

## EU GVP Module XVI の日本への応用の試み

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

## はじめに

本資料は、EU GVP Module XVIのうち、リスク最小化策の有効性の評価に関する内容について、日本の医療実態を考慮して研究者が編集した試案であり実施可能性は担保されていない。リスク最小化策の有効性の評価を実施する場合は上記をご理解いただいたうえで参考にしていただきたい。

### 1. 一般原則

リスク最小化策は、医薬品のライフサイクル全体を通じて安全かつ有効な使用を最適化することを目的とする。副作用による負荷を軽減することや、対象患者の選択・除外や治療管理（具体的な投与計画、関連検査、患者のフォローアップ等）を通じてベネフィットを最適化することにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを向上させることができる。したがって、リスク最小化策は、適切な薬剤を適切な用量と適切な時点で、適切な患者に適切な情報及びモニタリングと共に提供することの支援を目的とし、医療行為において医薬品を最適に使用できるよう導くものである。

海外では、安全性の懸念の大半は、通常のリスク最小化策で対処できるとされ、例外的に、特定の重要なリスクに対しては、通常のリスク最小化策では不十分で、追加のリスク最小化策が必要になると考えられる。追加のリスク最小化活動が必要かどうかの判断においては、頻度、重篤性、重症度、保健衛生への影響及び予防可能性の観点から安全性の懸念の優先順位を考慮すること。通常のリスク最小化活動で目標を達成できるかを慎重に検討し、達成できないと考えられる場合は、追加のリスク最小化策として何が最適かを検討すること。追加のリスク最小化策は、最も重要で予防可能なリスクに焦点を当て、リスク最小化策の追加による負担と患者に対するベネフィットとの間でバランスをとること。

一方、日本では追加のリスク最小化策に関する考え方が不明確で、その実施についても合理性、科学性の観点から医療関係者に十分説明できるものとは言えない。今後は、追加のリスク最小化策の必要要件と医療実態を考慮した最適なツールの選択等について検討を要すると考える。

追加のリスク最小化策には、さまざまなツールを利用することができる。この分野は現在も発展を続けており、いずれ新しいツールも開発されるであろう。紙媒体の教材に加えて、将来はインターネットを介した双方向ツールなどの技術進歩が注目を集めるかもしれない。

追加のリスク最小化策の実施を成功させるためには、医薬品販売承認申請者やMAH、患者、医療従事者など、影響が及ぶすべての利害関係者の貢献が必要である。医療システムの中でこれらの対策を実施するには、その目的が確実に達成されること、及び当該製品のリスク・ベネフィットバランスとリスク最小化策の実施に必要な医療従事者及び患者の労力を考慮したうえで、実施する対策がふさわしいことを評価する必要がある。したがって、リ

スク最小化策の有効性の評価も含めて、追加のリスク最小化策が医療供給体制、MAH、規制当局、そして何より患者に対して過度の負担にならないようにすることが重要である。この目的のために、具体的なリスクの最小化やリスク・ベネフィットバランスの最適化に関し、明確に定義した目的を定めること。追加のリスク最小化策の立案においては、明確な目的及び、マイルストーンを伴う成功の測定方法の規定が必要である。さらに、追加のリスク最小化策の実施及び最終的な有効性の両方について綿密なモニタリングを行うことが必要である。保健衛生上望ましい結果を達成するためのリスク最小化ツール及び実施戦略の選択において考慮すべき要素は、当該製品のリスク・ベネフィットバランスに関する安全性の懸念の特性、当該製品に関する治療上のニーズ、対象集団及びリスク最小化に必要な医療行為である。リスク最小化策の有効性の評価は、必要な場合に速やかな是正措置を講じるのに役立つが、時間と共に修正が必要になることもある。この分野は医療科学の中でも進歩を続けている領域であり、普遍的な合意が得られた基準や手法はないと認識されている。したがって、薬剤疫学とその他の分野（社会／行動科学、質的研究法等）から関連する方法論上の要素を見出して利用することが重要である。

追加のリスク最小化の導入は、実施計画及び評価戦略と共に具体的なツールを開発する「プログラム」として考えること。以上より、RMPの不可欠な要素であるリスク最小化策の記載では、以下の点を適切に考慮すること：

- 根拠：追加のリスク最小化策を実施する場合はその根拠を示すべきである。
- 目的：提案する各対策のために定められた明確な目的及び追加のリスク最小化策のどの提案がどの安全性検討事項に対してどのように対処できるかを明確に記載すること。
- 説明：RMPの本項では、選択した追加のリスク最小化策について、採用されるツールおよび主要な要素を含めて、内容を記載すること。
- 実施：RMPの本項では、提案する追加のリスク最小化策実施の詳細（介入の状況と時期又は頻度、対象集団の詳細、教材の配布に関する計画、複数のMAHが関与する場合の活動の調整方法等）を提示すること。
- 評価：RMPの本項では、プロセス指標と全般的なヘルスアウトカム指標（リスク低減等）の観点から、追加のリスク最小化策の有効性を評価するための詳細な計画をマイルストーンとともに提示すること。

## 2. リスク最小化策

リスク最小化策は、十分な情報に基づく意思決定を促し、医薬品の処方、供給、使用時のリスク最小化を支援することを目的とする。通常のリスク最小化策はすべての医薬品に適用されるが、追加のリスク最小化活動は、医薬品の安全かつ有効な使用に不可欠と考えられる場合に限って導入されるべきであり、また、適切な有資格者により立案され、実施さ

れるべきである。

追加のリスク最小化策は、その目的、デザイン、対象集団、複雑性によって大きく異なる可能性がある。これらの対策は、禁忌の患者を除外して適切な患者を選択するために使用されることや、重大なリスクに関連して投与中のモニタリングを行い、いったん検出された副作用を管理するために使用されることがある。更に、投薬過誤のリスクを最小限に抑えることや、製品情報や表示のみでは適切な投与ができない場合に医薬品の適正使用を確保することを目的として、特別な対策を立案する場合もある。

### 3. リスク最小化策の実施

追加のリスク最小化策は、一つ又は複数の介入から構成され、明確な対象集団に継続的に実施される。介入する時期及び頻度ならびに対象集団に伝える手順の両者について慎重に検討すること。たとえば、新しい処方者及び使用者を含む潜在的な全処方者及び全使用者に確実に届けるためには、1回限りの教育ツールの配布では不十分な可能性があり、追加の定期的な再配布が必要となるかもしれない。逆に、新しい医薬品の上市時に必要とされた教材が長年にわたり使用されてきた場合には、もはや必要でも重要でもなくなっている可能性がある。リスク最小化策にはさまざまな目的があるため、警告カード、使用管理プログラム、妊娠回避プログラム（pregnancy prevention programme：PPP）などの対策は、通常、同一医薬品に関する将来のすべての申請に適用されるが、それ以外の医療従事者への直接のコミュニケーション（DHPC）や教育資料といった対策は、必ずしも将来の申請すべてで必要になるわけではない。各対策の妥当性とそれらが同一医薬品に関する将来の申請に必要なかどうかを、製品の承認取得時に慎重に検討すること。教育ツールのレイアウトと内容については注意深く検討し、配布される販売促進資料と明確に区別できるようにすること。各国の所轄官庁による審査のための教材の提出では、販売促進資料の提出とは分離し、カバーレターに販売促進用か教育用かを明記すること。更に、教育ツールは販売促進資料とは分離して「独立した」コミュニケーションとして配布し、教育ツールであって販売促進資料ではなく、リスク最小化を目的としたものであることを明記すること。品質保証システムを用いて、整備された配布システムが目的にかない監査可能であることを保証すること。

### 4. リスク最小化策の有効性

リスク最小化策が有効か否かを明らかにするとともに、有効でなかった場合はなぜ成功しなかったか、どのような是正措置が必要かを判定するために、追加のリスク最小化策の有効性評価を実施する必要がある。追加のリスク最小化ツールの評価は個別に、リスク最小化プログラムの評価は全体として実施すること。

有効性評価は、介入開始に要する時間、医療制度における当該医薬品の推定使用状況及び

その他の関連する状況を考慮して、最も適切な時期に実施すること。

必要に応じて、単一又は複数の具体的なツール又はプログラム全体の有効性の定期的な検討も計画すること。特に重要な時点は以下のとおりである：

- リスク最小化プログラムの初回実施後（注：EUでは12～18カ月以内等）：変更が必要になった場合に対応できるようにするため
- 販売承認の更新の評価に間に合う時期 及び

有効性評価を実施する際には、追加のリスク最小化策を継続する必要性について慎重に検討すること。

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（行動の変化に影響を及ぼす対策）、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なつたか）など、リスク最小化のさまざまな側面から有効性を評価すること。評価戦略の設計時には、不正確又は誤解を招くデータを生成したり、医療制度やその他の利害関係者に過度の負担をかけたりすることのないように、プロセス及び成果のどの側面が現実的に測定可能であるか十分に考慮する必要がある。介入の各側面の評価時期とツールの有効性を判定する現実的な測定基準の設定も、開始前に慎重に検討して計画すること。

リスク最小化策の有効性評価では、次の二つの指標を考慮すること：

- プロセス指標
- アウトカム（成果）指標

プロセス指標は、追加のリスク最小化策の実施過程が成功したことの証拠収集に必要である。プロセス指標は、どの程度計画的にプログラムが実施されたか、行動に対して意図した影響が認められるかに関して考察すること。測定項目・測定方法をあらかじめ定め、経時的に履歴測定・管理すること。必要に応じて、得られた知見を利用して実施活動を修正する裏付けとして利用可能である。実施プロセスの評価により、プロセスの理解、及び追加のリスク最小化策により特定の重要なリスクを望ましくコントロールできた又はできなかった原因の理解を向上させることも可能である。

アウトカム指標は、個別のリスク最小化策により達成されたリスク管理の包括的な結果を意味する。たとえば、介入目的が副作用の頻度や重症度の減少である場合、最終的な成功の尺度をこの目的と関連付ける。

まれではあるがアウトカム指標の評価が不可能であることが十分に正当化される状況（投与患者数が不十分、極めてまれな有害事象等）では、プロセス指標に関するデータを慎重に解釈することのみにより有効性を評価する場合がある。

リスク最小化を現行のとおり継続すべきか、又は現在の活動を修正すべきという評価の結

論が得られるかもしれない。あるいは、リスク最小化は不十分で、強化すべき（添付文書での警告又は推奨の修正によりリスク最小化に関する助言の明確さを向上させる、ツールを追加する、既存ツールを改善する等）という評価が示される場合もある。リスク最小化が（リスクに対して）不相応、又は明確な焦点を欠いており、削減又は簡略化が可能（ツールの数や介入頻度を減らす、リスク最小化に寄与しないことが証明された介入を廃止する等）といった別の決定がなされる場合もある。どのような場合でも、患者及び医療制度への負担について慎重に検討すること。

安全性の懸念の管理におけるリスク最小化策の有効性評価に加え、リスク最小化のための介入が、保健衛生上の検討課題に関連して、短期的又は長期的に意図しない又は否定的な結果に至っていないかのモニタリングも重要である。意図しない結果の例としては、医療制度への過度の負担や、ベネフィット・リスクバランスが肯定的であるにもかかわらず医薬品が販売中止となる場合などが挙げられる。

実施計画書を要するほどのリスク最小化策の有効性の評価を行う際には、追加の医薬品監視計画の一環として位置付けることが望ましい。その場合、リサーチクエストの明確化、データ収集方法、統計学的側面からの妥当性、倫理面からの配慮等に留意すること。

#### **4.1. プロセス指標**

プロセス指標とは、当初の計画の実施状況や実施の変更の程度を評価する尺度である。プロセス指標は、リスク最小化策による目的達成度（アウトカム指標）の評価を補足するが、代替するものではない。介入の性質によっては、それら実績の評価にさまざまなプロセス指標を使用できる。

##### **4.1.1 対象集団への情報伝達**

リスク最小化策に医療従事者や患者への教育ツールによる情報提供や指針提示が含まれる場合は、配布に関する測定項目を決めて、その実施に関する基本的な情報を入手すること。それらの測定は、対象集団に配布されたか、そして実際に資料を受け取ったか否かの評価を行うこととする。

##### **4.1.2 臨床的知識の評価**

教育や情報提供（妊娠中の医薬品使用の防止を目的とする教育プログラム等）により到達した対象集団の認知度及び知識レベルを評価するために、科学的に厳密な調査法を適用すること。

調査は通常、電話、面接、郵便／電子コミュニケーションを介した自己記入式の標準的な質問を中心とし、継続して行う。このようなアプローチでは、医療従事者又は患者の対象集団の関心のある領域から代表者を含め、多様なサンプルで考え方や知識をモニタリングすることができる。必要に応じて計量心理学的方法を使用すること。可能であれば必ず、無作為化するサンプルと適切なサンプル数を選択すること。対照的に、擁護団体や患者支

援団体は自主的な選択により本質的にバイアスがかかっていると考えられるため、知識の調査にこれらの団体を使用するのは避けること。

研究目的、研究デザイン、サンプル数と代表性、従属変数と独立変数の運用上の定義、統計解析に注意すること。最適なデータ収集ツール（質問票等）の選択についても熟慮すること。

#### 4.1.3 医療行為の評価

教育や情報提供の有効性を評価するために、臨床的知識だけでなく、その結果としての医療行為を測定すること。対象集団を代表する十分なデータベースにアクセスできる場合は、電子情報の二次利用又は医療情報からの抽出による医薬品使用実態研究が医療行為を定量化するうえでの貴重な選択肢となる。特に他の患者記録（臨床データ、人口統計学的データ等）とリンクさせる場合、処方記録の解析により、相互作用のある2剤の併用や臨床検査値モニタリングに関する推奨の遵守といった処方行動、患者選択、モニタリングなどの評価が可能になるかもしれない。適切な統計手法（時系列解析、生存解析、ロジスティック回帰分析等）を医薬品使用者のコホートに適用することにより、処方又は使用のさまざまな側面を評価でき、単なる記述的なエビデンスを越えた見解を得ることができる。

## 4.2. アウトカム指標

リスク最小化プログラムの成功を評価する究極の測定値は、安全性に関する結果、すなわち介入研究以外（研究者が非介入な状況）での患者の医薬品使用に関する副作用の頻度及び重症度であり、このような結果をアウトカム指標とすること。このような評価には、例えば承認後安全性試験に関連して得られた副作用の発現率や累積発現率など、頻度に関して疫学的に比較することを含めること。このようなアプローチで有効性評価が容易になる場合は、興味のある安全性関連のアウトカムを適切に採用することを検討すること（臨床的エンドポイントの代替として、適切なバイオマーカーなどの代替エンドポイント等）。どのような方法でも、常に科学的な厳密さと確立している疫学研究の原則を用いて、最終的に注目すべきアウトカム指標を評価すること。リスク最小化策の導入前と導入後の頻度比較（pre-post design：事前事後デザイン）を検討すること。最初の販売承認時にリスク最小化策を導入した場合等、事前事後デザインを実現できない場合は、介入後の頻度に基づくアウトカム指標と文献調査、過去データ、一般集団で予想される頻度からあらかじめ設定した基準値と比較してもよい。その場合には喚起された副作用報告、経時的に患者の治療又はリスク最小化策に変更があることに留意すること。また、ある特定の参照群を選択する場合には、その選択の妥当性を評価すること。

リスク最小化策の有効性を測定する方法は、最小化対象のリスクに相応なものとすること。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。投与集団でのリスクの直接的な測定が不可能な状況では、医薬品使用での報告率の評価に妥当なデータが得られる場合、自発報告から投与集団での副作用頻度の近似値を提示できる。ただし、副作用が疑われる報告に影響を及ぼすような広く知られているバイアスにより、誤った結果がもたらされる可能性がある。たとえば、医薬品の承認後に検出された安全性の懸念に対応したリスク最小化策の導入が、当該副作用に関する認識を高め、最終的に報告率が高まる可能性がある。このような状況では、自発報告率の解析により介入が無効という誤った結論が導かれるかもしれない。また、経時的な報告率の低下も介入が有効との誤った結論に至る可能性がある。

## 5. リスク最小化策の品質システム

リスク最小化策の立案及び実施には多くの専門家が関与しているが、リスク最小化策及びそれを記載する計画書の品質、正確性、科学的完全性の最終責任は、製造販売業者及び安全管理責任者にある。

新たな情報が得られた場合は、安全管理責任者が責任をもって RMP を更新すること。

すべての医療従事者及び患者が最新のリスク最小化ツールをタイムリーに受け取り、流通しているツールが承認された製品情報と一貫しているよう、安全管理責任者はリスク最小化ツールの適切な版管理を確実に実施すること。

安全管理責任者は、リスク最小化策の有効性評価のための研究又は解析結果の報告手順を確実に文書化すること。