

実態把握に関する研究班でも、エイズはウイルス感染症である可能性が高いことを前提として議論が行われており、同年7月18日の右研究班の第2回会合では、同課長から、エイズ対策として、加熱血液製剤を国内における臨床試験等の手続きを省略して緊急輸入してもよい旨の提案がなされた形跡がある。さらに同年8月末頃には、右研究班における検討ではエイズと断定できないとされていた帝京大の症例がCDCのスピラ博士によってエイズと断定され、国内においても既にエイズに罹患した血友病患者が出ていたことが判明したのである。当時、厳格な科学的見地からはエイズの病因が確定しておらず、エイズウイルスも未だ同定されていない段階ではあつたけれども、米国政府機関等の調査研究の結果とこれに基づく諸々の知見に照らすと、この血友病患者のエイズに関する限り、血液又は血液製剤を介して伝播されるウイルスによるものと見るのが科学者の常識的見解になりつつあつたというべきである。」

上記内容、および厚生省では1960年代以降、国内外の副作用情報・規制情報の収集も行っていたことを考慮すると、厚生省は遅くとも1983（H58）年8月頃までには、エイズの重篤性、およびクリスマシンによるエイズ感染の危険性を認識することは可能であつたと考えられる。

#### ii) 厚生省の対応

エイズの重篤性、およびクリスマシンによるエイズ感染の危険性を認識可能であつたと考えられる1983（S58）年8月以降も、厚生省はミドリ十字に対し、クリスマシンの製造・販売の中止と市場からの速やかな回収を命じなかつた。

#### iii) 小考

## (5) 業務行政と製薬企業との関係について

### 1) 厚生省と製薬企業との人的関係

#### i) 厚生省出身者のミドリ十字への再就職状況

本研究班では、田邊三菱製薬に対し、厚生省退職後にミドリ十字に再就職した人数に関し問合せを行った。同社における人事資料の保存期限を過ぎており、一般職員としての再就職状況については不明であったが、1964(S39)年以降、役職者としては計4名が、厚生省の退職後にミドリ十字に再就職していたことが明らかになった。

図表 3-67 厚生省出身者のミドリ十字への再就職状況に関する田邊三菱製薬の回答

弊社人事部に資料の確認を致しましたが、当時の人事資料の保存期限は過ぎており、数度の合併を行った際に廃棄したことから、一般職員に関する資料は現存しておりません。従いまして、調査の結果、判明したものにつき下記に記載いたします。

氏名	入社年	入社時役職名
小玉 知己	1964(S39)年	静岡プラント長
今村 泰一	1978(S53)年	東京役員室参与
松下 廉蔵	1978(S53)年	取締役副社長
富安 一夫	1984(S59)年 <sup>※</sup>	開発第1部長 <sup>※</sup>

※ 富安 一夫の入社年、入社時役職名については1984(S59)年の名簿がなく推測です。

なお、同内容について厚生労働省にも照会したが、資料の保管期限（5年）を過ぎており、それ以前のことはわからない、との回答であった。

#### ii) 小考

## (6) 検証3のまとめ（未定稿）

本検証では、現行の審査制度・市販後安全対策制度を基本的な枠組みとして、問題点を抽出し、議論してきた。たが薬害が繰り返される現状からは、その枠組みからやや離れた革新的で大胆な政策提言もなされるべきである。

ここでは、まず薬害肝炎そのものの検証のまとめと現在の薬務行政の現状を記述する。特定の課題についてはその将来のあるべき姿を含めて、次章の提言で述べる。

### 1) 製造承認の際の審査内容について

1964（S39）年の承認申請の際の、当時の承認条件が妥当なものであったかどうかは、科学的推論の当時の現状と、日米比較の観点から、なお研究中である。なお、審査に用いられた臨床研究資料は、その承認条件を満たしていたかについては、おおむね満たしているとは言えるものの、現在の水準で見ると、研究デザイン、臨床資料、症例の経過観察などが十分記載されていなかった。現在、同時期の他の申請資料の質について調査中。

#### i) 有効性審査

##### 現在の状況

以下を含むいくつかの施策により有効性に関する質の高いエビデンスが要求されるようになってきている。

- ・ 1967（S42）「医薬品の製造承認時の基本方針」による「精密かつ客観的な臨床試験資料」の要求。
- ・ 1996（H8）の改正薬事法にもとづく「医薬品の臨床試験の実施基準」（GCP）による倫理的・科学的質の保証。
- ・ 2004年（H16）年の医薬品医療機器総合機構（PMDA）の設立など一定の審査体制の強化がなされた。

##### 対策案

- ・ ドラッグラグが社会的な関心をよび、審査期間の短縮が求められている。だが、審査の質を落とさないための質の高い審査スタッフの増員が必要。

さらには承認審査時には、企業の行う、市販後のリスクマネジメント計画も併せて審査する。

#### ii) 安全性審査

同じく安全性審査に関して、当時の承認の条件は明示されてはいなかったが、当時の薬事法（ ）の基本精神からいっても、十分な審査をすべきものであった。

承認の際に用いられた安全性に関する情報の記載は、現在の水準から見ると不十分であった。また審査において安全性を系統的に評価する手法もできていなかった。

特に、売血による血漿由来の血液製剤に対する感染の危険性に対する認識、情報収集監

督体制が不十分であった。

### 現在の状況

- ・ 生物由来製剤に限らず、医薬品一般において承認時の症例数は限られたものであり、頻度の小さい副作用を見つけるには十分でない。また小児や高齢者が含まれないなどの問題がある。したがって市販後研究（調査）の重要性が認識され、施策がとられた。1980年からの再審査制度、2001年からの市販直後調査が主である。後者では市販後の初期段階で安全性を評価するよう努力されている。しかし、一旦承認されると企業は最優先で情報収集に努力しているとは必ずしも言えない。また行政も画一的に企業が行う、使用成績調査や特定使用成績調査で安全対策が十分であると考えている。
- ・ 生物由来製剤に対して下記の基準が制定され、ウイルスに対する混入の防止と感染防止・情報収集制度ができています。実効性について議論する必要があります。
  - (1) 生物由来原料基準 (2002(H14)改正・通知)
  - (2) 血漿分画製剤のウイルス安全対策について (2003(H15)) (関係課長通知)
- ・ 感染症については以下の報告制度が構築されている。
  - (1) 副作用・感染症報告制度 (1996(H8)薬事法改正)  
製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣への報告を義務付け
  - (2) 感染症定期報告制度 (2002(H14)薬事法改正)  
製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的（半年ごと）に厚生労働大臣に報告することを義務付け

### 対策案

2.再評価制度などを含む市販後対策全般に記す。

#### iii) 名称変更に伴う承認申請

1976 (S51) 年に名称変更に伴う承認申請をした際には、1964 (S39) 年に比べ承認申請に必要な書類は増えていたが、追加書類は提出されないで承認された。

- ・ 1964 (S39) 年当時不十分だった臨床試験資料の追加提出がなされていない。
- ・ 名称変更時の審査はごく簡単であり、内容面の実質的な審査がなされなかった。
- ・ 名称変更の機会を捉え、当初承認時と承認に必要な要件が変わっている場合には、新たに必要となった資料・情報等を提出させ、効能等の適切性を審査することもできた。
- ・ 名称変更のシステムを利用し、再評価をくぐり抜けることも可能であった。

### 現在の状況

- ・ 1979 (昭和 54) 年の薬事法改正により再審査制度が新設され、医薬品の製造承認から

6年ないし4年後に新たな資料・情報等を提出させ再審査を行っている。

#### 対策案

2.再評価制度などを含む市販後対策全般に記す。

#### iv) 不活化処理方法の変更

1985 (S60) 年の不活化処理方法の変更時に、企業が一部変更承認申請を提出せず、厚生省が処理方法変更の事実を認識していなかった。

#### 現在の状況

- ・ 2002年 (H14) の薬事法改正により、不活化処理の方法等の品質に影響を与える事項は承認書に記載する義務があり、その変更も一部変更承認申請事項となっており、違反すれば罰則が適用される。
- ・ 定期的な実地又は書面の GMP 調査を実施するようになり、製造管理・品質管理の対策を強化している。

#### 対策案

- ・ GMP 調査の頻度と質の向上が必要。その為に調査に要する人の増員などを考慮する必要があるが、調査の質を改良し、頻度を増やす必要がある。
- ・ 企業に規制を遵守することを徹底する。
- ・ 罰則の強化

#### v) 加熱製剤の承認

1987 (S62) 年の加熱製剤の承認は、7例の臨床試験、10日間の審査期間で承認された。青森の集団感染事件後の緊急時であったとはいえ、不十分なデータを補う為に必要な追加調査が承認条件に加えられていなかった。

#### 対策案

- ・ 現在は、市販後に調査や研究を行うことを条件に承認する「条件付承認」があり、希少疾患用医薬品を除いて約20%がこうなっている。
- ・ 緊急時等承認が急がれた場合にもその仕組みを活用することがありえるが、可及的速やかに承認条件を実施し、提出することを厳格化する必要がある。

遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法が構築されていなかった。

## 2) 再評価などを含む市販後対策全般について

### i) 第一次再評価の対象とされなかったのはなぜか？

名称変更の承認が、新規承認として扱われていた。そのため、内容的には 1964 (S39) 年に承認された製品であったにもかかわらず、第一次再評価 (1967 (S42) 年以前に承認された医薬品を対象とするもの) の対象とされなかった。名称変更の承認が、新規承認として扱われていた。そのため、内容的には 1964 (S39) 年に承認された製品であったにもかかわらず、第一次再評価 (1967 (S42) 年以前に承認された医薬品を対象とするもの) の対象とされなかった。名称変更の承認が、新規承認として扱われていた。そのため、内容的には 1964 (S39) 年に承認された製品であったにもかかわらず、第一次再評価 (1967 (S42) 年以前に承認された医薬品を対象とするもの) の対象とされなかった。

### 対策案

- ・ 名称変更のようなごく簡単な変更の承認審査と、通常の承認審査をすぐに峻別できるよう管理する。

(元の承認日をデータベース (DB) で追跡できる管理が必要となる。)

→ ●●年以降、DB による管理体制となっている。

ただし、この実施状況は検証が必要。

### ii) 再評価実施の決定 (1985(S60)年) から、評価結果公示 (1998(H10)年) までに多大な時間がかかったのはなぜか？

その結果、後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性が否定され適応が先天性疾患に限定されることなく、放置されることとなった。再評価には一定の時間を要し、その間の有害事象や副作用情報の出現に対し、それを迅速に反映するシステムにではなく、承認内容の変更などに対応できるものではない。<文追加>

### 対策案

- ・ 「●●年以内に終わらせる」という規定を作る
- ・ 評価結果内示後の企業の反証期間に期限を設ける

再評価制度とは別に、副作用・感染症報告、文献報告等を起点として、効能等の承認内容の変更、必要な試験の実施を企業に指示できる法的権限を設定する。

### iii) 遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法は存在していたか？

遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法は構築されていなかった。

## 現在の状況

- ・ 副作用・感染症報告制度（1996(H8)薬事法改正）が導入されている。
- ・ 製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣へ報告することが義務化されている。
- ・ 感染症定期報告制度（2002（H14）薬事法改正）が導入されている。
- ・ 製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的（半年ごと）に厚生労働大臣に報告することを義務付け
- ・ 1990年代以降、世界的にはシグナル検出(データマイニング)のための手法が開発され実施されている、日本でも2004年から海外調査を含め研究とシステム開発が行われているが、完全実施には至っていない。

## 対策案

- ・ ウイルス等の感染症の他、薬剤の遅発性の副作用のシグナル検出のためには、投薬情報と疾病発生情報の双方を含むデータベースの整備が必要である。

市販後の安全性監視にはICH E2E やリスクマネジメントの概念を組み入れることにより、危惧される安全性に焦点を当てた、市販後の安全性監視計画を実施する必要がある。

(シグナル検出については「情報収集分析伝達体制について」において述べる。)

### iv) 市販後対策全般について

## 現在の状況

- ・ 再評価作業は持続しているが遅延しており、十分に運用されていない。定期的再評価制度は、やや機械的で形式的であり、シグナルに基づく薬剤疫学的対応というシステムになっていない。臨時の再評価制度では、例えば漢方製剤は1991年に8処方再評価指定されたにも関わらず、5処方については結果が公表されておらず遅れている。
- ・ 1997年に、厚生労働省の検討会で再評価制度のあり方が議論されたが、途中で中断したままになっている。
- ・ 従来薬害事件をみると承認された段階では想定されなかった意外な領域から大きな事件が起きていることもある。
- ・ 再審査制度は、日本の誇る制度であるが、2005年に通知が出たICH-E2E「医薬品安全性監視の計画」などとの調和がとれていない。総花的に漫然と、探索的な使用成績調査が実施されることが多い。

## 対策案

- ・ 医薬品の社会的な必要性、要求される安全性、有効性の水準は時代とともに変化するものである。薬剤は市販当初と比べ、時間の経過とともに通常、リスク・ベネフィットバランスが変化（悪化）することが多く、それに正しく対応した再評価制度が機能すべきである。

- ・ 活用されていない再評価制度自体のあり方を、リスク・ベネフィット評価の観点からの検討を急ぐべきである。一方で、遅れており必要な医薬品の再評価を早急に実施すべきである。市販後の対策として再審査制度を含めた改良が必要である。
- ・ 欧州のファーマコビジランス制度である Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (Volume 9A)の Part I Section 8 には、Risk-Benefit 評価が日常的に義務付けられている。わが国における「臨時の再評価制度」には、まさに緊急の問題が発生した場合とあるが、市販後に特にリスクに対する緊急の問題が発生した場合には、場合によっては企業に研究を果たすなどの制度を中心とすべきである。
- ・ ICH-E2E がすでにわが国でも実施されているのであることから、その趣旨に沿って、安全性検討事項の結果にもとづき特別な懸念があれば医薬品安全性監視計画を作成する。
- ・ 再審査の出発点である再審査基本計画書には、製造販売承認取得者は、副作用その他の使用の成績等に関する調査を実施することが薬事法施行規則で定められているが、この部分を ICH E2E における安全性監視計画そのものに置き換える。すなわち市販後の制度を ICH E2E の基本精神にもとづき組み替え、目的に応じた研究を行うように変更する
- ・ さらにはリスクを最小化する施策も再審査基本計画書へも盛り込むことが必要で、安全性監視計画とリスクを最小化する施策の両輪が機能するリスクマネジメントの概念を制度の中へ取り込む。

さらに総合的な将来の提言については後記する。

### 3) 情報収集分析伝達体制について

医薬品のコミュニケーションは、行政、製薬企業、医療現場（医師/薬剤師などの医療従事者・学会など）、マスメディア、患者/国民、の 5 者からなりたつ。行政は重要な player の一つである。ここでは、「行政へ」の副作用情報伝達について述べる。他は後記する。

#### i) 日本での副作用情報の自発報告制度はどのような経緯を経てきたか？

日本での副作用情報の自発報告制度は 1967（昭和 42）年に始まったが、当初は報告数が少数に留まった。副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業への副作用報告の要求のみ。

#### 現状

- ・ 自発報告制度により年間約 3 万件の副作用情報が厚労省に直接もしくは企業を通して



報告されておりほぼ世界レベルに達している。また企業を通して海外の自発報告も報告されている。ただし、全ての報告をレビューするだけの体制はできていない。

- 日本には約 26 万件の副作用報告データが蓄積されている。だがそこからシグナルを検出しその後の対策に活用するシステムができていない。
- WHO 医薬品モニタリング協力センターである Uppsala Monitoring Center (UMC) の Vigibase には、米国 FDA を含み世界中から約 400 万件の副作用報告が蓄積されオンラインで使用可能であるが日本ではあまり利用されていない。
- また、日本から UMC への報告は定期的に行われておらず、UMC への報告数は国内の医療機関からの直接報告のみに限定していることから副作用情報の 20% に留まる。すなわち日本は UMC の利用と貢献の双方において低水準にある。
- データマイニング等のシグナル検出手法とシステムの開発が、UMC、米国 FDA、EMA などで行われてきたが、我が国のシステムの開発は遅い。さらに FDA では Sentinel Initiative として 5 年後には 1 億人のデータベースを用いて、前向きに安全性シグナルを検出努力を行っている。

#### 対策案

- 医薬品の領域毎の特性に合わせた専門的な情報の評価体制整備とスタッフの増強。
- データマイニングのいずれかの手法をモデルとしてシグナル検出を早急に始めるべき。その実施のための人員の確保と教育が必要。なお機械的に検出されたシグナルをフィルタリングしレビューし実際の施策を行うのは人であり、その品質管理も必要である。
- 一方、シグナル検出手法は、有害事象の発生者数を分子とすると、医薬品使用者の分母のデータがないという欠点をもつ。2011 年を目指し、レセプトデータに基づくナショナルデータベースの構築が公表されている。医薬品使用状況と疾病発生情報との双方のデータを含むものであり、これを用いた解析はこの欠点がないものである。このナショナルデータベースは「医療費適正化計画」を目的として作成されるものであるが、2008 年 2 月の「医療サービスの質向上等のためのレセプト情報の活用に関する検討会」報告書(2008.2.7)で医療サービスにつながる目的にも使うことが述べられている。診断名の妥当性などに問題があるもののシグナル検出には期待される。しかしシグナルを精度高く検出するための粒度(*granularity*)を考慮したシステム設計と、具体的な研究を進展させるための研究者の使用を可能ならしめる制度が望まれる。
- なお電子レセプトデータベースの活用だけでは、利用範囲は不十分であろう。一般データベースや診療記録データベースとのリンクが可能となった際に、市販後安全性監視計画の一助になるものである。今後データベース間をリンクする技術、研究目的によっては一定の審査の元、企業・学会も利用できるような方策が望まれる。
- 上記の人によるレビューと、シグナル検出は、車の両輪のようなものであり、その生産性を考慮しながら進めることが必要である。
- 日本国内データだけでなく、UMC の Vigibase の具体的な副作用報告の利用、またデー

タマイニングを活用すべきである。日本からの全副作用報告を遅延なく UMC に送るべきである。

- ・ 現状の全例調査を含む使用成績調査を中心とした調査では、たとえば一般人口にも生じる心筋梗塞や癌、糖尿病といったような疾患が薬剤による副作用であることを検証することは不可能であり、そのためには薬剤疫学的手法を用いて対照群をおいた研究が時には必要である。承認審査や市販後に問題となった際には企業に対して、十分な理論構築を行った上で、具体的な研究の実施の指示を行うようにすべきである。
- ・ ファーマコゲノミクスには、安全性と有効性の双方に対して過大な期待がなされがちである。基本的には、分析的妥当性だけでなく、臨床的妥当性と臨床的有用性が検証されるべきである。だが、「安全性第一」の考えに立てばそのエビデンスはまだ確定的ではなくとも、実施にむけてのファーマコゲノミクス検査は早期に承認されるべきである。ファーマコゲノミクスの価値を生かすような診療報酬のあり方が検討されるべきである。
- ・ 医療機関からの副作用等報告について、報告方法の IT 化の推進、報告者の負担軽減、報告者へのインセンティブの付与等により、その活性化を図るべきである。
- ・ 患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組みを検討する必要がある。分析・評価に必要な診療情報が得られていない場合も想定されることから、くすり相談を拡充するなどとも考慮する。その際は併せて、当該情報の分析評価に必要なより詳細な診療情報の入手方法についても検討するべき。

ii) FDA による承認取消しがなされた 1977 (S52) 年当時の厚生省による国内での副作用情報の収集体制はどのようなものであったか？

当時は、厚生省による国内での副作用情報の収集体制が十分に整っていなかった。

- ・ 副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業への副作用報告の要求。
- ・ 学術誌等での厚生省による情報収集 (現在調査中)
- ・ JAPIC からの定期的な安全性情報の収集 (現在調査中)

### 現状

- ・ 学術誌等での厚生省による情報収集や JAPIC からの定期的な安全性情報の収集については、現在調査中。

### 対策

- ・ 研究的な業務もできる人材と環境を整えるべき。

### iii) 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制はどのようなものであったか？

- ・ 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制が整っていなかった。
- ・ WHO からの情報入手経路と担当部署は存在したが、FDA の承認取消し情報は認識されていなかった。
- ・ FDA の諸施策情報の収集は、“必要に応じ行われていた”に過ぎず、恒常的な収集はされていなかった。
- ・ 情報入手の可能性はあったが、情報を確実に入手できる制度・体制にはなかった
- ・ 1973 年に安全課が独立しスタッフ数が 13 名から 20 名に増加したが、多くは再審査・再評価業務に従事しており、海外情報収集に従事するスタッフ数はなお不十分であった。）
- ・ 収集された情報も、システムティックに分析されていない。
- ・ (分析体制、活用の仕組みが構築されていない？要確認)

### 現状

- ・ 現在は、FDA や欧州医薬品庁との覚書により、これらと直接、安全性の措置情報を確実に交換できる体制としている。
- ・ 一方、FDA その他での措置報告、外国副作用報告が報告される制度となっているが、PMDA の人的なリソース不足もあり、外国の症例報告データ情報を、副作用の分析に十分に活用できていない

### 対策案

- ・ PMDA 等における人材の量と質を向上し、外国の副作用報告等の利用と日本からの情報提供 (Vigibase への情報の提供等) の両面を強化する必要がある。
- ・ 外国規制当局や WHO における国際的な副作用情報の有効活用のための報告システムの改善について検討すべき。
- ・ 現在、全体の約 20%の医療機関からの直接報告のみしか WHO 国際医薬品モニタリング協力センターの Uppsala Monitoring Centre (UMC)へ提供していないが、約 80%を占める企業報告も提供することが必要である。
- ・ 行政の外国規制当局との連携について、米国 FDA や欧州医薬品庁(EMEA)に駐在職員を派遣等するなど、リアルタイムでより詳細な情報収集や意見交換が可能な体制を整えるべき。
  
- ・ これまで起きた薬害は、最新知見が不足して起きたというより、既に企業や行政が把握していたリスク情報の伝達が十分に行われてこなかった、あるいはリスク情報の不当な軽視により、適切な対応・対策がとられていなかったことによって発生していると考えられる。入手していた情報の評価を誤り、規制するという意思決定を行わなかった点に

本質的な問題がある。

- ・ 医薬品の分野ごとの特性に合わせ、審査時と市販後の安全性情報を一貫して評価できる体制を構築すべき。

## **(7) 今後の薬事行政への提言**

(以下の提言を検討中)

提言 1 : 品質、安全性、有効性の順での記載による「安全第一」の思想と施策の普及

提言 2 : 害に関する用語の標準化と報告先の一元化

提言 3 : 評価手法の見直しと薬事行政における安全性体制の強化 : ICH-E2E との調和

提言 4 : 安全性対策におけるアジアを含めた国際活動の強化

提言 5 : 適応外使用と未承認薬への対策

提言 6 : 医薬品情報の円滑な伝達・提供

提言 7 : 情報の適正な流れを確保するために、行政が果たすべき役割

提言 8 : 情報保障義務

提言 9 : 薬剤疫学教育

提言 10 : 医薬品数と広義の薬事行政に関する問題