

## ソリブジン事件

過去における新薬市販直後の重篤な副作用事例としては、1993年に起きたソリブジン事件がある。ソリブジン事件は、抗ウイルス剤ソリブジンが併用されたフルオロウラシル系抗がん剤の代謝を阻害するために起こる重篤な骨髄抑制が原因で、多数の患者が死亡した事件で、新薬審査体制の強化と市販直後調査制度導入のきっかけになった。

ソリブジンはわが国で開発された効き目の優れた抗ウイルス剤で、帯状疱疹を効能として1993年7月に承認を受け、9月から発売され、約1か月間に約1万か所の医療機関に納入された。

その後の調査で明らかになったことであるが、9月21日に副作用の第1症例発生が医療機関から企業に報告され、9月27日になって、ようやく企業からこの症例が厚生省に口頭報告された。この報告では症例の詳細が明らかではなかったため、厚生省は企業に対し、詳細な調査を指示するとともに、抗がん剤との併用による副作用の可能性が高いので、相互作用に関する使用上の注意を徹底するための文書の配布を指示した。

その後、10月6日に、更に第2、第3症例が口頭報告されたため、厚生省は企業に対し重ねて詳細な調査を指示するとともに、相互作用に関する使用上の注意を徹底するための文書の配布を重ねて指示した。

## ソリブジン被害をいかに食い止めたか

1例目の死亡症例が報告された段階で、厚生省は添付文書に記載されていた既知の副作用であること、短期間に1万か所以上の医療機関に納入されていたこと等から、この時点で既に、多数の患者が副作用被害にあっている

のではないかと考えた。そこで、被害の拡大を直ちに止めるための対応が必要な事例であると判断し、症例の集積による専門家の判断を待つのではなく、併用禁止をより明確にした「緊急安全性情報」（ドクターレター）の発出を企業に指示するとともに、ソリブジンを使用している全医療機関に対し、フルオロウラシル系抗がん剤との併用禁止について、全MRを動員して緊急に情報伝達するよう指示した。

この事例は、抗がん剤との併用禁止が徹底していないことが原因である。添付文書には「ソリブジンの代謝物がフルオロウラシル系抗がん剤の代謝を阻害し、フルオロウラシル系薬剤の血中濃度を高め、作用を増強する恐れがあるので、併用投与を避けること」と記載されていた。

その後、企業が緊急情報伝達の指示を無視していることが明らかになったため、厚生省は医療機関への情報伝達の徹底には報道機関の協力を得る必要があると判断して、緊急の記者発表を行った。その結果、10月13日には新聞、TV等でソリブジンと抗がん剤の併用により多数の被害者が発生したことが報道され、その後の併用による被害の発生は食い止められた。

記者発表後の新たな併用投与による被害はなかったが、その後の調査で多数の未報告副作用例の存在が判明した。結局、発売後1か月で合計23名が併用による副作用の被害にあい、うち15名が死亡していたことが明らかになった。

## 事件後発覚した問題

これほど社会的に大きな問題となった副作用事件であ

ったが、驚いたことに、半年後になっても大部分の医療機関が被害者・遺族に併用による被害の事実を知らせていないことが明らかになった。最終的には被害の事実を医療機関から患者・遺族に伝えるようにとの厚生省の強い意向を企業経由で医療機関に伝え、ようやく企業は全ての被害者と連絡できるようになり、関係企業と被害者の間で和解が成立した。

最終的には、関係企業は薬事法違反により業務停止処分を受けたが、ソリブジンについては、併用が問題であり、医薬品そのものが悪いわけではないことから、承認の取り消しではなく、より安全な使い方を検討するようにと、承認事項の一部変更命令が行われた。

その後の調査で、ソリブジンについては、開発段階や審査段階における問題点も明らかになり、その後の薬事制度等の改善に活かされている。すなわち、フルオロウラシル系抗がん剤の効果を高めるために、核酸系の代謝阻害剤を同時投与する研究が既に論文として公表されていて、企業も入手し、承認申請資料として提出されていたにもかかわらず、審査においては相互作用にまったく注意が払われていなかった。また、添付文書への相互作用等の記載方法が不十分であったことも明らかになった。添付文書には「併用を避けること」と記載があるが、現在の基準から見ると、インパクトに欠けていたと言える。これは、その後の添付文書の記載要領の改善につながった。

ソリブジンは国内開発の新医薬品であり、欧米での使用経験がないにもかかわらず、市販後の安全性を確保す

るための承認条件もなく承認されていた。

市販後や使用段階の問題点としては、新薬販売時における医療機関への新薬の適正な使用方法についての情報提供が十分になされていないこと、医療関係者は適正使用への関心が低いこと、添付文書が医療の現場で読まれていること、企業は情報の徹底より販売に重点を置いていることも明らかになった。新薬情報を医療機関に徹底する責任は企業にある。新薬が承認されたらとにかく早く売ってしまえという考えは、非常に危険である。

また、薬局における調剤においても相互作用のチェックが行われず、患者にそのまま調剤されていたために被害にあった実態も明らかになり、医薬分業が十分に機能していないことが示された。

更に驚くべきことが調査の過程で明らかになった。それは、企業関係者や医療関係者によるインサイダー取引である。すなわち、厚生省が記者発表の準備に追われていた間に、企業関係者と企業から情報を入手した医療関係者が、急ぎ当該企業の株を売り抜け、株の下落による損失を免れるという、インサイダー取引をしていたことが明らかになり、刑事事件となった。

ソリブジン事件の安全対策として事後対応は完璧ではなかったが、最短距離で被害の拡大を止めたという点で、マスコミからも高く評価された。今から約20年前の事例ではあるが、このような迅速な安全対策をとることが行政の最低限のレベルではないかと考えている（来年1月号掲載予定の「イレッサ事件」参照）。

（土井 脩 日本公定書協会理事長）