

この国の医療を変えるには…

<第79回>

ゾフルーザの副作用で39人の死亡報告 ——日本の医薬品安全対策は信頼できるのか？

隈本邦彦(くまもと くにひこ)

江戸川大学メディアコミュニケーション学部教授

名古屋大学客員教授

元NHK報道局記者

「桜を見る会」の招待者名簿ばかりが注目されていた終盤国会で、薬機法(医薬品医療機器法=旧薬事法)の改正案が、2019年11月27日ひっそりと可決・成立した。

この法律は、日本の医薬品行政の根幹を定める「基本法」ともいべきものだが、だいたい5年おきくらいに改正されていて、そのたびに、たくさんの制度改正がてんこ盛りにされていっぺんに処理されてしまうという特徴がある。

今回も、AIを使った医療機器の承認制度や、一般用医薬品

のインターネット販売の解禁、薬害監視のための第三者組織の設置、誇大広告への課徴金制度の新設など、多くの変更点がすべてまとめて提案され、短い審議の結果、賛成多数で政府案どおりに決まってしまった。

そんな十把ひとからげの議論の中で、このほど法制化されたのが「先駆け審査指定制度」である。

この制度は安倍政権の経済積極策の一環で、「日本発の画期的新薬」をなるべく短い審査期間で世に送り出そう=世界に向けて売り出そう=とするしくみである。実はこれまで課長通知だけで「試行的実施」がなされていたのだが、今回の法改正で、ついに法律に正式に盛り込まれた。

先駆け審査指定を受けるための条件は厳しくて、

- ①新規性=これまでの薬とは作用機序が違うこと
- ②対象疾患の重篤性=生命にかかわる病気であること
- ③極めて高い有効性=既存薬に比べ有効性の大幅な改善が見込まれること
- ④世界に先駆けて日本で最初に承認申請されること

この4つすべてを満たすことが制度適用の要件になっている。

◆先駆け審査の第1陣にゾフルーザが選ばれた

こうした高いハードルを乗り越えて、先駆け審査指定の第1陣の一つに選ばれたのが、これまでこの連載で2度取り上げたゾフルーザである(第71回「ゾフルーザの怪ー日本のインフルエンザ治療はこれでいいのか!」、第73回「日本の医師たちは患者を守っているか?ーインフルエンザ新薬『ゾフルーザ』の経営戦略から」)。

これまでの連載で筆者は、ゾフルーザは、

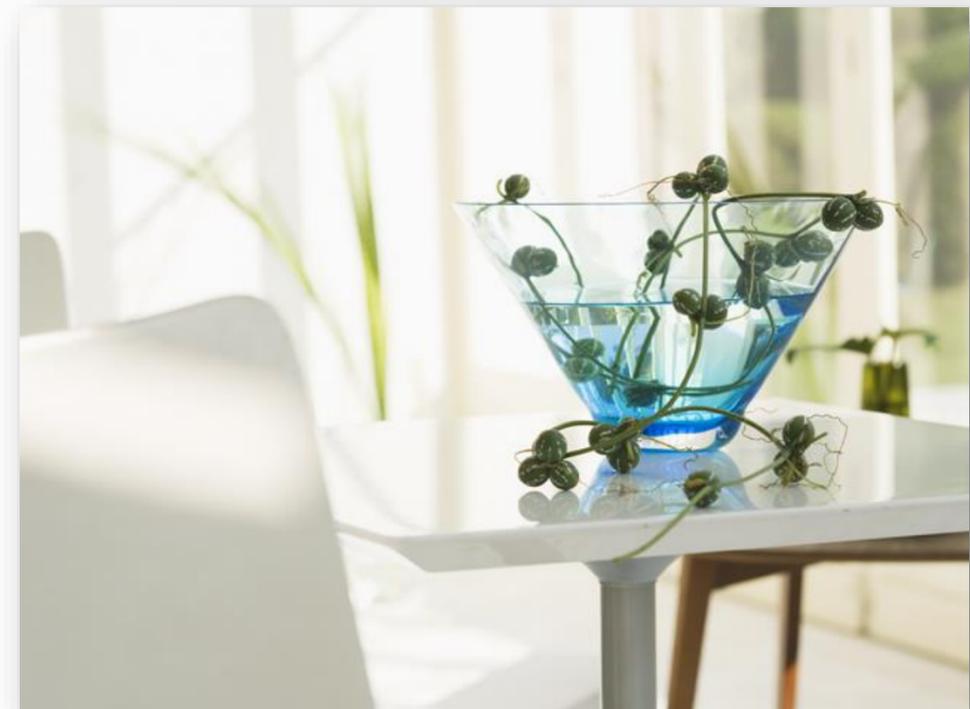
- 臨床試験の段階で既存薬タミフルとほぼ同じ程度の臨床効果しかないことがわかっていった。
- 耐性ウイルスの発生率 12歳以上で約10%、12歳未満で約23%と極めて高く、こうして耐性が発生した患者は、プラセボより症状が長引くこともあった。

- それなのに値段がタミフルの後発品に比べて3倍もする。

等の理由から「使わないほうがいい薬」だと指摘した。

そして臨床効果がタミフル並ということは、先駆け審査指定の要件のうち「既存薬に比べて極めて高い有効性」がなかったということなのだから、指定そのものを取り消すべきだと主張した。

しかしそんな正論は、日本の医療界にはまったく通用しなかった。



「たった1度の内服で治療が終わる」というメリットを強調した製薬企業の宣伝販売戦略にまんまと乗せられたのか、昨シーズン(2018年秋から2019年春まで)のゾフルーザの売り上げは抗インフルエンザ薬の中でダントツ1位の260億円を記録した。日本の医療界は、エビデンスよりセールストークを重視するのである。

厚生労働省の推計で昨シーズン、全国で427万人に使われたという(図1)。1シーズンだけで「国民の30人に1人」にこの薬が投与された計算になる。

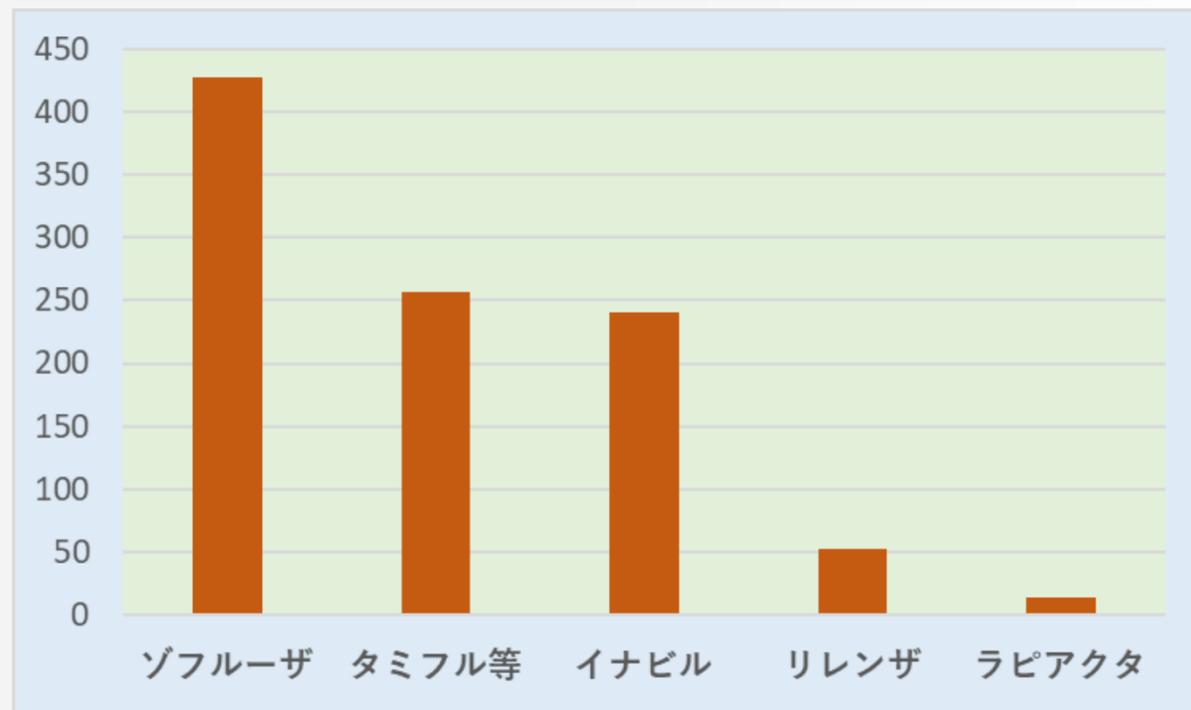


図1 2018/2019シーズンの推定使用患者数(万人) 厚生労働省資料より

◆安全性への懸念が現実化してしまった

たった1度の内服で治療が終わるということは、身体に入った薬効成分が長くそこにとどまるということの意味する。それは安全性への懸念になる。例えばタミフルなら、重い副作用が出たらそこで服用を中止するという選択肢があり得るが、ゾフルーザにはそれがないのである。ということは、事前により厳しい安全性のチェックが必要な薬だということだ。

ところが審査期間が短い「先駆け審査指定」の薬である。申請からわずか4カ月の審査で承認され、健康保険への収載も優先され素早かった。

はたして安全性チェックは十分だったのだろうか？

その懸念が現れ始めたのが2019年3月のことである。

ゾフルーザには、臨床試験の段階では見つかっていなかった「出血」の副作用があることがわかった。添付文書に「重大な副作用」として「血便、鼻出血、血尿等」が書き加えられた。抗凝固薬と併用すると出血事故に至るおそれがあるため、薬剤相

相互作用に対する注意喚起も行われた。

6月には「アナフィラキシーショック」が重大な副作用に加えられた。

発売直後の3.7万人への使用成績も懸念材料だった。わずかな間に重篤な副作用報告が19人に出て、うち2人の死亡が報告されていたからだ。

もしこの薬が全国で大々的に使われたら、とてつもない副作用被害が出るのではないか？ 世界に先駆けて日本で承認された新薬なので、海外での使用実績はほとんどない。結局、日本人が実験台にされてしまうのではないか？ 筆者はそんな心配をしていた。

そして、その心配が現実のものになってしまった。

厚生労働省が、2019年10月29日の薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会・安全対策調査会に提出した資料によると^{*1}、ゾフルーザ投与後の国内副作用報告は、重篤なものだけで348人、501件あった。前年の副作用情報と合計すると、発売開始後の約431万人への投与で、重篤な副作用が367人に発生、発生率は1.2万人に1人ということになる。

これは既存の抗インフルエンザ薬に比べて、どうなのだろうか。

同じ会議に提出された別の資料^{*2}によると、イナビルでは、2010年以降3,148万人に投与されたが、重篤な副作用が発生したのは261人で、発生率は12万人に1人。タミフルとジェネリック品(タミフル等)は、2010年以降2,909万人に投与されたが、重篤な副作用が発生したのは782人で、約3.7万人に1人だった(表1参照)。

ゾフルーザの重篤副作用発生率は、イナビルの10倍、タミフル等の3倍ということになる。既存薬に比べ副作用がかなり多いことがはっきりと見えてきた。

表1 過去9シーズンの推定処方患者数と重篤副作用報告例数
(厚生労働省作成資料)

薬剤名	推定処方患者数	重篤副作用例数	発生率
イナビル	3,148万人	261	12万人に1人
タミフル等	2,909万人	782	3.7万人に1人
ゾフルーザ	427万人	367	1.2万人に1人

では死者数はどうだったか。これも同じ資料にあった(表2参照)。

表2 過去9シーズンの推定処方患者数と副作用死報告例数
(厚生労働省作成資料)

薬剤名	推定処方患者数	死亡例数	発生率
イナビル	3,148 万人	17	185 万人に1人
タミフル等	2,909 万人	52	56 万人に1人
ゾフルーザ	427 万人	39	11 万人に1人

驚きのデータである。ゾフルーザの副作用による死亡の発生率は、イナビルの17倍、タミフル等の5倍だったのだ。400万人以上に使った成績なのだから、決して偶然などではあり得ない。この薬には、臨床試験ではわからなかった何かの重大な有害性があるのではないか。先駆け審査に拙速さがあったのではないか。そう疑うには十分なデータであろう。

※1 <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000561040.pdf>

※2 <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000560974.pdf>

◆貴重なデータを「因果関係が評価できない」と放置

ところがこのような副作用情報の報告を受けた PMDA = (独)医薬品医療機器総合機構と厚生労働省は、驚いたことに、貴重なこの死亡報告を「情報不足等により被疑薬(ゾフルーザ)と死亡との因果関係が評価できない」と判定して放置しているのである。

※1の資料には、昨シーズン亡くなった37人の状況が詳しく紹介されている。症例によって詳しくは若干の差はあるが、病名や経過、併用薬、解剖結果などについてかなり詳細にわかっている症例もある。

表3にまとめたので、ぜひじっくり読んでほしい。



表3 ゾフルーザの死亡症例報告の概要

年齢と性別	経過	死亡との因果関係	厚生労働省側専門家の評価	副作用発生
1 70歳代女性	エドキサバン(抗凝固薬)投与中。インフルエンザAと診断、16時55分ゾフルーザ投与。投与1日後、院内急変でICUへそのまま肺炎で死亡 剖検なし	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
2 60歳代女性	時間外外来でインフルエンザAと診断。19時頃ゾフルーザ投与を受け、その日の夜22時頃に自宅の風呂で溺水。心肺蘇生後、翌日死亡。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	当日
3 10歳未満男性	休日診療で診療、19時頃にゾフルーザ内服、翌朝10時起きてこない。うつぶせで心肺停止状態で発見。死因：肺うっ血水腫による呼吸不全。剖検あり	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
4 10歳未満男性	12時ごろゾフルーザ投与、12時40分ごろ呼吸をしていないことに気づく。22時57分死亡。死因：心肺停止、低酸素脳症。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	当日
5 80歳代男性	近医でインフルエンザAと診断。ゾフルーザ投与を受け、高CPK血症、肝機能異常が発現、入院。投与2日後、心停止。18時49分死亡退院。剖検なし	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	当日
6 90歳代男性	インフルエンザA。ゾフルーザ投与。8日後、老衰とインフルエンザで死亡。	なし	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	8日後
7 60歳代男性	インフルエンザA、ゾフルーザ投与。投与1日後、様子がおかしいことに家族が気づき22時に救急搬送されたが心肺停止状態。警察からの情報。剖検ありだが資料は未入手	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後

8 70歳代女性	9時半にゾフルーザ投与。10時40分に医院のトイレで倒れていることを発見され死亡。死因：心肺停止	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	当日
9 50歳代男性	インフルエンザAと診断。ゾフルーザ投与を受け、投与1日後、午後呼吸停止。朝に死亡確認。警察からの情報。死因：呼吸停止	あるかもしれない	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
10 40歳代男性	インフルエンザA ゾフルーザ投与。投与2日後、全身の脱力、体動困難。救急搬送。翌日死亡。死因：急性腎不全、肺水腫、敗血症性ショック。剖検による死因は肺水腫	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	2日後
11 90歳代男性	インフルエンザA。ゾフルーザ投与。投与3日後に死亡した状態で家族に発見された。死因：意識消失	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	3日後
12 40歳代女性	家族がインフルエンザAとのことで、インフルエンザと診断。ゾフルーザ投与1日後、解熱しないということで近医を受診。同院駐車場の車の中で意識が低下している状態を発見され、救急車で救急病院へ。肝腎機能の低下、頭部MRI検査にて脳症の所見あり。死因：インフルエンザ脳症	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
13 70歳代男性	インフルエンザA。ゾフルーザ投与。投与1日後、代謝性アシドーシス。12時半血便を認め、翌日未明3時入院。心筋梗塞で死亡。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
14 70歳代男性	インフルエンザA。ゾフルーザ投与。投与3日後起きてこないのを見に行くとベッドの横で倒れており死亡していた。死因：急性心臓死	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	3日後
15 50歳代女性	インフルエンザに21時ゾフルーザ投与。投与1日後、(0時)心筋梗塞、呼吸停止が発現。法医解剖。死因は心筋梗塞	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後(ほぼ当日)

16	50歳代 男性	ゾフルーザ投与。一人暮らしで持病なし。投与1日後、6時頃、家から出てこないとのことで確認したら呼吸停止しているのを発見、救急要請、造影CT特記すべきことなし。死因：急性心臓死。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
17	90歳代 男性	インフルエンザA、ゾフルーザ投与後10日間ほどで死亡。死因：インフルエンザウイルス感染症。剖検未記載。	あり	被疑薬と死亡との因果関係が認められないもの	10日後
18	90歳代 女性	入院患者がインフルエンザA。ゾフルーザ投与、1週間ほどで死亡、死因：呼吸不全	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1週間後
19	70歳代 男性	ゾフルーザ投与、投与10日後に死亡が確認、警察が事情聴取という形で訪問し、今回の件が判明。何により死亡したのかは不明。原疾患としては糖尿病や過去に脳梗塞があった。死因不明。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	10日後
20	80歳代 男性	アピキサバン(抗凝固薬)使用。夜間休日診療でインフルエンザA診断。ゾフルーザ投与、投与1日後の午前中に意識がもうろうとしているので119番通報。救急車搬送中に呼吸停止。死因：急性肺炎。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
21	80歳代 男性	他院にてゾフルーザ投与、インフルエンザになるまでは本当に普通だった。体調がいきなり悪化し、当病院に救急搬送。ALT5桁、高カリウム血症が見られた。救急対応するも死亡。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	当日
22	40歳代 男性	検査では陰性だったが、インフルエンザの代表的症状であるためゾフルーザ投与。投与2日後解熱せず臥床継続、救急搬送。DIC・敗血症、血液培養肺炎球菌検出、ただし肺炎像はない。横紋筋融解症も併発。3日後死亡。死因：DIC・敗血症	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	2日後

23	50歳代 女性	インフルエンザAの診断でゾフルーザ投与。投与1日後、急性腎不全、低カルシウム血症、急性肺炎、DICが発現、多臓器不全。投与2日後、意識障害あり、動けないところを家族に発見され、救急搬送。そのまま死亡。死因：急性腎不全、低カルシウム血症、急性肺炎、DIC、多臓器不全。	不明	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	2日後
24	70歳代 女性	インフルエンザA夕方往診ゾフルーザ投与、投与3日後ヘルパー訪問するも不在。6日後近くの川のところで発見、心肺停止。死因：凍死。剖検あり。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	6日後
25	90歳代 性別不明	インフルエンザに対しゾフルーザ。数日経過しても症状に改善がみられなかったためCPRや白血球数を測定したところ高値。二次性の細菌感染が疑われた。次第に体力が奪われ食欲もなくなった後に亡くなった。死因：二次性の感染症	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	不明
26	100歳以上 性別不明	インフルエンザに対しゾフルーザ。数日経過しても症状に改善がみられなかったためCPRや白血球数を測定したところ高値。二次性の細菌感染が疑われた。次第に体力が奪われ食欲もなくなった後に亡くなった。死因：二次性の感染症	あり	被疑薬と死亡との因果関係が認められないもの	不明
27	100歳以上 性別不明	インフルエンザに対しゾフルーザ。数日経過しても症状に改善がみられなかったためCPRや白血球数を測定したところ高値。二次性の細菌感染が疑われた。次第に体力が奪われ食欲もなくなった後に亡くなった。死因：二次性の感染症	あり	被疑薬と死亡との因果関係が認められないもの	不明
28	70歳代 女性	インフルエンザA。ゾフルーザ投与。投与1日後、脳症で死亡。死因の一つにインフルエンザ脳症がある。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後

29	80歳代 男性	インフルエンザに対しゾフルーザ投与。投与3日後、朝熱が下がり、元気になった。しかし晩、突然死亡した。死因：突然死	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	3日後
30	70歳代 女性	インフルエンザに対しゾフルーザ投与。投与1日後に肺炎が発現。1週間後に死亡。死因：肺炎	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
31	90歳代 女性	インフルエンザA発症。ゾフルーザ投与。投与2日後、解熱していたが、昨夜から喘鳴あり夜間呼吸数増加の為再受診。転院。肺炎を認め、そのほかに肝・腎不全発現。DIC・多臓器不全が発現。投与3日後、急性肝不全、腎不全。肝不全の原因、薬剤性である可能性も否定できず。投与9日後、DIC・多臓器不全で死亡。死因：肝不全、腎不全、肺炎、DIC、多臓器不全。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	2日後
32	90歳代 男性	インフルエンザに対しゾフルーザ投与。投与1日後解熱し調子は良くなっていた。投与2日後、朝、動けなくなると家族から連絡あり、救急搬送。CRP20、パルス療法するが反応なし。インフルエンザ間質性肺炎が発現。インフルエンザによる間質性肺炎で死亡。	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	2日後
33	40歳代 男性	インフルエンザ発症によりゾフルーザ投与。投与1日後に血圧低下が発現。投与2-3日後に死亡。死因：血圧低下。検死を実施した医師からは原因不明と報告があった	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後

34	20歳代 男性	家族がインフルエンザに感染していたため、患者がインフルエンザを疑い来院。キットで陰性であったが39度3分の発熱からゾフルーザ投与。投与1日後、熱が下がらないということで再来院、尿路感染を疑いスルピリン注射。投与2日後夕方意識を失い倒れているところを家族が発見。発見時心停止。CT検査の結果インフルエンザ脳症の所見なし。投与3日後の朝死亡。先生から連絡があり不整脈の可能性があがっている	なし	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	2日後
35	90歳代 女性	インフルエンザに対しゾフルーザ投与。飲んだ時の熱は37.6度だった。投与2日後、36度台に下がった。ただ呼吸が荒いので、総合病院へ。肝機能が見たこともないような高い値で、何の数値か覚えていないが入院時は1000。投与3日後、翌日には3000になって亡くなった。死因：肝機能が上がる	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	2日後
36	80歳代 男性	37度5分の発熱。インフルエンザだったのでゾフルーザ2錠もらって帰ってすぐ飲んだ。食事がとれなくなった。投与1日後、トイレには行けるようになったが、食事がとれずその夜に亡くなった。死因未記載	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後
37	40歳代 女性	インフルエンザAでゾフルーザ投与。全身痛、呼吸苦、咳、痰。投与1日後、ラピアクタ点滴 300mg/日追加。22:30巡視では就寝中。肺炎が発現。0:15 訪室で心肺停止しているのを発見。急性尿細管壊死、心肺停止。0:54 死亡。解剖結果：肺炎の可能性。薬剤性の尿細管壊死の可能性が高い	あり	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	1日後

投与直後の当日、あるいは投与 1 日後、2 日後に症状が現れて死亡しているケースが26例(70%)と多い。10 歳未満のこども、20 歳代～40 歳代の若い人にも死亡例がある。

解剖の結果、薬剤性の肝不全や尿細管壊死が疑われているケースや、投与直後に突然の呼吸停止をしているケース、薬剤相互作用を注意すべきだと添付文書に追記された抗凝固薬と併用しているケースも2例あった。

注目すべきは、診療にあたった医師が、薬と死亡との因果関係を推定した欄である。37 人中 33 人で「因果関係あり」とされていた。他に「因果関係があるかもしれない」が1人「不明」が1人で、「因果関係なし」とされたのは2人だけであった。

ところが、これらの報告を受けた厚生労働省は、“専門家”の検討結果として、すべて「情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できない」か「被疑薬と死亡との因果関係が認められない」に分類してしまっているのである。



◆的確な安全対策ができているのか？

薬機法では、薬の副作用が疑われる死亡の場合、15 日以内に報告することを製薬企業に義務付け、安全対策に反映させるという建前になっている。

PMDAのウェブサイトには「収集した情報については、**緊急に対応が必要な案件はないか、医療上のリスクとベネフィットのバランスは保たれているか、最善の安全対策として何をすべきか**等の観点から、科学的分析や企業へのヒアリング、専門家への意見聴取などを通じ、医薬品、医療機器及び再生医療等製品等の安全対策に資する調査・検討を行います。必要に応じて審査部門や救済部門、厚生労働省とも連携して、**的確な安全対策を行います**」とある。

しかしゾフルーザに関しては、ほんとうにそのような的確な安全対策が行われているのか相当怪しい。

現場の医師が因果関係を疑って33人の死亡を報告しているのに、それをすべて「情報不足で評価できない」か「因果関係はない」と葬り去ってしまい、2019年6月の添付文書の改訂以

降、新たな安全対策は何も行っていないのが現実なのである。「桜を見る会」招待者名簿の破棄よりももっと罪深い情報隠しなのではないだろうか。

◆耐性ウイルスは高率で発生、流行も始まっている

そんな中、耐性ウイルスは臨床試験で予想されたとおりに高率で発生していた。国立感染症研究所の最新の耐性サーベイランスでは、昨シーズン、A香港型で 366 株中 34 株(9.3%)、A・H1N1 型で 394 株中 9 株(2.3%)にゾフルーザ耐性が検出されていた。このうち8人は、ゾフルーザの投与を受けていない患者からの検出であり、耐性ウイルスがヒトからヒトに流行し始めていることがわかっているのである。

しかし日本感染症学会や日本小児科学会などの関連学会は、12 歳以上に関してはゾフルーザの使用制限をまったく勧告せず、耐性が出る率が高かった 12 歳未満についてさえ「慎重に投与を検討する」「積極的に推奨しないが使用制限はしない」とい

った表現で、結局のところ使用を認めている。

医療界も、今シーズン、ゾフルーザを使う気満々であるらしいのだ。

こうなると患者自身が自分で情報を集め、自分を守らなければならないのかもしれない。いったい何のための、誰のための、医薬品安全対策なのだろうか。



「医療・看護事故の真実と教訓」
隈本邦彦著
A5 判 2,400 円+税