

資料4 再発防止のための医薬品行政の見直しという観点からの論点

主に検証3（行政の動き）、検証4（製薬企業の動き）の検証作業中に抽出された問題点のうち、再発防止策に関して、本検証委員会で本日ご議論いただきたい点

A: ご議論いただきたい点	B: 薬害肝炎関連時点での実態と問題点	C: 現在の状況と対策の可能性(案)
1. 製造承認の際の審査内容について	<p>1) 1964(S39)年の承認申請の際に臨床研究の資料は、当時の承認条件は満たしていたものの、現在の水準でみると不十分だったのではないかと。</p> <ul style="list-style-type: none"> 審査に用いられた臨床研究資料は、研究デザイン、臨床資料、症例の経過観察などが十分記載されていなかったのではないかと。 <p>2) 承認の際に用いられた安全性に関する情報の記載は、現在の水準からみると不十分であった。また審査において安全性を系統的に評価する手法もできていなかった。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。</p> <p>3) 1976(S51)年に名称変更に伴う承認申請をした際には、1964(S39)年に比べ承認申請に必要な書類は増えていたが、追加書類は提出されないで承認された。1964(S39)年当時不十分だった臨床試験資料の追加提出がなされていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 名称変更時の審査はごく簡単であり、内容面の実質的な審査がなされなかった。 名称変更の機会を捉え、当初承認時と承認に必要な要件が変わっている場合には、新たに必要となった資料・情報等を提出させ、効能等の適切性を審査することもできた。 名称変更のシステムを利用し、再評価をくぐり抜けることも可能であった。 	<p><現在の状況></p> <p>いくつかの施策により有効性と安全性に関する質の高いエビデンスが要求されるようになってきている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1967(S42)「医薬品の製造承認時の基本方針」による「精密かつ客観的な臨床試験資料」の要求。 1996(H8)の改正薬事法にもとづく「医薬品の臨床試験の実施基準」(GCP)による倫理的・科学的質の保証。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> ドラッグラグが社会的な関心をよび、審査期間の短縮が求められているが、審査の質を落とさないための質の高い審査スタッフの増員が必要。 <p><現在の状況></p> <ul style="list-style-type: none"> 生物由来製剤に限らず、医薬品一般において承認時の症例数は限られたものであり、頻度の小さい副作用を見つけるには十分でない。また小児や高齢者が含まれないなどの問題がある。したがって市販後研究(調査)の重要性が認識され、施策がとられた。1980年からの再審査制度、2001年からの市販直後調査が主である。後者では市販後の初期段階で安全性を評価するよう努力されている。しかし、一旦承認されると企業は最優先で情報収集に努力しているとは必ずしも言えない。 生物由来製剤に対して下記の基準が制定され、ウイルスに対する混入の防止と感染防止・情報収集制度ができています。実効性について議論する必要があります。 <ul style="list-style-type: none"> 生物由来原料基準（2002(H14)改正・通知） 血漿分画製剤のウイルス安全対策について（2003(H15)）（関係課長通知） 感染症については以下の報告制度が構築されている。 <ul style="list-style-type: none"> 副作用・感染症報告制度（1996(H8)薬事法改正） 製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣への報告を義務付け 感染症定期報告制度（2002(H14)薬事法改正） 製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的(半年ごと)に厚生労働大臣に報告することを義務付け <p><現在の状況></p> <ul style="list-style-type: none"> 1979(昭和54)年の薬事法改正により再審査制度が新設され、医薬品の製造承認から6年ないし4年後に新たな資料・情報等を提出させ再審査を行っている。

A: ご議論いただきたい点	B: 薬害肝炎関連時点での実態と問題点	C: 現在の状況と対策の可能性(案)
	4) 1985(S60)年の不活化処理方法の変更時に、企業が一部変更承認申請を提出せず、厚生省が処理方法変更の事実を認識していなかった。	<p><現在の状況></p> <ul style="list-style-type: none"> 2002(H14)年の薬事法改正により、不活化処理の方法等の品質に影響を与える事項は承認書に記載する義務があり、その変更も一部変更承認申請事項となっており、違反すれば罰則が適用される。 定期的な実地又は書面のGMP調査を実施するようになり、製造管理・品質管理の対策を強化している。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> GMP調査の頻度と質の向上が必要。その為に調査に要する人の増員などを考慮する必要はあるが、調査の質を改良し、頻度を増やす必要がある。 罰則の強化等により、企業に規制を遵守することを徹底する。
	5) 1987(S62)年の加熱製剤の承認は、7例の臨床試験、10日間の審査期間で承認された。 (青森の集団感染事件後の緊急時であったとはいえ、不十分なデータを補う為に必要な追加調査が承認条件に加えられていなかった。)	<p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> 現在は、市販後に調査や研究を行うことを条件に承認する「条件付承認」があり、希少疾患用医薬品を除いて約20%がこうなっている。 緊急時等承認が急がれた場合にもその仕組みを活用することがありえるが、可及的速やかに承認条件を実施し、提出することを厳格化する必要がある。
	6) 遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法が構築されていなかった	<p><現在の状況></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用・感染症報告制度（1996(H8)薬事法改正）が導入されている。製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣へ報告することが義務化されている。 感染症定期報告制度（2002(H14)薬事法改正）が導入されている。製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的(半年ごと)に厚生労働大臣に報告することを義務付け 1990年代以降、世界的にはシグナル検出(データマイニング)のための手法が開発され実施されている、日本でも2004年から海外調査を含め研究とシステム開発が行われているが、完全実施には至っていない。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> ウイルス等の感染症の他、薬剤の遅発性の副作用のシグナル検出のためには、投薬情報と疾病発生情報の双方を含むデータベースの整備が必要である。 (シグナル検出については「情報収集分析伝達体制について」において述べる。)
	7) 薬事行政の基本精神、基本方針に、薬害を繰り返す要因があるのではないか	<p><現在の状況></p> <ul style="list-style-type: none"> 現在の薬事行政においては、品質、有効性、安全性、の順に記述されることが多い。世界的には、quality, safety, efficacy の順である。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> 日本においても、すべての文書において、品質、安全性、有効性の順に記載し、「安全第一」の思想を普及させるべきである。

A: ご議論いただきたい点	B: 薬害肝炎関連時点での実態と問題点	C: 現在の状況と対策の可能性(案)
<p>2. 再評価について</p>	<p>1) 名称変更の承認が、新規承認として扱われていた。そのため、内容的には1964(S39)年に承認された製品であったにもかかわらず、第一次再評価(1967(S42)年以前に承認された医薬品を対象とするもの)の対象とされなかった。</p> <p>2) 再評価実施の決定(1985(S60)年)から、評価結果公示(1998(H10)年)までに多大な時間がかかった。 (その結果、後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性が否定され適応が先天性疾患に限定されることなく、放置されることとなった。)</p> <ul style="list-style-type: none"> 再評価には一定の時間を要し、その間の有害事象や副作用情報の出現に対し、それを迅速に反映するシステムにではなく、承認内容の変更などに対応できるものではない 	<p>(再評価全般について)</p> <p><現在の状況></p> <ul style="list-style-type: none"> 再評価作業は持続しているが遅延気味であり、十分に運用されていない。例えば漢方製剤は1991年に8処方が再評価指定されたにも関わらず、5処方については結果が公表されていない。 1997年に、厚生労働省の検討会で再評価制度のあり方が議論されたが、途中で中断したままになっている。 従来の薬害事件をみると承認された段階では想定されなかった意外な領域から大きな事件が起きていることもある。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> 医薬品の社会的な必要性、要求される安全性、有効性の水準は時代とともに変化するものである。活用されていない再評価制度自体のあり方の検討を急ぐべきである。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> 名称変更のようなごく簡単な変更の承認審査と、通常の承認審査をすぐに峻別できるよう管理する。 (元の承認日をデータベース(DB)で追跡できる管理が必要となる。) → 1995(H7)年以降、DBによる管理体制となっている。 ただし、この実施状況は検証が必要。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> 「●年以内に終わらせる」という規定を作る 評価結果内示後の企業の反証期間に期限を設ける 再評価制度とは別に、副作用・感染症報告、文献報告等を起点として、効能等の承認内容の変更、必要な試験の実施を企業に指示できる法的権限を設定する。

A: ご議論いただきたい点	B: 薬害肝炎関連時点での実態と問題点	C: 現在の状況と対策の可能性(案)
<p>3. 添付文書について 添付文書に関する製薬企業の対応について</p>	<p>1) リスク情報については最小限の表示しかなかったために、医療現場で感染リスクを十分に認識できなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤性を認識していなかったとはいえ、添付文書中のリスク情報の記載は不十分であった。 原材料に関しては「健康人由来の血漿」とのみ表現されており、売血であることが明確に記載されていなかった。 製造工程に関する記載が不十分。 <ul style="list-style-type: none"> BPL 処理から抗 HBs グロブリン添加処理への変更が全く記載されていない 原料プールの大きさが詳細に記載されていない 	<p><現状></p> <ul style="list-style-type: none"> 感染症のリスクについては、薬事法改正により枠組みの添付文書情報として提供され、血液製剤に対してはインフォームドコンセントが課せられているが、現場での実施状況の把握ができておらず、徹底されているかは不明。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> 情報提供の実施状況について、企業に調査させ報告させると同時に、国が安全対策措置の実施状況を医療機関に実地査察する法的権限を与えるべき。同時に、国として査察できる体制を整備する必要。 添付文書で必要な情報提供がなされていない場合に、従わない場合の医療保険償還における減算査定の仕組みの構築
	<p>2) 適応外使用を防ぐための記述がない。</p>	<p><現状></p> <ul style="list-style-type: none"> 日本の医薬品適応外使用は、医薬品と疾患とのくみあわせで821件(1999)である。その後、一部は承認され減少する一方、あらたな適応外使用も生じ増加していることもある。日本医師会 治験促進センターで厚労省のファンドをつかって非連続的に情報を収集している。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> 適応外使用をより網羅的にかつ継続して調査し整理して公開するシステムを作る(ただし、適応の表記方法を工夫しても、医師の裁量を守られている範囲もあり、かつ、患者にとつての最善を考える医師に適応を強制することは困難な場合もある。したがって、いかにリスク情報を正確に伝えるかにつきていう面がある。)
	<p>3) 添付文書等の安全情報が医療現場で浸透しなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 現場での添付文書情報等の安全情報の浸透・利用の徹底 	<p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> 電算レセプト情報により、指示を守った処方がされているか等をチェックする等のため、今後構築される電子レセプトデータベースの情報の活用 安全対策の目的で、電子レセプト情報の提出を健康保険組合に対して提出させる法的権限等の整備 医療機関の安全管理責任者に対して、医薬品総合機構のプッシュメールに加入することを医療法施行規則等で義務づける 医療現場での安全性に関する問題を把握するため、同時に患者や消費者からもチェックの目が届くよう、苦情等の情報を把握するための、米国の MedWatch のようなシステムが必要である
	<p>4) 企業内での情報収集と検討の体制が確立されていなかった</p> <ul style="list-style-type: none"> プール血漿や売血の利用が危険であることは、有名雑誌の論文でも認識できる状況にあったにも関わらず、企業内で認知されておらず、プール血漿や売血が利用されていた 	<p><現状></p> <ul style="list-style-type: none"> P7 に添付されているとおり、安全性に関する情報をグローバルで収集する体制を構築している。

A: ご議論いただきたい点	B: 薬害肝炎関連時点での実態と問題点	C: 現在の状況と対策の可能性(案)
<p>4. 情報収集分析伝達体制について</p>	<p>1) 日本での副作用情報の自発報告制度は 1967(昭和 42)年に始まったが、当初は報告数が少数に留まった。</p>	<p><現状></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 自発報告制度により年間約3万件の副作用情報が厚労省に直接もしくは企業を通して報告されておりほぼ世界レベルに達している。また企業を通して海外の自発報告も報告されている。ただし、全ての報告をレビューするだけの体制はできていない。 ・ 日本には約 26 万件の副作用報告データが蓄積されている。だがそこからシグナルを検出しその後の対策に活用するシステムができていない。 <ul style="list-style-type: none"> ・ WHO 医薬品モニタリング協力センターである Uppsala Monitoring Center (UMC)の Vigibase には、米国 FDA を含み世界中から約 400 万件の副作用報告が蓄積されオンラインで使用可能であるが日本ではあまり利用されていない。 ・ また、日本から UMC への報告は定期的に行われておらず、UMC への報告数は国内の副作用情報の 20%に留まる。すなわち日本は UMC の利用と貢献の双方において低水準にある。 ・ データマイニング等のシグナル検出手法とシステムの開発が、UMC、米国 FDA、EMEA などで開発が進められ、運用されてきているがわが国のシステムの開発は遅い。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品の領域毎の特性に合わせた専門的な情報の評価体制整備とスタッフの増強。 ・ データマイニングのいずれかの手法をモデルとしてシグナル検出を早急に始めるべき。その実施のための人員の確保と教育が必要。なお機械的に検出されたシグナルをフィルタリングしレビューし実際の施策を行うのは人であり、その品質管理も必要である。 ・ 一方、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 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 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(<i>granularity</i>)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。 ・ 上記の人によるレビューと、シグナル検出は、車の両輪のようなものであり、その生産性を考慮しながら進めることが必要である。 ・ ファーマコゲノミクスには、安全性と有効性の双方に対して過大な期待がなされがちである。基本的には、分析的妥当性だけでなく、臨床的妥当性と臨床的有用性が検証されるべきである。だが、「安全性第一」の考えに立てばそのエビデンスはまだ確定的ではなくとも、実施にむけてのファーマコゲノミクス検査は早期に承認されるべきである。ファーマコゲノミクスの価値を生かすような診療報酬のあり方が検討されるべきである。

	<p>2) FDAによる承認取消しがなされた1977(S52)年当時は、厚生省による国内での副作用情報の収集体制が十分に整っていなかった。 (副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業への副作用報告の要求のみ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ①厚生省に寄せられる自発報告の収集 ②学術誌等での厚生省による情報収集 ③JAPICからの定期的な安全性情報の収集 <hr/> <p>3) 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制が整っていなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ WHOからの情報入手経路と担当部署は存在したが、FDAの承認取消し情報は認識されていなかった。 ・ FDAの諸施策情報の収集は、“必要に応じ行われていた”に過ぎず、恒常的な収集はされていなかった。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 情報入手の可能性はあったが、情報を確実に入手できる制度・体制にはなかった (1973年に安全課が独立しスタッフ数が13名から20名に増加したが、多くは再審査・再評価業務に従事しており、海外情報収集に従事するスタッフ数はなお不十分であった。) ・ 収集された情報も、システマティックに分析されていない。 (分析体制、活用の仕組みが構築されていない? 要確認) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用報告については上に述べた。 <p><現状></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 学術誌等での厚生省による情報収集やJAPICからの定期的な安全性情報の収集については、現在調査中。 <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究的な活動もできる体制が必要。 <hr/> <p><現状></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現在は、FDAや欧州医薬品庁との覚書により、これらと直接、安全性の措置情報を確実に交換できる体制としている。 ・ 一方、FDAその他での措置報告、外国副作用報告が報告される制度となっているが、PMDAの人的リソース不足もあり、外国の症例報告データ情報を、副作用の分析に十分に活用できていない <p><対策案></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PMDA等における人材の量と質を向上し、外国の副作用報告等の利用と日本からの情報提供(Vigibaseへの情報の提供等)の両面を強化する必要がある。 ・ 米国、欧州さらに今後は中国その他の国々からの安全性情報、規制措置情報を早期に入手するための担当官の駐在制度等を構築するべき (FDAは中国、インド等に査察官を駐在させる方針を決定)
--	--	---