

201328027A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成 川 衛

平成26(2014)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

成川 衛	9
天沼 喜美子	17
堀 明子	29
前田 玲	43

III. 参考

資料 1	51
------	----

「医療機関における使用成績調査の実施体制に関するアンケート調査」および
「副作用情報に焦点を当てた添付文書の利用に関するアンケート調査」報告書

資料 2	81
------	----

「全例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

資料 3	109
------	-----

米国保健福祉省・監察総監室 (Office of Inspector General) 報告書:「FDA には、REMS (リスク評価・軽減対策) が医薬品安全性を向上させているか判断するための包括的なデータが不足している」(国立医薬品食品衛生研究所・安全情報部 翻訳)

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

平成 25 年度 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

医薬品リスク管理計画（RMP）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。研究 2 年度である本年度は、医療機関側の実態も含め安全性監視について様々な観点から現状や問題点を把握した。また、有害事象データベースを用いた欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）でのシグナル検出について最新情報を調査した。ベネフィット・リスク評価について、FDA 等における状況を調査するとともに、国内で製造販売後に安全対策措置等が行われた医薬品について調査検討した。また、リスク最小化活動の効果の評価について欧米等の状況を調査し、最終提言に向けたアウトラインを策定した。

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。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、日本の医療制度にも合致した医薬品リスク管理の運用方法の検討、制度の改善案などに関する検討を行う。

（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	若尾 りか	（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	岡本 里香	同
前田 玲	日本製薬団体連合会	御前 智子	同
		江崎 麻美	同
		村上 裕之	同
		貞末 裕美	同
		井澤 唯史	同
		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
		安岡 由佳	同
		中野 敦子	欧州製薬団体連合会

（研究協力者）

岩崎 麻美	北里大学大学院薬学研究科
金子 真之	同
冠 和宏	同
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
太田 有子	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月から実施された。

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2年度である本年度は、医療機関側の実態も含め、安全性監視について様々な観点から現状や問題点を把握するとともに、全例調査の実施状況及び意義について調査を行った。また、有害事象データベースを用いた欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）でのシグナル検出について最新情報を調査した。ベネフィット・リスク評価について、FDA等における状況を調査するとともに、国内で製造販売後に安全対策措置等が行

われた医薬品について調査検討した。また、リスク最小化活動の効果の評価について欧米等の状況を調査し、最終提言に向けたアウトラインを策定した。

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

医薬品の安全性監視のうち、従来我が国行われてきた「使用成績調査」について、様々な観点からその現状や問題点の把握を試みた。

再審査結果に基づいて添付文書が改訂された医薬品について、当該添付文書中の副作用の項から治験時及び再審査終了時の副作用発現率を抽出し、比較検討した。承認時と再審査終了時の副作用発現率の差が大きいもの等について、その背景を分析した。

再審査報告書が公表されている医薬品について、再審査期間中に行われた製造販売後調査の概要、製造販売後調査以外により収集された安全性情報、これらの情報に基づく添付文書の改訂に関する情報を入手し、製造販売後調査の特性を分析するとともに、安全性又は有効性に関連する添付文書の改訂の情報源について整理分析した。

使用成績調査に関する医療機関側の実施状況や問題点を把握するため、アンケート調査により、医療機関におけるその実施体制等について調査した。また、医療現場で身近に活用されている添付文書について、薬剤師に対

し特にその副作用情報の解釈等に焦点を当てたアンケート調査を実施した。

全例調査の実施が承認条件とされた医薬品について、当該医薬品を製造販売する企業に対してアンケート調査を実施し、調査の背景・目的、症例数・期間、調査に要したリソース、調査の意義や医療関係者の反応等の情報を収集した。得られた情報を収集分析し、全例調査の問題点や改善の方向について検討した。

これを踏まえて、全例調査を含めた市販後の使用成績調査のあり方及び添付文書における情報提供のあり方について考察した。

2. 諸外国における RMP の実施状況

市販後の新たな「安全性検討事項」特定のために行われている欧州医薬品庁 (EMA) での EudraVigilance を用いたシグナル検出及び米国食品医薬品局 (FDA) での FAERS を用いたシグナル検出について、各々 EMA、FDA がウェブサイトを通して公開している情報、各規制機関の担当者による学会発表等に基づき最新情報を調査するとともに、米国情報については、米国保健福祉省の監察総監室 (OIG) のレポートの翻訳及び FDA への訪問調査を行った。これらに基づき、シグナル検出、市販後安全性評価等の意義について検討した。

3. ベネフィット・リスク評価のあり方

米国では "Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making" が 2013 年 2 月に公表され、本資料においてベネフィット・リスク評価の具体的な FDA のフレームワークが提示された。FDA のフレームワークでは、意思決定要素 (Decision Factor) として、5 つの要素があげられており (Analysis of Condition, Current Treatment Option, Benefit, Risk, Risk Management)、関連す

る今後の作業計画等が示されているが、公開情報のみでは情報収集が不十分であることが想定されるため、FDA を訪問し、更なる情報収集を行った。

また、今後、本邦でのベネフィット・リスク評価の方法を検討するために、2009 年 4 月 1 日から 2014 年 1 月までに厚生労働省又は医薬品医療機器総合機構 (PMDA) から公表されている、製造販売後に安全対策措置等を講じた医薬品に関する「調査結果報告書」をウェブサイトで検索し、ベネフィット・リスクに関する情報の観点で整理を行った。

4. リスク最小化活動の効果の評価方法

国内外の規制当局の活動状況の調査として、米国については、処方せん薬ユーザーフィー法 (PDUFA) V に基づき開催された 2 つの会議の内容と FDA 発表資料の調査並びに OIG による FDA のリスク評価・軽減対策 (REMS) 評価に対する報告書のレビューを行った。欧州については EU GVP のうち関連する 2 つの Module を調査し、日本については PMDA によるレセプトデータを用いた試行調査報告書をレビューした。また、電話会議等により、米国の CRO 社 (CRO) から情報収集を行った。

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 22 日

第 2 回 平成 24 年 12 月 9 日

C. 研究結果

1. 安全性監視計画

添付文書を用いた承認前及び市販後に得られる副作用発現率の比較では、添付文書に記載されている副作用発現率は、ほとんどの医薬品において、承認時（治験）に比し再審査終了時（使用成績調査等）に低下していた。承認時と再審査終了時の副作用発現率の違いと施設数及び症例数との関連性が示唆された。

再審査報告書による分析では、添付文書の改訂の情報源は、自発報告など製造販売後調査以外の情報に基づくものが多く、製造販売後調査で得られた情報に基づく改訂は少なかった。また、特別な集団を対象とした製造販売後調査は多く行われていないことが示された。

安全性監視に関する医療機関側の実態調査では、使用成績調査は医局を中心に実施されており薬剤部門の関与は少ないこと明らかになった。また、医療現場では、医薬品安全性情報のソースとして添付文書や使用成績調査が信頼され用いられているが、その情報がどのように収集されているかの実態はあまり把握されていないことが示された。

全例調査に関するアンケート調査では、全例調査の意義が評価されるケースがある一方で、リスク管理の実効性を高める上で改善の余地があることが示された。また、運用に関しても、調査票の簡素化や調査事項の絞り込みを求める意見や全例調査の終了の基準や手続きの明確化を求める意見が多く得られた。

2. 諸外国における RMP の実施状況

欧州においては、2013 年度には、モニタリング強化対象医薬品の添付文書（package leaflet）及び製品概要（SmPC）でのシンボルマーク **black triangle** の表示開始、新たなシグナル管理プロセスの実施とシグナルに基づいた勧告の公表開始という 2 つの大きな動きがあった。欧州では検出されたシグナルの

半数以上が **EudraVigilance** をデータソースとしており、評価されたシグナルの 70% が添付文書改訂に繋がっていた。また、米国では添付文書改訂の半数以上が **FAERS** 解析データを根拠としていることが示されていた。これらの結果は、ごく最近の欧米において、自発報告によるシグナル検出が市販後の安全性検討事項特定に極めて重要であることを示している。

米国におけるリスク最小化策である **REMS** の評価について、**OIG** による「**REMS** 評価に関するレポート」を資料として翻訳し、評価の仕組み及び現状をまとめた。本レポートでは、**FDA** による **REMS** の評価には多くの問題点があることが指摘されていた。また、**FDA** では **REMS Integration Initiative** による取り組みが進んでおり、2013～2014 年度には **REMS** に関するいくつかの文書やガイドダンスが公表される見込みである。

3. ベネフィット・リスク評価のあり方

FDA 訪問調査では、主として、①ベネフィット・リスク評価の検討の経緯・考え方について、②パイロットでの検討について、③製造販売後のベネフィット・リスク評価のフレームワークについて、④定量的手法をベネフィット・リスク評価に使用することの妥当性について議論を行った。

2009 年 4 月 1 日から 2014 年 1 月までに厚生労働省又は **PMDA** から公表されている、製造販売後に安全対策措置等を講じた医薬品に関する「調査結果報告書」は 27 報であった。全ての報告書においてリスクに関する情報が記載され、かつ評価されていた一方で、ベネフィットに関する情報が記載されていたのは、27 報中 9 報であり、このうち、ベネフィットに関する情報が評価されていると解釈できたものは 7 報であった。**EMA** で検討されているような定量的手法を用いたものはなかった。

4. リスク最小化活動の効果の評価方法

EU GVP draft Module XVI (リスク最小化策：ツールの選択及び有効性測定のための指標)、FDA public meeting の情報より、リスク最小化策の有効性の測定に関する考え方が判明した。骨子となる考え方は、有効性評価対象となる最小化策に一律の基準を与えることは難しいこと、評価指標にはプロセス、アウトカムの2種類があること、評価する際には保健衛生上の必要性和評価に係るリソースを考慮すること等である。

これまで収集・分析した国内外の情報及び規制等を考慮し、以下の方向性で提言のアウトラインを策定することとした。

- 全体的な構成
 - リスク最小化の有効性の測定に関する原則：主に考え方(例：EU GVP Module XVI)を記載
 - 実例の紹介
- リスク最小化策の有効性評価の方法に係る原理・原則等は、EU GVP Module XVIに倣う。
- 具体的な方法については、プロセス及びアウトカムという dual indicators を骨子とした測定方法、教育資材の測定変数はKAB (Knowledge/Attitude/Behavior) を中心に考える。

D. 考察

本研究では、「医薬品リスク管理計画指針」が施行されたばかりの状況において、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、「使用成績調査」に焦点を当て、様々な観点からその現状や問題点を把握し、改善の方向性について検討した。添付文書に記載されている副作用発現率は、ほとんどの医薬品において、承認時(治験)に比し再審査終了時(使用成績調査等)に低下していた。使用成績調査等で得られた情報に基づく添付文書の改訂は、自発報告情報等に基づく改訂に比べて少なく、また、特別な集団を対象とした製造販売後調査は多く行われていなかった。医療現場では、医薬品安全性情報のソースとして添付文書や使用成績調査が信頼され用いられているが、その情報がどのように収集されているかの実態はあまり把握されていないことが示された。全例調査については、調査票の簡素化や調査事項の絞り込みを求める意見や全例調査の終了の基準や手続きの明確化を求める意見が多く得られ、リスク管理の実効性を高める上で改善の余地があるものと考えられた。

諸外国におけるRMPの実施状況について、EudraVigilanceやFAERSを用いたシグナル検出は、既にEMAやFDAが通常行っている安全性監視の方法の一つとなっているが、今回の調査により、このような自発報告に基づくシグナル検出が市販後の安全性検討事項の特定に極めて重要であることが改めて明らかになった。FDAのREMSの評価については、OIGのレポートにより多くの問題点があることが指摘されているが、REMSの評価を含めた数々の問題についてはFDAのREMS Integration Initiativeでの取り組みが行われており、近い将来、ガイダンス等が公表される見込みである。

ベネフィット・リスク評価については、既に、欧米ではその手法に関する検討が始まっており、本邦においても、本邦に適したベネフィット・リスク評価が望まれる状況となっている。ベネフィット・リスク評価において、仮に定性的な方法を用いる場合の利点として、

規制判断を説明でき、かつ、承認前から製造販売後まで一貫して使用できる点があると考えられた。また、今後の検討にあたって注意すべき点として、ベネフィット・リスク評価を、定性か定量かといった、方法論を中心とした視点でとらえるのではなく、ベネフィットリスクバランスを向上・維持するためのツールとしてとらえ、検討していくことが重要と考える。また、既存の仕組みである RMP と連動するようなフレームワークを作っていく、承認段階から製造販売後まで、ベネフィットリスクバランスの向上・維持を得ることが必要であろう。

リスク最小化活動の効果の評価については、これまでに収集してきた情報を総合的に分析・解釈すると、本邦におけるリスク最小化策の有効性の評価に関する考え方がある程度方向付けできる。そして、最小化策は標的リスクの種類や性質に応じて最適な方策であること、最小化策の有効性の測定のためプロセスとアウトカムという 2 種類の指標を用いること、もっとも多く利用される最小化ツールである教育資料については知識・態度・行動の 3 点を測定すること、等に要約される。しかしながら、統一した手法をすべてに適用するという考え方は不適切であり、この有効性の測定に関する詳細な方法論を提示するにはその必要性と可能性について更なる議論が必要である。その際には、各地域の規制や医療環境を考慮する必要があると考える。

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考え。

これまで 2 年間の研究により、我が国でリスク管理計画制度をより効果的に実行していくための課題が概ね明らかになった。今後、これらについてさらに分析を加えながら、日本の医療制度にも合致した医薬品リスク管理の運用方法の検討、制度の改善案などに関する検討を行う

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 成川 衛. 医薬品の使用成績調査の実施状況及び意義に関する調査研究(アンケート調査に基づく考察). レギュラトリーサイエンス学会誌 2014; 4(1): 11-19.
2. 渡邊達也, 岩崎麻美, 氏原淳, 成川衛. 添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較. 臨床薬理 2013; 44(6): 463-468.
3. 渡邊達也, 岩崎麻美, 氏原淳, 成川衛. 医薬品添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会(東京) 2013 年 12 月

4. 冠和宏, 成川衛. 製造販売後調査の特徴および安全対策への寄与に関する研究. 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (東京) 2013年9月

5. Kanmuri K, Narukawa M. Characteristics of post-marketing studies and their contribution to post-marketing safety measures in Japan. *Pharmaceutical Medicine* 2014 (in press)

6. 太田有子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文字. 欧州 EMA における新ファーマコビジランス法施行後の医薬品安全性レビューとその情報提供. 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (東京) 2013年9月

7. 太田有子, 前田初代, 丸野有利子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文字. 国立衛研「医薬品安全性情報 2013年」から-FDAの「市販後医薬品安全性評価」およびEMAの「安全性シグナル」での公表情報について. 日本薬学会第134年会 (熊本) 2014年3月 (予定)

8. 中野敦子, 浅田和広, 菊地信孝, 宮川功, 前田玲, EUにおけるファーマコビジランスガイドライン<7>-安全性コミュニケーション (Module XV) について-. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013; 44(8): 624-634.

9. 前田玲, 浅田和広, 菊地信孝, 宮川功, 中野敦子. EUにおけるファーマコビジランスガイドライン<8>-リスク最小化策: ツールの選択及び有効性測定のための指標 (Module XVI) について-. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013; 44 (10) : 814-826.

10. 成川衛. リスク最小化策の問題点と今後の期待. 日本薬剤疫学会第19回学術総会 (東京) 2013年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

II. 分担研究報告書

平成 25 年度 分担研究報告書

安全性監視計画に関する研究

研究分担者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科）
研究協力者 渡邊達也（同）、冠 和宏（同）

研究要旨

医薬品リスク管理計画（RMP）の中の「安全性監視」のうち、従来我が国行われてきた「使用成績調査」について、様々な観点からその現状や問題点の把握を試みた。ほとんどの医薬品において、添付文書に記載されている副作用発現率は、承認時（治験）に比し再審査終了時（使用成績調査等）に低下しており、また、使用成績調査等で得られた情報に基づく添付文書の改訂は、自発報告情報等に基づく改訂に比べて少なかった。特別な集団を対象とした製造販売後調査は多く行われていないことが示された。医療現場では、医薬品安全性情報のソースとして添付文書や使用成績調査が信頼され用いられているが、その情報がどのように収集されているかの実態はあまり把握されていないことが分かった。全例調査については、その運用に関して、調査票の簡素化や調査事項の絞り込みを求める意見や全例調査の終了の基準や手続きの明確化を求める意見が多く得られた。

これらを踏まえて、全例調査を含めた市販後の使用成績調査のあり方及び添付文書における情報提供のあり方について、今後さらに検討を加えていく必要がある。最終的には、RMP 制度下で、使用成績調査を含めた我が国における医薬品安全性監視の実効性を高めていくための方策について、具体的な提案を取りまとめていくこととしたい。

A. 研究目的

本分担研究では、医薬品リスク管理計画（RMP）の構成要素の一つである「安全性監視計画」を研究対象とする。なかでも、従来、我が国で行われてきた「使用成績調査」に焦点を当て、様々な観点からその現状や問題点の把握を試みることにした。これらを通して、RMP 制度の下で、安全性監視を含む我が国の医薬品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。

本分担研究は、主に以下の研究項目から構成される。

(1) 承認前及び市販後に得られる副作用発現率の比較

再審査が終了し、添付文書にその結果が反映された医薬品に着目し、当該添付文書中の「使用上の注意」の中の副作用の項におけるデータ比較を通じて、承認時と再審査終了時における医薬品の副作用発現率の違いと、その情報が収集された背景的特徴を明らかにすることを目的とした。

(2) 使用成績調査の市販後安全対策への寄与に関する調査

再審査報告書が公表されている医薬品に着目し、再審査期間中に行われた製造販売後調

査の特徴を整理するとともに、市販後安全対策への製造販売後調査の寄与について分析することを目的とした。

(3) 安全性監視に関する医療機関側の実態調査

医療機関及び薬剤師に対するアンケート調査により、使用成績調査等に関する医療機関側の実施体制や問題点を把握するとともに、添付文書の情報（特に副作用情報）の解釈のされ方について情報を収集し、使用成績調査等のあり方について検討することを目的とした。

(4) 全例調査のあり方の検討

使用成績調査の一形態として従来我が国で行われてきたいわゆる「全例調査」について、製薬企業に対してアンケート調査を実施し、その実施状況や問題点を把握し、全例調査のあり方について検討することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 承認前及び市販後に得られる副作用発現率の比較

2010年1月～2012年12月までに再審査が終了し、その結果に基づいて添付文書が改訂された医薬品123品目の添付文書を研究対象とした。まず、対象医薬品の添付文書中の副作用の項から、適応疾患毎に治験時及び再審査終了時の副作用発現率を抽出し、比較検討した。次に「承認時副作用発現率から再審査終了時副作用発現率を差し引いた差」が40%以上のもの及び0%以下のものに関して、再審報告書から使用成績調査の実施施設数を調査するとともに、治験時及び使用成績調査等における副作用発現率を算出する際の分母（総症例数）の平均値を算出した。また、調査対象医薬品を薬効分類で分類し、分析した。

(2) 使用成績調査の市販後安全対策への寄与に関する調査

2009年12月～2012年12月までに再審査報告書が公表されている医薬品を研究対象とし、当該医薬品の再審査報告書から、再審査期間中に行われた製造販売後調査のデザイン及び収集された情報の概要、製造販売後調査以外により収集された安全性情報、並びにこれらの情報に基づく添付文書の改訂に関する情報を入手し、データベース化した。これに基づいて、製造販売後調査の特性を分析するとともに、安全性又は有効性に関連する添付文書の改訂の情報源について整理分析した。

(3) 安全性監視に関する医療機関側の実態調査

医薬品の安全性監視活動、特に使用成績調査に関する医療機関側の実施状況や問題点を把握するため、①医療機関におけるその実施体制等について調査するとともに、②医療現場で身近に活用されている添付文書について、薬剤師に対し特にその副作用情報の解釈等に焦点を当てたアンケート調査を実施した。

東京都病院薬剤師会登録医療機関に対してアンケート調査票を郵送し（②については当該医療機関に所属する薬剤師3名から回答をいただく方法とした）、得られた回答の情報を集計分析した。

調査項目の概要を表1に示す。

表 1 調査項目の概要

(医療機関向け調査票)	
1.	医療機関の規模
2.	薬剤部門の人数
3.	使用成績調査の関与部門
4.	薬剤部門としての関与
5.	どのような業務に関与しているか
6.	全例調査への関与の有無
7.	薬剤部門としてのインセンティブ
8.	今後の使用成績調査業務への関与
(薬剤師向け調査票)	
1.	回答者の年代
2.	所属医療機関の規模
3.	業務経験年数
4.	治験業務への関与
5.	副作用情報を調べる際の各種情報源の利用状況
6.	医療用医薬品添付文書における副作用情報の記載について
7.	ある医薬品の模擬的な副作用情報を閲覧した際の薬剤師としての判断
8.	データソースへの意識
9.	医薬品リスク管理計画について

(4) 全例調査のあり方の検討

2001年4月から2013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）であって、承認時に「全例調査の実施」の条件が付されたものを調査対象医薬品とした。当該医薬品を製造販売する企業の製造販売後調査等管理責任者宛てに調査票を郵送し、回答が得られた情報を収集分析した。

調査項目の概要を表2に示す。

表 2 調査項目の概要

1.	調査の背景・目的
2.	調査症例数
3.	調査期間
4.	症例の登録
5.	症例データの収集方法
6.	予定症例数（期間）に到達した後の対応
7.	当該全例調査に要したリソース
8.	当該全例調査の意義
9.	当該全例調査に対する医療関係者の反応 [自由記載]
10.	その他、リスク管理の観点からみた当該全例調査の意義、調査の実施・運用上の問題点など [自由記載]

C. 研究結果

(1) 承認前及び市販後に得られる副作用発現率の比較

123品目で比較可能な104組（治験時副作用発現率と再審査終了時副作用発現率の両データが揃っているものを「1組」と定義）のデータについて、承認時副作用発現率、再審査終了時副作用発現率の関係の散布図を作成した（図1）。その結果、88組のデータで承認時副作用発現率の方が大きかった。

使用成績調査の実実施施設数を調査したところ、再審査終了時の副作用発現率の方が大きいものは使用成績調査の実実施施設数が多い傾向が見られ、副作用発現率と実施施設数の間での関連性が示唆された。また、治験時と再審査終了時の副作用発現率の差が小さくなるにつれ、総症例数が多い傾向が見られた。薬効分類による分類では特に特徴的な傾向はみられなかった。

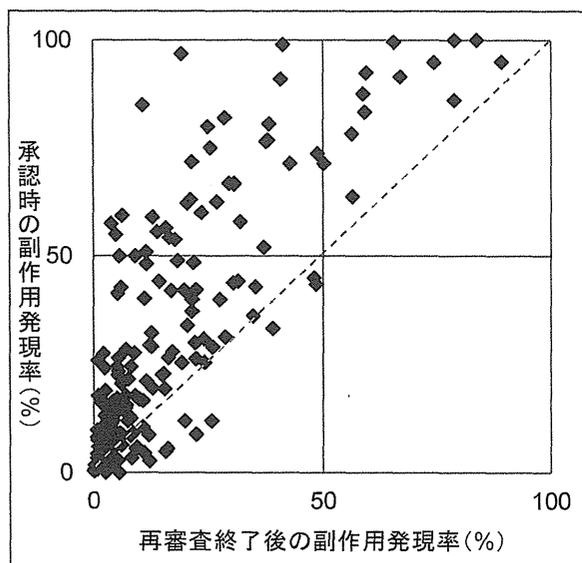


図1 承認時及び再審査終了時の副作用発現率

(2) 使用成績調査の市販後安全対策への寄与に関する調査

研究対象とした150製品では、再審査期間中に少なくとも1つ以上の製造販売後調査が実施されていた。計302の製造販売後調査が行われており、これらは全て対照群のない観察研究として実施されていた。高齢者、腎機能/肝機能障害患者などの特別な集団を対象として実施された特定使用成績調査は比較的少なかった。8.7% (13/150) の製品において製造販売後調査で得られた情報に基づく安全性関連の添付文書の改訂が行われていた一方で、68.0% (102/150) の製品では製造販売後調査以外の情報 (自発報告、海外安全性情報、措置報告等) に基づいて添付文書の改訂が行われていた。

(3) 安全性監視に関する医療機関側の実態調査

(医療機関向け調査)

599の医療機関に調査票を送付し、166施設から回答を得た (回収率: 27.7%)。医療機関内で使用成績調査を主に担当している部

署 (複数回答可) は、「医局」及び「薬剤部門」が各々76施設であり、「治験・臨床研究部門」が28施設であった。使用成績調査業務に薬剤部門として関与している施設は77施設 (47%) であった。関与あり施設における業務としては、「相談窓口」や「契約手続き」など調査開始前までに実施する項目で割合が高く、「調査票の記載補助」や「再調査への対応」等、実際のデータに直結する業務への関与は低かった。通常の使用成績調査と比べ全例調査対応時に特に負担と感じた業務については、通常行っている「相談窓口」や「契約手続き」業務に加え、「症例登録」と回答した割合が高い傾向にあった。

(薬剤師向け調査)

166の医療機関の薬剤師412名より回答を得た。医薬品の副作用を調べる場合の情報媒体 (添付文書、インタビューフォーム、製品のパンフレット、学術論文) については、添付文書の利用頻度が非常に高かった。模擬添付文書から副作用情報を読み、どの値 (承認時までには得られた数値、製造販売後の調査で得られた数値、その他の副作用に記載のあった数値) を副作用発生頻度情報として提供するかを質問したところ (複数回答可)、「製造販売後の調査で得られた数値」が最も多く、次いで「その他の副作用に記載のあった数値」が多かった。どの値が最も信頼できるかについては上記と同じ順であったが、「治験経験あり」の薬剤師では「承認時までには得られた数値」と回答した方が約2割であり、治験経験の有無で差が見られた。一般的に、添付文書に「承認時までには得られた情報」と「市販後に追加された情報」の両方の記載があった場合、どちらの情報を優先させるかという質問をしたところ、治験経験の有無に関わらず大多数が市販後に追加された情報と回答した (図2)。医薬品リスク管理計画 (RMP) 制度の認知度は低かった。

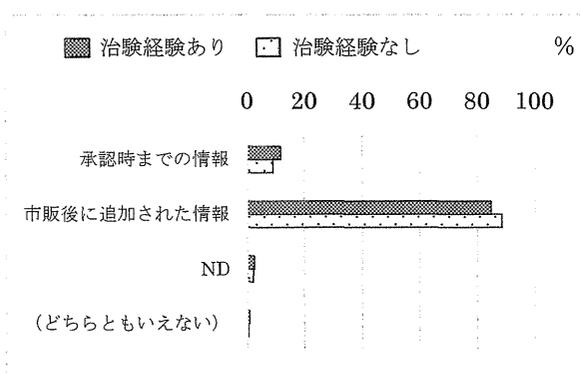


図2 承認時までの情報と市販後の追加情報のどちらを優先させるか (n=412)

(別添 資料1: 「医療機関における使用成績調査の実施体制に関するアンケート調査」および「副作用情報に焦点を当てた添付文書の利用に関するアンケート調査」報告書)

(4) 全例調査のあり方の検討

144の調査対象医薬品の製造販売企業51社に調査票を送付し、132の医薬品(回収率91.7%)について実施された又は実施中の計134の全例調査に関する回答を受領した。

調査の背景・目的として「国内での治験症例数が少ない／ない」を挙げた医薬品が114、「懸念される特定の副作用がある」を挙げた医薬品が17あった。希少疾病用医薬品以外の医薬品において「懸念される特定の副作用がある」を挙げた医薬品が相対的に多かった。

「懸念される特定の副作用がある」と回答した医薬品のWHO ATC分類は、B(血液と造血器官)が1、J(全身用抗感染薬)が1、L(抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬)が12、M(筋骨格系)が3であった。

134の全例調査のうち、予定症例数があらかじめ定められていた調査が72あり、このうち既に終了した調査において、予定の症例数に比べて実際の症例数の方が多くなった調査が多かった。また、通常の使用成績調査を行ったと仮定した場合との相対的な比較によ

る回答では、全例調査にはより多くのリソースが必要となるとの結果であった。

調査対象とした全例調査の意義として一番重要と考えるものとして「安全性情報を確実に把握できる」を挙げた調査が最も多く、次いで「症例登録時のバイアスがない」、「医師等に適正使用のための情報提供等が確実に行える」、「投与患者の適格性の確認等が慎重に行える」であった。希少疾病用医薬品以外の医薬品においては、絶対的な件数は低いものの「適切な施設のみ医薬品を納入できる」、「投与患者の適格性の確認等が慎重に行える」を一番重要と考えるとした回答が相対的に多く見られた。

調査対象とした全例調査に対して、調査実施医療機関の関係者から示された意見等の主な内容を表3に整理した。

表3 全例調査への医療従事者からの意見

- 調査の意義・必要性に疑問がある。
- 調査票記入等が負担である、調査票の簡素化・合理化等を望む。
- 多忙な医療現場の状況を考慮してほしい。
- 契約締結、患者登録、医薬品の使用手続きが煩雑である。
- 調査終了の時期や手続きを明確化してほしい。

(別添 資料2: 「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)

D. 考察

(1) 承認前及び市販後に得られる副作用発現率の比較

研究対象としたほとんどの医薬品では、再審査終了時の方が承認時よりも副作用発現率が低下していることが明らかになったが、治験時と再審査終了時では安全性情報の収集方法・実施体制等が異なるため、副作用発現率

に差異があることは当然の結果と言えるかもしれない。今回、薬効分類による特徴的な傾向はみられなかったが、症例数により承認時及び再審査終了時の副作用発現率に差が出る可能性が示唆された。添付文書を参照する際には、副作用発現率の数値だけにとらわれず、全体の症例数を加味して情報を判断する必要があると考えられる。しかし、添付文書には副作用発現率のみの記載で全体症例数(分母)のない記載も多くある。従って、添付文書情報を正しく理解しなければ思わぬミスリードをする可能性もある。

(2) 使用成績調査の市販後安全対策への寄与に関する調査

特別な集団を対象とした製造販売後調査は多く行われておらず、市販後にこのような集団における安全性情報を如何に収集するかが課題である。安全性に関する添付文書の改訂の情報源は、自発報告など製造販売後調査以外の情報に基づくものが多く、製造販売後調査で得られた情報に基づく改訂は少なかった。製造販売後調査の結果に基づいて有効性に関する添付文書の改訂が行われた製品も少なく、製造販売後調査の目的と手法についてさらに検討していく必要があると考えられた。

(3) 安全性監視に関する医療機関側の実態調査

現在、使用成績調査は医局を中心に実施されており薬剤部門の関与は少ないこと明らかになった。また、薬剤師個人としては添付文書を重要視し、市販後に追加された情報を優先し、更にそれらのデータソースについても意識をしていることが示されが、市販後の安全性情報収集で今後重要な役割を果たす医薬品リスク管理計画については認識度が低いことが明らかになった。これらを統合して考えると、データソースとして添付文書や使用成績調査を信頼しているが、実際に治験や使用

成績調査でデータ収集を担当した経験は少なく、自らが信頼している情報がどのように収集されているかの実態についてはあまり把握していないことが考えられる。

(4) 全例調査のあり方の検討

全例調査には通常の調査を上回るリソースが必要とされることから、コストに見合ったパフォーマンスが得られているか否かといった観点からの評価も必要である。患者数が少ない疾患に対する医薬品であり、承認までに得られた臨床試験情報に著しい制限があるようなケースでは、全例調査の実施が正当化されることが多いと考えられる。一方、安全性監視よりもリスク最小化(医薬品の適正使用)に重きを置くべき状況では、「全例調査」という形ではなく、適正使用を確保し得る医療機関に対してのみ医薬品を納入することや医師等に投与患者の適格性の厳格な確認を求めることなどを必要に応じて製造販売業者に対する承認条件として規定する方が、適正使用に対する医療従事者の意識を高め、リスク最小化の実効性を高めることになるのではないかと考える。調査の運用に関しては、調査票の簡素化や調査事項の絞り込みを求める意見、全例調査の終了の基準や手続きの明確化を求める意見が多く得られた。これらを踏まえて、今後、全例調査が必要とされるケースの絞り込みやその手法を含めて、その実効性を高めるための方策について検討していきたい。

E. 結論

研究2年度である本年度は、安全性監視の中の「使用成績調査」に焦点を当て、様々な観点からその現状や問題点を把握し、改善の方向性について検討した。

ほとんどの医薬品において、添付文書に記載されている副作用発現率は、承認時(治験)に比し再審査終了時(使用成績調査等)に低

下していた。使用成績調査等で得られた情報に基づく添付文書の改訂は、自発報告情報等に基づく改訂に比べて少なく、また、特別な集団を対象とした製造販売後調査は多く行われていない。医療現場では、医薬品安全性情報のソースとして添付文書や使用成績調査が信頼され用いられているが、その情報がどのように収集されているかの実態はあまり把握されていないことが示された。

全例調査については、その意義が評価されるケースがある一方で、リスク管理の実効性を高める上で改善の余地がある。また、運用に関しても、調査票の簡素化や調査事項の絞り込みを求める意見や全例調査の終了の基準や手続きの明確化を求める意見が多く得られた

以上の事項を踏まえて、RMP 制度下で、全例調査を含めた市販後の医薬品安全性監視の実効性を高めていくための方策について、今後より具体的な検討を加え、具体的な提案を取りまとめていくこととしたい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 渡邊達也、岩崎麻美、氏原淳、成川 衛. 添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較. 臨床薬理 2013; 44(6): 463-468.
2. 渡邊達也、岩崎麻美、氏原淳、成川衛. 医薬品添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (東京) 2013 年 12 月

3. 冠和宏、成川衛. 製造販売後調査の特徴および安全対策への寄与に関する研究. 第 3 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (東京) 2013 年 9 月

4. Kanmuri K, Narukawa M. Characteristics of post-marketing studies and their contribution to post-marketing safety measures in Japan. Pharmaceutical Medicine 2014 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

平成 25 年度 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

分担研究者 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, 太田有子 (国立医薬品食品衛生研究所, 安全情報部第一室)

研究要旨

医薬品リスク管理計画 (RMP) の着実に効果的な実施のためには、市販後に現れる新たな安全性検討事項の特定が必要である。欧米で行われている安全性検討事項特定のための基本的な手法である自発報告システム ((欧州の EudraVigilance, 米国の FAERS (FDA の有害事象報告システム)) を用いたシグナル検出について、昨年度に引き続き最新情報を調査した。欧州では検出されたシグナルの半数以上が EudraVigilance をデータソースとしており、評価されたシグナルの 70% が添付文書改訂に繋がっていた。米国では添付文書改訂の半数以上が FAERS 解析データを根拠としていることが示されていた。これらの結果は、ごく最近の欧米において、自発報告によるシグナル検出が市販後の安全性検討事項特定に極めて重要であることを示している。FDA の「市販後医薬品安全性評価」の意義についても調査した。

米国におけるリスク最小化策であるリスク評価・軽減対策 (REMS) の評価について、米国保健福祉省の監察総監室 (Office of Inspector General : OIG) による「REMS 評価に関するレポート」を資料として翻訳し、評価の仕組みおよび現状をまとめた。本レポートでは、FDA による REMS の評価には多くの問題点があることが指摘されていた。また、FDA では REMS Integration Initiative による取り組みが進んでおり、2013～2014 年度には、REMS に関するいくつかの文書やガイダンスが公表される見込みである。

A. 研究目的

平成 25 年 4 月から適用が開始された我が国の「医薬品リスク管理計画」(RMP) では、リスク管理が必要な「安全性検討事項」を特定し、これら「安全性検討事項」について、「医薬品安全性監視計画」および「リスク最小化策」を策定して実施することが求められている。医薬品は市販後に承認時とは比較にならないほど多数の背景も様々な人々が使用するようになるため、承認時にはわからなかった有害事象が発生することがあり、これら

の有害事象の中から、リスクを管理すべき新たな「安全性検討事項」の特定が必要である。

本研究では、市販後の新たな「安全性検討事項」特定のために行われている欧州医薬品庁 (EMA) での EudraVigilance を用いたシグナル検出、および FDA での FAERS を用いたシグナル検出について、昨年度に引き続き、最新情報を調査し、その意義について検討した。また、米国で行われているリスク最小化策である REMS^A の評価の現状について知る

^A Risk Evaluation and Mitigation Strategy

ため、OIG のレポートの翻訳、および FDA への訪問調査を行った。

B. 研究方法

1. EMA, 米国 FDA がウェブサイトを通して公開している情報、および各規制機関の担当者による学会発表等にもとづき、調査した。
2. 米国 FDA での FAERS を用いたシグナル検出および市販後安全性評価の意義、また REMS の評価の現状については FDA 訪問によっても情報を得た。

C. 研究結果

1-1. EMA の EudraVigilance 関連の状況

2013 年度には、RMP に関連して、2 つの大きな動きがあった。一つは、モニタリング強化 (additional monitoring) 対象医薬品でのシンボルマーク black triangle (▼) の表示開始、もう一つは安全性シグナルに関するもので、新たなシグナル管理プロセスの実施とシグナルにもとづいた勧告の公表開始である。

1) EMA は 2013 年 10 月 1 日、有害反応疑い報告の提出の促進を目指して、モニタリング強化の対象となる医薬品の添付文書 (package leaflet) および製品概要 (SmPC) での black triangle (▼) の表示を開始することを発表した^{1)B}。これに先立つ 4 月、モニタリング強化対象となる医薬品リストが初めて公表されている²⁾。

モニタリング強化の対象となるのは、以下に該当する医薬品である。

.....

- ・2011年1月以降に承認された、新有効成分を含有する医薬品
- ・市販後の情報が限られているバイオ医薬品
- ・条件付きの承認または例外的状況下で承認を受けた医薬品

^B 英国では以前から新規医薬品に black triangle が付され、モニタリング強化が行われてきた。この制度が EU 加盟国に拡大されたと考えられる。

・製造販売承認取得者に対して市販後安全性研究 (PASS)^Cの実施が要求されている医薬品 (上記以外の医薬品が、ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Dの勧告にもとづき、モニタリング強化対象になる場合もある。)

.....

医薬品は、初回承認時、またはそのライフサイクルのいかなる時点でも、モニタリング強化対象リストに掲載される可能性がある。リストに掲載された医薬品がモニタリング強化対象となる期間は、掲載時点から5年間、あるいはPRACがリストからの除外を決定するまで (通常は研究によって当該医薬品の安全性プロファイルが確立された場合) である。

モニタリング強化対象医薬品については、EudraVigilanceを用いた定期的モニタリングの頻度を2週間ごとにすべきであるとGVP module IX Signal managementに記載されている^E。

2) 2013年10月、EMAは、安全性シグナルにもとづいた勧告の公表を開始した^{1,4)F}。EMAはシグナルを「単一あるいは複数のデータソース (観察研究及び試験) から得られた情報であり、それらは、介入と事象 (有害事象もしくは有用な事象) の関係の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られている関係での新たな側面を示すものであり、検証するに

^C post-authorisation safety study

^D Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^E Module IX.C.2 に記載あり。定期的なモニタリングとして統計的な出力が行われる。通常のモニタリング頻度は1カ月に1回である。2週間に1回以上の頻度でモニタリングが行われる医薬品 (Intensively monitored products) には、モニタリング強化 (additional monitoring) 対象医薬品の他に、安全性に懸念がある医薬品、患者への曝露が少ないため安全性情報が限られている医薬品、新たな患者集団への適応が承認された医薬品、などがある。

^F EMA は、これまでも PRAC の会議で検討されたシグナルと勧告を議事録で公表してきたが、「安全性シグナルに関する PRAC の勧告」のサイトを開設して、シグナルに関するまとまった情報を提供できるようになった。