

referral procedure が EU レベルで完了した場合

さらに数多くの状況が医薬品の適正使用に影響を与えると考えられる。製品自体に関するプレスリリースと付随する QA は、医薬品の適正使用の重要性に基づいて、以下に関連して用意される場合がある。

- 優先審査による導入ではなく、新規の安全性情報があり、中央審査方式による製品情報の変更がある場合。新規の禁忌や warning、推奨用量の減量、効能の制限、医薬品の利用制限等である。
- 重篤なリスクの可能性があるが、入手できるデータから規制措置をとるには不十分で、当該医薬品の現在の使用を維持すべきであると情報提供する必要がある場合。
- リスク/ベネフィット評価のアウトカムを情報提供する必要がある場合
- その他の重要な情報を提供する必要がある、とくにマスコミ報道（が予想される）場合

● CHMP プレスリリースと CHMP 月報

CHMP プレスリリースは製品自体に関するプレスリリースが既に用意された場合、安全性関連の詳細情報を含むことはない。新規の安全性情報が、製品自体に関するプレスリリースと付随する QA の作成に至らない状況では、その情報は CHMP 月例報告に掲載され、適宜 CHMP プレスリリースに掲載される。

● 方向性

方向性はプレスリリースや QA の公表が適切でない（例：評価が進行中で結論に至っていない）という状況において、EU 規制ネットワークで一貫したメッセージが必要とされるときに用意される。ケースバイケ

ースでプレスリリースや QA に加えて作成されることもある。

3) 安全性関連についてのコミュニケーションのタイミング

多くの場合、CHMP レベルでの科学的検討プロセスにより規制措置が勧告された場合に、コミュニケーションが実施される。しかし、科学的検討プロセスの最中にコミュニケーションを行うことが妥当である場合もある。これは、コミュニケーションの発出が（未だ）妥当ではないとされる状況下では、常に方向性を出すことができるという事実とは無関係である。20 条、31 条、36 条、107 条による referral 手続きに関する全ての開始は、CHMP のプレスリリースや月例報告等で公表される。

4) 安全性関連のコミュニケーション資料の準備に関する役割と責務

製品別のプレスリリースや、その Q&A 文書を用意することが出来る場合には、判断は個々のケースに基づいて行う必要がある。そのような場合には当局は、(Co)-Rapporteur や CHMP の議長に必ず相談する。クライシス（の可能性のある）場合には、EU のヒト医薬品に対する規制システムのインシデント管理プラン（EU Regulatory System Incident Management Plan for Medicines for Human Use）が開始され、Incident Review Network が判断を行う。

それぞれのコミュニケーションの作成のため、当局では内部のコミュニケーションチームが設置される。このチームにはファーマコビジランスワーキンググループ（PhVWP）のメンバー等も加わる。このチームの検討事項は、方針に従ってコミュニケ

ーションのドラフトを作成することである。第一段階として、コミュニケーション資材のドラフトを作成する前に、(1) コミュニケーションの目的（特定の製品の使用を中止させることなど）、(2) コミュニケーションの対象者について合意する必要がある。

EUの規制ネットワークや、各国レベルでのコミュニケーションの実施機関の特徴を最大限に尊重して、当局はCHMPやPhVWP等と共に相談するため可能な限り努力するが、当局が最終的にコミュニケーションの必要性とその内容に関して責任を持つ。製薬企業もまた相談に関与するが、関与の範囲はコミュニケーション資材の情報の正確性のチェックに限定される。

5) 安全性関連のコミュニケーション資材の準備・決定

- 当局レベルでのコミュニケーション計画プロセスの確立

これまでに述べたように、安全性関連の問題についてのコミュニケーションについて、“Early Notification System”が実施されている。このシステムは、CHMPによる勧告の想定される範囲内、あるいは4.2に概説されたような事項に限定されている。

- CHMP week中の討議およびコミュニケーション

CHMPレベルでの討議は、CHMP weekの水曜日までに科学的レビューやコミュニケーション資材の双方を終了するため優先される。

- CHMP week外での討議およびコミュニケーション

大部分のケースでは、科学的検討プロセスやコミュニケーションの決定はCHMP weekを目指して行われるが、次のCHMP week

を待てない場合もある。そのような場合には臨時に判断される。

- EUの規制ネットワーク (EU Regulatory Network) 内での安全性関連の問題のコミュニケーションの調整、およびEUに加盟していない規制機関へのコミュニケーション資材の提供

CHMP weekの前週に規制当局やECの長は、早期通知制度を介して、想定される勧告の概要を受け取る。この情報は変更される可能性が了解されている。作業が終了するCHMP weekの水曜日に、規制当局やECの長はコミュニケーション資材の最終版を受け取る。場合によっては火曜日にドラフトが配布され、各国レベルでの準備が行われる。コミュニケーションが実施できない場合や、コミュニケーションプランに影響する新たな情報が出てきた場合には、規制当局やECの長は遅滞なくその旨を知らせる。

EUに加盟していない規制当局との交流については、機密協定が締結されている場合には、上記と同様の手順が適応される。

4. EMAの患者参画について

4-1. 患者・消費者団体の関与

EMAは、その活動に、患者・消費者団体を積極的に関わらせる方針を取り推進している。患者・消費者団体は、大きく3つの活動に関与しており、それは各種委員会やワーキングパーティに正式メンバーとしての活動、専門家としての活動、組織の代表者としての活動である。

2009年のEMAでの、具体的な患者・消費者団体の関与の状況については、患者・消費者団体 (PCOs: patients' and consumers'

organisations) の関与の進行状況に関する第三次報告書が公表された。本報告書には、2009 年における PCOs の EMA への関与の進行状況の他、EMA の PCWP (Human Scientific Committees' Working Party with Patients' and Consumers' Organisations) による作業の進行状況も記載されている。

4-1-1. 2009 年の PCOs 関与の進行状況

EMA の業務に参画した PCOs の代表者数は近年増加傾向にあり、2009 年における患者と消費者の関与の進行状況に関する第 3 次報告書によると、2007 年 77 団体、2008 年 165 団体、2009 年 213 団体と増加してきた⁷⁾。また、医薬品の情報提供に関しては、EMA は患者・消費者向けの製品関連情報の質の向上を目指し、これにより現在、様々な文書 (EPAR summaries, Package Leaflets, Q&A documents) の作成において PCOs の代表が参画している。活動は以下のとおりである。2009 年にはまた、PhVWP の会合にオブザーバーとして患者がパイロット的に参加した。

- 各種委員会またはワーキングパーティのメンバーとして活動

- 理事会 (Management Board)
- オーフアン医薬品委員会 (COMP)
- 小児委員会 (PDCO)
- 先端医療治療委員会 (CAT)

- 専門家として活動

2009 年では、専門家数は 108 人、2008 年では 87 人の専門家、2007 年では 22 人の専門家として活動した。

- 第 3 国での臨床試験のワーキングパーティ
PCWP (Patients and Consumers Working Party)

- サリドマイド製品仕様の更新におけるサリドマイド UK との国際会合
- プロトタイプ Web サイトのユーザーテスト
- PhVWP 協議
- Q&A の準備 (安全性情報に関する協議)
- EPAR サマリーのレビュー
- Package Leaflets のレビュー

- 団体の代表として活動

団体の代表として、2009 年では、70 人、2008 年では 47 人、2007 年では 28 人が活動した。

- EMA の会議やワークショップ (透明性、EC の代表者との会合)
- 新しい Web サイトデザインに関する協議
- PhVWP および CHMP 協議
- PhVWP パイロットフェイズのオブザーバー

- 今後について

- “Reflection Paper” での業務案について、マネージメント・ボードによる承認を受けて、2010 年 1 月に開始される予定である。
- EMA と PCOs との “Framework of interaction” が 2010 年に大幅に改訂される。
- PCOs の代表は、患者・消費者向けの情報作成に今後とも関与していく。
- EMA は、患者・消費者団体に対し、トレーニング (規制措置、臨床試験、画期的な医薬品などの分野) を提供する。
- ・EMA は、患者・消費者が医薬品のリスク・ベネフィット評価にいかに関わることができるか検討するなど。

4-1-2. 患者および消費者団体 (PCO : patients' and consumers' organisation) による医薬品情報のレビューについて

EMA は、中央審査方式で承認された医薬品について、患者や公衆への直接的な提供を含めた情報提供において、情報が十分に定式化され、対象となる公衆にわかりやすいものとなるよう、PCO と協議し作成を行っている。

当局による PL や EPAR summary のレビューおよび安全性コミュニケーションの作成・伝達について、2010年4月19日にPCOが参画するプロセスを定めた文書が公開された⁸⁾。

本文書では、当局による PL や EPAR summary のレビューおよび安全性コミュニケーションの作成・伝達について、PCO が参画する手順を説明している。なお、「EMA および PCO 間のフレームワーク EMEA/354515/2005)」に示されているように、EMA は EMA からの情報が患者および一般公衆の期待に応えるべく、PCO との適切な協議を行う必要がある。PCO のメンバーは、各レビューにその薬効の専門家として参加するが、EMA による年単位で開催されるトレーニングコースに参加するよう要請される。PL、EPAR summary、安全性コミュニケーションそれぞれのレビューのプロセスについて定められている。

1) EMA から OCO への助言依頼のプロセス

- EMA が作成したそれぞれの文書について、当該製品の薬効を専門とする PCO に助言を求める。
- EMA が PCO の調整担当者にレビューの依頼を送付する。
- EMA にコメントを返す際、PCO の調整担当者はレビューに参加した専門家を明記する。
- EMA からの助言の依頼と PCO からの回答のやりとりは 1 回のみとし、その後の EMA の手順の一環としてコメントの処理を確実に行う。参加した PCO には最終版を回覧する。
- EMA はこれらのレビューでの PCO のコメントをモニターし、PCWP (Patients' and Consumers' Organisations Working Party) に定期的にフィードバックする。

II. 英 MHRA

1. MHRA の組織

MHRA は英国の厚生省 Department of Health の Executive Agency として、2003年4月に設置された、医薬品・医療機器の安全性、品質、有効性を規制する機関である。職員数は約900名である。MHRA は、厚生大臣に諮問する医薬品の安全性委員会 scientific committees on the safety of medicines (CHM) を支援する。

MHRA には、10の部局があるが、コミュニケーション部が独立して設置されており、37名のスタッフがいる。情報センター、メディア関連、内部コミュニケーション、患者および公衆関与 (Patient and Public Engagement)、企業のコミュニケーションとマーケティングなど5つの課から構成されている。メディア関連課では、ジャーナリストの経験者も配属されている。

2. MHRA の方針

2-1. コミュニケーション戦略 2010-2015 (第3版)

2010年11月10日に、MHRA コミュニケーション戦略 2010-2015 (第3版) が公表された⁹⁾。本ドキュメントで、MHRA の情報にアクセスする人数があまりに低いため、周知を拡大させる必要があり、提供のメカニズムも改善する必要があるとした。本ドキュメントでは、2010-2015 年までのコミュニケーションの枠組みを定めている。

MHRA では、医療従事者(薬剤師は別途調査あり)に対し、2004年、2006年、2009年と意識調査を行っておりその結果を踏まえている¹⁰⁾。その調査結果は、Research publications として掲載されている。また、2010年に行われた、オンラインの医薬品情報 SPC (Summary of product characteristics) および PIL (Package Information Leaflet) について、医療従事者および患者・消費者への調査結果も掲載されている。

以下は、MHRA コミュニケーション戦略に示されているアクションプランである。

● アクションプランについて

新たなコミュニケーション活動を検討する際には、その多様性や目的を判断するため以下の点を踏まえるべきである。

- コミュニケーション活動によりどのようなアウトカムの達成を望んでいるのか、それはビジネスプランやコミュニケーション戦略に沿っているか?
- 実施の成功とはどのようなものか、それをどのように測るか。
- 望んでいるアウトカムのため、誰と協力すべきかなど。

また、2010-2011 年に実施すべき重要な活動としては、以下に言及している。

当局はアウトカムを達成するための優先度の高い領域を特定する。

・当局は重要な利害関係者との関係をモニタリングし評価するメカニズムを設置するなど。

3. MHRA の情報提供

3-1. 各種医薬品情報

MHRA では、EMA での協議結果を受け、国内向けに情報提供している。中央審査方式による医薬品のみならず、相互認証方式等による医薬品についても EU 内で統一(調整)された医薬品情報となっている。医療従事者用のコミュニケーションツールとして、特に、“Drug Safety Update” に力を入れており、臨床上有益な情報となっている。その他、British National Formulary は半年ごとに、NHS の医療関係者に無償配布しており、MHRA の規制情報もタイムリーに盛り込んでいる。その他、National Prescribing Centre、NHS Evidence 2010 などの情報ルートを提供している。医療者向け情報ツールとしては以下のものがあり、また、UK Public Assessment Reports は医療専門家を対象にしているが、一般の人にもわかるような要約が付いている。

● 医療者向け情報ツール

- Drug safety Update (DSU)-冊子
- Direct Healthcare Professional communications (ドクターレター)
- Central Alerting System - 緊急安全性情報
- UK Public Assessment Reports (PARs)
- パートナー組織を通しての情報提供:

- BNF, NPC
- 査読ジャーナルへの発表
- UK Public Assessment Reports (UKPARs)
 - MHRA の部 Web サイトで公表
 - 医薬品の安全性問題における主な規制の決定を背景に科学的および臨床的エビデンスを説明
 - 医療専門家を対象だが、幅広く一般人にも読んでもらうために平易な言葉で書かれた要約を含んでいる
 - 17 の UKPAR が 2007 年に発行:
 - その他のコミュニケーションルート
 - 間接的なコミュニケーション: パートナー組織とのネットワーク
 - British National Formulary
 - National Prescribing Centre
 - NHS Evidence -2010
 - DSU がすでに認証取得
 - UKPARs は最近認証取得

3-2. オンラインでの医薬品情報提供の調査

オンラインでの医薬品情報提供の調査は、Opinion Leader (off-line engagement) および Delib (on-line engagement) により、2010 年 1 月から 3 月にかけて、公的な情報である患者用情報 (patient information leaflets (PILs)) と医療者用情報 (Summaries of Product Characteristics (SPCs)) の提供のあり方を策定するために行われ、調査結果を踏まえた見解が示された¹¹⁾。

・Web サイトは、患者のニーズや期待に対し、患者にフォーカスしアクセスしやすいことが重要である。

・医療専門家とそれ以外の人の間で、情報が異なるのは当然という合意があるのだが、全ての項目がオープンであることが認識されアクセスしやすいことが重要である。隠された項目があると、利用者に疑いが生まれることは避けられない。

また、オンラインデータベースの内容は、最低限、現在 PIL で提供されている情報を含むべきであり、その他に、薬物療法に関する背景情報、医薬品と臨床試験の経緯、医薬品の成分、価格なども含むことを提案した。

その他に、以下の提言がなされた。

・オンラインデータベースは、すでに確立している NHS 情報ポータルの一部かつ/またはポータルにリンクされるべきである。オンラインデータベースの URL には、‘NHS’ または ‘GOV.UK’ を含めるべきである。

・オンラインデータベースの機能と形態は、他の人気のある Web サイトに近いものが多い。例えば Wikipedia のような形態で、見たい情報をうまくナビゲートしてくれるサイトである。

・同時に数種類の医薬品を使用する場合、オンラインデータベースは併用禁忌などのリスクをハイライトして示すような仕組みを提供することを強く支持する。

・Web サイトやその内容の有用性向上のために、健康や wellbeing に imparting な情報 (食事、運動、禁煙など) の Web サイトにリンクすることを推奨する。

しかし、その後、経済的な理由によりオンラインでの医薬品情報提供のプロジェクトの延期が決定された。

4. MHRA の患者参画

4-1. MHRA のビジョン

MHRA の患者参画に関しては、EMA との協調を図り、協同して行ってい行くことが前提になっている。MHRA は、患者参画のビジョンとして、医薬品の安全性に関して、患者や一般大衆の考えに耳を傾け、それを理解すること、また当局の政策、コミュニケーションおよび法的決定には患者の考えも加味した上で周知することを掲げている。

患者および一般市民と協力体制として以下のような方針が示されている。

- ・患者および一般市民との協力的、相互に有益な関係を構築および強化できる領域を特定する。
- ・当局の活動に患者および一般市民の関与を奨励および推進する。
- ・患者および一般市民によって影響される計画や決定を確かなものとする。
- ・Patient and Public Engagement として、国内では各種委員会のメンバーとして患者を組み入れ、CHM や薬剤監視専門家諮問委員会には 2 名以上委員会に入れることとし、また、EMA の PCWP と協調して進める。

4-2. Patient Information Expert

Advisory Group (PIEAG) について

PIEAG は、患者用情報の質の向上のための方針に独立した助言を行ったり検討するパネルである。患者情報の改善に向けた戦略拡大を進め、EU の法規制の実施に対し助言し、医薬品のリスク・ベネフィットについて患者・一般市民に対しいかに情報提供すべきかについても助言する。その他、患者副作用報告の促進する方法について MHRA に助言することなどを行っている。

具体的には、PIEAG は、医薬品についてよりよい情報を得るために作成された CSM の報告書 “Always read the leaflet” の作成に関わっている¹²⁾。この報告書には、患者用情報 Patient Information Leaflet (PIL) の歴史的経緯、法的枠組み、ガイダンスの作成、リスクの伝え方、視力を失った人など特別な患者グループに対するニーズなどについて、検討、調査した結果をまとめ勧告している。

2006 年 5 月 25 日に初めての会合がもたれ、2008 年 2 月 28 日に、最後の会合が持たれている。その後の活動記録はないが、担当者の話では、このパネルは継続しているとのことであった。

Ⅲ. 国内における医薬品のリスクコミュニケーション

1. 患者向情報提供

国内では、行政から医療関係者向けの医薬品に関するリスクコミュニケーションの取り組みとして、情報提供としては、医薬品医療機器総合機構の医薬品・医療機器情報提供ホームページに、厚生労働省等からの医薬品の安全性情報が提供されている。

医療関係者向けには、医薬品・医療機器等安全性情報、DSU (医薬品安全対策情報)、使用上の注意の改訂、医療用添付文書情報、緊急安全性情報が入手可能である。特に、添付文書改訂に関して医療関係者向けに出されている、医薬品・医療機器等安全性情報、DSU および使用上の注意の改訂の 3 つの情報が出されているが、医療関係者にとってそれぞれの情報の位置づけについてはわかりづらく、重複する部分も多くある(表 1)。

また、患者向けには、医薬品・医療機器等安全性情報、DSU(医薬品安全対策情報)、使用上の注意の改訂、緊急安全性情報などに対応する安全性情報は提供されていない。医療用添付文書情報に対応する情報として、患者向医薬品ガイドが提供されているが、特に患者へ注意喚起すべき適正使用に関する情報等を有する一部医療用医薬品に限られている。欧米各国と国内の情報ソースを対比し、それぞれ過去1年間(2010年中)に発出された記事を表記した(表2)。

また、患者用医薬品情報として、医薬品適正使用協議会の「くすりのしおり」が外部リンクとして提供されている。ただし、「くすりのしおり」は、医療従事者が患者に説明する服薬説明指導書(PMI: Patient Medication Instruction)として作成されたもので、直接患者用に情報提供を意図したものではない。その他、患者には、各医療機関・薬局から処方された薬に対して説明書(CMI: Consumer Medication Information)が交付されるが、CMIの情報については、各医療機関・薬局に任されている。それらの情報の質や内容の違いおよび位置付けについても、さらに調査・検討される必要があると思われる。

米国で、薬局で交付される患者向け医薬品情報 CMI の評価について調査された。「CMI が有用かそうでないか」との総合的判断基準に、2006年にFDAが発行した Useful Written Consumer Medication Information に関するガイダンス文書の8つの基準を使用した。National Council for Prescription Drug Programsにより認定された55,513件のリストから420件の薬局を選択した。CMIの入手は、消費生活当局

(national customer experience measurement agency)により採用され、処方箋を調剤されるための研修をフロリダ大学で受けたプロの調査員が入手した。調査員は最近、糖尿病と高血圧の診断を受けた患者として、2008年1月28日から2008年3月31日までに全ての薬局を訪問した。

結果として薬局によるCMIの配布は有効であるが、内容、形式、文章レベル、冗長さは混乱を招く。有用なCMIを提供する民間セクターのイニシアチブは失敗している。薬剤のベネフィットを最大限に生かすため、有効な情報の選択や患者の理解等に影響する記載について、調査が必要であるという結果であった。国内においても、現在までに、全国の医療機関・薬局で提供されている薬の説明書について、このような全国規模での実態調査は行われていない。

D. 考察

EMAでは、医薬品に関するリスクミの積極的な取り組みが行われており、ホームページの改善、安全性情報の提供の基準作りなど、患者・一般市民への情報提供は、リスクコミュニケーションの観点から進められている。また、Patient Involvementでは、EMAの医薬品評価・安全性委員会などにメンバーとして患者が参画する枠組み作りが進められている。現在、29の団体がメンバーの資格を得ており、近いうちに、トレーニングコースを設け実施予定である。

EMAの医薬品情報提供で特筆すべきは、承認から市販後までの情報が、患者・一般市民向けおよび医療者向けに提供されており、医薬品情報を時間的推移でみることが可能である。患者・医療従事者間でその情

報を共有し、“shared decision making”につなげることを意図して作られている。このような医薬品情報のシームレスな流れは、受け手にとって非常に有用であり、国内でも参考になる取り組みといえる。ただし、EMA からの情報提供は、近年承認された中央審査方式の医薬品に限られている。

MHRA の医薬品安全性情報提供の特徴は、医療従事者向けに、非常に臨床に即したエビデンスレベルの高い Drug Safe Update という月刊誌を出している。その情報は、MHRA が、無償で NHS のスタッフに配布している BNF (医薬品集) に半年ごとに反映する仕組みが取られている。

国内では、医療関係者向けに出されている、医薬品・医療機器等安全性情報、DSU および使用上の注意の改訂の3つの情報を、医療関係者にとってシンプルでわかりやすい情報としての提供が望まれる。また、患者向けには、そのような情報提供は行われていないので、今後患者向けの安全性情報も同様に提供されることが望まれる。また、Web ページの構成上、情報源別になっており、現在何の医薬品の何の安全性が問題になっているといった情報は、Web ページにアクセスしても、すぐにはわかりづらい状況であるので、改善が望まれる。国内での調査でも、患者の多くが医薬品の情報提供は不十分で、実際副作用の知識も不足していると感じており、患者は副作用に関する情報提供をさらに望んでいる。今後、Web ページ やその他のメディアを用い、アクセスしやすく、わかりやすい情報の提供が期待される。

また、現在、全国の医療機関・薬局で提供されている薬の説明書について、その有

用性の評価について網羅的な調査は行われていないので、一度そのような実態調査を行う必要があると思われる。その他、現在提供されている個々の医薬品情報について、クライテリアを作成し一定以上の基準を満たしているかの調査やユーザーテストなどを通して、効果的な方法を探っていくことも必要と考える。

さらに、今回の調査から、医薬品の安全性評価を含め、患者参画の動きが具体化してきている。患者がいかに関与のプロセスに関与できるかということが、透明化向上にも寄与できるという考えである。

今回、EMA および MHRA 訪問しての感想は、両機関ともに、透明化、患者参画、情報の共有化ということに力を入れており、今後もさらなる進展が期待されると思われる。両機関のこのような取り組みを調査・検証することは、国内の今後のリスクコミュニケーション対策においても大変参考になると考えられる。

E. 結論

EMA および MHRA における、患者向けの情報提供やその取り組みは、リスクコミュニケーションおよび透明化の観点から戦略的に進められている。このような試みを参考にし、国内においても、国内の状況を考慮し医療関係者のみならず患者・消費者に対しても医薬品のリスクコミュニケーションの取り組みをさらに推進すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山本 美智子、堀木 稚子、杉森 裕樹、中山 健夫. 医薬品に関するリスクコミュニ

ケーション—米国 FDA リスクコミュニケー
ション戦略計画を中心に— . 薬剤疫学
2010; 15: 11-21 .

2. 学会発表なし

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし

2. 実用新案登録 なし

H. 参考文献

1) Information on benefit-risk of
medicines: patients', consumers' and
healthcare professionals' expectations
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/4092609en.pdf>

2) Summary of the annual report of the
European Medicines Agency 2009
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2010/10/WC500097463.pdf

Annual report 2009 (Annexes)
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/emeaar/2009/6992310enAnnexes.pdf>

3) (European Medicines Agency publishes
final 'Road map to 2015').
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/01/news_detail_001190.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jenabled=true

4) 欧州オンブズマンの press release
<http://www.ombudsman.europa.eu/press/release.faces/en/4819/html.bookmark>

5) EMA のサイトのリニューアル
<http://www.ema.europa.eu>

6) European Medicines Agency
communication on (emerging) safety
related issues for medicines for human
use

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094757.pdf

7) Third report on the progress of the
interaction with patients' and
consumers' organisations during 2009

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500099257

8) Procedure for review of information on
medicinal products by patients' and
consumers' organizations

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pcwp/27908306en.pdf>

9) MHRA Communication Strategy 2010 -
2015 published

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/CON099874>

10) Research publications
<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Corporate/Research/index.htm>

11) Providing information about medicines
online (Jan-March 2010)

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Corporate/Research/index.htm>

12) "Always read the leaflet"
Labels, patient information leaflets and
packaging for medicines

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Labelspatientinformationleafletsandpackaging/index.htm>

13) Arch Intern Med. 2010 Aug 9; 170(15)

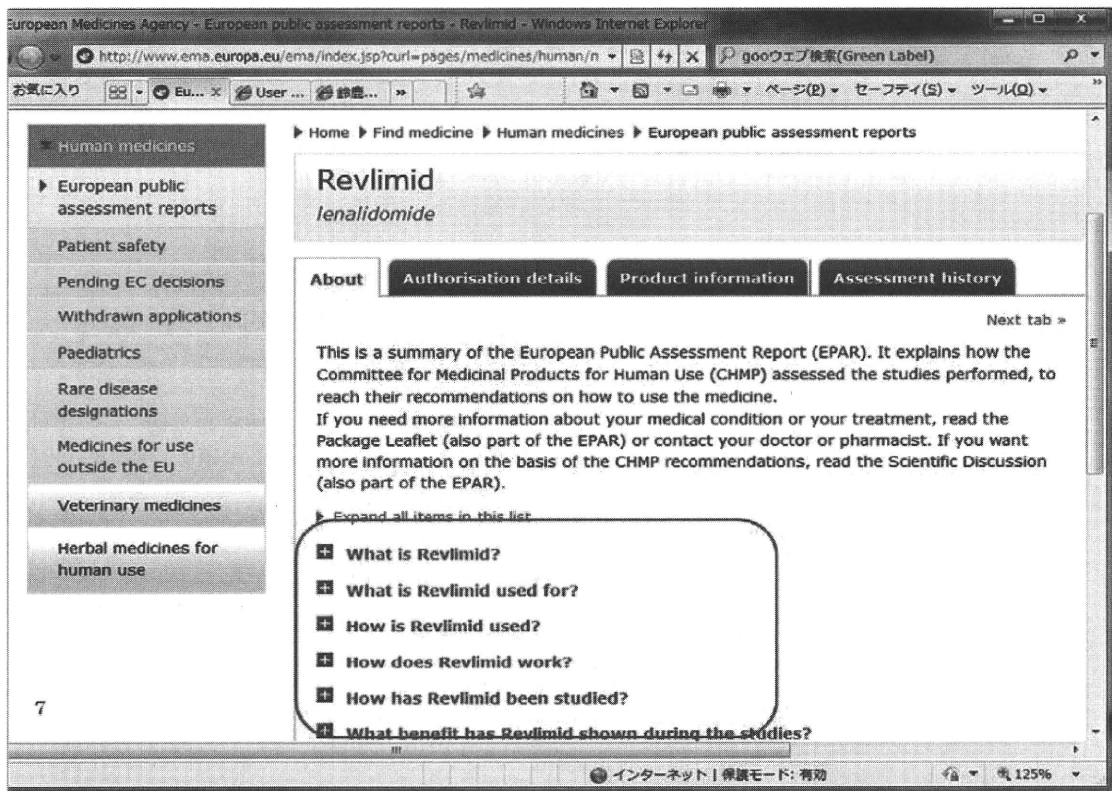


図 3. EMA Web における医薬品検索のページ: EPAR summary for the public

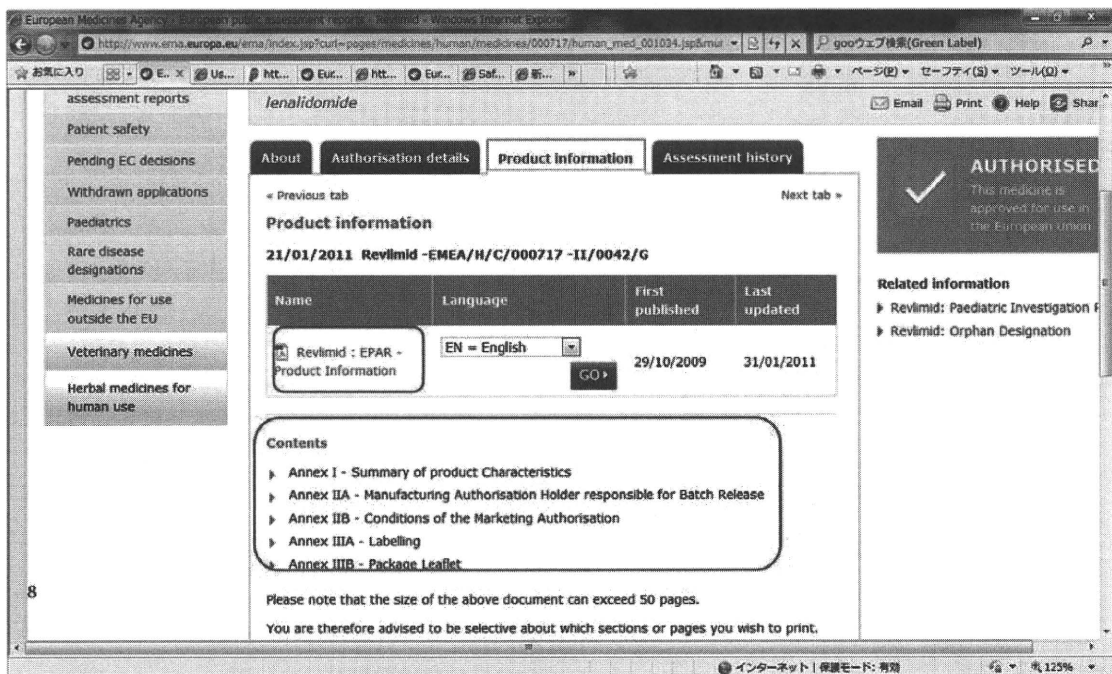


図 4. EMA Web における EPAR 製品の情報のページ

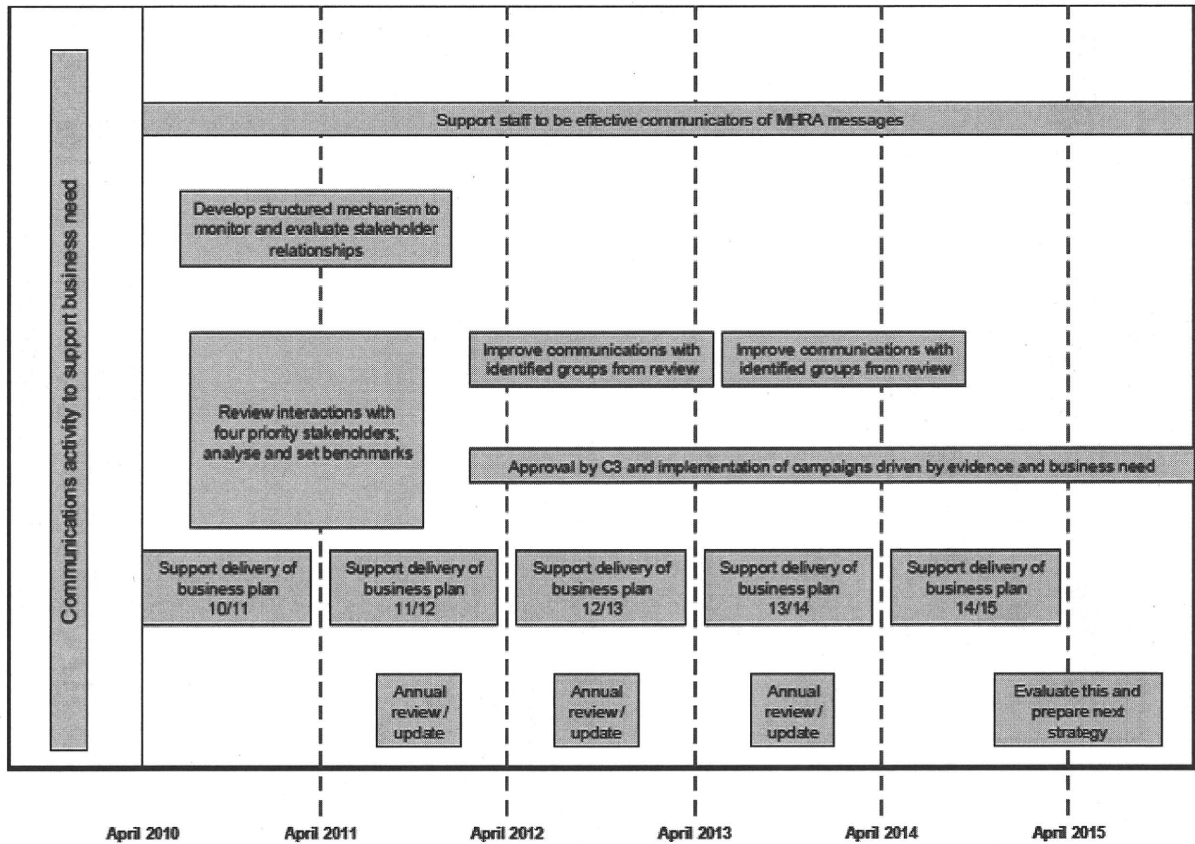


図 5. MHRA 2010-2015年までの Communications Strategy の概要

表1. 医療者向けの医薬品安全性情報(添付文書の改訂など)

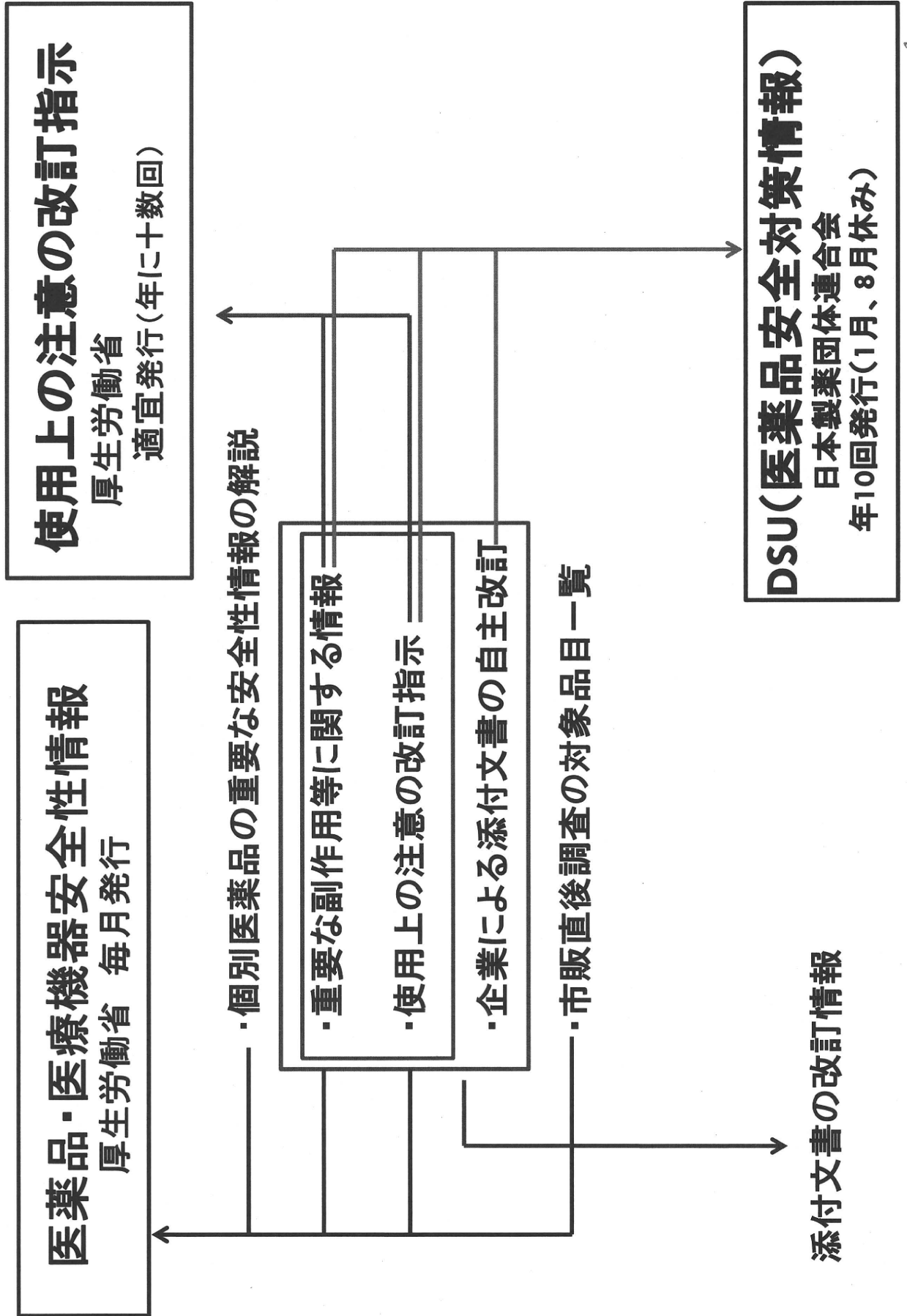


表2. 各規制機関から提供される医薬品安全性情報

| 情報の種類 | 日本 | 欧EMA | 英国MHRA | 米国FDA |
|----------------------|--------------------------------|---|--|---|
| 医療従事者への緊急または重要な安全性情報 | 緊急安全性情報(0件) 医薬品適正使用のお願い(1件) | Press release (23件), Question & Answer | Healthcare Professional Communication (54件) その他、10件 | FDA Drug Safety Communication (39件) FDA Patient Safety News(ビデオニュース) FDA Drug Safety Podcasts |
| 安全性シグナル情報 | なし | なし(検討中と発表) | なし | あり(新規37件*) |
| 月刊の安全性情報 | 医薬品・医療機器安全性情報、DSU、使用上の注意改訂 | なし(CHMP 月例会合報告にまとめて掲載) | Drug Safety Update | なし |
| 患者用への緊急または重要な安全性情報 | 特になし | Press release, Question & Answer | | Consumer Updates |
| 患者用添付文書 | 医薬品ガイド(制限あり、全てではない) | Patient Information Leaflet (PL) (中央審査方式) | Patient Information Leaflet (PIL) (全ての承認薬) | Medication Guide (制限あり、全てではない)、Patient Package Insert (PPI) |

()内は、2010年中の発出情報

* は、2009年10月から2010年9月¹⁰月2

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
国民および医療関係者との副作用情報にかかるリスクコミュニケーション方策に関する調
査研究：副作用の効果的な情報伝達手法の検討

分担研究者報告書

保険調剤薬局における調剤情報に基づく
オセルタミビル適正使用に関する規制措置の効果の検討

研究分担者 漆原 尚巳（京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野）
研究協力者 川上 浩司（京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野）
土居 由布子（神戸薬科大学）

研究要旨：2007年3月に発出された、オセルタミビルの緊急安全性情報、及び引き続き添付文書の改訂の効果をも、保険調剤薬局より得られた調剤記録に基づき検討した。オセルタミビルに対してとられたこれらの安全性確保措置は、メディア報道の高まりと相まって、その対象集団である10歳代患者への処方をも効果的に減じたことを示した。異常行動発現のリスクについては、オセルタミビルの使用制限の対象集団である10歳代インフルエンザ患者のみならず、より低年齢層の患者及びザナミビル処方患者におけるリスクの増大の可能性が示唆された。

A. 研究目的

オセルタミビルおよびザナミビルは、インフルエンザ治療において最も汎用されている抗ウイルス剤であり、低年齢小児から高齢者までその効果と安全性は幅広く立証されてきている。しかし、オセルタミビルの市販後経験において、2006年6月にオセルタミビル投与後の転落事故による死亡例の報道をきっかけにその安全性に関する懸念が指摘されてきた。さらに、2007年2月には投与後の異常行動に伴う転落事故2例が報告された結果、緊急安全性情報が発出され、10歳代患者に対してはオセルタミビルの使用を制限するよう求める警告が添付文書に記載された。一方、オセルタミビル

と同一の作用機序を有するザナミビルに関しては、精神神経症状を副作用として追加するように2007年12月に厚生労働省より通知が発出され、その結果翌月には添付文書が改訂されたが、今日までオセルタミビルに対し実施された安全性措置ほど強固な対策は実施されていない。オセルタミビル投与後の精神神経症状発現リスクの増大は多方面からの議論を呼んでいるが^{1,2}、いまだ決定的な結論には至らないまま、2007年3月にとられた安全性確保措置が現在も継続している。また、この安全性確保措置はインフルエンザという公衆衛生に大きな影響を与える疾患に関するものであったにもかかわらず、それが十分に機能したか、ま

たその効果についての定量的な検証は十分になされたとはいえない。そこで本研究では、全国展開する保険調剤薬局より入手した処方箋薬調剤データベースを用い、2007年3月に実施された安全性確保措置の効果と妥当性を検討することを目的とし、緊急安全性情報発出前後にてインフルエンザ治療薬の使用実態を調査し、これらのインフルエンザ治療薬に関するメディア報道及び当局への副作用報告数とともに検討したので報告する。

B. 研究方法

[研究デザイン]

本研究のデザインは、薬局における処方箋薬調剤データベースを用いた抗インフルエンザ治療薬に関する時系列使用実態調査である。日本での大手薬局チェーン会社に2社に属する保険調剤薬局における、緊急安全性情報が発出された2007年3月を含む2006年11月1日から2009年3月31日までの調剤記録を調査した。この調剤データベースには、全国433薬局店舗より収集された年間約1000万枚の外来処方箋情報が集積されており、これは日本全国の総処方箋枚数の約1.4%に該当し、含まれる患者の性別年齢分布と全国患者統計における人口年齢分布との一致は良好である。オセルタミビルおよびザナミビルの調剤記録を調査し、一日二回投与の指示により治療目的で処方された患者を特定し、インフルエンザ治療薬の処方一回を受けた患者をインフルエンザ1症例と定義、最初の処方日から5日以内に再度抗ウイルス薬が処方されていた場合は、一回のインフルエンザ罹患に対する一連の治療期間とみなした。また、調

査期間中のインフルエンザ流行の指標として、感染症情報センターによる5類感染症疾病毎定点当たり報告数、インフルエンザ治療薬に関するメディア報道頻度の指標として、株式会社ジーサーチ提供のG-Searchデータベースより4大全国紙および8大主要地方紙における記事数を入手した。また、これらの薬剤に関する副作用が疑われる報告については、医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ「副作用が疑われる症例報告に関する情報について」よりデータを入手し、本情報には副作用事象の発生日が含まれていないため、各報告年度別で集計した。統計解析は、記述統計手法により年齢別に時系列で調剤患者数を要約した。解析の実施にはSPSS 18 for windowsを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認を受けて実施された。本研究の実施に当たっては、調剤データベースを提供した薬局チェーン会社のウェブサイトには本研究実施に関する告知を行った。

C. 研究結果

2006年11月1日より2009年3月31日の間に、オセルタミビル・ザナミビルはのべ94,954名のインフルエンザ患者(男性50.8%)に対し処方された。その内訳は、オセルタミビル77,695名(男性51.1%、年齢中央値15歳、範囲0-102歳)、ザナミビルは20,382名(男性49.9%、年齢中央値13歳、範囲0-96歳)であった。この期間の薬局における週ごとのインフルエンザ治療薬が処方された患者数は、感染症研究センタ

一によるインフルエンザ流行指標である定点当たり観測値平均と非常に相関が高かった ($r=0.945$, Fig 1)。このことは、本調査で用いた保険調剤薬局における調剤データは、日本全国でのインフルエンザ流行状況を反映する良好な指標であることを示す。2007年3月の安全性確保措置実施以前の2006年11月から2007年3月までのオセルタミビル処方患者のうち20.9%が10歳代患者であった (Table 1.)。この期間のオセルタミビルについてのメディア報道は主に転落事故に関連するものであり、緊急安全性情報が発出された2007年3月にその記事数は最大値を記録した。2007年度のオセルタミビル処方患者数は前年度の60.1%に減少し、特に10歳代患者はその年の全処方患者の2.3%にまで減少した。2008年度は、2006年度と同程度のインフルエンザ流行状況であり、オセルタミビル処方全患者数は2006年度の110.4%にまで回復したが、10歳代患者への処方率は2006年度の20.4%に過ぎなかった。ザナミビルについては、2008年度の処方全患者数及び10歳代患者数ともに2006年度の8倍以上であった。ザナミビルの10歳代処方患者数は、調査期間を通して全患者数の45%程度であった。

D. 考察

本研究では、保険調剤薬局における調剤情報に基づき、オセルタミビル使用と関連する異常行動リスクに対して実施された安全性確保措置の効果を検討した。日本の臨床現場においては、抗体迅速診断キットにて確定されたほとんどのインフルエンザ患者に対し、インフルエンザ治療薬が処方されている³。保険調剤薬局における

オセルタミビルおよびザナミビルの調剤患者数はインフルエンザ定点観測による症例数との高い相関を示す報告があり⁴、本研究においてもインフルエンザ治療薬の薬局調剤データが同様に全国のインフルエンザ流行指標と高い相関を示し、かつ比例性が認められたことから、本研究における薬局でのインフルエンザ治療薬の調剤情報は、全国でのインフルエンザ治療薬の使用実態を反映する指標として妥当であると考えられた。

全インフルエンザ罹患患者のうち10歳代患者は、2006/2007シーズンから2008/2009シーズンまで通じて20%程度と常にある程度の割合を占める⁵。これを考慮すると、2007年3月以降に認められたオセルタミビルの10歳代処方患者数の急激な減少は、オセルタミビルに対してとられた安全性確保措置への遵守を示す良い根拠と判断される。一方、ザナミビル処方患者数の並行した増加が認められたが、これはリスクが明示されていないザナミビルを消極的に選択しリスクを避けようとする処方医師及び患者の意思決定の表れと考えられた。オセルタミビルの安全性に関する懸念については、2007年3月以前にもインターネットやマスメディアにより大きく取り扱われていたが、ザナミビルについてはほとんど取り上げられていなかった。こういったオセルタミビルの安全性の懸念に関するメディア報道の高まりが、処方医師や一般人のオセルタミビルのリスクに関する感受性を増大させ、緊急安全性情報発出後の処方医師の処方行動の変容に大きく寄与したことが考えられる。このように、マスメディアを通じた各種のリスクコミュニケーション

は、安全性確保措置に対する一般人及び医療従事者の反応に多大な影響を及ぼすことが示唆された⁶。

インフルエンザの流行が同程度であった2006年度と2008年度の処方動向の比較では、添付文書改定により処方制限の対象とされたオセルタミビルの10歳代患者への処方数は急激に減少したことが示された。その一方で、医薬品医療機器情報提供ホームページ「副作用が疑われる症例報告に関する情報について」による全国でのオセルタミビルの使用に関連する異常行動の報告数は、2006年度の44症例から2008年度の42症例と減少はみられなかった。これは、10歳代患者における異常行動報告数は24症例から8症例へと減少しているものの、この減少を9歳以下の小児の異常行動報告数の増加(12症例から28症例)が埋め合わせた結果である。このことは、9歳以下の小児における処方数は減少しておらず、むしろ増加していることを考慮しても、9歳以下の小児患者においても異常行動のリスクがある可能性が示唆される。またザナミビル使用に伴う異常行動報告に関しては、11症例から114症例と、その処方患者数増加に比例した増加が認められており、ザナミビル処方患者もオセルタミビル処方患者と同様な異常行動リスクを有することが示唆された。

以上の副作用報告に関する考察については、観察単位を集団とする ecological study (生態学的研究)と同様に、患者個人レベルでのインフルエンザ治療薬への曝露と副作用発生との同時分布が得られていないため、薬剤と事象との因果関係の立証は不可能であり、仮説を提供するに過ぎない。

また、今回考察に用いた副作用の自発報告には様々な報告バイアスが伴うため、以上の考察は他のより強固な研究方法により確認される必要がある。

E. 結論

本研究では、オセルタミビルに対してとられた安全性確保措置は、メディア報道の高まりと相まって、その措置の対象集団である10歳代患者への処方を効果的に減じたことを示した。また、これらインフルエンザ治療薬の異常行動報告の検討において、2007年3月の安全性確保措置の標的集団であるオセルタミビルを使用した10歳代患者のみならず、9歳以下の患者およびザナミビル処方患者もあまねくリスク集団でありうる可能性を示唆した。このことは、オセルタミビルが処方された10歳代患者のみを標的とした現行の安全性確保措置の見直しの必要性を訴える結果であると考えられる。

(謝辞)

本研究は、株式会社アインファーマシーズ及びクラフト株式会社、並びに株式会社ジーサーチの協力を得て実施した。ここに謝辞を表明する。

F. 参考文献

1. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Possible harms of oseltamivir—a call for urgent action. *Lancet*. Oct 17 2009;374(9698):1312-1313.
2. Yorifuji T, Suzuki E, Tsuda T. Oseltamivir and abnormal behaviors:

true or not? *Epidemiology*. Jul
2009;20(4):619-621.

3. Yokota S. *Research report by the research group on occurrence of influenza-associated complications, funded by the 2005 MHLW grants-in-aid [in Japanese]*. Tokyo, Japan: Ministry of Health, Labour, and Welfare;2006.
4. Yoshida M, Matsui T, Ohkusa Y, et al. Seasonal influenza surveillance using prescription data for anti-influenza medications. *Jpn J Infect Dis*. May 2009;62(3):233-235.
5. Infectious Disease Surveillance Center. Sentinel Surveillance [in Japanese].
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Jb.html>. Accessed June 5, 2010.
6. Weatherby LB, Walker AM, Fife D, Vervaet P, Klausner MA. Contraindicated medications dispensed with cisapride: temporal trends in relation to the sending of 'Dear Doctor' letters. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. May 2001;10(3):211-218.

G. 研究発表

1. 論文発表 現在投稿中
2. 学会発表 漆原 尚巳、土居 由有子、川上 浩司、他：調剤薬局における調剤情報に基づくオセルタミビル適正使用に関する規制措置の効果の検討. 第20回日本医療薬学会年会、千葉、2010年11月14日

H. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし