

③ ローカルデータとセンターデータの仕分けをどう行うか
(・・・・この項については、今後より論証を深める予定である)。

④ 利用者範囲
医療者に限定すべきでない
(・・・・この項については、今後より論証を深める予定である)。

4. 収集すべき情報範囲の拡大とそれに伴う「営業情報」との関係

・・・・いわゆる副作用(side effect)にとどまらないこと
まだ薬のせいと決まった訳ではない段階の情報であることを正確に位置付
けないと営業活動への侵害と言われかねない

今後チーム内で議論していく予定である。

[直接のテーマではないが、余力があれば検討したいと思われる事項]

※1 医薬分業の中での情報の提供の仕方、患者への説明の仕方

- ・・・ 当該患者に対する説明・同意取得義務があると認められた場合、それは医師の義務なのか、薬剤師の義務なのか、両者に義務が認められるとして優先順位等があるのか
提供するのには医師なのか薬剤師なのか
☞ 薬剤師の職責が今後重要になってくることを論じたい
(薬事法、薬剤師法、医療法等の定め方の解釈、信州上田の医師会と薬剤師会とのトラブルについてどのように理解すべきか等を論じる予定である)

※2 医者への医薬品使用方法の監視と指導の是非

- ・・・ 医師からの報告に基づき、当該医師の医薬品使用の方法が適正であるか否かをチェックすることが可能であるが、そのような形で情報を利用して良いのか、また利用するとなれば、そもそも情報が集まらないのではないかなど

※3 医者からの能書へのアクセス(能書内容変更請求権)

- ・・・ 近時製薬企業が自己の責任を免れるため、何でもかんでも能書に記載している傾向があり、また極めて厳格に(到底遵守できないような方法で)使用方法を記載している場合がある。
他方医師においては、能書どおりの使用方法でなく、適応外使用を行っている場合がある。
従って、当該医師・医療機関から能書の記載内容の変更を求めること等が可能となる手だて、そのための契機として当該情報提供システムを利用できないかどうか(やや困難な議論と思われる)を検討する必要があると思われる。

【参考文献等】

- 「プライバシーの権利」(ジュリスト増刊号) 佐藤幸治京都大学教授
- 「現代社会とプライバシー」(現代損害賠償法講座II) 佐藤幸治京都大学教授
- 「医薬品被害の防止と救済」(日弁連第41回人権擁護大会第1分科会報告書)
- 「知る権利・知られない権利」(春日市個人情報保護審議会専門研究会編)

昭和五九年一月三〇日

日本弁護士連合会
会長 山本忠義

厚生大臣
渡部恒三殿

要 望 書

一、精神医療の改善を進めるため、実態を調査把握することはもとより必要であるが、厚生省の昭和五八年度精神衛生実態調査の実施に当っては、いやしくも人権侵害の虞れがないよう特に左の諸点について格別の配慮をされたい。

(一)精神疾患患者のプライバシーの保護のため、施設、都道府県、厚生省のそれぞれの段階で、調査票の取扱いを厳格にすること。

(二)主治医は患者に対し、調査の趣旨、目的を十分に説明すると共に、患者が拒否できること、拒否しても何等の不利益を蒙らないことを告知すること。また、患者に承諾能力がある限り、必ず患者の承諾をとること。

(三)精神医療の現場で、対象者となることを恐れ、既に受診抑制が出ていると言われているが、本件実態調査により精神医療の混乱をもたらすことのないよう十分な対策を講じること。

(四)実施要領に記載されているとおり、本件実態調査の結果を調査目的以外に使用しないこと、および調査中であることを理由に必要な施策の実施を遅滞させないこと。

二、なお、将来精神衛生実態調査を企画・実施する場合には、前項の諸点に配慮をすることは勿論、その内容・方法につき関係各機関および関係者と予め慎重な審議を行うよう要望する。

参考資料

わが国の安全対策行政の概要

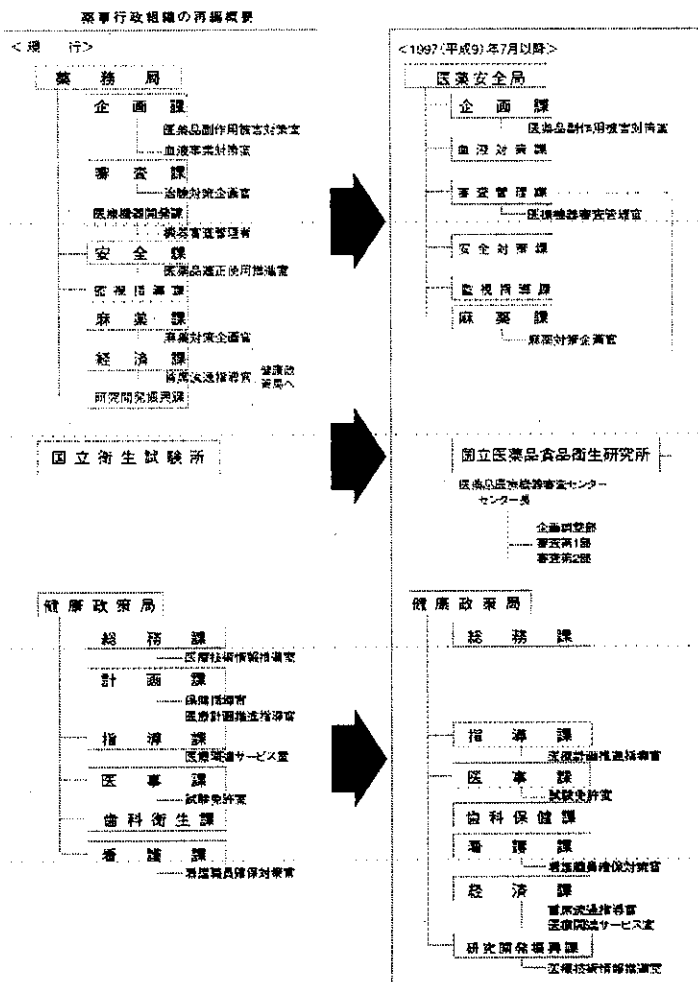
第3部 医薬品情報業務の実際

第1章 薬事行政と医薬品情報業務

1・薬事行政組織の再編

医薬品の承認審査等における専門性・透明性を高め、審査体制を強化するとともに、医薬品等の安全対策のみならず、院内感染の防止など医療施設における安全管理対策を含めた、医療をとりまく総合的な安全対策を推進するため、1997(平成9)年7月、図(1)のとおり、薬務局を中心とした内部部局並びに国立衛生試験所の組織再編を行った。

図(1)



内部部局においては、薬務局を廃止し、従来、医薬品等の「研究開発振興、生産・流通対策等」を担ってきた経済課および研究開発振興課については健康政策局の所管とする一方、医薬品等の安全対策とともに医療施設における院内感染防止対策等の安全管理対策についても所管する「医薬安全局」を設置した。

医薬安全局においては、医薬品等の安全性に関する迅速な情報の収集、分析、評価や伝達を行う組織的な対応を強化するため、副作用報告等の安全性情報を安全対策課に一元的に集約し、分析・評価から対策立案に至るまで、同課を中心に迅速かつ的確に行える体制を確保した。

また、試験研究機関の重点的整備・再構築の一環として「国立衛生試験所」を「国立医薬品食品衛生研究所」に改組し、医薬品や食品の安全性・有効性に関する調査研究を総合的に推進するとともに、医薬品等の審査を強化する

ため、同研究所に「医薬品医療機器審査センター」を設置した。同センターでは、薬学・医学・獣医学・生物統計学等を専門とする複数の審査担当官による審査方式を導入し、承認審査の迅速化・専門化を図っている。

2・薬事法の改正

近年、科学技術の進歩により医薬品開発が進み、薬理作用の強い医薬品、使用方法の

複雑な医薬品等が増加していることから、これに伴う副作用を防止し、医薬品の安全性を一層向上させる必要が高まっている。

1993(平成5)年9月には、ソリブジンと抗ガン剤の併用による副作用問題が発生し、医薬品の研究開発から承認審査、市販後の各段階において医薬品の安全性を確保するため、薬事制度のあり方について徹底した見直しの必要性が指摘された。

医薬品の安全性の確保を図るため、治験から承認審査、市販後の各段階において、関係者がそれぞれの役割を果たしていくことが必要であり、特に製造業者等の役割の強化、公的関与の充実等が重要となる。

そこで、医薬品の臨床試験の実施に関する相談・指導の強化、承認審査の充実強化、市販後の安全対策の強化等を内容とする薬事法の一部改正が1996(平成8)年5月に成立し、1997(平成9)年4月1日から全面的に施行された。

3・改正薬事法の着実な実施

医薬品は医療に欠かすことのできないものであるが、程度の差こそあれ副作用を伴うという特性を有している。副作用の現れ方は患者によって千差万別であり、その発生を予測することは難しいが、副作用による被害を最小限に抑えるためには、その発生情報をいち早く把握し、科学的な分析を加えた上で、医療の現場に提供するなど適切な対応をとることが必要となる。

改正薬事法が、1997(平成9)年4月1日から全面的に施行されたことに伴い、医薬品の臨床試験の実施に関する基準(Good Clinical Practice ; G C P)および医薬品の市販後調査の実施に関する基準(Good Post-Marketing Surveillance Practice ; G P M S P)について、製薬企業や医療機関による遵守を徹底するなど、薬事法の一部改正における措置を着実に実施することは、先に述べた組織面での体制整備と相まって、図(2)のとおり、治験から承認審査、市販後に至る医薬品の総合的な安全確保対策を強力に推進していくためにことのほか重要となる。

4・医薬品の安全対策

1) 承認までの段階における安全性の確保

承認申請のために行われる安全性に関する非臨床試験のデータ作成については、その信頼性の確保を図るため、「医薬品の安全性試験の実施に関する基準(G L P)」が、昭和57年3月に定められている。

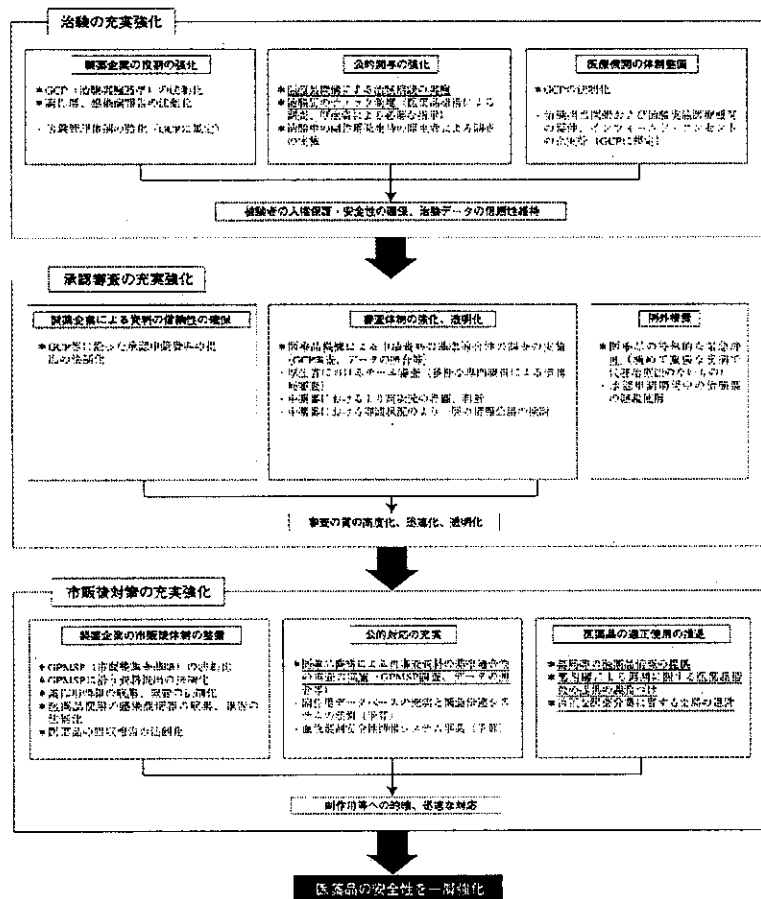
また、承認申請のための臨床データ作成については、薬事法で製薬企業が遵守すべきデータ項目は明確にされている。臨床試験を依頼される医療側の遵守すべき基準については、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(G C P)」が平成元年10月に示され、平成2年10月より倫理的な配慮の下に臨床試験が科学的に実施されている。

医薬品の承認にあたっては、このように厳格な基準の下に作成されたデータを、中央薬事審議会において専門家が厳密に審査をし、有効性および安全性が確保されている。

2) 承認後の段階における安全性の確保

図(2)

薬事制度改革の全体像



GCP: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice)
 GPMSP: 医薬品の市販後調査の実施に関する基準 (Good Post-Marketing Surveillance Practice)
 注: 1. 本図は、本図の概要を示すものであり、詳細については、各関係機関のウェブサイトをご覧ください。
 2. 本図は、本図の概要を示すものであり、詳細については、各関係機関のウェブサイトをご覧ください。
 3. 本図は、本図の概要を示すものであり、詳細については、各関係機関のウェブサイトをご覧ください。

医薬品については、薬事法に基づく厚生大臣の承認又は許可の際に厳密な審査が行われるが、承認までの臨床試験は、特定の施設において限られた範囲の患者や使用条件下で実施されていることから、承認後市販されて実地の臨床の場で使用された場合に、承認までの評価との間に差が出てくることは十分に予測される。

審査時点までに集められる副作用情報には限りがあり、市販後に起こり得るすべての状況をカバーするような知見を得ることは事実上不可能である。したがって、市販後において的確な副作用情報を迅速に収集処理し、図(3)のように適切な行政措置を講じることが、安全対策上極めて重要となる。

どちらかといえば、社会的に安全性が問題になるのは承認後市販されてからの段階である。

このような観点から、日本のみならず

世界諸国でも市販後の監視体制を敷いており、これを PMS (PostMarketingSurveillance) と呼んでいる。

わが国の PMS は「副作用報告制度」「再審査制度」「再評価制度」の3施策から構成されていたが、前述の法改正により、「市販後調査の適正な実施」と「市販後調査資料の信頼性の確保」を目的として1997年3月10日付厚生省令第10号「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」として法制化された新 GPMSP では、「再審査制度」の一環として「安全性定期報告」を加えた。

3) 市販後調査と再審査・再評価

市販後の医薬品の有効性、安全性を確認する制度として薬事法には、再審査制度と再評価制度の二つの制度が定められている。

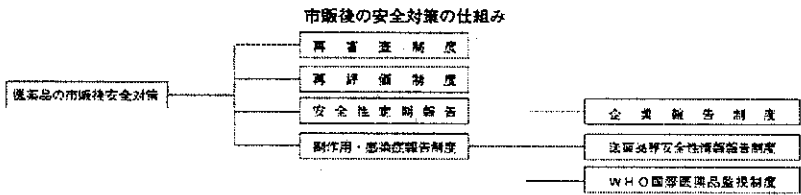
再審査制度は新医薬品に対し承認されてから、原則として6年後に、また、再評価制度はすべての医薬品に対し、何か問題が生じた時に、有効性・安全性を見直す制度である。

特に昭和63年より、新再評価制度が発足し、すべての医療用医薬品を原則として5年ごとに見直すことになり、一つの成分についてみれば、承認時、再審査時、再評価時と医学・薬学の進歩に沿った定期的な評価が行われることになった。

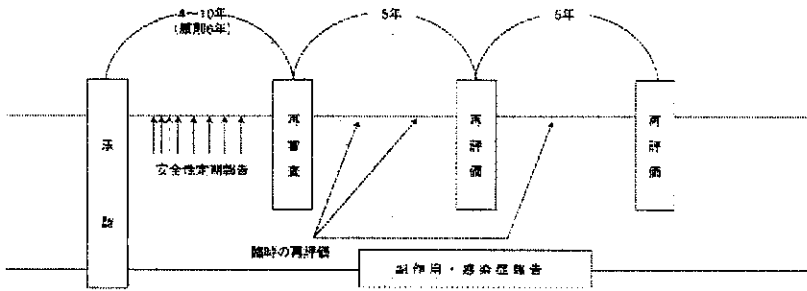
図(3)

医薬品の市販後対策

概要



市販後調査と再審査・再評価の流れ



医薬品の安全性・有効性に関する情報が、もしすべて承認時までに入手されるとするならば、安全性・有効性についての市販後調査の必要性は非常に小さなものとなるであろう。

しかしながら、現実には承認時までの試験(治験)には、検討症例数が少ないこと、併用薬、合併症、年齢など各種の制限が加えられた患者群での成績であること、医薬品の使用期間が長期でないこと、試験成績が集団としての評価

であることなど、いくつかの点で実際の医療の現場とは異なっている。

このような臨床試験での制約は、安全性・有効性の評価が定まっていない医薬品を投与することの安全性を考え、医薬品の評価をできるだけ正確に行うとすれば、第一段階の臨床試験としては当然のことであろう。

したがって、次の段階としてより広範な患者群で、より長期に互る検討が必要とされるわけであるが、それらの検討をすべて承認前に終えておくことは、患者ができるだけ早くよりよい治療を利用できるようにすることを考えると、必ずしも現実的ではない。

そこで、これらの検討の一部は、市販後にまわさざるを得ないことになる。そして、再審査、再評価はこのようにして収集された情報を評価する機会となる。

4) 医薬品再審査

○再審査制度

昭和54年10月に行われた薬事法改正により導入された制度であり、新医薬品の承認後に使用成績の調査を行わせ、再審査期間終了後にその医薬品の有効性、安全性に関して再確認を行うものである。薬事法では、再審査期間終了後3カ月以内に再審査申請をし、再審査を受けなければならないと規定されている。

○再審査対象医薬品

再審査対象医薬品であるか否かはその承認の内容によるが、個々の医薬品の承認を与えるに際し、厚生大臣が指示することとなっている。又、再審査を受ける時期についても承認の際に厚生大臣が指定するが、その期間については承認の内容により6年又は4年となる。また、平成5年の法律改正により、長期の市販後調査が必要な医薬品については、再審査期間を10年まで設定できることとなった。

○再審査の評価判定

再審査は、再審査を行う際に得られている知見に基づき、当該医薬品が薬事法第14条第2項の承認の拒否事由のいずれにも該当しないことを確認することにより行われる。

これまで再審査が終了し、その結果が公表された医薬品は、518成分(配合剤を含む)

1,464 品目であり、このうち 42 成分（配合剤を含む）124 品目については承認事項の一部を変更すれば前述の承認拒否事由のいずれにも該当しないことが確認されている。（平成 9 年 9 月末現在）

○医薬品の市販後調査の実施に関する基準（GPMSP）

前述の薬事法改正に基づき、GPMSPが、法第 14 条の 4 第 4 項並びに 14 条の 5 第 4 項に基づく再審査・再評価申請資料に係る適合性の基準とされた。

○「医療用医薬品等の使用成績調査などの実施方法に関するガイドライン」

GPMSPの公布に伴い、平成 9 年 3 月にガイドラインが公布され、平成 9 年 4 月より適用された。

再審査期間中の再審査申請のために実施される使用成績調査等については、平成 5 年 6 月に「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」が示され平成 6 年 4 月より適用されていたが、GPMSP省令の公布に伴い、平成 9 年 3 月に本ガイドラインが公布され、同年 4 月より適用された。

このガイドラインにより、使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験の実施方法に関しその標準的手法が定められている。

5) 医薬品再評価

○再評価の経緯及び組織

医薬品の再評価は、既に承認された医薬品について、現在の医学薬学の学問水準から有効性及び安全性を見直す制度である。

わが国における医薬品の再評価は、昭和 45 年 9 月 10 月に厚生大臣の私的諮問機関として薬効問題懇談会が設置されたことを契機とする。

昭和 46 年 7 月 7 日の同懇談会の答申及び同年 7 月 22 日の中央薬事審議会の答申を得て、昭和 46 年 12 月 16 日田中業務局長通知が出され、昭和 42 年 9 月以前に承認された成分について、医薬品再評価が開始された（第一次再評価）。

昭和 54 年の薬事法改正により、医薬品再評価に関する規定が設けられ、法的根拠が与えられ、昭和 42 年 10 月以降昭和 55 年 3 月以前に承認されたものについても再評価が開始された（第二次再評価）。

全ての医療用医薬品を対象として昭和 63 年度より、5 年毎の定期的な文献スクリーニングに基づく再評価とこれを補う臨時の再評価からなる新再評価制度が行われている。

○医療用医薬品の再評価について

昭和 42 年 9 月以前に承認されたもの（第一次再評価）については、結果の公表が、昭和 48 年 11 月から平成 7 年 9 月までの間に 41 回、19,612 品目について行われ、対象品目すべての再評価が終了している。これらのうち、約 6%にあたる 1,116 品目が「有用性を示す根拠がないもの」と判定され、製造販売中止や市場からの回収などの行政措置が講じられている。

昭和 42 年 10 月以降に承認されたもの（第二次再評価）については、まずスクリーニングを実施し、再検討の必要があるとされたものについて再評価を実施しているが、スクリーニングの結果 131 成分が再評価に指定されている。昭和 63 年 1 月から平成 8 年 3 月までに 14 回、1,860 品目の結果が公表され、対象品目すべての再評価が終了している。

新再評価制度の下では、平成 9 年 2 月までに 343 成分（処方）が再評価の対象となっ

ている。平成2年12月から平成9年6月までに12回、計2,614品目について結果が公表されている。

○一般用医薬品再評価について

一般用医薬品の再評価は、昭和53年4月1日開始された。再評価対象とする薬効群の指定は、薬務局長通知により3回、薬事法に基づいて11回行われており、計18薬効群（鎮咳去痰薬、解熱鎮痛薬、かぜ薬、浣腸薬、駆虫薬、催眠鎮静薬、鎮静薬、いわゆる胃腸薬7薬効群、瀉下薬、眠科用薬及びビタミン主薬製剤、鼻炎用点鼻薬、及び鼻炎用内服液）に及んでいる。

結果の公表は、昭和56年8月から平成5年12月までの間に12回、6,503品目について行われている。このうち18品目が「有用性を示す根拠がないもの」と判定され、医療用医薬品と同様の措置がとられた。

また、「再評価基準に合致させることにより有用性が認められるもの」と判定された2,279品目については、承認事項の一部変更又は処方の変更といった

○医薬品の市販後調査の実施に関する基準(GPMSP)

前述の薬事法改正に基づき、GPMSPが、法第14条の4第4項並びに14条の5第4項に基づく再審査・再評価申請資料に係る適合性の基準とされた。

6) 安全性定期報告制度の導入

○導入の経緯

従来、日本の場合は、新医薬品については、再審査に関する中間報告的役割があり、承認後年1回提出が求められていた。

なお、新医薬品に限らず、課長通知（平成4年2月26日付・薬安第24号）によって、「未知で軽微の副作用の報告については、新医薬品承認取得後、3年間は少なくとも6カ月ごとに、その後は少なくとも1年ごとに報告を求める」集積報告が求められていた。

これは、15日や30日で緊急に報告しなければならない重大な副作用でないものについて蓄積して、報告することで可とされていたものである。

一方、「EUは、2年間は半年ごと、5年目までは年1回であるが、発売5年目以降は5年に1回の報告が求められている。」「米国は、発売3年間は3カ月毎に報告し、3年目以降は年1回の報告が必要である。」とされており、1996年11月に、PSUR(Periodic Safety Update Report)「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告書」が、ICHCでSTEP 4(合意)に達し、わが国では、前述の薬事法の改正により、1997年4月1日から施行されるに至っている。

海外安全性情報等を集めて作成する。作成されたPSURを各国関連企業や日本関連企業に渡し、翻訳して、それに国内の詳細情報を追加して厚生省に提出するのが、安全性定期報告となるのであり、ただ、そのままPSURを直訳して提出するのではなく、評価というものが必要になってくる。したがって、法的に提出が求められているのは、安全性定期報告であってPSURそのものではない。

○安全性定期報告の対象医薬品

医療用新医薬品が対象であり、再審査期間中の安全性や使用成績等の調査の義務とその定期報告が法的義務として薬事法施行規則第21条の4の2に規定された。

また、海外で発売されている要調査医薬品については、当該医薬品との成分が同じで

あれば調査対象となる。投与経路や用法・用量の差異はあっても、同一成分であれば、その製品の PSUR が定期報告の対象となる

○報告頻度

報告は、製造承認の際に厚生大臣が指定した日から起算して、2年間は半年ごとに、それ以降は1年ごとに、その期間の満了後（報告期限日）2月以内に（海外データがある場合は3カ月以内）行わなければならない。

7) 副作用・感染症情報報告制度

前述の法改正における副作情報等報告制度の主な改正点は、「副作用等の報告義務の法制化」「ICH 合意に基づき報告を要する重篤な場合を明確化したこと」「血液製剤の HIV による汚染のような事例を的確かつ迅速に把握するため、医薬品の使用によるものと疑われる感染症を報告対象にしたこと」「外国での同一成分の安全対策上の行政措置も報告対象にしたこと」などである。

○適正使用情報の収集と検討（第 77 条の 3 - 情報の提供等）

「医薬品の製造業者若しくは輸入販売業者、外国製造承認取得者又は国内管理人」等の医薬品の承認を有する者は、適正使用のために必要な情報について、医療関係者（医師、薬剤師等）に対する提供の義務が従来から規定されていたが、今般の薬事法の改正において、「情報の収集、検討」が付け加えられた。したがって医薬品の安全対策のためには、医薬品メーカーの立場から情報の収集・検討・提供といった一連のことについて責任を持たなければならない。

○副作用等の報告（第 77 条の 4 の 2）

今回、企業報告制度として、副作用の報告義務が法律において明文化された。従来は、第 69 条の「立人検査等」の条文の解釈規定として、副作報告義務があったが、今般、薬事法でも明確に義務として位置づけることになった。

また、従来は報告の対象ではなかった「当該医薬品の投与によるものと疑われる感染症の発生」についても、1997 年 4 月から、法律上の義務として報告することになった。

○副作用の重篤度分類と報告期限（薬事法施行規則第 64 条の 5 の 2（副作用等報告））

□副作用の報告期限

医薬品の製造業者等の承認を有する者は、自らが承認を受けている医薬品について、以下の事項を知ったときは、定める期間内に厚生大臣に報告しなければならない。

①特に緊急性を要するものは、企業が副作用等の発生を知った日から 15 日以内に報告する。

② 30 日以内の報告（当該医薬品等の使用によるものと疑われる副作用・感染症）
なお、軽微なものについての集積報告は報告が不要となった。

□副作用重篤度分類基準

厚生省では、副作用の重篤度の判断の参考として、肝臓、腎臓、血液、過敏症（皮膚、アレルギー）、呼吸器、循環器、精神・神経系、消化器、代謝、電解質の分野の副作用重篤度分類基準を 1992 年に作成している。

○感染症情報の報告（薬事法施行規則第 64 条の 5 の 2 第 1 項第 1 号口、第 2 号口）

感染症については、死亡あるいは重篤なものについて、いずれの場合も 15 日以内

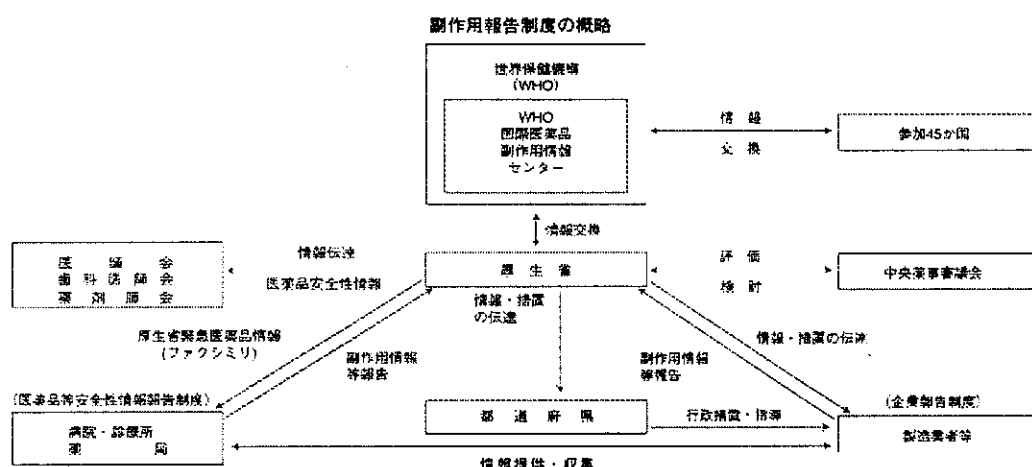
の報告。中等度の感染症については、未知の場合に限って30日以内に報告が求められる。外国で行われた安全対策上の措置（例えば販売中止や回収）は、15日以内の報告とファクシミリでの第一報が必要となる。

薬事法施行規則においては、血液製剤や生物学的製剤によって、病原体が医薬品などに混入していることが疑われるようなものを想定して規定している。

○安全性情報の収集

承認前の医薬品の副作用情報はどうしても限界がある。治験では、かなり精密なプロトコルを組んで医薬品の副作用についても評価するが、分母が数千例というのは、検出感度が0.1%をきるような副作用はほとんど検出できない。加えて治験段階では、患者背景・併用薬・服薬期間・担当医師などが管理された状況なので、実際の複雑な医療現場の状況は必ずしも反映できないという限界があり、この点からも市販後の副作用情報の収集が大変重要である。

図(4)



□企業報告制度
 企業報告は副作用情報のなかで最も重要な部分になっており、その報告件数は逐年増加して、1996年度においては1万6,831件にのぼっている。

□医薬品等安全性情報報告制度

1996年度1年間で約1万8,000件の副作用情報の報告があり、そのうち約9割が企業報告である。医療機関からの直接の報告は約2,000件に過ぎず、諸外国と比べて極めて少ないことが指摘されている。

1万8,000件は、企業報告の増加が寄与したものであり、厚生省が重要視している医療機関からの報告はほとんど増えていない。このため厚生省は、1997年度から制度改正（薬発第637号、平成9年5月15日付）に踏み切った。従来は、全国で約3,000の医療機関をモニター病院、モニター診療所と指定し、それら3,000の医療機関から約2,000件の報告があった。1997年度からはモニター制度を廃止し、7月から「医薬品等安全性情報報告制度」として、すべての医療機関・薬局を対象とし、医師・歯科医師・薬剤師を報告者とし、既知で軽微な情報を除く、有害事象を報告対象情報とする体制に変更した。

□国際的安全性情報の収集

①WHO国際医薬品モニタリング制度

1960年頃発生したサリドマイド事件を契機に、WHO（世界保健機構）は1963年から副作用情報の組織的収集の準備を始め、68年から国際医薬品モニタリング制度を発足させた。日本も1972年度から参加し、国内情報をWHOモニタリングセンター（スウェ

ーデンのウプサラ)に報告し、45 参加国からの副作用情報や行政措置等の情報を収集している。

品目指定副作用調査等

副作報告等から特に集中して調査が必要な医薬品あるいは副作用について、さらなる調査を実施することがある。

安全性情報の評価と対応

副作用情報の評価

医薬品の副作用情報を的確に把握して、迅速に評価し、医療現場にフィードバックすることは、医薬品の価値を維持し、高めていくために不可欠である。

副作用情報は、収集すると同時に評価することがまた重要であり、製薬企業は、自社の情報について収集・評価・提供を一貫して行う義務を有しており、厚生省への報告のみでは、責任を免れ得ないことは前述の改正薬事法の趣旨からして当然である。

一方、厚生省では、報告された副作用情報は、中央薬事審議会副作用調査会、発癌性調査会、先天異常調査会などで検討され、その評価結果に基づいて所要の行政措置が講じられる。

評価結果の対応—行政措置

①製造・販売の中止、製品回収（薬事法第 56 条、第 69 条の 2 等）

②承認の取り消し（薬事法第 74 条の 2）

③効能・効果、用法・用量の削除・変更

④「使用上の注意」の改訂

⑤緊急安全性情報（ドクターレター）の配布指示

医薬関係者に緊急に伝達しなければならない「警告」「使用上の注意」「効能・効果」「用法・用量」の重大な改訂については、厚生省の指示により緊急安全性情報を作成し、配布する。

⑥臨床調査や動物実験の実施

⑦規制区分の変更

評価結果の伝達・提供

①製品情報概要

当該医療用医薬品に関する正確で総合的な情報を医薬関係者に伝達・提供することによって適正使用を図るもので、パンフレットとも別称される。その内容は、科学的な根拠に基づき、安全性に関する情報も十分記載することが必要である。また、評価結果が正確に反映されているものでなければならない。

②緊急安全性情報

厚生省医薬安全局安全対策課長名で配布指示が出され、製薬企業等は指示受領後 4 週間以内に当該医薬品が納入されている医療機関に MR を直接に派遣し、医師に対して文書の配布と内容説明を行わなければならない。

③緊急ファクシミリ送信制度

特に重大な安全性情報を緊急かつ広範囲に伝達する必要がある場合には、厚生省に登録されている全国の医療機関・薬局にファクシミリによる情報伝達が 1996 年から行われている。厚生省に登録されている医療機関（約 60 %程度の充足率）に対して、情報を提

供するシステムである。

今後とも、緊急に情報を伝達する必要があつて、ドクターレターの配布では間に合わない判断をした特に緊急の場合については、ファクシミリによる情報伝達が行われる。

④お知らせ文書

添付文書改訂に際して、その内容を「お知らせ文書」などにより、1カ月以内に医薬関係者に伝達することになっている。「お知らせ文書」または「改訂添付文書」は、流通段階にある医薬品にも添付するよう、製薬企業から卸売企業に配布される。

⑤審査・再評価結果のご案内

再審査・再評価の結果が、「承認事項の一部を変更すれば承認拒否事由に該当しない」場合、再審査・再評価の結果通知の日から1カ月以内に「改訂添付文書」を配布する。なお、承認拒否事由に該当する場合は、承認が取り消されることになる。

⑥医薬品安全性情報

1973年から「医薬品副作用情報」として、厚生省医薬安全局安全対策課が編集して、2カ月ごとに発行されているが、97年9月発行の144号から「医薬品安全性情報」と名称が変更された。

⑦医薬品適正使用情報

「医薬品安全性情報」に掲載された特定成分に関する「解説」に該当する関係企業が、「医薬品適正使用情報」として、医薬関係者に情報提供を行っている。

⑧医薬品安全対策情報(DSU:Drug Safety Update)

添付文書の「使用上の注意」の改訂情報を厚生省医薬安全局が監修し、公定書協会と日本製薬団体連合会が共同で編集し、年10回のペースで全国18万施設に無料で配布している。「使用上の注意」が改訂されてから1カ月以内に全国の医療施設に洩れなく届いている。

⑨インタビューフォーム

日本病院薬剤師会により定められた記載様式および記載項目に従って、1988年4月以降発売の新医薬品から作成されている。本来は、病院薬剤師がMRから直接インタビューすることで記入作成できるように、様式や項目設定がなされている。

メドラー対応

ICH 医学用語集 MedDRA について

櫻井 靖郎, 手塚 吟二, 佐野 毅, 矢川 克郎*

1. はじめに

日米欧 3 極の医薬品規制の調和が協議されている ICH の場で、トピックの一つとされた国際医学用語集が、種々の経緯を経て 1997 年 7 月に「MedDRA 実用版 (バージョン 2.0)」として合意事項となり、現在その実利用に向けて国際メンテナンス機関の設置をはじめとする作業が進行している。この新用語集は、1998 年末には国際的に利用開始できる環境が整えられると想定されており、これまでの経過と新用語集の特徴と利用にあたって留意すべき事項などを解説する。

副作用用語を中心として、国際的に利用可能な医学用語集の必要性は以前から認識されており、1990 年代のはじめには DIA (Drug Information Association) がワーキンググループ結成の働きかけを行ったが具体的な作業には至らなかった。一方、EU では EU 内の情報の標準化のため、統一医学用語集の検討が 1993 年より開始され、MCA (英国医薬品庁) の AE 情報管理システムである ADROIT で使用するために開発された用語集をベースに MEDDRA の名称で検討が進められた。ICH での検討は 1994 年秋に国際医学用語集を新規のトピックに取り上げることが決定され、その際、開発のベースとして MEDDRA が適切であろうとの判断がなされた。そこで、ICH の EWG (Expert Working Group: 各団体の専門家による検討グループ) が活動を開始する以前に FDA と MCA が協力して、MEDDRA バージョン 1.0 をアルファテストとして公開した。各国行政当局を含め関心のある約 600 の団体・企業に電子媒体の新用語集が配布され、その中の 46 団体

が評価と利用可能性のアンケートに答えた。

その後 ICH の EWG が用語集の内容について検討を加え、必要な用語の追加、階層用語の再構築を行い、実用版としてのバージョン 2.0 を完成させた。主な経緯を表 1 に示す。

新用語集の名称は Medical Dictionary for Regulatory Activities (略称: MedDRA) で、検討の過程で使用していた Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (略称: MEDDRA) とは異なることで合意されている。

用語集の解説は、MedDRA Introductory Guide が作成されておりその中で詳細な解説がなされている。いずれこの Introductory Guide は邦訳されメンテナンス機関から提供される予定であるので詳細はそれを参照されたい。ここでは基本的な部分についてはこの Introductory Guide を引用して解説するが、MedDRA 日本語版の作成の経緯及び利用にあたっての留意点など Guide に記述されていない部分を中心に EWG の検討過程と結果を記述する。

2. ICH・EWG の活動

ICH の EWG は各トピックごとに設置される日米欧の行政と製薬団体の専門家によるワーキンググループで、6 団体の間での技術的合意を形成する検討の場である。用語集 (M1 トピック) の EWG には 6 団体の専門家以外に WHO, WFPMM からのオブザーバー参加があった。EWG の会合は 2 年強の間に 8 回開催され、その間に各極では用語集のレビューとその結果資料の作成などを分担した。また、欧米メンバーのみで開催された非公式会合もあり、かなり膨大な内容の検討がなされた。

* 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 規制用語特別小委員会 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 (〒103-0023)

表1 MedDRA開発の経緯

1991年	MCAのADROITに独自医学辞書が導入される
1993年 夏	MEDDRAワーキングパーティーで検討開始(～1994年10月)
1994年10月	医学用語集がICHの新トピックになり、MEDDRAをベースに開発する方針が出される
1994年11月	MEDDRA 1.0がアルファテストとして、FDAとMCAからリリースされる
1995年3月	第1回ICHのEWGが開催される(～1997年7月)
1995年12月	MEDDRA 1.0仮翻訳リスト作成
1996年1月	MEDDRA 1.5のリリース
1996年10月	ICH3(横浜)でMEDDRAのデモが実施される
1996年11月	MEDDRA 1.5仮翻訳リスト作成
1997年7月	ICH4でMEDDRA 2.0に合意が形成され、1.9がリリースされる
1997年12月	MSSOの公募が開始される
1998年1月	MedDRA 2.0がICH各スポンサーに配布
1998年 春	MedDRA 2.0日本語版完成(予定)
1998年 夏	MSSO選定(予定)
1998年末	MSSO、JMO活動開始予定、ユーザーへのリリース開始(予定)

EWGの活動内容は用語集の内容の検討と用語集の維持・管理に関する検討に大別されるが、時間的目標を3区分して設定し、短期的目標としてバージョン1.0のアルファテストに関する事項、中期的目標にバージョン2.0(実用版)の作成、長期的に新用語集に対するメンテナンス方策の設定が掲げられた。

まず、用語集の内容の検討では、MEDDRAのバージョン1.0及びそのアルファテストの結果の分析からはじめて、主として米国及び日本でのレビュー結果を反映するための検討を実施した。米国ではFDAがSOCレビューと称して米国内の専門家にSOC(器官別大分類)ごとに用語集の評価を依頼し、追加すべき用語、削除すべき用語及びリンク(グルーピング)を変更すべき用語を選定する作業をかなり大規模に行い、膨大な資料を作成してきた。日本では、製薬協がバージョン1.0の仮翻訳を実施し、JAMDI(日本製薬企業医師連合会)の協力を得て翻訳された用語について医学的内容のレビューを行い、その結果をバージョン1.0のレビュー結果としてEWGに提出した。

また、バージョン1.0では対象とされていなかったJART(医薬品副作用用語集)とICD9CMの全用語を持ち込む事も決定され、日本側ではJARTを収載するための確認作業を行った。こうした検討の結果を反映したバージョン1.5が1996年2月にリリースされた(バージョン1.5はその後逐次改訂

内容を反映し、A, B, C, Dと計5回のサブバージョンがリリースされている)。バージョン1.5が作成された後も用語集内容については同様の評価作業が継続された。国内ではバージョン1.5Bの仮翻訳に対し医学的内容のレビューが厚生省の研究班(班長：中間光夫慶應義塾大学名誉教授)で実施され、検討結果がEWGに提出された。日本側から提出した意見はEWGで討議され、合意された内容が用語集に反映されている。

また、欧米では過去のデータを新用語集を用いてコーディングし直し、その結果を対比する検討がなされた。日本側では翻訳作業を先行させる必要性からこの種の検討は行えなかった。米国でのこの種の検討結果から中間階層用語(HLGT, HLT)が貧弱で期待されている情報検索機能あるいはシグナルジェネレーションの機能を果たせないとの指摘があり、協議の結果中間階層用語の全面改訂を実施することとなった。この作業は作業の方法を提案した欧州製薬協のFescharek氏の名称をとり、Fescharekingと呼ばれたが、すべての用語をグルーピングしなおす膨大な作業となった。こうした検討の結果、新用語集の収載用語は充実され、LLTの用語数はバージョン1.0で約21,000語だったものが、バージョン1.5で約35,000語、バージョン2.0では約46,000語と大幅に増加している。また、中間階層用語(HLGT, HLT)は全面改訂され、その合計用語数は712語から1,997語と、これも大幅に増加し内容

も全く異なったものとなっている。

次に Introductory Guide の作成であるが、バージョン 1.0 時に作成されていたものに追加・改訂が加えられ、英文版で当初の 72 ページからバージョン 2.0 では 140 ページに及ぶものが作成された。

ただし、バージョン 1.0 のアルファテスト時に作成されていた単体の検索ソフトは 1.5 以降更新されていない。また ASCII File Information も更新されておらず今後の利用に若干問題を残している。

次に協議の対象になったのは、新用語集を実利用するための条件で、「実用版がリリースされた後に適切な維持・管理機関を設置すること」、及び、ICH の公式用語が日英両言語であるところから「日英両言語で使用できること」が実用版のリリース時の必須条件としてあげられ、前者については新用語集の維持・管理機関を公募することが決定され、約 170 ページの膨大な公募要領 (Call for Tenders Document) が作成された。後者については日本語への仮翻訳をバージョン 1.5 までは約半年遅れで対応してきたが、日本医学用語としてのレビューが間に合わず英語版にリリースの必須条件としないことで合意された。この維持・管理機関及び日本語化は今後の利用に大きな影響を受けるため項を分けて記述する。

なお、維持・管理については EWG では主として技術的な内容を検討し、政策的な判断を含めた最終決定は ICH の運営委員会 (Steering Committee) で検討・決定されている。

このように EWG では種々の検討を行い、日米欧の合意事項とすることができた。これらの検討のすべてがスムーズにいった訳ではなく、いくつかの点については非常に厳しい討議がなされた。その代表的なものが所有権の問題である。新しい用語集を開発するというのは極めて多くの手間を必要とするものであるが、初期の検討材料を提供しその後も事務局として活動した MCA をはじめ膨大なレビュー作業を実施した FDA を含めた ICH 6 団体が所有権を放棄し、ICH の成果物とすることで合意された。

3. MedDRA 作成までの背景

医薬品の規制に関する情報の中で利用されている医学用語集には種々のものがあり、利用される目的も、AE 情報の記述のみでなく、適応症名、疾患・

症状・徴候名、臨床検査項目名などかなりの幅がある。こうした背景があるにもかかわらず、国際的合意に基づき利用されている用語集は従来なかった。特に AE 情報の記述に関しては、米国を中心に使用されている COSTART、欧州を中心に使用されている WHOART、日本で使用されている JART は相互のデータ交換がかなり困難な用語体系であり (JART は WHOART を日本語化したものであるが、かなりの独自性をもっている)、更にこれらの用語集の機能・目的にあきまりない行政、企業では独自の用語集を作成・利用しているのが従来の姿で、このような状況では相互のデータ交換に際して情報の正確性が担保されないと理解されていた。同様のことは疾患の用語集にもいえる状況であった。今回の国際用語集はこうした状況を打破すべく国際間 (ICH 関連の地域から出発して) で合意された用語集を相互に利用することにより、情報交換の正確性を担保しようとするものである。

国際統一用語集を利用することにより、情報分析、情報交換、方針決定などの容易性、科学的正確性及び伝達の迅速性が向上することが期待され、更に情報の電子交換に役立つと理解されている。共通の国際用語集を利用することで、言語及び国の枠を超えて規制当局と規制当局、規制当局と企業及び企業と企業の間での正確なデータ交換が可能となり、情報の評価・伝達にも調和がはかれると考えられている。同時に長期的に見た新用語集のメリットの一つとして欧米の各極が強調しているものに、現在各規制当局あるいは企業が個々に行っている用語集のメンテナンス作業が 1 箇所で集中的に実施されるという世界規模での合理化がある。例えば、FDA では現在独自に行っている COSTART の維持・管理を MedDRA の利用開始により廃止すると声明している。

この用語集の利用目的であるが、新用語集は AE 情報の記述以外に、適応症、疾患、臨床検査、患者背景の記述にも利用可能とされているが、AE 情報の記述以外の内容は各国の規制内容がかならずしも同様でないので EWG の場での討議も少なかった。AE 情報のデータ交換は他の ICH トピックでも検討されており、今後 MedDRA を利用した国際的な標準化は急速に進行すると思われるが、その他の内容の記述対象については今後各国規制の標準化が進行する段階で関連した必要な討議がなされるべきと

考えられる。新用語集の実際の利用も国際間の情報交換については AE 情報の記述に関する部分から開始されると予想される。

4. MedDRA の内容と目的

MedDRA は医薬品のすべてのフェーズ（動物毒性の記述を除く）の医学的記述に使用される。また、医療用具の健康に対する影響も含まれる。この用語集は医薬品の規制当局及び製薬企業で市販前・市販後の両場面で情報の入力、検索、評価及び提供に利用される。

[対象とされている医学用語]

・含まれる用語

症状、徴候、診断名、適応症、臨床検査項目名及び定性的結果、外科及び内科的処置、医学的背景又は社会/家族背景

・除外される用語

薬剤名称、医療用具名称、臨床試験のデザインに関する用語、患者背景に関する用語、医療用具の欠陥に関する用語

また、数値を伴う表現あるいは程度を表す表現は原則として対象外とされている。

[利用目的]

この用語集は行政当局及び企業の双方で治験段階及び市販後段階の、下記の内容に関するデータ入力、検索、評価、提供に用いられる。

- ・臨床試験
- ・AEに関する自発報告
- ・行政への提出（AE情報の緊急報告、定期報告など）
- ・（規制される）製品情報

なお、Introductory Guide では Rule and Convention として用語集の作成ルールが記述されている。主として英語版作成のためのルールであるので個々の紹介は割愛するが内容の理解は必要である。また、日本語版完成の時点では日本語版に対する作成ルールの開示が必要となろう。

5. MedDRA の構造

MedDRA は図 1 に示すような 5 階層の構造である。この構造は WHOART, COSTART に類似しているが、より複雑な構造になっている。新用語集を使いこなすには用語集の内容の理解と共にこうした構造を正確に理解することが必要である。図中に示した数字はバージョン 2.0 での用語総件数である。まず、用語集に含まれる各用語の関係は次の 3 種

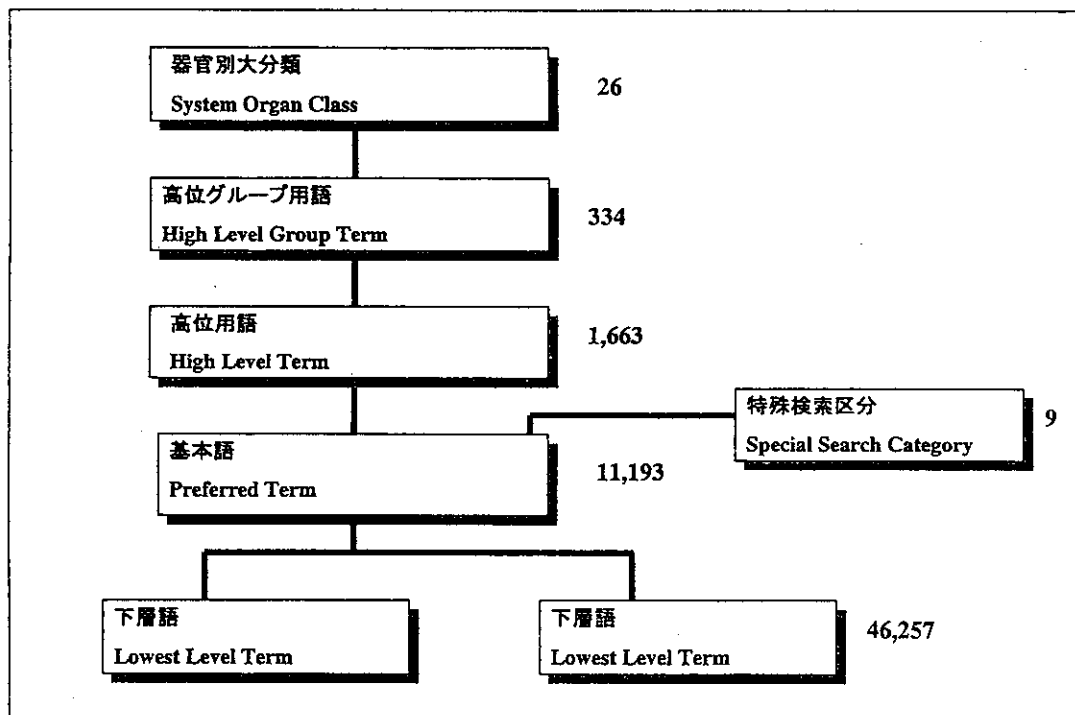


図 1 MedDRA の階層構造と用語の総件数

である。

i) 同等性

PT と LLT の関係で、医薬品規制の環境で同等な用語が PT を中心にグループ化される。

ii) 階層性

より広い概念をグループ化する縦軸の階層構造を持つ。柔軟な情報検索と提示のためにこの階層構造が用意されている。この用語集は分類学的用語集を目指したものではない。用語集全体を通して各階層は同質の特異性あるいは集合性をもつ。26 の SOC はお互いに平行軸で相互に排除しないので、多軸の情報検索及び提示が可能である。この階層構造は用語集で定義されており、データ入力時に任意に選択されるものではない。

iii) 連合性

用語の連合性の関係は特殊検索区分 (Special Search Categories) で表され、同等でもなく階層的に関連ない用語がリンクされており一括して関連情報を検索できる。

各階層用語の定義と解説は下記のとおりである。各レベルの用語を表 2 に例示する。解説の中に記載している数字は、多軸検索の機能を反映しているので、プライマリー SOC (後述) 以外の件数も含まれ重複した数字となっている。

基本語 (PT: Preferred Term)

用語集の中で最も基本となる用語で、“単一で曖昧でない臨床概念”と定義されている。また、国際的な情報交換の基本となる用語として理解されている。

PT にリンクされる LLT の数に制限はない。バージョン 2.0 で 100 件以上の LLT がリンクされている PT は 8 件あり、最大では 225 件の LLT が 1 つの PT にリンクされている。一方、PT はデータ入力に対応するため同一用語が必ず LLT に存在する。LLT が 1 件しかない PT は 3,255 件存在する。PT は最低一つの SOC にリンクするが、複数の SOC へのリンクが可能である。また、プライマリー SOC が一つ定められており、AE 件数表などの蓄積データの表示にはこれが使用される。

FDA の AERS の資料で、PT は “Level of Regulatory Communication” と記述している。全件

で 11,193 件あるが、SOC 別にみると少ないもので耳及び迷路障害の 117 件、肝・胆道系障害で 181 件、多いものは感染症及び寄生虫症など 4 つの SOC で 1,000 件を超えており、臨床検査の 2,537 件が最大である。PT とされた用語の 48 件はノンカレントとされている (ノンカレントについては後述する)。

下層語 (LLT: Lowest Level Term)

LLT は WHOART, JART の慣用語あるいは COSTART の Glossary Term に相当すると考えられるが、より幅の広い用語が収載されており総件数は 46,257 件にもなる。LLT はデータ入力を補助する機能をもちオートエンコードの機能をサポートする。

LLT は特定の PT にリンクされ、PT と次の関係を持つ。

- ・同意語、同義語、語順・スペルの違いあるいは略語など形の異なる用語
- ・意味は一般的には異なると考えられるが、医薬品規制の場では臨床的に同等と見なされる用語、“部位や左右の表現など”

また、LLT には口語表現や文化特有の表現があるため、すべての LLT を各言語に翻訳の必要はないとされている。

この LLT は他の用語集で記述された過去データを MedDRA に変換するために重要な役割をもち、収載対象とした他の用語集のすべての用語が取り込まれている。

LLT の機能で注意が必要なのはカレントフラッグで各 LLT に付与されている。この機能で、他の用語集から持ち込んだ曖昧な表現、過去の表現、スペルミスの用語をノンカレントとし、これらの用語は過去データからの表示などには用いるが、今後のデータ入力には使用しないとしている。

このノンカレントの用語はかなり多く、6,742 語で LLT 全体の 14.6% にもなる。なお、日本語版を作成する際、このノンカレントの用語は原則として翻訳対象から除外されている。

高位用語 (HLT: High Level Term)

広い概念での検索あるいは提示に利用するもので、次の HLT と共に情報の検索あるいは提示の目的にのみ使用するとされている。従来 WHOART に