

200705003A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

副作用症例報告に対する解析及び注意喚起の方法に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 井上 達

平成20(2008)年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
副作用症例報告に対する解析及び注意喚起の方法に関する研究 -----	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	19
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	20

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
平成19年度総括研究報告書  
副作用症例報告に対する解析及び注意喚起の方法に関する研究

主任研究者：井上 達（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長）  
分担研究者：埜中 征哉（国立精神神経センター武蔵病院・名誉院長）  
研究協力者：林 謙（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部室長）  
研究協力者：齋藤 充生（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官）

研究要旨 薬事法の副作用報告義務に基づき、厚生労働省に報告される重篤な副作用症例は年間2万6千件に達している。医薬品の市販後安全対策に関する体制の充実に資することを目的として、情報解析方法、今後のあり方などについて検討を行った。方法としては、①副作用発現リスク等の適正使用情報の医療関係者への周知、特定感受性集団への適正使用の指導、必要に応じた高リスク医薬品の市場からの撤退指導などを含む市販後安全性監視、②欧米では未だ実施されていない市販後6ヶ月間の集中的な適正使用情報の提供と副作用情報の収集を目的とした市販直後調査など、我が国独自の副作用情報分析、③米国FDAや欧州規制当局における医薬品の安全対策との比較検討の三つの視点から研究を行った。結果としては、医薬品安全対策業務の充実（主に総合機構についての検討）に主眼をおき、承認審査段階からの市販後の安全対策、ライフサイクルを通じた安全性監視活動、市販後調査スタッフの審査チームへの常時参加などに留意した審査業務との連携、副作用症例報告の調査分析、副作用情報のスクリーニング（検出シグナルのデータマイニング）、頻度情報と薬剤疫学的手法の導入、予測予防型安全対策への参画などに留意した副作用症例報告への対応の充実、続いて、人的資源の充実、情報提供のあり方、アメリカや欧州を含む海外の動向、ならびに海外との連携について、対応策を分析して提言した。

#### A. 研究目的

欧米で承認されている医薬品が我が国では未承認であって、国民に提供されない状態、いわゆるドラッグ・ラグの解消に向けたグローバル開発や、ライフサイエンス研究の進展などで、全く新しい医薬品が臨床の場に迅速に提供されるようになり、市販後における医薬品安全対策の重要性が増している。医薬品の市販後安全対策について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）の設置など、新しい体制に改められ3年を経過したところであるが、さらに体制充実が検討されるべきである。本研究では、この検討に資することを目的として、現時点での市販後安全対策

の現状について、国際的動向も勘案しつつ主として副作用症例報告を中心とした情報解析方法について一層充実させるための検討を行い、方策を提言する。

#### B. 研究方法

本研究の基礎となるFDA, EMEAのwebsite情報及び医薬品審査・安全対策に関する国内外の報告書、書籍等を収集し、市販後安全対策に関する提言として整理すべき課題について検討した。①我が国の安全対策業務の現状について、取るべき対策の要件として、市販後の副作用データの収集、リスク・ベネフィットを評価考慮した市販後安全性監

視（副作用発現リスク等の適正使用情報を医療関係者に周知すること、特定感受性集団への使用を含む適正使用の指導、必要に応じたリスクの高い医薬品の市場からの撤退指導など）、いわゆる「育薬」過程からの安全性対応などに焦点をあてて、分析を行うこと、②我が国で行われているが、欧米では未だ実施されていない市販後6ヶ月間の集中的な適正使用情報の提供と副作用情報の収集を目的とした市販直後調査に対し独自の分析を加えること、③FDAや欧州規制当局における医薬品の安全対策との我が国における市販後安全対策の比較検討の三つの視点から研究を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、個別の症例や個別の試料を用いた研究ではなく、主に安全対策に係る制度的な研究を行うものであるから、特に、倫理的に配慮すべき事項はないと考えられる。

## C. 研究結果

### I 我が国の医薬品安全対策業務の現状

医薬品の開発段階においては、有効性及び安全性等の検証のために、非臨床、臨床ともに様々な試験が行われるが、臨床試験については、承認段階では、限られた症例数、患者層の情報しか得られていないため、市販後に幅広い患者に使用される中で、予期されない副作用が発生する可能性は否定できない。このため、市販後も副作用データを収集し、絶えずリスク・ベネフィットの評価を行い、必要に応じて安全対策（副作用発現のリスク等の適正使用情報を医療関係者に周知する、特定の集団への使用を制限する、当該医薬品を市場から撤退させる等）を講じる市販後安全性監視、いわゆる「育薬」の過程が不可欠である。我が国を含む主要先進国においては、このような市販後の安全対策の仕組みが制度化されている。

我が国の市販後安全対策には、副作用個別症例報告制度に加え、欧米では未だ実施されていない市販後6ヶ月間の集中的な適正使用情報の提供と副作用情報の収集を目的とした市販直後調査

や、承認から原則8年後に有効性・安全性を見直す再審査制度など、独自の制度をも有しており、従来型の安全対策については、制度面では欧米各国に比べて遜色のない水準にあるのではないかと考えられる。

このうち、副作用症例報告制度は、主要国と同様に、重篤な副作用症例の詳細報告を企業に義務づけているものであるが、これまで最も添付文書の改訂等の根拠となってきたところであり、本報告に係る業務が安全対策業務の中核をなしていると言える。

また、この症例報告により集積されたデータの活用に当たって、FDAや欧州規制当局においては、データマイニングを始め、新たな手法を導入する流れにある。我が国においても、医薬品の安全対策は、世界的に最高の水準を常に維持することが当然に求められるところであり、このような新たな手法を取り込んでいくことも必須である。

したがって、市販後安全対策のあり方を検討するにあたっては、第一にこの個別副作用症例報告に係る検討が重要である。

我が国においては、厚生労働省医薬食品局安全対策課が医薬品安全対策を担う行政機関としては、唯一のものであったが、平成16年に総合機構が設立され、副作用症例報告等の受付、安全性情報の収集、整理、情報提供業務が医薬品機構の安全部において実施されることとなった。総合機構においては、収集された副作用情報を基に、例えば当該医薬品の使用上の注意事項の改訂案を検討する等の業務が行われており、厚生労働省安全対策課は総合機構の検討結果に基づいて安全対策に関する行政措置を行うという体制が取られるようになった。

なお、緊急に対応を要する事案等に関しては、初期の段階から厚生労働省が関わって対処することとされている。

### II 医薬品安全対策業務の充実 ～主に総合機構についての検討～

我が国の医薬品市販後安全対策を遂行する行

政組織として、総合機構が新たに設置されている。

承認の迅速化などにより、今後一層医薬品開発のグローバル化が進むと、世界で初めてあるいは世界でも極めて早期に、我が国の患者に広く使用される医薬品が増えることになり、未知の副作用症例に遭遇する可能性も増えることが想定される。今後、安全対策業務の一層の充実が求められるゆえんであり、以下のような取組みが必要と考えられた。

## 1. 審査業務との連携

いわゆるドラッグ・ラグの解消のため、承認審査体制の強化、審査の迅速化について、この1年間に、以下の検討会などで提言がおこなわれている。

- ・「新たな治験活性化5ヵ年計画」  
(平成19年3月30日 文部科学省・厚生労働省)
- ・「新健康フロンティア戦略」  
(平成19年4月18日 新健康フロンティア戦略賢人会議)
- ・「革新的医薬品・医療機器創出のための5ヵ年戦略」  
(平成19年4月26日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省)
- ・「イノベーション25」  
(平成19年6月1日 閣議決定)
- ・「経済財政改革の基本方針2007」  
(平成19年6月19日 経済財政諮問会議)
- ・「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書」  
(平成19年7月27日 厚生労働省)
- ・「新医薬品産業ビジョン」  
(平成19年8月30日 厚生労働省)

この他、「治験問題検討委員会中間報告」(平成18年9月 総合機構)でも、国際共同治験による世界同時開発や、市販後のフォローアップを承認条件として課すことを踏まえた審査を行うことで医薬品の開発期間及び審査時間の短縮を行うことなどが提言されている。

これらの各検討会の提言も踏まえ、総合機構の

安全対策業務に関して、具体的に以下の点が必要と考えられた。

### ①承認審査段階からの市販後の安全対策

グローバルな開発やライフサイエンスなどの新しい技術に対応して、優れた医薬品を国民に早く提供していく一方で、審査関連業務と連携してリスク管理を的確に行い、リスクを最小化するという点において、安全対策の従前に比べての大幅な充実が重要になる。このため、一つには、承認審査の段階から市販後の安全対策を見据えた対策をとることが必要になるものと考えられた(図1)(表1)。

### ②ライフサイクルを通じた安全性監視活動

平成17年にICH E2Eガイドラインとして日米欧で合意された医薬品安全性監視の計画において、承認前の段階では検討されなかった集団における安全性、相互作用、疫学的特徴を明らかにするために、開発段階からの医薬品のライフサイクルを通じた医薬品安全性監視活動が挙げられている(図2)。米国においては、ほぼ同じ時期に後述のリスク最小化計画(RiskMAP)が示されている。我が国においても、日米欧共通のルールとして示されたICH E2Eガイドラインの具体化のため、承認審査段階から市販後安全計画を立て、その着実な実行を確認していく必要があるものと考えられた。

### ③市販後調査スタッフの審査チームへの常時参加

米国科学アカデミー医学研究所(IOM)による報告書「医薬品の安全性の将来(The Future of Drug Safety)」<sup>1)2)</sup>でも、FDAに対し、市販後安全対策の強化、承認後の安全性に対する規制措置について勧告を行っている。IOMの報告書に対するFDAの回答<sup>3)</sup>では、審査担当者と安全性担当者間の連携のため、両部門間の定期会合や市販後調査スタッフを審査チームに常時参加させるなどの改善点を挙げており、我が国でも導入すべきと考えられた。

## 2. 副作用症例報告への対応

### ①副作用症例報告の調査分析

現在、国内で発生した副作用症例報告の症例は年間約2万6千件が総合機構に対してなされ（図3）、追加報告も含めると1件につき平均約2.1回の報告が行われている。追加報告については遡行をしつつ、全体で年間約5.4万報告について対応している。単純に計算すれば、一勤務日あたり、約100件、200報告になる。現在、総合機構では、2チーム計8名でこれらの情報の調査分析に当たっており、全報告症例をラインリスト化してチェックし、死亡など重篤な転帰をとったものなどを中心に症例報告の詳細内容確認を行っているところである（図4）。

安全対策業務においては、これまでも主に企業からの副作用症例報告に基づき添付文書の改訂等が行われてきており、副作用症例報告書への対応は安全対策業務の中心的なものといえる。総合機構発足前に厚生労働省で報告書を受理・評価していた時期以来、その時点での安全対策業務の人的資源に応じ、全症例をラインリスト化するなどし、効率的なチェックの実施などの工夫が行われてきたところであるが、安全対策の一層の充実を図る面からは、国内で発生した全ての副作用症例報告について、ラインリストのみでなく、症例の経過や報告医の意見など全体に目を通すことが重要である。しかしながら、前述のような総合機構の現状の陣容では、直ちに全症例報告について詳細に内容確認するのは必ずしも容易ではない。従って総合機構発足後、安全対策業務にもある程度の増員が図られてはいるものの、今後なお一層の増員が必要であると考えられた。また、増員へ向けた努力とともに、増員途上であっても、顧問や非常勤職員など職員以外の活用も検討しつつ、極力多数の症例報告の詳細把握を行うことが望ましいと考えられた。

### ②副作用情報のスクリーニング（検出シグナルのデータマイニング）

総合機構に報告される副作用症例報告は、①により個々の報告につぶさに目を通し、その時点その時点での検討、評価を行うことが重要であるが、

併せて、それら症例報告情報の集積データを有効に活用することが技術的に可能になりつつある。

データマイニング手法とは、データベースに蓄積された大量のデータから、頻繁に同時に生起する事象同士を相関の強い事象の関係として抽出する技術を指す。安全対策業務においては、副作用個別症例のデータベースから、「因果関係がありそうな医薬品と副作用の組み合わせ（シグナル）」等を検出する手法である（図5）。総合機構としては、中期計画において平成20年度に本手法を安全対策業務に取り入れることとしている（図6）。

また、CIOMS Working Group VIII on Application of Signal Detection in Pharmacovigilance (CIOMS VIII) で、シグナル検出の検討がなされており、その動向を注目する必要がある<sup>4)</sup>。

これに対して、限られた時間と人的資源の中で、検討が必要な副作用情報を効率的かつ合理的に見いだすため、データマイニング手法を用いて副作用のシグナルを検出し、活用する必要があると考えられた。ただし、発生頻度の変化は、個々の症例を全て見て検討しても、複数の担当者が分担する以上、人的に検出することは極めて困難であることから、後者の抽出には、データベースから発生頻度やシグナル指標値の変化を検出し、これに公衆衛生上の影響などを加味したインパクト分析の手法を用いることが必要と考えられる。

生物学の分野では、シグナル解析の専門家によるコンピューテッドバイオロジー（Computed Biology）という新しい学問分野が発展しつつあるが、副作用解析においても、これまで見てこなかったシグナルの評価や解析のための専門的な知識を持った人材の確保が必要である。

さらに、特異な副作用の検出には、従来の頻度情報を用いたデータマイニング手法だけでなく、確率論的手法による検出方法も有用な可能性があり、今後の検討課題と考えられる。

### ③頻度情報と薬剤疫学的手法の導入

副作用の正確な評価には、発生頻度の把握が必要である。副作用発生数については、全国レベルの集計データであるが、使用者数については、現

時点では、使用者数を直接把握することはできず、販売・出荷量からの推計や、調査研究用に市販されているサンプリング調査からの推計値などを使用せざるを得ないと判断される。

「IT 新改革戦略」（平成18年1月19日 IT戦略本部）、「医療・健康・介護保健福祉の情報化ブランドデザイン」（平成19年3月23日 厚生労働省）、「規制改革推進のための3か年計画」（平成19年6月22日 閣議決定）では、全国の診療報酬明細書（レセプト）データのオンラインによる収集、分析、公表を平成23年度から実施することとされており、医療関係者、学術研究機関におけるレセプト情報・健診情報の活用について、厚生労働省より「医療サービスの質の向上等のためのレセプト情報等の活用に関する報告書」（平成20年2月）が出されたところである。総合機構としても、レセプト情報の公開に対応し、外部の専門家も活用した積極的な薬剤疫学的な2次利用法の検討が必要である。それまでの当面の間の対応として、商業的に提供されている処方情報の利用は、副作用頻度の把握に有用であると思われた。

また、有害事象発生率の医薬品使用の有無による相違や、医療上の意義を検証するために、拠点医療機関ネットワーク等を利用して薬剤の投与及び有害事象の発生状況が把握されるような大規模医療情報・薬剤疫学データベースの構築によってケース・コントロールスタディを行い、情報の収集・分析を行う薬剤疫学的調査手法の開発や複数の比較試験結果を横断的に解析するメタ・アナリシスによって、よりエビデンスレベルの高い解析を行うなどの手法を導入し、最新知見による科学的評価機能を強化する必要があると考えられた。

#### ④予測予防型安全対策の一層の強化

この間の研究で、予測予防型の安全対策への参画の意義が明らかになった。

従来、特に総合機構設置前の安全対策は、医薬品に着目し、医薬品ごとにその使用により発生した副作用を収集・評価し、添付文書の改訂等を通じて臨床現場に注意喚起するいわゆる「警報発信

型」、「事後対応型」の傾向が主となっていたが、医薬品の副作用は担当医の専門分野とは異なる臓器にも発生し得ること、重篤な副作用の発生頻度は一般に低く、臨床現場において遭遇する機会が少ない場合があり得ることなどから、場合によっては発見が遅れ、重症化することも否定しがたい。

これに対して厚生労働省では、平成17年度より、従来の安全対策に加え、個々の医薬品に着目した対策から、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行い、さらに副作用発生機序解明研究等を推進することにより、副作用のリスクの高い患者をあらかじめ予測したり、発生した副作用を初期のうちに発見し、重症化を防ぐ「予測・予防」的な安全対策への強化を図ることを目的として、重篤副作用総合対策事業を実施している。

本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめた「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を作成している。また、計画的にリスク因子の解明と副作用の発生機序研究を推進することにより、将来的には副作用の発生を低減した新薬開発を可能とするなど、医薬品の安全対策について、これまでの事後対応型に加え、予測・予防型の積極的な副作用対策を展開することとしている<sup>5) 6) 7)</sup>。こうした対応の意義が今回の研究で、明らかになったことは、特筆される。

### 3. 人的資源の充実

人的資源についての検討結果は、以下のとおりである。既に述べたように、国内で報告された副作用症例についての詳細検討には、絶対的に人員が不足している。当面の対応として、顧問や専門委員の支援を活用することも重要であるが、中長期的には安全業務担当者を一定の量的規模で確保することが強く望まれる。そのうえで、医薬品分野ごとに複数のチームを編成して、担当品目数

を軽減し、専門性を高めたチームを設けることが必要である。また、業務を円滑に遂行するためには、各チームに情報の仕分けなどを行う支援スタッフの配置が必要である。特に、主要な分野での臨床経験のある医師や病院等での経験を積んだ薬剤師の確保が重要である。

これらの人材の確保に当たっては、大学、病院、研究所等との人事交流を促進するとともに、総合機構での勤務経験が適正に評価されるような仕組みが必要である。内閣府総合科学技術会議で検討中の「臨床研究の総合的推進に向けた検討（第1次とりまとめ）」（平成20年3月13日）でも、生物統計教育等の必要性について触れるとともに、臨床研究者の総合機構と大学等の交流によるキャリアパスについて記載している。また、製薬企業において、市販後安全対策の実務に従事していた者（企業出身者）の活用についても、従事状況の透明化を前提に積極的に検討すべきと考えられた。

#### 4. 情報提供

医薬品の使用にリスクは避けられないものであることから、使用に当たり必要な注意が払われる必要がある。適切な情報提供は、過度なリスクの強調による、必要な医療の忌避を避ける意味でも重要である。医療従事者及び一般国民に対する必要性等に応じた適切な情報の提供を設定することが肝要である。一方、FDAにおいては、後述のように既にリスクコミュニケーションの取り組みを始めており<sup>9)</sup>安全対策措置による「警報」の発出に際した医療従事者及びマスコミを含めた一般国民とのリスクコミュニケーション手法についても、検討が必要と考えられた。

#### 5. 海外の動向

海外の動向調査として明らかになった点には、以下のような事柄がある。

##### ①アメリカの動向<sup>3)8)9)10)11)</sup>

FDAの取り組みとして、2005年に示されたリスク最小化計画(Risk Minimization Action

Plan:RiskMAP)があげられる。2007年2月までに、30の医薬品において、患者向け医薬品ガイドなどの関係者への教育プログラム等の措置がなされている。先にあげたように、米国においては、2007年10月よりFDA修正法(FDAAA)の一部として施行されている処方箋薬ユーザーフィー法IV(PDUFA IV)により、医薬品安全対策の強化がなされ、安全対策にもユーザーフィーを利用できること、安全対策部門の増員が図られた。2008年には、FDA全体で700名の増員予定とされている。

FDAにおいては、年間約47万件の副作用報告がなされており、これらの報告は、Adverse Event Reporting System (AERS)と呼ばれるシステムで処理されている。FDAは副作用解析のツールとして使いやすくするために、AERSの改良を進めることとしている。また、新有効成分含有医薬品について、市販後安全性確認のためのパイロットプログラムを実施中である。一方、自発報告ではカバーされない副作用の収集のため、MedicareやMedicaidのデータの利用も計画している。

また、副作用データベースの疫学的研究のため、疫学者の増員や、薬剤と副作用の関係を明らかにしたり、副作用のシグナル検出のために、観察的薬剤疫学研究のためのガイダンスを作成予定である。公的、民間のヘルスケアデータベースを用いた能動的サーベイランスも計画している。CDERは、2006年に、定量的安全性及び薬剤疫学グループ(Quantitative Safety and Pharmacoeconomics Group)を編成し、医薬品安全性の問題に取り組んでいる。また、心血管系リスク、肝障害、ファーマコゲノミクスデータ等に関する技術開発を行ったり、リスクコミュニケーションに関して、諮問委員会の設置、ガイダンス、ニュースレター等により、医療従事者とのリスクコミュニケーションにリソースを傾注している。

##### ②欧州の動向<sup>12)13)14)15)</sup>

2005年11月の欧州医薬品規制当局の会合により、欧州リスクマネジメント戦略(European Risk



Management Strategy: ERMS)の強化について検討された。2007年6月の欧州リスクマネジメント戦略に関する報告では、2005年から2007年にかけての成果として、医薬品の安全性監視に向けたEU薬事規制の導入、Eudra Vigilanceと呼ばれる副作用データベースに電子報告を導入する事による自発報告制度の拡充、多センターによる市販後安全性研究のための欧州薬剤疫学・ファーマコビジランスセンターネットワーク(ENCePP)の導入、EUファーマコビジランスシステムの組織強化などを挙げている。また、2007年12月に採択された2008年～2009年の計画においては、Eudra Vigilance Systemの拡充、医薬品の安全性に関する透明性とコミュニケーションの改善、ENCePPプロジェクトの開始、ファーマコビジランス手法の開発が挙げられている。

以上のような海外の最近の動向については、その実効性も含め、実地調査を含めた詳細な情報収集活動が必要と考えられる。

## 6. 海外連携

海外で先行して市場導入されている医薬品も多い現状では、海外の副作用情報についても、いち早く情報を取り入れ、適切な対策を行う必要がある。また、今後、新医薬品が世界同時に上市されることが多くなると、海外での副作用の発生や安全対策措置の情報の一刻も早い入手が一層重要になる。

各国規制当局の安全性措置に関する情報は、世界保健機構（WHO）が収集し、WHO Pharmaceuticals Newsletterとして公表されているが<sup>16)</sup>、WHOを含めた海外規制当局の措置の詳細や背景情報を得るためには、これら規制当局との互恵的な信頼関係が前提となることから、海外情報の入手のみに腐心し一方的に利益享受するのではなく、日本から積極的に情報発信を行うなど、海外規制当局との双方向のコミュニケーションが必要である。また、総合機構の安全対策担当職員の国際機関、海外規制当局、大学、研究機関などへの研修などの海外派遣機会の増大、また国際

学会やICH等の機会を捉えた海外規制当局との人的交流により、信頼関係の醸成をはかることも必要と考えられる。

## D. 考察

以上、結果として述べてきた諸点の内、特に考察すべき点のみ選別して、以下に記述する。

### 1. 審査業務との連携

審査との連携で、考察されるべき点としては、審査中からリスク管理計画を検討することで、安全性の確保だけでなく、より効率的に承認審査が行われることが期待され、総合機構においても、審査部門と安全対策部門の一体的な活動のために、個別品目毎に開発段階から市販後までを一貫してフォローする担当者を置くことの必要性が考えられる。

### 2. 副作用症例報告への対応

副作用症例報告への対応についての考察すべき点として、以下のようなものが挙げられる。

①副作用情報のスクリーニング（シグナル検出）について

検討を要すべき副作用には、これまで未知のもの検出だけでなく、既知の副作用であっても、発生頻度や重篤度の変化に応じて、注意レベルの引き上げを行うべきものが含まれるという点である。

②頻度情報と薬剤疫学的手法の導入について

英国では、英国医薬品庁(MHRA)がサポートする340万人以上の患者を対象とした一次治療(プライマリーケア)におけるデータベース(General Practice Research Database: GPRD)が研究用に提供され、広く用いられている点をあげることができる<sup>17) 18) 19)</sup>。IOMの報告書に対するFDAの回答でも、高齢者向け医療保険(メディケア)のデータを用いた安全性研究や、薬剤疫学研究のためのガイダンス作成について言及している<sup>3)</sup>。

③予測予防型安全対策への参画について

i) 重篤副作用疾患別対応マニュアルについて

これまでに25の重篤副作用疾患別対応マニュアルが作成されており、総合機構においても、重

篤副作用疾患別対応マニュアルの作成に関し、重篤副作用の年間報告件数データの提供など、協力しているところであるが、今後は、副作用典型症例の提供や機構職員の専門性を生かしたマニュアル原案作成協力、選定予定副作用の提案など、当該事業推進のためのより一層の協力が期待される。

## ii) ファーマコゲノミクスの活用

欧米においては、薬剤性肝障害や重症薬疹などの重篤な副作用の原因究明のため、患者試料の収集・遺伝子解析などのための研究ネットワークの構築がなされている<sup>20) 21) 22) 23) 24) 25)</sup>。我が国でも、現在、医薬品副作用報告の際に得られる情報を利用した患者集積システムにより、重症薬疹の原因遺伝子を解析する研究が厚生労働科学研究班で行われている<sup>26) 27)</sup>。総合機構には、副作用情報が企業等より直接行われるという利点があり、このような仕組みを拡充・支援することで、重篤副作用の原因究明に資することが期待される。

現在、遺伝子多型と薬剤応答性に関する知見が蓄積されつつあり、今後、より有効性・安全性の高い薬物治療の実現に向けた方策の一つとして、ファーマコゲノミクスの利用のより一層の取り組みが期待される。既に、米国のみならず我が国においても、抗がん剤の塩酸イリノテカンの代謝酵素を調べることで、投与量を考慮することが実用化されている<sup>28) 29)</sup>。また、副作用のリスク因子を持つ患者を事前に同定することができれば、予測・予防型の安全対策に資するものと考えられ、米国においては、抗けいれん薬のカルバマゼピンについて、特定のアジア系の患者では治療開始前に遺伝子解析を行うことが、添付文書において推奨されている<sup>30)</sup>。また、欧州においても、抗HIV薬のアバカビルで事前に遺伝子検査を行うよう、添付文書改訂の勧告がなされている<sup>31)</sup>。遺伝子多型には民族差があることから、必ずしもこれらの診断法を直ちに国内に導入することはできないが、総合機構においては、有望な遺伝子診断法が見いだされた場合に、迅速に評価し、実地医療での有用性を検証するよう、積極的な関与が期待さ

れる。

なお、再生医療や人工多能性幹細胞（iPS細胞）などの、バイオリジクスについては、通常の医薬品のような副作用ばかりでなく、感染症や発がん等についての特別な注意が必要であり、これらの副作用の検出体制について、今後検討する必要がある。

## 3. 人的資源の充実

人材の確保の努力を行いつつ、現行の体制においても以下のような取組みを併せて行うことが重要であると考えられる。すなわち、①恒常的なトレーニング、②安全対策業務の科学性・専門性と、「社会性」、③医療現場のニーズの理解など、多角的に考察すべき点がある。以下、これら3点について考察する。

### ① 恒常的なトレーニングについて

医薬品のリスクと利益を踏まえた安全性の評価（リスクアセスメント）は、従来の学問としての医学、薬学に加え、疫学的、社会的視点を要するものであり、担当者の資質の向上のため、採用時だけでなく、恒常的に安全業務に関する最新の知識、手法を習得するためのトレーニングを独自に行う必要がある。トレーニングの内容としては、個別副作用症例の評価手法、ノウハウの会得、およびそれを通しての臨床医学各分野や臨床薬学の実地業務も含めた知識の習得を基本とすべきである。さらに長いスパンでは、薬剤疫学的な分析手法も含まれる必要がある。このようなトレーニングを行う者としては、臨床経験や市販後の医薬品安全性評価の経験の豊かな医師（総合機構の顧問、外部臨床医）、また薬剤疫学に造詣の深い国立研究機関などの専門家が考えられる。また、特に高度な知識を習得する必要がある場合には、総合機構の業務を行いつつ、国立研究機関などの研究生として、習得していくことも有用であろう。

業務を効率的かつ各分野で平準化して行うために、これまでは各担当者・チームの経験に頼る面が大きかった安全性評価について、業務フローの標準化を図る必要がある。

### ② 安全対策業務の科学性・専門性と「社会性」に

ついて

総合機構における安全対策業務は、何よりも、専門性、科学性に裏付けられたものであることが必要である。一方、行政通知の発出などの行政措置、つまり狭義の安全対策は、総合機構の検討結果をもとに厚生労働省が実施するものであるが、これは常に患者、医療関係者はもとより、国会、報道等への説明を求められ、これら関係者からの評価に曝されることになる。すなわち、安全対策業務全体としては、科学性・専門性と、利害関係者への説明責任などの「社会性」の双方が必須の構成要素として求められる。総合機構、厚生労働省双方の担当職員はこの全体像を念頭におきつつ業務にあたるのが望ましい。総合機構の職員については、その専門性、科学性を常に維持向上させるとともに、総合機構の検討結果に基づいた行政措置が、その後どのように行われ、どのような形で社会的に受け入れられるのかといった面にも十分に思いを至らせることが必要である。そのための方策として、たとえば総合機構の安全対策担当職員に、社会性の側面の強い厚生労働省の安全対策業務を一定期間経験させることなどが考えられる。同様に厚生労働省の技術系職員が専門性の向上に努力することも必要である。

### ③医療現場のニーズの理解について

安全対策は、例えば添付文書の改訂通知が発出されて完結するのではなく、その後、添付文書改訂により盛り込まれた適正使用のための情報が、医療の現場で処方、調剤などに反映され、実効を伴うことが必要である。したがって、医療現場で添付文書情報がどのように活用されているか、添付文書について医療関係者の求めるところは何か、また患者への説明はどのようになされているかといった医療現場のニーズや実情を理解し、感覚を共有し想像できることが総合機構の安全対策担当者には求められる。また、情報提供によって適正使用がどれほど浸透し、処方の適正化が図られたのかについて、定量的な把握の実現可能性についても検討が行われることが望まれる。このため、担当者を医療の現場に研修のために派遣す

ることも検討すべきである。

## 4. 情報提供

情報提供についての考察すべき点としては、添付文書情報や、リスクコミュニケーションの問題がある。

医薬品の添付文書は、医療従事者への基本的な情報提供手段であり、市販後に得られた最新の知見を常に反映できるよう、改訂を行う必要がある。添付文書へ追加すべき事項としては、市販後に明らかになった有害事象や相互作用がある。また、ファーマコゲノミクスやバイオマーカーにもとづいた最適化医療の提供など、新しい分野も生まれてきており、適切な反映が望まれる。添付文書の記載内容については、記載について第一義的な責任を負う企業が責任をもって必要な改訂を行うことが求められるが、総合機構としても、分かりやすく有用な添付文書が維持されるよう、積極的に相談に応じ、指導を行うことが必要である。あわせて、現在の科学的水準に見合った添付文書の記載方法についても、総合機構として検討を進めることが望ましい。

一方、添付文書改訂により医療従事者に注意喚起を行っても、医師の処方・検査・治療動向への影響は限局的であるとする海外の報告もあり<sup>32)</sup><sup>33)</sup><sup>34)</sup>、単に添付文書を改訂するだけでは不十分な可能性もあり、適正使用を推進するため、処方・治療動向に影響を持続できるような情報発信の方法について検討が必要である。添付文書改訂などの際の安全性情報伝達は現在、企業が主体となっているが、情報伝達が適切に行われていることの確認や、その効果の検証を拠点病院ネットワークを利用して検証することも有用であろう（図7）。

「医薬品情報のあり方に関する懇談会最終報告」（平成13年9月27日 厚生労働省）において指摘されているように、医療用医薬品については、医学専門家が各患者に合わせて処方、使用することが前提とされてきたことから、これまでの安全性情報の発信は、医療従事者向けが中心となって

いたが、患者の医療の選択、また、副作用の防止や早期発見の観点から、直接患者へ向けての情報提供も必要である。既に総合機構のホームページでは、患者向医薬品ガイドや重篤副作用疾患別対応マニュアルの公表を開始しているが（図8、図9、表2）、リスクコミュニケーションの充実のために、総合機構の医薬品情報提供ページをより利用しやすい形に見直すことや、現在のプッシュメールによる情報提供の更なる普及が望まれる。さらに、ホームページを通じた一方通行の情報提供のみならず、くすり相談室を通じた消費者や医療従事者との対話等、双方向のコミュニケーションの充実が望まれる（表3）。例えば、くすり相談室の相談内容について、相談者の同意を得た上で、該当企業に情報をフィードバックすることは、医療従事者には認知されにくい「飲み心地」などの情報集積の点で有用と思われる。また、患者団体からの安全性情報収集についても検討に値すると考えられる。

さらに、企業が実施する市販後臨床試験、使用成績調査の結果や、安全性定期報告の内容について、企業の知的財産を考慮した上で、企業ホームページで公表する制度を構築することは、患者および医療従事者の医療の選択に資するものと思われる。

## E. 結論

薬事法に基づいて厚生労働省に報告される副作用報告に関して、医薬品の市販後安全対策の改善・充実を図るため、情報解析方法について検討等を行った。現時点での日本の安全対策は、制度面では欧米に遜色ない水準と考えられるものの、結果として、1. 審査業務との連携のもとに、①承認審査段階からの市販後の安全対策、②ライフサイクルを通じた安全性監視活動、③市販後調査スタッフの審査チームへの常時参加、また、2. 副作用症例報告への対応として、①副作用症例報告の調査分析、②副作用情報のスクリーニング（検出シグナルのデータマイニング）、③頻度情報と薬剤疫学的手法の導入、④予測予防型安全対

策への参画、などに留意すること、などが注目されたほか、3. 人的資源の充実への考え方、4. 情報提供、5. アメリカの動向や欧州の動向を含む海外の動向、さらに6. 海外連携についても若干の提言をした。

## F. 研究危険情報

該当する事項は認められなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

井上 達 Safety Brainstorming Discussion 医薬品研究 2007 Vol. 38, No.2 60-68

井上 達 (2007). 新しい視点からみたトキシコロジー—発生・成長・老化—. In トキシコロジーの到達点と新しい展望—多様性科学としてのトキシコロジー— (堀井郁夫, Ed.), pp. 15-48. 第33回日本トキシコロジー学会学術年会, 名古屋.

Suzuki H, Inoue T, Matsushita T, Kobayashi K, Horii I, Hirabayashi Y, Inoue T. In vitro gene expression analysis of nephrotoxic drugs in rat primary renal cortical tubular cells. J Appl Toxicol. 2008 Jan 2;28(2):237-248

Suzuki H, Inoue T, Matsushita T, Kobayashi K, Horii I, Hirabayashi Y, Inoue T. In vitro gene expression analysis of hepatotoxic drugs in rat primary hepatocytes. J Appl Toxicol. 2008 Feb 1;28(2):227-236

Yoshida K, Hirabayashi Y, Wada S, Watanabe F, Watanabe K, Aizawa S, Inoue T. 2007. p53 (TRP53) deficiency-mediated antiapoptosis escape after 5 Gy X irradiation still induces stem cell leukemia in C3H/He mice: comparison between whole-body assay and bone marrow transplantation (BMT) assay. Radiat Res. 167: 703-710.

齋藤充生. 予測・予防型医療安全への転換 「重篤副作用疾患別対応マニュアル」作成事業の概要. 薬事 2007; 49: 801-816.

### 2. 学会発表

井上 達、平林容子. ゴンパーツ函数を指標とした生体異物相互作用の加齢に及ぼす影響. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会(2007.12.14) [横浜, (Meeting

abstract p.864, 2007) ] [Inoue T, Hirabayashi Y. Gompertz formulation: A parameter for xenobiotic response on aging. *Biochemistry and molecular biology (BMB)* 2007 (2007.12.14) [Yokohama, Meeting abstract p.864, 2007]

Inoue, T. Attenuation of oxidative stress in the Trx-overexpression mice: Study on benzene induced hemopoietic malignancies. The 4<sup>th</sup> Meeting of International REDOX Network (2007.11.2) [Jeju Island, Korea, Meeting Abstract 53; 2007]

Inoue T, Hirabayashi Y. Gompertzian expression of the lifespan elucidates a theoretical and toxicological ultimate risk. International Congress of Toxicology XI (2007. 7.18) [Montréal, Canada, Meeting abstract PW12.259]

井上 達、尹 秉一、児玉幸夫、菅野 純、藤井義明、平林容子：ベンゼンの造血障害発現機構：多環芳香族炭化水素受容体の関与と骨髄特異的異物代謝の関与の役割について. 第 69 回日本血液学会総会 (2007.10.11) [横浜, プログラム・抄録集 pp159; 2007] [Inoue T, Yoon BI, Kodama Y, Kanno J, Fujii-Kuriyama Y, Hirabayashi Y. Benzene induced hematotoxicity: Role of AhR and possible bone marrow specific Cyp2E1 expression. 69<sup>th</sup> Annual Meeting for the Japanese Society of Hematology (2007.10.11) [Yokohama, Meeting Abstract 159; 2007]]

井上 達、尹 秉一、李 光勲、金子豊蔵、黒川雄二、菅野 純、藤井義明、平林容子：AhR, a suppressor gene: mice with low AhR or KO exhibit a shortened lifespan with early onset of spontaneous neoplasms. 第 66 回日本癌学会総会 (2007.10.3) [横浜, (日本癌学会総会記事 pp122; 2007)][Inoue T, Yoon BI, Li GX, Kaneko T, Kurokawa Y, Kanno J, Fujii-Kuriyama Y, Hirabayashi Y. AhR, a suppressor gene: mice with low AhR or KO exhibit a shortened lifespan with early onset of spontaneous neoplasms. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2007.10.3) [Yokohama, Proceedings 122; 2007]]

井上 達、平林容子. ギンペルツ函数を指標としたトキシコロジーにおける加齢変化の意義について第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6.28) [東京, (The Journal of Toxicological Sciences, 32 suppl., S90; 2007) ]

Inoue T, Hirabayashi Y. Relationship between toxicology and aging with a special reference to Gompertzian survival expression. The 34<sup>th</sup> Annual Meeting for The Japanese Society of Toxicology (2007.6.28) [Tokyo, The Journal of Toxicological Sciences, 32 suppl., S90; 2007]

井上 達、平林容子：話題提供「老化と環境化学

物質生体応答」日本基礎老化学会第 30 回大会 (2007.6.22) [札幌, (基礎老化研究 31(2); 44, 2007) ] [Sapporo, Biomedical Gerontology 31(2); 44, 2007]]

井上 達、松下智哉、五十嵐勝秀、菅野 純、平林容子：一般口演「環境因子」第 96 回日本病理学会総会(2007.3.15) [大阪, 日本病理学会会誌 96: 224; 2007] [Inoue T, Matsushita T, Igarashi K, Kanno J, Hirabayashi Y. (英文タイトルの登録無し) . 96<sup>th</sup> Annual Meeting for the Japanese Society of Pathology (2007.3.15) [Osaka, Proceedings of the Japanese Society of Pathology 96(1): 224; 2007]]

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 参考文献

1. Committee on the Assessment of the US Drug Safety System (Author), Alina Baciuc, Kathleen Stratton, Sheila P. Burke (Editor): The Future of Drug Safety: Promoting and protecting the health of the public. National Academies Press; 1 edition : (February 28, 2007)
2. 米国アカデミー・医学研究所(著)、NPO法人日本医学ジャーナリスト協会(監訳): 医薬品の安全確保システム FDA薬事規制改革への25の提言. じほう: 2008年2月
3. FDA (Jan 2007): The Future of Drug Safety -- Promoting and Protecting the Health of the Public. FDA's Response to the Institute of Medicine's 2006 Report <http://www.fda.gov/oc/reports/iom013007.pdf>
4. CIOMS (Jan 2007): CURRENT PROGRAMME AND PLANNED ACTIVITIES [http://www.cioms.ch/jan2008\\_current\\_programme\\_and\\_planned\\_activities.pdf](http://www.cioms.ch/jan2008_current_programme_and_planned_activities.pdf)
5. 井上隆弘、河野典厚.: 医薬品安全対策に関する事業について 医薬品研究 (2006) 37: 457-67
6. 齋藤充生.: 予測・予防型医療安全への転換「重篤副作用疾患別対応マニュアル」作成事業の概要 薬事 49 (2007): 801-6
7. 医薬品医療機器総合機構.: 重篤副作用疾患別対応マニュアル [http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)
8. Challenges for the FDA: The Future of Drug Safety, Workshop Summary (Forum on Drug

- Discovery, Development, and Translation). Leslie A. Pray, Sally Robinson. National Academies Press (Nov. 2007)
9. FDA News (Nov. 2007): FDA Selects Members for Risk Communication Advisory Committee  
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01739.html>
  10. Dal Pan GJ.: Update on Post-marketing Drug Safety Activities at the US FDA Uppsala Reports. 40: 10-1. (2008)  
<http://www.who-umc.org/graphics/15584.pdf>
  11. von Eschenbach AC.: FDA at a Turning Point: Meeting the Challenge of a Rapidly Changing World Speech of the Commissioner of Food and Drugs on Feb 29  
<http://www.fda.gov/oc/speeches/2008/fdaworld022908.html>
  12. EMEA/280089/2007: Implementation of the Action Plan to Further Progress the European Risk Management Strategy: Rolling Two-Year Work Programme (2008-2009)  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/28008907en.pdf>
  13. EMEA/308167/2007: European Risk Management Strategy: Achievements to date  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/30816707en.pdf>
  14. EMEA/564868/2007: European Risk Management Strategy: 2008-2009 work programme adopted  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/56486807en.pdf>
  15. EMEA/168954/2007: Public Status Report on the Implementation of the European Risk Management Strategy (Reporting Period Mid 2005 - Mid 2007)  
[http://www.hma.eu/uploads/media/ERMS\\_Status\\_Report\\_20070726.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/ERMS_Status_Report_20070726.pdf)
  16. WHO Pharmaceuticals Newsletter  
<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>
  17. The General Practice Research Database (GPRD): <http://www.gprd.com>
  18. van Staa TP, Smeeth L, Persson I, Parkinson J, Leufkens HG.: Evaluating drug toxicity signals: is a hierarchical classification of evidence useful or a hindrance? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2008) [Epub ahead of print]
  19. Charlton RA, Cunnington MC, de Vries CS, Weil JG.: Data resources for investigating drug exposure during pregnancy and associated outcomes: the General Practice Research Database (GPRD) as an alternative to pregnancy registries. *Drug Saf.* (2008) 31: 39-51
  20. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)  
<http://dilin.dcri.duke.edu/>
  21. FDA CDER: Drug-Induced Liver Toxicity  
<http://www.fda.gov/cder/livertox/>
  22. Diligen: <http://www.diligen.org/>
  23. Holden A.: INTERNATIONAL SERIOUS ADVERSE EVENTS CONSORTIUM (SAEC) LAUNCHES  
<http://www.pharmalot.com/wp-content/uploads/2007/09/saec-announcement-press-release-final.doc> (2007)
  24. EUDRAGENE: European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions <https://www.eudragene.org/>
  25. RegiSCAR: <http://regiscar.uni-freiburg.de/>
  26. 鹿庭なほ子.: ステイープンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症と遺伝子多型 *ファルマシア* (2007) 43: 1075-9
  27. 国立医薬品食品衛生研究所website.: 重症薬疹の発症に関連する因子の解析研究.  
[http://www.nihs.go.jp/mss/MSS%20folder/JS-CAR/jscar\\_index.html](http://www.nihs.go.jp/mss/MSS%20folder/JS-CAR/jscar_index.html)
  28. Huang SM, Goodsaid F, Rahman A, Frueh F, Lesko LJ.: Application of Pharmacogenomics in Clinical Pharmacology *Toxicol Mech Meth.* (2006) 16: 89-99
  29. 鹿庭なほ子、佐井君江.: SNPとテーラーメイド医療. *腫瘍内科*1:513-9 (2007) *腫瘍内科*1: 513-9
  30. FDA News: Carbamazepine Prescribing Information to Include Recommendation of Genetic Test for Patients with Asian Ancestry  
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01755.html>
  31. EMEA/37124/2008: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE .JANUARY 2008 PLENARY MEETING MONTHLY REPORT  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/3712408en.pdf>
  32. Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D, Tsong Y, Burgess MJ.: Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone. *JAMA.* (2001) 286: 831-3
  33. Shatin D, Gardner JS, Stergachis A, Blough D, Graham D.: Impact of mailed warning to prescribers on the co-prescription of tramadol and antidepressants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2005) 14: 149-54
  34. Cluxton RJ Jr, Li Z, Heaton PC, Weiss SR, Zuckerman IH, Moomaw CJ, Hsu VD, Rodriguez EM.: Impact of regulatory labeling for troglitazone and rosiglitazone on hepatic enzyme monitoring compliance: findings from the state of Ohio medicaid program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2005) 14: 1-9

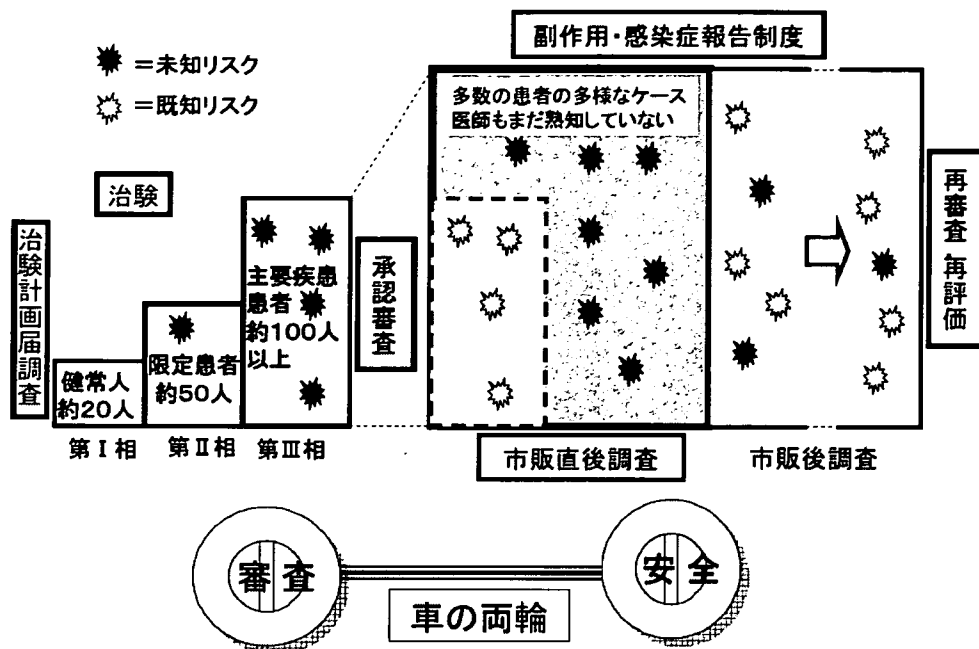


図1 医薬品のリスクマネジメントの概念図

(総合機構資料)

- 新薬開発から承認までの期間を今後5年間で2.5年を短縮(欧米並み)
- 新薬審査及び治験相談に係る人員を2009年度までの3年間で236名増員
- すべての治験相談にタイムリーに対応できる相談体制を構築
- 正式な申請前に毒性、薬理等の資料を実質的に審査する「事前評価制度」導入等による効率化
- 専門性の高い審査員育成のための新たな研修制度導入
- 新薬審査における進行管理の強化
- 新薬開発・審査段階から市販後安全対策の企画・立案体制の強化
- 海外審査当局との連携強化

表1 今後の治験相談及び承認審査体制の充実強化に関する総合機構による取組み

(有効で安全な医薬品を提供するための検討会報告書より)

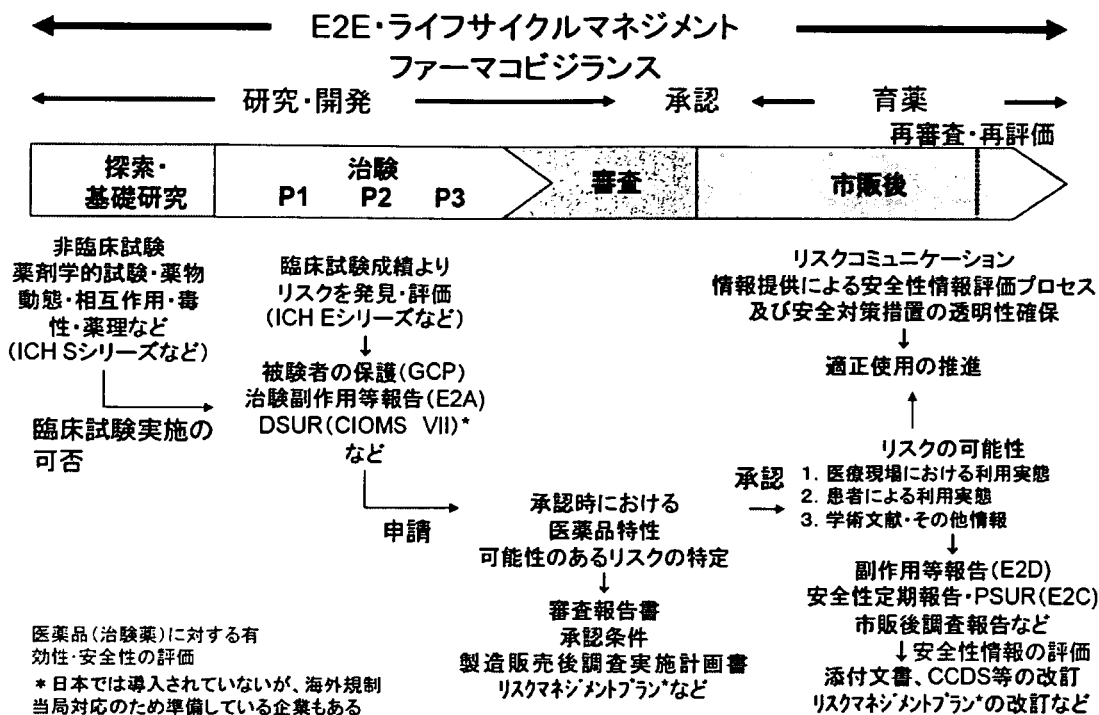


図2 医薬品のライフサイクルと有効性・安全性情報

(総合機構資料)

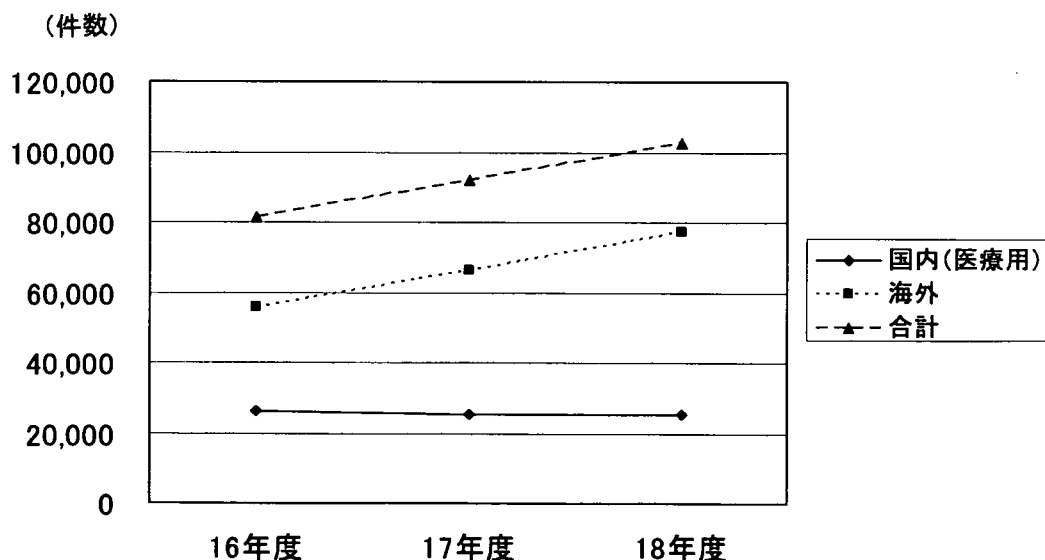


図3 企業からの医薬品副作用報告件数の推移

(医薬品等安全対策部会資料より集計)



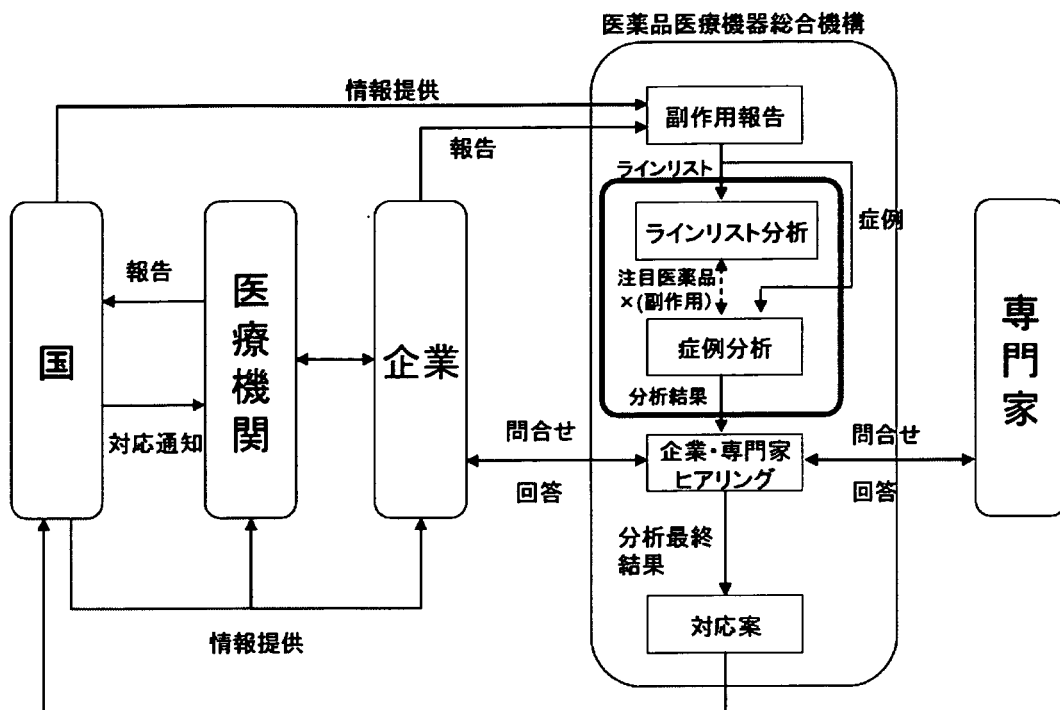


図4 医薬品副作用情報分析に係る安全対策業務の流れ  
 (データマイニング手法の検討を行うための支援業務報告書(平成17年3月)より)

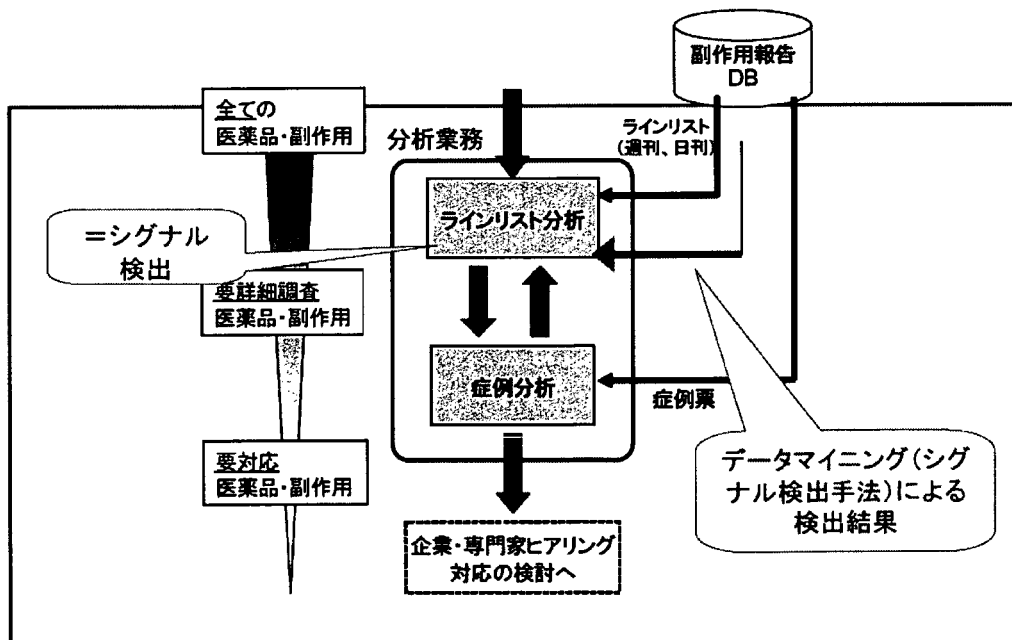


図5 安全対策業務へのデータマイニング手法の導入  
 (医薬品医療機器総合機構平成18年度業務報告より)

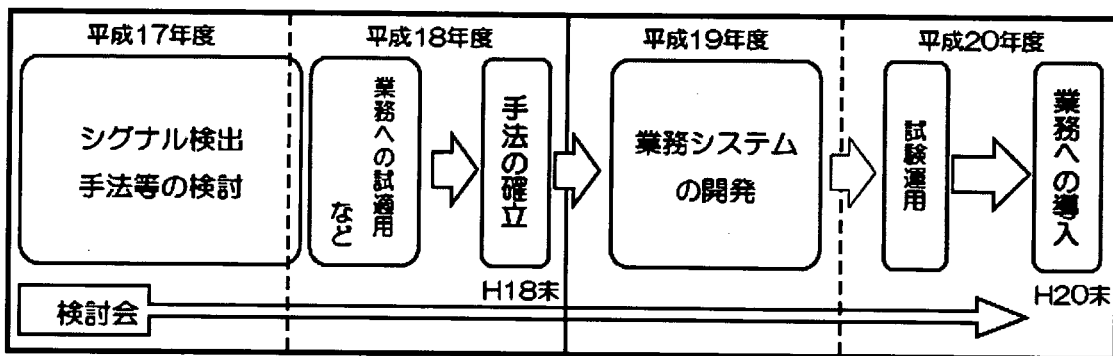


図6 データマイニング手法の導入までのスケジュール（予定）

（医薬品医療機器総合機構平成18年度業務報告より）

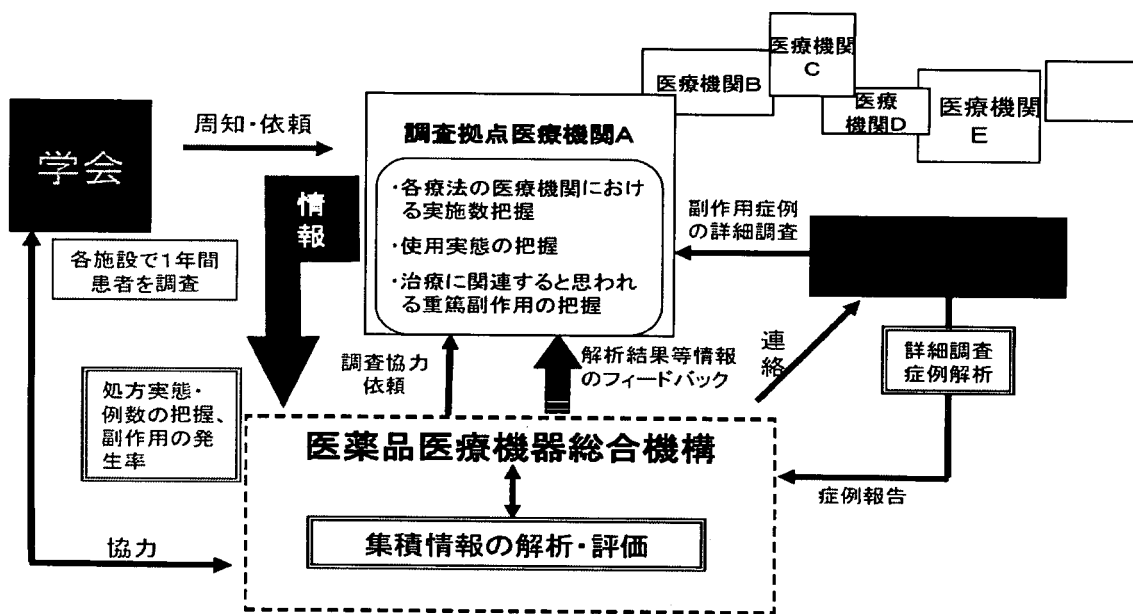


図7 拠点病院ネットワークの概要（抗がん剤併用療法実態把握調査）

（医薬品医療機器総合機構平成18年度業務報告より）

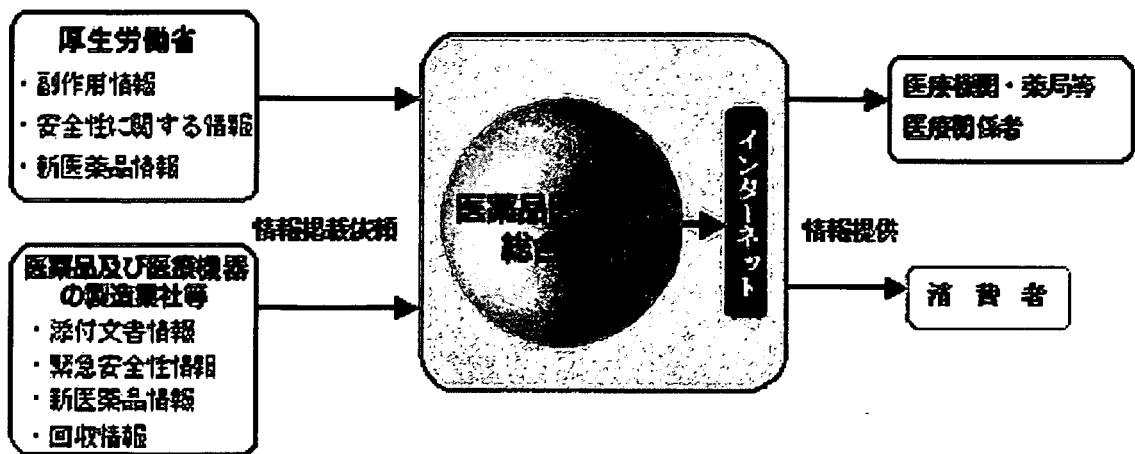


図8 総合機構による医薬品等情報提供システム

(医薬品医療機器総合機構 HP より)

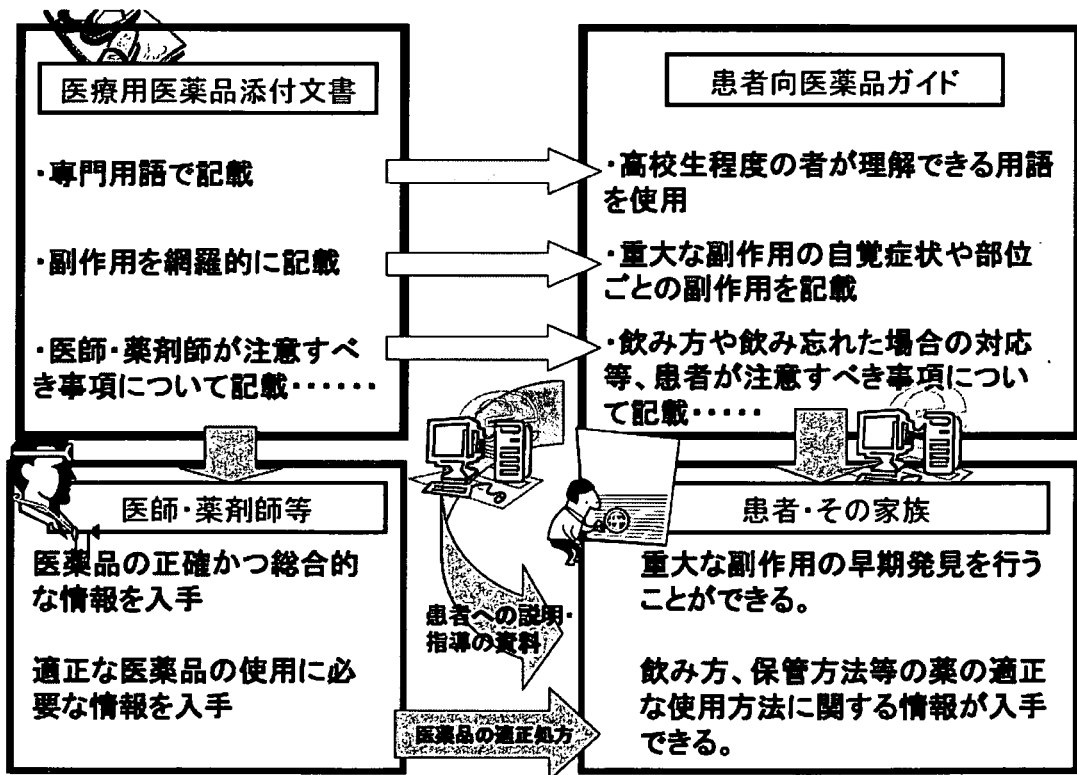


図9 医療用医薬品添付文書と患者向医薬品ガイド

(医薬品医療機器総合機構平成18年度業務報告より)

作成対象の医薬品群	掲載予定時期	成分数	添付 文書数	品目数
糖尿病用剤*	平成18年1月	10	48	60
抗リウマチ薬*	平成18年3月	2	9	11
血液凝固阻止剤及び抗血小板剤*		3	46	72
喘息治療薬*		8	14	21
薬効別分類100及び200番台*	平成18年7月	71	260	380
薬効別分類300及び400番台*	平成18年10月	50	220	295
薬効別分類500、600、700及び800番台*	平成19年1月	73	302	328
注射剤	平成19年3月	20	38	73
	計	237	937	1240

\*注射剤を除く 件数は平成19年3月末現在の公表数（総合機構提供）

表2 患者向医薬品ガイド掲載件数

（医薬品医療機器総合機構平成18年度業務報告より）

相談内容	平成16年度	平成17年度	平成18年度
① 安全性	4,211件（47.9%）	5,968件（56.8%）	5,697件（48.7%）
② 効能・効果	1,194件（13.6%）	1,132件（10.8%）	1,175件（10.0%）
③ 用法・用量	669件（7.6%）	771件（7.3%）	828件（7.1%）
④ 相互作用	611件（7.0%）	628件（6.0%）	691件（5.9%）
⑤ 成分	205件（2.3%）	161件（1.5%）	219件（1.9%）
その他	1,900件（21.6%）	1,845件（17.6%）	3,086件（26.4%）
合計	8,790件（100.0%）	10,505件（100.0%）	11,696件（100.0%）

表3 消費者くすり相談の内容

（医薬品医療機器総合機構平成18年度業務報告より）