



# **ISDB 欧州 医薬ビジランス（医薬品監視） に関するベルリン宣言 Berlin Declaration on Pharmacovigilance**

---

Berlin, January 2005  
(ISDB Workshop\* 31 October/1 November 2003)

\*会議は arznei-telegramm の事務所  
(ベルリン、ウオーター・タワー  
ー：Bergstr. 38 A, Wasserturm,  
12169 Berlin ,Germany)におい  
て、国際医薬品情報誌協会  
(ISDB) と個々の情報誌メン  
バーが拠出した資金により開催  
された。

## ワークショップ参加者

Barnett, Helen, *DTB (ISDB), United Kingdom*  
Becker-Brüser, Wolfgang, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Beermann, Björn, *MPA (ISDB), Sweden*  
Berthold, Heiner K., *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*  
Cebotarenco, Natalia, *MEDEX (ISDB), Moldova*  
Collier, Joe, *DTB (ISDB), United Kingdom*  
Conforti, Anita, *FOCUS (ISDB), Italia*  
Döring, Matthias, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Gieck, Heide Rose, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Halbekath, Jutta, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Hama, Rokuro, *Kusuri-no-check & The Informed Prescriber (ISDB), Japan*  
Hart, Sharon, *DTB (ISDB), United Kingdom*  
Herxheimer, Andrew, *DIPEX, United Kingdom*  
Höffler, Dietrich, *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*  
Jauca, Ciprian, *Therapeutics Letter (ISDB), Canada*  
Kern, Beate, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Le Duff, Michel, *Bulletin d'Information du Medicament et de Pharmacovigilance (ISDB), France*  
Ludwig, Wolf-Dieter, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Makar-Ausperger, Ksenija, *Pharmaca (ISDB), Croatia*  
Medawar, Charles, *Social Audit Ltd, United Kingdom*  
Müller-Oerlinghausen, Bruno, *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*  
Oelkers, Wolfgang, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Ööpik, Tiina, *Drug Information Bulletin (ISDB), Estonia*  
Petracek, Jan, *Farmakoterapeutické Informace (ISDB), Czech Republic*  
Polard, Elisabeth, *Centre Regional de Pharmacovigilance (Rennes), France*  
Sakaguchi, Keiko, *Kusuri no check (ISDB), Japan*  
Schaaber, Jörg, *Pharma-Brief (ISDB), Germany*  
Schenk, Stefanie, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Schönhöfer, Peter S., *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Schuler, Jochen, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Shrestha, Man Bimal, *Drug Bulletin of Nepal (ISDB), Nepal*  
Tarr, Andrea, *DTB (ISDB), United Kingdom*  
Tchelidze, Tamara, *Drugs Today (ISDB), Georgia*  
Thimme, Walter, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Tripathi, Santanu Kumar, *Rational Drug Bulletin (ISDB), India*  
Von Herrath, Dietrich, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Von Maxen, Andreas, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Wille, Hans, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Wirth, Barbara, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*

## 下記の人々も宣言の検討に参加した

Bardelay, Danielle, *La revue Prescrire (ISDB), France*  
Kopp, Christophe, *La revue Prescrire (ISDB), France*  
Vrhovac, Bozidar, *Bilten o lijekovima and Pharmaca (ISDB), Croatia*

## 要約

### **I** 目的と経緯 **PURPOSE AND CONTEXT**

1. 主な目的 **The key objectives**
2. 失敗に学ぶ **Learning from failures**
3. 医薬ビジランス（医薬品監視）は必須 **Pharmacovigilance is essential**

### **II** 医薬ビジランス（医薬品監視）改善は緊急の課題 **THE NEED TO IMPROVE PHARMACOVIGILANCE IS BECOMING MORE URGENT**

1. 出発点 **The starting point**
2. 承認までの期間の短縮 **Shorter approval times**
3. グローバル化で広大な（超国家的）市場の形成  
**Globalisation creates large (supranational) markets**
4. 新薬の登場でよく知られた標準薬の利点が阻害される  
**New drugs undermine the advantage of familiarity**
5. セルフ・メディケーション（市販薬）市場の拡大 **Widening the self medication market**
6. 医療用薬剤の消費者への直接宣伝（DTCA: Direct to consumer advertising）
7. 病気作り **Disease mongering**
8. インターネットと無規制の医薬品情報提供  
**The internet and the unsupervised provision of medicines**
9. いわゆる「ライフスタイル療法」 **"Lifestyle medications"**
10. 補助治療および代替療法 **Complementary and alternative medicines**
11. 患者の自立に任せる傾向の増大 **Trends leading to greater patient autonomy**
12. 低品質剤 **Substandard drugs**
13. 経済的側面 **Economic aspects**

### **III** 医薬ビジランス（医薬品監視）の障害 **OBSTACLES TO PHARMACOVIGILANCE**

1. 基本的障害 **Basic obstacles**
  - 1.1. 知識不足 **Incomplete knowledge**
  - 1.2. 自発報告の欠点：過少報告 **Shortcomings of spontaneous reporting: underreporting**
  - 1.3. 他の手段の欠点 **Shortcomings of other strategies**
  - 1.4. 不適切な医薬品評価 **Imprecise evaluation**
  - 1.5. 透明性の欠如 **Lack of transparency**
  - 1.6. 有効な組織の欠如 **Lack of effective organisation**
2. 行政および医薬品規制当局 **Policy makers and drug regulators**
  - 2.1. 透明性欠如 **Lack of transparency**
  - 2.2. 利害の衝突 **Conflicts of interest**
  - 2.3. 組織の問題 **Problems of organisation**
3. 医薬品企業 **Pharmaceutical industry**
  - 3.1. 欠陥情報 **Misinformation**
  - 3.2. 透明性欠如 **Lack of transparency**
  - 3.3. 害反応報告を阻害するシステム **Discouraging ADR reporting**
  - 3.4. 重要な研究を実施しない **Failing to conduct important studies**
4. 医師 **Doctors**
  - 4.1. 過少報告 **Under-reporting**
  - 4.2. トレーニングの欠如 **Lack of training**

5. 薬剤師 Pharmacists
6. 看護師と他の医療従事者 Nurses and other health professionals
7. 患者・市民 Patients

## **IV** 提言 PROPOSALS

1. 基本方針 Basic strategies
  - 1.1. 必要な関連データがすべて得られること Access to all relevant data
  - 1.2. 害反応報告 Reporting of ADRs
  - 1.3. 透明性 Transparency
  - 1.4. 医薬ビジランス（医薬品監視）の有効性評価  
Evaluation of the effectiveness of pharmacovigilance
2. 行政および医薬品規制当局 Policy makers and drug regulators
  - 2.1. 全般的方針 General strategies
  - 2.2. 透明性 Transparency
  - 2.3. 最小限の利害の衝突で協調をはかること Coordination with minimal conflicts of interest
  - 2.4. 新薬と新適応症 New drugs and indications
  - 2.5. 長期試験 Long-term studies
  - 2.6. 定期的安全性アップデート報告（PSIRs：Periodic Safety Update Reports）
3. 医薬品企業 Pharmaceutical industry
  - 3.1. 前臨床および臨床試験 Preclinical and clinical studies
  - 3.2. 情報および透明性 Information and transparency
  - 3.3. 害反応報告 Reporting of ADRs
4. 医師 Physicians
  - 4.1. 教育 Education
  - 4.2. 害反応報告 Reporting of ADRs
  - 4.3. テクノロジーの応用 Use of technologies
5. 薬剤師 Pharmacists)
  - 5.1. 教育 Education
  - 5.2. 病院薬事委員会の役割 Role of hospital drug committees
6. 看護師およびその他の医療従事者 Nurses and other health professionals
  - 6.1. 教育および害反応報告 Education and ADR reporting
7. 患者・市民 Patients
  - 7.1. 情報 Information
  - 7.2. 害反応報告 Reporting of ADRs

## **V** 参考文献 REFERENCES

## **VI** 付録 ANNEX

1. 定義 Definitions
  - 1.1. 医薬品の害反応 adverse drug reaction/adverse reaction
  - 1.2. 有害事象 adverse event
  - 1.3. 医薬ビジランス（医薬品監視） pharmacovigilance
  - 1.4. シグナル signal
2. 「消費者」という用語について About the word 'consumer'

**VII** 索引 INDEX

# ISDB 欧州

## 医薬ビジランス（医薬品監視）に関するベルリン宣言

### Berlin Declaration on Pharmacovigilance

#### 要約 SUMMARY

医薬ビジランス（医薬品監視）は、医薬品の安全性評価と改善のプロセスであり、強化されなければならない。

**Pharmacovigilance, the process for evaluating and improving the safety of medicine, must be strengthened.**

医薬品による害反応は著しく生活の質を悪化させ、入院を増加、長期化させ、そして死亡率を増加させる。また、公的医療制度にかかる財政コストも莫大となる。最近の医薬品規制のあり方では、多くの人々を医薬品の害にさらすことになっている。例えば、新薬は十分長期的な安全性研究がなされないまま、市販の承認がより迅速になされるようになってきている。また、超国家的なマーケティングが、より多くの人々に早期段階での医薬品入手を可能にしている。そして、医薬品入手に関する制限が廃止されたため、一部の医薬品はいわゆるセルフメディケーションの名のもとに、より広く使用されるようになってきた。

#### 問題点 The problems

医薬ビジランス（医薬品監視）の仕組みは、適切に組織化されておらず、患者や公共の最善の利益のための資金調達が行われていない。例えば、ヨーロッパ医薬局（EMA）は保健医療・消費者保護事業本部長(DG:Directorate General)にではなく、産業分野を担当する産業振興事業本部長(DG)の傘下にある。これは明らかに利害の衝突をはらんだ矛盾であり、規制当局と医療専門家の間で、害反応に関する情報共有はほとんど行われていない。EMAと国内規制当局は産業界からかなりの資金を受けており、今のところ医薬ビジランス（医薬品監視）が機関の予算のうち、公的な資金を割り当てられるように定める法律は存在しない。

医薬品の害反応情報は、多くの場合不十分なうえ非公開である。害反応に関する調査研究は十分には行われておらず、そのため、特定薬剤に関する害反応の頻度（住民母集団または処方に基づいた頻度）は不明である。製薬産業や規制機関が手にしている害反応情報は、通常一般には入手不可能である。

医薬専門家の医薬ビジランス（医薬品監視）に対する意欲は低く、監視への参加を推進する取り組みもほとんどなされていない。また、害反応は一般的に過小報告されている。

患者は害反応に関して不十分で理解の難しい情報しか受け取っていない。実際に害反応を体験するのは患者だけであるが、その患者からの直接の報告が監視センターや規制機関に受け入れられないことがよくある。

国際医薬品情報誌協会（ISDB※）ヨーロッパは、より効果的な医薬ビジランス（医薬品監視）と、より安全な医薬品の使用の達成を討議するために地域ワーキンググループを召集した。ワーキンググループは2003年10月31日と11月1日に開かれた。宣言は医薬ビジランスの全関係者に対する提案を採択し終了した。主なテーマと提言内容は以下のとおりである。

#### 1.より開かれた仕組みを目指して Towards Greater Openness

情報自由法に基づき、「透明性」が当たり前のこととして認められなければならない。医薬品が市販されたその日から、規制当局も医薬品会社も、動物実験を含む全ての臨床、臨床前段

階の関係データを公開すべきである。これらのデータは、医薬専門家と医薬品情報誌が、治療による利益と害のバランスを徹底的に調査することが可能となるように、製品特性概要 (SPCs) や原末供給企業からの情報を上回る情報が開示されなければならない。医療従事者に対して、害反応に関する新しい調査結果が即座に知らされる必要がある。利害の衝突が起こり得る場合は常に、それが開示されるような基本方針でなければならない。

## **2. 医薬ビジランスデータの共有 Sharing Pharmacovigilance Data**

国内組織、ならびに国際機関相互の間で、医薬ビジランス (医薬品監視) のためのネットワークを形成し、よりよい協力と統合を行うことが不可欠である。標準化された医薬品事故 (drug accidents) に関する調査方法の確立が必要であり、それが事故防止の戦略にもなる。

## **3. よりよい報告と情報収集 Better Reporting and Information Gathering**

市販後の害反応報告は、全関係者 (例えば医師、薬剤師、看護師、助産師、施療師、患者) の参加のもとで、積極的に推進されなければならない。この促進のために、医学系学生は専門的トレーニングの早期段階で、医薬ビジランスについて学び始めるべきである。特定の医薬品に関する問題の場合、政府又は非政府機関 (例えば、保険会社) が適切な研究を始めるべきである。

## **4. 患者のためのより良い情報と、患者からの情報収集**

### **Better Information for, and Collection of Feedback from, Patients**

患者には、どのような治療であっても開始前に、その治療方法にともなう利益と害に関する全ての情報が偏りなく提供されなければならない。独立医薬品情報 (製薬企業から独立した偏りのない情報) が、治療の際に (病院においても) 入手可能でなければならない。そうした患者向け情報の言い回しや説明に関する明確さ (適切さ) は検定されたものでなければならない。

### **※ ISDB (国際医薬品情報誌協会 : The International Society of Drug Bulletins)**

ISDB は財政的ならびに知的に、製薬産業から独立した医薬品情報誌の国際ネットワークである。ISDB に加盟しているメンバー情報誌は、医療専門家が、患者の利益が最大となり最も効果的な治療活動が行えるよう、証拠に基づき、医薬品・治療を相互に比較し、独立した (製薬企業から独立した偏りのない) 情報を掲載した医薬品情報誌を出版している。ISDB は 1986 年に設立された。その主な目的は、新たな独立医薬品情報誌の誕生を援助し、医薬品情報誌間の協力を推進することである。

## ISDB 欧州

# 医薬ビジランス(医薬品監視)に関するベルリン宣言

## Berlin Declaration on Pharmacovigilance

国際医薬品情報誌協会 (ISDB) のメンバーの医薬品情報誌は、患者にとってもっとも利益になる適切な治療を心がけられるように医療専門家 (医師・薬剤師) に対して科学的根拠に基づく医薬品および治療の比較情報を出版している。この目的推進の一環として、医薬ビジランス活動 (医薬品監視活動) をより有効に実施し、薬剤をより安全に使用できる方法を検討するために、欧州 ISDB は地域内会議を開いた。2003年10月31日と11月1日にベルリンに集まり宣言を検討した。グループ内意見の聴取により、最終宣言日が2005年1月となった。医薬品情報誌協会を代表して、作成グループは医薬ビジランスに関する宣言をおこなう。

## II 目的と経緯 PURPOSE AND CONTEXT

### 1. 主な目的 The key objectives

医薬品の開発段階ならびに、市販後において、医薬品企業は医薬品 (およびその候補) の効能と望ましくない作用を評価する。しかしながら、そこで収集された情報には限界がある。なぜなら、市販前の観察は比較的少数の人 (初期の臨床試験では 3000 人を越えることはめったにない) を対象に、秘密裏に、かつ限定された人について行われたものであり、実際の診療状況とは無関係に実施されるからである (新薬の安全性に関しては、医薬品使用における治療の進歩に関する ISDB 宣言: 2001 年 11 月パリ参照<sup>1)</sup>)。この状況を改善するためには、有害事象 (AE: 付録参照) と害反応 (ADR: 付録参照) の発生に応じて、きちんと検出され、確認され、それが報告されるようになっていくことが重要である。その際、有害事象が生じた状況や、その後の病態生理学的な解明によって、その事象が、問題の薬剤 (物質) に対する反応ではないと、その因果関係が否定されるまでは、害反応とみなしておく必要性を銘記しておくことが重要である。こうした医薬ビジランス (医薬品監視) は、「医薬品の安全性を評価し改善する過程」 (付録参照)<sup>2)</sup> と定義できるが、その目的のポイントは、既知の害反応を確認するとともに、これまで知られていなかった害反応やよく分かっていなかった害を速やかに検出し、害反応として情報提供し、今後、医薬品による害や治療の間違いを少なくすることである<sup>3)</sup>。適切な医薬ビジランス (医薬品監視) 活動を実施すれば、害反応の頻度を推定することが可能になるし、医薬品によりもたらされる利益と害のバランスが分かり、代替治療の害反応と比較することが可能となり、治療の選択について、専門家や患者に対するアドバイスが可能となる。そうすれば、少なくとも害反応の 4 分の 1、薬剤による死亡の 3 分の 1 から半数を避けることはできる<sup>4)</sup>。これは、害反応を早期に検出し調査することにより、医薬品がより安全に使用できるようになることで達成されるのである。

近年、世界的に医薬ビジランス (医薬品監視) を強化する努力がなされるようになってきた。その一つの方法は、企業や規制当局からの報告により行う害反応情報作りである。1997 年の Erice 宣言<sup>5)</sup>では、医薬品の安全性に関する情報伝達の原則を作った。しかし、EMA と EU 諸国の規制機関のほとんどは、情報公開の透明性確保が未だに目だって進んでおらず、患者や専門家への薬品安全性についての情報伝達に関しても、わずかしこ進展していない。そのため害反応に苦しむ患者や公衆衛生の状況は、本質的に変わらないままである。

### 2. 失敗に学ぶ Learning from failures

害反応発見のための取り決めが弱いだけでなく、問題が生じた際にその根底にある原因の調査が原則としてなされていないことも問題である。航空事故があれば、徹底的な調査が行われ、



費用のかかる重大な介入が規制当局によって行われ、その教訓は広く普及される。一方医薬品の場合は、たとえ何百人もの死によって当該薬が市場から撤収されたとしても、規制当局は組織的に徹底した原因調査をすることはしない。一般に調査と介入方法が未熟であるため、害反応の失敗から学ぶということは完全には成されていない。

### 3. 医薬ビジランス（医薬品監視）は必須

#### Pharmacovigilance is essential

医薬品が安全かつ効果的に、自信を持って使われるために、適切に機能している医薬ビジランス（医薬品監視）の仕組みが必須である。そして、そのような仕組みができれば、患者個人や公衆のみならず、医療専門家、医療保険制度、政策立案者や規制当局など、すべての関係者にとって有益である。さらに、企業イメージ的、費用的にも損失となる訴訟の回避につながるという点で、医薬ビジランス（医薬品監視）は製薬産業界にとっても助けとなると考えられるが、製薬産業界は害反応の情報が医薬品推進を妨害し、売上と株主の利益に害を与え得ると考えるためか、伝統的に医薬ビジランス（医薬品監視）には消極的である。

さらに、この宣言は以下の点を目標としている（Further aims of the declaration are）：

1. 公衆衛生問題の一環として医薬ビジランス（医薬品監視）に対する市民の認識を高めること
2. 医薬ビジランスに関する地域的な取組を推進すること
3. EU 指令（EU directive：EU 法の加盟国への指令）の国内立法への伝達を加速させること
4. 国内立法の効果的な組織化への転換を支援すること<sup>8)</sup>
5. EU 立法(EU 指令 2004/27/EC と規則[EC]No.726/2004)<sup>9-11)</sup>の過程を慎重に考慮すること

## Ⅳ 医薬ビジランス(医薬品監視)改善は緊急を要する課題

### THE NEED TO IMPROVE PHARMACOVIGILANCE IS BECOMING MORE URGENT

#### 1. 出発点 The starting point

医薬品が初めて市販されるとき、臨床現場での安全性、有効性に関する経験はわずかである。そして、入手可能な情報は、主に有効性の実証に焦点をあて、比較的短期間、病院など綿密に監視された環境において実施した臨床試験結果に基づいたものである。医薬品の安全性に関する理解は、医薬ビジランス（医薬品監視）活動を通じてなされるべきものであるが、実際は多くの要因が重なり、その取り組みが妨害されているため、現在特に医薬ビジランス（医薬品監視）の手順を再検討することが重要となっている。

#### 2. 承認までの期間の短縮 Shorter approval times

発売前の医薬品安全評価の信頼性は、製薬産業界が（そして時には、製薬産業界に直接的又は間接的に支援された患者団体が）政治や規制機関への新薬の承認までの期間短縮を求める圧力に影響を受けている。データ収集に関する問題以外にも、入手した情報を用いてしっかりと科学的な分析をするには時間がかかることを認識しなければならない。したがって、承認までの期間が短縮されると、市場流出後に起こる予想外の害反応発見が増加する危険性につながる。

#### 3. グローバル化で広大な（超国家的）市場の形成

##### Globalisation creates large (supranational) markets

新しく売り出される医薬品の使用者が多いほど、害反応の潜在的被害数も多くなる。新商品の売り出しが超国家的（例えば EU 諸国や、しばしば他地域で同時に発売される）で、積極的なマーケティングを伴う時代である。そのため臨床試験で認知されなかった害反応が、危害を最小化する効果的な手だてを打つ前に、何千人もの患者に影響を与える可能性がある。マーケティングの国際化は害反応監視システムの国際化と並行していない。

## 4.新薬の登場でよく知られた標準薬の利点が阻害される

### New drugs undermine the advantages of familiarity

既存の治療法よりも治療上優れた点のない模倣品（いわゆる“ゾロ新”）が増加しているため、医師も患者もよく知っている標準薬の使用が減少している。臨床医が新薬を処方したが、患者も新薬を使いたいということになれば、何万もの人々が研究不十分で明白な利点のない、なじみのない医薬品に不必要かつ不可避的に曝されることになる。更に、全くの新規物質（たとえば、インフリキシマブのような抗 TNF：抗腫瘍壊死因子）はその活性もますます強力で複雑になってきており、その傾向は害反応に関してもしばしば当てはまることである。

## 5.セルフ・メディケーション(市販薬)市場の拡大

### Widening the self medication market

今まで入手に処方箋が必要であった医薬品（POMs：要指示薬）を、一般薬として、処方箋なしで薬局で購入できる薬剤（OTC 薬）に変更する緩和の動きが増加傾向にある。この転換により、臨床医の関与が無くなり、害反応報告が医師をすり抜け、そして、一般の人が報告できる組織的な体制もなく、多くの国では薬剤師の関わりもない状態であるため、今までの医薬ビジランス（医薬品監視）の取り組みを弱体化させるものである。

## 6.医療用医薬品の対消費者直接宣伝

### (DTCA:Direct to consumer advertising)

医療用医薬品の対消費者直接宣伝（DTCA）が許可されている国（アメリカ合衆国とニュージーランド）では、臨床医は直接宣伝に影響を受けた患者の要望で、新しい医療用医薬品の処方方を迫られる圧力を受けている。直接宣伝はその性質ゆえ当然ながら、爆発的なマーケティング拡大の問題が増幅する。「消費者に直接情報を」が、製薬企業の DTCA 拡大のための新たなキャッチ・コピーとなっている。

## 7.病氣作り(病気でない人を病気に仕立て上げる)Disease mongering (註 a)

限られた必要性しか無いもの（特に新薬）を、より多くの人に処方されるように、マーケティングに仕掛けをつくり、オピニオンリーダーや大衆メディアを利用することで、医薬品会社は新たな適応を作り出している<sup>12)</sup>（例えば男性型脱毛症用剤）。急速に広まる市場は爆発的なマーケティングと同じ効果を持っている。

註 a：コレステロール値や血圧の基準値の操作により、健康な人を高脂血症や高血圧症という病人に仕立て上げる動きが世界的にも進行している。日本ではこの傾向が特に顕著である。うつ病キャンペーンも、不必要な患者を抗うつ剤の危険にさらすことにつながっている。

## 8.インターネットと無規制の医薬品情報提供

### The internet and the unsupervised provision of medicines

EU では、処方薬の消費者への直接宣伝は、特別なワクチンキャンペーン以外禁止されているが、インターネットは医療用医薬品の消費者への直接宣伝に広く使用されている。これに加えて医薬品（しばしば処方箋が必要な薬剤）が、国内または国際的な薬事法、規制機関や医療専門家に管理されることなく、国境を越えて一般に入手可能となっている。このように入手された薬剤は OTC 薬と同様、今までの医薬ビジランス（医薬品監視）の取り組みの枠外にある（監視外になっている）。

## 9.いわゆる「ライフスタイル療法」"Lifestyle medications"

医療上の問題（つまり病気の予防や診断、治療など医薬品本来の使用目的）よりも、むしろライフスタイルの質向上のために医薬品が使用されることが増えてきている。このように変化すれば必然的に、使用する人は医薬品の使用を重大なこととは捕らえなくなり（気軽に考えて

しまい)、害反応の報告に大きく影響する可能性がある。そして、多くの健康な人々が、医薬品とその危険にさらされることになる。

## 10. 補助治療および代替療法 Complementary and alternative medicines

代替医療の大部分は公的な承認と品質管理、そして医薬ビジランス（医薬品監視）のシステムから免れている。民間伝承薬（traditional medicine）は梱包や品質表示もしばしば規制外である。そのため、表示上、活性成分が不明な場合があり、害反応の原因を明らかにすることも困難である。その上、使用者がその治療を自然で危険性のないものであると信じている場合、害反応を製品の害と見なさないかもしれない（したがって医療専門家に報告するまでもないと考えてしまいやすい）。

## 11. 患者の自立に任せる傾向の増大 Trends leading to greater patient autonomy

病院を拠点とした指導型の治療から、地域や家庭に重点を置いた治療への変化に伴い、患者がより治療に対する責任を負うようになってきている。それに応じて、今まで病院内でしか使用されていなかった危険性の高い薬剤（例えば、細胞毒性物質＝抗がん剤、もしくはヘパリン＝抗凝固剤）が現在は家庭で患者によって自己使用されている。このように変化した結果、重要な変化が現れている。つまり、害反応として認識される反応の質や量、受ける苦痛の度合いが異なってくる可能性がでてくる。それに加えて問題なのは、既に述べたとおり、報告のシステム、つまり医薬ビジランス（医薬品監視）の方法が、患者による観察に対応するようには作られてはいないということである。

## 12. 低品質剤 Substandard drugs

偽造、もしくは汚染された医薬品が（先進国でさえ）、ますます医薬品市場へ侵入してきており、これは新しいタイプの害反応をもたらす得る。

## 13. 経済的側面 Economic aspects

害反応は生活の質を大幅に悪化させ、入院を増加、長期化させ、死亡率を引き上げる。害反応の財政的コストは住民 100 万人当たり 700 万から 1,800 万ユーロ(8~20 億円)であると推定されている<sup>19)</sup>。このことに示されるように、病院における害反応の財政的負荷は莫大である。

# III 医薬ビジランスの障壁 OBSTACLES TO PHARMACOVIGILANCE

## 1. 基本的障壁 Basic obstacles

### 1.1. 知識不足 Incomplete knowledge

薬剤が承認される時点で、その危険性に関する知識は不完全なものである。動物実験は毒性を発見するには必要で便利であるが、人間の安全性について満足のいく結論を導くには不十分である。臨床研究は、薬剤の利点と害反応を既存薬剤と比較するよりも、統計学的効力を示すことに焦点を当てている。少数の患者の参加による、不十分な期間で行われる臨床試験は、その研究結果の価値に限界があると言える。したがって、承認前の臨床データは、最もありふれた害反応情報しか含まれていない。そして開発過程においては、特定の用量でしか試験をしないし、害反応の危険性の大きい患者（例えば幼児、年配者、妊娠中・授乳期の女性、他の薬剤を併用している患者、複雑な病状の患者、既知の関連する遺伝子多型を有する人、人種や民族

の異なる患者)は通常、対象とならない<sup>14)</sup>。そのため臨床試験は、実際の生活状況における危険性と効用について、かなり限られた情報しか与えない。臨床研究からの害関連データの報告は、改善の必要がある<sup>15)</sup>。

ランダム化比較試験(とその後に実施されるメタ分析)の試験計画(デザイン)は一般に、医薬ビジランス(医薬品監視)の専門家ではなく、臨床医によって行われるため、通常、効力に関する研究や分析が中心となる。一般的に研究計画の決定に必要な統計学的パワー(検出力)は、害反応ではなく「効力」を証明することを目的にして計算される。そのうえ有害事象の報告は、ほとんどの臨床試験において不十分で、首尾一貫しない。そして治験担当医が、その有害事象は治療(試験物)と無関係であると断定した場合には、通常、全く言及されないままとなってしまう。

世界中の医薬品規制機関は、製薬会社によって提供される選択された抜粋データに常に依存している<sup>16)</sup>。試験結果の報告は、多くの場合、不完全であるだけでなく、偏りがあり、実験計画に違反している。出版された論文や、そのような論文を組み入れたレビュー論文は信頼性に乏しく、利益を過大評価していると言える<sup>17)</sup>。不完全なデータを用いた効果も無い有害な薬剤の使用が推進されれば、想定可能な最悪の事態が起こりうる。小児に対するSSRIの否定的試験結果が公表されなかったこと<sup>18)</sup>はその典型例であろう。

## 1.2. 自発報告の欠点：過少報告

### Shortcomings of spontaneous reporting: under-reporting

医薬ビジランス(医薬品監視)の中核にあるのが自発報告である。自発報告は新薬の発売後に始まり、薬剤が販売されている限り継続する。そして、薬剤を使用した全ての患者が対象となる。また、類似した害反応に関するデータを集積させ、安全性に関与するシグナルの発信を促す。自発報告の最大の弱点は、未知で予期しなかった有害事象を認知するための能力を医療専門家があまり持っていないという点と、彼らが、そうした有害事象を観察しても、その結果を報告しないという点である。害反応に関する自発報告率の程度は、ヨーロッパ中のどこを見ても低い(いわゆる過小報告である)<sup>19)</sup>。

偏見も過小報告を生む原因になりえる。たとえば、代替薬剤は、いわゆる「自然」である(と考えられている)ため、害反応の可能性がないという思い込みがある。そして発熱があっても、「もともとの病気が原因」と考えられやすく、薬剤は有効であると誤解されうる。

害反応の事例に関しては、限られたデータしか存在しない。害反応のほとんどは(致命的なものでさえ)報告されないことが多い。過小報告は新しい害反応の認知を遅らせ、害反応が実際よりも非一般的であるかのような認識を与えてしまう。心臓病や癌などの主要死因に比べ、この分野での研究はほとんど行われていない。臨床試験と自発報告システムの報告率は、多くの自発報告において全害反応のたった2%から5%しか報告されていないことを示している。熱心な害反応モニタリングセンター(害反応監視センター)でも、10%から20%の報告率である。

害反応による死亡はよく起きる<sup>20-22)</sup>。例えば、致命的害反応はアメリカ合衆国の主要死因の4位から6位を占めている。入院数の推定3~7%は害反応が原因である<sup>23,24)</sup>。これらの害反応の半分以上は、入院に際し医師によって認識されていない。入院患者の死亡1000人のうち、15人は害反応による死亡である可能性がある<sup>25)</sup>。

## 1.3. 他の手段の欠点 Shortcomings of other strategies

医薬ビジランス(医薬品監視)の手段は他にも存在する。病院で診療記録を調査すると、自発的報告よりも組織的に害反応を検出できるが、費用がかかり日常的な使用には適さない。コホート研究は、ありふれた害反応の頻度調査には有効かもしれないが、薬剤使用に関する良質のデータを入手することが困難であり、また規模的な問題もあるため、安全性に関わる、新しい問題を発見するには不十分であると考えられる<sup>24)</sup>。発売後の臨床試験は、特定の安全性問題

を扱うには有効である。しかし試験を十分な規模を確保しつつ、適切に実施するには、かなり費用がかかる<sup>26)</sup>。

自然語検出システム (natural language processing) や、自動信号発生装置 (automated signal generation)、データ検索システム (data mining) など、コンピュータ利用による害反応の発見ツールが現在開発されている<sup>27)</sup>。しかし、これらのシステムでは臨床的判断がなされないため、検出されたシグナルの多くはすでに関連が知られたものであったり、診断との交絡の問題 (註 b) があつたりするため、コンピュータ利用には限界がある<sup>28)</sup>。検出された全てのシグナルを、更に (臨床試験的に) 評価する必要が出てくる。したがってコンピュータ利用は、あくまで補助的な役割に止まるものであり、人間による調査に取って代わるのではない<sup>29,30)</sup>。

註 b：たとえば、利尿剤と浮腫との関連が検出された場合、それは、利尿剤で浮腫が出現したのではなく、浮腫があるから、利尿剤が処方されたのであるが、こうした薬剤と事象 (疾患) との関係に関し、しばしば因果関係が逆である場合が多く出てくる。つまり、こうした「薬剤が使用された診断」との交絡が問題となることが極めて多いため、あらためて臨床的判断を要するのである。

#### 1.4. 不適切な医薬品評価 Imprecise evaluation

自発報告の害反応データは通常、疑いに基づくものであり、予備的で、不明確、そして不正確あるいは、誤ったものであるかもしれない。低質なデータはしばしば、その解釈が問題となる。したがって自発報告によって、確定的な答えは与えられない。チェックリストとアルゴリズムを使用して関連性評価を標準化する試みは、一貫性のある有効な害反応の評価を打ち出していない。そのため結局、不確実なままである。

多くの関連性評価のシステムにおいて、反応が十分知られていないという事実が、関連性スコアの価値を低下させ、そのシステム自体をシグナル発見という目的に不適切なものにしている<sup>31)</sup>。コンピュータを用いアルゴリズムを利用して計算する方法は、やや正確な確率をはじき出すことができるかも知れない。

害反応の評価を“確実/確定的”や“おそらく/ありうる”と評された事例だけに絞り込むことは、実際の害反応頻度の過少評価につながる。“あるいは/可能性あり”という事例を含めることは、頻度の過大評価になり得る。「否定的」という評価は「価値のないもの」と見なされることが多い。しかし、これらの事例も、「仮説を立てる」という視点から見れば、関心に向けてしかるべきものである。特に、他の有害事象や害反応情報、動物を用いた毒性試験などの前臨床データと関連付けるなら、新しい調査結果が出たときに、「否定的」事例も、単なる「有害事象」とは違った様相を帯びてくる (註 c)。

註 c：試験物質との関連が完全に否定された有害事象が、重大な害反応、害反応死亡例であることはきわめて多く、枚挙にいとまがない。ゲフィチニブによる急性肺傷害、ソリブジンとフルオロウラシル系抗がん剤との併用による骨髄抑制死、ピオグリタゾンによる心筋梗塞や心不全、最近明らかになったオセルタミビル (タミフル) によると考えられる睡眠中の突然死などである。

#### 1.5. 透明性の欠如 Lack of transparency

製薬企業自身による、または企業から資金提供を受けた薬剤安全性評価の研究は、中央で管理されており、その詳細は医療従事者や一般大衆に、ほとんど、あるいは全く明らかにされない。

医薬品による害反応の報告件数が明らかにされても、その頻度を推定するのに必須である処方データがほとんどの場合明らかにされない (実は処方データがEUの法律で要求されているのだが)。ほとんどの国で、製薬企業やマーケットリサーチ会社は販売量のデータを秘密にしている。大きな健康保険組合がいくつかあるが、これらも同様である。国によっては保健医療システムで用いられた地域の処方データを公表しているところもある (例：ドイツの薬の年報)。しかし、病院内で使用された薬剤やOTC薬に関するデータは公表されていない。

大部分のメディアや科学雑誌は医薬品広告から莫大な収益を得ているため、一般大衆と医療従事者のための害反応情報は、ひどく偏っている。医薬品産業の資金提供を受けたジャーナリストは薬害を隠蔽、軽視し、産業のマーケティングを支援することになる (例えばホルモン代替治療<sup>32)</sup>)。

## 1.6. 有効な組織の欠如 Lack of effective organisation

国によっては、病院や開業医レベルで発生する医薬品による害反応を調査する機関や正式な責任者がいないところもある。したがって、衛生状態や日和見感染は重大な問題だ、と認識される一方、病院内で発生する害反応は、しばしば見逃されている。

## 2. 行政および医薬品規制当局 Policy Makers and Drug Regulators

### 2.1. 透明性欠如 Lack of Transparency

害反応情報に関して透明性を増すよう、独立医薬品情報誌や Health Action International(HAI)その他のグループやネットワークがしばしば求めてきたにもかかわらず、その情報はいまだに不適切である。ISDBに加盟する医薬品情報誌の編集者や患者団体は、この点に関する構造上・機能上の欠陥が存続することをEMEA（欧州医薬局）に対して指摘してきた<sup>19,33)</sup>。

大多数の国の保健当局がそうであるように、EMEA（欧州医薬局）もまた欧州法の文言にこだわり、報告された医薬品の危険情報に患者や医療専門家たちがアクセスする権利を支援せず、むしろ製薬会社のいわゆる知的財産権の保護を優先し続けている。新たな規則 726/2004/EC<sup>10)</sup> (第 26 条)に記された「重大な害反応およびその他の害反応モニタリングデータは・・・それらを査定したのち、妥当とされた場合に公表されるものとする」という文言は透明性の不足を示すサインである。害反応情報へのアクセスの難しさ、およびこれを取り巻く秘密主義が安全な薬の使用を妨げている。なぜなら、害と利益を適切に理解し評価することが出来ないからである。秘密主義は、医薬品企業や、保健当局に対する患者や医療提供者の信頼を蝕んでいる。このことは、薬剤が回収されたり使用制限されたりした場合には、突然何の保証もなく治療が中断され、危機的状況やパニックを引き起こす危険性をはらんでいる。製薬会社は、互いに相手を信用せず、他社が行った科学的成果を活用しながらないので、秘密主義は必要なのだという議論がある。このことは会社の商業的関心と公衆の健康に対する関心とが異なることがあることを示していよう。

ほとんどの国では、規制当局が下す危険対利益評価の基盤となる詳しいデータや考察は公表されないままである。ときに発表される声明やプレスリリースは患者・医療者・医薬品情報誌等の要求に合う内容ではない。既知・未知の医薬品害反応、およびこれに関連するバックグラウンド情報の詳細は欠落している。

専門家や製薬会社が、手元にある害反応モニタリングデータを検討している時点で、一般市民が利用しうる情報は、ほとんど、あるいは全くない。明白な害反応であっても、それが正式の製品情報の中に組み入れられるまでには何か月も何年もかかる場合がある。したがって、製品概要(SPCs)や患者用説明書はしばしば不完全であったり、時代遅れの代物になり、同じ薬でもブランド毎に製品概要の内容が異なることがある。

### 2.2. 利害の衝突 Conflicts of Interest

EU法は、加盟国がヒトの健康ならびに医薬品消費者の保護を促進するよう義務づけている（「消費者」という用語に関しては付録資料を参照）。しかしながら、EMEA（欧州医薬局）は欧州委員会（European Commission）の産業振興事業本部長（本部長=DG:Directorate General）の下に所属し、保健医療・消費者保護事業本部長（その傘下にある方がずっとふさわしいのだが）には所属していないのである。

規制当局は、製薬産業への資金的依存度をますます強めているから、利害の衝突も生じうる<sup>5)</sup>。製薬産業からの資金の増大の一方、公的予算は縮小を続けているため、規制当局の公的資金への依存度はますます貧弱になってきている。多くの国では、規制当局に助言する立場の人々は、製薬会社とのつながりをかなり持っており、時には直接資金を得ている場合もある<sup>36)</sup>。例えば、2002年現在、英国医薬品安全委員会の38人のメンバー中、19人は製薬会社から給料を直接受け取っており（個別的利害）、個別的利害のない19人の中でも、10人は間接的に金銭の授受があると申告している（非個別的利害<sup>37)</sup>）。

承認前の段階では、薬剤の安全性に関する疑問に関して、規制官および専門アドバイザーたちは、医薬品の承認を促すのに有利な方向で判断し勝ちである。また、承認後の段階においても彼らは、害反応の自発報告や、他の安全性データの解釈にあたって、承認前と同じような対処をする<sup>34)</sup>。

同一の行政部門が、製品の承認審査の責任を持つとともに、安全性のモニタリングを業務とし、一定の条件下では市場からの排除も行わなければならないとすると、適正な行動が妨げられるおそれがある、それは利害の衝突を生み出す<sup>38)</sup>。承認決定の質は低下し、規制の実施が遅れ、当局はなぜその薬を市場に出したかの説明を強えられるかもしれない（**註 d**）。情報を開示することは製品を脅かし、会社の利益に影響し暴露が製品を脅かして、会社の利益や株価に影響し、訴訟に発展するかもしれないと言う恐怖から、情報開示を渋ることになる。

**註 d**：日本において、ゲフィチニブ（イレッサ）の再検討が、承認を担当した部門を抱える医薬品局で行われている。現在安全対策課の責任者は、イレッサの審査と当時、審査部門の担当した人物である。検討会の客観性は当初から疑問であった。

たとえ当局が製品に関する警告を出したり、市場からの回収を命じたりしたとしても、当該決定を説明することは一層難しくなるため、そのような措置に至ったデータはしばしば秘匿される。しかし、承認手続きがEUに中央化されている薬剤は、製薬会社が申請を取り下げた場合、その理由を欧州規制当局に知らせなければならないし、当局はその情報を公表するよう義務づけられている。

### 2.3. 組織の問題 Problems of organisation

国内および国際的な害反応モニタリングに収集されたデータは、まだ十分に統合されていないし、その多くは適切にアクセスすることも出来ない。一国で得られた知識が他の国で共有できない場合がある。一方、国際的データベースの規模が増大したり、シグナル発生や分析の速度が高まっても、それによって規制官の情報伝達が早まったり医薬品監視が改善することにはならない。

新薬や使用頻度の低い薬剤、新たな組み合わせの配合剤、あるいは、それまでの利益と害のバランスとは違ってくる可能性のある新適応症における害反応の全体像が明確になるまでには、4～5年に及ぶ活発なモニタリング活動が必要である。「新薬」や「新たな適応の設定」にはリスクが伴うものだが、多くの場合、それが新しいものであるという表示はない（その例外としては、たとえば英国で使われているような▲マークがある）。

慢性疾患や予防のための長期薬物使用に関しては、その導入に際して適切な長期試験が行われていないのが普通である。長期の安全性は未知であり、遅発性の予期しない害反応は、その存在に気づいて対策が立てられる前に多くの患者が被害を受けることになる。

慢性疾患・重篤な消耗性疾患・生命を脅かすような疾患で、承認済みの医薬品では治療できない患者に対する未承認薬の人的使用（compassionate use）は、その利害に関する知識が現時点では乏しいだけに、予期しない害反応に遭遇するリスクが特に生じやすい。

## 3. 製薬企業 Pharmaceutical industry

### 3.1. 欠陥情報 Misinformation

患者の関心事は健康や幸せだが、製薬会社の一次的関心は販売や売上高にある。市場でのシェアを獲得するため、製薬会社の提供する「情報」は薬剤の効果を強調し、害反応の意味を最小限にとどめようとする（例えば、問題となる害反応を「無関連の有害事象」（**註 e**）と位置づけるなど）。害に結びつくあらゆる情報が、「営業上の都合」を理由として秘密にされる傾向がある。かくして、VIGOR 試験（refecoxib の臨床試験）においては、非ステロイド抗炎症剤 rofecoxib の心血管系毒性の可能性が浮かび上がったにもかかわらず、メルク社（Merck Sharp & Dohme）は、心筋梗塞増加の危険が増したのは VIGOR 試験に用いた対照薬 naproxen の“心保護作用”を示したものだとして“何の証拠もないのに”説明した<sup>39)</sup>。

**註 e**：原文は“unproven events (AE)”であるが、ここでは“unrelated events (AE)”「無関連の有害事象」の意味で用いられている。

医薬ビジランス（医薬品監視）活動がなければ明るみに出ず隠される問題が、監視活動によってさらけ出されるということをも、意図的に問題を隠そうとすることは、製薬会社にとっては“当たり前”のことであろう。製薬会社員は会社に害をなしたり売り上げに響いて収入が減少したりするとして、害反応を報告するのを躊躇したりする。資本家への責任はとても重要で、害反応が薬剤を危機に陥れるとき、製薬会社は医療者や一般に知らせる前にまず株式市場に通報する。バイエル社（Bayer）がセリバスタチン（日本での商品名はバイコール/セルタ）<sup>40)</sup>に対して、メルク社がロフェコキシブ(rofecoxib：商品名 Vioxx：日本では未発売)<sup>41)</sup>に対してとった行動がそのよい例である。

### 3.2. 透明性の欠如 Lack of transparency

今日まで、必要な臨床関連データに、一般市民が自由にアクセスすることはできない。現在、300以上の臨床試験が登録されている<sup>42)</sup>。しかし、製薬会社が行ったもののうち、認可が得られなかった物質の臨床試験に関しては詳細が記されていないなど、包括的ではなく、アクセスも制限されていて実用に耐えない。欧州臨床試験データベース（European Clinical Trials Database：EudraCT）は25のEUメンバー国で行われている全ての医薬品の臨床試験の登録を2004年5月1日から開始した。しかし、データベースそれ自体が秘密とされている。情報は主にEUの規制当局者と当該製薬会社に開放されているだけで、一般には開放されていない。しかし、医療者も健康に関するサービスの支払い者である患者も病院も、良い選択をして薬剤を最も有効に使用し利益を最大にし、害を最小にするため、全てがそのようなデータを必要としている。研究が秘密にされると、システマティック・レビューは片寄ってしまうし、過去の隠された研究が理解されていなければ、将来の研究も土台を誤ったり妨げられたりすることになってしまう<sup>42)</sup>。また、システマティック・レビューは、同じ研究結果を二重に（複数回）発表したり、逆に公表が選択的に行われたりするとバイアス（偏り）が生じる。選択的公表の例としては、ITT解析（intention to treat analyses）ではなく、パー・プロトコル解析（註f）だけを公表することをあげることができる<sup>43)</sup>。

註f：“per-protocol”；プロトコルどおりに試験が実施できた患者の結果だけをまとめて解析する方法。害反応などのために試験が中断された患者は、有効性評価の対象から除かれるため、有効性が大きく、害が小さくみえる。

製薬企業は、自社製品を脅かし、間接的に競争相手の製品に利があることを示すような情報は公表したがる。加えて、ある薬剤を長年研究している者は、あまりにもその薬剤に近すぎて客観的な情報を提供できない<sup>44)</sup>。

製薬会社は、自発報告を収集し、それらを規制当局に提出するが、それは規則に従うため、また訴訟から彼ら自身を守るためである。同一の臨床所見を、異なる診断コードに分類することによって、警戒すべきシグナルを隠することができる。たとえば、“自殺企図”を“情緒不安定：emotional lability”と分類するといった方法である。

製薬会社は、時々安全性に懸念を表明するものに対して攻撃的なキャンペーンを仕掛けてくることがある<sup>45)</sup>。一部の製薬会社は、自社製品の安全性（や有効性）に疑問をなげかける情報の出版を抑えるために、研究者や編集者、出版社を相手取って訴訟を起こしたこともあった<sup>46)</sup>。

製薬会社が害反応の犠牲者に損害賠償をする場合は、他の害反応犠牲者に気付かれないようにするために秘密条項を結び法廷外和解の道を選ぶのが普通である。

### 3.3. 害反応報告を阻害するシステム Discouraging ADR reporting

複雑な害反応質問用紙は害反応報告を妨げる。多くの製薬会社は、報告者にとって仕上げるのに時間がかかり報告事例についてよく知っていないかのような印象を与える長すぎて複雑すぎる報告用紙を送りつける。それらは完全に科学的にみえるが、実際には、そのような書類は医薬ビジランス（医薬品監視）の目的を妨げる<sup>47)</sup>。

### 3.4. 重要な研究を実施しない Failing to conduct important studies



製薬会社は、特定の薬剤の危険性を明らかにして長期的安全性を確立するための長期間にわたる高額な疫学的研究には関心を示さない。認可の条件として製薬会社が行わなければならない市販後調査は半数以下が終了したに過ぎず、多くは開始さえされていない<sup>48)</sup>。製薬会社が市販後調査を行うとすれば、当該薬剤によって経済的利益を得られるよう、あるいは市場への浸透をねらって薬剤への関心を誘うよう、また、安全確保のためよりは、訴訟時に有利なデータが得られるようなデザインを好んで用いる<sup>49)</sup>。市販後調査が目的だけの販売促進研究は、それまで患者が使用していた薬剤（註 g）の変更を伴い、1人の医師が監視できる能力をはるかに越える数の患者を未だ不明の危険にさらすことになる。

註 g：慢性疾患の場合などでは、それまでの薬剤を使用していて有効で、害もなく使用されている場合にも、販売促進のために、メーカーから1例あたり何がしかの謝礼があるため、医師により処方に変更される場合がある。このような場合の害が特に大きい。

## 4. 医師 Doctors

### 4.1. 過少報告 Under-reporting

医師は害反応の報告には積極的といえない。次のように様々な理由から、医師は害反応の95～98%を報告していないと概算される。

- ・ 医師は、害反応について考えるよう教育されていないため、害反応を考慮しない。
- ・ 害反応を経験しても既によく知られていると思ってしまう。古い薬剤は特にそうである。
- ・ 害反応を些細なことと考えたり、無関係であるとしてしまう。
- ・ 患者の言うことを聴くことに関心を示さない。
- ・ 薬剤が原因ではないと思ってしまうたり、原因はまだ確立していないという誤った考えをもってしまう。
- ・ その害反応がこれまでは全く報告されていなかったのではないかと思ってしまう、その薬剤が原因であると疑うのは誤りでないかと恐れてしまう。
- ・ 害反応は既に他の医師から報告されていると推測してしまう。
- ・ 時間がない。
- ・ 追加情報の求めなどに時間をとられるので、仕事が増えることを恐れる。
- ・ 報告すると、報告者や関係者を懲戒や訴訟にさらすのではないかと懸念してしまう。
- ・ 会社から“誤報”として賠償請求訴訟を起こされる可能性があるかと恐れる。
- ・ 報告しても効果ないと考える。
- ・ 報告が求められていることを無視する。
- ・ 個人で症例を集めて発表しようと計画する。
- ・ どういった型の害反応を報告すべきかわかっていない。
- ・ 害反応によって自然に起こりうるありふれた病気が誘発されたり、害反応が治療している病気の症状に似ていたりする。
- ・ 他医が処方したり処方なしで服用している薬剤などの関連する情報が得られなかったりする（患者は代替医療を用いていることは滅多に医師に話さない）。
- ・ 報告に関する時間と努力に対する財政的保証がない。
- ・ 当局や専門家からフィードバックを受けられる仕組みになっていない。
- ・ 報告書類が手元にない。

### 4.2. トレーニングの欠如 Lack of training

害反応報告に関する教育が不足している上に、多くの医師たちは、どうすれば危険に関して効果的な情報交換が行えるかを学ぶという点で、医療以外の専門職に遅れを取っている。航空や原子力産業など他の産業では、危険を一般に知らせる必要が生じたときは、それらの機関のために働く特別に訓練された少数の専門家によってなされる。保健医療の分野では、そのリスクは通常さらに高度で、より不確定かつ複雑であり、患者と接触する機会のあるほとんどすべての医師がリスクに関する情報を伝達しなければならないのだが、そのトレーニングを受けている医師はほとんどいない。医師たちには、患者の日々の生活に支障をきたすような害反応よりは、彼らが重大と感じた害反応を報告する傾向がある。したがって、患者にとって重要な害反応は無視されがちである。

## 5. 薬剤師 Pharmacists

患者はしばしば医師を受診せず一般薬（非処方薬）を使用する。したがって、これらの人々の多くにとっては、薬剤師が患者に接する唯一の医療専門家ということになる。さらに、異なる診療科の医師たちが、他医で何を処方されたかを知らずに、またそのことを気にもとめずに使用していることがある。そうした多剤併用処方薬剤が引き起こす問題に気づき、医師に伝えられていない情報を収集する立場にあるのも薬剤師であると言えるのかもしれない。しかし、大多数の薬剤師は害反応を報告するにはトレーニングを受けていない。このため、患者によって害反応情報が薬剤師に与えられても、その情報がしばしば失われてしまう。

ある医師や病棟が特定の医薬を好んで使ったり、リスク・プロフィール（危険性）の高い薬剤を頻繁に使うなどといった薬剤に関するシグナルを最もよく分かっているのは薬剤師のはずであるが、多くの病院で彼らは害反応監視活動に十分に組み込まれていない。

## 6. 看護師と他の医療従事者 Nurses and other health professionals

看護師や助産師、あるいは医師・薬剤師以外の他の医療従事者は、しばしば処方した医師に、害反応に気づかせたり、また医師よりは、軽い害反応（副作用）を詳しく報告できる立場にあり実際そうしているという事実があるが、彼らが害反応の報告に招かれることはまれである。看護師から受けた報告の質は、医師から受けた報告の質と変わらないことが報告されている<sup>56-58)</sup>。

医師による過誤が原因となっている可能性のある害反応を、医師以外の医療従事者一主に看護師一が報告することをためらうことは、害反応の報告が少ないひとつの重要な原因である。

## 7. 患者・市民 Patients

ヨーロッパの法律では、患者からの直接の害反応報告は支持されていない。

規則 726/2004/726/2004/EC の第 22 条には、単純に次のように述べられている。

「いかなる害反応に関しても保健医療専門家に意思を伝達できるよう、患者を鼓舞すべきである」と述べている。しかし、さまざまな理由（例えば、患者と保健医療専門家との関係がしつくりいっていかつたり、害反応の解釈に関して意見が分かれているなど）から、患者は彼らに対して調査票の記入をしてほしいとは思わないのである。害反応を実際に経験するのは患者だけなのだから、彼らが自分たちの経験を評価することは論理に適っているように思われる。患者が報告する害反応は、医師の目から見ればしばしば些細なことであるが、患者にとっては十分服薬をやめさせるに足る重大なことなのである。患者からの害反応報告を受け入れているのは、国も、医薬ビジランス研究施設（医薬品監視センター）も含めてごく限られている（デンマーク、英国およびその他のヨーロッパの国々では、試行段階にある）<sup>59-61)</sup>。こうした試みが報告数を増やすだけでなく、タイムリーな害反応シグナル検出につながるかどうかは今後確かめる必要がある。いくつかの分野では、患者からの報告が医療専門家からの報告よりもより敏感な手段になる可能性—たとえば抗うつ剤の離脱作用や自殺のリスクを高めることなどの検出に役立つ可能性—が示唆されている。患者からの報告は質の点で懸念がある。専門家によるフィルターなしにはそうした報告を分類することは難しいかもしれない。既存の医師・薬剤師のシステムではこの余分な仕事を取り込むことは容易ではない。患者報告の中から有用な情報を抽出する技術が不足しており、またそれを行う時間も不足しているからである。薬の害・利益に関する情報の提供は治療の一環であり、また当然そうしなければならないのだが、いくつかの国々では一般的に十分な情報を得ていない。患者のリスク感受性は容易に操作されやすい

（たとえば広告記事、宣伝、インターネット情報などで）。企業から独立した（偏りのない）情報によって、もっと適切な治療法を推奨することが可能である。また、治験実施中における患者や被験者（ボランティア）からの報告も考慮すべきである。治験からの脱落者が経験した害反応から、特別な問題が示唆される場合があるが、発表された研究報告からは見落とされていることがある。

## 、 提言 PROPOSALS

医薬品監視の重要性の増大と、その実行に立ちはだかる障害を考慮し、ワーキンググループは以下の提案を行う。

## 1.基本方針 Basic strategies

### 1.1.必要な関連データがすべて得られること Access to all relevant data

前臨床試験（動物実験および毒性試験）および臨床試験のプロトコール及びその結果は、中央に（国内もしくは国際的に）登録され、世界的登録制度の独自番号系と連結するべきである<sup>64</sup>。登録は臨床試験初期（倫理的又は財政的な承認を受けた時点）に開始されるべきであり、医薬品治療と非医薬品治療の両方を扱うべきである。

製品がEUまたは、各国の審査で認可を受けたのかに関わらず、データ全体が遅くとも最初の発売日から公表されなければならない。登録された試験データは、害に関連する事項の報告についての推奨を含めた CONSORT（Consolidated Standards of Reporting Trials、試験報告の統合基準）ガイドラインに応じなければならない<sup>15,65</sup>。登録は無料で入手できるものでなければならない。そしてそれは、将来見込まれる全ての登録者に公開され、NPO(民間非営利団体)によって管理されなければならない。登録データの正当性を保証するための仕組みが必要であり、またそれは電子的に検索可能になっているべきである<sup>66</sup>。

すべての科学誌は掲載を考慮する条件として、公の試験登録を要求するべきである（ICMJE: 医学ジャーナル編集者国際委員会によって宣言されたように）<sup>66</sup>。

臨床試験の安全性報告に関する現在の基準は改定されなければならない。そして、すべての有害事象/害反応事例が試験群毎に報告され、これまで知られていなかった有害事象/害反応事例は、詳しく記載された報告がなされ、試験中に使用が中止された例数と、中止理由の詳細が体系的に含まれるべきである。

医薬品の開発中に起こった全ての有害事象の種類と頻度が、完全に明らかにされ、製品概要(SPCs)に記載されるべきである。そうすれば情報が紛失されることは無い。

もし患者に対し未承認薬の人道的供給(“compassionate use”)が容認されるならば、前臨床試験(例えば動物実験データ)または臨床試験から得られたすべての情報が取り扱う医師に提供されなければならない。同様に要求されれば患者と医薬品情報誌に提供されねばならない。他の使用と同様に人道的供給においても、害反応の報告が義務づけられるべきである。

### 1.2.害反応報告 Reporting of ADRs

市販後の害反応の報告は活発に奨励されるべきで、患者と同様に全ての医療専門家(薬剤師、看護師、助産師、宗教関係者:healers などを含む)の参加を伴うべきである。

害反応の報告用紙は、広く入手が可能な状態にしておくべきである（たとえば、ジャーナルや処方集、医薬品集などの中に入れ、薬局に置いておき、インターネットを通じても入手できるようにしておくなど）。報告用紙の形式は、記入が容易にできるようになっている必要がある。この目的のためのフリーダイヤル番号を設けることを含め、電話報告の可能性を考慮し検討すべきである。

害反応報告を受ける機関は、過去に記録されているデータや、その医薬品の疑わしい害反応に関する他の報告について、日常的に情報をフィードバックするべきである。

自発的に報告された害反応データは、(患者と報告者の身元や住所などの個人データを除き)、制限なしに入手可能でなければならない。

### 1.3 透明性 Transparency

患者が情報を知り、その上での選択を完全に行えるようにするため、医療提供者は新たな知見について速やかに知らされる必要がある。害反応についての情報は、それがどのように生活の質に影響するかの説明をも含むべきである。

「良い医薬品監視の実践」の為には、特に報告の倫理的及び法的根拠、そして医療専門家と患者へのデータ公開の改善、医薬品監視の透明性を言及した規則が、確立されなければならない。

#### 1.4 医薬ビジランス（医薬品監視）の有効性評価

##### Evaluation of the effectiveness of pharmacovigilance

医薬品監視の有効性、すなわち、確立されたシステムがどのように関連する害反応を検出し、危険な医薬品から患者を守ることができたかについてみるための、独立した研究を実施すべきである。医薬品監視が及ぼす公衆衛生上の成果と、支出との関係について（つまり、支出にみあう医薬品監視の成果が得られているかどうかに関して）検討すべきである。

## 2. 行政および医薬品規制当局 Policy Makers and Drug Regulators

### 2.1. 全般的方針 General Strategies

"Activities relating to pharmacovigilance" must "receive adequate public funding". The implementation of this new rule (Article 67-4, Regulation 726/2004/EC)<sup>10</sup> has to be enforced.

「医薬ビジランス（医薬品監視）に関連する活動」は「適切な公共の基金によって運営されなければならない」。この新しい規則（法 726/2004/EC<sup>10</sup>の第 67 条の 4）の実行が遵守されなければならない。

販売や広告に関する法規は遵守されなければならない。医療ケアの質に悪影響を及ぼす恐れのある広告は禁止すべきである。対消費者直接広告（DTCA）は永久に禁止されなければならない。要処方薬のインターネット広告は訴追されるべきである。

害反応を疑うに足る理由がある場合、あるいは既知の害反応の頻度が著しく増加したと疑われる場合（特に、他の方法によって当該薬剤による効果が得られる場合、つまりより安全な代替療法がある場合）、すべての関係者は、原因や正確な頻度増大を確認するよりも前に、まず患者を保護すべく直ちに行動しなければならない。

医薬品による事故を調査する標準化された国際的な方法を確立し、航空事故の調査のために開発される手順に準じてルーチンに実施すべきである。

### 2.2. 透明性 Transparency

透明性は情報公開法に基づいた当然の規範である。ヨーロッパ医薬品局(European Agency)の保持する文書に対する一般公衆からのアクセスを記した、規則 726/2004/EC<sup>10</sup>の第 73 条の実現を、医療専門家も患者団体も見守る必要がある。商業上の秘密は製造方法や化学構造式の詳細に関わる事柄のみに限定すべきであり、臨床試験データや害反応に関する情報は（商業上の秘密に）含むべきでない。比較データを含めて、医薬品のリスクに関するすべての状況は関係者全て（処方医、納入業者、調剤者、患者等）に公表されなければならない。

医薬品監視データは通常業務として EMEA（欧州医薬局）の公的データベースに統合されるべきである。害反応情報への一般公衆からのアクセスを改善するため、報告された害反応については、匿名化したすべての詳細情報を同庁のウェブサイトから入手できるようにすべきである。

害反応やその頻度に関する情報は患者に親しみやすい、理解できる方法で提供されるべきである。危険性を相対的な数字で表現することは誤解を招きやすく、真の危険性や害の理解には役立たない可能性がある。NNH(number needed to harm：加害必要数)などのように絶対数による表現、あるいは、「患者 10 人につき 3 人が・・・」のような頻度表現を用いるべきである<sup>67</sup>。理解を高めるためには、できるだけ視覚的な方法も使うべきである<sup>55</sup>。

議事録なども含めて、医薬ビジランス（医薬品監視）に関わる全ての事柄の情報はアクセス可能とすべきである。害-利益の関係に関しては、不確実な事柄であっても無視したり軽視してはならない。医薬品の安全性に関わる医療専門家向けの通知(Direct Healthcare Professional Communication：いわゆる「ドクターレター」)を発表のときは、その都度、患者向けに編集しなおされた通知を EMEA または国の機関が発行すべきである。

医薬品の安全性に関わる特別な問題が生じた場合は、政府か民間の団体(例えば、保険会社)が、その安全性に関する最適の情報を提供するために症例対照研究やコホート研究などの適切な研究を開始するか、または資金を供給するべきである。評価の過程では公開ヒアリングを導入すべきである。密室の専門家会議であってはならないし、利害の抵触する「専門家」たちによる報告も許容されるべきではない。

### 2.3.利害の抵触を最小限にするための調整

#### Coordination with Minimal Conflicts of Interest

市販後の安全性を監視するシステムとして、各国内にも、EU全体としても、医薬品審査当局とは別の、「公的基金によるモニタリングシステム」を設置すべきである。これらの部門のスタッフの雇用には、製薬会社からの基金提供を受けることは厳禁とすべきである。特定の医薬品や器機に関連して利害が抵触する医師は、その製品の害・利益判断を行う委員会のメンバーとすべきではない。規則 726/2004/EC<sup>10)</sup>の第 63 条にしたがい、これらの部門の害反応監視会議や作業グループの報告者や専門家メンバーは、議題に関連して、何らかの利害が想定される事柄について、企業から独立している(インデペンデントである)ことを、その都度宣言しなければならない。

EMEA(欧州医薬局)は産業振興事業本部長の傘下から、保健医療・消費者保護事業本部長の傘下に移管すべきである。

政府機関および国際機関と害反応監視センターとの協力体制はもっと改善されなければならない。国際的な監視体制の統合を確かなものにする必要がある。国およびヨーロッパの医薬品安全局はWHOや非EU諸国の医薬ビジランス活動(医薬品監視活動)によるデータを取り入れるための機能を開発・強化すべきである。

医学評議会および規制当局それぞれが率先して、以下のような目的のために各機関のネットワークを確立すべきである。

- 保健医療職員たちの医薬ビジランス(医薬品監視)活動の実現を支援するため
- 個々のケースに専門的アドバイスができるように
- フィードバック情報を与えるなどにより害反応報告を活性化するため
- 卒後訓練を体系化するため
- 医薬ビジランス(医薬品監視)に関する研究を計画・実施するため

ここに提案した害反応監視センターを全ての国で速やかに組織・確立し、財源化を図るべきである。

### 2.4.新薬と新適応 New Drugs and Indications

新薬/新適応症は患者にも医療専門家にも、それと明確に分かる形で表示されるべきである。立法者はEMEA(欧州医薬局)に対して、新薬(INN:その地に導入されてから5年迄の薬)、あるいは他の理由で強化モニタリングを必要とする薬のリストを一般名で表示するよう指導すべきである。この優先順位リストに指定された物質に対しては、その薬に関する知識の改善に寄与できるように、いかなる害反応も報告することを求める文章を外装や患者用説明書に記載すべきである。

新薬または以前にEUないし非EU諸国で、害・利益バランスの再評価対象となった薬剤については、EU加盟諸国の専門家による査定を確実にするため、EU中央手続きを義務化すべきである<sup>68)</sup>。

### 2.5.長期研究 Long-term Studies

自発報告には限界があることを考慮するなら、ハイリスク群(老年者、小児、妊婦、腎不全患者など)の安全性や相互作用の問題も含めて医薬品のリスクを定量的に研究するために、症例対照研究や大規模コホート研究のような、よくデザインされた疫学的研究およびその他の能動的調査が必要となる。

慢性疾患の治療や長期予防の評価のためには、安全性の適切な評価のため総死亡を主エンドポイントに大規模集団を対象とした長期のランダム化比較試験が必要である。長期間の研究は、医薬品監視センターとの協力で計画・運営するべきである。

## 2.6. 定期的安全性報告 (PSURs: Periodic Safety Update Reports)

定期的安全性報告 (PSURs) は会社が定期的に刊行しなければならない報告書であり(期間は、当該薬剤が市場に出てからどれくらい経つかによって、6 か月毎、毎年または 3 年毎と異なる)、薬剤の害と利益に関する科学的な評価を含んでいなければならない<sup>10)</sup>が、これは公的に利用できるものでなければならない。規則 1049/2001 の規定に従い、PSURs がいったん EMEA (欧州医薬局) に届けば、それらは公的なもの (一般公衆のもの) と見なすべきである。さらに、PSURs はあらゆる新情報が明瞭に分かるように記されるべきである。普通の状態 で用いた場合に害・利益バランスが不良な古い製品 (指令 2004/27/EC の第 116 条)<sup>9)</sup> は市場から排除すべきである。

## 3. 製薬産業 Pharmaceutical Industry

### 3.1. 前臨床および臨床研究 Preclinical and Clinical Studies

製薬産業は、研究計画立案の早期段階から、害反応モニタリング (Pharmacovigilance) の独立した専門家を参画させることにより、臨床試験中の安全性モニタリングを強化する必要がある。研究者が利害の抵触の有無を宣言することはいまや義務となっており、公表されるべきである。

製薬会社はできるかぎり、基礎疾患を持っていて、関連して併用される薬剤を使用している患者を対象にした、現実の状況を反映した試験を実施すべきである。

最近販売が開始された医薬品に関する市販後監視は非介入的なものでなければならない。市販後調査における治療を、市場拡大や販売促進のため、あるいは単に研究対象患者を増やすという理由で、意図的に変更すべきではない。

### 3.2. 情報と透明性 Information and Transparency

製薬会社は医療専門家および患者に国内・外から受け取った害反応報告に関する全ての情報を提供しなければならない。

ある薬剤の害反応が疑われる場合、何人くらいか、どれくらいの用量、どれくらいの期間、どのような状況で当該薬剤に曝露されたかを、独自に (independent に) 判定したいという人々には、その求めに応じて、医薬品の処方データ・使用数量データが公に利用できるようにすべきである。製薬会社の商業的利害から、企業データへのアクセスを制限して市場調査を阻むことは、医薬品の安全性が問題となる場合には許されるべきでない。

提訴されたケース (害反応被害者の補償請求) が法廷外で和解する場合において、秘密条項の設定は禁止すべきである。

### 3.3. 害反応報告 Reporting of ADRs

定期的安全性情報 (PSURs : Periodic Safety Update Reports) など、製薬会社が行う医薬ビジランス (医薬品監視) のシステムは、薬剤の害・利益プロフィールの変化を示す新たな徴候がないかどうかを検知するための情報源として用いられているが、製薬会社が法を遵守しているか、そして統一性を欠く害反応コーディングなど誤解を与えやすい情報提供を行っていないかどうかをチェックするために、保健当局はこれらのシステムを注意深く審査するべきである。

## 4. 医師 Physicians

### 4.1. 教育 Education

害・利益の概念や、医薬ビジランス (医薬品監視)、薬剤の危険性に関する効果的な情報伝達、処方ミスなどに関する学習は学生の専門教育の初期から開始すべきである。統計情報の効

果的な伝達方法に関する指導を医学教育カリキュラムや医師の生涯教育の一環として取り入れるべきである。また、処方医を対象とした特別教育を率先して行うことによって処方ミスは減る可能性がある。

保健医療専門家には、訴訟を軽減する意味で、害反応をめぐる法律や法的手続きに関する基礎的教育を行うべきである。

## 4.2. 害反応の報告 Reporting of ADRs

すべての医師（や他の医療従事者）は薬物療法の「品質管理（quality control）」と、その質の最適化に努める責任を果たさなければならない。そのため、害反応報告が彼らの職業的責務であり、日常業務の一部であるということを思い起こさせるべきである。彼らには、何を、どのように、誰に報告すべきかを知らせ、また、因果関係の証明が害反応報告の前提ではないことを教える必要がある。病院では、害反応報告の教育的なプログラムを、病院薬剤師の協力を得て確立すべきである。倫理委員会のメンバーは医薬ビジランス（医薬品監視）の特別訓練を受ける必要がある。

害反応の疑われる事例を報告するためには、必要な全ての情報がそこに含まれるように、ガイドラインを確立する必要がある<sup>70)</sup>。論文を作成・投稿する前に、医薬ビジランス（医薬品監視）のセンターとの情報交換を義務づけるべきである。著者が、その害反応を害反応モニタリングセンターにすでに報告したということを確認せずして、その事例の出版を受理すべきでない（害反応事例は、まず害反応モニタリングセンターに報告し、その報告を確認後に出版されるべきである）。

## 4.3. テクノロジーの応用 Use of Technologies

医療従事者は害反応の発生数や処方ミスを減らすためにコンピュータを用いた安全システムを採用すべきである。たとえば、医薬品に関わる最新の害・利益情報のデータベース利用システムや、禁忌、過量、相互作用などをチェックし制御する機能である。処方や調剤ミスを減らすためには、処方指示の電算化や、調剤のバーコード読み取りシステムの導入などを考慮すべきである<sup>71,72)</sup>。

# 5. 薬剤師 Pharmacists

## 5.1. 教育 Education

薬剤師は医薬品の害・利益評価（harm-benefit evaluation）や医薬ビジランス（医薬品監視）および害反応報告に関する訓練を受けるべきである。薬剤師は、医薬品の害と利益について患者に説明する責任があり、患者を刺激し害反応について語るようにし向ける責任や、OTC薬・サプリメント・健康食品等を含めてすべての害反応を報告する責任——これら全てが自らの責任としてますます増大しつつあることを自覚しなければならない。

## 5.2. 病院薬事委員会の役割 Role of Hospital Drug Committee

病院薬剤師を害反応報告システムの中に組み入れなければならない。病院薬剤師は、害反応を示唆する薬剤の兆候を検出し、その兆候が現れたらさっそく、その徴候に関する調査を実施すべきである。該当する重要な害反応事例を検出したなら、医薬ビジランス（医薬品監視）のセンターがある場合には、これと協力して、薬事委員会の議題として提出すべきである。

# 6. 看護師およびその他の保健医療専門家

## Nurses and Other Health Professionals

## 6.1. 害反応報告と教育 Education and ADR Reporting

看護師・助産婦・治療師その他の保健医療専門家たちの職業訓練の一部として、医薬品の害と利益の評価や、害反応監視の問題を含めるべきであり、彼らを害反応報告システムの中に積極的に取り込まなければならない。



## 7. 患者 Patients

### 7.1. 情報 Information

患者には、治療の開始時点から、その治療法がもたらしうる利益と害に関する偏りのない（製薬企業と独立した）情報のすべてが提供されなければならない。健康への危険情報に対して個々人がどのように反応し、どのような因子に影響されるか、また、提供された情報を患者が理解できるかどうかなどについて研究を進めるべきである<sup>73)</sup>。患者には、害反応に気づきやすくなるよう、また、疑われる害反応やその他の薬剤問題について主治医やその他医療従事者に情報を伝えやすくなるように援助する必要がある。

### 7.2. 害反応の報告 Reporting of ADRs

改正 E U法に基づいて、医薬品を管理している有能な当局は、医薬品に関連して生じた有害報告が、患者（臨床試験に参加したボランティアも含む）から医薬品監視センターや、患者/消費者のための特別センター、あるいは保健衛生当局宛に直接届くように、自発報告の奨励を図るべきである。電話ホットラインやインターネットによるオンライン報告の利用も検討する必要がある。患者からの害反応報告を促すためには、分かりやすくして利用者の使いやすい書式の報告書を特別に作成し、たとえば薬局などに配置すべきだろう。患者報告システムでは、インターネット上に散在する患者の医薬品使用体験についての報告を定期的にサンプリング調査して検討すべきである。害反応を報告する患者団体には、報告の妥当性を検討する適切な仕組みが内部に作られている必要がある（註 h）。

**註 h : ICH E2D ver 3.8 に沿って、承認後の安全性情報の取り扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準（案）として厚生労働省は、「一般使用者からの報告も、「医学的裏づけ」の有無とは関係なく、自発報告として取扱わねばならない。」としている。しかしながら、「ただし、一部の規制当局では事後の「医学的裏づけ」を報告の際に求めている。」とし、事後の「医学的裏づけ」を報告の際に求めている一部の規制当局に、日本が該当するかどうかについて、明言を避けている（参考：<http://www.npojip.org/sokuho/031025.html>）。**

## V 参考文献 REFERENCES

- 1 ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris 15-16 November 2001  
[http://www.isdbweb.org->publications->ISDB publications](http://www.isdbweb.org->publications->ISDB%20publications)
- 2 Waller, P.C., Evans, S.J.W.: A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepid. Drug Safety* 2003; 12: 17-29
- 3 NN: Reducing medication errors requires a multifactorial approach: *Drugs Ther. Perspect.* 2004; 20 (8): 22-5
- 4 Gandhi, T.K., Weingart, S.N., Borus, J. et al.: Adverse drug events in ambulatory care. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1556-64
- 5 Gurwitz, J.H., Field, T.S., Harrold, L.R. et al.: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107-16
- 6 Bates, D.W., Cullen, D.J., Laird, N. et al.: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29-34
- 7 The Erice Declaration on Communicating Information Drug Saf., Sept. 27, 1997
- 8 Ludwig, W.-D., Möller, H.: Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG): Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelentwicklung: *Forum der deutschen Krebsgesellschaft, Sonderheft II*, 2004: 25-8
- 9 Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union* 30 April 2004: L136/34-L 136/57
- 10 Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down the Community procedures for the authorisation and supervision of medical products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency: *Official Journal of the European Union* 30 April 2004: L 136/1 - L 136/33
- 11 Medicines in Europe: the most important changes in the new legislation. *Prescrire International* 2004; 13: 158-1-8
- 12 Moynihan, R., Heath, I., Henry, D.: Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886-90
- 13 Classen, D.C., Pestotnik, S.L., Evans, R.S. et al.: Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301-6
- 14 EMEA: Note for guidance on planning pharmacovigilance activities (CPMP/ICH/5716/03), London, 1. Dec. 2004



- 15 Joannidis, J. P.A., Evans, S.J.W., Gøtzsche, P.C. et al.: Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann. Intern. Med.* 2004; **141**: 781-8
- 16 Medawar, C., Hardon, A., Herxheimer, A.: Depressing research. *Lancet* 2003; **363**: 2087
- 17 Chan, A.-W., Hróbjartsson, A., Haahr, M.T. et al.: Empirical Evidence of Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* 2004; **291**: 2457-65
- 18 Garland, E.J.: Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. *CMAJ* 2004; **170**: 489-91
- 19 EMEA/CPMP Working Group with Patients Organisations. Outcome of Discussions and Proposals for Action. London, 20 April 2004, Doc. Ref: EMEA/CPMP/58 19/04/Final
- 20 Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; **279**: 1200-5
- 21 Wille, H., Schönhöfer, P.S.: Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. *Internist* 2002; **43**: 469-81
- 22 Schneeweiß, S., Hasford, J., Göttler, M. et al.: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 2002; **58**: 285
- 23 Bouajordet, I., Ebbesen, J., Eriksen, J. et al.: Fatal adverse drug events. *J. Intern. Med.* 2001; **250**: 327
- 24 Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S. et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; **329**: 15-9
- 25 Wayne, A.R.: Population-based studies of adverse effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; **349**: 1592-4
- 26 Talbot, J.C.C., Nilsson, B.S.: Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; **45**: 427-31
- 27 Bates, D.W., Evans, R.S., Murff, H. et al.: Detecting adverse events using information technology. *J. Am. Med. Inform. Ass.* 2003; **10**: 115-28
- 28 Hauben, M.: A brief primer on automated signal detection. *Ann. Pharmacother.* 2003; **37**: 1117-23
- 29 Edwards, R., Olsson, S.: The WHO international drug monitoring programme. In: Aronson, ed., *Side Effects of Drugs*, Elsevier Science, 2003, 548-57
- 30 Hauben, M.: Early Postmarketing Drug Safety Surveillance: Data Mining Points to Consider. *Ann. Intern. Med.* 2004; **38**: 1625-30
- 31 Meyboom, R.H.B., Hekster, Y.A., Egberts, A.C. et al.: Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997; **17**: 374-89
- 32 e.g. "Risiken der Hormonersatztherapie? Experten signalisieren Entwarnung" (*Ärzte Ztg.*, November 23, 2000 (article sponsored by Solvay Arzneimittel))
- 33 ISDB assessment of 9 European Public Assessment Reports published by the European Medicines Evaluation Agency (EMA), ISDB, 1998 (12 pages)
- 34 Abraham, J.: The science and politics of medicines control. *Drug Safety* 2003; **26**: 135-43
- 35 NN: Failings in treatment advice, SPCs and black triangles. *drug ther. bull.* 2001; **39**: 25-7
- 36 Editorial: Improving ADR reporting. *Lancet* 2002; **360**: 1435
- 37 Medicines Act 1968 Advisory Bodies: Annual Reports 2002. MHRA. London, 2003
- 38 Graham, D., in Lenzer, J.: FDA is incapable of protecting US "against another VIOXX". *BMJ* 2004; **329**: 1253
- 39 Dieppe, P.A., Ebrahim, S., Jüni, P.: Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004; **329**: 867-8
- 40 MCA's concern over Baycol: *Scrip* 2001; No 2679: 7
- 41 NN: Hersteller verärgert Heilberufler. *Pharmaz. Ztg.* 2004; **149**: 3555
- 42 Herxheimer, A.: Open access to industry's clinically relevant data: *BMJ* 2004; **329**: 64-5
- 43 Melander, H., Ahlqvist-Rastad, J., Meijer, G., Beermann, B.: Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; **326**: 1171 (5 pages)
- 44 Peachey, J.: From pharmacovigilance to pharmacoperformance. *Drug Saf.* 2002; **25**: 399-405
- 45 NN: Gracias a nuestros lectores. *butlletí groc* 2004; No 1: 1-4
- 46 Herxheimer, A.: Side effects: freedom of information and the communication of doubt. *Int. J. Risk & Safety Med.* 1996; **9**: 201-10
- 47 Biriell, C., Edwards, J.R.: *Drug Safety* 1997; **6**: 21-6
- 48 Fontanarosa, P.B., Rennie, D., DeAngelis, C.D.: Postmarketing Surveillance – Lack of Vigilance, Lack of Trust. *JAMA* 2004; **292**: 2647-50
- 49 Griffin, J., Fletcher, P.: How can interest be stimulated in adverse drug reaction? *Scrip Magazine* Nov. 1998: 6-7
- 50 Inman, W., Pearce, G.: Prescriber profile and post-marketing surveillance. *Lancet* 1993; **342**: 658-61
- 51 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: *Dialogue in Pharmacovigilance*, 2002
- 52 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: *The Importance of Pharmacovigilance*, 2002
- 53 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: *Safety monitoring of medicinal products*, 2000
- 54 Göttler, M., Munter, K.H., Hasford, J., Mueller-Oerlinghausen, B.: Zu viele Ärzte sind "meldemüde". *Dt. Ärztebl.* 1999; **96**: C-1221-3
- 55 Paling, J.: Strategies to help patients understand risks. *BMJ* 2003; **327**: 745-8
- 56 Morrison-Griffiths, S., Walley, T.J., Park, B.K. et al.: Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet* 2003; **361**: 1347-8

- 57 Committee on Safety of Medicines: Suspected adverse drug reaction (ADR) reporting and the yellow card scheme, guidance notes for nurses, October 2002;  
<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/yellowcard/ycguidancenotes.pdf>
- 58 Morrison-Griffiths, S., Pirmohamed, M.: Specialist nurse reporting of adverse drug reactions. *Profess. Nurse* 2000; **15**: 300-4
- 59 Fernandopulle, R.B.M., Weerasuriya, K.: What can consumer adverse drug reaction reporting add to existing health professional-based systems? *Drug Saf.* 2003; **26**: 219-25
- 60 van Grootheest, K., de Graaf, L., de Jong-van den Berg, L.T.W.: Consumer adverse drug reaction reporting. *Drug Saf.* 2003; **26**: 211-7
- 61 NN: *Scrip* 2004; No 3005: 6
- 62 Egberts, T.C.G., Smulders, M., de Koning, F.H.P. et al.: Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ* 1996; **313**: 530-1
- 63 Medawar, C., Herxheimer, A., Bell, A., Joffe, S.: Paroxetine panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int. J. Risk & Safety Med.* 2002; **15** (3-4): 161-9
- 64 Cochrane Collaboration statement on registering clinical trials prospectively, 26. July 2004;  
<http://www.cochrane.org/news/articles/2004.07.26.htm>
- 65 <http://www.consort-statement.org>
- 66 De Angelis, C., Drazen, J.M., Frizelle, F.A. et al.: Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet* 2004; **364**: 911-2
- 67 Gigerenzer, G., Edwards, A.: Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003; **327**: 741-4
- 68 Medicines in Europe Forum: Reorienting European policy on medicines for human use. September 2003: 1-8, available on <http://www.prescrire.org>
- 69 Klepper, M.J.: The Periodic Safety Update Report as a Pharmacovigilance Tool. *Drug Safety* 2004; **27**: 569-78
- 70 Aronson, J.K.: Anecdotes as evidence. *BMJ* 2003; **326**: 1346
- 71 Bates, D.W., Leape, L.L., Cullen, D.J. et al.: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; **280**: 1311-6
- 72 Young, D.: Veterans Affairs bar-code-scanning system reduces medication errors: *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2002; **59**: 591-2
- 73 Alaszewski, A., Horlick-Jones, T.: How can doctors communicate information about risk more effectively? *BMJ* 2003; **327**: 728-31
- 74 <http://www.who-umc.org/defs.html>
- 75 NN: Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. *WHO Drug Information* 2004; **18**: 203-6

## VI 付録 ANNEX

### 1. 定義 Definitions

#### 1.1. 医薬品の害反応 ADR/AR = Adverse drug reaction/adverse reaction

世界保健機構（WHO）は医薬品による害反応（註 i）を「病気の予防や診断、治療又は生理機能の改善のため、ヒトに使用される通常の用量で起こる医薬品に対する有害で意図しなかった反応」と定義している。薬剤による介入と事象の関連性としては、少なくとも合理的な可能性があればよい。この宣言文では ADR という略語は、医療器具や自然製品、民間伝承薬

(traditional medicine) および、栄養補助食品や食品添加物など、治療的に用いられる全ての製品に対する害反応を意味する用語として使用している。そして、「ADR:害反応」は、意図されていた場合でも、事故的な中毒や薬物乱用の場合でも、あるいは、誤用や治療不遵守の結果である可能性がある場合にも、用いることを考えるべきである。

**註 i：「害反応」と「副作用」**：日本では adverse reaction に相当する公式用語は「副作用」であるが、「作用」とは、ある薬剤のもつ性質であり、reaction（反応）とは、患者あるいは薬剤が使用された人に現れたものであるため、しばしば翻訳が困難となる。したがって、NPO 法人医薬ビジランスセンターでは「害反応」を用いることを提唱しており、本宣言の日本語版でも「害反応」を用いている。

#### 1.2. 有害事象 AE/ADE = Adverse event/adverse drug event

WHO の定義によると、有害事象とは「医薬品による治療中に起こり得る全ての有害な医療上のできごとである。しかし、必ずしも治療との因果関係があるとは限らない」<sup>74)</sup>と定められている。医薬ビジランス（医薬品監視）を重要視するならば、有害事象 AE と害反応 ADR は共に重要である。

#### 1.3. 医薬ビジランス（医薬品監視） Pharmacovigilance

WHO は医薬ビジランス（医薬品監視）（註 j）を「医薬品の害作用反応や他の医薬品が関連する問題の発見や評価、理解及び予防に関する活動」もしくは「医薬品の危険性を分析し管理すること」と定義している。医薬ビジランス（医薬品監視）は幅広い概念である。つまり、欠陥薬剤のリスクマネージメント、欠陥薬剤市販の防止、適切な医薬品情報の伝達、合理的な医薬品使用の推進、さらには危機への備えをなど、医薬品開発の臨床試験段階全体から、市販後に行われる医薬品の安全性確保のための監視活動にまで及ぶものである。

**註 j：“Pharmacovigilance”** は、「NPO 法人医薬ビジランスセンター」として用いている「医薬ビジランス」そのものであるが、「NPO 法人医薬ビジランスセンター」との混同をさけるため、また、「医薬ビジランス」の意味をよく理解していただくために、宣言の日本語版では、あえて「**医薬ビジランス（医薬品監視）**」と表記することとした。ただし、「害反応監視」あるいは「害反応モニタリング」がふさわしいと考えられる部分があったため、数か所において、「害反応監視」あるいは「害反応モニタリング」を用いた。

#### 1.4. シグナル Signal

シグナルは「有害事象と医薬品の関連性に関する報告された情報で、その関係がこれまで知られていないか、不完全な記述しかされていなかったもの。事象の深刻性と情報の質にもよるが、通常 2 件以上の報告がシグナルの発信に必要である」<sup>74)</sup> シグナルが発信されていないからといって、問題が存在しないことを意味しない。

### 2. 「消費者」という用語について About the word consumer<sup>1</sup>

「患者」に代わって**消費者**という用語が医療関係出版物でますます使用されるようになってきた。実際は**消費者**とは「自身の必要性によって物品やサービスを購入する人」（Collin's

Dictionary) である。したがって、**消費者**という用語は、「患者」の婉曲的で和らげた表現以上の意味合いを含んでいる。実際にこの用語の使用には、医師や薬剤師の役割、および患者と医療専門家の関係を見無視する傾向が見られる。**消費者**という用語は、患者が独立して信頼のおける情報を得ており、したがって治療のため提供された医薬品を選択できるという仮定に基づいている。しかし、このような例は稀である。

**消費者**という用語は明確な商業的含蓄を持っている。それは暗に、そして時には不適切なほどに薬剤治療の役割を強調し、非薬剤治療（手術、注意深く観察するだけの方法、精神療法など）を軽視する傾向がある。**消費者**という用語は、対消費者直接広告（DTCA）や医薬品のネット販売の概念と一致し、医薬品市場の拡大の障害であると見られる医療専門家をすり抜ける戦略と一致しているため、それによって利益を得る人たちが好んで使用している。

患者や一般市民に対して情報提供を行い、医療に関するしっかりとしたパートナーにすることは、望ましい目標である。しかし、患者と医薬品の関係を表す際に、**消費者**という用語は避けるべきである。代わりに、「一般市民」や「患者」という用語が用いられるべきである。ある種の事象（例えば妊娠やマラリアなど）を予防するために医薬品が使用されることもあり、状況によっては「個人」という用語のほうが適切である場合もある。



Joe COLLIER (President)

*Drug and Therapeutics Bulletin*  
(Head of DTB till June 2004)

2 Marylebone Road London NW1 4DF  
United Kingdom

## Contacts

---

Maria FONT (Secretary)  
Dialogo sui Farmaci  
Servizio Farmaceutico ULSS 20  
Via Poloni, 1  
37122 Verona  
Italy  
Tel: 045 8075615  
Fax: 045 8075607

E-mail: [maria.font@ulss20.verona.it](mailto:maria.font@ulss20.verona.it)

Wolfgang BECKER-BRÜSER  
(Workshop coordination)  
arznei-telegramm  
Bergstr. 38 A, Wasserturm  
12169 Berlin  
Germany  
Tel: 49 30 79490224  
Fax: 49 30 79490220

E-mail: [redaktion@arznei-telegramm.de](mailto:redaktion@arznei-telegramm.de)