

1997年12月24日

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
代表取締役社長 代 田 久 米 雄 殿

薬害オンブズパーソン会議
代表 鈴木利廣

1997年8月26日付文書に対する要望と質問

はじめに

貴社の1997年8月26日付文書を拝見致しました。

1 貴社の回答とその姿勢について

同文書において、貴社は、

当会議の申入れの基礎となった主張には、「科学的根拠」がないから当会議の求める「情報提供・開示」や「科学的調査・研究の実施」など当会議の要望には全て応えられないこと

ベロテックエロゾルの販売と喘息患者の死亡者数の増加との間の疫学的因果関係の存在を指摘する論文に対しては、これに対峙する内容の論文が存在すること

ベロテックエロゾルは有用な薬剤であるから今後とも医療現場の協力を得て「適正使用の徹底に全力を傾注すること」を基本的立場とすることなどを柱とする回答をしておられます。

しかし、貴社の回答の姿勢は、当会議の主張に何か欠点がないかを探すことだけに終始し、危険性の警告を謙虚に検討する姿勢と、製薬企業に求められる「患者・消費者に対し、自ら積極的に根拠資料を提示して医薬品の有用性（有効性と安全性）について説明し、証明する。」という基本的姿勢に欠けるように見受けられます。

2 当会議の基本的考え方について

(1) 製薬企業の一般的責務

PL（製造物）責任に代表されるように、製品の供給者は消費者に対し、安全な製品を供給する一般的責務があります。とりわけ、医薬品は、患者・消費者の生命・身体に直接かかわる製品であり、かつ、その性質上、患者・消費者にとって極めて選択の幅の狭い製品であることからするならば、これを供給する製薬会社は、患者・消費者に対し、有用かつ安全な医薬品を供給すべき**第一義的**、かつ、**高度な責務**を負うべきと言うべきです。

さらに、この事から、供給する医薬品の有用性（有効性と安全性）に**相当な疑義が生じた場合**に、製薬会社は、医薬品を使用する患者・消費者の立場に立って、その有用性を慎重に検討すべき一般的責務があることもまた言うまでもないところでしょう。

このことは、医薬品などの「有効性及び安全性の確保」を目的とする**薬事法の趣旨**からも明らかです。

(2) 患者・消費者の権利

一方で、患者・消費者は、**経済的、社会的、及び文化的権利に関する規約（国際人権A規約）15条の科学の利益を享受する権利、患者の権利に関するWMAリスボン宣言の趣旨に基づき、或いは憲法上保障された権利である自己決定権**のひとつとして、自己の生命と身体の安全を守るために、医薬品の有用性（有効性と安全性）に関する**情報を収集して、これを検証する権利**を有することも疑いのないところと思われれます。

しかし、処方・販売されている医薬品に関する重要な情報は、その大部分が製薬会社の内部に偏在しており、そのような状況の下で、患者・消費者が医薬品の有用性（有効性と安全性）を検証するための資料を収集することは極めて困難です。しかも、医薬品の有用性（有効性と安全性）を検証するためには医薬品に関する専門的な知識と実験・研究設備が必要とされますが、患者・消費者は一般にそのような知識や設備は持ち合わせておりません。

とするならば、患者・消費者が医薬品に関する**情報を収集、検証する権利**は、現に使用する或いは使用する可能性のある医薬品の有用性（有効性と安

全性)に**相当な疑問**が生じた場合には、これを検証するために、製薬会社に対し、当該医薬品に関する**情報を広く提供するように求める基本的な権利**をその内容としていると言ふべきです。

(3) 製薬企業の情報提供義務と積極的論証義務

また、患者・消費者の情報収集の権利に対応して、製薬会社が患者・消費者から医薬品に関する情報提供を求められた場合には、製薬会社は、まず、患者・消費者が当該医薬品の有用性(有効性と安全性)について十分に検証することができるように、患者・消費者が他の手段によって当該資料を入手しうる可能性があるか否かに関わらず、できうる限り、その保有する資料を開示・提供する義務(**情報提供義務**)があると言ふべきです。

さらに、前述したように、製薬会社が有用かつ安全な医薬品を供給すべき第一義的かつ高度な義務を負う主体であることに鑑みれば、患者・消費者から医薬品の有用性(有効性と安全性)について一定の合理的な根拠に基づいて相当な疑問が呈された場合には、製薬会社は、単に情報を開示・提供するだけでなく、その現に保有する具体的資料、並びに新たな実験・研究をもって当該医薬品の有用性(有効性と安全性)を積極的に検証・論証し、患者・消費者の疑問を払拭すべき義務(**積極的論証義務**)があると考えます。

以上の患者・消費者の権利並びに製薬企業の責務に基づき、当会議は、以下のとおり要望し、質問するものです。

第1 情報提供並びに積極的論証に関する要望

1 情報提供についての要望

- (1) 当会議が6月9日付要望書の「第4 申入れ事項」において要望した資料の公開などについて、その実行を要望致します。
- (2) 当会議は6月9日付要望書の「第4 申入れ事項」において、貴社が我国における承認申請のために提出したペロテックエロゾルの前臨床試験に関するデータ資料と米国における承認申請に関連する資料の公開などを要望致しました。しかし、貴社は8月26日付文書において、当会議の主張は科学的

に問題のある解釈や判断に基づくものであるから当会議の申入れを受け入れることは出来ないとして、上記情報提供の一切を拒絶しておられます。

また、当会議が7月25日付文書において貴社引用論文(この論文は、貴社において引用論文を特定・表記せずに実験結果の数値のみを引用しているものでした)の特定、及び提供を要請したことに対しては、8月26日付「1997年7月22日付『医薬品・治療研究会』および『医薬品ビジランスセンター』から『薬害オンブズパースン会議』宛文書に対するコメント」と題する文書(以下、「T I

P・JIP宛文書」という)6頁において、「論文は公表されたものであるから、文献検索を行い、そのような文献を自ら入手すべきである」旨を主張しておられます。

さらに、貴社8月26日付文書においては欧州共同体医薬品委員会の文書、J.Clin.Epidemiol 誌上に掲載された論文など新たな文書の指摘、「1996年に公表された文献」と曖昧な表記による文書の指摘もしておられます。

(3) しかるに、当会議は、ペロテック・エロゾルの安全性について各方面から疑問が呈されていることを重くみて、**患者・消費者の立場**から、その安全性を十分に検証したいと考え、貴社に対して、**情報の提供**を求めるとともに、世界各国におけるペロテックエロゾルの使用状況と喘息患者の死亡の状況などについて**質問**したものです。

したがって、貴社におかれては、前述した、製薬企業の患者・消費者に対する**情報提供義務**に基づき、当会議の要望に応えていただきたいと存じます。

なお、貴社による資料提供の実現は、貴社の科学的主張と当会議の科学的主張が現在までのところ一致していないという事実とは全く別個の議論であると言ふべきです。

(4) 以上より、当会議は、まず、6月9日付要望書の「第4 申入れ事項」において要望した、貴社が我国における承認申請のために提出したペロテックエロゾルの前臨床試験に関するデータ資料、その他貴社の保有する前臨床試験に関する全てのデータ資料、米国における承認申請の際に求められたデータ資料を開示されるよう今一度要望するとともに、貴社がその主張で引用されている上記各論文などについても、これを具体的に特定し、かつ、

貴社作成文書に添付していただけるよう要望するものです。

また、併せて、ベロテックエロゾルの販売されている主要な国々におけるベロテックエロゾルの過去20年間の「販売量」、「他の2刺激剤と比較したシェア」、並びに、当該国における「喘息患者の死亡者数の推移」について、できうる限りご回答いただけるよう要望致します。

2 疫学的調査などの実施についての要望

- (1) 同様に、貴社は、我国におけるベロテックエロゾルと喘息患者の死亡との間の因果関係に関する疫学的調査の実施とベロテックエロゾルと喘息患者の死亡についての医学的調査研究の実施に関する当会議の要望にも全く応えておられません。
- (2) この点についても、製薬企業の患者・消費者に対する**積極的論証義務**に基づき、貴社におかれて、我国におけるベロテックエロゾルを含む2刺激剤の使用と喘息患者の死亡との間の因果関係に関する全国レベルの疫学的調査、並びに2刺激剤の心刺激作用について動物実験を含む医学的研究を実施されることを、今一度、要望致します。

3 当会議の質問事項に対する積極的論証の要望

(1) 貴社の基本的な回答姿勢について

8月26日付文書における貴社の回答においては、当会議の指摘したベロテックエロゾルの安全性に疑問を呈する各論文に対し、これに対峙する他の論文を抽象的に紹介或いは引用され、当会議の指摘した各論文に関する貴社としての具体的な見解が示されていない部分があることが残念です。

貴社の具体的見解が示されていない部分については、積極的にこれを論証していただけるよう要望致します。

(2) 1989年のLancet誌上の論文、及び90年、91年のThorax誌上の論文、並びにニュージーランド保健省が発したドクターレターなどについて

貴社は、上記各論文については、これに対する問題点を指摘する論文が存在するから、その結論には疑問を持っていると述べておられますが、その内

容に関して貴社が有しておられる具体的疑問或いは貴社の具体的な見解は示しておられません

しかし、まず、当会議が既に6月9日付要望書で指摘いたしましたとおり、1989年のLancet誌上の論文については、その統計資料解析の一部に問題がある旨の指摘を受けておりましたが、かかる指摘を受けて問題点を修正した90年、91年のThorax誌上の論文は十分に信頼のおけるものであると評価されています。

そこで、貴社におかれては、製薬企業の患者・消費者に対する**積極的論証義務に基づき**、是非、上記各論文に対する貴社の具体的見解を示されるようお願い致します。

また、貴社が引用される1991年9月の欧州共同体医薬品委員会(CPM P)の見解は、製薬企業に対し、200mgの製剤の使用条件を絞り、100mgの製剤を提供するように要望しつつ、進行中の調査研究の資料を提供するよう求めたものであって、貴社の主張を認めたものではありません。

1996年に公表された文献については、当会議においても、是非、これを検討した上で具体的な意見を述べたいと考えますので、製薬会社の**情報提供義務**に基づき、具体的資料をご提供いただけるようお願い致します。

なお、サスカチュワンの疫学調査においては、吸入式2刺激薬、特に、フェノテロールと喘息死及び致死的重症喘息の危険の増大との関連が認められております。

(3) 1995年のLancet誌345巻に掲載された報告について

6月9日付要望書において既に述べましたようにLancet誌345巻に掲載されたベロテック・エロゾルと喘息死亡率の相関関係を指摘する報告は、広く認められているものです。

これに対し、貴社は、1979年から1986年にかけてベロテックエロゾルの販売数量は2.5倍に増加しており、この間、喘息死亡率は逆に3分の2に低下しているから、ベロテック・エロゾルの販売と喘息死亡率との間に関連はない旨を主張しておられます。

しかし、着目すべきは、ニュージーランドにおいて、ベロテックエロゾル

の販売が開始された1976年直後に喘息患者の死亡者数が急増し、一方で、その安全性が問題とされたために保険薬価から除かれた1989年直後にその数が激減していることであって、ここにペロテック・エロゾルと喘息患者の死亡との間の関連が認められると評価するべきです。

また、1979年から1986年にかけての、ゆっくりとした喘息患者の死亡率の低下については、まさに貴社が指摘されているように喘息治療全体の改善の結果と評価すべきとの見解があるのであって、この数値をもって安易にペロテック・エロゾルと喘息患者の死亡率との関連を否定する根拠とすることは軽率と言うべきでしょう。

(4) 米国の状況について

前述したとおりであり、貴社が、1979年7月に米国において承認申請をされてから1978年6月に申請を取下げまでの間に米国FDAから要求された資料及び具体的な指示について情報を提供されるよう要望致します。

(5) 各国の使用状況などについて

情報提供に関して述べたとおりであり、今一度、情報提供を要望するものです。

(6) 添付文書改訂について

添付文書の改訂について、当会議は、重大な疑問を持っておりますので、改めて後記別項で、その意見を述べるものです。

第2 基礎実験データの議論に関する反論

1 2選択性について

ペロテックエロゾルの2選択性は、サルブタモールなど他の2刺激剤に比較して劣るとの当会議の指摘に対し、貴社は、「人に使用した場合に、フェノテロールの2選択性がサルブタモールに比べ劣るものではない、との可能性を支持する」と主張され、また、TIP・JIPの評価方法には誤りが存在すると指摘しておられます。

しかし、まず、当会議に対するT I P・J I Pの報告は、その把握する全資料について、実験結果の原数値を科学的に誤差の生じない許容範囲において独自の視点で解析したものであり、実験方法の誤解、薬理学的に誤ったデータ解析理論は用いていないと考えます。

また、T I P・J I Pの解析結果が著者の解析と異なることがあっても、それは、いずれの解析が薬の安全性をより強く求める立場からなされたものか、という視点の相違によるものであり、原資料は、それを見る者の視点によって異なった結論を導く材料となりうるものです。

さらに、貴社は、「フェノテロールの 2 選択性がサルブタモールに比べ劣るものではない、との可能性を支持する」として、貴社自身の積極的な論証を避けておられるように見受けられます。そこで、製薬会社の患者・消費者に対する**積極的論証義務**に基づき、ベロテックエロゾルの 2 選択性がサルブタモールに比べ劣るものではないことを積極的に検証・論証していただけるよう要望致します。

2 心筋障害性について

ベロテックエロゾルの心筋障害性は、サルブタモールなど他の 2 刺激剤に比較して強いという当会議の指摘に対し、貴社は、T I P・J I Pによる原論文・資料の評価方法には誤りがある旨を指摘するとともに、T I P・J I P宛文書では、これを表記しないままに貴社の見解を裏付けると主張される論文を引用しておられます。

当会議としては、引用されている論文がわからないままには、これを検討することすらできませんので、前述したとおり、貴社の見解の科学的妥当性の根拠として引用されている論文についてはこれを具体的に特定するか、或いは参考資料として提供していただけるよう要望致します。

次に、フェノテロールの心筋障害の発現用量は7.5 mg/kg以上と判断すると述べている論文が存在するとの点については、論文の原実験に関する本文と考察の間には矛盾がみられ、他方、当会議に対するT I P・J I Pの報告は本文の記載内容と一致する2.5 mg/kgとの数値を用いてサルブタモールと比較したものでありますから、貴社の批判は当たらないと考えます。

また、薬剤を使用する患者の身体・生命の安全を守るために、その安全性を厳密に解釈するという立場からは、当該論文の著者とは異った独自の方法で原資料の解析することは、当然許容されるべきことと考えます。

3 ラット亜急性毒性試験での死亡について

ベロテックエロゾルのラットを用いた亜急性毒性試験でラットの死亡がみられたとの当会議の指摘に対し、貴社は、亜急性毒性試験でラットの死亡のみられた600 mg/kgという高用量は人間の投与量に換算(体重50 kgとして換算)すると毎日1,500ポンベ吸入するというおよそあり得ない数値であると主張されておられます。

しかし、貴社の換算という手法は、以下の2点に関し明らかな論理の飛躍ないし矛盾が存在しており、この点を正し現実にデータとして存在する吸入による毒性試験の結果をそのまま解析すれば、吸入による突然死は、場合によっては1日わずか1缶でも生じうる計算になります。

第1に、貴社は、**経口実験**でラットに経口投与したベロテックエロゾルの投与量を**吸入**の方法でも同量を使用すると仮定して換算しておりますが、経口による投与よりも吸入による使用の方法が**少量で効果**がある(効果もそうであれば毒性も同様に考えられる)のであって、つまりは、吸入による場合には経口による場合よりも全くの少量で、経口と同じ効果を得、或いは同じ毒性が発現するのですから、経口で投与した量をそのまま吸入の噴霧量に置き換えることはできません。

第2に、仮に、ラットに対し、600 mg/kgの用量のベロテックエロゾルを噴霧をしたとしても、ラットは、噴霧されたベロテックエロゾルの全てを吸入しうるわけではなく、その体格(呼吸量)に見合った量しか吸入できないのであって、その意味で、ラットにはラットの体格に見合った吸入量があり、人間には人間の体格に見合った吸入量がある(また、ラットは意識して吸入しているわけではなく、他方、患者はピークフローメーターの使用も含め細大漏らさず吸入せんとしている)のであって、吸入主体の意識の相違が存在する)のですから、ラットへの「噴霧量」を基準として、ラットと人間との体重比によって、これを人間への「投与量(吸入量)」に換算することは不合理と言わざるをえません。

第3 ベロテックエロゾルの「適正使用」に関する疑問

1 ベロテックエロゾルの使用に関する貴社の姿勢

貴社は、8月26日付文書において、今後とも、医療現場の協力を得て、ベロテックエロゾルの「適正使用」の徹底に全力を傾注する旨を述べ、また、本年5月の添付文書改訂に関しても、改訂内容はベロテックエロゾルの「適正使用」を推進するために十分であった旨を述べておられます。

そして、改訂された添付文書には、吸入方法として「成人の場合、1回1吸入の用法を守ること。なお、吸入後2～5分待っても十分な効果がみられない場合には、1吸入を限度として追加吸入できるが、それ以上の追加吸入を行うときは、少なくとも6時間の間隔をおく。」「小児の場合、投与しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合、1回1吸入を限度とし、次の発作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」と記載されております。

また、緊急安全性情報では、「本剤の使用は、・・・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刺激吸入剤が無効な場合に限ること。」などが謳われております。

2 ベロテックエロゾルの使用実態

しかし、当会議が6月9日付要望書で既に指摘したように、喘息症状が進行し、ベロテックエロゾルへの依存性が高まっている患者さんに喘息発作が起きた時には、発作の苦しさから逃れるためにベロテックエロゾルの過度の吸入を繰り返し、使用の回数や時間的間隔をコントロールできない傾向は顕著であり、貴社が改訂した添付文書で謳っている「吸入後2～5分待って・・・1吸入を限度として追加吸入」「少なくとも6時間の間隔をおく」というような使用方法は、現実問題として、その実践が著しく困難なものというべきです。

このことは、ベロテックエロゾルを使用していて死亡された患者さんの遺族から当会議に寄せられた情報において、患者さんの大部分が死亡直前にはベロテックエロゾルをいわば濫用的に使用していた状況がうかがわれること、また、当会議に対して、ベロテックエロゾルの使用継続を主張されてきた患者さんの中にも、その使用の状況については添付文書に記載された使用

方法とはかけ離れた使用をされている患者さんが少なからず見受けられたことから明らかです。

かかる使用実態に鑑みれば、当会議は、貴社が謳われるような「適正使用」を全ての患者さんに対して実現することは困難であると考えます。

添付文書の改訂内容は十分であると主張し「適正使用」の推進を強調する貴社は、この**使用実態**をどのように考えておられるのでしょうか。

3 貴社の主張される「適正使用」に関する質問

そこで、当会議は、貴社に対し、

貴社におかれて、上記**使用実態**を踏まえてもなお、本年5月の添付文書改訂の内容が全ての喘息患者にとって**適切かつ十分な**ものであったと史料されるのか、

例え、医師の指示があっても「吸入後2～5分待つて・・・1吸入を限度として追加吸入」「少なくとも6時間の間隔をおく」という使用方法を遵守できない場合があるとは考えられていないのか

について、今一度、ご質問致しますとともに

現在、医療現場において、添付文書にいう「吸入後2～5分待つて・・・1吸入を限度として追加吸入」「少なくとも6時間の間隔をおく」という使用方法が実践されているかどうか、緊急安全性情報にいう「過量投与になるおそれのないことの確認」、「小児への投与は、他の2刺激吸入剤が無効な場合に限る」ことが実践されているかどうかを、どのようにして確認しておられるのか、

その他、現在、貴社が医療現場において、どのようにして「適正使用」の推進をはかっておられるのか、また、今後、どのようにして「適正使用」を実現しようと考えておられるのか、

その「**具体的な方法**」をお答えいただけるよう申し入れるものです。

おわりに

以上が、貴社1997年8月26日付文書に対する当会議の要望と質問ですが、当会議は、これに対する貴社のご回答を待つて、さらに検討を進める所存です。

また、当会議は、現在、被害情報の追跡調査を進行させているところですので、今後、その結果についても併せてお伝えできればと考えております。