

[Case Report]

医薬品医療機器等法に基づく 「副作用・感染症報告」の現状と改善対策

Investigation of the Reporting System for Adverse Drug Reactions and Infections Based on Japanese Pharmaceutical Affairs Law



池田 博昭^{*1,2,3} 櫻下 弘志^{*2} 井田 裕美^{*1,2} 角山 政之^{*1,2}
亀田 美保^{*1,2} 小島美紀子^{*1} 後藤 志保^{*1} 沈 永新^{*2}
田川 茉希^{*1,2} 深川恵美子^{*1,2} 古屋 由加^{*1} 宮井ふみ子^{*1,2}
宮中 桃子^{*1,2} 山中 恵子^{*1} 木平 健治^{*2} 平川 勝洋^{*1}

はじめに

医薬品・医療機器の承認申請を行う際には、非臨床試験や臨床試験（治験）の結果により有効性や安全性が検証され、必要な安全対策を講じたうえで市場に提供することが求められる¹⁾。最近では、国際共同治験やブリッジング戦略に基づき外国臨床データを国内の製造販売承認申請の資料として利用できるようになってきており、特に医療上の必要性が高く優先的な審査が必要な品目は、迅速審査が行われている^{1,2)}。最近の審査状況は、過去に承認された医薬品に比べて日本人のデータが少ない、承認までの審査時間が短いなどの状況で承認され、販売されている^{1~3)}。そのため、承認までのあいだに治験薬の有効性や安全性、適正に使用するためのデータが以前ほど収集されるわけではない。製造販売前、治験薬を処方する医師はその分野の専門医であることが多い一方、製造販売後は、多くの医師が日常診療で

処方し、合併症や併用薬など患者の状況も多様化する。併せて、治験よりも長期間処方されるなど、限られた条件で行った治験とは使用状況が異なる。したがって、有効性の評価に加えて、承認後に発現するかもしれない副作用・感染症などを予知するための情報は治験では十分に得られず、申請時には想定していなかった副作用が製造販売後に起こりうる可能性がある⁴⁾。なかでも安全性に関しては「副作用・感染症報告制度」があり、この制度は薬事法（医薬品医療機器等法）に副作用等の報告として、医薬品等の製造販売業者または外国特例承認取得者などの企業報告と、すべての医療機関および薬局等の医療関係者からの報告が定められている⁵⁾。

広島大学病院は「広島大学病院受託研究製造販売後医薬品調査取扱細則」に従い、医師が製薬企業から「副作用・感染症報告」に基づく依頼を受けた内容を受託臨床研究審査委員会（institutional review board：IRB）で審議し、調査・報告の受け入れを行っ

^{*1}広島大学病院臨床研究部 ^{*2}広島大学病院薬剤部 ^{*3}北陸大学薬学部（2014年4月1日から）

Hiroaki Ikeda^{*1,2,3} Hiroshi Sakurashita^{*2} Hiromi Ida^{*1,2} Masayuki Kadoyama^{*1,2} Miho Kameda^{*1,2} Mikiko Kojima^{*1}
Shiho Goto^{*1} Yongxin Shen^{*1} Maki Tagawa^{*1,2} Emiko Fukagawa^{*1,2} Yuka Furuya^{*1} Fumiko Miyai^{*1,2} Momoko
Miyanaka^{*1,2} Keiko Yamanaka^{*1} Kenji Kihira^{*2} Katsuhiro Hirakawa^{*1}

^{*1}Department of Clinical Research, Hiroshima University Hospital
of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

^{*2}Department of pharmacy, Hiroshima University Hospital

^{*3}School

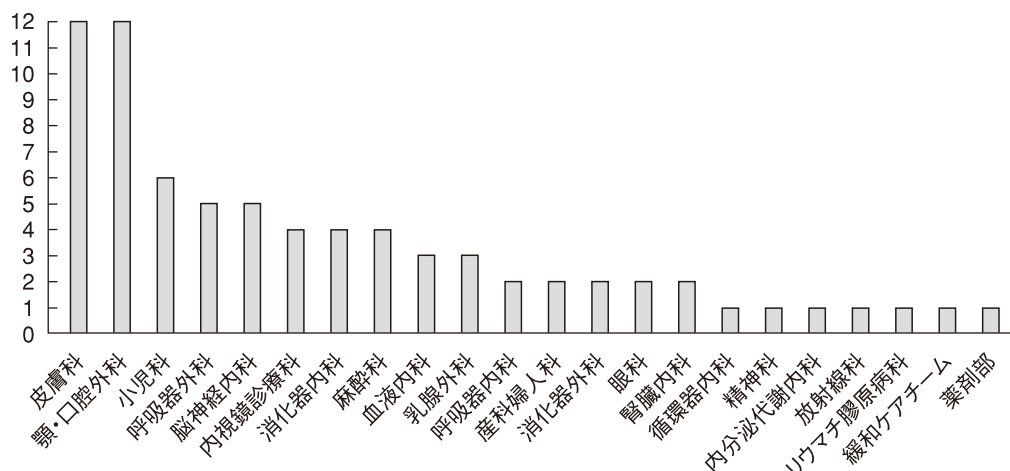


図 1 副作用・感染症報告の診療科別報告件数
(2008 年 4 月～2013 年 10 月, 合計 75 報告, 単位は件数)

ている。今回, IRB 審議した「副作用・感染症報告」の内容を後ろ向きに調査し, 報告内容と報告支援体制等を検討した。

対象と方法

調査対象は広島大学病院の IRB で審議した「副作用・感染症報告」, 調査期間は 2008 年 4 月～2013 年 10 月の 66 か月 (5.5 年) とした。「副作用・感染症報告」の調査対象副作用, 診療科別報告数, 処方診療科, 医薬品・医療機器別および医薬品分類 (先発品・後発品, 剤型), 院内・院外処方別, 申請年度を調査した。

結 果

「副作用・感染症報告」の診療科別報告件数は, 皮膚科 12 件, 顎・口腔外科 12 件, 小児科 6 件, 呼吸器外科 5 件, 脳神経内科 5 件の順に多く, 総申請件数は 75 件だった (図 1)。

「副作用・感染症報告」の疾患分類は, 血液およびリンパ系障害 12 件, 筋骨格系および結合組織障害 (顎骨壊死) 12 件, 皮膚および皮下組織障害〔皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS), 中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis : TEN), 光線過敏症ほか〕11 件の順に多かった (図 2)。

「副作用・感染症報告」の薬効別分類は, 分子標的薬 16 件, ビスホスホネート (bisphosphonate : BP) 系製剤 13 件, 抗悪性腫瘍薬 8 件の順で多かった (図 3)。

「副作用・感染症報告」の医薬品・医療機器別の内訳は, 注射剤 49%, 経口剤 45%, 医療機器 (眼科) 3%, 外用剤 3% だった (図 4)。

「副作用・感染症報告」の医薬品の分類では, 先発医薬品 69 件, 後発医薬品 5 件, 一般用医薬品 1 件だった (図 5)。

年度別報告件数は, 2008 年 5 件, 2009 年 14 件, 2010 年 10 件, 2011 年 21 件, 2012 年 16 件, 2013 年 9 件だった (図 6)。

考 察

2008 年以降にソラフェニブトシル酸塩を代表とする分子標的薬である経口キナーゼ阻害薬が発売されたことに伴い, 今回の報告のように創傷治癒遅延や手足症候群などの皮膚障害, 消化管穿孔・出血, 肝炎ウイルス再燃を含む慢性肝炎の再活性化など, 分子標的薬に特徴的な副作用の報告が増加したと考えられる (図 3)。

ゾレドロン酸水和物を代表とする BP 系製剤は 2007 年以降に, 製造・販売する製薬企業から歯科処置に関連した顎骨壊死などの副作用に関する注意喚起文書が配布された。これに先立ち, 2006 年には厚

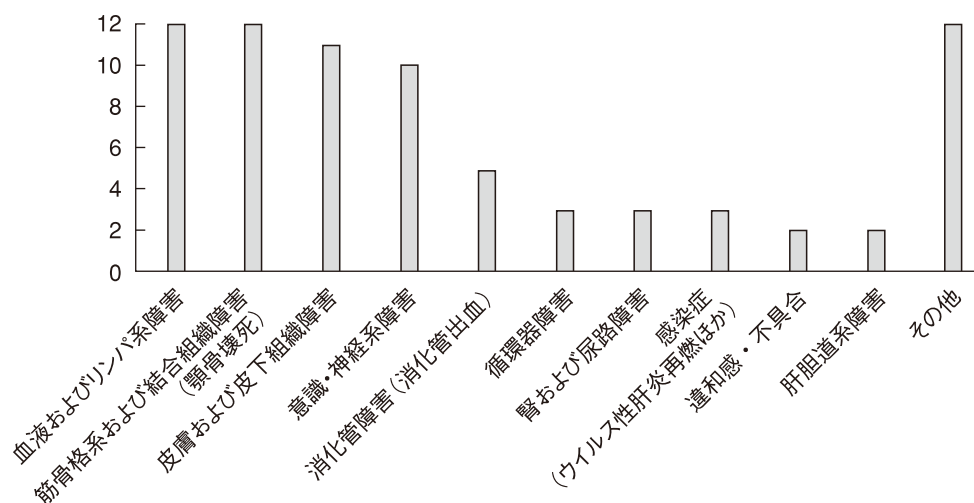


図 2 疾患分類 (単位は報告件数)

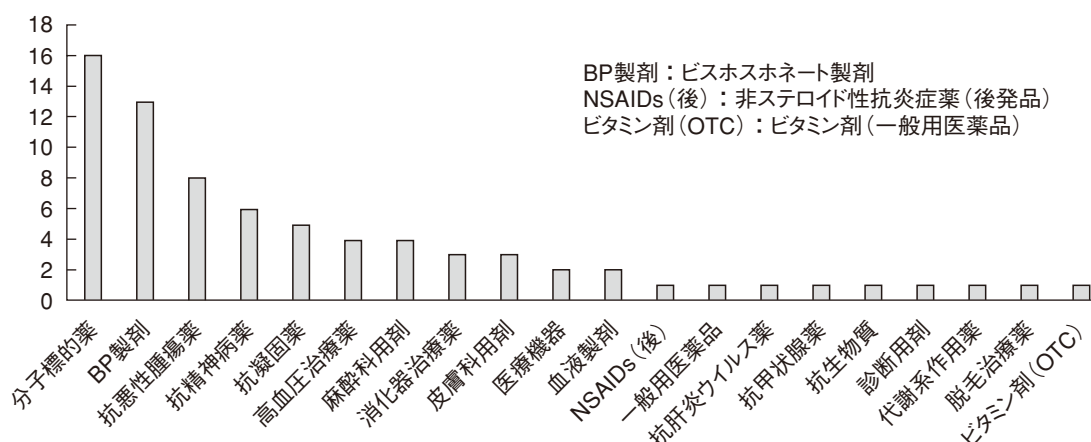


図 3 薬効別分類 (単位は報告件数)

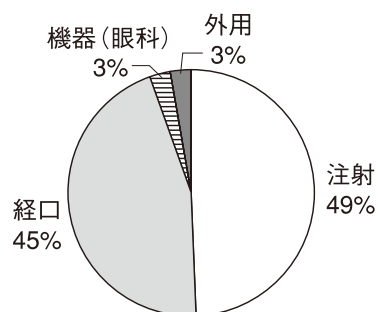


図 4 医薬品・医療機器の分類 (%)

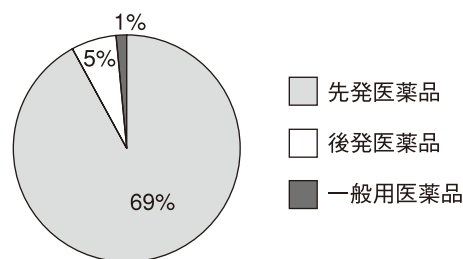


図 5 医薬品の分類 (単位は報告件数)

生労働省医薬食品安全対策課は製薬企業に添付文書の改訂を指示している。このことから、当院の歯科領域においても 2009～2010 年に BP 系製剤による顎骨壊死の「副作用・感染症報告」が増加している (図 1, 2)。顎・口腔外科の「副作用・感染症報告」の 12 件は、すべて院外を含む他の診療科で処方され

た BP 系経口剤および BP 系注射剤であり、処方意図や処方期間等の詳細かつ正確な情報を把握できない状況下で歯科医師は副作用の診断と治療を行っていると思われる。

12 件の皮膚科の「副作用・感染症報告」中 4 件 (33%) には TEN, SJS が含まれている。TEN や SJS を発症した患者は救急搬送されており、問診の結果

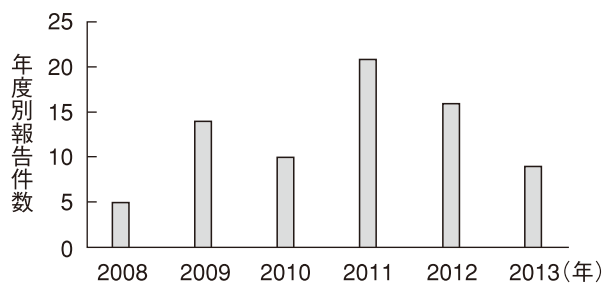


図 6 年度別報告件数 (単位は報告件数)

から被疑薬は他院処方の後発医薬品と一般用医薬品(第2類医薬品・栄養ドリンク剤)であった。皮膚科の医師は、顎・口腔外科の歯科医師と同様に医薬品の含有成分名や処方期間等の情報が不足した状況下でTEN・SJSの診断と治療を行っていた。

「副作用・感染症報告」は自診療科の処方薬に起因する報告が大半を占める中、皮膚科および顎・口腔外科は副作用のみによる受診の増加傾向にあることが今回の調査から判明した。

副作用の診断と治療を行う医師が医薬品に特徴的な副作用を把握していれば、被疑薬の同定は容易かもしれない。近年、後発医薬品の処方数が増加しており、今後も銘柄数の増加傾向にあること、医療費高騰を背景にセルフメディケーションの浸透による一般用医薬品を使用する機会も増加している。これらは、医師が被疑薬を同定する難易度を高くすることが予想される。医療機関の薬剤師は、副作用報告を行うべき期間等を考慮したカルテと薬剤管理指導業務に基づく副作用のチェックを行える場合が多い⁶⁾。臨床薬理の知識をもつ薬剤師が副作用の判断に積極的に関わることで、患者からの情報収集や、被疑薬を処方した診療科および副作用等を診断する診療科への情報提供も円滑に行える。さらに、定められた期間内に報告すべき「副作用・感染症報告」の記載内容の精度を高めるうえでも、薬剤師の関与は重要と考えられる。

バイエル薬品株式会社が2014年1月に提供した安全性速報(ブルーレーター)の「月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について」は、A病院が患者にヤーズ配合錠を処方後の13日間にBおよびCからD病院を経てE病院で死亡退院に至る経過および処置の正確な情報をE病院の月経困難症が専門外であると思われる医師が収集し、15日以内

に厚生労働省へ報告する困難さを示している。

今回、当院で調査した「副作用・感染症報告」にも他院処方薬のSJSのケースがあった。副作用の原因となった薬剤を処方した医師ではなく、最終処置を行った医師にかかる安全性の症例報告義務は、報告までの時間が遅れるほど厚生労働省の副作用対策が後手になる。そのため、製薬会社の医薬品情報担当者が医師へ早期の記入を促す状況にあるが、医療機関の薬剤師が医師に報告書作成の支援を行う必要性は明らかだと思う。

今回の検討結果から製薬会社の医薬品情報担当者から医薬品医療機器等法の「副作用・感染症報告」の提出依頼を受けた薬剤師は、調査受託診療科を担当する病棟薬剤師に「副作用・感染症報告」の記入する医師の名前と副作用の内容を伝え、詳細調査票の作成支援を依頼する仕組みに改善した。さらに、過去に医師の異動により薬剤師からの「副作用・感染症報告」を行った経験をふまえて、副作用の判断は医師の判断であるが、「副作用・感染症報告」の作成は薬剤師が単独で行えるようにして、迅速に製薬会社へ記入済み調査票を提出する改善を行った。

結 論

今回の結果から、「副作用・感染症報告」作成は医師・歯科医師のみならず薬剤師も報告書作成に薬学的支援を行う必要性が示唆された。

抄 録

医薬品医療機器等法の製造販売後調査は治験での限られた有効性と安全性の情報を補うために、薬価収載直後から再審査まで有効性と安全性を検証する目的で導入されている。医薬品医療機器等法では、「再審査制度および安全性定期報告」、「再評価制度」、「副作用・感染症報告制度」の3つが定められている。このうち「副作用・感染症報告制度」は、医薬品の安全対策として、厚生労働省、医療関係者、製薬企業が協力して安全管理情報を収集・報告する制度で、日常、医療現場においてみられる医薬品または医療機器の使用によって発生する健康被害等を報告する。現在、病院などでは報告が医師主体で行わ

れているが、医薬品に関する知識をもった薬剤師が積極的に報告支援することは、記載内容の精度を高めることも期待できる。

今回、広島大学病院で審議した「副作用・感染症報告」の内容を調査し、薬剤師による薬学的支援の必要性等を検討した。

文 献

- 1) 橋口正行, 望月真弓. 副作用・感染症報告制度. 日本臨床 2012 ; 70 (増刊 6) : 29-35.
- 2) 岩崎麻美, 渡邊達也, 氏原 淳ほか. 医薬品の製造販売後調査の現状と今後の課題. 臨床薬理 2012 ; 43 : 345-51.
- 3) 高橋春男. 薬の安全性の評価～治験から市販後の調査まで～. 臨床薬理 2009 ; 40 : 2-6.
- 4) 内山明好. 製造販売後調査の有効活用について. 臨床薬理 2009 ; 40 : 183s-4s.
- 5) 医薬品医療機器等法 (医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律). 平成 25 年 11 月 27 日法律第 84 号
- 6) 小竹 武, 高田充隆. 副作用収集に及ぼす影響因子と問題点. 医療薬学 2004 ; 30 : 642-50.

* * *