●資料

副作用「企業報告」の現状と企業報告の公開問題などに関する 企業の認識：製薬企業 96 社に対するアンケート調査結果

久保田潔*, 小出大介*, 浜田知久馬*, 矢船明史*

Voluntary Reporting on Suspected Drug Reactions Collected via Drug Companies in Japan : Companies' View

Kiyoshi KUBOTA*, Daisuke KOIDE*, Chikuma HAMADA*, Akifumi YAFUNE*

* Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

〈Abstract〉

Background : In Japan most (>85%) voluntary reports on suspected drug reactions are collected by drug companies.

Objective : To know various aspects of case reports on suspected drug reactions collected by Japanese drug companies.

Methods : Questionnaires were designed by our department and mailed to 96 major drug companies in late March 1997. They were reminded in mid-May and mid-June when not having responded.

Results and Conclusion : Of 96 drug companies, 3 were found to be not eligible (e. g., selling only the OTC drugs) and excluded. Of the remaining 93 companies, 91 (98%) responded. Of all the case reports collected by drug companies (approximately 27,000/year), 36% of serious or important cases are duly reported to Ministry of Health and Welfare (MHW) within 15 days or 30 days of receipt. In Japan individual case reports collected by drug companies and reported to MHW have been closed. Eleven companies are opposed to disclosing individual case reports while 6 agree unconditionally. Seventy companies agree to disclosing individual case reports with various conditions such as protecting patients' privacy, not disclosing the reporter's identity, and making individual case reports available to medical personnel only. Finally, 20 of 91 drug companies complained that MHW does not let them know individual case reports associated with their own products sent to MHW directly from medical doctors or via other companies. To promote pharmacoepidemiology, disclosing voluntary reports is pivotal and MHW is going to adopt this policy in two years for which however reporters and drug companies must be prepared in advance.

Key words : postmarketing surveillance, adverse reaction, adverse effect, voluntary reporting system

はじめに

副作用（の疑い）の自発報告制度は薬剤疫学研究の研究基盤となる種々のデータベースが整備されている欧米各国においても、他のシステムに比べて「仮説生成力」において優れた薬剤疫学研究

および市販後調査（Postmarketing Surveillance, PMS）における屋台骨（back bone）と認識されている¹⁾。

自発報告の収集経路は医師などの医療従事者から行政当局など主催者に直接報告される経路と、

* 東京大学医学部薬剤疫学 〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

一度製薬メーカーの担当者（我が国ではMR）によって収集された後製薬メーカーによって行政当局に報告される経路に分類することができる。前者の経路で自発報告を収集するシステムは我が国では「副作用モニター制度」または「モニター報告」とよばれる。「モニター報告」という語は「副作用モニター制度」によって収集された個々の報告をさす言葉としても使われる。一方、企業経由の報告は「企業報告」とよばれている。平成4（1992）年度から6年度の3年間に限ってみるとモニター報告数は年間1,600件程度と横ばい傾向にあり、これに対し企業報告数は平成2年度2,523件から急増し、平成6年度には12,980件に達している²⁾。モニター報告については旧来全国約3,000の「モニター施設」のみが参加していたが、平成8年から日本臨床内科医会の有志が参加、平成9年7月からは医薬安全局の新設に伴いモニター制度は全医療機関の医師、薬剤師、歯科医師から報告を求めるものとして拡大された³⁾。このようにここ数年進行中の我が国における自発報告制度の変化は急であるが、「モニター報告」と「企業報告」相互の関連や両経路で収集された情報がどのように活用されるかなどについては十分明確になっているとはいいがたい。今後の自発報告制度のあるべき姿を論ずるためには自発報告の現状を明らかにする必要があるが、とくに現在我が国の自発報告の大半を占める「企業報告」の実態は一般にはほとんど知られていない。

以上のような認識に基づき東京大学医学部薬剤疫学講座は平成9年3月に製薬企業96社に対し製薬企業が行う医薬品の有害事象または副作用の収集、評価、情報伝達に関する「企業報告に関するアンケート」を施行した。このアンケートの中では単に「企業報告」の現状を明らかにするだけでなく、「企業報告」の公開問題などに関する企業の意識を明らかにすることも目的とした。

1. 方 法

アンケートは東京大学医学部薬剤疫学講座が作成した。まずアンケートの素案を作成し、アンケートの対象となる製薬企業のうち数社の市販後調査

管理責任者の意見を聞き、必要と考えられる修正を加え最終案を完成させた。アンケートは平成9年3月24日に日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会に加盟する96社に発送した。アンケートを送付した96社の一覧は付録1に示した。アンケートは記名式で施行し、回答者氏名および連絡先の記入を求めた。アンケートの実施については日本RAD-AR協議会の賛同を得、アンケート送付の際に同協議会から各企業の市販後調査管理責任者にあてたアンケートへの協力要請の手紙も同封した。

5月初旬までに回答の得られなかった企業には5月15日付けで回答を促す手紙を送付し、さらにそれでも回答の得られなかった企業には6月12日付けで同様の手紙を再送付した。回答内容について不明の点があるときは電話で担当者に直接疑問点を問い直し、その答えに応じて必要があれば回答を修正した。ただし、回答内容から一部に対する回答を意図的に避けていることが明らかな場合などは、あえてそれ以上回答を要求することは差し控えた。

アンケートの内容は図1に示した。以下に図1に示したアンケートの詳細を説明する。

●設問1)～6)（情報の収集など）

新薬を市販した企業が行う安全性に関する情報収集活動には副作用の疑いをもった医師からの申し出を出発点とする自発報告（図1に示したアンケートでいう「狭義の自発報告」）の収集のほか、企業が医療機関に依頼して実施する「使用成績調査」や「特別調査」が含まれる。医師からの申し出を出発点とする自発報告の収集以外の「使用成績調査」など企業が依頼する調査においても厚生省へ個別に報告すべき副作用、有害事象が見出されることがしばしばあり、このような例は「使用成績調査」などの集計とは別に、医師の申し出を出発点とする自発報告と同様に厚生省に指定の形式で報告される。厚生省から年間の「企業報告数」として発表されているのは、医師からの申し出を出発点とする「狭義の自発報告」に由来する症例報告数と企業依頼の調査に由来する症例報告数の合計である。設問1)～4)は、医師からの申し出

による自発報告にしばって回答を求めたものである。

医師からの申し出を出発点とする「狭義の自発報告」では、医師から自社製品の関与する副作用の疑いについて申し出を受けた MR は通常その内容を「連絡票」に記載して社内の市販後調査管理部門に報告する。「連絡票」収集の対象となる症例の一部（企業によっては全部）については MR はその場であるいは後日、担当医に直接詳細な記載を依頼する。担当医に記載を依頼する調査票の呼称は「副作用調査票」、「副作用レポーティングフォーム」、「副作用カード」など企業によりさまざまである。設問 1) では MR による「連絡票」の収集基準〔設問 1a)〕と担当医による「副作用調査票」の収集基準〔設問 1b)〕を質問した。

設問 2) では自発報告を副作用 (Adverse Drug Reaction, ADR) として収集するか有害事象 (Adverse Event, AE) として収集するかを質問した。AE の定義は 1994 年に加盟 30 カ国の合意のもとに WHO International Drug Monitoring Centre によって “Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment” として与えられている。ICH3 の “Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting” でもこの WHO の定義が踏襲されている。GCP に関する薬事審議会答申（平成 9 年 3 月 14 日）では「治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと、必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない」と定義されている。

企業が依頼する「使用成績調査」や市販後一定期間薬の使用者すべてについて調査を行う「全数調査」において見出された例を除くと、医師が薬

を使用後に経験した「有害事象」を当該の MR に申し出るのは通常、その「有害事象」が薬による副作用であることを医師が疑ったか、少なくともその可能性が否定できないと判断した場合においてである。自発報告において報告内容を AE として取り扱うことの最大の意義は「報告の事実は報告者が薬が報告された『有害事象』を引き起こしたと認めることを意味しない」ことを保証し、法的リスクを軽減し、自発報告を奨励するところにある³⁾。しかし、医師からの申し出を出発点とする自発報告を ADR として収集する企業と AE として収集する企業が存在するのは事実であり、この差はどのような自発報告が企業に収集されるかに影響を与える可能性がある。設問 2) で情報収集の基準に関連して ADR と AE の区別を質問したのはこのためである。

設問 3) では最近 1 年間に収集した医師の申し出を出発点とする自発報告の全数と、そのうち MR による「連絡票」または担当医による「副作用調査票」のいずれか（あるいは両者）で収集されたものの内訳を質問した。

設問 4) では設問 3) で質問した「連絡票」または「副作用調査票」のいずれかで収集された自発報告のうち、最終的に厚生省へ「15 日報告」または「30 日報告」の形で症例報告されたもの、厚生省へ「集積報告」されたもの、厚生省へ報告されなかったものの内訳をきいた。厚生省へ「15 日報告」の対象となる（副作用の存在を知ってから 15 日以内に症例報告をする義務がある）ものは添付文書に記載されていない死亡、障害またはそれらにつながるおそれのある症例（未知で重篤な症例）であり、「30 日報告」には未知で「軽微でない」ものと既知で重篤なものが含まれる。平成 9 年 3 月に改正された薬事法施行規則により、「15 日報告」の対象には従来のものに加え「入院又は入院の延長」、「後世代における先天性の疾病又は異常」などが含まれるようになった。未知でかつ軽微の副作用は集積報告の対象となり、再審査資料として提出が求められる。平成 9 年 3 月からは再審査期間中初めの 2 年間は半年ごと、その後は 1 年に 1 度提出の求められる安全性定期報告 (PSUR) に

企業報告に関するアンケート

*97.3 東京大学医学部薬剤疫学講座

このアンケートは副作用を経験した医師・医療従事者が厚生省に直接報告するか（モニター報告）、メーカーのMRに報告するか（企業報告）を選択する際に必要な情報を得ることを目的として行うものです。報告者がいずれに報告するかを選択するうえで重要な判断材料の一つは、報告の収集・評価・伝達がどのように行われるかという点であり、企業報告についてこれらの点をお尋ねいたします。質問項目5）では、使用成績調査や特別調査など企業が依頼する調査に由来する副作用、有害事象に関する報告について質問いたしましたが、1）から4）では企業が依頼する調査に由来する副作用、有害事象に関する報告は除外し、医師からの自発的な申し出を出発点とする「狭義の自発報告」に基づく副作用、有害事象のみを対象としております。両者の区別が困難なケースもあるとは存じますが、このアンケートでは企業の依頼する調査の対象となった症例はすべて企業が依頼する調査に由来するものとして「狭義の自発報告」からは除外して下さい。

1) 医師からの自発的な申し出を出発点とする「狭義の自発報告」による副作用、有害事象の情報収集の際に、どのような副作用、有害事象について情報を収集するか、貴社における収集の基準を教えてください：

1a) 担当医からの申し出に基づき、MRが記載する連絡票収集の対象となる副作用、有害事象の基準【自由回答】：

1b) 担当医によって記載される副作用調査票（副作用レポーティングフォーム、ADR調査票、副作用カード）収集の対象となる副作用、有害事象の基準【自由回答】：

2) これまで（1997年3月まで）医師からの自発的な申し出を出発点とする「狭義の自発報告」を有害事象（Adverse Event, AE）、あるいは副作用（Adverse Drug Reaction, ADR）のいずれとして収集していますか？【三者から選択】：AEとして収集、ADRとして収集、その他AEとして収集している場合AEの定義、「その他」の場合その内容【自由回答】：

3) 1995年または1996年一年間に収集した医師からの自発的な申し出を出発点とする「狭義の自発報告」による副作用、有害事象の総数を教えてください。なるべく最近の一年間についてお答え下さい。企業依頼の調査に由来する副作用、有害事象は除外して下さい。完全に除外することが困難である場合は「狭義の自発報告」がどの程度であったかを推測し概数を記載していただければ結構です（その場合欄外に概数である旨記して下さい）【数字で回答】：

年 月～ 年 月の一年間について

3a) MRの記載する連絡票：全部で 件

3b) 担当医の記載する副作用調査票：全部で 件

3c) いずれかの方法で収集した副作用または有害事象：全部で 件*

* 連絡票または副作用調査票で収集したもの、両方法

で収集されたものは二重に数えず1件として計算して下さい。

4) 上記3c)のうち15日、30日、集積報告の対象となったもの、厚生省に報告されなかったものの内訳とそのうち担当医の記載した副作用調査票に基づいていたものが何件あったかを教えてください。企業依頼の調査に由来する副作用、有害事象は除外して下さい。完全に除外することが困難である場合は概数で結構です。（その場合欄外に概数である旨記入して下さい）【数字で回答】：

種類 件数 (このうち担当医の記載した副作用調査票に基づくもの)

15日報告： 件 (件)

30日報告： 件 (件)

集積報告： 件 (件)

報告されなかったもの： 件 (件)

5) 上記3)とはほぼ同じ一年間に使用成績調査や特別調査など企業依頼の調査に由来する副作用、有害事象のうち15日、30日、集積報告の対象となったものを教えてください：【数字で回答】

年 月～ 年 月の一年間について

15日報告： 件

30日報告： 件

集積報告： 件

6) 厚生省へ報告しなかった報告の活用方法があれば教えてください【自由回答】：

7) 副作用の社内評価について

評価に医師（Medical Doctor）は関与していますか？

【二者択一】：関与している、関与していない

「関与している」場合、その医師は【二者択一】：社員、社外の顧問

8) 副作用評価のための検討会は平均どの程度の頻度で行っていますか、またその人数構成を教えてください【数字で回答】：

頻度（平均年 回：一回平均 時間）

人数構成【数字で回答】：

検討会に参加する総人数：一回 名

その構成【自由回答】：

9) 上記7)の答えが「医師が関与している」の場合のみお答え下さい。

上記8)のうち医師が参加する検討会の頻度と医師数を教えてください【数字で回答】：

医師が関与するのは平均年 回：一回平均 時間

関与している医師は：全部で 人

「医師の参加する検討会」に出席する医師数は：一回平均 人

10) 副作用の評価に使っている基準（例：「○○○のアルゴリズムでdefinite, probable, possible, doubtful, unrelatedに区分」など）を教えてください【自由回答】：

11) 添付文書のうち「使用上の注意」欄内の記載を厚生省に通知せずに変更する事はありませんと承知しておりますが、それ以外（『薬効薬理』、『性状』など）の添付文書上の記載の改訂を厚生省に通知することなく行うことはありますか？【二者択一】：ない、ある

図1 製薬企業96社に送付されたアンケート

「ある」場合にのみお答え下さい。貴社内にどのような場合に添付文書の記載の変更を厚生省に通知することなく行うかの基準はありますか？またその基準を教えてください【二者択一】：基準はない，基準はある

「基準はある」の場合その基準【自由回答】：

12) どのような場合に自主的に添付文書の改訂（自主改訂）を厚生省に申し出るかの基準はありますか？またその基準を教えてください【二者択一】：基準はない，基準はある

「基準はある」の場合その基準【自由回答】：

13) 厚生省からの指示による緊急安全性情報の伝達を除き，自主改訂の申し出に伴い，貴社自ら必要と判断して添付文書の改訂以外の方法によって医師に対し安全性に関わる特別の情報の配布を行うことはありますか？【二者択一】：ない，ある

「ある」場合にのみ以下 13 a-13 c) にお答え下さい：

13 a) これまでに添付文書の改訂以外の方法による情報の配布をどのように行ったか，その方法を具体的に教えてください【自由回答】：

13 b) 貴社内にどのような場合に自主的な安全性情報

の配布を医師に行うかの基準はありますか？またその基準を教えてください【二者択一】：基準はない，基準はある

13 c) 「基準はある」の場合にのみその基準を教えてください【自由回答】：

14) 厚生省に報告された企業報告の内容を公開する事に賛成ですか？【四者から選択】：全面賛成，条件付き賛成，反対，その他

「条件付き賛成」の場合はその条件（例：「公開範囲を〇〇〇〇〇〇に限る」など）を，「その他」の場合はその内容を教えてください【自由回答】：

15) 上記 14) の理由【自由回答】：

16) その他企業報告に関する意見，特に報告者にどのような場合に特に企業報告を求めるか，あるいは報告者は厚生省への直接報告と企業報告をどのように選択するべきかについてご意見があれば教えてください【自由回答】：

記載者名： 記載日：平成 9 年 月 日

連絡先住所： _____

電話： _____ ファックス： _____

図 1 つづき

において未知・軽微の副作用を含めて副作用の集積報告が求められるようになった。なお，PSUR では副作用とは別に有害事象についても集積報告が求められる。

設問 5) では設問 3) と 4) で質問した医師からの申し出に基づく自発報告の収集期間とほぼ同じ時期に収集した企業が依頼した調査が出发点となって見出された副作用，有害事象のうち厚生省へ症例報告または集積報告の形で報告されたものの数とその内訳を質問した。

設問 6) では企業が収集したが厚生省へ報告されなかった（報告対象とならなかった）報告の活用方法を質問した。厚生省への報告対象とならなかった報告の活用の問題は添付文書以外の手段による情報の伝達の問題と密接に関連し，本設問は設問 13) と対をなすものである。

●設問 7)～10) (情報の評価)

企業が医師などから収集した報告については企業内でなんらかの評価が行われる。企業内評価は単に収集された報告を「15 日報告」または「30 日報告」の対象とすべきかを判断するためだけでなく，企業が厚生省に個々の症例を報告する際に記

載が求められる「報告企業の意見」や「今後の対策」などを明らかにするためにも不可欠である。設問 7) では企業内評価への医師の関与のあり方，設問 8) では企業内評価のための検討会の開催頻度やその構成を質問した。設問 9) では医師の関与する検討会についてその開催頻度などを質問した。企業内評価のうちとくに重要な要素の 1 つが個々の症例に関する因果性の確からしさに関する評価であり，因果性の評価には古くから種々のアルゴリズム等が使われてきた⁴⁾。設問 10) では企業内における因果性の評価のあり方を質問した。

●設問 11)～16) (情報の伝達)

添付文書は製薬企業にとって安全性に関する情報など企業が収集した情報を伝達するための最重要媒体である。添付文書は企業の責任において作成されるものではあるが，厚生省による承認事項（「効能又は効果」と「用法及び用量」）の変更を企業が独自の判断で行うことは許されない。非承認事項でも「使用上の注意」については厚生省の了承を得ることなく変更が行われることは実際上ありえない。設問 11) は他の非承認事項に関して企

表 1a 自発報告の収集基準, MR による連絡票【自由回答】設問 1 a)

対象企業数: 91 社	回答: 91/91 社
A. 因果性に配慮した基準	数 ^a (%)
1. 副作用の疑いのある全症例	11 (12)
2. 副作用の可能性が否定できない全症例	29 (32)
3. すべての「副作用」	19 (21)
B. 因果性の有無にかかわらずとする基準	
4. すべての有害事象	9 (10)
5. 因果性の有無にかかわらずすべての症例	9 (10)
6. 医師から申し出のあったすべての症例	11 (12)
7. 全副作用+重篤な有害事象	1 (1)
C. その他	
8. 基準なし	1 (1)
9. 連絡票は使っていない	1 (1)
合計	91 (100)

^a 回答のあった 91 社の基準を 1~9 の 9 項目のうちいずれか 1 つに分類。

業が独自判断を行いうると考えている範囲を問うことにより, 添付文書に対する行政の実際上の権限を企業がいかに認識しているかを知ろうとしたものである。

添付文書のうちとくに「使用上の注意」が改訂されるのは, おもに「再審査に伴う改訂」, 「再評価に伴う改訂」, 「副作用報告による改訂」においてである。このうち企業からの申し出に基づいて行われる「副作用報告による改訂」が企業による「自主改訂」とよばれる。「自主改訂」とはいつでも, 「使用上の注意」の改訂に関しては最終的な指示は常に厚生省から与えられる。設問 12) ではこの「自主改訂」の申し出の基準について質問した。

設問 13) では添付文書以外の方法による情報の配布について質問した。

現在「企業報告」は厚生省が年に 6 回発行する「医薬品副作用情報」(平成 9 年 7 月以降は『医薬品等安全性情報』)に「症例の概要」が記載されるごく少数例を除いて原則非公開である。設問 14) では「企業報告」の公開に関する企業の賛否を聞き, 設問 15) ではその理由を質問した。

表 1b 自発報告の収集基準, 担当医による副作用調査票【自由回答】設問 1 b)

対象企業数: 91 社	回答: 91/91 社
基準	数 ^a (%)
1. 厚生省への報告が必要な症例 ^b	37 (41)
2. 「1」+とくに必要のある症例 ^c	30 (33)
3. 既知・軽微以外のもの ^d	6 (7)
4. 「3」+とくに必要のある症例 ^c	1 (1)
5. 全副作用 (表 1a の 1~3)	9 (10)
6. 市販後 6 ヶ月は「5」→その後は「4」	1 (1)
7. 市販後 3 年は「5」→その後は「1」	1 (1)
8. 全有害事象 (表 1a の 4~6)	4 ^e (4)
9. 全副作用と重篤な有害事象	1 (1)
10. 基準なし	1 (1)
合計	91 (100)

^a 回答のあった 91 社の基準を 1~10 の 10 項目のうちいずれか 1 つに分類。

^b 企業が厚生省に対して行う症例報告または集積報告の対象となるもの。

^c 企業がとくに必要と判断した例, 重要な臨床検査値や画像診断がある例, 担当医が記載を希望した例, 学会発表例や医薬品機構による救済対象例。

^d 基準「1」+「既知・中等度」。

^e 設問 1a) で「連絡票を使っていない」(表 1a の「9」)と回答した 1 社を含む。

設問 16) ではその他の意見を問うものであり, とくに企業が「モニター報告」のあり方をいかに認識しているかを明らかにしようとした。

2. 結果と考案

アンケートを送付した製薬企業 96 社のうち 2 社は該当する医療用医薬品を全く, あるいはほとんど販売していないため, また別の 1 社は安全性に関わる業務はほとんどすべて関連する親会社によって行われているため, 回答送付は不必要ではないかとの電話または文書による連絡があり, これら 3 社はアンケート対象として不適切と判断した。96 社からこれらの 3 社を除外した 93 社のうち 91 社 (98%) から平成 9 年 7 月 1 日までに回答があった。

1) 情報の収集など〔設問 1)~6)〕

表 1a と表 1b にそれぞれ設問 1a) と設問 1b) の

表 2 自発報告をADR, AEのいずれとして収集するか【三者から選択】とAEの定義または「その他」の内容【自由回答】設問2)^a

対象企業数: 91 社	回答: 91/91 社
基準	数 ^b (%)
1. ADRとして収集	79 (87)
2. AEとして収集	10 (11)
3. その他	2 (2)
合計	91 (100)
AEの定義 (対象企業数: 10 社, 回答: 10/10 社)	
1. 医薬品の使用中または使用後に発現した医療上好ましくならぬ所見で必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない	5
2. ICHの定義に準じている	1
3. 医薬品の使用中または使用後に発現した好ましくならぬ所見, 無効例も含む	1
4. 当社の医薬品を使用中または使用後に発現した患者にとって好ましくないすべての異常所見で毒性, 過量投与, 依存性, 薬物相互作用, 突然の投与中止により発現した症状, 効果の欠如を含む	1
5. 当該医薬品使用時に認められた有害事象 (異常所見)	1
6. 調査票には「副作用 (随伴症状を含む)」という用語を用いており, 因果関係の記入欄も「なし」を設定している. 従来AEを「随伴症状」と訳していたが今後「有害事象」に変更する	1
「その他」の内容 (対象企業数: 2 社, 回答: 2/2 社)	
1. 必ずしも区別して収集していない	1
2. AEよりさらに広い「異常所見」として収集している	1

^a 1997年3月現在.

^b 回答のあった91社の基準を1~3の3項目のうちいずれか1つに分類.

回答結果を示した. 回答に使われた表現はさまざまであったが91社からの回答を「連絡票」の収集基準については9項目 (表1a), 「副作用調査票」の収集基準については10項目 (表1b)のいずれかに分類した. 表1bに示した「副作用調査票」の収集基準のうち「1」に分類された37社のうち4社と, 「5」に分類された9社のうち2社については「未知・軽微のものについては連絡票のみでは情報

表 3 最近1年間に収集した医師からの申し出を出発点とする自発報告数【数字で回答】設問3)

A. 収集期間	回答：90/91 社	
期間	数 (%)	
1. '95/1 から'95/12	2 (2)	
2. '95/4 から'96/3	2 (2)	
3. '96/1 から'96/12	56 (62)	
4. '96/4 から'97/3	25 (28)	
5. その他 ^a	5 (6)	
合計	90 (100)	
B. 収集された自発報告数 ^b	総数 (%)	回答 企業数
1. MR による連絡票	26002 ^c (97) ^d	90
2. 担当医による調査票	13549 (52) ^e	89
3. いずれかの方法で収集	26741 (100)	90

^a 12ヵ月間でなく6ヵ月間または8ヵ月間に収集された報告数を記載した各1社を含む.

^b 6ヵ月または8ヵ月に収集した数を回答した各1社については比例計算で12ヵ月分を計算. 以下の3項目の全部または一部の数字が12ヵ月に収集した副作用, 有害事象の概数であるとした企業5社については概数として与えられた数字をそのまま使って計算した.

^c 連絡票を使っていないと答えた企業1社については調査票と同数の連絡票による情報収集が行われたとして集計した.

^d 「いずれかの方法で収集した副作用または有害事象」の総計26741に占める割合.

^e 回答のあった89社について「いずれかの方法で収集した副作用または有害事象」の総計26109に占める割合.

不足の場合のみ詳細調査を施行する」など, 必ずしも記載された基準を満たす全症例について調査するわけではない, との但書きが付けられていた.

表1bに示すとおり, 担当医による副作用調査票収集にあたって最も重要な基準となっているのは「厚生省への報告が必要とされるか否か」である. これと関連するが, 表1bの「副作用調査票」の収集基準と表1aの「連絡票」の収集基準を比べると91社中81社では「連絡票で集めたすべての症例のうち厚生省への報告が必要な症例のみ担当医に依頼して副作用調査票で情報を詳細に収集」など「連絡票」収集の基準より「副作用調査票」収集の基準がより狭い. これに対し表1bの「5」に分類された9社のうち5社, 「8」に分類された4社のうち3社, 「9」と「10」の各1社の合計10

表 4 医師からの申し出に基づく自発報告（表 3）の内訳【数字で回答】設問 4）^a

対象企業数：91 社				
	MR の連絡票または担当医記載の調査票		担当医記載の調査票	
	総数 (%)	回答企業数	総数 (%)	回答企業数
1. 15 日報告	1831 (8) ^c	88	1414 (83) ^e	84
2. 30 日報告	7161 (30) ^c	88	5884 (87) ^f	84
3. 15 日 + 30 日報告 ^b	9709 (36) ^d	90	7957 (87) ^g	86
4. 集積報告	1948 (7) ^d	90	1380 (73) ^h	86
5. 報告対象外症例	15247 (57) ^d	90	4092 (29) ⁱ	84 ^j

^a 6ヵ月または 8ヵ月に収集した数を回答した各 1 社については比例計算で 12ヵ月分を計算。ここに示した 5 項目の全部または一部の数字が 12ヵ月に収集した副作用、有害事象の概数であるとした企業 7 社については概数として与えられた数字をそのまま使って計算した。

^b 2 社は 15 日報告と 30 日報告の合計のみを回答。

^c 該当する 88 社が連絡票または副作用調査票で収集した報告総数〔設問 3 c)〕24013 件に占める割合。

^d 該当する 90 社が連絡票または副作用調査票で収集した報告総数〔設問 3 c)〕26741 件に占める割合。

^e 該当する 84 社が収集した 15 日報告総数 1703 件に占める割合。

^f 該当する 84 社が収集した 30 日報告総数 6764 件に占める割合。

^g 該当する 86 社が収集した 15 日報告と 30 日報告総数の合計 9184 件に占める割合。

^h 該当する 86 社が収集した集積報告総数 1880 件に占める割合。

ⁱ 該当する 84 社が収集し、厚生省に報告されなかった症例総数 14217 件に占める割合。

^j 回答の得られなかった 5 社のほか「不明」と回答した 1 社と「数件」と回答した 1 社を除く。

社では「連絡票」と「副作用調査票」の収集基準が同一であった。

表 2 に設問 2) の回答結果を示した。「ADR として収集している」と回答した 79 企業のうち「因果関係なしの例も収集する（ことがある）」との但書きをつけたものが 2 社、また「平成 9 年 4 月からは有害事象として収集」と注釈をつけた企業が 1 社あった。

表 3 に設問 3) の回答結果を示した。企業が収集する全症例のうちほとんど (97%) は「連絡票」で収集されており、全症例のうち約半数は担当医の記載する副作用調査票によって調査されている。逆にいうと MR が「連絡票」に記載する症例には「厚生省への報告対象となる可能性の高い」症例がすでに 50%程度は含まれていると考えられる。

表 4 に設問 4) の回答結果を示した。設問 4) に関して質問用紙 (図 1) で使われていた「報告されなかったもの」という記載を「報告の対象にならなかった症例」と変更したうえで回答した企業

があったが、この指摘はもっともであり、「報告されなかったもの」が意味するのは「企業が意図的に厚生省に報告しなかった症例」ではなく、あくまで厚生省の規定に照らし「報告対象とならなかった症例」である。ただし、「報告されなかったもの」という表現が回答に際し誤解を引き起こした形跡はみられない。

収集された全症例の 36%が症例報告（「15 日報告」と「30 日報告」）の対象となり、集積報告の対象（未知・軽微）は 7%である。これに対し、6 割近く (57%) は報告対象外のため厚生省には報告されない。症例報告または集積報告の形で厚生省へ報告対象となる症例のうち 7 割以上は担当医による副作用調査票によって調査されているが、報告対象外のもので副作用調査票によって調査されたのは 3 割 (29%) である。このことは副作用調査票収集基準 (表 1b) が概ね「厚生省に報告対象となるもの」であることと一致する。

表 5a に設問 5) の回答結果を示した。表 5b には医師からの申し出に基づく自発報告 (表 4) と

表 5a 企業依頼の調査に基づく副作用・有害事象【数字で回答】設問 5)^a

対象企業数：91 社		
	総数	回答企業数
1. 15 日報告	331	88
2. 30 日報告	2850	88
3. 15 日+30 日報告 ^b	3303	90
4. 集積報告	1864	90

^a 収集期間については設問 3) における収集期間 (表 3) から 1ヵ月程度異なる期間を記載した 1 社を除き、設問 3) における収集期間と全く同一。

^b 2 社は 15 日報告と 30 日報告の合計のみを回答。

表 5b 医師からの申し出および企業依頼の調査に基づく副作用・有害事象^a

対象企業数：91 社				
	医師から (%)	企業依頼 (%)	合計	回答企業数
1. 15 日報告	1831 (85)	331 (15)	2162 (100)	88
2. 30 日報告	7161 (72)	2850 (28)	10011 (100)	88
3. 15 日+30 日報告	9709 (75)	3303 (25)	13012 ^b (100)	90
4. 集積報告	1948 (51)	1864 (49)	3812 (100)	90

^a 表 4 と表 5a に示した値を再掲した。

^b 厚生省から年間の「企業報告数」として発表される症例報告数に対応。

表 6 厚生省に報告しなかった自発報告の活用方法【自由回答】設問 6)

対象企業数：91 社		回答：81/91 社
	数 ^a (%)	
1. 「とくになし」	4 (5)	
2. 「検討中」	1 (1)	
3. 「基本的に有用な情報ではない」	1 (1)	
4. 「社内データベースに蓄積」とのみ回答	1 (1)	
5. なんらかの具体的内容をもった回答	74 (91)	
合計	81 (100)	
「5」の内容		数 ^b (%) ^c
A. 医療機関に対する情報提供に利用		
個別の医療機関からの問合せに対する回答に利用	43 (53)	
DI 情報として不特定多数の医療機関へ配布	8 (10)	
B. 「使用上の注意」改訂の基礎資料とする等添付文書へ反映	13 (16)	
C. 社内的活用		
発現頻度・傾向, 危険要因の検討, 処置等の検討	34 (42)	
特別調査, 市販後臨床試験の立案	2 (2)	
品質, 製剤の改良に利用	2 (2)	
海外提携先, 海外本社との情報交換, 海外 PSUR ^d に活用	4 (5)	

^a 回答のあった 81 社の回答内容を 1~5 の 5 項目のうちいずれか 1 つに分類。

^b 「5」に該当する 74 社の回答内容を複数回答として集計。

^c なんらかの回答のあった 81 社に占める割合。 ^d 安全性定期報告。

表 7 副作用の社内評価への医師の関与【二者択一】と関与している医師の社員、社外の顧問医師の別【二者択一】設問 7)^a

対象企業数：91 社 回答：91/91 社		数 ^b (%)
I. 医師が関与している		
A. 常に関与している		
1. 社員の医師		12 (13)
2. 社外の顧問医師が社内の検討会に出席		6 (7)
3. 社員の医師と社外の顧問医師		1 (1)
B. 時にまたは一部関与		
4. 社員の医師		4 (4)
5. 社外の顧問医師が社内の検討会に出席		7 (8)
6. 社外の顧問医師を訪問		16 (18)
7. 社外の医師が関与しているが関与形態は不明		3 (3)
8. 社員の医師と社外の顧問医師が関与		2 (2)
C. 医師の関与が常にか時にかが不明		
9. 社員の医師		1 (1)
10. 社外の顧問医師が社内の検討会に出席		1 (1)
II. 医師は関与していない		38 (42)
合計		91 (100)

^a 回答はいずれも二者択一方式であるが、医師が関与している場合の医師の社員、社外の顧問医師の区別に関しては多くの回答で二者択一方式は無視され、実質的には自由回答が行われた。

^b 回答のあった 91 社の回答内容を I の 1～10 と II の合計 11 項目のうちいずれか 1 つに分類。

企業依頼の調査に基づく副作用、有害事象の報告数（表 5a）の合計およびその内訳を示した。

表 5b にあるように企業が収集する報告のうち厚生省へ症例報告の対象となったものの 7 割以上、とくに「15 日報告」の対象となったものの 85% で医師からの申し出が出发点となっており、重要な症例の収集において「医師が申し出る」ことは極めて重要である。

表 6 に設問 6) の回答結果を示した。回答のあった 81 社のうち 74 社から具体的内容をもった回答が得られ、その半分以上の 43 社は個別の医療機関からの問合せに対する回答に利用すると答え、不特定多数の医療機関に配布する情報の基礎資料とすると回答したのは 8 社であった。

2) 情報の評価（設問 7）～10）

表 7 に設問 7) の回答結果を示した。図 1 にあるように医師の関与の有無と同様、関与している医師の社員、社外の顧問の別については質問用紙上

では二者択一で質問したが、実際の回答にあたっては 1 つまたは両方に丸をつけたうえで注釈を加えるか、丸をつけずに注釈のみを記入するなど、二者択一の質問形式が無視され実質的には自由回答が記載されるケースが大半を占めた。注釈として最も多かったのは医師の関与が「時に」または「一部についてだけ」であるとの説明と、社外の顧問医師の場合、社内の検討会への出席を求めるのではなく、顧問医師へ意見を聞きに行くとする説明であった。このため設問 7) の回答に加え設問 8) と設問 9) の回答も参考にして表 7 の形式で集計した。

表 8 a に設問 8) の回答結果を示した。表 8 b には表 8 a に示した値と表 3〔設問 3 c〕の値から二次的に計算された検討会に費やされた年間累計時間と報告 1 件あたりに費やされた時間を示した。表 8 a から明らかなように検討会の位置づけは企業により異なる。症例の評価が市販後調査管理

表 8a 副作用の評価のための検討会の開催状況 (I~III)【数字で回答】と検討会の構成 (IV)【自由回答】設問 8)

対象企業数: 91 社 回答: 89/91 社 ^a		範囲	平均	中央値	回答企業数
I. 年平均開催回数					
A. 数字で回答		1~130 回	27.1 回	20 回	72
B. その他					
1. 「行っていない」, 「ほとんど実績なし」					9
2. 「必要に応じて不定期に開催」, 「臨時開催」					5
3. 「数回」					1
4. 「1 製品あたり 50 回」					1
5. 「毎日」 ^b					1
II. 検討会 1 回あたりの時間		0.25~4 時間	1.9 時間	2 時間	74 ^c
III. 検討会参加者		3~30 人	9.4 人	10 人	79
IV. 検討会の構成					
				数 ^d	(%)
1. 検討会を行っていない				9	(10)
2. 市販後調査管理部門 ^e				15	(17)
3. 市販後調査管理部門+学術部または添付文書担当者				2	(2)
4. 上記「3」+薬事部門				2	(2)
5. 通常市販後調査管理部門のみ, 必要に応じて他部門				11	(13)
6. 市販後調査管理部門+他部門 ^f				34	(39)
7. 不明 ^g				14	(16)
IVの合計				87	(100)

^a以下の I から IV の少なくとも 1 項目に回答した企業数。^b本社 (海外) において日本を含む各国からの報告を「毎日」一括評価。^c上記 I の A に該当する 72 社中 71 社と B の 3~5 が各 1 社が回答。^d回答のあった 87 社についていずれか 1 つに分類。^e「市販後調査部員」, 「副作用評価グループ」, 「副作用担当者」, 「安全性担当者」, 「PMS 部門」.
評価のための医師が加わる場合も含める。^f研究開発部門など学術部, 添付文書担当, 薬事以外の部門に属する者を含む場合。^g「品目を担当する社員」, 「関係部門および担当者」, 「社員 6 名」など。表 8b 副作用の評価のための検討会に費やされる時間^a

対象企業数: 71 社 ^b		範囲	平均	中央値
1. 検討会に費やされる年間累計時間		1~260 時間	49.5 時間	36 時間
2. 報告 1 件あたりに費やされる時間 ^c		0.2~188 分	17 分	9.2 分

^a設問 8) (表 8a) と設問 3c) (表 3) の回答から計算によって導かれた値。^b設問 8) で年平均開催回数が数字で与えられ, 検討会 1 回あたりの時間も明らかな 71 社について計算。^c累計時間を医師からの申し出による報告数の総数 (表 3) と企業の依頼する調査に基づく 15 日, 30 日報告, 集積報告の対象となった症例の総和で割った値。

表 9 医師が関与する検討会【数字で回答】設問 9)

	医師が常に関与 (19 社)				医師が時に関与または関与のあり方不明 (34 社)			
	範囲	平均	中央値	回答 企業数	範囲	平均	中央値	回答 企業数
A. 回答内容								
1. 年平均回数	5~70 回	33.4 回	33 回	18 ^b	1~100 回	13.1 回	11 回	20 ^c
2. 1 回平均時間	1~4 時間	2 時間	2 時間	19	0.5~4 時間	2.0 時間	2 時間	26 ^d
3. 関与する医師数	1~15 人	2.5 人	1 人	18	1~10 人	2.5 人	2 人	25 ^e
4. 1 回の検討会に出席する 医師数	1~15 人	2.2 人	1 人	18	1~6 人	1.5 人	1 人	23 ^f
B. 回答内容から計算された値								
1. 年間累計時間	6~15 時間	66.4 時間	65 時間	18	2.5~48 時間	20.2 時間	10 時間	15 ^g

^a 91 社から設問 7) (表 7) で「医師が関与していない」と回答した 38 社を除外。

^b 残りの 1 社では本社 (海外) において日本を含む各国からの報告を「毎日」一括評価。

^c 残り 14 社のうち 3 社は無回答, 11 社は「随時」。

^d 社外の嘱託医師に聞きに行く時間を「検討会」の時間として記載した 9 社を含む。

^e 訪問して意見をきく嘱託医師の数をあげた 11 社を含む。 「訪問して意見をきく嘱託医師の数をあげた 9 社を含む。

^f 社外の嘱託医師に聞きに行く時間を「検討会」の時間として記載した 7 社を含む。

表 10 副作用の評価基準【自由回答】設問 10)

対象企業数: 91 社 回答: 89/91 社	
I. 因果性の評価においてなんらかのアルゴリズムを使用	数 ^a (%)
1. FDA のアルゴリズムまたはこれに準じた基準	11 (12)
2. Karch and Lasagna またはその変法	3 (3)
3. 武田方式 (北口ら「医薬品研究」1983)	11 (12)
4. チバガイギー方式	2 (2)
5. 「エール方式」	1 (1)
6. 当該企業が独自に作成したアルゴリズム	9 (10)
7. 既存の複数のアルゴリズムを組み合わせる	4 (4)
8. 使用しているアルゴリズムはあるが起源不詳	1 (1)
II. 因果性の評価にアルゴリズムを使用していない	
A. 「アルゴリズムは使用していない」	
1. 関連性あり, なしの 2 段階に区分	2 (2)
2. 可能性あり, なし, 不明などの 3 段階に区分	3 (3)
3. 4 段階に区分	3 (3)
4. 5 段階に区分	8 (9)
5. 6 段階に区分	2 (2)
6. 不詳	15 (17)
B. 「担当医の因果性に関する判断を尊重」	
1. 3 段階に区分	1 (1)
2. 4 段階に区分	1 (1)
3. 5 段階に区分 ^b	2 (2)
4. 不詳	5 (6)
III. 不明 ^c	5 (6)
合計	89 (100)

^a 回答のあった 89 社の回答内容を I の 1~8, II A の 1~6, II B の 1~4 と III の合計 19 項目のうちのいずれか 1 つに分類。

^b 「担当医に依頼する調査票が FDA 方式にそった判断を担当医に求めるようになっている」とする 1 社を含む。

^c 回答はされているが因果性の基準には言及していない。

表 11 企業の独自判断による「使用上の注意」欄以外の添付文書の変更の有無【二者択一】、独自の添付文書改訂の基準の有無【二者択一】および基準の内容【自由回答】設問 11)

A. 独自判断による添付文書改訂の有無	
対象企業：91 社	回答：91/91 社
	数 (%) ^a
ない	30 (33)
ある	61 (67)
合計	91 (100)
B. 独自の添付文書改訂の基準の有無	
対象企業：61 社	回答：60/61 社
	数 (%) ^c
ない ^b	38 (63)
ある	22 (37)
合計	60 (100)
C. 基準の内容	
対象企業：22 社	回答：22/22 社
	数 (%) ^a
1. 使用上の注意および承認事項以外 ^d	9 (10)
2. 「添付文書の記載要領」 ^e	1 (1)
3. 使用成績調査の結果により「臨床適用」を改訂	2 (2)
4. その他	10 (11)
合計	22 (24)
「4. その他」の内容	数 ^f (%) ^a
i. 医薬品の使用に際し重要な影響を与えるとは考えられない場合	1 (1)
ii. case by case で判断できない場合には厚生省に相談している	1 (1)
iii. 包装等製品そのものの情報に関係しない部分	1 (1)
iv. 溶解操作法, 取扱上の注意, 包装単位の変更に限定	1 (1)
v. 包装形態変更	2 (2)
vi. 文献が社内資料から投稿文献になったとき	1 (1)
vii. 社名や住所変更	2 (2)
viii. 様式改訂	1 (1)
ix. 海外親会社からの指示	1 (1)
x. 関係会社の変更に準拠する場合	1 (1)
xi. 日本薬局方や日本抗生物質医薬品基準改正に伴う変更	4 (4)
xii. 薬効薬理や体内動態に関して新データ入手時	2 (2)

^a設問 11 の少なくとも一部に回答した 91 社に占める割合。

^b 38 社中 7 社では「基準はない」としながらも、いくつかの例を記載。内容は「基準はある」とした 22 社の回答内容の「4. その他」の項にあげたいずれかにほぼ該当。

^c回答のあった 60 社に占める割合。

^d「承認事項に関する内容および医療機関に多大な影響を及ぼすと判断されるもの以外」とする 1 社を含む。

^e薬務局長通知(最新のものは平成 9 年 4 月 25 日薬発 606 号)。ただし添付文書に記載すべき項目とその説明は与えられているが、どの項目の変更について厚生省に相談すべきかはこの通知の中では直接言及されていない。

^f「4」に該当する 10 社の回答内容を複数回答として集計。

表 12 添付文書自主改訂の基準の有無【二者択一】と基準の内容【自由回答】設問 12)

対象企業数：91 社		回答：91/91 社	
I. 基準の有無		数 (%)	
基準はない ^a		36 (40)	
基準はある		55 (60)	
合計		91 (100)	
II. 基準の内容 (62 社 ^a のまとめ)		数 ^b (%) ^c	
A. 収集した副作用の数を基準としてあげたもの			
1. 添付文書に記載されていない症例が 3～5 例ないし「数例」		20 (22)	
2. 因果性が明らかなものでは 2～3 例、疑われるものでは 3～5 例		3 (3)	
3. 重篤例では 1～3 例、非重篤例では 3～10 例		5 (5)	
B. 「重大な副作用」または「相互作用」が見出されたとき		13 (14)	
C. 発現頻度が変動する時		4 (4)	
D. 間接的情報を基準としてあげたもの			
1. 海外本社の決定に従う		2 (2)	
2. CSI (Core Safety Information) の変更または同一成分の海外添付文書の変更		7 (8)	
3. 先発品、類似品における変更		4 (4)	
E. その他 ^d		21 (23)	

^a 「基準はない」と回答した企業でも「基準はないが目安として」などと実質的な基準を記載したものが 7 社あり、その 7 社が記載した基準内容と「基準はある」と回答したうえで与えられた 55 社が記載した基準内容との間には実施的差を見出しえなかったので「基準の内容」の集計にあたっては 62 社を一括した。

^b 「E. その他」に該当する 21 社を除く 41 社からの回答については A から D に複数回答として集計。

^c 91 社に占める割合。

^d 「使用上の注意を改訂するとき」、「個々に判断し必要と認められたとき」など内容不詳。

部門における日常業務として行われ、検討会を開催しない企業もあり、また判断の困難な一部の症例のみを選択的に検討会でとりあげる企業もある。したがって、表 8b に示した 1 件あたりの評価時間は実際の評価に費やされた時間を下回る場合がありうる。

表 9 に設問 9) の回答結果を示した。表 7 にもあるとおり、社内の副作用評価への医師の関与のあり方は企業によりさまざまである。表 7 または表 9 には示しえなかったが、検討会に常に複数の社外の医師の出席を求めている企業がある一方、一部の副作用評価に関してのみ社員の医師が関与している企業もあり、検討会への医師の関与のあり方と医師が社員か社外の顧問医師かの別の関係は不定である。

表 10 に設問 10) の回答結果を示した。表 10 に示した因果性に関する基準のほかに症例の重症度

の程度の基準について言及したものが 13 社 (うち 11 社は平成 4 年薬務局安全課長通知第 80 号の「重篤度分類」をあげ、他の 2 社はそれぞれの企業独自の基準を記載)、また未知の副作用か既知の副作用かの判断に関する基準に言及したものが 4 社あった (うち 2 社は添付文書に照らして未知、基準、不明の 3 段階に区分するとし、他の 2 社については不詳)。

3) 情報の伝達 (設問 11)～16))

表 11 に設問 11) の回答結果を示した。設問 11) は添付文書に対する行政の実際上の権限を企業がいかにか認識しているかを知ろうとしたものであるが独自判断による添付文書の改訂は行わないとする企業が 30 社あり、「承認事項と使用上の注意以外は企業が独自に添付文書を変更しうる」と明確に回答した企業は 9 社にとどまった。添付文書は企業の責任のもとに作成・改訂される、企業に

表 13 添付文書以外の情報配布の有無【二者択一】と情報配布の方法【自由回答】設問 13)^a

対象企業: 91 社	回答: 90/91 社	
I. 添付文書以外の情報配布の有無		数 (%)
行うことがある		69 (77)
行うことはない		21 (23)
合計		90 (100)
II. 添付文書以外の情報配布の方法〔設問 13 a)〕		
A. 添付文書以外の情報伝達手段で情報を配布 ^b		
B. 内容的に添付文書に記載された情報以上のものを伝達したことがある		
その内容		数 ^c (%) ^d
1. 初期症状と重篤に至らしめないための方策など副作用の対処方法		4 (4)
2. 改訂のきっかけとなった症例や重篤な副作用の症例の提示		3 (3)
3. 使用成績調査の集計		2 (2)
4. 適応外使用に伴う副作用に対する注意喚起		2 (2)
5. 海外の“Dear Doctor Letter”や文献の紹介		2 (2)
6. 相互作用集の改訂, 配布		1 (1)
7. 安全な使用に必要な手技の解説		1 (1)

^a設問 13 b と 13 c の回答については有用な情報が得られておらず割愛する。^b例としてあげられた伝達手段には「使用上の注意」の改訂のお知らせ, “Drug Safety Update”, 安全性情報の冊子, 医師向け定期刊行物, ポスター, MR による口頭説明, インタビューフォームが含まれる。^c該当する 15 社がいずれか 1 つを回答。^d回答した 90 社に占める割合。

表 14 企業報告公開に対する賛否【四者から選択】設問 14)

対象企業: 91 社	回答: 91/91 社	
		数 (%)
1. 全面賛成	6 (7)	
2. 条件付き賛成	70 ^a (77)	
3. 反対	11 (12)	
4. その他	4 (4)	
合計	91 (100)	

^aこのうち「一部の症例のみを公開」を公開の条件に含めた企業は 24 社, それ以外の企業は 46 社(表 15 も参照)。

とって最重要情報媒体ではあるが, 同時にほとんどの重要事項については厚生省の指導下におかれている。表 11 に示された結果は添付文書の変更が企業独自の判断に基づいて行われる余地は実質的には極めて小さいことを示している。

表 12 に設問 12) の回答結果を示した, 基準があるとした 55 社と「基準はないが目安として」な

どとしながら実質的な基準を記載した 7 社の合計 62 社がなんらかの「自主改訂」の基準を記載した。添付文書に記載されていない未知の副作用の症例報告数がある程度の数に達したときに「自主改訂」を申し出るとの基準をあげたものが比較的多く 28 社に上った。

表 13 に設問 13) の回答結果を示した。「添付文書以外の情報配布を行うことはない」と回答した企業の中には「使用上の注意の改訂のお知らせ」の配布などを行っているが内容的には添付文書上の内容にとどまる場合が含まれる。内容的に添付文書に記載された情報以上のものを伝達した経験のある企業は表 13 の II-B の 15 社以外にもあると考えられるが, 回答内容からは明確にならなかった。設問 13b) と 13c) の回答からは有用な情報が得られておらず割愛する。添付文書以外の情報の配布については表 6 も参照。

表 14 に設問 14) の企業報告公開に対する賛否のまとめを示した。表 15 には設問 15) の企業報

表 15 企業報告公開に対する賛否（表 14）の条件と理由【自由回答】設問 14), 15)

I. 全面賛成の理由		回答：4/6 社			
			数 ^a (%) ^b		
1.	反対する理由がない		1 (1)		
2.	自社以外の報告を知ることができる		2 (2)		
3.	適正使用に必要		1 (1)		
II. 反対の理由		回答 11/11 社			
			数 ^c (%) ^b		
1.	「因果性なし」以外は報告されるため因果性の明らかでないものが含まれており誤解を招く		5 (5)		
2.	マスコミが有害事象を副作用として報道するので混乱が起こる		1 (1)		
3.	患者・病院のプライバシーの侵害		3 (3)		
4.	非公開を前提に医師から報告を受けている		3 (3)		
5.	公開を前提にすると報告数が減る		3 (3)		
6.	公開すべきは個々のケースではなく全症例を評価した結果得られる結論		1 (1)		
7.	他のメーカーの併用薬について当該メーカーの評価が入っていない		1 (1)		
8.	被疑薬の併用薬の当該企業がそのケースを知らない場合があり混乱をきたす		1 (1)		
III. 「その他」の内容と理由		回答：4/4 社			
			数 ^a (%) ^b		
1.	公開の主旨、目的、方法等の説明がないと賛成とも反対ともいえない		1 (1)		
2.	現行の「医薬品副作用情報」を少し拡大発展させた程度のものでよいのではないか		1 (1)		
3.	非公開を前提に企業が1～3万円の対価を支払って医師から得た情報であり集計結果の公表は可能だが症例は公開できない		1 (1)		
4.	公開の必要性は理解するが方法、公開内容について社内検討中		1 (1)		
IV. 「条件付き賛成」の内容と理由（括弧内は理由）					
(1) 「一部の症例のみを公開」条件に含めた企業		回答：24/24 社			
A. 条件としてあげられた「一部の症例」の内容			数 ^a (%) ^b		
1.	報告医師が公開に同意した症例のみ（訴訟例、訴訟のおそれ、開業医の営業上の利害に関わる）		6 (7)		

表 15 つづき

3. 公開に先立って一定の社会的前提条件が満たされるべき：例「自発報告に関する基礎知識が広く普及」, 「自発報告数と副作用頻度は相関しない, また因果関係不明なものを含む, の二点が周知徹底される」, 「情報公開の原則が企業と医師に周知されこれを前提に医師から情報提供を求める」, 「医師会とのコンセンサス」, 「マスコミが不当な扱いをしないよう啓蒙」, 「情報公開の意義を十分理解してもらう」	9 (10)	報に経過や処置に関する情報を加味する」(因果関係不明なものが含まれる) ^a	4 (4)
4. 公開範囲を限定する：例「医療関係者のみ」, 「製薬企業と医療関係者」, 「一般には副作用名と件数のみとするなど医療関係者とその他で公開内容を変える」(患者プライバシーを守る, マスコミの報道姿勢, 因果性が不明のものが含まれることから生ずる誤解を避ける)	16 (18)	8. 利用に制限を加える：例「学会での引用を禁ずる」, 「学会などでの情報の発表を許可制にする」, 「企業の競争に使う事を禁ずる」	3 (3)
5. 十分な説明を加えて公開する：例「専門家または公的評価期間が再評価しそのコメントをつけて公開」, 「因果関係の程度を明確にして他にも考えられる原因があればそれも示す」, 「因果関係の不明なものは簡略な形式で公開」(あいまいな情報は混乱を招く)	6 ^d (7)	9. 情報公開が企業の PL 責任に影響しないことを条件とする：例「公開の本来の主旨以外の使用による不利益をとくに PL 法との関連で企業が被らないようにする」	2 (2)
6. 副作用調査会, 企業意見, 医師の見解など因果関係の程度に関する判断をとりはずし, 客観的事実のみを有害事象として公開(因果性の不明なものが多い, 有害事象としての情報でも医療現場では十分役立つ)	5 ^e (5)	V. 情報開示を積極的にするべきとしてあげられた理由, コメント ^h	数 ^c (%) ^b
7. 集計結果のみを公開：例「副作用と件数のみ」, 「集計された情		1. 我が国では欧米と異なり企業は入手した情報を厚生省へ報告するだけで厚生省から他社・モニター報告のフィードバックを受けることがないので情報公開は望ましい	3 (3)
		2. 公開には一定の条件が必要であるが一部の症例だけを公開するのはむしろ反対	1 (1)
		3. 一企業の情報には限界があり, より広く情報収集された当局の蓄積情報を積極的に公開し, 医療現場にフィードバックすることは副作用の予防, 処置に大いに役立つ	1 (1)
		4. 副作用の処置に過去の事例が貴重な情報になる	1 (1)
		5. 元来医療現場から得られた情報を医療現場にフィードバックするのは当然で副作用の経過や処置の情報は適正使用に不可欠	1 (1)
		6. 情報の公開・アクセス可能性は薬害問題の最大の教訓	1 (1)
		7. 医療機関に必要な情報が公開されなければ企業に必要な安全性情報も入手できない	1 (1)

^a該当する企業の回答内容をいずれか 1 つに分類.^b設問 14 に回答した 91 社に占める割合.^c複数回答として集計.^d「因果性の明確なもののみ」または「因果性を明らかにして公開」とする企業は合計 19 社.^e「因果性に関する判断を取り除き, 客観的事実のみを有害事象として公開」とする企業は合計 7 社.^f企業が厚生省に症例報告をするときに使用する書式で, 患者略名, 年齢, 被疑薬, 併用薬, 投与量, 使用理由, 副作用名, 副作用の発現状況, 症状および処置の経過等に加え「担当医の意見」, 「報告企業の意見」, 「処置と今後の対策」, 「使用上の注意記載状況等」を記入する欄がある.^g表の中では示していないが, 「副作用名と件数など集計結果だけではかえって誤解を招く」とした企業も 2 社ある.^h「全面賛成」の企業を除く. ここにあげた 7 種類累計 9 つの意見は 8 社からのもので, この 8 社はいずれも IV (条件付き賛成) の (2) に分類される 46 社に含まれる.

表 16 その他企業報告に関する意見【自由回答】設問 16)

対象企業：91 社 回答：73/91 社 ^a	
I. 報告先に関する意見	数 ^b (%) ^c
A. 「報告はすべて企業へ」「厚生省報告例は企業にも報告を希望」	36 (49)
B. 企業と厚生省の両者へ	11 (15)
C. 企業と厚生省の報告に差があるべきとするもの	5 (7)
D. 医師の判断にまかせるしかない	2 (3)
合計	54 (74)
「A」または「B」の理由	数 ^d (%) ^c
1. 厚生省からのフィードバックがない	18 (25)
2. 現在の厚生省の人員、体制を考えると企業でないと細かい点まで目が届かず迅速な対応がとれない	4 (5)
「C」の内容 ^e	数 ^b (%) ^c
1. 重篤な症例は企業に、すべての有害事象を厚生省へ報告	1 (1)
2. 企業には全有害事象を、当局へは重篤な症例を報告	1 (1)
3. 企業へは報告医が因果関係ありと判断した場合すべて、厚生省へは因果関係がないと考えられるものも含めて重篤なものを報告	1 (1)
4. 局方品など汎用品や古い品目は国がイニシアティブをとるほうがよく、新医薬品については企業に一元的に集約されるべき	2 (3)
II. その他	数 ^d (%) ^c
A. 収集の段階あるいはその後一元化すべき	9 (12)
B. 厚生省から企業へのフィードバックがない ^f	18 (25)
C. 当局、医師、企業の情報のよりよい連携が必要	1 (1)
D. 報告医師は報告の際に全能力で因果性判断をしてほしい	1 (1)
E. フランス、ノルウェーのように医師の報告を法的義務とすべき	1 (1)
F. 厚生省へ症例報告すべき副作用の基準に一部問題がある ^g	1 (1)
「A」一元化案の内容	数 ^b (%) ^c
1. 連絡票レベルの報告を厚生省が一元管理し、厚生省からメーカーに詳細調査を行うよう求める	1 (1)
2. 報告用紙を複写式にするなど、厚生省とメーカーに同一のものが送付されるようにする	3 (4)
3. 医薬品機構、日薬連、製薬協などに一度集約し、そこから厚生省と企業に同一のものを送付	1 (1)
4. モニター報告と企業報告で報告様式を一本化する	3 (4)
5. 不詳	1 (1)

^a 「なし」「特になし」などの回答も無回答として集計した。

^b 該当する企業からの回答内容をいずれか1つに分類。

^c 回答のあった73社に占める割合。 ^d 複数回答として集計。

^e 「企業報告とモニター報告に選別基準を設けるのは非現実的」とする意見もみられた。また、必ずしも報告の基準に差があるべきとする意見ではないが「複数の薬剤で副作用が生じているときには厚生省報告では1症例としてカウントできる。相互作用や類薬の直接詳細調査などの際にも厚生省報告にメリットがある。企業報告ではMRが直接再調査できるなどのメリットがある」とする意見もあった。

^f 「自社品のモニター報告の原票をみることにより新たな情報を得、企業報告との重複を知りたい」、「副作用被害救済制度基金の症例をすべて当該企業に教えてほしい」、「厚生省は薬の安全性に第一義的責任をもつのは企業であると繰り返しているのにモニター報告がフィードバックされない現状はおかしい」、「一番情報をもっているのは厚生省である」など。企業報告の公開に関する設問への回答に関連してこの問題に言及した企業(表15のVの1)を含めると91社中20社が厚生省から情報がフィードバックされないことへの不満を表明している。

^g 「重篤例は一律症例報告の対象となるが、抗癌剤による骨髄抑制のようにほぼ全例に発現する副作用では主治医にもメーカーにも負荷が大きすぎる」

告公開に対する賛否の理由を示すとともに、設問 14) の回答が「その他」と「条件付き賛成」である企業に関してはその内容の詳細も示した。企業報告の公開に反対の企業は 11 社にとどまり、全面賛成の企業は 6 社、70 社は「条件付き賛成」と回答している。「条件付き賛成」の「条件」は多岐にわたるが、背景にあるのはおもにプライバシーの問題とマスコミの報道姿勢への懸念である。また、ほとんどの企業が医師から報告を受ける際に非公開を前提に医師の協力を求めている現状も企業報告の賛否に影響している。

ただし、実際にあげられた条件には相反するものがある。たとえば「因果関係の明確なもののみ公開、または因果関係に関する『専門家』の判断とともに公開」に対し「因果関係に関する判断を除き、客観的情報を有害事象として公開」とする条件がそれぞれ 19 社と 7 社によってあげられている。また、集計結果のみの公表または一部の症例のみの公表の是非や他社の併用薬に関する事項の取扱いについても意見は一致していない。一方、表 15 の V にあるように情報開示に積極的な意見もあり、必ずしも企業が一律に情報開示に後向きまたは慎重であるわけではない。

なお、平成 9 年度の厚生白書⁵⁾によれば厚生省は薬害エイズ事件の反省に立って「情報の提供・公開」を進め、「医薬品の副作用情報については、1999 年度より医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構が新たなホームページに掲載」する予定である。付録 2 にもあるように「ホームページに掲載される」「医薬品の副作用情報」には症例報告が含まれる。表 15 に示された設問 15) への回答をみると、企業の MR が自発報告を収集する現場では情報公開はいまだ全く想定されていない。MR に対して情報収集に際し医師に「近い将来情報は原則公開される」との説明を行うことを徹底するなど、情報公開に備えた体制づくりを急ぐ必要があると考えられる。

表 16 に設問 16) の回答結果を示した。本設問に対する回答は企業の立場から報告者に協力を求めるものが大半を占めた。報告先について回答した 54 社のうち「企業に必要な報告はすべて企業に

(も) 報告してほしい」「企業と厚生省の両者に」など大半が報告者にすべての報告を企業に (も) 行うことを求めている。また、厚生省から自社品に関するモニター報告や他社が収集した関連する情報のフィードバックがないことに不満を表明した企業は 18 社 (設問 15 に関連してこの問題に言及したものも含めると 20 社) に上った。表 16 に示した設問 16) に対する回答内容は当該企業に直接報告されないかぎり、企業に必要な情報を企業が確保できないという現状を反映したものと考えられる。

謝 辞

アンケート施行に協力を頂いた RAD-AR 協議会、各製薬メーカーの回答者に感謝いたします。また、企業報告の公開などに関する質問に回答のうえその公表を認めて下さった厚生省石井甲一前薬務局安全課医薬品適正使用推進室長と医薬安全局安全対策課のご配慮に感謝いたします。

文 献

- 1) Strom BL. How should one perform pharmacoepidemiology studies? Choosing among the available alternatives. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*, 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1994 : 337-50.
- 2) 厚生省薬務局安全課. 医薬品等・劇薬物安全対策業務マニュアル. 薬事日報社, 1996 : 3-61.
- 3) 久保田潔, 岡本悦司. 副作用モニター制度改革に期待する. *日本医事新報* 1997 ; 3815 : 73-6.
- 4) Jones JK. Determining causation from case reports. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*, 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1994 : 365-78.
- 5) 厚生省. 平成 9 年版厚生白書. 1997 : 36-9.

付録 1 : アンケート送付先企業 (五十音順)

旭化成工業 (株), アストラジャパン (株), 栄研化学 (株), エーザイ (株), エスエス製薬 (株), 大塚製薬 (株), (株) 大塚製薬工場, 小野薬品工業 (株), 科研製薬 (株), 鐘紡 (株), (株) 科薬, キッセイ薬品工業 (株), 京都薬品工業 (株), 杏林製薬 (株), 協和醗酵工業 (株), キリンビール (株), グレラン製薬 (株), 興和 (株), 埼玉第一製薬 (株), 佐藤製薬 (株), 三共 (株), 参天製薬 (株), サンド薬品 (株), (株) 三和化学研究所, シェリング・プラウ (株), 塩野義製薬 (株),

清水製薬(株), スミスクライン・ビーチャム製薬(株), 住友製薬(株), 生化学工業(株), 千寿製薬(株), ゼネカ(株), ゼリア新薬工業(株), 大正製薬(株), 大鵬薬品工業(株), 大洋薬品工業(株), 武田薬品工業(株), 田辺製薬(株), 第一製薬(株), (株)第一ラジオアイソトープ研究所, 大日本製薬(株), 中外製薬(株), (株)ツムラ, 帝國製薬(株), 帝國臓器製薬(株), 帝人(株), テルモ(株), トーアエイヨー(株), 東京田辺製薬(株), 東菱薬品工業(株), 東レ(株), 富山化学工業(株), 鳥居薬品(株), 日清製粉(株), 日研化学(株), 日本イーライリリー(株), 日本医薬品工業(株), 日本化薬(株), 日本グラクソ(株), 日本ケミファ(株), 日本シエーリング(株), 日本新薬(株), 日本臓器製薬(株), 日本ヘキストマリオンセル(株), 日本ベーリンガーインゲルハイム(株), 日本モンサント(株), 日本レダグリー(株), 日本ロシュ(株), ノボノルディスクファーマ(株), バイエル薬品(株), 萬有製薬(株), 久光製薬(株), ファイザー製薬(株), ファルマシア・アップジョン(株), 藤沢薬品工業(株), 藤本製薬(株), 富士レビオ(株), 扶桑薬品工業(株), ブリストル・マイヤーズスクイブ(株), ベーリンガーマンハイム(株), 北陸製薬(株), 丸石製薬(株), マルコ製薬(株), マルホ(株), 三井製薬工業(株), 三菱化学(株), (合)ミノファーゲン製薬本舗, 明治製菓(株), 持田製薬(株), 森永乳業(株), 山之内製薬(株), ヤンセン協和(株), 吉富製薬(株), ロート製薬(株), ローヌ・プーランローラー(株), わかもと製薬(株).

付録2：厚生省の企業報告の公開と企業へのフィードバックに関する見解

以上の結果に関する中間集計をもとに企業報告の公開とモニター報告の企業へのフィードバックに関する厚生省の見解をただしたところ, 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室(現在の医薬安全局安全対策課)の石井甲一室長から, 平成9年5月21日付で症例報告のインターネットによる公開を行う方向で作業が進行中であることを記す以下のような回答が寄せられた. 平成9年7月に入ってから再度問い合わせたところ, 以下に述べられている内容は現在も基本的

には変わっておらず, 石井前室長と医薬安全局安全対策課の了承を得てここに掲載する. なお, 企業と行政間だけでなく行政と行政を結ぶ“Harmonized Transfer of Individual Case Safety Report”に関してはICH3でも討議され, 日本も2年程度以内にはEU, アメリカと足並みをそろえることになっている.

「(前略)企業報告の公開とモニター報告の企業へのフィードバックについては, 個人的には次のように考えています.

国としても, 企業報告のみならず, モニター報告についても, 情報源や患者のプライバシーに関わる部分を除き, 情報の公開は必要なことと考えます. 当然企業としても当該企業の品目についての情報は, 医療関係者への必要な情報の提供という観点からも重要であると考えます. 企業にとって都合の良い情報のみを提供するという時代ではないのではないのでしょうか. 厚生省においても, 平成11年度からの情報公開を目的に, 厚生省に報告されている症例報告等をインターネットの活用により開示するシステム作りを開始しました. モニター報告やある企業から報告された症例報告でも他の企業の製品が被疑薬として評価されるものもありますので, そのような報告についても関連企業に必要な部分を提供することは重要と考えます. 現在では症例報告は手作業で処理しておりますので, そこまでのサービスを行うことは物理的に困難ですが, 公開システム構築の中で, 電子媒体を活用して可能にする方向で検討することは可能ではないかと考えています. 医薬品の安全対策は, さまざまなところが情報源になるとともに, 集積された情報が常に分析の対象にされている必要があります. 多くの医療に関係する者が情報のアンテナの役目を果たしてもらうとともに, 危険勧告の発信者になっていただくことが必要であると思います. そのためには, 開示できる情報は可能な限り関係者に提供されることが, 今後益々必要になってくると考えます. (後略)

平成9年5月21日

厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室

石井甲一

投稿受付: 1997年7月18日
第2稿受付: 1997年8月18日
掲載決定: 1997年8月22日