

# 医薬品安全性情報における個別化情報の重要性

— 薬剤疫学評価からファルマコビジランス評価への回帰 —

鈴木 伸二<sup>\*1</sup>

ファルマコビジランス・プロモーター

## The importance of personalized drug safety information: Revaluation of the ADR causal assessment in pharmacovigilance towards good pharmacoepidemiological studies

Shinji Suzuki

Pharmacovigilance promoter

### Abstract

The basis of drug safety information is essentially derived from spontaneous ADR (adverse drug reaction) reports and the quality of each ADR case report is very important and influential for further studies including pharmacoepidemiological ones. However, the spontaneous ADR reporting system has been less considered and many ADRs have not been reported, which create the so-called “tip of the iceberg” phenomenon, and also the quality of reported ADRs is often not satisfactory. The reason for such phenomenon can be understood mainly due to less interest by physicians to report all ADRs, and also less consideration of the causal assessment of each ADR report, because the apparent number of ADR reports have been dramatically increased in the past 10-20 years due to internationalization of drug marketing and also frequent merger of pharmaceutical companies. In such situation, as an alternative way to compensate the individual causality assessment, pharmacoepidemiological approach has been introduced. Although the concept of pharmacoepidemiology has been well understood and appreciated in Japanese pharmaceutical fields as well as academic in Japan, the really meaningful and significant pharmacoepidemiological studies have been rarely published. One of the major factor for this unsatisfactory situation of the pharmacoepidemiological studies can be attributed to the few data-bases with good quality. Therefore, it is essential for us to improve the quality of each ADR report, including mild ones. In order to evaluate each ADR case thoroughly, we need more detailed data in each ADR report. Having a good quality of each ADR report, the quality of pharmacoepidemiological studies using such excellent quality of ADR reports will also be improved. Collecting every ADR report with better quality can also indirectly contribute to the patients' benefit by supplying more personalized drug safety information.

### Key words

pharmacovigilance, ADR causal assessment, pharmacoepidemiological studies, data-bases

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2012 ; 39 : 613-36.

<sup>\*1</sup> 元スイス・チバガイギー社国際医薬品安全性情報室長 (Formerly Head of the International Drug Safety Desk, Ciba-Geigy Switzerland)

## 1. はじめに

医療用の医薬品には医療用医薬品添付文書があり、またさらにそれよりも詳しい情報源としては各医薬品のインタビューフォームがある。一方OTC製剤には患者用の添付文書、正式には「説明文書」が購入した箱入り製品の中に自動的に添付されている。オリジナルな医療用医薬品添付文書は医療機関の薬局などに一括保管されているのが一般的であり、医療関係者が必要に応じて参照できるようになっている。もっとも、最近ではそのような紙媒体の使用は少なくなり、今日のようなIT社会ではいろいろな情報をPCの画面上に瞬時に取り出す方法が汎用されている。しかし、基本的にはそこに記載されてある適応症情報はそのほとんどが適応疾患名の羅列であり、そして副作用情報も副作用の羅列（例外的に発生頻度）に終わっていると言っても過言ではない。このような医薬品情報のあり方に疑義を持って、改めて現状分析並びにその改善策を考察した。

医薬品安全性情報の基本は個別症例を念頭に置いた副作用報告であり、その情報源には医学雑誌にときおり報告されてくる副作用症例（case report）、そして行政報告対象の副作用自発報告の二種類に大別され、後者の自発報告の因果関係を完全なものにするためのエビデンス・データ、情報を収集するという努力が結果的には医薬品の安全性対策を直接、間接に向上させ、さらにはそのような詳細データ、情報の収集が最終的には他社製品との差別化にもつながるという認識が必要になる。また、それらの詳細な副作用症例データを基にして作られたデータベースを使った薬剤疫学研究成果の質も著しく向上することになる。

## 2. 安全性情報の現状分析

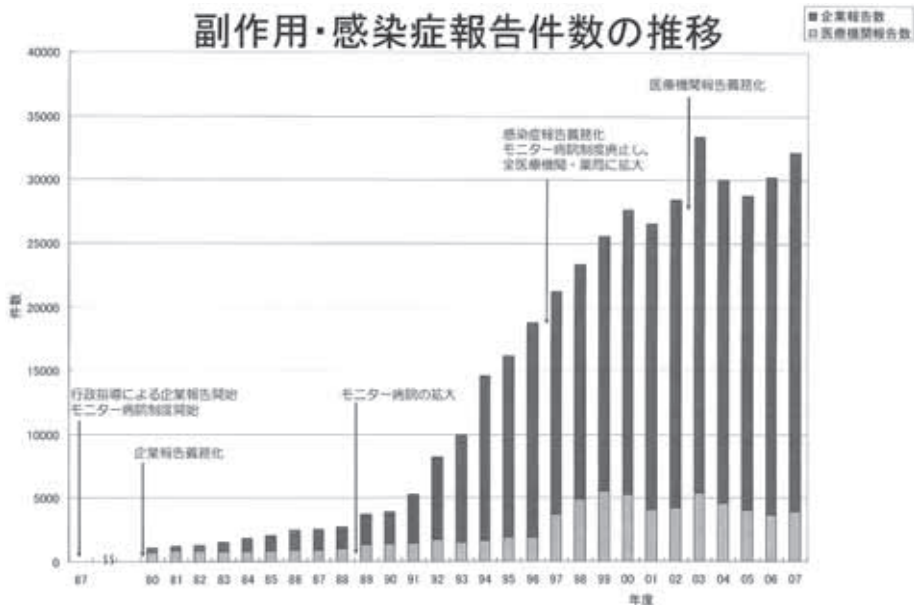
添付文書中の有効性、安全性情報についてみると、適応症に関しては市販前の厳密な臨床試験の結果を検討して選択されたものであり、また、

安全性情報は市販に至るまでの動物実験、臨床試験などからの結果をもとにして列挙されたもので、科学的表記とみなされている。一般的に、安全性情報は市販後も随時追加、訂正されてはいるが、基本的には新たな副作用項目の追加に終わっている。例外的に、重大な副作用発現の場合には警告欄の設定がなされている。もっとも、副作用情報にはその発生頻度情報なるものが概略的に付加されており、概念的な判断には参考になるが、実際の医療に際して医師が目の前に居る患者でどのような副作用が発生する可能性があるかどうかの予測的判断をする参考情報とすることには無理がある。さらに問題なのは市販後に必ず実施されている副作用自発報告制度、厳密には、この副作用自発報告制度は「副作用・感染症報告制度」と総称され、企業が医薬品医療機器総合機構（PMDA、以下「行政」）に報告する「企業報告制度」と医療関係者が行政に報告する「医薬品等安全性報告制度」の二つがある。しかし、この制度の不完全な運用が大きな問題になっているが、現実には誰も欠陥の多い副作用自発報告制度との認識は持っていない。むしろ、その逆に従来からの副作用自発報告制度の運営が低調なるために、無意識的にそれらの安全性情報を補完する手段の一つの手法として薬剤疫学が新たに導入されている。ここで改めて現行の副作用自発報告制度についての考察をしてみた。

### 2.1 副作用報告の「氷山の一角」現象の存在

周知のように、医薬品に関しての市販後の一番重要な問題の一つは安全性、つまり副作用にある。市販後の段階になると治験の段階では予想もされていなかったいろいろな環境下で医薬品が患者に投与されるからである。そのため、副作用自発報告制度が導入されるようになったのは周知の通りである。この副作用自発報告制度の基本は、医療関係者全員が、医薬品が投与された患者の状態を完全に把握して、副作用が疑われた「事例」（adverse drug reaction：ADR）が発生した場合には、詳細な関連情報、データと一緒にそれらの「事

Fig. 1 Annual reporting trends of ADR & infectious disease cases



(「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会、第一回資料」：  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0523-5.html>)

注：過去三年間の報告数はほとんど大きな変化は見られていない。

	企業報告	医療関係者報告	合計
2009年	30,814件	3,721件	34,535件
2008年	31,455	3,839	35,294
2007年	28,500	3,891	32,391

例」を該当企業ないし、行政に報告することになっている。しかし、このような基本はあくまでも原則であり、また医療関係者の善意に依存した暗黙の了解事項になっている。したがって、これらの一連の行為は現実には完全に順守されているわけではなく、実際は医療の現場では軽視、無視され、報告されない場合がかなり存在する (Fig. 1)。

## 2.2 副作用評価学の意義

この制度で次に大切なのは、報告されてきた症例について、それぞれの医薬品との因果関係を個別評価することである。つまり、理論的には市販後のそれぞれの副作用データを詳細・完全に（これが極めて重要）全部収集し、それらの因果関係を医学的に詳細に評価することにより、最終的にその結果を医療社会に還元することが可能とな

り、この副作用自発報告制度が完璧な制度として成り立つことになる。本来、副作用の因果関係評価には医学的、薬学的総合知識が要求される専門分野でもあり、単なる現象論で判断できるものではない。

## 2.3 医薬品使用実態調査、DURの必要性

しかしながら今日のようなグローバル化社会ではこの制度はほとんど崩壊してしまっていると認識すべきである。最近のように新薬がいろいろと登場し、新しい医薬品が数多く導入されているような状態では、健康保険制度の影響もあって、医薬品使用量は毎年かなりの上昇度が見られるが、一方の副作用自発報告制度から上がってくる副作用症例数はここ数年横ばいの傾向がある。両者（医薬品使用量と副作用報告例数）との相関関係を正確に把握するのは難しく、例えば、

処方箋枚数をその指標にとっても、一人の患者が一つの疾患に対して複数の処方箋をある期間に受け取る可能性もあり、その場合にはその枚数に応じて副作用発生の頻度が上昇するとは言えなくなる。その調査目的の一つの手段として医薬品使用実態調査 (drug utilization research : DUR) があるが、この分野の調査、研究結果の価値・利用目的が限定されているため、多くの研究者はあまりこれらの分野には関心を持っていない。いずれにしても副作用の「氷山の一角」現象を数的に正確に把握するのは困難である。

ではどうして、この自発報告制度がすでに崩壊しているのかを別な角度から考えてみた。その崩壊の大きな原因として以下のような諸要因が挙げられる。

## 2.4 主要崩壊原因

### 2.4.1 医薬品流通の国際化並びに製薬企業の国際化・巨大化

これら二つの要因は互いに関連性があり、過去においては、一つの医薬品が主として一つの国内で許認可され、使用されていたのが、近年では世界規模での許認可に移行し、世界各国で一つの医薬品が処方され、その結果当然のことながら副作用数も世界規模に発展し、膨大な副作用症例数が年間に報告されてくるようになってきている。また、最近のように企業が合併、買収を繰り返し、巨大化し、その結果、企業一社が取り扱う副作用症例数も劇的に増加している。今日のような国際的な巨大製薬企業内では世界中から寄せられる年間副作用自発報告症例数が数万台から二桁台の万単位になっているのも稀ではない。しかもそのような規模の症例数も例の「氷山の一角」である可能性が極めて高い。

### 2.4.2 医療関係者の関心度の停滞

一方、医療保険の導入に伴い医療制度が往時とは根本的に異なり、誰もが気軽に医療を受けることができ、その結果として医薬品の使用量も往時と比べたらとても考えられない量が使われている。したがって、忙しい日常診療の場では問診から自覚症状関連の副作用を拾い出す業務は最低に保たれ、また軽微、既知な副作用は全く日の目を見なくなる傾向が強い。もっとも、医療関係者側の立場に立つと、企業に必要な情報を求めても満足な回答が得られないこともあり、そのような環境も安全性情報の積極的な提供という役割認識の低下にも影響している。

### 2.4.3 企業内での環境の変化

企業の国際化、巨大化に伴う劇的な副作用症例数の増加は企業内でも業務の見直しが迫られることになる。企業内のファルマコビジランス関連部門は従来はあまり日が当たらない部門とみなされていた傾向が強く、営業部門のように目に見える企業への直接的な経済的貢献がみられない部門でもあるので、一部の企業を除いては必要とする人員を常に確保することは極めて難しいとされている。もっとも、最近では企業の国際化に伴い、国際的な業務が激増しているため一部の企業内ではファルマコビジランス部門の重要性が認識され、それなりの経験を積んだ専門家も配置されるようになりつつある。しかしながら、全体的には、企業のMRが軽微、既知の副作用を含めたすべての症例を収集する努力、熱意は次第に失われ、また収集されてきた症例を一例一例詳細にその因果関係を社内的に評価し、必要とあれば不足データはMRを通じて再調査するといった評価関連実務業務(データ・バリデーション、データ・ペリフィケーション\*<sup>2</sup>)を日常業務に取り入れることが難

\*<sup>2</sup> Validationは文字通り、「確認」になり、報告されてきた副作用情報が間違いなく、カルテに記載されてある通りに転写されたものかどうかを検証する、つまり確認になる。その他の例として、患者からの副作用報告が内容的に正しいかどうかを確認する必要がある場合、その確認もvalidationになる。一方、verificationは報告されてきた副作用を評価するのに必要な不足関連データ、例えば過去の病歴、健康状態、いろいろな検査結果などがあるかどうかなどを「検証」することになる。したがって、このような意味を日本語で示すのは難しいので、カタカナ表記が使われるのが普通である。



しい場合もかなりみられる。その結果、それぞれの副作用症例の詳細な検討、評価という企業内での日常業務が難しくなり、**安全性全般に関連した医学的、薬学的な専門的、総合的な知識、経験の集積が企業内に見られなくなりつつあるのが現実**である。極端な場合には、それぞれの個別症例の因果関係評価は完全に無視され、データ処理のために外注に出すような状況になりつつある。

#### 2.4.4 因果関係評価と因果関連評価との違い

このような環境下で、それぞれの副作用症例の個別評価を完璧なまでに行うという従前の基本概念はすでに過去のものと軽視、無視され、新しい副作用症例の評価を従来の個別評価から集団の中での評価（つまり、薬剤疫学研究）で代替するという便宜的な考えが台頭するようになりつつある。その結果、従来の個別症例の因果関係評価は過去のものと理解し、全く関心が示されていない場合もある。その典型例としては最近の新型インフルエンザとタミフル投与による副作用（子どもの異常行動）の関連性評価である。つまり、タミフルによる異常行動という副作用の因果関係評価が個別の詳細なデータに基づく従来の概念での個別因果関係評価が困難（例えば、基礎疾患随伴症状と副作用との鑑別、詳細な時間関連データ不足）なるがゆえに、軽視、無視され、疫学的手法でその因果関係評価、正確には関連性評価、を論じる方法がとられたことである。特に問題となっていたタミフルの副作用のような場合には基礎疾患でも起こりえる可能性があり、したがってそのような副作用の可能性・関連性を疫学的に判断しても、その結果は臨床的には個人の場合に演繹できないにも関わらず、識者、行政、マスコミの議論ではあたかも疫学手法でタミフルの副作用の個別因果関係も評価できたものと理解されている。仮に、疫学手法で有意の統計差があり、完全にその関連性評価ができたとしても、それをもってそれぞれの個別症例での因果関係もすべて自動的に証明されたことにはならない。つまり、疫学的にはタミフル投与群と非投与群との対照比較をして、タミフル服用群での異常行動の発生について

統計上有意差があり、統計的には明確な因果関連があることが証明されても、タミフルを服用していたそれぞれの個別症例の場合の異常行動発症すべての症例がタミフルに起因するものと単純に因果関係評価の演繹をすることは必ずしも正しいとは言えない。そこには基礎疾患との鑑別をも含めた医学的、薬学的個別因果関係評価が重要な役割を占めることになるが、そのような傾向はほとんど見られていない。つまり、医学的な因果関係（causal relation）評価と疫学的な因果関連（causal association）評価との間には違いがあることを認識すべきである。

#### 2.4.5 対行政業務の増加

さらに、行政が関与しているいろいろな規則、法律も複雑になり、過去十数年間に企業内の日常業務が著しく増加している。例えば、PSUR、DSUP、再審査、再評価、などの業務が加わり、さらに副作用報告用紙の多様性、報告期限厳守、国際的情報・収集・交換なども挙げられる。

#### 2.4.6 現状の再認識

以上のような環境の変化に伴い、現在の副作用自発報告制度が従来以上に遵守されているとはとても判断できなくなっている。ここでこの制度が崩壊しつつあるということを強調した理由・原因は、この制度本来の目的はただ単に副作用を収集し、評価し、行政に報告するという面だけではなく、それらのデータを解析して、より充実したきめ細かい安全性情報を自主的かつ積極的に医療機関に還元するという作業を多くの企業が日常業務に取り入れていないからである。つまり、現在の企業の体制は安全性情報を行政に報告し、それらの情報を添付文書に反映させれば最低限済むという短絡的な思考が根底にあると論じても過言ではないかもしれない。端的な例として、ある医薬品の副作用欄に「うつ状態」とあっても、それが服薬開始後のどの時点（例えば何日目）に集中、発症するのか、あるいはそのような集中現象もなく、服薬初期から後期に至るいかなる時期にも普遍的に発生するのか、などのきめの細かい情報提供をしてこなかったからである。この種の情報は実際

にそのような副作用を経験する患者にとっては極めて大切なものであるが、担当医にとってみれば軽微で頻度の高い副作用（うつ状態）なるがゆえにあまり関心が示されない場合が多い。もっとも、逆に医療関係者がそれらの付加情報の提供を積極的に企業に要求してこなかったのもそのような詳細情報欠如の間接的な原因かもしれない。一般的に、顧客からの要望のない業務は企業内ではあまり重視されない。これらの付加価値情報の提供という概念の欠如も前述したように企業内での膨大な量の安全性情報処理に忙殺されているのが原因の一つでもある。どのようなシステム、制度でも実際の使用者が不便とか、面倒、と感じるような場合にはその完全なる運営は困難になる。特に、この副作用自発報告制度の場合は文字通り自発であり、医療関係者の善意に100%依存しているような場合にはなおさらである。理論的には薬事法で医療関係者からの副作用報告は義務制にはなっているものの（平成14年）、医療関係者によるその報告義務の認識度はかなり低く、また罰則もない。そのうえ、残念ながらそのような意味での医療関係者への啓蒙もあまりなされていない。

## 2.5 崩壊に伴う後遺症

前述したように副作用自発報告制度の中での基本はimputology（副作用症例因果関係評価学）にあるが、膨大な症例処置の環境下ではその基本は軽視ないし無視されるようになってきているのが現実である。周知のように、従来の因果関係評価で使われていた古典的、かつ典型的な六段階評価（確実、可能性大、可能性あり、可能性ないらしい、可能性なし、判定困難）による判断結果は評価者の主観、経験、知識などが大きく関与し、さらに万人共通の一定の明確な基準があるわけではない。その結果、一つの症例に対して複数の専門家がこの方式に従って因果関係評価をすれば、一段階の違い、場合によっては二段階の違いが生じるのは当然である。また、このimputologyが導入された当時（1980年代）には、副作用例数も少ないこともあって、同じ症例が集積されてきた時点

で、改めて該当副作用のすべての評価をやり直すという作業は理論的には可能ではあったが、症例数の劇的な増加とともに一旦、評価・判定された因果関係は永久にそのままデータベースに残り、定期的にそれぞれの評価を見直すということは物理的にも不可能になってしまった。すなわち、現在の状況を考えれば、そのような副作用データベースに蓄積された個別症例の因果関係評価を定期的に見直すということは全く不可能なので、自然にその判定評価作業の意義が薄れ、最近では関連性あり、因果関係ないらしい、関連性なし、の三段階（WHOの定義）、あるいは関連性大、関連性あるかもしれない、評価不能の三段階（EUの定義）のように簡略化されている。しかし、現在ではこのような三段階法も軽視ないし無視される傾向が強くなり、さらに最近では収集の対象は副作用（つまり、何らかの因果関係が疑われる症例）でなく、理論上は因果関係の疑義を問わない有害事象adverse drug event（ADE）がその収集の対象となりつつある。ちなみに、それぞれの企業が作成している副作用報告用紙の表題には往時は「副作用報告用紙」となっていたが最近では「有害事象報告用紙」となっているのがほとんどであるが、行政が作成している「医薬品安全性情報報告書」の中では「副作用」の表現が使われている。このような環境下では有害事象も副作用もほとんど同義語的に扱われている傾向がしばしばみられる。

## 2.6 新しい因果関係評価概念

このような背景を理解した時、やはりimputologyにも最近の傾向であるエビデンスに基づく因果関係評価の導入が必要になってくる。例えば、従来の因果関係評価表示を次のように改定することも一つの方法かもしれない。

- Level 0, Level 1, Level 2, Level 3

このような四段階がその「因果関係エビデンス評価」表示になる。ではここで示される副作用因果関係評価のためのエビデンス要因にはどのようなデータが必要になるのか。考えられるのは以下のような要因が挙げられる。

デチャレンジ（該当医薬品中止後の副作用の消失の有無）、リチャレンジ（デチャレンジ・ポジティブ後に再び同じ医薬品投与による同一反応の有無）、医薬品投与時間・投与日・中止日、副作用発現日・時刻・副作用消失日（時間的関連情報）、副作用治療情報、転帰情報、併用薬情報（投与時期、投与量）、症状／症候の診断理由、臨床検査値の完備度、基礎疾患並びに副作用との鑑別診断情報、既往歴の完備、患者関連情報、類似薬情報、データ・バリデーション、データ・ベリフィケーションなど。

これらのエビデンス項目について、その有無、並びにその結果によってそれぞれの点数が与えられ、その総合点数を四つのレベルに分類することが可能になる。例えば、因果関係エビデンス評価がLevel 3の場合には、これらの要因すべてを具備している症例になる。これらのエビデンスをどのような組み合わせでそれぞれのレベルを判定するかは今後の討議、検討が必要になるし、また医薬品の使用形態、例えば注射剤、坐剤等、によってはそれらの剤型要因による判断基準の設定も必要になる。従来の因果関係の濃淡をそれぞれの評価者が判断するのに対し、このエビデンスに基づく評価は情報・データの質を念頭に置いたものであり、このエビデンス評価は副作用の信憑性を評価するものになる。ここでいうエビデンスとは基本的には時間の経過に伴って変化するものであってはならない。例えば、判定時点での疫学関連データは絶対的なものではなく、月日の経過に伴う新たな関連情報・データの集積により、その結果それまでの結論が影響される可能性があるので除外される。つまり、ここで取り上げられるべきエビデンスとは時間的経過によって変化してしまう可能性のあるものはその対象にはできない。このような概念から今後は新しいimputologyの定義を設定する必要がある。これらのエビデンスを念頭に置いてそれぞれのエビデンス項目を記入した副作用報告用紙を新たに作成し、その中には上記

のそれぞれの項目についての有無、データの内容の記載がさらに求められる。したがって、それぞれのエビデンス項目の有無並びに内容を点数表示することにより、それぞれのレベルがコンピューターにより自動的に検出することもできることになる。

## 2.7 薬事法の問題点

さらに、この薬事法の条文解釈にも問題がある。該当薬事法第77条の4の2第2項「薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。」とあるが、この条文をどのように解釈するかが一つの問題である。なお、この条文により「副作用報告は義務化されている」と一般的には理解されているが、最後の「……報告しなければならない」をもって義務化されていると解釈しても、その前の文章「……保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは」により、該当副作用を報告するかしないかは医療関係者の判断に任されている。したがって、副作用報告義務には選択技があるという理解することができる。つまり、軽微な副作用の場合にはとてもこの項目は適用できないので、報告しなくともよいことになる。事実、行政に報告する場合には軽微で既知な副作用は除外されている（「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」実施要領）<sup>\*3</sup>。

一方、企業は軽微なものをも含めて報告されてきたすべての副作用を何らかの形で行政に報告する義務がある。しかし、これほど矛盾した規定が

<sup>\*3</sup> <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>

意外と問題視されていないのはなぜなのだろうか。このようなダブル・スタンダードは日本独特の制度であり、他の国では見られない。ちなみに、アメリカのFDAの定義では「すべての副作用」と規定されている。

## 2.8 副作用報告用紙の複雑性

ここで明らかなように日本での副作用報告経路は二つあって、医療関係者が直接に行政に報告するか、あるいは該当企業に報告するかは医療関係者の判断に任されている。もっとも、前記のような二重基準を比喩的に解釈すると、医療関係者は重篤未知又は非軽微未知の副作用は行政に、それ以外のものは企業に報告するものとも解釈することは可能かもしれない。さらに問題を複雑にしているのはその報告用紙である。行政に報告する場合にはその報告用紙は行政のホームページからダウンロードできるが、企業に報告する場合にはそれぞれの企業が作成している報告用紙を使うことがいまだ一般的である。著者が往時（1998年）に企業が協議して統一的な副作用報告用紙を作成することを日本製薬工業協会（製薬協）に提案したことがあるが、今日に至るもいまだその実現はなされておらず、いまだ検討課題のままである。さらに問題なのは医療関係者が企業に副作用を報告すると企業から一症例あたり一万円以上の謝礼が払われるのも日本独特な慣習である。一方、行政に報告しても行政は金銭的な謝礼はしない。もっとも、このような謝礼は官公立の病院の場合には法的な問題になる可能性があるかもしれない。

## 2.9 医療施設内での問題

この他にも医療機関内部での副作用処理の複雑性も時として問題になることもある。病院によってはすべての副作用を病院長に報告することが求められたり、薬剤部にて一括して取り扱い、薬剤部が該当副作用を対外的に報告するかどうかを判断している場合もある。つまり、医療関係者個人が自発的に行政あるいは企業に直接報告することができないような環境に置かれている場合もあ

る。その他にも、病院内での副作用処理事務、上司との兼ね合い、該当医薬品を処方した前任医との人間関係、訴訟への可能性への危惧、日常診療業務の多忙、などいろいろな問題が介在する。このようないろいろな問題によって、間接的にすべての副作用を念頭に置いた自発報告がその出発点で阻害されてしまう可能性が高い。しかも、医療の現場でのこのような複雑性の存在に対して副作用を収集するという事に専念している企業関係部門、さらには担当行政部門は全く関心を持っていない。

## 2.10 副作用報告意義の再認識

もっとも、一番問題なのは、医療関係者が例えば軽微な副作用などを何のために報告するのかという理解がないと当然ながら時間の無駄だと考えて報告はしないことになる。この「何のために」という明確な目的が不明確なためにいまだに副作用報告は「氷山の一角」現象の典型例にもなっていることになる。では何のためにすべての副作用報告が望ましいのかという問いに対する答えを本来ならばそれらの情報、データを収集することが求められている企業が明確にすべきである。ところが、そのような大義名分を企業は医療関係者に対して十分に説明していない。

このように現在の副作用自発報告制度の実態を知れば知るほどその制度が理想的には運営されていないことに気が付く。ある意味ではもともと超理想的な制度として発足しているので、この制度が現在では崩壊していると理解すること自体が無意味なのかもしれない。

## 2.11 情報の質的価値判断

基本的には、情報には「点情報」、「線情報」、「球情報」と三つがあり、点情報はただ存在だけを伝え、線情報はその情報に関連した付加価値情報をも意味し、最後の球情報は付加価値情報に加えて背景情報、総合情報を意味している。

ファルマコビジランス分野で一番大切な安全性情報が危険情報と捉えられないためには最低、



「線情報」が大切であり、最終的には「球情報」が必要になる。つまり、一つの副作用に関連して、どのような時期に発生しやすく、どのような状態で進展し、どのくらいの期間にわたって継続し、その治療方法は、そして転帰はどのようになるのか、などの実務的な情報を意味している。これらの総合的な情報が「球情報」となる。例えば、最終的にはコンピューターに医薬品名と副作用名を入力すると、直ちにこれらの「球情報」が現れるのが望ましい。そのためにはたとえ軽微でもすべての副作用がすべてのデータとともに報告されてくれば、それらを解析して、それぞれの「球情報」を医療関係者に自動的に提供できるようになる。繰り返しになるが、医学的にはたとえ軽微な副作用でも、患者にとっては必ずしも軽微とは受け止められないこともある。例えば、軽微で一般的な副作用、「吐き気」が服用当初にみられ、服用継続数日後には自然消失するものなのか、あるいは服薬期間中ずっと継続するものかは患者にとっては大切な情報になる。

### 3. 社会環境、医療環境の変化

#### 3.1 医療情報への患者の直接参画

基本的には医薬品の使用説明書、つまり添付文書は患者が医薬品の使用に際して、読んで参照するものであり、他の一般的な商品の使用説明書と同じ概念である。ちなみに、日本の医療用添付文書には日本標準商品分類番号が付いていて、“商品”の概念で扱われている。ところが、日本では医療用医薬品の添付文書はOTC薬の添付文書と異なり、医療関係者のみに供されるものである。逆の立場に立てば、患者が医療用医薬品という“商品”の投与を受けてもそこには使用説明書は日本では基本的には作成されず、したがって自動的に配布されていない。これなどは医療界の常識が世間の非常識であるものとも捉えられるかもし

れない。

#### 3.1.1 アメリカの動き

アメリカでも処方薬は医師が患者に処方するものであり、したがって、処方薬の説明書、すなわち医療用医薬品の添付文書は企業が医療関係者に提供すべきものであって、患者自身が読むものではないとの概念が非常に強かったがため、患者に対する処方薬の情報提供を推進する団体として1982年に全米患者情報教育協議会 (National Council on Patient Information and Education : NCPPIE)<sup>\*4</sup>が結成された。一方、欧州大陸では医療用医薬品も箱包装単位であって、日本やアメリカのように錠剤単位の処方形態とは異なり、そのような箱包装には医療用医薬品の場合でも患者向けの添付文書が自動的に入っている仕組みになっている。考えてみれば一般常識としては使用説明書のない商品 (医薬品も同じ) は欠陥商品とみなされても致し方がない。

#### 3.1.2 日本での動き

このアメリカのNCPPIE活動に刺激されて日本でもこのような概念が輸入され、「くすりの適正使用協議会」が医療用医薬品について「くすりのしおり」を作成し、患者の参考に附するような運動を始めている。その他にも日本薬剤師会が音頭をとって1996年から「ゲット・ジ・アンサーズ」運動<sup>\*5</sup>をキャンペーン的に行っていたが、最近では全く耳にする機会もなく一時的な活動で終わっていると理解されてしまっている。

#### 3.1.3 患者の直接関与

このような動きに加えて、最近の傾向は患者からの副作用報告の取り扱いが挙げられる。周知のようにアメリカなどでは患者が副作用を直接に行政にも報告できるので、質的に問題のある、まさに「点情報」の典型例が多数報告されてきている。そのことはPDR (アメリカの医療用添付文書集) をみれば良く分かる。例えば、同じ成分の医薬品でも日本とアメリカの医療用添付文書記載の副作

<sup>\*4</sup> <http://www.talkaboutrx.org/>

<sup>\*5</sup> <http://www.nichiyaku.or.jp/action/?cat=1638>

用項目数はアメリカのほうがかなり多いことも一つにはこの患者からの直接症例が集積され、影響を及ぼしている。

さらに、日本での大きな変化の一つとして患者自身が医療関係者並みに副作用を報告できることが告知されていることが挙げられる。従来までは日本では患者は副作用を行政にも企業にも正式には報告できなかった。ところが、ICHの合意事項として三極でも患者からの副作用を正式に受け入れることになり、日本では平成17年に安全対策課から通知(薬食安発0328007号)が出され、患者も医療関係者と同列に副作用を“報告することができる”，と規定されている。この通知には個別症例安全性報告の情報源として自発報告が挙げられ、「自発報告とは……医療専門家又は一般使用者による自発的な報告」と明記されている。これは通知の形で各都道府県に対して出されているが、実状はほとんどの人はこの通知の存在を知らされていない。そのため、いまだに、患者が直接に副作用報告できる必要性がいろいろな機会に述べられていたり、中には、そのための署名活動まである\*<sup>6</sup>。もちろん、企業もそのような通知の存在を患者に広報していない。もっとも、もし患者からの副作用報告がたくさん企業に直接寄せられるようになると企業はそれに関連した補足データを積極的に収集しなくてはならなくなり(データ・バリデーション、データ・ベリフィケーション作業)、企業内での日常業務にも大きな影響を及ぼす可能性がある。ちなみに、薬害肝炎事件を受けて厚生労働省に設置された「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言(平成22年4月28日)\*<sup>7</sup>においても、「患者からの副作用報告制度(患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組み)を創設すべきである」と提言されている。しかし、ここでも前記の薬食安発0328007号の通知は全く引用されていない。一方、平成21年度に医薬品・医療

機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業の一つとして「患者から副作用情報を受ける方策に関する調査研究」が厚生科学研究費でなされ、その一環としてこの研究グループが平成23年から「患者からの副作用報告」受付を実験的に開始し、今後も継続されることになっている(医薬品・医療機器等安全性情報 No. 276)\*<sup>8</sup>。いずれにしても、理想的には患者からの副作用報告は直接に行政あてに一本化し、さらに行政なり、製薬協なり、他の団体なりが共通の副作用報告用紙を作成して全国の薬局、病院などに配布することが望まれる。この報告用紙については、その用紙は正副二枚とし、副の用紙は患者が保存できるようにし、報告宛先は行政の住所を印刷しておくことである。

### 3.1.4 副作用報告目的認識の徹底

さらに必要なことは前述の医療関係者同様に患者に対しても「なぜ副作用報告の必要性があるのか」との啓蒙、広報も必要であり、特に重篤な副作用の場合には副作用救済制度が存在することも同時に周知することが必要である。つまり、何のために自分が経験した副作用をわざわざ面倒な手続きをしてまで報告しなければならないのかとの認識がなければ患者は副作用を報告する気にはならない。つまり、自分の経験した副作用が何らかの形で将来的に他の患者に対しても貢献できるかもしれないこと、そしてもし重篤な副作用が発生した時には申請すれば場合によっては補償・救済措置が得られることを広報・周知することが重要である。従来の患者教育とか患者のためのくすり情報の提供という側面にはこのような視点が欠如していた。例えば、現時点での副作用救済制度の周知度は極めて低いことが報告されている。ちなみに2010年に行われた一般市民のこの救済制度の認知度はTable 1のようになっている。

\*<sup>6</sup> <http://www.shomei.tv/project-811.html>

\*<sup>7</sup> <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf>

\*<sup>8</sup> [http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_anzen/file/PMDSI276.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI276.pdf)

**Table 1 Recognition rates of ADR remedy system (total number of questionnaires: 21,000)**

「知っている」	5.1%
「聞いたことがある」	13.8%
「知らない」	81.0%

(医薬品医療機器総合機構「認知度調査2010」より.  
[http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/file/h22\\_ninchido\\_ippan\\_ver2.pdf](http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/file/h22_ninchido_ippan_ver2.pdf))

### 3.2 薬剤疫学, ファルマコビジランスの台頭

過去二十年近くの間、医薬品関連業務は動物実験、治験に始まる医薬品開発、そして市販後調査制度、副作用自発報告制度などから薬剤疫学、ファルマコビジランスの導入など、あらゆる分野で少しずつ変化がみられている。前述のように薬剤疫学導入の背景には従来からの副作用自発報告の限界が認識され、それを補充、補完するという意味からも患者群の中での医薬品の安全性、さらには有効性に関してより充実した情報・データの収集という観点が存在する。

従来の安全性、つまり副作用自発報告制度が100%完全に作動しておらず、いまだに「氷山の一角」現象的な存在であるので、それらを補充する意味での役割の手法として薬剤疫学が導入されたものとも解釈できる。もちろん、有効性に関連しても薬剤疫学は貢献できるが、最終的には薬剤疫学研究では患者群の中での統計的な有意差が重要になる。そもそも、日本に薬剤疫学が公の場で登場したのは1989年10月に東京で開催された国際シンポジウム「医薬品の安全性向上をめざして」<sup>\*9</sup>であった。それ以降、すでに二十年以上も経過しているが、日本で実際に薬剤疫学研究がいろいろな分野で実施され、数多くの意義のある論文となって公表されているかという点必ずしもそのような状況にはいまだ至っていない。日本薬剤疫学会が1996年に誕生しているが雑誌の発行も年に二回となっている。一方、大学での薬剤疫学

講座の開設、日本科学技術連盟（日科技連）主催の薬剤疫学セミナーなども薬剤疫学知識の普及に寄与している。したがって、薬剤疫学という概念は現在ではかなり浸透し、それがどのような学問分野であるかとの認識度はかなり向上している。もっとも、このような状況は薬学界領域、業界関係者が主であり、医療関係者はあまり関心を示さないようである。しかし、現状はその理解、把握で終わり、実際に有意義な薬剤疫学研究が実施され、その成果がそれなりに専門誌に数多く発表されているわけではない。そこには薬剤疫学研究を実施すべきであるとの視点（「何をすべきか」）が欠如し、「何かやってみようか」という観点（極言すれば趣味的着想）からの論文が多い。特に数少ない企業からの発表では既存のデータベースを使って「何ができるか」、「何かやってみよう」という視点が主となっている。本格的な薬剤疫学研究実施はある意味では極めて高価な研究でもある。

つまり、薬剤疫学研究は「患者群を対象にした情報」という概念から成り立っており、総合的な情報であり、一人の患者に直接役に立つかもしれない、より充実した詳細な医薬品情報という概念はあまり重要視されていない面がある。ここで著者が強調する「患者に役に立つ……」という意味は「一人の患者に対して適用可能な意義のある医薬品の有効性並びに安全性情報」（すなわち、個別化された医薬品情報）という現実的な情報を意味している。なお、薬剤疫学研究がその特徴をもっとも発揮できる分野の一つは医薬品の予防効果の評価である。例えば、非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下「非ス剤」）がある種のがんに効果があることは報告されているが、この場合に非ス剤の薬剤疫学研究をプロスペクティブに行えば、より具体的なデータが得られる。

一方、ファルマコビジランスの導入も従来の受け身の行政指向の業務からもっと幅広い意味で、患者指向の医療情報（一人の患者自身がベネ

<sup>\*9</sup> <http://www.rad-ar.or.jp>

フィットを享受できるような情報)の収集, 共有化という観点への移行が望まれる。もっとも, 現時点ではこのファルマコビジランスという概念の導入を単なる旧来の市販後調査制度の言葉の置き換えと安易に理解する傾向が世界的にもいまだ極めて強いが, このような傾向はファルマコビジランスの意図するものを片面だけしか理解していないものと判断すべきである (Table 2)。つまり, その日本語訳に「医薬品安全性監視」が当てられているかぎり, これは大きな誤解になり, ただ単に従来の市販後調査とか副作用報告などを念頭においた行政対応業務として解釈され, 旧来の名称が新しい表現に変わっただけと理解されることになる。

つまり, 世界的なグローバルな観点から見た時, このファルマコビジランスを医薬品の安全性のみを対象にしていると考えるのはファルマコビジランスの一側面しか見ていないことを意味している。ファルマコビジランスは市販後に観察される有効性, 安全性からリスク・ベネフィット比評価, コスト・ベネフィット比評価などを含めた医薬品の総合的な有用性に関するあらゆる面を対象にしており, ただ安全性のみを念頭に置いているのではない<sup>1)</sup>。残念ながら, 企業の多くは国が設定した法令や基準や定義に企業が従うという古典的な考えしかないので医薬品安全性監視の訳が無条件, 無抵抗に使われていることになる。これはいまだ世界共通の現象であり, 致し方ないのかもしれない。確かに, 行政の立場からすればファル

マコビジランスを従来の市販後調査という概念を置き換えた新しい表現と解釈しても現実的であり当然かもしれない。

さらに問題なのはそのようなあるべき姿としてのファルマコビジランスという概念が薬学, 企業関係者のみに使われ, 医療関係者にはほとんどなじみのない表現であることである。基本的にはこのファルマコビジランスという概念は医療分野全体が共有して初めて完全なものになる。

### 3.3 コンコーダンス概念の台頭

今までに何回となくいろいろな機会に患者指向の医療, 患者のための医療情報, など患者を冠にしたいろいろな提言がなされている。前述の「ゲット・ジ・アンサーズ」運動もその一つと捉える事ができる。また, 最近ではコンコーダンスという表現が使われ始めているが, このコンコーダンスという概念は医療関係者と患者が同じ視点で, 最善の治療法を導くという概念であり, 患者の視点を十分に理解, 尊重することを中核とするコンセプトである。さらに, 医療関係者と患者の「お互いの視点が異なっている」ことを互いに認識すること, つまり「お互いに一致 (コンコーダンス)」することを目的とした, 医療関係者と患者との関係を示す新しい医療モデルとされている。従来の「コンプライアンス」は医療関係者が患者に対して観察, 指導, 監視という観点からの概念があり, 権威ある人の要求・命令に従うという意味がある。すなわち, 「コンプライアンスがよい患者」とは「医療専門職の治療計画や指導に忠実に服従する患者」を意味している。しかし, このコンコーダンスという概念の導入で患者と医療関係者との関係は大きく変わりつつあり, コンプライアンスの改善のみが最良の医療とは言いがなくなっていると考えても過言ではない。ちなみにコンコーダンスについては英国王立薬剤師会が1997年に報告書を発表し<sup>\*10</sup>, 服薬における患者

**Table 2** Bilateral aspects of the pharmacovigilance concept

- |  |
|--|
| <p>a) 従来の市販後調査業務全般 (企業必須業務)</p> <p>b) 企業独自の有効性・安全性データ, 情報の収集, 提供 (企業の倫理的, 社会的義務: レギュラトリー・サイエンスの研究課題)</p> |
|--|

\*10 Marinker M, Blenkinsopp A, Bond C, et al. *From compliance to concordance: Achieving shared goals in medicine taking*. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1997.



と医療関係者との新たな関係のあり方として、「コンコダンス」という表現が使われるべきとしている。この概念では以下の三項目が重要とされている。

- 1) 患者がパートナーとして参画できる十分な医薬品の知識を有すること
- 2) 処方時に患者がパートナーとして参画すること
- 3) 患者の医薬品使用に際していろいろなアドバイスをすること

### 3.4 ファルマコビジランスとレギュラトリー・サイエンス

最近、レギュラトリー・サイエンスという表現を耳にすることが多くなった。この概念はアメリカで1985年にInstitute for Regulatory Science<sup>\*11</sup>が設立されて以来、注目されるようになり、このようなアメリカの動きに応じるように日本でも1987年に当時の国立衛生試験所の組合支部ニュースにレギュラトリー・サイエンスの概念が紹介されたのが始まりとされている<sup>2)</sup>。しかし、この時点では特別に医薬品を念頭に置いたものではなく、一般概念として私たちの身の回りにある物質などを念頭に置いたものであった。その後、2010年4月にFDAが中心となって他の政府機関と共同で医薬品を念頭に置いたレギュラトリー・サイエンス・イニシアティブ<sup>\*12</sup>が設定されるようになった。その後、このFDAの動きに刺激され、日本でもレギュラトリーサイエンス学会が2010年8月に設立され、かなり急速にその概念は浸透しつつある。ちなみに、FDAが定義しているレギュラトリー・サイエンス (Regulatory science is the science of developing new tools, standards, and approaches to assess the safety, efficacy, quality, and performance of all FDA-regulated products) という概念は医薬品の安全性、有効性、品質、有用性の評価を対象にした新

たな規制を念頭に置いている。なお、基本的にはこのレギュラトリー・サイエンスの対象は必ずしも医薬品に限定されるものではなく化粧品、食品とか医療機器などかなりの広い範囲のものが対象となっているが、日本のレギュラトリーサイエンス学会の英語名はSociety for Regulatory Science of Medical Productsとなっているが、日本語表現では最後のMedical Productsが省略されているため、広義の意味に理解され、医薬品以外の分野をも対象にしている学会とも誤解されやすい。ちなみに、従来の日本公定書協会は2011年6月に、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団と改名されている。いずれにしても、医薬品についてはその有効性、安全性、有用性情報・データを総合的に収集し、医療社会に貢献し、最終的にはレギュラトリー・サイエンスは行政を通じて国民の健康に貢献することになる。このように理解すると、その基本はファルマコビジランスが最終的には医薬品治療の最適化、患者指向の情報収集、提供といった総合的、両側面的な概念と理解するとレギュラトリー・サイエンスと同じことになる。もっとも、よく考えてみれば最終目的は同じではあるが、レギュラトリー・サイエンスの立場は医薬品の許認可をするという上からの立場（つまり行政サイエンス）であり、その反対にファルマコビジランスは患者を念頭に置いた実際面の立場（医療の患者への貢献サイエンス）であり、下からの視点（医療関係者、企業、患者）であると考えれば、どちらも全く同じ目的に向かっておりと解釈できる。基本的には、ファルマコビジランスの両側面を意識した活動を積極的かつ自主的に常時に企業が実行していれば、何も特別にレギュラトリー・サイエンスという名目の活動は不要になるかもしれないが、残念ながら、行政が法律、規則、マニュアルを作成し、企業がそれに従うという企業の受け身的な立場が世界的見地からみても一般的である。

\*11 <http://www.nars.org/>

\*12 <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/regulatoryscience/default.htm>

#### 4. 副作用情報収集の拡大・充実化

動物実験の実施が動物愛護の観点から極めて難しくなりつつあり、したがって、ある意味では市販後におけるいろいろな状況下での医薬品使用に際し、その有効性、安全性、有用性を予測することが難しくなっている場合もあり、さらに前述のように副作用自発報告の極めて低調な傾向が副作用発生の予測を念頭に置いた安全性データの収集を困難にしている。したがって、そのような予測性を別な視点から改善する方法として、最近では細胞、分子レベルでの研究が進められている。このような傾向を副作用発生原因解明という観点から要約すると以下 (Table 3) のようになる。

基本的、あるいは理想的には市販後の副作用自発報告の認識度、報告数、精度などが現在以上に向上すれば最終的には患者における医薬品の安全性プロファイルの充実につながってくるデータ、情報の集積に貢献し、さらにはそれらの集積データをもとにしてなされる薬剤疫学研究の質的向上にもつながるのであるが、「現状分析」の項（「2. 安全性情報の現状分析」）で言及したように現実にはむしろその逆の方向に向かいつつあると解釈するのはいささかオーバーかもしれない。

##### 4.1 添付文書の改善案

では現在の添付文書データ・情報の拡大・充実とはいったい何を意図しているのか。その意図は以下のように要約できる。

##### 4.1.1 特殊薬理分野情報

周知のように市販前の安全性情報で不足しているものの中で重要と考えられる患者対象群には小児、高齢者、妊婦・授乳婦、肝障害並びに腎障害

などの併合疾患のある患者、治験の段階では対象になっていなかった該当適応症の重症疾患群、現在までに判明している遺伝子要因の影響、人種差などが挙げられ、これらの詳細なデータ、情報を収集、解析、提供すること、とある。（なお、ここに挙げた諸要因はある意味で「特殊薬理学領域」と総称できる。）

##### 4.1.2 副作用発現時情報

すべての各副作用症例で少なくとも最低限必要とされる情報に発症時期、継続期間、治療内容、経過、転帰、などの詳細なデータ、情報（「2.6 新しい因果関係評価概念」のエビデンス項目参照）などの収集が挙げられる。その他にも基礎疾患と副作用症状との鑑別診断などもある。

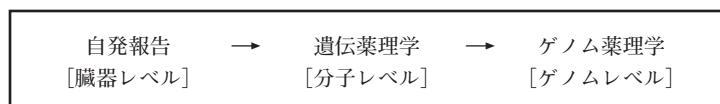
##### 4.1.3 有効性情報の具体的表示

適応症として認められている各疾患での有効率、並びにその詳細、つまりどのような患者の場合には有効率が変動するのかなどの実例の収集、提供。その他にも特殊薬理学領域（例えば、時間薬理学、性差薬理学など）での医療現場の経験を収集することも医薬品の有効性情報としては極めて重要になる。

##### 4.1.4 同効類似薬での安全性情報・データの共有

同効類似薬の安全性情報は意外と参考になるもので、自社製品ではいまだ似たような副作用（特に重大な副作用）が報告されていなくとも十分に注意して情報の収集に努めなければならない。その他にも同効類似薬の場合には必ずしも該当する他社医薬品の添付文書に記載がなくとも因果関係不明な未確認症例として該当医薬品の他企業内には報告があるかもしれない。しかし、他社のそのような未公表データの入手は現時点では困難かもしれないが、究極的には少なくとも安全性情報に

Table 3 Development of the identification of ADR onset mechanism



関しては各社が共有すべきではないだろうか。

一方、同効類似薬については時として横並びの同じ安全性情報が行政指導により添付文書に記載されることがあるが、場合によっては必ずしもこの横並び情報が当てはまらない場合もあるので、横並び情報を安易にそのまま受け入れ、自動的に自社製品の添付文書にも反映させて終わりとするのではなく、自社製品でのそのような可能性の検討、調査が必要である。場合によっては、横並び情報が適用されない場合があるかもしれない。

#### 4.1.5 同一有効成分製剤間での安全性情報・データの共有

数年前（2008年）に、極めて広範囲に、しかも約六十年近くも便秘に対して使用されている酸化マグネシウムによる死亡例が報道され、添付文書に「重要な基本的注意」と「重大な副作用」の二項目が新たに追加された。いずれの死亡例も高マグネシウム血症が原因とされている。この医薬品は便秘薬として広く使用され、その製造会社は19社にもなる。この問題では医薬品の安全性という観点からは極めていろいろな死角の潜在が指摘できる。例えば、高マグネシウム血症は一般的な初期の臨床症状からはその診断が難しく、また実際の医療の現場では単なる便秘治療の患者に対して定期的な血液検査を実施することは極めて非現実的（特にOTC薬として使われた場合）である。また、過去において2004年の日本透析医学会雑誌<sup>3)</sup>に二例発表されているにもかかわらず2007年に関西の医療機関から行政への直接報告がなされるまで、全く問題視されていなかったことになる。さらに、2007年には日本麻酔科学会誌<sup>4)</sup>に同じく酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症例が報告されていた。しかし、いずれの場合も商品名は明記されていなかったため、どの企業も自社製品としては扱わなかったこともあり、したがってたとえそれらの症例を文献検索から認識されていたとしても、行政報告扱いにはしなかったことになる。

このような状況を改善するには少なくとも同一

有効成分の医薬品を発売している企業の安全性対策は各社ばらばらにするのではなく、関連企業全体が共同で対応できるシステムを構築すべきである。そこには**安全性情報・データの共有化**、**安全性情報収集の効率化**が求められる。

#### 4.1.6 ジェネリック製品での問題点

さらに問題となることはジェネリック製品の存在である。基本的にはジェネリック製品も先発品も同一有効成分を含有しているが、それぞれの製剤特性の影響もあり、医薬品の有効性という観点からはいろいろな問題点が指摘されている。しかし、その影響はむしろ有効性に強く、安全性に関しては先発品とジェネリック製品間ではあまり差が現れていないようである。しかし、こと安全性に関してはそれぞれの情報を少なくともジェネリック企業間で共有すべきである。理想的には、先発品とジェネリック製品との安全性情報は共有されることが望ましい。さらに、現実にはジェネリック・メーカーの多くは中小企業であるとともに、MRが十分に配置されていないので、ジェネリック製品を選択しても肝心の安全性情報の提供が軽視されている傾向が強い。つまり、多くのジェネリック・メーカーには安全性情報の蓄積があまりなく、またそのような安全性情報の収集努力を軽視している傾向も強い。

実はこの同効類似薬並びに同一有効成分薬情報に関連してのデータ、情報収集については企業の責務であり、必要とあれば動物実験、臨床試験などをも積極的に実施することが求められている。このことは昭和54年7月31日の大阪スモン判決で「製薬会社は……当該医薬品、同種の医薬品ないしその類似化合物について……調査を行い……動物実験、臨床試験等をおこなうべきである。」と明記、勧告されていたが、いまだにこのような対応は企業内では軽視、ないし無視されている。

#### 4.1.7 具体例の概略

このような観点から今までにあまり関心がもたれていなかった各分野の実際例のごく一部を以下に概略してみた。

「例その1：転帰情報」

若い女性が避妊薬を長期にわたり使用したことによる副作用として、骨量低下、がおこることは知られているが、この副作用はデチャレンジによって骨量が数カ月後にはまたもとに戻る可能性があることは極めて大切な情報になる。さらに多くの症例が集積、解析されてくればそれぞれのデチャレンジ期間ごとの回復期間、年齢との関係などの数値 (%) が得られるようになる。

「例その2：副作用の継続期間」

例えば、シメチジンで、若い女性がかかりひどい抑うつ状態をきたした場合、投与を中止しても改善するまでに、3～4カ月以上を要するが、このような薬剤性の精神障害が出た場合、その薬剤性精神障害が薬剤投与を中止（デチャレンジ）しても治る（デチャレンジ・ポジティブ）までには、どのくらいの期間が必要か、などのより具体的な情報をあらかじめ知ることは患者にとっては極めて重要な情報かもしれない。

「例その3：無効例の情報」

現在の副作用報告制度の大きな難点の一つに、副作用用語集には「無効例」というものがないので、ある医薬品を投与しても効果がない場合には誰もそのような症例を「有害事象」として企業が行政に報告しようとする人はいない。しかし、既存の医薬品でほとんど有効性がない時には最終的には市場から撤退させることが必要になることもある。最近のBMJに報告されている論文<sup>5)</sup>では既存の抗うつ剤レボキセチンのすべての研究報告を検討したところ、その四分之三が公表されておらず、それらをすべて改めて検討したところ全く有効性が認められなかったとのことである。このような例は稀かもしれないが、大きな問題だと考えられる。したがって、もし「無効例」の症例もある意味では有害事象と理解して副作用自発報告制度の対象にすれば、薬剤疫学的研究の結果を待たずに、早期の段階で「無効例」を検出、対応することが可能になる。

「例その4：妊婦、産婦、授乳婦等への投与例」

現在の添付文書記載の典型的な不完全例の一つとして妊婦、産婦、授乳婦等への投与信息が挙げ

られ、実状は極めて曖昧、かつ不十分な情報に終わっている。例えば「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること」のような記載方式は稀ではないが、もし妊娠中に投与された場合には、その後の追加調査が必要で、直ちに投与を中止する、だけでなくその後の出産までの経過をも観察することを義務付けなくてはならない。その結果、似たような症例が蓄積されれば妊娠のどの時点で投与されていれば問題がないのかとの有用情報が得られるかもしれない。ここで必要な情報は妊娠時期、妊娠中の経過、出産時の状態、胎児の状態、出産後の生育状態などが挙げられる。

ことに集団的に投与されるような医薬品の場合にはこれらの情報は極めて重要になる。例えば、新型インフルエンザに関連し今までにいろいろと問題となっていたタミフルとかワクチンの妊婦への投与があるが、理想的にはもし妊婦に投与された時にはそれらすべての妊婦のデータ（妊娠時期、投与期間、新生児の状況など）を出産までフォローして今後の参考にすべきである。

その他の例として、抗うつ剤パキシルの妊娠中の服用で「先天異常などのリスクが高まる」ことが指摘されていた。本剤は国内で延べ100万人が服用、妊婦へのリスクは2006年、「添付文書」に使用上の注意として追加された。ところが新聞報道ではパキシル服用で新生児の先天異常などの副作用が八年間で約30件あった。2008年度までに国に寄せられた副作用報告に、新生児の心臓の一部が欠損する先天異常が7件、生まれた直後にけいれんや呼吸困難などを起こす「新生児薬物離脱症候群」が21件含まれていて、流産や子宮内胎児死亡の報告もあったが、他の抗うつ剤では、先天異常の例は報告されていないとされている。しかし、このような場合でも、30症例の詳細なデータは公表されていない。もしかしたらそれぞれの詳細なフォローアップがなされていなかったのかもしれない（2009年10月21日 毎日新聞）。

最近でも、非ス剤服用の妊婦で流産のリスクが



上昇するとの報告がなされている。カナダのケベック州での症例対照試験<sup>6)</sup>によると、ジクロフェナク、ナプロキセン、セレコキシブ、イブプロフェン、ロフェコキシブ等の非ステロイド性抗炎症薬の妊娠中の使用と流産リスク上昇が関連していることが報告されている。個々の医薬品について調べたところ、流産のリスクがもっとも高いのはジクロフェナクとなっている。なお、用量相関性は認められていない。このような症例を従来の副作用自発報告から挙げてくることを期待するには無理がある。したがって、このような報告は妊婦に医薬品が投与されたすべての症例について出産までのフォローアップが必要になる良い例かもしれない。この種の薬剤疫学論文はかなり頻りに報告されているが、それらの論文に刺激されて、医薬品が妊婦に投与されたすべての場合の最終的なフォローアップの必要性の認識は残念ながらいまだなされておらず、企業からの積極的なアプローチはほとんどみられていない。

#### 「例その5：高齢者への投与例」

世界各国の共通現象の一つに高齢者への多剤投薬と副作用発生についての関心が極めて低いことが挙げられている。例えば、高齢者に頻りに処方される睡眠薬の使用実態は闇に包まれた状態であり、それらの睡眠薬に起因する直接、間接的な副作用はあまりにも普遍化しているので誰も副作用として報告の対象にはしていない。まさに、高齢者施設は副作用の宝庫である。

もっとも、臨床データから副作用発生リスク・レベルの予測、特に高齢者の場合、の可能性の検討がなされている報告<sup>7)</sup>がある。本研究では65歳以上の入院高齢者を対象にしてどのような場合に副作用発生のリスクが高まるのかということを念頭に置いてなされ、最終的には患者それぞれの個人に当てはまるようなスコア（ADR risk score）を作成し、一般的にも使えるものを提唱している。この研究の長所の一つは得られた成果を欧州の他の四か所の大学病院で実際にこのスコアを使って、検証されていることである。研究対象として5,936名の高齢者入院患者（mean: 78.0

age, SD: 7.2 age）について実際に副作用が見られたのは383人（6.5%）であった。全体的な傾向としては投与医薬品数と副作用歴が実際に副作用を発生する場合のもっとも重要な要因を示していた。また、心疾患、肝疾患、腎疾患、四種以上の基礎疾患が存在する場合には発生が増加していた。したがって、これらの要因を副作用発生要因と考え、これらの要因を副作用発生リスク変数として捉え、副作用発生リスク・スコアが算出されている。本研究の対象となった副作用は入院期間中に発生した副作用の中で因果関係が確実とほぼ確実の症例のみとなっている。ここで因果関係評価はNaranjo, et al.<sup>8)</sup>の方法が採用され、その結果はdefinite（確実）、probable（可能性大）、possible（可能性小）、doubtful（おそらく関連性ない）の四種類に分類され、本研究に使われていた副作用症例はその中で「確実」と「可能性大」に該当する症例のみとなっている。ちなみにNaranjoのアルゴリズムでは十項目の判定要因が挙げられており、それぞれのスコアの合計が9以上の場合がdefinite、そして5-8の場合がprobableとなっている。実際にこれらのデータから演繹された副作用予見のためのスコアは以下のようになっている。

- 四種以上の基礎疾患を有する場合 1 point
- 心疾患を有する場合 1 point
- 肝疾患を有する場合 1 point
- 併合薬の数 5種類未満 0 point
- 5-7種類 1 point
- 8種類以上 4 points
- 副作用の過去歴あり 2 points
- 腎疾患を有する場合 1 point

つまり、これらのスコアが大きいほど副作用発生の可能性が高くなるとされている。

#### 「例その6：小児用量情報」

一般的には治験の段階では治験参加者は大人であり、子どもの用量は市販後に得られた経験をもとに医師がそれぞれ設定しているのが普通である。一応、小児用量の換算式はあるがこれはあくまでも目安に過ぎない。現在の医療用添付文書の

用量記載で小児用量の規定があるのは全体の約25%と言われている。したがって、通常の医薬品をもし小児、子どもに投与する必要があった時、その医師にとって初めての投与経験のような場合、経験のある先輩からのアドバイスによるか、それとも理論的な計算で決めるか、に限定されている。このように小児用量は市販後に得られた経験をもとに医師がそれぞれ設定しているのが現実である。しかし、実際には小児にも投与されている医薬品は沢山あるが、それらの臨床経験は現場の医療関係者に蓄積されて、それらの情報を医療関係者間で互いに共有しようとする傾向は全く見られない。このような目的のために、企業はMRを通してそのような情報を収集し、医療関係者に提供しないのだろうか。

〔例その7：有効性情報〕

医療用医薬品添付文書には適応症が記載されているが、それらの疾患に対して該当医薬品がすべての場合に100%有効とは限らない。しかし、それぞれの適応疾患での有効率情報は現在の添付文書には通常は記載がない。例えば、セフェム系の抗生物質セファドキシルの添付文書の効能・効果の適応症には表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、猩紅熱が列記されている。一般的にはこれらの疾患に本剤が投与された時にはほぼ100%効果が得られるものとの暗黙の期待がある

のではないだろうか。ところが、本剤の疾患ごとの臨床効果は適応疾患によっても異なるが65-100%のような数値が報告されている (Table 4)。

つまり、あまり効果が期待できないような場合もありえるかもしれないので、そのような時には他のセフェム系抗菌剤を最初から使った方がよいかもしれないとの安易な選択技が生じるかもしれない。しかし、どのような患者、疾患状態の時に使われた時には有効ではなかったかとの実績が何処にも集積されていないので、該当医薬品投与前に医師はその医薬品選択に際して熟考、選択することはできない。実際に使ってみて初めてその効果が判明することになる。そこで、もし実際の治療に使われた時にどのような患者の状態（併合疾患の影響、基礎疾患重症度の影響、性別の影響、年齢の影響など）に用いた時には効果が期待できるのか、あるいは期待できないのか、といった過去の詳細な情報・データが参照できるような情報の確立が望ましい。もちろん、このような有効性情報は患者向けではないが、間接的には患者のために使うべき情報ではないだろうか。一般的にはそれぞれの疾患に使用される既存の医薬品の有効率は使用医薬品の種類にもよるが、全体的には0-80%との報告もある (Table 5)。

したがって、定期的に企業は有効性情報の収集、フォローアップを行い、さらにどのような状態の患者の場合（疾患状態、性差、年齢差、合併

Table 4 Therapeutic response rates of cephadroxy in various indications <sup>9)</sup>

皮膚感染症 (92.3%)	外科領域感染症 (92.6%)	呼吸器感染症 (79.4%)
尿路感染症 (88.3%)	産婦人科感染症 (100%)	眼科領域感染症 (96.4%)
耳鼻科感染症 (65.2%)	歯科・口腔外科感染症 (82.4%)	

Table 5 Therapeutic response rates of medicinal products according to the therapeutic areas <sup>10)</sup>

喘息 (60%)	がん (25%)	うつ病 (62%)	糖尿病 (57%)
急性片頭痛 (52%)	リウマチ性関節炎 (50%)	統合失調症 (60%)	

症の有無、効果発現までの時間的経過など)には有効率が低いのか、あるいは高いのかとの継続的な調査を行うことが求められる。しかし、現在の医薬品行政(つまり、レギュラトリー・サイエンス領域)ではそこまでの情報を企業にまだ要求しておらず、そのような有効率の変動は医療関係者それぞれの経験から判断されているものであり、そのような貴重な臨床情報・データを医療関係者全員が共有できるような情報提供システムはいまだ確立されていない。もっとも、このようにして得られた全般的な有効率情報は薬剤疫学的情報と同じような性格のものとも理解でき、患者個人に投与するに際してそのような群情報は必ずしも患者個人に直接当てはまらないと解釈されるかもしれないが、そのようなデータが従来の薬剤疫学的情報と異なるのは、これらのデータの質が従来の自発報告制度から得られた不完全なデータとは根本的に異なり、各個別症例の積み重ねの集大成情報(エビデンス情報)であり、したがって、より具体的かつ説得力が強く、また患者個人への適用の可能性は場合によっては極めて高くなるはずである。いずれにしても、患者個人の観点からみた時、重要なのは患者個人に使われた時の医薬品の有効率は理論的には100%なのかあるいは0%なのかのいずれかにしかならないとの再認識が必要である。

#### 〔例その8：時間薬理学〕

例えば、抗がん剤の一日一回投与でも、午前中に投与するのと午後投与するのでは白血球や好中球の減少に差があるとすれば、長期的には副作用の低減にも関係してくる。あるいは普通は日中に病院で抗がん剤の点滴による持続投与を受けるが、それを夜間に変更して一回投与に切り替えると抗がん剤特有の副作用が軽減し、効果も大きく、したがって患者の生活の質も向上すると言われている<sup>11)</sup>。しかし、このような医療の現場での実務的な経験、データはなかなか外部には報告されにくく、公表されなければその医療機関内の情報にとどまる確率が極めて高い。しかし、このような情報の収集は病院との接触が極めて高い企業

のMRの関心並びに情報収集力にも影響される。

#### 〔例その9：予想外の効果〕

いまから二十年ほど前に、乳がんの治療中に他の目的で非ス剤が投与されていたところ腫瘍マーカーが減少したことをある医師が気付いてその非ス剤投与と腫瘍マーカー値との変動をグラフで追ってみたところ、明らかな関連性が認められた。しかし、当時のその医師の同僚や、企業はそのようなデータには全く関心を示さなかった。最近ではこの点に焦点を当てた論文が数多く発表されていることから、この医師の観察力は正しかったことになる。

#### 4.1.8 特殊薬理学領域

いずれにしても、今後はより積極的に質の高い市販後医薬品の安全性情報収集を進める対象として特に以下の領域にも焦点を当てるべきである。なお、本稿ではこれらの領域を著者は便宜上「特殊薬理学領域」という区分をしているが(Table 6)、この分野はニッチ薬理学分野(niche pharmacology)とも理解されている。

その領域は時間薬理学Chronopharmacology、遺伝薬理学Pharmacogenetics、性差薬理学Gender-pharmacology、年齢差薬理学Natuspharmacology、人種薬理学Ethnopharmacology、体重薬理学Ponduspharmacologyなどが該当する。これらの分野での調査、研究は、最終的には医療の個別化に繋がることにもなる。なお、この医療の個別化という概念は最近では日本の臨床薬理関係者の間でも提唱され始めている。この医療の個別化は極端に言えば、それぞれの患者個人に適した医薬品の用法・用量をこれらの特殊薬理学領域の調査、研究結果を踏まえて個々に設定することを意味している。理論的にはこのような考えはごく当然のことではあるが、実際にはそのような個別化された医療を実行しようとしても個別化をサポートするいろいろなエビデンスが大きく欠如しているので、従来は医師個人の経験、知識などに依存しているのが現状である。しかし、もし膨大かつ詳細な副作用症例データが得られるようになれば、この分野での関連データを解析することが可能にな

Table 6 Various fields of niche pharmacology 特殊薬理学領域

		(* 著者の造語)
時間薬理学	Chronopharmacology	
遺伝薬理学	Pharmacogenetics	(一般的には薬理遺伝学)
ゲノム薬理学	Pharmacogenomics	
性差薬理学	Genderpharmacology	
心理薬理学	Psychopharmacology	
年齢差薬理学	Natuspharmacology*	(natusはラテン語で年令を意味する)
小児薬理学	Infantpharmacology	
人種薬理学	Ethnopharmacology	(なお、人種薬理学と遺伝薬理学とはかなり密接な関連性がある)
民族薬理学	Ethnopharmacology	(なお、民族生物学はethnobiology、人種生物学もethnobiologyと同じ表現が使われているが、人種と民族とは意味が異なる)
体重薬理学	Ponduspharmacology*	(pondusはラテン語で体重を意味する)
気候薬理学	Climapharmacology*	(climaはラテン語で気候を意味する)
妊婦薬理学	Graviduspharmacology*	(gravidusはラテン語で妊娠を意味する)
個体薬理学	Individual pharmacology	
高齢者薬理学	Gerontopharmacology	

る。その結果、いろいろな新しい知見が得られるようになる。したがって、そのようなデータ、情報をこれら特殊分野からいろいろと作成するという極めて意義のある日常業務に発展させることができる。その他の例として、治験とか臨床試験での患者の主訴が判定要因の一つになるような場合、民族差というもの意外な役割を果たす場合がある。例えば、鎮痛という臨床上の判定に際し患者によるスコア評価（痛みに対する評価）は民族によって著しく異なることがある。具体例として、痛みに対する主訴はイタリア人と日本人とはかなり異なる。

その他、簡単なことから始められるのは、従来の添付文書に、「年齢、体重、症状により適宜増減する」と記載されてあるが、それに対する具体的な、エビデンスのあるデータを収集することであり、最終的にはこれらのデータを患者に還元することが医療の個別化にも貢献することになる。

つまり治験の段階では特定された少人数での医薬品評価であり、市販後は不特定多数の患者を取り扱い、その有効性、安全性評価には疫学手法が用いられる薬剤疫学が登場し、統計的な処理が必要になってきている。しかし、医療の細分化と

もに医薬品の効果も特定ターゲットを限定できるような分子標的医薬品の登場、それと同時にファルマコビジランスを介して、いろいろなデータが収集され、小児、高齢者、妊婦、男女差、年齢差、人種別といった特殊要因分析が（理論的には）可能になり、その結果、医療の個別化が容易になってくる。このような観点から育薬という概念を考察すると、最終的には医療の個別化を進めるためにファルマコビジランスが活用されることになる。なお、このファルマコビジランスについての考え方は前述したように行政の立場と企業（最終的には患者）の立場とはおのずとその概念解釈が異なってくるのは致し方がないことである。つまり、行政の立場とは最低限必要かつ最大公約数の観点からのファルマコビジランス行政があり、一方、最終目標である患者を念頭においたファルマコビジランスは本来あるべきすべてのデータ、情報を収集するのがファルマコビジランスの基本的な理念、最終目的と捉えることができる。なお、これら“特殊分野”の調査、研究の必要性は何も特別目新しいことではなく、昔からいろいろな機会にその必要性が論じられていた。例えば従来のGPMSPの中にもその必要性が強調され、また新



しく設定されたGPSPの中の特定使用成績調査がこれらの調査に該当する。

#### 4.2 副作用発現予測の可能性の検討

理論的には医薬品投与に際し、あらかじめ副作用発生の予測が個人単位で可能になれば医療効果も飛躍的に向上することになる。この副作用発生の予測という概念には三つのアプローチが考えられる。

その一つは市販前の段階での治験に先立ち、開発中の有効成分をごく少量服用し、人体での効果や副作用を予測する技術の確立に向けた検証が現在進められている。これはマイクロドーズ試験と言われ、市販前の段階でどのような副作用が起こりえるかを予測することができる。例えば、「マイクロドーズ試験」が新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託で、東京大学や医薬品開発支援機構、製薬企業などによるグループが参画して行われている。すでに承認された約二十種の医薬品で、通常の臨床服用量の100分の1以下を服用してもらい、放射性同位体や陽電子放射断層撮影（PET）などを用いて、体内での吸収や分布、代謝などを調べる。これで実際の効果や副作用をどの程度、予測できるかを検証することが期待されている。つまり、将来起こりえる副作用を予測することであり、市販後での安全性プロファイルを現在のような副作用報告の集積、解析により判断するのではなく、市販前にどのような副作用が発生するのかという数的情報に貢献することになる。一方、このような見地から分子レベルでの研究、つまり各人の遺伝子情報を解析し、医薬品の副作用発生の可能性を研究することも最近始まったばかりで、その成果が実際の医療に貢献できるのはいまだ数年はかかるかもしれない（最新技術を駆使した市販前でのプロスペクティブな方法）。

二番目の考えは市販後の段階での実際に発生したすべての副作用を集積し、それぞれの詳細なデータを解析し、最終的には、個人個人の患者を念頭に置いて、どのような疾患・病歴背景のある

患者にはこの医薬品を投与する時にはどのような副作用が現れやすいかとの個別化情報が得られることを目的としたものである（従来の古典的なレトロスペクティブな方法）。

三番目のアプローチは市販後の段階で、ある重大な副作用が見られた時点でその該当臨床症例を遺伝子レベルで詳細に検討し、その副作用発生要因を究明することである。特に、肝機能、腎機能に大きな影響を与える副作用についてはこのようなアプローチが重要になる（ターゲットを限定し遺伝的要因からの最新のな方法）。

これらの考え方を別な視点から見ると、最初のプロスペクティブな方法では今後起こりえる副作用の詳細な数的情報、つまり副作用の種類、を最新の技術を駆使して予測することであり、二番目のレトロスペクティブな方法では一人ひとりの患者サイドからの情報、つまりどのような患者の場合には医薬品に起因する副作用が発生するのか、そしてその内容を調査し、実際例での詳細なデータの収集により、この医薬品をどのような状態の患者に投与した時はどのような副作用がどの時点で現れやすいかという研究になる。この目的の実現のためには副作用の基本であるすべての自発報告を収集し、因果関係評価を別な観点から行うことであり、そのためには前述のエビデンスのあるデータをそれぞれの症例について収集する必要がある。もっとも、このような研究ではできるだけ多くの患者での詳細な副作用データを対象とし、その結果いろいろな副作用症例をもとに層別解析し、その結果どのような副作用が現れやすいかの予測ができることになる。しかし、このような場合には一つの副作用の発症症例総数が一万単位くらいないと実際に応用可能な結論を導き出すのは難しいという欠点がある。もっとも、この方法は特別な開発費用も不要であり、要は、従来の副作用自発報告制度の再認識並びにその実行に左右される。したがって、この方法は極めて古典的なものであり、自発報告の理解・実施に100%影響をうける。三番目のアプローチは極めて現実的であり、また技術的でもあり、今後ますますこの観

点からの説明が医薬品治療の個別化に直接貢献することになるはずである。

## 5. 医薬品情報の一つの活用方法

「マーケティング・ツールとしてのファルマコビジランス」

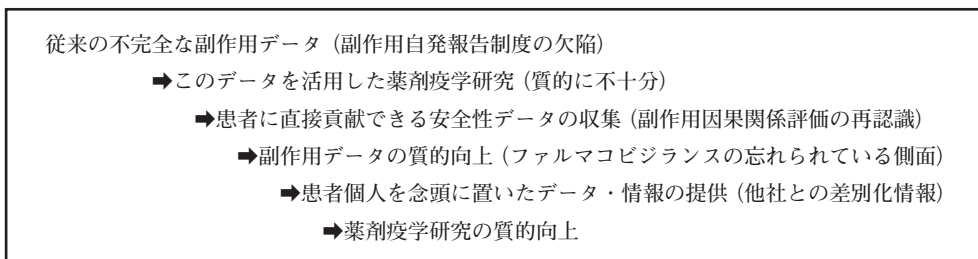
どの製薬企業にもMRという特別職の人たちが居て、企業と医療関係者との間の橋渡しをしている。このMRについて、厚生労働省は、平成17年4月の改正薬事法施行にあたり「GVP省令」において、MRを「医薬情報担当者とは、医薬品の適正な使用に資するために、医療関係者を訪問すること等により安全管理情報を収集し、提供することを主な業務として行う者」と定義している。一方、財団法人医薬情報担当者教育センター（現公益財団法人MR認定センター）の「医薬情報担当者教育研修要綱」では、MRの定義を「医薬情報担当者とは、企業を代表し、医療用医薬品の適正な使用と普及を目的として、医療関係者に面接の上、医薬品の品質・有効性・安全性などに関する情報の提供・収集・伝達を主な業務として行う者」としている。ここで興味深いことは行政の解釈と民間の解釈との間に乖離があることである。つまり、行政サイドは安全性にのみ重点を置いている（つまり、レギュラトリー・サイエンスの対象）のに対し、民間は有効性、安全性などと極めて広範囲の情報収集、提供を念頭に置いていることになる（つまり、ファルマコビジランスの両側面が対象）。したがって、民間の定義に従えば、

MRは該当医薬品のあらゆるデータ、情報を収集、情報化、提供という大義名分があるので、本稿で述べている医薬品情報収集・提供の拡大・充実に向けて大いに活躍できる立場にある。換言すれば、ファルマコビジランス本来の姿、つまりファルマコビジランス概念の「両側面」全体を念頭に置いた活動がMRに期待されていることになる。理想的には、MRはこのような大義名分的な活動を通じて自社製品のメリットを全面的に打ち出し、最終的には自社製品の売りに貢献することもできるとの再認識が必要ではないだろうか。つまり、ファルマコビジランスの活動を他社との差別化に活用するという発想も必要になる。

## 6. 結語

最終的には安全性情報の基本は副作用個別症例報告にあると考えるべきである。今後、このような視点に立って、副作用自発報告の重要性を再認識し、当面はそのためにはそれぞれの副作用症例についてエビデンス情報収集を完全なものとするれば、その結果、それらが集大成されたデータベースの質も飛躍的に向上し、最終的には薬剤疫学研究の質も著しく向上することになる（Table 7）。有効性情報は医療関係者に直接影響・貢献し、そこには患者が直接に関与・貢献できる可能性はほとんどゼロに近く、患者はその有効性情報を医療関係者を通じて享受する立場に置かれている。一方の安全性情報は患者自身が直接関与し、自覚症状そのものは患者本人のみが経験、理解できるも

Table 7 Sequential development of pharmacovigilance activities



のであり、医療関係者は臨床検査値とか客観的なデータからしか判断できないといっても過言ではない。そのためには患者にも安全性情報の重要性を認識してもらい、その提供に貢献することが求められている。したがって、患者自身の意思、判断によってはその情報量は無限に広がる可能性がある。このような観点からも、最終的には副作用自発報告制度の充実、拡大という目的に向けてこの制度の再認識が重要になる。

基本的には、医薬品情報は定期的にフォローアップされ、改定、充実されて、初めて完全な医薬品情報になる。残念ながら、現在の医薬品情報の集大成版としての医療用添付文書は市販時に設定されれば、副作用情報を除いて、基本的に大きな変化はほとんど見られないのは世界各国共通であり、またその有効性情報でも適応症の羅列で終わっているのは今も昔も変わらない。もしかしたら、市販後になってからいろいろな臨床試験や薬剤疫学研究が実施され、新しいデータが集積され、解析されれば、従来の効能に関しては認可時の有効性を上回るデータがあるかもしれない（もちろん、その逆もありえる）。しかし、現実には市販後の段階では実際の有効性関連の情報はそれぞれの医療関係機関に集積され、自動的に企業に還元される仕組みにはなっておらず、したがってそれぞれの医療関係者の経験・ノウハウを医療関係者全員が共有できるシステムは存在しない。ことに、医薬品の安全性に関しては如何に患者からの貢献が重要であるかを医療関係者並びに企業も再認識する必要がある。

特に企業内での安全性情報業務は行政指向型であるのが現実であり、最終的には患者に直接貢献できるような情報の蓄積は企業内には極めて少なく、これは何も日本特有なことではなく、世界共通の現象である。さらに、それらの情報収集目的、方法、制度などはいずれも海外からの影響を大きく受けていて、日本が独自に開発した方法、概念はほとんどない。一部では日本の市販後調査制度は独特のものであるとの自負があるかもしれないが、その質的情報を考慮した時にはあまり実際の

医療に反映できるようなものではなく、ましてや医療情報を根本的に改善できるようなデータを収集できる結果には至っていない。

著者が強調したいことは、対行政業務だけに目を向けて仕事をするのではなく製薬企業は独自の観点から日本発信の有効性・安全性情報の質的向上を念頭において活動すべきである。つまり、理想的には将来の世界の医薬品情報、特に安全性情報のあり方を目標にした一つの方針を念頭に置いて、活動すべきである。最終的にはそのような地道な努力が世界的な「デファクト・スタンダード」、つまり事実上の世界の製薬企業の標準になってほしいとの願いが込められている。現在のICHの議論の過程、結果を見ているとその多くが日本以外の二極（USA, EU）からの提案が採用されていて日本発の提案は意外と少なく、日本はひたすらICHの成果を取り入れているだけと言っても過言ではない。

## あとがき

本稿を書き上げた後、ふと過去を振り返ってみると著者が薬剤疫学の概説を初めて解説したのが1990年であり<sup>12)</sup>、その後日本で最初の入門書<sup>13)</sup>を出版したのが1995年で、この時に無意識的にこの本の副題に「副作用情報から薬剤疫学へ」を付けていた。当時は薬剤疫学という分野は日本では全くの未知、未開発の段階であり、新しい概念として極めて新鮮に映り、この副題が示すように、これからは薬剤疫学の時代であるとの大きな希望が輝き始めた時期になる。しかし、本稿で指摘しているように、やはり基本のキはそれぞれの副作用個別症例の完璧な積み重ねが必要であることを過去四十年近くにわたる著者のファルマコビジランス分野での経験から改めて認識したことになる。本稿の副題が「薬剤疫学評価からファルマコビジランス評価への回帰」となっているのはある意味では時代の流れを反映させているのかもしれない。

文 献

- 1) 鈴木伸二. 新しい理念としてのファルマコビジランス概説. 大阪：医薬ジャーナル社；2007.
- 2) 齊尾武郎, 栗原千絵子. レギュラトリーサイエンス・ウォーズ—概念の混乱と科学論者の迷走—. 臨床評価. 2010；38(1)：177-88.
- 3) 中司敦子, 神崎資子, 高木章乃夫, 岩田康義, 池田弘, 福島正樹. 高マグネシウム血症により意識障害をきたした慢性腎不全の2例. 日本透析医学会雑誌. 2004；37(2)：163-8.
- 4) So M, Ito H, Sobue K, Tsuda T, Katsuya H. Circulatory collapse caused by unnoticed hypermagnesemia in a hospitalized patient. *J Anesth.* 2007；21(2)：273-6.
- 5) Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, Kerekes MF, Gerken M, Wieseler B. Reboxetine for acute treatment of major depression: Systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ.* 2010；341：c4737.
- 6) Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011；183(15)：1713-20.
- 7) Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, van der Cammen TJ. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: The GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010；170(13)：1142-8.
- 8) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981；30(2)：239-45.
- 9) 星 恵子, 編. ポケット版臨床医薬品集2008. 東京：薬事日報社；2008.
- 10) Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in Molecular Medicine.* 2001；7(5)：201-4.
- 11) Lévi F, Zidani R, Misset JL；International Organization for Cancer Chronotherapy. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1997；350(9079)：681-6.
- 12) 鈴木伸二. 薬剤疫学概論. In：医薬品の開発 第一巻. 東京：廣川書店；1990. p. 98-108.
- 13) 鈴木伸二. 薬剤疫学の基礎 — 副作用情報から薬剤疫学へ. 東京：薬事日報社；1995.

(投稿日：2011年10月4日)

(受理日：2011年12月26日)

\* \* \*