

NIHS 「医薬品安全性情報」 — 20年の歩み

青木良子

20 Years of NIHS “Drug Safety Information”

Yoshiko Aoki

The National Institute of Health Sciences (NIHS) has been engaged in the “Research Project for the Scientific and Systematic Collection, Analysis, Evaluation and Provision of Information on Drug Safety” for 20 years since 2003. In this project, information on drug safety collected from overseas regulatory agencies and major medical journals is summarized in Japanese in the NIHS Drug Safety Information, which is published bi-weekly on the NIHS website. The information is collected by full-time researchers who analyze and evaluate whether the information is important and reliable for Japan before providing it to the public. To date, we have published information on 3,202 articles from overseas regulatory agencies and 867 articles from the literature, covering 1,002 types of pharmaceuticals. All published information is stored in a database to facilitate retrievals and subsequent studies, and is used for future research on safety information. One of the advantages of having the same researchers continuously collecting information over a long period of time is that they become aware of qualitative and quantitative changes in safety information, such as overseas regulatory trends and drug risk management concepts, and their effects. In this paper, we would like to introduce the recent 20-year trend of the drug risk management system that can be read from the NIHS “Drug Safety Information”.

Keywords: drug safety information, adverse drug reaction, post-marketing

1. はじめに

国立医薬品食品衛生研究所（以下「国立衛研」または「NIHS」と略す）では、2003年度から20年間にわたり『医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業』に取り組んでいる。本事業では、海外規制機関及び主要医学誌から収集した医薬品の安全性に関する情報を日本語の要約としてNIHS「医薬品安全性情報」にまとめ、国立衛研のウェブサイトにて隔週発行している。情報の収集は専任の研究員が行い、我が国にとって重要で信頼できる情報かどうかを解析・評価した上で一般に提供している。これまでに発行した情報は、海外規制機関からの情報3,202件、文献からの情報867件であり、取り扱った医薬品の数は1,002種類に及ぶ。発行した情報はすべてデータベースに格納し、検索や追跡調査を容易にした上で、以後の安全性情報の調査研究に役立てている。長期にわたり同じ研究員が継続して情報収集していることのメリットとして、海外の規制動向や医薬品リスク管理の考え方、またその効果について、安全性情報の質的・量的変化から気

づくことがある。本稿では、NIHS「医薬品安全性情報」から読み取れる医薬品リスク管理システムの最近20年の動向について紹介したい。

2. 国立衛研における医薬品安全性情報への取組み

2-1. NIHS「医薬品安全性情報」発行の経緯・目的

血液製剤によるウイルス感染（HIV, HCV）及びBSE（牛海綿状脳症）やヒト乾燥硬膜によるクロイツフェルト・ヤコブ病の教訓から、医薬品の安全性に係る情報を収集することの重要性が指摘され、2002年改正薬事法及び医薬品の安全対策推進の一環として、2003年に国立衛研・安全情報部に医薬品情報を扱う部門が設置された^A。

本事業は、厚生労働行政における医薬品の安全確保に役立てるため、専任の研究員が継続して海外の医薬品の安全性に関する情報を収集し、信頼性を評価した上で提供している。情報の公平性・中立性を保つため、情報ソースは海外の医薬品規制当局及び公的機関がウェブサイト上で公開している情報を用いている。日々チェック

医薬品に関する情報

National Institute of Health Sciences

国立医薬品食品衛生研究所

● 海外規制機関 医薬品安全性情報

▶ NIHS 医薬品安全性情報 (隔週報)

過去の情報はこちらへ

Vol.21 No.13 2023/06/22 (最新号) ← クリック

*下記のタイトルをクリックしても開きます

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—2022年EMA年次報告書より
- シグナル検出—2022年EudraVigilance報告書より

COVID-19治療薬等の情報を特設サイトに掲載しています (文献/海外規制機関)
↑ クリック

<NIHS 医薬品安全性情報サイトの利用ガイドはこちら> ← クリック

● 海外規制機関の医薬品安全性情報サイト

- 米国 FDA (U. S. Food and Drug Administration) : FDA News, Drug Safety Communications, Press Announcements, MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program, Drugs@FDA, Information for Healthcare Professionals, FAERS signals, Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers, Vaccines, Blood & Biologics
- 欧州 EMA (European Medicines Agency) : What's New, News & Events, Healthcare Professionals, PRAC signals, Side effects reports, EPARs of human medicines
- 英国 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) : Drug and device alerts, Drug Safety Update
- カナダ Health Canada : Advisories, Warnings and Recalls, What's New, Recalls and safety alerts, Health Product InfoWatch, Drug Product Database Online Query
- オーストラリア TGA (Therapeutic Goods Administration) : Latest news & updates, Safety updates
- ニュージーランド MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority) : Recent Media Releases, Prescriber Update
- WHO (World Health Organization) : Headlines, WHO Regulation and Prequalification
- オランダ Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre) : News updates
- アイルランド HPRA (Health Products Regulatory Authority) : Newsletters and Reports, Safety Notices
- スイス Swissmedic (Swiss Agency for Therapeutic Products) : New on this website
- デンマーク DKMA (Danish Medicines Agency) : News
- シンガポール HSA (Health Sciences Authority) : Adverse Drug Reaction News Bulletin
- マレーシア NPRA (National Pharmaceutical Regulatory Agency) : MADRAC Bulletin

図1 NIHS「医薬品安全性情報」のホームページ (<https://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>)

している海外規制機関のサイトは、米国FDA、EU EMA、英国MHRAなどである。図1にNIHS「医薬品安全性情報」のホームページを示しており、画面右側の海外規制機関の各ウェブサイトへのリンクから、安全性情報を提供している各ページに跳ぶことができる。定期的に安全性情報を発行している情報サイトとしては、米国FDAの“Drug Safety Communications”（不定期）、英国MHRAの“Drug Safety Update”（毎月）、Health Canadaの“Health Product InfoWatch”（毎月）、オーストラリアTGAの“Medicine safety updates”（不定期）、ニュージーランドMEDSAFEの“Prescriber Update”（3カ月に1度）、WHOの“Pharmaceuticals Newsletter”（年6回程度）、アイルランドHPRAの“Drug Safety Newsletter”（年5回程度）、Swissmedicの“Vigilance-News”（年2回程度）、シンガポールHASの“Adverse Drug Reaction News Bulletins”（年3回程度）、マレーシアNPRAの“MADRAC Bulletin”（年3回程度）等があり、情報源として有用である^B。

2-2. NIHS「医薬品安全性情報」に掲載している内容

調査対象としている医薬品は、日本で販売承認済みまたは後期開発段階、あるいは承認申請中である処方箋薬またはOTC薬であり、ワクチン、体外診断薬は調査対象外としている^C。

情報の種類では、医薬品の副作用に関する新たな情報（日本の添付文書に未記載のもの）、副作用シグナルとして検出・評価されたもの、規制措置（添付文書改訂、適応制限、販売停止、製造販売承認取消等）、規制機関が行った安全性レビュー、DHPCレター、根拠となるエビ

デンス（公表論文、規制機関が独自に解析したデータ等）、医薬品安全性確保のため各国が構築しているリスク管理システム、新たな制度等を取り上げている。

2003年の発行開始から2023年3月末までの20年間に計536号を発行し（規制機関の記事数としては約3,200件）、各号は、当研究所のウェブサイト^Dで閲覧可能である。Googleのサイト内検索機能を用いて、発行済みのすべてのNIHS「医薬品安全性情報」について検索が可能である^E。各号へのアクセス数の合計は月平均で約2～5万件、年間で約20～60万件程である。

2-3. 海外の医薬品安全性情報を利用する上での注意点

海外と日本とでは以下のように事情が異なるため、情報の利用には注意が必要である。そのためNIHS「医薬品安全性情報」には、必要に応じて訳注として説明を付している。薬の使われ方（適応症、用法・用量、対象年齢、剤型等）、疾患の特徴（有病率、重病率、日本にない風土病等）、生物学的人種、生活習慣、医療制度等。また医薬品名についても、販売名のみならず一般名が海外と日本で異なる場合があるので注意が必要である。1例を挙げると、日本一般名（JAN）及び米国一般名（USAN）ではアセトアミノフェン（Acetaminophen）であるが、国際一般名（INN）及び英国一般名（BAN）ではParacetamolと呼称される。安全性情報とともに、多くの背景情報（科学的エビデンス等）も併せて調査し、必要な場合には関連する原著論文、治療ガイドライン、臨床試験登録サイトなどの確認も行っている。他の規制機関等で同様の安全性情報が出ていた場合には、「参考情報」として記事の末尾で説明し、特に紹介した規制機

関記事と異なる（相反する）内容を含む場合は、その内容について説明を記載している。同じ規制機関から同じ安全性問題について繰り返しアラートが発せられる場合があるが、以前の通知からアップデートされている部分があれば（安全性レビューを実施した、規制措置を講じた、適応制限・使用制限、添付文書改訂等）、記事として採用している。その場合には、先行して発出された通知を参照できるよう、「◆関連するNIHS医薬品安全性情報」へのリンクを記事の末尾に付けている。

2-4. 安全性確保のための施策・新たな医薬品リスク管理体制などの情報提供

個々の医薬品の副作用情報だけでなく、規制機関が安全性確保のための施策や医薬品リスク管理体制を新たに構築した場合には、我が国における安全対策の参考になると考え、紹介している。2012年7月にEUで新ファーマコビジランス法が施行され、医薬品安全性監視の基準（GVP）に関するガイドラインが数回にわたり発出された折にはその都度取り上げ解説記事とした（「医薬品安全性情報」Vol.10 No.05（2012/03/01）、「医薬品安全性情報」Vol.10 No.07（2012/03/27）、医薬品安全性情報Vol.10 No.15（2012/07/19）、医薬品安全性情報Vol.10 No.16（2012/08/02）、医薬品安全性情報Vol.10 No.17（2012/08/16）、医薬品安全性情報Vol.11 No.11（2013/05/23））。また、EU EMAについては毎年の活動を総括した年次報告書が発行されるので、市販後安全性に関する部分を抜粋して紹介している。

3. NIHS「医薬品安全性情報」から読み解く市販後安全性監視の考え方の変遷

3-1. 安全性問題が生じてから対処するのではなく、先回りして対策しリスクに備えるproactiveな施策への転換

2010年より以前はNIHS「医薬品安全性情報」の記事の中に、承認取消、販売停止、有害事象による市場からの回収等、重大な規制措置が講じられた安全性問題が時折散見されていた（図2）。しかしながら、それ以降今日に至るまで、世界中でこのような大きな安全問題は起きていない。

これは例えば米国FDAの迅速承認審査プログラム（accelerated approval program）等の医薬品審査を迅速化する制度によって、開発中の有望な医薬品が市場に出るスピードが以前よりも早くなったことと関連があると思われる^F。Accelerated approval programは、重篤もしくは生命を脅かす疾病に対し、長期の臨床的ベネフィット以上に、有意により早期に見られる医薬品の優れた作用にもとづいて承認を与えることで、開発段階で一早く利用可能とする制度である。抗がん薬の真のベネフィットはがん患者の治癒もしくは生存期間の延長であるが、臨床試験で有効性を証明するには多くの時間と大規模な試験が必要となるため、より早く結果の得られる奏効率（腫瘍の縮退効果）等を代替エンドポイントとして用い、その結果を根拠として早期承認を得ることが多く行われた。しかしながら、多くの患者に使われて初めて明らかになる有害反応もある。問題は、市販後に非常

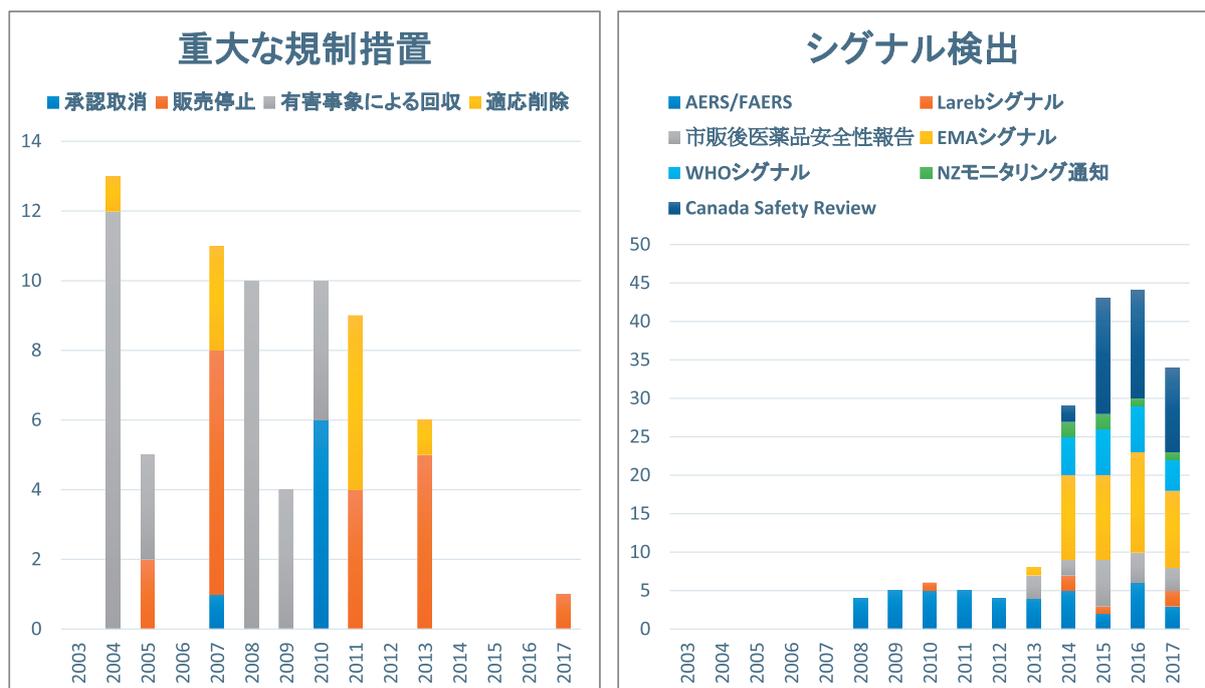


図2 「医薬品安全性情報」に取り上げた記事の15年間の推移

に多くの人々に使われた結果、予期されなかった重大な副作用が起こってしまうことである。1999年に発売された2004年に心血管死のリスクが明らかになって販売停止されたCOX-2阻害薬のロフェコキシブ、2000年に発売され、やはり心血管リスクのために2010年に販売停止（EU）または厳しい使用制限（FDA）を課された糖尿病治療薬のロシグリタゾン等の例がある。

これらの反省を踏まえ、医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理を行うため、日欧では全医薬品についてリスク管理計画（RMP）の作成が義務付けられている⁶。RMPには（1）重要な関連性が明らか、又は疑われる副作用や不足情報（安全性検討事項）、（2）市販後に実施される情報収集活動（医薬品安全性監視活動）、（3）医療関係者への情報提供や使用条件の設定等の医薬品のリスクを低減するための取り組み（リスク最小化活動）がまとめられており、この計画に沿って情報収集、対策を進め、さらに対策の効果を評価することによって安全性確保が行われる。2010年以降、重大な規制措置がほとんど講じられなくなったことはこれらの対策が功を奏していることを示している。

3-2. 副作用と確定される前の段階で、潜在的な安全性シグナルを検出して注意喚起等の対策を早期に行う

図2の右側のグラフは、各国規制機関が自国で報告された副作用自発報告等のデータを元に、他の医薬品の有害事象の報告頻度と比較して報告頻度の高い医薬品と有害事象の組み合わせ（これを安全性シグナルまたは副作用シグナルという）を特定して報告した「医薬品安全性情報」の記事数を示している。グラフからわかるように、米国FDAがまずシグナル検出結果の公表を開始し、続いてオランダLareb、EU EMA、Health Canada、ニュージーランドMEDSAFE、WHO等で盛んにシグナル検出が行われていることがわかる。特定されたシグナルは、妥当性の検証、追加情報の収集、優先順位付け、評価が行われ、医薬品と有害事象との関連があると認められた場合には製品情報の改訂など必要な対策が行われる。図2で重大な規制措置の減少と、シグナル検出結果の公表の増加がちょうど逆相関しているように見えることは、世界全体で医薬品安全性監視の考え方が進化し、必要な対策が実効あるものとして行われていることを示していると考えられる。

4. 緊急時の情報提供

この20年間には公衆衛生上の危機とも言われる国家的非常事態が2回起こり、NIHS「医薬品安全性情報」も臨時特集号を発行するなどして情報面から行政をサポートした。1つは2009～2010年のパンデミックインフルエ

ンザ（H1N1）、もう1つは2020年から全世界に広がった新型コロナウイルス感染症（COVID-19パンデミック）である。

COVID-19に対しては、同じく厚生労働省直轄の試験研究施設である国立感染症研究所、国立保健医療科学院とともに、国立衛研も全所をあげて厚労行政を支援した。国立衛研はCOVID-19の治療薬・ワクチン・検査キット等の開発における試験法・検査法の確立等を担当し、その中で我々「医薬品安全性情報」チームは治療薬・ワクチン等の開発情報（主に臨床試験／研究に関する文献情報）及び承認後は安全性／有効性に関する情報（特にワクチンの副反応、治療薬の副作用やCOVID-19変異株に対する有効性等）を収集・提供した。この時期には通常の情報収集範囲を超えて、メディア情報（全国紙、業界紙、医療関係インターネットニュース）、規制機関や開発企業等のプレスリリース、臨床試験登録データベースからも情報収集を行い、学術論文についても通常の医学四大誌以外に広くPubMed検索を行って関連する論文情報を収集した（図3）。収集した情報は、NIHS「医薬品安全性情報（新型コロナウイルス特集号）」¹¹として発行するとともに、治療薬・ワクチン毎の情報として特設サイト¹に掲載している（図4）。

5. おわりに

現在我々のチームでは、医薬品安全性情報の収集、選別を人の手と目を使って行っている。これには前述したように、煩雑な作業の合間に見えてくるものがあるという利点がある一方、やはり昨今急速な進化を遂げているAIの活用には効率・速度・正確さの面で及ばないと考えられる。医薬品安全性情報の収集と提供は、早晚AIに取って代わられるのではないかと思う。しかしながら、将棋の藤井聡太名人竜王が、「AIの時代においても、盤上の物語の価値は不変」と語ったように、人であるが故の気付きがあるという信念を持って今後も医薬品安全性情報に携わりたいと思う。

最後に、医薬品の安全性についてほとんどバックグラウンドがなかった筆者を教え導いてくださいました森川馨元安全情報部長、天沼喜美子元安全情報部第一室長、ならびにともにNIHS「医薬品安全性情報」の作成に携わってくださった安全情報部第一室及び医薬安全科学部第一室の皆様、さらに隔週発行されるNIHS「医薬品安全性情報」を利活用していただきました読者の皆様に感謝いたします。

注

A 2018年、国立衛研の組織改編のため、本事業は医薬安全科学部に移管され現在に至っている。

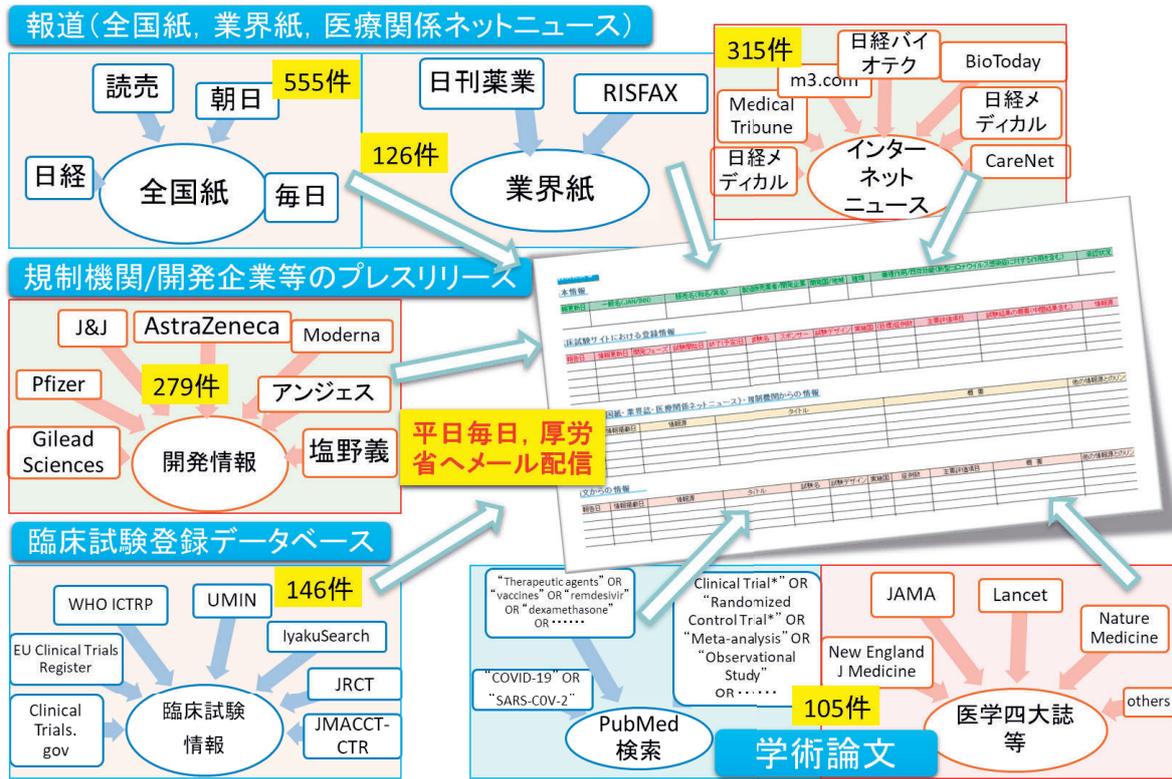


図3 治療薬・ワクチン等の開発及び承認後安全性／有効性に関する情報収集・提供スキーム

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験／研究に関する文献情報

治療薬

抗ウイルス薬

- ニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッド)
- モルヌピラビル (ラゲプリオ)
- レムデシビル (ベクルリー)
- ファビピラビル (アビガン)
- ロピナビル・リトナビル (カレトラ)

免疫調節薬

- コルチコステロイド
- トシリスマブ (アクテムラ)
- サリルマブ (ケプサラ)
- パリシチニブ (オルミエント)
- トファシチニブ (ゼルヤンツ)
- その他の免疫調節薬

モノクローナル抗体

- バムラニビマブ+エテセビマブ
- カシリビマブ+イムデビマブ (ロナプリーフ)
- ソトロビマブ (ゼビュディ)

回復期患者血漿

- イベルメクチン
- ヒドロキシクロロキン
- カモスタット
- フルボキサミン
- アスピリン

ワクチン

- トジナメラン (Pfizer-BioNTech BNT162b2; コミナティ)
- mRNA-1273 (Moderna; スパイクバックス)
- AZD1222 (Oxford/AstraZeneca; パキセプリア)
- Ad26.COV2.S (Janssen; ジェコビデン)
- NVX-CoV2373 (Novavax; スパイクソビッド)
- その他のワクチン

変異株に対する免疫応答

- 免疫抑制状態の患者での免疫応答
- 妊婦・授乳婦へのワクチン接種の有効性・安全性
- 小児・青少年へのワクチン接種の有効性・安全性
- ワクチン接種後のブレイクスルー感染
- ワクチン効果の持続性とブースター接種
- ワクチンの副反応
- COVID-19患者における高血圧薬の影響
- in vitro試験
- SARS-CoV-2抗体関連

用語解説

● 検索

◎ 文献情報内検索

図4 治療薬・ワクチン等の開発及び承認後安全性／有効性に関する情報の特設サイト

- B これらの定期刊行物の中にはCOVID-19パンデミック時に発行が途切れ、現在も通常の発行サイクルに復帰していないものがある。
- C COVID-19ワクチンの安全性・有効性に係る問題については、2020年以降情報収集を続けている。
- D <https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>
- E 利用ガイドを参照：https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/NIHS_usersguide20170705.pdf
- F Accelerated approvalについては、医薬品安全性情報 Vol.8 No.19 (2010/09/16)、医薬品安全性情報 Vol.12 No.11 (2014/05/22) を参照
- G 米国にはRMPに相当する制度はないが、FDAが必要と判断した場合に、安全性監視活動はPMR（市販後義務事項）やPMC（市販後コミットメント調査）、リスク最小化活動はREMSとして作成される。
- H <https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/coronaindex.html>
- I <https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html>