

201235046A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

**医薬品リスク管理計画制度の  
着実かつ効果的な実施のための基盤的研究**

(H24-医薬-指定-015)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成 川 衛

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

**医薬品リスク管理計画制度の  
着実かつ効果的な実施のための基盤的研究**

(H24-医薬-指定-015)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成 川 衛

平成25(2013)年3月

# 目次

## I. 総括研究報告書

成川 衛	.....	1
------	-------	---

## II. 分担研究報告書

天沼 喜美子	.....	31
堀 明子	.....	42
前田 玲	.....	57

# I. 総括研究報告書

医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究

総括研究報告書

研究代表者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科 准教授）

研究要旨

我が国における医薬品のリスク管理の実効性をより高めるために必要となる検討課題を明らかにするため、主として、安全性監視計画、ベネフィット・リスク評価、リスク最小化活動の効果の評価の観点から検討を行うとともに、欧米におけるリスク管理計画の実施状況を調査・分析した。リスク管理を着実かつ効果的に実行していくためには、個々の医薬品の性質やおかれた状況に応じて、安全性の監視とリスク最小化のための活動を計画し実行していく必要があり、その際には、市販後も日々蓄積・更新されていく情報に基づいて、当該医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的に評価していくとともに、リスク最小化活動について何らかの形でその効果の測定（評価）が求められる。新薬の研究開発が急速に国際化する中で、市販後の安全対策についても国際的な視野・方法論に基づく対応が必要になってきている。リスク管理計画制度が先行実施されている欧米での実際上の問題点や制度改善に向けた検討事項などの情報を収集・分析した上で、我が国の医療や薬事規制の状況も踏まえた形で、リスク管理手法を検討していくべきであると考え。今後、これまでの調査研究で明らかになった課題についてさらに分析を加えながら、我が国での医薬品のリスク管理の実効性を高めていくために必要となる課題について具体的な検討を行っていくこととしたい。

（研究分担者）

天沼 喜美子	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第一室長	貞末 裕美	（独）医薬品医療機器総合機構 安全第二部
堀 明子	（独）医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役	井澤 唯史	同
前田 玲	日本製薬団体連合会	宮川 功	日本製薬団体連合会
		浅田 和広	日本製薬工業協会

（研究協力者）

岩崎 麻美	北里大学大学院薬学研究科	菊地 信孝	米国研究製薬工業協会
金子 真之	同	中野 敦子	欧州製薬団体連合会
渡邊 達也	同		
青木 良子	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第一室		
若尾 りか	（独）医薬品医療機器総合機構 安全第二部		
岡本 里香	同		
御前 智子	同		
江崎 麻美	同		

A. 研究目的

近年、新薬の研究開発が急速に国際化する中で、医薬品のベネフィットとリスクを医薬品の開発及び市販後の各々の過程において随時的確に評価し、その結果に基づいて科学的でかつ国際的な動向も踏まえた形での必要な安全対策を立案・実施していくことの重要性はますます高まっている。2000年代半ば以後、

欧州及び米国の各々において、医薬品のリスク管理に関する新たな規制・ガイドラインが作成され、実施に移されてきた。我が国においても、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言を受ける形で「医薬品リスク管理計画指針」が検討され、2012年4月に指針の公表に至り、2013年4月から実施される。

本研究では、同指針に基づき我が国で計画・実施される医薬品のリスク管理について、その構成要素である①安全性監視、②リスク最小化活動について、我が国の現状及び諸外国での実施状況の調査・分析を行うとともに、①②を計画・実施する際の基礎となる医薬品のベネフィット・リスクの評価のあり方について整理・検討を行う。これらを踏まえて、医薬品のリスク管理がより効果的に実施されるための検討課題を明らかにし、その改善に向けた検討・提案を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

研究初年度である本年度は、医薬品リスク管理計画（RMP）が先行実施されている欧州及び米国における制度の運用状況、実際上の問題点、制度改善に向けた検討事項などについて文献調査等を行った。また、我が国における安全性監視の方法及び実施状況について、アンケート調査及び関係者からのヒアリング等の手法を用いて調査した。ベネフィット・リスクの評価及びリスク最小化活動の効果の評価について、諸外国を含めた先行研究の調査・整理を行うとともに、欧州については現地調査を実施した。

主な研究項目と分担は以下の通りである。

1. 安全性監視計画（成川衛）
2. 諸外国における RMP の実施状況（天沼喜美子）
3. ベネフィット・リスク評価のあり方（堀明子）

## 4. リスク最小化活動の効果の評価方法（前田玲）

課題ごとの調査研究方法の概要を以下に示す。

### 1. 安全性監視計画

我が国における医薬品の安全性監視の実施状況や問題点を把握するため、製薬企業を対象とした使用成績調査に関するアンケート調査、対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査の実施事例に関するヒアリング調査を行った。

#### (1) 使用成績調査に関するアンケート調査

2001年4月から2010年3月の間に製造販売承認された新医薬品（新有効成分含有医薬品及び効能追加等の承認で再審査期間が付された医薬品）を調査対象医薬品とし、これらの医薬品について実施された（又は実施中の）使用成績調査を調査対象とした。調査対象医薬品を製造販売する企業の安全管理責任者宛てに調査票を郵送し、郵送又は電子メールにより回収した（回答期間は1か月間）。調査項目の概要を表1に示す。

表1 調査項目の概要

- |  |
|--|
| 1. 調査の種類   |
| 2. 調査の目的（特定使用成績調査の場合の調査対象患者）                               |
| 3. 比較対照群   |
| 4. 症例登録の方法   |
| 5. 有効性に関する評価事項   |
| 6. 調査の実施状況   |
| 7. 調査症例数   |
| 8. 調査症例数の設定根拠  |
| 9. 調査で得られた情報及びそれに基づく対応                                     |
| 10. 当該医薬品のリスク管理の観点からみたこの調査の意義、その他使用成績調査の実施・運用上の問題点など〔自由記載〕 |

回収した調査票の情報に基づいて、これまでの使用成績調査の実施状況や問題点を把握するための集計分析を行い、使用成績調査の意義を高めていくための方策について考察した。

## (2) 対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査に関するヒアリング調査

(1) のアンケート調査及び文献調査から、これまで国内において対照群をおいた前向きコホート研究により使用成績調査が実施された薬剤を特定し、当該薬剤を製造販売する製薬企業4社の関係者から、当該調査についてヒアリング調査を行った。調査事項を表2に示す。

表2 調査事項

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>● 対象医薬品の概要</li><li>● 調査デザインの概略</li><li>● 当該調査の実施に至った背景・目的</li><li>● 当該デザインによる調査の利点・欠点</li><li>● 実施（準備を含む）に際して苦労した点</li><li>● 今後、このようなデザインの使用成績調査を実施しやすくしていくために解決すべき課題</li></ul> |
|---|

これを踏まえて、医薬品の市販後安全性監視の手法の一つとして対照群をおいた前向きコホート研究が円滑に実施されるための課題を明らかにし、今後の検討の方向性について考察した。

## 2. 諸外国における RMP の実施状況

欧州医薬品庁 (EMA) 及び米国食品医薬品局 (FDA) での RMP の状況を、各機関がウェブサイトを通して公開している情報に基づき調査した。また、FDA が定期的に公表している「FAERS から特定された重篤なリスクのシグナル」及び「市販後医薬品安全性評価の結果」の情報に基づき、FDA における安全

性検討事項の特定に関する現状と実際の事例を調査した。

### 3. ベネフィット・リスク評価のあり方

RMP が先行実施されている欧州及び米国における制度の運用状況、実際上の問題点、制度改善に向けた検討事項などについて文献調査等を行った。また、特にベネフィット・リスクバランスの評価に関する検討が先行して行われている欧州について、現地調査を実施した

### 4. リスク最小化活動の効果の評価方法

リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に向けた準備として、関連事項が比較的多く掲載されていると考えられる学術誌3誌

(Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Drug Safety, Drug Information Journal) について、2009年から2012年の発行誌の目次を目視で検索し、適宜文献を選択した。また、FDA、EMA 及び PMDA (医薬品医療機器総合機構) における関連する活動状況を調査した。

本年度は研究班の全体会議を2回開催し、研究活動方針の具体的検討、研究進捗状況の確認及び研究者間の調整を行った。さらに、研究課題ごとの小グループ会議、電話会議を頻繁に開催した。

(研究班全体会議の開催日程)

第1回 平成24年5月11日 (於 北里大学)

第2回 平成24年12月3日 (於 北里大学)

## C. 研究結果

### 1. 安全性監視計画

#### (1) 使用成績調査に関するアンケート調査

405の調査対象医薬品の製造販売企業92社に調査票を送付し、74社から、365の医薬品(回収率90.1%)について実施された(又

は実施中の) 使用成績調査 586 件に関する情報を回収した。

586 件の内訳は、通常の使用成績調査(特定使用成績調査を除く)が 215 件、特定使用成績調査が 371 件であった。1 医薬品(承認)あたりの調査数は平均 1.6 件(最大は 7 件)であった。365 の医薬品の内訳は、新有効成分を含有する新薬が 193、それ以外の新薬(効能追加等)が 172 であった。また、希少疾病用医薬品である新薬が 65 含まれた。

比較対照群がおかれていた調査は 13 件(2.2%)あり、その概要を表 3 に示す。

表 3 比較対照群がおかれた調査の概要

デザイン	前向き調査 7 件 後向き調査(ケースコントロール研究) 3 件 その他(抗菌薬の感受性調査など) 3 件
対照群の種類	既存類薬投与群、薬剤非投与群、調査薬剤の異なる使用法群

希少疾病用医薬品以外の新薬に関する使用成績調査(特定使用成績調査を除く) 170 件のうち、予定症例数が 1,000 例とされたものが 28 件(16.5%)、3,000 例のものが 49 件(28.8%)あった。「〇%の頻度で発現する未知の副作用を△%の確率で少なくとも 1 例把握」を設定根拠とした調査が約 6 割を占めた。

終了した(社内報告書を作成済み) 359 件の使用成績調査のうち、当該医薬品のリスク管理の観点から、調査で得られた情報が「ある」と回答があったのは 151 件(42.1%)、「ない」は 208 件(57.9%)であった。また、108 件(30.0%)の調査において、調査で得られた情報に基づいて使用上の注意の改訂等の何らかの対応がとられていた。対応の大半は副作用発現頻度の改訂であった。

使用成績調査の意義、その他実施・運用上の問題点などについて自由記載による回答の主な内容を表 4 に整理した。

表 4 使用成績調査の意義・問題点など

1. 承認時までには得られなかった情報が収集でき有益であったという観点からの意見	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 希少疾病、外国臨床試験データの利用などにより承認時までには得られた日本人データが少なく、使用成績調査によりデータを補完できた。</li> <li>● 高齢者、小児、合併症を有する患者など特別な集団での安全性情報等が収集できた。</li> <li>● 長期投与時の安全性情報が収集できた。</li> <li>● リスク因子の特定又は否定に役立った。</li> <li>● 使用実態下での安全性情報等が収集できた。</li> </ul>
2. 特段の新たな発見はなかったものの有益であったという観点からの意見	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな安全性情報が得られなかったこと自体が有益であった。</li> <li>● 添付文書における副作用発現頻度情報等の改訂に役立った。</li> </ul>
3. 使用成績調査の改善等に向けた意見	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 既に安全性プロファイルがある程度明確になっているケースでは調査は不要である。</li> <li>● 対照群をおいた調査を含め、意義ある調査実施のための標準化や国際整合化が必要である。</li> <li>● 全例調査における企業及び医療従事者の負担が大きく、方法・手続きの再検討を要する。</li> <li>● 抗 HIV 薬について行われている共同調査は有益である。</li> </ul>

(別添:「医薬品の使用成績調査の実施状況及び意義に関するアンケート調査」報告書)



(2) 対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査に関するヒアリング調査

ヒアリング調査の対象とした医薬品は、消炎鎮痛剤（2剤）、成長ホルモン剤、骨粗鬆症用剤であった。調査の主な目的は、対照群との安全性の比較が3調査、有効性の比較が1調査であり、対照群については、既存類薬投与群を対照としたものが2調査、薬剤非投与群を対照としたものが2調査であった。

今後、対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査が円滑かつ積極的に実施されていくために検討すべき課題として、①観察研究という条件・制約の下でのバイアスの最小化のための方策、②既存類薬（他社製品）使用群を対照とする調査における当該他社との調整手続き（有害事象の処理手続きや調査結果の取扱い）の確立、③このようなデザインによる調査の薬事ルール上の位置づけの明確化などが挙げられた。

## 2. 諸外国における RMP の実施状況

欧米諸国では我が国に先行して RMP が行われており、EU では、既に実施されている EU-RMP（2001 年の指令及び 2004 年の規則に基づく）をさらに推進するために、2012 年から新たなファーマコビジランス法（2010）の施行が開始された。米国では、2007 年の FDA 改革法に基づき、米国のリスク最小化策であるリスク評価・軽減対策（REMS）が行われている。

また、欧米では、RMP に伴う透明性向上の一環として副作用疑い症例報告システム [EudraVigilance や FDA 有害事象報告システム (FAERS)] で検出されたシグナルに関する情報を規制機関のウェブサイトを通じて公開している。FAERS について調査すると、シグナルとして検出された副作用の多くが添付文書改訂等などに繋がっており、市販後安全対策にとって重要な情報であることが明らかになった。

## 3. ベネフィット・リスク評価のあり方

RMP の特徴として、製造販売後に得られた情報に基づき RMP の見直しを行い、ベネフィット・リスクバランスの維持、向上を図ることがある。医薬品のベネフィット・リスクバランスの評価方法に注目し、類似制度が先行する欧米での状況の調査を行った結果、ベネフィットの情報とリスクの情報をどのように統合し、ベネフィット・リスクバランスを評価するかが大きな論点となっていた。現在、一般的な判断プロセスとしての「フレームワーク」を作成することが推奨されており、加えて、特に欧州では、議論途上ではあるが具体的な定性又は定量的手法が提示されていた。今後、RMP 制度が着実かつ効果的に行われるために、欧米の動向に注視しながら、本邦に適したベネフィット・リスクバランスの評価を検討していく必要がある。

## 4. リスク最小化活動の効果の評価方法

リスク最小化に関する国内外の現状把握のため、文献検索等の情報収集、海外の動向のフォローアップ並びに予備的分析を行った。リスク最小化策に関する国内外のツール、規制当局のリスク最小化策評価ツール（DB 含む）の関連文献、海外動向調査として REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) の有効性に関する FDA 公聴会情報等をフォローし、適宜要約を作成した。これらの情報より、欧米では評価自体は実施されているが方法論については検討中であること、評価結果について公表情報は国内には稀有で海外でも限られていることが判明した。

## D. 考察

本研究では、「医薬品リスク管理計画指針」の施行を目前に控え、同指針に基づき医薬品のリスク管理が着実かつ効果的に実施されるための検討課題を明らかにするため、主とし

て、安全性監視計画、ベネフィット・リスク評価、リスク最小化活動の効果の評価の観点から検討を行うとともに、欧米における RMP の実施状況を調査・分析した。

安全性監視計画については、これまで我が国で行われてきた使用成績調査の実態を把握するために行ったアンケート調査において、通常の使用成績調査では「XX%の頻度で発現する未知の副作用を XX%の確率で少なくとも 1 例把握」を設定根拠とし、予定症例数を 3,000 例又は 1,000 例などとしたものが多い一方で、比較対照群がおかれた調査はごくわずかであり、調査デザインの定型化が示された。これは従来から指摘されている点ではあるものの、指針の施行をよい機会として、個々の医薬品がおかれた状況に応じた多様な調査手法が柔軟に検討され選定されていくための方向付けが必要である。使用成績調査の意義について、調査で得られた情報が添付文書(使用上の注意又は臨床成績の項)の改訂につながっていたケースは比較的多くあったものの、その大半は副作用の発現頻度の改訂であった。小児や合併症を有する患者などの特別な集団における安全性情報を収集するといった観点で調査の意義を肯定する意見が多く得られたが、実際にはそのような患者集団を対象とした特定使用成績調査はそれほど多く実施されておらず、今後の検討課題である。たとえ新たな安全性情報の発見がなかったとしても、医療における使用実態下での安全性情報が収集できたこと自体に調査の意義があったとする意見がみられたが、そのような調査が真のリスク管理にどの程度役立っているのかの正確な測定はできず、評価が難しい。いずれにしても、調査によって当該医薬品の医療における使用実態下での安全性情報が正しく把握されていることが保証されている必要がある。また、既に薬剤の安全性プロファイルが相当程度明らかになっている場合(例えば効能追加の承認時)の市販後調査のあり方や、企業

及び医療従事者の負担軽減の観点、患者の医薬品へのアクセスの観点等からのいわゆる全例調査の方法論及び運用に関して、今後検討することとしたい。

対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査に関するヒアリング調査により、これまで数は少ないながらも、各社が種々の工夫を施しながらこのようなデザインによる調査を実施してきていること、今後このようなデザインによる調査が円滑かつ積極的に実施されるためには、調査のデザイン、手続き、適用される規制等の観点からいくつかの課題が存在することが確認できた。従来、一般に市販後に実施された試験・調査や収集された安全性データに関する情報の公表は積極的・体系的には行われていないことから、このような情報が積極的に公表され、情報共有と議論のための材料として利用できるような環境を整えていくことも有益である。

諸外国における RMP の実施状況については、EU では、新たな法令の実施に伴い、これまで公開されて来なかった多くの情報が公開されるようになったことから、今後 RMP の状況や市販後の安全性情報について多くの有用な情報が得られると期待される。米国では、2008 年から開始された REMS の制度が再評価される時期に来ており、今後の動きに注目していくことが有用である。FAERS で検出されたシグナルは、その後の安全対策に繋がることの多い重要な情報であり、また、EudraVigilance で検出されたシグナルについても有用と考えられることから、今後も調査を行っていく必要がある。

ベネフィット・リスク評価のあり方については、評価の客観性、科学性、透明性を保ち、様々な関係者間での議論や判断を助けることを目的として、これまで EMA や PhRMA などによって、ベネフィット・リスクバランス

評価の手法が積極的に検討されてきたこと、また、承認段階のベネフィット・リスクバランスの評価が現在の主な論点であるが、今後、製造販売後の評価の検討が世界的に開始されていくことが分かった。製造販売後は、現実の医療現場における様々な状況を反映する結果、新たなリスクが判明する場合もあれば、より有効性の高い新たな治療方法が登場することもある。すなわち、承認段階と製造販売後では、ベネフィット・リスク評価の目的や考え方、方法論などが異なる可能性があり、欧米においても、製造販売後のベネフィット・リスク評価の検討はまさに開始されたところである。このため、欧米の状況を注視しつつ、様々な分野の専門家との議論や連携を行いながら、本邦の医療状況や、製造販売後の安全対策の仕組みを活かした「フレームワーク」を作成していくことが求められると考えられる。

リスク最小化活動の効果の評価については、医薬品リスク管理計画の概念が定着している欧米においても、その本格的な検討は2012年から開始されたところである。米国では、公聴会において患者を含む医療現場への負荷と方法論に対する問題点が指摘され、その解決のためPDUFA Vにおいて方法論の確立が課題として挙げられている。また、欧州では、新たに法制化されたGVPのうちModule V (RMP)、XV (Safety communication)においてリスク最小化活動の有効性の評価とその方法について記述するよう求められている。一方、本邦では、リスク管理計画指針にリスク最小化活動の評価の必要性は記載されているが、その様式通知に記載欄はない。また、欧米では、過半数以上の製品では通常のリスク最小化策でよいとされており、主な追加のリスク最小化策は、患者又は医療関係者への教育資材である。医療制度や企業体制が異なるため同列に比較することは憚られるが、追

加のリスク最小化策がほぼ100%付与される本邦において効果を測定すべき最小化活動を選定する場合は、測定方法や成功／失敗の判定基準について当局と十分議論し合意を得るなどより慎重になるべきであろう。

## E. 結論

医薬品のリスク管理を着実かつ効果的に実行していくためには、個々の医薬品の性質やおかれた状況に応じて、安全性の監視とリスク最小化のための活動を計画し実行していく必要がある。その際には、市販後も日々蓄積・更新されていく情報に基づいて、当該医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的に評価していくとともに、リスク最小化活動について何らかの形でその効果の測定(評価)が求められる。新薬の研究開発が急速に国際化する中で、市販後の安全対策についても国際的な視野・方法論に基づく対応が必要になってきており、この意味で、リスク管理計画制度が先行実施されている欧米の状況について、その実際上の問題点や制度改善に向けた検討事項なども含めて情報を収集し、分析していくことは重要な作業である。それらを踏まえ、また我が国の医療や薬事規制の状況も踏まえた形で、リスク管理手法を検討していくべきであるとする。今後、これまでの調査研究で明らかになった課題についてさらに分析を加えながら、我が国での医薬品のリスク管理の実効性を高めていくために必要となる課題について具体的な検討を行っていくこととしたい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 成川 衛. 対照群をおいた前向きコホート研究による医薬品使用成績調査の実施事例に基づく考察. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2013;3(2) (*in press*)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

「医薬品の使用成績調査の実施状況及び意義に関するアンケート調査」報告書

2013年2月

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究  
研究代表者 成川 衛 (北里大学大学院薬学研究科)

## 1. はじめに

近年、新薬の研究開発が急速に国際化する中で、医薬品のベネフィットとリスクをその研究開発、承認審査及び市販後の各々の過程において随時的確に評価し、その結果に基づいて科学的でかつ国際的な動向も踏まえた形での必要な安全対策を立案・実施していくことの重要性は高まっている。2000年代半ば以後、欧州及び米国の各々において、医薬品のリスク管理に関する新たな規制・ガイドラインが作成され、実施に移されてきた。我が国においては、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言（2010年4月）において、医薬品の市販後安全対策の充実強化策の一つとして、欧米の制度も参考にしながら、新たなリスク管理手法の導入・実施を検討することが求められ、2012年4月に「医薬品リスク管理計画指針」が公表され、2013年4月から施行されようとしている。

医薬品のリスク管理は、安全性検討事項の特定、安全性の監視、リスクの最小化から構成される。このうち安全性の監視については、我が国では、1980年代に定着したいわゆる「3,000例調査」のスタイルが未だに踏襲されており、国際的な合意に基づく医薬品安全性監視の計画に関するガイドライン（ICH-E2E）が公表された後にも、変化の兆しは見られていない。

「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」（厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業））では、同指針に基づいて医薬品のリスク管理が着実かつ効果的に実施されるための検討課題を明らかにし、その改善に向けた検討・提案を行うことを目的とした研究活動を行っている。今般、安全性監視のための活動の一つとして我が国で従来行われてきた「使用成績調査」について、その実施状況や問題点を把握するため、製薬企業の協力を得てアンケート調査を実施したので、その結果を取りまとめて報告するものである。今後、この情報を有効に活用しながら、今後の使用成績調査等のあり方についてさらに検討していく所存である。

## 2. 方法

### 2.1 調査手続き

2001年（平成13年）4月から2010年（平成22年）3月の間に製造販売承認がなされた新医薬品（新有効成分含有医薬品及び効能追加等の承認で再審査期間が付された医薬品）を調査対象医薬品とした。そして、これらの医薬品について実施された（又は実施中の）「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成16年厚生労働省令第171号）に定める製造販売後調査等のうち「使用成績調査」（特定使用成績調査を含む）を調査対象とした。（製造販売後臨床試験は対象外とした。）

調査では、調査対象医薬品及びその製造販売企業をあらかじめ特定し、対象企業の安全管理責任者宛てに当該企業の調査対象医薬品のリストとともに調査票を郵送した（別添1：各社安全管理者宛ての依頼状）。調査票は、使用成績調査1件について1枚を記入していただく方法とした。回答期間は1か月間（2012年9月）とし、調査票は郵送又は電子メールにより回収した。

回収した調査票の情報については、北里大学大学院薬学研究科医薬開発学研究室において、個別の医薬品名・企業名をマスクした上で集計・解析を行った。記載内容に疑義がある場合には、あらかじめ個別回答企業に対して照会を行い、情報の整理・追加等を行った上で集計・解析に供した。

## 2.2 調査項目

調査項目として表1に示す項目を設定した(別添2:調査票)。項目1~9は該当する選択肢をチェックし必要に応じてコメントを記載いただく、10は自由記載していただく方式である。

表1 調査項目の概要

1. 調査の種類
2. 調査の目的(特定使用成績調査の場合の調査対象患者)
3. 比較対照群
4. 症例登録の方法
5. 有効性に関する評価事項
6. 調査の実施状況
7. 調査症例数
8. 調査症例数の設定根拠
9. 調査で得られた情報及びそれに基づく対応
10. 当該医薬品のリスク管理の観点からみたこの調査の意義、その他使用成績調査の実施・運用上の問題点など [自由記載]

## 3. 結果

405の調査対象医薬品の製造販売企業92社に調査票を送付し、74社から、365の医薬品(回収率90.1%)について実施された(又は実施中の)使用成績調査586件に関する情報を受領した。

### 3.1 調査の種類

586件の調査のうち、通常の使用成績調査(特定使用成績調査を除く)が215件、特定使用成績調査が371件であった(表2)。1医薬品(承認)あたりの調査数は平均1.6件であった。最大で1医薬品について7件の調査が実施されていたものがあつた。

表2 調査の種類ごとの件数

調査の種類	件数 (%)
使用成績調査 (特定使用成績調査以外)	215 (36.7%)
特定使用成績調査	371 (63.3%)
1 医薬品あたりの平均	1.6

対象医薬品が製造販売承認された年ごとの調査の件数（使用成績調査、特定使用成績調査の別）を図1に示す。

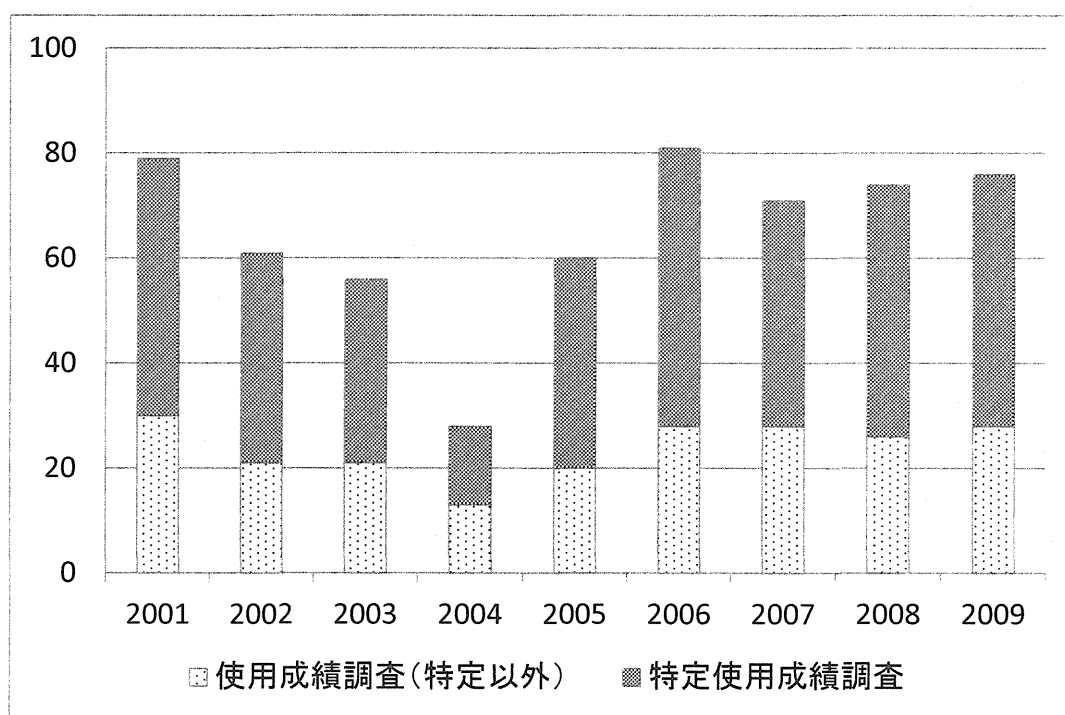


図1 調査件数の推移

365の医薬品の内訳は、新有効成分を含有する新薬が193、それ以外の新薬（効能追加等）が172であった。また、希少疾病用医薬品である新薬が65含まれた。これらの分類ごとの調査の件数を表3、4に示す。（なお、2つの医薬品については使用成績調査が実施されていないため、以後の集計対象からは除外している。）



表 3 新有効成分含有の有無による調査の件数

	新有効成分含有新薬 (n=191)	左記以外の新薬 (n=172)
使用成績調査（特定使用成績調査以外）	131 (39.6%)	84 (32.9%)
特定使用成績調査	200 (60.4%)	171 (67.1%)
1 医薬品あたりの平均	1.7	1.5

表 4 希少疾病用医薬品か否かによる調査の件数

	希少疾病用医薬品 (n=65)	左記以外の医薬品 (n=298)
使用成績調査（特定使用成績調査以外）	45 (52.9%)	170 (33.9%)
特定使用成績調査	40 (47.1%)	331 (66.1%)
1 医薬品あたりの平均	1.3	1.7

### 3.2 調査の目的

586 件の使用成績調査について、調査の目的とされた事項の集計件数は表 5 のとおりであった。

表 5 調査の目的とされていた事項

調査の目的	件数
未知の副作用の把握	295
医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握	433
安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因の把握	426
その他	200

(複数回答あり)

また、371 件の特定使用成績調査において、調査対象患者とされていた患者群の集計件数は表 6 のとおりであった。

表 6 特定使用成績調査における調査対象患者群

特定使用成績調査の調査対象患者	件数
小児	38
高齢者	16
妊産婦	15
腎・肝機能障害者	18
長期使用者	148
その他	163

(複数回答あり)

### 3.3 比較対照群

586 件の使用成績調査のうち、比較対照群がおかれていた調査は 13 件 (2.2%) であった。それらの調査の概要は表 7 のとおりである。

表 7 比較対照群がおかれた調査の概要

調査デザイン	前向き調査 7 件、後向き調査 (ケースコントロール研究) 3 件、その他 (抗菌薬の感受性調査など) 3 件
対照群の種類	類薬投与群、薬剤非投与群、調査薬剤の異なる使用法群

### 3.4 症例登録の方法

586 件の使用成績調査における症例登録の方法の分類は表 8 のとおりであった。

表 8 症例登録の方法

症例登録の方法	件数 (%)
中央登録方式	332 (56.7%)
連続調査方式	97 (16.6%)
全例調査方式	116 (19.8%)
規定なし	7 (1.2%)
その他	34 (5.8%)

### 3.5 有効性に関する評価事項

586 件の使用成績調査のうち 531 件 (90.6%) に有効性に関する評価事項が含まれていた。

### 3.6 調査症例数

586 件の使用成績調査における予定調査症例数の分布は図 2 のとおりであった。最大で 30,000 例を予定調査症例数としたものがあった。

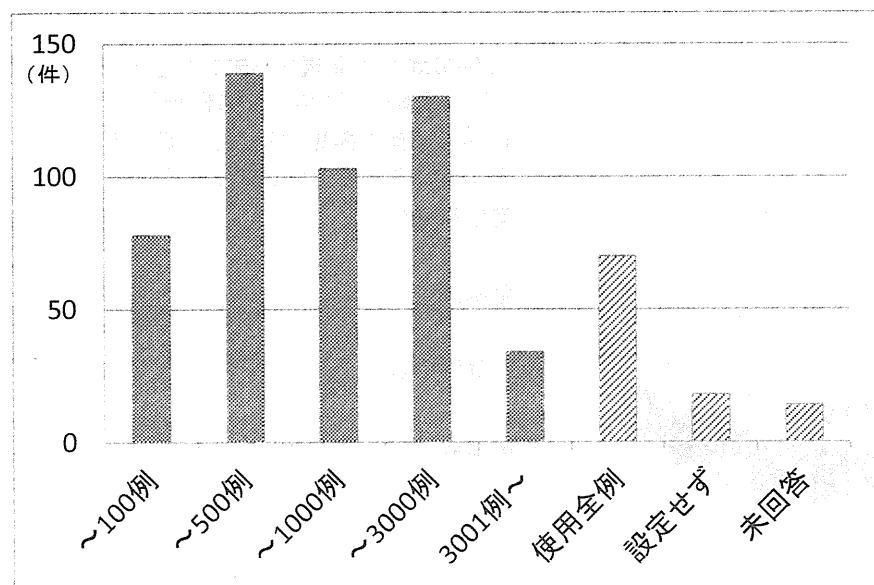


図 2 予定調査症例数の分布

希少疾病用医薬品以外の新薬に関する使用成績調査（特定使用成績調査を除く）170 件における予定調査症例数の分布は図 3 のとおりであった。これらのうち、予定症例数が 1,000 例とされたものが 28 件（16.5%）、3,000 例のものが 49 件（28.8%）あった。

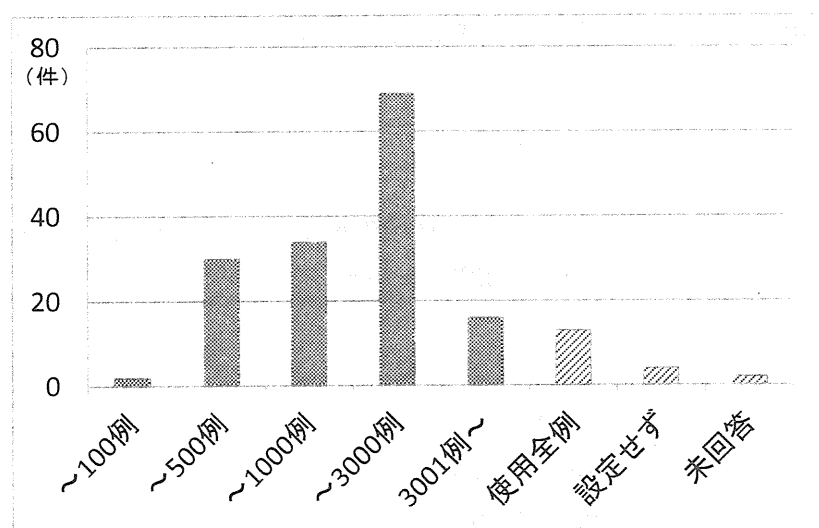


図 3 希少疾病医薬品以外の新薬の使用成績調査における予定調査症例数の分布

前述の 170 件の調査における予定調査症例数の設定根拠は図 4 のとおりであった。「○%の頻度で発現する未知の副作用を△%の確率で少なくとも 1 例把握」を設定根拠とした調査が約 6 割を占めた。

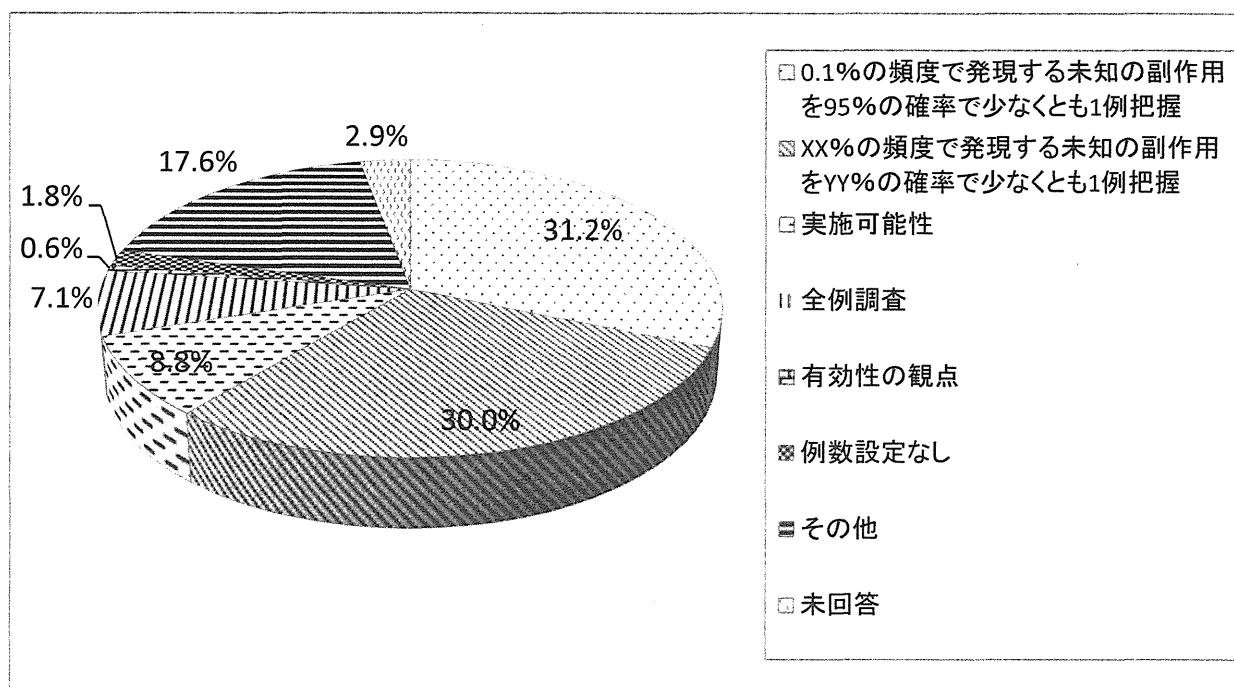


図 4 希少疾病医薬品以外の新薬の使用成績調査における調査症例数の設定根拠

### 3.7 調査の実施状況

586 件の使用成績調査のうち、既に終了したもの（社内報告書を作成済みのもの）は 359 件、実施中のものは 227 件であった。次項の 3.8 では、終了した調査 359 件を対象として集計・分析を行った。

### 3.8 調査で得られた情報及びそれに基づく対応

終了した 359 件の使用成績調査のうち、当該医薬品のリスク管理の観点から、調査で得られた情報が「ある」と回答があったのは 151 件、「ない」は 208 件であった（表 9）。

表 9 調査で得られた情報の有無

調査で得られた情報	件数 (%)
ある	151 (42.1%)
ない	208 (57.9%)