

iv) 小考 (未定稿)

① 「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認時 [1964 (S39) 年 6 月]

1964 (S39) 年当時、医薬品の製造承認申請時の必須書類として義務付けられていたのは申請書のみであり、「臨床成績その他の参考資料」は厚生大臣より求められた場合に提出するものとされていた。ここで「臨床成績その他の参考資料」は明確な定義のうで使われておらず、症例報告が含まれるなど、広く「臨床研究」と呼ぶべきものだが、ここでは臨床試験資料との位置付けのまま論を進める。

当時要求された有効性のエビデンスのレベルとの関係

臨床試験資料については、「2 箇所以上の十分な施設がある医療機関において、経験ある医師により、原則として合計 60 例以上について効果判定が行われていること。なお当該資料中 2 カ所以上は専門の学会に発表し、または学界雑誌あるいはこれに準ずる雑誌に掲載され、もしくは掲載されることが明らかなものであることを要する。」との規定に留まり、比較臨床試験の要求など、試験方法に関する規定は存在していなかった。

フィブリノーゲン-BBank 申請時に添付された臨床試験資料 (6 資料) では、6 箇所の医療機関における 60 例の症例が記載されている。また 2 つの臨床試験では学会での公表が予定されており、形式上は上記基準を満たしていた。したがって当時の規定に照らした場合、この申請を承認したこと自体が違反とはならない。

ただし、臨床試験の中には、他社の医薬品を用いた症例や、試験の詳細がほとんど記載されておらず表一枚のみのものなど、臨床研究の基本をなしていないものが含まれる。

有効性のエビデンスのレベルの妥当性とその実施状況

当時の審査基準の妥当性に関しては、その運用を含めてこれまで分かった範囲のことを記す。米国では、1962 (S37) 年にキーフォーバー・ハリス修正法が成立し、新薬製造承認時は「医薬品が表示の使用条件下で効果を持つことを公正かつ責任を持って専門家が結論することができる『適切かつ十分な対照比較による臨床試験』から成る本質的証拠 (substantial evidence) を提出すること」⁵⁹を製薬企業に求めるなど、有効性及び安全性の厳格な基準が設定されることとなった。ただし実際の新薬の審査にいつごろから使われるようになったのかは不明である。現在、US-FDA から情報入手方法について検討中である。

1938 (S13) 年から 1962 年 (S37) までに承認された約 4,000 種類の医薬品の再評価が開始されたのは 1966 (S41) 年とされる。

日本では、1966 (S41) 年版の『医薬品製造承認 1966 年改訂版』(発行は 1965 年 11 月) に、臨床実験計画時に「必要ならばダブルブラインド法を採用するなど慎重な配慮を要する。」との指針が示された。だがこの指針に基づいた審査が具体的にいつからどのような領域で始まったかは不明である。

⁵⁹ 石居昭夫. FDA 巨大化と近代化への道 1999:142.

日米で、実際に比較試験が具体的にどうなされ、どのような質であり、どう審査に使われたか、は、日米での審査資料を比較研究することが必要である。なお、補充療法においては、効果の大きさ(effect size)が大きい場合、群間比較ではなく前後の比較で十分ということもありえよう。通常「米国が進んで日本が遅れている」とされるが実態は不明である。

対象となる期間はこの移行期を含む 1960 (S35) 年から 1967 (S42) 年にかけてが考えられるが、米国での同種商品の審査資料がいつごろの臨床試験に基づくかは今のところ不明である。また補充療法ではない一般的な医薬品についても調査し全体的な動向を次年度調べる予定である。

新薬承認時の安全性

安全性に関しては、非臨床試験については調査中である。

臨床試験において安全性を評価することは当時、要求されてはいなかったものの医薬品の価値を評価するには、法令上具体的な記載がなくとも、薬事法が本来持っている性格から、当時においても、審査されるべきものであろう。クロロキン事件の最高判の判決文(1995(平成7) .6.23)には以下のように述べられている。

「ところで、医薬品は、人体にとって本来異物であり、治療上の効能、効果とともに何らかの有害な副作用の生ずることを避け難いものであるから、副作用の点を考慮せずその有用性を判断することはできず、治療上の効能、効果と副作用の両者を考慮した上で、その有用性が肯定される場合に初めて医薬品としての使用が認められるべきものである。すなわち、医薬品の製造の承認は、用法、用量、効能、効果等を審査して行われるが(薬事法一四条一項)、用法、用量の審査に当たっては、治療上の効能、効果とともに、当該用法、用量における副作用の発生とその危険性についても審査し判断しなければならないこととなる。このように、薬事法の前記の各規制は、医薬品の品質面における安全性のみならず、副作用を含めた安全性の確保を目的とするものと解されるのである」

ただし何をもって「安全性」とするかは定義は当時も現在も不明確である。品質としての安全性、動物実験による安全性、臨床研究における安全性用語などがあるが、用語の明確化と誤解のない使用が必要であろう。「害」(harm)に関する用語は混乱している。この点、「薬事行政への提言」の章で述べる予定である。

審査に使われる臨床試験の報告には副作用に関する記載があるべきである。しかし、6資料中 2 資料で副作用の有無に関する記載そのものが存在しない。このため安全性は系統的に評価されておらず、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。

すなわち、医薬品の有効性と安全性を審査するための資料としてはエビデンスの水準と

しては極めて低いものであった。

② 「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認時 [1964 (S39) 年 10 月]

「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認申請は、日本ブラッドバンクからミドリ十字への社名変更に伴い行われたものである。「フィブリノーゲン-BBank」との違いは名称のみであり、他の事項はすべて「フィブリノーゲン-BBank」と同一であった。

申請された 1964 (S39) 年 9 月 29 日は、「フィブリノーゲン-BBank」が製造承認された同年 6 月 9 日から 4 ヶ月弱しか経過しておらず、その間審査基準も変化していなかった。また臨床試験資料の提出も必須条件ではなかった。

以上の要素を考慮すると、厚生省がこの段階で改めて臨床試験資料を提出させずに製造承認をしたことは、妥当性に欠けるとはいえない。

③ 「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

PPSB-ニチャクは、国内有償採血由来血漿を原料として製造されていた。原料血漿の採取に当たっては、1972 (S47) 年の販売開始当初から肝機能検査を行うとともに、HBs 抗原検査として SRID 法 (一元免疫拡散法) によるドナースクリーニングを行っていた (HBs 抗原検査については、1973(S48)年 5 月以降は IAHA 法 (免疫粘着赤血球凝集反応法)、1985(S60)年 10 月以降は ELISA 法 (固相化酵素抗体法) とより検出感度の高い検査法へと切り替え)。

ただし、ウイルスの不活化処理は 1986(S61)年に PPSB-HT「ニチャク」(加熱製剤) の製造承認を得るまでなされていなかった。

④ 「コーナイン」の輸入承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

コーナインの効能・効果は、当初の承認申請時は『血液凝固第IX因子先天性欠乏症 (血友病 B)』とされていたが、その後の申請書差換願に基づき『血液凝固第IX因子欠乏症』に変更された。しかし、申請時に添付された臨床試験資料は、いずれも先天性疾患 (血友病 B) に関するものであり、後天性第IX因子欠乏症に関するものはない。にもかかわらず、厚生省は後天性第IX因子欠乏症も効能に含めたまま、「コーナイン」の輸入承認を行った。

さらに、先天性疾患に関する臨床試験資料においても、①コーナインを用いておらず、製造元や製剤名が不明な症例が含まれている、②単なる使用経験に過ぎず、臨床試験報告とは呼べないもの、具体的な症例名、症例数が不明であり、数値を示した具体的な検査結果の記載がないものもの存在していた。(詳細確認中)

⑤ 「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認時 [1976 (S51) 年 4 月]

「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認申請は、生物学的製剤基準の変更という外部要因

に対応し販売名を変更するために行われたものであり、名称以外の項目は既に承認されていた「フィブリノーゲン-ミドリ」と同一であった。

名称変更であっても新規の申請であっても「承認」である以上、法令上は新たに資料の提出を要求することは可能であったが、厚生省は「名称変更の場合には過去に承認処分を行ったものの本質を変更するものではないため添付資料は省略する」旨の通知（厚労省確認中）に基づいて、事務を行っており、ミドリ十字も申請にあたり臨床試験資料の提出は行わなかった。

しかし、「フィブリノーゲン-BBank」の承認審査を行ってから 12 年が経過しており、その間に製造承認申請時の必要書類の拡充や、臨床試験資料における必要症例数の増加、臨床試験においてダブルブラインド法の採用など慎重な配慮を要することなどが、新たに規定されていた。

このように承認審査に関する基準が厳格化されていたことを考えると、厚生省はこの名称変更のための製造承認の機会を捉え、改めて、その時点の基準を満たす書類・情報等を提出させたうえで審査を行うこともできたものと考えられる。

⑥ 「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

クリスマシンは製造承認時から国内有償採血由来血漿を原血漿として利用しており、血漿採取時のドナースクリーニングは行っていたものの、不活化処理については一切行われていなかった。

50 人以上の血漿を集めて原血漿として利用している以上、感染症の危険性は高かったものと考えられ、厚生省が当時どのような評価・判断に基づき当該製剤の製造承認を行ったかは引き続き検証する必要がある。

⑦ 「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認時 [1987 (S62) 年 4 月]

1987 (S62) 年 4 月時点では、1979 (S54) 年の薬事法改正により、承認申請書への臨床試験資料添付が法令化されるなど、承認審査に関する規定がより明確なものとなっていた。そのため、「フィブリノゲン HT-ミドリ」の承認申請時には、ミドリ十字より臨床試験資料を含む申請書類が提出されている。

ただし、この臨床試験資料に含まれていたのは 7 症例であった。

また厚生省は事前にミドリ十字と打ち合わせを行い、申請及び承認時期を計画しており、実際その計画どおり申請から 10 日間で承認を行っている。申請書類の分量を考慮しても、わずか 10 日間で審査できるとは考えにくい。緊急性からみて事前に資料等の内容を実質的に審査していたことも考えられるが、「フィブリノゲン HT-ミドリ」の承認審査の妥当性には疑問が残る。

青森県で非加熱フィブリノゲン製剤による集団肝炎感染事件が発生し、代替製剤への移

行が喫緊の課題となっていた時期であり、短期間での審査とならざるをえなかった事情があったとはいえ、行政指導として肝炎発生の追跡調査を指示するだけでなく副作用情報の継続的な報告を承認条件として付するといった対応がなされていれば、より早期に対応が可能となり、被害の更なる拡大を防ぐ可能性は高まったかもしれない。

⑧ 今後の検討課題

医薬品の安全性、とりわけ売血による血漿由来の血液製剤に対する感染の危険性と同製剤の有効性との比較考量のあり方という問題に関連して、「病原微生物により汚染され、又は汚染されている虞がある医薬品は、輸入・製造・販売してはならないという薬事法第 56 条第 6 号（1964（S39）年当時、現行法では同条 7 号）に照らせば、1964（S39）年の承認は違法となるのではあるまいか」との指摘もある。このような指摘に対して、今回の検証作業中、厚生労働省より以下のような見解の表示があった。同条号の位置付け及びかかる解釈の妥当性については、今後も検討を継続する必要があるものと思われる。

厚生労働省回答「薬事法第 56 条の趣旨について」

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 56 条第 7 号（昭和 39 年当時は第 6 号。以下同様。）の規定は、同法第 14 条第 1 項に基づく承認を受けた医薬品のうち、製造工程等の瑕疵等により生じる、個別の不良医薬品を取り締まることを趣旨としているものであるが、例外的な場合として、例えば、承認内容に従った原材料管理、製造の方法を採る限り、ほぼ確実にある病原微生物に汚染されることがわかった場合等には同法第 56 条第 7 号違反の対象となる場合も考えられる。

ただし、こうした例外的な場合であっても、あらかじめウイルスが混入した製剤を見分けたり、それを排除することが技術的に困難である場合に、当該製剤に対して同条を適用し、営業停止等の行政処分を実施したとすると、当該製剤の製造業者は製造を中止せざるを得なくなり、当該製剤の適応症の治療に著しい支障を生じる可能性もあるため、同号を適用して行政処分を実施するか否かについては、当時の知見に基づき、想定される健康被害の程度、当該製剤の必要性、他の治療の方法等についても勘案した上で決定されるべきものと考えられる。

フィブリノゲン製剤について考えると、昭和 39 年当時、当該製剤の承認に当たっては、産科出血は生命にかかわる重篤な病態であり、その治療のためにフィブリノゲン製剤が必要であるとする医学的知見が認められる一方、血清肝炎の予後については、一般的に良好とされていたこと、適当な代替治療薬や代替療法がなかったことから、肝炎のリスクを考慮しても有用性が認められたため承認されたものである。こうした状況下においては、一般的には行政処分等の規定を適用するには到らないものと考えられる。

2) 製造承認後の一部変更承認審査の運用実態と評価

i) 一部変更承認審査の概要

現行の薬事法（昭和 35 年法律 145 号、最終改正平成 18 年法律 84 号（施行平成 20 年 4 月 1 日））では、「医薬品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第 23 条の 2 第 1 項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。）、医薬部外品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。）、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器（一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。）の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。」と定めると共に、「承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。」⁶⁰と定めている。

一方、フィブリノーゲン-ミドリの製造承認時の 1964（S39）年当時の薬事法では、「承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするときは、その変更についての承認を求めることができる。」（第 14 条 2 項）⁶¹とされており、1979（S54）年の改正薬事法においても、「第 1 項の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするときは、その変更についての承認を求めることができる。この場合においては、前 2 項の規定を準用する。」（第 14 条 4 項）⁶²とされている。なお、「前 2 項」には、製造承認時の審査項目と承認拒否事由、および申請時の臨床試験資料等の添付義務が記されている。

したがって、当時の薬事法の規定上は、一部承認申請は法令上の義務としては明確に位置付けられてはいない。ただし、承認事項を一部変更する場合に、その変更について特に承認を受ける途を法律上に用意していたことからすれば、不活化処理方法の変更についても、製造承認申請書に記載されている場合には厚生大臣の一部変更承認を受ける可能性があったわけであり、かつ、かかる規定が置かれた趣旨からすれば、そのような運用が望まれていたことも想定できる。

⁶⁰ 第 14 条 9 項

⁶¹ 「薬事法」六法全書昭和 39 年版 有斐閣 1964(S39)年 2 月 10 日（東京甲 B22）

⁶² 薬務公報第 1097 号（薬事法の一部を改正する法律（昭和 54 年法律第 56 号）厚生省薬務局監修 1979(S54)年 10 月 11 日（東京乙 B104）