日本薬剤疫学会　ファーマコビジランス・スペシャリスト（PVS）講習会
2019年10月11日（金）
みやこめっせ

薬　害

佐藤　嗣道
（東京理科大学薬学部）

出題範囲

- 「薬剤疫学の基礎と実践」(第2版)　3章(113-133頁)に記載の以下の6つの薬害
  - サリドマイド(2章 91-97頁の内容を含む)
  - キノホルム
  - クロロキン
  - ソリブジン
  - 薬害エイズ
  - 薬害肝炎(C型肝炎)

- 本講習会のスライド
  - 上記教科書に記載のない内容を含みます。

サリドマイド(1)

- 原因薬剤とその適応症
  - サリドマイド(1958–1962):鎮静・催眠薬、胃腸薬にも配合(当時)
- 主な健康被害
  - 奇形:上肢、下肢、外耳(難聴)、内臓
- 被害者数(レンツによる報告)
  - 西ドイツ3049人、日本309人、英国201人、カナダ115人…
  - 日本:認定数 309人、推定数(死産を含む)1000–1200人

サリドマイド(2)

- 被害発生の経緯と原因究明
  - レンツ警告(西ドイツ)、マクブライトの報告(オーストラリア)
  - レンツの症例対照研究・傾向分析
  - 動物実験(サル)で催奇形性が証明された。

サリドマイド(3):レンツの症例対照研究

母親の妊娠初期におけるサリドマイドの服用	症例 奇形の子供	対照 健常な子供
あり	90	2†
なし(確認できず)	22*	186
計	112	188

* 22例のうち妊娠初期のサリドマイド使用が明確に否定された例はなかった。

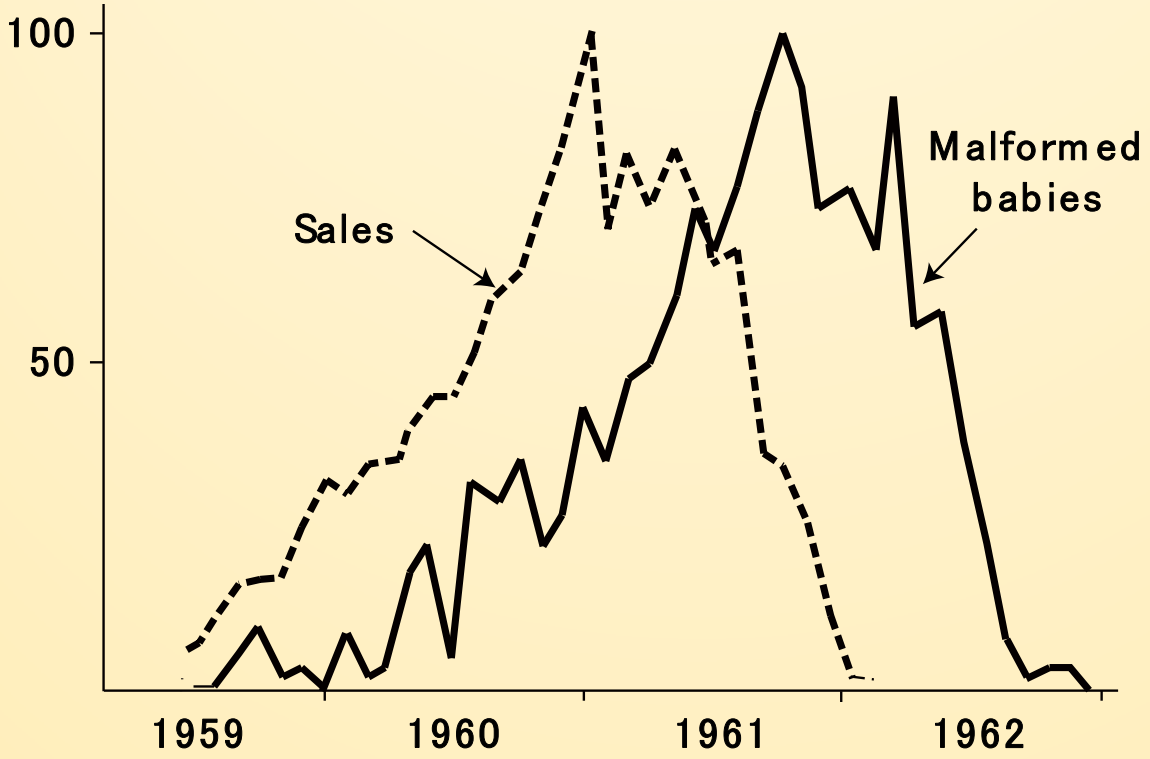
† 2例とも服用の時期は不明(注:ケースと同じ基準を用いれば「服用なし」に分類すべきかもしれない)。

症例におけるサリドマイドの使用割合:90/112=80.4%
対照における使用割合:2/188=1.1%

解析はカイ2乗検定のみ(今からみると素朴)。
オッズ比380.5 (95%CI 87.5-1653.4)は計算されていない。

サリドマイド(4)傾向分析

Time trend in West Germany



Lenz W . *Pädiatrie und Pädologie* **1**: 38-50, 1965.

サリドマイド(5)

- 日本で被害が発生・拡大した要因
  - 米国(審査継続し被害を未然に防ぐ)との対比
  - レンツ警告(1961年11月)後の販売停止・回収の遅れ(約10ヶ月)

サリドマイド(6)

- レンツ警告後の販売停止・回収の遅れ(約10ヶ月)により被害が拡大(約2倍に)

生年	1959	1960	1961	1962	1963	1964		1969	計
被害者数	12	25	58	162	47	4		1	309

レンツ警告

- レンツ警告(1961年11月)後、ドイツなど欧州では直ちに販売中止・回収が行われたが、日本では「レンツ警告には科学的根拠がない」として、1962年9月まで販売が継続された。
- 日本でも直ちに販売中止と回収がされていれば、被害児の発生は1962年8月が最後になったはず。

サリドマイド(7)

- 薬事行政への影響
  - 米国:キーフォーバー・ハリス修正法
  - 日本:「医薬品の製造販売承認等に関する基本方針について」(1967):審査の厳格化、副作用報告制度
- サリドマイドの復活
  - ハンセン病、多発性骨髄腫
  - 日本でのリスク最小化策:サリドマイド製剤安全管理手順(TERMS)

キノホルム(1)

- 原因薬剤とその適応症
  - キノホルム(1934-1970)
    - 適応症:当初はアメーバ赤痢のみ。戦後(1949年)、腸内異常発酵の防止剤、1961年に整腸剤。
- 主な健康被害
  - SMON:亜急性脊髄・視神経・末梢神経障害
    - 下肢のしびれや痛み、知覚障害、麻痺、視力障害・失明など
- 日本での被害者数
  - 報告数:11,127人(「戦後最大の薬害」と言われた)

キノホルム(2)

- 被害発生の経緯と原因究明
  - 1930年頃から神経障害の副作用を海外の複数の研究者(バロスなど)が報告。この報告をチバ社は把握していた。
  - 1936年 劇薬指定 → 1939年 劇薬指定解除(戦後もそのまま)
  - 下痢に使用されたが、副作用の初期症状として下痢があり、長期連用につながった。
  - 1966年頃からSMON多発。
  - 原因不明の「奇病」。ウイルス説。
  - 1970年　疫学調査の結果、「患者の大多数が問題の症状発現前にキノホルムを投与されていた」→ キノホルム原因説
  - 1970年　販売一時中止　→　1971年　SMON発生激減

キノホルム(3)

- 日本で被害が発生・拡大した要因
  - 適応拡大
    - 日本では整腸剤として広く使われた
    - 米国ではアメーバ赤痢に限定
  - 安全性情報の収集・利用の体制が未整備
- 薬事行政への影響
  - 薬事法改正(1979年)
    - 再評価制度と再審査制度の導入
    - 医薬品副作用被害救済基金の設立

クロロキン(1)

- 原因薬剤とその適応症
  - クロロキン(1955-1974):抗マラリア薬、その後、適応拡大
- 主な健康被害
  - 眼障害(網膜症)
- 日本での被害者数
  - 推定数 300-1300人

クロロキン(2)

- 被害発生の経緯
  - 適応拡大:エリテマトーデス、関節リウマチ、腎炎など
  - 1961年 「健康保険使用医薬品」に指定
    - さらなる適応拡大:アトピー性皮膚炎、てんかん、気管支喘息など
  - 1965年　網膜症に関する報告
  - 1967年　劇薬指定、要指示医薬品
  - 1969年　添付文書「長期連用を控えること」
  - 1974年　再評価。製造中止。

クロロキン(3)

- 日本で被害が発生・拡大した要因
  - 効果の検証なしに適応を拡大(薬事審議会の諮問不要)
  - 米国では適応をマラリアに限定。
  - 副作用情報が適切に活用されなかった。
- 薬事行政への影響
  - 薬事法改正(1979年)
    - 適応拡大についても新薬と同様の承認審査が必要

ソリブジン(1)

- 原因薬剤とその適応症
  - ソリブジン(1993):抗ウイルス薬(帯状疱疹)
- 主な健康被害
  - 血液障害(白血球減少、血小板減少など)
    - フルオロウラシル系抗がん剤との併用による。
- 日本での被害者数
  - 報告数 15人死亡

ソリブジン(2)

- 被害発生の経緯
  - 開発段階で、フルオロウラシル系薬剤との相互作用を認識
    - Ⅱ相試験で死亡例(フルオロウラシル製剤と併用)
  - 発売時の添付文書 「併用投与を避けること」
  - 1993年9月 3日　販売開始
  - 9月19日　最初の死亡例
  - 10月 6日　緊急安全性情報
  - 10月12日　出荷停止・回収

ソリブジン(3)

- 日本で被害が発生・拡大した要因
  - 当時、併用を防ぎ得たか
    - フルオロウラシル系抗がん剤の服用者は、帯状疱疹発生のリスクが高く、ソリブジンを処方される割合が高い
    - にもかかわらず、当時はがんの告知が一般的ではなく、自分がどのような薬を飲んでいるか知らない患者も多く、
    - 皮膚科等で、患者が抗がん剤を飲んでいることを知るすべがなかった。
- 薬事行政への影響
  - 法改正には直接的には結びつかなかったが、市販直後調査の導入につながった(「安全対策と規制」のスライド参照)。

薬害エイズ(1)

- 原因薬剤とその適応症
  - (非加熱)血液凝固因子製剤
    - 第Ⅷ因子製剤(1978-86?):第Ⅷ因子欠乏(血友病A)
    - 第Ⅸ因子製剤(1972-86?):第Ⅸ因子欠乏(血友病B)
- 主な健康被害
  - HIV感染
- 日本での被害者数
  - 報告数 約2000人(血友病患者の約4割)

薬害エイズ(2)

- 被害発生の経緯
  - 1970年頃からクリオ製剤、その後(非加熱)濃縮製剤承認
  - 1982年　米国CDCが血友病患者のエイズ発症を報告
  - 1983年　米国で加熱製剤承認
  - 1983年　日本では、(非加熱)濃縮製剤の家庭内自己注射が保険適応に
  - 1983年　厚生省「エイズの実態把握に関する研究班」
    - 「クリオ製剤への切り替えは難しく、非加熱製剤を継続使用する」として解散

薬害エイズ(3)

- 被害発生の経緯(つづき)
  - 1985年　加熱濃縮製剤承認(米国より2年4ヶ月遅れ)
    - その後も、非加熱濃縮製剤の使用が継続された。
      - 厚生省から製造中止・回収の指示なし。
      - 製薬会社が非加熱濃縮製剤の回収終了を報告したが、その後約2年間、この製剤が使い続けられ被害が発生した。
- 日本で被害が発生・拡大した要因
  - 血液製剤の危険性が認識された時点で対策が立てられなかった。
    - 意思決定のプロセス

薬害エイズ(4)

- 薬事行政への影響
  - 薬事法改正(1996年)
    - 医薬品医療機器審査センターの新設
      → 医薬品医療機器総合機構に
  - 感染症報告制度、感染症定期報告制度の導入
  - 生物由来製品による感染被害救済制度の導入

薬害エイズ(5)

厚生省「誓いの碑」(厚労省庁舎の庭に建立)

命の尊さを心に刻みサリドマイド、スモン、HIV感染のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないよう医薬品の安全性・有効性の確保に最善の努力を重ねていくことをここに銘記する。

千数百名もの感染者を出した「薬害エイズ」事件
このような事件の発生を反省しこの碑を建立した

平成11年8月 厚生省

薬害エイズ(6)

- 総合研究開発機構(NIRA)による「薬害等再発防止システムに関する研究」(1998)
  - 薬害防止の基本的考え方
    - 産官学医の閉鎖的な関係を解消し、患者中心の医療を確立すること、新たな共創システムを構築すること、など
  - 「リスク管理システムの確立」など9つの提言
    - 現在の「医薬品リスク管理計画」に比べ、より広範な社会全体のシステムに言及

薬害肝炎（C型肝炎）（1）

- 原因薬剤とその適応症
  - 血液凝固因子製剤
    - （不活化処理していない）フィブリノゲン製剤（1964–94）
    - 第Ⅸ因子製剤（1972–86?）
- 主な健康被害
  - HCV感染
- 日本での被害者数
  - 推定数 1万人以上

薬害肝炎（C型肝炎）（2）

- 被害発生の経緯
  - 1964年　フィブリノゲン製剤承認
  - 1972年　第Ⅸ因子製剤承認
  - 1977年　米国でフィブリノゲン製剤の承認取り消し
    - HBV感染リスク
  - 1987年　加熱フィブリノゲン製剤承認
    - HCVは不活化されなかった
  - 1988年　HCV特定
  - 1994年　HCVをSD処理により不活化したフィブリノゲン製剤発売
  - 2008年　薬害肝炎救済法

薬害肝炎（C型肝炎）（3）

- 日本で被害が発生・拡大した要因
  - HCV感染の危険性の評価が適切に行われなかった。
  - 危険性の情報入手後も対応が遅れた。
- 薬事行政への影響
  - 厚生労働省「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」
    - 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）」

薬害肝炎（C型肝炎）（4）

- 厚生労働省の検討委員会による「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）」

（1）基本的な考え方

① 医薬品行政に携わる者に求められる基本精神及び法の見直し

② 医薬品行政に係る行政機関の体制とこれに携わる人材の育成

ア 体制の強化

イ 人材の育成・確保の在り方

③ 薬害教育・医薬品評価教育

④ 薬害研究資料館の設立

⑤ 専門家の育成と**薬剤疫学研究**等の促進

薬害肝炎（C型肝炎）（5）

- 厚生労働省の検討委員会による「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）」

（４）市販後安全対策等

① 情報収集体制の強化

② 得られた情報の評価

ア 評価手法の見直しと体制の強化

イ 体制の強化と予防原則に伴う措置

ウ 新たなリスク管理手法の導入

エ 電子レセプト等のデータベースの活用