

固剤としての特性が見つかり、輸血で使われるチューブに塞栓ができるのを防げると同時に、提供された血液の保存が可能となった。こうして作られるようになった保存血は、第一次世界大戦（1914(T3)～1918(T7)年）においてイギリス軍の負傷兵に使われ、多くの命が救われたとされている。こうした状況の下で血漿分画製剤は産声をあげることとなる。

### 3) 血漿分画製剤の開発と承認

1934(S9)年免疫グロブリン G が血漿分画製剤として初めての承認を得た。これはヒト胎盤抽出物から得たため大量には作れないが、血漿成分を取り出すことで医薬品にするという考えはインパクトがあったと思われる。その2年後の1936(S11)年には血漿を輸血に用いる方法についての研究が発表された。

第二次世界大戦が勃発して間もない1940(S15)年、米赤十字社がハーバード大学に血液の分画を依頼し、翌1941(S16)年夏にエタノール血漿分画法が開発された。この方法で最初（1941(S16)年12月7日）に作られたアルブミン製剤は1941(S16)年12月8日（ハワイ時間、12月7日）の日本による真珠湾攻撃の際に空輸され、負傷兵のショックや血漿増量に効果があることが確かめられた。これを受けて当時生物学的製剤の管理を担当していた NIH は戦時中ということもあり、血漿分画製剤の規格設定や製造承認だけでなく、製薬企業での生産の指揮も行った。NIH によるアルブミンの承認は1942(S17)年であり、フィブリノゲン製剤の承認は1947(S22)年である。

### 4) 生物学的製剤のウィルス混入による副作用の発生とNIHの対応

こうした中、1942(S17)年に血清で安定化させた黄熱病ワクチンの接種を受けたアメリカ兵のうち28,000人に黄痘の症状が発生し、100人が死亡するという事件が起きた。これは提供された血漿にウィルスが混入しており、大量使用のために血漿をまとめてプールしたことが原因であるとされている。この事件により血漿分画製剤についても安全性の確保、特に感染症の伝染防止対策が必要であることが浮き彫りとなった。

### 5) NIHによる血液銀行の規制

こうして使用された血漿分画製剤には、Blood Bank（血液銀行）で採られた血液も使用されていた。Blood Bank 自体は1936(S11)年から各地に設立されていたが、血液が衛生的に管理されていることが保証されなくてはならないため、1946(S21)年からはそれらに対して NIH による許可が必要とされて一定の監視の下に置かれることとなった。また同時に血液を輸送する際の管理を徹底させるために血液の輸送にも許可が必要となったが、これは州の間を移動する場合のみを対象としていた。

1962年(S37)、NIH はある Blood Bank を初めて訴追した。これは FD&C Act に基づいたもので、血液の使用期限を改ざんしたことなどにより十分な品質が保証されていないことが主な理由であった。これ以後複数の Blood Bank が訴えられたが、FD&C Act の記述が血液由来の製品全てに当てはまるものではなく、使用期限を改ざんしていても無罪となるケースが出てきた。これをうけて1970(S45)年には FD&C Act が規制するものとして、「血液、血液成分、その他血液由来の製品」が明示され、血液製剤の品質が保証されなくてはならなくなった。

## 6) the Kefauver-Harris Amendments (FD&C Actの修正条項) による規制

また同時期にヨーロッパなどで問題となったサリドマイド事件をうけて 1962(S37)年には the Kefauver-Harris Amendments (FD&C Act の修正条項) が決議され、臨床試験の規制強化や市販後調査の義務化、血液銀行を含む製造業者の登録に1年更新制が導入されるなどした。これにより血液製剤の有効性や安全性、採血を行なう施設が一定の水準を満たしていることが保証されるようになった。

## 7) 感染症のキャリアーが提供した血液による感染症

これまで見てきた規制によって血液およびその製剤は品質、安全性、有効性について一定の水準を保てるようになったが、感染症のキャリアーが提供した血液によって感染症が伝染する危険性は残されていた。

第二次世界大戦時に血漿に混入したウィルスについては、その後紫外線照射が有効であることが判明し、1949(S24)年に NIH はヒト血清・血漿への紫外線照射を行なうよう勧告を出した。しかし1950(H25)年代の調査で、輸血により別のウィルスによる黄疸（肝炎）が伝染していることが分かった。その後1968(S43)年になってようやく B 型肝炎ウィルスの抗原が特定され、3年後の1971(S46)年には B 型肝炎ウィルス表面抗原（HBsAg）の検査キットが NIH に承認されるに至った。

## 8) 運用機関がNIHからFDAへ移行、再評価の対象に

翌年1972(S47)年にはこの検査が義務化されるが、対象は州間を移動する血液に限られていた。このような生物学的製剤の扱いが医薬品に比べて不十分であったため、この1974(H49)年から生物学的製剤の承認などは FDA の管轄となった。

それと同時にFDAはそれまで承認されていた生物学的製剤の再評価を始めた。米国の再評価は1966(S41)年に始まり1984(S59)年まで18年間かけて行われたものである（Robert Temple. Reevaluation of marketed drugs: The DESI program. Presented at the 3<sup>rd</sup> International Conference of Drug Regulatory Agencies (ICDRA) , Stockholm, Sweden, 11-14 June 1984, unpublished document）。

すなわち生物学的製剤の規制が NIH から FDA へと移行したため、その当時進行中であった再評価の対象になったものである。1977(S52)年には血漿成分のフィブリノゲン製剤について、肝炎の危険性があり、その効能が疑わしく、他の製剤で代用できることなどを理由に承認の取り消しを行なっている。なお、CBER が設立されるのは後のことである。

1975(S50)年、HBsAg 検査は全ての採血において実施が義務付けられた。これは管轄が FDA に移ったことに加え、その年までにより感度の高い検査が承認されるなどしたことも影響している。

## 9) バイオテクノロジーの発展とウィルス検査法の開発

一方で1974(S49)年には非 A 非 B 型の肝炎（C 型肝炎）の存在を示唆する論文が発表されている。C 型肝炎についてもその原因ウィルスの遺伝子断片がクローニングされたのは1989(H1)年になってからだが、同年にそのウィルスに対する抗体を用いた検査法が開発されている。この開発期間の違いは、1980(S55)年代からバイオテクノロジーが急速に発展し、抗原から抗体を作る方法やできた抗体

を検査に利用する技術ができあがっていたことによるところが大きい。

1981(S56)年には AIDS が発見された。ヨーロッパでは翌年の欧州評議会で売血由来の血液製剤を輸入しないことを決議して対処したが、Blood Bank を多くかかえるアメリカでは 1983(S58)年に FDA が血液製剤の加熱処理を勧告することで対応した。AIDs についても原因となる HIV-1 が発見されるとすぐにその検査法が研究され、1985(S60)年には抗 HIV-1 抗体の検査キットが承認となり、2 年後の 1987(S62)年には FDA が全ての採血時の HIV 検査を義務化した。その後も技術の発展とともにウェスタン・ブロットや抗原自体の検出、核酸の増幅による検出法など、感度の高い方法が次々と開発されている。

## 10) FDAの中での位置づけ

上記のようなバイオテクノロジーの急速な発展によって製剤の検査法が開発・改良されるだけでなく、多種多様な生物学的製剤が生まれることとなった。そうした変化に追いつき、規制を行なうために FDA 内の生物学的製剤の規制を行なう部門は 1980(S55)年代だけで 1982(S57)年、1983(S58)年、1988(S63)年の 3 回もの再編成を行なっている。最終的に他の医薬品とは別の機関で規制を行なうことが能率的であるという理由により、1988(S63)年から Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) が生物学的製剤の規制を行ない、他の医薬品の規制を行なう Center for Drug Evaluation and Research (CDER) と対になった体制が作られ、現在に至っている。

## 11) 現在の血液製剤の感染症対策

現在、米国では輸血用血液製剤は、米国血液銀行協会 (AABB)、米国赤十字、米国血液センター協同組合 (BCA)、米国共同体血液センターグループ (American's Blood Centers) が中心となり供給している。

一方、血漿分画製剤は PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association) 会員企業が中心となって供給している。PPTA では FDA の規制に、さらに独自の安全基準、品質プログラムなどを設定し、会員企業にこれら基準に則って製造することを義務付けている。今年度の米国調査ではこの PPTA 事務局を訪問した。そこで知りえた PPTA の安全対策について以下に述べる。

PPTA では会員企業に対して QSEAL (Quality Standards of Excellence, Assurance and Leadership) プログラムで登録供血者からの原料血漿の採集から製品化に至るまでの製造過程に係わる品質安全基準を設定し、その遵守を規定している。

また IQPP (International Qualified Plasma Program) という安全な原料血漿を採集するためのプログラムが設定されており、これは供血者を初回供血者 (Applicant Donor) と登録供血者 (Qualified Donor) に分け、初回供血者の血漿は 6 ヶ月間保管され、初回供血日から 6 ヶ月の期間に再度供血されなかった場合、初回供血血漿は廃棄される。6 ヶ月の期間に 2 回目の供血があり、その血漿の安全性が確認されて初めて初回血漿は製造工程に送られる。これは初回供血者の感染症リスクは登録 (反復) 供血者より高いということが背景にある。PPTA では会員企業がこれらプログラムを遵守しているかどうか定期的に査察し評価している。

現在、米国で実施されているこれらプログラムと科学的な検査が適切に運用されておれば、血漿分画製剤の安全性は担保できるものと考えている。

日本の現在の献血システムにおいては IQPP と同様のシステムを導入することは難しいであろう。

## 参考文献

- 1) Science and the regulation of biological products: From a rich history to a challenging future. Rockville: CBER, 2002.
  - ・ 1902(M35)年に制定された米国初の生物学的製剤規制に関する法律である the Biological Control Act の 100 周年を記念して 2002 年になされた一連の活動の一つとして発行された冊子。
  - ・ 100 周年の全体の活動” 100 Years of Biologics Regulation ” の全体像は、以下の web に。  
<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/100YearsofBiologicsRegulation/default.htm>  
 なお上記の冊子は pdf 版と URL 版もある。  
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/100YearsofBiologicsRegulation/UCM070313.pdf>  
<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/100YearsofBiologicsRegulation/ucm070022.htm>
- 2) A Short history of National Institutes of Health
  - ・ 血漿分画製剤を含む生物学的製剤の規制の歴史は、NIH の Office of History の website も参考になる。  
<http://history.nih.gov/>
  - ・ NIH の略史は以下にある。  
<http://history.nih.gov/exhibits/history/index.html>
- 3) 高井和江. 血漿研究の歴史.  
 In: 平井久丸, 押味和夫, 坂田洋一(編). 血液の事典. 朝倉書院, 2004. p.22-4.
- 4) 遠山博 (編) . 輸血学 改訂第 3 版. 中外医学社, 2004
- 5) Programs and Standards of PPTA
  - ・ <http://www.pptaglobal.org/program/default.aspx>

図表 3-2 米国血漿分画製剤規制：年表

年	血漿分画製剤関連制度	血漿分画製剤(輸血用血液)関連事項	生物製剤全般	その他海外の動向
1901(M34)			ジフテリアウマ抗毒素、天然痘ワクチンに破傷風菌が混入し、計 22 名の児童が死亡	血液型の発見 (オーストリア)
1902(M35)	<b>the Biological Control Act 制定</b> 米国初の生物製剤規制に関する法律 生物製剤(血液製剤含む)に関する規定・標準規格設定、製薬企業への製造承認、承認された製造施設・製品の検査を、米財務省の the Public Health and Marine Hospital Service (後の the Public Health Service; PHS) にある the Hygienic Laboratory (米国最初の細菌学研究所) が担当			

年	血漿分画製剤関連制度	血漿分画製剤(輸血用血液)関連事項	生物製剤全般	その他海外の動向
1914(T3)				第一次世界大戦(WWI)勃発 クエン酸ナトリウムの血液凝固阻害作用を発見(ベルギー)
1916(T5)		保存血の製造開始		イギリス、保存血の技術を応用し、 WWIで多くの兵士に輸血
1918(T7)				WWI 終結
1930(S5)	<b>the Ransdell Act 制定</b> the Hygienic Laboratory が再編成され、The National Institute of Health となる (現在の the National Institutes of Health; NIH の前身)			
1934(S9)		NIH、免疫グロブリン G の製造承認 血漿分画製剤で初の承認 (ヒト胎盤から抽出、適応: はしか防止)		
1936(S11)		世界初の血液銀行設立 血漿を輸血に用いる研究の発表		
1937(S12)	<b>NIH, Division of Biologics Control; DBC創設</b> 生物製剤の規格設定、製造承認などを扱う部門			
1938(S13)	<b>the Federal Food, Drug, and Cosmetic; FD&amp;C Act 制定</b> 米国初、生物製剤を医薬品として扱った法律 医薬品規制の一部(粗悪品・誤表記など)が適用(Food and Drug Administration; FDAの管轄) 以後生物製剤は'02年と'38年のActで規制を分担されることになる			
1939(S14)				第二次世界大戦(WWII)勃発
1941(S16)		エタノール血漿分画法の開発 米赤十字の要請による WWII 参戦 真珠湾攻撃時にアルブミン製剤が輸送され血漿増量・ショック予防に用いられる		
WWII 中		DBC、血漿・アルブミンの標準規格設定および企業での生産を指揮、血漿分画製剤の製造承認 (アルブミン、グロブリン、フィブリン、トロンビン、各種免疫グロブリンなど)		
1942(S17)		血清安定化させた黄熱病ワクチン接種により軍人28,000人に黄疽の症状が発生 (提供血漿へのウィルス混入が原因)		
1944(S19)	<b>the Public Health Service Act 制定</b> PHS関連法を修正・統合してできた法律 '02年のActもこの法律に統合された '38年のFD&C Act (FDA)の管轄に含まれるが以後しばらくNIHが生物製剤の規制を行う DBC、名称変更し、 <b>the Laboratory of Biologics Control; LBC</b> となる			
1945(S20)				WWII 終結
1946(S21)	<b>LBC、初めて血液銀行への認可と州間の血液移動に関する許可を出す</b>			
1947(S22)		<b>LBC、フィブリノゲン製剤の製造承認</b>		
1948(S23)	<b>LBC、NIH内のthe National Microbiological Institute; NMIの一部となる</b>			
1949(S24)	<b>LBC、ヒト血清・血漿への紫外線照射を義務化</b>	WWIIで黄疽を起こしたウィルスは耐熱性・フィルターを通過するほど小型だが、紫外線照射で除去できることが判明		
1950年代		上記ウィルス以外が原因で、輸血により肝炎が広まることを立証		
1955(S30)	<b>LBC、NIHの独立部門 the Division of Biologics Standards; DBSとなる</b> 右記の事件を受け、生物製剤の規制強化・範囲拡大を目的とする		<b>Cutter Incident</b> 市販後の安全性確保が必須でなく、製造プロトコルに対する安全性評価が不十分だったためにポリオ不活化ワクチンに生ウィルスが混入、接種したうち280人にポリオ感染者が出る	
1961(S36)		オーストラリア抗原発見		サリドマイド回収(欧州各国)

年	血漿分画製剤関連制度	血漿分画製剤(輸血用血液)関連事項	生物製剤全般	その他海外の動向
1962(S37)	<u>the Kefauver-Harris Amendments</u> 決議 '38年のFD&C Actの修正条項 要処方医薬品分類の指定、安全性・臨床試験の規制強化、薬効の十分なエビデンスを要求、2年ごとの市販後調査、1年ごとの製造業者登録更新(血液銀行にも適応)など	DBS、血液の使用期限改ざんなどを理由に血液銀行を初めて告訴		
1968(S43)		使用期限改ざんを行なった血液銀行2社、無罪となる 改ざんしたのは治療用血清ではなく、規制を受けないとされたオーストラリア抗原、B型肝炎ウイルスの抗原と断定		
1970(S45)	FD&C Actに「血液、血液成分、その他血液由来の製品」の記述が追加される			
1971(S46)		DBS、B型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)検査キットの製造承認		
1972(S47)	DBS、州間移動する血液についてHBsAg検査を義務化 DBS、FDAの管轄下に入り、名称を <u>the Bureau of Biologics: BoB</u> に変更 生物製剤の審査が医薬品に比べて不十分であることから、FDAに生物製剤の管轄は移行 <u>BoB、全ての生物製剤の再評価を実施</u>			
1973(S48)	<u>BoB、血漿交換法による血漿の採取にも認可を義務化</u>			
1974(S49)		非A非B型肝炎の存在が示唆される(C型肝炎と呼称)		
1975(S50)	<u>BoB、全ての採血において、HBsAg検査義務化</u> (*72以降に承認された高感度のもの)			
1977(S52)		BoB、フィブリノゲン製剤の承認取り消し 臨床効果が疑わしいこと、他の血液成分で代用可能であることなどが理由		
1981(S56)		AIDsの発見		
1982(S57)	<u>BoB、Bureau of Drug: BoDと併合し、National Center for Drugs and Biologics: NCDBとなる</u>			
1983(S58)	NCDBのBiologics部門をCenter for Drugs and Biologics: CDBの <u>Office of Biologics Research and Review: OBER</u> に移行する <u>OBER、血液製剤の加熱処理を勧告</u> AIDs対策として			欧州評議会、AIDs対策関連で売血由来の血液製剤の輸入回避などを決議
1985(S60)		OBER、HIV-1に対する抗体の検査キットを製造承認		
1987(S62)	OBER、採血時のHIV検査を義務化	OBER、HIV-1ウェスタン・ブロット検査キットを製造承認		
1988(S63)	<u>CDB、Center for Biologics Evaluation and Research: CBERとCenter for Drug Evaluation and Research: CDERの2つに分かれる</u> 急速に技術が発展している生物製剤の規制は他の医薬品とは異なる機関があるほうが能率的であるため			
1989(H1)		C型肝炎ウイルスの遺伝子断片のクローニングに成功 同ウイルスの抗体検査法の開発		
1996(H8)		CBER、HIV-1抗原の検査キットを製造承認		
2002(H14)		CBER、HIV-1・C型肝炎ウイルスの核酸増幅検査キットを製造承認		
現在	血液提供者へのインタビュー・血液提供不適格者リストとの照合、採血時に白血球除去フィルターの通過(各種ウイルス・プリオンがリンパ向性であるため) 採血された全血液を製品化する前にB・C型肝炎ウイルス、HIV、ヒトTリンパ向性ウイルス(HTLV)、梅毒の検査、採血施設の検査や監視などが行われている			

注) 下線部はその年から生物製剤の管理を担当した機関

### (3) 有害事象などの報告制度の一元化

分担研究者：津谷 喜一郎（東京大学大学院 薬学系研究科）

#### 1) 一元化の先行例としてのMedWatch

医薬品の副作用や医療機器の不具合、医療現場におけるヒヤリ・ハット事例あるいは医療事象は、相互に関連していることが少なくない。現在の日本では、複数の機関が分野別にその情報収集にあたっているが、本来は、医療における安全性情報として総合的な観点からひとつの機関がこれを集積する必要がある。

有害事象などの一元管理の例としては 1993 年にスタートした米国 FDA の MedWatch がある。MedWatch は、安全性情報の自発報告を受け付ける制度で、現在はオンライン化されている（<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>）。

情報を収集する対象は、

- FDA-regulated drugs,
- biologics (including human cells, tissues, and cellular and tissue-based products)
- medical devices (including in vitro diagnostics)
- special nutritional products and cosmetics

とされており、製品の使用過誤またはその可能性があった事例、品質に関する問題も「健康保険の携行性と説明責任に関する法律」(HIPAA) の個人情報保護の条項のもとで、1つのフォームで受け付けている。

報告者に法的責任を問わないことは「報告書の提出を持って、医療従事者あるいは製品がその事象の原因となった、あるいは事故が起きることに貢献した、とはならない」(Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event) と明示されている。

また 2007(H19)年に成立した FDA 再生法では MedWatchPlus により食品、ペットフード、ワクチンに関する情報も Web を介して会話形式で入力できるようになる。すなわちこれは、2000(H12)年の医療安全に関する IOM 報告書 ” To err is human “(人は誰でも間違える) から端を発した” Single point of Entry” という基本コンセプトが実現化したもので、医療現場や医薬品におけるリスク管理の原則に基づいた思想によるものである。

#### 2) 日本の有害事象の報告制度における有害事象の呼び方と報告先

日本では介入の内容によって以下の如く有害事象の呼び方と報告先が異なっている。

- i) 医薬品の「副作用」は企業からは PMDA へ、医療関係者からは厚生労働省へ
- ii) 医療機器の「不具合」は企業からは PMDA へ、医療関係者からは厚生労働省へ
- iii) ワクチンの「副反応」は厚生労働省へ
- iv) 健康食品の「健康被害」は保健所へ
- v) 医療安全に係る「ヒヤリ・ハット」や「医療事象」は日本医療機能評価機構へ

i) 医薬品の「副作用」は企業からPMDAへ、医療関係者からは厚生労働省へ

医薬品の副作用報告制度の現状

医薬品の有害事象の報告先は薬事法によって定められている。同法第七十七条の四の二第一項、第七十七条の四の五第三項その他法令により企業は PMDA へ、第七十七条の四の二第二項により医療関係者は厚生労働大臣へ報告することとなっており、実際にはそれぞれ PMDA 安全第一部と MHLW 医薬食品局安全対策課が報告先となっている。

医薬品の副作用等について企業と医療関係者の報告すべき内容の相違点としては、企業では医薬部外品や化粧品も報告の対象品目となっており、厚生省令で定める有効性や安全性に関する事項も対象範囲に含まれる点が挙げられる。また企業は対象となる情報を知った時点で報告義務が生じるが、医療関係者は保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると判断したときのみ報告することとなっている点も異なっている。その他、企業から寄せられた情報は PMDA により公表されて利用されるのに対して、医療関係者からの情報は PMDA を介して該当する医薬品の製造販売業者に報告されるのが主な利用方法であること等、様々な点で違いが見られる。

医薬品の副作用報告制度の歴史

医薬品の副作用報告制度は 1960(S35)年制定時点での薬事法では規定されていなかった。行政指導としては、1967(S42)年 10 月からは新薬について 2 年間の副作用報告義務が課せられ、それが 1971(S46)年 11 月には新薬だけでなく、すべての医薬品に拡大された。

1979(S54)年の薬事法改正で、市販後の医薬品について安全性・有効性の調査等を目的に、安全性定期報告制度と再審査制度が導入され、一定期間内に発生した医薬品の副作用等を報告する義務が課せられた。またそれと同時に企業は医療関係者に情報提供し、医療関係者は企業の情報収集に協力するという努力規定が設けられた。

その後、日本製薬団体連合会が作成した「医薬品の情報の収集・評価・対応・伝達・提供に関する規範作成の指標」を参考として企業での情報活動体制の整備を指導し、また 1994(H6)年の改正で医療関係者も必要な情報の収集を行ない、提供された情報とともに利用する努力規定が設けられた。

しかし、これらの制度だけでは重篤な副作用等の的確かつ迅速な把握は難しく、それらの情報を個別に提供または収集・整理・分析して利用するには多大な労力が必要であった。そこでそれらの重篤な副作用等に迅速に対応すべく、1996(H8)年の薬事法改正において法律・法令で規定された重篤な副作用が疑われる事例を知った場合には、MHLW に報告する義務を企業に負わせる条文が加えられることとなった。また企業における副作用等の情報収集も努力規定として追加された。

2002(H14)年には、医療関係者が危害の拡大防止等に必要と判断した場合にも MHLW へ報告することが可能となる条文が追加され、また企業からの報告を PMDA が整理することとなり、2004(H16)年からは PMDA への報告が義務化されて現在の報告体制となっている。

その他 2003(H15)年からはインターネット経由での報告も可能となっており、より迅速な情報提供・対応ができるようになっている。

ii) 医療機器の「不具合」は企業からPMDAへ、医療関係者からは厚生労働省へ

医療機器の不具合報告制度の現状

医療機器に対しても薬事法により医薬品と同一の制度で報告が行われている。ただし、医薬品や医

薬部外品、化粧品とは報告用紙の形式が異なっている点がある。またそれに伴って公開されているデータベースも別々になっている。

報告形式が異なる部分には、医療機器が機械器具であるための違いと考えられる所がある。例えば医薬品では副作用と健康被害を分けることは基本的にはできないが、医療機器では不具合と患者の健康被害が別の項目になっている。これは事前に不具合が見つかって使用されないことがありうるためと思われる。その他取扱者や欠陥の有無、製造販売業者への返却なども機械器具であるための項目と思われる。

一方で医薬品でも医療機器でも考慮すべきと思われる項目がどちらかにしかない場合もある。例えば医薬品には輸血などの影響を及ぼすと考えられる処置の項目があるが、医療機器にはそれらの項目はない。またどちらにも再発・再現性の項目があるが、再使用に関しては医薬品にしか項目がない。その他疾患や既往歴・副作用歴、検査値や健康被害の転帰・重篤度なども医薬品の報告用紙のみに項目がある。

### iii) ワクチンの「副反応」は厚生労働省へ

#### ワクチンの副反応報告制度の現状

ワクチンも医薬品の一部であるので、他の医薬品と同一の制度により企業から PMDA へ、医療関係者からは MHLW へ報告が行われている。

一方、定期予防接種については予防接種後副反応報告制度があり、予防接種法に基づいて策定された「定期（一類疾病）予防接種実施要領」および「インフルエンザ予防接種実施要領」において、副反応を診断した医師は、被予防接種者の居住区域を管轄する市区町村長を通じて、都道府県や MHLW に報告することとなっている。ただし医薬品の副作用等報告とは違い、こちらの管轄は健康局結核感染症課となっている。また医療関係者による医薬品の副作用等報告と同じく、こちらも医師に報告するよう協力を求める形になっており義務とはされていない。

#### ワクチンの副反応報告制度の歴史

1976(S51)年の予防接種法改正から定期予防接種の実施者は市区町村長又は都道府県知事であり、健康被害時の給付を行なうことが明示された。これは定期予防接種が感染症の被害拡大を予防するという公共的な性質をもつため、その実施を徹底すると同時にそれにより発生した健康被害に対する補償がなされなければならないという理由で定められたものである。（一方医師は、実施者の要請に応じて定期予防接種を実施し、健康被害が生じた際も重大な過失等がない限り責任は問われないこととされている。）これにより実施者は定期予防接種による副反応を把握し、迅速な対応をとることが求められるようになった。

実施者の副反応把握の手段としては MHLW からの通達等で「医師との協力に配慮すること」などとされていたが、1994(H6)年に策定された「予防接種実施要領」において報告様式等が定められ、行政機関の間での連絡体制も明確化された。2001(H13)年にインフルエンザが二類疾病として予防接種法に記載されたのを受け、2005(H17)年には「インフルエンザ予防接種実施要領」が、また予防接種実施要領に変わり「定期の予防接種実施要領」が策定された。以後、予防接種法改正等に合わせて実施要領も幾度か改正が行われ、現在に至っている。

#### iv) 健康食品の「健康被害」は保健所へ

##### 健康食品の健康被害報告制度の現状

健康食品のうち法律・法令で規定されるものとしては、健康増進法第二十六条で規定される「特別用途食品」、食品衛生法施行規則第二十条第一項シに規定される「栄養機能食品」、同法施行規則第二十条第一項ミに規定される（健康増進法第二十六条第一項の許可又は同法第二十九条第一項の承認を要する）「特定保健用食品」がある。これらについてはそれぞれ特別の用途に適する旨、栄養成分機能、保健用途の表示が認められている。このうち栄養機能食品と特定保健用食品を合わせて「保健機能食品」という。また特定保健用食品は特別用途食品に含まれるものとされる。

その他の健康食品に関しては「いわゆる健康食品」等と呼称され、食品に分類されるために効果効能の記載は薬事法で禁止されている。また一部の外国製健康食品からは日本で無認可・無承認の医薬品成分が検出され、それによると見られる健康被害も多数報告されている。

食品の健康被害について法律で記載があるものとしては、食品衛生法第五十八条による食中毒の報告制度がある。これは食中毒を診察した医師に MHLW へ報告する義務を設けたもので、実際には「食中毒処理要領」と「食中毒調査マニュアル」に基づいて報告は保健所に対して行われ、都道府県を通じて MHLW に連絡される。このうち食品として扱う場合は医薬食品局食品安全部が、医薬品として扱う必要がある場合は医薬食品局監視指導・麻薬対策課が管轄を行なうこととなっている。

その他の食品による健康被害については保健所が対応している。これについては「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」が定められているが、医療関係者の副作用等報告と同じく、製造業者や医療機関に対しては情報提供を要請するにとどまっており、報告義務までは設けられていない。

##### 食品の健康被害報告制度の歴史

食中毒に関する報告義務は 1947(S22)年制定時の食品衛生法から記載されており、それに基づいて 1950(S25)年「食物中毒処理要領」が定められた。1964(S39)年には「食中毒処理要領」と改められて長年用いられたが、1996(H8)年の腸管出血性大腸菌 O-157 による食中毒多発を受け、翌 1997(H9)年に改正が行われるとともに、「食中毒調査マニュアル」が新たに作成された。その後 2006(H18)年に食中毒処理要領の改正が行われて現在に至っている。

その他の食品による健康被害については、食品衛生業務の一環として保健所で受け付けられていたが、2002(H14)年に中国製ダイエット用健康食品による健康被害が多発したことを受け、同年に「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」が策定され、この中で保健所は製造業者や医療機関との協力を努めるように定められている。

#### v) 医療安全に係る「医療事故事例」や「ヒヤリ・ハット」は日本医療機能評価機構へ

日本医療機能評価機構は、1995(H7)年に、医療機関の機能を学術的観点から中立的な立場で評価し、その結果明らかとなった問題点の改善を支援する第三者機関として設立された。

2004(H16)年に設立された（独）医薬品医療機器総合機構（Pharmaceutical and Medical Device Agency: PMDA）の前身の一つである医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構時代に、「医療事故」や「ヒヤリ・ハット」事例の収集分析を行っていた。

これを引き継ぐ形で、日本医療機能評価機構の医療事故防止事業部は、2004(H16)年 10 月から、

医療法施行規則に定められている事故等分析事業を行う登録分析機関として、医療機関からの医療事故情報とヒヤリ・ハット事例の収集等を行う、医療事故情報収集等事業を運営している。

このように、ある面、有害事象の収集の一元化とは逆の方向に動いた理由は、現在のところ不明である。

### 3) 日本の有害事象の報告制度における報告フォーム

上記の、5つのシステムで用いられる報告フォームには以下に示す7種が存在する。

- (1) 医薬品安全性情報報告書
- (2) 医療機器安全性情報報告書
- (3) 医薬品副作用感染症症例報告書
- (4) 医薬品副作用感染症症例票 (国内・外国)
- (5) 医療機器不具合感染症症例報告書
- (6) 予防接種後副反応報告書
- (7) 健康食品等に関する健康被害受付処理票

これらの日本のなかでのフォームの異同についての研究は時間がかかるものである。そこで将来の課題とすることとし、医薬品に限り、日本・米国・中国での報告フォームとシステムの比較をおこなった<sup>32</sup>。

さて、このように医療全般に関わる報告が分散されることのメリットはどこにあるのだろうか？ 一方、いくつか不都合なことがおきる可能性がある。すでに起きているかもしれない。例えば、健康食品と医薬品の双方を服用して害が起きたときには、どこへのフォームを使って届けばよいのであろうか？ インターネットで痩せる漢方薬を購入して害が起きたときはどうであろうか？ 医療従事者や医療消費者にとって、現在のシステムは決してユーザー・フレンドリーとはいえない。

迅速な分析と安全性情報の提供のためにも、現在のような組織的な事由による情報の分割を避け、医療に関する安全性情報を包括的に捉えてこれを一元管理し、速やかな安全対策を講ずるしくみが望まれる。

### 4) 対策案

- ・ 日本においても、全ての国民（医療関係者、患者）が副作用等の医療安全にかかわる情報を容易に直接報告できるシステムを設置する。
- ・ 収集された安全性情報を一元管理するデータベースを構築する
- ・ 迅速な評価のためにも、情報の流れを簡素化し、各分野の専門家の評価を経て、国民に還元する仕組みを作る。

---

<sup>32</sup> 陳鋒, 草間真紀子, 津谷喜一郎. 中国・日本・米国における医薬品副作用/有害事象報告システムの比較. 日本薬学会第130年会, 岡山, 2010.3.30. [[http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~utdpm/poster/2010/chen\\_aer.pdf](http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~utdpm/poster/2010/chen_aer.pdf)]

5) 有害制度報告制度年表

医薬品・医療機器、ワクチン、健康食品の3つにわけ、制度の変遷の年表を以下に示す。

図表 3-3 有害事象報告制度：年表

年	月	医薬品・医療機器	ワクチン	健康食品
1947(S22)	12			法律第233号「食品衛生法」 医師の食中毒報告義務
1948(S23)	6		法律第68号「予防接種法」	
1950(S25)	5			衛発第374号 厚生省公衆衛生局長通知 「食物中毒処理要領」策定
1951(S26)	3		法律第96号「結核予防法」	
1952(S27)	7			法律第248号「栄養改善法」 特殊栄養食品制度
1960(S35)	8	法律第145号「薬事法」		
1964(S39)	7			衛発第214号 厚生省環境衛生局長通知 「食物中毒処理要領」改め 「食中毒処理要領」策定
1976(S51)	6		予防接種法改正 予防接種の実施者は市区町村長もしくは都道府県知事であり、健康被害時に給付を行なう	
	9		衛発第176号 厚生事務次官通達 実施者の求めに応じて予防接種を実施する医師との協力を要請 衛発第725号 厚生省公衆衛生局長通達 健康被害発生時、予防接種を実施した医師は過失がなければ責任を問われない	
1979(S54)	10	薬事法改正 再審査制度、安全性定期報告制度、医薬品適正使用に必要な情報について、企業から医療関係者への情報提供、医療関係者の企業による情報収集への協力（努力規定）		
1980(S55)	11	薬発第1462号 厚労省薬務局安全課長通知 「医薬品の情報の収集・評価・対応・伝達・提供に関する規範作成の指標」（日本製薬団体連合会作成）の趣旨に沿った、企業への情報収集・提供の指導を要請		
		薬安第234号 厚労省薬務局安全課長通知 上記指標に加え、情報の水準や情報担当部門の独立性についても言及		
1991(H3)	7			衛新第64号 厚生省生活衛生局長通知 特定保健用食品制度の創設
1994(H6)	6	薬事法改正 医療関係者の情報収集、提供された情報の利用（努力規定）	予防接種法改正 予防接種を行なってはならない者の明文化	
	8		健医発第962号 厚労省保健医療局長通知 「予防接種実施要領」 副反応診断時に医師の報告を要請 （市町村長から被害者居住地区の医師会長へも連絡）	
1995(H7)	6	薬発第600号 厚労省薬務局長通知 企業における情報収集・提供体制、医療関係者の情報収集・活用の必要性を周知		
1996(H8)	5			衛食第135号 厚生省生活衛生局長通知 特殊栄養食品のうち栄養強化食品が栄養表示基準に変更、残る特別用途食品が独立
	6	薬事法改正 企業の情報収集、 医薬品・医療機器使用者への情報提供（努力規定） 企業の副作用等および回収の報告義務（厚労大臣へ）		
1997(H9)	3	薬発第421号 厚労省薬務局長通知 上記改正の解説		（腸管出血性大腸菌 O-157 による食中毒多発） 衛食第85号 厚生省生活衛生局長通知 「食中毒処理要領」改正 「食中毒調査マニュアル」作成
1998(H10)	8	医薬安第86号 厚労省医薬安全局安全対策課長通知 医療用具の不具合について、用具側の要因が完全に排除できない限り報告対象となる等の詳細な部分		
2001(H13)	3			食品衛生法改正 保健機能食品制度の創設
	11		予防接種法改正 二類疾病（インフルエンザ）追加	

年	月	医薬品・医療機器	ワクチン	健康食品
2002(H14)	7	薬事法改正 医療関係者の副作用等報告義務(厚生大臣へ)		医薬監査麻発第 717004 号 厚労省医薬食品局監査指導・麻薬対策課長通知 中国製ダイエット用健康食品による健康被害の対策
	8			法律第 103 号「健康増進法」 栄養改善法から移行 医薬発第 0828004 号 厚労省医薬局長通知 保健所と消費生活センターの連携を要請 (ダイエット用健康食品による健康被害多発)
	10			医薬発第 1004001 号 厚労省医薬局長通知 「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害拡大防止対応要領」策定
	12	薬事法改正 企業の副作用等報告先の変更が可能に (医薬品医療機器総合機構)		
2003(H15)	8			厚労省告示第 301 号 「食品衛生に関する監視指導の実施に関する指針」 薬食発第 829002 号 厚労省医薬食品局長通知 上記指針で、食中毒の対応関連通知は「食中毒処理要領」「食中毒調査マニュアル」、健康食品による健康被害関連通知は「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」
	10	事務連絡 厚労省医薬食品局安全対策課 インターネット経由で報告書提出が可能になった		
2004(H16)	4	企業からの副作用等報告を医薬品医療機器総合機構にすることを義務化		
2005(H17)	1		健発第 0127005 号 厚労省健康局長通知 「定期の予防接種実施要項」策定 (市区町村長から厚労大臣への直接報告規定なし)	
	6		健発第 0616002 号 厚労省健康局長通知 「インフルエンザ予防接種実施要項」策定	
2006(H18)	5			食安発第 518001 号 厚労省医薬食品局食品安全部長通知 「食中毒処理要領」改正
	12		予防接種法改正 一類疾病に結核追加(結核予防法廃止)	
2007(H19)	3		健発第 0329020 号 厚労省健康局長通知 「定期の予防接種実施要項」改正	
			健発第 0329021 号 厚労省健康局長通知 「インフルエンザ予防接種実施要項」改正	

## 6) PMDAにおける副作用情報の受理からそれへの対応システムのながれ

### 報告先

- ・ 「業界」から

「業界」としての報告先の基本は、厚生労働省である。薬事法第七十七条の四の二による。

(副作用等の報告)

第七十七条の四の二 医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、又は承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。

一方、第七十七条の四の五で、「情報の整理」を PMDA に委託することができる。とある。

(機構による副作用等の報告に係る情報の整理及び調査の実施)

第七十七条の四の五 厚生労働大臣は、機構に、医薬品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。）、医薬部外品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。）、化粧品又は医療機器（専ら動物のため

に使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。)のうち政令で定めるものについての前条第三項に規定する情報の整理を行わせることができる。

2 厚生労働大臣は、前条第一項の報告又は措置を行うため必要があると認めるときは、機構に、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器についての同条第三項の規定による調査を行わせることができる。

3 厚生労働大臣が第一項の規定により機構に情報の整理を行わせることとしたときは、同項の政令で定める医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器に係る第七十七条の四の二第一項又は第七十七条の四の三の報告をしようとする者は、同項又は同条の規定にかかわらず、厚生労働省令で定めるところにより、機構に報告をしなければならない。

4 機構は、第一項の規定による情報の整理又は第二項の規定による調査を行ったときは、遅滞なく、当該情報の整理又は調査の結果を厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に通知しなければならない。

これにより「業界」は直接、PMDAに報告することになる。

・ 「医薬関係者」から

「医薬関係者」による副作用の報告先は第七十七条の四の二の第2項により、厚生労働省であり、「業界」による報告のような報告先がPMDAに委託されていることはない。

#### 第七十七条の四の二の第2項

薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

### PMDAにおける、副作用報告に対する対応システム

これまで、医薬品などの副作用が、行政当局に届いた後のどのようなシステムで対応されるかが明らかにされていなかった。

2010(H22)年2月10日に、日本製薬団体連合会安全性委員会宛の「事務連絡」として、「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れについて」が出されている<sup>33</sup>。

薬務行政の「透明化」「見える化」として出されたものとのことであるが、この領域についてのある程度の知識がないと理解できないだろう。本「事務連絡」を一般国民向けに書きなおし、広く公表することは、国民から薬事行政、特に安全対策に対する信頼感を向上させるのに大いに役立つであろう。

#### (4)

<sup>33</sup> <http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h220210-001.pdf>

## 市販後安全性監視計画を十分に実施できるための体制: ICH-E2Eの実装に向けて

分担研究者：津谷 喜一郎（東京大学大学院 薬学系研究科）

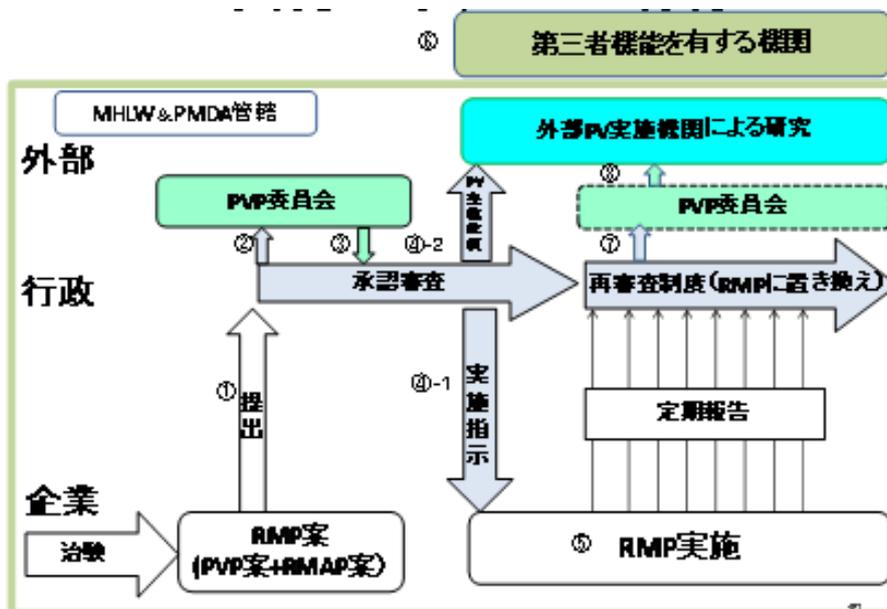
日本では、30年にもわたる再審査制度に行政も業界も安住し、一方でドラッグラグのために海外で検証済みの医薬品が承認されることが多かったため、ICH-E2Eで述べられている市販後安全性監視計画（Pharmacovigilance Plan: PVP, ここには薬剤疫学も含む）とリスク最小化策（Risk Minimization Activity Plan: RMAP）が組み合わさった、リスクマネジメントプラン（Risk Management Plan: RMP）の必要性の認識がなかった。

さらに医学・薬学教育において薬剤疫学教育の重要性が認識されておらず、教育カリキュラムにも盛り込まれていないため、専門家がほとんど存在していないという現状であり、未だに医療現場においては、市販後の安全性評価においてもRCT以外は信用できないといった風潮がある。

### 1) PVPを実装化するための具体策案

2009(H21)年4月の委員会による第1次提言ではICH E2E (PVP) に盛り込まれた薬剤疫学研究を医薬品の特性に応じて実施すべきとの提言があった。その後のパブコメ、班での研究からの提言も踏まえ、以下の通りICH E2E (PVP) を実装化するための具体策を、図とともに述べる。

図表 3-4 RMP 実現に向けての全体像



詳細を述べる前に、現状では用いられている用語に混乱が見られるため、ここでもう一度整理をしておく。「リスクマネジメントプラン」(Risk Management Plan: RMP)とは、ICH E2Eで述べられている「安全性監視計画」(Pharmacovigilance Plan: PVP)と、リスク最小化策(Risk Minimization Activity Plan: RMAP)の2つから成る。このコンセプトと用語の正しい理解が肝要である。上図で

は RMP 実現に向けての全体像の図であるが、ここでは特に PVP の具体化策に絞って述べる。

### PVP を具体化するための具体策案

- (1) ICH E2E にて述べられているように「最良の方法（安全性監視の方法）は医薬品、適応疾患、治療対象集団及び取り組むべき課題や目的によって異なる」ため、新薬を申請する企業は申請時に懸念される課題に対応した適切な研究デザインを盛り込んだ、PVP 案と RMAP 案を含む RMP 案を提出する（現状では市販後調査基本計画書）。
- (2) 提出された PVP 案は、審査の早い段階で企業が提示した研究デザインが適切かを判断しなければならない。そのためには薬剤疫学専門家からなる安全性監視計画検討委員会<sup>34</sup>を立ち上げ、そこで適切性についての判断を行い、結果を審査チームへフィードバックする。
- (3) 審査チームは企業に対して PVP として、より適切な研究デザインでの市販後安全性研究実施を指示する。
- (4) ただし、コントロール群が必要な研究デザインが必要と判断された場合は、状況に応じて外部薬剤疫学実施機関<sup>35</sup>、あるいは関連する学会に実施を依頼する。
- (5) 市販後新たに懸念事項が発生した場合には、企業は適切なデザインを提示し、(3) 以降と同様のプロセスを通る。

## 2) 具体策対策案を実行する際に起こりうる障害

上記の具体策対策案を実行する際の 4 つの障害が考えられる。

### i) 薬剤疫学の普及

企業、行政、アカデミアにおける薬剤疫学専門家の絶対数の不足がまず挙げられる。この点に関しては、安全性監視検討委員会や外部組織による薬剤疫学研究を含む安全性監視の実施機関に関しては当面海外からの研究者を招聘することしか策はなさそうである。次に長期的解決に向けて薬剤疫学教育の普及が必須であるが、現在日本薬剤疫学会で 6 年制卒業後の大学院教育に薬剤疫学のモデルカリキュラムと資料を提供することを準備している。ただしこれらのみで薬剤疫学専門家は早急に育つことはできず、特別な薬剤疫学カリキュラムを早急に設ける必要がある。

わが国の薬剤疫学に対する重要性の認識の低さは、大学における薬剤疫学講座は、寄付講座含めても 2 つのみであり、研究教育に種々の困難をきたしているという現状にも見ることができる。日本の薬剤疫学教育の核を早急に作るべきである。そこに、海外で研究中の日本の薬剤疫学研究者が戻ってこられる素地が出来上がり、教育、研究は大幅に進展することが期待される。

---

<sup>34</sup> 本来申請企業は科学的なデザインを提示すべきであるが、企業内安全性担当部門がコントロール群を設置した研究が必要と判断しても、これまでの調査でよいとする企業判断に陥りがちであり、また提出された RMP 案に記載された PVP の正当性を判断する審査側には薬剤疫学的な知識が備わっていることが必要である。現状は残念ながら薬剤疫学専門家が十分に審査側に存在しているとは思えないため、外部に安全性監視検討委員会を設置する。

<sup>35</sup> コントロール群が必要な観察研究では、企業自らが実施することは透明性、客観性、公平性の面から困難である。投与群だけの調査では GPSP を順守しておくことである程度の内容の担保は保たれるが、コントロール群が必要となる研究の場合には、疫学倫理指針にも準拠していることが重要である。そのためには企業から独立した外部組織での研究実施が現実的である。

## ii) 臨床現場における薬剤疫学研究の認知

特に医学部の教育において、EBM を重視する余り、市販後の安全性評価に関する全体教育が急務である。薬学部における上記の取り組みを医学部へも導入する必要がある。さらに日本薬剤疫学会からも臨床系の学会との横のつながりを強化することにより、認知を深める必要がある。

## iii) 研究者のインセンティブ

研究者主導の臨床試験でさえ十分にできない現状では、患者さんの安全を守るという高い倫理観だけで薬剤疫学研究は実施できない。

## iv) 研究資金

安全性の研究目的で、コントロール群を設けるのであれば、当該会社からの資金で賄うことは公正さの面から無理がある。公衆衛生上必要な比較観察研究については、公的資金を用いることが大原則であろう。ただし PMDA への企業からの拠出金が昨年度倍増したにも関わらず、スタッフも予定通り増えていないのであれば、拠出金はプールしておき、外部の研究に拠出することも考えられる。今後外部の研究のために企業拠出金の増額が必要な場合も考えられるが、そのためにはこれまでのようにエビデンスに乏しい調査を無闇に実施させないことが重要であろう。なお、PVP 委員会は PMDA の予算から拠出すべきである。

## (5) 「適応外使用」の現状・問題点・解決法

分担研究者：津谷 喜一郎（東京大学大学院 薬学系研究科）

適応外使用（off label use, off label prescribing）とは、承認された「効能・効果」または「用法・用量」の範囲外で使用されることを意味している。成人を対象とした既承認薬の小児領域での開発の遅れや、既承認抗がん薬の承認効能以外の「がん種」への検討の遅れなど国内外で共通する問題と、保険償還制度など医療環境の違いにより適応外使用の課題が日本と米国とで異なる点がある。以下に、米国の現状と日本での解決策を主に述べる。

### 1) 日本と異なる米国特有の適用外使用の問題点

米国では公的保険（メディケア、メディケード）も含めて、FDA の承認内容と保険償還とは同一ではなく、compendia（治療指針を記した医薬品総覧：American Hospital Formulary Service Drug Information, Clinical Pharmacology, DRUGDEX, Drug Points など）に掲載された医薬品は保険償還が認められることから、承認範囲外の「適応外使用」の頻度が高いことが指摘されてきた。その問題の一つとして、適応外使用による違法な販促活動に対する批判や訴訟で公開された内部資料と医学誌に報告された論文との比較からパブリケーションバイアスの存在が明らかにされている。FDA は適応外使用に関する情報提供は必要と判断し、ガイダンスを通知している。

#### i) 米国における適応外使用の実態

Radleyらは繁用されている 160 品目の医薬品について、2001(H13)年IMS処方箋データを解析し約 20%が適応外使用であると報告している。適応外使用の比率が高い薬効領域として心臓病薬 46%、抗精神病薬 31%、抗ヒスタミン薬 42%、抗アレルギー薬 34%と報告している。一方、高脂血症薬や糖尿病薬での適応外使用の頻度は少ない（各々、14%、1%）ことを報告している。これらの適応外使用の問題点として、適応外使用のエビデンスに関して医薬品総覧の一種であるDRUGDEXへの記載状況を検討した結果、エビデンスがあるとされたのは 27%であり、残る 73%はエビデンスに欠けると報告している<sup>36</sup>。

承認された効能・効果を守らずに使用を拡大したために回収措置にいたった事例として、dexfenfluramine がある。同薬は「肥満が他疾病のハイリスクとなる患者」を適応として 1996(H8)年に承認されたが、美容のためのやせ薬として拡大使用された結果、重篤な副作用（肺高血圧症、心臓弁障害）のため 1997(H9)年に回収されている。

#### ii) 米国での適応外使用に関する違法な販促活動と高額な訴訟和解金

米国では日本とは異なり、医薬品の広告が認められているが（DTC, Direct-to Consumer Advertising）、承認範囲外の広告など販促活動はしてはならないことが法的に規定されている。この規則へ違反した活動に対してFDAは 2003(H15)～2007(H19)年に 117 の警告書を企業に通知してい

<sup>36</sup> David C. Radley, Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med. 2006; 166: 1021-26

る。そのうち、適応外使用に関する違法な販促活動に対する警告は、42件（36%）を占める<sup>37</sup>。

適応外使用に関する違法な販促活動に対して米国司法省や州司法長官は訴訟を起こしており、企業が和解に応じて支払う罰金額は高額になっている。Pfizer社のCOX2阻害薬Bextraは心臓発作リスク増大や重篤な皮膚症状を理由として2005(H17)年4月に回収措置がとられているが、上市中に適応外使用の違法な販促活動をしていたとの訴訟において23億ドルの和解金を支払っている。Bextraの2001(H13)～2005(H17)年の総販売額168億ドルに対して、和解額23億ドルは13.6%程度であることから、「製薬会社は訴訟による和解金を販促費の一部とみなした確信的な違法行為をしているのではないか」との批判や、「適応外使用による販促活動により企業が適応拡大の承認に必要な臨床データを収集せずエビデンス構築の疎外要因となっている」との指摘がされている。

### iii) Neurontin (Gabapentin) の事例

Neurontin訴訟の原告側専門家証人 (expert witness) であるSteinmanらが訴訟を通じて入手したPfizer社の社内資料に基づいた報告により、処方的大部分が適応外であることが示している。2003(H15)年販売高27億ドルのうち適応外使用による販売高は25億ドル（93%）に相当する。

さらに、Vedulaらは内部資料と公表された報告とを比較した結果、12論文の8論文で主要評価のデータが実施計画書に記載された項目から変更されているなど、企業の立場から都合の悪いデータを隠蔽するとのパブリケーションバイアスが認められることを報告している。

### iv) NIH助成研究と適応外使用の解消への取組みの事例

#### ① STAR試験：ラロキシフェンとタモキシフェンとの比較（19,747例）

ラロキシフェンは1997(H9)年に閉経後骨粗鬆症に対する効能が承認されている薬剤であり、乳がんに対する治療薬として既承認のタモキシフェンと同様の薬理作用を有する。製造販売会社のEli Lilly社は、過去（2005(H17)年）に適応外使用として乳がん予防の販促活動をおこなったとして訴訟をおこされ3,600万ドルの和解金を支払っている。

NIH (National Cancer Institute) は乳がんを対象としたタモキシフェンとの比較試験 (STAR試験) を助成した。Eli Lilly社は、STAR試験成績と自社で実施した「心リスクを有する閉経後婦人を対象としたプラセボ対照の比較試験成績 (RUTH試験：10,101例) に基き効能追加申請を行い、乳がんに対する追加効能を2007(H19)年に取得している。

#### ② CATT試験：加齢黄斑変性症に対するAvastinとLucentisとの比較試験（1,200例）

Avastin (bevacizumab) ,Lucentis (ranibizumab) とともにGenentech社にて開発・承認取得された抗VEGF抗体医薬であり、同一抗体を出発として開発されている。Avastinは2004(H16)年に「結腸がん」の効能で承認され、その後、他のがんへの効能追加がされている。一方、Lucentisは2006(H18)年に「加齢黄斑変性症」を効能として承認されている。Lucentisの1回投与薬価が2,000ドルに対し、静脈内投与用Avastin製剤を硝子体内投与用に再製剤化した場合の薬価が40～50ドルとLucentisに比較し安価であることから、Avastinを再製剤化したものを加齢黄斑変性症の治療に適応外使用することが行われている。

<sup>37</sup> GAO Report 08-835: PRESCRIPTION DRUGS FDA's Oversight of the Promotion of Drugs for Off-Label Uses. 2008 July

NIH (National Eye Institute) は両薬剤の直接比較の CATT 試験を助成し、2008(H20).2～2011(H23).2 の予定で実施中である。この CATT 試験の今後の成果と適応外使用の解消にどのように利用されていくかが注目される。

#### v) 適応外使用に対する情報提供に関するFDAガイダンス

適応外使用に関する情報提供に関して、2006(H18)年に時限立法が消滅するまでは製薬企業は peer review 誌に掲載された論文を事前に FDA の審査を受ければ医師に提供してもよいとされていた。2009(H21)年に再度 FDA よりガイダンス “Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices” が通知された。このガイダンスによれば、企業は適応外使用に関する情報提供として、独立した編集委員会を有し査読制度のある医学誌に公表された論文で、かつ著者が利益相反の有無を陳述しているものであれば、医師に提供してもよいとされている。ただし、企業がスポンサーしている特集号は除くとされている。

他方、2006(H18)年までのルールと異なり、今回のガイダンスでは、情報提供する「適応外使用」に関する効能や用法などの承認取得についての企業努力は規定されていない。また、提供前の「FDA 事前審査」も要求されていないことから、企業による「適応外使用」の促進を放任するものとの指摘も一部にはある。

## 2) 日米での「効能・効果」の違い

米国と日本では、承認時に要求される申請データが承認時の「効能・効果」の違いから異なる薬効領域がある。

骨粗鬆症薬はその一例である。米国ではそれぞれの病態の骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、グルココルチコイド性骨粗鬆症）を対象とした検証試験が実施され、それぞれの効能・効果が承認されている。一方、日本では「グルココルチコイド性骨粗鬆症」など二次性骨粗鬆症を除外した臨床試験成績に基づき「骨粗鬆症」または「閉経後骨粗鬆症」の効能・効果で承認されている。承認時の臨床試験成績ならびに添付文書の記載から、ステロイド製剤による二次性骨粗鬆症に対する効能・効果が承認された骨粗鬆症治療薬は現時点では存在しないと判断される。

グルココルチコイド性骨粗鬆症などの二次性骨粗鬆症に対して、実地医療では「骨粗鬆症」の病名のもとに使用されていると推定される。グルココルチコイド性骨粗鬆症の効能追加のために臨床データを収集しなくとも保険病名のもとに実地医療で使用されることから、製薬企業は効能追加のための開発努力をせず、こうした保険病名のもとの使用実態が「グルココルチコイド性骨粗鬆症」に対する治療のエビデンス構築の妨げになっているとも理解される。

この効能・効果の解釈の違いは ICH-E5（外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について）に示されている外因性要因（extrinsic factor）の「医療習慣」、「文化」に起因するとは言えないだろう。サイエンスに基づく疾病分類によるエビデンスとしての捉え方の問題である。この問題がエビデンスの国家・地域間の流通を阻害しているのであれば、ICH の基本精神に反することになる。この種の問題は他にもあるかもしれない。