

市販直後調査制度

ソリブジン事件やイレッサ事件を例に挙げるまでもなく、「新薬は市販直後が危ない」ことは、いわば国際的な常識である。しかし、どこの国でもその解決の決め手を欠いている。そこで、世界に先駆けて導入されたのが、2001年10月に導入された新薬を対象とした市販直後調査制度である。制度導入までには2年近くかけて、FDAなどとも相談の上、将来はGlobal Standardにこの気持で作り上げたものである。

新薬の世界同時開発等に対応した、市販直後の安全対策制度

新薬市販直後の安全対策の必要性については、FDAのリスクマネジメントに関するタスクフォースが1999年5月にまとめた報告書「Managing The Risks From Medical Product Use」でも指摘されていた。

同報告書では、新薬については、医療機関を限定して販売を開始すること、専門医療機関や専門医に限定して販売すること、販売に当たっては一定の教育を医師が受けることを条件とすること、等をFDAが検討するよう提言していた。

しかしながら、このような指摘を受けたにもかかわらず、FDAにおいては、製薬業界の反対等もあり、新薬市販直後の安全対策の強化には至らなかった。承認から市販後までの一貫した安全対策（リスクマネジメント）が導入されたのは、COX-2阻害剤による副作用問題が起きた後のことである。

海外で開発された新薬等がわが国に導入される場合には、欧米で先行して承認されている場合が大部分であり、欧米での豊富な使用経験があるため、わが国で承認後、

まったく新しい未知の副作用が発生する可能性は極めて低く、新薬市販直後の使用についてもある程度の安心感のようなものが行政や医療関係者には有るものと思われる。

しかしながら、ICHの成果として各種ガイドライン等の調和が進み、外国臨床試験データの相互受け入れも進み、新薬の世界同時開発、同時承認、同時発売がより現実のものとなることが、近い将来予想される。そして、欧米での豊富な使用経験が無い中で新薬を使い始めることになる。海外からの導入品と国内開発品とが安全性の情報については同じレベルになり、新薬市販直後の安全対策がより一層重要であることは、残念ながら市販直後調査制度が導入後に起きたイレッサ事件が証明している（本誌、42巻1月号70頁参照）。

そのような背景のもとで、①新薬販売開始前後の一定期間、製造販売業者が責任を持って新薬適正使用情報伝達の徹底を行うこと、②市販直後の期間は安全性情報に特に注意を払うべき期間であり、常に医療機関にリマインドしながら販売するとともに、一定期間は重篤な副作用等が発生した場合に遅滞なく報告できるようMRが一定の頻度でフォローアップを行うことにより、適正使用の徹底と、副作用の発生動向を、遅れることなく網羅的に把握できるようにすることを趣旨とした本制度を導入した。

本制度の名称が「調査」となっているために、制度の目的が新薬の副作用等を網羅的にとにかく集めることなどの誤解がなお残っているが、本来の目的は、新薬を使用するに当たってMRが、開発段階等で得られた有効性・安全性に関する情報を十分に医療関係者に網羅的に

徹底することを製薬企業に義務づけたものである。

その上で、万一重篤な副作用等が起きた場合には従来の報告制度に則り、速やかに情報を収集・評価し、迅速かつ適確に安全対策に活かすことにより、被害の拡大を防ごうというものである。単に、新薬に関する副作用等の情報を多数集めるのが目的ではないことを強調しておきたい。

調査の期間は6か月

市販直後調査の調査期間については、検討当初は3か月を想定していたが、FDAとの議論の結果や内外から寄せられた、3か月では大きな病院等では採用の決定に時間がかかるため十分な効果が出来ないとの意見や、ソリブジン（本誌、41巻12月号958頁参照）の場合のような急性の副作用の発生は把握できるが、トログリタゾン（本誌、41巻9月号724頁参照）の場合のように、副作用の発現までに1か月以上かかる亜急性の副作用の発生を把握するためには短すぎるとの意見等を参考として、最終的には6か月に延長して制度化した。

製造販売業者は、販売開始前に市販直後調査に関する実施方法、訪問の頻度等を定めた実施計画書を作成するとともに、当該医薬品が販売開始後6か月間重点的な副作用等の調査対象になっていることを「製品情報概要」、「使用上の注意の解説」等に明示することとしている。

また、製造販売業者は、当該医薬品を使用する医療機関に対して、原則として納入前にMRにより、①当該医薬品が市販直後調査の対象であり、その調査期間中であること、②当該医薬品を注意深く使用するとともに、関係が疑われる重篤な副作用等が発現した場合には、速やかに当該製薬企業等に報告することを説明し、協力依頼を行うこととしている。

更に、製造販売業者は、各医療機関に対し重篤な副作

用等の情報について、訪問、手紙、Fax送信、卸売一般販売業者による伝達、その他適切な方法により、医療機関への納入開始後2か月間は概ね2週間以内に1回の頻度で、その後も期間中は適切な頻度（概ね1か月以内に1回）で前記①、②について調査、確認を継続することとしている。

制度への理解不足が次の健康被害を招く

1993年に起きたソリブジン事件等の再発防止を考えて、将来は世界全体に考え方を広げようとFDAとも詳細な協議をして制度設計した市販直後調査制度であるが、一部の安全行政責任者や大学の薬剤部関係者の評判は良くなかった。

その理由は、市販直後調査制度導入に際して、安全対策として経費がかかる割にはほとんど役だっていなかった3,000例調査制度を廃止したことである。それにより、製造販売業者から症例1例ごとに医療機関が手に入っていた収入が消えたことである。市販直後調査制度が要求する医療機関内への適正使用情報の徹底では、薬剤師の仕事だけが増えて、収入が得られないというのが不満の原因であったようであり、現場の薬剤師の反対に押されて安全行政の責任者等も制度には消極的な姿勢を示していた。

それに対して、すでに退職していたが制度導入の責任者であった私は、「またソリブジン事件のような悲惨な事件が起きなければ目が覚めないのか」と警告したことを覚えている。説明するまでもなく、その数年後には、ソリブジン事件に類似したイレッサ事件により多くの患者の命が再び失われ、市販直後調査制度がいかに重要であるかによく関係者の目が覚めたようである。防ぐことのできた被害を受けるのは常に患者さんである。

（土井 脩 日本公定書協会理事長）