調査で得られた情報があるとの回答があった151件について、当該情報に基づいてとられた対応事項を整理し、表10に示した。なお、集計にあたっては、1件の調査で複数の対応がとられたケースでは、それらのうち表10左欄に示す番号の最も小さい事項を一つカウントした。（例えば調査で得られた情報に基づいて「5 重大な副作用の改訂」と「7 副作用の発現頻度の改訂」が行われた場合は「5 重大な副作用の改訂」のみをカウントした。）このため、対応件数の合計は151となっている。

表10 調査で得られた情報に基づく対応

	得られた情報に基づく対応	件数
1	緊急安全性情報／安全性速報の発出	0
2	警告／禁忌の改訂	1
3	効能・効果／用法・用量に関連する使用上の注意の改訂	7
4	慎重投与／重要な基本的注意の改訂	4
5	重大な副作用の改訂	6
6	その他の副作用の改訂	19
7	副作用の発現頻度の改訂	38
8	添付文書［臨床成績］の改訂	2
9	その他の資材の改訂	13
10	論文発表／学会発表	18
11	特段の対応なし	43

終了した359件の使用成績調査のうち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具体的な対応がとられていた。対応がとられた否か及び個々の対応事項の割合を(1) 新有効成分を含有する新薬か否か、(2) 希少疾病用医薬品か否か、(3) 全例調査方式による調査か否か、(4) 承認条件に基づいて行われた調査か否かで比較したが、顕著な違いは認められなかった。

3.9 使用成績調査の意義、その他実施・運用上の問題点など

リスク管理の観点からみ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り回答を求めたところ、延べ123件の調査票に何らかの記載があった。主な内容を表11に整理した。（個々の意見の詳細については別紙1を参照されたい。）

表 11　使用成績調査の意義、その他実施・運用上の問題点などに関するまとめ

大項目	主な内容
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	• 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。 • 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。 • 長期投与時の安全性情報が収集できた。 • リスク因子の特定又は否定に役立った。 • 使用実態下での安全性情報等が収集できた。
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	• 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。 • 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。
使用成績調査の改善等に向けた意見	• 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。 • 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。 • 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。 • 抗 HIV 薬について行われている共同調査は有益である。

4. 考察

「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、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べく製薬企業に対してアンケート調査を行い、その結果を整理・分析した。アンケート調査の回収率は医薬品ベースで約 9 割であり、我が国で近年実施されてきた使用成績調査の実態を概ね的確に把握することができたものと考える。なお、このアンケートでは、回答者の負担を可能な限り軽減し回収率を上げるため、調査事項は必要最小限のものとした。

調査結果からみると、近年、我が国では年間 70～80 件程度の使用成績調査（特定使用成績

調査を含む）が新たに開始されていることが示された（図１参照）。回答が得られた586件の調査を分類すると、通常の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）が約35%、特定使用成績調査が約65%という比率であった。特定使用成績調査とは「小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者その他医薬品を使用する条件が定められた患者」を対象とした調査を指すが、小児、高齢者、妊産婦、腎・肝機能障害者を対象とした調査は少なく、長期使用者あるいはその他の患者を対象としたものが多くを占めた（表６参照）。

比較対照群がおかれた調査が13件あり、既存類薬投与群又は薬剤非投与群などを対照とした前向きコホート研究による調査が７件行われていた他、特定の有害事象又は効果の発現を指標としたケースコントロール研究による調査が３件行われていた。使用成績調査全体に占める割合はわずかではあるものの、このような特徴ある調査の実施事例があることは特筆に値する。一方で、このような調査が実施されていること自体を知らない関係者も多いと思われ、これらの調査が終了した際には、その結果と合わせて調査デザインや手続きに関しても、論文等の形で公表されることを望みたい。

使用成績調査の予定症例数については、調査の目的及び内容に応じて様々であったが、希少疾病用医薬品以外の新薬について実施された通常の使用成績調査（特定使用成績調査は除く）に限って分析すると、予定症例数を3,000例あるいは1,000例と設定したものが多く、また、その設定根拠をみると「○%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」としたものが約６割を占めており、調査デザインの定型化の一端が示された（図３、４参照）。これは従来から指摘されている点ではあるものの、医薬品リスク管理計画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手法が柔軟に検討され選定されていくことを期待したい。

使用成績調査の意義を測定するための定まった指標は存在しない。本アンケート調査では、使用成績調査によってどのような情報が得られたか、そして、それらに基づいてリスク管理の観点からどのような対応がとられたかという事項を中心に調査を行った。その結果、使用成績調査で得られた情報が「ある」とした回答が４割強を占め、そのうちの約半数で添付文書（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ことが示された。しかしながら、その大半は副作用の発現頻度の改訂であった。また、調査で得られた情報が「ある」としながらも、特段の対応がとられていないケースも３割程度存在した。なお、添付文書の改訂は、一つの使用成績調査のみならず他の情報源（自発報告など）からの情報も含めて検討されることが多いであろう。当初は、上記の指標において、例えば新有効成分を含有する新薬とそれ以外の新薬（効能追加品目など）で違いがあることを想定したが、そのような結果は得られなかった。今後、さらにデータを精査し、何らかの追加情報が得られれば別の形での公表を試みたいと考える。

使用成績調査の意義や実施・運用上の問題点などに関して、希少疾病に対する医薬品であることや外国臨床試験データの利用などに伴う承認時までの日本人データの不足を補う、あるいは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

で使用成績調査の意義を肯定する意見が多く得られた。特に後者については、そのような患者集団に特化した特定使用成績調査が積極的に行われていくべきであろう。一方で、副作用のリスク因子を特定又は否定するためには、何らかの適切な集団との比較検討が必要となってくるものと考える。その意味でも、今後、個々の医薬品がおかれた状況と、市販後のデータ収集の目的に応じた多様な調査手法が適用されていく必要がある。

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。使用成績調査の結果として新たなリスクは発見されなかったという事実自体が調査の意義づけになるのかどうかの判断はなかなか難しい。さらに言えば、使用成績調査で何らかの新たな安全性情報が得られた場合であっても、調査を行わなくても当該情報は別の情報源（自発報告など）から得られたかもしれないという見方もできる。このため、そのような使用成績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、判断が分かれるところである。主として企業側の安心のために行われているとの声も聞かれる。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（調査で得られた副作用の発現頻度等の情報は信頼のおけるものとなっていること）が保証されている必要がある。この点については、今後別の角度からも検討を行うこととしたい。

使用成績調査のあり方について、例えば既承認薬への新たな効能追加の承認の場合であって、当該薬剤の安全性プロファイルが既に相当程度明らかになっている場合には、効能追加承認の際に新たな使用成績調査の実施は要しないといった判断があってもよいかもしれない。また、意見の中に、全例調査の方法論及び運用に関して、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検討を望む声が多くみられた。この点については、今後の研究活動の中で検討する予定である。

最後に、今後、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、その重要な担い手である医療従事者の理解と協力を得ることが不可欠である。使用成績調査について言えば、調査自体の意義を高め、医療従事者にもそれを理解してもらうといった地道な検討・対応を継続していく必要があり、そのためには目的の明確化と目的に応じたデザインの選択、具体的な調査計画の作成、結果の公表といった一連の基本的事項を常に念頭においておかなければならない。それがデータ（情報）の信頼性を高め、ひいては医薬品リスク管理のための活動の意義を高めることになるものと考える。

謝辞
調査にご協力いただいた製薬企業各社（別紙2）の皆様に深く感謝申し上げる。

本調査は、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」の一環として実施した。

（別紙1）

調査項目１０．に対していただいた意見

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について、ご意見があればお書きください。

（原則として原文のままとしたが、品目が特定されるような記載については一部変更又は省略した。また、同一又は類似の記載は一つにまとめるなどの処理を行った。）

（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

○希少疾病、外国臨床試験の利用などに起因する不足した日本人データの補完

- オーファンドラッグである本剤は臨床試験による症例数が少なく、10年間の本調査は承認前の有効性安全性情報を補完し適正使用を改めて検証することができました。一方で10年にも及ぶ調査は様々な社内外の環境変化に影響を受ける可能性があり、例えば会社が吸収合併となった場合、会社間の業務レベルの隔たりが十分な承継の障害となる恐れが多大にあります。
- 国内治験を行っていないため、日本人における安全性プロファイルを確認する。疾患の症状が多岐に渡り、また患者数も極めて少ないため、一定の傾向が検出できるのか不明。
- 学会からの要望で申請したため、治験未実施であり、文献情報で副作用発現頻度を記載していたので、調査で発現頻度が分かり意義があった。
- 承認申請時の臨床試験パッケージが海外試験を外挿するものであったことで、販売開始時は日本人での投与情報が限定されていた。そこで、本調査より得られた本剤の使用実態下での収集情報から、特段、日本人において安全性、有効性に係る問題点はないことが確認された。
- 海外で観察されている当該医薬品の情報と本邦における情報に大きな差が無い、即ち日本人特有のリスクが無い事の確認には役立つと考える。全例調査となると、調査にモチベーションの低い施設も組み入れる為、回収率が下がる。

○特別な集団での情報収集

- 本剤の使用成績調査について、高齢者での安全性、抗凝固剤、抗血小板剤、血管拡張剤との相互作用の把握に関して、さらなる確認、検討を行い、市販後の使用実態下での安全性、有効性の結果を早期に医療現場にフィードバックできたことは意義があったと考える。
- 本調査では市販後の使用実態下の安全性に加えて、使用後の予後及び情報が不足していた特別な背景を有する患者についての情報が収集でき、結果を早期に医療現場にフィードバックできた事は意義があった。
- 調査の結果、小児への本剤使用においても問題となった症例はないことが示唆され、適正使用の観点から意義があったと考える。

- 小児の安全性、有効性のデータが得られ、添付文書に反映できた。
- 承認前に得られた乳児患者症例は限られており、本調査により使用実態下で乳児に使用した際の安全性、有効性を確認できたことは意義があったと考えております。
- 本調査により、使用実態下における本剤の安全性、特に腎機能障害患者や肝機能障害患者における安全性について、特段、問題点が無いことが確認できたことは意義があったと考えております。
- 軽度の腎障害患者は国内外での試験／調査で安全性が認められているが、中等度～重度の患者に対しては、安全性を確認することは重要である。
- COPD を合併している患者に対しても安全に使用できることが示唆され、本調査実施の意義があった。
- 臨床試験時の希少菌種として 5 菌種収集され、有効性が確認できており意義があったと考えられる。
- 以前実施した使用成績調査において、○○を有する症例は 1 例しか収集されず、有効性および安全性に対する十分な評価が出来なかったため、不足情報を収集する目的で本調査を実施した。結果当該対象患者に対する安全性、有効性が確認できた。

○長期投与時の安全性情報の収集

- 本剤の長期にわたる使用の成績については、情報が不足していたが、本調査により、長期使用における安全性、有効性及び QOL に関する検討結果を早期に医療現場にフィードバックできたことについては意義があったと考える。
- 長期投与、スペーサー使用の有無による問題点は認められなかった。市販後の副作用発現状況が添付文書に反映できた。
- 長期に使用する薬剤であることから本調査の意義は大きいと考える。製造販売後調査が日常診療下の調査であるため途中脱落が多くなる点が問題点と考える。
- 開発時の国内臨床試験は 52 週までの検討であり、現在実施している特定使用成績調査は最大 3 年までの調査を行っていることから、意味のあるものと考えられる。
- 臨床試験の追跡では、肝細胞癌の発現が認められなかったことが確認できた。

○リスク因子の特定又は否定

- 急性肺障害・間質性肺炎の発現因子の特定は、本剤使用時の安全性確保にとって非常に有益な知見でした。
- 特別調査（対象患者の選択基準がある）のため、リスクを把握、管理する上での指標となった。
- 対象患者は症例数が少なく、患者が存在する可能性の高い特定の施設を選定し、限られた症例数での調査となった。特定のリスク因子を持つ希少患者を調査した貴重な情報と考えられる。添付文書での記載（腎機能に応じた用量・用法の調整）が遵守されることで、副作用の発現がなく、安全に投与されていることが確認できた。

- 脂肪肝の有無による比較により、肝障害の発現リスクが否定される結果であった。
- 使用実態下における本剤の副作用発現頻度が明らかになり、重要な副作用に関してはリスク要因が特定でき、リスク管理の観点から有益な情報が得られた。

○その他、使用実態下での安全性情報の収集

- 用法・用量の変更（増量）に伴う副作用発現状況が明確となり、リスク管理の点から有益な情報が得られた。
- 本調査では変更後の用法用量が及ぼす副作用発現状況への影響を懸念し実施したが、副作用発現率が増加する傾向は認められなかったことが確認でき有用であった。
- 再投与時に特段の問題の無いことが確認された。
- 従来、投与禁忌であった「○○」への投与が可能となったため、本調査を実施することにより、該当患者への安全性を早期に収集し、医療現場へ早期に情報提供できた。
- ○○系抗癌剤で懸念される△△は本剤では認められないことが確認された。
- 使用実態下での有効性、安全性の情報が得られ、ベネフィット・リスクバランスが良好であることが確認できた。類薬で報告されている精神神経系の副作用を重点調査項目としたが、リスク管理の観点から重要と考えられる知見は認められず、結果的に類薬との特徴の違いを明確にすることができたと考えている。
- 抗菌薬にとっては、適応菌種に対する最新の耐性化状況を把握し、医療現場にフィードバックすることが適正使用上重要と考える。
- ○○感染症の起炎菌確認後に医療機関へ納入するという流通管理を行い、また全例調査による起炎菌への感受性を確認することにより耐性菌の発現も監視してきた。調査終了後の監視への取り組みが課題と考えている。
- 「手術時の○○」の効能・効果にて承認を取得し、使用成績調査において重大な問題点はなかったが、手術後は手術中より厳密な監視下にない可能性があるため、臨床下においての安全性情報は不足していた。今回の調査で情報収集し検討を行えた事は有意義であった。
- 配合変化のある併用薬剤の安全性が確認できた。

（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

- 本調査の目的に沿って得られた本剤の使用実態下での収集情報から、特段、問題点はないことが確認できたこと。
- 現時点、リスクは検出されず、新たな安全確保措置の必要がないことが確認された。
- 副作用について特記すべき内容なく、運用上の問題点も認められなかった。
- 使用実態下での調査という、より患者に寄り添った状態で安全性を把握できることは、治験と比較すると意義は大きいと考えます。
- 全般的に副作用自発報告等と合わせて、使用上の注意の改訂の検討（特に頻度）に有用である。自社が有するデータとして、使用実態下における用量、前治療薬、併用薬等の

把握に有用である。

- 医療機関から要求される発現頻度の提供資料としては有用であると考える。
- ローカルドラッグであったため、使用実態の安全性を検討した唯一の調査であり、後に適応拡大の参照データとしても活用できた。
- 市販開始6ヵ月間の全例調査として実施したことから、国内使用実態下の状況をくまなく収集することができた。また、この結果を元に、副作用の記載を充実させることができた。但し、想定以上の患者で使用されたため、処理が大変であり、まとめる作業にも時間を要した。

（3）使用成績調査の改善等に向けた意見

- 本剤のように治験段階にて副作用がほとんど認められない製品は、通常の安全監視活動（副作用自発報告）による情報収集が医療機関への負担も考えると妥当と考えます。
- 本剤は最初の承認から 30 年ほど経過している製剤であり、安全性については十分確認されているものと思われる。「適応」が異なるとしても、十分安全性については確認されているので、有効性についてだけで十分だと考えられた。また有効性に関しては、項目が多く、医師から不評を頂いている。
- 新医療用配合剤として再審査対象となったが、従来から用事調整されていたものであり、通常の GVP 対応で良かったと考える。
- 対照群をおかない調査で得られた有効性や安全性上の知見は、意義付けが難しいように思われます。
- 比較対照データがない。使用成績調査データを活用した安全性リスク評価の標準化を国内で行われることを希望する。
- ICH 参加国内データを相互に利用できるよう、日本の製造販売後調査や EU の PASS（Post Authorisation Safety Studies）等との間で規制の共通化を図った方がよいと考えます。
- 有害事象情報を全て調査票に記載頂くためには、調査に CRC 制度の導入、MR へのカルテ閲覧権付与といった方策が進まないと限界がありすぎると考えます。
- 調査票回収に時間を要してしまう。
- 全例調査を実施しているため、有害事象の発現傾向を把握することにおいては有用と考えるが、担当医師にとっては全使用症例の調査票への記入は負担が大きく、未知や重篤な症例の詳細情報を得ることが困難な場合がある。
- 希少疾病に準ずる疾患ということで全例調査を実施しているが、長期間の登録が、施設及び企業の負担になっている。施設によっては全例調査実施に同意いただけず、参加いただけない場合もある。全例調査として例数を設定しない調査よりも、具体的な目標症例数を設定し、目標症例数達成後終了する方が、施設の負担軽減、調査目的の明確化につながると感じる。
- 一定の根拠から、300 例を調査症例数としたが、300 例のデータを集積して解析・検討

した結果を当局へ提出し、了解されるまで登録を継続しなくてはならず、最終的に1000例近くを登録した。全例調査の症例数や期間を設定しても延々継続するよう指示されるケースも多く、企業の大きな負担となっている。

- 本調査（全例調査）は本剤の使用条件（医師・施設・患者要件）を設定するリスク最小化策と抱き合わせた形で実施した。全例調査のため、登録バイアスのない全例を把握し、また十分な安全対策を講じることができたが、多大な負担を医師及び企業に強いることになった。その経験から今後は目的（情報収集と安全対策）を切り分け、例えば患者の把握はレジストリーで行い、情報収集（調査）は特定の施設（センチネルDB参加施設）のみで実施する等、効果的なやり方を検討する必要があると考える。
- 納入制限も併せて行い、全例調査への参加及び事前に処方されるすべての先生に情報提供を行うことを本剤の納入の必須条件としたことにより、事前に十分な注意喚起を行った。ほとんどの施設・医師から調査への協力が得られたが、中には調査の契約はしたものの、調査票を書いて頂けないケースや後日、文献等の報告から Dr.から報告頂けていない症例が判明するケースがあった。また、施設基準で契約・医師の追加変更、調査の終了等について施設IRBが実施され、その都度高額な手数料を要求された。
- 承認条件として付与された全例調査が Dr.の診療や処方権に影響を与えてはいけないが、施設の手続きのプロセスが終わるまで、調査登録が出来ない場合があった。
- 殆どの対象が季節性に症状が発現する花粉症（アレルギー性結膜炎）患者であるため、投薬によって楽になると再来院しなくなるため脱落する症例が多く情報の収集が難しかった。
- 妊娠後は産科のある施設へ転院されることが多いため、本調査において医師の協力を得るのが難しい。
- 抗HIV薬の使用成績調査では、共通の調査票を用いたHRD（HIV Related Drugs）共同調査を実施する等、調査担当医師の負担軽減に取り組んでいるが、診療の合間に調査票を記載する医師からは負担が大きいとの意見を伺う。病院によっては治験管理室のCRCが製造販売後調査等の調査票記入をサポートしているところもあり、使用成績調査等でより詳細な情報を収集するためには、病院内での製造販売後調査へのサポート体制構築が必要であると考える。
- 本剤はHIV感染症治療薬であることから、3剤併用による治療が行われる。併用薬剤の承認を有する各社とのリスク情報を共有できる調査実施体制（HRD 共同調査）は有用と考える。

（別紙2）

調査にご協力いただいた会社

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
旭化成ファーマ株式会社
味の素製薬株式会社
あすか製薬株式会社
アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
アボットジャパン株式会社
アラガン・ジャパン株式会社
アンジェスMG株式会社
ヴィーブヘルスケア株式会社
エーザイ株式会社
MSD株式会社
大塚製薬株式会社
小野薬品工業株式会社
科研製薬株式会社
株式会社大塚製薬工場
株式会社富士薬品
株式会社三和化学研究所
ガルデルマ株式会社
北里第一三共ワクチン株式会社
キッセイ薬品工業株式会社
協和発酵キリン株式会社
杏林製薬株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
興和株式会社
財団法人先端医学薬学研究センター
堺化学工業株式会社
サノフィ・アベンティス株式会社
サノフィパスツール株式会社
サラヤ株式会社
参天製薬株式会社
塩野義製薬株式会社
ジェンザイム・ジャパン株式会社
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
ゼリア新薬工業株式会社
千寿製薬株式会社
全薬工業株式会社
第一三共株式会社
大正製薬株式会社
大日本住友製薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社
中外製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
テルモ株式会社
東亜薬品株式会社
東亜薬品工業株式会社
東光薬品工業株式会社
富山化学工業株式会社
日東メディック株式会社
日本アルコン株式会社
日本イーライリリー株式会社
日本化薬株式会社
日本ケミカルリサーチ株式会社
日本新薬株式会社
日本製薬株式会社
日本たばこ産業株式会社
ノーベルファーマ株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
バクスター株式会社
久光製薬株式会社
ファイザー株式会社
藤本製薬株式会社
扶桑薬品工業株式会社
マイラン製薬株式会社
丸石製薬株式会社
Meiji Seika ファルマ株式会社
メルクセローノ株式会社
持田製薬株式会社
ユーシービージャパン株式会社

（50音順）

（別添１）

2012 年 8 月 29 日

〇〇製薬株式会社
安全管理責任者 様：

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）

「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」のお願い

謹啓

本年４月に厚生労働省から「医薬品リスク管理計画指針」が通知されました。当研究班では、同指針に基づいて、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した研究活動を行っています。

今般、同指針にいう医薬品安全性監視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、製薬企業の皆様から情報を収集させていただくこととしました。収集した情報を基に、今後の使用成績調査等のあり方について検討してまいりたいと考えています。つきましては、下記の要領にて情報をご提供いただきたく存じますので、ご協力のほどお願い申し上げます。

ご回答いただいた情報の取扱いに際しては、機密性の確保に十分注意し、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・解析を行い、調査の種類・目的や時代、薬効領域等による集計・要約情報として公表させていただきます。また、ご協力いただいた企業には後日報告書を送付させていただく予定です。

なお、記入に際してご不明の点などございましたら、下記の返信先までご遠慮なくお問い合わせください。ご協力よろしくお願いいたします。

謹白

記

１．調査対象とする医薬品

2001 年（H13 年）４月から 2010 年（H22 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）を調査対象とします。

貴社においては、以下の医薬品が該当します。

	販売名	一般名	承認年月
1			
2			
3			

なお、共同開発品目（上記販売名に「*」）等で提携先企業が使用成績調査を行っている場合は、調査票の上部に「○○社から回答予定」などとお書き添えの上、白紙のままご返信いただくことで結構です。（提携先企業と共同で調査を行っている場合は、回答方法について両社間でご相談いただけますと幸いです。）

２．調査対象とする使用成績調査

上記１．に示した各医薬品について実施される「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）を調査対象とします（製造販売後臨床試験は対象外）。当該医薬品の製造販売後調査等基本計画書に記載した使用成績調査について、同封の調査票に沿って情報をご提供ください。

1 医薬品について 1 枚（両面）の調査票を同封しています。1 医薬品について 2 つ以上の使用成績調査（例えば使用成績調査と特定使用成績調査）を実施している場合は、お手数ですが、調査票をコピーの上で、1 使用成績調査について 1 枚の調査票をご記入いただけるようお願いいたします。

３．ご回答手続き

回答期限：　2012 年 10 月 1 日（月）必着

回答方法：　以下のいずれかの方法でご回答ください。

1. 同封の調査票にご記入の上、以下の返信先に郵送いただく。
2. 調査票（電子ファイル）にご入力の上、以下の返信先に電子メールで送付いただくか、そのプリントアウトを郵送いただく。
（調査票を電子ファイルでお送りしますので、以下までご連絡ください。）

返 信 先：　〒108-8641　東京都港区白金 5-9-1
北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学
成川 衛 宛て

電話：03-5791-6446
FAX：03-3444-2546
E-mail：rmp@pharm.kitasato-u.ac.jp

以上

（別添２）

調 査 票

調査対象医薬品

販売名	一般名	承認年月

使用成績調査（その____）

1．調査の種類　（該当する□にチェックしてください。全例調査の場合は、□使用成績調査（特定以外）にチェックした上で、４．症例登録の方法で□全例調査方式にチェックしてください。）

☒ 使用成績調査（特定以外）　□ 特定使用成績調査（旧特別調査を含む）

（当該調査の実施が承認条件とされている場合は右欄にチェック→□）

2．調査の目的　（実施計画書の記載を参考に、該当する□にチェック・記入してください。（複数回答可））

□ 未知の副作用の把握

□ 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握

□ 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握

□ その他→：________________________________

※ 特定使用成績調査の場合の調査対象患者

□ 小児　□ 高齢者　□ 妊産婦　□ 腎・肝機能障害者

□ 長期使用者　□ その他→：________________

3．比較対照群　（該当する□にチェック・記入してください。）

□ なし　□あり→ 対照群：________________

4．症例登録の方法　（該当する□にチェック・記入してください。）

□ 中央登録方式　□ 連続調査方式　□ 全例調査方式

□ 規定なし　□ その他→：________________

5．有効性に関する評価事項　（該当する□にチェック・記入してください。）

□ なし　□あり→ 主な評価指標：________________

6．調査の実施状況　（該当する□にチェックしてください。）

□ 終了（社内報告書を作成済み）　□ 実施中（→７．以下は可能な範囲でご記入ください。）

7．調査症例数　（対照群の例数は不要です。）

予定の症例数：__________例　実際の症例数：__________例

8．調査症例数の設定根拠　（該当する□にチェック・記入してください。）

□ 0.1 %の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも１例把握

□ （　　）%の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも１例把握

□ その他→：________________________________

9．調査で得られた情報及びそれに基づく対応

この調査で得られた情報及びそれに基づく対応について、当該医薬品のリスク管理の観点から重要と考えられるものを最大３つ選び、各々について、該当する□にチェック・記入してください。特にない場合は、最下欄の□なしにチェックしてください。

調査で得られた情報	左記の情報に基づく対応（複数回答可）
□ 未知の副作用が検出された （副作用：　　　　　　　　　　　） □ 既知の副作用のリスク因子に関して有益な情報が得られた（副作用： リスク因子：　　　　　　　　　　） □ 新たなリスク因子が判明した □ 想定していたリスク因子が再確認された □ 想定していたリスク因子が否定された □ その他（　　　　　　　　　　）	□ 緊急安全性情報／安全性速報の発出 □ 使用上の注意の改訂（改訂箇所にチェック） □ 警告　□ 禁忌 □ 効能効果/用法用量に関連する注意 □ 慎重投与　□ 重要な基本的注意 □ その他（　　　　　　　　） □ その他の情報提供資材の作成・改訂 （資材名：　　　　　　　　） □ その他（　　　　　　　　　　）
□ 未知の副作用が検出された （副作用：　　　　　　　　　　　） □ 既知の副作用のリスク因子に関して有益な情報が得られた（副作用： リスク因子：　　　　　　　　　　） □ 新たなリスク因子が判明した □ 想定していたリスク因子が再確認された □ 想定していたリスク因子が否定された □ その他（　　　　　　　　　　）	□ 緊急安全性情報／安全性速報の発出 □ 使用上の注意の改訂（改訂箇所にチェック） □ 警告　□ 禁忌 □ 効能効果/用法用量に関連する注意 □ 慎重投与　□ 重要な基本的注意 □ その他（　　　　　　　　） □ その他の情報提供資材の作成・改訂 （資材名：　　　　　　　　） □ その他（　　　　　　　　　　）
□ 未知の副作用が検出された （副作用：　　　　　　　　　　　） □ 既知の副作用のリスク因子に関して有益な情報が得られた（副作用： リスク因子：　　　　　　　　　　） □ 新たなリスク因子が判明した □ 想定していたリスク因子が再確認された □ 想定していたリスク因子が否定された □ その他（　　　　　　　　　　）	□ 緊急安全性情報／安全性速報の発出 □ 使用上の注意の改訂（改訂箇所にチェック） □ 警告　□ 禁忌 □ 効能効果/用法用量に関連する注意 □ 慎重投与　□ 重要な基本的注意 □ その他（　　　　　　　　） □ その他の情報提供資材の作成・改訂 （資材名：　　　　　　　　） □ その他（　　　　　　　　　　）
□ なし	

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について、ご意見があればお書きください。

ご協力いただきどうもありがとうございました。

ご記入者

会社名／部署名	
担当者お名前	
連絡先	電話：　　　　　　　　e-mail：

（内容について問い合わせをさせていただく場合がありますので、差し支えない範囲でご記入ください。本調査に関する照会以外の目的には使用いたしません。）

Ⅱ．分担研究報告書

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

分担研究報告書

諸外国におけるRMPの実施状況に関する研究

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，室長）
研究協力者　青木良子（国立医薬品食品衛生研究所，安全情報部第一室）

研究要旨

医薬品を安全にかつ有効に使用するためには，リスク最小化策を含んだリスク管理計画（RMP）の策定・実施が世界的に重要な課題となっている。欧米では我が国に先行してRMPが行われている。EUでは，既に実施されているEU-RMP（2001年の指令および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。

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。

A．研究目的

我が国での「医薬品リスク管理計画指針」の適用開始（平成25年4月）を前に，欧米で先行しているリスク管理計画（RMP）の状況について調査した。また，RMPにおいて副作用の特定に重要と考えられる「副作用疑い報告症例報告データベース」を用いたシグナル検出についても欧米での状況を調査した。

B．研究方法

1. 欧州医薬品庁（EMA）および米国FDAでのRMPの状況については，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，調査を行った。
2. 米国FDAにおける安全性検討事項の特定に関する現状調査については，米国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」および「市販後医薬品安全性評価の結果」の情報に基づき概要および対策と実際に規制措置が行われた事例を調査した。

C．研究結果

1. EUの状況

(1-1)新たなファーマコビジランス法の施行開始

EUでは2005年に制定された法令に基づきEUリスク管理計画（EU-RMP）が開始され，2012年にはこのEU-RMPをさらに推進するための法令である新たなファーマコビジランス法（指令2010/84/EU，規則(EU) No 1235/2010）の施行が開始された。新たな法令は，「医薬品の安全性とベネフィット/リスク・バランスをモニターするための欧州全体の既存システ

ムを強化することにより，公衆衛生を推進・保護することを目的とする」とされ，主要点としては以下の項目が挙げられている[1]。

・新たな科学委員会であるファーマコビジランス・リスク評価委員会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC)の創設。
・欧州での医薬品の安全性・有効性モニタリングに関与する全関係者の役割と責任の明確化と，協調を強めることによるEUの意思決定の強化・迅速化。
・患者および医療従事者の規制プロセスへの参画。例えば，消費者による医薬品との関連が疑われる有害事象の直接報告。
・医薬品に関する主要な情報の収集強化。例えば，リスクに応じて（risk-proportionate）課せられる市販後安全性・有効性研究を通じた収集。
・透明性および情報伝達の向上。例えば，PRACの議事予定や議事録の公開，および公聴会の開催。

この新たなファーマコビジランス法の開始に先立ち，運用面の詳細を規定した実施規則（EU）No 520/2012 が 2012 年 6 月 19 日付で公表され，これに基づいて医薬品安全性監視の基準(GVP : Good pharmacovigilance practices)[2] が作成されている。GVP は，16 のモジュールから成り，2012 年 1 月の時点で 10 のモジュールについて最終版のガイダンスが公表されており，EMA は 2013 年中にはすべてのモジュールのガイダンスが揃うとしている。

(1-2) EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）

(1-2.1) PRACとは[3]

EMAでは，市販後安全対策をこれまで担ってきたファーマコビジランス作業部会（PhVWP）が終了し，新たな法令のもとでPRACが創設された。PRACは，ヒト用医薬品のリスク管理をあらゆる面から評価することを責務とする委員会であり，この責務として，有害反応のリスクの検出，評価，最小化，および情報伝達などを，医薬品の治療効果も考慮しつつ行い，市販後安全性研究のデザインおよび評価と，医薬品安全性監視の査察も担当するとされている。

またPRACの主な責務には，ヒト用医薬品の安全性監視活動に関わる問題についての勧告やリスク管理システムに関する勧告の作成，およびリスク管理システムの有効性のモニタリングも含まれる。

PRACは通常，作成した勧告を，CHMP（ヒト用医薬品委員会），CMDh（相互認証方式および分散審査方式の調整グループ），EMA事務局，管理委員会，および欧州委員会（EC）へ適宜提出する。

(1-2.2) PRACの開催・議事録[4]

PRAC創設の第1回会議は2012年7月に開催され，実際の活動は第2回（9月）会議から開始された。通常の開催は月1回で，会議前には議事予定，会議の直後には重要点をまとめた会議のハイライト，約1か月後には詳細な議事録が公表されている。

議事録の項目は，**表1**の通り形式が決まっており，各項目について討議された情報が個々の医薬品ごとに記載されている。最新の2012年11月の議事録[5]では，「項目3」ではreferralによって新たな安全性レビューが開始された4つの医薬品（almitrineなど），「項目4」では新たにシグナルが検出された5つの医薬品（EudraVigilanceの項も参照）およびシグナルのフォローアップについて4つの医薬品，「項目5」リスク管理計画では承認後の21医薬品（abataceptなど），「項目6」定期的安全性最新報告では20医薬品（apixabanなど），「項目7」市販後安全性研究のプロトコルでは4つの医薬品（アンジオテンシン受容体拮抗薬など）ついて，背景，討議内容，結論の要約（助言・推奨など）など，個々の医薬品ごとにこ

れまで公にされて来なかった詳細な内容が掲載されている。

EMAは透明性向上の一環として，このほかにもウェブサイトを通じて様々な情報を公開するようになった（表2）。

表 1　PRAC の議事録の構成

1. Introduction
2. EU Referral procedures for safety reasons:
   Urgent EU procedures 安全性に関する付託（緊急のもの）
3. EU Referral procedures for safety reasons:
   Other EU referral procedures　同上（その他）
4. Signals assessment and prioritization　シグナルの評価と優先順位づけ
5. Risk Management Plans (RMPs)　リスク管理計画
6. Assessment of Periodic Safety Update Reports (PSURs)　定期的安全性最新報告の評価
7. Post-authorisation Safety Studies (PASS)

（以下省略）

表 2　最近EMAのウェブサイトで公開されるようになった情報

2011 年 3 月	EU 臨床試験登録の運用開始[6)]
2011 年 11 月	小児での臨床研究のデータベースの公開（2007 年以前に完了のもの）[7)]
2012 年 3 月	評価中のヒト用新薬のリストの公表開始[8)]
2012 年 5 月	EMA が副作用疑い症例報告をオンラインで公表開始[9)]

(1-2.3) PRAC における医薬品安全性のレビュー

PRAC での安全性レビューは referral（付託）という手続きで行われる。Referral とは，医薬品の安全性やベネフィット/リスク・バランスに関する懸念などの問題を解決するために適用される手続きのことである。PRAC によるレビューの状況は，EMA の"Referrals"のサイトでは医薬品名で検索することができ，referral されている医薬品についてレビューが現在どの段階にあるかを知ることができる（図１）。また，当該医薬品の安全性レビューに関連した様々な文書も公開されている。

(1-3)EudraVigilance[10)]

(1-3.1) EudraVigilanceで検出される安全性シグナルの評価結果の公表

EudraVigilanceはEUの副作用電子報告データベースシステムで，FDAの有害事象報告システム（FDA　Adverse Event Reporting System, FAERS）に匹敵する規模の副作用疑い症例報告が集積されている。EMAやFDAでは，このようなデータベースを用いて市販後に医薬品の使用に伴い発生する有害事象のモニタリングを行い，安全性が懸念される有害事象を特定するために「シグナル検出」を行なっている。

今回PRACの発足に伴い，EudraVigilanceで検出されたシグナルを評価・検討した結果が公表されるようになった（表１の「項目4」シグナルの評価と優先順位づけ）。公表されている情報は，米国のFAERS で公開されている情報と比べてはるかに詳しい情報となっており，市販後の新たな情報として有用である。表3に，例として，抗うつ薬agomelatineで検出された血管浮腫のシグナルに関する情報を示す。

EudraVigilance で検出されたシグナルも，後述の FAERS で検出されたシグナルと同様に，市販後の安全性確保のために注目すべき重要な情報と考えられる。

表 3　PRAC で検討された「シグナルの評価と優先順位づけ」の例（11 月会議の議事録より Agomelatine に関する情報の一部を示す）

Agomelatine：製品名 Valdoxan, Thymanax
　検出シグナル：血管浮腫

◇背景
- 適応：大うつ病エピソード
- 2009 年に承認されてから 2012 年までの推定使用量 5,800,000（人・月）
- EudraVigilance から 28 症例検出

◇討論

◇推奨の要約
- 製造業者は agomelatine 含有医薬品の血管浮腫に関する累積レビューと製品情報改訂案を 60 日以内に提出すること

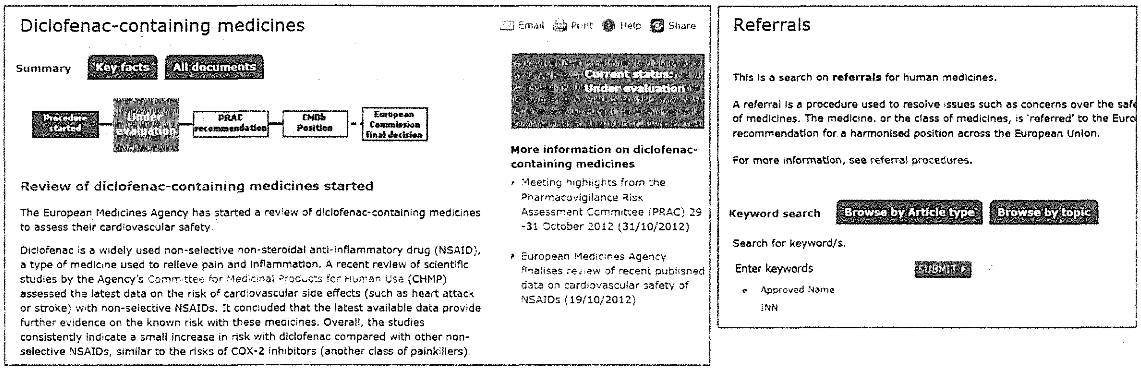

図1　PRACによる安全性レビュー

・左図：EMA で referral により安全性レビューが行われている医薬品のサイト（diclofenac の例）。レビューのステップがわかり易く図示されており，diclofenac については，アクセス時点で評価中であることがわかる。関連する文書（All documents）へのアクセスもできる。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing_medicines/human_referral_prac_000009.jsp&mid=WC0b01ac05805c516

・右図：Referral が行われている医薬品は，医薬品名等で検索できる。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

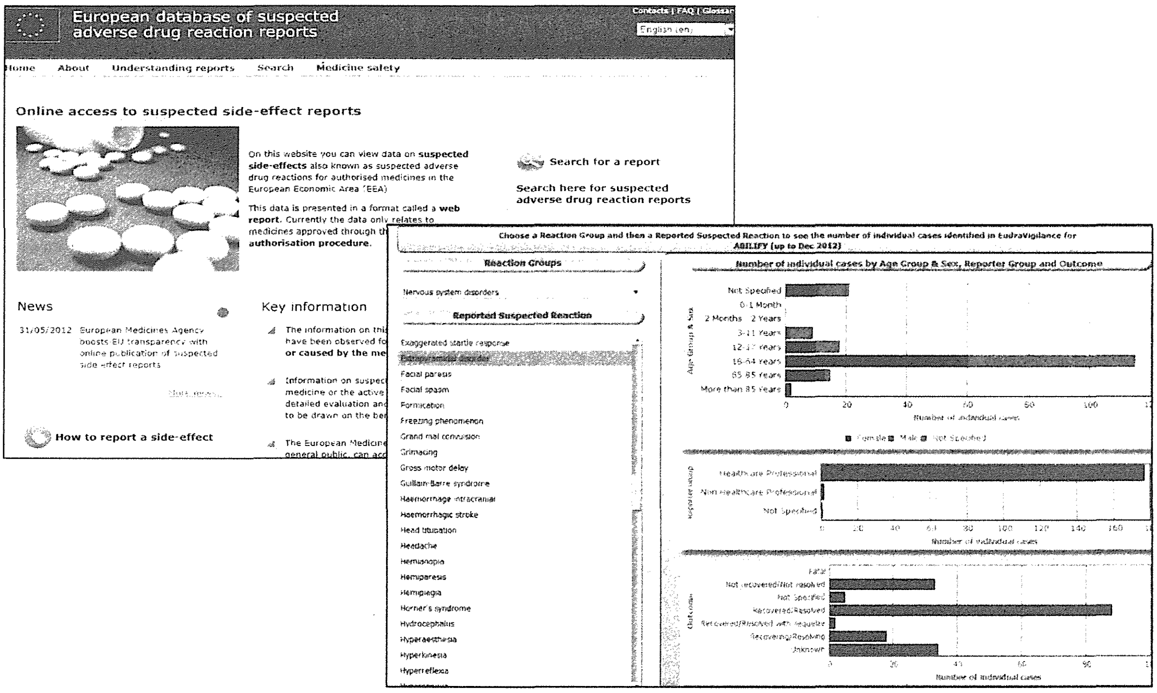

図2　EMAで公開された「医薬品との関連が疑われる副作用報告」の累計

・左図：EudraVigilance に集積された「医薬品との関連が疑われる個別症例安全性報告」のデータ検索サイト　http://www.adrreports.eu./EN/index.html

・右図：検索サイト内で，閲覧者は製品名または有効成分名を選択して，関連が疑われる個別症例の内訳（累積総数の年齢層別，性別，地域別の表示，副作用別の症例数など）を見ることができる。

(1-3.2) EudraVigilanceに集積された副作用疑い症例報告の公開

EMAは，2012年5月から新たなウェブサイトで，EudraVigilance に集積された医薬品との関連が疑われる副作用の報告の公表を開始した（図2）。今回公開されたのは，EEA（欧州経済地域）内で中央審査方式（EMAの管轄）で承認された約650種の医薬品および有効成分に関する情報である。EU各国で承認された医薬品（有効成分）についても公開される見込みである。ウェブサイト上の情報は，1つの医薬品（または有効成分）ごとに副作用疑い症例個別報告が集計され，年齢層別，性別，副作用の種別，転帰別に表示されており（図2），頻繁に更新されている。

2. 米国 FDA のリスク最小化策 REMS

(2-1.1) REMS とは [11-13)]

米国では，2007 年に成立した FDA 改革法により，市販後安全対策強化への大きな転換が図られた。この法令の規定に基づき，FDA には製薬企業にリスク評価・軽減対策（REMS）作成を求めることにより医薬品の安全性を強化する新たな権限が与えられた。REMS が要求されるのは，ある医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを確実にするため，添付文書の内容を超えてさらに安全対策の実施が必要であると FDA が判断した場合である。つまり REMS は，添付文書だけでは不十分な安全対策を実施するためのリスク最小化策であると言える。REMS は，すべての新薬には義務づけられていない点で，EU や日本の RMP（すべての新薬は承認申請時に RMP を提出しなければならない）とは大きく異なる。

REMS は製薬企業が作成し，FDA がレビューして承認する。FDA は医薬品の承認前でも承認後でも，リスクが重篤でありベネフィットがリスクを上回るために必要な場合には REMS を要求できる。

(2-1.2) REMS の構成と要素

表 4 に REMS の内容を示す。REMS は，目標（Goal）および目標を達成するためのいくつかの要素で構成されている。評価（REMS 実施後に目標が達成されたか評価）提出のタイムテーブルは，新薬の REMS には必ず含まれている要素である。その他の要素については，ベネフィットがリスクを上回るためにどれが必要か，FDA が決定する。Medication Guide（薬剤の処方毎に患者に手渡される）だけの REMS もあれば，Communication Plan（医療従事者向けに REMS 実施をサポートするためのレターの送付など）を含むもの，さらには Elements to Assure Safe Use（ETASU：安全な使用を確保するための要素），および実施のための Implementation System を含むものもある。これらの要素は処方者，薬剤師，患者の指針となることを目的としている。

表 4　FDA リスク評価・軽減対策（REMS）の構成と要素

I. Goal（目標）
II.REMS ELEMENTS　（REMS の要素）
- Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）
- Communication Plan（情報伝達プラン）
- ETASU（Elements to Assure Safe Use：安全な使用を確保するための要素）
- Implementation System（実施システム）
- Timetable for Submission of Assessments（評価提出のタイムテーブル）

ETASUの目的は，重篤なリスクのある医薬品を患者が安全に入手・使用できるようにすることであり，添付文書に記載された重篤なリスクを軽減するための重要な要素となっている。FDAがETASUの提出を企業に要求するのは，

- 有効性はあるが，重篤な有害事象と関連があり，ETASUを伴った場合のみ承認可能である場合（ETASUを伴わない場合は承認申請が取り下げられることになる）