

医薬品情報学

2006 May

No. 1

Vol. 8

原著論文

- 医薬品の適正使用推進のための製造販売後調査の重要性について
—塩酸タムスロシンの製造販売後調査の例— 高松 昭司 他
- International comparison of educational systems for OTC drugs in pharmacy schools
Mariko Tsukigi et al.
- WEBページを用いた薬剤師向け実践的知識修得型e-Learningシステムの開発
佐田 宏子 他
- 医薬品・医療機器等安全性情報における「重要な副作用等に関する情報」の解析
駒田 富佐夫 他
- 進行非細胞肺癌における初回化学療法Carboplatin and Monthly Paclitaxel療法と
Carboplatin and Weekly Paclitaxel療法の薬剤経済学的検討 成川 仁之 他
- 疑義照会から評価した保険薬局における患者インタビューの情報価値
横井 正之、横井 裕子

Infor-view

- 医薬品情報とファーマコビジランス、リスクマネジメント 藤田 利治

特集

医薬品情報とファーマコビジランス

- 行政の立場から 佐藤 淳子
- 薬害防止を目指す医師の立場から 浜 六郎
- 病院薬剤師の立場から 後藤 伸之 他
- 薬局薬剤師の立場から 三溝 和男
- 製薬企業の立場から 島田 弘康 他
- 医薬品卸の立場から 貞松 直喜

- 施設紹介 国立成育医療センター「妊娠と薬情報センター」 村島 温子

- HP紹介 Minds医療情報サービスホームページのご紹介 小園 麗子 他

- JASDI 第17年度第2回フォーラム報告 橋口 正行

- フォーラム 第17年度第3回フォーラム報告 若林 進

日本医薬品情報学会

第9回日本医薬品情報学会総会・学術大会プログラム

メインテーマ：治療に活かす医薬品情報

～安全・安心を支えるために～

日時：平成18年7月8日（土）、9日（日）

会場：国立京都国際会館 京都市左京区宝ヶ池 TEL: 075-705 1234 FAX: 075-705-1100

主催：日本医薬品情報学会 後援：京都府病院薬剤師会 （社）京都府薬剤師会

1日目 7月8日（土）

- 9:20 開会挨拶
- 9:30 - 10:00 学術大会会長講演 乾 賢一 京都大学医附属病院薬剤部
- 10:00 - 12:30
- シンポジウム1 電子カルテで医療が変わる
オーガナイザー 吉原 博幸 京大病院医療情報部
- シンポジウム2 ゲノム情報と薬物治療戦略
オーガナイザー 宮城島 利一 医薬基盤研究所
- 10:00 - 12:30 一般講演 口頭発表1
- 12:40 - 13:40 ランチョンセミナー
- 14:00 - 17:00
- シンポジウム3 がん治療最前線：新薬導入と安全性
オーガナイザー 福島 雅典 京大病院探索医療センター検証部
- シンポジウム4 薬学6年制と医薬品情報教育
オーガナイザー 望月 眞弓 北里大学薬学部
- 14:00 - 17:00 一般講演 口頭発表2
- 17:30 - 19:30 懇親会 （於：国立京都国際会館 庭園・スワン）

2日目 7月9日(日)

- 8:20- 総会
- 9:00 - 10:00 教育講演1 川上 浩司 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学
10:00 - 11:00 教育講演2 児玉 孝 (社)日本薬剤師会副会長
9:00 - 11:00 一般講演 口頭発表3
- 11:00 - 12:00 特別講演 患者さん中心の病院づくり
瀬戸山 元一 元・高知医療センター病院長
- 12:10 - 13:10 ランチョンセミナー
- 13:20 - 16:20
シンポジウム5 後発医薬品と医薬品情報
オーガナイザー 政田 幹夫 福井大学病院薬剤部
- 13:20 -15:00 一般講演 口頭発表4
- 16:20 閉会挨拶
-

演題・参加申し込みについて

- ・ 一般演題申込 :平成18年4月10日(月)をもって終了しました。
- ・ 要旨原稿締切 :平成18年5月15日(月)(必着)
- ・ 事前参加申込 :平成18年3月1日(水)～5月19日(金)(振込分まで)
- ・ 参加費 : 事前申込 一般会員 4000円 非会員 6000円
当日参加 一般会員 6000円 非会員 8000円 学生 1000円
- ・ 懇親会費 : 一般会員・非会員 5000円 学生 2000円
- ・ 事前参加申込は下記の学術大会ホームページにて受け付けております。
- ・ ホームページ : JASDI9TH.umin.jp
- ・ 宿泊のご案内をホームページに掲載しております。

お問い合わせ先

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部附属病院薬剤部
第9回 日本医薬品情報学会 総会・学術大会 事務局 石津 雅弘
E-mail : jasdi@kuhp.kyoto-u.ac.jp TEL : 075-751-4675 FAX:075-751-3205

目 次

原著論文	医薬品の適正使用推進のための製造販売後調査の重要性について — 塩酸タムスロシンの製造販売後調査の例 —	高松昭司他	2
原著論文	International comparison of educational systems for OTC drugs in pharmacy schools	Mariko Tsukiji et al.	6
原著論文	WEB ページを用いた薬剤師向け実践的知識修得型 e-Learning システムの開発	佐田宏子他	13
短 報	医薬品・医療機器等安全性情報における「重要な副作用等に関する情報」の解析	駒田富佐夫他	20
短 報	進行非小細胞肺癌における初回化学療法 Carboplatin and Monthly Paclitaxel 療法と Carboplatin and Weekly Paclitaxel 療法の薬剤経済学的検討	成川仁之他	25
解説・資料	疑義照会から評価した保険薬局における患者インタビューの情報価値	横井 正之、横井 裕子	35

Infor-view	医薬品情報とファーマコビジランス、リスクマネジメント	藤田 利治	43
------------	----------------------------	-------	----

特集 医薬品情報とファーマコビジランス

行政の立場から	佐藤 淳子	45
薬害防止を目指す医師の立場から	浜 六郎	49
病院薬剤師の立場から	後藤伸之他	54
薬局薬剤師の立場から	三溝 和男	60
製薬企業の立場から	島田弘康他	65
医薬品卸の立場から	貞松 直喜	72

施設紹介	国立成育医療センター「妊娠と薬情報センター」	村島 温子	79
------	------------------------	-------	----

HP 紹介	Minds 医療情報サービスホームページのご紹介	小園麗子他	85
-------	--------------------------	-------	----

JASDI	平成 17 年度第 2 回フォーラム報告	橋口 正行	88
-------	----------------------	-------	----

フォーラム	平成 17 年度第 3 回フォーラム報告	若林 進	92
-------	----------------------	------	----

投稿規定	95
------	----

原稿カード	98
-------	----

会則	100
----	-----

医薬品の適正使用推進のための製造販売後調査の重要性について — 塩酸タムスロシンの製造販売後調査の例 —

高松昭司*、富澤 崇、中島新一郎

城西国際大学 薬学部 医療薬学科 薬剤学講座 〒283-8555 千葉県東金市求名1番地

The Importance of Post Marketing Surveillance (PMS) to Promote the Proper Use of Pharmaceutical Drugs — Lesson from PMS of Tamsulosin Hydrochloride —

Shoji Takamatsu*, Takashi Tomizawa and Shinichiro Nakajima

Laboratory of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Science, Josai International University

(Received October 25, 2005)
(Accepted January 13, 2006)

Abstract

For pharmaceutical manufacturers, it is necessary to collect information about adverse events and evaluate them in Post Marketing Surveillance (PMS). Furthermore, it is important to promote the proper use of pharmaceutical drugs by offering this information to medical workers adequately.

Medication for patients with renal impairment by using Tamsulosin Hydrochloride (Harnal®) was listed as “contraindication” in Japan. However, the findings from clinical experiences after marketing were re-evaluated so that the word of “patients with renal impairment” was deleted from the section of [contraindication] on the attached document. This is one example which the proper use of pharmaceutical drugs based on PMS was promoted.

We introduce the necessity and the importance of PMS to promote the proper use of pharmaceutical drugs with showing those processes.

Key words: tamsulosin hydrochloride, renal impairment, Post Marketing Surveillance (PMS), proper use, α_1 -Acid Glycoprotein (α_1 -AGP)

緒言

医薬品等の製造販売後の安全対策については、副作用・感染症報告制度、再審査・再評価制度及び「医薬品の市販後調査の実施の基準 (GPMSP; Good Post Marketing Surveillance Practice)」を中心として進められている (平成17年度の改正薬事法の全面施行に伴い GPMSP は廃止され、新たに「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 (GPSP; Good Post-marketing Study Practice)」、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準 (GVP; Good Vigilance Practice)」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準 (GQP; Good Quality Practice)」が制定された。平成16年9月22日付、薬食発第0922005号、平成16年12月20日付、薬食発第1220008号)。

これらのうち再審査制度とは、新たに承認された医薬品 (新医薬品) について、承認後一定期間 (新医薬品では通常6年) が経過した後、その間に製造販売業者が実施した

使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験等に関する資料等に基づき、安全性、有効性を再確認する目的で、昭和54年の薬事法改正により導入された制度であり、製造販売後調査制度の一つである。

ところで、医薬品等の安全性を確保するため、臨床試験結果等に基づいて厳格な承認審査が行われているが、臨床試験では検討症例数が限られていること、被験者の背景が併用薬、合併症、年齢などで制限があること、投与期間も長期でないこと等の理由から、承認時点における安全性等に関する情報は必ずしも十分とは言えない。

一方、製造販売後においては、さまざまな背景を有する患者に広く使用され、未知の副作用が発現すること、また、医学・薬学等の学問の進歩に伴い、承認時には明らかでなかった安全性等に係る新たな知見が得られることがある。したがって、製造販売後調査においては、有害事象等の情報を的確に収集、評価し、必要に応じてこれらの情報を医療関係者に適切に提供することにより、医薬品等の適正使用の推進を図ることが重要である。

塩酸タムスロシン(販売名：ハルナールカプセル、以下、本剤)は、山之内製薬株式会社(現、アステラス製薬株式会社)により開発された α_1 受容体遮断薬であり、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」の効能・効果で承認され、再審査期間は6年とされた。再審査の結果、承認拒否事由(薬事法第14条第2項各号)のいずれにも該当しない、いわゆる承認された効能・効果及び用法・用量の変更を必要としないとして再審査結果が通知された(平成15年11月26日付、薬食発第1126002号)。また、本再審査の過程において、「腎機能障害のある患者」が添付文書の〔禁忌〕の項から削除された。本件のように、製造販売後調査によって、禁忌の記載が削除されることは珍しいケースと思われる。そこで、今回我々は、その根拠となった成績とともに、医薬品等の適正使用の推進のための製造販売後調査の必要性及び重要性について紹介する。

本剤の承認申請時の腎機能障害者の体内動態試験において、5例の腎機能障害者に本剤0.2 mgを空腹時に経口投与したところ、そのうち2例で血漿中濃度の上昇が認められ、タンパク結合の影響による可能性が推測されたが、当時、被験者の α_1 酸性糖タンパク(α_1 -Acid Glycoprotein、以下、 α_1 -AGP)濃度及びタンパク結合率を測定していなかったためその原因の究明には至らなかった。そこで、承認審査において、腎機能障害者への本剤の投与が禁忌とされ、さらに指導事項(「高齢者のほとんどが軽度～中等度の腎機能障害者であることを踏まえ、腎機能障害者の用法・用量を設定すること。その際、腎機能障害者における血清タンパク結合に関する検討も行うこと。」)が付された。

方法及び結果

承認時に付された指導事項に基づき、当該企業により腎機能正常者及び腎機能障害者を対象に、本剤0.2 mg単回投与時の体内動態及び忍容性の検討を目的に市販後臨床試験(平成17年度の改正薬事法の全面施行に伴い、市販後臨床試験は製造販売後臨床試験へと変更)が実施された¹⁾。本試験では腎機能正常者(7例；観音台クリニック)及び腎機能障害者(8例；筑波大学、水戸中央病院、水戸総合病院)に本剤投与後(0.2 mg)、所定時間に血液を採取し、血漿中未変化体濃度が測定され、さらに、平衡透析により得られた透析液中の未変化体濃度をLC-MS/MS法により測定することによって、薬理的に重要な*in vivo*における血漿中非結合形薬物濃度が測定された²⁾。なお、腎機能正常者及び腎機能障害者におけるクレアチニンクリアランス(CL_{CR})値は、それぞれ 88.1 ± 11.7 mL/min(平均 \pm 標準偏差)及び 40.3 ± 23.3 mL/minであり、血漿中 α_1 -AGP濃度はそれぞれ 65.6 ± 23.2 mg/dL及び 103.7 ± 31.0 mg/dLであった(Table 1)。

その結果、腎機能正常者及び腎機能障害者における血漿

中総薬物の C_{max} ($C_{max,t}$)はそれぞれ 9.1 ± 2.2 ng/mL及び 15.7 ± 7.1 ng/mL、 $AUC_{t,0-36h}$ はそれぞれ 108 ± 36 ng \cdot hr/mL及び 336 ± 265 ng \cdot hr/mLであり、腎機能障害者の $C_{max,t}$ 及び $AUC_{t,0-36h}$ は腎機能正常者に比べそれぞれ73%及び211%高い値であった。しかし、非結合形薬物の C_{max} ($C_{max,u}$)及び $AUC_{u,0-36h}$ は腎機能正常者と腎機能障害者との間に有意な差はなく、それぞれの群の $C_{max,u}$ 及び $AUC_{u,0-36h}$ は 80 ± 26 pg/mL及び 899 ± 242 pg \cdot hr/mL、 90 ± 26 pg/mL及び $1,108 \pm 415$ pg \cdot hr/mLであった(Table 2)。

この現象の原因を解明する目的で、各薬物動態パラメータとそれらに影響を与える可能性のある変動因子との相関を検討した結果、 α_1 -AGP濃度と $AUC_{t,0-36h}$ 及び血漿中非結合率(f_u :非結合形薬物濃度/総薬物濃度)との間には正の相関が認められたが(それぞれ、 $r^2=0.641$ 及び $r^2=0.720$)、 α_1 -AGP濃度と $AUC_{u,0-36h}$ との間及び CL_{CR} と $AUC_{u,0-36h}$ の間には相関は認められなかった(それぞれ、 $r^2=0.130$ 及び $r^2=0.173$) (Table 3)。したがって、当該企業は、腎機能障害者でみられた本剤の血漿中濃度の上昇は、血漿中 α_1 -AGP濃度の上昇に伴い f_u が減少し、それによって血漿中総薬物濃度が増大する現象であると考察した。なお、本市販後臨床試験において副作用及び本剤との因果関係が疑われる臨床検査値異常変動は認められなかった。

また、欧州で行われた腎機能障害患者への本剤の反復投与時の臨床薬理試験でも同様な結果であった³⁾。本試験は、腎機能の正常者10人($CL_{CR} > 90$ mL/min)、中等度障害者10人($30 \leq CL_{CR} < 70$ mL/min)及び重度障害者7人($10 \leq CL_{CR} < 30$ mL/min)に本剤0.4 mg(本邦における推奨臨床用量は0.2 mg/1日)が1日1回3週間、食後に反復経口投与された。なお、腎機能の正常者、中等度障害者及び重度障害者における平均血漿中 α_1 -AGP濃度はそれぞれ81.4、110.7及び124.1 mg/dLであり、腎機能障害者群で高い濃度が観察された。

その結果、定常状態時における未変化体の血漿中総薬物濃度の C_{max} ($C_{max,t}$)の平均値(\pm 標準偏差)はそれぞれ 10.0 ± 2.8 、 18.2 ± 10.1 及び 23.8 ± 10.9 ng/mLであり、正常者群に比べて腎障害者群で有意に高く、血漿中 α_1 -AGP濃度と血漿中総薬物濃度の $AUC_{t,0-24h}$ の間には、本邦で行われた市販後臨床試験の成績と同様に正の相関が観察され($r=0.812$)、本剤の血漿中総濃度は α_1 -AGP濃度の上昇に伴って増加することが反復投与時においても示された。一方、非結合形薬物濃度に関しては、定常状態時における $C_{max,u}$ はそれぞれの患者群で 302 ± 294 、 379 ± 300 及び 457 ± 323 pg/mL、 $AUC_{u,0-24h}$ はそれぞれ 2.48 ± 3.08 、 2.93 ± 2.35 及び 3.34 ± 1.98 ng \cdot h/mLと3群間で有意な差は認められなかった(Table 4)。なお、本試験において

Table 1. Demographic Characteristics of Healthy Volunteers and Patients with Renal Impairment (1)

Group	Age (years)	Body Weight (kg)	CL _{CR} (mL/min)	α ₁ -AGP (mg/dL)	Albumin (g/dL)
Healthy volunteers (n=7)	58.1±5.0	64.5±5.5	88.1±11.7	65.6±23.2	4.5±0.3
Patients With renal impairment (n=8)	57.6±6.3	55.6±8.9*	40.3±23.3**	103.7±31.0*	3.4±0.3**

*: P<0.05, **: P<0.001 vs healthy volunteers (unpaired t test)

Values are presented as mean±SD. CL_{CR}; creatinine clearance, α₁-AGP; α₁-acid glycoprotein plasma concentration

Standard value of α₁-AGP; 32~98 mg/dL, Standard value of albumin ; 3.8~5.3 g/dL

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Tamsulosin after a Single Oral Dose of 0.2 mg (1)

Parameters	Healthy volunteers (n=7)	Patients with renal impairment (n=8)
Total drug		
C _{max} (ng/mL)	9.1±2.2	15.7±7.1*
AUC _{0-36h} (ng·hr/mL)	108±36	336±265*
Unbound drug		
C _{max} (pg/mL)	80±26	90±26
AUC _{0-36h} (pg·hr/mL)	899±242	1108±415
fu	0.0102±0.0036	0.0062±0.0030*

* : P<0.05 vs healthy volunteers (unpaired t test)

Values are presented as mean±SD. C_{max}; maximum observed plasma concentration, AUC_{0-36h}; area under the concentration-time curve from t=0 to 36 h, fu; fraction of unbound drug in plasma

Table 3. Relationship between Demographic Characteristics and Pharmacokinetics Parameters of Tamsulosin (n=15) (1)

Parameter	Correlation (r ²)
α ₁ -AGP vs AUC (total)	0.641
α ₁ -AGP vs fu	0.720
α ₁ -AGP vs AUC (unbound)	0.130
CL _{CR} vs AUC (unbound)	0.173

α₁-AGP; α₁-acid glycoprotein plasma concentration, AUC; area under the concentration-time curve, fu; fraction of unbound drug in plasma, CL_{CR}; creatinine clearance

発現した副作用は、正常者群でめまい(1例)、中等度障害者群で頭痛(2例)、めまい(4例)及び起立性低血圧(1例)、重度障害者群でめまい(1例)及びそう痒感(1例)であったが、重篤なものはなく本剤を中止するような症例はなかった。

さらに、使用成績調査における腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として134例が収集され、副作用発現症例率は2.2%(3/134例)であり、腎機能障害無例における発現症例率2.1%(86/4,015例)と同程度であった。腎機能障害有例において発現した副作用は、血中クレアチニン上昇2件、発疹、血中尿酸上昇、電解質異常、BUN上昇各1件で、程度はすべて軽度であり、腎機能障害を有する患者に特に注意を要すると考えられる副作用発現傾向はなかった。一方、有効性については、本剤投与前後

の自覚症状(昼間・夜間排尿回数、尿意切迫感等)及び他覚所見(排尿量、排尿時間等)の変化を基に、「有効、無効、判定不能」の2段階3区分で効果判定された。その結果、腎機能障害有例での無効率は12.8%(15/117例)であり、腎機能障害無例における無効率10.5%(380/3,604例)と同程度であった。

以上、本邦で行われた市販後臨床試験及び欧州で行われた臨床薬理試験において、薬理的に重要な非結合形薬物濃度が腎機能障害者と腎機能正常者で同程度であったこと、重篤な副作用の発現がみられなかったこと、また、使用成績調査で収集された腎機能障害者の症例において、副作用の種類、程度、発現率等で腎機能障害を有しない患者の症例と大きな違いがなかったこと、さらに、有効性についても同等な成績であったことから、厚生労働省により、腎機

Table 4 Pharmacokinetic Parameters of Tamsulosin after Multiple Dose (3)

Parameters	Normal (n=10)	Moderately impaired (n=10)	Severely impaired (n=7)
Total drug			
Cmax (ng/mL)	10.0±2.8	18.2±10.1*	23.8±10.9*
AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	148±58	303±203*	395±161*
Unbound drug			
Cmax (pg/mL)	302±294	379±300	457±323
AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	2.48±3.08	2.93±2.35	3.34±1.98

*: P<0.05 vs normal (ANOVA)

Values are presented as mean±SD. Cmax; maximum observed plasma concentration, AUC_{0-24h}; area under the concentration-time curve from t=0 to 24 h

能障害患者に対して新たな用法・用量を設定する必要はないと判断され、また、腎機能障害患者を禁忌の対象とする必要はないと判断された。ただし、本剤の代謝物は尿中へ排泄されること、重篤な腎機能障害者を有する患者への使用例が極めて少ないこと及び海外の添付文書との整合性等が勘案され、「重篤な腎機能障害者のある患者」への投与を添付文書の「慎重投与」の項に追記することとされた（平成15年12月、添付文書改訂）。

考察及び結論

今回我々は、製造販売後調査の例として塩酸タムスロシンを採り上げて紹介した。本件は、承認後の医学・薬学等の学問の進歩に伴い、承認時には明らかでなかった安全性等に係る新たな知見が得られた一例であるとともに、適切な製造販売後調査が医薬品の適正使用の推進に必要なことであることを示している一例であると思われる。ただし、 α 1-AGPを介した薬物等との相互作用については、今後も注視していく必要があると考える。

承認審査過程での経緯を踏まえ、本剤のように製造販売後の臨床試験等の実施が審査当局から指示される場合もあるが、一方、製造販売業者においては自らが承認申請段階において、その医薬品等にどのような製造販売後調査が必要であるかということに適正使用に鑑み十分に検討しておくことが必要であろう。このことは、平成15年7月1日以降の新医薬品の承認申請時に提出される資料（CTD; Common Technical Document、国際共通化資料）において、承認申請資料の第1部（Module 1）に製造販売後調査基本計画書案が盛り込まれていることから明らかである（平成13年6月21日付、医薬審発第899号）。

ところで、近年の医薬品等の製造販売後安全対策の充実・強化に伴い、平成12年12月27日に省令の一部改正（医薬発第1324号）、製造販売後調査ガイドラインの改正（薬安第166号、医薬審第1810号）等が行われ、市販後調査の導入や、再審査等のために行う特別調査、市販後臨床試験の重点化等製造販売後調査の見直しが行われた（平成17年度の改正薬事法の全面施行に伴い、特別調査及び市販後臨床試験はそれぞれ特定使用成績調査及び製造販売後臨床試

験へと変更）。さらに、改正薬事法により、規正当局においては独立行政法人医薬品医療機器総合機構の設立等、一方、医薬品等の製造販売業者においては総括製造販売責任者の配置義務等、また、医師、薬剤師等の医療関係者においては副作用等の厚生労働大臣への報告が義務化される等、医薬品等の製造販売後の安全対策がより強化されたところである。これら改正の背景には、患者のみならず一般市民の医薬品等の安全性に対する関心の高まりがあるものと考えられ、医薬品等の製造販売業者は勿論のこと、医師、薬剤師等の医療関係者の医薬品適正使用推進やリスクマネジメントへ果たす役割が今後ますます重要視されるものと思われる。

引用文献

- 1) K. Koiso, H. Akaza, K. Kikuchi, et al. Pharmacokinetics of Tamsulosin Hydrochloride in Patients with Renal Impairment: Effects of α 1-Acid Glycoprotein, *J.Clin.Pharmacol.*, 1996; 36: 1029-38
- 2) H. Matsushima, K. Takanuki, H. Kamimura, et al, Highly sensitive method for the determination of tamsulosin hydrochloride in human plasma dialysate, plasma and urine by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.*, 1997; 695: 317-27
- 3) M. Wolzt, V. Fabrizii, G. T. Dorner, et al, Pharmacokinetics of tamsulosin in subjects with normal and varying degrees of impaired renal function: an open-label single-dose and multiple-dose study, *Eur.J.Clin. Pharmacol.*, 1998; 54: 367-73

International comparison of educational systems for OTC drugs in pharmacy schools

Mariko Tsukiji, Minae Isawa, Noriko Kose, Jean F. Rigod, Yoshimichi Sai and Emi Nakashima

Department of Pharmaceutics, Kyoritsu University of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, JAPAN

(Received December 26, 2005)
(Accepted March 10, 2006)

Abstract

Objectives : Training of pharmacists to give suitable information about self-medication to the general public has become essential. However, we feel that the educational system and current educational tools are not adequate to ensure the proper teaching of issues related to non-prescription (OTC: over-the-counter) drugs in Japanese pharmacy schools. The purpose of this work was to clarify the current status of the educational system for OTC drugs in Japan.

Methods : We investigated and compared the educational systems for OTC drugs in Japanese and foreign pharmacy schools through questionnaires and the Internet, respectively, to identify specific issues related to pharmacists' education about proper drug use in self-medication.

Results : Our questionnaires and inquiries about OTC drugs revealed that the USA pharmacy schools on average have more than 45 lecture hours on OTC drugs. However, only 30% of Japanese pharmacy schools have OTC drugs education, and even in the ones that do have it, the average number of lecture hours was only 9. There were big differences in the OTC educational system between Japanese and the USA pharmacy schools. We suggest these differences are largely due to differences in social background, such as medical insurance systems and the responsibilities of community pharmacists.

Conclusion : We conclude that the Japanese educational system for OTC drugs has room for improvement as to both volume and contents. To improve Japanese OTC education, we suggest that a universal curriculum guideline for OTC drug lectures should be developed; this might help to reduce national medical costs.

Keywords : Non-prescription (OTC) drugs, Educational systems for OTC drugs, self-medication, medical referral

Introduction

The Japanese national medical expenses for the year 2003 amounted to three billion, one hundred and fifty million yen, and are increasing¹⁾. This is partly because of the so-called aging society. How can we alleviate or lessen this burden? One approach would be to encourage people in Japan to take an active role in their own health care. Numerous factors have contributed to the growing self-care movement in Japan. Non-prescription (OTC : over-the-counter) drug therapy is an essential component of self-care, and the proper use of non-prescription drugs is one of the most important missions of the pharmacist²⁾. However, pharmacists may not be sufficiently prepared to handle this growing movement of self-medication. For example, a sales person at the counter sold an H₂-blocker drug that was switched to OTC without the knowledge of the pharmacist preparing prescription formulas³⁾. Pharmacists have to give accurate information and advice, including medical referrals, if necessary, to the general public, and thus require considerable medical knowledge about diseases and medicines.

Consequently, the training of pharmacists to give suitable information for self-medication to people is becoming more critical. However, the proper use of non-prescription drugs is still poorly taught in many Japanese pharmacy schools. Meanwhile, the separation of dispensing and prescribing functions has been advancing⁴⁾. For example, in the USA, people often cure mild illnesses by purchasing OTC drugs, in consultation with pharmacists if necessary⁵⁾. Also, the sales ratio of OTC drugs to prescription drugs is higher in the USA than in Japan⁵⁾. In many countries with advanced self-medication systems, OTC drug lectures and education programs have been part of a pharmacist's education for a long time.

In order to understand specific issues in Japanese pharmaceutical education, we have investigated and compared the educational systems concerning OTC drugs in pharmacy schools in Japan and other countries.

Methods

1. Investigation of the educational systems for OTC drugs in Japanese pharmacy schools

We sent out questionnaires to Japanese pharmacy schools

about their educational systems for OTC drugs. In the questionnaire form, there were four questions: did they have any OTC drug lectures in their program, what details of the OTC drugs were mentioned in the lectures or course, do they have plans to give OTC drug lectures or course in the future, and what do they think are important factors to present in the OTC drug lectures or course.

2. Investigation of educational systems for OTC drugs in other countries' pharmacy schools

First we investigated OTC drug educational systems of pharmacy schools in the USA by checking their syllabi or lecture schedules on the pharmacy school website. We investigated the web sites of all schools (65 schools) linked from the JustColleges web site⁶⁾. In order to make our investigation more global, we investigated several other countries' OTC drug educational systems and social backgrounds, and their medical insurance systems^{7),8),9),10)}. We investigated the web sites of all schools for each country linked from the Pharmweb web site¹¹⁾. Eight schools in Australia, 38 schools in the UK and 1 school in Singapore were investigated. Finally, we compared the OTC drug course syllabi and lectures. Here, we also discuss the issues confronting Japanese OTC drug education.

Results

1. Investigation of educational systems for OTC drugs in Japanese pharmacy schools

We sent questionnaires to all 62 Japanese pharmacy schools (at April, 2005) about their educational systems for OTC drugs, and got replies from 50. The percentage response was 80.6%.

The universities that have an educational system for OTC

drugs were 15 schools (30% of responders) and those that did not were 35 schools (70% of responders). However, more than 80% of the schools (28 schools) without any lectures at present had plans to have some lectures. In many cases, lectures on OTC drugs were done during the third year of pharmaceutical education, and 67% of OTC drug lectures (10 lectures) were elective (noncompulsory) subjects, as shown in **Table 1**.

The number of lecture hours for OTC drugs was scattered from 1 to 22.5 hours, and the average was 9.1 hours. This distribution showed two peaks, below 8 hours (8 schools) and over 13 hours (7 schools). The names of the lectures for schools with less than 8 hours were typically "Pharmaceutics" or "Pharmacotherapy" and those in schools with over 13 hours were typically "OTC Drugs and Self Care" or "Nonprescription Drugs", as shown in **Fig. 1**.

Based on the fourth questionnaire, we identified several major requirements for OTC drug education (**Fig. 2**). They were that pharmacists need basic knowledge of diseases and drug therapy, and good communication skills with patients. In addition, some universities required the following items: ability to handle customers, proper knowledge of typical OTC drugs, how OTC drugs are developed (approval process or screening), how drugs are switched from prescription to OTC, pharmaceutics of OTC drugs, the different usage of OTC drugs for different diseases, and business administration at community and hospital pharmacies.

2. Investigation of educational systems for OTC drugs in other countries' pharmacy schools

We investigated the OTC drug educational systems in the USA through the web sites of 65 US pharmacy schools.

Table 1 The results of investigation of the educational system for OTC drugs in Japanese and the USA pharmacy schools

Status of lectures on OTC drugs	Japan (50 schools)				USA (65 schools)				
	(schools)	In practice 15	No lecture 35		In practice 25*	Not clear 27	No lecture 13		
Nature of lectures									
Grade year	(year) (lectures)	First 0	Second 2	Third 12	Forth 1	First 6	Second 11	Third 16	Forth 0
Ratio of compulsory and elective subjects	(lectures)	Compulsory 5		Elective 10		Compulsory 29		Elective 4	
Future plan for OTC drug lectures in schools that do not have lectures at present	(schools)	Preparing 12	Planning 16	No plan 6					

*Presence of OTC drug lectures was judged from lecture names on websites.

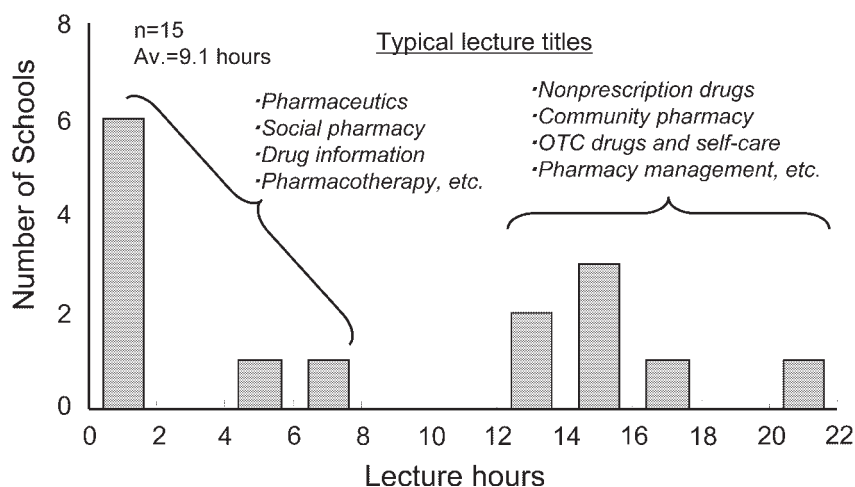


Fig. 1 Distribution of lecture hours and lecture titles of OTC courses in Japan

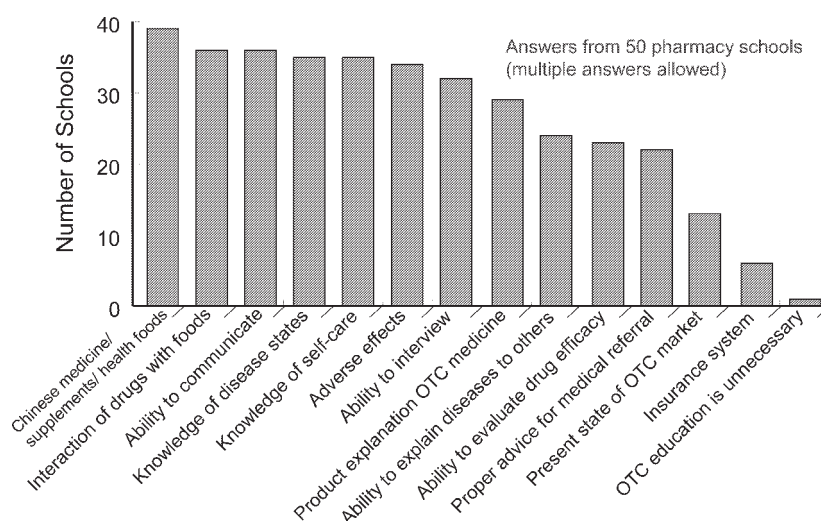


Fig. 2 Matters necessary for OTC drug education in Japan

We found that 25 (38%) of Pharm. D schools have OTC drug lectures under 33 different headings. On the other hand, 13 schools have no lectures, and we could not clarify the existence of OTC drug lectures in 27 schools from the lecture titles. In many cases, lectures on OTC drugs were done during the third year of pharmacy school, and 88% of OTC drug lectures (29 lectures) were compulsory, as shown in **Table 1**. Many American pharmacy schools had 2-3 credits (30-45 hours) of lecture time, as shown in **Fig. 3**. These lecture names were classified as Nonprescription, OTC and Self Care and Self Medication, as shown in **Table 2**. The subjects were directed towards patient assessment, patient education, selection of OTC drugs and non medical therapy (self care), which are all very important for the progress towards national self-medication (**Table 3**).

In addition, we investigated OTC drug educational sys-

tems of pharmacy schools in the UK, Australia and Singapore. As shown in **Table 4**, lecture hours were relatively long in pharmacy schools of Australia and Singapore, but no lectures were found in the syllabi of pharmacy schools in the UK. As for social background in those countries, the UK, Australia and Japan have public insurance systems, while in the USA and Singapore, only limited numbers of people are covered by public insurance, such as Medicare or Medisave. Australia has a public medical insurance system, and community pharmacists have the duty to explain the use of medicines to the public under the Schedule 3 (S3) regulation.⁸⁾

Discussion

The lecture time of 1-22 hours in Japanese pharmacy schools is much shorter than that in American pharmacy

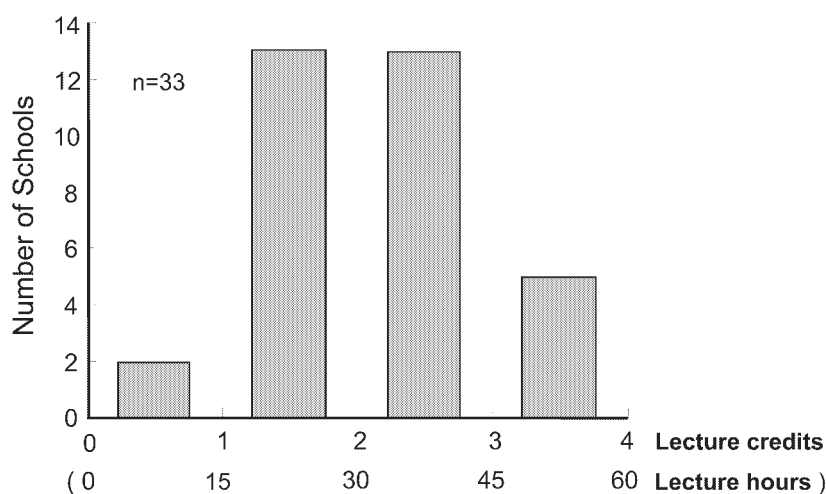


Fig. 3 Distribution of lecture hours relating to OTC drugs in the USA

Table 2 Lecture names of OTC drug education in the USA

Nonprescription Drugs	Self Care & Nonprescription Drugs
Nonprescription Medication	Self Care
Nonprescription Products	Self-medication awareness and Community health
Non-Prescription Medications and Devices	Self Care and Self Medication
Non-Prescription Drug Therapy	Self-Care Pharmacy Practice
Non-Prescription Pharmaceuticals and Herbal Medicinals	Self Care and Home Care
	Ambulatory & Self-Care Therapeutics
OTCs	Self-Care and Health Promotion 1& 2
OTC I & II	
OTC Drugs/Self Care	Profession of Pharmacy/Intro Case Format/OTC
Over the Counter Pharmacy Products	Pharmacy Practice
Advanced OTC	Pharmacy Practicum IV
	Pharmacy Skills Laboratory III

schools (7-60 hours). Judging from the lecture names, many Japanese pharmacy schools that have more than 13 hours of lecture time have an independent lecture course on OTC drugs. However, many pharmacy schools that have less than 8 hours of lecture time have their classes as a part of other courses, such as pharmaceuticals. On the other hand, American pharmacy schools have independent lectures specific for OTC drugs. Thus, there appear to be large differences in the volume and contents of OTC drug education compared with Japanese pharmacy schools, and the Japanese pharmacy schools' OTC lectures may be insufficient to fully educate pharmacists for providing advice on the option of self-medication to the public.

From the fact that about 80% of OTC drug lectures have been done in third year classes in both Japan and the USA, we can infer that teachers aim to provide information about OTC drugs to students who have already studied the basis

of pharmaceuticals and diseases in their 1st and 2nd years.

However, more than 50% of pharmacy schools in Japan do not have OTC drugs lectures now, but have plans to include OTC drug education for their students in the future. Clearly, many pharmacy schools are interested in OTC drug education. However, our concern is that their curriculums might show large divergence because there are no guidelines for OTC drug education.

The answers to our questionnaire from Japanese pharmacy schools revealed that the major requirement for OTC drug education is that pharmacy schools need to give their students a basic knowledge of diseases and medication. They also need to educate students about communication skills with patients. About half of the schools did not provide training for evaluation of symptom, evaluation of medicinal effect or medical referral, however, although these are keys to proper self-medication, and could be

Table 3 The object of OTC drug education in the USA

A. For each non-prescription drug product, the student should be able to:
1. Recognize the usual indications for use;
2. Evaluate the safety and efficacy of each ingredient;
3. Select the most rational ingredient or combination of ingredients for a given treatment plan;
4. Identify and make recommendations for the management of potential drug interactions or adverse drug reactions;
5. State the contraindications for the use of non-prescription drug product;
6. State the usual dosage;
7. State the most appropriate route of administration;
8. Recognize the label warnings on products and the rationale for each;
9. Identify the usual therapeutic endpoint; and identify medication information to be communicated to the patient or a family member
B. For each common health complaint, the student should be able to:
1. Identify associated signs and symptoms,
2. Determine which signs and symptoms may be ameliorated by non-prescription drug
3. Determine which signs and symptoms need further evaluation by home diagnostic devices;
4. Determine which signs and symptoms should not be treated with non-prescription drug
5. Identify the most appropriate type of health care practitioner or agency for patient referral, when self-medication is not advised;
6. Identify non-drug measures that may be included in the patient's treatment plan;
7. Identify which devices may be used to assess the patient's adherence with therapy of disease complication;
8. Describe products that are recommended for use with specific devices.
C. The pharmacy student, given a selected non-prescription drug product should be able to explain the appropriate use, method of administration and general precautions for each.
D. For each non-prescription drug therapy plan or patient referral to another health care practitioner, the student should be able to demonstrate communication skills and decision-making for the achievement of professional counsel and advice.
E. The student should know the commercial names and individual major ingredient or ingredients of common non-prescription products listed in the Handbook of Non-prescription Drugs.
F. Given a patient's medical and drug history, the pharmacy student should be able to select the most appropriate non-prescription drug product for use.
G. The student should be able to state and explain the steps that need to be taken in solving a common therapeutic problem / adverse effect presented by a patient.
H. The student should be able to identify how to counsel a patient on the use of non-prescription medications and be able to successfully communicate this information to the patient.

Table 4 Comparison of educational systems for OTC drugs and social background in the world

Country	Items	Percentage of OTC drug education of pharmacy schools	Representative lecture name	Lecture hours (at undergraduate schools) Grade year	Drug category for release to public	Public insurance
USA		more than 38% of 65 schools	OTC, Nonprescription, Self-care, etc	30~45 hours third year	prescription drugs, OTC drugs	Medicare Medicaid
UK		0% of 38 schools (1 school at post graduate class)	Management of minor ailments	Not on Internet	POM (Prescription Drugs) P (Pharmacy only Medicine) GSL (General Sales List Medicine)	every one
Australia		38% of 8 schools	Complementary medicines for pharmacy	5~94 hours second - forth year	S 4 : Prescription only medicine S 3 : Pharmacist only medicine S 2 : Pharmacy medicine U/S: General sales item	every one
Singapore		100% of 1 school	Pharmacy practice	36 hours third year	prescription drugs, OTC drugs (pharmacist prescribe some medicine)	Medisave Medishield Medifund
Japan		30% of 62 schools	OTC drugs and self-care	9 hours third year	prescription drugs, OTC drugs	every one

regarded as among the most important purposes of OTC drug education. Pharmacists in community pharmacies need to communicate well with patients to understand their conditions and to select suitable drugs to recommend. At the same time, they should give guidance on self-medication to patients, and if necessary they should refer the patient to a medical doctor. This will also have the effect of lessening the burden on doctors. Further, doctors would be assisted by the information from patients sent forward by the pharmacist. Therefore, we propose that a universal curriculum guideline for OTC drug lectures in Japanese pharmacy schools should be prepared, with suggestions as to suitable content and volume of OTC drug education.

The reason for the substantial content of OTC lectures in the USA system may be the substantial demand for OTC drugs by the public in the USA, so that American pharmacy schools intend to educate pharmacists to meet these demands. In NAPLEX[®], a national test, which students have to pass to receive their pharmacist's license in the USA, many questions about the proper use of non-prescription or OTC drugs and the education of patients are included¹²⁾.

A comparison of the OTC drug education systems of foreign countries and Japan indicates that social background factors, such as a medical insurance system or the responsibility of pharmacists for medical advice at community pharmacies, markedly influences the nature and content of the OTC educational system. Countries with universal public insurance systems, such as Japan and the UK, have shorter lecture hours than other countries. Community pharmacists in Australia have a particular responsibility, because in Australia there are pharmacist-only medicines (S3), for which patients must consult community pharmacists before purchase⁸⁾. The greater responsibility of community pharmacists for OTC drug prescription may be the reason for the substantial volume of OTC lectures in Australia. Japanese medical insurance is universal, and pharmacists do not have the duty to explain to the public about drugs at present. However, educating clinical pharmacists to be able to offer self-medication to people will be very important to improve public health and reduce medical costs. Therefore, we suggest that it will be important to develop guidelines for a Japanese OTC education curriculum with suitable volume and contents.

Among Japanese pharmacy schools, only 30% have OTC drug lectures. Also, there are large differences in the volume, contents and purposes of their curriculums. Gen-

erally, the main purpose was to provide knowledge of OTC drug characteristics, but a half of them did not provide guidance for evaluation of symptom, evaluation of medicinal effect or medical referral, which are among the major aims of OTC drug lectures in US pharmacy schools. Lecture time in Japan was much shorter than those in the USA and Australia. The results indicated that the differences in OTC education between countries were largely due to differences in social background, such as medical insurance systems and the responsibilities of community pharmacists.

Conclusion

We found that there are large differences in the levels of OTC drug education among Japanese pharmacy schools as regards volume and contents, and the current levels of OTC education in Japan appear to be insufficient to educate pharmacists to advise people on self-medication. Social background factors, such as medical insurance systems and the responsibility of pharmacists at community pharmacies, have influenced the OTC educational systems in different countries. To improve Japanese OTC education, we suggest that a curriculum guideline for OTC drug lectures needs to be developed. This should help to keep national medical costs under control by reducing the burden on doctors.

Acknowledgement

We thank all the Japanese pharmacy schools those cooperated with our questionnaire. This study was supported in part by a grant from the Nagai Foundation, Tokyo and funds from the Private School Promotion Foundation.

References

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare. Kokumin-iryohi to tai kokumin-shotoku no nenji suii. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/03/xls/hyo.xls> (accessed Sep 20, 2005). (in Japanese)
- 2) H. Saito, K. Fukumuro, F. Takemasa, Ippannyou-iyakuhin to puraimari-herusukea. *Ippanyou-iyakuhingaku-gaisetsu*. Tokyo : Jiho, 2004 : 32. (in Japanese)
- 3) M. Horioka, Epirogu -Yakuzaishi-eno messeji-. *Chouzaigaku-souron*. Tokyo : Nanzando, 2005 : 506. (in Japanese)
- 4) M. Nurata. Kakukoku no yakkyoku to yakuzaishi.

- Puroyakuzaiishi-eno-suteppu*. Tokyo : Hirokawa-shoten, 1991 : 195-205. (in Japanese)
- 5) Japan External Trade Organization. The survey on actual condition regarding access to Japan -Non-prescription medicines-. June 2000. <http://www.jetro.go.jp/jpn/reports/05000674> (accessed Feb 17, 2006).
 - 6) JustColleges. Pharmacy/Pharmaceutical Science Colleges in the US. http://www.justcolleges.com/us/us_pharm_scolleges.phtml (accessed Jul 18, 2005).
 - 7) T. Nakamura, *Nichibeiuono-yakkyokuto-yakuzaiishi*. Tokyo : Jiho, 2001 : 9-97. (in Japanese)
 - 8) Pharmavision. Australia no hi-shohousenyaku to yakkyoku-yakuzaiishi no kakawarikata. <http://www.pharmavision.co.jp/public/kaigai/no0003.htm> (accessed Sep 22, 2005). (in Japanese)
 - 9) Council of Local Authorities for International Relations. CPF to Singapore no iryohoken-seido. <http://www.clair.or.jp/j/forum/forum/gyosei/087/INDEX.HTM> (accessed Sep 22, 2005). (in Japanese)
 - 10) Japan Overseas Medical Fund. Kaigai iryo-joho. http://www.jomf.or.jp/html/sgrmed2_2.html (accessed Sep 22, 2005). (in Japanese)
 - 11) PharmWeb. Pharmacy-related academic institutions on the Internet. <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pw8/pharmweb8.html> (accessed Sep 16, 2005).
 - 12) Pharmacist.com. NAPLEX competency statements. http://www.pharmacist.com/articles/1_t_0002.cfm (accessed Jun 10, 2005).

WEB ページを用いた薬剤師向け実践的知識修得型 e-Learning システムの開発

佐田宏子¹⁾、大谷壽一²⁾、矢崎泰三³⁾、坂本浩己³⁾、堀 里子²⁾、澤田康文^{*2,4)}

- 1) 九州大学大学院薬学研究院 : 福岡県福岡市東区馬出 3 - 1 - 1
2) 東京大学大学院薬学系研究科 : 東京都文京区本郷 7 - 3 - 1
3) エーザイ株式会社 医薬事業部 : 東京都文京区小石川 5 - 5 - 5
4) 東京大学大学院情報学環 : 東京都文京区本郷 7 - 3 - 1

Development of a web-based educational system for pharmacists to acquire the practical knowledge for proper use of drugs

Hiroko Sata¹⁾, Hisakazu Ohtani²⁾, Taizou Yazaki³⁾, Hiromi Sakamoto³⁾, Satoko Hori²⁾, Yasufumi Sawada^{*2,4)}

- 1) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
2) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
3) Eisai Co., Ltd.
4) Graduate School of Interdisciplinary Information Studies, The University of Tokyo

(Received March 3, 2006)
(Accepted March 20, 2006)

Abstract

Objectives: The aim of this study was to develop an e-learning system by that enables pharmacists to acquire the practical knowledge for proper use of drugs. We made the contents of the system with improved concept to more efficiently provide drug information in comparison to the conventional ways, along with the practical application and evidence of drug information.

Methods: A world wide web page-based educational system was constructed for donepezil hydrochloride (Aricept[®]), which is used for the treatment of Alzheimer's disease. The user's answers were judged by a user's browser using JavaScript.

Results: The website consists of eight episodes with essential issues for the proper use of donepezil hydrochloride. Each episode consists of the question section and commentary section. The question section has two or three multiple-choice questions for each issue. The developed learning system has advantage over the conventional methods to provide drug information. Three episodes were opened to the public on the server of Eisai Ltd. in October 2004, and the five episodes were additionally uploaded by October 2005. The visitors to the index and episode pages numbered was about 16,000 within six months after the opening and the highest number of daily accesses was 971.

Conclusions: The developed e-learning system may become a useful medium for the pharmacists to acquire the practical knowledge of drugs to promote proper use of drugs, and to avoid medication errors.

Key words: proper use of drugs, e-learning, medication errors, world wide web

緒言

近年、医療事故やミスが大きく報道されるようになったが、医薬品の不適切な使用、いわゆる投薬ミス^{1,2)}によるものも多く、投薬ミスによる死亡事故もあとをたたない。米国において1999年から2001年までの3年間にインターネットによる投薬ミス (medication errors) 報告システム

(MEDMARX) で収集されたミス事例 (154,816例) のうち、約58% は患者に投与された後で発見されており、このうちの約4.5% において患者に有害作用が発現し、死亡にいたった事例は19例であったことが報告された³⁾。また、それらの投薬ミスの原因の上位に知識の欠如が含まれていた³⁾ことから、医療従事者に対する教育・啓発の徹底が必要と考えられる。とくに、投薬ミスを防止し、適正な薬物療

法を実践する上では、処方チェックなどで薬剤師が果たす役割は大きい^{4,5)}。しかしながら、リスクマネージャーとしての役割とこれを遂行するための知識や技能の修得は、卒業後の自己研鑽や研修教育に委ねられているのが現状である。

一方、本邦における 2005 年のインターネット使用者数は 7 千万人以上にのぼり、インターネットの世帯普及率も 50 % を超えるなど、インターネットの普及はめざましい⁶⁾。また、米国において実施された調査では、2001 年の時点で、インターネット使用者の約 40 % が健康状態や健康管理に関する情報などを入手するためにインターネットを用いたことが示されており、インターネットが医療情報の伝達においても重要なツールであると思われる⁷⁾。さらに、医学教育や医師の生涯教育などにおいてもインターネットを介した講義や講座が提供されている^{8,9)}。中でも、インターネットの WWW (world wide web) ブラウザを介して利用可能な e-Learning システムは、集合研修とは異なり、時間や場所の制約がなく、ユーザーが学びたいときにどこでも利用できるなどの長所から自己研鑽メディアとして有用と考えられる¹⁰⁾。

また、従来の医薬品情報提供は、医薬品添付文書や医薬品インタビューフォーム (IF) などといった情報資料によるものが大多数を占めていた。それらによる情報提供では、『その医薬品情報をどのように活用したらよいかわからない』、『その医薬品情報の医療現場における重要性がわからない』、などの問題点があげられる。これらの問題点を解決するためには医薬品情報の提供形態として、実際の処方事例を提示して、具体的な場面で情報をどのように活用するか理解できるような内容構成にするとよいと考えられる。また、従来の情報提供では、『その医薬品情報の根拠(エビデンス)が理解できない』との問題点があげられるが、これは種々のエビデンスを提示して解説することにより、対応できる。『処方の問題点を回避する方法がわからない』との問題点については、考えられる回避法の中から一例を取りあげ、提案の根拠とともに解説することで、患者背景・基本情報に応じた回避法の提案プロセスを理解するのに役立つと考えられる。

アルツハイマー型痴呆治療薬である donepezil hydrochloride (アリセプト[®]、以下 donepezil) は、消化器系副作用の発現を抑える目的で、『通常、1 日 1 回 3 mg から開始し、1 ~ 2 週間後に 5 mg に増量する』との用法・用量が承認されており、3 mg/日は有効投与量ではないために、1 ~ 2 週間を超えて使用しないこととされている。しかしながら、澤田らはすでに、「薬剤師間情報交換・研修システム (アイフィス)¹¹⁾」の会員薬剤師を対象として、donepezil の使用実態に関する電子メールを用いたアンケート調査を行い、添付文書に記載された用法・用量どおりに処方されて

いなかった患者の存在、ならびに疑義照会の実状などについて報告している¹²⁾。適正な処方チェックや副作用モニタリングを行うために、donepezil に関する基本的な知識を理解できる自己研鑽システムの開発が望ましいと考えられる。

そこで本研究においては、donepezil を対象医薬品として取りあげ、前述の問題点を解決した情報提供を行うべく、医薬品の適正使用に必要とされる知識を、処方例に触れながら修得できるシステムを WWW ページ上に構築することを試みた。そして、薬剤師の資質向上を介して、医薬品適正使用、投薬ミス回避に役立つことを念頭においてコンテンツを作成し、多くの薬剤師に利用してもらうために、このシステムを公開することとした。

方法

対象医薬品として、donepezil (製造販売元：エーザイ株式会社)を取りあげ、インターネットの WWW ブラウザを介して利用可能な e-Learning システムを構築した。平成 16 年 10 月 25 日に、エーザイ株式会社のサーバ上に、3 問の問題を公開した。問題に対する回答の正誤は、ページソース中の JavaScript を用いて、クライアント側の WWW ブラウザで判定する方式とした。本システム公開とその URL (uniform resource locator, <http://www.2.eisai.co.jp/>)は、アイフィスのメールマガジンや、業界誌 (日刊薬業) などによりユーザーに周知した。続いて、平成 17 年 7 月 8 日に 3 問、7 月 12 日に 1 問、10 月 17 日に 1 問の問題を公開した。

結果

1. e-Learning システムの構成

システムには donepezil の適正使用においてチェックすべきポイントごとに、問題編と解説編を作成した。システムの構成概略を Fig. 1 に示す。

問題編においては、まず、仮定の症例を提示し、「処方とエピソード」で donepezil を含む処方及び服用中のほかの処方を示すとともに患者背景・基本情報などを簡潔に説明し、「患者インタビュー」の結果を示した。処方内容だけではなく、患者背景・基本情報や「患者インタビュー」の内容も合わせて判断することにより、疑義照会が必要な問題点を理解できる構成とした。問題は 2 ~ 3 段階構成とし、まず、『処方の問題点に関する問題』を提示した。ユーザーが正解すると、次の問題である『問題点の回避法に関する問題』に移る形式とした。さらに必要に応じて、『問題点の回避法の提案の根拠に関する問題』を提示した。問題に対する解答は多肢選択式とし、解答が間違っている場合は、ユーザーが、「再度チャレンジする」、「正解を見る」のどちらかを選択することとした。

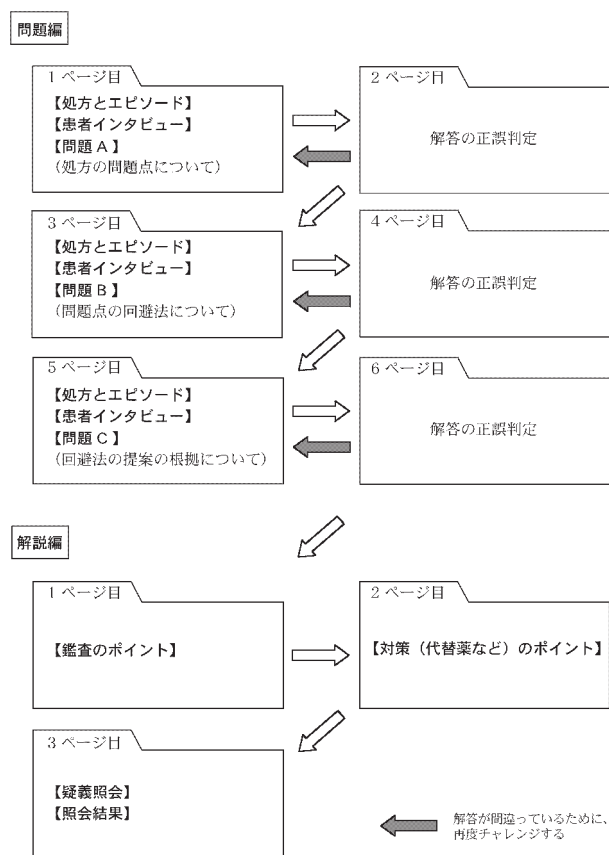


Fig. 1. e-Learning システムにおける問題の構成

Donepezil の適正使用においてチェックすべきポイントごとに、問題編と解説編を作成した。図にはチェックポイントについて 3 問（問題 A、B、C）提示する場合の構成を示している。

一方、解説編では、「鑑査のポイント」で処方のどこに焦点を当ててチェックするかを示し、問題点及びその根拠となるエビデンスや周辺情報について詳細に解説した。次に、「対策（代替薬など）のポイント」で問題点を回避するための対策などについて説明した。また、解答として不適切な選択肢についてもその理由を解説した。解説編では、ユーザーが理解しやすいように、多くの図や表を示し、添付文書などへのリンクを充実させた。「疑義照会」では、医師に対して疑義照会を行うときの一例を口語調で記載した。そして最後に、「照会結果」として、疑義照会の結果と処方変更あるいは変更されなかった理由ならびに服薬指導内容を、簡潔に箇条書きで示した。

2. 問題の作成

Donepezil の適正使用においてチェックすべきポイントは、澤田らが先に分類した処方チェックのカテゴリー分類の大分類ごとに設定し、それらのポイントに関する問題を作成した (Table 1)¹³⁻¹⁸⁾。本来、疑義照会は個々の症例ごとに判断した上で行う必要があり、処方変更などは、医師と薬剤師との協議に基づいて行われるものであることか

ら、本システムで提示した問題点の回避法、疑義照会は典型的な一例にすぎないことを含めて、システムを使用する上でユーザーに理解してもらうことが必要な事項は、システムの最初のページに提示した。その内容を読み理解した上で、「問題リスト」に進むことができるようにした。「問題リスト」は、ユーザーが関心のある問題を選択できるように提示した。

「1. 販売名・一般名のチェック」として、錠剤と口腔内崩壊錠との剤形指示に関する問題を作成し、口腔内崩壊錠の特徴や服薬指導法について説明した。「3. 効能及び効果のチェック」として、アルツハイマー型痴呆の重症度を取りあげ、軽度及び中等度の患者が適応となっている理由やアルツハイマー型痴呆の重症度について説明した。「4. 用法及び用量のチェック」として、『通常、1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量する』との承認された用法・用量に関する問題を作成し、この用法・用量設定に関するエビデンスについて解説した。「5. 慎重投与（疾患について）のチェック」として、慎重投与である『消化性潰瘍の既往歴のある患者』への処方事例に関する問題を作成し、慎重投与の理由についても動物実験結果などを示

Table 1. 問題リストと鑑査のポイント

処方チェックのカテゴリ分類	問題	鑑査のポイント*
1. 販売名・一般名のチェック!	問題 1	アリセプトの剤形をチェックしてください
2. 組成・性状・有効成分のチェック!	問題 2	(準備中)
3. 効能及び効果のチェック!	問題 3	アリセプトの効能・効果をチェックしてください
4. 用法及び用量のチェック!	問題 4	承認された用法・用量通りの増量が行われているか、確認してください
5. 慎重投与 (疾患について) のチェック!	問題 5	消化性潰瘍の既往歴のある患者に投与されていないか、確認してください
6. 慎重投与 (生理的状态について) のチェック!	問題 6	アリセプトが投与禁忌となっている患者をチェックしてください
7. 慎重投与 (薬物相互作用について) のチェック!	問題 7	アリセプトの肝代謝酵素を見極めて相互作用の可能性をチェックしてください
8. 副作用のチェック!	問題 8	アリセプトの「重大な副作用」をチェックしてください
9. 透析患者のチェック!	問題 9	アリセプトの体内動態をチェックしてください

* : 解説編における鑑査のポイントを示している

して説明した。「6. 慎重投与 (生理的状态について) のチェック」として、禁忌である『本剤の成分又はペペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者』に処方されている事例についての問題を作成した。ここでは、『薬剤刺激性リンパ球幼若化試験 (DLST : drug-induced lymphocyte stimulation test)』や『パッチテスト』についての説明も掲載した。「7. 慎重投与 (薬物相互作用について) のチェック」として、チトクローム P 450 (CYP) 3A4 の強力な阻害剤である itraconazole (イトリゾール®) との併用に関する問題を作成した。donepezil の代謝経路、ヒト CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 発現系ミクロソームにおける各代謝物の代謝固有クリアランスなどを示して、併用注意の理由や itraconazole 以外の薬剤との相互作用についても解説した。「8. 副作用のチェック」として、『心不全』に関する問題を作成し、重大な副作用の初期症状とその確認方法などについて説明した。「9. 透析患者のチェック」として、透析患者などの重度の腎機能障害患者に処方されている場合のチェックポイントについて解説した。donepezil の排泄及び腎機能障害患者における体内動態などを示し、重大な副作用である急性腎不全や横紋筋融解症の危険因子として先行する腎機能障害があげられることなどについて説明した。これらの問題の中から、「7. 慎重投与 (薬物相互作用について) のチェック」について、問題編の問題と解説の例を Figs. 2、3、4 に示す。

最初の公開から平成 17 年 4 月 24 日までの 6 か月間で問題リスト及び各問題 (全 3 問) に対して延べ約 16,000 件のアクセスがあり、1 日最大延べアクセス件数は 971 件であった。また、メールマガジンにより広報を行った直後は顕著にアクセス件数が増大した。アクセス件数が最も多い時間帯は 22 時台、次いで 23 時台、21 時台の順であった。

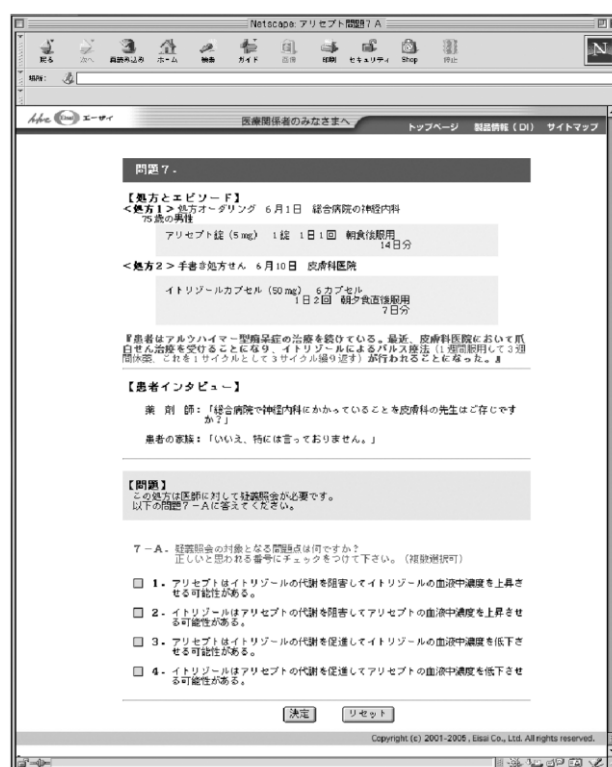


Fig. 2. e-Learning システムの問題編の問題例

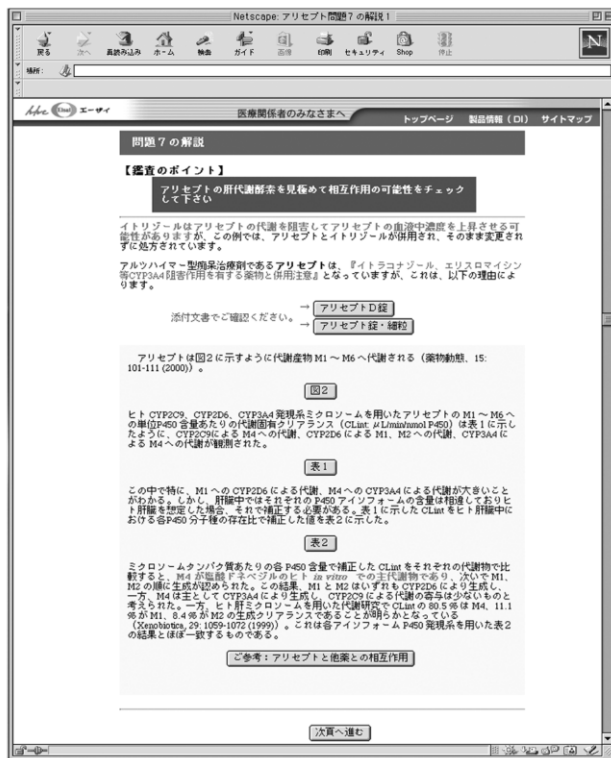


Fig. 3. e-Learning システムの解説編の解説例(1) 【鑑査のポイント】 についての例である。



Fig. 4. e-Learning システムの解説編の解説例(2) 【疑義照会】 【照会結果】 についての例である。

考察

本システムの問題編は、実際の処方チェック、患者インタビュー、疑義照会の場面を想定して作成し、具体的な場面で医薬品情報をどのように活用するのか理解できるような構成とした。したがって、donepezil が採用されていない医療機関に勤務している薬剤師も、問題を通して処方チェックのノウハウ及び医薬品情報の読み方や使い方を学ぶことができると考えられる。処方の問題点の回避法については、その一例を示し、提案の根拠とともに解説し、回避法として不適切な選択肢についてもその理由を解説したことにより、患者インタビューなどで得られた患者背景・基本情報に応じて処方の問題点に対する回避法や対策が提案された理由を理解し、実際の疑義照会の場面に役立てることができると考えられる。

また、本システムは、チェックすべきポイントごとに問題編と解説編で構成し、ユーザーが問題に解答する方式とした。現時点では、日本薬剤師研修センターにインターネット研修実習機関として登録されている e-Learning システムは、配信されるストーリーング映像を介して学習するシステムに限られている。その学習成果の評価のために、受講者はテストなどを受けるシステムとなっており、1回の聴講で完全に理解できなかった場合、理解度に応じて繰り返し聴講することが必要となる。講義時間はプロバイダや同一プロバイダにおいても講義内容によって異なり、30~105 分間である¹⁹⁻²¹⁾が、講義時間が長い場合、同一の講義を繰り返し聴講しながら、学習を継続することに負担を感じる聴講者も出てくるのではと懸念される。これに対して、本システムは、問題リストから問題を選択し、次に問題編あるいは解説編のいずれかを選択できる方式を採用していることから、各ユーザーのペースや空き時間、理解度に応じて学習範囲を決定することができる。

また、既存の薬剤師向け e-Learning システムのコンテンツとして、処方チェックに必要な各医薬品に関する基本的な知識の修得を目的としたものは、現段階ではほとんどみられない。さらに、従来の医薬品情報提供における問題点としてあげられる情報の活用方法や医療現場における重要性の理解力不足を解決するための試みとして、処方事例に基づいて医薬品情報を修得できる内容構成とした。澤田はすでに、紙媒体においては、処方チェックの観点から医薬品情報を解説・提供しており²²⁾、この内容構成の有用性が確認されている。今回、この内容構成をインターネットの WWW ブラウザを介した自己研鑽システムにも活用した。さらに、インターネットを介したシステムは、コンテンツの更新が容易であることから最新情報を提供できるなどの利点を生かすことが可能などの点においても有用なシステムと考えられる。本システムと同様な内容構成の e-

Learning システムとしては、澤田が監修したテガフル・ギメラルシ・オテラシルカリウム配合カプセル剤（ティーエスワン® カプセル）に関する「TS-1 適正使用 Q&A」があげられる。本システムの特徴は、澤田らが先に分類した処方チェックのカテゴリー分類の大分類ごとにチェックすべきポイントを8項目設定し、全問を学習した際には、donepezil の適正使用を推進する上で必要な基本的知識の大半が修得できることを目標としたことである。さらに、処方事例のチェックすべきポイントについて、種々の医薬品情報を示して解説しただけではなく、情報の出典も示し、情報を理解するために必要な医学用語などについても説明したことにより、donepezil に関する基本的知識の修得だけではなく、さらなる自己研鑽への手がかりを提供し、医薬品情報の理解力向上にも役立つような内容とした。前述のアイフィス会員を対象として実施されたアンケート調査によると、添付文書に記載された用法・用量どおりに処方されていなかった事例について、疑義照会しなかった件数が17.3% (17件)であったことが報告されている¹²⁾。本システムでの学習により、疑義照会の必要性及び用法・用量設定に関するエビデンスを理解し、実際に疑義照会を行う薬剤師が増加するものと期待される。これらのことから、本システムは、ユーザーが提示された処方事例に関する問題を解きながら医薬品に関する知識及び医薬品情報の読み方や使い方を学ぶことができる新規薬剤師向け e-Learning システムであるといえる。

最初の問題公開からの6か月間において、アクセス件数が多い時間帯は21~23時台であったことから、本システムは、医療現場での donepezil 使用に関する問題点や疑問点についての情報収集目的よりも自宅での自己研鑽を目的として使われているものと考えられる。また、最初の公開からの4か月間（3問を公開）と最後の問題公開からの4か月間（8問を公開）における各問題に対する延べアクセス件数を比較したところ、後者におけるアクセス件数は前者に比して約43%の増加にとどまった。問題数の増加に比例するほどのアクセス件数の増加がみられなかった要因として、最初の公開から最後の設問の公開までに約1年が経過していることから、追加で公開された問題だけを学習するユーザーの存在、新規ユーザーの減少が考えられた。アイフィス会員に配信しているメールマガジンによりシステムの広報を行った直後は顕著にアクセス件数が増大したことから、ユーザーはアイフィス会員が大半を占めているものと推察される。公開からの1年4か月間における各問題に対する延べアクセス件数は25,820件であった。問題にアクセスしたユーザー全員が全設問である8問を学習したと仮定すると、本システムの利用者は約3,200名ということになる。多くの薬剤師に利用してもらうために、システムを公開し、薬局・医療施設従事薬剤師総数(2002年12月31日

の時点では154,428名²³⁾の約5%に相当する約7,700名のユーザーに利用してもらうことを目標としたが、まだこの目標は達成されていないと推察される。ユーザーに占めるアイフィス会員の割合が高いと推察されることから、システムの公開についての広報手段を検討する必要があると考えられる。

今後、アンケート調査により、システムの有用性を評価することが必要であろう。アンケートではシステムの使用実態なども把握し、ユーザーの意見を反映させたシステムに改良してゆく必要があるかもしれない。本システムでは、各問題に即座にアクセスでき、頻回にシステムにアクセスする場合においても入力操作をわずらわしく感じることがないように、ユーザーに対して、所属医療機関などの背景、システムの訪問回数、問題に対する評価や満足度などに関する質問は設定しなかった。今後の課題として、各問題の正解率の把握が必要と考えられ、その際には所属医療機関などのユーザー背景、システムの訪問回数ごとに解析できることが望ましい。また、本システムは処方チェックにおける基本的な提案を、医療用医薬品添付文書やIFを基盤として行っており、市販後調査結果や新規臨床知見報告などによる添付文書の改訂に伴い、照会の必須度などがかわる場合も想定される。冊子などの印刷物とは異なり、比較的速やかに内容変更が可能という e-Learning システムの利点を活用できるよう、システムを構築した医薬品については、完成後も情報収集に努め、情報の重要性に応じて入手から2週間ぐらいの期間内には内容を更新する必要があると考えられる。

以上、WWW ページを用いた e-Learning システムの構築により、従来の医薬品情報提供法における問題点を解決できる、新たな自己研鑽システムを構築することができた。

結論

今回構築した e-Learning システムは、薬剤師が医薬品適正使用を推進していく上で必要とされる各医薬品に関する基本的な知識ならびに処方チェックのノウハウの修得に有用なメディアになるであろうと期待される。

引用文献

- 1) Bates D.W., Cullen D.J., Laird N., et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; **274**: 29-34.
- 2) Furukawa H., Bunko H., Tsuchiya F., et al. Voluntary medication error reporting program in a Japanese national university hospital. *Ann Pharmacother* 2003; **37**: 1716-22.
- 3) Santell J.P., Hicks R.W., McMeekin J., et al. Medication errors: experience of the United States Phar-

- macopeia (USP) MEDMARX reporting system. *J Clin Pharmacol* 2003; **43**: 760-7.
- 4) Leape L.L., Cullen D.J., Clapp M.D., et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; **282**: 267-70.
- 5) Guchelaar H.J., Colen H.B., Kalmeijer M.D., et al. Medication errors: hospital pharmacist perspective. *Drugs* 2005; **65**: 1735-46.
- 6) インターネット白書 2005. <http://www.iajapan.org/iwp/>
- 7) Baker L., Wagner T.H., Singer S., et al. Use of the internet and e-mail for health care information. *JAMA* 2003; **289**: 2400-6.
- 8) Ward J.P., Gordon J., Field M.J., et al. Communication and information technology in medical education. *Lancet* 2001; **357**: 792-6.
- 9) Casebeer L.L., Strasser S.M., Spettell C.M., et al. Designing tailored Web-based instruction to improve practicing physicians' preventive practices. *J Med Internet Res* 2003; **5**: e 20
- 10) 内山充. e-ラーニングと薬剤師生涯研修. *医薬品情報学* 2005; **7**: 12-4.
- 11) 大谷壽一, 松田真実, 掛樋麻里ら. インターネットを用いた薬剤師間情報交換・研修システムの構築と運用. *YAKUGAKU ZASSHI* 2002; **122**: 185-92.
- 12) 児玉裕克, 大谷壽一, 澤田康文. 塩酸ドネペジルの臨床における使用の実態—薬剤師に対するアンケート調査—. *医療薬学* 2004; **30**: 413-9.
- 13) 本間昭, 今井幸充, 播口之郎ら. アルツハイマー型痴呆患者を対象としたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 E 2020 錠の後期臨床第 II 相試験(4)—プラセボ, 3 mg, 5 mg を 12 週間投与した二重盲検比較試験—. *臨床評価* 1998; **26**: 251-84.
- 14) 山西嘉晴, 小笹貴史, 栗谷由花ら. 塩酸ドネペジルのラット脳, 血液および末梢組織中コリンエステラーゼ阻害作用—若齢/老齢ラットでの比較—. *薬理と治療* 1998; **26(Sup.1)**: S-1295-302.
- 15) 小野英樹, 竹田三喜夫, 齋藤守ら. 塩酸ドネペジルの一般薬理作用. *薬理と治療* 1998; **26(Sup.1)**: S-1321-38.
- 16) 松井賢司, 谷口幸恵, 吉村勉. 塩酸ドネペジルの代謝に關与する P 450 分子種の同定とその薬物相互作用. *薬物動態* 2000; **15**: 101-11.
- 17) Matsui K., Taniguchi S., Yoshimura T. Correlation of the intrinsic clearance of donepezil (Aricept®) between *in vivo* and *in vitro* studies in rat, dog and human. *Xenobiotica* 1999; **29**: 1059-72.
- 18) Tiseo P. J., Foley K., Friedhoff L. T. An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with moderately to severely impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1998; **46 (Sup.1)**: 56-60.
- 19) 木村和子, 松下良, 柳川さおりら. インターネットで学ぶ医療薬学講座. *医薬品情報学* 2005; **7**: 15-9.
- 20) <http://www.pharmastream.net/phs-wbt5/index.asp>
- 21) <http://www.ime.or.jp/webcollege/w02.html>
- 22) 澤田康文. 処方せんチェック 消化管吸収と相互作用. 南山堂, 2004.
- 23) 厚生労働省: 統計調査資料. 平成 14 年医師・歯科医師・薬剤師調査の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ishi/02/kekka3-2.html>

医薬品・医療機器等安全性情報における 「重要な副作用等に関する情報」の解析

駒田富佐夫*¹⁾、浅川美恵子²⁾、小澤万里子²⁾、木下 淳³⁾、齋藤侑也²⁾

¹⁾ 姫路獨協大学 〒670-8524 兵庫県姫路市上大野7丁目2番1号

²⁾ 城西大学薬学部 医薬品情報学講座 〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1

³⁾ 東京通信病院薬剤部 〒102-8798 東京都千代田区富士見2-14-23

Analysis of “Important information such as that on adverse reactions” in Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information

Fusao Komada*¹⁾, Mieko Asakawa²⁾, Mariko Ozawa²⁾, Atsushi Kinoshita³⁾, Yukiya Saitoh²⁾

¹⁾Himeji Dokkyo University, Kamiono 7-2-1, Himeji, Hyogo 670-8524, Japan

²⁾Department of Drug Informatics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, Keyakidai 1-1, Sakado, Saitama 350-0295, Japan

³⁾ Department of Hospital Pharmacy, Tokyo Teishin Hospital, 2-14-23, Hujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8798, Japan

(Received July 22, 2005
Accepted February 17, 2006)

Abstract

Objective: There is a risk that serious adverse reactions, unexpected in the clinical trial stage, develop after the marketing of drugs. Therefore, the Ministry of Health, Labour, and Welfare imposes an obligation to perform post marketing surveillance and report pharmaceuticals and medical devices safety information. Based on post marketing information that were collected by these systems and evaluated, the production/provision of “Emergency Safety Information” and “Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information” and revisions of package inserts are performed. Therefore, we analyzed the types of adverse reactions published in “Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information” and the interval between the date of listing in the national health insurance reimbursement price and the publication of adverse reactions.

Methods: Of “precautions for the use of drugs” published in “Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information” No. 169 (August 23, 2001)–No. 211 (May 31, 2005), “Important information such as that on adverse reactions” was analyzed in terms of the journal No., date, non-proprietary name, brand name, Standard Commodity Classification Number of Japan, therapeutic category, date of listing in the national health insurance reimbursement price, and the contents of additions/revisions of underlined parts based on package inserts.

Results: Additions/revisions of underlined parts in “precautions” were mainly concerned with “adverse reactions (clinically significant adverse reactions)” and were published 144 months (mean) after listing in the national health insurance reimbursement price. The interval between listing in the reimbursement price and publication in safety information was less than 3 years in 31.7% of drugs but more than 20 years in 21.6%. Terms associated with clinically significant adverse reactions that were frequently added or revised included liver dysfunction, jaundice, fever, dyspnea, interstitial pneumonia, ALT (GPT) and AST (GOT). There were clinically significant adverse reactions observed irrespective of the types of drug (such as terms associated with adverse reactions in the liver/gallbladder system and the blood) and those that markedly differed among drugs (such as terms associated with adverse reactions in the muscles, kidneys, heart, and pancreas). For anti-tumor drugs, the number of reports on “adverse reactions (clinically significant adverse reactions)” was high, and the interval between listing in the reimbursement price and publication in safety information was relatively short. For these drugs, terms such as jaundice, interstitial pneumonia, fever, and abdominal pain were added or revised. For drugs for the central nervous system, the number of reports was high, and reports were observed for a long period after marketing. Terms such as jaundice, fever, and CK (CPK) were observed. Drugs for circulatory organs more often showed a considerably long interval between listing in the reimbursement price and addition/revision of information than the above drugs.

Conclusion: “Important information such as that on adverse reactions” published in “Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information” showed differences in the interval between the initiation of marketing and publication in safety information and also in added/revised terms among therapeutic categories of drugs.

Key words: Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information, adverse reaction, precaution, package inserts.

緒言

主要医薬品の製品年齢を調査した報告によると、日本における売上高から導かれた成熟製品の平均年齢は16年であり、また、成長期間のピークを過ぎた後も売上高の減少は緩やかで、その後も主要製品として20～30年の間受け入れられていた¹⁾。これに対し、米国では医薬品の成長製品の平均年齢と成熟製品のそれはともに10年未満であり、製品年齢が15年を超えて存在し続けるものはきわめて少ない。したがって、我が国は、製品を長期間にわたって成長・成熟させることができる市場であると結論されている。その間の副作用情報は、「緊急安全性情報」や「医薬品・医療用具等安全性情報」(2005年4月27日:212号以降は「医薬品・医療機器等安全性情報」に名称変更)などとして報告され、医療関係者はこれらの医薬品情報に基づき具体的な安全確保措置を講じていくこととなる²⁾。また、「医薬品・医療用具等安全性情報」は、近年の医薬品・医療機器等の副作用や不具合等の報告件数の大幅な増加に伴い、最新の安全性情報を迅速に提供するため2001年6月(167号)より月刊化され、併せて、医薬品の使用上の注意の改訂の根拠となった症例の紹介や解説等による内容の充実が図られてきた³⁾。

そこで、このように製品年齢の長い日本の医薬品において、副作用報告に関する時間的推移ならびに副作用の種類などを解析し、市販後調査によって追加訂正される可能性のある副作用の特徴を明らかにする目的で、重大な副作用情報等が薬価基準収載年月からどのくらいの期間で「医薬品・医療機器等安全性情報」に記載されたのか、また、それはどのような情報が多いのかについて解析を行った。

方法

「医薬品・医療機器等安全性情報(以下、安全性情報)」169号(2001年8月23日)から同211号(2005年5月31日)までに掲載されている「医薬品の使用上の注意」のうち「重要な副作用等に関する情報」について、号、日付、一般名、販売名、日本標準薬効分類番号、薬効分類、薬価基準収載年月、薬価基準収載年月と安全性情報掲載年月との差ならびに下線部追加改訂部分の内容に関して、添付文書を基にまとめた⁴⁾。解析を行うにあたっては、複数の薬効を有する医薬品では、各々を別個のものとして解析し、複数の販売名を有する医薬品、または複数の薬効を有する医薬品における薬価基準収載年月は、最も早く収載されたものの薬価基準収載年月を用いた。また、「医薬品の使用上の注意(下線部追加改訂部分)」中に追加改訂された語句は、名詞のみを解析に用いた。1項目中に同一語句が複数回現れる場合は、1つのものとして解析した。安全性情報169号から211号までの43報告のうち、176号、182号、188号、

194号、200号、206号および209号においては「重要な副作用等に関する情報」の項目が掲載されていなかった。また、「重要な副作用等に関する情報」の項目に掲載されていても薬価基準適応外の医薬品は解析の対象から除外した。したがって今回は、36報告の安全性情報を解析に用い、全解析期間中に報告された139の医薬品の中には複数の薬効を有する医薬品を含むため、薬効分類では143品目であった。

結果・考察

「重要な副作用等に関する情報」に掲載されていた医薬品の一般的な名称は合計139で、安全性情報1報告あたりの平均は3.9(中央値:4)であった。このうち、複数回掲載されていた医薬品としては、エグラボンおよびザフィルルカストが各3回、ゲフィチニブ、サラゾスルファピリジン、チアマゾール、テリスロマイシン、パクリタキセル、ファモチジン、ミゾリピン、メシル酸イマチニブ、ラベプラゾールナトリウム、リン酸オセルタミビル、塩酸アマンタジンおよび塩酸ミルナシブランが各2回であった。したがって、今回調査した範囲においては、123品目の医薬品に対して、「重要な副作用等に関する情報」に関する追加訂正が行われていた。

安全性情報の「重要な副作用等に関する情報」として記載されている「医薬品の使用上の注意(下線部追加改訂部分)」には、個別に下位の項目として「警告」、「禁忌」、「原則禁忌」、「慎重投与」、「相互作用」、「併用禁忌」、「重要な基本的注意」、「副作用(重大な副作用)」、「高齢者への投与」、「用法・用量に関連する使用上の注意」などが含まれている。このうち、「医薬品の使用上の注意(下線部追加改訂部分)」の部分に追加訂正が行われていた延べ数は217で、その内訳は「慎重投与」が20(9.2%)、「副作用(重大な副作用)」が137(63.1%) (このうち削除に関するものが3)、「禁忌」が11(5.1%)、「重要な基本的注意」が35(16.1%)、「警告」および「相互作用」が各4(1.8%)、「高齢者への投与」および「用法・用量に関連する使用上の注意」が各3(1.4%)であり、副作用に関するものが半数以上を占めることが明らかとなった。

Yoshiokaらの報告に依れば、1981年から1993年までの再審査期間中の13品目の医薬品に対して行われた市販後調査では、106,328の副作用報告が収集され、その際、治験段階では予測できなかった副作用に関する報告は477であった⁵⁾。さらに、これら医薬品の添付文書は、再審査期間中に延べ50回の改訂が行われており、副作用に関する項目が74%、重要な基本的注意と禁忌等の項目を合計したものが20%、相互作用に関するものが6%などであり、今回解析に用いた期間とは異なるものの、本結果とほぼ同様であった。

安全性情報に追加訂正されるまでの期間

「重要な副作用等に関する情報」として掲載された年月と薬価基準収載年月との差について解析した。その結果、「重要な副作用等に関する情報」は、薬価基準収載日から平均144ヶ月後(中央値：98ヶ月)に掲載されていた。そのうち、31.7%の医薬品が薬価基準収載から3年未満であった。しかしながら、市販後20年以上を経て新規に重大な副作用が報告された医薬品も21.6%存在した。さらに、17品目の医薬品(腫瘍用薬：1、循環器官用薬：2、中枢神経系用薬：4および化学療法剤：5など)が、薬価基準収載後30年以上を経て「重要な副作用等に関する情報」に掲載されており、製品年齢の長い日本市場においては、長期間のたゆまぬ情報収集の重要性が明らかとなった。

次に、「医薬品の使用上の注意(下線部追加改訂部分)」中の項目のなかで、最も頻度の多かった「副作用(重大な副作用)」について解析を行った。その結果、「副作用(重大な副作用)」の改訂は、薬価基準収載日から平均148.2ヶ月後(中央値：98ヶ月)に掲載されており、市販後50ヶ月以降ではそれまでの半数以下に減少するが、以降20年までは約3分の1で推移し、その後漸減した。

そのなかで、腫瘍用薬(28品目)における「副作用(重大な副作用)」の追加訂正は、半数の14品目で薬価基準収載から3年未満、平均73.5ヶ月(中央値：42ヶ月)後に行われていた(図1)。また、薬価基準収載から3年未満で報告された44品目の医薬品中、腫瘍用薬がその約3分の1を占めていた。したがって、腫瘍用薬では「副作用(重大な副作用)」に関する追加改訂数自体が多く、薬価基準収載後の比較的早い時期に集中していることが明らかとなった。

中枢神経系用薬(23品目)および循環器官用薬(14品目)

の場合は、それぞれ約5分の1が薬価基準収載から3年未満、約半数が10年以上を経て追加訂正されており、中枢神経系用薬では平均181.6ヶ月(中央値：108ヶ月)後に、循環器官用薬では平均196.1ヶ月(中央値：171ヶ月)後であった。追加訂正が薬価基準収載から10年目以降に行われていた62品目中、中枢神経系用薬は11品目、循環器官用薬は8品目、化学療法剤は7品目、腫瘍用薬およびその他の代謝性医薬品はそれぞれ5品目であった。したがって、循環器官用薬や中枢神経系用薬では、薬価基準収載からかなりの期間を経て追加改訂されている割合が多く、また、逐次追加改訂されていることが明らかとなった。さらに、その他の代謝性医薬品(14品目)では平均132.3ヶ月(中央値：206.2ヶ月)後、化学療法剤(13品目)では平均208.3ヶ月(中央値：159ヶ月)後であった。

このように、薬価基準収載から改訂掲載まで要した期間に、品目間で2倍以上の差があることが明らかとなった。また、製品年齢自体の平均も、腫瘍用薬(約8年)と中枢神経系用薬(約17年)および循環器官用薬(約18年)との間に2倍以上の差があることから、薬価基準収載から改訂掲載まで要した期間と製品年齢との間に一部関連性のあることが考えられる。しかしながら、2001年10月から2003年7月までの間に市販直後調査が実施された医薬品55品目における重大な副作用を調査した谷らの調査では、腫瘍用薬において6つの重大な副作用が追記されたが、循環器官用薬では2、中枢神経系用薬では報告されていない⁹⁾。これは、本調査においても見られたように、調査期間が短い場合、中枢神経系用薬や循環器官用薬では腫瘍用薬と比較して副作用報告の少ないことと一致している。したがって、一概に製品年齢自体と市販後調査によって明らかにされた

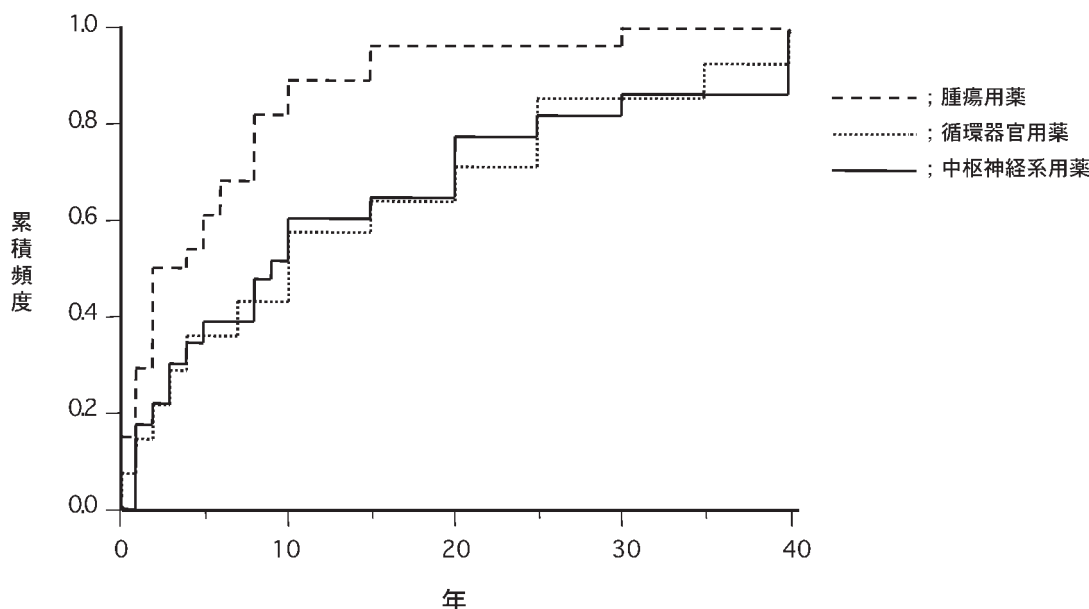


図1. 「重要な副作用等に関する情報」に掲載された時期と薬価基準収載時期との差の累積頻度

新規の副作用報告との間に関連性があるとは言い難いものと考えられる。

追加改訂された語句

「副作用（重大な副作用）」の項目において新規に追加改訂された語句に関して解析を行った。その結果、今回解析に用いた36の安全性情報において、追加改訂された重大な副作用に関する語句は399種(延べ1290回掲載)であった。そのうち、延べ30回以上掲載された語句は、肝機能障害、発熱、黄疸ならびに呼吸困難、また、延べ20回以上掲載されたものは、ALT (GPT)、AST (GOT) ならびに間質性肺炎であった。

腫瘍用薬では、「副作用（重大な副作用）」に新規追加された語句は164種類(延べ271回掲載)であった。臓器別では、消化器の副作用に関する追加が51回と最も多く、頻度の多い語句としては、腹痛ならびに悪心・嘔吐（嘔気と嘔吐を含む）および消化管穿孔であった（図2および表1）。また、血液の副作用に関する追加は39回で、頻度の高い語句としては、血小板減少、汎血球減少および白血球減少であった。肝臓・胆嚢の副作用に関するものは37回で、黄疸、肝機能障害、AI-P、ALT (GPT) および AST (GOT) の頻度が高く、心臓の副作用に関するものは34回で、胸痛、不整脈および心筋梗塞であった。このように、腫瘍用薬では、肝臓・胆嚢系、血液、消化器ならびに心臓の副作用に関する語句が多く追加されていた。しかしながら、50ヶ月以降には黄疸や腹痛に関する追加改訂は認められなかった。Yoshiokaらは、副作用としての無顆粒球症ならびに黄疸の場合、大半が3ヶ月以内に発症すると報告している⁴⁾。その

他の掲載頻度の多い語句としては、間質性肺炎、急性膵炎、血清アミラーゼ、感染症ならびにアナフィラキシー（様）症状であった。また、膵臓に対する副作用報告は腫瘍用薬に特異的であった。これに伴い、血液検査、肝機能検査や膵機能検査、胸部ならびに腹部X線検査などの語句についても新規に追加されていた。以上の結果より、腫瘍用薬では、新規医薬品の添付文書中に重大な副作用として上記のような語句が掲載されていなくても、胃潰瘍や十二指腸潰瘍などの消化性潰瘍、肝機能障害、各種血球減少症ならびにそれらに起因する貧血や感染症、心臓機能低下、間質性肺炎、膵機能障害などに注意すべきであり、使用後の早い時期からこれらに対する臨床検査が推奨され、また、服薬指導時はこれらの副作用の発現に注意する必要がある。

中枢神経系用薬において、「副作用（重大な副作用）」に新規に追加された語句は122種（延べ235回掲載）であった。このうち、肝臓・胆嚢の副作用に関するものが43回で、掲載頻度の多い語句としては、肝機能障害、黄疸、ALT (GPT)、AST (GOT) および γ -GTP であった。神経・精神の副作用に対する追加は24回で意識障害、血液の副作用に対するものは19回で白血球増加と白血球減少の掲載頻度が多かった。また、その他の副作用に関連する語句は39回掲載され、頻度の多い語句としては発熱であった。その他に、CK (CPK)、呼吸困難、血液検査、発疹、急性腎不全ならびに腎機能低下の掲載が多く認められた。また、黄疸、発熱、CK (CPK) などの語句の追加改訂は4年目以降も長期にわたって認められた。したがって、中枢神経系用薬においては、筋肉や腎臓に対する副作用や肝臓・胆嚢系、神経・神経系、その他の副作用に関する語句が多く追加さ

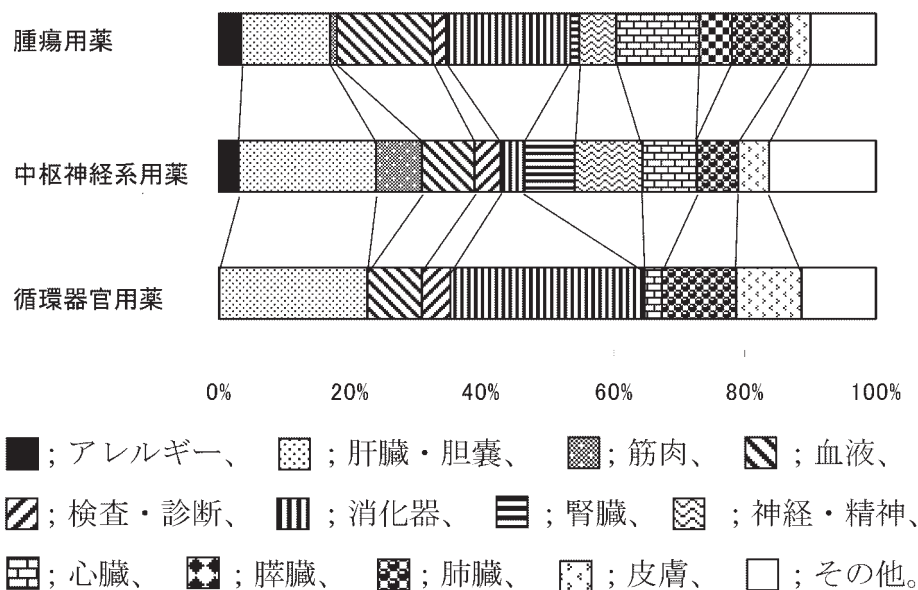


図2. 「副作用（重大な副作用）」の項目に新規に追加改訂された語句のカテゴリー別頻度

表1. 腫瘍用薬、中枢神経系用薬および循環器官用薬において「副作用 (重大な副作用)」の項目に新規に追加された語句とその掲載回数

薬剤	掲載回数	追加改訂された語句
腫瘍用薬	8	間質性肺炎
	6	黄疸
	5	腹痛、悪心・嘔吐、血小板減少、汎血球減少、肝機能障害、急性膵炎、血清アミラーゼ
	4	消化管穿孔、白血球減少、Al-P回、ALT(GPT)、AST(GOT)、感染症、アナフィラキシー(様)症状
	3	胸痛、不整脈および心筋梗塞
中枢神経系用薬	8	肝機能障害、黄疸、発熱
	6	ALT(GPT)、AST(GOT)、 γ -GTP、CK(CPK)、呼吸困難
	5	白血球増加、発疹、急性腎不全、腎機能低下、血液検査
	4	意識障害
	3	白血球減少
循環器官用薬	4	発熱
	3	嘔吐、便秘、腹痛、腸閉塞、腸管穿孔、呼吸困難、間質性肺炎、肝機能障害、咳嗽、黄疸

れていたが、消化器に対する副作用は、循環器官用薬や腫瘍用薬に比べ、著しく低い割合であった。世界的に見ると、1961年から1999年までの間に市販が中止された121品目の医薬品のうち、中枢神経系用薬(31.4%)および循環器官用薬(14.9%)で約5割を占め、その原因となった副作用は、肝機能障害(26.2%)、血液障害(10.2%)、循環器障害(8.7%)などであったと報告されており、本調査の掲載頻度が多い語句とほぼ同様の結果であった^{7),8)}。したがって、新規中枢神経系用薬の服薬指導時においては、上記のような副作用の発現に特に注意が必要であると考えられる。

循環器官用薬において、「副作用(重大な副作用)」に新規に追加された語句は39種(延べ71回掲載)で、消化器の副作用に関する語句が29.6%、また肝臓・胆嚢のそれは22.5%であり、この2つの副作用で全体の2分の1以上を占めていた。また、20年目以降においても、間質性肺炎、発熱、腹痛などの語句が掲載されていた。

以上のように、「重要な副作用等に関する情報」として新規に掲載された語句には、肝臓・胆嚢系や血液の副作用に関する語句のように、医薬品の種類にかかわらず認められるものと、筋肉、腎臓、心臓や膵臓の副作用に関する語句のように、その薬効分類群によって大きく異なるものが認められた。これは、市販後調査で明らかにされた重大な副作用の発現期間の分布幅やその種類が、薬剤によって特徴的であることを示しているものと考えられる。

今回の解析は、薬効分類による層別化であったが、このような大まかな分類によっても、市販開始から安全性情報への掲載までの期間や追加改訂された語句に違いが認められ、今回の調査により市販後調査によって追加訂正される可能性のある副作用の特徴が明らかとなった。以上の結果は、新規薬剤使用時の服薬指導の際に、重要な情報となり

うるものと考えられる。

引用文献

- 1) 川上 裕. 日米の医薬品市場における製品年齢. *政策研ニュース* 2005; 16: 8-10.
- 2) 尾登由起子, 駒田富佐夫, 齋藤佑也. 日刊新聞における医薬品の情報に関する調査. *医薬品情報学* 2003; 5: 167-74.
- 3) 医薬品・医療用具等安全性情報166号 2001年5月30日 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0105/h0530-1a.html> #6
- 4) 医薬品医療機器総合機構, 医薬品・医療機器情報提供ホームページ, 医薬品・医療機器等安全性情報: http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/anzen_index.html, 添付文書情報: http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html
- 5) Yoshioka K, Kosasayama A, Yoshida M, *et al.* Post marketing surveillance of 13 products: Safety and effectiveness. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 1999; 8: 31-43.
- 6) 谷 大輔, 後藤伸之, 菅野勇一郎, 白波瀬正樹, 脇屋義文, 前田定秋, 政田幹夫. 市販直後調査の有益性および問題点の検討. *医薬品情報学* 2004; 6: 132-3.
- 7) Jefferys DB, Leakey D, Lewis JA, Payne S, Rawlins MD. New active substances authorized in the United Kingdom between 1972 and 1994. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 45: 151-6.
- 8) Fungi M, Thornton A, Mybeck K, *et al.* Evaluation of the characteristics of safety withdrawal of prescription drugs from world wide pharmaceutical markets-1960 to 1999. *Drug Inform. J.* 2001; 35: 293-317.

進行非小細胞肺癌における初回化学療法 Carboplatin and Monthly Paclitaxel 療法と Carboplatin and Weekly Paclitaxel 療法の薬剤経済学的検討

成川仁之¹⁾、濃沼 政美*¹⁾、亀井美和子¹⁾、蝶名林直彦²⁾、井上忠夫³⁾、白神誠¹⁾

¹⁾ 日本大学薬学部 薬事管理学研究室：千葉県船橋市習志野台 7-7-1

²⁾ 聖路加国際病院呼吸器内科：東京都中央区明石町 9-1

³⁾ 聖路加国際病院薬剤部：東京都中央区明石町 9-1

First-line chemotherapy weekly paclitaxel and carboplatin compared to monthly paclitaxel and carboplatin by Pharmacoeconomic comparisons in advance non-small cell lung cancer

Hitoshi Narikawa¹⁾, Masayoshi Koinuma¹⁾, Miwako Kamei¹⁾, Naohiko Chounabayashi²⁾, Tadao Inoue³⁾, Makoto Shiragami¹⁾

¹⁾ Social and Administrative Pharmacy Sciences, College of Pharmacy, Nihon University:

²⁾ St Luke's International hospital Department of Respiratory Medicine

³⁾ St Luke's International hospital Department of Pharmacy

(Received August 9, 2005)
(Accepted March 24, 2006)

Abstract

Objective: In this study, a statistical and pharmaco-economic comparison was made to evaluate initial chemotherapies (Carboplatin and Monthly Paclitaxel and Carboplatin and Weekly Paclitaxel) of advanced non-small cell lung cancer in terms of their effectiveness, tolerance and cost efficacy.

Method: Reference search was performed through the PubMed and the Igaku-chuo-zasshi, and the obtained references were screened based on specified criteria. From the screened references, probabilities of effectiveness and tolerance of the chemotherapies were extracted based on specified criteria. Moreover, from the extracted probabilities, a joint probability was calculated according to treatment period based on a constant hazard calculation formula. Subsequently, five respiratory physicians performing lung cancer treatment generated modeling of categories and frequencies of examinations conducted monthly and weekly, as well as treatment procedures for adverse reactions, and then the expenses required for the examinations and treatment procedures were calculated based on a Medical Fee Table. A decision tree was constructed to calculate average expense per patient depending on administration. Furthermore, average expense per chemotherapy-responsive patient was calculated to make a comparison between monthly and weekly ones.

Result: Analyzed in this study were two research papers dealing with monthly chemotherapy and two with weekly chemotherapy. The probabilities of monthly and weekly chemotherapy in the administration period of 4-cycle were as follows: 25.00% vs. 31.64% (response rate), 55.13% vs. 21.63% (neutropenia), 2.68% vs. 1.48% (fever due to neutropenia), 10.24% vs. 4.04% (peripheral nerve disorder) and 7.30% vs. 5.31% (nausea and vomiting). The average expenses per patient of monthly and weekly chemotherapy are ¥1,815,222 and ¥1,819,450, respectively. The average expenses per patient who responds to monthly and weekly chemotherapy are ¥7,926,734 and ¥6,060,793, respectively.

Conclusion: These findings suggest that, compared to monthly chemotherapy, weekly treatment is more cost-effective per chemotherapy-responsive patient.

Key Words: Carboplatin, Paclitaxel, Chemotherapy, Pharmacoeconomics

緒言

わが国の国民医療費は、平成 14 年度において前年度よりも減少したものの¹⁾今後増大していくことが予想される。この医療費増加の原因の 1 つとして、入院 1 件あたりの治

療費用が高くなる癌の罹患患者数の増加があげられている²⁾。中でも肺癌は、5 年生存率 15% 程度の子後不良で、1998 年以来胃癌を抜いて臓器別癌死亡原因の第 1 位となっている。肺癌の死亡数は 2010 年には 10 万人を超える³⁾と予想されており³⁾、医療の面ならず医療費の面において

も問題となっており新規の治療法が待たれている。

肺癌は扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌といった非小細胞肺癌 (Non small cell lung cancer: NSCLC) と小細胞肺癌の二種類に分類されており、肺癌全体の約 80% を NSCLC が占めていると言われている。この NSCLC の 70% 以上は発見時すでに切除不能進行癌でその治療成績は、不良で特に切除不能非小細胞肺癌Ⅲ期及びⅣ期に対する化学療法は、未だ確立されていない。

その中で 1997 年、アメリカ臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology) において全身状態 0 及び 1、年齢 75 歳以下の症例対象にプラチナ製剤 (cisplatin: CDDP、carboplatin: CBDCA) に新規抗癌剤 (irinotecan、paclitaxel: PTX、docetaxel、vinorelbine、gemcitabine) を加えた 2 剤併用が初回化学療法として推奨された。その結果、最も生存期間を延長させたのが CDDP+PTX の組み合わせであったが、CDDP+PTX は好中球減少や吐き気などの毒性発現が強く quality of life: QOL を著しく低下させたといわれている⁴⁾。近年、米東部腫瘍共同グループ (Eastern Cooperative Oncology Group) は、非小細胞肺癌患者を docetaxel+CDDP 群、PTX+CDDP 群、gemcitabine+CDDP 群、PTX+ CBDCA 群の 4 投与群に分け、新規抗癌剤+プラチナ製剤の群間比較試験⁵⁾を実施した。これによれば、新規抗癌剤+CDDP の前者 3 群に比べ、CBDCA+PTX 群 (Carboplatin and Monthly Paclitaxel 療法: 三週一回二剤投与) は、生存率は変わらないものの、入院を含む重度で生命を脅かすような毒性は明らかに低かったという結果が得られた。このため現在、CBDCA+PTX 群: 三週一回二剤投与 (以下 Monthly) の投与方法が米東部腫瘍共同グループ (以下 ECOG) では推奨されている。

しかし CDDP+新規抗癌剤に比べて毒性が有意に軽減された Monthly だが、毒性はいまだ強く、認容性が低いといわれている。このため、更なる認容性の改善と有用性の向上を図るために CBDCA 四週一回投与+少量 PTX 一週一回投与する Carboplatin and Weekly Paclitaxel 療法 (以下 Weekly) の投与方法が考えられ、学会等で報告されているが⁶⁾いずれの投与方法が有用性および、認容性が高いかは未だ明確となっていない。

そこで、今回我々は、切除不能の NSCLC における初回治療 Monthly、Weekly を、統計学的手法を用いて各論文の有用性の確率 (奏効率、一年生存率など)、認容性の確率 (各副作用の発生率) を統合し比較を行った。また治療期間中に、副作用の軽減目的で行われる支持療法 (好中球減少症対策の顆粒球コロニー刺激因子製剤: G-CSF 製剤や、吐き気・嘔吐対策の 5-HT₃ 受容体拮抗薬など) によって引き起こされる化学療法が高額となることを踏まえ、奏効率を効果とおいた場合の費用対効果が何れの療法においてすぐれているのか、統合した確率を用いて分析を試みた。

方法

1. 文献検索

有用性、認容性の確率を算出するための基となる臨床情報を収集するため、検索言語は英語、日本語とし、システムティックレビューにおける文献検索の手順を用いての臨床文献の抽出を行った。検索データベースは、海外誌については Medline (1970~2004 年 12 月までの論文)、国内誌については医学中央雑誌刊行会医中誌 Web (1994~2004 年 12 月までの論文) を用いた。Medline は PubMed を利用して検索した。検索対象期間は、聖路加国際病院在籍中の 2003 年 11 月~2004 年 12 月までとした。

PubMed における検索式は Monthly、Weekly の原著論文におけるキーワードである以下のとおりとした。

ア) Weekly Paclitaxel and Carboplatin. AND Clinical trial AND Non-small cell lung cancer.

イ) Paclitaxel and Carboplatin. AND Clinical trial AND Non-small cell lung cancer.

また医中誌 Web における検索式は、「(カルボプラチン OR パクリタキセル) and (原著論文) and (非小細胞肺癌)」とした。そして検索によって抽出された文献で下記の条件を満たすものを選択し、解析論文とした。

ア) EBM において研究デザインにおけるエビデンスレベルが高いとされるランダム化臨床試験で、初回治療の標準的な治療期間通りであるかを判断するために期間が明確な事。

イ) 次の①もしくは②の投与方法である事。

① Monthly 療法: CBDCA の投与量が血中濃度曲線下面積 (以下 AUC) = 6 で、PTX の投与量が患者体表面積あたり 200~225 mg/m² であり、三週に一回二剤投与である事。

② Weekly 療法: CBDCA の投与量が AUC 6 で、PTX の投与量が患者体表面積あたり 75~100 mg/m² であり 1 週目に二剤投与。その後、2、3 週目に PTX の投与量が患者体表面積あたり 75~100 mg/m² であり単剤投与し 4 週目休薬である事。(Radiotherapy 併用、Biweekly、CBDCA: AUC 2、Day 1, 8, 15 などは除外する。)

ウ) 患者背景因子が患者数、性別 (男、女)、ステージ III B・IV、組織型 (腺癌・扁平上皮癌・その他) の全ての記述が含まれる事。

2. データの統合

解析論文が背景間に統計的に差がないかどうかを統計ソフト SPSS for windows 11.5 J Copyright (C) SPSS Inc を用いてノンパラメトリックの Kruskal-Wallis 分析を行った。

確認された論文から抽出するデータは患者数、プロトコール、期間、背景因子。抽出する確率は、有用性は全奏効率、病態安定、進行、一年生存率。認容性では、記載されている副作用(米国の共通毒性基準に準じたグレード3、4)の発生率全てとした。(表1)

Ron Goereeらによる均一ハザード止血率の計算式⁷⁾を用いて、比較するプロトコールの有用性と認容性の確率を統合した。計算方法は、meta-analysis (Random effect model) の手法により研究毎のバラツキを補正し、下記の「均一ハザード～率」を用いて確率を統合した。その際、初回治療の最大投与期間が4サイクル～8サイクルと言われていることから、期間を4、6、8サイクルの3つに分け統合確率を算出した。

$$S(t) = 1 - \exp(-\mu t)$$

S(t) : 観察期間における推移確率、

μ : 均一ハザード～率、t : 観察期間 (年)

この場合論文は Monthly or Weekly vs 対照群において対照群が同一でなくてもよいが、2論文以上でなければならないと定めた。また、最低2論文において確率が抽出できたものを統合できるものとし、これら全ての確率は、期間を経過しても同じ確率曲線を描くものとして Monthly と Weekly を比較した。

3. 治療条件のモデル化

諸々のガイドラインを参考に、聖路加国際病院の肺癌治療に携わっている呼吸器内科医師5人と協同して下記のモデルを作成した。またレジメンは呼吸器内科既存のものを使用した。(表2)

患者は、体表面積を 1.48 m²/mg (日本人の平均体表面積)、糸球体濾過率 (以下 GFR) を 100 mL/min (正常値) と CBDCA を AUC=5 で投与を行うと仮定した。

Monthly の治療は、1サイクルを3週間 (1週目に投与し、2週間休薬) とし4サイクル終了後胸部コンピューター

断層撮影 (以下 CT-scan)、頭部の磁気共鳴コンピューター断層撮影 (以下 MRI)、全身シンチグラムによる効果判定を行うと仮定した。聖路加国際病院で Monthly 治療を受けた患者のレセプトデータを参考に、初回サイクルは21日間入院し、入院中血液検査を6回、薬剤管理指導を1回、X線による画像診断を3回、CTによる画像診断を1回行うと仮定した。また2サイクル目からは外来にて投与し、血液検査、X線、CT-scanによる画像診断をそれぞれ1回行うと仮定した。

Weekly の治療は、1サイクルを4週間 (1から3週目までは毎週投与し、4週目休薬とする。)とし、4サイクル終了後胸部 CT-scan、頭部の MRI、全身シンチグラムによる効果判定を行うと仮定した。聖路加国際病院で Weekly の治療を受けた患者のレセプトデータを参考に4サイクル全て外来にて投与し、1サイクル中血液検査を4回、X線による画像診断を2回、CT-scanによる画像診断を1回行うと仮定した。

副作用とその対処療法は以下のとおり仮定した。

1) 好中球減少症の場合

化学療法の投与を一週間延期し G-CSF 製剤 (グラン注射液[®] 75 μ g) を3日間皮下注射する⁸⁾と仮定した。

2) 好中球減少症による発熱の場合

化学療法の投与を一旦中止し、1週間入院。その際、血液検査 (末梢血液像、末梢血液一般検査、血液化学検査を2回) を2回し、一週間抗菌薬を投与したと仮定した。その内訳は硫酸アミカシン注射液[®] 400 mg、注射用マキシピーム[®] 2 g、大塚生食[®] 250 ml を一日二回静脈内点滴注射し、それを5日間、その後2日間シプロキサ[®] 200 mg錠、オーグメンチン[®] 375 mg を分3食後し、退院する⁹⁾と仮定した。

3) 末梢神経障害の場合

化学療法の投与を一週間延期し、症状が軽減し、次週か

表1. 有用性、認容性の各確率

	Trial	reference No.	Dosage	投与期間 (月)	人数	全奏効率	好中球減少症	好中減少症による発熱	末梢神経障害	吐き気・嘔吐
Monthly*1	R.Rosell et al (2002)	15)	200 mg/m ² • AUC6	3	309	25%	54%	6%	9%	6%
	Karen Kelly et al (2001)	13)	225 mg/m ² (over 3-hr) • AUC6	3	206	25%	57%	1%	13%	11%
Weekly*2	Chandra P.Belani et al (2003)	6)	100 mg/m ² (day 1,8,15) • AUC6 (day1)	4	132	32%	22%	2%	5%	5%
	Chandra P.Belani et al (2001)	19)	100 mg/m ² (day 1,8,15) • AUC6 (day1)	4	72	31%	21%	1%	3%	6%

*1 : PTX 200~225 mg/m²までの範囲とする。

*2 : PTX 75~100 mg/m²までの範囲とする。

表 2. 聖路加国際病院呼吸器内科Monthly、Weekly療法のレジメン

<p>聖路加国際病院 (2001) : Monthly Paclitaxel and Carboplatin</p> <p>1 サイクルを 3 週間とし 1 週投与、2 週休薬とする。</p> <p>投与一日前にデカドロン® 20 mg+大塚生食® 10 ml 静脈注射</p> <p>投与当日に</p> <p>①〔本管〕ソリタT3® 500 ml+KCL® 10 mEq 静脈注射 (100 ml/1 hr) (終了までKeep)</p> <p>②〔側管〕デカドロン® 20 mg+大塚生食® 10 ml 静脈注射 (注射後 1 時間空ける)</p> <p>③ ベナ錠® (10 mg) 5 錠 経口投与 ザンタック® 50 mg+大塚生食注® 10 ml 静脈注射</p> <p>④ セロトーン® 10 mg+大塚生食® 100 ml 静脈内点滴注射 (30 分かけて投与) 1 時間空ける</p> <p>⑤ タキソール® (212 mg/m²) 310 mg+5%ブドウ糖液® 200 ml 静脈内点滴注射 (3 時間投与)</p> <p>⑥ パラプラチン® (AUC=5) 625 mg+大塚生食® 500 ml 静脈内点滴注射 (2 時間かけて投与) パラプラチン® 投与量の決め方 (カルバートの式 $AUC \times (Ccr+25)$) $Ccr = (100 \text{ ml/min})$</p> <p>⑦ セロトーン® 10 mg+大塚生食® 100 ml 静脈内点滴注射 (30 分かけて投与)</p>

<p>聖路加国際病院 (2004) : Weekly Paclitaxel and Carboplatin</p> <p>1 サイクルを 4 週間とし毎週投与 4 週目休薬</p> <p>①〔本管〕大塚生食® 250 ml 点滴静脈注射 (終了までkeep) ベナ錠® (10 mg) 5 錠 経口投与</p> <p>②〔側管〕デカドロン® 10 mg + 大塚生食 50 ml TN® 静脈内点滴注射 (15 minかけて投与)</p> <p>③ ガスター® 20 mg + 大塚生食® 20 ml 静脈注射</p> <p>④ ゾフラン® 4 mg+ 大塚生食® 20 ml 静脈注射</p> <p>⑤ タキソール® (87.5 mg/m²) 120 mg + 大塚生食® 250 ml 静脈内点滴注射</p> <p>⑥Day 1 のみ〔本管〕大塚生食® 約 50 ml Flash</p> <p>⑦ パラプラチン® (AUC=5) 625 mg+大塚生食® 250 ml 静脈内点滴注射 (一時間かけて投与) パラプラチン® 投与量の決め方 (カルバートの式 $AUC \times (Ccr+25)$) $Ccr = (100 \text{ ml/min})$</p> <p>⑧ ゾフラン® 4 mg+大塚生食® 20 ml 静脈注射</p> <p>⑨〔本管〕大塚生食® 残量 約 50 ml Flash</p>
--

ら投与可能であると仮定した。

4) 吐き気・嘔吐の場合

急性に対し投与日のステロイド (デカドロン注®) を 20 mg 増量、遅発性に対し制吐剤 (ゾフランザイティス 4®) を 5 日間処方¹⁰⁾と仮定した。

4. 費用の計算

Microsoft Excel (Microsoft corporation. Redmond.WA) を用いて Monthly、Weekly の各々投与方法 1 サイクル中に使用される検査回数を、抜き出した診療点数で計算し、血液検査、画像診断、入院費などの総点数を得た (表 3-1, 3-2)。

5. 費用効果分析

1) 抗癌剤投与後の治療選択の判断樹作成

DATA 3.5 (TreeAge.Software. Inc., Williamstown.MA) を用いて、P.P Leung らの文献¹¹⁾を参考に判断樹を作成し

た。判断樹は初回化学療法として Monthly または Weekly のどちらを用いるかを選択点とし、続いて死亡もしくはなんらかの理由により治療を中止、もしくは投与継続と分岐した。投与継続後、腫瘍に対し奏効したか、しないかで分岐すると仮定した。この際、なんからの理由で投与を中止した場合は 2 サイクルまで、奏効した場合は 6 サイクルまで、奏効していない場合は 4 サイクルまでの費用が発生すると仮定した (図 1)。作成した判断樹に文献データの統合により得られた確率と費用を代入し、算出した患者一人あたりの平均費用を奏効率で割って奏効した患者一人あたりの費用を求めた。

2) 副作用の判断樹作成

DATA 3.5 を用いて、井上ら¹²⁾の判断樹を参考に好中球減少症、好中球減少症による発熱、末梢神経障害、吐き気・嘔吐の 4 つの副作用ごとに判断樹を作成した。判断樹は初回化学療法として Monthly または Weekly のどちらかを用いるかを選択点とし、続いて副作用が 4 サイクル中一回で

表 3-1. Monthly、Weeklyのサイクルあたりに掛かった各検査費用

項目	内容	報酬点数	算定条件	monthly 1 サイクルの回数	2 サイクル以降の回数	Weekly回数	monthly 1 サイクルの合計	2 サイクル目の合計	Weekly合計	
血液検査	静脈採血料	12	外来検査回数	0	1	4	0	12	48	
	末梢血液像	25	検査回数	6	1	4	150	25	100	
	末梢血液一般検査	27	検査回数	6	1	4	162	27	108	
	血液化学検査 10 項目以上	165	検査回数	1	1	1	185 (入院時初回 20 点加算)	165	165	
	C 反応性蛋白定量	23	検査回数	6	1	4	138	23	92	
	血液学的検査判断料	130	月に一回	1	1	1	130	130	130	
	免疫学的検査判断料	140	月に一回	1	1	1	140	140	140	
	生化学的検査 (I) 判断料	150	月に一回	1	1	1	150	150	150	
	確定後の悪性腫瘍特異物質治療管理料二項目以上	430	月に一回	1	1	1	430	430	430	
血液検査総合計							1485 点	1102 点	1363 点	
画像診断	胸部デジタル映像化処理 (単純撮影) 画像電子媒体保存 2 枚	301	検査回数	3	0	2	903	0	602	
	画像管理加算 1 (画像診断)	48	月に 1 回	1	0	1	48	0	48	
	コンピュータ断層撮影胸部 画像電子媒体保存 10 枚+オブチレイ 320 シリンジ 100 ml-筒	2913	検査回数	1	1	1	2913	2913	2913	
	コンピュータ断層診断料 (胸部)	450	月に 1 回	1	1	1	450	450	450	
	画像管理加算 2 (コンピュータ断層診断)	72	月に 1 回	1	1	1	72	72	72	
	画像診断費用総合計							4386 点	3435 点	4085 点
	頭部単純磁気共鳴コンピュータ(一連につき)画像電子媒体保存 4 枚+プロハンスシリンジ 13 ml 1 筒*	2607	検査回数	0	1	1	0	2607	2607	
	全身シンチグラム (1 連につき)+クリアボーンキット 1 回分+メジテック 740 MBq *	4534	検査回数	0	1	1	0	4534	4534	
	核医学診断料 *	375	月に 1 回	0	1	1	0	375	375	
* 4 サイクル目の効果判定のみ算定する費用							0 点	7516 点	7516 点	
注射	通常点滴注射	95	投与回数	1	1	3	95	95	285	
	精密点滴注射加算	80	投与回数	1	1	3	80	80	240	
	外来化学療法加算	300	外来での投与回数	0	1	3	0	300	900	
	注射加算費用総合計							175 点	475 点	1425 点
その他	外来診察料	68	診察回数	0	1	4	0	68	272	
	薬剤管理指導料	350	入院中、一週間に 1 回	1	0	0	350	0	0	
	その他合計							350 点	68 点	272 点
入院費	一般病棟 I 群入院基本料 1 I 群入院期間加算 (15 日以上 30 日以内)	1418	入院日数	21	0	0	29778	0	0	
	地域加算 (1 種)	18	入院日数	21	0	0	378	0	0	
	夜間勤務等看護加算 1	72	入院日数	21	0	0	1512	0	0	
	療養環境加算	25	入院日数	21	0	0	525	0	0	
	入院合計診療点数							32193 点	0	0
	食事療養 基準+食事療養費特別管理 (円)	2120	入院日数	21	0	0	44520	0	0	
	食事療養 (複数の献立あり)	50	入院日数	21	0	0	1050	0	0	
合計食事療養費							45570 円	0	0	

* 出典は診療報酬点数早見表 平成 15 年 4 月版

表 3-2. 副作用発生時にかかる費用

項目	内容	薬剤費 (点)	好中球減少症	好中球減少症による発熱	末梢神経障害	吐き気・嘔吐
薬剤費	グラン注® 75 µg 0.3 ml 1 管	1376	3	0	0	0
	ゾフランザイデイス® 4 mg 1 錠	179	0	0	0	5
	硫酸アミカシン注® 100 mg 1 管	93	0	20	0	0
	注射用マキシピーム® 1 g	153	0	10	0	0
	大塚生食® 250 ml	13	0	10	0	0
	シプロキサソ® 200 mg	15	0	6	0	0
	オーグメンチン® 375 mg	4	0	6	0	0
合計			41280 円	36340 円	0 円	8950 円
診療報酬点数(点)						
血液検査	末梢血液像	25	0	2	0	0
	末梢血液一般検査	27	0	2	0	0
	血液化学検査 10 項目以上	165	0	2	0	0
	C 反応性蛋白定量 (末梢と同じ)	23	0	2	0	0
	血液学的検査判断料 (月 1 回)	130	0	1	0	0
	免疫学的検査判断料 (月 1 回)	140	0	1	0	0
	生化学的検査 (I) 判断料 (月 1 回)	150	0	1	0	0
	確定後の悪性腫瘍特異物質治療管理料二項目以上	430	0	0	0	0
合計			0 円	9000 円	0 円	0 円
画像診断	胸部デジタル映像化処理 (単純撮影) 画像電子媒体保存 2 枚	301	0	2	0	0
	画像管理加算 1 (画像診断) 月 1 回	48	0	2	0	0
	合計		0 円	6980 円	0 円	0 円
注射	外来診察料	68	0	0	1	0
	静脈採血料 (入院中は含まない)	12	0	2	0	0
	通常点滴注射	95	3	7	0	0
	薬剤管理指導料	350	0	3	0	0
合計			2850 円	17390 円	680 円	0 円
入院費	一般病棟 I 群入院基本料 1 I 群入院期間加算 (15 日以上 30 日以内なら +209)	1209	0	7	0	0
	急性期入院加算 (平均在院が 17 日以内なら)	155	0	7	0	0
	地域加算 (1 種)	18	0	7	0	0
	夜間勤務等看護加算 1	72	0	7	0	0
	療養環境加算	25	0	7	0	0
	食事療養 基準 + 食事療養費特別管理 (円)	2120	0	7	0	0
	食事療養 管 選 (50 円 複数の献立あり) (円)	50	0	7	0	0
合計			0 円	118720 円	0 円	0 円

出典は診療報酬点数早見表 平成 15 年 4 月版

も発生したか、していないかで分岐すると仮定した。この際、副作用が発生した場合は各副作用発生時に掛かる追加費用に患者1人あたりの平均費用を加算、発生しなかった場合は患者1人あたりの平均費用のみと仮定した。(図1)

副作用に関しては統合した項目ごとに、Microsoft Excelを用いて副作用発生時の追加費用に副作用発生率を掛け、副作用発生を考慮した場合の患者一人あたりの追加費用を算出した。算出した副作用発生を考慮した場合の患者一人あたりの追加費用を1)の患者一人あたりの費用に加え、これを奏効率で割ることによって副作用発生を考慮した場合の奏効した患者一人あたりの費用を求めた。

6. 感度分析

抗癌剤投与における治療選択の判断樹(図1)において、Weeklyの死亡もしくははなんらかの理由による投与中止の確率を本研究ではChandra P. Belaniらの文献を参考に5%とした。しかし、この文献は3投与法での合計で15%である事が判明しているだけで、Weeklyの投与法での明確な数値が判明していなかったため、Microsoft Excelを用いて、0%の効果費用と15%の効果費用を算出した。

また、本研究の費用計算から一日あたりの入院費用が高い事がわかったため、Monthlyにおいては1サイクル目の入院日数が費用効果分析の結果に最も影響すると考えられた。そこで入院日数を変動させ21日、14日、7日と変動させ、奏効した患者一人あたりの費用を求めた。

結果

1. 文献検索

検索の結果、PubMedにおいてア)63件、イ)332件、医中誌においては107件が出力されたが、MonthlyとWeeklyを直接比較した論文は、2004年12月現在は存在せず、Monthlyとcisplatin+vinorelbine¹³⁾などの別対象との比較、もしくはWeeklyのみの比較対象の無い論文¹⁴⁾がMonthlyは5論文^{13) 15) 16) 17) 18)}、Weeklyは5論文^{6) 14) 19) 20) 21)}存在していた。このうち、解析対象となった論文はMonthlyではKelly K et alら¹³⁾とRosell Rら¹⁵⁾の2論文、WeeklyではChandra P. Belaniら^{6) 19)}の2論文であった。

2. データの統合

抽出・比較できたものは、有用性では全奏効率、認容性では好中球減少症、好中球減少症による発熱、末梢神経障害、吐き気・嘔吐であった。その統合確率は投与期間が4、6、8サイクル、Monthly対Weeklyにおいて、奏効率は25.00%対31.64%、35.00%対43.48%、43.75%対53.27%であった。好中球減少症は55.13%対21.63%、69.94%対30.63%、79.87%対38.59%であった。好中球減少症による発熱は2.68%対1.48%、3.99%対2.21%、5.29%対2.93%であった。末梢神経障害は10.23%対4.04%、14.95%対6.00%、19.43%対7.92%であった。吐き気・嘔吐は7.30%対5.31%、10.75%対7.86%、14.07%対10.34%であった。以上から有用性ではWeeklyが高く、認容性ではMonthlyが5項目全てにおいて高いことが明らかとなった。

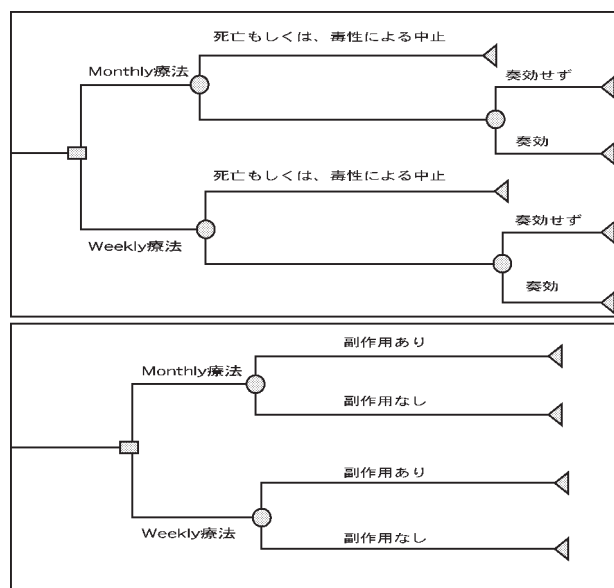


図1. Monthly、Weeklyの抗癌剤投与後の治療選択における判断樹と副作用の有無による判断樹

3. 1 サイクルあたりの薬剤費および検査費

Monthly と Weekly の 1 サイクルあたりの薬剤費は 265,340 円、316,070 円であった。血液検査の費用は、Monthly の 1 サイクル目は 14,850 円、2 サイクル目は 11,020 円、Weekly は 13,630 円であった。画像診断の費用は、Monthly の 1 サイクル目は 43,860 円、2 サイクル目は 34,350 円、Weekly は 40,850 円であった。4 サイクル目の効果判定の際、一度だけ行う MRI、シンチグラムは Monthly、Weekly とともに 75,160 円。次に注射費用は、Monthly の 1 サイクル目は 1,750 円、2 サイクル目は 4,750 円、Weekly は 14,250 円であった。その他は、Monthly の 1 サイクル目は 3,500 円、2 サイクル目は 680 円、Weekly は 2,720 円であった。入院費、食事療養費は Monthly の 1 サイクル目のみ算定でき、入院費は 321,930 円、食事療養費は 45,570 円であった (表 3-1)。

4. 費用効果分析

Monthly にて、入院日数を 21 日、死亡もしくはなんらかの理由により治療中止の確率を 2 論文^{13) 15)}の統合確率 8.4%とし、Weekly にて死亡もしくはなんらかの理由により治療中止の確率を 5%とし、図 1 の判断樹と臨床パラメータを用いて判断分析を行った。その結果、患者一人あたりの平均費用は、Monthly と Weekly でそれぞれ、1,815,222 円と 1,819,450 円であった。患者一人あたりの平均費用とそれぞれの治療法の奏効率から奏効した患者一人あたりの費用を求めると、Monthly が 7,926,734 円であるのに対して、Weekly は 6,060,793 円と Weekly は、Monthly の約 76%の金額となっている。次に副作用については、十分なデータがなく副作用発生と投与中止の割合を定める事ができなかったため、副作用が発生しても投与中止はないものと仮定して分析した。その結果、Monthly と Weekly の副作用発生を考慮した場合の患者一人あたりの費用は、好中球減少症で 24,316 円と 9,532 円、好中球減少症による発熱で 5,088 円と 2,826 円、末梢神経障害で 70 円と 27 円、吐き気・嘔吐で 653 円と 475 円であった。これらを先に求めた患者一人あたりの平均費用に加えて、副作用発生を考慮した場合の奏効した患者一人あたりの費用を求めると、Monthly が 8,058,293 円、Weekly が 6,103,631 円と差が広がった。副作用発生を考慮すると、Weekly は Monthly に比べて、費用は安く奏効率も高いという、Dominant となる結果が得られた。

5. 感度分析

まず治療を中止した確率について感度分析を行った。その結果は中止確率を最大の 15%としても奏効した患者一人あたりの費用は、Weekly の方が Monthly の費用よりも低値になる事がわかった。次に Monthly の入院日数につ

て感度分析をおこなったところ、Monthly での奏効した患者一人あたりの費用は 7 日で 6,801,362 円、14 日では 7,335,205 円となった。いずれの場合も Weekly の方が金額が少ないという結果に変化はなかった。副作用発生を考慮した場合には奏効した患者一人あたりの Monthly での費用は、入院 7 日では 6,932,921 円、14 日では 7,466,764 円となった。これらの結果から、副作用発生を考慮した場合でも、Weekly の方が費用は低く済むという結果に変化はなかった。

考察

本研究では肺癌初回治療として Monthly と Weekly の直接比較した論文が事実上存在しなかったため統計学的手法を用いて各文献の有用性(奏効率)、認容性(好中球減少症、好中球減少症による発熱、末梢神経障害、吐き気・嘔吐の発生率)を統合し比較を試みた。そして、更に、算出された統合確率を用いて費用効果分析を行った。

統合した結果から、Weekly は Monthly に比べ全ての投与サイクルにおいて有用性が高く、許容性が低い結果となり優れた投与方法と思われた。しかし、一般に抗癌剤の論文は他の疾病論文と異なり、目的のプロトコル対 Placebo という研究が倫理的問題から行えないため、randomized された対照群が同一な論文は少ない。このため、今回の研究においても利用可能であった論文は Monthly、Weekly 共に 2 論文だけであった。また Weekly の論文は同一の著者であった。同一患者が含まれていないことは確認したが、統合する上で客観性という点では若干信頼性が低い結果となった。

確率の統合方法については、今回抽出した文献は患者数、投与期間が異なったため、患者数、投与期間が似通った論文の確率を抜き出しその平均値を統合確率とする方法¹⁹⁾では正確な値が求められないと考えられた。このため、メタアナリシスの random effect model を基に作られ、患者数と投与期間を計算式に含んだ均一ハザードの計算式⁹⁾を用いる事とした。しかし本来メタアナリシスの random effect model は、目的の対象と対照が同一論文で統合が行われており²²⁾、Ron Goeree らの対照群が異なる論文を結合する方法として用いることの妥当性については、検討の余地がある。またこの計算式は基本的に確率曲線が均一曲線を描くと前提した上で成り立っているため、Monthly、Weekly の確率は投与期間が長くなると正確な確率値から離れていく可能性が高い。そこで本研究では、論文間での平均投与期間が少ない 4 サイクルが最も近似した推定確率値と考えた。

費用効果分析については、副作用発生を考慮するしないに係わらず Weekly が Monthly よりも費用対効果のよい治療が行える事が示された。またこの結果は、Monthly で 1

サイクル目も外来投与とするとか、あるいは入院日数を減らすという Monthly に有利となる方向で感度分析を行っても変わらなかった。しかし実際には、1 サイクル目の入院は各患者における化学療法投与時の副作用の重症度と発生頻度を確認するために行われるため、1 サイクル目の外来投与や入院日数の削減はあまり現実的ではないと考えられる。実際の臨床でも四国がんセンターを初め、諸施設において Monthly の 21 日間入院が行われているのが現状である²³⁾。しかし Monthly における、1 サイクル目入院、2 サイクル目以降外来投与というプロトコルでも Weekly と比較すると副作用発生率が高いと考えられる。なぜなら入院時に副作用の程度を確認し外来において予防処置を施していても、外来投与後副作用が来院日以外にかならず発生すると考えられるためである。一方、Weekly においても副作用の確認から 1 サイクル目入院するべきとも考えられるが、ほとんどの Weekly の論文には入院するほどの重篤な副作用は発生していない。A.Fabi, M らが行った Phase II²⁴⁾においても副作用の発生率は、2% (42 人中 1 人) 程度であり Weekly の 1 サイクル目が外来であっても問題ないと考えられた。

本研究で算出した費用は保険点数における 10 割負担の金額である。実際には患者の負担は、ほとんどが 3 割であるが、化学療法などの高額医療は医療保険の高額療養費制度が適用される。このため、患者は自己負担限度額までの支払いとなり Monthly、Weekly に負担の差は無い。むしろ投与方法を変更することによって引き起こされる副作用の発生や重症度の低下が患者にとっては重要であると考えられた。また医療機関の経営者の立場では、肺癌化学療法の分野は、出来高払い制のため、どちらの投与方法を用いても差はないと考えられる。今後、人件費等を考慮に加え、判断するべきだと考えられた。一方、健康保険組合など支払者の立場からすれば、本研究で算出した費用すべてが負担になるため、医療費削減の面から Weekly を行ったほうが良いと考えられた。

癌化学療法は確かに患者の生存期間の延長に貢献するが、時にはそれらの恩恵に見合わないほど患者の生活を障害する事があると言われている。このため、患者の身体面、心理面、機能面を指標に表した QOL を用いた分析が癌治療の分野で必要とされている²⁴⁾。しかし、本研究の投与方法には 2004 年 12 月の時点で QOL を測定した論文は存在していなかった。このため QOL に関しての分析が行えず月 1 回と月 3 回の抗癌剤投与回数による QOL の差や、副作用の発生率と重症度の低下が実際 QOL にどれほど影響を及ぼしているかを判断することはできなかった。このため、今後は QOL を含めた分析が重要となってくるであろう。また本研究では、副作用が発生する場合 4 サイクル中 1 回だけ発生すると仮定して費用を計算したが、実際には、副

作用は 4 サイクル中複数回発生する事が予測され、各副作用が合併して発生することも現実には起こり得る。このため、Monthly と Weekly の正確な副作用発生率を得るには、各投与方法の 4 サイクル中の各副作用発生回数と合併項目及びその発生回数を調査し計算する必要がある。しかし、今回抽出した論文には各副作用の 4 サイクル中 1 回発生した確率しか記載されていない。このため、論文調査を元にこれらを計算することはできず、RCT もしくはプロスペクティブに研究を行うか、大規模なレトロスペクティブな調査を行う必要があると考えられた。最後にこれらの統合に用いた論文は全て海外の論文であり、統合確率が全て臨床的に正確だとしても人種差などを考えると本邦においてこの結果が全て当てはまるとは考えられなかった。しかし、本研究は Monthly と Weekly の方向性を示唆する結果と考えられ、今後はこれらの結果といくつかの問題点を踏まえた上で、Monthly と Weekly の比較を行い、改めて評価をしていくべきだと考えられた。

謝辞

本研究の遂行にあたり、ご助力を賜りました日本大学薬学部 博士後期課程 荒川一郎氏、聖路加国際病院呼吸器内科 西村直樹先生、岸潤先生、内山伸先生、小野宏先生、聖路加国際病院薬剤部 渡部一宏先生、石丸博雅先生、高山慎司先生、聖路加国際病院医事課 立花直明氏、原茂順一氏に厚く御礼を申し上げます。さらに、本研究の遂行にあたり、ご協力頂きました聖路加国際病院の薬剤部、看護部、医事課の皆様は心より御礼を申し上げます。

なお、本研究の一部は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の助成金により行われた。

引用文献

- 1) 厚生労働省：平成 14 年度国民医療費の状況。
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/02/index.html>, 2005 年 1 月 16 日アクセス
- 2) 田中克己、嘉悦勉、鈴木恵史ら. 胃癌治療における化学療法の薬剤経済学的検討. *癌と化学療法* 2003; 第 30 巻 第 1 号: 73-80.
- 3) 国立がんセンター. 非小細胞肺癌, 2004 年 12 月 1 日.
<http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pro/cancer/020307.html>, 2005 年 1 月 16 日アクセス
- 4) American society of clinical oncology. New chemotherapy agent plus platinum for advanced non-small cell lung cancer, a meta-analysis, Abstract No1309, 2002,
http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002643-00_18-0016-00_19-001309,00.asp, 2005 年 1 月 16 日アクセス

- ス
- 5) Fisher MD, D’Orazio A. Phase II and III trials: comparison of four chemotherapy regimens in advanced non small-cell lung cancer (ECOG 1594). *Clin Lung Cancer*. 2000 Aug; 2(1): 21-2.
 - 6) Chandra P, Belani, John Barstis, Michael C, et al. Multicenter, Randomized Trial for Stage II B or III Non-Small Cell Lung Cancer Using Weekly Paclitaxel and Carboplatin Followed by Maintenance Weekly Paclitaxel or Observation. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 2933-9.
 - 7) Goeree R, O’Brien B, Hunt R, et al. Economic evaluation of Long-term management strategies for erosive oesophagitis. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 679-97.
 - 8) 国立がんセンター内科レジデント編. *がん診療レジデントマニュアル第3版2003*. 医学書院: 305-7.
 - 9) 住友製薬. 好中球減少時の癌患者に対する抗菌薬の使用に関するガイドライン (2002年度版). http://e-medicine.sumitomopharm.co.jp/e-medicine/front/data/m_00027.html#a_Top. 2005年1月16日アクセス.
 - 10) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2971-94.
 - 11) Leung PP, Tannock IF, Oza AM, et al. Cost-Utility Analysis of Chemotherapy Using Paclitaxel, Docetaxel, or Vinorelbine for Patients With Anthracycline-Resistant Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 3082-90.
 - 12) 井上忠夫, 石丸博雅, 中村清吾ら. *がん化学療法と薬剤経済学—5-HT3受容体拮抗剤の薬剤経済学的検討—*. *日病薬誌* 40: 1157-61.
 - 13) Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized Phase II Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Southwest Oncology Group Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3210-8.
 - 14) Hirabayashi M, Endoh K, Teramachi M, et al. Phase II study of carboplatin and weekly paclitaxel combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: Kansai Clinical Oncology Group study. *Lung cancer* 2004; 44: 355-62.
 - 15) Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase II randomized trial comparing paclitaxel /carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1539-49.
 - 16) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346, 2: 92-8.
 - 17) F. Anthony Greco and John D. Hainsworth. Paclitaxel (1-Hour Infusion) Plus Carboplatin in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of a Multicenter Phase II Trial. *Seminars in oncology* 1997; Vol 24 No 4 Suppl 12: s12-14-7.
 - 18) Novello S, Galli L, Antonuzzo A, et al. Phase II study of high-dose paclitaxel and carboplatin in previously untreated, unresectable non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2001; 34: 261-9.
 - 19) Chandra P, Belani. Interim Analysis of a Phase II Study of Induction Weekly Paclitaxel/Carboplatin Regimens Followed by Maintenance Weekly Paclitaxel for Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology* 2001; 28 Suppl 14: 14-6.
 - 20) 平林正孝, 奥田雅人, 遠藤和夫ほか. 進行性非小細胞肺癌に対する Carboplatin+Weekly Paclitaxel 併用療法の用量設定試験. *肺癌* 2001; 41: 767-72.
 - 21) Fabi A, Barduagni M, Ferraresi V, et al. The Combination of Carboplatin and Weekly Paclitaxel: A Safe and Active Regimen in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer Patient. A Phase I-II Study. *J. Exp. Clin. Cancer Res* 2004; 23, 1: 25-32.
 - 22) 森實敏夫. *臨床医のためのEBMアップグレード*. 医学書院, 東京: 2002: 158-63.
 - 23) 四国がんセンター. クリニカルパス紹介. 肺癌化学療法(2). 2003年4月1日. http://ky.ws5.arena.ne.jp/NSCC_HP/clinical_path/path_image/kokyuki_naikapathimage/takisoru_chemo.pdf, 2005年1月16日アクセス.
 - 24) 下妻晃二郎. QOL評価の研究(2) 評価すべきQOLの範囲, 毎日ライフ特別編集「ウェルビ」—癌治療のQOL—, 2001. <http://www.mainichi.co.jp/life/life/pdf/3-2.pdf>, 2005年1月16日アクセス

疑義照会から評価した保険薬局における患者 インタビューの情報価値

横井正之*、横井裕子

パスカル薬局 〒525-0032 滋賀県草津市大路1-11-16

Evaluation of the Information obtained from Patient Interviews at the Insurance Pharmacy by Analyzing Prescription-related Inquiries

Masayuki Yokoi and Yuko Yokoi

Pascal Pharmacy

(Received December 16, 2005)
(Accepted February 24, 2006)

Abstract

Objective: Insurance pharmacists must inspect the information obtained from both prescriptions and patient interviews. However, the significance of the latter has not been examined precisely. Consequently the significance of patient interviews is not common knowledge among pharmacists and patients. This study evaluates the significance of patient interviews by the analyzing the prescription-related inquiries.

Methods: We investigated 197 prescription-related inquiries made at the Pascal Pharmacy from April 2003 to March 2004. We classified them into two categories. The first category included inquiries conducted on basis of the information obtained from prescriptions, and the other category included inquiries that were conducted on the basis of the information obtained from patient interviews. Both of these categories comprised information regarding cases wherein the submitted prescriptions and patients' drug histories were investigated.

Results: Of all the inquiries conducted 45.2% were based on the information obtained from patient interviews. And 80.6% of the prescriptions are changed by the inquiries occurred from inspecting the information of the prescriptions. And it is 79.8% that the inquiries occurred from inspecting the information of the interview to the patient. Therefore, there is little difference between the two. With regard to increasing the benefits of the drugs, the frequency of conducting inquiries based on the information obtained from patient interviews is significantly higher than that based on the information obtained from prescriptions. ($p < 0.0001$, χ^2 -test) On the other hand, with regard to avoiding the harmful effects of drugs, the frequency of conducting inquiries based on the information obtained from prescriptions is significantly higher than that based on the information obtained from patient interviews ($p < 0.01$, χ^2 -test)

Conclusion: The information obtained from patient interviews is extremely significant for conducting prescription-related inquiries. In particular, this information is significant with regard to the inquiries about increasing the benefits of drugs. Therefore, insurance pharmacists are requested to further develop their technique of conducting patient interviews.

Key words: Patient interviews, prescription-related inquiries, patients' drug histories, insurance pharmacist, evaluation of information

緒言

医薬分業が進展する中で保険薬局に求められる機能は、従来の販売業から処方内容のチェックや服薬指導などリスクマネジメントを中心とするいわゆる情報サービス業へと変わりつつある¹⁾。保険薬局に薬物療法の鑑査機能を求めるとき、その鑑査対象となる情報は処方せん情報及び患者情報である。患者情報は処方せんとは別に医療機関等からもたらされるケースもあるが²⁾、一般に処方医が記録した患者カルテが無い保険薬局においては、患者情報の収集は

患者インタビューに頼るケースが多い。患者インタビュー情報は直接の服薬指導に生かすことができる他、医療機関への疑義照会につながる情報も多い^{1,3,4)}。

このように保険薬局における患者インタビュー情報は重要な情報源であるにもかかわらず、厚生労働省などからはしばしば保険薬局での患者インタビューの不十分さを指摘されている⁵⁾。これには医薬分業が急速に進展する中で、保険薬剤師も患者もその重要性の認識が不十分であることが一因として挙げられる。したがって、患者インタビュー情報の価値について明らかにすることは急務であると考えら

れる。

そこで、本研究においては保険薬局のリスクマネジメント機能という観点から、医療機関への疑義が生ずる情報の中で患者インタビュー情報がいかなる地位を占めるかを検討することにより、その重要性を評価することにした。また、従来の研究においては疑義照会を分析する中で処方せん持参時の患者インタビュー情報が扱われていたが^{1,3,4)}、保険薬剤師が記録する薬剤服用歴（以下「薬歴」とする）中の過去の患者インタビュー情報も含めた形での評価はなされていない。薬歴には、過去の処方せん情報と患者インタビュー情報及びそれらを対象とした評価、薬学的検討、服薬指導内容などが記載されているが、ここにも多くの過去の患者インタビュー情報が存在している。そこで、本研究においては患者インタビューの情報価値を評価するという立場から、過去の薬歴中の情報を基に疑義が生じた内容をさらに患者インタビュー情報と処方せん情報に分類し、薬歴中の患者インタビュー情報も処方せん持参時の患者インタビュー情報と合わせて検討することにより、より精度よく情報の価値を評価した。

方法

1) 対象

人口約12万人の滋賀県草津市のJR草津駅前に2002年9月1日に開局したパスカル薬局において、2004年4月1日から2005年3月31日までに応需した80医療機関123診療科の処方せん4055枚を対象に調査を行った。調査対象の薬局はいわゆる門前薬局ではなく、地域密着かつ処方チェックや顧客サービスに重点を置いた欧米型の面分業の調剤中心の薬局としてスタートしている。そのため、調査した期間が開局後3年未満ということとも相まって、処方せん枚数は期間中増加傾向にあるものの平均的な調剤中心の保険薬局に比しやや少ない。一般薬の販売も同時に行っており、売上は10~20万円/月くらいである。この間に応需した処方せん発行元の医療機関の診療科の内訳とそれぞれの処方せん枚数比率は(図1)のようになる。

2) 処方せんの枚数のカウント

今回の調査研究においては、処方せんは薬局に持ち込まれた実枚数をカウントしている。但し、疑義照会の結果、保険医の指示により記載薬剤がすべて削除され処方せんが取り消されてしまった例については処方せん枚数及び疑義照会の件数に含んでいる。その他、交通事故などの損害賠償扱いの処方せんや薬価収載されていない sildenafil citrate (商品名 バイアグラ錠) 及び無保険者などの医療保険外の扱いの処方せんは枚数に含めていないが、眼科医の指示書による人工涙液型点眼剤(商品名 ソフトサンティア)については含めていない。

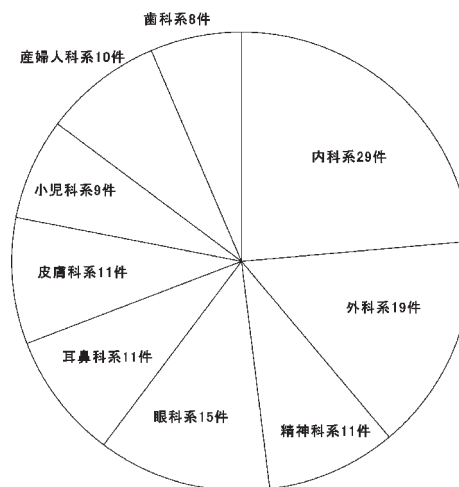


図1-1. 受付医療機関の診療科内訳 (全123件)

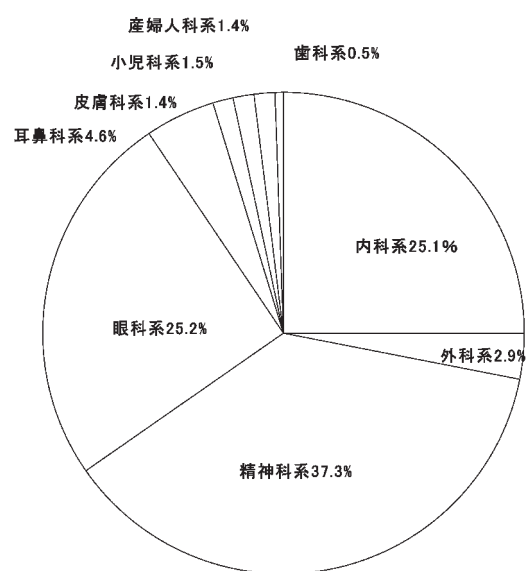


図1-2. 受付処方せんの診療科分布 (全4055枚)

3) 疑義照会の定義

疑義照会の定義については、薬剤師法第24条に基づき薬剤師が抱いた処方せん中の疑問について医療機関側と協議したもの全てを含めた。このうち保険番号や生年月日、名前などの事務関係の疑義を除くものを特に薬学的疑義照会（以下単に「疑義照会」とする）とし、これを今回の研究対象とした。なお、約束処方の為解釈に疑義が生じた場合や医療保険制度上のルールで院外処方が認められていない場合、製造販売中止による疑義照会は、処方変更など医療機関側との折衝に薬学的知識が必要なため薬学的疑義照会に含めている。今回の調査では文字判読不能による疑義照会はなかった。

4) 疑義照会件数のカウント方法

疑義照会の件数については疑義照会の案件ごとにカウントしており、疑義照会が生じた処方せんの枚数ではない。すなわち1枚の処方せん中に複数の疑義照会の案件が存在している場合は、その生じた複数を件数としている。

5) 疑義発生の情報分類

疑義照会に至った情報を、処方せん情報と患者インタビュー情報の2つに分類した。過去の薬歴の内容を基に疑義照会を行ったものについては、その内容を過去の処方せん情報すなわち処方歴に基づくものと過去の患者インタビュー情報の内容に基づくものに分類し、それぞれに含めて評価を行った。これ以外に分類される公的機関や医療機関等の情報や患者が持参するお薬手帳や健康手帳に基づく情報など、処方せん情報や患者インタビュー情報以外に基づく疑義照会は今回の調査では無かった。なお、患者インタビュー情報には、患者自身以外に家族や介護者からのインタビュー情報も含んでいる。

6) 疑義照会内容の分類について

疑義照会内容の分類方法については、種々の分類が報告されている^{1) 3) 4)}が、本研究では特に患者からの視点と客観性を重視した。すなわち、医療機関側にとってはケアレスミスなどの小さなミスであっても患者側では重大な結果をもたらすこともあるということに鑑み、記載ミスなどの医療機関側に起因する分類項目は採用せず、薬剤違いや服用方法不詳など疑義照会の内容をできるだけ客観的に判断できる対象として分類を行った。

具体的な項目は、①医薬品の有害事象のリスク回避するもの(以下「有害回避」とする)、②医薬品の有益事象の確率を増進するもの(以下「有益増進」とする)、③患者の利便性向上に資するもの(以下「利便性」とする)④その他の4分野とした。なお個々の疑義照会については、生じた疑義により分類することを原則とした。

(1) 有害回避

有害回避については、禁忌・注意・慎重投与、薬剤違い、重複投与、不要薬剤投与、投与量過多、投与日数過多、使用部位違いの7分類を含め医薬品の相互作用や副作用などの有害事象が起きる確率が高くなると考えられることを回避した内容を分類した。

禁忌・注意・慎重投与に関する疑義照会については、薬剤アレルギー既往患者への処方のほか、疾病と医薬品、薬剤同士の相互作用の疑義を分類した。それ以外に3倍以上の投与量過多は危険が大きいため投与量過多ではなく禁忌とした。薬剤違いは、他薬との取り違いのほかに医薬品名そのものの間違いも含めた。重複投与については、全く同一薬剤の重複の他、成分分量が同じジェネリック医薬品や

clarithromycin (商品名 クラリス、クラリシッド)のようない物多名称薬、famotidine(商品名 ガスター錠)とomepazole (商品名 オメプラゾン錠)のような同効薬が他施設もしくは他科から処方されている場合も含めることとした。不要医薬品は、容態が良くなるなど患者の状態が変化し、薬学的に不要と考えられる場合に処方医と協議したものを分類している。投与量過多は、今回の調査研究では添付文書などの用法用量を越える場合の他、用法用量内であっても医師の患者への指示と処方せん記載が違うなど医師が個々の患者へ本来意図した量を上回る場合は、余分な医薬品使用に伴う副作用の発生の確率が上昇するとして有害回避に含めた。投与日数過多には、点眼剤の本数や貼付剤の枚数などの外用剤の総量過多も含めた。使用部位違いについては、外用剤の適用箇所の違いを分類した。

(2) 有益増進

有益増進については、処方追加、薬剤変更、投与量過少、投与日数過少の4分類を含め、医薬品の効能効果を増進させたり症状の悪化を回避する確率を上昇させる内容を分類した。

処方追加は、処方漏れ及び患者インタビューなどにより薬剤師が判断して処方追加を疑義照会したケースを分類した。薬剤変更については、患者状態や医薬品の管理状態から考えて他薬剤に変更することが薬学的により良い処方となると判断される場合を分類した。投与量過少については、添付文書の用法用量又は患者状態などから処方量が少ないと保険薬剤師が考えた場合を分類した。投与日数過少も投与日数過多と同様に内服薬の日数不足の他に外用剤の総量不足も含めた。服用方法変更については、患者指示と違う服用方法など疑問のある処方の疑義照会や、薬の用法用量や患者状態から服用方法を変更した方がより良いと保険薬剤師が考えたものを含めた。domperidone(商品名 ナウゼリン錠)、metoclopramide(商品名 プリンベラン錠)及び漢方薬の食後の処方の疑義照会については、添付文書記載の食前や食間が好ましいと言われている⁵⁾ことからここに分類した。

(3) 利便性

患者の利便性向上については、患者希望による薬剤変更、残薬調整、処方せん期限延長を分類した。ここに分類される薬剤変更は、薬学的な観点とは別に患者が特に変更を希望したケースを分類した。期限切れ処方せんの延長については、同一処方が続く長期処方や数ヶ月先の検査用の薬剤の処方など、超過日数を勘案しながら薬学的に妥当と考えられる場合に処方せんの有効期間の延長を処方医と協議したものを分類している。

(4) その他

服用方法不詳は、外用剤の適用部位や内服薬の服用方法の指示無し、頓服の服用時や服用量の指示がなかった場合

などを分類した。服用方法が不詳であるものや処方せんに薬剤の規格記載の無いものは、処方の前提であり調剤できないことから上記いずれにも含めずその他とした。他に、保険ルールや製造販売中止、約束処方も同様の理由からその他とした。

7) 評価方法

- ①患者インタビュー情報と処方せん情報の疑義照会発生頻度の比較
全疑義照会に占める患者インタビュー情報と処方せん情報の比率の比較を行った。
- ②処方変更率の比較
全疑義照会及び分野別の患者インタビュー情報と処方せん情報による処方変更率の比較を行った。
- ③有害回避と有益増進における患者インタビュー情報と処方せん情報比較
特に薬物療法に重要な2分野において、患者インタビュー情報と処方せん情報の疑義の検出力の違い及びそれぞれの分野での占有率を比較した。

8) 統計処理

χ^2 検定で行った。

結果

1) 薬歴内容による疑義照会の分類

薬歴内容に基づく疑義照会は(表1)のとおりで、全疑義照会中の8.6%を占めた。

このうち過去の処方歴からの疑義については、それまで同一処方が続いていたものが類似名称薬に変更されていたものや投与方法や投与量が突然変わるなどしたものであった。期限切れ処方せんについては、同一処方の繰り返しが続く長期処方の処方せん期限の延長を疑義照会したもの1件であった。

表1. 薬歴内容からの疑義照会内訳

分類	件数
患者インタビュー情報	
薬剤アレルギーの既往	3
小計	3
処方せん情報(処方歴)	
重複投与	5
禁忌・注意・併用投与関連	4
過去の処方歴からの疑義	4
処方せん期限の延長	1
小計	14
薬歴内容疑義照会合計	17
全疑義照会件数	197
薬歴内容疑義照会比率	8.6%

表2-1. 疑義照会内容内訳

大分類	小分類	患者インタビュー情報	処方せん情報	計
有害回避	禁忌・注意・慎重投与	7	7	14
	薬剤違い	6	4	10
	重複投与	2	6	8
	不要薬剤投与	2	0	2
	投与量過多	7	13	20
	投与回数過多	1	21	22
	使用部位違い	4	1	5
計	29	52	81	
有益増進	処方追加	18	0	18
	薬剤変更	14	2	16
	投与量過少	7	7	14
	投与回数過少	10	0	10
	服用方法変更	3	8	11
計	52	17	69	
患者利便性	薬剤変更	2	0	2
	残薬調整	2	0	2
	処方せん期限延長	1	5	6
計	5	5	10	
その他	服用方法不詳	3	12	15
	規格記載無	0	12	12
	製造・販売中止	0	2	2
	保険ルール	0	5	5
	約束処方	0	3	3
計	3	34	37	

表2-2. 診療科別疑義照会の分類及び患者インタビュー情報比率

診療科	項目	有害回避	患者利便性	有益増進	その他	合計
内科系 全1018枚	①処方せん情報	12	1	8	9	30
	②患者インタビュー情報	11	2	14	0	27
	②/(①+②)%	47.8	66.7	63.6	0.0	47.4
精神科系 全1512枚	①処方せん情報	28	1	5	15	49
	②患者インタビュー情報	5	3	23	0	31
	②/(①+②)%	15.2	75.0	82.1	0.0	38.8
眼科系 全1023枚	①処方せん情報	11	2	3	4	20
	②患者インタビュー情報	10	0	7	2	19
	②/(①+②)%	47.6	0.0	70.0	33.3	48.7
その他 全502枚	①処方せん情報	1	1	1	6	9
	②患者インタビュー情報	3	0	8	1	12
	②/(①+②)%	75.0	0.0	88.9	14.3	57.1

*その他は、外科系、耳鼻科系、皮膚科系、小児科系、産婦人科系、歯科系が含まれる

2) 疑義照会内容の分類

全体の疑義照会内容の内訳は(表2-1)、また診療科別の内訳は(表2-2)のとおりである。

(有害回避)

有害回避のうち不要薬剤投与の2件は、いずれも疾病回復したにもかかわらず処方せん記載が残っていた例であった。使用部位違いの5件は、全件点眼剤の使用部位にかかわるものであった。

(有益増進)

有益増進については、処方追加では全件がインタビュー情報による処方漏れの疑いの疑義照会であった。薬剤変更

については、患者インタビュー情報から錠剤が服用できないことが判明し細粒に変更した1件及び症状などから調達が間に合わないと判断された場合の薬剤変更の疑義照会の13件で合わせて14件であった。処方せん情報からは吸湿性の問題から半錠分割できなかった1例と抗生剤投与時に耐性乳酸菌製剤ではない乳酸菌製剤が処方された例の合計2件であった。投与量過少については、患者インタビュー情報から患者が医師の指示と違うとの申し出があった7件と、処方せん情報からいずれも添付文書などの用法用量より少ないため薬剤師が疑義照会した7件であった。投与日数過少については患者インタビュー情報からのみでいずれも次回の診察日や医師の指示と違うなどの患者申し出の10件であった。服用方法変更については患者インタビュー情報からは3件で、患者への医師の指示が処方せんと一致しなかったものや前の病院の処方を引き継ぐはずが違っていたものであった。処方せん情報からの8件は添付文書の用法と違う処方と azithromycin hydrate (商品名 ジスロマック錠) の分1朝食後を来局時間から分1夕食後へ変更した1件とそれ以外は2錠分3毎食後など処方記載に疑義があったものであった。

(利便性)

利便性については、薬剤変更は細粒を錠剤にしたものと、半錠にするより1錠そのまま服用したいという患者希望により分量が半分の錠剤に変更したものの2件であった。処方せん期限の延長に関わるものは、患者インタビュー情報によるものでは退薬症状を起こしている患者の例と、処方せん情報では眼科の検査のため次回診察日の直前の数日に使用する atropine sulfate (商品名 日点硫酸アトロピン点眼液) の点眼液の処方の例と、それ以外に同一処方の繰り返しが続いている長期処方の4件であった。

(その他)

保険ルールによるものは、検査用で院外処方では保険適用のない造影補助剤の magnesium citrate (商品名 マグコロール液) の処方、自己注射剤の処方において insulin の処方無しで注射針が記載された処方、抗生剤投与なしで耐性乳酸菌製剤が処方されているものを分類した。これらは薬学的には問題はないと考えられ、純粹に保険ルール上の問題による疑義照会であるのでその他に分類した。

(診療科別疑義照会の分類及び患者インタビュー情報比率)

診療科の系列別では、精神科系以外では (表 2-2) に示したように有害回避と有益増進において患者インタビュー情報に基づく疑義照会の占める比率の傾向にあまり差はなかった。精神科系においては、有害回避において患者インタビュー情報の比率が他の診療科に比べて低い傾向が見られ、逆に有益増進においては高くなる傾向が見られた。

3) 患者インタビュー情報と処方せん情報の疑義照会発生頻度の比較

患者インタビュー情報と処方せん情報の疑義照会発生源比率を (図 2) に示した。全疑義照会 197 件中患者インタビュー情報に基づく疑義照会は合計 89 件で、疑義照会発生率は全処方せん枚数の 2.2% を占めた。このうち薬歴中の患者インタビュー情報からのものは、3 件であった。これに対して、処方せん情報に基づく疑義照会は合計 108 件で、疑義照会発生率は全処方せん枚数の 2.7% を占め、このうち薬歴中の過去の処方情報からのものは 14 件であった。すなわち、患者インタビュー情報に基づく疑義照会は疑義照会全体の半数近くの 45.2% を占め、処方せん情報に基づくものは 54.8% と両者は拮抗していた。患者インタビュー情報と処方せん情報の疑義照会発生率を比較したところ、両者の差は少なく有意な差があるとは言えない水準であった。(P=0.1931)

4) 処方変更率の比較

疑義照会による処方変更率は、患者インタビュー情報と処方せん情報のいずれも約 80% であり双方にほとんど差はなかった。(表 3-1) これをさらに疑義照会内容の分野別で比較すると (表 3-2) のようになった。

5) 有害回避と有益増進における患者インタビュー情報と処方せん情報比較

分類した疑義照会のうち、有害回避と有益増進の分野についての両者の疑義の発見率の比較を行った結果が (表 4) である。有益増進に関する疑義照会では患者インタビュー情報の方が処方せん情報より有意に発見率が高いという結果であった。また有害回避に関するものでは、処方せん情報の方が有意に発見率が高いという結果であった。有害回避と有益増進の分野別でそれぞれの情報による疑義照会の占有率は (図 3-1) (図 3-2) のようになる。有害回避の疑義照会では患者インタビュー情報に基づくものが

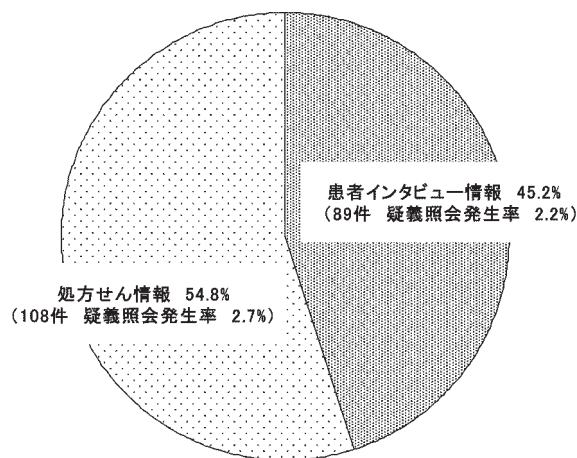


図 2. 疑義照会発生情報源比率 (全 197 件 疑義照会発生率 4.9%)

表 3-1. 患者インタビュー情報と処方せん情報の疑義照会による処方変更率

		件数	変更件数	変更率(%)
患者インタビュー情報	患者インタビュー情報	86	70	81.4
	薬歴由来患者インタビュー情報	3	1	33.3
	計	89	71	79.8
処方せん情報	処方せん情報	94	77	81.9
	薬歴由来処方せん情報	14	10	71.4
	計	108	87	80.6
全疑義照会		197	158	80.2

表 3-2. 疑義照会の分野別処方変更率

		件数	変更件数	変更率(%)	
有害回避	患者インタビュー情報	29	18	62.1	P=0.21
	処方せん情報	52	39	75.0	
有益増進	患者インタビュー情報	52	47	90.4	P<0.05
	処方せん情報	17	11	64.7	
患者利便性	患者インタビュー情報	5	4	80.0	P=0.29
	処方せん情報	5	5	100.0	
その他	患者インタビュー情報	3	2	66.7	P=0.095
	処方せん情報	34	32	94.1	

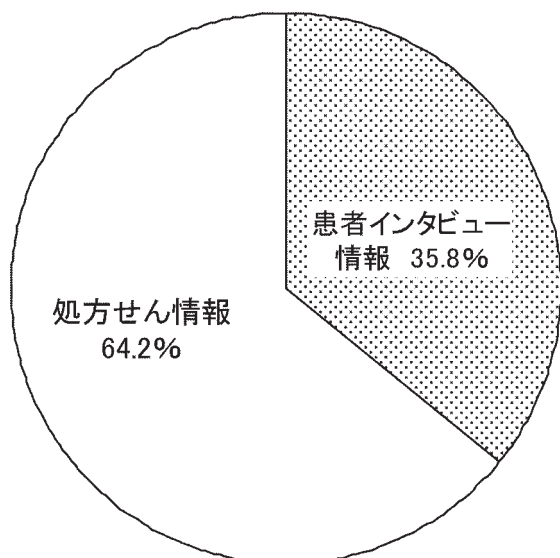


図 3-1. 有害回避の情報源比率 (全 81 件)

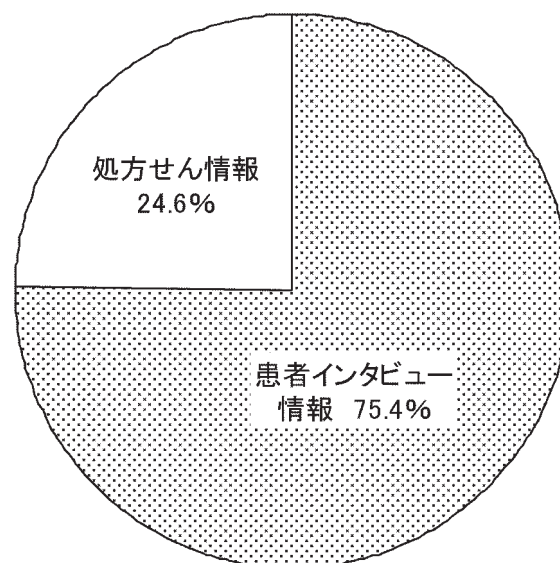


図 3-2. 有益増進の情報源比率 (全 69 件)

35.8%であるのに対し、有益増進では74.3%で比率は逆であった。

考察

1) 疑義照会における患者インタビュー情報の重要性

今回の調査研究において、患者インタビュー情報に基づく疑義照会は、疑義照会全体のほぼ半数を占めている。このことは、仮に保険薬局において患者インタビューを全く

行わなければ疑義照会の件数は半分近くにまで減少してしまう可能性があることを意味している。渡辺らの調査研究においても全体の疑義照会の中から特に安全性関連事例と分類された疑義の発覚箇所において、患者訴えによるものが46.1%を占めていると報告している⁴⁾。また中村らの報告においては、疑義照会全体の32.0%が患者との会話インタビューにより疑義を発見したとしている⁵⁾。これらの報告では薬歴中の情報による疑義の発見を、患者インタ

表4 有害回避と有益増進の件数比較

		件数	全件数	比率 (%)	
有害回避	患者インタビュー情報	29	89	32.6	} P<0.01
	処方せん情報	52	108	48.1	
	計	81	197	41.1	
有益増進	患者インタビュー情報	52	89	58.4	} P<0.0001
	処方せん情報	17	108	15.7	
	計	69	197	35.0	

ビュー情報の疑義発見の件数に含めておらず、患者インタビュー情報の比率は必然的に本研究より少なめに評価されている。しかしながら、同様に疑義照会における患者インタビュー情報の重要性は示唆しており本研究との矛盾はない。

また、疑義照会の内容や件数は、少なからず処方元の医療機関の影響を受ける面は否定できない。特定の医療機関の受付処方せんが多ければ約束処方による疑義照会件数が減少したり、ミス対策の十分な医療機関であれば誤記などの人為的なケアレスミスに起因する疑義照会は減少すると考えられるからである。これらを検証するには個々の医療機関への疑義照会を詳しく解析する必要があるが、例数の問題や個人情報保護などに鑑み今回は行っていない。しかしながら調査対象の保険薬局は面分業薬局であり、処方せんは80施設123診療科と多くの医療機関から応需している。また調査期間中に応需枚数が一番多かった医療機関の処方せん受付回数の比率は35%、上位3医療機関の合計でも67%と集中度もさほど高くないことから全体としては著しい偏りは少ない。

本調査研究では、薬歴内容に基づく疑義が疑義照会全体の8.6%と中村らの報告⁵⁾の17.3%に比しやや少ない。これは、調査対象の保険薬局が開局してから1年8ヶ月目からのデータであるため、薬歴内容の蓄積が中村らの報告に比べて少なかったことが影響していると考えられる。また今回の調査では、薬歴中の情報による疑義照会をさらに過去の処方せん情報と患者インタビュー情報に分類して評価しており、そのことによる患者インタビュー情報の評価は特に影響は受けていない。

臨床検査値に基づく疑義照会はなかったが、bezafibrate(商品名 ベザトール錠)やfamotidine(商品名 ガスター錠、ガスターD錠)などいくつかの薬剤について血清クレアチニン値等による投与量チェックを日常的に行っており、今後はお薬手帳とともに疑義照会へと結びつく可能性のある情報源と考えられる。

2) 処方変更率

今回の調査では、処方変更という疑義照会最大の患者メリットについて、患者インタビュー情報と処方せん情報の

疑義の情報価値は、全体としては変更率に差はなく同程度であった。これを内容分野別にみると、有益増進の患者インタビュー情報に基づく疑義照会の変更率のみが、処方せん情報より高く5%水準で有意差があった。これは保険薬局で患者インタビューを行うことが、よりよい薬物療法を行うために特に有効であることを示している。

3) 疑義照会内容

有害回避については、患者インタビュー情報より処方せん情報に基づく疑義照会が有意に多い結果となり、有害回避の疑義の発見率は処方せん情報が優れている。しかしながら、患者インタビュー情報による疑義照会件数も有害回避全体の1/3以上を占めており、重要な情報であることに変わりはない。また、禁忌・注意・慎重投与や薬剤違い、重複投与という特に重大な結果をもたらしかねない3項目で、処方せん情報由来の疑義照会が108件中17件で15.7%であるのに対し、患者インタビュー情報は89件中15件で16.9%と処方せん情報と件数・比率とも拮抗している。特に禁忌・注意・慎重投与の疑義照会については、薬剤アレルギーの既往や過去や現在の他疾患について処方医の患者インタビューでは捕捉できなかった内容であり、特に重大な薬剤の有害事象を避けるためには、保険薬局において処方鑑査という立場で行う患者インタビューが重要であることが改めて示唆された。薬剤違いについても、患者インタビュー情報から薬が医師の指示と違うという情報や疾患と処方との矛盾や疑義を見出すなど、処方せん情報からは伺うことのできない事例があった。こうした重篤な結果をもたらしかねない人為的なミス防止の面からも患者インタビュー情報は必要不可欠である。

重複投与については、今回の調査では例数は少ないが処方せん情報が6件、患者インタビュー情報から2件の疑義照会が行われている。これらは他科や他の医療機関の処方せん応需がなくても患者インタビューにより重複投与の疑義照会を行うことが可能であった例である。特に一人の患者の複数の処方せんを応需していない場合では、他科受診や併用薬に関する患者インタビューは重要性を増してくる。従来からお薬手帳はこうした重複を防ぐのに役に立つと考えられているが、今回の調査ではお薬手帳の情報に基

づく薬剤重複の疑義照会はなかった。これは調査した地域のお薬手帳の普及率の問題や、患者がお薬手帳を保険薬局ごとに複数所持していたり、特定の保険薬局でしか提示しないといった行動が背景にあると考えられる。現状ではお薬手帳の提示がない場合や複数所持している場合には、より積極的な併用薬の患者インタビューが必要であると言える。

有益増進については、患者インタビュー情報に基づく疑義照会は有益増進全体の75.4%という大きな比率を占めており、症状の回復や悪化を防ぐなど医薬品の有益事象の増進に大きく寄与する不可欠の情報源である。保険薬剤師の疑義照会の機能として、医薬品の併用による相互作用などの副作用の未然防止が期待されているところである⁵⁾⁶⁾。しかしながら、医薬品は疾病からの回復や緩和が本来の機能であるということを考えると、医薬品の効能効果を最大限に発揮させるということは副作用の未然防止と同様に医薬品適正使用の両輪であるはずである。患者インタビュー情報は、特に薬の効能効果などの有益事象を促進する場面で重要な情報の要素であると言える。患者利便性については、今回は例数も少なく詳細な検討は今後の課題であると考えられる。

また患者インタビューに基づく疑義照会は、あらかじめ情報が確定している処方せん情報に比して、保険薬剤師がインタビューすることにより情報を引き出すという一面がある。今回の調査においても、投与日数過多の患者インタビューによる疑義照会の比率は、22件中1件であるのに対し、投与日数過少では10件中10件であった。このことは、患者からの申し出が投与過少より投与過多の方が少ないという行動の現れである可能性がある。調査対象の保険薬局では、投与日数については患者に毎回確認を行っているので、日数という同じ項目に関する医療機関のミスとしてはその頻度に偏りがあると考えられる。こうしたことから患者インタビュー技術の向上により、さらに多くの情報が引き出すことができると考えられる。

結論

疑義照会というツールで患者インタビュー情報の価値評価を試みた結果、患者インタビュー情報には処方せん情報とほぼ同等の疑義照会へつながる情報内容が含まれており、処方鑑査において重要な情報源であることが強く示唆された。中でも医薬品の重篤な有害事象に関する疑義照会では、処方せん情報では捕捉できない患者情報を多く含んでおり不可欠な情報源であった。また有益事象の増進に関する疑義照会では発見率、処方変更率ともに高く特に有益であった。今後、こうした保険薬局における患者インタビューの重要性を広く一般にも周知させることが重要である。また、こうしたことから保険薬剤師への処方鑑査の期

待の高まりとともに、患者インタビューを中心とするコミュニケーション能力が一層強く求められるようになると考えられる。患者コミュニケーション技術の習得は、従来の薬学教育においてはやや不足していた面があると言われており⁶⁾、今後保険薬剤師がスキルアップするべき大きな課題である。

文献

- 1) 中村健. 「平成12年度疑義照会状況等調査」の分析と評価. *日本薬剤師会雑誌*. 2002; **54**: 743-61.
- 2) 根岸悦子. オンライン服薬指導システム. *薬局*. 2003; **54**: 12: 2959-64.
- 3) 丹羽孝司, 足立哲夫, 高橋千恵子ら. 岐阜薬科大学付属薬局で行った疑義照会内容の分析. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2001; **21**: 1: 837-44.
- 4) 渡部陽子, 宇野勝次, 保険薬局における薬剤のリスクマネジメント I. *Jpn J Pharm Health Care Sci*. 2005; **31**: 4: 247-54.
- 5) 厚生労働省保険局, 日本薬剤師会編, 平成16年度社会保険指導者研修会資料. 111-9.
- 6) 恩田裕之. 薬学教育のあり方をめぐる議論. *国立国会図書館 ISSUE BRIEF 調査と情報* 2003; **416**: 25: 1-1.

医薬品情報とファーマコビジランス、リスクマネジメント

統計数理研究所 藤田 利治

1. はじめに

欧米における医薬品にかかわる最近の規制の焦点は安全性対策にあるといっても過言ではない。これまでは、市販後医薬品の副作用の自発報告などの個々の症例報告の収集・評価・伝達といったドラッグ・モニタリングの考え方が市販後の安全対策の中心であった。しかしながら、医薬品の世界同時開発と迅速な承認審査の趨勢に伴って、こうした体制では十分に医薬品のリスクに対処できない事態が発生することが多くなってきた。米国においては、1992年に制定された処方薬ユーザーフィー法 (Prescription Drug User Fee Act) により医薬品の迅速審査が行われるようになったが、市場から安全性問題のために撤退する新薬が相次いだ¹⁻³⁾。EU (欧州) においても、2001年に相継いで発生した市場からの撤退を受けて、システムの再検討が迫られる状況になった⁴⁾。こうした事態の中で、医薬品の安全性確保は新しい時代を迎えつつあり、ファーマコビジランスやリスクマネジメントという用語が頻繁に使用されるようになった。以下では、ファーマコビジランスとリスクマネジメントについて紹介し、今日的に求められている医薬品情報についての意見を述べたい。

2. ファーマコビジランス

WHOによるファーマコビジランスの定義は、「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学及び活動」である⁵⁾。わが国においてもICH (日米EU医薬品規制調和国际会議) で合意された「医薬品安全性監視の計画 Pharmacovigilance Planning」(以下、ICH-E2E)⁶⁾が2005年9月17日に通知され、ファーマコビジランス (医薬品安全性監視) の実施が現実のものとなった。ICH-E2Eは、市販後の新しい状況下での情報の収集と評価を科学的に適切に実施するための計画策定についてのガイドラインである。市販前の情報に基づいて市販後にデータ収集を必要とする「安全性事項」を特定し、その事項に適した方法でのデータ収集の具体的な「医薬品監視計画」の策定を求めている。

ICH-E2Eの通知によって、わが国でも安全性事項および医薬品監視計画の提出が、承認申請時点で求められるようになった。これまでの市販後調査でともすればなされて

きた医薬品の使用実態下でのリスクにかかわる漠然とした情報収集ではなく、今後は明らかにすべき事項を特定した上で、これに焦点を合わせた確実な情報収集と分析・評価を行うための計画をも策定する必要がある。こうした中で、薬剤疫学研究、特に観察 (非介入) 研究によるファーマコビジランスにおける重要性が増しており、薬剤疫学の研究デザインに基づく慎重に計画され実施される医薬品情報の収集が求められている。

3. リスクマネジメント

欧米では、さらに踏み込んだリスクマネジメントが医薬品の安全性確保のための現実的な規制システムとなりつつある。米国FDAでは、コンセプトペーパーやガイダンス案に対する意見を募集した上で、医薬品のリスクマネジメントにかかわる3種類のガイダンスを2005年3月に公表している。すなわち、「市販前のリスク評価 Premarketing risk assessment」¹⁾、「リスク最小化の活動計画の策定と活用 Development and use of risk minimization action plans」²⁾、「医薬品監視の実践と薬剤疫学的な評価 Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment」³⁾である。新薬承認プロセスの中にリスクマネジメントの計画をあらかじめ製薬企業とFDAとの間で検討することが盛り込まれ、承認申請時にはリスクマネジメント計画の提出が求められている。

EUでも、2003年1月に「欧州リスクマネジメント戦略の策定 Establishing a European risk management strategy」と題する各国当局代表者による特別作業部会の報告書が公表されている⁵⁾。このEU報告書において、リスクマネジメントは「個人および集団に対するリスクを軽減するための戦略を確定し、実施すること」と定義され、その3つの構成要素として①医薬品監視事項、②医薬品監視計画、③リスク最小化方策があげられている。また、2005年9月には欧州医薬品審査局 (EMA) から「医薬品のリスクマネジメント・システムについてのガイドライン Guideline on risk management systems for medical products for human use」案が公表され、医薬品の安全性対策の改革が進行している。

実は、ICH-E2E「医薬品安全性監視の計画」の構成は、欧州リスクマネジメント戦略での医薬品のリスクマネジ

ント計画の3つの構成要素のうちリスク最小化方策を除く、安全性事項と医薬品監視計画からなっている。開発から市販後までの医薬品の全ライフサイクルを通して実践されるべきファーマコビジランスおよびリスクマネジメントに対して、ICH-E2Eは承認申請時点での、観察的な情報収集の計画に限定されたものになっている。欧米で推進されている医薬品のリスクマネジメントは、わが国においても承認条件などとして例外的に課すものではなく、今後、規制プロセスでのシステムの中に組み込まれる方向にあると考えられる。

医薬品は、市販前の臨床試験での評価に基づいて、ベネフィット／リスク・バランスを良好に保ちえる定められた条件下での使用が許可されることから、もともと使用条件には介入的・管理的な性格がある。ファーマコビジランスでは、こうした使用条件の遵守状況を含めて、安全性確保のために主として観察的なデータ収集がなされる。リスクマネジメントは、「既知のリスク」に対する意図的なリスク最小化方策の実施によって「定められた条件」を実現するという方針といえる。また、より強力な多様な治療手段を医療が獲得するためには、リスクも高いがユニークな有効性のある医薬品についても承認を行う必要がある。リスクマネジメントは、能動的な管理を的確に実施することによって、回避可能なリスクを最小化して医療現場でのベネフィット／リスク・バランスを保証していく方針の表明ともいえる。

ファーマコビジランスでも同様であるが、リスクマネジメントでは、解明を必要とする安全性の懸念を科学的アプローチによって効率的に「既知」のものに変えることが強く意図されている。そして、明らかになった既知のリスクに対して、「リスク最小化 risk minimization」の方策を実施し、その方策の効果を評価して、さらに方策を改善して好ましいベネフィット／リスク・バランスを確保するものである。

FDAのガイダンスでは、リスク最小化の方策・ツールについての段階的な分類がなされている。すなわち、①対象を特定した教育とメッセージ伝達、②注意喚起システム、③医薬品へのアクセスに制限を設けるシステム、である。安全性に特別な問題のない多くの医薬品については、添付文書による情報伝達や副作用緊急報告および定期的安全性最新報告などの通常の安全対策で十分とされている。しかし、安全性リスクが大きくなるにしたがって方策は①から③へと管理が強化され、これらのリスク最小化の方策によっても好ましいバランスが確保できない場合には市場からの撤退となる。

また、リスクマネジメントにおいて、リスク最小化の方策の実施とともに、「リスク評価 risk assessment」が両輪の役割を果たしている。リスク最小化の介入対策が効果的であ

るかをモニターする科学的な評価が必須であり、リスク評価はリスクマネジメント計画に含まなければならない。リスク評価においては、方策・ツールの特性にあった明確に定義されたエビデンスに基づいた客観的なパフォーマンスの測定が要求されており、目標とした健康アウトカムが達成されているかどうかを検討することが重要とされている。ここでも観察的な薬剤疫学研究の果す役割が大きなものとなっており、目的に応じて慎重に計画され実施される医薬品情報の収集が求められている。

4. おわりに

市販後医薬品の安全性にかかわる医薬品情報の収集は、これまで副作用自発報告など安全性問題発見に重点が置かれてきた。勿論、重大な安全性問題を検出する最も強力なシステムは副作用自発報告制度であり、未知・重篤な有害事象の症例報告を促進するための革新的な方策が今後とも検討される必要がある。また、収集された膨大な数の自発報告の中から、見逃しなく効率的に副作用シグナルを検出するための統計的なシグナル検出手法の開発及び運用も今日の課題である。

一方、こうした網羅的で探索的な医薬品情報のみでなく、ファーマコビジランスやリスクマネジメントとの関連もあって、目的を絞った医薬品情報の収集もまた今日的に強く求められている。ここでは、自発報告と異なり、定量的かつ相対的な評価につながる適切な研究デザインに基づく医薬品情報の収集が必要である。

安全性確保のための医薬品情報として、両側面のバランスのとれた進展が重要である。

引用文献

- 1) FDA. Guidance for Industry: Premarketing risk assessment. 2005. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/premarkrisk.pdf>.
- 2) FDA. Guidance for Industry: Development and use of risk minimization action plans. 2005. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/riskminim.pdf>.
- 3) FDA. Guidance for Industry: Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. 2005. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/pharmacovig.pdf>.
- 4) Heads of agencies working group report. Establishing a European risk management strategy. 2003.
- 5) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmacovigilance Planning: ICH E2E. 2004. http://www.ich.org/MediaServer.jsr?@_ID=1195&@_MODE=GLB

医薬品情報とファーマコビジランス

行政の立場から

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部
佐藤 淳子

厚生労働省の医薬産業ビジョンによれば、医薬品の開発は、医薬品候補物質のスクリーニングから始まり、医薬品として上市するまでに15年以上の月日が掛かり、また、全ての候補物質がこの月日を経れば陽の目を見ることが出来るわけではなく、その確率は11,299分の1であるとされている。このような状況を踏まえれば、新医薬品の開発に当たる製薬企業の中には、承認＝ゴールと誤解してしまう場合があることもやむを得ないのかもしれない。しかしながら、承認は、決してその医薬品のライフサイクルにおけるゴールではなく、1つの通過点に過ぎない。過去には、新しい医薬品候補物質を発見し、それを医薬品として上市すれば「ゴールに到達」であり、次の新たな医薬品の開発に人材が投入されるという感が強かった時代が存在したことは否めない。その結果として、市販後に問題点が示唆されつつもその検出・評価が遅くなり、大きな問題となってから初めて対策を検討し始めるといった後手に回った対応が多く、不幸にも上市した医薬品がその流通を止めなければならないような不幸な状況に陥ってしまった事例すら存在する。このような状況に陥ると言うことは、その医薬品による健康被害を受けた患者が現に存在することのみならず、その医薬品のライフサイクルが閉ざされ、将来に渡って恩恵を受けられるはずの患者がその機会を奪われてしまうことを忘れてはならない。我々は、常に、有効性のみを有し、副作用のない医薬品を切望してきているが、今日においても副作用のない医薬品は存在しておらず、医薬品の存在価値は有効性というベネフィットと副作用というリスクのバランスの上に成り立っている。よって、新医薬品を開発する場合には、開発の milestone、例えば、一つの臨床試験成績が得られた時、新たな臨床試験開始時等、折に触れて、その医薬品に必要な情報は何か、これまでに何が得られているのか、承認申請までに必須な情報は何か、承認取得後に収集すべき情報は何か等について検討していく必要がある。そうすることにより、その医薬品の副作用を可能な限り明確にし、期待しない作用（副作用）の制御を如何に実施するかという点についても検討を行うことが重要となって来ている。この概念を明文化したものが ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for

Human Use) E2E: Pharmacovigilance Planning²⁾として、2004年11月18日に日米欧の3極間において調和されるに至っている。

ファーマコビジランスとは

World Health Organization (WHO) によれば、ファーマコビジランスとは、「有害な作用または医薬品に関連するその他の問題の検出・評価・理解・予防に関する科学と活動」とされている。その情報収集・解析手法には、疫学的方法が用いられることが多く、「薬剤疫学 (pharmacoepidemiology)」という一学問領域が提唱されており、米国 Food and Drug Administration (FDA) においては、Office of pharmacoepidemiology and Statistical Science という部門が設立されているほどである。

日本においても、特に ICH E2E の公表以降、「ファーマコビジランス」ないしは「医薬品安全性監視」という言葉が散見されるようになって来ている。言葉自体は、未だ深く浸透しているとは言いが、その内容は目新しいものではなく、市販直後調査や使用成績調査もこの中に含まれる。国内外におけるファーマコビジランスの相違点としては、疫学的調査の割合が挙げられるかもしれない。医療機関に疫学者がいるような米国等に比較すると疫学自体の社会への浸透度が低く、その重要性を認知しつつも具体的な方法論について試行錯誤されている状況にあると言っても過言ではなからう。

ICH E2E Pharmacovigilance Planning (安全性監視計画)

医薬品は、承認までの開発段階、いわゆる治験において収集された有効性・安全性情報について評価を行った結果、ベネフィットがリスクを上回ると判断され、上市している。しかしながら、日本そして欧米においても、これまでに承認され市場に登場した薬剤が安全性の問題により市場から消えていくという苦い経験をしている。いずれの事例においても、決して承認審査を疎かにしたわけではない。治験において得られる情報には、種々の制限があり、承認前に得られる情報は限られている³⁾。よって、市販後に広範囲に沢山の患者に使用されると、承認前の治験においては、

見えてこなかったことが見えてくることがある。そのためにも承認前のみならず市販後までの一貫した安全性データを収集することが必要であり、当初は、日米欧3極の新医薬品の承認審査資料関連規制の調和を図ることを目的として開始されたICHにおいても、国際的観点から公衆衛生の確保を目的として市販後安全対策に関連するガイドラインの調和が開始されるに至った。

「Pharmacovigilance Planning (ICH E2E)」は、開発段階の試験成績からその医薬品において検討すべき安全性情報を特定し、どのような調査によりその情報を収集していくかについて記載された指針であり、Appendixとして、具体的な手法についても例示されている。本邦においては、ICH E2Eが3極間で調和されたことを受け、この和訳である「医薬品安全性監視の計画について」(薬食審査発第0916001号、薬食安発第0916001号)が平成17年9月16日に公表されている⁹⁾。

この「医薬品安全性監視の計画について」という通知は、新医薬品の製造販売後調査に大きな変動をもたらすものであるだろうか？

一昔前には、市販後に実施される調査は目的意識の低い使用成績調査が単なる義務感から実施されていた可能性も否定できない。しかしながら、本邦においては、平成12年の市販後調査の見直し¹⁰⁾において、市販直後調査の導入とともに、特別調査(現 特定使用成績調査)や市販後臨床試験等を中心とした目的意識を高めた市販後調査の実施が求められていた。そのため、申請されたほとんどの新医薬品において、開発の段階で不足している情報及び市販後に収集すべき情報を明確化する作業は、申請から承認までの間に既に実施されるようになって来ていた。また、平成15年4月より義務化されたCommon Technical Document(いわゆるCTD)による申請においても、本邦では、各極対応のModule 1に市販後調査の計画を記載すべき項を設けており、申請前の段階から、市販後調査計画の立案を推奨する形となっている。しかしながら、残念なことに現状においては、市販後における調査計画が立案された上で申請されて来る品目は限られている。本来は、承認申請時のみならず、当該医薬品の開発のmilestoneごとに、これまでに得られている情報、今後得なければならない情報につい

て検討していく必要がある。

海外データを利用して承認申請がなされた場合

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について(医薬審第672号、平成10年8月11日、ICH E5)」が発出されて以降、海外データを有効活用した承認申請が散見されるようになってきている。いわゆるブリッジングである。このシステムの導入は、臨床試験の重複回避を可能とする等、有益な医薬品の効率的な開発を促進させた。しかし、国内データのみで承認申請を行った医薬品に比べ、海外データを活用した場合には、日本人における安全性検討症例数が少なくなっている傾向がある。その結果、海外データを活用した場合、日本人ないしは日本の医療環境に特有の安全性情報(ex.抗がん剤における間質性肺炎など)については、市販後において十分に検討する必要がある。よって、海外データを活用した承認申請を行った医薬品においては、国内データのみにより開発された医薬品より更に市販後の情報が重要な位置付けとなることに留意する必要がある。

行政サイドにおける市販後安全対策

昨今の行政サイドにおける市販後安全対策としては、下記のような点が挙げられる。

① 組織体制の整備

平成16年4月の医薬品医療機器総合機構の設立に伴い、開発時の治験相談から承認審査、市販後の安全対策までが、人員的にも強化された一組織の中で実施されることとなった。審査と安全対策は「車の両輪」として機能すべきものであり、総合機構の設立に伴う安全対策の大幅な充実が期待されている。

審査チームは、その医薬品が初めてヒトに投与される開発の段階から、第II相試験、第III相試験と開発が進行する各段階の安全性情報をタイムリーに評価している。それまでに得られているデータ等から判断して、更なる開発を進行させることは被験者保護の観点から好ましくないと考えた場合には、開発の中止を検討するよう製薬企業に指示する等の対応を取っている。審査の段階においては、安全性については、安全か危険かといった観点ではなく、図1の

1. 臨床試験において、どのような種類の副作用が報告されているか
 - その頻度・重篤度は？
 - 特定の副作用が発現した患者に共通因子はあるか？
 - 対処方法は？回避方法はあるか？
2. 臨床試験においては報告されていないものの、類薬での経験や非臨床試験成績等から発現が予見される副作用は？
3. 同系統の薬剤に共通の副作用(class effect)がある場合、当該系統内での強弱は？

図1 新医薬品審査における安全性評価のポイント

ような観点で審査を行っている。

その医薬品が承認され、市場に出た後は、総合機構の安全部が中心となって安全対策に当たるが、その際に、審査過程における議論等が十分理解できるよう審査過程（専門協議等）への安全部職員の参加等の取り組みがなされている。また、審査部門においても、承認されたら審査部門の業務は終わりということではなく、市販後の調査や臨床試験における安全性情報評価等への協力等を行っている。このような連携は、健康被害救済部門と審査部門・安全部門の間でも、救済支給・不支給事例についての医薬品名、副作用名等に関する情報の交換等を通して実施されており、総合機構内の各部門が連携して安全対策に当たっている。

② 情報収集・管理体制の整備

新たな情報収集方法として下記のような検討がなされている。

拠点医療機関ネットワークの構築

市販後の安全対策の重点化を図るために、情報収集拠点医療機関ネットワーク（副作用情報の解析の精度を高めるため、審査部門と連携し、特定の薬効群、特定の品目、特定の疾患毎に医療機関を組織化し、情報を一定期間内に集中的に収集することを目的とする医療機関のネットワーク）の設置が試みられている。平成16年度には、抗がん剤併用療法に係る情報収集が着手され、その後、小児薬物療法や妊婦に係る情報収集なども計画されている。

副作用・感染症報告の電送開始

本邦における医薬品副作用の報告件数は、国内分だけで年間約3万、海外からのものも含めると約8万にもなる。従前は、医薬品・医療機器等の製造販売業者等からの薬事法に基づく副作用・感染症報告等は厚生労働省に報告されていたが、平成16年4月からは、総合機構に直接報告されることとなった。これらの報告は、総合機構のデータベースに入力され、厚生労働省と情報共有できる形で管理されている。また、医薬関係者（医師、薬剤師等）から厚生労働大臣あてに報告される副作用・感染症報告（平成15年7月より薬事法により義務化）についても、総合機構のデータベースに入力し、厚生労働省と情報共有出来る形で管理されている。従前はこれらの副作用・感染症報告は紙媒体でなされており、解析等を行うには莫大な労力・時間が必要であった。収集された膨大な情報をより科学的、客観的に評価分析してリスクを予測し、より早期にリスクの発生を防止するために、コンピュータ技術や統計的手法の活用した取り組みを試みている。その一例としては、平成15年10月より開始された医薬品副作用・感染症報告の電送化

（インターネットを介した報告）が挙げられ、平成17年9月末日の時点で電送化率は86.7%である。

また、今後、科学的分析・評価を行う専門スタッフを配置して、データベースを構築する等、厚生労働省とも連携して更なる安全対策の充実を図ることとしている。

データマイニング

データマイニングとは、データベースに蓄積された大量のデータから、頻繁に同時に生起する事象同士を相関の強い事象の関係、すなわち相関ルールとして抽出する技術のことであり、データベース（Data）を「鉱山」とみなし、そこから有用な情報を「採掘（mining）」することを意味する。本手法を用いることにより、複数の副作用情報に新たな関連性を見だし、新規の安全性情報の発見・解析を行う手法を研究・導入し、副作用発生の未然防止策を講ずることを目的としている。

具体的には、副作用個別症例のデータベースから、“因果関係がありそうな医薬品と副作用の組み合わせ（シグナル）”を統計的な手法を駆使して検出する。検出されたシグナルについては、臨床等の専門家による評価を経て対策を講じる等の対応を行っている。本手法の開発・導入により、より早期のシグナル検出が期待されている。

③ 副作用・感染症定期報告等の情報公開

医薬品の適正な使用を推進する目的で、平成9年より医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現総合機構）により医療用医薬品添付文書情報及び医薬品等の安全性等に関する情報の提供等が実施されてきたところではある。これに加え、本年より健康被害救済制度の支給例・不支給例の一覧、副作用・感染症報告死亡例の一覧なども総合機構のホームページ上に公表されるようになった⁶⁾。平成16年4月以降に報告された副作用については、報告年度、被偽薬名・経路（併用薬を含む）、副作用名、患者年齢（10代毎）、性別、現疾患等をラインリストとして公開されている。本情報については、報告年度、医薬品名、投与経路、副作用名から検索ができるようになっている。

また、重篤な副作用の早期発見等を促すために、特に注意喚起する必要がある医薬品における患者向け医薬品ガイドの公表を開始しており、これまでに経口糖尿病薬の患者向けガイドが総合機構のホームページ上に掲載されている⁷⁾。

最後に

従前は、副作用が発生してから対応する「事後対応型」であったが、今後は、より積極的に科学的評価分析を行い、「予測予防型」へと転換する、いわゆる「攻めの安全対策」を目指している。そのためには、開発・承認といった通過

点にとらわれず、時機を得て、その時点までに得られている非臨床・臨床成績を基に適切な判断を実施していかなくてはならない。当該医薬品について得られている情報について、医療従事者・学会、製薬企業、行政サイドが一丸となり、適切かつタイムリーに解析・評価し、その情報を共有するとともに患者サイドに分かり易く情報提供していくことが重要であると考え。医療従事者・学会、製薬企業、行政サイド、これらのいずれが欠けても適切な対応はなし得ないであろう。

CIOMS VI及び現在検討中の CIOMS VIIにおいて、臨床試験中の安全性情報の管理方法について議論が進行している。おおまかなイメージとしては、定期的安全性報告 (Periodic Safety Update Report : PSUR) の開発段階バージョンである。現在のところ、Development Safety Update Report (DSUR) という名称が予定されている。これまで開発段階の安全性情報については、治験薬概要書として関係者に配布される程度であったが、開発段階から現在の PSUR のような冊子を DSUR として作成し、承認後の PSUR に繋げて行こうというものである。これにより、開発段階から安全性情報のサマリーが定期的に作成されることとなり、問題点の早期検出や開発から市販後への安全性情報の継続等が期待されている。

また、現在の市販後調査は病院・診療所等を中心に実施されているが、医薬分業が浸透し、外来調剤の多くが調剤薬局にて行われるようになってきている今日、英国における PEM (Prescription Event Monitoring) のような調剤薬局からの副作用情報等も収集し易くするようなシステムを検討していく必要性に迫られている。行政としては今後、病院、診療所のみならず調剤薬局も含めた医療現場、製薬企業等、その医薬品に関わるあらゆる立場の方々と議論の場を持ち、お互いの問題点を理解しあうと共に連携を強化し、現場に役立つ情報の作成と提供を進めることが重要である。

引用文献

- 1) 厚生労働省 ホーム ページ http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/08/d1/s_0830-1_b1.pdf
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所 ホーム ページ : ICH ガイドラインと関連情報 http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e2e/e2e_041118_e.pdf
- 3) 佐藤淳子 : 知っておきたい抗菌薬の承認と市販後調査。日本内科学会雑誌 2005; 94: 2394-8
- 4) 国立医薬品食品衛生研究所 ホーム ページ : ICH ガイドラインと関連情報 http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e2e/e2e_050916_j.pdf
- 5) 「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)
- 6) 医薬品医療機器総合機構ホームページ : 副作用救済給付の決定に関する情報, <http://www.pmda.go.jp/help/information2.html>
- 7) 医薬品医療機器総合機構ホームページ : 患者向け医薬品ガイド一覧, <http://www.info.pmda.go.jp/download/whatsnew/guideCompanylist/companyframe.html>

医薬品情報とファーマコビジランス

薬害防止を目指す医師の立場から

NPO 法人医薬ビジランスセンター
浜 六郎

はじめに

「医師の立場から」とのことで筆者に執筆の依頼があったが、平均的な医師の立場というよりも、薬剤の害と医薬品の評価、適切な医薬品情報の提供に携わってきて、かなり平均から外れた医師の立場からの意見であることをはじめにお断りしておきたい。

筆者が医学部を卒業した翌年に、講義で原因不明の難病と聞いた SMON の原因がキノホルムであることが判明した。筆者も先輩医師の代理とはいえ 1 回処方したこともあっただけに、その衝撃はかなりのものであった。

その後も 20 年間、内科医として病院に勤務しながら、医薬品情報の重要性を感じて、医師・薬剤師向け医薬品情報誌「TIP 誌」を別府宏樹氏とともに刊行 (86 年～)、勤務医時代の情報活動をまとめた「薬害はなぜなくなるのか」を 96 年に出版し、97 年に病院を退職してからも、治療ガイドラインの翻訳発行、市民向け独立医薬品情報誌『薬のチェックは命のチェック』の創刊 (2001 年～) など、一貫して医薬品の公平な評価と偏りのない独立情報の提供に関わってきた。医薬ビジランスセンターの「医薬ビジランス」

とその通称名「薬のチェック」(出版している情報誌「薬のチェックは命のチェック」の通称名でもある) は、**ファーマコビジランスの日本語訳**である²⁾。

つまり、日常の仕事のほとんどを**医薬品情報とファーマコビジランス**に費やしている医師の立場からの意見である。

「**医薬品情報とファーマコビジランスは、本物の情報があっ**てはじめて可能である」。本稿では、医薬品企業の援助を全く受けずにやる医薬品監視 (Pharmacovigilance、医薬品監視、薬のチェック) 活動がどういうものか、どうしてこのような活動が必要なのかを、紹介したい。なお、文中、**ファーマコビジランスの代わりに医薬品監視**を用いることをお許しいただきたい。

1. サリドマイド薬害事件と世界の医薬品行政改革

まず、安全で有効な薬を確保するため、医薬品の規制がどう行われてきたか、どうなっていかがざるを得ないかを述べたい。医薬品の有効性と安全性確保のための世界と日本の動きを表 1 に示す (詳細は 3))。

表 1. 薬害と医薬品の規制 (米英日)

米	1937	sulfanilamide elixir 事件 (100 人超の小児が腎障害で死亡)
	1938	食品医薬品化粧品法: 安全データ提出要求
	1962	サリドマイド事件が後押し Kefauver-Harris 修正法成立 (1)臨床試験の 3 相、(2)RCT 2 件要求、他 2 項目
日	1967	承認根拠資料の学術論文での公表義務化、基本的に RCT を要求 (薬務局長通知)、 副作用モニタリング制度発足
	1970	スモンなど大型薬害が相次いで判明
	1979	薬事法改訂、副作用被害救済制度創設
	1980-	逆に問題薬増加: 臨床試験捏造、非加熱剤で薬害エイズ
	1992	GCP、ICH、
	1993	ソリブジン事件
	1997	ベロテックエロゾルによる突然死、ノスカールによる肝毒性の害、
	1998-	脳循環代謝改善剤の大部分の無効が判明
	1999	承認根拠論文の公表義務廃止
	2002	イレッサの害、2003 プロトピック軟膏の発癌性など

1930年代の米国を始め、薬剤に関する規制は薬害事件を経験して行われてきたことが表1からわかる。とりわけ、サリドマイド薬害後、米国に Kefauver-Harris 修正法が成立し、ランダム化比較試験(RCT)が要求されるようになったのは、画期的なことであった。日本では67年に薬務局長通知でその概念が(不完全な形ではあったが)導入された。同時に導入された承認根拠資料の学術論文での公表義務化は、医薬品業界の猛反対のなか実現した世界に誇るべきシステムであった。第三相臨床試験だけでなく第I、II相試験、前臨床試験も学術雑誌等に公表すべき情報であったことは特筆に価するが、1999年4月に廃止されてしまったことは、偏りのない医薬品情報の実現には著しいマイナスであり、ぜひ復活がのぞまれる。

スモン訴訟が一段落した1979年、薬事法が改定されたが、1980年以降、残念ながら、逆に問題薬剤が続出した¹⁻⁴⁾。

2. 医薬ビジネスの学術的基盤の発達と画期的新薬の減少

降圧剤や糖尿病、コレステロール低下剤など慢性疾患は、総死亡率を減らして初めて効果があるといえるという発想で、総死亡をエンドポイントとした大規模長期臨床試験が、1960年代から実施された。薬剤疫学が1960代にはじまり医療技術評価、臨床疫学(現在のEBM)などが70年代から80年代にかけて欧米で発達し、90年に入ってからEBM (evidence-based medicine) という形で世界的に広まってきた。RCTなど良質の臨床試験を収集し meta-analysis し、総合評価する systematic review の方法がコクラン共同計画を中心に世界各国で実施されるようになって来た。

RCTとその systematic review、あるいは薬剤疫学の発達で、医薬ビジネスの学術的基盤が成長してきた。

ここで注目しておくべき重要なことは、主要な薬剤が1980年代までにほとんど開発し尽くされたことである。化学薬学技術の革新により、強力な生物活性を有する物質が沢山開発される割には、90年以降で画期的と言えるのは、オメプラゾールあるいは、抗HIVウイルス剤程度で、それ以外ではあまりよい新薬が出てきていない。これは製薬企業も認める世界的現象である。

3. 90年代以降の「規制の緩和」

(1)データ操作、(2)適応の拡大、(3)情報非開示、(4)市民への直接宣伝

1960年代から70年代にかけて非常に厳しい規制システムを作り、学問的にも監視の基盤が揃い、しかも本当に良いといえる新薬が少なくなってきた。これは製薬企業にとっては大変な状況と認識されている。もはや、規制が過ぎたとの反省期になってきたといえる。

これを乗り切るための製薬企業の基本的戦略をまとめる

と、(1)データ操作、(2)適応の拡大、(3)情報非開示、(4)市民への直接宣伝である⁵⁾。データ操作は、1990年代以前も日本では普通に行われていた。高血圧の基準が下げられ健康な人、不要な人に用いられ成人の半数が降圧剤適応者になる。情報開示は時代の流れだが、肝腎の重要情報は相変わらず開示されない。日本では病気の宣伝を通じて新薬の宣伝が盛んである。これらの戦略で薬剤の使用拡大が図られている。その法的な裏づけが、1990年以降、ICH(International Conference on Harmonization)によって強力に押し進められている。一見規制強化、実質は規制緩和である。

4. データ・ロウダリングと HARLOT 社、新雨乞い3た論法

データ操作と HARLOT 社

HARLOT とは、“How to Achieve positive Results without actually Lying to Overcome the Truth” の略。「嘘をつかずに真実を隠し、いかに良さそうに結果を見せるか」という架空のデータ操作会社⁶⁾。

日本はむしろこの方面での先進国である。1980年代以降の日本では「嘘をつかずに」どころか、相当な嘘もついて現実に操作が行われてきた。RCTでは解決できないバイアスは、臨床試験の対象者の選定段階からある。その物質が不必要な人をも対象にする。これが適応拡大につながる。形はランダム化でも不適切な割付けで背景因子は偏り、都合の悪い例は意図的に脱落させ、判定のデータ操作を行うなどである。まるっきり臨床試験を捏造するという事件まで起った。「メーカー」という業界用語があったくらいであるから、部分的な捏造というのが日常的に存在したのは疑いない⁷⁾。

日本の悪弊：adverse reaction 外し

日本の悪弊とも言える手法の代表が、adverse reaction を外す手法である。adverse eventのうち、薬剤あるいは試験物質との関連が否定できなければ adverse reaction (害反応/副作用)に分類されなければならないが、現在のシステムでは医師が個々の event と研究用製造物との因果関係を「因果関係不明」「偶発症」「因果関係なし」と判定して切り捨てるのが可能である。日本では adverse event の概念導入前から個々の事例で判定していた。1990年代以降、この方法を欧米でも取り入れた形となっている。

つい最近も、厚生労働省(厚労省)は、オセルタミビル(タミフル)使用後死亡した42例中40例、すなわちほぼすべてを「否定的」という用語で実質上「否定」している^{7),8)}。本来、関連が「否定できない」有害事象は adverse reaction であり、「否定的」であっても「完全否定」でない限りは、否定しきれない部分を残しているはずであり、因果関係は「否定できない」のが論理的思考方法である。「因果関係不明」も同様に「完全否定」ではないので、「否定できない」

と同じであり、adverse reaction すなわち「害反応/副作用」に分類されなければならない。最近の臨床試験では、関連が明瞭にあるものまで、何の根拠も無く「因果関係なし」に分類され切り捨てられている¹⁻⁵⁾。

新雨乞い3た論法

欧米では、新薬承認には基本的に2つのRCTが要求されているが、最初に実施した2つで証明されなければならないという規定ではない。そこで、有効という結果が2つ得られるまでRCTをやる。これは「雨が降るまで続ける雨乞い」と同じ。「新雨乞い3た論法」とも言うべき手法である。小児・青年期うつ病等に対するSSRIパロキセチンの臨床試験は8つの臨床試験が実施されたが、どれも有効性を示すことができなかった。ゲフィチニブ（イレッサ）の第III相試験も、欧米では4つのRCTを行ってどれも無効であったために、ヨーロッパでは企業が取り下げた。4つ目のRCTが、中間解析で総死亡がイレッサ群に多かったために（有意に近い）中止され、この結果を受けて米国でもイレッサは新患には使用禁止となった。それでも日本では臨床試験が行われ、使用禁止となっていない。

悪いシステムにハーモナイズ

Adverse reaction 外しの手法、「全般改善度」的な評価方法が欧米で流行し始めている。世界に誇れる日本のよいシステム（承認根拠論文の公表要件制度）が悪い方にハーモナイズされ、日本のデータ操作手法の悪弊がハーモナイズで欧米にも取り入れられる。それがICHの形で法的整備に利用されているのが現状である。そうしたデータ操作を加え難くするようにと、臨床試験の登録制が叫ばれているが、情報公開のされ方次第でよくも悪くもなると考える³⁾。

5. 監視（ビジランス）の基本的視点：害と効力の判断

流行する疾病の予防対策に繋がるような要因を探すのが疫学の使命である。流行する疾病の原因として、可能性のある（否定できない）薬剤があれば、その因果関係を、必要かつ利用可能なあらゆる手法を用いて解明するのが薬剤疫学の役割である⁴⁾。その観点から、害と効力の判断に関する基本的視点について述べる。

a) 害の判断：

動物はヒトと異なるとよく言われるが、動物実験がヒトへの害の参考にならないなら動物実験は不要であり、無益な殺生は止めればよい。役立つからこそ動物実験が行われている。したがって、害の判断には動物実験を大いに参考にすべきである。その点で、公表要件廃止後に設けられた新薬承認情報集のデータは、以前の論文とは別の意味で有用である。血中濃度（AUC）の比較からより詳しくヒトへの換算が可能になってきているので、大いに利用を勧めたい。

害反応の可能性があれば、一例の経験でも害反応と判断しないとイケない。「関連あり」は、一例でも判断ができる。しかし、「関連がない」ということを、一例で絶対判断してはイケない。因果関係を議論してはイケないのではなくて、因果関係を議論しないとイケないけれども、勝手に「関連がない」という判断をしてはイケない。いかに多くの害反応例が、勝手な判断で「関連なし」とされ、あとでやはり「関連があった」とされたか、臨床試験に携わる医師、企業、国の審査担当者は、こうした例をきちんと見つめて頂きたい。

b) 効力の判断：

効力については、厳密にRDTによる確実な証拠が必要である。

c) 害と効力の判断の誤り：

現状は、有効に甘く、危険には確実性を要求している。まとめると、害と効力の判断は本来a)とb)でなければならないが、しばしば逆転している。すなわち、「薬剤の害は、動物実験も駆使し、可能性・蓋然性で判断し、「因果関係あり」、は一例でも判断できるが、「関連なし」を一例で判断してはならない。一方、「効力」には「確実な証拠（RCT）が必要」でなければならない。

6. エンドポイントの重要性と適応拡大（病気づくり）

EBMでは試験デザインによるエビデンスのレベルとして、RCTやそれらをシステムティック・レビューの手法で総合評価した情報が重視される。これはもちろん大切である。しかし、「患者・市民にとって最も価値があること」からすれば、エンドポイントを見る必要がある。そのエンドポイントとして、特に総死亡（生存）を重視しないとイケない。長期データが動物実験しかなければ、それを重視しなければイケない。たとえば、タクロリムス軟膏（プロトピック軟膏）では、長期の観察は動物実験しかなかったが、そのデータが極めて有用であり、使用に際して監視するポイントの参考になる⁹⁾。

また、非介入時の疾患頻度（イベント頻度率）が大きいほど、介入の効果は大きくNNT(number needed to treat)は小さくなる。非介入時の疾患頻度（イベント頻度率）はたとえば心筋梗塞死亡率は、欧米と日本では5倍の違いがあるため、欧米で得られたRCTの結果を日本での診療の参考にし難い。そのため、日本でのプラシーボを対象としたRCTが必要であるが、それがほとんどないため、観察研究を参考にする必要はある。

コレステロールは学会基準値よりも高い目が長生き、高血圧は薬で下げるな、の意味

240 mg/dL から 259 mg/dL の人が最も死亡危険が少なく¹⁰⁾、日本動脈硬化学会の基準で「高脂血症」という病気の

人が一番長生きということを診療現場ではよく考える必要がある。同様のデータは多数ある¹¹⁾。

降圧剤も同様である。高血圧で降圧剤を服用していなかった人と、降圧剤を使っていたやや低めの高血圧者を比較すると、降圧剤を服用せず高いままの人の方が自立度が高かった。他にも同様の観察研究結果^{11),12)}や、日本で唯一のプラセボ対照の長期臨床試験 (JATE)¹³⁾ (悪性新生物が多かった) や、世界の高血圧治療ガイドラインの根拠データとなったHOT研究¹⁴⁾でも、高いほうが死亡が少ない。130-85以下にというガイドラインの基準でよいのか? 真剣に考えないといけない。

こういう情報を元に医療現場を「見直そう」というのが筆者らの医薬ビジランスである。

7. 情報分析の誤りと情報開示の欠落による判断の誤り

(1) ゲフィチニブ (イレッサ) 情報と医薬ビジランス

異常な病理所見が開示されない

EGFR (表皮成長因子受容体) はあらゆる細胞にあり、特に傷害された細胞が再生するために必要である。ゲフィチニブ (イレッサ) はEGFR チロジンキナーゼ阻害剤であるため、癌細胞だけでなく、傷害組織の修復を阻害する。ちょっとした軽い風邪が、急性の肺傷害になりうる。動物実験 (イヌ) の肺相対重量と、白血球数が用量依存性が増加し、発熱を起こしたイヌもあったため肺炎が起こっていると考える所見を、メーカーは、「本薬に起因する異常所見は認められなかった」と回答した。逆に、メーカーがゲフィチニブによると考えたくない病理所見が何らかあったことを示唆していた。しかし、病理所見の開示を申し入れても拒否。訴訟まで起こしても拒否された。2005年3月、マスメディアの関心が高まってきて、ようやくメーカーが開示した動物実験データには、明瞭に急性肺傷害による肺虚脱 (肺胞細胞の脱落による) が認められた³⁾。

動物実験と同程度にヒトが死亡しているのに「関係なし」と判断

動物実験ではAUC (血中濃度の曲線下面積) を基準に比較すると、ヒトの常用量の2分の1相当量でもヒト用量の1.2倍 (ラット) ~1.8倍 (イヌ) で10%前後死亡した。ヒト臨床試験の有害事象死亡率とほぼ同じであるのに、69人中9人 (13%) が有害事象死した初期臨床試験で9人全員が「関連なし」つまり「副作用死ゼロ」とされた^{15),16)}。臨床試験の有害事象死亡率が、市販後の副作用死亡率 (2.5% ~ 3%) と同レベルであったことはいかに多数の副作用死が臨床試験で葬られたかを物語っている¹⁶⁾。

臨床試験の危険な解釈

2004年12月に一部が公表されたゲフィチニブの第III相試験 (ISEL)¹⁷⁾ は、東洋人で延命効果が得られるかのような

錯覚を与えているが、東洋人の非喫煙者のプラシーボ群の寿命が喫煙歴のある人の寿命より異常に短い。常識に反するこの結果は、ゲフィチニブ群に有利な患者が多く割り付けられた (経過が長く予後がよいことが予測できる人が多い) ことが原因すると疑われる¹⁸⁾。

このように、情報の非開示による薬剤の有効性、安全性評価への偏りの影響は計り知れないものがあり、医薬品情報と医薬ビジランスに携わるものは、そうした隠れた重要な情報がないかどうかという点につねに気を配る必要がある。

(2) 感染後脳症 (ライ症候群など) と解熱剤

日本の薬剤疫学調査の課題としてライ症候群など感染後脳症の原因としての非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) があつた⁴⁾。1999年公表された森島班データ¹⁹⁾とほとんど同じデータが、それ以前の厚生省研究班によって、90年~92年、96年に出されていた²⁰⁾。さらに分析すると大人にも起こり、多数の動物実験でも証明されていることが判明した²¹⁾。症例対照研究がなされ、NSAIDs 解熱剤との関連が証明できなかったとの結論が報告されたが、死亡例のみみると、オッズ比47.4、95%信頼区間の下限は3.29 (p=0.0019) という有意かつ顕著な関連があつた²¹⁾。こうした解析がなぜ隠されるのか、筆者には理解不能であるが、現実に流布している情報の背後には、そうしたデータが埋もれていることに注目いただきたい。

終わりに

私たちがこれまでに取り上げてきた重点的テーマは他にも多数ある²²⁾。インフルエンザワクチン (無効)、臭化水素酸フェノテロール (ペロテックエロゾル) やピオグリタゾン (アクトス) など中止すべきと考えられるものが未だに販売されている。医師としてより、実際に使う患者・市民の立場からあってほしい薬剤、なくてもよい薬剤の評価を中心に医薬ビジランスを行っている。そうした活動に必要な行政的問題についても、適宜意見を述べている²³⁻²⁵⁾。今後も、こうした活動も含めて、患者・市民と医薬関係者に役立つ医薬ビジランスと医薬品情報 (誌) の活動を続けていくつもりである。

引用文献

- 1) 浜六郎, 「薬害はなぜなくなるか」, 日本評論社, 1996
- 2) NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック): <http://www.npojip.org/>
- 3) 浜六郎, 薬害防止と医薬品情報公開の重要性—医薬ビジランスの活動を通じて, 臨床評価 2005: 32(1): 65-98

- 4) 浜六郎, 日本の薬剤疫学の課題を考える, 薬剤疫学, 1 (2): 87-90, 1996
- 5) 浜六郎, NPOJJIP の提言「HARLOT 社は日本でも活躍中」, 『薬のチェックは命のチェック』2004: (14): 68-69
- 6) Sackett DL, Oxman AD; HARLOT plc. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. BMJ. 2003; 327 (7429): 1442-5.
- 7) 厚生労働省, 医薬食品局安全対策課,
 - a) 同資料 4: リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡例について <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d.pdf>
 - b) 参考資料 4-2: リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した 16 歳以下小児の死亡例について <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d02.pdf>
 - c) 参考資料 4-3: リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した 17 歳以上成人の死亡例について <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d03.pdf>
- 8) NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック), タミフルと突然死, 異常行動死の因果関係で意見書提出 速報 No 63: a) <http://www.npojip.org/sokuho/060310.html>
 b) 因果関係の考察: <http://www.npojip.org/sokuho/no63-ikensho-kosatu.pdf>
- 9) NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック), プロトピック軟膏の不承認を求める要望書提出, a) 速報 No 20 <http://www.npojip.org/sokuho/030619.html>
 b) 厚生労働大臣宛要望書: <http://www.npojip.org/sokuho/p20-yobo-koro.pdf>
- 10) 薬のチェック, 『薬のチェックは命のチェック』No 2 コレステロール
- 11) 浜六郎, 『下げたら, あかん! コレステロールと血圧』日本評論社, 2004 年
- 12) 浜六郎, 『高血圧は薬で下げるな!』, 角川書店
- 13) 瀧下修一ら, 「高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する研究: JATE 研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績, 臨床医薬, 2000: 16: 1363-1376
- 14) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998: 351(9118): 1755-62.
- 15) イレッサ新薬承認情報集, 申請資料概要「イレッサ錠 250 に関する資料」アストラゼネカ株式会社 (Iressa-SIRYOU-020904) http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700_21400AMY00188.html?
- 16) 浜六郎, 害反応を「関連ない有害事象」とするリスク操作の手法, TIP「正しい治療と薬の情報」, 2003: 18(12): 142-146
- 17) 第 1 回ゲフィチニブ検討会配布資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/s0120-4.html>
- 18) 浜六郎, イレッサ ISEL 試験: 患者背景に有意の偏り: 「東洋人に延命効果」は疑問, TIP「正しい治療と薬の情報」, 2005: 20(3): 31-32
- 19) 平成 11 年度厚生科学研究研究成果報告書 (主任研究者: 森島恒雄) <http://webabst.niph.go.jp/pdf/1999/199904920001.pdf>
- 20) 浜六郎, NSAIDs は解熱剤として使用中止を, TIP「正しい治療と薬の情報」, 2000: 15(3): 23-28
- 21) 浜六郎, かぜインフルエンザ脳症死亡の原因の大部分は NSAIDs, TIP「正しい治療と薬の情報」, 2005: 20(12): 147-151
- 22) 浜六郎, 医薬ビジランス活動の実績と薬害防止のための今後の課題, 臨床評価, 2005, 32 (2,3): 404-416
- 23) 「くすりの危険情報」報告基準 (厚労省案) に意見書提出 <http://www.npojip.org/sokuho/031025.html>
- 24) 「治験のあり方」に関して意見書を提出 <http://www.npojip.org/sokuho/050715.html>
- 25) 治験審査の外部委託を可能とする改訂案に対し意見書提出 <http://www.npojip.org/sokuho/060315.html>

医薬品情報とファーマコビジランス

病院薬剤師の立場から

- 1) 名城大学薬学部 医薬品情報学研究室
2) 福井大学医学部附属病院 薬剤部
後藤 伸之¹⁾、政田 幹夫²⁾

はじめに

医薬品は、医療上必要不可欠なものとして国民の生命、健康の保持増進に大きく貢献していることは改めて言うまでもなく、医薬品のもつ特殊性から有効性と安全性のバランスの上に成り立っている。しかし、医薬品の使用に当たって万全の注意を払ってもなお発生する副作用を完全に予見・防止することは、現在の科学水準をもってしても困難である。最近ではファーマコビジランスという言葉を目にするが、その実態は何であろうか。病院薬剤師である筆者が、最初にファーマコビジランスという言葉を目にしたのは、ある添付文書の禁忌の追加改訂（厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡 2003年1月8日付）の根拠となった文献報告（図1）である¹⁾。

ファーマコビジランスの語源

医薬品の安全性問題に関する概念の歴史の変遷をみると、ファーマコビジランスの名称そのものはすでに1970年代にフランスで使われはじめていたが、フランス以外ではあまり普及していなかった。当時のファーマコビジランスの概念にはリスク・ベネフィット比評価にまで言及されていた。しかし、フランス国内でも方法論の困難さ、未熟

さもあって現実的な実施には至っておらず、ドラッグ・モニタリングや市販後調査とほぼ同義語として扱われ、ファーマコビジランスの持つ本来の意味の考察についてはあまり脚光を浴びてこなかった。（ファーマコビジランスという言葉は、フランス人によるフランス語重視の観点から英語表現（ドラッグ・モニタリング）を避けるためにフランス語表現として使用されていた²⁾）。

日本でもファーマコビジランスという言葉は、数年前より製薬企業関係者の間では使われていた。なぜなら、2002年に公布された改正薬事法によって「製造販売」行為に基づいた新たな承認・許可制度となり、製造販売業の許可要件として「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準（GVP：good vigilance practice）」などが定められ、2005年4月より施行されているからである。

この改正薬事法では、市販後調査の基準であったGPMSP（good post marketing surveillance practice）省令は廃止され、有害事象の検出・評価・理解に関連する全ての観察的（非無作為的）な科学的なデータ収集・検討・措置や市販後調査を実施する際のGVP（good vigilance practice 製造販売後の安全管理基準）と、それを科学的研究へと発展させるべく市販後臨床試験の時に適応される

経皮非ステロイド性消炎鎮痛剤ケトプロフェン製剤（メナミン軟膏）の使用上の注意改訂のご案内（2003年1月）より引用

表題：1996年9月から2000年8月に報告されたケトプロフェンゲルの皮膚副作用に関するフランス全国市販後調査結果

1996年9月から2000年8月にかけてフランスで実施されたファーマコビジランスの全国調査で、ケトプロフェンゲルの投与により発現した770件の皮膚症状の副作用が報告された。副作用の発現率は、製品により0.013%から0.028%の幅があった。若年に多く、男女比はほぼ均等である。治療期間は平均12日間、症状発現までの期間は平均13日間であり、局所や経口のNSAIDs、フィブラートとの併用が重症度の因子であった。

皮膚症状を呈する副作用の75%は夏季に発現し、50%は「光線過敏症」と報告されている。

症例の23%で実施された光パッチテストでは、ケトプロフェンに対する光アレルギー、およびチアプロフェン酸、フェノフィブラート、オキシベンゾン、ベンゾフェノンとの交叉による光アレルギーを示す傾向が認められた。これはこの光アレルギーがアリルプロピオン酸によるものではなく、ベンゾフェノン骨格の光感作によるものであることを示している。

〈文献報告〉 G. Veyrac et al., Therapie 57(1) : 55-64, 2002より抜粋

図1. ケトプロフェン軟膏（経皮非ステロイド性消炎鎮痛剤）の【禁忌】追記の改訂理由

（厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡 2003年1月8日付）

GPSP (good post marketing study practice 製造販売後の調査および試験の実施に関する基準) という名の省令に分離されたと考えられる³⁾。したがって、臨床現場で働く医療関係者にはあまり縁のない表現であったと考えられる。しかし、2003年11月に大阪で開催された第6回日米EU医薬品規制国際会議ICH6において「Pharmacovigilance Planning」というテーマが検討され、これを期に「医薬品安全性監視」ということでファーマコビジランスという言葉をよく耳にするようになった。

新しい理念としてのファーマコビジランス

最近使われ始めたファーマコビジランスの対象となる範囲は、従来のドラッグ・モニタリングや市販後調査などの市販後副作用報告症例を中心とした安全性のみならず、有効性、有用性へと拡大された新しい理念として理解すべきである。従来から言われているドラッグモニタリングは、市販後医薬品を対象として副作用個別症例報告の収集、評価、伝達の段階に焦点が当てられる「点情報処理」であっ

た。しかし、医薬品のリスク・ベネフィットのバランスを評価するためには、ドラッグモニタリングだけのデータだけでは不十分である。そこで、動物実験データから治験段階、そして市販後段階へ継続した「面情報処理」による総合評価を行うファーマコビジランスという概念が必要となり、その延長線上に定期的安全性最新報告、薬剤疫学、リスク・ベネフィット評価があると考えられるようになってきた(図2)。また、ファーマコビジランスという概念が出てきた背景には、医薬品開発、申請が世界的な規模で行われるようになり、従来の市販前・市販後という概念の線引きが不明瞭になってきたこと、安全性問題は、市販前・後も包括的に評価すべきことなどがあげられる。表1にファーマコビジランスの目的を示した。

ファーマコビジランスと医薬品情報

医薬品の開発は、前臨床試験・臨床試験による有効性の確認及び安全性の確保を経て初めて認可される。この治験時には、純然たる薬の効果を調べるために、阻害要因(合

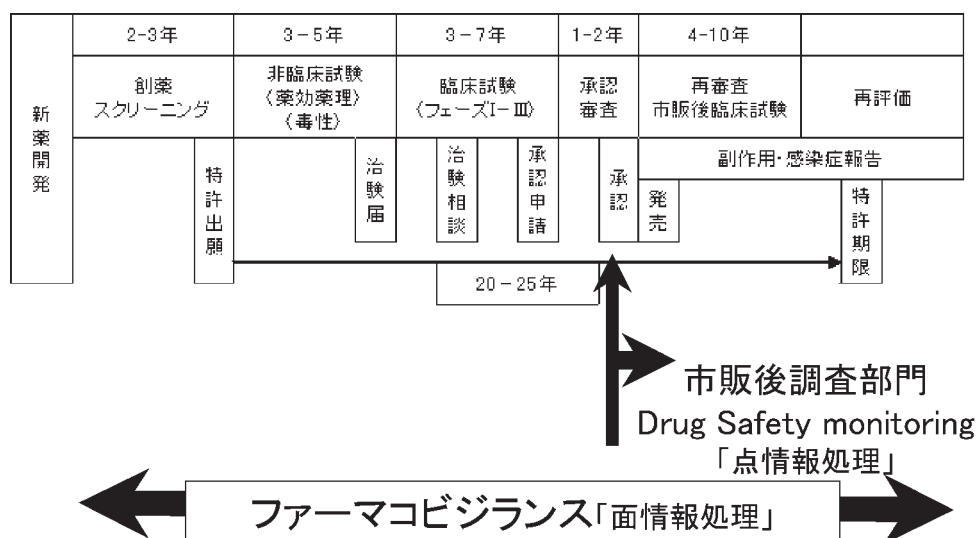


図2. ファーマコビジランスの守備範囲

表1. ファーマコビジランスの目的

- ・これまで知られていなかった副作用の同定と定量化
- ・副作用に関してリスクのある群の同定
- ・薬のリスク・ベネフィットのプロフィールが許容性の継続的モニタリング
- ・同種薬での副作用プロフィールの比較
- ・不適切な処方や投与方法の検出
- ・薬剤のさらなる薬理作用、毒性学的な知見の蓄積とその薬剤で生じる副作用の機序の解明
- ・新たな薬剤との相互作用の検出
- ・医療従事者への適正使用情報に関するコミュニケーション
- ・医療従事者、メディア、自発報告からの偽陽性のシグナルに対する反論が出来ること

Stephens MDB.Detection pf New Adverse drug Reaction 4 th ed.

併症を有する患者、高齢者、小児、併用注意薬服用患者など)を出来るだけ除外し、日本におけるその分野の代表的な専門医の管理において”理想の世界”の中で検証され、新薬として有効性・安全性について一つのエビデンス(根拠)が得られるのである。

一方、市販後調査は、高齢者はもとよりさまざまな合併症を有する病態の複雑な患者にも適応範囲が拡大された環境すなわち“現実の世界”の中で新薬の有効性・安全性についての調査である。新薬は、この“現実の世界”において、今まで治験という“理想の世界”の中では経験のしたことのないような有効性を阻害するさまざまな過酷な要因にさらされ、新薬にとって厳しい試練の場となる。そのような過酷な条件を克服して、有効性・安全性が検証され、初めて新薬は一人前の医薬品となる。安全性の観点からみれば、“理想の世界”は、効果は出やすいが副作用は出にくい世界である。一方、“現実の世界”では何が起ころうとも不思議でない物騒な世界であると言ってもよい。まれに重篤な副作用、合併症を有する患者側の要因に基づく副作用、薬物間相互作用等々、予測することさえ困難な事実が待ち受けている。このように治験時の患者は、必ずしも日常の診療・治療対象となる患者群の真の姿を代表しているとは限らない。そこで、実際の医療現場でのさまざまな患者群の中で医薬品がどのような効果を示すのか系統的に総合的に評価する必要が生じる。治験時に認められた有効性が期待された通りになっているのか、長期的な治療により患者の寿命が延びているか、延命率の上昇に貢献しているのか、患者自身の日常生活の質(QOL)が劣化していないか、予想もしなかった新しい副作用が発生していないかなどの調査研究が必要になる⁴⁾。

過去から学ぶ

サリドマイドは、日本でも1958年に製造許可を得て、早く深い眠りにつけるうえに、副作用が少ないとの謳い文句で当時の一般的な睡眠薬となり、特に、妊娠中のつわりの苦痛を除くのに用いられていた。しかし、発売直後から、サリドマイドを服用した妊婦より手足が短くアザラシに似た独特の奇形児が産まれるという悲劇が起り始めた。1961年ドイツ、ハンブルグ大学小児科医のレントツ博士は、奇形児の両親に聞き取り調査を行い、サリドマイドと奇形に因果関係があるとの仮説(症例対照研究でオッズ比が380.45)を報告し、この報告を受けドイツでは約10日間でサリドマイドの回収が決定された。これに対し、日本で当時の厚生省の中には確定的な被害が出るまで規制しないという風潮があったため、副作用に対し「疑わしきは規制する」との原則が徹底されておらず、ドイツでの回収情報を入手してから約9ヵ月間も積極的な製品回収は行われず、309人もの被害者がでてしまった。しかし、アメリカだけ

は、サリドマイドによる奇形を9名に食い止めることができた。そこにはサリドマイドの担当FDA審査官ケルシー博士の的確な判断があった。アメリカでサリドマイドの承認申請が出された時、すでにドイツや英国では広く使われていたが、薬理学が専門であるケルシー博士の目には安全性を示す動物実験が不十分に見え、追加データを求め承認を保留していた。通常なら60日以内に結論を出さなければいけないところ承認を拒み続けて一年が過ぎ、「製薬企業の攻勢にもあい、もう持ちこたえられない」と感じていたちょうどその時、「妊娠中にサリドマイドを服用した母親から奇形児が生まれており製品回収をする。」との製薬企業からの報告があった。後にその時の事をケルシー博士は「催奇形性の副作用が発生し大変だ」というより、“もう戦わなくてすむ”とホッとした気持ちの方が強かった」と話している。時の大統領ケネディは、ケルシー博士のこの業績を称え大統領市民勲章を贈った。

この当時、わが国では西欧諸国で製造承認されている常用医薬品で効能などが妥当なものは、動物実験や臨床試験も行わず、さらに、中央薬事審議会にもかけずに事務局限りの扱いで簡易に認可できる包括建議という承認方法があった。サリドマイドもこの包括建議で許可された薬剤であり、もちろん現在はこの様な承認審査制度はないが新薬開発で海外で治験が先行しているものは国内で数十例のブリッジング試験により承認を取得する方法が増えてきている。ブリッジング試験の多くは用量設定試験であり、設定された用量が日本人において本当に安全かつ有効であるかの検証はおこなわれておらず、フェーズIIレベルのデータで承認され販売されているとの懸念もある。副作用に関する情報は、“Do no harm”(少なくとも害のない治療を)という観点から、確実でない単なる疑いの情報であっても重く見ること、即ち、論文のあら探しよりも副作用の可能性があれば治療を中止し、他の治療へ変更する姿勢が必要である。副作用に関しては、治験のみのデータではまったく不十分である認識を持つことが必要である。

サリドマイドの事件から、動物実験データから治験データ、さらに市販後の段階という継続した総合評価を行うファーマコビジランスを確立すること、加えて市販後に検出する未知の危険性を認識した厳しい市販後管理体制と、安全性問題を早期に発見し迅速に対応する行動力が必要であることを学ばなければならない。

医療現場での医薬品情報評価

医療現場にいる我々、病院薬剤師もケルシー博士と同じような経験がある。医薬品適正使用のためには、医薬品情報の収集・解析・評価・提供のための体制づくりが必要であり、本院での薬剤部では表2に示した流れに従い新薬を取り扱っている。医療現場においても医薬品情報の解析・

表 2. 福井大学病院薬剤部における新薬の取り扱いの流れ

- ・製造承認または薬価基準収載後に医薬品インタビューフォーム、製品情報概要、「使用上の注意」解説、各種文献等（特に）体内動態関連、既存薬との比較試験の資料）などの医薬品評価情報資料を最低でも 1 週間前までに提出
- ・DI 担当者（10 人程度；担当主任以外はすべて兼任）および当該薬を使用する病棟担当薬剤師等での説明会開催。DI 担当者の中から当該薬剤の担当者を選出
- ・説明会時の質疑事項に対する回答は文書にし追加資料とともに後日報告報告書として提出を依頼
- ・報告書を DI 担当者に回覧し、個々で当該薬剤に対する評価しコメントを記入（個々が報告書を評価することは、医薬品情報評価学の観点からも生涯教育上も重要であると考えている。）
- ・DI 主任が、検討結果を踏まえ薬剤部長と協議
- ・この協議結果を踏まえ、製薬企業は院内情報提供活動を開始

評価がいかに重要であるかを緊急安全性情報が出た硫酸セフォセリスを例に本院での事例を示したい。薬剤部内での硫酸セフォセリスの説明会開催時に、本剤の臨床試験の症例数が同時期に承認された抗生物質と比較して少ない点、組織移行性に関する他剤比較データの有無、腎障害患者への具体的投与量設定など特に追加資料を必要とする 13 の質疑事項が出た。後日、追加資料の提出を含め数回のやり取りを行なったが、決して納得出来るものではなく、我々薬剤部としてもその対応に苦慮し数ヶ月が経過していた。製薬企業及び医師の方から“この薬の採用はどうなっているんだ”との声も聞こえてきたため、最終的に「臨床試験の症例数が少なく特に腎障害など特殊病態患者での使用は慎重に観察する必要がある」と結論付け、資料を作成し院内薬事委員会にて審議することにした。ところが、院内薬事委員会の開催直前に「腎不全患者や高齢者で、痙攣や意識障害など重篤な副作用が発生した」という緊急安全性情報（発売後 3 ヶ月）が出され、現在もその採用について継続審議となっている。

この事例により薬剤部が採用前に新薬説明会を開催し十分に検討することが重要であることを院内にアピールすることができた。我々も病院内外から「国が認可した薬だから問題がない。その使用に際し、医療現場があれこれ言うようなことではない」と批判されたこともある。しかし、実際に薬を患者に処方・投与するのは医療現場であり、その医療現場がそれぞれの立場で厳しく薬を評価し、実際に使用する医療現場でその薬を使いこなせるかを十分に検討することが重要である。

市販後何年ぐらいたてば安全な薬になるか

一方、安全性を謳い文句に 30 を超える適応症を有し 40 年近くも使われてきたキノホルムという薬に誰しもが予測できなかった非特異性脳脊髄膜炎“スモン”という副作用が潜んでいた。長年、安易に使用されてきた薬であっても、とんでもない副作用が発見される場合があることを薬害スモンは我々に教えてくれている⁵⁾。

非麦角系のドパミン D₂ 作動薬であるプラミペキソールは、1997 年に米国で発売された。その 1 年後の 1998 年に米国の医師によりプラミペキソール服用中の患者が、自動車の運転中に睡眠発作を発現して交通事故を起こしたという副作用が市販後の自発報告「睡眠発作（Sleep Attack）のちに突発的睡眠（Sudden onset of sleep）に変更」として 8 例報告され、論文報告された。この報告を機に、その後の調査により突発的睡眠は、プラミペキソール特有の副作用でなく、すべての抗パーキンソン病薬に共通する副作用であると捉えられるようになり、添付文書に「突発的睡眠」に対する注意喚起がなされた。日本でも、メシル酸プロモクリプチン（1979 年薬価収載）が発売された 24 年後の 2003 年 4 月に添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用の項目に「突発的睡眠」の項目が追加された。

医薬品は市販後何年ぐらいたてば安全な薬をといえるのであろうか。1990 年以後に出された緊急安全性情報 29 件について調査してみると、当該医薬品が発売されてから 10 年以上経過しているにもかかわらず緊急安全性情報が出されているものが 12 件も見出された（表 3）。医薬品の安全性情報の収集には時間がかかることがよく理解できる結果だと思われる。再評価が終了する 10 年後であっても緊急安全性情報が出ているということは、市販後長期間経過した薬でも決して安全と断言できるわけではなく、医師、薬剤師をはじめとする医療機関はもとより、製薬企業、行政においても十分に薬を監視し、安全性に関して常に注意を払うべきであり、特に製薬企業は、副作用情報収集を忘れてはならず、確実な医薬品情報部門・医薬品情報提供・収集担当者が必要であることは確かなことである。

市販後調査と病院薬剤師

医療現場にいる病院薬剤師は、わが国における市販後調査の制度を十分に理解しているだろうかと思ひ、何人かの病院薬剤師に市販後調査制度について問いかけてみた。そうすると「学生時代に聞いたことはあるが…、その内容までは覚えていない。よく分からない。」などという回答がほ

表3. 1990年以降に出された緊急安全性情報29件発売後10年以上経過して薬剤一覧(12件)

発効日年月日	販売開始時期	緊急安全性情報 発効までの期間	緊急安全性情報の概要
2003年9月	1992年6月	11年3ヶ月	経口腸管洗浄剤(ニフレック)による腸管穿孔及び腸閉塞について
2002年7月	1981年9月	20年10ヶ月	塩酸チクロピジン製剤(パナルジン錠・細粒)による重大な副作用の防止について
2000年11月	1974年2月	26年9ヶ月	インフルエンザ脳炎・脳症患者に対するジクロフェナクナトリウム製剤の使用について
2000年2月	1979年4月	20年10ヶ月	尿酸排泄薬ベンズプロマロン(ユリノーム、ユリノーム25mg)による劇症肝炎について
1999年6月	1981年9月	17年9ヶ月	塩酸チクロピジン製剤による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)について
1997年6月	1979年4月	18年2ヶ月	高カロリー輸液療法施行中の重篤なアシドーシスの発現について
1997年5月	1984年11月	12年6ヶ月	ベロテックエロゾルの過量投与と喘息死について
1996年12月	1984年8月	12年4ヶ月	プレグランディン膣坐薬(子宮収縮剤)「妊娠中期における治療的流産への使用時の子宮破裂・子宮頸管破裂について
1996年4月	1984年8月	11年8ヶ月	hMG-hCG療法における血栓症・脳梗塞等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群の発現
1993年10月	1993年9月	1ヶ月(ソリブジン) 26年(5FU)	ソリブジン錠(ユースビル)とフルオロウラシル系薬剤との併用による重篤な血液障害
1993年8月	1955年2月	38年6ヶ月	ザルソカイン投与によるショック
1991年10月	1979年4月	12年6ヶ月	高カロリー輸液投与中の重篤なアシドーシスの発現について

医薬品の安全性情報の収集には時間がかかる

とんどであった。多分、我々医療現場では、市販後調査制度で収集されたデータを無意識に使っているのだろう。しかし、この制度を十分に理解しないままに市販後調査により集められた医薬品情報を使いこなす事が出来るだろうか。例えば、市販後調査の期間内に採用した薬について、市販後調査の結果を踏まえて院内へ副作用情報を提供したり、院内での使用の位置づけ、継続採用の可否を再考するようなことも行う必要があるのではないだろうか。医療現場が必要としているが、市販後調査に組込まれていない項目やテーマも多くある。そこで、医療側が必要としている市販後の調査項目やテーマを提案できる仕組みがあってもよいのではないだろうか。医療現場が必要としているデータについて製薬企業、行政、医療現場の3者が協議しながら本当に必要なデータを収集・評価すべきであろう。そのような努力により医療現場において市販後調査制度がもっと身近なものになるのではないだろうか。

最後に

歴史を振り返ってみると、薬剤師の原点は、まさしく毒

から人々を守ることにあった。20世紀に入り、過去にない速さで多様な薬が創り出されていく中で、我々は多くの薬害・副作用問題を経験してきた。そこから得た教訓は、「薬は適正な情報を伴ってはじめてその役割を果たす」ということであろう。「そんなことは、あたり前」という声が聞こえてきそうだが、薬の安全性・有効性を確保するためにどのように「情報の収集・評価・解析・加工・提供・管理」を行うかが、人類に役立つ薬を育てるいわゆる“育薬”にとって大きな課題である。すなわち、医薬品の開発から市販後までの情報を、非臨床、治験、市販後のと断片的に収集・解析・評価するのではなく、これらの医薬品情報を統合して評価するファーマコビジランスの重要性が痛感させられ、実践できる人材が求められている。

医療関係者ひとりひとりが薬に対し厳しい目を持ち、薬は「物として優れた製品らしいので、試しに一度使用してみる」という考え方でなく、「物としても優れたものとして知りつくして、さらに患者にとっても必要な物と自信を持って使用する」という基本的な考え方が必要である。

引用文献

- 1) メナミン軟膏 使用上の注意改訂のご案内 2003年1月 (中外製薬株式会社)
- 2) 鈴木伸二, ファーマコビジランスを理解するために, くすりの適正使用協議会, 東京 (2005)
- 3) 清水直容, 栗原千絵子, ファーマコビジランスとは, 医薬ジャーナル, 41, 2229-2239 (2005)
- 4) 日本RAD-AR協議会編, 実践「薬剤疫学」, 2000
- 5) 政田幹夫, 後藤伸之, 【医薬品情報と薬剤疫学】医薬品副作用問題を振り返る, 薬局, 54(9), 2453-2460 (2003).
- 6) Frcht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S., Falling asloop at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole, Neurology, 52(9), 1908-1910(1999).

医薬品情報とファーマコビジランス

薬局薬剤師の立場から

望星薬局
三溝 和男

1. はじめに

最近、PMS (Post-marketing surveillance : 市販後調査) やドラッグ・モニタリング (Drug Safety monitoring) に代わってファーマコビジランス (Pharmacovigilance : 医薬品安全性監視) という言葉が用いられることが多くなっている。ファーマコビジランスという表現は1970年代からフランスを中心にPMSやドラッグ・モニタリングと同義語として扱われてきたという¹⁾。

医薬品開発の国際化にともないICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 薬剤規制のハーモナイゼーションに関する国際会議) が組織され、様々な規制に関する国際的な協調が行われている。その中のトピックスのICH E2Eガイドラインであるファーマコビジランス・プランニング (Pharmacovigilance Planning : 医薬品安全性監視計画) が合意されている。わが国においてもそれと並行して薬事法の改正が行われ、それまでのGPMSP (Good Post-marketing Surveillance Practice : 医薬品市販後調査の基準に関する省令) がGVP (Good vigilance Practice : 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理基準に関する省令) とGPSP (Good Post-marketing Study Practice : 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令) に分けられ、昨年4月より完全施行された^{2),3)} (図1)。

ファーマコビジランスという医薬品の安全性確保のための新たな概念のもとでの医薬品情報と薬局薬剤師の役割について考えてみたい。

2. ファーマコビジランスの概念

医薬品は物としての化学物質に有効性と安全性の情報が付加されてはじめてその使命が発揮されるものである。そして、その情報は常に完全なものではあり得ない。

医薬品は、開発段階において各種の毒性試験や薬理試験等の非臨床試験と通常、健康人を対象とした第I相から患者を対象に比較試験を行う第III相までの臨床試験において可能な限りの有効性と安全性が評価、確認された後に承認され市販される。しかし、表1に示すように市販前の臨床試験では対象とする患者数が通常数百から数千であり症例数が少ないこと、併用薬・併用療法・投与量の制限があり投与法が単純であること、通常、腎・肝機能障害合併患者や妊婦、同意を得られない患者は除外され、さらに、専門的な医療施設で臨床試験が実施されることが多いこと、小児・高齢者の使用経験が少ないこと、投与期間が短いことなどの制限があることから、臨床試験から得られる副作用等の安全性情報には限界があることは良く知られている⁴⁾。そのため、臨床試験での制限を越えた様々な病態や幅広い年齢の患者への使用や併用薬の投与が行われる市販後の使用状況下において、市販前には認められなかった有害事象 (副作用) が発生し、安全性に関する問題が生ずることが経験されている。そのため、市販後医薬品の安全性を保証するためにPMSが世界各国で様々な形態で行われている。

我が国においては、「再審査制度」、「再評価制度」、「副作用・感染症報告制度」があり、平成12年には新薬に関する「市販直後調査」が加えられた。平成14年度の薬事法改正に基づきGPMSPがGVPとGPSPに分けられ平成17年4月から完全施行された。これらは製薬企業に課せられた制度ではあるがその情報源は全て医療現場であり、薬事法第77条の3に医療関係者はこれらの情報収集に協力することが求められている。また、「医薬品等安全性情報報告制度」による医療関係者からの自発報告は、平成14年の改正薬事法において副作用によるものと疑われる疾病、障害、

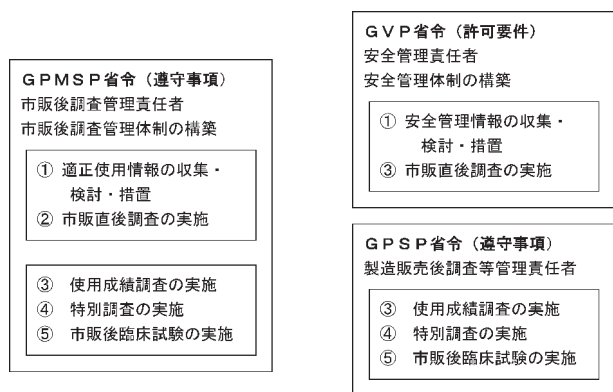


図1. 市販後調査に関する省令の変更 (文献3) より引用

表 1. 臨床試験（治験）データの限界

Five Toos	
* too few	・症例数が少ない
* too simple	・投与方法が単純 ・併用薬剤・併用療法・投与量の制限 ・wash out の実施
* too narrow	・特殊なサブグループの除外 ・腎・肝機能障害の合併患者、妊婦、同意を得られない患者 ・専門的な医療施設で臨床試験の実施
* too median-aged	・小児、高齢者の使用経験が少ない
* too brief	・投与期間が短い

(文献 4)より引用)

死亡について必要と認めるときに報告の義務が定められた。

しかし、医薬品の開発とその申請が世界的な規模で行われるようになり、市販前・市販後という概念の線引きが不明瞭になってきたことから、従来のようにそれぞれの副作用自発個別症例を収集し評価、伝達するという「点情報処理」から、安全性に関する問題は市販後データのみならず市販前のデータ（動物実験データ、前臨床データ、治験データ）も含めた「面情報処理」により継続的に総合評価されるべきであり、最終的にはリスク・ベネフィット評価をも考慮すべき概念であるとされている⁹⁾。

また、WHO においては、「有害作用または医薬品に関連する他の問題の発見、評価、理解および予防に関する科学と活動」と定義されている⁹⁾。さらに、清水らは「有害事象の検出、評価および理解にかかわる全ての観察的（非無作為化の）な、承認後の科学的データの収集活動」としている⁹⁾。

3. 医薬品情報と薬局薬剤師

薬局薬剤師の業務は、調剤、一般用医薬品のみならず医薬部外品、健康食品、医療材料、医療機器、さらには化粧品の販売と広範囲にわたり、特に地域医療における医薬品の適正使用に貢献している。

医薬品の適正使用とは、まず、的確な診断に基づき患者の状態に合った最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで、患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされるという一連のサイクルとされている⁷⁾ (図 2)。

薬剤師はこの適正使用サイクルの各段階で既存の医薬品情報を利用しているが、それとともに新たな医薬品情報を収集、評価する役割を担っている。

3-1. 処方監査段階

薬剤師は、調剤において患者の薬物療法のリスクを回避

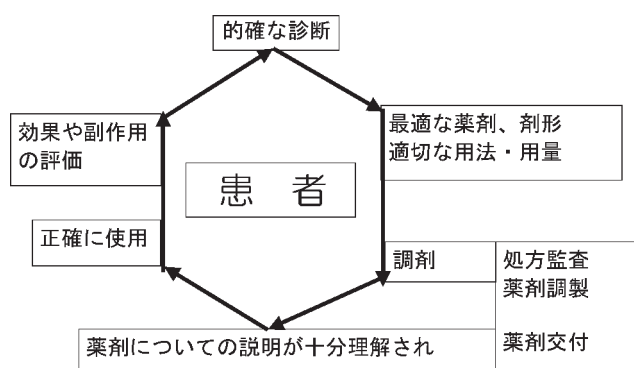


図 2. 医薬品の適正使用サイクル (筆者作成)

するために、まず、患者に最適な処方(剤形、用法、用量、相互作用等)であるかを医師から独立した立場で確認(処方監査)し、問題があれば処方医に照会し問題を解消している。これは、薬剤師法第 24 条にも定められている薬剤師の義務である。この疑義照会の内容は調剤録に記録しておくことも薬剤師法で定められている。疑義照会の中には相互作用、禁忌、適応外使用などの医薬品の安全性に関することが含まれている。日本薬剤師会が平成 12 年度に行った「疑義照会調査」によれば、安全性(量の過大、投与禁忌、重複投与、相互作用)に関する疑義照会は 5498 件で全疑義照会の 7%であったと報告されている⁸⁾。

薬剤師は、疑義照会の内容を法的な記録として残すのではなく、それら进行评估して安全性情報とする必要があると考える。

3-2. 薬剤調製段階

処方に問題がなければ薬剤の調製(狭義の調剤)を行う。この段階でも配合変化、固形剤の粉碎可否などの品質に関する情報が活用される。この段階で必要な情報が無い場合や不足している場合は、薬剤師が試験研究を通して必要な情報を創り出して来た。

今後も、化学を基礎としている薬剤師のみが創出できる

表 2. 薬剤服用歴管理・指導料を算定する場合に薬歴に記録すべき事項

ア	氏名・生年月日・性別・被保険者証の記号番号・住所・必要に応じて緊急時の連絡先等の患者についての記録
イ	処方した医療機関名及び保険医氏名・処方日・処方内容等の処方についての記録
ウ	調剤日・処方内容に関する疑義照会の要点等の調剤についての記録
エ	患者の体質・アレルギー歴・副作用歴等の患者についての情報の記録
オ	患者又はその家族からの相談事項の要点
カ	服薬状況
キ	患者の服薬中の体調の変化
ク	併用薬（一般用医薬品を含む）の情報
ケ	合併症の情報
コ	他科受診の有無
サ	副作用が疑われる症状の有無
シ	飲食物（現に患者が服用している薬剤との相互作用が認められているものに限る。）の摂取状況等
ス	指導した保険薬剤師の氏名

情報であり積極的に発信してゆくべきであると考え。

3-3. 薬剤交付

薬剤師は、薬剤の調製が終了し最終的な調剤の確認後に医薬品情報とともに薬剤に関する十分な説明を行って薬剤を交付している。患者に必要な医薬品情報の提供は薬剤師の義務として薬剤師法第 25 条にも定められている。この医薬品情報の内容は個々の薬局薬剤師の判断に任されているが、くすりの適正使用協議会の「くすりのしおり」⁹⁾や独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「患者向けくすりの説明書」¹⁰⁾がそれぞれのウェブサイトから一般国民の誰でもが入手可能であることから、薬剤師が提供する情報はそれらを踏まえて個々の患者に適した内容が望まれる。

3-4. 情報の収集と評価

薬剤交付時の患者との会話から薬剤服用のコンプライアンス、薬剤服用後発生した体調変化等のイベントや薬剤の使用性等の情報収集が可能である。薬局薬剤師は、患者の薬の安全性確保と適正使用のために薬歴管理の重要性を認識し、表 2 に示す項目及び SOAP やフォーカスチャータリングを活用して患者の服薬における問題点や服薬後発生したイベントなどを記録している。その情報収集の中から、医薬品を使用した患者の結果としてのイベントに対して既存の情報をもとに新たな副作用であるかを察知する感覚を磨いておく必要がある。また、新たな副作用ではないかと察知したらその事象のみでなく、患者背景や薬の使用と事象の時間関係を薬歴に記録する習慣をつけておく必要がある。

前述のように、医薬品の開発段階の臨床試験で得られる副作用等の安全性情報が限定されたものであることから、市販後の安全性情報を迅速に収集するために、薬事法において医療関係者に対して医薬品又は医療用具による健康被

害等の情報（副作用情報、感染性情報及び不具合情報）の自発報告の義務が課せられている。この医薬品適正使用サイクルの中で得られた安全性に関する情報が自発報告の対象となる。

このように薬局薬剤師は、医薬品適正使用サイクルの中から医薬品の不足している情報、特に安全性情報を収集、評価、報告することでファーマコビジランスの一翼を担っている。

一方、新薬に対して市販後 6 ヶ月間行われる「市販直後調査」の調査対象機関として薬局は除外されているのが現状である。市販直後調査の目的は、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になることを防ぎ、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。薬局で得られる安全性情報は重篤な副作用・感染症より既知の副作用や未知でも軽度から中程度の副作用であることは否定できない。しかし、医療機関の院外処方せん発行率いわゆる医薬分業率が全国平均で約 60% に達した現在、新薬を処方された患者の把握は薬局からの情報抜きでは行えない。すでに、薬局における市販直後調査への取り組みについての報告もなされ¹¹⁾、薬局薬剤師は「市販直後調査」にいつでも参画可能である。ファーマコビジランスの観点からも薬局を「市販直後調査」の調査対象機関とするべき時期が来ていると考える。

4. ファーマコビジランスと薬剤疫学

ICH で合意された E2E 医薬品安全性監視計画のなかで、医薬品の安全性監視の方法として、表 3 の方法が示されている¹²⁾。また、FDA のリスクマネジメントプランのためのガイダンスとして公表された製薬企業のための三つのガイダンスの中に「医薬品安全性監視に関する基準と薬剤

表 3 . 医薬品安全性監視の方法

a	受動的サーベイランス (自発報告、症例集積検討)
b	強化された報告：自発報告の強化 (市販後早期における自発報告の奨励)
c	積極的サーベイランス (拠点医療機関、薬剤イベントモニタリング、登録制度)
d	比較観察研究 (断面的研究、症例・対照研究、コホート研究)
e	標的臨床研究
f	記述的研究 (疾病の自然史、医薬品使用実態研究)

(文献 12) より作成)

表 4 . 薬剤疫学に用いられる研究デザインの長所と短所

研究法	長所	短所
* 症例報告	仮説を立てるには安価で簡単	仮説を検証することは不可能
* 症例集積検討	発生率の定量化が簡単	対照群が無いため仮説の検証に用いることは出来ない
* 集団傾向分析	短期間に答えが得られる	交絡の制御が出来ない
* ケース・コントロール研究 (症例・対照研究)	多数の曝露因子の研究が可能 稀な疾患に対して研究が可能 ロジスティック的に簡便で迅速 費用が少なく済む	コントロールの選択が問題 曝露データがバイアスの可能性
* コホート研究	多数の結末の研究が可能 比較的稀な曝露の研究が可能 選択バイアスは少ない 曝露データにはバイアスが無い 発生率データの利用が可能	結末データにバイアスの可能性 費用がかかる 前向き研究の場合、長期間を要する
* 無作為化臨床試験	最も信頼性がある方法 未知や測定不能な交絡を制御可能な唯一の方法である	最も費用がかかる 作為的である ロジスティック的に最も困難 倫理的な客観

(文献 14) 引用)

疫学的評価 (Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiology Assessment)」がある¹³⁾。いずれも、ファーマコビジランスにおいて観察研究方法である薬剤疫学が基本であることを示している。表 4 に薬剤疫学の研究デザインとその長所と短所を示した¹⁴⁾。

このように、ファーマコビジランスにおいて、薬剤疫学の果たす役割は大きい。薬剤疫学的安全性研究が企業により計画され、そのデータ収集に薬局薬剤師が協力する場面がやって来ることは明らかである。ファーマコビジランスの担い手としての薬局薬剤師も薬剤疫学の知識の修得が必要と考える。

5. おわりに

ファーマコビジランスが注目されるようになったのは、製薬企業に対する制度である GVP と GPSP が完全施行されたこと、ICH のファーマコビジランスプランの合意、米

国の FDA (Food and Drug Administration : 食品医薬品局) によるリスクマネジメントプラン、CIOMS (Council for International Organization of Medical Science : 国際医学団体協議会) によるファーマコビジランスの報告¹⁵⁾などが影響していると考えられる。これらは、主に製薬企業に対するものであり、ファーマコビジランスの情報源である医療現場における医師、薬剤師には直接的な影響はないとの考えからか、余り関心が示されていないのが現状である。

しかし、医薬品情報に終わりは無く、特に安全性情報は医薬品の最終使用者である患者の安全性確保という観点から常に収集、評価され、医療現場にフィードバックされる必要があることは言うまでも無い。この医薬品情報収集の最前線にいるのが薬剤師である。薬局薬剤師は、医薬品情報提供には関心を示し積極的であるが、医薬品情報収集には消極的であるかもしれない。

今後、医薬品開発はますます国際化され、海外での臨床試験により承認されるものが増加してくることが予測され

る。そのような中で、臨床試験の安全性情報から市販後の安全性情報までを継続的に評価するファーマコビジランスの概念が定着する必要がある。

そのために薬局薬剤師は、臨床試験データの評価能力の向上、市販直後調査への参画、ファーマコビジランスに不可欠な薬剤疫学の知識と能力の向上、薬剤疫学に不可欠なデータベースの構築に寄与して行かなければならないと考える。

—「CIOMS WG V 報告書」, エルゼビア・ジャパン, 東京, 2003.

引用文献

- 1) 鈴木伸二：ファーマコヴィジランスの基本概念. ファーマコヴィジランスを理解するために：3-5, くすりの適正使用協議会, 東京, 2005
- 2) 河野典厚：GPMSP から GVP へ. 医薬ジャーナル, 41 (9): 2233-2239, 2005.
- 3) 高橋春男：製薬企業からの GVP. 医薬ジャーナル, 41 (9): 2245-2248, 2005.
- 4) Rogers AS : Adverse drug events ; identification and attribution. Drug-Intelligence and Clinical Pharmacy. 21: 915-920, 1987
- 5) 横田真彦：独立行政法人医薬品医療機器総合機構の目指すファーマコビジランスの実践. 医薬ジャーナル, 41 (9): 2269-2274, 2005.
- 6) 清水直容, 栗原千恵子：ファーマコビジランスとは. 医薬ジャーナル, 41 (9): 2229-2232, 2005.
- 7) 厚生省薬務局監修：21 世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告. 薬事日報社, 21, 1993
- 8) 中村 健：疑義照会と該当医薬品の分析—安全性を中心に—. 日本薬剤師会雑誌, 51(12): 1981-1987, 2002.
- 9) <http://www.rad-ar.or.jp/siori/index.shtml>
- 10) <http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/whatsnew/guideCompanylist/companyframe.html>
- 11) 中川輝明他：調剤薬局における「医療用医薬品市販直後調査」への取り組み. 医療薬学, 31(12): 1036-1043, 2005.
- 12) 古閑 晃：ICHE2E「医薬品安全性監視の計画」および FDA の「リスクマネージメント」. ファーマコヴィジランスを理解するために：6-8, くすりの適正使用協議会, 東京, 2005
- 13) くすりの適正使用協議会 監訳：FDA のリスクマネージメントプラン—製薬企業のためのガイダンス—. レーダー出版センター, 東京, 2005.
- 14) Strom BL：薬剤疫学研究に利用可能な研究デザイン. In : Strom BL, editor. 清水直容, 楠正, 藤田利治, 野島豊, 監訳. 薬剤疫学. 篠原出版, 13-24, 1995.
- 15) くすりの適正使用協議会 編集・翻訳：ファーマコヴィジランス—市販直後監視への新しい取り組み

医薬品情報とファーマコビジランス

製薬企業の立場から

第一製薬株式会社 安全性管理部
島田 弘康、澤田 雅裕

1. はじめに

2005年4月の薬事法改正の目的の1つは、安全性情報の取り扱いに関して国際的な整合性を持たせることである。日本の製薬企業も国際的なメガ企業との競合の中で、安全性情報管理の強化が必須とされているが、GVP体制の構築とその同一軸上にあるファーマコビジランスの強化について、医薬品情報のうち特に収集・評価という観点から弊社での取り組みの経験を踏まえて解説する。

2. ICH等の動向

ICH-E2Dが2003年11月にステップ4になり、その後2005年3月28日付で「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」として当局より通知が発出された¹⁾。E2Dの実装に伴い、副作用情報収集として、一般消費者からの報告の取扱いおよび文献検索の強化が新たに追加された。またICH-E2E「医薬品安全監視計画」は2004年11月にステップ4になり、2005年9月16日付で「医薬品安全監視の計画について」として発出され²⁾、ファーマコビジランスに関連する一連の通知類が出揃った。

個別症例の電子報告については、既にICH-E2BM2として2003年10月より実装されており、2005年度末には80%超の実施率が当局より公表されている。また、ICH-E2EおよびFDA「リスクマネジメントに関する3つのガイダンス」が通知実装されたことにより³⁻⁵⁾、企業としてもデータマイニングの手法を用いたシグナル検出が必要とされるようになった。これには一企業のデータベースでは検出に限界があることから、当局データベースの有効活用が望まれる。

3. 製薬企業の医薬品情報

製薬企業の規模、扱う医薬品の種類（一種：処方箋医薬品、二種：処方箋以外医薬品、三種：化粧品、部外品等）等によって安全性情報に係わる企業の体制は大きく異なるが、ここでは主として第一種医薬品を扱い、海外グループ会社および海外提携会社と安全性情報交換をしている弊社の例をあげて説明する。

1) 副作用情報の種類

安全性情報の種類および収集の流れを図1に示す。国内医療機関からは、副作用・感染症自発報告、および使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験からの副作用情報が収集される。一方、国内外提携会社および海外グループ会社とは情報交換ルールに基づいた安全性情報交換を行っている。また、一般消費者からの報告はDI窓口となる部署から、文献学会情報は文献検索会社(委託)、海外措置情報に関してはJAPIC Daily Mailとして、さらに国内外の臨床試験からは、それぞれの担当部署を経由して安全管理統括部門に集積される。なお、開発における治験の副作用評価に関しては、市販後とは別組織で実施している企業も多いが、E2Eの実装により開発から市販後まで一貫した安全対策が求められていることから、今後は同じ部門での一貫した安全性評価を行う企業が増えてくることが予測される。加えて医薬品医療機器総合機構(以下総合機構)からは、医療関係者から行政当局に報告された副作用情報(2003年7月より報告義務化)の企業へのフィードバック、医薬品副作用被害救済基金からのフィードバックと、企業が収集する安全管理情報は多種類にわたっている。これらの副作用情報の全てを日付管理して医学的評価を行い、規定の日数にあわせて当局報告を行うわけであるが、その数は年々増加の一途をたどっている。図2に厚生労働省が公表した副作用情報報告数の年次推移を示した。企業

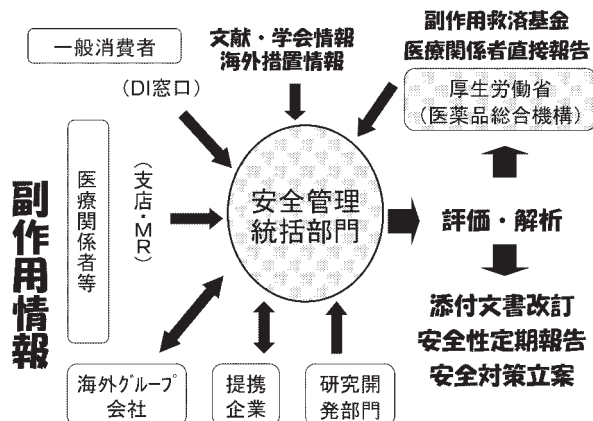


図1. 医薬品情報の流れ

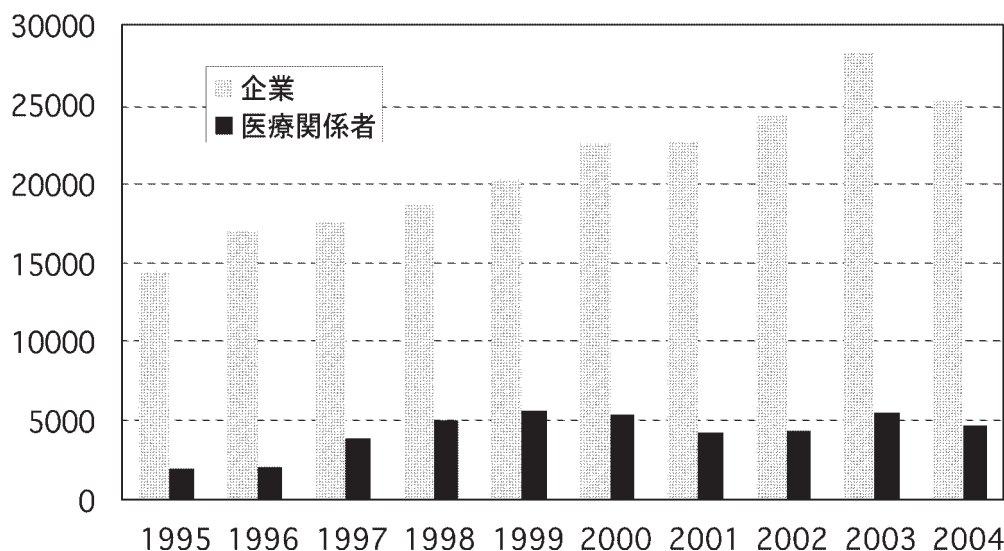


図2. 医薬品安全性情報報告件数推移

(平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会「平成16年度の安全対策について(まとめ)」より引用)

からの報告件数の裏にはその数倍の収集件数がある。総合機構への報告は表1の基準に従って期限内に報告されるが、弊社の場合では、当局報告数は収集数の約2割にすぎない。

薬事法改正およびE2Dの施行によって、特に一般消費者からの副作用報告については、報告要件(副作用名、被疑薬、患者、医療機関)が満たされれば、医学専門家の確認がとれなくても報告起算日(報告期限までの時計がまわること)が発生し、当局への報告が必要となる。一般消費者との窓口である担当部署との連携が特に強く求められており、対応を手順書等に定めて網羅的な収集を行う必要がある。また、世界的に広く読まれている科学文献を網羅的に検索できる二次文献検索システム等により、2週ごとに検索することが義務づけられたことも特徴的であり、企業として当該製品に関して今まで以上に網羅的な安全管理情報の収集が義務づけられたことになる。

2) 副作用情報の質

副作用情報については、当局報告を行うにしても蓄積してデータベースとして活用するにしても、その質(必要な情報)の確保が非常に大きな問題である。

質の確保の上では、大きく分けると、情報を発信する医療関係者側の問題と、情報を収集する企業側の問題がある。医療関係者にとって副作用報告が義務化されたとはいえ、その定着にはもう少し時間がかかるようである。報告されてくる副作用症例の大部分は、併用薬剤、既往歴、原疾患等の情報が混在し、その医学的評価は一筋縄ではいかないものが多い。ここでは、企業側からアプローチできる副作用情報の質の確保策について述べる。

国内大手製薬企業は、副作用情報の収集方法に関して、ほぼ同じ体制をとっていると思われるが、弊社における国内自発報告症例の収集体制について例示する。副作用自発報告の第1報は「連絡票」(MRが医師から副作用の聞き取り調査をするのに使用)で安全管理統括部門に報告される。「連絡票」には当局報告に必要な要件および簡単な症例経過が含まれており、この段階で報告起算日が発生する。弊社では「連絡票」は電子ファイル化されており、メールで安全管理統括部門に直接送付される。安全管理統括部門で評価し、さらに詳細な情報が必要と判断された場合は「調査票」への記入を依頼することになる。市販直後調査中で網羅的な安全管理情報収集が必要な場合や、MRが判断して明らかに詳細情報が必要な症例については、安全管理統括部門の指示を待つことなく、MRが「連絡票」入手時に「調査票」を依頼する場合もある。「調査票」については、業界で統一された様式はないが、各社概ね似たような内容となっている。また、弊社の場合でいえば、特に重点的に安全性情報を集めたい製品や、特異的な副作用に注意を要する製品などは、専用の「調査票」を用いて、必要な情報の漏れがないよう工夫している。

「調査票」の情報では評価の判断に迷うような症例や評価に不足な情報がある場合には再調査(追加調査)を行うことになるが、再調査が必要な自発報告症例数の割合は弊社では約3割強になる。再調査に際しては、情報の質の確保を目的として、弊社独自に工夫した「再調査チェック表」を用いて追加調査の補助としている。「再調査チェック表」としては、①疾患・副作用についての解説、②チェックシート(診断、原因、鑑別)、③再調査テンプレートから構成されている。②のチェックシートでは、診断では診断名の妥

表 1. 副作用・感染症症例情報等の報告対象と報告期限

1. 副作用症例報告

		重 篤 性	国 内	外 国
副作用症例の発生	使用上の注意から予測できない (未知)	死亡	15日+FAX	15日
		重篤	15日	15日
		非重篤	集積 (定期) 報告	—
	使用上の注意から予測できる (既知)	死亡	15日	—
		重篤	30日	—
		非重篤	—	—
重篤な副作用の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が使用上の注意から予測できないもの、発生傾向の変化が保険衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの			15日+FAX	15日
市販直後調査中の医薬品で重篤なもの 承認後2年以内の新有効成分含有医薬品で重篤なもの			15日	—

2. 感染症症例報告

		重 篤 性	国 内	外 国
感染症症例の発生	使用上の注意から予測できない (未知)	死亡	15日+FAX	15日+FAX
		重篤	15日+FAX	15日+FAX
		非重篤	15日+FAX	—
	使用上の注意から予測できる (既知)	死亡	15日+FAX	15日+FAX
		重篤	15日+FAX	15日+FAX
		非重篤	—	—

3. 外国での措置報告

製造販売または販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施	15日+FAX
---	---------

4. 研究報告

	国 内	外 国
副作用・感染症により、がんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあることを示す研究報告	30日	30日
副作用症例・感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したことを示す研究報告	30日	30日
承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告	30日	30日

当性を検討するためのチェック項目、原因では当該副作用の発現に寄与する要因を検討するためのチェック項目、鑑別ではまぎらわしい疾患を鑑別するためのチェック項目を定めており、これを活用することにより、評価の統一性、データの質（項目）の統一性、的確な診断、再調査の簡易化を図っており、また、評価者のレベルの向上にも役立っている。現在活用している「再調査チェック表」としては、間質性肺炎、横紋筋融解、膵炎、ショック・アナフィラキシーショック、消化性潰瘍、全身性エリテマトーデス（SLE）、腎機能障害・腎不全、播種性血管内凝固症候群（DIC）、無顆粒球症、再生不良性貧血・溶血性貧血、および Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症（TEN）があり、今後、疾患・項目等を順次追加し、更なる充実を図っていく予定である。

「調査票」：連絡票で当局報告が必要な症例（あるいは重要な症例）については、調査票により詳細情報の収集を行う。調査票は医師に記入を依頼し、副作用の詳細な経過、併用薬、臨床検査値や副作用診断に関する医師コメント等も記入して頂いている。

3) 副作用症例の医学的評価

収集した副作用情報を正確に評価することは、情報の質を確保し、集積情報の解析を行う上でも極めて重要なことであるが、このためには、十分な要員と評価能力の確保が必要条件である。海外にある大手製薬企業のファーマコピジランス部門では多くの医学専門家（医師）を擁し、副作用症例の医学的評価はそれらの医師が行っている場合が多い。しかし、日本では企業内の医学専門家はまだそれほど多くなく、ほとんどの企業では薬学・理学系出身の担当者が副作用情報を評価しているのが現状である。それゆえ、副作用症例評価の確認は臨床経験のある医学専門家が行うことが望まれるが、企業内部の医師が行うのか、外部の医師に依頼するのかは各社の体制により異なっている。弊社での取り組みについて以下に示す。

収集した副作用情報は専門領域毎に分けたチーム内で、担当者より経験を積んだチーム長の2人で行い、既知未知判断、因果関係評価、企業コメント等を作成している。このうち、重要な症例や評価の判断に迷う症例等については、安全管理統括部門内の医学専門家により随時医学的レビューを行い、評価の質を担保している。これとは別に、当局報告を要する重要症例については、臨床経験の深い外部コンサルタント医師による医学的レビューを行い、評価の信頼性の担保を行っている。このコンサルタント医師による医学的レビューは、当局へのタイムフレームの関係から事後でも良しとし、レビュー後原報告に修正が必要になった場合には、追加調査等による新規情報を踏まえ再評

価を行い、当局には追加報告（修正報告）という形で報告している。また、医学専門家を交えた症例研修会を随時行い、評価担当者の評価能力の向上を図っている。

ほとんどの企業が同様のシステムで副作用報告症例の医学的評価の質を確保しているものと思われるが、大切なのは評価担当者の専門性の高さとそれをサポートする体制である。次章以降では、そのサポート体制について触れる。

4. 情報の電子化・データベース化

収集した副作用報告を、当局に報告するにしても、蓄積して安全対策に活用するにしても、情報を電子化してデータベースを構築する必要がある。現在国内で使われている主な副作用データベースとしては、ARIS、Clinical Works/PMS、パーシブ等があり、ユーザー側の要件に合わせて、その拡張性や海外データとの互換性等を考慮して機種を選択することになる。弊社では海外グループ会社とのグローバルな情報活用を目的として ARIS を採用し、安全性情報のグローバルな一元管理を行っている。データベースへの入力と QC は同一フロア内にある専門の CRO（子会社）に委託することによって、情報受付からの円滑な入力を可能とし、評価もデータベースに直接入力することによって、入力-評価-電子報告の一貫したワークフローでの評価・報告業務を行っている。これに海外提携会社への送付のための CIOMS 様式の作成が加わる。海外グループ会社へは ARIS データベースを介してタイムラグなく副作用情報が共有できるようになっている。

以上のデータベースの構築に加え、日々の症例評価をサポートするための様々な工夫を行っているが、その1つにペーパーレス化の推進がある。本稿の安全性情報の種類の項に示したように、多種類にわたる安全性情報のほとんどが紙ベースであり、日々の症例評価は、これらの書類の山と格闘することから始まる。弊社では2002年より安全性情報関係書類の電子化を行っており、3年がかりで過去の紙情報を全て画像データベース化した。これらの電子化書類は、ARIS のデータベース検索と連動し、瞬時に必要な書類を閲覧・印刷可能としている。これにより、作業環境の改善、セキュリティの強化、作業効率アップが図られた。また、これらのシステムをより有効に活用するためにデュアル画面を導入した(図3)。これにより、データベースと電子化書類を2つの画面でそれぞれ同時に表示することができるようになり、評価作業の環境整備に役立っている(画像データベースには、副作用データベースの「アリス」に対応するものとして「ラビット」という愛称がついている)。「ラビット」の稼働により、過去の安全管理情報の関係書類(連絡票、調査票、再調査票、評価シート、CIOMS、MEDWATCH 等)の参照用コピーの保存が不要になり、保管スペースの大幅な減少にも貢献している。



図3. デュアルディスプレイ表示例

(ARIS 入力画面と海外症例 MEDWATCH に加えて医学用語辞書等を表示させ、症例入力・評価に活用している)

5. GVP とファーマコビジランス

1) GVP 体制

収集した安全性情報は医学的な評価をした上で、ガイドラインに従って当局報告することになるが、手順としては、受付、既知未知判断、報告要件のチェック、医学的評価、必要に応じて再調査、当局報告、翻訳 (CIOMS 様式)、国内外提携会社への情報提供等がある。このように、個々症例によってそのフローが複雑であり、当局への報告遅延を起こさないよう注意しながら、日々の評価-報告業務および安全対策を推進している。GVP 体制は薬事法に定められた製造販売業としての許可要件であることから、そのための体制整備を行うことは企業としての当然の責務であるが、常にリスクと隣り合わせの業務に対応するためには、リスク管理とコンプライアンスへの対応も大切である。

また、従来曖昧であった品質に係わる副作用 (健康被害) 報告の必要性も GVP では明文化され、品質部門との緊密な連携も必要とされている。このため、多くの製薬企業では品質と安全性を同一部門とし、企業のコンプライアンスを担う一部門として位置づけている。弊社においても品質、薬事、学術情報関連部署からなる学術・信頼性保証部門となっており、これにより、特に品質関連部署との連携が強化され、GVP/GQP 体制の要件とされている製造販売業三役 (総括製造販売責任者、安全管理責任者、品質保証責任者) の連携も強化されている。

2) データマイニング/シグナル検出

データマイニングの手法の1つとして、シグナル検出が

ある。現在使われているシグナル検出法としては、英国 MCA で用いられている PRR (Proportional Reporting Ratios)、米国 FDA で用いられている MGPS (Multi-Item Gamma-Poisson Shrinker)、WHO UMC (Uppsala Monitoring Centre) で用いられている BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method) 等が良く知られている⁶⁾。

総合機構では中期計画 (2004~2008 年度) において、2006 年度までに集積した副作用情報等を用いて副作用を早期に発見し、その未然防止策を講ずるためデータマイニング手法の確立、2008 年度までに安全対策業務への導入を目的として、官民学からなる検討委員会を設け検討を行っている。これにより総合機構の保有するデータベースが企業でも使用可能になれば、より充実したシグナル検出が可能になることが期待されている⁷⁾。

現在は、未知症例の累積が3例以上になると添付文書への記載を検討する“3症例ルール”を採用している企業が多い。シグナル検出の手法が未開発であった時代はそれでも良いが、現時点では上記の手法を踏まえた科学的なシグナル検出が必要である。

製薬協による検討では、企業の保有するデータベースを用いた場合のシミュレーション結果から、全体で10,000例強のデータベースで、1,000例強が特定のADR、100例強が特定薬剤のADRのような状況であれば、PRR、BCPNN いずれも使用可能であるとしている。一方、特定ADRの発現率が低い場合では、大きなデータベースを用いることが必要であるとしている⁸⁾。

総合機構のデータベースが利用できない現時点では、各

企業固有のデータベースを用いて、計算の簡単な PRR 法や BCPNN 法により、定期的にシグナル検出を行う方法が各企業で試行されている。いずれの手法を用いるにしても、シグナル検出は、検出された副作用について即添付文書改訂という意味ではなく、詳細調査の必要性の優先順位を決定するための手段であることに留意する必要がある。また、企業のデータベースには販売品目による偏りがあることから、自社データベースの特徴を良く理解し、バイアスを除いた解析・解釈が必要である。

リスク管理ガイドライン（ガイダンス）として現在公表されているものとしては、ICH-E2E（Step 4：2004, Step 5：2005）²⁾、FDA (2005)³⁻⁵⁾、EMA (2005)⁹⁾、CIOMS VI (2005)¹⁰⁾がある。これらリスク管理ガイドラインでは、開発から市販後までの一貫した安全性情報の管理・解析・対策が提案されており、これに対応するためには、社内体制の整備が必要である。

3) ファーマコビジランスの実践：一製薬企業の経験から

ファーマコビジランスの実践とは、集積したデータを解析し、その安全対策を実施・検証するというリスクマネジメントサイクル（図 4）を回すことと解釈しているが、弊社のパナルジン（抗血小板剤）の経験を以下に示す。

パナルジンで報告される主な重篤な副作用は、重篤な肝障害、顆粒球減少症（無顆粒球症）および血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）であり、低頻度であるが、治療を誤ると不幸な転帰をたどることもある。報告された重篤副作用症例を解析した結果、これらの副作用は初回投与後 2 カ月以内に約 90% が発症することが明らかになり、重篤化を防ぐためには、投与開始後 2 ヶ月間は少なくとも 2 週間に 1 度の血液検査が有効であると考え、添付文書を改訂してその旨注意喚起した。肝障害、顆粒球減少については定期的な血液検査が極めて有効であるが、TTP に関してはその治療法が血漿交換しかないため、誤って血小板輸血をすると致命的な転帰を辿ることになる。そこで、開発されたばかりの TTP 診断の手法を副作用の確定診断に取り入れ、

TTP の診断・治療の一助とした。また、抗血小板薬がステント埋込術の血栓症防止に適用外で使われており、これらの領域はほとんどが初めての投与で、副作用発生のハイリスク群であることが推測されたことから、心血管領域を重点とした安全対策を行った。安全対策としては、副作用発生前と後に分け、発生前には医師、薬剤師に対しては広く副作用の知識（パナルジン適正使用情報に特化した冊子等）を、患者さんには副作用の特徴をわかりやすく解説した患者指導箋を、また発生の報告を受けた場合には、直ちにその治療法に関する種々の資料を医師に提供している。その効果があって、致命的な転帰を辿る重篤症例は半減した。

これらの経験を通じて得た教訓としては、副作用発現を最小化するための有効な方法としては、①副作用の原因・ハイリスク患者群の特定、②起きた場合の重篤化させないための手だて、③医師、患者への適宜適切な情報提供が重要であることを実感した。また、後発会社（19 社）に対しては、日薬連安全性委員会に設置された塩酸チクロピジン製剤安全対策連絡会を通じ、情報の共有化、当局からの連絡の徹底等、塩酸チクロピジンの安全対策に関し、全ての販社が同じ情報を共有できるようにしている。

塩酸チクロピジンは発売後 20 数年を経過してもなお、その有用性が認められており、優れた医薬品であると同時に副作用のリスクも考慮しなければならないという、典型的な医薬品である。その医薬品情報を正確に把握して医療現場に伝えていくことは、まさにリスク／ベネフィットを有する医薬品のリスクマネジメントサイクルを回してきたと云って良い。なお、肝障害に関するファーマコゲノミクスを現在実施中であり、その成果については医療現場に還元していく予定である。

2004 年 3 月に薬剤溶出ステント（DES）が承認されると、その添付文書に、血栓症防止のために塩酸チクロピジンの 3 カ月投与が記載された。ステント領域はパナルジンの副作用にとってハイリスクの患者群であり、ベアメタルステントよりも長期使用が予測されたことから、DES 販社、パナルジン後発会社と共に一体となって安全対策を推進した。退院後の転院先への情報提供が重要な安全対策の 1 つと考え実施したが、2005 年 4 月に施行された個人情報保護法の壁に阻まれ、患者情報がとりにくくなっているのが実状である。安全対策のためには守秘義務条件の下、安全対策が容易なよう、個人情報取扱いに関して弾力的運用も必要であるように思う。

6. 終わりに

2005 年 4 月の改正薬事法の施行および E2D の実装は、従来から取り組んできた安全性情報管理の流れと大きく変わるところではなく、従来の取り組みに科学的なベースを導入し、さらにグローバルな安全情報管理を推進するため

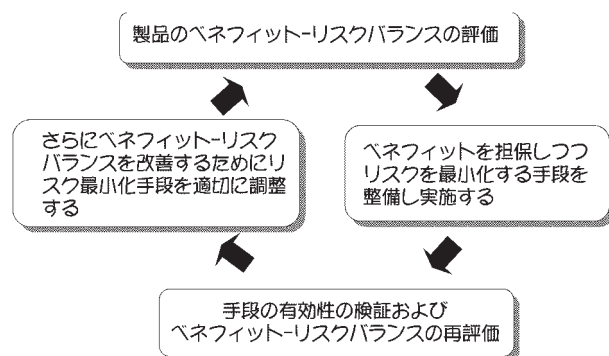


図 4. リスクマネジメントサイクル

のものと捉えている。その取り組みについては、各企業にとっても定型的な方法はなく、各企業の実態に合わせて暗中模索しながら推進しているというのが実情である。製品の安全確保は企業の責務であり、その役割を担う安全管理統括部門は、企業のコンプライアンスを担う一部門として、今後とも更なる充実が望まれている。本稿では、特に弊社での取り組みを例示して、製薬企業のファーマコビジランスに対する取り組みの実情を示したが、医薬品情報管理に携わる各界からのご意見を頂ければ幸いである。

引用文献

- 1) 薬食安発第 0328007 号「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」(2005 年 3 月 28 日)
- 2) 薬食審査発第 0916001 号・薬食安発第 0916001 号「医薬品安全監視の計画について」(2005 年 9 月 16 日)
- 3) FDA : Guidance for Industry; Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment, 2005
- 4) FDA : Guidance for Industry; Premarketing Risk Assessment, 2005
- 5) FDA : Guidance for Industry; Development and Use of Risk Minimization Action Plans, 2005
- 6) 久保田潔：自発報告からのシグナル検出－英国 MCA, 米国 FDA, WHO の新しい方法, *薬剤疫学* 2001; 6: 101-108.
- 7) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：データマイニング手法の導入に関する検討内容について, *総合機構報告書*, 2005
- 8) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 統計・DM 部会 (2003) 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み－Signal Detection の最近の手法について－
- 9) EMEA: Guidance for Medical Products for Human Use (CHMP) : Guideline on Risk Management Systems for Human Use, 2005
- 10) CIOMS: Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI, Geneva: *World Health Organization (WHO)*, 2005.

医薬品情報とファーマコビジランス

医薬品卸の立場から

株式会社メディセオ・パルタックホールディングス PMS推進部
貞松 直喜

はじめに

「ファーマコビジランス」の定義は、「有害事象の検出・評価・理解に関連する全ての観察的（非無作為的）な、承認後の科学的なデータ収集活動」¹⁾といわれている。では、医薬品卸売一般販売業の「ファーマコビジランス」とは何か。医薬品卸売一般販売業の「ファーマコビジランス」は、流通業の立場で、患者さんへの貢献を考えるもので、今まきに出発点に立ち、これからの活動を通じて確立されるものと確信する。

現在、メディセオ・パルタックホールディングス（以下、「MP」）は、医薬品等卸売事業会社として9社のグループ会社（以下、「MPグループ」）を組織し、四国と沖縄を除く42都道府県で活動している。MPグループは、医薬品卸（医薬品の流通業）として、薬事法を遵守し「安全」且つ「安定供給」の責任を果たしてきた。また、医薬品の安全管理情報の提供と収集を行う事で、「医薬品の適正使用」と「患者さんへの貢献」を目指した活動も行っており、2005年4月施行の改正薬事法等によりこの活動がさらに重要になると考える。

今回は、この活動の一部を紹介する。

1. 薬事法等に基づいた社内体制の充実

2005年4月施行の薬事法第18条（医薬品等の製造販売業者等の遵守事項等）の3に「医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の製造販売業者は、製造販売後安全管理に係る業務のうち厚生労働省令で定めるものについて、厚生労働省令で定めるところにより、その業務を適正かつ確実にを行う能力のある者に委託することができる。」と定められ、具体的要件は薬事法施行規則第98条の2（処方せん医薬品又は高度管理医療機器の製造販売後安全管理に係る業務を委託する方法）に示されている。（以下、一部抜粋・改編）

- (1) 委託安全確保業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者であること
- (2) 委託安全確保業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する受託安全管理実施責任者を置いていること。
- (3) 委託安全確保業務に係る製造販売後安全管理業務手順

書の写しを委託安全確保業務を行う事務所に備え付けていること

MPグループでは上記要件に対し、以下の様に対応している。

- (1) 「委託安全確保業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者であること」について

MPグループでは、MP PMS推進部作成のPMS研修資料（図1）に基づき、管理薬剤師が毎月MS（営業担当者）に安全管理業務の研修を実施している。研修終了後、社内イントラネット上でテストを実施し習熟度のチェックを行い、MSの知識や能力の確実な向上を図っている。

- (2) 「委託安全確保業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する受託安全管理実施責任者を置いていること」について

2005年4月1日付けで、MPグループ各社のPMS担当責任者を「安全管理責任者」に任命した。（図2）さらに、安全管理業務手順書により「安全管理責任者」を「受託安全管理実施責任者」と位置付けた。

また、MPグループ各支店の支店長を「安全管理実施責任者」、管理薬剤師を「安全管理実施管理者」、MSを「安全管理実施者」として任命し、安全管理体制を確立した。

- (3) 「委託安全確保業務に係る製造販売後安全管理業務手順書の写しを委託安全確保業務を行う事務所に備え付けていること」について

MPにおいては受託業務となる安全確保業務のための「安全管理業務手順書(SOP)」(図3)を作成し、各支店に配備し、常時閲覧できる体制を整えた。

2. メディセオ・パルタックホールディングスの安全管理（確保）業務

2005年4月施行の薬事法施行規則第97条（製造販売後安全管理に係る業務を委託することが出来る範囲）には、委託できる業務として①医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する事項その他医薬品等の適正な使用のために必要な情報（安全管理情報）の収集、②安全管理情報の解析、③安全管理情報の検討の結果に基づく必要な措置の実施、④収集した安全管理情報の保存その他の前各号に附随する業務が示された。MPはこの内容をもとに以下の業務につ

年月	支店月度	M.S	管理薬剤師	有害事象	利益
3	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ チームメディセオのPMS活動は、どの方向に向かっているのか？ ● H17年度PMSの考え方・方針 ● 教育訓練スケジュール、PMSスケジュール ● 改正薬事法、SOP、個人情報保護法（以上、概要） 		抗うつ剤（離服症状）	
4	5	<ul style="list-style-type: none"> ○ DEM取集を体験しよう！ ● ロールプレイング①（DEM編）（個人情報保護法） 			
5	6	<ul style="list-style-type: none"> ○ チームメディセオの共通認識「ISO」 ● 安全管理情報 ● 安全管理責任者、実施責任者、SOP① 			
6	7	<ul style="list-style-type: none"> ○ SOPをもっと知り、行動するには？ ● GVP / SOP 			
7	8	<ul style="list-style-type: none"> ○ 薬害を防ぐために ● 薬害の最近の 			
8	9	<ul style="list-style-type: none"> ○ 市販直後調査 ● 市販直後調査 			
9	10	<ul style="list-style-type: none"> ○ データでみる ● 使用感調査 / 			
10	11	<ul style="list-style-type: none"> ○ 品質情報～さ ● 品質情報の考 		抗生物質（意識障害）	
11	12	<ul style="list-style-type: none"> ○ 一歩先を行く ● 医療機器の安 			
12	1	<ul style="list-style-type: none"> ○ 安全管理情報 ● 配付・添付（ 			
1	2	<ul style="list-style-type: none"> ○ 市販直後調査を体験しよう！ ● ロールプレイング② ● （市販直後調査編）（個人情報保護法） 		抗血小板剤（肝障害）	
2	3	<ul style="list-style-type: none"> ○ 安全管理情報を収集する、ここがポイント ● 安全管理情報 			

図1. PMS研修資料

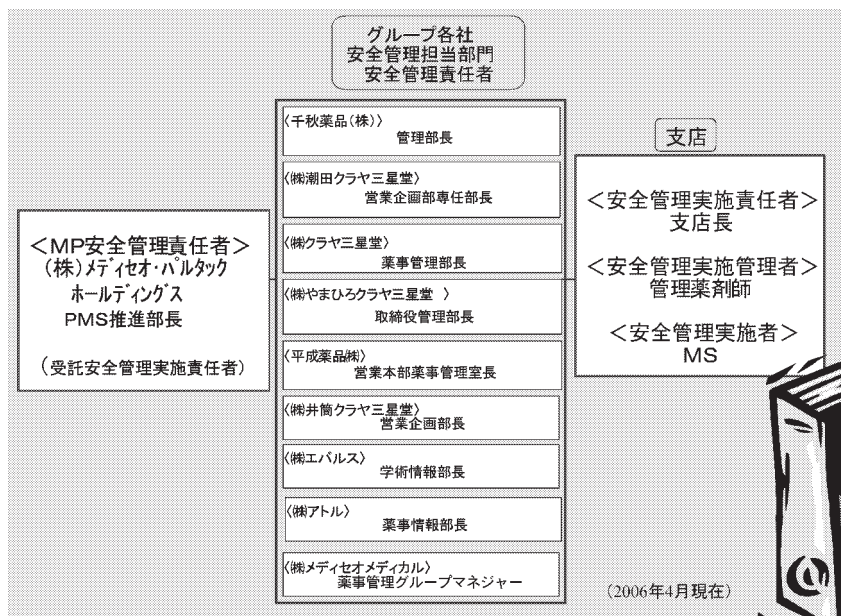


図2. 安全管理業務組織体制

いて安全管理業務手順書（SOP）と共に、社内マニュアルを完備し運用している。

- (1) メディセオDEMによる医薬品の有効性・安全性に関する情報の収集
- (2) 配付・貼付依頼の受託等による情報伝達
- (3) 市販直後調査の一部業務の受託

MPグループでは、上記業務内容に対し、以下の様に対応している。

- (1) 「メディセオDEMによる医薬品の有効性・安全性に関する情報の収集」について

MPグループでは、MSの営業活動の中で収集した、医療機関等の医師・歯科医師・薬剤師等からの自発報告による有効性及び安全性(有害事象)の情報を、MPグループ独自の書式である「メディセオDEM (Drug Event Memo)」に記録すると共に、当該製造販売業者へ伝達している。(図4、図5)

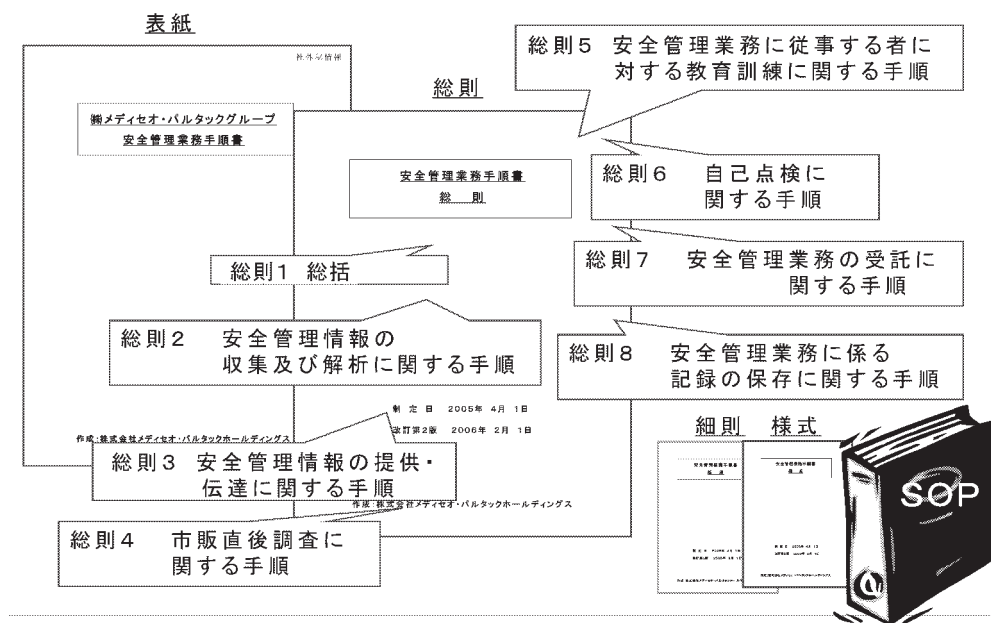


図3. 安全管理業務手順書 (SOP)

図4. メディセオ DEM 収集用紙

メディセオ DEM 収集時における医師・歯科医師・薬剤師等からの質問に対しては、卸の立場で文献や資料を調査し回答している。

2006年1月からは、医療機器の不具合や健康被害に係る情報の収集について「ME (Medical Equipment) Event Memo」を作成し運用を開始した。

(2) 「配付・貼付依頼の受託等による情報伝達」について

MPグループは、販売した製品(医薬品)の情報を責任持って提供することを使命と考えている。

現在、製造販売業者より依頼を受けた「使用上の注意改訂のお知らせ」等について、過去に納品実績の有る医療機関等への提供(「配付」)や、MPグループの在庫品への貼付(「貼付」)を行っている。近年の「配付」は2004年に28品目17,972施設、2005年に10品目32,403施設、また、「貼付」は、2004年に46品目26,909部、2005年に11品目10,182部を実施した。「配付」および「貼付」で伝達した状況は、「配付完了報告書」「貼付完了報告書」に記録し、当該製造販売業者へ報告している。(図6)

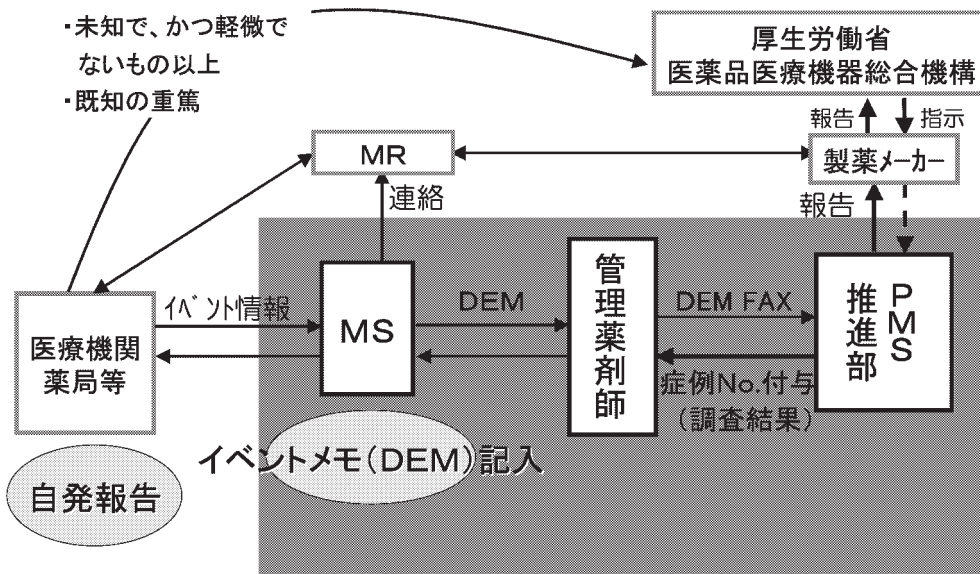


図5. メディセオ DEM 収集の流れ

配付完了報告書

(PMS推進部-社外宛-302)
 < 株式会社クラナ三重県 > 【 配付 納期バリエーション (■) (■) (■) 】 に関するお知らせ文書掲載
 S11: 業種: 製薬支店
 配付期間: 2005年10月28日 ~ 2005年11月11日

CODE	医療機関名	CODE	担当名	配付日	配
E71385	■ 科医院	003840	■ 一併	11/08	
E72014	■ 病院	003840	■ 一併	11/08	
E90611	五徳法人社 総合クリニック	007904	■ 一併	11/04	
E92404	■ クリニック	007904	■ 一併	11/04	
E73013	■ 病院	014020	■ 一併	10/27	
E70119	■ 病院	004402	■ 一併	10/28	
E91187	■ 総合クリニック	004402	■ 一併	10/28	
D68004	■ 病院	004402	■ 一併	10/28	
E93018	■ クリニック	004402	■ 一併	10/28	
E70464	■ クリニック	001888	■ 一併	11/02	
E90435	五徳法人社 総合クリニック	002711	■ 一併	11/07	
E70205	■ 病院	002711	■ 一併	11/08	
E91877	■ 総合クリニック	002928	■ 一併	11/07	
E92322	五徳法人社 総合クリニック	004402	■ 一併	11/04	
E74196	■ 病院	007904	■ 一併	11/04	

1. 配付方法: A: 医師・薬剤師への手渡し。B: 郵送又はFAX。C: 薬剤師A以外への手渡し。
 2. 医療機関名の「■」は数外処方箋の処方先、又は処方先を表す。

MP PMS推進部

貼付完了報告書

(PMS推進部) 社外宛-304
 05-2-2754
 株式会社クラナ三重県
 PMS推進部 専用

発行日
 支店名
 ① 高松支店

貼付完了報告書
 全件貼付への配付完了手配の進捗を知らせます。

品名・性状	薬剤師名	発行日	発行口
1000			
5000			

MP PMS推進部 専用

図6. 配付完了報告書・貼付完了報告書

また、「緊急安全性情報」の発出時には製造販売業者と協力のもと、いち早く医療提供機関等へ情報を提供できるよう社内イントラに情報を掲載している。

(3) 「市販直後調査の一部業務の受託」について

2001年10月より実施された「市販直後調査」においては、現在までに9社9品目について市販直後調査の一部業務を受託した。

主な業務内容は、受託契約に基づき、MRと連携を図りながら処方医へのリマインドの実施と有害事象を収集した際の製造販売業者への報告である。現在までに受託した9品

目のリマインド率はいずれも95%以上であった。リマインド実施予定日を確認し、リマインド実施日を記録するシステムを構築し、リマインド終了後の製造販売業者への報告はいずれも1カ月以内に行っている。

3. メディセオ DEM により収集した情報

メディセオ DEM は1995年より収集を開始し、2005年12月末までに有効性と安全性(有害事象)を合わせ53,090症例収集した。このうち安全性(有害事象)は19,698症例で全体の約1/3を占めている。また、MPグループ中、最

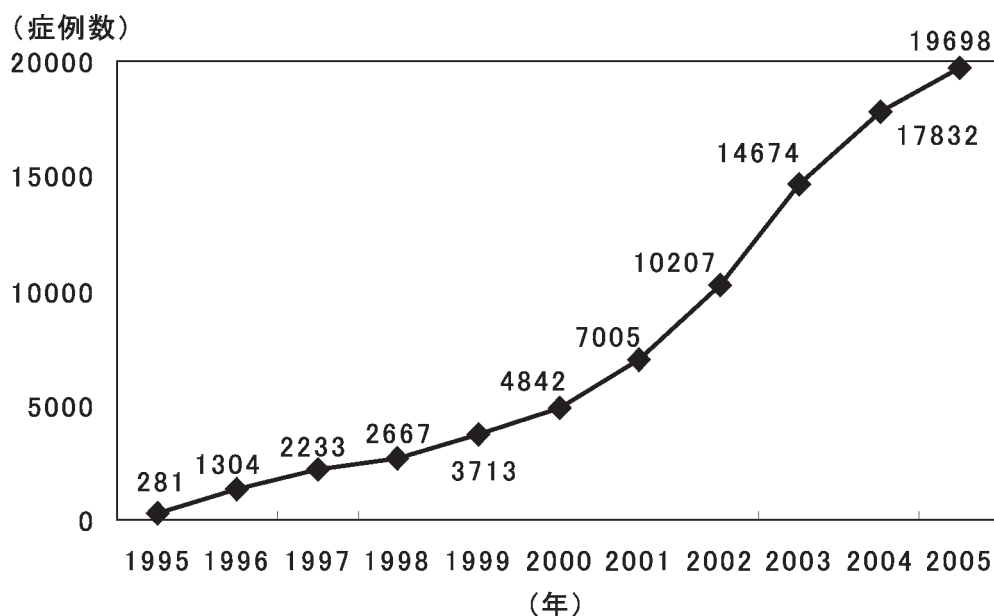


図7. メディセオ DEM (有害事象) 年次収集枚数推移

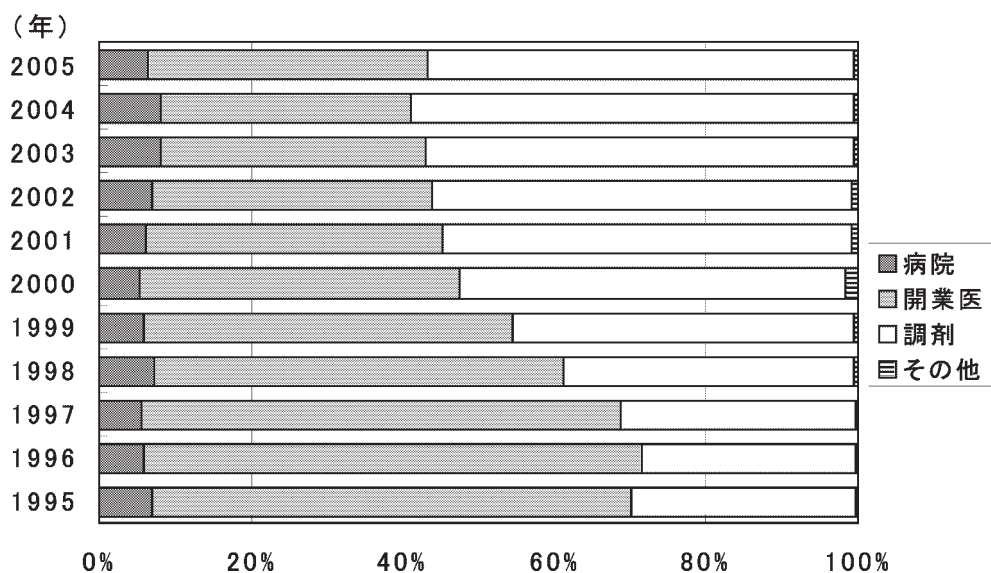


図8. メディセオ DEM (有害事象) 年次情報収集元施設別推移

多くのMSを擁するクラヤ三星堂では、常時20~30%のMSがメディセオDEM(有害事象)の情報収集に関与している。MPグループではこれらの情報を当該製造販売業者へ伝達し、医薬品の適正使用への貢献を目指している。以下にメディセオDEMの集積結果のうち、有害事象についての内容を紹介する。

(1) 集積状況

① メディセオDEM(有害事象)年次収集枚数推移(図7)

1995年の開始より10年間の有害事象収集状況及び推移を積み上げて示した。近年においては、MPグ

ループの規模の拡大により、有害事象の報告件数も多くなっている。

② メディセオDEM(有害事象)年次情報収集元施設別推移(図8)

1995年の開始より10年間に有害事象を提供いただいた施設毎の割合の変化を示した。

メディセオDEM(有害事象)は、年々調剤薬局からの情報量が増え、昨年は有害事象の症例の50%を超えた。

③ メディセオDEM(有害事象)職種別情報提供者割合(図9)

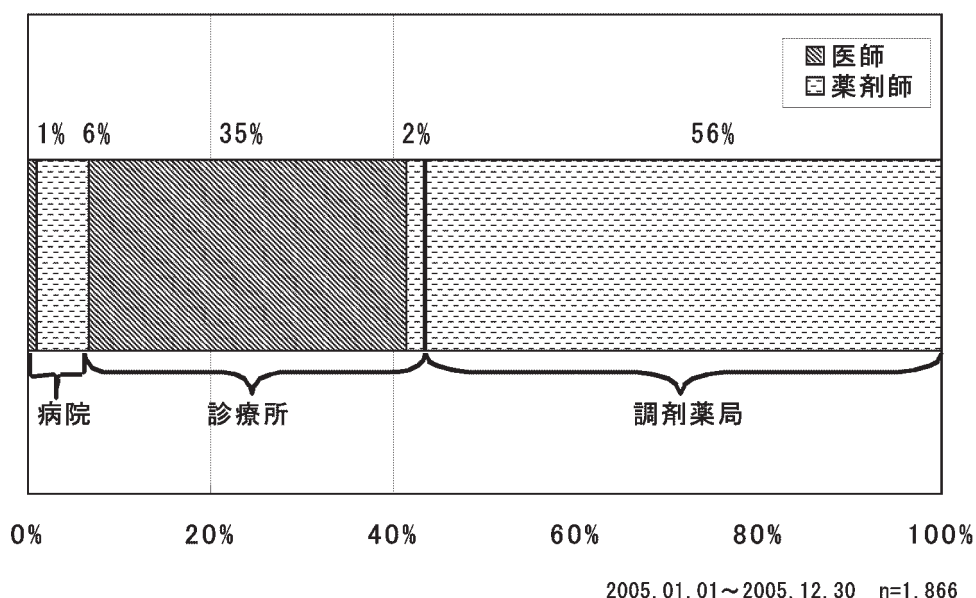


図9. メディセオ DEM (有害事象) 職種別情報提供者割合

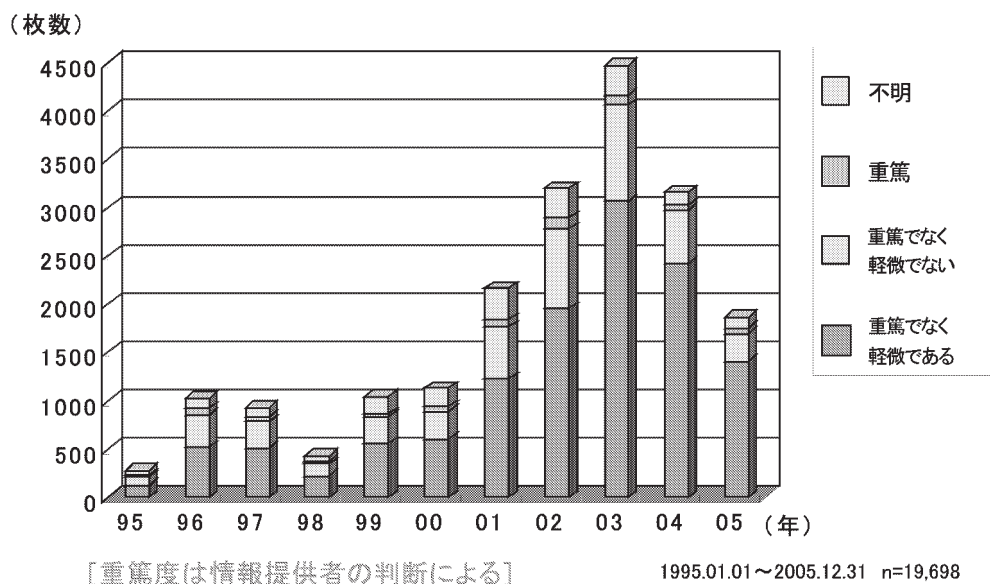


図10. メディセオ DEM (有害事象) 重篤度

昨年1年間のメディセオ DEM (有害事象) の報告者を示した。全体の64%が病院・診療所または調剤薬局の薬剤師からの情報であった。この要因としては、薬剤師の副作用への意識の高まりや、患者さんから薬剤師への副作用情報の提供量が増えてきたことなどが考えられる。

- ④ メディセオ DEM (有害事象) 重篤度 (図10)
 メディセオ DEM (有害事象) への報告時の重篤度の割合を示した。重篤度はいずれも情報提供者の判断によるものである。
 情報提供者が重篤と判断した情報は全体の約3%で

あった。

(2) メディセオ DEM (有害事象) 情報提供先

メディセオ DEM で収集した有害事象の情報は、原則、MS から当該製造販売業のMRへ伝達している。2002年に医薬品製造販売業者の安全管理部門へアンケートを実施した際、60社がMRへの伝達に加えてMP PMS推進部から、医薬品製造販売業者の安全管理部門等への提供も希望した。その後、製造販売業者のM&Aもあったが、2006年3月末時点では93社にまで増えている。

最近では、後発医薬品企業からの問合せと、情報提供の希望が多く寄せられている。

表 1. 有害事象報告品目

・アジスロマイシン水和物	・バルサルタン
・アトルバスタチンカルシウム	・プラバスタチンナトリウム
・アレンドロン酸ナトリウム水和物	・ベシル酸アムロジピン
・ガチフロキサシン水和物	・ボクリボース
・カンデサルタンシレキセチル	・ランソプラゾール
・クラリスロマイシン	・リセドロン酸ナトリウム水和物
・ケトプロフェン	・リン酸オセルタミビル
・ジクロフェナクナトリウム	・レボフロキサシン
・テオフィリン	・ロキソプロフェンナトリウム
・ニフェジピン	・ロラタジン

(一般名・50音順)

表 2. 有害事象報告内容

1位	発疹	11位	咳嗽
2位	嘔気・悪心	12位	味覚障害
3位	下痢	13位	動悸
4位	そう痒	14位	ふらふら感
5位	頭痛	15位	便秘
6位	眠気	16位	気分不良
7位	めまい感	17位	蕁麻疹
8位	浮腫	18位	GPT 増加
9位	湿疹	19位	接触性皮膚炎
10位	口渇	20位	GOT 増加

(3) メディセオ DEM (有害事象) の傾向

- ① 有害事象報告品目 (報告の多い薬剤一般名称別 20 品目) (表 1)

収集した有害事象の多い薬剤としては、血圧降下剤・高脂血症用剤や糖尿病用剤などの内服薬が多く見受けられる。これは収集先の施設に関係している可能性が考えられる。

- ② 有害事象報告内容 (報告の多いイベント名称別 20 例) (表 2)

収集した有害事象内容からは、患者の QOL に関わるイベントが多く見受けられる。また、調剤薬局等からの情報が多くの影響とも考えられる。

おわりに

今回、2005 年 4 月施行の改正薬事法等に則った、メディセオ・パルタックホールディングスの活動について紹介した。

近年、院外処方の普及に伴い、有害事象をはじめとする患者の服薬状況の情報は、処方した医師だけでなく、服薬指導を行う調剤薬局の薬剤師へも詳細な情報が集まる傾向

にある。MP グループでは、こうした MR の訪問頻度が少ない医療機関や調剤薬局から収集した安全性 (有害事象) 情報を、正確かつ迅速に製造販売業者へ連絡することと、配付・貼付を通じて確実に医療機関等へ情報伝達行うことで、医薬品の適正使用と患者さんへの貢献を目指している。

製造販売業者では、当該企業が取り扱う医薬品の情報が主に収集されていると考えられるが、卸では卸が扱える全ての医薬品の情報が収集される。これら収集した内容を製造販売業者とは異なった視点で集計・分析する事で、有害事象の発生状況等についても情報を把握する事が出来る可能性がある。

卸のファーマコビジランスについては、現在は、まだ途についたばかりではあるが、従来の卸の活動に加え、卸独自の活動を展開することで、製造販売業者とは異なった観点からのファーマコビジランスが可能になり、さらなる患者さんへの貢献ができるようになる。

引用文献

- 1) 清水直容, 栗原千絵子. 特集 ファーマコビジランス～薬事法改正でどう変わったか～ 1. ファーマコビジランスとは. 医薬ジャーナル 2005; 41 (9): 2229-2232.

施設紹介

国立成育医療センター「妊娠と薬情報センター」

国立成育医療センター 周産期診療部母性内科医長
妊娠と薬情報センター実務責任者 村島 温子

平成 17 年 10 月 3 日に厚生労働省の事業として「妊娠と薬情報センター」(以下、当センター)が国立成育医療センター内にオープンした。妊娠中の薬物使用に関する情報提供および妊娠中に薬物使用した例の妊娠転帰の集積を目的としている。

1. 設立に至った背景

国立成育医療センターは、胎児から小児、思春期を経て出産に至るまでのリプロダクションサイクルを対象とした総合的かつ継続的医療の推進を目的に 2002 年にオープンしたナショナルセンターである(図 1)。筆者の所属する周産期診療部では、キャリアオーバー(小児期発症の疾患を成人まで持ち越す状態)患者を含む慢性疾患を持つ女性の

妊娠、すなわち合併症妊娠や、妊娠中に偶発的に出現する妊娠高血圧症候群(従来は妊娠中毒症と呼称)などの妊娠合併症を診療する機会が多い。このような症例では妊娠中といっても薬剤を投与しなければならないため妊娠中の薬剤使用の安全性は大変重要なテーマである。オープン当初は臨床の現場で医師個人が情報収集しながら診療を行っていたが、それには限界があること、また産科、内科など診療に関わる医師間の考え方に食い違いが見られることもあり、情報の共有および認識の統一が必要と考えられた。そのため、各科の医師だけではなく薬剤部など関連するスタッフが、カンファランスのほかにも事例に遭遇するたびに議論をかわし診療に当たるという体制が自然に生まれた。さらに、2003 年 12 月からは「妊娠・授乳と薬相談外来」

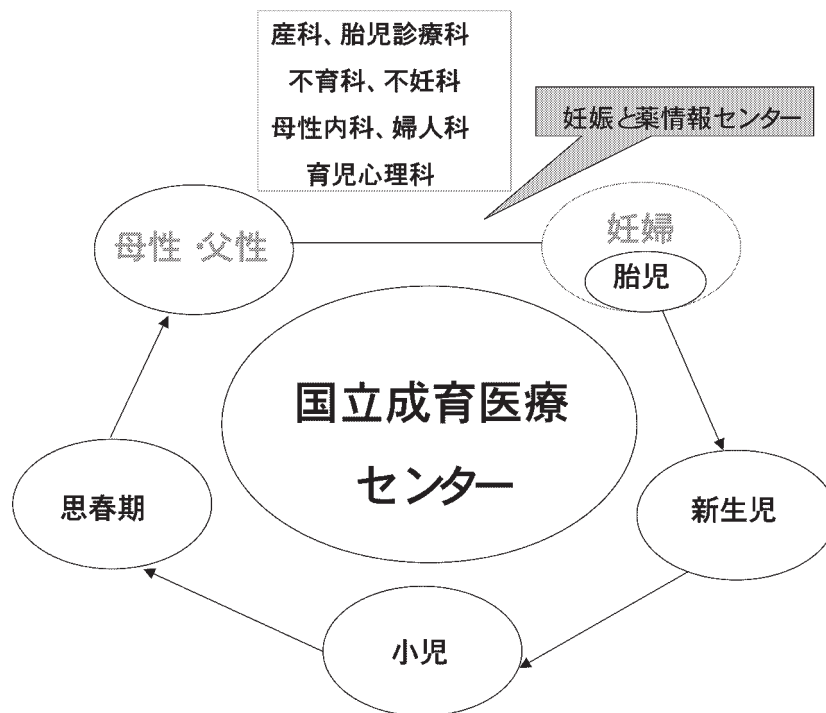


図 1. 成育医療センターの特徴

お母さんのおなかの中に誕生した小さな命である胎児から小児期を経て母親・父親になるというリプロダクションサイクルを対象とする新しい概念に基づいた医療を提供している。母性医療には従来の産婦人科医以外に母性内科医として内科医が、育児心理科として精神科医が加わっているというのが大きな特徴である。また、このほかにも病院と研究所には薬理、遺伝学、生命倫理などこのプロジェクトに欠かせないスタッフがそろっている。

と称し、自施設の患者以外の方々にも情報を提供する場を開設した。この外来の準備にあたっては虎の門病院の「妊娠と薬相談」スタッフにご指導をいただいた。この外来をオープンする時点では、慢性疾患を持つ女性の相談を予想していたが、妊娠していると知らずに市販の風邪薬を飲んでしまったというような例も珍しくなく、中には、本人や家族が大変不安になり、中絶を迷っている例もあった。これらの事例を通して妊娠中の服薬の安全性は、普段健康な女性が突然遭遇してしまう問題でもあるという発見をし、適切な情報提供の必要性を再認識した。

しかし、この適切な情報の入手自体が難しいということも改めて認識した。母体が薬物を使用することによって胎児がどのような影響を受けるのか、という点については実験、治験ができない以上、経験例の解析結果に頼るしかない。しかし、英語圏で古くから多用されている薬剤は比較的データがあるが、英語圏で使用されていない薬剤、新薬のほとんどがそのようなデータを持っていないのが現状である。日本で開発された薬剤、抗アレルギー薬など日本で多用される薬剤については独自にデータを集積していくことの必要性を実感した。

一方で、行政側も妊娠中の薬剤使用に関する情報の提供、疫学データの構築の必要性を認識しており、厚生労働省の事業として「妊娠と薬情報センター」設立が決定したのであった(図2)。国立成育医療センターがこの事業を委託されることになったのだが、その理由としては前述したよう

にこの施設の特異性が大きかったように思われる。

II. 開設準備について

1. トロント小児病院の協力

開設にあたってはこの領域の世界的リーダーであるカナダトロント小児病院のマザーリスクプログラム(MRP)の強力なバックアップをいただいた。MRPでは妊娠中に使用する薬剤を中心に、母体は何らかの物質に暴露された時に児が受ける影響について情報を提供するとともに、相談事例の追跡調査をもとにした疫学研究を通じて数多くの疫学データを作り上げてきている。当センターの実務担当者をMRPに派遣し、研修をお願いするとともに、指導者にも何度も来院していただき、基本的な考え方から具体的な運用までアドバイスをお願いしてきた。MRPとはさらに、正式な契約を結び、提携のひとつとしてMRPのもつ情報であるマザーリスクステートメント(後述)の提供を受けている。

2. 厚生労働省主催の検討会での議論

この領域で国内でのリーダー的立場におられる先生方、法律の専門家などにより構成された検討会が厚生労働省内に設置され、当センター事業のあり方について3回にわたり活発な議論が交わされた。

第一回検討会はバックグラウンドの把握のために、この事業の簡単な紹介の後、虎の門病院、聖路加病院で行われ

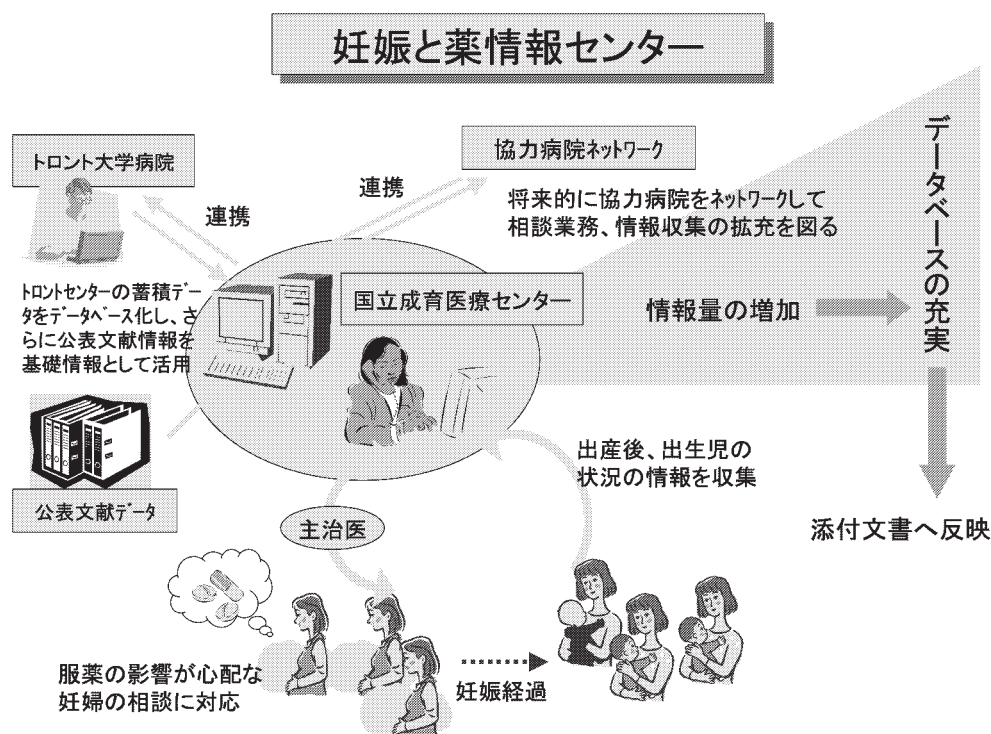


図2. 「妊娠と薬情報センター」構想

てきている「妊娠と薬」外来の報告と当院で行っていた外来の説明、日本産婦人科医会で行っている先天異常モニタリングと横浜市立大学医学部国際先天異常モニタリングセンターで行われている先天異常モニタリングについての説明が行われた。

第二回検討会では相談者に提供する情報の作成方法および情報提供の方法についての検討が行われた。当初、相談者に対し文書で回答書を郵送するという方法を提案したが、文書では真意が伝わらず、誤解を招きやすいという意見が多く出された。

第三回検討会では第二回検討会における情報提供の方法についての意見を踏まえ再考した結果を提示し、最終的な合意を得た。さらに相談例のフォローアップに関し、同意のとり方を中心に検討が行われた。

3. 妊娠と薬情報センターの組織作り

検討会に平行して当センターの組織作りが行われた(図3)。内科、産科、新生児科、精神科の医師および薬剤師を実務スタッフとし、薬理、遺伝、生命倫理など国立成育医療センター内の専門化がアドバイザーとして加わっている。さらに、本事業の安定した運営、質の維持を目的に内外の専門家により構成されたステートメント検討委員会が設置され、すでに活動が開始されている。

III. 相談業務の実際

1. 提供する情報の作成 (図4)

相談者に提供される情報は今までに発表されている疫学

データを元に作成している。具体的には、Drugs in Pregnancy and lactation (Briggs)、マザーリスクステートメント、Micromedex、および Medline などから検索した最新文献から得られた疫学研究データを吟味しデータベースを作成、さらにそれらからエビデンスを抽出したものを「成育サマリー」として作成する。作成は当センター専属の医師、薬剤師が行っているが、1薬剤を複数の人間がチェックすることにより解釈の正確さを担保している。新しい疫学データが発表された折にはMRPとの意見交換をリアルタイムにすることにしており、常に新しい情報を提供できるような体制をとっている。欧米にも疫学データがないような薬剤についての情報提供をどうするかなどについては前述したステートメント検討委員会において議論し決定している。

主治医に送付される回答書には成育サマリーとともに、説明の際の基本事項として、先天異常のベースラインは約3%、すなわち薬に関係なく約3%に先天異常は発生すること、成育サマリーは現時点での最新情報であって近い将来変わる可能性があるということを明記している。

2. 相談の実際 (図5)

主治医からの説明と当センターからの回答に相違がある場合には患者自身の混乱、場合によってはトラブルにつながる恐れがあるため主治医からの依頼(紹介)書を同封することを受け付けの条件としている。しかし、前述したようにこの手間が相談申し込みの足かせになっていることも事実である。回答書の内容を誤解のないように理解しても

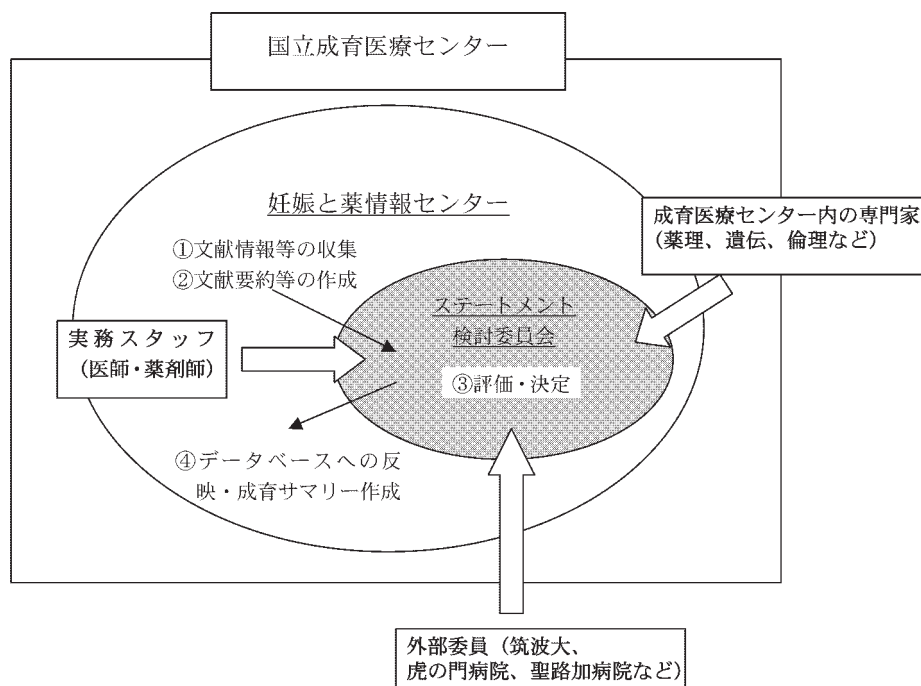


図3. 妊娠と薬情報センター組織図

提供する情報の作成方法

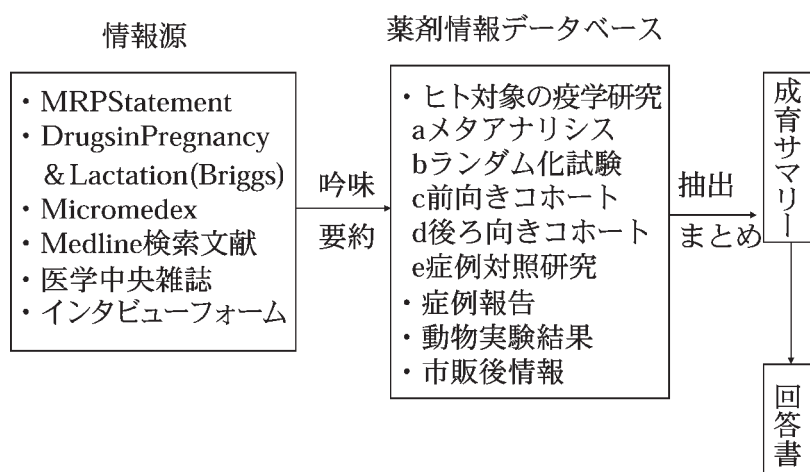


図4. 提供する情報の作成方法

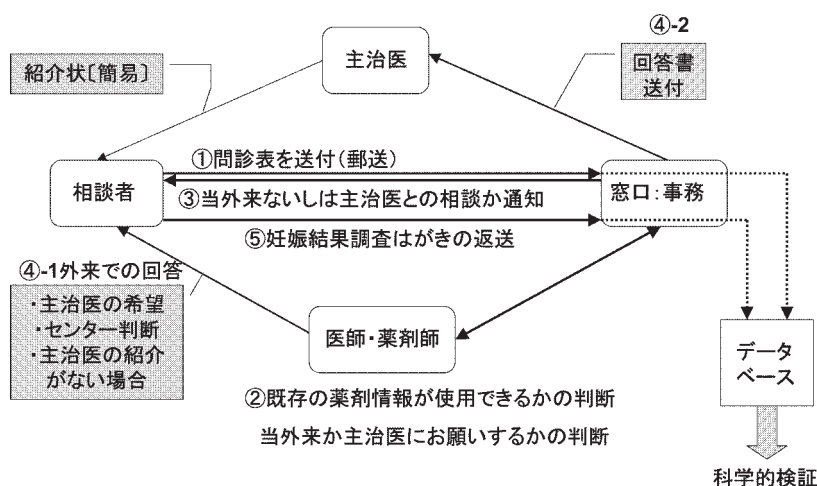


図5. 受付から情報提供までの業務の流れ

らうため、医師が直接、相談者に説明するという方法をとっており、現時点では次のいずれかの方法を主治医に選択してもらっている。ひとつは当センターから委託を受けた国立成育医療センターの「妊娠と薬外来」を受診して直接相談する方法、もうひとつは当センターが作成した回答書を主治医に送付するので、それをもとに主治医から説明を受ける方法である。催奇形性が明らかな薬剤の場合、妊婦さんの不安が強い場合などは「妊娠と薬外来」で直接説明することになっている。

相談手順については当センターのホームページにアクセスしてもらえばわかるようになっている。しかし、実際は当センターへ直接電話をかけ、相談手順の説明を受けてから動くという相談者がほとんどである。

以下に相談手順を具体的に示す。

- (1) 問診票・紹介状の送付 (図5、①)
必要事項を記入した問診票と主治医からの簡単な紹介状を当センターへ送付してもらう。
- (2) 相談方法決定 (図5、②)
当センターへ送付された問診票内容及び主治医の希望を勘案し国立成育医療センターの外来で相談に対応するか、主治医に回答書をお送りして主治医から説明してもらうかの決定を行う。
- (3) (2)の結果を郵便で通知する (図5、③)。
- (4) 国立成育医療センターの外来での相談(図5、④-1)
医師と薬剤師が一緒に20-30分をかけて説明を行う。費用は自費で5000円としている。
- (5) 主治医からの説明 (図5、④-2)

当センターから「成育サマリー」を主治医に送付し、それを参考にして説明していただく。この場合の費用は当センターと主治医の間には発生しない。主治医と相談者の間についてはそれぞれの医療機関に任せている。

3. 追跡調査

相談時点で妊娠している場合には分娩予定日頃に当センターから「妊娠結果調査ハガキ」(図6)を郵送する。それに必要事項を記入の上返送してもらう(図5、⑤)。妊娠結果についてこのような形で調査することに関する同意は問診票を送付する段階でとることとしている。

4. データ利用、保存に関する同意の取得

(1) 調査に関する説明

本事業は相談者に妊娠中の服薬に関する最新の情報を提供するとともに、その結果を調査し、将来の相談事業に役立てていくという2つの目的があることを、相談者に説明し、同意を得た上で実効性のあるフォローの方法をとっていくべきというスタンスをとっている。これを理解してもらうために説明書を2種類用意した。ひとつは「妊娠と薬情報センターご利用をお考えの方に」というタイトルで当事業を大まかに把握してもらうためのものである。もうひとつは「調査へのご協力をお願い」というタイトルで、調査への協力に関する具体的な説明、いわゆる同意をとるための説明文書にあたるものを作成した。これでは協力してもらいたい内容、データの取り扱い、同意取り消しについての説明がなされている。(いずれもホームページに掲載)

(2) 同意取得の具体的方法

同意を必要とする場面は大きく分けて①問診票の

ID
・住所 〒 問診票送付時と違う場合お書き下さい
・名前
・今回の妊娠経過をお教えてください。 <input type="checkbox"/> 生産 (正常分娩 吸引・かん子分娩 帝王切開) <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 自然流産 <input type="checkbox"/> 中絶
・出産日:平成 年 月 日、妊娠 週 日
・赤ちゃんの性別と体重:(男・女) _____g
誕生時の計測 体重 _____g ・身長 _____cm 胸囲 _____cm ・頭圍 _____cm
・医療機関名 ()
・一ヶ月健診までに赤ちゃんに関して医師から指摘 されましたか? <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()
・上記の妊娠結果を本事業の調査目的で利用してもよろしいですか? <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ -このはがきで不明な点がある場合、電話でお問い合わせしてもよろしいですか? <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
署名 _____
・問合せ先(電話番号) ※問診票と異なる場合はお書き下さい _____

図6. 妊娠結果調査ハガキ

データ利用、②妊娠結果調査データ利用、③妊娠結果に関する不明な点があるときの主治医への問い合わせ、の3つである。

まず、問診票の最後に①②③のすべてに対する説明および同意の欄を設けた。ただし、同意されない場合にも、それだけでは個人を特定し得ない情報の一部(年齢、在住都道府県名、服薬状況)について、事業統計として集計することを明記した。また、同意の撤回は随時できるようなシステムにしている。

5. 事業の現状と問題点

専属の事務職員が事務的な問い合わせの応対ならびに問診票の管理、データベース化を行っている(図7)。専属の薬剤師および医師は成育サマリーの作成・整備および主治医への回答書を作成している。また、専門的知識を要する問い合わせにも専属の薬剤師および医師が応じている。外来での相談となったケースに対しては、当センターが国立成育医療センターの「妊娠と薬外来」に依頼し、産科、(母性)内科の医師と薬剤師に対応してもらうという形をとっている(図8)。

「妊娠と薬外来」での相談と「主治医」を介しての相談はほぼ同数である。相談薬剤としては精神科系薬剤が最も多い。

現在の相談方法の問題点は説明を受けるまでに多少の時間と手間がかかることである。相談の手順をパンフレット、ホームページに載せているものの、すぐに回答が得られることを期待して電話をかけてくることが多い。問診票の作成・送付の手間だけでなく、主治医の依頼書を取りに行かなくてはならないという手間が足かせとなってか、電話で問い合わせながらも実際の相談の申し込みにいたらないケースが少なくないという状況が生じている。

一般的に妊娠中の薬剤服用はすぐに奇形発生に結びつくという固定概念を持っているものが多く、これは医療関係者においても例外でないことが実感される。歴史が古く安全性が確立されている薬剤であっても妊娠中に服用したことで大変不安になって相談してくるケースがある現状をみると、いずれはより簡便な方法で相談に答えることも検討していくべきではないかと考える。

オープンしてから約半年しかたっておらず、追跡調査の問題点はまだ見えてきていない。

6. 今後の展望

20年の歴史のあるMRPでは電話相談で50000件/年に対応しているという。電話で問診をし、薬について説明をするため1件当たり15分はかかり、少なくとも5本の電話回線がフルに稼働しているとのことである。このように電話で手軽に相談できる一方で、リスクのある薬剤や本人



図7. 事務室内光景



図8. 妊娠と薬外来での相談風景

の不安が強い場合は、やはり外来で医師から説明をしており、きめ細かな対応をしていることがわかる。

我々は検討会の結果を受けて対面相談、主治医紹介を原則としており、マンパワーの問題もあって限定した地域を対象に始めたところであるが、国のプロジェクトである以上、全国どこにいても相談が受けられる体制を作らなければならない。そのため、全国各地の病院とネットワークを構築し、データを共有しながら「妊娠と薬外来」としての相談業務を分担することも考えており、現在その準備を始めている。

また、慢性疾患に使用されている薬剤は主治医の判断の元に投与されており、このセンターへ相談してくる例は限られてくると思われる。このような薬剤の中にも日本独自

の症例データベースが必要なものがあるので、これらについては当センターをレジストリーシステムとして利用してもらって能動的なデータベース作りをやっていかなくてはならないと考えており、関係各学会等への働きかけを開始したところである。

さらに、カナダのMRPをはじめ世界的なネットワークを用いた疫学研究への参画も行っていきたいと考えている。

妊娠と薬情報センターの問い合わせ

TEL：03-5494-7845

受付時間 平日（10：00～12：00、13：00～16：00）

ホームページ：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

HP紹介

Minds 医療情報サービスホームページのご紹介

(財)日本医療機能評価機構 医療情報サービスセンター
小園 麗子、八重 ゆかり、吉田 雅博、山口 直人

医療情報サービス事業 Minds ホームページとは

諸外国で Evidence-based Medicine (以下 EBM) の重要性について謳われ始める中、日本国内では、1998 年度厚生労働省「医療技術評価推進検討会」で、EBM を用いた診療ガイドラインの有用性が注目され始めました。その後、厚生労働省では厚生労働科学研究費により 20 疾患余りの診療ガイドラインの作成を補助することとなります。

このように EBM に基づく診療ガイドラインの作成が進められる中、完成した診療ガイドラインを医療提供者、患者などの利用者に提供する仕組みがありませんでした。そこで、財団法人日本医療機能評価機構(以下当機構)で 2002 年より厚生労働科学研究費の補助を受け、診療ガイドラインと各種関連情報を提供する医療情報サービス事業(以下 Minds 事業)の準備を行い、2004 年 5 月から本格的にインターネット上にホームページ(以下 HP) (http://minds.jcqh.or.jp) (図 1)の一般公開を開始しました。2006 年 3 月現在ユーザー登録数約 12,000 人に達しています。

Minds に掲載される各種医療情報について

当機構が事業を進めるに当たって、第一に重視しているのは、事業の「中立性、公平性」です。医療提供者、患者・介護者、行政のいずれでもない、第三者の立場で活動を進めています。Minds 事業を推進するに当たっても、医療従事者側からのみならず、患者・介護者の代表、学識経験者などより、広く意見を集め、中立性、公平性に留意した運営を進めています。ちなみにこのサービスの愛称・Minds は、「医療情報ネットワーク提供サービス」の語呂合わせの英語訳「Medical Information Network Distribution Service」の頭文字を取ったものであり「心のこもった情報提供を心がけたい」という関係者一同の願いがこめられています。

以下に、当ホームページに掲載している主な情報について具体的にご紹介します。

① 診療ガイドライン

診療ガイドラインは、Minds HP 上に掲載される情報の



図 1. Minds トップ画面

中でも、中核に位置付けられる情報です。具体的には、各種学会あるいは厚生労働科学研究費による、診療ガイドライン作成班等が作成した診療ガイドラインの中から、随時掲載準備にあたっています。これらの診療ガイドラインの一部は、学会誌、あるいは単行本として出版されているものもありますが、それを必要とする医療従事者、あるいは患者・介護者へ効率よく情報提供されることが望まれています。この一手段として、Minds 事業ではそれらの有用な診療ガイドラインをインターネット媒体で公開することを試みており、2006年3月現在医療提供者向け情報として22疾患、一般向け9疾患を掲載しています。この公開される診療ガイドラインについては、診療ガイドライン選定委員会（委員長：福井次矢聖路加国際病院院長）が評価選定した信頼性の高いものを掲載しています。

② Minds アブストラクト

Minds アブストラクトとは、Minds 事業独自で作成・提供しているオリジナル日本語要約版構造化抄録です。診療ガイドラインの情報を補填する情報になることを目的に作成しています。作成対象とする論文は、最近の重要な論文の中でも特にRCT、メタアナリシスなどを対象としご紹介しています。このMinds アブストラクトの大きな特徴として各疾患の専門医である疾患レビューアーのコメントが付与してあり、第一線で活躍する先生方によるレビューがなされていることがあげられます。これらのMinds アブストラクトについては、医学文献評価選定委員会（委員長：森實敏夫神奈川歯科大内科教授）のレビューを経て承認されたものを掲載しています。

③ コクラン・システマティック・レビュー・アブストラクト

コクラン・システマティック・レビュー・アブストラクトは、世界的な医学データベースであるコクランデータベース中のシステマティック・レビューのアブストラクト部分を日本語訳し提供するコーナーです。このコーナーは2006年3月新たに公開されたコーナーであり、コクラン・ライブラリ2005 issue 4から公開ガイドライン疾患関連のレビューを公開していく予定です。これらの提供情報については、医療技術評価部会（部会長：津谷喜一郎東京大学客員教授）を中心に評価選定をいただいています。

④ 診療ガイドライン一般向け質問と解説集・医学用語ヘルプ

診療ガイドラインをより分かりやすく、患者・介護者向けに解説したものをご紹介するコーナーとして診療ガイドライン一般向け「質問と解説集」とその医学用語ヘルプを掲載しています。患者・介護者と医師が十分に科学的合理性の高いと考えられる診療方法の選択肢について情報を共有するための一助となるべく、医療提供者向け診療ガイドラインの中の特に推奨文について、解説を行い試験的に公

開開始しています。これら提供情報については、中山健夫京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻助教授を中心に、作成及び評価をして頂いています。

Minds ホームページの特徴と使い方

MindsHPは、2005年6月に更に使いやすく、ユーザーフレンドリーなサイトへとリニューアルオープンしています（図1）。疾患選択画面では、50音順の他に、人体像から選択をするコーナーを設け（図2）、より疾患を体の部位でイメージしやすいよう工夫を図りました。

また、データベースの種類を大きく4つに分け、それぞれ色分けすることにより（図3）、ユーザーがどの情報を閲覧しているかをわかりやすく表示するよう配慮しました。この具体的なデータベースの種類として、まず2種類、医療提供者向けと一般（患者）向けを用意し、中でも、診療ガイドライン作成班あるいは学会が作成したコンテンツと、Mindsが独自に作成した情報（Minds PLUS）の2種類、計4種類を用意しました。

これら4種のデータベースは、その内容をただ分断するのではなく、情報をお互いに補完するよう、ユーザーが自由に行き来できるシステムを兼ね備えているのも大きな特徴です。例えば、同じ検索キーワードで他のデータベースを選択し、検索を行いたい時は、検索式を保持したまま、次のデータベースへジャンプすることができる機能を持っています。また、同じ疾患で、医療提供者向けの情報と一般向け情報を対比して閲覧したいというような時は、データベース切替えのプルダウンメニューにより、簡単にデータベースを切替えることが可能となりました。

もちろん、変更前と同様に、診療ガイドラインは全文を閲覧することが可能であり、更には本文のみならず、ガイドライン作成時に根拠とした論文についてもエビデンステーブル等の内容を、肩付き文献のリンクから表示することを可能としています。また、現在閲覧している目次の箇所を画面左側に表示し、ガイドライン内で「迷子」にならないよう工夫しました。これにより閲覧箇所がはっきりとし、インターネットという媒体のよさを生かしたシステムの提供が可能となっています。

情報の活用について

この事業の今後の方向性については、日本医薬品情報学会会員の皆様のご意見を大いに参考にさせて頂きたいと考えています。Minds トップページ・右上の「お問い合わせ」欄をご利用になり、ご意見を是非お寄せ下さい（図1）。また、随時関連フォーラム・セミナー・事業説明会などを企画しており、これらの情報はMindsユーザーに登録されたユーザーの中で希望者あてにメール配信されます（図1）。百聞は一見にしかず、という言葉にもあるように、本誌を

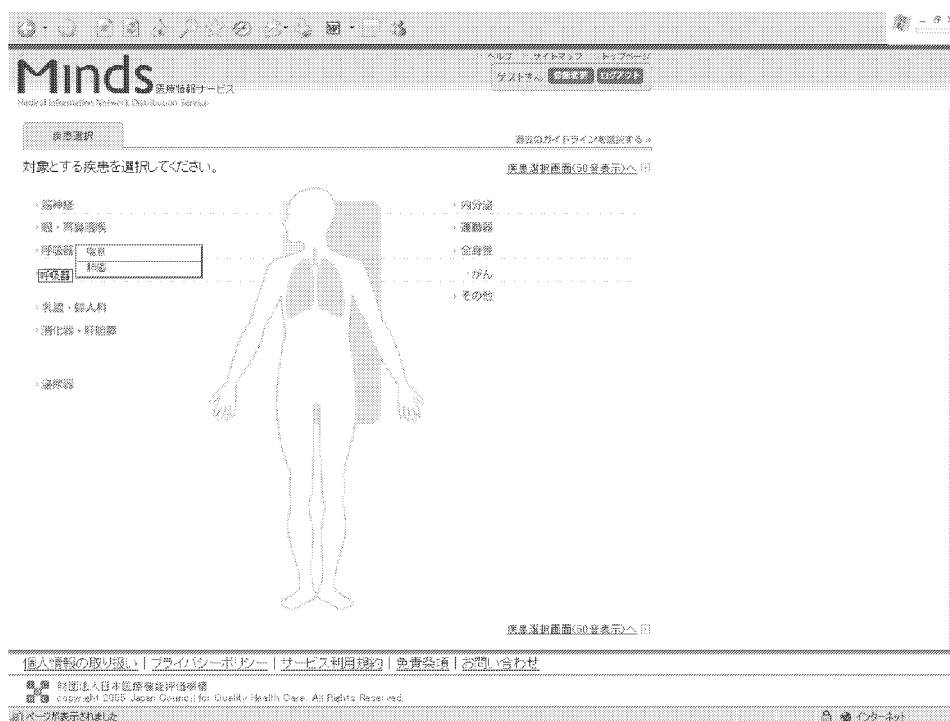


図 2 . Minds ホームページ・疾患選択画面

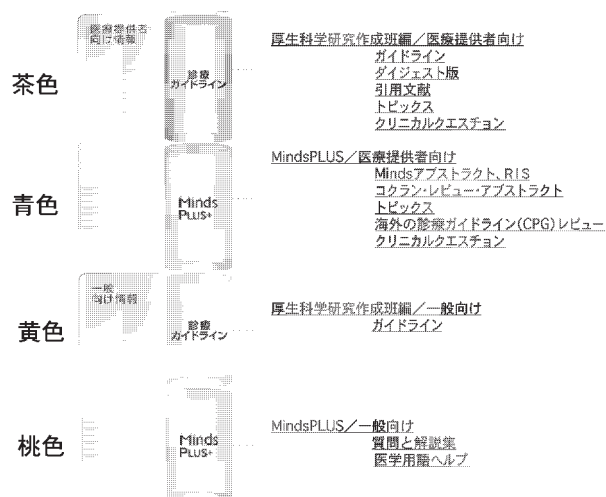


図 3 . Minds データソースとその色分け

ご欄になった方は是非一度ユーザー登録をして頂き、情報を活用して頂きご意見をお寄せ下さい。特に「診療質問」では臨床現場での疑問などがあれば、是非提供して頂きたいと考えております。

これからもこのような、双方向性のよりよい情報提供を目指して行きたいと考えております。

JASDI フォーラムレポート

医薬品(臨床)情報と新薬開発～患者主体の医薬品の開発とは～

北里大学薬学部
橋口正行

主 催：日本医薬品情報学会 (JASDI)
共 催：武庫川女子大学薬学部
協 賛：日本医薬情報センター (JAPIC)
日 時：平成 18 年 1 月 13 日 (金) 13:00~17:00
場 所：武庫川女子大学 中央キャンパス
日下記念マルチメディア館
兵庫県西宮市池開町 6-4

座長 武庫川女子大学薬学部長 國友順一
1. 基調講演：「創薬—医薬品情報との関わり」
日本医薬品情報学会 山崎 幹夫会長

座長 財団法人日本医薬情報センター専務理事 松本 和男
2. 「臨床マインドから開発する医薬品」
武庫川女子大学薬学部 教授 松山 賢治先生
3. 「診療ガイドラインの行間を読む」
大阪府立成人病センター 治験薬管理室 丁 元鎮先生

座長 武庫川女子大学薬学部 西方真弓
4. 「医療機関にとって治験を行う意義は何か」
～医療への貢献・経済的効果と患者の利益について考える～

近畿大学医学部附属病院
臨床試験管理センター 野村 守弘先生

5. 「市民からみた臨床試験情報」
日経 BP 社 北澤 京子先生
6. パネルディスカッション

平成 17 年度第 2 回 JASDI フォーラム「医薬品(臨床)情報と新薬開発～患者主体の医薬品の開発とは～」が、平成 18 年 1 月 13 日、武庫川女子大学中央キャンパス日下記念マルチメディア館(兵庫県西宮市)で開催された。フォーラムは、これまでほとんどが東京での開催であり、関西地区の本会員へのサービスも図り、平成 11 年第 4 回 JASDI フォーラム以来、久しぶりに大阪で開催した。

今回の JASDI フォーラムは、河野東行氏(田辺製薬株式会社)を実行委員長とし、松本和男氏(財団法人日本医薬情報センター)、宮城島利一氏(国立医薬品食品衛生研究所トキシコゲノミクスプロジェクト)、小清水敏昌氏(順天堂大学浦安病院薬剤科)、筆者らが実行委員となり、企画した。前回の、第 1 回フォーラム「ファーマコビジランス」では、如何に良質な医薬品副作用情報を収集するかが取上げられ、その中で、臨床現場における副作用以外に新しい効能・効果なども含め、「創薬」の一部が議論された。そこで今回のフォーラムでは、その延長として、臨床の現場で新しい効能・効果を求めて日々取り組んでおられる先生方にご登場いただき、医薬品を迅速に世に送り出すために、患者さんの求める医薬品を迅速に世に送り出す方策を考え、議論することを目的に開催した。フォーラムでは、山崎幹夫会長による基調講演と松山賢治氏(武庫川女子大学薬学部)、丁元鎮氏(大阪府立成人病センター治験薬管理室)、野村守弘氏(近畿大学医学部附属病院臨床試験管理センター)、北澤京子氏(日経 BP 社)らの 4 人の演者による講演があった。参加者は、製薬企業、病院薬剤部、薬局などから約 70 人が集まり、各演者の講演時はもちろんのこと、最後のパネルディスカッションにおいても演者とフロアとの間で活発な討論が繰り広げられた。

当日の講演の内容を簡単に報告する。午後 1 時より、今回の JASDI フォーラム実行委員長の河野東行氏による開催の挨拶があり、武庫川女子大学薬学部長國友順一先生に座長の労を執っていただき、山崎幹夫会長が「創薬—医薬品情報との関わり」という題で基調講演された。山崎先生は、冒頭で IL 6 が若年性 RA の患者に、抗体医薬として使われるようになった大阪大学の学長であられた岸本忠三先生のお話を紹介され、これからの創薬は臨床現場からの手掛かりをもとにどう基礎研究に立ち返っていくかということだと、まさに本フォーラムのメインテーマを簡潔に述べられたことは、強く印象に残った。講演の内容は、わが国では臨床現場からの医薬品情報が得られにくかった理由として、諸外国と異なる独特な形をとってきたわが国の薬創りの歴史的な背景に触れられた。また、サリドマイドを例に安全性に対する考え方について、薬創りと臨床の場から発生してくる医薬品情報をどのように融合させていったら



良いかについて先生の考え方を述べられた。その中で、医薬品は本質的に光と影を持ち、適切で十分な医薬品情報の提供、医薬品の適正使用こそが、その光を患者に享受してもらうための必須の条件であることを忘れては、「真の創薬」はあり得ないのではなかろうかと述べられた。また、日本だけが大きな被害を受けた薬害事件としてソリブジンを例に、その原因をいくつか挙げられ、特に薬の使い方に問題があり、それらへの配慮が不足していたことを指摘された。薬の開発は、「モノ」創りよりも情報創りであり、医薬品の適正使用のための方策として、医薬品情報の収集および提供システムの充実、安全対策の基本的な考え方として、医薬品情報の正確性、適応性、適時性（即時性）の向上が重要であると述べられた。また、パナルジンやイレッサを例に重篤な副作用の発現時期に触れ、市販後での安全対策の重要性を指摘され、臨床治験のデータと同時に臨床で起きてくる事象をきちんと捉えなければならないことを強調された。さらに、医薬品情報のあり方として、表現の統一や情報を誰でも受け取れる提供システムの充実が必要であると述べられた。

先生の基調講演は、医薬分業に関する日本の薬学史を紹介されながら、それらとの薬害事件との関わりを先生の豊富な知識で非常に明解にお話いただいた。また、薬害を薬剤師のベースである化学を通して見る目は忘れがちなものを再認識させる教育的な講演であった。

第一席と第二席の座長は、財団法人日本医薬情報センター松本和男氏が務められた。

一般演題の第一席として、武庫川女子大学薬学部教授の

松山賢治氏が、「臨床マインドから開発する医薬品」と題して講演された。先生は長崎大学医学部附属病院での眼科・脳神経外科の臨床薬剤師としての勤務経験を例にあげ、医薬品を開発する際、臨床からの声、患者の声、すなわち臨床マインドは新しい意味での医薬品情報に等しく、臨床マインドに添った医薬品を創ることこそ、医薬品に大きな付加価値を付け、競争力を持つ医薬品を生み出す源泉となると述べられた。具体例として点眼剤のカタリンやフルメトロンの使用方法が、目の不自由な高齢の患者が使用するにも関わらず、正しい使用法で使われていなかったことを取り上げ、これは健康な若年成人が開発に関わっているため、患者での使用性とは程遠いものになっている、すなわち臨床マインドが開発に欠如していることを指摘された。それには、患者が実際にどのように使用し、どのように使用勝手が悪いのかを知る必要がある。また、近年の外来がん化学療法の進展に伴い、医療現場における安全で迅速な混合は、患者サービスにも直結する問題であり、注射剤に関する臨床マインドとして、注射アンプルの改良、注射バイアルの改良、溶解しやすい抗がん剤、末梢投与可能な pH レンジ幅の注射剤の開発などの RTU (Ready to Use) 注射剤の開発の必要性、さらに臨床マインドに沿った製品のキット化は高付加価値化につながり、高い保険点数がつくことを紹介された。さらに、ジェネリック医薬品での臨床マインドを考慮した製品開発の意義に触れられ、臨床マインドをもつことによりブランド品より優れた新ジェネリック薬となる可能性があることを述べられた。先生は、医薬品は情報がベースであり、情報から医薬品が作られる、特に、患

者サイドからの臨床マインドを持つことにより、患者に優しい新しい製剤の開発につながることを力説された。臨床マインドを製品の開発に反映させるという点では、製薬企業で開発・研究に携わる薬学出身者の役割と病院薬剤師や薬局薬剤師の現場の声を企業の方に伝えることの重要性を感じる講演であった。

第二席として、大阪府立成人病センターの丁元鎮氏が、「診療ガイドラインの行間を読む」と題して講演された。先生の講演は、新書のベストセラーのタイトルを取り上げ、またテレビ番組のビデオを一部用いた非常にユニークで、自然にひきつけられてしまう講演技法により、診療ガイドラインについて紹介された。内容は、医療の世界にも患者さんと医師の間に壁があることを一枚の絵の見方、感じ方が、同じものをみるにしても角度とか、その人もっている知識、人生を反映すると違うものに見えることを示され、診療ガイドラインにも同じことが言えると指摘された。臨床家の臨床経験と医療の質をシステムティックレビューした論文を用いて、治療経験の長い医師ほど、治療の質が低くなる結果を紹介され、このとき診療ガイドラインが役立つであろうと述べられた。また、IOMとNICEの診療ガイドラインの定義に触れられ、ガイドラインの中に、「患者」という言葉が入っていることが重要であり、ガイドラインは最適のエビデンスに基づき、医療専門家を支援するが、その知識や技術の代替とはならないということを強調された。日本の喘息ガイドラインを紹介し、構成メンバーに医師しか入っていないことを指摘された。ガイドライン評価の際の重要なポイントとして、最新、最良のデータを使っているか、作成メンバーに利害関係のある人がはいつているか、ガイドラインに患者さんが入っているかなどを挙げられた。また、診療ガイドライン作成者と製薬企業とは、少なからず関係があるので、それを加味して評価すべきであり、むしろそれを隠すことの方が問題であると指摘された。そこで、診療ガイドラインが適正に作成されたかどうか形式的にチェックするツールの一例としてAGREE (Appraisal of Guideline for Research & Evaluation)を紹介された。講演内容を要約すると、医師の治療成果は臨床経験に反比例することが知られており、診療ガイドラインは必要であるが、万能ではないということ、作成の仕方にもバイアスがあること、また診療ガイドライン作成に患者や薬剤師が参加していないのは問題ではないだろうかと述べられ、結局のところ患者さんの納得がないと意味がないと指摘され、EBMの原点に立ち帰ることが重要であるということであった。

ここで少し、コーヒーブレイクをはさんで、第三席と第四席の座長は、武庫川女子大学薬学部西方真弓氏が務められた。第三席として、近畿大学医学部附属病院の野村守弘氏が、「医療機関にとって治験を行う意義は何か」～医療へ

の貢献・経済的効果と患者の利益について考える～という題で講演された。先生は、医療機関が治験を行う意義として、新薬の開発は医療への向上に繋がるか、治験が本当に役に立っているかを常に問うべきであり、開発の意義が明確であるほど、医師やCRCの態度や被験者に対するインフォームドコンセントの取得により影響をもたらす。新薬の開発は医療への向上に繋がるかは、いつの時代も新薬が求められる、結局はあくなき追求であり、人類の本能であると述べられた。また、治験を通しての人類の貢献といった大局を意識しなくとも、個々の医療機関が鋭意努力すれば、結果的に医療の向上に繋がる。これを支えるのは確かなインセンティブである。インセンティブは学問的なものと経済的なもの2つに分けることができ、治験の棲み分けが重要であると指摘された。学問的なインセンティブは臨床研究<治験であり、経済的なインセンティブは、臨床研究<治験であり、インセンティブからみて理想的な治験は、学問的価値が大きく(単なる検証的意義ではない)かつ研究者にも被験者にも経済的にメリットがあるものと述べられた。その様なものがこれから開発されるものの治験に求められる。

医療機関への経済効果、患者の利益の重要性についても触れられ、ポイント制導入により、医師側にも病院側にも明確な収入を示すことができる。CRC業務については、治験協力者の経費、たとえばCRCの人件費が治験による収益に見合っているか、経済性を考慮すべきであると述べられ、標準的なプロトコルと考えたときの経済的観点からみた院内CRCが担当する妥当なプロトコル数をモデルにより説明された。また、直接間接経費に関する問題点も指摘された。

さらに、治験の空洞化とか、遅いとか言われている問題点の解決策として、ネットワークの形態を挙げられた。ネットワークの形態として、①全国チェーン型(病一病型)、②大規模地域型(病一病、病一診混在型)、③小規模地域型(病一診型)があり、その中で小規模地域型が最も相応しく、それらのメリットをいくつか紹介された。ネットワーク治験の経済性として、小規模地域型(病一診型)ネットワークにおいて、特に経済的インセンティブが高まる可能性があることを指摘された。医師主導型治験の経済性について、一番のメリットは、異種産業からの医療業界への参入が可能になったことであり、ベンチャー企業の台頭が予想され、特に悪性腫瘍を対象とする薬剤が標的になりやすいと述べられた。

最後に日経BP社の北澤京子氏が、「市民からみた臨床試験情報」という題で講演された。先生は、市民の立場から、情報自体は探せばどこかにあるが、みんながかわらないのはなぜだろうか、情報はそこにあるだけではダメであると述べられ、いくつかの問題点を挙げられた。

診療ガイドラインは多額の費用と、担当者の多大な努力でもって作られているが、本当に臨床現場でつかわれているのだろうか、その結果として本当に患者がよくなっているのだろうかと指摘された。また、薬に関する情報について、社会問題となっているマンションの強度になぞられて、薬はみただけではそれが何であるのか素人にはわからない。薬というのは本質的にそれにともなう情報がなければなりたたないものとなっており、それに付随する情報はどうなっているのか。その薬は、どういう薬であるかをはっきりさせてもらいたいというのが患者（素人）の意見であると述べられた。医療者にとっても、それに伴う情報がないと、きちっとした判断ができないだろうし、患者にとっては、なおさらである。そういうことから医薬品と情報は切ってもきりはなせないものであり、情報の確からしき、updateされているのか、情報の鮮度、それらが決定的に重要であると述べられた。次に、臨床試験に関しては、患者が知ることができる情報は限られており、どこでどういう治験が実施されているかを患者は知ることができないのが日本の現状であり、治験での情報は、CRC からあたえられる情報だけで参加の可否を問われると問題点を指摘された。そのような中で、ひとつの取り組みとしてどこでどういう臨床試験をやっているかわかるようにしようという動きがでてきた。これは、雑誌側の危機感があり、医薬品をテーマした臨床試験について、良い結果が出た場合は公表されるが、期待されなかった結果の場合は、うやむやにされるというパブリケーションバイアスが、相対的な医療に対する知識を歪めていることがありうるということが種々の事例により明らかとなったからであった。良い結果だけがでると本当にそうなのかということになり、パブリケーションバイアスがおこることによるその後の判断が誤るのを避ける必要があると述べられた。昨年に稼動した臨床試験の登録サイトを紹介され、臨床試験の登録は、パブリケーションバイアスを完全になくすまでには至らないにしても、少なくとも抑止力にはなるであろう。臨床試験を行うこと＝登録するということが共通認識になる必要があり、さらに一歩進めて、臨床試験は登録することだけではなく、その臨床試験の結果がどうなったかを明らかにすることを当たり前にしていく必要がある。今後、これらがどう育っていくかが重要であり、皆が関心を寄せて、見守らなければならないと述べられた。また、医療関係者や製薬企業に対して、患者の貢献に答えるということはどういうものなのかということを考えなければならないと指摘された。医療従事者と患者（一般人）との間の知識のギャップは想像以上に大きく、こちらにとっては当たり前のことが、そちらにとっては全然当たり前ではないことがしばしばある。そこを結ぶものとして情報があり、その情報が上手く伝わっているのか。そもそも情報の在りかというのがわかっ

ているのかそのあたりから問い直したほうがよいのではないかと原点に立ち返ることの必要性が指摘された。さらに、薬害の歴史を振り返って、それらの原因として薬そのものの情報の不足、誤り、効果的な伝達が行われていなかったことに加えて、それらに付随する情報の面でも足らなかった部分があったのではないかと指摘された。副作用を早期に発見して害を最小限に留めるために、「まずどうなるのか?」、「何に気をつけなければならないのか?」、「どう伝えたらよいのか?」等の情報が不可欠である。これらのことから、医療関係者の中で、薬をのむ患者の立場に立ってくれるのは誰なのか。改めて自分の身の回りを見返してみるとまだ足りないことがあるのではないかと問われた。治験コーディネーターの役割に関しては、患者の立場の代弁者、患者のそばに立ってくれる人であり、患者の立場にどこまでも立ってくれる人でないと、患者は安心して治験に参加できない。最後に、情報の網羅性、分かりやすさ、客観性について、それらをつきつめて、情報を出す側も、受け止める側も気をつけていかなければならないと述べられた。

以上のように、今回のフォーラムでは医薬品の有効性や安全性などを評価し、その情報を適正使用や創薬に反映させるために臨床現場の情報を医薬品開発にフィードバックすることの重要性、臨床試験に参加する被験者の貢献に応えるために、積極的な情報公開の必要性が強調された。

JASDI フォーラムレポート

患者が必要とする医薬品情報

杏林大学医学部附属病院 薬剤部
若林 進

去る平成 18 年 1 月 28 日(土)、共立薬科大学の新 1 号館地下 1 階のマルチメディア講堂にて平成 17 年度第 3 回 JASDI フォーラムが開催された。

今回のテーマは「患者が必要とする医薬品情報」である。国民の間では健康に対する意識の向上とともに医療に関する情報提供への要求が高まっている。医療従事者はこれに答えるべく日々、情報提供に取り組んでいる。しかしながら患者の目には、本当に必要な情報が充分得られている様には見えていないのかもしれない。そのギャップが埋まらない限り、医療を提供する側と受ける側の信頼関係は生まれず、安全で効果的な医療は実現できない。そこで、今回は「患者が必要とする医薬品情報」とは何か、どうやってそれを提供できるのか、今後のあり方について検討することを目的に開催した。

主催：日本医薬品情報学会

共催：共立薬科大学生涯学習センター

日時：平成 18 年 1 月 28 日(土) 13:00~17:00

場所：共立薬科大学

新 1 号館地下 1 階マルチメディア講堂

東京都港区芝公園 1-5-30

当日は、参加者 125 名が集まる大盛況であった。シンポジウムでは、5 人の演者による講演と、パネルディスカッションが行われ、活発な討論がなされた。以下にシンポジウムの概要を報告する。

フォーラム解説

虎の門病院 薬剤部 林 昌洋

シンポジウムの冒頭、座長である林昌洋氏より今回のフォーラムの解説が行われた。

医薬品情報をとりまくキーワードとして、医薬品の適正使用、院外処方箋の発行拡大、薬事法 25 条の 2、インフォームドコンセント、チーム医療などが挙げられる。また、医薬品情報提供ホームページ、くすりのしおり、製薬企業のくすり相談室、患者向医薬品ガイドなど、医薬品情報提供を充実させるためのツールが年々増えてきている。テーマである「患者が必要とする医薬品情報」について、「誰が

「どんな方法で」「何時」情報を必要としているのか、考える必要がある。

1. 患者が必要としている医薬品情報とは

辻本好子

(NPO 法人 ささえあい 医療人権センター-COML 理事長)

COML は医療を消費者の目でとらえようと 1990 年に活動を開始した。電話や手紙などにより医療相談を受けているが、相談件数は年々右肩上がりである。相談項目としては、医療不信が多い。薬の相談としては「飲み合わせたときの相互作用は?」「一生のみ続けるのは不安」「医師が副作用を見逃した」「医師が副作用を認めてくれない」「薬剤師に期待できない」などがある。薬だけの相談はほとんどが精神疾患関連で「10 数種類の薬を飲むだけで大変」「効能・効果、副作用が知らされない」「自分に合う薬を探してくれない」などがある。

相談により求められるものにも、世代間格差がみられる。20 歳代はマニュアル指向、30~40 歳代は正解と完璧、50~60 歳代は根拠に基づく情報、高齢者は親切・丁寧・優しく・親身などである。

医療者と患者の間には深い河が流れ、これは異文化圏である。例えば、提供側(医療者)と求める側(患者)の間では、日常と非日常、経験と体験、看ると感じる、不特定多数と個別性などと医療に対する考え方も異なってくる。これらを結ぶ架け橋として、「話を聴くー思いを伝える」のコミュニケーションが必要である。

患者の「『新 医者にかかる 10 箇条』実践編」として「何という名前の薬ですか。何に効く薬ですか。この薬を飲んでいて気をつける症状(副作用)は何ですか。変わった症状が出てきたときはどうすればいいですか。ほかの薬や食べ物と一緒に飲んでもだいじょうぶですか。いつまで飲む予定ですか。この薬より安くて良いものはありませんか。安い薬と比べてどのように効果が異なるのですか。」も示された。

2. 薬物療法を支援する情報提供

畑中典子

(かくの木薬局 管理薬剤師)

薬局が取り扱う情報として、医薬品情報、患者情報、その他の疾患情報・経済的視点の情報などがある。薬局は、個別の医薬品情報を患者の生活の中にどのように組み込んでいけるかを考え、それに沿ったアドバイスや指導を行う場所と位置付けられる。外来や在宅の医療は、入院患者と異なり生活の場ということが優先される。患者の置かれている現状や生活のリズムは多種多様であり、それを優先させながら薬物療法を続けることが長期管理には必須である。

個別の医薬品情報を提供するにあたり心がけているのは、文書を元にわかりやすく提供することである。近年は、製薬会社の提供する説明書が大変充実してきている。これらを有効に活用することで、説得力のある説明が出来る。

患者固有の情報を把握するためには、患者の個性・状況に沿った対応が必要となる。知識・理解力は個々で大きく違う。情報量の増大とITツールの発達で、かなり高度なレベルまで求める患者もいる。より専門性のある対応が必要となる。一方、独居の高齢者、軽度認知障害の方など、薬物管理能力に問題がある方も増えてきている。繰り返しかかりやすく、大きな字で、実際行うことを中心に、簡潔に、を心がけている。

把握した情報は、医師にフィードバックするようにしている。可能であれば、処方の見直し、残薬の解消などを提案する。

患者が必要としている情報としては、疾病へのアドバイス・のみ合わせ・医師の情報・会計の内容・より医療費を安くするための後発品の情報などが挙げられる。特に、会計の内容・後発品情報については、今後強い必要性が感じられる。

3. がん化学療法患者の必要とする

医薬品情報

伊藤忠明

(虎の門病院 薬剤部)

近年、がん化学療法は、新規薬剤や新規治療法の開発や副作用対策の向上によって著しい進歩を遂げている。がんの種類によっては治癒可能であり、急性骨髄性白血病などは、化学療法により治癒可能な疾患の代表である。一方、日本人に多い、肺癌、胃癌に関しての有効性は症状の緩和が期待できるレベルである。がん患者への化学療法の目的は、がんの種類、病期、全身状態、患者・家族の希望等により大きく異なる。従って、がん患者に必要な医薬品情報も当然として個々の患者により大きく異なる。薬剤師は、

チーム医療の一員として患者個々の治癒効果・治療目的を把握するとともに、不安感、期待感を理解し、患者に必要な医薬品情報、患者の望む医薬品情報を提供し、治療への積極的な参加を働きかけなければならない。

がん化学療法における副作用対策は、化学療法を継続させ、治療効果を得るためにも重要である。そのため、がん患者に必要な医薬品情報は、副作用の予防方法であり、副作用を早期発見するための医薬品情報であると考えられる。

化学療法に対する患者の不安は、患者の疾患に対する不安の上に、医薬品に関する情報と、副作用対策に対する情報が不足していることによる。適正な医薬品情報を提供し、化学療法と副作用予防法に対する理解を深めることは、患者の不安を解消する一助となる。

医師・看護師とは別の角度から、薬剤師の視点でがん患者への医薬品の情報提供を含めた薬剤管理指導を行うことで、治療に対する理解が深まり、インフォームドコンセントのより一層の充実、患者自身の意思による患者参加型の治療が可能になると考えられる。

4. 企業くすり相談窓口の現状

一患者さんからの相談を中心に一

佐藤真一

(日本製薬工業協会くすり相談対応検討会副委員長)

製薬企業において、唯一最終消費者である患者との接点を持つくすり相談窓口は、いち早く情報提供に取り組んできた。しかし、未だ認知度が低いなど患者中心の医療に貢献するには多くの課題を有している。

製薬会社への問い合わせ件数は年毎に増加している。企業に問い合わせた理由としては「製薬企業に詳しい情報があるから」が最も多い。問い合わせ内容は「副作用」「効能・効果」「用法・用量」で全体の3分の2を占める。医療消費者の知りたい情報には、「効き目」「服用方法」と共に「副作用」がある。「効き目」「服用方法」はほぼ満足していると思われるが、「副作用」については、薬剤師から受けた情報量よりも、知りたい情報量の方が大幅に上回っており、十分満たされているとは言い難い。副作用に関する相談の主なものは「服用している医薬品の副作用が知りたい」「発現している症状は副作用ではないか」「医師より副作用と言われたが治るのか。どのくらいで治るのか。治療法はあるのか」などである。

医療消費者は企業くすり相談窓口、薬や医療に対する不安・不信を抱え、心の内を訴えたいという思いで相談してくることが多く、医師等に相談しにくい副作用に関連した相談も多い。また、匿名性が確保でき、相談時間に制限がないことも、大きなメリットと考えられる。患者は知識のないまま副作用を経験すると、過度に拒否的な態度を形成する可能性がある。その一方で、副作用(リスク)への

意識が高まればある条件の下でリスクを受容する方向に働く。企業くすり相談窓口の対応のみでは、医療消費者がリスクを受容するまでに至ることは少ない。副作用に関する情報提供については、医療関係者から患者それぞれの病態に即した情報提供がプラスされることが必要である。

相談・クレームの中には、製品改良・新製品開発の素になりうる貴重な情報や、安全性確保につながる情報があるため、社内に情報の提供・共有化をはかることも必要である。これらの情報を育薬につなげ、医療現場にフィードバックすることもくすり相談窓口の役割であると考えられる。

5. 患者は何を求めているか： 患者と医療従事者のギャップから

名郷直樹

(横須賀市立うまち病院 臨床研修センター長)

講演前にアンケートが配られた。「あなたは50歳の高血圧の患者さんです。高血圧以外に特に問題はなく元気です。これまで病気がしい病気をしたことはありません。高血圧の薬による治療の効果について、説明を受けるところです。」このような背景の元、「高血圧の薬を飲むことにより脳卒中をおよそ30%減らすことができます」の問いに「まったく飲みたくない」～「絶対飲みたい」などと答えていく。

次に講演で、SHEP研究の結果をもとに、RR(相対危険)やNNT(治療必要数)などの値の読み方や計算方法などが示された。SHEP研究の、RR=0.64は、36%脳卒中を減らすと読めるが、効果を見積もると18%減らすに過ぎない。NNT=33は、32人は無駄に薬を飲んだと読める。つまり、治療しなくても90%以上は脳卒中を発症しないと読むことができる。明確なエビデンスは、統計学的に明確であるということで、個々の患者にとっては明確であるかどうかはわからない。

次に会場で隣同士組になり、薬剤師役と患者役になった。そして患者役が「やっぱり薬を飲んだ方がいいでしょうか」と質問する。このような状況で、どのように説明するかをロールプレイした。

医療従事者も、薬の効果についてよくわかっていないことがある。医療従事者は、薬の効果のある方向に考えやすく、副作用やコストを軽視しやすい。患者は、効果について疑いを持ちやすく、薬の副作用やコストも心配する。我々は、統計学的有意差に惑わされず、目の前の患者に最善の医療を提供することが大切である。患者が求める情報としての「効果」や「副作用」は、薬を飲まなければ副作用の心配もないため、治療の必要性自体を考えることも必要である。「薬なんか飲まない」というのも妥当な選択肢の一つである。

最後に、講演前と同じアンケートにもう一度回答した。

講演前と講演後でどのような変化が生じたかが興味深いところである。

最後に

パネルディスカッションにおいて、辻本氏が言っていたのだが、『「服薬指導」という言葉に違和感がある。「指導」という言葉は、上から見下ろして押しつけるように情報提供する感がある。患者と同じ目線で話をするには、「指導」よりも「支援」という言葉が適当である。』という考え方に共感する。

「服薬指導」や「薬剤管理指導」など、薬剤師には「指導」と付いた仕事はいくつかあるが、これらを「服薬支援」「薬剤管理支援」などとするすることで、患者と同じ目線になることが出来る。患者が必要とする医薬品情報を提供することも大切であるが、それよりも我々医療従事者は、患者と同じ目線になり、患者が必要とする医薬品情報を共有する必要であるのではないかと感じられた。

今回のフォーラムは、多くの病院薬剤師・薬局薬剤師の方に参加して頂けた。これは、今回、医療現場を意識したテーマであるとともに、土曜日の午後に開催したことによると思われる。今後も、このような医療現場に直結した内容のフォーラムの開催を期待する。

『医薬品情報学』投稿規定

Japanese Journal of Drug Informatics (Jpn. J. Drug Inform.)

日本医薬品情報学会の会誌『医薬品情報学』に投稿する論文の投稿規定は次の通りです。

投稿論文は、医薬品情報に関連するもので、独創的、新規で医薬品情報の発展につながるものとする。具体的なスコープを次に示す。医薬品情報、調査研究、症例報告、EBM、ゲノム SNP 情報、市販後情報、疾患関連遺伝子情報、リスクマネジメント情報、セルフメディケーション、かかりつけ薬局、PMS、薬局が望む医薬品情報、医療人のコミュニケーション、Bioethics、DI 活用事例、情報マネジメント、事故処理、プレアボイド事例報告、薬学生の意識調査、医薬品情報教育とその教育効果、などであること。

1. 投稿者の資格

- 1) 投稿原稿の著者（筆頭者に限らない）は日本医薬品情報学会の会員を含むこと。ただし、寄稿及び国外からの投稿についてはこの限りではない。
- 2) 投稿論文の掲載料は規定頁内については 1 頁 5,000 円（特別早期掲載は 10,000 円）、規定頁数を超過した場合は 1 頁 10,000 円（特別早期掲載は 20,000 円）とする。
- 3) 著者が会員である場合は、掲載論文別刷 100 部を無料とする。カラー印刷は実費とする。
- 4) 別刷として規定 1-3) に定める以外を希望の場合は、50 部ごと注文受付とし、費用については以下に定める。著者校正時、原稿を提出する際に必要部数を所定の欄に明記する。
8 頁まで 1 部 80 円 (201 部以上；一部 60 円)
8 頁を超える場合 1 部 90 円 (201 部以上；一部 70 円)
- 5) なお、編集委員会より執筆を依頼された寄稿については自己負担以外は、カラー原稿は原則として掲載しない。

2. 著作権

本誌に掲載された論文の著作権は、日本医薬品情報学会に属する。

3. 採否審査

原稿は、複数の専門家による審査の上、掲載の採否を速やかに決定する。掲載にあたっては原稿の一部修正を求められることがある。修正を求められた原稿はできるだけ速やかに再投稿すること。掲載は、投稿受付順を原則とするが、審査もしくは編集の都合により変更することがある。特別早期掲載を希望する論文については、投稿時にその旨申し出る。

4. 論文の主題

広く医薬品情報学に関する論文を対象とする。具体的なスコープは冒頭に記載した通りである。投稿論文は、他雑誌に掲載されたもの、あるいは他誌に投稿中でないものとする。

5. 論文の種類

- 1) 原著
医薬品情報学についての新しい考え方や学術的な新規性を主題とする独創的な研究であるもの。
- 2) 短報（ノート）
原著に相当するほどの文章量はないが、医薬品情報学の発展に寄与する新しい技術や工夫を含むもの。
- 3) 寄書（Short Communication）
重要な新知見を詳細な論文として発表する以前に、それを承認させるのに十分な根拠を含む概要としたもので、なるべく早く掲載されることを必要とするもの。寄書の詳報は、後日一般論文として投稿できる。
- 4) 総説
1 つのテーマについて広範囲に文献考察を行い、そのテーマに関する現状および将来展望を明らかにしたものである。
- 5) 教育
医薬品情報学の知識や技術、教育的内容のもの。
- 6) 解説・資料
医薬品情報学の普及発展に役立つものや、調査データなど会員にとって参考となるもの。
- 7) 寄稿
編集委員会が標題を付して執筆を依頼した原稿。

6. 原稿の送付先

原稿カード：本誌に掲載のものを添える。著者は査読者の候補を提示することができるが、査読者の選定は、編集委員会が行う。原稿カードは、JJDI ホームページ (<http://jasdi.jp/>) からダウンロードすることができる。

原稿：印刷論文 1 部とそのコピー 3 部（写真については正 4 部）を郵送する。封筒表には「医薬品情報学原稿」と朱書すること。原稿が採用された場合は、電子記録媒体（フロッピーディスク又は CD-ROM）に使用ソフト名 (version)、著者名、ファイル名を明記する。OS は Windows 又は Mac、使用ソフトは Microsoft Word を推奨する。

〒 113-0033 東京都文京区本郷 3-14-15
 美工本郷第二ビル 5 階
 東京大学大学院薬学系研究科
 医薬品情報学講座
 「医薬品情報学」宛
 TEL 03-5841-2271
 FAX 03-5802-1570

執筆要領

1. 投稿論文の原稿量

原則として、図表、写真および文献を含めて下記の量以内にて執筆すること。

仕上がり 1 頁が 2,400 文字 (英文では 1,000 words) である。

仕上がり頁数が超過した場合、編集委員会が必要と認めた場合に限り、掲載が可能である。

論文の種類	仕上がり印刷頁
1-1) 原著、総説	8 頁以内
1-2) 教育、解説、資料	8 頁以内
1-3) 短報 (ノート)、寄書	4 頁以内

原稿量の目安: 1-1)、1-2)については、2. 原稿作成要領に従い、本文(表題、要旨外): 400 字詰 30 枚、図表 8 点程度。1-3)については、本文(表題、要旨外): 400 字詰 10 枚、図表 5 点程度となる。図、表、写真それぞれ 1 点を 400 文字と換算する。

2. 原稿作成要領

- 2-1) 用語: 原稿は和文または英文のどちらでも受け付ける。
- 2-2) 用紙サイズと文字数: ワードプロセッサ等を使用し、和文の場合、A 4 判の用紙に横書き 10 ポイント以上で印字する。英文は A 4 判ダブルスペースとする。表紙から通しページをつける。
- 2-3) 原稿の形式
 - 2-3-1) 和文原稿: 原稿の 1 枚目に①標題、②著者名、別刷り請求連絡者の右肩に asterisk (*)、③所属機関と所在地、④別刷り請求先、⑤英文の標題、⑥英文著者名、⑦英文所属機関、⑧担当者名、電話番号、ファクシミリ番号、E-mail アドレス、を記入する。
 - 2-3-2) 英文原稿: 和文原稿に準ずるが、必ず native check を受け、その証明を添付のこと。
 - 2-3-3) 要旨 (Abstract): すべての種類における原稿の第 2 枚目は、英文抄録とし、その和訳 (これは掲載しない) をつける。(英文抄録は native check を受けること)。ただし原著・短報・寄書・総説においては、英文の「構造化要旨」(structur-

ed abstract) の形式をとる。原著・短報・寄書に関しては、Objective, Design, Methods, Results, Conclusion の順で、総説については、Objective, Data Sources, Study Selection, Data Extraction, Results, Conclusion の順を原則とする。いずれも 250 words 程度とする。なお、key words は 5 個以内とし、“MeSH”(Medical Subject Headings) を参考として記す。なお、これ以外の論文についての形式は特定しない。

- 2-3-4) 本文の構成: 本文は原則として、緒言、方法、結果、考察、結論、(必要なら)謝辞、文献の順で記載する。
- 2-3-5) 利益のコンフリクト (Conflict of Interest): 研究の実施や原稿の作成などに企業その他の直接的・間接的な経済的支援を受けた場合は、本文の前に編集者宛として別紙にその旨を記す。また、謝辞などに記すことが望ましい。
- 2-3-6) 名称: 人名はなるべく原語を用い、薬品名は原則として英米綴りの一般名を用いる。商品名が必要な場合は、一般名初出箇所 () で表す。
- 2-3-7) 略号など: 初出箇所正式名を添える。[例] 医薬品使用評価 (Drug Use Evaluation: DUE) を実施した。
 度量衡などの単位は原則として英文略称を用いる。[例] mm, cm, mL, g, kg, sec, min, h, など
- 2-3-8) 図、表、写真: 表題や説明は和文でも可とする。鮮明なものを用意し、1 枚ずつ別紙に貼りつける。それぞれの原稿裏面には筆頭著者名、図表番号を付ける。図、とくに写真の場合は天地を明確にする。その表題は、別紙にまとめて書く。複数の場合は、1, 2, … を添え、必ず表題を付け、必要なら説明を加える。表記は図 1, 表 1, 写真 1 (Fig.1, Table 1, Phot.1) などとする。図表関係は、本文原稿とは別に、一括して綴じる。
- 2-3-9) 図、表、写真の挿入箇所は原稿欄外に朱筆明記する。
- 2-4) 引用文献
 - 2-4-1) 本文中に 1)、連続する場合、7-9) のように引用番号を記し、本文最後の文献の項目に番号順に整理して記載する。
 - 2-4-2) 文献の項目の書式は、以下の例を参考として記載する。
 [雑誌] 著者名. 題名. 雑誌名 (イタリック体) 発行年; 巻: 通巻頁.
 例 1) 山田太郎. 医薬品情報の展開. 医薬品

情報学 1998 ; 1 : 3-12.

例 2) Williams F, Miller E, Jefferson T, et al.
Drug Informatics in Net-work Society. *Nature*
1997 ; 8 : 659-70.

[書籍・単行本] 著者名. 題名. (編者名). 書名
(イタリック体). 発行地 (外国の場合のみ) :
発行所, 発行年 : 頁.

例 1) 山田太郎. 編. 薬剤学・医学・薬学的側
面. 学会出版, 1998.

例 2) Kim D. Computerized drug information
system. In : Pit B, editor. *Internet searching* :
New York : Kohgen Co., 1997 : 12-51.

2-4-3) 著者について

- ①姓 (family name) と名 (given name) の間に
コンマを入れない。
- ②名 (given name) に省略記号 (.) をつける。
- ③著者が 3 人以下なら全員を記載する。それ以
上の場合は、最初の 3 名のみを列記し、それ
に「ら」、「et al.」を付記する。

2-4-4) 雑誌について

- ①略式雑誌名のあとに省略記号 (.) をつけな
い。
- ②雑誌名はイタリック文字を用いる。イタリッ
ク文字を使えない場合は、雑誌名にアンダー
ラインを引く。
- ③巻数はゴシック文字を用いる。
- ④英文原稿に和文献を引用するときには、最後
に (in Japanese) を添える。

2-5) 頁数について

最終頁数は、最初頁数と重複しない数字のみ記す。

[例] Martin H, Hansten J. Otitis media in adults.
BMJ 1999; 1 : 98-9.

2-6) 単行本について

書名はイタリック文字を用いる。イタリック文字
を使えない場合は、書名にアンダーラインを引く。

3. 著者校正

原則として、初校時 1 回のみとする。

「医薬品情報学」原稿カード

受付番号		注意:太線内の欄はすべて著者が記入または○をつけてください						
受付日								
投稿希望欄	1.原著 2.短報(ノート) 3.総説 4.教育 5.解説・資料 6.寄稿							
特別掲載の希望	1.有 2.無							
(ふりがな)筆頭著者名					会員NO.			
連絡者名 (筆頭著者と同じ場合は記入不要)					会員NO.			
連絡先	郵便番号							
	所在地							
	機関名・部署							
	TEL							
	FAX							
e-mail								
原稿・論文題名								
投稿論文のみ記入	審査希望領域 (3つまで選択可)	1.DI医薬情報 2.調査研究 3.症例報告 4.DI活用実例 5.EBM 6.市販後情報 7.疾患関連 8.ゲノムSNP情報 9.遺伝子情報 10.セルフメディケーション 11.かかりつけ薬局 12.PMS 13.医療人のコミュニケーション 14.薬局が望む医薬品情報 15.Bioethics 16.情報マネジメント 17.リスクマネジメント情報 18.事故処理、プレアポイド実例報告 19.薬学生の意識調査 20.薬学生と教員の卒業研究の教育効果に対する意識調査 21.その他()						
	レフリー候補者の提示	1.有 2.無 *有の場合は投稿カード裏面にご記入ください。						
原稿枚数	表紙	枚	審査状況	氏名	審査渡し年月日	審査員より返却年月日	投稿者へ返送年月日	投稿者より返却年月日
	要旨	枚		編				
	本文	枚		審A				
	Scheme	枚		審B				
	Figure	枚		(審)				
	Table	枚						
写真	枚	受理	受理の分類	1.原著 2.短報(ノート) 3.総説 4.教育 5.解説・資料 6.寄稿	英文チェック			
合計	枚		受理日	掲載決定	完了日			
カラー写真費用の実費負担について負担します。	了承の方はサインしてください			Vol.				
				No.			編集委員長サイン	

レフリー候補者 (5名まで記入可)	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		

日本医薬品情報学会会則

第一章 総則

第一条 名称

1. 本会は、日本医薬品情報学会と称する。
2. 本会の英文名は、Japanese Society of Drug Informatics—略称 JASDI と称する。

第二条 事務局

本会の事務を処理するために事務局を置く。

第二章 目的及び事業

第三条 目的

本会は、医薬品情報学に関する教育・研究、技術の向上及びその応用並びに会員相互の交流を図り、同時に国際的な医薬品情報学に関する情報交換、交流を行うことにより、薬学及び医学、医療の進歩向上に貢献することを目的とする。

第四条 事業

本会の目的を達成するため次の事業を行う。

1. 例会・講演会の開催。
2. 内外の関連学協会との交流並びに連携。
3. 学会機関誌「医薬品情報学」及び学術図書の刊行。
4. 医薬品情報学に関する教育・研究の推進。
5. その他、本会の目的達成に必要な事項。

第三章 会員

第五条 会員の種別

本会の会員は次のとおりとする。

1. 正会員
本会の目的に賛同し、関連する領域において専門の学識、技術または経験を有する個人。
2. 学生会員
本会の目的に賛同する学生。または、正会員の推薦を受けた学生。
3. 賛助会員
本会の目的に賛同し、関連する領域において活動する法人。

第六条 会員の入会

1. 本会の会員になろうとする者は、所定の入会申込書を提出し幹事会の承認を得る。
2. 前項の申込みがあったときは、幹事会において会員資格の認定を行い、速やかにその結果を通知する。

第七条 会費

1. 本会の会員の会費は次のとおりとする。
正会員 年額 8,000 円 (機関誌購読料を含む)
学生会員 年額 5,000 円 (機関誌購読料を含む)
賛助会員 年額 1 口以上 (1 口 50,000 円)
2. 既に納入された会費は、返還しない。

第八条 会員の特典

本会の催す各種の学術的会合での発表の資格。

本会機関誌への投稿の資格。

本会機関誌の取得。

その他

第九条 会員の資格喪失

退会

禁治産及び準禁治産の宣告

死亡、失跡宣告

除名

第十条 退会の手続き

本会の会員で退会しようとする者は、所定の退会届を提出し、幹事会の承認を得る。

第十一条 除名

本会の会員が次の項目に該当するときは、幹事会の議決を経てこれを除名することができる。

会費を2年以上滞納したとき。

本会の名誉を傷つけ、又は本会の目的の達成並びに運営を妨げる行為のあったとき。

第四章 役員

第十二条 本会に次の役員を置き、任期は2年とする。なお、重任は妨げない。

顧問 若干名

会長 1名

副会長 2名

幹事 30名以内

地区幹事 8名 (北海道、東北、関東甲信越、中部、近畿、北陸、中・四国、九州・沖縄)

学術大会長 1名

監事 2名

第十三条 役員の仕事

顧問

幹事会の要請に応じ、本会の全般について指導助言を行う。

会長

本会を代表し、会務を総括する。

副会長

会長を補佐し、会長に事故がある時または欠けた時にその職務を代行する。

幹事

幹事会を組織し、会長を助けて細則に定める会務を分掌し、本会の事業計画、予算計画を立案し、運営する。なお、会務担当幹事は委員長として分掌する会務に関する委員会を組織する。

地区幹事

会・講演会の地域開催や、本会機関誌への地域ニュースの提供を行う。

学術大会長

毎年1回開催する学術大会を運営する。

監事

業務並びに会計について監査する。

第十四条 役員を選出

役員を選出は、総会の議を経て会長が委嘱する。

顧問 幹事会が推薦する。

幹事 役員選出に関する細則により会員の中から選出する。

会長 幹事会の互選により選出する。

副会長 幹事の中から会長が指名する。

監事 幹事会が推薦する。

第五章 会議

第十五条 会議の開催

1. 本会の運営のため次の会議を開催する。会議は会長が招集し議長となる。

総会 (年1回)。

会務担当幹事会

会長並びに会務担当幹事により構成し会長が召集する。

幹事会

会長並びに幹事により構成し必要に応じて開催する。

委員会

会務担当幹事 (委員長) に指名された会員によ

り構成し必要に応じて開催する。

2. 各会議は、当該構成員の過半数が出席しなければ議事を開き議決をすることはできない。但し、議事について書面をもってあらかじめ意思を表示した者は出席者とみなす。
3. 議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数の時は、議長の決するところによる。
4. 会議の議事録並びに議決は、本会機関誌に掲載し、会員に通知する。
5. 会長は、会員総数の5分の1以上から、総会に付議すべき事項を文書をもって示して、総会の招集を請求された場合には、遅滞なく臨時総会を招集しなければならない。

第六章 資産及び会計

第十六条 資産

本会の資産は次のとおりとする。

- 会費
- 事業に伴う収入
- 資産から生ずる果実
- 寄付金品
- その他の収入

第十七条

1. 本会の資産を分けて、基本財産および運用財産の二種とする。
2. 運用財産は基本財産以外の資産とする。
3. 寄付金品であって、寄付者の指定のあるものは、その指定に従う。

第十八条

本会の資産は会長が管理し、基本財産のうち現金は、幹事会の議決によって堅実な方法により会長が保管する。

第十九条

基本財産は消費し、又は担保に供してはならない。但し、本会の事業遂行上やむを得ない理由があるときは幹事会の議決を経て、かつ、総会の承認を受けて、その一部に限り、処分し、又は担保に供することができる。

第二十条

本会の事業遂行に要する費用は、会費、事業に伴う収入及び資産から生ずる果実等の運用財産をもって支弁するものとし、毎年度の事業計画・報告及びこれに伴う予算・収支決算は幹事会の議決を経て、総会の承認を受けなければならない。

第二十一条

収支決算で定めるものを除くほか、新たに義務の負担をし、又は権利の放棄をしようとするときには、幹事会の議決を経なければならない。

第二十二条

本会が資金の借入れをしようとするときは、その会計年度の収入をもって償還する短期借入金を除き、幹事会の議決を経て、かつ総会の承認をへなければならない。

第二十三条

本会の収支決算は、毎会計年度終了後速やかに会長が作成し、監事の意見をつけ幹事会及び総会の承認を受け、会員に報告しなければならない。

第二十四条

本会の会計年度は、4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。

第七章 会則の変更ならびに解散

第二十五条

本会則を変更しようとするときは、幹事会に提案し、その議決を経て、総会の承認を受けなければならない。

第二十六条

本会の解散は幹事会において3分の2以上の議決を経て、かつ総会において会員総数の過半数の投票による3分の2以上の賛成を得なければならない。

第二十七条

本会の解散に伴う残余財産は、幹事会において3分の2以上の賛成を得て、本会の目的に類似の公並びに法人に寄付するものとする。

補 則

本会則は、平成14年6月30日より施行する。

役員選出に関する細則

第一条 本会の役員は、会則のほか、本細則の定めによって選出する。

第二条 幹事定数の半数は、個人会員の選挙によって選出する。

第三条 本会に3年以上の在籍実績を有する個人会員から幹事の再任限度到達者および監事候補者を除いて被選挙人名簿を作成し、個人会員による無記名投票を行う。

第四条 幹事定数の半数は、幹事会の推薦によって選出する。

会務に関する細則

第一条 幹事が分掌する会務を以下の通りとする。

財務、総務、広報、編集、研修・フォーラム並びに研究企画。

日本医薬品情報学会

(平成 16 年 8 月 2 日現在)

名誉会長	堀岡正義
顧問	上田慶二、内山 充
会長	山崎幹夫
副会長	乾 賢一、高柳輝夫
事務局長	望月眞弓
幹事	赤瀬朋秀、浅田和弘、石井甲一、江戸清人、太田隆文、大森 栄、折井孝男、上村直樹、岸本紀子、木津純子、黒川達夫、黒澤菜穂子、小久保光昭、小清水敏昌、小山弘子、澤田康文、下平秀夫、白神 誠、竹村秀明、中島恵美、林 昌洋、平井みどり、武立啓子、松本和男、宮城島利一
監事	田中依子、山本信夫
地区幹事	北海道：黒澤菜穂子、東北：江戸清人、関東甲信越：木津純子、中部：大津史子、近畿：丁 元鎮、北陸：後藤伸之、中・四国：岡野善郎、九州・沖縄：神村英利

— 入会案内 —

◆会員資格

医薬品情報の創出、収集、伝達、提供、評価、活用に関心を持つ次の方

1. 医療関係者
2. 薬学部その他関連学部の教員および学生
3. 製薬関連企業の方
4. 医療品流通関連企業の方
5. 医療関係行政担当者
6. 情報関連企業の方
7. その他医薬品情報学に関心のある方

◆会費

正会員	年額 8,000 円
学生会員	年額 5,000 円
※雑誌購読料を含む	
賛助会員	年額 1 口以上 (1 口 50,000 円)

◆入会申込方法

入会申込書は JASDI ホームページ (URL:<http://www.jasdi.jp/>) からダウンロードできます。申込書 (Word) をダウンロードして必要事項をご記入の上、office@jasdi.jp に添付してご送信下さい。会費は、下記銀行口座にお振り込み下さい。会費振込先：三菱東京 UFJ 銀行 恵比寿支店 普通 1574051 日本医薬品情報学会 事務局長 望月 眞弓

◆会員登録内容の変更方法

会員登録の内容を変更する場合は、変更届 (JASDI ホームページからダウンロード) に、変更箇所のみを記載し、通信欄に「登録変更」と記入の上、e-mail (office@jasdi.jp) に添付してご送信下さい。

● 活動報告（幹事会および各種企画委員会）

平成 17 年度第 3 回会務担当幹事会

日時：11 月 29 日（火）19：00～21：30

場所：北里大学薬学部 1 号館 1506 室

出席者：山崎、中島、岸本、下平、望月

議題：

1. 編集委員会からの要望事項について
2. 学会財務の中間報告
3. 会員管理業務について
4. (株) ファーマミックについて

平成 17 年度第 2 回幹事会

日時：平成 18 年 3 月 4 日（水）15：00～18：00

場所：北里大学薬学部 1 号館 1507 室

出席者：山崎、高柳、望月眞弓、赤瀬、浅田、太田、岸本、
小久保、小清水、小山、下平、白神、林、田中

議題：

1. フォーラム委員会から報告
2. 第 8 回日本医薬品情報学会総会・学術大会の会計報告
3. 編集委員会から報告
4. 学会財務の中間報告
5. 会員管理業務について役員選挙について
6. 第 9 回日本医薬品情報学会総会・学術大会について

第 14 回編集委員会

日時：平成 18 年 4 月 25 日（火）18：15～20：15

場所：東京大学薬学部 南館 4 階第一会議室

出席者：澤田、泉澤、大谷、藤井、武立、太田、飯久保、
仲佐、尾鳥、阿部、田村、吉岡、堀

議題：

報告事項

1. 編集委員会メンバー紹介、委嘱状の交付
2. 平成 18 年度 JJDI 編集スケジュール
3. 第 8 巻第 2 号の構成について

4. 原著論文投稿・審査状況

5. JJDI の印刷業者ならびに編集事務員の雇用に関して
審議事項

6. 第 8 巻第 3 号以降の構成について

7. 第 8 巻第 3 号の寄稿について

8. 投稿規定・執筆要領の一部改訂について

9. JASDI 学術大会での JJDI の広報について

● 事務局

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

北里大学薬学部臨床薬学研究センター

医薬品情報部門

e-mail: office@jasdi.jp

URL: <http://www.jasdi.jp/>

(ホームページ中の「Web でみる医薬品情報学」フルペーパー閲覧のユーザー名は jasdi6 パスワードは iyaku6 です。)

● 編集委員会事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-14-15

美工本郷第二ビル 5 F

東京大学大学院薬学系研究科

医薬品情報学講座

電話：03-5841-2271

FAX：03-5802-1570

e-mail: editorial-office@jasdi.jp

(平成 18 年 4 月 1 日より編集委員会事務局は、上記の施設に変更となりました。)

**(予告) 第 8 巻 2 号の特集：
包装・製剤変更と医薬品情報**

医薬品情報学 第 8 巻 第 1 号 2006 年 5 月 16 日発行

編集委員会

委員長：中島恵美 副委員長：下平秀夫、岸本紀子、澤田康文 委員：阿部宏子、飯久保尚、井澤美苗、
泉澤 恵、太田隆文、上村直樹、後藤恵子、諏訪俊男、田村祐輔、仲佐啓詳、濱 敏弘、堀 里子
(事務局)、宮本法子、山田安彦、吉岡 努

発行者：日本医薬品情報学会

会長：山崎幹夫

発行：〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1 北里大学薬学部臨床薬学研究センター 医薬品情報部門

e-mail: office@jasdi.jp

制作：よしみ工産株式会社
