

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

I. 平成24～26年度 総合研究報告書

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

総合研究報告書

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

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について、その課題を明らかにし、対応策の提案を行うことを目的とした。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。そのための基礎となるのが、目的に応じた安全性監視の計画と実施、リスク最小化活動の効果の適時・的確な評価、それらを踏まえた医薬品のベネフィット・リスクのバランスの継続的な評価である。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。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。

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引き続き検討していくべきであると考え。

（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、我が国で計画・実施される医薬品のリスク管理の課題を明らかにし、対応策の提案を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本研究の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

我が国における医薬品の安全性監視について、以下の調査を通じて、種々の観点からその状況や問題点の把握を試みた。

- (1) 使用成績調査に関するアンケート調査
- (2) 対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査に関するヒアリング調査
- (3) 全例調査に関するアンケート調査
- (4) 添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較
- (5) 添付文書改訂の情報源の分析
- (6) 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
- (7) 添付文書における副作用頻度（治験及び使用成績調査の結果）の集計・記載法の調査
- (8) 使用成績調査における症例選択の状況調査

また、今後の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、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。

2. 諸外国における RMP の実施状況

欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）での RMP 制度の実施状況全般について調査・整理した。また、市販後の新たな「安全性検討事項」の特定のために行われている欧州での EudraVigilance を用いたシグナル検出及び米国での FAERS を用いたシグナル検出について、各機関がウェブサイトを通して公開している情報や各規制機関の担当者による学会発表等に基づき最新情報を調査するとともに、米国保健福祉省の監察総監室（OIG）レポートの検討及び FDA への訪問調査を行った。これらに基づき、シグナル検出、市販後安全性評価等の意義について検討した。

3. ベネフィット・リスク評価のあり方

まずは、RMP が先行実施されている欧州及び米国における制度の運用状況、実際上の問題点、制度改善に向けた検討事項などについて文献調査及び現地調査を行った。

次いで、今後の我が国でのベネフィット・リスク評価の方法を検討するために、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) 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) 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

検討に向けた準備として、FDA、EMA、PMDA（医薬品医療機器総合機構）及びCIOMSにおけるリスク最小化策の有効性の評価に関連する活動状況を調査した。また、関連する文献を評価し、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。

これらを踏まえ、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。

C. 研究結果

1. 安全性監視計画

(1) 使用成績調査に関するアンケート調査

特定使用成績調査が使用成績調査全体の約65%を占めたが、その中で小児、高齢者、妊産婦、腎・肝機能障害者を対象とした調査は非常に少なかった。希少疾病用医薬品以外の新薬における使用成績調査（特定使用成績調査を除く）では、予定症例数を3,000例などと設定したものが多く、「0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例把握」等を例数設定の根拠とした調査が約6割を占めた。ICH-E2Eガイドライン

の公表前後でその割合は変化しなかった。調査で得られた情報に基づいて添付文書の改訂が行われた品目があったが、その大半は副作用の発現頻度情報の改訂であった。

(2) 対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査に関するヒアリング調査

今後、このようなデザインの調査を行う際の課題として、①観察研究という条件・制約の下でのバイアス最小化のための方策、②既存類薬（他社製品）使用群を対照とする調査における当該他社との調整手続き（有害事象の処理手続きや調査結果の取扱い）の確立、③このようなデザインによる調査の薬事ルール上の位置づけの明確化などが挙げられた。

(3) 全例調査に関するアンケート調査

全例調査の背景・目的として「国内での治験症例数が少ない／ない」を挙げたものが9割近くを占め、薬効分野別では全身用抗感染薬、抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬が全体の6割以上を占めた。全例調査では、通常の調査よりも多くのリソースを要したとの回答が多かった。全例調査の意義として「安全性情報の確実な把握」を挙げたものが最も多く、「医師等に適正使用のための情報提供等が確実にできる」、「投与患者の適格性の確認等が慎重に行える」などリスク最小化の観点からの意義を挙げる回答もみられた。調査票の簡素化、全例調査の終了の基準や手続きの明確化を求める意見が多く得られた。

(4) 添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較

添付文書に記載されている副作用発現率は、ほとんどの医薬品において、承認時（治験）に比べて再審査終了時（使用成績調査等）に低下していた。両時点間の値の違いと施設数及び症例数との関連性が示唆された。

(5) 添付文書改訂の情報源の分析

再審査報告書に基づく分析では、添付文書の改訂の情報源は自発報告など製造販売後調査以外の情報に基づくものが多く、製造販売後調査で得られた情報に基づく改訂は少なかった。また、特別な集団を対象とした製造販売後調査は多く行われていないことが示された。

(6) 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

使用成績調査は医局を中心に実施されており薬剤部門の関与は少ないこと明らかになった。また、医療現場では、医薬品安全性情報のソースとして添付文書や使用成績調査が信頼され用いられているが、その情報がどのように収集されているかの実態はあまり把握されていないことが示された。

(7) 添付文書における副作用頻度（治験及び使用成績調査の結果）の集計・記載法の調査

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%）あった。記載がない 102 品目のうちインタビューフォーム（IF）が入手できた 91 品目について、IF 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。この実態は、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を示すものである。

(8) 使用成績調査における症例選択の状況調査

同一製品について、使用成績調査（PMS）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。

2. 諸外国における RMP の実施状況

欧米諸国では、我が国に先行して RMP 制度が実施されている。EU では、EU-RMP（2001年の指令及び2004年の規則に基づく）をさらに推進するために、2012年から新たなファーマコビジランス法（2010）の施行が開始され、この法律のもとで EMA に設立された PRAC が、医薬品安全性監視活動の中心的な役割を担っている。また、2013年度には、モニタリング強化対象医薬品の添付文書（package leaflet）及び製品概要（SmPC）でのシンボルマーク black triangle の表示開始、新たなシグナル管理プロセスの実施とシグナルに基づいた勧告の公表開始という2つの大きな動きがあった。

EU で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、定期的に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、医薬品の安全性又はベネフィット・リスクのバランスの科学的評価が行われる。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。

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 件について重要な

RMP 改訂を PRAC から勧告されていた。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 PI の改訂を PRAC から勧告されていた。

米国では、2007 年の FDA 改革法に基づき、リスク最小化策であるリスク評価・軽減対策 (REMS) が行われている。また、FDA 有害事象報告システム (FAERS) で検出されたシグナルに関する情報をウェブサイトで公開している。米国では添付文書改訂の半数以上が FAERS 解析データを根拠としていることが示されており、これらの結果は、自発報告によるシグナル検出が市販後の安全性検討事項特定に極めて重要であることを示している。なお、米国保健福祉省の監察総監室 (OIG) が 2013 年 2 月に公表した「REMS 評価に関するレポート」において、FDA による REMS の評価には多くの問題点があることが指摘されており、FDA では REMS Integration Initiative による取り組みが進められているところである。

(詳細は分担研究報告書 (青木) を参照)

3. ベネフィット・リスク評価のあり方

RMP の実施に当たっては、製造販売後に得られた情報に基づき RMP の見直しを行い、ベネフィット・リスクのバランスの維持、向上を図ることが重要である。類似制度が先行する欧米での状況の調査を行った結果、ベネフィットの情報とリスクの情報をどのように統合し、そのバランスを評価するかが大きな論点となっていた。現在、一般的な判断プロセスとしての「フレームワーク」を作成することが推奨されており、加えて、特に欧州では、議論途上ではあるが具体的な定性又は定量的手法が提示されていた。

米国では ”Structured Approach to

Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making” が 2013 年 2 月に公表され、本資料においてベネフィット・リスク評価の具体的な FDA のフレームワークが提示された。FDA のフレームワークでは、意思決定要素 (Decision Factor) として、5 つの要素があげられており (Analysis of Condition, Current Treatment Option, Benefit, Risk, Risk Management)、関連する今後の作業計画等が示されている

我が国における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、製造販売後のベネフィット・リスク評価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で、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。

(詳細は分担研究報告書(堀)を参照)

4. リスク最小化活動の効果の評価方法

関係機関の活動状況の調査、関連文献の評価等に基づくと、欧米ではリスク最小化活動の効果の評価自体は実施されているものの方法論については検討中であること、評価結果について公表情報は国内には稀有で海外でも限られていることが判明した。その後、リスク最小化活動の効果の評価に関連する EU GVP Module XVI (リスク最小化策：ツールの選択及び有効性測定のための指標)、FDA 公聴会等の情報より、リスク最小化活動の効果の評価に関する考え方の骨子として、有効性評価対象となる最小化策に一律の基準を与えることは難しいこと、評価指標にはプロセス、アウトカムの2種類があること、評価する際には保健衛生上の必要性和評価に係るリソースを考慮すること等が明らかになった。

最終的には、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、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について検討した。

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。

(詳細は分担研究報告書(前田)を参照)

D. 考察

本研究では、「医薬品リスク管理計画(RMP)指針」が施行されたばかりの状況において、同指針に基づき医薬品のリスク管理が着実か

つ効果的に実施されるための検討課題を明らかにするため、主として、安全性監視計画、ベネフィット・リスク評価、リスク最小化活動の効果の評価の観点から検討を行うとともに、欧米における RMP の実施状況を調査・分析した。

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、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。

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。1960 年代後半に大学付属病院等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、使用成績調査の意義について種々の観点から検討を行った。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。市販直後調査

の結果を評価した上で、必要となる安全性監視計画を立案するといった手法もあるであろう。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はずである。

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。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。また、前向きコホート研究等における倫理手続き（例えば倫理審査委員会における審査、調査対象者への説明と同意取得）も法令上明確化されることを望みたい。

また、特にいわゆる全例調査について、全数調査では抽出調査（通常の使用成績調査）に比べて必要なリソースが大きくなるのは当然であり、それ自体を問題として捉えることは適切ではない。重要なのは、注入したリソースの大きさに見合った価値ある情報が得られるか否かである。近年は、承認される新薬の3割程度に全例調査の実施が義務付けられているのが実態であり、その目的を問い直す時期に来ているとも考えられる。「全例調査」という、ある意味で親しまれた便利な言葉で安全対策のすべてをカバーすることは不可能であるし、RMPの趣旨に合致するものでもない。医薬品のリスク管理は、それに関係する人々、特に医療従事者にその目的が十分に理解されて初めて効果を発揮するものであり、全数調査とすることの必要性、言い換えれば抽出調査その他の手法ではなぜ目的が達成できないのが明示されるべきである。併せて、調査事項の重点化（調査票の簡素化）や患者登録手続きの簡素化など、調査に関与する

人々の負荷を下げる方策を検討するとともに、いったん開始した全例調査を止める条件と手順についても一定程度のルール化が必要と考えられる。

欧州では、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、医薬品の安全性又はベネフィット・リスクの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おり、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。

米国では、2008年から開始されたREMSの制度が再評価される時期に来ており、OIGのレポートも踏まえて、FDAのREMS Integration Initiativeでの取り組みが行われており、今後の動きに注目していくことが有用である。

なお、EudraVigilanceやFAERSを用いたシグナル検出は、既にEMAやFDAが通常行っている安全性監視の方法の一つとなっており、このような自発報告に基づくシグナル検出が市販後の安全性検討事項の特定に極めて重要であると考えられる。

ベネフィット・リスク評価については、既に、欧米ではその手法に関する検討が精力的に行われており、日本においても、医療や規制の環境に適したベネフィット・リスク評価が望まれる状況となっている。今後の検討にあたっては、ベネフィット・リスク評価を、医薬品のベネフィット・リスクのバランスを向上・維持するためのツールとしてとらえ、検討していくことが重要と考える。このため、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た。

これを踏まえ、製造販売後のベネフィット・リスクの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注目する必要がある。

リスク最小化活動の効果の評価については、医薬品リスク管理計画の概念が定着している欧米においても、その本格的な検討は 2012 年から開始されたところである。米国では、公聴会において患者を含む医療現場への負荷

と方法論に対する問題点が指摘され、その解決のため PDUFA V において方法論の確立が課題として挙げられている。また、欧州では、EU GVP Module V (RMP)、XV (Safety communication) においてリスク最小化活動の有効性の評価とその方法について記述するよう求められている。一方、日本では、リスク管理計画指針にリスク最小化活動の評価の必要性は記載されているが、その様式通知に記載欄はない。

このような状況において、我が国におけるリスク最小化活動の効果の評価のあり方について検討した。方法については、EU GVP Module XVI (リスク最小化策：ツールの選択及び有効性測定のための指標)、FDA の情報、CIOMS IX レポートより、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り、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。そのための基礎となるのが、目的に応じた安全性監視の計画と実施、リスク最小化活動の効果の適時・的確な評価、それらを踏まえた医薬品のベネフィット・リスクのバランスの継続的な評価である。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。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。

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引き続き検討していくべきであると考えます。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

(論文発表)

1. 成川衛. 対照群をおいた前向きコホート研究による医薬品使用成績調査の実施事例に基づく考察. レギュラトリーサイエンス学会誌 2013; 3(2): 105-110.
2. 中野敦子, 浅田和広, 菊地信孝, 宮川功, 前田玲, EU におけるファーマコビジランスガイドライン<7>-安全性コミュニケーション (Module XV) について-. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2013; 44(8): 624-634.
3. 前田玲, 浅田和広, 菊地信孝, 宮川功, 中野敦子. EU におけるファーマコビジランスガイドライン<8>-リスク最小化策: ツールの選択及び有効性測定のための指標 (Module XVI) について-. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2013; 44(10): 814-826.
4. 渡邊達也, 岩崎麻美, 氏原淳, 成川衛. 添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較. 臨床薬理 2013; 44(6): 463-468.
5. 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.
6. Kanmuri K, Narukawa M. Characteristics of post-marketing studies and their contribution to post-marketing safety measures in Japan. *Pharmaceutical Medicine* 2014; 28(2): 67-73.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
5. 太田有子, 前田初代, 丸野有利子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文字. 国立衛研「医薬品安全性情報 2013 年」から - FDA の「市販後医薬品安全性評価」および EMA の「安全性シグナル」での公表情報について. 日本薬学会第 134 年会（熊本）2014 年 3 月

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

（学会発表）

1. 冠和宏, 成川衛. 製造販売後調査の特徴および安全対策への寄与に関する研究. 第 3 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（東京）2013 年 9 月
2. 太田有子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文字. 欧州 EMA における新ファーマコビジランス法施行後の医薬品安全性レビューとその情報提供. 第 3 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（東京）2013 年 9 月
3. 成川衛. リスク最小化策の問題点と今後の期待. 日本薬剤疫学会第 19 回学術総会（東京）2013 年 11 月
4. 渡邊達也, 岩崎麻美, 氏原淳, 成川衛. 医薬品添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会（東京）2013 年 12 月

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

◆雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
成川 衛	対照群をおいた前向きコホート研究による医薬品使用成績調査の実施事例に基づく考察	レギュラトリーサイエンス学会誌	3(2)	105-110	2013
中野 敦子 浅田 和広 菊地 信孝 宮川 功 前田 玲	EU におけるファーマコビジランスガイドライン<7>—安全性コミュニケーション (Module XV) について—	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44(8)	624-634	2013
前田 玲 浅田 和広 菊地 信孝 宮川 功 中野 敦子	EU におけるファーマコビジランスガイドライン<8>—リスク最小化策：ツールの選択及び有効性測定のための指標 (Module XVI) について—	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44(10)	814-826	2013
渡邊 達也 岩崎 麻美 氏原 淳 成川 衛	添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較	臨床薬理	44(6)	463-468	2013
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	4(1)	11-19	2014
Kanmuri K Narukawa M	Characteristics of post-marketing studies and their contribution to post-marketing safety measures in Japan	Pharmaceutical Medicine	28(2)	67-73	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	4(3)	199-206	2014
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	40(9)	507-514	2014
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	45(11)	886-890	2014
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	19(2)	109-114	2014

V. 研究成果の刊行物・別刷

報告

対照群をおいた前向きコホート研究による 医薬品使用成績調査の実施事例に基づく考察

Considerations of Post-marketing Surveillance Study Based on the Experience of Prospective Cohort Study with a Control Group

成川 衛

Mamoru NARUKAWA

Abstract

Traditionally, post-marketing surveillance studies in Japan have been conducted mostly in the form of a single-arm cohort study, so-called a “3,000-case study.” With the recent development and implementation of new regulations on risk management for pharmaceuticals in EU and US, a new guidance on risk management has also been issued in Japan, which requests pharmaceutical companies to plan and conduct post-marketing surveillance studies focused on the important risks (identified/potential/missing information) for each drug. With the aim of sharing information, a hearing survey was conducted from companies that had the experience of conducting prospective cohort studies with a control group as post-marketing surveillance. Based on the information collected, issues to be shared as well as solved were identified and discussed in order that post-marketing surveillance studies with such a design are conducted in a smooth and positive manner in the future.

抄 録

従来、日本における市販後調査は、ほとんどの場合に一群のコホート研究（いわゆる3,000例調査）という形で行われてきた。近年の欧州及び米国における医薬品リスク管理に関する新たな規制の策定と実施を機に、日本においてもリスク管理に関する新たな指針が通知された。当該指針では、製薬企業に対して、個々の医薬品の重要なリスク（特定された／潜在的な／不足情報）に焦点をあてた市販後調査の計画と実施を求めている。情報共有を図るため、これまでに市販後調査として対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査の実施経験を有する企業から聞き取り調査を行った。得られた情報に基づき、将来このようなデザインによる市販後調査が円滑かつ積極的に実施されるようにするために情報共有すべき事項及び解決すべき課題を明らかにし、考察した。

Key words: post-marketing surveillance, cohort study, control group, risk management, drug safety

1. 序 論

近年、新薬の研究開発が急速に国際化する中で、医薬品のベネフィットとリスクをその研究開発、承認審査及び市販後の各々の過程において随時的確に評価し、その結果に基づいて科学的かつ国際的な動向も踏まえた形での必要な安全対策を立案・実施していくことの重要性は高まっている。2000年代半ば以後、欧州及び米国の各々において、医薬品のリスク管理に関する新たな規制・ガイドラインが作成され、実施に移されてきた^{1,2)}。我が国においては、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言（2010年4月）において、医薬品の市販後安全対策の充実強化策の一つとして、欧米の制度も参考にしながら、新たなリスク管理手法の導入・実施を検討することが求められ、2012年4月に「医薬品リスク管理計画指針」が公表され、2013年4月から実施に移された³⁾。

医薬品のリスク管理は、安全性検討事項の特定、安全性の監視、リスクの最小化から構成される。このうち安全性の監視については、我が国では、1980年代に定着したいわゆる「3,000例調査」のスタイルが未だに踏襲されていることの問題が各所で指摘されている⁴⁾。国際的な合意に基づく医薬品安全性監視の計画に関するガイドライン（ICH-E2E）⁵⁾が公表された後にも、変化の兆しは見られなかった。

その一方で、これまで数は少ないながらも、製造販売後調査として対照群をおいた前向きコホート研究による使用成績調査が実施されたケースがある^{6,7)}。しかし、従来、一般に市販後に実施された試験・調査や収集された安全性データに関する情報の公表は積極的・体系的には行われておらず、これら先行事例の調査デザインや手続きの概略さえも関係者の目に触れる機会は少ない。今後、安全性監視の手法の一つとして、対照群をおいた前向きコホート研究が円滑かつ積極的に実施されていくためには、関係者がこれまでの経験を

共有し、それに基づき課題を明らかにした上で今後の改善策を検討していくことが不可欠であると考える。このような背景から、本研究を実施するに至った。

2. 方 法

本研究に先立ち実施した新薬の使用成績調査に関するアンケート調査⁸⁾及び文献調査から、これまで日本国内において、対照群をおいた前向きコホート研究により使用成績調査が実施された薬剤を特定した。そして、そのような薬剤を製造販売する製薬企業4社（アステラス製薬、武田薬品工業、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム）の協力を得、関係者から当該調査の実施に至った背景及び目的、調査デザイン、実施にあたり工夫した点や苦勞した点、今後の課題などについて聞き取り調査を行った（表1）。これを踏まえて、医薬品の市販後安全性監視の手法の一つとして対照群をおいた前向きコホート研究を実施しやすくしていくための課題を明らかにし、今後の検討の方向性について考察した。

3. 結 果

3.1 調査対象医薬品の概略

4社によって使用成績調査が実施された医薬品は、各々、消炎鎮痛剤（2剤）、成長ホルモン剤、骨粗鬆症用剤であった。

3.2 調査の目的及びデザインの概略

4つの使用成績調査のうち、主な目的が対照群との安全性の比較であったものが3調査（うち2

表1 聞き取り調査事項

●対象医薬品の概要
●調査デザインの概略
●当該調査の実施に至った背景・目的
●当該デザインによる調査の利点・欠点
●実施（準備を含む）に際して苦勞した点
●今後、このようなデザインの使用成績調査を実施しやすくしていくために解決すべき課題