

2002年8月27日

ファルマシア株式会社 御中

ハルシオンの患者用説明書についての要望書

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0004 東京都新宿区四谷 1-2 伊藤ビル 3 階

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

<http://www.yakugai.gr.jp>

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

第1 要望の趣旨

ハルシオンの患者用説明書の記載内容を全面的に見直し、添付文書に記載されている「警告」や「使用上の注意」が患者に対して明確に伝わるように書き改め、その内容を周知徹底させること

第2 要望の理由

1 ハルシオンの問題性

(1) 依存性

ハルシオンは半減期が3時間と短いために、患者は、服用当初は素早く入眠でき目覚めもよい。しかし、その連用により夜間中途覚醒し、反跳性不眠になる。さらに、日中に血中の濃度が低下するためにイライラや不安を生じ、精神的な依存性が始まる。

もともと不安や不眠が原因で本剤を服用するため、患者にとっては、元の症状の出現ととらえられたり、その症状の悪化と誤解する傾向にある。その結果、短期間に服用の頻度が高まり、その量も増大し、依存症に陥る。さらには、離脱（禁断）症状を呈するようになる。

(2) 重篤な副作用

服用者はこのような本剤の依存症に陥った結果、日頃から攻撃的になり、

不安や錯乱状態，興奮，自殺願望など抑鬱症状の悪化などを生じてしまう。IOM 報告書によると，米国では市販直後の 7 年間についてテマゼパムと比較すると，ハルシオンについてはこのような精神科領域の副作用がテマゼパムのほぼ 20 倍にもなっている。

また，記憶障害などの副作用も重大である。E．O．ビクスラーらが 18 人の不眠症患者を対象として行った二重目隠し試験では，トリアゾラム（ハルシオン）（0.5 mg），テマゼパム（30 mg），プラセボを比較したところ，トリアゾラム群だけに服用翌日に約 40%の頻度で記憶障害が起こっているとの報告がある（Bixler.E.O. et al., Lancet, 337,827-830(1991)）。なお，米国では，ハルシオン常用者の起こした銃殺人事件が，副作用による記憶喪失によるものとして告訴が取り下げられた事例がある（1991 年 8 月，Newsweek）。

(3) 臨床データの捏造等

ハルシオンは，医薬品として公的に認められる前提となる臨床試験データに二つの重大な問題があることが判明した。

アップジョン社が認可申請のために提出したデータ（プロトコール No6415）が捏造されたものであったことおよび虚偽の報告（プロトコール No321）（特に激しい精神作用-記憶障害，攻撃性，興奮などに関するもの）がなされたことである。

2 各国の対応

(1) 欧米の対応

このような臨床試験データの捏造等が発覚した 1991 年，欧米では臨床試験データの再提出や条件付きの販売，販売停止などの措置がとられた。

英国では，1991 年 10 月 2 日付けのドクターレターで，いかなる適応症に関してみても安全性に欠けるという理由で，ハルシオンの市場からの回収を指示した。

ドイツでは，同日付けの通知で，アップジョン社に対して，ハルシオンの認可を 1992 年 2 月までとした。

米国では，1991 年 12 月に，パブリックシチズンが F D A に対して，ハルシオンの承認取消を要請した。F D A は承認取消にはしなかったが，同剤の非常に詳細な説明書が患者に提供されるようになった。

(2) 日本の対応

以上のような欧米の素早い対応の一方で，日本の旧厚生省は，臨床試験データの捏造および虚偽の報告があつたにもかかわらず実効性のある対応

をしていない。

それどころか、日本国内ではあたかも何の問題もない安全な薬であるかのように安易に服用されており、日本の使用量は世界市場（125 億円）のうち、約 60%に相当する 75 億円分となっている（朝日新聞 2001 年 6 月 16 日）。

3 現在の患者用説明書の問題点

このような重篤な副作用があるにもかかわらず、貴社の患者用説明書は、患者がそれらを充分認識できる内容にはなっていない。以下、問題点を指摘し、米国での記載を参考に付する。

| 項目 | 貴社の日本での患者用添付文書 | 左の問題点 | 貴社の米国での患者用添付文書 |
|-------|--|--|---|
| 医師の指示 | 必ず医師の指示のとおり服用してください。 | | この薬は、処方薬ですから、医師の指示によってのみ使用して下さい。いつ、どのように使用し、どれくらいの期間使用すべきかなどについては医師の指示にしたがって下さい。 |
| 就寝の直前 | 就寝の直前、寝るしたくをすっかりすませてから服用してください。 | この記載だけでは、服用による影響が具体的に示されていないため、「寝るしたくをすっかりすませてから服用」する必要性が分からない。 | |
| 活動再開 | いったん寝たあと、短時間後にまた起きて、仕事などをする可能性があるときは、服用しないでください。 | 理由が明らかにされていない。「短時間」とは具体的にどの位か不明である。本剤の影響が翌朝以降に及ぶことについて明確に示すべきである。 | 7～8時間以内の飛行機旅行など、睡眠時間が短くて薬が体外に全部出ていかないうちに、活動を開始しなければならなくなるような際には、ハルシオンは使用しないで下さい。このような状況では、記憶がなくなることが報告されていますので。 |
| アルコール | この薬を服用するときは、アルコール類を飲まないでください。 | 理由が示されていない。アルコールを何時間前まで、どの程度飲んではならないのか分からないため、患者の安易な自己判断で飲酒をし重篤な副作用をもたらす危険がある。 | 現在のあなたの飲酒（アルコール）の程度や、他に飲んでいる薬（処方箋なしで買える薬も）について、主治医に言っておいて下さい。ハルシオンとアルコールは一緒に飲まないようにして下さい。 |
| 増量 | 自分の判断で、服用量を増やしたりせず、必ず医師に相談してください。 | 「服用量を増やす」とどういった危険な効果が生じるかの説明が全くない。これでは、安易な自己判断で増量してしまう患者が出てくる可能性があり、依存傾向、重篤な副作用をもたらす危険がある。 | 医師が指示した以上の量を飲まないようにして下さい。 |

| | | | |
|----------|--|----------------|--|
| 処方された方だけ | この薬は、あなたに処方されたものです。親や兄弟姉妹の間柄でも、あげたり、もらったりしてはいけない医薬品です。 | 理由が明らかにされていない。 | 他の薬剤同様、ハルシオンは処方された方だけが使用すべきものです。 |
| 思考や行動の異常 | | | ハルシオンを飲んでいるときに、変な考えや行い(思考や行動の異常)を起こして、こまったことが生じた場合には、主治医に相談して下さい。 |
| 車の運転など | | | 車の運転や機械の操作など危険な作業をする場合には、必ず前もってこの薬があなたにはどの程度効くのかを確かめておいて下さい。 |
| 継続制限 | | | 医師の指示がない限り、ハルシオンは7～10日以上続けて飲まないで下さい。 |
| 反動性不眠 | | | この薬を止めると、その翌日もしくは2日目の晩には、以前よりもっと不眠が強くなる(反動性の不眠)場合があるということをよく心得ておいて下さい。 |
| 妊娠 | | | 妊娠中の人、妊娠の可能性のある人、妊娠の予定のある人は、医師に言うておいて下さい。妊娠中はいずれの時期であっても、ハルシオンの服用は避けるべきです。 |
| 併用薬 | | | あなたの主治医には必ず(どんな薬を飲んでいるのか)服用中の薬をすべてお伝え下さい。 |

4 患者が薬の情報を知る必要性

(1) 副作用の重大性

個々の患者に副作用被害が発生することを確実に防止するには、患者自身が投与された薬の副作用を正確に知っている必要がある。副作用を正確に知ることによってのみ、患者は自分の身体の異変が薬の副作用によるものではないかと考え、薬の減量ないし中止について担当医師に相談することができる。どのような症状が副作用かということを知らなければ、副作用が生じても患者は副作用であることを認識できないために、副作用が発生していることを担当医師に告げることができない。その結果、担当医師も副作用が発生していることを知らずに更に本剤を処方し、患者の症状をさらに悪化させてしまうという悪循環が発生する。

ハルシオンについても上記の副作用の重大性を考えると、このような悪

循環を決して発生させてはならない。

そのためには、添付文書に記載されている発現の可能性のある副作用と注意事項を患者用説明書にも記載すべきである。あるいは貴社が米国において患者用説明書として患者に配布しているものと同じものを日本でも作成し、患者用として医療機関に配布すべきである。

(2) QOL

この点につき、ファルマシア社刊の『睡眠薬をめぐる誤解を解く』(村崎光邦著)には、「不眠症を正しく理解し、各睡眠薬の特徴を熟知し、不眠症者の病態に合わせて正しく用いれば、不眠に悩む人達の苦しみを解放し、QOLを高めることができる」と確信している。」とある。

「不眠症を正しく理解し、各睡眠薬の特徴を熟知」する必要があるのは、不眠治療としてハルシオンが処方される患者自身である。「QOL」は患者自身の価値判断に基づくのは当然である。とりわけ、入院中の患者以外は医師から適時的にアドバイスを受けられない以上、患者が「使用上の注意」を正確に知っている必要がある。

5 患者が知るべき情報

(1) 添付文書の記載内容

実際に、添付文書において、ハルシオンは服用によって、重大な副作用が生じることが記載されている。特に「警告」には、「もうろう状態があること、中途覚醒時の出来事を記憶できない」との記載まである。そもそも、「警告」は、患者の生命に重大な危機を生ずる場合があることを知らせる大切な項目である。このことからして、ハルシオンの服用は極めて慎重にしなければならないことは明らかである。

添付文書中の「重要な基本的注意」および「副作用」などは以下の内容が記載されている。

| |
|--|
| 本剤に対する反応には個人差があり、また、眠気、めまい、ふらつき及び健忘等は用量依存的にあらわれる 継続投与を避け、短期間にとどめる 睡眠途中において一時的に起床した時、健忘があらわれる 本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する 倦怠感、頭痛・頭重、薬物依存、離脱症状、精神症状、呼吸抑制 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれる (患者は少量の薬剤を服用しても効かないと判断したとき、一般的に「飲む量を増やせば効くはずだ」と考えて服用量を増量する傾向にあるが)過量投与は、傾眠、錯乱、協調運動障害、不明瞭言語を生じ、昏睡に至ることがある。また、呼吸抑制、無呼吸、痙 |
|--|

これらの内容は、患者の健康、生命に関わる重要な事項であるため、服用に際して予め知っておかなければならない。

(2) 患者の選択

これに対しては、添付文書の「使用上の注意」欄に記載している内容を患者用説明書に記載するようになると、副作用をおそれて本剤を服用しなくなる患者がふえる可能性があるとして、担当医師の立場から不眠治療の妨げになるという評価もあろう。

しかし、「医薬品・治療研究会」の調査によれば、抽象的な説明文よりも具体的で詳しい説明文を読んだ患者の方が医師の指示どおりに薬剤を服用するという結果が出ている。これは村崎氏が指摘する「不眠症者の病態に合わせて正しく用いれば」よいという考え方にも合致する。なかには副作用をおそれるあまりハルシオンの服用を拒み本剤を服用しないことによつて「ぐっすり睡眠」「すっきり目覚め」ができない患者もいるかもしれない。だが、それはあくまで患者自身が選択した結果である。

第3 まとめ

以上のとおり、ハルシオンには重篤な副作用があり投与には慎重にならねばならないこと、現状の患者用説明文書の説明が不十分で患者がその危険性を充分認識できないことが明らかであるから、直ちに患者用説明文書の記載内容を全面的に見直し、添付文書に記載されている「警告」や「使用上の注意」が患者に対して明確に伝わるように書き改め、その内容を周知徹底させるべきである。

【参考文献】

- ・IOM 報告書：「HALCION: An Independent Assessment of safety and efficacy Data」
(Institute of Medicine, 1997)
- ・「正しい治療と薬の情報」(医薬品・治療研究会) 1991年11号
- ・「くすりのチェックは命のチェック」4巻(2001年)

【別紙】

- ・添付文書(2001年1月改訂)