

日医総研ワーキングペーパー

医薬品の安全性確保に寄与する 調査研究体制に関する研究

- 医師会によるゲノム解析と疫学的手法による検証
につなげる自発報告収集などに関する提言 -

No . 71

平成 14 年 7 月 16 日

日医総研

客員研究員 久保田 潔

医薬品の安全性確保に寄与する調査研究体制に関する研究

- 医師会によるゲノム解析と疫学的手法による検証につなげる自発報告収集などに関する提言 -

キーワード

市販後調査
データマイニング
生物製剤

自発報告
ゲノム解析
疫学研究

ポイント

市販後医薬品の安全性確保に医師会が果たしうる役割は大きい。

医薬品の安全性に関する情報収集には、副作用の疑い症例を自発的に報告する自発報告を中心に、いくつかの方法が知られている。

収集された情報を評価して得られた結果には、行政的アクションが必要な問題のほか、疫学研究の手法を用いて検証すべき問題、ゲノム解析を実施し、副作用の起こりやすさの診断につなげる必要がある重篤な副作用に関する問題などが含まれる。

収集された情報の活用方法は多様化しているが、行政に多様な活用を期待することは難しく、自発報告の収集などに関して、医師会自らが直接関与することが必要である。

また、医薬品の承認や安全性確保のための厚生労働省の外に固定職の担当官が構成する新たな行政法人を作るべきことを主張する。

目次

はじめに	1
第 1 章 市販後医薬品の安全性確保の概要	3
1.A 発見	5
1.A.a 情報の収集	5
1.A.a.i 自発報告(Spontaneous Report または Voluntary Report)	5
1.A.a.ii その他の収集方法	7
1.A.a.ii.1 その他の収集方法の事例	7
1.A.a.ii.1.i Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)	7
1.A.a.ii.1.ii Prescription-Event Monitoring (PEM)	7
1.A.a.ii.1.iii Phase IV Study と使用成績調査	8
1.A.a.ii.2 「その他の収集方法」の必要性について	11
1.A.a.ii.3 Motherisk Program	12
1.A.a.ii.4 生物製剤	12
1.A.b 情報の評価	13
1.A.b.1 自発症例に関する 1 例ごとの評価	13
1.A.b.2 自発報告に関する「データマイニング」	13
1.A.b.3 生物製剤に関する安全性の評価	15
1.B 検証と対策	16
1.B.a 検証	16
1.B.a.1 自発報告から得られたシグナルの検証	16
1.B.b 対策	20
1.B.b.1 ゲノム解析による副作用の予防	20
1.B.b.2 生物製剤	21
第 2 章 市販後医薬品の安全性に関する我が国と欧米における行政の在り方	22
2.1. 企業報告と直接報告のアンバランス	23
2.2. 市販直後調査	24
2.3. 緊急安全性情報	25
2.4. 生物製剤	26
2.5. 責任と権限の所在	26
第 3 章 市販後医薬品の安全性に関して、現在医師会が果たすべき役割	29
3.A ゲノム解析と疫学的手法による検証につなげる自発報告の独自収集	29
3.A.a 医師会による自発報告の独自収集とシグナル検出	29
3.A.a.1. 医師会による報告者の ID 管理	29
3.A.a.2. 当該企業への通知	29

はじめに

近年医薬品をとりまく環境の変化は著しい。「ゲノム創薬」という言葉に象徴されるように、ゲノム科学や蛋白質科学を応用することによって、さまざまな医薬品を以前に比べて短い期間で開発し、また、医薬品の安全性向上へ寄与することが期待されている。高血圧や糖尿病などの慢性疾患が増え、これに対する薬物治療についても長期的な安全性や有効性を臨床試験や疫学調査などによって評価する重要性も増している。血液製剤を介した薬害エイズや C 型肝炎などの事例は、病原体で汚染された製品が出まわることが未然に防ぐための生物製剤（生物由来製品）の安全性を保つための特別の体制をつくる必要性を指し示している。

医薬品開発の新しい潮流に乗り遅れてはいけないという危機感から、政府は平成 14 年 4 月に「医薬品産業ビジョン（案）」（<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/04/h0409-1.html>）を公表し、基盤技術の研究開発を支援し、治験など臨床研究のための環境を整備し、企業規模の拡大（メガファーマ）を促し、得意分野に秀でた企業（スペシャルティファーマ）を育成して、国際競争力の強化を図るとしている。

これらの環境変化に伴って、医薬品の安全性の確保、とくに市販後の医薬品の安全性確保についても、新しい時代にふさわしいあり方が必要となりつつある。市販後の医薬品の安全性確保に関する行政のあり方は、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令（GPMSP 省令）の一部を改正する省令」（平成 12 年厚生省令第 151 号）（http://www.pharmasys.gr.jp/happyou/PMDSI_001227_1.pdf）が公布された平成 12 年 12 月を曲がり角とし、大きく変化した。この省令の改正により、第一に「市販直後調査」が新設された。第二に、1960 年代後半以後、30 年間以上にわたって実施されてきた数千例の新薬使用者をモニターする「使用成績調査」（当初は「副作用調査」と呼称）＝「3000 例調査」が原則不要になった。同時に行われた報道発表の資料（http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1227-1_15.html）によれば、「使用成績調査」廃止後、「治験等では十分な情報を収集することが困難な患者群

(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等)に関する適正使用情報の充実を図るため、特別調査及び市販後臨床試験に重点をおいた仕組みへと変更」とされているが、その具体的方策の内容は、少なくとも平成 14 年 7 月現在ほとんど不明である。平成 14 年の薬事法改正に伴う諸通知などが明らかされるにつれ、今後具体的方策についても概要を知ることができると考えられるが、平成 14 年 7 月現在において「特別調査及び市販後臨床試験に重点をおいた仕組み」の基本骨格すら明確になっていない現状は、使用成績調査廃止後に実効性のある施策が打ち出せないという行政の「手詰まり感」を示している。

医薬品開発をめぐる新しい時代にふさわしい医薬品の安全性の確保、とくに市販後の医薬品の安全性確保に何が必要なのか。本ペーパーでは、市販後医薬品の安全性を確保するために必要な事項を浮き彫りにし、医師会が果たすべき役割を考えてみたい。第 1 章で、市販後医薬品の安全性確保のためにどのような情報収集、評価、検証、対策が必要かを考える。第 2 章で、市販後医薬品の安全性に関する我が国と欧米における現状、特に行政の在り方を検討する。第 3 章で、市販後医薬品の安全性に関して、現在医師会が果たすべき役割を明らかにする。最後の第 4 章でそれまでの記述をまとめる。

第 1 章 市販後医薬品の安全性確保の概要

薬の安全性を確保し、有用性を高めるために、市販前から市販後にかけて一貫した方策が実施されるべきことがしばしば強調される。「製造販売の承認」という薬事法で決められた法制上の区切りによって薬の薬理・毒性が変化するわけではないので、市販前から市販後にかけて、薬の安全性や有効性に関して一貫した問題意識をもつことが重要であるとの認識自体は正しい。しかし、薬の有用性を高めるために市販前と市販後に実施すべき事柄を考える際には、市販前と市販後における薬の使用のあり方にも留意すべきである。たとえば、市販前の臨床試験では市販を断念すべき副作用が全くみつからなかったにもかかわらず、市販後、特に市販直後の 6 ヶ月から 1 年以内に重篤な副作用が発見され、市場から姿を消す新薬も少なくない。これには以下のように、薬の使用のあり方が市販前後で大きく異なっていることが関係している。

市販前の臨床試験に参加する健常人、患者の総数は多くの場合 1000-2000 人以下であり、数千人に 1 人の割合でおこるようなマレな副作用が市販前に発見される可能性は低い。また、市販前の試験では 1 年以上の長期使用例は、降圧薬や高脂血症治療薬のような慢性の疾患に対する薬でも 100-200 例以下にとどまり、長期的な有効性に関する情報がほとんど得られないだけでなく、長期間使用された後に初めて出現する遅発性の副作用は、1%以上の高頻度のものでも市販前には発見されにくい。そのほか、市販前の臨床試験では試験の対象者から妊婦、多剤併用者、重症の合併症をもつ患者、小児や超高齢者などが除外されるのが通例であり、これらのリスクグループに選択的におこる副作用についても市販前には十分な情報はえられない(表 1-1 参照)。

表 1-1 薬の安全性の調査を市販後も引き続き実施する必要性

市販前の臨床試験は

1. 規模が小さい：1000-2000 人以下　マレな副作用は発見されない
2. 期間が短い：1 年以上の使用者は 100-200 人以下　遅発性の副作用は発見されない
3. 対象者を限定：除外基準#　リスクグループに選択的な副作用は発見されない

#妊婦、多剤併用、重篤な疾患の合併、超高齢者、小児など

薬の使用のあり方が市販前後で大きく異なるために、市販後の薬の安全性や有効性に関する問題の発見・評価・検証の方法は一般に市販前とは異なり、市販後に固有の方法が用いられることもある。

薬の有効性に関しては、死亡や重大な合併症の発生などの「真のエンドポイント」を指標とした長期的効果に関する大規模臨床試験などを、市販後に新規に、または市販前から引き続き実施することが必要である。しかし、本ペーパーでは、市販後に実施される医薬品の安全性確保のためにとられる方策に絞って考える。以下、必要な方策を「発見」：未知の副作用など、薬の安全性に関する新たな問題を見出す、「検証と対策」：問題の真偽を確かめ、問題の大きさを推定し（検証）、明らかになった問題に対して必要な措置をとる（対策）の2つに分けて考えたい。

1.A 発見

「発見」のプロセスを、「情報の収集」と「情報の評価」の2つに分けて考える。

1.A.a 情報の収集

1.A.a.I 自発報告(Spontaneous Report または Voluntary Report)

副作用を疑った医師などが、その症例について行う自発的な報告が自発報告である。自発報告に医学雑誌や学会への発表を含めることもあるが、多くの場合「自発報告」という語は自発報告制度への報告を意味する。「自発報告制度」は、先進国では 1960 年代の半ばから後半に創設された（日本では 1967 年）。多くの国で医師などが直接規制当局に報告する方法（わが国では「直接報告」と製薬企業を通じて報告する方法（わが国では「企業報告」）の2つの報告方法を併用している（図 1-1）。

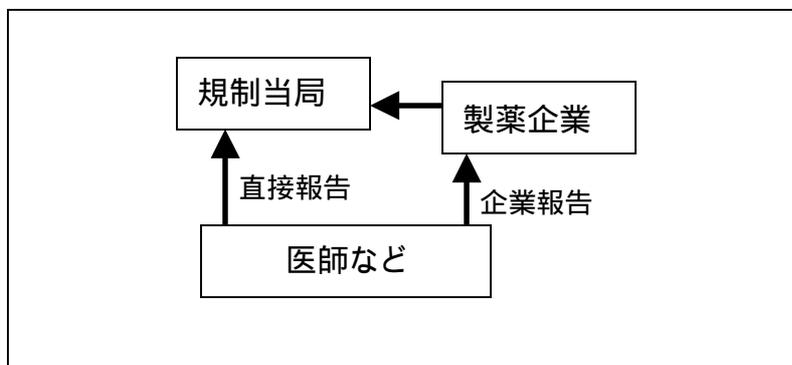


図 1-1 自発報告制度

収集の対象となる副作用の種類は国により若干の差があり、たとえば英国では市販後 2 年程度以内の新薬については「すべての副作用」の報告を求めるが、十分な情報が集まっ

たあとは「重篤な副作用」のみについての報告を求め、British National Formulary (BNF) (英国医師会と英国薬剤師会が共同で半年に 1 回発行するポケットサイズの医薬品情報集) などにおいて、新薬に Black Triangle (逆三角マーク、) を付けて識別している (表 1-2)。米国でも最近、新薬に Black Triangle () を付けることが提案された。

表 1-2 英国の自発報告制度で報告を求める副作用

1. 新薬 (Newer Drugs and Vaccines、 を付けて識別) ...市販後 2 年程度以内

副作用であることが疑われたすべての症例 (重篤でない症例を含む)

2. 確立した薬 (Established Drugs and Vaccines)

重篤な副作用#が疑われたすべての症例 (既知の反応を含む)

死亡 (fatal)

死亡のおそれ (life-threatening)

身体の不自由 (disabling)

障害 (incapacitating)

入院期間の延長 (prolong hospitalisation)

重篤な副作用には添付文書の変更以外に、特別な注意喚起 (たとえばわが国の「緊急安全性情報」) や、市場での流通の制限・中止などの行政的アクションを必要とする反応が含まれ、未知の副作用についても、行政の関与の下に添付文書の変更が必要となる場合がある。これに対し、重篤でない既知の副作用は、通常行政的アクションの対象にはならないが、既知の頻度の高い副作用がどのような患者に起きやすいかなどの情報は処方薬を選択する上では重要であり、新薬については重篤でない症例を含むすべての副作用の報告を

求める英国の基準は合理的である。米国の MedWatch Program では、新薬であるか否かを問わず、一律に未知または重篤な副作用の報告を求めているが、実際には重篤でない症例も相当数報告されている。

自発報告は単純な方法であるが、自発報告をきっかけにして発見された副作用は多く、現在も情報収集の中心的な方法である。

1.A.a.II その他の収集方法

自発報告の基本性格が受動的 (Passive) であるのに対し、これまでに、より能動的 (Active) な方法、または集中的 (Intensive) な方法による情報収集がいくつか試みられてきた。

1.A.a.II.1 その他の収集方法の事例

1.A.a.II.1.i Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)

BCDSP は、1960 年代後半から開始された集中的モニタリングの原点として有名である。あらかじめトレーニングを受けた看護婦が病棟をまわり、入院患者におこった副作用をモニターして情報を収集する。BCDSP の中で偶然発見されたアスピリン使用者に心筋梗塞が少ないとの観察は、現在の虚血性心疾患患者における低用量のアスピリン治療のきっかけを作ったとされている。

1.A.a.II.1.ii Prescription-Event Monitoring (PEM)

疫学的方法の一つである「コホート研究」に分類される英国 PEM は、BCDSP などの能動的または集中的な方法の多くが「めざましい成果をあげたとはいえない」として姿を消す中で、現在に至るまで 20 年以上にわたりその存在意義が認められてきた数少ない方法の 1

つである。「コホート研究」は「検証」の項にもある通り、本来テストされる仮説を明確にして行う「検証」のための方法である。PEM は、テストすべき仮説を明示せずに不特定の「イベント」の報告を求めて新たな副作用を発見しようとする異色の「コホート研究」である。PEM によって発見された未知の副作用の数は多くないが、喘息治療に使われる経口 刺激薬のバンブテロールによる心不全 (Thorax 53: 558-62, 1998) をはじめ、いくつかの重要な副作用の「発見」に貢献した。

PEM の沿革: 1970 年代初頭に発売された 遮断薬のプラクトロール(practolol)により、推定数千例の失明や sclerosing fibrosis などの副作用(プラクトロ - ル症候群)が英国で発生した。多数の副作用症例が発生したため「プラクトロール事件」として社会問題化した。発売後 4 年以上にわたって、自発報告制度への報告がほとんどなかったことから、自発報告制度の限界をさし示す事例として引用されることが多い。PEM は「プラクトロール事件」に衝撃を受けた規制当局の担当官(WHW Inman)によって、自発報告を補完するシステムとして開始されたが、学術研究としての色彩が濃いなどの理由で行政組織になじまず、1980 年代初頭から、はじめはサザンプトン大学で、次いで非政府組織である Drug Safety Research Unit によって運営され、現在も活発に活動している。処方せんから新薬を処方された患者を特定し、処方医に質問用紙を郵送して、不特定の「イベント」の報告を求め、集計結果から副作用の発見を試みる。ニュージーランドでも 1970 年代後半から、同じく「プラクトロール事件」をきっかけに Intensive Medicines Monitoring Program (IMMP)と呼ばれる PEM と類似の方法が開始された。PEM によって新たな副作用がいくつか発見されているが、幸いにも「プラクトロール事件」に匹敵する規模の薬害事件はその後起きていない。

1.A.a.II.1.iii Phase IV Study と使用成績調査

米国で 1960 年代後半から、行政の指示により製薬企業が自社の新製品を使用した患者 1 万例程度をモニターする Phase IV Study がいくつか行われた。日本でも同様の「副作用

調査」が 1960 年代後半から開始され、1985 年に「使用成績調査」と名称を変えた。1972 年から 2000 年までに公表された「副作用調査」または「使用成績調査」の調査数は 874 に上り、累計 700 万人以上が調査対象となった(Pharmacoepidemiol Drug Saf 10:653-8, 2000)。これらの調査では調査対象の目標数を当初 1 万例としていたが、1997 年の「薬安第 34 号」によって、目標数は 3000 例に引き下げられた。これらの調査に対しては、既知の副作用の市販後における頻度を求めること以外に「未知の副作用の発見」も期待されており、BCDSP を原点とする Intensive Monitoring の系譜上に位置する調査である。

FDA の Temple は 1999 年に JAMA に発表した論文で、「未知の副作用の発見ができない」ことを理由に「Phase IV Study には意義がない」とする見解を発表している(JAMA 281: 841-4, 1999)。わが国でも 2000 年 12 月の「医薬品の市販後調査の基準に関する省令 (GPMS 省令) の一部を改正する省令」によって「使用成績調査」は実質的に廃止された。「使用成績調査」の廃止に先立つ 2000 年 6 月に厚生省医薬安全局安全対策課が発表した「医薬品の市販後安全対策の改善について」では「使用成績調査を実施する意義が乏しくなっている」とし、その理由の一つとして自発報告数の増加を挙げている。自発報告の主な役割が「未知の副作用の発見」であることを考えると Phase IV Study を否定した Temple の見解と 2000 年 6 月時点における厚生省の見解は互いに一致する。

これに対し Phase IV Study 類似の製薬企業がスポンサーとなって実施された調査に対するヨーロッパにおける評価は、FDA のそれとは若干異なっている。たとえば、1992 年に英国 MCA の Waller らは企業がスポンサーとなった市販後調査に関するレビューを発表し、FDA の Temple と同様に「企業がスポンサーとなって実施された市販後調査が医薬品の安全性に対して果たした貢献は極めて限られている」との否定的な見解を明らかにした(BMJ 304: 1470-2, 1992)。しかし、その理由として、比較対照群を設定していないことを筆頭に「研究デザインが貧弱である」ことを挙げている点が、疫学的方法全般に強い猜疑心を抱く FDA の Temple とは異なっている。このレビューをもとに、英国 MCA は 1994 年に「観

観察的コホート研究では比較群を設定すべきである」などコホート研究、ケース・コントロール研究などの研究デザインについての細かな言及を含む SMM ガイドライン(Guidelines for company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines, Br J Clin Pharmac 38: 95-7, 1994)を公表した。英国 SMM ガイドラインは、1999 年の EU の市販後調査に関するガイドライン(Notice to Marketing Authorisation Holders Pharmacovigilance Guidelines, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/010899en.pdf>) の基礎となっており、研究デザインを含むいくつかの項目については SMM ガイドラインにおける記述がそのまま採用されている。

ヨーロッパのガイドラインがもつもう一つの特徴としては、企業がスポンサーとなっていく市販後調査における、医薬品の調査に特有の倫理的問題に言及している点をあげることができる。たとえば、英国の SMM ガイドラインも 1999 年の EU のガイドラインもともに「処方決定はその患者を調査対象とする決定から明確に区別しなければならない」ことを強調している。特に SMM ガイドラインでは、観察的コホート研究に関して記載した 3(d) で「研究の対象とするために特定の薬を処方することは非倫理的であるので、これを行ってはならない」と明記している。わが国で長く実施されてきた使用成績調査は、調査予定患者数をあらかじめ決めた契約を製薬企業と医療機関の間でとり決めることが義務づけられている。使用成績調査は日常診療下で行われるべきことが強調されているが、使用成績調査はこれを担当する医師に特定の新薬を処方する動機づけになりうる。Phase IV Study や使用成績調査は即効性の販売促進効果をもたなくとも、担当した医師に特定の新薬を処方する「くせ」をつけさせるという意味で「種まき研究」seeding study としての長期的な販売促進効果をもちうる。

英国や EU のガイドラインでは「処方決定をその患者を調査対象とする決定から区別する」方法の一例として、処方医に処方の理由を記載させることを挙げているが、PEM な

ど、処方医以外の者が調査対象とする患者を決定する方法が、これらのガイドラインの規定を守る上では最良である。

1.A.a.II.2 「その他の収集方法」の必要性について

Phase IV Study に否定的な FDA の Temple も、薬の使用が 0.1 から 1%程度の発生率でおこる既存の疾患の頻度が増加することに関与している場合には、市販前の臨床試験では発見しえず、かつ、自発報告による検出も困難な場合が多いため、自発報告とは異なる方法が必要であることを認めている。ただし、Temple は「いかにして 0.1-1%程度のイベントの増加を検出すべきかの方法は未だ明らかになっていない」としている (JAMA 281: 841-4, 1999)。

一般に自発報告では発見しえない (発見が困難な) 副作用の数は、幸いにしてそれほど多くない。しかし、見逃された 0.1-1%程度の副作用が重篤なら、プラクトロール事件や日本の SMON 事件のように、大規模な薬害事件を結果しうる。自発報告を補完する「その他の収集方法」による未知の副作用を発見するための体制作りは、大地震の予知の体制作りと類似する点があり、最終的には自発報告だけでは発見しえない副作用がもたらす社会的損失の大きさ、「その他の収集方法」の発見能力、必要なコストの評価を行い、安全性確保のためにどれほどのコストを支出すべきかという社会的合意の下に、どのような方法を採用するか (しないか) を決定する必要がある。

後述するように、日本版 PEM (J-PEM) については、現在規模も小さく、またモニター対象患者を特定するための 1 例あたりのコストは高く、当面「未知の発見」の機能については多くを期待することは難しい。むしろ自発報告などで発見されたシグナル (副作用であるとの疑い) の真偽やリスクの大きさを評価する検証機能を強化することがより現実的である。しかし、「その他の収集方法」の研究は今後も必要である。

1.A.a.II.3 Motherisk Program

カナダの Motherisk Program は、1985 年に設立された妊婦から寄せられた妊娠中の薬の使用に関する相談に応じるサポートプログラムであり、年間数万件の電話相談に応じている。電話による追跡調査を行うことにより、妊娠中の医薬品の安全性に関する大規模なデータも得られる。わが国でも、一部の病院で特定の曜日を同様の相談にあてる等の試みはあるが、全国規模で行うサポートプログラムは存在しない。

1.A.a.II.4 生物製剤

薬害エイズ、ヒト乾燥硬膜によるクロイツフェルト・ヤコブ病、フィブリノゲン製剤による肝炎にみられるように、生物製剤（生物由来製品）には不特定多数のヒトから採取されて作られるなどの理由で、未知の感染因子が含まれている可能性が存在する。このため、一般医薬品とは異なり、その安全性については FDA の生物製剤評価研究センター（Center for Biologics Evaluation and Research）が実施しているような、連続的な行政的監視により、内外からの情報収集によって安全性に関する問題の発見につとめることが必要である。

ただし、薬害エイズ事件を見る限り、比較的早期の 1982 年末ころには、行政の担当部署（生物製剤課）は血液製剤の危険性についての認識を既に有していたことが、担当官の発言からも明らかにされている。したがって、情報収集体制よりもむしろ、適切な評価と対策が行われ得なかった行政の在り方がより大きな問題である。

1.A.b 情報の評価

1.A.b.1. 自発症例に関する 1 例ごとの評価

自発報告された症例報告の詳細を専門家が 1 例ごとに検討して行う因果関係の可能性の大きさに関する評価は、自発報告評価の基本である。たとえば、スウェーデン、ウプサラにある WHO の Uppsala Monitoring Centre (UMC) は世界各国から集まる副作用情報の解析にあたっているが、それまでに知られていなかった薬 - 有害事象の組み合わせに関する報告が 2 つの異なる情報源からえられた場合には「レベル 2」、5 つの異なる情報源からえられた場合には「レベル 5」として、評価委員会の委員に症例の詳細を送り、1 例ごとの判断を行うよう依頼する。

食物や大気・水などの環境要因と異なり、薬はいつから使用したか（「曝露」されたか）または、いつ使用を中止したかが明確である場合が多い。特に、重篤な副作用が薬の使用後数日以内に発生し、ほかに原因が考えにくいなどの場合、相当程度確実に因果関係を推定できる。旧来、わが国の「緊急安全性情報」（ドクターレター）などの注意喚起や、市場での流通の制限・中止などの行政的アクションは、FDA などによる行政アクションを模倣する場合を除くと、このような報告例が 3 例またはそれ以上になった時に実施されてきた。因果性の明確な、マレで重篤な副作用に関しては、後述する「対策」の項や、第 3 章でも述べる通り、副作用を経験した患者の協力を得て遺伝子解析に結びつけ、副作用の発生を未然に防ぐための診断技術の開発を展望することが可能となりつつあり、時代にふさわしい自発報告収集と評価のあり方の確立に医師会が積極的に関与することは重要である。

1.A.b.2. 自発報告に関する「データマイニング」

近年、年間自発報告数はわが国を含めて世界的に増加している。このため、欧米の行政当局において、行政アクションをとるべき副作用報告の見逃しに関する危機意識が高まっており、1990 年代に製造・金融・流通業の分野で、大規模なデータに隠された因果関係や

パターンを探索する手法として発達した「データマイニング」の方法を「シグナル」の発見に応用しようとする動きが欧米規制当局や WHO UMC などに広がっている。以下に示す PRR などの「データマイニング」の方法はいずれも、旧来の 1 例ごとの因果関係の大きさに関する評価によらずに、副作用の可能性がある特異な薬 有害事象のパターンを抽出しようとするものである。

表 1-3 データマイニングの手法による自発報告データの解析

PRR (Proportional Reporting Ratio) (Pharmacoepidemiol Drug Saf 10:483-6, 2001)

・英国の規制当局である Medicines Control Agency (MCA) で用いられている方法

	特定の薬	それ以外の薬	合計
特定の反応	a	b	e
その他の反応	c	d	f
すべての反応	g	h	n

・ $PRR = (a/g) / (b/h)$ と定義。このほかカイ二乗値 (χ^2) を計算。

・ $PRR > 2$ 、 $\chi^2 > 4$ 、報告数 (a) > 2 である薬 - 有害事象を「シグナル」とする

「データマイニング」の方法は、現時点では欧米規制当局において、主としてそこで検出された特異な薬 有害事象の組み合わせについて症例報告にもどり、症例報告を再検討するために用いられている。しかし、これら「データマイニング」で検出された「シグナル」には、個別の症例報告の再検討だけでは結論を出すことができず、次項 (1.B.a.1)

に述べる疫学的方法による検証を必要とする問題も多く含まれると考えられる。

1.A.b.3. 生物製剤に関する安全性の評価

生物製剤に由来する副作用の発見が自発報告をきっかけに行われる場合、その評価には、上に述べた通常の医薬品についての方法が用いられる。これに対し、原材料への感染因子の混入の可能性などを行政が知った場合に、これをどのように評価し、対策をたてるかには、生物製剤固有の問題が存在する。この問題は以下の対策に関する項目で扱う。

1.B 検証と対策

ここでは自発報告から得られたシグナルの検証と因果性が明らかな重要な副作用について、その起こりやすさに関する診断技術の開発と生物製剤に関する安全性に関する対策について述べる。

1.B.a 検証

1.B.a.1. 自発報告から得られたシグナルの検証

わが国で自発報告によって検出された「シグナル」を検証しようとの発想はほとんど見られない。わが国で自発報告により未知の副作用についての情報が得られた場合に検討されるのは、通常添付文書の変更を実施すべきか否かについてであり、変更を見送った場合には、その後同様の症例報告を「待つ」のが一般的である。

より積極的な検証のためにはどのような方法があるのだろうか？2000年12月に発表された交感神経刺激薬のフェニルプロパノールアミンと脳出血に関する研究を考えてみたい。フェニルプロパノールアミンを使用した人のうち、特に若年者で脳出血が見られたことが、1979年ころから、学会におけるケースレポートやFDAなど規制当局への自発報告として報告されるようになった。この「シグナル」を「検証」することを目的としてケース・コントロール研究が行われた(N Engl J Med 343: 1826-32, 2000)。ケース・コントロール研究は、曝露(フェニルプロパノールアミン)によりリスクが何倍になるかを推定する研究であり、痩せ薬(食欲抑制剤)としてプロパフェニルアミンを使用した女性でリスクの有意な増加が認められ、FDAはこの研究とベースラインリスクに関する情報を組み合わせて、フェニルプロパノールアミンを中止することにより年間200-500人の若年者(18-49才)の出血性脳卒中を予防できるとの推定に基づき、製薬企業に自主的販売中止を求めた(Pharmacoepidemiol Drug Saf 10: suppl 1 S119, 2001)。わが国では、FDAの決定とその根拠を検討し、食欲抑制剤として使用されていないことと、1日最大用量が低いことから中止措置はとられなかった(http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1211/h1120-1_15.html)。

自発報告などで検出された「シグナル」を検証するための方法を表 1-4 に示した。

表 1-4 「シグナル」を検証するための方法

臨床研究

- 1 ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial, RCT)
- 2 コホート研究(Cohort Study)
- 3 ケース・コントロール研究(Case-control Study)
- 4 その他の疫学研究(ケース・コホート研究、傾向分析など)

その他

生物学的製剤からの病原体の検出など

病原体の検出が直接的な「検証」の手段となる生物学的製剤など特異な例を除くと、検出されたシグナルを検証するための主要な手段は、コホート研究やケース・コントロール研究などの疫学研究とランダム化比較試験などを含む臨床研究である。このうち、ランダム化比較試験は、コホート研究やケース・コントロール研究などの観察的研究に比べてより信頼に足る結果を得ることができるが、安全性に関して検出されたシグナルの検証を主たる目的としてランダム化比較試験を実施することは現実的には困難であることが多い。第一に、数%以上の高い頻度で起る副作用(の疑い)を除いて、副作用(の疑い)に関する検証を目的としたランダム化比較試験で必要とされる被験者の数は数千人～数万人、場合によっては数十万人にのぼり、これに要する費用と労力は莫大である。第二に、安全性

に関する疑いが相当高い場合には、ランダム化比較試験の実施は倫理的に許されないか、その実施に対する被験者または研究に携わる医師などからの協力を得ることが難しい。

ケース・コントロール研究はフェニルプロパノールアミンと出血性卒中の関係を明らかにするための研究でも用いられた方法であり、この研究では複数の病院から登録された特定のイベント（出血性卒中）を経験した患者（ケース）702 人を近隣の出血性卒中をおこさなかった住民から性・年齢などを一致させた上で無作為に抽出してえられた人（コントロール）1376 人と比較した。コントロールの特定方法としては、同一地域の住民から無作為に選ぶ地域住民ベースの方法（population-based case-control study）が基本であり、日本で行う場合には住民基本台帳や選挙人名簿などを利用することが多い。ケースとコントロールについて、過去の曝露（特定の薬）やその他の因子（併用薬、合併症、生活習慣など）についての情報を得て、曝露とイベントの関係を推定する。より簡便な方法として、ケースと同じ病院からコントロールを選ぶ方法（hospital-based case-control study）もある。この場合、たとえば、ケースを内科病棟で見出す場合、コントロールを外科系、特に外傷などで入院中の患者から選ぶなどの方法をとるが、バイアスを避けることは必ずしも容易ではない。

コホート研究は、問題となるイベントをまだ経験していない患者集団を見出し、経時的に観察を続け、このうち曝露を受けたもの（たとえば特定の薬の使用者）と曝露を受けない者（薬を使用していない者、または、異なる薬の使用者）におけるイベント発生率を比較するものである。

一般にケース・コントロール研究よりもコホート研究の方がより信頼に足る結果が得られるが、必要とされる費用や時間もケース・コントロール研究よりもコホート研究の方がより多くかかるとされている。ただし、いずれも多数の集団についての薬の処方や検査結果や診断などについてのデータを集積した、多目的に使用できるデータベースを用いることができれば、比較的安価に研究を実施することができる。わが国では、これらのデータ

は散在しており、薬の安全性について検出されたシグナルの検証のためだけでなく、広く臨床研究を推進するためにも、学術目的に活用しうるデータベースの形成が望まれる。わが国でも、福岡県久山町の住民を対象とする長年にわたる調査をはじめ、秋田県井川町における調査や特定職域の従業員の健康診断データなどを活用する調査など、すぐれたコホート研究が実施されるようになってきているが、その規模は数千人程度であり、比較的使用頻度が低い薬についてのコホート研究の実施には、より大きな集団を対象とすることが必要である。日医総研が精力的に推進している ORCA プロジェクトは、今後の展開によっては臨床研究に役立つデータベースの基盤となることも期待される。

そのほか、大学病院をはじめとする大病院を中心に、次第に整備が進んでいる病院情報システムに蓄積されたデータも検証のために利用することが可能であり、わが国でも既に病院情報システムを用いた疫学研究が試みられている。これらの病院情報システムを利用する上で問題となるのが、何らかの理由で通院を中止した患者に関する情報が欠落していることであり、この点が欧米の同種のデータベースと比較した時の最大の弱点である。各病院で何らかの工夫をすることなどにより、通院を中止した患者について最低限、現在生存しているか否かの情報を追加し、5~10 程度の大病院の共同研究体制を作ることができれば、使用頻度の高い薬や、特定のクラスに属する複数の薬とイベントとの関係の研究などについては国際的に見劣りのしない研究を実施することが可能である。

コホート研究を電子的データベースに依拠して行うための基盤が整備されるまでの間、比較的有效と考えられる検証方法の1つが、調剤を担当する薬剤師が特定の薬を使用した患者を登録し、登録された患者を経時的に観察してどのようなイベントが起こったかを追跡するコホート研究である。追跡方法のうち最も単純な、質問用紙を郵送する方法による日本版 PEM (J-PEM) が 1997 年から日医総研の支援の下に行われてきた。今後、これまで必ずしも明確にはされてこなかった「自発報告で検出されたシグナルの検証」の性格を強めることが計画されている。

1.B.b 対策

1.B.b.1. ゲノム解析による副作用の予防

数千例に 1 例から数万例に 1 例のオーダー（0.1%以下）のマレな副作用であっても、それが重篤な反応で、薬との因果関係が明白である場合には薬の使用を全面的に中止する行政アクションがとられることがある。しかし、その薬が不幸にも重篤な副作用を経験した患者以外については有用である場合には、全面的な使用中止による社会的損失も大きい。ゲノム科学の発展によって、このジレンマを解決する可能性が生まれつつある。薬物に対する反応性に遺伝的要因が関係することは、特に薬物代謝の分野においてはよく知られた事実であり、代謝以外の吸収や分布などに関する薬物動態や、作用部位における反応性のバラツキなどに遺伝的特性が関係していると考えられる。旧来、薬物代謝能の検査やリンパ球幼弱化テストなど、副作用が起こることに関係する多数のメカニズムのうち、特定のものに着目したテストが提案されてきた。しかし、ゲノム科学の発展により、副作用のメカニズムがどのようなものであるかを問わず、特定の副作用をひきおこす遺伝子をつきとめ、ここで得た知見から薬を投与する前に副作用の起こりやすさを予測する遺伝子診断を実施することが可能になりつつある。

副作用の予知にゲノム科学を応用する試みは、企業が医師から報告を求め、企業経由で行政にも報告される副作用症例（企業報告症例）に関して、企業単位でも実施され始めているが、マレで重篤な副作用に関する情報は公益性が高く、企業が情報を占有することは望ましくない。たとえば、特定の薬による副作用に関するゲノム情報が、類似する他社製品に関する同様の副作用に関わるゲノム解析を容易にすることもありうる。解析に必要な費用を誰が負担するかという問題は解決しなければならないが、重篤な副作用に関するゲノム情報とこれに基づく診断に関するノウハウは共有されなければならない。一方、解析のためには、不幸にも重篤な副作用を経験した患者の協力が不可欠であり、担当医師が患者のプライバシー保護やインフォームド・コンセントの実施などゲノムに関する倫理基準

の遵守に十分配慮しながら患者からの協力を得ることが望ましい。情報の公益性と患者からの協力の必要性という点において、マレで重篤な副作用の遺伝子解析は、医薬品の安全性確保に関して今後医師会の関与が最も期待される分野の一つである。

1.B.b.2. 生物製剤

薬害エイズ事件では、担当部署（生物製剤課）の担当官が 1982 年末ごろの比較的早い時期に血液製剤の危険性と、とられるべき対策（クリオ製剤の国内供給）について認識をもっていたにもかかわらず、必要な対策が実施されなかった。必要な対策の代わりに実施されたのは、責任とリスクの分散化（あいまい化）のために行政が伝統的に用いてきた外部委員会（研究班）の設置であった。研究班の班員の言動やこれに対する企業の影響などが問題にされているが、行政が自らの責任で決断せずに、研究班の設置という責任のあいまい化の手法をとったこと、および、そのようなあいまい化の手法が当然のこととして許容される現状を変えなければならない。

ロットごとに性状が異なったり、原材料に新たな感染因子が混入するなど、生物製剤は通常の単純な化学物質からなる薬剤とは異なり、その安全性確保には継続的な情報収集に加えて、適当な時期に適切な判断を行い、迅速な対策を実施する強い行政的リーダーシップがしばしば必要となる。したがって、行政内の責任の所在を明確化し、担当官に必要な権限を付与することが必要である。次章にみる通り、権限の中央一極集中とうらはらな責任の所在のあいまい化は、生物製剤に限らず、わが国の薬事行政に共通して見られる問題である。薬害エイズ事件は、生物製剤に特異な問題というよりも、権限をもつものが責任をとらないという薬事行政全般に共通する問題を示した事件と考えられる。

第 2 章 市販後医薬品の安全性に関する我が国と欧米における行政の 在り方

医薬品の安全性確保において行政が果たすべき役割は大きい。規制緩和と行政組織の簡素化の必要性が叫ばれ、医薬品に関しては医薬品販売や新医薬品の審査プロセスの国際的なハーモナイゼーション（ICH）などをきっかけとした規制緩和が進んでいる。不必要な規制は撤廃・緩和すべきであるが、医薬品については行政による適正な規制は必要である。ただし、現在のわが国の医薬品行政には、権限の中央集中と責任の転嫁ないし所在のあいまい化という、一見矛盾した 2 つの要素が混在する制度上の問題があり、これが適正な規制の実施をはばむ理由の 1 つになっている。行政が本来自ら責任をもって実施すべき事柄を避けようとするのが、我が国の医薬品の安全性確保に関する行政をわかりにくいものとしている。また、特に生物製剤に関しては、行政が自ら責任をもって必要な施策を実施しない限り、その安全性確保は困難である。表 2-1 に関連する問題を示し、英米と比較した。

表 2-1 市販後医薬品の安全性に関する行政の在り方-----日本と英米との比較

	日本	英米
1. 企業報告と直接報告のアンバランス	企業報告では「未知または重篤な反応」、直接報告では「軽微なものを除く全ての情報」の報告を求める； WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) へ報告されるのは直接報告のみ	報告を求める情報の種類は企業報告と直接報告で同一； 企業報告と直接報告の両者が WHO UMC へ報告される
2. 市販直後の製品に関する情報収集	企業報告に関してのみ企業に重点的な情報収集を義務づけ	企業報告と直接報告に共通する重点的な情報収集
3. 緊急安全性情報（ドクターレター）	全て企業名で発信される	規制当局自身の見解が示されることが多い
4. 生物製剤	当該企業に対して「上乗せ」の義務を新たに課する	行政独自の調査システムをもつ
5. 責任と権限の所在	個別の案件については、本省に権限。外部行政組織に求めるのは、下請け作業（アウトソーシング）のみ	個別の案件について本省の外部におかれた行政組織の担当官が最終権限をもつ

以下、表 2-1 に示した 5 点について説明を加える。

2.1. 企業報告と直接報告のアンバランス

自発報告のうち企業報告は企業の厚生労働省への副作用等の報告を定めた薬事法 77 条の 4 の 2 に法的根拠をおいているのに対し、直接報告は病院の開設者などに厚生労働省令で定めるところにより必要な報告をさせるなどの立ち入り検査等に関して定めた薬事法第 69 条に根拠をおくとされてきた（ただし、平成 14 年度の薬事法改正により 77 条の 4 の 2 の第 2 項に医師などの医薬関係者が医薬品などに関する副作用などを「必要があると認め

るときは」厚生労働大臣に報告しなければならないとする条文<<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/04/tp0404-2.html>>が加えられ、企業報告・自発報告ともにその法的根拠は薬事法第77条4の2に求められることになると考えられる。法的根拠の異同はともかく、企業報告と直接報告にはいくつかの違いが存在する。たとえば、使用される報告用紙の形式も異なるし、企業報告については、企業が医師などから収集した自発報告から未知または重篤な症例を選んで行政に報告することが求められるのに対し、直接報告では「良く知られている軽微なものを除く全ての情報」の報告が求められるなど、収集される情報の種類も異なる。また、WHOのUppsala Monitoring Centre(UMC)からの再三の要請にもかかわらず、日本政府からUMCに送られるのは直接報告のデータだけである(理由は不詳)などの差があるが、両者の違いが特に顕著であるのは以下の「市販直後調査」においてである。

2.2. 市販直後調査

2000年12月27日に公布された「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令」によって2001年10月から施行されることが決まった「市販直後調査」は、市販後医薬品の安全性に関する自発報告義務を全面的に製薬企業に転嫁し、行政の責任をあいまいにした典型例である。「市販直後調査」は報道発表資料によれば「(1)新医薬品を対象として、(2)販売開始直後の6ヶ月間において、(3)製造業者等の医薬情報担当者(MR)が医師等を定期的に訪問するなどにより、注意深い使用を促すとともに、当該医薬品に関する重篤な副作用、感染症情報を迅速かつ可能な限り網羅的に把握し、必要な安全対策を講じるという仕組み」である(http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1227-1_15.html)。

ここで求められている「必要な安全対策」とは、重篤な副作用、(生物製剤などに病原菌が混入しておこった可能性のある)感染症に関する医師などからの自発報告を促すことであり、市販直後調査の実態は市販直後における企業を介した自発報告、すなわち企業報

告強化のキャンペーンにほかならない。市販直後の医薬品に関する自発報告が特に重要であるとする点において、市販直後調査は、新薬に Black Triangle () を付けて、全ての副作用の疑いに関する報告を求める英国の Yellow Card 制度と共通点をもつ。しかし、異なる点もいくつかある。特に、英国の新薬に関する重点的な報告収集システムが、医師からの直接報告と企業経由の報告とに共通しているのに対し、市販直後調査は、医師などからの直接報告に関する規定を全く含まず、企業経由の企業報告についてだけを規制するもので、企業報告と直接報告のアンバランスを拡大するものである点が英国の Black Triangle () と市販直後調査では相違する。

市販直後調査は行政が行政外に責任を転嫁することが可能な範囲で制度の変更などを実施する、わが国の薬事行政の伝統的発想の延長上にある。新医薬品による副作用症例を直接行政に報告する場合と、製薬企業を介して報告する場合とで異なる対応が求められるのは、報告者にとっては奇妙なことであり、市販直後調査は医師など報告の直接の担当者にはその意図するところをほとんど理解することができない制度である。

2.3. 緊急安全性情報

自発報告に関連して、責任の転嫁が常に可能であることを確認した上で行政的アクションをとる行政手法を象徴するもう一つの例として、緊急安全性情報のあり方を挙げることができる。医薬品の安全性に関して特に大きな問題が発見された時に、緊急安全性情報が出されることがある。緊急安全性情報(ドクターレター)は、欧米における医師などの医療従事者に直接発信される"Dear Doctor" Letter と同等のものとされるが、日本では、緊急安全性情報は行政の指導の下に用意されるにもかかわらず、常に当該の医薬品を販売する企業名で出される点が特徴的である。欧米におけるような規制当局自らの見解を医療従事者に向けて直接発信することは、わが国ではほとんど行われてこなかった。

2.4. 生物製剤

生物製剤の安全性を確保するには FDA の生物製剤評価研究センター（Center for Biologics Evaluation and Research）のように、行政自らが生物製剤の安全性に関する情報を収集し、必要な範囲の検査を行い、自ら行う判断によって生物製剤を製造販売する企業へ必要な指示を行うことが必要である。平成 14 年の薬事法改正に伴う制度改革の全容は近く明らかになると考えられるが、改正薬事法案（<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/04/tp0404-2.html>）の第 68 条に追加された条文を見る限り、生物製剤（生物由来製品）の安全性確保の内容は、平成 14 年 2 月に発表された「薬事制度の見直しについて」（<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/02/tp0204-1.html>）の「生物由来製品の特性に応じた安全対策の充実」の項で示された通り、「生物由来という特性を踏まえ」た「上乘せ」の義務を、生物製剤を製造販売する製薬企業に新たに課すことである。同時に、生物製剤を取り扱う医師その他の医療関係者にも患者に説明を行い、使用に関する記録を作成し、必要に応じてその記録を当該製薬企業に提供することを義務づけた。しかし、製薬企業と相対的に独立して生物製剤の安全性を確保する体制を行政内に自らの責任において作ることは考えられていない。

2.5. 責任と権限の所在

上記のように、何らかの問題が起った時には、常に行政以外の者（通常、製薬企業）に責任が転嫁できる範囲においてのみ医薬品に関する安全性確保のための行政対応が行われる制度が作られてきたが、一方、その制度における権限自体は中央省庁が独占している点特徴的である。

上記「薬事制度の見直しについて」の「医薬品機構の廃止と新たな独立行政法人の設置について」では、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）を廃止した上で「国立衛研審査センター等と統合し、新たに医薬品等に係る研究開発業務、医薬品調査

等業務及び救済給付業務を行う独立行政法人を設置する」としている。しかし、この新たな独立行政法人では「審査関連業務等のうち、『国レベルでのアウトソーシングが可能な』業務」を実施させるが「承認に係る最終的な判断等、『国が自ら行うべき』業務」は「引き続き、厚生労働本省において実施する」。

わが国の医薬品に関する規制を行う厚生労働省医薬局の担当課は、課長以下、数年ごとに異動することを特徴としている。この点は、保健省(Department of Health)の外に、異動が前提になっていない固定職の担当官が医薬品に関する最終的な許認可の権限を行使する行政法人(Executive Agency)としての MCA をもつ英国や、保健福祉省 Department of Health and Human Services の外に固定職の専門家集団からなる行政組織の FDA をもつ米国とは異なる。わが国の規制当局は、専従の専門官集団からなる行政組織の不在を、大学などの研究者などによる調査会など、外部の委員会に依存することによってしのいで来た。平成 6 年からソリブジンによる副作用問題等をきっかけとして発足した「医薬品安全性確保対策検討会」は、中央薬事審議会の外部の専門家の意見を聴く日本の方式を「外部審査方式」とし、審査機関そのものの内部に多数の専門家を擁するアメリカなどにおける方式を「内部審査方式」としたが、「それぞれに利点と欠点を有している」と述べるにとどめた(厚生省薬務局監修 21 世紀に向けた医薬品の安全対策の提言 医薬品安全性確保対策検討会 最終報告書 1997 年 ミクス社、東京、p.38)。

しかし、外部の専門家の意見を聴く機会が多いか少ないかではなく、わが国で医薬品に関する不測の事態に対して行政的アクションをとる担当部署など、責任の所在と担当官の権限が十分明確になっていない点こそが問題である。「承認に係る最終的な判断等、『国が自ら行うべき』業務」は、数年で異動する担当官しかいない部署で行うのではなく、最終的な行政アクションをとるために必要な権限を与えられた固定職の担当官によって実施されるべきである。さらに特に生物製剤などに関する直属の調査・研究機関をもつなど、行政アクションに必要な調査能力を行政自らがそなえることが必要である。この意味で、わ

が国でも厚生労働省本省の外に、最終決定を行うことができる FDA や MCA に相当する行政法人を設置することは重要事項と考えられる。

無駄な行政組織の整理縮小や、十分な根拠なく行政や特殊法人が独占してきた機能を民間へ委譲することは必要であるが、医薬品の規制に関しては、欧米先進国と同様に現在の数倍以上の規模の行政組織を構築すべきである。

第3章 市販後医薬品の安全性に関して現在医師会が果たすべき役割

3.A ゲノム解析と疫学的手法による検証につなげる自発報告の独自収集

自発報告された副作用に関する症例報告を適切な方法で行われるゲノム解析や PEM などの臨床研究による仮説検証につなげるためには、医師会自らが自発報告収集に関与することが特にわが国においては不可欠の要件である。ただし、自発報告された症例報告は行政アクションをとる上でも必要であり、収集した自発報告は直ちに行政の担当部署（安全対策課）にも転送した上で、適切な行政アクションがとられることを監視することが必要である。

3.A.a 医師会による自発報告の独自収集とシグナル検出

ファックスその他を通じて、自発報告を収集する。

3.A.a.1. 医師会による報告者の ID 管理

企業報告では、報告者の ID は企業が管理し、行政が受け取る報告書において、報告者の ID は不明である。同様に医師会が収集する場合においても、報告者の ID は医師会が管理し、行政へ転送する報告には報告者名を含めない。この点は自発報告制度を医事紛争などから切り離し、医薬品の安全性確保のために必要な情報を収集する自発報告制度のもつ本来の機能を十分に発揮させるために有効と考えられる。

3.A.a.2. 当該企業への通知

自発報告症例で得られた情報は最大限活用されなければならない。当該企業も必要な情報を知り、必要な対策を迅速に実施する必要がある。これまで行政へ直接報告された報告について企業は知るすべをもっていなかったが、これは医薬品の安全性確保のためには決して望ましいことではない。医師会が収集した報告については、報告者の意向を尊重しながらその内容を当該企業へ通知する。

3.A.a.3. 市販直後の製品に関する情報収集

英国と同様、市販直後の製品については既知で非重篤の副作用を含む全副作用報告を求め、それ以外については未知・重篤な副作用の疑いに関する報告を求める（表 1-2）。

3.A.a.4. E2B/M2 形式の報告書の作成と情報の共有

ファックスその他を通じて収集した情報については、個人情報保護の観点から、個人が特定できないことを十分確認した上で、ICH で採用された E2B/M2 形式（SGML 形式）の文書を作成する。本形式で報告書を作成することにより、医師会が収集した安全性情報をそのまま国際規格に合致する情報として発信することを可能にするほか、医師など医療従事者と副作用情報を共有し、医師などが利用可能な副作用情報の質・量を向上させることにも役立てることが可能となる。

3.A.a.5. 疫学研究に関する倫理指針との関係

平成 14 年 6 月 17 日に文部科学省と厚生労働省は連名で個人情報保護を推し進める観点から疫学研究における倫理審査委員会の設置やインフォームド・コンセントなどに関する「疫学研究に関する倫理指針」を公表した（<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/sisin2.html>）。米国をはじめ欧米諸国では、副作用の自発報告については、患者からのインフォームド・コンセントは不要とする規定を特に設けて、情報収集を医事紛争などから切り離す方策がとられてきた。「疫学研究に関する倫理指針」では第 1 の 2 「適用範囲」において「法律の規定に基づき実施される調査」は「この指針の対象としない」とあり、自発報告については、企業報告・直接報告ともに、本指針の範囲外とする解釈がとられると考えられる。

直接報告については、平成 9 年にそれまで 3000 軒程度の「モニター施設」からの報告に限って収集してきた制度を改め、全国全ての医療機関と薬局から報告を求める「医薬品等安全性情報報告制度」を発足する際に、厚生省が日本医師会を通じて都道府県医師会に対して協力を要請した経緯がある。直接報告への医師会の関与は、行政アクショ

ンに必要であるとの観点から、報告内容を行政に対してはすべて直ちに転送するものであり、行政が日本医師会に要請してきた「医薬品等安全性情報報告制度」への協力の延長線上にあり、「法律の規定に基づき実施される調査」と解釈でき、「疫学研究に関する倫理指針」の対象外と考えられる。

後述のゲノム解析については、担当医を介して副作用を経験した患者には、ゲノムに関する倫理指針に則ってゲノム解析のための研究への協力を依頼する。また、自発報告からのシグナル検出については、直接報告とともに企業報告も加えて検討することによりシグナル検出を行う必要があり、使用するのは「連結不可能匿名化」（「疫学研究に関する倫理指針」では「個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化」と定義されている）が行われた上で行政から公表されるデータをもとに行うものであり、これについても「疫学研究に関する倫理指針」の対象外である。

3.A.b ゲノム解析

自発報告例のうち、マレで重篤な症例など、重要な例については、担当医を通じて不幸にも副作用を経験した患者の協力を得て、東京大学医科学研究所などの研究機関の協力を得てゲノムの解析を実施する。

3.A.b.1. 倫理基準への配慮と情報の公開

ゲノム解析によって得た成果については、平成 14 年 4 月に施行された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則って個人情報保護につとめながら、同様症例の発生を防ぐために、可能な限り情報を公開する。

3.A.b.2. 副作用を予知するための診断技術開発への貢献

副作用の起こりやすさを診断するための診断用遺伝子チップの開発などにつなげ、重篤な副作用を避けながら、有用な医薬品が使用できるようにし、医薬品の社会的有用性

を高める。

3.A.c シグナルの検出と疫学的検証

3.A.c.1. シグナル検出

欧米の規制当局や WHO のモニタリングセンターなどで試みられているシグナル検出の方法を駆使し、自発報告から重要なシグナルの検出に努める。得られたシグナルのうち、重要なものについては、PEM その他の疫学研究による検証につなげる。

3.A.c.2. PEM の実施

日本版 PEM (J-PEM) については、日医総研が積極的に推進してきたが、医師会の自発報告への直接の関与とそこから得られたシグナルの検証のための一手段として、今後もその発展に積極的につとめる。また、方法論の改善に努め、自発報告で見逃された新たな副作用発見の方法として発展させる。

3.A.d 日本版 Motherisk Program

3.A.d.1. 妊娠中の薬の使用に関する情報提供サービスと情報収集

妊娠中の薬の使用に関するカナダにおける Motherisk Program を参考に、国内で既にこの分野で先駆的な業績をあげている研究者の協力を得ながら、全国規模の相談業務と追跡調査を介して得るデータから妊娠中の薬の使用の安全性に関する情報の発信を行う。

3.B 薬事行政の在り方に関する提言

医薬品の安全性に関する薬事行政について以下の提言を行い、実現にむけて努力する。

3.B.a 厚生労働省の外に医薬品の承認や安全性確保のための行政法人を設立する

3.B.a.1. 厚生労働省外部に新たな行政法人を設置

医薬品の安全性確保のためには、適切な規制が必要であり、欧米先進国と同様に、医

薬品の承認や安全性確保のための行政法人を厚生労働省の外に新たに作り、独立させることが必要である。

3.B.a.2. 薬事行政担当官の行政責任と権限の明確化

新たな行政法人は、固定職の担当官によって構成し、担当官には個別の薬の承認や安全性確保のための施策を実施するための最終的権限を与え、その責任を明確にする。

3.B.a.3. 一貫したわかりやすい薬事行政の実施

自発報告のうち、特に市販直後の医薬品に関する情報収集のあり方を企業報告と直接報告で一致させ、また、WHO UMC への自発報告の送付では、直接報告と企業報告両者を含めて、日本がこれまで果たしてこなかった国際的な責務を全うするなど、一貫性のあるわかりやすい薬事行政を実施する。

3.B.b 生物製剤に関する安全性確保

3.B.b.1. 新たな行政法人内の生物製剤担当部署と直属研究機関の設置

上記行政法人の中に生物製剤の安全性確保のための独立部署を設置する。必要な調査・研究を実施するための機関を直属させ、行政自らの判断と責任のもとに不測の事態に対する緊急的な行政的アクションを含めた必要事項を実施可能とする権限を与え、責任を明確にする。

第4章 まとめ

第1章から第3章の内容を以下にまとめる。

1. 市販後の医薬品の安全性確保のための調査・研究は、市販前の臨床試験では規模、期間、対象者が限定されるなどの理由からこれを実施することが必要であり、医師会の貢献が期待される分野である。
2. 安全性確保の方策でまず必要なのは、情報を収集することである。情報の収集の中心となるのは自発報告であるが、薬と無関係にも起こる疾患の頻度の上昇に薬が関与する場合や遅発性の副作用など、自発報告で見逃されやすい副作用が存在することが認識されてきており、PEMなどの能動的・集中的な方法が試みられてきた。また、カナダの Motherisk Program など妊娠中の薬の使用に特化したモニタリングも有用である。そのほか、生物製剤には原材料への感染因子の混入などについての連続的な行政的監視を必要とする特殊な問題がある。
3. 収集された自発報告症例の評価では、伝統的な1例ごとの評価に加え、「データマイニング」の手法が補完的に併用されるようになってきている。
4. 発見された問題については、さらに検証を必要とするものがあり、ランダム化比較試験のほか、疫学的方法が用いられる。また、因果性が確実なものうち、マレで重篤な副作用などについては、ゲノム解析により副作用の起こりやすさの診断につなげることが可能になりつつある。
5. 生物製剤については、通常の単純な化学物質からなる薬剤と異なり、緊急事態に対

処することができる、迅速かつ強力な対策を可能とするための行政内の責任の所在の明確化と担当官への必要な権限の付与が必要である。

- 6 . 生物製剤において特に顕著であるが、薬事行政では権限の中央集中とうらはらに責任の所在をあいまい化する手法による責任の転嫁・分散化が日常化している。たとえば最近導入された「市販直後調査」では、市販直後の製品に関する「企業報告」収集についての企業の責任を規定したが、行政が直接責任をもって市販直後に収集すべき「直接報告」に関する定めが全くない。
- 7 . 以上の状況に鑑み、医師会自らが自発報告を収集し、企業を介さない直接報告収集事業に貢献するとともに、当該企業にもその活用を促し、医師をはじめとする医療従事者間で情報を共有し、さらに、「データマイニング」などの方法でシグナルを検出し、疫学的手法を用いた検証的な研究につなげ、また因果性の明確なマレで重篤な副作用など、重要な副作用については担当医の協力を得てゲノム解析につなげる。
- 8 . また、医師会はカナダ Motherisk Program と同様の妊娠中の薬の使用に関する情報提供と情報収集体制の構築に貢献する。
- 9 . 最後に厚生労働省の外に、医薬品の承認や安全性確保のための固定職の担当官が構成する新たな行政法人を作り、個別の薬の承認や安全性確保のための施策を実施するための最終権限を与え、その責任を明確にすべきことを主張する。
- 10 . 特に生物製剤については、上記法人に独立部署を設置し、必要な調査・研究機関を直属させるなど、医薬品については欧米並みの行政組織を作るべきことを主張する。

おわりに

本ワーキングペーパーは、自発報告収集に医師会が直接関与することを中心に、医師会が医薬品の安全性、特に市販後医薬品の安全性に寄与することを提案したものである。

自発報告は英米では MCA や FDA のような本省の外におかれた行政法人がその収集にあっている。しかし、ドイツ医師会内におかれた Arzneimittelkommission (Drug Commission of the German Medical Profession) は独自に自発報告収集にあっており、医師会が自発報告収集に直接関与する例は存在する (http://www.bundesaerztekammer.de/05/90Englisch/05_organisation.html)。

我が国でも医師会が自発報告収集事業へ直接関与することは適切である。市販後の医薬品による副作用はいつ、どこで起こるか分からない。この事実からだけでも全国の医師をその会員とする医師会は、副作用報告を収集する母体として適切であるのだが、日本に独特の行政組織のあり方を考えると、医師会の自発報告収集への関与は不可避とさえ言える。

自発報告が利用されるべき用途は拡大しつつある。行政アクションをおこすための資料であると同時に、副作用防止のためのゲノム解析の起点となるし、疫学調査で検証すべきシグナル検出のためにも使われる。しかし、いわゆる縦割り行政が日常化している日本の行政組織が自らの責任の下に、収集した自発報告の多様な活用方法を保証し、その価値を最大限に発揮させるといふ、製薬企業に義務を課すことだけでは行えない新たな施策を実施することを期待することは難しい。

むしろ、医師会が自ら自発報告を収集し、直ちに行政に転送することにより、行政アクションのための資料とすることを保証した上で当該企業にもその活用を促し、医師をはじめとする医療従事者間で情報を共有し、さらにゲノム解析や疫学研究につなげることにより、収集した自発報告の価値を最大限に発揮させることができる。

収集のための収集ではなく、より有効に情報を利用するために医師会が自ら自発報告収集に関与することが重要である。

市販後の医薬品の安全性に関する情報サイクル

現状(→)と今後必要性が増す情報サイクルのあり方(⇨)

