

## 第6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」 に参加しての意見

平成20年10月31日

薬害肝炎全国原告団 坂田和江

#### (1) 検証会議に対する意見の前に厚生労働省の職員の方々に対する意見

厚生労働省の皆様には、私の委員就任にあたり大変良くしていただきましたが、その中を含めて厚生労働省の職員の皆様に改めていただきたいことがあります。

- ① 事務方との文書のやり取りにあたって、返信するための切手を私が負担しなければならない点です。私を含めて多くの人は仕事で人に返信をお願いする場合、返信用封筒等を同封するのではないのでしょうか。
- ② 9月2日に厚生労働省で勉強会が開催されました。その中で職員の方々はお茶を飲みながら議論されていましたが、参加していた私を含めた原告たちにはお茶や水も用意されていませんでした。  
翌日のPMDAの視察では、机やお茶も用意されていました。
- ③ 旅費の支払いが大変遅いと聞いています。熊本から来る私にとってつらいところです。遅れることが「あたりまえ」と思ってもらおうと困ります。
- ④ 以前4回傍聴席にて傍聴していたので分かりますが、中にはインターフェロンで治療中の原告さんや肝臓の原告さんもみえています。隙間もないように椅子が並べられています、暑くて仕方ありません。たまには戸を開けていただく等の換気をしていただきたい。
- ⑤ マイク調整をちゃんとやっていただきたい。1～2回目の会議では、傍聴席の後ろではほとんど声が聞こえませんでした。今回の会議でも後ろでは聞こえなかったところがあったそうです。

以上、こまかなことですが人に対する心配りが足りないと思われれます。厚生労働省は他の省庁と比べて、一般の国民や弱者との接点が多いところであり、だからこそ、国民の目線での対応が必要ではないかと思えます。

## (2) 第7回検証会議に対する要望・質問

- ◎ (6回資料) フィブリノゲン製剤の製造量等が平成13年3月26日のウェルファイド社からの報告では、54年以前が不明(記録がない)となっているが記録の確認等を厚労省職員は行ったのか?行っていないとすれば、その理由等を明らかにしていただきたい。また、報告全体についても詳細な確認作業は行われたのかお尋ねしたい。
- ◎ 過去の原料血漿の輸入量の推移、輸入国名や採血場所を示すとともに、輸入と平行して国内売血も原料としていたと上記報告書等に記載されているが、その実態についても明らかにしてほしい。
- ◎ 血液製剤の製造工程について、一度現地視察をお願いしたい。
- ◎ 産科学会や外科学会等でのフィブリノゲン製剤等の使用に関する学説の基礎となった文献等を示してほしい。
- ◎ ミドリ十字のMR人員の推移と製造本数、回収本数の推移をグラフ化したものをしてほしい。
- ◎ フィブリノゲン糊研究会向け配布資料が第6回検討会資料に添付されていない。(添付する必要があると思います) またその印刷部数も明確にしていない。さらに、当該研究会そのものの発足の経緯を示してほしい。
- ◎ 今度提示していただく資料の中に、ぜひ諸外国との比較を入れてほしい。
  - ① 使用実態
  - ② 患者数
  - ③ 裁判とかあったのか?なかったのか?
  - ④ 被害者に対してどのような救済がなされたのか?
- ◎ 今までの会議の中で、PMDAの職員や、厚労省の当時の担当者、製薬企業の関係する方々をこの検討会に出席して欲しいと要望が以前からありますが、いつから出てきていただけるのかはっきりさせていただきたい。

この検討会の目的は、過去の薬害事件では行われなかった徹底的な検証と、そこから導き出される全ての薬害を防止する方法を策定することだと理解しております。だからこそ、当時の担当者等に出席していただき、当時の実情を聞くことがとても重要なことだと考えます。

2008/11/09

第6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にて議論に  
挙げられた、レセプトデータベースを医薬品等の安全性確保に活用する点について

前略、

寺野委員長、委員の先生方、事務局の方々には平素より大変お世話になっております。

小生、第7回の委員会は、米国にて学会発表が半年以上前から決まっていたため、大変に残念でありますが、欠席させていただきます。つきましては、前回の委員会で議論に挙がり、かつ、11月7日に事務局からメールにて送付されました第7回の議論のポイントとなる「資料4」の対策案にも挙げられている、医薬品等の安全性確保のためにレセプトデータベースを活用する内容につき、委員会に要請文を提出させていただきたく、よろしく願い申し上げます。

草々

山口拓洋

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

## 医薬品等の安全性確保のためのレセプトデータベースの有効活用について

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

既に欧米には、保険請求などの大規模なデータベースが何十も存在し、医薬品の使用状況、副作用なども含めた患者の健康状態などがデータ化されていますので、市販後の医薬品に安全性対策、例えば、医薬品等の適正な使用、未知・重篤な副作用の早期発見とタイムリーな対応、などに重要な役割を果たしています。一方、日本にはこれまで医薬品等の安全性確保のための大規模データベースは存在しませんでした。医薬品等の安全性に関する懸念を迅速に、科学的かつ効率的に確かめる情報基盤(インフラストラクチャ)の整備が進んでいないのです。実際には、医薬品医療機器総合機構には自発報告に関するデータベースが存在しますが、自発報告制度のみでは医薬品の安全性確保、特に、未知・重篤な副作用の検証には限界があります。自発報告される副作用は、実際に発生した副作用のごく一部にすぎないことが知られていますし、マスコミなどで報道されると、報道された副作用の報告率が大きく跳ね上がることもよく知られています。したがって、自発報告から発生割合を推定することはできません。また、類似の薬と比較して多いのか少ないかの比較もできません。どのような患者さんが何人その薬を使用して、副作用と思われる症状が使用者の何%に発生したのかを調べるには、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。つまり質の高い大規模データベースが存在してこそ、副作用発現に関する定量的な評価や様々な仮説の検証が可能となるのです。

2006年1月に総務省IT戦略本部より「IT改革戦略」が発表され、医療分野においては、診療報酬請求(レセプト)の完全オンライン化の実現、さらに、厚生労働省によるレセプトデータの学術的・疫学的利用の推進が謳われています。2007年7月から翌年1月に厚生労働省保険局に設置された「医療サービスの質の向上等のためのレセプト情報等の活用に関する検討会」において、レセプト情報等を医療サービスの質向上等のためにどう活用すべきか検討されてきました。電子化されるレセプトには、患者の性、年齢、医療機関(薬局)コード、レセプト原本に記載された全傷病コード、全診療行為コード、調剤日及び全ての薬剤コード(調剤レセプト)が含まれています。これらの情報をもとに、2011年度までに大規模なデータベースの構築が進められており(ナショナルデータベース構想)、世界で最大の薬剤使用に関するデータベースが構築されることとなります。このデータベースを医薬品等の安全性確保のために有効活用することは、国民が安全にかつ安心して医薬品等を使用するために必須と考えます。しかしながら、その「医療サービスの質の向上等のためのレセプト情報等の活用に関する検討会」の報告書では、厚生労働省が今後実施する施策には、医薬品等の安全性確保という観点からはいくつか課題があると言わざるを得ません。

課題1: 重篤な副作用を発生する医薬品を誰が使っているか(使ったか)がわかりません。

電子化されたレセプト情報は限りなく連結不可能の匿名化されたデータです。レセプトデータから個人を特定する道があれば、例えば、特定の薬剤の使用により重篤な副作用が発生した場合に、レセプトデータベースを用いて当該の薬剤を使用している患者さんが特定可能ですし、新たな副作用の発生を未然に防げる可能性があります。また、何らかの理由により使用禁止措置がとられた医薬品がその後も不正に処方されている場合に、不適正使用を発見することも可能です。このようなタイムリーな安全性対策(緊急時の対応)は、匿名化されたデータのもとでは実行不可能です。仮に、連結可能なデータベースが過去に存在したならば、薬害肝炎事件の場合も、病院内に記録が残っていても、肝炎の可能性のある人に対して通知し、精査してください、と案内できたのです。既にレセプト情報がデータベース化されている韓国では、不正な血液製剤が投与された患者の特定にレセプトデータベースが活用されたそうです。

もちろん、個人情報保護の観点から匿名化は当然必要ですが、しかし十分に注意した上で連結可能性を残しておくことは可能であり、それが重要なのです。

それから、もう一つの問題点は、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ある点です。レセプトには死亡に関する記載欄がありますが、その記載がレセプト査定でどのような役割をはたしているかは不明であるなどの理由から、死亡例についてもその記載欄が正確に記載されていない可能性があり、また、死亡直前にレセプトを発行することが必要な医療行為が行われていない可能性があります。昨年(2007年)に、ロシグリタゾンという糖尿病治療薬が心筋梗塞を増やす可能性が報じられ大きな問題になりました。この報道のあとすぐにアメリカなどの大規模データベースを用いて、ロシグリタゾンを使用後に心筋梗塞を発生・死亡した患者さんが、他の糖尿病治療薬使用後に心筋梗塞を発生・死亡した患者さんより多いかの検討結果がいくつか報告されました。このような調査をする時に、生死が不明であることは致命的です。一番重要なアウトカムである死亡が不明であるのは利用価値が大きく減ずると思われれます。また、同様に、保険でカバーされない正常妊娠・正常分娩についても不明です。サリドマイドによる奇形は薬の被害の歴史の中で忘れられない事件ですが、今後、他の薬で奇形発生が問題になったときに、特定の薬を使用したお母さんから生まれた赤ちゃんの何%で問題がおこったかを調べる上で、正常妊娠・分娩がわからないのは大きな問題です。レセプトデータベースから直接これらの情報が得られなくとも、レセプトデータを連結可能にする道を残しておけば、たとえば、十分な倫理審査を受けた上で、死亡統計のデータと連結するとか、出生のデータと連結することなどにより質の高い調査に結びつけることができます。

そのほか、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十分な審査などを経て、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、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。欧米(おもにアメリカ)の Claims Database (保険請求のデータベース)に関する研究では、病名自体の信頼性だけではなく、病名と医薬品や検査などをどのように組み合わせると、より

信頼できるアウトカム情報を得ることができるかの研究が進んでいますが、このような研究も、必要に応じて通常は匿名化されているデータの連結を許すようにすることができるからにほかなりません。さらに、必要に応じて通常は匿名化されているデータの連結を許すことにより、レセプト情報からえられる数年から十数年前の特定の医薬品の使用者のデータと最近のがん登録データや心血管疾患・その他の疾患の登録データを組み合わせることで、通常は長期間のフォローアップが必要なコホート研究を実施するのに必要な経費の1%以下で、特定の医薬品の使用とアウトカムに関するタイムリーな調査を実施することも可能です。ただし、これらの実現のためには日本では十分確立していない、全国規模のがん登録や疾患登録を進めていくことも重要です。

課題2： 国以外の主体によるレセプトデータの活用には制限があります。

前述の検討会報告書には、データの利用目的として公益性の確保が必要であることのほか、データの利用にあたっては目的や計画、データの管理方法などを示し個別に審査を受ける必要があると書かれています。もちろん、個人情報保護の問題など、データの利用にあたっては一定のルールは必要だとは思いますが、国民の安全性確保という観点からは利用主体などが著しく制限されることは望ましくなく(この点は本委員会でも意見が出されました)、医薬品機構はもとより、アカデミアなどにおいても積極的に利用できるような仕組みができることが望まれます。

以上の課題をどう克服していくかがレセプトデータを医薬品等の安全性対策に有効使用するための大きな鍵を握っています。従って、レセプトデータベースを医薬品等の安全性確保により有効に活用できるように以下を要望いたします。

(同様の要望は、日本薬剤疫学会からも「医薬品等の安全確保のためのレセプト情報活用に関する要望書」として、平成19年12月17日に厚生労働大臣宛に提出されています。)

1. 未知・重篤な副作用が発生した場合に、レセプトデータベースから当該患者を特定できるようにすること。
2. 必要に応じてレセプト情報が他のデータソースと連結可能となるようにし、より質の高い薬剤疫学研究が実施できるようにすること。
3. レセプトデータの利用にあたっては、利用者が著しく制限されることがないようにすること。
4. レセプトデータのみならず、他の様々なデータ(病院情報のデータ、保健統計のデータ、疾患登録データ、大規模コホート研究データなど)が必要に応じて互いに連結可能となり、臨床・疫学研究が盛んに実施され国民の生活向上に寄与できるような体制づくりを進めること。

以上

## 第7回委員会の検討課題についての意見

2008年11月11日

水口真寿美

第7回の討議課題は行政と企業の対応の検証と提言という本委員会の中心的な検討課題で範囲も広範です。にもかかわらず、資料送付から委員会まであまりに時間がなく、十分な検討は到底できませんでしたが、委員会における討議時間の不足に鑑み、口頭発言を補充する趣旨で、出さないよりはよいと考え、意見書を提出いたします。なお、検討は主に事前送付資料4を対象に行っております。

### 1 承認審査

#### (1) 事前送付資料4の記載中、修正を検討すべき点

##### 1) 承認申請時の臨床研究資料が「当時の承認条件は満たしていた」という分析

この記載については、資料2の9頁と10頁をみる限り疑問です。

「ずさん」「当時の臨床試験についての添付文書としての基準を満たしているのか、疑問を生じかねない」との大阪判決の指摘もあり、検証は慎重に行うべきです。

申請資料の写しを配布してください（第5回及び第6回に配布された平成19年度以降の厚労省の対策を列記した資料よりはよほど検証にとって意味があります）。

##### 2) 加熱製剤承認と青森集団感染事件の関係に関する分析

「青森の集団感染事件後の緊急時であったとはいえ」（B欄）と記載したうえで、「現在は、調査等の条件の履行を前提として承認が与えられることがある。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考えられる」（C欄）と記載されていますが、これは、青森の集団感染事件後の緊急対策として加熱製剤の承認をありうる選択肢として位置づけたうえでの分析であり、適切ではないと考えます。

危険性が明かになった製剤についての警告・販売中止・回収等を、新製剤の承認と連動させ、そこまで引き延ばすという対応は、薬害エイズ事件においてもみられたことです（薬害エイズ事件当時の厚生労働省の担当者は、インタビューに対し「軟着陸」という言葉を使っていた）。こうした行政のあり方は批判の対象とすべきです。

一般論として、緊急対策としての承認というものが本当にありうるのかといったことは論点にはなりません。青森の集団感染事件は、加熱製剤の承認との関係でいえば、青森の集団感染があったからこそ、安全性を厳重に吟味しなければならないのに、それがなされなかったという視点で位置づけて検討するべきです。

#### (2) 付け加えるべき点

## 1) 有効性と安全性の評価

「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いる」と記載されています。審査基準自体は確かに1964年に比べると格段の進歩がありますが、以下のような課題が指摘できます。

- ① 非臨床試験、臨床試験に現れた危険性情報の評価が十分に行われていないと指摘できる例があります。  
問題の多くは、個別症例についての不当な因果関係の否定として現れています。貴重なシグナルを積極的にくみ取っていく姿勢がない限り、審査基準がいくら厳格になっても薬害は防止できません。  
1996年(GCP)以降に、企業の自主的対応にせよ、販売中止・回収・添付文書改定による警告欄新設が行われた薬剤について、それが本当に市販後でなければ明らかにならなかった危険性情報に基づくのか、この際、遡って検証し、審査のあり方を見直し、改善の資料とすることも検討すべきです。
- ② 審査段階の危険性に関する問題意識を市販後に適切に引き継いでいくための工夫が必要です。  
承認条件を積極的に活用することもひとつの方法ですが、抽象的かつあいまいな文言の条件を課すのみで、承認段階で実質的な内容が詰められていない場合には、承認条件がむしろ審査段階でやり残したことを形だけ繕う役割を果たすことにも注意しなければなりません。
- ③ 承認審査における危険性の判断資料は、有効性の場合と異なり、治験に現れたものに限らず、広く求めるべきです。  
海外で承認が先行し実使用経験がある場合はもとより、日本で最初の承認の場合であっても、海外での承認前の人道的使用制度により薬剤が提供され、ここで副作用症例が出ている場合において、情報が十分に生かされているのか疑問です。扱いについてのルールを改めて確認する必要があります。
- ④ 前記③の情報について、どういうルートで、総数としてどれだけの情報を入手し、審査においてどう検討したのか、公表される審査報告書に具体的に明記するという扱いにはなっていません。検討すべき課題です。
- ⑤ 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おいて、その実施時期と報告期限があいまいで、承認時まで臨床試験計画書を提出することがガイドラインで定められていても、それが守られていない場合があります。  
また、承認条件が満たされたことを、いつの時点で、どのような基準で判断するのか、さらにその手続きを経た結果承認条件が満たされなかったと判断された場合にはどのような措置を講ずるのかについてもあいまいです。  
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ますが、それだけに「承認条件」のあり方を全体に検討することが必要です。
- ⑥ 再生医療においてわずか2症例で承認されたケースがあります。
- ⑦ 生物由来製剤の規制が強化された旨が記載されていますが、治験以外の臨床研究であれば、細胞移植などであっても、厚生労働省が管理しないというのは、国際的にみても特異なのではないでしょうか。

遺伝子治療の場合のように、臨床研究として行われた研究成果が治験データに応用されるケースも増えていく可能性があり、治験以外の臨床研究、特に、新規の製剤や、生物製剤を使う場合の臨床研究の法整備について検討する必要があります。

## 2) 適応

① 医療現場での「適応外」処方を議論する前提として、そもそも「低フィブリノーゲン血漿」という適応症の設定が適切であったのか、適応外処方を誘発する適応症としての不明確さなどがあったのではないかとという視点で検討することが必要です。

② 現在においても、承認申請資料との関係で、適応の設定に科学的な根拠を欠く例があります。

また、規定の仕方においても、たとえば、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、添付文書において、「使用上の注意」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されています。そして、この場合、厚生労働省は、ファーストラインによる使用も承認時から当然に予定するものだという立場をとっています。

エビデンスにもとづく適応と、明確な適応の設定のあり方も課題です。

## 3) 審査手続、過程の透明性

① 審査過程は、承認後に審査報告書と審議会議事録でしか知ることはできません。サリドマイドの再承認に際し、審査報告書の提出から審議会開催までの間に、パブリックコメントを求め、公開で検討会を実施し安全管理に関する承認条件が議論されました。

審査過程の透明性を高めるために、特に慎重な対応が求められる薬剤については、積極的に公開での検討手続を組み入れていくべきです。

② 審議会は公開の契機を担保し、また広い視野から検討を加える機会として重要であると考えます。

しかしながら、公開される議事録を見る限り、1回の審議会で多くの医薬品の審議が行われています。委員に事前送付される資料の量なども考慮すると、委員が資料を十分吟味して出席することを担保する手続的配慮がなされているのか、疑問を感じます。(本委員会での資料送付のあり方ほどではないとしてもです)。実態を把握して改善をすべき課題です。

③ 専門委員の利益相反関係の管理実態が不明です。

④ 審査報告書に、審査の時的、経過記録を残すべきです。

本当はどこで時間がかかっているのかという点も含め、手続の見直しに対して客観的な情報を提供し、システムを検証していくうえで、意味をもちます。

## 2 再評価

現状と対策が記載されていますが、その前提となる、運用実態を示す具体的な資料の提供を御願います。

### 3 添付文書

① A欄に、添付文書の問題を、「製薬企業の対応」とだけ位置づけていますが、行政の指導のあり方としても位置づけ検討すべきです。

② 薬害肝炎事件の東京判決では、以下の指摘があります。

「さらに、昭和58年には、非A非B型肝炎の重篤性について専門家の間では前記のとおりの知見が得られていたところ、産科の臨床医の間ではこのことについての十分な認識が得られていなかったのであるから、製薬会社としては、医薬品の適正な使用をはかるために、肝炎感染のリスクの持つ意味内容についても指示・警告すべき義務があったというべきであり、この点においても指示・警告義務違反がある。最後に、上記のとおりHBIG製剤が有する副作用リスクが看過し得ない程度のものであるのに対して、本件製剤が安易に適応外使用されていたことをうかがわせる状況にあったのであるから、製薬会社としては副作用リスクの指示・警告と併せて、適応症について改めて注意喚起する義務があったというべきであり、この点においても指示・警告義務違反があるといわざるを得ない。」

これは、現場の認識、適応外処方の使用実態を考慮した注意喚起の必要性の指摘であり、重要な視点です。

実態に即した注意喚起を実現するための工夫を検討すべきです。

③ プレスリリースや医師の対談記事などによって、薬事法上の禁止されているはずの承認前からの宣伝に等しいことが行われ、また、医薬品の危険性を見失わせるような宣伝広告が行われ、報道機関もこれを鵜呑みにして報道し、薬害が拡大するケースが見られます。

宣伝に対する規制のあり方を見直すべきです。

医師は添付文書を読まないという指摘があります。それだけに、宣伝は実質上大きな意味をもちます。

添付文書と同様、承認時に、市販後の宣伝広告の内容についても指導することが検討されてしかるべきです。

④ ソリブジン事件を契機に添付文書の記載要領が全面的に改定され、簡潔に、しかし、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りましたが、具体的とはいえない記載例、海外では警告されているのに、日本では行われておらず、そ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ありません。

検討課題です。

### 4 情報収集体制

#### 1) 危険性情報の評価と意思決定

薬害肝炎事件における問題点を、国内での副作用情報の収集体制の不備だけに起因するかのようにとめるのは適当ではありません。

情報が全くなかったのではなく、入手していた情報の評価を誤り、規制するという意思決定を行われなかった点にこそ本質的な問題があります。

過去の薬害事件においても同様で、実は情報を入手していなかったのではなく、いずれも、情報を入手していたのに、それを生かさず、規制をしなかった（あるいは遅らせた）ことによって起きています。

現在も残る問題点です。

判断の遅延・誤りを招く原因を探り、対応策について検討しなければ、いくら情報収集システムを整備しても薬害防止はできません。このことは、本意見書の中で、最も強調したい点です。この観点から監視のための第三者機関の設置も検討されてよいと思います。

## 2) 情報収集体制

① 分母が分かる情報収集体制の必要性については、繰り返し意見を述べてきたところでは。

資料4には、「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」とありますが、この具体的な内容に関する資料を委員会の資料として提供してください。

⑤ WHOを初めとする海外関係機関との情報流通の現状について、建前ではなく、運用の実態がわかるより具体的な情報の提供を御願ひ致します。

以上