

## 委員会の提言とりまとめに向けた 議論のための資料

本資料は、第6回委員会（10月27日）の資料1の3頁（今年度末にとりまとめていただく提言の現時点でのイメージ（たたき台））を念頭に、提言とりまとめに向けた議論のために、これまでの委員会での議論を中心に、事務局で整理したものである。

本資料は、主に中間とりまとめ以降の議論を中心に整理している。

平成21年1月15日

## 目次（構成）

### 1 薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

#### （1）フィブリノゲン製剤に関する主なエピソードに対応した整理

- ①1964年の承認申請、②1976年の名称変更に伴う承認申請
- ③1977年のFDAによる承認取消、④1985年の不活化処理方法の変更、
- ⑤1987年の加熱製剤の承認、⑥1998年の評価決定公示まで、
- ⑦2002年に製薬企業から提出された資料の取扱い

#### （2）フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子製剤を通じた事実関係に基づく整理

- ①添付文書による情報提供、②情報収集と分析・評価、
- ③医療現場の問題、④知見の収集と伝達

### 2 これまでの主な制度改正等の経過

- （1）製造販売
- （2）市販後安全対策
- （3）情報収集等

### 3 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しの論点

#### （1）基本精神

#### （2）承認審査

- ①安全性、有効性の評価
- ②添付文書
  - ア 添付文書のあり方
  - イ 効能効果（適応症）の設定
- ③審査手続、審議の中立性・透明性等

#### （3）再評価

- (4) 市販後安全対策
  - ①情報収集体制の強化
  - 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
    - イ 電子レセプト等のデータベースの活用
  - ③情報の円滑な提供
  - ④副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方
  
- (5) その他の規制のあり方等
  - ①適正広告
  - ②GMP調査等
  - ③個人輸入
  - ④薬害教育・医薬品評価教育
  
- (6) 医療機関における安全対策
  - ①医療機関の取組の強化
  - ②医療機関での措置のチェック体制の構築
  
- (7) 専門的な知見を有効に活用するための方策
  - ①学会に期待される取組
  - ②知見の適切な集積
  
- (8) 医薬品行政を担う組織のあり方

## 1 薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

### (1) フィブリノゲン製剤に関する主なエピソードに対応した整理

#### ① 1964（昭和39）年の承認申請

- 1964（昭和39）年の承認申請の際の臨床試験の資料は、現在の水準で見ると不十分なものだった。審査に用いられた資料は、試験計画、症例の経過観察などが十分記載されていなかった。
- 承認の際に用いられた安全性に関する情報の記載は、現在の水準から見ると不十分。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だった。

【→3（2）承認審査】

#### ② 1976（昭和51）年の名称変更に伴う承認申請

- 1976（昭和51）年に名称変更に伴う承認申請を行った際には、承認時（1964（昭和39）年）に比べ承認申請に必要な資料に関する規制が強化されていたが、特段の書類無しに承認された。
- 名称変更に伴う承認申請があったことで、再評価を受けないという事態が生じた。

【→3（2）承認審査、（3）再評価】

#### ③ 1977（昭和52）年のFDAによる承認取消

- 1977（昭和52）年にFDAによる承認取消がなされた当時、厚生省における副作用情報の収集体制は十分でなく、特に、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。

【→3（4）①情報収集体制の強化】

#### ④ 1985（昭和60）年の不活性化処理方法の変更

- 1985（昭和60）年の不活性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、厚生省は処理方法変更の事実を認識していなかった。

【→3（2）承認審査、（5）②GMP調査等】

⑤ 1987（昭和62）年の加熱製剤の承認

- 1987（昭和62）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。不十分なデータを補うために必要な追加調査が承認条件に加えられていなかった。

【→3（2）承認審査】

⑥ 1998（平成10）年の評価決定公示まで

- 1985（昭和60）年の再評価実施の決定から、1998（平成10）年の評価決定公示までに多くの時間がかかった。

【→3（3）再評価】

⑦ 2002（平成14）年に製薬企業から提出された資料の取扱い

- 2002（平成14）年に、フィブリノゲン製剤の投与によるC型肝炎ウイルス感染に関して実施した調査の過程で製薬企業から提出された418名の資料をもとに、患者の特定・告知に向けた配慮が可能であった。法制度上や行政の遂行上の責任の所在という問題以前に、患者の視点に立ち、肝炎で苦しんでいる人々に対し行うべきことは何かについて思いが致せていなかった。

- 上記の調査の過程で製薬企業から提出されたフィブリノゲン製剤の納入先医療機関名等が記載された文書等に関して、2002（平成14）年12月に行政機関の保有する情報の公開に関する法律に基づく開示請求があり、利害関係者の意見や情報公開審査会での答申を踏まえ、その時点で保有していた一部の医療機関名だけでなく全ての納入先医療機関名を公表することが適当であると判断したが、情報公開の手続や再度製薬企業に全納入先医療機関名の提出を求めたこと等で時間を要し、公表は2年後の2004（平成16）年12月になった。

【→3（4）④副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方】

## (2) フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子製剤を通じた事実関係に基づく整理

### ① 添付文書による情報提供

- 肝炎感染リスク情報の表示内容から、医療現場で感染リスクを十分に認識できなかった。
- 原材料に関し「健康人由来の血漿」とのみ表現され、売血由来との表示が無かった。
- 製造工程に関する記載が不十分だった。(処理方法、プールサイズ等)
- 添付文書等の安全性情報が医療現場で浸透しなかった。
- 企業内での情報収集と検討体制の確立が不十分だった。

【→ 3 (2) ②添付文書、(4) ①情報収集体制の強化、  
(6) 医療機関における安全対策】

### ② 情報収集と分析・評価

- 特にモニター報告制度しかなかった頃、国(規制当局)に報告される副作用情報が少数に留まっていた。
- 感染後、時間を経て発症、進行するウイルス性肝炎のような遅発性の有害事象に対する系統的な因果関係の究明、評価手法が構築されていなかった。

【→ 3 (4) ①情報収集体制の強化、②得られた情報の評価】

### ③ 医療現場の問題

- 日本肝臓学会などでは肝炎に対する認識と血液製剤に対する危険性の認識は次第に高まったが、産婦人科などフィブリノゲン製剤を実際に使用する外科系医師に対する新しい知見の伝達は十分ではなく、ウイルス感染と肝炎の推移に対する認識にズレがあった。(肝炎感染のリスクや感染後の予後に関する最新の知見を、医療現場に伝える仕組みが不十分であった)
- 産科のDICにはフィブリノゲン製剤を使用する場合のように、一度標準的な治療法になった基準・治療法について、医療現場の認識を

変えることが困難であった。(標準的治療法として教科書に記載されていた治療が広く行われていた。さらに、不必要と思われる投与もなされていた可能性があった。)

- 学会間、専門領域間で情報が共有されていなかった。

【→3 (5) ①適正広告、(6) 医療機関における安全対策、  
(7) 専門的な知見を有効に活用するための方策】

#### ④ 知見の収集と伝達

- 副作用等に関する情報は学会報告、論文としてまとめられることはあるが、必ずしも専門外の医師には情報は伝っていない。また、同時並行で行われているはずの企業への報告の際には新たに報告書を作成する必要があり、手間がかかるため、取りまとめた資料の全てが企業に伝わっていたとはいえない。
- 製薬企業には、当時、最新の知見まで情報収集を定期的・体系的に行う体制は十分ではなく、製薬企業が最新の知見を収集し、活用することが徹底していたとはいえない。(プール血漿や売血の利用が危険であることは、一流雑誌の論文にも掲載されていたにも関わらず、プール血漿や売血が利用され続けた。FDA承認取消し時や、青森集団肝炎発生事件当時に、企業には関連情報の報告義務がなく、最新知見の収集・活用の仕組みが脆弱であった。)
- 行政において、最新の知見を承認審査や市販後対策に活用するための仕組みが構築できておらず、新たな知見(リスク)が明らかになった時点で過去の判断を適切に見直すことができていたとはいえない。
- 1988(昭和63)年に緊急安全性情報が出されるまでの間は、多くの医療現場では、添付文書と製薬会社の営業担当者であるプロパー(現在のMR)からの情報以外、フィブリノゲン製剤等のウイルス感染に関する情報は殆ど存在せず、新たな知見を医療現場に周知徹底する仕組みが存在しなかった。

【→3 (4) ①情報収集体制の強化、②得られた情報の評価、  
(6) 医療機関における安全対策、(7) ①学会に期待される取組】

## 2 これまでの主な制度改正等の経過

### (1) 製造・販売

- ・ 1971（昭和46）年から行政指導で行っていた再評価を法制化、及び再審査制度の創設（1979（昭和54）年法改正）
- ・ GMP基準への適合の遵守義務を1979（昭和54年）法改正で課し、さらに、1993（平成5）年法改正で製造業の許可要件化
- ・ 治験等に係るGCP基準その他の信頼性基準の遵守を義務化（1996（平成8）年法改正）
- ・ 「使用上の注意」の記載要領の改訂（1997（平成9）年改訂）
- ・ 製造販売承認書に製造方法を記載させるとともに、一部変更承認の範囲を明確化（2002（平成14）年法改正）
- ・ 血液製剤の場合は、製造販売承認書に採血施設を明記（2002（平成14）年法改正）
- ・ GMP基準への適合を製造業の許可要件から医薬品の製造販売の承認要件化（2002（平成14）年法改正）
- ・ 外国の製造施設に対するGMP調査の実施を規定（2002（平成14）年法改正）
- ・ 特定生物由来製品について、製薬企業は、製造記録、ロットと販売先記録を30年間保管すること。医療機関においては使用記録を20年間保管すること（2002（平成14）年法改正）
- ・ 製造工程の混入防止措置（2001（平成13）年省令改正）、ウイルスバリデーション基準の設定（2003（平成15）年通知）
- ・ 血液製剤について、献血・非献血の別や採血国の表示を義務付け（2002（平成14）年法改正）

### (2) 市販後安全対策

- ・ 市販直後調査制度（2000（平成12）年省令改正）
- ・ 企業による感染症報告、及び外国措置報告の義務化（1996（平成8）年法改正）
- ・ 企業による感染症定期報告の義務化（2002（平成14）年法改正）

### (3) 情報収集等

- ・ 厚生労働省医薬品等危機管理実施要領（1997（平成9）年）に基づく情報の収集
- ・ 日米間、日EU間での情報交換体制の構築
- ・ 患者代表を加えた血液事業部会運営委員会によるヘモビジランス機能の創設（2002（平成14年）法改正の附帯決議）
- ・ 重大な薬事法違反行為について、いわゆる法人重罰規定等を整備（2002（平成14）年法改正）



### 3 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しの論点

#### (1) 基本精神

- ・ まず、強調されるべきことは、医薬品行政に携わる者は、命の尊さを心に刻み、高い倫理観を持って、医薬品の安全性・有効性の確保に全力を尽くすことが必要であるということである。
- ・ 現在の医薬品行政は、ともすれば、薬という製品を通じた規制に偏りがちであるが、医薬品は医療の場で適切に使用されてこそ、その役割を果たすものである。したがって、医薬品行政に携わる者は、医師、薬剤師等の医療関係者が果たすべき役割や患者の現在置かれている状況等を十分に理解し、医療関係者や研究者等と密接に連携して、職務を遂行することが必要である。
- ・ 副作用等の分析・評価の際には、先入観を持たず、命の尊さと最新の科学的知見に立脚して評価にあたることが重要である。さらに、医学・薬学の進歩が知見の不確実性を伴うことから、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。

(以上、中間とりまとめの記述より)

#### (2) 承認審査

##### ① 安全性、有効性の評価

- ・ 承認申請に当たり、安全性と有効性に関する質の高いエビデンスを要求するようになってきている。審査の質を確保するため、審査員の増員と研修等による資質の向上に一層努めるべき。
- ・ 承認条件に対して、可及的速やかに承認条件による調査・試験を実施し、その結果を速やかに提出することを厳格化することが必要ではないか。
- ・ 承認後、承認に必要な要件に変更があり、承認内容を見直す必要がある場合には、医薬品の名称変更の機会を待つまでもなく、再評価等の措置を講ずるべきではないか。

## ② 添付文書

### ア 添付文書のあり方

- ・ 添付文書については、企業が最新の知見を医療現場に情報伝達する重要なものであることから、承認審査時点以降も最新の知見を反映するよう企業に義務づけ、その内容を変更する場合には、公的な確認手続を明確にすることを検討すべきではないか。

### イ 効能効果（適応症）の設定

- ・ 効能効果（適応症）の記載の不明確さが、科学的な根拠のない適応外処方を誘発しているのではないか、という観点からの検討が必要ではないか。小児や患者数が限られる疾患等への使用を考慮し、使用上の注意に「〇〇に対する有効性及び安全性は確立していない」等と記載して、一定の注意を促しつつ使用を可能とする現行の方式をどう考えるか。

## ③ 審査手続、審議の中立性・透明性等

- ・ 承認後の審査報告書や審議会議事録等にとどまらず、特に慎重な対応が求められる医薬品については、積極的に、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。
- ・ 審議会における委員（臨時委員等を含む。）、医薬品医療機器総合機構の専門協議における専門委員については、審議の中立性、公平性及び透明性を図る観点から寄附金・契約金等の受領と審議参加に関するルールが定められている。さらに、ガイドラインの作成等を学会に依頼する際においても、学会において同様の対応が十分に行われているのかという観点からの検討が必要ではないか。

### (3) 再評価

- ・ 1979（昭和54）年の薬事法改正において再評価制度が法制化されて以降の状況を踏まえて、さらなる改善を図るため、再評価制度自体のあり方の見直しが必要ではないか。

- ・ 例えば、①指示した試験が終了しなければ結果を出さない現行の運用を改め、調査・試験結果の提出期限や内示後の企業の反証期間に期限を設定すること、②必要な試験結果が提出されずに再評価開始から一定期間経過した場合には、自動的に効能効果等を削除すること、③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や必要な試験の実施を企業に指示する手続等を明確化すること、も考えられるのではないか。

#### (4) 市販後安全対策

##### ① 情報収集体制の強化

- ・ 行政は、国内外の副作用・感染症を把握する仕組みの構築が進んでいるが、さらに国際連携の強化を図るため、外国規制当局やWHOにおける国際的な副作用情報の有効活用（報告システムの互換化の促進が前提）について検討すべきではないか。
- ・ 副作用や感染症について、使用記録等の保管を医療機関に徹底すべきではないか。
- ・ 行政が副作用等の発生に関して、使用母数等の実態が把握できるようレセプト等のデータベースを活用することについて検討すべきではないか。
- ・ 行政の外国規制当局との連携について、米国FDAや欧州医薬品庁（EMA）に駐在職員を派遣等するなど、リアルタイムでより詳細な情報収集や意見交換が可能な体制を整えるべきではないか。
- ・ 医療機関からの副作用等報告について、報告方法のIT化の推進、報告者の負担軽減、報告者へのインセンティブの付与等により、その活性化を図るべきではないか。
- ・ 患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組みを検討する必要があるのではないかと（分析・評価に必要な診療情報が得られていない場合も想定されることから、くすり相談を拡充するなど考慮）。その際は併せて、当該情報の分析評価に必要なより詳細な診療情報の入手方法についても検討すべきではないか。
- ・ 各企業において、安全性に関する情報をグローバルに収集し、入手した情報を速やかに報告する体制は、ほぼ構築されつつあるが、さらに自発的に適切な評価を行い、迅速な安全対策を講ずる体制を確保すべきではないか。

##### 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

- ・ 医薬品の分野ごとの特性に合わせ、審査時と市販後の安全性情報を一貫して評価できる体制を構築すべきではないか。

- ・ 副作用等のシグナルの検出の迅速性、網羅性を向上するため、諸外国の例を参考に、データマイニングの実装化を推進し、随時改善を図るべきではないか。
- ・ ファーマコゲノミクスの市販後安全対策への利用について、実用化をめざし、調査研究を促進するべきではないか。
- ・ 情報の評価と対策の実施に当たっては、①薬害は、最新知見が不足して起きたというより、既に企業や行政が把握していたリスク情報の伝達が十分に行われてこなかった、あるいはリスク情報の不当な軽視により、適切な対応・対策がとられなかったことによって発生しているのではないか、②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なかった点に本質的な問題があるのではないか、といった指摘があることに留意が必要ではないか。
- ・ 上記の点も踏まえ、これらに対応できる質の高い人員の確保と教育が必要ではないか。

#### イ 電子レセプト等のデータベースの活用

- ・ 電子レセプト等のデータベースを活用した、医薬品使用者数の把握、投薬情報と疾病（副作用等）発生情報の双方を含む頻度情報や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を進めるべきではないか。
- ・ 電子レセプト等のデータベースから得られた情報を活用し、薬剤疫学的な評価基盤を整備することが必要ではないか。
- ・ 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、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。

#### ③ 情報の円滑な提供

- ・ 現在情報提供している「緊急安全性情報」、「医薬品・医療機器等安全性情報」等を全面的に見直し、医療機関において、提供される情報の緊急性・重大性を判別しやすくする方策を検討すべきではないか。

- ・ 最新の情報（副作用等に関する最新知見）や採るべき安全対策措置について、企業から、医療機関における安全情報管理責任者等に対する情報提供の強化を図る等により、医療機関の臨床現場までの伝達が徹底されるシステムを構築すべきではないか。
- ・ 行政に報告された副作用情報や使用成績調査等のデータのデータベースについて、匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、利用者がアクセスし、分析が可能となるよう整備すべきではないか。
- ・ 患者の安全に資するため、一定の医薬品については、専門性を持った医師や薬剤師が適切に関与し、患者への説明と同意等が徹底されるような方策を講じるべきではないか。

#### ④ 副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方

- ・ 早期に患者に告知することにより治療が望み得るような一定の副作用等については、因果関係が不確かな段階において、医薬品の安全性情報を広く収集し、迅速な安全対策につなげるという副作用等報告制度の機能を損なうことなく、また、個人情報の保護や医師と患者との関係にも十分配慮しつつ、個々の患者（国民個人）がその副作用等の発現について知り得るような方途のあり方を検討すべきではないか。
- ・ 上記の検討に当たっては、当該医薬品を製造販売等した企業の積極的な取組がなされるような方途も必要ではないか（医療機関への協力依頼や情報提供窓口の設置等）。
- ・ 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。
- ・ 納入先等の医療機関名の開示請求の時に、情報公開への国の消極姿勢がみられたが、被害発生が確認された後の国民への情報伝達のあり方について検討が必要ではないか。

（注）④の論点の最初の3つについては、これまでの委員会での指摘はなかったが、薬害肝炎事件の経過として1（1）⑦を明記したこととの関係で、事務局で論点として挙げたものである。

## (5) その他規制のあり方等

### ① 適正広告

- ・ 医師の裁量の下で行われる適用外使用等について、プレスリリースや医師の対談記事、学術情報の伝達等を装って実質的な宣伝行為を行っている場合がある点について、企業等による広告の適正化を図るべきではないか。

### ② GMP調査等

- ・ 医薬品の製造所における製造管理・品質管理の状況を確認するためのGMP調査やその他の立入検査等薬事監視の取組の充実を図ることにより、医薬品の製造管理・品質管理の対策を強化するとともに、企業に規制を遵守することを徹底させるべきではないか。

### ③ 個人輸入

- ・ 我が国では未承認である医薬品が、医師個人輸入として国内で使用されるケースについて、薬監証明発行により把握されるデータの公表を検討すべきではないか。

### ④ 薬害教育・医薬品評価教育

- ・ 大学の医学部・薬学部教育において、薬害問題や医薬品評価に関して学ぶカリキュラムが少ない。教育の問題について検討すべきではないか。

## (6) 医療機関における安全対策

### ① 医療機関の取組の強化

- ・ 医療機関内の薬事委員会や薬剤部門等においても、各医療機関内の情報伝達、医薬品の使用に係る有効性・安全性の客観的な情報収集・評価など、薬害防止の観点からの一定の役割を担うよう検討すべきではないか。
- ・ 医療機関の安全管理責任者（医薬品安全管理責任者・医療機器安全管理責任者）のより一層の活用方策を検討すべきではないか（例えば、医薬品医療機器総合機構のプッシュメールに加入することを促進する等）。
- ・ 厚生労働省や医薬品医療機器総合機構から発信される電子メールによる注意情報がオーダリングシステム等に反映されるようにすべきではないか。

### ② 医療機関での措置のチェック体制の構築

- ・ 医療機関における安全対策措置の実施状況を、行政が実地に調査・確認し、改善を促す仕組みの構築を検討すべきではないか。
- ・ 添付文書情報も見ていない医師等が存在するという現状も念頭に置くと、安全性情報の院内での周知等に関するチェック機能（自己点検）など、重要な情報の医療現場への伝達・周知徹底の仕組みを構築することが必要であり、医療機関内部の体制としては、例えば以下のようなチェック体制を構築することとしてはどうか。
  - － 病院の薬剤部など医薬品情報部門で添付文書や最新のデータを収集して評価を行い、臨床現場に伝達するシステムを構築
  - － 医師の裁量による適応外や研究的な医療行為については、倫理審査委員会等による院内のチェック機能の徹底
  - － 情報が多すぎて、医師にかかる負担だけが大きくなり、大事な情報が伝わらなくなることがないように、担当医以外の医師や、薬剤師等コメディカルも含めた安全性情報管理をチーム医療に組み込み、徹底すること



## (7) 専門的な知見を有効に活用するための方策

### ① 学会に期待される取組

- ・ 学会間での情報共有のための仕組みの構築、特に、副作用や有用性の評価が変化している等の情報に関し、異なる領域の学会間で最新知見を共有する仕組みが考えられないか。
- ・ 有効性と安全性に関するエビデンスづくりとその普及について、学会が専門的な立場から指導性を発揮することが考えられないか。

### ② 知見の適切な集積

- ・ エビデンス収集のための臨床研究が倫理的に問題なく実施できるような制度の整備を進めることが必要ではないか（例えば、被験者に対する補償等）。
- ・ 厚生労働省の班研究の結果やまとめですら、十分に社会へ還元されているとは言い難い現状にあることから、冊子、webでの公開のみならず、必要に応じ、学会、関連企業等への情報伝達を行い、その結果を評価することを検討してはどうか。

## (8) 医薬品行政を担う組織のあり方

- ・ 「中間とりまとめ」における議論や、平成21年度の医薬品医療機器総合機構の安全対策要員増の動向なども踏まえ、医薬品行政を担う組織の体制強化について、今後どのように進めていくべきか。
- ・ 組織の機能の向上及び業務の効率化と、職員の資質の確保及び向上を、今後どのように図っていくべきか。その際、国家公務員の定員のみならず、独立行政法人の職員数等についても横並びの制約が多いことについて、どのように考えるか。
- ・ 医薬品行政を担う組織と併せて、医薬品行政の監視等を行う組織をどう考えるか。