● 総説

WHO 国際医薬品モニタリング制度 —WHO 医薬品安全グループの活動—

田中 大祐*

＜抄録＞医薬品は様々な疾病の治療やコントロールに重要な役割を果たしている。しかしながら、医薬品はこのようなベネフィットをもたらす一方で、有害反応を引き起こすこともある。医薬品は、そのリスクとベネフィットを正しく理解し、適正に使用されることにより、その価値を最大限に発揮することができる。そのためには、臨床使用における医薬品の安全性の評価とモニタリングが欠かせない。つまり、適切に機能するファーマコビジランスシステムが必要である。WHO は公衆衛生に関する国連の専門機関であり、世界の人々の健康を守るための広範な活動を行っている。この活動には、ファーマコビジランスも含まれており、国際医薬品モニタリング制度を実施している。WHO のファーマコビジランス活動は、WHO 本部にある必須医薬品部の医薬品安全グループが総括している。WHO はファーマコビジランスを「医薬品の有害な作用やその他の医薬品に関連する問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動」と定義している。「その他の医薬品に関連する問題」には、例えば、規格外医薬品、医療過誤、有効性の欠如、乱用・誤用、偽造医薬品などが含まれる。国連ミレニアム開発目標をはじめとした国際社会の努力を通じて、必須医薬品へのアクセスは世界的に改善されてきている一方で、ファーマコビジランスシステムの発展は、まだ十分とはいえない状況である。ファーマコビジランスシステムが十分ではない国にも新たな医薬品が導入され始めている現状は非常に懸念される。本稿では WHO のファーマコビジランス活動の中心となる WHO 国際医薬品モニタリング制度について、その経緯、概要および現状について取り上げるとともに、WHO におけるファーマコビジランス活動の中核を担っている医薬品安全グループが実施している活動、業務内容について記載する。

(薬剤疫学 2016 ; 21(2) : 77-90)

キーワード：ファーマコビジランス、世界保健機関、医薬品、安全性、国際医薬品モニタリング

1. はじめに

WHO は公衆衛生に関する国連の専門機関であり、世界の人々の健康を守るため、広範な活動を行っている。この活動には、ファーマコビジランスも含まれており、国際医薬品モニタリング制度が実施されている。WHO におけるファーマコビジランス活動は、スイス・ジュネーブの WHO 本部にある必須医薬品部の医薬品安全グループ

(Safety and Vigilance : Medicine, Essential Medicines and Health Products (EMP/SAV)) が総括している。

医薬品は、そのリスクとベネフィットを正しく理解し、適正に使用されることにより、その価値を最大限に発揮することができる。ファーマコビジランスは WHO により「医薬品の有害な作用やその他の医薬品に関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動」と定義され、

* 世界保健機関 (WHO) 必須医薬品・健康製品部 医薬品安全グループ

連絡先 : 20, avenue Appia-1211 Geneva 27, Switzerland, Safety and Vigilance : Medicine, Essential Medicines and Health Products, World Health Organization Daisuke TANAKA E-mail : tanakad@who.int

医薬品のリスクとベネフィットのバランスを正しく評価するために欠かせない存在である。2000年以降、国際社会の努力を通じて、中・低所得国においても必須医薬品へのアクセスは着実に改善されてきており、ファーマコビジランスの能力構築が世界的に求められている。

本稿では WHO のファーマコビジランス活動の中心となる WHO 国際医薬品モニタリング制度について、その経緯、概要、現状について取り上げるとともに、WHO におけるファーマコビジランス活動の中核を担っている医薬品安全グループの活動、業務内容について記載する。

2. WHO 国際医薬品モニタリング制度

2.1 ファーマコビジランス（医薬品安全性監視）

医薬品は様々な疾病の治療やコントロールに重要な役割を果たしている。しかしながら、医薬品はこのようなベネフィットをもたらす一方で、有害反応（Adverse Drug Reaction：ADR）を引き起こすこともある。ADR には防ぐことのできるものとそうでないものがあるが、医薬品の ADR による死亡が死因の 10 位以内に位置づけられている国もあり、また、防ぐことができる可能性のある医薬品の ADR によるコストが世界全体で毎年 420 億米ドルにもものぼるという 2006 年の試算もある¹⁾。

医薬品はその開発段階において様々な試験や治験が行われ、それらの結果から、その医薬品がもたらすベネフィットが生じうるリスクを上回ると想定される場合にその医薬品が承認あるいは登録され、広く一般に使用できるようになる。このような医薬品により、疾病の治療やコントロールを通じた公衆衛生の向上が可能となる。その際に、開発段階における科学的な環境下、厳重な管理下における使用から、現実世界における多種多様な使用へと状況が変化することにより、予期せぬ ADR が発見されることがある。公衆衛生をより良く向上させるためには、このような ADR を可能な限り防ぐことが重要である。そのためには、臨床使用における医薬品の安全性の評価とモニタリングが必要である。つまり、適切に機能する

ファーマコビジランスシステムが必要となる。

WHO はファーマコビジランスを「医薬品の有害な作用やその他の医薬品に関連する問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動」(The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem) と定義している²⁾。「その他の医薬品に関連する問題」には、例えば、規格外医薬品、医療過誤、有効性の欠如、乱用・誤用、偽造医薬品などが含まれる。

WHO ではファーマコビジランスを世界的に推進するため、国際医薬品モニタリング制度（Programme for International Drug Monitoring：PIDM）を実施している。以下、この制度が設立された経緯および制度の概要について記載する。

2.2 国際医薬品モニタリング制度の経緯と制度の概略

WHO が PIDM を実施するきっかけとなったのは、サリドマイド事件であった。サリドマイドは 1957 年に欧州において最初に市販された。当時は、サリドマイドは毒性が低く、副作用もそれほどない医薬品と考えられていたが、1961 年 11 月に Lenz 博士により、12 月に McBride 博士により、ほぼ同時期に相次いでサリドマイドによる催奇形性についての報告がなされた³⁾⁴⁾。これを受けて、各国の規制当局が医薬品の ADR のモニタリングを開始する中、WHO は医薬品の安全性を確保するための主導的な役割を求められた。サリドマイドによる催奇形性が報告された半年後の 1962 年の世界保健総会において、医薬品の安全性確保の重要性について WHO 加盟国間で議論、認識され、以後 1967 年までの世界保健総会では毎年医薬品の安全性確保が議題に上り、より具体的な方策についての決議が採択された。

特に 1963 年の決議 WHA16.36 では、WHO 加盟国は医薬品の ADR に関する情報収集を行う体制を構築することが奨励され、WHO 事務局長には加盟国の収集した情報を WHO が収集して加盟国へ情報を提供することの価値と実現可能性（feasibility）を検討するよう求められた⁵⁾。1967 年の決議 WHA 20.51 においてパイロットプロ

Figure 1 Participation in the WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM)

ジェクトの実施が求められ⁵⁾, 翌 1968 年 2 月 7 日に米国バージニア州・アレキサンドリアにおいて WHO 国際モニタリングパイロット研究プロジェクトが開始された。当時の参加国は 10 カ国であった。パイロットフェーズ終了後にはより多くの国が参加するようになり, 日本も 1972 年から PIDM に参加している。

1977 年の第 39 回世界保健総会において, WHO 事務局長により PIDM の運用をスウェーデンのウプサラに設立予定の WHO 協力センター (WHO Collaborating Centre) に移行することが報告され⁶⁾, 翌 1978 年に WHO とスウェーデン政府の合意 (Agreement) に基づき, PIDM の運用が WHO 協力センターとして指定された国際医薬品モニタリング WHO 協力センター (WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring) に移行された。この合意に基づき, WHO が PIDM に関する政策の企画立案, 総合調整および情報発信を実施し, 最終的な責任を有し, センターはその政策の下で PIDM の運用面を担うこととなった。その後, 1996 年頃からウプサラ・モニタリング・センター (Uppsala Monitoring Centre : UMC) という名称も使われるようになった。

1968 年の PIDM の発足からおよそ 50 年を迎えるが, WHO では医薬品の安全性を確保するために PIDM をはじめとするファーマコビジランスの普及・啓発に努めてきた。これまでの進展について以下に記載する。

PIDM への参加国は発足当初の 10 カ国から大幅に増加し, またデータベースには多数のデータが蓄積されるまでに至っている (Figure 1)。1982 年には医薬品統計手法に関する WHO 協力センター (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) がノルウェー・オスロに設立された。この協力センターにおいて, 解剖治療化学分類 (Anatomical Therapeutic Chemical classification : ATC classification) と想定薬物 1 日用量 (Defined Daily Dose : DDD) の設定, 維持が行われている。設定された ATC コードは医薬品カテゴリーごとの解析に資するため, VigiBase データに統合されて含まれている。UMC とオスロ協力センターに加えて, WHO はさらに 3 つのファーマコビジランスに関する WHO 協力センターを, 2009 年にガーナ・アクラに, 2010 年にモロッコ・ラバトに, そして 2012 年にオランダ・ヘルトーヘンボスに設置した。これらの協力セン

ターについては後述する。

また、2003年にはWHOに医薬品の安全性に関する諮問委員会（Advisory Committee on Safety of Medicinal Products：ACSoMP）が設置された。この諮問委員会についても後述する。

患者の安全をより高め、透明性を向上させ、医薬品の使用により生じたADRを医師・薬剤師に報告または患者から直接報告することを促進するため、WHOは2015年4月17日にVigiAccessを立ち上げた⁷⁾。VigiAccessは誰でもVigiBaseのデータにアクセスすることができるウェブアプリケーションであり、<http://www.vigiaccess.org/>からアクセスすることができる。なお、VigiAccessでは患者や医師の秘密情報を保護するため、集計された統計データのみが提示され、個別データやデータの由来国名等は表示されないようになっているが、特定の医薬品に対して人の体がどのように反応するのか、また、可能性のある副作用についての大きな情報を与えてくれる。

2016年9月末の時点で、153カ国がPIDMに参加している⁸⁾。PIDMのメンバーになるためには、その国において個別症例安全性報告（Individual Case Safety Report：ICSR）が収集されている必要がある。ナショナルファーマコビジランスセンター（National Pharmacovigilance Centre：NPVC）はPIDMメンバーとして国を代表してその国において収集されたADRレポートをICSRとしてWHO国際データベースのVigiBaseに報告する。VigiBaseには、1968年以降の加盟国から報告されたICSRのデータが蓄積されている。VigiBaseはUMCがWHOの代理として維持・管理を行っており、2016年9月末現在で、1400万件以上のデータが蓄積されている⁹⁾。カバーされている医薬品やワクチンは15万種類以上にのぼる。VigiBaseは世界で唯一の世界レベルのデータベースであり、高所得国のみならず、中・低所得国からのICSRデータも含まれている。NPVCは、このデータベースにアクセスすることができ、それぞれの国において医薬品の安全対策を検討したり実施したりする際の情報として活用することが可能である。

2.3 WHO 協力センター

WHO 協力センター（WHO Collaborating Centres）はWHOプログラムを支援するためにWHOの事務局長から指定された機関である。WHO 協力センターの機能は情報収集、情報提供、標準物質の提供、用語の標準化、トレーニングなど多岐に亘るが、WHOの政策に沿って加盟国の能力強化等に関する活動を行うこととされている。現在、80カ国以上のWHO加盟国に700以上の協力センターが指定されている¹⁰⁾。

ファーマコビジランスに関するWHO協力センターとしては、現在のところ5つの機関・組織が指定されている¹¹⁾。以下、それぞれのセンターの役割について簡単に記載する。

① 国際医薬品モニタリング WHO 協力センター （WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring）

スウェーデン・ウプサラにある国際医薬品モニタリングWHO協力センターは、ファーマコビジランスに関して指定された最初のWHO協力センターで、1978年に設立された。UMCの名称で知られているこのセンターは、PIDMの科学面、技術面における支援を行っている。UMCはWHO PIDMのデータベースであるVigiBaseの維持管理をWHOの代理として行っているほか、NPVCがVigiBaseへ報告するための科学的、技術的支援や、ファーマコビジランス活動の技術的支援を行っている。また、VigiBaseのデータを活用し、研究活動、シグナル検出手法の検討等も行っている。毎年1回ウプサラにおいて国際ファーマコビジランストレーニングコースを実施しており、各国のNPVC、規制当局、製薬企業等のスタッフに対して、トレーニングを実施している。2016年までに18回のトレーニングコースが実施され、トレーニングを受けたNPVCスタッフの数も着実に増えてきている。

② 医薬品統計手法 WHO 協力センター（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology）

医薬品統計手法WHO協力センターは、ノルウェー・オスロにあり、ノルウェー国立衛生研究所の一部である。1982年にWHO協力センター

に指定され、医薬品の ATC/DDD 分類システムの開発および維持する役割を担っている。1996 年には ATC/DDD をより普及させるため、医薬品統計手法に関する WHO 国際ワーキンググループが設立された。このワーキンググループは 12 名の WHO から指名された専門家委員により構成され、年に 2 回 ATC/DDD の設定および改訂等のための会議を実施している。日本から継続してワーキンググループの専門家委員が指名されており、貢献を続けている分野である。オスロ WHO 協力センターは ATC/DDD に関するガイドラインを発行しているほか、加盟国への技術支援やトレーニングを行っており、毎年 1 回オスロで定期的な ATC/DDD に関するトレーニングコースを実施している。また、加盟国でのアドホックなトレーニングも実施している。オスロ WHO 協力センターの維持・管理する ATC/DDD コードは多くの国においてファーマコビジランスシステムの中で利用されている。

③ ファーマコビジランストレーニングおよびアドボカシー WHO 協力センター (WHO Collaborating Centre for Advocacy and Training in Pharmacovigilance)

2009 年にガーナ・アクラにあるガーナ医科大学熱帯臨床薬理・治療法センターがファーマコビジランストレーニングおよびアドボカシー WHO 協力センターとして指定された。アクラ WHO 協力センターは、アフリカ諸国におけるファーマコビジランスの能力構築、ADR 報告の強化をトレーニングの実施等を通じて行うことを役割としている。ファーマコビジランスに関する情報、ハンドブック、ウェブトレーニング、ガイドライン等の情報を集約し、関連する情報へのアクセスを容易にするファーマコビジランスツールキット¹²⁾を開発し、その維持、管理を行っているほか、アフリカ諸国を対象としたフェローシッププログラムやインターンシッププログラムを主催している。また、WHO 医薬品安全グループと協力しながら、新しい医薬品やワクチンが導入される際のコホート・イベント・モニタリング (Cohort Event Monitoring: CEM) や他の能動的モニタリングを

実施している国に対しての支援を行っている。

④ ファーマコビジランス実施強化 WHO 協力センター (WHO Collaborating Centre for Strengthening Pharmacovigilance Practices)

2010 年に 4 番目に指定されたファーマコビジランス実施強化 WHO 協力センターは、モロッコ・ラバトにあるモロッコファーマコビジランス・薬物中毒情報センターである。モロッコでは、アラビア語およびフランス語が話されており、またその地理的な位置から、ラバト WHO 協力センターは地中海東岸地域およびアラビア語圏、フランス語圏の国におけるファーマコビジランスの能力構築をその役割としており、これらの地域におけるトレーニングを実施している。また、このセンターは、様々な種類の保健機関をまたいだ患者安全に関する報告システムの構築を目的としたプロジェクトも実施している。特に、ファーマコビジランスを通じた医療過誤 (medication error) の検出および最小化のための適切な手法、ツールやガイドラインの開発に関して、WHO 医薬品安全グループの活動を強力に支援している。

⑤ 患者報告およびファーマコビジランス教育 WHO 協力センター (WHO Collaborating Centre for Pharmacovigilance in Education and Patient Reporting)

オランダファーマコビジランスセンターのラレブ (Lareb) は 2013 年に患者報告およびファーマコビジランス教育 WHO 協力センターに指定された。このセンターの役割は、患者報告の取扱いに関するトレーニングに関して WHO を支援することである。患者報告の取扱いに関する経験を共有するためのワークショップを開催したり、ADR に関する情報や患者報告に基づく情報の収集に際しての実用面におけるトレーニングを提供している。患者報告に関する活動以外に、アカデミアにおける医師・薬剤師・看護師などの医療関係者へのファーマコビジランス教育カリキュラムの開発、維持を通じてファーマコビジランス教育の普及、推進を行っている。

以上、現在指定されている 5 つの WHO 協力センターについて簡単に記載したが、ファーマコビ

ジランス活動は広範に亘ること、また、ファーマコビジランスの計画段階や必要な措置の実施には規制当局の関与が必要であることなどを考慮し、WHO ではこれらの分野に関して WHO 医薬品安全グループの支援を行う新たな WHO 協力センターを指定することを検討中であり、インドがその候補となっている¹³⁾。

3. WHO 医薬品安全グループの業務

WHO は公衆衛生に関する国連の専門機関である。「すべての人々が可能な最高の健康水準に到達すること」をその目的に掲げており¹⁴⁾、世界の人々の健康を守るため、広範な活動を行っている。WHO 憲章の第2条に、「食品、生物学的製剤、薬学的製剤及び類似の製品に関する国際的基準を発展させ、確立し、及び向上させること。」と記載されており、第21条に「国際貿易において取り扱われる生物学的製剤、薬学的製剤及び類似の製品の安全、純度及び効力に関する基準」とあるように、その活動にはファーマコビジランスも含まれており、国際医薬品モニタリング制度が実施されている。WHO のファーマコビジランス活動は、スイス・ジュネーブの WHO 本部にある必須医薬品部の医薬品安全グループが総括している。なお、ワクチンのファーマコビジランスについては同部のワクチン安全グループが担っており、その活動や動向については昨年の拙著にて取り上げた¹⁵⁾。

2000 年の国連ミレニアム開発目標は開発分野における世界共通の目標で、期限を区切って目標が設定された。特にその目標8において、基本的人権の一つとして、「開発途上国において人々が安価で必要不可欠な医薬品を入手できるようにする。」という目標が掲げられた¹⁶⁾。このような国際社会の努力を通じて、中・低所得国においても必須医薬品へのアクセスは着実に改善されてきた。

一方で、ファーマコビジランスシステムの発展は、医薬品へのアクセス状況の改善と比較すると依然十分とはいえない状況である。ファーマコビジランスシステムが十分でない国にも新医薬品が導入され始めている現状は非常に懸念される。実際、2008 年に WHO により中・低所得国 55 カ国

におけるファーマコビジランス活動に関する調査が行われ、これらの国においては、新医薬品の安全性監視の経験不足、ADR に関する不十分な記録、情報への不十分なアクセス、人材およびリソースの不足などの課題を抱えていることが明らかにされている¹⁷⁾。

ファーマコビジランスシステム改善の取り組みは、高所得国と中・低所得国において比較的平行的に行われてきた。WHO 医薬品安全グループにとって、ファーマコビジランス活動を世界的に、より統合した形で推進していくことはより重要になっていくであろう。

このような状況の下において、WHO 医薬品安全グループが実施している活動および業務について記載する。

3.1 WHO 医薬品安全グループ

WHO 医薬品安全グループの目標は、

- ・患者や保健関係者における医薬品の安全性および安全な使用の確保
- ・WHO 加盟国のファーマコビジランスの能力開発やインフラの強化
- ・WHO 加盟国の PIDM メンバーへの参加の促進
- ・国際的に重要な医薬品の安全性上の懸念への対応

である。「医薬品により何人も危害を及ぼされない」ことをユートピア的、究極的な目標としつつ、ファーマコビジランスに関して、どの国も取り残されないということを重要な目標として捉えている。

医薬品安全グループは、必須医薬品部の他のグループ、WHO の公衆衛生プログラム、ナショナルファーマコビジランスセンター (NPVC)、医薬品の安全性に関する諮問委員会 (ACSoMP)、WHO 協力センター、国連調達機関、国際ファーマコビジランス学会 (International Society of Pharmacovigilance : ISoP) などの専門家組織、国際製薬協 (International Federation of Pharmaceuticals Manufacturers & Associations : IFPMA) などの業界を代表する団体や国際医学団体協議会 (Council for International Organization of Medical Sciences : CIOMS) など様々な機関と協力して業

務を実施している。

3.2 規格、基準およびガイドライン

医薬品の品質、安全性、適切な規制等を促進するために規格、基準およびガイドラインを作成することは WHO 憲章と WHO に与えられた独自の責任とは不可分である。このことは、世界保健総会の数々の決議によって裏付けられている。すなわち、WHO には医薬品の品質、安全性および有効性に関する国際的な規格、基準およびガイドラインを策定し維持し、適切なガイドラインを提供することが求められている。

ファーマコビジランス分野についても、1968 年の PIDM の実施以来、WHO は規格、基準、ガイドラインの策定を行ってきた。1972 年には国際医薬品モニタリングにおける NPVC の役割や大まかな基準がまとめられている¹⁸⁾。WHO と UNESCO により共同して設立された CIOMS により 1990 年に国際的な ADR 報告様式 (CIOMS I Reporting Form) が策定された。1996 年には、WHO 本部において NPVC の設立および維持運営についてのコンサルテーションが行われ、その議論の内容が 2000 年に実用的なガイドラインとして取りまとめられた¹⁹⁾。このガイドラインには、当時における標準的な用語や、因果関係評価の基準などがまとめられている。さらに、2002 年には、ADR の検出および報告のためのガイドが WHO により発行され²⁰⁾、WHO によるファーマコビジランスの定義についても明確にされた²⁾。この頃までに、WHO 医薬品安全グループと UMC や国際的な専門家との協力を通じて、ファーマコビジランスに関するひとつの基本的な規格、基準、ガイドライン等が整備された。

定義や用語、基本的なシステムについての環境は概ね整ったが、ファーマコビジランスは「医薬品の有害な作用やその他の医薬品に関連する問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動 (The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem)」²⁾と定義される非常に広い裾野を持つ分野であることから、2002 年以降にも様々

な新たな基準やガイドラインが WHO により策定されている。WHO 公衆衛生プログラムとの協力によるものは後述するが、小児に使われる医薬品は適用外使用であることが多いこと、大人用の医薬品を分割等して使用される場合もあること等を踏まえ、小児における医薬品の安全な使用を促進するためのガイドラインが 2007 年に出版された²¹⁾。2010 年には、グローバルファンド (世界基金) の依頼により、被援助国におけるファーマコビジランスシステムが適切に機能することを促進し、ドナーが開発援助を適切に行うことができるためのファーマコビジランスの最低限必要な水準 (minimum requirement) が定められた²²⁾。自発報告の性質による医療関係者からの過少報告を改善するための追加的な報告源の確保や OTC 医薬品による ADR 情報の入手、一般の報告者による専門家とは異なった観点からの報告の利点等を考慮し、患者・消費者からの直接報告に関するガイドラインが 2012 年に出版された²³⁾。さらに、2014 年に、NPVC は業務上 ADR を収集しているが、その際に併せて医療過誤に関する情報も実際のところは収集されていることを踏まえ、NPVC と関係者の協力を通じて、医療過誤の減少を目的とした、医療過誤の報告・学習システム、NPVC の役割と関係者との協力に関するガイドラインが出版された²⁴⁾。直近では、2015 年に各国において、各国自身でファーマコビジランスの現状を把握、評価し、改善するためのツールとして、ファーマコビジランス指標に関するガイドラインが出版された²⁵⁾。

また、世界的に進歩している医薬品規制と歩調を合わせた業務も必要とされてきている。特に、保健専門家だけでなく、ファーマコビジランスに関わる全ての関係者間での情報の共有および活用が可能となるように、互換性のあるデータの収集や共有も必要とされてきた。現在の医薬品が国際的に貿易され流通する状況を考慮すると、調和された基準が必要とされ、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH) で策定

Figure 2 Selection of topics at the WHO annual meeting of Representatives of the National Pharmacovigilance Centres participating in the WHO PIDM

された基準が事実上の基準となることも多い。また、地域における規格や規制調和活動が、欧州共同体 (European Union : EU)、東南アジア諸国連合 (Association of Southeast Asian Nations : ASEAN)、湾岸協力理事会 (Gulf Cooperation Council : GCC)、東アフリカ共同体 (East African Community : EAC)、南部アフリカ開発共同体 (Southern African Development Community : SADC)、南米南部共同市場 (Mercado Común del Sur : MERCOSUR)、アジア太平洋経済協力 (Asia-Pacific Economic Cooperation : APEC) など様々な地域で行われているほか、医薬品規制当局間における規制調和の動きも活発になっている。WHO は国際的な規格、基準の策定と維持という役割を与えられており、現在もこれらの活動と協力しながら業務を行っているが、今後ますますファーマコビジランス分野での緊密な協力が行われるだろう。

3.3 ナショナルファーマコビジランスセンター年次会合

およそ 50 年に及ぶ PIDM の歴史を通じて、NPVC ネットワークは着実に拡大してきた。NPVC 年次会合は、年に 1 回開催され、医薬品の安全性について NPVC が意見交換をする会合である。NPVC 年次会合は PIDM のメンバーによ

りホストされ、問題となっている事項や課題、懸念などについて、NPVC 同士が同等の立場で打ち解けた雰囲気で見解交換を行うことができるプラットフォームである。なお、機密に関する情報を扱うこともあることから、年次会合は PIDM に参加している NPVC のみが参加でき、インビテーションは WHO 医薬品安全グループから各 NPVC 宛てに送付される。WHO 医薬品安全グループはホスト国と協力し、NPVC 年次会合を主催している。直近 3 年間では、2014 年に中国・天津で、2015 年にインド・ニューデリーで、2016 年にオマーン・マスカットで開催された。翌 2017 年はウガンダ・カンパラで開催予定であることが 2016 年の会合において発表された。

この会合の目的は、PIDM に参加している国が直接的に他の参加国、WHO および WHO 協力センターと意見交換、議論する場を提供し、ファーマコビジランスに関するベストプラクティス、最新の方策等について共有し、世界的なファーマコビジランスネットワークの構築、強化を進めることである。年次会合は NPVC 間の情報共有、能力開発の場にもなっている。

年次会合は主に、全体会合、グループ討議、情報共有の 3 つの要素から成り立っている。会合の議題については、年次会合の終わりに会合参加者から会合で取り上げるべき議題 (課題) の候補が提案され、会合後 WHO 医薬品安全グループが取りまとめた後、PIDM 参加国に照会し、その結果を集計し、翌年の年次会合の議題が選定される (Figure 2)。議題の選定に際しては、高所得国から低所得国まで、また、様々な地域からの幅広い参加者が興味を持てるよう、バランスが考慮される。必要に応じて、ACSoMP の意見が聴かれる場合もある。

年次会合の最も重要な成果のひとつは提言 (recommendation) を作成することであり、この提言は PIDM の進むべき方向性を提示する。提言は年次会合のグループ討議により検討される。通常、年次総会では 8 つのグループが設置され、2 日間にわたって 4 グループずつ平行して議論が行われる。年次会合の参加者は興味のあるグルー

ブ討議に加わり、WHO、WHO 協力センター、NPVC に向けた提言を作り上げる。各グループで議長および Rapporteur が指名され、全体会合で提言案を報告する。最終的な提言は、医薬品安全チームのウェブサイト（年次会合の提言）²⁶⁾、WHO 医薬品安全ニュースレター²⁷⁾に掲載される。

3.4 医薬品の安全性に関する諮問委員会 (AC-SoMP)

ACSoMP は 2003 年に WHO、WHO 協力センターおよび WHO 加盟国に対して医薬品の安全性に関する事項について助言するために設立され、ファーマコビジランスに関する一般的な事項および特定の事項について議論し、方向性を示す役割を担っている。原則として年に 1 回スイス・ジュネーブの WHO 本部において会議が開催される。

委員会の委員は WHO 事務局長により選定された 12 名のファーマコビジランスの専門家から構成される。委員の選定に当たっては、地域的な分布も考慮され、WHO の 6 つの全ての地域からの委員が含まれ、専門的な知識として、臨床薬理学、ファーマコビジランス、薬剤疫学、臨床医学、薬事行政、公衆衛生およびリスク評価などを有する専門家が選定される。委員の任期は 1 期 2 年で延長することが可能であるが、より多様な意見を取り入れる観点から、メンバーが入れ替わることが推奨されている。特定の課題に関する議論に必要な場合、必要に応じて、国連機関からの代表者、専門家団体やその他の関連機関からオブザーバーを招聘することも可能である。

事務局は WHO 医薬品安全グループが務め、年に 1 回の会合以外にも必要に応じて電話会議、ビデオ会議を含めて会議を開催することができる。ACSoMP では議長および Rapporteur を会議ごとに委員の中から選定する。2015 年および 2016 年の ACSoMP においては、米国 FDA (Food and Drug Administration) の Gerald Dal Pan 博士、英国 MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) の June Raine 博士が共同議長を務めた。

機密事項が扱われることもあるため、委員会は

原則として非公開で行われるが、委員会の勧告 (recommendation) は WHO 医薬安全グループのウェブサイト (ACSoMP の勧告) に掲載されるほか²⁸⁾、適切な場合には WHO 医薬安全ニュースレター²⁷⁾にも掲載される。

WHO 医薬品安全グループにとって、ACSoMP は NPVC 年次会合と並んで非常に重要な位置を占めており、その発足以来 WHO のファーマコビジランス政策に関する重要事項が議論されてきた。WHO 医薬品安全グループ、WHO 協力センターの年次の活動状況の報告、その時々におけるファーマコビジランスに関する重要事項に加え、前述の WHO 医薬品安全グループにより出版されるガイドラインの内容についても検討されるほか、公衆衛生プログラムとの協力の方策、ファーマコビジランスツールキット、医療情報連携基盤 (Electric Health Record : EHR) およびモバイル技術のファーマコビジランスへの活用、ビル & メリンダ・ゲイツ財団 (Bill & Melinda Gates Foundation : BMGF) などのドナーによるファーマコビジランスへの援助などといった、様々な事項が議論されてきている。

3.5 能力開発およびトレーニング

WHO は WHO 協力センターおよび専門家と協力して、ファーマコビジランスの能力を強化するため、多くの国において能力開発プログラムやトレーニングコースを実施している。

この数年間における WHO 医薬品安全チームのトレーニングの中心的な課題は、概ね以下のとおりであった。

- ・ファーマコビジランスのカリキュラムへの組み入れ
- ・各国が使用可能なファーマコビジランストレーニングモジュールの開発
- ・ファーマコビジランスと医薬品規制当局との協力
- ・公衆衛生プログラムとの協力
- ・CEM などのファーマコビジランス手法に関するサポート
- ・アフリカ諸国、アラビア語圏における PIDM プログラムの拡充

Figure 3 Growth of pharmacovigilance in Africa between 1995 and 2010

(■ : Full member ■ : Associate member)

・ファーマコビジランスの専門家ネットワークの形成

これらの課題に応えるために WHO 協力センターのネットワークが拡充されてきた面もあるといえる。アフリカ諸国における PIDM の拡充については、アクラおよびラバトの WHO 協力センターの設立とあわせて、これらの地域での PIDM 参加国が飛躍的に増加している (Figure 3)。ファーマコビジランスのカリキュラムへの組み入れについては、Lareb が WHO 協力センターに指定された。また、トレーニングモジュールとしては、WHO-ISoP によるファーマコビジランストレーニングの中核的な要素 (WHO-ISoP Core Elements of a Comprehensive Modular Curriculum) が提示され²⁹⁾、専門家ネットワークとして WHO アフリカファーマコビジランスコンサルタントネットワーク [WHO Consultants Network for Pharmacovigilance in Africa (PvSF-Pharmacovigilance Sans Frontières)] が形成された。

トレーニングプログラムの実施には主に 3 つの方法がある。

- 1) 世界各国から参加者が参加する一般的なトレーニング
- 2) 特定の国のニーズや疾病などの状況に合わせて実施する国ごとのトレーニング
- 3) 上記 2 つの中間的な、地域ごとまたはニーズや背景状況の類似する複数の国に対してグループとして実施するトレーニング

WHO はこれらの方法を組み合わせつつファーマ

コビジランスの能力開発に努めている。直近の 2 年間に於いて、1) の一般的なトレーニングについては、UMC でのトレーニング、ラバト協力センターでのトレーニング、2) については、インドネシアにおける CEM、中国におけるファーマコビジランス査察トレーニング、3) については ASEAN や APEC、アフリカの季節的マラリア化学予防治療法実施国でのトレーニングなどを含めて多数のトレーニングが実施されている。

3.6 公衆衛生プログラムとの協力

WHO は公衆衛生プログラムの実施および評価に重要な役割を演じている。ワクチン政策、抗ウイルス治療、抗マラリア治療をはじめとした多くの公衆衛生プログラムで数多くのガイドラインが WHO により策定され、加盟国はこれらの情報を公衆衛生の向上のために活用している。これらの公衆衛生プログラムの多くは、WHO、保健省、地方政府、保健専門家と垂直的なアプローチを取っており、効率的なプログラムの実施が可能となっている。従来は一般的に公衆衛生プログラムにおいて、ファーマコビジランスは必須な要素でないと捉えられることが多かったが、医薬品アクセスの飛躍的な向上と、新薬の登場、新たな環境下での医薬品使用の開始などにより状況は変わってきた。公衆衛生プログラムに専門家が必要であるのと同じように、ファーマコビジランスにも専門家が必要であり、両者がより良く協力することにより公衆衛生プログラムを成功裡に実施することができる。このため、WHO は公衆衛生プログラム

Figure 4 Integration of pharmacovigilance into public health programmes

とファーマコビジランスプログラムの協力を推進してきている (Figure 4)³⁰⁾.

実際に、公衆衛生プログラムとファーマコビジランスの協力は進展してきており、ACSoMPにおいて、公衆衛生プログラムにおけるファーマコビジランスの方策についての検討も活発に行われるようになり、各プログラムと協力しながら、2008年には抗マラリア薬の³¹⁾、2012年には結核治療薬の³²⁾、2013年にはHIV感染症治療の際の抗レトロウイルス薬の³³⁾ファーマコビジランスガイドラインが刊行された。その他、マラリアの季節的化学予防治療法(Seasonal Malaria Chemoprevention: SMC)や顧みられない熱帯病(Neglected Tropical Diseases: NTD)プログラムとの間でも協力が行われている。

この過程において、WHO 医薬品安全チームは公衆衛生プログラムの実施において患者、地域およびプログラムのリスクを最小化し、プログラムを持続可能なものとするため、ファーマコビジランスの追加的な手法が検討された。医薬品の安全性の定量的なモニタリング、リスク要因やハイリスク集団の特定、特定の医薬品や特定の集団にお

ける副作用の同定を目的として、コホート・イベント・モニタリング (Cohort Event Monitoring : CEM) および標的自発的報告 (Targeted Spontaneous Reporting : TSR) といった手法が開発された³⁴⁾。これらの手法は、抗マラリア薬での治療や、HIV 感染症治療の抗レトロウイルス薬、結核治療薬などを利用した治療時に適用することが検討される。最近では、多剤耐性結核の治療薬ベダキリンの導入の際にもその適用が検討されている。これらは比較的新しい手法であり、課題も残っているものの、検討を経てより改善された手法へと発展していく可能性がある。

3.7 解剖治療化学分類および想定薬物1日用量

WHO 医薬安全グループは、WHO 本部において解剖治療化学分類 (ATC) と想定薬物 1 日用量 (DDD) が設定、維持されるようになって以降、オスロ WHO 協力センターと協力してこの業務を一手に担ってきている。ATC/DDD の詳細については、医薬品統計手法に関する WHO 国際ワーキンググループの専門家委員も務めていただいた津谷喜一郎博士らの論文に譲るとして³⁵⁾、ワーキンググループの運用の状況などについて記

載する。

現在、医薬品統計手法に関する WHO 国際ワーキンググループは年に 2 回開催されており、うち 1 回は対面会合（オスロ、ジュネーブで隔年開催）、残りの 1 回はビデオ会合となっている。WHO の 6 つの地域から 12 名の専門家委員が指名されており、日本からは継続的に専門家委員が参加している。これまでに、大野泰雄博士、森川響博士、津谷喜一郎博士が専門家委員として参加してきた。本年からは小野俊介博士が専門家委員を務めている。このワーキンググループでの検討を経て、毎年 1 回オスロ WHO 協力センターが、ATC/DDD インデックスおよびガイドラインを改訂している³⁶⁾。なお、このワーキンググループなどの運営にかかる経費については、継続的に日本政府から WHO への任意拠出金からまかなわれており、非常に感謝されている。

ATC/DDD はファーマコビジュランスにおける医薬品のクラス分類にも使用されるが、元来、医薬品の使用統計の指標として使われ、抗生物質の使用統計、使用量の国・地域・期間ごとの比較などによく利用されている。薬剤耐性対策が世界的に大きな課題として取り上げられる中、日本においても、日本が人的、財政的に支援をしてきている ATC/DDD システムが広く使用され、医薬品の使用実態の把握に利用されると共に、国際的な比較なども可能となることが望まれる。

3.8 WHO 医薬品安全ニュースレター

WHO 医薬品安全グループは、NPVC を通じて医薬品の安全性について定期的に情報交換するシステムを構築している。ファーマコビジュランスネットワークやその他の協力機関などを通じて得られたこれらの情報は、2 カ月に 1 回発行される WHO 医薬品安全ニュースレターにより発信されている。ニュースレターは、医薬品の安全性に関する行政措置、情報提供、UMC により提供されるシグナルおよびその時々のファーマコビジュランスに関する WHO の活動などについてまとめた特集により構成されている。

印刷物として慣行されるほか、WHO 医薬安全グループのウェブサイトからバックナンバーも含

めて見る事が可能である²⁷⁾。

なお、筆者は本ニュースレターの編集業務を担当しており、2015 年の第 1 巻から新しいスタイルおよびデザインに変更したほか、それ以前には含まれていなかった日本における医薬品の安全対策措置に関する情報も掲載されるようにした。これは、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）が英語による情報発信を強化、推進してきたことにより可能になったことであり、関係者の方々のご尽力に非常に感謝している。

4. おわりに

ファーマコビジュランスは医薬品のリスクとベネフィットのバランスを正しく評価するために欠かせない存在であり、その定義から、包含される範囲は広範に亘る。WHO のおよそ 50 年の活動を通じて、PIDM への参加国は発足当初の 10 カ国から 150 カ国を超えるまでに増加し、データベースにも多数のデータが蓄積されている。これに併せて、ファーマコビジュランスの認知度も着実に上がってきた。実際のファーマコビジュランス活動は PIDM 参加国のそれぞれの状況に応じて行われており、その活動の内容も様々である。しかし、患者や保健関係者における医薬品の安全性および安全な使用の確保という目的は同じである。WHO 医薬品安全グループは引き続き、関係者と密接に協力しながら、加盟国においてより良いファーマコビジュランス活動が実施できるように、業務を実施し、拡大していくであろう。

日本についてみると、PMDA は 2015 年に PMDA 国際戦略 2015 を発表した³⁷⁾。この戦略には、「先駆的な取組みによる世界への貢献」や「他国・地域のニーズに応じた叡智の共有」といった内容が含まれている。民間企業と官庁との連携、協力を通じた日本の医薬品の国際展開の動きも活発になってきている中、医薬品へのアクセスのみならず、日本が長年取り組んできている医薬品の安全対策、ファーマコビジュランスに関する知識、経験の共有についても併せて世界へと貢献することを期待したい。

(なお、本稿の事実関係は2016年9月末日現在までに得られる情報に基づいたものであること、そして、意見に亘る部分は、筆者の個人的な意見であり、WHOの機関としての見解・立場ではないことにご留意願いたい。)

文 献

- 1) Aspden P, Wolcott JA, Palugod RL, Bastien T. Preventing Medication Errors : Quality Chasm Series. Washington DC : The National Academies Press, 2006.
- 2) World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. Geneva : WHO. 2002.
- 3) Lenz W. Discussion contribution by Dr W Lenz, Hamburg, on the lecture by RA Pfeiffer and K Kosenow 'On the exogenous origin of malformations of the extremity'. Meeting of the Association of Paediatricians in Rhineland-Westphalia, Dusseldorf, 19 November, 1961.
- 4) McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961 ; **278** (7216) : 1358. (16 December, 1961)
- 5) World Health Organization (WHO). Resolutions of the World Health Assembly : WHA 16.36, 24 May 1963 and WHA 20.51, 25 May 1967.
- 6) World Health Organization (WHO). Official Record of the World Health Organization 1977 : No 241 : part II : pp353-364.
- 7) World Health Organization (WHO). WHO Launches Open Access to the WHO Global Medicines Safety Database. [http://www.who.int/medicines/news/glob_pharmvig_database_media/en/ (accessed 2016-8-20)]
- 8) World Health Organization (WHO). The WHO Programme for International Drug Monitoring. [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/drug_monitoring_prog/en/ (accessed 2016-11-22)]
- 9) Uppsala Monitoring Centre (UMC). VigiBase. [<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7326> (accessed 2016-11-22)]
- 10) World Health Organization (WHO). WHO collaborating centres. [<http://www.who.int/collaboratingcentres/en/> (accessed 2016-8-13)]
- 11) World Health Organization (WHO). WHO Collaborating Centres. [<http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/pharm-collab-centres/en/> (accessed 2016-8-13)]
- 12) WHO Collaborating Centre for Advocacy and Training in Pharmacovigilance. PV Toolkit. [<http://www.pvtoolkit.org/> (accessed 2016-8-13)]
- 13) Safety and Vigilance : Medicines, World Health Organization (WHO). WHO Pharmaceuticals Newsletter 2016 ; No. 4 : pp23-8.
- 14) World Health Organization (WHO). Constitution of the World Health Organization. Geneva : WHO. 1948.
- 15) 田中大祐. ワクチンのファーマコビジュランスに関する WHO を中心としたグローバルな動き. *薬剤疫学* 2015 ; **20** (2) : 43-53.
- 16) World Health Organization (WHO). Health and the Millenium Development Goals. Geneva : WHO. 2005.
- 17) Olsson S, Pal SN, Stergachis A, Couper M. Pharmacovigilance activities in 55 low- and middle-income countries : a questionnaire-based analysis. *Drug Saf* 2010 ; **33** (8) : 689-703.
- 18) World Health Organization (WHO). International Drug Monitoring : The Role of National Centres. WHO Technical Report Series. Geneva : WHO. 1972 ; No. 498.
- 19) Uppsala Monitoring Centre (UMC). Safety Monitoring of Medicinal Products : Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala, Sweden : UMC. 2000.
- 20) World Health Organization (WHO). Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva : WHO. 2002.
- 21) World Health Organization (WHO). Promoting Safety of Medicines for Children. Geneva : WHO. 2007.
- 22) World Health Organization (WHO). Minimum Requirements for a Functional Pharmacovigilance System. Geneva : WHO. 2010.
- 23) World Health Organization (WHO). Safety Monitoring of Medicinal Products. Reporting system for the general public. Geneva : WHO. 2012.
- 24) World Health Organization (WHO). Reporting and Learning Systems for Medication Errors : The Role of Pharmacovigilance Centres. Geneva : WHO. 2014.
- 25) World Health Organization (WHO). WHO Pharmacovigilance Indicators : A Practical Manual for the Assessment of Pharmacovigilance Systems. Geneva : WHO. 2015.
- 26) World Health Organization (WHO). Recommendations from National Pharmacovigilance Centres Annual Meeting. [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/publications/recommendations_NC_meeting/en/ (accessed 2016-8-20)]
- 27) World Health Organization (WHO). WHO Pharmaceuticals Newsletter. [<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/> (accessed 2016-8-20)]
- 28) World Health Organization (WHO). Recommendations from WHO Advisory Committee on Safety of

- Medicinal Products (ACSoMP). [http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Recommendations_ACSoMP/en/ (accessed 2016-8-20)]
- 29) Beckmann J, Hagemann U, Bahri P, et al. Teaching pharmacovigilance : the WHO-ISoP core elements of a comprehensive modular curriculum. *Drug Saf* 2014 ; **37** (10) : 743-59.
 - 30) World Health Organization (WHO). The Safety of Medicines in Public Health Programmes. Pharmacovigilance an essential tool. Geneva : WHO. 2006.
 - 31) World Health Organization (WHO). A Practical Handbook on the Pharmacovigilance of Antimalarial Medicines. Geneva : WHO. 2008.
 - 32) World Health Organization (WHO). A Practical Handbook on the Pharmacovigilance of Medicines Used in the Treatment of Tuberculosis. Geneva : WHO. 2012.
 - 33) World Health Organization (WHO). A Practical Handbook on the Pharmacovigilance of Antiretroviral Medicines. Geneva : WHO. 2013.
 - 34) Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes : complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf* 2013 ; **36** (2) : 75-81.
 - 35) 津谷喜一郎, 五十嵐中, 森川馨. ATC/DDD とは何か ―医薬品の合理的使用を目指すものさし―. *薬剤疫学* 2004 ; **9** (2) : 53-58.
 - 36) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research ATC/DDD. [<http://www.whocc.no/> (accessed 2016-8-20)]
 - 37) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). PMDA 国際戦略 2015. [<https://www.pmda.go.jp/int-activities/outline/0028.html> (accessed 2016-8-27)]

●Review Article

WHO Programme for International Drug Monitoring – Activities of Safety and Vigilance : Medicines in WHO

Daisuke TANAKA

Safety and Vigilance : Medicine, Essential Medicines and Health Products,
World Health Organization

〈Abstract〉

Medicines are fundamental components of treatment, management and control of various diseases. However, despite all their benefits, adverse reactions can be evoked by the use of medicines. Medicinal products achieve maximum advantage when they are appropriately used based on the sound understanding of their risks and benefits. To achieve this, evaluation and monitoring of the safety of medicines under real-life conditions, the appropriate pharmacovigilance systems, are essential.

The World Health Organization (WHO) is a specialised agency of the United Nations which commits broad range of works to secure international public health. Pharmacovigilance is embraced as the WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM), which is led and organised by the Safety and Vigilance of Medicines group in the Department of Essential Medicines and Health Products in WHO.

Pharmacovigilance is defined by the WHO as “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem”. Any other drug-related problems include such as substandard medicine, medication error, lack of efficacy, misuse, abuse, and Substandard/Spurious/Falsely-labelled/Falsified/Counterfeit (SSFFC) products.

Whilst the world has made significant progresses in accessing essential medicines through the global efforts such as the UN Millennium Development Goals (MDGs), pharmacovigilance system is not well enough developed. The access to new medicines or the use of medicines in new environments can bring issues to concern.

This article outlines the WHO PIDM, the core programme of pharmacovigilance in WHO, on its development, overview and current status. In addition, Safety and Vigilance of Medicines group's activities in order to tackle above concerns are also introduced.

(*Jpn J Pharmacoepidemiol* 2016; 21 (2): 77-90)

Keywords: pharmacovigilance, WHO, safety, medicines, Programme for International Drug Monitoring