



戦後の薬害事件の概要と教訓

土 井 脩

(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan

2019. 01. 01

(レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会・薬害教育)

研修用教材としてまとめたものであり、公式見解などをまとめたものではありません。理解を助けるため、説明の簡略化、現象の単純化などを行っています。記録を目的としたものではありません。

医薬品等が関係した過去の主な薬害事件①

- ジフテリア予防接種禍事件(1948年頃)
- ペニシリンによるショック死事件(1956年頃)
- サリドマイドによる四肢欠損等の障害(サリドマイド事件)(1962年頃)
- アンプル入り風邪薬によるショック死事件(1965年頃)
- ストレプトマイシン等の抗生物質による聴力障害(1967年頃)
- クロラムフェニコールによる再生不良性貧血(1968年頃)
- クロロキンによる網膜症事件(クロロキン事件)(1969年頃)
- キノホルムによる亜急性脊髄視神経症(スモン事件)(1970年頃)
- 予防接種事故(種痘禍事件)(1970年頃)
- 筋肉注射液による大腿四頭筋拘縮症(1973年頃)
- 予防接種事故(三種混合(DPT)ワクチン)(1975年頃)
- 保育器に収容時の酸素供給による未熟児網膜症(1975年頃)

(注：因果関係が明らかでないもの、不適正使用が原因であるもの等を含む)

医薬品等が関係した過去の主な薬害事件②

- ダイアライザーによる眼障害(1982年頃)
- 血液製剤(血液凝固因子製剤)によるHIV感染(エイズ事件)(1983年頃)
- 血液製剤(フィブリノゲン製剤)によるHCV感染(C型肝炎事件)(1987年頃)
- 陣痛促進剤による子宮破裂・胎児仮死(1988年頃)
- MMRワクチンによる無菌性髄膜炎(MMR事件)(1992年頃)
- ソリブジンとフルオロウラシル系抗がん剤併用による骨髄抑制(ソリブジン事件)(1993年頃)
- イリノテカン塩酸塩による骨髄抑制・下痢(1994年頃)
- ヒト乾燥硬膜によるプリオン感染(CJD事件)(1997年頃)
- ウシ心嚢膜による抗酸菌様感染(2000年頃)
- トログリタゾンによる肝障害(2000年頃)(米国)
- ゲフィチニブによる間質性肺炎(イレッサ事件)(2002年頃)

(注：因果関係が明らかでないもの、不適正使用が原因であるもの等を含む)

ジフテリア予防接種禍事件

ジフテリアとは

- ジフテリア菌の感染によって生じる上気道粘膜疾患で眼瞼結膜・中耳・陰部・皮膚などが侵されることもある
- 感染、増殖した菌から産生された毒素により、昏睡や心筋炎などの全身症状がおこると死亡する危険性が高くなり、致死率は平均5－10%とされている
- わが国では、ジフテリア患者数は、**1945年**には約8万6千人(その約10%が死亡)だったが、トキソイドワクチンの接種により患者は激減し、年間数例が散発的に報告されるだけになった
- ジフテリアを含む三種混合ワクチン(ジフテリア・百日咳・破傷風:DPT)接種は世界各国で実施されており、その普及とともに各国においてジフテリアの発生数は激減している

(国立感染症研究所ホームページより)

ジフテリア予防接種禍事件の経緯 ①

(経緯)

- **1946年**2月 第二次世界大戦終戦直後に、GHQ(連合国軍最高司令官総司令部)が感染症対策の一つとして、覚書「ジフテリア予防接種に関する件」を発表、それを受けて、予防接種が任意で全国的に実施された
- **1948年**6月 予防接種法が成立し、罰則付きで、予防接種を受けることが法的に義務づけられた
- 同年 10月、11月 京都において全国に先駆けて予防接種実施、延べ約10万人に接種
- 予防接種を受けた子供に、腕が紫色に腫れ上がり発熱、麻痺などで、続々と入院が発生、674人が発病、うち68人が死亡、生存した被害者のうち538人に後遺症を残すなどの大きな被害を与えた。
- 被害が発生したのは、特定の日によりられた特定のロットに限られていたことが判明

ジフテリア予防接種禍事件の経緯 ②

(経緯)

- 同様の被害は、同一ロットが接種された島根でも発生、324人が副作用の被害にあって、16人が死亡した
- 京都と島根で、合計84名の死者と862名の重症者を出した、世界最大の予防接種禍といわれている
- ジフテリア予防接種禍事件は戦後初めての薬害事件とも位置付けられている
- **1950年** 京都府衛生部は、「京都ジフテリア予防接種禍記録」を作成し、被害状況などを記録
- 特定のロット番号のワクチンで被害が発生していたが、被害が出たのは一部の子供に限られていた
- 原因としては、予防接種時の感染や、ワクチンの汚染、ワクチン成分に対する特異反応などが疑われるが、ワクチンそのものが原因であることがなかなか判明しなかった
- ジフテリアのワクチンは、ジフテリア菌が産生する毒素(ジフテリアトキシン)を精製した後、ホルマリンで無毒化したもので、トキシイドと呼ばれる

ジフテリア予防接種禍事件の原因

(経緯)

- ジフテリア毒素の無毒化工程に問題があった
- ワクチンの製造基準上は、20リットルの容器(コルベン)で製造し、無毒化して1ロットとすべきものを、製造業者は5リットルの容器を4本使い、別々に製造し無毒化したにもかかわらず、混合することなく同じロット番号で最終製品としていた
- 一部の容器にホルマリンが注入されなかったか、注入量が不足していたため、無毒化されることなく製品化された
- さらには、検定におけるサンプルの抜き取りに問題があり、国家検定においても無毒化されていないワクチンを発見できず、大きな被害につながった
- 検定用のサンプルがランダムに抜き取られることなく、特定の部分からのみ抜き取られた可能性が高い

ジフテリア予防接種禍事件の教訓

(原因)

- ・ 製造段階において、複数(4本)の容器でジフテリアトキシンをホルマリンにより無毒化したにもかかわらず、各々を別ロットとすべきものを、均一ではないにもかかわらず同一ロットとして扱った
- ・ 一部の容器にはホルマリンが注入されなかったか、あるいは注入量が不足していたため無毒化が不十分であった
- ・ 国家検定のための抜き取りにおいても、これらの製品からランダムに抜き取りを行うべきものを、特定の部分からだけ抜き取りが行ったか、あるいは製造業者が別に用意した製品を検定に用いた
- ・ 無毒化不十分の製品は検出されず、検定結果はすべて合格であった

(教訓)

- ・ 生物学的製剤であるワクチンの製造管理・品質管理に欠陥があった
- ・ 品質確保の最後の関門であるべき国家検定制度が形骸化していた

ペニシリンショック死事件

ペニシリンによるショック死事件

(経緯)

- **1956年**5月 東大法学部教授が、歯科治療における抜歯後の化膿止めの目的でペニシリンを注射、その直後に胸苦しさを訴え、そのまま意識不明、死亡
- 被害者の社会的地位が高かったため、マスコミが大々的に報道、ペニシリンショックが国民に知られる
- **1953年から1957年**の間に、1, 276名がショック発現、うち124名が死亡

(背景)

- ペニシリンは戦後の感染症対策に多大の貢献
- 従来死に至った多くの病気の治療が可能となり、医師や国民に有効で安全な薬として親しまれていた
- **1956年**のペニシリン・ショック死事件は、ペニシリンの有効性にのみ眼を奪われていた国民や医療関係者を反ペニシリンに一変させ、使用中止や他の抗生物質製剤への切り換えをまねき、ペニシリンの消費量は激減した

ペニシリンによるショック死事件の教訓 ①

(対策)

- 厚生省は注意喚起の通知
 - ①患者の過去の副作用、アレルギー疾患の既往歴の有無についての問診の実施
 - ②問診の結果、ペニシリン副作用の恐れがある場合は、他の治療法を選択

(教訓)

- 米国ではペニシリン・アレルギーについて早くから医師に警告、ショックに備えて強心剤、副腎皮質ホルモン剤、酸素吸入等の応急措置の用意を要求していた
- 我が国でも、**1951年**頃より、ペニシリン・アレルギーの研究がなされて、発表・警告されていたが、医療現場、行政、製薬企業における安全対策には生かされなかった
- **1955年**には、厚生省にはすでに40例余りのペニシリン・ショックに関する症例が大学等から報告されていたが安全対策には生かされなかった
- 厚生省の行政指導の遅れに対する激しい批判が起こった

ペニシリンによるショック死事件の教訓 ②

(その後の対応)

- ・ 事件を契機に、医師はショック時の救急措置を熟知し、アレルギー体質を予知する問診や皮内反応テストが行われるようになった
- ・ わが国では、ペニシリン・ショック死事件を契機にして、国民や医療関係者のペニシリン離れが急速に起こり、他の抗生物質へ移行した
- ・ 米国においてはその後もペニシリン・アレルギーの発症機構の解明などの研究が継続的に行なわれ、より安全性の高い内服用ペニシリン製剤の開発が行なわれた
- ・ 皮内反応テストに関しては、**2004年**10月、厚生労働省は、関係学会等からのその有効性に疑問が有る等の指摘を受けて添付文書の改定により、削除した

注射用抗生物質製剤によるショック等に対する安全対策

(日本化学療法学会の提言)

- ①注射用 β ラクタム系抗生物質等の添付文書に「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」等と記載されているが、その意義について十分な検証がなされていない
- ②抗菌剤の静脈内投与時におけるアナフィラキシーショックの予知目的で行なわれる皮内反応実施の有用性のエビデンスは存在しない
- ③皮内反応を通常行なわない米国の方がわが国よりアナフィラキシーショックの頻度が低い
- ④皮内反応陽性例は真のアレルギー陽性例に比較して圧倒的に多く、治療に必要な抗菌剤の投与を受けられず不利益を被る患者がいる

(添付文書の改訂).....2004年10月

- ①事前に既往歴等について十分な問診を行い、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認
- ②投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておく
- ③投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行い、特に、投与開始直後は注意深く観察する

サリドマイド事件

サリドマイド事件の概要 ①

- 西ドイツのグリュネンタール社が安全な睡眠剤としてサリドマイドを開発、「夢の睡眠薬」として、世界十数カ国に輸出される
- **1957年**10月 西ドイツで「コンテルガン」として発売、英国、ベルギー、オランダ、デンマーク、カナダ等でも発売される
- 米国ではFDAの担当者であったケルシー女史がデータ不備の理由で承認せず
- **1958年**1月 日本でも「イソミン」等として催眠剤として発売される、一部は胃腸薬にも配合された
 - 妊婦のつわり、催眠等に使用される
- 日米欧でサリドマイドによる奇形児(四肢の全部あるいは一部が短い、耳や内臓の障害等)出産(**1959年**ー)

サリドマイド事件の概要 ②

• 1961年

- 西ドイツのレントツ博士がサリドマイドの副作用として催奇形を警告(レントツ警告)
- 11月 グリュネンタール社は回収を決定
- 厚生省はレントツ博士の考えは科学的根拠に乏しいとの見解

▪ 1962年

- 2月 厚生省は新規のサリドマイド含有製剤を承認
- 5月 関係企業は「イソミン」等の出荷停止
- 9月 関係企業は製品の販売停止と回収を決定
厚生省はサリドマイドの被害調査を専門家に依頼

• 1963年 6月以降順次 サリドマイド訴訟が提起される

• 1974年 和解が成立

• 被害は、西ドイツで約6、000人、日本で300人以上

サリドマイド事件の原因と教訓 ①

(原因と問題点)

- ・ 戦後占領下において制定された旧薬事法を、当時のわが国の実情に合わせるための見直しを行い、**1960年**に薬事法制定
- ・ 当時は世界各国の薬事規制は、現在のような有効性、安全性の評価の考え方よりは、偽薬や不良医薬品の取締りが基本的目的
- ・ 当時は承認前に有効性や安全性の評価がデータに基づき厳格には行われていなかった
- ・ 海外からの安全性情報等が系統的に収集・評価され、承認審査や安全対策に生かされなかった
- ・ 回収措置の決定の遅れや、回収の不徹底が被害を広げた
- ・ 睡眠薬等が一般用医薬品として簡単に入手できた

サリドマイド事件の原因と教訓 ②

(教訓)

- 品質のみではなく、有効性や安全性に関する医薬品承認の厳格化が必要
- 内外からの副作用情報収集の強化が必要
- 回収等の規制の強化が必要
- 医薬品の販売規制の厳格化が必要

⇒ 「医薬品の製造承認等の基本方針」 制定

⇒ 副作用モニター制度等の副作用情報収集体制の強化

⇒ 薬事法に係る各種行政指導の強化

サリドマイド事件の原因と教訓 ③

承認審査制度の見直し

- ①胎児に対する影響に関する動物試験法を定め、従来の基礎的試験資料に加えて添付資料として要求
- ②臨床試験についても、二重盲検法等による客観性の高い資料、症例数も従来の2ヶ所以上60例以上の基準をはるかに上回るものを要求
- ③新薬の前臨床試験において、吸収・分布・代謝及び排泄に関する資料の重要性が認識され、また、臨床試験において、吸収・排泄に関する資料の添付を要求
- ④**1967年** 従来慣行的に行われてきた方針を集大成し、体系的に明確化するとともに、情勢の変化に対応した新しい方針を加味した「**医薬品の製造承認等の基本方針**」を定め、薬務局長通知で関係方面に通知

1967年(昭和42年)の「医薬品の製造承認等の基本方針」

- 添付資料の明確化

- 医薬品の製造承認申請等に添付する資料の範囲を、医薬品の区分に応じて明確化
- 提出される資料は国内の専門の学会に発表される等信頼性の高いものであること

- 医療用医薬品と一般用医薬品の区分の導入

- 医薬品を医療用医薬品と一般用医薬品に区分しそれぞれの特性を考慮した承認審査を行う

- 医療用配合剤の明確化

- 原則として、配合理由が既に学問的に確立しているものであって、用時調整が困難なもの、又は配合理由として薬害除去又は相乗効果があることが立証されていること

- 新開発医薬品の副作用報告

- 新開発医薬品の製造承認を受けた製薬企業は、承認を受けた日から少なくとも2年間(1971年に3年間に延長)、副作用に関する情報を報告すること
- 既存薬にも拡大(1971年)

医薬品の副作用情報収集体制の整備

- 副作用モニター制度

- **1967年** 国立病院、大学付属病院等を副作用モニター施設として指定し、副作用に関する情報の厚生省への報告を要請

- 製薬企業からの副作用報告制度

- **1971年** 新開発医薬品以外の医薬品についても製薬企業に対し医療機関等から医薬品の未知又は重篤な副作用の報告を受けたときは、自ら調査して厚生省に報告することを義務付け

- 国際医薬品モニター制度

- **1972年** WHOの国際医薬品モニター制度に参加

- 薬局モニター制度

- **1978年** 一部の薬局をモニター施設として指定し、一般用医薬品、化粧品等の副作用情報を収集

サリドマイド事件への各国の対応

- ・ 医薬品の安全性の確保が、薬事行政の最重要課題として世界的に認識される

(諸外国の対応)

- ・ (アメリカ) 1962年 キーフォーバー・ハリス修正法を制定
 - ① 厳格な新薬の許可
 - ② 既発売医薬品の再評価
 - ③ GMP導入
- ・ (イギリス) 1968年 薬事法制定
- ・ (西ドイツ) 1976年 新薬事法制定

サリドマイドにかかる安全措置

- サリドマイドは光学異性体であり、鎮静・催眠作用は R体であり、催奇形性はS体にあることが明らかになったが、R体のみを投与しても、動物の体内で速やかにラセミ化することが報告されている
- サリドマイドはハンセン病や多発性骨髄腫等に治療効果があることが明らかになった
- わが国では医師の個人輸入で使用されており、また、稀少疾病用医薬品としての開発が進められた
- 副作用を防止するための厳重な管理が課題である
- 厚生労働省は2004年12月「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」を公表した
- 使用施設の限定、処方医や患者の登録、妊娠検査等を承認条件として承認

多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン

- 再発性・難治性多発性骨髄腫に対するサリドマイド治療は、原則として日本血液学会研修施設において、ガイドラインを熟知する日本血液学会認定血液専門医の指導のもとで実施
- 治療を管理するサリドマイド責任医師や薬剤管理を担当するサリドマイド責任薬剤師を配置
- 患者家庭内における医薬品管理を徹底するため、患者家族内に薬剤管理責任者を選任しサリドマイドの管理を行なうとともに、不要になった時は残薬をサリドマイド責任薬剤師に返却
- サリドマイドを使用する担当医師又は責任医師は、上記の安全対策情報を登録票に記載の上、日本臨床血液学会へ送付
- サリドマイドが適応となる患者、推奨される用量、副作用、インフォームドコンセントに関する事項なども記載

アンプル入り風邪薬事件

アンプル入り風邪薬によるショック死事件 ①

(アンプル入り風邪薬とは)

- 解熱鎮痛成分であるアミノピリン、スルピリンを主成分として、ビタミン剤などを加えて水溶液としてアンプルに充填したもの
- 他の剤形に比較して吸収が速く、毒性の発現が著しく強いことが国立衛生試験所での動物試験で判明したとの事故原因を中薬審が答申
- 主成分であるアミノピリン、スルピリンの含有量が1回分の常用量を超える製品も市販されていた

アンプル入り風邪薬によるショック死事件 ②

(経緯)

- ・ **1965年**2月 アンプル入り風邪薬が原因と思われるショック死事故が報道され、大きな社会問題となる
- ・ 同様の死亡事故は数年前から起きており、**1959年—1965年**で38名が死亡していた

(対策)

- ・ **1964年**10月 アンプル型容器入り内服液の用法を、1回1容器を単位として服用できる範囲に限定
- ・ **1965年**2月 製造元に対し、広告自粛、製品の再試験を指示、会社は販売停止を決定

同年 3月 厚生省は製品の回収等を要請、日薬連は回収等に伴う経済的損失の救済を要望、一部の薬局等では在庫品の販売は継続され、ショック死はなくなる

同年 5月 厚生省アンプル入り風邪薬(アンプル入り解熱鎮痛剤)を禁止
—1966年3月末までは注意書きを付して販売継続可能

アンプル入り風邪薬によるショック死事件 ③

(教訓)

剤型

- 液剤であるため、固形剤に比べて吸収が速く、副作用が出る可能性が固形剤に比べて高い
- 1回用量を超える成分を含有しているものがあり、乱用を助長する
- 効き目を良くするため、液剤であるにもかかわらず薬理作用の強い成分が配合されている

広告宣伝

- 適正使用を促す内容の広告が必要
- 乱用を助長する可能性のある広告の禁止

承認審査

- 配合剤としての総合的な評価が必要
- 服用形態を想定したより安全性に配慮した審査が必要
- 服用形態をも想定したより安全性に配慮した承認基準が必要

ストレプトマイシン等による 聴力障害

ストレプトマイシン等の抗生物質による聴力障害 ①

(ストレプトマイシンによる聴力障害)

- ストレプトマイシンは、**1944年**に米国のワックスマンが放線菌から抽出した最初の抗結核性抗生物質
- **1951年**より、結核予防法により公費負担の対象となる
- 副作用は、めまい、耳鳴、不可逆性の第8脳神経障害による聴力障害(難聴等)
- カナマイシン等の他のアミドグリコシド抗生物質においても、同様の聴力障害が知られている
- 現在は、結核等に対し、投与に際しては、聴覚機能等を行いながら、副作用の兆候が現れたら投与を中止する

ストレプトマイシン等の抗生物質による聴力障害 ②

(経緯)

- **1971年**ストマイ(ストレプトマイシン)による聴力障害(難聴等)副作用に関し、医薬品の添付文書にその副作用の一部について記載せず、かつ、その副作用が一過性のものではないことを明示しなかった、国が医師法に基づき医師を指導しなかったとして、患者が製造業者と国を提訴
- **1981年東京高裁判決**
 - ①ストマイの使用上の注意に関する添付文書の記載の仕方について、製造業者に義務違背があり、義務違背と副作用の発現との間に因果関係がある
 - ②ストマイの副作用に対する国の措置に違法はない
 - ③厚生大臣がストマイの使用につき、医師法第24条の2の所定の指示をしなかったことは違法ではない 等

クロラムフェニコールによる 再生不良性貧血

クロラムフェニコールによる再生不良性貧血 ①

(再生不良性貧血)

- 骨髄中の造血幹細胞が減少することによって、骨髄の造血能力が低下し、末梢血中全ての系統の血球が減少する重篤な疾患
- 原因は、遺伝子異常による先天性のものと、ウイルス、ベンゼン等の化学物質、抗生物質等の医薬品による後天性のものがある
- **クロラムフェニコール**は、グラム陽性、陰性にかかわらず広範囲の病原微生物に有効であるが、再生不良性貧血を含む骨髄の損傷など人体に重大な副作用があるため、腸チフス等の重篤な感染症にのみ用いられる

クロラムフェニコールによる再生不良性貧血 ②

(経緯)

- **1950年** 米国においてクロラムフェニコール発売される、発売後、再生不良性貧血による死亡例や血液障害がFDAに報告される
- **1952年**7月 FDAは医療機関から副作用に関して報告を求め、一時的に回収
- **1952年**8月 FDAは添付文書への「警告」表示を指示
- **1961年** FDAは腸チフス等にのみ使用し、軽い疾患には使用しないようにとの使用規制を実施

クロラムフェニコールによる再生不良性貧血 ③

(経緯)

- **1968年** FDAがクロラムフェニコールには、再生不良性貧血、白血病、発疹等の副作用があるので、なるべく入院させて使用すべきであるとの措置をとる
- これを受けて厚生省は専門家を招集して対策を検討した結果、副作用報告の収集、使用上の注意の徹底、販売業者に対する法規制の遵守を指導
- **1975年**、クロラムフェニコールによる再生不良性貧血が社会問題化
- **1975年8月** 訴訟が提起された
- **1975年12月** 厚生省はクロラムフェニコールの使用を腸チフス等の特定の疾患に限定
- **1989年** 和解成立

クロラムフェニコールによる再生不良性貧血問題の教訓

(情報収集と評価)

- 副作用情報の迅速な入手と、適確な評価が重要
- 副作用情報収集がモニター制度等でシステム化される前は、海外からの情報のみならず、国内の医療現場からの副作用情報も組織的には収集されなかった
- 副作用情報の評価やそれに基づく安全対策も組織化されていなかった

(適正使用)

- 戦後開発された抗生物質は、夢の薬として、感染症に対するめざましい効き目のため、乱用される傾向にあった
- ペニシリンショック事件も同じような社会環境の中で起こった事件である
- 現在は、耐性菌問題もあり、抗生物質の適正使用が徹底されている

クロロキン事件

クロロキン網膜症事件の経緯

(経緯)

- **1934年** 独のバイエル社が合成、マラリアに有効だが毒性が強く、開発中止
- **1943年** 第二次世界大戦中、米国がマラリアの特効薬として使用、短期間の投与
- **1958年** わが国の企業が効能を腎炎に拡大、続いて慢性関節リュウマチ、気管支喘息、てんかんに適応を拡大
- **1961年** 慢性腎炎の特効薬として大量に販売開始、クロロキン網膜症発生
- **1962年** FDAは製薬会社にクロロキンの有害作用(網膜症)の警告書の配布を指示(米国では腎炎や慢性腎炎の適応はない)
- **1965年** クロロキンを自ら服用していた厚生省課長が米国におけるクロロキン網膜症の副作用を知り、服用中止していたことが後の裁判で明らかになった
- **1969年** 厚生省がクロロキン網膜症の添付文書への記載を指示
- **1971年** クロロキン網膜症被害が社会問題化、被害者は1, 000～2, 000人
- **1973年**より クロロキン訴訟が提起される
- **1974年** クロロキン製造中止
- **1976年** 腎炎には有効性なしと判定され、日本薬局方から削除

クロロキン網膜症事件の教訓

- 腎臓病の治療薬としての有効性の根拠となった論文は、科学性が十分担保されたものではなかった
- 短期投与でのみ用いられたものを、長期投与についての安全性の検討が十分なされないまま長期投与された
- 外国では既に副作用が判明していたにもかかわらず、わが国では販売が続けられた
- わが国でも網膜症の副作用が発生しているにもかかわらず安全対策がとられなかった
- 外国から入手した副作用情報が安全対策に効果的に生かされなかった

スモン事件

スモン(SMON)とは

- 亜急性脊髄・視神経・末梢神経症(亜急性脊髄視神経症)(Subacute Myelo-Optico-Neuropathy)の略称
- 下痢や腹痛などの消化器症状に引き続いて、下肢などの激しい知覚障害、激痛、運動麻痺、などが発現、ときに視覚障害、膀胱・発汗障害、性機能障害など全身に影響が及ぶ難治性疾患

キノフォルムとは

- **1899年**に外国で外用殺菌剤として開発され、次いでアメーバ赤痢用内服剤として慎重に使用されていた
- 徐々に疫痢、大腸炎等に適用範囲が拡大され、使用量も増大
- **1939年**には第5改正日本薬局方に収載され、副作用のない薬として、100余りの医薬品に配合され、幅広く大量に使用されていた

スモン事件の概要 ①

1955年頃から

- ・ スモン(亜急性脊髄視神経症)が散発(下痢、腹痛等の消化器症状に続いて下肢等の激しい知覚障害・激痛)、1967年－1968年頃に大量発生、当時は原因不明の奇病とも云われた

1964年

- ・ 厚生省は原因究明のため研究班を組織したが、成果が得られず1967年に解散

1969年

- ・ 年間発生が最高に達する、原因不明のまま全国的な問題化、厚生省は病因と治療研究のため「スモン調査研究協議会」を組織

1970年

- ・ 新聞などが京都大学井上助教授がスモンのウイルス感染説を報道、スモン患者差別や衝撃を与え、自殺者も出る
- ・ スモンのウイルス説は、その後、厚生省や裁判においても否定された

スモン事件の概要 ②

1970年

- ・ スモン発症時に見られる緑色毛状の舌苔、緑色便、緑色尿の原因物質について、東京大学田村教授がキノホルムと鉄のキレートであることを証明
- ・ 新潟大学椿教授が疫学的調査により、キノホルムはスモンの発症等に関係があると発表
- ・ 厚生大臣はキノホルム剤の販売中止措置、スモンの発生は激減

1972年 「スモン調査研究協議会」は、スモンの病因について、スモンと診断された患者の大多数は、キノホルム剤の服用によって神経障害を起こしたものと判断されると結論

患者数は約11,000人

1971年以降 順次スモン訴訟が提起される

1979年 和解成立

スモン事件の概要 ③

海外における状況

- わが国でスモンが問題になる前から、スウェーデンのベルグレン教授(眼科医)とハンソン助教授(小児科医)は連名で腸性末端皮膚炎の子供の治療にキノホルムを投与したところ視力が障害されたことから、キノホルムの神経毒性について発表していた

(背景)

- ① キノホルムの構造はクロロキンに類似しており、クロロキンと同じような視神経障害がキノホルムにもありうると想像したこと
- ② 安全で吸収されない下痢止めとの宣伝を信用せず、腸性末端皮膚炎に有効ならキノホルムが体内に吸収されると確信して、それを検証した上で使用したこと

(ハンソン助教授のその後の動き)

- ① 欧州でも旅行者の下痢止めとして広く市販されていたことから、スウェーデンにおけるスモン患者の発掘(40人以上)と救済支援
- ② 欧米先進国では、日本の裁判結果(原告勝訴)から、キノホルム製剤は市場から撤退する中で、発展途上国市場からのキノホルム製剤の追放運動
- ③ 薬害情報の収集と対応

「医者が薬を疑うとき」(別府宏圀)より

スモン事件の原因と教訓 ①

(原因)

- 新薬ではないごく普通に汎用されている医薬品が重大な副作用の原因となる
- 昔から副作用のない薬として評価され、幅広く大量に使われた
古い薬は安心との誤解、根拠の薄い適応の無原則的拡大
- キノホルムの副作用を抑えるために、副作用がキノホルムのためと分からずに、更にキノホルムが投与された
- 被害の発生から原因の究明まで長時間を要した

スモン事件の原因と教訓 ②

(教訓・対応)

- 被害の発生から原因の究明まで長時間を要した
- 医薬品に対する審査の強化が必要である
- 医薬品の性質上不可避免的に副作用が生ずるが、その被害救済のためには、訴訟を提起してから救済されるまでに長期間を要し、かつ、被害者側に立証責任があるため訴訟による解決は困難を伴う

⇒ 医薬品副作用被害救済基金法制定(医薬品副作用被害救済制度新設)
(1979年10月)

⇒ 薬事法改正(再評価・再審査制度法制化、企業の副作用報告義務化、緊急命令・回収命令規定新設、臨床試験に関する規定新設(治験依頼の基準、GCP, 治験届出制度)等)(1979年10月)

スモン事件等が提起した医薬品副作用被害救済上の問題点 ①

- ① 未知の副作用が医薬品にはありえること
- ② 医薬品は幅広く使用されることから短期間に大量の副作用被害者を発生させる恐れがあること
- ③ 医薬品の使用と副作用被害の発生との一般的因果関係の証明には極めて専門的な知識と長い時間、膨大な費用が要求され、素人である被害者がこれらに対応するには困難が大きいこと
- ④ 一般的因果関係に続いて、ある被害がそれと同じケースであること(個別的因果関係)をさらに証明するには、投薬証明が必要である等困難な問題が多いこと
- ⑤ 医薬品と被害の間の因果関係が証明されたとしても、損害賠償責任を求めるためには、さらに、被害発生につき、相手側(製薬企業等)に過失があったことを証明しなくてはならないこと

スモン事件等が提起した医薬品副作用被害救済上の問題点 ②

- ⑥ これを証明することは、医薬品がもつ特性である、有効性と安全性のバランスのうえに成り立つものであること、人体にとって異物であること、使用に当たっては医師等の第三者の行為が入ること、等、相当に困難であること
- ⑦ 裁判においては、副作用の発生のメカニズム等科学的な要素が強く、同一内容の訴訟が各地で提訴され、審理された場合、訴訟上不経済・非能率的であり、また、判決内容に不統一が生じる可能性があること
- ⑧ 訴訟においてたとえ被害者が勝訴しても、被害者本人の現実的かつ有効な救済が確保されない可能性が大きいこと

スモン事件等が提起した医薬品副作用被害救済上の問題点 ③

⇒ 副作用被害の救済には、訴訟を行うにしてもある時期での和解がより
適当との判断

⇒ 現行の訴訟制度とは切り離した独立の救済制度の創設が必要不可欠
との世論の高まりを受けて、医薬品副作用被害救済制度が創設された

⇒ 同時に、同様の医薬品副作用被害の再発を防止する観点から、薬事
法も改正された

副作用被害救済制度の導入

1973年 厚生省に「医薬品の副作用による被害者の救済制度検討会」設置

1976年 同検討会が報告書を取りまとめ

1977年 厚生省が「医薬品副作用被害救済制度大綱」を公表

①副作用による死亡又は重大な被害を受けた者で、他に民事責任を有する者がいない場合には、被害者に、その救済のため必要な給付を行う

②給付に要する費用は、製薬企業が負担する

③副作用被害の認定、給付の決定、費用の徴収等の業務を行うため、救済基金を設立し、これに法人格を与える

救済制度の創設に合わせて、副作用被害の未然防止のため、薬事法改正も行うべきとの意見が各方面から寄せられる

1979年 医薬品副作用被害救済基金法成立、改正薬事法成立、「医薬品副作用被害救済基金」発足(10月15日)

1979年薬事法改正の骨子 ①

- 承認基準の明確化、承認の際要求する資料の明確化(従来は行政指導)
- 局方品についても原則として承認を要する
- 新薬について承認をうけてから6年後に再審査を行う再審査制度の導入
- 医薬品の再評価制度の法制化(従来は行政指導)
- 医薬品の副作用情報等の収集、提供及び報告に関する規定の整備(従来は行政指導)
- 臨床試験に関する規定の整備(治験依頼の基準、GCP、治験届出制度)

1979年薬事法改正の骨子 ②

- 医薬品の製造及び品質管理に関する規定(GMP)の法制化(従来は行政指導)
- 副作用等による重大な健康被害が疑われる場合や不良医薬品等に関する販売の一時停止や、回収等の緊急措置命令の導入
- 医薬品の容器等に使用期間の表示を義務付け
- 医薬品の添付文書等に禁忌、副作用等の記載を義務付け
- 医薬品の安全性についても虚偽又は誇大な広告の禁止

予防接種事故（種痘禍事件）

種痘禍事件とは ①

- 現在は、天然痘はされたが、種痘は天然痘の撲滅に大きく貢献
- 種痘の副作用としては、種痘後脳炎と呼ばれる重篤な脳炎が頻発
- **1950年代** 戦後も被害者は増加し、社会問題化、予防接種による健康被害には救済措置などはなかった
- **1970年** 北海道小樽市の種痘後遺症の被害者が国と小樽市を被告とする裁判を提訴
- 予防接種時の問診の重要性、予防接種における行政の責任などが問われた
- 被害者は種痘により、下半身麻痺による運動障害と知能障害の後遺症を残しており、これは、国の小樽市長に対する委任により、国の公権力の行使にあたる公務員として接種を実施した小樽保健所予防課長が十分な予診をしなかった過失、または、十分な予診を行うことができるよう措置しなかった保健所長の過失により生じたものであるとして、予防接種の実施事務を小樽市長に委任した国に対して国家賠償を求めたもの

種痘禍事件とは ②

- 1982年 札幌地方裁判所で原告勝訴判決
 - 1986年 札幌高等裁判所で原告敗訴判決
 - 1991年 最高裁判所が高等裁判所差し戻し判決
 - 1994年 札幌高等裁判所で原告勝訴判決
 - 判決では、保健所で行われた集団種痘接種において、被接種者が接種の禁忌者に該当していたことを推定することをくつがえす特段の事由がないとして、問診(予診)義務違反を認めた
 - 判決では、禁忌者に該当していないと推定するためには
 - ① 禁忌者を識別するために必要とされる予診を尽くしたが、禁忌者に該当すると認められる事由を発見できなかったこと
 - ② 予防接種実施規則で定められている禁忌者ではない個人的要因を有しているものであった等の立証ができること
- が必要であるとしている

種痘禍事件とは ③

- この事件は全国的に幅広く知られることとなり、接種が義務化されていた予防接種の副作用(副反応)による健康被害に対する補償を求める声が全国的に大きくなった
- **1976年** 厚生省は予防接種法を改正し、予防接種による健康被害について法的に救済する制度(予防接種健康被害救済制度)を創設した
- 集団接種方式による種痘が問題となり、集団接種から個別接種への切り替えや、接種年齢の見直し等が行われた
- **1980年** WHOが種痘根絶宣言を出したことを受けて、種痘の定期接種は廃止された
- 接種時における問診(予診)義務が厳しく問われた裁判結果により、その後の集団接種から個別接種への切り替えや、集団予防接種の健康被害者による裁判提起につながった

筋肉注射による大腿四頭筋 拘縮症事件

筋肉注射による大腿四頭筋拘縮症事件 ①

(筋短縮症・筋拘縮症とは)

- 注射の際の物理的刺激と注射剤による筋肉組織の破壊によって外形の変化や運動機能に障害がもたらされる
- 筋肉が伸縮性を失い短くなった状態を示す「筋短縮症」よりは、筋が短くなった結果、関節が稼動性を失い機能障害を生じた状態を示す「筋拘縮症」の病名が用いられる
- 注射の場所によって、大腿四頭筋短縮症(太もも)、三角筋短縮症(肩)、上腕三頭筋短縮症(腕)、殿筋短縮症(尻)等の種類がある
- 子供に、抗生物質や解熱剤の注射を大量・頻回に行うことにより発症

筋肉注射による大腿四頭筋拘縮症事件 ②

(経緯)

- 1962年 静岡県で大腿四頭筋短縮症発生
- 1969年 福井県で大腿四頭筋短縮症多発
- 1973年
 - 山梨県で大腿四頭筋短縮症の多発が社会問題化
 - その後、北海道、福島、名古屋等でも発生報告、地域病の様相
 - 新聞報道「幼児23人が奇病一歩行困難・風邪の注射が原因か」
 - その後のボランティアによる自主検診等により患者報告増加
- 1974年以降 解熱剤や抗生物質の風邪への使用激減、患者発生も激減
- 1975年12月 厚生省の調査では、重症1,552名、軽症1,177名
- 1975年以降 各地で製薬会社、国、医療機関を提訴
- 1983年以降 各地で判決、和解、国は勝訴
- 1996年 医療機関や製薬会社と和解(京都)、各地の裁判終結

大腿四頭筋拘縮症の原因

(原因)

- 風邪による発熱で小児科医院を受診すると、抗生物質や解熱鎮痛剤を小児の上腕、大腿部、臀部等に注射
- 点滴技術が一般化される1970年頃までは、小児への水分補給に50～100 mlの大量皮下注射や持続大量皮下注射が行われていた
- 医療手技が関係するため、特定の地域や医療機関において多発する例も報告され、一時は奇病とさえ呼ばれる
- 注射は小児科、産科、内科等が、大腿四頭筋短縮症の治療は整形外科が担当したため、連携が不十分
- 当初は、関係学会等により、注射が原因であることが認められなかったため、被害の発生が続いた
- 医療過誤問題に発展する可能性があるため、関係者が原因の特定に慎重だった

大腿四頭筋拘縮症の対応 ①

(対応)

- **1976年**2月 日本小児科学会ができる限り小児には注射を避ける提言を発表
 - ① 注射は親の要求ではなく、医師の医学的判断により実施
 - ② 風邪(症候群)には注射は極力避ける
 - ③ 経口投与で十分ならば注射を避ける
 - ④ 抗生物質と他剤との混注は行わない
 - ⑤ 皮下大量注射は行わない
- 組織への物理的、薬理的な刺激の少ない注射剤の開発
- 製薬企業における医薬品副作用情報収集と分析の徹底
- 添付文書やMRによる、医療機関への情報提供の周知徹底

大腿四頭筋拘縮症の対応 ②

(対応)

- 日本小児科学会の提言を受けて、小児科では注射は必要最小限に行うことになり、同様の事例は大幅に減少した
- 製薬会社では、できるだけ組織への物理的、薬理的な刺激の少ない注射剤の開発の努力がされるようになった
- 製薬会社の責任について裁判の判決では
 - ① 製薬会社の組織力をもってすれば、医薬品の副作用等の有害作用に関する情報の収集と分析をなすに十分な能力を有しており、かくして獲得した知見に基づき医薬品の副作用等の有害作用を掌握することが容易でかつ可能な立場にある
 - ② 筋肉注射の使用者である一般の医師に対して、筋拘縮症の発症に関する知見の周知徹底を図るため、その旨を使用上の注意または警告として能書に記載し、あるいはプロパーをして医師に伝達せしめる等可能な限りの方途を講ずるべき義務を有していた

予防接種事故 (三種混合(DPT)ワクチン)

予防接種事故（DPT）とは ①

DPTワクチン

ジフテリア(Diphtheria)、百日咳(Pertussis)、破傷風(Tetanus)混合ワクチンの略称で、3種類のワクチンを混合して同時に接種できるように利便性を高めたワクチン(三種混合ワクチン)

- ジフテリアと破傷風に対するワクチン成分は、トキソイド化したものが用いられ、百日咳に対するワクチンは、全細胞を用いた全細胞性ワクチンと、菌体成分を用いた非細胞性成分ワクチンがある
- DPT事件が起きた頃は、わが国においても全細胞性ワクチンが用いられていたが、DPT事件を契機として、より安全性の高い非細胞性成分ワクチンが開発され、切り替えられた

予防接種事故（DPT）とは ②

- 全細胞性百日咳ワクチンを含む三種混合ワクチンの効果は高かったが、副作用も強かった
- 1974年12月、1975年1月には、全細胞性百日咳ワクチンを含む三種混合ワクチンは、接種後の死亡事故につながる
- 1975年2月 厚生省は接種を一時見合わせ
- 同年 5月 厚生省は、百日咳ワクチンによる予防効果が大きいことや、百日咳の治療法の現状などを考慮すると、DPTワクチンまたは百日咳ワクチンの接種を直ちに中止することは困難と判断
- 接種年齢を上げて、集団接種を行う場合には、生後24か月から48か月の期間に、また、平常時の接種は個々の小児の健康状態に応じてかかりつけ医が個別接種として行うよう指導することとして、DPTおよび百日咳ワクチンの接種を再開
- 接種率の低下により、各地で百日咳が流行
- 厚生労働省は、百日咳ワクチンの安全性を高めるため、百日咳菌の菌体を除去した精製ワクチンの開発を、国立予防衛生研究所(現 国立感染症研究所)に指示
- 1981年 改良型のDPTワクチンの接種を開始、改良型では、従来型にみられた発熱などの副作用(副反応)はほとんどみられない

保育器に収容時の酸素供給による 未熟児網膜症

保育器に収容時の酸素供給による未熟児網膜症 ①

(未熟児網膜症)

- 未熟児は誕生の時、満期産あるいはこれに近い状態で誕生した新生児と比較して、色々な器官が未熟、未熟児を育てるための大きな問題は呼吸器系統の未熟
- 呼吸器系統の正常な働きを確保するためには酸素治療が必要
- 未熟児は眼の網膜も未熟で、過剰な酸素は悪影響を及ぼし、未熟児の弱視・失明の原因になる未熟児網膜症を引き起こす恐れ
- 未熟児の養育には酸素療法が必要な手段、一方、過剰な酸素は失明を引き起こす
- 酸素濃度のコントロール、パルスオキシメーターによる酸素飽和度の継続的な測定、眼底検査、光凝固法等により発生の危険性を低下させることが可能となった

保育器に収容時の酸素供給による未熟児網膜症 ②

(経緯)

- **1942年**頃より 米国では強制循環式閉鎖保育器が普及し、低体重児の管理や予後が大きく向上、未熟児の管理には高濃度の酸素が用いられていた
- **1950年代** 米国では未熟児網膜症による失明が多数発生、問題化
- **1956年** 米国では小児科学会(American Academy of Pediatrics)が吸入酸素濃度を40%以下にする方針を出す、米国では医療過誤裁判が多数提起されていた
- その後、わが国にも閉鎖型保育器普及、米国での経験を教訓として、わが国では、酸素濃度を制限した保育器が普及したため、米国のような未熟児網膜症の大発生には至らなかった
- **1970年代**までに、未熟児の養育が軌道にのり始めてから、日本でも、未熟児網膜症が多発した

保育器に収容時の酸素供給による未熟児網膜症 ③

(経緯)

- **1975年** 厚生省研究班が「未熟児網膜症の診断ならびに治療基準に関する研究報告」をまとめる、これを契機として、未熟児網膜症問題への対応が公的にも可能になったと判断されている
- 医療過誤問題として、未熟児網膜症問題に対していくつかの裁判が提起される

(裁判では、1975年を境に医師の注意義務責任が問われている)

- **1980年代**に入り、未熟児を養育する医療機関の整備、医療機器の改良も進み、改善された
- 未熟児網膜症問題は、医療機器そのものの問題ではなく、使用方法の問題である
- 医療過誤問題として裁判が提起されている

ダイアライザー不良品事件

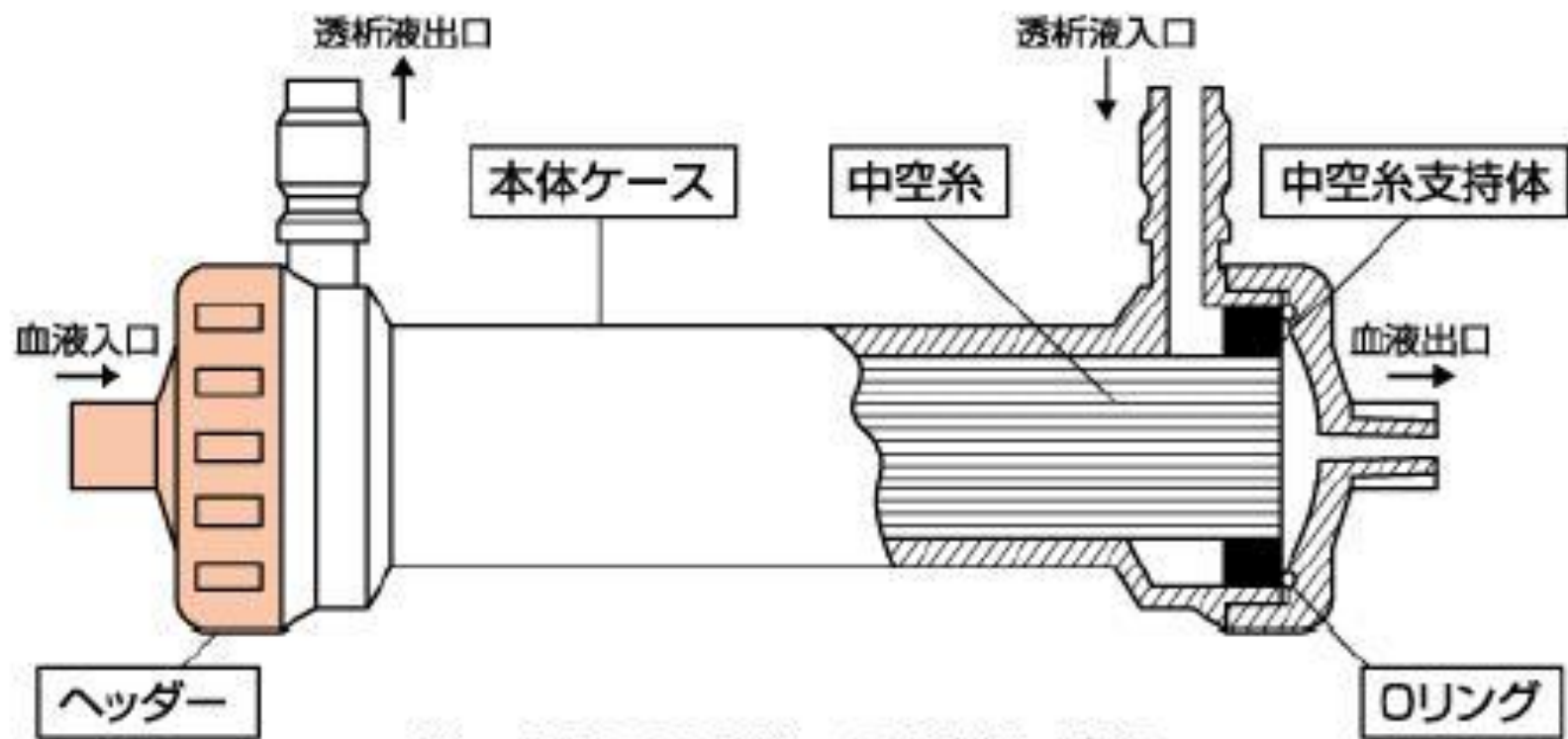


図 ダイアライザーの外観と構造

(模式図・ネットより)

3/13
毎日
(夕刊)

患者62人、目に炎症

堺、豊中など3病院 人工透析器に欠陥

業者回収へ

大阪府、堺市中市の三病院で、人工透析器の欠陥が、約五十人から六十人に達していることが、大阪府衛生部の調査で明らかになった。欠陥は、透析器の内部に、シリコン製の膜が、一部剥離していることが、原因とされている。このため、透析中に、血液が凝固し、透析器の内部が、詰まる恐れがある。また、透析器の内部が、汚れる恐れもある。このため、大阪府衛生部は、この透析器の使用を、一時的に中止し、回収するよう、各病院に要請している。

約五十人から六十人に達していることが、大阪府衛生部の調査で明らかになった。欠陥は、透析器の内部に、シリコン製の膜が、一部剥離していることが、原因とされている。このため、透析中に、血液が凝固し、透析器の内部が、詰まる恐れがある。また、透析器の内部が、汚れる恐れもある。このため、大阪府衛生部は、この透析器の使用を、一時的に中止し、回収するよう、各病院に要請している。



回収された日本製のダイナライザーと同型のもの

市向陽中町の二の二、清恵会 三種類とも回収したという。病院第一分院（矢部金次院長）や堺市中、天理市の病院。

同分院では先月十八日、日本医療のダイナライザーで人工透析治療を受けた女性患者が、目が目の痛みを訴え、充血を起したのを皮切りに、同じ治療を受けていた計十五人が次々と似たような症状を訴え、当初、ウイルス性結膜炎と診断されたが、その後、原因不明の結膜炎とわかり、集団発生の原因を同分院で調査していた。

ところが、二月下旬になってダイナライザーを納入している大阪市中大地区の三、医療器具販売会社「テラロ」（佐野和夫社長）が既に納入したばかりの百四十四台中、未開の八十四本を回収した。

回収されたのは「テラロ・ホロ」型ダイナライザーと「NAC-08」型ダイナライザーの二種類で、日本医師会が昨年六月、厚生省の承認を受け、十一月からの製造を開始。全

国に約千本、大阪では同分院のほか、大阪市城東、西淀川区内の二病院、堺市中市の診療所に今年一月から三百九十五本を納入したが、二月下旬、日本製の低価格で「NAC-08」の除本が低い」と

府衛生部によると、ダイナライザーは人工じん臓の最も重要な部分。セルロース・アセテートの中容を約二万本詰めただけで、この中に血液を通して、血液中の老廃物を除去する。

しかしこの時、老廃物を溶かし込んである水分も一緒に除去するため、除本率が低いと水分が体内に残り、血圧が高まることになり、眼底出血の原因にもなるという。

堺市中市内西町一、高橋クリニックでも人工透析患者六人中四人に同様の症状が出た。

奈良県衛生部の調査でも同県天理市杉本町、自民病院（自民党議員）で二月十五日から同千三百二十日までの間に、同じ日本製のダイナライザーを使用。人工透析患者五十八人のうち四十二人が同千二百日ごろから眼の充血などの異常を訴えたため、同千四百日から使用を中止した。

ダイアライザー不良品事件

1982年

2月 大阪地区の病院で人工透析患者に原因不明の結膜炎様症状発生、眼球の充血、頭痛、吐き気等、患者は10名以上

特定のダイアライザーが疑われて、会社は別の理由で回収開始

3月 大阪府が調査開始、患者数が60名を超える、ダイアライザーが原因であることが推定され、回収指示

国立衛生試験所にて原因究明のための研究開始

厚生省、医療用具へのGMP導入検討開始

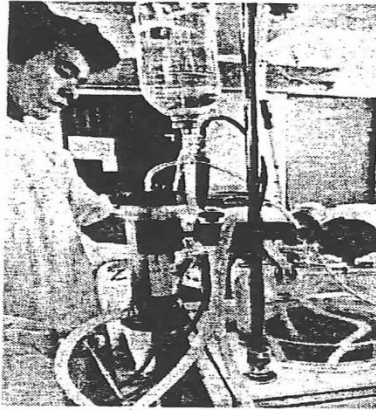
被害者は63施設、172名にのぼる、大部分は回復、一部失明の疑い

8月 被害者と企業の和解成立

9月 原因物質が解明される、製造工程や製造管理の不備や原料の不純物が原因

11月 製造企業を業務停止処分

人工腎臓 これで安心？



日本最大のダイアライザー事件以来、医療用具の一番厳しい品質管理が図られる

透析装置の人工腎臓は、腎臓の機能を代替する重要な医療機器。腎臓は人体の重要な臓器であり、その機能が低下すると、体内の毒素が蓄積し、生命を脅かす。透析装置は、血液をろ過し、毒素を除去することで、腎臓の機能を代替する。この装置は、透析液と血液の交換を繰り返すことで、体内の毒素を除去する。透析装置の品質は、患者の生命に直結するため、厳格な品質管理が求められる。日本最大のダイアライザー事件以来、医療用具の品質管理が厳格化されている。この事件は、透析装置の安全性を問うたもので、多くの患者に影響を与えた。この事件以降、透析装置の品質管理が厳格化され、患者の安全が確保されている。

工程全般をチェック

医療用具に製造品質基準

厚生省
案練る

毎年20%台の生産増

透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。透析装置は、腎臓の機能を代替する重要な医療機器であり、その需要は年々増加している。透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。

透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。

透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。透析装置の生産量は、毎年20%台の増加を記録している。これは、高齢化の進展や透析治療の普及によるものである。

ダイアライザー不良品事件の原因と教訓 ①

(製造段階)

- ・ 製造管理の不備 — セルロース・アセテート中空糸と中空糸を束ねるのに使用されたウレタン樹脂の重合工程の管理が不十分だった
 - ⇒ 重合不十分によるオリゴマー(低分子物質)が生成し、使用時に血液中に溶出し、健康被害を引き起こした
- ・ 品質管理の不備 — 最終製品についての規格試験が不備であった
 - ⇒ 不良品が本来不合格となるべき最終試験を通過して出荷され、医療現場で使われた
 - ⇒ 医療現場で、使用前に規程通り生理食塩水で前洗浄が行われた場合には、不純物(オリゴマー、抗酸化剤)は洗浄されるため、健康被害は発生しなかった
 - ⇒ 医療現場で、生理食塩水による前洗浄が省略された場合に健康被害が発生した

(教訓は何か?)

- ・ 医療機器にも製造管理・品質管理基準(GMP)が必要である
 - ⇒ 1982年 GMP検討開始
 - ⇒ 多様な医療機器を対象にガイドラインとしてGMP導入
 - ⇒ 1995年 医療機器GMP法制化

ダイアライザー不良品事件の原因と教訓 ②

(原料の品質)

- 原料規格の不備 — 不純物を検出するための規格が設定されていない
 - ⇒ 製造方法と規格は一体のもの
- 公定規格の限界 — 日本薬局方の規格では通常想定されている製造方法以外の製造方法は考慮されていない
 - ⇒ 公定規格は最低基準であることの徹底
 - ⇒ 製造方法が変更されれば不純物等も変わるので、規格の変更が必要

(医療現場)

- 適正使用の不徹底 — 使用上の注意が理解されず、守られない
 - ⇒ 使用前の生理食塩水による洗浄が十分に行われない
- 経済的利益が優先 — コストや時間の節減が優先される
 - ⇒ 一部の病院等に被害が集中して発生

ダイアライザー不良品事件の原因と教訓 ③

原料の品質(公定規格の限界)

- ・ 公定規格の限界 — 日本薬局方の規格では通常想定されている製造方法以外の製造方法は考慮されていない
- ・ フォローファイバー中に詰められていたグリセリンは日本薬局方に適合した製品ではあったが、日本薬局方が想定していたグリセリンの製法とは異なる製法で製造されていた
- ・ 使用されたグリセリンは、日本薬局方の規格に適合するものであったが、その中に抗酸化剤が含まれていた
- ・ グリセリンは通常、ヤシ油等の天然植物油脂の鹼化(けんか)や化学合成により製造される。しかしながら、ダイアライザーに使用されていたグリセリンは、マーガリンその他の食用油の廃油を原料に製造されていた
- ・ 食用油には食品添加物である抗酸化剤が含まれていた。抗酸化剤は食用油からグリセリンを製造する工程では除去できないため、そのままの形でグリセリンの中に混入してきた
- ・ 食品添加物として認められている抗酸化剤であり、経口摂取する分には問題はないが、血液透析のように、血液中に直接入ると健康被害を起こすものである
- ・ 日本薬局方の規格は、通常想定される製造方法に対応して規格が定められており、食用油の廃油を原料に使うような製造方法は想定されていなかったため、最終製品の規格試験をすりぬけて合格品として流通していた

(教訓は何か?)

ダイアライザー不良品事件の原因と教訓 ④

原料の品質(公定規格の限界)

(教訓は何か?)

- 公定規格は最低基準であることを、製造販売業者等に徹底する必要がある
- 製造方法が変更されれば不純物等も変わることを、製造販売業者等は理解する必要がある
- 公定規格には、可能であれば、想定している製造方法を明記する必要がある
- この事件を契機に、
 - ⇒ 日本薬局方の品質規格は合格基準ではなく、最低基準であり、個々の製品の製造方法に応じた追加規格試験が必要という考え方に現在は変更されている
 - ⇒ 医薬品原料については、製造方法に注目した規格が重要であるということが再認識され、製造販売承認書に製造所、製造方法等を詳細に記載させ、必要に応じて追加的な規格を設定させて、医薬品原料等の品質確保を図るように現在は変更された
- 近年、医薬品原料等の製造国が多様化していることに伴って、過失による不良原料だけではなく、故意による不正原料が国際的に流通している
 - ⇒ 原料製造国、製造元についての可能な限り詳細な情報を入手する必要がある
 - ⇒ 「安いから」というだけで、原料等の購入先を決めることは極めてリスクが高いことを認識すべきである

ダイライザー不良品事件の原因と教訓 ⑤

(医療現場)

- 健康被害の発生が一部の医療機関に偏っていた
- 適正使用が不徹底であった — 使用上の注意が理解されず、守られない
- 使用前の生理食塩水による洗浄が十分に行われない
⇒ ダイライザー使用段階での手抜きで、本来ならダイライザー使用に際しては、生理食塩水で洗浄してから患者に使用すべきものが、十分洗浄せずに使用されていた
- 経済的利益が優先する医療現場 — 品質よりは、より安い製品が購入される。コストや時間の節減が優先される

(教訓は何か?)

- 医療現場では、使用上の注意が守られないことを前提とした、製造販売業者による適正使用の徹底が必要である
- 医療現場が不適正使用した場合でも、製品の欠陥として社会的には非難される可能性があることを見込んだリスク管理が必要である
- 医療機関の中には品質の重要性を理解せず、価格が安いことのみを重視するところがある。例え安くても、万一不良品を製造販売した場合には、保健衛生上のリスクが非常に大きいことを製造販売業者は理解する必要がある
- 医療機関は、経済的な利益のみを優先せず、患者の利益、医療安全を第一に、製品の選択、医療の実施をすべきである

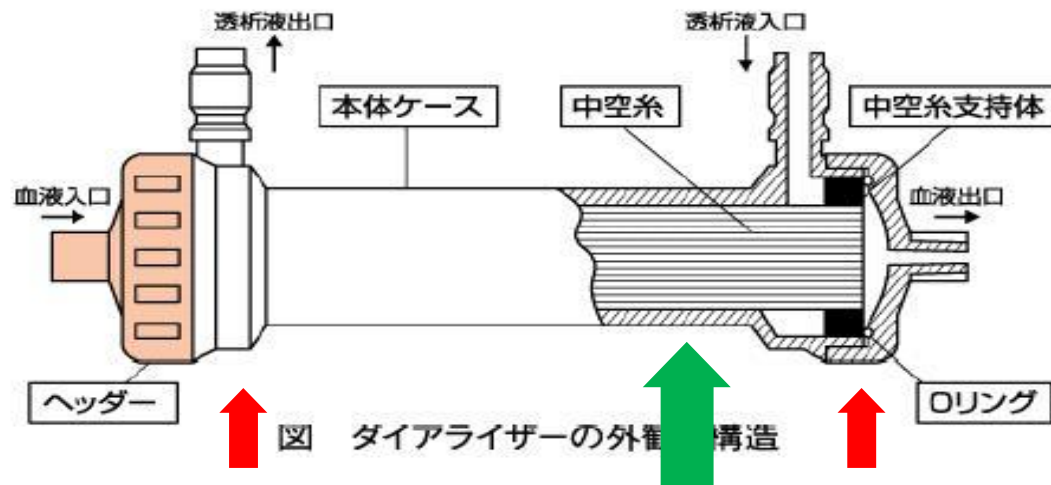
ダイアライザー不良品事件の原因と教訓 ⑥

(その他)

- 一部の被害者は失明に至ったが、大部分の被害者は回復し、裁判等には至らずに解決した
- 副作用情報を入手した大阪府が、ダイアライザーが原因ではないかと判断して、速やかに回収と原因究明を製造販売業者に指示したため、被害の拡大が防がれた
- GMPの導入が遅れていた医療機器分野にもGMP導入の必要性が関係者に理解された
- 当時、ダイアライザーの保険償還価格の引き下げの中で、300-400億円の市場に約30社が競っており、一部は価格競争に走っていた

(教訓は何か?)

- 例え大きな健康被害事件が起きても、関係企業が誠意をもって被害者に接することにより、裁判等が提起されなくても、関係者間で円満に問題を解決することが可能である
⇒ ダイアライザー事件では、全国腎臓病患者協議会(全腎協)が被害者と関係企業の話し合いを仲介し、短期間で解決した
- 行政機関の迅速な対応により、被害の拡大を防止することができる
- 再発防止のためには、製造管理や品質管理の徹底(GMP)が必須である
- 製造販売業者は、価格競争に走るばかりではなく、保健衛生上の責任を最低限果たすという社会的な責任があることを再認識する必要がある



(原因)

- ① セルロース・アセテート中空系と中空系を束ねるのに使用されたウレタン樹脂の重合工程の管理が不十分
- ② 使用されたグリセリンは、日本薬局方の規格に適合するものであったが、その中に抗酸化剤が含まれていた
- ③ 不良品が本来不合格となるべき最終試験を通過して出荷された
- ④ 医療現場で、生理食塩水による前洗浄が省略された

エイズ事件

血液によるウイルス感染対策の歴史 ①

- 1964年 ライシャワー事件による米国大使の輸血後肝炎感染
献血による血液確保のための閣議決定
- 1967年 コーン分画製剤(クリオ製剤)の承認
- 1970年 乾燥クリオプレシピテート製剤の承認
- 1972年 血友病Bに対する濃縮製剤(乾燥人血液凝固第九因子複合体)の承認
- 1977年 米国からの原料血漿及び血液製剤の大量輸入開始
- 1978年 血友病Aに対する濃縮製剤(乾燥濃縮抗血友病グロブリン)の承認
- 1981年 米国CDCがMMWR誌上でエイズを初めて報告
- 1983年 FDAが肝炎対策として加熱血液製剤を承認(3月)、西ドイツ(4月)、カナダ(11月)、フランス(1984年2月)加熱製剤承認
仏のモンタニエ博士がLAVを発表
厚生省がエイズ研究班を組織
- 1984年 米国のギャロ博士がHTLVⅢを発表
- 1985年 わが国で最初のエイズ患者報告
第八因子、第九因子製剤の加熱製剤を承認(7月)

血液によるウイルス感染対策の歴史②

1989年より順次 エイズ訴訟が提起される

1992年 濃縮製剤原料を日本での献血でまかなう体制となる

1994年 厚生省による薬害エイズの被害者調査で、4,000—5,000人の血友病及び類縁疾患の患者のうち、1,771人がHIVに感染、うち418人がエイズを発症

1995年 エイズ訴訟の和解勧告、**1996年**和解

1996年 血液行政の在り方に関する懇談会設置

2002年 「薬事法」を改正し、生物由来製品に対する安全対策を強化(**2003年**7月施行)

「採血及び供血あっせん業取締法」を「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」に改正(**2003年**7月施行)

「独立行政法人医薬品医療機器総合機構法」を制定し、生物由来製品による感染被害救済制度創設(**2004年**4月施行)

エイズ事件の教訓と改善策 ①

(開発段階)

指摘された問題点

- ・ 一部の専門家の意見により治験等の方向が左右される
- ・ 先端的な技術の導入が横並び的な発想(護送船団方式)により阻害される
- ・ 欧米での治験データ等が審査で生かされず、より安全な製剤等への切り替えが遅れる

改善策

- ・ 治験のあり方の抜本的見直し(ICH-GCPの導入、治験総括医師制度の廃止等、GCP調査等の強化等)
- ・ ICH-E5ガイドラインの受け入れ(外国臨床試験データの受け入れ)

エイズ事件の教訓と改善策 ②

(審査段階)

指摘された問題点

- ・ 欧米の最新の情報、欧米での治験データ等が審査に有効に生かされない
- ・ 生物由来製品審査部門と他部門との連携が不十分であり、情報の共有化がされないため、情勢判断の遅れや判断の誤りが是正されない
- ・ 国家検定制度には限界がある、国家検定では一部の検査項目の適否しか判断できない

改善策

- ・ 医薬品承認審査体制の再構築と強化(審査センターの新設、医薬品機構の強化、生物由来製品審査体制の見直し、外国臨床試験データの受け入れ、信頼性調査の強化、治験相談制度の導入等)
- ・ 厚生省危機管理体制の見直しと強化(健康危機管理要領制定、情報収集評価体制の再構築等)
- ・ 生物由来製品の安全性確保体制の強化(薬事法改正、各種関連ガイドライン等の見直し等)

エイズ事件の教訓と改善策 ③

(市販後安全対策)

指摘された問題点

- ・ 生物由来製品審査部門と監視や安全対策部門との連携が不十分である
- ・ 医療の現場からの情報が安全対策に有効に生かされない
- ・ 感染症は副作用ではないため、副作用報告制度の報告の対象とはなっていない
- ・ 回収措置等が不十分で、回収の確認等も行われていない

改善策

- ・ 審査、安全、監視等薬事組織の見直しと連携強化
- ・ 感染症を含む情報収集、評価、提供体制の見直しと強化
- ・ 回収等の報告義務化と回収等の徹底強化

エイズ事件の教訓と改善策 ④

(使用段階)

指摘された問題点

- 患者への説明、告知等の情報提供が十分行われていない
- より安全な製剤等への切り替えが行われていない
- 安易に血液製剤の適応外使用が行われる、諸外国に比べると血液製剤が繁用される
- 血液製剤による感染被害が、既存の医薬品副作用被害救済制度では救済されない
- 販売や使用の記録が不備であり、感染被害が起きても遡及調査が困難である

改善策

- 生物由来製品については、感染の危険性などの説明と同意を添付文書等に明記させる
- 生物由来製品については、製造や流通、使用の各段階での記録の長期保存を義務づけ
- 生物由来製品による感染被害救済制度を導入
- 血液製剤の適正な使用を医療関係者等に繰り返し徹底
- 血液製剤の安定供給、安全性の確保を法により担保

エイズ事件の教訓と改善策 ⑤

(薬事法等改正)

- ⇒ 企業の感染症報告・海外措置報告の義務化
- ⇒ GCP・G LP等の義務化
- ⇒ 承認・許可制度の見直し

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構法制定)

- ⇒ 感染症被害救済制度新設
- ⇒ 審査・安全対策業務の充実・強化

(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律改正)

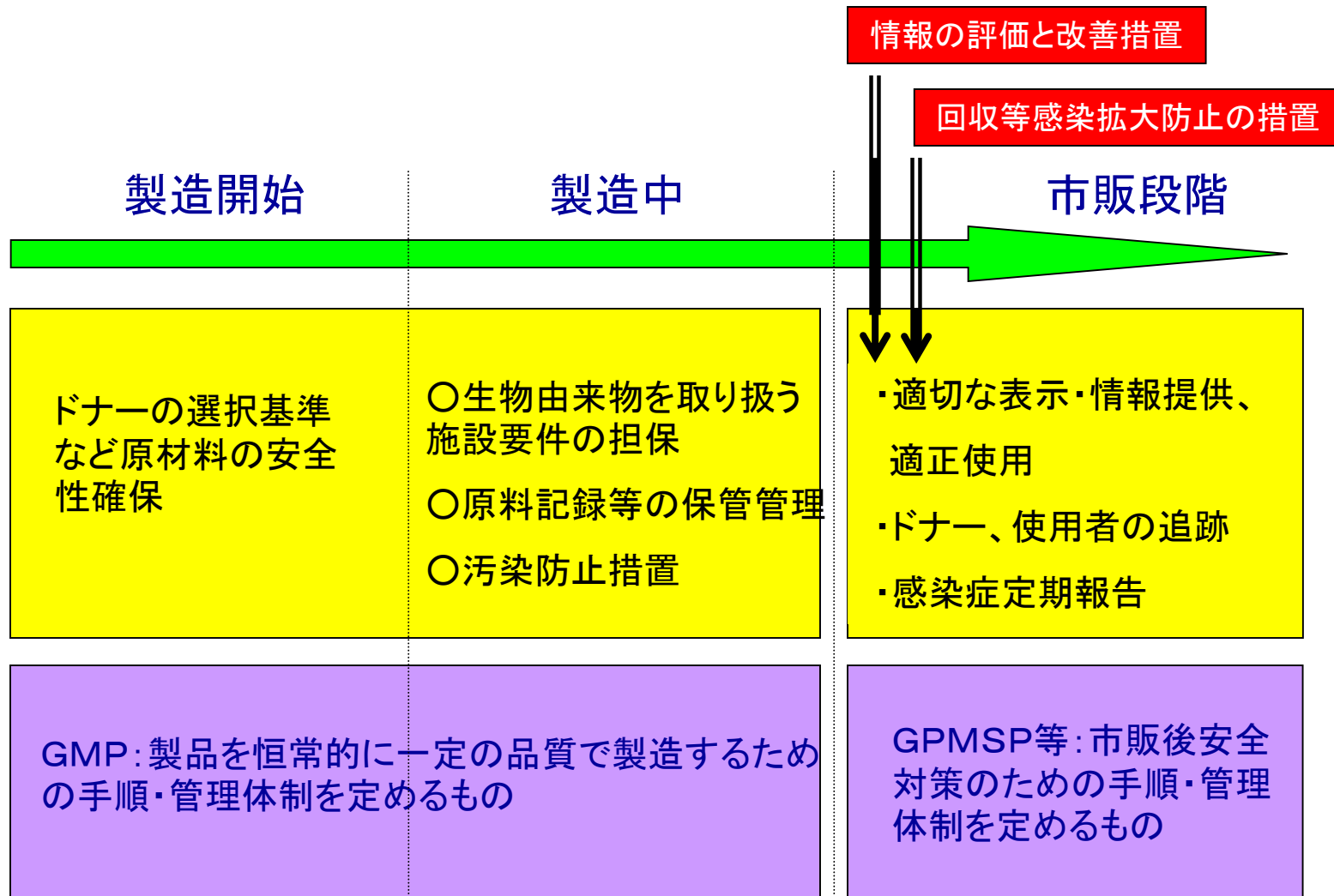
- ⇒ 生物由来製品の安全性確保体制の強化
- ⇒ 血液製剤の安定供給、安全性の確保

生物由来製品に係る見直し項目

1. 生物由来製品の定義と感染リスクに応じた分類
2. 原材料採取段階及び製造段階における品質・安全性の確保
3. 製品を適正に使用するための措置
4. 市販後安全対策の充実

薬事法改正(2003年7月施行)

生物由来の特性を踏まえた安全対策の充実



生物由来製品の定義と分類

- **生物由来製品**

人その他の生物(植物を除く。)に由来するものを原料または材料として製造される医薬品・医療機器等のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が指定するもの

(例) ワクチン、抗毒素、遺伝子組換え製剤、動物由来製剤

- **特定生物由来製品**

生物由来製品のうち、市販後において当該製品による保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置を講じることが必要なものであって、厚生労働大臣が指定するもの

(例) 輸血用血液製剤、人血漿分画製剤、人臓器抽出製剤

生物由来製品の表示

直接の容器又は被包に、

- ① 白地、黒枠、黒字をもって
 - ・ 生物由来製品については、「生物」の文字
 - ・ 特定生物由来製品については、「特生物」の文字
- ② 製造番号又は製造記号
- ③ 人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする場合にあっては、原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）

を記載しなければならない

特定生物由来製品の添付文書記載事項

- ① 「特定生物由来製品」の文字
- ② 遺伝子組換え製剤についてはその旨
- ③ 原料又は材料のうち、ヒトその他生物(植物を除く)に由来する成分や部位の名称
- ④ 原材料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない旨
- ⑤ 感染症の伝播を防止するために実施している安全対策
- ⑥ 疾病の治療上の必要性を十分に検討した上、その使用を最小限とすべき旨
- ⑦ ヒトの血液を原材料として製造された場合は、採血国名及び採血方法(献血又は非献血の別)
- ⑧ 医師等が有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項に関して、当該製品の使用の対象者に説明する必要がある旨
- ⑨ 医師等の関係者は、当該製品の使用の対象者の氏名、住所等を記録し、医療機関等においてその記録を保存する必要がある旨

生物由来製品に関する記録の保存

① 製造業者、輸入販売業者等が行う生物由来製品の販売先等に関する記録の保存期間

- ・ 特定生物由来製品又は人の血液を原材料として製造される生物由来製品については出荷の日から起算して30年間
- ・ その他の生物由来製品については出荷の日から起算して10年間

② 医療関係者が行う特定生物由来製品の使用対象者の氏名、住所等に関する記録の保存期間

- ・ 特定生物由来製品を使用した日から起算して20年間

C型肝炎事件

C型肝炎事件の経緯 ①

- HCV(C型肝炎ウイルス)に汚染されたフィブリノゲン製剤を止血剤代わりに投与された患者が、C型肝炎ウイルスに感染した
- HIVに汚染された血液製剤を投与された血友病患者がHIVに感染したのに類似した、汚染された血液が原因となった薬害事件
- 売血や米国から輸入された原料血漿を原料として製造されており、多数の原料をプールしていたため、ウイルス感染が広がった
- 献血の徹底などの血液製剤の安全対策が講じられるまでは、輸血後肝炎・血清肝炎などと呼ばれて、輸血により肝炎が多発していた
- **1968年** B型肝炎ウイルス発見される
- **1973年** 流行性肝炎であるA型肝炎ウイルス発見される
- **1974年** B型肝炎ウイルス対策が講じられたにもかかわらず、輸血後肝炎・血清肝炎はなくなり、未知のウイルスの存在が疑われた
- C型肝炎ウイルスが発見されるまでは、正体不明の肝炎として、非A非B(non-A/non-B)肝炎と呼ばれていた
- **1988年** C型肝炎ウイルスの存在が確認される

C型肝炎事件の経緯 ②

- **1964年** 政府が肝炎対策として、輸血用血液の献血推進を閣議決定
- **1964年** 企業が「フブリノーゲン」の承認取得、適応は先天性及び後天性低フィブリノゲン血症
- **1965年** 製造承認の一部変更承認手続きを経ずに、ウイルスの不活化処理法として、従来の紫外線照射に加えてBPL(β -プロピオラクトン)処理を追加実施
- 生物製剤基準でフィブリノーゲンの一般名がフィブリノゲンに変更されたことを受けて、販売名を「フィブリノゲン」に変更、承認年月日が更新され、新規品目扱いとなり、第一次再評価の対象から除外された
- **1977年** FDAは肝炎ウイルス感染の危険性が高いこと、臨床効果が疑わしいことから、代替治療法が存在することなどを理由としてフィブリノゲン製剤の承認取り消し、この情報は当該企業内では回覧されたが、厚生省には知らされていなかった
- **1987年** 青森県三沢市の産婦人科医から、フィブリノゲン製剤により、妊婦が肝炎に連続感染したとの報告

C型肝炎事件の経緯 ③

- **1987年** 企業は非加熱フィブリノゲン製剤の回収を開始、企業は同日付で、加熱フィブリノゲン製剤を承認申請、厚生省は、10日後に承認
- 再評価調査会は、非加熱フィブリノゲン製剤の適応を先天性疾患に限定することを当該企業に提案
- これを受けて、産婦人科領域の団体は、厚生省に対し、適応を制限せず、後天性フィブリノゲン血症の適応を残すよう要望書を提出、適応症の範囲を狭くすることに反対
- **1988年** 外国において、HCV(C型肝炎ウイルス)のゲノムのクローニングに成功、過去に非A非B肝炎と呼ばれていた症例はほとんどがC型肝炎ウイルスによるものであったことが判明
- 厚生省は、C型肝炎の危険性について、緊急安全性情報の配布を指示
- **1990年** 加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定
- **1992年** 原料血漿の輸入元である米国の企業は、抗HCV抗体ドナースクリーニングを開始
- **1993年** 当該企業は加熱製剤の原料血漿を献血由来に切り替え

C型肝炎事件の経緯 ④

- **1998年** 厚生省は再評価により、フィブリノゲン製剤の適応を先天性フィブリノゲン血症に限定
- **2000年** 厚生省内に「肝炎対策プロジェクトチーム」を設置
- **2001年** 厚生省は「非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における肝炎ウイルス感染に関する研究」を開始
- 当該企業に対し、フィブリノゲン製剤の製造・使用・肝炎発生の状況・販売方法などに関し報告命令
- 企業は、肝炎・肝障害の発生件数は363件と報告
- **2002年** 被害者が薬害肝炎訴訟を提起
- 元大阪HIV薬害訴訟原告団の家西悟衆議院議員が厚生労働省に対してフィブリノゲン製剤の納入先医療機関名の開示を請求
- **2003年** 厚生労働省は医療機関名を黒塗りして開示、家西悟議員は、行政不服審査法に基づき不服を申し立て

C型肝炎事件の経緯 ⑤

- **2004年** 内閣府情報公開審査会は、先天性疾患等他に治療薬がない疾病に対してやむをえず使用した医療機関を除いて「生命、健康に対する被害を防止するための必要性は極めて大きい」という結論を出し、厚生労働省に対して医療機関名を開示するよう答申
- 厚生労働省は当該企業に納入先医療機関リストを提出させ、開示
- **2007年** 厚生労働省で、**2002年**に当該企業が厚生労働省に報告した個人情報がかさねられていない資料が発見される
- 当該企業の試算では、汚染されたフィブリノゲン製剤の投与により、**1980年**以降、29万人に投与され、少なくとも1万人が感染した
- **2008年** 「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第Ⅸ因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」(薬害肝炎救済法)が成立、国と原告の間で基本合意書が締結された
- 同年 厚生労働省内に「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」設置
- **2010年** 最終提言が出された

C型肝炎事件への対応

- 並行して対策が講じられた、エイズ事件に対する対応は、C型肝炎事件に対する対応と共通する部分が多い
- **2002年**「薬事法」を改正し、生物由来製品に対する安全対策を強化(**2003年**7月施行)
 - 「採血及び供血あっせん業取締法」を「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」に改正(**2003年**7月施行)
 - 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構法」を制定し、生物由来製品による感染被害救済制度創設(**2004年**4月施行)
- **2007年**「新しい肝炎総合対策の推進について一肝炎治療7カ年計画一」
- **2008年**「薬害肝炎救済法」制定
- **2009年**「肝炎対策基本法」制定
- **2010年**「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(最終提言)

医薬品等の安全性の確保に向けた取り組み ①

「フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書」(2002年)

(製薬企業の責任の明確化)

- 当該企業は、一部変更承認申請を行わずにウイルス不活化処理方法を変更したり、**1987年**に実施した肝炎調査の結果等を厚生省に過少報告していた可能性が高いなど、製薬企業として安全対策に十分な注意を払っていなかった
- **2002年**の薬事法改正では、企業における責任の明確化や市販後安全体制の充実などへの対応として、医薬品等の市場への供給を開始する者を新たに「製造販売業者」として位置づけ、製品に対する企業の責任の明確化が図られた
- 製造販売業者の許可要件に、市販後安全要件が追加された
- 製造販売業者には医薬品等による保健衛生上の危害発生時の廃棄、回収、販売停止、情報提供等の措置に関する責務が法律上明確化された

医薬品等の安全性の確保に向けた取り組み ②

「フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書」(2002年)

(安全確保体制の強化など)

- 当時の厚生省では、外国情報に関する製薬企業の報告制度や、厚生省が自ら外国情報などを収集する仕組み、本省と付属研究機関との間の情報伝達の仕組みが構築されていないなど、体制に不備があった
- 当該企業がウイルス不活化処理に関する承認事項の一部変更の申請を行っていないことや、肝炎調査の結果などを過少に報告していた可能性が高いことについても、厚生省が当時それらの事実を認識できていなかった
- そのため、厚生労働省では、情報収集体制の充実や関係機関との連携強化を図ることとする
- **2002年**の薬事法改正では、薬局、病院等の医療関係者を対象に、医薬品副作用等症例の厚生労働大臣への報告の規定を設ける
- これにより、万が一企業による副作用等報告の提出がなされない場合であっても、より確実に行政として安全性情報を把握することが可能となる
- フィブリノゲン製剤のような高度な製品管理を要する医薬品については、出荷前に製造記録を確認するなど、最終製品の段階で承認内容を逸脱していないことを確認する方策を検討する

医薬品等の安全性の確保に向けた取り組み ③

「フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書」(2002年)

(関係部局間相互の連携の確保)

- 当時の厚生省では、国立予防衛生研究所(現 国立感染症研究所)の職員が把握していた情報を十分に活用できなかった
- 同様のことは、エイズ事件やCJD事件の際も問題になった
- そのため、厚生労働省では、情報収集体制の充実や関係機関との連携強化を図ることとする
- 付属研究機関を含めた関係部局間相互での緊密な情報交換や、健康被害が発生した際の一体的な対応をとる
- **1997年** 厚生省は「厚生省健康危機管理基本指針」を策定し、幅広い健康危機事案に対する健康危機管理体制を確立し、同時に「医薬品等健康危機管理実施要領」を定め、安全対策の実施に至るまでの手順や基準、責任の所在等を明確化し、健康機器に対し迅速かつ適切に対応する体制を整える

医薬品等の安全性の確保に向けた取り組み ④

「フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書」(2002年)

(血液製剤の安全性確保)

- エイズ事件、薬害肝炎事件は、血液製剤のように、ヒト・動物・細胞等を用いて製造される医薬品等における安全性の確保の難しさや、これらの医薬品の制度的な安全対策の必要性が再認識された
- **2002年** 「採血及び供血あっせん業取締法」を「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」として抜本的な見直しが行われた
- 法律の基本理念として、血液製剤の製造・供給等における安全性の向上への配慮や、国内自給の原則等の規定が盛り込まれた
- **2002年**の「薬事法」の改正においても、生物由来製品の原料採取から製造、販売、市販後にいたるまでの包括的な安全確保のための各種施策が導入された(詳細はエイズ事件の項参照)

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(最終提言) ① (2010年)

「医薬品行政に携わる者に求められる基本精神」

①薬害は、最新知見が不足して起きたというより、既に製薬企業や行政が把握していたリスク情報の伝達が十分に行われてこなかった、あるいは、リスク情報の不当な軽視により、適切な対応・対策がとられなかったことにより発生する場合があること

②入手していた情報の評価を誤り、行政が規制するという意思決定を行わなかったことに本質的な問題があることに留意すべき

・ これらの点がおろそかにされるならば、薬害はまた繰り返される

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(最終提言) ② (2010年)

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し」

- 予防原則等に立脚した組織文化の形成のため、国民の生命及び健康を最優先するとの立場に立った上で、将来にわたる人材育成と組織及び活動に対する透明性が確保できるシステムを構築することが必要
- 承認審査や安全対策に関わる医薬品行政の体制について、業務量に見合った人員の確保と適切な配置とともに、医学、薬学等の専門性、高い倫理観、現場感覚などの資質を備える人材の育成や研修の方策の検討、能力が発揮できる環境の確保が必要
- 厚生労働省・総合機構と関係分野の人事交流や就業制限などのあり方を常に点検し、必要な見直しを行う
- 薬害問題や医薬品の評価についての専門教育のみならず、初等中等教育や消費者教育の観点からの生涯教育として薬害を学ぶことについての検討が必要
- 幅広く社会の認識を高めるため、薬害に関する資料の収集、公開等を恒常的に行う、いわゆる薬害研究資料館の設立も必要

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(最終提言) ③ (2010年)

- 臨床研究や治験については、GCP調査の厳格化、臨床試験・治験の被験者の権利保護・健康被害の救済、さらには、臨床研究が倫理的に問題なく実施できる制度の整備、臨床研究に関する情報の登録の義務付けや登録内容の開示範囲の一層の拡大
- 承認審査に関しては審査員の資質の向上、承認条件を付すに当たっての指示内容の公表、承認条件による調査などの速やかな結果提出の厳格化と提出された情報の評価の公表
- 医療上の必要性が高くエビデンスのある医薬品が迅速に承認されるよう、総合機構の審査終了から厚生労働省での手続きに要する期間の短縮を考慮する
- 添付文書については、適時かつ定期的な最新知見の反映と変更の事前確認手続き、公的な文書としての位置づけと行政の責任の明確化、エビデンスに基づく科学的な効能効果の範囲の明確化などが必要
- 市販後安全対策に関しては、患者からの副作用情報を活用する仕組みの創設、データマイニングの実装化、ファーマコゲノミクスの調査研究の促進、患者とのリスクコミュニケーションの円滑な実施などが必要
- 承認審査の段階から、市販後のリスク管理の重点事項や、管理手順などを定めた計画に基づき対応する「リスク最小化計画実施制度」(仮称)の導入に加え、ICH-E2Eガイドラインに沿って「医薬品安全監視の方法」を取り入れた「医薬品リスク管理」の実施が必要

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(最終提言) ④ (2010年)

- 医療機関における安全対策に関しては、医療機関の安全管理責任者を中心とした安全対策の体制強化、総合機構の情報配信サービスの登録推進、チーム医療の推進による安全対策、薬剤師の主体的な関与、適応外使用に対する医療機関内での定期点検、後日の検証が可能な仕組み、適応外使用を含めたEBMガイドラインの作成・普及などが必要
- 製薬企業に求められる基本的精神として、新薬開発などが激化していく状況であるからこそ、製薬企業のモラルがこれまで以上に求められる
- 製薬企業も予防原則を基本とすることが強く求められており、市販後安全対策などに企業としても一層の改善に努める必要があり、人員の配置など安全対策の強化、後日の検証を可能とする観点からの適切な記録作成と保管、製薬企業における薬害教育、企業倫理委員会などの業界内部の自主的倫理管理の充実強化、利益相反関係の適切な管理などが必要

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(最終提言) ⑤ (2010年)

「医薬品行政を担う組織の今後のあり方」

- 医薬品行政組織を一元化すべきなのかどうか、その場合、国に一元化すべきなのか、あるいは独立行政法人(総合機構)に一元化すべきなのかを、結論を出さない形で示している
- 医薬品行政組織の形態にかかわらず、最終的には国が責任を負い適切に権限行使できる体制
- 安全対策に重点を置きつつ、承認審査との一貫性
- 全過程における透明性や広い視野と専門性の確保
- 国民の声や現場の情報が適時適切に伝わる仕組み
- 医療政策との連携
- 企業に依存しない収入源
- 必要な人員の確保と適切な人事システム
- 組織のあり方を絶えず検証・評価するシステム
- 厚生労働省と総合機構の役割分担の明確化

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(最終提言) ⑥ (2010年)

「第三者監視・評価組織の創設」

- 薬害の発生及び拡大を未然に防止するため、医薬品行政に関わる行政組織の監視及び評価を行い、適切な措置がとれるよう、「第三者組織」の設置が必要である
- 具体的には、薬害の未然防止を目的として、医薬品行政機関とその活動に対して監視及び評価を行い、医薬品行政全般のみならず個別の医薬品の安全性に関して、薬害防止のために適切な措置を取るよう提言などを行う機関と位置付ける
- 行政機関からの独立性を担保した上で、専門性と機動性を有する機関として、厚生労働省や総合機構から定期的に医薬品の安全に関する情報を受け取り、さらには、行政機関に対しては資料の提出要求ができ、行政機関を通じた製薬企業や医療機関等からの情報収集を行う
- 委員会の構成は、薬害被害者、市民(医薬品ユーザー)、医師、薬剤師、医薬品評価専門家、法律家、医薬品製造技術専門家、マネジメントシステム専門家、倫理専門家、薬剤疫学専門家など、委員長を含めて10人ないしそれ以下
- 発足3年ごとにより良い第三者組織のあり方を不断に検討していくことが必要

陣痛促進剤による子宮破裂、 胎児仮死

陣痛促進剤による子宮破裂、胎児仮死 ①

(経緯)

- 1970年代終わり頃から90年代、計画分娩(陣痛誘発)等の目的で使ったオキシトシン、プロスタグランジンE₂製剤等の陣痛促進剤により、母親の死亡、子宮破裂、頸管裂傷、弛緩出血、胎児死亡、乳児死亡、新生児仮死による脳性麻痺等が多数報告される
- 原因は陣痛促進剤の安易な使用や不適切な使用、分娩監視の不備等
- 厚生省は、添付文書の改訂等により医療関係者に対する注意喚起を行っているが、なお現在も、事故例が報告されている
- ...計画分娩...
- 母体や胎児に何らかのトラブルがある場合や、ハイリスク出産のとき
- 夜間や休日等の緊急時対応が困難な時間の出産を避けるため
- 自然分娩では、夜間から早朝の出産が多いが、計画分娩のため、統計的には昼間の出産が多く、土曜や日曜、年末年始の出産は少ないといわれている

陣痛促進剤による子宮破裂、胎児仮死 ②

(対応)

- **1992年** 厚生省は添付文書の改訂指示を行ったが、その後も同様の事故が続いたため、厚生省は、より具体的、より厳しい内容への記載変更を指示している

・・・警告・・・

- ① 患者及び胎児の状態を十分観察し、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断する
- ② 分娩監視装置により、胎児の心音、子宮収縮の状況を十分に監視する
- ③ 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量から点滴を開始し、陣痛の状況により徐々に増減する
- ④ 精密持続点滴装置を用いて投与することが望ましい
- ⑤ 類薬(オキシトシン、プロスタグランジンF₂ α 、プロスタグランジンE₂)相互の同時併用は行わない、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こす恐れがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与する

MMRワクチンによる無菌性 髄膜炎事件(MMR事件)

MMRワクチンによる無菌性髄膜炎事件の経緯 ①

(MMRワクチンとは)

- はしか(麻しん)(Measles)、おたふく風邪(Mumps)、風しん(Rubella)の予防ワクチンを混合したもの
- 従来各々単独で用いられていたワクチンを、一度に予防接種ができるよう、利便性を向上させるため混合したもの
- 百日咳、ジフテリア、破傷風の予防ワクチンを混合した三種混合ワクチンに対して、MMRワクチンは新三種混合ワクチンとも呼ばれる

(経緯)

- **1988年**4月 厚生省公衆衛生審議会伝染病予防部会予防接種委員会が「早急に現行の麻しん定期接種時にMMRワクチンを接種できるように積極的にすすめるべきである」との意見書
- 同年 12月 厚生省は、麻しんの定期接種にあたって、MMRを使うことが出来るよう予防接種実施規則を改正
- **1989年**4月 MMRワクチンの接種開始、統一株に限定
- **1989年から1993年**にかけて、MMRワクチンを接種した子供達に、発熱、嘔吐、けいれん等を伴う無菌性髄膜炎が発生

MMRワクチンによる無菌性髄膜炎事件の経緯 ②

(経緯)

- **1989年**9月 厚生省は都道府県等からの報告等に基づき、関係業者に対し、添付文書の改訂等を指示
 - ー「副反応」の項に、「おたふくかぜワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が、極めてまれに(10万人から20万人に接種当たり1人程度)発生するとの報告がある」旨記載すること
 - ーワクチン由来が疑われる無菌性髄膜炎の症例調査を含め、市販後の監視を強化すること
- 同年 10月 厚生省はその後の報告等に基づき、無菌性髄膜炎の発生率は数千人から3万人に1人であり、MMR接種は慎重に行うよう都道府県等に通知
- 同年 12月 厚生省は保護者からの申し出がある時に限りMMRを接種するよう都道府県等に通知
- **1990年**1月 厚生省は関係業者に対し、添付文書の改訂等を指示
 - ー「副反応」の項の記載を、「接種後3週間前後に、おたふくかぜワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が、数千人接種当たり1人程度発生するとの報告がある」と改めるすること

MMRワクチンによる無菌性髄膜炎事件の経緯 ③

(経緯)

- **1991年**4月 厚生省は関係団体の要望を受け、10月から自社株MMRワクチンを使用できる旨都道府県等に通知
- 同年 8月 厚生省は関係業者に対し、添付文書の改訂等を指示、「副反応」の項に、
 - ―接種後ワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎がまれに発生するとの報告があることを明記
 - ―無菌性髄膜炎の発生頻度を、1200人接種当たり1人程度発生と改めること
- **1992年** 関係企業3社は統一株MMRワクチンに加えて、自社株MMRワクチン販売開始
- **1993年**4月 厚生省はMMRワクチンの接種を当分の間見合わせることを決定
- 同年 4月 一部製造業者によるおたふく風邪ワクチン原液の製造方法の無断変更が明らかになる
- 同年 12月から順次MMR訴訟が提訴される

MMRワクチンによる無菌性髄膜炎事件の教訓 ①

(教訓)

- ワクチンは感染症の予防には効果的であるが、副作用の発生は避けられない
- 生ワクチンについては、その原料となるウイルスについて動物等を用いて的確にその病原性を評価するシステムが確立していないものもあり、そのようなウイルスでは実際の評価はヒトに接種してみる以外にない場合がある
- 小規模な野外交種で安全性が評価された場合でも、大規模に接種された場合に如何なる副作用が起こるかを予測することは困難である
- 接種開始後の副作用の迅速な収集と評価、医療現場への迅速な情報提供が重要である
- 健康人に予防目的で接種するため、一般的な疾病の治療目的で使用する薬剤による副作用とは区別して考える必要がある
- 任意接種においては、とくに、接種の可否を決定できるだけの分かりやすい情報を両親等に提供する必要がある

MMRワクチンによる無菌性髄膜炎事件の教訓 ②

(教訓)

- 予防接種は個人の感染症からの予防という面と、社会防衛的な面があり、社会としてどの程度までの副作用リスクを認容できるのか、また副作用が発生した場合のリスクを個人にのみ負わせるのが適当なのかという問題がある（予防接種健康被害救済制度で救済される）
- MMRワクチンによる無菌性髄膜炎事件、それに続くMMRワクチンの接種中止により、国民の予防接種に対する信頼性が大きく低下した
- とくに、麻しん（はしか）の接種率が大幅に低下したことにより、先進国では例外的に麻しん患者の発生はわが国では多く、そのために多くの患者が死亡している
- 予防接種による副作用報告は、任意接種については原則として企業報告として安全対策部局に、義務接種による副作用は都道府県経由で予防接種担当部局に報告されるが、任意接種についても予防接種担当部局に報告され、安全対策部局には伝わらないことが多い等、副作用の把握が困難である

MMRワクチンによる無菌性髄膜炎事件の教訓 ③

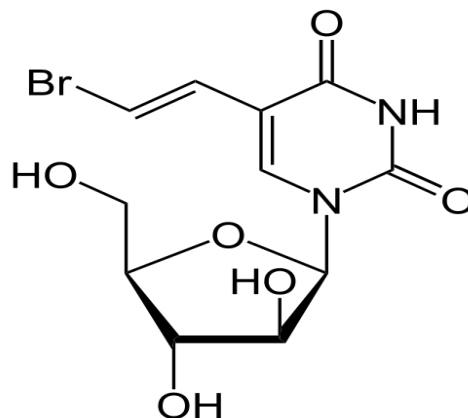
(教訓)

- 製造業者の段階で安易に製造方法が変更される等、生物由来製剤の製造管理が徹底していない
一細胞培養法のみによる製造から、細胞培養法及び羊膜培養法により製造した各原液を混合する
- 国家検定においても、製造方法の変更等を検定試験で発見することは困難
一検定項目は、含湿度試験、無菌試験、力価試験のみ
- MMRワクチンの原料液(麻しん(はしか)、おたふく風邪、風しん)を、別々の企業が製造し、それを混合して「統一株」として製造したため、他社が製造した原料液についての品質管理等が困難
- 外国にはより安全性が高いといわれているMMRワクチンが存在しても、ワクチンには国内自給の考えがあり、輸入は一般的な医薬品よりは困難

ソリブジン事件

- **ソリブジン**(Sorivudine)は、抗ウイルス薬のひとつで、チミジンのアナログである。ウイルス感染症の治療薬として、特に単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)、EBウイルスに有効である。
- 当時のヘルペス治療の第一選択薬だった**アシクロビル**(Zovirax、Activir)よりVZVへのウイルス活性は2,000-3,000倍強い。
- 帯状疱疹に対する服用量は成人1日50mg 3回で、アシクロビル内服(1日4g)の20分の1以下である。
- 1979年にヤマサ醤油により新規合成され、1993年9月3日に日本商事により商品名「ユースビル」が販売された。エーザイが販売提携していた。
- 1993年の販売開始からの事故は、**ソリブジン薬害事件**などとして知られ、日本国内では**治験段階で3人、1993年9月の発売後1年間に15人の死者**を出し、販売は自主的に停止された。

(Wikipedia)



ソリブジン事件の概要 ①

1990年

2月28日 厚生省にソリブジン承認申請

1993年

7月 2日 带状疱疹を効能とした抗ウイルス剤ソリブジン(ユースビル)承認

9月 3日 販売開始、1カ月間で約1万ヶ所の医療機関に納入

9月21日 第1症例の副作用発生が医療機関から企業に報告

9月27日 第1症例の副作用発生が企業から厚生省に口頭報告、詳細調査指示

9月28日 厚生省は相互作用に関する使用上の注意を徹底するための文書の配布を指示(後に配布されていないことが判明)

10月 6日 第2, 3症例が厚生省に口頭報告される、不十分な情報、詳細調査指示、厚生省は相互作用に関する使用上の注意を徹底するための文書の配布を重ねて指示

(ソリブジンと5-FU系抗がん剤との併用による重篤な骨髄抑制の副作用による死亡 : 添付文書記載済みの既知の副作用)

ソリブジン事件の概要 ②

1993年

10月 8日 厚生省は副作用調査会の了解を得て企業に対し、緊急対応を指示

① ソリブジンを使用している全医療機関に対し、3日間の連休中にもMRを総動員して直ちにフルオロウラシル系薬剤と併用しないよう情報伝達すること

② 併用禁止をより明確にした「緊急安全性情報」(ドクターレター)を作成し発出すること

10月12日 企業より、連休中の3日間、緊急情報伝達を行わなかったこと、「緊急安全性情報」の発出には2～3週間必要との報告

厚生省は、医療機関への情報伝達の徹底により被害拡大を防ぐため報道機関に公表

企業は文書による情報提供を開始

10月13日 新聞、TV等でソリブジンと抗がん剤の併用により多数の被害者が発生したと報道

10月18日 企業は「緊急安全性情報」の配布を開始

11月 1日 企業は製品の自主的な回収を開始

ソリブジン事件の概要 ③

1993年以降

(その後)

- その後の調査で多数の未報告副作用例の存在が判明、合計23例、発売後1カ月で15名が併用による副作用で死亡
- 半年後においても大部分の医療機関が被害者に併用による被害の事実を知らせていないことが明らかになり、厚生省が指導
- 関係企業と被害者の間で和解成立
- その後の調査で、開発段階や審査段階等における問題点が明らかになる
- 企業関係者等によるインサイダー取引が発覚、副作用に対する安全よりは利益優先の姿勢が示された
- 薬事法違反に対して業務停止処分(1994年)
- 承認事項の一部変更命令(1994年)(その後企業は承認整理した)

抗ウイルス化学療法剤

(指要指) **ユースビル錠**

USEVIR[®] Tablets

(ソリブジン製剤)

ユースビル錠は、ヤマサ醤油(株)で合成されたアラビノフラノシルウラシル誘導体のソリブジンを含有する抗ウイルス剤で、チミジンの代謝拮抗作用が主作用と考えられている。ウイルス感染細胞内でリン酸化を受け活性化され、水痘・帯状疱疹ウイルスに対し、選択的かつ顕著な抗ウイルス活性を示す。本剤は、帯状疱疹に対し有用性が認められている。

【組成】

ユースビル錠は、1錠中にソリブジン50mgを含有する。

【効能・効果】

帯状疱疹

【用法・用量】

通常、成人には1回1錠(ソリブジンとして50mg)を1日3回経口投与する。

【使用上の注意】

1 一般の注意

- 1) 本剤を7日間使用し、改善の兆しがみられないか、あるいは悪化する場合には、他の治療にきりかえること。
- 2) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与開始することが望ましい。
- 3) 次の患者には投与しないこと
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 次の患者には慎重に投与すること
肝障害又はその既往歴のある患者

4 副作用

- 1) 血液：ときに赤血球数、白血球数の減少及びヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下等があらわれることがある。
- 2) 肝臓：ときにGOT、GPT、LDH、γ-GTP等の上昇があらわれることがある。
- 3) 腎臓：ときにBUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿等があらわれることがある。
- 4) 消化器：ときに悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、心窩部痛、胃痛等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 皮膚：ときに中毒疹、発疹があらわれることがある。
- 6) その他：ときに発熱があらわれることがある。

5 高齢者への投与

本剤は腎排泄型の薬剤である。したがって、生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすいので、副作用(副作用の項参照)があらわれた場合は休薬するなど適切な処置を行うこと。

6 妊婦・授乳婦への投与

- 1) 妊娠中及び授乳中の婦人の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まると判断される場合にのみ投与すること。
- 2) 動物実験において乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

7 小児への投与

小児に対する安全性は確立していない。

8 相互作用

本剤の代謝物プロモビニルウラシルは、ピリミジン代謝の律速酵素であるジヒドロチミジンデヒドロゲナーゼを阻害することが報告されており、フルオロウラシル系薬剤(5-FU、テガフル等)との併用によりそれらの血中濃度を高め作用を増強するおそれがあるので、併用投与を避けること。

9 その他

ラットがん原性試験(50mg/kg/日以上を104週間経口投与)において、雌雄の肝臓及び雄の精巣に腫瘍の発生増加が、また、マウス

がん原性試験(75mg/kg/日以上を102週間経口投与)において、雄の肝臓に腫瘍の発生増加が認められたとの報告がある。

【薬効薬理】

1 抗ウイルス作用

- 1) ソリブジンの水痘・帯状疱疹ウイルスに対するIC₅₀値は、0.0004 μg/mlである(in vitro)¹⁾。
- 2) 正常細胞のチミジンキナーゼによってはほとんどリン酸化されず、ヒト胎児細胞系における細胞増殖抑制のIC₅₀値は800 μg/ml以上で(in vitro)、治療係数は約3,100,000である²⁾。
- 3) アフリカミドリザルを用いたサル水痘ウイルス感染実験(経口)において、発疹及びウイルス血症の抑制が認められている³⁾。

2 作用機序⁴⁾

ソリブジンは、ヘルペスウイルスに感染した細胞内に特異的に取り込まれ、ウイルス由来のチミジンキナーゼによってソリブジン三リン酸にまでリン酸化され、さらに細胞のヌクレオシド三リン酸キナーゼによってソリブジン三リン酸になる。ソリブジン三リン酸はチミジン三リン酸と強く拮抗し、ウイルスDNAポリメラーゼに直接作用して、ウイルスのDNA合成を阻害する。

【体内薬物動態】^{5,6)}

(血漿中濃度及び尿中排泄)

健康成人にソリブジン50mgを単回経口投与した場合、投与3～4時間後に最高血漿中濃度1.84 μg/mlに達し、生物学的半減期は約3.9時間である。50mgを1日3回5日間連続経口投与した場合、投与開始後24時間ごとの平均血漿中濃度は、0.8～1.18 μg/mlである。主代謝物プロモビニルウラシルの血漿中濃度は、未変化体とは異なった推移を示し、また、未変化体に比して低濃度である。50mgを単回経口投与した場合の尿中排泄は、24時間以内に30.5%が未変化体として排泄され、主代謝物プロモビニルウラシルの尿中排泄は、投与量の0.12%である。

【臨床適用】

国内延べ94施設で総計440例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1 臨床効果

一般臨床試験において、帯状疱疹に対し有効率86.6%(58/67)を示し、また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験^{10,11)}において、本剤の有効性が認められている。

2 ウイルス学的効果

水疱中からのウイルスの消滅を検討した試験において、本剤投与群はプラセボ投与群に比し有意に早く消失することが認められている^{11,12)}。

3 副作用及び臨床検査値の異常変動

調査症例428例中15例(3.5%)に副作用が報告されている。その主なものは、悪心・嘔吐等の消化器症状(2.3%)である。また、臨床検査値の異常変動は、417例中50例(12.0%)に認められている。

【非臨床試験】

〈毒性〉

1 急性毒性(LD₅₀)^{13,14)}

動物	性	経口	皮下	腹腔
ラット (Jcl: Wistar)	♂	>8000	>2000	>2000
	♀	>8000	>2000	>2000
イヌ (ビーグル)	♂	>5000	—	—
	♀	>5000	—	—

2 亜急性毒性^{14,15)}

Jcl: Wistar系雌雄ラットに1000, 4000mg/kg/日、雌雄ビーグル犬に60, 300, 1500mg/kg/日を4週間経口投与した実験では、ラットにおいて肝重量の増加及び軽度の小葉中心性肝細胞腫大がみられたが、回復可能な変化であることが認められている。イヌにおいては1500mg/kgの雄1例で一過性の後肢の失調性歩行、雌1例で摂餌量、体重の減少がみられたものの、その他には重篤な変化は認められていない。

3 慢性毒性^{16,17)}

Jcl: Wistar系雌雄ラットに80, 400, 2000mg/kg/日、雌雄ビーグル犬に40, 200, 1000mg/kg/日を6ヵ月間経口投与した実験では、ラットにおいて400mg/kg以上で一般状態、体重、摂餌量の変化及び肝細胞腫大がみられ、2000mg/kgでは十二指腸の粘膜上皮過形成及び死亡例も認められている。イヌにおいては、1000mg/kgで一般状態、体重、摂餌量に変化がみられ、200mg/kgの肝臓、1000mg/kgの主に肝臓及び消化管に影響が認められている。なお、休薬によりラットの肝臓での変化は軽減し、その他のラット及びイヌでの変化は回復している。

8 相互作用

本剤の代謝物ブロモビニルウラシルは、ピリミジン代謝の律速酵素であるジヒドロチミンデヒドロゲナーゼを阻害することが報告されており、フルオロウラシル系薬剤（5-FU、テガフル等）との併用によりそれらの血中濃度を高め作用を増強するおそれがあるので、併用投与を避けること。

添付文書の改訂 (1993年10月)

(警告)

- フルオロウラシル系薬剤との併用により、重篤な血液障害が発現し死亡に至った例も報告されているので、併用は行わないこと。

(使用上の注意)

1. 一般的注意

- フルオロウラシル系薬剤(テガフル、ドキシフルリジン、5-FU等)との併用により、フルオロウラシル系薬剤の代謝が阻害され重篤な血液障害が発現するので、本剤の投与にあたっては併用されている薬剤の確認を行い、フルオロウラシル系薬剤が投与されていないことを確認すること。

2. 次の患者には投与しないこと

- フルオロウラシル系薬剤(テガフル、ドキシフルリジン、5-FU等)を投与中の患者

8. 相互作用

- 本剤の代謝物ブロモビニルウラシルは、ピリミジン代謝の律速酵素であるジヒドロチミンデヒドロゲナーゼを阻害することが報告されており、フルオロウラシル系薬剤(テガフル、ドキシフルリジン、5-FU等)との併用により、それらの血中濃度が上昇し重篤な血液障害等の副作用が発現するので、併用は行わないこと。

(改訂前……相互作用の記載のみ)

……それらの血中濃度を高め作用を増強するおそれがあるので、**併用投与を避けること。**

添付文書記載要領の改訂 (1993年11月24日)

- ① 「相互作用」の項については、「副作用」の項の直前に記載すること
- ② 相互作用により、致死的又は極めて重篤な非可逆的な副作用が発現するなど、特に注意を喚起する必要がある場合には、「相互作用」の項に記載するのみならず、「警告」、「一般的注意」又は「禁忌(次の患者に投与しないこと)」の項にも記載することにより、その重要性の注意喚起を図ること
- ③ 「使用上の注意」に記載された「警告」、「禁忌(次の患者に投与しないこと)」については、「医療用医薬品パンフレット」の表紙に明瞭に記載すること

ソリブジン事件の教訓 ①

開発段階

- ① 安全性に関する検討が不十分
- ② フルオロウラシル系抗がん剤の代謝を核酸系の薬剤で阻害することにより、抗がん剤の有効性を持続させるための動物実験論文(1986年)ベルギー論文)を入手(1988年)していながら、薬物相互作用の検討が不十分

(教訓は何か?)

- ① シード化合物等を発見した企業は、当該化合物を責任を持って開発可能な製薬企業に技術導出する
- ② 新薬開発の経験の乏しい製薬企業は、作用メカニズムの新しい医薬品や、製造や使用にあたり特段の注意が必要と予想される医薬品の開発には単独では取り組まない
- ③ 安全性に関係する可能性のある情報は、十分に検討し、非臨床、臨床の各段階のみならず、市販後においてもリスクとなる可能性のある事項については特段の注意を払って追跡する

ソリブジン事件の教訓 ②

臨床段階

- ① 治験中に起こった副作用事例の収集・解析等が不十分で安全性評価に生かされていない
- ② 治験段階で、相互作用等についての検討が不十分
- ③ 治験が依頼企業において主体的に行われず、治験総括医師等に依存している

(教訓は何か?)

- ① 治験依頼者(製薬企業)は、治験対象物質の安全性等に関する情報を治験開始前に十分に収集し、非臨床試験等で確認し、その内容を治験計画書に十分盛り込むと同時に、治験担当医師等に徹底する
- ② ①で検出された安全性に関する懸念事項等は、治験段階で重点的に検索する
- ③ ①、②を自社で行う能力がない製薬企業は、作用メカニズムの新しい医薬品や、製造や使用にあたり特段の注意が必要と予想される医薬品の開発には単独では取り組まない

ソリブジン事件の教訓 ③

審査段階

- ① 開発段階の問題点が発見できない
- ② 添付文書への適正使用のための情報の記載方法が不十分

(教訓は何か?)

- ① 作用メカニズムの新しい医薬品や、製造や使用にあたり特段の注意が必要と予想される医薬品については、特段の緊張感を持って審査を行う
- ② 企業から提出された資料についてはおろそかにせず、患者の安全性確保の観点から、客観的に評価を行う
- ③ 「作用が新しい新薬、画期的な新薬」等という前評判・風評に惑わされることなく、冷静に審査を行う
- ④ 欧米での使用経験がない新薬については、有効性・安全性を評価できる臨床試験データが豊富に存在する場合を除いては、承認条件として全例調査や使用医療機関限定等の安全措置を講じる
- ⑤ 前評判の高い新薬は承認直後に不適正使用される可能性が高いことを前提に、安全措置を講じる

ソリブジン事件の教訓 ④

使用段階(医療機関・調剤薬局)

- ① 医療関係者は適正使用への関心が低い
- ② 調剤段階での相互作用のチェックが十分行われていない
- ③ 副作用発生後も患者への被害情報の告知が行われない
- ④ がんの告知がなされていない等、患者への服用薬剤に関する情報提供が十分行われていない

⇒ 既知の副作用を防止できず多数の患者さんが死亡した

(教訓は何か?)

- ① 例え医療関係者から強い要求があっても、不適正使用の可能性がある場合には納品しない
- ② 調剤段階での相互作用チェックが確実に行われるよう、調剤薬局に対する情報提供・教育を強化する
- ③ 例え重篤な副作用が起きても、患者や遺族には告知されていない可能性があることを前提に、医療関係者に対して、患者への告知や、副作用被害救済制度の利用等を要請する
- ④ 重篤な副作用の発生に備えて、患者への情報提供の強化を図る

ソリブジン事件の教訓 ⑤

使用段階(情報の収集と提供)

- ① 医療関係者に対する製薬企業等の情報伝達が不十分
- ② 重篤な副作用が迅速に収集されず、かつ、迅速に厚生省に報告されない
- ③ 医療機関に対し緊急に情報伝達することが困難
- ④ 製造業者から販売業者への開発段階に得られた情報の提供が不十分

⇒ 既知の副作用を防止できず多数の患者さんが死亡した

(教訓は何か?)

- ① 製薬企業に対して安全性確保の重要性について再教育する、とくに、新薬に新規参入した製薬企業に対しては企業モラルの徹底を図る
- ② 安全性に関する各種規制・制度が形骸化しないよう、官民で情報交換するなどにより、常に効率的・効果的な安全対策を目指す
- ③ 情報提供が形式化・形骸化しないよう、医療関係者を含めて官民で意見交換する等により、より効果的・効率的な情報伝達を目指す
- ④ 販売業者に対しても、適正使用に必要な情報の徹底を図る

ソリブジン事件の教訓 ⑥

事件後

- ① 関係企業や関係企業から情報を入手した医療関係者によるインサイダー取引のわが国での第1号事件となった
- ② 関係企業は薬事法違反で業務停止処分を受けたが、ソリブジンそのものが悪いのではなく、抗がん剤との併用という不適正な使用が原因であることから、承認取り消しにはせず、より安全な使用を求めて、一部変更命令が行われた
- ③ 多くの被害者が出たにもかかわらず、国や企業に対する裁判は提起されなかった

(教訓は何か?)

- ① 製薬企業に対して安全性確保の重要性について再教育する、とくに、新薬に新規参入した製薬企業に対しては企業モラルの徹底を図る
- ② 適正使用の徹底が、結果的に製品の価値を高め、寿命を延ばす
- ③ 万一大きな健康被害事件が起きた場合でも、企業や国等が誠意をもって被害者や遺族に対応すれば、大きな薬害裁判になることなく解決することが可能である

ソリブジン事件への対応

1994年 医薬品安全性確保対策検討会を設置(**1996年**報告)

1996年 薬事法改正

- ① GCP, GPMSPを法制化
- ② 副作用・感染症報告の収集・評価・報告の義務化
- ③ 承認申請資料の信頼性を調査(医薬品機構へ委託)

1997年 新GCP(ICH-GCP)の施行

薬事行政組織の再編(審査センター新設、医薬品機構における治験相談制度発足等)

1999年 「医薬品の製造承認等に関する基本方針(**1967年**)」を廃止し、「医薬品の承認申請について」を通知

- ① 臨床試験成績を、申請区分ごとの必要症例数の規定を廃止、試験の目的・デザイン・疾病の種類等に応じて科学的に判断
- ② 医療用配合剤の取扱いを弾力化
- ③ 新薬の共同開発の要件を緩和
- ④ 申請資料の学会誌等への公表指導を廃止(SBAの発行等に対応)

2000年 新薬を対象に「市販直後調査制度」を新設

医薬品安全性確保対策検討会の提言 ①

(1996年2月15日)

(治験の充実強化)

・ 目的

- ①被験者の人権保護、安全性の確保
- ②治験データの信頼性維持等のため、治験の質の保証について、製薬企業、治験医療機関、治験担当医師それぞれの職責を明確化
- ③公的関与の強化による治験指導・相談体制を充実
- ④治験医療機関の体制整備

・ 具体策

- ①GCPの遵守強化、GCP調査の実施
- ②治験届のチェック制度の導入
- ③治験実施計画に関する相談指導体制の導入
- ④治験実施中の重篤な副作用等の情報収集と対応強化

医薬品安全性確保対策検討会の提言 ②

(1996年2月15日)

(承認審査の充実強化)

- ・ 目的

- ①欧米先進国に比べ遜色のない体制強化を図る
- ②審査自体の質の高度化、迅速化、透明化を進める

- ・ 具体策

- ①臨床データのチェック、調査業務の充実
- ②厚生省の審査(チーム審査)の体制整備
- ③特に必要性の高い治験薬の使用の例外的な容認
- ④医薬品の例外的な緊急輸入の許可

医薬品安全性確保対策検討会の提言 ③

(1996年2月15日)

(市販後対策の強化)

- 目的

- ①副作用情報の収集・提供体制の整備
- ②医療機関や薬局における医薬品の適正使用の推進
- ③再審査・再評価の充実

- 具体策

- ①GPMSPの遵守強化
- ②再審査に係る調査業務の強化
- ③副作用情報の収集・提供の強化
- ④医薬品情報の提供および服薬指導の充実

新薬市販後の安全対策上の問題点

- 市販後医薬品は治験段階とは異なる医療環境で使用される
 - 医師は新薬を熟知していない可能性
 - 患者の背景は多様・・・併用薬、合併症、年齢、性別、特殊な患者群
 - 使用患者数は短期間に増大
- 市販後短期間で治験段階では予想されなかった重篤な副作用が発生する可能性
- 未知で重篤な副作用等により新薬が医療の場から回収、販売中止される可能性

新薬市販直後の安全対策の不備が招くもの ①

- 既知の副作用により多数の患者さんの命が奪われる
- 未知の副作用情報の収集が遅れる
- 新薬への不信感の増大、新薬の命が絶たれる
- 企業に対する信用の失墜
- 医薬品の審査・安全対策に対する信頼性の低下
- 医薬品行政に対する信頼性の失墜

新薬市販直後の安全対策の不備が招くもの ②

- 有効性よりは安全性重視の審査への移行
 - より厳しい審査条件への移行
 - 欧米で評価が固まった医薬品のみ承認への移行
 - わが国発の画期的医薬品などの開発や承認の回避
-
- わが国の患者さんは最先端の医薬品などの恩恵をこうむることが出来ない

新薬市販後安全対策の見直し

(2000年12月27日)

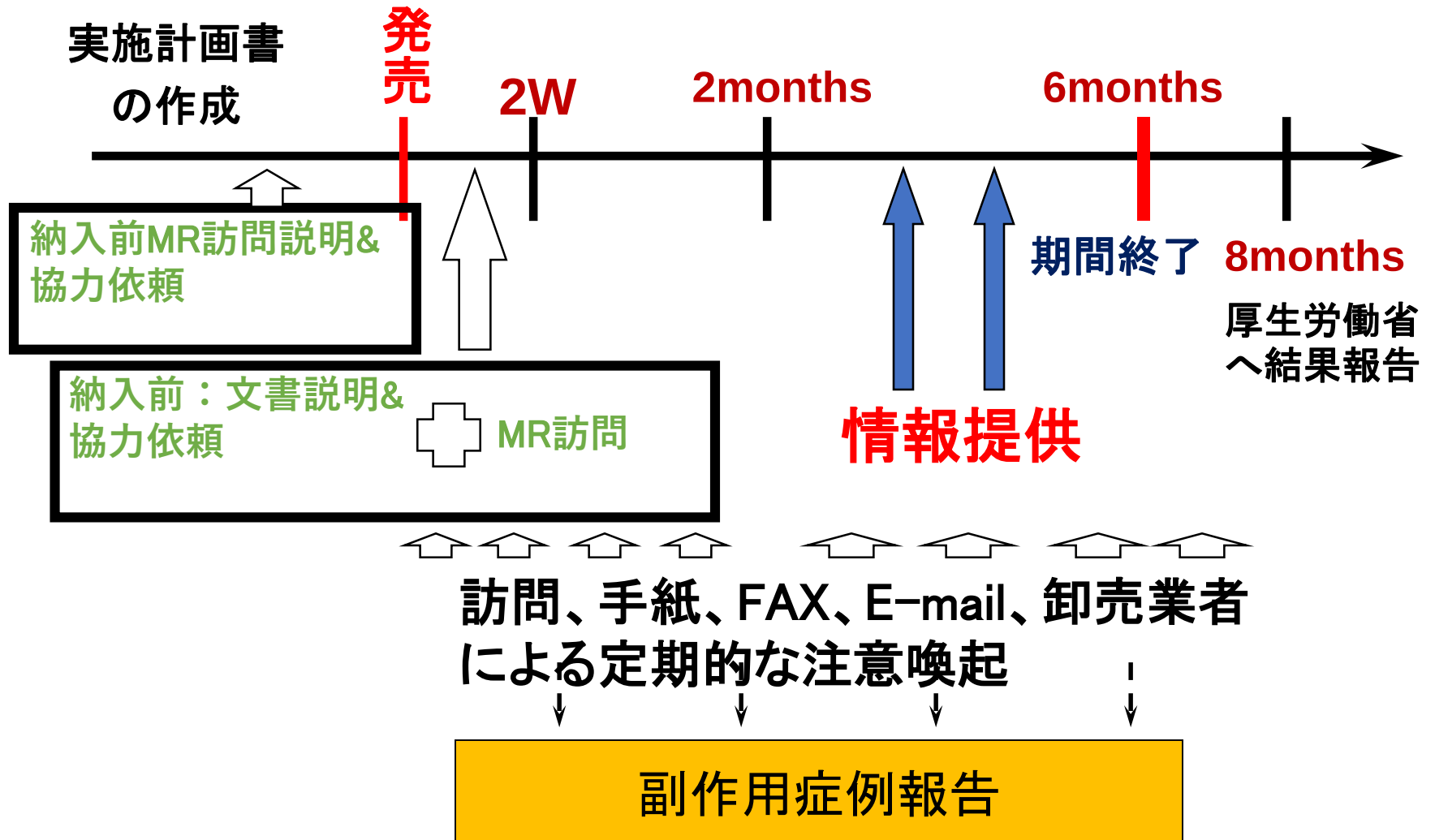
- 「市販直後調査制度」新設(2001年10月1日施行)
 - 従来の3000例調査を廃止し、医薬品の特性に応じて使用成績調査を実施
 - 特別調査と市販後臨床試験に重点を置く制度へ変更
-
- ①治験等では十分な情報を収集することが困難な特殊な患者群(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等)に関する適正使用情報の収集
 - ②特に情報収集の困難な小児集団について使用成績の情報の集積を図るため、承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定などのための臨床試験を計画する場合は、再審査期間は10年を超えない範囲で延長される

市販直後調査制度

2001年10月1日より施行

- 新薬納入2週間前に医療機関に対して新薬の適正使用に必要な情報を確実に提供
 - － 対象は新薬
 - － MRが医療機関を訪問して必要な情報を確実に提供
- 医療機関に対し重篤な副作用等が発生した場合の迅速な報告を要請
 - － MRが医療機関を訪問して迅速な副作用報告を要請
- 納入後6カ月間は医療機関に対して繰り返し適正使用と重作用報告を要請
 - － MRが医療機関を定期的に訪問するなどにより要請
- 医療機関内での適正使用のための情報伝達、製薬企業が行う重篤な副作用情報収集への医療機関の協力は基本的には医療機関の義務(薬事法)

市販直後調査の流れ



「医薬品の適正使用とは何か」

「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告（1993年5月28日）

- 医薬品の適正使用とは、まず、的確な診断に基づき患者の状態に合った最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで、患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方フィードバックされるという一連のサイクル
- 適正使用が確保されるためには、医薬品に関する情報が医療関係者や患者に適切に提供され、十分理解されることが必須の条件
- 医薬品は情報と一体となってはじめてその目的が達成できる

「医薬品の使用をめぐる問題点」 ①

「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告

（情報収集・提供の問題点）

- 副作用情報、併用・長期間使用時の情報、類似薬との比較情報など医療関係者のニーズの高い情報が乏しい
- 添付文書などが使いやすい情報になっていない
- 医療用医薬品のパンフレットの中には表現が適切でないものがある
- 医療現場への情報提供が必ずしも効率的に行われていない
- MRの在り方や資質の問題
- 患者に対する投薬時の説明の不徹底
- 国民の医薬品に関する知識の不足

「医薬品の使用をめぐる問題点」 ②

「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告

（医療現場における問題点）

- 適切な情報が提供されても、医療の現場でそれが十分活用されなければ適正使用は実現しない
- 医療関係者の医薬品の適正使用に対する認識不足や医薬品についての専門知識の不足
- 院内における情報の収集・評価・伝達機能の不備
- 患者の薬歴管理・服薬指導やチーム医療の不徹底
- 患者への説明不足
- 抗生物質製剤を含め薬剤の使用に関する適切な評価がなされていない
- 薬剤の選択が薬価差に影響を受けやすい

「医薬品の使用をめぐる問題点」 ③

「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告

（教育・研修及び研究の問題点）

- 医師については医薬品に関する教育・研修が不十分
- 薬剤師については医療などに関する教育・研修が不十分
- MRの教育・研修体制の不備
- 臨床薬学、臨床薬理学、薬剤疫学、薬物動態学、医薬品情報学など、医薬品の適正使用と関連の深い領域における学問的研究の立ち遅れ

**イリノテカン塩酸塩による
重篤な骨髄抑制・下痢**

イリノテカン塩酸塩による重篤な骨髄抑制・下痢 ①

(経緯と対応 ①)

- ・ **1993年12月** 抗がん剤であるイリノテカン塩酸塩が中央薬事審議会通過、記者発表

一効能は小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌

- ・ **翌日** 治験中に477人中20人が下痢や血液障害の副作用で死亡していたにもかかわらず、添付文書(案)の警告や使用上の注意の記載があいまいであることが、新聞で報道される

「重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがある」

- ・ **1994年1月** 添付文書の記載を変更して承認、警告欄を設けて、注意喚起
「臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている」

「重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがある」

「癌化学療法に十分な経験を持つ医師の元で使用する」

「骨髄機能抑制のある患者等8項目の使用禁忌」

イリノテカン塩酸塩による重篤な骨髄抑制・下痢 ②

(経緯と対応 ②)

- **1994年**4月 医療関係者への新薬に関する新たな情報提供手段として、厚生省が新たに作成した「新医薬品承認審査概要(SBA)」の最初の対象品目として選ばれ、SBA発行
- 同 10月 厚生省「医薬品副作用情報」にイリノテカン塩酸塩の適正使用のための解説記事を掲載し、適正使用の徹底を図る
- **1995年**9月 一部変更承認(効能拡大)に際して承認条件が付される
「再審査期間が終了するまでの間、本剤を投与された全症例を調査すること」
- **その後も、使用上の注意が守られなかったり、使用が不適切で重篤な骨髄機能抑制に起因する死亡例が厚生省に報告される**

イリノテカン塩酸塩による重篤な骨髄抑制・下痢 ③

(経緯と対応 ③)

- ・ **1997年**5月 愛知県がんセンターの福島雅典医師が医薬品機構に対し、イリノテカン塩酸塩の死亡例の情報提供を求め、厚生省が関係企業に対し福島雅典医師に情報提供するよう指導
 - ・ 福島雅典医師は日常医療に必要との理由で副作用死の詳細情報の開示を厚生省と関係企業に請求するが開示されないため、厚生大臣に対して情報の開示を請求
 - ・ 同 6月 厚生省は関係企業に対し福島雅典医師への十分な情報提供を指示、企業から情報提供
- 医薬品の適正で安全な使用の観点から、製薬企業には、医師、薬剤師等への必要な情報を提供する努力義務が薬事法により課せられている
- ・ 同 7月 **発売後3年間で投与された約5,000人の患者のうち、副作用が原因とみられる死者が約40人に上っていたことが判明との報道**

イリノテカン塩酸塩による重篤な骨髄抑制・下痢 ④

(経緯と対応 ④)

- ・ **1997年**7月 厚生省は緊急安全性情報の発出を指示
 - (1) 十分な経験を持つ医師による使用
 - (2) 患者への十分な説明
 - (3) 血液検査の実施と確認
 - (4) 骨髄機能抑制が疑われる場合の投与中止
 - (5) 投与後も引き続き血液所見を観察すること
- ・ **1997年**9月 厚生省は「医薬品等安全性情報」により、詳細情報とともに、イリノテカン塩酸塩の適正使用のための情報を重ねて提供
- ・ **2000年** 厚生省は、添付文書改訂の根拠となった主要な副作用症例の医薬品機構の医薬品情報提供ホームページでの提供を開始
- ・ **2004年** 医薬品医療機器総合機構は中期計画で、新薬の添付文書記載の主要な副作用について、その根拠症例情報を提供する方針決定

イリノテカン塩酸塩による重篤な骨髄抑制・下痢 ⑤

(問題点)

- ・ ソリブジン事件を教訓として添付文書の記載要領が改正されていたにもかかわらず、重大な副作用の情報が警告欄に記載されないまま承認されそうになった
- ・ 新聞報道を受けて警告欄が追加されて承認されたにもかかわらず、適正使用のための情報が医療の現場には徹底されず、重篤な副作用が続いた

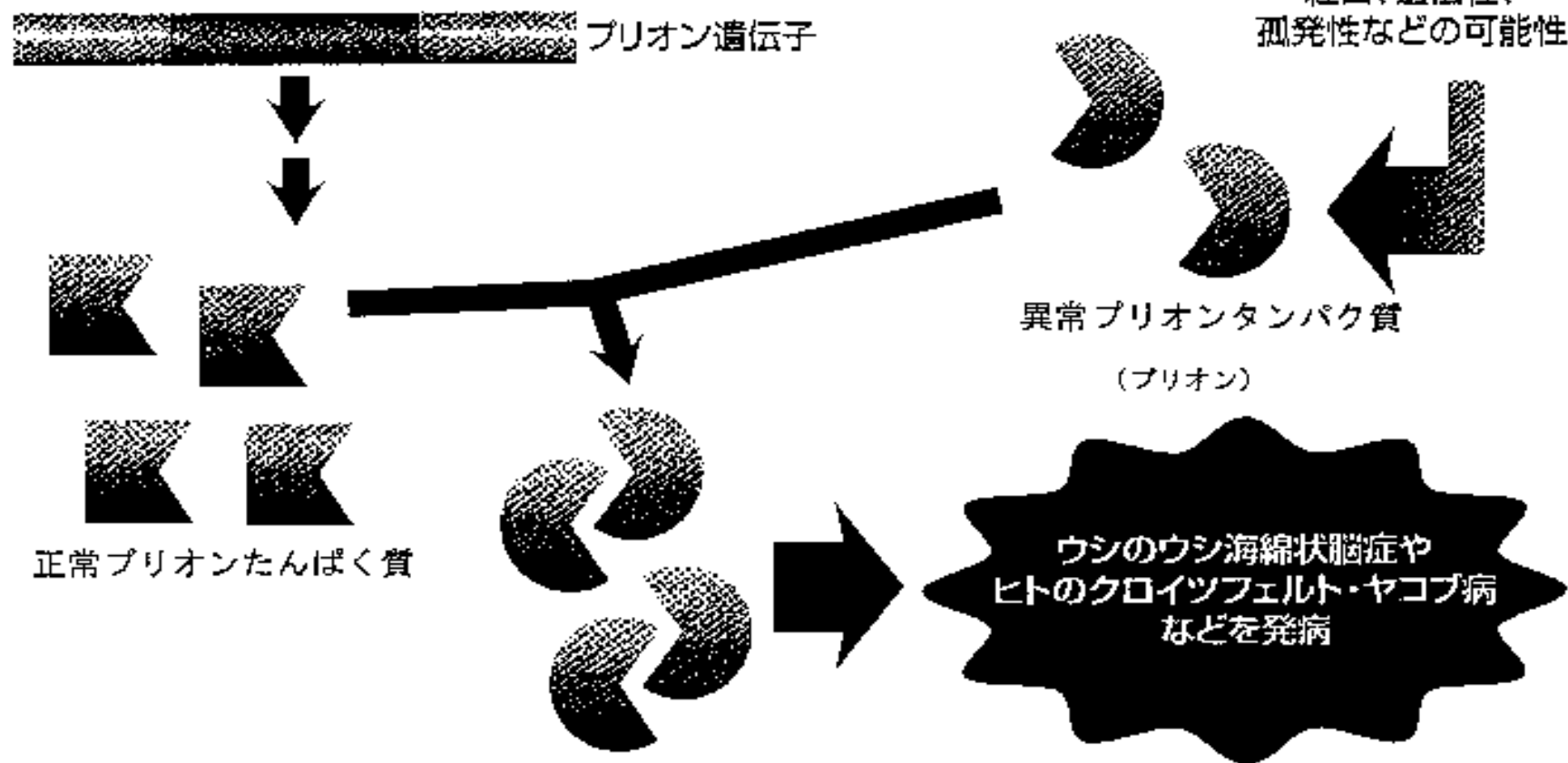
(教訓は何か?)

作用メカニズムが新しい効き目の強い新薬を欧米に先駆けて承認するためは、安全性を確保するために、特段の慎重な審査が必要であり、全例調査等の承認条件を付すことが必要である

新薬を開発した経験のない企業が効き目の強い新薬を開発し、販売することは極めてリスクが高い

ヒト乾燥硬膜移殖による CJD事件

プリオン仮説



正常のプリオンたんぱく質と異常なプリオンたんぱく質の遺伝子およびアミノ酸配列は全く同じで、立体構造のみが異なっている。異常プリオンは正常プリオンの立体構造のみを変えて、異常プリオンに変化させると考えられている。異常プリオンが重合して沈着・蓄積することで発病する

プリオン病

(動物)

- ・ スクレーピー(Scrapie).....ヒツジ
- ・ ウシ海綿状脳症(BSE:Bovine Spongiform Encephalopathy).....ウシ

(ヒト)

- ・ クールー(Kuru).....ニューギニア
- ・ CJD(クロイツフェルト・ヤコブ病:Creutzfeldt-Jakob Disease)
 - 個発性.....100万人に1人、多くは原因不明
 - 遺伝性.....プリオンタンパク質遺伝子の変異等
 - 医原性.....硬膜移植等によるCJDプリオンのヒトからヒトへの感染 ⇒ CJD
 - 感染性.....食物などによるBSEプリオンのウシからヒトへの感染 ⇒ v-CJD

異常プリオンにより引き起こされる記憶障害、歩行・視力障害等の精神・神経症状を生じ、数ヶ月で無動・無言状態となり、数年で死亡するとされる原因不明といわれた疾患であり、難病の指定がなされている

ヒト乾燥硬膜移植によるCJD事件

ヒト乾燥硬膜とは

- 外傷や開頭手術等によって硬膜(大脳を覆う一番外側の膜)が損傷された場合に補填するための医療用具であり、我が国では、**1973年**以来ドイツから輸入されていた
- 日本においては、**1997年**3月のWHOのヒト乾燥硬膜の使用停止の勧告を受け、回収の緊急命令が出された
- 医療用具として輸入販売承認を得ていた製品は2種類(「ライオデュラ」、
「テウトプラスト」)あったが、CJDの発症が問題になったのは「ライオデュラ」のみで、輸入総数は40万枚ー50万枚といわれている
- 米国等においては、厳重なドナースクリーニング等のもと、現在もヒト乾燥硬膜の使用が継続されているといわれている

ヒト乾燥硬膜によるCJD事件の概要 ①

- 1973年 ヒト乾燥硬膜の輸入承認
- 1979年 ヒト乾燥硬膜の一部変更承認(形状の追加等)
- 1979年－1986年 ヒト乾燥硬膜移植手術
- 1987年
 - 2月4日 ヒト乾燥硬膜の一部変更承認(形状の追加及び用法の変更等)
 - 2月6日 世界で初めてのヒト乾燥硬膜移植歴のある患者のCJD発症報告(CDC(米国疾病対策予防センター)のMMWR(週報))に掲載
 - 4月 ヒト乾燥硬膜移植手術
 - 米国FDAは特定ロットのヒト乾燥硬膜製品の廃棄を勧告
 - 6月 MMWRの記事を国立予防衛生研究所で発行している「病原微生物検出情報」に掲載するかどうか、所内の編集会議で検討したが、掲載せずとの結論(厚生省には情報提供なし)

ヒト乾燥硬膜によるCJD事件の概要 ②

- 1987年

10月 国立予防衛生研究所の北村敬腸内ウイルス部長が「臨床とウイルス」誌にMMWRの記事の要約を掲載(厚生省には情報提供なし)

10月 ヒト乾燥硬膜移植手術

- 1989年

1月23日 ヒト乾燥硬膜移植手術

1月27日 世界で第二番目のヒト乾燥硬膜移植歴のある患者のCJD発症報告

- 1993年 CJDの発症原因に関するプリオン仮説が定説化

- 1996年 CJD等緊急全国調査研究班の中間報告で、766例のCJD患者のうち28例がヒト乾燥硬膜移植歴ありとの報告

- 1997年 WHOがヒト乾燥硬膜の使用停止を勧告、厚生省は薬事法に基づきヒト乾燥硬膜の回収を緊急命令

ヒト乾燥硬膜によるCJD事件の教訓 ①

(審査や安全体制)

- 厚生省の組織内、組織間での連絡体制、危機管理体制が不十分
- 諸外国からの安全性等に関する情報が厚生省内で組織的に収集・評価されていない
- 医療機器の承認審査体制、安全体制が医薬品に比べると不十分
- 最新の科学的な知見が迅速に承認審査や安全対策に生かされない
- 製造方法やドナースクリーニング、不活化・滅菌処理等に関する承認審査が不十分
- 生物由来製品に対する安全性確保体制が不十分
- プリオンのような未知の病原体・病原物質に対する備えが不十分
- 生物由来製品による感染健康被害に対する救済制度が不備

ヒト乾燥硬膜によるCJD事件の教訓 ②

(製造業者や輸入販売業者)

- ・ 製造業者における製造記録の保存、ドナースクリーニング記録の保存が十分に行われていない
- ・ ドナースクリーニングが十分に行われていない
- ・ プリオン等に関する最新の知見が製品の安全性の向上に生かされていない
- ・ 輸入品に関する国内輸入業者が製品の安全性確保の観点で十分に機能していない

(医療現場)

- ・ 医療の現場ではヒト乾燥硬膜のようなヒト由来製品といえども諸外国に比べると繁用され、医療機関間での使用量の偏りが大きい
- ・ 医療機関内での製品の保管管理、使用記録等が不備である
- ・ 回収等を行っても医療機関内での回収が徹底しない

BSEと医薬品などの安全対策 ①

1986年 英国で大量のBSE感染ウシが発見される

1988年 英国がBSEのウシの肉骨粉をウシに飼料として与えることを禁止

1996年 英国がBSEとv-CJDの関連を認め、肉骨粉をウシに与えることを禁止

⇒英国産のウシ等由来原料の医薬品等への使用禁止，英国産以外の原料を医薬品等に用いる場合、BSE発生群と関係ないウシ等に限る

⇒ウシ等由来原料に関する製造者、原産国、使用部位等の記録を作成保管

2000年 欧州のBSEの発症急増、EUがウシの腸の使用禁止、肉骨粉などの動物性飼料の使用を禁止

⇒欧州諸国をBSE感染の恐れがある地域として明確化

⇒BSE発生国、BSE発生高リスク国(欧州)のウシ等由来原料の使用禁止

⇒BSEリスクの高い部位(脳、脊髄、眼、腸、硬膜、胎盤等)の使用禁止

(12月12)

BSEと医薬品などの安全対策 ②

2001年 日本でBSEの症例第1号確認(9月)

⇒2000年12月の措置の徹底(9月19日)(10月2日)

⇒サーベイランスでBSE陽性と診断されたウシ由来の原料の使用禁止(9月19日)

⇒原料の国内産のウシの飼育過程で動物性飼料(肉骨粉)を使用しないよう指導
(9月19日)

⇒日本をBSE発生国に分類、BSE発生国またはBSE発生高リスク国ならびに、
BSE発生国、発生高リスク国、発生低リスク国のいずれにも該当しない国のウシ等
由来原料の原則使用禁止(10月2日)

(例外) ・ 原料のウシ等にBSEの疑いがない

・ 原産国においてBSE防疫体制が組まれている

・ 原料のウシ等の飼育過程で動物性飼料が使われていない

⇒医薬品などについて、BSEリスクを定量的に扱った回収を指示(10月31日)

BSEと医薬品などの安全対策 ③

- 白か黒かの定性的な安全対策から、リスク評価に基づく定量的な安全対策へ
 - － 原産国、臓器、投与量、投与経路、投与期間などに基づくリスク評価
- 適時的確な判断を行うための幅広い情報収集力と科学的先見性・判断力
 - － 欧州からの肉骨粉の輸入情報、欧米の対応情報、将来予測
- 定量的な判断を可能にする、科学的な基礎と、科学的先見性・判断力
 - － 定量的リスク評価の困難性、ゼロではないリスクの受け入れ
- 当座の混乱よりは将来の問題拡大を防止する科学的説得力
 - － 国内でのBSE発生を受けた対応と、欧米での対応にあわせ未然防止の観点からの対応

BSE問題に関する調査検討委員会報告(抜粋)

(2002年)

(医薬品、医薬部外品、化粧品、医療用具に対する安全対策)

ヨーロッパのBSEの広がりに対応して、厚生省は、米国農務省の連邦規則での発生国、発生リスクの高い国を原産国とする牛等由来原料の使用禁止、上記の国に限らずBSEリスクの高い牛等の部位の使用禁止を2000年12月に実施した。

実施当時は日本でのBSE発生前であり、しかもEUや米国よりも厳しい措置であったため、BSEの医薬品などを介してヒトへの感染が現実には起きていない段階でコストを度外視した厳しいものとの意見も出された。しかし、理論的リスクに対する予防原則に従った措置として評価できる。

(医薬品・医療用具などへの対策)

厚生労働省は2001年10月2日、2000年12月に実施された医薬品・医療用具などに対する措置に、さらに日本及び発生リスク不明国を原産国とする牛等由来原料について原則禁止という国際的にもっとも厳しい措置が追加された。これらはすべて予防原則に従った妥当な措置とみなせる。

ウシ心嚢膜による抗酸菌様感染

ウシ心嚢膜による抗酸菌様感染問題の経緯 ①

1987年

- ・ ガンブロ(株)(1990年、ヨストラジャパン(株)へ承継)が、医療用具「シェルハイノーリアクトパッチ」の輸入販売承認取得
- ・ 製品の表面についてのみ滅菌処理が行われており、内部の滅菌は不十分だったことが後判明(2001年の専門家による検討報告)
- ・ 開胸術時に使用し、術後の心筋保護又は再開胸時の癒着を防止することを目的として、代用心膜、血管修復、中隔欠損補修等に使用
- ・ ウシの心嚢膜を処理したもので、米国からの輸入

1999年

- ・ 10月 医療機関より代用心膜として使用した患者において、遅発性の無菌性皮下膿症(縦膜炎)の発症報告、その後の調査でも同様の発症例が複数の医療機関より報告される
- ・ 12月 原因の確定は出来ないが、医療機関に対し代用心膜として使用しないよう注意喚起

ウシ心嚢膜による抗酸菌様感染問題の経緯 ②

2000年

1月 FDAに対して「シェルハイノーリアクトパッチ」に関する情報提供
依頼

泌尿器関係手術で汎用され、術後我が国の症例に類似した遅延性
の不具合発生との情報、FDAは特段の措置を行わず

2月 輸入業者より保存製品から抗酸菌検出の報告、直ちに全製品の回収を
指示

3月 患者の浸出液より抗酸菌を検出

医療機関への情報提供、患者のフォローアップの徹底、因果関係の調
査の徹底を指示

ウシ心嚢膜による抗酸菌様感染問題の経緯 ③

2000年

9月 医薬品医療機器安全性情報(No. 162)で、検討結果の情報提供

- 総使用枚数は3, 156枚、使用施設数は137施設、健康被害は、13施設で、62例の遅発性皮下膿症(縦膜炎)が発生、発症までの期間は1週間から51週間までと幅がある
- 国内3施設において原因病原菌(抗酸菌と思われるが確定できず)の同定試験が行われたが、培養が困難であり、同定できず
- 同一製品を用いた施設間での発生に偏りがあるが、他製品では発生していないため、当該製品の関与を否定できない

ウシ心嚢膜による抗酸菌様感染問題の経緯 ④

2001年

3月 医薬品医療機器安全性情報(No. 165)で、追加検討結果の情報提供

- 一部の製品と患者から摘出した製品より、同一DNAパターンのサルモネラを検出
- 検査した未使用の製品の全てから、1－2種類の菌を検出
- 当該製品の使用による異物に対する一般的な反応に加えて、菌感染症を発症する可能性も否定できない
- 製品の表面からは菌が検出されず、内部から検出されることから、菌は製品の深部に存在することが示唆される
- 当該製品による健康被害は、深部に潜在していた菌が製品表面に移行した後、発症した可能性は否定できない
- 当該製品については、製造工程の見直しを行い、無菌バリデーションが確立し、安全性が確保される改善が行われるまで販売は認めないことが適当である

トログリタゾンによる肝障害 (米国)

トログリタゾンの安全対策における日米比較 ①

1995年

9月（日）承認（「ノスカル」）

1997年

1月（米）承認（「レズリン」）

3月（日・米）発売

……日・米で開発段階では見られなかった重篤な肝障害による死亡が
報告される……

10月（米）ドクターレター発出

- ・ 「警告」を設け重篤な肝障害を記載
- ・ 投与開始1年間は最初の1－2ヶ月以内に、その後は3ヶ月毎に、投与1年以降は定期的に肝機能検査を推奨

11月（日）安全対策を指示

- ・ 米国のドクターレターの内容を医療機関に情報提供
- ・ 国内での症例の把握の徹底
- ・ 使用上の注意を改訂して、「重大な副作用」に肝障害を記載

トログリタゾンの安全対策における日米比較 ②

1997年

12月（日）緊急安全性情報発出

- ・ 「警告」を設けて、重篤な肝障害を記載
- ・ 少なくとも1ヶ月に1回の肝機能検査を義務化
- ・ 肝機能異常が認められた場合は投与を中止
- ・ 肝障害発生の恐れを患者に説明

（日）企業は、重篤な肝障害防止のための特別対策を実施

- ・ 特別チーム等による医療機関に対する適正使用の徹底
- ・ 定期的な肝機能検査の実施の徹底方策の実施
- ・ 患者に対する説明文書の配布等による重篤化防止策の実施

（米）添付文書改訂

- ・ 肝機能検査を投与開始前、投与開始6ヶ月までは1ヶ月毎、1年までは2ヶ月毎、その後は定期的に行なうことを推奨

……（日）緊急安全性情報発出後新たな重篤な肝障害の発生は見られない……

……（米）添付文書改訂後も新たな重篤な肝障害による死亡が発生……

トログリタゾンの安全対策における日米比較 ③

1998年

7月（米）添付文書改訂

- ・ 肝機能検査を投与開始前、投与開始8ヶ月までは1ヶ月毎、4ヶ月までは2ヶ月毎、その後は定期的に行なうことを推奨

……（米）添付文書改訂後も新たな重篤な肝障害による死亡が発生……

1999年

6月（米）添付文書改訂

- ・ 肝機能検査を投与開始前、投与開始1年間は1ヶ月毎、その後は3ヶ月毎に行なうことを推奨

……（米）添付文書改訂後も新たな重篤な肝障害による死亡が発生……

2000年

3月（米）販売中止

（日）販売中止

……（米）ドクターレター発出後も60名以上が重篤な肝障害で死亡……

……（日）緊急安全性情報発出後新たな重篤な肝障害による死亡はない……

トログリタゾン副作用問題の教訓 ①

■ 新薬市販直後の問題点

- ー 適正使用のための情報が徹底せずに使用が開始される
- ー 開発段階では把握できない低頻度の重篤な副作用が発生する恐れがある
- ー 重篤な副作用でも迅速に報告されず、また、迅速な対応がとられにくい
 - ー 適正使用が徹底しなければ既知の副作用を防止できず多くの患者が死亡する

■ 適正使用徹底の効果

- ー MR等により適正使用の徹底が確実に行われるならば、既知で重篤な副作用をほぼ完全に防止できる
- ー 患者への副作用に関する説明(重篤な副作用の初期症状等)により、万一重篤な副作用が起こった場合でも、重篤化が防止できる可能性がある

トログリタゾン副作用問題の教訓 ②

■ 米国における医薬品適正使用上の問題点

- ー 新薬について十分理解せずに容易に使用が開始される傾向が強い
- ー 安全性情報に医療関係者が関心を示さない
- ー 行政責任と医療責任が明確化しており、適正使用は医療関係者の責任と考えられている

■ 医薬品の安全性からみた米国における医療上の問題点

- ー 医療保険制度が整備されていないため、副作用を防ぐための定期的な臨床検査等が徹底しにくい
- ー 新薬が初回から長期間処方されるため、処方当初の定期的な検査や、処方当初に起き易い重篤な副作用対策がやりにくい

イレッサ事件

イレッサ事件の経緯 ①

2002年1月 イレッサ(一般名:ゲフィチニブ) 輸入承認申請

— 分子標的薬で癌の異常な働きをする分子を探し出して攻撃して有効性を発揮、副作用はほとんどなく、自宅で手軽に飲め、有効率も延命率も従来の抗がん剤と比較してはるかに高いとの評判が先行・

同年 **7月** 諸外国に先駆けて優先審査により承認

- 副作用の少ない分子標的抗がん剤として期待される
- 審査段階で間質性肺炎副作用指摘、添付文書に記載させる
- 効能は非小細胞肺癌(手術不能又は再発例)
- 薬価収載前の特定療養費扱い第一号

同年 **8月** 薬価収載

同年 **10月** 急性肺障害、間質性肺炎による副作用報告

— 発売後約3ヶ月間に、7000名が使用、関連を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が22例報告、うち関連性を否定できない死亡例が11例、報告される

— 厚生労働省は関係企業に緊急安全性情報の発出および、添付文書の改訂等を指示

承認時

2002年7月作成（第1版）

劇薬、指定医薬品、

要指示医薬品：注意—医師等の処方せん・
指示により使用すること

貯 法：室温保存

有効期間：12ヵ月（外箱に表示の使用
期限内に使用すること）

抗悪性腫瘍剤／
上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤

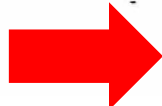
イレッサ錠250

ゲフィチニブ錠
IRESSA® Tablets 250

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) 重度の下痢（1%未満）、脱水を伴う下痢（1～10%未満）：
重度の下痢又は脱水を伴う下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑（頻度不明^{※1}）：中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害（1～10%未満）：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項（1）参照）
- 4) 間質性肺炎（頻度不明^{※1}）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。



イレッサ事件の経緯 ②

2002年10月

緊急安全性情報

- ①急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う
- ②急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、臨床症状(呼吸状態、咳および発熱等の有無)を十分観察し、定期的に胸部X線検査を行う
- ③必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡張能力(DLco)などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行う
- ④本剤の副作用について患者に十分説明するとともに、臨床症状(息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導

添付文書改訂

警告欄に上記①を、使用上の注意の「重要な基本的注意」に②、③、④を記載し、医療関係者に対し注意喚起

重要

平成 14 年 10 月
No.02-03

緊急安全性情報

イレッサ[®]錠 250（ゲフィチニブ）による 急性肺障害、間質性肺炎について

本年 7 月 16 日の発売以降 10 月 11 日まで（推定使用患者数およそ 7000 人以上）に本剤との関連性を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が 22 例（うち本剤との関連性を否定できない死亡例が 11 例）報告されています。これらの症例の中には服薬開始後早期（7 日未満：5 例、7 日～14 日：7 例）に症状が発現し、急速に進行する症例がみられました。間質性肺炎につきましては、治験段階でも本剤との因果関係を否定できない症例が報告されていることから、既に「使用上の注意；重大な副作用の項」欄に記載し、本副作用について注意を喚起しておりましたが、この度あらためて警告欄等に記載し注意喚起を行うことと致しました。本剤の使用にあたっては、下記の点に十分ご注意ください。また、本剤によると思われる急性肺障害、間質性肺炎の発現が疑われた場合には、弊社医薬情報担当者にご連絡ください。

1. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。

警告欄を新設し、使用上の注意を内面の通り改訂いたしましたので併せてご連絡致します。

お問い合わせ先：アストラゼネカ株式会社
メディカルインフォメーションセンター
（電話：06-6453-7449）

「警告」及び「使用上の注意」

「警告」及び「使用上の注意」を下記の通り改訂いたしました。なお、改訂理由は市販後の急性肺障害、間質性肺炎の症例報告に基づくものです。

〔下線部：改訂箇所〕

【警告】

本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること。（「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照）

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (1) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。
- (3) AST (GOT)、ALT (GPT) 等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は 1～2 ヶ月に 1 回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。
- (4) 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休業あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。
- (5) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。（「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照）
- (6) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- (7) 非臨床試験において本剤による QT 延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。（「その他の注意」の項（1）参照）

1. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（ A-aDO_2 ）、肺拡散能力（ DLco ）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。

【警告】

本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること。（「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照）

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (1) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。

イレッサ事件の経緯 ③

2002年10月以降 使用の増加に伴い、緊急安全性情報発出後も間質性肺炎等の重篤な副作用報告が増加

同年 **12月** 「ゲフィチニブ安全性検討会」における検討結果に基づき添付文書改訂を指示

警告欄の記載内容の追加

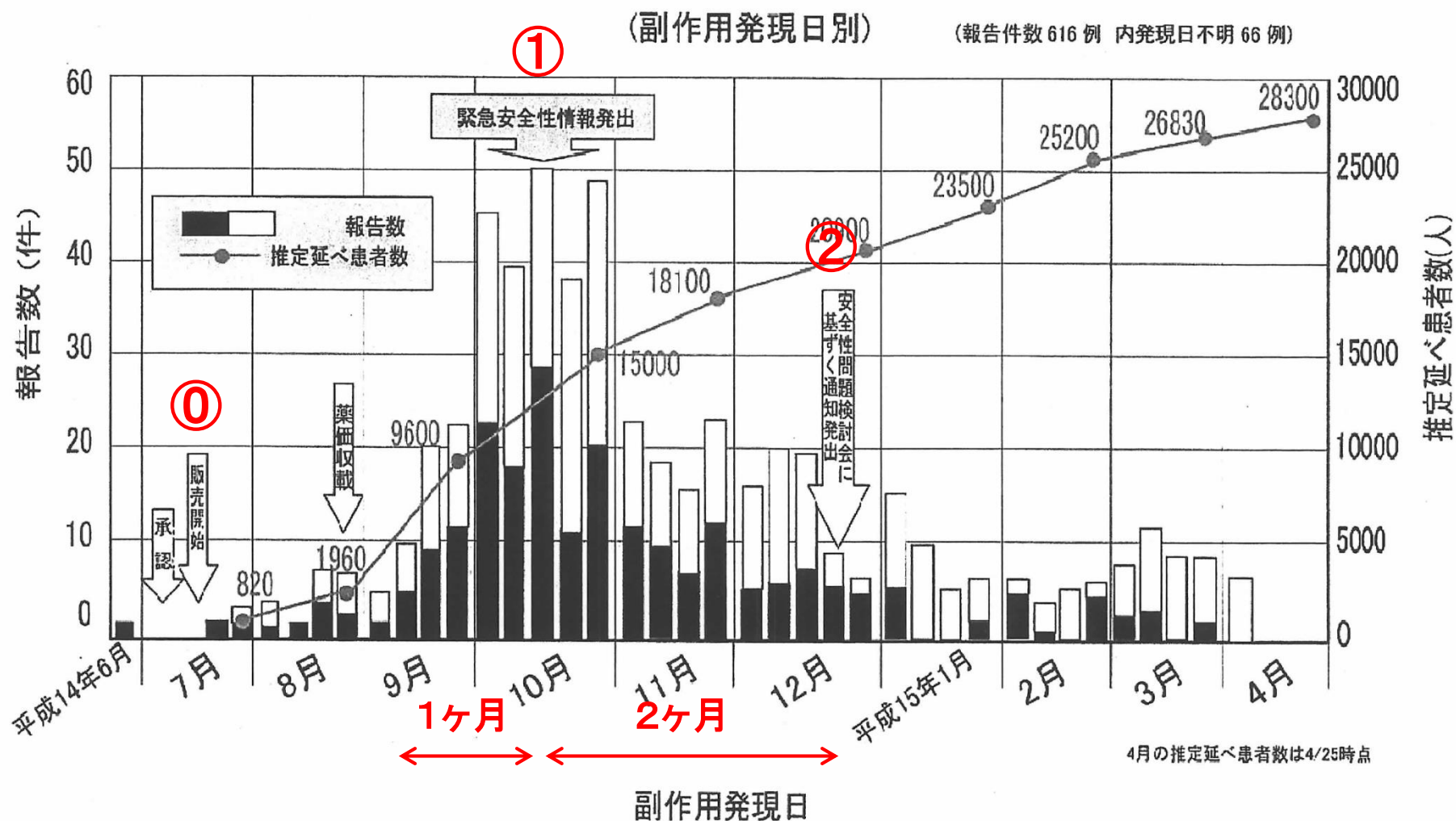
- ①副作用についての患者への説明と同意を得る
- ②急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行う
- ③肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行う

2003年 4月現在 間質性肺炎などの肺障害報告616例、うち死亡246例、ただし、安全対策後、重篤な副作用の発生(率)は低下傾向

2004年 7月 患者が、関係企業と国を提訴

厚生労働省に報告されているイレッサ錠使用との関連が疑われている 急性肺障害・間質性肺炎の副作用発現状況

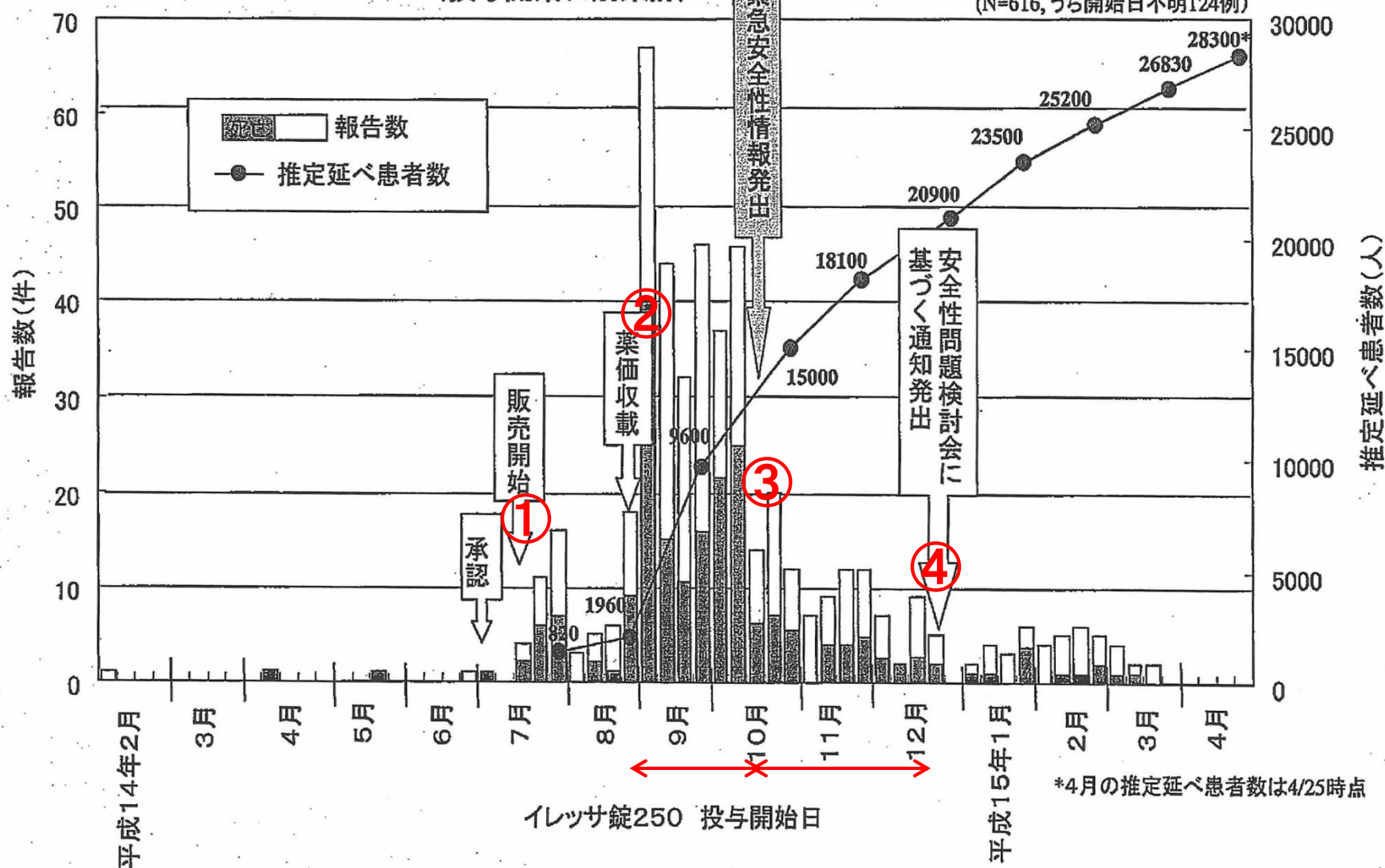
(平成 15 年 4 月 22 日現在の集計をアストラゼネカ社発表を表としたもの)



厚生労働省に報告されているイレッサ錠使用との関連が疑われている
急性肺障害・間質性肺炎の副作用発現状況

(4月22日現在)

(投与開始日別集計)



イレッサ事件の経緯 ④

2005年 厚生労働省のケフィチニブ検討会は、FDAの承認条件に基づき海外において実施された試験(ISEL試験)において、腫瘍縮小効果では統計的に有意な改善が見られたが、**主要評価項目である生存期間に関しては、統計的に有意な延命効果が見られなかったが、日本人を含まない東洋人において生存期間の延長が示唆されること等から、本剤の使用制限を講じる必要性は乏しいと結論**

2007年 厚生労働省の医薬品等安全対策部会安全対策調査会は、イレッサの承認条件として国内で行われた、化学療法歴のある進行・転移性や術後再発の非小細胞肺癌患者を対象とし、ドセタキセルを対照薬とした「全生存期間」について、**イレッサがドセタキセルに対する「非劣性」を示すことができなかったが、ドセタキセルに優先して、ゲフィチニブ(イレッサ)の投与を積極的に選択する根拠はないが、統計専門家による更なる解析が必要と結論**

2010年 3月末現在で、急性肺障害と間質性肺炎の副作用報告件数は、累計1916件、死者数は734人

イレッサ事件の経緯 ⑤

外国の動き

2003年 5月 FDAが限定的な効能(進行性非小細胞肺癌(白金系抗がん剤やドセタキセル無効))で承認

2004年 日本を除く世界28カ国で2003年7月から2004年8月まで、治療抵抗性の非小細胞肺癌の患者を対象に、生存期間をプラセボと比較する試験(ISEL試験)を実施

- ー腫瘍縮小効果ではイレッサを服用していた患者に有意な改善がみられた

- ー延命効果ではイレッサを服用していた患者とプラセボを服用していた患者で統計的有意差はみられなかった

- ーただしサブグループ解析により、日本人を含まない東洋人で、生存期間の延長に寄与することが示唆された

2005年 1月 EUへの承認申請取り下げ

同年 6月 FDAは原則として新規の患者にはイレッサを投与しないことを決定、過去に服用して効果があつた患者と、現在、服用していて効果が出ている患者に使用を限定する

イレッサ事件の教訓 ①

開発段階

- ① 製薬企業の間質性肺炎に対する臨床的な評価が甘かった
- ② 分子標的薬であるため、従来型の抗がん剤とは副作用の発生パターンなどが異なる(軽微である)との油断があった
- ③ 間質性肺炎の可能性を審査段階で指摘され、添付文書に記載していたにもかかわらず、製薬企業は市販後にその情報を活かさなかった
- ④ 間質性肺炎発生率が人種間で異なる可能性が十分検討されなかった

(教訓は何か?)

- ① 作用メカニズムが従来の医薬品と異なる新薬の開発にあたっては未知の副作用発生の可能性があり、特段の注意が必要である
- ② 作用メカニズムが従来の医薬品と異なる新薬の開発にあたっては、既存の常識が通用しないため、特段の注意が必要である
- ③ 有効性だけではなく安全性に関しても、人種間で遺伝子分布の違いによる副作用発生率等の違いが存在する可能性があり、開発段階のみならず、市販後段階においても注意が必要である

イレッサ事件の教訓 ②ー1

審査段階

- ① 抗がん剤として新しい作用メカニズムで副作用が少なく、外来で使用可能であるとのマスコミ先行型の医薬品の評価は厳格に行われたか
- ② 欧米未承認で世界的に使用経験が乏しく、国内の症例も限られた医薬品を適切に評価し、市販後の安全性の確保につなげられたか
- ③ 欧米での使用経験も乏しく、国内症例も限られた新薬であるにもかかわらず、市販後の安全性を確保するために、全例調査や医療機関限定等の承認条件を何故付さなかったのか
- ④ 外国症例や外国副作用症例等を適切に審査において評価したのか
- ⑤ 審査段階での間質性肺炎の評価と添付文書への記載は市販後の安全対策に生かされたか
- ⑥ 薬事・食品衛生審議会において、間質性肺炎等の副作用の可能性が十分検討されたのか
- ⑦ 製薬企業は審査時に指摘された間質性肺炎の重要性を理解していたか

(教訓は何か?)

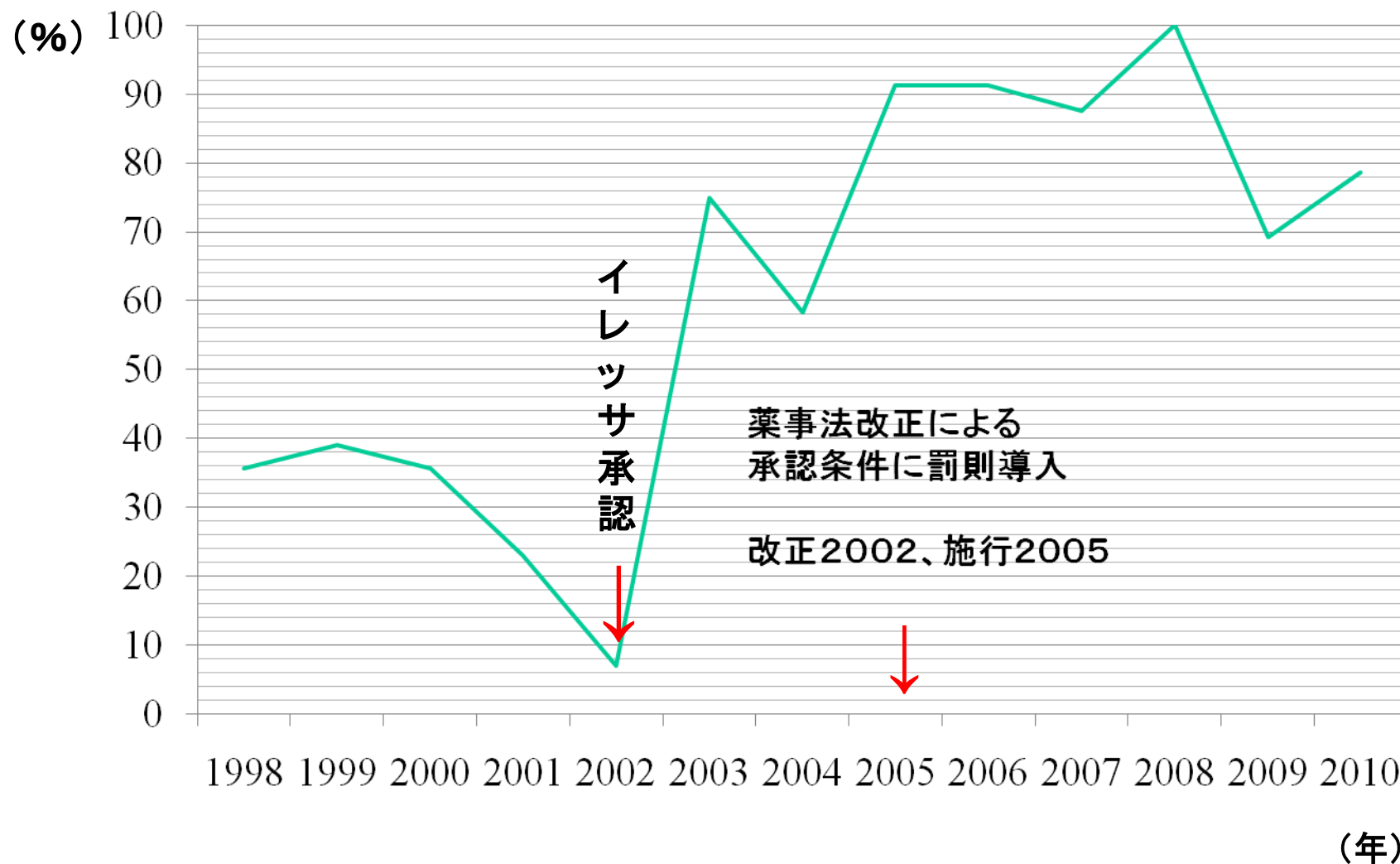
イレッサ事件の教訓 ②ー2

審査段階

(教訓は何か?)

- ① 作用メカニズムの新しい医薬品や、欧米での使用経験の乏しい医薬品については特段の緊張感を持って審査を行う必要がある
- ② 「作用が新しい新薬、画期的な新薬」等という前評判・風評に惑わされることなく、冷静に審査を行う必要がある
- ③ 欧米での使用経験の乏しい新薬については、有効性・安全性を評価できる臨床試験データが豊富に存在する場合を除いては、承認条件として全例調査や使用医療機関限定等の安全措置を講じるべきである
- ④ 前評判の高い新薬は承認直後に不適正使用される可能性が高いことを前提に、安全措置を講じるべきである
- ⑤ 審査段階で指摘した間質性肺炎の可能性をより明確に医療機関に伝わるような方策を講じるべきである
- ⑥ 外来で使用を開始する新薬(抗がん剤)は、入院時に使用する新薬(抗がん剤)とは異なり、重篤な副作用の発見が遅れる恐れがあるので、特段の安全対策をとるべきである
- ⑦ 医療関係者に審査段階の情報が迅速に伝わるよう、審査報告書の公表を迅速に行うべきである

新薬承認条件における全例調査の割合の推移(仮集計)



イレッサ事件の教訓 ③ー1

審査段階から市販後段階の連携

- ① 承認後、マスコミ先行型医薬品の適正使用をいかに確保するか
- ② 個人輸入等が先行している新薬をいかに正常なルートにのせるか
- ③ 薬価収載前の特定療養費扱いが認められたことにより、情報徹底が不十分なままで販売開始されることによる安全性上の懸念
- ④ 従来のがん剤とは異なり、内服薬で通院可能であることより、重篤な副作用発生への緊急対応懸念
- ⑤ 患者や医療関係者の期待が高く、承認後短期間で広範囲に使用される可能性への懸念
- ⑥ 副作用がない通院可能ながん剤という誤解が先行することによる不適正使用が拡がる懸念
- ⑦ 審査段階での間質性肺炎の評価と添付文書への記載は市販後の安全対策に生かされたか

(教訓は何か?)

イレッサ事件の教訓 ③ー2

審査段階から市販後段階の連携

(教訓は何か?)

- ① 審査段階で得られた情報に基づき市販後の安全対策を適切かつ迅速に行えるよう、審査部門と安全対策部門の連携を強化する(行政側)
- ② 開発・審査段階で得られた情報や行政当局からの指摘等を市販後の安全対策に確実に活かすため、開発・薬事部門と営業部門の連携を強化する(企業側)
- ③ 開発を行った企業と販売を行う企業が異なる場合には、特に開発・審査段階で得られた情報や行政当局からの指摘等を市販後の安全対策に確実に活かすため、販売企業に伝達する(企業側)
- ④ マスコミ先行型、期待先行型新薬は市販直後に不適正使用される可能性が高いことに対する歯止め措置を承認前・販売開始前に厳重に講じる必要がある(行政側・企業側)

イレッサ事件の教訓 ④

使用段階（情報の提供と収集）

- ① 市販直後調査は適正使用の徹底と重篤な副作用の迅速な収集のために機能したか
- ② 医療機関に対して適正使用情報の徹底はなされたか
- ③ 副作用情報の収集・評価・報告は迅速かつ効果的に行われたか
- ④ 不適正使用に基づく副作用症例報告と、適正使用に基づく副作用症例報告は峻別して評価され、対応が検討されたか

（教訓は何か？）

- ① 市販直後調査は新薬の適正使用の徹底と重篤な副作用の迅速な収集が制度の目的であることを行政側・企業側は改めて認識する必要がある
- ② 医療機関に対して適正使用情報を繰り返し徹底し、特に新薬については発売当初は適正使用が重要であることを企業は理解し、医療機関に対し徹底する必要がある
- ③ 副作用情報は収集が目的ではなく、限られた情報の中で評価し安全対策を迅速に講じることが目的であることを、企業側、行政側は理解する必要がある
- ④ 不適正使用による副作用と適正使用による副作用は峻別して評価し、対策を講じる必要がある

イレッサ事件の教訓 ⑤

使用段階(医療機関・調剤薬局)

- ① 医療関係者は適正使用への関心が低く、安全性よりは有効性への関心が高い
- ② 添付文書等の情報は医療の現場にはあまり徹底していない
- ③ 当該新薬が対象とするがん治療に精通した医師以外が適応外使用する可能性が高い
- ④ マスコミ先行型、期待先行型の通院で治療可能な新薬(抗がん剤)に対する医療関係者の警戒が十分ではなかった可能性はないか、専門外の医師が適応外処方した可能性はないか
- ⑤ 病院や調剤薬局において患者への服薬指導、とくに重篤な副作用に対する服薬指導が十分に行われていない

(教訓は何か?)

- ① 医療機関に対する適正使用に必要な情報の徹底を繰り返し行う必要がある
- ② 不適正使用の可能性のある医療機関には新薬発売当初は納入しない
- ③ 調剤段階での患者に対する服薬指導を徹底させる
- ④ 重篤な副作用の発生に備えて、患者への情報提供の強化を図る

イレッサ事件の教訓 ⑥

市販後安全対策全般

- ① 市販直後調査は機能したか、適正使用の徹底と重篤な副作用の迅速な収集という制度の目的を行政側・企業側は理解していたか
- ② 医療機関に対して適正使用情報の徹底はなされたか、不適正使用の可能性のある医療機関への納入は行われなかったか
- ③ 副作用情報の収集・評価・報告は迅速かつ効果的に行われたか
- ④ 発売初期に収集された副作用症例はその後の安全対策に迅速かつ効果的に生かされたか
- ⑤ 不適正使用に基づく副作用症例報告と、適正使用に基づく副作用症例報告は峻別して評価され、対応が検討されたか

(教訓は何か?)

- ① 新薬の発売直後は不適正使用される可能性が高く、報告された副作用が不適正使用によるものか否かを迅速かつ的確に判断し、不適正使用による場合は直ちに防止策を講じる必要がある(ソリブジン事件の教訓)
- ② 想定内の副作用といえども、その原因を迅速に把握して、可能な防止策を速やかに講じる必要がある
- ③ 安全対策の遅れは致命的であることを教訓とすべきである

イレッサ事件の教訓 ⑦

その他の問題点

- ① 欧米未承認の新薬をわが国が最初に承認したことは誤りか
- ② 審査段階で指摘された副作用や、発売初期に収集された副作用症例はその後の安全対策に迅速かつ適切に生かされたか
- ③ 適正使用の徹底等の対策は迅速かつ適切になされたか

(教訓は何か?)

- ① 日米欧3極の1つとして、わが国が新薬審査・承認のリスクを負うことは国際的な義務であり、今後も推進すべきことである、その際、症例数が限られている場合等には、全例調査や使用医療機関限定等の承認条件を付し、安全対策を同時に講じるべきである
- ② 限られた情報の中で、企業が否定した間質性肺炎等の副作用の可能性を指摘し、添付文書に記載させたことは適確な判断といえる
- ③ 間質性肺炎等の可能性が審査段階で指摘されていたにもかかわらず、市販直後に得られた重篤な副作用情報が迅速に評価され、不適正使用防止等の安全対策に活かされなかったことは今後の改善すべき課題である
- ④ 専門性の高い医師等の治療自由度を確保しながら、それ以外の部分を如何に防ぐかが今後の課題である
- ⑤ 重篤な健康被害事件等が起きた後の企業や行政関係者の姿勢・態度がその後の問題の解決に大きく影響することを関係者は心すべきである

医薬品は開発から市販後まで継続的な フォローが必須である

- 開発段階で得られる有効性 / 安全性の知見は限定的である(治験の限界)
- 審査段階で評価できる有効性 / 安全性は限定的である(仮免状態で世に出る)
- 市販直後から医療の場での継続的かつ厳重な管理が必須である(仮免状態は続く)
- 市販後に得られる有効性 / 安全性に関する知見の蓄積により有用性が高まる(薬は使われながら育つ)
- 過去の医薬品による健康被害事例が開発から市販後までの継続的なフォローの重要性を教えている(温故知新 / 賢者は歴史に学び、愚者は経験に学ぶ)
- 医薬品は単なる消費財ではない / 情報こそが命(完璧な情報のない薬は薬ではない)

開発段階で得られる有効性 / 安全性の知見は限定的 (治験の限界)

- 患者集団 — 年齢構成、性別、併用薬、合併症等に制限
- 患者数 — 限られた人数
- 投与期間 — 限られた期間
- エンドポイント — サロゲート(代替)エンドポイントの場合、
トウルー(真の)エンドポイントへの効果は分からない
- 副作用 — 頻度の低い副作用は検出できない
 - 併用による副作用は検出できない
 - 個人差による副作用の違いは予測できない
- 医師 — 治験薬に精通している
- 医療機関 — 副作用が起きても対応可能

審査段階で評価できる有効性 / 安全性は限定的 (仮免状態で世に出る)

- 限られた患者集団、限られた患者数、限られた投与期間のデータのみで評価
- サロゲート(代替)エンドポイントで評価した場合、トゥルー(真の)エンドポイントにも有効であるかどうかは不明
- 個人差要因による有効性 / 安全性の違い等は予測できない
- 頻度の低い副作用、併用による副作用、個人差要因による副作用の違い等は予測できない
- 新薬に精通していない医師が使用する危険性を排除できない
- 医療の現場において、適正に使用されない可能性を排除できない

⇒ 承認条件により担保できるものは一部担保している

条件付承認の医薬品医療機器法上の規定

- 承認には条件または期間を付し、また、これを変更することが出来る
- 承認の条件または期間は、保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な最小限度のものに限る
- 条件や期間は承認を受ける者に対し不当な義務を課すものであってはならない
- 条件を守らない場合には承認の取り消し、一部変更などを命ずることが出来る(2002年改正で追加)

条件付承認

- 承認後一定期間または一定数に達するまで医薬品を使用した患者のすべての情報の収集を義務付け（全例調査）
- 承認後追加的な臨床試験の実施を義務付け（市販後臨床試験）
- 承認後一定期間、医薬品を使用できる医療機関または医師を限定（使用限定）

条件付承認 ①

- 承認後一定期間または一定数に達するまで医薬品を使用した患者のすべての情報の収集を義務付け(全例調査)
 - 稀な副作用の検出
 - 副作用発生頻度の検出
 - 特殊な患者群に関する情報収集
 - 有効性の追加的検証
 - 真のエンドポイントに対する有効性の検証
 - 実際の医療の場における問題点の検出

条件付承認 ②

- 承認後追加的な臨床試験の実施を義務付け(市販後臨床試験)
 - 承認段階で不足していた臨床試験を市販後に行う
 - 小児などの特殊な患者群に対する効能拡大のための臨床試験を市販後に行う
 - 併用療法などにおける有効性や安全性の検証を行う
 - 人種差要因などの有無を再確認するための臨床試験を市販後に行う
 - PGx などの遺伝子解析手法を用いたレスポンドー、ノンレスポンドー解析を行う

条件付承認 ③

- 承認後一定期間、医薬品を使用できる医療機関または医師を限定(使用限定)
 - － 使用に高度の専門性や緊急時における対応などを要するための使用限定
 - － 質の高い市販後における患者情報を収集するための使用限定
 - － 承認後急速に使用が拡大することによる危険性を防止するための使用限定
 - － 不適正な使用を防止するための使用限定

条件付承認に期待される効果 ①

(安全性の向上)

- 長期投与における安全性の確認
- 特殊な患者群における安全性の確認
- 対象患者数の増加による稀な副作用の確認
- 副作用発生率の把握
- 特殊な副作用の重点的な把握
- 併用薬等との相互作用の確認

条件付承認に期待される効果 ②

(有効性の向上)

- 長期投与による真のエンドポイントに対する有効性の確認
- 延命効果の確認
- 小児などの特殊な患者群に対する有効性の確認
- 新たな有効性の探索
- 併用療法などにおける有効性の確認

条件付承認に期待される効果 ③

(開発期間の短縮)

- 開発段階で行うべき臨床試験などの一部を承認後に行う
- 小児効能などを承認後に追加的に開発する
- 稀な副作用の発見のための大規模な治験を承認後の市販後調査などで代替する
- 長期投与時における副作用の発見のための長期投与治験を市販後調査などで代替する
- 特殊な患者群に対する安全性を開発段階ではなく、承認後の市販後調査などで代替する

条件付承認に期待される効果 ④

(その他の効果)

- 承認後厳格な管理下で使用する事による市販直後の不適正な使用の防止
 - －新薬市販直後調査の目的の一つ
- 実際の医療を反映した真の安全性や有効性の情報が得られる

市販直後から医療の場での継続的かつ嚴重な管理が必須 (仮免状態は続く)

- 新薬は市販直後がもっとも危険(市販直後調査制度)
- 開発時には想定されなかった患者に使用される
- 開発時には想定されなかった疾病に使われる
- 薬に精通していない医師が使う
- 添付文書が読まれない
- 救命措置が遅れる / 取られない
- 承認時には存在しなかった新薬と併用される

⇒ 薬が存在する限り、継続的かつ嚴重に管理することが必須

⇒ 「〇〇が悪いから事故が起こった」では済まされない

⇒ 過去の多くの副作用事故事例が継続的な情報収集 / 評価 / 提供の重要性を教えている

市販後に得られる有効性 / 安全性に関する知見の蓄積により薬の有用性は高まる

(薬は使われながら育つ)

- 医薬品を長期間投与した場合の効果を調べるための試験の実施(薬剤疫学的試験)
- 実際の医療の場で使用した場合の臨床成績の収集と解析
- 小児や老人等のいわゆる特殊な患者群に投与した場合の成績の収集と解析
- PGx手法等を用いた、レスポnder / ノンレスポnder解析
- 他剤と併用した場合の効果や副作用
- 欧米における副作用情報の収集と解析
- 内外の臨床研究成績の収集と解析

⇒ 解析結果等は医療関係者に迅速に提供し、適正使用を推進

⇒ 薬価は下がり、薬の価値は上がる

⇒ 継続的に続けることが必須

医薬品は単なる消費財ではない / 情報こそが命 (完璧な情報のない薬は薬ではない)

医薬品は一般消費財とは異なる

- 外観からだけでは、品質 / 使い方 / 用途 / 効果 / 危険性が分からない
- 外観からだけでは、商品の価値がわからない(錠剤 / カプセルなどは、安い原価で、簡単に製造できそうに見える、開発の苦労は外からは見えない)
- 使い方を間違えば、大きな危害を生じる
- 使い方が正しくても、人により重篤な副作用等が起きる
- 使い方が正しくても、併用などにより予想外の副作用が起きる
- 使用の現場からの情報がフィードバックされることにより、商品の価値(有用性 / 安全性)が高まる

医薬品医療機器レギュトリーサイエンス財団

薬害関係資料

詳細については：

- 「知っておきたい薬害の知識 -薬による健康被害を防ぐために-」 (日本公定書協会企画・編集) (株式会社じほう社)
- 「知っておきたい薬害の教訓 -再発防止を願う被害者からの声 -」 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団企画・編集) (薬事日報社)
- 「日本の薬害事件 Drug-Induced Suffering in Japan 」 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団企画・編集) (薬事日報社)
- 「知っておきたい薬害訴訟の実際-企業リスクの最小化を目指して-」 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団企画・編集) (薬事日報社)
- (映像で学ぶ薬害シリーズ「薬害の知識と教訓」(DVD)) (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団企画・編集)
 - ①「日本の薬害事件」(文部科学省特別選定)、 ②「スモン事件」(文部科学省特別選定)、 ③「クロロキン事件」(文部科学省選定)、 ④「イレッサ事件」(文部科学省選定)、 ⑤「薬害ヤコブ病事件」(文部科学省選定)
- (薬害教育DVDシリーズ)「温故知新-薬害から学ぶ-」 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団企画・編集) (文部科学省選定)
 - ③「筋短縮症」、 ④「サリドマイド」、 ⑤「薬害エイズ事件」、 ⑥「陣痛促進剤による被害」、 ⑦「薬害肝炎事件」、 ⑧「ソリブジン事件」
- 「薬事温故知新」 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌連載) (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編集)

薬害・副作用関係の「薬事温故知新」一覧 ①

「薬事温故知新」の本文については、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団のホームページの「出版物」をクリックし、「薬事温故知新」をクリックすればお読みいただけます。内容は、執筆時点のもので、内容の更新はしていません。

- ・ 3. - BSEと医薬品・医療機器の安全対策
- ・ 9. - トログリタゾンにみる市販後安全対策
- ・ 11. - ダイアライザーによる健康被害事故
- ・ 12. - ソリブジン事件
- ・ 13. - イレッサ事件
- ・ 14. - 塩酸イリノテカンによる副作用
- ・ 16. - 薬剤コーティング・ステント使用時における有害事象
- ・ 23. - ウシ心嚢膜による抗酸菌様細菌感染事件
- ・ 24. - MMRワクチン副作用問題
- ・ 26. - 筋肉注射による大腿四頭筋拘縮症
- ・ 29. - ヒト乾燥硬膜移植によるCJD事件
- ・ 30. - 陣痛促進剤による子宮破裂・胎児仮死
- ・ 35. - 鎮咳去痰薬の乱用問題
- ・ 54. - タミフル副作用問題
- ・ 57. - 塩酸チクロピジンの副作用問題

薬害・副作用関係の「薬事温故知新」一覧 ②

「薬事温故知新」の本文については、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団のホームページの「出版物」をクリックし、「薬事温故知新」をクリックすればお読みいただけます。内容は、執筆時点のもので、内容の更新はしていません。

- ・ 58. - 薬害教育
- ・ 64. - ランマーク副作用とリスク最小化
- ・ 72. - アンプル入り風邪薬によるショック死事件
- ・ 74. - ペニシリンによるショック死事件
- ・ 76. - ジフテリア予防接種禍事件
- ・ 78. - サリドマイド事件
- ・ 80. - スモン事件
- ・ 82. - エイズ事件
- ・ 86. - 薬害の定義
- ・ 87. - 薬害事件の原因分析
- ・ 89. - C型肝炎事件
- ・ 90. - 薬害再発防止に向けた医薬品行政の見直し提言
- ・ 105. - 薬物相互作用によるセリバスタチンの販売中止
- ・ 115. - クロロキン網膜症事件（予定）

知っておきたい 薬害の知識

薬による健康被害を防ぐために

2011年2月発刊



今、この瞬間に
薬害の全てが
分かる！



CD-ROM
(薬害教育研修スライド)付

B5判 160ページ

価格
1,995円(税込)

本書は、2010年4月にまとめられた薬害肝炎再発防止検討委員会の最終提言を基にして、製薬会社の社員、医師・薬剤師・看護師等の医療従事者、また行政の担当者や医療教育関係者・学生として、知っておかなければならない過去の薬害事件の概要と、薬害防止のための関係者の責務、健康被害救済制度の概要までをわかりやすくまとめた書籍です(CD-ROMに研修用パワーポイントと関連資料を収録)。

過去の事件の経緯、原因、対策等についてその概要を把握できるように解説し、これらを教訓として、厚生労働省が現在につながる医薬品安全対策に関する規制等をどのように築き上げてきたかが理解できます。

医薬品、医療にかかわる関係者として、医薬品による健康被害を防ぐ責任のある立場として知っておきたい内容を収録しています。また、医療を受ける患者さんが、出来る限り薬による健康被害を受けないための心構えや、自らの副作用に気づき、重篤化させないためのマニュアルの紹介等もしています。

