HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	リスク意思決定における社会的構成要素の相互作用 ： トログリタゾン市場撤退の事例を元に
Author(s)	阪田, 麻紀
Citation	国際広報メディア・観光学ジャーナル, 31, 21-38
Issue Date	2020-12-17
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80354
Type	departmental bulletin paper
File Information	04_Sakata.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

Jimcts

リスク意思決定における社会的構成要素の相互作用
―トログリタゾン市場撤退の事例を元に―

国際広報メディア・観光学院
国際広報メディア専攻後期博士課程
阪田　麻紀

Mutual Interaction among Social Factors in Risk Decision-Making: The Case of Troglitazone Withdrawal

SAKATA Maki

abstract

Serious adverse effects caused by pharmaceuticals are a systemic risk, and proper risk management is essential to prevent such occurrences. When adverse effects occur, the decision whether to continue to provide the drug or withdraw from the market cannot be made based on scientific data alone, and the decision-making process is often influenced by social, economic and other factors possessed by various stakeholders. This paper analyzes the mutual interaction among social factors in risk decision-making on market withdrawal using O. Renn's framework of Risk Governance, based on the case of troglitazone, a drug withdrawn from the US, UK and Japan markets due to hepatotoxicity.

1 はじめに

医薬品は、疾病の治療、予防または診断に用いられ、人々にベネフィットをもたらすものであるが、一方で、生体にとっては異物でもあり、副作用の発生は避けられない。このことから、医薬品には必ずリスクが存在し、有効性と安全性のバランスにより、医薬品の評価には必ず十分な科学データに基づいたリスクの評価が必要とされる。医薬品等に起因する容認できない健康被害（薬害）の発生は社会的なリスクであり、この発生を防止するには適切なリスクマネジメントが不可欠となる。各国の規制当局や製薬企業は、そのリスクを最小化し、医薬品等のベネフィットがより多く享受されるように、リスクマネジメントの枠組みや法制度の整備と順守、上市前の臨床試験や承認制度、上市後の添付文書による情報提供や副作用報告制度の運用を行っている。しかし、医薬品開発にあたって、医薬品の効果、副作用には必ず個人差があり、また、医薬品の効果、副作用を確実に予測することは不可能であることが、そのリスクマネジメントを難しくしている側面がある。医薬品の開発段階では、そのリスク判断は、科学的データを用いた客観性の高い数値化に基づくものであると考えられる。しかし、医薬品がヒトへの臨床試験、規制当局による承認審査を経て、市販され患者に投与されるようになる中において、それが個別の患者、ひいては患者全体に与える影響を予測することは、客観的数値データが表す個々のリスク因子では対応しきれない複雑さを持ってくる。実際に一部の患者に副作用が起こった場合に、その医薬品を提供し続けるか、それとも供給を停止すべきかの判断には、科学的データを分析する専門家のみならず、社会的、あるいは経済的要因を含めた多様なステークホルダーがかかわってくる。

このような単純にデータのみから予測できないリスクをマネジメントするための枠組みとして、リスク・ガバナンスの考え方が提唱されている。OECDでは、「医療、交通、環境、電気通信など、社会が依存するシステムに影響を与えるリスク」を「システミック・リスク」と呼び、その対策などについて提言しており、社会的文脈を考慮に入れた枠組みでリスクをとらえることが提起されている。こうしたシステミック・リスクの対応のため、国際リスク・ガバナンス評議会（International Risk Governance Council：IRGC）やその中心メンバーの一人であるO. Rennは、「リスク・ガバナンスのフレームワーク」の必要性を力説してきた（小松2017）。このフレームワークの詳細については2節で詳しく述べるが、フレームワーク自体は、社会的文脈を考慮に入れたリスク・ガバナンスおよびマネジメントを体系的に構築しようとする試みである。しかし、過去のシステマチックなリスク判断について、このような体系に基づいてどのように意思決定されていたかを明らかにすることにより、リスク・ガバナンスの体系化に寄与するところがあると考える。

そこで本論文では、過去の薬害による医薬品の市場撤退事例であるトログ

リタゾン事例を元に、リスク・ガバナンスのフレームワークを用いて分析し、市場撤退の意思決定に至るリスク判断とその社会的構成要素の相互作用を明らかにすることを目的とする。トログリタゾンは、日・米・英の市場で販売され、それぞれで最終的には市場撤退の意思決定に至っている。しかし、その時期や背景は国によって異なり、科学的なデータに基づく専門家の判断のみでは起こりえない、社会的構成要素の異なりがその意思決定に作用していると考えられる。この各国の違いをリスク・ガバナンスの枠組みを使って分析することにより、Rennが提唱するリスクマネジメントにおける社会的文脈の役割や構造の体系化に寄与すると考える。

具体的には、Rennのリスク・ガバナンスモデルにおける4つのサブシステム――専門家システム（Expert System）、経済的システム（Economic System）、政治的システム（Political System）、社会的システム（Social System）――の各国の間に見られる差異に着目し、以下の3つの領域において専門家のリスク判断に対する他システムの関与によるリスクマネジメントにおける相互作用を説明することを試みる。

① 科学的データの評価が経済的システム（製薬会社）と政治的システム（規制当局）のかかわりによってどのように異なりうるか。
② 政治的システム（規制当局）自体が対策を行う代わりに、リスクの情報を社会的システム（患者）または専門家システム（医師）に提供することによりリスクの低減を試みる場合の効果の社会的背景による異なり。
③ 政治的システム（規制当局）や経済的システム（製薬会社）のリスク評価や意思決定に対し、社会的システム（市民団体やマスコミ）がどのように関与し、影響を及ぼすか。

以下、第2節では、Rennらが提唱するリスク･ガバナンスとステークホルダーの関与に関する理論的背景について説明し、第3節では、本論文で取り扱うトログリタゾンにおける薬害の事例の詳細を、日、米、英の時系列的経緯を含めて整理する。そして第4節では、トログリタゾン事例をRennのモデルを用いて分析し、第5節で、それまでの議論を総括する。

2 リスク・ガバナンスとステークホルダーの関与に関する理論的背景

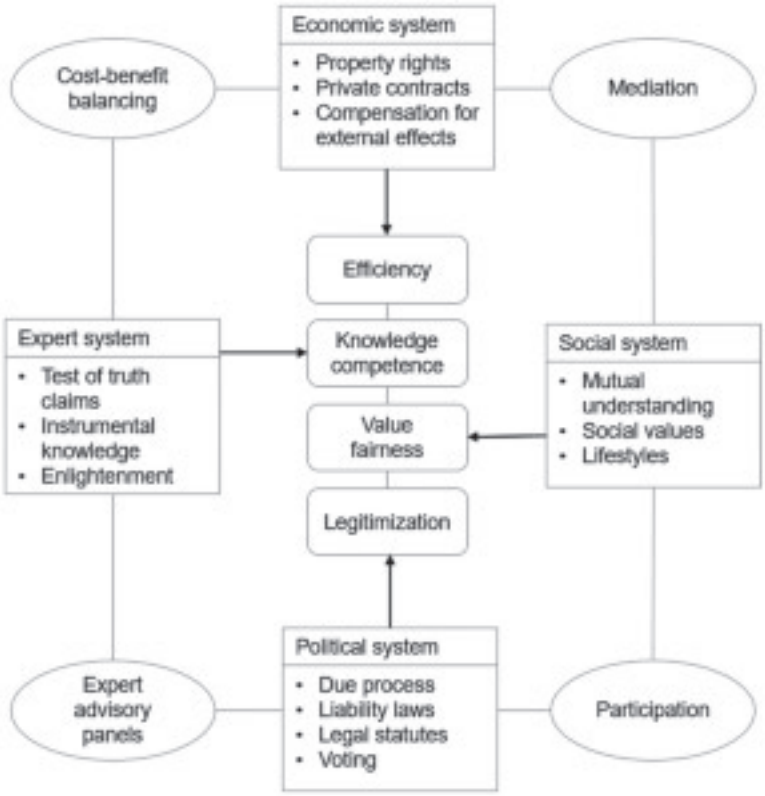
本節では、Rennらが提唱するリスク･ガバナンスの概要と、その中でステークホルダーがどのようにモデル化され、リスクの性質によりそれらのモデルがどのように関与するかという理論的枠組みを整理する。

Aven & Renn（2010）の定義によると、近年国際関係の文脈で多用される「ガバナンス」とは、政府および非政府を含む関係者が関与する、集団的意思決定のための構造とプロセスを説明するものであり、現代社会におけるガバナンスの選択は、政府機関、経済主体、市民社会の間の相互作用として見られる。グローバルの視点では、ガバナンスは、水平に組織された国家および非

国家主体を含む機能的自主規制の構造を体現し、上位権限なしに集団的に拘束力のある決定をもたらすものである。

一方「リスク・ガバナンス」は、このガバナンスの要旨と基本原則をリスクとリスクに関する意思決定に「変換」したものといえる。IRGCの定義では、リスク・ガバナンスには、関連するリスク情報がどのように収集、分析、伝達され、意思決定が行われるかに関係する当事者、規則、慣例、プロセス、およびメカニズム全体が含まれ、権威を持った単一の機関が拘束力のある意思決定を行えず、異なるステークホルダー間の協調と調整が必要なリスクに対して重要なものとされている。(p.49、4.1.1を筆者要約)

■図1　多元的社会における意思決定モデル（Renn 2008）



また、「伝統的」なリスク・ガバナンスが、科学的な「リスク評価（risk assessment)」と政治的側面に関わる「リスク管理（risk management)」ならびに「リスク・コミュニケーション（risk communication)」という三つの要素から成り立つと考えられていたのに対して、IRGC＝Rennの新しいリスク・ガバナンスの枠組みは、以下の二つの点で旧来型リスク･ガバナンスの改訂を狙っている（小松2017、p.75)。

①「社会的」脈略を考慮に入れること

②リスクを分類しそれに応じたリスク評価・管理の戦略や参加形態を使い分けること

ここでいう①の「社会的」脈略とは、リスクに関する科学的エビデンスを、経済的観点のみならずより幅広い「社会的」懸念や価値とも結びつけて処理

するということである。これに関してRennは、リスク・ガバナンスに関わる4つのサブシステムからなる図1のような多元的社会における意思決定モデルを提唱している（Renn 2008）。このモデルの中で、社会の基礎となる4つのサブシステムとはそれぞれ、表1のような特徴を持つ。

■表1　Rennのモデルにおける4つのサブシステム

	意思決定の方法	問題解決の方法	目的
経済的システム（Economic system）	主に、個人の嗜好、財産権および支払意欲に基づく費用対効果による	契約、資源配分の効率性、便益と費用の比較、価格設定、競合などによる	効率性（efficiency）
政治的システム（Political system）	制度化された手順と規範的統制に基づいて行われる	民意を反映した適正手続きと手順規則による	合法性（legitimacy）
専門家システム（Expert system）	知識に関する主張を生成し、チャレンジし、テストするための方法論的ルールを自由に用いて、可能性のある結果と副作用に従ってオプションを評価する	主張の有効性に矛盾が生じた場合、さまざまな知識ベースの決定方法を利用して解決する	実効性（effectiveness）
社会的システム（Social system）	利害、選好および議論のコミュニケーションの交換により、すべての参加者の満場一致による解決を助ける	紛争は、関係者すべてにとって好ましい取り決めを見つけ、共感を使用し、相互に共有されている信念や価値観を参照するか、社会的地位に頼って自分の権限を正当化することで解決する	社会的および文化的な結束（social cohesion）

リスクに関する意思決定においては、科学的専門知識は非常に重要であり、他の3つのシステムでは包括することができないため、これを独自のサブシステムとした4つの個別のサブシステムとしてモデル化することが適切と考えられる。ほぼすべてのリスクマネジメントの意思決定では、一つ以上のシステムからのインプットが必要となる。その結果として、合理的な意思決定に基づくアクションは以下の要件を満たす必要がある。

・代替策としてとられるアクションは、費用対効果が低い（効率性）
・必要とされるアクションは、予想されるよい結果をもたらす（有効性）
・アクションは正当なプロセスと民主的な手順に沿っている（正当性）
・アクションは、世の中の志向に合ったものであり、決定に同意できない人にも受け入れられる（社会的志向と価値の反映）

また、②のリスク・ガバナンスにおけるリスク分類とそれに応じたリスク評価・管理の戦略や参加形態の使い分けについては、リスクの主な特徴として「単純（simple）」、「複雑（complexity）」、「不確実性（uncertainty）」、「多義性（ambiguity）」が挙げられている。この各段階によって「科学」の取り扱われ方が異なり、リスク・ガバナンスにおける利害関係者の関与構造は、「単純（simple）」な段階では専門家が主体となってリスクを管理し、一般市民は関与の必要はないが、「複雑（complexity）」の段階になると外部の科学者や研究者が加わり、「不確実性（uncertainty）」の段階になると影響を受ける利害関係者が参加し、「多義性（ambiguity）」の段階になると市民社会も利害関係者に位置付けられ、科学自体の不確実性だけでなく、管理・ガバナンス上の不確実性も増すこととなる（青柳2016, p.100）。これは「多義性（ambiguity）」のリスクにおいては、社会の中の異なる参加者によってリスク情報について異なる解釈がなされる可能性があり、かつ守るべき、または削減すべきもの

の価値と優先順位が参加者の視点によって異なり、論争の対象となりうるため、リスク管理によってこれらの矛盾する見解の原因に対処する必要があるということを意味している（Renn 2008）。

3 トログリタゾン事例の詳細

3.1 トログリタゾンの概要

トログリタゾンは、三共株式会社により開発されたインスリン抵抗性を改善する糖尿病治療薬であり、日本では1995年9月に厚生省により承認され、1997年3月から商品名ノスカールとして販売された。この薬は、インスリン抵抗性を改善する初めての薬剤として開発され、当初は、インスリンや1950年代から経口糖尿病薬として市販されていたスルホニルウレア剤の欠点であるインスリンの過剰分泌による低血糖の危険性を回避できるメカニズムを有する画期的な糖尿病薬として位置付けられていた。米国では、当時Warner-Lambert社の研究部門であったParke-Davis社が三共株式会社から導入、製造し、1996年7月にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）に承認申請、FDAにおける最初のFast Track審査[1]を経て、1997年1月に承認され、3月には商品名Rezulinとして販売が開始された。英国では、1997年7月にイギリス医薬品庁（UK Medicines Control Agency：MCA）により承認され、1997年10月に三共株式会社と戦略的提携関係にあったGlaxo Wellcomeにより商品名Romozinとして販売が開始された。

3.2 副作用の発現と英国の市場撤退

表2にトログリタゾンに関わる各国の対応をまとめている。日本では1997年3月、米国では7月、英国では10月に販売開始されているが、最初の副作用の公式な発表は、英国での販売開始とほぼ同時期の1997年10月である。FDAは、Rezulinによる軽度の肝酵素の上昇から2件の肝不全に至る35件の肝障害の報告と、2%の患者での肝酵素上昇の可能性を発表した[2]。Warner-LambertとParke-Davisは、発表を受け、Rezulinの添付文書を改訂し、肝酵素の値をモニタリングするための血液検査の必要性と、肝酵素が上昇した患者への服薬の停止の記載を追加した。

日本では、トログリタゾンの肝障害については治験段階では認められていなかったが、10月30日に米国において肝障害についての添付文書改定が行われたことを受けて、三共から医療機関に対して情報提供が行われた。また、11月21日に開催された当時の厚生大臣の諮問機関である中央薬事審議会の副作用第一･第二合同調査会において、これまでに報告された肝障害症例（8例、うち因果関係の否定できない死亡例1例）について審議を行い、添付文書の使用上の注意に重大な副作用として「重篤な肝障害」を記載し、注意喚起を

►1 Fast Trackは、重篤かつ医学的ニーズが満たされていない疾患の治療薬について、開発を促進し、FDAが迅速に審査する制度。

►2 The New York Times, 1997, “Adverse Diabetes Drug News Sends Warner-Lambert Down”, November 4, 1997参照。

行うこととした（厚生省1997）。

英国では、11月初旬の段階で重篤な肝障害が世界で発現し、死者1名、肝移植が必要な事例も1件あったことから、Glaxo Wellcomeは医師への警告を出していた。しかしその後、12月の時点で6例の死者を含む130の症例が報告され、英国でも5000症例のうち1件で理由の分からない肝障害が起こったことから、MCAはトログリタゾンの潜在的なベネフィットをリスクが上回ると判断し、Glaxo Wellcomeはデータを元に今後さらなる判断が必要として12月1日に自主的にトログリタゾンの販売停止を決めた[3,4]。その後英国では、Glaxo Wellcomeが1998年8月に再審査を申請したが、1999年3月に却下された[5]。

3.3 英国撤退後の米・日での対策と撤退の意思決定

1997年10月10日に米国でFDAが日本での最初の死者を含む肝不全症例の発現を発表してから3週間以内に、FDAとWarner-Lambertは共同で、Rezulinの使用を開始した患者は最初の1年間は2か月から3か月ごとに肝機能をモニターするという対策を公表した。1997年10月28日にWarner-Lambertがドクターレターを発出し、投与開始1年間は最初の1〜2か月以内に、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行うことを推奨した。また添付文書に警告欄を設け、重篤な肝障害を記載した。その後1997年11月13日には、FDAは「これらの患者は、薬物を停止した場合に永続的な肝障害を発症する場合はほとんどない」と声明で発表したが、この時点で肝不全死は4症例に増えていた[6]。

1997年12月には二回目のラベリング変更が行われ、治療開始時の肝機能検査と、最初の一年間は2か月ごと、その後は定期的な肝機能検査を推奨という形に強化された（Nightingale 1998）。また添付文書改訂によりブラックボックス警告（black box warning）が発出された。

1998年5月、国立糖尿病・消化器腎臓病研究所（NIDDK）の糖尿病予防研究の参加者であったAudrey LaRue Jonesが、国立衛生研究所の医師によって綿密にモニタリングされていたにもかかわらず、トログリタゾンの服用後に肝臓移植の失敗により死亡した。この事実は、モニタリング戦略の有効性に疑問を投げかけ、1998年7月4日、NIDDKは試験からトログリタゾンを除外することを決定した（Gale 2005）。

これを受けて1998年7月に三度目の添付文書改訂が行われ、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とされた（Patwardhan & Chaguturu 2016）。その後、7月27日には、米国の消費者権利擁護団体であるPublic CitizenがRezulinの市場撤退を請願（Public Citizen 1998）、12月には、Los Angeles Timesが6月の時点でFDAによって報告された21人からさらに増えたRezulinによる33人の死亡に関する一連の調査記事を掲載するに至り[7]、1999年1月、FDAはRezulinのリスク・ベネフィットの再評価を専門家の諮問委員会に指示していると発表した[8]。

1999年3月26日のFDA諮問委員会では、FDAとWarner-Lambertは、43人の患者がRezulinによると思われる急性肝不全を患い、そのうち28人が死亡し、

►3 Medicines Control Agency, 1997, “Current Problems in Pharmacovigilance”, Volume 23, December 1997参照。

►4 BBC News, 1997, “Diabetes drug withdrawn from sale”, December 1, 1997参照。

►5 The Pharma Letter, 1999, “MCA rejects reintroduction of troglitazone in the UK”, March 1999参照。

►6 Los Angeles Times, 2000, “The Rise and Fall of the Killer Drug Rezulin”, June 4, 2000参照。

►7 Los Angeles Times, 1998, “‘Fast-Track’ Drug to Treat Diabetes Tied to 33 Deaths”, December 6, 1998参照。

►8 Los Angeles Times, 1999, “FDA Orders Reassessment of Diabetes Drug's Safety”, January 16, 1999参照。

■表2　米国、英国、日本におけるトログリタゾンの対応

	米国 Warner-Lambert（WL）/ FDA	英国 Glaxo Wellcome（GW）/ MCA	日本 三共 / 厚生省
'95			9月　厚生省が承認
'96	7月　承認申請		12月　薬価収載。
'97	1月　FDAが承認 3月　Rezulinとして販売開始 10月　FDAが日本での最初の死者を含む肝不全症例の発現を発表。 WLはドクターレター発出。添付文書に警告欄設置 12月　FDAは二度目の添付文書改訂でブラックボックス警告（black box warning）を発出	7月　MCAが承認 10月　Romozinとして販売開始 12月　MCAが「現在の情報に基づいて、トログリタゾン療法のリスクが潜在的な利益を上回る」とRomozinの英国市場からの撤退を発表 GWが自主的に販売中止	3月　ノスカールの販売開始 11月　厚生省が安全対策を指示 12月　三共、厚生省の指導に基づき、ノスカールの緊急安全性情報を発出
'98	5月　国立糖尿病・消化器腎臓病研究所（NIDDK）の糖尿病予防研究の治験に参加していた患者がトログリタゾンの服用後に急性肝不全で死亡 7月22日　三度目の添付文書改訂 7月27日　Public CitizenがRezulinの市場撤退を請願 12月　Los Angeles TimesはRezulinに関する一連の調査記事を掲載	8月　GWは検査の定期化など使用上の注意を厳しくして再申請	
'99	1月　FDAがRezulinの再評価を発表 3月　Public CitizenがFDAにRezulinの使用中止を勧告 3月26日　FDAは諮問委員会で反対意見があったが、承認継続を多数意見で決定 6月　米国での継続を発表、添付文書改訂	3月　MCA（イギリス医薬品庁）は申請を却下	
'00	1月　5人のFDAの医師がRezulinの市場撤退を支持 3月　Public CitizenがWLの 刑事捜査を要求 3月21日　FDAの勧告 WLが勧告を受け入れてRezulinを自主回収 7月　Los Angeles TimesがRezulinに関するFDAとWLの情報隠蔽に関する記事を掲載		3月22日　日本でも三共株式会社が、自主回収を決定

7人が肝移植を必要としたことを認めた。6月には、FDAはRezulinの米国での継続を発表し、再度添付文書改訂し、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した。

こうしてRezulinの投与は継続され、12月の時点では3月26日の警告以降53人の患者がRezulinによると思われる副作用で死亡し、死者の総数は215人に増えた[9]。その後2000年3月21日、FDAはRezulinが直ちに市場から撤退されることを発表した[10]。Warner-Lambertは、同日FDAの勧告を受け入れてRezu-

►9　Los Angeles Times, 1999, "Deaths Climb Since FDA Got Rezulin Warning", December 15, 1999参照。

►10　The New York Times, 2000, "F.D.A. Withdraws Drug for Diabetics, Citing Health Risks", March 22, 2000参照。

linを自主回収することとした。米国での撤退時、すでにRezulinの副作用による死者は391人に上っていた。

一方日本では、厚生省が1997年11月に安全対策を指示し、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」に肝障害を記載した。12月には、三共は、厚生省の指導に基づき、ノスカールの緊急安全性情報を発出した。その内容を以下に一部抜粋する（厚生省1997）。

> (1) トログリタゾンは、三共株式会社が開発した糖尿病治療薬であり、我が国では平成9年3月から販売されている。また、海外ではこれまでに米国、英国などで承認されている。
> (2) トログリタゾンの肝障害については治験段階では認められていなかったが、本年10月30日に米国において、肝障害についての添付文書改定が行われたことを受けて、我が国でも三共から医療機関に対して情報提供が行われた。
>
> また、本年11月21日に開催された中央薬事審議会副作用第一・第二合同調査会において、これまでに報告された我が国の肝障害症例（8例、うち因果関係の否定できない死亡例1例）について審議を行い、添付文書の使用上の注意に重大な副作用として、「重篤な肝障害」について注意喚起を行うこととした。
> (3) その後、本日までに、新たに5例（うち因果関係の否定できない死亡例2例）が報告された。
>
> このため、今般、緊急安全性情報を配布して、トログリタゾンの肝障害について次の点について注意喚起を図ることとした。
> (1) 定期的に（少なくとも1ヶ月に1回）、肝機能検査を行うこと
> (2) 肝機能の異常が認められた場合は投与を中止すること
> (3) 患者に肝障害について予め説明すること

この緊急安全性情報発出後､日本では重篤な肝機能障害は出ていなかった（土井2010）が、FDAの撤退発表の翌日である2000年3月22日に、三共株式会社がノスカールの自主回収を決定した。

4 分析

ここからは、トログリタゾン事例におけるリスクに関する意思決定に対し、Rennのリスク・ガバナンスの枠組みを使って分析を試みる。分析するにあたり、社会的な文脈におけるステークホルダーの特定と、市場撤退の意思決定に関連するリスクの分類を最初に検討する必要がある。関与するステークホルダーとして、Rennのモデルでは4つのサブシステム――専門家システム

(Expert system)、経済的システム（Economic system)、政治的システム（Political system)、社会的システム（Social system）――を挙げているが、トログリタゾンの事例に対してこのモデルを当てはめると、関与する各組織または団体が、表3のようなサブシステムに属していると考えられる。

本事例を「単純（simple)」なリスクととらえると、保健当局や製薬会社の専門家による科学的リスク判断、または、医師に提供されたデータに基づく医師の科学的判断により、患者へのリスクは正しくコントロールできる可能性があるはずである。しかし、実際には、米、日、英の各国で対応が異なり、英国では早期の市場撤退により被害を免れたのに対し、米国では多くの患者が犠牲となった薬害事件として後の医薬品承認のリスクマネジメントに影響を与え、日本では米国と同様市場撤退は遅れたものの、米国ほどの多数の被害者が出続ける状況には至らなかったなど、国により判断や対応が大きく異なっている。

■表3　トログリタゾン事例におけるサブシステム

組織または団体	サブシステム	米国	日本	英国
保健当局	Political＋Expert	FDA	厚生省	MCA
製薬会社	Economic＋Expert	Warner-Lambert	三共	Glaxo Wellcome
医師	Expert	医師		
マスコミ	Social	Los Angeles Times		
市民団体	Social	Public Citizen	薬害オンブズパースン会議	

この事実をRennのモデルに当てはめて考えると、医薬品の市場撤退というリスク判断に、保健当局や製薬会社等のステークホルダーによる異なる価値や優先順位が関与することにより、リスクが「多義性（ambiguity)」を持ち、リスク判断が異なる結果となったとの説明が可能ではないかと考えられる。特に、米、英、日での対応の差異を、そのステークホルダーの関与の違いによって説明することができれば、リスク・ガバナンスにおける意思決定の構造の一部を明らかにすることができるのではないかと考える。

ここからは、冒頭で述べた3つの領域において、1）専門家システムからの科学的データに基づいたアウトプットの評価は、経済的システムや政治的システムの違いによりどのように異なるか、2）システミック・リスクの多くは、社会に属するそれぞれ個人に与えるリスクを社会全体として管理することが必要となり、社会的対策の一部として、個々人がより適切にリスク管理を行えるよう対策に関する情報提供や指示を行うことにより、社会全体のリスクを下げようとすることになるが、このような対策はどのように社会的に決定、評価されうるか、3）政治的システムである規制当局や経済的システムである製薬会社が行った社会的リスク評価に対し、マスコミや市民や市民団体といった社会的システムはどのように関与し、影響を及ぼしうるか、という観点から分析を進める。

4.1 専門家システムからの科学的データの評価の異なり

本事例では、同じ科学的データに基づく意思決定であるはずの医薬品の市場撤退において、米国、英国、日本で異なる判断や対応が取られている。これは、Rennのモデルを通して考えると、科学的データの評価や取捨選択に対して、経済的システムと政治的システムの価値判断や意図が影響を及ぼしていると説明することができる。

上市前の治験の段階から、肝機能障害の情報はWarner-LambertからFDAの諮問委員会には正しく提供されず、発売開始当初は肝機能障害リスクやモニタリングの要件については記載されなかったため、上市後に多くの死者を出すこととなった。これについては、1998年12月のLos Angeles Times紙で、当初公開されていなかった情報やインタビューを元に、Rezulinの承認審査時の状況が詳しく報じられている[11]。

- Rezulinの評価を任されたベテランのFDA担当医務官であったJohn L. Gueriguian博士は、Rezulinの肝臓への潜在的なリスクを指摘し、承認しないことを推奨したが、FDAの上層部は、Gueriguian博士をレビューから外すという異例の措置をとっていた。
- 1997年秋に最初の患者の死亡が表面化した後、別のFDA医務官であるRobert I. Misbin博士が12,000人の肝障害と、正しくモニタリングが行われない場合、2,000人の死者が出る可能性を上層部に報告したが、FDAはモニタリングの必要性のみで、死者数の可能性について公開しなかった。
- 3番目の担当者であるG. Alexander Fleming博士は、Rezulinの使用制限を提案したが、Warner-Lambertからの抵抗に遭い、撤回せざるを得なかった。

これらの情報が正しく公開されていれば、Rezulinによる死者を減らすことができたと考えられるが、当時承認の審査を進めていたFDAの諮問委員会には、これらの情報は全く伝えられていなかった[12]。記事ではこれらが公開されなかった理由を、政財界からFDAへの承認審査の迅速化へのプレッシャーと関連づけ、RezulinがFDAで初めてのFast Track審査であったことにより、Rezulinのリスクの兆候を軽視し、利点を擁護するような流れを作ったと報じている。

一方、Warner-Lambertについては、1995年当初からRezulinを「ブロックバスター」（大ヒット製品）にするために多層的な戦略を立ち上げ、300人以上の医師への講演料の支払い、1996年のアトランタオリンピックへの糖尿病専門医の派遣と宿泊施設の提供、国立衛生研究所の臨床試験でRezulinの使用を選択した政府トップの糖尿病研究者への給与の支払いなど、利益相反やコンプライアンスの問題を疑わせる事実が後の報道から明らかになっている[13]。

また、Warner-LambertとFDAは、その後も死者が増える中で撤退の意思決定を遅らせ、モニタリングの頻度を上げることで副作用のリスクを低減させられると主張したが、消費者団体であるPublic Citizenが実際の医療機関から薬の処方と肝機能テストのデータを入手し、ラベリングで強化されたモニタリング要件が、実際の患者では40%程度しか満たされていないことを明らか

►11 Los Angeles Times, 1998, "'Fast-Track' Drug to Treat Diabetes Tied to 33 Deaths", December 6, 1998参照。

►12 Los Angeles Times, 1998, "FDA Panel Not Told of Drug's Ill Effects", December 18, 1998参照。

►13 Los Angeles Times, 2000, "The Rise and Fall of the Killer Drug Rezulin", June 4, 2000参照。

にしたように（Public Citizen 1999）、実態としてはこのモニタリングによるリスク低減は正しく機能していなかった。そして、すでに死者が出続けていた1999年3月26日のFDA諮問委員会で、FDAの疫学者であるDavid Graham博士は、Rezulinのリスクは以前考えられていたよりもはるかに高く、長期服用によりそのリスクはさらに高まるため、過少報告を考慮に入れるとRezulinを6か月間使用した患者1,800人に1人は重篤な肝不全になると予測し、以下に挙げるような根拠を示した[14]。

・推定430人以上のRezulin患者が肝不全を患っていた。
・Rezulinを服用することにより、患者の肝不全のリスクは1,200倍になった。
・Rezulin患者の1800人に1人は肝不全になると予想され、Warner-Lambertの予測（10万分の一）とはかけ離れたリスクである。
・Rezulinが非常に急速かつ予期できないほど肝臓に損傷を与える可能性が一部あり、場合によっては数日以内であるため、定期的な肝臓モニタリングでは安全性が保証されなかった。また、Rezulinを4か月以上服用している患者の99%以上が、肝機能のモニタリングの推奨事項に従っていなかった。

しかし諮問委員会は、Rezulinのリスクを警告するようラベルを変更し、他の治療法がない患者にのみ投与するよう使用をより厳しく制限するよう勧告したものの、結果として承認継続を多数意見で決定した。

これらのことから米国では、経済的システムであるWarner-Lambertと、政治的システムであるFDAが緊密に連携しており、本来であれば正しく科学的エビデンスを評価するために牽制しあう立場にある経済的システムと政治的システムが、Warner-Lambertの経済的価値（Rezulinのブロックバスター化）とFDAの政治的価値（Fast Track審査の正当性）という、審査を早く進めたいという動機（価値）をそれぞれがもってしまったために、それが相互作用となって、科学的エビデンスが軽視されていったことが伺える。本来の患者を守るという価値に対し、経済的システムと社会的システムの価値がより重視され、科学的エビデンスがその価値に合うように都合よく取捨選択された結果、多くの薬害被害者を出すという本来システミック・リスクの対応としては望ましくない結果を生むこととなってしまったと分析できる。

一方英国では、トログリタゾンによる死者が出始めた1997年末の段階で、上市して間もないにもかかわらずMCAが撤退の決定を行い、Glaxo Wellcomeもそれに従った。その後Glaxo Wellcomeは1997年末に米・日で開始された肝機能検査プログラムをモニタリングするなどしてデータをレビューし、このレビューを根拠にして、1998年8月に、トログリタゾンの再導入を可能にする別の製品ライセンスの取得を目的とした安全性と有効性のデータパッケージをMCAに提出した。このパッケージには、その後米国で強化された、定期的な肝機能検査の要件を含む新しいラベリング基準も含まれていたが、その実効性に疑問を持ったMCAは、リスクがベネフィットを上回るとし、再申請は承認されなかった。この背景には、経済的システムであるGlaxo Wellcomeがトログリタゾンを戦略的製品とみなしていなかった[15]こと、また、政治的システムであるMCAも科学的エビデンスが示すリスクを軽視する動機となるような政治的価値を持っていなかったことから、科学的エビデンスが正しく評

►14 The New York Times, “Stricter Rules Are Urged On Use of a Diabetes Drug”, March, 27, 1999参照。

►15 The Pharma Letter, 1999, “MCA rejects reintroduction of troglitazone in the UK”, March 23, 1999参照。

価されたと考えられる。つまり、政治的システムや経済的システムに米国のような独自の価値によるリスク判断の影響が加わらなかったために、リスクの多義性が低く、科学的データの示すリスクに比較的忠実な判断が下されたといえる。

日本においては、経済的システムである三共製薬が、トログリタゾンの販売を主として米国に求めていたことから、米国の科学的エビデンスの解釈に判断をゆだねてしまったこと、また、日本の厚生省が当時米国と比べて規模、人員がかなり少なく、政治的システムとしても米国に依拠する必要性があったため、日本独自の対策の効果のエビデンス等を判断基準とすることなく、米国の決定の翌日には撤退を決めるという米国追従型の意思決定が行われている背景となっていると考えられる。

このように、同じ科学的データを元にした判断が、経済的システムおよび政治的システムの価値に依存する場合に各国で異なりうるといえる。

4.2 専門家システム、社会システムへの情報提供による個別リスク低減の実効性

日本と米国では、4.1の背景から市場撤退の意思決定がすぐには行われず、トログリタゾンは3年余り市場で処方されていた。そしてその間数度にわたりラベリングの改訂でトログリタゾンのリスクを注意喚起し、モニタリングの徹底を促していた。これは、政治システムにおいて市場撤退の意思決定をする代わりに、社会システムに所属する個別の患者に対するリスクを医師がコントロールできるように情報を提供することで対策し、全体のリスクを下げようとする試みと考えられる。その対策についても、同じ科学的エビデンスに基づけば、一様に同じ対策が有効かということになるが、現実には、その対策が機能するかどうかは、情報を受け取って対策を行うサブシステムに依存する。トログリタゾンの処方後のモニタリングに関して言えば、日米の違いは、その後の行政対応と、企業による医療機関への情報伝達の徹底の違いにあるといえる（土井2010）。

行政対応については、日本では医療保険制度が整備されており、また薬剤の処方のために頻繁に来院する必要があるため、副作用を防ぐための検査やモニタリングが徹底されやすいといえる。しかし米国では、医療保険制度が日本ほど完備されておらず、検査の費用が患者の負担となること、また、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などの点により、求められるような効果的な対応が難しいことが考えられる。

また、企業による医療機関への情報伝達の徹底については、日本ではMR等による情報伝達や検査の徹底が行われ、医師から患者への副作用情報の説明も十分に行われていたため、最初の緊急安全性情報の発出後は、肝障害による死亡例は発生していない。日本において、安全性評価に注意するとともに、患者選択を適切に行いトログリタゾンの投与が続けられた事例も報告されている（北村2001）。これに対し米国は、新薬への十分な理解がないまま容易に使用が開始される傾向が強く、安全性情報に医療関係者が関心を示さない

こと、また、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ことから（土井2019）、製薬企業は医師への情報の伝達や患者への説明についてコントロールすることが難しく、この点が四度のラベリング改訂を行ったにもかかわらず、死者の数が減ることはなく、最終的に市場撤退につながったと考えられる。事実、Warner-Lambertはほとんどの患者がモニタリングを受けていることを示すデータを提示していたが、実際にFDAの医務官が保険会社からの記録を元に分析したところ、Rezulinを3カ月服用した患者で正しくモニタリングを受けていたのは全体の2.7%のみだったことが明らかになっている[16]。また、前述のPublic CitizenのFDA諮問委員会へのレターの中でも、正しくモニタリングが行われた事例は全体の40%に過ぎないことが報告されている（Public Citizen 1999）。

以上のように、専門家システムと社会システムにおいてリスク低減が行われることを意図して情報提供が行われたとしても、それが正しく機能するかどうかはその国のサブシステム間の情報伝達・コミュニケーションの有効性に依存するといえる。日本では米国に追従しノスカールの市場撤退を決めたが、米国の撤退理由の中に情報伝達に依存した対策の機能不全が大きくあったとするならば、対策が機能していた日本では、販売継続という選択肢も検討の可能性があったのではないかと推測される。

4.3 経済的システム、政治的システムの意思決定に対する社会的システムの働きかけ

米国では、肝障害事例が多発する状況となった段階でも、Warner-LambertとFDAが撤退の意思決定をせず、患者を危険にさらし続けることに対して批判が高まり、最終的には市場撤退に至った。その撤退判断の過程では、Warner-LambertやFDAからRezulinのリスク判断となる科学データがすべて公開されていなかった事実が、マスコミや消費者団体の関与により明らかになり、撤退の意思決定を促進する役割を果たしていた。

4.1で言及したLos Angeles Timesの記事では、承認当時には明かされていなかった情報隠蔽が報じられているが、この報道の後、この問題はFDAの「公共の信頼の根幹にかかわる」として、3人の上級下院民主党員が新たにFDAのコミッショナーに就任したJane E. Henney博士に、Rezulinの承認に関する質問への回答を求め[17]、これが翌年1月の諮問委員会での再調査につながった。

一方、消費者保護団体のPublic Citizenは、1999年3月にFDAの諮問委員会に対して書簡を送り、Rezulinの上市前の臨床試験で得られた肝毒性の明確な証拠が1996年12月のFDA諮問委員会では議論されなかったこと、委員会でWarner-Lambertから渡されたブリーフィング資料では肝臓毒性の主張を否定していたこと、それにより、適切なラベリングとモニタリングの推奨がなかったためにすでに死者が出ていることを指摘した。また、4.1で挙げたように、ラベリングで強化されたモニタリング要件が、実際の患者では40%程度しか満たされていないことを明らかにし、Rezulinの市場撤退を要求した（Public Citizen 1999）。2000年3月の撤退の意思決定の直前には、一連の情報提供の遅延について、Warner-LambertとParke-Davisに対する刑事捜査を求める書簡

►16 The New York Times, 1999, "Stricter Rules Are Urged On Use of a Diabetes Drug", March 27, 1999参照。

►17 Los Angeles Times, 1998, "3 Lawmakers Question FDA on Diabetes Pill Approval", December 23, 1998参照。

を公開している（Public Citizen 2000）。

このように、本事例では、Los Angeles Timesの記事やPublic Citizenの市場撤退要求により撤退の圧力が高まり、政治システムも意思決定をせざるを得ない状況となった。これは、Rennのモデルに照らして分析すると、本来の患者を守るという価値に対し、経済的システムと社会的システムの価値がより重視され、科学的エビデンスがその価値に合うように都合よく取捨選択されたという4.1で示された状況に対し、本来の価値によるリスク評価を求めるべく、社会的システムが働きかけを行ったという状況と説明できる。つまり社会的システムは、経済的システム、政治的システムが妥当なリスク判断を行っているかをウォッチし、それが関係者すべてにとって好ましい取り決めではなくなっているという兆候が見られるとき、それを是正する力として働くと考えられる。また、興味深いのは、社会的システムの働きかけにより、妥当なリスク判断がされていないという事実が明らかになると、政治的システム内の専門家たちが内部告発的に事実を明らかにすることにより、同様に経済的システムと政治的システムのリスク判断を是正する力として働いていることである。Rezulinの市場からの撤退圧力が高まる中、FDAの内部の医師からもRezulinの撤退を遅らせることへの懸念が示されるようになり、2000年1月には、Rezulinの承認前からFDAの担当医務官であったRobert I. Misbin博士が、FDA内でRezulinの撤退を促すメールを送っていることをLos Angeles Timesが報じている[18]。また、Rezulinの肝毒性を研究するFDAの専門医5人が、FDAの上層部とは一線を画し、Warner-Lambertが患者よりも利益を優先していることを指摘し、Rezulinの市場撤退支持を表明した[19]。これは、社会的システムのみならず、専門家システムも科学的データによって支持されない政治的システムや経済的システムの意思決定に対し、是正の圧力として働くことを表していると考えられる。

日本では、薬害オンブズパースン会議が情報の開示や撤退の要求を行っていたものの、米国ほどの圧力とはなっていなかったようである。1998年2月、薬害オンブズパースン会議が、厚生省と三共に「緊急要望書」を提出し、より具体的な副作用情報の公開請求を求めるとともに、危険性の周知徹底のための方策の実施を要求、5月にも三共に再要望書を提出し公開を要求している。これを受けて、厚生省は、三共に対し、危険性の周知徹底のための指導を行ったが、オンブズパースン会議が求めた情報の公開はなく、厚生省も三共も、月1回の肝機能検査の実施により危険性は回避できるという見解をとり続けた（水口2017）。これは、4.2で述べられたように、日本では実は最初の死者の発生後、モニタリングによるコントロールがうまく機能しており、米国で問題になったようなラベリング改訂後の死者の増加や、モニタリング要件の未達成といった問題が放置され、被害者が増えるような状況にはなかったことに関連していると思われる。

►18 Los Angeles Times, 2000, “Key Physician Urges Rezulin Be Withdrawn”, February 19, 2000参照。

►19 Los Angeles Times, 2000, “Fears Grow Over Delay in Removing Rezulin”, March 10, 2000参照。

5 結論

ここまで、トログリタゾン事例をRennのモデルを用いて分析してきた。科学的なデータに基づく専門家の判断のみでは起こりえない、社会的構成要素の異なりによるリスク評価や対応の違いの一部が、Rennのサブシステムを用いて分析することにより明らかになった。

専門家システムからの科学的データの評価の異なりに関しては、専門家の間ではリスクの評価において共通の意味を持つはずの科学的エビデンスの情報が、経済的システムと政治的システムがもたらすリスクの多義性（異なる価値）により取捨選択または解釈されることにより、リスク評価の結果が異なりうるということが、主に米、英のリスク判断の違いから明らかになった。

専門家システムへの情報提供による個別リスク低減の実効性については、日､米で同様の対策（医師へのリスク情報の提供）が行われたにもかかわらず、その後の日米での副作用による死者数に違いがあった。これには日米の医療システムの違いが関与しており、政治的システムにおけるリスク評価の結果としてリスクの回避（市場撤退）が選択されない場合､リスクの低減策として、リスクに関する情報を専門家（医師）に提供し、個別の患者に対して対策を取らせることにより、専門家自身がリスクを回避することで社会としてのリスクを管理しようと試みられるが、その実効性はサブシステム間の情報伝達･コミュニケーションの有効性に依存するといえる。

経済的システム、政治的システムの意思決定に対する社会的システムの働きかけについては、経済的システムや政治的システムが行った科学的エビデンスの解釈の多義性に基づく対応が社会全体として理解を得られない場合に、社会的システムまたは専門家システムがその妥当性（不当性）を明らかにするために関与し、是正する圧力となりうることを示した。

今回、本事例をRennのリスク・ガバナンスの枠組みの一部を利用して分析することにより、ステークホルダーの関与がリスク判断にどのように影響をおよぼし、本来あるべきリスク・ガバナンスの姿から乖離する可能性があり、またどのように是正しうるか、また、同じ科学的情報に基づいても、構成要素の異なりでリスク判断が異なる可能性について、部分的ではあるが知見を得ることができた。Rennのフレームワークを現実のリスクに当てはめる際、Rennの示す4つのリスク分類のいかなるリスクとして特徴づけられるか、特に多義性については、機能的観点やセクター、時点や時間の経過など、その問題を観察する視点によって揺れ動くことも十分ありうるということ、また、リスクの評価をめぐるコンフリクトの解消に多様なステークホルダーの関与とコミュニケーションが重要な役割を果たすというということ（小松2017、p.98-99）が、本事例でも示された。ただし、本稿では事例に対して事後に分類を当てはめる形となり、Rennや小松が問題として挙げる、リスク・ガバナンスを実効性のあるものにするために誰がどのように分類を行い、参加者を

定めて熟議を重ね、プロアクティブにコンフリクトを解消していくべきかという課題についてまで踏み込むことができなかった。トログリタゾンの事例は、2000年と既に20年前の出来事であり、薬害事件として大きな教訓を残した事件でもあったため、これ以降、規制当局、製薬会社とも、情報が正しく伝達され、リスクが正しく判断されるよう、制度やプロセスの改善を重ねている。今回明らかになった構造や課題を、この事例以降の20年間に製薬業界で行われたリスク・ガバナンスに関わる取り組みや他事例と重ね合わせて見ることにより、今後よりよいリスク・ガバナンスの在り方についてのより深い洞察が得られる可能性があると考える。

謝辞

本稿の執筆にあたり、有益なご指導を賜りました長島美織先生に深く感謝申し上げます。また、本稿の完成に際して査読者の方々から貴重なご指摘をいただきましたことに、厚く御礼申し上げます。なお、本稿における瑕疵はすべて著者の責任です。

参考文献

青柳みどり，2016,「レギュラトリー・サイエンスとリスク・ガバナンス」『日本リスク研究学会誌』26（2）：97-102（2016）

Aven, Terje and Renn, Ortwin, 2010, *Risk Management and Governance,* Springer

土井脩，2010,「トログリタゾンにみる市販後安全対策」『医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス』Vol.41 No.9 p724-725

土井脩，2019,「戦後の薬害事件の概要と教訓」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団ホームページ 薬害教育関連資料（2020年4月10日取得，https://www.pmrj.jp/publications/02/shiryo_slides/yakugai_shiryo_sengo.pdf）

Gale, E.A.M., 2005,“Troglitazone: the lesson that nobody learned?”, *Diabetologia,* 49, 1-6

北村正樹, 2001,「薬剤の適正使用への試み トログリタゾン使用患者調査より」『臨床薬理』32巻（2001）2号

厚生省，1997,「糖尿病治療薬トログリタゾン投与に伴う重篤な肝障害に関する緊急安全性情報の配布について」厚生省緊急安全性情報、1997年12月1日

小松丈晃，2017,「『リスク･ガバナンス』のフレームワークとその課題」正村俊之（編著）『ガバナンスとリスクの社会理論』勁草書房、pp.71-108.

水口真寿美，2017,「連載 オンブズパースン回顧録 ⑤ ノスカール」薬害オンブズパースン会議 機関紙，No.56,（2020年3月10日取得，http://www.yakugai.gr.jp/bulletin/rep.php?id=466）

Nightingale, L. Stuart, 1998,“Rezulin Labeling Updated to Recommend More Frequent Patient Monitoring”, *JAMA*, 1998; 279(1): 9

Patwardhan, Bhushan and Chaguturu, Rathnam, 2016, *Innovative Approaches in Drug Discovery,* Academic Press pp31-41

Peter Mitchell, 1997,“Shock as troglitazone withdrawn in UK”, *Science and Medicine*, Volume 350, ISSUE 9092, P1685, December 06, 1997

Public Citizen, 1998,“Petition to Ban Troglitazone (Rezulin)”, July 27, 1998,

Public Citizen 1999,“Testimony Advising the FDA to Withdraw Troglitazone (Rezulin)”, March

26, 1999
Public Citizen, 2000, “Letter Requesting a Criminal Investigation of Warner Lambert/Parke Davis”, March 14, 2000
Renn, Ortwin, 2008, *Risk Governance: Coping with Uncertainty in a Complex World*, Earthscan

（令和2年5月21日受理、令和2年9月23日採択）