

## 第 8 回日本医薬品情報学会学術大会報告

# 第 8 回日本医薬品情報学会総会・学術大会記

福井大学医学部附属病院薬剤部  
後藤 伸之、政田 幹夫

医薬品をめぐる状況は、近年大きく変化し、薬理活性・治療効果が高い反面、副作用の発現率あるいは重篤度の高い医薬品が開発・市販されてきている。医薬品適正使用のためのソフトとしての医薬品情報が必要不可欠なものであることはいうまでもなく、医薬品情報学会の果たすべき役割は重要である。第 8 回日本医薬品情報学会総会・学術大会が、福井大学医学部附属病院薬剤部の担当で開催された。今回は、本年 4 月から薬事法改正により施行された GVP (製造販売後安全管理基準 : GVP : Good Vigilance Practice) をどう理解し発展させていくのかを考えるために「医薬品情報とファーマコビジランス」をメインテーマとした。シンポジウムでは、厚生労働省医薬食品局安全対策課の平山佳伸課長に基調講演をお願いした。また、ミニシンポジウムでは、使用促進策の打ち出されている後発医薬品に焦点を当て「後発医薬品と医薬品情報」のテーマで、ささえあい医療人権センター COML の辻本好子氏に基調講演をお願いし 5 名のシンポジストと議論していただき薬剤師として、また医師・患者さんに対して後発医薬品の医薬品情報のあり方について討論を企画した。特別講演では薬学出身の日本経済新聞社編集委員の中村雅美先生に「もの、情報、倫理 - 医薬品に欠かせないもの」の演題でジャーナリストとして医薬品情報のあり方の観点から講演を頂いた。一般講演では、演題数が 37 を数え、参加された先生方との実りある活発な討論がなされ、医薬品情報に関する研究と実践応用の発展の一助となった。

今回は、シンポジウム「医薬品情報とファーマコビジランス」とミニシンポジウム「後発医薬品と医薬品情報」について紹介する。

### シンポジウム医薬品情報とファーマコビジランス

座長 : 高柳輝夫 (第一製薬)、折井孝男 (NTT 東日本関東病院)

厚生労働省の平山佳伸課長より、平成 17 年 4 月ですべての改正項目が施行された薬事法等の改正について、特に市販後安全対策を中心に概説があった。また、医薬品医療機器総合機構に安全部が新設され企業、規制当局の情報収集・データ分析体制が強化されるなかで、今後の安全対策の重点は、医療現場の対応能力の強化に移ってきていると

のコメントがあった。副作用は、臨床医の専門分野外の臓器に発生することが多く、その発生頻度も低いことから診療経験もあまりない状況で対応を余儀なくされる、さらに発生機序も不明な場合が多く、どの患者に発生するかも予測が困難という臨床現場での安全対策にとって 3 重の意味での困難が存在する。このような状況を少しでも克服するために戦略的な総合対策を推進する必要性から、今年度から厚生労働省が取り組んでいる重篤副作用疾患総合対策事業、患者用説明文書の作成、妊婦と薬の情報提供・収集事業についての紹介があった。最後に医療現場の安全対策の質が向上するような情報のあり方と、現場の対応能力の向上がファーマコビジランスの進歩につながっていくことを強調された。

次に、くすりの適正使用協議会の海老原格理事長より、くすりの適正使用協議会が取り組まれている使用成績調査等の情報のデータベース構築とその活用についての研究成果が紹介された。市販後の個々の医薬品の安全性について相対的または定量的評価を行うことはファーマコビジランスにとっての重要な目的であり、くすりの適正使用協議会では、協議会会員企業の 17 社の協力を得て、新医薬品として承認された経口降圧薬 19 品目 (成分の内訳は、ACE 阻害剤が 6、Ca 拮抗薬が 4、遮断薬が 2、遮断薬が 6、利尿薬が) に係る使用成績調査及び特別調査 (特定使用成績調査) の結果資料を集積してデータベース (125,657 症例 (解析に用いたのは、125,351 症例)) を構築し、SAS を用いて解析を行い、降圧薬についてファーマコビジランスを実践されていた。副作用の発生頻度は 4.1% であり、女性での発現率が高く、年齢別では、青壮年層が 70 歳以上の高齢層に比し発現率が高い。また、降圧効果が見られた群 (血圧下降、下降傾向) ではそうでない群に比し、発現が少ない傾向にあった。降圧薬の単薬投与症例が多く 50% 強で、2 薬併用症例までを含めると 85% 強になる。単薬投与症例が多いのは、Ca 拮抗薬と利尿薬であった。作用機序は異なるが、同じ薬効 (降圧降下) を有する医薬品の情報をデータベース化することで、種々の面から定量的評価ができ、各医薬品の情報を見る限りでは伺い知れない有益な情報が得られた。

製薬企業の立場から医薬品情報とファーマコビジランス

について、第一製薬の澤田雅裕先生より改正薬事法およびICHガイドラインへの対応を踏まえ、製薬企業におけるファーマコビジランスと情報提供の業務（(1)安全性情報の収集、(2)情報の評価、(3)評価結果の検討と安全対策、(4)ファーマコビジランスの結果としての医薬品情報）の紹介、さらに、改正薬事法に基づく製造販売後安全管理基準（GVP）に則り、全ての安全管理業務について遂行の期限、記録の作成・保存を含め、手順書（SOP）に定め実施について説明された。また、品質管理（GQP）部門との連携も強化しているとの発表があった。

続いて、筆者からは、医療現場におけるファーマコビジランス（医薬品監視）の重要性について例にあげながら紹介した。ファーマコビジランスという概念が出てきた背景には、医薬品開発、申請が世界的な規模で行われるようになり、従来の市販前・市販後という概念の線引きが不明瞭になってきたこと、安全性問題は、市販前・後も相対的に評価すべきことなどがあげられる。すなわち、医薬品の開発から市販後までを、非臨床、治験、市販後の医薬品情報を断片的に収集・解析・評価するのではなく、これらの医薬品情報を統合して評価できる人材が求められていること。さらに医療現場では、これらの医薬品情報を評価が出来るのみでなく、個々の患者にその医薬品情報が適応できるか、また、自分が置かれた医療環境においてその医薬品情報をどのように応用するかなどの臨床判断も求められる。医薬品の副作用問題を振り返ってみると、テレビの刑事ドラマ“踊る大捜査線”の「事件は、会議室で起きているのではない。現場で起きているだ。」「なぜ、現場に血が流れるだろう」という台詞が思い浮かび、ファーマコビジランスの重要性が痛感させられる。医療関係者ひとりひとりが薬に対し厳しい目を持つべきであり、薬は「物として優れた製品らしいので、試しに一度使用してみる」という考え方でなく、「物としても優れたものとして知りつくして、さらに患者にとっても必要な物と自信を持って使用する」という基本的な考え方が必要であるとまとめた。

メディセオホールディングスPMS部の貞松直喜先生からは、医薬品卸としての医薬品情報収集活動として、今回の改正薬事法施行規則では「製造販売後安全管理に係わる業務の委託範囲」と「委託を受ける者としての要件」が具体的に表記され、薬事法施行規則に基づいて医薬品製造販売業に課せられた安全管理に関する業務の一部を医薬品卸売一般販売業として受託できる体制への取組みについての紹介があった。医薬品卸が、製造販売業者からの委託を受け、製造販売業者だけでは早期に収集しにくい診療所や調剤薬局の有害事象等を収集し、製造販売業者へ報告する事によって企業報告制度の一翼を担い「医薬品の適正使用」に貢献すべきだとまとめられた。

## ミニシンポジウム：後発医薬品と医薬品情報

座長：中島恵美（共立薬科大学）、大森 栄（信州大学病院薬剤部）

ミニシンポジウムの開催にあたり、NPO法人ささえあい医療人権センターCOML 辻本好子理事長より基調講演を頂いた。講演では、後発医薬品の使用については、後発医薬品に関して本質的な理解と納得をしたかを確認する作業が必要で、そのために医療者自ら後発医薬品を知るという大事な作業が必要。要するに、後発医薬品は品質的に大丈夫であるという科学的根拠に関して、患者である私たちはまだ十分な説明を受けていないという現状があると指摘された。

亀田総合病院薬剤部長の佐々木忠徳先生は、診療報酬包括化DPC（Diagnosis Procedure Combination）の導入に伴うジェネリック医薬品の評価、運用などを中心に薬剤部の取り組みについて報告された。具体的な後発医薬品の選定方法としては、独自の後発医薬品の評価基準（外観・名称に関する4項目、製剤・動態に関する4項目、製薬会社からの情報提供4項目、市場性・経済性に関する3項目の計15項目を構成として、それぞれの項目に対して5段階のスコアを設定）を設け、選定した後発医薬品を薬剤部推奨品目として薬事委員会に提出し、審査承認後に採用された。この評価表を作成したことにより、医師に対して選定の根拠を提示することができ後発医薬品の導入をスムーズに行うことができた。しかしながら一方で、添加物、流通、PMSに関する項目については評価基準の設定が難しく、十分な評価が行えない部分もあった。DPC導入に際し病院として後発医薬品啓発、採用、運用という面から大きく関わることにより薬剤部としての役割を十分発揮することができた。一方、医薬品を扱うものとして安全性等に関する情報が不足している現状から考えると運用面からみた評価を継続する必要があると考える。今後さらに臨床効果等を含む情報収集に努めていきたいとまとめられた。

富士製薬工業の草塩英治先生からは、後発品メーカーにおける後発医薬品の情報提供に関する問題点と題し、医療機関が作成している独自の後発品チェックリストの内容について調査し、医療機関が後発品メーカーに求められる医薬品情報についての調査結果が報告された。

後発品チェックリストの記載に際し、対象となる剤形により異なり、注射剤の場合は、配合変化資料、経口剤の場合は、無包装や粉碎状態での安定性及びオレンジブックへの記載の有無が必須の項目であった。また、先発製剤との処方、用法・用量、効能・効果、製剤規格や包装単位の違いなど、臨床現場における適正使用のための情報が多かった。一方、チェックリスト作成上、生じた問題点としては、生物学的半減期、バイオアベイラビリティ、有効率、加え

て使用禁忌及び慎重投与の理由及び根拠データなど、後発医薬品の申請に必要とされている資料からは、逸脱しているものが多かった。後発医薬品の場合、有効成分は原薬メーカーからの入手となり、先発メーカーが使用している有効成分と医薬品原料としての規格は同じもので、原薬メーカーにより、その安全性は確認されているが、その製造方法の違いなどにより、含有している未知物質の種類と量が異なることが指摘されており、その未知物質に対して、規格に適合しているというだけである。このため製剤全体で評価した場合、有効成分の純度、添加物の種類や添加量が異なっていれば、当然、先発製剤と同じ製剤とは考えにくく、この結果、添加物の影響により、先発製剤と異なる結果になる可能性がある配合変化資料が最も重要な情報になっているとも考えられた。即ち、先発医薬品と後発医薬品の絶対的な比較が最も必要な資料であり、その比較を正確に伝えることが必要であると考えられた。

沢井製薬研究部の高橋嘉輝先生からは、ジェネリック医薬品の製剤開発および品質設計について開発戦略・方針の紹介があった。ジェネリック医薬品は、開発目標となる先発製剤があり、それと同等（以上でもなく、以下でもない）の治療的および生物学的同等性が要求される。さらに、製剤特許等が有効な場合には、開発製剤が特許に抵触しないなどの法的規制を受ける。通常、特許および文献調査後、先発製剤を分析することより開発検討が始まる。添加剤に関しては特許により使用が制限されている場合を除き、添付文書や文献で公表され、先発製剤で使用されているものを第一選択としている。次に 剤型や外観も先発製剤と合わせる、または 製剤工夫により先発製剤の改良を目指すかを決定する。その後、試作されたプロトタイプ製剤については予備安定性と4種以上のpH試験液での溶出試験により評価され、最終処方製剤が選択される。最終処方製剤については、溶出試験（経口製剤）と生物学的同等性試験、安定性試験（通常は加速試験）、および規格設定試験が行われる。なお、無菌製剤については添付文書にすべての添加剤が記載されており、製剤工夫が必要でない場合、原則すべて同じ成分とする方針である。製剤の品質確保には高品質の原薬を確保することが重要であり、特に注射剤の原薬に関しては規格に適合するだけでなく、先発製剤と同等もしくはそれ以上の純度が必要と考えている。安定性については最終包装形態の安定性に加えて、無包装状態での安定性、錠剤・カプセル剤の粉碎可否試験、注射剤またはシロップ剤の配合変化試験、溶解後の安定性、およびpH変動試験結果等につき測定し、品質情報として提供している。また、製造はGMP基準に適合した工場で、高品質の製剤を再現性よく製造できることが製品ごとにバリデートされている。

福井大学の中村敏明先生より、医療現場から見た後発医

薬品の採用が拡大しない障壁（「品質」「情報」「供給体制」に対する不安）について例を示しながら解説された。現状の後発医薬品の使用促進策はDPC導入に対抗した経済効果の一環としての採用が主体であり、本格的な使用拡大には至っていない。今後、この問題を解決するためには、生物学的同等性試験の全データの公開、原薬および製剤の詳細な分析結果の公開、安全性試験（急性毒性試験・慢性毒性試験）、情報の質と量の確保、GVPに基づいた有害反応情報の収集、解析、評価の5項目についての積極的に取り組み、有効性と安全性の両面から後発医薬品の価値を裏付ける（可能であれば第三者機関による実施システムの構築が望ましい）ことが重要と考えたとまとめられた。

最後に、日本医薬情報センターの上原恵子先生より、医学薬学文献データベース（「iyakuSearch」、「医中誌Web」）の収載文献から見た後発医薬品を取り巻く変化についての調査結果が報告された。後発医薬品及びこの関連語で検索すると「iyakuSearch」、「医中誌Web」とも1990年代には0または数件であったヒット件数が診療報酬の改訂1年後の2003年からは30~40件に増加した。内容については生物学的同等性試験、品質（溶出）試験がほとんどであったが、中には不純物が多く注意を促す報告、調剤をする上で却って使い勝手がよいという報告などもみられた。一方、後発医薬品導入に際してのアンケート調査報告も増加していた。安全性については後発品に切り替えたことにより副作用が生じたとする報告、添加物による副作用報告等が見られた。副作用については添付文書に記載されている重篤な副作用が承認後も報告されており、また医薬品によっては添付文書未記載の副作用報告もみられた。雑誌論文からの調査だけでも添付文書上未記載の副作用の報告が散見されることから、承認後かなりの年月がたっても安全性情報収集は注意深く行う必要があり、情報提供も重要であると考ええる。またその手段として市販の医薬系データベース検索は有用であるとまとめられた。