

2009年2月25日

厚生労働省医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室 御中

イレッサ薬害被害者の会

代表 近 澤 昭 雄

薬害イレッサ東京訴訟弁護団

団 長 白 川 博 清

薬害イレッサ大阪訴訟弁護団

団 長 中 島 晃

「薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について」に対する意見

第1 はじめに

貴省において設置されている「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」において、昨年7月31日に「中間とりまとめ」が公表され、9月22日にこれに対するパブリックコメントが募集されました。そして、本年1月15日には、「委員会の提言とりまとめに向けた議論のための資料」が提出されて、本年度末にも提言をとりまとめる予定となっています。

同検討委員会は、基本的には薬害肝炎解決にあたっての基本合意書に基づき、同事件の検証をふまえて、今後の薬害再発防止の方策を検討するものですが、薬害肝炎以降も薬害イレッサ、タミフルの問題等、わが国における薬害は後を絶ちません。

特に、薬害イレッサ、タミフルは、それまでの薬害肝炎、薬害エイズ等と異なり、1990年代に一応整備された医薬品評価システムのもとにおいて、なお、発生した薬害であり、これらの薬害事件の検証をふまえないと、今後も同様の薬害が続いていくこととなります。

本書面では、特に薬害イレッサ発生の構図をふまえて、今後の薬害再発防止の

ために必要と考えられる方策について意見を述べます。

第2 薬害イレッサ発生の構図

1 薬害イレッサの基本的な問題性

イレッサは、2002年7月、当時の優先審査制度のもとにおいて、僅か5ヶ月余りという短期間の審査により、世界に先駆けてわが国で輸入承認されました。当時、イレッサは、それまでの抗ガン剤とは異なる分子標的薬として、副作用が少ない画期的な抗ガン剤であると大々的に喧伝されており、このような喧伝が医薬品審査過程にも影響を及ぼした可能性が否定できません。

ところが、承認直後から急性肺障害の副作用死が続発し、2002年10月15日、急遽、緊急安全性情報が発出され、以後、何度も添付文書が改訂されるなどしてきました。

イレッサの副作用による死亡者は、2008年3月で少なくとも734名にのぼっており、抗ガン剤といえども僅か6年足らずの間にこれだけの死者を出した医薬品は前代未聞です。

他方、市販後になされたイレッサの第Ⅲ相試験においては、未だに延命効果の確認がなされず、とりわけ承認条件とされた国内第Ⅲ相試験でもドセタキセルに対する非劣性を証明することができませんでした。

このように、イレッサについては、その安全対策が後手後手に回ってしまい、未だに多くの副作用被害者を出し続けている一方で、その有効性・有用性が全く証明されないまま市販が続けられているという極めて歪な状況となっている点が大きな問題点として指摘できます。

2 イレッサの承認審査における問題点

(1) それでは、このような問題性を抱えるイレッサが、世界に先駆けて承認されてしまったところに問題はなかったのでしょうか。

(2) 安全性審査の問題点

イレッサの副作用として、致死的な急性肺障害が発症してしまうことは、イレッサの元々のドラッグデザイン、非臨床試験の結果、そして、臨床試験

段階における副作用報告等から当然に予見できたものでした。

イレッサは、上皮成長因子受容体（EGFR）を標的分子として開発されていますが、EGFRは、正常細胞の至る所で発現し、正常細胞の増殖、再生、分化等に極めて重要な役割を果たしています。特に、肺においては、傷ついた肺の修復やサーファクタント（肺をふくらませる物質）の産生などにとって、EGFRは極めて重要な役割を果たしていることが分かっていました。したがって、イレッサによってEGFRを阻害すると、肺の正常な修復ができず、また、肺がふくらまずに虚脱してしまうという急性肺障害の状態となり得ることは、イレッサのドラッグデザインからも予期しなければならないことでした。

非臨床試験段階でも、イヌが肺炎症状を呈するなど肺障害を示唆する所見がみられ、そして、臨床試験段階においては、実際に重篤且つ致命的な急性肺障害が決して少なくない頻度で見られたのでした。

イレッサ承認当時の審査センターも、一応、イレッサによる急性肺障害を注意すべき副作用として把握し、審査報告書にも記載されていますが、そこで取られた安全対策は、単に添付文書の重大な副作用欄に、ごく僅かに「間質性肺炎が発症することがあること」との注意書きをさせたにとどめ、この急性肺障害が致命的で警戒を要することなどを警告させることはありませんでした。

前述のとおり、イレッサ承認当時は、分子標的薬として副作用の少ない画期的な抗ガン剤との宣伝が繰り返されており、それは専門医の言葉を借りるような形でなされた極めて巧妙なものでした。したがって、当時の医療現場においては、イレッサは重篤な副作用のない抗ガン剤であるものとして迎えられており、上記のように単に間質性肺炎が発症することがあるとだけの添付文書の僅かな記載では、イレッサが重篤な副作用を起こすことについての医療現場に対する注意喚起としては、極めて不十分であったと言わざるを得ません。このことは、後手に回ったとはいえ、その後の添付文書上の警告等の一応の安全対策によって、イレッサ承認直後の急性肺障害の副作用数、死亡数が、その後大きく減少した事実を示されています。

(3) 有効性審査の問題点

他方、イレッサは、抗ガン剤の本来の有効性の指標である延命効果を第Ⅲ相試験によって確認しないまま、第Ⅱ相試験による腫瘍縮小効果だけで承認されています。これは、当時の抗ガン剤承認のためのガイドライン（平成3年ガイドライン）にしたがったものではありません。

しかし、腫瘍縮小効果は、抗ガン剤の薬剤活性を一応確認することはできますが、抗ガン剤の本来の有効性の指標である延命効果の有無を確認したり、推測することはできません。腫瘍が一定縮小したとしても患者の延命につながるか否かを保証することにはならないのです。これは、これまでの多くの臨床試験で実証されていることです。

本来、医薬品は、第Ⅲ相試験においてその本来の有効性を「検証」（科学的に有効性があることを確認すること）した上で承認されるのが原則です。そのため、第Ⅱ相試験は、あくまで第Ⅲ相試験に進むか否かを検討するために、「有効性があるかもしれない被験物質をふるい落とさずできるだけ多く拾う。」ことを目的（「検証」でなく「探索」を目的）としてデザインされており、これは、平成3年ガイドラインにおいても同様でした。つまり、こうした「探索」を目的とした第Ⅱ相試験だけでは、本来、抗ガン剤の有効性を検証できていないということになります。

したがって、平成3年のガイドラインによって、第Ⅱ相試験の腫瘍縮小効果の確認だけで抗ガン剤に承認を与えたとしても、そこで確認されている有効性は、このように非常に弱いものでしかないということを前提としなければならず、一方で高い安全性が見込まれるなど、極めて慎重な判断が必要でした。

しかるに、イレッサにおいては、上記のとおり、その安全性には極めて大きな問題を抱えており、第Ⅱ相試験段階で承認したことが適切であったか否かには大きな問題があります。

そして、イレッサは、わが国での承認直後の2002年8月にINTACTと呼ばれる第Ⅲ相試験の結果が公表されており、そこでは延命効果が確認できませんでした。イレッサ承認時点でも、このネガティブな結果は判明していたと考えられ、少なくとも、この結果を見た上で承認の可否を判断する

ことは十分に可能でした。

また、平成3年のガイドラインでは、延命効果確認のための第Ⅲ相試験自体は市販後で許されているとしても、承認までに、その試験計画書を提出しなければならないこととされていきました（これは市販後に適切な試験が確実になされることを担保する趣旨です。）。しかし、イレッサでは、承認以前に、この試験計画書の提出はなされませんでした。

さらに、イレッサの承認根拠となった第Ⅱ相試験は、患者の適格基準を他の抗ガン剤療法を行った後の患者等に限定しており、その他の患者については有効性の確認はなされていません。したがって、少なくともイレッサ販売当初は、そうした範囲に適応を限定するのが医薬品承認の基本的原則であったといえます。実際、審査センターも、当初は、そうした患者適格基準の範囲に適応を限定すべきとしてアストラゼネカ社に照会しており、同社からの回答も不十分であると指摘しながら、不可解にも、さしたる理由もなく適応を限定しませんでした。

3 薬害イレッサ発生の構図のまとめ

以上のとおり、イレッサの承認審査においては、その安全性確認、安全対策が不十分であり後手に回ったこと、有効性についても科学的原則を逸脱した不十分なものでしかなかったことが指摘できます。

そして、市販後において、イレッサの危険性が現実化した後においても、安全対策が後手に回ったのみならず、市販後第Ⅲ相試験において延命効果を証明できなかったにもかかわらず、漫然と市販が継続され（このような事態は、平成3年のガイドラインでも予定されていません。）、未だに副作用被害者を出し続けているという異常事態となっています。こうした市販後の状況は、第Ⅲ相試験の失敗に基づき、欧州においてはアストラゼネカが承認申請を取り下げざるを得なくなり、米国FDAもイレッサの新規患者への投与を禁止した対応と比較すると、その異常性がより際立ってしまいます。

イレッサに対する規制当局たる厚生労働省の対応が、承認審査から現在に至るまで、このような杜撰且つ異常なものとなってしまった原因については、さらにより深い検討がなされる必要がありますが、より根本的な要因として、医

薬品評価、承認における基本的な科学的原則を大きく逸脱した審査、対応がなされたこと、また、製薬企業のマーケティング戦略に対し無力であったことを指摘しないわけにはいきません。

特に、薬害イレッサが薬害肝炎と異なるのは、1990年代に一応の医薬品評価に対する体制が敷かれた後に生じた薬害であるという点です。すわなち、わが国における医薬品評価体制は、一応の科学的原則に則った形を整えながら、なお、薬害イレッサの発生を抑止できなかったのであり、この点の十分な検討、反省にたたないと、今後、何度でも同様の薬害の発生は不可避です。

今回の検証会議で提示された「委員会の提言とりまとめに向けた議論のための資料」においては、薬害肝炎の当時における不十分性を指摘しながら、それはあくまで現在の水準から見た場合の問題性として把握されているように見えます。しかし、現在の水準においても薬害イレッサなどの薬害を発生させてしまったことを肝に銘じないと、薬害の再発防止は到底覚束ないのです。

第3 薬害イレッサの構図を前提とした薬害再発防止のために

以上のとおり、薬害イレッサは、一応の医薬品評価体制が敷かれた後においてもなお、防止することのできなかつた薬害として位置づけられなければなりません。そして、その根本的な原因の一つは、医薬品評価の科学的な基本的原則の逸脱にあります。

医薬品評価は、その有効性を科学的に「検証」し、安全性の欠如（危険性）については、その疑いの段階において十全な対処がなされなければなりません。こうしたごく基本的な原則が守られなかつた結果、イレッサの急性肺障害という危険性を過小評価することにつながり、また、イレッサの有効性についても「検証」されていないという基本的原則を前提とした対応がなされなかつたのです。

また、薬害イレッサに見られる薬害発生の大いなる構図としては、もう一つ、製薬企業のマーケティング戦略に対し、規制当局である厚生労働省が余りに無力であったことを指摘せざるを得ません。

上記のとおり、イレッサは、分子標的薬として副作用の少ない画期的抗ガン剤であるとして大々的に喧伝されており、そうした喧伝に審査センターが影響されなかつたと言い切れるのでしょうか。また、現在でも、科学的原則に立脚しない

まま、根拠なく、イレッサが有用であるという宣伝が繰り返されていますが、そのような宣伝に、規制当局としての厚生労働省が影響されていないと言い切れるのでしょうか。

薬害を防止して、薬害から国民の生命、健康を守ることができる最後の砦は、規制当局としての厚生労働省なのです。

世界的にも権威ある医学雑誌 The New England Journal of Medicine (NEJM) の前編集長、ハーバード医学校社会医学科上級講師であり、医療政策・医療倫理の世界的な権威であるマーシャ・エンジェル医師は、その著書「ビッグ・ファーマ」（篠原出版新社：栗原千絵子，斉尾武郎共監訳，2005年11月10日訳本出版）の中で、製薬企業がFDAを「FDAは人の命を救う可能性のある薬が世に出るのを抑える門番として機能している」と批判しているのに対して以下のように反論しています。

「医薬品や医療機器の安全性・有効性を判断するのは、フリー・マーケットだと主張する人なんてどこにいるのだろうか？読者の皆さんが肺炎にかかったとしたら、製薬会社の売り口上を鵜呑みにして、医師が抗生物質を処方するのを許せるだろうか？医師は魔術師でもあるまいし、FDAのような政府機関が公正に科学的データを審査するのとなければ、薬が効くかどうかを知るすべはない。以前に患者にその薬を使った時に効いたから、別の患者に効くはずだと単純に考えるのは、明らかに信頼性に乏しく、危険なことである。確かに、医師がたゆみなく医学雑誌や教科書で勉強を続け、自ら薬の効果や安全性を評価するのが理想的だろう。しかし、現実には、大多数の医師にはそうする時間はない。また、FDAが製薬会社に臨床試験をするよう圧力をかけなくなれば、医学雑誌に載る論文の中でも有用なものは激減するだろう。

画期的新薬を発見し、市場に出すのは長く困難な道のりであり、近道はないのである。新薬の安全性や有効性を判断するのは、株主の持つ株の値段を気にしななければならない製薬会社ではなく、公衆衛生の責任がある公正な規制当局、FDAでなければならない。あるいは1906年にもどって、「買い手の危険負担」を合い言葉にして、何でもかんでも特効薬として売りさばいてもよいということにするしかないだろう。今、製薬業界が売りさばっている薬の大半はゾロ新薬な

のだから、患者が待っているのだから次の新薬を早く世に出せるようにすべきだ
という理屈は、筋が通らないのである。」（同書 p 50, 51）

薬害の再発防止のためには、厚生労働省が規制当局として、医薬品評価の基本的、科学的原則に則り、毅然として製薬企業のマーケティング戦略に対峙する必要があります。

このことを深く実感させることとなったのが薬害イレッサ事件なのであり、同事件が2002年という近年に発生し、これを抑止できなかった事実を重く受け止めないと、さらに今後も薬害は続くことになります。

検討会において、こうした点もふまえた真摯な議論がなされることを要望します。

以 上

2009年2月25日

厚生労働大臣 舛添 要一 殿
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 御中

NPO 法人 医薬ビジランスセンター（薬のチェック）
代表 浜 六郎

意見書

薬害の再発防止、医薬品行政のあり方に関し、以下のとおり意見を述べます。貴検討委員会の最終報告書に反映されるようお取り計らい下さい。

目次

はじめに

1. 現在進行中の薬害の検証の必要性
2. 典型的な害反応否定の例
3. 薬害の定義
4. 因果関係が認められた薬害例
5. 現在も国が因果関係を認めていない薬害
6. 害を過小評価するためのその他の手法
7. 効力を過大評価するための方法
8. 薬害を生む構造
9. 解決の柱は監視組織と害反応重視の研究の育成

はじめに

日本において、「薬害」がいまだに続いている。薬害が発症しうる原因がなお続いているからである。

現在、薬害の検証とその再発防止策が「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」（薬害検証会議）において検討されつつあるが、最近10年あまりの間に、医薬品の評価方法、承認のシステム、情報開示のあり方などは、それまで以上に大きく変化してきている。現在も多数の薬害が進行中である。

ところが、それらに関しては、検証がほとんどなされていない。このままでは、今後も薬害はなくならないだけでなく、拡大すると考える。

私は、医療の現場で内科医として勤務しながら、薬剤による害を少なくするにはほど

うすればよいかを長年考え、1997年に勤務医を辞し、医薬品の批判的評価を専門にしてきた。1997年以降、さらに多数の薬剤について詳細に批判的吟味を実施してきた者として、この間判明したことを踏まえながら、薬害防止のために必要なことがら、そのためにさらに点検すべきことを以下に述べる（私のこれまで行ってきたことの概略は文末を参照されたい）。

1. 現在進行中の薬害の検証の必要性

- ・ これまでの薬害（すでに因果関係が認められ、裁判で和解等が成立した薬害）のほか、現在進行中の薬害、因果関係があるのに公的に認知されていない薬害が多数ある。
- ・ タミフルによる突然死、異常行動、コレステロール低下剤による神経障害、イレッサ、非ステロイド抗炎症剤による脳症、熱性けいれんの多発、降圧剤などである。
- ・ 日常的に発生している害反応の判定が極めて恣意的に歪められ関連が否定されて、被害認定がなされない。
- ・ これらがなぜ、因果関係が認められないのか、なぜ救済されないのかについて、十分に考察し、その原因を突き止め、こうした事態を無くすることができなければ、今後の薬害を防止することはできない。

2. 典型的な害反応否定の例

(1) 一般の「安全性情報」「副作用情報」に見る「因果関係否定例」

以下に、厚生労働省が発する一般的な「安全性情報」ないしは「副作用情報」のうち、「害反応が否定された」典型的な「死亡例」の一つを紹介する（医薬品・医療機器等安全性情報 No. 227 平成 18 年（2006 年）8 月号に掲載された実例である）。

—大腸検査用下剤による腸閉塞・穿孔：ピコスルファート(ラキソベロン液など)—

- ・ 直近約3年間（H15.4～H.18.2）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数は、腸閉塞、腸管穿孔：6例（うち死亡0例）であった。
- ・ 関係企業推計年間使用者数：約500万人：うち大腸検査前処置での使用70万人（H17年度）
- ・ 販売開始：昭和55年（大腸検査前処置の効能追加：平成4年3月）

症例1：

投与7日前排便時新鮮下血し、受診。排便を確認の上、大腸ファイバースコープ前処置として本剤処方。自宅で本剤（75mg/10mL）を服用。夜間から気分不良、嘔吐。翌日午前、呼吸困難。救急搬送。腹部膨満。午後、レントゲンで腸閉塞診断。胃管と下部内視鏡下に経肛門的イレウス管挿入。夕方、意識低下、血圧低下、人工呼吸、昇圧剤使用。翌日早朝、心肺蘇生術施行。正午頃、死亡。

症例1をまとめると、「服用後間もなく嘔吐（腸閉塞症状）が始まり、呼吸困難（重症化）後数時間以内にイレウスと診断され、診断後数時間以内に意識低下・血圧低下、人工呼吸がなされ、その12時間以内に心肺停止し、その数時間後に死亡した」。すな

わち、イレウス発症から重症化、ショック、心肺停止、その後死亡、と、症状発症から死亡まで一連のものである。したがって、症例1は腸閉塞が重篤化して死亡した例である。

ところが、医薬品・医療機器等安全性情報では「死亡は0」とされている。

その理由はどのようなものであろうか。検証が必要である。

医薬品・医療機器等安全性情報では、理由として、(注)に次のように記されている。

症例 No. 1 については、本剤と腸閉塞との因果関係は否定できないが、
本剤と死亡との因果関係は、認められないものと評価されている。

この記載では、どこで、だれが、どのような論理で因果関係を否定したのか明らかでない。全く不明の論理で、「死亡との因果関係」だけが否定されている。

(2) 現在進行中の薬害にみる典型的「因果関係否定例」

a) タミフル市販後害反応

タミフルの害反応では、主治医が「因果関係あり」ないしは「因果関係は否定できない」と考えて報告した死亡例の95% (74例中70例)が、上述の仕組みと同様に、因果関係が否定されたままである。

たとえば、死亡しなかった異常行動は「因果関係が否定できない」として添付文書改訂の資料として用いられたが、一方、「異常行動後に死亡した」場合は、すべて因果関係が否定されたままである。

どこで、だれが、どのような論理で否定したのか、やはり明らかにされていない。

b) イレッサ承認前の臨床試験

さらに、現在進行中の薬害として、「ゲフィチニブ (商品名: イレッサ) の承認の根拠となった臨床試験をみてみよう。

ゲフィチニブ使用終了30日以内の死亡例は合計123人報告された。これらも本来不都合な事象であるから有害事象死であるが、そのうち89人は病勢進行による死亡であり有害事象死にも分類されず、34人だけが有害事象死とされた。

これら有害事象死とされた34人について、裁判の過程で提出された資料や、最近ようやく開示されたケースカードを詳細に検討すると、電撃的な肺虚脱の例(注)なども含めてその大部分がイレッサと関連のある「害反応死」であった。ところが、有害事象死亡中2人(5.9%)を除いて32人(94.1%)についても、病勢が進行して死亡したとして「因果関係なし」とされ、有害事象死の因果関係が「完全否定」されたのである(イレッサに関する、2007年2月27日付け浜六郎の意見書、および現在作成中の意見書(2)より)。

注: 250mgが使用された69歳男性は、服用開始翌日から発熱し、肺炎と診断されたが、すでにその日からグレード4の無呼吸となったために、その日でイレッサは中止され、抗生物質やステロイド剤が使用されたが、6日目に死亡した。服用翌日に肺癌の病勢が進行して6日目に死亡するといふのは不自然であるが無呼吸や死亡とイレッサとの関連が否定された。

また、やはり 250mg を服用した 37 歳男性は、服用開始日にグレード 2 の低酸素血症が生じたがイレッサが継続され 3 日目も服用後にグレード 4 の呼吸困難の後、心停止を来たしてその日のうちに死亡した。このわずかな間に肺癌が進行して死亡するというのも極めて不自然だが、イレッサは無関係とされ、肺癌の病勢進行死と判定された。

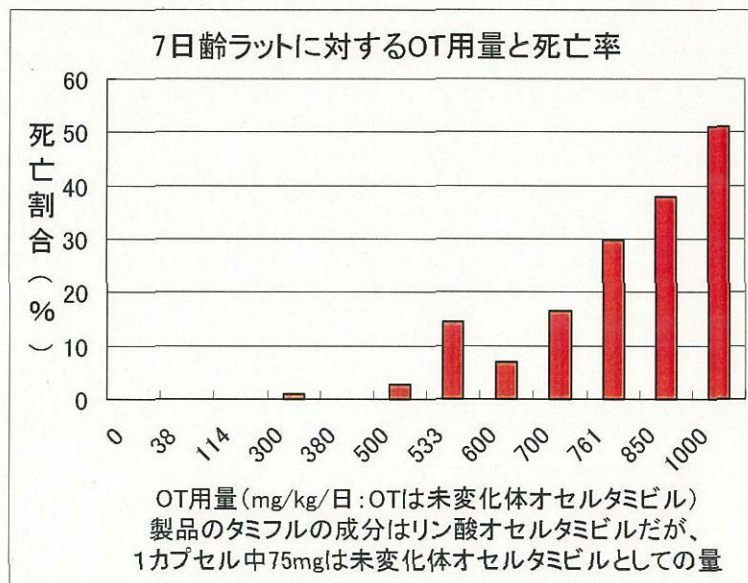
c) イレッサ承認前の動物実験 (毒性試験)

EGFR 阻害の機序から当然予測される肺虚脱が投与開始 10 日目の若いイヌに生じ、そのため、最高用量を 25mg/kg から 15mg/kg に減量することになった。このイヌの所見を、イレッサと無関係と判断して申請資料概要にも記載せず、明瞭に (統計学的にも有意の) 増加を認めた肺胞マクロファージ数の増加についても申請資料概要に記載しなかった。

d) タミフルの動物実験での用量反応関係

タミフルの動物実験結果は、承認までの動物実験でも明瞭な用量反応関係が認められていたが、市販後、因果関係見直しの過程で追加実験が実施され、それらを含めて図のような明瞭な用量-反応関係が認められたことが判明した。2007 年 12 月の段階で、動物実験がなされ、幼若ラットで行動への影響や死亡が認められたが、タミフルの「特異的な作用ではなく、瀕死状態、又は動物の未成熟に起因するもの」と考えられ、分母も分子も明らかにされなかった。

図: タミフル投与離乳前ラットへの明瞭な用量-死亡率関係



体温低下、蒼白、自発運動低下、呼吸緩徐・不規則、振戦、虚脱、チアノーゼ、死亡後肺水腫など、典型的な中枢抑制症状を認めている。

なお、症状の出現についても、明瞭な用量-反応関係が認められている。

しかし、これらがすべてタミフルによるものではないと、ワーキンググループでも了解されたという、理解し難い事態となっている。

e) タミフルとイレッサにみる情報開示の困難性

イレッサについては、肺傷害が動物実験、臨床試験の初期の段階から強く疑われたため、2002 年 12 月、メーカーに請求したが拒否され、厚生労働省に対して 2003 年 4 月 4 日付けで開示請求をしたが、同年 5 月 6 日および 6 月 3 日付けで、重要部分に関

して不開示決定がなされた。同年 8 月 1 日、不開示の取り消しを求める訴訟を起こしたが、それでも開示が実現しなかった。民事裁判の過程で、2005 年 3 月に動物実験結果が突然メーカーのホームページ上で開示され、有害事象症例カードは、2008 年になってようやく開示された。この間、実に 5 年以上の年月を要している。

タミフルについては、追加動物実験結果で因果関係を示唆する所見は得られなかったとする報告がなされ、厚生労働省のワーキンググループでもそれを了承したとされたため、その根拠データの開示を情報公開法に基づいて請求し、開示決定がなされたものの、関係者（関係企業）からの異議申し立てにより今日に至るも情報開示は実現していない。図は、特別のルートで入手できた情報により作成したものであり、正規のルートでは未だ入手できていない。

以上のように、必要な情報が、必要なタイミングで入手しがたいため、因果関係の議論の進展に極めて重大な支障をきたしている。

害反応であるものを「因果関係なし」と否定する、この仕組みは、動物実験（毒性試験）や薬理試験、臨床試験、市販後調査まで、どの分野にも広がっている。

死亡や重大な害反応との因果関係を全て否定することができるこの論理は、早期に中止すべき重大な反応を治験医が見逃した場合でも、それを否定することを可能にし、当該企業にとっても、害を過小評価することができ（安全性を過大評価でき）、厚労省も容易に承認を与えることができることになり、関係者の利害は一致する。

こうして、すべての重大な害反応を「害反応でない」とすることができるのである。厚労省が、「薬害ではない」として被害が拡大した「従来の薬害のパターン」がそのまま引き継がれている。

この論理が続けられる限り薬害はなくなる。したがって、「害反応の否定」ができる仕組みを徹底的に解明し、そのような安易な「因果関係の否定」ができない仕組みを考え、設けることが、薬害防止の最重要課題であると考えられる。

3. 薬害の定義

ここで、「薬害」とは何を指すかについて、以下のように定義する。

- 国、企業、学者が、ある薬剤と被害との因果関係を適切に認識し、かつ、適切な情報の提供や回収など適切な措置をしていれば、防ぎえたはずの被害が、
- 利益に比して許容限度を超える規模で生じ、
- しかも、被害が正当に救済されない状態

（浜六郎ほか、薬剤疫学 2006、suppl50-51 を修正）

4. 因果関係が認められた薬害例

当初は因果関係が認められず、薬害が拡大したが、その後因果関係が認められ、裁判などを通じて、多くの場合、国が薬害の発生、拡大について責任を認めた薬害を次に示す。

(1) サリドマイド

東京のある病院で、サリドマイドを妊娠初期に服用した母親から生まれた子 2 人に

連続して四肢奇形があったため、3人目を心配して X 線撮影をしたところ、先天異常を認めたために人工流産させた。その産科病院では以後使用を中止したが、その結果を公表しなかった。これは、ドイツでレント博士がサリドマイドと胎芽症との関係を指摘する前のことであった。

また、ドイツでレント博士がサリドマイドとの関連に気付くきっかけは、母親の疑問からであったとされている。その疑問から症例対照研究が実施され関連が指摘されたものである。

(2) スモン

欧州では、1人の小児例からキノホルム剤中毒が疑われた。服用後、尿中にキノホルムの排泄を確認して吸収されることを証明した。一方、日本では、認定患者だけで1万人に達するまで、発生が持続した。因果関係判明後に実施した調査では、キノホルム非服用者からのスモン発症は0人であったが、キノホルム服用者からは40%以上が発症していた。これほど高頻度の発症があつて薬剤との関連が見抜けないという害反応検出力の低さは、頻度はやや異なるが、基本的には、最近でも同様である。

たとえば、成分輸血による輸血後肝炎の多発、ベロテックエロゾルによる心臓死、イレッサによる肺虚脱、タミフルによる突然死・異常行動死などである。

(3) 注射-筋短縮症

・整形外科医にとって注射後の筋短縮症は常識であったが、小児科医・一般内科医への情報がなく、被害が拡大した。

(4) 薬害 HIV:

- ・安部英氏は、82年中に非加熱製剤使用患者の AIDS 発症を確信。1例で AIDS を診断していたが、これを厚生省研究班は否定した。その後メーカーからの資金供与(利益相反)あり、2年以上規制がなされなかった。
- ・83年1月 NEJM 誌に、非加熱製剤の危険性を示す確実な調査結果があつたが、これと同様の調査が日本ではなされず、教訓が生かされなかった。

(5) ソリブジン:

- ・動物実験からも、他薬剤の臨床試験からも、ソリブジンがフルオロウラシル系抗癌剤の毒性を10倍以上増強させるとの予測は可能であった。臨床試験で死亡例が3人あつたにもかかわらず、関連不明とされ、実質的に因果関係が否定された形となり、添付文書に死亡例が記載されなかった。
- ・現在も同様の不完全な添付文書は多い(冒頭の症例参照)。
- ・厚生省の対応はむしろ遅すぎたといえる。

(6) 薬害肝炎:

- ・輸血製剤による輸血後肝炎(非 A 非 B 肝炎)から、分画製剤であるフィブリノゲンによる肝炎罹患の危険は当然予想可能であり、早期から指摘されていた。
- ・産科出血に無効であることも明瞭であった。
- ・しかし、利益相反のある権威者の「効く」との印象で多数に使用された。

(7) CJD :

- ・動物のスクレーピー、成長ホルモンによる CJD から、米国では1例で規制した。
- ・日本でも規制は可能であった。

5. 現在も国が因果関係を認めていない薬害

(1) NSAIDs 脳症・多臓器不全

- ・水痘治癒遅延傾向に気づいた小児科医が動物実験で死亡増を確認。
- ・NSAIDs による死亡率や心筋炎増悪を確認した動物実験結果で、欧米では、ウイルス性心筋炎に NSAIDs は禁忌と考えられている。
- ・日本では、多数の擬似症例対照研究で感染後脳症（特に重症例で）と NSAIDs と関連を示すデータがあり、症例対照研究でも死亡脳症と関連があった（オッズ比 47 で有意）。これを、厚生労働省研究班では「関連が証明されない」と報告した。その論理は、医学雑誌の論文にもならない低レベルのものである。
- ・一連の研究結果でも、NSAIDs は単に「インフルエンザ脳症罹患後に重症化させる」とし、脳症発症への関与については、否定している。
- ・その結果、規制はあいまいで、未だに因果関係は認められていない。

問題点・改善点 :

- 1) きちんとした薬剤疫学的研究の欠如
- 2) 厚生労働省研究班の研究手法、データ解析方法の間違い
- 3) 研究結果の学術誌への掲載ができていない

(2) ベロテック突然死

- ・ベロテックを自分に使用したニュージーランド (NZ) の小児科医が、強い動悸を覚え毒性を疑い、症例対照研究実施、2回の症例対照研究で関連証明し、NZ での規制に貢献した。
- ・カナダの疫学調査でも関連が証明された。
- ・動物実験からも、心毒性が強く、心筋障害、突然死と用量・反応関係が明瞭であった。
- ・日本：症例シリーズの検討では、喘息死ではなく、アダムス・ストークス症候群による心臓死。日本においても疫学的に関連がある。
- ・これを裏付ける動物実験あり（同効薬剤は低酸素状態で徐脈から心停止させる）。
- ・にもかかわらず、利益相反のある権威者の主張のため、因果関係は一般化せず、販売が継続されている。
- ・新たに心毒性のあるセレベント（サルメテロール）が発作予防目的で長期連用が承認され、薬害の拡大の可能性が憂慮される。
- ・ベロテックの毒性試験データからは心毒性が明らかであり、サルメテロールの毒性試験データ、薬理作用データからは、心毒性が強く疑われるが、申請資料概要には重要なデータが記載されていない。
- ・これらのデータが事前開示されれば、第三者は強く批判することができる。

問題点・改善点

- 1) 開示データの組織的監視
- 2) 薬剤疫学的研究、とくに適切な症例対照研究
- 3) 申請資料概要への適切な情報の記載
- 4) 承認前の情報公開

(3) 薬害イレッサ

- ・動物実験前に EGFR 欠損マウスが肺虚脱により死亡していた。毒性試験では健康な若いイヌが 10 日目で肺虚脱により死亡（屠殺）。臨床試験早期に肺虚脱や急性呼吸窮迫症候群による死亡があり。II 相試験では、服用当日から低酸素血症を起こして 3 日目に死亡した例など電撃的な肺虚脱による死亡例があり、肺毒性については十分予測可だった。しかし、動物実験の肺毒性所見情報をメーカーは治験医に提供せず、隠した。
- ・そのこともあり、治験医は電撃的な肺虚脱さえも見抜けず、がんの進行を死因としてしまい、その後、90 数%の有害事象死亡例との因果関係が「完全否定」された。
- ・薬剤に対するごく普通の判断力のある医師なら見抜けるはずの、こうした動物実験の所見を、国の審査では見抜けず、承認申請概要にも記載されなかった。
- ・そればかりか、その部分の開示請求を国が却下した（その後、民事裁判進行の過程でマスメディアの批判を察知しメーカーが開示）。したがって、動物実験の肺毒性の結果や、治験において生じた「因果関係のある多数の肺傷害例」が「因果関係なし」とされているのを、意図的に見逃していた可能性さえある。
- ・利益相反のある治験医（臨床医）は、承認後その情報を提供されても、なお肺毒性はないと主張し、因果関係の認知、メーカーや国の責任の認識の障害となっている。

問題点・改善点

- 1) 本来否定してはならない関連が、治験医の判断で勝手に「否定」できている。
- 2) 中止に至った有害事象、重篤な有害事象はすべて関連の可能性あるものとの認識に改める。
- 3) 動物実験データも同様。死亡例は全例、因果関係否定できないものとして、その死亡に至る原因病変は毒性所見とする。
- 4) それらデータは次の試験段階に進む際の重要所見として、規制当局および、監視組織の審査を受けるようにすべきである。
- 5) 承認前の情報公開が必須である。

(4) プロトピック発がん

- ・成人用プロトピック軟膏の、がん原性試験のデータを、小児用プロトピック軟膏の薬事分科会の最終審議の前に入手できた（それも本来インターネットで開示されているべきものが開示されず、メーカーからも直接提供がなく、間接的ルートでようやく入手できたものだが）。
- ・そのデータを詳細に検討したところ、血中濃度の上昇に伴って確実に発がんしていた。
- ・しかし、それまでの実質審議を担当した部会の審議では発がん性の認識はほとんど

なかった。

- ・NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）からの要望が薬事分科会で実質審議がなされ、小児用のプロトピック軟膏承認前に「発がん可能性に関する説明」の義務化など4点の規制がなされた。
- ・この影響もあり、規制が日本より2年遅れた米国に比較して、使用量は人口換算で、10分の1以下にと留まっている（米国では、警告が遅れたことで裁判が多数進行中である）。
- ・また、成人用プロトピック軟膏も同様の規制となり、使用が強く制限された状態が続いている（米国の黒枠警告より2年早かった）
- ・実際に日本でも、がんを発症した例があるが、個々の発症例の因果関係は否定されたままである。
- ・しかし、この例は、承認前のデータ開示がいかに重要であるか、動物実験の結果がヒトに対する害反応の予測がいかに重要であるかを如実に示している。

小児用プロトピック軟膏のこの例は、承認前に入手できたデータにより監視が成功したまれな例である。この教訓は、最大限生かされなければならない。

イレッサでも同様である。臨床試験段階で、動物実験データが公開され、初期 I/II 相試験の急性呼吸窮迫症候群や肺炎による死亡例のケースカードが開示されていたならば、プロトピック軟膏のがん原性試験のデータと同様、肺虚脱に関して警告をすることが可能であったと考える。そうすれば、正式承認の前に害を指摘することが可能となり大きな薬害を防止できていた可能性が高い。

問題点・改善点

- 1) 承認前の情報公開がとりわけ重要
- 2) それら開示データの組織的監視
- 3) 動物実験で認められた毒性が人で認められた場合には、とりあえずそれは関連が否定できない例（つまり「害反応」）として扱うべきである。
- 4) そのうえで、薬剤疫学的研究（コホート研究と症例対照研究）が重要

(5) タミフル脳症

- ・小児用の発売前から、離乳前の動物が呼吸抑制から突然死。予測は十分可能であった。
- ・予防使用でも統合失調症など重大な精神障害が有意に増加した。
- ・発売後も睡眠中突然死が多発し、関連は明瞭である。
- ・しかし、厚労省研究班は意図的操作で関連を否定。小児科関連学会の大勢は因果関係否定を継続中（ただし、重大な間違いに気付きつつあるかもしれない）。
- ・被害救済制度の認定は、未知の害に関しては全く無力であることが判明した：
#添付文書の記載に照らして、関連ありなしを決しているのので、添付文書に「副作用」として記載がなければ絶対に認定されない構造がある。
#添付文書に記載されていても、無事故の生存者は認定されるが、後遺症例や死亡例は認定されない。

#被害が救済されていないので、まさしく「薬害」である。

問題点・改善点

- 1) 本来否定してはならない関連が、治験医の判断で勝手に「否定」できている。
- 2) 研究班の研究が極めて問題⇒研究班会議、ワーキンググループの公開が必要。
- 3) 動物実験データの開示が不適切。
- 4) 動物実験における死亡例は全例、因果関係否定できないものとして、その死亡に至る原因病変は毒性所見とするべきである。
- 5) 動物で認められたもの似た病変、症状がヒトに出現すれば、因果関係が否定できないものとして扱うべきである。
- 6) 承認前の情報公開が必須。

(6) 皮膚炎重症化とステロイド薬害

- ・ステロイド長期使用の害は、動物実験、ランダム化比較試験（RCT）などで十分因果関係は認められるが、日本皮膚科学会の大勢は因果関係を否定している。
- ・ガイドラインの害の1例でもある。

(7) コレステロール低下剤

- ・多数のコホート調査から、総コレステロール値が220～260mg/dL程度の人が最も健康で長生きである。
- ・ところが、これらの人は、現在の基準では高脂血症（脂質異常症）という病人にされ、薬剤使用の対象となっている。
- ・そのため、これらコレステロール低下剤が使用された人たちの健康への悪影響、死亡増、癌増加が予想されている。
- ・動物実験、症例対照研究でニューロパシーは確実であり、添付文書にもニューロパシーが記載され、確立した害反応となっている。
- ・ところが、2年間コレステロール低下剤を服用して、不可逆的なニューロパシーを生じた人が被害救済制度に申請しても認定されず、不服審査でも認められず、医薬品医療機器総合機構（国）を相手に提訴した。裁判の過程で、医学界の大勢は因果関係否定を継続し、国側の学者は因果関係否定の意見書を書いた。ところが、1審判決では完全に国が敗訴。この判決を不服として国は控訴し、いまだに因果関係を争っている。

(8) 降圧剤の害

- ・複数のコホート調査および複数のランダム化比較試験の結果から、降圧剤、特にカルシウム拮抗剤の健康への害、癌の増加が予測できる。
- ・しかし、利益相反のある医学界の大勢は因果関係を否定し続け、高血圧治療ガイドラインで降圧剤使用の基準血圧値が引き下げられ続けている。

(9) 抗リウマチ用免疫抑制剤、TNF阻害剤

- ・全数調査が市販後義務付けられているが、発がんが疑われるにもかかわらず、追跡

調査期間はわずか24週間である。

- ・発がんし、死亡するまでにはさらに長期間必要であり、適切な追跡期間が設定されなければならない。

6. 害を過小評価するためのその他の手法

上記のように、個々の例について、因果関係を否定する方法の他、非臨床試験でも、臨床試験、疫学的手法でも、害を少なく見せる方法、因果関係を否定する方法が種々工夫されている。

1) 非臨床試験で毒性を低く見せる方法

- a) 薬理作用は効果が出やすい動物を使い、毒性は、薬理効果が出にくい動物を用いる。
 - b) 毒性が出たら、用量を下げる。
 - c) 死亡したら、別の動物を取り替えて、最初の動物は死んだ扱いにしない。
 - d) 依存性試験で、その薬剤には拮抗しない薬剤を投与して、禁断症状は出なかったとする。
- など

2) 臨床試験

- a) 効力を過大評価する方法と表裏一体であるが、まず、エンドポイントとして効力が出やすく、害が目立たないものを選ぶ：総死亡でなく、腫瘍縮小率（一般に「奏効率」と称されているもの）や、疾患罹患率を選ぶ。
 - b) 期間限定：本当の害である、発がんや総死亡増加の現われない短期間だけ追跡する（アトピー皮膚炎への外用ステロイドやプロトピック軟膏：リウマチへの免疫抑制剤、TNF阻害剤など：もとの疾患の悪化や発がんを捕らえ難い）。
 - c) 都合のよい複合エンドポイントを選び、不都合が予想されるものはエンドポイントから外す（アクトス：心不全や骨折、がん、などを外す）。
- など

3) 疫学調査で、本当は関連があるのに関連が無いように見せるためには、

- a) 最も重要な関連がある部分を、関連が出ない部分を加えることで有意差を無くす（タミフルは初日昼に特に異常行動が出やすいが、全体を加える。あるいは、死亡脳症は非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）との関連が有意だが、軽症例を加えることで有意差がなくなる）。
- b) 期間を外す（タミフルは服用7日目以降に肺炎が多発するが、服用から7日目までの肺炎しか調査しない）
- c) クラス効果(害)があるため、まとめて集計すると有意差が出るのだが、個々の薬剤で集計して有意の差がないとする（NSAIDsを個々に集計）。
- d) 極めつけは、介入群に発症したイベントを、非介入群に移動させる（タミフルの調査に関する廣田班解析：これは、当初からNPO 法人医薬ビジランスセンタ

ー（薬のチェック）で批判したが、2008年12月の日本臨床薬理学会のシンポジウムで、筆者を含む3人のシンポジストと2人の司会者、そして多数の参加者からも強く批判された。

4) 用語について

- a) adverse reaction (害反応) を 副作用
 - b) 「危険情報」、ないしは「害情報」を「安全性情報」という
 - c) 「合併症」「害反応」を「偶発症」という
 - d) 「禁断症状」あるいは「離脱症状」を「退薬症状」という
- など、これらはいずれも、薬剤による害の過少イメージにつながる

7. 効力を過大評価するための方法

薬害を招く原因のもう一つが、効力を過大に評価する方法である。詳しくは述べないが、その代表例を以下に示す。

1) 患者の利益ではなく、証明しやすい好都合なエンドポイントを選ぶ

例：寿命の延長（死亡率低下）でなく、臓器別死亡率低下、罹患率低下、代替エンドポイント（腫瘍縮小率、血圧低下、血糖値低下など）、主観的評価法（全般改善度）などとする。

- 2) 上記のエンドポイントの選択により、本来介入の不要な健康な人を病人として扱い薬剤使用の対象とする。
- 3) プラセボ対照でなければならないのにプラセボ対照としない。
- 4) 適切な標準療法（薬剤）を対照とした比較試験でなければならないのに、対照群に適切な標準療法（薬剤）が選ばれていない。
- 5) 優越性試験でなければならないのに、非劣性試験あるいは非劣性試験ともなっていない。
- 6) 長期の追跡ではじめて真の効力が判定できるのに、観察期間が短い。
- 7) 害反応による症状改善を、効果の判定に入れている（タミフルによる解熱など）
- 8) 健康なために介入群に入った人と、不健康なために非介入群に入った人をあたかも比較が可能であるかのように、無調整で比較する（インフルエンザ・ワクチンの比較のほとんどがこの方法による）

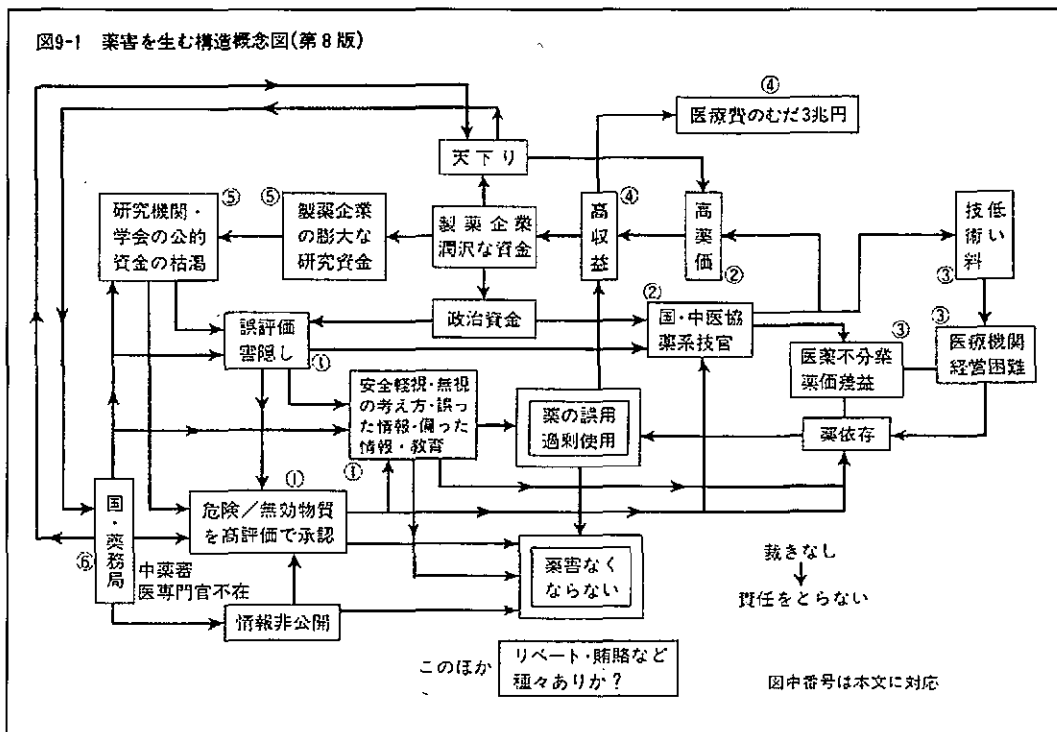
9) 用語について

- a) investigational products（試験物または試験製剤）ではなく「治験薬」と呼んで、あたかも承認された薬剤のごとく扱っている。
 - b) 「●●剤」ではなく、「●●薬」といって。あたかも評価が確立した「よい薬」のイメージとなる。
 - c) 「反応率」「腫瘍縮小率」ではなく、「奏効率」を用いている。抗がん剤は、延命効果が認められて初めて有効といえるのに、すこし反応しただけで「有効」との誤ったイメージが持たれる。
- これらの用語をきちんと整備すべきである。

8. 薬害を生む構造

薬害を生む構造は以下のようにまとめられる。

- ① 誤った評価（効力と安全性の過大評価）と害隠し—無効／危険な物質を、謝った高い評価で承認される。
- ② 誤った評価を根拠に高薬価が付けられ、宣伝され、新薬シフトを生む
- ③ 相対的に低い技術料と医業経営危機
- ④ 医療費の無駄遣い（5兆円）が、企業の利益を生む
- ⑤ 製薬企業の潤沢な資金（研究費）と貧弱な公的資金（研究費）—研究者が公衆の利益に反する判断に傾斜⇒(1)に戻る（効力と安全性の過大評価と害隠し）
- ⑥ 製薬企業の潤沢な資金による影響は、医薬食品局、医薬品医療機器総合機構、審議会（薬事分科会、部会、調査会、ワーキンググループ、研究班を含む）にもおよぶ。
- ⑦ 上記の流れに異論のある者が排除され、適切な監視装置が欠落している。



浜六郎著『薬害はなぜなくなるらないか』（日本評論社）1996年より

現在は、上図のうち、⑥：「薬務局」が「医薬食品局」に、「中薬審」が「薬食審、薬事分科会等」に、また、④の医療費の無駄は、約5兆円（総薬剤費10兆円の半分として）となっている。他の点に基本的な違いはない。むしろ、①誤評価、害隠しが顕著となり、より危険、無効なものが高薬価で承認され多用されるようになってきている。研究者と企業の研究費とのつながりはますます強化されている。また、この薬害を生む構造に対する監視組織がない点は強調されなければならない。

第2項、第5～第7項で述べたように、明瞭な害反応を「因果関係なし」と否定する論理、現在も国が因果関係を認めていない薬害の否定の論理、害を過小評価するためのその他の手法、効力を過大評価するための方法は、非臨床試験（薬理試験や毒性試験など）、臨床試験、市販後調査、薬剤疫学調査まで、どの分野にも広がっている。

そして、このような科学を装った歪んだ評価は、上記のような全体的仕組みの中で作られており、単に承認のシステムや市販後調査の方法を改変するだけでは解決がつかない大きな問題である。

なかでも、潤沢な資金力による企業の研究費は、研究者の判断を歪めており、単に利益相反を開示すれば済む問題をはるかに通り越している。

医薬品製造業全体の研究費は2007年には1兆2500億円、うち人件費が3300億円（26.7%）、人件費を除く研究費は9200億円である。一方、大学の保健関係の研究費は9400億円だが、うち人件費が約3分の2を占め6004億円、人件費を除く研究費は3350億円である。研究者数は、製薬企業が約2.1万人に対して、大学の研究者は9.6万人いるので、人件費を除く研究費は、研究者一人当たり、企業では4300万円であるが、大学研究者は、わずか350万円にしか過ぎない。メーカー研究者の研究費の10分の1にも満たない（総務省、統計局：平成20年科学技術研究調査 調査の結果、結果の概要より：http://www.stat.go.jp/data/kagaku/2008/pdf/20ke_gai.pdf）

この差は歴然としており、人件費（つまり所得）の低さ（企業研究者1600万円に対して、大学研究者620万円）もあいまって、大学研究者の研究、医薬関連学会が、製薬企業や医療機器メーカーの研究費に依存せざるをえない大きな理由となっている。

これら350万円の研究費といえども、適切な研究にあてられているとはいえないのは、これまで述べてきたとおりである。

このようにメーカーは多額の研究費を使いながら、薬害を繰り返し起こしてきているのである。

9. 解決の柱は監視組織と害反応重視の研究の育成

解決の基本は、このような不適切な評価、因果関係の否定、害反応の過小評価と効力の過大評価の方法・結果を監視する、企業から独立した組織を作り、それらを見抜く方法の開発、研究および研究者の育成をすることが基本的に大切である。

監視装置の重要性は、今更いうまでもない。人体を例にとると、あらゆる部分に、体液成分の濃度や圧力、細胞の数、異物などを鋭敏に感知する監視装置（受容体）があり、最適な状態になるように調節している。もしも監視装置のセンサーがひとつでも壊れると、構成成分の調節ができなくなり、病気になる。重要な細胞や臓器は、一つに欠陥が生じても他が補充するなどして、二重三重に監視装置が働き、危険を回避できるようになっている。監視装置が二重三重になっているといっても、一つに重大な欠陥が生じたら、やはりダメージは大きい。監視装置の欠陥は、重大な病気につながり、命取りになる。

組織も同様であり、あらゆる局面に適切な監視装置を有していなければ、暴走し、やがて重大な事故、つまり薬害につながる。従来の薬事分科会（とその下部の部会、調査会、作業班など）、および研究班などは、本来そうした監視装置のはずであるが、監視するよりも、むしろ、外部からの監視のから国や企業が逃れられるように機能してきたとさえいえよう。

これまで重大な薬害事件を、国、製薬企業が繰り返してきたことが、監視装置の欠陥というより、欠落を示しているというべきである。

これらの組織を根本的に見直す必要がある。

10. 筆者の薬害をなくするための取り組みの概略

1970年代：医師への医薬品情報のあり方の問題に取り組み

1986：TIP（正しい治療と薬の情報）誌の創刊（別府宏圀代表）

1998年～ 患者向け情報の重要性を調査で証明。

1993年～ 薬剤の評価方法における主観的評価が、薬剤の効力と害の評価を歪めている（効力を過大評価し、害を過小評価している）こと指摘（林敬次氏らと）。

1994年～ 薬価国際比較（保険医協会との共同研究）で、日本に薬剤の価値と価格の逆転現象に気づき（国際的に評価された良い薬剤が相対的に安価で、国際的には効力も安全性も評価されていない新薬が高価）、こうした価値の低い薬剤が高薬価であることで大きな資金力を得た企業が研究や教育、情報、行政に対して直接・間接に強い影響力を持ち、医療現場での薬剤の使用、有効性や害反応の評価を歪めていることを明らかにしてきた。

1996年：「薬害はなぜなくなるか」（日本評論社）

1996年6月24日：菅直人厚生大臣（当時）宛に、全国保険医団体連合会（会長：堀場英也）、大阪府保険医協会（理事長：平井正也）、TIP誌（医薬品・治療研究会）（代表：別府宏圀、副代表：浜六郎）の連名で「医薬品の有用性評価・薬害防止・高薬価の是正のための提案」を提出（起案担当）。

1997年：病院退職、医薬ビジランスセンター設立（2000年にNPO法人化）医薬品の批判的評価を専門に活動。

1998年：非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）の解熱剤としての使用の危険性指摘

1999年：コレステロール低下剤の危険性指摘

2000年4月：アクトス（ピオグリタゾン）の危険性指摘。

2000年：降圧剤の危険性指摘。

2001年：一般向け医薬品情報誌『薬のチェックは命のチェック』創刊（ISDB加盟）

2002年：イレッサの危険性指摘

2003年：プロトピック軟膏の発癌性指摘、規制につながる。

2005年2月：タミフルによる突然死、異常行動死の危険性指摘

その他、ベロテックエロゾル、外用ステロイド剤、抗うつ剤（SSRI）、吸入ステロイド剤（フルチカゾン）、長時間作用型 β 作動剤サルメテロールなどの危険性についても指摘してきている。

2009（平成21）年2月26日

厚生労働大臣 舩添要一 様
厚生労働省医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室
室長 梶尾 雅宏 様
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
座長 寺野 彰 様
同 検討委員会委員 様

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構
運営評議会救済業務委員会
委員 栗原 敦

意見書の提出について

別添のとおり意見を提出いたしますのでよろしくお願い致します。

以上

2009.2.26

PMDA 救済業務委員

栗原 敦

【前提】

1. 薬害（事件）の発端は、患者の身に起こる副作用症状の発現にある。
2. 医療現場で副作用が迅速に把握される体制が確立されていることが、薬害（事件）の早期発見と被害拡大防止の基礎となる。
3. 薬物治療において、重篤な副作用及び重症化の回避が望まれる。
4. 副作用被害が生じた場合、救済制度を知らされ、申請に関して診断書作成等の支援を受け、および公正な判定を受け、救済されることは患者の権利である。
(少数ではあっても必ず副作用被害者が出ることを前提として、医薬品が製造・販売され、服用されるのだから、社会のシステムとして被害者を救済することとなっている。)
(タミフルなどに見られる、軽い被害は救済するが死亡事例の救済を認めない判定の現実が懸念される。)
5. 近年、医薬品副作用被害救済制度の広報とその運用に前進や改善が多々みられるが、救済対象となりうる患者への制度告知が確実になされているといえる状況にはない。平成17年7月6日薬食発第0706002号「医療機関等からの医薬品又は医療機器についての副作用、感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について」別添「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度実施要領」2の(8)の④に「医薬品の副作用による健康被害については医薬品副作用被害救済制度が、生物由来製品を介した感染等による健康被害については生物由来製品感染等被害救済制度があることをご了知いただきたい。また、報告される副作用等がこれらの制度の対象となると思われるときには、その患者にこれらの制度を紹介いただくことをお願いする。」とされているが検証を必要とする。
6. 薬事法に基づく副作用情報の報告は法的に強制されているが、その情報源である患者の救済に関係者が積極的に関与することについて法的根拠はなく、それを関係機関・関係者が放置しても責めをうけることはない。
7. 救済申請に関して医師が診断書等の作成に多大の労力を要することが、制度周知と活用においてひとつの阻害要因であることを指摘する声があることは検討課題の一つといえる。
8. 適応外使用であるがゆえに救済されないことを懸念する声が小児科医にある。(不適正使用とされることが医師にとっての懸念であることも含まれるだろう。)
9. よって、制度を知らされずに、救済の可能性のある多くの患者が放置されていることが懸念される。
(新たな意味の「薬害」)
(このことは、副作用情報として報告される死亡者数が2,000人程度であること、死亡で救済された数が制度創設以来913人であることの対比からいえる。両者にあまりに大きな格差がある。)
10. 一般用医薬品の外箱にリスク分類に加え、救済制度が明示されつつあるなか、よりリスクの高い医療用医薬品においても同等以上の制度周知策が講じられねばならない状況がある。

参照：07.12.13、08.6.16、08.12.25 救済業務委員会への要望（中西・栗原）及び会議録。そのうち、栗原「副作用患者の多くを救っていない？救済制度！」及び「医薬品等による健康被害

害救済制度のさらなる周知と活用の方策について《試案》で主張を整理している。

<http://www.pmda.go.jp/guide/hyougikai/kyuusaii.html>

【提言】

ドラッグラグの解消が叫ばれ、市販後調査によって評価を補う「条件付き承認」がめだつなか、薬害防止のためには、医薬品の審査と安全対策について医薬品行政の見直しを行うだけでは足りず、医療現場における副作用把握の体制をさらに充実させることが、万が一の薬害早期発見にとって重要といえる。あわせて副作用被害者が漏れなく、かつ迅速に救済されるための体制作り（制度周知と申請支援、公正性、合理性が担保された判定）も必要である。

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において、「副作用の把握と救済」について論点として加えることが薬害防止において必要である。

（中間とりまとめとの関連でいえば、第1、第3の3、第4の1の(3)にかかわる）

【参考】

薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について

－早期に実施が必要な対策－

中間とりまとめ

平成20年7月31日

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

目次

第1 はじめに	1
第2 医薬品行政の基本姿勢と市販後安全対策の重要性	3
第3 市販後安全対策の現状と課題	4
1 安全性に関する情報の収集及び分析・評価等	4
2 新たな分析・評価手法及びリスク管理手法	5
3 その他の課題	6
4 市販後安全対策を実施する組織・体制	6
第4 早期に実施が必要な対策	8
1 早期に実施が必要な安全対策	8
(1) 安全性に関する情報の収集及び分析・評価等の充実・強化	8
(2) 新たな分析・評価手法及びリスク管理手法の導入	9
(3) その他の対策	10
2 安全対策を担う組織・体制の充実・強化	10
(1) 体制の充実	10
(2) 本省と総合機構との関係	11
(3) 医薬品行政の監視等を行う組織について	12
(4) 資質の確保	13
第5 おわりに	14

「薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について（中間とりまとめ）について」

団体名の公表 差し支えない

団体名称、担当者：日本科学者会議保健医療福祉問題研究委員会（牧野忠康委員長）

〔意見〕（該当箇所は全体です）

「中間とりまとめ」は、「早期に実施が必要な対策」に限定され、しかも医薬品市販後対策に限局したとりまとめとなっています。さらに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の組織体制の充実にむけての予算措置が中心に記述されています。

最終報告書では、過去の薬害発生の事実を真摯に総括し総合的かつ包括的に薬害再発防止対策が盛り込まれる必要があると考えます。さらに充実した最終報告書になることを期待しています。

そもそも、行政は、薬害肝炎事件の教訓をどのように位置づけているのでしょうか。この事件の主要な問題は、1)承認当時のずさんな審査、2)安全性問題で米国が対策をとった後も国内では使用規制に踏み切らなかったこと、3)80年代中頃に国内での肝炎発生報告数が増えていたことをメーカーがつかんでいたのに行政措置をとらなかったことの3点です。

薬害肝炎事件の問題点を検証すると、行政措置の意思決定過程に多くの問題があることがわかります。再発防止のためには、情報の収集と分析だけでなく、活用することをめざした組織改革と体制整備が必要です。

私たちは、最終報告書に補充していただきたい点として、以下の4点をあげます。

1. リスク低減に関する戦略を確立・実行すること。
2. 安全性情報を医療機関に届けることを企業まかせにせず、行政の責任で行うこと。
3. 添付文書情報を現場にわかりやすい内容にすること。
4. 行政の決定過程とその結果を国民が検証できるようにすること。

1. リスク低減に関する戦略を確立・実行すること。

米国のリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）のような医薬品のリスク管理制度への取り組みが日本ではなされていなかったことを中間まとめで指摘しています。この REMS 実施の前提となる「因果関係の評価」に関して、米国では「安全性の懸念があると特定された」段階で、その医薬品名を公表する制度が、FDA 再生法に基づき 2008 年から実施に移されています。

わが国においてもこのような制度の導入を検討するとともに、行政としては、公表後も積極的な追跡調査を行い、因果関係が存在する可能性が高まった場合は、使用中止を含め安全性確保のための最適な措置を、行政の責任において迅速に講ずる必要があります。そうしたことが、薬害再発防止の上で肝要であると考えます。

2. 安全性情報を医療機関に届けることを企業まかせにせず、行政の責任で行うこと。

PMDA の副作用情報収集・分析体制を整えるとともに、その結果を行政の責任で医療現場に迅速に伝えることが必要です。医療機関への情報伝達を企業まかせにしていたことが、行政の姿勢として大きな問題です。

薬害肝炎訴訟・東京地裁判決は、1988 年 6 月以降は製薬会社が緊急安全性情報を配布して血液製剤の回収が進み、対策が取られたと判断し、その時期以降は責任なしとしました。しかし、現実には、企業の対策は不十分で、医療の現場では安全でない使い方が続けられ、被害は拡大し続けました。

また、イレッサ薬害事件では、企業が安全性情報の伝達と称して「腺がん・女性・非喫煙者には推奨」と拡販宣伝をおこなっていました。行政自身が責任を持って医療機関に対して情報伝達をおこなう必要があります。

3. 添付文書情報を現場にわかりやすい内容にすること。

添付文書に代表される医療従事者向けの情報は、メリハリが無く重要な情報が見過ごされがちです。血糖測定のための穿刺器具使い回し事件でも、緊急安全性情報が医療現場に理解されていなかったことが原因の一つとしてあげられています。情報は届いた相手の行動を変容させなければ意味がありません。

添付文書に記載する安全性情報は、リスク評価がされているとはいえません。報告があった有害情報を列記するのみで、重要性を示す根拠が伝わりません。重篤な副作用が発生した患者背景と症例経過が示されないと、医療現場では治療のガイドラインとして使えないことが問題となっています。

収集・分析をするにあたってアウトプットを意識したシステム設計をしなければ価値がありません。現在、論じられている PMDA の充実案だけでは、添付文書や緊急安全性情報が効果をあげることは無いでしょう。

過去の薬害では何が不足していたのか、医療現場がどのような情報を求めているのかを調査して、新しい体制を作ることが再発防止のために必要です。

4. 行政の決定過程を整備し、その結果を国民が検証できるようにすること。

検証委員会では、組織の中での情報伝達と意思決定のあり方について、部分的に論議されています。安全対策課が警告を出すだけでなく、代替薬があり、有効性と安全性のバランスが悪くて有用性に欠ける薬は販売中止させる FDA のような対策がなぜとれないのか、検証していただきたい。この間の一連の薬害事件は、販売中止命令を必要な時期に出せなくて被害を拡大させていることが問題となっています。縦割りの官僚組織を統括する、強力な統治機構が必要だと考えます。委員会でも踏み込んだ論議を進めてください。

もう一つ重要なことは、行政が判断したことを国民が検証できる情報公開です。企業の知的財産権を理由とした開示拒否が、薬害裁判で目立っています。安全性を確保するためには、できるだけ多くの情報が国民に示されないといけません。公開の範囲と方法を委員会で検討してください。

No.1.

厚生労働省医薬食品局総務課
医薬品副作用被害対策室 宛

▽ 被害再発防止のための医薬品行政のありかたについて

代名の公表 (差しつかえあり)

代名 藤原裕行
〒₇₃₀ ヲラ ヌラコヤ

住所

連絡先

(意見内容)

被害再発防止のための医薬品行政のありかた
についてですが、今回の登録敷荷制度
そのほか、被害再発防止については

No.2 参照

はじめまして、大阪の藤原と申します。

登録販売者についてですが、

1. 高校卒業して、1年の実務経験があれば受験可能。

合格すれば、薬店を開く事が出来る…。

「これって、余りにも怖い事じゃありませんか？」

ある高校の進路指導の先生がおっしゃってた言葉

です！！ 私もそう思います！！ 薬業界を知ってる方

なら「無謀」「国民を馬鹿にしてる」と云うでしょう。

何故なら、店頭経験1年目というのは、だいたい「薬」

ではなく、「雑貨の商品補充（何処に何が並んでるか、

倉庫の何処に何があるか等）」次に「雑貨の機会先を覚える

（何を何処に発注するのか）」そして

今はPOSレジ導入ではあるが、「商品回転率、発注点から

くる在庫管理」で、僅に1年は過ぎます！！ 「薬」

なんて、とんでもない！！ 2年目で「健康食品」「医薬

部外品（化粧品含）」3年目でようやく、「薬」といった

具合。個人店で1年実務経験があっても1年で、「一般用

医薬品」を網羅するのは「不可能」といいいでしょう！

そんな子達が販売した薬から副作用が起きてからでは遅い

のですよ！！ ご存知の様に「一般用医薬品」からでも

重篤な副作用が過去あったんです！！

至急に見直すべきです！！


2. 最悪、どうしてもなければ、「開業」するには「登録販売者試験」合格後、「薬剤師」又は「薬種商」の元で3年ないし4年の「実務経験」後、「登録販売師」の試験を受けて「合格」した者。

3. ようは、高校卒業1年で、試験に合格したからといって「薬店」をオープン出来る制度がオカシイ！！といってるんです。上記の様に最初の資格は「登録販売者」3年か4年後の試験に合格したら「登録販売師」。ここで初めて「薬店」を持つ事が出来る。最低、これ位はしないと、高齢化ですから、「大変な事」が起きてからでは、遅い。どころか、「手遅れ」になりますよ！！

薬害訴訟と同じで、「被害者」が出てからでは遅いのです。

厚生労働大臣 舩 添 要 一 殿
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 御中

2009年（平成21年）2月25日

薬害オンブズパーソン会
代表 鈴木利廣 

意 見 書

薬害の再発防止、医薬品行政のあり方に関し、以下のとおり意見を述べます。
貴検討委員会の最終報告書に反映されることを要望いたします。

（目 次）

第1	はじめに	2
第2	臨床研究の適正化をはかるための制度整備	2
第3	承認審査	7
第4	市販後安全対策	11
第5	医療機関における安全対策	14
第6	被害救済	16
第7	医薬品行政を担う機関と行政監視機構の組織論	18

第1 はじめに

我が国では、薬害が繰り返され、その度に集団的な薬害訴訟が提起され、国と製薬企業は、責任を認めて謝罪し再発防止を誓い、制度が改革されるということが繰り返されてきたが、どのような制度改革が真に実効性のある改革であるのかについて、政府が委員会を設置して検討したことはなかった。その意味で、本委員会の歴史的な意義は大きい。

薬害オンブズパーソン会議は、薬害エイズ事件の和解成立の翌年である1997年に、薬害防止のために東京HIV訴訟弁護団他の呼びかけによって発足した民間の医薬品監視組織である。

薬害肝炎事件の教訓と約11年に及ぶ薬害防止活動を踏まえて、薬害再発防止の制度改革について以下のとおり意見を述べる。

第2 臨床研究の適正化をはかるための制度整備

1 臨床研究の法的管理強化

日本では「治験」であればGCP省令によって法的規制を受けるが、「治験」以外の臨床研究（本稿では、たとえば医薬品や医療技術の効果検証を目的とした臨床試験と、その他の、臨床における観察研究の両方を含めた用語として用いる）の場合には、法的規制は全く受けない。

一方欧米では、後述するフランスの例も含め、「治験」と「治験以外」の区別なく、医薬品等に関する臨床試験の法的規制が存在する。たとえば米国では、医薬品・医療機器・生物製剤のいずれであっても、臨床試験を実施する場合は全て、IND (Investigational New Drug) として事前に申請しなければならない。またEUでは、EC臨床試験指令 (EC Clinical Trials Directive) が2001年4月4日に欧州議会および欧州連合理事会で採択されている。これによりEUでは、未承認・既承認を問わず医薬品に関する臨床試験はすべてIMP (Investigational Medical Product) として法的規制の対象となる。

これら欧米にみられるような臨床試験の統合管理システムであるINDまたはIMP制度の必要性については後述するが、このようなシステムの実現を含めた上で、日本においては観察研究も含めた臨床研究全体を規制する法律の整備が求められる。たとえば「臨床研究基本法」として、被験者の人権保

護、補償・賠償制度の整備、新しい医療技術の審査・承認体制の整備、倫理委員会の充実、また、臨床研究計画の登録・公開および結果の登録・公開のための制度整備と義務化、研究者による知的財産保持の保証などが盛り込まれることが必要であろう。

2 被験者保護法の制定

前項で述べた臨床研究全体を統括する法規制の具体化の一例としては、フランスにおける「被験者保護法」がある。フランスでは、人を対象とする全ての生物医学研究を「被験者保護法」という特別の法律で規制している。医薬品に関しては、製造承認審査に関わる臨床研究（日本では「治験」と位置づけられている）が薬事法によって規制される（日本では「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」：GCP省令が定められている）と同時に、それとは別に、この「被験者保護法」によって臨床試験がチェックされる仕組みが整えられている。

フランスの「被験者保護法」が規定する主な内容には、つぎのものが含まれる。

- ①同意原則（被験者になる人から、説明のうえでの自由意思に基づく書面での同意を得る）
- ②損害賠償規定（臨床試験などにより被験者に直接の損害が生じた場合のために、試験依頼者はあらかじめ賠償保険に加入しなければならない）
- ③公的機関による臨床試験の事前審査（人を対象に試験を実施する者は、「被験者保護諮問委員会」と呼ばれる公的機関に試験計画を提出し、試験の科学的妥当性・情報提供と同意の取り方の適切性・試験実施者としての適格性などに関する審査を受けなければ、試験を実施することはできない）。

このようなフランスにおける「被験者保護法」を参考に、日本においても被験者の人権保障が法制化され、新薬開発・先端医療の導入いずれの場合においても、安全性と有効性、被験者保護などが同一基準で等しく保障されるべきである。

3 臨床研究総合管理制度の実現

冒頭にも述べたとおり、日本では「治験」であればGCP省令によって法的規制を受けるが、「治験」以外の臨床研究の場合には、法的規制は全く受け

ない。

まず医薬品や医療技術開発を目的とした臨床試験を考えると、日本では企業による「治験」（新薬や新医療機器の承認申請や承認適応の追加を目的とした臨床試験）の場合には、当局（医薬品医療機器総合機構；PMDA）に対して治験届が提出され、治験計画に対する指導・相談等が行われている（ただし、前述のフランスの例にあったような“公的機関による臨床試験の事前審査”のシステムとは異なる）。

しかし、薬事法範囲外となる臨床試験（「治験」以外の臨床試験）においては、研究開始に当たって事前申請するシステムが存在せず、実施の妥当性の判断は研究者本人に任されている。研究参加施設における IRB での事前審査が行われている場合でも、研究の科学的・倫理的妥当性を厳しく審査するという本来の機能をはたしていない IRB も存在することを考慮すると、「治験」以外の臨床試験に対しては、事前審査は全く行われていないに等しいといえる。このような事前審査制度に代表されるように、日本では、「治験」とそれ以外の臨床試験が統一した法規制を受けていないという現状がある。

さらに臨床における観察研究の場合には、その科学的妥当性や実施における倫理性を規制する制度・法規制などはない。

日本においては、臨床試験の IND 制度を含め、臨床研究全体を管理・規制の対象とする臨床研究総合管理制度の実現が求められる。

4 臨床研究の事前登録と結果公表の義務化

臨床における研究に関する情報は、多くの患者・被験者が参加する臨床試験はもとより、患者の臨床データを利用する観察研究も含めて、公共の財産とも言うべきものであり、その情報は公開されなければならない。

また医薬品においては薬害防止の観点からも、第三者による検証が不可欠である。

しかし「治験」を含むこれら臨床試験においては、過去から現在に至るまで、データ操作やデータ隠し、また有効性が示されなかった試験結果が公表されない、などの問題が指摘されてきている。

2004年9月、JAMA、ランセットなど11誌の著名医学雑誌と医学文献データベース MEDLINE の編集者たちが、臨床試験の実施と報告の透明性を高めるために、公的 website への登録を求め、登録のない臨床試験成績については各誌に掲載しないという共同声明を出した。この医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）による声明を受け、海外にはいくつかの臨床試験登録

website が創設され運営されている。

日本においても臨床試験登録のシステムづくりが行われ、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）が運営する UMIN 臨床試験登録システム（UMIN Clinical Trials Registry: UMIN-CTR）などが現在稼働している。

以上のような臨床試験登録制度の創設により、臨床試験が開始前から登録され公開されることで、恣意的な臨床試験の公表（有効性が認められなかったり、有害事象が問題となった試験結果を公表しないなど）を防止する力が働くようになったことは、一つの進歩である。しかしそこにはまだ、2 つの問題が残されている。

一つめは、非臨床試験データ（動物実験データ）の非開示の問題である。医薬品の承認に関わるデータに関していえば、特に安全性情報の面においては非臨床試験データも重要な情報であるが、このデータは企業秘密の範疇にあるものとして、現在も完全に公表される状態にはなっていない。しかし、臨床研究にいたる前段階としての基礎情報を提供する非臨床試験データの公開は、臨床研究が適切に実施・分析されるためにも必須である。

二つめは、臨床試験登録における登録内容（公開範囲）の問題と、試験結果の公開方法の問題である。臨床試験登録制度により、これから実施される臨床試験の概要は、医療者だけでなく一般患者も知ることが可能となった。ただし、臨床試験の計画書であるプロトコルそのものが公開されるわけではなく、あくまでもその概要が明らかになるだけであるため、その試験を行う妥当性を第三者が検証するには、まだ不十分な情報しか公開されないという問題が残されている。また、登録した臨床試験結果の公表方法についても、医学論文として公表しなければならないという規定はなく、どこまでの情報が公表されるかは、試験実施者に委ねられているのが現状である。

臨床試験登録制度においては、すべての臨床試験が登録対象とされるべきであり、臨床試験の被験者募集開始時点までには、試験計画書（プロトコル）が公表され、さらに試験計画書に変更があった場合には、変更時期も含めて変更内容が公表されるべきである。また新薬として、あるいは新適応症として承認される医薬品については、すべての非臨床および臨床試験結果が承認後速やかに、遅くとも販売開始時には公表されるシステムが求められる。

さらに、臨床における研究に関する情報は、臨床試験のみならず、観察研究も含めた臨床研究全体が登録され、公共の財産として広く公開されるべきである。

5 研究者の権利保護

前項の「臨床研究の事前登録と結果公表の義務化」で述べたとおり、臨床における研究のデータは公共の財産とも言うべきものであり、その情報は広く公開されなければならない。このような貴重な情報が、たとえば企業の利益に左右されて公表されないことがあるとするならば、それは研究参加者（データを提供した患者や被験者となった患者）の意思を無視し裏切ることにもなる。企業が試験実施依頼者となって行われる臨床試験の場合、試験に参加する医師・研究者は、試験で明らかになったデータを公表する場合には、研究委託契約に基づいて、企業の同意を必要とする場合がある。その結果、企業の利益に反する可能性のある臨床研究結果が選択的に公表されないということが起こり得る。企業の利益に反する可能性がある場合であっても、研究者が携わった研究結果は研究者の義務として公表することが保証されるための、制度整備が必要である。

6 臨床研究のための公的基金創設

日本における臨床研究の研究費提供元としては、厚生労働科研費、文部科研費、および民間団体による研究助成があるが、臨床研究支援に特化した公的組織としての基金はない。

そのため、「治験」以外での研究者主導型の臨床研究に対し、十分かつ適切な資金配分が行われていないという現状がある。

欧米においては、各国ごとに状況は異なるものの、臨床研究を適切に支援・促進するための資金配分システムや組織が存在している。

イタリアでは2005年、AIFA (Agenzia Italiana Farmaco) が政府組織の一部として設立され、イタリア厚生省と地方自治体の保健機関と共同して、臨床試験モニタリングや医薬品の市販後監視・規制などを行うとともに、特定分野（希少疾病用薬の開発、実薬対照による比較研究や投与方法の比較研究など）の臨床研究への資金提供を行っている。その資金源とするため、製薬企業に対して、医師向けプロモーション年間費用の5%を提供することを求めている。

英国には大規模なチャリティー団体が研究費を提供しているとともに、公的基金としての The Medical Research Council などが存在する。財務省の中にはヘルス・リサーチ戦略連携オフィス (Office for Strategic Coordination of Health Research : OSCHR) が設立され、政府のヘルス・リサーチ全般にわたる助成戦略を立案・予算案提出の役割を担っている。

日本においては今後、政府による臨床研究に対する財政支援の増大とともに、イタリアや英国の制度を参考にした公的基金の設立が望まれる。

第3 承認審査制度

1 承認制度の改革がめざすべき方向性

わが国において薬害事件が繰り返されてきた一因は、承認審査における有効性の過大評価と危険性の過小評価にある。

薬害肝炎を引き起こしたフィブリノゲン製剤や第9因子製剤の承認当時と比較すると、確かに承認審査に制度的な前進があった。

しかし、非臨床試験や臨床試験で示されていた危険性のシグナルを軽視し、臨床上の必要性和科学的な有効性の吟味が十分に行われないう問題点は、今もなお指摘することができる。

承認審査については「迅速な承認」の必要性ばかりが強調される傾向にあるが、めざすべきは、臨床上の真の必要性に依拠し、有効性と安全性が科学的に検証された医薬品を迅速に供給することである。

米国FDAは、審査費用を製薬企業が出すユーザーフィー法のもとで、製品の90%については10ヶ月以内、優先審査医薬品では6ヶ月以内に承認するよう求められているが、1992年～2005年までに承認された313品目について、新薬が承認されるまでの期間と市販後に発せられた安全性情報との関連性について、法定期間後に承認された医薬品と比較し、2ヶ月早く承認された医薬品は、市場からの回収が6倍、安全性警告の発令が4倍多く、また、安全性を改善するよう市場から1回以上撤収させられたものは3倍多かったという報告もある。

市販後に医薬品をコントロールすることのむずかしさは、多くの薬害の歴史が示している。拙速な審査は、かえって患者の利益を害し、承認制度全体に対する国民の信頼を失わせることになることを銘記して、以下の制度改革に臨むべきである。

2 真の臨床上の必要性和科学的根拠に基づく有効性を求める

(1) プラセボとの比較、非劣性試験に対しては慎重に

申請の受付に当たり、真に臨床上の必要性和科学的根拠に基づく有

効性が備わっているかどうかを吟味する姿勢が必要である。

臨床上の必要性が乏しく、有効性においても既存薬に劣る医薬品の承認審査に人手をとられていたのでは、いくら審査担当者の数を増やしても足りず、かえって真に必要な医薬品の審査が遅れることになる。

有効性の検証においては、標準的な治療薬といえるものがない場合はプラセボとの比較もやむを得ないが、少なくとも標準治療薬がある場合には、原則として、既存の標準的治療薬との比較において優越性を検証することを求めるべきである。

また、非劣性試験でよいとするに対しては慎重であるべきである。

(2) 科学的根拠に基づく明確な適応の設定

適応症を科学的な根拠に基づく範囲に限定し、また、一義的に明確に規定すべきである。

たとえば、現在、審査報告書においては、「承認申請資料により検証されていることは、二次治療薬としての有用性のみである」等と明記されいながら、添付文書の「使用上の注意」欄において、「〇〇に対する有効性及び安全性は確立していない」と記載するに止めるという扱いがなされ、ファーストラインによる使用も可能とされているが、このような対応はやめるべきである。

3 予防原則に徹した危険性評価

過去に薬害事件等をみると、承認審査の段階で示されていた危険性のシグナルを軽視したことが市販後の被害に繋がっている。

危険性情報は、「予防原則」に立脚し、臨床試験はもとより、臨床試験外の使用がある場合（例えば海外での人道的使用や EAP など）に現れた副作用情報も広く考慮の対象とし、医薬品と有害事象との因果関係を安易に否定しない姿勢で臨むことが重要である。その意味で、因果関係が疑わしい段階では承認留保も必要である。

また、非臨床試験の結果についても同様である。

4 承認審査時点での問題意識を市販後安全対策に引き継ぐシステム

(1) 市販後安全対策の重点項目を明確にして公表するシステムの導入

承認を与えられた医薬品であっても、有効性や安全性に多くの課題を

残して承認される医薬品もあれば、そうでない医薬品もある。

承認審査の段階で問題となった有効性や危険性は、内容も程度も医薬品ごとにそれぞれ異なるはずであり、どの医薬品についても等しく適用される安全対策だけでは不足がある。

「承認条件」を付した承認の場合には、承認条件を重視した安全対策が必要である。

また、「承認条件」を付す必要があるとまでは判断されない場合であっても、市販後も引き続き注意していくべき課題を「市販後安全対策の重点項目」として、承認時に理由を付して分かりやすく具体的に公表し、その後の検証の経過も適宜公表するシステムを導入して、すべての医薬品について適用すべきである。

承認審査段階で問題とされた内容や程度、市販後の課題が分かりやすく提供されることは、市販後安全対策の充実という観点だけでなく、当該医薬品を使用する医療関係者や消費者に対する情報提供としても重要である。

(2) 「承認条件」の内容・期限・効果の明確化

そのためにも、「承認条件」のあり方がそのものが見直される必要がある。

審査期間の短縮と連動して条件付承認が増える傾向にあると指摘されているが、承認条件が、有効性と安全性の検証が不十分なままに医薬品を市場に出すための、その場限りの弁解となってはならない。

承認条件を付して承認する場合には、承認条件の具体的内容、条件を満たすべき期限、期限までに条件を満たせなかった場合の効果を、承認時に明確にし、条件を成就できなかった場合の扱いも厳格にすべきである。

代替エンドポイントにより承認し、真のエンドポイントの検証のための市販後の臨床試験の実施を「承認条件」として義務づける場合に、臨床試験計画書の骨子の提出も求めず、試験結果の提出期限も定めず、条件を満たせなかった場合の措置もあいまいにするような運用はやめるべきである。

(3) 添付文書の承認事項化及びあり方全般の見直し

添付文書の記載要領がソリブジン事件を契機に全面的に改定され、簡潔に、できるだけ具体的な情報を提供することや、海外情報も重視する

ことなどが求められるようになった。

しかし、現状は、具体的とはいえない記載例、同一の企業が同一の医薬品について作成した添付文書でありながら、海外では具体的に危険性を警告しているのに、日本ではそれが行われず、扱いの違いについて合理的根拠が見出せない例なども少なくない。審査報告書と添付文書の記載に断絶が認められる例もある。

この際、添付文書全体を承認審査の対象とし、その指導内容を審査報告書に記載することも含め、添付文書の位置づけや記載要領全般について見直すべきである。

5 審査手続の透明性を高めるための制度整備

以上を充実させるためにも、承認制度の透明性を高めるための制度を整備することが必要である。

透明性の確保は、審査の充実を促すとともに、第三者による監視を可能にして被害を未然に防ぐことにも繋がる。

現在は、承認後に「審査報告書」と「承認申請概要」が公表されるシステムとなっているが、記載内容に不足があり、公表も迅速ではない。

また、企業の知的所有権の保護に必要な範囲を超えた非公開・非開示が行われ、公共の利益を害する結果となっている。

そこで、具体的には以下の改善が必要である。

(1) 審査過程に公開の契機を増やす

新しい作用機序の医薬品や危険性の高い医薬品などについては、承認前に、公開で検討する機会が設けられてしかるべきである。

米国では既に実施されている。

最近では我が国でもサリドマイドの再承認に際して承認前に公開での検討会が開催されパブリックコメントが求められたが、これは現行制度の下でさえ公開審議が可能であることを示している。

(2) 審査報告書の記載充実、早期公表、情報公開の徹底

動物実験での異常や臨床試験段階で得られていた有害事象症例について医薬品との関連性を安易に否定してシグナルを軽視することが市販後の被害の拡大を招いてきた。

現状は、審査報告書に、承認までの有害事象報告や副作用報告に関する

る症例数等の全貌及び症例を審査においてどう検討したのかが十分に記載されているとはいえない。これを改善し、審査報告書の早期公表を行うべきである。

また、有害事象や副作用の症例カードについては、個人を特定できる情報を除き、情報公開請求に対して開示すべきである。

(3) 専門委員についての透明性を確保する

審査過程において専門委員の意見を聴取し、協議することが可能とされているが、当該医薬品について意見を聴取した専門委員の名前及び申請企業との利益相反関係が明かにされていないために、利益相反関係を検証することができない。

また、協議過程の記録は審査報告書にもほとんど記載されていない。透明性を高めることが必要である。

6 広告規制の全面的な見直し

薬事法上は承認前の宣伝は禁止されているが、プレスリリースや医師の対談記事の形式で、医学情報の提供であると称して、実質上の宣伝が承認前から行われている。

有効性を過大に危険性を過小に伝える宣伝広告が多種多様な媒体を通じて行われ、たとえば、イレッサでは、製薬企業の「副作用が少ない」とする宣伝を報道機関が鵜呑みにして報道して、薬害が拡大した。

また、啓発や教育に名を借りた、添付文書の警告や使用上の注意等を無にするような不当な宣伝広告も行われている。

この際、宣伝広告の定義を含め、広告規制のあり方全般を見直し、承認時に、添付文書とともに、市販後の宣伝広告のあり方についても、具体的に指導し、その指導の内容を公表すべきである。

第4 市販後安全対策

1 データベースの構築

承認前の治験においては症例が限定的なものとならざるを得ないため、市販後の実地臨床における様々な条件の下で生じた副作用の情報は重要であ

る。しかしながら、現在の副作用報告制度では、因果関係の有無や危険性の程度を判断するために必要な発症頻度を把握することができない。そこで、レセプト情報を活用し、当該医薬品の使用状況と有害事象との関係を把握できるデータベースを構築すべきである。

当該データベースは、副作用被害が発生した際の追跡調査や本人への告知を可能とするため、医療機関を通じて医薬品の使用者が特定できるものとするべきである。

2 患者からの副作用報告制度の導入

副作用報告制度については、医師・医療機関等の報告義務（努力義務）が定められるなど強化がはかられているが、なお十分とはいえない。

患者が直接公的な副作用報告を行うことができる制度を導入すべきである。

3 再審査期間と安全対策

新薬の再審査期間は、2007年4月、従来の原則6年から原則8年に延長され、その目的は『安全対策の更なる充実強化』とされている。しかし、再審査後は同一成分の後発医薬品（ジェネリック）が臨床試験資料なしに承認申請できるのに対し、再審査期間中は臨床試験資料の添付が要求されるという制度になっているため、事実上、再審査期間は後発医薬品を市販できず先発医薬品が市場を独占できる期間として機能しており、再審査期間の延長の真の目的は先発医薬品の保護にあるとみられている。現に、国内外の先発医薬品メーカーは、再審査期間の延長を政府に要求してきたのである。

再審査期間は、未だ有効性・安全性の不確かな新薬の「仮免許」の期間であるなどと説明され、再審査は新薬が有効性・安全性のチェックを受ける最初の節目である。したがって、再審査期間の延長は、有効性・安全性のチェックの先送りの意味を持っており、新薬が有効性・安全性が確立されないまま使用される期間が延びることになる

再審査期間は延長前の原則6年に戻すべきである。

また、当会議ではイレッサの承認申請資料である臨床試験報告書の情報公開請求を行ったが、厚労省は、臨床試験報告書を開示すると、後発品メーカーが情報公開請求で先発品の臨床試験報告書を手に入れて、これを自らの承認申請に添付することにより、再審査期間中に後発品の承認を受けることが可能となり、先発品メーカーの利益が害されるとして、臨床試験報告書の一部

の開示すら認めず、全部不開示としている。しかし、先発品の保護が必要なのであれば、後発品メーカーによる臨床試験資料の流用を制限するなどの制度を別途設けるべきであり、そのような制度の不備のために、医薬品の有効性・安全性に関する重要な資料である臨床試験報告書の開示を否定することは安全対策を軽視することになる。

4 情報公開

第三者の監視を可能とするため情報公開をはかる必要があることは、当然のことながら市販後にも当てはまる。

市販後に行われる諸調査の結果は速やかに公表されるべきである。

副作用報告症例については、現在も概要はインターネットで公表されているが、情報公開請求があった場合には、個人情報を除く原情報を開示すべきである。

5 不確定な危険性情報（グレー情報）を公表する制度の導入

従来の薬害では、危険性を示す情報がありながら、薬剤との因果関係が明確ではないとの理由の下に公表されず、被害の拡大を招いてきた。

因果関係について厳格な証明を要求し、それが証明されない限り対応策を講じないという姿勢そのものにも非常に問題があるが、その点はおくとしても、副作用症例の蓄積等により医薬品の安全性に懸念が生じた場合には、因果関係についてなお調査・検討を行っている場合でも、その結果を待つことなく、その時点で得られている危険性情報を公表するシステムを整えることによって、当該薬剤の安易な使用を防ぐことが必要である。

6 審議会等における委員公募制の導入

医薬品の市販後安全対策については、現在、薬事・食品衛生審議会安全対策調査会等において専門家による審議が行われているが、委員の人選は全て厚労省が行い、選任手続の透明性も確保されていない。そのため、厚労省の政策に批判的な立場をとる人物を排除することも可能となっている。

これら審議会等の委員（当初は委員の一部でもよいであろう）の人選に公募制を導入するとともにその選考過程を透明化し、審議会等の

第三者性を高め多様な意見を反映させることができるようにすべきである。

第5 医療機関における安全対策

1 医療機関ないし医師の責任

我が国では、繰り返される薬害の被害者救済のために、訴訟において国及び製薬企業の法的責任の追及が行われてきたが、早期解決の観点から医療機関ないし医師の責任が訴訟上問題とされたことがほとんどなかったからか、薬害についての医療機関や医師の責任はほとんど議論されてこなかった。

国及び製薬企業の加害者としての責任は明らかであるが、他方で、医薬品の投与という薬害を直接的に引き起こす行為を行うのは医師であり、今後の薬害の防止という観点からは、加害者の法的責任を問うのみでは十分ではなく、医療現場における医療機関ないし医師による安全対策のあり方も検討すべきである。

2 医療機関の取り組みの強化

(1) 現行法における医薬品安全管理体制

病院、診療所又は助産所の管理者は、医療の安全を確保するための指針の策定、従業者に対する研修の実施、その他の当該病院、診療所又は助産所における医療の安全を確保するための措置を講じなければならないとされている（医療法6条の10）。

そして、上記措置として、2007年から医薬品安全管理責任者の設置、職員研修の実施、医薬品の安全使用のための業務手順書の作成及びこれに従った業務の実施、医薬品の安全使用のための情報収集等を行わなければならない（同施行規則1条の11）。

現行法上、医療機関における医薬品安全管理体制は上記のとおり規定されているが、薬害防止の観点からは、医療機関は、その運用として、以下のとおり医薬品安全管理体制を整備し、強化できるよう工夫する必要がある。

(2) 医薬品安全管理責任者の活用と薬事委員会

医療機関における医薬品安全管理体制を確立するためには、上記医療法施行規則により設置された医薬品安全責任管理者が、医療機関内の薬事委員会を通じて医薬品の安全性に関する情報を収集し、トップダウンで医療機関内に情報伝達が行われることが望まれる。

薬害肝炎事件においては、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性は1964年の承認時に判明していたにもかかわらず、臨床現場においてその危険性が重視されることはなく、むしろ産科医によりフィブリノゲン製剤の必要性が強調されたことにより、肝炎感染被害が拡大した。かかる事実を鑑みると、医師個人に医薬品の危険性に関する情報収集を期待することは現実的ではない。

現状、多くの病院においては薬事委員会が存在し、医長・各科学部長その他の病院内の医師・薬剤師・医事課職員等で組織され、当該病院において購入・使用する薬剤の採否を決定する権限を有する。

2001年に当会議が全国の国立大学病院に対し行ったアンケートの結果、多くの医療機関では、薬事委員会は開かれているものの、医薬品の有効性・安全性の評価を行うというよりは、使用量等の問題を中心に検討していることがわかった。しかしながら、薬事委員会は、上記の通り医薬品に関する専門知識を有する者で構成されるのであり、院内採用薬の有効性・安全性のチェック機構として働くことが望まれる。

そこで、医療法施行規則に従い医薬品安全管理責任者を設置する際に、これを薬事委員会との関係で位置付け、医薬品安全管理責任者は、その責任において薬事委員会をして、添付文書や最新のデータ、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構からのメール配信等から得られる医薬品の安全性に関する重要な情報を入手すること、薬事委員会に評価部門を設置してこれらの情報を検討し、その結果を院内に伝達し周知することが求められており、医薬品安全責任管理者はそのためのシステムを構築し、管理すべきである。

(3) 副作用情報の院外報告体制

薬局開設者、病院、診療所等の医薬関係者は、医薬品による副

作用事例を知った場合で、その拡大を防止するために必要であると認めるときは、厚生労働大臣に報告する義務がある（薬事法第77条の4の2第2項）。

しかしながら、上記義務は努力義務に近く、実際には医療現場から規制当局への直接報告は少ない。かかる規定を実質的に運用するべく、医療機関内で実際に発生した副作用情報を一元化し、同様に評価部門において検討の上、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構にその結果を報告することも必要である。

（4）薬害防止研修の実施

2000年以降の全国薬害被害者団体連絡協議会（以下、「薬被連」という。）と文部科学省の協議及び2002年の薬害ヤコブ病訴訟における和解確認書の結果、文部科学省は、全国の医学・歯学・薬学・看護学教育において、薬害被害者を講師とする授業を含む薬害防止教育を推奨してきた。その結果、実際に薬被連から被害者を講師として大学に派遣して、被害者の声を通じた医学・薬学分野における薬害教育は、一定の成果をみせている。

前述のとおり、2006年の医療法改正後、医療機関において医薬品安全研修が行われることとなったが、薬害についての研修は十分には行われていない。

薬害防止の観点からは、上記医薬品安全管理体制を実効的なものとするため、医師・薬剤師はもとより、それ以外の職員に対しても薬害被害者を講師とした研修を実施すべきである。

第6 被害救済

1 被害救済と再発防止

医薬品副作用被害救済制度は、薬害スモンの悲惨な体験を踏まえて、1980年に発足したものであるが、支給基準を緩和して、申請を促進することで被害事案を多く集積し、その分析結果を活用すれば薬害防止に資する制度である。

しかし、現行の制度設計やその運用は救済わくを不当に制限しているといえる。

制度改善（独立行政法人医薬品医療機器総合機構法の改正）と運用改善が望まれる。

2 救済対象の拡充

(1) 胎児死亡被害への適用

法第4条6項が「医薬品の副作用」について「人に発現する有害な反応」と定義しており、胎児死亡は救済対象から除外されている。

しかし、かかる制度のわく組みは以下のとおり妥当性を欠いている。

まず、胎児の社会的地位への配慮に欠けている。妊娠4ヶ月以上の死産・死胎については、法律上届出が義務づけられ（厚生労働省令）、埋葬も許可制（墓地墳墓等に関する法律）となっており、解剖（死体解剖保存法）を含め人の死亡と同様の取扱いをうけている。なお、4ヶ月未満の場合の取扱いについて、自治体（条例）の規定にバラつきがあるが、遺体としての尊厳が問題となっている（小門穂「死亡胎児の法的な取扱いについて」助産雑誌 60-172、2006年参照）。

ちなみに損害賠償責任においては、胎児死亡について、法形式上は両親の損害と評価されているが、その賠償額は800～1000万円程度であり、両親の精神的慰謝を超えて、胎児の生命侵害への考慮もあると言える。

また、分娩直前の胎児死亡と新生児仮死にて出産した児の新生児期における死亡との間には、両親のみならず社会の人々の心情においても格別の差はない。

よって、遺族一時金・葬祭料に準じた支給を行うことが望ましい。

(2) 除外医薬品の再検討

救済対象医薬品として抗ガン剤等が除外されている（施行規則第3条）。

ところで、本制度はQ&Aにおいて見舞金的色彩と解説されているが、本来的には、医薬品の有害作用に着目した無過失損害賠償責任制度（危険責任、報償責任）として再構築すべきものであり、かかる観点からすれば抗ガン剤等を除外すべき理由はない。

2002年法改正以前においては、抗ガン剤と並んで生物由来製剤も除外されていたが、薬害エイズ事件、薬害ヤコブ事件の教訓を踏まえて、生物由来製剤による感染救済給付制度が加わった前例もある。

また、2008年からはインターフェロン製剤も対象医薬品とされた。

3 給付基準の見直し

医薬品副作用被害について、伝統的な過失責任主義に基づく損害賠償責任によって救済することは、過失や因果関係の証明が困難であることに鑑み、極めて困難であることから、本制度が創設されたものである。

従って制度発足当初は、因果関係や不適正使用の認定に関しては被害救済の観点から緩やかになされていた。

ところが近年、これらについて厳格な認定で運用する傾向が強まり、審査請求や行政訴訟も目立ち始めている。

このような運用は、本制度趣旨からすれば法改正も視野に入れて改善されなければならない。

4 制度の周知徹底等

本制度は発足以来すでに 28 年を経過しているが、医療現場での周知が徹底されていない。

また、被害者の給付請求への不協力的な医療機関も一部見られる。申請に必要な症状報告書や投薬証明書の交付義務を明文化すべきといえる。

第7 医薬品行政を担う機関と行政監視機構の組織論

1 はじめに

「常に最悪のケースを想定して、予防原則に立脚し、安全対策の立案・実施に努めることが必要である。」（平成 21 年 1 月 15 日付資料 2「委員会の提言とりまとめに向けた議論のための資料」6 頁）

この基本精神が実行できる組織論が必要である。

さて、医薬品等の安全性確保のための現行行政組織は、

- ①厚生労働省医薬食品局、薬事・食品衛生審議会
- ②独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)

である。

「中間とりまとめ」では、医薬品行政を担う機関として、厚労大臣の規制権限を前提としつつも、①に統合するA案と②に統合するB案が併記され、

更に行政監視として、外部独立組織案と内部第三者的監視機能が併記された。

2 各種提言

(1) 東京H I V訴訟原告弁護団

これらの諸点に関し、かつて東京H I V訴訟原告弁護団は、薬害エイズ事件の教訓の下に、

- ・「承認時点での資料や承認条件等を市販後監視体制にも生かせるように両者の有機的関連付けを実現させるべきである。」
- ・「緊急事態における政策決定及びその見直しに……専門家の知見を利用しつつ、迅速に責任ある政策の見直しを可能とするために、例えば行政担当者と専門家とで構成する緊急対策委員会を組織し、そこで必要な政策決定ができるようにすることなども検討されてよい。」
- ・「治験から市販後監視まで、薬害エイズ事件では国民（患者）不在のまま物事が決定されてきたことを直視し、率直に反省するならば、治験に関する資料の公開、中薬審の公開（傍聴を含む）、公聴会の実施などの情報公開をさらに強力に進めるべきであるし、治験（治験審査委員会）ないし承認審査過程（中薬審等）に患者団体代表、消費者代表等が実質的に参加しうるシステムも考慮すべきであるし、第三者機関が医薬品の承認審査過程全般を十分に監視できる体制を整えるべきである。」

との提言を行った（1997年3月7日「薬害再発防止についての提言」から）。

(2) 日弁連

また、日本弁護士連合会は第41回人権擁護大会（1998年9月18日）において、

- ・「国民の生命と健康を脅かす疑いのある医薬品について、国民が国に対し、販売中止や回収等の緊急命令等の発動を求めうる申立制度を創設し、国の応答義務や説明義務を含めた手続規定を整備する。」
- ・「国や製薬企業による医薬品の安全確保が適切になされているかどうかを監視するため、調査・勧告権限を持ち、市民が委員として参加する機関を創設する。」

と決議した。

(3) 当会議

更に薬害オンブズパーソン会議は、PMDAの法制化の際にこれに反対しつつ、

「治験・承認審査・市販後評価の全課程を監視対象とする『医薬品総合監視部門』を外の部門から独立して設置する。その際、医薬品評価の専門家を中心とした組織とし、医薬品被害者を参加させる。」

との提言を行った(2003年2月22日「独立行政法人医薬品医療機器総合機構法—制定過程と問題点」)。

3 医薬品行政を担う機関

(1) 組織のあり方については、現行の組織形態のもつメリット・デメリットを、従前の組織形態等との比較も含めて、十分に調査・検討したうえで決定することが必要である。

(2) その際、重要なことは、規制権限を行使して国民の生命健康に直結する行政を担う組織は、本来的には国の組織であるべきであり、少なくとも公的資金に十分な財政的基盤を置く組織でなければならないという点である。

米国では医薬品の安全性確保の観点からFDAの規制能力の低下が社会的批判にさらされ、2007年にFDA再生法を制定して改革を行うことを余儀なくされたが、その際、米国アカデミー研究所(IOM)報告書他各方面において、FDAが、ユーザーフィー制度の下で、製薬業界の拠出金への依存度を高めたことが、規制能力の低下を招いたと批判されたことを踏まえるべきである。

(3) 能力のある人材を確保できる組織であることが必要であり、その前提として、薬剤疫学・副作用についての研究者の養成を育成するための環境整備のすみやかな着手が求められる。人材育成の必要性は、PMDA発足時の国会答弁において既に指摘されていたことである。この点を再優先課題とした取り組みを行わないままに、即戦力になるからと製薬企業に人材の供給を求めるのは適当ではない。

4 監視機関

これまでの医薬品行政の歴史が、最悪のケースを想定した安全対策の実施とはほど遠い実情であったことに鑑みると、医薬品行政を担う機関がいかな

るものであろうとも、医薬品の安全性確保の観点から、以下の諸点に留意した公的監視機関の創設が必要といえる。

- ① 医薬品行政担当機関とは別個の独立した機関にする。
- ② 医薬品被害者や市民、薬剤疫学の専門家を参加させる。
- ③ 法律上の調査権限・行政機関に対する勧告権限を持たせる。
- ④ 開発、承認審査、市販後安全対策の全過程を対象として監視させる。
- ⑤ 民間による医薬品の安全性・監視をも可能ならしめるために、公的監視機関の保有する医薬品情報に関しては、透明性確保から徹底した情報開示をする。
- ⑥ 国民から大臣の緊急命令権発動を促すために、国民の公的監視機関への申立制度を設ける。

以上

「薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について（中間とりまとめ）」に関する意見

2009年2月24日

薬害肝炎全国原告団
代表 山口 美智子

私たちは、薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について、下記のとおり意見を述べます。

記

第1 承認審査制度について

1 承認審査のあり方

薬害肝炎事件の出発点は、きわめて杜撰な資料に基づく非加熱フィブリノゲン製剤の承認にある。そこでは、およそ科学論文の体をなしていない「臨床試験報告書」によって症例の数あわせがなされ、有効性はおろか、当時すでに知られていた血清肝炎の危険性についても、まともな調査は行われていなかった。

たしかに、その後の制度の進展により、現在では、非加熱フィブリノゲン製剤承認時のような杜撰な資料で承認がなされることはあり得なくなったと言える。しかし、その後も繰り返されてきた薬害の歴史を振り返れば、その原因は、常に有効性と安全性の厳格な確認を怠ったことにあった。その後の医学・薬学の常識からすれば考えられない杜撰な臨床試験資料しかなかったフィブリノゲン製剤の後天性疾患に対する承認が、長きにわたって取り消されることがなかったのも、そのような有効性・安全性の確認の軽視の姿勢を示すものである。

いかに制度を整備しようとも、その運用にあたる者が医薬品の有効性・安全性を厳格に問うという姿勢を堅持しなければ薬害の再発は防止し得ないということを、まずは肝に銘ずべきである。

2 承認審査過程への第三者参加

厚労省が薬事食品衛生審議会の審議を経て決定を下すというシステムは、一定の意義を有するが、これまでの薬害事件がいずれもかかるシステムの下で発生してきたことは無視できない。多忙な委員が、限られた時間内に、多数の医薬品について十分な批判的検討を行うには限界がある。

それを補うためには、審査過程の外部にある第三者（医療関係者、患者、NPO等）の意見を活用することが有効である。

(1) そこで、まず、第三者による十分な検討を可能とするため、審査報告書を承認前に公開すべきである。

(2) さらに、新医薬品の承認にあたっては、事前にパブリックコメントを募集し、必要に応じ公聴会を開催するなどして、審査担当者とは異なった視点からの多様な意見を審議過程に取り込み、審議の充実を図るべきである。

3 適応の明確化

薬害肝炎事件において、被告側証人の産科医らは、フィブリノゲン製剤の投与が必要なのは産科出血の中でもきわめて重篤な限られた症例のみであるとしたが、実際には、フィブリノゲン製剤は、「低フィブリノゲン血症」との適応の下、本来必要ではないはずの多数の症例に使用された。第Ⅸ因子製剤に至っては、適応に後天性疾患を含むかどうかについて、当初被告らの間で答弁に食い違いが生じたほどであった。このような曖昧な適応の記載が、多数の薬害肝炎被害者を生んだ。

現在も、適応そのものには絞りをかけずに、「使用上の注意」などで事実上対象症例を限定するかのような扱いがなされている例があるが、これでは実効を期待できない。

適応欄の記載から当該薬剤を使用すべき症例が判断できるよう、適応の記載を明確化すべきである。

4 添付文書の記載内容の見直し

薬害肝炎事件においては、肝炎の副作用について、フィブリノゲン製剤の添付文書に一応の記載はあったものの、使用する産科医が肝炎の重篤性を認識していなかったため、適切なリスク・ベネフィットの評価がなされずに安易に使用された。そのため、東京地裁判決は、肝炎の重篤性についても指示警告をなすべきであった旨指摘している。

医師の専門分化がより一層進んだ現在においても、医師の専門外の副作用が発生するという事例は十分想定されるが、現状の添付文書は、発生する副作用について医師に相応の知識があることを前提に、その危険性の程度については具体的に記載しないのが一般であると思われる。

よって、「医師が危険性を十分認識できるか」という見地から、添付文書の記載内容を見直すべきである。

また、添付文書の記載の適正を確保するため、添付文書の記載内容も承認事項とすべきである。

5 投薬の適正の確保

薬害肝炎事件におけるフィブリノゲン製剤の適応外使用の広がりや、本検討会において医師は添付文書を十分読んでいないのが実態であるとの指摘があることなどに鑑みると、適応の明確化や添付文書の改善を行ったとしても、なお不要・不適切な投薬がなされる懸念を払拭できない。

医薬品の使用状況をモニタリングし、医師の投薬の適正を確保するための制度の導入を検討すべきである。

第2 市販後安全対策について

1 データベースの創設

薬害肝炎事件においては、副作用であるC型肝炎が自覚症状に乏しく、また肝機能の異常が現れるまで相当の時間が経過する例があるため、多くの患者が、自らの感染に気づかなかつたり、感染原因を認識できないといったことが生じた。

今後同様の事態が生じた場合に、副作用症例が確認された時点で当該医薬品の使用患者を特定し、追跡調査を行うことができれば、患者本人にこれを通知して必要な処置を行うことができるほか、副作用の発生状況をより詳しく把握してより適切な危険性評価を行うことができるようになる。

このような対処を可能とするため、レセプト情報を活用するなどして、副作用被害が発生した際の追跡調査を可能とする、医薬品使用状況に関するデータベースを創設すべきである。

2 副作用報告制度の強化

薬害肝炎事件においては、医療現場において、フィブリノゲン製剤等による肝炎感染例が多数確認されていながら、それが公に報告されることはきわめて少なかった。

現在では、製薬会社の報告義務に加えて、医療機関等にも報告の努力義務が定められているが、その実施状況は十分とはいえない。

医療機関等による副作用報告の活性化を図る措置をとるほか、患者から国に対する直接報告の制度を導入すべきである。

3 危険性情報の公表

薬害事件の多くは、危険性を疑わせる事態が発生していたにもかかわらず、因果関係が確定できない等の理由でそれが公にされない間に、被害の拡大を招いている。

副作用症例の集積等、医薬品の危険性を疑わせる事態が生じた場合には、因果関係についての調査の途上であっても、事実関係を積極的に公表し、医師が

そのような事態が生じていることを前提としてリスク・ベネフィットの評価を行うことができるようにすべきである。

第3 情報公開について

情報公開制度は、「政府の有するその諸活動を国民に説明する義務が全うされるようにするとともに、国民の的確な理解と批判の下にある公正で民主的な行政の推進に資すること」を目的としており（情報公開法1条）、この要求は、医薬品行政にもまさにあてはまる。そもそも情報公開制度は、薬害エイズ事件の教訓を端緒の一つとして制定されたものであり、製薬会社とも審査機関とも異なる第三者の視点から医薬品の有効性・安全性等を検討し、行政措置の妥当性を検証するためには、情報の公開が不可欠である。

しかしながら、現在の運用では、製薬企業や医療機関の財産的利益の保護を理由として情報公開は大きく制限されている。

薬害肝炎事件においても、原告団・弁護団は早期からフィブリノゲン製剤の納入先医療機関の公表を求めてきたが、厚労省は医療機関の利益を害するおそれがあるなどの理由で開示を拒否した。公表後の反響の大きさを見れば、それが患者に必要とされていた情報であることは明らかである。にもかかわらず、国民の生命・健康の保護を使命とする厚労省が、内閣府情報公開審査会から「国民の生命・健康の保護のため公にする必要がある」との答申を受けて初めて納入先医療機関を公表するに至ったのは、恥ずべきことといわなければならない。

医薬品の有効性・安全性に関する情報は、多くの被験者や患者の使用経験によって得られるものであって、公共の財産であり、また国民の生命・健康に重大な関連を有する情報である。

したがって、副作用症例に関する情報や臨床試験に関する情報等、医薬品の有効性・安全性に関する情報は、個人情報を除き開示する運用を徹底すべきである。

第4 薬事行政に関わる組織について

1 人材の育成

審査及び安全対策の充実のためには、これらに従事する人員の増員は必要である。しかし、増員を急ぐあまり、企業出身者によってこれをまかなうことには反対である。

これまでの薬害の原因となってきた有効性及び安全性についての甘い審査は、薬事行政が企業保護に傾いていたことを示すものであり、官民の癒着は薬害エイズ事件において厳しく批判された。フィブリノゲン製剤が、再評価において、後天性疾患について有効性を確認できる資料がない旨の内示を受けてからも長

期間適応限定がなされず、その間に加熱フィブリノゲン製剤がほとんど実質的な審査のないまま承認されたのも、企業保護の姿勢の表れであろう。

このような企業保護重視の悪弊をなくすことこそが医薬品行政改革の核心であり、審査・安全対策の人員に企業出身者を登用することは、改革に逆行するものである。

人材を企業に依存しないためにも、人材育成システムを早期に整えることが必要である。

2 公的監視機関の創設

製薬企業とも審査機関とも異なる第三者による医薬品評価の重要性についてはすでに述べたところであるが、第三者の意見を医薬行政に反映するシステムを実効性あるものとするためには、公的な行政監視機関を創設することが必要である。

公的監視機関は、第三者性を担保するため、厚労省から独立性を有する機関とし、薬害被害者や消費者代表などの非専門家も参加させることが必要である。そして、公的監視機関には、医薬品の承認前後にわたる調査権限及び厚労省に対する勧告権限を付与するとともに、国民から公的監視機関に対し調査・勧告権限の行使を求める申し立てをなすことができるようにすべきである。

2009年2月25日

厚生労働省医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室 御中

薬害タミフル脳症被害者の会

代表 秦 野 竜 子

薬害タミフル弁護団

代表 柴 田 義 朗

「薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について」に対する意見

第1 はじめに

サリドマイド事件、スモン事件の副作用に起因する薬害事件の教訓を受け、1979年10月、医薬品副作用被害救済基金法に基づき、「特別認可法人医薬品副作用被害救済基金」が設立され、医療機関で投薬された医薬品等を適正に使用したにもかかわらず発生した健康被害について救済給付が行われるようになりました。その後、組織が改編され、2004年4月1日、救済給付業務、審査関連業務、安全対策業務、研究開発振興業務を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」といいます）が設立されています。

PMDAは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法第3条において、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、医薬品の副作用又は生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図り、並びに医薬品等の品質、有効性及び安全性の向上に資する審査等の業務を行い、もって国民保健の向上に資することを目的とする」と、その目的が定められています。

しかしながら、タミフルに起因する異常行動・突然死に関しては、PMDAが上記法第3条が定める目的に反して、非科学的な医学的薬学的判定を行って因果関係を否定した結果、安全対策が後手に回り同種被害が続発することになったのです。

私たちとしては、薬害の発生を防止するためには、PMDAが科学的な医学的

薬学的判定を行うことが不可欠であると考えますので、本書面では、タミフルに対するPMDAの対応を踏まえて、薬害被害拡大防止のためのPMDAのあり方について意見を述べさせていただきます。

第2 タミフルに起因する副作用に対するPMDAの対応

- 1 タミフルを原因とする異常行動・突然死に関して、被害者の遺族ら（4家族）が異常行動や突然死はタミフル服用が原因であるとして、PMDAに対し救済給付の請求を行いました。

ところが、2006年7月、PMDAは、3家族について、タミフルと異常行動等との因果関係を否定して不支給決定を行いました。また、1家族については、異常行動はタミフルと併用されていたシンメトレルが原因薬剤であるとして支給決定を行ったものの、タミフルと異常行動との因果関係については否定しました。

- 2 しかしながら、PMDAの行った医学的薬学的判定は極めて非科学的なものであったのです。

例えば、シンメトレルを異常行動の原因薬剤とした症例は、異常行動直前に被害者が服用していたのはタミフルであり、シンメトレル服用からは既に8時間が経過し、シンメトレルの血中濃度はピークを過ぎ下降しつつある段階にあって、医学的観点からも、異常行動はタミフルの服用に起因すると考えるのが合理的な症例でした。そのため、タミフルを処方した主治医は、被害者の異常行動にタミフルが関与しているとして、製薬会社に対し報告書を提出しているのです。

そもそも、タミフルに関しては、精神・神経症関連の副作用として、添付文書に「精神・神経症状（意識障害・異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常行動が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと」と記載されていますし、PMDAが収集した副作用情報でも、タミフルによる異常行動が2001年1件、2002年2件、2003年3件の合計6件が報告されていたのです。そして、タミフルが中枢抑制薬剤として脳中に移行して、脱抑制又は抑制異常反応を来し、異常行動を惹起することは薬理学的にも裏付けられています。

一方、シンメトレルの添付文書にも異常行動につながりうる精神症状の記載はありますが、シンメトレルは元来抗パーキンソン病薬であり、副作用として挙げられる精神症状は認知障害等精神系障害が生じやすいパーキンソン症候群の患者に使用した場合の有害反応であり、インフルエンザ患者に用いられた場合の症状を正確に反映するものではありません。

にもかかわらず、PMDAは、異常行動の原因薬剤をシンメトレルとして、タミフルとの因果関係を否定しました。この医学的薬学的判定は、非科学的かつ非合理的なもので、国民の生命・健康の保護及び医薬品の安全性向上というPMDAの目的にも違背しており、タミフルの大量備蓄を背景とする政策的判断が医学的薬学的判定に優先したのではないかとの疑念が払拭できないものです。

- 3 そして、PMDAがタミフルと異常行動との間の因果関係を否定した後、宮城県、愛知県などでタミフル服用が原因と思われる異常行動が発生し、若い尊い生命が失われました。

このような異常行動の頻発を受けて、2007年3月、厚生労働省は十代の未成年患者への使用を制限することとしましたが、4家族が行った救済給付の請求に対して、PMDAが適正で科学的な医学的薬学的判定を行い、タミフルと異常行動との間の因果関係を認め、タミフル服用による異常行動に警告がなされていれば、宮城県、愛知県などで発生した被害は未然に防ぐことができた可能性が高かったものです。

第3 薬害再発防止のために

PMDAのチェック機能に関しては、PMDAが新薬及び新規医療機器の審査承認業務を主体的に請け負う組織となり、その中に安全対策、副作用被害を救済する組織を設置する形態となっていることに対して、危惧する声が従前からありました。新薬の安全性を審査する組織が、果たして自らが安全であると承認した薬の安全性を監視したり重篤な副作用を認めることができるのかといった懸念です。

タミフルと異常行動等との因果関係に関する今回のPMDAの歪んだ医学的薬学的判定はそのような危惧が表面化したものといえます。

私達としては、薬害被害拡大の防止のために、副作用に関する医学的薬学的判定が科学的かつ公正に行われることが不可欠であり、安全対策・副作用被害を救済する組織に関しては、その独立性が高度に確保されなければならないと考えています。

検討会におかれては、以上の点を踏まえて、議論が行われることを要望します。

以 上