HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	米国における鎮痛薬オピオイドの乱用 ： 社会的リスクと制度的リスクの観点からの分析
Author(s)	阪田, 麻紀
Citation	国際広報メディア・観光学ジャーナル, 32, 3-21
Issue Date	2021-04-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82414
Type	departmental bulletin paper
File Information	03_sakata.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

Jimcts

米国における鎮痛薬オピオイドの乱用
―社会的リスクと制度的リスクの観点からの分析

北海道大学大学院国際広報メディア・観光学院　博士課程
阪田　麻紀

Opioid Abuse Epidemic in the United States: Analysis from the point of view of Societal and Institutional Risk

SAKATA Maki

abstract

Narcotic opioids, which have been prescribed as painkillers, have become so prevalent across the U.S. that today deaths from their abuse surpass traffic deaths. In 2017, President Donald Trump declared a public health emergency as the "opioid crisis" over the spike in deaths from opioid abuse, including overdose. This issue has developed into a major social problem since the 1990s due to a combination of factors. In this paper, the author analyzes the development of the opioid abuse epidemic in the U.S. — how it broke out, expanded, was responded to, re-expanded and was eventually recognized as a national crisis — using a risk colonization framework based on societal and institutional risks. The paper aims to understand the process of expansion and its contributing factors in a more objective and comparable way.

阪田 麻紀
SAKATA Maki

1 はじめに

今日、米国では、1日に100人以上が麻薬性鎮痛薬オピオイドの過剰摂取によって死亡している。本来、鎮痛薬として処方されてきた麻薬性オピオイドは、アメリカ中に蔓延し、その乱用による死者数は交通事故死を上回る。2017年には、過剰投与を含むオピオイドの乱用による死者の急増について、ドナルド・トランプ大統領が「オピオイド危機」として公衆衛生上の非常事態を宣言している[1]。

強い鎮痛作用がある鎮痛剤「オピオイド」は、本来は癌などの患者における痛みへの対処として処方されていたが、慢性非癌性疼痛の患者にも広く処方されるようになった結果、多くの人が中毒症状に陥っていることがアメリカでは大きな問題となっている。この問題は短期間に起こったものではなく、1990年代から様々な要因が重なってここまでの大きな社会問題にまで発展してきた。1990年代から2000年中盤までは、一製薬会社が販売したオピオイド系鎮痛薬の不当なプロモーションと、「痛みへの対応」という麻薬性鎮痛薬を後押しする社会的な流れにより、一部地域で処方オピオイドが乱用され、その問題の表面化から社会問題となっていった。その後、米国ではこれらの乱用に対して、FDA（Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局）やDEA（Drug Enforcement Administration：連邦麻薬取締局）などの公的組織により、流通の制限や乱用を難しくする製剤の変更、処方のモニタリングなどの方策が取られ、2000年代後半には一時的にはオピオイドの乱用は収まりを見せたように見えた。しかしその背後で、既にオピオイドの依存症となってしまっていた患者たちは、処方薬として入手しにくくなったオピオイドを求めて、2010年以降はより安価で入手しやすいヘロインへと対象を移していった。その後、ヘロインの50倍の効き目を持つフェンタニルが中国などから安価に流入し、近年の国家の非常事態とまでなったオピオイド危機につながっている。

規制薬物は、通常の薬物とは異なり乱用や転用の可能性を持ち、過度に宣伝され、不適切に処方されると、より問題のある公衆衛生上のリスクを引き起こす可能性がある。そしてこのようなリスクを管理するために、規制当局はリスクを評価し対応を行うが、この対応が必ずしもリスクを回避・低減できるというわけではなく、規制当局の対応により別のリスクが顕在化し、より事態が深刻化するという現象がオピオイド危機の事例には見られる。このような、社会的リスク（Social Risk）と、それを組織が規制・管理しようとするときに顕在化する制度的リスク（Institutional Risk）について、Powerは不確実性の組織化の枠組みの中でその関係性について論じている（Power 2007）。また、規制当局が社会的リスクを管理する際に起こる制度的リスクについては、Rothsteinが「リスクによる規制の植民地化（Colonisation of Regulation by Risk）」という枠組みを提唱し、リスクを規制しようとする中に

►1 https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/president-donald-j-trump-taking-action-drug-addiction-opioid-crisis/を参照。

おける課題やその結果をこの枠組みを使って分析することの有用性を説いている（Rothstein, *et al.* 2006）。

本稿では、米国オピオイド乱用に関するリスクが、最初の発生から拡大、対応、再拡大、そして国家的危機として扱われるまでに至る中で、社会的リスクと制度的リスクが関与し、変化していく過程をリスク植民地化の枠組みを使って分析する。オピオイドの乱用という社会的リスクの拡大に、それをコントロールしようとする規制当局が関与する制度的リスクがどのように影響を及ぼしているかについて、以下の3つの視点から分析する。

- ●社会的リスクを管理するための規制における制度的リスク管理の失敗が、社会的リスクの拡大に影響を及ぼしうる。
- ●ある社会的リスクを低減しようとする規制当局の対策から、別の社会的リスクが生み出される可能性がある。
- ●同じ社会的リスクの顕在化の国による異なりは、規制における制度的リスクの差異によってある程度説明が可能である。

以下、第2節では、理論的背景として、社会的リスクと制度的リスクを論じたPowerの不確実性の組織化の理論と、Rothsteinのリスクの植民地化の理論を中心に説明する。第3節では、米国オピオイド危機の発生から拡大とそれに対する規制当局の対応について時系列でまとめる。そして第4節では、米国オピオイド危機の事例を社会的リスクと制度的リスクの枠組みを用いて分析し、第5節で、それまでの議論を総括する。

2 不確実性の組織化と規制における制度的リスクに関する理論的背景

現代社会において、リスクの評価は、科学的専門知識を前提に科学的合理性に基づいていわゆる「客観的リスク」が測定され、それが企業家、労働者、一般市民といった、リスクの影響を受ける非専門家にコミュニケーションされるプロセスとして認識されてきた。しかし、1990年半ば以降、リスク事象の複雑化、価値観の多様化、専門家と非専門家の境界のあいまい化、メディアやインターネットによる情報の伝搬速度や量の著しい増加などに伴い、リスクという概念が専門領域を超えて広がり、組織が管理する対象としてのリスクを取り扱うための一般的な原則が求められてきている。このことについてPower（2007=2011：3-11）は、リスク管理という考え方が抽象化・合理化され、拡張される中で、個別の領域（保険や工学）に限定したリスク管理から、組織を統治し構成するための新たな視点として、生来のリスクという概念が社会的・政治的・組織的重要性を獲得しつつあることを踏まえ、リスクそのものの性質や属性を定義しようとすることよりも、リスクにかかわる社会的経済的制度を分析することが重要と述べている。またPowerは、不確実性とリスクの区別を制度的で管理的な区別ととらえており、不確実性のうち、管理システムの中で処理されることが期待される事象や事項が「リスク」に変

換されると述べている。これが、Powerが提唱する「不確実性の組織化」の概念であり、組織は、不確実性をリスクとして処理する主体（processor）であると同時に、そのリスクの処理のプロセスの中で、時に信頼性を得ようとする結果として新たなリスクを生み出す主体（producer）でもあるという側面から組織を捉える考え方である。そして、リスクを規制しようとする規制組織は、社会が直面している一次的リスクを処理しようとする中で、その業務の正当性を問う二次的な「制度的」リスクに直面することになる（Power 2007=2011：179）。制度的リスクとは、社会的リスク（社会環境や人々が直面するリスク）を規制し､管理する組織（政府や規制当局）が直面するリスク、または関連する規則や対応方法の正当性に関するリスクを意味する。

さらに、リスクを規制することにおける社会的リスクと制度的リスクの二つの側面について、Rothsteinは、「リスク植民地化の理論（A Theory of Risk Colonisation）」（Rothstein, *et al.* 2006）を提唱し、社会的リスクと制度的リスクを分析的に区別し、それらの動的な関係を理解することは、規制およびガバナンスシステムに対するリスクの重要性の高まりをより一般的に説明するのに役立つと主張している。ここでいう「植民地化」を説明するにあたって、RothsteinはLaughlin（1991）の組織変化のモデルの中の植民地化という考え方を引用している。このモデルにおいて、「植民地化」とは、外部からの圧力が組織の遺伝コードに深く浸透するような組織変化を起こすことを意味するが、この考えを基にして、近年の規制におけるリスク対応の重要性の高まりを背景に、規制当局に対してより合理性や透明性、説明責任を求める外圧が、社会的リスク管理における規制当局の従来の対応様式に変化を引き起こし、その対応様式の変化自体が管理されるべきリスクとなっていく様を捉えようとするものである（Rothstein, *et al.* 2006：12）。

社会的リスクを管理する規制当局は、その合理性や透明性、説明責任が外部から求められるほど、それに失敗するという制度的なリスクを回避するためにリスクベースのアプローチをとり、意思決定や対応策の正当性を担保しようとする。この場合、社会的リスク管理の失敗の可能性が制度的リスク管理に影響をおよぼすが、逆に制度的リスク管理に集中しすぎることで、社会的リスクの認識と管理が形を変えるという場合もありうる。社会的リスクと制度的リスクの管理が整合していない状況では、社会的リスクを犠牲にして、制度的リスク管理を優先するという組織的圧力が規制当局にかかる可能性もある。社会的リスクを規制するプロセスは制度的リスクを引き起こす可能性があり、規制当局はその管理において様々な方法で社会的リスクを慎重に考慮に入れるようになり、それが今度は新しい制度的リスクの特定につながる可能性がある（Rothstein, *et al.* 2006：9-14）。このような社会的リスクと制度的リスクの間の動的なフィードバックループを含むリスク植民地化のスパイラルな側面は、現代のリスク管理とその規制の失敗や発展を分析する枠組みとして新たな視座を与えるものであると考えられる。

次節からは、米国オピオイド危機の事例を詳説し、その事例をこの「リスク植民地化の理論」と社会的リスクと制度的リスクの相互関係を基に分析する。

3 オピオイド事例の詳細

3.1 オピオイド系鎮痛薬の概要

オピオイドとは、アヘンと似た性質を示す化合物の総称であり、中枢神経に作用し強力な鎮痛作用を有する。癌性疼痛や慢性疼痛の治療薬として臨床で多用されている薬剤で、麻薬性鎮痛薬とも呼ばれる。しかし、オピオイドは鎮痛作用だけでなく、多幸感をもたらしたり不安感を除去したりすることでも知られ、その依存性も問題となりうる（田中・児玉 2018）。また、オピオイドを大量摂取すると、呼吸停止などにより致死的な状況となる可能性がある。

米国では、薬物の製造と乱用を規制するための規制物質法（Controlled Substances Act, CSA）でスケジュールⅠ（あらゆる状況において使用を禁止）からスケジュールⅤ（乱用の可能性が低く、処方なしで利用が可能な場合もある）までの薬物の分類が定められている[2]。一般的にオピオイドといわれるものには、表1が含まれる[3]。

米国のオピオイド危機は、製薬会社が販売し、医師が処方したオキシコドンをきっかけとして広まり、その後ヘロイン、フェンタニルという違法薬物やリスクの高いオピオイドへとその主な対象が移っていった。

►2 https://www.dea.gov/drug-scheduling

►3 Drug Policy Allianceのサイト（https://www.drugpolicy.org/drug-facts/difference-heroin-fentanyl-morphine-oxycodone）を参照。

►4 注3のDrug Policy Allianceサイトの情報等を元に著者が作成。

■表1 オピオイド系鎮痛薬の種類[4]

モルヒネ	痛みや他の身体的な症状を軽減するために頻繁に使用されるアヘンケシ植物に由来する天然の物質。米国ではスケジュールⅡに分類され、誤用や依存の可能性はあるが、医療使用が可能で、患者に処方することができる。
ヘロイン	モルヒネから生成される半合成オピオイド。米国ではスケジュールⅠに分類され、医療使用が認められておらず、ほとんどすべてのヘロインは違法な市場から来ている。
オキシコドン・ヒドロコドン	アヘンケシ植物に由来する半合成オピオイドで、モルヒネに化学的に類似しており、急性および慢性疼痛の治療に使用される。違法に生産されたヘロインとは異なり、その生産は規制されており、一貫した効果があり、指定された用量で利用可能にすることができる。米国ではスケジュールⅡ物質であり、医療使用が可能。
フェンタニル	モルヒネやオキシコドンなどのあまり強力でないアヘン剤に対する耐性を生じた慢性疼痛患者を治療するために使用される最も強力なアヘンベースの合成オピオイドの一つ。その効果は、他のアヘンよりもはるかに低用量で活性であり、非医学的な使用は、その強い効力の増加のためにリスクが高い。モルヒネと同様に、フェンタニルは米国ではスケジュールⅡ物質で、近年、米国のヘロイン供給の多くは合成的に違法なフェンタニルと混合されており、過剰摂取による死亡率が急上昇している。違法なフェンタニルは規制されておらず、利用者の知らないうちにヘロインに混入することが多く、2013年以降の過剰摂取による死亡が増加している。

3.2 オキシコンチンの承認からオピオイド危機第一の波とFDAによるPurdue Pharma社の告発まで

オキシコンチンは、米国の製薬企業であるPurdue Pharma社が、1995年末にFDAから承認を受けたオピオイド系鎮痛薬である。それまで市販されていた鎮痛薬オキシコドンの長時間作用型の改良版であり、安全性や治療への効果が高く、依存性が少ない鎮痛剤として1996年に販売を開始した。Purdue社は、オキシコンチンを、当時販売されていた標準的な鎮痛剤よりはるかに高用量で、長時間持続するとうたい、今までオピオイド系鎮痛薬が主に使われていた癌などの急性疼痛のみならず、慢性非癌性疼痛へのオピオイドの適用促進キャンペーンを行った。閉鎖した工場と安いドラッグストアが多いアメリカの地方都市をターゲットとし、リゾート地で40回以上開催したシンポジウムに医師や薬剤師、看護師を費用全額無料で招待したり、ぬいぐるみや音楽CDなどのブランドのプロモーションアイテムを配るといった過度なプロモーションや、営業に売上金額を元にした高額なインセンティブを支払い、マーケティングデータを駆使して、オピオイドの処方が多く慢性疼痛患者を多く診ている医師を選別して、オキシコンチンの無料の期間限定処方箋を提供するスタータークーポンプログラムを推進するなどの積極的なマーケティングが行われた（Van Zee 2009：221-222）。結果として、オキシコンチンの売上高は1996年の4,800万ドルから2000年には約11億ドルに増加した（Samp 2018）。

一方で、疼痛管理や中毒について十分に訓練されていないプライマリケア医師によるオピオイドの処方が促進され、オキシコンチンの使用が広まると、オキシコンチンの薬物としての問題点が明らかになってきた。まず、安全性をうたう根拠となっていた長時間作用型の時間放出製剤であるという点については、実際には薬剤を砕いたり表面のコーティングをはがすことにより、徐放性を取り除き、吸引や注射器での摂取が可能となり、急激な多幸感をもたらすため中毒を引き起こすリスクが高かった（Macy 2019=2020：32-33）。また、癌性の急性疼痛の治療におけるオピオイドの使用に関しては科学的根拠やコンセンサスがあったが、慢性非癌性疼痛に対するオピオイドの使用についてのリスクと利点は明らかではなかった（Van Zee 2009：223）。オキシコンチンが非癌性の疼痛に用いられたことにより、家庭に広く普及し、家族への処方薬がティーンエイジャーにも乱用されるなど、乱用の広まりを促進した。当時の乱用のほとんどは、医師の処方箋から、または友人や家族の処方箋から転用された薬物から始まっている。

こうしたオピオイドの流行はまず、1990年代の半ばにバージニア州、テネシー州、ケンタッキー州といったアパラチア地域で発生した。オピオイド依存患者の増加に伴い、被害者の家族らが作った市民団体などから、Purdue社へ状況改善の働きかけが行われたが、Purdue社は不当な薬の使い方により正しい痛みの管理ができなくなることについて反論し、状況が改善することはなかった。2001年には、メイン州、メリーランド州、オハイオ州、ペンシルベニア州、ウェストバージニア州などでもオピオイドの乱用とそれにかかわ

る犯罪や死者が多発し、マスコミにも取り上げられた。この問題が急務となったケンタッキー州では、DEAによる9ヶ月間の捜査を伴った州史上最大の薬物乱用捜査である「オキシフェスト作戦」により、207人のユーザやディーラーが逮捕された（Clines & Meier 2001）。これはマスコミにより広く報道され、オキシコンチンの乱用が一般的にも大きな問題として知られるようになった。2001年には、FDAにオキシコンチンのリコールを求める署名運動が立ち上がり、それを受けDEAは、Purdue社を監視する「全国行動計画」を策定し、オキシコンチンの流通の自制、マーケティング戦略の再考、薬の再合成の検討を求めた。それに対しPurdue社は、処方箋用紙の改訂、教育プログラム、処方モニタリングのための寄付など10の施策を発表し、160ミリグラムの錠剤の販売を中止し、メキシコへの出荷量を削減した。2001年7月、FDAはオキシコンチンにブラックボックス警告を添付したが、Purdue社は、乱用指導をカモフラージュに、処方箋を乱発してくれる医師を探すよう営業を奨励し続けた（Macy 2019=2020：76-78）。

その後、2003年、FDAがPurdue社のオキシコンチンの過度なプロモーションに対して警告書を発出し、オキシコンチンの乱用の可能性と致命的なリスクを十分に開示しなかったことを追求した[5]。連邦データによると、オキシコドンにより救急治療室に運ばれた人の数は1990年から1996年にかけて安定していたが、その後1996年の3,190人から1999年には6,429人に倍増した。また、オキシコドンに起因する死亡もその期間に増加したことが示されている（Clines & Meier 2001）。

2007年、Purdue社はオキシコンチンのブランディングの誤りに関して連邦政府に有罪を認め、司法省の調査を解決するために総額6億3450万ドルを支払い、26の州とコロンビア特別区に対して1,950万ドルの和解金を支払うことに合意した（Jones, *et al*. 2018）。

3.3 FDAをはじめとする当局の対応と第二の波

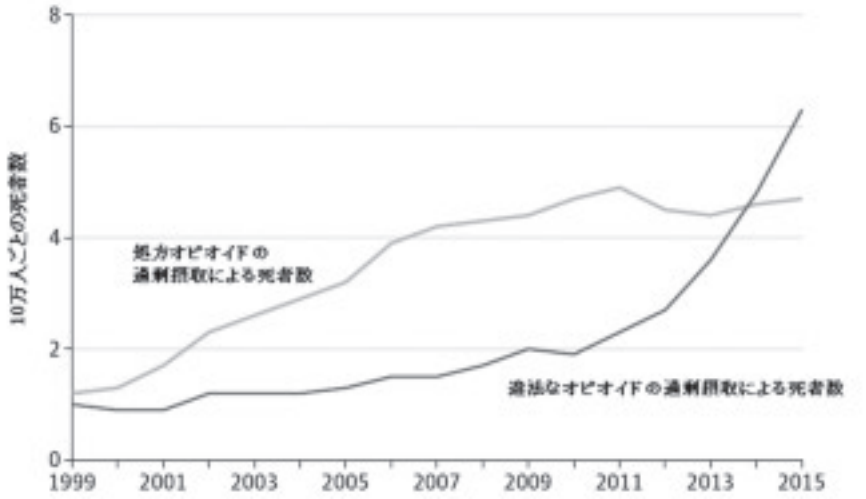
2009年2月、FDAは、オピオイドの乱用、誤用、および小児などオピオイド耐性のない人の暴露のリスクに対処するために、長時間作用するオピオイドに対しREMS（リスク評価･リスク緩和戦略）の作成を義務付けた（Woodcock 2009）。2010年には、FDAは乱用防止特性を持つオキシコンチンの新しい製剤を承認した[6]。一方で、後発の製薬会社であるSpecGx、Par Pharmaceutical、Actavisの三社は2006年から2012年にかけてオピオイド系鎮痛薬を大量生産し、大々的なテレビコマーシャルに踊らされて購入した市民たちからの副作用、常習の危険性などのトラブルの訴えから、DEAは、15カ月にわたる大掛かりなおとり捜査に乗り出し、2015年5月、医師22人をはじめ薬剤師、メーカー関係者ら280人が逮捕された（斎藤 2019）。また、合法薬物の流通量を管理するDEAは、2017年に25%、2018年に20%のオピオイド生産の削減を義務付けた（Manchikanti, *et al*. 2018）。

2016年には、CDC（Centers for Disease Control and Prevention：疾病予防センター）がオピオイド処方のガイドラインを見直し、多くの州がガイドラインに沿って新しいオピオイド処方を10日以内に制限する法律を可決するなど

►5 "FDA Warns Purdue Pharma Over Ads," The Wall Street Journal, January 23, 2003参照。

►6 Opioid Crisis Fast Facts（https://edition.cnn.com/2017/09/18/health/opioid-crisis-fast-facts/index.html）を参照

■図1　年齢調整したオピオイド関連の過剰摂取による死亡者数（1999年～2015年）[7]



により、処方オピオイドの過剰摂取数は安定したが、一方で違法オピオイドであるヘロインとフェンタニル等の違法薬物による死病が急増した（図1）。オキシコドンとモルヒネの処方箋がより制限的になるにつれて、闇市場で販売されているオピオイドの過剰摂取がより大きな脅威となった。2015年にはじめて、ヒドロコドンやオキシコドンなどの処方鎮痛剤よりも多くの人々がヘロインで死亡した。フェンタニルのような非常に強力な合成オピオイドはまた、より多くの薬物過剰摂取死の原因となった。フェンタニルによる死亡者数は2014年に倍増し、2013年の1,905人から4,200人に増加した[8]。米国での2001-2002年から2012-2013年のヘロイン乱用の増加には、処方オピオイドの利用経験が大きく作用していることを示す研究結果も出されている（Martins, *et al*. 2017）。

3.4　大統領令の発令と機関をまたいだ国としての取り組み

合成オピオイド、特に違法製造されたフェンタニルの過剰摂取による死亡が急増する中、2017年8月10日、トランプ大統領が、薬物中毒とオピオイド危機との闘いに関する大統領委員会の勧告に従って、国家緊急事態を宣言する意向を表明した（Gostin, *et al*. 2017）。

これに伴い、FDAやCDCの上部組織である米国保健福祉省は、5つのポイントからなるオピオイド戦略を発表した（National Institute of Drug Abuse 2017）。

- 予防、治療、回復支援サービスへのアクセスを改善し、オピオイド中毒による健康、社会、経済的な影響を防ぎ、個人の長期的な回復実現を可能にする。
- 高リスクの集団に焦点を当て、過剰摂取反転薬をリスクが高い人々に幅広く確実に提供する。
- 公衆衛生データの報告と収集を強化し、データの適時性と特異性を改善し、流行の進展に応じてリアルタイムの公衆衛生対応を情報提供する。
- 痛みや中毒への理解を深め、新しい治療法の開発につながり、オピオイ

►7　Dowell ら（Dowell, *et al.* 2017）の図“Age-adjusted opioid-related overdose deaths, 1999-2015”を著者が翻訳。

►8　“Opioid overdoses are climbing. But prescription painkillers aren't driving them anymore,” Vox,（2020年9月29日 取 得, https://www.vox.com/science-and-health/2017/4/1/15115380/prescription-painkiller-heroin-deaths）を参照。

ド関連の健康被害を減らすための効果的な公衆衛生上の介入を特定する最先端の研究を支援する。

- 個人、家族、社会の痛みの負担を軽減し、オピオイドの不適切な使用やオピオイド関連の有害性を低減しながら、質の高い、エビデンスに基づいた疼痛ケアへのアクセスを可能にするために、疼痛管理の実践を促進する。

これらの戦略は、単に処方オピオイドの供給のみを制限するのではなく、包括的な問題解決を目指すものであった。その後、2018年にはオピオイドによる死亡者数がわずかに減少するなど、ある程度の効果はあったが、2019年には、オピオイド関連の死亡者数が5万人を超え、過剰摂取の数は再び急増し、過去最高を記録した。CDCの速報データによると、2020年の最初の4ヶ月間の死亡者数がまたもや大幅に増加している（Mann 2020）。ここまでのオピオイド事例とその規制対応の時系列の流れを表2にまとめている。

■表2　オピオイド事例の時系列のまとめ[9]

►9　著者作成。

4　分析

ここからは、オピオイド危機の事例について、社会的リスクと制度的リスクの側面が関与し、拡大していく過程をリスク植民地化の枠組みを使って分析していく。この場合の社会的リスクは、オピオイドが蔓延し、市民が乱用や中毒の危険にさらされることであり、制度的リスクは、その社会的リスクをコントロールしようとする中で、規制当局が直面する管理しなければならない不確実性を意味する。

4.1 オピオイド第一波の広がりとFDAの対応 ―制度的リスクに起因した社会的リスクの拡大

オピオイドの乱用のきっかけとなった最初のFDAによる規制の失敗は、リスクのある薬物の不適切な承認にあるといえる。オキシコンチンは、1995年にFDAから承認を受けているが、そのレビューの際にPurdue PharmaがFDAに提出した新薬レビューには、

- ●オキシコンチンの表面コーティングを取り除けば麻薬成分が露出される
- ●服用した患者の中に、離脱症状を訴える人が複数出ていた
- ●粉砕された錠剤を水に溶かして注射すれば、68%のオキシコドンが利用可能

等の事実が報告されており、過度の販売促進には注意が必要との記載があった（Macy, 2019=2020：96-97）。しかしFDAは、薬物が競合する他の鎮痛剤よりも安全であると発表したオキシコンチンの添付文書を承認し、中等度から重度の痛みの治療に使用を許可した。審査を担当したFDA主任検査官Curtis Wright博士は、オキシコンチンがFDAに承認された直後にFDAを去り、2年後にはオキシコンチンの販売元であるPurdue社に移籍している（Mitchel 2018）。

製薬会社と規制当局の担当者が不適切な関係により薬物の審査を攪乱することは、通常では予測できない不確実性であり、これが明らかになったことにより、当局には審査そのものの正当性に加え、内部担当者による意図的な審査の操作についても制度的リスクとして認識・管理する必要が生じる。しかし、FDAと製薬会社の関係における透明性の欠如については、現在もなお指摘されており（McGreal 2019）、オピオイド危機の拡大に大きな役割を担ってきたと考えらえる。

次にFDAが第一次のオピオイドのリスクを規制の枠組みで低減できる可能性があったが、正しい対応が取られなかったために社会的リスクの増大に寄与する結果となったのが、Purdue社によるマーケティングの監視と患者の保護の領域である。Purdue社は、「1回の用量で、一般的な薬の2倍以上の12時間痛みを和らげる」とうたってオキシコンチンを大々的にプロモーションした。しかし、同社はオキシコンチンが世に出る前から、多くの患者で12時間効果が持続しないことを認識していた。オキシコンチンの市場での優位性と高価格（1ボトルあたり最大数百ドル）は、12時間の持続時間に起因していたため、同社は、収益を確保するために、12時間の効果をかたくなに主張し続けた。Purdue社は、患者からオキシコンチンが12時間持続しないというクレームが来た場合、より頻繁な摂取ではなく、より強い用量を処方するように医師に指示した。研究によると、オキシコンチンなどのオピオイドは、投与量が多いほど過剰摂取や死亡の可能性が高くなり、リスクを高める（Ryan, *et al*. 2016）。

また、1997年には、Purdue社のオキシコンチンを含む医師への販促文書には、「オピオイドを服用している患者で実際に中毒になるのは1%未満である」という記述が含まれていた。しかし、同社がその根拠とした3つの論文は、

オピオイドの低中毒性を科学的に支持するものではなく、その著者も同社の依存症リスクの過小評価を認めていた。2001年にFDAは、三つの論文はPurdue社の低リスクという主張を裏付けるものではないと結論付け、オキシコンチンの患者用添付文書の文言を「痛みの管理に合法的に使用されるオピオイドへの異所性の『中毒』は非常にまれである」から「中毒の真の発生率を立証するためのデータは利用できない」に変更するよう要求した。ただし、この「訂正」が行われたのは元の文言を承認してから数年後であり、既に何百万人もの患者や処方者の手に元の誤解を招くラベルが渡っていた。またこの変更にもかかわらず、Purdue社の担当者はこれらの研究のうち少なくとも一つに頼り、オキシコンチンの中毒は「まれ」であると主張し続けた（Egilman, *et al*. 2019）。

マーケティング資料においても、Purdue社は、WHOのガイドラインを曲解して利用し、この薬の中毒性を懸念して慎重な処方を行っていた責任ある医療従事者を軽視し、患者にドクターショッピング[10]でオキシコンチンを処方してくれる医師を探すように勧めた。オキシコンチンの乱用責任に関する情報や、FDAが強制した「ブラックボックス警告」に含まれるその他の記述は広告の本文から省略された。2003年初頭、FDAはPurdue社の欺瞞的広告を非難する警告書を同社に送った。その後、Purdue社は、それまでの虚偽の主張や広告での発言の撤回を発表したが、撤回のページのブラックボックスの警告には、この薬が中等度の痛みに適用されるということが効果的に示されていた。Purdue社はこのようにして、FDAからの介入を利用して、再びその薬を危険性の低い非中毒性の薬の代替品として宣伝し、オキシコンチンの中毒性について医療従事者を誤解させるマーケティングに成功した。FDAの介入後も、同社はオキシコンチンのラベルから重要な情報を省略し続け、薬剤のリスクを大幅に低減させたマーケティング資料を配布し続けた（Egilman, *et al*. 2019）。

実際よりも長い持続時間をうたい、持続しない場合のより強い用量の推奨、中毒性のリスクの隠蔽、根拠のない科学情報のエビデンスとしての引用、誤解を招くマーケティング資料など、製薬会社による不当なプロモーションは、オキシコンチンの乱用につながる一般市民の安易なオピオイドの使用を促進する大きな要因となった。本来、FDAは臨床試験、マーケティング、広告、新薬の宣伝を監視することで一般市民を薬害から保護する責任を負っており、乱用が拡大するまでこれらの製薬会社の不当なプロモーションを止められなかったことは、規制当局としての役割を十分果たしていなかったといえる。企業の虚偽は薬害規制における社会的リスクであるが、規制当局の対応を逆手にとって企業がさらにリスクの拡大を助長するような行動に出ることは、規制リスクとして予測しきれていなかった可能性も推測される。

これらのオピオイド乱用の拡大要因を見てくると、本来、癌治療、緩和ケア、および終末期医療などの用途に限られていたオピオイド系鎮痛薬を、慢性非癌性疼痛にも適用可能にし、疼痛管理に関する教育を受けていないプライマリケア医師が積極的に一般市民に強度の高い薬を処方することで処方量を拡大し、売り上げを保とうとしたPurdue社の強力なセールス・プロモーション

►10　患者がよりよい医療を求めていろいろな医療機関を渡り歩くこと。

活動が、第一次オピオイド乱用の蔓延の決定的な要因であることは明らかである。このような活動で社会市民がオピオイド中毒の危機にさらされてしまうという社会的リスクをコントロールするのがFDA等の規制当局の役割であるが、では、早い時期にオキシコンチンを癌性疼痛のみの用途に限定してしまうことがFDAにとって正しいリスク判断であったかというと、そうとも言えない社会的背景も存在した。

1986年、WHOは術後疼痛と癌性疼痛の治療不足を説いていた[11]。その後1990年代には、痛みの治療不足の状態を問題視する多くの出版物が出版された。1995年の米国疼痛学会の「第5のバイタルサインとしての痛み」キャンペーン、2000年に医療施設認定合同機構（TJC）が発表した疼痛管理基準の中で訴えた痛みの定量的な評価の必要性、州医師会連合会と麻薬取締局のオピオイド処方者に対する規制当局の監視を減らすことを約束する声明などによって、オピオイド系鎮痛薬をより自由な量で処方することに対する医師の消極的な姿勢は緩和されていた（Jones, *et al*. 2018）。また、同時期に、患者による医療機関のランキングが始まり、患者から高い評価を得られないと保健会社からの治療費の払い戻しが受けられなくなるため、医師は痛みにも積極的に対応しなければならなくなっていた（Macy 2019=2020：44）。FDAのオピオイドに対する対応も、こうした社会の流れに影響を受けていたことは想像に難くなく、FDAが自身の判断や対応を正当化するために、疼痛管理の中でのオピオイドの位置づけを考慮に入れるということが、FDA自身の制度的リスク管理の一部となっていたと考えられる。オキシコンチンの供給を減らすという社会的リスクへの対応は、同時に業界が求め、患者が必要としていた痛みへの対応の選択肢を狭めることにもなり、FDAの規制組織としての判断の正当性を問われることにもなりかねない。このことがFDAの消極的なPurdue社への対応につながった可能性があることは、社会的リスクと制度的リスクの管理が整合していない状況では、社会的リスクを犠牲にして、制度的リスク管理を優先させるべく組織的圧力が規制当局にかかるというリスク植民地化理論の枠組みとも一致するところである。

4.2 第一波後の公的機関による対応と第二波の到来 ―社会的リスクと制度的リスクの動的フィードバックループ

2000年代半ばにPurdue社の不当なプロモーションとオキシコンチン乱用が大きな社会問題になって以降、米国の各規制当局は、それぞれにこの問題を解決すべく対策をとっている。米国のオピオイド危機拡大の過程において、それに対処する主な公的組織として、FDA、DEA、CDCがそれぞれに対応をとっていた。FDAとCDCは、米国連邦政府機関である米国保健福祉省の配下機関であり、DEAは米国司法省に属する警察機関である。

(1) FDAの取り組み

FDAは、医薬品、生物学的製剤、医療機器の安全性、有効性、セキュリティを確保することによって公衆衛生を保護する責任を負い、薬物の承認や製品情報の監視、違法な薬物の取り締まりなどを行う機関である。オピオイド危機においては、前述の第一波の際、承認やマーケティング情報の規制が機能

►11 WHO: Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability（https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37896/9241544821.pdf?sequence=1）

せず、危機が拡大した経緯があり、その後いくつかの対応策が取られている。その一つが、2007年にFDA改正法により権限が付与された、特定の医薬品に対するリスク評価・緩和戦略（REMS）などの安全対策の要求である。REMSは、医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを明らかにする必要があるとFDAが判断した場合、企業に対してその医薬品のリスク評価と、リスク低減のための管理方法を提出させるものである。2009年2月、麻薬性鎮痛薬のうち主に徐放性製剤を持つクラス全体に対してREMSの作成を指示した（薬害オンブズパースン会議 2009）。これは、社会的リスクの評価を製薬会社に行わせ、規制当局の制度的リスク管理のためにそれを用いるという動きだが、FDA自身が正しく医薬品のリスクを評価できないかもしれないという制度的リスクを低減するために、製薬会社に客観的なリスク評価を行わせることにより、透明性と判断の妥当性を担保しようとする動きは、制度的リスク管理を考慮することによって社会的リスクの管理が形を変えるという、リスク植民地化における社会的リスクと制度的リスクのフィードバックループの一例といえる。また新たな乱用を防ぐ取り組みとして、2010年には、FDAは乱用防止のため粉砕してもゲル状になるような新しい形態のオキシコンチンを承認した。この新しい形態により、オキシコンチンの乱用は36%減少したが、オキシコンチンの減少と同時期に、ヘロインの使用が42%増加した。残念ながら、これらの新しい乱用防止剤は、短期的にオピオイド中毒者の割合を減少させることはほとんどなかった（Samp 2018）。

(2)　DEAの取り組み

DEAは、米国規制物質法を執行する機関として、規制物質法の違反者、犯罪者や麻薬組織の調査や起訴、薬物情報の収集・分析、合法的に製造される規制物質の製造・流通・調剤に関する規定の施行などに責任を負っている。DEAのオピオイドに関する取り組みは、違法乱用者の摘発と逮捕、薬物流通量の制限、薬物の流通・使用状況のモニタリングが主なものであった。前述のとおり、2001年の最初の取り締まりや2015年のおとり捜査などで乱用者の逮捕には乗り出していたものの、2013年まではオキシコドンの製造割り当て量の引き上げを承認し続け、その結果、2002年から2013年の間に製造割り当て量は400%も増加していた。2017年になって、DEAはようやくオキシコドンの製造割り当て量を25%減少した[12]。薬物の流通・使用状況のモニタリングに関しては、DEAは元来、合法な規制物質の流通を管理するため、規制物質を扱う業者や組織にDEAのシステムへの登録を義務付けている。DEAの捜査官は、転用や薬物乱用の新たな傾向を特定するために、ARCOS[13]やSORS[14]といったデータベースを利用していたが、2019年の米国法務省のレポート（U.S. Department of Justice 2019）によると、DEAは、オピオイドの転用や新たな薬物の傾向をタイムリーに検出するのに十分なデータを取得していないこと、また、このシステムの登録者に十分な説明責任を課したり、転用を防止するような仕組みをもっていないことが明らかになった。データを登録させるという本来制度的リスクを軽減するための手段が形骸化し、正しく機能していなかったと思われる。

►12　“DEA Didn't Do Enough to Stop Opioid Epidemic: Report,” Rolling Stone,（2020年9月28日　取　得, https://www.rollingstone.com/culture/culture-news/dea-oxy-overdoses-review-893380/.）を参照。

►13　Automated Reports and Consolidated Orders System. 製造業者および販売業者が規制物質取引をDEAに報告するデータ収集システム。

►14　Suspicious Order Reporting System. 規制物質を流通するDEA登録者が、疑わしい取引をDEAに報告するシステム。

(3) CDCの取り組み

CDCは、国家の公衆衛生および予防機関であり、オピオイド危機においては、公衆衛生の視点から流行を理解するために傾向を監視し、過剰摂取のデータを収集し、支援が必要な領域を特定し、医療提供者や医療システムにオピオイド処方と患者の安全を向上させるためのエビデンス基づくデータ、ツール、ガイダンスによる支援などを行っている。2016年には、CDCは癌治療、緩和ケア、終末医療以外で慢性疼痛に対してオピオイドを処方するプライマリケア医師のための推奨ガイドラインを策定した。このガイドラインでは、1）慢性疼痛に対するオピオイドの開始時期や継続時期、2）オピオイドの選択、投与量、投与期間、フォローアップ、中止、3）リスクの評価とオピオイド使用の有害性への対応、が取り上げられている。患者が選択肢のベネフィットとリスクを慎重に検討した上で、適切な疼痛治療を受けられるよう、慢性疼痛に対するオピオイド治療のリスクとベネフィットについて医師・患者間のコミュニケーションを改善し、疼痛治療の安全性と有効性を向上させ、オピオイド使用障害、過剰投与、死亡など長期的なオピオイド治療に伴うリスクを軽減することを目的としている[15]。

これらの規制当局による施策を改めてみてみると、機能したもの、していなかったものはあるが、どの施策も、乱用可能な処方箋オピオイドがむやみに患者に処方されるリスクを低減するための試みといえる。これらにより、市場に供給されていた乱用可能なオキシコンチンは削減され、一時的に処方オピオイドの乱用や死亡は減少した。しかし、そのことにより、すでにオピオイド中毒となっていた多くの患者は、より安価で入手しやすいヘロインやフェンタニルといった違法薬物へと移行し、危機は拡大する結果となった。つまり、各規制当局がオピオイドの供給量を減らすための制度的施策を行ったが、増え続ける乱用者の教育やケアが適切に行われなかったため、乱用者自体の減少にはつながらず、結果として別の薬物を求めて乱用するという別の形の社会的リスクを生み出すことになってしまったと考えらえる。これは、Rothsteinが「リスクの植民地化」で主張する、規制組織が対応する社会的リスクの定義が不十分であると、社会的リスクと制度的リスクの管理の不一致から、規制当局を制度的リスク管理のためにそれまで以上の活動に駆り立て、そこから新たな社会的リスクの側面が露呈するというスパイラル傾向の表れとして捉えることができる。

4.3 米国と欧州との違い

ここまでは、米国におけるオピオイド危機について分析してきたが、オピオイド系鎮痛薬が処方されているのは米国だけではなく、OECD[16]によると、米国およびカナダ以外では、フランスなどの国々で過去10年から15年の間に医療オピオイド処方の傾向が増加しており、ドイツ、イタリアをはじめ欧州の10か国あまりでも処方箋が上昇している可能性がある。しかし、図2に見られるように、処方量や死亡者数を見ると米国が群を抜いて多い。

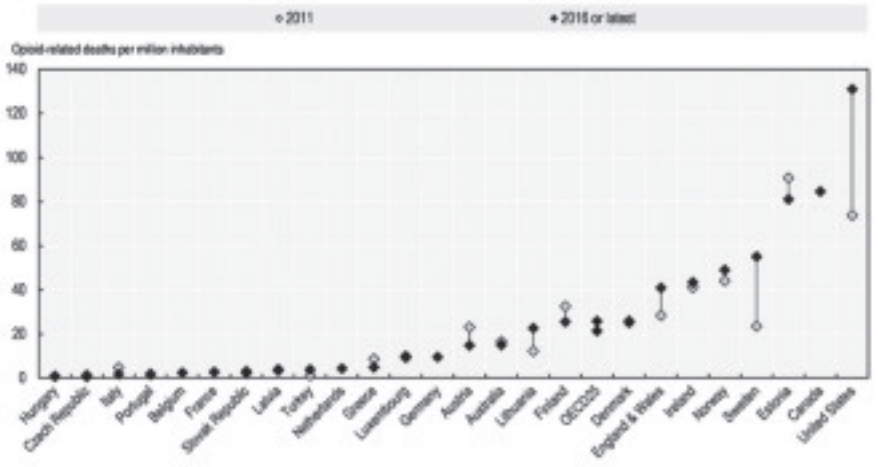
欧州でも、慢性疼痛は米国と同様の割合で発生し、疼痛管理のための処方オピオイドの使用は過去20年で増加している。それが米国のようなオピオイ

►15 CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016（https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm）

►16 https://www.oecd-ilibrary.org/sites/a18286f0-en/1/2/3/index.html?itemId=/content/publication/a18286f0-en&_csp_=34900059404c1442c82fdcd9ded59a08&itemIGO=oecd&itemContentType=book

ド過剰投与の危機につながるかどうかを分析するために、Amsterdamら（Amsterdam, *et al*. 2020）は、①オピオイドの処方率、②オピオイドの過剰投与症例数（致死・非致死含む）、③オピオイド関連の依存性治療という3つの指標を用いて米国と欧州の比較を行っている。この結果によると、欧州におけるオピオイドの過剰摂取による死亡の発生率は2007年以降安定しており、オピオイド関連の過剰摂取による死亡者数は、米国の2017年に住民10万人あたり15人、2018年には10万人あたり20.6人に対し、欧州では10万人当たり年間約1.2人と米国よりもはるかに低い。米国で見られるようなフェンタニルの過剰摂取による死亡例の報告も、2015年の1,081例をピークに2018年には119例と、米国に比べて著しく少ない。スコットランドやエストニアなどいくつかの例外はあるものの、総合的に見て欧州では米国のような危機に至るという明らかな兆候は見られない。

■図2　人口100万人当たりのオピオイド関連死亡者数、OECD25カ国、2011-16年[17]



これについて、Mayerら（Meyer, *et al*. 2020）は、米国と欧州の医薬品マーケティングに対するアプローチの違い、患者への直接広告の可否、痛みのコントロールに対する消費者文化、医療制度や医療規制の監督の違いといった要因を分析している。医薬品広告に関するアプローチの違いについては、前述のように、米国では製薬会社の積極的かつ不当なマーケティングによりオキシコンチンが拡大したが、欧州では、医師や病院に対する利益供与が一般的に禁止されており、処罰も厳しく、米国のように製薬会社の営業担当者が医師を頻繁に訪問したり、贈り物を送ることも禁じられている。患者への直接広告についても、現在は米国とニュージーランドでのみ合法となっており、欧州では行われていない。また、痛みに対する消費者文化に関しては、米国では国際疼痛学会が発表した2010年モントリオール宣言[18]の「苦痛と痛みの緩和は医師の道徳的義務であり、疼痛治療へのアクセスは基本的人権である」という考え方に基づき、痛みが軽減されなければ患者から高い評価を得られず、保険会社から治療費の払い戻しが受けられなくなるため、医師や医療機関は痛みに積極的に対応しなければならないという背景があった。医療制度

►17　OECD “Addressing Problematic Opioid Use in OECD Countries” 3章 Figure 3.1より転載（https://www.oecd-ilibrary.org/sites/a18286f0-en/1/2/3/index.html?itemId=/content/publication/a18286f0-en&_csp_=34900059404c1442c82fdcd9ded59a08&itemIGO=oecd&itemContentType=book）。

►18　https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontrealを参照。

や監督の違いについては、欧州の医療システムは中央集権化され、過剰処方の効率的な管理や規制を通じた安全な処方の実践が進められやすいのに対し、米国の医療システムが十分な規制権限を欠いていることは、2016年4月に可決された患者アクセスの確保と効果的な薬物取締法[19]が、違法行為が疑われるオピオイド販売業者を調査・懲戒するためのDEAの能力を制限し、オピオイドの流行の状況を悪化させたこと（Higham & Bernstein 2017）からも明らかである。また、国の疼痛管理に対する認識の違いも明らかになっている。2016年に歯科医師がオピオイドを処方した割合は、米国は英国の37倍であり、米国では、歯科医師が書いた処方のうち22.3%がオピオイドの処方であったのに対し、英国では0.6%であった。これは、米国ではオピオイド処方の管理がより柔軟で、自由度が高いため、乱用の可能性が高い強力なオピオイドが安易に大量に処方されたのに対し、欧州では、国が処方を厳しく管理し、どのようなオピオイドがどのような状況下で処方されるかを厳しく規制しているということを示している。

以上のように、米国と欧州でのオピオイド乱用のリスク顕在化の異なりは、多くは制度的リスクを左右する制度的要因に起因するものと考えらえる[20]。これに関連し、DavisとAbraham（Davis & Abraham 2011）は、EUと米国との間の医薬品リスク規制の比較を、リスクと植民地化を含んだ制度的リスクの観点から分析している。いくつかの薬物の副作用のリスクによる市場撤退事例を分析し、FDAは、薬物が有効ではない、または害があるというエビデンスが多く得られても、リスクコミュニケーション、警告、患者モニタリングを利用して、EUの規制当局よりもより多くの事例で市場での販売を維持してきたことを示し、現在、米国の規制は、EUに比べてより「寛容」で、EUはより「予防的」であると結論付けている。超国家的なEUの規制システムは、「リスク植民地化」や業界の利益の圧力に対してより耐性を持っているというDavisらの結論は、オピオイドの乱用においてリスクの植民地化から危機に発展した米国と、それを逃れている欧州の比較の結果とも一致している。

5 結論

ここまで、オピオイド危機のリスクを社会的側面と制度的側面に分けて分析することで、社会的リスクの規制における「リスクの植民地化」について検討してきた。

オピオイド第一波の広がりとFDAの対応の分析では、社会的リスクを顕在化させないための規制当局による制度的リスク管理の失敗が、社会的リスクの拡大を助長するという現象がおきていることを明らかにした。また、規制当局が社会的リスクに対して制度的リスクを優先させるというリスクの植民地化で説明される現象が起きていることも確認できた。

公的機関による対応と第二波の到来においては、公的機関の社会的リスク

►19 The Ensuring Patient Access and Effective Drug Enforcement Act

►20 本稿では、米国との対比のために欧州を全体としてとらえて論じているが、欧州共通の枠組みの有効性や麻薬問題に対するEU加盟国間での異なりについては、今後の課題としてより詳細な分析が必要であると考える。

の対応は、それぞれの専門分野において社会的リスクであるオピオイド乱用の一義的な原因である市場供給を低減しようと働くが、その目的自体は達成されても、それにより薬物を求める者の数が減るわけではないため、オピオイドの供給が断たれた乱用者が新たな薬を求めてより危険なフェンタニルに移行するという、制度的リスク対応が新たに別の社会的リスクを生み出すスパイラルなリスク植民地化の影響を見て取ることができた。各規制組織は社会的リスクに対して対応する領域が限られているため、その領域に特化した観点から制度的リスク管理を行う。リスクが局所的なうちはそのような対応が効果的であるが、オピオイドの第一波の対応の失敗の例のように、ある程度以上に社会的リスクが増大してしまうと、それぞれの組織での局所的な制度的リスク対応ではカバーしきれない領域に社会的リスクが拡大していくという現象が起こり、より大局的な視点での対応が必要となってくると考えられる。

米国と欧州の比較に関しては、規制当局による制度的リスクへの対応の違いにより、社会的リスクの広がりが大きく異なっていることが明らかとなった。米国でのオピオイド危機の広がりの要因の一部が、米国の寛容な規制システムに起因するものであり、欧州の予防的規制アプローチが米国のような危機を回避している可能性が考えられる。

今回､社会的リスクと制度的リスクの観点と「リスクによる規制の植民地化」の枠組みを用いて米国のオピオイド危機を分析することにより、社会的リスクの拡大に、規制組織の制度的リスク管理がどのように関与しているかをある程度明らかにすることができた。社会的リスクが局所的なうちは、そのリスクを管轄する規制組織がそのリスクを管理する際の制度的リスクを正しく把握し、対処できれば拡大を防ぐことができるが、規制組織の対応を逆手に取る企業の不正のような想定外の制度的リスクがあった場合に、社会的リスクの拡大を助長してしまう可能性がある。ある程度以上に社会的リスクが拡大してしまうと、各規制組織がそれぞれの観点から制度的リスクの対処を行っても、その対処の結果新たな社会的リスクを生み出してしまうといった社会的リスクと制度的リスクのスパイラルな相互作用が起こり、社会的リスクが一層拡大してしまうといったことも起こりうることが明らかとなった。オピオイド危機の拡大には、米国の寛容的な薬物規制も関わっていると考えられるが、寛容的な規制制度は、規制に自由度や柔軟性を与える反面、より多くの制度的リスクを生み出し、社会的リスクの拡大に対して脆弱である可能性が示唆された。

大きな社会的リスクとして大局的に捉えられがちな米国のオピオイド危機だが、本稿では、それを社会的リスクと制度的リスクの観点と「リスクによる規制の植民地化」の枠組みで分析することにより、その拡大のプロセスや要因をより客観的に、比較可能な形で理解することが可能となった。生来の科学や工学のリスクという概念が、社会的・政治的・組織的重要性を獲得しつつある現代、管理されるべきリスクとそれを規制する制度を切り離して考えることは難しい。制度的リスクの概念をリスク管理に組み込むことにより、今まで漠然ととらえられてきた社会的リスクの領域を、今後より一層理解し、

コミュニケーションしていくための一助になるのではないかと考える。

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

Amsterdam, Jan v., Mimi Pierce & Wim v. d. Brink, 2020,“Is Europe Facing an Emerging Opioid Crisis Comparable to the U.S.?,”*Publish Ahead of Print: Theraputic Drug Monitoring.*

Clines, Francis X. & Barry Meier, 2001,“Cancer Painkillers Pose New Abuse Threat,”*The New York Times*, Feburary 9, 2001.

Davis, Courtney & John Abraham, 2011,“A comparative analysis of risk management strategies in European Union and United States pharmaceutical regulation,”*Health, Risk & Society*, 13(5): 413-431.

Dowell, Deborah, Rita K. Noonan & Debra Houry, 2017,“Underlying Factors in Drug Overdose Deaths,”*JAMA*, 318(23): 2295-2296.

Egilman, David S., Gregory B. Collins, Julie Falendar, Naomi Shembo, Ciara Keegan and Sunil Tohan, 2019,“The marketing of OxyContin®: A cautionary tale,”*Indian Journal of Medical Ethics*, 4(3): 183-193.

Higham, Scott & Lenny Bernstein, 2017,“The drug industry's triumph over the DEA,”*Washington Post*, October 15, 2017.

Jones, Mark R., Omar Viswanath, Jacquelin Peck, Alan D. Kaye, Jatinder S. Gill & Thomas T. Simopoulos, 2018,“A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine,”*Pain and Therapy*, 7(1): 13-21.

Laughlin, Richard C., 1991,“Environmental Disturbances and Organizational Transitions and Transformations: Some Alternative Models,”*Organization Studies*, 12(2): 209-232.

Gostin, Lawrence O., James G. Hodge Jr & Sarah A. Noe, 2017,“Reframing the Opioid Epidemic as a National Emergency,”*JAMA*, 318(16): 1539-1540.

Macy, Beth, 2019, *Dopesick: Dealers, Doctors, and the Drug Company that Addicted America*, Back Bay Books.（＝2020，神保哲生訳『DOPESICK～アメリカを蝕むオピオイド危機～』光文社.）

Manchikanti, Laxmaiah, Jaya Sanapati, Ramsin M. Benyamin, Sairam Atluri, Alan D. Kaye & Joshua A Hirsch, 2018,“Reframing the Prevention Strategies of the Opioid Crisis: Focusing on Prescription Opioids, Fentanyl, and Heroin Epidemic,”*Pain Physician*, Volume 21: 309-326.

Mann, Brian, 2020,“Opioid Crisis: Critics Say Trump Fumbled Response To Another Deadly Epidemic,”*NPR*, October 29, 2020.

Martins, Silvia S., Aaron Sarvet, Julian Santaella-Tenorio, Tulshi Saha, Bridget F. Grant & Deborah S. Hasin, 2017,“Changes in US Lifetime Heroin Use and Heroin Use Disorder,”*JAMA Psychiatry,* 74(5): 445-455.

McGreal, Chris, 2019,“FDA's opioids adviser accuses agency of having‘direct’link to crisis,”*The Guardian*,（2021年1月19日取得，https://www.theguardian.com/us-news/2019/jan/24/fda-opioids-big-pharma-prescriptions）.

Meyer, Aiden, Cheryl LeClair & James V. McDonald, 2020,“Prescription Opioid Prescribing in Western Europe and the United States,”*Rhode Island Medical Journal*, 103(2): 45-48.

Mitchel, Jerry, 2018,“How the FDA helped pave the way for an opioid epidemic,”*Clarion Ledger*,

January 26, 2018.
National Institute of Drug Abuse, 2017,“Federal Efforts to Combat the Opioid Crisis: A Status Update on CARA and Other Initiative,”House Committee on Energy and Commerce.
Power, Michael, 2007, *Organized Uncertainty - Designing a World of Risk Management*, Oxford University Press.（＝2011，堀口真司訳『リスクを管理する―不確実性の組織化』中央経済社.）
Rothstein, Henry, Michael Huber & George Gaskell, 2006,“A Theory of Risk Colonisation: The spiralling regulatory logics of societal and institutional risk,”*Economy and Society*, Vol. 35(1): 91-112.
Ryan, Harriet, Lisa Girion & Scott Glover, 2016,“You want a description of hell?' OxyContin's 12-hour problem,”*Los Angeles Times*, May 5, 2016.
Samp, Cooper, 2018,“The Historical Timeline of Opioids,”*Coalition Recovery*,（2020年10月8日取得，https://coalitionrecovery.com/timeline-of-opioids/）.
U.S. Department of Justice, 2019, Review of the Drug Enforcement Administration's Regulatory and Enforcement Efforts to Control the Diversion of Opioids, s.l.: U.S. Department of Justice.
Van Zee, Art, 2009,“The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy,”*American Journal of Public Health*, 99(2): 221-227.
Woodcock, Janet, 2009,“A Difficult Balance ― Pain Management, Drug Safety, and the FDA,”*New England Journal of Medicine,* 361: 2105-2107.
斎藤彰，2019,「鎮痛薬オピオイド危機に見るアメリカ社会の病理と深層」，Wedge Infinity,（2020年3月8日取得，https://wedge.ismedia.jp/articles/-/17426）.
田中美穂・児玉聡，2018,「米国のオピオイド禍と日本への教訓」，SYNODOS,（2020年9月24日取得，https://synodos.jp/international/21894）.
薬害オンブズパースン会議，2009,「米国FDAは長時間作用型オピオイド全体にREMSの作成を指示」,（2020年9月23日取得，http://www.yakugai.gr.jp/attention/attention.php?id=243）.

（令和2年11月6日受理、令和3年1月7日採択）