

リスク最小化策の有効性の評価に関する文献集

-Dual indicator の観点からのレビュー-

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

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）

2015 年 3 月 10 日

リスク最小化策の有効性評価に関する国内外の文献を検索し、総説と個別製品等に分類し、プロセス指標、アウトカム指標の観点から要約をまとめた。

全 23 報のうち、総説が 7 報、製品関連報告が 16 報であった。

1. 総説

EU および US におけるリスク最小化活動の効果の評価についてレビュー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 EMA のレビュー(文献 1)によれば、リスクの発現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る。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る。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 (以下、医療 DB) の活用ができるかの検討を行っている (文献 3)。これによれば医療 DB による評価には限界があり、医療 DB を用いた評価は限定的であるとされている。

2. 製品・リスク最小化策の測定に関する文献

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 (survey または questioner) や医療 DB 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 DB (治験・市販後)、医療 DB を利用していた。医療 DB を利用した研究では DB 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い。

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、EU GVP Module XVI では、以下の通りとされている。

- 通常のリスク最小化では、自発報告率 (特定の期間中に副作用が疑われる報告の数) 自体の利用は差し支えない。
- 治療集団において有害事象の頻度を推定する場合、自発報告は慎重に考慮すべき

であるが、当該製品の副作用がまれで、一般集団での有害事象の背景発現率が無視でき、治療投与と有害事象との間に強い関連性がある場合など、極めて特殊な状況で使用されることがある。

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）。

リスク最小化策の測定に関する概論・レビュー

No	著者名 Authors	論文名 Title	雑誌名 Journal	備考 Memo	地域	①プロセス指標 ②アウトカム指標
1	Irina Caplanusi, et al. (EMA)	Effectiveness of Risk minimisation Measures: A Review of Centrally authorized Products in the EU	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21 Issue Supplement s3, 219	2006 から 2010EU で中央承認された330医薬品のうち追加のリスク最小化が条件とされた50のリスク最小化策の有効性の評価についてEMA がレビュー。リスク最小化策有効性の測定に、レジストリー・コホート、使用実態調査によるリスク発現状況調査を含むものは10にとどまり、医師、患者への調査(サーベイ)が18、(うち4が解析的研究を伴う)、副作用報告のみが14、評価、測定していないものは7であった。また評価のタイミングを逃しているものが多い。体系的な有効性の評価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る。	EU	①②
2	Luis Prieto, et al. (EMA)	Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21(8):896-9.	"Dual evidence of RMM effectiveness"を提唱。評価には、施策の実施状況の確認と、副作用発現・重症化の軽減の測定が必要である。	EU	①②
3	Inge M. Zomerdijk et al	Additional risk minimisation measures in the EU- are they eligible for assessment?	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013;22(10):1046-53	68の医薬品(有効成分)から801のリスク最小化策の要素(36%が知識変化、57%行動変化)を識別し、EHD(医療DB)を用いて(element)を測定できるか検討。そのうち65%がDBでは測定できない要素であった。医師の行動の変化:処方、診療、検査、副作用の治療行為についてはDBで測定可能。当局と企業は適切に定義された主要な要素について合意する必要があることを提唱。	EU	①
4	Donghui Tony Yu, Diane L. Seger, et al.	Impact of implementing alerts about medication black-box warnings in electronic health records	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2011; 20(2):192-202	Black-Box Warning(併用薬、検査、合併症、妊産婦への使用)の遵守状況を医療DBを用い、介入の前後で比較検討。	US	①
5	Andrews, E.B.,	Risk evaluation and mitigation strategy assessments: Social science methodologies to assess goals related to knowledge	June 7, 2012 Docket No. FDA-2012-N-0408 (FDA issue paper)	重要なリスクに関する医療従事者および患者の認知度・理解度について105の医薬品の144の評価をレビュー。医薬品のリスクについて、患者の理解は限定的、医療従事者の理解は概して高いことが示された。また調査(survey)という方法についての問題点も指摘している。	US	①
6	FDA	Public Meeting: Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies	July 25-26 2013 http://www.fda.gov/forindustry/userfees/prescriptiondrug/erfee/ucm351029.htm	REMSの評価方法と評価基準について検討。プロセス、知識の評価に関するフレームワーク等を検討。催奇形性をリスクとする薬剤のREMS評価をレビュー。測定基準の多くが最終的なREMSの成果ではなくプロセスに焦点をあてている、最終的な成果は測定しにくいなどを議論。	US	①
7	Daniel R. Levinson (Office of Inspector General)	FDA lacks comprehensive data to determine whether REMS improve drug safety	OEI-04-11-00510 Feb. 2013	2008 から 2011 FDA が承認した 199のREMSの有効性について米国保健福祉省の監査長官室がレビュー。REMSの評価のための情報が不十分、提出が遅延していることがわかった。一方FDAは信頼性のある評価の方法をまた特定できず、また評価に時間がかかるなど懸念を示している。FDAに対し7つの提言をしている。	US	①

製品・リスク最小化策の測定に関する文献

No	著者名 Authors	論文名 Title	雑誌名 Journal	地域	品目(製品名) リスク最小化プログラム	リスク	プロセス指標 A:対象集団への情報伝達 B:臨床知識の評価 C:医療行為の評価	アウトカム指標
8	H.J.M.J. Crijns, S.M Straus, et al.	Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review	Br. J Dermatol 2011 Feb; 164 (2): 238-44	EU	Isotretinoin Pregnancy Prevention Programme (PPP)	催奇形性	レビュー (調査等)	レビュー (DBによる妊娠の発生率調査等)
9	Janet Shin, T. Craig Cheetham, et al.	The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system	J Am Acad Dermatol 2011; 65(6): 1117-25	US	Isotretinoin (Accutane 他) iPLEDGE Program	催奇形性	測定していない	レトロスペクティブなコホートスタディ(KPSC and KPNC)によりiPLEDGE前後で妊娠の発生率を調査
10	Allen Brinker, Cynthia Komegay, et al.	Trends in adherence to a revised risk management program designed to decrease or eliminate Isotretinoin-exposed pregnancies Evaluation of the accutane SMART program	Arch Dermatol 2005 May;141 (5): 563-9	US	Isotretinoin (Accutane 他) SMART Program	催奇形性	BC prescription compliance survey (PCS) による Qualification Sticker の使用遵守率等を測定 patient surveyによる妊娠検査の実施率を測定	測定していない。(FDAによる DEGGE/SI COHORTを用いた妊娠率を引用)
11	Carmen P Castaneda, Jerome B Zeldis, et al.	A comprehensive risk minimization programme for preventing fetal exposure to Lenalidomide	Drug Saf 2008; 31 (9): 743-52	US	Lenalidomide (Revlimid)	催奇形性	B 患者に対するリスク・行動に関する理解度調査	測定していない
12	Cheryl Enger, et al.	The effectiveness of varenicline medication guide for conveying safety information to patients: a REMS assessment survey	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013;22(7) 705-715	US	Varenicline (Chantix)	精神神経症状、皮膚反応、アレルギー反応	A,B Medication Guideを受領したか、理解したか患者を対象にSurveyにより測定・評価	測定していない
13	Donnie Funch, Heather Norman, et al.	Adherence to recommended dosing and monitoring for mitoxantrone in patients with multiple sclerosis: a healthcare claims database study supplemented with medical records - the RETRO study	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010; 19(5) 448-456	US	Mitoxantrone (Novantrone)	心毒性、免疫抑制、催奇形性	C 投与前 LVEF検査、肝機能検査、血液検査の実施、妊娠の有無について医療DBを用いて測定・評価	測定していない
14	Eduardo Carracedo-Martinez, et al.	Impact of a health safety warning and prior authorisation on the use of piroxicam: a time-series study	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21(3):281-284	Spain	Piroxicam (Feldene)	胃腸炎、皮膚障害	C 処方毎の使用許可による薬剤の使用の変化を医療DBで測定・評価	測定していない
15	Anne Kehely, et al.	Risk minimization method evaluation in oncology	Drug Info J 2011; 45(1):77-82	US, UK	Pemetrexed (Alimta)	消化管毒性、血液毒性	C 葉酸、VB12 の補充について治験で確認	社内 DBで発現率・報告率を確認
16	D. Miller, L Bennett, et al.	A patient follow-up survey programme for alosetron: assessing compliance to and effectiveness of the risk management programme	Aliment Pharmacol Ther 2006 Sep 1; 24 (5): 869-78	US	Alosetron (Lotronex)	虚血性大腸炎、便秘	B,C 患者の Survey programmeにより、投与の適格性、患者のリスクに関する理解度 医師の行動について調査	測定していない

17	Lin Chang, Kenneth Tong, et al.	Ischemic colitis and complications of constipation associated with the use of alosetron under a risk management plan: clinical characteristics, outcomes, and incidences.	Am J Gastroenterol 2010; 105 (4): 866-75	US	Alosetron (Lotronex)	虚血性大腸炎、便秘	測定していない	安全性DB(治験・市販後)を用いて、虚血性大腸炎は大腸内視鏡検査、S状結腸検査≠生検便秘は既往歴、医療従事者からの確認を指標としてRMP実施前後で発現率を比較
18	Hollis K. Calingaert, et al.	Tysabri TOUCH prescriber program risk management program RiskMAP	[poster]. Presented at the 26th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. 2010 Aug 19-22; BrightQL1	US	Natalizumab (Tysabri)	進行性多巣性白質脳症 (PML) TOUCH Prescribing Program (TPP)	B 医者および看護婦を対象として知識、TPPへの姿勢について questionnaireにより調査	測定していない
19	A. Lledo. M. A. Dellva, et al.	Awareness of potential valvulopathy risk with pergolide and changes in clinical practice after label change: a survey among European neurologists	Eur J Neurol. 2007; 14(6):644-9	EU	Pergolide	心臓弁膜症	C 専門医を対象に認識、検査の実施、減量、診療の変化について電話によるインタビューを用いて測定・評価	測定していない
20	Nobuhiro Ooba, et al.	The Impact in Japan of regulatory action on prescribing of Dopamine receptor agonists: analysis of a claims database between 2005 and 2008	Drug Saf. 2011 Apr 1;34(4):329-38	JP	Pergolide	心臓弁膜症	C 心エコー-ultrasonic cardiography (UCG) 検査の実施について医療DBを用いて測定・評価	測定していない
21	Maki Noguchi, Chieko Ishiguro, Ayumi Endo, Kazuhiro Matsui, Mie Ikeda. (Japan)	Drug use study of Doxorubicin using Japanese claim data	Abstracts of the 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, 23-26 Aug 2012, Barcelona, Spain	JP	Doxorubicin	心毒性	C 心機能検査の実施について医療DBを用いて測定・評価	測定していない
22	Kimura T, Shiosakai K, et al.	Quantative evaluation of compliance with recommendation for sulfonylurea dose co-administred with DPP-4 inhibitors in Japan	International conference on Pharmacoepidemiology. Chicago IL. Aug 14-17, 2011	JP	ジベプチジルペプチダーゼ4阻害剤 (DPP-4 inhibitor)	低血糖症(他の糖尿病用薬(スルホニルウレア剤)との併用による)	C スルホニルウレアの使用(低用量)について医療DBを用いて測定・評価	測定していない
23	池田三恵 他 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第一部 調査分析課	電子化された医療情報の安全対策への活用の試みについて(MIHARIプロジェクトの現状) レセプトデータを用いた処方実態及び安全性対策措置の効果に関する試行調査報告書	http://www.info.pmda.go.jp/kvoten/ivaku/mihari.html	JP	アマンタジン	意識障害、精神症状、ミオクロヌス等	C 透析患者への処方禁忌を医療DBを用いて測定・評価	対象者のデータがDBにないため測定できなかった
					チアマゾール	無顆粒球症	C 定期的な血液検査の実施を医療DBを用いて血液検査(診療行為:末梢血液一般検査、末梢血液像、骨髄像)として測定・評価	無顆粒球症(MEDIS病名:白血球減少症、顆粒球減少症等)を医療DBより測定・評価
					パロキセチン	自殺念慮、自殺企図	C 18歳未満への処方制限を医療DBを用いて測定・評価	測定していない
					抗インフルエンザ薬 オセルタミビル ザナミビル アマンタジン	異常行動	C 未成年への処方制限を医療DBを用いて測定・評価	測定していない