

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

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。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

### （研究協力者）

岩崎 麻美	北里大学大学院薬学研究科	江崎 麻美	同
金子 真之	同	村上 裕之	同
冠 和宏	同	貞末 裕美	同
渡邊 達也	同	井澤 唯史	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	宮川 功	日本製薬団体連合会
太田 有子	同	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

## 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安全性監視、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、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 25 年 5 月 22 日

第 2 回 平成 25 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、ベネフィット・リスク評価の検討の経緯・考え方について、パイロットでの検討について、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、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 Intgration 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られる。

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, 春日文子 . 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, 春日文子 . 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

