

## 委員会提言案に対する研究班からの報告

2010年3月8日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班  
主任研究者 堀内龍也

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の最終提言作成に向けて、検証作業を進めてきた研究班からの報告・意見をご提示させていただきます。ご議論いただければと思います。

### ① 「情報の適正な取扱いを担保するための自己規律」について

- ・ 昨年度の研究に引き続き、「情報の取扱い」の問題に基本的な関心を寄せてきた。
- ・ そもそも、国民にとって重要な情報が隠蔽されるか、あるいは必要な情報提供等が懈怠されたような場合、かかる情報の存在自体を不知かもしれない私人から、国や企業・事業者に対して適正な情報提供を促すことは困難であることが予想される。そこで例えば、市民生活の安全確保という観点からは、安全情報（食品・薬品・製品等の安全情報、環境情報、災害情報、生活安全情報等）を市民に周知する意味での公表、提供、公開は積極的に評価すべきとして、これを行政主体が懈怠した場合の国家賠償の可能性を示唆する見解もある。
- ・ しかし、むしろかかる場面においては一おいても、であろうか一、悪結果が発生するより前の問題として、医師・薬剤師等の「プロフェッション」あるいは企業内等の「技術者」固有の倫理問題として、「情報の取扱い」に関する自主自律的な職業上の義務を定める規範や、当該義務の遵守確保のための仕組みのあり方等を、具体的に検討する必要があるのではないか。
- ・ たとえば、「日本原子力学会倫理規程」では、「会員は、自らの有する情報の正しさを確認するよう心掛け、公開を旨とし説明責任を果たし、社会的信頼を得るように努める」（憲章5）こととされ、それに対応する「行動の手引」では、情報に取扱いに関連しては、正確な情報の取得と確認、原子力の安全に係る情報は適切かつ積極的に公開すること、不利な情報でも意図的隠蔽は行わないこと、公衆の安全上必要不可欠な情報については、所属する組織にその情報を速やかに公開するように働きかけること、特に専門家でない者には分かりやすく説明することなどの事項が掲げられている。
- ・ これらの職業倫理上の諸義務が遵守されることで、直ちに必要な情報の流れが相当程度確保され得ると解するのは楽観的に過ぎようが、しかしながら、日々の安全を専門職・技術者らに委ねている国民は、専門家を信頼せざるを得ないのも事実である。こうした倫理規範が安全という社会的要請に対応するためのものとして位置づけられるとすれば、これらは単に法の欠缺を補うという二次的役割にとどまらず、行政の適正なガバナンスを構築するという観点からも評価してよいのではないか。
- ・ 以上のような観点から、最終提言には例えば以下のような記述を追加することが望まれ

る（第4（7）③などとして）。

- ✓ ○ 情報の適正な取扱いを担保するための自己規律
- ✓ 専門職・技術者らには、その高度な専門性に鑑みて特殊職業倫理上の義務が観念できる。専門職団体や学会等による自己規律の営みによって、そうした義務が厳格に遵守されることを通じて、情報の適正な流れを確保し、社会的信頼を得るという視点も必要である。
- ✓ 医師・薬剤師などの医薬品を取り扱うプロフェッションであれば、添付文書の記載内容を含む医薬品に関する正確な情報の取得と確認、安全に係る情報は適切かつ積極的に公開すること、だれかに不利な情報でも意図的隠蔽は行わないこと、公衆の安全上必要不可欠な情報については所属する組織にその情報を速やかに公開するように働きかけること、専門家でない者には分かりやすく説明することなどが求められる。

## ②最終提言案 p.21 の ウ「適応外使用」について

日本の動きとしては、本年 2010 年 4 月から施行される「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」が注目される。薬価を一定期間下げないことにより、新薬創出・適応外薬解消等にインセンティブを与えるものである。

諸外国で用いられている「見捨てられた疾患」(neglected disease)に対する医薬品の開発にインセンティブを与えるための他の方法の紹介やその比較を含めて、最終報告書に取りまとめる予定。

最終提言にも「適応外使用を解消するためのエビデンスをつくるための何らかのインセンティブ付与のメカニズムが考慮されるべきである」などの記述が挿入されるのが望ましい。

### 参考資料

李博, 張夢耘, 米良彰子, 津谷喜一郎. 見捨てられた疾患に対する医薬品パテント制度以外の解決法はあるか? 第 24 回国際保健医療学会学術大会, 仙台, 2009.8.6. 国際保健 2009; 24 suppl: 132

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~utdpm/poster/2009/2009lee.pdf>

## ③同 p.22-23 「情報収集体制の強化」について

- 1) 提言案には「行政の外国規制当局との連携については、米国 FDA や欧州医薬品庁 (EMA) に駐在職員を派遣等するなど、リアルタイムでより詳細な情報収集や意見交換が可能な体制を整えるべきである。」とある。

このパラグラフのつぎに、以下を追加すべきであろう

「同時に、海外規制当局における安全対策の利点と欠点を分析し、その結果を国内の薬害再発防止のための具体的な仕組みとして反映させるべきである。」

2) 提言案には「...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)を推進するべきである」とあるが、「報告システムの互換化の促進が前提」の具体的な内容を、行政担当者とのヒアリングなどを通してすすめ、最終報告書に取りまとめる予定。

3) 日本で全く動きのない、医薬品・生物学的製剤、医療機器、健康食品、ワクチンなどを通しての有害事象の報告制度の一元化、“Single Point of Entry”の考えは、1993 年からスタートしている米国 FDA による MedWatch(2007 年の FDA 再生法により MedWatch Plus として、食品を含み、またさらに報告しやすいシステムが構築中)と比較するとより明確になる。

この件は、2010.1.18 の「第 20 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」で班員の津谷が報告した 2 つの論点のうちの第 1 点である。  
議事録 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/txt/s0118-11.txt>

現在の日本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強く望まれる。厚労省管轄のものと、(財)日本医療機能評価機構の行っている「医療事故情報収集事業等」「薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業」の活動との関連を含めて最終報告にまとめる予定。

なお、最終提言には例えば以下のような記述の追加が望まれる。

「現在の日本では、複数の機関（行政機関及び民間機関を含む）が、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故事例の情報収集にあたっている。しかし、本来それらの情報は相互に関連していることが少なくないため、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してデータを一元管理するべきである。例えば、米国の医療安全に関する情報収集システム (MedWatch) のように一元的に収集し、専門の部門による評価と医療に関する問題点への迅速な措置へ結び付ける仕組みの構築を図るべきである。しかし複数の法律が関係しその改正等も必要となると予想されることから一定の時間がかかろう。MedWatchが開始された1993年から20年目の2013年あたりには日本の仕組みが構築されることが期待される。」

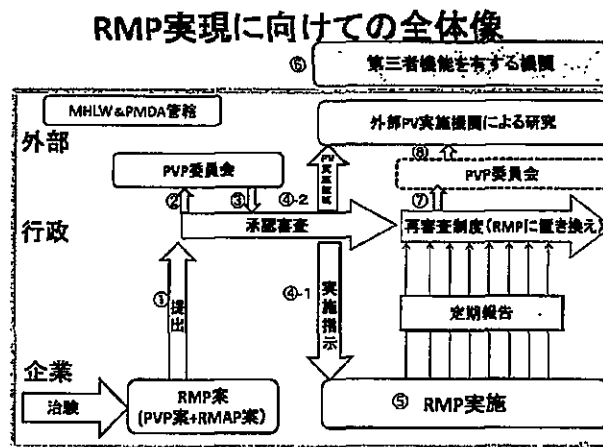
④同 p.24 イ 「体制の強化と予防原則に伴う措置」について

提言案の第 1 パラグラフと第 2 パラグラフの間に、以下を挿入するのが望ましい。

「このような意思決定にあたっては、患者・医療関係者に無用な不安を与えることがないよう、公表に際しては行政自らが十分な説明責任を果たすべきである。」

⑤同 p.24 ウ「新たなリスク管理手法の導入」について

提言案では、「リスク最小化計画・管理制度」（仮称）を速やかに導入すべきである。」とし、つぎに「—具体的には、・・・」とあるが、より具体的に ICH E2E を実装化するための策を、以下のような図とともに、報告書では述べる予定である。



本件は、先に述べた、2010.1.18の「第20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」で班員の津谷が報告した2つの論点のうちの第2点に含まれる。

議事録 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/txt/s0118-11.txt>

現在の提言案の問題は以下である。

- 1) 「リスク最小化策」、「医薬品安全性監視計画」、その2つを含んでの「医薬品リスクマネジメント」、の3つのコンセプトと用語の混乱がみられる。これらはICH-E2Eにあるように日本においても明確に区別すべき。さもないと国際的な混乱をきたし、ICHの趣旨に反する。
- 2) 企業、アカデミア、行政、それぞれが研究を実施すべき場合があることの記載が欠けている。
- 3) 安全性監視計画は、医薬品の特性のみならず、適応疾患、治療対象の集団、取り組むべき課題、の特性にもよるという点が欠けている。
- 4) 厳格すぎるリスク管理手法へ留意点が欠けている。
- 5) 具体的実装化の方法が欠けている。

これらを、提言案ウ「新たなリスク管理手法の導入」の文章に取りこみ、ウ「新たなリスク管理手法の導入」には「リスク最小化策」を主に、また提言案エ「薬剤疫学的手法の安全監視への導入」には「医薬品安全性監視計画」を主にすると、ウは以下のアンダーラインで示した様になると思われる。

- ・ 開発段階から、市販後に想定されるリスクを特定し、特別な懸念があれば市販後においてどのような安全性確保の措置や計画が必要かを検討する仕組みが必要であり、欧米における制度を参考に、「リスク最小化策」(risk minimization plan)「リスク最小化計画・管理制度」(仮称)を速やかに導入すべきである。(山口委員)
- ・ この「リスク最小化策」に加えて「医薬品安全性監視計画」を取り入れた、「医薬品リスク管理」の趣旨を取り込むことを市販後安全対策の基本とすべきである。
  - － 具体的には、承認審査の段階から、必要があれば市販後のリスク管理の重点事項やその管理手法、評価・検証等を科学的に定めた医薬品リスク管理計画を作成・提出し、承認後に適切な実施を求めるとともに、その後も当該計画の必要な見直しを行うことを基本とし、その内容と経過を公表する。
  - － 当局と企業の双方ともに、アカデミアなどからの協力も得ながら、ICH-E2Eガイドライン別添「医薬品安全性監視の方法」に示されているような安全性監視の方法で最良のもの(比較対照の設定を考慮することが重要)を検討することが重要である。(山口委員)
  - － 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ることを認識すべきである。
- ・ 本制度におけるリスク管理手法には、安全性監視計画市販後調査の実施、添付文書を始めとする情報提供の徹底、販売制限等の種々のものがあるが、それぞれの医薬品、適応疾患、治療対象の集団と取り組むべき課題の特性に応じて、適切な手法を組み合わせる必要がある。
- － 例えばサリドマイドのように、厳格なリスク管理が必要とされる医薬品については、当該医薬品を投与される患者を製造販売業者等に登録し、安全対策の実施状況を一元的に管理し、評価・改善するシステムを構築する。ただし、厳格すぎる医薬品リスク管理手法により医療現場、患者に無用な負担を強いることは本来の医薬品リスク管理の目的・原則とは異なるということを忘れてはならない。
- ・ なお、本制度は、まず新薬をその対象とするほか、既承認薬についても、必要に応じて対象とできるようにする必要がある。
- ・ このような管理手法に対応し、製薬企業においても自発的に適切な安全性情報の収集・評価を行い、予防原則に基づき、より一層効果的かつ迅速に安全対策を講ずる体制を確保すべきである。
- ・ このことを実現するためには、安全性監視計画部分については、薬剤疫学等の外部専門家より構成された検討委員会を設け、そこでICH E2Eの趣旨に沿っているかを検討されるべきであろう。
  - ・ さらに市販後の安全性監視計画の実施について、場合によっては外部安全性監視計画実施機関を新たに設置し、そこで行うべきである。
  - ・ これら外部安全性監視計画実施機関で行う研究の資金は、公的資金か企業からの透明化された拠出金で賄うことが考えられる。」

⑥ 同 p.25 エ「薬剤疫学的手法の安全監視への導入」

ここで用いられている「有用性の検証」という用語にはあいまいなところがある。

すなわち、安全性監視計画におけるリスクそのものの検証なのか、リスク最小化策が有用であるのか、有効性のことを示しているのか、が不明である。また 前項の「新たなリスク管理手法の導入」における用語法との整合性も考慮すべきである

そこで以下のようにするのが望まれる。

「薬剤疫学的手法の医薬品リスク管理への導入」

「医薬品の副作用が、真のリスクであるのか、またはそのエビデンスのグレードを明確にするため、市販後の新しい状況下で情報の収集と評価を科学的に適切に実施するための計画策定についてのガイドライン（ICH-E2E）に示された薬剤疫学的な調査手法を具体的な市販後調査に活用すべきであり、また上記の医薬品のリスク最小化策の有用性評価においても、これらを取り入れて対策の実施状況のフィードバックがなされる仕組みが望まれる。（山口委員）

- ⑦ 同 p.26 「リスクコミュニケーションの向上のための情報の積極的かつ円滑な提供と患者・消費者の関与」について

5つ目のパラグラフのあとに、以下を挿入するのが望ましい。

「生じた安全性問題が国内外からであるかにかかわらず、日本の行政としての分析結果を速やかに公表し、明確に患者を含む医療関係者に考えを示すことにより、安心を与えること。」

またこの節の後ろから3つ目のパラグラフ

「製薬企業が医療機関等に対して確実に情報を伝達しているかなど、企業における安全対策措置の実施状況を確認すべきである」

の文は、アウトカムベースに立てば不十分である。以下のようにするのが望ましい。

「製薬企業が医療機関等に対して伝達した使用上の注意変更や緊急安全性情報配布を通じての重大で緊急な追加措置が、医療現場で有効に機能しているのかを確認し、そうでなければ新たな措置を加えるなど、行政が速やかに判断できるようなシステムを構築すべきである。」

- ⑧ 同・p.30 「個人輸入」について

提言案の後半には、「欧米で制度化されているコンパッショネート・ユース等の人道的な医薬品の使用手続の国内導入を検討することが提案されているが、安易な導入によってかえって薬害を引き起こすことにならないよう、慎重な制度設計と検討が必要である。」とある。

2007年7月、厚労省の「有効で安全な医薬品を迅速に供給するための検討会」が、保健衛生上必要な方策として、コンパッショネート使用制度の導入に向けて検討を開始すべきと提言していた。だが今回の提言案の元となった2009年4月の第1次提言が「慎

重な制度設計と検討が必要である。」としたことも関係し、その後あまり議論が進展していない。

本年度の研究で明らかになったことは以下である。

海外において：米国 FDA(食品医薬品庁)は、1938 年連邦食品医薬品法の制定以来そうした患者に対しては人道的供給に努めるとの方針を一貫してとってきた。研究用新薬(治験薬)の治療使用(Treatment IND)の形が基本で、エイズの大流行を受けて 1987 年に法制化された。欧州では、主として外国での承認薬を輸入して供給する形で、1989 年には EU(欧州連合)が加盟各国での法制化を促進する指令(Directive)を出した。2004 年に EU の医薬品欧州政策が策定され、「コンパッショネート使用」が EU の法体系でも上位にある規則(Regulation)に位置づけられた。EU では基本的な理念・方針は示すが、その運営は各国に委ねる形がとられている。隣国の韓国でも、1999 年に政府が韓国オーファンドラッグセンター(KODC)を創設し、輸入薬の患者への供給という欧州型のコンパッショネート使用が開始された。さらに 2003 年に米国型の研究用新薬の治療使用(Treatment IND)を導入し法制化している。

日本において：このようなコンパッショネート使用の制度をもたないが、未承認薬の人道的供給が公的に行われてきている分野がある。熱帯病治療薬(1980 年以来)とエイズ治療薬(1996 年以来)では、研究者と行政の協力のもとに研究班が設立され、輸入した未承認薬を治験の形で患者に無償供給するとともに、薬物治療の向上をめざす研究がなされている。またハンセン病薬についても歴史的に医薬品の人道的使用がなされてきた。

そこで今後、日本では、具体的に以下の基本原則を考慮した制度設計が望まれる。

- ・国(厚労省)の制度とし、厚労省は「患者のアクセスの保証」と「安全管理・患者保護」「比較臨床試験の遂行を妨げない」との過不足のないバランスを保持する。
- ・外国からの輸入と国内開発中のもののアクセスとの両方に対応した制度とする。
- ・外国から輸入の場合の取り扱い業者を資格制にする。
- ・個々の患者と患者集団の 2 つのタイプに分け管理するのが合理的である。
- ・医師の処方のもとで行い、医師が薬剤部を通じ申請し厚労省の承認を取得する(将来的には患者集団は届け出制移行も考慮する)。
- ・企業が未承認薬を有償にする場合は厚労省の承認を必要とする。
- ・医師・薬剤師の有害事象報告を義務付ける。

参考文献:

寺岡章雄, 津谷喜一郎. 未承認薬のコンパッショネート使用 —日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか—. 薬理と治療 2010; 38(2): 109-50

[http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt\\_online/109-150.pdf](http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/109-150.pdf)

## 2つ目のパラグラフ

「安全性と有効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よう求めたい。」

のあとに、以下を追加する。

「『よい雑誌はよい研究を作る』ものである。日本の医学雑誌の質をさらに高め、より質の高い1次研究（ランダム化比較試験と、薬剤疫学研究などを含む）が実施されることが望まれる。」

### ⑩ 同・p.33 「知見の適切な伝達」について

以下を追加する。

「日本での診療ガイドラインは、現在500本以上作成され、その一部は厚生労働科学研究費補助金により（財）日本医療機能評価機構のMindsのホームページに掲載され無料で誰でもアクセスできるようになっている。また一般向けのものも作成公開されている。これら診療ガイドラインは、医療従事者や患者の行動に少なからず影響を与えるようになってきており、質の高いエビデンスをベースに質の高い診療ガイドラインが作成また改訂され、より使いやすいシステムにより、適切な医療行動へと結びつくことが望まれる。」

### ⑪ （参考 用語について）

以下のようなMedWatchの解説が望まれる。

#### MedWatch

- ・ 米国FDAが設置している安全性情報の自発報告を受け付けるしくみ。報告の対象となるのは、FDA規制下の医薬品、生物製剤（人由来の細胞や組織、細胞組織利用医薬品等を含む）、医療機器、特定の栄養剤と化粧品を使用することによって生じた安全性情報とされている。そこには、医療過誤や品質に関する情報も含まれる。現在はオンラインシステムも構築され、全ての国民からの自発報告を一元的に受け付けている。FDA再生法により、MedWatchPlusが開発されつつあり、今後は、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。

以上