市販直後調査の医療機関向け報告書に関する調査検討

後藤伸之*, 萱野勇一郎, 渡辺享平, 矢野良一,
塚本 仁, 青野浩直, 脇屋義文, 政田幹夫
福井大学医学部附属病院薬剤部

Investigation of Early Post-marketing Phase Vigilance Reports

Nobuyuki Goto*, Yuichiro Kayano, Kyohei Watanabe, Ryouichi Yano, Hitoshi Tsukamoto,
Hironao Aono, Yoshihumi Wakiya and Mikio Masada
Department of Hospital Pharmacy, University of Fukui Hospital

[Received October 23, 2004]
[Accepted February 5, 2005]

We investigated the situation of early post-marketing phase vigilance reports prepared by pharmaceutical companies for medical institutions. To do this we collected reports prepared by pharmaceutical companies for this purpose and investigated their contents during the period October 2001 to April, 2003. The number of medicines targeted by our investigation was 51.

We found that most pharmaceutical companies were preparing final reports for medical institutions a few months after the early post-marketing phase vigilance was over. However, reports differed greatly regarding such aspects as contents, items reported and analysis methods and information on important adverse effects was difficult to understand. We thus feel that there is a need to standardize the format of early post-marketing phase vigilance reports to make the information in them more useful.

Key words — early post-marketing phase vigilance, standardization adverse drug reaction monitoring, clinical evaluation

目 的

新規医薬品の承認審査は、非臨床試験および治験のデータに基づいて、その有効性、安全性および品質について評価され、承認が与えられるものであるが、治験段階の安全性情報では患者数、併用薬、合併症、年齢等において限定されたものとならざるを得ないため、安全性情報は十分に蓄積されているとはいえない。一方、一旦、医薬品が市販されると治験時と比較して使用患者数は急激に増加し、患者の背景や状況も多様化するため、治験段階では知られていなかった重篤な副作用が発現する恐れがある。また、今後、新医薬品の世界同時開発、同時発売が進展することが予想される中で、新規医薬品の市販直後の安全対策はより一層重要なものとなってくる。

こうした新規医薬品の特性に応じ、特に市販直後に注意深い使用を促し、重篤な副作用等が発生した場合の情報収集体制を強化するため「医薬品の市販後調査の基準

に関する省令(医薬品 GPMSP)」の改正に併せ、「市販直後調査」制度が2001年10月より新設され施行されている。本調査の目的は、製薬企業が医療機関に対して定期的に注意喚起することによって安全性情報が未報告のままとなることを防ぎ、重篤な副作用・感染症の症例を迅速に把握することにある。すなわち、医薬品の安全性情報の提供・収集活動を積極的に位置づけ、必要な安全対策を迅速に講じることを目指している^{1,2)}。

そこで施行後約3年が経過した市販直後調査の結果がどのように医療現場へ報告されてきたかを調査し、どのような形で医療現場へフィードバックされるべきかについて検討を行ったので報告する。

方 法

調査対象は、2001年10月から2003年4月までに承認・発売あるいは効能効果が追加された医薬品のうち市販直後調査対象となり、市販直後調査が終了した医薬品とした。調査方法は、調査対象医薬品の市販直後調査の医療

* 福井県吉田郡松岡町下合月23; 23, Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui, 910-1193 Japan

機関向け最終報告書(以下、報告書と略す)を収集しその内容を調査した。

1. 報告書記載内容調査

市販直後調査の報告書の記載内容について下記の項目を調査した。

1. 副作用の既知・未知による分類の有無
2. 副作用の重篤・非重篤による分類の有無
3. 発生した重篤な副作用の典型的な症例の記載の有無
4. 副作用分類の方法について(日本語版 ICH 国際医薬用語集 MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J)による分類の有無
5. 発売から6カ月間の推定使用患者数, 推定使用量の記載の有無
6. 集積された副作用についての考察や安全性情報の記載の有無

2. 市販直後調査の報告書作成までの期間

市販直後調査終了から報告書作成までに要した期間を調査した。

3. 市販直後調査期間中の情報収集・提供活動状況調査

本院採用医薬品に関して, 市販直後調査期間中に本院薬剤部へ情報収集・提供活動に訪れた製薬企業 MR の訪問回数を集計した。

結 果

調査対象医薬品は, Table 1 に示した51品目であった。調査対象医薬品の内訳は, 新規化合物である新医薬品が33品目で, 新規化合物ではなく適応症の追加および剤形

追加が18品目であった。剤形別にみても, 内用剤が20品目, 注射剤が20品目, 外用剤が11品目であった(Table 2)。

1. 報告書記載内容調査

報告書に記載されている副作用が既知であるか未知であるかが記載されていたのは31品目(61%)であり, 18品目(35%)は明示されていなかった。希少疾病医薬品であるシナジス(適応症: 新生児, 乳児および幼児における Respiratory Syncytial Virus 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制)と小児へ適応拡大された小児用フルナーゼ®点鼻液25(グラクソ・スミスクライン)の2品目の市販直後調査では副作用報告がなかったとの調査結果であった(Fig. 1 ①)。

次に, 記載されている副作用が重篤か非重篤かに分類されていたのは, 42品目(82%)あったが, 重篤か非重篤かが明示されていない報告書が5品目(10%)もあった。また, 報告書には重篤な副作用しか記載していないものが2品目(4%)あった(Fig. 1 ②)。

また, 医療現場において非常に意義深い情報である重篤な副作用の典型的な症例報告を最終報告書に掲載していたのは19品目(37%)にしかすぎなかった(Fig. 1 ③)。

市販直後調査において MedDRA/J を用いて分類された報告書は21品目(41%)のみであった(Fig. 1 ④)。市販直後調査期間内の推定使用患者数の記載の有無に関して

Table 2. 調査対象医薬品の内訳

剤形	内用剤	外用剤	注射剤	合計
新医薬品	14	4	15	33
適応・剤形追加	6	7	5	18
合計	20	11	20	51

Table 1. 調査対象医薬品一覧

アーチスト錠[追加]	タミフルドライシロップ[追加]	ダラシンTゲル [追加]	シムレクト注射用
アクトネル錠	チオラ錠[追加]	デュロテップパッチ	ゾラデックスLAデポ[追加]
アロマシン錠	プレタール錠[追加]	フルタイドディスクス[追加]	注射用タゴシッド[追加]
イレッサ錠	ベネット錠	フルナーゼ点鼻液[追加]	ノボラピッド注
オキシコンチン錠	ミカルディスカプセル	ボンアルファハイ軟膏[追加]	バズクロス注・パシル点滴静注液
ガチフロ錠	レベトールカプセル	アドバフェロン注射液	プレビブロック注
カバサル錠[追加]	レルパックス錠	注射用エラスポール	ファンガード点滴用
クラリチン錠	イミグラン点鼻液[追加]	オフサグリーン静注用	リゾピスト注
グリベック(CML)カプセル	エイゾプト点眼液	注射用オノアクト	リユープリンSR注射用[追加]
クリアナール錠・スベリア錠	エストラダームM[追加]	オメガシン点滴用	レミケード点滴静注用[追加]
ジスロマック600mg錠 [追加]	エストラーナ[追加]	カルセド注射用	ロイスタチン注[追加]
スオード錠	キューバルエアゾール	シナジス筋注用	エクストラニール
ストロメクトール錠	セレベントロタディスク	注射用シナシッド

Fig. 1. 市販直後調査の最終報告書記載内容調査結果

は、33品目 (65%) で推定使用患者数の記載がなかった (Fig. 1 ⑤)。33品目 (65%) が単に集積された副作用の件数を器官別分類しているだけの報告で、集積した副作用についての解析結果や安全性対策についての情報の記載はなかった (Fig. 1 ⑥)。

2. 市販直後調査の報告書作成までの期間

市販直後調査終了後、35品目 (69%) は3カ月以内に報告書を作成していた。不明の4件の内訳は、市販直後調査で副作用報告がなかったり、報告数が少なく厚生労働省には報告しているが別途に医療機関向けには報告書を作成しておらず今回のわれわれの調査依頼で初めて報告書を作成した3件と、当該医薬品の市販直後調査に協力した医療機関のみに報告した1件であった (Fig. 2)。

3. 市販直後調査期間中の情報収集・提供活動状況調査

市販直後調査は、発売直後から6カ月間が対象となり、製薬企業側は納入から2カ月以内は概ね2週間に一度、それ以降は月に一度程度、副作用収集のための協力依頼を行いながら調査を行うことになっている。本院採用医薬品 (26品目) について、市販直後調査開始から終了1カ月後までの間、本院薬剤部へ情報収集・提供活動に訪れた製薬企業MRの訪問回数を集計し平均訪問回数 (月間) を求めた結果、各社とも概ね週1回以上の訪問頻度であった (Fig. 3)。しかしながら、適応追加で市販直後調査対象になっているにも関わらず調査期間内に一度

も副作用情報収集・提供活動に薬剤部を訪問しない製薬企業も1社あった。

考 察

市販直後調査で収集された副作用情報を医療機関にフィードバックすることは、適正使用を推進するだけでなく、市販直後調査自体の活性化という観点からも極めて重要なポイントである。インターネットを利用した「市販直後調査」情報提供システムも試作されているが、実稼動には及んでいないのが現状である³⁾。そこでわれわれは、医療機関向けの紙媒体による調査報告書について

Fig. 2. 市販直後調査終了から医療機関向け最終報告書ができあがるまでの期間

Fig. 3. 市販直後調査中の月間 MR 訪問回数

記載項目や内容を調査した。

今回の検討において、希少疾病医薬品と小児へ適応拡大された医薬品で市販直後調査による副作用報告が1件もなかった。市販直後調査の準備段階から希少疾病医薬品では、調査期間6カ月間で症例が集まり市販直後調査が機能するかどうか疑問視されていた。また、適応拡大や効能効果追加についても既存の薬剤とどのように分離して市販直後調査を実施するかという懸念があり再考が望まれる。

市販直後調査は、調査期間内のすべての使用患者における重篤な副作用等の発現の有無を網羅的に把握するためのものと定義されているので、重篤な副作用のみの収集伝達システムとする傾向があるが、決してその他の副作用を収集しなくてもよいわけではないことが明言されている⁴⁾。薬事法では、医薬品が市販直後調査の対象の有無に関らず、製薬企業に対し医薬品の有効性・安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用のために必要な情報の収集について努力義務規定が設けられており、そのうち未知で軽微でない症例(未知中等度症例)については、その情報を知った日から30日以内に厚生労働大臣に報告する必要が明記されている。したがって、発生した副作用が未知か既知かを把握することも重要であり、医療機関に伝えられるべき情報の1つと考えられるが、35%の報告書においてこの分類がされておらず各医療機関で治験時の副作用情報との比較解析に手間を要している。さらに、市販直後調査期間内は特に重篤な副作用に注意を払いながら副作用全般を収集・解析しなければならないにも関わらず、収集した副作用が重篤か非重篤かが明示されていない報告書(10%)、重篤な副作用しか記載していない報告書(4%)があり、製薬企業間で

も報告内容に対する認識の相違があるものと考えられる。

発生した重篤な副作用の典型的な症例については、63%の報告書に記載がなく、医療現場において意義深い情報である典型的な症例報告はぜひとも掲載すべきであると考えられる。

また、医療現場においては治験時の安全性情報に市販直後調査の情報を追加して安全対策を施す必要があるにもかかわらず59%の報告書で MedDRA/J による副作用分類がされておらず、治験時と市販直後調査の安全性情報を対比することが難しい状況であった。厚生労働省は、薬事法に基づく副作用等報告については MedDRA/J の使用を促進しており⁵⁾、市販直後調査においても MedDRA/J を使用し器官別大分類した副作用の種類と発現件数を報告書に掲載すべきであると考えられる。

市販直後調査期間内の推定使用患者数は、65%の報告書にしか記載がみられなかった。販売実績からみた推定使用患者数は、特に発売当初は在庫分の購入も含まれるため推定使用患者数が多めに見込まれる懸念があり公開しない企業も多い。しかし、医療現場としては、正確でないにしても推定使用患者数が把握出来ずに収集した副作用数の報告を受けてもその評価や対応に難渋する。市販直後調査では、一律3,000例の使用成績調査と異なり調査症例数は求められないが、厚生労働省医薬食品局安全対策課に提出する市販直後調査実施報告書には、調査対象医療機関の規模と数、さらに推定使用患者数と実施期間中に講じた適正使用確保措置の記入欄がある。また、厚生労働省が緊急安全性情報を報道発表する資料にも販売実績からみた推定使用患者数は含まれている。65%が単に集積された副作用の件数を器官別分類し

ているだけの報告書であり、重篤な副作用の再発防止に向けた安全性対策の内容に関する情報提供は製薬企業の責務として医療現場に提供すべきである。

市販直後調査は、重篤な副作用等の発現の有無を網羅的に把握するという有害事象の自発報告強化と医薬品適正使用の啓蒙という2つの側面を持った合理的な制度である。しかしながら、市販直後調査は有害事象の自発報告強化であり、中等度または軽度ではあるが比較的頻度の高い副作用に関する情報は入手できなくなる可能性が懸念されるなどいくつかの課題も示されている^{6,7)}。今後、業界団体による市販直後調査の方法・報告形式などの標準化の検討が必要であると考えられた。今回の調査

結果を踏まえ、新医薬品あるいは新効能・効果に対する安全性情報を的確に医療現場に伝えるための市販直後調査報告書のモデル案を作成し Fig. 4 に示した。記載項目として、まず目次を記し、次に、市販直後調査によって得られた結果がどのような使用実態からなっているのかを把握する目的で調査対象の概要(記載項目: 販売名(一般名)、調査期間、調査対象施設の数と分類、推定使用患者数)を記載する。そして、副作用の収集状況を概説し、集められた副作用報告について製薬企業なりに「最も報告の多かった副作用は・・・」「重篤な副作用はありませんでした」「添付文書の改訂には至りませんでした」などの考察が必要である。次いで表形式による

調査によって得られた結果は迅速に医療現場へ報告し、必要な安全対策を取ってほしい。

マルオ力錠 2.5mg

市販直後調査概要のお知らせ

謹啓 時下益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。
 平素は弊社………
 本調査期間中にご報告いただいた情報等をふまえ、このたび、市販直後調査の概要をお知らせ申し上げます。
 今後とも、本剤の適正なご使用を継続ください。
 ……

～ 中略 ～

製造・発売元
 福井大製薬工業株式会社

目 次

1.市販直後調査結果の概要	
1)調査対象……………	2
2)副作用の収集情報……………	2
3)重篤な副作用として報告された症例の概要……………	3
2.実施期間中に講じた適正使用確保措置……………	4

～ 中略 ～

1.市販直後調査結果の概要

1)調査対象

- ①販売名(一般名): マルオ力錠 2.5mg (マルオ力酸ナトリウム水和物)
- ②調 査 期 間 : 2003 年 8 月 1 日～2004 年 1 月 31 日
- ③調 査 対 象 施 設 : 病院 3, 229 施設 診療所 15, 807 施設 合計 19, 036 施設
- ④推定使用患者数: 市販直後調査期間 6 カ月間に本剤の投与を受けた
推定患者数約 9 万 5 千人

市販直後調査によって得られた結果がどのような使用実態からなっているのかを把握する目的で調査対象施設数や推定使用患者数などの情報の記載が望ましい。

Fig. 4. 市販直後調査最終報告のモデル案

(Fig. 4. つづき)

2) 副作用の収集状況

調査期間中に副作用として報告された症例数は〇〇例〇〇件であり、このうち重篤とされた症例は〇.〇%(〇例〇件)でした。

副作用の発現器官分類では、胃腸障害が最も多く、全症例の〇.〇%(〇〇例〇〇件)を占め、うち重篤な症例は〇.〇%(〇例〇件)でした。胃腸障害の種類別には、心窩部不快感、悪心、消化不良(胸やけ)、下痢、上腹部痛等でした。胃腸障害以外では……。

～ 中略 ～

副作用の種類	件数	重篤度	
		非重篤	重篤
皮膚・皮膚付属器官障害	98	97	1
そう痒	15	15	
発疹	12	12	
皮膚炎	10	10	
蕁麻疹	9	9	
※紫斑	1		1
…	…	…	
全身障害および投与局所様態	57	56	1
浮腫	11	10	1
倦怠感	10	10	
口渴	8	8	
…	…	…	

※印は添付文書からは予測できない未知の副作用を示します。

～ 中略 ～

副作用の種類	件数	重篤度	
		非重篤	重篤
胃腸障害	234	228	6
心窩部不快感	23	23	
悪心	21	21	
消化不良(胸やけ)	18	18	
下痢	31	31	
※食道狭窄	1		1
…	…	…	
肝・胆道系障害	…	…	…
肝機能障害	…	…	…
…	10	…	…
…	…	…	…

集められた副作用報告について企業なりに考察が必要。「最も報告の多かった副作用は……」「重篤な副作用はありませんでした」「添付文書の改訂には至りませんでした」など

副作用用語はMedDRAで統一分類が望ましい。また、副作用が重篤であるのか否か、既知なのか未知なのかを明示する。わかりにくい例では、「全体の何%が重篤な例でした」という表現があった。

図 副作用報告件数の発現器官分類別の割合
(*: 器官分類は、MedDRA 医学用語集による)

副作用の患者背景		
胃腸障害	男	女
20代	3件	4件
30代	2件	3件
40代	5件	6件
50代	6件	7件
60代	…件	…件
70代	…件	…件
80代	5件	8件

グラフを用いて副作用報告の割合を表現するのも良い。また、頻度の高い副作用については症例患者の背景や副作用の発現時期などの解析が必要。

MedDRA/Jで副作用を分類し、各副作用について重篤であるのか否か、既知なのか未知なのかを明示する。頻度の高い副作用については症例患者の背景や副作用の発現時期などの解析や可能な限り層別解析を行い、データは表形式やグラフ化し分かりやすく表現する。さらに、重篤な副作用として報告された症例の概要を記載すると医療現場で非常に役立つ情報源となると考えられる。最後に、市販直後調査によって集積された情報をもとに副作用の初期症状やリスクファクターなど副作用防止のための安全性情報など適正使用を確保するための情報を記載する。以上のような記載項目およびフォーマットであ

れば、医療機関は大変活用しやすくなると考えられる。

本院における市販直後調査開始から終了1カ月後までの薬剤部へ情報収集・提供活動に訪れた製薬企業MRの平均訪問回数(月間)を調査したが、残念ながら今回は薬剤部への訪問目的が市販直後調査のためか否かまでの調査は行えなかった。大学病院という特殊性を配慮する必要はあるが各社とも概ね週1回以上の訪問頻度であった。しかし、一部の企業で薬剤部を訪問しない製薬企業もあり、監視制度の構築も考慮するべきと考えられた。

最後に、充実した市販直後調査を行うために製薬企業および医療機関の双方が市販後初期の副作用報告に対す

(Fig.4. つづき)

3)重篤な副作用として報告された症例の概要

本剤投与による重篤な副作用として報告された 11 例の概要をご紹介します。

この中には、MR が聴取した情報も含まれ、評価材料が不足している症例もありますので、ご注意ください。

症 例 1.

患者背景		副作用投与開始から発現までの日数及び概要		転帰
性・年齢	疾患 (既往歴)	発現迄の 日数	概要	
1日投与量×日数				
女・50 歳代 2.5mg×15 日	骨粗鬆症 高脂血症	約 2 週間	嗅覚障害 本剤投与約 2 週間で嗅覚障害を自覚し…………	軽快
併用薬: ○○、□□、△△				

症 例 2.

～～ 中略 ～～

2. 実施期間中に講じた適正使用確保措置

投与初期に2カ月間に肝機能検査値などの検査値の急激な悪化を来した症例、あるいは腎機能障害、肝機能障害など複数の臓器障害が同時に発現する症例等が報告されているので投与初期は頻回の肝機能検査、腎機能検査の頻回実施をお願いします。

重篤な副作用については症例概要を記載してほしい。

市販直後調査によって集積された情報をもとに、副作用の初期症状やリスクファクターなど副作用防止のための安全性情報など適正使用を確保するための情報の記載が必要。

る認識を改め、「市販後に医薬品を育てる」という観点から今以上に積極的に情報の収集を行い、得られた情報を提供し、共有していくことが重要である。そのためにも業界団体による標準化された市販直後調査報告が医療者側にとって有効に利用できる形で迅速に提供されることが不可欠であると考えられる。

引用文献

- 1) 倉持憲路, 新医薬品の市販直後調査制度について, 日本化学療法学会雑誌, **50**, 105-107 (2002).
- 2) 厚生労働省医薬局: 新医薬品の市販直後調査制度について, 医薬品・医療用具等安全性情報 No.170 (2001年9月).
- 3) 井上学, 吉澤潤治, 「市販直後調査」で収集したデータの情報提供システムの検討, 医療情報学, **22**, 307-313 (2002).
- 4) 厚生省医薬安全局安全対策課・審査管理課: 「医薬品の市販後安全対策の改善について(案)」に対する意見・情報の募集結果について, 2000年12月27日.
- 5) 厚生労働省: 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (Med-DRA/J)」の使用について, 薬食安発第0325001号, 薬食審査発第0325032号, 2004年3月25日.
- 6) 古川裕之, 金谷圭子, 山崎威志, 高木敏治, 増江俊子, 石崎純子, 木村和子, 宮本謙一, 市販直後調査の効果的な実施方法, 臨床薬理, **33**, 287-294 (2002).
- 7) 大橋靖雄, 特集/わが国における PMS の今後のあり方, PMS 検討会の1年(経過報告), 薬剤疫学, **8**, 1-36 (2003).