

201427020A-B

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等規制調和・評価研究事業

**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24～26年度 総合研究報告書
平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成 川 衛

平成27(2015)年3月

目 次

I. 平成24～26年度 総合研究報告書	
成 川 衛	1
II. 平成26年度 総括研究報告書	
成 川 衛	13
III. 平成26年度 分担研究報告書	
成 川 衛	21
青 木 良 子	29
堀 明 子	61
前 田 玲	77
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	105
V. 研究成果の刊行物・別刷	107

Ⅱ. 平成26年度 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 26 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
研究分担者 青木 良子 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部第一室 室長
堀 明子 (独) 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
前田 玲 日本製薬団体連合会

研究要旨

本研究は、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。研究最終年度である本年度は、安全性監視について、市販後安全性情報の添付文書への反映方法、使用成績調査における症例選択について検討するとともに、我が国の市販後安全対策に関する制度の枠組みと歴史について整理・検討した。また、欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）の活動を中心に、欧州における医薬品安全性監視システム全般及びシグナル検出の実施状況を調査した。ベネフィット・リスク評価については、これまでの研究結果を踏まえて、製造販売後のベネフィット・リスク評価方法の一例としてのフレームワーク案を作成し、リスク最小化活動の効果の評価について、評価実施時の考慮事項のとりまとめ等を行った。

今後、RMP 制度が着実にかつ効果的に実施されていくためには、本研究の結果も踏まえて、その PDCA サイクル（計画、実行、評価、改善）をうまく、機動的に回していくことが重要となる。また、医薬品安全対策への寄与の観点から、市販後のリスク管理活動に要するリソース（人的、経済的）と、その結果として得られるパフォーマンスとの全体的バランスを評価していく必要もあるであろう。

（研究協力者）

岩崎 麻美 北里大学大学院薬学研究科
冠 和宏 同
渡邊 達也 同
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
太田 有子 同
岡本 里香 (独) 医薬品医療機器総合機構
安全第二部
村上 裕之 同
井澤 唯史 同
佐藤 大介 同
御前 智子 (独) 医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部

宮川 功 日本製薬団体連合会
浅田 和広 日本製薬工業協会
安岡 由佳 米国研究製薬工業協会
中野 敦子 欧州製薬団体連合会

A. 研究目的

本研究は、2012年4月に公表され、2013年4月から実施に移された「医薬品リスク管理計画指針」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関する我が国の現状及び諸外国での実施

状況の調査・分析を行い、問題点の抽出及び対応策の検討を行うとともに、①②を計画・実施する際の基礎となる医薬品市販後のベネフィット・リスク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

研究最終年度である本年度は、安全性監視について、市販後安全性情報の添付文書への反映方法、使用成績調査における症例選択について検討するとともに、我が国の市販後安全対策に関する制度の枠組みと歴史について整理・検討した。諸外国における医薬品リスク管理計画（RMP）の実施状況については、欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）の活動を中心に、欧州における医薬品安全性監視システム全般及びシグナル検出の実施状況を調査した。ベネフィット・リスク評価については、これまでの研究結果を踏まえて、製造販売後のベネフィット・リスク評価方法の一例としてのフレームワーク案を作成した。リスク最小化活動の効果の評価については、これまでの検討結果を踏まえて、評価実施時の考慮事項のとりまとめ等を行った。

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（青木良子）
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

添付文書における副作用情報の記載に関して、承認前の臨床試験（治験）での副作用発現頻度と市販後の製造販売後調査での発現頻度をどのように集計又は取捨選択して添付文書に記載しているかを、再審査が終了し添付文書にその結果が反映された 165 品目の添付文書を研究対象とし、調査した。

1 つ以上の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）が実施され、当該調査における高齢者の安全性情報が再審査報告書に記載されている 61 製品を調査対象とし、再審査報告書から使用成績調査の調査症例数及び高齢者割合（65 歳以上）の情報を抽出した。別途、2 種類の診療データベース（商用）の各々から、これらの製品の使用患者数及び高齢者割合を算出し、使用成績調査における高齢者割合との比較を行った。

今後の我が国の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、薬事法（医薬品医療機器等法）、同施行規則における市販後安全監視に関連する条文、行政通知、過去の厚生白書などを参照し、我が国の市販後安全対策に関する法令・制度の枠組みと歴史について整理・検討した。

2. 諸外国における RMP の実施状況

EMA がウェブサイトを通して公開している情報にもとづき、EU の医薬品安全性監視システム全般に関する調査を行った。

また、EMA の PRAC が検討したシグナルについて、「PRAC recommendations on signals」を主に使用し、重要な RMP 改訂（PRAC が important identified risk (IIR ; 重要な特定されたリスク)、important potential risk (IPR ; 重要な潜在的リスク) 又は missing information (MI ; 不足情報) として特定し、RMP を改訂するよう勧告したのもの）に至ったシグナルを調査した。同様に、PRAC が検討したシグナルについて、製

品情報の改訂（PRACが製品概要（SmPC）改訂、表示（Labelling）改訂、患者向け添付文書（Package leaflet）改訂、情報伝達手段の追加〔医療従事者向け情報（DHPC）の配布、Communication plan 案作成〕のうちいずれかの勧告を行ったもの）に至ったシグナルを調査した。

3. ベネフィット・リスク評価のあり方

2014年6月に米国ワシントンにおいて開催されたCIRSのワークショップ”Annual Benefit-Risk Workshop: Assessment in the Post-Approval Period: How to ensure a life cycle approach to evaluating benefits and risks”に参加し、堀分担研究者が日本の状況について講演を行うとともに、欧米の規制当局やアカデミア、製薬業界の関係者とベネフィット・リスク評価に関する意見交換を行った。また、2014年11月に東京にて開催された第11回DIA日本年会のセッション「日本が目指すベネフィットリスクバランス評価とは～患者さんへの貢献に資する有用な情報創出に向けて～」に参加し、堀分担研究者が日本の状況について講演及び出席者との情報交換を行った。

前年度までの研究成果を踏まえ、製造販売後に特に安全対策措置を実施している医薬品のうち、調査結果報告書が記載されている医薬品や、ブルーレターが発出された医薬品等を用いて、①まず、承認審査時の「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」を製造販売後に使用できるかという観点で検討し、②次に、承認審査時の留意事項には含まれない検討項目や視点を抽出して、③フレームワーク案を作成し、ベネフィット・リスク評価を試行した。

4. リスク最小化活動の効果の評価方法

関連情報の収集と分析のため、欧米の規制当局およびCIOMSの動向を調査した。また、リスク最小化策の有効性の評価に関連した文献を評価し、過去3年間に集積した海外関連論文23報（総説7報、製品対象16報）をプロセス指標、アウトカム指標の2つの指標の観点からレビュー・要約し、リスク最小化策の有効性の評価の実態と課題について検討した。

日本におけるリスク最小化活動の効果の測定の試みとして、現在民間で利用可能な2社の大規模商用データベースを用い、過去に市販後安全対策措置が実施された製品を対象とし、その対策をリスク最小化策として捉え、有効性の評価を試行的に実施し、本目的における商用大規模医療情報データベースの活用の可能性と課題についてまとめた。また、医療従事者/患者への調査として、インターネット等を用いた調査会社へのインタビュー、施設における患者サーベイを試みた。これら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、医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項を策定した。

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を月1回程度の頻度で開催した。

（研究班全体会議の開催日程）

第1回 平成26年5月26日

第2回 平成26年12月19日

C. 研究結果

1. 安全性監視計画

添付文書自体に「治験と使用成績調査の結果を合わせて算出した」との記載がある品目が63品目（38%）、記載がない品目が102品目あった。102品目のうちIFが入手できた91品目について、IFに記載された情報から

算出方法を推測したところ、治験と使用成績調査の結果を合わせて算出していると推察されたものが 65 品目 (39%)、治験での数値又は治験と使用成績調査の結果のうち頻度の高い方の数値を使用しているものが 11 品目 (7%) であった。

使用成績調査 (PMS) における高齢者割合がデータベース (DB) における高齢者割合を下回る製品が比較的多く認められたが、比が極端に偏った製品は少なかった。全般的に PMS の症例数が多くなると比が 1 に近づく傾向にあった。全例調査が実施された製品についても同様の傾向であった。比が 1.5 を超えた製品あるいは 0.5 を下回った製品についてその背景要因を調査したが、うまく特徴づけすることはできなかった。

我が国の医薬品の市販後安全性監視制度は、法令の体系としては「再審査」を中心に組み立てられている。また、これまで我が国では、製造販売後調査 (特に使用成績調査) と副作用自発報告が市販後安全性情報の主な情報源として取り扱われてきた。このため、製造販売承認を取得した新薬について使用成績調査を実施しないと再審査申請資料を作成できず、結果として再審査申請を行うことができなくなると解釈されてきた実態がある。また一方で、市販後安全対策の一環として各種の医療情報データベースを利用した薬剤疫学的な研究を実施しようとする場合に、その法的位置づけや実施に際してのルールが明確でない、また、そのような研究の結果を再審査申請資料の一部として利用しようとする場合の取扱いが不明瞭であるといった状況が生じている。

2. 諸外国における RMP の実施状況

EU では、2012 年より施行された新たなファーマコビジランス法のもとで EMA に設立された PRAC が、医薬品安全性監視活動をおこなう中心的な役割を担っている。EU で報告された医薬品有害反応は EudraVigilance

データベースに収載され、安全性シグナルの検出が行われる。検出されたシグナルは PRAC 会議で検討され、評価と優先順位付けがなされた後、必要な場合には RMP 改訂、製品情報 (PI) の改訂が勧告される。また、EU 全体で統一のとれた決定が必要な場合には referral 手続きが請求され、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスの科学的評価がおこなわれる。これらのシステムと組織の役割は、法律やガイドラインによって詳細に規定されている。

EU では、EudraVigilance を用いて定期的にシグナルの検出を行い、検出された「医薬品—有害事象シグナル (以下シグナル)」を PRAC が検討し、その結果を毎月 EMA のウェブサイトに掲載している。2013 年に EMA がレビューした潜在的シグナルは 2,449 件あり、うち 91% が EudraVigilance からのシグナル、5% が科学文献、3% が世界各国の他の規制機関から通知を受けたもの、その他が 1% であった。

2012 年 9 月～2014 年 11 月に PRAC が検討したシグナルは計 192 件 (ワクチンのシグナルを含む) であり、そのうち 7 件が重要な RMP 改訂を PRAC から勧告されていた。また、内容は不明であるが改訂を勧告されたシグナルが 6 件あった。これらのシグナルはいずれも通常の安全性監視活動により検出されており、追加の安全性監視活動から発見されたリスクではなかった。また、PRAC が検討した計 119 件のシグナルのうち、2014 年 12 月時点で 36 件が製品情報の改訂を PRAC から勧告されていた。残りの 83 件は製品情報改訂勧告がなされていなかった。

3. ベネフィット・リスク評価のあり方

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案を作成するために、製造販売後に特に安全対策措置を実施している医薬品のうち、調査結果報告書等が公表されてい

る医薬品やブルーレーターが発出された医薬品として7つの品目を選択した。これらの品目に加えて、研究分担者らが通常の安全対策業務において実際に検討している事項や海外でのベネフィット・リスク評価のフレームワークも勘案した上で、承認審査時の「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」を製造販売後に使用できるかという観点で検討した。その結果、製造販売後のフレームワークの構成要素案として、以下の項目を考えた。

- ベネフィット
- リスク
- 使用患者の特性
- 治療選択肢
- 利便性及び特記すべき事項
- 不足情報
- 総合評価

これらの検討項目とその検討結果を一枚の表に記載するフレームワーク案を作成し、上記7品目について、まず、承認段階の情報・判断を記載し、次に製造販売後に蓄積したデータを追加していく作業を試験的に行った。その結果、いずれの医薬品においてもフレームワーク構成要素での検討は可能であり、項目ごとに順序立てて情報が整理された結果が示されるため、ベネフィット・リスク評価の規制判断に至るまでの道筋が明確になると考えられた。また、表形式にしたフレームワークに、情報を記載する手法を取ることによって、情報が追加された際に記載内容を更新していくことが容易であり、ベネフィット・リスク評価の見直しが簡便になることが期待された。製造販売後に蓄積するデータは、絶えず動的であるため、シンプルな表形式は（文章のみでベネフィット・リスク評価を行う方法と比較して、）適しているものと考えられた。特に、今回検討材料として用いた7品目のように、製造販売後に検討する情報が多い

又は複雑である場合には、有用性が高いものと考えられた。（分担研究報告書（堀）を参照）

4. リスク最小化活動の効果の評価方法

EU GVP Module XVI は、2013年6月に改訂版の草案が公表された後、2014年4月に正式に公表された。前版からの主な変更点は以下の通りである。

- 患者や医療資源に対する負担を考慮することの重要性が追記された。
- リスク最小化策の実施可能性が強調された。
- リスク最小化策が医療上の「介入」であるとの表現が弱まっていた。

CIOMS IX は、2014年10月に公表され、(1)リスク最小化策の手法の紹介と選択、(2)その有効性の測定方法の検討、(3)実例紹介から構成された。このうち、Chapter V がリスク最小化策の有効性評価に関する章である。

過去3年間で集積してきたリスク最小化活動の効果の評価に関連する海外論文（総説7報、製品対象16報）をプロセス指標、アウトカム指標の2つの指標の観点から精査・要約し、評価の実態と課題についてまとめた。実際に行われたリスク最小化活動の効果の評価は、ほとんどが対象集団への情報到達度、リスクに関する臨床知識の理解度の評価、処方や検査等の医療行為の実施状況の評価といったプロセス指標を対象としており、手法として医療従事者・患者への調査（サーベイ）や医療情報データベースを利用していた。また、プロセス指標のうち、医療行為（処方や検査）の実施の評価を測定しているものが多くみられた。一方、アウトカム指標の測定については、リスクの発現率等を測定しているものはわずかであった。さらに、プロセス指標とアウトカム指標、両指標を測定し、リスク最小化策の有効性を体系的に評価している事例はほとんど見られなかった。

日本におけるリスク最小化活動の効果の測定の試みとして、2社（JMDC：日本医療データセンター、MDV：メディカル・データ・ビジョン）の商用大規模医療情報データベースを用いたパイロット研究を行った。過去に市販後安全対策措置が実施された19件を対象とし、その対策をリスク最小化策として捉え、有用度の評価をプロセス、アウトカムの両指標の観点から試行した。その結果、プロセス指標にはある程度の利用は可能と思われたが、アウトカム指標については、その定義づけや変数化の困難さ、更にはデータベースの規模から現段階での応用には大きな限界があるものと考えられた。測定すべきリスク最小化策を策定する際には、あらかじめ測定可能となるような工夫をしておく必要がある。

また、患者・医療関係者への調査の実施可能性を検討するため、インターネットによるアンケート調査を実施している企業2社に対して、パネルの信頼性、サンプルの代表性、インターネット調査の利点と限界、調査票作成時の考慮事項等についてインタビュー調査を行った。また、北里大学において、医療従事者／患者への調査を企画したが、いくつかの実施上の課題が明らかになり実現には至らなかった。

以上の結果を踏まえて、「医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項」としてまとめた。（分担研究報告書（前田）を参照）

D. 考察

安全性監視計画について、現状では、多くの医薬品において、治験及び製造販売後調査（使用成績調査）から得られた副作用発現の数値を単に合算して個々の副作用の発現頻度が算出され、添付文書に記載されており、副作用が過小評価される方向で誤解されるおそれがあることから、その記載要領等において

適切な対応がなされることが望まれる。製造販売後調査については、その開始あるいは制度化から長い年月が経過し、この間、医薬品の市販後安全性監視を取り巻く状況は、国際化及び情報技術の進展といった周辺環境の変化に加え、市販直後調査制度の導入など制度面の充実も図られてきている。RPM制度が実質的に稼働し始めた現在、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、データベース研究をはじめとする安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。

諸外国におけるRMPの実施状況について、EUでは、2012年から施行された新ファーマコビジランス法による体制強化により、特に新たに設置されたPRACが中心となって医薬品の安全性監視が体系的に行われている。また、透明性強化を推進するための情報公開が進んでおり、医薬品安全性シグナルの検出・検討・優先付け・規制対策に至る過程を公開情報から追うことが可能である。報告された医薬品有害反応はEudraVigilanceデータベースに収録され、安全性シグナルの検出が行われる。検出されたシグナルはPRAC会議で検討され、評価と優先順位付けがなされた後、必要な場合にはRMP改訂、製品情報（PI）の改訂が勧告される。また、EU全体で統一のとれた決定が必要な場合にはreferral手続きが請求され、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスの科学的評価がおこなわれる。これらのシステムと組織の役割は、法律やガイドラインによって詳細に規定されている。これらの情報は、我が国のRMPを効果的・効率的に実施する際に参考になると考えられる。

市販後のベネフィット・リスク評価のあり方について、国内では、まずは定性的なフレームワーク案を作成することによってベネフィット・リスク評価の視点・検討項目を明確化し、質の高いベネフィット・リスク評価を

RMPに沿って実施していくことを目指す必要があると考える。このため、製造販売後のベネフィット・リスク評価方法の一例として、フレームワーク案を作成し、その結果を表形式にする方式を提示した。国内では、現時点においてベネフィット・リスク評価におけるフレームワークという概念自体が十分浸透しているとはいえず、今後、本班研究で調査した国内外の状況等を踏まえ、規制当局内、企業内での検討を重ね、試行を行うプロセスが必要と考える。また、将来的に、フレームワークを活用してベネフィット・リスク評価を行う上では、評価にあたっての留意事項を示すもの、あるいはフレームワークの構成要素に関する記載要綱等が作成されることが期待される。また、今後も、引き続き欧米での検討状況、具体的には定量的手法や可視化手法の実装状況、ベネフィット・リスク評価結果の活用方法、患者視点の活用方法等について、注目する必要がある。

リスク最小化活動の効果の評価方法について、EU GVP Module XVI（リスク最小化策：ツールの選択および有効性測定のための指標）、FDAの情報、CIOMS IXより、リスク最小化策の有効性の測定の基本的な考え方として、プロセス指標、アウトカム指標の2種類が提唱されており、日本においてもこれらを指標として測定する必要があると考える。測定するには保健衛生上の必要性を考慮する必要がある、評価に用いる指標については、医療システムへの影響・負担を考慮し、計画段階において測定可能となるよう具体的に設定することが重要である。リスク最小化策の目的とその評価指標は、個々の医薬品によって千差万別であり、同じリスク最小化策を実施していたとしても、その有効性評価の方法を他の医薬品に必ずしも応用できるわけではない。したがって、方法論としては現在利用可能な医療情報データベースの利活用、アンケート調査の実施等が考えられるが、汎用的

な方法論を示すことは有意義ではない。効果測定の対象を検討する際、リスク最小化のための全ての活動について効果測定するのではなく、その医薬品が有する各リスクに対応するいくつかのリスク最小化活動のうち重要な活動について測定する指標を定めることが適切であろう。また、効果測定を行った場合には、その方法論の限界や一般化の可能性について考慮し、結果を解釈することが重要である。

E. 結論

今後、我が国においてRMP制度が着実にかつ効果的に実施されていくためには、本研究の結果も踏まえて、そのPDCAサイクル（計画、実行、評価、改善）をうまく、機動的に回していくことが重要となる。また、医薬品安全対策への寄与の観点から、市販後のリスク管理活動に要するリソース（人的、経済的）と、その結果として得られるパフォーマンスとの全体的バランスを評価していく必要があるであろう。

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とされている。今後も、RMP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状況なども含めて情報収集及び分析を継続しつつ、我が国の医療や薬事規制の状況も踏まえた形で、医薬品リスク管理の手法及び考え方を検討していくべきであると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

(論文発表)

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. 成川衛. 医薬品製造販売後の全例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(3): 199-206.
3. 渡邊達也、成川衛. 医療機関の薬剤部門における使用成績調査業務への関与に関するアンケート調査. 医療薬学 2014; 40(9): 507-514.
4. 成川衛. 医薬品の使用成績調査の現状と今後. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014; 45(11): 886-890.
5. 成川衛. RMP 制度の着実かつ効果的な実施に向けて. 薬剤疫学 2014; 19(2): 109-114.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

Ⅲ. 平成26年度 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
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 26 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「安全性監視計画」に関して、市販後に追加された情報を含む医薬品の安全性情報の添付文書への反映のされ方、製造販売後調査における調査対象症例の選択の状況について検討するとともに、我が国の市販後安全性監視制度の枠組みについて整理した。現状では、多くの医薬品において、治験及び使用成績調査から得られた副作用発現の数値を単に合算して個々の副作用の発現頻度が算出され、添付文書に記載されており、副作用が過小評価される方向で誤解されるおそれがあることから、その記載要領等において適切な対応がなされることが望まれる。製造販売後調査における症例選択の状況について再審査報告書及び商用データベースを用いて検討したが、公表資料から得られる情報には限界があり、明確な結論を得るには至らなかった。製造販売後調査については、その開始あるいは制度化から長い年月が経過し、この間、医薬品の市販後安全性監視を取り巻く状況は、国際化及び情報技術の進展といった周辺環境の変化に加え、市販直後調査制度の導入など制度面の充実も図られてきている。RPM 制度が実質的に稼働し始めた現在、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、データベース研究をはじめとする安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。

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。本年度は、市販後に追加された情報を含めた医薬品の安全性情報（副作用発現頻度）の添付文書への反映のされ方、製造販売後調査における調査対象症例の選択の状況について検討する。また、今後の我が国の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、市販後安全性監視制度の枠組みについて、その経緯を含めて整理を行う。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) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

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、データソースの違いを踏まえた添付文書における副作用発現頻度の記載（算出）方法を調査し、安全性情報の提供のあり方を検討することを目的とした。

(2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

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調査対象患者に占める高齢者割合と、実臨床における当該医薬品の使用患者に占める高齢者割合を比較し、製造販売後調査における症例選択の状況について検討することを目的とした。

(3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

今後の我が国の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、関連する法令の枠組みと歴史について整理・検討することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

添付文書における副作用情報の記載に関して、承認前の臨床試験（治験）での副作用発現頻度と、市販後の製造販売後調査（主に使用成績調査）での発現頻度をどのように集計又は取捨選択し、添付文書に記載しているかを調査した。2009年1月～2013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239品目から同一成分の医薬品を除いた226品目のうち、承認時副作用発現頻度および再審査終了時副作用発現頻度の両データが添付文書に掲載されている165品目の添付文書を研究対象とした。まず、添付文書自体に副作用発現頻度について「治験と使用成績調査の結果を合わせて算出した」との記載があるかどうかを確認した。記載がないものについては、当該品目のインタビューフォーム（IF）を入手し、重大な副作用又はその他の副作用について、IFの記載から治験と使用成績調査の結果を合算してい

るかどうか、あるいは頻度の大きい方の数値を採用しているかを確認した。

(2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

2009年12月～2014年6月までに再審査報告書が公表されている医薬品209製品のうち、新有効成分含有医薬品であって、1つ以上の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）が実施され当該調査における高齢者の安全性情報が再審査報告書に記載されている61製品を調査対象とし、これらの再審査報告書から、使用成績調査の調査症例数及び高齢者割合（65歳以上）の情報を抽出した。比較参照のため、全例調査が実施され当該調査における高齢者の安全性情報が再審査報告書に記載されている11製品についても同様の情報を抽出した。別途、メディカル・データ・ビジョン（MDV）より提供されたDPC対象病院における診療データベース（以下「DB-1」）、日本医療データセンター（JMDC）より提供された健康保険組合のレセプトデータベース（以下「DB-2」）の各々から、2012年4月～2014年3月における上記製品の使用患者数及び高齢者割合（65歳以上）を算出し、使用成績調査における高齢者割合との比較を行った。

(3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

薬事法（医薬品医療機器等法）、同施行規則における市販後安全監視に関連する条文、行政通知（改正前の内容や廃止された通知を含む）、過去の厚生白書などを参照し、我が国の市販後安全対策に関する法令・制度の枠組みと歴史について整理・検討した。

C. 研究結果

(1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

添付文書自体に「治験と使用成績調査の結果を合わせて算出した」との記載がある品目が 63 品目 (38%)、記載がない品目が 102 品目あった。102 品目のうち IF が入手できた 91 品目について、IF に記載された情報から算出方法を推測したところ、治験と使用成績調査の結果を合わせて算出していると推察されたものが 65 品目 (39%)、治験での数値又は治験と使用成績調査の結果のうち頻度の高い方の数値を使用しているものが 11 品目 (7%) であった。(表 1)

表 1 副作用発現頻度の記載方法

	品目数(%)
添付文書中に合算した旨の記載あり	63 (38%)
合算していると推測される	65 (39%)
治験又は治験と使用成績調査の結果のうち頻度の高い方	11 (7%)
情報源からは判断できず	15 (9%)
IF が入手できず	11 (7%)
合計	165

(2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布 (高齢者割合) の比較調査

使用成績調査 (PMS) の症例数と、PMS における高齢者 (65 歳以上) 割合とデータベース (DB) における高齢者割合の関係を図 1 に示す。PMS における高齢者割合が DB における高齢者割合を下回る製品が比較的多く認められたが、比が極端に偏った製品は少なかった。全般的に PMS の症例数が多くなると比が 1 に近づく傾向にある。全例調査が実施された製品についても同様の傾向であった。

比が 1.5 を超えた製品あるいは 0.5 を下回った製品についてその背景要因を調査したが、うまく特徴づけすることはできなかった。

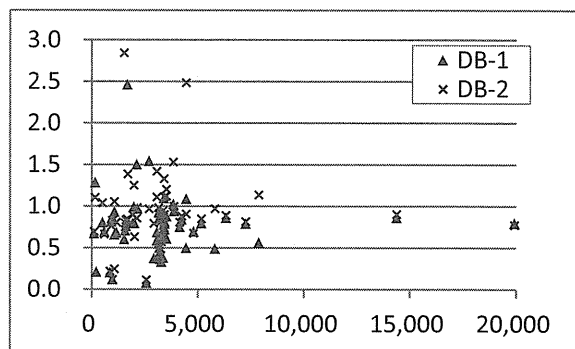


図 1 PMS と DB における高齢者割合比 (横軸：PMS の症例数、縦軸：PMS における高齢者割合と DB における高齢者割合の比 [PMS/DB])

(3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

我が国の医薬品の市販後安全性監視制度は、法令の体系としては「再審査」を中心に組み立てられている。新薬を製造販売する企業は、再審査期間中、当該医薬品の副作用等の発現状況等に関する情報を収集し、定期的に規制当局に報告する (安全性定期報告) とともに、最終的には再審査申請の添付資料として取りまとめて提出するというものである。(未知・重篤な副作用等の規制当局への緊急報告については再審査とは別に法第 68 条の 10 に規定がある。) (表 2)

また、これまで我が国では、製造販売後調査 (特に使用成績調査) と副作用自発報告が市販後安全性情報の主な情報源として取り扱われてきた。これは、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令

(GPSP 省令) において製造販売後の調査手法として言及されているのが使用成績調査 (特定使用成績調査を含む) と製造販売後臨床試験のみであること、また、例えば 2013 年 5 月に発出された安全性定期報告書の様式

に関する通知でも使用成績調査及び副作用等報告から得られた情報を取りまとめるための様式のみが示されていることから裏付けられる。

表2 再審査に係る薬事法（医薬品医療機器等法）等の条文概要

- 新薬の製造販売企業は、当該医薬品について、定められた時期に再審査を受ける（法第14条の4第1項）
- 再審査の申請に際しては、当該医薬品の使用成績に関する資料その他の資料を添付する。資料はGPSP省令等に従って収集作成する（法第14条の4第4項）
 - 再審査申請資料は、当該医薬品の使用成績に関する資料、安全性定期報告資料の概要、その他承認後に得られた研究報告に関する資料とする（規則第59条第1項）
- 新薬の製造販売企業は、当該医薬品の使用の成績等に関する調査を行い、結果を大臣に報告する（法第14条の4第6項）
 - 調査は、再審査期間中、当該医薬品の副作用等の発現状況その他の使用の成績等について行う（規則第63条第1項）
 - 報告は、起算日から2年間は半年ごと、それ以降は1年ごとに行う（規則第63条第3項）

このため、製造販売承認を取得した新薬について使用成績調査を実施しないと再審査申請資料を作成できず、結果として再審査申請を行うことができなくなると解釈されてきた実態がある。また一方で、市販後安全対策の一環として各種の医療情報データベースを利用した薬剤疫学的な研究を実施しようとする場合に、その法的位置づけや実施に際してのルールが明確でない、また、そのような研究の結果を再審査申請資料の一部として利用しようとする場合の取扱いが不明瞭であるといった状況が生じている。

D. 考察

(1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

IF情報に基づく推測も含めると、調査対象とした165品目の添付文書のうち128品目（76%）において、治験と製造販売後調査での各々の結果を単純に合算して副作用の発現頻度が算出されていた。これは多くの品目において、介入研究である治験から得られた数値と、観察研究である使用成績調査から得られた数値を合算して添付文書に記載していることを示しており、添付文書における情報の記載方法に不明瞭な点があることを示す結果となった。特に、添付文書中に合算したという記載の無い65品目では数値の根拠が示されておらず、添付文書を参照した際に数値そのものを真の値と誤解される恐れもある。一般的に使用成績調査はアンダーレポーティングの対象となりやすい調査形式であり、治験に比べ使用成績調査の方が調査症例数は多いことから、両者から得られた数値を単純に合算すると、より発生頻度が低く、症例数が多い使用成績調査の結果に引っ張られ、全体として副作用が過小評価されることが考えられる。このため、添付文書に記載される数値については、どのような情報源から得られた数値であるかを明確化すべきと考える。

一方、前年度の研究において、薬剤師は添付文書の情報を非常に重要視しており、また、添付文書に治験時と再審査終了時の両方の副作用発現頻度が記載されている際には、どちらかと言えば再審査終了時の情報を優先するというアンケート結果を得ている（前年度の分担研究報告書を参照）。市販後に多くの患者に使用され、より実臨床に近い使用成績調査の情報が信頼されていることが示唆される。そのため、添付文書を活用する際、承認時までに実施される治験と市販後に実施される使用成績調査等のデータ収集環境の違いや症例報告書／調査票作成過程の現場を知らないま

ま、単に「症例数が多い」、「実臨床に近い」といった理由や表面上の数値だけにとらわれて「市販後に追加された情報」を優先することや、添付文書に記載のある数値の情報源を確認せずに数値を鵜呑みにすると間違っただけの解釈をする可能性もある。今後、医療従事者は、単に添付文書の数値のみを参照するだけでなく、その内容を正しく評価するためにも、治験と市販後の調査等では実施環境が大きく異なることや現在の添付文書の記載方法は必ずしも適切ではないことを認識することが重要と考える。

(2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

製造販売後調査における症例選択の状況について検討するため、使用成績調査の調査対象症例に占める高齢者割合と、診療データベースにおける薬剤使用患者の高齢者割合（実臨床における当該医薬品の使用状況情報の代替）を比較検討したところ、使用成績調査における高齢者割合が診療データベースにおける高齢者割合を下回る製品が比較的多く認められた。比が極端に偏った製品は多くはなかったが、それらの製品について背景要因を検討したところ明確な理由は特定できなかった。これらを含め、本調査によって、製造販売後調査における症例選択の適切性について明確な結論を得るには至らなかった。

本調査で使用したデータベースの特徴として、DB-1（MDV データベース）は、DPC 対象病院から得られたものであるため、日本の一般的な使用患者層（年齢を含む）を必ずしも代表していない可能性がある。また、DB-2（JMDC データベース）は、健康保険組合の加入者から構成されるデータベースであり、65 歳以上の高齢者の割合が日本の一般人口に比較して少ないことから、日本人口の年齢構成比を用いて補正を行った数値を解析に用いた。結果の解釈にあたっては、これらの点

を念頭に置く必要がある。さらには、使用成績調査の実施期間と各データベースからの情報抽出期間は必ずしも一致しないことも本調査の限界である。

製造販売後調査の対象患者と実臨床での使用患者の関係を検討する上では、患者の年齢分布（高齢者割合のみならず）、対象疾病の重症度や合併症の状況などについても考慮したいところではあるが、製造販売後調査の対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する公表データを入手することはできないため、本調査では高齢者割合を指標とした検討にとどまった。一方で、製造販売後調査を実施する企業は、調査対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する情報を有していることから、本調査で用いた手法・考え方は、各企業において自らが実施する製造販売後調査における症例選択の適切性を確認するための手段の一つとして応用できる可能性がある。

(3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

現在の「使用成績調査」は、昭和 42 年（1967 年）に示された「医薬品の製造承認等に関する基本方針」において、新薬の承認取得企業に対して、承認後 2 年間、当該医薬品による副作用に関する情報の収集、報告を義務づけたことに始まる。（表 3）

表 3 厚生白書（昭和 43 年版）（抜粋）

新医薬品についてはその副作用あるいは毒性が特に問題になり、その安全対策の万全を期するためには承認、許可後もこれによる副作用等の追跡調査を行なう必要があり、このため製造承認を受けたものに 2 年間当該医薬品による副作用に関する情報の収集、報告を義務づけ…。

当時、使用成績調査は、1960 年代後半に大学付属病院及び国立病院の協力の下で開始された副作用モニタリング制度において、医療

機関から寄せられる自発報告数が非常に少なかったために、それを補完する目的を有していたとの報告がある。以後、我が国における医薬品の安全性監視の主たる手段として、一群のコホート研究によって3,000例程度の使用成績に関する情報を収集するという、いわゆる「3,000例調査」のスタイルが定着した。この状況は、使用成績調査に係るガイドラインの改訂（2000年）、ICH-E2Eガイドラインの公表（2005年）を経て、リスク管理計画（RMP）制度が実施された現在においても大きくは変わっていない。治験段階では分からなかった「未知の副作用を把握する」という目的が今日の使用成績調査でも用いられているのは、当時の名残とも解釈できる。

一方、医薬品の安全性監視を取り巻く状況は、使用成績調査が導入された当時と比べると、世界的にもまた日本国内だけを見ても、副作用自発報告件数が増大するとともに、その電子的な情報処理技術が格段に進み、データベースが日本、米国、欧州の各々の規制当局により公開され利用可能となっている。また、レセプト（診療報酬明細書）、電子カルテなどの医療情報データベースを利用した薬剤疫学的手法を交えた安全性に関する調査研究も積極的に行われるようになるなど、環境は劇的に変化している。制度面からみると、市販直後調査が定着し、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）、RMPの制度も導入された。

このような状況の中、これまで3年間の研究において使用成績調査の意義（医薬品安全対策への寄与）について種々の観点から検討を行ってきた。総じて結論を述べると、医薬品安全対策への寄与の観点からみると、これまでの3,000例調査スタイルによる使用成績調査の意義は相対的に低下したということである。RMP制度の本格的な稼働とともに、今後は、従来の手法及び考え方に大幅な改善を加え発展させるべく、情報技術の進歩の波

に乗りながら、各種データベースを利用した安全性監視を含め、その多様化の方策を探っていく必要がある。例えば従来のコホート研究については、集団の小ささ故にルーチンな自発報告では安全性情報を十分に収集することが困難な集団（小児、高齢者、妊産婦など）に特化したものとする、あるいは比較群において重要な潜在的リスク／不足情報のみについて情報収集を行うといった手法が考えられる。種々の観点から調査の重点化を図ることが、医療従事者の負荷を下げ、同時に調査の質、信頼性を上げることにつながるであろう。これらと合わせて、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。具体的には、医薬品の市販後安全対策の一環として各種の医療情報データベースを利用した薬剤疫学的な研究を実施しようとする場合及び当該研究に基づく結果を再審査申請資料等として利用する場合のルール作りである。

E. 結論

現状では、多くの医薬品において、治験（介入研究）及び使用成績調査（観察研究）から得られた副作用発現の数値を単に合算して個々の副作用の発現頻度が算出され、添付文書に記載されている。医療従事者にとって、添付文書は医薬品の最も基本的な情報媒体であり、全体として副作用が過小評価される方向で誤解されるのは避けられるべきものである。今後、その記載要領等が改訂される際には、適切な対応がされることを望みたい。

製造販売後調査における症例選択の状況について、対象症例に占める高齢者割合を指標として、公表資料（再審査報告書）及び商用データベースを用いて検討を行ったが、公表資料から得られる情報には限界があり、その適切性について明確な結論を得るには至らな

かった。しかしながら、製造販売後調査を実施する企業は、調査対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する情報を有していることから、本調査で用いた手法・考え方を適用することで自らが実施する調査の適切性を確認できる可能性がある。

製造販売後調査については、その前身である新薬に係る副作用情報の収集報告制度が開始されてから 50 年近く、使用成績調査として薬事法（医薬品医療機器等法）の中に正式に位置づけられてからも 35 年が経過した。また、現在の GPSP 省令は、「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」（1991 年）に基礎を置いたものである。この間、医薬品の市販後安全性監視を取り巻く状況は、国際化及び情報技術の進展といった周辺環境の変化に加え、市販直後調査制度の導入など制度面の充実も図られてきている。RPM 制度が実質的に稼働し始めた現在、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

（論文発表）

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. 成川衛. 医薬品製造販売後の全例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(3): 199-206.

3. 渡邊達也、成川衛. 医療機関の薬剤部門における使用成績調査業務への関与に関するアンケート調査. 医療薬学 2014; 40(9): 507-514.
4. 成川衛. 医薬品の使用成績調査の現状と今後. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014; 45(11): 886-890.
5. 成川衛. RMP 制度の着実かつ効果的な実施に向けて. 薬剤疫学 2014; 19(2): 109-114.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
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礎的研究
（H24-医薬-指定-015）

分担研究報告書

諸外国におけるリスク管理計画の実施状況に関する研究

分担研究者 青木良子（国立医薬品食品衛生研究所，安全情報部第一室）
研究協力者 天沼喜美子，太田有子（同研究所，同室）

研究要旨

リスク管理計画（RMP）を着実に効果的に実施するためには、医薬品のリスクを検出し、評価・明確化し、予防または最小化するための有効な安全性監視システムが必要である。EUでは、2012年より施行された新たなファーマコビジランス法のもとでEMAに設立されたPRACが、医薬品安全性監視活動をおこなう中心的な役割を担っている。EUで報告された医薬品有害反応はEudraVigilanceデータベースに収載され、安全性シグナルの検出が行われる。検出されたシグナルはPRAC会議で検討され、評価と優先順位付けがなされた後、必要な場合にはRMP改訂、製品情報（PI）の改訂が勧告される。また、EU全体で統一のとれた決定が必要な場合にはrefrral手続きが請求され、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスの科学的評価がおこなわれる。これらのシステムと組織の役割は、法律やガイドラインによって詳細に規定されている。これらのEUのリスク管理システムの現状について、EMAの活動報告などをもとに調査した。

EMAは透明性向上の一環として、PRAC会議で検討された安全性シグナルのリスト（2012.9～）とその評価にもとづく勧告の概要（2013.9～）を公表している。その資料およびPRAC議事録、EPARなどを調べたところ、PRACが検討した計192件のシグナルのうち、7件が重要なRMP改訂をPRACから勧告されていた。

A. 研究目的

平成25年4月より適用が開始された我が国の「医薬品リスク管理計画」（RMP）を効果的に実施するために、先行して実施しているEUで、RMPを中心としたリスク管理システムがどのような組織、法律のもとでいかに運用されているか、さらに、実際の医薬品安全性監視からシグナルがいかに検出され検討されて、RMP改訂やPI改訂に至ったか、実例を調査する。

B. 研究方法

1. EUの医薬品安全性監視システムの状況については、欧州医薬品庁（EMA）がウェブサイトを通して公開している情報にもとづき、調査を行った。
2. シグナル検出からRMP改訂に至った例については、2012年9月のファーマコビジランスリスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：PRAC）の創設時～2014年11月にPRACが検討したシグナルについて、「PRAC recommendations on signals」を主に使用し、重要なRMP改訂に至ったシグナルを拾った。重要なRMP改訂とは、PRAC