FDA-MEDWatch 訪問記

津谷喜一郎*¹, 渡辺素子*¹, 手塚吟二*², 櫻井靖郎*³, 佐野 毅*⁴

FDA-MEDWatch Program Visit

Kiichiro TSUTANI*¹, Motoko WATANABE*¹, Reiji TEZUKA*²,
Yasuo SAKURAI*³, Takeshi SANO*⁴

*¹ Department of Clinical Pharmacology, Division of Information Medicine,
Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
2-3-10 Kanda-surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan

*² Clinical Research/Drug Safety Department, Drug Safety Group, Nippon
Hoechst Marion Roussel Ltd.

*³ Products Information, Department of Pharmaceutical Information &
Regulatory Affairs, Takeda Chemical Industries, Ltd.

*⁴ Medical Information Department 1, Planning & Administration Group,
Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd.

〈Abstract〉

Objective : To get first-hand information on and understand MEDWatch, a newly created program of the US FDA, on safety information reporting and management.

Design and Method : Through a visit to the FDA office by Japanese members of the ICH M1 (Medical Terminology) Expert Working Group (EWG) and other concerned experts, and discussion with relevant FDA staffs.

Results and Conclusion : (1) The MEDWatch program was introduced in June 1993, to accelerate the spontaneous reporting of adverse events (AE) to FDA by developing a single Adverse Event Reporting Form, i.e., FDA 3500, for ① drugs, ② biologics (except vaccine), ③ medical devices, ④ food, and ⑤ veterinary medicines ; (2) Five responsible sectors in FDA have been working together to develop a smooth flow of information from health care professionals and industries ; (3) The remarkable result from the development of this new program is the increased reporting of serious AE ; (4) Much efforts have been exerted by FDA on the education of health professionals through various health societies and through publications ; (5) Some of the issues which remain unresolved include database integration of NDA and PMS information ; (6) Advocacy of the AE concept and importance of reporting thereof by health care professionals and the use of simple, easy-to-fill-out form is recommended in Japan.

Key words : FDA, MEDWatch, adverse event, ICH

*¹ 東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門(臨床薬理学)
〒101 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10

*² 日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社 臨床開発 医薬安全部安全性グループ

*³ 武田薬品工業株式会社 医薬情報部製品情報室

*⁴ 第一製薬株式会社 学術情報第一部業務グループ

はじめに

日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) の Medical Terminology (M1) の Expert Working Group (EWG) は、現在 MEDDRA version 2.0 の作成をめざして活動を進めているが¹⁾、これまでの EU、米国の関係者との討論の中で、各国の adverse event (AE) と adverse drug reaction (ADR) reporting system の違いが、MEDDRA のめざす意図、領域や内容、またその具体的な取扱いに関係することが明らかとなった。しかし、日本における近年の米国の状況の紹介は文献学的に十分とはいえない^{2~4)}。

そこで1996年4月29日～5月2日の米国ヴァージニアにおける 5th M1 EWG meeting に先立ち、ICH M1 の日本側メンバーを中心としたチームは、4月26日午後に FDA を訪問し、FDA の MEDWatch プログラムについて説明を受け討議する機会をもった。日本側からの参加メンバーを Table 1 上段に示す。なお、M1 EWG の日本製薬工業協会 (製薬協) の代表であるファイザー製薬 (当時) の矢川克郎は他用のため参加しなかった。また、チームの一部のメンバーは、同年5月3日にペンシルバニア州の Johnson & Johnson 社研究所を訪問し、そこにおいても知見を得た。これらの訪問で知りえた内容を文献などで補足し、さらに多少の考察を加えて報告する。

FDA 側の参加者のリストを Table 1 下段に示す。今回の訪問の FDA 側のコーディネーターであり、M1 EWG の FDA のメンバーの1人である Ms. Kathy Huntley からこの会議の背景や目的の紹介の後、Table 1 下段に示すメンバーにより、それぞれ説明と討議がなされた。本稿では、これらのうちからまず MEDWatch プログラム全体を紹介し、ついで医薬品 (drugs)、ワクチンおよびワクチン以外の生物製剤 (biologics) (ワクチンは MEDWatch プログラムに含まれない)、医療器具 (devices)、食品 (food)、動物薬 (veteri-

nary medicines) の順に報告する。主体を医薬品と生物製剤におき、同じシステムの中で取り扱われる医療器具、食品、動物薬は要旨にとどめる。

MEDWatch プログラムの全体

(Dr. Stephen Goldman)

1. MEDWatch とは

MEDWatch とは、1993年6月より FDA によって開始された、医薬品、生物製剤、医療器具、食品、動物薬についての有害事象報告 (adverse event report) のために統一された報告様式 FDA Form 3500 を用いたプログラムの名称である⁵⁾。これ以前は FDA Form 1639 など別々の Form が用いられており、記入も容易ではなかったとのことである。この MEDWatch は 1993 年 6 月 3 日の Federal Register (Vol. 58, No. 105) にもとづいている。この Form には、医療従事者から FDA への自発報告用の FDA Form 3500 と、企業から FDA への報告に用いられるそれを一部変更した Form 3500 (A) とがある。Fig. 1 にそれぞれ示す。

2. MEDWatch の目的は

その目的は以下のものである。

- 1) 有害事象 (adverse event) の認知度を高める。
- 2) 報告すべき対象を明確にする。
- 3) 医療関係者からの報告をしやすくする。
- 4) 上記のために主な医学・薬学の関連団体を通じての啓蒙教育を行う。

3. 重篤な有害事象とは

医療関係者からの報告を期待されるのは、以下に示す重篤 (serious) な有害事象である。

- 1) 死亡 (death)
- 2) 生命に危険なもの (life-threatening)
- 3) 入院または入院の延長 (hospitalization or prolongation of hospitalization)
- 4) 永続的な機能不全 (permanent disability)
- 5) 先天性奇形 (congenital anomaly)
- 6) 永続的な機能不全/障害を防ぐために介入が必要となった症例 (require intervention to prevent permanent disability/damage)

情報提供者に対して、医薬品や食品といった対

Table 1 List of participants at the meeting on MEDWatch at the US FDA on 26 April 1996

Japan	
Dr. Kiichiro Tsutani (MHW Topic leader for ICH M1, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Division of Information Medicine, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University)	
Mr. Reiji Tezuka (JPMA Expert Working Group (EWG) member for ICH M1, Senior Manager, Clinical Research/Drug Safety Department, Drug Safety Group, Nippon Hoechst Marion Roussel Ltd.)	
Mr. Yasuo Sakurai (JPMA Expert Working Group (EWG) member for ICH M1, Manager, Information, Department of Postmarketing Surveillance & Product Information, Takeda Chemical Industries, Ltd.)	
Mr. Takeshi Sano (JPMA Expert Working Group (EWG) member for ICH M1, Assistant Manager, Medical Information Department 1, Planning & Administration Group, Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd.)	
Dr. Motoko Watanabe (Research Associate, Department of Clinical Pharmacology, Division of Information Medicine, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University)	
Ms. Chie Kojima (Master course student from Japan, Department of Epidemiology, School of Hygiene and Public Health, Johns Hopkins University)	
FDA	
Ms. Kathy Huntley (FDA Expert Working Group (EWG) member for ICH M1)	
Dr. Stephen Goldman (Associate Director for Medicine, MEDWatch)	
Dr. Robert Nelson (Associate Director, Epidemiology)	
Dr. Richard Kapit (Chief, Adverse Events Section, Biostatistics and Epidemiology)	
Dr. Marcel Salive (Chief, Epidemiology)	
Dr. Sue Ellenberg	
Ms. Debora Blum	
Mr. Isaac Hatman (Biomedical Information System Engineer)	
Dr. Lori Love (Director, Clinical Research and Review Staff)	
Dr. Mukund R. Parkhie (Senior Toxicologist)	
Dr. Masahiro Takeuchi (Mathematical Statistician, CDER)	

象と有害事象との因果関係の判定を求めている。因果関係の有無によらない報告を促している。

4. 近年の報告数

1994年にFDAは、医薬品についての有害事象報告年間約15万件⁶⁾に加え、生物製剤、医療器具、食品、動物薬を合計して約30万件的有害事象報告を受け取った⁷⁾。これは1989年から1994年にかけての5年間でみると、件数にして年平均45%の増加である。そのために必要なFDAでの費用は年平均23%の増加であった⁷⁾。

このうち医療従事者および非医療従事者からの自発報告は全体の約10%である^{6,8)}。残りは製薬企業などからの義務付けられた報告である。

MEDWatchプログラム開始後の1年間(1993年6月3日～1994年6月2日)にForm 3500による自発報告は11533件となった。全体に占める

重篤症例は1993年1月～3月の約1/3から1994年1月～3月では約1/2に増加した⁹⁾。

FDAの1994予算年(1993年10月～1994年9月)での統計でForm 3500による自発報告12888件の内訳をみると、医薬品での有害事象8773件(68.1%)、医療用器具2420件(18.8%)、医薬品のproduct problem 1289件(10.0%)、生物製剤326件(2.5%)、食品72件(0.56%)、動物薬8件(0.06%)であった⁸⁾。

また報告者についてみると、薬剤師7278件(56.5%)、医師1894件(14.7%)、他の医療従事者が1221件(9.5%)、看護婦918件(7.1%)、不明803件(6.7%)、非医療従事者678件(5.3%)、歯科医96件(0.7%)であった⁸⁾。報告者の内訳で薬剤師が多いが、病院薬剤部からのものが多く、また薬剤師のPharm D.取得などでこうした領域

への認識が増大して安全性への認識が高まったことが一因と考えられる。

5. 記入しやすく報告しやすいシステム

医薬品は、承認までの間の臨床試験（治験）においてその有効性と安全性の評価が行われるが、そこでの症例数は限られており、1/1000 や 1/5000 といった頻度で発生する有害事象の捕捉は不可能である¹⁰⁾。つまり市販後に初めて発見される有害事象の発現に常に注意をする必要がある。また歴史的に、市販後の自発的な有害事象の報告が最初の signal になっている^{11,12)}ことから、医療関係者からの自発報告を推奨するために、記入しやすい様式および報告しやすいものとして Form 3500 が構成された。また、これまで医薬品、生物製剤（ワクチンは現在も別様式）、医療器具、動物薬、食品が異なった Form を用いていたが、これを統一し、報告対象の垣根をなくすことでさらに報告の量および質の向上を期待した。

6. 教育啓蒙活動

MEDWatch プログラムの一環として、100 以上の関係する医学、歯学、薬学、看護学などの関係学協会および血液銀行などの関連団体などを通じて医師、薬剤師などへの教育啓蒙活動がなされている。また、医学・薬学生などへの卒前教育にも導入を促進している。そこでは、“A MEDWatch Continuing Education Article” というニューズレターなどを通じて多角的に啓蒙活動がなされている。これは MEDWatch に協力してくれる ‘MEDWatch Partner’ を増やしその質を高めようとの考えにもとづくものである。

医薬品 (drugs)

(Dr. Robert Nelson)

1. AERS とは

AERS (Adverse Event Reporting System) は、これまでの FDA による市販後安全性情報の処理と評価のシステムを、近年の情報化や ICH にみられる国際化の動きに応じて現在改善しつつある新しいシステムの名前である。ここには、新薬承認申請 (NDA) 時のデータと医薬品の Final Printing Label の情報が基本にあり、これに文献のサ

マリー・レポート、医師などからの自発報告と、企業からの義務づけられた報告 (15 日およびその追加報告) が蓄積される。それをもとに、重篤や既知/未知についての評価が行われる。

このデータベースから、日、週、月単位のレポートや、医学的レビュー、疫学的レビューの結果、レポートが作成される。有害事象報告の評価としては、15 日報告の対象のクライテリアに対して (重篤かどうかの) 評価、そして、統計学および因果関係の評価が行われる。

2. ICH の各プロジェクトの関係

FDA は作業の効率化と国際化を計るため、ICH の M1 (医学用語集: medical terminology), M2 (電子媒体による規制情報交換の標準化: electronic standards for transmission of regulatory information), E2B (副作用症例報告の伝達のためのデータ項目: data elements for transmission of individual case safety reports), および E2C (市販後医薬品に関する安全性定期報告: periodic safety update reports) などの進行状況を踏まえ、これを取り入れる予定である。適応症名と有害事象名が標準化され、また企業からの有害事象報告については 1997 年の春までに電子媒体による報告 (electronic submission) にするなどの計画がある。また、将来は申請時の安全性情報のデータベースと市販後の安全性情報のデータベースを統合する予定である。

3. 担当部門

安全性に関する評価は医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research: CDER) の中にある生物統計疫学室 (Office of Biostatistics and Epidemiology: OBE) の疫学 (epidemiology) の担当官が行う。

ただしこの部署での評価結果はあくまで勧告であり、医薬品の添付文書の改訂、医療関係者へのお知らせ (Dear Doctor Letter など) や医薬品の使用中止などの決定は、医薬品の審査部門である CDER 内の複数の医薬品評価室 (Office of Drug Evaluation) で薬効群ごとに行われる。

4. 受動的評価と能動的評価

医薬品については市販後 (Post Marketing Sur-

Fig. 2 Conceptual image of PMSp and PMSa

veillance : PMS) において PMSp (p は受動的 passive の意), および PMSa (a は能動的 active の意) といわれる 2 つの有害事象の評価形態がある⁷⁾(Fig. 2). それぞれの部署に十数人の評価担当のスタッフがいます。

PMSp とは, pharmacovigilance とも称され, 医療関係者などからの有害事象の自発的な報告によるものであり, 研究デザインからいえば後向き (retrospective) である。報告を受け取った 24 時間以内に一次評価を行う。PMSp 部内のスタッフは全員臨床的な教育を受けた (clinically trained) 医師, 薬剤師, 看護婦などである。因果関係などの評価方法については, 特別なアルゴリズムは用いていない。また日本の副作用調査会のような評価委員会に類するようなものはないが, 外部の専門家のアドバイザリー・ボードの意見を仰ぐこともある。

これに対し PMSa とは前向き (prospective) のデザインであり, 何らかの有害事象について日本でいう「特別調査」に類した積極的な調査を指す。

また, 現在のところ日本のような毎年 1000 例を 3 回といった市販後調査などを行う予定はないとのことであるが, 上述した ICH E2C によって状況は動くと思われる。

5. 情報公開

報告された内容の利用・公開について, 医師などから不満もでている¹³⁾が, 行政当局 (FDA の他部門など) への情報提供と, 外部への公開は別の

ものとして取り扱っている。しかし, 情報公開法 (Freedom of Information Act : FIA) は, この安全性情報についても適応されるものであり, また, 米国人に限らず世界中から情報の提供を要求することができるものである。インターネットなどを用いて情報が入手できる体制になりつつある。

生物製剤 (biologics) (Dr. Marcel Salive, Dr. Richard Kapit and Dr. Sue Ellenberg)

生物製剤は大きくワクチンとそれ以外に分けられ別個に処理される。

1. ワクチン

1) 担当部門

歴史的にワクチンについては疫病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) が大きく関わっており, 現在も FDA の生物製剤評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research : CBER) と CDC の共同作業という形である。1970 年代から 1990 年までは FDA が私的分野を取り扱い Center for Disease Control (CDC) が公的分野を取り扱うというように, 2 か所でその有害事象報告を別々に取り扱っていた。

2) 報告様式

ワクチンは, 1986 年に「アメリカ小児ワクチン障害法」が制定されて以来, 重篤な有害事象の報告が義務づけられたが, Form 3500/Form 3500(A) 様式は採用されていない¹⁴⁾。このため他の生物製剤と別のデータベースを持ち, MEDWatch ではなく, CDC と共同開発した Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) を用いている¹⁴⁾。この VAERS は 1988 年より Form の作成を開始し, FDA および CDC において統一 Form として 1990 年から使用が開始された。

3) 評価方法

評価部門のスタッフは 4~5 人で, ワクチン接種後の死亡例については全例を, 医師であるスタッフが検討する。また他の重篤な症例については, VAERS から報告者へ症例の ID 番号が送付された後, その転帰についての情報提供の依頼書がワクチン接種 60 日後および 1 年後に送付され,

その情報をもとに評価される。また重篤でなくても、発生頻度などの傾向に変化があれば調査対象となる。

4) 評価結果

1990年から1996年で約1万件/年の報告があり、約200人/年の死亡例がある。この約200人/年の死亡例についての検討結果として、ワクチンの接種によらず幼児突然死症候群 (sudden infant death syndrome) での死亡が多い1歳以下 (2, 4, 6ヵ月) での死亡が多く、ワクチンによるものとは考えにくいとのことである。もちろん積極的に否定する理由もないので、今後も注意して検討していく予定とのことである¹⁵⁾。

5) 問題点

ワクチンの評価での最大の問題は、比較対照とすべき数字がないことであり、この解決として各地の Health Maintenance Organization (HMO) や Medicaid などからの分母の数の明らかな情報が蓄積されている Large Linked Data Base (LLDB) の利用が検討されている¹⁴⁾。

2. ワクチン以外の生物製剤

1) 対象

ここには、血液製剤、モノクローナル抗体やサイトカインなどが含まれる。1989年～1994年の5年間で報告の多いのは、Betaseron (2412件)、Activase (1743件)、Intron A (1736件) などである⁷⁾。CDBR が取り扱う。

2) 業務

ここでの業務として以下の2つがある。1つは、四半期ごとに、製品ごとに行う評価である。もう1つは、特別なプロジェクトによる評価である。

後者においては、有害事象のレビュアーおよび臨床レビュアーと製品レビュアーのいずれかが、報告症例から“signal”を探し、それについて両者が合意すればレビュアー、疫学者、統計家、薬理学者からなる作業班 (working group : WG) を作りプロジェクトとして調査を開始する。症例および文献報告を評価し、その結果を勧告として、あらかじめ決められた期限に提出する。

プロジェクトの例としては、免疫グロブリンと無菌性髄膜炎症候群がある。免疫グロブリンを投

与された54人中6人 (11%) で投与後24時間以内に重篤な頭痛、髄膜刺激症状、羞明、発熱が発現した。脳脊髄液検査で6人中4人に白血球増加、IgG 上昇が認められた。脳脊髄液の細菌培養結果は全員陰性であった。免疫グロブリンの中止と対症療法で3日で症状が消失し全員回復した。この調査時にはWGが作られ、そのメンバーは血液研究評価室 (Office of Blood Research and Review) から3人と生物統計疫学室 (Division of Biostatistics and Epidemiology) から3人の計6人であった。調査結果は医学雑誌に掲載され、添付文書は変更された⁷⁾。

医療器具 (Medical Device)

(Ms. Debora Blum and Mr. Isaac Hatman)

1. 対象

申請承認された医療器具が対象となる。医療器具評価センター (Center for Devices and Radiological Health : CDRH) が取り扱う。

2. 報告方法

個々の有害事象に関する報告としては、医師や医療施設に自発的に Form 3500 を用いての報告を求める利用者施設レポート (user facility reporting) と、重篤な有害事象について企業へ Form 3500 (A) を用いての報告を義務づけた医療器具レポート (medical device reporting : MDR) がある¹⁶⁾。

有害事象が企業に初めて報告されたときに、企業は FDA に Form 3500 (A) を用いて baseline report を提出する。いったん FDA および企業の両方もしくは一方に報告された有害事象については、その後半年ごとに医師や医療施設に FDA への経過報告を求めている。そして、企業から報告された有害事象は、1年ごとに保証 (certification) がなされる。MDR では5日以内に第1報そして15日以内の報告を要求している。どちらの報告も報告者の署名を求めている⁷⁾。電子媒体による報告を計画しており、早ければ本年第3四半期からテストを始めたといふことである。

3. 報告数

MDR > manufacture and user device experi-

ence (MAUDE) > 自発報告の順で多い。報告者は、製造企業 (90.5%), 自発報告 (4.0%), 施設報告 (3.5%) の順である。有害事象としては、傷害 (injury), 機能障害 (malfunction), 死亡 (death) の順に多い。報告された器具では、豊胸用シリコン (19.4%), endosseous implants (16.7%), 電極型ペースメーカー (14.4%), 埋込み型ペースメーカー (10.7%) などの報告が多い⁷⁾。

食品 (food)

(Dr. Lori Love)

1. 対象

医薬品を疾病を予防するまたは治すものとする。食品はそれ以外のものである。つまり、疾病などから患者に必要とされるものであるが、疾病を防ぐもしくは治すことをうたったものでなければ食品として取り扱われる。

このうち、食品安全センター (Center for Food Safety & Applied Nutrition: CFSAN) で取り扱う食品は特別栄養製品 (Special Nutritional Product) とよばれ、①乳児食 (Infant Formulas), ②医療用食品 (Medical Foods), ③栄養補給品 (Dietary Supplements) の3種類がある。

①乳児食は市販前の試験が要求されており、②医療用食品は医学的な必要性にもとづき医師が投与するもので、③栄養補給品は市販前には全くデータのない、ビタミン、ミネラル、アミノ酸、植物製剤 (botanicals), その他、の5種である。

2. 特徴

特別栄養食品には2つの特徴がある。第1に、その使用パターンとデータの特徴として、通常の食品 (conventional foods) と比較して、特別なグループで用いられ、長期間の使用が多く、市場のデータが限られており、有害事象発生の頻度の決定ができない。第2に、その有害事象の特徴として、細菌などによる急性の食中毒などが問題となる通常の食品と異なり、有害事象の種類も多岐にわたり、原因がつかみにくく、慢性的で、その評価には努力を要することが多い。

3. 報告数

1993年以前は年間約110件、93年は200件、94

年は600件、95年は1100件と、増加傾向にある。このうち80%は栄養補給品による。とくに近年、栄養補給品のうちの植物製剤に属するephedra (ma huang: 麻黄) による心血管系および神経系のものが増加している⁷⁾。ma huangを含めて、現在米国で規制を受けていない生薬・漢方薬の安全性が話題になっている。ma huangについては現在まで約400の有害事象報告がFDAに寄せられており、関連が否定できない15件の死亡例があるとのことである¹⁷⁾。

4. 消費者ホットライン

1996年4月から、消費者ホットライン (consumer hot line) およびファクシミリを設置・公開したところ、1週間で3000件の電話と300件のファクシミリでの報告があり⁷⁾、これは予想を大きく上回るものであった。おそらくephedraなどの生薬・漢方薬 (herbal medicine) が話題になっていたためであろうとのことであった。

動物薬 (veterinary medicines)

(Dr. Mukund R. Parkhie)

1. 対象

動物に関したもので、生物製剤は農務省 (Department of Agriculture) の、また、殺虫剤は環境保護庁 (Environmental Protection Agency: EPA) の管轄である。FDAの獣医薬品評価センター (Center for Veterinary Medicines: CVM) では、その他の動物薬、食品などを監督する。

2. 報告数

報告では、企業からが95%、それ以外の5%は獣医師や動物の所有者などからである⁷⁾。

3. 評価のアルゴリズム

一般的な有害事象、他の原因、発症時期、過剰投与、中止・減量後、再投与について、独自のアルゴリズムを用いてスコアリングして、6~7点で「確実に (definitely) 関連あり」、3~5点で「おそらく (probably) 関連あり」、0~2点で「多分 (possibly) 可能性あり」、-1~0点で「関連が薄い (remotely related)」などと評価する。このアルゴリズムはFDAで動物薬部門のみが採用して

いる。ここで、3点以上の場合に、添付文書の改訂などの指示を出す。このみが、評価のみならずそれに基づく対応の決定をする唯一の部門である。たとえばイヌにおける有害事象で評価したところ、「確実に」が1%、「おそらく」が30%、「多分」が40%、「関連が薄い」が28%であった⁷⁾。

まとめ

1) 専門スタッフについて：FDAにおいてMEDWatch プログラムに従事するスタッフは、それなりの教育を受けた専門スタッフである。ただし、評価するスタッフがいても、最終的な意思決定は行わず、その結果を勧告とするところが多く(動物薬以外)、評価と意志決定と機能が分かれているのが興味深い。

2) 部署間の協調：上記5つは異なる5つのセンター(CDER, CBER, CDRH, CFSAN, CVM)で管轄され、それぞれの部署は、有害事象の報告様式・方法についての統合作業を続けているが、それでもまだ相違点は多い。ただ、これらの違いを乗り越えて、担当者で月に1回定期的に会合を開くなど多大な努力を払っており、これがある限り統合へ向けてのいっそうの進歩が期待できよう。

3) MEDWatch についての医療関係者への教育：FDA のプロジェクトとして、関係する医学会や薬学会などを通じて医療関係者への啓蒙活動、さらに卒前教育を通じての医学・薬学生などへの教育など、多岐にわたる手段を通じ強力に行われている。医師、歯科医師、薬剤師、看護婦など100以上の学協会および血液銀行などの関連団体は‘MEDWatch Partner’とよばれ、“A MEDWatch Continuing Education Article”などの出版物を通じての啓蒙活動がなされている。これがFDAをして1年後には成果がでた⁹⁾といわしめた理由の1つであろう。

4) 日本への提言：今回のMEDWatch訪問で得られた知見をもとにして、日本のシステム構築などへ向けて以下の提言をしたい。日本では企業報告に比して、モニター施設からの報告数は増加していないことがしばしば指摘されている。医療

関係者から企業への自発報告は確実に増加しているが、さらなる報告の量および質の向上を望むのであれば、いかに医療関係者に報告してもらいやすいシステムとするかを検討する必要がある。

しかし量と質という矛盾するものを同時に得ることは極めて難しい。そこで、まず一方を満たしたうえで他方へ進むというのが1つの案であろう。一定のsignalを発見できる報告数を求めるには、FDAのMEDWatchや英国のPrescription Event Monitoring (PEM)¹⁰⁾のように、できるだけ簡便に記載してもらえよう報告様式にして、有害事象の報告という制度の浸透を計るべきであろう。そして集まった報告の中からsignalを検出できる体制を作り、必要時には情報の追加収集を行えるようにすべきであろう。

とくに医療関係者への有害事象報告のコンセプトの浸透が達成されない限り、報告内容の質の向上はありえないと考えられる。また‘MEDWatch’のように、こうした報告システムをわかりやすく浸透させるための、日本におけるネーミングを考えることも必要であろう。さらに最終的にはその情報の利用として、報告者や患者名を非公開にするなどの加工をしたうえで医療関係者や市民へも公開することを検討すべきであろう。

謝辞

今回の訪問を可能にいただいたFDAの各スタッフに謝意を表す。なお、短時間の訪問であったため思わぬ誤解もあるかもしれないが、できるだけ入手可能な文献、資料による確認作業を行ったが、本報告における間違いなどは、すべて筆者らの責任である。また、適切なコメントをいただいた査読者の方にお礼を申し上げる。

文 献

- 1) 津谷喜一郎. MEDDRA:日本の見方. 月刊薬事 1996; 38(4): 993-1001 [Tsutani K. View from Japan. In: D'Arcy PF, Harron DWG, editors. *Proceedings of the third International Conference on Harmonization*. Yokohama, 1995. Belfast: The Queen's University of Belfast, 1996: 503-12]
- 2) 黒子武道, 訳. 米国および英国における市販医薬品の副作用の同定 (Anello C. Identification of

- adverse reactions to the marketed drugs in the United States and the United Kingdom, FDA document). In: 重松逸浩, 編. *新しい疫学の方法論*. ソフトサイエンス社, 1979: 279-338.
- 3) Ruskin A, Anello C. 米国. In: 吉利和, 監訳. *医薬品の安全性確保*. 薬業時報社, 1982: 133-51 [Ruskin A, Anello C. The United States of America. In: Inman WHW, editor. *Monitoring for Drug Safety*. Lancaster: MTP Press, 1980: 114-31. なお原本は第2版がでている. Jones JK, Faith GA, Anello C. The United States of America. In: Inman WHW, editor. *Monitoring for Drug Safety, 2nd ed.* Lancaster: MTP Press, 1986: 153-63]
 - 4) 渡辺素子, 津谷喜一郎, 佐久間昭. 安全性情報収集およびその管理における日米の比較. *臨床薬理*, 1996; **27**(1): 97-8
 - 5) Kessler DA. Introducing MEDWatch. *JAMA* 1993; **269**: 2765-8
 - 6) Government printing office. FDA Almanac Fiscal Year 1994: 36-7
 - 7) FDA からの配布資料
 - 8) Government printing office. FDA Almanac Fiscal Year 1994: 9.
 - 9) US Regulatory Reporter 1994; vol. 11 #1
 - 10) Faich GA. Adverse-drug-reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1589-92
 - 11) Rossi AC, Bosco L, Faich GA, Tanner A, Temple R. The importance of adverse reaction reporting by physicians — suprofen and Flank pain syndrome. *JAMA* 1988; **259**: 1203-4
 - 12) Clark JA, Zimmerman HJ, Tanner LA. Labetanol hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 1990; **113**: 210-3
 - 13) Vogt CL, Byrns PJ. Adverse drug reactions: Getting information back from MedWatch. *JAMA* 1994; **272**: 590-1
 - 14) Chen RT, Rastagi SC, Muller JR, et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 1994; **12**: 542-50
 - 15) Compliance Guidance Series — Medical Device Reporting Questions and Answers. HHS Publication FDA 88-4226, 1988.
 - 16) FDA Consumer 1995; **29**: 6-10
 - 17) Herbal Warning. *Newsweek* 1996; **May 6**: 60-8.
 - 18) 久保田潔, インマン WHW. 医薬品使用の適正化に寄与する研究. *ファルマシア* 1994; **30**: 882-6

(投稿受付: 1996年7月18日)
 (第2稿受付: 1996年9月9日)
 (掲載決定: 1996年9月18日)