

製薬医師の視点でとらえた本邦の医薬品安全性調査の現状

—日本製薬医学会アンケート調査結果—

日本製薬医学会*

A Drug Safety Questionnaire Survey for Medical Doctors Working
in Pharmaceutical Industry in Japan

Japanese Association of Pharmaceutical Medicine*

Summary

Objectives: The objective of this review is to overview the current situation of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology in Japan from medical doctors' point of view. For this purpose, The Japanese Association of Pharmaceutical Medicine (JAPhMed) searched the clinicians' perception on post-marketing surveillance (PMS), causality assessment of adverse reactions, and interest for pharmacoepidemiology.

Methods: The 243 medical doctors belonged to JAPhMed and worked for a pharmaceutical company were requested to participate in the questionnaire survey by e-mail on March 29th, 2010, using a web-based system. Three additional reminders were sent before the response due date (April 6th, 2010).

Results: A total of 81 physicians (33.3%) responded to the questionnaire. The year of graduation from medical school varies from 1976 to 2005. 71.6% of the responders had experience in drug development, 54.3% in drug safety, and 44.4% in medical affairs. The survey results revealed that the PMS was not recognized widely and accurately among the physicians, even for those who had participated in PMS. For causality association between drug/vaccine and adverse events, 95% felt it is challenging for physicians to evaluate causality based on one or a few cases' experiences, except some rare situations. Almost all the responders considered that most of the physicians would not know that the "causality unknown" case is eventually interpreted as "positive causal association" based on the judgment that causality cannot be completely denied for the case. Importantly, the responders considered that the causality evaluation by physician could be altered with this knowledge either to as "without causal association" (54.3%) or to as "with causal association" (17.3%). 59.3% of the responders needed drug safety studies designed based on pharmacoepidemiology methods.

Conclusions: The JAPhMed members are not necessarily representing entire physicians' population in Japan since all of them work for pharmaceutical industry. Also, the responder rate was low and the results might not be a consensus of JAPhMed either. Nevertheless, the JAPhMed hopes better mutual understanding and effective collaboration between pharmaceutical industry and clinicians to promote good pharmacovigilance and pharmacoepidemiology practice in Japan.

Key words

Drug safety, Medical Doctor, Database, Questionnaire, Causality, Post-Marketing Survey

* 一般財団法人日本製薬医学会 (JAPhMed) 事務局 東京都千代田区紀尾井町4-1 ニューオータニガーデンコート21F ランスタッド株式会社内 (〒102-8578)
21F, The New Otani Garden Court, 4-1 Kioi-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8578, Japan

1. 緒言

米国FDAや欧州EMAでは、それぞれの医薬品のそれぞれのリスクに対して、最もふさわしいと考えられる安全性調査計画、及び具体的なリスク最小化計画とその評価方法について、承認時に審査が行われる。これは承認前の治験段階で特定され、あるいは懸念として挙げられたリスクへの対策として妥当である。

例えば、注目すべき少数の具体的なリスク事象について規制当局と製造販売企業とが合意していれば、情報収集を依頼された医師が、その特定の事象について注意深く観察したり、患者に尋ねたりして、有無を報告することが可能となるため、リスクイベントの発症状況のある程度分母情報のある「頻度」として確認できる。また、大規模データベースを二次利用する薬剤疫学的調査の研究立案も可能である。ここで重要なのはそのリスク事象が「起こっていない(事象なし)」のか、「わからない、確認していない(不明)」のかを見分けられる点で、一つひとつの事象について確認しなければ、これらの情報を得ることはできない。

一方、承認後に広く使われて初めて検出されるリスクに関しては、自発報告や自発報告のデータベースを基盤としたシグナル検出等でまずは対応し、必要に応じて安全性監視計画が更新される仕組みになっている。自発報告では、過少報告になりがちな問題点はあるが、良い意味で医師の報告バイアスがかかっているため、報告されている事象についてはある程度確度が高いと考えられる。また一つひとつの事象に対して、時系列に即した転帰など詳細情報を得ることができ、それを基にしたシグナル検出では、雑多な診療情報が含まれる大規模データベースでは定義が難しい副作用との関連も検出することが可能であり、各国の規制当局を中心に積極的に研究が行われている。

我が国では、基本的に全ての新規承認医薬品に対して、日常診療下での安全性と有効性を確認することを目的とした製造販売後調査が行われている。基本的に一つの調査デザイン、すなわち対象となる薬剤に曝露された患者を登録し、因果関係によらず、調査協力医師に対してあらゆる有害事象の報告を求める使用成績調査であり、特定されたリスク、潜在的リスク、未知のリスクのすべてに対応することを目的としている。報告するリスクの種類や報告する基準は各調査協力医師の判断に委ねられており、基本的に自発報告と同じ状況となるが、うまく機能すれば未知のリスクを効率的に検出できる可能性もある。現在、当局と企業の代表者などがPMDAの第二期中期計画の具体的な実現案などについて診療情報検討会等で協

議を重ねており、日本版安全性監視計画(Risk Management Plan, RMP)/リスク最小化計画(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)が提案される見込みであり、リスクの考え方については、今後、我が国でも方針が変更される可能性はある。

しかし、このような規制当局や製薬企業側の意図が、どの程度日本の医療現場の医師に伝わって、理解されているかについては、これまで十分に調査されていない。

医師は医師法のもとで教育され、診療行為を行っているのに対し、医薬品の安全性に関する方策は薬事法に定められている。医薬品の副反応は、まず医療機関の医療従事者により把握・対処されるため、医薬品の安全性対策における処方医の理解と協力は不可欠なものである。しかし、製薬企業の開発・安全性担当者や規制当局と、処方医との直接の意見交換の場は、主に臨床試験やその審査に関する領域に比較的限定されているのではないだろうか。例えば、有害事象と医薬品との関連の判断は医師に委ねられているが、これを医師はどのように捕らえているのだろうか。

今般、日本製薬医学会(JAPhMed: <http://japhmed.jp/>)では、医薬品安全性調査の現状を医師がどのようにとらえ、感じているかを把握するため、学会員の医師を対象にアンケート調査を行ったので、その結果を報告する。日本製薬医学会は、医薬品開発関連業務に従事する医師の団体で、2010年3月現在、約243名の医師が加盟している。

2. 方法

ウェブ上でのアンケートシステムを用いて調査を行った。質問と回答選択肢は学会員が作成し、安全性業務の経験に富む複数の医師が内容を確認し、調整を行った。2010年3月29日に日本製薬医学会の医師にEメールで調査を依頼した。2010年4月6日の締切日までに計3回のリマインダーメールを送付し、学会員に回答を促した。会社のセキュリティの関係でアクセスできなかった学会員には、自宅からアクセスするよう依頼した。回答は無記名方式とした。

3. 結果

合計81名の医師から回答を得た。回答率は33.3%と低かったが、日本製薬医学会がこれまでに実施した会員対象アンケート調査の中では最多の回答数であった。医学部卒業年次は1975年から2005年まで幅広く、約半数が卒後20年以上、約4分の1が卒後10年未満であっ

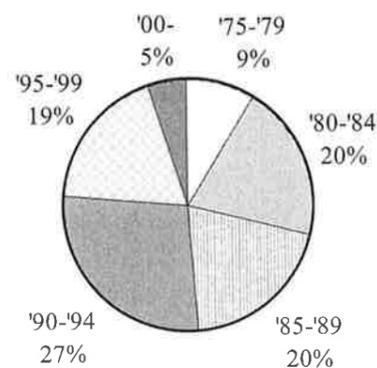


Fig. 1 Graduation from Medical School (year)

た (Fig. 1). 製薬企業での開発経験のある医師は7割以上、安全性業務についても5割以上が経験していた (Fig. 2).

3.1 現行の製造販売後調査

回答した医師のおよそ半数が「臨床医として製造販売後調査に協力したことがある」と回答しているのに対し、「製造販売後調査が義務付けられ、行われていることを知っていた」と回答したのは約3割に過ぎなかった (Table 1). 更に、製造販売後調査に協力したことのあつた医師44名中、55%が「製造販売後調査が義務付けられ、行われていることを知らなかった」と回答した。

Table 1 Experience and Knowledge of Post-Marketing Survey as Clinician

		Knowledge, % (N)		
		Yes	No	Total
Experience, % (N)	Yes	25% (20)	30% (24)	46% (44)
	No	9% (7)	37% (30)	54% (37)
	Total	33% (27)	67% (54)	100% (81)

The question for "Knowledge" was "Did you know that Post-Marketing Survey (PMS) is mandated and conducted at the time when you were working as a clinician?" The question for "Experience" was "Have you ever participated in PMS as a clinician?"

Table 2 Clinical Value and Scientific Validity of Post-Marketing Survey as Clinician

		Scientific validity, % (N)		
		Yes	No	Reg.
Clinical value, % (N)	Yes	25% (20)	12% (10)	16% (13)
	No	0% (0)	14% (11)	2% (2)
	Reg	0% (0)	6% (5)	25% (20)
Total		25% (20)	32% (26)	43% (35)

The question for "Scientific validity" was "Do you think as a physician working in pharmaceutical industry that Post-Marketing Survey (PMS) is scientifically valid?" The question for "Clinical value" was "Do you think as a physician that PMS has clinical value?" The answer options were Yes, No, and "not aiming (fulfilling regulatory requirement)", indicated as "Reg".

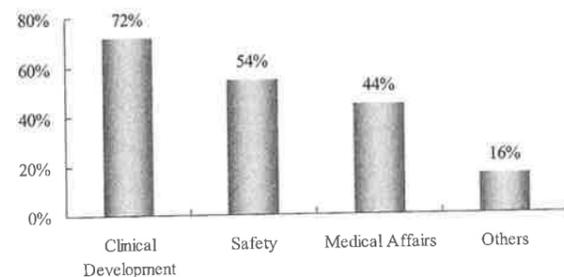


Fig. 2 Experience in industry

現行の製造販売後調査について、医学的意義及び科学的妥当性について尋ねたところ、約半数が「医学的意義があると思う」と回答し、「医学的意義はないと思う」(16%)及び「医学的意義は求めている(当局対応)」(31%)を上回った。一方、科学的妥当性については「妥当性があると思う」とした回答は25%に留まり、「科学的妥当性はないと思う」(32%)、「科学的妥当性は求めている(当局対応)」(43%)とした回答が多かった (Table 2).

製造販売後調査では、対象とする医薬品の投与後、一定期間内に起こったあらゆる有害事象 (因果関係は問わない) について報告を求めているが、実際には報告される有害事象は「種類に偏りがあると思う」(66.7%)、「頻度が過少報告であると思う」(45.7%)との回答が、「あ

らゆる種類の有害事象が報告されていると思う」(12.3%)、及び「すべての有害事象が報告されていると思う」(4.9%)を大きく上回った。

報告されていないと予想される事象として、「非重篤な事象」、「医学的常識から医師が因果関係を推測しがたい事象」、「担当診療科領域以外的事象」を選択肢に挙げたが、いずれも半数近くの医師から同意する回答が得られた (それぞれ、69.1%、45.7%、44.4%)。一方で「事象の種類によらない(多忙などの理由)」にも7割近い回答を得た (67.9%)。

3.2 因果関係の判定

「製造販売後調査では一例ごとに因果関係の判定を求めているが、医師として、一例又は少数例の患者さんを診て、因果関係を判定できるか?」との問いに、「判定できる」と回答したのはわずか2% (2/81)に過ぎず、「判定できるときもあるが、常には判定できない」(42%)、「判定できることの方が少ないだろう」(43%)、「判定は不可能だ」(10%)の回答が圧倒的に多かった (Fig. 3). 一方で、「因果関係を判定できるとしたら、どのような事象か?」との問いに対して、選択肢として挙げた「医薬品を投与しなければまず起こらない事象」(72.8%)、「de-challenge, re-challengeで確認された事象」(72.8%)、「投与との時間的關係が明らかな事象」(60.5%)はいずれも多く同意回答を得た。

因果関係の判定について、選択肢の設定は各社で異なっており、「あり」「なし」に加えて「因果関係は不明」に相当する選択肢を設けている場合もある。『「因果関係を完全に否定することができない」と思った医師が「因果関係は不明」を選択すると、最終的に「因果関係を否定できない」と解釈され、「因果関係あり」に分類されることを、臨床医が知っていると思うか?』との問いには、「ほとんど誰も知らないと思う」(56.8%)、「知らない医師も多いと思う」(29.6%)との回答がほとんどを占めた。また「もし臨床医がこの事実を知っていたら、因果関係に迷った場合の判定に影響する」との回答が、「判定に影響はないと思う」(16.0%)を上回った (「因

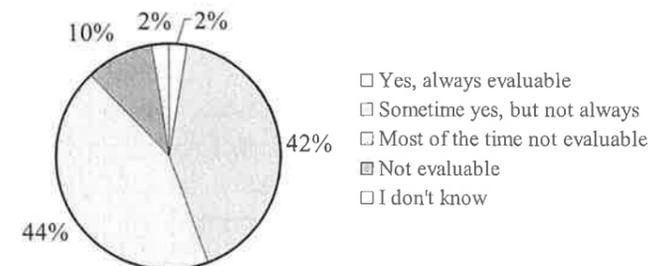


Fig. 3 Causality Evaluation in Case Review

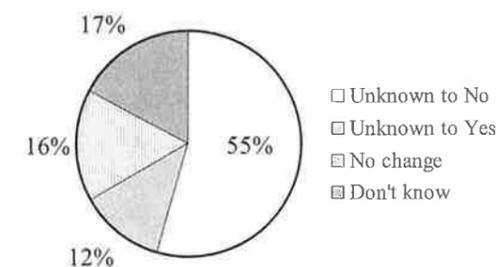


Fig. 4 Change of Causality Evaluation with Prior Knowledge on Handling of "Unknown" Cases

果関係なしが増える」(54.3%)、「因果関係ありが増える」(12%) (Fig. 4).

添付文書上の有害事象の記載については、「因果関係の強さ別の記載があっても良い」(65.4%)、「因果関係の有無より、対処法を記載すべき」(32.1%)との声が多かった。「因果関係によらず、把握された有害事象は記載されるべき」と回答したのは18.5% (15/81)であった。

3.3 薬剤疫学とデータベース

薬剤疫学的手法を用いた安全性調査では、一例又は少数例の症例評価によって因果関係を推定するのではなく、ある医薬品を投与された集団や、ある特定のイベントを起こした集団において、医薬品と特定のアウトカムとの相関を統計的に解析することにより、安全性シグナルや因果関係の強さを推定・検証する。冒頭にも述べたとおり、現在の薬剤疫学調査には大規模データベースの二次利用が不可欠であるが、「医療データベースの二次利用に関する当局の動き」及び「具体的な活用法」に対する回答者の関心は共に高かった (81.5%、87.7%)。

「医師として、日本でも薬剤疫学的手法を用いた製造販売後調査の必要性を感じるか?」との問いには、「現状の使用成績調査の代わりに、科学的に妥当な調査が必要」(59.3%)、「使用成績調査では不十分な場合には、必要」(21.0%)の回答を合わせると、回答者の8割が必要性を感じていることがわかった。

レセプトデータベースや病院データベースなどを用い

て安全性調査を行う場合、医師には直接情報提供を依頼しないため、因果関係に関する医師の判定を得ることはかなり難しくなる。このように医師の直接のコメントが得られなくなることについては、データベースを用いた調査のデメリットであるとする医師（45.7%）と、その点でのデメリットは小さいと考える医師（54.3%）の半々に分かれた。

更に、データベースを用いた調査では、医師が常識的に判断して調査対象の医薬品との関連性が薄いと感じるような事象についても、バイアスなく収集することになる（医者を選択圧が効かない）。当局が企業にではなく病院に対して直接再調査を依頼するようになり、社内の workload は増大しないという仮定で、医学的にはこれをメリットと感じるか？との質問に対しては、「適切なプロトコルに基づいて行われればメリットが大きい」（61.7%）、「本来の意味での有害事象を拾えるメリットがある」（55.6%）との回答が多く、「医師の医学的常識に基づく選択圧がなくなり、デメリットである」と回答した医師は17.3%（14/81）であった。

4. 考察

今回のアンケート調査では、医薬品を処方する臨床現場と、医薬品を開発し、安全性を担保する責任を持つ製薬企業の業務の両方を知る医師81名から、現行の製造販売後安全性調査に関する意見が得られた。回答率は33.3%と決して高くはなく、また、日本製薬医学会が日本の医師の集団を代表しているとはいえないが、安全性調査の認知度、因果関係の判定可能性、及び今後、我が国でも現実化する可能性のある、データベースを用いた安全性調査に関する意見を、収集することができた。いくつかの注目すべき結果について、ここで考察を述べる。

まず、現行の製造販売後調査については、回答者の2/3が臨床医としてはその位置づけや実施について理解していなかったと回答しており、更に調査に協力したことのある医師44名でのサブ解析でも、半数以上が知らなかったと回答していた。安全性調査に限ったことではないが、情報提供を依頼する際には、まずは目的や用途を正しく理解してもらうことが重要なのではないだろうか。安全性調査では、本来、医学的意義のある調査結果を医療従事者及び患者へフィードバックすることが目的であったはずであり、収集データの質の向上を図るためにも、調査を依頼する企業及び当局から医療従事者へ、調査の目的や意義、データの集計・解析方法や結果がどのように解釈され公開されるかなどについて、正しく、

効果的に周知させる方法の探索が望まれる。企業側には医師が日頃、臨床研究の倫理指針、疫学調査の倫理指針などに基づき、薬事法によらない調査研究に携わっていることを理解し、一貫したわかりやすい説明を提供することが求められるだろう。

有害事象の因果関係の判定については、多くの医師が特殊な事例を除いて、一例又は少数例から判定は難しいと考えていることが示された。これは「わからない」「判断できない」が、医師からの精一杯の回答である事例が多いことを示している。また、もし臨床医が「因果関係不明」の判定が最終的に「因果関係あり」と集計される事実を知っていたら、「因果関係なし」又は「因果関係あり」の判定が増えると予想する医師が多いこともわかった。これは調査実施側の選択肢の設定のみならず、調査詳細の説明の如何により、因果関係判定が変わり得ることを示している。ここに有害事象と対象医薬品との相関を「最終的には医師の判断に委ねる」とする製薬業界側と、実地臨床に携わる医療従事者の認識に乖離があることがわかる。

もちろん、日々患者の診療に携わる医師の直感や経験に基づく判断が正しい場合も多いに違いない。しかし、症例評価は医薬品安全性監視のスタート地点ではあるが必ずしもゴールではない。米国FDAのSentinel Initiative [http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM124701.pdf] では、医薬品の安全性研究のために利用可能な分散型研究ネットワークとして、一億人規模のデータベースを構築中である。一方、EMAのEuropean Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) [http://www.encepp.eu/] も欧州各国のデータベースのリストを提供し、複数のデータベースを用いた大規模な医薬品安全性研究のサポートを行っている。これらの事例からも、欧米での安全性調査は大規模なデータベースを二次利用した薬剤疫学的手法を用いた調査が主流となっていることがわかる。

現行の我が国での使用成績調査と、海外のこうしたデータベースを用いた大規模な薬剤疫学調査の間には大きな違いが二つある。第一に、データベースを用いた調査では、一例ずつの因果関係判定に依存しない。データベース調査で、因果関係に関する医師の判定・コメントが得られなくなることがデメリットであるか否かについての回答は、今回の調査では半々に分かれた。これは、質問の意図が因果関係に限らず、医師の直接のコメントが得られなくなることに対するデメリットと捕らえられた可能性もある。あるいは、特に安全性調査においては、カルテに戻れるタイプのデータベースが望まれることを反映しているのかもしれない。

第二の違いとして、データベースを用いた調査では、あらかじめ結果（検出したい事象）の定義が必要であり、あらゆる事象の検出は意図していない。しかしながら、あらゆる事象の報告を意図しているはずの使用成績調査では、実際に「あらゆる事象が報告されていると思う」との回答は10%強に過ぎず、頻度・種類に偏りがあるとする回答が多かった。更に、多忙など事象の種類によらない理由での過少報告を懸念する医師も7割近くいたことから、意図した目的に対して現在の使用成績調査の手法は必ずしも最適ではないのかもしれない。また、データベース調査ではあらかじめ定めた条件に基づき一律に検索するため、医師が医学的常識に基づき「報告しない」ことを選択する報告バイアスがかからない。このバイアスは必ずしも悪いことではなく、医師が因果関係を無意識にスクリーニングし、結果的に対象医薬品に関連のありそうな事象が濃縮されている可能性もある。しかし、上述のように、多忙などの理由により全般的に過少報告となるのであれば、データベースは医師の報告の手間を減らし、しかもこれまでの医学的常識だけでは思いも寄らないような事象を検出できる可能性もあり、アンケート結果でも、デメリットとする回答は2割に満たなかった。

薬剤疫学研究では、あらかじめ対象とする事象を定義して計画を作成する。これは臨床研究になじんだ医師には倫理的・科学的妥当性が理解しやすく、データ収集も容易であるメリットがある。医師はたとえ多忙でも、患者のためになり、医学に貢献できると思えば時間を割こうとするものである。今回の調査で、8割の医師が「現状の使用成績調査の代わりに」、あるいは「使用成績調査では不十分な場合には」科学的に妥当な調査が必要と回答しており、更に先の質問で使用成績調査が「科学的に妥当であると思う」と回答した医師も、約半数は「現状の使用成績調査の代わりに、科学的に妥当な調査が必要」と回答していることから、医療従事者の立場からは薬剤疫学手法を用いた科学的妥当性の高い安全性調査が望まれていることがわかった。

今回のアンケート調査では、システムの設計上、自由

記載回答を得られなかったため、「その他」が選択された際の回答意図を知ることはできなかった。また、いくつかの問いでは選択肢を設けたことによって、回答の幅が狭くなったことが調査の限界として挙げられる。また、対象を日本製薬医学会員に限定したため、臨床医師全体の意見として解釈することは難しい。また、学会員のうち、日本の臨床現場を経験していない医師（外国人医師や研究職から企業へ転職した医師など）からは、この調査への回答が得られていないと考えられるため、低い回答率とも合わせて、現時点では日本製薬医学会員の総意を反映していない可能性もある。

結論

現行の安全性調査について、データ収集の意義や利用目的が、調査協力医師にあまりよく理解されていない可能性が示唆された。また、日本の安全性調査について、医学的意義はあるとしつつも、科学的妥当性に欠けると捕らえている医師が多かった。製薬企業はこれを真摯に受け止め、本来の説明責任を果たし、また、当局だけでなく、医師や患者にこそ調査結果を有効活用してもらるように、調査の計画段階から臨床医師とよく相談する姿勢が重要であろう。また、一例又は少数例の事例のみに基づく因果関係の判定は難しいと感じる医師が多いことや、集計のメカニズムを理解していれば因果関係の判定が変わり得るとする医師が多いことから、医師による因果関係の判定に最終判断を委ねるより、統計的・疫学的概念を導入して医薬品の安全性事象に注意深く対応することが必要なのではないだろうか。欧米のようなデータベースを用いた薬剤疫学的手法に基づく安全性調査には、もちろんさまざまな限界点はあるものの、我が国の現状では高い期待が示された。

臨床医療と製薬業界では、言葉や考え方も微妙に異なるが、その両方を理解した上で相互理解と効果的な協働体制を目指し、より良い調査方法を含めた安全性監視対策システム構築へとつなげるためにも、今回の調査結果は有用な第一歩となると考える。