

1998年 4月 28日

ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社
代表者代表取締役マーク・デュノワイエ 様

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

03(3350)0607 FAX(5363)7080

トリルダンに関する 意見並びに再質問書

丁寧なご回答をいただきありがとうございました。

貴社のトリルダン及び臨床試験に関する見解を読ませていただき、貴社の考え方がある程度理解できました。改めて私たちの考えを述べさせていただくとともに、不明の点について、再度、質問をさせていただきます。

記

第1 結論

1 トリルダンの安全性について

私たちは、依然として、1997年12月 3日付け要望書の『私たちの要望』欄で記載した使用制限が適切だと考えています。

貴社は、「添付文書に従って適正に使用されれば安全な製剤である」としていますが、「添付文書に従って適正に使用」と言っても、予測不能のQT延長や不整脈には万全の対策を施すことができません。しかも、トリルダンを花粉症等の薬剤として必要とする患者は精々、前立腺肥大か緑内障の患者で花粉症などに悩まされている人に限られます。そうだとすれば、現時点において、重大な結果を生じていることが判明しているケースが典型的な投与禁忌

事例であるとしても、今後の被害拡大を防止するために、上記患者に対する慎重投与にかぎるべきです。

2 気管支喘息治療薬としての有効性について

貴社は、「一般的に臨床試験はその時代の科学的水準に合わせて行われるものであり、トリルダンの開発に際しても適切な方法がとられています」と述べていますが、ここにいう「その時代の科学的水準」とは何を指すのでしょうか。人の生命健康に関わる薬剤の製造販売を業する企業は、当然のこととして、当該企業が属する国の「科学的水準」を充たしていることが前提になるべきです。なぜなら、当該企業が属する国における「科学的水準」を充たしていないとして製造販売が許されない薬剤を、より「科学的水準」の低い国において製造販売するということは極めて反倫理的な行為だからです。貴社の場合、ドイツ・米国・フランスの企業の合併によってできた企業だと伺っております。そして、トリルダンは米国において開発された薬剤です。であるならば、ドイツ・米国・フランスの1986～87年当時の科学的水準によって、トリルダンが気管支喘息治療薬としての臨床試験に合格することが前提とされなければなりません。。しかるに、トリルダンはこの前提を欠いています。

また、日本の科学的水準によるとしても、トリルダンについて実施された臨床試験は現時点における科学的水準に応じられないだけでなく、当時の科学的水準にも堪えられないものだと考えています。

トリルダンを気管支喘息治療薬として販売することを直ちに中止するとともに、再評価審査請求の手續も直ちに取下げるべきです。

第2 貴社のコメントについて

1 危険因子について

貴社の言うように、「代謝酵素活性がもともと低い人の存在について文献上種々の意見があり、確定した事実とは考えていません」という理解に立つとしても、「だから」無視してよいということにはならないはずで、人の生命や健康に関わる問題ですから、当然、人の生命や健康を重視する観点から慎重に考えるべきです。

なお、もともと代謝酵素活性が通常人の1/10しかない人が全人口の1～2%存在すると、私たちが述べた根拠とした文献は下記のもので、

- ・ Woosley RL et al. JAMA 269:1532,1993
- ・ Marconnell TJ et al. BMJ 302:1489,1991

2 有用性について

貴社もご承知のとおり、有用性概念を個々の試験対象患者に持ち込んでいるのは日本だけです。だから、日本の臨床試験は国際的に信用されないのです。

有用性は、貴社も指摘するとおり、安全性と有効性の両者を考慮した概念です。臨床試験で試験物質について有用性を判断することは当然必要ですが、個々の患者ごとに臨床試験で有用性を判断することには、原理的に問題があります。

と言うのは、臨床試験中の個々の患者の健康状態の変化は、それらが全て常に試験物質による結果だと決めつけることができません。試験物質の投与後に患者の健康状態が改善したという場合、それは試験物質による影響なのか、それとは全く関係なく、放って置いても改善してしまったものなのか、それ以外の原因があるのか、個々の患者がそのうちどれに当たるのかは判断が困難なのです。だからこそ、厳密な無作為による2～3群に分けて、効果や副作用の客観的な群間比較をするのです。

臨床試験では、客観的な効果測定尺度による評価と、厳密な安全性の具体的な評価（症状・検査成績など）を正確に知ることこそ意義があるのです。患者にとっての「リスク/ベネフィット」は、原理的に的確に評価できないからこそ、臨床試験をおこなうのです。

3 同等性の証明について

貴社は、「同等性の概念は、トリルダンの臨床試験が実施された1980年代にはほとんど確立されていませんでした」と述べていますが、これはトリルダンについて同等性の証明がなされていないことを自ら認めるものと、理解します。

また、同等性の概念が確立していなかった国とは、一体、どの国のことを指しているのでしょうか。本件について言えば、貴社は日本の科学的水準だけでなく、貴社が元々属している国（ドイツ・米国・フランス）の科学的水準を全て満たしているべきです。1983年に発行された、コントローラ委員会の『クリニカルトライアル』という書籍にはっきり書かれていることからすれば、トリルダンの臨床試験当時には、同等性の概念は、国際的には常識になっていたと考えられます。「同等だった」と言えないことは、1980年代当時すでに明らかだったのです。

ケトチフェンとの比較臨床試験論文 において、「同等あるいは上回る成績をみた」（1720

頁)となっていますが、これはどのように理解したらよいのでしょうか。「同等」と「上回る」とは明らかに異なる評価です。それを「あるいは」などという言葉で安易に繋いでしまうと、本件臨床試験のいい加減さ及び曖昧さが現れているように思われます。

4 封筒法について

貴社は、「二重盲検法は患者の安全性確保上好ましくないとする医師もおられ、気管支喘息のような生死にかかわる疾患において、安全性及び有効性の探索的な検討を行う至適用量試験には封筒法が用いられていました」と述べていますが、「いました」という過去形の表現になっているところを見ると、現在は封筒法を採用していないと理解してよいのでしょうか。それとも、「気管支喘息のような生死にかかわる疾患において」は、依然として、封筒法が採用されているのでしょうか。

また、二重目隠し法が厳格におこなわれず、臨床試験データの客観性が損なわれるとしたら、どうということになるでしょう。臨床試験とは比較にならない膨大な人数の患者が効果や安全性に疑問のある薬剤を、効果がありかつ安全な薬剤だと誤信した医師に処方されて、適切な治療の機会を奪われたり、危険に曝されることになりかねません。それこそ重大な問題です。どちらが反倫理的かは明らかです。

5 至適用量試験について

この点に関しては、貴社の回答によって疑問が払拭したわけではありませんが、これ以上議論をしても水掛け論になるだけだと思いますので、特にこれ以上論じないことにします。

6 全般改善度と具体的な効果について

全般改善度と点数の関係について

貴社は、「全般改善度評価の参考指標となった臨床症状や併用薬剤の使用状況は、これらを数値化した各点数（喘息点数、発作点数、治療点数、日常生活点数、夜間睡眠点数、痰の点数）で示されており、その増減が改善度評価を裏付けるものになっています」と述べていますが、どのように裏付けているのか全く理解できません。

点数と改善度等級との関係がどのようになっているのかわかりません。

改善度の人数と点数の人数とが著しく違っています。120 mg群は最終全般改善度では70人になっていますが、点数評価では観察期間中で71人（治療点数は76人）、最終週では52人（同、

54人)と激減しています。18人の改善度がどうして付けられたのか全く不明です。また、120 mg群の解析人数は88人ですから、最終週の喘息・発作点数人数は解析人数の6割未満であることをどう評価しているのか、全く理解できません。

群間比較と群内比較について

貴社の説明内容のもう1つの問題点は、群内比較(試験物質使用前と後との比較)で点数の有意差があったことをもって有効性ありと判断していることです。

これでは、対照薬と比較してその効果を明確にするための比較試験の意味がありません。改善度では対照薬との比較で「有意差があった」ということを有効性ありとする根拠としているのに、点数では対照薬との比較での有意差ではなく、群内比較で「具体的な効果」を示そうとしています。肺機能の比較も群内比較のみです。それが副作用発現率になると再び群間比較になっています。まさに二重の基準による比較です。試験物質について都合のよい結果が導かれるように意図的に使い分けられているとしか考えられません。

7 ケトチフェンとの二重盲検比較試験について

貴社が指摘している論文の1706頁のことについては、図6を併せて見てみると、「対照観察期間の点数」が3群で「有意差なし」ならば、最終週でも3群間に「有意差なし」になると思います。従って、1706頁で「有意差が認められなかった」ことと、図6から、点数ではケトチフェンとの間に「有意差なし」となります。

もう1つ指摘されている120 mg群と240 mg群との間の有意差についてですが、これは私たちの書き間違いでした。私たちがここで意図したのは、全般改善度による評価と点数による評価との食い違いを説明することでした。下記の表をご覧ください。

評価指標	至適用量試験	第 相試験
最終全般改善度	NS	120>K 240vsK:NS
点数	120>240 *1	NS *2

この表から、至適用量試験では最終全般改善度で「有意差なし」なのに、点数では「有意差あり」とならないでしょうか。第 相試験では最終全般改善度で「有意差あり」なのに、点数では「有意差なし」とならないでしょうか。2つの試験で最終全般改善度の結論と、点数評価

による結論とが全く異なるのではないかというのが、私たちの疑問です。

*1) 論文では、120 mg群と240 mg群との有意差検定をしていません。しかし、資料1の図5から明らかなように、120 mg群の方が有為に点数が減少しています。

*2) 1706頁『3 点数化による評価』において、「なお対照観察期間における3群間またはいずれの2群間においても有意差は認められなかったが」とあり、このことと図6から、3群間またはいずれの2群間にも有意差がないように考えられます(但し、具体的データなし)。

なお、点数による評価についてはあまりにも多くの脱落があるため厳密な議論ができません。肺機能検査も実施人数が少なく、回答によれば「参考値」であるとのことでしたので、回答で重きを置いている「点数」しか比較するものではありませんでした。

8 肺機能検査について

貴社は、「1986～1987年には、簡易ピークフローメータがまだ普及しておらず、ピークフローによる測定値の信頼性も定まっていませんでした」と述べていますが、そのような理解は誤りではないでしょうか。J of Allergy and Clin Immunol 78;489:1986に、経口抗アレルギー薬などの、気管支拡張剤以外の抗喘息薬Nonbronchodilator antiasthmatic drugs の臨床試験についてのシンポジウムの報告があり、これには臨床試験の方法が詳しく書かれており、この中で、ピークフローメータを実施するのが当然のように書かれ、スパイロメータによる測定も同様に重要だと書かれています。

また、貴社は、「スパイロメータによる肺機能パラメータは、毎日一定の時刻に測定するピークフローと異なり、来院時にのみ検査室で測定されるため、測定時の症状や、肺機能の日内変動等に影響され」るので、「主要な指標ではなく、参考値として用いられていました」と述べていますが、このような見解は、「それでも、スパイロメータは喘息の診断およびその重症度評価に有用であり、定期的に行えば(測定間隔は疾病の重症度による)、喘息の長期経過の観察や治療の長期モニタリングにも役立つ」とする、喘息管理の国際指針や、同様の見解を示すNATIONAL ASTHMA EDUCATION AND PROGRAM, EXPERT PANEL REPORT :GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA February 1997 (USA) に反するものです。

1 トリルダンの販売中止等について

私たちが、トリルダンの販売中止または極めて限定した形での使用を提案したのに対して、貴社は、「添付文書に従って使用されれば安全で有効な薬剤」だということを強調し、私たちの提案の一切を採用する考えはないことを表明されました。しかし、貴社の見解には依然として以下のような重大な疑問があります。

貴社は、「添付文書に従って使用されれば」と繰り返していますが、果して、添付文書に従って使用することができるでしょうか。と言うのは、だれがQT延長を起こしやすい患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症、先天性QT延長症候群）なのかということは、医師が問診ですぐに見分けることができるわけではありませんから、個々の患者についてこれらの検査が必要になるはずです。「添付文書に従って使用されれば」ということは、検査を義務づけることを意味するようにも思えるのですが、如何でしょうか。

2 臨床試験の方法について

貴社は、トリルダンの臨床試験は「当時の科学的水準に合わせて実施した」と述べていますが、これはどこの国のことでしょうか。国際基準に合致するという意味でしょうか。日本の基準だという意味でしょうか。

私たちは当時の日本の科学的水準にも合致していないと理解していますが、貴社が当時の国際水準ではなく、日本の科学的水準に合わせたということであれば、貴社は各国毎に科学的水準を使い分けているのでしょうか。現在でも同様の方針で臨床試験に臨んでいるのでしょうか。

貴社は、「臨床試験はその時点で科学的に合理的と認知された方法で実施するものです」と述べていますが、この考え方は、後の時点で振り返ったとき当時の臨床試験の実施方法に問題があると考えられるに至った場合でも、製造ないし販売企業の責任において再度臨床試験をする必要はないということですか。この点に関する貴社の基本的な姿勢を明らかにしてください。

3 国際基準に対する評価について

私たちは、日本アレルギー学会の『アレルギー疾患治療ガイドライン』が、非科学的な全般改善度・安全度・有用度で評価された臨床試験に基づいて経口抗アレルギー薬を評価していることに問題があると考えているのです。だからこそ、国際的なガイドラインに準拠して、トリ

ルダンの評価が重要だと考えているわけです。

世界的企業である貴社は、国際的な医学水準で薬剤の安全性及び有効性を判断するのではありませんか。お答えください。

4 『プロニカ』発言について

トリルダンの効果が否定されているのですから、トリルダンを有効性及び安全性に優れているとして販売を継続している貴社としては、一般論としてではなく、トリルダンの問題として具体的な反論をしてください。

以上の質問について、2週間を目処に薬害オンブズパースン事務局あてに文書でご回答くださるようお願いいたします。

