

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

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 安全性監視、 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、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、ブルーレーターが発出された医薬品等を用いて、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、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、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。一般的に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ことが必要である。

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。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 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。測定する際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

