

クロロキン網膜症事件

第 115 回

クロロキン (Fig. 1) は、1934年にドイツのバイエル社が合成した。しかし、マラリアの治療に有効であるが毒性が強いため、開発は中止された。その後1943年、米国がマラリアの特効薬として短期間の投与に限り使用を開始した。なお、クロロキンは抗マラリア薬としては、WHOの必須医薬品リストに現在でも掲載されている。

■ 戦後のわが国におけるクロロキン使用の状況

一方、わが国においては、1955年に抗マラリア薬として承認され、その後、1958年には適応を腎炎に拡大、続いて慢性関節リウマチ、気管支喘息、てんかんにまで拡大した。1961年には、慢性腎炎の特効薬として大量に販売を開始し、それに伴いクロロキン網膜症が発生した。

ちなみに、当時は、医療用医薬品と一般用医薬品という区別はなく、「水陸両用」とも呼ばれ、現在であれば医療用医薬品としてしか認められないような成分や適用の製品が、一般用医薬品として、薬局や薬店で幅広く販売されていた。もちろん、広告も自由に行うことができた。医療用医薬品と一般用医薬品が承認審査段階から区別され、広告についても法的に規制が強化されたのは、1979年の薬事法 (現 医薬品医療機器等法) 改正以降である。

1959年、Lancet にクロロキン網膜症の報告が掲載され、1961年には、米国のPDR (Physicians' Desk References) にクロロキン網膜症の副作用について記載された。その後、1962年に、FDA は製薬企業に対して添付文書改訂の指示を行うとともにクロロキンの有害作用 (網膜症) の警告文書の配布を指示した。

添付文書の改定内容は、網膜症を「特異体質に起因する」という表現を中止すること、「2~3年で発症する」を「数

か月~数年で発症する」と改めること、「大部分非可逆」を「事実上非可逆」と改めることである。

さらに、「眼のピント異常が出たら定期的に眼検査をすること。進行するなら中止も考慮する」を「眼の異常が発生した時には投薬を中止し、その後、進展を監視すること」に改め、「眼科的検査をすることが望ましい」を「3か月ごとに最低スリットランプ、視野、眼底検査が必要」と改めさせた。

■ 網膜症の報告に対する企業や行政の対応

わが国においても、1962年には文献報告で142例、アンケート調査で353例の網膜症の報告がされており、1964年には、日本リウマチ学会でクロロキン網膜障害の集中討議も行われていた。しかし、残念ながら、安全対策には直ちに結びつかなかった。

先に述べた通り、米国では国としての対策が講じられていたが、わが国では、1965年には、クロロキンを自ら服用していた厚生省薬務局製薬課長が、米国におけるクロロキン網膜症の副作用情報を知り、服用を中止した。しかしながら、クロロキンに対する国としての安全対策を講じることはなかったことが、その後の裁判で問題となった。1969年になり、厚生省はようやくクロロキン網膜症の添付文書への記載を指示している。

その後、1971年には、クロロキン網膜症被害が社会問題化し、被害者は1,000~2,000人と見込まれていた。同年10月、被害者の一人が厚生大臣に対策を講じるよう直訴したが、受け入れられることはなかった。1972年に被害者の会が結成され、1973年より、順次、クロロキン訴訟が提起され、大きな社会問題となった。

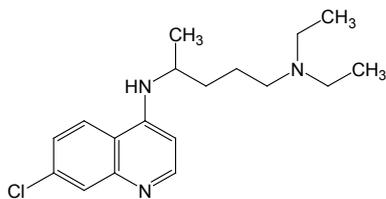


Fig. 1

その後、1974年になって製薬企業はクロロキンの製造を中止し、1976年には再評価結果で、腎炎に対して有効性なしと判定され、日本薬局方から削除された。ちなみに、当時、日本薬局方には品質規格だけではなく、適応症や用量、極量なども記載されていた。しかしスモン事件において、スモンの原因となったキノホルムの用量や極量などが日本薬局方に記載されており、その内容が裁判などで問題となったこともあり、日本薬局方からはそのような記載はすべて削除された。

■ 科学的に医薬品の有効性・安全性を確保していく体制作りへ

クロロキン網膜症事件も、医薬品や薬事行政に対する国民の不信感を高めた事件であった。クロロキンは、はじめ抗マラリア薬として短期間使われることを前提に開発された薬であった。しかし、次第に適応が腎炎や慢性関節リウマチ、気管支喘息にまで拡大され、長期間の服用へと性格を変えていき、被害が拡大した。

このように、使用が限定されている間は安全だとされていた医薬品が、次第に適応を拡大し、投与量も次第に増加し、投与期間も次第に長期化し、一般用医薬品としての大衆向けの広告効果もあり、販売量も販売範囲も拡大することにより、大きな薬害事件につながった。そのような経緯は、スモン事件に類似しているともいえる。

さらに、クロロキン事件が社会的な話題になったのは、当時、厚生省で薬事行政を担当していた課長が、入手した安全性に関する情報を、国民全体の安全対策に活かすこと

を行わなかったことが裁判で明らかになったことである。

先に述べた通り、クロロキンはもともと抗マラリア薬として、短期間の使用に限定されていたものが、一部の専門家と称する医師の研究により腎臓病の治療薬として有効であるとされ、それに基づき、厚生省も効能追加を認めた。しかし、その根拠となった論文は、現在から見れば、科学性が担保されたものではなかった。

医薬品の承認申請に必要な添付資料の内容や、臨床試験(治験)のやり方などを基準化して示したのは、1967年に発出された、薬務局長通知「医薬品の製造承認等の基本方針」(昭和42年の基本方針)においてであり、それまでは臨床試験において、対照群を置いたり、統計解析が可能な症例数を組み入れたり、信頼性や科学性を確保するというような、現在では常識となっているようなことは、ほとんど行われていなかった。

当時は、科学的な評価よりは、一部の権威ある医師の、「使った、効いた」程度の「使用経験」だけで、医薬品の有効性や安全性が評価され、承認されるような時代であった。勿論、長期投与についての安全性の確認はもとより、市販後の副作用のモニターなども行われていなかった。

クロロキン事件の教訓としては、抗マラリア薬として開発されたものが、無原則的に、科学的な裏付けも乏しく、適応範囲が拡大され、短期的な使用から、長期的な使用へと広がり、さらには、医師の使用経験のない医薬品がいきなり一般用医薬品として、新しい適用で販売されるという、現在の基準から見れば、有効性や安全性の評価が十分には行われていなかったことである。

薬事制度がまだ成熟していなかった頃の健康被害事件ではあるが、教訓として、現在の薬事規制の中にも取り入れて、注意していかなければならないことが秘められている。過去の事例だからとか、時代的な背景が異なるからというのではなく、過去の事例から学べるものは学び、繰り返さないことが肝要である。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)