

JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS

(Jpn Pharmacol Ther)

3

薬理と治療

vol.50 no.3 2022

■ TOPIC 第21回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2021 in 横浜
受賞演題

新型コロナウイルス影響下での他院と連携した「検査委受託契約」による治験継続
浸水害発生を想定した直前対応も含めた災害対応マニュアルの作成

■ TOPIC リスク管理計画 (RMP) と漢方製剤
第38回和漢医薬学会学術大会シンポジウム

■ ORIGINAL ARTICLES

非加熱ユズ種子油の経口摂取による抗酸化作用ならびに長期摂取時の安全性

乳酸菌LAB4 (L群) およびグルコマンナン加乳酸菌LAB4 (GL群) の低血糖・血糖値
スパイク抑制効果

オクラ粉末摂取による食後血糖値上昇抑制効果検証試験

希少糖含有シロップ継続摂取による体脂肪低減効果とその安全性の検討

The effect of soy peptide intake on sarcopenia and cognitive decline
in community-dwelling older adults

LDLコレステロール境界域者におけるEPA含有食品継続摂取がLDLコレステロール値に
及ぼす影響

ホトリエノールの経口摂取による精神的ストレスおよび唾液バイオマーカーに及ぼす影響

シュガーフリーチョコレート喫食時の血糖への影響

プロテオグリカン含有食品が膝関節の動きおよび歩行機能に及ぼす効果

健常成人の糖負荷後30分血糖値に関する観察研究

クワンソウ由来ヒブノカリス®含有食品の睡眠改善効果 (第2報)

■ COLUMN

コロナワクチンの有効率

TOPIC

リスク管理計画 (RMP) と漢方製剤

第38回和漢医薬学会
学術大会シンポジウム

(2021年9月4日, 金沢)

2021年第38回和漢医薬学会学術大会・金沢でのシンポジウム 「リスク管理計画 (RMP) と漢方製剤」 オーガナイザーによる序文	320
東京有明医療大学 津谷喜一郎 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 袴塚 高志	
ファーマコビジランスとはなにか？ —世界の現状と漢方製剤—	322
一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 古閑 晃	
RMPとはなにか？—PMDAでの考え方—	327
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品安全対策第一部 (併任) 新薬審査第一部 稲田 将大	
医療現場での RMP の利活用	331
国家公務員共済組合連合会の門病院 薬剤部 林 昌洋	
漢方製剤の安全性確保における業界・企業活動	336
日本漢方生薬製剤協会 安全性委員会 香取 征典	
非臨床から見た医薬品毒性評価の難しさ	341
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部 西村 次平	
特別発言 日本東洋医学会医療安全委員会の考え方と活動	345
日本東洋医学会医療安全委員会担当理事 飯塚病院 漢方診療科 田原 英一	

2021 年第 38 回和漢医薬学会学術大会・金沢での シンポジウム「リスク管理計画 (RMP) と漢方製剤」 オーガナイザーによる序文

津谷喜一郎 東京有明医療大学保健医療学部
袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

和漢医薬学会は 1967 年に和漢薬シンポジウムとして創設され 1984 年に現在の名前になった。この間、漢方製剤のリスクや副作用を取り上げたセッションは調査した範囲では見つからない。あまり光を浴びない領域であるようだ。

本シンポジウムで当初取り上げようとしたのは漢方製剤のリスク管理の現状についてであった。日本の漢方製剤は通常の新薬とは異なり、前臨床の段階での動物などを使ったリスク評価を経ずに医療用医薬品として、1967 年から 1981 年の 14 年間で 148 品目が承認された。その後 40 年間、新たに承認されたものは存在しない。また 1985 年から 2014 年まで 30 年近い歳月をかけて「再評価」がなされた、という西洋薬からみると特異な経過をもつ。

本シンポジウムのタイトルにある「リスク管理計画」(Risk Management Plan: RMP) は「ファーマコビジランス」(Pharmacovigilance: PV) と「リスク最小化」(Risk Minimization: RM) の 2 面からなる。ビジランスの原意は「夜を徹して見守る」で、PV とは狭義には従来の医薬品市販後の「副作用自発報告」を指す。広義には、リスクをアウトカム評価項目としたランダム比較試験なども含まれる。

そこで、本シンポジウムは広く、医薬品の RMP とはいかなるものかということを確認し、その上で、それをどのように漢方製剤の安全性確保のために活かすかという点についてともに考えるということを意図した。

下記のプログラムから成り立つ。前半は、1) PV の世界的動向、2) PMDA としての RMP について、さらにその 3) 医療現場での利活用が示された。本シンポジウムのタイトルは活発な活動がある RMP からとったものである。ここまでは医薬品全般についてであり、後半で、4) 漢方製剤の安全性確保の業界活動について、また 5) 天然物製剤の医薬品毒性評価の難しさについて、それぞれのエキスパートにより論じられた。最後に日本東洋医学会の担当理事の田原英一氏による特別発言があった。

本シンポジウムは大会長の元雄良治 (金沢医科大学名誉教授) の支援のもとに開催された。座長は、袴塚と、日本薬科大学大学院薬学研究科の新井一郎が務めた。

なお、2021 年 8 月 14 日開催の第 71 回日本東洋医学会学術総会 (仙台) での日本東洋医学会 EBM 委員会シンポジウム「Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性」¹⁾ では「漢方薬の薬剤疫学研究に使えるデータベース：その概要と研究論文の動向」と「ビッグデータ論文を読む際の 10 か条」も報告された。新しい研究領域が形成されつつあるようだ。これらにより今後の漢方薬のより合理的な使用への道が築かれることが期待される。

参考文献

- 1) Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性 . 薬理と治療 2022; 50 (2): 170-92.

第 38 回和漢医薬学会学術大会シンポジウム 2021 年 9 月 4 日, 金沢
「リスク管理計画 (RMP) と漢方製剤」

日 時 : 2021.9.4 (土, Day 1) 9:00-11:40 (160 分)

座 長 : 袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

新井 一郎 日本薬科大学大学院薬学研究科

プログラム :

1. 09:00-09:25 (25 分)

古閑 晃 一般財団法人医薬品医療機器レギュトリーサイエンス財団
「ファーマコビジランスとはなにか? -世界の現状と漢方製剤-」

2. 09:25-09:50 (25 分)

稲田将大 PMDA 医薬品安全対策第一部 (併任) 新薬審査第一部
「RMP とはなにか? -PMDA での考え方-」

3. 09:50-10:15 (25 分)

林 昌洋 虎の門病院 薬事専門役・治験事務局長
「医療現場での RMP の利活用」

〈10:15-10:25 break〉

4. 10:25-10:50 (25 分)

香取征典 日本漢方生薬製剤協会安全性委員会
「漢方製剤の安全性確保における業界・企業活動」

5. 10:50-11:15 (25 分)

西村次平 PMDA 新薬審査第三部
「非臨床から見た医薬品毒性評価の難しさ」

6. 11:15-11:25 (10 分)

田原英一 日本東洋医学会医療安全委員会担当理事
特別発言「日本東洋医学会医療安全委員会の考え方と活動」

11:25-11:40 (15 分)

panel discussion

ファーマコビジランスとはなにか?

—世界の現状と漢方製剤—

一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団
古閑 晃

ファーマコビジランスにおける世界と日本の現状について説明し、漢方製剤のファーマコビジランスにおける課題についても触れてみたい。

ファーマコビジランスとは

ファーマコビジランスの定義として、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、という WHO の定義がある。地域によっては、ファーマコビジランスとは有害作用の発見、評価までをファーマコビジランスの範疇としているが、本シンポジウムの趣旨から考えて、ここでは狭義のほうの定義、すなわち有害作用の発見、評価に絞って述べてみたい。リスクコミュニケーションである理解と予防に関しては、今回は対象外とする。

ファーマコビジランスがなぜ市販後に必要なのか

開発段階の治験の限界としてよく使われる 5 too's という言葉がある。せいぜい 1 万例くらいの少ない症例数、画一的な投与方法、限られた症例・年齢・期間である。治験にはこうした限界があって実際の市販後の臨床現場の実態とは異なるため、市販された後にはリアルワールド下での検証が欠かせない。そのため市販後のファーマコビジランスが必要なのである。

日米欧のファーマコビジランスの比較

日米欧の市販後のファーマコビジランス、安全性評価のベースとして、自発報告制度がある。違いとしては、日本ではすべての新薬に再審査制度が適用されて、使用成績調査などの調査が行われている。この使用成績調査は、リスク管理計画における追加の安全性監視化計画として行われるもので、ほぼすべての新薬で実施されている。米国の場合は、Post Marketing Requirement、欧州では Post Authorization Safety Study といって安全性に懸念がある場合のみ、企業に検証する義務があるとされている。すなわち、通常はほぼ自発報告制度だけで事足りているということになる。

このように、日米欧には共通して自発報告制度があるが、ここではこの制度がいかに役立っているかについて述べてみたい。

図 1 は、EU で安全性の理由から市場撤退した薬剤での意思決定に用いられた研究デザインの文献から引用した。たとえばロフェコキシブではケースレポート、すなわち自発報告である。それからケースコントロール研究、コホート研究、さらには複数の RCT、メタアナリシス、こういったいろいろな研究のエビデンスが総合されて市場撤退に至っている。

ここで見方を少し変えて縦に見ていくと、ほぼ 20 製品が市場撤退したことがわかり、そのほとんどに自発報告が寄与していることがわかる。

Table 2 List of evidence used to support medicinal product withdrawals in all EU member states between 2002 and 2011 derived from EMA reports, PubMed literature search and websites of competent authorities

Drug name	Case reports	Animal studies	Case-control	Cohort	RCTs	Meta-analysis	*Others
Rofecoxib	X		x	x	x	X	
Thioridazine	X	X	x		x	X	
Valdecoxib	X				x	X	
Rosiglitazone	X		x	x	x	X	
Sibutramine	X				x		x
Orciprenaline	X				x		
Benfluorex	X		x	x	x		
Clobutinol	X	X			x		
Buflomedil	X	X					
Veralipride	X						
Rimonabant	X				x	X	
Carisoprodol	X	X		x	x		x
Aceprometazine+Acepromazine +Clorazepate	X						x
Dextropropoxyphene	X						x
Nefazodone	X						x
Ximelagatran/melagatran					x		
Lumiracoxib	X				x		
Sitaxentan	X	X					
Bufexamac	X	X					x

自発報告が基盤!

*Other studies include non-randomised and/or not controlled clinical trials and incidence studies. EMA, European Medicines Agency; EU, European Union.

図 1 EU で安全性の理由で市場撤退した薬剤での意思決定に用いられた研究デザイン (2002 ~ 2011 年)
BMJ Open. 2014 Jan 15; 4(1): e004221.

ほかに、大規模なデータベースを使うことが多いケースコントロール研究、コホート研究、RCT やメタアナリシスといった研究も寄与しているものの、自発報告が基盤であることがわかるだろう。

自発報告の長所とバイアス

ファーマコビジランスの基盤として、先に自発報告と述べたが、それには主に4つの長所がある。

まずは、シグナルの発見に有効である。単純で安価、決してお金がかかるものではない。通常は迅速に、医師が副作用を経験したら比較的すぐに報告している。また、すべての薬剤が常に対象となっている。どんなに古い薬でも、もし副作用が起こればすぐ報告するという制度である。

一方で、よいことばかりではなく、さまざまなバイアスがある。主には過少報告である。すなわち、すべての副作用が報告されるわけではないので、これがもしすべて報告されると行政側は大変なことになってしまうが、そもそも医師が副作用と認識していない場合には報告されないし、あるいは制度自身に関する認識不足がある。医師自身がこういった制度を知らないということと、忙しくてとても報告で

きないということがある。

過少報告の中にも、報告されやすいものと報告されにくいものがある。報告されやすいものとしては、新薬や未知の副作用、重篤な副作用、あるいはマスコミ報道などによって報告数が増えることがある。

また、薬の副作用として一般に知られているステーブンス・ジョンソン症候群のような重篤な皮膚の疾患等は比較的多く報告されている。

どれぐらい報告されているかという点、上述したとおり、種々の要因によって相当変動するが多くても10%くらい¹⁾である。これはイギリスのデータである。おそらくデータが取りにくいので正確な数字ではないが、日本はもっと低いだろう。

安全性評価の基本と漢方での課題

安全性評価の基本として、ICH E2E (安全性監視計画) という国際的に合意されたガイドラインがある。その annex (付録) に、安全性監視計画のためのツールとして以下のものが示されている。よく使用される順に並んでいると言ってもいいだろう。

まずは自発報告、ここには日本特有の制度である

タイプ A	タイプ B	タイプ C
必要で十分な原因	必要な原因	寄与原因
例		
鎮静剤による眠気 抗がん剤による脱毛	アナフィラキシーショック Stevens Johnson Syndrome 再生不良性貧血	ステロイド白内障 経口避妊薬による血栓症・乳がん β 刺激剤吸入と突然死
特徴		
比較的高用量 高用量でより頻繁で重症 薬理学的作用 時間的関連性あり 特異性あり 実験的に確認されている 予見できる	低頻度 他の発生要因あり 自然発生率は低い 機序不明 時間的関連性あり 特徴的, 特異的, 重篤, 可逆的	自然発生率の増加 発症までの期間が長いかさまざま 特徴的, 重篤, 持続的 機序は不確か 薬剤の寄与割合は小さい
検討に適した方法		
臨床試験 (Phase III, IV) コホート研究 処方イベントモニタリング 自発報告・症例文献報告 動物実験	自発・症例文献報告 処方イベントモニタリング 症例対照研究 疾患登録 大規模情報源	症例対照研究 長期コホート研究 大規模情報源 長期間の処方イベントモニタリング

図 2 Mayboom による副作用のタイプ分類 1997 年

Mayboom RHB, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Safety 1997; 16(6): 355-65. より著者改変

市販直後調査が含まれる。次に積極的サーベイランス, これは残念ながら日本ではあまりなじみのないものが多い。

さらには比較観察研究がある。そのなかには横断研究や症例対照研究, コホート研究など大規模なデータベースを用いたものがあるが, 日本では, 少しずつ増えてはいるものの, 残念ながらまだ実績としてはほとんどない。

標的臨床研究のなかには RCT やメタアナリシスなどが含まれる。記述研究は, リスク管理計画を策定する際に必要となるいろいろなバックグラウンドの情報を得るものがツールとして上げられている。

Evidence-Based Medicine (EBM) におけるエビデンスヒエラルキーと, 前述した ICH E2E の研究デザインを対比してみると, よく使われる受動的サーベイランスや, 自発報告の強化は, 症例報告, ケースシリーズに該当する。すなわち, よく使われるので, エビデンスヒエラルキー上では非常に低位に属している。標的臨床研究はエビデンスヒエラルキーの上位に多いにもかかわらず, なかなか行われていないという逆の相関が見られている。

なぜエビデンスヒエラルキーが適さないのか

市販後のファーマコビジランスは安全性を見るために時間が勝負である。エビデンスヒエラルキーの上位に属している RCT では, 結果が得られるまでに数年という多大な時間を要する。RCT は理想ではあるが, 安全性評価を目的としたランダム割付は倫理的ではない。したがって, なかなか実施が困難である。

評価については, たとえばアナフィラキシーショックのように 1 症例の評価だけで因果関係が特定される場合もあるが, 背景発現率の高い事象は比較群がなければ評価できない。心血管系事象や発がん性を示す自発報告があったとしても, 個別の症例だけでは報告できず, 投与群と非投与群との比較でしかわからないということがある。要は, 副作用の種類別の評価が適しているということになる。

もう少しかみ砕いた説明を, 副作用の種類とその評価に焦点を当てた図 2 で示す。タイプ A のような薬理作用に基づく反応の場合, 量が増えたとほとんどの人に起こる。しかし, 特異体質の反応は誰にで

も起こるわけではなく、ある特定の人にしか起こらないタイプの反応である。

具体的な例としては、たとえば漢方でよく問題となっている副作用では、偽アルドステロン症、腸間膜静脈硬化症、これが正しいかどうかはよくわからないが、薬を飲むたびに症状が悪化・進行する薬理作用の延長ということかもしれない。

また、漢方薬を長期服用している患者での腸間膜静脈硬化症等が該当する可能性がある。漢方ではタイプBの副作用として、薬剤性肝障害や、間質性肺炎が有名だが、これは通常、薬を飲んでいない人には起こり得ない。肝障害などはアルコールやウイルス、それ以外には薬剤性しかない。肥満もあるが、これは脂肪肝なのでそういった場合にはタイプBと言われている。このような副作用の場合には、薬との時間的関連性や様子を見ることで個別症例の評価ができるのである。

もっとも厄介なものとして、個別症例では評価ができないタイプCがある。これは背景発現率が高く、薬剤が原因であるかどうかは個別の症例では区別できない。漢方では最近少し議論になっている発がん性の問題がある。漢方を長年服用している老人ががんを発症した、あるいは漢方薬を服用した妊婦が流産、先天性異常の新生児を出産したといった場合には、いくら個別症例報告が集まってきても、因果関係がわかるものではなく、投与群と非投与群の比較でしか結論が得られない。

漢方では何が問題か

一般的な安全性評価についてここまで述べてきたが、漢方では何が問題なのだろうか。私自身は漢方については、まったくの素人であるが、第三者の意見として述べてみたい。

1つは、シグナル検出のためのデータマイニングがよく行われるが、漢方はほかの薬にくらべ副作用報告数の絶対数は決して多くはない。これはバイアスのところで述べたように、新薬でもないかぎりなかなか報告されないことがある。したがって大きな期待はできない、新たな副作用を見つけづらいと言えるだろう。

日本で駄目なら、世界中のデータを合わせればいだろうという意見もあるが、残念ながら、漢方の

処方名や医薬品コードが国際化されていない状況がある。津谷先生のご尽力もあって、少しずつ国際化されている状況になりつつあるが、このような現状では、WHOのデータベースでも困難だろう。

これまで問題となった漢方薬の副作用のタイプは、多くはタイプAとBである。したがって、個別症例評価で十分だったが、一部議論となっている黄連、黄柏、大黄等の発がん性はタイプCになる。生殖毒性(タイプC)についても、自発報告だけでは評価できないということがある。

これらを解決するためには、欧米で見られるように、生殖毒性については、妊娠登録制度を構築して前向きに評価することが王道である。しかし、残念ながら、わが国では企業自身がまだ取り組みができていない。現状では、唯一、国立成育医療研究センターがネットワークを作ったこうした情報を集めているので、そこに企業が参画することで理論的に可能ではある。

一方で、発がん性については難しく、自由には使えないが、大規模データベースであるナショナルデータベースを使ったヒトでの長期の観察研究が必要になる。発がん性は時間を要するため、長期の、時間的に串刺ししたデータベースが重要であるが、わが国ではまだインフラが整っていないため、容易ではない。最近義務化されているがん登録は、決してすべてきちんと登録されているわけではないので、アウトカムを見るのは難しいだろう。

一般の医薬品でも、発がん性についてはさまざまなエピソードがある。たとえばある糖尿病治療薬では、非臨床の動物実験で、オスのラットにヒトの2倍量を投与したところ、膀胱がんの形跡が認められたことがあった。ほかの動物では認められなかったが、いろいろな研究が観察研究で50報以上実施されたにもかかわらず結果はさまざまだったため、膀胱がんに関する添付文書での注意書きは日本でも海外でも付与されたままである。

パーキンソン病治療薬でも、臨床試験で前立腺がんのリスクが上昇したことで、一時米国では添付文書で警告が発せられた。その後、海外での大規模なデータベースを用いた観察研究では、リスクはないことが判明して、この警告表示がなくなったという例があった。2つの事例ではあるが、発がん性につ

いて検証していくことがいかに難しいか、これは海外でも同様である。

まとめ

ファーマコビジランスとは、医薬品に関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である。日米欧では制度上での大きな違いはない。医薬品の安全性評価に関しては、自発報告が基盤となるが、さまざまな研究デザインを組み合わせることで初めて総合的な評価が可能となる。

薬理作用に基づく副作用や特異体質的反応では、自発報告の評価で十分である。ヒトでの発がん性といった長期に及ぶ薬剤の影響や生殖毒性を検証するためには、動物実験や自発報告だけでは困難で、ヒトでの大規模データベースを用いた観察研究や妊娠登録制度の構築が必要であると考えている。

文献

- 1) Patrick Waller, Mira Harrison-Woolrych 著 . 久保田潔 監訳 . 安全性監視入門第 2 版 . じほう ; 2018.

RMPとはなにか? —PMDAでの考え方—

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
医薬品安全対策第一部 (併任) 新薬審査第一部
稲田 将大

初めに漢方の市販後安全対策について説明し、その後、RMPの概要、事例、通知等について紹介していきたい。

漢方の市販後安全対策

図1は、平成28年度～令和2年度の5年間に給付が決定された請求事例の原因薬を集計したものである。健康被害救済業務に関係した、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の令和2年度事業年度業務実績から一部抜粋している。直近5年間で年に約70件の副作用原因医薬品として漢方製剤が挙げられている。

次に、漢方製剤で多く報告されている副作用について、PMDAの医薬品副作用データベース (JADER) を用いて発現上位の副作用を抜粋した結果、上位のものとして、薬物性肝障害を初め、間質性肺疾患や腸間膜静脈硬化症が挙げられている。

図2では、直近の漢方製剤における添付文書の改訂指示事例を載せている。なお、症例集積に関しては、直近3年度の国内症例のうち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例の集積数となっている。

最近の品目では、2021年5月に小柴胡湯加桔梗石膏の間質性肺炎に関する添付文書の改訂が行われた。また、2018年2月には、サンシシ、サンシシ含有製剤の腸間膜静脈硬化症に関する添付文書の改訂が行われた。

次に、小柴胡湯加桔梗石膏の事例を紹介する。当

該事例では、2011年～2020年の間に、小柴胡湯加桔梗石膏を使用した患者に対して、間質性肺炎の発現が認められるような副作用がPMDAに複数報告された。因果関係評価の結果、因果関係が否定できない副作用報告が数例集積していた。集積結果を踏まえ、小柴胡湯加桔梗石膏の添付文書を改訂する方針で外部の専門委員と専門協議を行い、PMDAで評価した因果関係評価の妥当性や添付文書の変更案の妥当性等について意見を伺った。

その結果、因果関係が否定できない症例が複数集積しており、添付文書の「重大な副作用」の項に間質性肺炎を記載することが妥当ではないかといった意見をいただいた。その結果を踏まえ、2021年5月に添付文書の「重大な副作用」の項に間質性肺炎を追記し、注意喚起を行った。

他の医薬品と比較すると、漢方製剤での副作用の発現はそれほど多くはないが、市販後に未知の副作用が少なからず報告されており、その症例の中から因果関係が否定できない症例が複数集積している場合には、添付文書の改訂等が行われる。

改訂された添付文書を医療現場にフィードバックしていくことも大切だが、それだけではなく、市販後に新たなリスクが認められた場合には、それを一つのリスクとして管理していくことも大事である。

医薬品 (漢方) のベネフィット・リスク

医薬品 (漢方) には必ずリスクがある。製薬企業

健康被害救済業務関係

(単位：品目数)

	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	令和元年度	令和 2 年度
中枢神経系用薬	658	680	659	663	588
循環器官用薬	82	95	111	99	90
呼吸器官用薬	72	86	82	112	81
消化器官用薬	171	167	149	162	157
ホルモン剤	270	170	192	258	314
血液・体液用薬	59	31	31	59	66
その他の代謝性医薬品	109	124	124	131	140
アレルギー用薬	32	49	49	45	49
漢方製剤	67	69	69	71	77
抗生物質製剤	307	310	310	326	340
化学療法剤	176	176	176	197	214
生物学的製剤	146	87	87	51	48
診断用薬	46	73	73	67	75

* PMDA の令和 2 年度事業年度業務実績 (数値データ集) より、一部抜粋。

なお、平成 28 年度～令和 2 年度の 5 年間に給付が決定された請求事例の原因薬を集計したものである。

図 1 副作用原因医薬品の推移 (平成 28 年度～令和 2 年度)

改訂指示年月	医薬品名	副作用	症例集積*
2021 年 5 月	小柴胡湯加桔梗石膏	間質性肺炎	1 例
2018 年 2 月	サンシシ サンシシ含有製剤	腸間膜静脈硬化症	4 例 0～4 例
2014 年 7 月	茵陳蒿湯	腸間膜静脈硬化症	4 例
2014 年 2 月	抑肝散 (医療用)	心不全 横紋筋融解症	2 例 1 例

図 2 直近の漢方製剤における添付文書の改訂指示事例

*直近 3 年度の国内症例のうち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例の集積数。

や行政機関は、医薬品 (漢方) のベネフィットがリスクを上回るように、慎重かつ適正に使用できるようにしていく必要がある。そのためには情報が不可欠であり、添付文書や RMP もその情報源の一つになる。これらの情報に従って適切に使用されて初めて医薬品や漢方として役立つ存在になると考える。

薬のライフサイクルとリスクの最小化

リスクを最小化するためには何が必要だろうか。3 つほど挙げたいと思う。

1 つ目は、開発～審査の段階で明らかになったり

スクを市販後に情報提供することである。

2 つ目は、臨床試験、非臨床試験等のデータを審査の中で評価する過程において、不足している情報が出てくる場合があるが、これら不足した情報を市販後に調査・確認することである。

3 つ目は、市販後に新たに明らかになったリスクをできる限り早く情報提供することである。

各段階で関わる製薬企業、行政機関、医療従事者等が、「リスク管理として、何故その活動を行っているのか？」を理解しておく必要があるが、こういった一連のリスク管理の計画を一つにまとめたものが

RMPである。

RMPとは

RMPは、リスク管理の見える化と言うこともあるが、大きく分けて3つの事項から成り立っている。

1つ目は、安全性検討事項である。非臨床試験、臨床試験、市販後の副作用情報等から、リスクとして特定されたもの、潜在的なものまたは不足している情報についてまとめられている。

2つ目は、医薬品安全性監視活動である。安全性検討事項に対して、安全性情報等を収集する活動についてまとめられている。後述するが、使用成績調査、製造販売後臨床試験等が情報収集の手段としてある。

3つ目は、リスク最小化活動である。安全性検討事項に挙げられているリスクを最小化する活動となっている。具体的には、添付文書等の資料を使った情報提供がある。

RMPの概要

安全性検討事項では、リスクとして何が設定されているのかが確認できる。医薬品安全性監視活動では、現在実施している活動が確認できる。リスク最小化活動では、添付文書以外で情報提供されている資料等が確認できる。

ここでは、スーグラ錠のRMPを例に説明する。スーグラ錠では、安全性検討事項の重要な特定されたリスクとして低血糖が設定されている。安全性検討事項は細かく分けると3つから構成されており、1つ目が重要な特定されたリスクであり、医薬品との関連性が明らかとなっている重要なリスクである。2つ目が重要な潜在的リスクであり、医薬品との関連性が疑われるが、十分確認されていない重要なリスクである。3つ目が重要な不足情報であり、安全性を予測する上で十分な情報が得られていない重要な情報である。

安全性検討事項の欄には、リスクとした理由も記載されており、非臨床、臨床試験データからの情報、製造販売後の副作用の集積状況等が簡単にまとめられている。また、必要に応じて関連する資料や文献を引用して簡潔に記載している。まとめると、安全性検討事項からは、こういった理由で、どのような

リスクがあると考えられているのか、を読み取ることができる。

医薬品安全性監視活動では、医薬品安全性監視活動の内容とその選択理由が記載されているが、この内容には通常の活動と追加の活動がある。

通常の活動は、すべての品目で共通して実施するものであり、副作用症例の情報収集、措置報告、研究報告等が該当する。

追加の活動は、必要に応じて実施する活動であり、市販直後調査を初め、使用成績調査や製造販売後臨床試験、最近ではデータベース調査等がある。医薬品安全性監視活動の欄からは、各リスクに対してどのような手法を用いて情報収集、調査を行っているのか、選択理由と併せて説明されている。

リスク最小化活動についても活動の内容とその選択理由が記載されている。ここでも通常の活動と追加の活動があり、通常の活動としては、添付文書や患者向医薬品ガイドが該当する。

追加の活動としては、市販直後調査や医療従事者・患者向け資料の作成と配布等がある。スーグラ錠においては、通常のリスク最小化活動に加えて追加のリスク最小化活動として、医療従事者向けの資料と患者向けの資料の作成・配布が設定されている。

医療従事者向けの説明にこのような資料を上手く利用して説明することもできる。また、患者向けの資料も作成されているので、たとえば、低血糖の症状、予防法、対処法等の説明について資料を使って患者に説明することも可能である。

RMPの事例

次に、RMPの事例として、RMPの「重要な特定されたリスク」と添付文書の「重大な副作用」の項との関係について紹介する。

ある医薬品の市販後に副作用Xに関する症例が複数PMDAに報告され、その副作用報告に対して因果関係評価を行ったところ、因果関係が否定できない症例が複数集積していた。その状況を踏まえて、外部の専門委員と専門協議を行い、因果関係評価の妥当性と添付文書での改訂文言の妥当性について意見を伺った。

その結果、因果関係が否定できない症例が複数集積しており、添付文書の「重大な副作用」の項に副

作用 X を記載して注意喚起をしていくことが妥当ではないかとの意見をいただいた。

その結果を踏まえて、その医薬品の製造販売業者に対して、「機構は、因果関係が否定できない症例が複数集積していることから、副作用 X が重要な特定されたリスクに該当すると判断したため、RMP を改訂していただきたい。また、通常のリスク最小化活動である添付文書の「重大な副作用」の項に副作用 X を追記した上で、医療現場等に情報提供してほしい。」と伝達した。

それに対して、製造販売業者からは以下のような回答があった。

「専門協議の結果を踏まえて、弊社としては、添付文書の「重大な副作用」の項に副作用 X を追記したいと考える。ただ、弊社としては、副作用 X が重要な特定されたリスクに該当するとは考えていないため、RMP は改訂しない予定である。」

添付文書の改訂はするものの、RMP は改訂しないという製造販売者の説明は妥当なのだろうか。一緒に考えてみたいと思う。

機構としては、まず、副作用症例等の情報、ここでは副作用 X になるが、これが重要な特定されたリスクまたは重要な潜在的リスクに該当するかどうかというところから考えている。「医薬品リスク管理計画指針について」という RMP の通知の「重要な特定されたリスク」の項も参考に、そういったリスクに該当するかどうかを確認している。今回の事例では、副作用 X が重要な特定されたリスクに該当すると判断したため、まずは RMP の改訂をしていただきたい旨を伝達した。

ただ、RMP を改訂すればそれで済むというわけではなく、添付文書と違い RMP を確認しない方が一定数いることも考え、通常のリスク最小化活動である添付文書の改訂も行い、添付文書のどの項に記載して情報提供していくべきか、また追加のリスク最小化活動を別途実施した方がよいのかを併せて検討している。

今回の事例では、重要な特定されたリスクである副作用 X に対するリスク最小化活動として添付文

書の改訂等の情報提供を行い、追加のリスク最小化活動に関しては実施しなかった。

RMP と添付文書は別々の文書であると認識されている方がいるが、まずはそういった副作用がどういったリスクに該当するのかを考えて、その情報提供の手段である添付文書という媒体を使って情報提供していくことが適切な対応になる。そのため、RMP と添付文書を切り離して考えるのではなく、合わせて検討していくことが重要である。

RMP の通知等について

ここでは、代表的な RMP の通知を紹介する。

まず 1 つ目が、「医薬品リスク管理計画指針について」である。これは、RMP の基本的な考え方がまとめられた通知となっている。2 つ目は、「医薬品リスク管理計画の策定について」である。これは RMP の作成の手順等がまとめられた通知になる。3 つ目が、「医薬品リスク管理計画書の公表について」である。これは RMP の公表の手続等がまとめられた通知になる。4 つ目が、「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集 (Q&A) について」である。いずれも PMDA の HP からダウンロードが可能なので、RMP を学ぶ上で参考にしてほしい。

「今日からできる! How to RMP」について

これは PMDA のウェブサイトから無料で閲覧できる動画であり、「RMP ってなに? 編」「RMP を使ってみよう! 編」という 20 ~ 30 分で視聴できる構成になっている。

「RMP ってなに? 編」では、RMP はどのような位置づけの文書なのか、RMP にはどのようなことが書いてあるのか、といった内容が簡単に解説されている。

「RMP を使ってみよう! 編」では、どういった場面で RMP を活用できるのか、病院や薬局でどのように RMP を活用しているのか、といった内容が簡単に紹介されている。是非ご視聴いただき、RMP に対する理解を深めていただきたい。

医療現場での RMP の利活用

国家公務員共済組合連合虎の門病院 薬剤部
林 昌洋

薬物や薬物療法に内在するリスクが問題となることがある。わが国では、添付文書に基づいて正しい目的で正しく使われていたにもかかわらず、入院・治療や死亡に至るような重大な副作用が発生した際に請求が認められると、治療費や死亡給付金を受け取ることができる副作用被害救済制度がある。重大な副作用に遭遇してしまった患者にとって、薬物療法のベネフィット・リスク・バランスは成り立っていないことになる。一方、本日のテーマである RMP は集団でのリスクを管理し最小化するという考え方の中に存在している。

新薬が承認された段階では、5 too's といって、限られた症例であったり、日本人の症例が少なかったり、治験では長期投与試験でも 52 週程度のデータしかなく、すべてがわかっているわけではないという制約がある。そのなかで、医療現場の医師、薬剤師は患者さんの安全を守りながら、ベネフィット・リスクのバランスを成り立たせなければならない。本稿では、病院薬剤師としてチーム医療に参加し、医師と共に処方設計や患者の副作用モニタリングにかかわっている立場から RMP について述べてみたい。

治験時から市販後へ一貫した薬の リスク管理を目指し生まれた RMP

RMP はグローバルな ICH の場で、テーマ E2E として、添付文書だけでは防げないベネフィット・リ

スク・バランスの破綻に対する対策としてコンセンサスになっており、ファーマコビジランスの延長線上にあると位置づけられている。

ロフェコキシブは、胃腸障害が少なく世界的に使われていた解熱鎮痛剤・消炎鎮痛剤である。12 ヶ月ぐらいまでは差はないが、2 年、3 年経過すると、心血管イベントによって入院または死亡に至る率が上がってしまうという安全性の重大な問題点が発見されて販売中止になった。こういった長期投与により生じる問題、被験者数の問題、合併症の軽い患者を組み入れて行う治験という問題など、実臨床においてベネフィット・リスクを破綻させてしまう課題に治験時から市販後に一貫して対処する観点から ICH E2E として RMP が作られた。

ファーマコビジランスの観点から、副作用・有害事象は PMDA に報告し、市販後情報をさらに集積しアップデートしていく必要がある。そのなかで、通常は重篤なもの、未知なものを報告することが基本となっているが、たとえば、RMP において潜在リスクや重要な不足情報に位置づけられるものは、必ずしも重篤、未知でなくとも報告する価値が高いと考えている。

RMP の現場での利活用のモチベーション

医療現場の医師・薬剤師にとって、添付文書やインタビューフォームのような要約情報に対して、RMP は審査報告書の中から、安全性に関する事項

を抽出し、そのための安全対策を要約した適正使用情報とも認識されている。

一般的な添付文書での注意喚起は、通常のリスク最小化策と位置づけられている。RMPにはこれに加えて、さらなる安全対策が、追加のリスク最小化策として記載されている。

追加策のなかには、副作用の起こる時期や対策、モニタリングのための検査に関する判断根拠を詳細に書いた医療従事者向けの適正使用資材、他には患者さん向けのインフォームドコンセントを兼ねた、リスクにどう対処するのかを説明した資材が作られることがある。

特に、患者が在宅で治療する際には、患者教育の観点から、患者指導資材が追加リスク最小化のために作られることがあり、これを確実に利活用し情報提供する業務が薬剤師に求められている。さらには、薬剤師自らが副作用をモニタリングに基づき、安全性を確保するための処方設計を行う取り組みが求められている。

添付文書に書かれていないような医療現場への追加リスク最小化策が承認条件として求められているとき、RMPはこれを知る唯一の情報源となる。また、個々の医師、薬剤師が同じ品質でRMPに基づく安全管理を行うためには、病院としてフォーミュラーあるいはプロトコールをつくっていく方策も実践されてきている。

医療現場における RMP の認知度

RMPに関して、北里大学成川教授を班長とするAMED研究において病院薬剤師を対象にした調査が行われている。RMP制度がスタートしてまだ間もない平成27年の調査では、RMPの認知度を問うと、「よく知っている」「知っている」は5割程度であった。しかし、それから2年たった平成29年の調査では、認知度が8割近くになっており、RMPは医療現場に浸透していることがわかる。

RMPのどの部分に注目して読んでいるのかという調査では、安全性検討事項や、リスク最小化計画の概要、つまり追加のリスク最小化策の状況を見ている薬剤師が多かった。このことからRMPの使い方を理解して活用していることがわかったが、RMPは個人が利用するだけのものではない。医療安全で

もっとも大切なことは、個人はエラーを犯すかもしれないが、医療という組織活動ではエラーあるいはリスクを防止しなければいけないという原則である。そのためには、組織的にRMPを利活用することが重要であり、認知度は上がってきてはいるものの、まだ完全に満足できるところまではいっていないように感じている。

RMPは、添付文書等の適正使用情報に加えて、追加の安全対策や重要な特定されたリスクについての情報が、製造販売元の責任において作られ、新薬の販売と同時に医療現場に提供されて周知されなければならない。しかし、十分に浸透していない可能性があるため調査を行ったことがある。

平成30年に各施設の薬剤部長、あるいは医薬情報課長にアンケート調査を行ったところ、MRが新薬の紹介をする際、常にRMPを説明するという例はとても少なく、「まず説明しない」という施設が75%あり、「時々説明している」と合わせると、大半が適正使用の担い手であるMRから医療現場にRMPが届いていないことがわかった。この調査にもとづいて、製薬団体との話合いの場では、ぜひ医療現場に新薬の発売と同時にRMPを届けていただき、適正使用が進むようにしてほしいという要望を伝えている。

医療現場における RMP の利活用の具体例

在宅での治療で使用する薬剤の中には、患者向けの追加のリスク最小化資材が作成されているものがある。これを使った薬学的患者指導がどのような状況にあるのか紹介したい。

もちろんRMPを一人一人のスタッフが読み、書かれている内容について業務を遂行することをコンセンサスにすることは大事だが、人間がやることなので、それだけでは取りこぼしが出ることもある。万に一つも取りこぼさないための具体例の一つとして、虎の門病院では薬剤師は、必ずRMPを使って、追加のリスク最小化のための患者指導を行うことを組織として決め、認識するためのRMP資材連絡票が処方箋や薬袋とともに出力されるシステムが構築されている。医療機関では、これに併せて薬剤師法に定められた服薬指導として、薬の使い方や効果、服用中の注意、副作用など気づいてほしいことを記

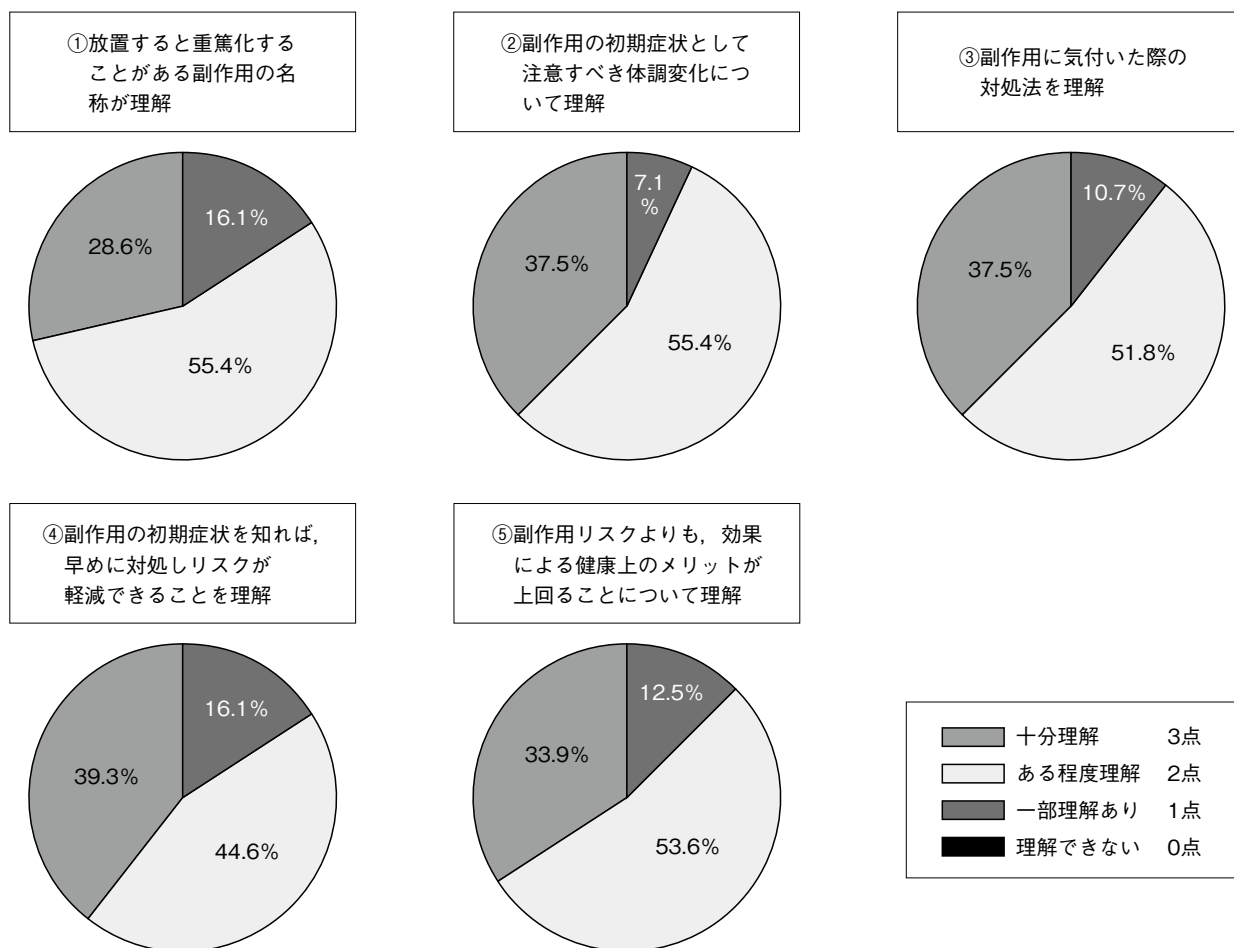


図1 RMP 追加リスク最小化策としての患者向け資材に関する理解度調査結果

載した文書を使用している。

RMP において追加リスク最小化策として作成された患者向け資材は、スタッフが容易に利用できるよう調剤室の近くに備えておき効率化を図っている。病棟における指導に加えて、薬剤師外来などで使用することもあり、これらの資材を使うことをルール化している。

追加リスク最小化策に関する服薬指導内容に関する患者理解度

前述の指導業務に関して、日常業務として患者指導記録があるので、この記録をもとに、RMP で定めた追加リスク最小化の内容が患者に理解されているかどうか調査した。

記録から調査する内容は、「放置すると重篤化することがある副作用にどんなことがあるのかを理解

しているか」「その副作用の初期症状としてどんな体調変化に注意すべきか」「副作用に気付いた際に対処法を理解しているか」に関してとした。また、副作用の初期症状を知っていれば、早めに対処できるので、「リスクを自ら軽減することができるのかどうか」「副作用のリスクよりも効果によるベネフィットが上回るから治療している」といったことが理解されているかどうか、いずれも4段階で評価した。

結果を見ると、放置すると重篤化する副作用のこと、また、どういった体調変化に気づけばいいのかについて、大半の患者は理解していた。そして、気づいた際にどうすればいいのか、また、そのことによって、薬のベネフィット・リスクが成り立つので、自ら早めに気づくことが大事なことも理解している、ということがわかった (図1)。

まったく理解できない、という0点の方はいな

かったが、それぞれの項目で、正確に言えない、また、理解があやふやな方が10%~15%くらいいることも明らかとなった。このような患者に対しては、理解を深めるための再度の薬学的指導や支援が必要と思われる。

欧米での RMP への取り組み

医療現場では、RMP 制度によって設定されている追加のリスク最小化活動を、個人としてだけでなく組織的に行っていることを紹介した。これらの活動は、通常の業務に上乗せされるので、医師・薬剤師の業務自体が複雑になり、職員教育も含めて負荷がかかるので、効率的に医療になじませていく必要がある。

RMP への取り組みは、ICH E2E での国際的な決定事項であり、EU では RMP、米国では REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategies) と名称が異なるが、同じ E2E を元にしており、各国でそれぞれの法令に合わせて取り組んでいる。

米国では、スタートした後、FDA で医療現場のステークホルダーや患者を集め、RMP が現場で有効に使われているのか、効果が上がっているのかが検討された。そして、医療現場にいるステークホルダーにとって、REMS を実施することが負担になっていないか、その負担を軽減しながら現場に導入するにはどういった配慮が必要かを検討して、具体化していくためのミーティングが行われており公表されている。

医療現場には大学病院もあり、地域の基幹病院や診療科に特化した中小病院もあるので、こういった多様な特性に配慮して、うまく REMS が実施できるように落とし込んでいく柔軟な対応も必要になってくる。REMS は、添付文書だけでは管理がリスクに傾いてしまうベネフィット・リスクを成り立たせるための重要なツールであることを、すべてのステークホルダーがコンセンサスとして行わなければならないとする報告書が出されている。

フォーミュラリーへの落とし込み

最近、ジェネリック使用推進のためのフォーミュラリーという話を聞くことがある。米国でも普及しているフォーミュラリーは、医薬品のベネフィッ

ト・リスクを最適化するためのもの、あるいはユーティリティーやコストも含めて最適化するためのコンセンサスをまとめた医薬品集になっている。

新薬の採用に際しては、各診療科の責任者が病院長に採用申請を出す、薬事委員会で検討されるので、薬剤部が医薬品の情報の調査、企業へのヒアリング、文献調査を行っている。それぞれの病院の中でどのような安全対策が必要なのか、たとえば、危険薬に指定する、専門医だけが使用する、診療科を限定する、入院時に使用する等を決めている。

骨粗鬆症治療薬のヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体の RMP の事例では、重要な特定されたリスク、重要な潜在リスク、そして追加のリスク最小化策などを見ながら、他の医薬品情報と併せて院内採用時の取り扱い、フォーミュラリーの必要性について検討した。この薬について、当院で注意すべきだと判断した内容に RMP の潜在的なリスクと位置づけられた心血管イベントがあった。

大動脈および血管の石灰化巣にスクレロスチンの発現が確認されていたことから、この薬によるスクレロスチンの阻害は、血管の石灰化を促進・悪化させる理論的な懸念があることが記載されていた。重篤な心血管系事象についてプラセボを対照とした第Ⅲ相試験では、プラセボ群との違いが見いだされていなかった。一方、アレンドロネートを対照とした第Ⅲ相試験では不均衡、つまりリスクの増加が見られることがわかった。

一貫した結論になっていないので潜在リスクとされているが、われわれの施設の患者さんに対して、リスクが及ぶことはないか評価した。米国アムジェン社の第Ⅲ相試験のデータを参照すると、337 試験と 142 試験はプラセボ対照とアレンドロネート対照で1年間服用した後、デノスマブあるいはアレンドロネートで3年目までフォローアップしているが、こちらの試験のほうが強く有効性が検出されており、安全性に関しては RMP に書かれているように、337 試験ではまったく違いがないにもかかわらず、142 試験では心血管医イベントのリスクが増加していた。

この違いを調べてみると、患者背景の違いがあったのではないかということが見いだされた。142 試験では、337 試験と比べて過去1年以内に脳卒中や

- ・内分泌代謝科，整形外科限定採用薬
- ・下記の基準を満たす患者を対象とする。
- ・下記の患者は除外対象とする。



I. 患者選択の考え方

1. 椎体圧迫骨折が2箇所以上
2. 椎体圧迫骨折は1箇所だが，半定量法で評価してグレード3（最重要）
3. 骨密度 T-スコア -2.5 以下かつ既存脆弱性骨折あり（部位は問わない）
4. 骨粗鬆症と診断されているが他の骨粗鬆症治療薬の使用が困難

II. 除外すべき患者

1. 過去1年以内に心筋梗塞あるいは脳卒中を発症した患者（米国添付文書禁忌）
2. 透析中の患者

図2 院内の適正使用フォーミュラ立案
虎の門病院 2019年3月，4月薬事委員会審議，5月採用

心筋梗塞に罹患していた患者さんが多く認められていて，こういう患者さんがリスクの背景因子になっているのではないかとということが考察されたのである。

われわれは日本の添付文書に基づき仕事をしているが，時々海外の添付文書を参照してリスクの発生状況を調べることがある。米国の添付文書の警告欄には，「who have had a myocardial infraction or stroke within the preceding year」と記載されており，1年以内に該当イベントがあった人には使用を控えるように，と注意喚起されていた。

当院の受診患者の中には，脳卒中あるいは心筋梗塞の方が多数おり，また透析患者さんの中には，血管が石灰化した患者さんが多数いることを把握していた。骨代謝を専門とする内分泌代謝科や整形外科の医師と薬剤師が委員会で検討し，ベネフィットの大きい患者さんに限定して使用することを決め，1年以内に心筋梗塞と脳卒中のあった患者さんや，透析中の患者さんも石灰化が考えられるので使用を控えようという院内のフォーミュラリーを決定した（図2）。この協議には3ヵ月間の月日がかかった。

このように，重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクを自らの医療機関の診療内容と比較考慮しながらRMPと向き合っている。

この事例については，半年後の9月の時点で，警告の内容が追記され，効能・効果等にも，使う患者を選択することや心筋梗塞の患者に注意することが追加されている。われわれの施設で行ったフォーミュラリーによる安全対策は妥当なものだったと考えている。

おわりに

ここまで，RMPの利活用の具体例を示しながら医療機関におけるRMPの利活用について述べてきた。国民全体のベネフィット・リスク・バランスをプラスにするためのこの取組みは非常に重要だと認識している。RMPの追加リスク最小化策をもれなく，そして無理なく，どのように医療に実装していくのかについては，医療現場側の工夫も必要になるし，企業や行政の担当者とのコミュニケーションが必要になると考えている。

漢方製剤の安全性確保における 業界・企業活動

日本漢方生薬製剤協会 安全性委員会
香取 征典

日本漢方生薬製剤協会（以下、日漢協）では、医薬品のリスク管理として、リスク・マネジメント・プラン (RMP) の考えに沿った「医薬品安全性監視活動」および「リスク最小化活動」のさまざまな取り組みを行っている。

ここでは、その取り組みを説明するとともに、企業で実施されている適正使用の推進に資する研究活動、ならびに日漢協が目指す更なる適正使用の確立として、「漢方の将来ビジョン 2040」の一部を紹介する。

日本漢方生薬製剤協会（日漢協）の取り組み

日漢協は、日本製薬団体連合会の業態別団体 15 団体の一つとして、漢方・生薬製剤等の製造販売業者で構成されている。2021 年 7 月 1 日現在の会員会社は 62 社である。

日漢協は、会員相互の密接な連携のもと、高品質な漢方製剤等の安定供給と、普及・発展を図り、国民の健康への貢献と医薬品業界の発展を目的に活動している。

その中で、安全性委員会は、添付文書「使用上の注意」の改訂のみならず、各種、適正使用に資する資材作成と情報提供、会員間での安全性情報の共有、会員相互の研鑽等を実践している。会員は 29 社 32 名で医療用漢方製剤のすべての製造販売業者が加盟している。

RMP の概要と医療用漢方製剤の位置づけ

RMP としての「医薬品リスク管理計画書」の作成は、2013 年 4 月 1 日以降に製造販売承認が申請された品目に適用されており、医療用漢方製剤も含むそれ以前に承認されている製品については、本計画書の作成・提出は求められていない。しかし、われわれはこの RMP の考えに基づき、「医薬品安全性監視活動」と「リスク最小化活動」を実践してきた。

医薬品安全性監視活動としての情報収集活動

通常、各企業は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」および厚生労働省令に基づき自社製品の副作用情報の収集・検討・評価を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に報告する。

安全性委員会は、各企業における副作用情報の検討において、他社の副作用情報等の共有や報告後の厚労省・PMDA からの指示・相談事項の窓口機能を担っている。

表 1 に、PMDA の「医薬品副作用データベース」より 2007 年 4 月から 2017 年 3 月の 10 年間にわたる副作用症例を抽出し、漢方・生薬製剤が占める割合を示した。この 10 年では、漢方・生薬製剤の副作用の報告件数における全体への占める比率には、大きな変化がないと考察している¹⁾。

調査した 10 年間の漢方・生薬製剤における副作

表1 年度別の副作用件数の推移

年度	2007 年度	2008 年度	2009 年度	2010 年度	2011 年度	2012 年度	2013 年度	2014 年度	2015 年度	2016 年度	総計
全体の報告件数	32,391	36,122	37,109	39,486	41,972	45,560	43,847	55,456	57,194	61,864	451,001
漢方・生薬製剤 報告件数	192	204	230	248	281	305	291	289	308	268	2,616
比率 (%) (漢方・生薬 / 全体)	0.59%	0.56%	0.62%	0.63%	0.67%	0.67%	0.66%	0.52%	0.54%	0.43%	0.58%

用名の内訳を表2に示した。日頃、医療用漢方製剤の使用において留意していただいている間質性肺炎、肝機能障害、低カリウム血症に関連する副作用名が上位を占めているが、一方で、サンシシ含有製剤における「腸間膜静脈硬化症」の報告件数が7番目に位置していることが確認できる¹⁾。

このサンシシ含有製剤における「腸間膜静脈硬化症」を事例に追加の情報収集活動について説明したい。

サンシシ含有製剤における事例

2013年8月と2014年7月に、4処方上の「使用上の注意」に「腸間膜静脈硬化症」が記載され、原因の1つとして、サンシシ含有の漢方薬の長期服用がより知られるようになった。加えて、同時期に、厚生労働科学研究費補助金にて2012年から実施されていた「腸間膜静脈硬化症」の全国調査の分析結果が公表され、臨床における“腸間膜静脈硬化症”と“サンシシを含む漢方薬”の実態が明らかにされた。

当時、安全性委員会では、「使用上の注意」を追記した黄連解毒湯、加味逍遙散、辛夷清肺湯、茵陳蒿湯も含めたすべてのサンシシ含有製剤において、新たな注意喚起の必要性などを検討するために、追加の情報収集活動を実施している。

検討に際しては、医学専門家として、松井敏幸先生(福岡大学筑紫病院 消化器内科 教授(当時))、清水誠治先生(大阪鉄道病院 消化器内科 部長(当時))にアドバイザーとして協力していただき、「MP症例調査研究会」を立ち上げ、先の全国調査の分析結果をベースに、各症例の詳細調査を実施し、症例情報の充実を図るとともに、適正使用に資する新たな資料作成などを行った。

表2 報告されているおもな副作用名の内訳

順位	副作用名	件数	比率 (%)
1	間質性肺疾患	561	21.4%
2	肝機能異常	254	9.7%
3	低カリウム血症	215	8.2%
4	肝障害	204	7.8%
5	薬物性肝障害	157	6.0%
6	偽アルドステロン症	143	5.5%
7	腸間膜静脈硬化症	97	3.7%
8	肺障害	93	3.6%
9	肺炎	87	3.3%
10	横紋筋融解症	67	2.6%
11	急性肝炎	46	1.8%
12	薬疹	42	1.6%
13	黄疽	37	1.4%
14	ミオパチー	21	0.8%
15	好酸球性肺炎	17	0.6%
16	心不全	13	0.5%
	大腸炎	13	0.5%
	うっ血性心不全	13	0.5%
	心室性頻脈	13	0.5%
17	多形紅斑	13	0.5%
	発熱	12	0.5%
	中毒性皮疹	10	0.4%
18	特発性腸間膜静脈硬化症	10	0.4%
	アナフィラキシーショック	9	0.3%
19	急性好酸球性肺炎	9	0.3%
	心室細動	9	0.3%
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	0.3%
20	肝炎	8	0.3%
	上記以外	434	16.6%
	合計	2,616	100.0%

その後、2018年には、PMDAとの相談を経て、サンシシを含有するすべての製品において、「重大な副作用」の項に「腸間膜静脈硬化症」が追記されるとともに、新たに「重要な基本的注意」の項も設けることとなった。

「リスク最小化活動」としての情報提供活動

医療用漢方製剤の「使用上の注意」の記載については、以前は、同一処方でありながら製品間で記載内容が異なっていたため、医療現場で混乱を招く恐れがあった。そのため、当時の厚生省の指導のもと、「医療用漢方製剤148処方「使用上の注意」の業界統一と自主改訂」を作成し、1995年に「使用上の注意」の記載の統一を図った。

添付文書の作成および提供は通常の情報提供活動の範疇だが、日漢協として製品間の統一を図ったことは大変意義のある取り組みであったと考えている。

本書は、処方ごとの記載事項を定めるとともに、それぞれの記載根拠として該当通知や参考文献も整理している。巻末には、関連通知を付録として盛り込み、現在も各企業において活用していただいている。

「リスク最小化活動」としての追加の情報提供活動

安全性委員会では、適正使用の推進に関する情報提供資料を作成して日漢協のホームページに掲載し、広く医療関係者、一般使用者に情報提供を実施している。日漢協ホームページのTOP画面の右上のタブ“漢方・生薬情報”をクリックすると“漢方薬の副作用・安全性の情報”を見ることができる(図1)。

情報提供資料として、医療従事者向けに作成した下敷き「カンゾウ含有医療用漢方製剤による低カリウム血症の防止と治療法」がある。カンゾウと低カリウム血症の関係、低カリウム血症による影響、心電図の動き、治療法等を専門医に監修していただき該当製品の一覧(当時)も記載している。

防風通聖散の下敷きは、2004年当時、肝機能障害の副作用報告が増加したことに伴い、PMDAに相談のうえで作成したものである。

当初寄せられた副作用を確認すると、一般用の防

風通聖散での件数が多く寄せられていたことから、医療用のみならず一般用の下敷きも作成し、薬局・薬店に対しても情報提供を行った。その際には、併せて、一般使用者向けの啓発用パンフレットも作成して店頭を設置した。

加えて、薬剤師の先生方からいただく服薬指導の際の質問をQ&A形式で取りまとめた資料もある。大黃含有製剤の尿染や、食物アレルギーを有する患者に対する留意事項等を専門医に監修していただき取りまとめている。

腸間膜静脈硬化症についての情報提供資料

「腸間膜静脈硬化症」は、わが国で初めて報告され、疾患概念が確立されたものである。本疾患は、比較的まれな原因不明の腸疾患とされている。

安全性委員会では、2013年8月の黄連解毒湯、加味逍遙散、辛夷清肺湯の改訂と併せて、「腸間膜静脈硬化症」の疾患概念、診断、原因としてのサンシシ含有の漢方薬の一覧を取りまとめ、広く医療関係者に情報提供を行った。

その際の情報提供資料は、先ほど述べた、MP症例調査研究会のアドバイザーである松井敏幸先生(福岡大学筑紫病院 消化器内科 教授(当時))、清水誠治先生(大阪鉄道病院 消化器内科 部長(当時))の監修のもと、厚生労働科学研究費補助金にて2012年から実施されていた「腸間膜静脈硬化症」の全国調査結果をもとに、臨床における発生実態、診断、治療、予後についての解説を取りまとめている。

2018年2月のサンシシを含有するすべての製品に対する追加の注意喚起の際には、本資料を更新し、再度、医療関係者に情報提供を行った。

適正使用の推進に資する企業における研究活動の事例

ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)の副作用発現頻度調査では、3,000例を超える抑肝散服用患者における服用後の副作用の発現状況を観察研究として前向きに調査し、臨床検査値異常も含めた副作用の発現頻度を把握した。本調査結果より、ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)の使用実態下における副作用の発現頻度は、3141例中136例の発生であったことから4.3%であることが確認され、追加解析とし

◎追加の活動

適正使用推進に関する情報提供資料を作成し、日漢協ホームページを通じて、広く医療機関、一般使用者等に対して情報提供を実施。(https://www.nikkankyo.org/seihin/seihin2.htm)



図1 日漢協ホームページを通じた情報提供

て、副作用別や服用期間別、患者背景別の層別解析も取りまとめた^{2,3)}。

同じく、ツムラ抑肝散エキス顆粒を用いた臨床薬物動態試験の結果では、近年の分析技術の進歩によって、これまで検出限界等より測定が難しいとされていた成分も測定が可能となり、漢方のような多成分系医薬品の臨床薬物動態研究が進んでいる。本研究は、新薬開発時に行われる臨床薬物動態試験と同等の基準で実施され、甘草由来のグリチルレチン酸や、薬効薬理研究からの釣藤鈎のガイソシジンメチルエーテルやヒルス테인等、複数の成分の動態を示している⁴⁾。

今後のさらなる適正使用に向けて

漢方製剤は、近年のエビデンスの充実を背景に、教育・診療・研究の側面で大きな伸展を遂げた。今後、ますます高齢社会が進むなかで、漢方が国民の健康と医療にさらに貢献するための提言を検討する場として、2016年から「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」(以下、漢方将来ビジョン)が発足し、漢方医療を取り巻く課題と対応策について議論が重ねられている。

2021年2月に更新された最新の提言内容では、漢方が国民の健康と医療にさらに貢献するための6つの提言が示されており、そのなかには、高齢者医療

において、ポリファーマシーの視点をも含めた安全性データの蓄積についても提言されている。

加えて、多成分系医薬品である漢方製剤等に関する「リポジショニングや新剤形等のための品質保証および承認申請に資するガイドライン」の研究がすすめられ、2021年7月19日には、「医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性評価に関する基本的考え方」の通知が発出された。

本通知によって今後、新規漢方製剤の上市の可能性が高まるなか、上市の際には「医薬品リスク管理計画書」の作成が必要になると思われる。これまで医療用漢方製剤で取り組んできた経験などを踏まえ、事前に計画書として明文化し、適正使用の推進に努めていきたい。

漢方の将来ビジョン 2040

日漢協では「漢方将来ビジョン」の提言をベースに、「漢方の将来ビジョン 2040」を公表し、ビジョン1として「さらなるエビデンス集積と有用性の確立」を掲げ、安全性の確保と適正使用の推進に取り組んでいく意思を示している。医薬品の製造販売企業として、薬機法等の遵守体制について広く情報を共有し、会員会社間での安全管理体制構築の質の均一化を図るとともに、さらなる高度化を目指してい

きたい。加えて、適正使用に資する情報提供資材を一層充実させるとともに、今以上に医療関係者、一般使用者に情報が届くような工夫として、ウェブサイトを通じた情報発信の強化や講演会等の活用にも取り組みたいと考えている。

おわりに

2012年4月11日通知の「医薬品リスク管理計画指針について」は、医療用漢方製剤に直接的に適用されているわけではないが、われわれは、その考え方を理解し、医薬品安全性監視活動ならびにリスク最小化活動を業界・企業レベルで取り組んでいる。

今後、一層の適正使用推進に向けて、漢方将来ビジョンの提言、ならびに日漢協で策定された「漢方の将来ビジョン2040」に従い、業界・企業活動をさらに推進させていきたい。

日漢協の会員会社は、漢方製剤等に関する副作用情報の収集・評価を適切に行い、適正使用の推進に

必要な情報提供を積極的に行うなど、今後も、漢方製剤等の安全対策について万全を期していきたいと考えている。

文 献

- 1) 香取征典. 特集 薬剤師と漢方の最新の話: II. 漢方製剤への安全性の取り組み. 漢方と最新治療 2018; 27(1): 48-52.
- 2) 久田孝光, 牧綾子, 香取征典, 元木和幸. 漢方の臨床 ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)の副作用発現頻度調査. 診断と治療 2014; 102(10): 1577-89.
- 3) 久田孝光, 牧綾子, 香取征典, 元木和幸. 訂正 ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)の副作用発現頻度調査. 診断と治療 2016; 104(5): 640-7.
- 4) Hiroyuki Kitagawa, Masaya Munekage, Kengo Ichikawa, Ian Fukudome, Eri Munekage, Yuka Takezaki, et al. Pharmacokinetics of Active Components of Yokukansan, a Traditional Japanese Herbal Medicine after a Single Oral Administration to Healthy Japanese Volunteers: A Cross-Over, Randomized Study. PLOS ONE. 2015; 7: 1-14.

非臨床から見た医薬品毒性評価の難しさ

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部
西村 次平

医療用漢方製剤は 148 処方、一般薬は 294 処方が添付文書情報として公開されている。一般薬では西洋ハーブや漢方製剤、医療用医薬品では漢方製剤等が市販、処方されているが、こうした生薬や漢方製剤は、これまでヒトにおける投与実績や有効性・安全性等のデータがあるものが開発されている。ヒトへの投与実績が十分にある生薬・漢方の製品開発は、既存のストラテジーに基づき、開発が進められる。また、既存の医療用医薬品の漢方製剤に効能を追加等していくストラテジーも考えられる。さらには、これまでに開発されていない生薬や漢方に関して、ヒトへの投与実績がないもの、投与実績が十分でないものを、新規に開発していくというストラテジーもあるかもしれない。

本稿では、ヒトへの投与実績がない、または十分でない多成分系としての生薬・漢方製剤を新規に開発することを想定した際の毒性評価の留意点について述べる。

なお、本稿で述べる見解は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の公式な見解ではなく、あくまでも個人的な見解であることに留意願いたい。

オンターゲット毒性とオフターゲット毒性

医薬品の毒性の基本的な考え方になるが、薬剤による生体影響とは、目的とする薬理作用と、それに加えて有害なもの、つまり毒性によるものが考えられる。毒性には、薬効の延長線上に生じ得るオン

ターゲット作用に由来するものと、それとは関係のないオフターゲット作用に由来するものがある。

オンターゲット毒性は過剰な薬理作用により生じる毒性を意図する。たとえば、糖尿病であれば低血糖、抗凝固剤であれば出血、免疫抑制を薬理作用とする剤であれば過度の免疫抑制等であり、薬効の延長線上に想定されるものがオンターゲット毒性である。一方、オフターゲット毒性は、主となる薬理作用に関連しない毒性であり、その他に、不純物や代謝物の毒性、遺伝毒性、刺激性、光毒性等のさまざまな毒性が含まれる。

発毛剤のミノキシジルは、当初は血管拡張作用に基づく降圧剤として開発されていたが、臨床試験の有害事象における異常発毛に注目して、それを主薬理作用として開発されている。このように、オンターゲット毒性とオフターゲット毒性については、何を主薬理作用ととらえるかで、毒性の判断も変わり得る。

生薬・漢方製剤は多成分であることから、生薬・漢方製剤のどの成分にどのような作用があるのか、何がオンターゲット毒性で何がオフターゲット毒性なのかを明確に特定することは困難であることが予想される。たとえばある成分 A が作用 A を有しており、それがヒトへの外挿性のない肝臓の変化を生じさせることが知られている場合、A 以外の成分の作用も肝毒性に寄与している可能性も考えられることから、どの成分による影響かを切り分けて考えるこ

とは多くの場合困難である。そのため、漢方製剤を用いた毒性試験において認められた所見については、厳格な毒性評価を行うことになると考える。

実施すべき毒性試験

一般的な医療用医薬品の開発に必要な非臨床試験は、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について(平成22年2月19日付け薬食審発0219第4号)(以下、「ICH M3 (R2) ガイドライン」)に記載されており、**図1**で示した毒性試験を必要な時期に実施した上で、実施予定の臨床試験での

一般的な医療用医薬品の開発に必要な非臨床安全性試験

- 1 単回投与毒性 : 急性毒性の評価
 - 2 反復投与毒性 : 毒性変化と無毒性量の把握
 - 3 遺伝毒性 : 遺伝毒性物質の検出
 - 4 がん原性 : 発がん性の評価
 - 5 生殖発生毒性 : 生殖発生毒性の評価
 - 6 局所刺激性 : 投与局所における障害性の評価
 - 7 その他の毒性 : 光毒性評価, 免疫毒性評価,
併用投与毒性試験, 依存性試験など
- +
- 安全性薬理試験 : 心血管, 中枢神経, 呼吸器系の評価

**図1 生薬・漢方製剤の毒性評価の留意点
＜実施すべき毒性試験について＞**

平成26年11月21日 薬食発第1121-2号別表2-(1) 改変

対象患者の安全性を担保していくことになる。仮にヒトへの投与実績がない、または十分にない生薬・漢方製剤を医療用医薬品として開発していく場合にも、通常の医療用医薬品の開発と同様に、ICH M3 (R2) ガイドラインに基づく対応が必要である。必要な毒性試験は、含有・配合する成分、認められる薬理作用や毒性、予定する臨床試験の用法・用量を含むデザインや対象疾患等により、個々のケースで異なる場合があるので留意すべきである。

毒性試験に用いる被験物質

低分子医薬品と多成分系である生薬・漢方製剤との違いをまとめた**図2**を以下に提示する。多成分系の生薬・漢方製剤の品質については、低分子医薬品と異なり、管理することが困難であることが想定されることから、ヒトへの安全性を担保するにあたり、予定する臨床試験で用いる被験物質と同様の製造・抽出法等で製造した被験物質を用いて毒性試験を実施する必要があると考える。また、生薬・漢方製剤は生薬由来の医薬品に該当すると考えられることから、ガイドライン的には、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号)、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号)、「「潜

低分子医薬品と多成分系としての生薬・漢方製剤の違い

	低分子医薬品	生薬・漢方製剤
含有成分	単一の有効成分	数百の多成分
LCクロマトの様子	単一ピーク	数百のピーク
活性本体の正体	単一の有効成分そのもの	多くの場合、未解明
活性本体の数	一つ	おそらく複数
不純物の考え方	有効成分のピーク以外	個別
確認試験の方法	活性本体の特性に基づく確認	指標成分の薄層クロマトグラフィ
定量法の対象	活性本体そのもの	定量指標成分

- 生薬の局方収載において、多くの場合、
 - ・確認試験あるいは定量法の策定において、指標成分が設定されている
 - ・該当する指標成分の規格等が一般試験法の試薬・使役の項目に収載される
- 17局より、参考情報に、「生薬等の定量指標成分について」が収載されている

図2 生薬・漢方製剤の毒性評価の留意点＜毒性試験に用いる被験物質について＞

<https://www.nihs.go.jp/kanren/iyaku/20151029-dpp.pdf> より

毒性試験の投与量

⇒被験物質の毒性のプロファイルを明らかにする、ヒトにおける安全性を担保するための適切な用量設定が必要

ICH M3 (R2)：『1.5 一般毒性試験のための高用量選択』

<p>設定可能な用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性試験における最大耐量 (MTD) ・ 十分に高い全身曝露量が得られる用量 (臨床における曝露量に対して 50 倍) ・ 曝露の飽和が起こる用量 ・ 投与可能な最大用量 (MFD) ・ 意味のない高用量を避けるための限界量 (1000 mg/kg)* <p>(*なお、1000 mg/kg/日の投与量での平均曝露量が臨床における曝露量の 10 倍未満で、かつ、臨床用量が 1 g/日を超えるような場合は、毒性試験の投与量は 10 倍の曝露量、2000 mg/kg/日あるいは MFD のうちより低い用量を限界量とすべきである。2000 mg/kg/日の投与量での曝露量が臨床における曝露量に達しないような稀な状況では、MFD までのより高い用量を考慮すべきである)</p>

図3 生薬・漢方製剤の毒性評価の留意点<毒性試験の投与量について>

在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について」(平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号) 及び「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」(令和 2 年 6 月 26 日付け薬生薬審発 0626 第 1 号) の適用外であり、「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」(令和 3 年 8 月 13 日付け薬生薬審発 0813 第 3 号) は適用されると考える。ただし、個々のケースで上記ガイドラインの考え方が参考になる場合があるので、必要に応じて参考にすべきである。

毒性試験に用いる動物種

毒性試験は、適切な動物種を用いた試験を行わなければならない、ヒトへの安全性を担保するための情報としての価値が乏しくなる。

漢方製剤を用いた毒性試験の動物種を選択に際して、薬理作用の観点からの理由を含め特別な理由がある場合には、当該理由を踏まえた上で動物種を選択することになるが、特段の理由がない場合には背景情報が豊富な動物種を選択する。

毒性試験の投与量

毒性試験の投与量については、先に述べた ICH M3 (R2) ガイドラインに、一般毒性のための高用量の選択として反復投与毒性試験の高用量設定のた

めの基本的な考えが記載されている (図 3)。たとえば、毒性学的な観点を考慮した設定 (最大耐量)、薬剤の血中濃度を考慮した設定 (ヒトの血中曝露量の 50 倍や血中曝露量の飽和等)、投与可能な最大投与量の観点からの設定、限界量に基づく設定等である。漢方製剤を用いた毒性試験の投与量設定についても、同様の考えが利用可能である。なお、血中曝露量に基づく評価が可能であれば、血中曝露量に基づく投与量設定も可能だが、多くの場合、最大耐量、投与可能な最大量、一般毒性試験における限界量に基づき投与量が設定される。

毒性試験における血中曝露量の評価

医療用医薬品の場合、通常、毒性試験の一環として、血中曝露量を評価するためのトキシコキネティクス検査が実施される。そのため、動物における薬剤の血中曝露量と毒性発現の関係性が把握可能であり、さらに、ヒトにおける血中曝露量が明らかになった際には、毒性試験で得られた毒性所見のヒトにおける安全性やリスクを推察することが可能となり、さらに臨床試験での用量を考える際にも有益な情報となる。一方、多成分系である生薬・漢方製剤においては、多成分系であるが故に、どの成分が活性本体であるか、毒性発現に寄与しているのか、科学的に解明されていないケースも多い。生薬・漢方製剤は多成分の集合体としての生薬あるいは漢方処

方エキスを総体として有効成分(原薬)と見なされる。多成分の中からそれを代表する「指標成分」が設定され、指標成分はできる限り当該生薬に特徴的な成分が選ばれるものの、かならずしも有効性のマーカーではなく、単なる品質管理のためのマーカーである場合もある。生薬・漢方製剤のトキシコキネティクス検査に関しては、実施可能性の問題が存在すると考えるものの、毒性発現と全身曝露との関係性を把握するために、毒性学的・科学的に有用であると考えられる成分については、トキシコキネティクス検査を実施すべきである。

おわりに

今回、生薬・漢方製剤の開発する観点から、ヒトへの投与実績がない、またはヒトへの投与実績が十分でない新規の生薬・漢方製剤の毒性評価に関し

て、留意事項を述べた。それら生薬・漢方製剤の毒性評価は、原則、通常の医療用医薬品と同じく、ICH M3(R2)ガイドラインを踏まえた毒性試験が必要であり、個々に応じて、必要な毒性試験が変わるので、留意が必要である。また、多成分系である生薬・漢方製剤のトキシコキネティクス検査には実施可能性の問題も存在すると考えられるが、ヒトへの安全性の観点からは、毒性学的・科学的に有用であると考えられる成分についてはトキシコキネティクス検査を実施すべきであり、毒性発現と血中曝露量との関係性を明らかにすべきである。新規の生薬・漢方製剤を開発に際しては、毒性領域以外にも、品質や有効性の領域にわたり、多くの課題に遭遇することが予想される。そのため、PMDAにおける対面助言制度を活用の上、開発を進めることが有用と考える。

特別発言

日本東洋医学会医療安全委員会の考え方と活動

日本東洋医学会医療安全委員会担当理事
飯塚病院 漢方診療科
田原 英一

東洋医学会の医療安全委員会の活動について

日本東洋医学会医療安全委員会は、2017年7月より発足し、当初対応すべき課題として、漢方薬の副作用および漢方診療におけるヒヤリ・ハットについて調査を行い、周知方法について検討することになった。

委員会の短期の目標として、まず漢方薬による副作用情報の発信、すなわち副作用に関する注意喚起を行うため、副作用に関する学会としての見解をまとめる必要があった。また、漢方薬に関係する医療事故への注意喚起を行うため、まずはヒヤリ・ハットを洗い出し、多施設アンケートの実施が必要であると考えた。

長期的には、まずは副作用に関わる手順書の作成、周知を目指し、シンポジウムや研修会を開催して周知していきたい。

副作用情報はデータベース化し、5年程度で見直しができればよいだろう。また、ヒヤリ・ハットの洗い出しによるインシデントの抑制、漢方薬の適正使用の推進として、漢方薬ポリファーマシーや高齢社会における適正使用、西洋医学的使用における適正使用についても今後介入していきたい。

医療安全委員会では、これまでに実施した活動として、まず漢方薬による副作用情報、特に偽アルドステロン症、間質性肺炎、肝障害について、過去の報告事例をもとに、学会員はもちろん、漢方薬を扱

う医療関係者向けに対応に関わる手順書をまとめた。これは、すでに「日本東洋医学雑誌」にアクセプトされ、今後ホームページなどでも公開していく予定である。内容についても、東京で東洋医学会総会シンポジウムを開催し多くの方に参加していただいた。

漢方診療に関わるインシデント・アクシデント事例について調査

日本東洋医学会教育指定研修施設に対してアンケートを行い、収集した事例について一部紹介したい。また、日本医療機能評価機構が医療事故情報収集事業としてインシデント・アクシデントを収集し、オープンアクセスが可能になっていたものから、漢方診療に関わる事例を収集し分析した内容で、これは薬局、一般病院が対象となるが、そこで報告されている漢方薬のインシデント・アクシデントについてまとめ、すでに「日本東洋医学雑誌」に掲載されている。特に生命予後にかかわる偽アルドステロン症、間質性肺炎、肝障害についてまとめられている。

代表的な漢方薬の副作用・相互作用である、薬剤性間質性肺炎については、黄芩含有方剤が原因となることが多く、発生頻度は10万人対4人/年間で、50歳～70歳代に多く、投与1～5ヵ月後に発症するということで、漢方専門医から漢方を処方する機会のあるすべての関係者にわかりやすくなるように

記載している。

漢方領域のインシデント・アクシデント事例

漢方専門施設における漢方領域のインシデント・アクシデント事例を収集・分析し、医療事故の発生予防、再発防止を推進する目的で調査を行った。

調査期間は2019年6月～12月で、対象は日本東洋医学会指定研修施設、教育病院19施設に勤務する医師、看護師、薬剤師である。

調査方法は、過去に経験したインシデント・アクシデント事例の実態とその対策についてアンケート形式を採用しデータを収集した。この調査には漢方専門施設が対象のインシデント・アクシデント調査という意味がある。また、本研究については、北里研究所の倫理委員会の承認を受けて実施している。

影響度レベルが収集できた247例を見ると、半数以上が実施されなかったという「レベル0」相当になる。しかし、仮に実施されていた場合、軽度の影響となっていたケースが80例あった。

患者への実害がなかったという「レベル1」は、半数以上が病棟でのケースで、53例あった。その多くは投薬ミスである。処置や治療を行わなかった軽度の影響である「レベル2」は、診察室、すなわち医師レベルで発生しており、10例あった。これは主に副作用の発現になる。

簡単な処置や治療を要したという中等度レベル「レベル3a」は4例で、そのうち3例が主に副作用の発現であった。

漢方診療におけるリスクマネジメントのポイント

個々の問題には、それぞれ独立した事情もある

が、全体を俯瞰して浮かび上がってきた漢方診療におけるリスクマネジメントのポイントをまとめてみた。

1つは、漢方薬の副作用に対する認識不足があり、甘草、麻黄、黄芩、附子などの取扱いの間違いが発生していた。漢方薬は諸手で安全と言える薬ではなく、副作用などの点でリスクを持っているという認識がまだまだ欠けていたと考えられる。

処方・調剤の際のグラムや包などの量の間違い、漢字、外観、番号、メーカーによる類似性による間違いもしばしば認められている。この点は、各メーカーに協力いただければ、今後改善が期待できる分野だと思われる。

医師、薬剤師には、特に頻用生薬への先入観などからくる間違いもある。漢字の類似、これは見た目であったり、発音であったりするが、その類似性についても、何らかの改善策が検討できるかもしれない。異物の混入や去加の多い甘草、附子に対する注意も重要なポイントになるだろう。

病棟では、忙しい業務のさなか、これは漢方薬に限らず西洋薬でも同じかもしれないが、薬に対する認識の甘さや認識の低さ、気持ちの緩みが現れているのではないかと思う。

日本東洋医学会医療安全委員会では、これまでの活動を踏まえ、今後は副作用情報を更新・啓蒙し、ヒヤリ・ハット情報の更新・啓蒙も行い、これらに関するeラーニングや専門医試験、医療安全講習での公開などを通して周知徹底を目指していきたい。また、次なるターゲットとして、漢方薬ポリファーマシーの現状調査を検討中である。