

医薬品の安全対策と市販後調査について

野口隆志

住友製薬株式会社*

(平成12年5月26日受付・平成12年6月20日受理)

わが国のPMS（市販後調査）の現状について、医薬品情報、安全性情報の収集・評価・伝達のしくみを
知って、医薬品の適正使用のあり方と伝達内容の利用について理解を深め、医療現場の関係者に医薬品の
安全対策に協力いただくことが大切である。特に、安全性情報の収集には、医師、薬剤師、看護婦などの
医療関係者の有害事象への認識を高めることが大切で、さらには患者さんにも有害事象に対する正しい認
識をもっていただくことが肝要である。これらの事柄についての解説を行い、製薬企業のみならず、医療
従事者の適切な対応を切に願うところである。一方、国際的なボーダレスの時代に、医薬品の適正使用情
報を国際的に共有することは、世界中の患者さんから得られた医薬品使用情報を有意義に相互利用して、
特に安全対策の強化を行う上で必要であることはいままでもないことと考える。そこでは、国際的に共通
する情報伝達の方法が合意される必要もあり、時代の進歩とともに電子化伝達のしくみを統一する必要も
生じているので、これらの趨勢についても述べた。最終的に新たな有害事象をみつけたして、注意喚起の
源とするのに大切なことは、医師および患者本人が、その医薬品の使用によって生じる症状の変化などの
兆候に疑念を抱くことであると考えている。

Key words: 医薬品, 安全対策, 市販後調査, 有害事象

市販後調査 (PMS: Post-marketing Surveillance) とは、
すでに承認が得られ市販されている医薬品について、品質、
有効性および安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用
のために必要な情報 (適正使用情報) を、市場、医薬関係者、
文献、海外での安全性定期報告などから収集および検討し、
その結果にもとづき医薬品による保健衛生上の危害の発生も
しくは拡大の防止、または医薬品の適切な使用の確保のため
に必要な措置 (適正使用等確保措置) を講じることという。そ
のうちには、適正使用情報や副作用情報を含む適正使用等確
保措置の内容を決定するとともに、必要に応じてその結果を
医師、歯科医師、薬剤師、その他の医療関係者に伝達するこ
とが含まれる。

PMSの必要性については、いまさら述べるまでもないが、
承認申請資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収
集を目的とする試験 (治験) は、ある限られた条件 (症例数
が少ない、投与期間が短い、年齢制限、合併症を有する患者
や特殊患者を除外、併用薬の制限、専門医の管理下で投与な
ど) の下に実施されること、また市中の環境条件による耐性
菌の変遷・出現など投薬対象の母集団が異なってくること、
さらに承認審査の段階で、市販後の状況調査・特別調査・臨
床試験の実施などを条件として承認されることなど、承認申
請のもととなる試験成績が市販後により多くの広範な患者さ
んに使用されるという実態から乖離しているという背景があ
る。

そこで市販後調査を実施し、開発段階では発見できなかつ

た副作用や有効性のデータを収集し、評価・分析することによ
って、その新薬がより適正に使用され、さらに高度に有効
性を発揮させ、副作用などの健康被害を最小限に抑制するよ
う安全対策を強化するために必要な情報を確保し適切に伝達
することが大切である。

わが国の市販後調査は、承認後ある一定の期間をおいて総
合的に評価し直す再審査制度および安全性定期報告、最新の
医学・薬学などの学問の進歩にあわせてその時の学問水準か
ら医薬品を見直そうとする再評価制度ならびに安全対策とし
ての副作用・感染症報告制度の3本柱からなっている。

平成5年4月から施行され、翌年改定された初期の
GPMSP (Good PMS Practice: 医薬品の市販後調査に関す
る基準)^{1, 2)}では、これら再審査制度、再評価制度、副作用報
告制度、で構成されていたが、新GPMSP³⁻⁵⁾ (1997年3月)
以降は、これに再審査制度の一環として安全性定期報告⁶⁻¹⁰⁾
が加わっている。さらに、平成9年4月より品質再評価制
度¹¹⁻¹⁶⁾が導入された (Table 1)。

一方、平成9年4月の薬事法改正において、市販後の安全
対策の充実強化が、治験水準の向上と承認審査体制の充実と

Table 1. PMS (Post-Marketing Surveillance)

- ・ New Drug Reexamination System
- ・ Drug Reevaluation System
- ・ Quality Reevaluation System
- ・ Reporting System for Adverse Reactions
- ・ PSUR (Periodic Safety Update Reports)

ともに、3大重要項目の1つとして掲げられており、医薬品による健康被害の発生をいかに防止するかという趣旨の下に法改正がなされている。

そこでは、特にGPMSPの法制化と副作用・感染報告の法制化が強く求められた。また、医薬品規制の国際調和の場であるICH¹⁾の進捗により、その協議のテーマとして承認申請のみならず、PMSについても言及せざるを得なくなり、安全性情報の取り扱い^{16,17)}からPSUR (Periodic Safety Update for Marketed Drugs; 定期的安全性最新報告)^{18,19)}への拡大、MedDRATM (Medical Dictionary Actives Terminology; 医薬品規制用語集)²⁰⁾を中心とした副作用用語や疾病用語の統一化、電子媒体による伝送²¹⁾、などの協議が進捗しつつある。

注): ICH=International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

(ヒトに使用される医薬品の申請登録のための技術的要求のハーモナイゼーションに関する国際会議=日米EU医薬品規制調和国際会議)

I. 新GPMSP

平成9年3月10日付厚生省令第10号⁴⁾として交付された新GPMSPは、一部(市販後調査実施責任者の設置、自己点検、業務委託)を除いて同年4月1日から施行され、平成10年4月からは完全実施となっている。なお、同年3月27日付で、この省令の施行を補足する業務局長知⁵⁾と、市販後調査基本計画書にかかる安全課長通知²²⁻²⁴⁾が示されている。

1. 新GPMSPの目的

GPMSP省令では、医療用医薬品の製造業者などの遵守事項としての基準と再審査・再評価の資料の適合性(収集と作成)の基準の2つの面を1つの省令(同一条文)として出されている。これが旧の基準^{1,2)}では、実施に関する基準となっていたが、新GPMSP⁴⁾では市販後調査に関する基準として、市販後調査の管理部門と実施部門が分離されて規定されたことによる。

2. 新GPMSPの適用範囲

新GPMSPの適用範囲は医療用医薬品に限定されているが、最終製剤提供企業のみならず原体メーカーも対象となっている。したがって、一般用医薬品(OTC)や医薬部外品、化粧品、医療用具などについては直接かわらないが、情報伝達の必要性和その方法の向上といった意味では、これらの適用外分野の企業においても自主的に採用されるのが望ましい。

3. 新GPMSPの用語と枠組み

新GPMSPでは、市販後調査を使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験、その他の調査として、以下に示す調査を対象としている(Table 2)。

1) 市販後調査

市販後調査とは、医薬品の製造業者ら(輸入業者、輸

入販売業者、外国製造承認取得者・国内管理人)が承認を受けた医薬品の、適正使用情報(品質、有効性および安全性に関する事項その他医薬品の適正使用に必要な情報)の収集および検討を行い、その結果にもとづき適正使用など確保措置(医薬品による保健衛生上の危害の発生もしくは拡大の防止、または適正な使用の確保のために必要な措置)を講ずることをいう。

2) 使用成績調査

使用成績調査とは、市販後調査のうち、再審査申請のために実施するもので、使用患者の条件などを定めずに、日常の診療において、医薬品を使用した際の副作用発現状況(疾病などの種別発現頻度など)ならびに品質、有効性、安全性に関する情報、その他の適正使用情報を把握するために行う調査をいう。

3) 特別調査

特別調査とは、市販後調査のうち、診療において、小児、高齢者、妊産婦、腎障害または肝障害を有する患者、長期投与患者、その他医薬品を使用する条件が定められた患者における再審査制度に関する情報、その他の適正使用情報の検出または確認するために行う調査をいう。

4) 市販後臨床試験

市販後臨床試験とは、市販後調査のうち、治験、使用成績調査、特別調査の成績、その他の適正使用情報に関する検討を行った結果得られた推定・仮定などを検証し、または診療においては得られない適正使用情報を収集するため、承認の用法・用量、効能・効果の範囲内で行う試験をいう。この市販後臨床試験の実施にあたっては、GCP (Good Clinical Practice; 医薬品の臨床試験の実施の基準)^{25,26)}にも準じて行う必要がある。

5) その他の調査

使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験以外に、以下の報告も必要である。また、これらについては、海外で使用されている当該医薬品と成分が同一性を有するも

Table 2. GPMSP (Good PMS Practice)

- Surveys on the results of drug use mean surveys to obtain information on the incidence of adverse reactions according to disease type, etc., for drugs in which no conditions for use are specified by health care: information on quality, efficacy and safety: information on usage.
- Special surveys mean surveys to obtain or confirm information on quality, efficacy and safety, or proper usage in patients with conditions that influence the use of the drug, such as pediatric or geriatric patients, pregnant women, patients with renal or hepatic disorders, or patients using the drug for long periods.
- Post-marketing clinical trials mean clinical trials performed in compliance with the approved dosage, administration, and indications for the drug as specified by law to prove the assumptions made from the results of clinical trials, drug use result surveys, or special surveys or other studies on proper usage: to collect information on proper usage that can not be obtained by regular health care practice.

のについても調査が必要であり、さらに海外において有効性および安全性の観点からとられた措置などについても調査が必要とされている。

① 未知の副作用・感染症報告（使用上の注意から予測できない）

② 既知で重篤な副作用・感染症報告

③ 文献・学会情報などより医薬品の有効性および安全性に関する研究報告

II. 再審査制度および安全性定期報告

再審査制度は、新医薬品について製造承認後一定の期間、使用の成績などに関する調査を企業に義務づけ、その結果をもとに有効性および安全性について確認を行う制度である^{1,2)}。

1. 再審査制度

再審査制度は、昭和54年の薬事法一部改正により導入され、平成5年にも一部改正が行われている。再審査の対象となる医薬品は、すべての新医薬品などと定められており、新医薬品の製造（輸入）承認または承認事項一部変更承認の際に、その医薬品に対する再審査期間が指示され、承認取得者である企業は、定められた期間後（通常承認後6年間で、4年＝新効能または新用法・用量医薬品の場合など、10年＝希少疾病用医薬品の場合など、先発品の残余期間＝先発医薬品と同一性を有すると認められる医薬品の場合など）に再審査を受けることが義務づけられている。この再審査申請のための調査や試験を実施し、市販後の有効性、安全性などに関する情報を収集し、承認時の効能・効果および安全性と比較して、再度その医薬品の有効性、安全性を確認することを目的とした制度である。

参考）調査に関する薬事法施行規則上の規定

① 新医薬品の承認取得者は、再審査期間中に当該医薬品の副作用その他の使用成績に関する調査を実施しなければならない（薬事法施行規則第21条の4の2）。

② 再審査申請については、当該医薬品の使用成績に関する資料その他当該医薬品の効能または効果および安全性に関し、承認後に得られた研究報告に関する資料を添付しなければならない（薬事法施行規則第21条の3）。

③ 添付される資料については、「資料を作成するために必要な試験は、試験成績の信頼性を確保するために必要な施設、機器、職員等を有し、かつ、適正に運営管理されていると認められる試験施設等において実施されねばならない」とされている（薬事法施行規則第21条の3第2項で準用される施行規則第18条の3第2項）。

なお、新医薬品等とは、以下に示す新医薬品とその他が含まれる。

① 新医薬品:すでに製造または輸入承認が得られている医薬品と有効成分、分量、用法・用量、効能・効果などが明らかに異なる医薬品として厚生大臣がその製造

（輸入）承認の際に指示したもの。

② その他:新医薬品と有効成分、分量、用法・用量、効能・効果などが同一性を有すると認められる医薬品として厚生大臣がその製造（輸入）承認の際に指示したもの。

2. 定期的安全性最新報告（PSUR; Periodic Safety Update Report）

定期的安全性最新報告については、平成8年11月のICHにおいて、新医薬品の定期的な安全性情報の最新報告に関し合意が得られ¹⁰⁾、平成9年4月より導入されている¹⁰⁾。

PSURとは、当該医薬品の開発企業が当該医薬品と同一成分を販売している各国の関連企業から安全性情報を収集し、分析・評価を行った結果を、合意されたガイドラインに準じて作成した報告書で、関連企業を通じて各国の規制当局にも提出しなければならないと取り決められたものである。

このICHの合意を受けて、わが国では安全性定期報告の制度¹⁰⁾が定められ、この制度においては、新医薬品の承認の際に厚生大臣が指定した日から2年間は半年ごと、3年目以降は1年ごとに、従来の年次報告で要求されていた国内安全性情報および市販後の使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験などの情報に加えて、世界各国の副作用情報（PSURを含む）、各国の規制状況を調査し、報告を行うこととされている。

3. 再審査結果

中央薬事審議会の審議を経て再審査が終了した医薬品については、以下の区分にしたがって申請者に通知され、対応を図らねばならない。

① 承認拒否事由のいずれかに該当する。

この場合、承認の取り消しまたは承認整理届けの提出とともに、当該医薬品の製造（輸入）、販売をただちに中止し、ただちに市場から回収するよう措置を講じねばならない。

② 承認事項の一部を変更すれば、承認拒否事由のいずれにも該当しない。

この場合、速やかに再審査結果に適合するように承認事項の一部変更承認申請を行う。

③ 承認拒否事由のいずれにも該当しない。なお、再審査結果にもとづき、必要があれば「使用上の注意」を改定しなければならない。

III. 再評価制度および品質再評価

1. 再評価制度

再評価制度は、承認後の医学、薬学の進歩にあわせて、現在の学問的水準から既承認の医薬品の有効性および安全性を見直そうとする制度で、昭和45年に設けられた薬効問題懇談会の答申にもとづき、中央薬事審議会に再評価担当の特別部会・調査会が設置され、再評価制度がスタートした。

その後、昭和54年の薬事法改正により法制化され、以後、第一次再評価（行政指導によるもので、昭和42年9月以前に承認された医薬品が対象で、平成7年9月に終了）、第二次再評価（昭和42年10月・基本方針以後～55年3月までに承認された医薬品および新効能などの追加承認を受けた医薬品でスクリーニング（基礎調査）の上必要性ありとされたものが対象で平成8年3月で終了）を経て、新再評価が行われている。

新再評価は、昭和63年薬務局長通知²⁷⁾により、すべての医療用医薬品について5年ごとのスクリーニングの結果にもとづいて行う定期的再評価と国内外の文献報告などの知見からあらためて評価の必要が示唆されるものについて指定される臨時再評価であり、品質、有効性、安全性を総合評価して、用法・用量、効能・効果、配合理由などについて適切な対応を図ることを目的としている。

2. 再評価指定

再評価を受けるべき医薬品の範囲として、①有効性、安全性の問題から、承認の取り消しが必要と認められるもの、②有効性、安全性の問題から、承認事項の一部変更が必要と認められるものなどについて厚生大臣が中央薬事審議会の意見を聞いて指定することになっている。

3. 再評価結果：通知、区分と措置

再評価結果については、再審査結果の項で述べたと同様の区分で通知され評価カテゴリーの区分により、承認の取り消し、効能・効果、用法・用量などの承認事項の一部変更が必要で、その後の必要な措置も同様に講じる必要がある。

これらにより、一成分についてみた時、承認時、再審査時、再評価時と医学・薬学の進歩に沿った評価が可能となった。

4. 品質再評価

医療用医薬品の再評価の実施については、昭和63年5月より行われているが、平成10年7月15日（医薬発第634号）¹¹⁾、医療用医薬品の品質の一層の確保を図る目的で品質にかかわる再評価（品質再評価）¹²⁻¹⁵⁾が実施されることになった。従来の品質の確認に加え、内用固形製剤の溶出性にかかわる品質が適当であることを確認するとともに、適当な溶出試験を設定することにより、一定の水準を確保することを目的としている。

これらの品質再評価の下に、処方変更のための²⁸⁾、含量が異なる製剤の²⁹⁾、経口固形製剤の処方変更のための³⁰⁾生物学的同等性試験の各ガイドラインとあわせ、後発医薬品も含めた同一成分製剤の水準確保が図られている。

IV. 副作用・感染症などの報告制度

医薬品の安全性を確保して適正に使用されるようにするために、市販後の副作用の発生を早い段階で把握し、その情報を医療関係者らに的確に提供することが不可欠

である。

適正な品質の医薬品を、事前に知り得た情報の範囲内で適切に使用しても、予期しなかった副作用が発生することがある。また、医薬品によると疑われる感染症の発生やその拡大を防止するためにも、そのような情報を迅速に収集する必要がある。報告すべき副作用の範囲と報告期限について薬事法であらためて制度化^{16, 22)}された。

副作用などの情報の収集については、企業からの副作用などの報告制度、医薬品等安全性情報報告制度および国際医薬品モニタリング制度への加盟などにより、医薬品の副作用情報を収集されている（Table 3）。

1. 企業からの副作用などの報告制度

医薬品の製造業者らは、以下に示す、その製造・輸入販売する医薬品による重篤または未知で軽微でない副作用・感染症などを知ったときは、15日以内または30日以内（ちなみに治験の場合は7日以内または15日以内）に報告しなければならないと定められている。このうち、重篤とは以下に定める範囲のものをいう（Table 4）。

- ① 死亡・障害またはこれにつながる恐れのあるもの
- ② 入院またはその延長
- ③ 先天異常
- ④ 添付文書に記載のない未知の副作用で軽微でないもの
- ⑤ 重大な副作用が発生する恐れがあるなどの研究報告

1) 報告の種類と期限

① 15日報告

副作用・感染症報告のうち、特に「死亡・障害またはこれにつながる恐れのある症例、入院またはその期間の延長、先天異常であるもので、使用上の注意から予測できない副作用」について、これを知った時から国内外を

Table 3. Collection of adverse reaction data

- Reports from drug manufacturers
- Reporting system for safety information on drugs, etc.
- WHO international drug monitoring program

Table 4. Reports from drug manufacturers

- Manufacturers or importers, etc., are required to report the following cases when noted: Drugs
- Death, disablement or symptoms that might result in death or disablement, in-hospital treatment or extension of in-hospital period, or otherwise serious adverse reactions, infectious diseases or congenital abnormalities
 - Unknown adverse reactions or infectious diseases that are not mild
 - Study reports on serious adverse reactions or infectious diseases
 - An action, such as discontinued manufacture or sale, or the with-drawal of a product in a foreign country involving any drug that contains the same ingredients used in a domestic drug

問わず15日以内に厚生大臣に報告せねばならない。また、海外における販売中止、回収などの措置についても同様に15日以内に報告しなければならないとされている。

② 30日報告

報告が義務づけられている副作用の、15日以内報告対象以外の副作用のほか、医薬品の有効性、安全性に関する文献、学会報告などの研究報告についても、有効性が疑われたり、安全性の評価に影響を与えるものについては、当該副作用を知ったときから30日以内に報告しなければならないとされている。

3) 副作用の既知・未知の判断と因果関係

使用上の注意に記載されていない副作用が、未知の副作用に該当する。副作用と医薬品投与との因果関係については、医薬品との関連が「明らかに否定できる」以外のすべての異常所見が報告の対象であり、「因果関係不明」のものも報告対象になる。

2. 医薬品等安全性情報報告制度

厚生省としては、企業からの副作用などの報告制度と別に、医療機関から直接副作用情報を収集するため、昭和42年から医薬品副作用モニター制度を発足させたが、さらに、平成9年7月より、対象を全病院、診療所、薬局に拡大した「医薬品等安全性情報報告制度」を発足させている。

3. WHO 国際医薬品モニタリング制度

昭和35年頃発生したサリドマイド事件の全世界的な波紋を契機に世界保健機構（WHO）では医薬品の安全性を確保するために、副作用に関する情報を組織的に集める準備をする決議（昭和38年）、WHO加盟国が早急に国内モニター制度を設ける決議（昭和40年）など、副作用情報収集伝達に関する決議がなされた。これにもとづき、昭和45年よりこの制度が運営されるようになった。

わが国は、昭和47年4月から本制度に参加し、国内モニター制度で得られた情報のWHOモニタリングセンターへの報告、特定の医薬品の行政措置などについて情報交換を行って、より多くの情報を入手、適切な安全対策を講じてきている。

V. 副作用情報の評価と対応

厚生省へ報告された副作用情報は、中央薬事審議会などで検討され、その評価結果にもとづいて行政措置が講じられる。行政措置としては、承認の取り消し、効能・効果、用法・用量などの一部変更、「使用上の注意」の改定、毒薬・劇薬、要指示医薬品などの指定、医薬品の製造・販売の中止などの他、企業に対する調査研究の実施指導などがある。

1. 副作用情報の伝達・提供

収集された副作用情報は、評価・分析され必要に応じて、使用上の注意の改定を行い、それらの情報・内容な

どは医療関係者に迅速かつ的確に伝達されねばならない。情報の伝達は、基本的には薬事法にもとづく製薬企業の責務として「お知らせ文書」などを用いて企業により行われる。一方、厚生省は、関係企業に対し、医療関係者への伝達を指導する他、「医薬品安全性情報」を発行するなど、直接の情報伝達も行っている。

1) 製品情報概要

医療用医薬品製品概要（以下「製品概要」という）は、個々の医療用医薬品に関する正確かつ総合的な情報を医療関係者に伝達し、その製品の適正な使用を図ることを目的として企業により作成される資料をいう。

2) 緊急安全性情報

特に緊急かつ重要な情報伝達が必要とされる緊急安全性情報は、当局から配布の指示が出され、製薬企業らが指示書受領後4週間以内に当該医薬品が納入された医療機関に直接MRを派遣して、医師らに対する文書の配布および内容の説明を行うことになっている。医薬品の安全対策上、医療の現場に必要な副作用情報を迅速かつ的確に伝達を徹底することはきわめて重要である。

このため従来より、緊急かつ重要な情報の伝達のために、いわゆる「ドクターレター」という緊急文書の配布が行われてきた。しかしながら、情報伝達の一層の徹底を図る上で、平成元年10月に「緊急安全性情報の配布等に関するガイドライン」が通知され、緊急安全性情報の様式、配布決定の基準、配布方法、必要な報告、記録の保存などについての規定が設けられた。

3) 緊急ファックス通信

特に重大な安全性を緊急かつ広範囲に伝達する必要がある場合には、厚生省に登録された全国の医療機関および薬局に対して、ファックス同報システムを利用して情報伝達されるしくみも確立している。

4) お知らせ文書

「お知らせ文書」は、使用上の注意のうち重要なものについて、当局の指示により、製薬企業が1か月以内に改定内容の情報伝達を実施するため作成、配布する文書である。

5) 再評価結果のご案内

定期的に行われている再評価結果については、「再評価結果のご案内」としてまとめたものを日本製薬団体連合会から医療機関に配布されている。

6) 医薬品安全性情報

厚生省としても、医薬品安全性情報として昭和48年から医薬品安全性情報企業報告のなかから、注目すべき症例を選択して、医療機関に提供するとともに、日本医師会雑誌などにも掲載して周知を図っている。

さらに、これに医薬品の適正使用のための情報が随時掲載されており、「医薬品適正使用情報」として提供されているので、企業はそのなかから自社の該当する製品ごとに適正使用情報を作成して医療関係者に提供してい

る。

7) 医薬品安全対策情報 (DSU; Drug Safety Update)

「使用上の注意」の改定について、日本公定書協会および日本製薬団体連合会から、当局の指示から1か月以内に(年10回)医薬品安全対策情報(DSU; Drug Safety Update)が全国すべての医療機関に郵送されている。

VI. 考 察

新医薬品は、承認時においてある基準を越える品質、有効性および安全性が確認されているが、市販後にはより多くの患者さんに使用されるので、開発段階ではみつけられなかった副作用や有効性のデータを収集し、それらの情報を分析・評価、再審査などを受けて、より適正に使用されるように育てていく必要がある。これらの医薬品情報、特に安全性情報の取り扱い(情報の収集、分析、提供・伝達)においては、国際化のなかで世界各国に通用する共通の方法が必要である。

基本的には、わが国の医薬品情報の現状を熟知いただき、よってくるところの情報を的確に受け止め、理解した上ではじめて医薬品を適正に使用できるものであり、行政当局や製薬企業が提供する情報の種類を知った上で、その内容を十分に把握して使用することが、最近いわれる医療事故・医療過誤、医薬品誤使用などの Medication error を避けることにつながるといえよう。

市販後調査において大切なことは、GPMSP(市販後調査の実施の基準)^{4,5)}で、すべての調査において、基準を遵守して実施すべき事柄が求められているので、製薬企業のみならず、市販後調査を受け入れる医療機関、医師らにおいても、この基準を熟知の上遵守して実施願う必要があることから、概要を紹介した。

1. 承認前に得られるデータ

新医薬品の申請までに行われる開発時の臨床試験(治験)では、医薬品を使用してから発現までに時間がかかる副作用や、長期投与によって遅れて発現する副作用などを発見するのに必要な追跡調査が欠けていることが多く、ICHでは、長期投与が想定される新医薬品の安全性を評価するのに必要な症例数と投与期間について合意^{31,32)}されているが、それにしても6か月と1年投与における発現副作用の種類と頻度の比較で、500例～1,500例に過ぎない。

また、治験では高齢者、妊婦、小児など、さらには肝腎障害を有する患者さんなど、特異な副作用が発現したり、一般の人より副作用発現率が高くなる危険性のある特定の対象を含まないことが多い。これらの母集団に関してもICHで、高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン^{33,34)}や、一般指針^{35,36)}で一部の対象については臨床試験データを集積するよう定めているが、例数、対象選択などの問題を考えると、やはり市

販後の特別調査などによる適正使用情報の収集が必要と考えられている。

2. 市販後調査の限界

わが国の市販後調査には、使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験が主なものであるが、特別調査および市販後臨床試験は特別な目的の下に実施されるのでよいとして、現行の使用成績調査からの情報では安全性情報の適格な把握に限界があるともいわれている^{37,38)}。すなわち、市販直後における有害事象の発現状況と市販後1年間、ないし各年ごとで3年間で定められた症例を収集して集計・分析する方法では、使用症例母数が明確でないこと、報告症例に医師におけるなんらかの選抜意志が入る可能性があること、有害事象発症症例にのみ注目される可能性もあること、未知・既知あるいは重篤・非重篤の判断においても医師の主観が入ることなど、市販後の正確な有害事象の内容・頻度の把握に困難な点がみられる。一方、従前の市販後調査成績からみて、最近では市販直後の有害事象発現状況の把握が必要であり、市販後広範に使用されて3～6か月以内に、主な有害事象の発現を認め得るような事態が認識され、その実施時期・方法などに検討を要するもの、市販直後の一定期間に使用された全症例の調査が必要とされてきている。

いずれにしても最終的には、重篤な有害事象が最初に発見されるのは症例報告によることが多く、自発報告に頼るところが大であり、必ずしも適格な報告がなされていない場合もあるので、医師・薬剤師らは医薬品が原因ではないかと疑われる有害事象、特に重篤な有害事象を発見した場合は、従来以上積極的に規制当局あるいは当該製薬企業へ報告すべきであろう。

3. 国際化対応(ICHの動向)

ここであえて有害事象という表現を用いたが、すでに日米EU3極で治験中に得られる安全性情報の取り扱い^{39,40)}について合意しており、そのなかで従前の副作用(Side effects)という言葉は用いずに、好ましくない事象(Unlikely events)、有害事象(Adverse events)、薬物有害事象(ADR: Adverse drug events)の言葉を用いることとされている。また、有害事象の重篤度についても、従前の重症度(Severity)でなく、重篤度(Seriousness)としてカテゴリーを定めている。

本来ICHにおける検討は、申請前の規制に関する国際調和であるが、安全性情報の取り扱いに関する事項については、その性格上市販後と連動せざるを得ないものである。つまり世界のどこかの国ですでに市販している医薬品で、他の国または地域で申請のための臨床試験を実施している場合には、この取り扱いにしたがうことになるので、最終的には市販後の安全性情報の取り扱いもICHの合意に準じることになる。さらに、承認申請に際して、外国における治験データの相互受入れが合意⁴¹⁻⁴³⁾され実施されている今日、治験データと市販後デ

ータの取り扱いが同一でなければ意味をなさないことも自明の理である。今後日本での取り扱いについてもかかる観点からの見直しが必要となるであろう。

4. 市販後調査システムのあり方

永年の集積から、市販後調査における大規模データベースの構築が可能となり、コンピューターの普及による自由なアクセスにより誰でもが安全性情報、医薬品情報にアクセスできる時代になってきた。各医療機関内や各製薬企業内のデータベースはもちろん貴重であるが、多くの場合サンプルサイズが不足していることは否めない。個別の医薬品にかかわる情報としては、各企業からの症例報告などの他に、医薬品安全性情報報告、医薬品安全対策情報 (DSU) などが当局より提供されている。しかし、医薬品情報、特に安全性情報に関しては、国家規模のデータベースの保持が必要で、すでに厚生省からインターネットによる医薬品情報提供システムが動きはじめたが (<http://www.pharmasys.gr.jp>)、さらなる大規模の調査システムとそれらの連結データベースの構築、それらへの自由なアクセスならびに利用できる体制が必要となろう。

医薬品の適正使用に必要な考え方として、EBM (根拠にもとづく医療: evidence based medicine) が広く望まれているが、これらに対応するには市販後の大規模臨床試験の実施や薬剤疫学的検討が必要となるが、国際的に通用する実施体制の構築も大切である。市販後コホート研究は、考えられているほど未知の有害事象を発見できないものの、一般的によく見られるが医薬品の使用によって頻度が上昇するような有害事象の発見や、疾患の危険因子を評価するのに豊富なデータ源となり、自発報告の重要な補助手段となる。

5. 因果関係

医薬品の使用中に有害事象や好ましくない転帰が発現しても、その医薬品がその原因とは断定し難い。医薬品によってどのような有害事象が発現するかを十分な確度で実証するのも困難であるが、不可欠な事柄でもある。

医薬品の使用直後に一時的に発現するか、医薬品を使用しなければ発現しない有害事象は、自発報告だけで薬剤有害事象 (副作用) と推定できる。しかし、医薬品の使用開始から有害事象発現までにある期間を要するまれな有害事象や使用しない人にも比較的よく発現する有害事象の場合、自発報告だけでは医薬品の使用と関係があるかも知れないという疑念を發揮するに過ぎない。このような有害事象を評価するためには、ケースコントロールスタディ、コホート研究、臨床試験、連結データベースの利用、メタ分析などが利用できるが、検出力や試験デザインに限界がある。いかにして検証するか、できるかを十分検討することが大切である。

最後に、最近特に、医薬品の市販後安全対策強化の動きが高まっており、市販後調査の充実、医薬品情報シス

テムの充実などをふまえて最重要課題として話題となっている。SNPsをはじめとするゲノム関連技術対応および薬剤反応性調査に関する事業や市販後調査 (仮称) による情報収集体制の充実ならびに小児への用量などの設定、さらに医薬品の添付文書情報の増大と回収情報の追加や副作用症例報告情報の提供体制などの課題が多い。今後、かかる当局の主導事項に依存することなく、従前以上に新たな医薬品安全対策強化へ向けて、製薬企業はもとより、医療関係者の積極的な対応・努力が求められることになろう。また、医薬品を実際に使用する患者さんへの情報提供、使用後のフォローアップなどはもっとも大切な事柄で決して忘れてはならないことを強調しておきたい。

文 献

- 1) 厚生省薬務局長: 新医薬品の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準。薬発第 646 号 (平成 3 年 6 月 18 日), 1991
- 2) 厚生省薬務局長: 医薬品の市販後調査の実施に関する基準。薬発第 572 号 (平成 5 年 6 月 28 日), 1993
- 3) 薬事法の一部を改正する法律。法律第 104 号 (平成 8 年 6 月 26 日), 1996
- 4) 厚生大臣小泉純一郎: 医薬品の市販後調査の基準に関する省令。厚生省令第 10 号 (平成 9 年 3 月 10 日), 1997
- 5) 厚生省薬務局長: 医療用医薬品の市販後調査の基準に関する省令の施行について。薬発 439 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
- 6) 厚生省薬務局長: 新医療用医薬品に関する安全性定期報告制度について。薬発第 437 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
- 7) 厚生省薬務局安全課長: 安全性定期報告書別紙様式及びその記載方法について。薬安第 38 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
- 8) 厚生省薬務局長: 医療用医薬品添付文書の記載要領について。薬発第 606 号 (平成 9 年 4 月 25 日), 1997
- 9) 厚生省薬務局長: 医療用医薬品の使用上の注意記載要領について。薬発第 607 号 (平成 9 年 4 月 25 日), 1997
- 10) 厚生省薬務局安全課長: 医療用医薬品添付文書の記載要領について。薬安第 59 号 (平成 9 年 4 月 25 日), 1997
- 11) 厚生省医薬安全局長: 医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について。医薬発 634 号 (平成 9 年 7 月 15 日), 1997
- 12) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 医療用医薬品の品質に係る再評価の実施手順について。医薬審第 595 号 (平成 10 年 7 月 15 日), 1998
- 13) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 医療用医薬品の品質に係る再評価の予試験について。医薬審第 599 号 (平成 10 年 7 月 15 日), 1998
- 14) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 医療用医薬品の品質に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請の取り扱いについて。医薬審第 790 号 (平成 10 年 9 月 9 日), 1998
- 15) 厚生省医薬安全局安全課長: 医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験 (案) 等について。医薬審第 861 号 (平成 10 年 9 月 21 日), 1998
- 16) 厚生省薬務局長: 薬事法の一部を改正する法律の施行

- について。薬発 421 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
- 17) 厚生省薬務局長: 新医療用医薬品に関する安全性定期報告制度について。薬発第 437 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
 - 18) 厚生省薬務局安全課長: 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告 (PSUR) について。薬安第 32 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
 - 19) ICH Steering Committee: Clinical Safety Data Management; Periodic Safety Update for Marketed Drugs. ICH harmonized tripartite guideline, 1996
 - 20) ICH Topics and Guidelines: Medical Dictionary Actives Terminology (MedDRA Terminology), 1998
 - 21) ICH Topics and Guidelines: Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information and Data (ESTRI), 1998
 - 22) 厚生省薬務局安全課長: 新医療用医薬品の再審査に係る市販後調査基本計画書等について。薬安第 36 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
 - 23) 厚生省薬務局安全課長: 薬事法の一部改正に伴う医薬品の副作用及び感染症報告の取扱いについて。薬安第 42 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
 - 24) 厚生省薬務局安全課長: 新医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドラインについて。薬安第 34 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
 - 25) 厚生大臣小泉純一郎: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。厚生省令第 28 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
 - 26) 厚生省薬務局長: 医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令の施行について。薬発 430 号 (平成 9 年 3 月 27 日), 1997
 - 27) 厚生省薬務局長: 医療用医薬品再評価の実施について。薬発 456 号 (昭和 63 年 5 月 30 日), 1988
 - 28) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン (第一次案) について。医薬審第 97 号 (平成 11 年 1 月 29 日), 1999
 - 29) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 含量が異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (第一次案) について。医薬審第 100 号 (平成 11 年 1 月 29 日), 1999
 - 30) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて。医薬審第 67 号 (平成 12 年 2 月 14 日), 2000
 - 31) ICH Steering Committee: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term treatment on Non-life-threatening Conditions. ICH harmonized tripartite guideline, 1994
 - 32) 厚生省薬務局審査課長: 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治療段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間。薬審第 592 号 (平成 7 年 5 月 24 日), 1995
 - 33) ICH Steering Committee: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. ICH harmonized tripartite guideline, 1993
 - 34) 厚生省薬務局新医薬品課長: 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドラインについて。薬新第 104 号 (平成 5 年 12 月 2 日), 1993
 - 35) ICH Steering Committee: General Considerations for Clinical Trials. ICH harmonized tripartite guideline, 1997
 - 36) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 臨床試験の一般指針について。医薬審第 380 号 (平成 10 年 4 月 21 日)
 - 37) Timothy B, Graham A C: Post Marketing Surveillance and Adverse Drug Reactions. Current Perspectives and Future Needs. JAMA 281: 824~829, 1999
 - 38) 野口隆志: 市販後調査と医薬品副作用。現状と今後のニーズ。JAMA (日本語版) 12: 97~103, 1999
 - 39) ICH Steering Committee: Clinical Safety Data Management; Definitions and Standards for Expedited Reporting. ICH harmonized tripartite guideline, 1994
 - 40) 厚生省薬務局審査課長: 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて。薬審第 227 号 (平成 7 年 3 月 20 日), 1995
 - 41) 厚生省医薬安全局長: 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱いについて。医薬発第 739 号 (平成 10 年 8 月 11 日), 1998
 - 42) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について。医薬発第 672 号 (平成 10 年 8 月 11 日), 1998
 - 43) ICH Steering Committee: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Data. ICH harmonized tripartite guideline, 1998

Measures for ensuring drug safety and post-marketing surveillance

Takashi Noguchi

Director, Sumitomo Pharmaceuticals, 2-2-8 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541-8510, Japan

In considering the status of post-marketing surveillance (PMS) in Japan, it is important to disseminate the collection, assessment, and transmission of drug and safety information to gain an understanding of proper-use information on drugs and the mechanism of transmitting such information for seeking cooperation in drug safety measures. It is especially important to ensure that physicians, pharmacists, nurses and other health care professionals are well-informed about adverse events. It is also essential for patients to have an appropriate understanding of adverse events. It is thus hoped that explaining PMS will help pharmaceutical companies and those engaged in medical care take rational measures against adverse events. Internationally shared information on appropriate drug use is necessary for taking full mutual advantage of drug information to benefit patients worldwide, especially for promoting drug safety given the globe's growing borderlessness. An agreement must thus be reached on globally applicable information exchange and standardization of electronic transmission abreast of the times. Accordingly, such are also discussed. To detect and announce new adverse events is crucial for the physician or patient to have valid suspicion about the use of drugs and changes in symptoms caused by drugs.