

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の間アンバランスを来たすことのないようにすること」）

つまり、その時々医療水準を踏まえ、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。

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。

【2】 審査に関する記載内容

(1) 申請後に取下げ又は不承認となった医薬品情報の公開について（関連：第4(3)②)

①変更案（二重線部削除及び追加）

P20 不承認処分となった、または審査中に企業が申請取下げとした医薬品に関する情報が明らかとなるような方策も、関係企業の協力を得ながら、検討すべきである。

②意見

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。何らかの理由があって不承認又は「申請取下げ」となったものが、医療現場でそれを知らずに使用される場合も想定されるため、これらの医薬品に関する審査報告や議論内容は、製造工程などの機密情報には配慮した上で、公開すべきです。

なお、現在の案では、「不承認処分となった医薬品」も公開するべきとありますが、実際には、あくまで企業が申請を取り下げたという整理になっているものが殆どです。したが

って、「不承認となった、または審査中に企業が申請取下げを行った医薬品」とするほうが良いと思います。

(2) 審議会について（関連：第4(1)②、第4(3)②）

①変更案（二重線部削除、下線部追加）

P19 審査手続き、審議の中立性・透明性等

承認審査の透明性を図るため、薬事・食品衛生審議会での承認に係る審議や資料を公開することを含め、審議会の公開等の在り方を見直すべきである。これと併せ、承認審査の専門性を高め、同時に効率的な承認手続きとすること等により、医療上必要性の高い医薬品の承認時期に係る国内外の差の早急な解消を目指す必要がある。その際に、審議会の必要性の有無についても見直すべきであり、総合機構での審査終了から厚生労働省での審議会等の手続きに要する期間の短縮についても考慮すべきである。

②意見

「一回の審議会ですべて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」「審議会の公開等の在り方を見直すべきである」という記載が行われています。

私は、審議会ありきではなく、審議会の必要性も含めた見直しが必要であるという意見を発言していますが、反映されておりません。PMDAの審査終了後、厚生労働省での審議会の手続きや開催のために、月の単位で承認までの時間が遅れています。

以下、平成21年2月27日付けで提出した意見書から再掲します。

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。

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。

【3】安全対策（関連：第4(1)、(3)、(4)）

(1) 変更案

P11 イ安全対策（下線部追加）

（前略）増員途上の組織であることを踏まえつつ、十分な人的資源の配分と専門性の高い人材の育成について、早急に改善することが課題である。また、単に職員数を増やすのではなく、質の確保として、様々な分野の専門家の確保（多様性）と、専門家が最新の状況を把握できる環境におくこと（人事の流動性、人事交流、教育）が必要である。

P20 添付文書 ア添付文書の在り方（二重線部削除、下線部追加）

また、医療現場に対する注意喚起の機能を十分に果たしていないという指摘もあることから、添付文書の記載要領を含め、見直しや、記載内容の適時適切な更新の仕組みを強化することに加えてを含め、より迅速な安全性情報提供の方法として、様々な情報ツールの活用を検討する安全性情報の提供の方法全般について見直すべきである。

(2) 意見

未来の安全対策として、今後重要なのは人材、データベース、情報公開だと思います。

人材は、優秀な様々な分野の専門家の確保（多様性の確保）と、これら専門家が最新の状況を把握できる環境におくこと（流動性、人事交流、教育の確保）が必須です。

データベースは、現在厚労省やPMDAにある副作用データベースや、医療情報から得られるデータベースを、当局のみならず研究者や患者が国民の財産として共有し、薬剤疫学的な検討を行うことができる仕組みが必要です。また、データベースが複数あって、データが相互にリンクしない状態ではなく、電子カルテの仕組みとあわせて多様な情報処理を可能とする仕組みを根本から作っていく必要があります。データが相互にリンクしないと、科学的に十分な検証ができなかったり、（平常状態では個人情報の特定はできないようにするのは勿論であるが）万が一薬害が起きたときに個人を特定することができなかったりするからです。

情報公開の手法のひとつとして添付文書があり、添付文書の記載内容の更新や再確認の仕組みを強化することは必要です。しかし、この場合にはどうしても対応に時間を要するため、既存の手法であるドクターレターやウェブサイトでの情報提供、プッシュメールなどに加えて、様々な情報ツールを用いての、積極的な情報公開を行う必要があります。

以下、平成20年2月27日付けで掲載した意見書から一部再掲します。

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。

【4】 職員のアンケート結果について

アンケート結果を踏まえての委員会での議論内容や、アンケート結果がこうであったという事実を報告書に記載すべきであると考えます。また、参考資料には、職員ヒアリングとありますが、どれのことかわからないので、はっきり書いたほうが良いと思います。

【5】 その他

(1) 再評価に関する記載について (第4 (3) ④)

① 変更案 (以下の記載を追加)

・PMDA が製造販売後の調査や試験を企業に指示する場合には、目的とする内容を正確に検討できるように、合理的な計画を企業に示していくこと、企業に指示した内容とその根拠の公開はもちろんとし、企業の対応・実施状況についても公開するべきである。

② 意見

現案には、「必要な試験結果を提出できずに一定期間経過した場合、自動的に効能効果等を削除する」ことが記載されています。しかし、この記載には注意が必要です。なぜなら、臨床試験において、その遂行がうまくいかない場合、試験設定に問題があるなど、何らかの問題・理由がある場合もあるからです。

この問題の本質は、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ように、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の公開、③企業の対応・実施状況を公開する必要があります。既に②については審査報告で公開されていますが、よりわかりやすい公開方法が必要でしょう。③については、公開されているとしても、企業のウェブサイト上や、試験実施医療機関に対する情報提供のみであり、PMDA からは公開されていません。

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。そして、企業に対しても、国民の目からのチェックが入ります。具体的には FDA の公開方法は参考になると思います（医薬品ごとに、最新添付文書、添付文書変更履歴、審査報告、市販後に要求した事項などを見ることが出来る）。

（２）未承認の医薬品の安全対策業務について

①変更案

P30 ⑧個人輸入（下線部追加）

個人輸入された未承認医薬品に係る副作用情報に関して、必要に応じ、広く迅速に注意喚起等を図るべきである。そのためには、使用実態のデータベースの公開のみでなく、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も積極的に収集、分析、公開するべきである。

②意見

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。

（適応外使用と異なり）未承認薬のうち、医療上必要の高いものについて開発段階から PMDA が支援を行い、承認を取得していくべきであることに異論はありません。しかし、今ある現状の問題として、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、現在の副作用報告の窓口（受付先）を利用してデータを集めることと、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）を把握してい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、副作用報告ができない代行業者は販売を禁止するなど、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。

（３）医療機関に対するチェックについて

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するべきではありません。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事前に倫理委員会にかけるといった発想は、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、医療現場のチェックは、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）。

本質的には薬事行政、薬害問題、医薬品の薬効評価、薬物治療などの基本的な知識に関する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。