ISSN 0914-434X

The Informed Prescriber

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

正しい治療と薬の情報

医薬品・治療研究会　Dec. 2003 Vol.18 No.12

提携誌
Adverse Drug Reaction Bulletin（英）／Arznei-telegramm（独）
Der Arzneimittelbrief（独）／Arzneiverordnung in der Praxis（独）
Australian Prescriber（豪）／Drug & Therapeutics Bulletin（英）
Drugs Bulletin（印）／Pharma-Kritik（瑞）／La Revue Prescrire（仏）
Drug Bulletins Review（WHO）

緊急報告の対象は害反応に限定せず重篤な「有害事象」に

浜　六郎*

毒性試験や臨床試験の初期の段階での害反応の情報が伝わっていないために意味のある重大な有害事象が「試験物質」と無関係とされ，危険性の過少評価につながり，市販後重大な規模の被害に発展する可能性があることを示した[1]．また，反応に大変大きい個人差があり，自覚症状の変化を主とする害反応は，医師になかなか認識され難い．そのため，医師の自発的な報告では，死亡例という最大の害すら報告され難いことが指摘されている[2]．

2003年10月，市販後の薬剤による危険性を早期に発見し，安全対策につなげるために，緊急報告すべき情報に関する国際的基準に則った日本の基準が作られることになり，厚生労働省案（厚労省案）[3] に対するパブリックコメントの募集があった[4]．そこで2003年10月23日，厚労省案の問題点を指摘した意見書を提出したので，ここでは，その意見の概要を紹介するとともに，厚労省案の特に重大な問題点について指摘しておきたい．

1. Adverse reaction の訳語は「副作用」でなく「害反応」とすべき

“adverse” には「目的に反する」の意味があり，“adverse reaction” は，人に不都合な反応，有害な反応を意味している．「作用」は薬剤が保有する性質に関する用語であり，反応は使用者に生じた性質であるため，reaction（反応）に「作用」を当てると，しばしば不都合が生じる．

“adverse event” の訳語としては「有害事象」が用いられているのであるから，adverse reaction には「害反応」もしくは「有害反応」を用いるべきである．

*医薬ビジランス研究所

2. 緊急報告の対象は害反応に限定せず「重篤な有害事象」に

緊急報告を求める理由は，医薬品の未知の危険性を発見するためである．未知であるということは，どのような性質の有害なことが報告されるか不明ということであり，報告されるべき例は薬剤との因果関係が不明であることを意味する．

厚労省案では，副作用（害反応）の報告だけを緊急報告するようにと求めている．害反応（副作用）は，ある医薬品を使用後生じた有害なできごと（有害事象）の中で，医薬品との関連が否定できるものを除いたものと解釈できる．しかし，有害事象のうち，医薬品との関連が否定できるものがどのようなものか，説明は一切なされていない．

現実面をみると，たとえば肺がん用の経口剤として開発されたイレッサ（ゲフィチニブ）の臨床試験では，薬理学的，毒性学的作用の面から，明らかに有害反応とすべき例の大部分の関連が否定され，害反応（副作用）とされなかった[1,5,6]．

市販後の有害事象，害反応（副作用）の収集においても，これらを区別して収集することは，極めて危険である．

害反応（副作用）のみを報告の対象とすると，たとえ有害事象としての認識はあっても，医薬品との関連が安易に否定され，報告されなくなる危険性が高いからである．

したがって，未知の重篤な危険性を早期に発見するという，重要な目的を達成するためには，重篤な有害事象はすべて収集しなければならない．

3. 報告すべきは「予測できない副作用」でなく「予期せぬ有害事象および害反応」でなければならない

厚労省案では，“unexpected” adverse reaction に関して，「予測できない副作用」としている．しかし，“unexpected” は「予期しない」「思いがけない」「意外な」「予期せぬ」という意味であり，「予測できたか否かは問わず」「予期（予測）しなかった」ことを意味しているのであるから，“unexpected” adverse reaction は「予期せぬ害反応」である．

また，予期せぬ有害事象は，たいてい未知の事象であるから，使用薬剤との因果関係は否定的にとらえられやすい．緊

アテノロール	152	クロバザム	147	フルコナゾール	151
アトルバスタチン	149	ゲフィチニブ	142	ベンゾジアゼピン	147
アミトリプチリン	151	コトリモキサゾール	149	ミノサイクリン	151
アモキシシリン	152	G-CSF	151	メサラジン	150
アロプリノール	150	シルデナフィル	150	メトホルミン	149
イマチニブ	151	スルファメトキサゾール・		メロペネム	150
インターフェロンα	149	トリメトプリム	149	ラモトリジン	147
インターフェロンα-2b	149	セレコキシブ	149	リスペリドン	150
エストロゲン	151	タクロリムス	145,151	リチウム	151
エトスクシミド	148	チオリダジン	151	リファンピシン	152
エナラプリル	149	バルビツール酸	148	ロサルタン	150
オランザピン	151	バルプロ酸	147	ロジグリタゾン	150
カルバマゼピン	147,152	ピオグリタゾン	146,151	ロフェコキシブ	152
ギャバペンチン	147	ビガバトリン	148		
クラリスロマイシン	152	フェニトイン	147		
クロナゼパム	147	フェノテロール	146		

緊急報告の対象は害反応に限定せず重篤な「有害事象」に…… 141
害反応を「関係ない有害事象」とするリスク…… 142
成人の抗てんかん薬をいつ，どのように中止するか…… 147
CAPSULE…… 149

急報告を求める目的は「未知の予期せぬ害」を避けるためであるから，「予期せぬ有害事象」こそ，緊急報告の対象として最も重要なものである．

報告対象を「予測できない副作用」に限定してはならない．「予期せぬ有害事象および害反応」をすべて報告対象としなければならない．

4．医学的裏付けは，一般使用者（患者，市民）からの直接報告を受けた後でよい

厚労省案では，一般使用者からの直接報告に関して，自発報告として取扱わねばならないとしているが，「医学的裏づけ」を報告の際に求めるともとれる記載がある．しかし，「医学的裏づけ」は報告を受けた後に行えばよく，この点についての記載は削除すべきである．また，「医学的裏づけ」は，当該医療機関の判断ではなく，客観的な事実に基づき，公正に判断されなければならない．「医学的裏づけ」を当該医療機関の判断に依存することにより，しばしば重大な「害反応」（adverse drug reaction）を見逃す危険性があるからである．

5．全体のタイトルは「安全性情報」でなく「危険情報」とすべき

緊急報告として収集しようとしている情報は，医薬品の安全性にかかわる有害事象および，有害反応，すなわち，医薬品の危険性，あるいはその可能性を示す情報である．したがって，「安全性情報」ではなく，「承認後の危険情報の取り扱い」とすべきである．（意見書全文およびその詳細な参考文献/資料は，NPOJIPホームページ[7]を参照されたい）．

参考文献

1）浜六郎，害反応を「関係ない有害事象」とするリスク操作の手法，*TIP「正しい治療と薬の情報」* 18(12)：142, 2003
2）NPOJIP編集部，「薬のチェックは命のチェック」No13(2004年1月発売予定)
3）承認後の安全性情報の取り扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準(案) http://www.mhlw.go.jp/public/bosyuu/dl/p0826-1a.pdf
4）http://www.mhlw.go.jp/public/bosyuu/p0826-1.html
5）http://www.npojip.org/iressa/iressa13.html
6）http://www.npojip.org/jip_menu/jindex.htm
7）浜　六　郎　http://npojip.org/sokuho/031025.html

害反応を「関係ない有害事象」とするリスク操作の手法

浜　六郎*

10年前，帯状疱疹用抗ウイルス剤ソリブジンが発売直後から多数の死者を出して発売後1か月で中止となった[1]．抗癌剤フルオロウラシルの血中濃度曲線下面積（AUC）を10倍以上に高めるため，併用すれば血液障害を生じることが動物実験でも確認されていたが，臨床試験での死亡例が「関連不明」とされ，「安全性」「有用性」が判定不能とされた[1-3]．

その後，多くの新薬の危険性が同様の論理で過小評価され，安全性が過大評価されていることが明らかとなった[4-8]．

日本のこの悪しき手法は，ICH（日米EU医薬品規制整合化国際会議）による新薬承認の国際化に伴っても改善されることなく，逆に欧米でもこの悪しき手法が利用されるようにすらなってきた．

すなわち，有害事象とされた事象のうち，動物実験などの成績から，十分因果関係ありと考えられる有害事象（すなわち害反応）が，「試験物質と無関係」と医師により何の根拠もなく判定され「関連なし」「害反応ではない」と分類されるようになってきたのである．グローバルな製品となってきたゲフィチニブ[9-12]や，タクロリムス軟膏[13-16]，ピオグリタゾン[17-18]およびフェノテロール[19-20]を例に，この関係を概観したので報告する．

なお本報告の概略は，2003年10月31日～11月1日に開催されたISDB欧州医薬ビジランス会議，および，同年11月14日～15日に開催された日本薬剤疫学会総会において発表した（日本薬剤疫学会における発表タイトルは，「日本における出版バイアス：動物実験と臨床試験―ゲフィチニブ，ピオグリタゾン，フェノテロールを例に」である）．

*医薬ビジランス研究所

【ゲフィチニブについて】

1．ゲフィチニブ（イレッサ）とEGFR

1）ゲフィチニブはEGFRチロジンキナーゼ阻害作用を有する．
2）欧米人の非小細胞性肺癌に第三選択薬剤として使用し，部分反応率（PR）が約10%，日本では第二選択薬剤として使用してPRが約25%であり，「手術不能又は再発非小細胞肺癌」への適応（日本での適応）が認められた抗がん剤である．
3）EGFR（上皮成長因子受容体）は，正常組織の維持，傷害組織の修復に必須の物質であり，ほぼすべての細胞がEGFRを有している．
4）癌ではEGFRが多く発現するが，傷害された組織はその修復，再生のためにEGFRをたくさん発現する．
5）したがって，ゲフィチニブでEGFRを阻害すると，傷害組織の修復をも阻害する．

2．ゲフィチニブによる急性肺傷害等害反応の多発とEGFR阻害

1）ゲフィチニブによる有害事象の多発

ゲフィチニブの承認の根拠となった臨床試験では，有害事象として，下痢（60%），発疹（50%），呼吸困難（20%），血痰（6%），肺炎（5%），血尿（5%）など多彩なものが報告され，何らかの有害事象はゲフィチニブ使用者の99%に上っていた．

2）正常人では容易に治癒する軽い組織傷害（炎症）の重症化

EGFRが正常な組織の傷害時に高度に発現するため，たとえば，普段肺を傷害しなくとも，かぜをひいて組織傷害が起きればそれが進行して「急性呼吸傷害」に進展する可能性を有している．

3．臨床試験における有害事象死亡割合と害反応死亡割合の違い

図1は，ゲフィチニブ承認の根拠となった臨床試験において報告された有害事象による死亡リスクと，害反応（副作用）による死亡リスクの比較である．日本の臨床試験（0.8%）は別にしても，外国の臨床試験では，有害事象死は3.7%から13.0%，平均でも約6%であった．ところが，害反応死は，日本は0%，外国でも0.4%と，有害事象死のうち90%以上がゲフィチニブとは関連が「完全に否定できる」として，害反応死に分類されなかった．このために，「比較的安全な薬剤」との評価につながったと考えられる．

4．重篤な有害事象リスクと重篤な「害反応」リスクの割合の違い

図2は，重篤な有害事象と，重篤な有害事象のうちゲフィチニブとの関連が否定できないものすなわち「害反応」の割合を比較したものである．有害事象死と害反応死との関係と同様，重篤な有害事象は25～42%報告されていたのに，ゲフィチニブとの関連が否定できないと考

図1：害反応(副作用)死亡率と有害事象死亡率の違い(ゲフィチニブ臨床試験より)

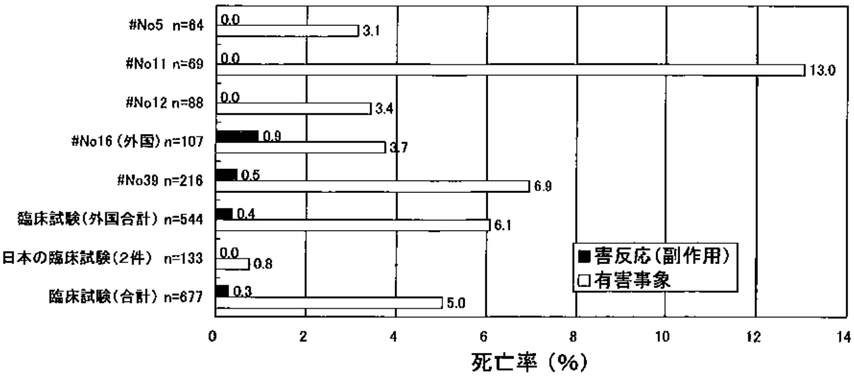


図2：重篤な害反応(副作用)と有害事象の頻度の違い(ゲフィチニブ臨床試験より)

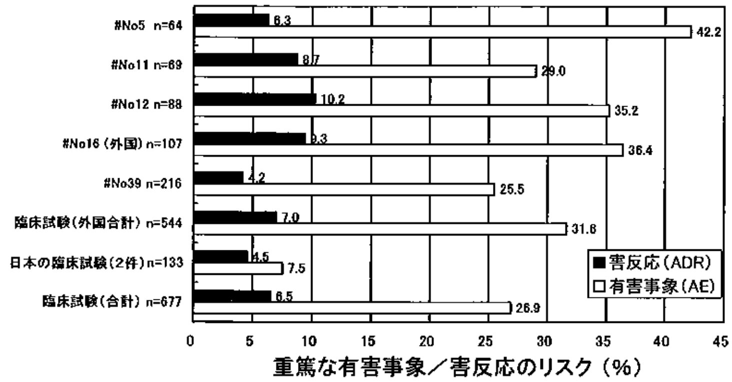


図3：害反応(副作用)死亡(%)の差(臨床試験 vs 市販後)

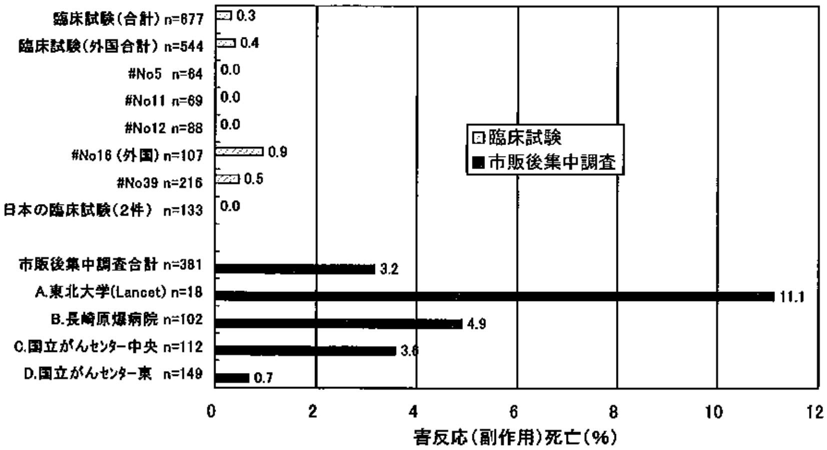
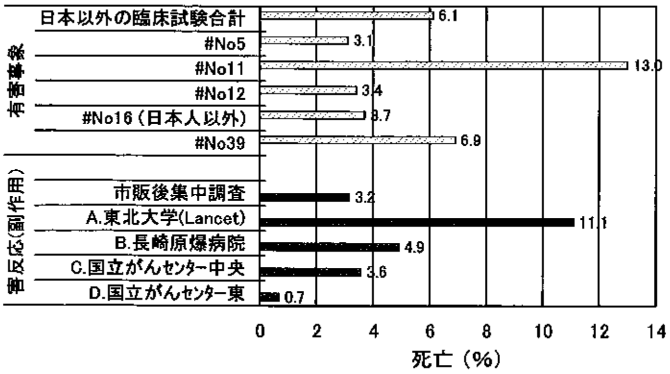


図4：臨床試験における有害事象死亡(%)と市販後集中調査での害反応死亡(%)は似ている



えられたのは4～10%に過ぎなかった(日本の臨床試験では重篤な有害事象そのものが7.5%と著しく低いことに注目)．全体として，重篤な有害事象の4分の3以上が，「全くゲフィチニブと関連なし」とされたのである．

5. 市販後集中調査によるゲフィチニブ害反応による死亡割合

図3は，日本で市販後，主要な癌専門病院で全例調査した結果判明した，ゲフィチニブによる関連が否定できない死亡例の頻度を集計し，臨床試験における害反応死亡割合と比較したものである．

一般的には市販後の調査では，臨床試験での調査よりも害反応の報告率は低下する．ところが，ゲフィチニブの場合は，全体として，臨床試験での0.3%から，3.2%(0.7%から11%)と著しく(10倍)増加していた．

本来臨床試験では全例を厳重に監視しているはずであるから，この増加が，専門病院で全例を注意深く観察されたことに求めることはできないであろう．

では，なぜなのか．その理由は，市販後におけるゲフィチニブによる害反応死亡のリスクがむしろ臨床試験における有害事象による死亡割合に近かったこと(図4)と関連があると思われる．すなわち，ゲフィチニブによる急性肺傷害等による死亡の原因(臨床試験の初期の段階で肺炎死や呼吸窮迫症候群による死亡が多かった)として，ゲフィチニブが疑われなかったことである．そして，その理由としては，ゲフィチニブによる肺傷害性や，組織傷害性に関する前臨床段階での情報が臨床医に伝えられていなかったか，伝えられていてもそれを軽視する別の力が作用した可能性が考えられる．

そこで前臨床試験(動物実験)のデータをもう一度ふりかえってみよう．

6. 動物の毒性から人への換算ではAUCを用いること

動物の用量から人の用量を換算する場合，mg/kgが用いられることが多いが，血中濃度の曲線下面積(AUC：Area Under the Curve)を用いるべきである．その理由は，AUCが血中濃度の滞留時間を考慮した最も包括的な薬物動態学的な指標(ICH-S1C)だからである[21a,b]．なお，体表面積あたりの用量(mg/m^2)は，AUCが求められていない場合に，mg/kgから概算で求める数値であり[21-c]，最近ではAUCによる比較が基本であ

図5：ゲフィチニブ用量と肝細胞壊死発生割合との関連（ラット6カ月反復毒性試験）

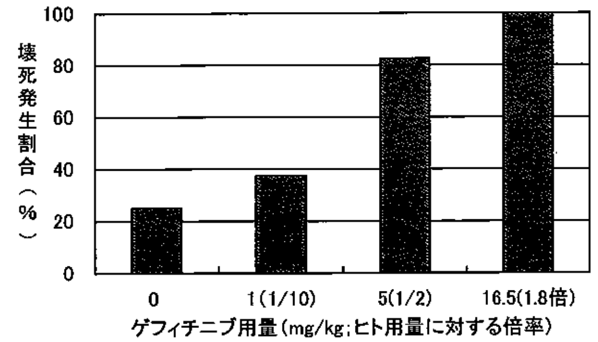
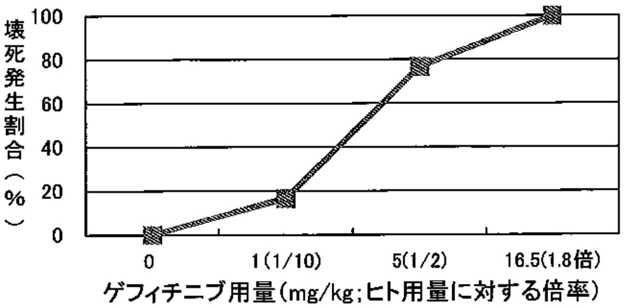


図6：ゲフィチニブ用量と超過肝細胞壊死発生割合との関連（ラット6カ月反復毒性試験）



る．

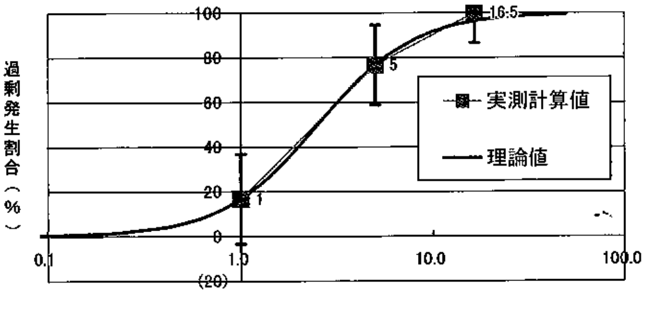
7. AUCで毒性量を比較すれば高用量でも人用量の1.2～1.8倍

上記のようにAUCによってゲフィチニブの毒性試験データをみると，ラットやイヌの中等量（いずれも5mg/kg）は，ヒト常用量（250mg）の1/2に相当し，高用量は，ラット（16.5mg/kg）で1.8倍，イヌ（平均15.3mg/kg）では1.2倍にしかすぎない．ヒトの臨床試験では，500mgが用いられたが，この用量は動物で死亡例も生じる用量よりも低かった．しかも，その死亡例では，ゲフィチニブの作用そのものに関係した毒性で死亡していた．さらに，ヒトの個体差は数十倍にも及ぶことを考慮すれば，ヒトに使用して，死亡に至る毒性が現れることは十分に予測できたことであり，むしろ十分生じうると考えて対処すべきであった．

8. ゲフィチニブ用量と肝細胞壊死との相関

ラット慢性毒性試験におけるゲフィチニブ用量と肝細胞壊死を有する動物の割合の関係を図5に示す．ヒト用量の10分の1（1mg/kg）からやや多くなる傾向があり，2分の1（5mg/kg）で有意に高く，1.8倍量（16.5mg/kg）では全例（100%）に肝細胞壊死を認めている．肝細胞壊死超過保有割合を縦軸に，横軸を均等に配置すると，図6のようになる．横軸を対数目盛として図示すると，図7のようにロジスティック曲線によるより近似が得られる．

図7：ゲフィチニブ用量と過剰肝細胞壊死発生割合との用量-反応関係（ラット6カ月反復毒性試験）



縦線の範囲は過剰発生割合(%)±1.96SE

図8-a：イヌ6カ月反復毒性試験における肺相対重量（%）

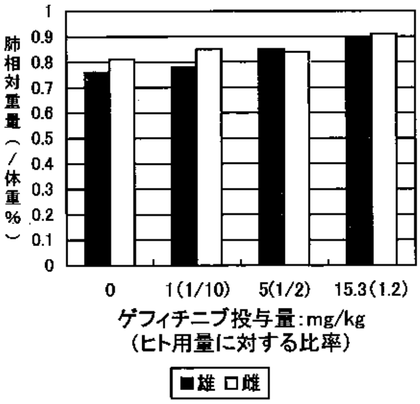
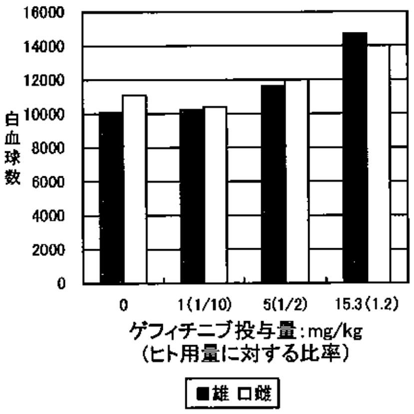


図8-b：イヌ6カ月反復毒性試験における白血球数（/μL）



9. 肺相対重量および白血球数との用量反応関係は肺傷害性を強く示唆する

図8（a,b）に，肺相対重量および白血球数の，ゲフィチニブ用量との相関関係を図示する．イヌ6ヶ月反復毒性試験では，用量の増加にともなう肺相対重量の増加や白血球数増増多を認めた．どちらも用量反応関係は明瞭であった．

したがって，動物実験における相対肺重量と白血球数との用量反応関係は，ゲフィチニブの動物実験における肺病変の存在，すなわち肺傷害性を強く示唆する．

アストラゼネカ社の見解は「本剤によると思われる異常所見は認めなかった」と，何らかの病理所見の存在は否定していないが，病理所見データの公開を求めても拒否し続けたままである．

10. ヒト用量の1/2～1.8倍で動物も同程度（数%～9%）が死亡

表1にラットおよびイヌ6ヶ月反復毒性試験における各用量群別の死亡動物の割合を示した．

ラットではヒト用量の2分の1（5mg/kg）では死亡は生じなかったが，ヒト用量の1.8倍（平均16.5mg/kg）で60匹中4匹（6.7%）が死亡した．

また，イヌではヒト用量の2分の1（5mg/kg）では8頭中1頭，ヒト用量の1.2倍（平均15.3mg/kg）でも14頭中1頭，合計22頭中2頭（9%）が死亡した．

いずれも，ヒトでの害反応死亡率とほぼ同レベル～やや多いほどである．

表1：動物実験でのヒト換算用量と死亡リスク

	用量	対照	低	中	高
	mg/kg	0	1	5	ラット 16.5 イ　ヌ 15.3
AUCをもとにした対ヒト用量の倍率		0	1/10	1/2	ラット 1.8 イ　ヌ 1.2
ラット 6か月	動物数	60	40	40	60
	死亡数	0	0	0	4
	（%）	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(6.7)
イヌ 6か月	動物数	14	8	8	14
	死亡数	0	0	1	1
	（%）	(0.0)	(0.0)	(12.5)	(7.1)

すべて雄雌合計のデータ
イヌ中用量＋高用量合計で、22頭中2頭(9.0%)が死亡

11. なぜ臨床試験で発見できなかった?

このことから考慮すれば，少なくとも，ゲフィチニブによる肺傷害性や組織傷害性に関する動物実験データを含めて，メーカーが動物実験の本当の毒性像が明らかとなるデータを公表せず，毒性データが臨床医に適切に伝えられていなかったことはほぼ確実であり，ある程度伝えられていたとしても重視されなかったであろうことは容易に推察されよう．

その結果，第I～第II相臨牀試験においてすでに見られた肺炎や呼吸困難等による死亡を，「関連なし」と医師が根拠なく分類することにつながったことも容易に推察できる．

これが，臨床試験における有害事象死亡の90%以上を「ゲフィチニブと無関係」と，医師に判断させる重要な理由の一つとなったと考える．

12. 憂うべき「リスク過小評価手法」の国際的普及

そして，重大なのは，そのような医師による根拠に乏しい判断で「有害事象」と「害反応」を分類し，薬剤のリスクを過小評価するために従来日本で行われてきた，悪習とも言うべき手法が，国際的にも広く採用されるようになってきたことである．

図9：マウス2年癌原性試験でのがん発生リスク(%)

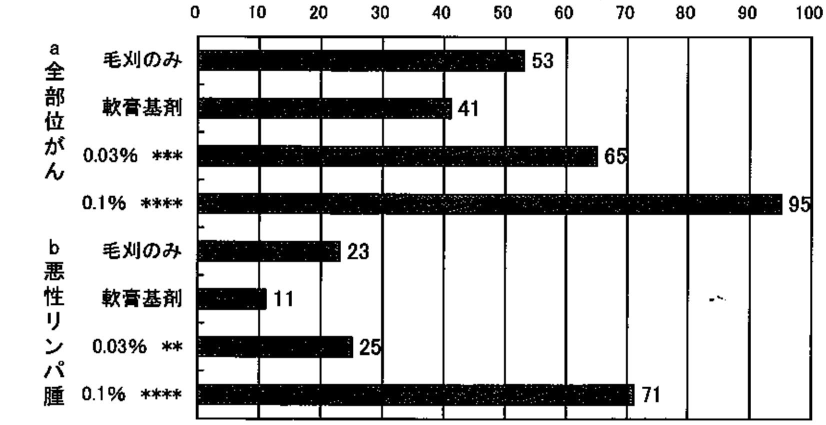
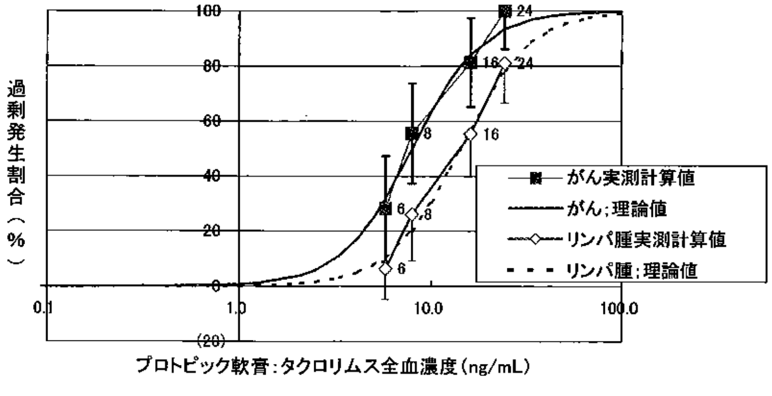


図10：タクロリムス平均全血濃度 (log C) と過剰癌，悪性リンパ腫発生割合との関係（マウス2年間癌原性試験；対照：基剤群）



縦線の範囲は過剰発生割合(%)±1.96SE

【タクロリムス軟膏について】

13. タクロリムスとは

タクロリムスは強力な免疫抑制剤である．免疫抑制剤抗癌剤として使用され，抗癌剤は発癌作用をも有することはよく知られている．免疫抑制剤の使用で感染症に罹患しやすくなる．

14. タクロリムスを使用した時の発癌の危険は？

ではタクロリムスを使用して，感染症や発癌の危険はないのか？　これは自然の疑問であろう．

PTLD（臓器移植後リンパ増殖症：悪性リンパ腫等）が5年程度の観察で小児に10～20%生じることが報告されている．成人でも5年で1～5%，13年で15%（シクロスポリン）の報告があることから，小児に20年使用すれば30-50%にもなりうることが推測される．

15. 癌原性試験における超過癌発生リスク

図9に，マウス2年癌原性試験における全部位の癌発生割合を示す．毛狩りのみ群でなく，毛狩りし軟膏基剤を塗布した群（軟膏基剤群）が対照群として適切であることは，すでに詳細に論じた[18]．

そこで軟膏基剤群を対照群として，超過癌発生リスクおよび超過悪性リンパ腫発生リスクを計算し，ロジスティック曲線で近似したものが，図10である．

ヒト常用量の上限塗布による血中濃度は2ng/mLと予測されるので，その濃度におけるマウスの超過癌発生リスクを予測することが可能である．

16. ヒトにタクロリムス軟膏長期使用による危険が未知の段階でのベストエビデンスは？

動物に長期使用時の発癌率データがあり，ヒトの臓器移植に使用した時の発癌リスクのデータがある．

これらのデータこそ，ヒトでの長期使用によるリスクデータがない段階でヒトにタクロリムス軟膏を長期使用したときの発癌リスクを予測するためのベストエビデンスであろう．

a)　移植治療の濃度と発癌リスクは，タ

表2：ピオグリタゾン毒性発現用量（ラット6M反復毒性）

	無所見用量（mg/kg）	毒性発現用量（mg/kg）
心肥大	0.91	3.6
骨形成異常（不可逆的）	0.91	3.6
脱毛（♀）	0.91	3.6
脂肪組織肥大・過形成	0.91	3.6
心肺重量増大	3.6	14.5
心筋症（心筋巣状壊死、不可逆）	3.6	14.5
骨量減少	3.6	14.5
肺出血	3.6	14.5
死亡	14.5	57.1

なお同じ動物種（ラット）での血糖低下用量は3mg/kgである

クロリムス軟膏のマウス癌原性試験濃度と同程度

血中濃度：10 ～ 20 ng/mL

超過発癌割合：20 ～ 50%

b）軟膏の臨床最高血中濃度2ng/mL=動物発癌濃度の1/3

c）ICHガイドラインでは，ヒトでの最高用量のAUCが齧歯類（ラット／マウス）での発癌レベルAUC25分の1未満でなければならないとしている（mg/kgベースでは1/150未満とすべきとされている）．

d）したがって，タクロリムス軟膏を長期に臨床使用することにより，発癌リスクが十分に予測できる．

e）タクロリムス軟膏の承認はICHガイドライン違反と考えられる

f）動物の発癌実験につき第三者の評価を可能とするデータは出版公表されていない

【ピオグリタゾンについて】

17. 血糖低下用量（3mg/kg）と心毒性用量（3.6mg/kg）が同じレベル[17]

表2に，ピオグリタゾン（アクトス）のラット1年間の反復毒性試験結果のまとめを示した．なお，血糖低下用量は同じ動物種（ラット）で3mg/kgであった[22]．

3.6mg/kgという血糖低下用量と同レベルの用量，心肥大，骨形成異常を中心に重大な毒性が出現している．その1段階高用量（14.5mg/kg）で心肺重量の増大，肺出血（急性肺水腫の可能性が大きいと思われる）が出現し，その1段階高用量で死亡が増加していた．

18. 薬理用量と毒性発現用量の同じものが長期使用して安全なはずがない

以上のように，ピオグリタゾンは，薬理用量と毒性用量が同じ動物で同レベルであった．糖尿病で予防すべき重要な合併症は心疾患である．ところがその毒性が薬理用量の長期使用でまず心臓に現れている．死亡原因も主に肺出血であり，急性肺水腫すなわち心不全悪化によると推測されるが，詳細なデータが示されていない．すなわち，第三者の評価を可能とする毒性データが出版公表されていないのである．

薬理用量と毒性発現用量の同じものが長期使用して安全なはずがないのだが，これが世界的に承認され高い評価を受けて使用されていることは，情報開示の欠乏によると思われる．

【承認根拠の学術誌への公表義務の重要性】

19. 公表要件制度の発足と廃止

日本においては，1967年の薬務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」以降，新薬承認の根拠とされた論文の学術論文としての公表が義務づけられた．この公表要件制度は，欧米諸国にもなかった世界に誇る情報公開のシステムであった．

ところが1999年4月公表要件制度が廃止され，新薬承認情報集（SBA）が採用された．SBAは，これまでの論文にはなかった情報のまとめがなされるなど，優れた面を有する反面，**申請者の主観で「意味ある所見」を「関連なし」と解釈することを可能としているために，構造的な欠陥を有している．**

20. フェノテロールにみる学術論文としての公表の意義

フェノテロールの毒性試験論文（公表要件廃止前）[23]では，その結論は，「ラットに自然発生的に見られる範囲内」であった．しかしながら，論文中に記載された個々のデータを詳細に検証すると，「心毒性」が明瞭に示されていた．

たとえば，6カ月慢性毒性試験の低用量群（2.5mg/kg）で，相対心重量が有意に増加していたし，5週間の亜急性毒性試験の低用量群（2.5mg/kg）で，15匹中3匹に心筋の限局性小壊死巣を認め，フェノテロールと心筋瘢痕との間に用量反応関係も認められた．

もしSBAの記載方式で，フェノテロールの毒性も記載されたならば，低用量における所見は記載されず，「ラットに自然発生的に見られる範囲内」との結論だけが記載されていたと推察される．

【結論】

1. 新薬承認の根拠となった論文はすべて公表しなければならない

・前臨床試験：薬理，毒性，薬物動態

・臨床試験：I相～ III相すべて

2. 有害事象（AE）と害反応（ADR）は，第三者に分類の根拠が判断できるよう，すべて症例報告が必要である

【参考文献】

1）医薬品・治療研究会，*TIP「正しい治療と薬の情報」*，8(12)：111, 1993
2）医薬品・治療研究会，*同上*，9(7/8)：61-66, 1994
3）医薬品・治療研究会，*同上*，9(9)：81-83, 1994
4）浜六郎，*同上*，11(1)：1-9, 1996（イリノテカン）
5）柳元和，*同上*，11(3)：25-28, 1996（ピモベンダン）
6）浜六郎，長野知津子，*同上*，11(7/8)：67-71, 1996（ドカルパミン）
7）三田康子，谷田憲俊他，*同上*，11(10)：97-103, 1996（ポラプレジンク）
8）浜六郎，薬害はなぜなくならないか，日本評論社，1996年
9）医薬品・治療研究会，*TIP「正しい治療と薬の情報」*，17(12)：129-132, 2002
10）浜六郎，*同上*，18(1)：5-10, 2003
11）浜六郎，*同上*，18(2)：13-18, 2003
12）浜六郎，*同上*，18(5)：54-62, 2003
13）島津恒敏，浜六郎，*同上*，18(6)：65-73, 2003
14）浜六郎，*同上*，18(7)：85-91，2003
15）島津恒敏，浜六郎，*同上*，18(7/8)：93-97, 2003
16）浜六郎，*同上*，18(8/9)：107-109, 2003
17）浜六郎，*同上*，15(4)：35-40, 2000
18）浜六郎，*同上*，15(10)：107-109, 2000
19）医薬品・治療研究会，*同上*，12(5)：43-47, 1997
20）浜六郎，*同上*，17(1)：1-8, 2002
21）(a)ICHガイドラインと関連情報（安全性：safety）
http://www.nihs.go.jp/dig/ich/sindex.html
(b)医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンスについて
http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1c.html （日本語）
http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1cstep4.pdf （英語）
(c)「医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺」について
http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1cr.pdf （日本語）
http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1crstp4.pdf （英語）
22）武田薬品，アクトス（ピオグリタゾン）に関する資料，in新薬承認情報集 平成11年No11「塩酸ピオグリタゾン，アクトス錠15，錠30」日本薬剤師研修センター，1999
23）アレキサンダー・カスト他，Fenoterol hydrobromide（Th 1165a）のラットにおける毒性試験，*医薬品研究*（1980）11(4)：542-558