

1998年7月29日

厚生大臣 小泉純一郎殿

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

TEL 03-3350-0607 FAX03-5363-7080

脳循環・代謝改善剤に関する要望書

要 望

私たち薬害オンブズパーソン会議は、後記の理由により、貴省に対し、

1. 脳循環・代謝改善剤5成分（イデベノン、塩酸インデロキサジン、塩酸ピフェメラン、ニセルゴリン、プロペントフィリン）の再評価に用いられたすべての資料の公開
2. 別紙質問書に対する文書による回答
3. 別表記載の17成分についての上記5成分と同様の方法による再評価の実施を求めます。

理 由

1. 経緯

貴省は、脳循環・代謝改善剤5成分（イデベノン、塩酸インデロキサジン、塩酸ピフェメラン、ニセルゴリン、プロペントフィリン）の再評価を行い、1998年5月25日、ニセルゴリンを除く4成分15品目（以下、「4成分」と表示します）を薬価基準から削除しました（なお、ニセルゴリンについても、その後、23品目が薬価基準から削除され、2品目について効能・効果の一部削除の措置がとられています）。再評価の対象となった5成分は、いずれもホパテ（ホパンテン酸カルシウム）を対照薬とする臨床試験でホパテと同等の効果が認められたとして、1986年から1988年の間に承認を受けた薬ですが、今回、全く有効成分の入っていない偽薬（ブラシーボ）を対照とする臨床試験を実施した結果、4成分については、精神症候全般改善度などでブラシーボと有意の差を認められなかったため、中央薬事審議会において「現時点における医療上の有用性を確認できない」と判断されたことが削除の理由とされています。

2. 脳循環・代謝改善剤の問題点

脳循環・代謝改善剤については、1989年発表の後掲文献1を始めとして、

(1) 臨床試験において主要な評価基準とされている全般改善度が、客観的・科学的な評価基準とは言えないこと。すなわち、個別の評価項目の評価から全般改善度を求める手続が明らかでなく、主観的な判定によって全般改善度が導き出されていること。

という問題点を中心に承認時の臨床試験の手法について多くの厳しい批判がなされ(後掲文献 2 ~ 6)、実際に臨床現場からも「効かない」という指摘がなされてきました。

例えば、脳循環・代謝改善剤を二重目隠し試験により薬効評価した論文のうち、全般改善度で対照薬に比して有意に優れた効果があるとされた文献について、各個別評価項目でどの程度の有意差が認められているかを検討したところ、プラシーボを対照とする文献では平均で全観察項目数の 11% の項目にしか有意差が認められず、「標準薬」を対照とする文献でも同じく 15% の項目にしか有意差が認められなかったことが報告されています(後掲文献 4)。中には、有意差のある個別評価項目が全く無いにもかかわらず、全般改善度においては有意に優れた効果があるとされている論文もあり、全般改善度という評価基準がいかにも恣意的なものであるかが明確に表れています。

また、今回再評価の対象とされた 5 成分については、全般改善度による評価という問題に加えて、

(2) プラシーボを対照とする二重目隠し法による臨床試験が行われていないこと。

(3) 標準薬とされたホパテ自体、その臨床試験に(1)と同様の問題があり、有効性及び安全性に疑問のあるものであったこと(後掲文献 1。ホパテについてはその後多数の副作用症例が報告され、劇薬に指定されたことをご承知のとおりです)。

という重大な問題もありました。

このような臨床試験の手法に関する諸問題は、脳循環・代謝改善剤に限られたものではなく、わが国の承認審査制度一般に当てはまるものです。私たちは、このような非科学的な承認審査が、わが国で多発する薬害事件の土壌となっていることを重ねて指摘してきました。今回の事態は、わが国の承認審査制度の妥当性を検証する格好の機会を提供するものであり、私たちとしても重大な関心を持っています。

3. 「効かない薬」についての貴省の不可解な説明

今回、プラシーボを用いた臨床試験に基づいて再評価を行い、中薬審が 4 成分について「医療上の有用性を確認できない」との結論に達したという事実によって、これらが「効かない薬」であることが実証され、2. に指摘した当初の承認審査の不当性が裏付けられたと言えます。

これに対し貴省は、今回の決定にあたって記者に対し以下のような趣旨の説明を行っており、当初の承認審査には問題はなかったとの立場を採られています。

有用性が否定されても、これらの薬剤の薬理効果は否定するものではない。

承認時に認められた有用性は現在の解析方法でも検証できる。

評価が変化したのは、診断技術、救急医療、抗血小板剤、リハビリ、看護など基礎

医療の向上があり、医療環境が改善したためである。

しかし、これらの説明は到底納得できるものではありません。

まず、有用性は否定されても薬理効果は否定されないとはいいますが、そもそも「薬理効果」とはいかなる概念なのでしょう。そして、「薬理効果がある」ということは、薬の評価にとってどのような意味を持つのでしょうか。仮に、「生体（患者）に何らかの作用を及ぼすこと」を「薬理効果」というならば、薬として開発の対象となる物質は当然に「薬理効果」を備えていることになるでしょうから、「薬理効果がある」こと自体は薬の評価にとって何の意味も持たないはずで

次に、承認時において認められた有用性を検証できる「現在の解析方法」とは、いかなる手法なのでしょう。今回薬価基準から削除された4成分は、「現在の解析方法」によって「有用性がない」ことが検証されたのではないのですか。その4成分について、同じ「現在の解析方法」で「かつての有用性」を検証できるというのは、理解に苦しみます。どのような資料を基に、どのような分析方法によって検証されたのかが具体的に明らかにされなければ、このような説明は説得力を持ちません。

また、評価が変化したのは医療環境が改善したためであるという説明についても、その具体的・科学的な論拠が明らかにされておりません。もし、診断技術、救急医療、抗血小板剤、リハビリ、看護といった因子の影響を明らかにしようとするならば、これら背景因子についての詳細なデータを集め、その精密な分析を行う必要がありますし、仮にそのような作業を行ったとしても、明確な結論を示すことはきわめて困難であるはずで

「医療環境が改善したためである」と断定なさっている以上、当然貴省において相応の分析をなされているものと思いますが、その妥当性についてはかなりの疑問を持たざるを得ません。

以上のように、貴省のこれまでの説明はきわめて不明確かつ非論理的であり、当初の承認審査の正当性を理由付けるものとはなり得ていません。

4. 他剤への切り替えの問題点

私たちは、今回の再評価自体、十分な客観性・科学性を備えたものであったかどうかについてはなお疑問を有していますが、少なくとも承認時の臨床試験よりは科学性の高いと思われる、プラシーボを用いた臨床試験に基づいて再評価が行われ、4成分が薬価基準から削除されたことについては高く評価しています。

しかし、今回再評価の対象とされた5成分は、わが国で承認されている脳循環・代謝改善剤のごく一部にすぎません。前記2.(1)で述べた、承認時の臨床試験に対する批判や薬効についての疑問の声は、今回の5成分に限らず脳循環・代謝改善剤一般に向けられたものであって、5成分以外の脳循環・代謝改善剤（別表参照。以下、「他剤」と表示します）も未だその有効性が立証されたとはいえません。また他剤のうち10成分は、今回の5成分と同様、承認時にプラシーボを対照とする臨床試験が行なわれておりませ

ん。今回の再評価で4成分が「現時点における医療上の有用性を確認できない」と判定されたことからすると、同じ問題点を有する他剤もその「有用性を確認できない」可能性は高いと言えます。にもかかわらず、臨床現場には、薬価基準から削除された4成分の替わりとしてこのような問題のある他剤を使用する動きが見られます。

せっかく4成分が薬価基準から削除されても、同じく有効性に疑いのある他剤が代替薬として用いられることになるのでは、何の意味もありません。

5. まとめ

- (1) 上記のように、今回の事態によって、わが国の薬の審査制度、特にその臨床試験のあり方が問われていると言えます。私たちも、この点について独自の検討を行っていきたいと考えています。そこで、貴省が今回の再評価に用いたすべての資料の公開を求めます。
- (2) 本文中で指摘したとおり、現在の承認審査のあり方や、今回の再評価結果についての貴省の説明には、多くの疑問が存在します。これらの点について貴省のお考えを明確にされたく、別紙質問書に対し8月10日までに文書でご回答くださるよう求めます。
- (3) 有効性に重大な疑問のある他剤を使用することにより、再び多額の医療費の無駄を生み出すことは許されません。他剤についても早急に再評価の手続を開始するよう求めます。

なお、今回薬価基準から削除された4成分の1997年の推定市場は合計約600億円にのぼり（後掲文献7）、発売時からの売上は約8750億円にも及ぶと報道されています。脳循環・代謝改善剤の有効性については以前から多くの疑問が示されていたにもかかわらず、漫然とその製造・販売を認めてきたことによってこれほどにも巨額の医療費の無駄を生じさせた貴省の責任を無視することはできません。この点についても、今後具体的に明らかにされることを希望しております。

文献

- 1) 医薬品・治療研究会「ホパンテン酸カルシウム『劇薬』指定の意味するもの」正しい治療と薬の情報(TIP)1989;4:No,3
- 2) 別府宏圀「脳循環・代謝改善剤にみる臨床試験の問題点」臨床薬理1991;22:251-252
- 3) 柳元和、橋本健太郎、梅田忠斉ほか「全般改善度を用いた臨床評価に関する問題 - 文献的考察」臨床薬理1995;26:115-116

- 4) 橋本健太郎、入江紀夫、高本英司「脳循環・代謝改善薬の臨床評価に関する問題点 - 文献的考察」 臨床薬理 1996 ; 27 : 303 - 304
- 5) 柳元和、梅田忠斉「脳循環・代謝改善薬の治験における『改善度』を用いた評価の問題点 - 信頼性の欠如に関する文献的検討 - 」 臨床薬理 1996 ; 27 : 313 - 314
- 6) 梅田忠斉、橋本健太郎、林敬次、柳元和「脳循環・代謝改善剤：効能書きの『効果・効能』は臨床試験の結果と一致しない」 臨床薬理 1997 ; 28 : 253 - 254
- 7) 薬業時報社：薬事ハンドブック 1998 年版：280

質 問 書

1．全般改善度について

私たちは、薬の有効性の評価において、全般改善度という主観的で再現性のない曖昧な基準を持ち込むのは非科学的であると考えていますが、この点について貴省はどのようにお考えですか。

2．貴省の説明（「有用性が否定されても、これらの薬剤の薬理効果は否定するものではない」）について

（1）「薬理効果」とは、どのような概念ですか。

（2）「薬理効果が否定されない」ということは、薬の評価にとってどのような意味を持つのですか。

（3）今回の4成分については、どのような「薬理効果」が認められたのですか。

3．貴省の説明（「承認時に認められた有用性は現在の解析方法でも検証できる」）について

（1）承認時において認められた有用性を検証できる「現在の解析方法」とは、どのような解析方法ですか。

（2）「現在の解析方法」は、4成分の承認時の解析方法とはどのように異なるのですか。

4．貴省の説明（「評価が変化したのは、診断技術、救急医療、抗血小板剤、リハビリ、看護など基礎医療の向上があり、医療環境が改善したためである」）について

このような結論を得るに至った根拠は何ですか。判断の基となったデータと、その分析内容を明らかにしてください。

別 表

*.... プラシーボを対照とする臨床試験が行なわれていない成分

成 分	販売名（会社名）
アニラセタム	サーブル錠（富山化学工業株式会社） ドラガノン錠（日本ロウヤ株式会社）
塩酸アマンタジン	アテネジン細粒、錠（鶴原製薬株式会社） アマゾロン細粒、錠（沢井製薬株式会社） シキタン錠（全星薬品株式会社） シンメトレル細粒、錠（日本カガク工業株式会社） トーフアルミン細粒、錠（製造販売:東洋ファルマ株式会社、販売:ヘルリカマンハイム株式会社） ポイダン散、錠、D錠（製造販売:株式会社イセイ、販売:共和薬品工業株式会社） ルシトン細粒、錠（辰巳化学株式会社） ロティファミン錠（大洋薬品工業株式会社）
* アミノヒトリン酸	アミノキサン末、錠（科研製薬株式会社） ガミタベール末、錠、シロップ、ドライシロップ、注射液（小野薬品工業株式会社）
* ビンボセチン	アポストロン錠（共和薬品工業株式会社） アマドリン錠（鶴原製薬株式会社） エアパシル錠（日新製薬株式会社） カラナロール錠（製造:株式会社富士薬品工業、販売:メクト株式会社） カラン錠（武田薬品工業株式会社） カランセチン錠（マルコ製薬株式会社） カラントミン錠（長生堂製薬株式会社） カンメックス錠、ドライシロップ（製造:メディサ新薬株式会社、製造販売:沢井製薬株式会社） ゲルトラン錠（辰巳化学株式会社） サーセチン錠（東洋ファルマ株式会社） セラノピン錠（大洋薬品工業株式会社） タビニオン錠（株陽進堂） テプサ錠（製造販売:株龍角散、販売:堀田薬品合成株式会社） ナイキノール錠（帝三製薬株式会社） ネデリン錠（大正薬品工業株式会社） ノイスオーラ錠（日本医薬品工業株式会社） バルブチン錠（東和薬品株式会社） ビトロネ錠（堀田薬品合成株式会社） ピノカ錠（東菱薬品工業株式会社） ピボシトン錠（株式会社イセイ） ピルチン錠（わかもと製薬株式会社） ピンアチン錠（菱山製薬株式会社） ピンカリン錠（小林化工株式会社） ピンブレン錠（製造:太田製薬株式会社、販売:テイクメディックス株式会社） ビンボセチン錠（宇治製薬株式会社） バスノン錠（製造:ダイト株式会社、販売:竹島製薬株式会社） ヘマトニール錠（幸和製薬株式会社） メジチル錠（日清キョーリン製薬株式会社） モコモン錠（コックスジャパン株式会社） ライダル錠（製造:帝国化学産業株式会社、販売:ナガセ医薬品株式会社） ラネン錠（製造販売:大興製薬株式会社、販売:三亜製薬株式会社）
* イブジラスト	ケタス カプセル（杏林製薬株式会社）
* 塩酸ニカルジピン	アカルジピン錠（堀田薬品合成株式会社） アボジピン錠（共和薬品工業株式会社） イセイジピール錠（株式会社イセイ） イーベット錠（製造:シオエ製薬株式会社、販売:日本新薬株式会社） カルトラン錠（長生堂製薬株式会社）

塩酸ニカルジピン(続き)	<p>コボネント錠(日新製薬株)</p> <p>サリベックス散、錠(日本医薬品工業株)</p> <p>サリベックス LA 徐放カプセル(日本医薬品工業株)</p> <p>セパジピン錠(製造:ダイト株、販売:扶桑薬品工業株)</p> <p>ツルセピン錠(製造販売:鶴原製薬株、販売:帝三製薬株)</p> <p>ドロマー錠(製造販売:株陽進堂、販売:株三恵薬品)</p> <p>ニカルジルス L 徐放カプセル(シオノケミカル株)</p> <p>ニカルジレート錠(菱山製薬株)</p> <p>ニカルピン錠(沢井製薬株)</p> <p>ニカルン錠(製造販売:大原薬品工業株、販売:テイクメ'ィックス株)</p> <p>ニコデール散、錠(三井製薬工業株)</p> <p>ニコデール LA 徐放カプセル(三井製薬工業株)</p> <p>ニスタジール散、錠(東和薬品株)</p> <p>ニンテール錠(日本薬品工業株)</p> <p>バソセダン錠(製造:京都薬品工業株、販売:科研製薬株)</p> <p>パルチデール L 徐放カプセル(株エムエフ)</p> <p>パルベジノン錠(大正薬品工業株)</p> <p>パルベジノン LA 徐放カプセル(製造販売:大正薬品工業株、販売:日清キョーリン製薬株)</p> <p>プレアルピン錠(辰巳化学株)</p> <p>ベルジピン散、錠(山之内製薬株)</p> <p>ベルジピン LA 徐放カプセル、注射液(山之内製薬株)</p> <p>ミタピラ錠(東洋ファルマ株)</p> <p>メゾカル N 錠(製造販売:大興製薬株、販売:株模範薬品研究所)</p> <p>ラジストミン錠(大洋薬品工業株)</p> <p>ラジストミン L 徐放錠(大洋薬品工業株)</p>
* 塩酸フルナリジン	<p>セスナーボ錠(製造:太田製薬株、販売:テイクメ'ィックス株)</p> <p>ファイリン錠(辰巳化学株)</p> <p>フォルラート錠(鶴原製薬株)</p> <p>フルナール錠(協和醗酵工業株)</p> <p>フルリーナ錠(小林化工株)</p> <p>ミタナール錠(東洋ファルマ株)</p>
* 塩酸モキシシリト	<p>ヘミスジン錠(大原薬品工業株)</p> <p>モキシール散、錠(製造販売:富士ビ'株、販売:日本ケミファ株)</p> <p>モントボロン錠(辰巳化学株)</p>
アミノ酪酸	<p>ガンマロン錠(第一製薬株)</p>
酒石酸イフェン'ピ'ル	<p>アポノール細粒、錠(製造:グレラン製薬株、販売:武田薬品工業株)</p> <p>イブノール錠(東和薬品株)</p> <p>エルローズ錠(大興製薬株)</p> <p>エンセロン錠(製造販売:日本医薬品工業株、販売:吉富製薬株)</p> <p>カシアス錠(製造:シオエ製薬株、販売:日本新薬株)</p> <p>セラトレボン錠(竹島製薬株)</p> <p>セリミック錠(製造:帝国化学産業株、販売:ナガセ医薬品株)</p> <p>セルアド錠(昭和薬品化工株)</p> <p>セロクラール細粒、錠(日本キリスト・マリアン株)</p> <p>テクニス錠(沢井製薬株)</p> <p>テクラーム錠(日本薬品工業株)</p> <p>バスクロジル錠(共和薬品工業株)</p> <p>フレザニール錠(製造販売:鶴原製薬株、販売:わかもと製薬株)</p> <p>メクレチン錠(製造販売:マルコ製薬株、販売:堀田薬品合成株)</p> <p>メルカップス錠(高田製薬株)</p> <p>ヨウアジール錠(株陽進堂)</p> <p>リンブレーン細粒、錠(辰巳化学株)</p> <p>レセノール錠(日清キョーリン製薬株)</p>
シンナリジン	<p>アボラクタン錠、カプセル(エーザイ株)</p>

シンナリジン（続き）	<p>アポミタール カプセル（帝国臓器製薬株） エグレン カプセル（辰巳化学株） カトセラン カプセル（菱山製薬株） コラチーム カプセル（製造:太田製薬株、販売:テイクメックス株） シブタジン カプセル、D カプセル（株イセイ） シンナリジン錠（株三恵薬品、生晃栄養薬品株、東洋ファルマ株） シンナリジン カプセル 25mg （マルコ製薬株、株ミドリ十字、製造:シオエ製薬株、販売:日本新薬株） シンナリジン カプセル 25・50mg（東洋加丸株） シンラクタン細粒（竹島製薬株） スパデリジン カプセル（寿製薬株） チステン S 錠、カプセル（鶴原製薬株） ニチナリジン顆粒（日新製薬株） ハイラクタン錠（コックスジャパン株） バスブレン錠（日清キョーリン製薬株） ヒルドシン カプセル（扶桑薬品工業株） ヨウナリジン錠（株陽進堂） ロイン細粒、錠（鐘紡株）</p>
* フマル酸プロベシカミン	<p>アトラミオン錠（長生堂製薬株） サビシカミン錠（マルコ製薬株） サブロミン錠（製造:サンド薬品株、販売:三共株） ザブロン錠（製造:メディサ新薬株、販売:沢井製薬株） トープロミン錠（東洋ファルマ株）</p>
フマル酸ペンシクラン	<p>エーフライン錠（藤本製薬株） ハリドール腸溶錠（住友製薬株） ベンシクレート錠（竹島製薬株） マリシーズ腸溶錠（日新製薬株） ロスボン錠（東洋ファルマ株） ロンペン錠（辰巳化学株）</p>
* ペントキシフィリン	<p>アポフィリン錠（日本新薬株） アラトレス L 徐放錠（日本薬品工業株） クラスター錠（製造:ダイト株、販売:扶桑薬品工業株） コロナフィリン L 徐放錠（共和薬品工業株） サテライト錠（製造:株イセイ、販売:カネボウ薬品株） シーリング錠（大原薬品工業株） セプスタン錠（大興製薬株） ダイフェリン錠（鶴原製薬株） テクロン錠、徐放錠（沢井製薬株） トレンエース錠（小林化工株） トレンタール錠、徐放錠 （製造:キタ薬品工業株、販売:日本キリストマリアン株） パピロール錠（杏林製薬株） パントマル錠（製造販売:長生堂製薬株、販売:大正薬品工業株） ブレンタイン錠（メクト株） プロキサール錠、カプセル（旭化成工業株） ペントフィラン L 徐放錠（大洋薬品工業株） ペントキシフィリン錠（東和薬品株） ペンドル錠（藤沢薬品工業株） ヨウレタール錠（製造販売:株陽進堂、販売:日本医薬品工業株） ランター錠（日清キョーリン製薬株） リカブレイン錠（三和化学研究所株） ロリメスン錠（辰巳化学株）</p>
マレイン酸シネパジド	<p>アナバジン錠（全薬工業株） エンブラール錠（大興製薬株） シュランダール錠（鶴原製薬株）</p>

マレイン酸ジヒド (続き)	スコロジール錠 (寿製薬株) タツメジール錠 (辰巳化学株) ヒシライン錠 (菱山製薬株) ビルボーデ錠 (株陽進堂) ブレンディール錠 (第一製薬株) プレントミン錠 (製造:ダイト株、販売:日本医薬品工業株)
* マレイン酸リスリド	アポデール錠 (明治製菓株) オйнаール錠 (日本エーリック株)
* マレイン酸ジヒド エルゴトキシン	アリゾン錠 (製造:京都薬品工業株、販売:住友製薬株) イノオター錠 (株イセイ) エポス錠 (吉富製薬株) エルカロン錠、TP 徐放カプセル (全星薬品株) エルゴモルト錠 (製造:ダイト株、販売:日本医薬品工業株、マルコ製薬株) エルメサット錠 (東和薬品株) エルラギン錠 (三和化学研究所株) カーロム錠 (竹島製薬株) コークス錠 (製造販売:コックスジャパン株、販売:三和化学研究所株) コルタゴン錠 (製造販売:共和薬品工業株、販売:堀田薬品合成株、シオノケミカル株) シオカレックス錠 (製造:シオケミカル株、販売:大洋薬品工業株、辰巳化学株、長生堂製薬株) パソラックス錠 (製造販売:アストラジャパン株、販売:科研製薬株) ヒデラパール錠、LA 徐放カプセル (沢井製薬株) ヒデルギン錠、舌下錠、注射液 (サンド薬品株) フェルマキシン錠 (製造:シオエ製薬株、販売:日本新薬株) ヨウギニン錠 (株陽進堂) リセルギン徐放カプセル (製造:トアエー株、販売:山之内製薬株)

*.... プラシーボを対照とする臨床試験が行なわれていない成分