

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

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に関する研究

研究分担者 前田 玲(日本製薬団体連合会)
研究協力者 宮川 功(日本製薬団体連合会)、浅田和広(日本製薬工業協会)、
菊地信孝(米国研究製薬工業協会)、中野敦子(欧州製薬団体連合会)

研究要旨

本分科会では、2015年度の研究終了時のゴールを「国際的に通用し、かつ実現性のある最善のリスク最小化策評価方法を提言する」と想定し、本年度は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主な活動とした。収集した関連情報は 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)関連文献、海外動向調査として1)REMSの有効性に関するFDA公聴会情報(例:6/7/2012 Issue paper等)2)EU GVP Module V(Risk management system)及びXVI(Risk-minimisation measures)フォローアップであり、適宜要約を作成した(注:2)の公表時期が12/13/2012から1Q2013へ遅れたため来年度に持ち越し)。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。

A. 研究目的

国際的に通用し、かつ実現性のある最善のリスク最小化策の評価方法を検討するための情報収集を行い、今後の活動のための分析を行う。

B. 研究方法

1. リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に関する文献検索

予備的にMEDLINEで「risk/management/minimisation/minimization」をkey wordとして検索したところ、プロジェクトマネジメントから医療機関における安全管理まで様々な報告が広範に抽出され、本テーマの関連文献を特定することが困難であった。協力研究者と相談し、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として以下の著名

な3誌を選び、その2009年から2012年の3年間の目次を目視で検索し適宜文献を選択した。2013年についても可能な範囲で同様に検索した。

- Pharmacoepidemiology and Drug Safety
- Drug Safety
- Drug Information Journal

2. 国内外の当局活動の状況調査

国内、海外の当局の動向について以下の通り調査し、必要に応じ追加情報等について各社headquarterに確認した。

1) FDA

- (1)REMSの有効性に関するFDA公聴会(6/7/2012開催)の情報(Issue paper等)

- (2) PDUFA V における本テーマ関連活動の調査
- (3) 米国保険福祉省査察長官室による FDA の REMS 評価に対するレビュー結果の検討

2) EMA

(1) EU GVP Module V (Risk management system) の template (11/7/2012) における最小化策評価に関する規定

(2) EU GVP Module XVI

(Risk-minimisation measures) 検討

3) PMDA

下記についてリスク最小化活動の評価の関連事項について調査。

(1) MIHARI Project の研究報告

(2) RMP ガイダンス(2012/4 発出)の関連事項

(3) 炭酸リチウム血中モニタリングに関する適正使用のお願い(2012/9)

3. その他

レセプトデータベースを利用したリスク最小化活動の評価の実例を確認した。

C . 研究結果

1. リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に関する文献検索

最小化策に関する国内外の文献リスト及び簡単な要約をまとめた(別添資料参照)。なお、上記 2、3 に関する報告も含めた。EU GVP Module V/XVI は EMA website

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp 参照のこと。

全 24 報のうち、総論が 8 報、製品関連報告が 16 報であった。詳細な分析には至っていないが、それぞれの報告内容は概ね以下の通りである。

- 総論：承認品目におけるリスク最小化策の評価に関して FDA、EMA が分析並びに問題点を提起。
- 製品：方法論として、医療情報データベースの利用による処方実態調査(患者の適合性率、処方量、検査実施の確認)、患者/医療関係者への認知度・理解度の調査、特定事象のカルテを遡った確認の 3 種類に大別された。また複数の方法を組み合わせた報告もあった。

海外では多くの大規模データベースが活用可能であるため、リスク最小化策の有効性を検討する上で有力なツールとなりうると思われる。

患者/医療関係者への調査としてアンケート形式の情報収集が主な方法であった。この方法の問題点などについては 2-1) で述べる。特定事象についてカルテまで遡る方法は、データベースで捉えた事象の確認の目的で実施されるものと思われる。

これら文献の中で、Luis Prieto らが提唱している Dual evidence of risk minimisation measures effectiveness (リスク最小化活動が計画通り実施されていること(process indicator) その結果リスクが最小化されていること(final outcome indicator) の 2 点を確認する方法) は、リスク最小化活動の有効性の測定に関する今後の方向性を示すものとして参考となる。

FDA の REMS では timetable も提出するため、評価時期を定めることが求められるが、全ての REMS が測定対象かどうかについては不明である。また EU においてリスク最小化策の測定対象を定める指針等は把握できていない。今後、測定対象の選定基準に関する情報を調査する予定である。

なお、別添の文献要約については何らかの形で公表する予定である。

2.国内外の当局活動の状況調査

1) FDA

(1)REMS の有効性に関する FDA 公聴会
米国においては 2007 年の REMS 法制化後、REMS の有効な活用について官民学で検討されてきた。その一つのマイルストーンとして、Public Workshop (Federal Register/ Vol. 77, No. 86 / Thursday, May 3, 2012 / Notices

<http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm292337.htm>) が 2012 年 6 月 7 日に FDA により開催された。本 Workshop の Issue paper によれば、FDA は 2008 年 3 月から 2011 年 12 月までの 3 年 9 カ月で 105 品目 144 の REMS を評価してきたが、サンプルサイズや聞き取り項目等の標準的な評価方法が明確でないことを問題点としてあげ、その解決のための議論が開始された。当日は、リスク最小化策の知識と患者・医療関係者の行動変化を測定するという観点から、エンドポイント、サンプルサイズ、研究デザイン、ベースライン値の取り方等に関する問題点が挙げられたが、結論には至らなかった。

(2) PDUFA V における本テーマ関連活動の調査

上記の Public Workshop は PDUFA V の課題の一つとして継続検討される。PhRMA 作成の PDUFA V Roadmap

http://phrma.org/sites/default/files/182/pdufa-vmilestones_0.pdf によれば 2013 年 3Q に指針案公表、2014 年 3Q に最終ガイダンス通知予定とされている。引き続き情報収集に努める。

(3) 米国保険福祉省査察長官室による FDA の REMS 評価に対するレビュー結果の検討
2013 年 2 月に公表された標記報告書

<https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-11-00510.asp> は FDA の上位組織である HHS の査察長官室が FDA の REMS 評価について行った査察結果である。本報告書は最近入手されたため詳細は不明であるが、そのサマリー

には、FDA、スポンサー双方の REMS 評価が万全ではないこと、REMS の効果の信頼できる測定方法が同定されていないことが指摘されている。上記 PDUFA V の動向と合わせ今後の FDA の対応について追跡する。

2) EMA

(1)EU GVP Module V(Risk management system)の template (11/7/2012) における最小化策評価に関する規定

当該 Module の Part V(p,39)に、安全性検討事項のそれぞれに対しリスク最小化策の有効性の評価基準の詳細を記載すること、その指針は Module XVI/CIOMS IX 参照と記載されている。また Module V の template の V.1 に具体的な評価方法と成功の判定基準、V.2 に評価した結果最小化策が失敗した場合の分析と改善計画の記載様式が述べられている。

現時点で参照先の Module XVI が公表されていないため詳細は不明だが、template を見る限りリスクマネジメントプラン策定時には相当詳しい計画が求められるように読み取れる。

(2)EU GVP Module XVI(Risk-minimisation measures) 検討

前述の通り、本 Module の公表は予定より遅れている。EMA によれば公表時期は 1Q2013 とされている。公表後速やかに本研究班にて翻訳にとりかかる。

3)PMDA

下記についてリスク最小化活動の評価の関連事項について調査。

(1)MIHARI Project の研究報告

MIHARI Project は現在構築中の大規模データベースを将来活用するためのパイロット的な位置づけとして複数のデータベースの特性について検討されている。「レセプトデータを用いた処方実態調査及び安全対策措置の効果に関する試行調査報告書」が一つの成果として公表されている

http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1106_001.pdf。報告書によれば、限界はあるものの、リスク最小化策の評価ツールとしての可能性が示唆されている。

(2)RMP ガイダンス

<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240411-001.pdf> の関連事項

2012年4月に通知発出された指針では、リスク最小化活動の効果測定の必要性について指摘されているが、具体的な方法について記載はなく、RMPの様式にも記載欄はなかった。

<RMP ガイダンスより抜粋>

2.3 医薬品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定：…の策定に当たっては、各医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動について、その結果の評価又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）への報告を行う節目となる予定の時期を、各活動ごとに設定し、医薬品リスク管理計画書に記載する。

4.2：…、追加のリスク最小化活動が実施された場合には、そのリスク最小化活動の効果の評価のために追加の医薬品安全性監視活動の必要性も検討する。

6.3 追加のリスク最小化活動の実施計画：…

当該リスク最小化活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

具体的な方法については本研究班が提言することになる。

(3)炭酸リチウム血中モニタリングに関する適正使用のお願い(2012/9)

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/tekisei_pmda_07.pdf

「データ医科・調剤及びDPCレセプトデータを用いてPMDAで調査した」とある通り(株)日本医療データセンター(JMDC)データベースが分析対象であるが、PMDAがこの

ような情報を提供するにあたりDBを利用した初めての案件と思われる。今後の方向性を示唆するという観点から興味深い。

3.その他

リスク最小化活動の評価に相当する実例として、レセプトデータベース提供会社のJMDCが、スタチン投与患者における肝機能検査の実施状況に関する分析結果を配信した(JMDC Mail Magazine 2012/6/12 No.180)。企業も利用可能という点で一つのツールとしての可能性を示していると考える。

D. 考察

リスク最小化活動の評価に関する本格的な検討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2012年から開始されたところである。

FDAは、2007年からREMSの効果进行评估してきているがその実態は明らかではなく、公聴会の記録から、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。更には、FDAのREMS評価に関するHHSの監査報告書でもその評価方法の確立の必要性が指摘されている。

他方EMAは2012年7月から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。その具体的な方法論はModule XVI(Risk-minimisation measures)に記述されるはずであるが、公表時期は当初の予定より遅れている。

本邦では2012年4月発出のRMPガイダンスにおいて、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。

欧米における追加のリスク最小化策が付与される基準について現段階で指針等の情報は把握できていないが、その割合は、EUでは29%（2005年11月～2010年1月）¹⁾、米国では41%(2011年度承認品目2)のREMS付与状況を筆者が算出)と、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いる。また、主な追加のリスク最小化策は、患者また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等より慎重になるべきであろう。

本年1月、日本薬剤疫学会事務局より同テーマの指針策定を検討予定であるとの連絡を頂いた。同学会事務局と協議の結果、複数の指針が存在することが必ずしもユーザーにメリットにならないとの判断から、指針等の作成は本研究班で行うことが合意された。同学会からは、適宜情報共有を求められているため、来年度中に途中経過を発表する可能性がある。米国においては2007年のREMS法制化後、医療機関や企業への負担が大きすぎるとの議論を受け、REMSを標準化後、2011年には承認対象であるREMSからMedication Guideを独立させその配布方法を定めたガイドダンス³⁾を発出するなどの制度変更を実施し、関係者の負担を軽減させた。少しでも改善することを常に考えるというこのような姿勢は評価されるべきである。

E . 結論

- (1) リスク最小化活動の評価の方法に関する文献を検索したところ、方法論について推奨するような報告は見当たらなかったものの、今後の方法論を示唆する文献は得られた。
- (2) 欧米では2012年から本件についてPDUFAやGVPという規制と連動して本格的に検討が開始され、その活動はより活発なものとなってきた。
- (3) 欧米同様本邦においても、リスク最小化活動の効果の評価の必要性は指摘されているが、具体的な対応状況は欧米が先んじている。
- (4) 欧米と本邦では追加のリスク最小化活動の付与状況が大きく異なるため、効果測定の対象を検討する際に注意を要する。
- (5) 具体的な方法論が記載されると想定される本年1Qに公表予定であるEU GVP Module XVI (Risk-minimisation measures) は公表後速やかに内容検討し、今後の研究に資する。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考資料)

- 1) Zomerdijk IM, Fakhredin A, Tabatabaei S, Trifiro G, Blackburn SCF, Miriam Sturkenboom MCJM and Straus SMJM. Risk Minimization Activities of Centrally Authorized Products in the EU A Descriptive Study. Drug Saf; 2012.35.299-314

2) FY2011 FDA Innovative Drug Approvals
(Nov, 2011)

<http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm278358.pdf>
(2013年2月26日アクセス)

3) Guidance Medication Guides —
Distribution Requirements and Inclusion
in Risk Evaluation and Mitigation
Strategies (REMS)

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM244570.pdf> (2013年3月6日
アクセス)

