

「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

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 調査の種類</li><li>2. 調査の目的（特定使用成績調査の場合の調査対象患者）</li><li>3. 比較対照群</li><li>4. 症例登録の方法</li><li>5. 有効性に関する評価事項</li><li>6. 調査の実施状況</li><li>7. 調査症例数</li><li>8. 調査症例数の設定根拠</li><li>9. 調査で得られた情報及びそれに基づく対応</li><li>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]</li></ol> |
|---|

## 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った。

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。

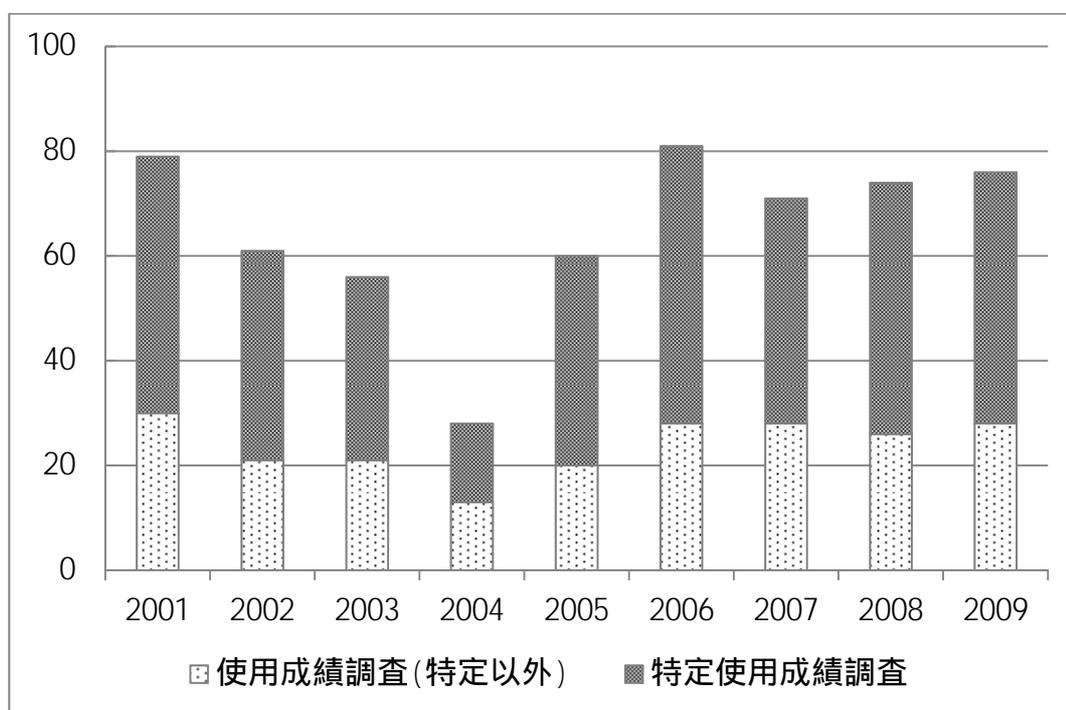


図 1 調査件数の推移

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考えられる要因の把握	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。

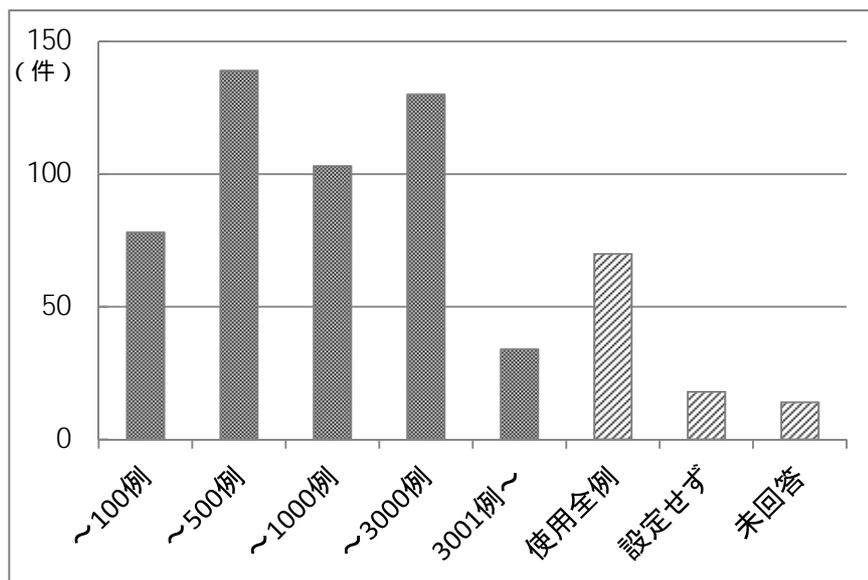


図 2 予定調査症例数の分布

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。

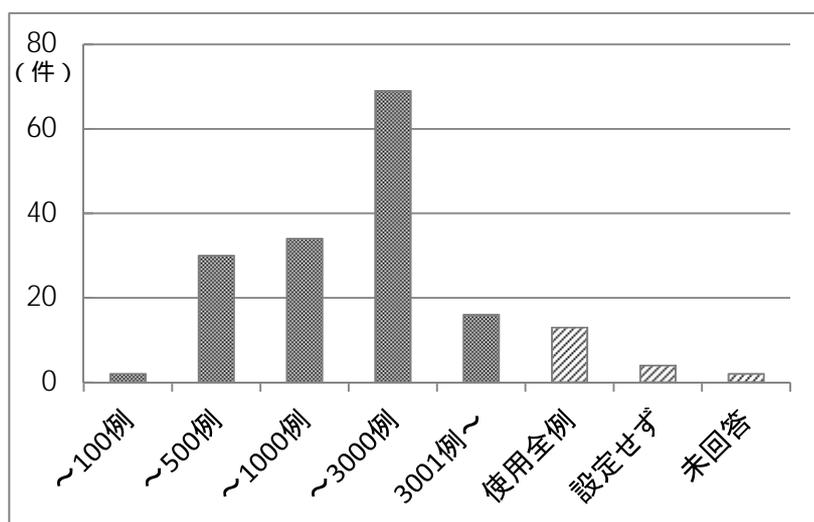


図 3 希少疾病医薬品以外の新薬の使用成績調査における予定調査症例数の分布

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。「 $\square$  %の頻度で発現する未知の副作用を  $\square$  %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。

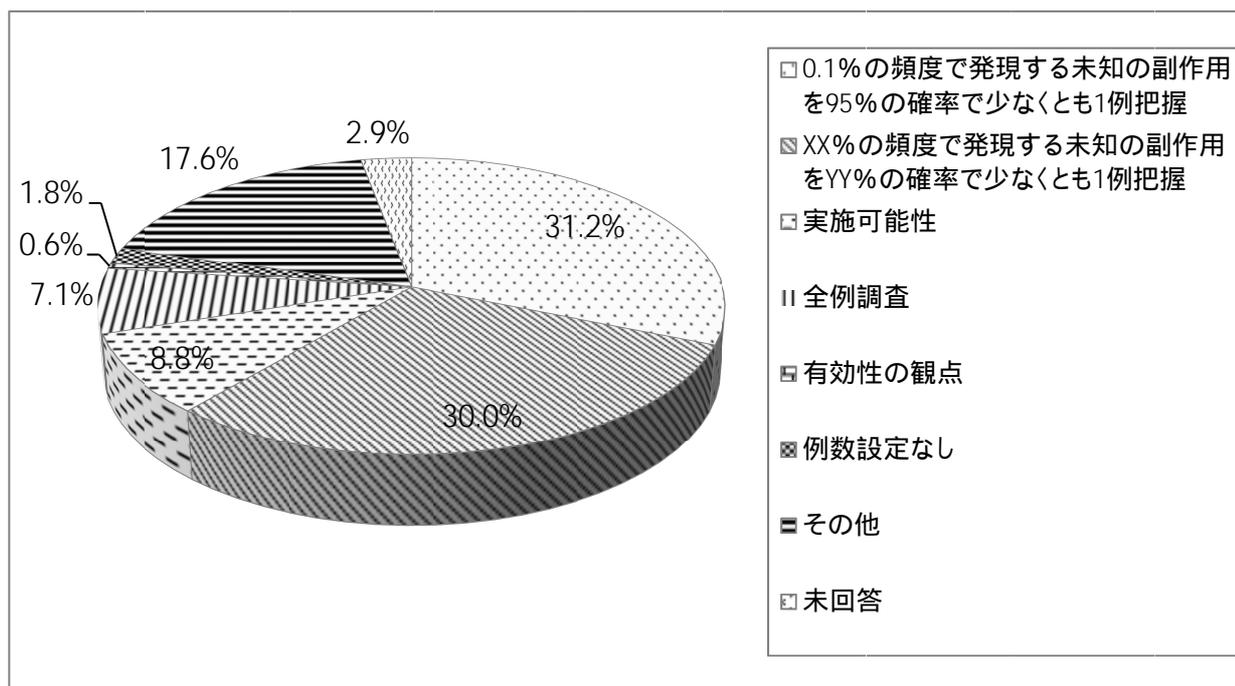


図 4 希少疾病医薬品以外の新薬の使用成績調査における調査症例数の設定根拠

### 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%)

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	<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>
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>
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>

#### 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する。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する。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する。

## 謝辞

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

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。

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

- ・ オーフア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、スパ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でない可能性があるため、臨床下における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ます。
- 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 ヶ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、通常的安全監視活動（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き、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ませんが、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。

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

(別添1)

2012年8月29日

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きたくとしました。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き予定です。

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

<b>調査票</b>
------------

**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）
<input type="checkbox"/> 未知の副作用が検出された （副作用： ） <input type="checkbox"/> 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： ） <input type="checkbox"/> 新たなリスク因子が判明した <input type="checkbox"/> 想定していたリスク因子が再確認された <input type="checkbox"/> 想定していたリスク因子が否定された <input type="checkbox"/> その他（ ）	<input type="checkbox"/> 緊急安全性情報 / 安全性速報の発出 <input type="checkbox"/> 使用上の注意の改訂（改訂箇所をチェック） <input type="checkbox"/> 警告 <input type="checkbox"/> 禁忌 <input type="checkbox"/> 効能効果 / 用法用量に関連する注意 <input type="checkbox"/> 慎重投与 <input type="checkbox"/> 重要な基本的注意 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> その他の情報提供資材の作成・改訂 （資材名： ） <input type="checkbox"/> その他（ ）
<input type="checkbox"/> 未知の副作用が検出された （副作用： ） <input type="checkbox"/> 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： ） <input type="checkbox"/> 新たなリスク因子が判明した <input type="checkbox"/> 想定していたリスク因子が再確認された <input type="checkbox"/> 想定していたリスク因子が否定された <input type="checkbox"/> その他（ ）	<input type="checkbox"/> 緊急安全性情報 / 安全性速報の発出 <input type="checkbox"/> 使用上の注意の改訂（改訂箇所をチェック） <input type="checkbox"/> 警告 <input type="checkbox"/> 禁忌 <input type="checkbox"/> 効能効果 / 用法用量に関連する注意 <input type="checkbox"/> 慎重投与 <input type="checkbox"/> 重要な基本的注意 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> その他の情報提供資材の作成・改訂 （資材名： ） <input type="checkbox"/> その他（ ）
<input type="checkbox"/> 未知の副作用が検出された （副作用： ） <input type="checkbox"/> 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： ） <input type="checkbox"/> 新たなリスク因子が判明した <input type="checkbox"/> 想定していたリスク因子が再確認された <input type="checkbox"/> 想定していたリスク因子が否定された <input type="checkbox"/> その他（ ）	<input type="checkbox"/> 緊急安全性情報 / 安全性速報の発出 <input type="checkbox"/> 使用上の注意の改訂（改訂箇所をチェック） <input type="checkbox"/> 警告 <input type="checkbox"/> 禁忌 <input type="checkbox"/> 効能効果 / 用法用量に関連する注意 <input type="checkbox"/> 慎重投与 <input type="checkbox"/> 重要な基本的注意 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> その他の情報提供資材の作成・改訂 （資材名： ） <input type="checkbox"/> その他（ ）
<input type="checkbox"/> 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。）