

「医薬品の市販後安全対策の改善について（案）」に対する意見書

厚生省医薬安全局 安全対策課長 殿
審査管理課長 殿

2000 年 8 月 11 日

薬害オンブズパースン会議

代 表 鈴 木 利 廣

〒160-0004

新宿区四谷 1 - 2 伊藤ビル 3F

TEL 03 (3 3 5 0) 0 6 0 7

FAX 03 (5 3 6 3 9 7 0 8 0

<http://www.yakugai.gr.jp>

mail:yakugai@t3.rim.or.jp

厚生省は市販後安全対策の改善を図るため、「市販直後調査（仮称）」の導入」および「再審査に係る市販後調査の見直し」を検討し、去る 7 月 18 日、インターネット上に「医薬品の市販後安全対策の改善について（案）」を発表されました。同文書によりますと、これに対する意見・情報がある場合は、8 月 18 日までに提出するようにとのことでしたので、日頃から医薬品の有効性・安全性に深い関心をもつ市民の立場から、次のような意見を提出させていただきます。

1．趣旨に関して：

医薬品の市販後調査は、非臨床試験・臨床試験（治験）段階では認識しえなかったさまざまな問題点を検出し、当該薬の使用に伴う安全性を確保するためにはきわめて重要な調査である。近年、「医薬品の市販後調査の基準（GPMSP）」の法制化や企業・関係医療機関の体制を整えることにより、情報収集の拡充が行われてきたが、今回あらたに「市販直後調査（仮称）」を導入することで一層の安全強化が図られることは望ましいことである。

しかし、今回発表された計画はその全容が明らかでなく、場合によっては情報収集体制の後退になりかねない部分も懸念される。そこで従来からの市販後調査の問題点指摘を含めて以下に論じる。

2．いわゆる「3000 例調査」の撤廃について

従来の市販後調査が、ときによっては 3000 例という症例数だけの辻褄合わせに終わり肝心の重要情報を収集する上で十分に機能しなかった面があることは事実であり、「3000 例調査」の見直しが必要であったことは理解できる。特に投与した患者の実態や背景が明らかでない場合、そこから報告される副作用情報の価値は半減する。たとえ報告を義務づける症例数を規定しても、場合によっては問題のなかった症例だけを集めて報告すること

も可能である。途中で症例の取捨選択など恣意的な介入が入らないことが望ましい。したがって市販直後調査は投与した全例に関する情報を漏れなく収集することが重要であるが、その点に関する具体的な記述が今回の（案）の中には見いだせない。

トログリタゾンの肝障害がアメリカの報告を受けてやっと日本でも報告されはじめたように、残念ながら日本における新たな危険性に対する検出能力は低いというのが実情であり、これをいかにして改善するか具体的な方策が十分明らかにされていない。

今回の提案では、撤廃の理由として、治験段階での副作用検出・分析の精度が向上してきているから省略できるとの説明が行われているが、はたしてそういえるだろうか。治験の中には、明らかに有害事象が起きているケースを恣意的に除外している例も少なくない。もともと日本では、治験そのものが危険の検出力において劣っており、その点が最近多少認識されはじめたというに過ぎない。また、治験と市販後調査では使用患者の対象が異なり（小児、高齢者、他疾患や合併症ありの患者は治験の対象とはならない；この点については今回の通知の前文でも述べられている）同列に議論することはできない。治験の症例数が総じて大きくなってきており（1500例程度）3000例という数が中途半端であるとの指摘は理解できるが、目標数の規定を全く抜いてしまうことには大きな疑問が残る。

したがって、結論としては、市販直後調査の対象は投与した全例と明記すべきである。販売数量 or 使用数量をベースにした副作用頻度のデータ把握を行う上でもこれは必須の条件である。このような全例調査の規定がないのであれば、「3000例調査」の撤廃には反対である。また、個々の害の検出力を高めるための方策をあらゆる面から検討しなおすべきである。

なお、稀少疾患等で症例数の集積が困難な場合は、期間を延長する等の規定も必要と考える。

3．実施計画の提出について

厚生省の（案）によると、調査の実施計画書はGPMSPに基づき作成すれば、調査の開始にあたってあらかじめ提出する必要はなく、実施結果報告と合わせて後から提出すればよいとされている。しかしすでに治験論文の例をみても分かるように、具体的計画の提出と事前チェックが行われなかったことが、我が国の治験の質を低下させた事実を思い起こせばこれを企業だけに一任することの危険性は明白である。計画の事前提出と厚生省または医薬品機構、あるいはさらに全く独立した第三者によるチェックと指導が必要とすべきである。

4．報告すべき情報

（案）によれば、“企業は「関係が疑われる重篤な副作用等の発現あり」との情報を入手した場合には、速やかな詳細情報の収集に努め・・・”と記載されている。ここで「関係が疑われる重篤な」と限定する場合、その判断が恣意的に扱われることがないよう明確な規定が必要である。

生命にかかわる事態はもちろん、入院・加療あるいは精査を必要とする事態の発生、後遺症に連なる可能性のある事象は当然含まれる。単なる検査値異常も、これが重大な障害

に発展する可能性が懸念される場合があるから、重大な副作用の出現またはそうなる可能性が否定できない事象は、主治医が関係を疑ったかどうかに関わらず重大な事象として報告されるようなシステム化が必要である。また重篤ではない症状であっても、比較的多数例にみられる事象は報告の対象となるべきである。もともと市販後調査は、治験では予測されなかったような希な副作用を見落とさないために実施される調査であり、「限定」するよりはむしろ「拡大」して調査対象をとるべきであろう。

したがって、結論としては、「重篤な副作用が発現した場合には」という規定の仕方ではなく、「軽微でない副作用の発現、もしくは重篤な副作用の発現につながる可能性が否定できない事象に接した場合には」と規定すべきである。

5．特別調査、市販後臨床試験等の実施強化

特別調査や市販後臨床試験の実施は、治験論文や承認審査時の知見に基づいて適宜行われるべきであり、今回の（案）の中でもその点は十分に配慮されている。しかし、「必要があれば特別調査や市販後臨床試験の実施を指示するのだから、通常の市販後調査は簡略に」という発想で「3000 調査」の要件を外したのであれば、話しは逆である。

6．医療機関に対する調査依頼について

当該薬が市販直後であることを明示し、重点的な副作用調査の対象となっていることを医療機関や医療従事者に周知徹底させることは重要。できれば、添付文書や医薬品集の記載に関しても、市販直後であること（自動車運転にたとえれば仮免許期間に相当すること）を分かりやすい標識等で区別表示することが望ましい。

MR からの調査協力依頼は、（案）では納入開始後 2 週間となっているが、必ず納入前とすべきである。