

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 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、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、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（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

<p>(医療機関向け調査票)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療機関の規模</li> <li>2. 薬剤部門の人数</li> <li>3. 使用成績調査の関与部門</li> <li>4. 薬剤部門としての関与</li> <li>5. どのような業務に関与しているか</li> <li>6. 全例調査への関与の有無</li> <li>7. 薬剤部門としてのインセンティブ</li> <li>8. 今後の使用成績調査業務への関与</li> </ol>
<p>(薬剤師向け調査票)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 回答者の年代</li> <li>2. 所属医療機関の規模</li> <li>3. 業務経験年数</li> <li>4. 治験業務への関与</li> <li>5. 副作用情報を調べる際の各種情報源の利用状況</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>8. データソースへの意識</li> <li>9. 医薬品リスク管理計画について</li> </ol>

表 2 調査項目の概要

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 調査の背景・目的</li> <li>2. 調査症例数</li> <li>3. 調査期間</li> <li>4. 症例の登録</li> <li>5. 症例データの収集方法</li> <li>6. 予定症例数(期間)に到達した後の対応</li> <li>7. 当該全例調査に要したリソース</li> <li>8. 当該全例調査の意義</li> <li>9. 当該全例調査に対する医療関係者の反応 [自由記載]</li> <li>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]</li> </ol>
---

(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。

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。

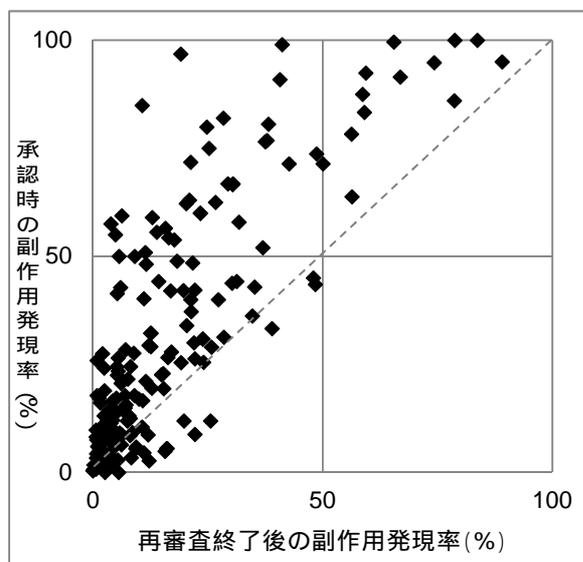


図1 承認時及び再審査終了時の副作用発現率

### (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。

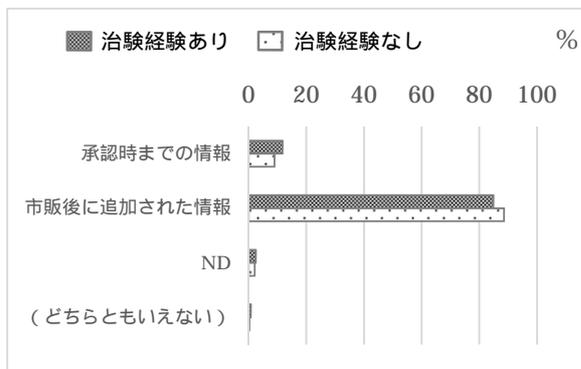


図2 承認時までの情報と市販後の追加情報のどちらを優先させるか (n=412)

(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か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できる」、「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或使用成績調査を信頼しているが、実際に治験或使用

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

