

2020年1月21日

厚生労働大臣 加藤 勝信 殿
塩野義製薬株式会社代表取締役社長 手代木 功 殿

ゾフルーザと先駆け審査指定制度に関する再要望書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4

AM ビル 4 階

TEL.03-3350-0607 FAX.03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

先駆け審査指定制度によって承認された抗インフルエンザ薬ゾフルーザは、耐性ウイルスが高率で発生することに加え、副作用報告制度の下で、ゾフルーザに関して 2018/2019 シーズンに報告された死亡症例（以下単に「死亡副作用報告」という）が 37 例であり、他の抗インフルエンザ薬に比べても極めて高率であることが明らかになったこと等を踏まえ、改めて以下のとおり要望する。

第1 要望の趣旨

- 1 ゾフルーザの承認を取り消すこと
- 2 副作用報告制度の下で報告された重篤症例および死亡症例について、診療にあたった医師が因果関係ありと報告しているにも関わらず、十分な調査や精査を行わず「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」等として積極的な安全対策をとらない現状を改めること
- 3 改正薬機法の先駆け審査指定制度の施行に当たっては、以下の事項を省令に明記して、これを厳格に適用すること
 - (1) 適用対象は、改正前から厚生労働省が通知によって定める指定要件を満たす場合に限ること
 - (2) 一度指定をした後も要件を満たさないことが明らかになった場合にはすみやかに指定を取り消すこと

第2 要望の理由

1 ゾフルーザの承認取消について

(1) 当会議の2019年4月8日付要望書とその後の経緯

ゾフルーザ錠、ゾフルーザ顆粒（一般名：バロキサビル マルボキシル）は、日本国内では塩野義製薬株式会社が製造販売する抗インフルエンザ薬である。単回経口投与することで、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を選択的に阻害するという新規の作用機序によりインフルエンザウイルスの増殖を抑制するとして、「先駆け審査指定制度」の適用により、2018年2月、承認申請から4か月という短期間で承認された。

本剤について、当会議は2019年4月8日付「ゾフルーザと先駆け審査指定制度に関する要望書」において、既存薬に比べ高率で耐性ウイルスを発生させる性質があり、使用の継続によりさらに有効性が低下するであろうこと、発売直後の推定使用患者数3.7万人の段階で、既承認薬タミフルに比べて高率の死亡例が報告されていること等を指摘し、「今後公表される今シーズンの副作用報告の内容如何では承認取消も検討すべきであるが、現段階においても少なくとも販売を中止するべきである」として販売中止を求めるとともに、先駆け審査指定制度のあり方についての意見を述べた。

その後、ショック・アナフィラキシー関連の副作用症例のうちゾフルーザとの因果関係が否定できないものが16例あったことから、使用上の注意の「重大な副作用」欄に「ショック、アナフィラキシー」が追記された。

そして、2018/2019シーズンの副作用報告が公表された結果、以下のとおり、ゾフルーザの危険性が一層明らかとなった。

(2) 37症例の死亡副作用報告（2018/2019シーズン）

2019年10月29日の令和元年度第9回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会に提出された資料によると、2018/2019シーズンのゾフルーザ服用後の重篤副作用報告は348例501件であり、うち37例が死亡症例であった。

この37死亡症例中の33症例（89.2%）は、診療にあたった医師が「本剤と死亡との因果関係：あり」と判断をした症例である。

2017/2018シーズンと合計すると、ゾフルーザの販売開始以降、推定使用患者数430.7万人に対する重篤副作用報告症例数は367例、うち死亡症例数は39例にも上っている。

(3) ゾフルーザが飛躍的に高めた抗インフルエンザ薬の死亡率

表1と図1は、前記安全対策調査会資料3-7を元に集計した2010/2011シーズン以降の

国内の抗インフルエンザ薬の推定使用患者 100 万人あたりの死亡症例報告数の年次推移であり、図 2 は同様に集計した 2010/2011 シーズン以降の抗インフルエンザ薬の薬剤別推定使用患者数の年次推移である。

2010/2011 シーズンから 2017/2018 シーズンまでの 100 万人あたりの死亡症例報告数が 0.71 人から 1.45 人程度（平均 1.17 人）であったのに対し、2018/2019 シーズンはそれまでの約 4.7 倍に急増している。この間の大きな変化は、2018/2019 シーズンにゾフルーザの使用患者数が急増していることだけであるから、抗インフルエンザ薬の死亡率急増の原因は、ゾフルーザの危険性によるものというほかはない。

(4) リスク・ベネフィットのバランスを著しく失する本剤は承認を取り消すべき

そもそも本剤は飲まない場合に比べ約 1 日早く治る程度の限定的な有効性しかないうえに、A 香港型ウイルスに対し高率で耐性ウイルスが発生して効果が得られていないと考えられ、継続的使用により有効性がさらに低下することが予測される。その一方で前記のとおり、本剤投与後に多数の重篤副作用報告、死亡副作用報告があり、危険性が一層明らかになっている。これらを総合すれば、服用が 1 回で済むという利点を考慮しても、もともと自然に治癒することが期待され、薬による治療が必須とはいえないインフルエンザの治療薬として、リスクとベネフィットのバランスを著しく失していることは明らかである。

また、既存の抗インフルエンザ薬であるタミフルと同等の有効性しかないうえに、耐性ウイルスが高率で発生して有効性をさらに低下させている本剤は、「対象疾患に係る極めて高い有効性：既承認薬が存在しない又は既存の治療薬若しくは治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれること（著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む）」を求めている先駆け審査指定制度の適用要件をそもそも満たさない。

当会議は、2019 年 4 月 8 日付要望書において、既に本剤の販売中止を求めているが、その後判明した本剤の危険性を含めて総合的に評価すれば、もはや承認を取り消すべき段階に至っていると考ええる。

表 1 推定使用患者 100 万人あたりの死亡症例数の年次推移（人）

シーズン	2010/ 2011	2011/ 2012	2012/ 2013	2013/ 2014	2014/ 2015	2015/ 2016	2016/ 2017	2017/ 2018	2018/ 2019
	1.19	1.44	1.45	1.40	0.97	0.71	0.99	1.24	5.54

図1 推定使用患者 100 万人あたりの死亡症例数の年次推移 (人)

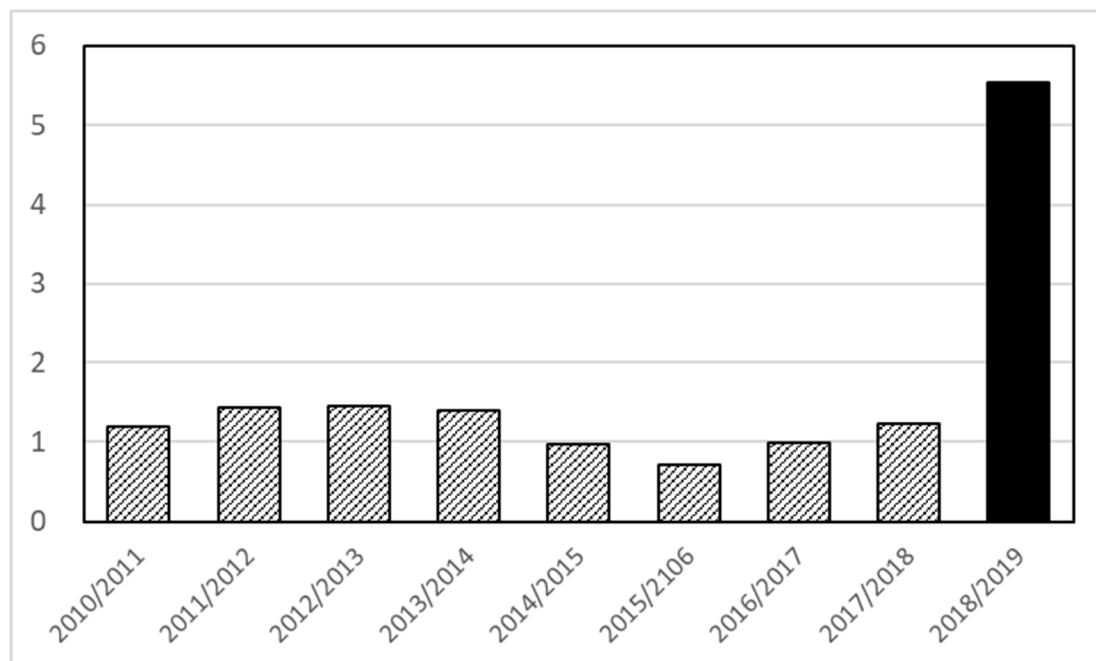
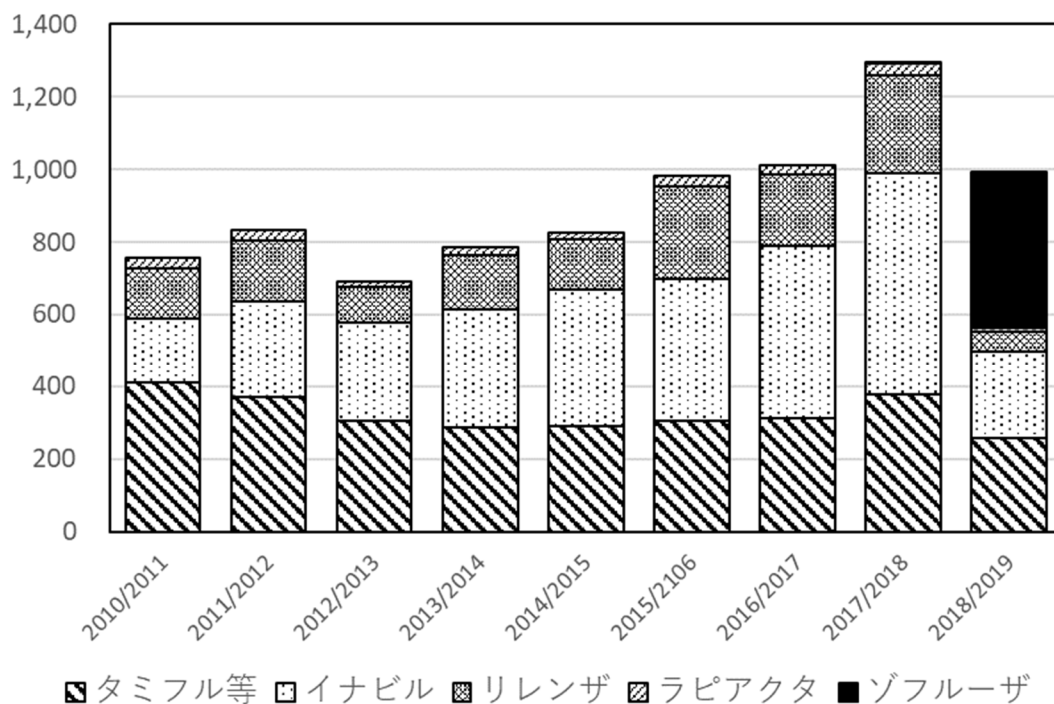


図2 抗インフルエンザ薬の薬剤別推定使用患者数の年次推移 (万人)



2 死亡症例の評価と安全対策のあり方の見直しについて

(1) 診療にあたった医師が死亡との因果関係がありとした死亡副作用報告 33 症例のうち 29 例を「情報不足等により因果関係が評価できない」としている厚労省の対応の問題性

2018/2019 シーズンのゾフルーザの死亡副作用報告は前記のとおり 37 症例であるが、厚生労働省は、このうち 4 例を「被疑薬と死亡との因果関係が認められない」、33 例を「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」とし、これらの死亡症例を根拠とした緊急安全性情報の発出や使用上の注意の改訂などの積極的な安全対策をとらないまま現在に至っている。

しかし、前述のとおり、2018/2019 シーズンの 37 死亡症例中の 33 例 (89.2%) は、診療にあたった医師が「本剤と死亡との因果関係：あり」との判断をした症例である。

この 33 例の死亡症例の中には、臨床経過や検査データ、病理解剖結果まで記載されている症例もある。

また、表 2 及び図 3 は令和元年度第 9 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料 3-6 を元に集計したものであるが、これらに明らかなおお、投与から死亡までの期間は、投与当日が 2 例、投与 1 日後が 10 例、投与 2 日後が 6 例、投与 3 日後が 8 例と、投与後 3 日以内が 26 例 (70.3%) と多く、中には服用直後に呼吸停止、心肺停止をしたと思われる症例、薬剤性の肝不全が疑われている症例、剖検により薬剤性の尿細管壊死が疑われている症例等もある。

にもかかわらず、厚生労働省は、診療にあたった医師が因果関係ありとした 33 の死亡症例中 29 例を「情報不足等により因果関係が評価できない」ものとして扱っている。

表 2 2018/2019 シーズンのゾフルーザの重篤副作用報告中の死亡症例報告

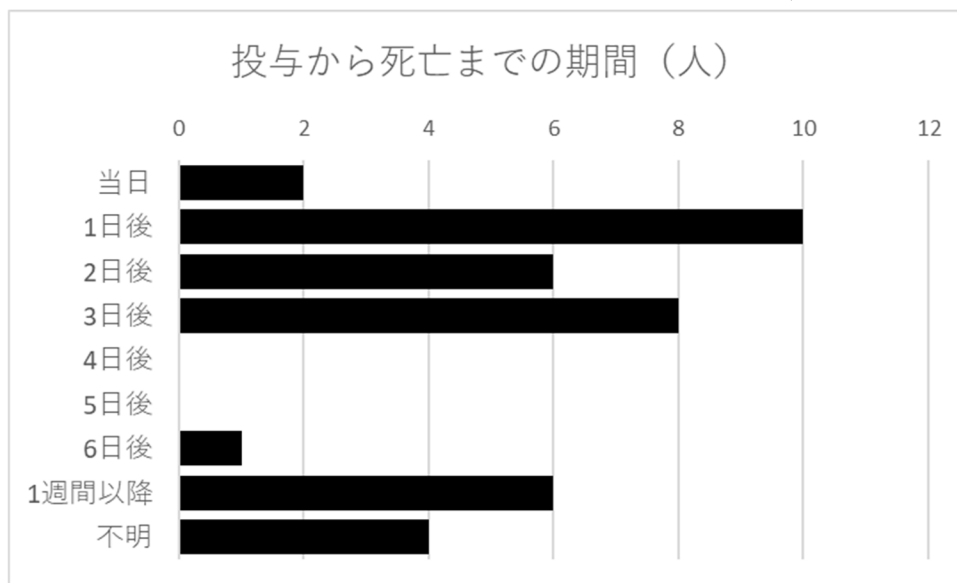
番号	年齢	性別	死亡との因果関係 (診療医の意見)	専門家の評価	死亡した日
1	70 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
2	60 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
3	10 歳未満	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
4	10 歳未満	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与当日
5	80 歳代	男性	あり	認められない	投与 2 日後
6	90 歳代	男性	なし	情報不足等により 評価できない	投与 9 日後
7	60 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後

8	70 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与当日
9	50 歳代	男性	あるかもしれない	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
10	40 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 3 日後
11	90 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 3 日後
12	40 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 2 日後
13	70 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 2 日後
14	70 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 3 日後
15	50 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
16	50 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
17	90 歳代	男性	あり	認められない	投与 10 日ほど後
18	90 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 週間ほど後
19	70 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 10 日後
20	80 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
21	80 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	不明
22	40 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 3 日後
23	50 歳代	女性	不明	情報不足等により 評価できない	投与 2 日後
24	70 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 6 日後
25	90 歳代	不明	あり	情報不足等により 評価できない	不明
26	100 歳以上	不明	あり	認められない	不明
27	100 歳以上	不明	あり	認められない	不明
28	70 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
29	80 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 3 日後
30	70 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 週間後
31	90 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 9 日後

32	90 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 2 日後
33	40 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 3 日後
34	20 歳代	男性	なし	情報不足等により 評価できない	投与 3 日後
35	90 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 3 日後
36	80 歳代	男性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 1 日後
37	40 歳代	女性	あり	情報不足等により 評価できない	投与 2 日後

情報不足等により評価できない=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
認められない=被疑薬と死亡との因果関係が認められないもの

図3 ゾフルーザによる死亡症例の投与から死亡までの期間（2018/2019 シーズン）



(2) 副作用報告の評価と安全対策のあり方を改めるべき

医薬品の治験は、観察期間も症例数も限られていることなどから、承認前に得られる安全性情報には限界がある。そこで、市販後安全性に関するシグナルを安全対策に生かすために副作用報告制度が設けられており、特に死亡例については、その結果の重大性に鑑みて、薬機法 68 条 10 の規定により、製薬企業が把握してから 15 日以内に報告しなければならない、

報告を受けた厚生労働省と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、速やかに的確な安全対策をとることとされている。

この制度の趣旨に照らせば、診療に当たった医師が因果関係ありとした33の死亡症例について、29例を「情報不足等により因果関係が評価できない」ものとして扱い、緊急安全性情報の発出、使用上の注意の改訂など、貴重な死亡症例報告を踏まえた安全対策を実施していない対応は怠慢と言わざるを得ず、改めるべきである。

3 先駆け審査指定制度の適用要件を省令に明記し厳格に解釈運用すべき

先駆け審査指定制度は、指定を受けるとコンシェルジュが選任され、開発段階から審査当局が企業の相談役になって早期承認を目指して伴走するという制度であり、①治療薬の画期性：原則として、既承認薬と異なる新作用機序であること、②対象疾患の重篤性：以下のいずれかの疾患に該当するものであること。生命に重大な影響がある重篤な疾患、根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続している疾患、③対象疾患に係る極めて高い有効性：既承認薬が存在しない又は既存の治療薬若しくは治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれること（著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む）、④世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思が要件とされてきた。

指定要件として、製造販売承認申請を世界に先駆けて日本で行なわなければならないとされているということは、市場での使用経験のない医薬品が日本で初めて市販されることに伴う潜在的なリスクがあり、より一層慎重な審査が求められる。にもかかわらず、審査期間は通常の医薬品よりも短期間（目標は6ヶ月間）であり、有効性や安全性の審査が不十分になる恐れがある。また、相談役となった審査当局は伴走を始めたら審査の途中で問題点を見つけても途中から引き返しにくいという危うさもはらんでいる。

申請からわずか4ヶ月間で承認され、承認からわずか2年足らずで430万人以上に使用され、多数の重篤副作用、死亡症例が報告されたゾフルーザは、先駆け審査指定制度のもつこれらの問題点が顕在化したものと言える。

2019年11月27日に可決成立した改正薬機法で、先駆け審査指定制度は正式に法制化されたが、2019年4月8日付要望書に記載のとおり、今後の同法施行令改正や省令の制定に当たっては、省令に、適用要件を明記して、厳格に解釈運用するとともに、一度先駆け審査指定をした後もこれを満たさないと判断された場合には、速やかに指定を取り消すべきことを明確に定めるべきである。このことは衆参両院の付帯決議においても明記されているところである。

4 結論

以上により、要望の趣旨記載のと通りの対応を求める。

以上

参考資料

- 1 2019年4月8日付「ゾフルーザと先駆け審査指定制度に関する要望書」
http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/zofluza_sakigakeshinsa_youbousho.pdf
- 2 2019年10月29日令和元年度第9回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料3-6
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000561040.pdf>
- 3 2019年10月29日令和元年度第9回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料3-7
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000560974.pdf>
- 4 改正薬機法付帯決議
衆議院：
http://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_rchome.nsf/html/rchome/Futai/kourouDC880BD6C6FA0352492584B1002AFEC5.htm
参議院：
https://www.sangiin.go.jp/japanese/gianjoho/ketsugi/200/f069_112601.pdf
- 5 先駆け審査指定制度について
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp150514-01.html