

1997年12月3日

厚生大臣 小泉純一郎 様

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

トリルダンに関する 要望並びに質問書

私たち薬害オンブズパーソン会議は、以下のとおり申し入れます。

記

第1 私たちの要望

日本ヘキスト・マリオン・ルセル(株)のトリルダン錠60mgは、予測不能のQT延長や心室性不整脈から死亡に至るケースがあることからすると、その処方極力控えるべきであり、処方する場合には、次の三条件を備えた場合に限るべきです。第一に、対象患者を第一世代の抗ヒスタミン剤が使用できない前立腺肥大か緑内障の患者などごく狭い範囲に限ること、第二に、その患者に、予測不能のQT延長や心室性不整脈から死亡に至るケースが存在することを事前に十分説明するとともに、その内容を書面にして当該患者に交付すること、第三にトリルダンを処方する患者に対しては、日常的に心電図及び血液検査をおこない、QT延長や心室性不整脈に至らないよう細心の注意を払うこと。

また、トリルダンは、日本では気管支喘息治療に効果があるとされているが、その有用性には重大な疑問があるので、その承認は直ちに取り消されるべきです。

第2 トリルダン

トリルダンは、米国のメレル・ダウ(株)(Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.)で開発された抗アレルギー剤テルフェナジン(Terfenadine)の製剤であり、(1)アレルギー性鼻炎(くしゃみ、鼻水、かゆみ)、(2)皮膚病のかゆみ(湿疹、皮膚病、皮膚そう痒症)、(3)気管支喘息、に効能・効果があるとして販売されています。日本では、日本ヘキスト・マリオン・ルセル(株)が製造し、トリルダン錠60mgという名称で販売しています。なお、塩野義製薬(株)は本年10月1日から販売を中止しています。

従来使われていた抗ヒスタミン剤(ポララミン、アタラックス、レスタミン等)が、眠気がやすく、口が渇きやすいのに対して、トリルダンではこれらの諸症状が出にくい。特に眠気が出にくい点が積極的に評価され、広く処方されています。

しかし、トリルダンには、第一に、予測不能のQT延長や心室性不整脈から死亡に至る場合があり、第二に、気管支喘息治療薬としての有用性に重大な問題があります。

第3 トリルダンの危険性

1 トリルダンの危険性

トリルダンは、消化管で吸収された後、肝臓で初回通過効果により99.5%が速やかに代謝され、未変化体の約1/3の薬理活性を有するカルボン酸型代謝物95%と、薬理活性の全くないアルキル型代謝物5%に変化します。

ところが、肝障害患者は代謝が低下するために、初回通過効果が減少します。このために、健康な成人ではほとんど血中に認められない薬理活性の強い(カルボン酸型代謝物の約3倍の活性をもつ)未変化体の血中濃度が上昇し、これによってQT間隔が延長、重篤な不整脈(torsades de pointes 型心室頻拍)が生じ、場合によっては更に突然死亡に至ることがあります。

2 危険因子

トリルダンの投与がこのような危険な事態をもたらすのは、以下のような場合です。

(1) 未変化体の血中濃度が増加する場合

重症肝障害：肝硬変、肝癌、劇症肝炎

併用薬(物)：マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌剤、グレープフルーツ(ジュース)

もともと代謝酵素活性が通常人の1/10しかない人(全人口の1~2%)

(2) QT延長を生じやすい薬剤の併用

抗不整脈剤 抗うつ剤 抗精神病剤 制吐剤 抗パーキンソン病剤 チアプリド シサプリド プロブコール

(3) 先天的にQT間隔が延長している人(QT延長症候群)

3 塩野義製薬の対応と臨床現場

この問題に対して、塩野義製薬では、1995年1月に『緊急安全性情報』に「警告」欄を設けるとともに「使用上の注意」を改訂し、同年5月には『添付文書見本』も改訂したが、その後2年間にQT延長・心室性不整脈が10例報告されたのを受け、1997年2月に更に『緊急安全性情報』を改訂し、「警告」「使用上の注意」をより増加詳細にしました。その後さらに本年9月末日かぎり販売を中止しました。

厚生省も『医薬品副作用情報』で同様の情報を発してきました。

しかし、臨床実務では、禁忌とされている場合や併用禁忌とされている場合にトリルダンを投与され、重篤な不整脈事例が発生しているのが実情です。

なお、塩野義製薬の自主的販売中止は前記のとおりです。

4 使用制限を

トリルダンの投与により予測不能のQT延長や心室性不整脈が起こりうることからすると、トリルダンの扱いとして、承認取消・販売中止という選択肢が検討されてよいはずですが。

しかし、**第一に**、前立腺肥大や緑内障を患者の場合に第一世代の抗ヒスタミン剤を処方できないことを考えると、これらの患者に対してのみ処方を認めることは当面やむを得ないでしょう。また、第一世代の抗ヒスタミン剤による眠気が、どうしても生活上重大な支障があるという者についても、やむを得ないのかもしれない。

そうはいつても、**第二に**、これら限られた患者に対して、トリルダンを処方する場合であっても、当該患者にトリルダンの危険性について、事前に具体的に十分な説明を行い、かつ、わかりやすい説明を当該患者に交付すべきです。予測不能の危険性があることを承知の上で、なおかつ、トリルダンの処方を希望するか否かを選択させるべきです。

そして、**第三に**、あえて処方を希望する患者については、日常的に、心電図、及び、血液検査を行い、QT延

長や心室性不整脈に至らないよう、細心の注意を払う必要があります。この日常的な検査に応じない患者にはトリルダンを処方すべきではありません。すでに、処方を開始していた患者については、上記検査に応じなくなった時点から、処方を中止すべきです。

第4 気管支喘治療薬としての問題性

トリルダンには、安全性について第3の1で指摘したような深刻な問題があります。ところが、日本では、1990年に、多くの国で認められていない気管支喘息治療薬として承認され、今日に至っています。

日本ヘキスト・マリオン・ルセル社の『添付文書見本』には、「効能・効果」欄の一番最初に「気管支喘息」が掲げられ、「用法・用量」欄で「通常、成人にはテルフェナジンとして1回60mgを1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する」と説明していますが、『喘息管理の国際指針 喘息管理・予防のグローバルストラテジー』（1993年3月）では、「有効性が低く、喘息に対する長期維持療法薬としては勧められない」（87頁）と、明言しています。

同薬剤を気管支喘息治療薬として認めることには重大な疑問があります。

1 新薬として認めてよい常識的基準

患者消費者の立場からすれば、試験物質を新薬として認めるには、従来の薬剤と比較して、より安全であるか、より有用であるか、より安全かつ有用であることが明らかでなければなりません。

ないし が曖昧なまま試験物質を新薬として認めることは、患者がより適切な治療を受ける機会を奪うことになるとともに、薬剤費の無駄遣いでもあるのです。

なお、『臨床試験の統計解析に関するガイドライン』（1992年3月4日）では、「原則として治験薬は当該効能を有する既承認の薬剤よりも優れているか、または、同等と評価された場合にのみ承認されるべきである」としています。

この考え方を認めるとしても、日本の現実が『ガイドライン』から著しくかけ離れており、俗に言う「ゾロ品」の進出を容易に認める結果となっています。科学的な根拠があまりなくても、ある種のジャンルの薬剤が一旦承認され、しかも、高薬価がつけられてしまうと、その後は、「統計学的に有意の差を認めない」というだけで、安易に同等とみなされて、根拠のいい加減な薬剤である「ゾロ品」に対しても高薬価がつけられてきたという経過があります。

臨床試験で検討しようとしている、ある物質が、対照物質に比べて有意の差が無かったということは、直ちに、両者が同等であることを意味しません。同等性を真に証明しようとするならば、従来のように単に「統計学的に有意の差がない」ということだけでは足りず、同等性試験を実施する必要があります。それには、これまでのように、たかだか1群百人程度の臨床試験ではなく、有用性の同等性の証明のためだけでも、最低、1群数百人の規模の臨床試験が必要です。現実には日本で行われて来た臨床試験は、トリルダンの場合を含めて、有用性についてさえも同等性が証明されたことにはなっていないのです。

また、安全性（危険性）は有用性とは全く別の問題ですから、有用性の臨床試験とは別に検討しなければなりません。試験物質の安全性（危険性）が、既に承認され、評価が安定している薬剤の安全性（危険性）と同等であることを証明しようとする、高々、数十人、ないし、数百人程度についてしか調査しない臨床試験だけでは、とても実現できるものではありません。承認後に多数使用されて、初めて危険が判明する可能性があることを考えれば、基本的には、従来の薬剤の方が優れていると考えるべきです。臨床試験の段階で、統計学的に有意の差がなかったということは、決して安全性（危険性）が同等であることを証明したことにはなりません。

2 臨床試験の最も基礎的な条件

臨床試験は、以下の手順が適切になされているものでなければなりません。

適切な対照患者を、適切な手順で無作為に2群（試験物が、対象物が）に分けていること、効果や安全性の評価、及び、解析まで厳密に無作為化した手続きが保たれていること、そのために、患者にも医師にも（さらに解析する人にも）個々の患者がどちらに振り分けられたか、個々の患者がどちらの薬剤を使用しているのか分からないようにしておくこと（「二重目隠し法」あるいは「二重盲検法」）が、最も基本的な条件として必要です。

日本の臨床試験で本当に「二重目隠し法」が実行されているか、一般的に疑問があります。トリルダンの至適用量検討試験で採用された「封筒法」は、医師が容易に割り付け内容を見ることができるので、無作為化の手続きとしては極めて不適切な方法です。臨床試験論文『気管支喘息の対する Terfenadine の至適用量の検討 —— 封筒法による多施設試験』（臨床医薬第4巻第5号別冊）（「論文」）701頁のグラフを見ると、観察期間の時点において120mg/日投与群（「120mg群」）と240mg/日投与群（「240mg」）との間に、治療点数・喘息点数で歴然とした差があり、意識的に240mg/日群の方に軽症患者を集めたように読めます。

3 気管支喘息治療薬の臨床的な評価の指標

臨床試験における効果判定に用いられる方法として、医師や患者の主観を排した、客観的かつ妥当性の確認された方法がある場合には、その方法によるべきです。

気管支喘息治療薬の臨床的な評価の指標は、医師や患者の主観を排した、客観的かつ妥当性の確認されたものとして、**肺機能、臨床症状、併用薬剤の3項目にまとめることができます。**

肺機能検査は最も客観的な症状の評価方法であり、病院で実施する肺機能検査と自宅で簡単に測定できる、ピークフローメーター（PEFR）で症状を把握することができます。

臨床症状は、喘息発作の程度や回数が主な評価項目です。

併用薬剤は、経口抗アレルギー剤の場合は、気管支拡張剤やステロイド剤などが、どれだけ増減したかで評価されます。

欧米の文献では、薬の使用前（中）後における、3指標の変化が患者ごとに数値化される。これらの指標別に試験物群とプラシーボ群（対照物群）が統計的に比較され、臨床症状が有意に改善したとか、併用薬剤が有意に減った、といった結論が出されます。

4 非科学的な日本の評価方法

これに対して、日本の臨床試験では、客観的かつ妥当な指標については、評価が極めて不完全であることが多く、肝機能では、成人喘息でさえ、大部分が80%以下の対象者についてしか、客観的かつ妥当な指標による検査がなされておらず、中には50%以下のものさえあります。そのうえ、評価項目について脱落が極めて多く。かつ、脱落の理由が明瞭でないものについては、果たして最後まで無作為化が確保されていたのかどうか、極めて疑わしいといわざるを得ません。

その一方で、「患者の印象」、医師による「全般改善度」「最終全般改善度」「全般的安全性」「全般的有用度」という主観的で、妥当性の客観的な確認が極めて困難な指標が非常に多く設けられています。

このような臨床試験の方法で、本当に個々の薬剤の有用性、及び安全性は確保されるのでしょうか。大いに疑問です。

5 トリルダンの臨床試験における主観的基準

トリルダンの臨床試験の場合は以下の通りです。(1695頁～)

「患者の印象」という指標は、「大変よくなった 良くなった 少し良くなった 変わらない 少し悪くなった 悪くなった 大変悪くなった」に分類されています。この7段階の評価をすべての患者が均質でかつ、的確になし得るはずがありません。

「全般改善度」という指標は、試験薬剤投与2週間ごとに10週まで、それぞれ2週間ごとの臨床症状、および、併用薬剤の使用状況を考慮して、対照観察期間と比較し、「著明改善 中等度改善 軽度改善 不変 軽度悪化 中等度悪化 著明悪化」の7段階で判定されたとのことであるが、各指標を「全般改善度」にまとめる際の基準は示されていないので、結局は医師が主観的に決めることになり、到底、再現性のある客観的な評価にはなり得ません。そのため、「全般改善度」では、どの臨床症状が改善したのか、併用薬剤は減らすことができたのかなど、具体的な効果が全く判りません。

「最終全般改善度」という指標は、試験終了時に試験薬剤投与10週間の臨床症状、併用薬剤及び併用療法の状況と患者の印象などを総合して、「全般改善度」と同じ7段階で判定したとのことですが、これもどのように「総合」するのか具体的な基準がないため、結局、医師が主観的に判断することになります。

「全般的な安全度」という指標は、試験終了時に試験薬剤投与期間の副作用、並びに、臨床検査成績から、「副作用なし 副作用があったが、試験薬剤は継続した 副作用があり、試験薬剤を減量、または、休薬した 副作用のため、試験薬剤を中止した 副作用のため、試験薬剤を中止し、治療を要した」の5段階で判定されたとのことですが、は客観的な識別が可能だと考えて取り合えず置くとして、ないしは、どのような副作用があったかこそが、まず問題です。また、副作用があった場合における医師の（「試験薬剤は継続した」）ないし、（「試験薬剤を中止し、治療を要した」）に選択は、どのような場合にないしはを選択するかという基準があらかじめ決まっていなかった以上、客観的均質な選択がなされたという保証はありません。

「全般的な有用度」という指標は、試験終了時に全般的改善度、最終全般改善度、全般的な安全度を総合的に勘案し、「極めて有用 かなり有用 やや有用 有用とは思われない やや好ましくない かなり好ましくない 極めて好ましくない」の7段階で判定されたとのことですが、「全般的改善度」、「最終全般改善度」、「全般的な安全度」という指標が極めて曖昧な上に、これらを「総合的に勘案する」具体的な基準がないのですから、これらの積み重ねにより、結論の客観性は、より乏しいものになってしまうことは必然です。

トリルダンの臨床試験は、まさにこのような方法によって行われました。

6 120mg 群と 240mg との比較

「封筒法による群間比較試験」(691頁)という方法が採られたこと自体が、まず第一に問題であることは、4(2)で指摘したとおりです。これは120mg 群の臨床試験結果をよくするために、意図的に行ったグループ分けではないかという疑いを抱かせますが、そもそも、なぜ、そのようなことをしたのか理解できません。

論文によると、トリルダンを成人気管支喘息患者に対する新薬として認められるべきか否かということで、120mg 群と240mg とに分けて臨床試験を行い、至適用量は120mg(60mg × 2回/日)だと結論づけていますが、臨床試験担当医でさえも、この結論が正しいのかどうか自信がないことを認めています。

即ち、「(1)最終全般改善度ならびに有用度において240mg の成績が数値の上では120mg を下まわったこと、(2)効果解析例において観察期間の発作・治療・喘息点数が有意の偏りではないが120mg 群で高値であったこと、(3)120mg 群と240mg の間で必ずしも推計学的な立場からは、明確な差が得られなかったこと」(710頁)からすると、トリルダンは、少量で効果がないからといって、投与量を増やしても効果がない薬剤だということになります。なぜ、このような結論になったのか、論文からは全く窺い知ることができません。また、こ

の2群比較だけでは、120mg / 日が至適用量だという証明にもなっていません。トリルダンに前記3(1)で指摘したような危険性があることからすれば、至適用量の評価は慎重な上にも慎重に行うべきであるのに、それが全く行われていません。

論文 では「(4)試験開始時には得られていなかったが終了後に得られた情報として国外で240mg / 日の用量で気管支喘息に対する臨床検討が進行中であること」(同頁)なども理由として、「120mg / 日についてさらに詳細に確認すべきと考える」(同頁)と、自信のなさをはっきり示しています。

気管支喘息患者は、少量投与で効果がなければ投与を増やして効果を期待するのがふつうである。しかし、トリルダンには、そのような効果がないことは論文 で明瞭になっているのに、トリルダンの説明書にはその指摘が全くありません。それどころか、日本ヘキスト・マリオン・ルセル作成の「添付文書見本」や「医薬品インタビューフォーム」などには、「通常、成人にはテルフェナジンとして1回60mgを1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する」と明記しており、喘息発作に苦しめられている患者が、より大きな効果を期待して増量投与することを認めるものとなっています。これは明らかに虚偽記載です。

7 ケトチフェンとの比較

臨床試験論文『テルフェナジン(Terfenadine)の気管支喘息に対する臨床評価——多施設二重盲検法によるKetotifenとの比較——』(臨床医薬4巻9号)('論文')では、トリルダンが比較対照薬ケトチフェンと対比した結果、有用性及び安全性について同等性が認められたとしています。

「全般改善度については、いずれの時期のいずれの2群間の比較においても改善率・悪化率に有意差は認められなかった」(1705頁)。全般的な安全度については、「120mg群と240mg群間では差が認められ(ない)」(同頁)。「安全度の5段階評価の分布にはいずれの2群間にも有意差はなかった」(1705頁)。全般的有用度については、「240mg群はK群にまさる傾向を示したが120mg群とK群の間には有意差ないし差の傾向は認められなかった」(同頁)。「120mg群と240mg群の比較では有用度に有意差は認められず、「やや有用」以上、「かなり有用」以上、ならびに、「極めて有用」以上の有用率もほぼ同等であった」(同頁)。「患者の印象についての集計成績では、いずれの2群間にも有意差は認められなかった」(1706頁)。

点数化による評価は、臨床症状および併用薬剤の使用状況を、日本アレルギー学会重症度判定委員会の評点化基準に準じて点数化し、発作点数、治療点数、両者を合計した喘息点数、日常生活の支障度、夜間睡眠、痰の各点数変化から試験物質の評価を行ったところ、「対照観察期間における120mg群、240mg群ならびにK群の各点数に関して、3群間またいずれの2群間においても有意差は認められなかった」(同頁)としています。そして結論は、「最終改善度および安全度において120mg群と240mg群はK群に比較して有意差をもって優れる、ないし、優れる傾向を示した。とりわけ「著明改善」の改善率において120mg群と240mg群がK群にまさったことは、Terfenadineが気管支喘息に対し、高い治療効果を有する薬剤であることを示すものとする」(1718頁)としています。

論文 では、ケトチフェンと比較して有用性及び安全性について同等性が認められたので、気管支喘息薬として承認されるべきだとしています。

しかし、私たちが患者消費者の立場から考える常識的基準(第4の1)からすれば勿論、「ガイドライン」の承認基準によっても、この臨床試験に多くの問題点があり、同等性の証明があったとは到底言えません。

実はここには、そもそも、ケトチフェンが比較薬とするに値するだけの安定した有用性、及び、安全性を備えているかどうかという基本的な問題も横たわっています。

8 疑問だらけの臨床試験

(1) 不可解な結論

至適用量試験では、最終全般改善度では 120mg 群と 240mg 群との間に有意差がない(709頁)のに、発作点数・治療点数・喘息点数では、図5(701頁)から明らかなように、120mg 群の方が有意差をもって点数がよくなっています。他方、第 相試験の最終全般改善度では 120mg 群はK群に有意にまさり、240mg 群はK群にまさる傾向を示したとなっている(1704頁)のに、点数では「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」(1706頁)となっています。

これによると、至適用量試験の最終全般改善度では、120mg 群と 240mg 群との間に有意差がないとしているのに、第 相試験になると、120mg 群と 240mg 群との間に有意差があることになってしまいます。また、至適用量試験の点数比較では 120mg 群が 240mg 群に勝っているとなっているのに、第 相試験になると 120mg 群と 240mg 群との間に有意差がないということになります。すなわち、2つの試験の結果も2つの評価指標の結果も異なっているという不可解な結論になっています。これは一体どういうことなのでしょう。

(2) 至適用量が厳密に確認されていない

トリルダンには第3の1で指摘したような危険性があるにもかかわらず、厳密な至適用量の検討がおこなわれていません。論文 は 120mg 群と 240mg 群とを比較しただけで 240mg 群よりも 120mg 群の方が効くという結論を得ているだけです。この比較から判るのはそれだけのことで、120mg 群が至適用量であることは何ら証明されていません。

(3) 肺機能検査

肺機能検査は最も客観的な喘息症状の評価方法であるのに、第 相試験において試験物質の投与の前後に肺機能検査を実施した患者数は、解析症例 258 例(120mg 群 88 人、240mg 83 人、K 群 87 人)中(1700頁) 137 例(120mg 群 46 人 = 52%、240mg 群 46 人 = 55%、K 群 45 人 = 52%) 53.1%、約半数の患者に対してしか行われていません(1713頁)。

最も基本的かつ重要な検査がプロトコールに入っていなかったのです。プロトコールに入っているのに肺機能検査をしていなかったというのであれば、評価対象から当然除外されたはずだからです。このようなずさんなプロトコールを設定する側に問題があることはいうまでもありませんが、日々、気管支喘息に苦しむ患者を診ている医師が問題にしないのはどういうことでしょうか。とにかくプロトコールに指定されたことさえすればよいという無責任な姿勢で、多くの医師は臨床試験に臨んでいるということなのでしょう。

(4) 安全性の調査

安全性に関する同等性の確認は臨床試験では限界があるだけに、臨床試験対象全患者に対して徹底して行わなければならない。

しかるに、臨床試験では心臓への影響に関する検査が全く行われていませんし、第 相試験でも、全般的安全度 258 人(1705頁表5)中電解質異常については61人(1716頁)26%、尿潜血については84人(同頁)32.6%の患者に対して実施されていません。

これでは安全性に関する同等性が確認できるはずがありません。

9 結論

トリルダンがケトチフェンに比べて有用性が明らかに高いという証明はされていませんし、有用性及び安全性に関する同等性も証明されていませんから、トリルダンの気管支喘息薬としての承認は直ちに取り消されるべきです。

第5 質問

トリルダンに関して別紙の通り質問がありますので、この申し入れ後2週間を目処に、下記事務所あて文書により明快な回答をくださるようお願いいたします。

以上

記

〒160 新宿区四谷1丁目18番地王蘭ビル4階

薬害オンブズパーソン会議事務局

電話 03-3350-0607

FAX 03-5363-7080

質問事項

1 トリルダンの承認取消について

(1) トリルダンによる予測不能のQT延長や心室性不整脈などの事故を未然に防止するための方法として、同薬剤の承認を取り消す考えはありますか。

(2) 取り消さないとした場合、対象患者を緑内障や前立腺肥大の患者などに限るという考えはありますか。

(3) トリルダンのような予測不能のQT延長や心室性不整脈が起こる危険性のない代替薬があるとすれば、代替薬の承認に併せてトリルダンの承認を取り消す考えはありますか。

2 臨床試験論文『気管支喘息に対する Terfenadine の至適用量の検討』について

(1) この臨床試験の経緯及び結論に何も問題ないとお考えですか。

(2) (1)において「問題がある」というお考えだとすれば、どのような点に問題があるとお考えですか。

(3) (1)において「問題ない」というお考えだとすれば、今後もこのような臨床試験を認めるという姿勢だと理解してよいですね。

3 臨床試験論文『テルフェナジン (Terfenadine) の気管支喘息に対する臨床評価』について

(1) この臨床試験の経緯及び結論に何も問題ないとお考えですか。

(2) (1)において「問題がある」というお考えだとすれば、どのような点に問題があったとお考えですか。

(3) (1)において「問題ない」というお考えだとすれば、今後もこのような臨床試験を認めるという姿勢だと理解してよいですね。

4 臨床試験の内容について

(1) 「全般改善度」の「著明改善」「改善」などのランク付けはいかなる基準で行うのですか。

(2) 至適用量試験では、最終全般改善度では120mg群と240mg群との間に有意差がないのに、治療点数・喘息点数では、図5から明らかなように、120mg群の方が有意差をもって点数がよくなっています。他方、第Ⅱ相試験の最終改善度では、120mg群はK群に有意にまさり、240mg群はK群にまさる傾向を示したと

なっているのに、点数では「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」となっています。

これはどのように理解したらよいですか。

(3) 第 相試験で、最終全般改善度は3群合わせて212人となっているのに対して(表6)、発作点数・治療点数・喘息点数評価の人数は9~10週で165人となっています(図6)が、この差47人はどのようにして最終全般改善度を判断したと理解すればよいのですか。

(4) 肺機能検査は、至適用量試験では最終全般改善度人数89人に対して僅か56人、第 相試験では最終全般改善度人数212人に対して僅か137人しか実施されていませんが、これは何も問題ないのですか。肺機能検査を実施しない患者の全般改善度はどのようにして判断したと理解すればよいのですか。

(5) 多くのデータ表示の際、群内比較は検討しているのに、群間比較をしていない(至適用量試験の図5・表11、第 相試験の図6・表13)のは何も問題ないのですか。

(6) 第 相試験で対象基準薬としてケトフェチンを採用していますが、同薬剤の気管支喘息にたいする効果は、プラシーボとの比較試験で、最終全般改善度・安全度・有用度においてプラシーボとの間に有意差がありません。これがどうして「Ketotifen の有効性、安全性は二重盲検法によるプラセボおよびDSCGとの比較により確認されており」(1718頁)と言えるのですか。

5 NHLBI/WHOワークショップレポート

トリルダン(テルフェナジン)は、NHLBI/WHOワークショップレポート『喘息管理の国際指針 喘息管理・予防のグローバルストラテジー』(1993.3)では、「有効性が低く、喘息に対する長期維持療法としては勧められない」と明言されていますが、この評価についてどのようにお考えですか。

6 「プロニカ発売1周年記念シンポジウム」における発言

「プロニカ発売1周年記念シンポジウム」において、「従来の抗アレルギー薬は、率直に言って、あまり高い評価を得られませんでした」(阿部庄作 札幌医科大学第三内科教授)、「率直に言って、トロンボキサンA2(TXA2)合成阻害薬までは、喘息に対して悲惨な臨床データの連続だったと思います」(池田賢次 済生会下関総合病院呼吸器・内科部長)、「5年前の第32回日本胸部疾患学会で、ちょうど同じテーマでシンポジウムを開催したときには、抗アレルギー薬は喘息には効かないのではないかというニュアンスが強かったと思います」(棟方充 北海道大学第一内科講師)という評価が前提となった議論が行われています(Medical Tribune1997年5月8日号)が、これをどのように受け止めますか。