

〈特集：医薬品の品質，有効性，安全性の確保〉

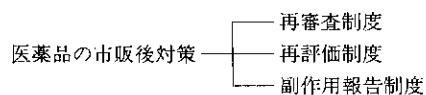
## 医薬品の市販後調査

野村 由美子

### 1. はじめに

医薬品は厚生大臣の承認に際して、薬事法に基づき厳密な審査が行われる。しかし、承認までの臨床試験（治験）では、検討症例数が少ないこと、併用薬、合併症、年齢など、各種の制限が加えられた患者群での成績であること、医薬品の使用期間が長期でないことなど集められる情報には限りがあり、市販後に起こり得るすべての状況を想定できるような知見を得ることは事実上不可能である。

このため、市販後にわたっても医薬品の有効性、安全性等の情報を収集、評価し、医療機関への情報のフィードバックによって医薬品の適正使用に役立てることが必要となってくる。医薬品の市販後の安全対策については、大きく3つに分類される。



### 2. 再審査制度

医薬品が承認されるまでの治験期間中では、得られる情報に限りがあること、安全性、有効性の評価の定まっていない医薬品を投与すること、医薬品の評価の正確性が求められることなど治験自体の制約から実際の臨床での使用実態とは異なっていることも考えられる。このため、承認後の医薬品について、市販後の一定期間について調査を行い、その間に得られた成績に基づき有効性、安全性について再度検討を行うのが再審査制度である。再審査期間については、従来4～6年であったが、現在はオーファンドラッグ等について

は最長10年まで延長されている。

再審査申請のために行われる市販後調査の実施について、その適正な実施と申請資料の信頼性確保のために「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」が平成5年4月より実施された。これがGPMSP (Good Post-marketing Surveillance Practice) である。その後GPMSPについては、再審査の目的以外の調査についてもその適用が必要であることから、平成6年4月より「医薬品の市販後調査の実施に関する基準」(改定GPMSP)として、後発承認医薬品(いわゆるジェネリック品)を含めたすべての医療用医薬品の市販後調査にその基準が拡大されている。また、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(市販後調査ガイドライン)が同じく平成6年4月より実施されている。

### 3. 改定GPMSP

改定GPMSPの目的は2つ考えられる。その第一は市販後調査の適正な実施を確保することであり、第二はその結果に基づき作成される資料の信頼性を確保することである。

この目的を達成するために改定GPMSPは3つの柱から成り立っている。一つは市販後調査管理部門の独立性である。市販後調査の企画・立案についてはこの担当部門が行い、その実施を他の関係部門に依頼した部分については実施状況を把握し管理するような体制が必要となる。また、医薬品に関する情報(特に安全性、有効性に関するもの)がすべて取捨選択されることなく担当部門に伝えられ、そこで評価・分析・対応・伝達が行われることが必要である。

二つ目は、業務を実行する際の手順書の作成である。市販後調査の結果得られた情報については、それを取り扱う者に関わらず絶えず一定のルールで処理される

(前・薬務局安全課 医薬品適正使用推進室)

ことが重要である。このため、情報の収集、評価、分析及びその結果に基づく対応、伝達、保管、市販後調査に従事する者の教育、訓練等について業務手順書の作成が必要とされる。

三つ目は査察の実施である。これは改定 GPMSP にそって行われた調査により作成された資料及び調査を実施した施設について、必要に応じて調査確認を行い、厚生省へ提出された資料の信頼性を確保するものである。

#### 4. 市販後調査ガイドライン

改定 GPMSP 施行と時期を同じくして「市販後調査ガイドライン」が実施された。これは、再審査調査期間中の市販後調査において把握すべき事項について歪みのない調査を実施するための調査方法についてまとめられたものである。

##### (1) 基本的な考え

- 1) 目的を明らかにし、目的毎の調査を行う。
- 2) 使用成績調査、副作用自発報告などにより疑問点（問題点）が発生した場合は、それを明らかにするための調査を行うこと。

##### (2) 調査により把握すべき事項

調査により把握すべき事項が以下のとおり明確化された。

###### <安全性について>

- ・副作用発生頻度及び発生頻度に変更があった場合その原因
- ・未知の副作用（特に重篤な副作用について）
- ・遅発性の副作用、長期使用時の副作用
- ・特に重要な副作用についての発生要因、発現条件等
- ・安全性に影響を与える要因（併用薬、性別、年齢、病態、合併症、腎肝などの障害、投与期間等）
- ・小児、高齢者、妊産婦での安全性

###### <有効性について>

- ・有効性に影響を与える要因（併用薬、性別、年齢、病態、合併症、腎肝などの障害、投与期間等）
- ・長期使用時の有効性
- ・小児、高齢者、妊産婦での有効性

##### (3) 調査の種類及び目的

再審査期間中の使用の成績等に関する調査を目的により次の二つに大別している。

- 1) 使用成績調査
- 2) 特別調査

##### (4) 使用成績調査

目的としては、未知の副作用の検出、使用実態下での副作用の発生状況の把握、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の検出があげられる。実施に際しては、調査の歪みをなくすためにプロスペクティブな方法をとることとされている。また、0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を検出できるような調査（症例数として3000例）であること、中央登録方式など、無作為に症例が抽出できるような方法で、同様の調査票による調査を一定期間少なくとも3回繰り返すなどして、使用実態下での副作用の発生状況が把握できること、投与中の異常所見、臨床検査値異常等当該医薬品と因果関係がないと思われるものも収集すること、無効例を把握できるようにすることなどが挙げられている。

##### (5) 特別調査

###### 1) 小児、高齢者、妊産婦等の特殊な患者に対する調査

承認前の臨床試験において十分な検討が行われていない特殊な患者群での安全性を確認することを主な目的とした調査である。当該使用例をできるだけ把握するよう努めるとともに、使用例があった場合には詳細に調査をし、特別調査に組み込むことが必要である。また、妊婦などプロスペクティブに調査することが困難な場合については、レトロスペクティブに当該使用例の患者の背景、状況、異常所見の有無等について詳細調査を行うこととされている。

###### 2) 長期使用に関する調査

長期に使用する患者がかなりの割合で予想される医薬品について、長期使用例での有効性、安全性について確認することを目的とした調査である。中央登録方式などプロスペクティブに行い、期間は承認時に検討した期間を上回ることであり、中止、脱落例についてはその理由を明

らかにすることが必要である。また、定めた期間に達するまで定期的な観察、評価が必要になる。

### 3) その他

何らかの問題点、疑問点が見いだされた場合に、仮説をたて、それを検証するために行われる。

## 5. 再評価制度

医薬品の再評価はすでに承認された医薬品について、現時点の医学・薬学の学問水準から有効性、安全性を見直す制度である。

昭和46年12月の薬務局長通知により、昭和42年9月以前に承認された医療用医薬品の有用性についての再評価が行政指導の形で行われた（第1次再評価制度）。その後、昭和54年の薬事法改正で再評価制度は薬事法14条の3に法制化され、昭和42年10月から55年3月までに承認された医薬品について、中央薬事審議会の意見をきいて厚生大臣が指定する形で行われている。

現在では、再審査終了後5年ごとに定期的な見直しを行う新再評価制度が実施されている。これは昭和63年5月の薬務局長通知により開始された制度である。文献等のスクリーニングにより見直しが必要とされた医薬品について、審議が行われるものである。また、この定期的な再評価を補うものとして臨時的再評価がある。例えば、緊急の問題が生じた場合、薬効群全体として有効性、安全性が問題となった場合、あるいは効能等の表現の問題が薬効群全体に及ぶ場合等に実施するものである。

## 6. 副作用自発報告制度

副作用報告制度については、医療機関が直接厚生省へ報告する医薬品副作用モニター制度と、製薬企業が医療機関から情報収集を行い厚生省へ報告を行う企業報告制度の二つから成り立っている。

モニター報告制度については、全国のモニター施設（平成5年度末現在2987施設）を中心に医師、薬剤師等が自発的に厚生省に直接副作用報告を行う制度である。

また、医薬品の製造業者等は、自ら取り扱う医薬品の品質、有効性について、最終的な責任を有している。

医薬品製造業者から厚生省への副作用報告は、かつては行政指導により行われていたが、昭和54年の薬事法改正により、未知・重篤な副作用症例を中心とした一定の範囲の副作用について厚生省に報告することが義務づけられた。また、平成6年3月には薬事法施行規則の改正を行い、新たに一部の外国の症例についても報告を求めるとともに安全対策上重要な症例については報告の期限を従来の30日から15日に変更し、より迅速な対応を求めているところである。医薬品の製造業者は再審査のための使用成績調査以外にも、医療機関から副作用に関する情報を入手した場合や、文献・学会等から入手した副作用に関する情報の収集、評価、分析及び情報の伝達等についても医薬品の市販後調査の一環であり改定GPMSPにそった対応が必要である。

副作用の報告義務に関する平成6年3月の薬事法施行規則の改正の内容は以下のとおりである。従来は、①死亡、障害症例、またはそれにつながるおそれのある症例、②治癒の困難な症例またはその他の症例であって担当医師または歯科医師が重篤であると認めた症例、③添付文書に記載のない副作用であると疑われる副作用で、医師等が軽微でないとして認めている症例、④癌その他の重大な副作用が発生するおそれがあることを示す研究報告、⑤副作用の発生数、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、⑥承認を受けた効能、効果を有しないことを示す研究報告については情報を入手した日から30日以内に報告を行うことになっていたが、今般、安全対策上重要な症例については、さらに迅速かつ広範囲な報告を求めするために報告の期限等の変更を行った（表1参照）。

変更後は症例報告のうち、死亡または障害症例あるいはそれにつながる症例であって、当該副作用の発生が添付文書等に記載された使用上の注意から予測できないものについては、15日以内に報告することとなった。また、この15日以内の報告対象は国内症例のみならず、外国で使用されているもので、国内の医薬品と成分、用法、用量、効能、効果等が同一性を有すると認められているものによる症例（つまり外国における症例）も含まれている。さらに、研究報告についても上記に該当するようなものについては、15日以内に報

表 1

15日以内に報告すべき範囲	30日以内に報告すべき範囲
<ul style="list-style-type: none"> <li>・未知の副作用による死亡、障害例 (国内、外国症例)</li> <li>・未知の副作用による死亡、障害につながるおそれのある症例 (国内、外国症例)</li> <li>・既知の死亡、障害、これらにつながるおそれのある症例の発生頻度が使用上の注意から予測できないもの (国内、外国症例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・既知の副作用による死亡、障害症例 (国内症例)</li> <li>・既知の副作用による死亡、障害につながるおそれのある症例 (国内症例)</li> <li>・既知の副作用のうち治癒の困難な症例等、担当医師等が重要と認めたもの (国内症例)</li> <li>・使用上の注意に記載のない副作用のうち担当医師等が軽微でないものと認めたもの (国内症例)</li> <li>・がんその他の重大な副作用が発生するおそれがあることを示す研究報告 (国内、外国)</li> <li>・既知の副作用の発生傾向が著しく変化したことを示す研究報告 (国内、外国)</li> <li>・承認された効能、効果を有しないことを示す研究報告 (国内、外国)</li> </ul>

告を行うこととされた。

## 7. 医薬品に関する情報の伝達

改定 GPMSP の中には、医薬品に関する情報の伝達についても規定がある。伝達すべき情報としては、①緊急安全性情報、②再審査、再評価結果のうち承認拒否事由に該当する場合、③製造（輸入）承認事項の一部を変更する場合、④使用上の注意を改定した場合の情報、及び⑤添付文書を改訂した場合の情報が挙げられる。

緊急安全性情報の伝達に関しては、厚生省からその伝達が指示される。また、使用上の注意事項改訂は、薬務局安全課長通知（薬安指示）、事務連絡及び自主改訂等によって行われるが、その場合の情報伝達については二通りある。

### 1) 「医薬品安全対策情報」(Drug Safety Update 以下 DSU) による情報伝達

DSU は、日本公定書協会から医療機関向けに年10

回発行される情報誌である。製薬企業は日本製薬団体連合会の安全対策情報部会への所属により、薬安指示、事務連絡による改訂については、自動的に DSU に掲載され、約18万カ所の医療関係機関に配布される。また、自主改訂についても申し込みによって掲載される。

### 2) その他の情報伝達

DSU 以外の情報伝達については、MR 等が直接医療機関を訪問して情報伝達を行うことになる。

## 8. おわりに

最近、医薬品の適正使用の重要性が認識されている。適正使用のためには、医療機関からの情報収集、市販後安全対策、医療機関への情報伝達のサイクルが円滑に運営される必要がある。このためには、医療機関、特に薬剤師を中心とした院内の情報収集の体制の整備、また、製薬企業における改定 GPMSP の遵守等の市販後安全対策の充実が不可欠である。