●解説

フランスの医薬品監視システムについて

野嶋 豊^{*1}, 真山武志^{*2}, 福島 宏^{*3}, 楠 正^{*4}

On French Pharmacovigilance System

Yutaka NOJIMA^{*1}, Takeshi MAYAMA^{*2}, Hiroshi FUKUSHIMA^{*3}, Tadashi KUSUNOKI^{*4}

^{*1} Medical Advisor, Nippon Hoechst Marion Roussel Ltd.

2-17-51 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107, Japan

^{*2} Pharmaceutical Information Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

^{*3} Post Marketing Surveillance I, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.

^{*4} Japanese Society for Pharmacoepidemiology

<Abstract>

Spontaneous reporting system of adverse reactions (ADRs) is indispensable to secure drug safety. Although good systems of western countries are well-known in Japan, it seems that the French pharmacovigilance system is not familiar, as compared with the yellow-card system in the UK and the MEDWatch program in the US.

This report outlines various features of the French system according to our information collected by a visit to the French medicines agency and one of the regional centers. The "good pharmacovigilance practices," enforced by the agency in 1995, is used as a reference.

Notable features are summarized as follows : (1) decentralized activities by the 31 regional centers collecting spontaneous ADR reports from healthcare professionals, (2) centralized EDP-system retaining ADR data, (3) official decision-making process called "inquiry", which opens when a signal of safety issues comes up, and synthesizes a consensus and proposal on necessary measures, (4) bidirectional communication between the regional centers and prescribers, reporting ADRs and providing safety information by Q & A, (5) collaboration of specialist committees and pharmaceutical companies with the above elements, and so forth.

The system is characterized by these elements constructing collectively an effective system to prevent ADRs and reduce the seriousness. These findings will be helpful, even in Japan, when subjects for improvement of a reporting system are discussed.

Key words : pharmacovigilance, post-marketing surveillance, spontaneous reporting, adverse reaction

はじめに

医薬品による副作用、とくに重篤な副作用を防ぐためには、早期に発見すること、迅速に因果性

と重篤度を評価して医療社会に伝達すること、適切な対策をとることなどが必要である。

クロラムフェニコールによる再生不良性貧血、サリドマイドによる新生児四肢の先天性奇形が最

^{*1} 日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社 研究開発本部メディカルアドバイザー
〒107 東京都港区赤坂 2-17-51

^{*2} 明治製菓株式会社 医薬情報センター

^{*3} 藤沢薬品工業株式会社 開発本部

^{*4} 連絡先：日本薬剤疫学研究会

初に報告されたのは1950年¹⁾および1961年²⁾であったが、いずれも観察した医師による専門誌への自発的報告であった。1953年に米国医師会は全米の医師に血液疾患の症例を医師会またはFDAに報告するように求めたが³⁾、これは後にサリドマイド事件を契機としてしだいに各国で確立された自発報告制度の原型となった。観察した医療従事者が感じた問題は「シグナル」となり報告の集積はその増強となるから、迅速にシグナルをとらえるため、しかるべき機関に情報を集める公共の制度は再発防止に有効かつ不可欠である。医薬品も国際化時代を迎えて情報システムは整備され、現在では有害事象・副作用の報告は各国からWHOの国際モニタリング協力センターに集中されるようになってきているが⁴⁾、さらに情報を評価して注意を喚起するプロセスが必要である。因果性を解明するためには集団傾向分析や分析疫学的方法を用いるが、長期間と数々の困難を伴う場合が多く、解明に至らないとしても適時に適切な対策をとることが大切である。

日本では報告率を高めることが課題となっており⁵⁾、各国にも制度を改善する努力がみられる。米国で1993年に始まったプログラム“MEDWatch”の名称は医薬品を監視する意味をよく表し、英国の“Yellow-Card System”とともに日本でもよく紹介されている^{6,7)}。これらに比しフランスの“Pharmacovigilance System”はあまり知られていないと思われるが、地域分散型で収集する有害事象の症例を中央に集中して評価する優れた特徴をもつとされている。我々は、日本のRAD-AR協議会の調査団として昨年このシステムを見学する機会を得たので、知りえた内容を報告して日本のシステムの将来を考える参考に供したい。調査団は、真山武志(明治製菓)、福島宏(藤沢薬品工業)、野嶋豊(日本ヘキスト・マリオン・ルセル)で構成し、楠正が随行した。

“Pharmacovigilance”は「医薬品監視」と訳すことができよう。フランスでは伝統的にPMS(Post-Marketing Surveillance:市販後調査)とほぼ同義に用いられているが、主として有害事象・副作用の監視を表すと考えられる。最近では

欧州連合(European Union:EU)の公用語になり、英語としても使われるが、以下ではPVと略す。“Surveillance”も「監視」を意味するので、PMSは「市販後監視」と訳すこともでき、PVとPMSの区別は難しい。“Pharmacovigilance System”はフランスのシステムの固有名であり、これを「医薬品監視システム」として本論のタイトルに用いた。後述のように、本システムはある医薬品の安全性が問題となるときには有効性・有益性とのバランスを考慮して対策を立てるので、有効性を全く無視するわけではないが、有効性を評価するシステムではない。一方、PMSは市販後に行われる有効性評価の研究を含むと考えられる。

フランスでは医薬品庁(Medicines Agency)が新薬の承認、GMP, GLP, GCPなどに関連する医薬品行政を統括し、最近パリ市郊外に移設されたとのことであるが、PVシステムの中心もここにある。調査団は1996年8月22日の午前中にパリ市内Brossais大学病院臨床薬理部門内の地区センター(Regional Pharmacovigilance Centre)、午後は医薬品庁を訪問した。地区センターの出席者はDr. Carmen Kreft JaisとDr. Nicolas Uhart、医薬品庁の出席者はDr. Morin Micheleであった。医薬品庁は、医薬品に関するEUの新規制が発効する予定の1995年1月に合わせ、日本の市販後調査に関する基準(Good Post-Marketing Surveillance Practice:GPMSP)にあたるPVの基準として“Good Pharmacovigilance Practices”を1994年12月に制定したが⁸⁾、ここではこのPV基準と1995年3月に制定されたPVに関する法律(Decree No.95-278、以下Decree)⁹⁾、およびその他の資料と説明内容に基づいてこのシステムの概要を説明する。資料はすべて提供された英訳版を用いた。図表も資料から選択したが、理解を助けるために一部で微修正を加えた。

システムの概要

フランス全土を分割した31の地区に31の地区センターがある。医薬品庁のPV担当部署(Agency PV Unit)との協力態勢(Coordination

of regional PV centers : CRPV) は Fig. 1 のとおりであり、医療従事者および医薬品市販承認保持者 (Marketing Authorization Holder : MAH, 以下企業と略す) と密接な関係を持つ形で有害事象の報告と評価、およびその他の情報交流を行っている。医療従事者による報告は地区センターから中央の PV Unit に集中される。データを評価し、問題が発生したときに対策を立てるために “Technical Committee” および “National Commission of Pharmacovigilance” が設置されており、以下ではそれぞれ技術委員会、PV 委員会と略す。問題発生時の総合的評価と対策検討を「審査 (inquiry)」といい、これら委員会が重要な役割を果たす。

地域と中央との関係は双方向的であり、集中したデータは要求があれば地区センターを通して医療従事者に提供される。たとえば医薬品名と副作用名を指定すると地区の端末から全国の症例を検索できる。患者からの問合せにも答えるが、地区センターからの情報提供は常に処方医を通して行われる。企業も双方向的に関係し、市販後医薬品について有害事象の報告義務をもつ一方で、地区センターに報告された重篤症例は迅速に企業に伝達される。企業は審査にも協力する。

システムの構成と役割

PV システムは、医薬品庁、地区センター、PV 委員会、技術委員会、医療従事者および企業によって構成されており、それぞれ次のような構成と役割をもっている。

1. 医薬品庁およびその PV Unit

医薬品庁は全国で行われるすべての PV 活動を支援して統合する。PV Unit は地区センターから情報を収集し、計算機システム “Pharmacovigilance Case Report Data Base” として維持する。1995 年までと 1995 年以降の状況は Fig. 2 に対比されるが、集中されたデータはさらに EU の規制当局 (European Medicines Evaluation Agency : EMEA) の所管部署 (Committee for Proprietary Medicinal Products : CPMP), およびスウェーデンのウプサラにある WHO のセンター

Fig. 1 Management of PV data

Fig. 2 Data-flow of ADR-reports

に転送され、世界との関係を含む全体像は Fig. 3 に示されている。国外への伝達には CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) の様式¹⁰⁾が用いられる。国内で重篤な事象が発生した場合には、その情報を得てから 15 日以内に EMEA および関連する国内

Fig. 3 Overall communication of ADR-data

企業に伝達する。有害事象・副作用に関する情報は、国内企業、CPMP、各国の当局、WHOの協力センターなどからもPV Unitに集められる。

PV Unitは、PV委員会、技術委員会の会議を主催して事務局を務め、PV委員会の審査結果を医薬品庁の長官（General Director）および厚生大臣（Minister of Health）に答申する。専門誌と一般報道機関に対する情報の開示については医薬品庁が責任をもつ。

2. 地区センター

地区センターは、国立大学病院の薬理学、臨床薬理学もしくは臨床毒性学の部門内にあり、構成員は医薬品庁の長官と病院側の合意のうえで医師と薬剤師の中から選ばれる。訪問したBrossais大学病院での出席者Dr. Carmen Kreft Jaisは医師、Dr. Nicolas Uhartは薬剤師であった。構成員の80%は医師が占め、薬剤師は20%であるが、給与は病院から出る。Brossais大学病院のセンターは人口250万人の地域を管轄し、この地域の医師は11,000人、薬剤師は3,000人以上である。

地区センターは、医療従事者だけではなく企業などいかなる情報源からの報告をも受け付ける。患者と報告者の氏名は特定の関係者を除いて機密

とし、原記録との照合、確認、および必要とされる補足を行ってFig. 4に示す所見の様式に記録する。使用薬物との因果性の評価には規定の方法を用い、その結果を報告者に連絡する。これらの症例データは地区センターに設置されている端末から全国システムに入力するが、重篤な症例の報告を受けた場合には直ちに中央に伝達する。企業にも同じ症例が報告されている場合があり、重篤で未知な有害事象報告の記録をとるにあたってはとくに企業との協力が必要とされている。医療従事者から有害事象の情報について問い合わせがあればこれに答え、中央から審査にあたっての協力要請があれば必要な調査・研究を実施する。

3. 医療従事者

医療従事者とは医師、歯科医師、助産婦、薬剤師、看護婦をいう。医薬品の関連が疑われ重篤または予期しない有害事象を観察もしくは見聞した医療従事者は、処方・調剤を行ったかどうかにはよらず、直ちにこれを地区センターに届け出なければならない。Decreeは“must notify”と記載しており、罰則はないが義務とする点は他国と異なる特徴であろう。医師からの届出が94%を占めている。重篤とは致命的または生命に関わる、機能障害に至る、入院または入院の延長を要する、などをいい、予期しないとは医薬品の添付文書に記載のないものをいう点は最近の諸国の定義と変わらない。医療従事者は報告症例に関する情報・原資料を保存し、地区センターが作成する記録の完成および審査に協力しなければならない。

4. 企業（MAH）

企業はPV部門を設置して有害事象の情報収集にあたる。その責任者名（医師または薬剤師）を医薬品庁に届け出なければならない。重篤症例については最新の規制に従った報告の義務（現在は情報を得てから15日以内）がある。すなわち、規定の方法に従って因果性を評価した結果を報告者に知らせ、地区センターが行う評価に協力するなど地区センターと同じ（裏返しの）役割をもち、データおよび原資料を保存する。定期報告も企業の義務であり、現在の規制によると市販後初めの2年間は6ヵ月ごと、次の3年間は1年ごと、そ

REPUBLIQUE FRANÇAISE

AGENCE MEDICAMENT
PHARMACOVIGILANCE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1
Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

(Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.)

Patient traité

Date de naissance:

Nom (3 premières lettres): ou Prénom (première lettre):

Sexe: ☐ F ☐ M

Age:

Poids:

Taille:

Département de résidence:

Antécédents / Facteurs favorisants:

SV s'agit d'un nouveau-né, des produits ont été pris: ☐ par le nouveau-né ☐ lors de l'allaitement ☐ par la mère durant sa grossesse ☐ trimestre de grossesse ☐ indiquer: 1, 2 ou 3

Cachet du Praticien déclarant:

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés? ☐ Oui ☐ Non

Un ou des produits ont-ils été réintroduits? ☐ Oui ☐ Non

Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits? ☐ Oui ☐ Non

Reapparition de la réaction après réintroduction? ☐ Oui ☐ Non

En cas d'administration de: médicament dérivé du sang ☐ indiquer son N°

Nom du prescripteur:

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré:

Pharmacie qui a délivré le produit:

En cas d'administration de: produits sanguins labiles ☐ préciser leur dénomination, ainsi que leur numéro de lot

Effet

Département de survenue:

Date de survenue:

Durée de l'effet:

Nature et description de l'effet:

Effiler le cadre AU VERSO

Gravité

☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

☐ Incapacité ou invalidité permanente

☐ Mise en jeu du pronostic vital

☐ Décès

Evolution

☐ Guérison sans séquelle

☐ Décès dû à l'effet

☐ Décès sans rapport avec l'effet

☐ Sujet non encore rétabli

☐ Guérison avec séquelle

☐ Décès auquel l'effet a pu contribuer

☐ Inconnue

Fig. 4 Suspect ADR report form

の後は5年ごとであるが、臨時の要求に対する準備も必要である。定期報告の内容は各種副作用の頻度、リスク因子の研究結果、重篤事象を避ける対策、売上と使用量などであり、審査を要する問題が発生すればこれらの情報を提出して協力する。医薬品の適正な使用、および安全性プロフィールに関する情報を医療従事者に提供すべきことは企業の役割として当然である。

5. Technical Committee (技術委員会)

本委員会は各地区センターの代表者31名、および医療に関連する各領域の権威者と研究機関の代表者で構成し、評価・審査にあたっての技術的作業を担当する。月1回～隔月に会合してその間の報告症例をレビューし、11月には年1回の特別な会議を開いてPV委員会への報告をまとめる。審査を要する課題があれば、PV委員会を通して医

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.
Article R.5144-19
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.
Article R.5144-35
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

- au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;
- au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;
- au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance.

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :
 - toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,
 - toute observation d'effet indésirable lié à un médicament,
 - tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.
2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.
3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.
4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.
5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.
6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

薬品庁の長官に提起する。

6. National Commission of Pharmacovigilance (PV 委員会)

医薬品庁長官と厚生大臣の公的諮問機関 (official advisory board) にあたり、医薬品庁長官、国立研究所の所長など職によって定まる4名と、厚生大臣が指名する31名の医療の専門家で構成して委員長を選出する。31名の専門家には少なくとも3名の開業医を含む医師11名、薬理または毒性学者10名、病院薬剤師3名、開局薬剤師1名、薬剤疫学者2名、企業界を代表する1名などを含み、任期は3年である。技術委員会の準備に基づいて行う審査では重要な役割を果たし、とるべき対策を答申するが、意志決定は医薬品庁の長官と厚生大臣の責任で行われる。

Fig. 5 Pharmacovigilance inquiry process

審査の内容と手順

ある薬もしくはある種の薬について、多くの同様の報告が異常に続くとな安全性の問題の「シグナル」となる。問題は技術委員会、PV 委員会、もしくは厚生省から提起され、国外のシグナルにも注意するが、医薬品庁長官の判断によって始まる「審査」は、Fig. 5 の流れに沿って進められる。

初めに長官は、対象とする医薬品名と有害事象、審査を行う理由、審査の責任者などを明らかにして企業を含む関係者に通知する。責任者は最終報告書を起草するので“rapporteur”とも呼ばれ、PV 委員長の推薦に基づいていずれかの地区センターから長官が指名するが、同時に報告期限も定める。必要なら数名の共同責任者が他の地区センターから選ばれ、企業と責任者との連絡が始まり、報告症例を検討する会合の日程が決まる。会合はその地区センターまたは医薬品庁で行われる。審査の範囲、すなわちどの地域のどの期間のデー

Fig. 6 French decision making process

タ・報告症例を集め、どのように分析するかは第1回の会合で決定する。事象の定義、診断分類法と必要な検査、不可逆性の評価法、ほかにありうる原因を除外しつつ因果性を評価する方法などについては企業とも協議のうえで確立する。

データの収集には審査を担当する地区センターと企業が協力し、PV データベースと企業がもつデータに重複する症例を省いて必要となるすべてのデータをプールし、責任者に提出するが、患者名と報告者名はマスクされる。因果性を評価するために責任者と企業はその領域の専門家を1～数名リストして協力を求めることができ、医薬品庁と連絡して決定する。評価には規定の方法を用い、できるだけ合意に基づいて行う。

責任者は審査に必要なその他のデータを集める際に企業の協力を求め、企業は薬物動態、毒性などの前臨床データ、申請者・市販後の臨床試験結果、その他の公表報告、他国での成績、経年の売上・使用量（人年を単位とする）の実績とその地区別内訳などを提出する。発生率・リスクは因果性を認めた報告に限定する場合と全報告による場合について推定し、用量との関係を検討する。さらに曝露から事象発生までの時間、重症度と重篤度、中止後回復までの時間、最終の結果、臨床的・生物学的特性と発生機作、当該医薬品が投与された集団の中での報告例の患者特性、ありうるリス

ク因子、認められる有効性、QOL への影響、ありうる代替薬などについても研究し、可能な限り同類の他薬もしくは無治療と比較する。

公的報告書は責任者と企業が共同作成して技術委員会に提出し、技術委員会は審査が適切に行われたことを保証する。報告書は妥当と認められると PV 委員会に送付されるが、その間に医薬品庁において審査責任者と企業を含む会合があり、それぞれが適切と考える対策について話し合う。報告書および対策について合意が得られなければ、企業はその主張を支持するデータを PV 委員会に提出する。PV 委員会はこれらに基づいて審議し、委員会としての提案を医薬品庁長官に提出するが、意志決定は Fig. 6 に示すプロセスに従って長官と厚生大臣が行う。

公表の基準 (Good Publication Practices) およびその他の事項

Good Publication Practices は、有害事象を観察した医療従事者が専門誌上に報告する、または学術集会において口頭もしくはポスターで公表するにあたっての基準である。著者に対しては重篤または未知の副作用を公表に先立って行政に報告する、タイトルに医薬品と有害事象の名称を含める、早期に高品質の公表を準備する、などの基準を定め、専門誌の編集者・審査者に対しては重篤でとくに未知の副作用の公表を急ぎ、企業が“reply (反論、見解、対策など)”を公表する道を開く、などの基準を定めている。

以上はもっぱら有害事象・副作用の報告に関する問題であったが、PV システムは医薬品の濫用と誤用をも報告の対象としている。その他医薬品庁および地区センターの役割として重視される事項には、PV システムに関する教育、PV 活動の理解を深め広めること、方法的発展に寄与すること、などがある。医療従事者からの報告数が 1994 年の 14,088 件から 1995 年の 16,283 件に 16% 増加したことに連動して、医療従事者から地区センターへの質問も 24,350 件から 25,795 件に 6% 増加している。企業からの報告も医療従事者からとほぼ同数であるが、かなりの部分が重複している。

むすび

医薬品による副作用を軽減し発生を防止したいという社会的要請に答えるために自発的報告は欠かせない。1995 年の日本の報告数はモニター報告が 1859 件、企業報告が 14,288 件、合計 16,147 件である。人口 100 万人当たりの報告率として前述のフランスでの報告数と比較すると、日本で 129 件フランスで 281 件となり、日本の報告率は他の先進国に比べても低水準にある⁵⁾。どこまで報告率を高めればよいかは難しい問題であるが、報告率を高めることは各国でも課題となっている。各国はそれぞれ特徴あるシステムをもっているが、さらに改善すべくさまざまな努力がなされている。

日本のシステムはモニター施設報告と企業報告の 2 本立てであるが、最近の状況からみても企業に負うところが大きい点は、企業から FDA への報告を主とする米国と類似の状況にあると考えられる。英国の“Yellow-Card System”は行政との関係をもつ時期もあったが、企業との関係はもたず、医師を主とする医療従事者からの報告が中心となっている。どのシステムをよしとするか、一概にはいえないが、医療社会、行政、企業が協力する姿を理想とするなら、フランスの PV システムはその点で優れた特性をもつといえよう。報告率が低い原因はさまざまに対策も難しいが、米国の改善策“MEDWatch”は医師のみならず薬剤師その他の医療従事者からの直接報告、さらには消費者からの報告を容易にすることを 1 つのねらいとし、医学・薬学関連団体の協力を得た啓蒙活動の「プログラム」として展開しつつある⁷⁾。PV システムも教育・啓蒙を重視しており、報告を義務とすることが報告促進にどれ程の効果をもつかはわからないが、制度の整備とともにシステムの理解を広め、教育・啓蒙することには大きな意義があると思われる。

各国がなんらかの形でシステムの中心に報告を集中することは当然であるが、地域分散型の情報収集法を取り、処方・調剤その他の医療活動を行う人々に情報を提供する形の双方向性を組み合わ

せる点は、PV システムの優れた特徴であり、教育・啓蒙にも結びつこう。個人情報機密化と情報公開のバランスにも配慮がみられる。企業との関係を保ちつつ行う「審査」も特徴的であり、我々への説明では、有効性と QOL を考えたリスク・ベネフィット関係、および代替薬を考慮して対策を決定することを強調しており、印象に残った。

安全性確保のためには、自発報告とともに注意の喚起、警告、およびその基礎となる情報を医療社会全体に伝達しなければならないが、医薬品片がその責任をもち、学術的公表の基準を定めていることも PV システムの特徴であり、処方者などからの質問に随時答える仕組みは治療中の問題への対処に有効であろう。

症例ごとの因果性判定は臨床薬理学と毒性学の知識、および臨床経験と熟練を必要とし、早期に問題を発見して注意を喚起するためには適切な判定が不可欠である。判定法として用いられる「判定樹木」や「アルゴリズム」はフランスの伝統であり、PV システムでは規定 (compulsory) の方法を定めている¹¹⁾。医薬品の使用中または使用後に発生し、因果性を問わない有害事象を“adverse event (AE)”，因果性ありとする副作用を“adverse reaction (ADR)”とする定義は最近の諸国に共通で、PV 基準⁸⁾でも用語集に記載している。しかし用語集を除くと「AE」はほとんど使われず、「ADR」を多用することの背景には、フランスでは個々の因果性判定を重視する歴史があると考えられる。ADR は「副作用」と訳すべきかもしれないが、報告の時点では因果性は未判定である事情を考慮して本稿では「有害事象」を多用し、有害事象・副作用という表現も併用した。

以上、システムを構成する要素と役割が整然と整理されていることが PV システム全体の特徴で

あり、自発報告制度をより有効なものにするための参考になると考え、概要を紹介した。我々の訪問を快く受け入れ、有益な情報を提供してくださった PV システムの皆さんに感謝する。

文 献

- 1) Rich ML, Ritterhoff RJ, Hoffman RJ. A fatal case of aplastic anemia following chloramphenicol therapy. *Ann Int Med* 1950 ; **33** : 1459-67.
- 2) McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961 ; Dec 16 : 1358.
- 3) Osgood EE, Ore O. Hypoplastic anemias and related syndromes caused by drug idiosyncrasy. *JAMA* 1953 ; **152** : 816.
- 4) 津谷喜一郎. Pharmacovigilance とは何か—ヨーロッパのドラッグモニタリングの動向と日本の臨床試験—。薬理と治療 1995 ; **23** : 41-54.
- 5) 楠 正. 薬剤疫学の歴史と現状および今後の課題。薬剤疫学 1996 ; **1** : 3-12.
- 6) 久保田潔. 我が国における PMS の将来へ向けて。薬剤疫学 1996 ; **1** : 79-86.
- 7) 津谷喜一郎, 渡辺素子, 手塚 二, 櫻井靖郎, 佐野毅. FDA-MEDWatch 訪問記。薬剤疫学 1996 ; **1** : 131-40.
- 8) Agence du Médicament, France : Good Pharmacovigilance Practices. 1994 Dec. (English draft)
- 9) Decree number 95-278 concerning pharmacovigilance exerted on human use and amending the Public Health Code. March 13, 1995. (English draft)
- 10) International Reporting of Adverse Drug Reactions. Final Report of a CIOMS Working Group. Council for International Organizations of Medical Sciences, Geneva, 1990.
- 11) Official Bulletin of the Ministry of Health 84/50, January 1985.

〔 投稿 受付 : 1997 年 7 月 15 日
第 2 稿 受付 : 1997 年 8 月 4 日
掲 載 決 定 : 1997 年 8 月 8 日 〕