

調査は承認時までには特定された単一の安全性検討事項に焦点をあてた調査)、有効性の比較であったものが1調査であった。対照群について、既存類薬投与群を対照としたものが2調査、薬剤非投与群を対照としたものが2調査であった。また、調査症例数については、2調査が各々約10,000例(調査群及び対照群の合計)、2調査が各々約500例(同)であった。

これら調査事例の内訳を表2に整理して示す。

症例登録の方法について、いずれの調査も観察研究であり調査群/対照群の割付けを行わないといった性格から、症例選択時のバイアスをできるだけ小さくするための種々の工夫がなされていた。調査Aでは、調査開始時より各医療機関において最初の登録例から契約例数に到達するまで連続的に該当患者(調査群/対照群のいずれかにかかわらず)を登録するという方法がとられた。計画時には調査群と対照群の例数比率を1:1としてサンプルサイズを算出したが、実際の調査ではいずれか少ない方の群が1群の必要例数を超えるまでコホートの登録が継続され、全ての登録症例が解析対象とされた。調査Bでは、各医療機関における契約例数を調査群と対照群で同数とし、EDC(Electronic Data Capture)を用いた中央登録方式により、予定例数に到達するまで各群について症例登録を行うという手法がとられた。また、薬剤の継続投与の有無にかかわらず、組み入れられた全ての症例について3年間の観察を続け、解析対象とした。調査Cでは、契約医療機関にお

いて近い将来調査薬剤の投与が想定されるような一定の条件を満たす患者を予備登録し、薬剤投与が行われた場合には当該患者を調査群として登録するとともに、予備登録患者の中からマッチング(第3者機関が実施)により対照群の症例を選定するという手法がとられた。患者の移動が多くは想定されない地域に限定して調査が行われたことも特徴である。

調査期間中の安全性情報の取扱いについて、特に既存類薬投与群を対照とした調査では、種々の困難及び工夫を要する点があったようである。これらの調査では、対照薬については「一般名」により情報を収集し(すなわち商品名は特定しない)、使用成績調査の中では有害事象と個別薬剤との因果関係の評価は行わない(医師に因果関係の判断を求めず企業でも判断しない)という計画により実施された。このため、対照薬に関しては製造販売企業が特定されず、事象を副作用として取り扱うこともなされていない。なお、この場合、使用成績調査の枠外で、医師が市販薬(対照群である既存類薬)に関する副作用報告等を行うことは可能である。一方、調査群である自社製品については、有害事象と薬剤投与との因果関係の評価を含む追加の情報収集が行われたが、調査群と対照群での安全性情報の収集方法の違いによるバイアスを避けるため、両群間の比較の際には自社品に関する追加情報は用いない、あるいは自社品の有害事象に関する追加調査は別部門で行うといった工夫がなされていた。

表2 調査事例の内訳

| | |
|--------|--|
| 調査デザイン | 前向きコホート研究(4調査) |
| 医薬品の種類 | 消炎鎮痛剤(2剤) 成長ホルモン剤(1剤) 骨粗鬆症用剤(1剤) |
| 調査の目的 | 対照群との安全性の比較(3調査) 対照群との有効性の比較(1調査) |
| 対照群の種類 | 既存類薬投与群(2調査) 薬剤非投与群(2調査) |

3.3 その他、手続き面での特記事項

既存類薬投与群を対照とした調査では、既存類薬の製造販売企業に対して、このような調査を実施する旨及び対照群にかかる安全性情報の取扱いに関してあらかじめアナウンスが行われた。結果として、企業間での問題は生じていない。一方、社内的には、通常の使用成績調査とは異なり比較対照として他社が製造販売する製品のデータを併せ収集することの必要性について、営業部門との

調整や医薬情報担当者（MR: Medical Representative）に対する教育と理解の醸成に苦労した点があったようである。

調査を委託した医療機関及び倫理委員会／治験審査委員会との間には、大きな問題は生じなかったとのことであった。なお、一部の医療機関において、このような調査は「使用成績調査」ではなく「臨床試験」であるとの判断がなされ、当該施設との契約には至らなかったケースがあった。医療用医薬品製造販売業公正取引協議会（公取協）の間にも特段の問題はなく、薬剤非投与群を対照とした調査において非投与群のデータに対しても症例報告の報酬を支払うことは問題ないとされている。

4. 考 察

4.1 バイアスの最小化

今回の調査を通して、今後、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円滑かつ積極的に実施されていくために検討すべき課題として、次の点が明らかになった。まずは、調査の科学的妥当性の確保という観点から、観察研究という条件・制約の下で如何にバイアスの混入を小さくするかという点が挙げられる。一つは調査対象症例の選択・登録方法である。調査群／対照群の割付けが行われないことから、実施医療機関において恣意的な症例選択が行われないよう、規定の期間内に調査対象薬剤の投与が開始された症例は全て調査対象とする、薬剤投与開始後速やかに症例の中央登録を行い登録症例は全て解析対象とするなどの対応は必須である。また、両群間での有害事象の取扱い（少なくとも群間比較時に用いるデータ）に差が生じないようにするための手順確立は重要であり、これは対照群が既存類薬投与群であるか薬剤非投与群であるかにかかわらず、調査計画立案時の意識的な検討と計画書への明確な規定、情報収集の主体者であるMRに対する教育、あるいは第三者的な組織での評価判定など、工夫の余地がある。さらには、観察研究であ

るが故に交絡が生じることは避けられないことを踏まえて、調査計画立案時に重要と考えられる交絡因子を特定し観察事項に含め、それらを調整した解析を行うという作業が必要となる。その一方で、検証したい懸念事項を明示した調査目的を設定するとともに、当該目的の達成に見合った合理的な調査研究デザインを設計し、収集データは主要アウトカムや解析に必要な事項に限定し補足的（nice to have）なデータは思い切って収集対象から外すといった判断も必要であろう。また、そもそもどのような患者集団を比較対照群として設置するかという点についても、調査の目的及びバイアスの最小化の双方の観点から事前に十分な検討を要する。

4.2 既存類薬使用群を対照とする場合の留意事項

調査の手続きの観点からは、特に既存類薬（他社製品）使用群を対照とする調査では、調査の実施、対照群にかかる有害事象の処理手続き、調査結果の取扱い等に関して、当該他社への事前連絡等を行っておくことが望ましい。これには定められたルールがあるわけではないが、3. 結果で紹介した事例も参考に対応が検討されるとよいものとする。また社内的には、他社製品のデータを併せ収集することについて、営業部門との事前調整を十分に行うとともに、MRに対する教育と理解の醸成を行っておくことが重要であろう。

4.3 規制の観点からの課題

現行の薬事ルールでは、医薬品の製造販売後調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（以下「GPSP 省令」）に従って行うことされており、同省令において「『使用成績調査』とは、製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、診療（注：日常の診療における医薬品の使用実態下）において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び

安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査をいう」と規定されている。現行のGPSP省令では、再審査・再評価の資料作成のために行われる調査の類は「使用成績調査」（特定使用成績調査である場合を含む）又は「製造販売後臨床試験」のいずれかに分類せざるを得ない。両者の区別は薬事規制文書上必ずしも明確ではないが、比較対照群がおかれた調査であっても、「疫学研究に関する倫理指針」⁹⁾又は「臨床研究に関する倫理指針」¹⁰⁾（以下「倫理指針」）にいう観察研究、すなわち介入を伴わない研究については「使用成績調査」と解釈するのが妥当と考える。なお、倫理指針では「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究」等については同指針の対象としないとされており、薬事法に基づき実施される使用成績調査はGPSP省令に従って行うこととなる。しかしながら同省令では、調査計画の倫理審査委員会等への付議や調査対象者への説明と同意手続きについて具体的な規定がなされておらず、旧来の慣習と医療現場での判断に委ねられているのが実態である。リスク管理計画指針の実施とともに、今後、本稿で取り上げたような対照群をおいた調査を含めて調査の手法・形態が多様化していくことを想定し、通常（従来）とは異なるデザインの調査を行おうとする際に手続き面での混乱が生じないように、今の段階から考え方を整理しておくことが有益ではないだろうか。

個々の調査での具体的な手続きは、その方法及び内容に応じて医療機関及び倫理審査委員会等で判断されるべきことではあるものの、倫理指針の規定に照らして考えれば、調査に先立ち、調査計画に関する倫理審査委員会等による審査が行われるべきであると考え。調査対象者への説明と同意取得に関しては、倫理指針では、観察研究においても研究の方法及び内容に応じて、(1)研究対象者から文書による説明・同意を受ける、(2)文書による説明・同意に代えて研究者が説明・同意に関する記録を作成する、(3)研究対象者から個別に説明・同意を受けることに代えて研究者が当該調査

の目的を含む調査の実施について情報を公開する、といったオプションが示されている。使用成績調査においても、これを参考にした対応がなされるべきであろう。GPSP省令の前身である「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」の施行から15年余が経過し、その間、倫理指針の策定を含め我が国の臨床研究全般を取り巻く環境は大きく変わってきている。将来GPSP省令の見直しが行われる際には、上述の倫理手続き等に関する事項について明確化が図られることが望まれる。

4.4 まとめ

本稿で取り上げた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は、実臨床において薬剤の有するプロファイルをさらに明らかにしていくために価値の高いものであり、既承認薬について安全性の監視あるいは有効性に関する更なる情報収集を行うための手法の一つとして、その円滑な実施に向けた環境整備が図られていくべきものとする。その一方で、このような調査は、実施企業側にとっては一定のリスクを伴う（すなわち承認段階の見解が覆される可能性がある）ものとも考えられ、リスクを取るだけの実質的なインセンティブ（例えば調査結果に基づく添付文書の積極的な改訂などの手続き及び考え方）についても併せて検討していく必要がある。

他方、全ての状況（医薬品）においてこのようなデザインによる調査実施が必要あるいは有効というわけではなく、実際には、個々の医薬品がおかれた状況に応じて適切な手法が柔軟に選定されるべきであることは論を待たない。一般に、背景発現率が高い（医薬品を投与しない患者集団でも相当程度の発現率で発生する）イベントを調査したい場合や既存薬との間で発現率を比較したい場合には対照群をおいた調査が不可欠とされているが、そのための調査デザインとしては多様なものが考えられる。筆者が別途行った調査では、少数ながらも、特定の有害事象あるいは効果の発現を指標としたケース・コントロール研究による使

用成績調査の実施事例も確認できた⁸⁾。さらには電子的医療情報を利用したいいわゆるデータベース研究も含めて、今後、市販後安全性監視のための調査デザインに関する研究及び議論が活発化していくことが望まれる。また、そのような事例・経験が積極的に公表され、情報共有と議論のための材料として利用できるような環境を整えていくことも有益である。

最後に、今後、リスク管理計画制度を着実かつ効果的に実行していくためには、その重要な担い手である医療従事者の理解と協力を得ることが不可欠である。本稿で取り上げた使用成績調査について言えば、調査自体の意義を高め、医療従事者にもそれを理解してもらうといった地道な検討・対応を継続していく必要があり、研究目的の明確化と目的に応じた調査項目の特定（絞り込み）、結果の公表といった一連の基本的事項を常に念頭においておかなければならない。それがデータ（情報）の信頼性を高め、ひいては医薬品リスク管理のための活動の意義を高めることになるであろう。

謝 辞

調査にご協力いただいたアステラス製薬（松井慶太氏、吉安貴史氏）、武田薬品工業（宮川功氏）、日本イーライリリー（前田玲氏）、日本ベーリンガーインゲルハイム（鍵村達夫氏）の関係者に深く感謝申し上げます。

本調査は、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」の一環として実施したものである。

文 献

- 1) European Medicines Agency. Guideline on risk management for medicinal products for human use. November 2005.
- 2) US Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: format and content of proposed risk evaluation and mitigation strategies (REMS), REMS assessments, and proposed REMS modifications. September 2009.
- 3) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長. 医薬品リスク管理計画指針について. 2012年4月11日.
- 4) 久保田潔. わが国の市販後の安全性監視の現状と今後のあるべき姿. 臨床薬理. 2012; 43: 1-7.
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長. 医薬品安全性監視の計画について. 2005年9月16日.
- 6) 鍵村達夫. メロキシカムの市販後調査. 医薬ジャーナル. 2009; 46: 81-84.
- 7) Osaki M, Tatsuki K, Hashikawa T, Norimatsu T, Chiba K, Motokawa S, et al. Beneficial effect of risedronate for preventing recurrent hip fracture in the elderly Japanese women. Osteoporos Int. 2012; 23: 695-703.
- 8) 成川 衛. 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」平成24年度総括研究報告書
- 9) 文部科学省・厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. 2002年6月17日（2008年12月1日一部改正）.
- 10) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 2003年7月30日（2008年7月31日全部改正）.

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—

中野 敦子^{*1}, 浅田 和広^{*2}, 菊地 信孝^{*3}, 宮川 功^{*4}, 前田 玲^{*4}

Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) in EU < 7 > —Safety Communication (Module XV)—

Atsuko NAKANO^{*1}, Kazuhiro ASADA^{*2}, Nobutaka KIKUCHI^{*3},
Kou MIYAKAWA^{*4} and Rei MAEDA^{*4}

はじめに

著者らは、2012年度より開始された厚生労働科学研究「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(研究代表者:北里大学大学院薬学研究科成川 衛 准教授)」に業界団体代表として参画し、分担研究課題「リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に向けた準備に関する研究」の検討を行っている。本課題の研究には、EMA (European Medicines Agency)において策定中のEU GVP Guidance Module XVI (Risk-minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators)が重要な参考情報となる。

このたび、本Moduleと密接に関連するEU GVP Guid-

ance Module XV-Safety communication (2013年1月22日公表)¹⁾を翻訳する機会を得たので報告する。

なお、本著はEMAにより作成されたModuleを著者らの責任において翻訳したものである。また、日欧の法体系や規制上の手続き等の差異により、逐語訳では意味が不明瞭になる場合、日本語としての読みやすさを優先し適宜意訳を行った。

謝 辞

翻訳にあたり、厚生労働科学研究「患者及び医療関係者との医薬品等安全対策情報のリスクコミュニケーションに関する研究」班長・杉森裕樹先生(大東文化大学 スポーツ・健康科学部健康科学科 教授)にご校閲を賜りました。深謝いたします。

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 分担研究班 リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に向けた準備に関する研究」による。

^{*1} 欧州製薬団体連合会 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル(〒151-8566)

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, GSK Bldg., 4-6-15, Sendagaya Shibuya-ku, Tokyo 151-8566, Japan

^{*2} 日本製薬工業協会 東京都中央区日本橋本町3-4-1 トリイ日本橋ビル(〒103-0023)

The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Torii Nihonbashi Bldg., 3-4-1 Nihonbashihoncho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan

^{*3} 米国研究製薬工業協会 東京都港区虎ノ門3-7-8 ランディック第2虎ノ門ビル(〒105-0001)

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Landic Toranomom Bldg. II, 3-7-8 Toranomom Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan

^{*4} 日本製薬団体連合会 東京都中央区日本橋本町3-4-18 昭和薬質ビル(〒103-0023)

The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations of JAPAN, Showyakubo Bldg., 3-4-18 Nihonbashihoncho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan

文 献

1) EU GVP Guidance Module XV “Safety communication”.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137666.pdf, (accessed 2013-04-24).

Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module XV — Safety Communication

(22 January 2013, EMA/118465/2012)

European Medicines Agency — Heads of Medicines Agencies

XV.A. 緒言

本モジュールでは、医薬品販売承認取得者 (marketing authorisation holders: MAH)、EU 加盟国の所轄官庁及び欧州医薬品庁を対象として、欧州連合 (EU) 内における安全性情報のコミュニケーション及び調整の行い方について指針を示す。患者及び医療従事者に安全性情報を伝達することは、公衆衛生上の責任であると同時に、医薬品の適正で安全かつ有効な使用を促進し、副作用による被害の発生を防止し、患者の健康と公衆衛生の保護に資するという点において、医薬品安全性監視の目的を達成するうえで不可欠な活動である (モジュール I 参照)。

安全性コミュニケーションは、医薬品に関するさまざまな情報を幅広くカバーする用語であり、製品情報 (Summary of Product Characteristics [SmPC]、患者向け添付文書 [PL] 及び包装上の表示) に含まれるような法令上の情報や公開医薬品審査報告書も含まれる。本モジュール (XV.B.1 及び B.2 項) の原則のなかには、あらゆる安全性コミュニケーションに適用されるものも含まれているが、本モジュール自体は「新たな安全性情報」(すなわち、医薬品のベネフィット・リスクバランスや使用条件に影響を及ぼす又は及ぼすかもしれない既知又は未知の医薬品リスクに関する新しい情報) のコミュニケーションに焦点を当てている。特別に記載しないかぎり、本モジュールで使用されている「安全性コミュニケーション」という用語は、いずれも新たな安全性情報に関するものと考えること。

これまでの経験から、EU 規制ネットワーク内の安全性コミュニケーションを調整する必要性が示されている。新たな安全性の懸念が生じれば、一般市民から高い関心が寄せられると予想され、時機を逸することなく、明確で一貫したメッセージを EU 全体に提示することが重要である。したがって、医薬品安全性監視に関する新しい法規制には、安全性コミュニケーションとその調整を強化する規定がい

くつか盛り込まれている¹。

新たな重要な医薬品安全性情報のコミュニケーションは、関連法規を十分に考慮したうえで、患者と医療従事者を含む当事者の意見や期待に配慮すべきである。本モジュールでは、これら当事者との相互関係についても述べており、一般市民参加に関するモジュール XI の具体的な指針や、コミュニケーション計画に関するモジュール XII の指針を補足する内容となっている。

コミュニケーションは透明性とは独立した概念である。透明性確保の目的は、所轄官庁が行ったデータアセスメント、意思決定及び安全性モニタリングに関連する情報に一般市民がアクセスを可能にすることである。EU の医薬品安全性監視に関する新しい法規制は、これまでにない水準の高い透明性を想定したものとなっている。個々の医薬品安全性監視プロセスに適用される透明化に関する規定が、関連する GVP のモジュールに提示されている。

本モジュールの XV.B 項では、安全性コミュニケーションの原則及び方法を記載している。XV.C 項では、EU ネットワーク内での安全性コミュニケーションの調整及び伝達に関する指針を提示している。またどちらの項でも、医療従事者へ直接コミュニケーションすること (DHPC) を特に考慮しており、その作成のための具体的な指針を提示している。これは、医療従事者を対象とする場合には DHPC が中心的な役割を果たしているためであり、また同時に、その作成過程では MAH と所轄官庁の間に高い水準の調整が求められるためである。

¹ Directive 2010/84/EU: Directive 2001/83/EC の改訂版 (本通知を DIR とする)、Regulation (EC) No 1235/2010: Regulation (EC) No 726/2004 の改訂版 (本通知を REG とする)、Commission Implementing Regulation (EC) No 520/2012 on the Performance of Pharmacovigilance Activities Provided for in Regulation (EC) No 726/2004 and Directive 2001/83/EC (Implementing Regulation を IR とする)。

本モジュールの全体を通して、法的な義務はGVP Introductory Cover Note¹で述べているとおりであり、基本的に法助動詞「shall(しなければならない)」(例、「MAHは…しなければならない」)で特定される。一方、法律上の規定の実行方法が指針に示される場合は、法助動詞「should(すること)」を使用している(例、「MAHは…すること」)。

Table 1 目次

| | |
|-----------|---------------------------------------|
| XV.A. | 緒言 |
| XV.B. | 構成及びプロセス |
| XV.B.1. | 安全性コミュニケーションの目的 |
| XV.B.2. | 安全性コミュニケーションの原則 |
| XV.B.3. | 対象となる集団 |
| XV.B.4. | 安全性コミュニケーションの内容 |
| XV.B.5. | 安全性コミュニケーションの手段 |
| XV.B.5.1. | 医療従事者への情報の直接のコミュニケーション (DHPC) |
| XV.B.5.2. | 分かりやすい言葉で書かれた文書 |
| XV.B.5.3. | 報道機関を介したコミュニケーション |
| XV.B.5.4. | ウェブサイト |
| XV.B.5.5. | その他のインターネットを介したコミュニケーション |
| XV.B.5.6. | 公報及びニュースレター |
| XV.B.5.7. | 当局間のコミュニケーション |
| XV.B.5.8. | 一般市民からの問い合わせへの対応 |
| XV.B.5.9. | その他のコミュニケーション手段 |
| XV.B.6. | 安全性コミュニケーションの有効性 |
| XV.B.7. | 安全性コミュニケーションのための品質システム要件 |
| XV.C. | EU規制ネットワークの運用 |
| XV.C.1. | EUにおける安全性通知 (Safety Announcement) の調整 |
| XV.C.1.1. | 安全性通知の情報交換及び調整プロセス |
| XV.C.1.2. | 第三者による安全性情報の交換 |
| XV.C.1.3. | EUにおける医薬品販売承認取得者の要件 |
| XV.C.1.4. | 第三者を対象とした考慮事項 |
| XV.C.1.5. | 言語及び翻訳 |
| XV.C.2. | EUにおける医療従事者への直接のコミュニケーション (DHPC) |
| XV.C.2.1. | DHPCの手続き |
| XV.C.2.2. | DHPCの翻訳 |
| XV.C.2.3. | DHPCの公開 |

Fig. VX.1 : EUにおける医療従事者への直接のコミュニケーション (DHPC) のフローチャート

XV.B. 構成及びプロセス

XV.B.1. 安全性コミュニケーションの目的

安全性コミュニケーションの目的は以下のとおりである：

- ・医薬品の安全かつ有効な使用について、エビデンスに基づいた情報を適時に提供する。

- ・必要に応じて、医療行為(セルフメディケーションを含む)の変化を促進する。
- ・医薬品の使用に関する考え方、決定、行動を変容させる。
- ・リスクの最小化を目的とした行動を支援する。
- ・医薬品の適正使用に関して十分な情報に基づく意思決定を促進する。

以上の効果に加えて、質の高い安全性コミュニケーションを実施していけば、法規制制度に対する一般市民の信頼を支えることにもつながる。

XV.B.2. 安全性コミュニケーションの原則

以下に示す安全性コミュニケーションの原則を適用すること：

- ・医薬品安全性監視及び医薬品リスク管理のプロセス全体を通して安全性情報を伝達することの必要性を勧告し、リスク評価に組み込むこと(モジュール XII 参照)。
- ・安全性コミュニケーションの発出に関与する各種団体(所轄官庁、その他の公的機関、MAH等)の間で十分な調整と連携を行うこと。
- ・安全性コミュニケーションは、重要、明確かつ正確で一貫したメッセージを配信し、適切に行動できるため適切な時点で適切な人々/集団に届くようにすること。
- ・安全性コミュニケーションは、伝達する情報の正確性と一貫性を保ちつつ、適切な言語を使用し、多様な知識水準と情報ニーズを考慮することにより、対象となる集団(患者、医療従事者等)に応じた内容とすること。
- ・リスク情報は当該医薬品のベネフィットと関連させた文脈で示すとともに、潜在的副作用の重篤性、重症度、頻度、危険因子、発現までの期間、可逆性と(判明している場合は)予想される回復期間について、入手可能かつ重要な情報を含めること。
- ・安全性コミュニケーションでは、安全性の懸念に関する不確実性に言及すること。これは、所轄官庁による評価を実施中の新たな情報を提供する際に特に重要である。この段階でのコミュニケーションの有用性については、不確実性について適切に言及しなかった場合に生じうる混乱とバランスをとる必要がある。
- ・適宜、未治療時のリスクなどの競合リスクに関する情報を含めること。
- ・リスクについて記載及び比較する際には、単なる相対リスクではなく絶対リスクを提示するなど、最も適した定量的な表現方法を用いること。リスクを比較する場合は、分母の大きさを揃えること。リスクやベネフィット・リスクバランスの図など、他の表現手段を用いてもよい。
- ・可能であれば、安全性コミュニケーションの情報を作成する早い段階で患者及び医療従事者の意見を求め、メッ

セージの予備テストを行うこと(特に安全性の懸念が複雑な場合)(モジュール XII 参照)。

- ・重要な安全性コミュニケーションについては、後の段階で追加のコミュニケーション(安全性の懸念の解消や最新の勧告などに関する情報)を行って補完すること。
- ・適切かつ可能であれば、安全性コミュニケーションの有効性を評価すること(XV.B.7 参照)。
- ・安全性コミュニケーションでは、個人情報保護と機密保持に関連する要求事項に従うこと。

XV.B.3. 対象となる集団

規制当局及びMAHが発出する安全性コミュニケーションの第一の対象集団は、医薬品を使用する(処方する、取り扱う、交付する、投与する、服用する)患者及び医療従事者である。

医療従事者は第一の対象として重要な役割を果たす。効果的な安全性コミュニケーションを行えば、明確かつ有用な情報を患者に提供することができ、それにより患者の安全性と薬事制度に対する信頼を高めることができる。通常の診療を行う医療従事者と臨床試験に携わる医療従事者のいずれにも、安全性の懸念に関する適切な情報が同時に伝達されるようにすること。

患者、消費者及び医療従事者の組織は、重要な安全性情報を対象集団に広く普及させる役割を担うことができる。

メディアもまた安全性コミュニケーションの対象である。患者、医療従事者及び一般市民に対するメディアの情報発信能力は、新しい重要な医薬品情報を広く普及させるうえで極めて重要な要素である。ただし、メディアを介した安全性情報の提供は一般市民の認識に影響を与えるため、メディアはMAHなどの情報源だけでなく、所轄官庁からも安全性情報の提供を受けることが重要である。

XV.B.4. 安全性コミュニケーションの内容

安全性コミュニケーションには、XV.B.2.の原則を考慮したうえで、以下の内容を含めること：

- ・既承認医薬品に関する新たな重要情報のうち、あらゆる使用条件下での当該医薬品のベネフィット・リスクバランスを左右するもの
- ・当該対象集団に対して安全性コミュニケーションを開始する理由の明確な説明
- ・安全性の懸念への対処方法に関する医療従事者及び患者向けの勧告
- ・該当する場合は、当該安全性情報に関するMAHと所轄官庁の合意についての声明
- ・製品情報(Summary of Product Characteristics [SmPC] や添付文書[PL]等)の変更案に関する情報

・参考文献(適宜)又は詳細情報が記載されている参照資料の一覧

・適宜、各国の自発報告制度に従い、副作用の疑いがある報告の必要性を認識させる記載

安全性コミュニケーションの情報は、誤解を招くことのない記載で客観的に提示しなければならない[DIR Art 106a 1)]. 安全性情報には、Directive 2001/83/ECのTitle VIIIの適用範囲に記載された資料又は内容は含まないこと。

XV.B.5. 安全性コミュニケーションの手段

コミュニケーションのツールや手段²は、以前にも増して多様化してきており、より多くの情報が一般市民に提供されるようになってきている。安全性情報を発出する際には、情報が対象集団に到達する期待の増大に応えられるようにするため、こうした多様な手段の利用を考慮すること。以下のXV.B.5.1項からXV.B.5.9項では、コミュニケーションのためのさまざまなツールと手段について考察する。

XV.B.5.1. 医療従事者への情報の直接のコミュニケーション(Direct Healthcare Professional Communication: DHPC)

本文書では医療従事者への情報の直接のコミュニケーション(DHPC)を、医薬品に関して何らかの措置を講じる又は診療行為を変更する必要があることを伝達するために、MAH又は所轄官庁が個々の医療従事者に向けて重要な安全性情報を直接配布する、情報提供に基づく介入措置と定義する。したがってDHPCは、医療従事者からの問い合わせに対する回答ではなく、また通常のリスク最小化活動のための教材としての使用を意図したものでもない。

DHPCの作成段階では、MAHと所轄官庁の連携が求められる。MAHがDHPCを通知するまでに、両者間で合意を得ておくこと。合意すべき範囲には、情報の内容(XV.B.4参照)とコミュニケーション計画(意図する受領者やDHPCの配布スケジュール等)(モジュール XII 参照)の両方が含まれる。

DHPCの通知の対象である同一の有効成分に対してMAHが複数存在する場合は、基本的に一貫した単一のメッセージを届けること。

有用かつ対象集団に適した情報が提供されることを保証するため、DHPCの作成段階には、可能なかぎり適切

² 本項の目的においては、ツールと手段はしばしば重複し、その分類については広く合意が得られているわけではないことから、これらは特に区別していない。

な医療分野の専門家団体又は学会を関与させることが推奨される。

DHPCを補完する他のコミュニケーションツールや手段を用いてもよいが、その場合は一貫した情報を提供するという原則を遵守すること(XV.B.2)。

DHPCは、医薬品リスク管理計画の一環として、追加のリスク最小化活動の手段とすることができる(モジュールV及びXV参照)。

以下に示す状況で医薬品に関連した緊急措置又は現行の診療手順の変更を適用する必要性が生じた場合は、DHPCを伝達すること：

- ・安全上の理由による販売承認の保留、取り下げ、取り消し
- ・安全上の理由による効能・効果の制限、禁忌の追加又は推奨用量の変更を理由とした医薬品の使用方法に対する重要な変更
- ・医薬品の使用制限又は、患者の治療に悪影響を及ぼす潜在的な副作用による販売中止

以上に加えて、以下に示す状況においてもDHPCの伝達を考慮すること：

- ・製品情報に新たに重大な警告又は使用上の注意を追加する場合
- ・それまで知られていなかったリスクを特定する新たなデータが得られた場合、若しくは既知のリスクについて頻度又は重症度の情報を更新する場合
- ・当該医薬品が以前考えられていたほど有効ではないことを示唆する実質的な知見が得られた場合
- ・副作用の予防又は治療、若しくは医薬品の誤用又は投薬過誤の防止を目的とした新たな勧告が発表された場合
- ・特定の時点で規制上の措置を講じるには不十分なデータしか得られなかった重要な潜在的リスクについて、アセスメントを実施している場合(この場合のDHPCには、問題となっている安全性の懸念について臨床での入念なモニタリング及び報告を促すとともに、場合によっては潜在的リスクを最小限に抑えるための方法について情報を掲載すること)。

所轄官庁は、医薬品の安全かつ有効な使用の継続に必要と判断した場合は、自らDHPCを発信するか、若しくはMAHにDHPCの発信を要求することができる。

XV.B.5.2. 分かりやすい言葉で書かれた文書

分かりやすい言葉で書かれたコミュニケーション資料(Q&A形式等)は、患者及び一般市民が安全性の懸念に関連した科学的証拠や法規制上の措置を理解する助けとなる。平易な言葉による文書には、安全性の懸念に関連するリスクを最小限に抑えることを目的とした患者及び医療従

事者に向けた所轄官庁からの勧告及び助言を盛り込み、更に関連する背景情報も含めること。

関心がある内容ではあるが科学的知識や法規制関連の知識を持たない一般市民には、多くの場合、平易な言葉で書かれた文書が有用となる。問題のトピックに関し他の参考資料を示すとともに、読者が詳細な情報に直接アクセスできるようにすること。

所轄官庁はインターネット上の自国の医薬品ポータルサイトに平易な言葉で書かれた文書を公開し、かつ、患者や医療分野の専門家団体などの関係各者にそれらの情報を発信してもよい。

有用で対象集団に適した情報が発信されることを保証するため、平易な言葉で書かれた文書の作成には、可能なかぎり患者及び医療従事者を関与させることが推奨される。

XV.B.5.3. 報道機関を介したコミュニケーション

報道機関を介したコミュニケーション手段としては、主にジャーナリストを対象とする報道発表や記者会見などがある。

所轄官庁は、情報を自身のウェブサイトで公開することに加えて、報道発表を直接ジャーナリストに送付してもよい。そうすることで、ジャーナリストは他の情報源からの情報収集に加えて、当局の科学的評価と整合した情報を確実に得られるようになる。メディアとのやり取りは、より広い対象集団に情報を届けるのと同時に、薬事制度への信頼を構築するうえでも重要な手段となる。

MAHもまた、報道発表資料を作成して公開することができる。報道発表の内容には、安全性に関連したトピックに対するMAHの見解を反映させてもよいが、所轄官庁が講じている法規制上の措置にも言及すること。また現状で進めている重要な検討については、MAHが行うあらゆるコミュニケーションのなかで言及すること。

ジャーナリストを対象としたものであっても、報道発表は医療従事者や患者、一般市民などのジャーナリスト以外の人々にも読まれることになる。したがって、当該トピックに関する関連資料の参照先を示しておくこと、DHPCも併せて作成する場合は、医療従事者が患者への対応の準備を整える時間を確保するため、理想的には報道発表が公開又は発信される前かそれとほぼ同時に、DHPCが医療従事者の下に届くようにすること。

メディアの関心が高い医薬品について安全性の懸念又はその他の問題がある場合、若しくは複雑なメッセージ又は公衆衛生上取り扱いの難しいメッセージを伝達する必要がある場合は、所轄官庁はジャーナリストを対象とした報道会見の実施を考慮すること。

XV.B.5.4. ウェブサイト

ウェブサイトは、インターネット上で医薬品に関する具体的な情報を積極的に探している一般市民(患者と医療従事者を含む)にとって重要なツールである。所轄官庁及びMAHは、管理するウェブサイト上で公開する重要な安全性情報について、一般市民が容易にアクセスして理解できる状態を確保すること。ウェブサイト上の情報は常に更新するとともに、古くなった情報はその旨を記載するか削除すること。

医薬品安全性監視に関する新しい法規制では、EUにおける医薬品ポータルサイトの開設が想定されており、そこにはEUで承認されたすべての医薬品の情報が掲載される予定である[Regulation (EU) No 1235/2010のArticle 26]。このポータルサイトは、EUの市民に対して最新の安全性情報を提供するための重要なツールとなり、EUのすべての公用語で情報が提示される予定である。各加盟国は独自の医薬品ポータルサイトを開設して維持管理するとともに、EUの医薬品ポータルサイトとリンクさせなければならない[DIR Art 106a]。なお、このポータルサイトが完全に構築されて稼働するまでは、欧州医薬品庁のウェブサイトが重要かつ最新の安全性情報を提供する暫定的なプラットフォームとしての役割を果たしていく。

XV.B.5.5. その他のインターネットを介したコミュニケーション

インターネット上での安全性情報の発信には、ウェブサイト以外のツールを使用してもよい。より迅速な新しいコミュニケーション手段を用いる場合は、公開される情報の正確性が損なわれていないことを保証するために特別な注意を払うこと。実際のコミュニケーションの手段としては、さまざまな対象集団が使用する新しいコミュニケーションツールも考慮に入れること。

XV.B.5.6. 公報及びニュースレター

公報及びニュースレターは、医薬品及びその安全性と有効性に関する新たな情報を定期的に提供する。所轄官庁は、インターネットやその他の利用可能な手段を用いたこれらのツールにより、多くの対象者に伝えることができる。

XV.B.5.7. 当局間のコミュニケーション

ある所轄官庁が特定の安全性の懸念に対して規制措置を講じた場合、通常、他の所轄官庁も問い合わせに対応したり、同じ問題に関するコミュニケーションを行う必要がある。Lines-to-take文書などの当局間のコミュニケーション資料の使用を考慮すること。Lines-to-take文書は、自

らの部局及び連携する部局のスタッフを支援するために、外部からの問い合わせへの対応や、具体的な安全性の問題に関するコミュニケーションのために、所轄官庁が特別に作成した文書である。

XV.B.5.8. 一般市民からの問い合わせへの対応

所轄官庁及びMAHは、個々の一般市民からの医薬品に関する問い合わせに対応するシステムを整備すること。対応時には、公知の情報を考慮し、所轄官庁が通達した患者及び医療従事者への関連する提言を含めること。個別の治療に関する質問に対しては、患者が医療従事者に連絡するよう助言すること。

これに関して、Directive 2001/83/ECのArticle 86(2)及びArticle 98(1)をMAHに適用する。

XV.B.5.9. その他のコミュニケーション手段

上記に加えて、科学専門誌や専門機関の会誌での公開など、他のツール及び手段が存在する。

いくつかのツール及び手段はリスク管理で使用されることがあり、リスク最小化手段にはリスクコミュニケーションのための具体的なプログラムが含まれることが多い。患者警告カードや医療従事者用の安全性ガイドなど、このようなプログラムに使用されるツールは、本モジュールの適用範囲外であり、モジュールXVIに詳細に記載される。

XV.B.6. 安全性コミュニケーションの有効性

安全性コミュニケーションは、発信したメッセージを対象者が受け取り意図通り理解し、適切な対応を講じる場合に、有効とみなされる。明確な目的に基づき、コミュニケーションの有効性を測定するために、適切な仕組みを導入すべきである。有効性を測定することにより、学ぶべき教訓が得られ、対象集団のニーズを満たすツールや実践の優先順位付けや適用の決定に役立つ。安全性コミュニケーションがXV.B.2.の基準を満たしていることを確認するためには、通常、研究に基づくアプローチが適切であろう。このアプローチでは、行動、考え方、知識など、さまざまな結果を測定する。安全性コミュニケーションの有効性を評価する際は、安全性コミュニケーションで使用した個々のツールが機能したか否かだけでなく、それ以外の要素も含むように、評価の範囲を広げる必要があるかもしれない(モジュールXVI参照)。

DHPCの場合、MAHが、作成したDHPCの発信の評価に責任を持ち、成果及び見つけた問題点(受領者の一覧、発信の時期及び方法に関連する問題等)について所轄官庁に情報提供すること。必要に応じて適切な措置を講じ、

状況を是正して将来の同様の問題の再発を防止すること。

XV.B.7. 安全性コミュニケーションのための品質システム要件

モジュールIの品質システム要件に従い、安全性コミュニケーションがXV.B.2の原則に確実に適合するように、適宜手順を整備すること。

特に、正確性及び明瞭性を確保するために、コミュニケーションを品質管理の対象とすること。またそのために、適切に責任分担を定めた手順に従ってレビューを行い、結果を文書化すること。

XV.C. EU規制当局間ネットワークの運用

XV.C.1. EUにおける安全性通知(Safety Announcement)の調整

EUでは、所轄官庁が患者及び医療従事者にとって重要な医薬品情報の提供者と考えられるようになってきている。安全性コミュニケーションの効果を高めるには、EU規制当局間ネットワーク³内での十分な調整と連携が不可欠である。特に、医療従事者と患者がEUにおける規制当局の決定について一貫した情報を入手できるようにするため、高い水準での安全性コミュニケーションの調整が非常に重要となっている。

安全性通知告知の発出時には、所轄官庁はXV.B.5項に記載されているさまざまなツール及び手段を利用できる。公衆衛生の保護を目的とした緊急の一般への通知が必要となる場合を除き、加盟国、欧州医薬品庁又は欧州委員会は、安全性通知を公開する24時間前までに、互いの情報を交換しなければならない[DIR Art 106a(2)]。

複数の加盟国で承認された医薬品に含まれる有効成分については、安全性通知を行う各国所轄官庁間の調整について、欧州医薬品庁が責任を負わなければならない[DIR Art 106a(3)]。

実施上の理由から、また透明性確保の手段と積極的なコミュニケーションが互いに重複する可能性を考慮するとともに、健康上重大なトピックに重点を置くため、加盟国又は欧州医薬品庁が公開する安全性情報のすべてを組織間の情報交換や調整の対象とすることはしていない。以下の事項に関係する安全性通知のうち、複数の加盟国で承認された医薬品に含まれる有効成分が関係する安全性通知のみ、EU規制当局間ネットワーク内での調整が要求される：

- ・ベネフィット・リスクバランスの変化を理由とする販売

承認の保留、取り下げ、取り消し

- ・安全上の理由によるEU付託手続き(EU referral procedure)の開始又は終了
- ・効能・効果又は治療対象集団の制限、若しくは新たな禁忌の追加
- ・加盟国の所轄官庁又は欧州医薬品庁の同意を得たDHPCの発信(XV.C.2.1参照)
- ・上記以外の新たな安全性の懸念のうち、複数の加盟国において市民又はメディアの関心を引く可能性がある各国の所轄官庁又は欧州医薬品庁が判断したもの([科学]専門誌での安全性に関する重要な知見の発表、加盟国又はEU以外の国で講じられた安全性に関する規制措置等)。

XV.C.1.1. 安全性通知の情報交換及び調整プロセス

加盟国の所轄官庁又は欧州医薬品庁は、複数の加盟国で承認された医薬品に含まれる有効成分に関連し、XV.C.1で特定される状況での安全性通知を公開する前に、EU規制当局間ネットワークに情報提供しなければならない。情報公開の予定表も含めること[DIR Art 106a(3)]。EU規制当局間ネットワークの構成員が必要に応じて自らコミュニケーションを作成又は計画できるように、可能なかぎり公開の24時間以上前までに、安全性通知をアクセス制限下でネットワークに送付しなければならない[DIR Art 106a(2)]。欧州医薬品庁の調整の下、加盟国は、共通のメッセージに合意するようあらゆる努力をしなければならない[DIR Art 106a(3)]。

それぞれの場合で、安全性の懸念の公衆衛生上の重要性と緊急性、影響を受ける加盟国の人口と加盟国数、メディアの注目度に応じ、欧州医薬品庁は、安全性通知の発信のほかに、以下のような更なる措置が必要かどうかを判断すること：

- ・EU規制ネットワークに発信すべきLines-to-take文書の作成(XV.B.5.7項参照)。Lines-to-take文書は、安全性通知公開後の情報要求に対するEU規制当局間ネットワークの対応に役立つものとする。
- ・加盟国の安全性通知に加えた、欧州医薬品庁の安全性通知の作成。これも、公開予定表とともにアクセス制限下でEU規制当局間ネットワークに発信すること。

欧州医薬品庁は、プロセスを開始した加盟国及び適切なPRACの主要加盟国又はPRAC報告者とともにLines-to-take文書と欧州医薬品庁の安全性通知を作成すること。必要に応じて、PRAC及びCHMP又はCMDhにも助言を求めること。

安全性通知の調整は、当該MAHと連携して実施する

³ すなわち、加盟国の所轄官庁、欧州医薬品庁及び欧州委員会のこと。

こと。欧州医薬品庁及び当該加盟国の所轄官庁は、可能なかぎり公開前に、関係のあるMAHに安全性通知を情報公開の予定表とともに提供すること。公衆衛生の保護のために一般開示が必要な場合を除き、個人情報及び商業的秘保持情報は削除しなければならない[DIR Art 106a (4)].

EU規制当局間ネットワーク内での情報交換及び安全性通知の調整は、EU早期通報システム(Early Notification System: ENS)を利用すること。ENSは、欧州医薬品庁が中央審査方式で承認した医薬品の安全性情報を加盟国の所轄官庁及び欧州委員会に事前通知するために開発された。加盟国の所轄官庁は、情報交換及び安全性通知の調整の目的でも本システムを使用すること。

ENSには、医薬品庁長官会議(Heads of Medicines Agencies: HMA)、PRAC、CHMP、CMDh、加盟国の所轄官庁の安全性通知の連絡窓口、欧州委員会及び欧州医薬品庁のメンバーが含まれる。連絡窓口は、システムを介して交換されるすべての情報が、コミュニケーション部門内の担当者を含め、各所轄官庁内の担当者に適時に届くよう確保すること。

EU規制当局間ネットワークからの安全性通知は、モジュールXIVに示す指針に従い国際的パートナーと共有し、所定の制限及び機密保持の対象となる。

EU規制当局間ネットワーク内での安全性通知の調整を補完するため、加盟国の所轄官庁及び欧州医薬品庁は、情報の検討及び最終使用者(患者及び医療従事者)への発信で重要な役割を果たしうるEUの利害関係者(主に患者及び医療分野の専門家団体)と情報交換すること。各国の所轄官庁と欧州医薬品庁は、関連する患者及び医療分野の専門家団体の最新の連絡先を保持することが推奨される。

XV.C.1.2. 第三者による安全性情報の交換

新たな安全性情報が加盟国の所轄官庁又は欧州医薬品庁以外の団体(科学誌、学会等)から公開される見込みのある状況や実際に公開された状況も想定される。このような安全性情報に気付いた場合、所轄官庁はその予定公開時期(判明している場合)とともにその事実についてEU規制当局間ネットワークに注意喚起すること。第三者からの情報に対応して、欧州医薬品庁は当該情報の評価後に、必要に応じてLines-to-take文書又は欧州医薬品庁の安全性通知を作成して発信すべきである(XV.C.1.1項参照)。

EU以外の規制当局と協力するにあたり、欧州医薬品庁又は加盟国の所轄官庁が当該規制当局から公開される予定の安全性通知に気付く場合も考えられる(モジュールXIV参照)。このような場合、欧州医薬品庁は必要に応じて、EU規制当局間ネットワーク内でLines-to-take文書又は

安全性通知を作成して発信すべきである。どのような場合であれ、EU以外の当該規制当局との機密保持の合意と受け取った情報へのアクセス制限措置を尊重すること。

XV.C.1.3. EUにおけるMAHの要件

EU内のMAHが医薬品の使用に関連して医薬品情報安全性監視で確認された懸念に関する情報を一般に通知しようとする場合、速やかにかつ一般向け通知と同時に又はその前までに、MAHに当該加盟国の所轄官庁、欧州医薬品庁及び欧州委員会への情報提供を要求しなければならない[DIR Art 106a]。これは、EU内だけでなくEU外を対象とする通知にも適用すること(EUで承認された製品又はRegulation (EC) 726/2004のArticle 58下で意見が寄せられた製品に対する懸念がある場合)。正当な理由がある場合のみ、公開と同時の当局への情報提供(すなわち当局への事前通知なく公開すること)を例外的に認めること。ただし可能なかぎり、公開の24時間以上前までにアクセス制限下で情報を提供すること。

MAHは、一般向けの情報が客観的に提示され、誤解を招かない内容となることを保証しなければならない[DIR Art 106a]。

第三者(XV.C.1.2項参照)がEUにおける既承認医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性のある情報を発行しようとしていることに気付いたMAHは、必ず関連加盟国の所轄官庁と欧州医薬品庁に情報を提供し、当該内容を関連当局と共有するためにあらゆる努力をすること。

XV.C.1.4. 第三者を対象とした考慮事項

第三者(科学誌、学会、患者団体等)がEUにおける既承認医薬品の安全性に関連する新たな情報の公開を予定している場合には、あらかじめ情報を共有するために欧州医薬品庁及び当該加盟国の所轄官庁に当該情報を提供することが推奨される。

XV.C.1.5. 言語及び翻訳

EU全体の一般市民に対して一貫したメッセージを適時に届け、そのメッセージは当該医薬品が市販されている加盟国が指定する当該国の公用語で表現すること。

調整のため、欧州医薬品庁は安全性通知の情報をEU規制当局間ネットワークに提供する際に英語を使用しなければならない。欧州医薬品庁への情報提供においては、調整プロセスを開始するために、加盟国の所轄官庁が安全性通知の英訳版を提出することが推奨される。全文の翻訳が存在しない場合は、英語の要約を提出すること。

XV.C.2. EUにおける医療従事者への直接のコミュニケーション (DHPC)

EUにおける医療従事者への直接の情報提供(direct healthcare professional communication : DHPC) (XV.B.5.1参照)は、通常、単一の医薬品又は有効成分に対して単一のMAHから、若しくは複数の医薬品又は有効成分に対して複数のMAHから発信される。各国の所轄官庁又は欧州医薬品庁の要求に応じて発信される場合、MAHが自主的に発信する場合がある。MAHは、DHPCの内容(及びコミュニケーション計画)について、伝達前に関連各国の所轄官庁又は欧州医薬品庁に合意を求めべきである。

XV.C.2.1. DHPCの手続き

DHPCが必要となる状況及び考慮すべき状況については、XV.B.5.1項を参照のこと。DHPCの草案を作成する際には、必要に応じて、ひな形(Annex II参照)及びひな形の注釈内で示されている指針に従うべきである。

DHPCの作成及び手続きにおける加盟国の所轄官庁、欧州医薬品庁及びMAHの役割及び責任は、以下のよう
に当該医薬品の承認過程に依存する：

- ・中央審査方式で承認(centrally authorisation)された医薬品と、安全上の理由からEU付託手続きの対象とされた医薬品については、関連するMAHはDHPC及びコミュニケーション計画書(DHPCの対象となる集団と予定表を含む)の草案を欧州医薬品庁に提出し、欧州医薬品庁が独自の科学委員会(PRAC及びCHMP)とCMDhによる審査プロセスの調整を行うべきである。
- ・相互承認方式(mutual recognition procedure)又は分散承認方式(decentralised procedure)で承認された医薬品については、MAHがDHPC及びコミュニケーション計画書の草案を付託加盟国(Reference Member State)に提出し、付託加盟国とMAHが共同で関係加盟国に提案されている措置について情報提供を行いつつ、プロセスを調整すること。
- ・国単位で承認されているが相互承認方式及び分散承認方式では承認されていない医薬品については、MAHがDHPC及びコミュニケーション計画書の草案を当該医薬品が承認されている加盟国の所轄官庁に提出すること。

MAHは、コメントを受領するまでの期間として最低でも2営業日を確保すべきであるが、可能なかぎり長い期間とすること。ただし、状況の緊急性に応じて時期は調整することができる。

欧州医薬品庁は、適宜その科学委員会／グループ内でDHPCの審査を調整する(すなわち、PRACの関与と

CHMP又はCMDhによる最終化)。PRACは、同委員会で議論している安全性の懸念に関連したDHPCの審査には常に関与すべきであり、そのDHPCをPRACによるアセスメントに組み込むこと(モジュールXII参照)。欧州医薬品庁は、他の安全性コミュニケーションに関連した問題についても、PRACから助言を求めることができる。

MAHが提出したDHPC及びコミュニケーション計画書の内容について各国の所轄官庁又は欧州医薬品庁がいったん合意したら、各国の所轄官庁又は欧州医薬品庁が早期通報システム(XV.C.1.1項参照)を利用してDHPC及びコミュニケーション計画書の最終版の交換を行った後、欧州医薬品庁がXV.C.1.1項に記載されたプロセスにより適宜、後続の安全性通知を調整すること。DHPCが複数の加盟国で承認された有効成分を対象にしたものである場合は、早期通報システムのみを使用する。

EUで承認されている医薬品について、EU外の当局がその管轄地域内でのDHPCの発信を要求する場合には、MAHはEUの関連する所轄官庁に通知すること。これは、MAHは医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性のある新情報を所轄官庁に通知しなければならないとした法規制[REG Art 16(2), DIR 23(2)]に基づく要求事項である。通知後のEU内でのコミュニケーション(DHPC等)の必要性については、個別の事例ごとに検討して合意を得ること。

DHPCの手続きを示した流れ図を本モジュール末尾のFig. XV.Iに提示している。

XV.C.2.2. DHPCの翻訳

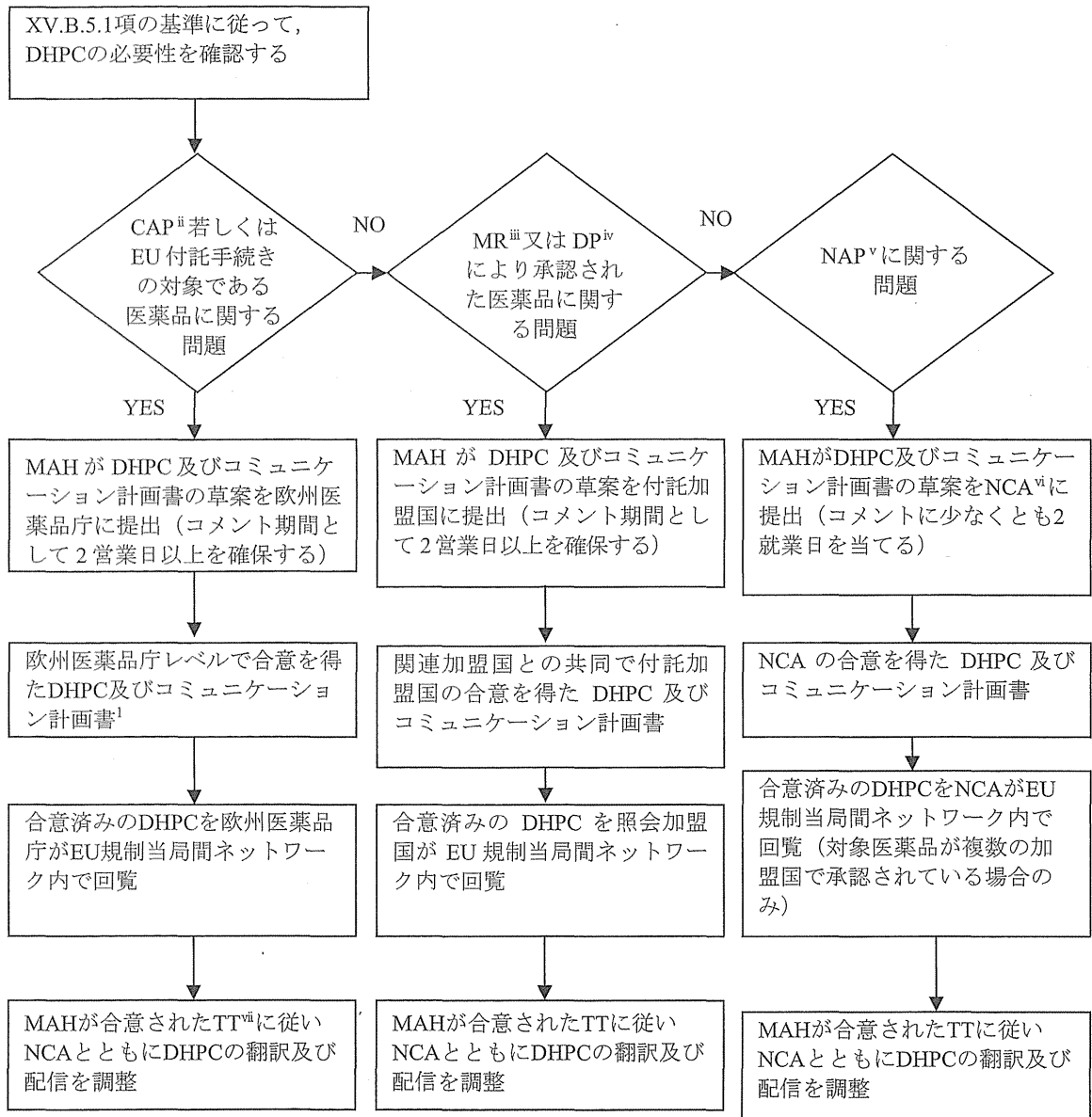
中央審査方式で承認された医薬品、安全上の理由からEU付託手続きの対象とされた医薬品、相互承認方式又は分散承認方式(大半がこれに該当する)で承認された医薬品のいずれについても、DHPC作成時の言語は英語とするのが通常である。

いったんDHPCの文言について合意が得られたら、MAHはDHPCを配布する予定の加盟国で指定された公用語の翻訳版を作成すること。妥当な期間内(2営業日以内)で言語審査を行えるように、翻訳原稿を加盟国に提出すること。

中央審査方式で承認された医薬品と安全上の理由からEU付託手続きの対象とされた医薬品については、関連するMAHが最終的なEU公用語版一式と追加の関連コミュニケーション文書を欧州医薬品庁に提出すること。

XV.C.2.3. DHPCの公開

所轄官庁はDHPCの最終版を公開することができるが、その公開時期は当該加盟国におけるDHPCの公表時期に



ⁱ 欧州医薬品庁が科学委員会 (PRAC^{ix}, CHMP) 及び CMDh^{ix}での DHPC の審査を調整する。

Fig. VX.1 EU における医療従事者への直接のコミュニケーション (DHPC) のフローチャート

合わせること。所轄官庁はまた、追加の安全性通知の発行ともできる。
や関連医療分野の専門家団体への DHPC の配布を行うこ

【訳注】

- ⁱ GVP Modules 発出時 EMA が提示する前書、GVP の背景、法的根拠、構成等について記載している。
- ⁱⁱ Central Authorised Product 中央審査方式医薬品
- ⁱⁱⁱ Mutual Recognition 相互承認
- ^{iv} Decentralised Procedure 分散審査方式
- ^v Nationally Authorised Product 国別審査方式医薬品
- ^{vi} National Competent Authority 各国所轄官庁
- ^{vii} Timetable タイムテーブル、スケジュール
- ^{viii} Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ファーマコビジランス・リスク・アセスメント委員会
- ^{ix} Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human 相互承認及び分散審査方式の調整グループ (ヒト)

Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Annex II – Templates: Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)

(22 January 2013, EMA/36988/2013)

European Medicines Agency — Heads of Medicines Agencies

<日付>

<有効成分、医薬品名及び主なメッセージ(例、新たな警告や禁忌の紹介)>

医療従事者の皆さまへ

このたびは<医薬品販売承認取得者の名称>から、皆さまに以下の情報を提供させていただきます。

要約

スタイルガイド：本項はDHPCの他項より大きなフォントサイズで記載すべきであり、また箇条書きにすることが望ましい。

・<安全性の懸念、リスクを最小化するための推奨(例、禁忌、警告、使用上の注意)、及び該当する場合は代替治療への切り替えに関する簡潔な説明>

・<製品回収情報、該当する場合はそのレベル(薬局又は患者)と回収日を含める>

<該当する場合、当該情報が各国の所轄官庁又は欧州医薬品庁の同意を得て発信されていることを明示する記述>

安全性の懸念及び推奨に関する追加情報

<安全性の懸念に関する重要な詳細事項(副作用、重篤性、疑われている因果関係に関する記述、判明している場合は薬力学的機序、時間的関連性、ポジティブリチャレンジ¹又はデチャレンジ²、危険因子)、並びに現時点でDHPCを配布する理由>

<当該副作用の推定頻度又は推定曝露患者での報告割合>

<該当する場合は、副作用と適応外使用との関連性を示

す記述>

<該当する場合は、リスクを最小化するための推奨の詳細>

<ベネフィットも考慮に入れたリスクの提示>

<現在の安全性の懸念事項に関連する従前のDHPCで最近配布したものがあればその記述>

<該当する場合は、医薬品販売承認取得者/所轄官庁による追跡調査活動のスケジュール>

更なる追加情報

<所轄官庁のウェブサイト上の情報など、上記以外で入手可能な関連情報へのリンク/参照>

<ここまでで言及されていない場合は、当該医薬品の効能・効果>

報告の要請

<各国の自発報告制度に従った副作用報告の必要性と報告方法を思い出させる記述>

<当該製品が追加モニタリングの対象か否かの言及とその理由>

<各国の自発報告制度へのアクセス方法に関する詳細(例、名称、郵送先、ファックス番号、ウェブサイトのアドレス)>

会社の連絡窓口

<関連ウェブサイトのアドレス、電話番号、郵送先など、詳細情報にアクセスするための連絡窓口の詳細>

別添

<改訂された製品情報のうち関連する項(変更箇所を明示する)>

<必要な場合は、詳細な科学情報>

<該当する場合は、参考文献の一覧>

¹ 投与再開後の再発

² 投与中止後の消失

総説

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—

前田 玲*¹, 浅田 和広*², 菊地 信孝*³, 宮川 功*¹, 中野 敦子*⁴

Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) in EU < 8 >
—Risk Minimisation Measures: Selection of Tools and Effectiveness Indicators (Module XVI)—

Rei MAEDA *¹, Kazuhiro ASADA *², Nobutaka KIKUCHI *³,
Kou MIYAKAWA *¹ and Atsuko NAKANO *⁴

はじめに

EU GVPは2012年7月より順次公表され、リスク管理に関するModule V (Risk management systems)¹⁾、安全性コミュニケーションに関するModule XV (Safety Communication)²⁾も発効しているが、それぞれの参照先の一つであるModule XVI (Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators)が未公表であったため不完全な状態である。

EMAのwebsiteによれば、本Module案の当初の公表予定時期は2012年12月17日であった。その後2013年Q1に、更にQ2に延期されていたが、2013年6月6日に

ようやく公表された³⁾。翌日より2か月かけてパブリックコメント収集、年内に最終版発効の予定とされている。

本Moduleは、厚生労働科学研究医薬品・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(研究代表者：北里大学大学院薬学研究科 成川 衛 准教授)」において、筆者らの分担研究テーマとなっている「リスク最小化活動の効果の評価方法の検討」の重要な参考情報として当初から心待ちにしており、今回、EMAにより作成された本Module案を著者らの責任において翻訳した。

本Moduleは、Module I⁴⁾で謳われる品質原理(quality

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 分担研究班 リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に向けた準備に関する研究」による。

*¹ 日本製薬団体連合会 東京都中央区日本橋本町3-4-18 昭和薬買ビル(〒103-0023)

The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations of JAPAN, Showyakubo Bldg., 3-4-18 Nihonbashihoncho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan

*² 日本製薬工業協会 東京都中央区日本橋本町3-4-1 トリイ日本橋ビル(〒103-0023)

The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Torii Nihonbashi Bldg., 3-4-1 Nihonbashihoncho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan

*³ 米国研究製薬工業協会 東京都港区虎ノ門3-7-8 ランディック第2虎ノ門ビル(〒105-0001)

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Landic Toranomom Bldg. II, 3-7-8 Toranomom Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan

*⁴ 欧州製薬団体連合会 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル(〒151-8566)

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, GSK Bldg., 4-6-15, Sendagaya Shibuya-ku, Tokyo 151-8566 Japan

principle) をRMPにも適応し、PDCA (Plan-Do-Check-Act) サイクルを回すことでリスク最小化策を最適なものに更新するという基本的概念のもと、適切なリスク最小化策の立案とその評価に関する考え方がまとめられている。

翻訳にあたり用語選択にいくつか苦慮した。一般的には「有効性」と訳されている「effectiveness」は、risk minimisation measures (リスク最小化策) との関連性を考慮すると「有用性」「実効性」「奏功性」などという意味合いも含まれるべきであるが、これらの概念を包括する適切な用語が見つからなかったため、現段階では「有効性」と訳した。その他、逐語訳では意味が分かりにくくなる箇所は、前後関係から適切と思われる範囲で意識した。読者の皆様には本Moduleが案であることと併せ上記についてご承知おきの上でお読み頂きたい。

おわりに

本邦では多種多様なリスク最小化策が実施されているが、RMP上の位置づけは曖昧で、それらが医療関係者や患者・家族の皆様が医薬品を適切に使用することに貢献しているのかどうか、更には最小化策の実施により標的リスクが減少したかどうかについて評価されたケースはほとんど皆無であったが、2013年3月に通知⁹⁾されたサリドマイド、レナリドミドの安全管理手順であるTERMS, Rev-Mateの改訂は、リスク最小化策の評価・改善の一例として参考となる。

2012年4月に本邦で公表されたRMP通知において、リスク最小化策のそれぞれの位置づけはある程度明確化され、これらの方策の有効性を評価するよう記載されているが、その原則や方法論は言及されていない。

EUではGVPの発効に伴い、また米国ではREMSの有効な活用に関するPDUFA Vの活動を通し、リスク最小化策の有効性の評価方法について広く議論されているところである。このような状況のもと、本Module案が公表された。

本Moduleで紹介されているリスク最小化策の多くは2005年発表のFDAガイダンス⁶⁾に記載されており、またプロセス、アウトカムの二つの測定指標の考え方は、2012年にEMAのLuis Prieto, Peter Arlettらが公表⁷⁾しているdual-evidence approachと同様の概念であることから、想定内の内容である。なお、本Moduleの重要な視点として、

最小化策を成功させるためには、企業、患者、医療従事者など、影響が及ぶ全ての利害関係者の貢献が必要であるとしている点である。関係者の労力を考慮したうえで、実施する手段がふさわしいものであることを担保するための評価を行うとしている点は、上記の米国の活動と併せ注目すべき姿勢であろう。

以上、全般的に具体性に欠けるものの、今後のリスク最小化策の実施とその影響を評価する方法を考えていく上で、体系的にまとめられ、日本の医療環境下でも十分参考になるものである。

2013年末に最終版が公表された折には、改めて内容を吟味し、日本での方法論の検討に役立てたいと思う。

文 献

- 1) EU GVP Module V (Risk management systems). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf, (accessed 2013-8-19).
- 2) EU GVP Module XV (Safety Communication). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137666.pdf, (accessed 2013-8-19).
- 3) Draft EU GVP Module XVI (Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144010.pdf, (accessed 2013-8-19).
- 4) EU GVP Module I (Pharmacovigilance systems and their quality systems). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf, (accessed 2013-8-19).
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長。サリドマイド製剤及びレナリドミド製剤の使用に当たっての安全管理手順の改訂について(医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼)。薬食審査発 0312 第 2 号, 薬食安発 0312 第 1 号, 平成 25 年 3 月 12 日。 <http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h250312.pdf>
- 6) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry-Development and Use of Risk Minimization Action Plans-. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/guidances/ucm126830.pdf>, (accessed 2013-8-19).
- 7) Prieto, L.; Spooner, A.; Hidalgo-Simon, A.; Rubino, A.; Kurz, X.; Arlett, P. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012, 21 (8), p.896-899. doi: 10.1002/pds.3305. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3305/pdf>, (accessed 2013-8-19).

Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module XVI — Risk Minimisation Measures: Selection of Tools and Effectiveness Indicators

(6 June 2013, EMA/204715/2012)

European Medicines Agency — Heads of Medicines Agencies

XVI.A. 緒言

リスク最小化策とは、医薬品の曝露に伴う副作用の発生を防止又は低減すること、又は副作用発生時の重症度や患者への影響を軽減することを目的とした保健衛生上の介入である。リスク最小化策の計画及び実施とその有効性の評価は、リスク管理の重要な要素である。

本モジュールで提示されている指針は、より広範なGVP指針を考慮し、特にモジュールVと併せて考慮すること。

リスク最小化策は、通常のリスク最小化策と追加のリスク最小化策で構成される。通常のリスク最小化策は、すべての医薬品に適用され、以下のツールがある。それぞれの詳細はモジュールVに記載されている。

- ・製品概要 (summary of product characteristics : SmPC)
- ・添付文書 (the package leaflet)
- ・表示
- ・包装の大きさ及びデザイン
- ・製品の法律上の規制区分 (処方箋薬)

安全性の懸念の大半は、通常のリスク最小化策で十分に対処できる (モジュールV参照)。しかしながら、リスクによっては通常のリスク最小化策では不十分であり、医薬品のリスク管理やベネフィット・リスクバランスの改善のために追加のリスク最小化策が必要となる。本モジュールでは、追加のリスク最小化策の使用とツールの選択に関して具体的な指針を提示する。ただし、追加のリスク最小化策が有効かどうかの評価の原則は、特に医薬品のベネフィット・リスクバランスが重要である場合には、通常のリスク最小化策の評価にも適用されることを理解しておくこと。

安全性検討事項 (モジュールV参照) に記載された安全性の懸念に基づき、適切なリスク最小化策を決定すること。安全性の懸念は個別に検討する必要がある。最適なリスク最小化策の選択においては、潜在的副作用の重篤性と重症度 (患者への影響)、予防の可能性、リスク低減に必要な臨床行為、効能・効果、投与経路、対象集団、医薬品使用時の医療環境を考慮に入れること。複数のリスク最小化策

を用いて一つの安全性の懸念に対処することもあれば、単一のリスク最小化策で複数の安全性の懸念に対処することもある。

Directive 2001/83/ECには、医薬品販売承認取得者 (marketing authorisation holder : MAH) は「リスク管理計画に含まれるリスク最小化策、又は Article 21a, 22 又は 22a に基づき承認条件として定められたリスク最小化策について、結果のモニタリングを実施しなければならない (DIR Art 104 (2) (d))」と明記されている。Directive and Regulation (EC) No 726/2004にも、リスク管理計画 (RMP) に含まれるリスク最小化策又は承認条件として定められたリスク最小化策については、その結果のモニタリングを実施しなければならないとした、欧州医薬品庁及び各国所轄官庁に対する規定が含まれている。

本モジュールでは、以下の原則に関する指針を提示する：

- ・リスク最小化ツールの具体例を含む追加のリスク最小化策の立案及び実施
- ・リスク最小化策の有効性評価

XVI.B項では、リスク最小化策の立案、実施及び調整、並びに有効性評価の一般原則について記載する。XVI.C項では、欧州規制当局間ネットワークにおけるこれらの対策及び原則の適用について検討する。

本モジュールで適用される規制要件事項はすべてGVP Introductory Cover Note¹の説明どおりであり、基本的に法助動詞「shall (しなければならない)」で識別される。規制要件事項の実施に関する指針は、法助動詞「should (すること)」で提示される。

XVI.B. 構成及びプロセス

XVI.B.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

Table of contents

| | |
|------------------|-------------------------------|
| XVI.A. | 緒言 |
| XVI.B. | 構成及びプロセス |
| XVI.B.1. | 一般原則 |
| XVI.B.2. | リスク最小化策 |
| XVI.B.2.1. | 教育プログラム |
| XVI.B.2.1.1 | 教育ツール |
| XVI.B.2.1.1.1 | 医療従事者を対象とする教育ツール |
| XVI.B.2.1.1.2. | 患者や介護者を対象とする教育ツール |
| XVI.B.2.2. | 使用管理プログラム |
| XVI.B.2.3. | その他のリスク最小化策 |
| XVI.B.2.3.1. | 妊娠回避プログラム |
| XVI.B.2.3.2 | 医療従事者への情報の直接のコミュニケーション (DHPC) |
| XVI.B.3. | リスク最小化策の実施 |
| XVI.B.4. | リスク最小化策の有効性 |
| XVI.B.4.1. | プロセス指標 |
| XVI.B.4.1.1 | 対象集団への情報伝達 |
| XVI.B.4.1.2. | 臨床的知識の評価 |
| XVI.B.4.1.3 | 医療行為の評価 |
| XVI.B.4.2. | アウトカム指標 |
| XVI.B.5. | 調整 |
| XVI.B.6. | リスク最小化策の品質システム |
| XVI.C. | EU規制当局間ネットワークの運用 |
| XVI.C.1. | 追加のリスク最小化策実施に対するEUの役割及び責任 |
| XVI.C.1.1. | 欧州規制当局間ネットワーク |
| XVI.C.1.1.1 | 欧州医薬品庁 (EMA) |
| XVI.C.1.1.2 | ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) |
| XVI.C.1.1.3 | 加盟国の所轄官庁 |
| XVI.C.1.2. | 医薬品販売承認申請者又は MAH |
| XVI.C.1.3. | 医療従事者及び患者 |
| XVI.C.2. | RMP/PSUR に対するリスク最小化策の有効性の影響 |
| XVI.C.3. | 透明性 |
| XVI. Appendix 1. | 調査方法における重要要素 |
| XVI.App1.1. | サンプリング手順及び募集戦略 |
| XVI.App1.2. | データ収集ツールのデザインと管理 |
| XVI.App1.3. | 解析手法 |
| XVI.App1.4. | 倫理、プライバシー及び研究全体の実行可能性 |

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、適切な処方者が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。

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 (モジュール V 参照)。しかしながら、リスクによっては通常のリスク最小化策では不十分であり、追加のリスク最小化策が必要となる。

追加のリスク最小化策には、現在、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

情報や教材に加えて、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。リスク最小化策の目的を達成するため、また製品のリスク・ベネフィットプロファイルや医療従事者・患者の負担を考慮した妥当な対策にするため、医療システムにおける実績を評価する必要がある。したがって、追加のリスク最小化策には、具体的なリスクの最小化やリスク・ベネフィットプロファイルの最適化に関し、明確に定義した目的が定められていることが重要である。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。更に、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・ベネフィットプロファイル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。有効性の評価は、必要な場合に速やかなる是正措置を講じるのに役立つものであること。

以上より、RMPの不可欠な要素であるリスク最小化計画 (モジュール V 参照) では、以下の点を適切に考慮すること：

- 追加のリスク最小化策の根拠 (具体的な安全性の懸念と関連付ける)：本項では、提案する各対策のために定められた明確な目的を含め、追加のリスク最小化策の提案の根拠を提示すること。具体的な安全性の懸念について、追加のリスク最小化策の提案でどのように対処できるかを明確に記載すること。
- 追加のリスク最小化策の説明：本項では、選択した追加のリスク最小化策について、重要な要素として採用されるツールの説明を含めて、内容を記載すること。
- 実施計画：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、対象集団の詳細等) を提示すること。
- 評価計画：本項では、プロセス指標と全般的なヘルシアウトカム指標 (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。

XVI.B.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(詳細はモジュールV参照)、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の条件として定められた場合に限って提案されるべきであり、それら(追加のリスク最小化活動)は科学的知見に基づき、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。

追加のリスク最小化活動が求められる場合は、その要求の根拠を明確に文書化し、具体的な安全性の懸念と関連付けて計画の実施と評価について詳細に説明すること。

XVI.B.2項では、通常リスク最小化策に加えて考慮すべき、以下のような対策について記載する：

- ・教育プログラム
- ・使用管理プログラム (controlled access program)
- ・その他のリスク最小化策

XVI.B.2.1. 教育プログラム

教育プログラムで使用できる多くの追加のリスク最小化ツールは、教育の対象者に的を絞ったコミュニケーションに基づくものであり、SmPCや添付文書に含まれる情報を補足することを目的としている。すべての教材は、リスク最小化の目標に明確に焦点を当て、明瞭かつ簡潔なメッセージを示すこと。

教育プログラムの目的は、医療従事者及び患者の行動に対し、リスク最小化に向け積極的に影響を及ぼすことによって、医薬品の使用を改善することである。したがって、その対象者向けの教育プログラムが実施可能な提案であること、及び重要なリスクの最小化やリスク・ベネフィットプロファイルの最適化のために対策の適用が重要と考えられることを前提として教材を作成するべきである。教育プログラムにおいて、ツールはさまざまな集団を対象にすることが可能であり、複数の懸念に対処でき、ツールと媒体(紙、音声、映像、インターネット、直接参加型研修)を組み合わせることで実施することができる。理想的には、障害やインターネットへのアクセス状況により利用が制限されないことを保証するために、さまざまな形式で資料を入手できるようにすること。

すべての教材の内容は、SmPCや添付文書など、現在承認されている医薬品の製品情報と十分一致すること。直

接的であろうとあいまいな表現であろうと、教材に販売促進の要素が含まれてはならず、医薬品に関連するリスク及び追加のリスク最小化を要するリスク管理に焦点が当たっていること。

すべての教育プログラムは販売促進活動とは完全に切り離し、教育プログラムにより収集した医師や患者の連絡先を販売促進活動に使用しないこと。

追加のリスク最小化を目的とする教育プログラムの開発において、以下に記載する教育ツールを個別又は組み合わせることで検討することができる。

XVI.B.2.1.1. 教育ツール

教育ツールについては、その適用範囲を明確に規定するとともに、そのツールで対処したい懸念されるリスク、そのリスクの性質、それらのリスクを最小化するために医療従事者や患者が講じるべき具体的な措置に関して、明確に記載すること。その情報は、リスク最小化計画における具体的な安全性の懸念に関連して明確に規定された措置に焦点を当てたものであること、具体的な安全性の懸念に直ちに関連しない情報やSmPCや添付文書に十分に記載されている情報を加えることによって不必要に曖昧にしないこと、選択した重要なリスクを更に最小限に抑えるために承認条件として教材の使用が必須とされていることを導入部に明記することに加えて、こうした教育ツールには以下の様な要素を含めることができる：

- ・選択した重要なリスクを最小限に抑えることを目的とした処方に関する指針(患者の選択、検査、モニタリング等)
- ・このようなリスクの管理に関する指針(医療従事者、患者又は介護者に対して)
- ・特に注目すべき副作用をどこへどのように報告するかの指針

承認申請者又はMAHと所轄官庁の責任に関する更なる指針については、XVI.C.1項で提示する。

XVI.B.2.1.1.1. 医療従事者を対象とする教育ツール

医療従事者を対象とする教育ツールは、当該医薬品や追加のリスク最小化策を要する特定のリスクに関する用法(すべきこと)、禁忌(してはならないこと)、警告(副作用の管理方法)に関して、具体的な推奨を提供することを目的とすること。具体例を以下に示す：

- ・患者の選択
 - ・用量、検査、モニタリングなどの治療管理
 - ・医薬品の特別な投与手順や調剤
 - ・患者に伝える必要のある情報の詳細
- 個々のツールの形式は、伝達するメッセージに依存する。