

# Pharmacovigilance

## Critique and Ways Forward

I. Ralph Edwards  
Marie Lindquist 編

# ファーマコビジランス 論評、そして進展

監訳 野村 香織  
編集 ファーマコビジランス&リスクマネジメント研究会

じほう

## 第1章

# 大学におけるファーマコビジランス教育

Raquel Herrera Comoglio and Luis Alesso

ファーマコビジランス (Pharmacovigilance : PV) の目的は、個人と社会の両方のために、医薬品による有害作用をできる限り避けることである。ファーマコビジランスは、医薬品による有害作用や投薬ミスに関する研究だけでなく、過量投与、乱用や誤使用、不良医薬品または偽造品の使用による害も対象とする [1]。大学においてファーマコビジランス教育を行うことは、患者や社会に対する医薬品の有害作用の検出・評価・防止を推進するうえで、必須の活動の1つである。

ファーマコビジランス、すなわち“医薬品に関連する有害な作用やそのほかの問題の発見、評価、理解と予防に関する科学と行動”は、学際的な科学である [2]。ファーマコビジランスへの貢献に必要な知識の伝達やファーマコビジランス活動に必要なスキルの習得には、さまざまな視点からのアプローチが必要となる。ファーマコビジランス教育の内容は、薬理学、薬剤学、分子生物学、臨床講義、薬剤疫学、規制・法令情報学、公衆衛生、植物療法など多岐にわたる [3]。医療制度がどのように機能しているかを総合的に理解することが投薬ミスの特定と検出につながる。医薬品による治療、リスクの認知、医薬品の有害作用の受容性もまた社会的な側面を含む。現代社会において、これらの側面は時に非常に複雑で、行政措置や教育的介入だけでなく、幅広いコミュニケーション戦略、そして

---

R.H. Comoglio (✉) · L. Alesso  
Pharmacovigilance Service, Hospital Nacional de Clínicas,  
Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina  
e-mail: raquelherrera.comoglio@gmail.com

©Springer International Publishing Switzerland 2017  
I.R. Edwards, M. Lindquist (eds.), Pharmacovigilance,  
DOI 10.1007/978-3-319-40400-4\_1

実際に患者に対する安全性への効果を評価するうえでは、効果が仮にあったとしても、短すぎる。ゆえに、われわれは過去に規制がないことによる影響を経験してきたものの、現在の規制がより良い結果に結びついているとの証拠を現在のところ得ていない。もし、われわれが患者の安全性を大きく改善するための規制を必要とするのであれば、現在の規制が有効であるかを確認する必要がある。もし有効でないのであれば、われわれは時間とリソースの無駄遣いをやめ、われわれのゴールを達成するためにより良い方策を検討する必要がある。

---

## 2.3 調和：ビジネスのグローバル化と安全性のグローバル化はイコールか

---

規制はそれぞれの国のものであるが、ビジネスはグローバルである。そのため少なくとも業界の観点からは、規制要件の国際的な調和が求められている。国際的な企業は、製品が上市されている、または臨床試験を実施しているすべての国の規制に従う必要がある。異なる規制要件は業務負担の増大、業務の重複、コンプライアンスを担保するための時間・リソース両面での膨大な投資の増大につながる。医薬品規制調和国際会議（ICH）は日米欧の規制当局と業界団体の代表からなる組織体で、有効性、安全性、文書フォーマットに係る基準や規制要件の共通化に向けて1990年から活動している\*<sup>4</sup>。この組織は17カ国、世界人口の約15%を代表する組織で、WHO、カナダ、欧州自由貿易連合（EFTA）がオブザーバーとなっている。ICHガイドラインは、いくつかの非ICHの規制当局においても採用されており、事実上、ヨーロッパ、アメリカ、日本はそれぞれの域外の規制にも間接的に関与していることとなる。

同等な内容、共通の様式、期限等の予定は、医薬品の安全性にとって根本的な情報の交換に役立つ。

ICHガイドラインは科学的に適切であり、それが作られた国や地域において共

---

\*<sup>2</sup> 訳者注：Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. 欧州医薬品庁（European Medicines Agency）の委員会の1つ。ヒト用医薬品の安全性に係る評価、モニタリングを行っている。

\*<sup>3</sup> 訳者注：シグナル：それまで知られなかったか、もしくは不完全にしか立証されていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する、さらに検討が必要な情報（World Health Organization, 2002）。1つあるいは複数の情報源（観察および実験を含む）から派生した情報で、新たな潜在的な因果関係や、介入と事象あるいは介入と一連の関連事象との間にある既知の関連性（有害か有益かにかかわらず）についての新たな側面を示唆するもので、検証的行動を正当化するのに十分な確からしさがあると認められたもの（Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012）。

\*<sup>4</sup> 訳者注：ICH：主に新薬開発に関して各地域の医薬品承認審査の基準の合理化・標準化が必要となり、1990年4月、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足した。現在は、スイス法人として再出発を果たし、その他の地域の国々も参加可能となっている。

医薬品安全性における解決策探索のアプローチは、ファーマコビジランスの長所やファーマコビジランスが提供する好機を最も理解する必要がある人々、すなわち患者、臨床医、規制関係者に対して、特定の薬剤がどのような有害反応を生じる可能性があるかを明らかにするだけでなく、患者の薬剤の安全な使用を強化することができるということを示すことによって、ファーマコビジランスの未来を確かなものとする。

---

## 3.2 薬剤リスクのコミュニケーション

---

医薬品のリスクコミュニケーションでは、集団におけるリスクに焦点を合わせている。「Dear Health Professional letter」には、「16,450例の患者を対象とした薬剤Xの国際的臨床試験において、副作用Yが14例で報告されている」といった記述がしばしば含まれる。臨床医としては、このようなDear Health Professional letterは、デスク下のくず入れに入れる。なぜか？ 0.09%の発現頻度とは、自分の臨床診療ではこの副作用を見る可能性がないであろうことを意味するからである。臨床医にとって、個々の患者のリスクではなく、集団リスクを反映した極めて小さい数字を考慮する意義はない。臨床医は患者集団を治療するのではなく、個々の患者を一人ずつ治療する。彼らは、この医療への個別アプローチを補足するようなリスク情報を必要としている。患者も理想的には同じもの、すなわち、単に集団のリスクの推定ではなく彼らのADRリスクに対する個々の評価を必要としている。集団リスクの推定を調べる場合、われわれは「平均的な」患者に起こることを考えたり、自分自身を平均的な患者と仮定したりしがちである。しかし、どれだけ平均的であるかは、われわれが知らないものまたは遺伝子構造のようにわれわれには制御できないものに依存する。それでは、どのように薬剤の有害反応のリスクを、最も有意義な方法で個々の患者に伝えることができるのか。この質問に答えるためには、同じ用量の同じ薬剤に対して、患者がどれだけ異なった反応を示すかをまず理解する必要がある。

---

## 3.3 患者反応の多様性

---

薬物療法に対する患者の反応の多様性はよく知られているが、ファーマコビジランスにおける長年の解明作業にもかかわらず、十分には理解されていない。薬剤の有害反応のリスク因子は、ほとんどの場合知られている。明白なものもあ

## 第7章

# 医薬品安全性データベースと臨床データベースとの統一化

Giovanni Furlan and Barry Burnstead

### 7.1 個別症例安全性報告の主な情報源

効果的なファーマコビジランスには、安全性データに関連するすべての情報源への容易なアクセスが必要である。開発中または販売開始直後の薬剤では、臨床試験のデータベースが安全性情報の不可欠な情報源となるが、一般的には、臨床試験の安全性データベースは安全性部門の管理外にある。同様に、販売開始直後の薬剤では、非介入前向き研究も安全性データの重要な情報源となるが、これらの研究に関するデータも、一般的には安全性部門の外にある。臨床試験および観察研究の安全性データにアクセス可能かは組織によって異なるが、医薬品安全性部門が薬剤の安全性プロファイルを継続的に評価するためには、これらのデータが不可欠である。それにもかかわらず、ファーマコビジランスのために直接かつオープンにアクセスできるということが一般的でないのは明らかである。

安全性の業務は、製造販売後、臨床試験、非介入前向き研究および系統的なデータ収集システムの全般（患者支援計画または市場調査計画を含む）を情報源とする個別症例安全性報告に重点を置いている。これらのデータセットを情報源

---

G.Furlan (✉)

EU GPPV, Helsinn Birex Pharmaceuticals, Dublin, Ireland

e-mail: Giovanni.Furlan@helsinn.com

B. Burnstead

Consultant, London, UK

©Springer International Publishing Switzerland 2017

I.R.Edwards, M.Lindquist (eds.), *Pharmacovigilance*,

DOI 10.1007/978-3-319-40400-4\_7

答を見つけることに最も真剣に興味を示すはずである。医薬品産業は医薬品の製造販売承認の保持あるいは惨劇の防止に興味を持ち、製品に主たる責任を有しており、健康保険会社は医薬品の共同支払い者であり、薬に関連した危害に対する治療費を最小にしなければならない。政府は最適かつ有益な薬の供給システムを機能させるという政治的責任全般を果たそうとする。特定のリスク／効果に関係した課題に対する製造販売後の臨床研究（PAS）が必要となった際には、研究は公的な科学団体で合意されたプロトコルによって実施されるだろう。研究機関あるいは情報源、研究者、疫学者ならびに統計学者は（3者の）総意により採用されるだろう。ファーマコビジランス・薬剤疫学センター欧州連合ネットワーク（ENCePP）のような研究ネットワークが支援するかもしれない。求められて実施するPAS、あるいは患者に非常に関連するようなPASの費用はこの財団によりまかなわれ、財源に関する長く終わりのない議論は不要になるかもしれない。

#### 8.4 患者が取り扱われている環境とファーマコビジランスが受ける影響

##### BOX 8.2

先進国における莫大な量の医薬品は、資源の廃棄、医薬品市場の不均衡、生活の医療化（medicalization）<sup>\*2</sup>等、いくつかの望まざる結末をもたらしている。われわれは医療制度における最適な医薬品の供給に合わせた医薬品のニーズの評価というコンセプトについて考えるべきである。

十分に研究、あるいは開発されておらず時期早尚な状態の医薬品を承認してしまうことで、ファーマコビジランスにはより広い認識力が求められ、医薬品安全の理念には承認を与えた後に安全性や有効性を監視するという根本的な変化をもたらす。この変化はリスクコミュニケーションや規制当局と製薬企業に対する信頼に大きな攪乱をもたらす。われわれは時期尚早な承認を与える現状を再考し、変更された安全性の構造（設計概念）を構築していかなければいけない。

人々が医療を受けることができるかどうか、そしてその程度を知ることとはとても重要である。ファーマコビジランスに関して言えば、われわれはしばしば、恩恵と危害のバランスを評価する上での重要な要素となる「リスクの強さ」を推し量るために必要な、「薬への曝露量」がはっきりしないことに悩まされる。この状況は、今よりいっそう、医薬品使用実態調査の構築、確立

## 第9章

# ファーマコビジランスにおける 文化とコミュニケーションを一新する

Bruce Hugman

ファーマコビジランスは、われわれが望んでいたかもしれないような健康の優先事項として注目を浴びること、あるいは患者の人生に影響を及ぼすことのどちらも達成していない。包括的な患者の安全性という目標はサリドマイド以降より強く望まれているにもかかわらず、実現にはまだ遠い。すばらしい発展がいくつかの地域や制度でなされたが、全体像としては、患者への危害が大きく広がり、いまだ深く憂慮されている [1]。

患者の安全性の全体像において主要な要素である薬事規制は期待に届いておらず [2]、しばしば遠くの非公開の組織において作り出された絶え間なく発達し続けるシステム、および非常に肥大し頑強で重荷となる書類作成を携えて [4]、しばしば動きが緩慢で、官僚的な運用になる [3]。例えば、規制が決断しないあるいは行動しない長い期間に、非常に多くの患者が危険な薬剤にさらされ、あるいは死に至った [5] (Vioxx (ロフェコキシブ), Mediator [6] (ベンフロレックス), Avandia (ロシグリタゾン))。また、包括的でなく、論理的でなくそして費用のかかる決断がなされた (Tamiflu (オセルタミビル) とスタチン系の激流)。市販後における患者の薬剤使用経験が不十分で (特に危害) [7, 8]、そういった情報に関する患者および専門家へのコミュニケーションが不足している。女性は、一

---

B. Hugman  
Uppsala Monitoring Centre, PO BOX 1051, SE751-40, Uppsala, Sweden  
e-mail: brucehugman@hotmail.com; <http://www.brucehugman.net>

©Springer International Publishing Switzerland 2017  
I.R.Edwards, M.Lindquist (eds.), Pharmacovigilance,  
DOI 10.1007/978-3-319-40400-4\_9



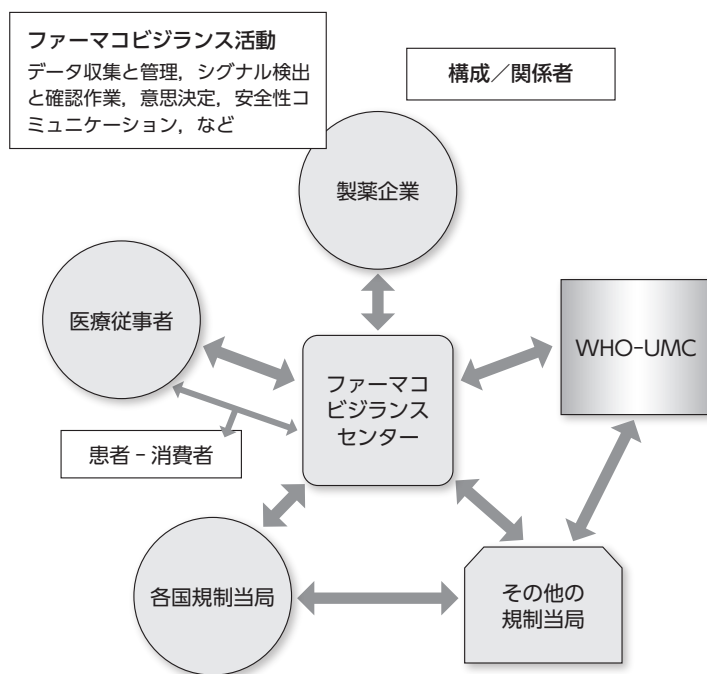


図 10.1 ファーマコビジランス体制の図表

なモニタリング、コホートイベントモニタリングなど) が広く受け入れられている。繰り返しになるが、副作用報告の情報源は、医師だけでなく、薬剤師、看護師、助産師、また今では患者、一般消費者を含むよう広まってきた一方で、ほとんどの場合は、今もなお製薬業界からの報告が義務づけられている。国家ファーマコビジランスセンター (the National Pharmacovigilance Centres), 国家医薬品規制当局 (the National Regulatory Agencies) やその他米国FDA, EMA, およびWHO協力センターのような定評のある機関を含む、さまざまな関係者により、医薬品安全性問題の取り扱いについて、相互に連携する、明確で総体的なシステムが構築されている。

図 10.1 は、医薬品関連の疑わしい問題を同定するための基本的な過程、つまり情報収集、照合、およびデータの初期分析と保存という流れを示している。このプロセスに引き続き、データは専門的な知識と技術によって処理され、より集中的で高度な評価が実施されることになる。その結果、シグナル検出、因果関係の評価、および検証・確認が可能となる。特定されたリスクを入念に調査し、迅速にコミュニケーションすることによって、リスクの管理が可能となる。これらのプロセス全体が、医薬品と患者の安全性を確保するというファーマコビジラン



## 10.4 WHO ファーマコビジランスの指標

WHO ファーマコビジランス (WHO PV) の指標を開発する構想は、2007年ガーナのアクラで開催されたアフリカファーマコビジランス専門家会議 (後のPVSF-Pharmacovigilance Sans Frontier (国境なきファーマコビジランス)) において、ジュネーブのWHO本部とスウェーデン・ウプサラにあるウプサラ・モニタリング・センターの指揮のもとで具体化した。その指標は、WHO 医薬品の安全性に関する諮問委員会 (ACSoMP) で議論された政策と勧告に従って、上記アフリカのファーマコビジランス専門家、国家ファーマコビジランスセンターと合意のうえで開発された。これは、評価すべき構成、プロセス、および成果／影響といった重要な要素からなる、ファーマコビジランス体制の組織的な評価につながるものである。その他WHO指標マニュアル[16-18]に従ったアプローチも取り入れられ、Olssonら[19]の文献とりわけ概況調査から見出された知見により、ファーマコビジランス活動における主なプロセスが一層明確になった。これは、さらなる指標候補の特定へとつながった。また、オーストラリアの治療指標政策にも言及された[20]。候補となった指標は、指標の選択と分類の過程で、(参加した) 国家ファーマコビジランスとPVSFのメンバーによって綿密に精査され、ファーマコビジランスの専門家により指標の検証が実施された。

IPATは、対象となる指標を明らかにするため、初期に文献検索を行うことで同様に開発された。重複を避けるため、情報源に注意し、評価質問を用意するという入念な努力を行った。初期に得た指標に含まれていない分野を特定し対応する必要があった。これは、15人のグループによるデルファイ法に従って行われ、最終的な結果が外部の専門家によって評価された。

### 10.4.1 WHO ファーマコビジランスの指標の分類

WHO指標は63あり (表10.1)、次の3タイプに分類される：構成 (21)、プロセス (22)、および成果／影響 (20)。また、評価が行われている環境を明確に把握するために、追加で背景情報に関する11項目が規定されている (付録10.1)。

それぞれのタイプは、さらに2つに分類される：中核 (合計27) と補足 (合計36)。中核指標 (C) は、ファーマコビジランスの特性評価に非常に関連性が高く、重要かつ有用であると考えられるものである。補足的な指標 (T) は、関連して有用であると考えられる追加の測定値であり、ファーマコビジランスの状況をさらに特徴付けるのに役立つが、すべての事例で必ずしも使用される必要はな

## 第12章

# 効果的な治療は重要： ファーマコビジランスの活性化

Emmanuel Obi Okoro

### 12.1 序文

サリドマイドの惨事は、薬物治療がリスクをはらんでいることを常に思い起こさせる出来事として依然記憶に残る。以後、国境を越えた連携により国際的な認知度は上がり活動が活発化されてきた。そうした努力の成果が、副作用（ADRs）の検出や薬物治療のリスク-ベネフィット評価のための治療方針の決定を左右するような優れたツールを生んでいる。しかしながら、このような進歩や幅広く認知された医薬品安全性監視活動にも関わらず、残念なことに、国民に影響の大きい疾患に対する治療の質にはいまだ解決すべき課題がある。

例として、2型糖尿病患者における高血圧治療に関して言えば、自由に治療を受けられる状況にあるにも関わらず、その質は基準に及ばず不十分である。いくつかの論文[1-5]によると、ある母集団の中で治療を受けた患者のうち、突然死やその他の心血管イベントを防ぐとされている目標値まで血圧を下げる事ができていた患者は、20%にも満たなかったと報告されている。血圧を下げるという治療介入により突然死の発生は50%も防げるにも関わらず、これらの論文の結果は、その効果には遠く及ばない懸念があることを示唆している[5-8]。今や世

---

E.O. Okoro, MB BS

Division of Hypertension, Diabetes and Therapeutics, Department of Medicine, University of Ilorin Teaching Hospital, University of Ilorin, PMB 1515 Ilorin, Nigeria

e-mail : eokoro2003@gmail.com

©Springer International Publishing Switzerland 2017

I.R.Edwards, M.Lindquist (eds.), Pharmacovigilance,

DOI 10.1007/978-3-319-40400-4\_12