医療機関における市販直後調査への対応と課題 —調査への薬剤師の介入効果と労力・費用について—

野村守弘*, 桑野寛行, 家田正子, 市川泰子, 柳原喜恵, 石田定廣, 福岡正博
近畿大学医学部附属病院薬剤部†

Work Related to Investigations Right after the Marketing of Drugs in a Medical Institution : The Role of Pharmacists and the Corresponding Man Power and Cost

Morihiro Nomura*, Hiroyuki Kuwano, Syoko Ieda, Yasuko Ichikawa, Yoshie Yanagihara,
Sadahiro Ishida and Masahiro Fukuoka
Department of Pharmacy, Kinki University Hospital†

〔 Received June 29, 2002
Accepted January 18, 2003 〕

On December 27, 2000, the Ministerial Ordinance No.151, and the Notification from Pharmaceutical and Medical Safety Bureau Director of the Ministry of Health and Welfare (No.1324) were issued. As a result, the requirement to collect up to 3,000 examples for PMS (Post Marketing Surveillance) became unnecessary, and intensive investigations for six months right after sale will instead be conducted. Although conducting such investigations right after marketing is necessary in order to complete a “side effects and an infection report”, various problems are still remain.

In view of these situations, the pharmacists at our hospital took the lead in implementing the investigation right after marketing in order to identify the effects and estimate the man power and cost for medical institutions. This paper also compares the efficiency of various methods to collect adverse events between pharmacists and MR individuals. Moreover, some future subjects identified from the present investigation process are discussed on.

Investigations right after marketing was conducted by collecting institutional questionnaires issued to physicians with four medicines for two or three months this time. The effect of such investigations (influence to the rapidity and certainty with collecting of adverse events) regarding intervention by the pharmacists was found to be large. In particular, the effect remarkably increase as a large number of questionnaires issued. It became clear that man power and cost were largely proportional to the number of collected questionnaires rather than the frequency of adverse events.

Calculating the cost as a means of evaluating the value equivalent to these new jobs on monitoring adverse events from now on is indispensable. If the route for an adverse event and/or side effect with a new medicine could be monitored and coped with is not made promptly, then, the reliability of a medical institution could be greatly affected. In this meaning, pharmacists have to accumulate the implementation results of these investigations in their own medical institution.

Keywords — investigation right after marketing, adverse events, man power and cost, PMS

† 大阪府大阪狭山市大野東377-2 ; 377-2, Ohnohigashi, Osakasayama-shi, Osaka, 589-8511 Japan

緒 言

平成12年12月27日、厚生省令第151号および厚生省医薬安全局長通知¹⁾が発せられた。この通知は市販直後調査に関するものであり、平成13年10月1日以降発売の薬品からが対象になる(実質的には平成13年12月7日発売以降のものが適用される)。従来の使用成績調査による3000例の症例収集の義務がなくなり、発売後6カ月間の集中調査が行われる。この通知において「1. 新医薬品の市販直後調査の新設について」の(3)に「①新医薬品を対象として、②発売開始直後の6カ月間において、③当該医薬品の慎重な使用を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等が発生した場合、その情報を可能なかぎり網羅的に把握し、必要な安全対策を講じるというものである。」と明記されている。この省令・通知が発せられて以降今日に至るまでさまざまな議論が続いているようであるが、この調査の本質を集約すると、「従来からあった副作用・感染症報告の活性化の手段」ということになる。しかも使用成績調査や特別調査に課せられる「調査票」も存在せず、重篤な副作用が発生した場合のみ報告書を起こすことになっている。つまり、医療機関にとっての市販直後調査には何も新しいことをすることはなく、新薬販売会社のMRのみが動き回ればよい方式になっている。果たしてこのままでよいのか、この状態で十分信頼に足る調査が可能なのかという疑問が残る。

これらの状況を鑑み、今回は市販直後調査の実施に当たって薬剤師が中心となって調査の内容に介入し、その効果と医療機関側にかかる労力・費用について検討したので報告する。調査過程で得られた今後の検討課題についても言及する。

対 象

平成13年6月25日から平成13年8月24日にかけて、第一製薬(株)と日本ベーリンガーインゲルハイム(株)が実施したメロキシカム(商品名：モービック)カプセルの市販直後調査に対応した院内体制を組み、即時的に有害事象情報を収集するシステム²⁾を試行した。このシステムを利用した薬剤師による院内の市販直後調査への参画については、平成14年1月28日の薬事委員会にて承認を受けて体制が整ったので、平成14年3月11日から平成14年6月7日にかけて、インターフェロナルファコンー1(商品名：アドバフェロン)注、インスリンアスパルト(商品名：ノボラピッド)注300およびインターフェロナルファア2b(商品名：イントロンA)/リバビリン(商品名：レベトール)併用療法の院内市販直後調査を実施した。

方 法

1. 調査実施手順(図1)

1) 外来の場合

- ① 平日の15:00に全処方医と患者をピックアップする。オーダーリングシステム(NEC)からデータを受け取る処方せん発行・薬袋作成機(ユヤマ)サーバーを利用して図に示す院内市販直後調査票(図2)を患者毎に打ち出す。処方履歴がコンピュータ化されていれば、比較的簡単に調査票を作成することが可能である。
- ② ①にてピックアップされた患者の次回来院日を調べる(基本は2週間先)。
- ③ 院内調査票を来院前日に外来診察室に用意されたカルテの該当箇所に挟み込む。
- ④ 医師が診察中に院内調査票を記載し、外来受付にて調査票の回収と保管を行う。
- ⑤ 診察当日の診察終了時刻(16:00頃)に回収する。
- ⑥ 未記入・未返却分があれば医師に調査票記入を再請求して回収する。

2) 入院の場合

外来と①②⑥は同じ。

図1. 調査実施手順

科		2002年 月 日
先生		
●●●●●200mg の市販直後調査		
患者ID 0 1 2 3 4 5 6 7	患者氏名 近 畿 太 郎	
上記患者の有害事象の有無と程度について調査しております。		
処 方 日 2 0 0 2 年 5 月 2 0 日	有害事象 有 / 無	
コメント (有害事象の種類をお書き下さい) 有害事象「有」の場合、下記口をチェックを入れ簡単なコメントをお書き下さい。		
☐ 自他覚症状 ☐ 臨床検査等 ☐ そ の 他		
上記の有害事象が重篤と判断される場合は、速やかに下記までご連絡下さい。		
参考：重篤基準		
① 死亡 ② 障害 ③ 死亡・障害に繋がるおそれのある症例		
④ 入院または入院期間の延長 ⑤ 後世代の先天疾患・異常		
⑥ その他重篤と判断される症例		
問い合わせ先：市販後調査管理事務局 薬剤部 内線2468		

図 2. 院内市販直後調査票(近畿大学病院様式)

- ③ 院内調査票を専用の封筒に入れて入院カルテに挟み込む。
- ④ 医師記載済みの院内調査票は、医師が病棟受付事務員に手渡し、事務員が医事課に設置した専用ボックスへ返却する。
- ⑤ ③の際に当該カルテが病棟にない場合(検査時にはカルテも患者とともに移動させる)は、処方した医師に院内調査票入り封筒を渡すよう病棟看護師に依頼する。

※外来に準拠して2週間おきに調査票を配布・回収することを原則とする。

2. 有害事象の抽出

診察した医師の判断により、疾患による事象を除いて調査対象薬と何らかの関連が多少とも疑われる事象を即時的に拾い上げる。本調査方法は、あくまで診察(調査)した時点で疑われるものを拾い上げることを旨としており、即時性を重視したものである。

3. 対象薬剤と有害事象との関連性の検討と報告

医師から受けた有害事象情報をMRに速やかに報告し、再度、医師へ情報をフィードバックして関連性の再検討を行う。その結果、関連性が否定できないものを副

作用として正式に報告に上げる。特に、重篤と認められるものは速やかに「副作用・感染症報告」を行う。

なお、重篤の判断は厚生省薬務局安全課による医薬品等の副作用の重篤度分類基準³⁾を参考に薬事法施行規則第64条の5の2に従った。

4. 労力と人件費の算出

業務全体の流れを大きく3つに分けて所用時間とそれぞれの調査における人件費(薬剤師)を算出した。①院内調査票の打ち出し、②院内調査票の配布と回収、③データの確認と整理(2週後の処方日の確認を含む)の3つに分類して測定した。

結 果

表1に有害事象の収集結果を示す。

I. メロキシカム(商品名：モービック)カプセル

対象患者99名中11名(11.1%)に有害事象を認めた。有害事象12件のうち、副作用(当該薬剤との因果関係が否定できない有害事象)としては7件が報告された。重篤と認められるものはなかった。

※患者数内訳…調査期間中、一人につき院内調査票を発行した回数。調査開始初期に投与された患者は2週間毎に5回発行し、調査終了直前に投与された患者は1回のみである。また、副作用が発現したために1回投与のみ、効果がないために他剤に切り替えた患者も1回のみである。合計227枚の調査票を発行・回収した。

II. インターフェロンアルファコン-1(商品名：アドバフェロン)注

対象患者4名中4名(100%)に有害事象を認めた。有害事象9件すべてを副作用(当該薬剤との因果関係が否定できない有害事象)として報告された。重篤と認められるものはなかった。

※患者数内訳…調査期間中、一人につき院内調査票を発行した回数。調査開始時から投与されていた患者は2週間毎に5回発行し、調査開始途中から投与が始まった患者は3回もしくは4回である。合計15枚の調査票を発行・回収した。

III. インスリンアスパルト(商品名：ノボラピッド)注 300

対象患者22名すべてに有害事象は認められなかった。

※患者数内訳…調査期間中、一人につき院内調査票を発行した回数。調査開始初期に投与された患者は1カ月毎に4回発行し、調査終了直前に投与された患者は

表 1. 院内市販直後調査結果

調査対象薬剤 調 査 期 間	モービックカプセル 平成13年6月25日 ～8月24日	アドパフェロン注 平成14年3月11日 ～6月6日	ノボラピッド注 平成14年3月11日 ～6月6日	イントロンA注/レベトールカプセル 平成14年3月11日 ～6月6日
処方医師数	28名	4名	14名	11名
対象患者数	99名	4名	22名	48名
(※内訳)	1回	33名	0名	3名
	2回	26名	0名	6名
	3回	25名	2名	5名
	4回	8名	1名	10名
	5回	7名	1名	3名
	6回	—	—	20名
有害事象	(12件/全11人)	(9件/全4人)	特に認めず	(59件/全23人)
15件	—	—	—	全身倦怠
10件	—	—	—	ヘモグロビン低下
3件	—	血小板減少	—	発熱, 食欲不振, 薬疹, 気分抑鬱, 血小板減少, 好中球減少
2件	湿疹, かゆみ	好中球減少	—	口内炎
1件	浮腫(両下肢・顔面), 顔面紅潮, 腹痛, 胃部不快感, 下痢, 動悸, 耳鳴, めまい	掻痒, 皮疹, 発熱, 関節痛	—	筋肉痛・関節痛, 嘔吐, 舌の腫れ, 口唇のあれ, 皮疹, 胃痛, 鬱症状, 脱毛, 動悸, 足痛, 高尿酸血症, BUN上昇, 白血球減少, 赤血球減少

1 回のみである。合計57枚の調査票を発行・回収した。

Ⅳ. インターフェロンアルファ-2b(商品名: イントロンA)/リバビリン(商品名: レベトール)併用療法

対象患者48名中23名(47.9%)に有害事象を認めた。有害事象59件のうち、53件が副作用(当該薬剤との因果関係が否定できない有害事象)として報告された。レベトールとの因果関係を主治医が否定したものや院内報告時点で同一エピソード2回目以降の場合は報告対象外として取り扱った。また、重篤と認められるものはなかった。

※患者数内訳…調査期間中、一人につき院内調査票を発行した回数。調査開始初期に投与された患者は2週間毎に6回発行し、調査終了直前に投与された患者は1回のみである。また、副作用が発現したために中止に至った場合も1～2回のみである。合計206枚の調査票を発行・回収した。

薬剤師による調査介入についての結果は、Ⅰでは、MRの医師への聞き取りによる有害事象の把握は12件、院内調査票による薬剤師側の有害事象の把握は6件というように約50%程度にとどまった。Ⅱでは、MRによる医師の薬剤使用状況の把握は完全であったが、有害事象についてはほとんど捉えておらず、9件ともに薬剤師が先に捉えていた。Ⅲでは、有害事象が認められなかったため不明である。Ⅳでは、MRによる医師の薬剤使用状況の把握はほぼ完全であったが有害事象の把握はなく、発生

した59件すべてが薬剤師側からの有害事象把握であった。

次に、本調査に係わる薬剤師の労力(所用時間)と費用の結果を表2に示す。これを有害事象発生比率と所要時間の関係(図3)および調査票発行回収枚数と所要時間の関係(図4)とで比較した。また、人件費の算出に当たっては時給1500円(下限)～3000円(上限)の幅をもって示した。

考 察

表1で示した有害事象およびその発生率は、当院にて実施された限られた症例数における調査データであって併用薬剤との相互作用等を考慮している訳ではないので、これらが調査薬自体の副作用として代表されることはない。しかし、市販直後調査期間は、治験という限られた条件下ではない通常診療での副作用にはじめて遭遇していく時期でもあり、正確な副作用発生率を知る以上に副作用頻度の高低やその程度(重篤度合)を感知して一刻も早い対応(薬剤師としては現場の医師へ情報を還元すること)が重要になる。

本調査の有害事象収集において留意すべき点は、有害事象と副作用の区分を十分に認識しておくことが挙げられる。因果関係を問わず投薬中に発生した患者にとっての不利益な事象を有害事象として扱い、薬剤との因果関係が疑われるものを副作用として取り扱うことが区別になるが、現実問題として、医師が診察時に因果関係すべてを判断することは不可能であるし、また独断に陥る危険性も拭い去れない。今回のような調査の場合は、即時的に把握するという性格上、副作用だけではなく「有害

表 2. 院内市販直後調査に要した時間と費用

	モービック	アドパフェロン	ノボラピット	イントロン/レベトール
①	105	30	40	150
②	255	40	130	850
③	1110	170	185	715
期間	2カ月	3カ月	3カ月	3カ月
合計時間(分)	1470	240	355	1715
1月平均時間	12.25	1.3	2.0	9.53
院内調査票発行枚数(1月)	114	5	20	69
1月費用下限(円)	18375	2000	2950	14295
1月費用上限(円)	36750	4000	5900	28590

- ①院内調査票の打ち出しにかかった調査期間中の合計時間
 ②院内調査票の配布・回収にかかった調査期間中の時間
 ③データの確認と整理にかかった調査期間中の時間

図 3. 労力と有害事象発生率

図 4. 労力と処方せん発行回収枚数

事象」が対象となる。よって、院内調査で示された有害事象をそのまま副作用報告するのではなく、その中から因果関係の十分な検討があってから副作用として報告されるべきと考える。

薬剤師による調査介入の効果について述べる。Ⅰについては、MRの医師への聞き取りによる有害事象の把握が薬剤師介入に比して約50%程度であり、薬剤師からMRへの報告は早ければ翌日か遅くても3日後に行っているため、即時性と正確性という点において介入の効果は大きいと考えられる。Ⅱについては、MRでは有害事象を捉え切れておらず、薬剤師が医師から院内調査票を受領して得た情報で初めて把握するといった状態であったため、ここでも即時性と正確性という点において介入の効果は認められる。Ⅲについては、有害事象が認められなかったため、介入による効果の判定はできない。Ⅳについては、薬剤使用数は多いが2剤併用と使用患者層が限られるという特性のため、MRによる医師の薬剤使用状況の把握はほぼ完全であったが、多数の有害事象が発生してMRだけでは対処しきれないこともあって、薬剤師側からMRへの報告という形で実施した。即時性と正確性という点において介入の効果は大きいだけでなく、有害事象をほぼ完璧に捉えることができたと考えられる。以上のことから、調査症例数が極端に少ない場合を除いて、何らかの薬剤師による介入効果があるといえる。加えて、処方実数および患者数の把握が可能なので正確な有害事象発生率を算出できるというメリットも挙げることができる。

次に調査労力と費用について述べる。モービックと比較してイントロン/レベトールとノボラピッドにおける②に多くの時間を要している原因として、入院での配布率が比較的大きな割合を占めていたことや外来カルテが診察室と処置室に分散されていたことおよび一部に調査票の回収がスムーズにできず再発行を重ねた医師がいたこと等が挙げられる。また、アドバフェロンにおいて発行枚数の割に時間がかかった要因は、調査票自動打ち出しができずに手書きで対応したことや有害事象発生率が高かった等が挙げられる。これらの結果、図3(有害事象発生比率と労力との関係)では相関性が見られないが図4(調査票発行回収枚数と労力との関係)では強い相関性が見られたことから、調査に供する労力としては調査票発行枚数に最も依存しており、有害事象発生率は2次的な影響でしかないといえる。それにもかかわらず、副作用報告のみでしか対価が得られないならば、医療機関側の市販直後調査に掛ける労力がまったく評価されないといわざるを得ない。表2の費用はあくまで薬剤師のみ

の経費なので、実際の費用としては上記以外の直接経費・間接経費などを計上することになる。費用算定基準として院内調査票1枚あたりに換算すると、単純計算で 225 ± 75 円～ 585 ± 195 円になる。当院としては調査票1枚の発行回収につき500円以上は必要と考えている。

市販直後調査への対応は、今後早急に解決しなければならない問題である。この業務は調査票は発生せず、何らかの副作用が発生した場合に報告するといった従来の「副作用・感染症報告」に近い形態をとる。ただし、形態は似ていても市販直後調査は積極的に情報収集するという点で「副作用・感染症報告」とは労力の点で大きく異なる。決して製薬企業側にだけ調査を押しつけるのではなく、医療機関の薬剤師が協力することによって調査対象薬剤を使用する患者と医師を漏れなく確実に拾い上げることが可能なのである。なぜなら院内の処方データを一局管理しているのは薬剤部・薬局だけであるからである。現実問題として、医療機関での薬剤師による市販直後調査業務は、それぞれの事情によりさまざまな形態をとることになる。マンパワーが大きく不足する施設では、当院のような方式では実施困難であろうが、最低限、処方状況の把握だけはできるはずである。このデータをもって調査薬処方医師に副作用の確認をする方法も考えられる。

調査依頼者・医師・薬剤師の協力の中で行われる調査については、依頼者や保険機構へ働きかけて対価を得ることは重要であり、今後永続的に有害事象を把握していくための手段としての薬剤技術料算定もしくは市販直後調査としての製薬会社との契約は必要不可欠と断定できる。新薬による薬害をいち早くキャッチして対処していくべき道程を作っていかなければ、医療機関の信頼性にも大きく影響してくることは間違いない。その意味で、薬剤師は自分の所属する医療機関での直後調査実績を挙げ、かつ重要と思われる副作用が発見されれば即、関連各医師へ情報を知らせる等の情報活動の必要性が高いと考える次第である。

引用文献

- 1) 厚生省医薬安全局長，医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて，医薬発第1324号，平成12年12月27日。
- 2) 野村守弘，桑野寛行，家田正子，石田定廣，薬事日報，**9529**，14-15(2001)。
- 3) 厚生省薬務局安全課長，医薬品等の副作用の重篤度分類基準について，薬安第80号，平成4年6月29日。