

## 第一次提言に対して寄せられた意見（パブリックコメント）

厚労省ご御中

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（第一次提言）」  
に関するご意見の募集に返事いたします。

矢尾 重雄

平成 21 年 6 月 3 日

英国の MHRA（The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）は新しい承認された薬品に対する「黒三角マーク」を添付文書に付け、医療関係者、患者などに本薬剤を使用中に出てきた副作用を注意し、速やかに当局の MHRA に報告するシステムを設けています。

英国は「黒三角マーク」と同時に「黄色シート」という専用はがきを薬局に置いています。薬剤を使用後、副作用と思う症状に対して、このはがきに薬品名、使用期間、用量、症状、連絡人、連絡方法を記載して、直接薬品の管理当局に無料で送ることができます。

FDA も「MedWatch」という副作用報告システムを設けています。医療関係者、患者などは副作用と思う症状をネットで「MedWatch」に情報を発信し、FDA に副作用情報を報告します。

日本では、多忙の医者は各患者に直接対話の診療時間は短い、患者は直接医者や薬剤師、看護婦など医療関係者に副作用と思う症状の報告をできない時、薬品の製造メーカーに電話で報告することもあります。いずれもシステムになりません。確実の情報システムはありません。

薬害再発防止のためにシステム化の報告方式を重要化になります。

提言としては：

1. 医薬品有害事象の専用データベースを設立、大量の情報分析システムの設立が政府の投資に必要です。
2. 専用はがきの発行とネット報告併用の方法を用いて、患者及び家族から直接副作用の報告可能になります。
3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の情報センターを統括して、「健康被害情報センター」を設立し、厚労省に報告します。

提言は以上です。宜しく願いいたします。

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（第一次提言）」について

2009年6月5日

田中 秀和

エイズ訴訟や薬害肝炎訴訟は、日本の薬事行政の一大転機だと思っております。

皆様のご尽力のおかげで、それまでの薬に関する全てのシステムにおいて不備が露呈し、現在運用されている薬害防止を担う機能の殆どがこの件の影響を受け、より万全に、より安全なものへと進化を遂げていると現場の私（薬剤師です）も実感しております。

しかしながら、その転機を迎えるにあたり被害に遭われた方々へのフォローが十二分に行われていない事も、残念ながら痛感しております。

国として財政面の制約など我々には推し量る事もできない問題がおりだと思っておりますが、被害に遭われた方々が居られてこそ、今の、そしてこれから先の安全なシステムが構築出来ているのだと考えれば、もっと手厚くフォローされても良いのではないかと。

特に、原因を作った製薬会社の曖昧かつ利己的な対応などは目に余ります。あまりにも被害者の方々を軽視し過ぎです。

何卒これからの薬事行政をより充実したものにするため、そして何より被害に遭われた方々がせめて薬に関してだけでも不安なく暮らして行けるよう、今一度製薬会社へのご指導を徹底して頂きたく、この場をお借りしてご提言申し上げる次第です。

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（第一次提言）」について

○氏名又は担当者名の公表（希望しない）

頁	行	項目	意見	理由
26	12	第 4（2）① GCP 調査	<p>「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に基づく調査が医薬品の承認審査に併せて総合機構職員により行われている。</p> <p>↓</p> <p><u>治験が「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に基づいて行われたことを確認する調査が医薬品の承認審査に併せて総合機構職員により行われている。</u></p> <p>（下線部変更）</p>	<p>総合機構による調査が GCP に基づいて実施されているかのような（信頼性調査実施の根拠が GCP であるかのような）記載になっている。</p> <p>治験に対する信頼性調査は薬事法に基づいて行われるものであり、総合機構は厚生労働大臣からの委託を受けて、治験が GCP を遵守して行われたか否かを調査するものであるため、適切な記載に変更して頂きたい。</p>
26	15	第 4（2）① GCP 調査	<p>治験の実際業務を製薬企業から請け負う専門機関である開発業務委託機関（CRO）が、</p> <p>↓</p> <p><u>治験の実際業務の一部を製薬企業から請け負う専門機関である開発業務受託機関（CRO）が、</u></p> <p>（下線部変更）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・あたかも製薬企業が CRO に治験業務を全部委託しているかのような記載となっているが、GCP では治験の依頼及び管理に係る業務の一部しか委託が認められていないので、誤解のない記載として頂きたい。</li> <li>・委託→受託（誤字）</li> </ul>

頁	行	項目	意見	理由
30	下 か ら 5 行 目	第4) 4) ①	報告者へのインセンティブの付与 ↓ 削除	医療機関からの情報収集活性化のため、報告方法の IT 化や報告書の負担軽減を図ることは妥当な取組と考えられる。しかし、報告者にインセンティブを与えることは、適切な情報収集に寄与するとは言えないのではないかと。 (報告内容が正しいかどうかの検証が行えない状況下において) インセンティブ目当てに不適切な情報が寄せられると、規制当局や製薬企業が適切なリスク評価、リスク対策立案を行う妨げとなる可能性が高く、被験者や患者の安全性確保に支障を来す恐れがある。
26	15	GCP 調査	開発業務委託機関 (CRO) が製薬企業側に有利なデータを出すような記載があるが、誤解を生むので削除願いたい。	製薬企業と CRO は業務委託の関係で業務を遂行しているものであり、CRO 側が作為的なデータを創生することは困難である。
37	2	個人輸入	コンパショネートユースについて、薬害を引き起こす可能性が記載されているが、誤解を生むので削除願いたい。	コンパショネートユースについては国内未承認の薬剤を患者に提供する手段のひとつなので、それが薬害を引き起こすような記載は不適当である。
39	17	製薬企業に求められる精神	大手製薬企業において、新薬開発の激化に伴い薬害再発の可能性が記載されているが、誤解を生むので削除願いたい。	大手製薬企業のみが、薬害再発の可能性があると読めるため、表現が不適切である。

頁	行	項目	意見	理由
		(全般)	<p>治験のプロトコル、製造販売承認申請のためのデータ、安全性等に関するシグナルの検知や推論、又はそれらに伴う仮説等の責任は製造販売業者にある。一方で、一次提言では「(4) 市販後安全対策等」において、安全対策に関し“医療現場における安全対策を製薬企業に任せるだけでなく、行政が、必要に応じて医療現場での対応を確認しつつ、緊急時に適切な対策が行うことができるようにすることも含め、次のような対応を検討すべきである。”とあるが、承認審査体制の拡充強化を目的とした承認審査業務の人的資源、資金までを安全対策に割いた場合、承認審査体制の強化に支障が出る可能性もあるのではないか。これらについても合わせて、ご検討いただきたい。</p>	

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（第一次提言）」について

以下の通り、パブリックコメントを提出させていただきます。

氏名公表については、差し支えありません。今回は日本イーライリリー株式会社に勤務する一個人としての意見です。

2009年7月7日

氏名：古閑 晃（コカン アキラ）

日本イーライリリー株式会社信頼性保障本部安全性情報部

P22-23

「第4 薬剤再発防止のための医薬品行政等の見直し

(1)基本的な考え方

① 医薬品行政に携わる者に求められる基本的精神及び法の見直し」

（最後の行）

「予防原則に立脚し、そのリスク発現に関する科学的仮説の検証を待つことなく、予想される最悪のケースを回避するために、直ちに、医薬品行政組織として責任のある迅速な意思決定に基づく安全対策の立案・実施に努めることが必要である。」

1998年に提言されたCIOMSIVにはより良い意思決定を行う際には1.客観性、2.公平性、3.説明責任が重要であることが提言されています。

1. 客観性とはエビデンスベースに基づいたそれぞれの分野の関係者が議論することによる意思決定のことであり、専門家の意思決定への参加、行政官レベルでは諮問委員会の活用、企業は独自の分析や外部コンサルタルタントの活用、消費者はこれらの意思決定に参加することが述べられています。決してわが国でこれらのことについて遅れているとは思いませんが、そのベースとなる科学的レベルという点においては特に公衆衛生全般、薬剤疫学の専門家が不足していることから十分であるとは言えないと思います。そのための抜本的な方策を望みます。P25の「③薬学教育・医薬品評価教育」にも述べられていますが、文部科学省と協調して医学・薬学教育に薬剤疫学、公衆衛生学の強化、医薬品安全性評価についてのカリキュラムを強化するような長期計画も必要と考えます。さらに客観性については、意思決定の判定基準としてベネフィット・リスクバランスが受容できるかの判断が重要とも説かれていますが、米国におけるIOM報告書の提言やPDUFAIV、EMAではベネフィット・リスクバランスを定量化しようとする試みがすでにそれぞれで開始されています。わが国でもこのような試みを早急に開始すべきでしょう。

2. 公平性に関しては比較薬の選択、開かれた選択（意思決定における企業の参画）、各国行政間の相互利用/相談、異議申し立てを行うプロセス、透明性が必要でありますので、今後さらなる具体化を計画していただくことを期待します。

P27

「③臨床研究（臨床試験を含む。）

「公的基金の設立等制度の整備を検討すべきである。」とありますが、タミフルの事例では資金の流れについて世間からは大きな批判を受けましたが、本来公衆衛生に大きな影響を及ぼす研究には十分な公的基金を準備しておくことが重要です。ここには臨床研究だけではなく安全性研究も含むべきでしょう。

P27

「(3) 承認審査

①安全性、有効性の評価」

上述のとおり、欧米においてはリスク・ベネフィットバランスの定量化に関する研究が盛んに行われていますので、わが国においても承認審査にリスク・ベネフィットの定量化について研究を開始し、導入を検討することにより、客観性を増すことを期待します。

P28

「②審査手続、審議の中立性・透明性等」

情報の透明性を維持するにあたっては、必要に応じた情報公開という形とならないように、どのような場合はどこまで情報公開を行うか等の基準を作成すべきと考えます。

P30

「(4) 市販後安全対策等

①情報収集体制の強化」

医療機関からの副作用報告を活性化する方策について記述されていますが、根本的には副作用等の報告制度の重要性が医療現場で認識されていないことに起因していることが考えられます。海外のいくつかの報告では、医療現場での教育介入により報告数が増加するとの報告がありますので、わが国でも行政主体で医療現場での自発報告のあり方について十分な教育的介入を期待します。

P31

「②得られた情報の評価

ア 評価手法の見直しと体制の強化」

4つの方策が述べられていますが、平成20年度 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究 中間報告書（案）には、次の通り提言されています。

『得られたシグナルについてさらなる検証を行うための最良な方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団と取組むべき課題によって異なる。それに応じて企業は最も適切な研究デザインを使用すべきであり、従来の探索的な目的が主である使用成績調査・特定使用成績調査、全例調査といったあらかじめ定められた中から市販後の安全性の監視方法を選択してもシグナルの検証につながることは少ない。すなわちシグナル検出のためには、自発報告、データマイニング、自発報告の集積評価、横断研究、検証が必要な場合には、ケース・コントロール研究や、コントロール群を設置したコホート研究などの分析疫学、さらにはランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）、メタアナリシス、large simple safety study などの方法も選択肢とすべきである。すなわち市販後の安全性対策は 2005(H17)年にわが国においても導入されている ICH E2E「Pharmacovigilance plan：安全性監視の計画」にリスク最小化策（risk minimization plan）を取り入れた、「医薬品リスクマネジメント」（仮称）の趣旨を取り込むことを基本とすべきである。この制度はまず新薬をその対象とするものであるが、既承認薬についても、必要に応じ順次、対象とすべきである。その際、再審査制度、再評価制度と調和させ組み合わせることが必要である。

また、これらの研究は、企業だけがその主体ではなく、時には、公正性を期するため、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り得る。』

すなわち、シグナルの検出、評価方法についての学問的アプローチについての提言が完全に抜け落ちているのではないのでしょうか。今後迅速審査、世界同時開発が進捗していくと市販後に新薬の安全性に関して迅速で科学的な検証・評価が求められてくることは間違いなく、早急に学問的アプローチに関する具体的な提言が必要と考えます。是非産官学が一体となって早急に検討していくことを検討願います。

P32

#### 「イ 体制の強化と予防原則に伴う措置」

「因果関係等が確定する前に、安全性に関わる可能性のある安全性情報を公表し、一層の情報収集を行う」とあります。情報公開という点では重要ですので、実施すべきでしょう。但し一方で当該薬剤を服用している患者にいたずらに不安感を与え、勝手な中止につながるによりかえってリスクが高まることについて注意しておかなければなりません。またこのような評価過程にある情報は絶えず最新情報を十分な分量で科学的な背景を説明しつつ分かりやすい形で更新し続けることが必須です。今回の新型インフルエンザ騒ぎでも明らかなようにわが国ではメディア、医療消費者ともとかく風評に影響されやすいため、導入するにあたっては全ての利害関係者を巻き込んだ慎重な議論が必要であると考えます。

今回の提言と同じ趣旨のものはFDAにおけるAlertがありますが、多くはFDA自らが分析した結果から導きだした結論からのもので、添付文書へは何らかの形で反映するというメッセージを伴っています。またFDAのAlertのなかにも、「各国の規制当局が米国



内でも販売されている医薬品について行った措置に対する見解や、ある市販後の安全性に関する新しい知見を報告した公表文献に関する見解が記載されることもある。」とあります。いずれにしても肝心なのはみずからの行政の力で分析・評価することですが、今回の第1次提言では上述したとおり、シグナルの検出、評価方法に関しての学問的アプローチについての提言が行われていません。このような「因果関係等が確定する前に、安全性に関わる可能性のある安全性情報を公表」する体制をとるのであれば、以下の点を原則としてください。

1. その目的は、自国で生じた安全性問題に対して、自国の行政の分析結果を速やかに公表することにより、明確に患者を含む医療関係者に考えを示すこと。
2. 自国以外からでも公衆衛生に大きな影響を及ぼすような文献が公表された際には、速やかに行政としての見解を公表することを検討する。
3. 時には行政自らが研究を実施（メタアナリシス等）、サポートする（タミフル）。
4. 海外からの Alert について国内で伝達する場合は、該当する企業からの情報収集を待ち、企業からの情報提供を行うことだけではなく、行政としてもどう評価するかの見解を述べることにより、国民に安心を届ける。

P32

「ウ 新たなリスク管理手法の導入」

「本制度におけるリスク管理手法には、市販後調査の実施、添付文書をはじ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、それぞれの医薬品の特性に応じて、適切な手法を組み合わせる必要がある。」とありますが、「医薬品の特性」という用語は、ICH E2E で述べられている通り、「医薬品、適応疾患、治療対象の集団及び取り組むべき課題」に置き換えるべきと考えます。

P33

「エ 電子レセプト等のデータベースの活用」

個人情報保護については大変重要なことですが、匿名化により他データベースとのリンクが出来なくなることは、データベースを用いることによる電子データ本来の有用性を活用できず、その価値が極めて限られたものとなります。諸外国の方策を含めて広い視野で活用を検討してください。

P33

「③ 情報の積極的かつ円滑な提供」

P32 イで言及したように慎重な取り組みが求められます。

また情報を数多く発信することも重要ですが、確実に伝わったことを確認するようなFDAのRiskMAPガイダンスでツールとして示されているReminder Systemなどもコミュニケーションツールとして導入すべきでしょう。

現在の情報提供は診療現場と直結しているわけではなく、何らかの媒体（MR、医療機関

安全管理責任者、インターネット、リーフレット等）を介して行われていますので、情報発信から医療従事者までの媒体数が増えるほど、情報の正確性、理解度及び浸透度は低下するリスクがあります。したがって医療行為に直結するような伝達（禁忌、慎重投与、相互作用、重大な副作用、臨床検査の実施）についてはこれまでの方法だけでは十分とは言えません。例えば、病院情報システムでオーダーリングする際に、啓発内容をポップアップ画面表示させることは有用でしょう。現在の情報提供手法は行政、製薬業界及び薬剤師会だけで検討されてきた経緯がありますが、今後は医師業界も含めた効率的な情報提供のあり方を議論することは有用と考えます。

以上