

して不開示決定がなされた。同年 8 月 1 日、不開示の取り消しを求める訴訟を起こしたが、それでも開示が実現しなかった。民事裁判の過程で、2005 年 3 月に動物実験結果が突然メーカーのホームページ上で開示され、有害事象症例カードは、2008 年になってようやく開示された。この間、実に 5 年以上の年月を要している。

タミフルについては、追加動物実験結果で因果関係を示唆する所見は得られなかったとする報告がなされ、厚生労働省のワーキンググループでもそれを了承したとされたため、その根拠データの開示を情報公開法に基づいて請求し、開示決定がなされたものの、関係者（関係企業）からの異議申し立てにより今日に至るも情報開示は実現していない。図は、特別のルートで入手できた情報により作成したものであり、正規のルートでは未だ入手できていない。

以上のように、必要な情報が、必要なタイミングで入手しがたいため、因果関係の議論の進展に極めて重大な支障をきたしている。

害反応であるものを「因果関係なし」と否定する、この仕組みは、動物実験（毒性試験）や薬理試験、臨床試験、市販後調査まで、どの分野にも広がっている。

死亡や重大な害反応との因果関係を全て否定することができるこの論理は、早期に中止すべき重大な反応を治験医が見逃した場合でも、それを否定することを可能にし、当該企業にとっても、害を過小評価することができ（安全性を過大評価でき）、厚労省も容易に承認を与えることができることになり、関係者の利害は一致する。

こうして、すべての重大な害反応を「害反応でない」とすることができるのである。厚労省が、「薬害ではない」として被害が拡大した「従来の薬害のパターン」がそのまま引き継がれている。

この論理が続けられる限り薬害はなくなる。したがって、「害反応の否定」ができる仕組みを徹底的に解明し、そのような安易な「因果関係の否定」ができない仕組みを考え、設けることが、薬害防止の最重要課題であると考えられる。

3. 薬害の定義

ここで、「薬害」とは何を指すかについて、以下のように定義する。

- 国、企業、学者が、ある薬剤と被害との因果関係を適切に認識し、かつ、適切な情報の提供や回収など適切な措置をしていれば、防ぎえたはずの被害が、
- 利益に比して許容限度を超える規模で生じ、
- しかも、被害が正当に救済されない状態

（浜六郎ほか、薬剤疫学 2006、suppl50-51 を修正）

4. 因果関係が認められた薬害例

当初は因果関係が認められず、薬害が拡大したが、その後因果関係が認められ、裁判などを通じて、多くの場合、国が薬害の発生、拡大について責任を認めた薬害を次に示す。

(1) サリドマイド

東京のある病院で、サリドマイドを妊娠初期に服用した母親から生まれた子 2 人に

連続して四肢奇形があったため、3人目を心配して X 線撮影をしたところ、先天異常を認めたために人工流産させた。その産科病院では以後使用を中止したが、その結果を公表しなかった。これは、ドイツでレント博士がサリドマイドと胎芽症との関係を指摘する前のことであった。

また、ドイツでレント博士がサリドマイドとの関連に気付くきっかけは、母親の疑問からであったとされている。その疑問から症例対照研究が実施され関連が指摘されたものである。

(2) スモン

欧州では、1人の小児例からキノホルム剤中毒が疑われた。服用後、尿中にキノホルムの排泄を確認して吸収されることを証明した。一方、日本では、認定患者だけで1万人に達するまで、発生が持続した。因果関係判明後に実施した調査では、キノホルム非服用者からのスモン発症は0人であったが、キノホルム服用者からは40%以上が発症していた。これほど高頻度の発症があつて薬剤との関連が見抜けないという害反応検出力の低さは、頻度はやや異なるが、基本的には、最近でも同様である。

たとえば、成分輸血による輸血後肝炎の多発、ベロテックエロゾルによる心臓死、イレッサによる肺虚脱、タミフルによる突然死・異常行動死などである。

(3) 注射-筋短縮症

・整形外科医にとって注射後の筋短縮症は常識であったが、小児科医・一般内科医への情報がなく、被害が拡大した。

(4) 薬害 HIV:

- ・安部英氏は、82年中に非加熱製剤使用患者の AIDS 発症を確信。1例で AIDS を診断していたが、これを厚生省研究班は否定した。その後メーカーからの資金供与(利益相反)あり、2年以上規制がなされなかった。
- ・83年1月 NEJM 誌に、非加熱製剤の危険性を示す確実な調査結果があつたが、これと同様の調査が日本ではなされず、教訓が生かされなかった。

(5) ソリブジン:

- ・動物実験からも、他薬剤の臨床試験からも、ソリブジンがフルオロウラシル系抗癌剤の毒性を10倍以上増強させるとの予測は可能であった。臨床試験で死亡例が3人あつたにもかかわらず、関連不明とされ、実質的に因果関係が否定された形となり、添付文書に死亡例が記載されなかった。
- ・現在も同様の不完全な添付文書は多い(冒頭の症例参照)。
- ・厚生省の対応はむしろ遅すぎたといえる。

(6) 薬害肝炎:

- ・輸血製剤による輸血後肝炎(非 A 非 B 肝炎)から、分画製剤であるフィブリノゲンによる肝炎罹患の危険は当然予想可能であり、早期から指摘されていた。
- ・産科出血に無効であることも明瞭であった。
- ・しかし、利益相反のある権威者の「効く」との印象で多数に使用された。

(7) CJD :

- ・動物のスクレーパー、成長ホルモンによる CJD から、米国では1例で規制した。
- ・日本でも規制は可能であった。

5. 現在も国が因果関係を認めていない薬害

(1) NSAIDs 脳症・多臓器不全

- ・水痘治癒遅延傾向に気づいた小児科医が動物実験で死亡増を確認。
- ・NSAIDs による死亡率や心筋炎増悪を確認した動物実験結果で、欧米では、ウイルス性心筋炎に NSAIDs は禁忌と考えられている。
- ・日本では、多数の擬似症例対照研究で感染後脳症（特に重症例で）と NSAIDs と関連を示すデータがあり、症例対照研究でも死亡脳症と関連があった（オッズ比 47 で有意）。これを、厚生労働省研究班では「関連が証明されない」と報告した。その論理は、医学雑誌の論文にもならない低レベルのものである。
- ・一連の研究結果でも、NSAIDs は単に「インフルエンザ脳症罹患後に重症化させる」とし、脳症発症への関与については、否定している。
- ・その結果、規制はあいまいで、未だに因果関係は認められていない。

問題点・改善点 :

- 1) きちんとした薬剤疫学的研究の欠如
- 2) 厚生労働省研究班の研究手法、データ解析方法の間違い
- 3) 研究結果の学術誌への掲載ができていない

(2) ベロテック突然死

- ・ベロテックを自分に使用したニュージーランド (NZ) の小児科医が、強い動悸を覚え毒性を疑い、症例対照研究実施、2回の症例対照研究で関連証明し、NZ での規制に貢献した。
- ・カナダの疫学調査でも関連が証明された。
- ・動物実験からも、心毒性が強く、心筋障害、突然死と用量・反応関係が明瞭であった。
- ・日本：症例シリーズの検討では、喘息死ではなく、アダムス・ストークス症候群による心臓死。日本においても疫学的に関連がある。
- ・これを裏付ける動物実験あり（同効薬剤は低酸素状態で徐脈から心停止させる）。
- ・にもかかわらず、利益相反のある権威者の主張のため、因果関係は一般化せず、販売が継続されている。
- ・新たに心毒性のあるセレベント（サルメテロール）が発作予防目的で長期連用が承認され、薬害の拡大の可能性が憂慮される。
- ・ベロテックの毒性試験データからは心毒性が明らかであり、サルメテロールの毒性試験データ、薬理作用データからは、心毒性が強く疑われるが、申請資料概要には重要なデータが記載されていない。
- ・これらのデータが事前開示されれば、第三者は強く批判することができる。

問題点・改善点

- 1) 開示データの組織的監視
- 2) 薬剤疫学的研究、とくに適切な症例対照研究
- 3) 申請資料概要への適切な情報の記載
- 4) 承認前の情報公開

(3) 薬害イレッサ

- ・動物実験前に EGFR 欠損マウスが肺虚脱により死亡していた。毒性試験では健康な若いイヌが 10 日目で肺虚脱により死亡（屠殺）。臨床試験早期に肺虚脱や急性呼吸窮迫症候群による死亡があり。II 相試験では、服用当日から低酸素血症を起こして 3 日目に死亡した例など電撃的な肺虚脱による死亡例があり、肺毒性については十分予測可だった。しかし、動物実験の肺毒性所見情報をメーカーは治験医に提供せず、隠した。
- ・そのこともあり、治験医は電撃的な肺虚脱さえも見抜けず、がんの進行を死因としてしまい、その後、90 数%の有害事象死亡例との因果関係が「完全否定」された。
- ・薬剤に対するごく普通の判断力のある医師なら見抜けるはずの、こうした動物実験の所見を、国の審査では見抜けず、承認申請概要にも記載されなかった。
- ・そればかりか、その部分の開示請求を国が却下した（その後、民事裁判進行の過程でマスメディアの批判を察知しメーカーが開示）。したがって、動物実験の肺毒性の結果や、治験において生じた「因果関係のある多数の肺傷害例」が「因果関係なし」とされているのを、意図的に見逃していた可能性さえある。
- ・利益相反のある治験医（臨床医）は、承認後その情報を提供されても、なお肺毒性はないと主張し、因果関係の認知、メーカーや国の責任の認識の障害となっている。

問題点・改善点

- 1) 本来否定してはならない関連が、治験医の判断で勝手に「否定」できている。
- 2) 中止に至った有害事象、重篤な有害事象はすべて関連の可能性あるものとの認識に改める。
- 3) 動物実験データも同様。死亡例は全例、因果関係否定できないものとして、その死亡に至る原因病変は毒性所見とする。
- 4) それらデータは次の試験段階に進む際の重要所見として、規制当局および、監視組織の審査を受けるようにすべきである。
- 5) 承認前の情報公開が必須である。

(4) プロトピック発がん

- ・成人用プロトピック軟膏の、がん原性試験のデータを、小児用プロトピック軟膏の薬事分科会の最終審議の前に入手できた（それも本来インターネットで開示されているべきものが開示されず、メーカーからも直接提供がなく、間接的ルートでようやく入手できたものだが）。
- ・そのデータを詳細に検討したところ、血中濃度の上昇に伴って確実に発がんしていた。
- ・しかし、それまでの実質審議を担当した部会の審議では発がん性の認識はほとんど

なかった。

- ・NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）からの要望が薬事分科会で実質審議がなされ、小児用のプロトピック軟膏承認前に「発がん可能性に関する説明」の義務化など4点の規制がなされた。
- ・この影響もあり、規制が日本より2年遅れた米国に比較して、使用量は人口換算で、10分の1以下にと留まっている（米国では、警告が遅れたことで裁判が多数進行中である）。
- ・また、成人用プロトピック軟膏も同様の規制となり、使用が強く制限された状態が続いている（米国の黒枠警告より2年早かった）
- ・実際に日本でも、がんを発症した例があるが、個々の発症例の因果関係は否定されたままである。
- ・しかし、この例は、承認前のデータ開示がいかに重要であるか、動物実験の結果がヒトに対する害反応の予測がいかに重要であるかを如実に示している。

小児用プロトピック軟膏のこの例は、承認前に入手できたデータにより監視が成功したまれな例である。この教訓は、最大限生かされなければならない。

イレッサでも同様である。臨床試験段階で、動物実験データが公開され、初期 I/II 相試験の急性呼吸窮迫症候群や肺炎による死亡例のケースカードが開示されていたならば、プロトピック軟膏のがん原性試験のデータと同様、肺虚脱に関して警告をすることが可能であったと考える。そうすれば、正式承認の前に害を指摘することが可能となり大きな薬害を防止できていた可能性が高い。

問題点・改善点

- 1) 承認前の情報公開がとりわけ重要
- 2) それら開示データの組織的監視
- 3) 動物実験で認められた毒性が人で認められた場合には、とりあえずそれは関連が否定できない例（つまり「害反応」）として扱うべきである。
- 4) そのうえで、薬剤疫学的研究（コホート研究と症例対照研究）が重要

(5) タミフル脳症

- ・小児用の発売前から、離乳前の動物が呼吸抑制から突然死。予測は十分可能であった。
- ・予防使用でも統合失調症など重大な精神障害が有意に増加した。
- ・発売後も睡眠中突然死が多発し、関連は明瞭である。
- ・しかし、厚労省研究班は意図的操作で関連を否定。小児科関連学会の大勢は因果関係否定を継続中（ただし、重大な間違いに気付きつつあるかもしれない）。
- ・被害救済制度の認定は、未知の害に関しては全く無力であることが判明した：
#添付文書の記載に照らして、関連ありなしを決しているのので、添付文書に「副作用」として記載がなければ絶対に認定されない構造がある。
#添付文書に記載されていても、無事故の生存者は認定されるが、後遺症例や死亡例は認定されない。

#被害が救済されていないので、まさしく「薬害」である。

問題点・改善点

- 1) 本来否定してはならない関連が、治験医の判断で勝手に「否定」できている。
- 2) 研究班の研究が極めて問題⇒研究班会議、ワーキンググループの公開が必要。
- 3) 動物実験データの開示が不適切。
- 4) 動物実験における死亡例は全例、因果関係否定できないものとして、その死亡に至る原因病変は毒性所見とするべきである。
- 5) 動物で認められたもの似た病変、症状がヒトに出現すれば、因果関係が否定できないものとして扱うべきである。
- 6) 承認前の情報公開が必須。

(6) 皮膚炎重症化とステロイド薬害

- ・ステロイド長期使用の害は、動物実験、ランダム化比較試験（RCT）などで十分因果関係は認められるが、日本皮膚科学会の大勢は因果関係を否定している。
- ・ガイドラインの害の1例でもある。

(7) コレステロール低下剤

- ・多数のコホート調査から、総コレステロール値が220～260mg/dL程度の方が最も健康で長生きである。
- ・ところが、これらの人は、現在の基準では高脂血症（脂質異常症）という病人にされ、薬剤使用の対象となっている。
- ・そのため、これらコレステロール低下剤が使用された人たちの健康への悪影響、死亡増、癌増加が予想されている。
- ・動物実験、症例対照研究でニューロパシーは確実であり、添付文書にもニューロパシーが記載され、確立した害反応となっている。
- ・ところが、2年間コレステロール低下剤を服用して、不可逆的なニューロパシーを生じた人が被害救済制度に申請しても認定されず、不服審査でも認められず、医薬品医療機器総合機構（国）を相手に提訴した。裁判の過程で、医学界の大勢は因果関係否定を継続し、国側の学者は因果関係否定の意見書を書いた。ところが、1審判決では完全に国が敗訴。この判決を不服として国は控訴し、いまだに因果関係を争っている。

(8) 降圧剤の害

- ・複数のコホート調査および複数のランダム化比較試験の結果から、降圧剤、特にカルシウム拮抗剤の健康への害、癌の増加が予測できる。
- ・しかし、利益相反のある医学界の大勢は因果関係を否定し続け、高血圧治療ガイドラインで降圧剤使用の基準血圧値が引き下げられ続けている。

(9) 抗リウマチ用免疫抑制剤、TNF阻害剤

- ・全数調査が市販後義務付けられているが、発がんが疑われるにもかかわらず、追跡

調査期間はわずか24週間である。

- ・発がんし、死亡するまでにはさらに長期間必要であり、適切な追跡期間が設定されなければならない。

6. 害を過小評価するためのその他の手法

上記のように、個々の例について、因果関係を否定する方法の他、非臨床試験でも、臨床試験、疫学的手法でも、害を少なく見せる方法、因果関係を否定する方法が種々工夫されている。

1) 非臨床試験で毒性を低く見せる方法

- a) 薬理作用は効果が出やすい動物を使い、毒性は、薬理効果が出にくい動物を用いる。
- b) 毒性が出たら、用量を下げる。
- c) 死亡したら、別の動物を取り替えて、最初の動物は死んだ扱いにしない。
- d) 依存性試験で、その薬剤には拮抗しない薬剤を投与して、禁断症状は出なかったとする。
など

2) 臨床試験

- a) 効力を過大評価する方法と表裏一体であるが、まず、エンドポイントとして効力が出やすく、害が目立たないものを選ぶ：総死亡でなく、腫瘍縮小率（一般に「奏効率」と称されているもの）や、疾患罹患率を選ぶ。
- b) 期間限定：本当の害である、発がんや総死亡増加の現われない短期間だけ追跡する（アトピー皮膚炎への外用ステロイドやプロトピック軟膏：リウマチへの免疫抑制剤、TNF阻害剤など：もとの疾患の悪化や発がんを捕らえ難い）。
- c) 都合のよい複合エンドポイントを選び、不都合が予想されるものはエンドポイントから外す（アクトス：心不全や骨折、がん、などを外す）。
など

3) 疫学調査で、本当は関連があるのに関連が無いように見せるためには、

- a) 最も重要な関連がある部分を、関連が出ない部分を加えることで有意差を無くす（タミフルは初日昼に特に異常行動が出やすいが、全体を加える。あるいは、死亡脳症は非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）との関連が有意だが、軽症例を加えることで有意差がなくなる）。
- b) 期間を外す（タミフルは服用7日目以降に肺炎が多発するが、服用から7日目までの肺炎しか調査しない）
- c) クラス効果(害)があるため、まとめて集計すると有意差が出るのだが、個々の薬剤で集計して有意の差がないとする（NSAIDsを個々に集計）。
- d) 極めつけは、介入群に発症したイベントを、非介入群に移動させる（タミフルの調査に関する廣田班解析：これは、当初からNPO 法人医薬ビジランスセンタ

ー（薬のチェック）で批判したが、2008年12月の日本臨床薬理学会のシンポジウムで、筆者を含む3人のシンポジストと2人の司会者、そして多数の参加者からも強く批判された。

4) 用語について

- a) adverse reaction (害反応) を 副作用
 - b) 「危険情報」、ないしは「害情報」を「安全性情報」という
 - c) 「合併症」「害反応」を「偶発症」という
 - d) 「禁断症状」あるいは「離脱症状」を「退薬症状」という
- など、これらはいずれも、薬剤による害の過少イメージにつながる

7. 効力を過大評価するための方法

薬害を招く原因のもう一つが、効力を過大に評価する方法である。詳しくは述べないが、その代表例を以下に示す。

1) 患者の利益ではなく、証明しやすい好都合なエンドポイントを選ぶ

例：寿命の延長（死亡率低下）でなく、臓器別死亡率低下、罹患率低下、代替エンドポイント（腫瘍縮小率、血圧低下、血糖値低下など）、主観的評価法（全般改善度）などとする。

- 2) 上記のエンドポイントの選択により、本来介入の不要な健康な人を病人として扱い薬剤使用の対象とする。
- 3) プラセボ対照でなければならないのにプラセボ対照としない。
- 4) 適切な標準療法（薬剤）を対照とした比較試験でなければならないのに、対照群に適切な標準療法（薬剤）が選ばれていない。
- 5) 優越性試験でなければならないのに、非劣性試験あるいは非劣性試験ともなっていない。
- 6) 長期の追跡ではじめて真の効力が判定できるのに、観察期間が短い。
- 7) 害反応による症状改善を、効果の判定に入れている（タミフルによる解熱など）
- 8) 健康なために介入群に入った人と、不健康なために非介入群に入った人をあたかも比較が可能であるかのように、無調整で比較する（インフルエンザ・ワクチンの比較のほとんどがこの方法による）

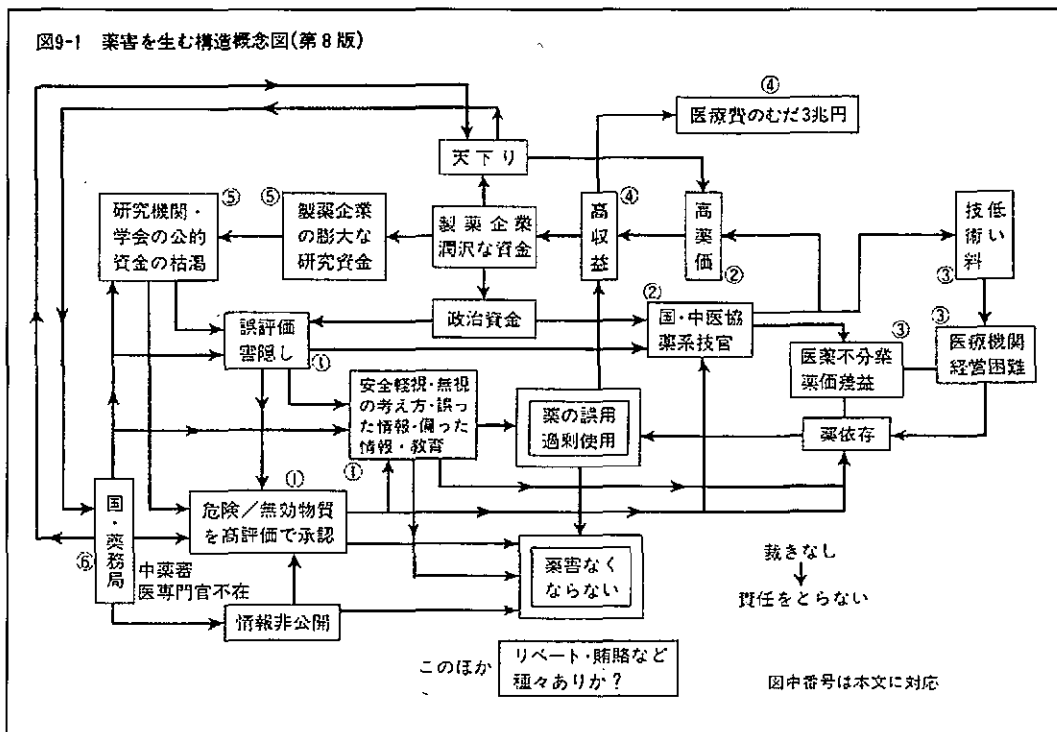
9) 用語について

- a) investigational products（試験物または試験製剤）ではなく「治験薬」と呼んで、あたかも承認された薬剤のごとく扱っている。
 - b) 「●●剤」ではなく、「●●薬」といって。あたかも評価が確立した「よい薬」のイメージとなる。
 - c) 「反応率」「腫瘍縮小率」ではなく、「奏効率」を用いている。抗がん剤は、延命効果が認められて初めて有効といえるのに、すこし反応しただけで「有効」との誤ったイメージが持たれる。
- これらの用語をきちんと整備すべきである。

8. 薬害を生む構造

薬害を生む構造は以下のようにまとめられる。

- ① 誤った評価（効力と安全性の過大評価）と害隠し—無効／危険な物質を、謝った高い評価で承認される。
- ② 誤った評価を根拠に高薬価が付けられ、宣伝され、新薬シフトを生む
- ③ 相対的に低い技術料と医業経営危機
- ④ 医療費の無駄遣い（5兆円）が、企業の利益を生む
- ⑤ 製薬企業の潤沢な資金（研究費）と貧弱な公的資金（研究費）—研究者が公衆の利益に反する判断に傾斜⇒(1)に戻る（効力と安全性の過大評価と害隠し）
- ⑥ 製薬企業の潤沢な資金による影響は、医薬食品局、医薬品医療機器総合機構、審議会（薬事分科会、部会、調査会、ワーキンググループ、研究班を含む）にもおよぶ。
- ⑦ 上記の流れに異論のある者が排除され、適切な監視装置が欠落している。



浜六郎著『薬害はなぜなくなるらないか』（日本評論社）1996年より

現在は、上図のうち、⑥：「薬務局」が「医薬食品局」に、「中薬審」が「薬食審、薬事分科会等」に、また、④の医療費の無駄は、約5兆円（総薬剤費10兆円の半分として）となっている。他の点に基本的な違いはない。むしろ、①誤評価、害隠しが顕著となり、より危険、無効なものが高薬価で承認され多用されるようになってきている。研究者と企業の研究費とのつながりはますます強化されている。また、この薬害を生む構造に対する監視組織がない点は強調されなければならない。