

200401206A

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 幸田 幸直

平成 17 (2005) 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

幸田幸直

II. 分担研究報告

1. 薬局における市販直後調査

藤上雅子

2. 企業における市販後安全対策の社内体制のあり方

幸田幸直

3. 市販後医薬品の安全性に関する科学的評価システムの構築

岩崎 学

4. 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

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、市販後に使用する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。

平成16年度厚生労働科学研究

「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」報告

分担研究者 藤上雅子

【はじめに】

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」藤上班では、薬局における市販直後調査について検討し、平成16年8月1日～10月末日まで市販直後調査期間中の医薬品（3成分）についてモデル事業を実施したので報告する。

【目的】

本研究では、薬局における市販直後調査（副作用調査も含む）の必要性と薬局の役割分担を明らかにすることを目的とした。

市販直後調査制度は、平成12年12月の「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」（GPMSI）改正により導入された制度で、平成13年10月より施行されている。これによれば、調査の実施方法は、医療機関に対し当該医薬品納入前にMRが訪問して医薬品情報を提供するとともに、使用後に未知で重篤な副作用や感染症が発生した場合の報告を協力依頼するものである。なお、その調査対象は納入実績のある医療機関に限られ、薬局は含まれない。しかし、平成15年度には全国の医薬分業率は50%を超え、薬局も、これに参加することが必要と思われた。

一方、副作用の診断は医師にしかできない。そこで市販直後調査における薬局薬剤師の参画については、医師側の協力と理解が得られるのか？が重要なポイントとなるであろう。薬剤師が医師と連携することなく、もっぱら独自の判断で報告を行ってしまうとすれば、本調査の意義は薄れると考えられる。

以上を念頭に置いて、薬局における市販直後調査実施上の課題を検討した結果、「表2」のとおりと考えられた。そこで、実際にモデル事業を行い、これらについて、現状どの程度対応が可能な状況であるのかを把握し、さらには、市販直後調査における薬局の役割分担について考察することとした。

【方法】

1. モデル事業の実施方法

モデル事業の実施においては、以下の点を念頭に置いて計画を立てた。

- ①複数の地区薬剤師会の規模でモデル事業を行い、問題点を検討する。
- ②市販直後調査について、薬局薬剤師に周知し、理解を深めるようにする。これについては、地区薬剤師会へ協力を依頼し、組織的に対応する。
- ③モデル事業報告と今後の市販直後調査における薬局の役割分担について検討する。また、本事業の成果を検証するため、事業実施後に実施地区会員対象にアンケート調査をする。
- ④インターネットを利用して、副作用等の報告を実施した地区については、その有用性について検討する。

具体的な内容については、以下のとおりとした。

1) モデル事業実施地区

- 札幌市 (参加対象薬局数 512)
- 神戸市 (参加対象薬局数 148)
- 大和郡山市 (参加対象薬局数 38)
- 熊本市 (参加対象薬局数 224)

2) 対象医薬品：

平成16年4月23日に薬価収載された、以下の3成分5品目を対象とする。

- エビスタ 60mg：中外製薬、日本イーライリリー
- グルファスト 5mg/10mg：武田薬品、キッセイ薬品
- オルメテック 10mg/20mg：三共、興和薬品

3) 対象患者：

すでに対象医薬品のいずれか一つを服用中で、調査期間中に来局した患者。あるいは、調査期間中に服用を開始し、同期間中に再度来局した患者。

4) 実施期間：

平成16年8月1日～10月31日

5) 報告形式：

副作用等の情報収集は、インターネット上に報告画面を予め作成し、これに薬局がアクセスして報告する方法（以後「IT利用」と称する）、または、紙媒体利用（資料1参照）のいずれかとする。

IT利用のプログラム（以下、「更新くん」と称する）の開発は、熊本市の研究協力者に委託する。

報告様式は、平成16年7月現在において、「医薬品安全性情報報告制度」で使用されているものに、本研究で明らかとしたい独自の調査項目を追加する。

6) 調査項目：

内容は、資料1のとおりとする。特定の副作用が誘導されないように留意して情報を収集し、結果を所定の報告様式に入力（IT利用の場合）又は用紙に記入する。

なお、患者に副作用、あるいは副作用の可能性を示唆する症状が発現した場合、それを厚生労働省あるいは企業へ報告することについて、患者の了解が得られたか否かについても調査することとした。

7) 報告書の回収：

市販直後調査の目的に従い、以下の方法で報告する。（表7参照）

①薬局 → 調査期間内に把握した全ての副作用情報をFAXでモデル地区薬剤師会へ送付する。また、その中で、未知で重篤な副作用情報については、FAXで厚労省へも送付する（所定書式）。

②地区薬剤師会 → 薬局からの副作用情報を一定期間蓄積後、定期的にFAXで企業へ送付する。また、調査期間終了後、全ての報告用紙を当研究班

へ送付する。

- ・回収した報告用紙のデータは、当研究班において分担研究者が入力する。
- ・企業に解析して頂きたい事項に関しては、別途、企業に依頼。
- ・本事業の成果を検証するため、事業実施後に実施地区会員対象にアンケート調査をする。

「更新くん」が稼働し、ネット環境が整備されている薬局には、「更新くん」を利用した入力フォームをダウンロードサイトから入手してもらう方法で配布し、回収は地区備蓄担当者を通じてメールにて回収する。

8) 集計：

- ①集計は、実施地区毎に行った後、分担研究者に集約しデータの解析を行う。
- ②IT利用の場合、全ての事例はデータとして収集されており、これを別に用意した集計用ソフトに読み込む事で行う。

2. 調査の実施に関連して行う作業

1) 薬局への情報提供

- ①モデル地区薬剤師会の協力により、納入前に製品情報について説明および市販直後調査の協力依頼をする。(説明会の開催)
- ②地域の備蓄センターから医薬品を薬局に提供する場合の、情報提供に必要な製品情報を用意する。
- ③インターネット利用による「情報提供」の有用性を検証するために、目薬ホームページ(会員のページ)にモデル事業対象薬品の情報を掲載する。
- ④インターネット利用による「企業からの情報のフィードバック」の有用性を検証するために、日薬ホームページ(会員のページ)にモデル事業対象薬品のフィードバック情報を掲載する。

2) 実施地区の医師会への協力依頼

薬剤師が副作用等を報告することについて、医師の理解・協力が得られる環境づくりも大切である。そこで、県および地区の医師会あて、協力依頼状を発送する。

3. モデル事業おける視点等

1) 調査に参加する薬剤師の留意事項

古川裕之(金沢大学付属病院)らの調査では、市販直後調査の存在を知らない医師が38%おり、対象薬と認識出来ない医療機関が80%あることが判明している。この結果を踏まえて、以下のように対応することとする。

- ①薬局では、市販直後調査対象医薬品の薬剤棚にラベルを貼るなどして、一目してそれが対象医薬品であることがわかるようにしてほしい旨、依頼する。
- ②現在、市販直後調査に関して医療機関を対象に規定されている製薬企業の訪問は、原則として薬局にも必要であるが、その一方で、薬局薬剤師から医師(特に診療所)へ注意喚起をすることも行われるよう、薬局へ依頼する。

2) 薬局における情報収集のあり方

- ・患者からの情報収集は、その対応に特別なものが加わるのではなく、薬歴を管理し、服薬指導をする通常業務の過程の中で行う。
- ・本事業における副作用等の報告については、その視点として、薬局が「患者に何か副作用等の不都合が発生している」というシグナルを処方医、行政、企業へ発信すること。そして、そのシグナルをもとに、必要があれば、処方医から、さらなる情報収集が可能になっていることを主眼に考える。
- ・保険薬局で入手可能な情報は限られていることは事実であるが、そのような条件下でも、発信された情報を有効に利用できるように位置づける。

【結果概要】

集計結果の詳細は、後述の「アンケート調査結果 表5、表6」のとおりとなった。

1. 今回、重篤な副作用の報告はなく、対象医薬品3成分の総投与患者数3694人（オルメテック1534人、グルファスト400人、エビスタ2745人）、有害事象報告件数48（1.3%）件（オルメテック7件、グルファスト4件、エビスタ37件）であった。
2. 「更新くん」は、熊本市薬剤師会の金子研究協力者が作成し、大和郡山市、熊本市が利用した。「更新くん」利用のメール報告の割合は、大和郡山100%、熊本97.6%であった。
3. 副作用等の報告に関して、IT利用の試みは以下の点について有用性が確認された。
 - 1) データ集計の効率性
 - 2) 副作用事例の記入漏れが多少見られるが、大部分の事例できちんと記入されていた。
 - 3) 日薬・企業への報告も、スムーズに行う事ができた。
4. モデル事業対象医薬品に関する製薬企業からの情報提供とフィードバック情報を日薬ホームページ（会員のページ）に掲載したが、アクセス数は7月1424件、8月674件、9月761件、10月913件、11月812件であった。

【考察】

1. 薬局における市販直後調査の必要性

市販直後調査は、新医薬品の市販後短期間に発生する未知で重篤な副作用を迅速に収集・把握し、その情報を医療機関等に速やかにフィードバックすることにより、健康被害を最小限にすることを目的とした制度である（表3 参照）。

副作用情報の報告は、医師・薬剤師の責務であるが、現状において医療機関等における市販直後調査の実態は十分なものとは言えず、副作用情報の収集、提供等には組織的な体制整備も必要である（注1：15年度報告）。また、副作用情報を網羅的に収集するということであれば、医薬分業率が50%を超えた現在、薬局も市販直後調査の対象として然るべきである。

一方、製薬企業側が指摘するように（表4 参照）、厚労省の「医薬品安全性情報報告制度」の報告書について、薬局薬剤師は全項目を記入することは困難である。しかし、未知で

重篤な副作用が当該医薬品投与直後に明確な症状を伴って起こるとは限らず、当初はほとんど体調が悪い程度で薬剤師に相談してくる場合もあり、薬局薬剤師も副作用情報発信源のひとつとして捉え対応していく必要がある。

医薬品にもよるが、市販直後から新薬を処方する医師もおり、医薬分業により、薬局でその新薬を受け取る患者も増えている。そのような場合、その医療機関によっては（病院の場合は分業をしても入院患者に処方される場合がある）購入実績が発生しないため、市販直後調査の対象機関に該当しない。薬局を市販直後調査の対象としなければ、網羅的に情報を把握することは困難となる。

日本薬剤師会では、DEM（Drug Event Monitoring：薬剤イベントモニタリング）事業を行っている。これは、薬局薬剤師が、調査対象医薬品の服用患者について把握した服用後の状況を薬剤師会に報告するものであるが、2002年度の場合、全国で約94000枚の報告を収集したとされる。これより、薬局薬剤師には、市販直後調査にも十分対応できる可能性があると思われ、市販直後調査にも対応できる体制が整っているとも考えられる。

また、社会保障審議会・医療部会（2004年10月～）では医療法改正に向けて議論が重ねられているが、その中で、薬剤師委員は薬局も医療機関として位置付けられるべきと発言している。これには、薬局が医薬品監視モニター（Pharmaco-Vigilance）機関としての機能を発揮することが、薬局を「医療機関」として位置付けるための一つの前提となるだろうとの考えが含まれている。

2. 医師との連携について

まず、市販直後調査について、薬局薬剤師に周知し、理解されるように組織的に対応することが重要になる。

今回の事業を行うにあたり、薬局薬剤師が副作用等を報告することについて、医師の理解・協力が得られるように、各地区薬剤師会を經由して各地区医師会あてに協力依頼状を発送した。今回はモデル事業に対する協力依頼であったが、将来、制度として薬局が市販直後調査へ参加する場合には、日本医師会と日本薬剤師会の連携を中心として積極的に各県毎、各支部毎に、現場での相互連携を深める方策を考慮することが望まれる。

薬局薬剤師が、重篤な医薬品副作用が発現している患者を発見した場合には、処方医と連携し、その事象を報告することが望まれる。しかし、何らかの理由によりそれが出来ない場合には、直接報告することも必要となる。今回の事業では、薬局薬剤師が処方医への情報提供のないままに報告した事例は58%あった（図10参照）。一方、医師へ連絡を試みた事例のうち、85%は医師の了解が得られていることを考えれば、医師と薬剤師が同じ土俵で議論ができる環境が築かれつつあり、薬局薬剤師は積極的に医師へ情報提供（エビデンスと共に）するべきであると考えられた。

3. 薬局が市販直後調査に参加する場合の製薬企業からの情報提供について

一納入前の新薬の情報提供と調査期間中の情報（副作用など）のフィードバック
「現行の訪問頻度を薬局に求められても、実現不可能である」とする指摘について

市販直後調査に伴う情報提供として、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点を標準セットとして用いているが、全国48000軒の薬局に配布するのは難しいとしている(表4参照)。そこで、モデル事業では、薬局への情報提供(フィードバック情報も含めて)として、インターネット利用の他に、①モデル地区薬剤師会の協力による、市販直後調査の協力依頼と納入前の製品情報に関する説明会を実施し、また、②各地域の備蓄センターから医薬品を薬局に提供する場合の情報提供に必要な製品情報を用意した。

医療機関を対象に規定されている製薬企業の頻回の訪問は、原則、薬局に対しても必要であると考えられる。しかし、医療機関に対してさえも頻回の直接訪問は困難とされ、事実上、かなりの部分がインターネットやダイレクトメール等で代用されている現状を考えると、上記のような情報提供の方法も、選択肢の一つとして、存在してもよいと思われる。報告者は、「情報はもたらされるのを待つのみではなく、積極的に薬剤師(病院薬剤師・薬局薬剤師)自ら収集する意識も必要である」と考える。

本事業では、事業実施期間に限定して、対象医薬品の情報を日薬ホームページに掲載した。このホームページ利用の経過を踏まえると、薬局への情報提供は、インターネットを利用した方法も、ある程度は有効であると考えられる。企業は市販直後調査の対象品目のみであれば掲載可能としている。「医薬品医療機器情報提供ホームページ」を利用することも、今後の選択肢の一つである。今後は、早期に医薬品医療機器総合機構からの市販直後調査対象医薬品の情報提供(調査期間に限定も可)が望まれる。

一方、インターネットの環境が整っていない薬局については、地区薬剤師会の協力による市販直後調査の協力依頼と納入前の製品情報に関する説明会の実施、各地域の備蓄センターに医薬品を薬局に提供する場合の情報提供に必要な製品情報を準備する等により解決可能と考察する。

報告者は、平成15年度の研究報告(注1)の中で、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・提供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と提言した。同じように、医療機関(医師)と薬局薬剤師間のあり方も同じであり、相互に認識し合うことで両者間の種々の情報共有はより円滑なものとなると思う。

薬局への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は、「症例情報が十分に公開されていない」ことが挙げられる。副作用発現時の状況や患者背景(合併症、併用薬、投与期間と発現までの期間、投与方法等)は、医薬品の安全性確保の観点から重要な情報であることから、個人を特定できない形で、できるだけ多くの情報が公開されることが望まれる。製薬企業側には、これらの情報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。

なお、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」と考えられ、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詳細な情報収集には企業の応分の費用負担は必要であり、当然と考える。さらには、医療機関・薬局のマンパワー不足も深刻化していることから、薬剤師が本調査や副作用モニター等に積極的に参加することについて、病院内あるいは薬局内での理解が得られるよう検討することも必要である。これらは、将来へ向けての検討課題であることを本報告でも再度確認しておきたい。

4. 市販直後調査の対象となる医薬品を認識するために

古川裕之（金沢大学付属病院）らの調査では、本調査の存在を知らない医師が38%あったとしている。本事業でも、35.4%の医師が市販直後調査対象薬であることを知らなかったと答えている（図14 参照）。

製薬企業は、たとえ購入実績がなくとも処方するのは医師であり、十分情報提供しているとのことであるが、企業側のみでの対応では限界があるということであろう。また、同じ古川裕之（金沢大学付属病院）らの調査では、市販直後調査の対象医薬品を識別できない施設が81%あったとしている。このために本事業を実施するにあたっては、対象医薬品の薬剤棚に注意喚起をしておくように依頼をした。

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対象医薬品の注意喚起用ラベル（資料2 参照）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（注1）。これらのツールは、薬剤師が市販直後調査の対象医薬品を即座に識別し、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り、薬局における市販直後調査においても利用を考えたい。

5. 市販直後調査における薬局の役割

今回、薬局における市販直後調査について検討を行う中、製薬企業側より、いくつかの問点が指摘された（表4 参照）。これらについて、モデル事業の結果を踏まえて、考察を行うこととする。

1) 「薬局からの副作用情報は、内容（正確な診断名、臨床検査値等）が不足しており、重要性の判断ができない場合が多い」あるいは「薬局からの報告は、患者の訴えのみが多く、疾患名が不明、有事事象と薬剤の因果関係、その経過等必要な事項の記載がない、また、処方医からの調査結果と薬局からの情報に相違がある」とする指摘について

本事業における副作用事例に対して、薬剤師の対応は「回答無し」4.0%、「回答あり」96.0%であった。また、「回答あり」96.0%の内訳は薬剤師が医師に連絡19.4%、受診勧告1.5%、少し様子を見るように助言17.9%、医師が確認済み14.9%、その他^注28.4%であった（図9 参照）。

注：その他と回答した内、10人が医師がすでに確認済みと記載していたためその他からはずした。

本事業における副作用等の収集・報告の視点は、有害事象の収集における薬局薬剤師の役割として「患者に何か副作用等の不都合が発生している」というシグナルを発信すること、副作用が重篤化する前に受診を勧めること、そして、そのシグナルをもとに、必要があれば、

薬局が処方医から発生した副作用に関する情報を収集しその報告を行うこと、と考える。有害事象を行政・企業へ報告するに際して、医師との情報共有は66.7%であった(図7参照)。しかし、今回のモデル事業に参加した薬局薬剤師の83.3%が、製薬企業からの求めがあれば、当該患者が受診した処方医療機関名等を教えることは可能である、と回答している(図11参照)。このことは、薬局を介して、副作用等のより詳細な情報を入手できるルートが存在していることを意味する。

患者からの情報収集は、その対応に特別なものが加わるのではなく、薬歴を管理し、服薬指導をする通常業務の過程の中で行われる。すなわち、市販直後調査という枠組みで副作用状況の調査を行うのではなく、薬歴や服薬指導時の問診を活用することで患者対応の充実につながり、その結果、患者の安全を守る事になる(資料3参照)。保険薬局のみで入手可能な情報は限られていることは事実であるが、どのような条件下でも、発信された情報を有効に利用できるように位置づけることが重要であろう。

本事業の報告事例に関して把握されている患者情報は、過去の副作用歴81.3%、既往歴37.5%、原疾患・合併症83.3%、副作用の重篤度等の記載あり58.3%、副作用等の発生及び処置等の経過85.1%であった(図2, 3, 4, 5, 6参照)。副作用の重篤度等の記載あり58.3%には改善の必要性が認められるが、薬局に於いても、医師との綿密な信頼関係と適切な患者対応により、薬物療法のモニターをより有効なものにするための正確な診断名、臨床検査値等に関する情報を得る事は十分に可能であることが伺える。

近年、「患者も医療チームの一員」とする「患者参加型の医療」の必要性が提唱されている。医薬品の安全性を如何にして確保するかの問題は、国民のための保健医療福祉の制度を考える中で最大の課題の一つであるが、我が国においてこれまで採られてきた方策は、すべて製薬企業、医師、薬剤師および医薬関係行政当局といった、いわゆる医薬に関する専門家の間で安全性情報をどう扱うかに限られていた。

しかし、以下のごとく海外では、患者からの報告を収集している例もある。

(1) 米国FDAのSafety Information and Adverse Event Reporting Programである”MedWatch”のいろいろなシステムの中では、医薬品の副作用が疑われる重篤例に関して、もちろん医薬品製造販売業者などはその報告が義務付けられているが、その他に自発報告が推奨される枠の中の一つに”Reporting by Consumers” MedMatch Reporting Consumersがある。

重篤な医薬品副作用を経験した患者あるいは家族は医師などの医療従事者を通じてその事象をFDAに報告できる。しかし、何らかの理由によりそれが出来ない場合には、患者あるいはその家族が“Online Reporting Form (FDA Form 3500)に記入し、インターネットを通じて直接FDAに報告することができる。

(2) 英国MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Authority: 医薬品・医療機器等規制庁)でも最近まで医療従事者だけが医薬品有害作用を報告することができたが、MHRAは2004年5月4日に患者からの直接報告を受け入れる方針を表明し、2005年1月17日には受付を開始すると発表した。

患者は医薬品副作用によると疑われる事象を「イエローカード・システム」(Yellow Card Scheme) を使ってMHRAに直接報告することができる。このYellow Card Schemeは、約40年前にサリドマイドの悲劇から、患者を医薬品副作用被害から守るために創設された制度であり、今後、日本においても一般市民からの情報収集が検討されることを期待したい。

一般市民の患者からの医薬品の安全性に関する自発報告には、内容(正確な診断名、臨床検査値等)が不足し、重篤性等の判断ができない場合が多いことが考えられる。しかし、患者と医師の間に十分な信頼関係があれば、患者の報告から遡り、医師から詳細な必要情報を得る事は可能である。その後の処方医・処方医療機関からの詳細な情報提供と企業による情報収集は、それぞれの責任の下で行われなければならない。薬局薬剤師の報告から遡って処方医・処方医療機関から詳細な情報を得る事に対しても、同様に考えられる。医薬品の安全性情報は、医療機関の医師・薬剤師のみではなく、薬局(薬剤師)や患者(国民)もその報告制度に参加することで、より確実なものとなることは間違いない。

2) 「薬剤の使用理由(対象効能)が明確でない場合があり、特に効能追加時の市販直後調査では、対象効能かどうかの判別ができない」とする指摘について

効能追加時の薬物療法(副作用)モニターについては、市販直後調査対象薬か否か厳密に意識する必要はないと本事業研究者は考えている。薬局薬剤師による重篤な医薬品副作用報告から遡って、処方医・処方医療機関から詳細な情報を得ることにより判別可能なことである。要は、直後調査の延長上に通常の副作用モニターがあると認識することが肝要というより両者に区別はない。

6. 副作用等の報告書の内容について

副作用等の報告方法は、IT利用と紙媒体利用(本事業独自のもの 資料1 参照)のいずれかとしたが、その内容(様式)は統一した。

様式については、平成16年7月現在において、厚生労働省の「医薬品安全性情報報告制度」で使用されているものを基本とし、それに追加を行った。

まず、例えば「原疾患・合併症」の項について、もしこれが空欄であった場合、「患者に原疾患・合併症が無いため空欄」なのか、あるいは「把握できず、不明のために空欄」なのかわからない。しかし、今回のモデル事業では、薬局薬剤師がどの程度、副作用等の情報を収集できるかについて確認することが目的の一つであったことから、この点は極めて重要である。そこで、当該項目に「無」「有」「不明」の三選択肢を追加し、これを明らかにするようにした。このような追加は、「原疾患・合併症」の項の他、「既往歴」「過去の副作用歴」など、全5項目において行った。

また、本研究独自の調査項目として6項目の追加も行った(資料1 参照)。それらは、患者のプライバシーに配慮し、患者の了解を得たか否か、処方医に対して副作用等の発現を連絡したか否か、さらには、製薬企業等へ報告することについて了解を得たか否か、などである。さらに、副作用等の情報提供者が医師以外の場合、処方医との情報共有の有るか否かについては、本事業開始時期を同じくして、厚生労働省の「医薬品安全性情報報告書」の記載事項となったが、これに併せて、処方医についての情報(名前や医療機関名)の提供が可

能か否かを明確にする必要があると考え、これも加えた。

これらの追加項目のうち、該当項目に「無」「有」「不明」の三選択肢の追加、患者の了解を得たか否か、さらに本事業開始時期を同じくして、厚生労働省の「医薬品安全性情報報告書」の記載事項となった処方医についての情報（名前や医療機関名）の提供が可能か否か、については、いずれも報告から遡ってより詳細・正確に情報が得ることに繋がると考えられ、報告書の再考を提案したい。

なお、報告情報の標準化については、平成15年度研究成果として、企業の市販直後調査報告書に関して下記のように報告している。

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、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。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（資料4 参照）、「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。

今後、医療従事者のみならず、患者（国民）からの報告をも求めるとすれば、報告から遡って、より詳細な情報が得られるようにするため、例えば「～という有害事象が」発現したという報告がまずは必要であると認識したい。いずれにしても、第一報用の報告書式は、処方医まで遡り、詳細情報を収集することを前提として考案されることが望まれる。それを満たす報告様式として、「市販直後調査」対象薬の薬物有害反応報告シート（案）を本報告においても提案したい。

「市販直後調査」対象薬の薬物有害反応報告シート（案）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。行政も2004年度にIT利用の報告方式を検討して

いると聞かすが、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 IT 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。

7. インターネットの利用について

本事業では、市販直後調査を薬局薬剤師に周知し、理解を深めるよう組織的に対応する一方策として、インターネットの利用による情報提供の有用性も検証することとし、日薬ホームページ（会員のページ）にモデル事業対象薬品の情報を掲載した。その内容は、事業開始時に、①製品情報概要総合版、②任用上の注意の解説書、③インタビューフォーム、の3点から成る。さらに、10月には市販後3ヶ月間の有害事象報告の集計結果も掲載した。

期間中のアクセス件数については、7月1424件、8月674件、9月761件、10月913件、11月812件であった。今回は、モデル事業実施地区のみに、これらの情報を掲載することを広報したが、それ以外の地区の薬剤師も、偶然これらを見た可能性もある。

従って、アクセス件数そのものについて、評価することはできない。しかし、掲載を開始した7月のアクセス件数が突出して多かったことから、モデル実施地区のある程度の数の薬剤師は、事業実施に際して本ホームページを見たものと推測される。

カルテ・レセプトの電子化、診療報酬請求・調剤報酬請求の IT 利用等、周辺の IT 活用の促進は時代の流れである。従って、今後は薬局における情報の収集・提供（報告）に対するインターネット利用を促進をしていきたい。

8. 患者のプライバシーの保護について

－厚生労働省、企業への報告に対する患者の意識－

本件については、製薬企業側より、すでに患者の年齢は「〇歳代」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「投与後〇日後」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ている。

患者のプライバシー保護は当然のことであることから、今回の副作用等の報告書には、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。また、2005年4月の個人情報保護法施行を鑑み、行政・企業への報告について患者の了解得たか否かを明確にする記載が必要になるかもしれないと考えた。

副作用情報が薬局から厚生労働省又は製薬企業へ報告されることについて、患者の反応は、患者の了解を得た18.7%、報告はいやといわれた4.2%、患者には話さなかった77.18%であった（図12参照）。

この結果から、患者に「副作用」なる言葉を向けることへの大きな壁の存在が伺える。昨今、患者の医療に対する関心や、プライバシー保護についての意識が高まっていることもあり、モデル事業開始に当たっての実施地区における事前説明会においても、患者に有害事象の発現情報を提供することは好ましくない、との意見もあった。しかし、患者が歓迎する情報のみならず、副作用等あまり喜ばしくない情報であっても、必要なことであれば開示できるような、確固たる信頼関係を築くことが望まれる。すなわち、相互に有用な情報交換を可能すること、さらに、患者の了解が得られなかった場合にも、報告しない・できないと言う

事ではないことを認識することが必要である。

なお、本年4月施行の個人情報保護法では、学会報告、研究報告の場合は患者の了解を得る必要があるとされているが、その一方、行政・企業への副作用報告については個人が特定できない形であればその必要はないとされている。しかし、できる限り、患者に説明して、了解を得るようにすべきであることは当然であろう。

【総括】

薬局における市販直後調査の可能性と方向性

以上、薬局が市販直後調査へ参加することは、十分に可能と考えられた。ただし、それは、医療機関と同様の形での参加ではなく、薬局の役割は以下のとおりになると考察される。

- ①「患者に何か不具合が発生している」というシグナルを薬剤師がキャッチし、それを処方医、企業、厚生労働省へ発信すること。
- ②薬剤師がキャッチしたシグナルについて、製薬企業がより詳細な情報を入手したいと考えた場合、処方医療機関を紹介すること。
- ③処方医薬品が市販直後調査の対象となっていた場合、医師にその旨を伝え、新医薬品の安全性確保に貢献すること。

なお、これらは、薬局における日常業務の中で十分に可能と思われる。

薬局における市販直後調査の標準的な流れを「表1」に「薬局における市販直後調査の実施要綱」としてまとめた。

薬局では患者の訴えが「副作用である」と判定することや、治療中の病名、検査値の記載報告も難しい場合がある。しかし、薬局薬剤師は服薬指導時に多くの患者情報を収集し、その中で患者が医師に言わなかったこと、あるいは他の医療機関に通院しはじめたこと等から、薬剤師が副作用を疑い患者のプライバシーを尊重しながら、医師に報告することもある。また患者の家族から、本人が他の医療機関へ入院した等の情報を得ることもあり、薬局薬剤師が未知で重篤な副作用の情報を得る可能性は十分あり、そのアンテナとしての役割は果たすことができると思われる。従ってそのアンテナ情報をもとに、必要な詳細情報を医療機関から収集可能にするための方策を検討することが求められる。

社会保障審議会医療部会（2004.10～）は医薬品の安全体制について今後検討すべき方向性の一つとして薬局から医療機関への疑義照会をより円滑に進めるための医療機関における運営方針を整備する必要があるとしている。

いずれにしても、「副作用報告」を有効なものにするには、薬剤師が患者・医師といかに確固たる信頼関係を築く事ができるか否かにかかっていることを認識することが必要かつ重要である。

医薬品監視（Pharmaco-Vigilance）としては購入実績の発生しない医療機関（主として開業医）に対し、例えば新薬が最初に処方された時に処方医へ、本剤は直後調査の対象薬品であることの注意喚起すること、市販直後調査を認識していない医師の存在を製薬企業に対して情報提供すること、期間中は薬局としても有害事象の発現を注意深く観察してゆくこと等の必要性が本事業を実施する過程で明らかになったと考察する。