

平成 25 年度 分担研究報告書

リスク最小化活動の効果の評価方法に関する研究

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 (~平成 25 年 12 月)、安岡由佳 (平成 26 年 1 月 ~) (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

2014 年度の研究終了時のゴール「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」を実現するため、本年度は、昨年度収集した文献情報や継続フォローアップした海外動向の各種情報を分析し、提言のアウトライン策定に資するよう要点をまとめた。その中でも 2013 年 6 月に公表された EU GVP Draft Module XVI (Risk minimisation measures: Selection of Tools and Effective Indicators) は、本研究課題の観点から、今後の欧米における最も重要な情報と捉え、研究協力者で全訳し公表した。ポイントは、dual indicators という概念で、具体的な測定方法の記述には至っていないものの、本邦でも応用できる考え方である。PMDA では既にこの概念を取り入れて DB 研究への応用を試みていた。FDA では REMS 評価に関する米国保健福祉省監察長官室 (HSS-OIG) の査察結果に対応しつつ、PDUFAV に従い public meeting を開催し、REMS の標準化と有効性の測定について検討している。これらの情報を統合し、リスク最小化策評価方法のアウトラインを策定した。

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収集した情報を分析し、最終提言に向けたアウトラインを策定する。

B . 研究方法

1. 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前年度から引き続き調査した。また、米国の大手 RMP 受託会社 (CRO) に実態調査のため電話会議をもった。2013 年公表予定となっている CIOMS IX ("Practical Considerations for Development and Application of a Toolkit

for Medicinal Product Risk Management") は 2014 年 2 月 24 日現在発表されていないため後日の検討事項とした。以下に要点をまとめる。

1) FDA

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米国保険福祉省監察総監室による FDA の REMS 評価に対する報告書のレビュー

- (1) REMS の有効性に関する FDA 公聴会 (7/25/2013 開催)
- (2) Risk Communication Advisory Committee Meeting (12/17/2013)
- (3) 米国保険福祉省監察総監室による

FDA の REMS 評価に対する報告書

(4) RMP 受託会社との情報交換

2) EMA

EU GVP のうち関連する以下の 2 つの Module を調査した。

(1) EU GVP Module XV (Safety Communication)

(2) EU GVP draft Module XVI (Risk minimisation measures: Selection of Tools and Effective Indicators)

3) 海外における実態調査

米国の CRO (ParagonRx) と情報交換した。

4) PMDA

下記についてリスク最小化活動の評価の観点から調査。

- (1) レセプトデータを用いた処方実態及び安全対策措置の効果に関する試行調査報告書 (平成 23 年 6 月 PMDA 安全第一部 調査分析課)

## 2. 最終提言に向けたアウトラインの策定

上記の情報を統合するとともに、日本の医療環境・実態を加味し、最終提言のアウトラインと提言に至るまでのプロセスを検討した。

## C . 研究結果

### 1. 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  
2012 年 6 月 7 日に開催された FDA 主催の REMS 関連 Public Workshop (Federal Register/ Vol. 77, No. 86 / Thursday, May 3, 2012 / Notices) に続き、2013 年 7 月 25 日 - 26 日に Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Public Meeting<sup>1)</sup> が開催された。本公聴会の目的は、REMS の標準化から評価にわたる幅広い案件について関係者と意見交換

することであったため、FDA の対応方針に係る具体的なステートメントは出ていない。但し、FDA の発表資料<sup>2)</sup>のうち REMS 評価に関わるパート (Building a Framework for Future REMS Assessments: G. Slatko, Director, Office of Medication Error Prevention and Risk Management CDER/FDA) では、以下の通り重要なポイントが指摘されている。

- 測定対象 (変数) は KAB (Knowledge /Attitude /Behavior): REMS の有効性を測定する際には、教育資料の記載に関する知識、姿勢、態度及び行動に結びついたかどうかを測定すること。
- そのためには、学習プロセス評価方法として Kirkpatrick の 4 level model や医療行為の評価方法として RE-AIM といった一定の考え方の枠組み (Framework) を利用して計画すること。

2014 年 3Q に公表予定の REMS の有効性の測定に関する FDA 指針案の考え方を示唆する点で興味深いものであり、本邦のガイダンス策定時に参考となる。

(2) Risk Communication Advisory Committee Meeting (12/17/2013)<sup>3)</sup>

FDA 主催の多くの Advisory Committee のうちリスクコミュニケーションに関する委員会 (RCAC) が適宜開催されている。今回は医療関係者と REMS に関する基本的な意見交換が主な目的であったため、REMS の有効性測定の観点から上記(1)を上回る新たな情報はなかった。従って詳細な検討は行わなかったが、リスクコミュニケーションに適切なツールや情報量に関する議論は、測定対象を検討する上で重要であると思われる。

上記の Public meeting は PDUFA V の課題の一つとして継続検討され、2014 年 3Q に最終ガイダンス通知予定とされている (<http://phrma.org/sites/default/files/182/pd>)

ufa-vmilestones\_0.pdf)。引き続き情報収集に努める。

(3) 米国保険福祉省監察総監室による 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<sup>4)</sup>(表題: FDA には REMS が医薬品の安全性を向上させているかどうかを決定するための包括的なデータが足りない)は FDA の上位組織である米国保険福祉省(HHS)の監察総監室(OIG)が、FDA の REMS 評価について行った査察結果の報告書である。以下に要約と提言をまとめる。

<要約>

- FDA は 2008 年から 2011 年に 199 の REMS を承認、99 件は 2012 年も要求。
- 企業評価の 49 件の REMS のほぼ半数は、FDA の評価計画の求める全情報は含まず、10 件は期限内に未提出。
- FDA は 49 件中 7 件の REMS は全目標達成と評価したが、信頼できる REMS の有効性の評価方法を定めていない。
- FDA による評価レビュー期間は 1 件を除き目標値(60 日)を超えていた。そのため、企業が FDA の提案を実施するための変更期間を短縮してしまう。

また、同時期に承認された 32 の ETASU (Element To Assure Safety Use)のうち、FDA は 1 製品(isotretinoin)を評価したのみであった。残り 31 件については、目的達成を判断するにはデータと方法が不十分と記載されている。そのほか、7 項目が OIG の勧告としてまとめられている。

このように、FDA であっても REMS の有効性の評価方法等について、前述の public meeting などで検討中である。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。

(4)RMP 受託会社との情報交換

REMS をはじめとするリスク最小化策の有効性の評価に関する具体的な方法に関する情報が文献等では明確にわからなかったため、実態調査のため 6 月、7 月の 2 回にわたり海外受託会社大手の ParagonRx と電話会議で情報交換した。以下に要旨をまとめる。

Top 8 の企業の 14 領域 120 の NDA で RMP の経験あり。

協議開始は Phase II の早期～中期時点を薦めているが、実際は NDA～当局との協議終了後など、RMP を検討するには遅い。費用や具体的な詳細については、リスク管理の対象や製品に依存するため情報保護の観点から共有は困難とのこと。

相当数の RMP やその活動は製造販売業者が CRO に委託していること、従ってリスク最小化策の有効性の評価に関する具体的なノウハウは CRO に集約されていることが推察された。

2) EMA

(1)EU GVP draft Module XVI (Risk minimisation measures: Selection of Tools and Effective Indicators)<sup>5)</sup>検討

公表の遅れていた draft Module の 6 月公表を受け、翻訳後レギュラトリーサイエンス財団誌に掲載された<sup>6)</sup>。

本 Module では、主に原則、概念および留意点について記載されているものの、具体的な方法論については触れられていない。

要点は以下の通り。

医療における介入であるリスク最小化策の有効性、有効でない場合はその理由と是正措置の必要性を確認するために、リスク最小化策の有効性の評価が必要である。

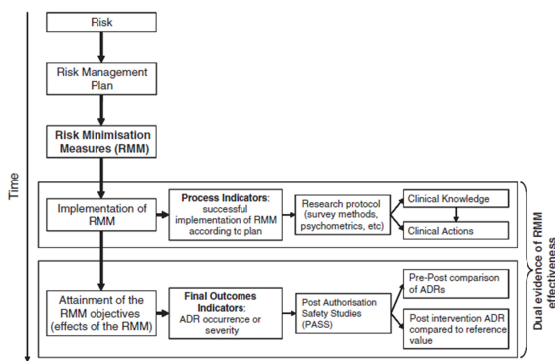
プロセスそのもの(プログラムがどの程度計画通りに実施されたか)対象集団の知識及び行動変化への影響、結果(短期的、長期的にあらかじめ設定したリスク

最小化の目的にどの程度かなったか) など、リスク最小化のさまざまな側面から評価すること。介入の各側面の評価時期も開始前に RMP 内で慎重に計画すること。

用いる指標は次の 2 種類である。

- a. プロセス指標 (対象とする集団への到達性、臨床的知識の評価、医療行為 (処方行動) の評価)
- b. アウトカム指標 (リスク最小化策の導入前後でのアウトカム (副作用の頻度、程度) の比較を考慮する。文献値、過去のデータ、一般集団での予測頻度との比較でよい場合もある。

上記の概念は、昨年度の文献検索で重要と考えていた Luis Prieto らの報告<sup>7)</sup>において提唱されている 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) と同じ原理である。著者が EMA の所属であることを考えると、本案件に関する EU における方針として一貫した考え方であると認識している。



また、上記の 2 通りの測定指標は前述の FDA の public meeting でも紹介されているため、米国においても同様の考え方を取り入れるものと推測している。

本 draft Module が正式に公表された際には、再度詳細に確認する予定である。

## (2)EU GVP Module XV ( Safety Communication )<sup>8)</sup>検討

追加のリスク最小化策は、患者・医療関係者への情報提供系と医薬品のアクセス制限等の使用制限系に大別される。本 Module は前者に関するもので、本 Module では EU における安全性コミュニケーションの目的、原則、対象集団、内容、手段が体系的にまとめられている。その中で Module XVI が引用されている「XV.B.6.安全性コミュニケーションの有効性」の項を以下に要約する。

安全性コミュニケーションは、対象者がメッセージを受け取り、意図通り理解し、適切な対応を講じる場合に有効とみなされる。

その有効性の測定により、改善点の検討、対象者のニーズを満たすツールやそれらを実践する上での優先順位付けおよびその適用の決定に有用。

有効性の測定には、研究に基づく方法が一般的に適切で、行動、考え方、知識など様々な結果を測定する。

安全性コミュニケーションの有効性を評価する際は、個々のツールが機能したか否かだけでなく、それ以外の要素も含むよう評価の範囲を広げることを考慮する (Module XVI 参照)。

なお、本 Module も Module XVI 同様に翻訳後レギュラトリーサイエンス財団誌に掲載済である<sup>9)</sup>。

Module XVI、Module XV、RMP に関する Module V は相互補完的に成立していることがわかる。

## 3)PMDA

### (1)MIHARI Project の研究報告

MIHARI Projectの一環として複数のデータベースの特性について検討された報告書<sup>10)</sup>について昨年度末より、リスク最小化策の有効性の評価の観点からレビューした。添付文書改訂等なんらかの行政対応の行われた複数の製品について、プロセス指標とアウトカム指標の観点から体系的に分析されていたが、使用DBが、製品単独の処方数や標の有害事象を拾えるだけの十分な規模でなかったため結果的にプロセス指標の評価にとどまっていた。それでも、限界を理解したうえでDBが利用可能であることを示唆する貴重な報告である。

## 2.最終提言に向けたアウトラインの策定

本分担研究班のゴールである「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の提言」のため、これまで収集・分析した国内外の情報および規制等を考慮し、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い。

### (1) 全体的な構成は以下の通り

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

事例の紹介（有効性測定が個別製品のリスクに依存するため、一律適応可能な標準的な方法を提示することは困難かつ不適切と判断している。

従って、現段階では優れた事例紹介に留める。）

### (2) 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。

### (3) 具体的な方法については、欧米でも不透明な状況であるが、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。

(4) 各論については、本邦の規制、医療実態を考慮する。

(5) 有効性測定の対象とすべきリスク最小化策の選択については、保健衛生上の必要性と社会的リソースの観点を考慮する。このアウトライン策定のため、次年度に以下の活動を行うよう検討している。

- EU GVP Module XVI 最終版公表後、速やかに draft と gap を確認し、現段階の指針策定方針に影響するかどうか検討する。
- CIOMS IX 公表後、本検討課題の関連記載をチェック、上記同様の検討を行う。
- 本年3Qに予定されているFDAの関連指針等により再考を要することも考えられるため、引き続き情報収集を注意深く継続する。
- 具体的な製品について、リスク最小化策を同定し実際に測定し、実装に係る可能性と限界について考察する。
  - DBを用いた方法
  - それ以外の方法（例：患者、医療関係者へのアンケート）

## D. 考察

リスク最小化活動の有効性の評価方法については、欧米においても検討中であるが、EU GVP Module XVI の draft が公表されたことにより、全般的な考え方が具体化したといえる。FDAはOIGの監査報告書によりREMSの評価が不十分であることを指摘されたものの、PDUFAVにその改善活動を組み入れ、指針策定に着々と行動している。PMDAもMIHARI projectの一環として最小化策の有効性の測定を試みている。

これらの情報並びに前年度収集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（例：検査頻度）とアウトカム（例：標的副作用の軽減）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る。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和可能性について更なる議論が必要であると考え。

一般的に、リスク最小化策はそれぞれの地域の規制や医療環境を考慮する必要があるとされている。前年度に報告した通り、欧米では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、主な追加のリスク最小化策は、患者・医療関係者への教育資材である。このように本邦では追加のリスク最小化活動の付与状況や利用ツールが大きく異なる。従って、リスク最小化策の有効性を評価するには、その必要性を検討することが重要である。その上で必要と判断された場合、(1)数値化が可能な変数として明確に定められること(2)実施可能性があること(3)測定に要する関係者のリソースが適切な範囲であることを考慮する必要がある。なお、当該最小化策を有効とする判断基準については、さらなる情報収集が必要である。

リスク最小化策の有効性の測定ツールとして、前年度の文献検索では評価方法は以下の3種類に大別された。複数の方法を組み合わせた報告もある。

- a. 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）
- b. 患者・医療関係者への認知度・理解度の調査
- c. 特定事象のカルテを遡った確認

600万人規模の商用DBが提供されたりMID-NET等の公的なインフラ整備が徐々に進むなど、本邦におけるDBの利用環境は着実に改善してきているものの、限界も明らかになりつつある。DBによらない方法も考慮するなど、目的に応じた方法を検討できる必要がある。

我が国では、これまで、個々の医薬品の置かれた状況に応じて、種々のリスク最小化策がとられてきた。RMPは、これまでの対策を、個々のリスクに応じ体系的に整理し、今後の方向付けを行うによい機会である。「追加のリスク最小化策」については、その有効性の評価のプロセス・方法論が確立されていないものの、本年度でそのアウトラインを策定することはできた。

最終年度である次年度は、当初のゴールである「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の提言」に向け活動する。

なお、本テーマについては、第19回日本薬剤疫学会学術総会シンポジウム（2013年11月）において途中経過が発表された。

## E．結論

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 効果測定の対象を検討する際、欧米と本邦のリスク最小化策の差異等についても考慮すること。

- (4) 本邦の指針に関するアウトラインは策定できた。
- (5) 指針の実装前に、その実施可能性と限界について確認する必要がある。

## F . 健康危険情報 なし

## G . 研究発表

1. 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 , PMDRS , 44( 8 ) , 624 ~ 634 ( 2013 )
2. 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 , PMDRS , 44( 10 ) , 814 ~ 826( 2013 )
3. 成川 衛 , 日本薬剤疫学会 第19回学術総会 「リスク最小化策の問題点と今後の期待」 ( 2013年11月16日 )

## H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

### ( 参考資料 )

- 1) Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Public Meeting ( Federal Register /Vol. 78, No. 99 /Wednesday, May 22, 2013 /Notices <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-05-22/pdf/2013-12124.pdf> ( 2014年2月20日アクセス )
- 2) Building a Framework for Future

REMS Assessments: G. Slatko,  
Director, Office of Medication Error  
Prevention and Risk Management  
CDER/FDA

<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM363676.pdf> ( 2014年2月20日アクセス )

- 3) Risk Communication Advisory Committee Meeting ( 12/17/2013 )  
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm377414.htm> ( 2014年2月24日アクセス )
- 4) FDA LACKS COMPREHENSIVE DATA TO DETERMINE WHETHER RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGIES IMPROVE DRUG SAFETY, Daniel R. Levinson Inspector General February 2013 OEI-04-11-00510  
<https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-11-00510.pdf> ( 2014年2月24日アクセス )
- 5) EU GVP Module XVI ( Risk minimisation measures: Selection of Tools and Effective Indicators )  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144010.pdf) ( 2014年2月24日アクセス )
- 6) 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 , PMDRS , 44( 10 ) , 814 ~ 826( 2013 )
- 7) Prieto, L.; Spooner, A.; Hidalgo-Simon, A.; Rubino, A.; Kurz, X.; Arlett, P. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures,

Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012, 21 ( 8 ) , p.896-899. doi: 10.1002/pds.3305.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3305/pdf> ( 2014年2月24日アクセス)

- 8) EU GVP Module XV ( Safety Communication )  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500130396.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500130396.pdf) ( 2014年2月24日アクセス)
- 9) 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 , PMDRS , 44( 8 ) , 624 ~ 634 ( 2013 )
- 10) レセプトデータを用いた処方実態及び安全対策措置の効果に関する試行調査報告書 ( 平成23年6月PMDA安全第一部 調査分析課 )  
[http://www.info.pmda.go.jp/kyoten\\_iyaku/file/e\\_rece-report1106\\_001.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1106_001.pdf)  
( 2014年2月24日アクセス)