

医薬品製造販売承認後の安全な適正使用

黒川 達夫

**Post-marketing Drug Safety Measures for the Attainment of Safer
and More Effective Use of Drug**

Tatsuo KUROKAWA

*Chiba University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, 1-8-1 Inohana,
Chuo-ku, Chiba 260-8675, Japan*

(Received September 22, 2010)

In contrast with the 20th century's dramatic improvements in the direct and/or hazardous toxicity of drugs, indirect toxicity and/or long-term safety concerns such as relation of cancer risk and TNF-alpha receptor blockers have caused significant complexity in post-marketing surveillance (PMS) scenery. The post-marketing phase of drugs and their safety measures now appear to be much more complicated and heavier than decades ago. The spontaneous adverse drug reaction (ADR) reporting system which has been one of the main pillars of PMS measures for almost 50 years may have to be reviewed in terms of its effectiveness, and may need augmentation from medical data bases. Only a pharmaco-epidemiological analysis and integration of the output with a conventional spontaneous reporting approach offers a chance to satisfy the current complex safety issues. Today's tendency toward practical saturation at medical/pharmaceutical frontiers, by regulatory authorities and safety divisions of pharmaceutical companies with ever-increasing day-to-day safety information can also be pointed out. Such phenomena may actually reduce the productivity of safety measures and also jeopardize the maintenance of an acceptable risk/benefit drug ratio. To alleviate these potential negative implications, establishment of a consortium to act as a sentinel that would gather up-to-date and essential safety information, including epidemiological data, from all sources and provide it plus recommendations to all stakeholders can be suggested. Through such activities, we could expect significant improvement of drug safety measures in post-marketing phase which would effectively cover not only new drugs but also generic and bio-simulated drugs.

Key words—adverse drug reaction; drug safety; drug monitoring system; epidemiological study; drug data base; Yakugai

1. 序

医薬品は今日の医療に欠くことのできない存在であり、患者個人における疾病の診断、治療、QOLの改善から、これらを通じた社会福祉の向上に至るまで、極めて大きな効用と貢献をもたらしている。一方、医薬品・医療機器は、それら製品が直接・間接に生命の機能に影響を与えるよう設計され製造される本質から、使用には副作用発現などのリスクがかならず伴うことになる。専門家による処方と調剤、服薬指導などが求められる所以であり、また医

薬品・医療機器使用の安全性を高め、有効性を発揮させるべく各種の努力がなされている。代表的なものは、市販後における安全性や有効な使用向上に向けたライフスパンに及ぶ試験研究であり、また薬害問題などを機会とした法制・制度の改善に向けた努力である。こういった取り組みをさらに実効あらしむるには、医薬品の市販後の安全対策や適正使用のための制度・仕組みの整備、その適切な運用と改善が重要である。これらについて適正使用の観点を中心に現状、課題と今後の方向を考察する。

2. 安全性からみた医薬品の特徴

医薬品は薬事法の第2条に定義され、次の2点が核心となる。すなわち：

- ① 疾病の診断、治療又は予防に使われることを目的とする。
- ② 身体の構造や機能に影響を与えることを目的とする。

千葉大学薬学研究院国際臨床開発・規制科学 (〒260-8675 千葉市中央区亥鼻 1-8-1)

現所属：慶應義塾大学薬学部レギュラトリー・サイエンス (〒105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30)

e-mail: kurotats@da2.so-net.ne.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウムMS03で発表したものを中心に記述したものである。

とする。

したがってその使用や適用は、治療の成否や望まれた影響の多寡を始めとする本質的かつ予測困難なリスクを内包し、また誤用であるか否かにかかわらず生命はその使用による影響を受ける。かつて米国FDAの安全性問題担当官は、医薬品を「unavoidably unsafe products」と表現したが、医薬品の本質を捉えているものと思われる。しかしこれは日用製品 (daily commodity) 全般の視点からみると、医薬品・医療機器のみにみられる特徴ではない。普段飲用している水であっても、短時間に過大な量を摂取すれば思わぬ生理作用を発揮し水中毒に至る。水が極めて毒性の低い物質であり、中毒に至るためには kg 単位の摂取が必要となることが異なるだけで、医薬品は mg あるいは μg オーダーで望まれる生命に対する作用 (薬理作用であり、望まれる作用でなければ毒性となる) を発揮するという部分で違いを示すに過ぎない。すなわち物質が生命に及ぼす直接の毒性は量の概念、1つの物質の連なった働きであり、どのようなものでも過剰に用いれば健康に害作用を及ぼすことになる。医薬品は生理作用に及ぼす影響が顕著であり、特徴的なものを選択し製品の使用目的や効用として用いていることから、そのリスクの側面が特記され、またそうされる必要がある。

上記医薬品が示す直接毒性は、前世紀全体にわたる成分の改良や置き換えの努力により相当の改善がなされている。例えば往事汎用されていたクレゾールやフェノール、水銀・ビスマスなどの重金属やヒ素を含有する医薬品などは、より直接毒性の低い有機化合物やペプチド・タンパク質などに置き換えられている。

前者に属する古典的な医薬品は各種細胞の機能全般にわたって影響を与え、受容体や作用機作もそれほど選択的、特異的というものではなかった。しかし最近開発された医薬品には、人体の免疫機能や細胞内のシグナル伝達に影響を与えるもの (各種細胞内キナーゼ、リガンド類縁化合物など)、生命の基幹物質であるステロイド類の合成酵素に働きかけるものなど、その物質の持つ直接毒性とは異なる側面で機能し、生命に対する安全性がいわゆる「量の概念」で捉えることの難しいグループがみられるようになっている。

これらの比較的新しい医薬品群は、その医薬品の医療の場における適応や安全性に新たな側面をもたらしている。例えば有効性が期待できる患者の選択や長期使用時における生命機能への影響、特定の副作用発現リスクなどである。ロフェコキシブによる心血管系への副作用リスクや、免疫抑制剤による将来の腫瘍発現リスクなどが一例であり、また医薬品による間質性肺炎など重篤な副作用が、なぜある患者には発現し他の患者には発現しないのか、など新たな課題がもたらされている。

3. 医薬品開発段階における安全性解明の限界と対応

新薬や新たな治療法は、ヘルシンキ宣言にあるように開発研究のいずれかの段階で必ずヒトを対象とした試験研究によりその働きを調べ、確認することが必要である。¹⁾今日の医学・薬学の長足の進歩にもかかわらず、この段階は欠くことのできないステップとして存在する。一方このヒト対象試験研究は、生命として統合されたヒトに対する作用が明らかでない化学物質・タンパク質などを投与することから、倫理的な側面で常に緊張を孕み、可能な限り少数の被験者で感度よく短時間に結果を得る必要がある。その限定は何よりも優先されるが、同時にいくつかの制約をもたらす。現在のところ有効性についてはその時点の標準的治療法に対する力量、すなわちベネフィットに関する情報を得ることはかろうじて可能であるが、多様性に富む実践の医療の場における患者への適用、特にそのリスクについて完全に予測し得る科学的データ基盤を用意することは困難である。そのような安全性情報は、極論すればヒトの多様性他の要因から、投与が予想されるすべての人々に投与を終え、ようやく定まるという性質のものであり、求めて得られるものではない。したがって開発段階では、安全性について「何が発現したか、何が分かったか」の情報を明らかにすることは言うまでもなく、適用された開発手法とその限界の冷静かつ科学的な評価から、「いまだ分かっていないことは何か」をより明瞭かつ分かり易く示し、新薬を使用する医薬品関係者等に提供することが重要と思われる。

4. 製造販売承認後における安全対策の様相

現行の副作用安全性情報に関する収集、評価、対応システムや、対応する国際的な協力体制などにつ

いては、既に優れた論文等があり、重複は避ける。市販直後調査等の強化安全対策も同様である。その上で、これら制度とその運営上にある現在の安全対策やそのメカニズム、またそれらが期待通り機能するための与件、さらに新たな薬剤疫学的なアプローチの必要性などについて考察する。

4-1. 自発的な副作用報告制度とその現状 現在、薬事法に基づく医薬品に関する安全性報告（ここでは主に副作用症例報告を対象に考える）は、企業からのものが年間約2万5千件、医療機関から直接医薬品医療機器総合機構（PMDA）などに報告されるものが5千件前後であり、国内起源の副作用報告は合計約3万件前後で推移している。企業から報告される2万5千件の症例報告は、企業が入手したすべての副作用症例から、未知又は重篤な副作用等や新薬由来のケースを選択し報告されるものである。個別企業にしてみれば、PMDAに報告する数の約10倍の症例報告を受領し、評価並びに保持しているとされる。²⁾

以上にに基づき粗い見積もりを試みると、官民を問わず年間の副作用症例報告到来件数は、年間約25万件を上回るであろうことが分かる。一方、わが国の医療機関（病院・診療所）は約9万施設で、そのうち病院は約8千施設である。これらを総合すると、一医療機関あたり年間3件弱の副作用症例に遭遇するという見かけになる。添付文書にある副作用発現頻度に照らすと、実際には報告されていない副作用発現症例が相当数存在すると考えることが自然であろう。

4-2. 安全性報告（副作用症例報告）は1日あたり360件 ここで視点を安全性報告を受領し評価する規制側に移す。1件の副作用症例について、平均して第一報、中間報告、最終報告の3回の提出があると考え、年間約9万件の「直ちに評価しなければならない症例報告」が到来すると考えられる。これは1日あたり約360件に相当し、1分20秒毎に副作用症例報告が到来する状況となる。このうち約300件が企業からの法令に基づく報告、すなわち未知又は重篤な副作用報告や新薬の副作用報告となる。このほか外国規制当局による措置報告や文献報告の処理、使用上の注意の改訂検討や指示、医療機器などに関する同様な作業を考えると、報告を受ける規制側は相当な処理需要の下にあると推定で

きる。対応する医薬品企業における作業については、規制側の事情をそのまま外挿することはできないが、常に報告対象副作用症例の10倍規模を扱うという指摘からすると、これも相当な業務量に及んでいると推定できる。^{3,4)}

4-3. 安全性報告（副作用症例報告）の伝達・評価プロセスと評価者の任務 副作用症例報告は通常定められた様式に記入され、さらにその多くは電子的データとして作成保管され、規制官庁などに報告される。各症例報告には、性別、年齢、身長や体重、治療対象原疾患、合併症などの基本的情報と、原疾患や副作用に対応して体温、尿量、血圧や心拍数などの基礎的なバイタルデータや、肝機能・腎機能などの臨床検査値、PaO₂、さらにX線やCT撮影像など、疾病や副作用の詳細な経過が分かる症例表が用意され、これが評価されることになる。例えば背景に複数の疾患を持つ高齢の入院を要する患者のケースなどを想定すれば明らかなように、時々刻々投薬や呼吸管理などのインターベンションがなされ、また血圧の変動や不整脈、発疹などエピソードが発生することになる。これらを記述した医薬品安全性情報（副作用症例報告）から、被疑薬とそれ以外の併用医薬品を特定し、その被疑薬やそれ以外の併用医薬品の最新の使用上の注意等注意喚起情報内容を照合し、かつその時点までの類似の副作用報告の有無や類薬の副作用状況、さらに海外における副作用発生状況の確認などが行われ、総合することにより評価と対応の基本が形成される。これら複雑な因果関係を安全性担当者が自らの経験や専門性に照らし納得するまで突き詰めるプロセスを考えると、極めて労働集約的で専門性に富み、かつ大きな使命感を要する業務であることが分かる。⁴⁾

4-4. 安全性報告（副作用症例報告）の発生とキャプチャ 4-3.に述べた評価対象となる安全性報告（副作用症例報告）は、一義には情報発生源と接する医薬品製造販売業者すなわち製薬企業により作成される。このプロセスには、安全性情報担当者が医療機関等から副作用が疑われる症例情報などを入手し、担当医師・薬剤師へのインタビューやカルテ等からのキャプチャーを行い、これを一元的に集めて対策の緊急性や当局報告の必要性について一次評価を行うという作業が含まれる。また欠測値や転帰などクエリー発生対応を始め、医学薬学的に信

頼できる評価が可能な「質の高い安全性報告（副作用症例報告）」に作り起こす作業も安全対策の一環であり、これらを日夜進めている安全性担当者の業務や、当該企業における責任と負担は軽いものではない。

4-5. 安全性確保業務の性質と担当者に求められる資質 これまで医薬品使用の実態や患者・医療側の事情、評価・処理のステップなど、いずれも既に相当な労働集約的かつ高度に専門的な作業となっていることを述べた。繰り返しになるが、安全性担当者には個別症例になされたインターベンションとイベント、エピソードについての統合的理解力、多数の併用医薬品と原疾患の症状や推移の意味づけ、起こり易い合併症や臨床検査値からの突き合わせ、生理・病理学的な矛盾の有無など複雑な要素を的確に考察し、さらに当該医薬品安全対策の歴史や経過まで考慮に入れ、これらすべてを過不足なく総合した形で安全性を評価できる能力が求められる。またこれら一連の思考展開と対応は時間的な遅れなく行われなければならない。緊急性の判断力なども必要であり、十分にトレーニングされ経験を積んだ専門家の継続的養成と、これら安全対策専門家の安全対策プロセス全般への関与は、強調されてされ過ぎることはないと思われる。

4-6. 自発的報告制度の特徴と限界 ここで現在の安全対策の柱となっている自発的報告制度の特徴や検出能力を、医薬品の投与から時間を置いて発生する安全性問題や、原疾患・症状に近い副作用症状、転帰と機作の連結が簡単でない副作用・安全性問題を例に吟味したい。古くはACEインヒビターによる空咳の問題、また薬害事例ではヒト凍結乾燥脳硬膜移植によるCJD発現のケース（注：交通事故を原疾患・既往歴とする症例が多数含まれていたが、これは頭部外傷受傷後の開頭外科手術におけるヒト凍結乾燥硬膜移植が感染源であったことを示している）などでは、自発的副作用（CJDの場合、感染）報告システムはこの深刻な安全性問題の検出にほとんど貢献できていない。安全性問題全般を文献やレポート、症例報告などにより長期のスパンで観測（observation）する専門家の存在や、ターゲットを決めた薬剤学的な取り組みが自発的副作用報告の仕組みを補う形となるが、この部分はこれまでわが国で最も手薄であったところである。

5. 現在の医薬品安全対策のパラダイムとその限界

4.より、現在の副作用症例の自発的な報告を基盤とする安全対策は、方法論として既に相当成熟したものであることが分かる。このシステムの基本形態は1960年代のサリドマイドによる薬害被害を契機に、WHO国際ドラッグモニタリング制度が設立され、この活動の下に各国にドラッグモニタリングシステムが設置され、多くの成果をあげてきた。

しかしわが国における制度基盤は、1967年に活動が開始されて既に半世紀近く経過し、現在の情報量、情報収集の流れや評価の各ステップからみて、少なくともわが国では飽和に近い状況になっている。この50年の間に医療の第一線における医薬品の態様や国民の疾病構造、さらに情報周辺科学・サービスなど大きく変化する中で、安全対策の基盤を「自発的な副作用症例報告制度」に置き続けることが最善の答えであるか、真剣な検討が必要であろう。具体的な安全性問題も医薬品の直接の作用から離れ、市販後段階で思わぬ角度からリスクを顕わにする安全性問題が発生し、また懸念される。現在のパラダイムのみにより頼り、これらの制度を今後いくら強化しても、安全性向上について飛躍的な成果を望むことは困難と思われる。これは単に検出感度や見落としだけでなく、制度飽和による費用対効果の低下や既に多大なりソースが投入されている点からみても同様と思われる。

6. 医薬品情報需要者側の事情

6-1. 医療の第一線における医薬品情報の過剰と飽和 医療用医薬品についてみれば、安全対策関連情報の一義の消費者は医療従事者である。現在の医薬品関連安全性情報の伝達は主として医薬品添付文書の使用上の注意の改訂や緊急安全性情報の発出などに依拠しており、その一方で医療従事者からみた情報入手源は医薬品製造販売業者のメディカルリプレゼンタティブ（MR）とされている。⁵⁾ 年間の添付文書改訂はPMDAの関与があるものだけでも200件前後であり、これらは通常追加又は修正された事項のみがフレーズの形で提供される。⁵⁾ このプロセスが目的を達する与件は「一般に医療従事者は、日々処方・調剤される医薬品全般について、その医薬品情報の内容、項目の重要性や臨床における優先性などについて既に十分理解し、基礎を備えて

いるので、提供される安全性情報は追加修正の部分のみで足りる」という仮説である。現実の医薬品数や毎日供給される情報量からみて、また日々の医療の第一線における業務量等からみて果たしてこの与件や仮説が成立するか否か、一度振り返り評価する必要があると思われる。また評価の結果、一層の改善や工夫が必要となれば、例えば医学・薬学の卒前・卒後教育などの場を活用し、専門家として生涯にわたり必要な研鑽を支える柱としての基本を準備させるなど、改善が必要と思われる。

6-2. 社会心理学的なアプローチと可用性ヒューリスティック 一般に通常の業務に反映されるような、すなわち記憶に残り意識されるための最も効果的な情報伝達手段は、個人個人、1対1対面による情報提供とされる。これは前述の「主な医薬品情報の入手源はMRとする回答が最も多かった」とする調査結果と一致する。しかし同時にこの伝達方法は生産性が低く、またMRは所属する企業にロイヤリティを持つことは避けられない。安全性問題についてみれば、MRの訓練や活動がすべての問題点を改善すると結論するのは早計であろう。

医薬品安全性情報の所期の目的、すなわちあらずもがな副作用・安全性問題の回避は、関連する安全性情報が受容者に達し受け止められ、理解と共感の中で日常の業務活動に反映され、最終的に処方の変更、患者服薬行動の変化や健康異常（副作用の初期症状など）の報告、受診などに結びつくことによって達成される。このプロセスは具体的に医療機関や家庭にある専門家や患者個人の行動を変えること、またある行動をとること、行動の意思決定を促すという過程が入る。これらの動的な過程を振り返ると、これまであまり関心が払われてこなかった領域で医薬品適正使用に役立つと思われるサイエンスに社会心理学がある。詳説は他書におくが、例えば「可用性ヒューリスティック (heuristic)」という心理学的特徴を挙げて一例としたい。

可用性 Heuristic とは、例えばテレビ番組などで繰り返し同一の情報に接していると、そこで主張されていることが個人の思い出され易い（可用性の高い）記憶となり、知識や客観的事実や認識と離れた行動や選択、意思決定となることがある、とするものである。例えばテレビ番組などで繰り返し「バナナが肥満対策によい」という情報に接すると、その

情報や主張が思い出され易い記憶となって残る。これが第一段階で、次に例えば果物店やジュースコーナーなどバナナを目にする機会の際に「バナナで体重が減るという客観的な事実は知られていない」としっかり認識しているにもかかわらず、思い出され易い記憶すなわち「バナナは肥満対策によい」に影響され、バナナを手にする、という心理学的機作である。医薬品においては例えば「〇〇は肝障害のおそれがあるので、定期的に検査を受けるようにすべき」と繰り返し報道されると、〇〇の使用を自己判断で止める現象などが説明されると思われる。⁶⁾ これからもインターネットやテレビ報道などで、医薬品の安全性関連情報などが正誤や根拠と関係なく短時間に大量に提供されるケースは避けられないと思われ、適正使用を考える際注目し、準備しておくべき学問領域であろう。

7. 今後の医薬品製造販売後の安全な適正使用について

最近の医学薬学の進歩は、医薬品の作用機作などに大きな変化をもたらし、患者構成や疾病構造の変化と相まって医薬品の安全性向上は多様かつ複雑な問題となっている。今後、製造販売後の安全な適正使用を一層推進するためには、現在までの制度仕組みに加え新たな工夫を組み込むことが必要である。現在の安全対策のワークホースである自発的な副作用報告システムが、半世紀近く大きな原理的進化を得ることなく使われ続けてきたことを述べたが、このシステム・考え方の限界を超える新しい取り組みの導入が急がれる。

7-1. 薬剤疫学的な検討を可能とするデータベースの構築と公開 現在の医療は、医薬品使用を始め多くの介入がなされ、様々なイベント・エピソードを生じながらこれらを踏まえて展開される。医薬品も生命や細胞機能の根源に近い部分に作用する医薬品が現れ、生命として統合され存在する個体に対するこれらの医薬品の影響や経時的な効果など、いまだ十分知られていない領域が少なくない。現代汎用されつつある最先端の医薬品について、その安全性情報の全容を的確に検出し、不要な遅れなく対応するには自発的な副作用報告システムを頼りとするだけでは自ずから限界があると思われる。この限界を乗り越えるためには、個々の患者について使用された医薬品などすべてのインターベンションと、病

状や疑われる副作用などのイベント・エピソードを網羅的かつ経時的に記録・掲載する薬剤疫学的なデータベースの確立と応用が役立つと思われる。現在、国においてその確立のための具体的かつ積極的な取り組みがなされていることは大きな希望を与えるものである。⁷⁾ その際、そのようなデータベースはデータ保護等必要な情報としての安全確保を図った上で、広く公開することが重要と思われる。それによって初めて多数の角度からの効果的なシグナル検出が行われるものと確信するからである。

7-2. 安全対策の生産性の向上 現在安全対策の基礎として寄与する自発的な副作用報告システムは、将来薬剤疫学的なデータベースが実用化されたとしてもその重要性は変わらず、むしろ患者・医療消費者からの直接の報告導入など、新たな役割も担うものと思われる。しかし原理や機能は既に成熟段階を迎え、多大な人的、財政的リソースを要する営みになっていることを論じた。米国で展開されているREMSなどでは報告義務を怠った場合に相当な罰則を用意するなど強化が進められている。しかし6.までに述べたように、このままの形でこれ以上従事する組織や部署を叱咤激励しても、成果や生産性向上の余地は少ないと考える。費用は究極的には医薬品価格に反映される形となる。わが国経済の長期かつ構造的低落傾向を考え合わせると、市販後安全対策においても少ないリソースとコストで効果や生産性を上げていく工夫が必要となってきた現実も直視されなければならない。安全性の向上と引き替えに患者や社会にとってアフォーダビリティやアバイラビリティに乏しい医薬品ばかりになってしまっただけでは「何のための安全性か」ということになるからである。

7-3. 公益団体・コンソーシアム形式による安全性情報（副作用症例報告）収集・評価・報告システムの確立 現在、医薬品企業では各社で相当の員数の安全対策要員を擁し、それぞれ専門家を養成して法的義務の達成を図っている。これは多数の報告対象品目を持つ企業などでは既に数百人の専任から

なる組織が必要とされる。^{2,3)} 仮にこの業務を非営利かつ公益性の高い団体（又は大学・教育研究機関や研究所）などに集約し、様々な領域の専門家や経験者などによる各症例報告の同時多方面からの評価検討、安全対策案の検討、また必要な規制官庁への報告や対応などが一挙に行われるようになれば、現在の自発的な副作用症例報告が直面する問題はかなり緩和されるように思われる。リソースの活用と正確性・迅速性の向上のほか、現在普及が進められているジェネリック医薬品、バイオシミラー医薬品などの安全性向上や普及などにも貢献は大きいと思われる。さらに7-1.に述べた薬剤疫学的なデータベースを活用した精密かつ長期にわたる分析や、安全性オブザベーションについても、このような組織があれば容易に実現することができよう。人材育成についてみても卒前・卒後教育への貢献など絶好の機会・場所となる。現行の仕組み・予算や法制などことは単純ではないが、関係各位のご理解と実現に向けたご助言やご批判をお願いし、この稿を終えたい。

REFERENCES

- 1) Olson M. K., *J. Health Econ.*, **27**, 175–200 (2008).
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/txt/s0523-1.txt>, cited 7 April, 2011.
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/txt/s0630-1.txt>, cited 7 April, 2011.
- 4) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0118-12c.pdf>, cited 7 April, 2011.
- 5) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/03/s0317-7.html>, cited 7 April, 2011.
- 6) Kubota K., Kurokawa K., *Nippon Iji Shinpo*, **3917**, 69–72 (1999).
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html>, cited 7 April, 2011.