



行政担当者から見たソリブジン事件

土 井 脩

(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan

2016. 11. 29

(レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会・薬害教育・第14講)

ソリブジン事件の概要 ①

1990年(平成2年)

2月28日 厚生省にソリブジン承認申請

1993年(平成5年)

7月 2日 帯状疱疹を効能とした抗ウイルス剤ソリブジン(ユースビル)承認

9月 3日 販売開始、1カ月間で約1万ヶ所の医療機関に納入

9月21日 第1症例の副作用発生が医療機関から企業に報告

9月27日 第1症例の副作用発生が企業から厚生省に口頭報告、詳細調査指示

9月28日 厚生省は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(後に配布されていないことが判明)

10月 6日 第2, 3症例が厚生省に口頭報告される、不十分な情報、詳細調査指示

厚生省は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

(ソリブジンと5-FU系抗がん剤との併用による重篤な骨髄抑制の副作用による死亡 : 添付文書記載済みの既知の副作用)

ソリブジン事件の概要 ②

1993年(平成5年)

- 10月 8日 厚生省は副作用調査会の了解を得て企業に対し、緊急対応を指示
- ① ソリブジンを使用している全医療機関に対し、3日間の連休中にもMRを総動員して直ちにフルオロウラシル系薬剤と併用しないよう情報伝達すること
 - ② 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)を作成し発出すること
- 10月12日 企業より、連休中の3日間、緊急情報伝達を行わなかったこと、「緊急安全性情報」の発出には2~3週間必要との報告
厚生省は、医療機関への情報伝達の徹底により被害拡大を防ぐため報道機関に公表
企業は文書による情報提供を開始
- 10月13日 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と報道
- 10月18日 企業は「緊急安全性情報」の配布を開始
- 11月 1日 企業は製品の自主的な回収を開始

抗ウイルス化学療法剤

【指要指】 **ユーセビル錠**
USEVIR® Tablets
(ソリブジン製剤)

ユーセビル錠は、ヤマサ醤油(株)で合成されたアラビノフラノシルウラシル誘導体のソリブジンを含有する抗ウイルス剤で、チミジンの代謝拮抗作用が主作用と考えられている。ウイルス感染細胞内でリン酸化を受け活性化され、水痘・帯状疱疹ウイルスに対し、選択的かつ顕著な抗ウイルス活性を示す。本剤は、帯状疱疹に対し有用性が認められている。

【組成】

ユーセビル錠は、1錠中にソリブジン50mgを含有する。

【効能・効果】

帯状疱疹

【用法・用量】

通常、成人には1回1錠(ソリブジンとして50mg)を1日3回経口投与する。

【使用上の注意】

1 一般的注意

- 1) 本剤を7日間使用し、改善の兆しがみられないか、あるいは悪化する場合には、他の治療にきりかえること。
- 2) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与開始することが望ましい。
- 2 次の患者には投与しないこと
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3 次の患者には慎重に投与すること
肝障害又はその既往歴のある患者
- 4 副作用
 - 1) 血液：ときに赤血球数、白血球数の減少及びヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下等があらわれることがある。
 - 2) 肝臓：ときにGOT、GPT、LDH、 γ -GTP等の上昇があらわれることがある。
 - 3) 腎臓：ときにBUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿等があらわれることがある。
 - 4) 消化器：ときに悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、心窩部痛、胃痛等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 5) 皮膚：ときに中毒疹、発疹があらわれることがある。
 - 6) その他：ときに発熱があらわれることがある。

5 高齢者への投与

本剤は腎排泄型の薬剤である。したがって、生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすいので、副作用(副作用の項参照)があらわれた場合は休薬するなど適切な処置を行うこと。

6 妊婦・授乳婦への投与

- 1) 妊娠中及び授乳中の婦人の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まると判断される場合にのみ投与すること。
- 2) 動物実験において乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

7 小児への投与

小児に対する安全性は確立していない。

8 相互作用

本剤の代謝物プロモビニルウラシルは、ピリミジン代謝の律速酵素であるジヒドロチミンデヒドロゲナーゼを阻害することが報告されており、フルオロウラシル系薬剤(5-FU、テガフル等)との併用によりそれらの血中濃度を高め作用を増強するおそれがあるので、併用投与を避けること。

9 その他

ラットがん原性試験(50mg/kg/日以上を104週間混餌投与)において、雌雄の肝臓及び雄の精巣に腫瘍の発生増加が、また、マウス

がん原性試験(75mg/kg/日以上を102週間混餌投与)において、雄の肝臓に腫瘍の発生増加が認められたとの報告がある。

【薬効薬理】

1 抗ウイルス作用

- 1) ソリブジンの水痘・帯状疱疹ウイルスに対するIC₅₀値は、0.0004 μ g/mlである(in vitro)¹⁾。
- 2) 正常細胞のチミジンキナーゼによってはほとんどリン酸化されず、ヒト胎児細胞系における細胞増殖抑制のIC₅₀値は800 μ g/ml以上で(in vitro)、治療係数は約3,100,000である²⁾。
- 3) アフリカミドリザルを用いたサル水痘ウイルス感染実験(経口)において、発疹及びウイルス血症の抑制が認められている³⁾。

2 作用機序⁴⁾

ソリブジンは、ヘルペスウイルスに感染した細胞内に特異的に取り込まれ、ウイルス由来のチミジンキナーゼによってソリブジン三リン酸にまでリン酸化され、さらに細胞のヌクレオシドチミジンキナーゼによってソリブジン三リン酸になる。ソリブジン三リン酸はチミジン三リン酸と強く拮抗し、ウイルスDNAポリメラーゼに直接作用して、ウイルスのDNA合成を阻害する。

【体内薬物動態】^{8,9)}

〈血漿中濃度及び尿中排泄〉

健康成人にソリブジン50mgを単回経口投与した場合、投与3~4時間後に最高血漿中濃度1.84 μ g/mlに達し、生物学的半減期は約3.9時間である。50mgを1日3回5日間連続経口投与した場合、投与開始後24時間ごとの平均血漿中濃度は、0.8~1.18 μ g/mlである。主代謝物プロモビニルウラシルの血漿中濃度は、未変化体とは異なった推移を示し、また、未変化体に比して低濃度である。50mgを単回経口投与した場合の尿中排泄は、24時間以内に30.5%が未変化体として排泄され、主代謝物プロモビニルウラシルの尿中排泄は、投与量の0.12%である。

【臨床適用】

国内延べ94施設で総計440例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1 臨床効果

一般臨床試験において、帯状疱疹に対し有効率86.6%(58/67)を示し、また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験^{10,11)}において、本剤の有効性が認められている。

2 ウイルス学的効果

水疱中からのウイルスの消滅を検討した試験において、本剤投与群はプラセボ投与群に比し有意に早く消失することが認められている^{11,12)}。

3 副作用及び臨床検査値の異常変動

調査症例428例中15例(3.5%)に副作用が報告されている。その主なものは、悪心・嘔吐等の消化器症状(2.3%)である。また、臨床検査値の異常変動は、417例中50例(12.0%)に認められている。

【非臨床試験】

〈毒性〉

1 急性毒性(LD₅₀)^{13,14)}

動物	性	(mg/kg)		
		経口	皮下	腹腔
ラット (Jcl: Wistar)	♂	>8000	>2000	>2000
	♀	>8000	>2000	>2000
イヌ (ビーグル)	♂	5000	—	—
	♀	>5000	—	—

2 亜急性毒性^{14,15)}

Jcl: Wistar系雌雄ラットに1000, 4000mg/kg/日、雌雄ビーグル犬に60, 300, 1500mg/kg/日を4週間経口投与した実験では、ラットにおいて肝重量の増加及び軽度の小葉中心性肝細胞腫大がみられたが、回復可能な変化であることが認められている。イヌにおいては1500mg/kgの雄1例で一過性の後肢の失調性歩行、雌1例で摂餌量、体重の減少がみられたものの、その他には重篤な変化は認められていない。

3 慢性毒性^{16,17)}

Jcl: Wistar系雌雄ラットに80, 400, 2000mg/kg/日、雌雄ビーグル犬に40, 200, 1000mg/kg/日を6ヵ月間経口投与した実験では、ラットにおいて400mg/kg以上で一般状態、体重、摂餌量の変化及び肝細胞腫大がみられ、2000mg/kgでは十二指腸の粘膜上皮過形成及び死亡例も認められている。イヌにおいては、1000mg/kgで一般状態、体重、摂餌量に変化がみられ、200mg/kgの肝臓、1000mg/kgの主として肝臓及び消化管に影響が認められている。なお、休薬によりラットの肝臓での変化は軽減し、その他のラット及びイヌでの変化は回復している。



8 相互作用

本剤の代謝物ブロモビニルウラシルは、ピリミジン代謝の律速酵素であるジヒドロチミンデヒドロゲナーゼを阻害することが報告されており、フルオロウラシル系薬剤 (5-FU、テガフル等) との併用によりそれらの血中濃度を高め作用を増強するおそれがあるので、併用投与を避けること。

添付文書の改訂

(1993年(平成5年)10月)

(警告)

- フルオロウラシル系薬剤との併用により、重篤な血液障害が発現し死亡に至った例も報告されているので、併用は行わないこと。

(使用上の注意)

1. 一般的注意

- フルオロウラシル系薬剤(テガフル、ドキシフルリジン、5-FU等)との併用により、フルオロウラシル系薬剤の代謝が阻害され重篤な血液障害が発現するので、本剤の投与にあたっては併用されている薬剤の確認を行い、フルオロウラシル系薬剤が投与されていないことを確認すること。

2. 次の患者には投与しないこと

- フルオロウラシル系薬剤(テガフル、ドキシフルリジン、5-FU等)を投与中の患者

8. 相互作用

- 本剤の代謝物ブロモビニルウラシルは、ピリミジン代謝の律速酵素であるジヒドロチミンデヒドロゲナーゼを阻害することが報告されており、フルオロウラシル系薬剤(テガフル、ドキシフルリジン、5-FU等)との併用により、それらの血中濃度が上昇し重篤な血液障害等の副作用が発現するので、併用は行わないこと。

(改訂前……相互作用の記載のみ)

- ……それらの血中濃度を高め作用を増強するおそれがあるので、**併用投与を避けること。**

添付文書記載要領の改訂 (1993年(平成5年)11月24日)

- ① 「相互作用」の項については、「副作用」の項の直前に記載すること
- ② 相互作用により、致命的又は極めて重篤な非可逆的な副作用が発現するなど、特に注意を喚起する必要がある場合には、「相互作用」の項に記載するのみならず、「警告」、「一般的注意」又は「禁忌(次の患者に投与しないこと)」の項にも記載することにより、その重要性の注意喚起を図ること
- ③ 「使用上の注意」に記載された「警告」、「禁忌(次の患者に投与しないこと)」については、「医療用医薬品パンフレット」の表紙に明瞭に記載すること

ソリブジン事件の概要 ③

1993年(平成5年)以降

(その後)

- その後の調査で多数の未報告副作用例の存在が判明、合計23例、発売後1カ月で15名が併用による副作用で死亡
- 半年後においても大部分の医療機関が被害者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り、厚生省が指導
- 関係企業と被害者の間で和解成立
- その後の調査で、開発段階や審査段階等における問題点が明らかになる
- 企業関係者等によるインサイダー取引が発覚、副作用に対する安全よりは利益優先の姿勢が示された

- 薬事法違反に対して業務停止処分(1994年(平成6年))
- 承認事項の一部変更命令(1994年(平成6年))(その後企業は承認整理した)

ソリブジン事件の教訓 ①

開発段階

- ① 安全性に関する検討が不十分
- ② フルオロウラシル系抗がん剤の代謝を核酸系の薬剤で阻害することにより、抗がん剤の有効性を持続させるための動物実験論文(昭和61年)ベルギー論文)を入手(昭和63年)していながら、薬物相互作用の検討が不十分

(教訓は何か?)

- ① シード化合物等を発見した企業は、当該化合物を責任を持って開発可能な製薬企業に技術導出する
- ② 新薬開発の経験の乏しい製薬企業は、作用メカニズムの新しい医薬品や、製造や使用にあたり特段の注意が必要と予想される医薬品の開発には単独では取り組まない
- ③ 安全性に関係する可能性のある情報は、十分に検討し、非臨床、臨床の各段階のみならず、市販後においてもリスクとなる可能性のある事項については特段の注意を払って追跡する

ソリブジン事件の教訓 ②

臨床段階

- ① 治験中に起こった副作用事例の収集・解析等が不十分で安全性評価に生かされていない
- ② 治験段階で、相互作用等についての検討が不十分
- ③ 治験が依頼企業において主体的に行われず、治験総括医師等に依存している

(教訓は何か?)

- ① 治験依頼者(製薬企業)は、治験対象物質の安全性等に関する情報を治験開始前に十分に収集し、非臨床試験等で確認し、その内容を治験計画書に十分盛り込むと同時に、治験担当医師等に徹底する
- ② ①で検出された安全性に関する懸念事項等は、治験段階で重点的に検索する
- ③ ①、②を自社で行う能力がない製薬企業は、作用メカニズムの新しい医薬品や、製造や使用にあたり特段の注意が必要と予想される医薬品の開発には単独では取り組まない

ソリブジン事件の教訓 ③

審査段階

- ① 開発段階の問題点が発見できない
- ② 添付文書への適正使用のための情報の記載方法が不十分

(教訓は何か?)

- ① 作用メカニズムの新しい医薬品や、製造や使用にあたり特段の注意が必要と予想される医薬品については、特段の緊張感を持って審査を行う
- ② 企業から提出された資料についてはおろそかにせず、患者の安全性確保の観点から、客観的に評価を行う
- ③ 「作用が新しい新薬、画期的な新薬」等という前評判・風評に惑わされることなく、冷静に審査を行う
- ④ 欧米での使用経験がない新薬については、有効性・安全性を評価できる臨床試験データが豊富に存在する場合を除いては、承認条件として全例調査や使用医療機関限定等の安全措置を講じる
- ⑤ 前評判の高い新薬は承認直後に不適正使用される可能性が高いことを前提に、安全措置を講じる

ソリブジン事件の教訓 ④

使用段階(医療機関・調剤薬局)

- ① 医療関係者は適正使用への関心が低い
- ② 調剤段階での相互作用のチェックが十分行われていない
- ③ 副作用発生後も患者への被害情報の告知が行われない
- ④ がんの告知がなされていない等、患者への服用薬剤に関する情報提供が十分行われていない

⇒ 既知の副作用を防止できず多数の患者さんが死亡した

(教訓は何か?)

- ① 例え医療関係者から強い要求があっても、不適正使用の可能性がある場合には納品しない
- ② 調剤段階での相互作用チェックが確実に行われるよう、調剤薬局に対する情報提供・教育を強化する
- ③ 例え重篤な副作用が起きても、患者や遺族には告知されていない可能性があることを前提に、医療関係者に対して、患者への告知や、副作用被害救済制度の利用等を要請する
- ④ 重篤な副作用の発生に備えて、患者への情報提供の強化を図る

ソリブジン事件の教訓 ⑤

使用段階(情報の収集と提供)

- ① 医療関係者に対する製薬企業等の情報伝達が不十分
- ② 重篤な副作用が迅速に収集されず、かつ、迅速に厚生省に報告されない
- ③ 医療機関に対し緊急に情報伝達することが困難
- ④ 製造業者から販売業者への開発段階に得られた情報の提供が不十分

⇒ 既知の副作用を防止できず多数の患者さんが死亡した

(教訓は何か?)

- ① 製薬企業に対して安全性確保の重要性について再教育する、とくに、新薬に新規参入した製薬企業に対しては企業モラルの徹底を図る
- ② 安全性に関する各種規制・制度が形骸化しないよう、官民で情報交換するなどにより、常に効率的・効果的な安全対策を目指す
- ③ 情報提供が形式化・形骸化しないよう、医療関係者を含めて官民で意見交換する等により、より効果的・効率的な情報伝達を目指す
- ④ 販売業者に対しても、適正使用に必要な情報の徹底を図る

ソリブジン事件の教訓 ⑥

事件後

- ① 関係企業や関係企業から情報を入手した医療関係者によるインサイダー取引のわが国での第1号事件となった
- ② 関係企業は薬事法違反で業務停止処分を受けたが、ソリブジンそのものが悪いのではなく、抗がん剤との併用という不適正な使用が原因であることから、承認取り消しにはせず、より安全な使用を求めて、一部変更命令が行われた
- ③ 多くの被害者が出たにもかかわらず、国や企業に対する裁判は提起されなかった

(教訓は何か?)

- ① 製薬企業に対して安全性確保の重要性について再教育する、とくに、新薬に新規参入した製薬企業に対しては企業モラルの徹底を図る
- ② 適正使用の徹底が、結果的に製品の価値を高め、寿命を延ばす
- ③ 万一大きな健康被害事件が起きた場合でも、企業や国等が誠意をもって被害者や遺族に対応すれば、大きな薬害裁判になることなく解決することが可能である

ソリブジン事件への対応 ①

- ・ 販売の中止・回収 — 医療機関への併用禁止の伝達の徹底
- ・ 業務停止処分 — 開発、販売、情報伝達・収集の各段階の法違反
- ・ 承認取り消しではなく一部変更命令にしたのはなぜか
 - 原因は不適正使用、使用方法を限定して医薬品としては残す方向
- ・ インサイダー取引問題 — 患者の命より自己の利益を優先
- ・ 承認審査体制の見直し
 - 新薬承認審査体制の強化（審査センター設立、医薬品機構強化）
- ・ 治験のあり方の検討
 - ICH-GCPの法制化（治験依頼者の責任強化、治験総括医師制度の廃止、GCP調査等の強化等）
- ・ 安全対策の見直し
 - 副作用報告期間等の見直し
 - 添付文書記載要領の見直し
 - 緊急ファックス網の導入
 - 新薬承認情報集（SBA）の導入
 - 新薬に対する市販後安全対策強化
 - MR資格認定制度導入

「医薬品の適正使用とは何か」

「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告(平成5年5月28日)

- 医薬品の適正使用とは、まず、的確な診断に基づき患者の状態にかなった最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで、患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方にはフィードバックされるという一連のサイクル
- 適正使用が確保されるためには、医薬品に関する情報が医療関係者や患者に適切に提供され、十分理解されることが必須の条件
- 医薬品は情報と一体となっはじめてその目的が達成できる

ソリブジン事件への対応 ②

1994年(平成6年) 医薬品安全性確保対策検討会を設置(平成8年報告)

1996年(平成8年) 薬事法改正

- ① GCP, GPMSPを法制化
- ② 副作用・感染症報告の収集・評価・報告の義務化
- ③ 承認申請資料の信頼性を調査(医薬品機構へ委託)

1997年(平成9年) 新GCP(ICH-GCP)の施行

薬事行政組織の再編(審査センター新設、医薬品機構における治験相談制度発足等)

1999年(平成11年) 「医薬品の製造承認等に関する基本方針(昭和42年)」を廃止し、「医薬品の承認申請について」を通知

- ① 臨床試験成績を、申請区分ごとの必要症例数の規定を廃止、試験の目的・デザイン・疾病の種類等に応じて科学的に判断
- ② 医療用配合剤の取扱いを弾力化
- ③ 新薬の共同開発の要件を緩和
- ④ 申請資料の学会誌等への公表指導を廃止(SBAの発等に対応)

2000年(平成12年) 新薬を対象に「市販直後調査制度」を新設

新薬市販後安全対策の見直し

(平成12年12月27日)

- 「市販直後調査制度」新設(平成13年10月1日施行)
- 従来の3000例調査を廃止し、医薬品の特性に応じて使用成績調査を実施
- 特別調査と市販後臨床試験に重点を置く制度へ変更
 - ① 治験等では十分な情報を収集することが困難な特殊な患者群(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等)に関する適正使用情報の収集
 - ② 特に情報収集の困難な小児集団について使用成績の情報の集積を図るため、承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定などのための臨床試験を計画する場合は、再審査期間は10年を超えない範囲で延長される

市販直後調査制度

2001年10月1日より施行

- 新薬納入2週間前に医療機関に対して新薬の適正使用に必要な情報を確実に提供
 - － 対象は新薬
 - － MRが医療機関を訪問して必要な情報を確実に提供
- 医療機関に対し重篤な副作用等が発生した場合の迅速な報告を要請
 - － MRが医療機関を訪問して迅速な副作用報告を要請
- 納入後6カ月間は医療機関に対して繰り返し適正使用と重作用報告を要請
 - － MRが医療機関を定期的に訪問するなどにより要請
- 医療機関内での適正使用のための情報伝達、製薬企業が行う重篤な副作用情報収集への医療機関の協力は基本的には医療機関の義務(薬事法)

市販直後調査の流れ

