

1998年7月9日

厚生省医薬安全局  
中西明典局長殿

薬害オンブズパ - スン会議  
代表 鈴木利廣

〒160-0004 新宿区四谷1 - 18 王蘭ビル4階  
TEL 03-3350-0607 FAX03-5363-7080

### 臨床試験中の死亡例についての治験報告及び添付文書への記載と、添付文書の記載に対する厚生省の責任範囲についてのお伺い

冠省 日々医薬品の安全性確保のための御努力をされておられることに敬意を表します。私どもは、薬害エイズの教訓から、危険な医薬品の害から国民を守ることを目的に、1997年6月に作られた民間団体（NGO）です。

発足以来、いくつかの問題薬について検討を重ねてきましたが、そのひとつに「塩酸イダルビシン」（商品名イダマイシン、以下本剤）があります。この医薬品につきましては、1997年10月に貴省が添付文書の改訂等を指示されていますが、その後、私どもは、同封のように、本剤発売元のファルマシア・アップジョン株式会社（以下PU社）に対し2度にわたり文書での質問を行い、いずれも文書での回答を得てきました。その結果、以下のような事実経過があったことが判明しました。

1. 1988年より1992年まで日本国内で実施された臨床試験（以下治験）で156人中20人が死亡していたが、担当医師は「本剤の副作用による死亡とは判断せず」、治験報告には「本剤投与後早期に死亡したため薬剤の有効性の評価が不能であった」5人についてのみ、「解析から除外された理由として死亡が記載されて」いた。すなわち、残る15人については、「死亡していた」事実自体も記載されなかった。

2. 本剤の承認申請（1993年7月）の過程で、PU社は「血液腫瘍専門家の判断を仰ぎ、臨床検査値の推移等から本剤との因果関係を完全には否定できないと判断し」、早期死亡の20人を厚生省に報告した。そして、添付文書の「警告」欄に「臨床試験において本剤に関連したと考えられる早期死亡例が認められている」と記載された。

3. 1995年6月からの市販後約5千人に使用し、内30人に「本剤との因果関係が否定しきれない」死亡が見られたと中央薬事審議会副作用調査会で評価され、添付文書改訂等の措置となった。

これらの事実経過は、1993年に起きたソリブジン事件を想起させます。御承知のように、この事件では、治験で3人の死亡者が出ていましたが、日本商事は1人しか報告しません

でした。その1人についても、治験報告では「死亡の原因は不明」とされました。そして、添付文書には「併用投与を避けること」といういわば控えめな表現が記載されたのです。「死亡の原因は不明」ということは、「ソリブジンとの因果関係が否定しきれない」ということですし、動物実験でも併用毒性が再現されていましたから、製造承認の時点では因果関係は積極的に肯定できたと考えられますが、添付文書には治験で死亡者が出ている事実そのものからして記載されなかったのです。

さて、前記の事実経過とPU社からの回答を踏まえ、私どもは以下の事項について貴職のお考えを伺いたく、ここに質問させていただきます。ご多用中恐縮ですが、国民の安全と健康を守る上で重要なことと考えられますので、文書にて、7月22日までに御回答いただきたく、ここにお願い申し上げます。

質問1．臨床薬理学分野におけるITT（Intention to Treat, 治験の対象にしようとした全症例での解析）の考え方に従い、治験報告には、治験の対象にしようとした全症例の経過がわかるように記載すべきと思います。この点、どのようにお考えでしょうか？

質問2．特に治験中の死亡例については、まず、死亡の事実そのものを記載すること、しかる後に治験物（「治験薬」）との因果関係の判断を加え、「因果関係が否定できない」場合はそのように記載すべきと思います。この点、どのようにお考えでしょうか？

質問3．厚生省が新薬の承認申請を審査する際は、前2問の事項、すなわち、1.治験報告には、治験の対象にしようとした全症例の経過がわかるように記載してあるかどうか。2.治験中に死亡者がでていなかったかどうか。もし出ている場合、治験報告に死亡者が出ている事実自体と、治験物との因果関係についての判断が科学的に記載されているかどうか、の2点に特に注意を払うことが必要であると思います。そして、審査の過程でそうした事実が判明した場合は、承認申請の根拠となった治験報告を見直し、その訂正（書き直し等）を求めるべきと考えられます。[ 治験報告が訂正された例としては、加藤俊他：婦人科癌に対する 254-S（Cis-diammine Glycolato Platinum）の臨床第2相試験、癌と化学療法 19(5):695、1992 が、かなりの量の訂正を同誌第19巻第11号（1992年9月）に掲載したという事実があります。]

これらの点についてどのようにお考えでしょうか？

質問4．前記のように、治験中に「因果関係が否定できない」死亡例が見られた場合は、添付文書中に必ず「警告」欄を設け、そのリスク評価ができるように、「投与数及び（因果関係の否定できない）死亡数」を記載することが必要と考えられます。このことは、市販後においても同様です。

これらの点についてどのようにお考えでしょうか？

質問5．1997年10月の添付文書改訂時に厚生省はファルマシア・アップジョン社に対し「本剤を使った治療経過をすべて把握する前例調査の実施」を指示しておりますが、その結果が報告されておりましたら、ご教示願えませんでしょうか。まだでしたら、いつまでに報告を求めておられますでしょうか。

質問6．一般に、医療用医薬品の添付文書の記載の不備等に対して責任を負うのは、どこ（誰）とお考えでしょうか？ この問題では、一方では、「製造・販売する製薬企業のみが責任を負う」という考えがあると思います。しかし、添付文書は、製薬企業が自由に作成することはできず、その記載項目・記載順序・記載の仕方は厚生省による「医療用医薬品添付文書の記載要領等の改正」通知（平成9年4月25日薬発第606号、同第607号、薬安第59号）によって定められております。このことからすれば、厚生省は、少なくとも、製薬会社から出された添付文書の記載案が、上記の「通知」に従っているかどうかについて点検・確認する責任があり、この点検・確認作業が不十分なため起きた問題については、厚生省も責任を有すると考えられます。この点、どのようにお考えでしょうか？

以上