JAPIC NEWS

一般財団法人 日本医薬情報センター JAPIC Japan Pharmaceutical Information Center

Contents

巻頭言
「力は企業姿勢と社員の心にあり」
あすか製薬株式会社　代表取締役社長　山口 隆 …… 2

インフォメーション
医薬品集発刊!
JAPIC「医療用医薬品集2014」検索用DVD付を8月26日に発刊しました…… 4
JAPIC「一般用医薬品集2014」を9月2日に発刊しました…… 4
JAPIC「医療用医薬品集2014」更新情報メールサービス（無料）申込開始しました…… 4

コラム
最近の話題「ICH（医薬品規制調和国際会議）の動向―"進化"が求められているICH―」
日本製薬工業協会　国際規制調整部長　岸 倉次郎 …… 5
薬剤師の現場「災害時薬剤師は何をすべきか」
（一社）宮城県薬剤師会 薬事情報センター長　山口 勇 …… 8
くすりの散歩道「スマートフォンを選ぼうとして、思うこと」
（一財）日本医薬情報センター　医薬文献情報担当　野本 晃 ……10

トピックス
平成25年度JAPICユーザ会　特別講演「これからの医薬品安全対策」
独立行政法人医薬品医療機器総合機構　安全管理監
（現 公益財団法人先端医療振興財団　クラスター推進センター　統括監）　森 和彦……11

外国政府等の医薬品・医療機器等の安全性に関する規制措置情報より－（抜粋）……38

■図書館だよりNo.279　■情報提供一覧……39

9
2013 | No.353

巻頭言

「力は企業姿勢と社員の心にあり」

あすか製薬株式会社　代表取締役社長
山口 隆（Yamaguchi Takashi）

2011年の東日本大震災から2年あまりが過ぎ、復興への歩みを力強く進めています。

今年4月、当社のいわき工場に東日本大震災からの復興のシンボルとして新しい品質管理棟が完成しました。竣工の日を迎え、完成した品質管理棟を見ながらあの日のことがまるで昨日のことのように思い出されました。

突然襲いかかってきた東日本大震災は、東北地方に工場拠点などを置く製造業に大きな被害をもたらしました。当社のいわき工場も被災し、操業を一時停止するという製造業としては致命的とも言える危機的状況を迎えました。幸いにもいわき工場の社員に死傷者はありませんでしたが、当社は大きなダメージを背負うことになりました。特に当社が製造している甲状腺機能低下症治療剤の製造ラインの一時停止は、全国的な大問題となりました。この製品は国内において98%以上のシェアを持ち、この製品の全てを当社のいわき工場で製造していたからです。

未曾有の地震が発生し、その後現地とは連絡が取れず週明けに工場の状況が明らかになるにつれて、病院や卸をはじめとする医療機関の皆様からの問い合わせが殺到し、一時社内は混乱状態となりました。この医薬品を服用されている甲状腺機能低下症の患者さんにとっては必須医薬品であり、患者さんに対しても大きな不安材料を提供することになりました。

当社では、この日を境に、全社員がいまだかつてない危機意識と使命感を持ち、全社を上げた取り組みが必要であるということを再認識し、早期解決に向けた奮闘が始まりました。

市場の混乱をおさめるには、一刻も早い生産活動の再開が我々の最大の使命となりました。震災直後でインフラはすべて支障をきたし、近隣の工場もまだ再開できない状況が続いていました。しかし、当社では社員が工場内に泊まり込みで復旧作業を行ったため、震災からわずか2週間という速さで生産を開始することができたのです。

再開までの間に、市場からの供給停止に対するクレームは当然でしたが、その内容、件数ともに予想をはるかに超えるものとなりました。温かい励ましも受けましたが、

殆どは、お叱りなど当社に対するアゲンストの風でありました。それは社員に向けられ、泣き出す者、自信を喪失するもの、動揺するものなど社内には凍りついた雰囲気が漂い始めました。社内には、この会社はこのまま保つのか、そんな雰囲気が漂い始めました。しかし、全社員の心には医薬品メーカーとしての安定供給という使命感が綿々と流れていたのです。

この使命感こそが、その後の仕事の大きなエネルギーとなっていったと感じています。

私は、この逆境の中、怯むことなく立ち向かっていった多くの社員を誇りに思います。「我々にしかできない仕事を絶やしてたまるか、負けてたまるか」そんな声が社内から自然と起きるようになり、復興への力強い歩みが始まった瞬間でありました。社員の力が集結した結果、数ヵ月後には製造ラインの完全復旧も早期に成し遂げることができたのです。

振り返ってみると、社員が心を一つにしてこれを成し遂げられたのは、大げさかもしれませんが奇跡としか言いようがありません。見えない力が折れそうになる心を突き動かしたのだと思っています。「見えない力」それが患者さんと我々をつなぐ命の糸であったこと、そして、多くの支援をして下さった方々の心が私の支えとなりました。

医薬品は人々の生命を守る大切なものであることをいつも社員に伝えていますが、この出来事ほど、このことを痛切に感じたことはありません。

今回の震災で当社は多くの経験をしました。また、多くのことを学びました。危機的な状況から抜け出せたのは、いわき工場の社員の迅速な判断により復旧に向けて素早く行動できたからであり、全社員が使命感を持って患者さん、医療機関、卸、行政などに対して懇切丁寧に対応していたことだと思います。まさに、細い糸をつないでいくような過酷な仕事でありましたが、この経験が社員を「ひとつ」にしたと思っています。そして、会社の将来を考える大きな契機となり、改めて心に刻むことができたのです。

医薬品の安定供給に対する考えを新たにできたことは、我々にとって大きな財産となりました。私は、大きな難局を乗り越えていく力は普段からの「**企業姿勢と社員の心**」にあると思います。

100%完璧な対応ができたとは思っていませんが、何事もなかったかのように正常の供給体制に戻り、多くの患者さんの治療に貢献できていることは喜びであり、誇りに思うところであります。当社では、この記憶をいつまでも忘れず将来に生かすために「東日本大震災報告書」を製作しました。本報告書を通して、この経験を多くの社員へ伝えていきたいと思います。

医薬品メーカーの原点は医療ニーズに沿った医薬品を開発し、市場に供給することであります。そして、社員はどんな状況下においても「高品質の医薬品を安定的に供給すること」であることを常に胸に刻んでいます。

新しい品質管理棟が復興のシンボルとして、当社いわき工場に竣工し、会社の礎として着実に歩みはじめています。

Information

インフォメーション

医薬品集発刊！

◇JAPIC「医療用医薬品集2014」検索用DVD付を8月26日に発刊しました

・6月21日付の後発品薬価収載、効能追加等を含む、7月3日入手分までの情報を収載（約19,000製品）
・医療用医薬品添付文書情報を有効成分（約2,100成分）ごとにまとめて掲載。約1,400成分については「構造式」も掲載
・同一成分内での剤形の違い・製品の違いにより、効能・効果が異なる場合はその違いを明記
・先発品（またはそれに準じると思われる医薬品）と後発品及び局方品が明確に区別できるように記載
◆価格：¥13,650（税込）・B5判
検索用DVD（非インストール版）単品での販売もございます。¥8,000（税込）。
〈お問合せ先：事務局業務・渉外担当　TEL：0120-181-276〉

◇JAPIC「一般用医薬品集2014」を9月2日に発刊しました

・国内流通の一般用医薬品、約11,000製品を収録（2013年7月までの一般用医薬品情報を収載）
・2013年3月に発出された一般用漢方製剤の添付文書等に記載する使用上の注意に関する通知を掲載
・最新の添付文書を日本製薬団体連合会の委託を受け収集。国内流通の一般用医薬品をほぼ全て網羅。医薬品製品ごとのリスク区分を本文（製品説明部分）及び50音索引に掲載
・付録：一般用医薬品のリスク区分一覧（成分）・ブランド名別成分比較表・国内副作用報告の状況・重篤副作用疾患別対応マニュアル（一部）を収載
◆価格：¥9,450（税込）・B5判
〈お問合せ先：事務局業務・渉外担当　TEL：0120-181-276〉

◇JAPIC「医療用医薬品集2014」更新情報メールサービス（無料）申込開始しました

・JAPIC「医療用医薬品集2014」検索用DVD付をご利用のユーザ様を対象に、収録内容の更新情報を無料でご提供するサービスです
・新薬・その他重要な改訂（効能効果・用法用量・禁忌・重大な副作用等）等の情報を追加した医薬品集項目のPDFをwebサイトで閲覧・ダウンロードが可能です

《ご利用方法》

登録フォーム（URL：https://www.japic.or.jp/iryou2014.html）より、必要事項を入力し、お申込み下さい。ご登録頂いたメールアドレスに、更新情報を公開しているwebサイトのURLを毎月送信いたします。配信期間は2013年9月～翌年5月を予定しています。

最近の話題

ICH（医薬品規制調和国際会議）の動向
―“進化”が求められているICH―

日本製薬工業協会　国際規制調整部長
岸 倉次郎（Kishi Kurajiro）

はじめに

ICHは、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米EU医薬品規制調和国際会議）の略称で、1990年に日本、米国及びEUそれぞれの医薬品行政当局と産業界の代表の計6団体で設立された会議体です。各地域の行政当局による新薬承認審査の基となる医薬品特性の検討に必要な非臨床試験、臨床試験等の実施方法やルール、提出書類のフォーマットの標準化等により、不必要な繰り返しを防止し、医薬品開発及び承認申請の効率化を図り、結果として新医薬品をより早く患者のもとへ届けることを目的としています。そのため、3行政当局はICHで合意されたガイドラインの国内実施に向けた法的な整備も含めた必要な措置が求められます。ICH設立以来作成されたガイドライン（新規作成、ガイドライン本体の改定、品質分野の付属文書）は、ICHが対象とする品質、安全性、有効性及び複合領域で77以上に及び、ガイドライン本体を補完する補遺（Addendum）、Q&A及び留意事項（Points to Consider）を含めるとそれを遥かに超す数となります。

ICHは発足当初から一貫して3行政当局の地域・国（ICH地域）の規制調和を目的として発展して来ましたが、同時にICHを取り巻く国際環境は大きく変貌しつつあります。医薬品開発はこれらICH地域の枠組みを超えてグローバル化し、ICHガイドラインのICH地域外への普及と国内実施、原薬中間体を含めた医薬品及び臨床試験のICH地域外での実施と結果の活用等のICHの地域枠を越えた“もの”、“データ”等の双方向の流れが加速しています。また、新医薬品の速やかな利用も、ICH地域外でICH地域と同様に求められています。このような状況を踏まえ、ICHではICH地域外の行政の参加等を含め段階的且つ積極的な対応を進めて来ました。しかし、ICHを取り巻く環境は、従来の枠組みでは対応しきれない大きな転換期に立っていると理解されます。以下に、その経緯と今後の方向性を探ってみます。

一方、ICHで作成するガイドラインは、新薬をその対象分野とする一貫性は堅持されていますが、ガイドラインそのものも発足当初の新規作成のみから、新規ガイドラインに加え、既存ガイドライン改定等の維持管理（解釈のずれ、科学技術の進歩への対応等）対応、電子化対応、また電子化に伴いICH外で策定した電子規格の活用等にみられるように外部リソースの活用など質的に変わっていますので、その経緯と今後の方向性を以下に紹介します。

ICHの構成とガバナンス

変遷：

ICHは1990年の設立以来EU、米国及び日本の行政側（欧州委員会、米国医薬食品局、厚生労働省）と産業側（欧州製薬団体連合会、米国研究製薬工業協会、日本製薬工業協会）の計6団体にオブザーバーの3団体（世界保健機関、欧州自由貿易連合、カナダ厚生省）と事務局（スイス）を加えた構成で活動し、運営されてきました。

同時に、ICHガイドラインのICH地域外への普及に伴い、その利用促進を図るための支援を目的として、ICH運営委員会直下に国際協力委員会を設立し、そのメンバーとして、2004年から、非ICH地域で規制調和を図っている以下5地域の行政代表の参加を求めています：アジア太平洋経済協力会議（以下2013年時点での代表で、以下同様：韓国）、東南アジア諸国連合（タイ）、中東湾岸諸国協力会議（サウジアラビア）、南部アフリカ開発共同体（スワジランド）、東アフリカ共同体（タンザニア）及び米州医薬品規制調和ネットワーク。また、2008年からは、参加対象範囲が更に拡大され、ICHガイドラインを積極的に実施しようとする国（中国、台湾、韓国、シンガポール、オーストラリア、インド、ロシア、ブラジルの計8ヵ国）の医薬品行政当局（DRAs/DoH）が参加しています。国際協力委員会に属する形ですが、運営委員会（オープンセッション）等に参加し、ICHガイドラインの理解のみならずICH

全般の情報共有が図られるようになっています。更に、これらDRAs/DoHは、自国でのICHガイドラインの履行義務は負っていませんが、2011年よりICHガイドライン作成を担う各専門家作業部会へこれら国々の行政側専門家が参加できるようになっています。一方、業界側は、創始国3団体とは別に、トピック毎にICHガイドライン作成に直接係る業種については“Interested Parties”の枠組みで、日米EUの3地域を代表する専門家が参加できる仕組みはそのまま維持されています。

ガバナンス:

ICHのグローバル化と共に、多くの行政が参加するようになった状況を踏まえ、先ず、ICHガイドライン作成におけるガバナンス（Governance）の在り方が、2011年秋のセビリア会議以降検討されてきました。「ガイドラインは行政側の作成する文書」との行政側の基本認識に基づき、ICHでの行政の責任及び果たすべき役割りと産業界のあり方が検討されました。ICHトピック承認プロセスにおける新たな手順は、2012年11月のサンディエゴ会議で合意され、2013年6月のブリュッセル会議から適用されました。具体的には、ガイドライン作成プロセスのうち、従来のステップ2が、技術文書作成までのステップ2aとそれ以降のガイドライン案作成のステップ2bに分離され、ステップ2aまでは産業側協力の下で技術文書を作成し、ステップ2b以降は行政側の責任においてガイドライン作成を図ることの明確化が一層図られ、且つ、ステップ1から一貫して行政側議長が設置されることになりました。また、ICHはガイドライン等の承認を含め、ICHの決定は運営委員会構成の創始国6団体の合意（コンセンサス）を基本ルールとしていましたが、新トピックの承認に際し創始国6団体の合意が得られない場合の特例措置として、行政3団体（欧州委員会、米国医薬食品局、厚生労働省）のみによる共同決議権の履行を可としました。

今後の方向性

ICHガイドラインの普及、活用、更にICHガイドライン作成活動への参画等のICHを取り巻く環境の変化と共に、ICH内でのグローバル化も進んでおり、ICHの存在の意義とその重要性を再認識した上でのICH自身のいわゆる“進化”が求められていると考えられます。言い換えますと、ICHは多国間の規制調和（ハーモナイゼーション）する（できる）会議体であるが、同時に、それが産業側と行政側との協力によって効率的且つ有効的に機能する国際的な枠組み（唯一の会議体）であることの重要性が認識されました。同時に、産業界は行政を補完する形での協力が重要であり、その優れた枠組みを維持するために、ガイドライン作成過程を含め透明性をより高めるための継続した努力が重要となっています。

このICHの重要性を認識した上で、ICHを取り巻く環境の変遷を鑑み、国際的に規制を調和する（できる）唯一の枠組みの再構築が今後求められていると考えられます。ガイドライン作成プロセスの変更はガバナンスの観点からのその一つのステップと理解されます。また、参加メンバーのあり方については、DRA/DoHの行政側専門家がICHガイドライン作成を担う各専門家作業部会へ現実に参加し尽力していることを踏まえると、参加国のガイドラインの作成における役割りと義務の明確化が今後求められることになります。具体的には、ガイドライン作成におけるしかるべき専門家の継続的参加、ICH調和ガイドラインの自国規制への取り込みの公約とその速やかな履行について、各国行政の国内事情に則した対応が求められると考えられます、一方、ガバナンスについては、多数の国々の参加に伴う意思決定方法と決定の迅速化に向けた新たな仕組みの構築が今後喫緊の課題として対応を求められることになります。

ICHガイドライン

ICHで作成するガイドラインは、発足当初の新規作成のみから、新規ガイドラインに加え、既存ガイドライン改定等の維持管理対応、電子化対応、また電子化に伴いICH外で策定した電子規格の活用等にみられるように外部リソースの活用など質的に変質しています。また、ICH構成の責任団体の一角を占める産業界は、直面する課題を積極的に取り上げ、行政側との対話、協力を通して、調和したガイドラインの作成に貢献することが、多くの行政が参加する方向にある中で今まで以上に求められていると考えられます。

現在進行中の主なトピックを以下に紹介します（括弧内は進捗状況を示す現在のステップ）。

- Q3D 元素不純物（ステップ2）：医薬品の元素（含金属）の不純物に関するガイドライン。34元素を対象とし、毒性の強さからAs、Cd、Hg、Pbの計4元素はクラス1、それ以外を2A（4）、2B

(9)、3 (7) 及び4 (10) のクラスに分類し、リスクアセスメントの実施と、1日最大摂取許用量 (PDE) を設定すると共に、製剤中元素不純物の量をPDE値以下に抑えるための管理 (方法) を規定。

- Q7　原薬GMP Q&A (ステップ1)：現行の原薬GMPガイドライン (Q7) に対するQ&Aを新たに作成するもの。Q7ガイドラインのステップ4 (2000年) 以来の経験 (解釈の不確実性)、Q8/Q11、Q9、Q10の解釈及び実装における不確実性への対応として、既存のQ&A、技術的要件 (サプライチェーン、アウトソーシング等) 及び新たなパラダイムの下で作成されたガイドラインQ8、Q9、Q10及びQ11のインパクトの3分野のQ&Aを作成しQ7本体のガイドを補完。
- S1　がん原性試験 (改訂) (ステップ1)：現行ガイドラインのS1A (がん原性試験実施要件)、S1B (がん原性試験法) 及びS1C (R2) (用量選択) を改定 (一部試験の省略を含めがん原性試験の必要性を検討)。がん原性試験の省略に際しその根拠となるがん原性の予測についてretrospectiveなアプローチでの検討を経て、その強化と妥当性を図るため、がん原性予測の仮説の検証 (prospective study) も実施。がん原性評価法の変更に関する通知を各極行政から発出し、がん原性予測の仮説の検証 (試験及び作業) を2013年に開始し、2017年終了を予定。同時に、がん原性評価文書及び試験の成績を検証期間内に、承認申請予定地域・国の行政当局へ提出。一方、ガイドラインの作成は、がん原性予測の仮説の検証 (作業) を追う形で作成し、仮説の検証結果を踏まえ2017年11月にステップ2到達を予定。
- S10　光安全性評価 (ステップ3)：医薬品の光安全性の非臨床評価についてのガイドライン
- E2B　(R3) 個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様 (E2B (R3)：ステップ4、E2B (R3)　IWG：ステップ1)
  個別症例安全性報告のデータ項目 (E2B (R2)) の一部の見直し (項目の追加、削除等) と共に、個別症例安全性報告を電送するためのメッセージ仕様 (電子仕様) (M2) を改定して一つにしたガイドライン。電子仕様は、国際標準化機構ISO、HL7が策定した電子仕様 (ISO標準) を活用。ICHではその利用方法を規定してICH E2B (R3) 実施ガイドを作成し既にステップ4到達。一方、個別症例安全性報告の規制当局間の情報交換に必要な医薬品のID等は、M5 (医薬品辞書のためのデータ項目及び基準) の医薬品辞書を利用せず、個別症例安全性報告に限定した医薬品辞書を新たに作成し、利用 (これに伴い、M5は解散)。
- E2C　(R2) IWG市販医薬品の定期的安全性最新報告 (PBRER) (ステップ1)：E2C (R2) ガイドラインのステップ5到達 (2013年5月17日通知発出) 後、Q&A、導入支援ツール及びExample PBRERs等の作成を検討中。
- E14　IWG　QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価Q&A(ステップ1)：残りの3課題 (TQT試験が実施できない場合の後期臨床試験、血中－反応関係の利用、合剤) を検討中。
- M1　MedDRA Points to Consider
- M7　遺伝毒性不純物 (ステップ3)：パブリックコメント対応中で、2013年11月の大阪会議でステップ4を予定。
- M8　電子化申請様式：(eCTD v4.0：ステップ1) 現行eCTD (v3.2.2) の維持管理 (改定要望への対応)、eCTDの次世代大型改定 (eCTD v4.0) の実施に向けた作業を実施。後者では、ICH要件に基づき、その電子仕様の作成をHL7に委託、ISOで国際標準化して、ICHではその利用方法をM8 ICH実施ガイドとして作成。

情報公開、ウェブサイト：

ICHは透明性を高める一環として、ICHに関する情報を積極的に公開し、情報等の共有を図っています。ICH定例会議、ガイドラインに関する基本情報 (進捗、意見聴取の募集、ステップ2ガイドライン案及ステップ4ガイドラインの掲示等)、ICHの活動 (ICH地域会議、ガイドライン説明会、報告会等) に関する情報は以下のウェブサイトに掲載していますので、閲覧できます。

ICH公式ホームページ：http://www.ich.org/
日本製薬工業協会：
http://www.jpma.or.jp/information/ich/
独立行政法人　医薬品医療機器総合機構：
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

薬剤師の現場

災害時 薬剤師は何をすべきか

(一社) 宮城県薬剤師会 薬事情報センター長
山口 勇 (Yamaguchi Isamu)

災害時の薬剤師の救援活動

大規模な災害時には、災害救助法に基づき、避難所や救護所が設置される。薬剤師による救護活動は、被災者への医薬品の提供のみならず、支援物資としての医薬品、医薬部外品、衛生材料等の仕分け、DMATやJMAT等の災害医療チームへの参画、衛生状態の確保等、多岐にわたるものである。自治体や薬剤師会との連携下で、薬剤師が積極的に活動することが求められる。

1. 薬剤師の主な救援活動

被災地における薬剤師の主な活動は、①被災地の医療機関への薬剤師としての支援 ②災害医療救護活動（医療救護所での活動） ③被災者への支援（避難所での活動） ④医薬品の安定供給への貢献（医薬品集積所での活動）－に大別される。

2. 被災地の医療機関への薬剤師としての支援

被災地で診療が可能な医療機関は、その地域の医療の中心として、被災者を受け入れ診療をすることが求められ、医療機関の薬剤師は診療を支える環境を構築する必要がある。しかし、被災者が集中することが想定されるため、被災地外からの医薬品の支援とともに人的な支援の受け入れも重要である。さらに、救護所での医療支援や他職種への情報提供も重要な活動の一つである。

3. 医療救護所における活動

大規模災害時には、自治体の指定した避難所に多くの被災者が集まり、また自治体の指定した避難所以外にも、自然発生的に多くの避難所ができあがる。これらのうち比較的規模の大きい避難所には医療救護所が設けられ、自治体や医療機関より派遣された医療チームにより医療救護活動が行われる。

医療救護所における主な業務

1）医薬品等の在庫管理

2）医薬品使用に関する情報を医師や看護師等に提供

＊医療救護所の限られた医薬品で最良の処方・治療が出来るよう、医療救護所内の医薬品の在庫を把握し、医師に対し使用できる同種同効薬の選択・提案などを行う。看護師等にも在庫医薬品に関する情報を提供する。

3）使用薬等の聞き取り、医薬品の鑑別・特定、お薬手帳の活用

＊医療救護所での診察の前に、被災者から平時に使用している医薬品を聞き取り、識別・特定を行い、お薬手帳へ医薬品名等を記載する（これにより医師は効率的な診察を行うことができ、多くの患者の診察が可能となる）。

4）調剤及び服薬指導

＊普段と異なる医薬品を使用することになる患者も多いため、十分な服薬指導を行う。

4. 避難所における活動

薬剤師には医療チームに参加しての医療救護活動が求められるが、併せて避難所における、①一般用医薬品の保管・管理及び被災者への供給 ②医薬品や健康に関する相談 ③衛生管理及び防疫対策など、医療分野にとどまらない様々な活動が求められる。

避難所における主な業務

1）一般用医薬品・衛生材料の保管管理・交付・相談場所を確保する。

2）一般用医薬品で対応が可能と考えられる被災者に対しては、医療チームとの連携の下で適切な一般用医

薬品を供給する。

3）公衆衛生活動

（避難所における衛生管理及び防疫対策への協力）

保健所、保健師、看護師と連携し、薬剤師会として衛生管理を行う。

＊感染症対策：含嗽薬や手指消毒薬の配置や補充を行う。

＊害虫駆除：ハエや蚊等の害虫対策を行う。

5. 医薬品集積所における活動

大規模災害時には、厚生労働省並びに都道府県薬務担当課の指示により、被災地外からの救援医薬品や医療機器・衛生材料が第一次集積所に集められ、仕分けや管理が行われた後、保健所等（第二次集積所）を経由して医療救護所や避難所に搬出される。

1）医薬品集積所での主な業務

集積医薬品等の保管・管理

＊品名、数量、同種同効薬の有無及び数量の管理

＊医療用医薬品・一般用医薬品・医療機器・衛生材料等の薬効別、剤形別等の分類

＊有効期間・使用期限の確認・管理、要冷所・暗所保存、要防湿等の保管

＊取扱いに注意が必要な医薬品（麻薬・向精神薬・毒薬・劇薬等）の保管

＊保健所等の要請に基づく医薬品等の供給及び発注、行政担当者への連絡

2）保健所等での主な業務

＊医薬品等の仕分け及び保管・管理、医療救護所への医薬品等の供給、被災者への一般用医薬品の供給

＊医療チームの残置薬の回収・整理

6. 災害時の救援活動に関する留意事項

1）救援活動への参加の仕方

薬剤師会の活動に参加するには、所属の都道府県薬剤師会または都道府県病院薬剤師会に問い合わせる。この場合、①都道府県薬剤師会より編成された薬剤師班で被災地入りし、現地の責任者の指示で活動する。②都道府県医師会から派遣されるJMATに帯同して活動する。③都道府県病院薬剤師会及び日本病院薬剤師会の調整により被災地の医療機関で活動する－といった出動の仕方がある。

2）指揮命令系統

薬剤師が救援活動を行う上では、現場の指揮命令系統に従うことを原則とする。

3）活動記録と報告

各活動場所での業務記録は、そこで用いられている様式に則ることを原則とする。

4）業務引き継ぎ・撤退

救援活動を後任者に引継ぐ際には、救援活動の内容が後任者にわかるように記録に残すことが重要である。また、医療救護活動終了後の余剰医薬品については、後任者に説明して引き継ぐか、あるいは携行した者が責任をもって持ち帰ることとし、放置されることのないよう留意する必要がある。

平成23年3月11日の東日本大震災から2年数カ月経過した。沿岸部の被災地では、人口の移動や市街地の復興の遅延から、医療機関の復旧もまだまだである。

薬剤師は日常薬事法、薬剤師法、健康保険法に基づいて業務を行っているが、災害が発生するとライフライン、通信、物流が止まり、厚生労働省や日本薬剤師会から発信される情報も入手できない状態となる。非日常の状態で行動する時の指針となったのが、平成19年1月に日本薬剤師会により作成された「薬局・薬剤師の災害対策マニュアル」であった。平成24年3月には「薬剤師のための災害対策マニュアル」が作成された。このマニュアルは発災時の薬剤師の行動の指針となるので熟読しておくことが大切である。

くすりの散歩道 NO.72

スマートフォンを選ぼうとして、思うこと

（一財）日本医薬情報センター 医薬文献情報担当
野本 晃（Nomoto Akira）

現在、多くの方がスマートフォンをお持ちになり、ご活用されていると思います。

私自身もようやく、いくつかの機種を手に取ってみて、購入を検討している段階です。

長く利用していくものなので、自分にとって好ましい製品を選びたいと考えています。

そのスマートフォンについて、国内の全携帯電話の中での普及率が最近の統計で約4割という記事を読みました。

残りの約6割が従来機種、いわゆるガラパゴス携帯での利用であり、感覚的には大多数に及んでいる印象のスマートフォンですが、まだそれ程あせらずに購入しても良いのかな、と若干ですが安心しました。

現在私が使用している携帯は、まさにガラパゴス携帯そのもので、その名前の由来として国内の携帯の機能が世界の標準的な仕様とは大きく異なっていて、それを独自の進化を経たガラパゴス諸島の動植物になぞらえたものであることは、割り合いに一般的な情報かと思います。

ガラパゴス諸島の特異的な環境が、約200年前にイギリスの自然科学者チャールズ・ダーウィンに見いだされた事もまた、多くの方がご存知かと思います。

近年、そのダーウィンの名前から取った「ダーウィン医学」あるいは「進化医学」という考えが提唱されていて、国内でも翻訳を含めた本がこの数年に何冊か出版されており、関心の高まりを感じます。

「ダーウィン医学」もしくは「進化医学」とこれまでの医学との相違点は、従来の医学が直接的な治療法を生み出すことに重点を置いていたのに対し、進化の視点＝過去から現在に至る経過の中で、ヒトの病気の遠因・成因を考え、その結果から治療や予防を考えるという部分です。

その考えを紹介した幾つかの本に目を通しましたが、その中で生活習慣病としての糖尿病についての解釈に興味をひかれる点がありました。

その点は、まず過去の年代のうち、たとえば約1万年前の初期の人類にとって、農耕・牧畜はともに未発達の状態で慢性的な飢餓が持続していたため、栄養素のひとつ、糖質の確保は非常に重要な事であり、そのためその年代には現在に近い形で、人体で糖質を確実に分解し、蓄積していく機能があったという明白な事実の提示です。

けれども長大な年月を経て食・生活環境が大きく変化した現在では、本来は人体にとって必要不可欠であり、利点でもあった蓄積の機能そのものが、古代には存在しなかった偏食・過食の影響によって不利な方向へと働き、そのために現代病としての糖尿病を生じさせる、という示唆を受けました。

そうした過去と現在との対比の中から、現代の糖尿病のような生活習慣病の成り立ちと、その対処法を考えていく点に、私は「進化医学」の医療観と、手法としての意義を感じます。

もしかしたら、そのような過去の何らかの時点を拠りどころとして物事を考える事は、必ずしも積極的な発想ではないのかも知れません。

けれども、たとえばスマートフォンと旧機種との写真の画質を比較した時、古い機種の画像が劣っていたとしても、その写真の中にもまた、さまざまな方が過ごされてきた、生活の中の一瞬の大切な思い出が残っているのだろうと思います。

〈参考資料〉

病気はなぜ、あるのか ― 進化医学による新しい理解
ランドルフ・M・ネシー 他　新曜社（2001）

進化医学　人への進化が生んだ疾患
井村 裕夫　羊土社（2013）

平成 25 年度 JAPIC ユーザ会

特別講演

「これからの医薬品安全対策」

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　安全管理監
（現　公益財団法人先端医療振興財団　クラスター推進センター　統括監）
森　和彦
Mori Kazuhiko

本稿は、平成 25 年度ユーザ会（平成 25 年 6 月）での特別講演をもとに、再構成したものです。

は　じ　め　に

本稿では、医薬品安全対策について、最近の話題も含めて、今どのような状況にあるのか、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）では何を考えているのかについて紹介します。

話のポイントは、「安全対策は何のため、誰のためのものか」、「ライフサイクルを通じた PDCA cycle」、「予測に基づく計画」、「科学的根拠に基づく安全対策の必要性」、「安全対策のスピード・実効性の向上」の 5 点になります。

1 安全対策は何のため、誰のためのものか

PMDA は日本に一つだけの、セーフティトライアングルといわれる、「審査」「安全対策」「救済」という三事業に取り組んでいる独立行政法人です。医薬品や医療機器を通じて、国民・患者の期待に応えようとしている組織が健全に運営されるためには、やはり理念というものが必要です。外部に対しても、この組織が何をしようと思い、そこに働いている人間は何を理想としているのかを明らかにすることがとても大事だということで、作り上げたものが**図 1** に示した理念です。

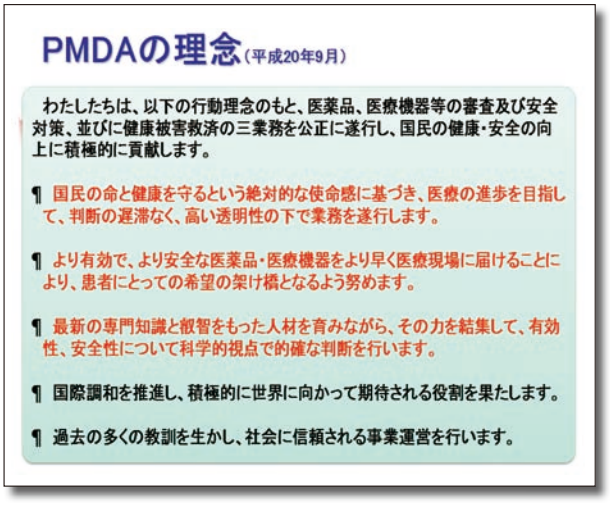
その中でも特に安全対策に関係するのは、赤い文字で示した三つです。

最初の「国民の命と健康を守るという使命感」と「スピーディな判断」、「透明性」が重要であるということが大前提です。

我々は、医薬品と医療機器を通じ、それらを医療現場に早く届けることによって、患者さんの希望の架け橋になり、期待に応えるということを目的にしています。

これらに取り組んでいく上で、最新の専門知識と知恵の働く人材を育てることが重要です。その力を結集して科学的な判断を行う。これがレギュラトリーサイエンスの基になっているもので、こうしたことを考えています。

図 1



医薬品や医療機器にかかわる仕事をされている人は誰でも、本当はこういったことを目指していると思います。現実には様々な事情や理由などもあると思いますが、誰にでも共通の理解をしていただけるものと思います。

最近は、リスクとベネフィット、あるいはベネフィット・リスクアセスメントなど、いろいろなことが言われます。そのときに誰にとってのリスク・ベネフィットなのかを考えると、やはり患者さんの視点でのリスク・ベネフィットを考えることが大事だと思います。

規制当局、あるいは企業、その立場にとってのリスク・ベネフィットとなるとそれぞれ微妙に違ってくると思います。例えば、規制当局の場合、するべきことをしっかりとしなかったと責任を追及されたりするといった別のリスクが出てきます。そのようなことに引っ張られると、判断としては少し変なことが出てくることもあるかもしれません。やはり原点は患者にとってのリスク・ベネフィットを考えることが大事だと思います。

図 2 に患者さんにとってのリスク・ベネフィットを示しました。もともと患者さんは病気のリスクにさらされています。薬のリスクとベネフィットと言っていますが、まずその前に患者さんがいらっしゃるわけで、その患者さんは病気のリスクにさらされているのです。そこに薬の効き目と副作用があって、病気のリスクを減らすために、薬の効用、効果を期待しているわけです。

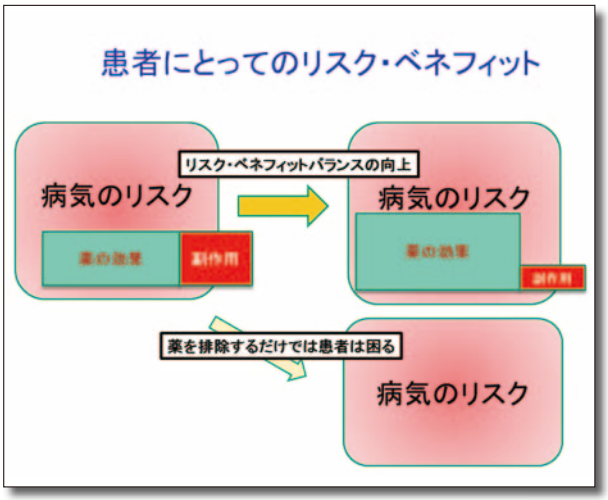
ただ、どうしても避けて通れない副作用、薬のリスクがついてきます。図中の副作用の部分が出っ張っているのには理由があります。

病気自体で起きてくる不都合なことが薬の副作用で起きてくることと似ているため重なる場合があります。あるいは、病気で起きる現象を薬が増やす、add-on されることがあって重なっているものもあります。

完全に病気に起因しない不都合なことの場合は、副作用として比較的簡単に認知されます。たとえば風邪をひいて風邪薬を飲んだら、肝臓が悪くなったといった場合。風邪で肝臓はそれほど悪くはなりません。

病気とは異なる部位に出てくる副作用もあります。たとえば消化器の専門医が新薬を使っていて、呼吸器の病気の間質性肺炎が起きる。また、肝臓の病気でインターフェロンを使った場合に、うつ病が出ることがあります。肝臓の専門医にはうつ病まで面倒は見られません。患者さんが来なくなったなと思っていたら、実はうつ病で入院していたということがあるのです。

図 2



そのようなことが見逃されやすいという問題もあって、図の副作用の少しはみ出しているところの扱いは難しいのですが、中にある部分もやはり難しいのです。病気自体によって起こることと、それが薬によってさらに増えたり減ったりするということが重なっています。それだけ見ていると、現象としては何か不都合なことが起きているけれど、それは何のせいか、意外とよくわからないのです。

そのような難しさがあるのですが、我々が、目指しているのは、効き目の部分を最大限にし、副作用として出てくるような不都合なことは最小限にして、患者さんの病気のリスクをできるだけ減らすことです。ベネフィット・リスクバランスを向上させることによって、患者さんの期待に応えるということです。

ところが、薬の副作用のリスクや経済的な事情などいろいろな理由で、薬を現場から回収するなどして排除してしまうと患者さんは病気のリスクにそのままさらされてしまいます。そうならないように、我々は日々仕事に取り組んでいると理解しています。

図 3 の左側は、薬が生まれる最初の段階を示しています。この時点では医薬品の効き目について、エビデンスが確かといえるのはほんのわずかです。安全性はわからない部分が多く、それを未知のリスクと言っています。未知のリスクが多くて効き目もよくわからない。それが使いこなしていくうちに、エビデンスがだんだん増えていくのです。これは狙って増やさないといけません。意識的に図の右側に移動する必要があります。

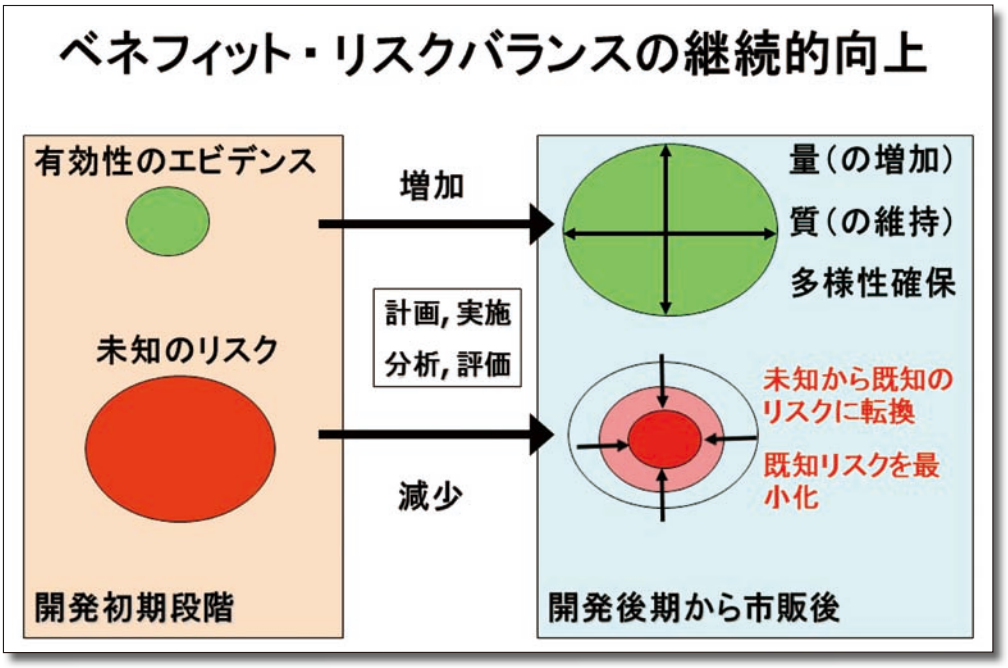
このプロセスは新薬が大勢の人々に使われて役に立つという曖昧なものではなく、大勢の人に使うとともに、正しく使うことをしっかりと続けることが大切です。様々な患者さんが新薬を多様な状況で使って、どうであったかをエビデンスとしてきちんと作っていく。これによって、より多くの患者さんに、どう使えば、どう役に立つのかがわかります。エビデンスはそういう方向性で作っていくべきです。

一方で未知のリスクの部分は、「最初は何だかわからないが、危なくないとわかってくるもの」、「リスクだとわかるもの」、「依然としてわからないもの」の三つに分かれてきます。これを、薬のライフサイクルを通じて明確にし続けていくことが私たちの日々の仕事だと思っています。

以上のようなことを行っていく中で、特に市販後について、世界の三極の取り組みを比較したものが**図 4** ですが、だいたい似たような状況です。米国やヨーロッパ、日本も審査のときにいろいろな市販後の計画を作って、それを着実に実践していく構図になっていますが、しっかりとフォローアップをすることについては、欧米のほうが立派なことを言っています。ただ、医療現場の負担を考慮したメリハリが必要だというのが日本の認識です。

その代表例としてあげられるのが、市販直後調査、英語では EPPV（early postmarketing phase vigilance）といいますが、それが日本の特徴です。日本では、市販直後の時期のリスクの高さに特徴があります。なぜかというと、日本には国民皆保険制度があるからです。新薬が承認されると一般的に、およそ 60 日～90 日で保険収載されます。保険収載されるとその日から日本中のどこでも使えるようになります。ですから、承認されてからそれを使う患者さんの数が急激に増えます。そのときに副作用の発生も急増します。発売して間もないときの新薬を使用する患者の拡大は非常に急速なので、市販直後のおよそ半年間がターゲットのエリアになります。

図 3



そこをしっかりと対応することで、できるだけ早く新薬を医療現場に浸透させ、できるだけ大勢の患者さんの役に立て、なおかつ起きる問題に的確に対処していくことで、患者さんの期待に早く応えられるようになります。それを目指そうということが、**図 5** に示した日本のモデルです。

図 4

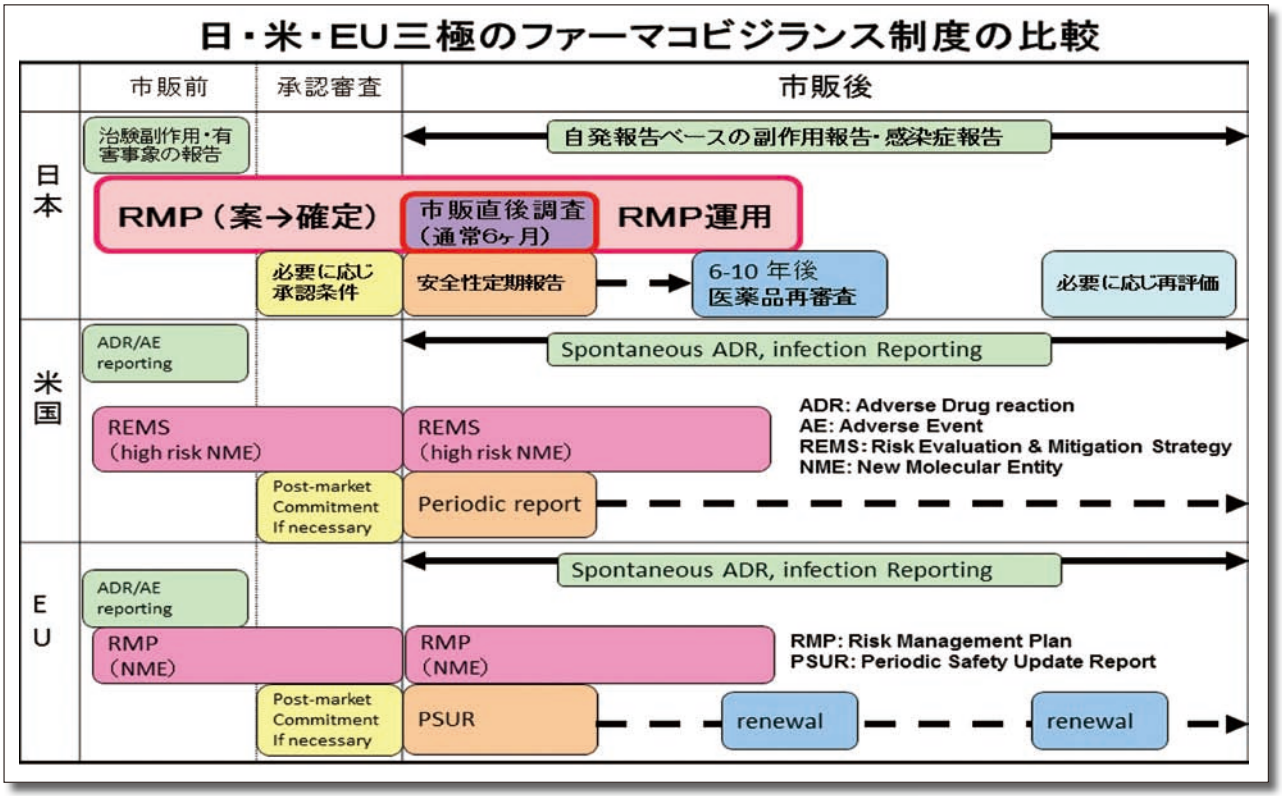
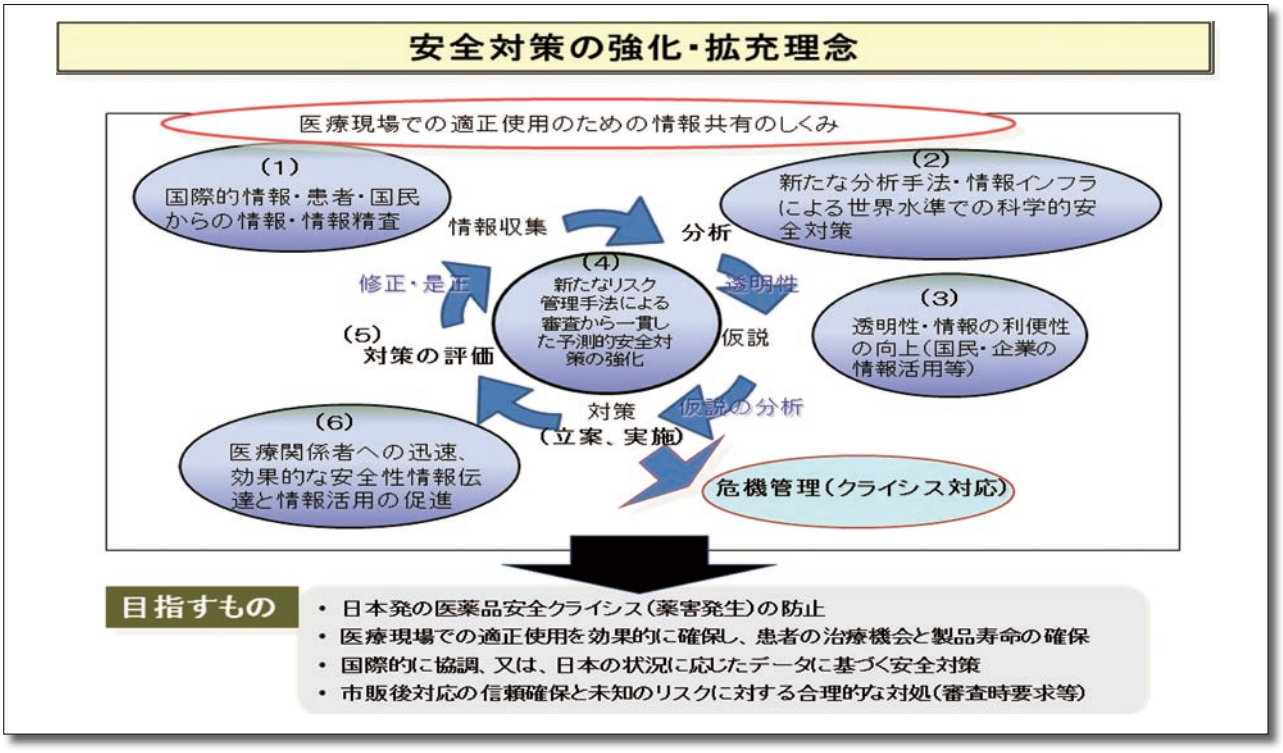

日・米・EU三極のファーマコビジランス制度の比較
市販前
承認審査
市販後
日本
治験副作用・有害事象の報告
自発報告ベースの副作用報告・感染症報告
RMP（案→確定）
市販直後調査（通常6ヶ月）
RMP運用
必要に応じ承認条件
安全性定期報告
6-10 年後 医薬品再審査
必要に応じ再評価
米国
ADR/AE reporting
Spontaneous ADR, infection Reporting
REMS (high risk NME)
REMS (high risk NME)
ADR: Adverse Drug reaction
AE: Adverse Event
REMS: Risk Evaluation & Mitigation Strategy
NME: New Molecular Entity
Post-market Commitment If necessary
Periodic report
EU
ADR/AE reporting
Spontaneous ADR, infection Reporting
RMP (NME)
RMP (NME)
RMP: Risk Management Plan
PSUR: Periodic Safety Update Report
Post-market Commitment If necessary
PSUR
renewal
renewal

図 5


安全対策の強化・拡充理念
医療現場での適正使用のための情報共有のしくみ
(1) 国際的情報・患者・国民からの情報・情報精査
情報収集
分析
(2) 新たな分析手法・情報インフラによる世界水準での科学的安全対策
修正・是正
(4) 新たなリスク管理手法による審査から一貫した予測的安全対策の強化
透明性
(3) 透明性・情報の利便性の向上（国民・企業の情報活用等）
(5) 対策の評価
仮説
対策（立案、実施）
仮説の分析
(6) 医療関係者への迅速、効果的な安全性情報伝達と情報活用の促進
危機管理（クライシス対応）
目指すもの
・日本発の医薬品安全クライシス（薬害発生）の防止
・医療現場での適正使用を効果的に確保し、患者の治療機会と製品寿命の確保
・国際的に協調、又は、日本の状況に応じたデータに基づく安全対策
・市販後対応の信頼確保と未知のリスクに対する合理的な対処（審査時要求等）

2 ライフサイクルを通じたPDCA cycle（plan-do-check-act cycle）

これまで述べてきたことに取り組む上での方法として、ここ5年程度は**図6**に示すようにplan-do-check-actのサイクルを回していくような考え方を打ち立てていくようになってきています。そこで2013年4月から計画的に取り組んでいくことにしたのが、日本のRMP（Risk Management Plan）、リスクマネジメントプランです。

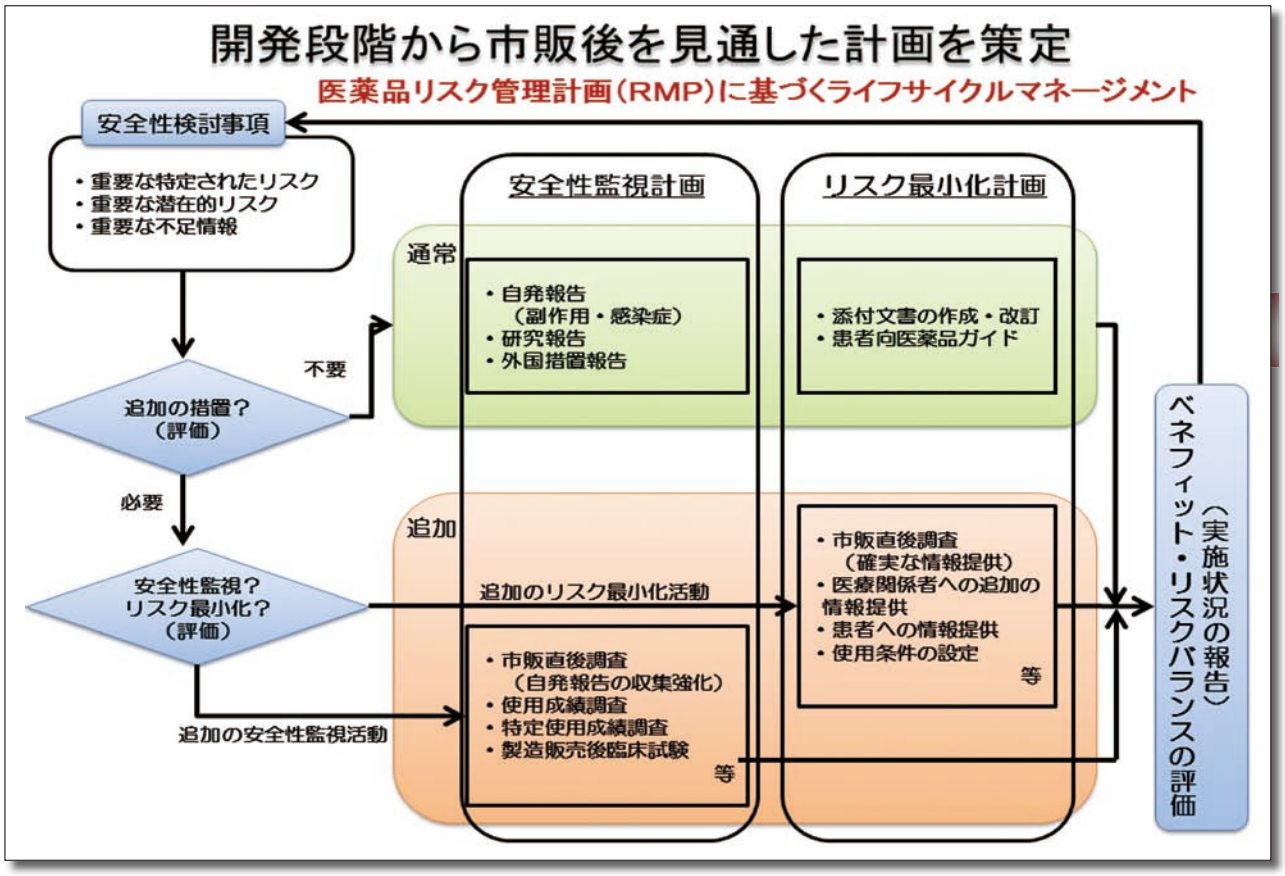
リスクマネジメントプランと言っていますが、実はリスクとベネフィットと両方のマネジメントを目指しています。常に考えているのはそこです。世界的にもベネフィット・リスクバランスの評価を必ずしようとなっています。ですから、ベネフィット部分をきちんととらえておかないといけません。

薬は効き目があるから薬です。効き目がないものはむしろ毒ですから、効き目の部分をしっかりととらえて、それが本当に維持され、発揮され、さらに発展しているか、エビデンスがさらに積みあがっているか、そういったことも一緒に見ていないと、求めているベネフィット・リスクバランスの正しい評価、判断ができないことになります。

忘れないでいただきたいのですが、安全対策に取り組んでいるとどうしてもリスクばかりに目が向いてしまいます。ベネフィットはどのようなものかを最低ライン理解していないと、リスクばかりに目がいってしまって、副作用を起こす薬は要らないと簡単に思ってしまったりします。

大多数の患者さんは、副作用なしで薬を使っています。副作用は、抗がん剤などを除くとそんなに高頻度に出るものはなく、殆どのケースで薬は患者さんの役に立っています。しかし、ごく低い頻度ですが、非常にたちの悪い副作用が出るものもあり、そういう場合に「この薬、どうしようか」と悩むことになります。

図6



しかし、その薬をなくしてしまうと、患者さんは使える薬がなくなって困るのです。その困る患者さんの声はなかなか聞こえてこないので、ベネフィット・リスクバランスを見ることが大事である。その発想を忘れないようにしていくということはぜひ強調しておきたいと思います。

3 予測に基づく計画（RMP：Risk Management Plan ～医薬品リスク管理計画）

現実の問題は、複雑な系で起きています。稀に起こる副作用は、本当に「万に一つ」なのだということは実際のデータが示しています。稀な副作用は開発の過程ではなかなか見つけられません。

また、現場に出ると薬は単独で使われることはほとんどありません。必ず他の薬も使われているし、考えていた病気以外の病気が重なっている場合がざらにあります。例えば日本人にも非常に多い糖尿病の患者さんは、様々な病気を合併していて、いろいろな薬を併用します。6剤、7剤、当たり前に併用します。そのような状況で使われることを臨床開発の段階でどこまで調べられるか。

それだけの併用が普通の糖尿病の患者さんに対して、治験は基本的に単剤で、あるいはせいぜい2剤併用で行っています。本当にこれで評価できているのかというのはなかなか難しいところがあります。

ですから、現場に出てから、本当のリアルワールドでの本当のリスク・ベネフィットの評価に我々は取り組まなければいけないと思います。

FDA（Food and Drug Administration：米国食品医薬品局）の安全対策担当も「いろいろなことを調べていっても、やはり現場に出てから、わからなかったリスクによって撤退することがある」と言っていました。そのうちかなりの場合は「副作用報告が現場からきて、それがきっかけになって回収するとか撤退するというような話になることが多い」とも言っています。

日本でも副作用の報告はじわじわと増えています。国内の報告は現在、年間で4万件を超えました。海外からも年間で26万件の報告が来ています。

図7が一番新しい昨年までのデータです。

米国でも、**図8**に示すように、急激に増えています。AER（Adverse Event Reporting：有害事象報告）として報告されたものをカウントしていますが、2013年1月に聞いたところでは、直近だと年間90万件を超えているようです。なぜ増えているのかは、実はよくわかってはいません。

図7

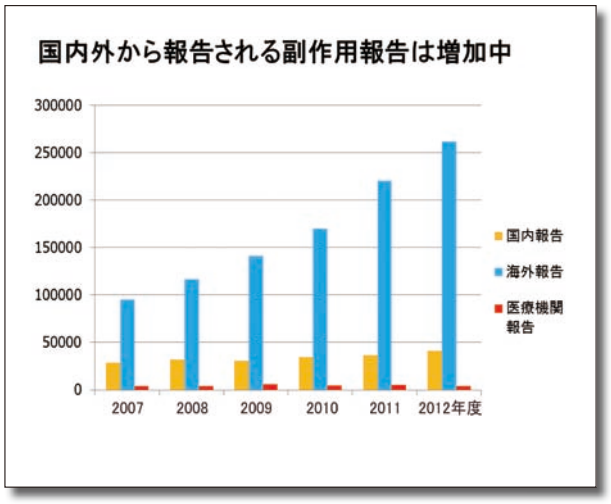
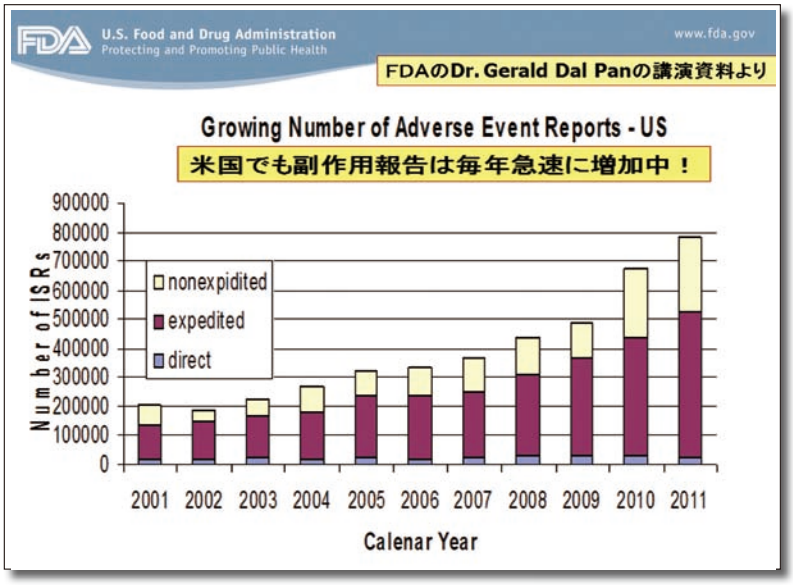


図8



ただ、副作用の発生自体が急速に増えているのだったら、世界的な大問題なのですが、おそらくそうではなくて、何か報告が増える要因があるのだろうと思っています。もちろん薬の使用自体も、患者さんが増えるような疾患領域では、当然増えてきます。そうすれば副作用報告も増えるのではないかと思います。

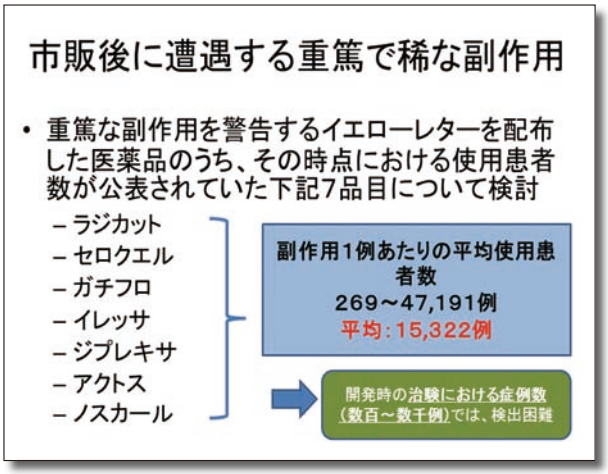
この増えている原因は何なのか、非常に気になり、きちんと調べる必要があると思っています。いずれにしても、薬は現場に出て使われるといろいろな副作用の報告が上がってきます。それによって、開発中にわからなかった問題が現れてくることは避けて通れません。

図 9 に緊急安全性情報を例に挙げました。これは抗がん剤のイレッサのイエローレターです。この場合も間質性肺炎が起こること自体はわかっていましたが、それがそんなに頻度が高いとか、急速に進展して致命的なことになるというところまでは、開発の段階ではわかっていませんでした。そういうことで、その部分が未知であったということです。間質性肺炎自体が全然わかっていなかったと言っているわけではありません。そこは念のために申し上げておきます。

図 9

イエローレターが出ているもので、どれくらいの患者さんに使って、何件くらい重篤なことが起きているかということが公表資料から確認可能なものを調べると**図 10** に示したように 7 件ありました。これの平均を取った結果として、副作用 1 例あたりの患者数は、イレッサが 269 人。ガチフロキサシンという抗菌薬が 47,000 人。幅はありますが、平均してみると 15,000 人。15,000 人に 1 例くらいの稀な重篤な副作用で、イエローレターを出す結果になっています。イレッサを除くと平均値はもっと上がり、17,000 人になります。そんなに低頻度でも、重篤な副作用は現場に出てから判明したときは大騒ぎになります。

図 10



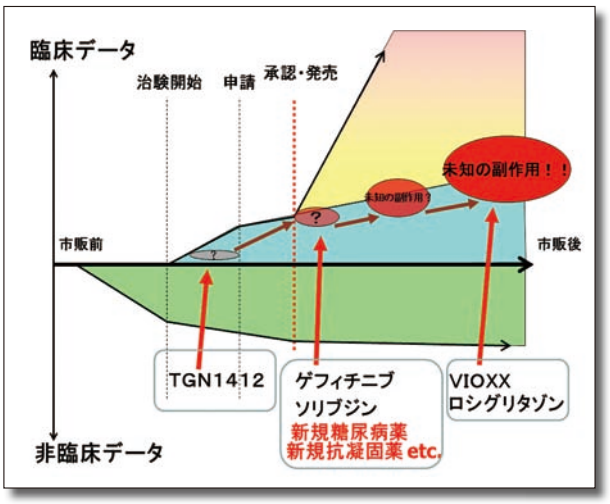
こういった副作用を開発中に見つけられるものかと言えば、絶対無理です。通常の新薬の開発中に行う臨床試験に参加する症例数を全部合わせても、1,000 ～ 2,000 例前後です。1990 年代の米国では、抗菌薬、抗生物質の臨床開発は 8,000 ～ 9,000 例が必要と言われていました。

しかし、それだけの例数では、こういった稀な副作用はどれくらい起きるか、あるいは起きるか、起きないかということ自体も確実に検出できるわけではなく、市販後にならないとわかりません。開発中には調べようがありません。しかし、起きることがあるのです。それを何とかしなければいけません。

市販後にいろいろなことを調べていくことで、どうしてもそこでないとわからないことがあることは明らかですが、実際にいろいろな開発のステージでいろいろなタイプの問題が起きています。それを実際の事例として紹介します。

図 11 に示すように、臨床開発の早い時期から承認後間もない、それから何年もたってからというので、三つのカテゴリーで紹介します。

図 11



まず最初は、2006 年の抗体医薬 TGN1412 の例です。最近の新薬は治験に入る前段で、動物実験などにより、ヒトに初めて使うときに、めったに危ないことはなくなっているはずでした。

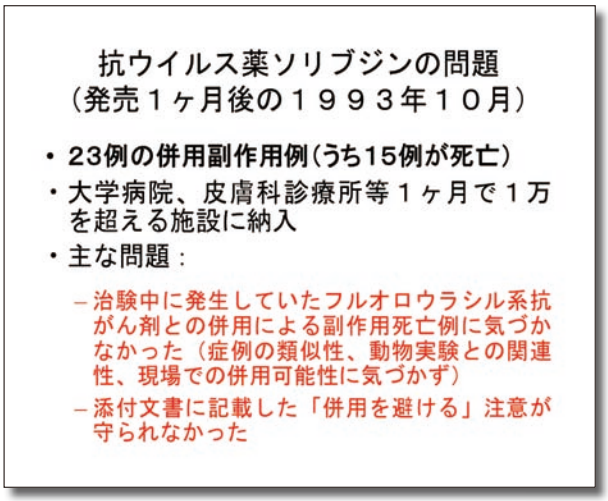
TGN1412 は、がんあるいは自己免疫疾患の治療に使う新しいタイプの抗体医薬で CD28 に対するスーパーアゴニスト抗体です。これを投与したら、全員がサイトカインストーム状態になって、ICU（Intensive Care Unit：集中治療室）送りになってしまいました。

世界中大騒ぎになってしまいました。事前の実験はそんなにインチキだったのか。いや、そんなことはありません。英国の規制当局が、治験に入っていいと判断をしていたのに、こんな大変なことが起きたのです。

あまりにも劇的な事件だったので、世界中の学者が検討しました。結果的には抗体医薬についての考え方が、少し進歩しなければいけないということになりました。ヒトへの初回投与量の検討にあたっては従来の方法に加えて MABEL（Minimal Anticipated Biological Effect. Level）の評価などを使ってもう少し多面的に検討したほうがいいということになりました。

図 12 に示したのは、もっと古い例で、1993 年承認のソリブジンです。これはソリブジンそのものの副作用ではなくて、抗がん剤との薬物相互作用が致命的な問題を引き起こすということでした。なおかつ、それがわかっていて添付文書に記載されていたのですが、現場が全然気付かなかった、あるいは読んでいなかったということでした。現場における複雑系で起きて、思ったとおりにならないことが山のようにあるということを示す、典型例だと思います。

図 12



薬物相互間のメカニズムは**図 13** のような論文も出ていて、ソリブジンの代謝物が抗がん剤の代謝を阻害して、抗がん剤の血中濃度が急激に上がって、たいへんなことになります。こういうことがわかっているけれども、避けられずに起きてしまう。これが理論と現実の差です。

米国 Merck 社の消炎鎮痛薬 VIOXX は、2004 年 9 月に副作用により自主回収となりました。現在の FDA の安全部門は人員を増やして非常に強化されていますが、そのきっかけだと言われています。この 10 年、この事件をきっかけにして、FDA は安全対策の組織体制を強化してきています。

米国ですら、安全対策についてまだまだ課題が多いという状況を如実に表わしているのですが、発売後 5 年もたってから、回収するはめになってしまった。そ

ういう重大な安全性の問題が、なぜもっと早期にわからなかったのかということです。

図 13

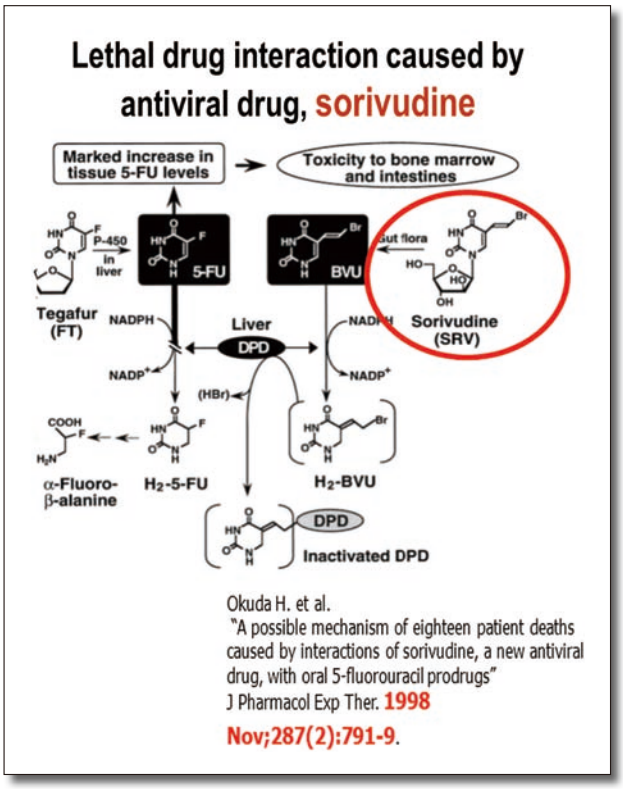
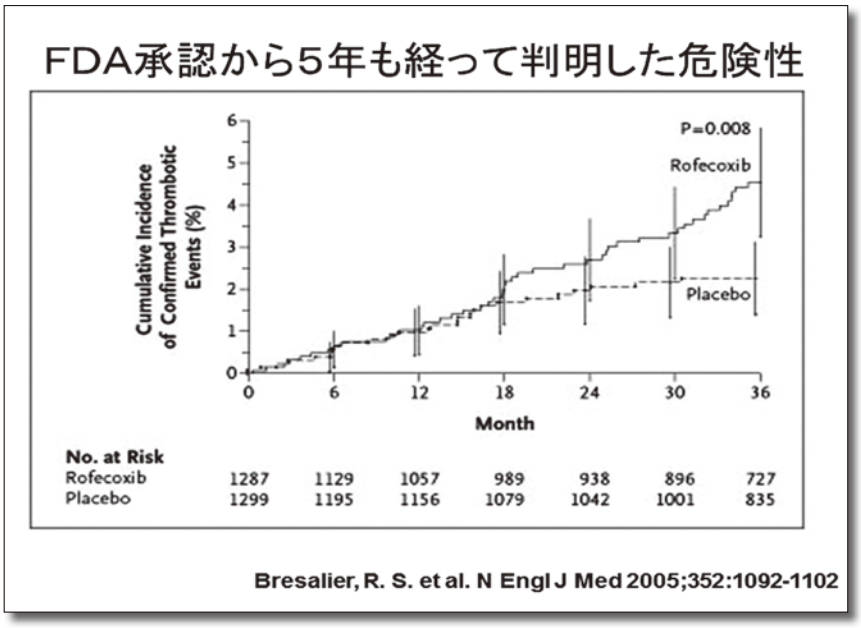


図 14



VIOXX の発売後 5 年ほどして、回収する直前に**図 14** のような試験の結果が出ました。プラセボ対照の 1 群約 1,300 例の大規模な試験を何年もかけて行っているのですが、プラセボに対して、この薬を使っていると心血管イベントが急激に増えてくることが明らかになりました。

グラフが示すように VIOXX の使用開始から 1 年半たったころからプラセボと差がついてくるので、少し使ったくらいでは全然わかりません。世界中でおよそ年間 2,000 億円の売り上げがあった薬でしたが、あっという間に回収になって姿を消してしまいました。これによってたくさんの方が亡くなったのではないかと推定する論文も出ていました。

振り返ってみると、2000 年 11 月に発表された論文に、「同じ系統の古いタイプの消炎鎮痛薬ナプロキセンと比べると、胃には明らかにやさしく、消化器系の副作用は非常に少ないが、逆に心血管系のイベントが明らかに多い」と記載されていました。なぜだというのが当時話題になっていて、私もこの論文が出たときに読んで、おかしいとは思っていましたが、その理由が当時はよくわかっていませんでした。

ナプロキセンにはアスピリンのような抗血小板作用があるので、心血管イベントに抑制的に働いて、アスピリン -like な作用で心血管系イベントが減ると推定されていました。それに対して、VIOXX は抗血小板作用がないので、相対的に差がついているように見えるのだと当時は解釈されていました。

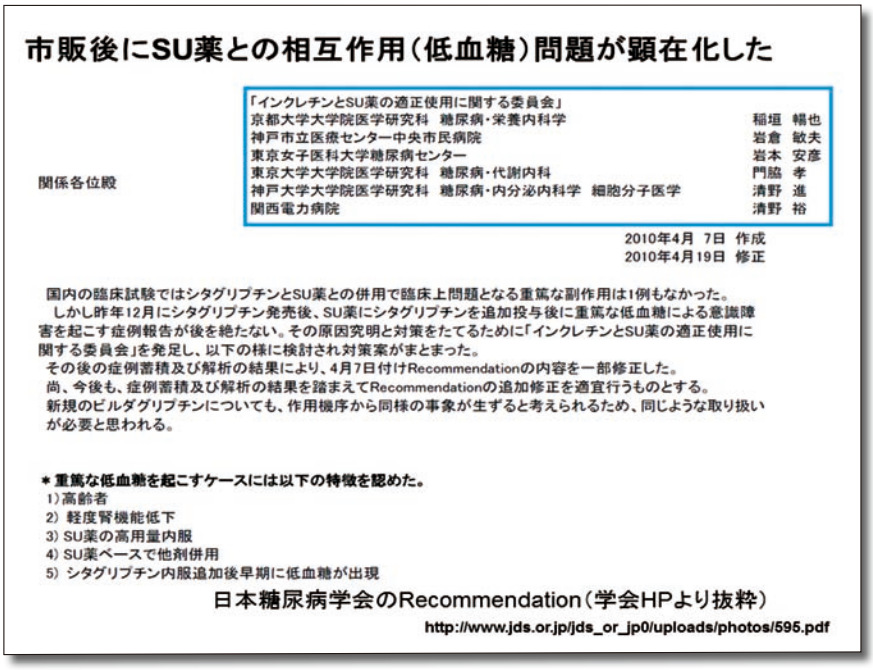
実は違っていたのです。VIOXX を使っているほうがリスクは上がっていることが後になってわかりました。どうしてそれがわからなかったのかと後からさんざん問われて、FDA は Sentinel Initiative という安全監視に関する国家戦略を作って、それに基づいて組織改革をしました。

次は、最近の事例で、2006年に久々に登場した糖尿病新薬です。日本でも2009年に承認されました。インクレチンを介して働く糖尿病の薬で、**図15**に示したようにまた相互作用の問題です。SU剤と併用すると非常な低血糖になります。もともとこのような薬は血糖値に依存してインスリン分泌をコントロールするという効き方をするので、低血糖がすごく起きにくいのです。実際、単剤でのデータでは非常に低血糖が起きにくくて、良い薬です。それなのに、SU剤と併用したときに思いもかけず低血糖が頻繁に起きることがわかってきて、またしても相互作用が問題となりました。こういったことがあって、**図16**のような注意喚起の文書を配布して、対応してきました。

もう一つの事例の抗血栓薬のダビガトランも、久々に出た画期的な新薬の例です。血栓を作らないようにする薬として非常に優れた特性を持つと言われ、ワルファリンと比較して、用量の調節もあまりしなくていいし、相互作用もあまりありません。非常に期待されて、日本でも販売開始されました。そうしましたら、消化管出血による死亡例が出てしまいました。

お腹の中で出血してしまうとなかなか止められず、時に致命的なことになります。このため出血が起きてしまったら中和する薬がないということが、添付文書に書かれました。以前からわかっていたことだと言えばそうなのですが、やはり使う患者さんをよく選ばなければいけないし、用量についても気をつけなければいければいけないということも注意喚起され、徹底されるようになってきています。

図15



市販後にSU薬との相互作用（低血糖）問題が顕在化した

「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」

京都大学大学院医学研究科　糖尿病・栄養内科学	稲垣　暢也
神戸市立医療センター中央市民病院	岩倉　敏夫
東京女子医科大学糖尿病センター	岩本　安彦
東京大学大学院医学研究科　糖尿病・代謝内科	門脇　孝
神戸大学大学院医学研究科　糖尿病・内分泌内科学　細胞分子医学	清野　進
関西電力病院	清野　裕

関係各位殿

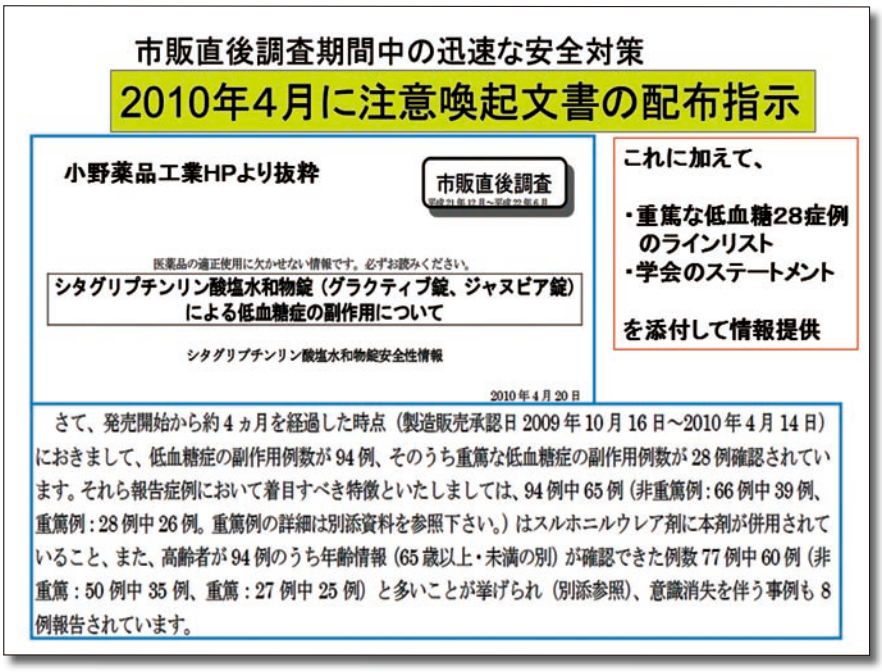
2010年4月　7日　作成
2010年4月19日　修正

国内の臨床試験ではシタグリプチンとSU薬との併用で臨床上問題となる重篤な副作用は1例もなかった。
しかし昨年12月にシタグリプチン発売後、SU薬にシタグリプチンを追加投与後に重篤な低血糖による意識障害を起こす症例報告が後を絶たない。その原因究明と対策をたてるために「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」を発足し、以下の様に検討され対策案がまとまった。
その後の症例蓄積及び解析の結果により、4月7日付けRecommendationの内容を一部修正した。
尚、今後も、症例蓄積及び解析の結果を踏まえてRecommendationの追加修正を適宜行うものとする。
新規のビルダグリプチンについても、作用機序から同様の事象が生ずると考えられるため、同じような取り扱いが必要と思われる。

＊重篤な低血糖を起こすケースには以下の特徴を認めた。
1）高齢者
2）軽度腎機能低下
3）SU薬の高用量内服
4）SU薬ベースで他剤併用
5）シタグリプチン内服追加後早期に低血糖が出現

日本糖尿病学会のRecommendation（学会HPより抜粋）
http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/595.pdf

図16



市販直後調査期間中の迅速な安全対策

2010年4月に注意喚起文書の配布指示

小野薬品工業HPより抜粋

市販直後調査

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

シタグリプチンリン酸塩水和物錠（グラクティブ錠、ジャヌビア錠）による低血糖症の副作用について

シタグリプチンリン酸塩水和物錠安全性情報

2010年4月20日

さて、発売開始から約4ヵ月を経過した時点（製造販売承認日2009年10月16日～2010年4月14日）におきまして、低血糖症の副作用例数が94例、そのうち重篤な低血糖症の副作用例数が28例確認されています。それら報告症例において着目すべき特徴といたしましては、94例中65例（非重篤例：66例中39例、重篤例：28例中26例。重篤例の詳細は別添資料を参照下さい。）はスルホニルウレア剤に本剤が併用されていること、また、高齢者が94例のうち年齢情報（65歳以上・未満の別）が確認できた例数77例中60例（非重篤：50例中35例、重篤：27例中25例）と多いことが挙げられ（別添参照）、意識消失を伴う事例も8例報告されています。

これに加えて、
・重篤な低血糖28症例のラインリスト
・学会のステートメント
を添付して情報提供

ダビガトランは、本来、非常に良い特性を持っていて、ワルファリンよりもむしろ相対的には頭がい内出血のリスクが低くなるということもうかがえます。アジア人ではワルファリンによる出血リスクは実はものすごく高いのです。そういうことが最近になってだんだんわかってきました。それも含めるとこの薬は、本当は良い薬です。その良い薬を最初に使うときに少し注意が足りなかったため、2011年8月に**図17**のブルーレターを出すことになってしまいました。

この対応は日本が最初で、その結果、ヨーロッパでは10月、米国も12月にかなりあわてて注意喚起の対応をしています。

米国はその後結局、「ダビガトランは治験や臨床開発のとき以上に、市販されてから出血リスクの問題が大きく起きているということはない」と、想定されたリスクの範囲であることがデータベースによる研究で判明したと後に発表しています。

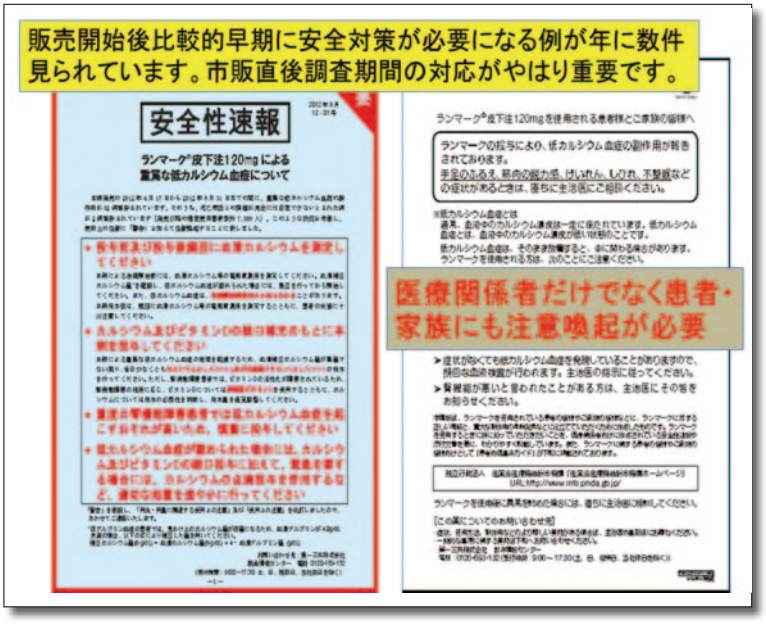
ただ、米国でも、高齢者で腎機能が少し悪い人に使ったら、とたんに出血が止まらなくなってしまったという症例報告が実際に出ています。ですから、注意して使わないと問題が起きるということについては、世界中どこでも同じ事情にあります。

次の例も、効き目自体はいいけれども、その結果として患者さんに具合の悪いことが起きるというものです。

先ほどのダビガトランも効き目が出過ぎて出血が止まらなくなるというものですが、それとよく似ています。これはがん患者の骨転移の治療に用いられ、骨粗鬆症の治療薬としても開発されているものでカルシウムの骨代謝に作用して、骨を丈夫にする薬です。カルシウムを定着させる作用が非常に強いので、カルシウムが血中から急激に減ります。カルシウム低下が止まらなくなり、重篤な低カルシウム血症が起きます。それで、カルシウムとビタミンDの補給をしっかりとしながら使うべき薬だということを改めて認識することになってしまい、**図18**の左のブルーレターを医療従事者に対して出しました。

図17

図18



さらに、薬に関する重要な情報は、患者・家族にもきちんと伝える必要があると思います。最近では、慢性疾患の患者さんが在宅で、医療従事者の目が常時は届かないところで、ずっと薬を使うことが非常に増えています。そうすると、どうやって適切な治療を続けるのか、アドバイスをすることが非常に大きな課題になっています。

例えば**図 18** の右のように本人と家族の方にも情報を提供して、低カルシウム血症についての症状など、どういうことが起きるのかということ、カルシウム補給がどうして必要なのかということについて、わかりやすく説明しようと、資料を作って配布しています。

最初は「カルシウム、ビタミン D を補充するための薬を薬局で買ってください」と言っていたのですが、現在は医療用のものが薬と一緒に処方されるようになりました。こうしたことも一つひとつのイベントの中に、今まで考えてきていたつもりだけれども不十分、あるいは新しいトレンドだと思うことが含まれています。ですから、一つひとつがいろいろなレッスンになって、次の安全対策に生かせるようにしていくべきなのです。

そして、多くの新しい医薬品が出てくるこの時代に、新しい発想がいろいろ出てきます。そういうことで、ベネフィット・リスクバランスの最適化を目指した開発戦略があり、審査も市販後安全対策も進化が必要だと思います。

米国では**図 19** に示したように、Personalized Medicine（個別化医療）というものが、FDA 長官と NIH（National Institutes of Health：米国国立衛生研究所）長官の共著の論文で出ています。これもかなり印象的ですが、2010 年にはいろいろな論文が出ています。

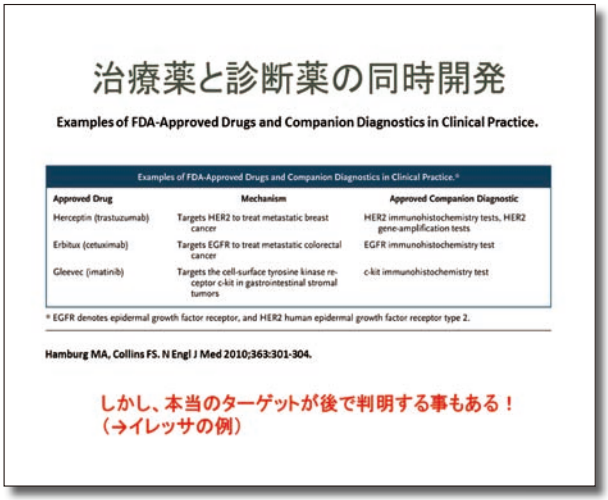
図 20 に示したように、治療薬と診断薬を同時開発して、効き目の鋭い薬は、それにふさわしい適切な患者を選んで適切に使うことによって、ベネフィット・リスクバランスを最善のものとする。こういうことを考えて、治療薬とそれを最適に使うための診断薬を一緒に開発する。コンパニオンドラッグ・ディベロップメントについて、「これからはその時代だ」と書かれています。

ただ、実際はそう簡単にはいきません。たとえば抗がん剤の場合の標的分子は、これだと思って開発しても、実はそのそばの別の分子に効いていたということが決して珍しくないのです。本当のターゲットが後からわかってくるということがあって、そのわかってきたものに対する診断用のキットを後で作らなければいけないことが珍しくないので、言うほど簡単ではありません。

しかし、治療薬と診断薬、それを組み合わせるという発想は揺るぎなく重要です。

図 19

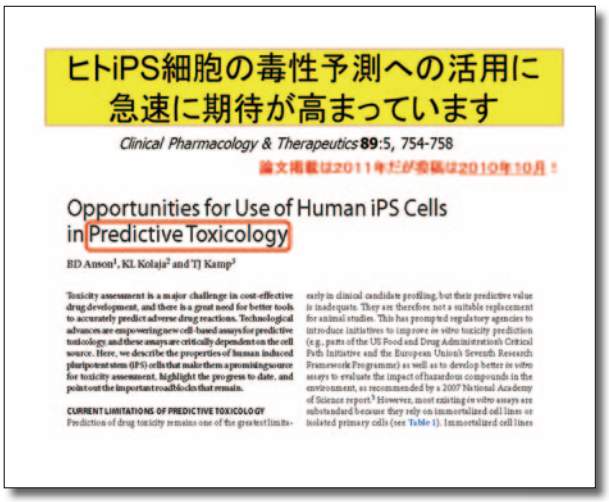
図 20



もう一つの切り口として**図 21** に示した iPS 細胞技術があります。これを様々な薬の開発や評価において展開することが、重要なターゲットになってきています。**図 22** は同じく 2010 年 10 月に出ている論文ですが、私はこれを見て、「いよいよ新しい時代が来た！」と思いました。

図 21

図 22



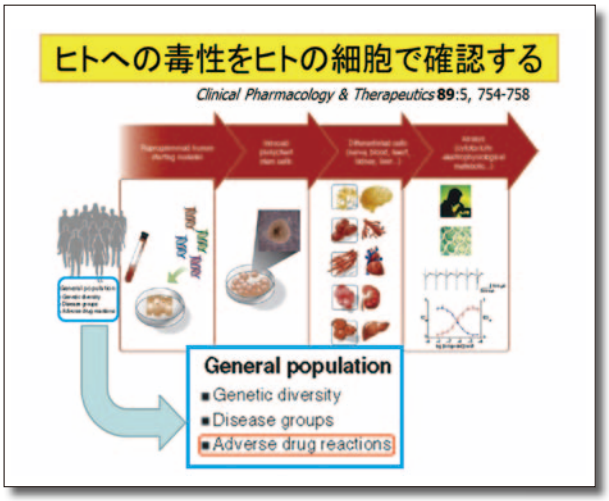
患者さん一人ひとりから採ってきた細胞を iPS 化し、そこから心筋を誘導して、個人個人の心筋細胞を再現して作る。それでその人が持っている心臓のいろいろな障害あるいは副作用の出やすさが容易にわかってしまうのです。もちろん、iPS 化する方法と iPS 化した細胞から心筋に誘導した細胞、これがきちんとしたものかどうかという課題はたくさんあります。しかし、原理的な話としては立派な新しい地平線が開かれたと思います。

論文のタイトルに Predictive Toxicology とありますが、これまでも Toxicology は少なくとも薬の開発や評価のときには Predictive に行っているはずです。ヒトで起きる毒性を予測するために毒性試験をしているので、当然、そういう概念は以前からあります。しかし、動物で行った毒性試験でヒトに起きることを予測するのに、常にそこには種のギャップがあり、どうしても難しいと思っていました。

それが、その人から採った細胞をその人の臓器にまで育て、それで本当に副作用が起きるかどうかということを直接調べることが原理的に可能になった。人間を大きく傷つけなくても、直接その人間の細胞を使って調べることができる。これはすごい発想です。

ですから、Predictive ということが現実味を持つようになりました。それをやろうという概念を整理したものが**図 23** です。図中に General population とあり、その中に Adverse drug reactions と記載してあります。副作用をきちんと評価する、解明する。このために iPS の技術を使ったら、すごいことができそうだということです。

図 23



この論文が出たのは 2011 年で、現在は 2013 年。ますます進歩していると思います。薬の安全性を飛躍的に高めるような新しい切り口が研究されているということで、非常にわくわくする一方、難しいことになってきているなという両方の思いがあります。

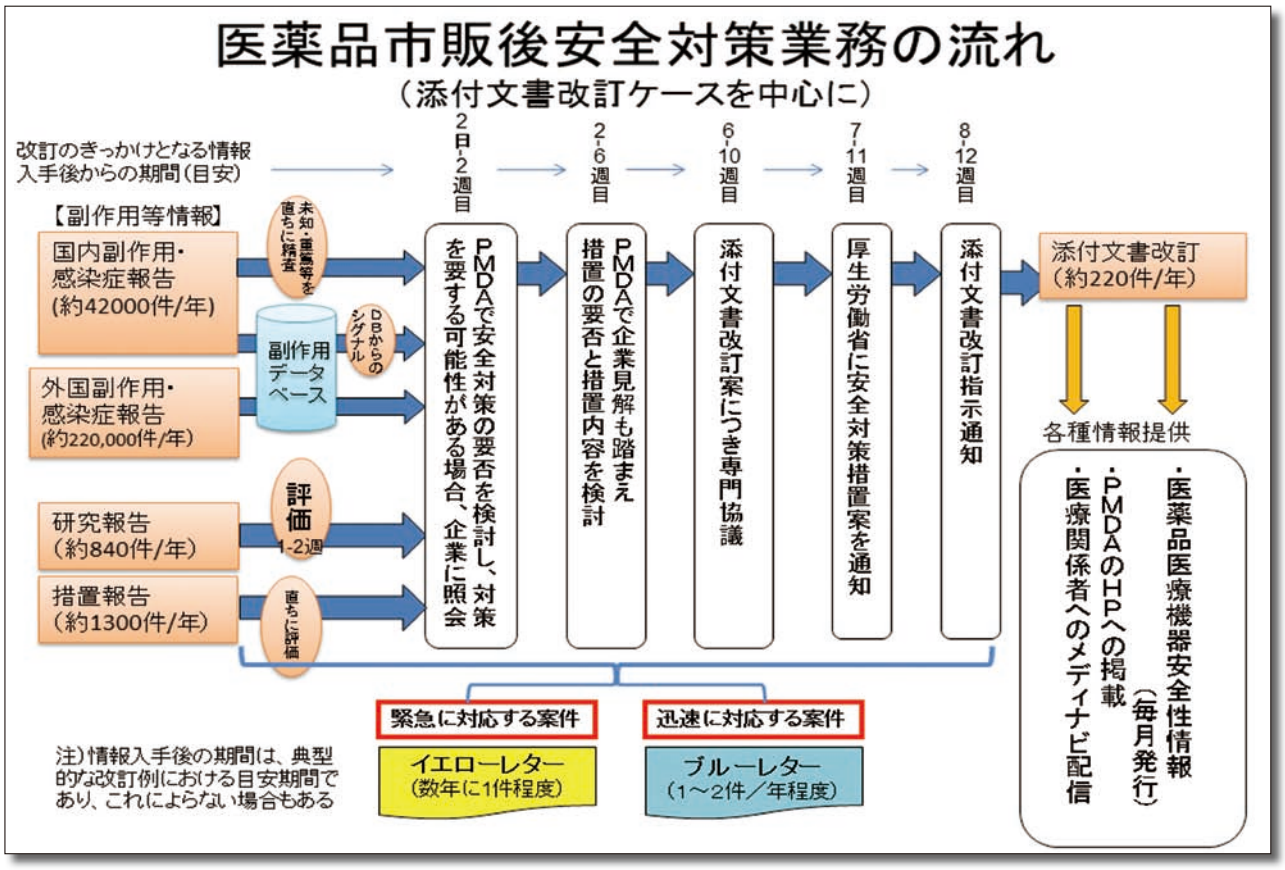
次に、現場の安全対策についての現状を少し紹介します。安全対策業務の流れを**図 24** にまとめました。大量の副作用に関する情報が世界中からやってきます。そういうものを基にして、PMDA では、一定のタイムラインでどんな対策が必要かということを決めて取り組むようになっていることを図は示しています。

こうしたことを行っていくために、PMDA が普段どんな仕事をしているか、その一端を紹介します。

副作用報告のほとんど 99％の情報は、電子化されて PMDA のデータベースに自動的に取り込まれます。ここでは販売名や一般名などはマスクしてあります。**図 25** は副作用報告症例の 1 例です。

図 25

図 24



それを**図 26** に示したようにリスト化して、PMDAの安全部門担当では、毎日データマイニングを行ったときのリスク係数や、販売数量から考えられる使用患者数の推移などを横目に見ながら、どれくらいの副作用報告の集積があるか、それがたとえば増えてきているけれども、販売数量も増えてきて母数が増えているから、それに伴ってのことだというように確認しながら、全体を見ています。

副作用症例報告数と推定使用症例数のグラフを**図 27** に示しました。分母となる使用患者数を踏まえて、副作用の発生頻度を推定することが、現在の基本的な安全対策のやり方になってきているということです。

図 26

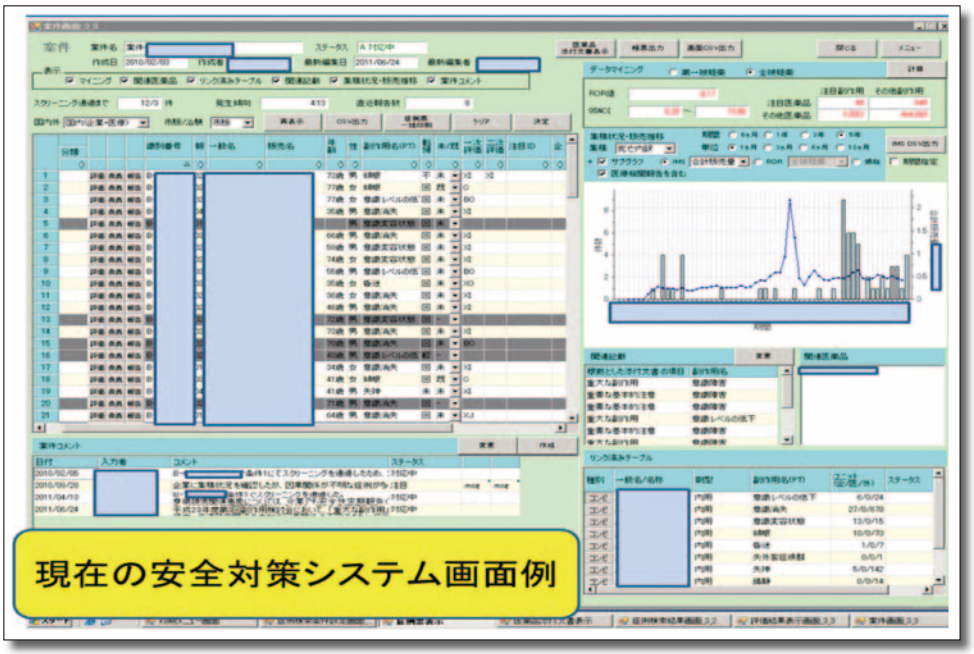


図 27

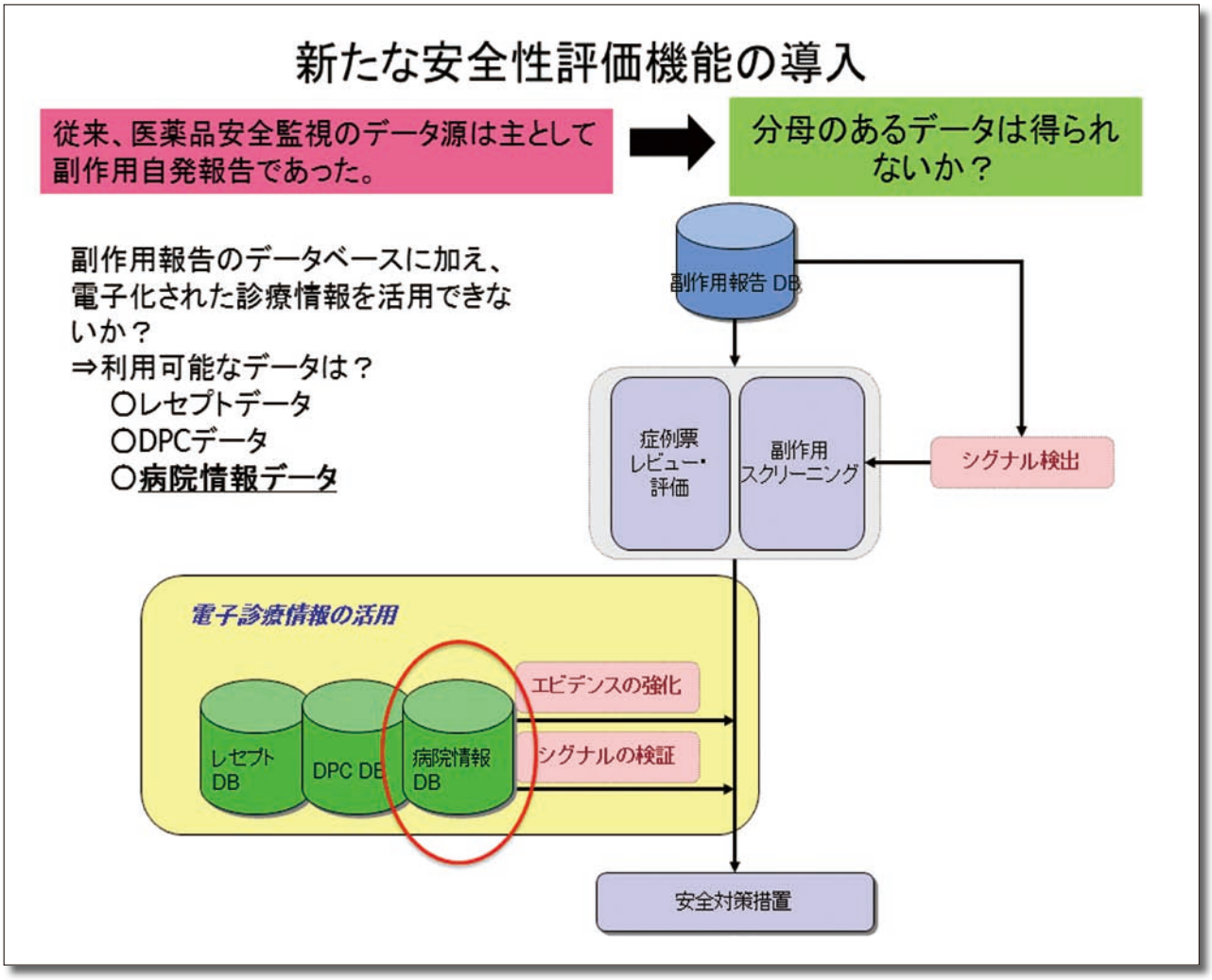
4 科学的根拠に基づく安全対策の必要性

PMDA では、これまで述べてきたことに取り組むためのいろいろな電子的なデータを使った解析の方法について、MIHARI プロジェクト（Medical Information for Risk Assessment Initiative Project）という呼び名をつけて開発をしています。

既に、いろいろな診療現場で電子的な情報は存在するので、それらを利用して、薬のリスクを定量的に分析していく。あるいは時間経過によって発生がどう変わるかを見ていこうというような手法の開発を行っています（**図 28**）。

しかし、使えるデータの規模がまだ小さいという問題があります。日本では 50 万～ 100 万件程度の患者さんのデータがいろいろな形で利用可能となっていますが、それだとぼやっとしたシグナルしか見えないのです。使えるデータの件数をもう 1 桁、2 桁上に持っていかないとくっきりしたシグナルが出てこないことは明らかで、とりあえず 1,000 万件の患者データの集積を目指しています。

図 28



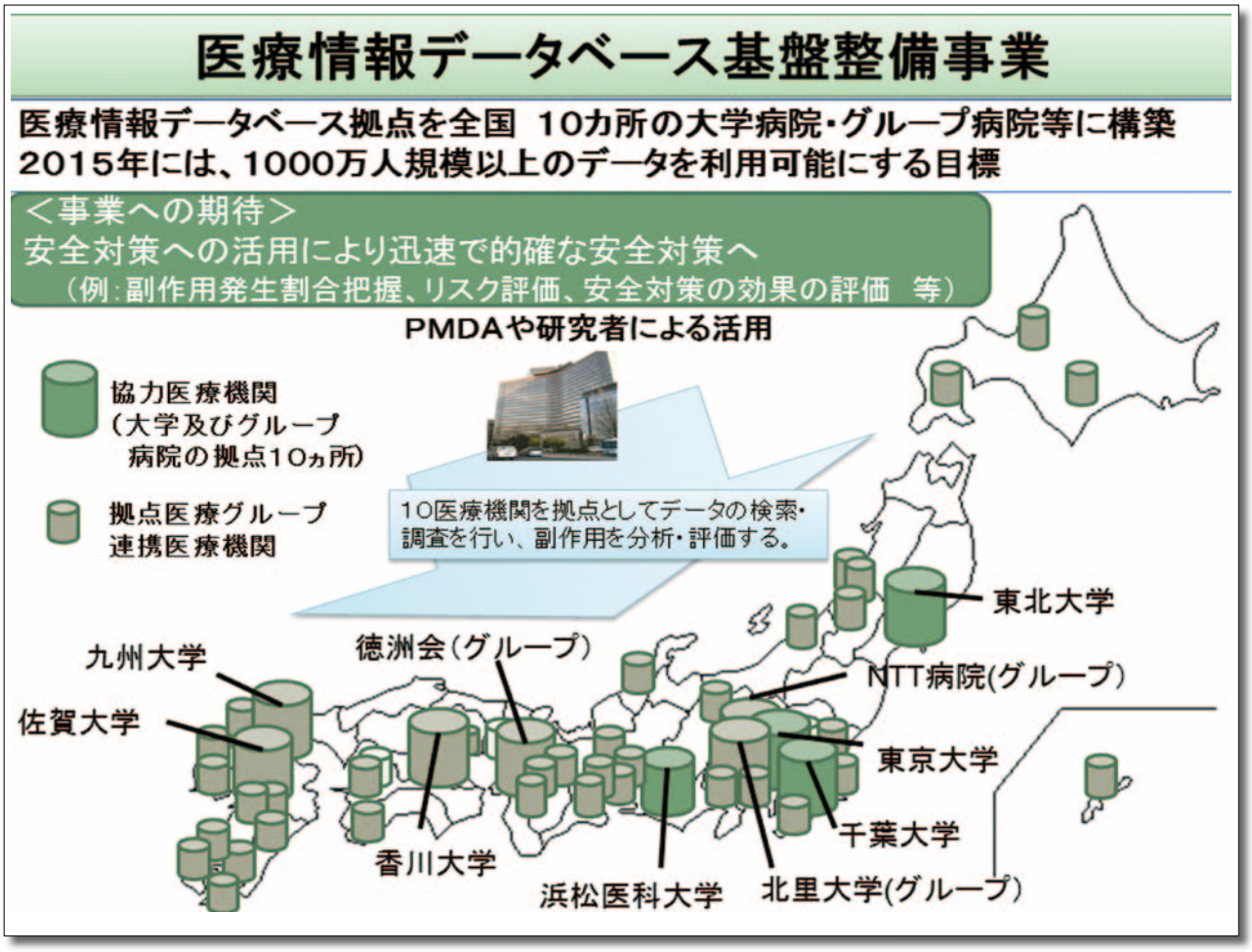
非常に売れている薬の場合、1,000 万人程度の患者さんのデータを集めてくると、その中にその薬を使っている患者さんと、同じような病気でもその薬を使っていない患者さんがある程度いて、比較することができます。ですから最低ラインで約 1,000 万人の患者さんのデータが必要だということです。それくらいの患者さんのデータを集められるインフラを日本でも作ろうとしています（**図 29**）。

米国では Mini-Sentinel というプロジェクトで、2013 年 1 月の時点で 1 億 4,400 万人程度の患者さんのデータを集めたと言っています。ただ、それで何がわかったのかと聞くとまだハッキリしないので、米国もデータ量はあるけれども、質とか、どう解析するとどういうシグナルを出せるのかということについては、まだ懸命に研究をしているところのようです。

まだまだ今後の開発課題があるということだと思いますが、それにしても、こういうことをやって、それで見つけてくるようなリスクが話題になってくる時代が来ています。たとえば 10 年近く使って、徐々に増えてくるがんのリスク、あるいは米国でよく話題になる医薬品の心臓毒性、Cardiac safety の問題です。

糖尿病などで良く使われている薬で、本当にわずかですが、心臓のイベントリスクが増えるものがあります。日本では発売されていませんが、ロシグリタゾンという薬が欧米で発売中止になったり、使用制限が大幅にかかったりしたのは記憶に新しいのですが、「どうしてそういうことになっているのか」、「どの程度のリスクの大きさなのか」といった評価がデータベース研究によって行われた結果、初めて明確にされたリスクです。今や欧米ではそれが現実に問題になるのです。

図 29



日本製の糖尿病の薬で、ヨーロッパではデータベース研究で膀胱がんのリスクが高まるので販売を中止せよと言われたものがあります。しかし、日本人でどうなのかというまとまったデータはないのです。民族によってベースライン値は異なるということはざらで、やはり日本人は日本人の、しかも日本の医療環境の中で、日本の食生活習慣の中でどうなのかということについてしっかりデータを持つことが大切です。それで日本の患者さんにとっては本当にどうなのか。危険だったら、やはりやめたほうがいい。しかし、危険ではないのだったら、その薬を使い続けたいと思います。

この両方の問いかけにきちんと答えるためのインフラ作りに取り組んでいます。

このデータベースインフラ整備の計画を**図30**に示しました。実際は、若干遅れているのですが、最初の医療機関として東京大学附属病院にシステムが入っています。PMDAのパソコンに、東大病院のシステムに入っているデータ（現在はサンプルデータ）で、ある病気の人が何人いるかがすぐに出てきます。そして、この薬を使っているのが、そのうち何人で、使っていない人は何人で、その中でこんなイベントが起きている人は比較するとこのようになるという分析結果が出てきます。

もっとデータを増やしていくと、イベントの発生頻度が多い・少ないという比較がいろいろできるようになります。

MIHARIプロジェクトが目指すものを**図31**に示しました。分母がわかって頻度の比較を薬同士でできる。ある薬を使っている場合、使っていない場合で比較する。あるいは何か安全対策の措置をとった上で本当に副作用の発生が減っているかどうかをprespectiveに調べていく。確かに減っているというのならいいですが、減っていなかったら、次の手を打たなければいけない。そういうことができるような、刻々とデータの更新されていくようなインフラづくりも今後さらに必要になってきます。

これは夢を語っているようなところもあるのですが、しかし明らかにこういうものは課題としてあります。それが実現できるようになると、安全対策の根拠がもっとはっきりしていくし、確実なことができるようになります。

図30

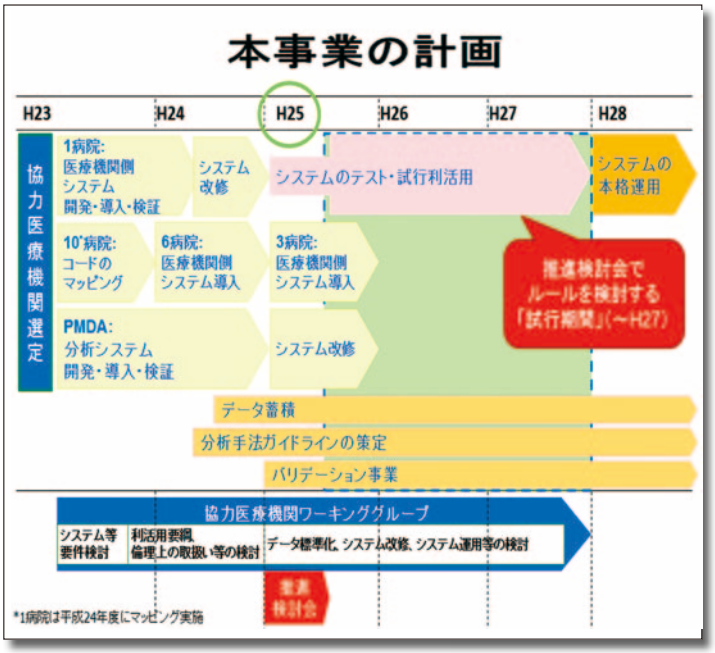
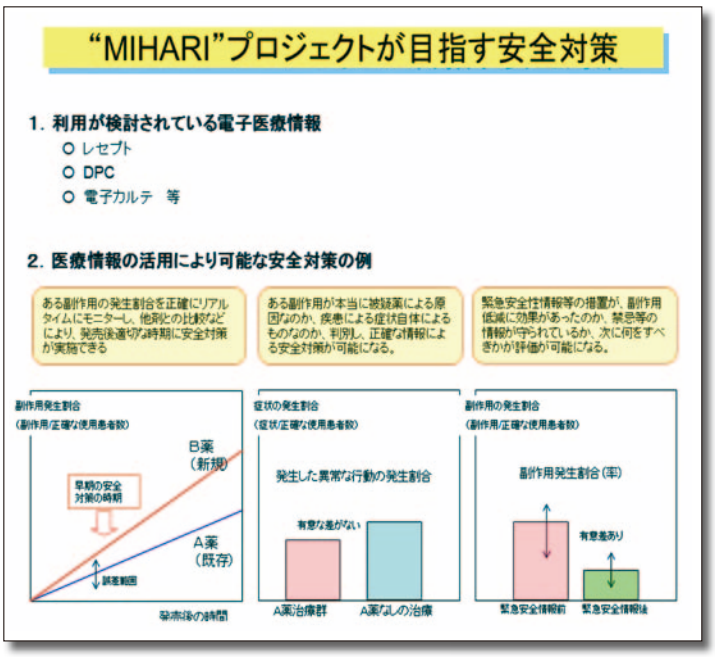


図31

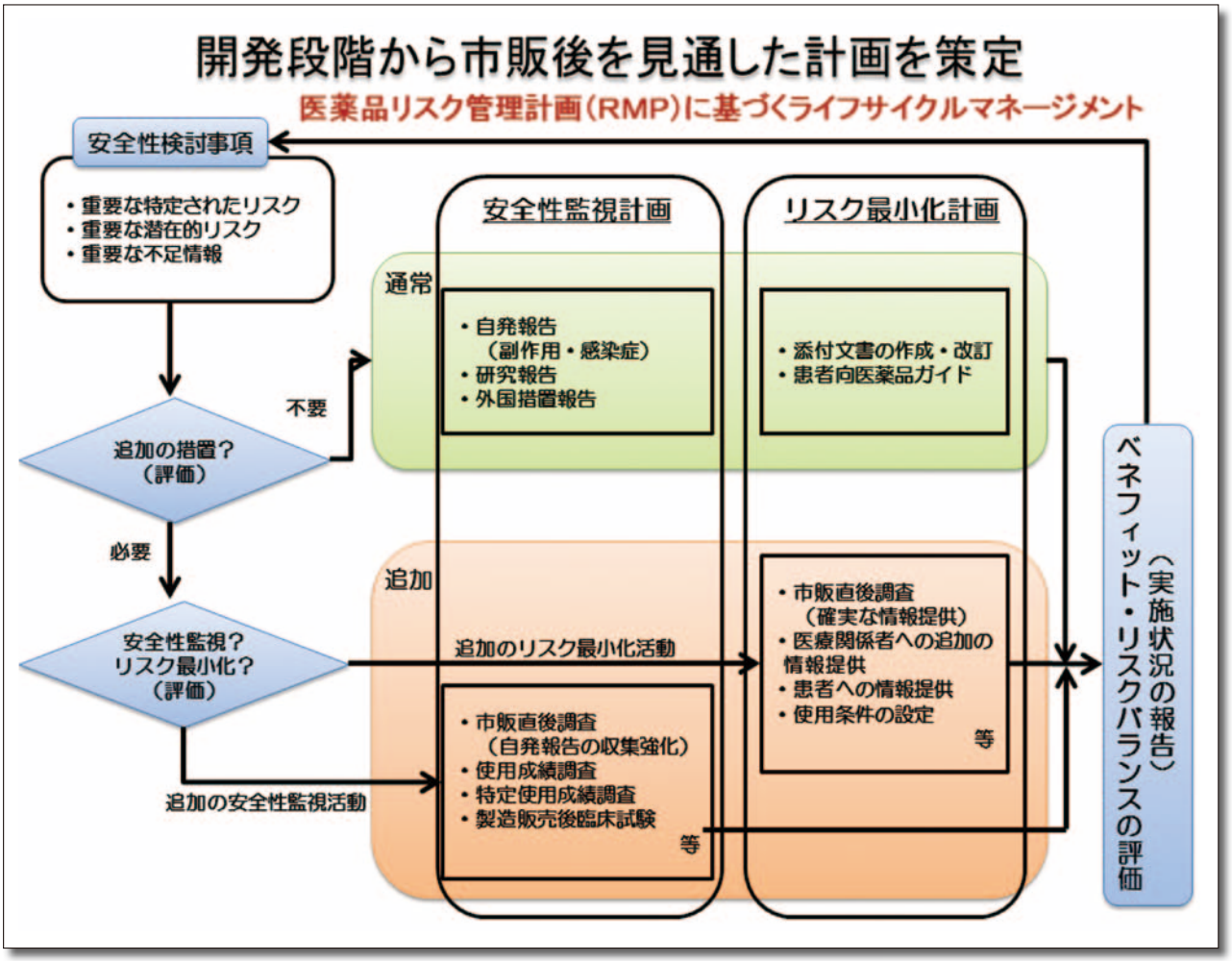


こういったことを計画的に行うことが重要で、既に示したRMPの概念を**図32**に再掲します。先に述べたように、リスクマネジメントプランに計画的に取り組むということで2013年4月から本格化しました。審査をしている段階で、承認後に医療現場で使われる薬がどんなリスクを抱えていると考えられるか。そのリスクを解明するために何を調べるか。どんな調査をするか。どんな患者さんでどのように使ったときにどんな副作用が出るかということについて、いつまでにどれくらいの量のデータを取って調べるのか。こうしたことをきちんと行う安全性監視計画を作ります。

もう一つの柱がリスク最小化計画です。こういう患者さんに使うときには用量を減らそう、あるいはこういう合併症を持っている人には使わないようにしようといった行動計画を立て、実行するのですが、どれほど確実にリスクを避けられるかが問題です。

実際の例として、心臓にいろいろな問題を持っている人は糖尿病治療薬のロシグリタゾンを使うのは危険ですと言って注意をしていたのですが、実際の処方状況のデータを調べてみると、心臓にリスクのある人に処方されている例がたくさんありました。結果的にそういったリスクのある患者集団を避けられないことが明らかになってしまったので、ロシグリタゾンの使用そのものをやめようということになりました。ヨーロッパではデータベースを用いてそういう分析をしていました。

図32



新薬が医療現場で使用される前にどのような安全性上の課題があり、何をどう調べて、いつまでに何をやるのかということをきちんと計画を立て、それをオープンにして、医療現場の方々にも問題、課題を共有していただいて一緒に取り組もうとするのがRMPの一番の狙いです。

そのためにわかりやすくて、簡潔明瞭に目的と何をやるか、いつまでやるかという内容が含まれているものを公表することが大事だと考えています。

参考として、**図33**にこれまでと何が違うのかについてまとめました。

こうしたプランを作って市販後、ライフサイクルを通じて、リスクとベネフィットの両方の情報を集めていくわけですが、その中でやろうとしていることは最初にも述べたベネフィットとリスクのバランス評価です。両方を見ないとバランスの取れた評価にならないということで、2012年暮れに日本、米国、EUでICH-E2Cガイドラインが三極合意に達しました。

早速、日本でも現場で適用しようということで、2013年5月17日に**図34**に示した通知が出ました。PSUR（Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告）と言っていたものを、すべてPBRER（Periodic. Benefit Risk Evaluation Report：定期的ベネフィット・リスク評価報告）に置き換えて、これからはそれでいくということです。ベネフィットとリスクを定期的にきちんとエビデンスを評価して、それについてのレポートを出してもらうように変わりました。

図33

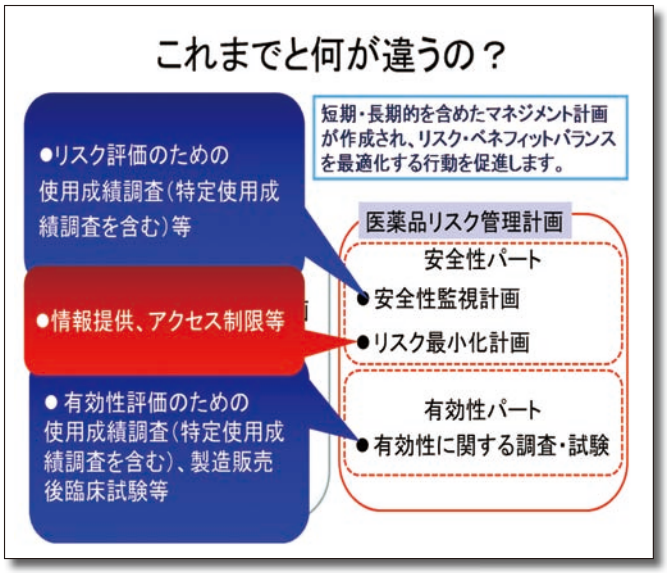
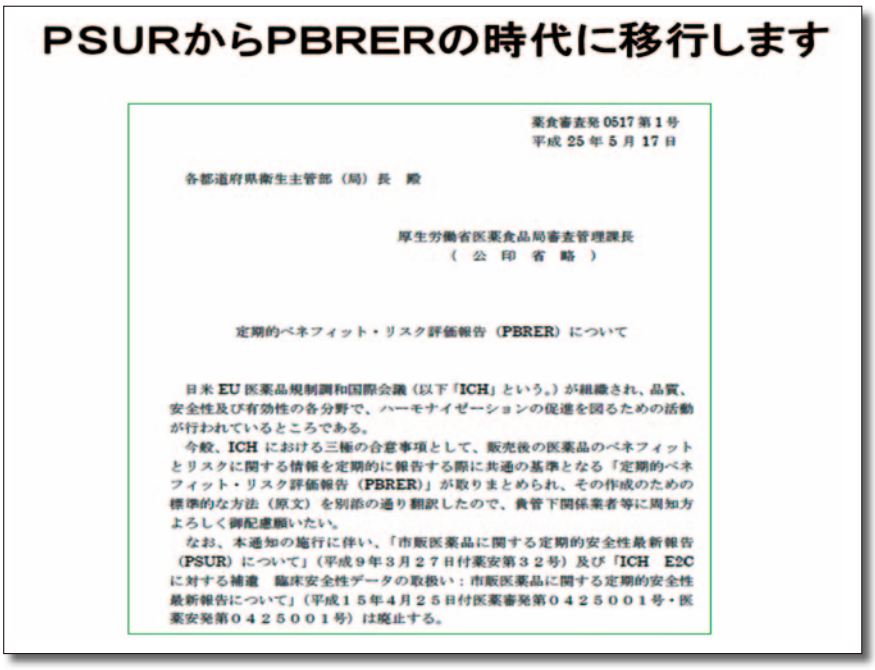


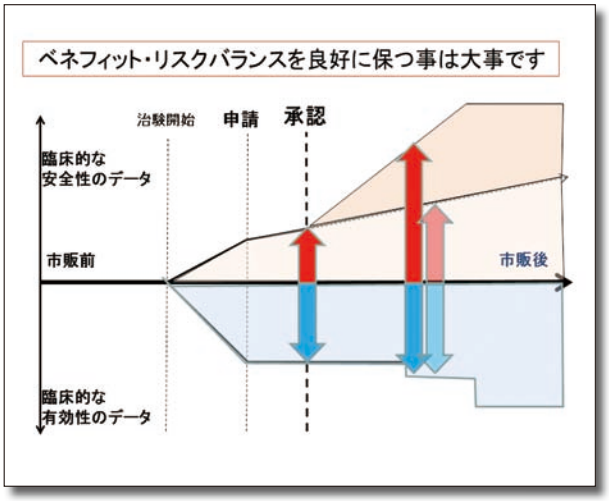
図34



これはかなり画期的な変化です。それを確実に、計画的に行っていくことが日本の RMP の中に盛り込まれており、企業が PBRER を規制当局に提出するのもきちんと見通しを持って行えることになります。

ベネフィット・リスクバランスを良好に保つことが、新薬をより効果的にずっと使い続けるためには重要です。通常は、**図 35** に示すように安全性のデータ、リスクの情報があって、そして有効性のデータ、ベネフィットの情報があります。概念的には医薬品が承認されるときには、有効性のデータが安全性のデータを上回っています。

図 35



あくまで概念的で基本的な話として、ベネフィットがリスクを上回るということで承認されるというのは世界共通の考え方です。米国でもヨーロッパでもそうです。そうして世の中に薬が出ていきます。

市販されると、徐々に副作用の情報がわかってきます。そして、稀な副作用や治験の段階ではできないようないろいろな複雑な背景がある患者さんに使ったらどんな不都合なことが起こるかが必ずわかってきます。

その薬を使う患者さんが急に増えて、副作用のデータも急に大量に集まり、ベネフィットの情報があまり変わらなかったりすると、ベネフィット・リスクバランスは絶対に悪くなります。そうなってしまったら、この薬をそのまま使い続けていいのかということに深刻に悩む事態になってしまいます。

この問題にどう対応するか。ベネフィットのデータももっと増やすしかありません。ベネフィットのエビデンスとはいったい何なのか。医療現場で新薬を使っている中で判明するベネフィットがどうやってエビデンスになってきているのかについて、皆で考え、コンセプトをしっかりし、これはエビデンスだと取り上げられるものを確実としておかないと、リスクの情報が増えるのは確実なので、いずれ薬としての役目の幕引きといったことになってしまいます。

薬というものは非常に長い時間と資金をかけて作った人類共通の財産です。それを大事に大事に育てるためにベネフィットの部分もきちんとエビデンスにしていかなければいけません。

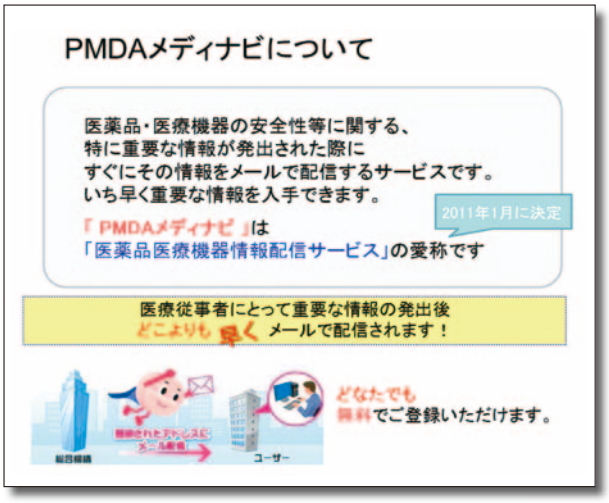
安全性の話をしていながら、ベネフィットのエビデンスづくりが重要としているところがポイントなのですが、こういうことでだんだんバランス中心の考え方に世界的になってきているということです。

5 安全対策のスピード・実効性の向上

安全対策を迅速に行うために使われる手段の具体例について紹介します。

まず安全性情報をスピーディに提供するツールが必要です。PMDA では**図 36** に示したメディナビという情報配信サービスを提供しています。

図 36



メディナビでは**図 37** にあげたような情報を配信しています。PMDA は、医薬品や医療機器について危険度の高い情報をどこよりも最初に発信する大事な仕事を担っています。

メディナビという愛称をつけたのは 2011 年 1 月です。愛称はつけたのですが、実はまだまだ知られていません。認知度を高めるための様々なキャンペーンを行った結果として、今では、もう少しで 10 万人に登録をいただけるところまできています。登録目標は 15 万件と高いところにありますので、まだまだがんばらなければいけません。

超緊急の安全性情報提供はイエローレターですが、ここ数年は出さないで済んでいます。ブルーレターは毎年必ず出ています。あまりうれしくはないのですが、出さなければいけないときにはためらわずに出すということで取り組んでいます。

他に医薬品や医療機器の安全性についてもっと詳しく解説している医薬品医療機器安全性情報があります。

FDA も 2009 年まで Drug Safety News letter というものを出していましたが、内容はよく似ています。やはり「この薬にはこういうリスクがあります」、「この副作用はこういうメカニズムやこういう背景によって起きていることがわかっています」、「症例はこんな症例ですよ。あなたのそばにもこんなケースはいませんか」というように紹介しています。臨床現場で読む気になるような内容にしなければいけないということで、皆がいろいろ知恵を絞って書いていますので、次第に、これは読む価値のあるものになってきていると思います。

図 37

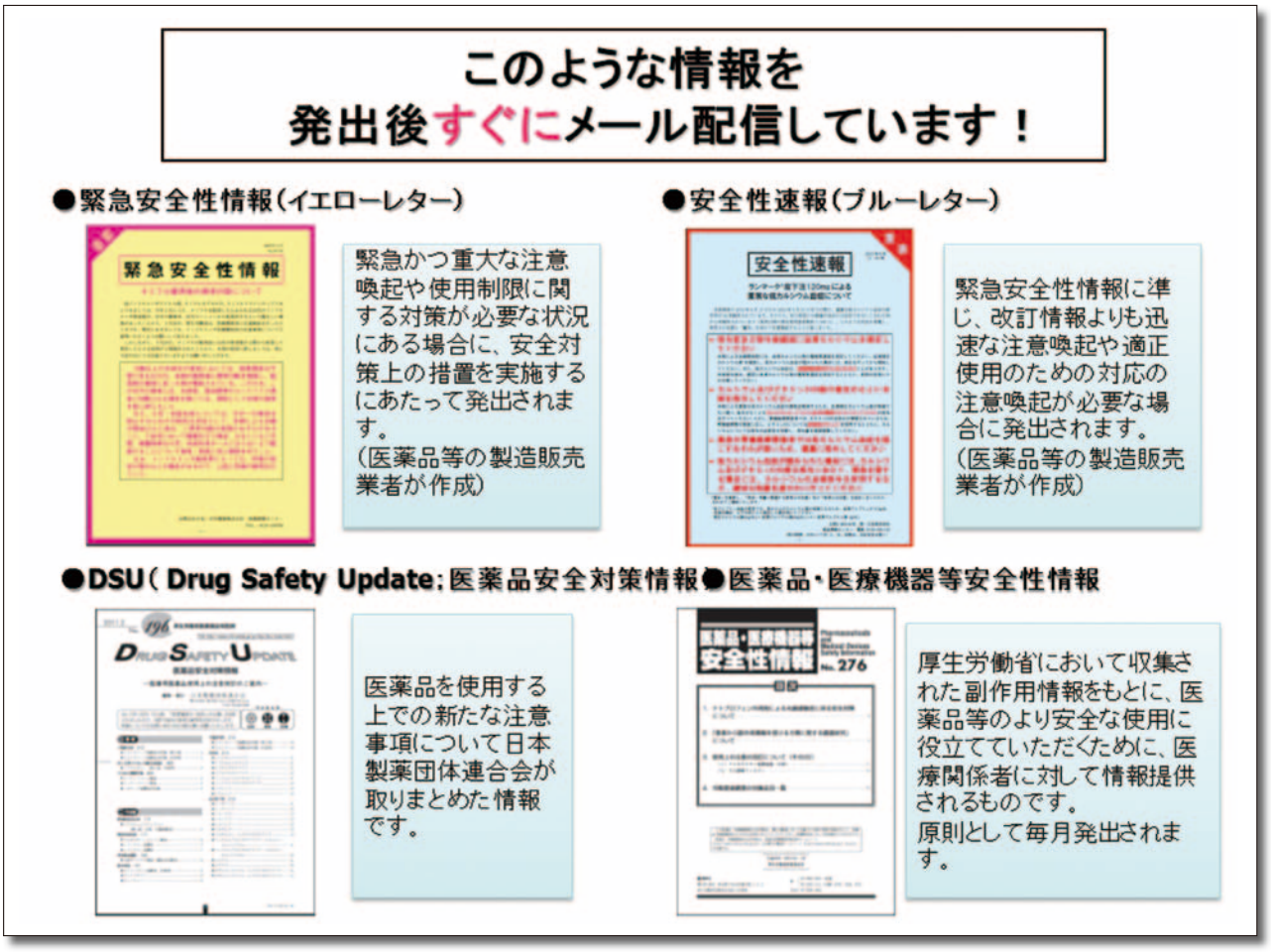


図 38 に PMDA メディナビの登録状況を示しました。2013 年 5 月末で 89,000 件。現在は 90,000 件を超えていますが、目指せ 15 万件です。もっと言うと、医療現場の誰もが、緊急の知らせがすぐに手元に届いて、目の前の患者さんに必要な情報、必要な注意を提供できるようになる。これが目指すべき本来の情報提供の姿だと思います。

今年も**図 39** のようなブルーレターを出しました。このブルーレターを出そうという決断を規制当局がして企業が医療現場にレターを配り出すまでが 3 日間でした。水曜日の朝に決めて、出したのが金曜日の昼過ぎ。それくらいのスピード感でこういうものを出すようになっています。

ただし、このケースでもブルーレターをいきなり出したわけではないですし、また出すときには**図 40** のように関係の学会も一緒になって案内を出してくださっています。

安全性に関する情報は、突然一方的に出してもうまくいきません。ブルーレターによる情報提供が必要と判断をしたことに関して、関係する方が大勢いて、いろいろなところにきちんと連絡もしていますから、出すまでに一定の準備と時間がかかっています。

図 38

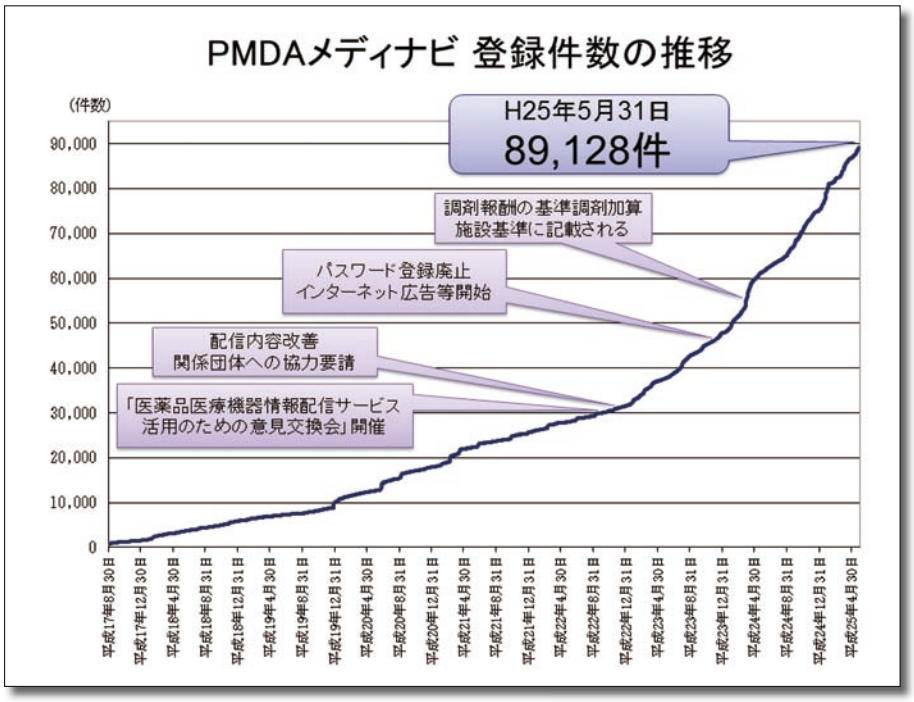


図 39

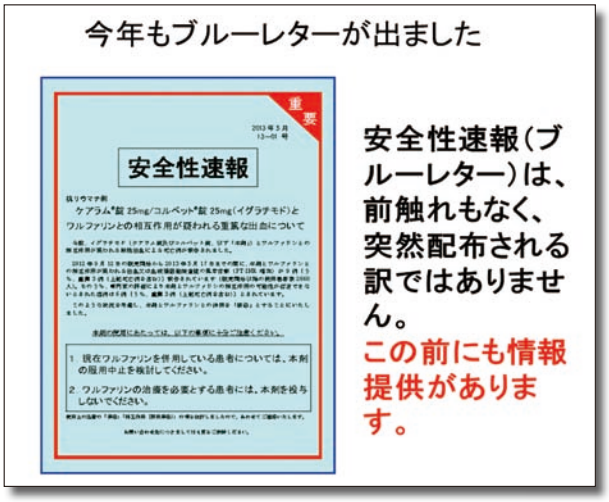
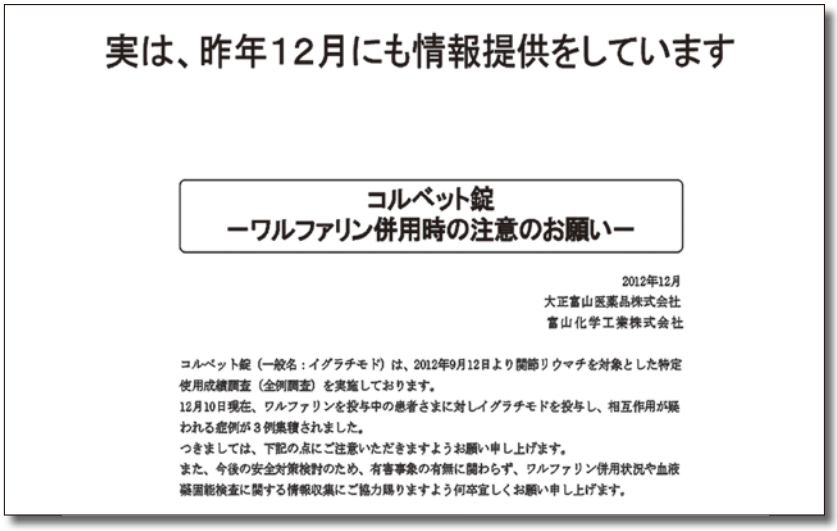


図 40

イグラチモドがワルファリンとの併用により出血リスクを高めることについては、**図 41** に示すように、すでに 2012 年 12 月に情報提供していました。これは市販直後調査期間中に副作用症例の収集に伴って行った情報提供です。

この時点でも**図 42** のように、重篤な出血に至った症例を含めて具体的な情報を紹介しています。

図 41



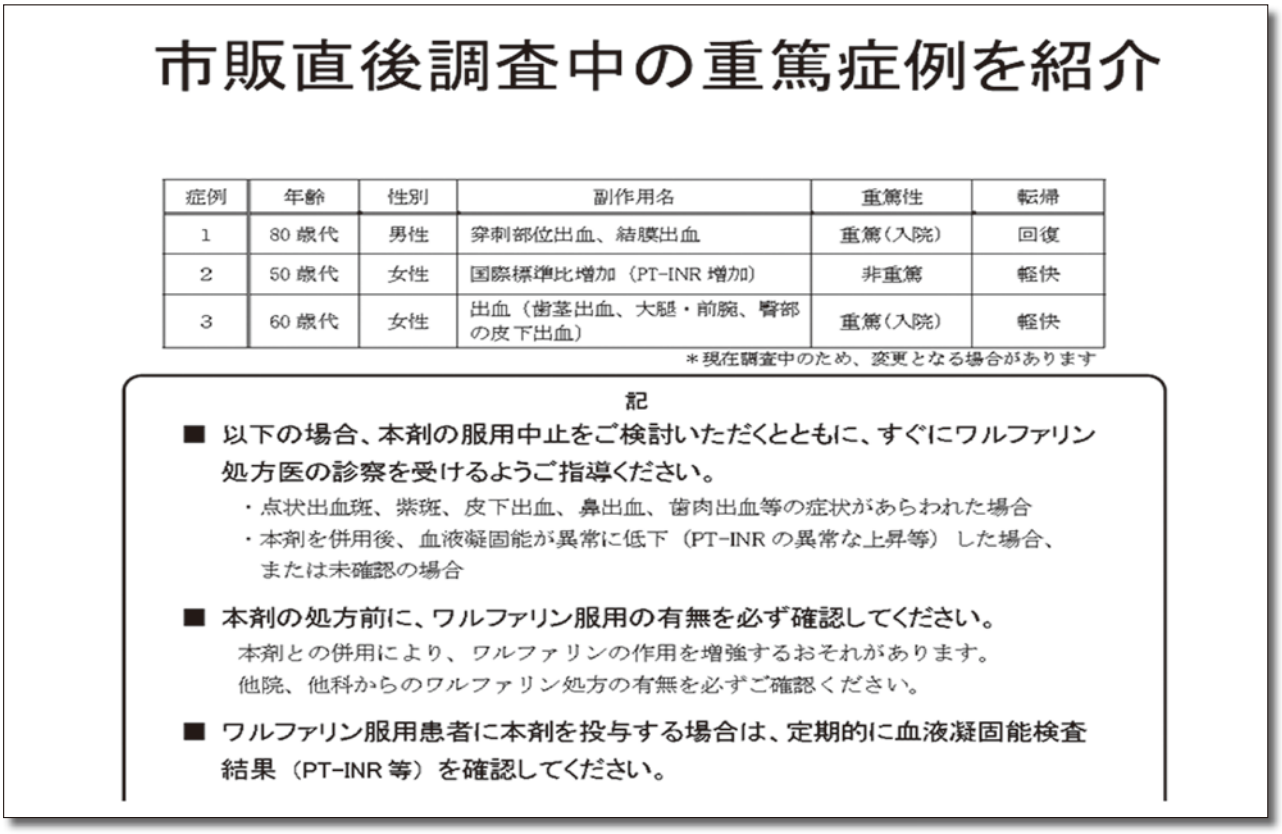
実は、昨年12月にも情報提供をしています

コルベット錠
ーワルファリン併用時の注意のお願いー

2012年12月
大正富山医薬品株式会社
富山化学工業株式会社

コルベット錠（一般名：イグラチモド）は、2012年9月12日より関節リウマチを対象とした特定使用成績調査（全例調査）を実施しております。
12月10日現在、ワルファリンを投与中の患者さまに対しイグラチモドを投与し、相互作用が疑われる症例が３例集積されました。
つきましては、下記の点にご注意いただきますようお願い申し上げます。
また、今後の安全対策検討のため、有害事象の有無に関わらず、ワルファリン併用状況や血液凝固能検査に関する情報収集にご協力賜りますよう何卒宜しくお願い申し上げます。

図 42



市販直後調査中の重篤症例を紹介

症例	年齢	性別	副作用名	重篤性	転帰
1	80 歳代	男性	穿刺部位出血、結膜出血	重篤（入院）	回復
2	50 歳代	女性	国際標準比増加（PT-INR 増加）	非重篤	軽快
3	60 歳代	女性	出血（歯茎出血、大腿・前腕、臀部の皮下出血）	重篤（入院）	軽快

＊現在調査中のため、変更となる場合があります

記

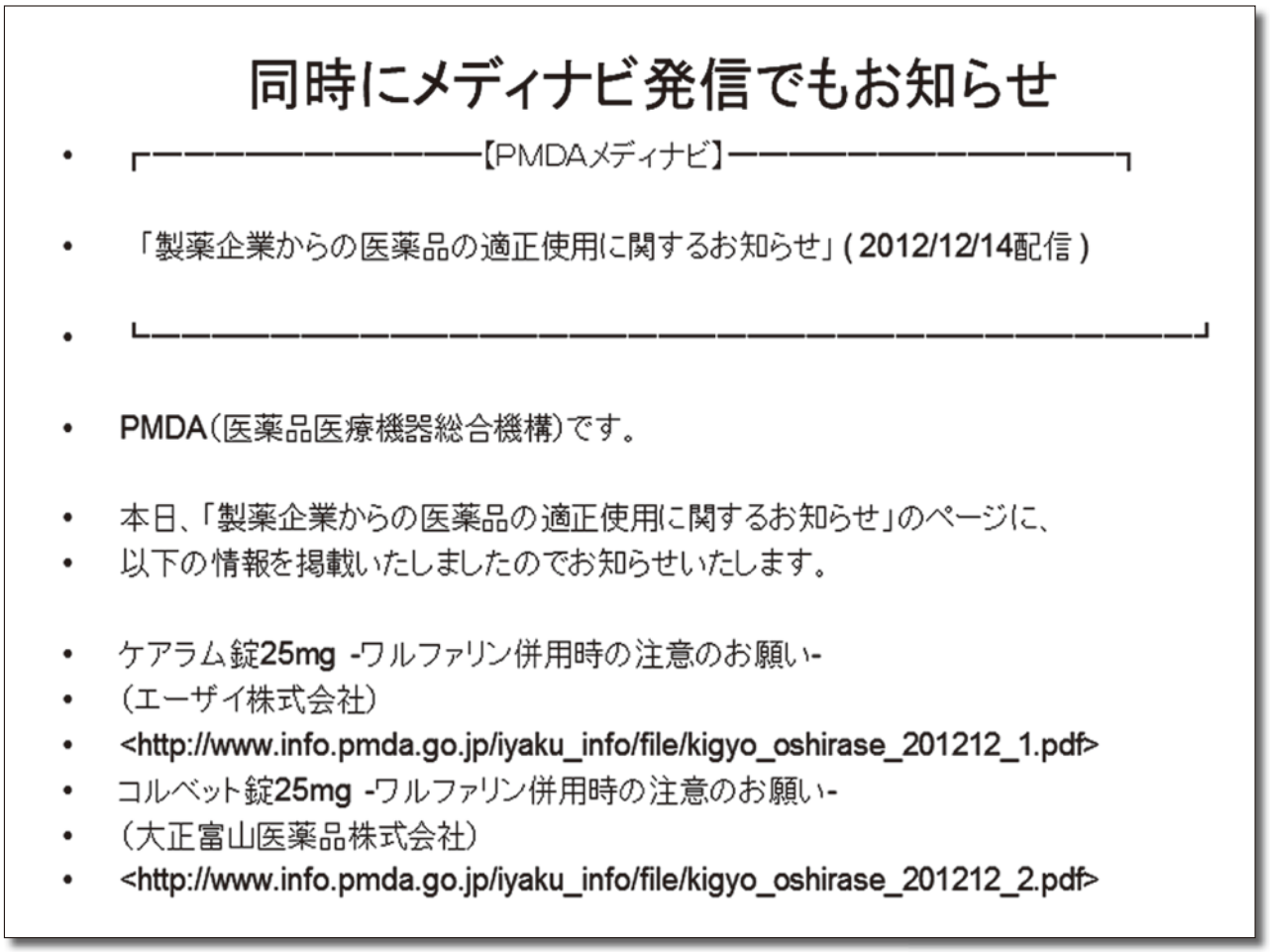
■ 以下の場合、本剤の服用中止をご検討いただくとともに、すぐにワルファリン処方医の診察を受けるようご指導ください。
・点状出血斑、紫斑、皮下出血、鼻出血、歯肉出血等の症状があらわれた場合
・本剤を併用後、血液凝固能が異常に低下（PT-INR の異常な上昇等）した場合、または未確認の場合

■ 本剤の処方前に、ワルファリン服用の有無を必ず確認してください。
本剤との併用により、ワルファリンの作用を増強するおそれがあります。
他院、他科からのワルファリン処方の有無を必ずご確認ください。

■ ワルファリン服用患者に本剤を投与する場合は、定期的に血液凝固能検査結果（PT-INR 等）を確認してください。

また**図 43** のように、メディナビでも同時に配信しています。このように市販直後調査の中で判明した、注意していただきたい重要な安全性情報は随時現場に提供しています。

図 43



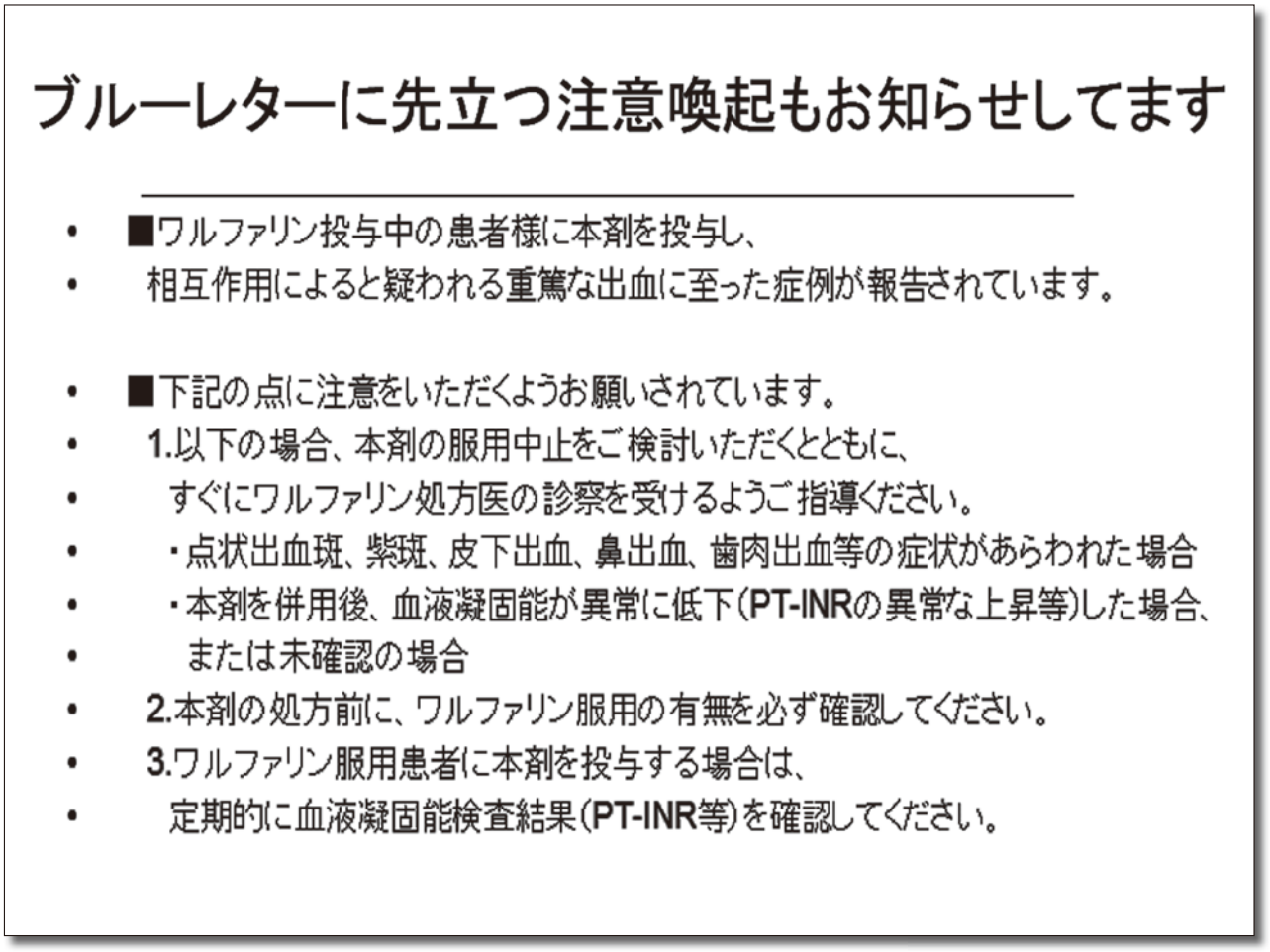
2012 年 12 月時点では、**図 44** のように「ワルファリンとの併用はなるべく避けるよう注意してください」と言っていたものを、ブルーレターを出した 2013 年 5 月時点では「併用は中止してください」。そして、ワルファリンをそのままにして、この薬の服用をやめてくださいとしました。

これには少し事情があります。この薬を使っている患者さんはおよそ 2,600 人です。一方でワルファリンを使っている患者さんは約 100 万人います。この差は歴然としていて、どちらを制限したほうがいいのかということになって、残念ながらこの薬を制限することにしました。

2,600 人全員ではありません。その中でワルファリンを使っている人に「やめてください」と呼びかけたということで、薬を使えなくなる患者さんをできるだけ少なくするようにしたのが、このケースについての判断です。

このようなこともいろいろ考えながら非常に短い時間の中で行動しなければいけません。我々よりも、現場に伝えに行かなければいけない企業の方々、それから伝えられた情報に基づいて行動を変えなければいけない医療現場の方々、こちらが大変です。それをスピーディに、どうやって効率よく、最小限の手間でやるのか。これを工夫していくことが、これからの時代には必要です。

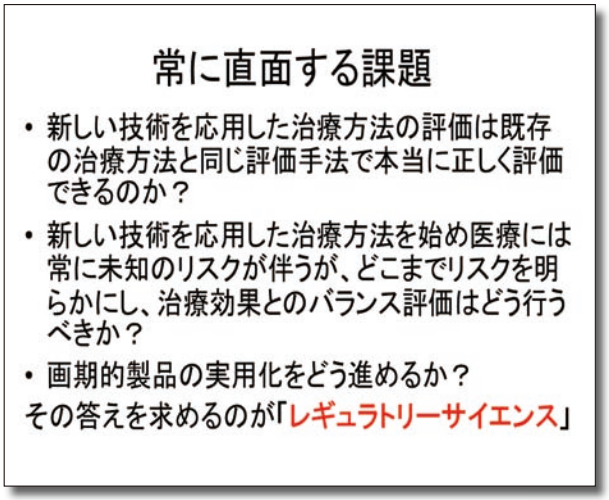
図 44



このようにすることで患者さんを守れます。被害を最小限にできます。そこを目指すことがとても大切で、かけがえのないものなのです。

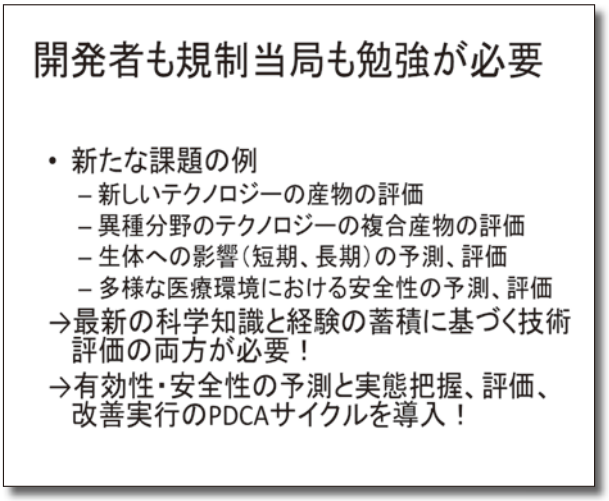
こうしたことに取り組んでいくためには、**図 45** に示すように常に科学的な根拠をしっかりさせておくことがとても重要で、それを考えるレギュラトリーサイエンスが今、世界的なブームになっています。

図 45



開発者も規制当局も**図 46** に示したようにまだまだ勉強が必要です。

図 46

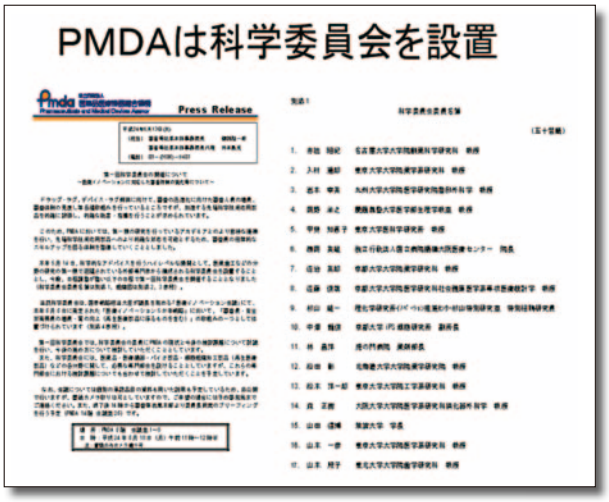


また、PMDA は**図 47** に挙げた科学委員会を設けました。最先端のいろいろな研究の世界から、これからの時代、いろいろな問題や課題が画期的な医薬品、医療機器さらに再生医療製品の開発や評価にあたって次々と登場し、これを解決するためには最新の科学が必要不可欠であり、PMDA ももっと勉強が必要だと叱咤激励をいただいています。

PMDA のホームページには科学委員会関係の情報も沢山載っていますので、是非ご覧いただきたいと思います。

以上述べてきたようなことで、医薬品の安全対策をさらに向上させ、国民・患者に役立つ薬物治療の開発実用化をもっと進歩させることを目指していきたいと思っています。

図 47



外国政府等の医薬品・医療機器等の安全性に関する規制措置情報より －（抜粋）

2013 年 7 月 1 日～7 月 26 日分のJAPIC WEEKLY NEWS（No.409-412）の記事から抜粋

■米FDA

- 米FDAの声明：FDAはRevlimid（lenalidomide）の慢性リンパ性白血病に対する臨床試験を安全性の懸念（死亡率など）から中止させる

  ＜*http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm361444.htm*＞

- olmesartan medoxomilのDrug Safety Communication：腸障害（スプルー様腸疾患）を含めるための表示改訂について

  ＜*http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm359528.htm*＞

■Health Canada

- VoluvenおよびVolulyte（hydroxyethyl starch（HES））：腎障害および死亡率の増加について

  ＜*http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34697a-eng.php*＞

■EU・EMA

- 麦角誘導体含有医薬品の新たな使用制限について：今後、血液循環障害または記憶および感覚障害、片頭痛の予防などの症状において使用すべきではないことなど

  ＜*http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144861.pdf*＞

- iron含有静注医薬品によるアレルギーリスクを管理するための新たな勧告について

  ＜*http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf*＞

■独BfArM

- diclofenac含有医薬品：心血管リスクについて

  ＜*http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/rhb-diclofenac.html*＞

- Zofran（ondansetron）およびジェネリック薬に関する情報：QTc延長リスクについて

  ＜*http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/info-zofran.html*＞

■仏ANSM

- LARIAM（mefloquine）：安全性プロフィールの更新、ファーマコビジランスの重要な情報；医療専門家向けレター；禁忌、副作用などについて

  ＜*http://ansm.sante.fr/content/download/50541/652543/version/1/file/ddl-08072013-Lariam.pdf*＞

- フランスにおけるmethylphenidateの使用状況および安全な使用を確保するための対策に関するデータ：仏ANSMによる解析報告および患者やその周囲に対する情報の小冊子の発行

  ＜*http://ansm.sante.fr/content/download/50993/657795/version/1/file/Donn%C3%A9es+d%E2%80%99utilisation+et+mesures+visant+%C3%A0+s%C3%A9curiser+l%E2%80%99emploi+du+m%C3%A9thylph%C3%A9nidate+en+France.pdf*＞

- 仏ANSMは、EMAが勧告した閾値を超えるphthalatesを含有する5製品について予防策を課す

  ＜*http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-impose-des-precautions-d-emploi-pour-5-specialites-contenant-des-phtalates-en-quantite-superieure-au-seuil-recommande-par-l-Agence-Europeenne-Point-d-information*＞

- bromocriptine(ParlodelおよびBromocriptine Zentiva)：乳汁分泌抑制におけるリスク／ベネフィット比はもはや良好ではない

  ＜*http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Bromocriptine-Parlodel-R-et-Bromocriptine-Zentiva-R-le-rapport-benefice-risque-n-est-plus-favorable-dans-l-inhibition-de-la-lactation-Point-d-information*＞

■豪TGA

- hydroxyethyl starch（VoluvenおよびVolulyte）と死亡リスク上昇について

  ＜*http://www.tga.gov.au/safety/ews-medicine-hydroxyethyl-starch-130709.htm*＞

JAPIC事業部門 医薬文献情報（海外）担当

記事詳細およびその他の記事については、JAPIC Daily Mail（有料）もしくはJAPIC WEEKLY NEWS（無料）のサービスをご利用ください（JAPICホームページのサービス紹介：〈http://www.japic.or.jp/service/〉参照）。JAPIC WEEKLY NEWSサービス提供を御希望の医療機関・大学の方は、事務局業務・渉外担当（TEL 0120-181-276）までご連絡ください。

Library

図書館だより No.279

【新着資料案内　平成25年7月2日～平成25年7月31日受け入れ】

図書館で受け入れた書籍をご紹介します。この情報は附属図書館の蔵書検索（http://www.libblabo.jp/japic/home32.stm）の図書新着案内でもご覧頂けます。これらの書籍をご購入される場合は、直接出版社へお問い合わせください。閲覧をご希望の場合は、JAPIC附属図書館（TEL 03-5466-1827）までお越し下さい。

〈 配列は書名のアルファベット順、五十音順 〉

書　名	著編者	出版者	出版年月
L'Informatore Farmaceutico 2013	Giorgio Albonetti他	LSWR srl	2013年1月
MIMS New Ethicals JULY-DEC 2013 Issue19	Valerie Hoa他	UBM Medica (NZ) Ltd.	2013年7月
MRSA感染症の治療ガイドライン	MRSA感染症の治療ガイドライン作成委員会編	日本化学療法学会	2012年6月
Pharmaca Fennica 2013	Laaketietokeskus	Laaketietokeskus	2013年
科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン<2013年版>	日本口腔外科学会口腔癌診療ガイドライン策定委員会合同委員会編	金原出版	2013年5月
科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン<2013>	日本糖尿病学会編	南江堂	2013年6月
今日のジェネリック医薬品<2013-2014>	増原慶壮、北村正樹、「今日の治療薬」編集室	南江堂	2013年6月
図書館と情報技術～情報検索基礎能力試験の過去問題と解説収録～	岡　紀子、田中 邦英	樹村房	2013年3月
日本病院薬剤師会会員名簿 2013	日本病院薬剤師会 監修	薬事新報社	2012年11月
ペインクリニック治療指針 改訂第4版	日本ペインクリニック学会治療指針検討委員会編	真興交易医書出版部	2013年7月
慢性頭痛の診療ガイドライン<2013>	慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編	医学書院	2013年5月

情報提供一覧

【平成25年8月1日～8月31日提供】

出版物がお手許に届いていない場合、宛先変更の場合は当センター事務局 業務・渉外担当（TEL 03-5466-1812）までお知らせ下さい。

情報提供一覧	発行日等
〈出版物・CD-ROM等〉	
1.「JAPIC Pharma Report－海外医薬情報」	8月2日
2.「添付文書入手一覧」2013年7月分（HP定期更新情報掲載）	8月1日
3.「JAPIC NEWS」No.353　9月号	8月30日
4.「JAPIC医療用医薬品集2014」	8月26日
<医薬品安全性情報・感染症情報・速報サービス等>　（FAX、郵送、電子メール等で提供）	
1.「JAPIC Pharma Report海外医薬情報速報」No.892－896（旧：医薬関連情報速報FAXサービス）	毎　週
2.「医薬文献・学会情報速報サービス（JAPIC-Qサービス）」	毎　週
3.「JAPIC-Q Plusサービス」	毎月第一水曜日
4.「外国政府等の医薬品・医療機器の安全性に関する措置情報サービス（JAPIC Daily Mail）」No.2973－2994	毎　日
5.「JAPIC Weekly News」No.412－416	毎週木曜日
6.「Regulations View Web版」No.268－269	8月16日・30日
7.「感染症情報（JAPIC Daily Mail Plus）」No.503－506	毎週月曜日
8.「PubMed代行検索サービス」	毎月第一・三水曜日

JAPIC作成の医薬品情報データベース	更新日
〈iyakuSearch〉 Free　http://database.japic.or.jp/	
1. 医薬文献情報	月　1　回
2. 学会演題情報	月　1　回
3. 医療用医薬品添付文書情報	毎　週
4. 一般用医薬品添付文書情報	月　1　回
5. 臨床試験情報	随　時
6. 日本の新薬	随　時
7. 学会開催情報	月　2　回
8. 医薬品類似名称検索	随　時
9. 効能効果の対応標準病名	月　1　回
〈iyakuSearchPlus〉　http://database.japic.or.jp/nw/index	
1. 医薬文献情報プラス	月　1　回
2. 学会演題情報プラス	月　1　回
3. JAPIC Daily Mail DB	毎　日
4. Regulations View DB　（要:ID／PW）	月　2　回
外部機関から提供しているJAPICデータベース	
〈JIP e-infoStreamから提供〉　https://e-infostream.com/	
〈株式会社ジー・サーチJDreamⅢから提供〉　http://jdream3.com	

JAPIC 医療用医薬品集2014〈検索用DVD付〉

◆2013年6月後発品まで収載
◆約40年の編集実績による信頼と使いやすさ
◆国内流通全医薬品の最新情報に基づき作成
◆検索用DVD(非インストール版)付
(DVD単体8,000円(税込)で別途販売もしております。)
◆便利な「薬剤識別コード一覧」
(冊子。別売2,940円　税込)の無料請求葉書付
◆類似薬選定のための「薬効別薬剤分類表」を収載
◆更新情報メールの無料提供(要登録)

好評発売中!!

B5判　約3,500頁 ／**13,650円**(税込)

■検索用(非インストール版) DVD Windows版 とは

◆収録内容
◎医療用医薬品集　◎一般用医薬品集
◎薬剤識別コード一覧　◎薬価情報
◎後発品の全情報　◎添加物情報
◎最新添付文書画像(PDF)の表示機能付
(無料・要インターネット接続。PDFは毎週更新)

定価：8,000円 (税込)
※インストール版(CD-ROM)は15,000円(税込)で別途販売しております。

JAPIC 一般用医薬品集2014

◆リスク区分(第1類～第3類医薬品)をわかりやすく表記。
◆最新の一般用医薬品添付文書を日本製薬団体連合会の委託を受け収集。
◆国内流通医薬品をほぼ網羅する12,000製品を収録。
◆個々の製品について製造・販売会社、組成、添加物、適応、用法、リスク区分を記載。
◆付録には、リスク区分情報、ブランド名別成分比較表、国内副作用報告の状況、重篤副作用疾患別対応マニュアル等を収録。

好評発売中!!　B5判　約2,000頁 ／**9,450円**(税込)

一般財団法人 日本医薬情報センター JAPIC　編集・発行　TEL 0120-181-276
丸善出版株式会社　発売　TEL 03-3512-3256

上記書籍の他、電子カルテやオーダリングシステムに搭載可能なJAPIC添付文書関連データベース(添付文書データ及び病名データ)の販売も行っております。データの購入希望もしくはお問い合わせはJAPIC (TEL 0120-181-276) まで。

Garden ガーデン

このコーナーは薬用植物や身近な植物についてのヒトクチメモです。リフレッシュにどうぞ!!

とんきんかずら

別名:イエライシャン。学名:Telosma cordata (Burm. f.) Merr。英名:Tonkin Creeper。ががいも科。多年生のつる性植物。ベトナム、インド、中国南部原産。花期は夏から秋、黄色の花を付け芳香を放ち、夜に香が強くなる。ベトナムでは花をスープに入れて食べるという。芳香成分はgeraniol、citronelol等、葉はLutein、daucosterol等を含有。　(hy)

JAPICホームページより
http://www.japic.or.jp/

HOME ▶ サービスの紹介 ▶ ガーデン
Topページ右下部の「アイコン」からも閲覧できます。

編集・発行 一般財団法人 日本医薬情報センター JAPIC
〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2-12-15 長井記念館
TEL 03-5466-1811　FAX 03-5466-1814　URL:http://www.japic.or.jp/

＜禁無断転載＞JAPIC NEWS 2013年9月号2013.8.30発行(No.353)(1984.4.27 No.1発行)