

ベクロニウムの薬物動態に関する意見書

池田 正行

長崎大学 医歯薬学総合研究科 創薬科学 教授

(独) 医薬品医療機器総合機構 専門委員

英国薬理学会 British Pharmacological Society 会員

厚生労働省 未承認薬・適応外薬検討会議 ワーキンググループ委員

目次

要約	1
はじめに	2
本事件における薬物動態に関する基本情報の欠如	2
山添証言の誤り	2
鑑定結果に基づいた投与量の計算	5
結語	5
参考資料	6
履歴・業績	7

要約

2000年10月31日の急変7日後の11月7日に採取した、A子さんの尿から検出されたベクロニウム(商品名マスキュラックス)の未変化体濃度20.8ng/mlは異常な高値であり、鑑定は誤りであるとの弁護側の主張に対し、山添 康氏は、2~4mgのベクロニウムがA子さんに投与されたと仮定し、20.8ng/mlは決して異常な値ではなく、鑑定は正しいと証言しました。ところが、山添氏の証言は、これまでに明らかになっている貴重なヒトの尿中排泄データも、ラットにおける尿中排泄データも、全て無視しています。ヒトでもラットでも、尿中排泄データは山添証言とは全く異なるのです。すなわち、ヒトのデータでは、ベクロニウムは投与後24時間以内に速やかに尿中に排泄されてしまい、7日後まで、尿中に20.8ng/mlもの高濃度で排出されることはありえない、つまり鑑定が誤りであることを示しています。辛うじてラットでは、7日後までの尿中排泄があるので、仮にA子さんがラットのように7日後まで尿中にベクロニウムが排泄されるような、非常に特殊な体質であったと仮定しても、最も少なく見積もっても、標準用量の10倍以上に相当する22.8mg以上もの、極めて大量のベクロニウムが投与されたことになってしまいます。しかし、このような大量投与は、投与量を2~4mgとした山添氏の証言と完全に矛盾します。

はじめに

私は、現在、長崎大学医歯薬学総合研究科創薬科学教授、独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員、及び厚生労働省 未承認薬・適応外薬検討会議ワーキンググループ委員として、薬物動態を含む医薬品の臨床試験データの評価に携わっています。

いわゆる仙台・筋弛緩剤点滴事件の犯人とされた守大助氏の弁護人であり代理人である阿部泰雄弁護士らより、A子さんの急変7日後となる11月7日に採取した尿から、ベクロニウム（商品名マスキュラックス）未変化体が20.8ng/mlもの高濃度で検出されたとする鑑定結果に対し、私は専門家としての判断を求められました。そこで、私は、この鑑定結果を正しいと証言した山添康氏の証言（平成13年（わ）第22号等 山添 康証人尋問調書）とベクロニウムの薬物動態に関する資料、北陵クリニックと仙台市立病院の診療録（カルテ）等を詳細に検討しました。その結果、山添氏のベクロニウム投与量の計算は、ベクロニウムの尿中排泄に関する科学論文を全く無視していること、その誤った計算により支持された鑑定結果も誤りであることが判明しました。

本事件における薬物動態に関する基本的情報の欠如

医薬品の副作用の判断では、原因薬剤を同定する時、どのくらいの量を、どのくらいの時間の間に投与したかという基本情報が必須です。この基本情報がなければ、副作用と思われる症状が本当にその医薬品によるものかどうかを判断できません。ところが山添氏は「ベクロニウムは、いったいつから投与が開始され、どのくらいの早さで、最終的に何ミリグラムが投与されたのか？」という根本的な疑問に対して、何ら回答を提示できませんでした。辛うじて、総投与量についてのみ、2~4mgと推定しているだけです（平成13年（わ）第22号等 山添 康証人尋問調書P23-25）。しかし、この計算値さえも、ベクロニウムの尿中排泄に関する科学論文を全く無視したものであり、完全な誤りであることを、以下に説明します。

山添証言の誤り

11月7日に採取したA子さんの尿から検出されたベクロニウムの未変化体濃度20.8ng/mlは異常な高値であり、極めて大量のベクロニウムが投与されたのでなければ、鑑定に誤りがあったとしか考えられないとの弁護側の主張に対し、山添氏は、2~4mgのベクロニウムがA子さんに投与されたとの、根拠のない仮定の下、20.8ng/mlは決して異常な値ではなく、鑑定は正しいと証言しています（平成13年（わ）第22号等 山添 康証人尋問調書P23-25）。ところが、山添氏のこの計算は、ベクロニウムの尿中排泄に関する科学論文を全く無視しています。尿中へのベクロニウム排泄を詳細に検討した従来の研究データは、山添氏の証言とは全く異なっています。

尿中へのベクロニウム排泄については、ラットを用いた実験ばかりでなく、ヒトでの検討もあります。ラットの実験（参考資料1、2）データは、投与後24時間以内で尿中総排

泄量の 83%が排泄されてしまい、以後はごく微量しか排泄されないことを示しています。さらに、ヒトのデータ（参考資料 3、4）では、24 時間以内に尿中総排泄量の全てが排泄されてしまうことがわかっています。2~4mg の投与で、7 日後に、20.8ng/ml もの高濃度のベクロニウム未変化体が尿中に排泄されことなどありえないのです。以下、詳しく実験データを検討すると、山添氏の誤りがさらに明らかになります。

下記のグラフと表は、参考資料 1、2 からの引用で、ラット尿中及び糞中へのベクロニウムの排泄経過を示しており、同じ実験データを、一方はグラフで、一方は数値で示したものです。グラフは縦軸に累積排泄量、横軸に時間経過を表します。尿中累積排泄量は 24 時間を過ぎてからはほとんど一定、つまり尿中への排泄がほとんどなくなっていることを示しています。表からは、最終的に 288 時間までに尿中には総投与量の 10.9%が排泄されますが、その 8 割以上にあたる 9.1%は、24 時間以内に排泄されることがわかります。つまり、グラフも表も、尿中には投与後早い時期にベクロニウムがほとんど排泄されてしまつて、時間が経つほど、排泄量は低下する。言い換えれば、投与後早い時期ほど高濃度で排泄され、時間が経てば経つほど、尿中のベクロニウム濃度は低下することを示しています。

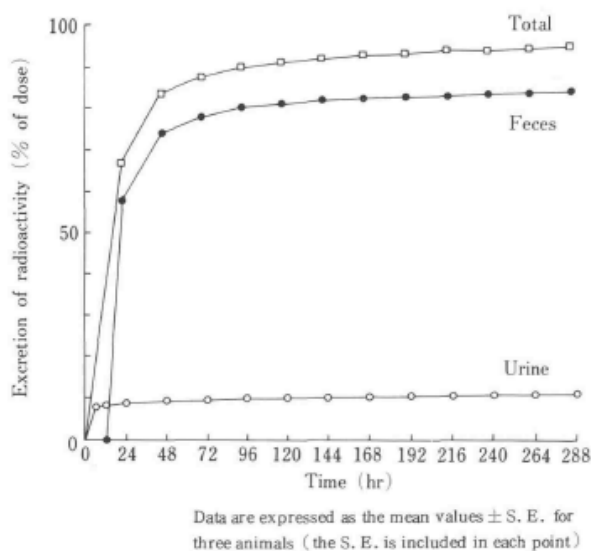


Fig. 3 Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after intravenous administration of ^{14}C -NC-45 to male rats (dose: 0.1 mg/kg)

グラフ、表ともに雄性ラットに対し、放射性同位元素を標識したベクロニウム 0.1mg/kg を投与後の排泄時間経過を示したものである。縦軸に累積排泄量(総投与量に対する割合: %)、横軸に時間経過 (単位: 時間) を示す。Total は総排泄量、Feces は糞中排泄量、Urine は尿中排泄量をそれぞれ示す。

表 (グラフと同じ実験データを数値で表した)

Time (hr)	Excretion of radioactivity (% of dose)		
	Urine	Feces	Total
0 - 6	8.1 ± 0.6	-	-
12	8.6 ± 0.4	0.1 ± 0.0	8.7 ± 0.4
24	9.1 ± 0.4	57.7 ± 8.6	66.8 ± 8.9
48	9.4 ± 0.3	74.2 ± 0.4	83.6 ± 0.8
72	9.6 ± 0.3	78.1 ± 0.9	87.7 ± 1.0
96	9.9 ± 0.3	80.3 ± 0.7	90.1 ± 0.5
120	10.1 ± 0.3	81.2 ± 0.8	91.3 ± 0.6
144	10.2 ± 0.3	81.9 ± 0.8	92.1 ± 0.6
168	10.4 ± 0.3	82.4 ± 0.8	92.8 ± 0.6
192	10.5 ± 0.3	82.8 ± 0.8	93.3 ± 0.5
216	10.6 ± 0.3	83.2 ± 0.8	93.8 ± 0.5
240	10.7 ± 0.3	83.6 ± 0.7	94.3 ± 0.5
264	10.8 ± 0.3	83.9 ± 0.7	94.7 ± 0.5
288	10.9 ± 0.3	84.2 ± 0.7	95.2 ± 0.4

ヒトの臨床データ（参考資料3、4）は、ラットの実験よりもさらに早い時期、すなわち、12時間以内にそのほとんどが排泄され、24時間以降は尿中にベクロニウムが検出できなくなることを示しています。なお、これは決して少量の投与例でのデータではなく、どの例でも標準投与量（0.08mg/kg）あるいはそれ以上が投与されていました。以上、ラットの実験からも、ヒトの臨床データからも、投与7日後に、20.8ng/mlもの高濃度で、尿中にベクロニウム未変化体が検出されることなどありえないと結論できます。

ところが、山添氏は、以上の極めて重要な資料の存在に気づかなかったので、2~4mgのベクロニウムが投与されたとの誤った仮定の下に、誤った計算を行い、鑑定結果が正しいと証言してしまいました。

では、もし、山添氏が証言するように、2~4mgのベクロニウムが投与されたとしたら、7日後の尿中ベクロニウムの濃度はどうなっていたでしょうか？データに基づき、検討してみましよう。といっても、ヒトの臨床データでは、そもそも7日後どころか、24時間以降は尿中には排泄されないのですから、山添氏の証言は全く成り立ちません。

以下は極めて異常な仮定であり、科学的には適切ではありませんが、百歩譲って、仮にA子さんのベクロニウム排泄がラット並に長引いたとしても、山添氏の証言は全く成り立ちません。

ラットのデータを示す表からは、投与後 48 時間までの尿中に投与量の 9.4%が、投与後 288 時間までに尿中に投与量の 10.9%が排出されたとあります。つまり、投与後 48 時間から 288 時間までの 240 時間、つまり 10 日間の間では、投与量のわずか $10.9-9.4=1.5\%$ 、1 日あたりにすると 0.15%しか排泄されていません。

以上から、もし山添氏の証言する上限の 4mg が投与された時、7 日目の尿中のベクロニウム濃度はどうなるかを計算し直してみます。 $4\text{mg}=4000\mu\text{g}$ です。その 0.15%は $6\mu\text{g}=6000\text{ng}$ です。7 日目の尿量は 1645ml ですから、尿中のベクロニウム濃度は $6000\div 1645=3.65\text{ng/ml}$ 、つまり鑑定結果の 20.8 ng/ml の 17.5%の濃度にしかありません。同様にして 2mg が投与されたとすれば、鑑定結果の 20.8 ng/ml の 1 割にも満たない濃度にしかならないのです。

鑑定結果に基づいた投与量の計算

では、敢えて鑑定結果が正しかったと仮定して、投与量を推定し直してみましょう。といっても、ヒトのデータでは投与 7 日後では、尿中にはベクロニウムは検出できないわけですから、鑑定結果は誤りとしか結論できません。具体的な数値を算出するために、やはりここでも、投与 7 日目でもごくわずかながら尿中にベクロニウムが排泄されている、ラットのデータを用いて、敢えて投与推定値を試算してみます。

グラフと表からは、投与後 48 時間までの尿中に投与量の 9.4%が、投与後 288 時間までに尿中に投与量の 10.9%が排出されたとあります。すなわち、投与後 48 時間から 288 時間までの 240 時間、つまり 10 日間の間では、 $10.9\%-9.4\%=1.5\%$ 、1 日あたりにすると 0.15%が排泄されていることとなります。A 子さんの 7 日目の尿量は 1645ml ですから、この 1 日で排泄された量のベクロニウムは $20.8\times 1645=34216\text{ng}=34.2\mu\text{g}$ です。ラットのデータに従えば、これは投与されたベクロニウムの 0.15%にあたりますから、そこから逆算すると投与されたベクロニウムは $34.2\mu\text{g}\div 0.15\times 100=22.8\text{mg}$ です。この量は A 子さんの体重から換算した通常用量の 2.27mg の 10 倍にあたります。(平成 12 年 9 月 13 日付の診療録に記載された体重 28.4kg に標準用量の 0.08mg/kg から積算)。これは山添氏の証言にある 2~4mg とは全くかけ離れた値です。

結語

山添氏は、2~4mg のベクロニウムが A 子さんに投与されたと仮定し、20.8ng/ml は決して異常な値ではなく鑑定は正しいと、誤った結論を証言しました。しかし、これまでに判明しているラットの実験からも、ヒトの臨床データからも、投与 7 日後に、20.8ng/ml もの高濃度で、尿中にベクロニウム未変化体が検出されることはあり得ないことが判明しました。山添氏の証言の誤りは、ベクロニウムの尿中排泄に関する科学論文を全く無視してしまったことにあります。このような見落としがなければ、山添氏も 20.8ng/ml は誤りであると結論できていたのに、非常に残念です。

参考資料

1. 江角凱夫, 三次孝一, 郡司 忍, 島崎純二, 岡田みのり, 横島徹熹。NC-45 の体内動態に関する研究。ラットにおける分布, 排泄および代謝。基礎と臨床 1986;20(4):2387-2398.
2. 実験報告書。NC-45 の代謝試験。第一化学薬品株式会社 東海研究所。
3. ベクロニウムの臨床的薬物動態。オルガノン社内資料。Bencini A, Scaf AHJ, Sohn YJ, Kersten U, Agoston S. Clinical pharmacokinetics of vecuronium.
4. ヒトにおける Org NC 45 とその主要代謝産物と考えられる物質について: 血漿 (定性的) と尿 (定量的) の分析。オルガノン社内資料。van der Veen F, de Jongn GD. Org NC 45 and potential metabolites in men: plasma (qualitative) and urine (quantitative) analyses.

履歴・業績

学歴

昭和 57 年 東京医科歯科大学医学部卒

昭和 63 年 東京医科歯科大学大学院医学研究科 博士課程修了（神経内科学）

職歴

昭和 57 年 東京医科歯科大学医学部附属病院にて内科研修

昭和 59 年 関東通信病院神経内科

昭和 61 年 国立精神神経センター神経研究所

昭和 63 年 旭中央病院神経内科 医長

平成 2 年 英国 Glasgow 大学 Wellcome 研究所 Research Fellow

平成 4 年 東京医科歯科大学大学院細胞機能制御学講座助手

平成 5 年 重症心身障害児施設埼玉県立コロニー嵐山郷 医長

平成 11 年 国立犀潟病院臨床研究部生化学室長

平成 15 年 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター主任審査官

平成 16 年 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査役

平成 19 年 知的障害児施設 国立秩父学園 医長

平成 20 年 長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授

専門分野 臨床薬理学 神経内科学 医薬品評価学

専門医 アメリカ内科学会認定医 Member of American College of Physicians

日本内科学会認定 総合内科専門医、日本神経学会認定 神経内科専門医

賞 罰 平成 14 年 5 月 第 26 回 国際内科学会 優秀演題

著書・論文

医学文献ユーザーズガイド 根拠に基づく診療のマニュアル 凸版メディア 2010

向精神薬適応拡大の現況と今後の課題。臨床精神薬理 2010;13:283-288

Japan lags behind the UK in neurological drug approvals. Br J Clin Pharmacol 2011;71:473-475

他 臨床薬理学に関する論文多数

所属学会 アメリカ内科学会 American College of Physicians, 英国薬理学会 British

Pharmacological Society, 日本内科学会, 日本神経学会、日本臨床薬理学会, 日本家庭医療学会

審議会委員等

平成 20 年～独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員

平成22年～厚生労働省 未承認薬・適応外薬検討会議 ワーキンググループ委員