

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。

具体的には、多数の病院や診療所の処方や検査結果や病名などを統合した大規模データベースが必要です。日本で最も考えやすい例は、レセプトデータベースを活用することですが、これにはいくつかの課題があります。

- 厚労省保険局が出した「医療サービスの質の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（平成20年2月7日 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/01/dl/s0130-16a.pdf>）では、「特定の個人が識別できないよう、国がデータを収集する際には、患者等の氏名等個人情報を削除する」としています。このため、重篤な副作用の医薬品を誰が使っているか（使ったか）わからず、本人に知らせることができないといった患者の不利益が生じます。勿論、個人情報保護の観点から匿名化は必須ですが、十分に注意した上で、いざという時のために連結可能性を残す工夫が必要と考えます。
- レセプトデータベースからは、生死などの転帰や保険病名が正確に把握できない可能性が指摘されています。レセプトに記載されている保険病名を上手に使うためには、通常は匿名化されている情報に関する「連結」を必要なデータに限って可能として、国が有する他のデータベースや、医療機関内の原データと見比べて検証し、「信頼できる保険病名」と「信頼できない保険病名」を区別することが必要です。
- 現状では、国以外の主体によるレセプトデータの活用は著しく制限されています。上述の厚労省保険局による報告書でも、データの利用にあたり、公益性の確保、目的、計画、分析方法、データの使用・管理方法などを個別に事前審査を受けなければならないとされています。もちろん個人情報保護の観点から、一定のルールが必要ですが、多様な主体による多様な分析によって薬害を早期発見・早期防止するという国民の利益を損ねないような運用方法とする必要があります。

④新たな手法への挑戦

既に、データマイニング（薬剤と副作用の関係に気づくことが目的）や、ファーマコゲノミクス（副作用の「予測」「予防」が目的）などが再三指摘されているとおりです。既に、PMDAでも取り組みが始まっていると考えます。

(4) 未承認の医薬品の安全対策業務について

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。

ところが現状では、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、副作用報告の窓口（受付先）を設けることと、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）を把握してお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。

<4> 審査について

審査業務のうち、市販後安全対策へつながる業務内容については前述のとおりです。

審査そのものについては、既に、非臨床・臨床試験の結果や、海外での市販後情報まで視野にいれ、安全性情報を審査するノウハウが蓄積してきていますが、より効率的・合理的な審査を目指すことは必要です。審査員が判断する論点を明確にし、承認の判断へむけてのプロセスを明らかにしていくことで、効率をあげるのみならず、審査段階での評価の漏れを防ぐ効果も期待できます。また、次に述べる内部チェックも期待できますし、担当する審査チームによってばらつきがあるといった事態を防ぐことができるでしょう。既に、審査プロセスの明確化へ向けての取り組みはPMDA内部で開始されています。

但し、これは審査を単純化して画一的にし、コンピューターでも出来るような内容にするという意味ではありません。審査でいう“科学的判断”には、科学技術的な意味での科学だけではなく、純粋にサイエンスに基づいて開発された医薬品が、実際の日本の社会で使用する場合にどうなるかという、社会的な“科学”も含めた判断が要求されます。薬の種類や、対象となる疾患、その領域の患者や医療現場の置かれた状況を総合的に含めた判断が必要になりますので、薬効群でわかれている審査チームによって判断の基準が違う部分もあることには注意が必要です。

また、審査報告をもっと多くの国民（主体は医療従事者）に読んでもらえるような取り組みも必要です。なお、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。何らかの理由で不承認となったものが個人輸入等で使用される場合も想定されるため、不承認の医薬品に関する審査報告も、製造工程などの機密情報には配慮した上で、公開することも検討するべきではないでしょうか。

そして、上述のような自主的な改革を行っていきける職員を確保する上で、審査部門における次の課題は、人員の数の問題から質の問題に変わっていくことと思います。PMDAを出た後のキャリアパスが未確立である限り、専門家育成・循環が十分にできないことは先に述べたとおりです。

<5> PMDA や医療現場に対するチェック機能について

(1) PMDA の行う審査・安全対策に対するチェック機能

①内部の自律的なチェック機能の充実

当委員会でも、薬事行政や PMDA に対するチェック（監視）機能が重要という議論がありました。

確かに、外部からのチェックは必要ですが、外部からのチェックを可能とするための前提として、内部からの十分な情報発信と、内部での自己点検がなければ不可能です。それは、例えば、前述の「講じた安全対策の評価、フォローアップ」や、十分な情報公開が該当します。また、審査や安全対策のプロセスを明確にする努力をすることも、自己点検に含まれるでしょう。

また、自己点検をしていく上では、職員同士が相互に peer review をかけ、活発な議論が出来るような職場環境の形成が必要です。上司が言ったから、或いは厚労省が言ったからという姿勢とならない文化形成が必要です。

②外部チェックに求められる機能と、組織のあり方について

医療や薬学など多様な専門分野の現場からのチェック、行政の立場にある厚労省からのチェック、一般国民からのチェックなど、様々な立場からのチェックが考えられます。

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 PMDA と対等に議論し、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）。対等な議論をする上では、一旦、PMDA に入り、出て行った人材が、外部からのチェックにおいて、極めて大きな役割を果たします。PMDA 内部の専門家と同等またはそれ以上の知識・経験・ノウハウを持って、自由に発言できる立場にあるからです。このように、外部からのチェックという観点からも、多様な專家が、それぞれの現場と PMDA とを循環する環境が必要なのです。

さて、第 9 回の当委員会のたたき台で、「審査段階で審査報告書等を公開し、意見募集を行う等の手続を組み入れるべきではないか」「一回の審議会で多く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ではないか」という議論がありました。

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。（審議会の人選の見直しについては、2008 年 2 月 27 日の厚生労働大臣の発言（厚生労働省改革元年に、大臣就任から半年を経過して）においても言及されています）。

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。

(2) 医療現場に対するチェック

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しないよう、まず、現在厚労省や PMDA が行っている安全対策がどのように施行されているかの調査が優先事項ではないでしょうか。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倫理委員会にかけるべきといった論調は、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、当委員会で医療機関での取組の問題を論じる上で「医師は添付文書を見ない」「不必要な投薬も行われている」のように、根拠なく一般化して論じることは、前向きかつ、冷静に議論することの妨げになるので避けたほうが良いと思います。

<6>企業の医療機関におけるプロモーション活動について

医療現場において、MRの説明や、企業が配布する資料のありかたについては検討が必要でしょう。

日本で未承認の医薬品や、適応外の使用方法に関する報告であったとしても、学会・論文情報等の情報提供をすること自体は構いません。質の高い情報提供活動であるならば、アカデミックにも、実地臨床においても多いに参考になります。問題は、現実として、その質が担保されていないことです。例えば、一定の条件を満たしたもののみを情報提供するといった基準作りが必要と考えます。FDAの取り組みは参考になるかもしれません (<http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>)。

忙しい現場の臨床医にとっては、必要な情報を提供してくれる貴重な情報源であることもまた事実であり、医療機関にいるMRを、質の高い情報提供活動の担い手に育てれば有益です。MRを、高い質を保ったレベルに育てる取り組みが必要と考えます。

<7>医療現場の問題

繰り返しになりますが、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。

第9回委員会資料 2「委員会の提言とりまとめに向けた議論のための資料」に対する意見

東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学特任准教授
東北大学未来医工学治療開発センター検証・情報管理部門客員教授
山口拓洋

全体の文章については、語尾を「ではないか」でなく、「すべきである」等に変更していただきたいです。また、以下のように文章を加筆修正していただきたく存じます。

・ 6頁 (2)承認審査

①の前に、以下の文章を加えていただきたい。

0(まるゼロ) 治験中からの市販後の安全対策

現在 ICH で論議が行われている開発段階における定期安全性報告の日本への導入にあたっては、治験中の有害事象のまとめにとどまらず、市販後のリスク管理の必要性や計画案、安全性に関する調査の計画書案の提出を求め、これに対し行政の評価結果を企業へ伝える仕組みを作るなど、承認申請前から十分な時間をかけた市販後対策を計画すべきである。

・ 6頁 (2)承認審査 ①安全性、有効性の評価 一番目の「・」

、、、審査の質を確保するため、審査員の、、、

↓

、、、確保するため、現在の審査体制を十分に評価し現状認識したうえで、必要な審査官の増員と、、、

・ 7頁 ③審査手続、審議の中立性・透明性等 三番目の「・」

審議会委員と総合機構専門委員の役割の違いについて明確にすべきである、という文言を含めていただきたい。また、前期の議論でもあったように、審議会の意義について抜本的に見直しすべきである旨の文章も入れて欲しい。

・ 10頁 イ 電子レセプト等のデータベースの活用 三番目の「・」

今後保険者等から提出される電子レセプトにより構築される電子レセプトデータベースについては、匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、安全性目的での調査研究のための行政のアクセスを可能とするとともに、データの提供等について医療保険の関係者等からの行政の調査研究への協力が得られないか。

↓

今後保険者等から提出される電子レセプトにより構築される電子レセプトデータベースについては、連結可能匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、安全性目的での調査研究のための行政のアクセスを可能とするとともに、十分な倫理的配慮を行ったうえでの医療機関内のカルテとの照合を可能にし、レセプトデータの価値を高めるなどに関してデータの提供等について医療保険の関係者等からの行政の調査研究への協力が得られるようにすべきである。

- ・ 11 頁 ④副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方 三番目の「・」

感染リスクの高い生物由来製品については、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はないか。

↓

感染リスクの高い生物由来製品については、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。さらにレセプト情報を連結可能匿名化することによって、行政から患者本人に通知する道を用意すべきである。

- ・ 13 頁 (6)医療機関における安全対策

②の次に、以下の文章を加えていただきたい。

③企業による広域な安全管理システムの構築

・ 回避可能な重大な副作用については、医療機関内の努力に回避策をゆだねるだけでなく、医療機関内で連結可能匿名化した上で当該医薬品を投与された患者を医薬品の製造販売を行う企業内または企業から委託を受けた学会などの第三者的機関内に設けたセンターに登録し、必要事項の実施の有無を中央一元的に管理するなど、最近の世界的なリスク管理の流れにそった、システム構築を可能とする行政的な枠組みを作るべきである。

以上

2009/02/27

第10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
「委員会の提言とりまとめ資料のたたき台(仮称・案)」をふまえた意見

山口拓洋(東京大学、東北大学)

前回の委員会で提出した意見書に加えて、以下の意見を提出させていただきます。意見をふまえて、関係する文章を加筆修正していただければ幸いです。

- ・ 体制の強化、人材の育成と教育に薬剤疫学教育は必須と考えます。

医薬品等の安全性確保を考えるうえで、薬剤疫学的な観点では必須です。総合機構などの増員がすでに決定されている一方で、適切な人材、特に薬剤疫学の専門家が日本にはほとんどいないことを危惧します。医薬品等の安全性確保に関する体制を強化するためには、薬剤疫学領域の人材育成が急務であり、一方で、医師や薬剤師に対する薬剤疫学の教育も重要と考えます。

→たたき台 第4(1)②イ、③に関係

- ・ 未承認薬あるいは適応外に関する Compassionate Use(人道的使用)の制度化が重要と考えます。

適応外使用をせざるを得ない状況を認めたいうえでの安全性確保について考える必要があります。未承認薬については、その安全性対策が欠如していることから、Named Patient(登録制度)、その有害事象のモニタリング(サリドマイド使用登録システムみたいなもの)などを行うべきと考えます。

→たたき台 第4(2)②イ、(3)④、⑧に関係

- ・ 第三者による医薬品等のサーベイランスシステムを構築する必要があると考えます。

本邦では、自発報告制度以外のサーベイランスシステムが欠如していることから、第三者による医薬品等のサーベイランスシステムを構築する(例えば、英国の処方-イベントモニタリング)必要があると考えます。

→たたき台 第4(3)①に関係

- ・ (承認直前でなく)申請段階から安全性情報を収集しリスク最少化計画を考え市販後調査として何が必要かなどを企業と一緒に考えて相談していく体制の構築が重要と考えます。

安全性対策担当者が申請以降の早い段階から審査チームに加わって、審査時から一貫し

た評価を行う必要があると思いますが、どのような体制で実施するのか、特に役割分担(責任の所在の明確化)が重要です。

→たたき台 第4(3)②ア、④に関係

以上