

厚生労働科学研究費補助金
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法
及び企業による市販後安全管理のあり方に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 幸田 幸直

平成16（2004）年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法
及び企業による市販後安全管理のあり方に関する研究…………… 1
幸田幸直

II. 分担研究報告

1. 医薬品、医療機器等の副作用・不具合等情報の収集・提供…………… 7
堀内龍也
2. 市販直後調査の現状評価及び今後のあり方…………… 13
藤上雅子
3. 企業における市販後安全対策の社内体制のあり方…………… 49
幸田幸直
4. 医薬品の適正使用のためのデータベース構築の試み…………… 69
藤田利治
5. 医薬品の副作用自発報告によるシグナル検出の実用化に
向けての検討…………… 103
藤田利治

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

総括研究報告書

医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法
及び企業による市販後安全管理のあり方に関する研究

主任研究者 幸田幸直 筑波大学臨床医学系臨床薬剤学教授
分担研究者 堀内龍也・群馬大学大学院医学系研究科薬効動態制御学教授
分担研究者 藤上雅子・社団法人日本薬剤師会常務理事
分担研究者 幸田幸直・筑波大学臨床医学系臨床薬剤学教授
分担研究者 藤田利治・国立保健医療科学院疫学部疫学室長

研究要旨

医薬品や医療用具の使用にあたって、副作用や不具合をできるだけ回避して安全な使用を図るためには、市販後における安全対策が重要な意味を持つ。薬事法の規制の下、医薬品や医療用具は、有効性、安全性及び品質が確認され厚生労働大臣の承認を受けて販売され、各種疾患の治療等に広く用いられている。承認を取得する際には、有効性や安全性について治験から得られた各種データに基づき評価されているが、治験時は治験薬の有効性や安全性を明確に確認する必要性などから、プロトコールにおいて使用の条件設定、対象患者及び医療機関などが限定されるため、治験から得られる安全性に関する情報は、患者数、併用薬、年齢などがおのずと限定される。また、医療用具の場合、医療の現場ではそれらを組み合わせて使用することが多いが、承認時には個々の製品の材質や構造などについて評価されるにすぎない。一方、承認され販売された段階では、承認された効能・効果、使用目的や用法・用量などに照らし、当該医薬品・医療用具を用いた医療が患者に提供されるが、その対象は治験時には比べものにならないほど広範かつ多様である。患者の病気の具合や合併症の有無、さらには患者の遺伝的背景の違いなどにより、治験時には予測できないような副作用や不具合が使用してはじめて明らかになる場合もある。したがって、承認時における有効性及び安全性の確認のみならず、市販後に使用中で明らかになる情報も、製品の安全性を確保し、副作用や不具合による患者の健康被害を可能なかぎり回避するためには重要と考える。

したがって、本研究では、市販後の安全対策を強化し、国民の安全を確保するため、

市販後安全対策の具体的かつ主要な事項である「情報の収集・提供」、「収集した情報の解析・評価」、及び「情報を取り扱う企業、医療関係者及び国の役割」に着目し、これまで市販後安全対策として取り組まれてきた諸制度の検証及び見直しを図るものである。

A. 研究目的

医薬品や医療用具について承認された段階では、治験から得られた有効性・安全性になど 関するデータに基づき注意して使用されるが、抗がん剤イレッサ錠による間質性肺炎のように治験段階では十分な情報がない副作用が発現する場合がある。また、医療用具についても、都立豊島病院におけるジャクソンリース麻酔回路と気管切開チューブの接続部が密閉されたことにより患者の呼吸経路が遮断され窒息死した事例にみられるように、承認時には想定が困難な不具合が発生することがある。このように、承認され販売された後の使用は治験 時には比べものにならないほど広範かつ多様である。患者の病態や合併症の有無、さらには患者の遺伝的背景の違いなどにより、治験時には予測できないような副作用や不具合が使用してはじめて明らかになる場合もある。したがって、市販後における副作用・不具合等の情報の収集、解析・検討及び提供はさらなる健康被害を防止するために重要である。

今回の研究では、現在薬事法に基づき行われている①製造業者による情報収集及び国への 報告、②医療機関による製造業者等への協力及び国への直接報告について、問題点を洗い出し、行政評価により指摘されている点なども含めて、その現状評価及び改善について検討することとしており、国民の健康を守るために必要な安全対策を確実に実行するためのもととなる副作用・不具合情報制度の充実及び制度運用の見直しに資するものとして必要性は極めて高い。

また、平成13年から実施している市販直後調査については、制度開始後間もないことから、製造業者及び医療関係者などの関係者に対する周知が依然不十分であるとともに、製造業者による実施方法、及びそれに対して協力する医療機関における体制などについて未整備な部分もあるため、制度開始後約2年間の実績を把握して評価し、実施期間や対象施設の見直しや実施方法の標準化などの具体的な運用等について研究することを通じて、医療現場の実情に即した制度として充実を図ることの意義は大きい。

製造業者等による市販後安全対策については、国民及び医療関係者からみて依然として不十分との感があり、改正薬事法の下、供給する製品に関する安全対策を徹底して実行するための体制の強化は必須である。平成17年の制度導入に向けて、社内体制について医薬品や医療用具を使用する側である国民及び医療関係者のニーズに応えられる姿を具体的に示すことにより、製造業者等による市販後安全対策の適正な実施の実現を図

り、国民の健康保持に貢献することが期待される。製品を販売することだけに注力する企業ではなく、真に国民の保健医療の向上に貢献する企業として、安全性について重視した企業体の育成にとって重要な研究である。

さらに、収集した情報量の増加や多様化などに対応し、収集した情報の有効活用を図るためには、得られた情報の的確な検出が必要である。また、それらの情報を効率的、かつきめ細かく解析・評価するためには、現状、自発報告を中心として行っている方法に止まらず、欧米諸国で用いられている薬剤疫学的な手法をわが国の実情に合わせて導入することが有効である。したがって本研究において、得られた情報からのシグナル検出の方法、安全性評価を科学的方法論に基づいて行うための手法及びその体制整備を行うことは極めて重要である。

本研究において行ういずれのテーマも、わが国における市販後安全対策を強化し、副作用や不具合等による国民の健康被害を防止する観点から取り組まなければならないものであり、国における安全対策に関する諸施策への効果も多大と考えられる。

B. 研究方法

(1) 医薬品、医療用具等の副作用・不具合等情報の収集・提供にかかる諸制度のあり方

薬事法の規定に基づき製造業者及び医療関係者が行う副作用・不具合等情報の収集・提供について、以下の研究を行うことにより、新たな制度の構築を図る。

- ①医療機関からの報告を促進するため、報告のし易さを追求した報告様式のあり方について医療機関等に対するアンケート調査の実施
- ②医療機関内の副作用・不具合等情報の収集体制のあり方等、医療機関等からの国への報告件数が増大するための方策の検討
- ③製造業者等による副作用・不具合等情報の収集に資する医療機関側の情報提供方法及びそのための環境整備の検討
- ④製造業者等による国への報告期限及び報告方法等の見直し
- ⑤国民、医療関係者のニーズを踏まえた製造業者等による情報提供方法及びその内容の明確化

(2) 市販直後における安全対策及び具体的な取り組みのあり方

平成13年に開始された市販直後調査について以下を行い、制度のさらなる充実を図る。

- ①過去2年間の実行状況把握のための実態調査
- ②市販直後調査の実施に伴う、重篤な副作用発現状況の変化等の解析

- ③市販直後調査の対象施設の見直し
- ④標準的調査実施方法・手順書に関する指針の作成
- ⑤市販直後調査実施後の国への報告方法の見直し・検討
- ⑥調査実施企業、調査対象施設及び国との連携方法の検討

(3) 企業における市販後安全対策の社内体制のあり方

平成17年に予定される製造販売業許可制度の下、求められる企業のあり方に関する方向性を示すため、以下を行う。

- ①日本製薬団体連合会及び日本医療機器関係団体協議会に加盟する企業に対する現状の市販後安全管理体制の実態調査
- ②製造販売業者としての責務を果たすために必要な体制のあり方に関する検討
- ③企業による自主的な安全対策の実行を推進するために必要な環境の整備及び社内体制モデルの検討

(4) 収集した情報の解析手法のあり方

国が導入可能な情報解析・評価手法を開発するため、以下を行う。

- ①収集した副作用等情報におけるシグナル検出方法の実用化研究
- ②医薬品等の安全対策に資する疫学的解析手法の構築
- ③疫学的手法による解析結果の報告方法（様式）の明確化
- ④副作用等の発生数、発生頻度等の算出方法等の確立

(倫理面への配慮)

副作用・不具合等情報は患者の個別症例情報であることから、患者個人が識別されることのないよう十分に配慮する。

C. 研究成果

本研究事業では、1) 医薬品、医療用具等の副作用・不具合等情報の収集・提供にかかる諸制度のあり方、2) 市販直後における安全対策及び具体的な取り組みのあり方、3) 企業における市販後安全対策の社内体制のあり方、4) 収集した情報の解析手法のあり方、の4本の柱を建てた。1) は、薬事法の規定に基づき製造業者及び医療関係者が行う副作用・不具合等情報の収集・提供について、医療機関からの報告を促進するため、報告のし易さを追求した報告様式のあり方に関しての医療機関等に対するアンケート調査を実施しているところである。2) は、平成13年に開始された市販直後調査について過去2年間の実行状況把握のための実態調査を実施しているところである。3)

は、平成17年に予定される製造販売業許可制度の下、求められる企業のあり方に関する方向性を示すため、日本製薬団体連合会及び日本医療機器関係団体協議会に加盟する企業に対する現状の市販後安全管理体制の実態調査を実施しているところである。これらの作業が終了し次第、解析に取りかかり、4)に示した、国が導入可能な情報解析・評価手法を開発するため、収集した副作用等情報におけるシグナル検出方法の実用化研究ならびに医薬品等の安全対策に資する疫学的解析手法の構築に取りかかる。

D. 考察

今回の研究では、現在薬事法に基づき行われている①製造業者による情報収集及び国への報告、②医療機関による製造業者等への協力及び国への直接報告について、問題点を洗い出し、行政評価により指摘されている点なども含めて、その現状評価及び改善について検討することとしており、国民の健康を守るために必要な安全対策を確実に実行するためのもととなる副作用・不具合情報制度の充実及び制度運用の見直しに資するものとして必要性は極めて高い。

また、平成13年から実施している市販直後調査については、制度開始後間もないことから、製造業者及び医療関係者などの関係者に対する周知が依然不十分であるとともに、製造業者による実施方法、及びそれに対して協力する医療機関における体制などについて未整備な部分もあるため、制度開始後約2年間の実績を把握して評価し、実施期間や対象施設の見直しや実施方法の標準化などの具体的な運用等について研究することを通じて、医療現場の実情に即した制度として充実を図ることの意義は大きい。

製造業者等による市販後安全対策については、国民及び医療関係者からみて依然として不十分との感があり、改正薬事法の下、供給する製品に関する安全対策を徹底して実行するための体制の強化は必須である。平成17年の制度導入に向けて、社内体制について医薬品や医療用具を使用する側である国民及び医療関係者のニーズに応えられる姿を具体的に示すことにより、製造業者等による市販後安全対策の適正な実施の実現を図り、国民の健康保持に貢献することが期待される。製品を販売することだけに注力する企業ではなく、真に国民の保健医療の向上に貢献する企業として、安全性について重視した企業体の育成にとって重要な研究である。

さらに、収集した情報量の増加や多様化などに対応し、収集した情報の有効活用を図るためには、得られた情報の的確な検出が必要である。また、それらの情報を効率的、かつきめ細かく解析・評価するためには、現状、自発報告を中心として行っている方法に止まらず、欧米諸国で用いられている薬剤疫学的な手法をわが国の実情に合わせて導入することが有効である。したがって本研究において、得られた情報からのシグナル検出の方法、安全性評価を科学的方法論に基づいて行うための手法及びその体制整備を行

うことは極めて重要である。

本研究において行ういずれのテーマも、わが国における市販後安全対策を強化し、副作用や不具合等による国民の健康被害を防止する観点から取り組まなければならないものであり、国における安全対策に関する諸施策への効果も多大と考えられる。

E. 結論

平成14年に改正薬事法が成立し、かつ現在の医薬品機構が独立行政法人医薬品・医療機器総合機構となり、これまで国が主体となっていた承認審査業務や安全対策業務の一部を独立行政法人で行うことになるなど、医薬行政を取りまく環境がめまぐるしく変化している。

そのような状況において、昭和54年に基礎が築かれ、平成9年に現在の市販後安全対策に関する体系が整備された後、行政としてはその都度必要な対策を講じてきているが、今回の研究のように、市販後の副作用報告制度や、企業及び医療機関による情報収集・提供など安全対策を行うための基盤となる仕組みについて、全面的に実態を把握し問題点を精査する研究は過去に例がなく、極めて独創的である。また、調査結果をベースとして検討する予定の報告制度や情報収集・提供体制のあるべき方策については、改正薬事法の下、製造業者、医療関係者及び国それぞれが、市販後安全対策の強化を図るうえで大きく貢献できるものとする。

F. 健康危険情報

該当するものはない。

G. 研究発表

該当するものはない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものはない。

分担研究報告書

1. 医薬品、医療機器等の副作用・不具合等情報の収集・提供
(2003 年度研究項目：医療機関からのイレッサ副作用情報の収集実態の調査)

分担研究者 堀内龍也 群馬大学大学院医学系研究科

1. はじめに

医薬品や医療機器の開発段階における臨床試験では、症例数が少なく、医薬品や医療器具が真に有効で安全に医療に使用できるかどうかを見極めることは難しい。とくに医薬品は市販されて多様な病態や複合した疾病を持つ患者、生理的にも遺伝的にも多様な患者、多剤を併用している患者など不特定の多数患者に使用されて始めてその薬品の有効性と安全性が検証される。医療器具についても医療現場で複雑な組み合わせや難しい患者に使用してみてその真価は検証される。従って、治験データの詳細な検討のみならず、市販後における情報の収集と解析、およびその医療現場への迅速なフィードバックは副作用を防ぎ安全で有効な医薬品・医療器具の医療への適応に最も重要である。

そこで、まず最近市販後において重篤な副作用を発現したゲフィチニブ（イレッサTM）を具体的に検証することにより、問題点を抽出して、そこから医薬品、医療器具の市販後の安全対策のあり方を演繹し、制度的な見直しを図る。

2. 目的と到達点

イレッサは非小細胞肺癌治療薬として患者から使用を熱望されていた抗癌薬であり、EGF Receptor の細胞内ドメインのリン酸化を特異的に阻害する作用を持っていると説明されている。非小細胞肺癌の患者についても、患者によっては劇的な効果が得られるが、治験段階における投与患者に対する有効性は 10（米国）～20（日本）%に過ぎない。治験で実施された症例数も、日本で 102 症例、日本人以外で 108 症例と高々 200 症例に過ぎず、審査段階から有効性と安全性については議論があった。従って、イレッサは市販後における詳細な検討を条件に認可されたものである。承認条件は以下の 2 項目であった。

- 1) 手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性と安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
- 2) 本薬の作用記所の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

EGF receptor は生体内の上皮系の細胞のみでなく、さまざまな臓器の細胞に存在しており、それら細胞の増殖や臓器の生理活性の調節に関与していることが知られている。

したがって、市販後、多様な患者に投与した場合に正確な情報を収集して、有効性と安全性を調査し、その医薬品の有効性と安全性、適正な投与方法を検討した上で、多数の患者に使用するよう努めることは、販売企業の責務であった。

ところが、イレッサは市販後様々な医療機関で多数の患者に急激に使用された。販売会社の当初提出した使用予定した患者数の3年分の患者に販売開始半年間で投与したのである。その結果、急性肺障害、肺繊維症を主訴とする副作用が頻発し、死者も発売5ヶ月間で240名を超え、2004年3月現在444名を超える重大事態を引き起こした。イレッサ投与患者の5.38%に急性肺障害・間質性肺炎を起こし、そのうち36%が死に至ることが2004年に報告された3189症例を対象としたプロスペクティブ調査で明らかになった。

このような事態を引き起こした最大の要因は、市販後に患者の全症例調査を行っておらず、かつ、副作用情報の医療機関からの収集及び企業から厚生労働省への迅速で正確な報告に問題があったことである。最も大きな問題は企業へ連絡のあった患者副作用情報が厚労省へ報告されなかったことである。その結果、副作用を発現する新たな患者を防止する上での対応に問題をのこすことになった。イレッサ問題は①承認審査の妥当性、(海外における対応の検証を含む) ②市販後における副作用情報の収集、解析、伝達、③市販後臨床試験などの承認条件や副作用情報に基づく原因解明の実施とその結果の解析及び対応の決定、伝達、④副作用情報の正確な医療機関と患者への伝達、など多くの問題を顕在化させた。特に、イレッサ問題は、今後多くの医薬品が開発されることが予想されている「分子標的薬」の有効性と安全性を検証する情報の収集と解析のあり方を検証する上で、典型的な事象であり、この事例を解析することは、今後の副作用による被害を避ける上で極めて有効と考えられる。

そこで本研究ではイレッサ問題を様々な角度から検証し、医薬品情報、特に副作用情報の収集における問題点(自発報告制度および企業からの情報収集の実態と問題点)、解析(緊急な問題を誰が何時行うか、その体制は)、原因解明(重篤な副作用発現の解明の指示と具体化)、対応(行政、企業、医療機関の緊急対策と長期的対策)のあり方、抗癌薬など生物毒性をもつ医薬品や劇薬扱いの医薬品の新薬承認後の安全性確認までの使用のあり方について研究する。

3. イレッサ問題の経過

1990年 アストラゼネカ社で約1500種の化合物についてヒト癌 A431 細胞由来の EGFR に選択的な阻害作用を持ち、ヌードマウスに植え込んだ肺がん細胞による腫瘍増殖を抑制する化合物としてゲフィティニブを見出した。

1996年 毒性試験及び動物による ADME 試験開始(2001年まで)

1997年 2月臨床試験(健常人対象、100mgまで)開始

1998年 ヒトに対する代謝・排泄、血漿中濃度の検討開始。

第I相臨床試験開始(日本:1998年8月~2001年3月、31症例、国外:1998年4月~2001年1月、64症例)

1999年 第I/II相試験(1999年2月~2000年10月、150-1000mg/day、米・スペイ

ン他、各群 5-14 例)

2000年 第Ⅱ相試験 (1839IL/0016: ブリッジング試験、非小細胞肺癌対象、日本及び海外:2000年10月~2001年5月、日本人(19施設):250mg群51例、500mg群51例、日本人以外(スペイン等24施設:250mg群52例、500mg群55例)

第Ⅱ相試験 (1839IL/0039: 非小細胞肺癌対象、日本人以外、2000年11月~2001年8月、250mg群102例、500mg群114例)

2000年12月 アストラゼネカ社が臨床試験外のイレッサ供給を開始(欧米で投与された患者は2万人から2万5千人と推定される。)

2002年1月15日 輸入承認申請

2002年5月25日 薬事食品審議会医薬品第二部会審議

2002年6月12日 薬事食品審議会薬事分科会承認

2002年7月5日 輸入承認

2002年7月16日 イレッサ発売(特定療法費適応第1号、10800円/錠、35万円/月)

2002年7月18日 アストラゼネカ社から厚労省へ患者1名が間質性肺炎で死亡と報告

2002年8月19日 国際第Ⅲ相試験 INTACT の結果公表(未治療患者で化学療法患者へのイレッサによる生存期間、病期の進行に対する上乗せ効果が全く見られない)

2002年8月30日 保険適応(250mg 錠 7216.1円)

2002年9月末 推定使用患者数約7,000人(販売実績26億円)

2002年10月15日 ゲフィニチブによる急性肺障害、間質性肺炎についての「緊急安全性情報」の発出(26例に肺障害、死亡13例)

2002年10月26日 アストラゼネカ社会見 125症例に肺障害、死亡39例

2002年12月4日 厚労省が間質性肺炎及び急性肺障害の副作用291例、死者81例と発表

2002年12月25日 第1回ゲフィニチブ安全性問題検討会開催

1. 医療機関への有効性及び安全性等の適正使用に関する情報提供を徹底すること
2. 患者・家族等に対して本剤の安全性に関する理解を促し、間質性肺炎等発生時の処置が手遅れにならないよう受信を促すため、「服用患者向け情報提供資料」を適正に作成し、副作用発現数や死亡例について具体的に記載するなど、直接の注意喚起を徹底すること
3. 承認条件として附された間質性肺炎等の試験研究を早期に実施するとともに、その原因究明のための専門家による検討会を設置し、それらの検討結果について逐次報告すること。
4. 重篤な副作用情報の収集や医療機関等への情報提供の実施方法について再検討するとともに、間質性肺炎・急性肺障害の発現危険因子およびハイリスクの患者背景等を明らかにするためのプロスペクティブな調査・分析を行うこと等により、本剤の適正使用を推進すること。

2002年12月27日 アストラゼネカ社 添付文書改定（間質性障害と急性肺障害の副作用を明記）

2003年5月2日 第2回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催（肺障害616例、死亡246例） 使用継続の方針とインフォームド・コンセントの徹底や投与開始後4週間は入院又はそれに準ずる副作用を発見できる環境で使用することを確認。

2003年5月5日 米国FDAがイレッサを承認

2004年3月末現在 投与期間と売り上げから58000症例に投与されたと推定、急性肺障害・間質性肺炎による死亡者は444例が報告された。

2004年5-6月 EGFR遺伝子変異発現率の多い東洋人の方がイレッサの有効性が高いとする論文2報が発表される。

T.J.Lunch et al.: Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib, N. Engl. J. Med. 350, 2129-2139, 2004

J. Guilermo et al., EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy, Science, 304, 1497-1500, 2004

2004年7月9日 アストラゼネカ社「イレッサ錠プロスペクティブ調査（特別調査）報告書」提出

3189症例中推定急性肺障害・間質性肺炎発現率：5.39%、死亡率（79例/3189例（全投与患者の2.5%、急性肺障害・間質性肺炎発症者の38%）

2004年7月15日 副作用で死亡した被害者遺族から大阪地裁に「イレッサの総販売元であるアストラゼネカ社と薬事行政の責任主体である国の責任を追及する薬害訴訟」

2004年8月3日 アストラゼネカ社から「イレッサ錠の現状」説明会

2004年9月～10月 「添付文書」、「使用上の注意」改定

4. 問題点の検出

分子標的抗癌薬の典型例であるイレッサ問題について、治験から承認審査、市販後における問題点の検出を試みた。

1) 治験の問題点

① 治験症例の少なさ

肺がんだけでなく様々な臓器、多様な細胞に存在しているEGFレセプターの細胞内配列のリン酸化を阻害することにより、EGFによる情報伝達カスケードを阻害する作用機構をもつイレッサは、EGFによって細胞機能の制御をうける細胞さらには臓器にどのような作用を与えるか未知の側面が多い。このような分子標的薬の扱いをどうしたらよいか、新たためて検討する必要がある。

② Bridging studyの症例数の少なさ

イレッサについては、発売後2年近くたって、ようやくEGFR遺伝子多型に人種差があり、これによりアジアの方が白人より有効性が高いことを説明しうるものが報告された。人種による有効性・副作用発現率を解析し、重篤な副作用発現を予測するに足る十分な情報をどのように収集するかについて検討する必要がある。遺伝子多型を承認審査の条件にするかについても改めて検討する必要がある。

③ 分子標的抗癌薬の治験のあり方の検討

今後急速に開発されると推測される分子標的抗癌薬は、標的臓器だけでなく、多くの臓器に作用して未知の副作用を発現する危険性をはらんでいる。治験段階でこれら未知の重篤な副作用をどのように検出するかが重要になる。

④ 迅速審査のあり方の再確認

データが少なくても承認しても良いわけではない。形骸化したブリッジングスタディから安全性を保障することは難しい。科学的なエビデンスに基づく承認審査体制を構築する必要がある。

⑤ 特定療養費の拡大に伴う未承認薬の使用と承認のあり方

社会に責任を負うことができ、しかも可及的速やかに患者に未承認薬を使うことが出来る承認審査システム早急に構築する必要がある。

2) 市販直後調査・市販後調査/市販後臨床試験の問題点

① 新しく発売された抗癌薬の安全性をどう確保するか

抗癌薬などの細胞毒や分子標的薬などは一定症例数を全症例調査にすべきではないか。新薬を用いた症例数を明確に集約できるよう市販直後調査でなく、全症例調査をする必要があるのではないか。市販後有効性と安全性が確保されてから、様々な患者に広く使われるべきである。イレッサの場合には1年8ヶ月で5万8千人の非小細胞肺がんの患者に使用されているが、この患者数はアストラゼネカ社が薬価基準収載希望書に記載されている市場規模予測の6年分に相当する。いかに無差別に使用したか明確である。

② 市販後多様な患者に用いた場合の副作用の発現のチェック機構

医療機関で副作用報告を自ら進んで行えるようなインセンティブを考えられないか。どこが報告の責任を持つか。薬剤部には病院全体の情報が集積される。

③ 遺伝子多型発現の人種差をどうチェックするか

EGFRの遺伝子多型とイレッサの有効性に相関があることを示唆する論文が報告されている。遺伝子変異のある患者のイレッサによる有効性は高いことから、遺伝子多型の多い東洋人では有効性が高いと考えられる。有効性を高める為に、投与予定の遺伝子多型を予め測定しておいて、変異のある患者のみにイレッサを投与する仕組みを検討できないか。

④ 長期投与の影響の情報の収集

治験では長期投与についてはあまり調べられていない。特に抗癌薬は延命効果までの情報を収集する必要がある。また、分子標的薬は長期投薬することにより重大な副作用を惹起する可能性がある。

⑤ 抗癌薬について real endpoint と surrogate endpoint をどう設定するか

real endpoint である延命効果がイレッサで腫瘍が縮小した患者にも見られなかった。Surrogate endpoint が real endpoint を反映しているか検証する必要がある。

- ⑥ 副作用情報を誰がどのように収集し、厚労省（医薬品医療機器総合機構）へ何時報告するか → 遅滞なく正しいデータを収集・解析できるか
- ⑦ 収集解析された情報を可及的速やかに医療機関へ伝達する方策
イレッサの場合のように、未知の副作用が広がる可能性のある場合にどのように医療機関へ周知させるか。

5. 問題点の検証

次年度において調査検討予定である。

6. 調査対象

イレッサを処方した経験のある医師

7. 調査方法

アンケート調査を 2004 年度に実施する。

8. 調査項目

非小細胞肺がんでイレッサを投与した経験のある医師およびがん患者を扱う医療機関の薬剤部に対して、急性肺障害/間質性肺炎の発現を経験したことがあるか、その報告はどのように行ったか、問題点の認識などの項目について質問する。

9. 医療機関からの副作用情報収集方法の改善についての提言

分担研究報告書

2. 市販直後調査の現状評価及び今後のあり方

分担研究者 藤上雅子 社団法人日本薬剤師会

分担研究協力者

吉澤潤治	日本製薬団体連合会 安全性委員会 委員長
小山弘子	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS部会 副部長
服部洋子	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS部会 サブリーダー
野口 勇	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS部会 サブリーダー
七海 朗	日本薬剤師会 常務理事
三浦洋嗣	サンレイク調剤薬局（北海道、開局）
栗野信子	蔵王薬局（東京都、開局）
林誠一郎	日本薬剤師会 中央薬事情報センター 課長
佐川 賢一	北里大学付属病院
太田 伸	長野赤十字病院
堂川 嘉久	富山逡信病院
古川 裕之	金沢大学付属病院

【はじめに】

14年度の研究「医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法及び企業による市販後安全管理のあり方に関する研究」では市販直後調査にかかわる、医療機関側の抱える問題点の把握並びに医療機関の規模別に院内における実施のあり方を検討した。

15年度は引き続き以下について研究・検討したので報告をする。

【目的】

新医薬品の承認前に治験等から得られる安全性情報は、患者数、併用薬、年齢等の患者背景において限定されたものであり、新医薬品の市販後は、患者数の急増と患者背景の多様化から、承認前には予測できない重篤な副作用が発現するおそれがある。製造業者は医療機関に対し情報提供や適正使用を促すとともに、副作用等の情報を迅速に収集し安全対策を実施することが重要である。

市販直後調査は、①新医薬品を対象として（新効能効果追加を含む）、②販売開始直後の6か月間において、③当該医薬品の慎重な使用を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等が発生した場合、その情報を可能な限り網羅的に把握し、必要な安全対策を講じるというものである。

また、市販直後調査の対象となる新医薬品は必ずしも院内投薬とは限らず、医薬分業で院外処方箋により薬局で受け取る事例も多くある。その場合医療機関によっては、処方しても購入実績は無いというケースも発生する。この場合制度上「納入先」をそのまま解

積すると市販直後調査の対象から外れてしまうという問題が生じ、企業からの情報提供がされなくなり、可能な限りの情報の把握が困難となる。

従って今年度の研究目的は以下の3課題とする。

1) 市販直後調査の実施にあたって、医療機関側の抱える問題点の把握（14年度厚生労働科学研究で実施）と同時に企業側の現状把握と現行制度の見直しの必要性も考慮にいれ、企業側が抱える問題点を把握・検討をする。

2) 薬局が市販直後調査に参加することで、市販直後の副作用等の情報を可能な限り把握し速やかに報告することにより、市販直後における医薬品の安全対策の一翼を担うことを目的として薬局における市販直後調査の妥当性を検証する。

3) 平成14年度研究成果を広く広報するための活動をする。

【方法】

厚生労働科学研究「医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法及び企業による市販後安全管理のあり方に関する研究」藤上班として、分担研究項目「市販直後調査の現状評価及び今後のあり方」について製薬企業関係者、薬局関係者、病院関係者等と打合せ会を行い、提出資料に基づき説明、意見交換等を行い、また、日本製薬工業会による市販直後調査に関するアンケート調査より、市販直後調査の現状と問題点及び薬局が参加することについて検討した。

平成14年度研究成果を広く広報するための活動に関しては日本病院薬剤師会のホームページへの掲載、各種学会への発表を検討する。

【検討結果】

1. 市販直後調査の実施にあたって企業側が抱える問題点の把握

市販直後調査の実施にあたって企業側の現状把握と現行制度の見直しの必要性を考え、日本製薬工業会PMS部会は市販直後調査の対象医薬品、実施方法、情報のフィードバックなどの現状と問題点を把握するためにアンケート調査を実施した（市販直後調査の問題点に関するアンケート結果の概要 日本製薬工業協会 参照）。

1) 実施対象品目について

市販直後調査の対象となるのは、基本的には「再評価の対象となる医薬品」であり、効能・効果や用法・用量の変更の場合であっても対象になる。

アンケート結果では「市販直後調査の趣旨とかけ離れた医薬品まで実施が義務化され、そのことが、医療機関（医師）及び企業に余分な負担をかけ、市販直後調査本来の主旨が薄れてしまうことや市販直後調査の浸透を阻害してしまう危惧がある」と指摘されているが、これは通知に「実施しない合理的理由のある場合を除く」との除外規定が示されているにもかかわらず、具体例を明確に示していないことに起因する。

これまでに義務づけられなかった事例として「①承認後約10年経過後に効能追加されたが、今まで使用された患者層と大きな違いがないこと、また発売以降集積された国内・世界におけるデータから安全性に関しては十分な情報が蓄積されており、新たに実施する必要は無いと判断された医薬品。②ヘリコクタブ®除菌療法の効能追加時に海外及び国内開発治験等から既に安全性は確認されている旨を科学的根拠から説明した。③承認前から適応外使用されていた状況があり、効能等が医学薬学上公知であるとして承認を得たもので、使用

状況に変化がないことと考えられた。」等がある。

いずれも既存医薬品の効能追加時の場合であり、新薬に関しては仮に世界レベルで十分な有効性・安全性情報があったとしても、医薬品に関しては民族性等も考えねばならず、日本人のデータがない以上Pharmaco-Vigilanceは重要であり、直後調査の対象となる。また、効能追加時においても直後調査により使用上の注意改訂(重大な副作用)に結びついた事例もあり、対象患者層や用法用量が大きく異なる場合は市販直後調査の対象となる。

全例調査との並行実施で医療機関、医師、MR等関係者が混乱した事例があったようであるが、関係者間の連携を密にし「市販直後調査」による情報提供を通じて全例調査をより確実に実施する方向に導くことになると考えればよいことであろう。

2) 市販直後調査の実施方法に関する現状の問題点

a. 「調査」の名称による混乱と実施期間の妥当性

市販直後調査は「副作用を収集するためのもの」と誤解されがちであるが、必ずしもそうではなく、その趣旨は、医療機関に当該新薬が調査対象であることを周知し、企業が情報提供を行い、医師が慎重に処方するためのものである。

すなわち、「①新薬は、有効性、安全性の確認が不十分であり、臨床導入後の使用上の監視が重要であることを認識する。②製薬企業は医療機関に納入する前に新薬情報を十分に提供する。③医療機関は使用する前に新薬を十分理解する。④市販直後調査期間は有効性・安全性の確認が不十分である新薬を「慎重に投与べき」とする広報期間である。⑤慎重投与の広報期間に発症した未知で重篤な副作用は迅速に報告する。⑥ただし、市販直後調査も通常の医薬品監視(Pharmaco-Vigilance)の一部であるとの認識が重要であり、その後の継続性も重要ということになる。病院は新薬の採用が比較的遅い場合が多く発売後6ヵ月の実施期間が妥当かという議論があるが、継続性の重要性を認識し、6ヵ月をこえた期間において、引き続き薬事法に基づく情報提供・収集を徹底することで当初6ヵ月の実施期間は妥当なものとする。

また、市販直後調査の主旨は、当該新薬が調査対象になっていることを周知し、慎重に使用されることにあるが、「調査」の名称により誤解が生じ、現実には副作用報告に重点が置かれがちであることから、「市販直後調査」という名称を変更するべきではないかとの意見がある。直後調査は通常の医薬品監視(Pharmaco-Vigilance)の一部と捉え名称変更が困難であれば、通称「Pharmaco-Vigilance」とすることを提案したい。

ちなみに17年に施行される改正薬事法では、市販直後調査はGVP(Good Vigilance Practice)により規制され、また、従来の市販後調査はGPSP(Good Post Studies Practice)により規制される。

b. 医療機関の理解不足

医療機関側の調査に対する理解不足は14年度の「医療機関側の抱える問題点の把握と医療機関の規模別に院内におけるあり方の研究(主任研究者 島田慈彦 北里大学付属病院薬剤部長)」でも指摘されている。また、市販直後調査の実施に際して、厚生労働省から都道府県あての通知のみしか出されていないことが医療機関における理解不足を招いているとの指摘もある。同調査の円滑な実施のためにも改めて医療機関に対する制度の徹底が望まれる。

また、各医療機関の中で情報の収集から報告までのルールを作る必要がある。企業が全ての医師個々に情報を提供し、情報を収集することには限界があり、医薬品監視(Pharm

aco-Vigilance) の観点からも施設の規模・機能に関わりなく薬剤部(科)・薬剤師が中心的に関与し、医師・薬剤師が共同で行う意識の徹底も図りたい。

有効で的確な市販直後調査が実施されるまでの標準的な流れを以下にまとめる。

(1) 医師・薬剤師へ新薬情報の納入前提供

- ・製薬企業による医師・薬剤師双方への情報提供を徹底

情報提供のツールとして、インターネットによる情報提供や薬局・薬局における医薬品説明会等の実施も有効である。

- ・薬剤部(薬剤師)が情報の収集・伝達の窓口となることを標準ルールとすることが望まれる。

(2) 薬事委員会への「新薬採用願書」提出・薬事委員会における審議・採用決定

- ・薬事委員会の審議の段階で市販直後調査の対象薬品であることを確認する

(3) 製薬企業から市販直後調査の協力依頼と医療機関における調査対象薬としての認知

- ・医師・薬剤師双方へ協力依頼を徹底する。
- ・市販直後調査対象薬剤であることを院内に徹底する。
- ・使用基準を作成し、薬剤使用評価を実施する過程を利用することも一方法である。
(当該医薬品の情報を十分に収集・評価できなければ使用基準の作成は不可能)

(4) 市販直後調査実施

- ・各医療機関の中で情報の収集から報告までのルールを作る必要がある。
- ・直後調査は通常の医薬品監視の一部であり、継続性が重要なポイントになる。
- ・医師・薬剤師が共同で行う意識の徹底をする。
- ・報告書作成は薬剤師が行い、医師が確認するという連携が市販後調査を円滑に進めるポイントになる。
- ・インターネットによる報告の検討が望まれる。

c. 調査にかかわる規制を一律に義務づける必要性について

アンケート結果からは、以下の事項について再検討が望まれている。

- ① 除外規定を明確にする(具体例を明確に示す)。
- ② 新薬に関しては世界レベルで十分な有効性・安全性情報はあがるが、日本人のデータがない場合の対応。
 - ① 効能効果追加(追加適応)の場合の実施規定。

3) 「新薬の納入前における情報提供の具体的実施方法」について

これまで市販直後調査の対象となった医薬品は67品目(2003.12現在)であるが、それぞれがどのように情報提供されたのかについては、製薬企業では一般的に、①製品情報概要総合版、②使用上の注意の解説書、③インタビューフォーム、の3点セットの基本に、当該医薬品個々の特性に合わせた資料(例えば患者指導書等)を加えて情報提供がなされている。また、インターネットの利用も考えられる。例えば、医薬品機構の「医薬品情報提供システム」を利用することも選択肢の一つであるとされた。同ホームページでは、全医薬品について「インタビューフォーム」や「使用上の注意の解説」等を掲載することは困難であるとされたが、市販直後調査の対象となる品目だけであれば掲載可能との見解が示されている。

日本病院薬剤師会の調査(2003.7月)では市販直後調査の対象医薬品を識別できない施設が81%あった。このため、調剤時に対象医薬品であることを薬剤師に識別させる

ためのツールとして、病院薬剤部および保険薬局で使用することを念頭に置いて「図1」のようなラベルと市販直後調査についての「患者向け」の説明文書の作成が試みられている。

本ラベルの使用により、薬剤師が市販直後調査の対象医薬品を即座に識別できることのほか、これにより、薬剤師が医師に対して新薬の安全使用に関する注意喚起を行うことを期待するものである。また、対象医薬品が医療機関や薬局に納品される際に、「使用上の注意改訂のお知らせ」と同様、外箱に添付することを想定しているが、製品ごと・メーカーごとに作製する必要はなく、汎用性が高い。

また、市販直後調査についての「患者向け」の説明文書は患者啓蒙用のツールとして有用であると考えられる。

新薬の納入前における情報提供を十分なものとするためには施設の規模や機能に関わりなく薬剤部（科）・薬剤師が窓口となり、積極的に収集・評価することが望ましく、それに対する他の医療従事者の理解の必要性は当然のことであるが薬剤師自身の自覚も促したい。

4) 市販直後調査後の情報のフィードバック

a. フィードバックの方法と時期

情報のフィードバックの問題点としては、未知で重篤な副作用を迅速に広範囲に集めることが第一の目的とされているため詳細な情報が得られない症例の取り扱いにあるが、注意喚起のために因果関係が不明か否かにかかわらず、医療関係者に対してまずは一報することの重要性を企業側は認識していただきたい。

フィードバックの方法としては、印刷物をMRが持参あるいはダイレクトメールで送付すると同時にインターネットの利用を考えることも検討に値する。

フィードバックの時期については、3ヶ月後の中間時・6ヶ月後の終了時と使用上の注意改訂時が多いが、事例によってはその限りではなく発症時速やかに提供されるべきである。通常は1か月に1回程度の報告が望ましい。全例調査を平行して実施している場合、不確定な情報や評価中の情報も含まれているとしても市販直後調査の情報の中には迅速性を優先させるためにその都度速やかに提供されるべきものがあることが考えられる。また、全例調査終了後の症例解析結果と異なる部分があったとしても、訂正する十分なエビデンスがあれば関係者の理解は得られるのではないだろうか。

b. 情報公開について

情報のフィードバックにおける製薬企業側の問題点として症例情報が十分に公開されていないことがある。これについて、製薬企業側より、報告医と企業との信頼関係の問題があり、全ての症例を公開できないこと、また、「因果関係が否定できないイベント」はほとんどが副作用として添付文書に記載されてしまうという問題があること等が説明された。しかし、副作用情報は個々の副作用がどのような状況で発生したのか？、すなわち、合併症は？、併用薬は？、いつ発生したか？、投与方法は？等々、どのような患者背景があつて発生したかが重要になる。個人を特定出来ない形でできるだけ多くの情報を公開することが、次の副作用発現の防止につながることを理解し、「情報公開の努力」をしていただきたい。

また、公開を是としない医療関係者には「副作用情報の公開に関するプライバシーの理解」が不足しているあるいは誤解があると考えられるため、保護されるべき個人情報の範囲についても理解を求める必要がある。

また、医療機関あるいは薬局が市販直後調査に、「参加する」ことは「医療機関・薬局の

義務」、「薬剤師本来の仕事」と考えることが重要であり対価を得る対象ではない。ただし実際の副作用発現時の報告書作成における企業の応分の費用負担は必要であり当然と考える。但し、本調査や副作用モニター等に積極的に参加するためには医療機関・薬局側のマンパワー不足も深刻化しており、院内あるいは薬局内での理解を含め、今後とも検討・調整の必要があるとされた。

c. 情報の標準化について

市販直後調査の報告書の形式を統一することが可能であるか否かについて、意見交換された。これについては、企業側より、同じ形式の方が医師も書きやすいが、企業によって必要とする情報が異なるため、現状では最低限必要な項目を作成するにとどまっている旨の説明がされている。

報告書の標準化に関しては、最低限必要な項目を盛り込んだ「第一報用」の標準報告書を検討し、それに当該医薬品に必要な項目・情報を各製薬企業が追加することで解決することを提案したい。また、この標準報告書は出来れば国際的にも情報の共有が可能になるものと考え「図2」のごとく「市販直後調査」対象薬の薬物有害反応報告シート（案）を考案した。

本シートの作成趣旨は、近年、国内外で共通の医薬品が使用されることが多くなったことから、副作用報告の様式についても、海外のものとの整合性を持たせることが必要と考えたことにある。今回提出のものは「案」であるが、今後は米国FDAのMEDWATCHや、英国のNHSなどの報告システムと整合性をとりつつ、報告様式を構築することが望まれる。また、報告方法の一つとしてインターネットの利用を考え、データベース化の容易さを考慮する必要性と入力のし易さの観点から「第一報用」として必要最低限の項目とした。

今日、海外では「インシデント」と「副作用」を同列に扱う方向にあり、日本においても、この視点が定着するようと思われる。従って、あえて「市販直後調査」対象薬の薬物有害反応報告シート（案）とした。薬剤師には、一定のフォームに従って報告書を書く能力も求められることから、有害事象名をMedDRA用語に読み替える等、このような様式の提示は、よい訓練にもなると思われる。

以上、本報告シート（案）のように欧米諸国との「副作用情報の共有化」の観点から報告書式を検討することは、今後注目すべき課題である。また、「薬剤師は患者の安全を守る」という視点に立てば、薬剤師は良質な情報を蓄積しておく必要があり、それには、良質な情報を集めるための書式が必要であること、将来的な展望として、厚生労働省への報告書式に関しても国際的に情報の共有が可能になるもの、報告方法の一つとしてデータベース化が容易であるインターネットの利用を考え、入力のし易さを考慮した報告書とすることが望まれる。

d. 患者のプライバシーの保護について

本件については、製薬企業側より、すでに患者の年齢は「○歳代」と記載して明記しないようにしていること、また、発症時期についても「投与後○日後」と記載して、実際の年月日を明記しないようにしていること等が説明された。このように、患者のプライバシー保護は当然のことであり、直後調査に参加することには企業と医療機関の「覚え書き」は不要であると考えられるが、副作用事例の報告に関してはこの限りではなく企業と医療機関との個別の問題と捉え、「覚え書き」をかわすことも必要であろう。また、報告書には当該副作用報告を行うに当たって患者の了解の有無の項を作ることが提案された。