

更)は、同製剤による非A非B型肝炎感染の危険性をより一層高めたとして、製薬企業の損害賠償責任を認める要因と認定されたのであったが、他方で、この不活化処理変更時の国の責任については、同変更を知らされていなかったことから否定されている<sup>193</sup>。しかしながら、「国が現に何を知っていたかを問題にするのではなく、本来何を認識すべきであったかを問題にすべき<sup>194</sup>」との指摘があるように、より規範的な発想が必要である。本件不活化処理変更より以前、製薬企業が届出なくBPL処理を導入したという経験を踏まえれば尚更、予防という観点からは、行政にはたとえば必要な情報は自ら調査収集し、必要な対応を積極的にとるといふ姿勢が求められていたといふべきである。

一方で、現在の審査のあり方があまりにも保守的で画一的であるという声もある。承認審査をたとえ完璧におこなっても、市販後には予測できないような重篤な副作用が発生することを完全に防止することは現代の医学・科学の英知を以ってしても不可能である。そこで、「万全の市販後安全対策を備えておくことが薬害を最小限にとどめることとなる」、とも称されることがある。しかしここで「万全」は科学に基づくべきであり、一方ではリスクを最小化し、他方ではそのリスクの検出と大きさを実際に観測できる研究デザインが必要であり、提言2で述べる「医薬品リスクマネジメント計画」(仮称)が立てられるべきである。そこには、薬剤の対象となる疾病の性格などに応じたリスク・ベネフィット評価の考え方も取り入れられるべきである。

## 提言2：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 との調和と「医薬品リスクマネジメント」の導入

入手していた情報の評価を誤り、薬事行政が適切な規制をするという意思決定を行わなかった場合は、当然大きな問題である。一方、これまで起きた薬害の多くは、最新知見が不足して起きたというより、すで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、医療現場での適切な対応・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。

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である。さらに市販後においては、現状では、市販後における自発報告、市販直後調査はPMDA安全部、再審査関係は審査管理課に分けて報告しているが、一貫して市販後の安全性を評価・検証できる体制を構築すべきである。

市販後の安全性対策は全体として2005(H17)年にわが国においても導入されているはずのICH E2E「Pharmacovigilance plan：安全性監視の計画」にリスク最小化策(risk minimization plan)を取り入れた、「医薬品リスクマネジメント」(仮称)に基づくべきである。<sup>195</sup>

ここで、ICH-E2Eには、リスク最小化計画が含まれない理由が明示されていないが、ICHのExpert Working Group(EWG)のメンバーは日本からのメンバーも含めて、より明快な一

般からも理解の得られるガイドラインを作成すべきであった。今後、ICH のメンバーは常にそこで議論されたコンセプトや方法が日本でどのようにコミュニケーションできるかを念頭に置いて会議に参加すべきである。

日本での市販後の安全性対策の展開と発展にとっては、「医薬品リスクマネジメント」（仮称）の具体的なプロジェクトとともに、患者・国民、医薬関係者、企業、行政など、期待されるすべての player が理解可能で協力したくなるような良いネーミングが必要である。

なお、欧州においては 2005（H17）年にリスクマネジメントに関するガイドラインが公表され、新薬全てに申請時にリスクマネジメント計画の提出が義務付けられている。米国においても 2005（H17）年にリスクマネジメントプランに関する 3 つの企業向けガイダンスが公表された。ついで 2007（H19）年 9 月には FDA 再生法(FDA Ammendment Act) が公布され、そこには、リスク評価と緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategy:REMS）や、市販後に企業に求められる、特に安全性にかかわる研究を義務化した Post Marketing Requirement が含まれている。

市販後の安全性評価においては、自発報告が最重要であることについては世界共通の理解である。行政に報告された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システムを早急に推進する。なお、年間 3 万例全ての自発報告を詳細に検証するというのは「懸命」に行っているという社会的なイメージを与えるが、科学的とはいえない。欧米で行われている通り、データマイニングのシステムをうまく利用して個別副作用報告からのシグナル検出にメリハリをつけることが公衆衛生上重要である。

さらに、現在、一部しか UMC に報告していない日本の副作用報告を迅速に定期的に全部 UMC に送付し、世界の人々の安全性対策に使えるようにすべきである。また、UMC がもつ約 400 万件の副作用報告をより積極的に使用すべきである。そこにはデータマイニングの手法を用いた分析も含まれる。日本は、年間約 3 万件、累計で約 26 万件の副作用報告が蓄積されているとされるが、データマイニングの対象は、日本のみではない。

さて、得られたシグナルについてさらなる検証を行うための最良な方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団と取組むべき課題によって異なる。それに応じて企業は最も適切な研究デザインを使用すべきであり、従来の探索的な目的が主である使用成績調査・特定使用成績調査、全例調査といったあらかじめ定められた中から市販後の安全性の監視方法を選択してもシグナルの検証につながることは少ない。すなわちシグナル検出のためには、自発報告、データマイニング、自発報告の集積評価、横断研究、検証が必要な場合には、ケース・コントロール研究や、コントロール群を設置したコホート研究などの分析疫学、さらにはランダム化比較試験(RCT)、メタアナリシス、large simple safety study などの方法も選択肢として考慮すべきである。特にわが国においては薬剤疫学研究に利用できる大

規模なデータベースが当面ない状況では、いわば手作りの薬剤疫学研究や臨床研究しか方法がない。

これらの研究は、企業だけがその主体ではなく、時には、公正性を期するため、アカデミア、行政自らが観察研究、RCT、メタアナリシスを実行しなければならない場合がありえる。そのためには、公的な独立した機関の設立が必要で、資金の流れもクリアーしておくべきである。PMDA 安全部では大幅な人員増加が見込まれているが、これら人員を含め総合的な安全性評価の方法について徹底した教育がなされるべきである。現状ではPMDA には市販後の薬剤疫学の専門家が少ないとの声も聞くが、人材が育成されるまでは場合によっては海外から専門家を招聘することも考えるべきであろう。

この制度はまず新薬をその対象とするものであるが、既承認薬についても、必要に応じ順次、対象とすべきである。その際、再審査制度、再評価制度と調和させ組み合わせることが必要である。再審査制度の名称はそのままにして、中身を「医薬品リスクマネジメント」に変えることが必要であろう。

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 (H23) 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」を目的して作成されるものであるが、2008 (H20) 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。

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、調査研究を促進すべき。ただし過剰な期待はさけ、ファーマコゲノミクスの分析的妥当性(*analytical validity*)のみならず、臨床的妥当性(*clinical validity*)、臨床的有用性(*clinical utility*)を見極めるべきである。

以上に対応できる質の高い人員の確保と教育が必要である。そのためには行政における教育カリキュラムの作成が急務であり、特にアカデミアへの協力を求めることが肝要である。

### 提言 3：医薬品情報の円滑な伝達・提供

(1) 本報告書における検証作業の結果として、副作用情報を含む医薬品に関する情報の取

り扱い、すなわち情報の収集、管理、分析・評価、伝達・提供のあり方を見直す必要のあることは疑いがないであろう。医薬品に関する情報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者間において成り立つことは先にも指摘したが、薬害肝炎においても、副作用情報や海外での規制状況等の情報を適時に収集・活用でき、製薬企業からも重要な情報が適切に報告・伝達されていれば、かつ、収集した情報を迅速・的確に分析できていれば、行政や医療関係者らも、より早期に適切な対応が可能であったろう。各当事者が、それぞれの立場から、情報を上手に取りさばくことは極めて重要である。

以上の基本的な問題関心から、(2) 以下においていくつか具体的な提言を行うが、そのような指摘は、すでに過去にもいくつかの公的文書においてなされている。たとえば、「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会最終報告」（1993（H15）年5月）、「医薬品情報提供のあり方に関する懇談会最終報告～医薬品総合情報ネットワークの構築に向けて～」（2001（H13）年9月27日）などである。このうち後者においては、基本的考え方として、製薬企業、行政、医療関係者らが患者に対し必要十分な情報の提供に取り組むこと、情報の質や量の充実が重要であることなどをはじめ、患者国民のニーズにこたえる必要性が指摘されていた。その内容は今でも傾聴すべきものを多く含んでおり、今後、同提言等の実現に向けた実質的かつ早急な取り組みが強く求められるものといえる。

(2) 情報に関連する5つのプレイヤー間で、実効的な情報の活用が図られるべきである。さしあたり指摘できるのは、以下のような点である。

- ① 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」など種々のメディア、それぞれの位置関係がわかりにくい。全面的に見直し、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る必要がある、そのためには医療機関における認知度、利用度、理解度を調査し、重要度に応じた情報提供の方策などを検討するべきであろう。
- ② 副作用等に関する最新知見などの最新の情報や採るべき安全対策措置について、上記に基づき、企業から、医療機関における安全情報管理責任者等に対する情報提供の強化を図るなどにより、医療機関の臨床現場までの伝達が徹底されるシステムを構築すべきである。
- ③ 行政に報告された副作用情報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るべきである。
- ④ 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については、因果関係が不確かな段階において、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途のあり方を検討すべきである。その

ためには特定の薬剤で危惧される副作用については、直接患者に確実に説明文書を配布し、説明しておくことが必要である。さらには、必要である場合には、医療従事者との間で同意書を取得しておくことも考慮すべきである。

- ⑤ リスク情報の伝達が医療側、あるいは患者側に伝わったことが確認できた場合を条件として治療が施されるような状況もある。たとえば一定のリスクを有する医薬品については、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などが徹底された上での治療を施す。さらに極端な場合、極めて重要なリスク情報の伝達の場合には、その情報を医療側あるいは患者側が知ったことの担保がとれた上で、必要な措置（血液検査など）が施されたことが確認された後に、はじめて当該薬剤による治療が施されることもあり得る。要はリスク情報を単に伝達するだけではなく、リスクによってはさらなる介入も視野に入れておく必要がある。
- ⑥ 上記を実現するに当たっては、医療機関の果たすべき役割が大きいが、そのためのツール作成については、当該医薬品を製造販売等した企業による積極的な取り組みが必要である。医療機関への協力依頼やそのための情報提供窓口の設置などが考えられる。
- ⑦ 感染リスクの高い生物由来成分製品については、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。
- ⑧ 薬害肝炎の納入先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。しかしながら、行政機関情報公開法の趣旨からしても、個人情報であれ法人情報であれ、「人の生命、健康」の保護のために必要な情報が開示されるべきことは言うまでもないのであり（同法5条1号ロ、2号但書き参照）、かかる消極姿勢は見直されるべきである。

(3) 以上の指摘の中でも、行政は、製薬企業や医療機関などが一次的に収集した情報の提供を受け、適切に管理、分析し、自ら保有する情報を関係者へ提供するという形で関わることとなろうが、それ以外にも、行政には、積極的な役割を果たすことが期待されている。

たとえば、公衆衛生上の危害発生防止のための規制権限を持つ行政としては、権限を発動すべき事態が生じていないかどうかを常に適切に把握するため、必要な情報を収集すべき立場にあるであろうし、被害発生が確認された後の国民への情報伝達のあり方が問われているという観点からは、製薬企業や医療機関、医療従事者らが一定の重要情報を患者らへ提供・公表するよう義務付けたり、行政指導を通してそれらを促したりする等の形も、理論的には考えられる。「リスト放置」問題を例とすれば、患者の健康情報を、行政機関が主治医らの頭越しにいきなり直接提供をするなどは考えにくいとしても、告知に配慮して、製薬企業や納入先病院及びそこに勤務する医師に対して、可能な限り患者への情報提供を行うよう要請する、すなわち行政指導をすることは可能であったと思われる。こうした、「情報提供を適時、適切に行うこと」を求める行政指導とは、同時に、そもそも当該情報の持

つ意味や重要性を、当該情報を保有する者にリマインドする意味合いも含むものである。医薬品情報の円滑な伝達・提供を促進するためにも、かかる局面における行政の積極的な姿勢が期待される。

(4) さらに、医薬品の副作用で死亡、後遺症または入院治療などの転帰をたどった患者らへ、救済制度の説明が確実になされる制度的裏付けがないことの問題点は、夙に指摘されてきたところである。本格的な検証は今後の課題であるが、健康被害救済制度に関する情報提供のあり方を考察することも重要な論点の1つであると認識するべきである<sup>196</sup>。

#### 提言4：医薬品評価教育－薬剤疫学と薬害教育の強化－

医薬品評価についての教育は大きく、臨床薬理学、薬剤疫学、薬剤経済学、薬害教育の4つに分けられる。世界的には、臨床薬理学はサリドマイド事件を契機に1960年代にスタートし主に有効性を、薬剤疫学は1980年代にスタートし主に安全性を、薬剤経済学は1990年代にスタートし経済性を、それぞれ研究・教育するものである。薬害教育は日本独特のものと思われ、日本の薬害の多さが反映されたものである。そこでは、医薬品についての安全性に対する関心を高めるとともに、社会的要因や、薬害被害者の体験や心情までも学ぼうとするのである。

大学の医学部・薬学部教育において、これらの医薬品評価に関して学ぶ場を増やしたカリキュラムが強化されるべきである。また卒業教育・生涯教育もなされるべきである。

日本では、臨床薬理学教育は治験の活性化のポリシーのもとに、いくつかの医学部や薬学部で講座が新たに開設された。臨床試験によりエビデンスを「つくる」局面の教育である。その局面において重要な地位を占める治験コーディネータ（CRC）養成のための教科書など教育プログラムが開発され、2004年から日本臨床薬理学会による認定制度もスタートした。これまでに認定されたCRCは全部で1,006人（2009.3.1現在）である。

また、1990年代中頃からのエビデンスに基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の世界的な潮流の中で、特に論文の批判的吟味がなされ、研究デザインによるバイアスの存在が広く知られるようになった。これはエビデンスを「つかう」使う局面のものである。

さらに、システマティックレビューやメタアナリシス、さらには診療ガイドラインなどの「2次研究」である、エビデンスを「つたえる」局面も一定の発展を見ている。臨床試験の登録制度にも関心が向けられている。

一方で、薬剤疫学に関する教育は立ち遅れている。大学の医学部や薬学部教育において、正式な薬剤疫学に関する講座はごく少数である。専門家を育てるためにも大学における教育体系を早急に見直す必要がある。また卒業教育プログラムを各種学会や師会と協力して開発することが望まれる。さらに大学院コースも設置し、総合的な安全対策の専門家を早急に育てることが必要である。

薬剤疫学はB.L. Strom<sup>197</sup>によって「人の集団における薬物の使用とその効果と影響を研

究する学問領域である」と定義されている。それは、医薬品の市販後の使用実態を対象とした安全性研究を主とし、一部、有効性を含んで、科学的に評価し、医薬品の適正使用やさらに合理的使用に活かす考え方と方法論を提供するものである。

教育の対象として、日本の薬剤師の薬剤疫学に対する潜在的能力が開発されるべきであろう。日本では、医療技術の高度化と医薬分業を背景として、医療の現場で必要な薬学的専門知識と技能を有する薬剤師の養成へのニーズが高まり、薬学教育 6 年制度が 2006 (H18) 年から始まった。そこでは、医薬品を使用した後に発生した有害事象の研究に疫学を適用し、薬物と有害事象の関連を究明することから発展してきた薬剤疫学こそ、新しい薬学教育で養成される薬剤師にとって、医療現場で遭遇する問題をエビデンスに基づいて解決し、患者によりよい医療を提供していく上で必要不可欠な学問分野であると考えられる。そこでは患者や患者集団から得られる情報をもとに、問題を同定し、対応する適切な方法論を使い、一定の結論を導き、それを現場にフィードバックする、あるいは、学会や論文などで他に発信していくことが期待される。また薬剤師にとっては、企業などからの無料の雑誌を「受身的」に読むだけでなく、PMDA、PubMed、日本の各種データベースなどのホームページに公開される情報や、文献学会情報、一般紙からのセンセーショナルな薬のリスクに関する報道を含め、いろいろな情報源から発せられる薬剤のリスク情報を正しく収集し、批判的に吟味・理解した上で、患者や他の医療関係者に対して正しく分かりやすく伝えることが大きな責務である。

この移行時期に日本薬剤疫学会によって全国の薬学部・薬学校に対し 2005 (H17) 年 10 月と、2006 (H18) 年 7 月の 2 回、薬剤疫学に関するアンケート調査がなされた。

薬剤疫学教育の実態に関しては、薬剤疫学を取り上げているとしている大学は 31%から 57%に増え、取り上げている大学の中で必修科目ないしそれに準じる選択必修科目とする所は 35%から 65%に増えていた。

1 回目に「取り上げていない」とした大学は 69%であり、主な理由は「カリキュラム過密で余地がない」、および「6 年制カリキュラム編成時に考慮する」であったが、6 年制がスタートした後の 2 回目で「取り上げていない」は 43%に減少した。理由を見ると、2 回目でも「余地はない」が 9 大学残る一方、「6 年制カリキュラム編成時に考慮する」が 4 大学に減っており、実際には余地が少ないカリキュラムの中で、薬剤疫学を考慮した大学が多かったことがわかる。1 回目に少数みられた薬剤師に必要な学問ではないとする回答は 2 回目にはゼロとなったが、薬剤疫学はいまだ確立していないとする 4 大学があり、薬剤疫学の普及をさらに進め、広い理解を得るように努力する必要がある。

薬学教育モデル・コア・カリキュラムにおいて、薬剤疫学は見出し項目には含まれないものの、疫学、EBM などには関連項目が多く含まれ、この到達目標を達成できるカリキュラムが次第によく十分に実現されることを期待し、その中に薬剤疫学の位置づけが明示されることが望まれる。

担当教員の専門領域では、2 回目に多かった領域は医薬品情報学、公衆衛生学、臨床薬学

であるが、1回目に多かった(11大学)臨床統計学は2回目に減少した。医薬品情報学は、薬剤疫学の適用によって得られる情報も含まれる点で関連は深い。薬剤疫学をよく知らない場合には、教官に適するかどうかはやや疑問である。薬剤疫学の教育にふさわしい教科書は少ない現状だが必要性は増している。日本薬剤疫学会「薬学教育と薬剤疫学」タスクフォースは、現在、適切な教材を挙げたリストと講義用PPTの試作スライドを作成中でありホームページでの公開が待たれる。

薬剤経済学は、薬剤疫学の流れと医療経済学の流れが合流したものである。世界的な医療費増大に対する医療技術評価の一部をなす。基本的に費用対効果すなわち「効率」を教育・研究するものであり、資源の合理的配分を目指す。日本では薬学系の大学に少数講座が存在し、また研究会も存在する。先に述べた薬学コアカリキュラムにも薬剤経済学の高がある。

最後に日本の薬害教育について述べる。1999(H11)年10月に結成された「全国薬害被害者団体連絡協議会(薬被連)」は、文部省に対し小学校以上での「薬害教育」実施を要望した。<sup>198</sup>

2002(H14)年3月の「薬害ヤコブ病和解確認書」には、以下の記載が盛り込まれた。「厚生労働大臣は我が国で医薬品等による悲惨な被害が多発していることを重視し、その発生を防止するため、医学、歯学、薬学、看護学等の教育の中で過去の事件を取り上げるなどして医薬品の安全性に対する関心が高められるよう努めるものとする。」

以後、毎年文部科学省が、全国の医・歯・薬・看護系大学における「薬害教育」の実態を調査し、その結果を報告している。2007(H19)年度には、「薬害問題を医療倫理や社会医学等の人権学習的な観点で授業を展開」しているのは、74医学科(全国の94%、以下同)、28歯学科(97%)、70薬学部(97%)、127看護学科(81%)、「薬害被害者の声を直接聞く授業を実施」しているのは、21医学科(27%)、1歯学科(3%)、19薬学部(26%)、12看護学科(8%)であった。実際に薬被連から被害者を講師として大学に派遣して、被害者の声を通じた医学・薬学分野における薬害教育は、一定の成果をみせている。

さらに多くの大学で、この種の教育がなされるべきである。そこでは、薬害の自然か科学的要因、社会的要因、薬害被害者の体験や心情など教育プログラムに含まれるべきである。

製薬企業においても、予防原則に基づいた対応ができるように企業のトップを含めすべての職員に対して「教育訓練」の一部として薬害教育がなされるべきである。

また厚生労働省やPMDAにおいても、狭い意味での医薬品評価に携わる者のみでなく、広く種々の医療技術の評価に関係するもの、さらに薬害は社会的要因も関係するところから、より多くの職員に対しての教育がなされるべきである。

## 謝辞

協力を得た、日本薬剤疫学会「薬学教育と薬剤疫学」タスクフォース(座長：北澤式文)に謝意を表す。