

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³⁷。

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COX2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(H17)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(H13)～2005(H17)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。

iii) Neurontin (Gabapentin) の事例

Neurontin訴訟の原告側専門家証人 (expert witness) 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、処方の大部分が適応外であることが示している。2003(H15)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論文中的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。

iv) NIH 助成研究と適応外使用の解消への取組みの事例

① 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(H9)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(H17)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3,600万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) に基き効能追加申請を行い、乳がんに対する追加効能を2007(H19)年に取得している。

② 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(H16)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(H18)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。

³⁷ GAO Report 08-835: PRESCRIPTION DRUGS FDA's Oversight of the Promotion of Drugs for Off-Label Uses. 2008 July

NIH (National Eye Institute) は両薬剤の直接比較の CATT 試験を助成し、2008(H20).2～2011(H23).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。

v) 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(H18)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(H21)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(H18)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) 日米での「効能・効果」の違い

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る。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での使用実態が「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。

この効能・効果の解釈の違いは ICH-E5（外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について）に示されている外因性要因（extrinsic factor）の「医療習慣」、「文化」に起因するとは言えないだろう。サイエンスに基づく疾病分類によるエビデンスとしての捉え方の問題である。この問題がエビデンスの国家・地域間の流通を阻害しているのであれば、ICH の基本精神に反することになる。この種の問題は他にもあるかもしれない。

3) 適応外使用を解消するために日本でとられた施策

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。

- (1) 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(H11)年 2 月 1 日)。
- (2) 小児用量設定等の試験促進のための再審査期間延長 (2000(H12)年 12 月 -)
- (3) 医師主導治験制度の導入 (2003(H15)年 7 月)
- (4) 抗がん剤併用療法に関する検討会 (2004(H16)年 1 月～2005(H17)年 2 月)
- (5) 小児薬物療法検討会会議 (2006(H18)年 3 月 -)
- (6) 未承認薬使用問題検討会 (2005(H17)年 1 月～2009(H21)年 10 月)
- (7) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (2010(H22)年 2 月 -)
- (8) 新薬創出・適応外薬解消等促進加算 (薬価維持特例, 2009(H21)年 12 月 -)

4) 「見捨てられた疾患」に対する医薬品開発のためのインセンティブの与え方

国際保健の領域において、医学におけるイノベーションによって「見捨てられた疾患」(neglected disease: ND) のために開発された新薬はわずかである。特許制度があるから新薬が開発され途上国の医薬品問題も解決するのだという考えがある。一方、特許制度があるから途上国の医薬品問題は解決しないという考えもある。現在の知的財産権 (intellectual property: IP) 以外に新薬開発を促進する方法はあるのだろうか? そこでは種々のインセンティブの与え方が考案され、実行に移されている。

そこには、日本における適応外使用の解決や未承認薬問題・ドラッグラグの解決に参考になるものも含まれる。

Oxfam による Briefing Paper “Ending the R&D Crisis in Public Health: Promoting pro-poor medical innovation” (Nov. 2008) はそれらをまとめたものであり、それに伴う議論も含めて報告されている³⁸。

ここでは、IP の枠組み内での解決策、IP の枠組み外での解決策のそれぞれを紹介し、日本の「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」との違いを論ずる。

i) IP の枠組み内

① Advanced Market Commitments (事前買取制度)

途上国のためのワクチンの開発と製造を促すために、援助国は適切な成果品のみに対して資金拠出を誓約し、開発後の価格を保証する。一方、資金が尽きた後は低価格なワクチンの継続的な供給を企業は誓約する。2007(H19)年 2 月に 5 つの政府などからの資金援助を受けて発足したが、利用できる途上国に限られるなどの問題点がある。

³⁸ 李博, 張夢耘, 米良彰子, 津谷喜一郎. 見捨てられた疾患に対する医薬品パテント制度以外の解決法はあるか? 第 24 回国際保健医療学会学術大会, 仙台, 2009.8.6. 国際保健 2009; 24 suppl: 132 [<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~utdpm/poster/2009/2009lee.pdf>]

② Product-Development Partnerships（製品開発パートナーシップ）

官民の組織間のパートナーシップにより、NDのための新薬の開発コストを削減できる。また、新薬の特許を放棄できる場合はジェネリック競争を促進して薬価を削減できる。こうしたパートナーシップから3つの新薬が誕生した。しかし、企業から特許を取得できずに高価格になってしまうなどの問題がある。

③ Priority Review Vouchers（優先審査保証）

2008(H20)年9月に米国で始まった優先審査保証制度では、企業は16のNDのための新薬の発売に成功すると、第三者に譲渡可能で、他の開発品目の迅速な審査に使える引換券を得られる。企業は最大18ヶ月、独占価格で販売できる期間を延長できる。しかし、新薬の有用性と引換券の価値とは関係がなく、引換券の与え方にも問題がある。

④ Orphan Drug Schemes and tax credits（オーファンドラッグスキームと税額控除）

米国とEUでは、20万人以下に影響を及ぼす疾患のための新薬には、追加市場独占権と税額控除が与えられ、NDにも適用される途上国のために特定の疾患に対する研究を奨励するために追加の税額控除を導入した国もある。しかし、これらは単独では有効に機能しそうになく、他のインセンティブと協力して機能する税額控除を導入すべきである。

ii) IPの枠組み外

① Patent pools（特許プール）

特許を共同管理することにより、第三者がライセンス料を支払うことでそれらの特許をまとめて使用できる。ジェネリック競争によって薬価を削減できるだけでなく、患者のニーズに合うように後続イノベーションが促進される。UNITAID（国際医療品購入ファシリティ）は既に特許プールの設立を承認し、3つの製薬企業から支援を受けた。

② Prize funds（賞金ファンド）

専売権の引き渡しの代わりに、製品の公衆衛生への貢献度を反映した賞金を発明者に与える。ジェネリック競争が促進されるだけでなく、高い薬価によって研究開発費用を回収する必要がないので薬価を大きく削減できる。2007(H19)年10月に米国は「医療イノベーション賞金ファンド条例」(Medical Innovation Prize Fund Act)を導入し、途上国も賞金ファンドの設立を提案した。

iii) 種々の方法のまとめと日本の「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」との関係

IP枠組み内の、事前買取制度、優先審査保証、製品開発パートナーシップ、オーファンドラッグスキームのようなインセンティブ・メカニズムはそれなりに研究開発を支援している。しかし、利用できる途上国が限られる、高価格になってしまうなど、広範囲の実施が計画される前に注意しなければならない欠点をこれらみんな持っており、有効性が制限されている。

IP枠組み外のIPがイノベーションの障壁とならないようにする特許プールや特許の欠陥を回避する賞金ファンドのようなインセンティブは、それらの有効性に応じて援助国や途上国によってさらに実施され評価されるべきである。

このように、多様なインセンティブメカニズムが開発され、それぞれに対して賛成と反対意見が存在する。さらに実現可能で有効な方法の定着が望まれる。国際保健に最も良い影響を与えるためには、こうしたインセンティブの誤用を避け、具体的なアウトカムを生じるようにしなければならない。

またインセンティブ以外に医薬品開発を奨励する直接的な方法もある。WHO あるいは援助国は、安全で有効な医薬品の開発に対して相当の賞金を与える独立の基金を設立すべきである。

日本においては、「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」が、2010(H22)年4月から試行的に導入される。

そこでは、特許期間中の新薬の市場実勢価格が平均乖離率より下回る場合は加算の対象となり、すべての既収載品の平均乖離率から R 幅 (2%) を引いたものに 0.8 を乗じた分だけ、改訂前薬価を上限として薬価に加えられる。一方で、未承認薬・適応外薬の開発において、有識者による検討会議から要請を受けた品目について開発の着手等が行われなかった場合に、当該企業に対する加算の不適用や過去2年間の加算分の引き下げがペナルティーとして行われる。

このような制度は日本独自のものであり、上記の Oxfam Briefing Paper でまとめられた方法のうちに該当するものは存在しない。Oxfam Briefing Paper でまとめられた方法は開発促進へのインセンティブを付与するものが中心であるが、「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」は開発に着手しない場合などに製薬企業にペナルティーを与えるものであり、理念として方向性が逆向きになっている。2年の試行期間で始まろうとしているが注意深い観察と解釈が必要である。

5) 解消を促進するための提案

i) 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(H22)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(H15)年~2004(H16)年発売開始にもかかわらず、記載が残っている (2010(H22)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。

米国では市販後の研究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おり、さらに最近では、FDA 再生法 2007 (FDA Ammendment Act 2007: FDAAA 207) により特に安全性に関する市販後の研究は” Postmarketing requirement” として企業に施行が義務化されている。

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。

ii) 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。

iii) 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、効能追加の可否を検討する。

(6) 未承認薬のコンパッションネート使用の具体化

分担研究者：津谷 喜一郎（東京大学大学院 薬学系研究科）

「未承認薬のコンパッションネート使用（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(H19)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(S13)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(S62)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(H21)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(H22)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(H1)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(H2)年代にそれぞれの国の環境に応じて CU を法制化した。2004(H16)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「コンパッションネート使用」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(H1)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(H16)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(H11)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(H13)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(H15)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(S45)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(H20)年に研究班導入薬剤は延べ 106 例に使用されており、2009(H21)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(H8)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(H19)年 4 月から 2008(H20)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ル社が協定 (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、ドラッグラグが全く解消することはあり得ない³⁹。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? ③CUにおける有害事象はどのように扱われるべきか?

6) コンパッショネート使用の制度設計にあたっての留意点

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⁴⁰。

- (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。

³⁹ 参考文献:辻香織.日本におけるドラッグラグの現状と要因—新有効成分含有医薬品398薬剤を対象とした米国・EUとの比較.薬理と治療,2009;37(6):457-95

[http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/review0906/index_review.html]

⁴⁰ 参考文献: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 [http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/109-150.pdf]

(7) 行政担当者に対するインタビュー調査

分担研究者：坂田 和江（薬害肝炎九州訴訟原告）

本年度は、昨年度の文献調査で明らかにならなかった点について、当時の担当者に対するインタビュー調査を実施した。

以下では、インタビュー調査によって得られた当時の状況と、当時においても改善の余地のあった点等について述べることとする。

なお、調査手法等の詳細は参考資料を参照されたい。

1) 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インタビューを実施したが、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、今回のインタビュー時には、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、インタビューを実施した結果、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、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い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。そもそも当時の厚生省において、重要な文書・情報の保存が十分でなかった点は問題である。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い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った。

- ・ 青森の産婦人科医院から最初の報告が何月にあっ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、2002(H14)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

ようであったとのことであり、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ったということであった。

- ・ 「年明けくらいに電話したかなあ・・・」という程度の記憶だった。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インタビューでは、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。

今回のインタビューでは、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、具体的な事実関係は明らかにはならず、これらの問題点の検証は不可能だったと言わざるを得ない。さらに、重大な事態につながる可能性があるにもかかわらず、受け取った情報が記録されないことは、事後的な検証が不能になることのみならず、重大な副作用または事故情報が担当者間で共有されず、放置される危険性を含むと言わざるを得ない。

青森の集団感染情報の第1報については、厚生省の1987(S62)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(S62)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、1987(S62)年1月あたりではないかと推定される。

しかし、上記のように情報を記録して共有化されない管理状況下では、仮に1月に第一報を受けたとしても、電話を受けた担当者がこの件の重大性に気づかずに見過ごせば、3月に改めて当該医師から書面で報告がされるまで放置された可能性を否定できない。

そして青森の集団感染の情報は、当時の厚生省も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が、第一報が記録されず担当者間で情報の共有化が図れなかったせいで対応が遅れたとしたら、重大な問題である。

- ・ 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と。
- ・ 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と。
- ・ 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。

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、2002(H14)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。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、現在のマンパワーだけで解消できる問題ではなく、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

- ・ 原本であるマスキ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インタビューでは、次の回答があった。

- ・ いかに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。

2) 被害拡大防止、被害者救済の思想の徹底について

インタビューを実施し、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、何よりも被害拡大の防止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フィブリノゲン単独投与例があった。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）にかけられる際には提出されていなかったことが関係者からのインタビューからも推定される。この情報は、当時複数ロットによって肝炎が発生していた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、やはり集団感染の原因究明という観点からは、肝炎に感染した患者に投与された製剤のロットは、重要な判断材料になったものではなかったのか、集団感染の原因究明を徹底するという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ロットも旧ミドリ十字社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）が発生した状況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。ただちにロット情報を活用していれば、厚生省関係者は、後に知ったとされる旧ミドリ十字社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。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、専門家の会議においてこそ、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されたが、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。

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、旧ミドリ十字社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生労働省職員からも、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伺える。

- ・ 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当該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、当時の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っ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、旧ミドリ十字社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つたわけではない。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(2002)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つたとされ、昭和 62(1987)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。

- ・ マスキングなし資料は、患者さんの観点から見れば極めて重要な書類ということになるが、当時はそのような認識がなかつた。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つた。
- ・ 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。ただ一人の人間としてそれがどうなの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。

また、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。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。

3) 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、インタビューにおいては、「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、インタビューによると、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。

4) 集団感染報告について

i) 対応手順について

青森の集団感染第一報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る原因とな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るように、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べきであったかとはともかく、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。

ii) 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、1987(S62)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できるはずもない。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で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にはなかった。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。

現在の厚生労働省においても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は疑問である。

5) 加熱製剤について

i) 安全性について

インタビューによると、当時は、薬害エイズ問題があったため、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する。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。

どのような状況であれ、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、『にもかかわらずなぜ 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 での教訓をもとに非加熱から加熱への切り替えの対応は迅速に行ったつもりである。

ii) 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、担当者とすれば、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された。

- ・ 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。

iii) 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。インタビューにおいても、当時の担当者の認識・評価はこのようなものであった。「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、非加熱血液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、フィブリノゲン製剤の加熱処理は、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、インタビューにおいて、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聞かれた。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設けたうえで申請させる等の対応をとっていけば、より確実な安全性の評価ができたのではないかと考え、残念でならない。

iv) 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(S62)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、旧ミドリ十字社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けば、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と。

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望まれる。

v) 加熱製剤承認後の肝炎感染調査について

インタビューでは、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ろうか。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と。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したらどうだろう。

6) 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、この方法の是非の認識についてもインタビューにより確認した。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まであろう。
- ・ 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。問題発生の際には、まず回収の可否を最初に考えたいと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ことが、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薬務課と連携して対応している。