 3号に掲載された松井猛彦博士の論文などを踏まえたとしても維持されるものと考えますか。

5 緊急安全性情報について

- (1) 先般、厚生省より発信された緊急安全性情報において、他の 2刺激剤が無効な場合に限りペロテックエロゾルを投与する対象を「小児」に限定した理由は何ですか。
- (2) (1)の限定について、他の 2刺激剤吸入剤が無効な場合には抗炎症作用を示す薬剤の投与などの治療方法に切り替えることが喘息治療の基本的な原則であると解されるにもかかわらず、他の 2刺激剤吸入剤が無効な場合に限り、ペロテックエロゾルを使用してもよいとしたのはなぜですか。
- (3) 上記緊急安全性情報の内容は喘息死という重大な有害作用を防ぐために十分な内容であると考えておられますか。
- (4) 考えているとすれば、その理由を具体的にお答え下さい。
- (5) 考えていないとすれば、今後、いかなる施策、行動を取るべきと考えているかを具体的にお答え下さい。

第4 申入れ事項

さらに、ペロテックエロゾルに関して現在までに明らかにされている状況を踏まえ、以下のとおり申し入れます。

- 1、ペロテックエロゾルについては、前述したとおりその有用性（有効性と比較した場合の安全性の程度）に強い疑念があることから、代替薬への移行のために必要な猶予期間の後、その安全性が確認され、かつ基本的原則に基づいた喘息治療が普及し、その中におけるペロテックエロゾルの位置づけが明確にされるまでの間、薬事法第69条の2に基づき、その販売を一時停止することを命じること。
- 2、1の措置と並行して、ペロテックエロゾルを直ちに、臨時の再評価を行う医薬品として指定すること。
- 3、上記指定の上で、直ちに厚生省内にペロテックエロゾルと喘息死の因果関係について調査研究を担

当するプロジェクトチームを組織し、このチームによりベロテックエロゾルについての医学的調査研究と全国レベルの疫学的調査を実施すること。

4、さらに、緊急安全性情報（平成元年10月2日薬安第160号薬務局安全課長通知）によって、各医療機関等に対し、

患者に対して、喘息治療の基本的な原則、刺激剤使用の利点と危険性、特に、これまで指摘されてきたベロテックエロゾルの持つ安全性に関する問題点について正確に説明すること

患者に対し、ベロテックエロゾルの有害作用の症状、かかる症状が発生したときの対応について周知徹底させること

患者に対し、ベロテックエロゾルの使用を中止すべきことを告知すること

ベロテックエロゾルの使用を中止するに際しては、患者に対し、代替薬を使用しないで中止すると喘息が急激に悪化して危険であること、したがって、使用を中止する場合には主治医と相談し、代替薬の適正な使用を開始してから中止すること等を周知徹底させること

以上、指導すること。

5、喘息患者の組織する各患者会に対し、これまで指摘されてきたベロテックエロゾルの持つ安全性に関する問題点、ニュージーランドにおける状況、ベロテックエロゾルの有害作用の症状、かかる症状が発生したときの対応、ベロテックエロゾルの使用を中止するに際しての注意点について告知すること。

第5 結語

以上、質問並びに要望致しますので、本申入れ後2週間を目処に下記事務所まで明確な回答を頂けるようお願い致します。

以 上

記

〒160 東京都新宿区四谷1丁目18番地王蘭ビル4階
薬害オンブズパーソン会議事務局
電 話 03(3350)0607
FAX 03(5363)7080