

第19回薬害肝炎検証再発防止委員会
リスクコミュニケーション

2009/12/4
水口真寿美

1 機能するための基盤—情報提供者への信頼

透明性を確保するシステム・情報公開への積極的姿勢が不可欠

- ※ 集団訴訟での応訴態度、公表問題等についての教訓が生かされていない
- 薬害エイズ事件での資料問題、薬害肝炎でのリスト問題

2 患者・市民への情報提供

(1) 現状の課題

- 医師患者に平行か → 患者向医薬品ガイドは一部のみ
添付文書改訂など焦点絞った情報提供不十分
 - 分かりやすいか → リスクベネフィット評価しにくい
 - アクセスしやすいか → WEB・PMDA 限定 ※PMDA の知名度と厚労省 WEB
 - 迅速か → 遅い
 - 情報が双方方向か → 患者からの副作用報告制度なし
苦情・提言の受付と回答システムなし cf お薬相談
- ※ エビデンスに基づく情報提供と迅速性
 - ※ チャンピックス・SSRI の場合

(2) 課題を克服するために必要な制度的対応

① 患者からの副作用報告制度の創設

第一次提言記載「患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組み（患者からの副作用報告制度）を創設するべきである。なお、その場合には、分析・評価に必要な診療情報が得られていない場合も想定されることから、くすり相談を拡充し、当該情報の分析評価に必要なより詳細な診療情報の入手方法についても検討するべきである。」

←くすり相談の拡充に限定する理由はないのではないか

WEBからの提供を可能にすること・早期創設を提言するべき

② 優先課題と位置づけて専門部門と人員を確保すべき

事前配布資料 — 兼任とは？ 作業手順は？ 地方との連携は？

③ システムの見直し

承認時に添付文書、患者向添付文書両方の作成提出を義務づける

薬局での患者向添付文書の交付
グレー情報を提供するシステム具体化

④ 応答義務等を課する制度

3 市販後安全対策上の課題、審査の問題意識を医療従事者、患者に的確に伝える仕組み

(1) 現状

- ・ 審査報告書から読み取れる問題点、添付文書と添付文書とのずれ
- ・ 市販後の安全対策上の課題（宿題）が医療現場や患者に伝わっていない
イレッサの例
2002年7月承認、2009年9月までに799名が間質性肺炎で死亡
死亡者数2002（平成14）年：180人（7月～12月）、最初の2年半599人
審査報告書抜粋と添付文書 別紙参照

(2) 対応

第一次提言

- ・ 添付文書見直し
- ・ 「リスク最小化計画・管理制度」（仮称）「具体的には、承認審査の段階から、市販後のリスク管理の重点事項やその管理手法等を定めた計画を作成し、承認後に適切な実施を求めるとともに、その後も当該計画の必要な見直しを行うことを基本とし、その内容と経過を公表する。」

※ 医療現場、患者への情報提供という観点からも改めて位置づけ、承認時に市販後安全対策の重点公表することだけでも先行して行うべき

4 広告規制

(1) 現状

別紙参照

(2) 対応

第一次提言「行政は、製薬企業の営利目的による不適切な情報提供や広告を指導監督するとともに、製薬企業等の質の高いMR育成等も指導するべきである。」

※ 広告の定義の見直し、広告に関するガイダンスを定めることを盛り込むべき

審査の問題意識と添付文書—イレッサを例に

【角膜への影響について】

角膜への影響について

審査センターは、非臨床試験において本薬の角膜に対する影響が示されたことから第Ⅰ相試験（試験No.0006及び試験No.V-15-11）及び第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験No.0011及び試験No.0012）においてはコンタクトレンズ着用等が除外されていたが、平成12年10月に開始された国際共同Ⅱ相試験（試験No.0016）以降はそれらの除外基準が削除されたことについて、眼に対する本薬の安全性に関する見解を申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

【間質性肺炎との関連性について】

間質性肺炎との関連性について

審査センターは、試験No.0016及び試験No.0026（試験No.V-15-11または試験No.0016に登録された患者を対象とした本薬の継続投与試験）に登録した国内症例のうち、それぞれ2例（症例番号、症例番号）、及び1例（症例番号）に間質性肺炎が発症していることに関して、本薬との関連性についての見解を申請者に尋ねた（なお、2002年4月時点で海外の4症例においても間質性肺炎が発症されている）。申請者は以下のように回答した。
これまで国内で3例認められた間質性肺炎は、それぞれ本薬投与後17日目、87日目（85日目）

1

審査の問題意識と添付文書

本薬の安全性について（審査報告書抜粋）

本薬の臨床試験においては、角膜に対する重篤な有害事象は認められているものの、その長期的な安全性について不明であること、また、**国内外で認められている間質性肺炎**についても、本剤との関連性は否定できないことから、これらの有害事象については市販後調査等を踏まえ今後も**慎重に検証を続ける必要がある**との審査センターの判断は、専門委員に指示された。

さらに審査センターは、**国内外で死亡が認められている間質性肺炎**については、本剤の添付文書において「重大な副作用」として注意喚起すべきであるとの見解を申請者に示したところ、添付文書に記載する旨の回答を得た。

2

審査の問題意識と添付文書

現在

初版

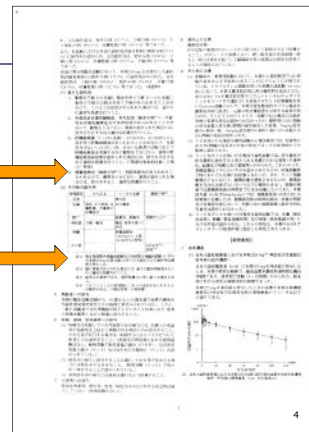


3

初版添付文書（裏）

間質性肺炎（頻度不明）：
間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な措置を行うこと

注1)
第Ⅱ相国際共同試験及び米国第Ⅱ相試験（いずれも本剤250mg/日投与群）以外でのみ認められた副作用は頻度不明とした。



4

宣伝広告（イレッサ）



「アストラゼネカ株式会社の提供です」

承認前

「Medical Tribune」2001年11月22日対談記事

- 「延命効果が認められれば、ZD1839は毒性も少ない薬剤であるため、非小細胞癌の治療において、非常に有用な治療薬になるのではないかと考えています。」
- 「分子標的治療薬は毒性があまり強くないため、薬剤を投与する対象にならない患者さんにも投与されていて、そのような患者さんの死亡が報告されているのではないかと推測されます。ZD1839も副作用が少ないために、このような使い方がされてしまう可能性があることが危惧されます。」

6

承認前

「Medical Tribune」2001年10月25日対談記事

「副作用では皮膚が非常に多く現れると言われていますが、その他、何か注意すべき副作用はみられますか。」

「その他の副作用としては、頻度はそれほど高くはないのですが、下痢と肝機能障害が挙げられます。ただし、投与をある程度中止すれば非常に速やかに改善しますので、臨床にあまり問題にはならないと思います。」

間質性肺炎には全く触れていない

プレスリリース

「重要なことは、これらの結果が、肺癌治療でよく見られる重い副作用を患者に与えることなしに達成されたということです。ZD1839投与時の主な副作用は、発疹、乾燥皮膚あるいは掻痒のような軽度から中等度の皮膚反応や下痢です。重篤な副作用はまれで、通常は病勢の進行に関連しています。」

間質性肺炎に全く触れていない

8

承認前からの過熱報道

- 2001.11.2 「がん細胞を狙い撃つ」
副作用では、発疹や下痢が出た例もあったが、従来と比べて、大幅に改善されている（朝日新聞）
- 2002.5.25 「肺がん新薬ゲフィチニブ異例のスピード承認へ」
がんの増殖にかかわるレセプターに直接作用する薬で正常細胞に大きな影響がなく、副作用が少ないという（東京新聞）
- 2002.6.3 「がんよ、おごるなかれ」
Astounded(仰天した)、Amazing(驚くべきこと)。先月、米臨床がん学会で発表された、がん新薬に対する専門家たちのコメントだ。（毎日新聞）

9

承認前からの過熱報道

- 朝日、読売、毎日、産経の全国紙の他、地方紙、専門紙、経済誌等の過去記事を一括して検索できるサービスで検索
- 承認前(2002年7月5日前)にイレッサ(iressa・ゲフィチニブ・ZD1839)に関する記事は85件ヒット
- しかし、間質性肺炎に触れたものはひとつもない

10

1 目的

医療、環境、食などさまざまな分野でリスクコミュニケーションの重要性が指摘されているが、そもそも医薬品に関するリスクコミュニケーションは、何のために必要なのか。リスクコミュニケーションは、混乱の回避、効率のよい行政の実現に資するが、これらは主要な目的ではない。真の目的は、患者が避けられたはずの副作用被害を被ることがないようにするとともに、治療方法の決定に主体的に参加してエビデンスに基づく納得いく医療を受けられるようにすること、また、患者や市民の参加のもとで医療政策を決定していくことにある。

2 医薬品のリスク情報の特色と位置づけ

医薬品に関するリスクコミュニケーションのあり方を検討する場合には、以下の3点を踏まえることが必要である。第1に、市販前に得られる医薬品のリスク情報は限られており、不確実性を伴ったまま市場に出ることが制度的に予定されているということである。従って、他の分野にも増してリスクコミュニケーションが重要であり、リスクコミュニケーションを促進するための制度は、市販後安全対策の制度設計において有機的に位置づけられることが必要である。第2に、リスク情報のみならず、治療しようとしている疾病や当該医薬品の有効性に関するエビデンスに基づく情報が、バランスよく提供されることが必要である。リスク情報のみでは、患者は治療方法を決定できない。第3に、患者がリスク・ベネフィットを総合して治療方法を選択するための判断資料となる医薬品の有効性と安全性等の各要素の評価には、専門性が伴うということである。従って、企業・規制当局、専門家集団による、エビデンスに基づく評価と管理(規制)が適切に行われていることが大前提として必要であり、これが十分でないところで、コミュニケーションによって解決できる問題は限られている。この前提となる部分において、多くの課題があることは、薬害肝炎検証再発防止委員会第一次提言や、同研究班報告書等が指摘しているところであり、薬剤疫学会の役割も重要である。

3 機能するための基盤

リスクコミュニケーションが機能するための基盤としては、情報提供者に対する「信頼」が必要である。大規模集団訴訟が繰り返されてきた歴史は、情報提供者である企業や行政に対する信頼を危うくしていることは否定できない。避けられたはずの被害を回避できなかったというだけでなく、問題が指摘された後の情報開示や対応がさらに信頼を危うくした。信頼の基礎の再構築し、リスク評価の客観性担保の観点から、徹底した情報公開と、規制の意思決定に至る過程の透明性の確保は必須である。

4 求められる要素

リスクコミュニケーションを促進するためには、エビデンスに基づく情報が医療従事者と患者双方に平行に提供されていること、分かりやすいこと、アクセスしやすいこと、情報の流れが双方向であること、また、早期に情報が提供されること等が求められる。2007年のFDAガイダンス(「医薬品の安全性情報—公衆に向けたFDAのコミュニケーション」)において指摘されているように、できるだけ早い段階で重要と

なる可能性のある情報を発信することと、できる限り実証された情報を発信することを両立させることは難しいことであるが、患者であれば、そのような情報も勘案して治療方法を決定したいと思うであろう。情報提供が医療専門家の関心を高めて有害事象の報告件数を増加させ、監視機能が向上するということも期待できる。エビデンスに基づく評価と管理をめざした検討の見通しや、情報のエビデンスレベルなどを明確にした上で、グレー情報を積極的に提供していくことを追及すべきである。

5 現状の問題点

以上に照らして、現状をみると、以下の問題点を指摘できる。

- (1) 医療現場との関係では、添付文書の問題がある。審査報告書から読み取れる問題意識と添付文書の内容に隔たりが認められる例や、同じ医薬品でありながら、海外の添付文書における警告等が日本の添付文書に反映されておらず、その合理的な理由が見いだせない例などが認められる。また、そもそも医療現場の医師は、添付文書を見ていないという指摘すらある。
- (2) 患者・市民との関係では、情報提供が、内容、媒体・基盤いずれにおいても不十分である。特に医療用医薬品について課題が大きい。現在、医療用医薬品について患者向けに提供されているのは、PMDAのホームページで提供されている「重篤副作用対応マニュアル」「患者向医薬品ガイド」である。しかし、とりあげている対象が限定的であり、患者がリスクベネフィットの判断ができるような内容とは言い難く、提供媒体もインターネットのみである。また、フィードバックはお薬相談窓口のみである。EMA、FDAなどと比較してみると、課題は容易に見えてくる。
- (3) 宣伝広告についても問題がある。エビデンスに基づく公式の情報提供が不十分で遅れがちである一方で、早く、分かりやすく、しかしエビデンスに基づかない情報を含む宣伝広告が広く行われ、医師の処方行動や患者の選択に影響を与えている。マスコミ報道も多くの課題をかかえている。承認前から副作用の少ない抗癌剤という宣伝と報道が行われて多くの被害を出したイレッサの教訓に学ぶ必要がある。

6 制度改革の提案

最後にリスクコミュニケーションを充実・促進させるための制度提案を列挙する。

- (1) 承認時
 - ・ 承認時に市販後安全対策の重点項目を公表
 - ・ 医療用、患者用の添付文書とQ&Aの作成を義務づけ、承認審査の対象に
 - ・ 患者向添付文書は、WEBサイトだけでなく、薬局で医薬品とともに交付する
- (2) 市販後
 - ・ 添付文書改訂等にあわせた患者向Q&Aの作成・WEB上公表と薬局での公布
- (3) 患者からの副作用報告制度の創設
- (4) 広告規制のあり方を根本的に見直す
- (5) 以上を実現するための人的体制の整備
- (6) 消費者教育

海外の先進的などりくみはもとより、他分野での実践にも学びながら、引き続きの検討が必要である。

以上