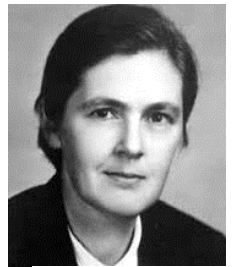




サリドマイド、FDA、グラムレポート バイオックス事件とケトライド

<https://l-hospitalier.github.io>

2020.6



Frances Kelsey,
MD PhD

感染対策の基礎知識

#247

【フランシス・ケルシーとFDA】 F ケルシー^{*1}はカナダ生まれの女医、シカゴ大薬理学教室で院生の時に催奇性物質に出会う。1960年46歳で食品医薬局(FDA: Food & Drug Administration) 審査官となり、最初の仕事で20か国で市販されていたメレル社のケバドン(サリドマイド)を担当。動物実験の結果に疑問を持った彼女は申請を保留、企業からの圧力に耐え彼女の申請却下は14回に及びFDAは組織として彼女を守った。当時の連邦法では治験は医師の判断でFDAの承認なしに可能、全米で1267名の医師が2万人にケバドンを投与、17人のフォコメリア(アザラシ肢症)が誕生^{*2}。1961年11月にレンツ論文でサリドマイドが原因と示され、米ではこの薬は認可されなかった。しかし治験で国内にフォコメリアが10例発生(7人は外国での服用で発生率は10/2万)。この数字からの推定で全米1.5億の5%が服用したとすると、彼女の勇氣と忍耐が3750人に健全な手指をプレゼントしたことになる。【ケテック(テリスロマイシン)】はサノフィが開発した耐性ができにくいマクロライドでマクロライド耐性菌にも有効。2001年独、2003年日本、2004年米FDA承認。最初FDAは申請に対し肝毒性のため承認しなかったが5か月後の再申請で認可。この時のデータに審査医師の捏造があり後に詐欺で有罪。発売後重症肝不全による死亡、意識消失^{*3}による交通事故など多発。日本では2005年12月販売停止。FDAは米議会公聴会によるFDA追及の前日に呼吸器感染の適応を削除。【COX-2阻害剤 Vioxx】メルクはNSAIDsで年25億ドルの売り上げがあるバイオックス(ロフェコキシブ)を2004年9月心筋梗塞多発で自主回収(#157参照)。しかしそれ以前の2000年にバイオックスの危険性を知り、データを隠蔽・改竄していた。結局1999~2004年に2000万人の米国人がバイオックスを服用14万人が心臓発作を起こし6万人が死亡(27,785人/38,000人説も)。最初にバイオックスの危険性を指摘したのは2001年のCleveland Clinicの医師エリック・トポル。事件の背景にはメルク社の論文代筆(ゴーストライター)も。【ヴィガー Vigor: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research 試験】バイオックスの最初のデータは8100人が対象のVigor臨床試験で2000年3月。バイオックスの対照はナプロキセン。1999年10月、Vigor安全監視委員会(DSMB: data and safety monitoring board)でバイオックス群はナプロキセン群より消化管出血が少ないことが示された。2回目の会合でバイオックス群4,000人の患者のうち79人は重篤な心臓病/死亡が報告された(ナプロキセン群は41人)。安全監視委員会は「数が少なく正確なことは言えない」。3回目の会合でバイオックスは心臓病と死亡のリスクは2倍。2000年2月安全監視委員会のウェインブラット委員長は彼と妻はメルク社の額面で729万円の株(時価は数十倍)を所有していると財務開示。2000年5月メルクはVigor臨床試験の結果を捏造してNew England Journal of Medicineに投稿。この時のニューヨーク大の精神科教授スティーヴン・フェリス名の論文はメルク社が雇ったライターの代筆。メルクは4年間結果を秘匿して売り抜けた。2007年時点でメルクは2万7千件の訴訟に48.5億ドルの支払いに合意。これはバイオックスの年間売り上げ25億ドルの2年分で主犯者へのペナルティはなし(日本未発売)。【FDAのグラムレポート】Dグラム博士(写真)はFDAの薬物安全室(Office of Drug Safety)副室長。彼がいなければバイオックス事件はマイナーな事件であった。2004年Dグラムは上院財務委員会で「バイオックスが心臓発作や脳卒中で死亡を起こすという警告をFDAは無視した。FDAは米国民の生命を薬害から護れない。これはFDAや医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research: CDER)が製薬会社の影響下にあることを意味する」と証言。FDAはこれに反論。博士は、内部通報者保護団体・アカウンタビリティプロジェクトGAP(Government Accountability Project)^{*4}に援助を要請。



David Graham,
MD

^{*1}彼女は90歳までFDAで働きFDAの評判と権威の高揚に貢献した。つわりの薬として処方された日本の被害者は309人。^{*2}サリドマイドは2種の光学異性体の混合物(ラセミ体)で、S体のみ催奇形作用をもつが、R体のみを投与した動物で約10時間でラセミ体に変化することが判明している。^{*3}意識消失による交通事故や、血小板減少による脳内出血などは因果関係の推定が困難。^{*4}1977年設立の内部告発者(Whistle Brower)の保護を目的とするNPO。