

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

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）、  
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）

研究要旨

本年度は、本研究班の最終年度として、過去 2 年間に収集した文献情報（全 23 報）を dual indicators の観点からのレビュー、FDA による REMS の標準化と有効性の測定に関するイニシアティブおよび 2014 年 4 月に改訂版として更新された EU GVP Module XVI (Risk minimisation measures: Selection of Tools and Effective Indicators) の翻訳並びに本邦の医療実態を考慮した見直し、更には 2014 年 10 月に公表された CIOMS IX ("Practical Considerations for Development and Application of a Toolkit for Medicinal Product Risk Management") の関連情報を分析することにより、リスク最小化策の有効性の測定に関する考え方と方法論を集約した。これらの情報を応用し、過去に安全対策が実施された製品を対象として、日本における商用大規模医療情報データベースを利用した探索的研究を実施するとともに、患者・医療関係者へのサーベイの実施可能性を検討するため、1 施設においてサーベイを試みた。さらに、インターネット等を用いた調査会社へのインタビューを行い、現時点における問題点についてまとめた。以上の検討結果を踏まえ「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」として包括的にまとめた。

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、日本の医療実態を考慮した「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」をまとめる。

B . 研究方法

1 . 関連情報の収集と分析

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た。

1 ) FDA (食品医薬品局 : Food and Drug Administration; FDA)

Prescription Drug User Fee Act (PDUFA V) に基づき開催された 2014 年 9 月の公聴会の資料<sup>1)</sup>を確認した。

2 ) EMA (欧州医薬品庁、European Medicines Agency; EMA)

EU GVP Module XVI (Good pharmacovigilance practices in the European Union) Risk minimisation measures: Selection of Tools and Effective Indicators が 2014 年 4 月に改訂版として更新された<sup>2)</sup>。変更点について前版と比較し、

日本の医療実態の観点から本改訂版の内容を見直した。

3) CIOMS IX (国際医学団体協議会、The Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS)

2014年10月に公表されたCIOMS IX "Practical Considerations for Development and Application of a Toolkit for Medicinal Product Risk Management"<sup>3)</sup>のうち、リスク最小化策の有効性評価に関する章(Chapter V: EVALUATING EFFECTIVENESS OF RISK MINIMISATION)を確認した。

#### 4) 関連文献の要約

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。

### 2. 日本におけるリスク最小化活動の効果の測定の試み

#### 1) 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

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。

#### 2) 医療従事者/患者への調査

##### (1) インターネット等を用いた調査会社へのインタビュー

リスク最小化策の有効性測定の方法として、医療従事者/患者へのアンケート調査が考えられる。現在インターネット等で実際にアンケート調査を実施している業者2社に、その方法、当該目的に利用する場合の可能性と課題についてインタビューを実施した。

##### (2) 施設における患者サーベイの試み

実際に医薬品を処方した医師・薬剤師、およびその患者を対象に調査することを検討した。今回は1施設に焦点をあて処方を受けた患者を対象としてサーベイすることを試みた。

3. 医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における実施における考慮事項の策定  
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、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。

### C. 研究結果

#### 1. 関連情報の収集と分析

##### 1) FDA

FDAによると、REMSの有効性の測定に関するFDA指針案(PDUFA V)は2014年第3四半期に公表予定とされていたが、2015年2月現在未公表である。

2014年9月に開催されたREMSの有効性に関するFDA公聴会は、前年開催の会議の要約であり新たな見解の発表はなかったが、2つの指標を利用するという考え方はEUと共通するものであった。

2013年7月25日、26日に開催されたStandardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Public Meeting<sup>4)</sup>でも、FDAの対応方針に係る具体的な声明文は出ていないが、REMS評価について以下のような一定の考え方の枠組み(Framework)を利用して計画することの重要性が指摘されている。

(1) 教育資材の有効性の測定: KAB (Knowledge /Attitude /Behavior: 知識、姿勢、態度および行動)を測定する。その評価方法としてカークパトリックの4段階評価モデルを紹介。

(2) 治療行為の評価方法：RE-AIM  
 [ Reach(到達)、Effectiveness(有効性)、Adoption(採用)、Implementation(実施)、Maintenance(維持) ] の測定。

高度に標準化された堅牢な REMS 評価方法への発展的ガイダンス：アプローチの概要

要因 原則

法令 協定 フィードバック ハーモナイゼーション

ベストプラクティス 科学的根拠 実現可能性/実用性

フレームワーク ガイダンス

REMS 評価

July 26, 2013 REMS Standardization and Evaluation Public Meeting 4

ベストプラクティスの維持 原則

- REMS 評価は測定に焦点をあてている
  - 実施プロセスの測定基準 (例：ドクターレターの発行数、配布された医薬品ガイドの数)
  - 患者および/または医療従事者の知識に関する測定基準 (例：リスク知識調査で正しく回答した人の平均%)
  - REMS 目標の達成状況 (例：REMS が目標を達成している、または達成していない)
  - ETASU 要件への遵守レベル (例：有資格医師の人数)
- 時間とともにこれらの方法が改善されている
  - 複数のプログラム間の一貫性
  - 表現の標準化

July 26, 2013 REMS Standardization and Evaluation Public Meeting 12

フレームワークの選択肢 フレームワーク

- 学習プロセスの評価方法
  - カークバトリックの4段階モデル：反応、学習、行動、結果
  - 改訂版カークバトリックモデル：意欲、学習、パフォーマンス、結果
- 治療行為の評価方法
  - 例：RE-AIM フレームワーク：Reach(到達)、Effectiveness(有効性)、Adoption(採用)、Implementation(実施)、Maintenance(維持)
- 障害分析方法
  - 根本原因分析(RCA)：失敗とその原因を過去に遡って分析
  - 故障モード影響度解析(FMEA)：予想される不具合とその原因を体系的・予測的に分析
- その他？

July 26, 2013 REMS Standardization and Evaluation Public Meeting 16

図1 FDA 公聴会資料(研究班にて翻訳)

## 2) EMA

### (1) EU GVP Module XVI 改訂版検討

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った。

- 患者や医療資源(Medical resource)に対する負担(Burden)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。

### 3) CIOMS IX

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った。本研究のとりまとめ方針が海外の考え方と乖離しているのか、乖離しているのならどこなのかを確認する目的で、CIOMS IX策定の正協議会員として参加されたDr. Stewart GearyよりCIOMS IXについて講義を受けた。要点は以下の通りであった。

- CIOMS IXとEU GVP Module XVI改訂版の考え方は整合している。当初は成果物としてガイドライン的なものを想定していたが、そこに至るには問題点が多いため、実施上の考慮事項というまとめ方となった。
- リスク最小化策の策定においては、Proportionality(リスク最小化策の策定は、そのリスクの重要性、特性等に応じて異なる)という概念を理解することが重要である。
- 有効性測定に際し、ある種の達成基準を策定するような検討もあったが、最小化すべきリスクの種類や特性が異なる状況で一律の基準策定は困難との議論があった。したがって、本文に基準の記載はない。

- ・ 患者等への負担(Burden)について多くの時間を費やして検討され、実現可能性とともに重要であるとされた。
- ・ Pharmacovigilance Plan= 情報収集、Minimization = 最小化であり、Minimization=Prevent+ Mitigation としてコンセンサスが得られた。REMS も内容は同様かもしれないが用語としては異なる。

#### 4) 関連文献の要約 (別添 1)

過去 3 年間で集積してきた海外関連論文 (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、リスク最小化策の有効性の評価の実態と課題についてまとめた。文献番号は別添 1 参照。

##### (1) 総説

欧米におけるリスク最小化活動の有効性の評価について要約している文献や報告書 7 報を入手した。EU においては、2012 年の欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) の報告 (文献 1) によれば、リスク最小化活動の有効性をレジストリーや使用実態調査により直接測定しているものは 2 割と少なく、もっとも多い評価方法は、医師・患者への調査 (survey または questioner) であった。体系的なリスク最小化活動の効果のモニタリングには、実施段階のプロセス評価とともにリスク軽減の測定が必要であることを提言していた。本コンセプトは、後の論文 (文献 2) および EU GVP Module XVI の ”Dual evidence of RMM effectiveness” のプロセス指標およびアウトカム指標のコンセプトにも反映されていた。また、同コンセプトによってこれまでのリスク最小化策をプロセス指標 (知識、行動の変化) の要素に分類し、それらの評価に、医療情報データベースの活用ができるかの検討を行っていた (文献 3)。これによれば医療情報データベースによる評価

には限界があり、医療情報データベースを用いた評価は限定的であるとしていた。

##### (2) 製品・リスク最小化策の測定に関する文献

リスク最小化策を実施している実際の製品に関して、どのように評価されているか調査するため文献等を検索した。その結果、日欧米の論文・報告 16 報 (Isotretinoin に関する systematic review 含) を得た。催奇形性のリスクがあるため厳格なリスク最小化策を実施している Isotretinoin、Lenalidomide のプログラム (SMART/iPLEDGE™ system to manage Accutane (isotretinoin) -related teratogenicity (isotretinoin REMS)

RevAssist™ (“REVLIMID Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)™” formerly known as the RevAssist® program) の評価に関する文献

(文献 8,9,10,11) 安全性上の問題から Dear Doctor Letter 等の介入 (リスク最小化策) が行われた Alosetron (文献 16,17)、Varenicline (文献 12)、Mitoxantrone (文献 13)、Piroxicam (文献 14)、Pergolide (文献 19,20) についてその有効性の評価が行われていた。日本においても、Pergolide (文献 20)、Doxorubicin (文献 21)、DPP-4 阻害剤 (文献 22) について評価していた。また、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) の事業 (Medical Information for Risk Assessment Initiative project : MIHARI プロジェクト) として、イエローレター、ブルーレターの発出や使用上の注意の改訂が行われた医薬品について介入の前後でその効果の測定を試行していた (文献 23)。

これら実際に行われたリスク最小化活動の効果の評価について、EU GVP Module XVI の ”Dual evidence of RMM effectiveness” のプロセス指標およびアウトカム指標の観点で分

類を試みた。その結果、ほとんどの測定（13報16件）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のはわずかであった（4報4件、文献9、15、17、23）。これらは、レジストリー、コホート、企業内データベース（治験・市販後）、医療情報データベースを利用していた。医療情報データベースを利用した研究ではデータベースの特性や測定すべきアウトカム指標によっては、リスク自体の発現を測定することは困難であり、その利用は限定的にならざるを得なかった。なお、自発報告率をアウトカム指標の評価に利用することについては、EU GVP Module XVIでは、特殊な状況を除き自発報告率を有害事象頻度の推定値とみなしてはならないとされていた。

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（文献15、23・チアマゾール）。

## 2. 日本におけるリスク最小化活動の効果の測定の試み

### 1) 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

#### (1) ツール

現在民間で利用可能な商用データベースから二社（JMDC：Japan Medical Data Center(R) 株式会社日本医療データセンター、MDV：Medical.Data.Vision メディカル・データ・ビジョン株式会社）の大規模商用デ

ータベースを用いた。JMDCは健保組合の処方箋データ、MDVは医療費支払い制度方式（Diagnosis Procedure Combination：DPC）病院の医療情報をそれぞれ収集した本邦最大規模の医療情報データベースを保有する民間企業である。なお、それぞれのデータベース特性については日本薬剤疫学会「日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査結果」

[http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE\\_DB\\_TF\\_J.pdf](http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf)を参照のこと。

#### (2) 方法・結果

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以下にて試行的に実施した。実施に際し、北里大学倫理委員会の承認を得た。

医療情報（データベース等）を決定する

1. 使用可能な医療情報データベース（日本薬剤疫学会調べ）より選択
2. データ量や特性、過去の研究実績等をふまえ、研究実施可能性を検討
3. JMDC、MDVを選択

パイロット研究の候補事例を挙げる

重大な適正使用推進を実施した事例として、「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」や「緊急安全性情報（イエローレター）・安全性速報（ブルーレター）」を発出したもの、「医療機関における安全性情報の伝達・活用状況に関する調査（PMDA実施）」において対象とされたものを候補とした（2013年11月から過去3年分、表1～3）。

候補からパイロット研究の実施適切性を検討する

- A) 製品および安全性検討事項が特定されているもの

- B) リスク最小化策として、具体的な指示が示されているもの（プロセス指標）
- C) リスク最小化活動の結果、安全性検討事項である副作用のリスク低下を測定できるもの

パイロット研究の対象を決定する

- A) 先行研究が実施されているものを除く
- B) 使用する医療情報データベースに含まれるデータ数の多さ
- C) ダビガトラン（出血）、生物学的製剤（結核）、チアマゾール（無顆粒球症）を選択

表1. PMDAからの医薬品適正使用のお願い

時期	タイトル	RMMの内容
① 2010年8月	サラゾスルファピリジンの投与開始前後の臨床検査実施の遵守について	定期的血液検査
② 2011年10月	禁煙補助薬チャンピックス錠服用中の自動車事故について	ウイルス検査と肝機能検査
③ 2011年10月	免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴うB型肝炎ウイルス増殖について	定期的血液検査
④ 2011年11月	痛風・高尿酸血症治療薬ベンズプロマロンの定期的な肝機能検査の実施・自覚症状の確認について	定期的血液検査
⑤ 2011年12月	チアマゾールによる無顆粒球症の防止・早期発見について	用法用量遵守
⑥ 2012年1月	ラミクタール錠の重篤皮膚障害と用法・用量遵守、早期発見について	血中濃度測定
⑦ 2012年8月	尿酸リデウム投与中の血中濃度測定遵守について	注意喚起
⑧ 2012年4月	ピボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルボキシル血症と低血糖について	注意喚起
⑨ 2012年4月	医薬品による重篤な皮膚障害の早期発見について	注意喚起

表2. 緊急安全性情報（イエローレター）・安全性速報（ブルーレター）

時期	タイトル	RMMの内容
⑩ 2012年9月	ランマーク皮下注 120mgによる重篤な低カルシウム血症について	カルシウム濃度測定、Ca/VD併用
⑪ 2013年5月	ケアラム 25mg/コルベト錠 25mgとワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について	併用禁忌

表3. 医療機関における安全性情報の伝達・活用状況に関する調査

時期	タイトル	RMMの内容
平成23年度調査	㊸ダビガトラン（ブラザキサ）	出血の有無の確認、腎機能検査
	㊹リラゲルチド（ビクターザ）	インスリン依存状態の確認
	㊺塩酸ピオグリタゾン（アクトス）	発がんリスクの伝達
平成22年度調査	㊻シタグリブチンリン酸塩水和物	併用SU剤の減量
	㊼ジスチグミン臭化物	投与量の制限
	㊽サラゾスルファピリジン	定期的な肝機能検査
	㊾クロビドグレル硫酸塩	添付文書に記載（横紋筋融解症）
	㊿タンロスピロキエン酸塩	添付文書に記載（悪性症候群）

調査結果を統計学的に解釈する

ダビガトランについては統計学的なアプローチを試行した。安全対策前後の変化（例：ブルーレター発出前後の血清クレアチニン検査実施率の比較）を統計学的に検討した。具体的には、時間と測定率を回帰分析し、回帰直

線の傾きについて推定値と比較した<sup>6)</sup>。議論の中で、上限が定まっている（この場合 100%）条件で直線回帰すると、上限に近接するほど傾きが緩やかになることから、誘導変数の odds を用いたところ以下のような結果が得られた。実態を比較的良好に反映していると思われる。

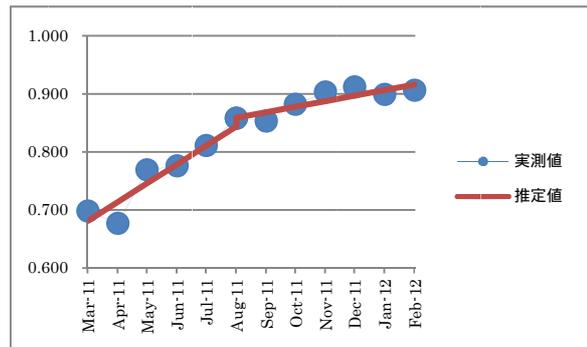


図2：クレアチニン測定率（オッズ比）の経時変化

(3) 結論

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変化の困難さ、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。

(4) 考察

規模の観点では、レセプト情報・特定健診等情報データベース(National Database: NDB)の早期の活用は有効な手段と考えられる。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しておくことが必要である。

2) 医療従事者/患者への調査・インターネット等を用いた調査会社

(1) 目的

患者・医療関係者への調査の実施可能性を検討するため、現状、リスク最小化策の有効性を測定する方法および今後の課題を把握する。

(2) 方法

対象：主に製薬企業のマーケティングの観点からインターネットによるアンケート調査

(以下インターネット調査)を実施している企業2社(アイブリッジ株式会社、株式会社アンテリオ)

調査方法:インタビュー調査

調査事項:

リスク最小化策の評価時に確認が必要と思われる以下の事項を調査した。

医師、薬剤師、患者パネルの信頼性

サンプルの代表性

- 世代間のITスキルの違いによる影響等
- インターネット調査の利点
- インターネット調査の限界とその対策
- 調査票作成における考慮事項

- 調査期間と費用

### (3) 結果

医師、薬剤師、患者パネルの信頼性

パネルの登録情報の定期的な見直しや、目視による回答の確認により、なりすましや、謝礼目的と思われる回答の排除を行っていた。

サンプルの代表性

インターネット調査の場合、世代や入院の有無により以下の特徴があることが分かった。

若年者層:パソコン(PC)に代わり、スマートフォンを利用する傾向にあるため、PCのみ対応した調査では偏りが生じる。

高齢者層:PC利用者は多い。スマートフォンを利用する方もいるが、全体を代表していない。

入院患者:PC利用による回答は期待できない。一方で、スマートフォンについては、病院での利用が許容されつつある。

インターネット調査の利点

調査依頼から集計結果を入手するまでの期間は短く低価格であることから、容易に実施することができる。また、全体の進捗の確認も可能であった。

インターネット調査の限界とその対策

患者数の多い疾患ではパネルの利用が期待できるが、患者数の少ない疾患では利用可能なパネルが限られる。

### 調査実施における考慮事項

回答率を高めるためには、患者に負担をかけない画面の工夫が重要である。項目数は、通常20~30問、一般的に10分以内で回答できる分量が適切と考えられる。費用や時間的な余裕にもよるが、事前にパイロット調査を実施し、問題点を解決することも重要。十分な調査対象人数が確保できるか、事前スクリーニングを行うことも可能であるかの確認は必要である。謝礼(インターネットで利用できるポイント等)はモチベーションの上で重要である。

### (4) 考察

インターネット調査の特徴として、データ収集や集計の速さ、低価格であることから実施の容易さが強みであり、今後主流になることが予想される。一方、調査の手法は様々あり、対象とする患者や調査内容により、紙・電話・インターネット・インタビュー(グループ・one to one)等適切なツールを選択するまたは組み合わせる必要がある。しかしながらそれら調査全般を調整する業者がない。

さらに心理学的な要因も考慮した科学的なサーベイの手法について日本ではアカデミアや当局・企業に専門家がほとんどいない状況であり、今後の課題であると考えられた。

### 3) 医療従事者/患者への調査・患者サーベイの試み

#### (1) 目的

リスク最小化策を実施している製品としては、上述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でも検討対象としているチャマゾールを選択し、北里大学で実施可能な範囲で、実際に患者を対象としたサーベイの実効性、課題について検討した。同時に処方医および薬剤師を対象としたサーベイも検討したが、1施設のみでは十分なサンプル数が見込めないため対象外とした。

チアマゾールは2007年ブルーレター発出以降、定期的に無顆粒球症の注意喚起活動を実施している。まず、現時点での測定として患者へのサーベイ実施が可能なのかを北里大学で検討することとした。

#### (2) 方法

対象：チアマゾールを処方された患者(新規・継続)

実施施設：北里大学病院(本院・白金分院)

サーベイ方法：患者本人による自己記入質問票(紙)によるサーベイ

サーベイ項目：医師・薬剤師による説明の有無、資材の受領状況、リスク(無顆粒球症)の認知度、対応の理解度

#### (3) 結果

チアマゾールは北里大学の本院および白金分院で処方されているが、実際専門医師による診療・処方が行われているのは本院であり、該当医薬品は院外処方であったため、サーベイを北里大学内で実施することが困難であった。また後述の実施上の課題も明らかになり今回の研究期間中にサーベイを実施できなかった。

#### (4) 課題・考察

調査票の工夫：患者への負担を考慮し、短時間で回答できるよう、文字の大きさ、質問の量(A4で多くて1~2ページ以内)、わかりやすい文書や質問の流れ、図表の活用等効率的な回答形式の採用などデザインにも十分に考慮する必要がある。

調査票の配布方法の問題：医師または薬剤師が調査票を配布すると通常とは異なる行動、すなわち測定対象となる注意喚起等リスク最小化活動を行うことが想定され、実際の姿をとらえることが難しい。バイアス回避のためには第三者が配布・回収することが適切であり、医療機関の中では、薬剤の受付、会計等が検討されたが、実際の診療の流れの中で実施する(短時間で当該医薬品の処方を認識し、患者に説明、調査票の手渡し・回収を行う)

には、医療機関への負担軽減の工夫が必要と考えられた。

処方形態の問題：測定対象の医薬品が院外処方中心である場合、調査実施の主体は市中の調剤薬局になり、ある施設で処方された患者のデータを確実に収集することは困難であると考えられた。

サーベイの実施規模や頻度の問題：確実に来院・処方された患者を対象とするため、確度の高いデータ取得を期待できる反面、Web調査と比較して、データを収集するにはサーベイ期間は長期間必要であり、大規模に継続的にモニタリングすることは、施設・薬局および製造販売業者にとっても負担が多いと考えられた。

以上、実患者を対象としたサーベイの実施上の課題が多くまた難易度も高いことから、このようなサーベイによる評価や解析が必須な場合に限定されることが考えられた。

### 3. 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

本分担研究班では「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」をゴールとして設定し、上述の通り種々の文献をはじめ国内外の情報を収集、分析するとともに、医療情報データベースを利用した試行的研究の実施、患者サーベイの方法の可能性について検討した。その結果、本件について明確な指針を現段階で取りまとめるには多くの不確定要素が存在することが判明したこと、欧米でも指針といえるものは見当たらないことから、今回は指針ではなく、リスク最小化策の有効性を測定する際の考慮事項を「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」としてまとめることとした。EU同様、主に原則、概念および留意点について記載するが、具体的な方法論については触れないこととした。要点は以下の通り。

- 測定すべきリスク最小化策は、当該製品のベネフィット・リスクバランスを維持向上する上で必須と考えられるものとする。
- リスク最小化策およびその有効性の評価測定を実施する際には、患者や医療関係者への負荷や実施可能性、測定可能性を考慮することが重要である。
- 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、具体的な方法論を示すことは現状では困難である。
- 特に、医療情報データベースの活用、計量心理学的に担保されたアンケートの構築と実施・分析が可能となるような、学際的な検討が必要である。
- リスク最小化策の有効性を測定することにより当該対策の改善のきっかけにはなりうるが、終了するという判断に至るまでの根拠には現段階ではならない。

リスク最小化策だけでよいものもあるが、アウトカム指標となる事象が増えた、あるいはリスクとして注目された場合は、リスク最小化策の有効性評価が必要になることもある。

- 追加のリスク最小化策の全てを測定する必要はなく、薬剤適正使用にインパクトのあるもののみを評価する。
- ベネフィット・リスクバランスを担保するために必須のリスク最小化策の有効性は必ず測定する。
- リスク最小化策の有効性を評価しない場合、その理由を医薬品リスク管理計画に書く必要はない。
- 本当に測定する価値があるか、医療現場、行政、並びに実施主体である企業の観点からよく考えること。その際、患者、医療現場への負担を特に考慮すること。

#### 測定法の検討

- 測定を実施する際には、検討すべき課題（リサーチ・クエスチョン）を明確にし、科学的・倫理的側面から担保された実施計画を策定する。その際、測定可能な項目を設定する。
- 合格点（カットオフ値）はリスクのProportionalityにより異なるため一律に決められない。
- 実施可能性を考える（特に患者、医療現場への負担）。
- リスク最小化策の有効性の評価を測定する実施計画書を作成する場合、規制上の位置づけ（例：GVP / GPSP 省令、再審査申請）を明確にしておく必要がある。
- 有効性評価の科学性、倫理性、第三者性をサポートするような外部サポート機関（例：ENCePP）の必要性についても検討を要する。
- 医療情報データベースを使えば、全てを測ることができるわけではない。測れな

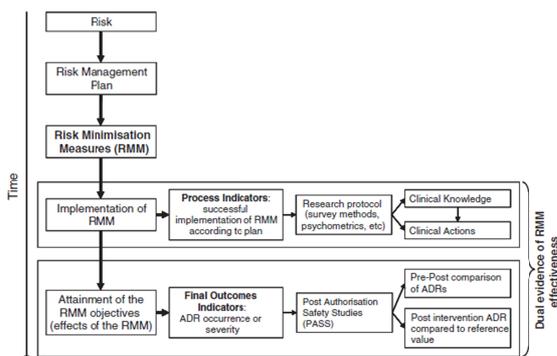


図 3 : Dual indicator (Process indicator and Outcome indicator)

#### 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

##### 測定指標

- プロセス指標、アウトカム指標の 2 種類を指標として測定する。

##### 測定対象

- 添付文書に書いてあるものは、通常のリ

いものも多い。測る場合は測れるように  
予め設計すること。

- ・ 測定の高難さは世界共通事項である。困難であるが、方法論が限定される中で取り組んでいる事例もある。

#### 1)医療情報データベースを利用したアプローチ

- ・ 医療情報データベースにはそれぞれ特性、限界があることを理解した上で利活用することが重要。
- ・ 医療情報データベース間で測定値が大きく異なる場合があることから、データ取り扱いの差異や元データの特性を確認する。(患者集団、医療機関、データの種類等)
- ・ 日本の現状では医療情報データベースを用いるには以下のような困難が伴う。
  - ✓ 医療情報データベース間のレコードリンケージがないので、医療行為とアウトカムを繋げることができない。
  - ✓ 適切に測定できる変数に落とし込むことが難しい。
  - ✓ 医療情報データベースの入力コード、「まるめ」の問題
- ・ National Claim データベースが必要になることもある。場合によってはPMDAが実施する必要がある。National Claim データベースの利活用が実装段階に早く入ることが望まれる。

#### 2) アンケート形式サーベイへのアプローチ

- ・ 医療情報データベースには限界があり、医療行為や認識度を測定する方法としてアンケートによるサーベイも選択肢となりうる。
- ・ アウトカム指標の情報収集のため、Prospective にデータ収集する場合の選択肢になりうる。
- ・ 医療従事者や患者に直接アンケート調査

を行う際は以下も考慮し、具体的な方法論について検討する必要がある。

- ・ 医療従事者による患者への説明によるバイアス(海外では医療従事者が手渡し、インターネットを使って回答を回収する方法もとられている)
- ・ 院外処方への対応
- ・ アンケート調査の質問数(製薬会社が考えるより現場は短いものを望む)
- ・ 海外ではカークパトリックの4段階評価モデル等 KAB (Knowledge/ Attitude/ Behavior)の行動変容を測定する確立した方法論が用いられており、日本でも方法論を確立する必要がある。
- ・ 患者パネルは、業者により患者の構成に特性があるので選択する際考慮する必要がある。インターネット等を利用したアンケートのノウハウは持っているが、リスク最小化策の評価を実施したことはなく、アンケートの質は製薬企業側の力量に左右される。
- ・ 計量心理学の必要性、重要性を認識すべきである。
- ・ 公平・客観的なアンケートのため、これらの手法をふまえた学際的アプローチが必要である。

#### 結果の解釈

- ・ 統計学的なアプローチで評価する場合、その結果の解釈については注意を要する。たとえば、プロセス指標が40→50%、80→90%に変化した場合、その解釈が異なる。点推定ではなく、区間推定が好ましい場合がある。
- ・ 最小化策の評価とその見直し(例:継続、改善、緩和、終了)は適宜実施すること。

## D．考察

平成 24 年 4 月 11 日発出の「医薬品リスク管理計画指針について」（薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）<sup>6)</sup>の「2.3 医薬品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定」の項の事例に「...（安全性検討事項が非常に重要なものである場合には、リスク最小化活動の効果について、その評価をより早期に、かつ、頻繁に行うこと）」と記載されている。また、平成 24 年 9 月 7 日発出の「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q & A）について」（事務連絡）<sup>7)</sup>には、リスク最小化策の結果の評価について「安全対策の前後でのリスク最小化活動の実施状況や副作用症例の発生状況を評価するなど、医薬品、副作用の特性に応じ、可能な範囲の評価方法で評価すること」との記載がある。いずれの通知においても、方針は記載されているものの、具体的な方法については言及されていない。

これらの通知が発出された時期に本テーマに着手したが、その時点で参考情報はほとんどなかった。

そこで、主に安全性情報を掲載する海外主要学術誌を対象として文献検索し 23 報を要約すること、および欧米における情報を各研究者のネットワークを利用して情報収集することから開始した。

収集した情報を分析したところ、欧米においてもリスク最小化策の有効性の評価方法に関して検討が開始されたところであること、

本テーマに関する論文においても成功例は多くないこと、EU 当局のメンバーからプロセス指標とアウトカム指標の dual indicators を測定することが提言されていること、FDA では PDUFA V の一環として REMS の標準化とその有効性の測定について検討する方針であること等が判明してきた。その後も継続して情報収集してきたところ、最終年度に EU GVP module XVI と

CIOMS IX が公表され、その全容が明らかとなった。

CIOMS IX と EU GVP Module XVI の基本的な考え方は同じである。即ち、リスク最小化策の有効性の測定には、プロセス指標とアウトカム指標を用いること、医療関係者や患者を初めとする医療システム全体にかかる負担を考慮すること、測定する場合はリスクの特性や重要性を考慮し、予め測定できるよう適切に変数化すること、などである。これらの考え方は FDA の REMS の測定方法に係る 2013 年開催の公聴会資料でも共通の考え方であることがわかる。当該公聴会では更に、教育資料の測定にあたりカークパトリックの 4 段階評価モデルといった構造化された方法を用いて医療従事者、患者の知識・態度・行動の 3 点を測定することが提言され、最終的には行動を変容させることが重要であると述べている。

欧米におけるいずれの検討結果においても、測定方法や有効性の判断基準は明示されておらず、考慮事項として概括的に取りまとめられている。これは、最小化策の標的となる個々のリスクの医療システムにおける重大性（例：重篤性、一時的なものか後遺症が残るかどうかなど）、催奇形性のリスクを管理するのかの解釈が異なるため、測定方法や達成基準を一律に定めることが困難であり、またそれほど意義のあることではないためと推測している。

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く、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<sup>8)</sup>。一方、日本ではほとんどの製品で追加のリスク最小化策を実施することを求められることもあり、様々な資材が作成されているものの、欧米に比べその作成根拠が必ずしも明確ではないものが多い。日本でも海外と同じように最小化すべきリスクと追加の最小化策が必要と考えた根拠、更に提供した資材を誰がどの

ように使って、どのような行動変容（プロセス）や副作用（アウトカム）発現への影響を期待しているのかという点について医薬品リスク管理計画に明示する必要があると考える。下記のフローは、日本で実施されることの多い流通管理を伴う全例調査を実施する際に、関係者とそのアクションについて模式化したものである。これは、最も厳しいリスク最小化策のひとつと考えられる。

このフロー図にも示しているように、医薬品の流通から処方、調剤、服薬に至る過程において、数多くの判断や行動、情報伝達が行なわれている。全例調査に指定されていれば、尚更にこのフロー図に出てくる関係者に多くの負担を強いているが、本来であれば、最小化すべきリスクを明確に認識し、最小化策の有効性の評価を測ることができるのか、また、誰に対して、どの時点で、どのプロセスを測定するのか、それには、どれだけの負担を関係者に強いるのか、有効でない場合の代替案の策定、リスク最小化策の終了方法といった多くのことを考慮し、最適な最小化策を選択すべきである。

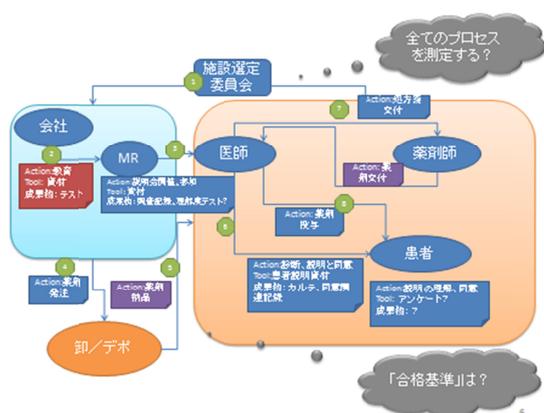


図6：リスク最小化策実施下の医療システムの概念

これらの考え方の日本での応用可能性を検討するため、既に安全対策が講じられた19件から6件を選定し、大規模医療情報データベースを利用した探索的研究を実施した。その結果、1件のみアウトカム指標まで測定できた。Zomerdijkらは医療情報データベースを

利用して有効性を検討したところ、22%しか測定できなかったこと、これはデータベースそのものの特性とともに、最小化策が測定可能な形態になっていないことを指摘している<sup>9)</sup>。現時点での実装の難しさを示す結果であった。

データベース以外の中心的な方法として関係者へのサーベイがある。今回、医療機関において患者アンケートを試みる予定であったが、医局又は薬剤部から調査票を配布するとバイアスが入る可能性があるといった調査手法上の問題、全ての処方医からあらかじめ調査の了解をとるといった手続き上の問題から、実施には至らなかった。

このように実施上克服すべき問題点はあるものの、事前に、標的とするプロセスとアウトカムを測定するための指標を検討しデータベース等の限界を理解した上で、適切な方法で測定することが重要である。

集積情報を総合的に解釈すると、日本におけるリスク最小化策の有効性の評価に欧米の考え方を応用することは十分可能と考えるが、その際は日本の医療環境を考慮することが必要である。別添2に試案を示す。

以上より、日本において現時点でリスク最小化策の有効性の評価を実施できる場面は極めて限られると考える。今後、利活用可能なデータベースの充実、計量心理学を応用するなど、構造化されたサーベイを実施できる集学的なアプローチおよびこれらの方法が実行可能となるような環境が望まれる。

## E . 結論

### 1 . 測定指標

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。

### 2 . 測定方法の検討

測定するには保健衛生上の必要性を考慮すること。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(図6)。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。

### 3 . 測定対象

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、BR バランスの維持にもっとも影響のある重要な活動 (risk proportionality) について測定する指標を定める。

### 4 . 結果の解釈

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。たとえば、効果測定ができる方法があり、その結果が得られたとしても、当該医薬品の使用状況の全てを正確に反映できているとは限らないので、その測定方法や測定に用いた情報源の特性をふまえて、測定結果が示す数値(実施率など)の臨床的意義

や一般化可能性を十分に検討し、解釈すること。

「十分な達成基準」として、何%という基準を一律に決めることはできない。例えば、何かの実施率が40%から50%に上昇したことと80%から90%に上昇したことでは、変化の幅が同じ10%であっても、その意義は異なることに留意すること。

以上のように、リスク最小化策の効果測定は、適切な方法・測定指標を計画的に立案していく必要があり、「学」のアドバイスを求めつつ、製薬企業と規制当局が医療関係者と協力して検討していただきたい。ただし、汎用性の高い方法は存在しないので、医薬品ごとに十分に検討する必要があり、さらに結果の解釈にも慎重さが求められることを念頭において、調査研究を進めてほしい。

## F . 健康危険情報 なし

## G . 研究発表 なし

## 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 ( September 2014 )  
[www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/.../UCM415751.pdf](http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/.../UCM415751.pdf) ( 2015年2月27日アクセス)

- 2) EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI– Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 1)  
www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/.../02/WC500162051.pdf( 2015年2月27日アクセス)
- 3) Report of CIOMS Working Group IX. Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products. 2014.
- 4) Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Public Meeting  
<http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm351029.htm> ( 2015年2月27日アクセス)
- 5) Wagner AK, et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. J Clin Pharm Ther. 2002 Aug;27(4):299-309.
- 6) 薬食安発0411第1号、薬食審査発0411「医薬品リスク管理計画指針について」平成24年4月11日。
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集(Q & A)について」平成24年9月7日。
- 8) Zomerdijk IM, et al. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU: a descriptive study. Drug Saf. 2012 Apr 1;35(4):299-314.
- 9) Zomerdijk IM, et al. Additional risk minimisation measures in the EU - are they eligible for assessment? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Oct;22(10):1046-53.