

1998年5月7日

三共株式会社 御中

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木 利 廣

〒160-0004新宿区四谷1-18王蘭ビル4階

03-3350-0607 Fax03-5363-7080

トログリタゾン(ノスカール)についての 再 要 請 書

当会議からの2月20日付緊急要請書に対し、早速御丁寧な御回答を頂きありがとうございました。貴社医薬情報第一部よりの回答を拝見し、以下に述べる理由から、更にいくつかの点について重ねて要請し、あるいは御見解を承りたく本書状を差し出すものです。

要 請 の 趣 旨

、以下のデータあるいは実状を公表して下さい。

1、昨年12月25日に報告された74の副作用症例について、既に公表された以外の個々の患者についての血液生化学検査結果等、全ての検査データ及び症状経過などの医療情報。

2、当該副作用症例について、本剤投与後の血糖値、グリコヘモグロビン数値及び糖尿病の症状の推移についてのデータ。

3、昨年12月25日以降に報告された全ての副作用症例及び有害事象症例につき、その人数・予後・血液生化学検査などの各種検査データや症状経過などの医療情報。

4、本剤の発売開始以来現在までの月別の販売額・販売数量・投与患者数・販売対象医療機関の規模別分布。

5、貴社の把握している限りで、投与医師の診療科目・投与の際の副作用についての患者への説明の有無・投与前中後における肝機能検査の実施実態など本剤の投与実態に関わる情報。

6、肝障害発生のメカニズムの究明、より効果的な予防法の確立を図るべく、全力を挙げて取り組んでいるとのことですが、そのために具体的にとっておられる措置。

、以下の点について貴社の御見解を明らかにして下さい。

1、本剤の有用性は血糖値の低下という点に認められていて、糖尿病の各種合併症や生命予後に対する影響という点では何も検討も証明もされていないわけですが、他方では、発売開始後の短期間の内に、このように重大な副作用の危険性が明らかになっているわけで、利益 / 不利益の面で極端にアンバランスであるとの印象を拭えません。この点につき、貴社はいかがお考えでしょうか。

2、イギリスのグラクソ社による本剤の発売の自主的中止の措置について、貴社はどのように受け止めているのでしょうか、お考えをお示し下さい。

3、上記 2、3の情報の公表ができないというのであれば、その法的な根拠をその法条及び解釈を明記して具体的にお示しください。

なお、当会議は、要請の理由 2、1に記載のとおり個人が特定されるような事実(氏名、居住地域等)を伏せる方法での公表を求めていますので、御回答に当たっては、これを前提にお答えください。

要 請 の 理 由

、データ公表について

1、医療情報の公表

この点につき、貴社は回答書の中で「個々の症例情報の公表はプライバシーの問題、守秘義務の問題があり、そのままの形で公表することは出来かねます」と言っておられます。もとより、私達も個々の症例について患者個人が特定されるような情報までの公表を求めているものでは決してありません。

しかしながら、プライバシーの保護、守秘義務の遵守の問題は、患者個人が特定されるような事実(氏名、居住地域、家族関係)を伏せることによって十分クリアできると思います。私共が求めているのは、それらとは別の個々の患者についての医療情報の詳細であり、そうしたものを公表しても何らプライバシーを侵害しないし、従ってまた守秘義務に反することも無いと考えております。

例えば、貴社の依頼によってなされた蔵本築氏らによる「トログリタゾン肝障害の臨床的検討」(臨床医薬第14巻3号所収)では、GOTやGPT値の外、総ビリルビン(TB)値についても触れて、本文「トログリタゾン中止後の総ビリルビンの推移」の項の冒頭では「総ビリルビンはGPTに比べて服薬中の上昇開始も遅れ」と記載されています。これによれば、この論文筆者のもとには、服薬中の総ビリルビン値推移のデータが存在することは明らかです。ところが、図4に示されているのは、投薬中止後の総ビリルビン値の推移のグラ

フのみであり、この論文のどこにも、具体的な投薬中の総ビリルビン値の推移に関するデータは紹介されていません。(但し、貴社発行の昨年11月25日付けの「ノスカールの使用上の注意改訂のお知らせ」などでは60代の女性患者の症例について投与12日目の総ビリルビン値が紹介されていますが、紹介されているのはこの一例のみです。)またALPやγ-GPTについても結論が示されるだけで、その根拠となる基礎数値は示されていません。

貴社(蔵本氏ら)が、論文の記載からして「有用な情報」としていることが明らかな総ビリルビン値やALP、γ-GPTについての情報も、このように一部しか公表されないか、全く公表されていないのです。まして、貴社が「有用な情報」ではないと考える他のデータは、全く公表されていません。

しかし、私達は、トログリタゾンによる副作用を検討するには、単にGOT、GPT値(そして総ビリルビン値の一部)だけを調べるだけでなく、それ以外の当該患者に対して行われた全ての検査データ(例えばLDHの値の変化など極めて重要であると考えています)を基に様々な角度からこれを精査することが必要であろうと考えております。

情報の提供が公正なものであるためには、可能な限り情報をオリジナルの形で提供することが必要です。提供者の側で、オリジナルの情報に一定の判断を入れ、取捨選択をすることが多くなればなるほど、提供される情報は提供者の主観によって「色着け」されていることとなります。問題の公正な検討のためには、どの情報が重要であり、どの情報が重要でないかという選択そのものの機会も広く与えられる必要があるのです。その意味で、私たちは個々の症例のデータの中から貴社が拾い出した断片的なデータではなく、全てのデータの公開を求めているのです。

更に、これら患者へのトログリタゾン投与の本来の目的であった糖尿病治療との関係で、これら患者の糖尿病が投与後どのようになっていたのかについての情報も是非検討する必要があります。何故なら、危険性と有益性の判断は基本的には患者一般のレベルですべきものであるとしても、それは結局のところ個々の患者におけるその現れを通してしか把握出来ないからです。

このようにして見ると、貴社が公表しておられる情報は、残念ながらまだ まだ不十分であると言わざるを得ません。

以上の次第で、私達は、血液・生化学検査の結果を始めとして、患者について行われた全ての検査の結果とともに患者の症状(糖尿病性の症状や肝障害に関する症状はもちろんのこと、それ以外の症状であっても把握されている全ての自・他覚症状を含みます)について、これを公表されるよう重ねて要請するものです。

2、新たな症例の公表などについて

本年4月に貴社がMRを通じて医療機関に配布された書面によりますと、昨年12月25

日以降に報告されたトログリタゾンとの関連性を否定できないいわゆる重篤な肝障害の発生は36例、累計110例、うち、平成10年1、2月に発生した肝障害症例は5件、12月25日以降に報告された死亡例が3例で、いずれも肝障害が12月1日以前に発生したものとことです。

しかし、何をもってトログリタゾンとの関連性を否定できない肝障害とみるのかなどは、多角的に十分に吟味することが必要です。また、トログリタゾンでは、肝障害に至る作用機序が不明なのですから、重篤な肝障害に至る具体的な経過を知ることが重要であります。

製薬企業や厚生省の評価結果ではなく、生のデータを可能な限り公表することの重要性は、薬害エイズを初めとする多くの薬害事件の教訓です。

従って、昨年12月以降に報告された全ての副作用症例、有害事象症例について、その人数・各種検査データ・症状経過などの医療情報を公表して下さい。

もとより、公表は、前記のとおりプライバシーにかかわる事項を伏せた方法によることを前提としております。仮に、このような方法によっても公表ができないというのであれば、その法的な根拠を具体的にお示しください。

また、貴社の御回答書によれば、MRを通して医師・医療機関等に対してこの薬による肝障害の危険性について周知徹底するための取り組みをされているとのこととです。そうした取り組みは当然ながら相手の医師・医療機関における使用実情やそこでの副作用発生の有無等に関する情報を得る機会ともなるはずとです。前回の要請書で、私たちはこの薬が厳密にその本来の用法に従って投与されていないのではないかと懸念を表明しましたが、貴社がMRを通して把握された本剤の使用実態や、本剤の発売開始以来の販売数・投与対象患者数・販売対象医療機関の規模別分類などの情報は、本剤がきちんと定められた用法に従って投与されているのかどうかを知る上でも重要な意味を持つと思います。そこで、本剤の発売開始以来現在までの月別販売額、販売数量、投与患者数、販売対象医療機関の規模別分布や貴社の把握している限りでの本剤の投与実態に関わる情報を明らかにして下さい。

3、肝障害の機序の究明、より効果的な予防法の確立について

貴社の御回答には「現在、肝障害発生のメカニズムの究明、より効果的な予防法の確立を図るべく、全力を挙げて取り組んでいる」とあります。私たちも、そのような御努力については、これを多とするものですが、具体的にどのような御努力をされているのかをお教え下さい。

なお、既に御承知とは思いますが、本年3月末から4月にかけて開かれた日本薬学会で、この点に関し、肝障害発生の機序は「アポトーシス」ではないかとの疑いを示唆する報告がありました。この報告は、本剤使用に伴うLDHの上昇という結果とも符号するものですが、もし、この報告が示唆する通りに肝障害の発生が本剤が本質的に持っているア

ポトーススを起こす性質に起因するものであるとすると、本剤について報告されている副作用は文字通り人を選ばずに起こり得るものであるということになり、極めて重大な意味を持つ報告であると私たちは考えています。その意味でも、貴社における究明の努力がどのようになされ、どのような結果になっているのか是非お教えいただきたいと思いません。

、質問事項

1、前回の要請書の中で、私達はトログリタゾンの薬効について、本当に糖尿病の治療薬として意味があるのかどうかについて、UGDPの試験結果などを参考に、この薬の臨床試験が、血糖値とグリコヘモグロビンの検査数値のみの推移によって判定されていて、糖尿病の各種合併症の発症・進行などの抑制等や生命予後の改善というエンドポイントでの判定がなされていないことを指摘して疑問を呈しておきました。つまり、本剤の薬効として確認されているのは血糖コントロールに効果があるということだけであって、糖尿病による予後や合併症の発生の軽減・抑制という点では、まだ何も確認されていないこととなります。

ところで、NEJMの98年338号にワトキンスとウィーコンによって、2510人にトログリタゾンを投与した結果についての論文が掲載されています。それによれば、正常のGPTの3倍以上の数値を示した者が48人(1.9%)、10倍以上が12人、20倍以上が5人、黄疸が出た者が2人とされています。つまり重症の肝障害患者の発生が500人~1255人に1人ということになります。この事実とさきほどの日本薬学会でのアポトーススについての報告とは、本剤が持つ危険性が、前回の要請書提出時点に私たちが想定していたものより更に高いという可能性を示しています。

本剤の利益と不利益をこのように比較考量してみると、そこには極めて納得しがたいアンバランスがあると私達は考えています。そこで、改めて、この点についての貴社の御見解を明らかにされたいと考えるものです。

2、また、これも前回の要請書の中に触れた事実ですが、イギリスでは、日本とアメリカの副作用についての情報に接して、グラクソ社が、この薬の発売を自主的に中止しています。全く同じ事実を前にして、貴社とは根本的に異なる対応を取っているわけですが、この点について貴社はどのように受け止めているのでしょうか。この点についても貴社のご見解をお示し下さい。

