

2000年7月11日

厚生省 御中

三共株式会社 御中

トログリタゾン（商品名ノスカール）に関する要望書

薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木 利 廣

〒160 0004 東京都新宿区四谷1丁目2番地
伊藤ビル3階

Tel03(3350)0607 Fax03(5363)7080

<http://www.yakugai.gr.jp>

厚生省への要望

- 1 トログリタゾンの製造承認の取消しを求めます。
- 2 トログリタゾンの有害事象症例について検査データや症状経過等の医療情報の公表を求めます。
- 3 トログリタゾンによる重篤な肝機能障害発生の機序等を解明するための研究班の設置を求めます。

三共株式会社への要望

- 1 トログリタゾンの有害事象症例について検査データや症状経過等の医療情報の公表を求めます。
- 2 回収の過程と回収の結果について公表を求めます。

要望の理由

1 海外の動きと日本での対応

1997年3月発売された糖尿病治療薬トログリタゾン（日本商品名ノスカール）には、分かっているだけでも、9例の死亡事例と110例の重篤な肝機能障害事例がありました。

1998年2月20日以降、薬害オンブズパーソン会議とTIP誌が取り上げ、再三再四の要請を行ったにもかかわらず、厚生省と三共株式会社は、月1回の肝機能検査で充分対応ができるとの見解を示し、有害事象症例のデータ公表要請、中央薬事審議会での再評価要請などを拒み続けてきました。

英国では、1999年3月22日、英国医薬品庁(MCA)がトログリタゾンの再承認申請を却下しました。米国では、2000年3月21日、食品医薬品局(FDA)の勧告に連動して製造販売提携会社ワーナーランバート社がトログリタゾン(米国商品名レズリン)の販売中止と自主回収を決定しました。

これら海外の動きを受けて、三共株式会社が、翌22日トログリタゾンの販売中止と自主回収を決定し、各医療機関に通知し、日本の医療現場からもトログリタゾンは姿を消しました。

その後、「糖尿病」誌に、1997年7月4日から1999年4月16日までの届け出があった肝機能異常例157人のうち、月1回の検査を実施していた26人について検査値の推移を調べた結果、投与開始1か月未満で発症した症例が5例あることが報告されました。

「1. ノスカールの関与が否定できない劇症肝炎による死亡例は平成11年4月16日現在8例で、いずれも医薬品等安全性情報(No.145)が公表される以前に治療が開始されていた症例で、そのためもあって1ヶ月1回の定期的肝機能検査は実施されていない。さらに8例中7例は黄疸等の症状が発現(投薬開始3~5ヶ月後)して、初めて肝機能検査が実施されている。なお、その後死亡例1例の報告があったが、詳細な臨床情報が得られていない。従って1ヶ月1回の定期的肝機能検査を実施していれば、これらの症例が救命できたか否か、この成績のみから結論することはできない。ただ、安全性情報(No.145)等で1ヶ月1回の定期的肝機能検査の実施が要請されて以後本剤の関与が否定できない死亡例数は明らかに減少している。

2. 平成9年7月4日から平成11年4月16日までの2年1ヶ月の間に、本剤の関与が否定できない重篤な肝機能異常例が157例主治医より届出られているが、そのうち、1ヶ月間隔で肝機能検査が実施されている例は26症例のみであった。これらの症例を対象に肝機能異常発生時期について集計すると、投与開始1ヶ月未満が5例存在した。従って、これらの症例は月1回の検査では発見が遅れることになる。また、GOT(AST)、GPT(ALT)のいずれか一方、あるいは両者が1,000IU/1以上に上昇した症例が10例(内2症例は他の原因の可能性も否定できない)認められている。ただ、そのうちの4症例は軽度の肝機能異常があるにもかかわらず投薬が直ちに中止されず、1~3ヶ月間継続された後に1,000IU/1以上になっている。」(「糖尿病」誌2000年4月発行より)

従って、月1回の肝機能検査で重篤な副作用が充分防止でき、利益が危険性を上回るとしてトログリタゾンを使用継続させてきた厚生省、三共株式会社の対応は明らかに問題であったと言わざるをえません。

2 厚生省の責務

今回の製造販売中止・自主回収は、製薬企業が自ら実行したもので、法的な措置に基づくものではありません。トログリタゾンは、日本では依然承認薬として存在したままです。

厚生省が、その責務を果たすためには、少なくとも、トログリタゾンの製造承認を取消すこと、類薬による被害再発防止のためにトログリタゾンに関するすべての有害事例報告（血液生化学検査などの各種検査データや症状経過、予後など）についての医療情報を公表すること、トログリタゾンの肝機能障害の機序等を解明する研究班をつくることの3点が緊急の課題と考えます。

3 三共株式会社の責務

(1) 医療現場に対する説明と回収

今回の自主回収の過程で、医療現場には混乱が生じたと報じられています。

日経メディカル5月号によれば、「日本糖尿病学会の評議委員も務める松葉医院（川崎市）院長の松葉育郎氏は『現場での混乱をまるで考慮せず、患者や処方してきた医師をないがしろにするものだ』と今回のメーカー側の対応を批判する」「松葉氏の医師仲間の間でも、報道などで同薬の販売中止を知り、動揺した患者がかけてきた電話の対応に忙殺されたといった事例が話題になったという」とのことです。

トログリタゾンの市販直後に重篤な副作用があらわれた時点で、機序を解明し適切な対策ができるまでは製造販売を中止するという適切な対応がとられれば、今回の混乱は避けられたでしょう。その意味で、遅すぎた製造販売中止が医療現場に混乱を招いたと言えます。

さらには、三共株式会社が今回の製造販売中止について、明確な理由説明を行っていないことが、混乱に拍車をかけたと考えられます。

すなわち、三共株式会社は、トログリタゾン製造販売中止の理由について、次のとおり発表しました。

「米国において、ワーナー・ランバート社は、平成12年3月21日（現地時間）、FDAの指示により、レズリン（トログリタゾン）を自主的に販売中止すると発表しました。中止理由はレズリンに対する度重なるセンセーショナルな報道により、患者や医師がレズリンの安全性/有効性についての正しい知識を持って判断することが難しい状況となったため、FDAとの協議の結果、中止することを決定したものと

でございます」「米国及び欧州におけるトログリタゾンの状況を勘案すると、国内においても販売を継続することは困難と判断し、ノスカールの販売を本日をもって中止いたします」(三共株式会社プレスリリースより)

しかし、この三共株式会社の発表では、英国では再承認が得られず、米国では製造販売を中止せざるをえなかった、真の理由 トログリタゾンには防止し難い重篤な副作用があること が伝わりません。

これでは、医師、患者が納得できず、現場に混乱が生じるのも当然です。

製薬会社が、回収の理由を患者、医師に対しどの程度正確に伝え、具体的にどのようにしてどの範囲まで本薬剤が回収したのか、の情報は、その企業の姿勢を示すと同時に、今後の自主回収のルール作りにも役立つ筈です。

その意味で、トログリタゾンの自主回収の過程と自主回収の結果は、公表されるべきです。

(2) 類似薬による被害防止

類似薬ピオグリタゾン(商品名アクトス)が1999年12月から販売され、現在医療現場で使用されています。また、類似薬ロシグリタゾンも、日本では臨床試験第3相の段階にあります。

それら類似薬を正しく評価し、被害の再発を防止するためにも、前輪の轍を正確に捉え直し、トログリタゾンに関するすべての有害事象報告について血液生化学検査などの各種検査データや症状経過、予後などの医療情報を詳細に分析するのは、必須の作業と言わなければなりません。したがって、三共株式会社はトログリタゾンに関するすべての有害事象事例の詳細を公表すべきと考えます。

以 上