

**平成 21 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**

**最終報告書 案**

**薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班**

**2010 年 3 月 30 日**

## 分担研究報告

### I 薬害肝炎の発生・拡大に関する業務行政の責任

#### 1. 行政法学・医事法学の視点より「情報の取扱い」の問題

分担研究者：磯部 哲（獨協大学法学部）

研究協力者：松下 一章（東海大学専門職大学院代々木教学課）

#### 2. 米国における血漿分画製剤関連の規制の歴史

##### 有害事象などの報告制度の一元化

分担研究者：津谷 喜一郎（東京大学大学院薬学系研究科）

#### 3. 行政ヒアリング

分担研究者：坂田 和江（薬害肝炎九州訴訟原告）

### II 薬害肝炎の発生・拡大に関する血液製剤製造会社の責任

#### 4. 企業ヒアリング

分担研究者：坂田 和江（薬害肝炎九州訴訟原告）

堀内 龍也（日本病院薬剤師会会長）

### III 当該医薬品による肝炎発症の危険性及び肝炎の重篤性に関する知見の進展と医療現場への伝達状況

#### 5. 薬害肝炎医療提供側の検証（医師に対するアンケート調査）

分担研究者：高木 均（群馬大学医学系研究科）

### IV 薬害肝炎拡大と被害の実態

#### 6. 薬害肝炎被害者実態調査（患者本人・遺族に対するアンケート調査）

分担研究者：片平 冽彦（東洋大学 社会学部 社会福祉学科）

研究協力者：山本 由美子（東京大学大学院医学系研究科）

## 1. はじめに

(1)本分担研究においては、主に行政法学・医事法学の視点から、「情報の取扱い」の問題に関心を寄せてきた。

中間報告書においても、薬事行政において、情報の取扱いの適性さを確保することの重要性を指摘した。「薬害肝炎においても、製薬企業から重要な情報が適切に報告・伝達されていれば、また、副作用情報や海外での規制状況等の情報を適時に収集し、その情報を迅速・的確に分析できていれば、行政や医療関係者らも、より早期に適切な対応が可能であったろう。各当事者が、それぞれの立場から、情報を上手に取りさばくことは極めて重要である。」(同20頁他)

(2)そもそも、国民にとって重要な情報が隠蔽されるか、あるいは必要な情報提供等が懈怠されたような場合、かかる情報の存在自体を不知かもしれない私人から、国や企業・事業者に対して適正な情報提供を促すことは困難であることが予想される。そこで例えば、市民生活の安全確保という観点からは、安全情報(食品・薬品・製品等の安全情報、環境情報、災害情報、生活安全情報等)を市民に周知する意味での公表、提供、公開は積極的に評価すべきとして、これを行政主体が懈怠した場合の国家賠償の可能性を示唆する見解もある<sup>1</sup>。

しかし、むしろかかる場面においては一においても、であろうか一、悪結果が発生するより前の問題として、「情報の流れ」に必然的に伴うべき「職務上の倫理」に着目する必要があるように思われる。すなわち、私人と行政とが同様の説明義務や情報保障義務があるとまでは言うことができないと思われるが、しかし、そもそもある民間企業それ自体は私人であるとしても、そこで働く専門職・技術者らには、その高度な専門性に鑑みて特殊職業倫理上の義務が観念され得る。医師・薬剤師等のプロフェッション、あるいは企業内のその他技術者固有の倫理問題として、「情報の取扱い」に関する自主自律的な職業上の義務を定める規範や、当該義務の遵守確保のための仕組みを通じて、必要な情報の流れを確保す

---

<sup>1</sup> 参照、野村武司「情報と安全」公法研究 69号(2007年)199頁。中間報告書においても、次のように指摘した。「行政は、製薬企業や医療機関などが一次的に収集した情報の提供を受け、適切に管理、分析し、自ら保有する情報を関係者へ提供するというだけでなく、より積極的な役割を果たすことが期待される。たとえば、公衆衛生上の危害発生防止のための規制権限を持つ行政としては、権限を発動すべき事態が生じていないかどうかを常に適切に把握するため、必要な情報を収集すべき立場にある。また、被害発生が確認された後の国民への情報伝達のあり方が問われているという観点からは、当該情報の持つ意味や重要性を情報の保有者にリマインドするためにも、製薬企業や医療機関、医療従事者らが一定の重要情報を患者らへ提供・公表するよう義務付けたり、行政指導を通してそれらを促したりすることなども求められよう。医薬品情報の円滑な伝達・提供を促進するために、行政の積極的な姿勢が期待される。」

るという視点は、もっと重視されてよいのではないか<sup>2</sup>。

(3)以下、原子力技術者倫理など他分野における倫理規程の状況等も参照しつつ、若干の基礎理論的な考察を行うこととする。

## 2. 添付文書をめぐる判例から

研究班『中間報告書』のうち、「案5：添付文書をより公的な文書に位置づける」にも関連する問題ではあるが、昨年度は、医療現場への重要な情報伝達手段である「添付文書」について、これを作成する企業に対し、記載内容の正確さを確保し、最新かつ客観的な科学的知見を反映させることなどを義務付けるほか、その内容や表現について厚労省が十分に精査する必要性のあることなどを指摘した。今年度も、肝炎訴訟各地裁判決を分析する作業を通じて、法的な観点から改めて、あるべき添付文書の作成ないし利用のあり方などを考察してきたところである。

その中で、①製薬企業における添付文書の作成（及びそれに先立つ必要な情報収集、評価）、改訂及び医療従事者・医療機関への伝達のいずれもが、正確、客観的かつ最新の情報を反映させた形で適時適切になされるべきこと、②受け手である医療従事者における記載内容の正確な把握と理解（医師らが添付文書の内容を理解せず、あるいは理解しようと努めることもせず医薬品を使用・処方したことにより起きた事件は少なくない<sup>3</sup>）、③医療現場等に何らかの疑義や新知見が存する場合には、関係者による積極的かつ迅速な情報提供・共有が図られるべきことなどについては、すでに多く指摘のあるところでもあった。

そのうえで、④医師、薬剤師及び国民が広く添付文書情報にアクセスできるよう、添付文書関連データベースの充実等も重要な課題の1つであるが、さらに、⑤国民が安全に医薬品を使用できるために、薬剤師の果たすべき役割にも注目すべきであると考えられる。添付文書の内容に精通するだけでなく、患者/国民に直接薬を手渡す機会に必要な情報の提供や収集を行う、関係者間の情報共有を促進させる等々、薬害防止の観点から、医薬品を取り扱うプロフェッションとしていかなる場面でどのような役割を担うべきかを、今後具体的に検討することが必要である。そのような観点からも、情報をめぐる倫理規範のあり方に着目することは、必要かつ有用であるように思われる。

## 3. 現代社会における国民の安全 一専門職・技術者を信頼できることの重要性

現代社会は、非常に複雑な分業によって成り立っている。多くの人は、家に住み、電気やガスを用い、水を飲みご飯を食べ、道を歩き橋を渡って地下鉄などに乗って職場に行く、

<sup>2</sup> 最終提言参考資料 第3(5) 医療機関における安全対策において、「薬剤師が、薬の専門家として、薬剤に関する業務全般に責任を持って主体的に関与し、薬害防止のための役割を全うできるよう、必要な環境整備を図るべきではないか」と記されていることと、一部近接した問題意識でもあろう。

<sup>3</sup> たとえば最判平成14年11月8日裁判所時報1327号1頁・判時1809号30頁・判タ1111号135頁は、「精神科医は、向精神薬を治療に用いる場合において、その使用する向精神薬の副作用については、常にこれを念頭において治療に当たるべきであり、向精神薬の副作用についての医療上の知見については、その最新の添付文書を確認し、必要に応じて文献を参照するなど、当該医師の置かれた状況の下で可能な限りの最新情報を収集する義務があるというべきである」と述べていた（医薬品添付文書の記載と医師の注意義務について判示した最判平成8年1月23日民集50巻1号1頁を踏襲したものと指摘されている）。

子供は学校に行き、病気になれば医師に診てもらい、薬局で入手した薬を飲む、というような日々を送るわけであるが、そうした日々の安全の多くを、建築、土木、農漁業、教育、医療等の、それぞれの専門職(profession)ないし技術者に委ねている。医者のようにフェイス・トゥ・フェイスで会話をするなどを通じて相手を選ぶことができる場合(救急医療などであれば話は違ふであろうが)はともかく、クスリの品質確保などの問題であればそうもいかないわけであるから、なおさら一層、製薬企業及びそこに働く専門職・技術者らを信頼せざるを得ない立場に置かれている。

独立性の高い法曹、聖職者などと異なり、専門職・技術者であっても雇われの身として勤務する形態の多い業界においては、会社の不利益になるようなことをしにくい、上司の命令に従うことを強要されるなどの事情によって、詰まるところ安全をないがしろにしてしまわないかが、気がかりとなってくる。公衆に不合理な不利益が及ばないようにするためにも、彼らが専門職・技術者倫理を身につけること及びその遵守を担保する仕組みのあることが必要である。

#### 4. 倫理規程を策定する動き

(1)専門職・技術者といっても、土木、機械、情報処理など様々な分野があり、分野ごとに守るべき倫理も多少異なるのであって、そこで、分野ごとの各々の組織では、倫理規程を定め、会員に遵守を呼びかけるのが通例である。とりわけ1998年から1999年の間は、各学協会による倫理規程の策定ないし改訂の動きも活発であった。たとえば、日本技術士会「技術士倫理要綱」(1961制定、1999改訂)、土木学会「土木技術者の信条および実践要綱」(1938制定)・同「土木技術者の倫理規定」(1999制定)、情報処理学会「情報処理学会倫理綱領」(1996制定)、電気学会「倫理綱領」(1998制定、2007行動規範の制定)、電子情報通信学会「倫理綱領」(1998制定)等々である。本稿で後に参照する日本原子力学会にも「倫理規程」(2005制定、2009年改訂)が存在する一方、薬事に関連するものとして、日本薬剤師会「薬剤師倫理規定」(1968年制定、1997年全面改定)日本製薬工業協会「製薬協企業行動憲章」(1997年制定、2004年改定)などがある。

(2)学協会が倫理規程をもつ意義について、斑目春樹は次の3点を指摘している<sup>4</sup>。

第一に、技術者(集団)と公衆との関係の良好化に役立つ:すなわち、公衆にとって技術者集団というものは必ずしも分かりやすいものではなく、「独自の価値観に従い、地球を破壊する技術をすら開発する悪魔的な集団」という誤解が生まれることすらありうる。あたりまえのことでも書き記すことで、技術者集団の感覚が異常なものでないことを示すことには最低限なる。まして「他人の知的所有権を侵害してはならない」のように「情報の公開」などと対立する条項、状況によっては公衆が理解しにくい条項ほど、公衆へのきちんとした説明が必要であり、明文化が大切である。

第二に、技術者自身が倫理的に振る舞うのに役立つ:その状況のもとではどう振舞うべきかを理解していないようでは倫理的であることは難しい。この目的のためには、明文化された技術倫理は短いきれいごとだけではあってはならない。できれば事例まで示されることが望まれる。相反する条項のどちらを優先するか、ある条項を守れないことによる問題を最小限に止めるにはどのような対処手段があるのか、成功事例、失敗事例も示せれ

<sup>4</sup> 参照、斑目春樹、[http://www.tokai.t.u-tokyo.ac.jp/~madarame/rinri\\_note.html](http://www.tokai.t.u-tokyo.ac.jp/~madarame/rinri_note.html)

ば理想的である<sup>5</sup>。

第三に、技術倫理を守れないような極限状況に追い込まれるのを未然に防止することにも役立つ：明文化された技術倫理を上司に示して、上司の圧力を撥ね退けるのにも使えるであろう。所属する組織を点検する資料とし、技術者倫理に反する行為をしなければならないような状況の発生を少なくするよう、組織を変革していくのにも使える。

さらに斑目は、日本人には不言実行こそが最良という考えが根強いが、技術者も自分の倫理観をもっと表現しなければならないのであって、世界的には、倫理観を宣誓しようとするらない技術者は信用できない者とみなされ、恥ずかしいから言わないなどというのは論外であるともいう。また、どうにでも解釈できる玉虫色の倫理規程などは何の役にも立たないのであって、徹底的な議論を通じてより詳細な定め方をすることで、身勝手な解釈を許さず、他人にもきちんと説明できるようなものであるのだからなければならないという。

## 5. 情報の取扱いをめぐって

(1)2007年7月には東京電力柏崎刈羽原発が損傷した新潟県中越沖地震があったが、同年12月には、同地震の震源だった可能性が指摘されているFB断層について、東電が設置許可申請当時(1988年)の見解を改め、「活断層である」と認める内容の報告書をまとめたことが問題となった。東電は、2003年にこの断層が活断層である可能性を既に認識していたというが(トラブル隠しが問題となった直後の時期であることも問題視されている)、「FB断層を活断層として評価しても、原発の耐震基本設計に影響を与えないとの結果が出たため、あえて公表しなかった」とのことで、地域への情報提供が不十分であったとの批判がなされている。

この問題では、要するに、原子力施設に関する重大な情報を誰がどのような手続を経て評価するか、関係当事者間における情報の共有はいかに図れるのかなどが問われているといえる。リスク・アセスメントや情報公開のあり方、施策の透明性の確保、多様な当事者の参加の保障といった諸課題は、長い間、常に現在進行形の課題であり続けている感もある。医薬品の安全性情報の取扱いの問題とも共通する課題が潜在しているように思われるが、そうした諸課題を、さらに専門職・技術者が遵守すべきとされる倫理規程の実効性のあり方という観点から考察することにも、一定の意義があるように思われる。

(2)わが国の、たとえば日本薬剤師会「薬剤師倫理規定」(1968年制定、1997年全面改定)第6条(医薬品の安全性等の確保)では、「薬剤師は、常に医薬品の品質、有効性及び安全性の確保に努める。また医薬品が適正に使用されるよう、調剤及び医薬品の供給に当たり

<sup>5</sup> 斑目の指摘は正鵠を得ている面があるが、他方で、第二の点については若干注意を要する点もある。たとえば、生命科学技術の問題を巡っても倫理指針の類は数多く策定されているのであるが、そうしたガイドラインの叢生とでもいうべき状況を前に唄孝一などが指摘したように(参照、唄孝一=宇都木伸=佐藤雄一郎「ヒト由来物質の医学研究利用に関する問題(上)」ジュリスト1193号(2001年)40頁)、ガイドラインの主な名宛人である研究者・医師らは、「マニュアル型」ともいうべきスタイルを概して好む傾向があり、研究において守られるべきスタンダードが詳細に規定され、関係者がその通りに従っていれば、(仮にそのガイドラインの意図を真に理解していなくても)結果的に適正に行動したことになるという作りになっているのであって、そのことは、ある意味では非常な「頼りがい」があるということであるが、同時に、(そうした規範を遵守することの意味を)「考えなくさせる」、「考えなくても済む」という風潮を助長するおそれもある。倫理規程の整備が進むことにも功罪ありうるという点には、注意が必要であろう。

患者等に十分な説明を行う」旨が定められている<sup>6</sup>。また、日本製薬工業協会「製薬協企業行動憲章」(1997年制定、2004年改定)では、「医薬品の適正使用を確保するため、品質・安全性・有効性に関して、国内外の科学的に裏付けられた情報を的確に提供するとともに、市販後の情報の収集・分析評価とその伝達を迅速に行う」旨が定められており、薬事の世界においても、的確な情報の伝達が必要であることは認識されているようである。もっとも、斑目が指摘するような、「身勝手な解釈を許さず、他人にもきちんと説明できる」ほどの規律密度かといえば、いささか心許ないものと言わざるを得ない。

これに対し、たとえば「日本原子力学会倫理規程」(2005年11月25日制定、最終改訂2009年11月26日)では、「会員は、自らの有する情報の正しさを確認するよう心掛け、公開を旨とし説明責任を果たし、社会的信頼を得るように努める」(憲章5)こととされ、行動の手引では、情報に取扱いに関連しては、正確な情報の取得と確認、原子力の安全に係る情報は、適切かつ積極的に公開すること、不利な情報でも意図的隠蔽は行わないこと、公衆の安全上必要不可欠な情報については、所属する組織にその情報を速やかに公開するように働きかけること、特に専門家でない者には、分かりやすく説明することなどの事項が掲げられている。内容の具体性という点で、大きな違いがあるものと思われる。

(3)いずれにしても、これらの倫理上の諸義務が遵守されることで、直ちに必要な情報の流れが相当程度確保され得ると解するのは楽観的に過ぎようが、しかしながら、日々の安全を技術者らの専門家に委ねている国民は、専門家を信頼せざるを得ないのも事実である。建築行政を例に櫻井敬子教授が指摘されたように<sup>7</sup>、技術が社会とかわりを持ち、かかる倫理規範は安全という社会的要請に対応するためのものとして位置づけられるのであれば、これらは単に法の欠缺を補うという二次的役割にとどまらず、建築行政なり原子力行政なりの適正なガバナンスを構築するという観点からその意義が評価されて然るべきであろう。薬事行政においても、こうした視点は参考とされてよい。

わが国の専門職・技術者の多くは企業組織に属しており、専門職・技術者倫理の実効化は、企業のコンプライアンス体制のあり方という問題の一環として位置づけられるであろうが、そうした専門職・技術者の行為規範の充実・強化を図り、その自律性を確保し、専門職団体や学会等による自己規律の営みをいかに行政規制へ involve するかが、今後の重要な課題となりうるものと思われる。

## 6. 倫理規程の運用のあり方—フランス医師会制度との若干の比較

(1) 分担研究者である磯部はかつて、フランス医師会による懲戒裁判制度の改革の一側面を紹介検討したことがある<sup>8</sup>。言うまでもなくフランス医師会の組織的特徴や設立までの歴史的経緯・背景、行使する権限の範囲やその目的などは特殊固有のものがあるのであり、わが国における医薬品安全性情報の取扱いをめぐる問題と専門職・技術者倫理とを取り扱う本稿との関係では、大いに牽強附会の感があることは認めざるを得ない。しかしな

<sup>6</sup> その他、日本薬剤師会「新・薬剤師行動計画」(2006年)が策定され、医薬品の適正使用への貢献の1つとして、「医薬品の安全性の確保」への取組みが掲げられ、医薬品の副作用情報等の報告への協力等がよびかけられている。

<sup>7</sup> 参照、櫻井敬子「技術と安全」公法研究 69号(2007年)168頁(173頁以下)。

<sup>8</sup> 参照、磯部哲「フランス医師懲戒裁判制度についての一考察」原田尚彦先生古稀記念『法治国家と行政訴訟』(有斐閣、2004年)425頁。

がら、フランス医師会をめぐる議論は、専門職による自律的な倫理規程の運用のあり方を考察する際の1つの重要な視点を示唆するものであったとも思われたので、結びに代えて、あえてここで言及する次第である。

(2) 2002年3月4日「患者の権利および保健衛生システムの質に関する法律」によってもたらされた改革は、医師会が担ってきた懲戒裁判の組織・人員構成に変更を加え、行政裁判官がこれを主催するという内容であったため、一連の改革には批判が強かった。

すなわち、従来の医師懲戒裁判制度は、「職業裁判所に属するあらゆる訴訟手続がそうであるように、プロフェッションの諸活動は、職業上の諸義務の重要性とそれが要請する制裁とを評価することができる『職業人(*gens du métier*)』によってこそよりよく判断される」との思想に対応するべく、第一審を地方評議会自身が、第二審を全国評議会の懲戒部会が担当することとされていたのであるが、その背景には次のような事情があったのに、それを全く理解しない改革であるというのである。

そもそもフランスの医師懲戒裁判の1つの特徴であるが、刑事裁判とは異なり、ここでは「法律なければ犯罪なし(*Nullum crimen sine lege*)」の原理が妥当せず、職業裁判所によって制裁が科されうる「懲戒事由(*faute disciplinaire*)」を具体的に定めた規定はない<sup>9</sup>。職業裁判所は、主として公衆衛生法典ないし職業倫理法典に規定された「職業上の義務違反」の有無を審理することとなるが、その判断において必ずしも条文の定式に制限されることはなく、当該医師の専門職としての行動の全体を一般的に評価する権限を有しているものと考えられている<sup>10</sup>。また、たとえば訴追対象の問題行動以外のそれを、職業倫理の観点から審理することも可能である<sup>11</sup>。

このように、「職業倫理は、一つの法典の枠の中に閉じこもらない<sup>12</sup>」のであって、そのことから、「懲戒裁判はけっして制裁を科す効果だけを有するのではなく、同時に判例の積み重ねを通じて、職業倫理規範を創造するものでもある」と理解されてきた。そのため、フランスでは、「医師会の本質的役割は、医師団体に、プロフェッション自身の中から選ばれた賢人によって構成される裁判所を提供するところにあるのでなければならない」との認識が伝統的であったのであり、したがって、「プロフェッション自身の中から選ばれていない」行政裁判官では、職業倫理の奥の奥まで知った上で審理をすることは到底できない(それは医師にしかなし得ない)などとして<sup>13</sup>、この部分の機構改革は酷評の対象となっているのである。

(3) こうしたフランス的な発想は、わが国での専門職・技術者の倫理規程のあり方を考察する際にも興味深い視座を提供している。すなわち、現在までいくつもの学協会において、倫理規程を策定・改訂する動きは多く見られたのではあるが、肝心なのはそこから先であって、具体的な事故や不祥事への対応の積み重ねを豊かにしていくことが重要であ

<sup>9</sup> J.-M. Auby, *Le droit de la santé*, PUF, 1981, p. 56.

<sup>10</sup> C.E., 19 oct. 1956, *Princeteau*, Rec., p. 378.

<sup>11</sup> もちろんその際には、審理対象とされる事実のすべてについて当人に釈明の機会を与えなければならないなど、訴追対象者の「防御権(*droit de la défense*)」が十分に尊重されることが求められる。cf. C.E., 29 mai 2000, *J.C.P.*, 2000, IV, p. 2160, obs. M.-Ch. Rouault.

<sup>12</sup> G. Mémeteau, *Droit médical*, 2<sup>ème</sup> éd., 2003, p. 140.

<sup>13</sup> Entretien avec le professeur Jean Penneau, *Méd&Droit* 2002, 55, p.30.

る<sup>14</sup>。フランスでも、2002年改革によって医師会は「空っぽの器」に墮するであろうかとメムトーが危惧したのは、単に医師会の弱体化が予想されるということだけではなく、「もし医師会が裁判業務を行わないのであれば、医師会による職業倫理の確立は、その力強さを失う」ことになってしまうことをおそれてのことであった<sup>15</sup>。倫理規程というものは、いわば「床の間」に大事に飾っておくようなものではないのであって、技術にまつわる事故や不祥事は不可避的に発生することを前提にしつつ、実際に倫理規程を適用する実績を通じてこそ、かかる倫理規範は力強さを増すことができるはずである。中長期的な視点からいえば、専門職・技術者の職業上の倫理に精通した者たちの手によって適正な手続で倫理規程の適用がなされるという営み抜きには、彼らの業務の質への社会の信頼を獲得することはおよそ不可能なのではないか、とさえ思われるのである。

- ・ 以上のような観点から、最終提言には例えば以下のような記述を追加することが望まれる（第4（7）③などとして）、と指摘したところである。

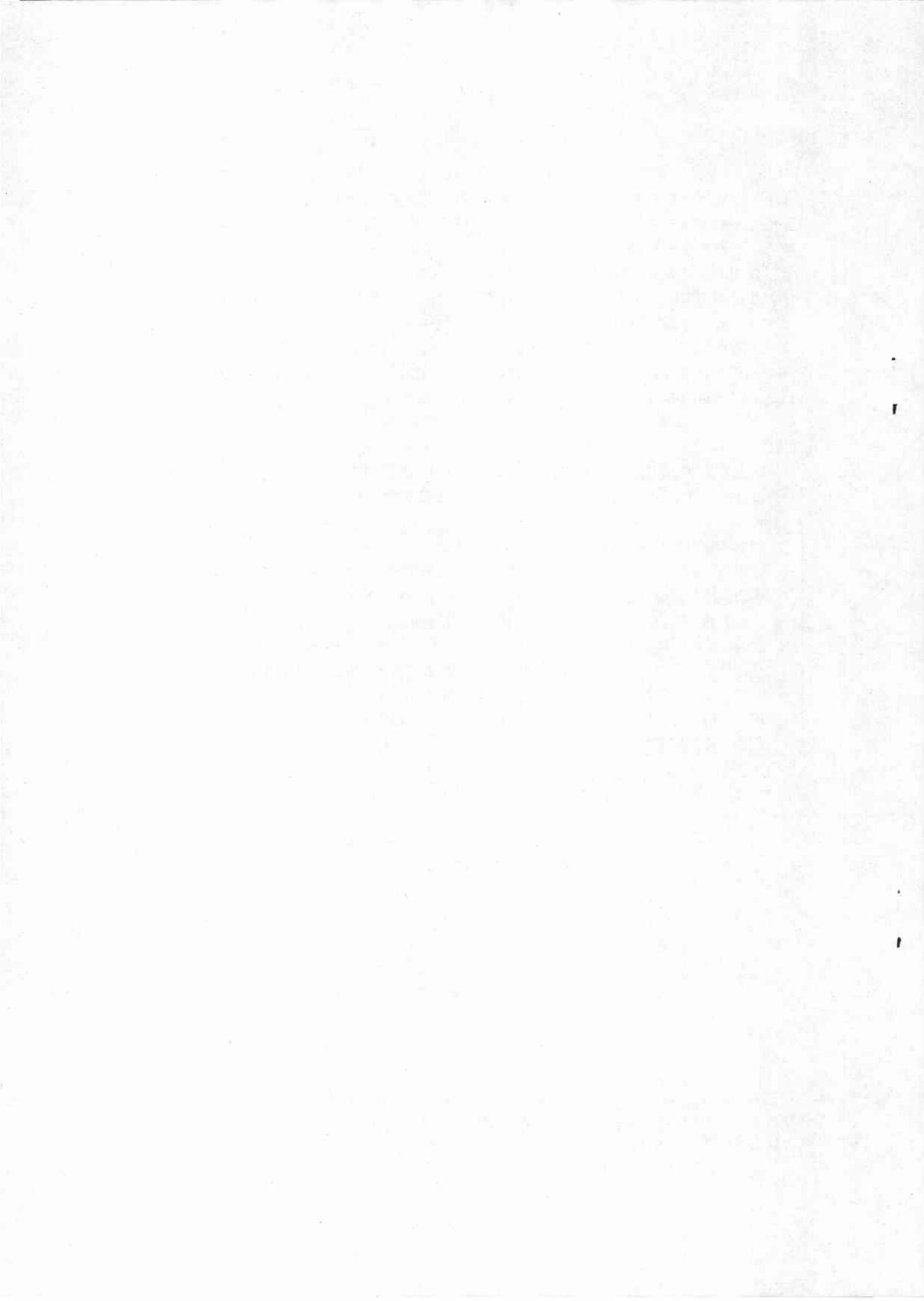
○ 情報の適正な取扱いを担保するための自己規律

- ・ 専門職・技術者らには、その高度な専門性に鑑みて特殊職業倫理上の義務が観念できる。専門職団体や学会等による自己規律の営みによって、そうした義務が厳格に遵守されることを通じて、情報の適正な流れを確保し、社会的信頼を得るという視点も必要である。
- ・ 医師・薬剤師などの医薬品を取り扱うプロフェッションであれば、添付文書の記載内容を含む医薬品に関する正確な情報の取得と確認、安全に係る情報は適切かつ積極的に公開すること、だれかに不利な情報でも意図的隠蔽は行わないこと、公衆の安全上必要不可欠な情報については所属する組織にその情報を速やかに公開するように働きかけること、専門家でない者には分かりやすく説明することなどが求められる。

以上

<sup>14</sup> いかにも詳細に行動の手引や事例集を定めておいたとしても、あらゆるケースを包括的に網羅できるわけでないこともまた言うまでもなく、手引では想定外だった事故・不祥事が発生することは容易に想定できる。

<sup>15</sup> G. Mémeteau, *Droit médical*, op. cit., p. 143.



堀内班最終報告書（未定稿） 行政関係  
津谷喜一郎分

draft ver.1.0 2010.3.29

1. 米国における血漿分画製剤関連の規制の歴史(案)

フィブリノーゲンは日本においては 1962 年申請、1964 年承認、米国においては 1947 年承認、1977 年に再評価で承認を取り消されている。中間報告で述べた、この間の日米間の承認にあたって用いられた臨床研究の資料に基づく日米間の比較研究は、FDA の Division of Freedom of Information からの資料の入手が遅れている。米国調査時に面会した FDA の History Office のスタッフによればこの種の調査は多くはうまくいかないこと、とくに生物学的製剤はもともと FDA は担当しておらず担当組織が歴史的に変遷していることにもよる、とのことであった。

そこで、本稿ではその折入手した米国における生物学的製剤(biological product)の規制の歴史全般の資料をもとに、血漿分画製剤に係る規制行政の歴史を概括することとする。末尾に、米国における血漿分画製剤規制の年表を付す。

(1) 規制する法律と運用する機関

まずは血漿分画製剤の登場した頃に生物由来の製剤に関する規制を行なっていた法律を紹介する。血漿分画製剤が生まれる前、生物学的製剤は 2 つの法律で規制されていた。

まず、1902 年(M35) に制定された the Biological Control Act である。これは米国初の生物学的製剤規制に関する法律であり、この法律に基づいて企業は生物学的製剤について一定の規格を満たし、その製造承認を受けなくてはならなくなった。なおこの法律は、1906 年の FDA 設立の元となった Pure Food and Drug Act よりも 4 年早く発行されていたことになる。

これらの規格の設定や承認は、当時米財務省の the Public Health and Marine Hospital Service (現在の Publi Health Service: PHS, 米公衆衛生局)に所属した、米国最初の細菌学研究所の the Hygienic Laboratory が担当することとされた。この研究所はその後再編成などを受け、1930 年に National Institute of Health: NIH, 国立衛生研究所, 当時は Institute と単数, 1948 年に複数の研究所の umbrella 組織として、National Institutes of Health) となった。

つぎの法律は、1938 年 (S13) に制定された the Federal Food, Drug, and Cosmetic (FD&C) Act である。さきの 1906 年の Pure Food and Drug Act が品質を規制したのに対し、この法律は安全性も規制することになった。また、米国で初めて生物学的製剤を医薬品として扱った法律でもあった。生物学的製剤については医薬品規制の一部（粗悪品・誤表記）が適用され、先の he Biological Control Act と分担した規制が行われた。

(2) ヒトの血液の利用に関する歴史

これらの法律ができる以前から輸血は実施されていたが、その内容は適当な血液提供者からほぼ直接血液を患者に移すというもので、成功率は低かったとされる。しかし1901年(M34)にABO式血液型が発見されると血液型の違いによる事故が減り、さらに1914年(T3)にクエン酸ナトリウムの抗凝固剤としての特性が見つかり、輸血で使われるチューブに塞栓ができるのを防げると同時に、提供された血液の保存が可能となった。こうして作られるようになった保存血は、第一次世界大戦(1914-1918)においてイギリス軍の負傷兵に使われ、多くの命が救われたとされている。こうした状況の下で血漿分画製剤は産声をあげることとなる。

### (3) 血漿分画製剤の開発と承認

1934年(S9) 免疫グロブリン G が血漿分画製剤として初めての承認を得た。これはヒト胎盤抽出物から得たため大量には作れないが、血漿成分を取り出すことで医薬品にするという考えはインパクトがあったと思われる。その2年後の1936年(S3)には血漿を輸血に用いる方法についての研究が発表された。

第二次世界大戦が勃発して間もない1940年(S15)、米赤十字社がハーバード大学に血液の分画を依頼し、翌1941年(S16)にエタノール血漿分画法が開発された。この方法で作られたアルブミン製剤は真珠湾攻撃の際に空輸され、負傷兵のショックや血漿増量に効果があることが確かめられた。これを受けて当時生物学的製剤の管理を担当していたNIHは戦時中ということもあり、血漿分画製剤の規格設定や製造承認だけでなく、製薬企業での生産の指揮も行った。NIHによるアルブミンの承認は1942年である。

### (4) 生物学的製剤のウィルス混入による副作用の発生とNIHの対応

こうした中、1942年(S17)に血清で安定化させた黄熱病ワクチンの接種を受けたアメリカ兵のうち28,000人に黄疸の症状が発生し、100人が死亡するという事件が起きた。これは提供された血漿にウィルスが混入しており、大量使用のために血漿をまとめてプールしたことが原因であるとされている。この事件により血漿分画製剤についても安全性の確保、特に感染症の伝染防止対策が必要であることが浮き彫りとなった。

### (5) NIHによる血液銀行の規制

こうして使用された血漿分画製剤には、血液銀行で採られた血液も使用されていた。血液銀行自体は1936年(S11)から各地に設立されていたが、血液を衛生に管理されていることが保証されなくてはならないため、1946年(S21)からはそれらに対してNIHによる認可が必要とされて一定の監視の下に置かれることとなった。また同時に血液を輸送する際の管理を徹底させるために血液の輸送にも許可が必要となったが、これは州の間を移動する場合のみを対象としていた。

1962年(S37)、NIHは血液銀行を初めて告訴した。これはFD&C Actに基づいたもので、血液の使用期限を改ざんしたことなどにより十分な品質が保証されていないことが主な理

由であった。これ以後複数の血液銀行が訴えられたが、FD&C Act の記述が血液由来の製品全てに当てはまるものではなく、使用期限を改ざんしていても無罪となるケースが出てきた。これをうけて 1970 年(S45) には FD&C Act が規制するものとして、「血液、血液成分、その他血液由来の製品」が明示され、血液製剤の品質が保証されなくてはならなくなった。

(6) the Kefauver-Harris Amendments (FD&C Act の修正条項)による規制

また同時期にヨーロッパなどで問題となったサリドマイド事件をうけて 1962 年(S37) には the Kefauver-Harris Amendments (FD&C Act の修正条項) が決議され、臨床試験の規制強化や市販後調査の義務化、血液銀行を含む製造業者の登録に 1 年更新制が導入されるなどした。これにより血液製剤の有効性や安全性、採血を行なう施設が一定の水準を満たしていることが保証されるようになった。

(7) 感染症のキャリアーが提供した血液による感染症

これまで見てきた規制によって血液およびその製剤は品質、有効性、安全性について一定の水準を保てるようになったが、感染症のキャリアーが提供した血液によって感染症が伝染する危険性は残されていた。

第二次世界大戦時に血漿に混入したウィルスについては、その後紫外線照射が有効であることが判明し、1949 年(S24) に NIH はヒト血清・血漿への紫外線照射を行なうよう勧告を出した。しかし 1950 年代の調査で、輸血により別のウィルスによる黄疸(肝炎)が伝染していることが分かった。その後 1968 年(S43) になってようやく B 型肝炎ウィルスの抗原が特定され、3 年後の 1971 年(S46) には B 型肝炎ウィルス表面抗原(HBsAg) の検査キットが NIH に承認されるに至った。

(8) 運用機関が NIH から FDA へ移行、再評価の対象に

翌年 1972 年(S47) にはこの検査が義務化されるが、対象は州間を移動する血液に限られていた。このような生物学的製剤の扱いが医薬品に比べて不十分であったため、この年から生物学的製剤の承認などは FDA の管轄となった。

それと同時に FDA はそれまで承認されていた生物学的製剤の再評価を始め、1977 年(S52) には血漿成分のフィブリノゲン製剤について、肝炎の危険性があり、その効能が疑わしく、他の製剤で代用できることなどを理由に承認の取り消しを行なっている。

1975 年(S50)、HBsAg 検査は全ての採血において実施が義務付けられた。これは管轄が FDA に移ったことに加え、その年までにより感度の高い検査が承認されるなどしたことも影響している。

(9) バイオテクノロジーの発展とウィルス検査法の開発

一方で 1974 年(S49) には非 A 非 B 型の肝炎(C型肝炎)の存在を示唆する論文が発表

されている。C型肝炎についてもその原因ウイルスの遺伝子断片がクローニングされたのは1989年(H1)になってからだが、同年にそのウイルスに対する抗体を用いた検査法が開発されている。この開発期間の違いは、1980年代からバイオテクノロジーが急速に発展し、抗原から抗体を作る方法やできた抗体を検査に利用する技術ができあがっていたことによるところが大きい。

1981年(S56)にはAIDsが発見された。ヨーロッパでは翌年の欧州評議会で売血由来の血液製剤を輸入しないことを決議して対処したが、血液銀行を多くかかえるアメリカでは1983年(S58)にFDAが血液製剤の加熱処理を勧告することで対応した。AIDsについても原因となるHIV-1が発見されるとすぐにその検査法が研究され、1985年(S60)には抗HIV-1抗体の検査キットが承認となり、2年後の1987年(S62)にはFDAが全ての採血時のHIV検査を義務化した。その後も技術の発展とともにウェスタン・ブロットや抗原自体の検出、核酸の増幅による検出法など、感度の高い方法が次々と開発されている。

#### (10) FDAの中での位置づけ

上記のようなバイオテクノロジーの急速な発展によって製剤の検査法が開発・改良されるだけでなく、多種多様な生物学的製剤が生まれることとなった。そうした変化に追いつき、規制を行なうためにFDA内の生物学的製剤の規制を行なう部門は1980年代だけで3回もの再編成を行なっている。最終的に他の医薬品とは別の機関で規制を行なうことが能率的であるという理由により、Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) が生物学的製剤の規制を行ない、他の医薬品の規制を行なうCenter for Drug Evaluation and Research (CDER) と対になった体制が作られ、現在に至っている。

#### (11) 現在の血液製剤の感染症対策 (この項未定項)

現在の米国においては血液の安定した供給、特に感染症の伝染予防を目的として以下のような手順で採血が行われている。まず血液提供を希望する人は問診を受けなくてはならない。また、血液を提供するには不適合な者をリストとしたものがあり、これと照合することで事前に血液感染する病気のキャリアーである者は血液提供ができないようになっている。これをクリアすると採血が行われるが、この際血液は一度白血球除去フィルターを通すことになっている。これはHIVなど各種ウイルスやプリオンなど重篤な感染症を引き起こす病原体が白血球、特にリンパ球に集まる性質をもち、それらの変異体や未知の病原体を含めて除去するための措置である。さらに既知のB・C型肝炎ウイルス、HIV、ヒトTリンパ向性ウイルス(HTLV)、梅毒への感染が検査される。また採血を行なう施設には定期的に検査が入り、問題が生じたときの報告も義務付けられている。このようにして血液製剤の原料となるヒト血液は感染症伝染のリスクを低下させている。

くこのページに、付した米国血漿分画製剤規制年表のExcelファイルを縮小して縦に入れてください。

## 2. 有害事象などの報告制度の一元化

### (1) 一元化の先行例としての MedWatch

医薬品の副作用や医療機器の不具合、医療現場におけるヒヤリ・ハット事例あるいは医療事故事例は、相互に関連していることが少なくない。現在の日本では、複数の機関が分野別にその情報収集にあたっているが、本来は、医療における安全性情報として総合的な観点からひとつの機関がこれを集積する必要があるだろう。

有害事象など一元管理の例としては 1993 年にスタートした米国 FDA の MedWatch がある。MedWatch は、安全性情報の自発報告を受け付ける制度で、現在はオンライン化されている ( <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm> )。情報を収集する対象は、

- FDA-regulated drugs,
- biologics (including human cells, tissues, and cellular and tissue-based products)
- medical devices (including in vitro diagnostics)
- special nutritional products and cosmetics

とされており、製品の使用過誤またはその可能性があった事例、品質に関する問題も「健康保険の携行性と説明責任に関する法律」(HIPAA) の個人情報保護の条項のもとで、1つのフォームで受け付けている。

報告者に法的責任を問わないことは「報告書の提出を持って、医療従事者あるいは製品がその事象の原因となった、あるいは事故が起きることに貢献した、とはならない」(Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event)と明示されている。

また 2007 年に成立した FDA 再生法では MedWatch<sup>Plus</sup> により食品、ペットフード、ワクチンに関する情報も Web を介して会話形式で入力できるようになる。すなわちこれは、2000 年の医療安全に関する IOM 報告書 "To err is human" (人は誰でも間違える) から端を発した "Single point of Entry" という基本コンセプトが実現化したもので、医療現場や医薬品におけるリスク管理の原則に基づいた思想によるものである。

### (2) 日本の有害事象の報告制度の課題

日本では介入の内容によって以下の如く有害事象の呼び方と報告先が異なっている。

- 1) 医薬品の「副作用」は企業からは PMDA へ、医療関係者からは厚生労働省へ
- 2) 医療機器の「不具合」は企業からは PMDA へ、医療関係者からは厚生労働省へ
- 3) ワクチンの「副反応」は厚生労働省へ
- 4) 健康食品の「健康被害」は保健所へ
- 5) 医療安全に係る「ヒヤリ・ハット」や「医療事故事例」は日本医療機能評価機構へ

## 1) 医薬品の「副作用」は企業から PMDA へ、医療関係者からは厚生労働省へ

医薬品の有害事象の報告先は薬事法によって定められている。同法第七十七条の四の二第一項、第七十七条の四の五第三項その他法令により企業は PMDA へ、第七十七条の四の二第二項により医療関係者は厚生労働大臣へ報告することとなっており、実際にはそれぞれ PMDA 安全第一部と MHLW 医薬食品局安全対策課が報告先となっている。

医薬品の副作用等について企業と医療関係者の報告すべき内容の相違点としては、企業では医薬部外品や化粧品も報告の対象品目となっており、厚生省令で定める有効性や安全性に関する事項も対象範囲に含まれる点が挙げられる。また企業は対象となる情報を知った時点で報告義務が生じるが、医療関係者は保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると判断したときのみ報告することとなっている点も異なっている。その他、企業から寄せられた情報は PMDA により公表されて利用されるのに対して、医療関係者からの情報は PMDA を介して該当する医薬品の製造販売業者に報告されるのが主な利用方法であること等、様々な点で違いが見られる。

医薬品の副作用報告制度は 1960(S35)年制定時点での薬事法では規定されていなかったが、市販後の医薬品について安全性・有効性の調査等を目的に 1979(S54)年の薬事法改正から導入された安全性定期報告制度と再審査制度において、一定期間内に発生した医薬品の副作用等を報告する義務が課せられた。またそれと同時に企業は医療関係者に情報提供し、医療関係者は企業の情報収集に協力するという努力規定が設けられた。その後日本製薬団体連合会作成日本製薬団体連合会が作成した「医薬品の情報の収集・評価・対応・伝達・提供に関する規範作成の指標」を参考として企業での情報活動体制の整備を指導し、また 1994(H6)年の改正で医療関係者も必要な情報の収集を行ない、提供された情報とともに利用する努力規定が設けられた。

しかしこれらの制度だけでは重篤な副作用等の的確かつ迅速な把握は難しく、これらの情報を個別に提供または収集・整理・分析して利用するには多大な労力が必要であった。そこでそれらの重篤な副作用等に迅速に対応すべく、1996(H8)年の薬事法改正において法律・法令で規定された重篤な副作用が疑われる事例を知った場合には MHLW に報告する義務を企業に負わせる条文が加えられることとなった。また企業における副作用等の情報収集も努力規定として追加された。2002(H14)年には医療関係者が危害の拡大防止等に必要と判断した場合にも MHLW へ報告することが可能となる条文が追加され、また企業からの報告を PMDA が整理することとなり、2004(H16)年からは PMDA への報告が義務化されて現在の報告体制となっている。その他 2003(H13)年からはインターネット経由での報告も可能となっており、より

迅速な情報提供・対応ができるようになっている。

## 2) 医療機器の「不具合」は企業から PMDA へ、医療関係者からは厚生労働省へ

医療機器に対しても薬事法により医薬品と同一の制度で報告が行われている。ただし、医薬品や医薬部外品、化粧品とは報告用紙の形式が異なっている点がある。またそれに伴って公開されているデータベースも別々になっている。

報告形式が異なる部分には、医療機器が機械器具であるための違いと考えられる所がある。例えば医薬品では副作用と健康被害を分けることは基本的にはできないが、医療機器では不具合と患者の健康被害が別の項目になっている。これは事前に不具合が見つかって使用されないことがありうるためと思われる。その他取扱者や欠陥の有無、製造販売業者への返却なども機械器具であるための項目と思われる。

一方で医薬品でも医療機器でも考慮すべきと思われる項目がどちらかにしかない場合もある。例えば医薬品には輸血などの影響を及ぼすと考えられる処置の項目があるが、医療機器にはそれらの項目はない。またどちらにも再発・再現性の項目があるが、再使用に関しては医薬品にしか項目がない。その他疾患や既往歴・副作用歴、検査値や健康被害の転帰・重篤度なども医薬品の報告用紙のみに項目がある。

## 3) ワクチンの「副反応」は企業から PMDA へ、医療関係者からは厚生労働省へ

ワクチンも医薬品の一部であるので、他の医薬品と同一の制度により企業から PMDA へ、医療関係者からは MHLW へ報告が行われている。

一方、定期予防接種については予防接種後副反応報告制度があり、予防接種法に基づいて策定された「定期（一類疾病）予防接種実施要領」および「インフルエンザ予防接種実施要領」において、副反応を診断した医師は、被予防接種者の居住区域を管轄する市区町村長を通じて、都道府県や MHLW に報告することとなっている。ただし医薬品の副作用等報告とは違い、こちらの管轄は健康局結核感染症課となっている。また医療関係者による医薬品の副作用等報告と同じく、こちらも医師に報告するよう協力を求める形になっており義務とはされていない。

1976(S51)年の予防接種法改正から定期予防接種の実施者は市区町村長又は都道府県知事であり、健康被害時の給付を行なうことが明示された。これは定期予防接種が感染症の被害拡大を予防するという公共的な性質をもつため、その実施を徹底すると同時にそれにより発生した健康被害に対する補償がなされなければならないという理由で定められたものである。（一方医師は、実施者の要請に応じて定期予防接種を実施し、健康被害が生じた際も重大な過失等がない限り責任は問われないこととされている。）これにより実施者は定期予防接種による副反応を把握し、迅速な対応をとることが求められるようになった。

実施者の副反応把握の手段としては MHLW からの通達等で「医師との協力を配慮すること」などとされていたが、1994(H6)年に策定された「予防接種実施要領」において報告様式等が定められ、行政機関の間での連絡体制も明確化された。2001(H13)年にインフルエンザが二類疾病として予防接種法に記載されたのを受け、2005(H17)年には「インフルエンザ予防接種実施要領」が、また予防接種実施要領に変わり「定期的予防接種実施要領」が策定された。以後、予防接種法改正等に合わせ実施要領も幾度か改正が行われ、現在に至っている。

#### 4) 健康食品の「健康被害」は保健所へ

健康食品のうち法律・法令で規定されるものとしては、健康増進法第二十六条で規定される「特別用途食品」、食品衛生法施行規則第二十条第一項シに規定される「栄養機能食品」、同法施行規則第二十条第一項ミに規定される（健康増進法第二十六条第一項の許可又は同法第二十九条第一項の承認を要する）「特定保健用食品」がある。これらについてはそれぞれ特別の用途に適する旨、栄養成分機能、保健用途の表示が認められている。このうち栄養機能食品と特定保健用食品を合わせて「保健機能食品」という。また特定保健用食品は特別用途食品に含まれるものとされる。

その他の健康食品に関しては「いわゆる健康食品」等と呼称され、食品に分類されるために効果効能の記載は薬事法で禁止されている。また一部の外国製健康食品からは日本で無認可・無承認の医薬品成分が検出され、それによると見られる健康被害も多数報告されている。

食品の健康被害について法律で記載があるものとしては、食品衛生法第五十八条による食中毒の報告制度がある。これは食中毒を診察した医師に MHLW へ報告する義務を設けたもので、実際には「食中毒処理要領」と「食中毒調査マニュアル」に基づいて報告は保健所に対して行われ、都道府県を通じて MHLW に連絡される。このうち食品として扱う場合は医薬食品局食品安全部が、医薬品として扱う必要がある場合は医薬食品局監視指導・麻薬対策課が管轄を行なうこととなっている。

その他の食品による健康被害については保健所が対応している。これについては「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」が定められているが、医療関係者の副作用等報告と同じく、製造業者や医療機関に対しては情報提供を要請するにとどまっており、報告義務までは設けられていない。

食中毒に関する報告義務は 1947(S22)年制定時の食品衛生法から記載されており、それに基づいて 1950(S25)年「食物中毒処理要領」が定められた。1964(S39)年には「食中毒処理要領」と改められて長年用いられたが、1996(H8)年の腸管出血性大腸菌 O-157 による食中毒多発を受け、翌 1997(H9)年に改正が行われるとともに、「食中毒調査マニュアル」が新たに作成された。その後 2006(H18)年に食中毒処理要領の改正が行われて現在に至っている。

その他の食品による健康被害については、食品衛生業務の一環として保健所で受け付けられていたが、2002(H14)年に中国製ダイエット用健康食品による健康被害が多発したことを受け、同年に「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」が策定され、この中で保健所は製造業者や医療機関との協力を努めるように定められている。

5) 医療安全に係る「ヒヤリ・ハット」や「医療事故事例」は日本医療機能評価機構へ（本稿未定項）

日本医療機能評価機構は、1995年に、医療機関の機能を学術的観点から中立的な立場で評価し、その結果明らかとなった問題点の改善を支援する第三者機関として設立された。極的に医療事故防止への取り組みも行ってきている。

このように医療全般に関わる報告が分散されることのメリットはどこにあるのだろうか？ 迅速な分析と安全性情報の提供のためにも、現在のような組織的な事由による情報の分割を避け、医療に関する安全性情報を包括的に捉えてこれを一元管理し、速やかな安全対策を講ずるしくみが望まれる。

(3) 有害制度報告制度年表

医薬品・医療機器、ワクチン、健康食品の3つにわけ、制度の変遷の年表を以下に示す。

<ここに付した有害制度報告制度の Excel ふぁいるを縮小し、縦型で入れてください>

(4) 対策案

- 日本においても、全ての国民（医療関係者、患者）が副作用等の医療安全にかかわる情報を容易に直接報告できるシステムを設置する。
- 収集された安全性情報を一元管理するデータベースを構築する。
- 迅速な評価のためにも、情報の流れを簡素化し、各分野の専門家の評価を経て、国民に還元する仕組みを作る。

3. 市販後安全性監視計画を十分に実施できるための体制：ICH-E2Eの実装に向けて

(1) 課題

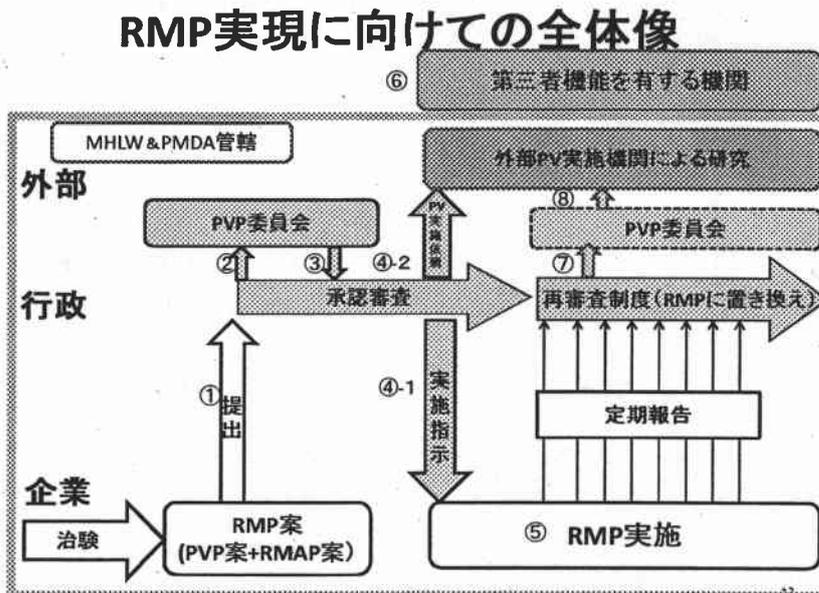
日本では、50年にもわたる再審査制度に行政も業界も安住し、一方でドラッグラグのために海外で検証済みの医薬品が承認されることが多かったため、ファーマコビジランスプランとリスクマネジメントプランの必要性の認識がなかった。

さらに医学・薬学教育において薬剤疫学教育の重要性が認識されておらず、教育カリキ

ユラムにも盛り込まれていないため、専門家がほとんど存在していないという現状であり、未だに医療現場においては、市販後の安全性評価においても RCT 以外は信用できないといった風潮がある。

## (2) 対策案

2009年4月の委員会による第1次提言では ICH E2E に盛り込まれた薬剤疫学研究を医薬品の特性に応じて実施すべきとの提言があった。その後のパブコメ、班での研究からの提言も踏まえ、以下の通り ICH E2E を実装化するための具体策を、図とともに述べる。



- 1) ICH E2E にて述べられているように「最良の方法（安全性監視の方法）は医薬品、適応疾患、治療対象集団及び取り組むべき課題や目的によって異なる」ため、新薬を申請する企業は申請時に懸念される課題に対応した適切な研究デザインを盛り込んだ安全性監視計画を提出する（現状では市販後調査基本計画書）。
- 2) 申請資料提出の段階で再審査基本計画書には、審査の早い段階で企業が提示した研究デザインが適切かを判断しなければならない。そのためには薬剤疫学専門家からなる安全性監視計画検討委員会<sup>注1)</sup>を立ち上げ、そこで適切性についての判断を行い、結果を審査チームへフィードバックする。
- 3) 審査チームは企業に対してより適切な研究デザインでの市販後安全性研究実施を指示する。
- 4) ただし、コントロール群が必要な研究デザインが必要と判断された場合は、外部薬剤疫学実施機関<sup>注2)</sup>、あるいは関連する学会に実施を依頼する。
- 5) 市販後新たに懸念事項が発生した場合には、企業は適切なデザインを提示し、3)以降と同様のプロセスを通る。

注 1) 本来申請企業は科学的なデザインを提示すべきであるが、企業内安全性担当部門がコントロール群を設置した研究が必要と判断しても、これまでの調査でよいとする企業判断に陥りがちであり、また提出された基本計画書に記載された安全性監視計画の正当性を判断する審査側には薬剤疫学的な知識が備わっていることが必要である。現状は残念ながら薬剤疫学専門家が十分に審査側に存在しているとは思えないため、外部に安全性監視検討委員会を設置する。

注 2) コントロール群が必要な観察研究では、企業自らが実施することは透明性、客観性、公平性の面から困難である。投与群だけの調査では GPSP を順守しておくことで内容の担保は保たれるが、比較対照群が必要となる研究の場合には、疫学倫理指針にも準拠していることが重要である。そのためには企業から独立した外部組織での研究実施が現実的である。

上記対策案を実行する際の 4 つの障害が考えられる。

1) 薬剤疫学の普及について

企業、行政、アカデミアにおける薬剤疫学専門家の絶対数の不足がまず挙げられる。この点に関しては、外部 PVP 委員会や外部 PV 実施機関に関しては当面海外からの研究者を招聘することしか策はなさそうである。次に長期的解決に向けて薬剤疫学教育の普及が必須であるが、現在日本薬剤疫学会で 6 年制卒業後の大学院教育に薬剤疫学のモデルカリキュラムと資材を提供することを準備している。但しこれらのみで薬剤疫学専門家は早急に育つことはできず、特別な薬剤疫学カリキュラムを早急に設ける必要がある。

わが国の薬剤疫学に対する重要性の認識の低さは、大学における薬剤疫学講座は、寄付講座含めても 2 つのみであり、研究教育に種々の困難をきたしているという現状にも見ることができる。日本の薬剤疫学教育の核を早急に作るべきである。そこに、海外で研究中の日本の薬剤疫学研究者が戻ってこれる素地が出来上がり、教育、研究は大幅に進展することが期待される。上記対策案を実行する際の大きな障害がいくつか挙げられる。

2) 臨床現場における薬剤疫学研究の認知について

特に医学部の教育において、EBM を重視する余り、市販後の安全性評価に関する全体教育が急務である。薬学部における上記の取り組みを医学部へも導入する必要がある。さらに日本薬剤疫学会からも臨床系の学会との横のつながりを強化することにより、認知を深める必要がある。

3) 研究者のインセンティブ

研究者主導の臨床試験でさえ十分にできない現状では、患者さんの安全を守るという高い倫理観だけで薬剤疫学研究は実施できない。

4) 研究資金について

安全性の研究目的で、コントロール群を設けるのであれば、当該会社からの資金で賄うことは公正さの面から無理がある。公衆衛生上必要な比較観察研究については、公的資金を用いることが大原則であろう。ただしPMDAへの企業からの拠出金が昨年度倍増したにも関わらず、スタッフも予定通り増えていないのであれば、拠出金はプールしておき、外部の研究に拠出することも考えられる。今後外部の研究のために企業拠出金の増額が必要な場合も考えられるが、そのためにはこれまでのように科学的根拠に乏しい調査を無闇に実施させないことが重要であろう。なお、PVP委員会はPMDAの予算から拠出すべきである。

#### 4. 日米における『適応外使用』の現状と問題点

適応外使用(off label use, off label prescribing)とは、承認された「効能・効果」または「用法・用量」の範囲外で使用されることを意味している。成人を対象とした既承認薬の小児領域での開発の遅れや、既承認抗がん薬の承認効能以外の「がん種」への検討の遅れなど国内外で共通する問題と、保険償還制度など医療環境の違いにより適応外使用の課題が日本と米国とで異なる点がある。以下に、米国の現状と日本の問題点につき述べる。

##### (1) 日本と異なる米国特有の適応外使用の問題点

米国では公的保険(メディケア、メディケード)も含めて、FDAの承認内容と保険償還とは同一ではなく、compendia(治療指針を記した医薬品総覧: American Hospital Formulary Service Drug Information, Clinical Pharmacology, DRUGDEX, Drug Pointsなど)に記載された医薬品は保険償還が認められることから、承認範囲外の「適応外使用」の頻度が高いことが指摘されてきた。その問題の一つとして、適応外使用による違法な販促活動に対する批判や訴訟で公開された内部資料と医学誌に報告された論文との比較からパブリケーションバイアスの存在が明らかにされている。FDAは適応外使用に関する情報提供は必要と判断し、ガイダンスを通知している。

##### 1) 米国における適応外使用の実態

Radleyらは繁用されている160品目の医薬品について、2001年IMS処方箋データを解析し約20%が適応外使用であると報告している。適応外使用の比率が高い薬効領域として心臓病薬46%、抗精神病薬31%、抗ヒスタミン薬42%、抗アレルギー薬34%と報告している。一方、高脂血症薬や糖尿病薬での適応外使用の頻度は少ない(各々、14%、1%)ことを報告している。これらの適応外使用の問題点として、適応外使用のエビデンスに関して医薬品総覧の一種であるDRUGDEXへの記載状況を検討した結果、エビデンスがあるとされたのは27%であり、残る73%はエビデンスに欠けると報告している(David C. Radley, Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians Arch Intern Med. 2006;166:1021-1026)。

承認された効能・効果を守らずに使用を拡大したために回収措置にいたった事例として、

dexfenfluramine がある。同薬は「肥満が他疾病のハイリスクとなる患者」を適応として 1996 年に承認されたが、美容のためのやせ薬として拡大使用された結果、重篤な副作用（肺高血圧症、心臓弁障害）のため 1997 年に回収されている。

## 2) 米国での適応外使用に関する違法な販促活動と高額な訴訟和解金

米国では日本とは異なり、医薬品の広告が認められているが (DTC, Direct-to Consumer Advertising)、承認範囲外の広告など販促活動はしてはならないことが法的に規定されている。この規則へ違反した活動に対して FDA は 2003-2007 年に 117 の警告書を企業に通知している。そのうち、適応外使用に関する違法な販促活動に対する警告は、42 件 (36%) を占める GAO Report 08-835: PRESCRIPTION DRUGS FDA's Oversight of the Promotion of Drugs for Off-Label Uses. 2008 July)。

適応外使用に関する違法な販促活動に対して米国司法省や州司法長官は訴訟を起こしており、企業が和解に応じて支払う罰金額は高額になっている。Pfizer 社の COX 2 阻害薬 Bextra は心臓発作リスク増大や重篤な皮膚症状を理由として 2005 年 4 月に回収措置がとられているが、上市中に適応外使用の違法な販促活動をしていたとの訴訟において 23 億ドルの和解金を支払っている。Bextra の 2001-2005 年の総販売額 168 億ドルに対して、和解額 23 億ドルは 13.6% 程度であることから、「製薬会社は訴訟による和解金を販促費の一部とみなした確信的な違法行為をしているのではないか」との批判や、「適応外使用による販促活動により企業が適応拡大の承認に必要な臨床データを収集せずエビデンス構築の疎外要因となっている」との指摘がされている。

## 3) Neurontin (Gabapentin) の事例

Neurontin 訴訟の原告側専門家 (証人) である Steinman らが訴訟を通じて入手した Pfizer 社の社内資料に基づいた報告により、処方的大部分が適応外であることが示している。2003 年販売高 27 億ドルのうち適応外使用による販売高は 25 億ドル (93%) に相当する。さらに、Vedula らは内部資料と公表された報告とを比較した結果、12 論文の 8 論文で主要評価のデータが実施計画書に記載された項目から変更されているなど、企業の立場から都合の悪いデータを隠蔽するとのパブリケーションバイアスが認められることを報告している。

## 4) NIH 助成研究と適応外使用の解消への取組みの事例

### i) STAR 試験：ラロキシフェンとタモキシフェンとの比較 (19,747 例)

ラロキシフェンは 1997 年に閉経後骨粗鬆症に対する効能が承認されている薬剤であり、乳がんに対する治療薬として既承認のタモキシフェンと同様の薬理作用を有する。製造販売会社の Eli Lilly 社は、過去 (2005 年) に適応外使用として乳がん予防の販促活動をおこなったとして訴訟をおこされ 3600 万ドルの和解金を支払っている。

NIH (National Cancer Institute) は乳がんを対象としたタモキシフェンとの比較試験

(STAR 試験)を助成した。Eli Lilly 社は、STAR 試験成績と自社で実施した「心リスクを有する閉経後婦人を対象としたプラセボ対照の比較試験成績 (RUTH 試験: 10,101 例) に基づき効能追加申請を行い、乳がんに対する追加効能を 2007 年に取得している。

ii) CATT 試験: 加齢黄斑変性症に対する Avastin と Lucentis との比較試験 (1,200 例)

Avastin (bevacizumab), Lucentis (ranibizumab) とともに Genentech 社にて開発・承認取得された抗 VEGF 抗体医薬であり、同一抗体を出発として開発されている。Avastin は 2004 年に「結腸がん」の効能で承認され、その後、他のがんへの効能追加がされている。一方、Lucentis は 2006 年に「加齢黄斑変性症」を効能として承認されている。Lucentis の 1 回投与薬価が 2,000 ドルに対し、静脈内投与用 Avastin 製剤を硝子体内投与用に再製剤化した場合の薬価が 40-50 ドルと Lucentis に比較し安価であることから、Avastin を再製剤化したものを加齢黄斑変性症の治療に適応外使用することが行われている。

NIH (National Eye Institute) は両薬剤の直接比較の CATT 試験を助成し、2008.2-2011.2 の予定で実施中である。この CATT 試験の今後の成果と適応外使用の解消にどのように利用されていくかが注目される。

#### 5) 適応外使用に対する情報提供に関する FDA ガイダンス

適応外使用に関する情報提供に関して、2006 年に時限立法が消滅するまでは製薬企業は peer review 誌に掲載された論文を事前に FDA の審査を受ければ医師に提供してもよいとされていた。2009 年に再度 FDA よりガイダンス “Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices” が通知された。このガイダンスによれば、企業は適応外使用に関する情報提供として、独立した編集委員会を有し査読制度のある医学誌に公表された論文で、かつ著者が利益相反の有無を陳述しているものであれば、医師に提供してもよいとされている。ただし、企業がスポンサーしている特集号は除くとされている。

他方、2006 年までのルールと異なり、今回のガイダンスでは、情報提供する「適応外使用」に関する効能や用法などの承認取得についての企業努力は規定されていない。また、提供前の「FDA 事前審査」も要求されていないことから、企業による「適応外使用」の促進を放任するものとの指摘も一部にはある。

#### (2) 日本での適応外使用と解消のための施策

##### 1) 小児領域や抗がん薬の「適応外使用」とは別の適応外使用の存在: 保険病名での適応外使用

米国と日本では、承認時に要求される申請データが承認時の「効能・効果」の違いから異なる薬効領域がある。骨粗鬆症薬はその一例であり、米国ではそれぞれの病態の骨粗鬆症 (閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、グルココルチコイド性骨粗鬆症) を対象とした検証試験が実施され、それぞれの効能・効果が承認されている。一方、日本では「グルココル

チコイド性骨粗鬆症」など二次性骨粗鬆症を除外した臨床試験成績に基づき「骨粗鬆症」または「閉経後骨粗鬆症」の効能・効果で承認されている。承認時の臨床試験成績ならびに添付文書の記載から、ステロイド製剤による二次性骨粗鬆症に対する効能・効果が承認された骨粗鬆症治療薬は現時点では存在しないと判断される。

グルココルチコイド性骨粗鬆症などの二次性骨粗鬆症に対して、実地医療では「骨粗鬆症」の病名のもとに使用されていると推定される。グルココルチコイド性骨粗鬆症の効能追加のために臨床データを収集しなくとも保険病名のもとに実地医療で使用されることから、製薬企業は効能追加のための開発努力をせず、こうした保険病名のもとの使用実態が「グルココルチコイド性骨粗鬆症」に対する治療のエビデンス構築の妨げになっているとも理解される。

## 2) 適応外使用を解消するためにとられた施策

稀少疾病、小児領域および抗がん薬の領域での適応外使用の問題を解消するために、以下の施策が取られ、一定の成果が得られている。

- (i) 適応外使用に係わる医療用医薬品の取り扱いについて (1999年2月1日)。
- (ii) 小児用量設定等の試験促進のための再審査期間延長 (2000年12月 - )
- (iii) 医師主導治験制度の導入 (2003年7月)
- (iv) 抗がん剤併用療法に関する検討会 (2004年1月～2005年2月)
- (v) 小児薬物療法検討会会議 (2006年3月 - )
- (vi) 未承認薬使用問題検討会 (2005年1月～2009年10月)
- (vii) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会会議 (2010年2月 - )
- (viii) 新薬創出・適応外薬解消等促進加算 (薬価維持特例, 2009年12月 - )

## (3) 解消を促進するための提案

### 1) 承認条件の検討状況：企業の検討状況についての定期的な情報開示

新薬の承認の際に薬事法第79条にもとづき「承認条件」を付されて承認される場合がある。承認条件の付与については新薬の審査報告書や添付文書への記載により確認は可能であるが、承認後の企業の実施状況は不明である。

医薬品医療機器総合機構による添付文書情報 Web にて、「承認条件」で検索すると 368 品目の医薬品の表示がされる (2010年2月28日現在)。

これらの承認条件には、後発医薬品の溶出試験の規格及び試験方法に関する「品質再評価結果の通知後、規格及び試験方法として公的溶出試験を設定するための承認事項一部変更承認申請を行なうこと」やシンバスタチン後発品に対する「本剤の増量時における横紋筋融解症関連症例の発現については、市販開始後から平成17年6月30日までに重点的に調査し、その結果を報告すること」のような承認条件も含まれる。

シンバスタチンの承認条件は、先発医薬品 (リポバス錠) を除く 22 品目の後発品において 2003年～2004年発売開始にもかかわらず、記載が残っている (2010年2月時点で公開

の添付文書)。この理由として、企業は実施データを出しているが、審査が遅れているのか、企業のデータ提出が遅れているのか第3者には不明である。

米国では市販後臨床試験を課せられたものについて、FDAは年に1回、米国官報にそれらの履行状況を報告することが義務づけられている。

対策案：有効性や安全性に係わる承認条件について、製造販売する企業の履行状況および審査状況について、総合機構のホームページに年1回、情報公開する。

## 2) 小児用量設定等の試験促進のため再審査期間を延長された医薬品の公開とその実施状況の定期的な情報開示

本制度によりアレルギー性治療薬（アレグラ、クラリチン）やグリコペプチド系抗生物質製剤（注射用タゴシッド）において小児用量の追加が承認されている。その他に片頭痛薬（イミグラン）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（パキシル、ルボックス）および入眠剤（マイスリー）で再審査期間の延長がされているが、現時点では小児領域の用法・用量は追加承認されておらず、臨床試験を実施中と推定される。

再審査期間の延長により後発品の開発・参入を防止できることから、製造販売承認を有する当該企業は再審査期間が終了するまでに小児領域での追加承認を得て企業責任を果たすことが求められている。

対策案：当該医薬品およびその実施状況について、市販直後調査の対象品目一覧が医薬品・医療機器安全性情報に公開されているように、定期的に情報公開する。

## 3) 保険病名による適応外使用の実態調査

小児領域や抗がん薬の領域での適応外使用の問題とは別に、保険外使用の名のもとに潜在化している適応外使用の実態調査を行い、使用を裏付けるデータや適正な使用につながる承認取得を企業に要請することが必要である。

対策案：保険病名のもとに潜在化している適応外使用の実態調査を行い、効能追加の要否を検討する。

以上

## 5. 未承認薬のコンパッションエート使用の具体化

「未承認薬のコンパッションエート使用」(compassionate use of unapproved drug: CU)は、命を脅かす疾患や強度の衰弱をもたらす疾患などで治療手段が他になく、臨床試験への参

加もできない患者に、未承認薬へのアクセスを可能にする公的な制度である。

日本にはこの制度がなく、そのような場合に患者・家族・医師がとり得る手立ては、安全管理など問題の多い「個人輸入」しかない。2007年7月、厚労省の「有効で安全な医薬品を迅速に供給するための検討会」が、保健衛生上必要な方策として、CUの導入に向けて検討を開始すべきと提言した。しかし、その後具体化に向けてあまり進展していない。

このCUについて、米国・EU・韓国での歴史的経緯と現状、日本において限られた分野ではあるが未承認薬への公的アクセスが実施されている事例などについて調査し、日本における制度設計に当たっての論点と提言を含め、論文としてまとめた。

#### (1) 米国FDAはこの70余年一貫して患者からのアクセスに尽力

米国では、研究用薬を治療に使用する形でのCUが発展してきた。1938年に連邦食品医薬品法で研究用薬を規制する権限を得た食品医薬品庁(FDA)は、これらの患者に対する研究用薬の人道的供給に以後一貫して努めてきている。

エイズの大流行を受けて1987年には研究用薬の治療使用(Treatment IND)が法制化された(21CFR312.34)。CUには、「患者のアクセスの保証」と「安全管理・患者保護」それに有効性・安全性を確認して販売承認する上で必要な「比較臨床試験の遂行を妨げない」との過不足のないバランスが求められる。

FDAは2009年8月、どんな環境にいる患者でもアクセスしやすくするための規則改定とともに、企業が料金請求する場合の規則を定めた(いずれもFinal rule)。後者では有償とする場合はFDAの承認を必要とするなど患者負担の軽減を図るとともに、有償供与が臨床試験の遂行を妨げないことを提出された臨床試験計画書で厳しくチェックしている。最近では、FDAは2010年2月23日にOffice of Special Health Issues(OSCI)主催で、制度の説明を行うと共に患者・家族の相談に乗るWebinarを開催している。

#### (2) EUは法体系で上位のRegulationにCUを位置づけ、運営は加盟各国にゆだねる形

EU各国でも、未承認薬のアクセスの関心は高く、各国またはEUレベルで種々の制度が作られている。EU各国では米国と異なり、外国では承認されているが国内では承認されていない未承認薬を、必要な患者に輸入して供給する形を主として制度が形作られてきた。

米国での「研究用薬の治療使用」としてのCUが法制化されてから2年後の1989年に、EUは加盟各国での法制化を促進するDirective(指令)を出し、加盟15か国は1990年代にそれぞれの国の環境に応じてCUを法制化した。2004年には、加盟国が25か国に拡大する機会に医薬品欧州政策が策定され、患者・市民の運動で「コンパッションエート使用」がEUの法体系でも上位のRegulation(規則)に位置付けられた(EC726/2004、83条)。1989年のEU指令ではCUは主として個々の患者を対象としたものが想定されていたが、2004年のEU規則では患者集団を想定したものとなっている。

中央化が進んだ新薬承認制度とは異なりCUでは制度の統一はせず、EUとして基本的な理念などは示すものの、制度の具体的な運営は加盟各国にゆだねる形がとられている。フ

ランスではCUの費用が全額保険償還され、他にも全額ないし一部が保険償還される国が多い。

(3) 韓国では政府がオーファンドラッグセンターを創設、Treatment IND制度も導入

韓国では、未承認薬の人道的供給について制度的な取り組みが進んでいる。

ひとつは、1999年に韓国オーファンドラッグセンター(KDOC)が創設され、外国で承認されている未承認薬を輸入し患者に供給する欧州型のCUを重点に活発な活動を行っている。KDOCは国が設立しNPOが運営しており、薬事法にも条文化されている(91、92条)。

いま一つは、2001年米国で開発段階にあった慢性骨髄性白血病治療薬イマチニブ(グリベック)の好成績を知ったチュンナム大学のカン・ヨンホ教授など韓国の患者が導入を求めて運動した結果、外国でも未承認であったイマチニブが始めて公的に治療目的で使用された。2003年には臨床試験承認制度(IND制度)導入実施と併せ、「研究用薬の治療使用」(Treatment IND)制度が導入され、米国型のCUも整備された(薬事法34条関連施行規則)。

患者たちの運動は医療従事者団体・社会団体・市民団体などの共感を得て、その後もCUの充実や承認後の患者負担の軽減などを求める活発な動きに広まっている。

(4) 日本でも熱帯病薬・エイズ薬・ハンセン病薬で未承認薬の公的供給に実績

日本は、米国・EU・韓国のようなCUの制度を持たないが、未承認薬の人道的供給が公的に行われてきた疾患分野がある。

熱帯病では、国際交流が活発化し輸入感染症は1970年代後半に明確な増加傾向を示し始めた。治療薬の必要性は高まっていたが、まず患者のために治療薬の確保、流通経路の確立が急務であった。この問題について熱帯病研究者が当時の厚生省薬務局審査課と協議し、熱帯病治療薬研究班(略称)を発足させ、輸入した医薬品を治験薬の形で無償供給するアクセスルートを開くとともに、関連した研究を推進することが決定された。その後研究班の名称などは変わっても現在まで継続されている。2008年に研究班導入薬剤は延べ106例に使用されており、2009年6月現在の取り扱い薬剤は19剤である。また、研究班のデータを参考に国内承認される薬剤もいくつか生まれている。

エイズは、世界的にもCUの法制化をもたらした疾患であり、熱帯病薬同様対処は急務であった。先行した熱帯病治療薬の経験を生かし、1996年にエイズ治療薬研究班(略称)が組織された。この研究班も名称などは変わっても現在まで継続されている。2007年4月から2008年2月までの11か月間に研究班導入薬剤は271症例に使用され、取扱薬剤は18剤である。両研究班とも、薬剤と治療法についての情報は周知のためインターネットを通じ公開されており、エイズ治療班ウェブサイトへのアクセスは60万件を超えている。エイズ治療薬研究班では、文書の回収・整理・保管などを行う事務局を臨床試験受託機関(CRO)に依頼している。

ハンセン病では、過去に国とドイツのグリュネンター社が協定(無償供与)を結び、サリドマイドを国立療養所多磨全生園が一括入手し全国のハンセン病療養所に供与がされた。

またクロファミジンについても未承認薬であった際に一括入手して使用していたが、これらは歴史的な経験である。

(5) “未承認薬のコンパッショネート使用” の早期制度化を]

現在、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」など、未承認薬問題への取り組みがなされているが、辻<sup>1)2)</sup>が記したように、ドラッグラグが全く解消することはありません。必要な医薬品の需要と供給、すなわち「くすりギャップ」の観点から保健衛生の仕組みを考えると、命を脅かす疾患や強度の衰弱をもたらす疾患などで治療手段が他になく、臨床試験への参加もできない患者に、未承認薬へのアクセスを例外的に可能にする公的な制度は欠かせない。

日本において「未承認薬のコンパッショネート使用」(CU)を、どう位置づけ、どう制度設計するかについて、(1) 患者の自律と行政による保護・介入はどうあるべきか? (2) 未承認薬へのアクセスはどうあるべきか? (3) CUにおける有害事象はどのように扱われるべきか?

(4) CUにおける関係者の役割とコミュニケーションはどうあるべきか? について詳細に論じたが、その中でも重要と考える事項を箇条書きにしたい。

- 1) 人道的見地からとられる「例外的措置」であることを踏まえる。
- 2) 販売承認は慎重を期し、待てない患者にはCUで対処する。
- 3) 国(厚労省)の制度とし、厚労省は「患者のアクセスの保証」と「安全管理・患者保護」「比較臨床試験の遂行を妨げない」との過不足のないバランスを保持する。
- 4) 保健衛生の向上を図るという薬事法の本来の目的に添い、未承認薬に対する規制を条文に取り込む。販売の限定的解除とするなどして現在の条文に無理に当てはめない。
- 5) 外国からの輸入と国内開発中のもののアクセスとの両方に対応した制度とする。
- 6) 外国から輸入の場合の取り扱い業者を資格制にする。
- 7) 個々の患者と患者集団の2つのタイプに分け管理するのは合理的である。
- 8) 医師の処方のもとで行い、医師が薬剤部を通じ申請し厚労省の承認を取得する(将来的には患者集団タイプは届け出制移行も考慮する)。
- 9) 企業が未承認薬を有償にする場合は厚労省の承認を必要とする。
- 10) 医師・薬剤師の有害事象報告を義務付ける。
- 11) 治療中に生じた重篤な有害事象情報のすみやかな伝達を図る。
- 12) 何らかの健康被害救済システムを実現する。

未承認薬の例外的使用システムとしてCUの早期制度化が強く望まれる。

Ref: 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 未承認薬のコンパッショネート使用 —日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか—. 薬理と治療 2010; 38(2): 109-50 (in printing)

## 6. PMDA における副作用情報の受理から処理システムのながれ

### (1) 報告先

#### 1) 「業界」から

「業界」としての報告先の基本は、厚生労働省である。薬事法第七十七条の四の二による。

(副作用等の報告)

第七十七条の四の二 医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、又は承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。

一方、第七十七条の四の五で、「情報の整理」を PMDA に委託することができることある。

(機構による副作用等の報告に係る情報の整理及び調査の実施)

第七十七条の四の五 厚生労働大臣は、機構に、医薬品(専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。)、医薬部外品(専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。)、化粧品又は医療機器(専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。)のうち政令で定めるものについての前条第三項に規定する情報の整理を行わせることができる。

2 厚生労働大臣は、前条第一項の報告又は措置を行うため必要があると認めるときは、機構に、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器についての同条第三項の規定による調査を行わせることができる。

3 厚生労働大臣が第一項の規定により機構に情報の整理を行わせることとしたときは、同項の政令で定める医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器に係る第七十七条の四の二第一項又は第七十七条の四の三の報告をしようとする者は、同項又は同条の規定にかかわらず、厚生労働省令で定めるところにより、機構に報告をしなければならない。

4 機構は、第一項の規定による情報の整理又は第二項の規定による調査を行つたときは、遅滞なく、当該情報の整理又は調査の結果を厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に通知しなければならない。

これにより「業界」は直接、PMDA に報告することになる。

2) 「医薬関係者」から

「医薬関係者」による副作用の報告先は第七十七条の四の二の第2項により、厚生労働省であり、「業界」による報告のような報告先がPMDAに委託されていることはない。

第七十七条の四の二の第2項

薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

(2) PMDAにおける、副作用報告に対する対応システム。

これまで、医薬品などの副作用が、行政当局に届いた後のどのようなシステムで対応されるかが明らかにされていなかった。

2010年2月10日に、日本製薬団体連合会安全性委員会宛の「事務連絡」として、「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れについて」が出されている。

<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h220210-001.pdf>

薬務行政の「透明化」「見える化」として出されたものとのことであるが、この領域についてのある程度の知識がないと理解できないだろう。本「事務連絡」を一般国民向けに書きなおし、広く公表することは、国民から薬事行政、特に安全対策に対する信頼感を向上させるのに大いに役立つであろう。

米国血漿分画製剤規制:年表

年		血漿分画製剤関連制度	血漿分画製剤(輸血用血液)関連事項	生物製剤全般	その他海外の動向
1901	M34			ジフテリアウマ抗毒素、天然痘ワクチンに破傷風菌が混入し、計 22 名の児童が死亡	血液型の発見 (オーストリア)
1902	M35	<b>the Biological Control Act</b> 制定 米国初の生物製剤規制に関する法律 生物製剤(血液製剤含む)に関する規定・標準規格設定、製薬企業への製造承認、承認された製造施設・製品の検査を、米財務省の the Public Health and Marine Hospital Service(後の the Public Health Service; PHS)にある <b>the Hygienic Laboratory</b> (米国最初の細菌学研究所)が担当			
1914	T3				第一次世界大戦(WWI)勃発 クエン酸ナトリウムの血液凝固阻害作用を発見 (ベルギー)
1916	T5		保存血の製造開始		イギリス、保存血の技術を応用し、WWI で多くの兵士に輸血
1918	T7				WWI 終結
1930	S5	<b>the Ransdell Act</b> 制定 the Hygienic Laboratory が再編成され、The National Institute of Health となる (現在の <b>the National Institutes of Health; NIH</b> の前身)			
1934	S9		NIH、免疫グロブリン G の製造承認 血漿分画製剤で初の承認 (ヒト胎盤から抽出、適応:はしか防止)		
1936	S11		世界初の血液銀行設立 血漿を輸血に用いる研究の発表		
1937	S12	<b>NIH. Division of Biologics Control; DBC</b> 創設 生物製剤の規格設定、製造承認などを扱う部門			
1938	S13	<b>the Federal Food, Drug, and Cosmetic; FD&amp;C Act</b> 制定 米国初、生物製剤を医薬品として扱った法律 医薬品規制の一部(粗悪品・誤表記など)が適用 (Food and Drug Administration; FDA の管轄) 以後生物製剤は'02 年と'38 年の Act で規制を分担されることになる			
1939	S14				第二次世界大戦(WWII)勃発

年	血漿分画製剤関連制度	血漿分画製剤(輸血用血液)関連事項	生物製剤全般	その他海外の動向
1941	S16	エタノール血漿分画法の開発 米赤十字の要請による <b>WW II 参戦</b> 真珠湾攻撃時にアルブミン製剤が輸送され 血漿増量・ショック予防に用いられる		
WW II 中		<b>DBC</b> 、血漿・アルブミンの標準規格設定および企業での生産を指揮、血漿分画製剤の製造承認 (アルブミン、グロブリン、フィブリン、トロンピン、各種免疫グロブリンなど)		
1942	S17	血清安定化させた黄熱病ワクチン接種により軍人 28,000 人に黄痘の症状が発生 (提供血漿へのウィルス混入が原因)		
1944	S19	<b>the Public Health Service Act</b> 制定 PHS 関連法を修正・統合してできた法律 '02 年の Act もこの法律に統合された '38 年の FD&C Act(FDA) の管轄に含まれるが以後しばらく NIH が生物製剤の規制を行う <b>DBC</b> 、名称変更し、 <b>the Laboratory of Biologics Control; LBC</b> となる		
1945	S20			<b>WW II 終結</b>
1946	S21	<b>LBC</b> 、初めて血液銀行への認可と州間の血液移動に関する許可を出す		
1948	S23	<b>LBC</b> 、NIH 内の <b>the National Microbiological Institute; NMI</b> の一部となる		
1949	S24	<b>LBC</b> 、ヒト血清・血漿への紫外線照射を義務化	<b>WW II</b> で黄痘を起こしたウィルスは耐熱性・フィルターを通過するほど小型だが、紫外線照射で除去できることが判明	
1950 年代			上記ウィルス以外が原因で、輸血により肝炎が広まることを立証	
1955	S30	<b>LBC</b> 、NIH の独立部門 <b>the Division of Biologics Standards; DBS</b> となる 上記の事件を受け、生物製剤の規制強化・範囲拡大を目的とする	<b>Cutter Incident</b> 市販後の安全性確保が必須でなく、製造プロトコルに対する安全性評価が不十分だったためにポリオ不活化ワクチンに生ウィルスが混入、接種したうち 280 人にポリオ感染者が出る	
1961	S36		オーストラリア抗原発見	サリドマイド回収(欧州各国)

年		血漿分画製剤関連制度	血漿分画製剤(輸血用血液)関連事項	生物製剤全般	その他海外の動向
1962	S37	the Kefauver-Harris Amendments 決議 '38年のFD&C Actの修正条項 要処方医薬品分類の指定、安全性・臨床試験の 規制強化、薬効の十分なエビデンスを要求、2年ご との市販後調査、1年ごとの製造業者登録更新(血 液銀行にも適応)など	DBS、血液の使用期限改ざんなどを理由に 血液銀行を初めて告訴		
1963	S38				
1968	S43		使用期限改ざんを行なった血液銀行2社、 無罪となる 改ざんしたのは治療用血清ではなく、規制 を受けないとされた オーストラリア抗原、B型肝炎ウイルスの抗 原と断定		
1970	S45	FD&C Actに「血液、血液成分、その他血液由来 の製品」の記述が追加される			
1971	S46		DBS、B型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 検査キットの製造承認		
1972	S47	DBS、州間移動する血液についてHBsAg検査を 義務化 DBS、FDAの管轄下に入り、名称を the Bureau of Biologics: BoBに変更 生物製剤の審査が医薬品に比べて不十分である ことから、FDAに生物製剤の管轄は移行 BoB、全ての生物製剤の再評価を実施			
1973	S48	BoB、血漿交換法による血漿の採取にも認可を義 務化			
1974	S49		非A非B型肝炎の存在が示唆される (C型肝炎と呼称)		
1975	S50	BoB、全ての採血において、HBsAg検査義務化 ('72以降に承認された高感度のもの)			
1977	S52		BoB、フィブリノゲン製剤の承認取り消し 臨床効果が疑わしいこと、他の血液成分 で 代用可能であることなどが理由		
1981	S58		AIDsの発見		
1982	S57	BoB、Bureau of Drug; BoDと併合し、 National Center for Drugs and Biologics: NCDBとなる			

年		血液分画製剤関連制度	血液分画製剤(輸血用血液)関連事項	生物製剤全般	その他海外の動向
1983	S58	NCDB の <b>Biologics</b> 部門を Center for Drugs and Biologics; CDB の <u>Office of Biologics Research and Review;</u> <u>OBER</u> に移行する OBER、血液製剤の加熱処理を勧告 AIDs 対策として			欧州評議会、AIDs 対策関連で売血由来の 血液製剤の輸入回避などを決議
1985	S60		OBER、HIV-1 に対する抗体の検査キットを 製造承認		
1987	S62	OBER、採血時の HIV 検査を義務化	OBER、HIV-1 ウェスタン・ブロット検査キット を製造承認		
1988	S63	CDB、 <u>Center for Biologics Evaluation and Research; CBER</u> と <u>Center for Drug Evaluation and Research; CDER</u> の2つに分かれる 急速に技術が発展している生物製剤の規制は他 の医薬品とは異なる機関があるほうが能率的であるため			
1989	H1		C 型肝炎ウイルスの遺伝子断片のクローニ ングに成功 同ウイルスの抗体検査法の開発		
1996	H8		CBER、HIV-1 抗原の検査キットを製造承認		
2002	H14		CBER、HIV-1-C 型肝炎ウイルスの核酸増 幅 検査キットを製造承認		
現在		血液提供者へのインタビュー・血液提供不適格者 リストとの照合、 採血時に白血球除去フィルターの通過 (各種ウイルス・プリオンがリンパ向性であるため) 採血された全血液を製品化する前に B-C 型肝炎 ウイルス、HIV、ヒト T リンパ向性ウイルス (HTLV)、 梅毒の検査、採血施設の検査や監視などが行わ れている			

※ 下線部はその年から生物製剤の管理を担当した機関

有害事象報告制度:年表

年	月	医薬品・医療機器	ワクチン	健康食品
1947	S22	12		法律第 233 号「食品衛生法」 医師の食中毒報告義務
1948	S23	6	法律第 68 号「予防接種法」	
1950	S25	5		衛発第 374 号 厚生省公衆衛生局長通知 「食物中毒処理要領」策定
1951	S26	3	法律第 98 号「結核予防法」	
1952	S27	7		法律第 248 号「栄養改善法」 特殊栄養食品制度
1960	S35	8	法律第 145 号「薬事法」	
1964	S39	7		衛発第 214 号 厚生省環境衛生局長通知 「食物中毒処理要領」改め 「食中毒処理要領」策定
1976	S51	8	予防接種法改正 予防接種の実施者は市区町村長もしくは都道府県知事であり、健康被害時に給付を行なう	
		9	発衛第 176 号 厚生事務次官通達 実施者の求めに応じて予防接種を実施する医師との協力を要請  衛発第 725 号 厚生省公衆衛生局長通達 健康被害発生時、予防接種を実施した医師は過失がなければ責任を問われない	
1979	S54	10	薬事法改正 再審査制度、安全性定期報告制度、医薬品適正使用に必要な情報について、企業から医療関係者への情報提供、医療関係者の企業による情報収集への協力 (努力規定)	
1980	S55	11	薬発第 1402 号 厚労省薬務局安全課長通知 「医薬品の情報の収集・評価・対応・伝達・提供に関する規範作成の指標」(日本製薬団体連合会作成)の趣旨に沿った、企業への情報収集・提供の指導を要請  薬安第 234 号 厚労省薬務局安全課長通知 上記指標に加え、情報の水準や情報担当部門の独立性についても言及	
1991	H3	7		衛新第 64 号 厚生省生活衛生局長通知 特定保健用食品制度の創設
1994	H6	6	薬事法改正 医療関係者の情報収集、提供された情報の利用 (努力規定)	予防接種法改正 予防接種を行なってはならない者の明文化

年	月	医薬品・医療機器	ワクチン	健康食品
	8		健医発第 962 号 厚労省保健医療局長通知 「予防接種実施要領」 副反応診断時に医師の報告を要請 (市町村長から被害者居住地区の医師会長へも連絡)	
1995	H7	6 薬発第 600 号 厚労省薬務局長通知 企業における情報収集・提供体制、医療関係者の情報収集・活用の必要性を周知		
1996	H8	5		衛食第 135 号 厚生省生活衛生局長通知 特殊栄養食品のうち栄養強化食品が栄養表示基準に変更、残る特別用途食品が独立
		6 薬事法改正 企業の情報収集、 医薬品・医療機器使用者への情報提供(努力規定) 企業の副作用等および回収の報告義務(厚労大臣へ)		
1997	H9	3 薬発第 421 号 厚労省薬務局長通知 上記改正の解説		(腸管出血性大腸菌 O-157 による食中毒多発) 衛食第 85 号 厚生省生活衛生局長通知 「食中毒処理要領」改正 「食中毒調査マニュアル」作成
1998	H10	8 医薬安第 86 号 厚労省医薬安全局安全対策課長通知 医療用具の不具合について、用具側の要因が完全に排除できない限り報告対象となる等の詳細な部分		
2001	H13	3		食品衛生法改正 保健機能食品制度の創設
		11	予防接種法改正 二類疾病(インフルエンザ)追加	
2002	H14	7 薬事法改正 医療関係者の副作用等報告義務(厚生大臣へ)		医薬監査麻発第 717004 号 厚労省医薬食品局監査指導・麻薬対策課長通知 中国製ダイエット用健康食品による健康被害の対策
		8		法律第 103 号「健康増進法」 栄養改善法から移行
				医薬発第 0828004 号 厚労省医薬局長通知 保健所と消費生活センターの連携を要請 (ダイエット用健康食品による健康被害多発)
		10		医薬発第 1004001 号 厚労省医薬局長通知 「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害拡大防止対応要領」策定
	12 薬事法改正 企業の副作用等報告先の変更が可能に (医薬品医療機器総合機構)			
2003	H15	8		厚労省告示第 301 号 「食品衛生に関する監視指導の実施に関する指針」

年	月	医薬品・医療機器	ワクチン	健康食品
				薬食発第 829002 号 厚労省医薬食品局長通知 上記指針で、食中毒の対応関連通知は「食中毒処理要領」「食中毒調査マニュアル」、健康食品による健康被害関連通知は「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」
		10 事務連絡 厚労省医薬食品局安全対策課 インターネット経由で報告書提出が可能になった		
2004	H18	4 企業からの副作用等報告を医薬品医療機器総合機構にすることを義務化		
2005	H17	1	健発第 0127005 号 厚労省健康局長通知 「定期の予防接種実施要項」策定 (市区町村長から厚労大臣への直接報告規定なし)	
		8	健発第 0618002 号 厚労省健康局長通知 「インフルエンザ予防接種実施要項」策定	
2006	H18	5		食安発第 518001 号 厚労省医薬食品局食品安全部長通知 「食中毒処理要領」改正
		12	予防接種法改正 一類疾病に結核追加(結核予防法廃止)	
2007	H19	3	健発第 0329020 号 厚労省健康局長通知 「定期の予防接種実施要項」改正	
			健発第 0329021 号 厚労省健康局長通知 「インフルエンザ予防接種実施要項」改正	

## 堀内班最終報告書(未定稿) 行政ヒアリング

坂田 和江

### ■ 文書管理について

今回、研究班において、文書での質問及び当時の関係者に対するヒアリングを実施したが、特に行政については、生物製剤課の情報以外、ほとんど資料が残されていないことが明白になった。したがって、今回のヒアリング時には、多くが旧ミドリ十字社作成の文書を手がかりとしながらの、事実関係確認作業となった。

そして結論的には、ヒアリングを実施した結果、文書を残していない部署から新たな情報がでてくることはほとんどなく、第一次提言で行った以上に、文書による検証は既に困難な状態になっているということが確認された。

その中で、やはり、旧ミドリ十字社や特定の課では文書を残しているにもかかわらず、ほとんど文書が残ってない課が存在していたという点はまず問題であったといえる。そもそも重要な文書・情報の保存が十分でない点は問題である。確かに、大量の文書を扱い、かつ、多くの業務をかかえる行政機関において、文書を系統立てて残すという作業は、想像以上に手間のかかることであり、困難であることは理解する。しかし、人の命、健康にかかわる重要な判断・決定をした会議についてはその判断の基礎となった情報を記載した文書等を残していかなければ、今後、何か発生した時に検証ができないおそれがある。実際、生物製剤課等、一部の部署では、薬害エイズ問題等の経験から、文書を残すことの重要性を痛感し、忙しいながらも極力文書を残すよう意識的に実施していた。しかし、そうした問題意識や取組みの工夫が当時、省内の他の課と共有できてなかった様子もうかがえた。

薬害は二度と発生させてはならないが、もしも何か事件・事故が発生した際に、後に検証ができない行政システムは問題があるといわざるを得ない。きちんと文書を残し、検証可能なシステムを構築することは、まず挙げられる重要な課題であると感じた。

例えば、青森集団感染時に副作用報告の第一報を受けたのはいつなのかと問う際のコメントとして、以下のようなものがあつた。

- 青森の産婦人科医院から最初の報告が何月にあつたのかは覚えていない。副作用報告書受領の記録簿は記憶にない。
- 電話でいただいたことは、職員が個人的に手帳に記録する以外は、記録として残らないと思う。

また、平成14年に青森の産婦人科医院の医師に聞いた状況においても、医師の記憶も、以下のものであつたとのことであり、初動が最も気になるところだったが、結論としてはわからなかつたということであつた。

- 「年明けくらいに電話したかなあ・・・」という程度の記憶だつた。ただ、3月時点

のことは記憶していたので、「3月より前に1回電話したかなあ・・・」という記憶があっただけだった。

当時の厚生省職員へのヒアリングでは、下記のような発言もあった。

- ▶ 青森の産婦人科医院から最初の報告が入ったのが何月かは分からないが、最初の報告と、その3月に入った2回目の報告を受け、対応が必要と判断したのかもしれない。時期は覚えていないが2回の報告があったことは覚えている。

なお、厚生省の1987年5月の内部文書においても1月に産婦人科医院から連絡があったと記載されていることや、当時の新聞のデーリー東北には青森の産婦人科医院の医師のコメントとして、「患者が連続して出た段階でこちらから薬に危険があると厚生省に連絡した。」との記載があり、1987年1月時点では既に青森の産婦人科医院では連続して7人の患者が出ていたことからみて、当初の産婦人科医院から厚生省への報告は1月あたりではないかと推定される。

今回のヒアリングでは、第一報の電話を受けたのがいつなのか、その際に迅速な対応を取ったのか、その対応はいかなるものであったのかといった点については、具体的には明らかにはならなかった。副作用報告の第一報の詳細はヒアリングからは明らかにはならなかったが、その情報が電話であったとしても、結果として重大な事態に繋がる情報の可能性もあることから、受け取った情報が記録されていないシステムであったこと自体、重大な欠陥のあるシステムであったと言わざるを得ない。

ただし、対応が必要な情報を得たという認識を持っていたことは、下記のコメント等からも確認できた。

- ▶ 青森の集団感染事件については、青森の産婦人科医院はモニター病院ではなかったものの、わざわざ連絡があったということは普通の事態ではないと考え、報告書を送付してもらうよう依頼した。
- ▶ もし第一報が1月に入っており回収指示まで3ヶ月かかったのだとすれば、その間には、医院に対する書面での報告依頼とメーカーへの報告指示をしていたのだろう。電話で報告を受けた後に即回収とはなることはなく、通常はその程度の期間はかかるのではないか。

しかし、上記のような情報の管理状況下では、仮に1月に第一報を受けたとすれば、口頭での情報では措置はとれず、3月に改めて当該医師から書面で報告がされるまで、この件の重大性に気がつかずに放置された可能性を否定できない。

なお、現在では、副作用報告はシステム化され、1例目の報告から検索可能な仕組みが構築されている。しかし、平成14年時点でも、以下に述べるような問題があることが明らかになり、情報・文書管理状況は完全に改善されたとは言えそうにない状況であった。

大量の情報を管理するのは行政の仕事の一つであり、記録は丁寧にとり、系統立てて保管し、事後的な検証が可能な仕組みを構築することが必要である。それにより、事後的な検証のみならず、その時々への対応の合理化・迅速化や情報公開も可能になるのではないか。

そのため今より多大なコストをかけることになっても早急を実施すべき必須事項であるといえるし、人員も少なく非常に忙しい中、他にも重要な問題も抱えながら、人の命にかかわる仕事を担う厚生労働省職員の現状を考えれば、そのための組織及び人員の確保は今後の重大な課題である。

#### 418 リストを始めとするウェルファーマ社からの資料について

- 原本であるマスクングなしの資料が適切に保管されていなかったのは問題だったと思う。
- ウェルファーマ社からの報告は、本来はパッケージで保管すべきだったと思う。

なお、検証可能な仕組みの構築という点では、文書管理以外の仕組みの構築も考えられる。後年の検証のために、自主回収した製剤を保存することは考えなかったかとの問いに対してヒアリングでは、次の回答があった。

- いかにも早く加熱製剤に置き換えるかが重要であり、保存しておいて後年検証することまで考えなかった。

問題発生時点では原因不明であっても、後年、検証ができるようにという観点で、相当の期間、薬剤のサンプル保存を企業に対して義務付けるべきである。

#### ■ 被害拡大防止、被害者救済の思想の徹底について

ヒアリングを実施し、当時の様子を尋ねると、人員も少なく非常に忙しい中、他にも重要な問題も抱えながら、人の命にかかわる仕事を担う厚生労働省職員の大変さを実感した。しかし、そうした中でも薬害の再発を防止するためには、これまで以上に、何よりも被害拡大と患者の救済を第一優先するという意識をもって行動する必要があると感じた。厚生労働省の職員がこの意識を保持し続けることができるシステムが今後は求められる。

具体的にはまず、青森集団感染時には、その青森の産婦人科医院からの報告の手紙の中には、実際に感染が発生したロットの番号が記録されていた。実際、この医院からの8例の副作用報告の中には輸血を併用していない複数のフィブリノゲン単独投与があった。しかし、下記のコメントにあるように、情報を受けた部署では、まず、この情報は、専門家会議（評価委員会）にかける際には提出されていなかったことが関係者からのヒアリングからも推定される。この情報は、当時複数ロットによって発生していた肝炎という側面からは製品全体の問題としてロットに限定したものではなかったという意識も見られたが、単に副作用（感染）との関連のみならず、集団感染の原因究明という観点から重要な判断材料になったものではなかったのか、そのような意識が欠如していたのではないかという疑問がある。

- （通常の副作用報告は）報告された内容は、手書きで一覧表形式に整理（転記）

して、副作用調査会にかけていた。

- ▶ なお、これら送付されてきた報告書は（通常常に）原本のまま会議等に利用することはなく、決まったフォーマットに転記したうえで用いていた。
- ▶ 問題のあった8ロットもミドリ十字からの報告を受けて把握したと思われる。
- ▶ 評価委員会には、特定ロットに結びつく事例でなければロット番号までお伝えしても意味はなく、発生した状況を説明できればよいため、原本を整理した資料を提出する。もし今であっても、元の手紙は添付せず、（この内容からすれば）院内感染ではないと考えられる旨を整理したうえで委員会には提出するだろう。

単に副作用（感染）の評価にとどまらず、被害拡大防止のために、集団感染の原因を究明するために知り得た情報を有効に活用する姿勢がなかったのは遺憾である。ロット情報を活用し、厚生省関係者は後に知ったとされるミドリ十字の製法変更についても、肝炎の原因の一つとして明らかにすることができたかも知れず、その上で、患者救済を含めた早期の対応がとれたかもしれないからである。被害を拡大しないことを常に第一優先事項として念頭におき、医療現場の感染状況を矮小化せず正確に原因究明するためには、専門家の会議であったとはいえ、ロット番号情報も含めて手紙の原本を提示すべきだったのではないかという思いがある。

また、集団感染発生ということの重大性を鑑み、青森の産婦人科医院からの報告提出後、フィブリノゲン製剤は自主回収がされたが、被害を拡大しないことを第一に考え、仮に1月の電話での第一報があったとすれば、もう少し迅速に対応すべきであったこと、それに加え、専門家会合の開催を待たずして、当時の薬事法の権限から、メーカーに対してドクターレターの配布や広報機関を使用したPRの指示等により、医療機関に危険情報を周知すべきことが考えられたのではなかったか。ヒアリングで得られたコメントは以下のようなものであった。

- ▶ 電話報告があっただけではメーカー指導には移れないため、紙の報告書作成を医院に依頼し、その到着を待っていたのではないか。
- ▶ フィブリノゲン製剤は健康な妊婦の出産にも使われていることを知り、危ないと感じたため、早く手を打たなければいけないと考え対策に取り組んでいた。

さらに、青森の産婦人科医院の職員から当時の状況を確認したところ、医師は旧厚生省の肝炎研究班員に協力していた経験から出産前後で妊婦の肝機能値を測定していた。また年間の分娩数は500例前後を推移、基幹病院クラスの機能を担っていた。そのため、モニター病院ではなかったが、同様の被害を防ぐために、旧ミドリ十字と厚生省に連続感染の報告を行った。

後に、当該医院を訪問した厚労省職員からも、医師から直接次のような話を聞いている。医師は、上記のような専門性があることから、ある程度の時間をかけ、院内感染であることを自ら科学的に否定し、確信をもった段階で副作用報告として書類を提出したことが同

える。

- 周囲から院内感染を疑われたこともあり、近隣住民や退職した職員まで対象とした徹底した検査を実施して、院内感染ではなくフィブリノゲン製剤が原因であることをつきとめたと仰っていた。

厚生省の担当者は、当該医院の精密な報告を受け、自主回収や専門家の評価を実施することとなった。しかし、単独の施設における集団感染発生の場合には、通常は院内感染が原因ではないかと疑うのが一般的であった当時の状況では、当初はフィブリノゲン製剤による感染よりも院内感染や輸血が疑われたのではないかと記憶しているとの意見があった。そのような疑いばかりが先行したとすれば、そのことが対応の遅れにつながり、青森の医師の警告が速やかに対策に生かされなかった原因となったとも考えずにはいられない。

- 同じロットを使った8~9割の病院から肝炎が発生すれば、その製剤を疑うが、複数個所で発生したとはいえ、同じロットを使っている他の医療機関では出ていない状況であれば、院内感染を疑うだろう。後になって考えてみれば容易に分かることでも、その時点においてはなかなか分からないものである。

様々な要因はあったにせよ、仮に第一報が1月とすれば、行政が措置をとった4月まで3ヶ月を要したのである。もっと迅速に対応することができたのではないか、それも7~8例の感染が一度に報告されている以上、被害拡大の防止を優先する意識があれば、そして、原因が分からなければなおさら積極的かつ丁寧に報告医療機関に対して状況を聞く等の行動があつてしかるべきだったように感じる。

下記のコメントにもあるよう、いくつかの点から、当時厚生省職員もこの事件が重大であるとの認識を持っていたことは確認できる。しかし、被害の拡大防止を優先するシステムと意識も薄く、青森の医師から得られた情報の重要な点を早期に認識し、それを生かして速やかに対応することができなかつたという問題が生じたものと思われる。

- フィブリノゲン製剤による肝炎の集団感染については、副作用とは少し違うと感じたため、「血液製剤評価委員会」という別の会議体を特別に作り、そこで検討を行った。
- 時期は覚えていないが、三沢の産婦人科から2回続けて報告があり、2回続けてであれば直ちに回収すべきと指示したことは覚えている。
- 大したことはないとの認識であれば、ミドリ十字を呼び出して指示したりはしていない。全国で生じている可能性も含め、大きな問題との認識だったと思う。
- 当時、医薬品が原因と疑われる集団感染事例の報告があつた場合は、安全課副作用情報室、生物製剤課、監視指導課がその役割に応じて分担して対応していた。症例収集は安全課、製剤の取扱いは生物製剤課が中心となって分担した。ただし分担とはいえ、情報が入る都度、その情報は三課で連携・共有していた。
- 血液製剤評価委員会の開催は1987(S62)年5月26日であつたが、その委員となる

先生方への依頼や調整を含め、それ以前から動いていた。5月まで対策を採らなかったわけではない。なお、当該委員会に参加いただいたのは中央薬事審議会の先生方である。

なお、平成14年の薬害肝炎に関する調査に関与した関係者からのインタビューをしたところ、次のような状況であったとされ、昭和62年の青森県での集団感染の事例と同様に、現場や患者の視点から被害拡大の防止を優先する意識が、近年においてもなお欠如していたとしか言いようがなく、そのような組織の体質や職員の意識は今後の薬害再発防止の観点から改めなければならない重大な課題である。

- ▶ マスキングした資料もマスキングなしの資料も、行政の対応を評価するという目的からすると等価値だったためである。
- ▶ そもそも肝炎患者救済の観点からプロジェクトをやるようにとの指示であれば、違う観点で資料を見たとは思いますが、当時は自分の仕事の範囲でしか資料を見ることが出来なかった。
- ▶ 大臣の名前であれだけの報告を企業にさせ、その中に患者さんにとって非常に重要な情報があったにも拘らず、そのことに気付かなかったというのは、一人の人間として、様々な視点から気を配るべきだったのではないかという反省はある。ただ当時は、周囲からいつまで調査をやっているのか、などと言われ、急いでまとめなければならないという状況だったこともあり、リストの重要性に気付いていた者はいなかったのではないかと問われると返す言葉はない。
- ▶ 青森の産婦人科医院の医師からご本人には連絡が行っていて、知っているはずなので、特に厚労省で実態調査をしようとは考えなかった。418リストに掲載されている他の方々についても、副作用報告があるということは、担当した医師からその方には説明がなされていて、フォローされていると理解していた。むしろ、418リストにこだわると、以外の人はどうなるのか、その線引きに何年かかるのか、等々の問題がでてくるので、418人に限らず、まずは被害者を救済する必要があると思った。

なお、現時点から振り返ってみて、当時こうしておけばよかったと感じる点はあるかという問いかけに対しては、「当時の法の下ですべきことは行っていたと考えている。」といった回答をする方も何人か見られた。確かに、自身の職務に責任を持ち、自信の持てる行動を常にとることこそ重要である。しかし、被害の拡大防止や迅速な救済という観点をもう少し強く持っていてほしかったと感じる。「一人の人間として、様々な視点から気を配るべきだったのではないかという反省はある。」という回答もあった。「安全対策を突き詰めると、問題が発生した医薬品はすべて廃止ということになりかねない。しかし、その薬の

効果で恩恵を受けている人の存在を考えると、その薬剤をいかにうまく使っていくか重要となり、それを行うのが薬剤師や医師の勤めである。」というコメントがあった通り、薬剤を上手く使っていくためには、すべての人に絶対に安全な薬剤などないという意識の下、被害がでてしまった場合には、その原因究明と被害拡大防止策の検討だけでなく、いち早く被害者を救済することについても、第一優先事項の一つとして意識していく必要があるだろう。

#### ■ 異動やそれに伴う担当者引き継ぎや課の連携について

言い古されたことではあるが、やはり、担当者の異動が多すぎるという点や、課の間の連携が上手く機能していないという点も問題点であると感じた。

異動が多すぎるという点では、ヒアリングでは、「その時期は別の部署にいたのでわからない」という回答が非常に多く、それだけでも、重要な情報が上手く引き継がれていない状況がおきやすいだろうと想像される。

また、ヒアリングによると、当時この問題は重要な問題であるため、生物製剤課、監視指導課、安全課の3課で連携して、これにあたっていたとの情報が得られた。しかし、「青森の産婦人科医院からの手紙の内容は口頭で伝えられたのみで、実物を見たのは副作用情報室の職員のみであるため詳細はわからない」とコメントがあったこと、加熱製剤の追跡調査結果が6ヶ月間報告されていなかったことが他の課と共有されていなかった点など、真に有効に連携できていたとは言いがたい。

- 肝炎は検査しないと感染がわからないうえ、検査数値が上昇するまでにどの程度の期間かかるかもわからない。もし継続調査期間を3ヶ月で切ってしまった場合には、それ以降に出てきた問題は把握することはできないため、6ヶ月というのは適正な調査期間だったのではないか。ただ、もしその間に途中報告がなかったのであれば、それは問題である。

#### ■ 集団感染報告について

##### 対応手順について

青森の集団感染の報告を受けた時期が明確にならない理由の一つが、記録が残っていないという点にある。報告を受けた記録も、報告を受けた時に行う対応も標準化されていなかったという事実は、対応の遅れや見逃しが起こり得ると言うことができる。

- 報告を受けてからの対応手順を系統だてて整理した文書は存在しなかった。
- 集団感染事例への検討・措置の手順等を示した手順書に関する記憶はない。
- 当時は報告用紙の送付に関する記録は整理していなかったと思う。現在は記録が残って共有できるようになっているが、当時は受けた個人が備忘のためにメモをとった程度である。

下記のコメントにもあったように、確かに安全対策は、マニュアル通りに実施できるような性質の業務ではないという面がある。しかし、マニュアル文書を作成するべきであったかはともかく、副作用報告を受けた時の手順等、通常業務として常に発生しうる事象については、少なくともその初期対応に紛れがないよう最小限必要な手順を標準化しておく必要はあった。

- ▶ 安全対策はルールを決めてやるものでもないと考えている。その時その時の症例に合わせただちに行動を起こす必要があり、一定のルールに則って行う承認審査とは異なる。

## ②現地調査を実施しなかった点について

繰り返しになるが、昭和62年当時、副作用報告は、原則としてモニター病院を指定して当該施設に報告をお願いしていた。しかし、モニター病院ではなかった青森の産婦人科医院の医師からフィブリノゲン使用後に感染したという普段入ることのない電話があった。

確かに、厚生省が、全ての事例に対して、現地調査を実施することは出来るはずもない。しかし、8例中7例発症というのは、異常な事態であって、上記のように院内感染か製剤によるものかの区別が難しい等、原因が究明しにくい状況あったのであればなおさら、現地調査を含めた対応が早急に検討されるべきだった。しかし、現地調査をするかどうかの検討がなされた記録もなく、検討したことを記憶している担当者すらいなかった。現地調査が原則でないにしても、企業や自治体を情報収集のために現場に行かせることも含め、異常事態が発生した場合には、日常の対応ではない何らかの対応策を別途検討しておくべきであった。しかし、前述の通り、厚生労働省職員が被害拡大防止と被害者救済を第一優先に考える精神を徹底していれば、単に旧ミドリ十字社に報告を求めるだけでなく、現地調査を含め何らかの違った行動をとることも選択肢としてはあったのではないかと考えられる。

当時の厚生省は、旧ミドリ十字社に対して全国的な調査の指示を行い、頻繁に報告するよう求めていたが、厚生省に第一回目の報告がなされたのは5月になってからであり、それ以前に報告がされる状況ではなかった。さらに、同時期に社会的問題となっていた薬害エイズと同様の原料血漿を使用していた血液製剤であって、複数のロットの製剤で副作用（感染）報告があった状況であることを踏まえると、自主回収のみならず、全国の産科医療機関に警告し、さらに、早期の報告を徹底すべきであったと考える。

現在の厚労省ではそのようなルールが決められていないように思われる点が疑問である。

## ■ 加熱製剤について

### ① 安全性について

ヒアリングによると、当時は、薬害 HIV 問題があったため、関係者はフィブリノゲン製剤に加熱処理がなされていなかったことを案じていた時代であり、担当者によって加熱製剤の安全性に対する考え方は若干異なっていたものの、いずれにせよ省内でも加熱製剤の登場を待望されていた時代だったことが明らかとなった。加熱しても完全とは思わない人もいた一方で、HIV に関する不活化の有効性や加熱製剤の方がウイルス感染リスクは小さくなるという科学的な一般則から類推して、加熱製剤ならば安全で、一件落ち着いたと信じていた人まで程度はさまざまであった。当時、非 A 非 B 型肝炎ウイルスが同定されておらず、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの不活化の評価技術が確立されていなかったとはいえ、同ウイルスに対する加熱処理の効果についての認識が徹底されないまま、承認したこと、その後のフォローアップが綿密に実施されず、危険情報をいち早く察知できなかったことが、被害の拡大につながったものと考えられる。それに加えて加熱製剤による感染者数の企業からの報告件数は実態よりも少なかったという事実がある。

どのような状況があれ、企業の過小報告を行政が把握することは実際には困難ではあるのは理解できるが、薬害の再発防止のためにも、問題の起きた薬剤は真にその安全性が確認できるまでは安全とは言えないと肝に銘じておくべきである。

- よいタイミングで加熱製剤の話が出てきたと感じたことは覚えている。
- 当時は、HIV が大きな話題になっており、加熱した場合に変性しないかは疑問に感じたが、HIV では加熱すれば問題がなくなるとのことだったので、加熱製剤
- に切り替えれば現状より悪くなることはないだろう、これで解決するのではないかとの淡い期待を持っていた。
- HIV での経験から、加熱製剤は安全だと信じていた。
- 加熱処理をすれば今よりも安全なのだから、早く加熱製剤を使えるようにしようと考えていた。加熱製剤で問題が発生するとはまったく想定していなかった。
- 本来は治験が完了してから承認申請を申請するものであるが、フィブリノゲン製剤は代替品がないうえ、エイズ問題での経験から加熱処理すれば安全だと当時は広く思われていたため、このような扱いとなったのであろう。加熱以外に変更がなければ、非加熱製剤よりも加熱製剤のほうがウイルス感染リスクは小さくなることは科学的に妥当だと考える。
- 非加熱製剤では一定の確率で肝炎になることは当時もわかっており、また、C 型肝炎に関する検査法、不活化法が解らない状況では、加熱製剤について、非加熱製剤に比べ、同等以上であることは確認できていたので、承認したのではないか。
- 当時は、加熱製剤に移行したことで一件落ち着いたとの認識であった。
- 自分が着任した際には既に加熱製剤に切り替わっていたため、加熱処理を行い安全対策は採ったにもかかわらず、なぜその後も非 A 非 B 型肝炎が生じるのかということに問題意識を持っていた。
- またこの点については、加熱をすれば非加熱製剤よりはウイルス感染の可能性は

下がるという比較論で捉えていたと思う。そもそもそれほど多くの件数が発生するものでもないと思っていたので、企業からの報告が実態より少なくてもその件数に疑問は持たなかったのだと思う。

- HIV に関しても検察から何度も聴取を受けた。その際には、フィブリノゲン製剤の際にこれだけ早く対応できたことを褒められた。おそらく、『にもかかわらず HIV での対応は遅かったのか』ということを書いたかっただろうが、そのような言い方をされるほど、フィブリノゲン製剤については、HIV での教訓をもとに迅速に対応は行ったつもりである。

## ②加熱製剤の承認までの期間について

昨年度の検証では、加熱製剤承認時には、その承認までの期間が非常に短いという点も着目された。その点は、下記コメントや上記のような背景にあるように、加熱製剤の市場投入が待望されていた中、事前にデータを提出させながら実施してきたので、実質的にはそれほど短くはなく、担当者としては、そのことによって審査が杜撰になったということはないという認識であることが確認できた。

- 加熱処理の効果を信じていたので早く加熱製剤に切替えたかったが、薬事審議会の日程は年間を通じ予め決まっているため、その日程にあわせて早くデータを提出させ、申請書が提出される前から審査を行っていた。  
担当官も加熱すれば問題ないと思っていたため、出来た資料から持ってくるようにという形で指示していたのだと思う。そのため、実質的な審査期間はもっと長かったと思う。

一方で、当時は、非A非B型肝炎ウイルスが同定されていないために、加熱処理の有効性の科学的評価が確立されていないにもかかわらず、後からみれば加熱処理を過大に評価した認識で加熱製剤を承認し、加えて投与患者のフォローアップが適切に確認されていなかったことが、対応の遅れを招き、結果として加熱製剤による肝炎患者の増大を招いた大きな原因のひとつと言える。詳しくは後に述べるが、それと同時に、再評価手続において非加熱製剤の有効性への疑問が呈示されていたことや、臨床試験の観察期間が極めて短期間に設定されていたことを併せ考えると、もっと慎重に審査されてしかるべきではなかったか。

## ③臨床試験における観察期間について

昨年度の検証では、加熱製剤のごくわずかな臨床試験において、副作用観察期間が1週間と極めて短期間に設定されていた点も着目された。

肝炎の発生防止を目的としていたにもかかわらず、加熱製剤の審査においては、加熱製剤は安全だという意識や期待があったことなどから、熱処理を行うためにタンパク質が変

性しないかという点が課題の中心になってしまい、結果として臨床試験における肝炎防止に対する謙虚な視点が抜け落ちてしまったと考えられる。審査で一番気にしていたのは加熱処理による蛋白の変性であった。蛋白の変性に伴う安全性についてはすぐに判明するため、1週間の確認で十分であった。

➤ 一部変更承認であっても新規承認であっても、審査時に行うことは同じであるため、どちらの形式であるかは本質的な問題ではないと思うが、安全性を高めるための加熱処理を加えるような場合は非加熱と加熱の製品の区別が明確につくように、販売名を変え置き換えを進めていくことが正論だと思う。

➤ (動物実験もできたのではないかという問に対し)

わからない。加熱製剤にとにかく早く切り替えることが第一優先だった。

➤ 被害者になられた方には申し訳ないが、当時は血液製剤での肝炎感染はやむをえないという考え方であり、加熱に伴うタンパク変性により副作用が起きないかが重要であったのだと推測される。

➤ 全てではないが、1週間以内に発生する肝炎も存在したため、臨床試験の目的から考えると、経過観察期間の設定が甚だ不合理とはいえないのではないかと。また、治験であれば投与した患者は半年後にフォローすることも可能であり、まずは急性の問題がないことを確認するという点では、治験のデザインがおかしいとも思わない。

確かに、タンパク質の変性や感染後急性期に発症する肝炎だけが問題となっていたのであれば、1週間という観察期間で十分であるのかもしれない。しかし、フィブリノゲン製剤における加熱処理は、当時、主としてエイズ対策として位置づけられていたものの、非加熱製剤による非A非B型肝炎の多発という具体的被害を契機として導入が急がれたものである。加熱処理の安全性については、振り返ってみればもっと謙虚に慎重な対応を行うべきであったとの意見もあった。また、非A非B型肝炎の発症が感染から短期では1-4週、長期では7-8週経過して起こるとされ、これらのことからすれば、臨床試験後により長期の観察期間をもうけた上で申請させる等の対応をとっていれば、より安全性の評価ができたのではないかと思え、残念でならない。

#### ④再評価調査会との連携について

フィブリノゲン製剤は、非加熱製剤の回収・加熱製剤の承認と同時期に、非加熱製剤の再評価手続がおこなわれており、1987年5月13日の第49回血液用剤再評価調査会においては「一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する本剤の有効性を示すデータは、提出されていない」とされ、本剤の有効性について強い疑問が呈されていた(その後、ミドリ十字はいわゆる後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性を示すデータを提出できず、本剤の効能が先天性低・無フィブリノゲン血症の治療に限定された)。

本件の非加熱製剤から加熱製剤への切り替えのように、副作用・感染症対策を施した改良品の製造承認をおこなう場合、承認手続きを急ぐことが許されるとすれば、それはその医薬品が有効であることが大前提となる。本件においても、加熱製剤の承認審査において再評価調査会の議論が反映されていれば、このような超短期間の承認がおこなわれることは防げたのではないか。

本件のように副作用・感染症対策を施した改良品の製造承認をおこなう場合、その医薬品について再評価・再審査等の手続が行われていないか、行われていればその議論を承認手続きに反映させるシステムの構築がのぞまれる。

#### ⑤加熱製剤承認後の肝炎感染調査について

加熱製剤の承認後、旧ミドリ十字社に6ヶ月間の投与患者の継続調査を指示したものの、6ヶ月後までに1度しか報告がなかっただけであったという事実には気がついていなかったというコメントがいくつか見られた。これは、指示後の企業の対応のみならず、厚生省側にも重大な問題があったと考えられるのではなからうか。市販後を含む安全確保に対する謙虚さが欠如していたと言える。

- ▶ 肝炎は検査しないと感染がわからないうえ、検査数値が上昇するまでにどの程度の期間かかるかもわからない。もし継続調査期間を3ヶ月で切ってしまった場合には、それ以降に出てきた問題は把握することはできないため、6ヶ月というのは適正な調査期間だったのではないか。ただ、もしその間に途中報告がなかったのであれば、それは問題である。
- ▶ 医療機関から出てきた情報であれば、メーカーに対し立ち入り検査や指導をすることもありえたが、メーカーが自ら報告してくる情報については、まさか虚偽の報告をしているとは考えてもおらず、当時はそれが全てだと信じていた。そのため、直接実態調査をするような状況ではなかった。
- ▶ 蛋白成分なので加熱して変性しないかを当時は気にしていた。旧ミドリ十字社の報告が出てきたのが半年後だったという指摘については、自分もなぜそうなったのか疑問に思う。善良な企業であれば半年を待たずに中間報告をいただろう。

#### ■ 非加熱製剤の自主回収について

非加熱製剤は企業による自主回収という手法で市場から回収しているが、この方法は是非の認識についてもヒアリングにより確認した。これは、下記コメントにあるとおり、一般的に、できるだけ企業自身に問題の大きさを十分理解してもらった上で自主回収させる方が、きめ細かな、本当に問題となる点を理解し、行き届いた対策になるという認識が厚生省職員には当時あったということに起因している模様であった。したがって、回収命令

とはせず、自主回収に頼ったというそのことだけが大きな問題になるとはいえない。ただし、医療機関にとっては、「自主回収」と「回収命令」は危機感として大きな差異が出てくるのは当然である。

- ▶ 旧ミドリ十字社から自主回収するとの申し出があったので、そうしてもらったまでであろう。
- ▶ いきなり回収命令という死刑宣告のようなことを乱発すると、メーカーが怖がって正直に相談に来なくなる恐れがある。問題発生の情報に接した際には、まず回収の要否を最初に考えたうえで企業と話し合うのが普通であり、回収が必要と考える時はメーカーが相談に来た際に回収しないのかと尋ね、自主的な対応を引き出すようにしている。また、代替性のない医薬品の場合はいきなり一斉回収すると、使用中の患者が著しく困ることになるため、医療現場への影響は十分に想定することが重要。とはいえ、致命的な有害事象が続出することも問題であるため、そういった最悪の場合を想定して対応している。
- ▶ このように、基本的には自主回収が大半であり、回収命令を出すかどうかはともかく迅速に対応することが一番という方針である。社長や役員などメーカーの経営幹部を呼び出して話をするのが、迅速な回収判断を企業にさせるうえでは効果的である。その際、併せて企業には、命令されたから行うというスタンスではなく、自ら積極的に行う必要があることを理解・納得してもらうことも重要である。
- ▶ なお、自主回収であってもメーカーによる回収が進んでいない場合は、文書で命令を出している。また、回収の指示や回収状況の報告については、現場をよく知っている都道府県の業務課と連携して対応している。

しかしながら、自主回収という手法そのものを選択したとしても、全国の医療機関に対する危険情報の徹底した周知や、引き続き回収成果の報告、調査、監視を継続し、被害を拡大しないための万全の方策をとらなければならなかったはずである。自主回収によれば、その後はすべて企業任せにしてよかったのかという点についてはコメントにあるように、確かに、すべてのメーカーを性悪説で見て行政を行うことは現実的ではない。しかし、だからといって、回収の進捗に注意を払わなくてよいということにはならない。

- ▶ 血液製剤を扱っている企業はすべて同じだと思っている。そのため、信頼できないと思えばどの企業も信頼できないことになるが、かといって行政として行うことには限界がある。
- ▶ 安全対策において性悪説に立つ場合にはメーカーへの監視人の派遣などが必要だが厚労省の人員数を考えると現実的ではなく、実際には性善説に立ち取り組まなければならない。

なお、自主回収を指示した後の査察の強化は必要であると感じた。

- ▶ 旧ミドリ十字が製造方法を承認申請時から変更していたということはまったく知らなかった。旧ミドリ十字が製造方法を変更していたことは近年聞き、ひどいと感じた。

## ■ その他

### ① フィブリノゲン補充療法についての過信

ヒアリングを実施していて、当時の厚生省の職員からは「フィブリノゲンの投与は補充療法なので効果があるのは当然」といった類のコメントが多く驚かされた。確かに、補充療法なので、現在の適応症である先天性低フィブリノゲン血症患者のためにフィブリノゲン製剤が必要であるということは理解できる。しかし、フィブリノゲンを含む様々な血液成分を失う一般的な大量出血にフィブリノゲン製剤投与が全て有効であるとは言えないと言う意見があることも事実である。「補充療法だから効果があるのはあたりまえ」という過信に、判断を強く左右されることがないよう、注意しながら行動することも必要ではなかったのかと感じた。

### ② 専門家任せの体質について

また、現在はいくつかの点については改善されているとのことではあったが、被害者救済の観点を最優先事項の一つとして対応するためにも、外部の専門家任せではなく、緊急時には内部職員の判断で機動的に行動する必要性があった。

- ▶ 薬務局が自ら実態調査を行うのは困難だったと思う。そもそも予算がないうえ、予算申請するにしても補正予算は年に2回しか申請できない。また予算があったとしても、全国の医療機関を調査するだけの人員がいらないため、実態調査目的の委員会や研究班を作り体制を整えねばならない。さらに委員会を立ち上げたとしても、報告は通常年度末となるので、結果の把握までに時間がかかってしまう。このようなことを考えても、メーカーに報告させるのが迅速に対応するうえで適切だったと思う。