

# 薬剤疫学と 医薬品安全性監視 開発から施薬まで

Pharmacoepidemiology and pharmacovigilance From drug development to drug dispensing



福島 雅典  
Masanori Fukushima

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部  
Div. Clinical Trial Design & Management, Translational Research, Kyoto University Hospital

【略歴】 1973年名古屋大学医学部卒業。2000年京都大学大学院医学系研究科薬剤疫学教授。2001年より現職を兼任(検証部長・教授)。2003年京都大学医学部附属病院外来化学療法部長を兼任、現在に至る。PDQがん情報日本語版およびメルクマニユアル日本語版監訳・監修責任。

## 1. 医薬品の適正使用と副作用被害の防止

今日この第2回の薬剤疫学のシンポジウムにかくもたくさんお忙しいところをご参集くださいまして、本当にありがとうございます。私は5年間、京都大学の薬剤疫学を初代として担当して、薬害防止のサイエンスとしての位置づけでもってささやかながらやってきましたが、後任として若いパワーにあふれた川上浩司教授を迎えることができ、またこの第2回をこういふかたちですることができて、本当に感無量でございます。

5年間に私がささやかながら行ってきた仕事と、今後の先ほど岸田先生がおっしゃったPharmacovigilance Planningにつながる新しいITテクノロジーの開発について、簡単に紹介して、先生方のご参考に供し、討議の材料としていただきたいと思っております。

Table 1 薬剤疫学

<p>Pharmacoepidemiology</p> <p>A regulatory science</p> <p>医薬品の適正使用促進と副作用被害防止の科学 薬害防止の科学</p>
--

薬剤疫学は英語ではpharmacoepidemiologyですが、clinical pharmacologyとclinical epidemiologyの統合した新しいサイエンスで、1980年代よりそのかたちを整え、急速に発展し、現在のように理解されるようになってきました。これは紛れもなくregulatory scienceとして位置づけられるものでありまして、ただちに国民の福利や安全にかかわる領域を扱っています。したがって、簡単にまとめれば、医薬品の適正使用の促進と副作用被害防止の科学ということになり、薬害防止に役立たなければ存在理由もないということでありませう (Table 1)。

京都大学にはじめて薬剤疫学の講座が2000年に設置されたときに、私はミッションとして、医薬品の適正使用と副作用被害の防止ということを掲げました。ゴールは、先ほど田中先生、岸田先生がはっきりおっしゃったように、医薬品のベネフィット・リスクを最大とするということになります。アプローチは臨床試験とアウトカムリサーチです。これは、そしてアウトプットは規制の意思決定というかたちで実地臨床に刻々反映されていかなければならないわけです (Table 2)。

その時点で私は、日本の薬剤疫学の根本問題、言い換えるとregulatory science、あるいは医薬品の審査と監視の行政の根本課題として、二つを挙げました。一つは、医薬品承認審査の科学的水準

の確保と客観性の確立です。もう一つは、医薬品による副作用被害の拡大を防止するための意思決定の原則の確立と実践です (Table 3)。

この二つ目に関しては日本には非常に苦い歴史がありますので、私はまずこの点に努力を集中しました。しかしながら、この2番目の問題についても1番目が非常に深くかかっているということは、最初の時点から申しあげ、その点についても実際にアプローチしてきました。この点に関して、日本の薬剤疫学会が重要な役割を果たすはずですが、私は1,2回行っただけで、ほとんど参加していません。はっきり申しあげて、きわめて活動力が乏しい。私にはまったくできなかった仕事ですが、何とか川上先生に、この学会をなんとかてこ入れしていただかなければいけないと思えます。この時点で私はかなり強い意見書を薬剤疫学会に対して提出しました。

## 2. その問題点

現在、われわれの抱えている問題点はたくさんありますが、大雑把にまとめると、先ほど岸田先

Table 2 医療における薬剤疫学

<ul style="list-style-type: none"> <li>● ミッション： 医薬品の適正使用と副作用被害防止</li> <li>● ゴール： 医薬品のベネフィット/リスクを最大とする</li> <li>● アプローチ： 臨床試験，アウトカムリサーチ ➡ 規制意思決定</li> </ul>
--

Table 3 わが国の薬剤疫学の根本課題

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品承認審査の科学的水準の確保と客観性の確立</li> <li>2. 医薬品による副作用被害拡大を防止するための意思決定の原則の確立と実践</li> </ol> <p style="text-align: right;">薬剤疫学会への意見 2003.6.30</p>
---

生も指摘されたように、第1に未承認薬、適応外があまりにも多い。標準治療の革新は臨床科学、クリニカルサイエンスの最も先端部分ですが、われわれは圧倒的に欧米から遅れてしまっている (Table 4)。

これを医師主導治験でやるといっても、そもそも研究医師に、そんなものは使えて当たり前なのに、なぜそんな面倒をやらなければいけないのか、どんどん遅れていってしまうのではないかと、そういう不満が鬱積してきています。ですから、標準治療薬を教科書どおりに使えないとなると、さらに標準治療を革新していくとなると国際的にどんどん遅れていってしまうわけで、この点をもっと高次元なところで解決を迫られていると私は認識しています。

ただ、一つのトレーニングとして医師主導治験を各病院で立ち上げていくということはいいかもかもしれませんが、すべてをこれでやっていったらいいということとはちょっと違うのではないかと。つまり積み残しの問題をこちらにすり替えてはだめで、先ほど岸田先生がおっしゃったのはまさしくそのとおりで、グローバルなフェーズⅠに参入しなければだめです。

フェーズⅠから参入するにしても、積み残しがあまりにも多いところで、それを医師主導治験でやれということでもやっていても、そもそもおまへのところは標準薬が使えないではないかということになってしまう。これは早急に解決しなければいけない問題です。これはぜひとも総合科学技術会議のなかで議論した上で、こういうとんなこ

Table 4 わが国における医薬品適正使用と副作用被害防止における現状と問題点 - 1

<ol style="list-style-type: none"> <li>1) i . 標準治療薬として医学的に確立していながら使用できない医薬品が多い 未承認，適応外</li> <li>ii . わが国で広く使用されているがその有効性は実証されていない医薬品が多い 再現性が保証された ， 相試験データがない</li> </ol>
--

とはもうやめにしなければいけないということを、はっきりと指摘していただきたいと思いません。

次に、わが国で広く使用されているけれども、有効性が実証されていない医薬品が多いということがあります。たとえば漢方薬はその最たるものです。漢方薬について批判の矢を放つと、すぐたくさん石が飛んできますが、明らかに再現性が保証されたフェーズⅡ、フェーズⅢのデータはないと言っていると思います。漢方薬だけではなく、たとえば抗アレルギー薬とか、ほかにも有効性に問題のある薬はたくさんあります。その点について、パイは限られていますから、医療費面からもムダをなくさなければいけない。

2番目としては、これは審査にかかわる問題ですが、データが正しく評価・解釈されていない。特に外部妥当性のそれについて非常に問題があるように思います。ですから、イレッサが典型的な例ですが、臨床試験での適格規準を大幅に超えて使用を許してしまうことがある。これが薬害の根本原因の一つです。ここを厳密にしなければいけない。これは審査の場合も科学の実践として当然のことであって、科学的な水準を確保するように強く求めるゆえんです (Table 5)。

臨床試験のデータはきわめて限られた条件で、いってみれば優等生を対象に試験をやっているようなものですから、これは ideal world ですから、

Table 5 わが国における医薬品適正使用と副作用被害防止における現状と問題点 - 2

<p>2) i . 臨床試験のデータが正しく評価・解釈されていない とくに外部妥当性(外挿性)の理解について、信じがたい低レベル 適応を拡大して(臨床試験での適格規準を大幅に超えて)使用を許してしまう 臨床試験のデータはきわめて限られた条件のそろった患者に対してきわめて高度に管理された状況で得られたものである</p> <p>ii . 臨床試験中の有害事象発現を確率的に理解できていない</p>
---

一般の現実世界 real world の実地臨床に出したときには、全然違った状況である。当然、市販直後に副作用でたくさん問題が出てくるということになる。きわめて単純な論理です。市販するとなぜそんなにおかしなことが起こるのか。使い方が悪いのではないか。そう言いますが、臨床試験では除外されているような症例にも適応を許してしまっている以上は、そこに問題が必ずでてくるということで、これは子供でもわかる理屈なのです。

もう一つは、これも単純なことですが、有害事象の発現を確率的に理解できていないのではないかとあります。上に述べたような事情で臨床試験で検出された有害事象というのは、市販直後に当然非常に高い頻度で起こります。そのところを理解していないといけません。

次の問題は、市販直後調査が生かされていない。まさにイレッサの場合、見事な反面教材になったと思いますが、すぐに市販直後特別調査が行われませんでした。あれだけ重要な制度を自ら作っておきながら、それを適用しなかったというのは、明らかに規制当局の失態以外の何物でもない (Table 6)。

確率的事象としての確にとらえるには1,000例というのが一つのポイントです。メガスタディの場合の精度が非常に高くなるということで、よくメガスタディということが言われます。

次は、副作用被害の防止のためにすぐ因果関係を持ち出す。つまり「これは因果関係がないのではないか」と言う。われわれには苦い経験があります。インターフェロンのときに、自殺も有害事

Table 6 わが国における医薬品適正使用と副作用被害防止における現状と問題点 - 3

<p>3) i . 市販直後調査が生かされない 確率的事象として客観的に捉えられてない 1,000例での事象発現は再現性高い</p> <p>ii . 副作用被害防止のためには因果関係を持ち出してはならない イベントは転倒も交通事故も自殺もすべて有害事象</p>
--

象であると認識しないといけないということがよくわかった。インターフェロンが世に出たときに自殺者が何人か出ましたが、これもはじめは「因果関係はないのではないか。個人の事情だろう」と言っていました。

しかし、どうもそうではないということがあとになってはっきりして、やはりインターフェロンの副作用として出てくるということがわかりました。ですから、市販直後に因果関係をすぐに議論するというのは徒労です。サイエンスはそこまでまだ行ってない。

ですから、規制の意思決定に関わる薬剤疫学的なポイントというのはたくさんありますが、このスライドに示したステップごとに綿密に科学的に事象に謙虚になりさえすれば、薬害を防止するという事はそうそう難しいとは思えません。確実に防ぐことができますと思います (Table 7)。

### 3. イレッサの場合 承認から市販後調査を通しての問題点

イレッサについて見てみると、承認前からすでに明らかであったことは非常にたくさんあります。特に海外での使用例において重篤な副作用報告が196例ありましたが、ほとんど添付文書に記載しないという驚くべき事実があります。POC (proof of concept) が実証されてないとか、そういう難しいことはともかく、報告されている副作

用について添付文書にきちっと記載して、間質性肺炎という最もおぞましい副作用の一つですから、これは警告しておくべきだった (Table 8)。

これは後付けではなくて、当時、私どもの授業に非常勤講師として来ていただいた当時の審査課長の池谷先生にもはっきり申しあげました。FDAが慎重になっている以上は、日本があせて承認することはないと言いました。でも、「FDAもすぐ通しますよ」と言っていました。ですから、その点で、私は承認時の審査に重大な問題があったと認識しています。

さらに承認後、このステップでのチェックポイントもすり抜けてしまった。承認後副作用被害の報告があった時点で、すぐに全例調査をかけるべきだった。いったんストップして調査すべきでした。当時、このシグナルの検出があったときに、日経バイオビジネスの取材に対して、ただちに全例調査をするべきだということを申しあげましたが、そのような抜本的なことはせずやたら時間は過ぎていきました。市販直後にシグナルがあったらどのように対応するか。今後、強く求められることになるかと思えます (Table 9)。

結果として、添付文書は何回も改訂されました。

Table 8 イレッサ 承認から市販後規制を通しての問題点 - 1

<p>1. 承認前にすでに明らかであったこと</p> <p>POP (proof of principle) が実証されておらず、真の抗腫瘍作用機構が不明 分子標的薬として開発されたがそれではない (必要条件のみ満足)</p> <p>用量-反応関係がはっきりしない</p> <p>血中濃度の個人差が5倍以上もある</p> <p>シスプラチンベース多剤との併用効果が臨床試験で実証できず</p> <p>臨床試験中に重篤な間質性肺炎で死亡した例があった</p> <p>海外での使用例における主として重篤な副作用報告は196例あったが添付文書に記載せず</p>
---

Table 7 規制の意思決定

<p>薬剤疫学的チェックポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 非臨床試験・動物実験</li> <li>● 臨床試験各相 / 海外データ</li> <li>● 承認審査</li> <li>● 薬価収載・添付文書、警告義務</li> <li>● 市販直後調査</li> <li>● 副作用被害自発報告</li> <li>● 調査会、検討会</li> <li>● 規制意思決定</li> </ul>
---

た。間質性肺炎の一般的なリスク因子は医学的にもよくわかっていますし、イレッサのように外来で使用できるからこそ意味がある薬について、入院を指示してケアするというにしてみると、この薬のメリットが半減してしまって、コストも高くなってしまいます。そもそもイレッサは1錠8,800円ぐらいしますし、入院してケアすればいいというのも医学的には少し問題があります (Table 10)。

結局、専門家が行わないといけなかったことは、全例調査をしてリスク因子の解析を行うことと、適応をもう一度絞り込むということだと思えますが、そういうことはいっさい行われませんでした。少なくとも薬剤疫学的なチェックポイントを全部すり抜けていったということは、現代の科学水準から見て驚くべき貧弱な科学実践だと

思います (Table 11)。

結果として薬剤の添付文書は繰り返し改訂が行われました。1回目は半年後ですが、1年間で8ぐらい添付文書の改訂がありました。しかし、最初にわかっていたことを網羅するかたちになっただけで、現時点でも一定のパーセンテージで死亡が続いています (Table 12)。

問題解決の方法というのは別に難しいことではない。すべてのデータを添付文書にきちっと反映させて、重要なものは警告にしておくこととであり、代理エンドポイントの問題性をよく認識した上で、適格規準を逸脱しないということに尽きます。そして、市販後の全例調査をしながら徐々に拡大するという手もあります。市販後の全例調査というのは、日本が今後、海外に比べて優位になる一つの大きな武器だと思います。これ

Table 9 イレッサ 承認から市販後規制を通しての問題点 - 2

<p>2. 承認後、副作用被害報告時点</p> <p>1) 間質性肺炎の発生は臨床試験ですでに分かっていた (発生割合 3/133) 約7%の確率で発生する可能性</p> <p>2) この時点で因果関係を論ずるのはナンセンス 有害事象の発現割合を確定し警告すべき</p> <p>3) リスク因子解析 少なくとも調査施設を選んで各施設の症例すべてのデータを収集して解析すべき</p>
--

Table 10 イレッサ 承認から市販後規制を通しての問題点 - 3

<p>3. 添付文書改訂、警告時点</p> <p>1) 間質性肺炎の一般的リスク因子は医学的に常識</p> <p>2) 間質性肺炎の診断、モニタリング方法もよく分かっている</p> <p>3) 1), 2) から直ちに必要な手を打つべきであった</p> <p>4) 入院指示は臨床的にナンセンス 間質性肺炎の初期症状をマスクしてしまう</p>
---

Table 11 イレッサ 承認から市販後規制を通しての問題点 - 4

<p>4. 専門家による検討会がまず行わなければならなかったこと</p> <p>1) 全例調査 リスク因子解析</p> <p>2) 1) が無理ならいくつかの施設での全例調査 (1錠でも飲んだ患者は調査対象とする)</p> <p>3) 上記のためのプロトコル / CRF 作成</p>
--

Table 12 イレッサ 承認から市販後規制を通しての問題点 - 5

<p>5. 結果として起こったこと</p> <p>1) 添付文書の改訂のくり返し</p> <p>2) 承認後半年 (2003年1月末)の死亡... 173人 " 1年 (2003年6月末)の死亡... 246人 " 2年半 (2004年12月末)の死亡... 588人 " 3年9ヶ月(2006年3月末)の死亡... 643人</p> <p style="text-align: right;">出典：日本経済新聞</p>
---

を、厳密なプロトコルを作った上でプロスペクティブなアウトカムスタディとして行っていくことが、一つの大きなポイントになります (Table 13).

#### 4. 問題点解決のための新しいITテクノロジーの開発

Pharmacovigilance PlanningにITの技術を駆使するべきだということを岸田先生もお話しされましたが、私もまったく同感です。ソリューションはこれしかないと思います。そういうことから、私が2003年から担当することになった外来化学療法部においては、診療現場でリアルタイムに重

要な臨床情報はすべてデータベース化しています。これによって、リアルタイムの医薬品の安全監視, pharmacovigilance が可能になってきます (Table 14).

システムの概要はFig. 1に示すようなものです。通常の電子カルテは、結局のところ普通の紙ベースのカルテをPDFでコンピュータに入れているだけで、それはデータベース化されていませんから、そこからデータを取ることは不可能です。新たな仕組みの開発が必要になります。私どもの京大の外来化学療法部で独自に開発した新しいシステムでは、ここにリアルタイムで入力され、データベース化されていきますから、これらの内容は一瞬のうちに取り出すことができます。

有害事象は、先ほど重みづけが必要だということを岸田先生がおっしゃいましたが、まさしくそのとおりで、NCIによる有害事象の共通評価基準 Common Terminology Criteria(CTCAE ver.3)に

Table 13 問題解決のための原則

1. 非臨床試験, 臨床試験, 試験外使用における有害事象はすべて添付文書に反映させ、重篤なものは警告
2. 承認適応は臨床試験での適格規準を逸脱しない代理エンドポイント, コホートの代表性
3. 市販後の全例調査 プロスペクティブアウトカム評価
  - 有害事象について許容できる頻度を確定できるサンプルサイズの設定
  - 真のエンドポイントによる有効性評価

Table 14 e-pharmacovigilance システム

- 診療現場でリアルタイムに患者情報をデータベース化
- 2003年10月6日, 京大病院 外来化学療法部開始と同時に稼動
- リアルタイムの医薬品安全性監視が可能

Fig. 1 Chemotherapy v3 システムの概要

The screenshot shows a web-based interface for chemotherapy management. At the top, it displays the patient's name '乳癌 - Carcinoma, NOS' and various demographic fields like age and sex. Below this, there are sections for '診断情報' (Diagnosis Information) including TNM staging (T1s, N1s, M1s) and '治療情報' (Treatment Information) with checkboxes for different therapy types like '化学療法' (Chemotherapy) and '放射線療法' (Radiotherapy). A 'サマリー' (Summary) box is highlighted on the right side of the interface.

- 治療内容
- 検査結果
- 副作用
- 結果

サマリー

基づいて、診療においてその都度データベース化されていて、たとえば検査結果はそのまま電子カルテから取り入れられて、自動的にグレーディングされてデータベース化されます (Fig. 2)。たとえば2005年度にはトータル818人の患者さんが来られて、7,268件の抗癌剤の投与が行われ、平均すると1人当たり8.9回でした。薬剤師による服薬指導が465件あったということがわかります (Table 15)。ここでどういった形で集計されるかというと、グレード3と4について取り上げると、例えば血液毒性はグレード4が6.2%でした。1%以下の有害事象としてこれらのものがデータベースから出てきます (Table 16)。

死亡はゼロです。グレード4は血液毒性以外には出ていません。グレード3は下痢が0.7%、食欲

不振が0.5%です。嘔吐、悪心も1%以下です。こういうことがデータベースから出てきます。これを2年、3年続けていけば膨大なデータになります。また、病院間で統合すれば驚異的なデータになります。これでリアルタイムのpharmacovigilanceができるだろうと考えています (Table 17)。

Table 15 患者数・抗癌剤投与件数の集計

2005年度
● 総患者数：818人
● 総抗癌剤投与件数：7,268件
● 患者1人当たり平均抗癌剤投与回数：8.9回
● 薬剤師による服薬指導件数：465件

Fig. 2 有害事象入力画面

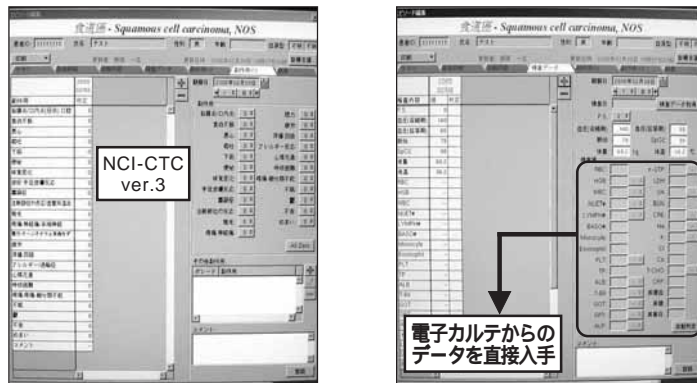


Table 16 有害事象：血液毒性

	N = 818 (患者毎に最悪値を集計)	
	グレード3 (%)	グレード4 (%)
好中球 / 顆粒球減少	106 (13.0)	51 (6.2)
リンパ球減少	78 (9.5)	19 (2.3)
白血球減少	86 (10.5)	10 (1.2)
-GTP 上昇	30 (3.7)	5 (0.6)
ヘモグロビン低下	28 (3.4)	4 (0.5)

CTC v3.0 による分類

その他、発現割合1.0%以下の有害事象：  
ALP 上昇, GOT 上昇, 低K血症, 高K血症, 低Na血症, 血小板減少, GPT 上昇, 高尿酸血症, CRE 上昇, 高ビリルビン血症, 低アルブミン血症

死亡：0人

Table 17 有害事象：非血液毒性

	N = 818 (患者毎に最悪値を集計)	
	グレード3 (%)	グレード4 (%)
下痢	6 (0.7)	0 (0.0)
食欲不振	4 (0.5)	0 (0.0)
嘔吐	3 (0.4)	0 (0.0)
悪心	2 (0.2)	0 (0.0)

CTC v2.0, v3.0 による分類

その他、発現割合0.1%の有害事象：  
消化管閉塞：小腸・細腸不能, 消化管イレウス, 神経障害：感覚性, 脱水, 聴力・オージオグラム関係なし, 発熱性好中球減少, 皮疹 / 落屑, 皮疹：手足皮膚反応, 便秘, 蕁麻疹

死亡：0人

いずれにしても死亡はゼロです。しばしば当局によっても、また国の所轄の大病院によっても、抗癌剤で2～3%の死亡はやむをえないということをしてテレビの報道等で聞きますが、それは嘘であって、抗癌剤は綿密なケアをしている限り、直接死亡に至ることはほとんどないので、この場ではっきり申し上げておきます。

抗癌剤による2～3%の死亡はやむをえないというのでたらめを、当局の関係者や責任ある基幹病院の先生方が言うのは、断じて許してはならないと思います。そういうデマゴークで国民をだますことはいい加減にしてもらいたいと思います。

外来治療から入院となった例は60例あります。大半は癌の進展によるものでしたが、これはまた別に clinical oncology 上、これら癌の進展に対して速やかに対応できる仕組みを作るという課題を浮かび上がらせています (Table 18)。

Table 18 外来治療から入院となった60例

N=818 (2005年度)	
理由	件数
PD (疾患進行)	6
胆管炎	3
肺炎	3
Hb 低下	2
好中球減少による発熱	2
脳転移	2
腹痛	2
痙攣	2

その他入院理由 (それぞれ1件発生):

ALB1.9・下腿浮腫著明、頭痛、脳幹梗塞、PD・閉塞性黄疸、PD・心不全、Plt 14・Neu 0.01、クモ膜下出血、SpO<sub>2</sub>: 83、T-Bil 上昇、WBC11200・CRP1.7・Colon Fiber: 憩室炎のDx、イレウス、ポート抜去、レジメン変更DIV後経過観察、水腎症、下血、気胸、血痰・倦怠感、原発不明がん・急性腎不全、骨盤内局所切除、主気管支閉塞、心不全、全身状態不良、腸の調子悪く呼吸困難、粘膜障害・食欲不振、脳浮腫・頭痛・嘔気・嘔吐・食事摂取不可、肺臓炎、白血球増加・腎機能異常・肝機能異常、発熱息切れ、貧血、放射性肺臓炎、肛門痛、不明?

まとめますと、副作用被害防止のためには、やはり現在のIT技術を駆使した技術革新を実現する必要があります。市販後の一定期間、薬剤の使用は癌の専門医のいる大規模な病院に限定する。しかも、その病院にこういう e-pharmacovigilance システムを導入していく (Table 19)。

当然、これらのシステムの開発とそれを各病院に導入していくには、かなりお金がかかります。つまり Pharmacovigilance Planning をグローバルなフェーズⅠ 治験からやれるようにするというのは、それなりの投資が国として必要になります。この基盤の形成の部分に国は重大な決意を持って臨まない限り、ズルズル未来にずれ込んでいって、結局は遅れていってしまうということになり、またそのツケを国民は支払わなければいけないということになります。

最初に岸田先生がきわめて重要なポイントを二つおっしゃいました。フェーズⅠ というスタートと、フィニッシュの vigilance という点についての問題点です。見解としてわれわれはまったく一致しています。あとは財務省にこの点をよく理解してもらいように働きかけないといけません。

私は私のほうで関連する委員会等で強く申しあげて、機構の強化、厚生労働省の担当部署の強化ということをお願いしていきたいと思います。加えてそれがひいてはアカデミアの強化につながるということをお願いしていきたいと思います。

いずれにしても、ITを駆使するリアルタイムの

Table 19 まとめ

#### 副作用被害防止のための技術革新

- 市販後一定期間、薬剤の使用は、がんの専門医のいる大規模な病院に限定
- その病院に e-pharmacovigilance システムを導入することで、低コストで全例調査が可能となる
- リアルタイムの医薬品安全性監視システムネットワーク完成へ



pharmacovigilance system というのは、技術的にも作り上げることは可能で、薬害の根絶は今後ここに国がどれだけ投資し、われわれがそういう方向でどれだけ努力するかということにかかっていると思います。

以上、薬剤疫学の実践として、一つは審査の科学水準の確保、もう一つは副作用被害の防止のための規制の意思決定の原則の確立という二つのポイントについて申しあげました。その後ろの部分については、私としてすべきことはやってきました(当局や学会等が聞くか否かは別として)。そして、e-pharmacovigilance という仕組みのプロトタイプを作り上げて、実際に稼働しています。

ですから、今後まさしくフェーズⅠが欧米とハーモナイズして、アカデミア、さらには国の所轄する重要な機関で世界をリードするかたちでできるような基盤を築き上げることが、われわれの課題であろうと認識しています。以上、京都大学薬剤疫学の初代を担当した者として、ささやかながら提案させていただきました。

#### < 質疑応答 >

岸田 どうもありがとうございました。予算規模の話がありましたが、私ども総合機構で試行的に市販後の副作用情報の拠点医療機関ネットワークを築いて、そこで副作用情報を集めて、集中的な評価をしています。その予算の問題もさることながら、協力してくれる医療機関のインセンティブがどのようにして確保できるか。それが非常に懸案になっています。何かご意見を承りたいと思います。

福島 インセンティブという思い出すのは、私が実際に実務を愛知県がんセンターでやっていたときに、副作用報告をしようとすると、企業はお金を払うと言っているのに、受け皿がないということを事務のほうから言われて仰天したことがあります。

副作用報告のための書類作成には実際はかなり時間がかかります。きちんと一つ一つ確認しつつ書いて報告しようとするので2時間ぐらいかかります。それに対して企業は謝金を出さずとも言っても、受け皿が当時はありませんでした。現時点でも、そういう市販後の調査、あるいは副作用報告に対して、インセンティブをつけていただいても、それがうまく現場に届かないということがあります。そのへんがまず一つです。

また、医者は忙しいですから、どんどん忘れてしまう。データとしていちいちそれらを収集することに時間がかかる。そういう手間を省くために、すべてデータベース化する。あるクリティカルな限度以上のものについては、全部一気に出すということをしてITのテクノロジーでできるようにしておくという方法が一つあると思います。インセンティブと同時に、そういう手間を省くことができるようにする。あといくつか細かいところでは方法があると思います。フォームをもう少しやりやすくするとか、そういうこともあると思います。

もう一つは、大学のなかで教育しなければいけない。いま学生にもポリクリで教えていますが、添付文書違反によって何か障害が起きたとかで患者さんが問題にして裁判になったときは、医者は絶対に負ける。添付文書を読む癖をつけていないということが医療事故につながっているということが現実にあります。

副作用が起きたときには、それを報告するのは医者の義務であるというのは、徹底してしつけないといけない。医者の教育は実にしつけだと思っ

ていますが、そのしつけがなっていないから、報告しないということがある。インセンティブというよりも、一つは学生に対する徹底的な教育の問題がある。副作用が起きたときに、それを報告するのは国民に対する義務だということを徹底して教えるということが一つあります。その点はアカデミアの責任だと思えます。