



平成21年2月27日

薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政
のあり方検討会
座長 様

検討会委員 大平勝美

薬害 HIV 感染被害者当事者と発生当初からの 25 年の活動

検討会もいよいよ取りまとめの段階に入る時期となった。

私は薬害 HIV 感染被害当事者の立場で当該検討会に参加させていただいている。私は、薬害 HIV 感染被害者が中心となって自らの救済と恒久対策・再発防止をとおして社会に寄与することを目的として設立したはばたき福祉事業団の理事長を務めるとともに、1983 年から血友病 HIV 感染被害の真相と医療体制作り及び救済に奔走し、現在も東京 HIV 訴訟原告団副代表として和解に係る協議や国との交渉をもとに薬害エイズ事件の原因となる血液・医療・薬事・公衆衛生・福祉を一体の視点から変革を訴え実践もしてきた。薬害エイズ時間発生から 25 年以上が経ち、その 25 年以上を HIV 治療・血友病治療・HCV 治療を日々行いつつ、HIV/AIDS に対する偏見・差別解消への取り組みに力を入れている。

参加と期待

この活動を通し、この度の検討会参加は、私にとって、日本国首相の決断という特例の扱いで解決が実現した当該事件の被害救済に係る事件検証に同じ血液事業の抜本改革の糸口も見出したいこと。

そして、検討会のもう一つの目的である完璧な薬害再発防止を念頭にした日本の医薬品行政の安全を確保し続ける設計図を描くための検討会であると確認して参加している。

薬害 HIV 感染被害者の実感として設計図をもとに果実とその果実からどう花開いて安心できるものになるのか非常に関心がある。しかし、このところ不安がやや持ち上がってきた。検討会で当初言われていた大きな変革が、何かスケールの小さなものになってきたように感じる。

検証については、過去の薬事にとどまらない広範なところ、詳細な個所まで照射されて、特に 1949 年に生まれてからずっと輸血医療を当事者として体験してきたことがかなり重ね合わせることができた。一方、検討会での検証によって今後の医薬品行政で改善すべき点、足りない点、再考すべきあり方などを目指して提言とりまとめに向けられていると考えられますが、私はこの先 5 年、10 年の短期的構築ではなく、これまでの薬害事件や医療問題の反省を新しい医

薬行政として恒久的に命と健康を国が責任を持って遂行していく、それこそ抜本的なものを具体化させるべきである。

このところ、独立行政法人化として厚生労働省の外に置く形が増えている。医療においても国立病院の独立行政法人国立病院機構化により被害救済など裁判上の国の責務も 2 重構造に毎年悩まされている。さらにナショナルセンターの独立行政法人化で、薬害 HIV 訴訟の医療の恒久対策の象徴であるエイズ治療・研究開発センターに対する国の関与について、「関与」自体でもめているところである。突然降ってわいたような形で救済部門も含め本省の外につくられることになった医薬品医療機器総合機構においては、その設置は理解できないものであった。製薬会社との機構内部における付き合い方は、日本人の文化・性格から合理的・冷静な整理を維持し続けられるかは、私は否定的である。

新たに活気ある、人中心のストーリーと設計図を

日本の社会・文化を基盤にしたものを追及していくべきと考える。医療においては特に、いかに人を中心とした考えをもった恒久的なものの実現化をすべきである。はばたき福祉事業団、東京 HIV 訴訟原告団はもともと国の責任のもとに患者等当事者も参加して医療福祉の将来を作り続けるものとして、医薬食品庁なるものの設置を描いている。

なにか公務員の枠制限、公務員の在り方など社会の風は冷たいが、国民の命・健康をだれが責任を持って守り育むかは、薬害被害の体験から国の本気さ・責任感が何より重要と考える。この度の抜本的な改革を持って、医薬品庁なるものを設置するに、例えばこのような問題が障壁であるとしたら、公務員枠・公務員の働く新たな在り方・財務問題を特段の対応策を準備しなければならない。また、将来に向けて盤石な態勢作りには財政の投入は必須なことである。

そのためのストーリー展開がこの検討会で描かれていなければと見え、ぜひ、早くそして安定感のあるストーリー展開とモデル像を実現すべき検討会総意となることを呼び掛けたい。

平成 21 年 2 月 27 日

坂田委員提出資料

事務局（注）

第 9 回委員会（資料 2）「委員会の提言とりまとめに向けた議論のための資料」への加筆修正の形で意見の提出をいただきました。印刷の都合上、事務局において、委員の趣旨を損なわない範囲で、下記のとおりの加工を行っています。

1. 坂田委員から送付された文書は、加筆修正部分と思われる箇所が赤字で記載されていましたが、本資料では、赤字で記載されていた部分を、下線を付けることで表示しています。
2. 坂田委員から送付された文書は、加筆修正の理由、あるいは原文へのコメントと思われる箇所が、青字で記載されていましたが、本資料では、青字で記載されていた部分を、明朝体・斜字体で表示しています。

目次（構成）

1 薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

(1) フィブリノゲン製剤に関する主な事件等に対応した整理

- ① 1964年の承認取得
- ② 1976年の名称変更に伴う承認申請
- ③ 1977年のFDAによる承認取消
- ④ 1965, 85年の不活化処理方法の変更
- ⑤ 1987年の青森集団感染
- ⑥ 1987年の加熱製剤の承認取得
- ⑦ 1993年の原料血漿を献血由来に変更
- ⑧ 1998年の再評価決定公示まで時間を要したこと
- ⑨ 2002年に製薬企業から提出された資料の取扱い

(2) 第Ⅸ因子製剤に関する主な事件等に対応した整理

- ① 1972年の製造・輸入承認取得
- ② 1976年の製造承認（クリスマスシ）
- ③ 1985年のエイズ患者第一号発見、第Ⅸ因子製剤加熱製剤承認及び第Ⅸ因子製剤の加熱製剤の承認

(3) フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子製剤を通じた事実関係に基づく整理

- ① 添付文書による情報提供
- ② 情報収集と分析・評価
- ③ 医療現場の問題
- ④ 知見の収集と伝達

2 これまでの主な制度改正等の経過

- (1) 製造販売
- (2) 市販後安全対策
- (3) 情報収集等

3 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し

- (1) 基本精神
- (2) 治験
- (3) 承認審査

- ① 安全性、有効性の評価
- ② 添付文書
 - ア 添付文書のあり方
 - イ 効能効果（適応症）の設定

③審査手続、審議の中立性・透明性等

(4) 再評価

(5) 市販後安全対策

①情報収集体制の強化

②得られた情報の評価

ア 評価手法の見直しと体制の強化

イ 電子レセプト等のデータベースの活用

③情報の円滑な提供

④副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方

(6) 適正広告等による医薬品等の適正使用

(7) GLP、GCP、GMP、GQP、GVP調査等

(8) 医療機関での医薬品等の取扱い実態把握

(9) 個人輸入医薬品等の実態把握

(10) 薬害教育・医薬品評価教育の充実

(11) 企業における安全対策

(12) 医療機関における安全対策

①医療機関の取組の強化

②医療機関での措置のチェック体制の構築

(13) 専門的な知見を有効に活用するための方策

①学会に期待される取組

②知見の適切な集積

4 医薬品行政を担う組織のあり方

5 救済

6 総括

1 薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

(1) フィブリノゲン製剤に関する主な事件等に対応した整理

①1964（昭和39）年の承認取得

○1962（昭和37）年の承認申請の際の臨床試験の資料は、症例数も数合わせで、試験計画、症例の経過観察などが十分記載されていない杜撰なものであった。

→当時の他の承認申請の添付資料の状況は、調べて報告すると委員会で答弁があったと思う。その結果も文章に反映させてほしい。

○承認の際に用いられた安全性に関する情報の記載は、売血による血漿由来の血液製剤に対するウイルス感染の危険性が言及されていない不十分なものだった。

【→3（2）承認審査】

②1976（昭和51）年の名称変更に伴う承認申請

○1976（昭和51）年に名称変更に伴う承認申請を行った際には、承認時（1964（昭和39）年）に比べ承認申請に必要な資料に関する規制が強化されていたが、特段の書類無しに承認された。

→サリドマイド事件という大きな薬害事件を経験したすぐ後であった当時、ウイルス感染の危険性が想定される本製剤の名称変更に伴う承認申請に必要とされていた資料が一切添付されずに承認されたことは異常といえるのではないのでしょうか。同様の事例は他の医薬品でもあったのでしょうか。また、当時、資料を省略できるような規定があったのでしょうか。

○名称変更に伴う承認申請があったことで、再評価を受けないという事態が生じた。

→上記2点について、当時の担当者のヒアリングが欠かせないと思います。

【→3（2）承認審査、（3）再評価】

③1977（昭和52）年のFDAによる承認取消

○1977（昭和52）年にFDAによる承認取消がなされた当時、厚生省における副作用情報の収集体制は十分でなく、特に、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。

→FDAが承認を取り消した翌月の1978年1月には、ミドリ十字が情報を入手しており、さらに翌年9月には国立予防衛生研究所の安田氏が自著に取消の情報を掲載していることから当時の厚生省が全く情報を把握していなかったはずはないと思います。ス

モン事件の真っ最中、医薬品の安全性に敏感であるべき組織の中で、この重大情報が過小評価されたことは、情報収集が十分ではないというよりも職員と組織の意識の問題であり、当時の職員や安田氏のヒアリングをぜひ行いたいと思います。

【→3（4）①情報収集体制の強化】

④1965, 85年の不活化処理方法の変更

○ウイルス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、厚生省は処理方法変更の事実を認識できなかった。

→GMP査察等の立入調査を行っていたにも関わらず、気づかないということは、昨年問題となった農水省の汚染米といえるのではないのでしょうか。また、承認を受けずに変更したことは、薬事法違反としての処分の対象ではないのでしょうか。（現在の薬事法では、三年以下の懲役もしくは三百万円以下の罰金）処分の有無やその理由について、厚労省の担当者のヒアリングが欠かせないと思います。

【→3（2）承認審査、（5）②GMP調査等】

⑤1987年の青森集団感染

○青森県三沢市の産婦人科での8名にも及ぶC型肝炎患者の発生において、医師からの報告を受けた後の厚労省の対応は、原因究明というよりも事実確認をただ企業に求めるだけであり、重大な感染症の多発という健康危機管理の面から見て、大変お粗末なものであるといえ、さらに企業と問題が明らかにならないよう密室での協議が行われるなど、過去の薬害事件が全く教訓とされていないことが明らかである。

→適切な対応がこの時点で行われていれば、被害の拡大をかなり防止することができたはずであり、この当時の厚労省・企業の関係者のヒアリングは絶対欠かせないといえます。

⑥1987（昭和62）年の加熱剤の承認

○1987（昭和62）年の加熱剤の承認は、青森の集団感染をきっかけに緊急避難的に迅速な事務処理が行われたものとはいえ、7例の臨床試験の経過観察はわずか1週間程度と短く、肝炎発症の安全確認としては極めて不十分であると思います。このように無理なデータを基にした承認申請をわずか10日間の審査期間で厚生省は承認しており、その不十分なデータを補うとともに肝炎等の発症についての安全確認等のための追加調査が承認条件に加えられていなか

ったことが被害の拡大に繋がった。

→本製剤の申請時、現在のGMP適合性調査に該当するような立入調査を実施したのか。実施したとすればその概要を立入者からヒアリングしたい。

→加熱条件の設定は、バリデートされたか。また、指標としたウイルスは妥当なものだったのか。教えて欲しいと思います。

→加熱品移行に伴い非加熱品の回収が行われたと思いますが、その実態（完了時期、回収数量及び処理方法）

→治験薬として無償で医療機関に提供された加熱製剤について、厚生省職員のメモ（別添資料）では、全例報告を求めるとの記載がありますが、全例報告のデータが存在するのか。メモ記載者からヒアリングしたい。

→薬害エイズの加熱製剤の導入の遅れが多く、被害者を生み出したことから、フィブリノゲン製剤についても加熱等の不活化処理方法検討や国内外の売血から国内献血への原料血漿の変更等をもっと早くすべきではなかったでしょうか。

【→3（2）承認審査】

⑦1993年の原料血漿を献血由来に変更

○1964（昭和39）年の「献血の推進について」という閣議決定でスタートした献血事業では、1974（昭和49）年に輸血用血液製剤の原料が全て献血で確保されました。しかし、その翌年に開催された血液問題調査会の意見具申「血液製剤の全てを献血で確保すべき」にも関わらずフィブリノゲンを始めとする血液製剤の原料としては、国内外の売血（ミドリ十字と日本製薬の国内の売血所は1990（平成2）年まで存続）が活用され、結果としてエイズや今回の肝炎の原因となるなど、血液事業の遅れが大きな遠因といえる。

⑧1998年の再評価決定公示まで時間を要したこと

○1964（昭和39）年の当初の承認は、1976年の名称変更により再評価の対象から外れ、さらに1985（昭和60）年の再評価実施の決定以後も1998（平成10）年の再評価決定公示までに34年が経過しており、その間、薬事法に規定された再評価という医薬品の安全性と有効性に関わる大切な制度が機能せず、多くの被害者を生み出してしまった。

→名称変更に伴う再評価すり抜けは、言うに及ばず適用の制限に対する産科学会等の抵抗により、方針が後退してしまったことが、再評価決定までに長い時間を要することに繋がっており、組織としての方針決定のスピード化と企業や各種団体に左右されないような組織の中立化が欠かせないと思います。

【→3（3）再評価】

⑨2002年に製薬企業から提出された資料の取扱い

○2002（平成14）年に、フィブリノゲン製剤の投与によるC型肝炎ウイルス感染に関して実施した調査の過程で製薬企業から提出された418名の資料が職員の手により厚生労働省の地下倉庫に放置され、以後2007（平成19）年10月までその資料の存在さえ忘れられ、その間患者の特定・告知に向けた配慮が一切されなかった。このことは、厚生労働省並びに職員ひとり一人が、法制度上や行政の遂行上の責任の所在という問題以前に、患者の視点に立ち、肝炎で苦しんでいる人々に対し行うべきことは何かについて思いが致せていなかった結果であり、文書の取扱方法の刷新とともに意識改革が欠かせないと思われる。

○上記の調査の過程で製薬企業から提出されたフィブリノゲン製剤の納入先医療機関名等が記載された文書等に関して、2002（平成14）年12月に行政機関の保有する情報の公開に関する法律に基づく開示請求があり、利害関係者の意見や情報公開審査会での答申を踏まえ、その時点で保有していた一部の医療機関名だけでなく全ての納入先医療機関名を公表することが適当であると判断したが、情報公開の手續や再度製薬企業に全納入先医療機関名の提出を求めたこと等で時間を要し、公表は2年後の2004（平成16）年12月になった。

→当初の不開示決定の理由として、「公表によって医療機関も権利や利益を害する恐れがある」「今後の医薬安全対策を講じる時に協力を得られなくなる」が挙げられ、開示延期の際にも同様の理由を基に延期されている。このことは、厚生労働省の体質（国民よりも医療機関や医師等を向いた行政）を示すものであり、この体質改善が欠かせないと思います。また、開示までの2年の間にも医療機関のカルテが廃棄されている場合が考えられ、被害者掘り起こしに影響しているのではないかと思います。

【→3（4）④副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方】

（2）第Ⅸ因子製剤に関する主な事件等に対応した整理

①1972年の製造・輸入承認取得

○日本製薬のPPSB—ニチヤクの製造承認とミドリ十字のコーナインの輸入承認が同じ4月に行われており、当初の適応症はニチヤク、コーナインともに当初の承認申請書に添付資料の効能・効果と

して「血液凝固第Ⅷ因子先天性欠乏症（血友病B）」となっていたものが、承認時には「血液凝固第Ⅷ因子欠乏症」となっており、この適応症拡大が本製剤によるC型肝炎拡大の原因になったと考えられる。また、同時にコーナインの承認申請に添付されていた「肝炎ウイルスの存在」に言及していた「使用上の注意等の案」が削除されたことも大きな要因に繋がったと思われる。この適応症拡大や同時承認等の行政指導は、行政の企業に対する配慮の表れといえる。

→この適応症拡大等の判断には、行政と企業の親密な関係を窺わせるものであり、担当者のヒアリングは欠かせないと思います。

②1976年の製造承認（クリスマスシ）

○ コーナイン輸入困難化に伴うミドリ十字の自社製造のために承認申請があったものであり、その原料としてはニチヤクと同様に国内外の売血しょうが使用されており、ウイルス感染の可能性が高いものではあったが、フィブリノゲンで導入されていたような不活化処理が一切導入されていなかった。

→コーナインも含め不活化処理の導入がなぜ見送られ、また国もなぜ導入を指導しなかったのかがわかりません。ヒアリングをお願いしたいと思います。

③1985年のエイズ患者第一号発見、第Ⅷ因子製剤加熱製剤承認及び第Ⅷ因子製剤の加熱製剤の承認

○ 当初承認72（76）年以降十年以上経過し、その間、81年頃からアメリカでエイズ感染者が血友病患者を含めて発生するなど極めて緊迫した中、第Ⅷ因子製剤も含めて加熱製剤導入（不活化処理）が遅れたことが、両製剤によるC型肝炎の発生に直結したことは確実であり、企業並びに厚生省の責任は薬害エイズ問題で明らかになっている。

→この承認後、非加熱製剤の回収は確実に行われたのか、その実態を教えてください。

(3) フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子製剤を通じた事実関係に基づく整理

①添付文書による情報提供

- 肝炎感染リスク情報の表示内容から、医療現場で感染リスクを十分に認識できなかった。
- 原材料に関し「健康人由来の血漿」とのみ表現され、国内外（外国名も記載）の売血由来であり、ウイルス感染症の可能性があり、不必要に使用しないなど十分注意が必要であるとの表示が無かった。
- 製造工程に関する記載が不十分だった。（処理方法、プールサイズ等）
- 添付文書等の安全性情報が医療現場で浸透しなかった。
- 企業内での情報収集と検討体制の確立が不十分であるとともに、副作用の過小評価や事実の隠蔽といった意識にも問題があった。

→この当時、又現在の添付文書の厚生労働省でのチェック体制はどうなっていたか教えてほしい。また、添付文書の内容等がどう違っているのかも教えてほしい。

【→3（2）②添付文書、（4）①情報収集体制の強化、
（6）医療機関における安全対策】

②情報収集と分析・評価

- 特にモニター報告制度しかなかった頃、国（規制当局）に報告される副作用情報が少数に留まっていた。また、情報を評価（薬剤疫学的な評価）するとともに、監視指導等に活かす体制もなかった。
- モニター制度は存在していたが、報告数も少なく、その報告数を増やすための国の積極的な取り組みがなかったのではないのでしょうか。過去の薬害事件と情報収集体制の変更経緯を教えてください。また、外国との比較データもいただきたい。
- 感染後、時間を経て発症、進行するウイルス性肝炎のような遅発性の有害事象に対する系統的な因果関係の究明、評価手法が構築されていなかった。

【→3（4）①情報収集体制の強化、②得られた情報の評価】

③医療現場の問題

- 日本肝臓学会などでは肝炎に対する認識と血液製剤に対する危険性の認識は次第に高まったが、産婦人科などフィブリノゲン製剤を実際に使用する外科系医師に対する新しい知見の伝達は十分ではなく、ウイルス感染と肝炎の推移に対する認識にズレがあった。
（肝炎感染のリスクや感染後の予後に関する最新の知見を、医療現場に伝える仕組みが不十分であった）

- 産科のDICにはフィブリノゲン製剤を使用する場合のように、一度標準的な治療法になった基準・治療法について、医療現場の認識を変えることが困難であった。（標準的治療法として教科書に記載されていた治療が広く行われていた。さらに、不必要と思われる予防的な投与もなされていた。）
 - 学会間、専門領域間で情報が共有されていなかった。
 - 医療現場での医薬品等の適用外使用などの実態を把握する体制がなかった。
 - 当時のメーカー等のプロパー（営業担当者）には、情報の提供より営業活動が主体であり、そのための様々な活動が医薬品等の使用方法にも大きな影響を与えていた。（今回の問題でのフィブリン糊の使用。別添フィブリン糊研究会資料参照）
→研究会資料を配布して医師のフィブリン糊の使用は、現在、承認を取って医療現場で使用されている組織接着剤であるボルヒールとほとんど同じのものであり、無承認医薬品に該当するものではないでしょうか。医療現場の適用外使用実態把握のための調査も必要ではないでしょうか。また、当時の医師・薬剤師へのヒアリングも欠かせないと思います。
- 【→3（5）①適正広告、（6）医療機関における安全対策、
（7）専門的な知見を有効に活用するための方策】

④知見の収集と伝達

- 副作用等に関する情報は学会報告、論文としてまとめられ、知見となる場合があるが、専門外の医師には、必ずしもその知見は伝えず、結果として副作用の被害拡大や場合により薬害に繋がってしまう。また、同時並行で行われるはずの企業への副作用報告の際には、新たに報告書を作成するという手間がかかるため、インセンティブなしの自主報告では、取りまとめた資料の全てが企業に伝わってはいなかった。
- 製薬企業には、当時、薬害事件の発生にもかかわらず、安全性の確保より経営を優先する体質があり、最新の知見まで副作用等の情報収集を定期的・体系的に行う体制は十分ではなく、製薬企業が最新の知見を収集し、活用する段階にはなかった。（プール血漿や売血の利用が危険であることは、一流雑誌の論文にも掲載され、またミドリ十字の内藤社長自ら認めていたにも関わらず、プール血漿や売血が利用され続けた。FDA承認取消し時や、青森集団肝炎発生事件当時に、ミドリ十字には原因究明や予防原則に基づく対策の意思決定を行うための情報や知見の活用体制が整備されておらず、厚生省もそのことに対する指導的役割を果たしたとはいえない。）
- たび重なる薬害発生にも関わらず、行政においては、最新の知見を承認審査や薬害防止を含めた市販後安全対策に活用するための仕組みが構築できず、新たな知見（リスク）が明らかになった時点で過去の判断を適切に見直すことができていなかった。

○1988（昭和 63）年に緊急安全性情報が出されるようになるまでの間は、多くの医療現場では、添付文書とミドリ十字の営業担当者であるプロパー（現在の MR と同じではない）からの情報（フィブリン糊を含めた製剤の販売促進のための情報が大半）以外、フィブリノゲン製剤等のウイルス感染に関する情報は殆ど存在せず、新たな知見を医療現場に周知徹底する仕組みが存在しなかったし、その点についての国の指導もなかった。

【→3（4）①情報収集体制の強化、②得られた情報の評価、（6）医療機関における安全対策、（7）①学会に期待される取組】

2 これまでの主な制度改正等の経過

血液事業関係のことも関連するので記載すべき、また、漏れている事業もあるのではないかと思います。（例えば、GVPのこと等）

(1) 製造・販売

- ・1971（昭和46）年から行政指導で行っていた再評価を法制化、及び再審査制度の創設（1979（昭和54）年法改正）
- ・GMP基準への適合の遵守義務を1979（昭和54年）法改正で課し、さらに、1993（平成5）年法改正で製造業の許可要件化
- ・治験等に係るGCP基準その他の信頼性基準の遵守を義務化（1996（平成8）年法改正）
- ・「使用上の注意」の記載要領の改訂（1997（平成9）年改訂）
- ・製造販売承認書に製造方法を記載させるとともに、一部変更承認の範囲を明確化（2002（平成14）年法改正）
- ・血液製剤の場合は、製造販売承認書に採血施設を明記（2002（平成14）年法改正）
- ・GMP基準への適合を製造業の許可要件から医薬品の製造販売の承認要件化（2002（平成14）年法改正）
- ・外国の製造施設に対するGMP調査の実施を規定（2002（平成14）年法改正）
- ・特定生物由来製品について、製薬企業は、製造記録、ロットと販売先記録を30年間保管すること。医療機関においては使用記録を20年間保管すること（2002（平成14）年法改正）
- ・製造工程の混入防止措置（2001（平成13）年省令改正）、ウイルスバリデーション基準の設定（2003（平成15）年通知）
- ・血液製剤について、献血・非献血の別や採血国の表示を義務付け（2002（平成14）年法改正）

(2) 市販後安全対策

- ・市販直後調査制度（2000（平成12）年省令改正）
- ・企業による感染症報告、及び外国措置報告の義務化（1996（平成8）年法改正）
- ・企業による感染症定期報告の義務化（2002（平成14）年法改正）

(3) 情報収集等

- ・厚生労働省医薬品等危機管理実施要領（1997（平成9）年）に基づく情報の収集
- ・日米間、日EU間での情報交換体制の構築
- ・患者代表を加えた血液事業部会運営委員会によるヘモビジランス機能の創設（2002（平成14年）法改正の附帯決議）
- ・重大な薬事法違反行為について、いわゆる法人重罰規定等を整備（2002（平成14）年法改正）

3 薬害等根絶のための薬事行政等の見直し

(1) 基本精神

薬事行政（国、地方自治体）、医薬品等製造、医療に携わる者の本来の業務は人の命と健康を守ることであり、命の尊さを心に刻み、高い倫理観を持って、医薬品等の安全性・有効性の確保に全力を尽くすことが欠かせないということを再確認する必要がある。

現在の薬事行政は、ともすれば、医薬品・医療機器という製品を通じた規制に偏りがちであるが、医薬品は医療の場で適切に使用されてこそ、その役割を果たすものである。したがって、薬事行政に携わる者は、医師、薬剤師等の医療関係者が果たすべき役割や患者の現在置かれている状況等を十分に理解し、医療関係者や研究者等と密接に連携して、職務を遂行することが欠かせない。

副作用等の分析・評価の際には、先入観を持たず、命の尊さと最新の科学的知見に立脚して評価にあたることが重要である。さらに、医学・薬学の進歩が知見の不確実性を伴うことから、常に最悪のケースを想定して、予防原則に立脚し、安全対策の立案・実施に努めることが必要である。

→この基本精神を国、地方自治体、製薬企業等、医療機関、医師、薬剤師、国民、個々の責務として薬事法に明記し、薬害根絶の決意を表明すべきだと思えます。

(2) 治験

医薬品等の開発の最終段階であり、その医薬品等の安全性に立脚した有効性についてのエビデンスを収集するものであり、一部人体実験的な面を持っており、被験者の被害救済も考えるべきである。

(3) 承認審査

①安全性、有効性の評価

○承認申請に当たり、安全性と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おり、審査の質を確保するため、審査員の増員と研修等による資質の向上に一層努めることが不可欠である。

→審査員の量（数）も大切ですが、その意識と知識の両方がないといけないと思えます。

○承認条件に対して、可及的速やかに承認条件による調査・試験を実施し、その結果を速やかに提出することを厳格化することが欠かせない。

→ドラッグラグの問題から承認審査のスピードアップが求めら

れており、条件が付く医薬品が増えるのではないかと思います。過去、承認条件が付いた医薬品としてどのような医薬品があったのか、あった場合、その後のフォローはどのように実施したのか教えて欲しい。

- 承認後、承認に必要な要件に変更があり、承認内容を見直す必要がある場合には、医薬品の名称変更の機会を待つまでもなく、再評価等の措置を講ずるべきではないか。

→アンダーラインの部分の意味を教えてください。また、変更内容次第では、一部変更承認申請の手続きが必要ではないのですか。

②添付文書

ア 添付文書のあり方

添付文書については、企業が最新の知見を医療現場に情報伝達する重要なものであることから、承認審査時点以降も最新の知見を反映するよう企業に義務づけ、その内容を変更する場合には、公的な確認手続を明確にすべきである。

→内容を変更する場合だけでなく、当初の内容も確認手続きが必要ではないかと思えます。なお、現状はどのように行っているのか教えていただきたい。

イ 効能効果（適応症）の設定

効能効果（適応症）の記載の不明確さが、科学的な根拠のない適応外処方を誘発しているのではないか、という観点からの検討が必要ではないか。小児や患者数が限られる疾患等への使用を考慮し、使用上の注意に「〇〇に対する有効性及び安全性は確立していない」等と記載して、一定の注意を促しつつ使用を可能とする現行の方式をどう考えるか。

→クリスマシンの血液凝固第IX因子欠乏症という表現にも、あいまいさがあり、添付文書に具体的な適応、例えば、同因子の血中濃度 $00\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下といった内容にすべきではないかと思えます。また、「確立していない」適応を公文ともいえる添付文書に記載させることは適応外使用を暗に進めているといえ、承認事項からの逸脱になると思えますので、改めるべきであると思えます。

→次の③とこの②は順番を入れ替えるべきだと思えます。

③審査手続、審議の中立性・透明性等

- 承認後の審査報告書や審議会議事録等にとどまらず、特に慎重な

対応が求められる医薬品については、積極的に、審査段階で審査報告書等を公開し、意見募集を行う等の手続を組み入れるべきではないか。

→慎重な対応が求められる医薬品とは、どのような医薬品を想定されるのでしょうか。医薬品により取扱いを区別するよりも治療に影響しなければ原則公開してもいいと思います。

○一回の審議会で多くの医薬品の審議が行われることがあるが、委員が十分に資料を吟味して出席できるような措置を講じるべきではないか。

→本委員会も大量の資料が会議の直前に送られており、事前に読み込むだけでも相当な時間と労力が必要とされている。審議会や委員会が行政に「お墨付き」を与えるだけでなく、的確な指摘等を出せるように資料の事前送付（余裕のある）は欠かせないと思います。

○審議会における委員（臨時委員等を含む。）、医薬品医療機器総合機構の専門協議における専門委員については、審議の中立性、公平性及び透明性を図る観点から寄附金・契約金等の受領と審議参加に関するルールが定められている。さらに、ガイドラインの作成等を学会に依頼する際においても、学会において同様の対応が十分に行われているのかという観点からの検討が必要ではないか。

→ガイドラインや標準治療が医師等の認識を固定化した結果が、フィブリノゲンによる薬害肝炎であり、薬害エイズの安倍英氏のような血友病関係の独裁者であり、企業の代弁者の存在は学会に大きな影響を与えるのではないかと思いますので、学会の中立性等を十分検討ことは当然だと思います。

(4) 再評価

薬害肝炎事件において、再評価制度の適切な運用がなされていれば被害拡大の防止に繋がっていたことが想定されることから、1979（昭和54）年の薬事法改正において再評価制度が法制化された後の状況を踏まえ、次のような点について再評価制度を見直す。

- ① 指示した試験が終了しなければ結果を出さない現行の運用を改め、調査・試験結果の提出期限や内示後の企業の反証期間に期限を設定する。
- ② 必要な試験結果が提出されずに再評価開始から一定期間経過した場合には、自動的に効能効果等を削除する。
- ③ 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

容の変更や必要な試験の実施を企業に指示する手続等を明確化する。

→第二次再評価以降の再評価の指定状況はどのようになっているのか教えていただきたい。また、再評価中、外部（フィブリノゲンでは、産科学会等が適応症存続を要求している）からの圧力で判断が左右されるようなことはないようお願いしたい。

(5) 市販後安全対策

薬害肝炎事件において、青森の集団発生時に調査を企業に任せるだけでなく行政が実際に現地調査に当たるような緊急時の対応策を含めて次のような見直しを進める。

①情報収集体制の強化

○国内外の副作用・感染症を把握する行政の仕組みはかなり進んでいるが、さらに国際連携の強化を図るため、外国規制当局やWHOにおける国際的な副作用情報の収集とその有効活用（報告システムの互換化の促進が前提）を進めるとともに、外国の規制当局であるFDAやEMA（欧州医薬品庁）に駐在職員を派遣するなどの人事交流を図る。

○副作用や感染症を引き起こした医薬品等についての使用や販売の記録（カルテ等）等の保管を、特定生物由来製品に関する記録の保存に準じて医療機関や企業に徹底させる。

○行政が副作用等の発生に関して、使用母数等の実態が把握できるよう個人情報にも配慮しながらレセプト等のデータベースを活用する。

→適応外使用医薬品については、レセプトに反映されないのではないのでしょうか。

→医薬品による副作用情報のデータベース化について、京都大学の福島教授が開発されたシステムがあるようであり、参考となるのではないかと思います。

○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。

○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。なお、その場合は、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、くすり相談を拡充し、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。

→検討時には、薬局や登録販売者等の関係者も考慮に入れるべきと思います。

○企業において、安全性に関する情報をグローバルに収集し、入手した情報を速やかに国に報告する体制は、ほぼ構築されつつあるが、さらに企業内で自発的に適切な評価を行い、予防原則に基づく迅速な安全対策を講ずる体制を確保すべきではないか。

○死亡・感染症等の重篤な副作用事例発生時には、企業だけでなく行政も食中毒発生時の現地調査を参考に、医療機関や患者等からの聞き取りを含めた必要な調査を実施する。

②得られた情報の評価

ア 評価手法の見直しと体制の強化

- ・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る。
- ・副作用等のシグナルの検出の迅速性、網羅性を向上するため、諸外国の例を参考に、データマイニングの実装化を推進し、随時改善を図る。
- ・ファーマコゲノミクスの市販後安全対策への利用について、実用化をめざし、調査研究を促進する。
- ・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医療現場等に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・対策がとられなかったことによって発生する場合がある。また、入手していた情報の評価を誤り、行政が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。これらの情報の過小評価や評価ミスを起こさないためにも、被害の実態を直接感じることができる現地調査を評価に活かすことが必要であり、そのための職員の確保と教育が欠かせないといえる。

イ 電子レセプト等のデータベースの活用

- ・電子レセプト等のデータベースを活用した、医薬品使用者数の把握、投薬情報と疾病（副作用等）発生情報の双方を含む頻度情報や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を進める。
- ・電子レセプト等のデータベースから得られた情報を活用し、薬剤疫学的な評価基盤を整備する。
- ・今後保険者等から提出される電子レセプトにより構築される電子

レセプトデータベースについては、匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、安全性目的での調査研究のための行政のアクセスを可能とするとともに、データの提供等について医療保険の関係者等からの行政の調査研究への協力を依頼する。

→①の3番目の○に同じ。さらに、副作用情報を入力した場合、保険点数に反映させるようにすれば、副作用情報の収集にも役立つのではないのでしょうか。

③情報の円滑な提供

- ・厚生労働省においては、現在情報提供している「緊急安全性情報」「医薬品・医療機器等安全性情報」等を全面的に見直し、医療機関において、提供される情報の緊急性・重大性を判別しやすくする方策を検討すべきである。

→薬剤疫学システムと医薬品安全性情報をリンクさせ、疫学システムに医薬品情報を入力した時点で問題がある場合、システム上注意喚起が行われ、患者の症状観察や副作用報告の徹底を促すなどのことができるのではないのでしょうか。

- ・厚生労働省においては、最新の情報（副作用等に関する最新知見）や採るべき安全対策措置について、製薬企業や医薬品卸業者から医療機関の安全情報管理責任者等に対し情報提供の強化を図るとともに、医療機関の臨床現場まで情報の伝達が徹底されるよう院内でのシステムを構築するよう指導すべきである。
- ・厚生労働省においては、製薬企業や医療機関等から報告された副作用情報や使用成績調査等のデータのデータベースについて、匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、利用者がアクセスし、分析が可能となるよう整備すべきである。
- ・厚生労働省においては、患者の安全に資するため、一定の医薬品等については、専門性を持った医師や薬剤師が適切に関与し、患者への説明と同意等が徹底されるような方策を講ずるべきである。

④副作用情報の患者への伝達や情報公開のあり方

- ・早期に患者に告知することにより治療が望み得るような一定の副作用等については、因果関係が不確かな段階においても、医薬品の安全性情報を広く収集し、迅速な安全対策につなげるという副作用等報告制度の機能を損なうことなく、また、個人情報の保護や医師と患者との関係にも十分配慮しつつ、個々の患者（国民個人）がその副作用等の発現について知り得るような方法のあり方を検討すべきであり、その場合は、当該医薬品を製造販売した企

業の積極的な協力を求めるものとする。（医療機関への協力依頼や情報提供窓口の設置等）

- ・厚生労働省は、感染リスクの高い生物由来製品については、医療機関や企業で記録を保存させるだけでなく、患者本人が使用された製剤名やロットを知って自らも記録を保存しておくことができるような方策を検討すべきである。

→患者本人のお薬手帳やICカードでのデータ保存とともに、先に記載した薬剤疫学のシステムにデータを同時に入力させることも考えられるのではないのでしょうか。

- ・納入先等の医療機関名の開示請求の時に、情報公開への国の消極姿勢がみられたが、被害発生が確認された後の国民への情報伝達のあり方について検討が必要ではないか。

→先に記載しましたが、厚生労働省の体質（国民よりも医療機関や医師等を向いた行政）を示すものであり、この体質改善が欠かせないと思います。

（6）適正広告等による医薬品等の適正使用

厚生労働省は、医師の裁量の下で行われる医薬品の適用外使用等について、MRがプレスリリースや医師の対談記事配布、さらに学術情報の伝達等を装って実質的な宣伝行為を行っていることについて、企業等による広告の適正化を指導すべきである。

→フィブリン糊は、フィブリン糊研究会報告書等（別添）を活用してプロパーの営業活動により、産婦人科以外の外科等で使用が広まったものであり、同様の使用方法で組織接着剤として承認を得ているボルヒールと全く同じようなもので、実質的には無承認医薬品として薬事法による処分対象となってもおかしくないものではないでしょうか。

また、前記報告書等を広告として見た場合、医薬品等適正広告基準（昭和55年10月薬発第1339号）で禁止されている医療用医薬品の一般向け広告には当たらないとしても、同基準10により禁止されている「医療関係者等の推せん」に近いものがあると感じられます。（利益追求のための脱法的な行為？）

→医療機関での適用外使用を勧めるような宣伝行為の実態を厚生労働省としても把握するための調査を実施する必要があるのではないのでしょうか。その場合は、地方自治体の薬事監視員や医療監視員との連携も検討されてはいかがでしょうか。（現場の実態を把握すると

いった観点からは実際に現場に厚生労働省の方も行かれた方がいいとは思いますが)

(7) GLP、GCP、GMP、GQP、GVP調査等

① GLP・GMP調査 (適合性調査)

GLP調査は、医薬品の製造販売承認申請書に添付される臨床試験以外の動物試験等が「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」に従って正しく行われたかを確認する調査のことであるが、通常GMP適合性調査に合わせて行われることが多い。一方、GMP調査は、製造販売承認の条件である医薬品の製造所における製造管理・品質管理の状況が「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」に適合しているかを確認するために行われている。この適合性調査は、生物学的製剤の製造施設にはPMDA職員が、その他の医薬品等の製造施設については地方自治体の薬事監視員が当たっており、調査では承認内容とのチェック等も行い、医薬品の製造管理・品質管理の対策を強化させるとともに、企業に規制を遵守することを徹底させる。

② GCP調査

GCP調査は、医薬品の製造販売承認申請書に添付される臨床試験が「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に従って正しく行われたかを確認する調査のことであり、承認審査に付随してPMDA職員が当たっている。

→フィブリノゲンの承認申請に当たって、提出された治験データは量も質も現在のGCP基準には適合しないような杜撰なものであると思われる。しかし、治験がヘルシンキ宣言にある「人を対象とする医学研究」であり、被験者の人権と安全が守られることは絶対条件であり、万が一、被害が発生した場合の救済方法はどうか教えて欲しい。また、新薬開発競争とドラッグラグ解消等のための特例承認(早期上市)は、治験のスピードアップを要求し、結果として治験の質と量に影響を与える可能性が高くなるのではないかと心配しています。人権に配慮し、質の高い治験を守るため、治験に対する監視方法(組織)を検討するべきではないかと思えます。

③ GQP、GVP調査

製造販売業者の許可要件であるGQP「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」、GVP「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」に従って医薬品等の安全性、品質及び有効性の確保に努めているかを確認するための調査であり、製造販売者を管轄する都道府県の薬事監視員が当たっている。

→医薬品開発の治験の内、第IV相試験に該当する市販後の副作用情

報等の企業での収集や評価という薬害根絶の観点からも重要なGVP調査は、平成17年の薬事法改正で導入されたものであり、その調査（GMPも）に当たる都道府県の薬事監視員の研修による資質向上や人数の確保等に国の配慮が必要ではないかと思えます。

（医薬品販売制度に関する薬事法改正により、監視対象施設が大幅に増加することが予測されると聞いていますので）

※「国家検定」の項目を追加する予定

（8）医療機関での医薬品等の取扱い実態把握

医療機関で使用される医薬品や医療機器等は幅広く使用方法等の誤りによる健康被害等も多く発生している。これらの健康被害や副作用報告の実態等については、都道府県の薬事監視員や医療監視員による立入調査においても指導監督の機会はあるが、マンパワーの関係で十分な対応が取れているとは言いがたく、質と量の確保が望まれている。

（9）個人輸入医薬品等の実態把握

サリドマイドの肺がん治療でも取り上げられた、我が国では未承認の医薬品が、医師の手により個人輸入され、患者に国内で使用されるケースがあるが、副作用等の健康被害の発生状況も含めてその実態は把握できておらず、その実態把握を把握するため、薬監証明発行により把握されているデータの活用を進める必要がある。

また、医師が介在していない個人輸入や悪質な輸入代行業者による医薬品等の輸入についても、安全性の問題等が懸念されており、実態を把握する必要がある、その方法を検討すべきである。

（10）薬害教育・医薬品評価教育の充実

大学の医学、歯学、薬学部教育において、薬害問題や医薬品評価（薬剤疫学）に関して学ぶカリキュラムや講座が少なく、治療の大半を占める医薬品に対する認識が医療関係者（看護師も含む）の中でも十分ではないような状況にあり、文部科学省とも協議しながら医療関係者への教育に努める。また、医薬品を使用する立場である患者（国民）に対しても医薬品の適正使用等の教育を行う必要がある。

→現在、学校薬剤師や薬事監視員等が協力して、全国の学校で薬物乱用防止教育を推進しているようであり、それに合わせて薬害教育（医薬品の適正使用方法を含む）も行うとともに、児童・生徒だけでなく大人に対する教育（周知）も各種メディアを活用して

取り組んでいく必要があると思います。

(11) 企業における安全対策

薬事法上の安全対策を徹底すること（コンプライアンス）は当然であり、製造している医薬品の特質を十分考慮して、予防原則に基づいた対応ができるよう企業のトップから全ての職員に至るまで意識を改革する必要があり、そのために製薬メーカーのGMP等に明記されている「教育訓練」の内容として薬害教育も必須項目とするべきである。

(12) 医療機関における安全対策

① 医療機関の取組の強化

- ・ 医療機関内の薬事委員会や薬剤部門等においても、各医療機関内の情報伝達、医薬品の使用に係る安全性（有効性）の客観的な情報収集と評価など、薬害防止や副作用予防の観点から積極的な取り組みをすべきである。

→薬害教育を含めた医薬品に関する職員の研修を実施することも大事ではないかと思えます。

- ・ 医療機関の安全管理責任者（医薬品安全管理責任者・医療機器安全管理責任者）を中心により一層の安全対策に取り組むとともに、安全管理に関する手順書を有効なものとするため日々改良を加えていく必要がある。そのためにも、医薬品医療機器総合機構のプッシュメールに加入することが望まれる。
- ・ 厚生労働省や医薬品医療機器総合機構から発信される電子メールによる注意情報がオーダリングシステム等に反映されるようにすべきである。また、情報を医師・薬剤師以外の職員にも周知することも必要である。

② 医療機関での措置のチェック体制の構築

- ・ 医療機関における安全対策措置の実施状況を行政が実地に調査し、改善を促す仕組みの構築を検討すべきではないか。
→現在の医療監視等においても対応できる状況にはあるが、十分なチェックをするためには薬事監視員の質と量を確保できるような配慮が必要ではないかと思えます。
- ・ 添付文書情報も見えていない医師等が存在するという現状も念頭に置くと、安全性情報の院内での周知等に関するチェック機能（自己点検）など、重要な情報の医療現場への伝達・周知徹底の仕組みを構築することが必要であり、医療機関内部の体制としては、次のような体制を構築する必要がある。

◎ 病院の薬剤部など医薬品情報部門で添付文書や最新のデータを収集して評価を行い、臨床現場に伝達するシステムを構築し、随時情報が伝達されているかを点検する。

◎ 医師の裁量による適応外や研究的な医療行為については、倫理審

査委員会等による院内のチェックを定期的に行う。

- ◎情報が多すぎて、医師にかかる負担だけが大きくなり、大事な情報が伝わらなくなることがないように、担当医以外の医師や、薬剤師等メディカルも含めた安全性情報管理をチーム医療に組み込むこと

(13) 専門的な知見を有効に活用するための方策

①学会に期待される取組

- ・学会間での情報共有のための仕組みの構築、特に、副作用や有用性の評価が変化している等の情報に関し、異なる領域の学会間で最新知見を共有する仕組みが考えられないか。
- ・有効性と安全性に関するエビデンスづくりとその普及について、学会が専門的な立場から指導性を発揮することが考えられないか。

②知見の適切な集積

- ・エビデンス収集のための臨床研究が倫理的に問題なく実施できるような制度の整備を進めることが必要ではないか（例えば、被験者に対する補償等）。
- ・厚生労働省の班研究の結果やまとめですら、十分に社会へ還元されているとは言い難い現状にあることから、冊子、webでの公開のみならず、必要に応じ、学会、関連企業等への情報伝達を行い、その結果を評価することを検討してはどうか。

4 医薬品行政を担う組織のあり方

(1) 厚生労働省

①安全対策課：PMDAの市販後安全対策部門の増強

→市販後安全対策室を新設

②海外：海外医薬品規制当局への職員駐在

→FDA、EMAへの情報収集官の派遣

③薬事分科会：副作用被害判定部会の業務変更

→死亡・感染症等の重篤な副作用発生時の緊急措置の妥当性判定を追加

④薬剤疫学：副作用・薬害事件に関する疫学調査、捜査及び緊急措置（回収命令等）実施

→薬剤疫学捜査官室の創設（大臣直属）

(2) PMDA：市販後安全対策部門の増員、薬害資料館の新設

(3) 都道府県等：薬事監視員の増員とその資質の向上

5 救済

6 総括

薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政の

あり方検討会への意見（平成21年2月26日提出）

坂田 和江

①私が今まで質問をしてきたこと（ヒアリングの実施を含めて）に対する回答が未だに行われていないものがかなりあるように感じます。いつ回答されるのか、教えていただきたい。

よろしかったら、今までの私を含めた全委員の質問日とその内容、それに対する回答の実施状況（回答日とその内容、あるいは回答が記載されているアウトプットイメージの部分、さらに未回答の場合は回答予定時期）を一覧表にまとめていただきたい。

②他の国々では薬害肝炎事件に関する裁判が行われたのか？それとも裁判を行わずに被害者の補償されたのか？その比較を先に質問し、いまだに未回答のままになっている外国との実態比較に加えていただきたい。

③今回の事前に提出しておりました私の提言書案に記載していた「別添資料」をこの意見書に添付いたします。

（提言書の該当場所）

◎ P 6 10行目の別添資料 → 別添、参考資料No.2の5

◎ P 19 21行目（別添）フィブリン糊研究会報告書等
→ 別添、参考資料No.4のアンダーライン部分

坂田和江 提言案への追加意見

- 1 基本精神を薬事法に反映させること
- 2 審査部門とメーカーの独立性を確保すること（人、予算の両面で）
- 3 行政に対する外部監視組織の設立
- 4 医薬品業界2010年問題に伴う新薬審査の極端な迅速化の防止
- 5 ジェネリック医薬品の普及のメリット・デメリットの再検討
- 6 OOO研究会を始めとする医薬品の販売促進の制限
- 7 医療現場の体制整備（医師・薬剤師のマンパワー確保）
- 8 薬害防止等への自治体薬事監視員の関わり強化（人員増含む）

62-815

「フィブリン」- ケン製剤の取扱について (案)

(問題点)

1. 「フィブリン」- ケン製剤は、ミドリ十字社から「低フィブリン」- ケン血漿の
治療に有効として昭和9年6月に承認取得して製造された。
2. 製剤の安全対策として原料血漿に対してHBs検査を行っているが AIDS
対策として輸入原料血漿について AIDS 抗体検出のものが1985
年7月より一方用着原料血漿について1986年10月20日より抗体検査
済のものを使用。
又製造工程中のウイルス処理(エタール 6.5% 10~20分間)を行う
ことによりウイルスの不活化の一助となっているものと
考えられる。しかしながら加熱処理によるウイルス不活化は、
現在認められ、本剤により AIDS 患者の発生に懸念は報告されて
いないが、この凝固因子製剤に対しては AIDS 対策と同様の措
置を各行政機関に指示した。1987年10月に指示した。現在、加熱製剤に
切り換えるべく臨床試験を実施している。
3. 本年1月、行政の発生(1)報告の青森県()病院
産婦人科で3例、()病院()科で7例)から報告された。現在
()に報告用紙を送付した。其に
対応課より当該病院に、ミドリ十字社に対し、事実関係の詳細に
ついて調査と指示。(1)は 発表資料交付が本行で対応()
4. 以上のことから「フィブリン」- ケン製剤については AIDS ウイルス
及び肝炎ウイルスに対して安全性を確保することについては
きつ難く又薬剤の特許から今後発生の可能性が100%
否定できないことから早急に加熱製剤への切り換えを行う
必要がある。

(今後の方針)

1. 自発的に非加塾生制の回収を行った。(4月23日より)
2. 加塾生制 (60℃, 96時間乾燥加塾) の承認申請は、4月20日に予定見直し、4月30日9時加塾生制調査会と審議を行った。撤回時に承認した。(9月基準日以前に普通徴収年費の支払い)
3. 4月25日以後加塾生制の承認、検定(検定期間内50月)申請と9月、加塾生制の試験として無償で提供されている。
4. 当局にて、非加塾生制から加塾生制への切り替えは、まだ進行中。急遽検定に混乱して2ヶ月のため、承認後速やかに検定申請を行った。検定に要する期間は最少限に9月以前に必要準備が完了した。(検定申請開始、9月以前開始)
5. 承認申請後の承認取得までの期間(約1ヶ月)の試験申請の提出の必要事項については、試験及専任監視指導課宛事前の提案とある。また、検定に試験用システムの使用が適宜にあり、その報告を行った。(1ヶ月間の対象者数1,500~2,000人約600人以内相当)

4月

29. 加塾生制の承認申請
30. 非加塾生制の開始及び加塾生制の切り替え
30. 非加塾生制調査会の審議、及び承認
- 5月
- 初 検定申請
- 末 検定終了
- 6月
- 初 加塾生制開始

(その他)

1. 国政の隆 隆盛極 尚以不信に思ふ所の也
肝養対策の万全に期すためと説明し加勢整備に使用に付す

2. 治験カンパル使用と保険との交渉
折衷して治験局には治験提起に付し、

3. 報道対策に付す説明

7. 上記の両様を説明し行ふ也 検定手帳の迅速化のため
の協力に事前は文及社に付す。

4. 経産省名義の付すは「74年11月4日H7-シホリ」として
新規申請を再評価に付すは申請中下付し 安全確保を
別途交渉に付報告す也。

5. 本剤に付しては 外國に付しては既に使用されしもの
のみを考へて必要に付してシホリに懸念法に付す。採集時
には 使用の減少に付しては付すに付す。

① 承認整理が未だあり 再評価制度(後4)に

② FDAに付しては(711) 有効性の問題あり
100%

フィブリン糊の調製と使用方法

岡ミドリ十字 中央研究所
船 越 哲
(FUNAKOSHI Satoshi)

はじめに

フィブリンの凝固作用を利用して組織を接着しようという試みは、神経吻合や皮膚移植においてすでに1940年頃から始められているが、思うような成果が得られなかった。これは理論的にはフィブリンの凝固作用というところに着眼したわけであるが、その当時まだ精製された濃厚なフィブリン溶液が得られず、簡単に精製したもの、あるいは血漿そのままを用いたことが成功へ導けなかった理由のように思われる。

1956年に *Blombäck* によりその精製方法が確立されたけれども、ちょうどその頃には組織の接着ということに関していろいろな化学物質、特に cyanoacrylate 系の接着剤その他の開発がすでに進んでおり、フィブリン接着法が顧みられなくなっていた。

しかし、こうした化学物質を接着剤に用いるということに関していろいろの不都合もあり、こういう物質と組織との異物反応性、あるいは発癌性などの問題が議論されるようになり、生理学的な接着方法としてのフィブリン糊が再び注目されるようになった。1972年には、高濃度のフィブリン溶液を用いる接着法が主としてヨーロッパで開発され、臨床に用いて有用であるという結論が得られ、ヨーロッパでは実用に供されている。

ミドリ十字ではフィブリン・ミドリとトロンビン・ミドリという製剤の両方を持っているので、この両者を利用してフィブリン糊としての適用法を考えるに当たり、ヨーロッパにおける柏木先生と内藤会長との対談がきっかけになり、その開発の研究が始められた。ここでは、いろいろな実験データに基づいて最も適切だと判断される使用方法の結論を得たので、その使い方について具体的に説明させていただきたい。

そのマニュアルとして、「組織・臓器接着法」という色刷りのパンフレットがあるが、これを少し具体的に説明させていただく。

1. フィブリン糊の調製

フィブリン糊を用いる組織・臓器の接着法の特徴として、表1に示す4項目が挙げられる。

表1. フィブリン糊による組織・臓器接着法

特性

- ・生理的機作を応用した接着剤
- ・接着が迅速
- ・接着に過度の熱および圧力を必要としない
- ・接着部位の水分とは無関係に接着が可能

用途

- ・出血している創傷のcausal
- ・神経、腱、血管などの接着又は縫合補強
- ・骨折片の固定

「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」への意見書 薬害を起こさないための薬事行政の見直しについて

平成 21 年 2 月 27 日

帝京大学医学部附属病院腫瘍内科
帝京大学医療情報システム研究センター
堀 明子

薬害の再発防止のための対策を講じる重要性は誰もが認めるところです。しかし、薬害肝炎が生じた当時と今とは、薬事行政、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の体制などは大きく異なります。当時の制度下で起きたことの問題を、今の時代にそのまま当てはめて論じることはできない点には注意が必要です。現在対応できているリスク管理をより良いものにするにはどうするか、また、現在の体制でも対応し得ないような未知の薬害・事態が発生するリスクにどう対応していくかという、今後のことを検討する必要があるでしょう。

その際、特に重要な点は、組織を構成する人材と、データベースや薬剤疫学的手法等の科学的なツールの活用です。組織に関する論点としては、どんな人材を採用・育成し、どのような環境を形成するかという観点から、職員の出入りの流動性を確保し、異分野の専門家の融合の必要性があることを改めて強調したいと思います。

なお、「薬害」とは明確な定義がなく、個人によって解釈が異なる可能性があります。本意見書では、安全性上の問題を早期に発見、対応、情報公開できずに、健康被害として拡大し、社会問題化することを「薬害」と表現します。

< 1 > 薬害再発防止のための考え方

(1) かつて遭遇したことの無い薬害を防ぐための基本的考え方

過去の薬害から学んだ教訓によって、かつて厚生省で官僚が行っていた業務は、PMDA の前身である医薬品医療機器審査センター設立以降、複数分野の専門家からなる職員によって行われるようになり、専門性を確保する仕組み、情報を公開する仕組みが整ってきました。

しかし、課題はあります。過去に起きたことの無いタイプの薬害が今後起こることを、どのようにすれば防げるかという課題です。過去から学んで整備した法や制度だけでは、まだ起きたことの無い薬害を防ぐことはできない可能性があるからです。

これは、「人」によって防ぐしかありません。薬害が起こるかもしれないと考えたときに、薬害と断定はできない段階から科学的合理性に基づき情報発信できるような、専門家としての自由と気概を持つ人材を育てなければなりません。同時に、職員が、時として慣行に縛られずに、国民を最優先に勇気ある行動を取ることが可能な環境を PMDA に整備していくことが重要と考えます。

また、そのような専門家としての自由と気概を持つ人材であったとしても、外部から薬害における結果責任の追及や、薬害が発生する余地を残さないようにと PMDA の判断や行動に対する監視・規制を必要以上に厳しくすることは、PMDA の職員の専門的判断にマイナスの影響を与えます。正しい判断・あるべき行動よりも、責任回避のための行動が発生する危険があることに注意が必要です。

同様に、医療現場に対して過剰な監視・規制を行い、人体の不確実性や医学の限界があることを無視した評価を下した場合には、医療従事者の専門的判断にマイナスの影響を与えます。日本の医療は、「薬害のない、患者を第 1 に考える医療であって欲しい」という本来の国民の希望とは大きくかけ離れ、リ

スク回避のための萎縮医療となるでしょう。かつて遭遇したことの無い薬害を防ぐためには、医療現場への「規制強化」「取り締まり」といった発想ではなく、現場をサポートする形で、情報の収集・公開・伝達を徹底することが必要です。

ただし、外部からのチェックが必要ないという意味ではありません。外部からのチェックについては、「<5>PMDA や医療現場に対するチェック機能について」で述べます。

(2) 審査・安全対策を行う組織のあり方

では、具体的に、どのような組織や環境であれば、国民の安全確保を最優先に考える人材育成・環境整備が可能となるでしょうか。

第1に、様々なバックグラウンドを持つ専門家がが必要です。審査・安全対策を行う上での“科学的判断”には、純粋な科学や統計的判断が当然中心となりますが、その医薬品を実際の日本社会で使用する場合を想定した判断が要求されるため、いわば、社会学的な“科学”も含めた判断も要求されます。薬剤師、臨床経験を有する各診療科の医師、毒性の専門家、統計家、調査分析の専門家、マネジメントの専門家など、多様な専門家が協力して初めて、質の高い審査や安全対策業務が可能となります。現在の審査部門のように、安全対策を担う部門においても、各専門家からなるチーム性を導入し、質の高い検討が行われる環境を整備する必要があります。

第2に、これらの多様な専門家が、それぞれの現場と PMDA を循環する環境が必要です。どの分野も日進月歩ですから、それぞれの現場から優秀な人材を入れ続ける必要があります。同時に、どんなに優秀な人であっても、終身雇用で PMDA にだけ勤めていたら、現場の実態や、科学の進歩から取り残されます。

従って、PMDA に多様な専門家を集める一方で、勤務はある一定期間として、PMDA を出ていく動きを作る必要があります。これにより、大学や病院などで、薬害や医薬品開発等について教育できる人材が増え、日本全体のレベルアップにつながります。そして、理想的には、一度 PMDA に入り、外部に出た人材が、年齢を経て様々な立場での経験を積み成長した後、マネジメントや組織の運営に関わるような形で再び PMDA に入ってくるといった循環まで至れば、組織全体の向上が期待でき、質の高い審査・安全対策の実施により、国民の安全が守られると考えます。

しかし、多様な専門家が PMDA に入り、出た後のキャリアアップにつながるインセンティブを作っていかなければ、優秀な人材は PMDA に入りません。様々な専門分野の現場側から見れば、PMDA での審査・安全対策の経験がある人材は貴重なはずですが、現状では、PMDA 退職後2年間は関連営利企業への勤務禁止等、様々な制度上の制約も存在しています。PMDA 退職後の再就職がままならない状況であれば、優秀な人材が入らず、かつ、人材が固定化するネガティブスパイラルとなります。

第3に、PMDA における専門家の判断や情報発信は、独立性や中立性を保つ必要があります。企業は勿論、官僚や政治家からも独立に行われる必要があります。その結果、PMDA の判断と、官僚や政治家の判断とが異なる場合は当然ありえますが、この場合にも、国民の利益を最優先として、対等に議論できるような頭脳集団である必要があります。

第4に、PMDA は国民に対して透明性のある組織でなければなりません。PMDA が行った判断については、その根拠を公開し、社会への説明を十分に果たすことのできる組織である必要があります。

<2> 適応外使用について

第9回の当委員会（平成21年1月15日）において、「医師の裁量による適応外や研究的な医療行為

については、倫理審査委員会等による院内のチェック機能の徹底」という議論がありました。すべての適応外使用をなくするという発想は、国民の不利益を招くことを指摘します。

(1) 適応外使用の現実とその考え方について

適応外使用とは、既に国内で承認されている医薬品を、添付文書に書かれた効能・効果、用法・用量の範囲外で使用する事です。適応外使用には、通常の治療行為として使用すべきではない研究的なものから、広く国内外でコンセンサスが得られていても、当該使用方法が国内で承認されていないものまで、様々なものが含まれます。

薬害肝炎は、適応外使用により、本来フィブリノゲン製剤を使用する必要性がない患者にまで投与されたことや、使用患者数が増加したことによって、被害が拡大した面があるとされているため、「適応外使用は悪だ」というイメージを抱く方もいることは理解できます。

確かに、適応外使用のうち、研究的な医療行為については、現状でも、通常、臨床試験として実施し、事前に倫理審査委員会や IRB（治験審査委員会）に諮っておりますし、今後この手続きは強化されていく方向にあります。一方、医学的・倫理的に不適切な使用や、医薬品の横流しのような違法行為は許されるべきではありません。このような処方について適応外使用のあり方をチェックする仕組みを作ることには反対する医療者はいないでしょう。

しかしながら、すべての医薬品の適応外使用を問題視すると、必要な治療を受けられない場合が生じ、結果として多くの患者にとって不利益が生じる恐れがあります。

例えば、シスプラチンという抗がん剤は、がん化学療法における「キードラック」であり、世界中で様々ながんに対して使用されています。私が PMDA に在籍中に調べた際、米国でのシスプラチンの効能・効果（適応）は、極めて限られていて、肺がんすら含まれていないことに非常に驚いたのを覚えています。これは、米国でも日本と同様に、抗がん剤の適応外使用が稀ではないことを示しています。ここで注意していただきたいのは、適応外使用であっても、製剤自体の安全性は担保されていることです。医療現場では、その時々の医療水準や患者の状況を踏まえ、患者が必要とする治療を受けられるよう柔軟に対応しているのが現実です。適応外使用をした際の金銭的な対応は、各国の医療保険システムによって異なりますが、安全性に対する配慮に関しては、日米の間に大きな差はありません。

金銭的な対応については、患者にとって必要な治療をするために適応外使用をせざるを得ない場合が当然あり得るため、日本では旧厚生省の昭和 55 年通知以来、薬理作用から判断して学術上問題がなければ適応外使用を行っても医師の裁量権の範囲であるとして、保険診療を認めていますし、米国においては、適応外使用の場合も保険で支払われています。（昭和 55 年通知は、正確には、「保険診療における医薬品の取り扱いについては、厚生大臣が承認した効能又は効果、用法及び用量によることとされているが、有効性及び安全性の確認された医薬品（副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう）を薬理作用に基づいて処方した場合の取り扱いについては、学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること」「厚生大臣の承認した効能効果等を機械的に適用することによって都道府県間にアンバランスを来すことのないようにすること」）

つまり、その時々の医療水準を踏まえ、個々の患者のリスクとベネフィットの最適化のため患者が必要とする治療を受けられるよう、医師が柔軟に対応していかないと、患者は治療を受ける機会を逸する危険があります。

現在のがん化学療法では、複数の抗がん剤を併用することが多く、新薬も相次いで発売されるため、最善の治療方法は次々と更新されていきます。必要ならば効能・効果に適応症を追加していけばよいと

いう考えもあるかもしれませんが、すべての治療方法が、製薬会社による申請、PMDAによる審査という時間のかかる意思決定プロセスを経て、遅滞なく承認されるのは現実的に不可能です。

また、稀少疾病や小児疾患をはじめ、採算が合わず企業が治験を実施しないため、医学界ではコンセンサスが得られている薬剤であっても承認されていないケースなどもあり、臨床現場で適応外使用を行わざるを得ないのです。

このような現状にあって、個々の医師は、各種のガイドラインや文献などを踏まえ、目の前の患者に「何が最適な治療法か」を個別に考えて治療しています。患者の利益を最優先するのが医師であり、患者にとって必要な治療であるにも関わらず「適応外使用になるため、この治療法はできません」と言う方が、医師として非難されるべきではないでしょうか。そのような医療を日本の国民は選択するのでしょうか。患者の意思や現場の担当医師の判断を尊重することなく、有識者による倫理審査委員会の判断を強制することが、患者中心の医療と言えるのでしょうか。

適応外使用を考える場合、医療を受ける患者の権利も含めて考える必要があります。「薬害の温床になるかもしれないから、規制すべき」「適応外使用はすべて悪」という発想ではなく、適応外使用をせざるを得ない現実を認めた上で、適応外使用のあり方の議論を別に進めるべきでしょう。

例えば、適応外使用に伴う安全性のリスクとして、適応外の疾患に用いたことや、他の医薬品との併用によって、想定範囲外の副作用が出る可能性があります。現行のシステムでも、医療機関からの報告義務は課せられていますが、適応外使用をせざるを得ない状況を認めた上で、より良い安全性確保の方法は何かという議論を行う方が重要です。

また、先ほど、不適切な適応外使用であるかどうかについてのチェック機能を作ること自体は反対ではないと述べましたが、チェック機能のタイミングについては注意が必要です。「事前」のチェックは実態にそぐわず、現実として不可能です。現実の臨床現場では、刻々と変わる患者の状態に合わせた瞬時の判断が要求されます。また、最善と考えられる治療の変遷のスピードも、医学薬学の進歩を反映して非常に速くなっています。このような状況で、適応外使用にあたっての「事前」のチェックを必須とすれば、それを待っている間に治療の機会を逸する患者が続出します。規制や取り締まりではなく、事後のチェック機能の強化や、その判断根拠として情報公開を促進することが、患者の利益につながるのではないのでしょうか。

(2) 添付文書の記載方法と適応外使用について

同じく、第9回の当委員会において、小児や患者数が限られる疾患等への使用を考慮し、使用上の注意に「〇〇に対する有効性及び安全性は確立していない」等と記載して、一定の注意を促しつつ使用を可能とする現行方式をどう考えるかといった議論がありました。

留意していただきたいのは、そもそも、この注意書きは、この医薬品が承認された場合に十分想定される使い方のうち、十分なエビデンスがないものについて、「少なくとも現時点はその使い方について十分なエビデンスがありませんよ。そのことを知った上で使用方法を熟慮してください」という意図の注意喚起だという点です。禁忌とは違いますが、医師と患者の間での話し合いの結果、使用するという決断があって何ら問題はありませぬ。このことが不明確で混乱を招くのであれば、その旨をより明確にする必要があります。

また、「効能・効果（適応症）の記載の不明確さが、科学的な根拠のない適応外使用を誘発している

のではないか、という観点からの検討が必要ではないか」という委員会での議論がありました。しかし、仮に、治験で検討されていない患者集団への使用を不可能とするような記載方式を取れば、大多数の患者において治療が不可能となり、日本では必要な診療行為がストップします。なぜなら、実際の医療現場で遭遇する患者集団すべてに治験を実施することは不可能だからです。添付文書の記載をより厳しくし、使用対象を制限しようとする対策では、薬害を防ぐという目的を果たすことはできず、行政や PMDA が説明責任を形式的に回避できるだけであって、患者視点に立った制度とは言えません。

勿論、治験で得られた有効性・安全性に関する情報や、適正使用方法を、科学的に正しく医療現場や患者へ情報提供することが必要なことは既に述べたとおりです。積極的に情報提供するという行為を、使用制限に結び付けてしまえば、情報提供が出来なくなり、本末転倒となることに注意が必要です。

<3>現在行われている安全対策と、今後必要な安全対策について

(1) 治験段階にある医薬品の安全対策業務について

治験中は、厳密な副作用報告が義務付けられており、PMDA の新薬審査部においてこれらの副作用報告をタイムリーに把握する工夫・努力がなされています。また、治験実施中に、危険な副作用の頻度が多い可能性がある場合などは、PMDA が当該製薬企業と話し合い、場合によっては治験を一度差し止めて解析を行わせることが可能となっています。

(2) 治験中の安全対策と市販後の安全対策のつながり

現在でも、審査部と安全対策部門とで連携し、情報共有を行うよう個別に努力がなされていますが、さらに密な連携を可能とする体制作りが必要です。そのためには、審査に携わった職員が、市販後の安全対策にも関わる仕組みが必要でしょう。実際、PMDA では、プロダクトマネージャーとして、開発から市販後まで一貫してみる立場の職員を置くなどの試みが始まっています。

PMDA では、審査段階、場合によっては治験相談の段階から、国際標準 (ICH) に基づき、既に特定されたリスクを明示し、それに対する対応方法を考え、リスクを最小化するための計画を練ることを企業に求めています。最終的には、審査において、市販後に注意すべき副作用 (リスク) に関する対応と、その根拠が明らかにされていきますので、現行でも、それらを審査報告書で見ることが可能です。しかし、よりわかりやすく、より効率のよい情報開示の工夫を行う必要があるでしょう。既に、企業と協力した形で適正使用を目的とした医師向けのマニュアルを作る試みや、患者向け医薬品ガイド作成などが自主的に行われてきましたが、果たしてそのような方法が実際に有効な手段であったかは、検証し、改良を続けていくことが必要です (P.8 PMDA の行う審査・安全対策に関するチェック機能の項参照)。

また、PMDA が、市販後の (製造販売後の) 調査や試験を企業に課する場合には、①目的とする内容を正確に検討できるために、合理的な調査計画を企業に示していくこと、②企業に指示した内容と、そのような指示をする根拠について、よりわかりやすい形で、情報公開する必要があるでしょう。(現行では、審査報告以外では、その調査・試験を行う企業に公開を依頼する形になっています)。

このような工夫により、なぜそのような調査や試験を PMDA が指示するのかを、医療現場や患者が知ることができます。そうなれば、調査や試験の遂行に対しても、納得して協力いただけるでしょう。また、十分な情報が開示されることによって、PMDA の判断・指示内容に対するそれぞれの専門分野からのチェック機能 (フィードバック) が期待できます。企業に対しても、国民の目からのチェックが入ります。

(3) 市販後の安全対策について

情報のグローバル化を受けて、タイムリーな安全対策が全世界的に要求されるようになった現在、どの国にとっても重要なテーマとなっており、日本だけが遅れているわけではありません。例えば、米国では、COX2 阻害剤と心血管系リスク、SSRI と自殺の関係が指摘され社会問題となりました。そのため、現在、米国では、FDA 再生法 (FDAAA) により、様々な改革が行われようとしています。日本が医療システムの異なる国での安全対策を模倣しても機能しません。日本の社会・文化・医療システムに適した最良の安全対策について、前向きに、日本独自の議論を行う必要があると考えます。

現在までに、既に、薬害の反省をうけて様々な改良がなされてきました。今後は、以下に後述するように、講じた安全対策のアウトカム評価を実行できる体制、情報公開の促進、未知のリスク発見や副作用を含め疾病の発生情報を把握するための国家レベルでのデータベース構築が必要と考えます。

①徹底した情報公開

市販開始に向けて行う現行の情報公開は「(2) 治験中の安全対策と市販後の安全対策のつながり」で記載しました。

市販後は、調査・試験の実施状況を PMDA のウェブサイト上で公開するなど、より積極的に開示していく必要があると思います。また、添付文書改訂などの何らかの対応が市販後に行われた場合の経緯や判断根拠なども、審査報告が公開されているのと同様、開示していく必要があるでしょう。

②講じた安全対策の評価、フォローアップ

審査終了後には、市販後の安全確保を目的とした情報提供（注意喚起）を行い、必要な場合には、調査・臨床試験の実施を企業に指示することが行われています。特に、承認条件の場合には、製薬企業に義務を課することができます。

しかし、現在では PMDA の人員不足の問題から、実際に行った対応の結果を系統だって評価することができていません。今後、以下の3点を評価する体制を作る必要があります。

- 市販前に予想していた安全性上のリスクと、実際のリスクとにどのような違いがあったか？
- 企業は、確実に安全対策（調査や試験を含む）を実施していたか？
- PMDA の、国民や医療関係者に対する情報開示は十分であったか？

特に、医療現場に対する情報開示が十分であったかは、医療機関と連携して、何が不足か、不足しているとすればボトルネックは何か、現場が望む情報開示方法は何かなどを情報収集し、今後の安全対策に役立てる必要があります。この場合、決して監視・取締りといった姿勢ではなくて、現場のサポートである必要があります。現場のサポートこそが、患者を守ることにつながるからです。

③大規模データベース（患者登録、副作用を含む疾患情報の把握、未知のリスクの早期発見ツール）

承認を受けて市販されると、その医薬品を使用する人数が爆発的に増えるため、限られた人数の治験データからは分からなかった副作用（未知の副作用）が分かってくる可能性があります。また、遅発性の副作用も、市販後に明らかになる可能性が高いものです。

現在でも、承認時点において、市販後に速やかに多くの情報収集が必要な場合や、その医薬品の使用者の把握が必要な場合には、全例調査という方法をとっています。全例調査は、文字通り使用者全例を

登録するため、特定の医療機関で行う調査や副作用自発報告とは異なり、最速で多くの副作用情報を得ることができ、使用人数や使用医療機関を把握できるという利点もあります。欠点は、(ア) その医薬品を使った患者の副作用情報しかないため、その医薬品を使っていない患者とくらべてどのようなリスクがあるのかという検討は困難、(イ) 市販後に行う全例調査は、治験と違って製薬企業からの人的サポートがないため、多忙な医療機関に全面的に業務が委ねられており、現在でも全例調査による負担は非常に大きい、(ウ) そのような業務契約をかわせる医療機関のみにその医薬品の納品が行われるため、実質的に医療機関や患者のアクセス制限が起きることでしょう。(ウ)については、例えばサリドマイドのように厳格な流通管理が必要な場合には有意義ですが、そうではない場合には、患者側からすると欠点となる恐れがあります。

したがって、その医薬品の使用人数や使用医療機関の把握が目的の場合には、「全例調査」とは別の枠組みを用意し、リスクに応じて幾つかの方法を使い分ける必要があると考えます。

特に、当該医薬品を使用している全体の人数（副作用頻度を知るための分母）を把握しておき、①何かあった場合に、薬を使った人数と副作用が起きた人数がわかり発現頻度がわかる、②誰が使用しているかわかる、③集団における医薬品の使用とその影響を調べることができ、未知のリスクや、遅発性のリスクも検討できるような、全例調査とは別のシステムが必要です。

具体的には、多数の病院や診療所の処方や検査結果や病名などを統合した大規模データベースが必要です。日本で最も考えやすい例は、レセプトデータベースを活用することですが、これにはいくつかの課題があります。

- 厚労省保険局が出した「医療サービスの質の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（平成20年2月7日 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/01/dl/s0130-16a.pdf>）では、「特定の個人が識別できないよう、国がデータを収集する際には、患者等の氏名等個人情報を削除する」としています。このため、重篤な副作用の医薬品を誰が使っているか（使ったか）わからず、本人に知らせることができないといった患者の不利益が生じます。勿論、個人情報保護の観点から匿名化は必須ですが、十分に注意した上で、いざという時のために連結可能性を残す工夫が必要と考えます。
- レセプトデータベースからは、生死などの転帰や保険病名が正確に把握できない可能性が指摘されています。レセプトに記載されている保険病名を上手に使うためには、通常は匿名化されている情報に関する「連結」を必要なデータに限って可能として、国が有する他のデータベースや、医療機関内の原データと見比べて検証し、「信頼できる保険病名」と「信頼できない保険病名」を区別することが必要です。
- 現状では、国以外の主体によるレセプトデータの活用は著しく制限されています。上述の厚労省保険局による報告書でも、データの利用にあたり、公益性の確保、目的、計画、分析方法、データの使用・管理方法などを個別に事前審査を受けなければならないとされています。もちろん個人情報保護の観点から、一定のルールが必要ですが、多様な主体による多様な分析によって薬害を早期発見・早期防止するという国民の利益を損ねないような運用方法とする必要があります。

④新たな手法への挑戦

既に、データマイニング（薬剤と副作用の関係に気づくことが目的）や、ファーマコゲノミクス（副作用の「予測」「予防」が目的）などが再三指摘されているとおりです。既に、PMDAでも取り組みが始まっていると考えます。

(4) 未承認の医薬品の安全対策業務について

情報のグローバル化を受け、いまや、患者も海外での医薬品や医療情報を簡単に知ることが出来るようになりました。国内未承認の医薬品が個人輸入されて使用されることも多いのが現実です。

ところが現状では、未承認薬を使用する患者は、承認されている医薬品や治験中の医薬品に対する安全対策の枠組みの外にあって、保護されていないことが最大の問題です。未承認薬をやむなく使用する場合の使用件数（分母）も副作用件数（分子）も明らかにされておらず、薬害の拡大を防ぐことができません。

患者のために未承認薬をやむなく使用した場合の副作用報告については、未承認薬だからという理由で無視するのではなく、積極的に収集、分析、公開する必要があります。そのためには、副作用報告の窓口（受付先）を設けることと、薬監証明のデータから、未承認薬を使用している全体の人数（副作用頻度を知るための分母）を把握しておく必要があるでしょう。

また、未承認薬を個人輸入する場合の代行業者に、副作用報告を義務付けるなど、未承認薬の使用による安全管理を徹底する必要もあると考えます。そして、得られた情報は、未承認薬の場合であっても、速やかに国民に向けて情報公開する必要があると考えます。

<4> 審査について

審査業務のうち、市販後安全対策へつながる業務内容については前述のとおりです。

審査そのものについては、既に、非臨床・臨床試験の結果や、海外での市販後情報まで視野にいれ、安全性情報を審査するノウハウが蓄積してきていますが、より効率的・合理的な審査を目指すことは必要です。審査員が判断する論点を明確にし、承認の判断へむけてのプロセスを明らかにしていくことで、効率をあげるのみならず、審査段階での評価の漏れを防ぐ効果も期待できます。また、次に述べる内部チェックも期待できますし、担当する審査チームによってばらつきがあるといった事態を防ぐことができるでしょう。既に、審査プロセスの明確化へ向けての取り組みはPMDA内部で開始されています。

但し、これは審査を単純化して画一的にし、コンピューターでも出来るような内容にするという意味ではありません。審査でいう“科学的判断”には、科学技術的な意味での科学だけではなく、純粋にサイエンスに基づいて開発された医薬品が、実際の日本の社会で使用する場合にどうなるかという、社会的な“科学”も含めた判断が要求されます。薬の種類や、対象となる疾患、その領域の患者や医療現場の置かれた状況を総合的に含めた判断が必要になりますので、薬効群でわかれている審査チームによって判断の基準が違う部分もあることには注意が必要です。

また、審査報告をもっと多くの国民（主体は医療従事者）に読んでもらえるような取り組みも必要です。なお、現在は、審査中に企業が「申請取下げ」を行ったり、不承認の判断が下されたりした場合には、その審査内容は非公開になっています。何らかの理由で不承認となったものが個人輸入等で使用される場合も想定されるため、不承認の医薬品に関する審査報告も、製造工程などの機密情報には配慮した上で、公開することも検討するべきではないでしょうか。

そして、上述のような自主的な改革を行っていきける職員を確保する上で、審査部門における次の課題は、人員の数の問題から質の問題に変わっていくことと思います。PMDAを出た後のキャリアパスが未確立である限り、専門家育成・循環が十分にできないことは先に述べたとおりです。

<5> PMDA や医療現場に対するチェック機能について

(1) PMDA の行う審査・安全対策に対するチェック機能

①内部の自律的なチェック機能の充実

当委員会でも、薬事行政や PMDA に対するチェック（監視）機能が重要という議論がありました。

確かに、外部からのチェックは必要ですが、外部からのチェックを可能とするための前提として、内部からの十分な情報発信と、内部での自己点検がなければ不可能です。それは、例えば、前述の「講じた安全対策の評価、フォローアップ」や、十分な情報公開が該当します。また、審査や安全対策のプロセスを明確にする努力をすることも、自己点検に含まれるでしょう。

また、自己点検をしていく上では、職員同士が相互に peer review をかけ、活発な議論が出来るような職場環境の形成が必要です。上司が言ったから、或いは厚労省が言ったからという姿勢とならない文化形成が必要です。

②外部チェックに求められる機能と、組織のあり方について

医療や薬学など多様な専門分野の現場からのチェック、行政の立場にある厚労省からのチェック、一般国民からのチェックなど、様々な立場からのチェックが考えられます。

チェックは、監視や取締りといった発想ではなく、国民の利益のために PMDA と対等に議論し、前向きな議論が出来る体制である必要があります（監視や取締りをすれば、隠蔽や責任回避の温床になります）。対等な議論をする上では、一旦、PMDA に入り、出て行った人材が、外部からのチェックにおいて、極めて大きな役割を果たします。PMDA 内部の専門家と同等またはそれ以上の知識・経験・ノウハウを持って、自由に発言できる立場にあるからです。このように、外部からのチェックという観点からも、多様な專家が、それぞれの現場と PMDA とを循環する環境が必要なのです。

さて、第 9 回の当委員会のたたき台で、「審査段階で審査報告書等を公開し、意見募集を行う等の手続を組み入れるべきではないか」「一回の審議会で多くの医薬品の審議が行われることがあるが、委員が十分に資料を吟味して出席できるような措置を講じるべきではないか」という議論がありました。

現行では、医薬品の審査はまず PMDA で実施し、その審査結果を更に厚労省の審議会の分科会・部会に諮る仕組みになっています。PMDA では、審査途中において、各品目について必ず外部専門家を交えて議論を行っています。この外部専門家は、専門委員とよばれ、医師を含め数多くの委員がプールされており、利益相反の面で問題がなければ、その薬剤の議論に適した専門委員を 10 名弱選択し、議論を行っています（議論の内容は審査報告の形式で公開。議事録は非公開。今後は専門協議に参加した委員名を公開）。一方、厚労省の審議会の分科会・部会は毎回同じメンバーで、様々な分野の薬について審議しています（議事録のみ公開。議事録では発言者名公開）。

今後を考える上で、特に、審議会ありきの議論を進めることには違和感があります。現行のまま、審議会での議論を充実させても、審議の長期化につながり、「ドラック・ラグ」の問題を大きくするだけになりかねず、医薬品の安全性を担保しつつ、いかに審査の迅速性を諮るかを総合的に勘案して、あるべき体制を検討すべきと考えます。（審議会の人選の見直しについては、2008 年 2 月 27 日の厚生労働大臣の発言（厚生労働省改革元年に、大臣就任から半年を経過して）においても言及されています）。

例えば、米国 FDA は、専門家集団として審査を行っており、日本のように一律に外部専門家と議論する仕組みはありません。一律に行政の審議会がその結果を評価する仕組みもありません。ただし、徹底的に議論すべき薬については、アドバイザリーコミッティー（advisory committee）という、公開の会議を開催し、時には承認の遅れにつながっても十分に議論を尽くすこととなります。このような例は参

考になるかもしれません。

(2) 医療現場に対するチェック

医療機関のチェックについては、薬事行政のみならず様々な制約や問題を抱える医療現場に対して、現実的に不可能な議論や、コストを度外視した議論、生身の患者を無視した机上の空論を展開しないよう、まず、現在厚労省や PMDA が行っている安全対策がどのように施行されているかの調査が優先事項ではないでしょうか。特に、研究的な医療行為は別として、医師の裁量権で行う適応外使用について倫理委員会にかけるべきといった論調は、少なくとも事後のチェックとしない限り医療を破綻させることを再度強調します。

また、当委員会で医療機関での取組の問題を論じる上で「医師は添付文書を見ない」「不必要な投薬も行われている」のように、根拠なく一般化して論じることは、前向きかつ、冷静に議論することの妨げになるので避けたほうが良いと思います。

<6>企業の医療機関におけるプロモーション活動について

医療現場において、MRの説明や、企業が配布する資料のありかたについては検討が必要でしょう。

日本で未承認の医薬品や、適応外の使用方法に関する報告であったとしても、学会・論文情報等の情報提供をすること自体は構いません。質の高い情報提供活動であるならば、アカデミックにも、実地臨床においても多いに参考になります。問題は、現実として、その質が担保されていないことです。例えば、一定の条件を満たしたもののみを情報提供するといった基準作りが必要と考えます。FDAの取り組みは参考になるかもしれません (<http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>)。

忙しい現場の臨床医にとっては、必要な情報を提供してくれる貴重な情報源であることもまた事実であり、医療機関にいるMRを、質の高い情報提供活動の担い手に育てれば有益です。MRを、高い質を保ったレベルに育てる取り組みが必要と考えます。

<7>医療現場の問題

繰り返しになりますが、本質的には薬事行政、薬害問題、医薬品の薬効評価、薬物治療などの教育が医学生や医師に対して必要です。医療現場にはこれらの情報が十分伝わっていないため、行政やPMDAとの間に溝があるのが現状です。これを埋めていくためにも、医療現場との人材の循環が必要です。

そして、未来の安全対策に向けて、PMDAのあり方同様、医療機関においても多種の専門家が融合することが必要です。医師が全てを抱え込むのではなく、医師以外の医療従事者の人数を増やし、その協力を得て行っていくことが重要だと考えます。

第9回委員会資料 2「委員会の提言とりまとめに向けた議論のための資料」に対する意見

東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学特任准教授
東北大学未来医工学治療開発センター検証・情報管理部門客員教授
山口拓洋

全体の文章については、語尾を「ではないか」でなく、「すべきである」等に変更していただきたいです。また、以下のように文章を加筆修正していただきたく存じます。

・ 6頁 (2)承認審査

①の前に、以下の文章を加えていただきたい。

0(まるゼロ) 治験中からの市販後の安全対策

現在 ICH で論議が行われている開発段階における定期安全性報告の日本への導入にあたっては、治験中の有害事象のまとめにとどまらず、市販後のリスク管理の必要性や計画案、安全性に関する調査の計画書案の提出を求め、これに対し行政の評価結果を企業へ伝える仕組みを作るなど、承認申請前から十分な時間をかけた市販後対策を計画すべきである。

・ 6頁 (2)承認審査 ①安全性、有効性の評価 一番目の「・」

、、、審査の質を確保するため、審査員の、、、

↓

、、、確保するため、現在の審査体制を十分に評価し現状認識したうえで、必要な審査官の増員と、、、

・ 7頁 ③審査手続、審議の中立性・透明性等 三番目の「・」

審議会委員と総合機構専門委員の役割の違いについて明確にすべきである、という文言を含めていただきたい。また、前期の議論でもあったように、審議会の意義について抜本的に見直しすべきである旨の文章も入れて欲しい。

・ 10頁 イ 電子レセプト等のデータベースの活用 三番目の「・」

今後保険者等から提出される電子レセプトにより構築される電子レセプトデータベースについては、匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、安全性目的での調査研究のための行政のアクセスを可能とするとともに、データの提供等について医療保険の関係者等からの行政の調査研究への協力が得られないか。

↓

今後保険者等から提出される電子レセプトにより構築される電子レセプトデータベースについては、連結可能匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、安全性目的での調査研究のための行政のアクセスを可能とするとともに、十分な倫理的配慮を行ったうえでの医療機関内のカルテとの照合を可能にし、レセプトデータの価値を高めるなどに関してデータの提供等について医療保険の関係者等からの行政の調査研究への協力が得られるようにすべきである。

- ・ 11 頁 ④副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方 三番目の「・」

感染リスクの高い生物由来製品については、医療機関や企業で記録を保存しておくだけでなく、患者本人が使用された製剤名やロットを知って自らも記録を保存しておくことができるような方策を検討すべきではないか。

↓

感染リスクの高い生物由来製品については、医療機関や企業で記録を保存しておくだけでなく、患者本人が使用された製剤名やロットを知って自らも記録を保存しておくことができるような方策を検討すべきである。さらにレセプト情報を連結可能匿名化することによって、行政から患者本人に通知する道を用意すべきである。

- ・ 13 頁 (6)医療機関における安全対策

②の次に、以下の文章を加えていただきたい。

③企業による広域な安全管理システムの構築

・ 回避可能な重大な副作用については、医療機関内の努力に回避策をゆだねるだけでなく、医療機関内で連結可能匿名化した上で当該医薬品を投与された患者を医薬品の製造販売を行う企業内または企業から委託を受けた学会などの第三者的機関内に設けたセンターに登録し、必要事項の実施の有無を中央一元的に管理するなど、最近の世界的なリスク管理の流れにそった、システム構築を可能とする行政的な枠組みを作るべきである。

以上

2009/02/27

第10回薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会
「委員会の提言とりまとめ資料のたたき台(仮称・案)」をふまえた意見

山口拓洋(東京大学、東北大学)

前回の委員会で提出した意見書に加えて、以下の意見を提出させていただきます。意見をふまえて、関係する文章を加筆修正していただければ幸いです。

- ・ 体制の強化、人材の育成と教育に薬剤疫学教育は必須と考えます。

医薬品等の安全性確保を考えるうえで、薬剤疫学的な観点には必須です。総合機構などの増員がすでに決定されている一方で、適切な人材、特に薬剤疫学の専門家が日本にはほとんどいないことを危惧します。医薬品等の安全性確保に関する体制を強化するためには、薬剤疫学領域の人材育成が急務であり、一方で、医師や薬剤師に対する薬剤疫学の教育も重要と考えます。

→たたき台 第4(1)②イ、③に関係

- ・ 未承認薬あるいは適応外に関する Compassionate Use(人道的使用)の制度化が重要と考えます。

適応外使用をせざるを得ない状況を認めたくえでの安全性確保について考える必要があります。未承認薬については、その安全性対策が欠如していることから、Named Patient(登録制度)、その有害事象のモニタリング(サリドマイド使用登録システムみたいなもの)などを行うべきと考えます。

→たたき台 第4(2)②イ、(3)④、⑧に関係

- ・ 第三者による医薬品等のサーベイランスシステムを構築する必要があると考えます。

本邦では、自発報告制度以外のサーベイランスシステムが欠如していることから、第三者による医薬品等のサーベイランスシステムを構築する(例えば、英国の処方-イベントモニタリング)必要があると考えます。

→たたき台 第4(3)①に関係

- ・ (承認直前でなく)申請段階から安全性情報を収集しリスク最少化計画を考え市販後調査として何が必要かなどを企業と一緒に考えて相談していく体制の構築が重要と考えます。

安全性対策担当者が申請以降の早い段階から審査チームに加わって、審査時から一貫し

た評価を行う必要があると思いますが、どのような体制で実施するのか、特に役割分担(責任の所在の明確化)が重要です。

→たたき台 第4(3)②ア、④に関係

以上