

総 説

薬害事例からみた安全政策の推移と課題

Measures needed to ensure the safety of our medicines: what we have learnt from drug disasters?

浜六郎

Hama, Rokuro

(NPO 法人医薬ビジランスセンター：薬のチェック)

Non-Profit Organization Japan Institute of Pharmacovigilance (Kusuri-no-Check)

要 旨

総医療費の 30% を薬剤費が占める状況が続き薬害が絶えない。医療の安全に医薬品の安全は不可欠である。過去から現在の薬害に至るまで分析した結果、2～3 例経験すれば気づくべき害が、「薬剤は害をなす」との認識の欠如、企業の利益優先・安全（害）の軽視と、それに対する行政的規制の欠如、歪んだ論理の学問体系のもとで発生し、放置され拡大したと考えられた。現在の薬害として、特にタミフルとイレッサの薬害を検討した。因果関係を裏付ける証拠は、疫学・臨床だけでなく毒性・薬理とすべての面で揃っているのに、情報非公開と非科学的研究により、因果関係を否定し対策の先延ばしが続いていることが判明した。現状の打開、薬害防止のため、コクラン共同計画の声明にある情報開示の実現、科学的分析を可能とする人的、資金的、法的な裏付けが必要である。

Abstract

Drug costs account for about 30% of total medical expenditure in Japan and drug disasters continue to occur. Safety of pharmaceuticals is essential for the safety of medical practices. I have analyzed major drug disasters that have occurred in the recent past and have found that the harm which led to the disasters could have been recognized earlier if a careful physician assessed just a small number of cases objectively. However the harms have been missed due to lack of awareness that “pharmaceuticals could harm”, industries’ prioritizing profits rather than drug safety, lack of administrative regulation by the government and distorted logic in our scientific system. Tamiflu and Iressa are drugs in currently use despite serious harm causality being almost fully supported by not only epidemiologic and clinical evidence but also evidence from toxicity and pharmacological tests. This unfortunate situation appears to have occurred due to repudiation of causality by not only manufacturers but also regulators with concealing important data for approval and referring studies with questionable methodology and questionable logic of data interpretation. Thus necessary measures are postponed. In order to improve this unacceptable situation, in drug safety, open access to clinical trial data, as outlined in the Cochrane Collaboration statement, should be enforced. In order for this to occur, legal, human, and financial support is required. This would at least make drug disasters much less likely.

キーワード: 薬害、因果関係、安全性、情報開示、タミフル

Key words: drug disasters, causality, safety, data disclosure, Tamiflu

はじめに

「薬剤は、たまたま、ヒトに対するよい一面が知られて用いられているけれども、ヒトにとっては異物で

あり、害は不可避である。」との趣旨を、日本にランダム化比較試験（RCT）を初めて導入した砂原茂一氏が述べている¹⁾。また、医薬品は物質として適切で

あると同時に、適切な情報が備わっていなければ欠陥製品である。

日本は、多くの薬害事件を経験し、そのたびに歴代厚生大臣や厚生労働大臣が、「反省し、二度と繰り返さない」と言ってきたが、今も繰り返されている。1990年代半ばから2000年初頭に国が発表した総医療費に占める薬剤費割合（20%、6兆円）は、調剤薬局分の薬剤費を意図的に外した操作データである。当時から今日まで30%前後で推移し、2005年には10兆円を超え、現在30%（約12兆円）である²⁾。

EBM（根拠に基づく医療）の言葉は一般化し、診療ガイドラインは新薬を推奨したものが作成されている。それに伴い、日本独自のローカルドラッグ使用が減少し、世界で多用される薬剤が売上上位の多くを占めるようになってきた。日本では英仏の2倍超の高薬価が続き、売上100位までの薬剤が全薬剤費の半分近くを占めている^{2a)}。

「適切な薬剤使用」による重篤な害の調査結果（米国）³⁾を人口が約2分の1の日本に適用すると、重篤な害は少なくとも年間100万人、死亡は5万人と推測され、死因の第5位に相当する。不適切な薬剤による害や、薬剤の不適切な使用、長期の害を考慮すれば、さらに害の規模は大きいと推察される。そして、2000年以降承認された肺がん用薬剤イレッサや抗インフルエンザウイルス剤タミフルによる死亡・重篤被害例が薬害として認められない状況が続いている⁴⁾。

医療における薬剤の役割は大きく「医薬品の安全なくして医療の安全なし」と言うべきである。医薬品の安全性を確保するために必要な今日の諸問題について考察し、解決方法を探る。

方法

薬害とは、「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ている状態」と私は定義している。そして、このような状況では、被害が正当に救済されない状態が持続することが多いことが大きな特徴である。

これまでに社会的事件として取り上げられた薬害事例を分析し、薬害がどのような環境のもとに発生し、発見の発端と因果関係の解明がどのように行われ、科学的・行政的な医薬品の安全確保にどのように反映され、変化してきたか分析し、今後の安全対策はどうあ

るべきかを考察した。

結果

1. 20世紀型薬害（環境、発見、因果関係解明）と医薬品規制・対策の推移⁵⁻¹⁰⁾

20世紀型薬害発生の環境、発見の発端、因果関係解明と医薬品規制・対策の推移を、海外も含めて経年的に概観する（国が特定されていない場合は、日本についての記述である）。

1937年 米国：スルファニルアミド・エリキシル事件⁵⁾：小児用サルファ剤の溶解剤兼甘味料として、腎毒性のあるジエチレングリコールが用いられ、107人の小児が腎障害で死亡した。市民運動が起き「安全性データ」を要求する医薬品法が制定され、動物を用いた毒性試験が整備された。

1940～50年代 毒性試験が体系化され、日本でも慢性毒性試験が実施されるようになってきた。

1946年：ジフテリア・予防接種禍事件：無毒化不良ワクチンによる死亡事件（合計84人死亡）⁶⁾。

1958年：国民健康保険法が制定され、1961年国民健康保険事業により国民皆保険体制が確立し、総医療費のうち薬剤費割合が、20%あまり（59年）から64年には40%を占めるようになった⁷⁾。

1961年11月ドイツ：サリドマイド：四肢奇形とサリドマイドとの関連が疫学的に指摘され（レント）、サリドマイド胎芽症は世界的規模の薬害であると判明した。安全性に疑問があるとして承認を遅らせていた米国はサリドマイド薬害を基本的には免れたが、日本では継続使用された⁸⁾。

1961年5月日本⁹⁾：レント報告の半年前に東京都立築地産院では因果関係に気付いていた：2人の奇形児の母親が妊娠初期にサリドマイドを服用していたため、サリドマイドを妊娠初期に服用していた別の母親の胎児の奇形を疑いレントゲン検査で確認し人工流産させた。その後その病院ではサリドマイドの使用を中止したが、情報が日本の医療に生かされなかった。これらは注意深い臨床観察の重要性、2度連続する稀な事象のシグナルとしての重要性、情報の共有の重要性を示している。

1962年5月：サリドマイド製剤の出荷がようやく中止され、同年10月回収がされた。これら行政的措置の遅れにより、61年11月のレント報告で中止していた場合の約2倍の被害が生じた⁸⁾。

1962年4月米国：MER-29事件：生殖障害や血液

障害、白内障、脱毛等を起こしたコレステロール低下剤トリパラノールに関して、重大な毒性試験の操作や虚偽記載（失明サルを実験報告書から除き、生殖障害や死亡率を偽るなど）して申請し承認されていたことが発覚した^{5, 8)}。

1962 年 7 月米国：Kefauver-Harris 修正薬事法：サリドマイド事件と MER-29 事件を受け、画期的な医薬品規制法（Kefauver-Harris 修正法）が制定された。改訂のポイントは、医薬品承認条件厳格化に関する 4 点であった：(1) 臨床試験の I～III 相、(2) 薬効の根拠として 2 つの独立した RCT を要求、(3) 前臨床試験のデータを要求、(4) 62 年以前の承認薬剤にもこれらを適用する¹⁰⁾。

1960 年代各国：米国の修正薬事法の影響が世界各国に広まった。

1964 年英国：安全性委員会が発足し、**1968 年**には薬事法が制定された。

1967 年：薬務局長通知：承認根拠に RCT を要求し、根拠データ公表を義務づけた（公表要件）¹⁰⁾。

1970 年 SMON の原因究明：SMON に相当する神経疾患は 1955 年頃から報告され 1969 年に最大の流行を見た。1970 年 2 月 SMON 患者の緑舌の詳細報告があり、6 月緑舌の本体がキノホルムだと報告された。8 月これを受けて SMON 患者のキノホルム製剤（キ剤）の服用状況調査が実施され報道された。9 月 5 日複数の医療機関から両者の関連を示す疫学調査の結果が報告され、キ剤との因果関係が強く疑われ、9 月 7 日販売停止・使用中止勧告措置などが報道された¹¹⁾。初期の調査データ¹²⁾を用いるとキ剤服用オッズ比は 1,560～19,500。キ剤不使用ではスモンの発症はなく、キ剤服用者の 25～44% にスモンが発症したとのデータがあった^{12, 13)}。オッズ比、発症率ともサリドマイドと胎芽症よりはるかに高いため、2～3 例で関連を疑わねばならなかった。

1935 年 Barros は、キノホルムで生じた神経障害（SMON に相当）を 2 例文献報告し、製薬企業に知らせた¹⁴⁾。1966 年には Bergren と Hanson が、視神経萎縮の 1 人の患者からキノホルムとの因果関係を指摘し、キノホルムが一般の認識と異なり 6～21% 吸収されることを報告した¹⁵⁾。動物実験でもキノホルムが神経障害を生じることが十分に確認された¹⁶⁾。

1970 年：コラルジル薬害^{8, 17)}：米国で薬害を起こした MER-29 に構造の類似した狭心症用薬剤で泡沫細胞症候群や全身性脂質症、肝硬変を起こし数百人が死

亡したと推定される⁸⁾。中止措置が取られた 1 年前に、まれな泡沫細胞症候群 14 人全員がコラルジルを服用し因果関係は強く疑われていたが警告に生かさなかった。これも数例で因果関係を疑うことができた薬害であった。

1970 年：クロロキン網膜症：海外では 1959 年に報告され、日本でも 1961 年には報告されていたが、腎炎やリウマチに広く用いられ被害が拡大。1972 年マスメディアで報道後、害が広く認識されるようになった。規制対策・規制手段の誤り・決定的遅れが被害拡大の原因であった^{8, 17)}。

1971 年：古い薬剤の再評価が開始され、添付文書の見直し作業が開始された。

1973 年：注射による筋短縮症：社会問題化。整形外科医の間では 1960 年までにはすでに常識となっていた筋肉注射による筋短縮症が、注射する医師に知られていなかったことが背景にある⁸⁾。

1979 年：薬事法が改訂され、副作用被害救済制度が発足した。

1980 年代：承認新薬数が年平均 29.6 剤（1970 年代）から 40.8 剤に増加し、問題薬剤も増加⁸⁾。臨床試験ねつ造事件も起きた。

血液製剤関連の薬害

19 世紀末～1970 年代：予防接種普及から disposable 注射針・筒普及まで：B 型 C 型肝炎が蔓延。

1967 年まで：売血による輸血後肝炎が多発。

1970 年代～1989 年まで：売血原料の血液製剤による C 型肝炎と、成分輸血化による輸血後 C 型肝炎（当時非 A 非 B 型肝炎）が多発。プール血漿を原料とした血液製剤の肝炎リスクは 1960 年代から指摘されていた。輸血後肝炎（非 A 非 B 型肝炎）罹患割合が輸血本数に依存し増加することが理論的・疫学的に認められていた⁸⁾。1977 年には米国でフィブリノゲン製剤の承認が取り消された。1987 年フィブリノゲン製剤使用 8 人中 7 人が肝炎を発症した。したがって、プール血漿から作られるフィブリノゲン製剤による肝炎リスクは十分認識できた。

1982 年～：非加熱製剤による HIV 感染。血友病専門家は 1981 年に気づき、1982 年 11 月「たいへん大きな問題がおこりそう」など、AIDS 発症を確信した発言があったが、厚生省研究班は否定。1983 年 1 月 NEJM 誌に危険を示す確実な調査結果があったが無視され被害が拡大した⁸⁾。

その他の薬害

1987 年：乾燥硬膜による CJD が判明、米国ではスクレーピーヤ、成長ホルモン製剤などによる CJD の発症の経験から、乾燥硬膜使用後に発症した 1 人の報告で関連を認識して警告し、規制につなげた¹⁸⁾。しかし、日本では生かされず、1997 年まで規制がなされなかった。

1993 年：ソリブジン事件：ソリブジンとフルオロウラシル (FU) 製剤の併用で FU 剤の血中濃度が 40 倍にもなり致死的であることを毒性試験で認識していながら、企業は臨床試験を継続。244 人中 3 人が死亡。うち 2 人を死亡していなかったことにし、1 人は因果関係不明と報告され、承認された。その結果、発売後約 1 か月間で 15 人の死亡者が報告され使用中止となった⁸⁾。

20 世紀型薬害は、通常の注意力により 2～3 例の個別症例で気づくことのできるタイプの害が放置され拡大したと言える。薬害がどの段階で認識可能であったかを表 1 にまとめて示す。

サリドマイド薬害以降の規制・対策・学問の進歩

1960 年代各国：医薬品害反応モニタリング、薬剤疫学が始まる。高血圧、高脂血症、糖尿病など慢性疾患への介入の評価は、死亡をエンドポイントとする長期 RCT が必要であるとの認識のもと、実施され、結果が公表され始めた。

1970 年代各国：医療技術評価 (HTA)、臨床疫学が始まる (後に EBM: Evidence-Based Medicine として普及)

1980 年代日本：「全般改善度」「全般安全度」により、効果も安全性も個別症例を医師が評価する日本型 RCT、遮蔽が外された治験により無効・有害な脳代謝・循環改善剤などローカルドラッグが多数許可された⁸⁾。表 2 に、欧米と日本の薬剤評価の違いを、RCT を中心に比較した。それぞれの時点で、日本は考え方においてもシステムにおいても遅れ、いまだに追いついていない。

1990 年代：臨床疫学が EBM と名称変更後普及。コクラン共同計画のシステムティックレビューが普及。

表 1 薬害の発見と関連の認識

薬害	原因薬剤	被害病名	関連の認識	
旧薬害	ジフテリア予防接種禍	ジフテリアワクチン	ジフテリア	症例
	サリドマイド胎芽症	サリドマイド	胎芽症	症例
	スモン	キノホルム	SMON	症例
	クロロキン薬害	クロロキン	網膜症	症例
	コラルジル薬害	コラルジル	脂質症/肝硬変	症例
	筋短縮症	種々注射	筋短縮症	症例
	薬害 HIV	非加熱製剤	HIV 感染/AIDS	症例
	予防接種禍	予防接種	痙攣、肝炎、神経傷害、死亡	症例
	ソリブジン薬害	ユースビル	抗癌剤毒性増強	動物/症例
	薬害 CJD	乾燥硬膜	CJD	症例
薬害肝炎	フィブリゲン剤	C 型肝炎	症例	
中間	ベロテック死	フェノテロール	喘息死・突然死	薬/毒/症例*a
	陣痛促進剤	陣痛促進剤	子宮破裂/胎児死	症例
	重症皮膚炎	ステロイド外用剤	皮膚炎	症例(中止)*b
	NSAIDs 脳症	NSAIDs	脳症・MOF*c	症例/実験*d
21 世紀型	アクトス薬害	ピオグリタゾン	心不全/骨折/癌	毒性/RCT
	タクロリムス発癌	プロトピック軟膏	発癌、皮膚炎	毒性/症例
	薬害 イレッサ	ゲフィチニブ (イレッサ)	間質性肺炎/急性肺傷害/肺虚脱等	受容体欠損動物/毒性/症例
	薬害タミフル脳症	オセルタミビル	突然死/異常行動後事故死	毒性/症例
	SSRI 薬害	SSRI (特にパキシル)	他害/自殺/新生児離脱症候群/生殖障害	毒性/RCT (特に第 I 相)

大多数は、症例の注意深い観察、動物実験で関連が認識できていた。行政は因果関係解明にほとんど否定的に働いてきた。

*a: 薬: 薬理試験、毒: 毒性試験

*b: 中止: 長期使用後完全に中止し、一時リバウンドの後治癒。

*c: MOF: 多臓器不全、*d: 実験: 感染動物を用いた毒性実験

1990 年代日本の薬価：英・仏の平均 2～3 倍の高薬価。国民 1 人当たり薬剤費は英国の 4 倍（2010 年も同傾向）。1970 年代以降、国民皆保険と薬価差益のもとで多剤併用が定着した⁸⁾。

多くの薬害事件が発生・拡大した背景には、「薬剤は害をなすものである」との認識が医師に欠如していたこと、企業の利益優先・安全軽視と、それに対する行政的規制の欠如、因果関係を認めようとしなない歪んだ学問体系が、企業・行政・権威から診療現場まで正されることなく継続したことが関係していた、とまとめられよう。

薬害事件の都度、安全で有効な医薬品を確保するための法的規制、学問体系の整備がなされたかにみえたが、それらは表面的・不完全であり、新たな薬害を招いてきた。2002 年 3 月の薬害クロイツフェルト・ヤコブ病（薬害 CJD）の和解確認書における厚生大臣の反省と「再発防止の最善の努力の確約」の後も、同様のことの繰り返しである事実（表 3）が、そのことを物語っている。

2. 21 世紀型薬害

(1) 21 世紀型医薬品開発の背景と基本的対策

基本的な医薬品は 1980 年代までに開発が完了した。1990 年以降、真に画期的新薬は数少なくなってきた¹⁹⁾。

一方、biotechnology の発達により、強力な生物活性物質が多数開発され臨床応用の incentive が大きく働いている。強力な生物活性物質の開発は、産・官・学により図られ、本来、公衆に対し責任を果たすべき研究者・官と公衆との利害衝突（conflict of interest）が強まってきた。真に画期的新薬が少なくなった状況下での世界各国における基本的対策は、1) 規制緩和、2) 情報操作、報告・出版隠し、3) 情報非開示、4) 適応拡大、5) 市民への直接宣伝などである^{19b)}。

(2) 企業と規制当局の対応

1) 規制緩和

サリドマイド事件後に制定された米国の Kefauver-Harris 修正薬事法の影響で各国において行われた規制強化は、開発側にとって重荷となり、90 年代以降、規制緩和が図られるようになってきた。日米 EU の規制当局と大手医薬品メーカーが参加する ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）²⁰⁾ が、規制緩和を主導した。具体的には、以下のとおりである。

a) 臨床試験：

①必要ランダム化比較試験 (RCT) 数の減少：

米国では有効性・安全性の証明に必要な 2 件の RCT を 1 件で可とした。良い結果が出るまで、RCT を繰り返すという手法が

表 2 欧米と日本の薬剤評価の違い：ランダム化比較試験 (RCT) を中心に

時期	欧米	日本
1960 年代-1989	ランダム化比較試験(RCT)普及： 高血圧、糖尿病、コレステロールへの介入のエンドポイントは総死亡 1964 ～ Veterans Administration試験、拡張期圧115-129の死亡率低下,それ以下では死亡率低下は不明瞭 1970 UGDP:SU剤で死亡率上昇 1970 CDP:全薬剤で有効性証明できず。エストロゲン:全部位癌罹患増加。 その後,死亡をエンドポイントとした試験は癌のみに。 他の疾患では,エンドポイントを総死亡でなく,心筋梗塞や脳卒中罹患など「臓器別罹患率」/複合エンドポイントに	1967まではRCTはほとんどなし、ほとんどが非比較case series. 1967 薬務局長通知:RCT必須,承認根拠論文の公表義務化(良策)。ただし日本型RCTで対処： ・エンドポイントは全般改善度,安全度,有用度。 ・効果や害は、対照群との比較でしか決められないのに、個々例の効果,安全度,有用度を医師が判定し、それを比較する方法を採用。 ・この悪弊を1990以降ICHが採用
1990 年代-2003	規制緩和が進行: 日本の手法「害の因果関係を個別に判定」をICH採用。 RCTは2件を1件で可に、出版隠し/報告隠しを容認など。 一方、コクラン共同計画,EBM普及	日本でもICHを採用。 1999年:承認根拠論文の公表義務化を廃止,申請資料概要を公表。 コクラン共同計画研究普及せず。 EBM言葉のみ
2004-2010 年代	出版隠し、報告隠しの批判が拡大し、全臨床試験の公表義務化のキャンペーンが開始される。	ローカドラッグは減少したが、ガイドライン普及で薬剤多用を推進。 イレッサ・タミフル薬害認めず。

導入された。例：抗うつ剤パロキセチン（パキシル）の小児うつ病関連疾患を対象として6件のRCTが実施された。結果的には効力を証明できなかったが、もし1件でも良い結果が出ていれば、それをもとに承認されていた可能性がある。逆に、自殺の増加、敵意・攻撃性の有意な増加が証明された^{10, 21)}。

b) 動物実験

- ①毒性試験の短縮：慢性毒性試験（反復毒性試験）の期間を最長2年から9（～6）か月とした^{20a)}。
- ②毒性試験用量の緩和：毒性試験はヒトでの毒性を予知するために、死亡に至る毒性の発現臓器とその病態を知るのが目的であるが、死に至る明瞭な毒性の現れない用量での毒性試験を容認した^{20a)}。

2) 情報操作（科学的手法上の操作・不正）、報告バイアス、出版バイアス

a) ヒトの研究方法論上の不正・操作など

- ①総死亡でなく代理エンドポイント・複合エンドポイントの恣意的決定と多用：慢性疾患はもちろん、急性疾患でも致死的な状況が想定される場合の介入の効果・安全を評価するための試験・調査は、総死亡をエンドポイントとすべきである²³⁾。このような状況に、検査値や症状、所見などの代理エンドポイントはもちろん、疾患別死亡率、あるいは総死亡と疾患罹患率を組み合わせた複合エンドポイントを認める方法が多く、臨床試験で許されている。これら、総死亡以外のエンドポイントは、エンドポイン

トの決定に研究者の主観が入りやすく、総死亡の増加（生存期間短縮）を見逃しやすいため不適切である（表4）²³⁾。複合エンドポイントの恣意的決定例：ピオグリタゾン（アクトス）（PRO-active試験）では、心疾患エンドポイントとしても重要な心不全を外した複合エンドポイントで比較していた（それでも有意にならなかった）²⁴⁾。

また、抗がん剤の場合、本来全生存で比較しなければならないのに、progression free survival (PFS) が用いられ、これで「有効」と判定される場合が極めて多い。イレッサがその典型である²²⁾。

- ②プロトコルによる抜け道：臨床試験のプロトコルに、決定的な毒性が現れた場合にも追跡しなくてもよい抜け道を工夫して取り入れている。例：イレッサ初期臨床試験（日本）²²⁾。
- ③背景因子の違いを放置・重要な交絡因子を無視：ランダム化比較試験や観察研究で重要な背景因子（交絡因子）に有意の差がある場合でも、補正せずに解析している例がしばしばみられる。NEJMやLancetなど、一流とされる医学雑誌も例外ではない。例1（背景因子）：アルテプララーゼの脳梗塞に対するRCT²⁵⁾では、プラセボ群に比較して、アルテプララーゼ群のアスピリン併用が有意に多かった（オッズ比1.58、 $p < 0.0255$ ）。例2（交絡因子）：がん患者の発病前のスタチン剤使用・不使用による予後比較で、スタチン剤使用者が非使用者よりも予後がよかったとしている²⁶⁾が、最

表3 厚生大臣・厚生労働大臣・総理大臣の誓約

2002年3月25日ヤコブ裁判和解確認書：
 ・悲惨な被害が発生したことについて、指摘された重大な責任を深く自覚、反省し、……。
 ・サリドマイド、キノホルムの訴訟の和解による解決に当たり、薬害の再発を防止するため、最善の努力を確約したにもかかわらず、本件のような悲惨な被害が発生するに至ったことを深く反省し、…国民の生命・健康を守るべき重大な責務があることを改めて深く自覚し、…
 ・本件のような悲惨な被害を再び繰り返すことがないよう最善、最大の努力を重ねることを固く確約する。

2008年1月薬害肝炎和解に際しての発言：
 ・福田総理：薬害再発防止に最善かつ最大の努力を行う。
 ・舛添厚生労働大臣：二度と薬害を起こさない行政の舵取りをしっかりと行いたい。

大の交絡因子（コレステロール値）を調整していない。科学的不正というべき論文が NEJM に載る。

- ④ PROBE 法の多用と脱落の放置：日本で実施されランダム割り付けがなされたコレステロール低下剤の唯一の介入試験 MEGA-study²⁷⁾ は、食事療法単独と食事療法にプラバスタチン（メバロチン）を併用した Prospective randomized open blinded endpoint (PROBE) 法による試験で、プラセボ対照試験でない。脱落者がメバロチン併用群に 35% 多く ($p=0.00009$)、メバロチン併用群の脱落数は死亡者数の 12 倍超であるため、エンドポイント判定時には比較性がなくなっている²⁸⁾。不都合な例を脱落させることが容易なこうした PROBE 法が最近増加してきている。
- ⑤ 試験期間の恣意的な設定：臓器移植でシクロスポリンなど免疫抑制剤を用いた場合、試験開始早期（1 年以内）と数年以降に発がんが多くなることが知られている。MEGA-study²⁷⁾ では開始後 5 年程度で試験を終了し、半年以内のがんを除いて集計した。先述の PRO-active 試験²⁴⁾ では開始後 3 年間で試験を終了し、開始後 1 年までの膀胱癌を除き、有意でないとした。
- ⑥ ランダム化が失われた時期を含めて解析：抗がん剤の RCT では、一定期間後、毒性 / 無効のため他剤に変更されることが多い。標準抗がん剤と試験物質との比較では、途中で相手物質に切り替えられるが、初期割付通りで解析される (ITT 解析)。そのた

め、試験開始早期に試験群の死亡率が多くても、交替した後療法によって、差がなくなり、非劣性 / 優越性が証明される場合がある。

例：併用化学療法を対照として比較したイレッサの EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした RCT (NEJ200 試験) では、対照からイレッサへ約 95%、イレッサから対照へ約 68% と、変更が極めて多かった。NEJ200 を含む 2 試験で早期死亡のオッズ比をメタ解析すると、2.50 ($p=0.0351$)。RCT (全 10 試験) を同様にメタ解析すると、オッズ比は 1.45 ($p<0.0001$) であった^{22, 29)}。

b) ヒトでの害の情報操作など

- ① 有害事象 (AE: adverse event) と副作用 (ADR: adverse drug reaction) の使い分け：adverse drug reaction の訳語としての「副作用」は法律用語であり、本来「害反応」とすべきものである。医師が報告する「副作用」は、一般的には相当な「蓋然性」を想定しているが、ICH の定義では、因果関係が否定できない「有害事象」を ADR としている^{20b)} (EU では「相当な蓋然性を認めたもの」と解釈している)。一方、ある薬剤に関して害が問われると「副作用死亡」すら「相当な蓋然性を認めたわけではないから、対策に結び付けるのは不要」とする (イレッサ薬害裁判)²²⁾。
- ② 因果関係を個別判定し否定：試験物質と個々の有害事象との因果関係を医師が判断して切り捨てることのできる日本の悪弊を ICH が導入した^{20b)}。その結果、医師の

表 4 目標からみた証拠力の強さ：エンドポイントの強さとエビデンスレベル (www.cancer.gov)

-
- A. 総死亡 (または全生存)
 - ※患者にとって最も重要。定義が簡単で研究者による恣意が入り難い
 - B. 特定臓器別死亡率
 - ※エンドポイントの決定に研究者の主観が入り易く、寿命短縮を見逃し易い
 - C. 適切に評価された QOL (生の質)
 - D. 間接代理エンドポイント
 - 1) 無病生存 (Disease-free survival)
 - 2) 非進行生存 (Progression-free survival: PFS)
 - 3) 腫瘍反応率 (Tumor response rate)
 - 4) 適切に評価がなされていない指標 (scale) や測定値
-

※米国国立がん研究所コメントの要約 (文献 23) より

判断による恣意的な因果関係否定が、国際的に広まった。そもそも、「因果関係あり」と判定した患者がプラセボ服用者なら、医師の技量を問われかねないため、原理的に否定されやすい。その結果、

- ③重篤例ほど因果関係が否定され易く報告され難い（報告バイアス）：軽症例は関連が比較的認められやすいが、重篤例（特に死亡例）は関連が否定されやすい。例 1：下剤により腸閉塞を経て 24 時間以内に心停止後死亡した例を「腸閉塞は否定できないが死亡は関連なし」判定（厚労省）³⁰⁾。例 2：タミフル服用後窓から飛び出そうとしたが事故に至らなかった例の関連を厚労省は「否定できない」とし、医師が「関連ありうる」と報告した事故死例の因果関係は完全否定する³¹⁾。

例 3：イレッサの有害事象死亡 34 人中 32 人（95%）の関連は完全否定された²²⁾。

例 4：MR ワクチン接種後の発熱中、副反応（関連が否定できない例）は 38℃未満なら 56%、38℃～38.9℃は 28%、39℃以上は 9.4%（ $p < 0.000001$ ）³²⁾ と、高熱ほど否定する。このような例は枚挙にいとまがない。

- ④害反応名の読み替え：例：イレッサ臨床試験で医師が「間質性肺炎」と書いた例をメーカーが「肺臓炎」と登録することで MedDRA 用語により「肺炎」に読み替えられた²²⁾。「間質性肺炎」は致命的疾患だが、致命的印象の少ない「肺炎」への変更は、意図的読み替え操作の可能性が高い。
- ⑤グレードの変更：例：イレッサ臨床試験で、人工呼吸器なしではすぐに死亡するほどの重症間質性肺炎例が、グレード 4 から 3 に変更された²²⁾（メーカーの強い働きかけが推察される）。
- ⑥臨床的に意味のある有意な部分を意味のない部分と合わせて有意でないという：ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究で、関連が有意な部分（使用時期、用量、対象疾患、合併症、重症度など）を採用せず、別の部分を併合／除外して関連なしとする：例 1：タミフルはインフルエンザ初期で初

回使用時の危険度が高く有意だが、全体を通して分析し関連がないという³¹⁾。

例 2：「インフルエンザ脳症」死亡例と非脳症インフルエンザ患者の比較では、発症前に非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）を 1 種類でも使用したオッズ比は 47.4 で高度に有意であるが、後遺症もない軽症例と合計し、個々の NSAIDs 使用のオッズ比を求めて有意でないという³¹⁾。

c) 動物実験

- ①不適切な実験系：薬物動態・薬理的・毒性学的検索（in vitro、in vivo、受容体等への結合親和性試験なども含む）で、毒性を検出するために必要な実験系が用いられていないのに、「毒性がない」と否定する（例は表 5 参照）³³⁾。

②プロトコルの安易な変更容認：例 1：パキシシル：4mg/kg 群（ヒト常用量相当）でサルが全例（2 匹）同日に突然死。再現性確認のためとして 2 匹追加し、その 2 匹が死亡しなかったため死亡 0 と報告（興奮や攻撃性あり）。死亡 2 匹の死因は特定されず死亡率にも算定せず^{10, 21)}（重大なプロトコル変更と死亡率虚偽報告）。

例 2：イレッサ投与イヌ 6 か月毒性試験の高用量群（臨床用量の 2 倍）で 1 頭が 10 日目に衰弱し切迫屠殺。死因特定せず。翌日から用量を 5 分の 3 に減量（重大なプロトコル変更例と死因虚偽報告の疑い）。

- ③死亡・屠殺動物の死因を報告しない：死亡に至る毒性の発現臓器とその病態を知ることが毒性試験の目的であり、そのため、死亡動物や切迫屠殺動物を解剖して死因を特定しなければならない。しかし、上記サル 2 匹の死因は攻撃性が疑われるが明らかにされていない^{10, 21)}。また、イレッサ毒性試験では、呼吸器系の傷害・障害が疑われるが、全例死因が特定されていない²²⁾。毒性試験をした意味がなく、イレッサの肺毒性を意図的に隠した可能性が強く疑われる。

④動物で証明されてもヒトには当てはまらないとの議論：ヒトで認められた害が動物で再現されても「ヒトと動物は異なる」「大量で認められただけ、死戦期の症状、ヒト

に当てはまらない」と、国や企業は主張する。しかし、2種類の動物で見られた毒性がヒトでも出現する確率は68%²²⁾であり予測性は高い。タミフルでは、3種類の動物(ラット^{31, 35, 36)}やマーモセット³¹⁾、うさぎ³⁴⁾で呼吸抑制が、繰り返し証明されている。動物実験で大量の物質を用いる理由は、少数の動物を用いて、何万人、何十万人に一人ヒトに生じる重大な害を検出するためである³⁴⁾。動物の曝露量のヒトへの換算には、物質の血中または組織濃度(曲線下面積=AUC、ピーク濃度)を用い、それが利用できない場合には体表面積による換算を用いる。体重換算を用いてはならない。

d) 情報操作(科学的手法上の操作・不正)のまとめと報告バイアス、出版バイアス

以上は、ごく一部で治験総括報告書が利用できたが、基本的にはこれまでに出版・公表された論文や申請資料概要を用いて判明した事実である。それでも、薬剤の利益を過大に、害を過小に見せるための科学的操作・不正が明らかな例、強く疑われる例が、論文作成のあらゆる過程で見いだされる。そして、最終的に不都合な結果は出版・公表論文には記載されず(報告バイアス)、あるいは報告全体が出版されない(出版バイアス)、さらには、規制当局にも報告されないこともある。

e) 因果関係を認めない論理・先延ばしの論理

因果関係が強く疑われる薬剤による重大な害が報告された場合、その因果関係が明瞭であっても、医学関係者、製薬企業、行政は直ちに因果関係を認めないことが、これまで重大な薬害に発展してきた。その際、因果関係を認めない、あるいは先延ばしする科学的論理がしばしば使われる。過去から現在まで、また薬害に限らず新たな流行病の発生を止めるために必要な判断を阻む論理である。上記の a) ~ d) で述べてきた手法も含めて、サリドマイドやスモンなどの20世紀型薬害と、タミフル、イレッサなど21世紀型薬害との類似点と相違点を一覧表として示した(表5)。これは、津田³⁷⁾がサリドマイド事件を例にとってまとめた因果関係の結論や対策に関する「先延ばしの論理」を基本に

して、タミフル、イレッサなど21世紀型薬害を中心に大幅に加筆したものである。

サリドマイド胎芽症やスモンは極めて高いオッズ比で示されるように特異的病像の薬害であったが、タミフルやイレッサの害は、よくみなければ非特異的病像に惑わされる薬害(タミフルは突然死、せん妄、脳症など、イレッサは癌死など)という点を考慮する必要はあるが、表5を一覧すれば、サリドマイドやスモンと比較して、タミフルやイレッサ薬害では、因果関係を裏付ける証拠は、臨床的にも疫学的にも、薬理的、毒性学的にも揃っているにも関わらず、権威と国・行政・司法による因果関係否定、先延ばしの論理がまかり通っているといえよう。

3) 情報非開示

a) 公表要件とその廃止、非開示:日本は1967年、薬剤承認の根拠となる研究論文(第Ⅲ相臨床試験だけでなく第Ⅰ、Ⅱ相試験や毒性試験・薬物動態まで含めて)を出版物として公表することを義務付ける画期的システム(公表要件制度)を採用した。しかしこの世界に類を見ないシステムが1999年、ICHに合わせ廃止され、審査報告書と申請資料概要の公表に切り替えられた¹⁰⁾。しかし、審査根拠資料(治験総括報告書など)の公表はメーカーも規制当局もかたくなに拒否し続けている。

b) イレッサの情報開示:私を含め3人(3団体)が情報公開法を用い国にイレッサの承認根拠資料の開示請求をしたが非開示。取り消し訴訟も敗訴した。この裁判とは別の民事裁判の経過中に、国もメーカーもデータ開示をしないことがマスメディアに批判されそうになり、メーカーは一般毒性試験だけ企業のホームページに開示した。申請資料概要で28ページに相当する部分が、公表された毒性試験報告書では約2200ページあった³⁸⁾。申請資料概要で「ない」とされた呼吸器系の病理学的異常がイレッサ群に統計学的に有意に多く認められ、開始10日目に肺虚脱死したイヌの存在も判明した²²⁾。民事訴訟の裁判所命令により開示されたイレッサの治験総括報告書は大きな段ボール箱2箱(1万ページ超)あった。個別症例の点検で、95%が無関係とされ

表5 因果関係否定の論理と対策先延ばしの論理 (20世紀型薬害と21世紀型薬害の共通性と違い)

因果関係否定の論理	危険回避に必要な適切な考え方	サリドマイド(サ) スモン(ス)	タミフル (オセルタミビル)	イレッサ (ゲフィチニブ)	
科学的論理					
1)利点はあいまいな根拠で認め,害には100%根拠を求める	利点には確実な根拠,害は蓋然性で対処すべき	日本では,11か月対策が遅れた.	最初の警告7年後も因果関係認めない.	警告10年後も早期死亡を認めない.	
2)原因は他にもある(未証明・可能性ある多数の原因を列挙)	関連未証明のもので,証明済みの原因を否定はできない.	サ:放射線,突然変異,遺伝,ストレスetc ス:ウイルスなど	熱せん妄,インフルエンザ脳症,心筋症などが主張される.	肺がんの進行,癌性胸膜炎,癌性心嚢炎など	
3) 科学的原因为何が必要(疫学的研究では不十分という)	時間性	サ・ス:証明されている	使用12時間以内が特に危険	使用初日からでも呼吸困難あり	
	一貫性 :低質の観察研究・RCT・レビューなどを大量に出版し関連なしという.	サ・ス:証明されている	RCT,CH3件,PMS1件*で結果一致(異質性なし).異なる結果は方法に欠陥.	10件のRCTで,早期死亡増加の結果は一致(異質性なし).	
	強固性 高オッズ比:無関係部分を併合し低オッズ比に.	症例対照研究で高いオッズ比(サ:380,ス:1500~1万超)が科学的証拠.	異常行動,せん妄,幻覚,突然死等で高いオッズ比(4~7)	早期死亡のオッズは1.5~2.5で有意.	
	用量反応関係:データ操作で関連否定.	サ:用量よりも服用時期が重要 ス:用量-反応関係不明瞭	ヒト用量は固定.証明困難.用量より服用タイミングが重要.動物で用量依存明瞭.	Ⅲ相試験で「[AE死+中止]割合は用量依存性あり.	
整合性	4-1)作用機序(薬物動態学/薬理/毒性のメカニズム)が不明,未証明と主張	承認前に薬物動態,薬理,毒性検索が建前.その知見は,ヒトの毒性予知に不可欠.しかし,逆に検出・予知が困難な方向に規制緩和されている.もっと確実に,毒性を検出できるよう厳格化すべき.出版も著しいバイアスがある(問題論文が出版されやすい).	サ:後に血管内皮細胞の抑制作用証明(対策には不要) ス:吸収されることは先に判明していた.	脳移行,嗅覚/危険回避/覚醒/呼吸/死亡の用量依存性の再現あるが否定し,中枢抑制症状を「死戦期」と否定.	EGFR阻害でサ-ファクタ減少/肺虚脱/間質性肺炎/血栓症/胸膜炎/心嚢炎等悪化させる証拠があるが,不明という.
	4-2)作用機序の一つとして,可能性ある受容体が陰性/不明と主張.		サ:後に,VGFR阻害が認められた.(対策に,これは不要)	NMDA受容体,GABA受容体など可能性ある受容体の検索不完全だが,作用しないと主張.	EGFRはあらゆる細胞にあり,その阻害による害は当然だが,間質性肺炎の機序さえ不明という.
	5)病理学的に明らかでない主張.	動物実験では未知物質の害を知りうるが,それなしに,ヒトの病理のみで因果関係の証明は不可能.	サ:対策には不要.日本以外で説明を待つことなく対策が取られたのは,オッズ比が極めて大きかったため.	人病理は,新規薬害発見に無力.既存疾患(インフルエンザ脳症,心筋炎等)に当てはめるため.	肺マクロファージ増加は(動物).肺虚脱等が動物で認められても,正常でも出ると言い張る.
	6)動物実験で証明なし/否定的結果ありと主張	証明できない実験系からの否定的結果は信頼できない.適切な実験系での結果を重視し,可能性ある知見は追試すべき.	ス:あまりにも高いオッズ比が得られたため議論にならず,対策が取られて後に解明された.	事故死相当/危険回避不能,Y字迷路で行動異常,ジャンピング,呼吸抑制後心停止など,複数実験が人結果を再現.	EGFR欠損マウスは肺虚脱による呼吸困難で死亡.イヌ肺虚脱を認め途中で減量,肺虚脱を「慢性肺炎」と偽る.
7)動物実験で確かめられても,大量であり,ヒトには当てはまらないと主張.	2種の動物で出現した毒性のヒト予測性は70%と高い.大量使用は稀な毒性を少数動物で検出するため(本文参照).		体表面積換算非致死量は約6倍.マウス,ラット(幼若,成熟),マ-モセットの3種類動物で繰り返し再現あり.	常用量レベル以下でも動物が死亡したが関連を認めず,死因を示さない.ラット,イヌで毒性証明.	
8) RCT(ランダム化比較試験)やコホート調査がない	極めて重篤・障害・死亡は,RCTによる関連は倫理的に不可能.対策には不要.	不可逆的障害を生じる害への対策には不要かつ禁忌.試験で被害が拡大する.	突然死はRCTで検出不能レベル.精神病反応はRCTの総合解析で有意差あり.	早期死亡増は10件のRCTで証明.PFSで有効と主張(試験物交替の影響).	
行政的・裁判上の理由					
・関連不明状態で中止すると,国民を不安に陥れる. ・タミフル:10代原則禁忌でも,異常行動の関連不明. ・突然死:関連完全否定. ・イレッサ:副作用死亡例も,否定できない程度の関連で厳しい対策は不要など.	疫学的・科学的データに基づく事実を事実として認め,因果関係を認定し,被害の拡大こそ防ぐべき.それが,国民の信頼を得る方法である.	サ: 11か月間放置.その結果,被害者は2倍となった.	害の証拠を歪めて安全宣言.最も危険な10歳未満と高齢者への対策を7年間放置してきたため,数千人超が死亡.今後,感染への脆弱性が懸念される.	害の証拠を歪めて安全宣言.延命効果が示されていなくても有用と宣言し,10年間放置した結果,早期死亡は,1000人超の規模と推察される.	

文献37)津田による分類を基本にスモン,タミフル,イレッサを加え,筆者が修正・加筆した.

*:RCTでは精神病/自殺事象,CH(コホート研究)では異常行動,Comparative mortality studyでは突然死との関連が指摘されている.

ていた有害事象死亡のほぼ全例がイレッサと関係のある死亡と判定できた^{22, 38)}。

c) タミフルの害と情報開示：出版された論文には精神神経症状の記載は皆無であり、頭痛は差がないとされたが、頭痛や精神病/自殺関連の有害事象が有意に多いことが申請資料概要でわかった³⁹⁾。最近、EMA（欧州医薬品庁）の情報開示で入手した治験総括報告書⁴⁰⁾から、この点の確認作業を実施中である。国の情報公開法を用いてタミフルの毒性試験や治験総括報告書の開示請求をしたが非開示となったため、私自身が原告となり取り消しを求め提訴し裁判が進行中である。

d) タミフルの合併症防止効果と情報開示キャンペーン：有効性に関する企業（ロシュ社）出資の総合レビューでは未公表試験を含めた解析で「タミフルは肺炎を防止した」とされたが、公表論文の解析では防止効果を認めず⁴¹⁾、その後メーカーが提供した治験総括報告書（モジュール 1）のメタ解析の結果では、タミフルの「肺炎防止効果」「入院防止効果」は確認できなかった⁴²⁾。さらに、メーカーは「タミフルは抗体産生（免疫）に悪影響はない」としていたが、抗体産生が低下することが判明した⁴²⁾。メーカーはすべての臨床試験報告書を提供する、と一度約束していたが、現在までのところかたくなに拒否し続けており、私も含めコクラン共同計画のノイラミニダーゼ阻害剤グループは BMJ (British Medical Journal) と共同でデータ公開キャンペーンを行っている⁴³⁾。

e) コクラン共同計画の情報開示に関する声明：コクラン共同計画は 2011 年 11 月に「臨床試験の出版にはデータ隠しが頻繁にあり、そのため医療技術の有益面が誇張され、害が過小評価されることにつながっている。その結果、多くの患者が効果のない医療を受け、不必要な害に遭うことになる。これは非倫理的である。なぜなら、将来の患者の治療を改善するためという研究の目的にボランティアとして参加している患者との暗黙の契約に違反しているからである。」との声明を発表した⁴⁴⁾。またコクラン共同計画はこの声明で、国に対して以下の骨子の内容を求めている。

- 1) ランダム化比較試験はすべて試験開始時（対象者採用前）に登録されるようにすること。
- 2) 試験データの提供が必要だという法律の導入を政府は検討すること。
- 3) 政府は、主要データを利用可能な状態に保持し、電子情報として無料提供すること。
- 4) 国は、その施策に従わない場合の懲罰的な手段を考慮すること。

臨床試験データの公表がいかに重要であるかが分かる。

4) 適応拡大

学会主導「ガイドライン」、行政組織（WHO も含め）も一体となり、薬剤の適応拡大が図られている。1999 年の ISH/WHO による高血圧ガイドラインの改訂⁴⁵⁾にその典型を見る。また、WHO がインフルエンザ治療の必須薬剤としてタミフルを必須薬モデルリスト（EML）に加えたこともその典型の一つである。これに対し、未公開情報を用いたシステムティックレビューを行っているコクラン共同計画の呼吸器グループは、EML からのタミフルの削除を求める勧告書を WHO に提出した。公開された詳細な情報を用い、真に患者の治療に役立つ情報づくりの動きも出てきており、この面でも情報開示が重要である。

5) 市民への直接宣伝

現在、一般市民への直接宣伝が法的に認められているのは、米国とニュージーランドであるが、実質的な直接宣伝は、日本をはじめ世界的に増えている⁴⁶⁾。

6) 薬害を生む構造とその変革の可能性

「古来（いまでも）、薬はまつりごと（政）と密接に関係していた。薬は文字通り「薬」として人の命を救うこともあれば、逆に「毒」として用いることもできた。医薬分業の源はヨーロッパであるが、「毒」にもなる「薬」を、医師だけに任せては「危険」であること、また、経済的にうま味のある「薬」を、国家（王）が管理するためにも、医薬分業にしたのだという。つまり、医薬分業は最初から、医師を暴走させないためのチェック機能としての役割とともに、経済的、政治的な動機が大きかったということが出来る。「薬」には経済的にうま味がある、この経済的うま味は政治と密接に結びつく、と言う点は、「薬」の持つ性質をよく現している。」⁸⁾

ICH は一般医師や市民には参加資格がなく、製薬企業（薬）と規制当局（国）および、その意に沿う専門家のみで構成されている。「医薬」が「薬」と「国」

て、④臨床試験方法の見直しである。

特に④については、a) エンドポイントとして全生存を重視させること、b) PROBE 法はランダム化比較試験として認めないこと、c) 試験物質と対照との入れ替えを禁止すること（一定の入れ替えが生じた時点までで評価すること）が必須であると考ええる。

3) 害隠しを見抜く作業の重視（人、資金）

また、そうした詳細な検討作業をする人材と資金が豊富でなければ、開示が実現しても宝の持ち腐れとなる可能性が大きい。この面に関して、国のシステムの改革がなされなければならない。

4) 開発側の科学的不正の排除は可能か

コクラン共同計画の声明にあるように、情報開示を適切に実施しない場合には懲罰的な手段を考慮することが最低限必要であるが、さらに踏み込んで、科学的不正に対する厳正な処分がなされなければならない。

※本稿は、2012年7月15日の講演にそれ以降の国内外の動きも加味し、大幅に加筆した。

参考文献

- 1) 砂原茂一、医者とくすり、東大出版会、1970：22-36.
- 2) [2012年10月31日検索] インターネット〈<http://hodanren.doc-net.or.jp/kenkou/index.html>〉
 - a) 浜六郎、坂口啓子、薬価の国際比較—2010年薬価の比較調査報告書、月刊保団連、臨時増刊号（2012、3、15）、No1087、p35-73
 - b) 全国保険医団体連合会「日本の薬価問題プロジェクト2011」、薬価の国際比較調査にもとづく医療保険財源提案、月刊保団連、臨時増刊号（2012、3、15）、No1087、p1-34.
- 3) Lazarou J. Pomeranz BH, Corey PN Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies JAMA. 1998；279：1200-5.
- 4) 医薬ビジランスセンター(薬のチェック)インターネット速報版：[2012年10月31日検索] インターネット〈<http://npojip.org/contents/sokuho/1.html>〉
- 5) Silverman M and Lee PR. 平澤正夫訳、薬害と政治、紀伊国屋書店、1978年
- 6) 田井中克人、和気正芳、ジフテリア予防接種禍事件—戦後史の闇と子どもたち、かもがわ出版、2012：123-124
- 7) 薬事ハンドブック1972、薬業時報社、1972：193-202
- 8) 浜六郎、薬害はなぜなくなるか、日本評論社、1996（1. 20世紀型薬害事件と医薬品規制・対策の推移、に関する記述の根拠論文・資料の多くは、この本の引用文献参照）
- 9) 高橋暁正、都立築地産院でのサリドマイド処方分析、増山元三郎編『サリドマイド—科学者の証言—』、東京大学出版会、1971：209-232
- 10) 浜六郎、薬害防止と医薬品情報公開の重要性—医薬ビジランスの活動を通して、臨床評価：2005：65-98
- 11) 豊倉康夫、スモンからキノホルムへ、科学、42(10)：1972
- 12-a) 椿忠雄ら、SMONの原因としてのキノホルムに関する疫学的研究、日本医事新報、2448、29-34、1971
- 12-b) Tsubaki T. et al. Neurological syndrome associated with clioquinol. Lancet 297 (7701)：696-7、1971
- 13) 吉武泰男、井形昭弘、腹部手術後に発症したSMONの検討、医学のあゆみ、74 (12)：598-99、1970
- 14-a) Barros E. Semena med. 1935：1：907（11-bより引用）
- b) 片平洸彦、「可部所見」とスモンの予見可能性、日本医事新報、1977、No2157：91-93
- 15) ハンソン著、柳沢由美子、ピヤネール多美子訳、スモン・スキヤングル、朝日新聞社、1978：60-70
- 16) スモン調査研究協議会研究報告書 No2（1971）同 No6、8、9（1972）、厚生省特定疾患スモン調査研究班研究業績（昭和47年～49年報告書）
- 17) 小川定男、浜六郎、クスリへの告発状、エール出版 1976：
- 18) CDC. Epidemiologic Notes and Reports Rapidly Progressive Dementia in a Patient Who Received a Cadaveric Dura Mater Graft. MMWR.1987：36（4）：49-50、55
- 19-a) ISDB (International Society of Drug Bulletin). ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines, Paris 15-16 November 2001. retrierved from the Internet on 2012-10-31

- 〈URL : <http://www.isdbweb.org/documents/uploads/Declaration/ISDB-decl-english.pdf>〉
(TIP誌2001年12月号に日本語訳)
- b) 浜六郎、日本の医学医療と薬害、科学、2005 : 75 (5) : 563-570
- 20) [2012年10月31日検索] インターネット〈<http://www.pmda.go.jp/ich>〉
- a) ICH. S4. 毒性試験. S4 毒性試験法、A4A 毒性試験の期間 [2012年10月31日検索] インターネット 〈<http://www.pmda.go.jp/ich/safety.htm>〉
- b) ICH. E. 臨床上の安全性 E2 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて [2012年10月31日検索] インターネット 〈<http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>〉
- 21) 浜六郎、SSRI—特にパロキセチンの害—暴力・攻撃性・犯罪・自殺・生殖毒性、児童青年精神医学とその近接領域、2010 : 51 (3) : 250-254
- 22) 浜六郎、イレッサの本質的欠陥に関する意見書8通を公表、[2012年10月31日検索] インターネット 〈<http://npjip.org/sokuho/120803.html>〉
- 23) NCI: Strength of Endpoints : retrieved from the Internet on 2012-10-31
〈URL : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional/page3>〉
- 24) 木元康介、ピオグリタゾン (アクトス) は糖尿病の予後を改善せず、心不全/膀胱癌が増えた、TIP「正しい治療と薬の情報」21 (1) : 3-6、2006
- 25) NIND. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995 333 : 1581-7.
- 26) Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. N Engl J Med. 2012 Nov 8 ; 367 (19) : 1792-802. doi: 10.1056/NEJMoa1201735.
- 27) Nakamura H, Ohashi Y et al. MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet. 2006 368 : 1155-63.
- 28) 浜六郎、浜崎智仁、奥山治美、低コレステロールと病気：脂質ラフト、HCV と LDL 受容体、スタチンの害、TIP「正しい治療と薬の情報」2012 : 27 (10) : 135-145.
- 29) 浜六郎、イレッサ：遺伝子変異陽性者でも寿命が短縮する . TIP「正しい治療と薬の情報」2010 : 25 (8/9) : 105-111.
- 30) 重要な副作用等に関する情報「ピコスルファート」医薬品・医療機器等安全性情報。2006.08 : No.227
- 31) 浜六郎、やっぱり危ないタミフル、(株)金曜日、2008
- 32) 浜六郎、MR ワクチンの害反応、薬のチェックは命のチェック、2009 : No34 : 59-65
- 33) 浜六郎、タミフルは中枢抑制剤：NMDA, GABA 作動剤の可能性も、TIP「正しい治療と薬の情報」2012 : 27 (8/9) : 117-121.
- 34-a) 浜六郎、リン酸オセルタミビル (タミフル) は妊婦に危険 (1) TIP「正しい治療と薬の情報」2009 : 24 (6) : 66-70.
- b) 同、同 (2)、TIP「正しい治療と薬の情報」2009 : 24 (7) : 77-82.
- 35) Kimura S, Ono H, Haji A. et al. High Doses of Oseltamivir Phosphate Induce Acute Respiratory Arrest in Anaesthetized Rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012 : 111 (4) : 232-9, Epub 2012 Apr 24.
- 36) 浜六郎、オセルタミビル (タミフル) と異常行動・突然死—因果関係についての再考、TIP「正しい治療と薬の情報」2011 : 26 (7) : 103-109.
- 37) 津田敏秀、疫学と行政判断—サリドマイド事件を例にして、薬のチェックは命のチェック 2002 : 2 (7) : 69-73
- 38) 薬のチェックは命のチェック・インターネット速報 No162 (予定)。
- 39) 浜六郎、オセルタミビル群に精神障害が多発—成人インフルエンザ予防ランダム化比較試験で、TIP「正しい治療と薬の情報」2008 : 23 (7/8) : 75-76.
- 40) Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The imperative to share clinical study reports: Recommendations from the Tamiflu experiences PLoS Med 9 (4) : e1001201. Epub 2012 Apr 10
TIP「正しい治療と薬の情報」2012 : 26 (4) : 52-57 に日本語訳.

- 41) Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Dec 8 ; 339 : b5106. doi: 10.1136/bmj.b5106
- 42) Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Del Mar CB, Hama R et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (1) : CD008965.
- 43 a) Godlee F. Editorial: Clinical trial data for all drugs in current use. *BMJ*2012 ; 345 : e7304
- b) 臨床試験データの全面公開を一英誌 *BMJ* がキャンペーン、薬のチェックは命のチェック・インターネット速報 No160, 161 : retrieved from the Internet on 2012-10-31
〈URL : <http://npojip.org/sokuho/121104.html>〉
- 44 a) The Cochrane Collaboration Supports Free Access to all Data from all Clinical Trials : retrieved from the Internet on 2012-10-31
〈URL : <http://www.cochrane.org/about-us/our-policies/support-free-access-to-all-data-from-all-clinical-trials>〉
- b) すべての臨床試験のすべてのデータへのアクセスが必要—コクラン共同計画が声明、薬のチェックは命のチェック・インターネット速報 No149 (2011-10-07) : retrieved from the Internet on 2012-10-31 〈URL : <http://npojip.org/sokuho/111007.html>〉
- 45) Christophe Kopp, The World Health Organization in the hot seat 「世界保健機関 WHO を批判する」薬のチェックは命のチェック 2007 (25) : 91-103
- 46) ニュージーランドにおける DTCA 禁止を支持する意見書、薬のチェックは命のチェックインターネット速報 No67 : retrieved from the Internet on 2012-10-31
〈URL: <http://www.npojip.org/sokuho/060524.html>〉
- 47 a) Fortune Magazine (下記 47-b) より引用
- b) Gagnon MA. Corporate influence over clinical research: considering the alternative. *Prescrire Int*. 2012 : 21 (129) : 191-194.

