

例えば(一例として)、個々の患者に対する処方箋を書く前にいくつかの行動が必要となる場合は、チェックリストが最適な形式となり得る。副作用の早期発見と管理に重点を置いて特定のリスクに対する意識を高めるためには、小冊子がより適切と思われるが、特定の臨床環境では有用な治療法や投薬の参照ガイドをポスターとして掲示することも可能である。ツールの適用範囲によっては、その他の形式が望ましい場合もある。

XVI.B.2.1.1.2. 患者や介護者を対象とする教育ツール

患者を対象とする教育ツールは、追加のリスク最小化策を要する原因となった特定の副作用の早期発見に関連する徴候や症状と、これらの症状が発現した場合に講じるべき最善の措置に関して、患者やその介護者の意識を高めることを目的とすること。状況によっては、情報を提供して重要な行動について患者に再認識させるために患者教育ツールを使用することができる。例えば、当該製品の有効な使用に必要な手順が確実に遵守されるようにするために、日誌(患者が記録すべき服薬や診断について記載する日誌で、後ほど医療従事者と話し合うための日誌)を採用するなど。

患者向け警告カード

このツールは、患者が受けている治療法とそのリスク(他の治療法との潜在的な相互作用等)に関する特別な情報を常に患者が所持し、その特別な情報が必要に応じて関係する医療従事者に確実に伝わることを目的とする。緊急時を含めたいかなる状況でも、リスク最小化のための重要なメッセージと必要なリスク軽減措置を伝えるのに必要最小限な情報とすること。携帯できるということは、本ツールの重要な特徴である。

XVI.B.2.2. 使用管理プログラム

使用管理プログラムは、通常のリスク最小化策で確保される管理レベル(法律上の規制区分)を超えて医薬品の使用を管理しようとする介入で構成される。使用管理は、明確なベネフィットがあるが、重篤なリスクが保健衛生に影響を及ぼすため、追加のリスク最小化策がないと利用できない医薬品を対象とした、重篤なリスクを最小化するツールとして考えること。

使用管理プログラムにおいて、当該製品を処方、調剤、使用する前に満たさなければならない要求事項の例を以下に示す(個別に採用する場合もあれば、組み合わせて用いる場合もある)：

- ・厳密に規定された臨床基準の遵守を保証することを目的とした、患者に対する特定の検査や診察の実施
- ・処方者、調剤者及び患者が当該製品の重大なリスクに関

する情報を受け取って理解したことを示す記録

- ・特定のデータ収集システム(患者レジストリー等)への登録による患者の体系的フォローアップに関する明確な手順
- ・当該製品の調剤について登録及び承認を受けた薬剤師のみが調剤可能とされた医薬品

場合によっては、特定の方法で検査又はモニタリングを行うとする要求事項も使用管理の手法として利用できる。例えば、肝機能検査、通常の血液検査、妊娠検査(妊娠回避プログラムに含めることができる)など、投与前又は投与中の患者の健康状態、臨床検査値、その他の指標(心電図等)のモニタリングである。当該製品のベネフィット・リスクバランスに重要である場合は、SmPCに従ったモニタリングが確実に行われるように対策を講じること。

使用管理プログラムはすべての利害関係者に大きな意味をもつことから、このようなプログラムの採用は、実証されたベネフィット及びリスクの性質に基づいた当該製品の治療上のニーズが理由となる可能性が高い。

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

妊娠回避プログラム(The pregnancy prevention programme: PPP)は、催奇形性が既知又は催奇形性の可能性が指摘されている医薬品の妊娠中の使用を、最小限に減らすことを目的とした一連の介入である。このプログラムは、女性患者が投与開始時に妊娠しておらず、なおかつ投与中及び投与終了直後に妊娠しないことを保証することが目的である。生物学的な父親である男性の医薬品使用が妊娠結果に悪影響を及ぼす可能性がある場合は、男性患者も対象となり得る。

PPPでは、教育ツールを組み合わせ使用して、医薬品使用を適切に管理する。したがってPPPの計画においては、以下の要素について個別もしくは組み合わせて考慮すること：

- ・催奇形性リスクと本リスクの最小化に必要な活動を伝えるための、医療従事者と患者を対象とした教育ツール：例えば、複数の避妊法を使用する必要性に関する指針、さまざまな種類の避妊薬に関する指針、投与終了後どれくらいの期間、避妊するかに関する患者向けの情報等
 - ・妊娠検査結果が陰性であることを医薬品の処方又は調剤前に医療従事者が確認するための処方又は調剤レベルの使用管理(かつ)
 - ・最大30日分に制限した処方箋
 - ・プログラム遂行のモニタリング
 - ・患者が不注意で妊娠した場合のカウンセリング、予想外の妊娠の結果の評価
- 投与中又は投与終了から妥当な期間、例えば3か月以内

に妊娠した患者をもれなく登録するための妊娠レジストリーのデザイン及び実施も考慮すること。

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)

医療従事者への情報の直接のコミュニケーション (DHPC) は、医薬品に関して何らかの措置を講じる必要性又は診療行為を変更する必要性を伝達して、特定のリスクを最小化する又は副作用による負荷を軽減するために、MAH又は所轄官庁が個々の医療従事者に向けて重要な情報を直接配布する、情報提供による介入措置である (モジュール XV 参照)。

XVI.B.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る。これを明確な対象集団に継続的に実施すること、対象集団に介入する時期及び手順の両者について慎重に検討すること。例えば、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、「上市前」の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、上市後に、追加の定期的な再配布が必要となるかもしれない。教育ツールのレイアウト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い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ない監査可能であることを保証すること。

XVI.B.4. リスク最小化策の有効性

介入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介入が成功しなかったか、是正措置が必要かを判定するために、リスク最小化策の有効性評価を実施する必要がある。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。

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、結果 (短期的、長期的に、どの程度あらかじめ設定したリスク最小化の目的にかなったか) など、リスク最小化のさまざまな側面から評価すること。介入の各側面の評価時期も、

開始前に RMP 内で慎重に計画すること。

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、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。実施の測定基準をあらかじめ特定し、経時的に履歴管理すること。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用いることができるかもしれない。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望ましいリスクコントロールができた、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、リスク最小化策により達成されたリスクコントロールの全体的な評価尺度を提示する。例えば、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。

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 (SmPC 又は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、縮小又は簡略化できる (ツール数や介入頻度を減少させる等) といった別の決定がなされる場合もある。

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、検討中の保健衛生上の課題に関連して、短期的又は長期的に意図しない (否定的な) 結果に至っていないかどうかの評価も重要である。

承認後安全性試験は「リスク管理策の有効性を測定する…すべての試験」と法律では定義されている [DIR Art 1 (15)]。したがって、モジュール VIII に提示されている承認後安全性試験実施のための詳細な指針に従うこと。必要に応じて ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology¹ を考慮すること。

XVI.B.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、

¹ <http://www.encepp.eu>

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。

XVI.B.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、配布に関する評価基準により、その実施に関する基本的な情報を入手すること。それらの測定基準は、対象集団に対するツールの妥当性(言語、絵、図、グラフや他の視覚的な資料は妥当か否かなど)に焦点を当てるか、対象集団が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。

XVI.B.4.1.2. 臨床的知識の評価

対象集団の認識及び教育や情報提供(例えばSmPCによる)により到達した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。本モジュールの最後のAppendix Iに、調査のデザイン及び実施で考慮すべき重要な方法論的側面を要約する。

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、経時的に繰り返す。このようなアプローチでは、医療従事者や患者の代表的な集団に依りて、適切な心理測定的方法により考え及び知識をモニタリングできる。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。

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。

XVI.B.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(処方行動)も測定すること。対象集団を代表している場合は、電子記録の二次利用による医薬品使用実態研究を、医療行為を定量化する貴重なツールと考えること。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洞察を得ることができ。欧州諸国では、処方パターンが製品情報やリスク最小化のための介入だけでなく、各国のガイドライン、医療制度、償還限度などに関連する側面をも反映している可能性

があるため、医薬品使用実態研究の実施及び解釈においては、医薬品の法律上の規制区分、処方及び調剤の方法などを慎重に考慮すること。

医療行為の評価のための既存の資料やデータがない場合、調査で収集したデータに基づく行動研究を検討すること(医療従事者や患者の調査で収集した自己申告データに基づく医薬品使用実態研究を実施する)。

XVI.B.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、承認後安全性試験で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。いかなるアプローチであっても、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。事前事後デザインを実現できない場合(最初の販売承認時にリスク最小化策を導入した場合等)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く(observed versus expected analysisⁱⁱ)、その場合には喚起された副作用報告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説明すること。

一般集団での有害事象の背景発現率が無視でき、投与と有害事象との強い関連性がある場合など極めて特殊な状況を除き、自発報告率(特定の期間での副作用が疑われる報告数)を投与集団における許容できる有害事象頻度の推定値とみなしてはならない。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。例えば、医薬品の承認後に検出された安全性の問題に対応したリスク最小化計画の導入が、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。

XVI.B.5. 調整

art. 10(1)又は10(3)に従って承認された医薬品(以下、適宜「ジェネリック」又は「ハイブリッド」とする)など、有効成分が同一の医薬品が市場で複数入手できる場合には、各国の所轄官庁が監督する追加のリスク最小化策の利用において一貫したアプローチを採用すること。あるクラスの医薬品群に対して協調した対応が必要な場合は、適切であれば合意により調和のとれたアプローチを採用すること。そのような状況では、個々の医薬品と同様に、それらの医薬品をまとめてでもリスク最小化策の有効性を検討できることを、改良した計画によって保証すること(XVI.B.4項参照)。

XVI.B.6. 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、MAH及びMAHのEUにおけるQPPV(qualified person responsible for pharmacovigilance)にある。

新たな情報が得られた場合は、MAHが責任をもってRMPを更新するとともに、モジュールIに詳述されている品質原則を適用すること。また、規制当局による迅速評価のためにRMP修正履歴付版を提出すること。これらの記録、RMP、関連するリスク管理システム、それにリスク最小化策に関する文書は、監査及び査察の対象となる。

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、MAH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。この目的のために、MAHはリスク最小化ツールの受領者を追跡記録することが推奨される。これらの記録は監査及び査察の対象となる。

MAH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。これらは監査及び査察の対象となる。

XVI.C. EU 規制当局間ネットワークの運用

中央審査方式で承認された医薬品においては、Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)^{III}が勧告し、Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)^{IV}が承認した追加のリスク最小化策が、欧州委員会での合意により、当該医薬品の安全かつ有効な使用の条件となる。

追加のリスク最小化策は国レベルで実施するが、加盟国は自国の規制要件事項及び地域の医療制度に合わせて必

要な条件及び制限を整備できる。

医薬品の安全かつ有効な使用の条件として、承認申請者又はMAHに課される追加のリスク最小化策の重要な要素の概要が、CHMPの見解のAnnex IIに示される。加盟国において、規定の重要な要素に従って追加のリスク最小化策の実施を保証するという各国の所轄官庁の責任は、DIRのArticle 127aに関連する別添に記載される。追加のリスク最小化策に関する詳細及び重要な要素はRMPのAnnex 10に含まれる(モジュールV参照)。

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

本項では、明確な義務を負うさまざまな機関の責任を概説する。これには、EUで医薬品の安全かつ有効な使用のために導入される追加のリスク最小化策の立案、実施、評価過程における欧州医薬品庁とPRAC、各国の所轄官庁、承認申請者又はMAHが含まれる。

EUの医療制度の多様性を尊重して、重要な要素はEUレベルで合意し、詳細な実施については国レベルで合意して加盟国間で協調的に実施される必要がある。一部の加盟国に特異的な重要要素がある場合や、追加のリスク最小化策が承認条件として課されない場合は、その旨をRMPに含める。

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)

欧州医薬品庁は、加盟国と協力して、RMPに含まれるリスク最小化策及びRegulation (EC) No 726/2004のArticle 9(4)の(c), (ca), (cb), (cc)又はArticle 10a(1)の(a), (b), Article 14(7), (8) [REG Art 28a(1)(a)]に記載されている承認条件に関する成果のモニタリングを、PRACを通して推進しなければならない。

リスク最小化策の成果のモニタリングにおいて、欧州医薬品庁は、加盟国が提供する資料及び研究活動からのデータの統合を通じて、追加のリスク最小化策を含むリスク最小化策の成果に関するPRACの科学的評価を支援すること。PRACは必要に応じて、CHMP又はCoordination Group - Human (CMDh)^Vに対して必要な規制上の措置に関する勧告を行う。

XVI.C.1.1.2. ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)

PRACは追加のリスク最小化策を含むリスク最小化策の成果を評価し、必要に応じて必要な規制上の措置に関する勧告を行うこと。

PRACは通常、承認後安全性試験の実実施計画書と結果

の両方を評価するが、その目的はリスク最小化策の有効性を評価することである（モジュール VIII 参照）。

XVI.C.1.1.3. 加盟国の所轄官庁

各国の所轄官庁は、販売承認の方式にかかわらず、EUにおける医薬品の安全かつ有効な使用のための承認条件として課された追加のリスク最小化策実施について、国レベルの監視に責任を持つ。

最初の販売承認後に導入されたリスク最小化策に関して、各国の所轄官庁は、迅速な検討及びMAHとの合意を確実に実施すること。

各国の所轄官庁は、必要に応じてPRAC、CHMP又はCMDhの支援を受けて、同じ有効成分の後発医薬品に対するリスク最小化ツール実行の調和を促進する。有効成分に関連する安全性の懸念に基づき、後発医薬品に対する追加のリスク最小化策が必要と考えられる場合、参照医薬品と同等のリスク最小化策を後発医薬品に適用すること。

場合によっては、ハイブリッド医薬品に対して参照医薬品以上の追加のリスク最小化策が必要になることもある（異なる剤型や投与経路、配合禁忌の問題等）。この整合性を図るために、PRACは国単位で承認されている全関連医薬品に対し（承認条件として）、実施すべき重要な要素に関する助言を与え、合意された場合は、これらの一般要求事項を公表して国レベルで調和のとれた実施を促進する。

上記に加えて、中央審査方式で承認された医薬品については、欧州委員会の決定により各国の所轄官庁にリスク最小化策が通知されるが、このリスク最小化策の実施を確実に行うという各国の所轄官庁の責任の概要が、DIRのArticle 127aに関連する別添に示される。このような別添がない場合は、監督官庁の一般的な責任で適用する。

各国の所轄官庁は、DIRのArticle 127aに関連する別添に概説される重要な要素に沿って、リスク最小化ツールが確実に実施されるようにすること。更に、リスク最小化ツールの形式及び媒体（印刷物、インターネットを介したプラットフォーム、他の視聴覚媒体等）及び介入計画のスケジュールについて、各国の所轄官庁は、医薬品の市場導入前又はその後の必要な時期に承認申請者又はMAHと合意すること。

各国の所轄官庁は、EUレベルで合意した重要な要素に沿いRMPに記載されていれば、その国の適切な教材や他のリスク最小化ツールを独自に決定できる。

各国の所轄官庁は欧州医薬品庁と協力して、RMPに含まれるリスク最小化策の成果及びDIRのArticle 21a, 22, 22a[DIR Art 107h (1) (a)]に記載される承認条件について、国レベルのモニタリングを、PRACを通して推

進しなければならない。

XVI.C.1.2. 医薬品販売承認申請者又はMAH

承認申請者又はMAHは、提案する追加のリスク最小化策の目的及びその有効性を評価する指標を明確にすること。追加のリスク最小化のための介入はすべて、XVI.B.1.項及びXVI.B.2.項で概説している一般原則に従って開発し、リスク最小化計画に完全に文書化すること（モジュール V 参照）。

リスク最小化計画で採用された対策（リスク最小化策）は、各国の所轄官庁と合意後、国レベルで実施すること。

承認申請者又はMAHは、各国の所轄官庁と合意したとおり、追加のリスク最小化策の実施状況に関する情報を提供し、追加のリスク最小化策実施中に生じた変更、課題、問題はすべて情報提供すること。ツール実施に関連する変更はすべて実施前に各国の所轄官庁と合意すること。

インターネットを介したツールの導入においては、承認申請者又はMAHは、アクセスのしやすさ、認知度、利用規約、プライバシーとデータの保護などに関する潜在的な問題に特に配慮して、加盟各国の事情に合わせた要求事項を適用すること。

後発医薬品については、承認申請者又はMAHは、参照医薬品で使用されるツールの適用範囲、内容、形式に沿ってリスク最小化策を立案すること。介入のスケジュール及び計画は、医療制度の負担を最小限に抑えるために注意深く調整すること。

MAHは所轄官庁と緊密に連携して、後発医薬品を対象としたリスク最小化策の有効性を評価すること。正式な研究として認められる場合には、医療制度の負担を最小限に抑えるために共同研究が強く推奨される。例えば、前向きコホート研究を開始する場合、コホート研究への登録は、特定の医薬品（規格）名や販売業者の製品の処方とは別個に行われるべきである。特定の医薬品の新たな安全上の危険を迅速に特定する上では、具体的な医薬品の詳細の記録が依然重要であろう。

MAHは、RMPに含まれる又はDIRのArticle 21a, 22, 22a[DIR Art 104 (3) (d)]に従って承認条件と定められるリスク最小化策の成果をモニタリングしなければならない。有効性評価の一般原則はXVI.B.3.項に示す。

承認申請者又はMAHは、RMP更新時に追加のリスク最小化活動の影響に関する評価を報告すること（V.B.11.4.項参照）。

承認申請者又はMAHは、リスク・ベネフィット評価に関連するリスク最小化策の有効性評価の結果を定期的安全性最新報告（PSUR）に報告すること（VII.B.5.16.5.参照）。

承認申請者又はMAHは、必要に応じて規制当局によ

る評価及び措置に関して所轄官庁と適時にコミュニケーションを確実にとること (XVI.C.2. 項及びモジュール V, VII も参照).

XVI.C.1.3. 医療従事者及び患者

医療従事者及び患者は、医薬品安全性監視に関する法規制の実施について法的義務を有さない。しかし、ベネフィット・リスクバランスを最適化するための教育プログラムや使用管理プログラムの成功に、医療従事者及び患者の協力が最も重要である。医薬品の安全かつ有効な使用のために導入されるリスク最小化策について、医療従事者と患者が十分に留意することが望まれる。

XVI.C.2. RMP/PSUR に対するリスク最小化策の有効性の影響

EU で重要なリスク低減のために実施された具体的なリスク最小化策の成果に関する評価の要約を、PSUR 及び RMP の更新に含めること。RMP では、その要約がリスク最小化や医薬品安全性監視計画をどのように伝えているかに焦点を当てること。PSUR では、実施した手段が安全性プロファイルや医薬品のベネフィット・リスクバランスに対してどのように影響したかの評価も含めること。一般に、報告期間中又は EU での最新のリスク最小化策実施以降に得られた情報に焦点を当てること。PSUR と RMP の更新版を同時に提出する場合、共通モジュールの使用を検討してもよい (モジュール V, VII 参照)。

RMP には、必ず個別のリスク最小化策の有効性評価の結果を含めること。この重要な評価の一環として、MAH はリスク最小化策の成功又は弱点に関与する要因について報告すること。この重要な解析では、適宜 EU 以外での経験を参考にしてもよい。

リスク最小化策の有効性評価では、リスク低減に成功したかどうか焦点を当てること。XVI.B.3. 項に記載するように、プロセス指標とアウトカム指標を組み合わせこれを解析すること。最初の販売承認時に実施したリスク最小化策と承認後に導入した最小化策を区別するのが適切な場合がある。

リスク最小化策の有効性評価を提示する場合、以下を考慮すること。

- ・ a) 実施したリスク最小化策を簡潔に記述すること、b) 目的を明確にすること、c) 選択したプロセス指標とアウトカム指標を概説すること により、評価の背景を提示すること。
- ・ 評価には、重症度、予防可能性など、副作用の性質に関連する分析を含めること。適切であれば、リスク最小化策の臨床現場での実施に影響を及ぼす可能性のある物流面の要因も含めること。

- ・ 評価には、当初の計画からの変更を含めて、日常診療におけるリスク最小化策の実施に関する検討を含めること。このような評価には、医薬品使用実態調査の結果を含めてもよい。
- ・ リスク最小化策の目的達成を評価する場合は、通常、アウトカム指標 (副作用の頻度や重症度) を重要な評価項目とすること。

リスク管理を強化する変更の提案は、PSUR の EU 地域の項に提示すること。リスク最小化計画は、リスク最小化策の有効性に関する新たに得られた情報を考慮して更新すること。

一般に、後発医薬品は通常の PSUR 報告が免除される。RMP は、医薬品のリスクに応じた頻度で更新すること。一般に、RMP 更新ではリスク最小化計画に焦点を当て、必要に応じリスク最小化策の実施に関する最新情報を提供する。更新されたモジュールが限定されている場合、提出時のカバーレターで更新されたモジュールを明示する。結果的に RMP の要約の変更が必要になる場合、これもカバーレターに明示すること。単独の RMP 更新で製品情報の変更を提案してはならず、変更申請を提出し、変更案を PSUR に記載すること (MAH から後発医薬品について PSUR が提出されている場合)。

XVI.C.3. 透明性

当該医薬品について、リスク最小化策に関する情報の完全な透明性を保証する手順を整備すること。

Directive 2001/83/EC の Article 106 及び Regulation (EC) No 726/2004 の Article 26 に従い、欧州医薬品庁及び各国の所轄官庁は、公開医薬品審査報告書とリスク最小化策を記載した RMP の要約 (Commission Implementing Regulation [EU] No 520/2012 [IR Art 31]) を公表しなければならない。

中央審査方式で承認された医薬品については、欧州医薬品庁が以下を公にしなければならない：

- ・ 特にリスク最小化活動に焦点を当てて記載した [IR Art 31.1] リスク管理計画 [REG Art 26 (1) (c)] の要約
 - ・ 追加のリスク最小化策など、すべての承認条件を記載した欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR) [REG Art 26 (1) (j)]
- 加盟国は、インターネット上の自国の医薬品ポータルサイトで、少なくとも以下について公にしなければならない：
- ・ 公開医薬品審査報告書 [REG Art 26 (1) (c)]、これには一般市民に理解できるように記載された要約を含めなければならない [DIR Art 21 (4), Art 106 (a)]
 - ・ SmPC 及び添付文書 [DIR Art 21 (3), Art 106 (b)]
 - ・ 承認条件及びその条件の達成期限 [DIR Art 21 (3)]
 - ・ 特にリスク最小化活動 [IR Art 31.1] に焦点を当てて記

載したリスク管理計画の要約[DIR Art 106 (c)]

保健衛生を推進するため、欧州医薬品庁及び各国の所轄官庁は、それぞれのウェブサイトにて以下の情報を入手できるようにすることが推奨される：

- ・承認条件として求められるリスク最小化策の詳細(リスクコミュニケーションツールが印刷物の場合、写しが提供されるのか、教材、患者カード、チェックリスト、その他のリスク最小化ツールへの電子的アクセスが認められるのか等)
- ・流通管理システムの一環として登録が求められる疾患レジストリー又は薬物レジストリーの詳細

XVI. Appendix 1. 調査方法における重要要素

調査 (survey) とは、個々の参加者から一次データを収集する横断研究のことである。

リスク最小化策の有効性評価としては、特定の集団を対象として、医薬品の安全性及びリスク管理に関する教育的介入によって得られる理解、知識及び行動を、調査によって評価することができる。

調査では医療従事者及び患者の自己申告データを収集して解析するため、調査という方法は、行動評価に最適なアプローチではない可能性がある。更に、関心のある医療従事者やより健康志向の強い患者ほど参加する可能性が高いことを考えれば、調査への参加そのものが行動の変容をもたらし、対象とすべき使用者を代表しない集団となる可能性がある。

調査のデザイン及び実施においては、潜在的なバイアスを最小限に抑え、意図する集団に対する結果の一般化を最大限に高めるため、少なくとも以下の要素を考慮に入れること：

1. サンプリング手順及び募集戦略
2. データ収集ツールのデザインと管理
3. 解析手法
4. 倫理、プライバシー及び研究全体の実行可能性

XVI.App1.1. サンプリング手順及び募集戦略

いかなる調査でも、サンプリング方法と参加者の募集が選択バイアスの原因となる可能性があり、その場合には、一つ又は複数の側面において研究対象集団が意図する集団と類似しない(集団を代表しない)ものとなる。更に、サンプルフレーム、サンプル数、回答率を増大させても選択バイアスが除去できるわけではないことを考慮すること。サンプルフレームで考慮すべき重要な要素は、研究対象集団の年齢、性別、地理的分布、その他の特性である。例えば、医師を対象とした調査のサンプリング法では、専門分

野、業務の種類(プライマリケア、専門病院、学術研究機関等)、職業経験の長さ、対象医薬品の処方頻度を考慮に入れ、理想的には無作為化を行うこと。患者を対象とした調査では、収入と教育、医学的な状態、長期使用か短期使用かを考慮すること。

調査における募集戦略では、全体的な対象集団の代表性に加えて、潜在的な募集対象を慎重に考慮すること。医療従事者の募集では、スポンサーのリスト、ウェブパネル、職能団体などが実行可能なアプローチかもしれない。しかし、意図した医師の対象集団としての代表性は、各研究で注意深く検討する必要がある。患者の募集では、関連する臨床現場、既存のウェブパネル、患者団体を検討すること。正確かつ完全なデータ収集を考慮して募集戦略をデザインすること。サンプルの代表性に対する潜在的影響を評価するため、無回答者の割合とその特徴を記録するよう努めること。

XVI.App1.2. データ収集ツールのデザインと管理

調査におけるデータ収集の手法は、日常診療での個人面接、検査、測定、生体試料の採取から電話での聞き取り、インターネットベース又は紙媒体の質問票、音声応答によるコンピュータ支援自己面接(A-CASI)、双方向音声応答システム(IVRS)、これらを混合した方法まで多様であり、いずれも適切である。最適なデータ収集手法の選択は、対象集団の特性、疾患及び治療の特徴、研究の選択・除外基準に依存する。

いずれのデータ収集手法でも、それぞれに特異的な一つ又は複数のツールで構成される特別なデザインが必要となるが、ここでは、すべてのツールに適用できるデザイン上の一般的な考慮事項を示す：

- ・参加者にかかる負担：調査にかかる時間又は期間、質問を理解する際の心理的負担(cognitive burden)、参加者への配慮(sensitivity to participant)など
- ・質問の明確さと順序：明確な言語の使用、仮定の話は最小限にする、最も重要な質問から始めて微妙な質問は後に回すなど
- ・回答の完全性：単一の明確な回答を得られるような質問、「不明」や「分からない」などの選択を可能にするなど
- ・データ収集ツールのレイアウト：明確な流れ、技術支援による参加者へのガイド(パターンを避ける、非回答時のリマインダー、視覚的なイメージ)など
- ・ツールのテスト及び修正：1対1の面接、徹底的な質問、面接の手引き、熟練した面接者などによる、認識に関する前検査を用いた正式な検査、「発話思考」プロセスなど
- ・回答率引き上げのための動機づけ：収集データの参加者

へのフィードバックなど

XVI.App1.3. 解析手法

以下を調査の重要な解析要素に含めること：

- 記述統計，例えば：
 - 知識を問う質問に正しく回答した参加者の割合
 - 特定の変数による層別化
 - 無回答及び不完全回答に関するデータ
 - 回答者と無回答者の特性の比較
 - 回答者と全対象集団の特性の比較
- 調査結果に重み付けをする場合は，以下の重要なポイントを考慮すること：
- 選択確率の差 (特定のサブグループからのサンプル数が多かった場合等)
 - 回答率の差
 - 層別化後の外部集団への重み付け
 - クラスタリング
- 層別解析の例を以下に示す：
- 医師の専門分野
 - 地理的な位置
 - 教材の受領
 - 処方量

XVI.App1.4. 倫理，プライバシー及び研究全体の実行可能性

倫理面の要求事項については，EU加盟国全体で調和がとれておらず，各国(又は各地域)のプロセス間で顕著な違いがみられる。

研究全体の実行可能性評価は，調査の成功に重要な段階である。このような評価における重要要素を以下に示す：

- 施設及び研究対象集団(患者又は医療従事者)の特性に関する情報収集
- 妥当なサンプル数，目標サンプル数の達成に必要な施設数，データ収集期間の推定(推定患者数，患者の来院頻度，患者の予想回答率などに基づく)
- 研究に関する施設資源と利害関係

【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 観察値と期待値の分析

ⁱⁱⁱ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ファーマコビジランス・リスク評価委員会

^{iv} Committee for Medicinal Products for Human Use 欧州医薬品委員会

^v Coordination 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)

フォーラム

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

渡邊達也^{*1,*2} 岩崎麻美^{*1} 氏原淳^{*2} 成川衛^{*1}

1. 緒 論

医療用医薬品の情報媒体には、添付文書、医薬品インタビューフォーム（以下「IF」）、承認に係る審査報告書、製薬企業から発行されるレターおよび論文等がある¹⁾。このうち、医療関係者が医薬品の情報を収集する場合、添付文書を重要視することが多いことが報告されている²⁾。添付文書には医薬品の【組成・性状】、【効能・効果】、【用法・用量】、【使用上の注意】、【薬物動態】、【臨床成績】、【薬効薬理】および【有効成分に関する理化学的知見】等の情報がコンパクトに纏められている³⁾。また情報の提供形態も、紙媒体による提供、インターネットによる公開のみならず、医療機関で使用する電子カルテやオーダーリングシステム等の医療情報を取り扱う端末に組み込まれている場合も多く、医療関係者にとって添付文書は最も身近で基本的な情報源であると言える。

添付文書は、医薬品の上市後に新たな情報が得られると適宜改訂が行われる。医薬品の安全性情報は「承認時までに収集される情報」と上市後に実施される「製造販売後調査等で収集される情報」の2つに大別されるが、承認前後で医薬品の使用環境や情報収集の制度等も異なるため、承認時までに収集された安全性情報の記載に留まらず、上市後の継続的な安全性情報の収集およびそれに基づく迅速な添付文書改訂が重要であると考えられる。「承認時までに収集される情報」はおもに治験を通じて収集されるが、治験ではいわゆる「5 Toos (too few, too simple, too narrow, too median-aged, too brief)」⁴⁾と言われているように、非常に限られた条件下で試験を実施するため、その中ですべての安全性情報等を得ることは難しい。また、近年では日本国内での治験症例数が極めて少ない状況で承認される医薬品もあり^{5,6)}、実地医療における多くの症例での使用に基づく「製造販売後調査等で収集される情報」が重要性を増してきている。

製造販売後調査の主要な部分を占める使用成績調査とは、「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（平成16年12月20日厚生労働省令第171号）」で規定され、日常診療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ならびに品質、有効性および安全性に関する情報の検出または確認を行うことを目的とする調査である。新医薬品は、製造販売承認から一定期間後（通常は8年後）に、上述の使用成績調査の成績や副作用自発報告による情報等に基づいて、その有効性、安全性等の再確認のための審査を受ける。この制度は「再審査」と呼ばれ、とくにこの再審査が終了した段階での添付文書改訂では、承認時および再審査終了時の各段階での副作用情報が纏めて掲載されており、添付文書から承認時および上市後の医薬品安全性プロファイルを大まかに知ることができる大きな節目の改訂であると言える。

これまで添付文書における承認時と再審査終了時の副作用発現率を比較した研究は行われておらず、本研究では再審査が終了し添付文書にその結果が反映された医薬品に着目し、当該添付文書中の【使用上の注意】の中の副作用の項におけるデータ比較を通じて、承認時と再審査終了時における医薬品の副作用発現率の違いを明らかにすることを目的とした。

2. 方 法

2.1 対 象

2010年1月～2012年12月までに再審査が終了し、その結果に基づいて添付文書が改訂された医薬品123品目の添付文書を調査対象とした。対象品目の抽出およびその添付文書の入手には、医薬品情報サイトであるSAFE-DI(運営:アルフレッサ株式会社, <http://www.safe-di.jp/>)の添付文書情報検索画面を利用した。

Key words : post-marketing surveillance(PMS), package insert, re-examination

^{*1} 北里大学大学院薬学研究所臨床医学（医薬開発学） ^{*2} 北里大学北里研究所病院バイオメディカルリサーチセンター

別刷請求先: 渡邊達也 北里大学大学院薬学研究所臨床医学（医薬開発学） 〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

(投稿受付 2013年5月24日, 第2稿受付 2013年8月1日, 掲載決定 2013年8月31日)

2.2 情報の抽出方法

対象医薬品（123 品目）の添付文書の【使用上の注意】副作用の項から、「承認時まで」に得られた情報に基づく副作用発現率（以下、承認時副作用発現率）および「再審査のために実施された使用成績調査等」から得られた情報に基づく副作用発現率（以下、再審査終了時副作用発現率）の記載部分を抽出した。この時、承認時までの情報と再審査終了時の情報が適応疾患ごとに別々に記載されているものは、適応疾患ごとに情報を取りまとめた。そして、1つの医薬品で承認されている適応疾患の承認時副作用発現率および再審査終了時副作用発現率の両データの記載が添付文書中にあるものについて、当該両データを「1組」と定義し、集計

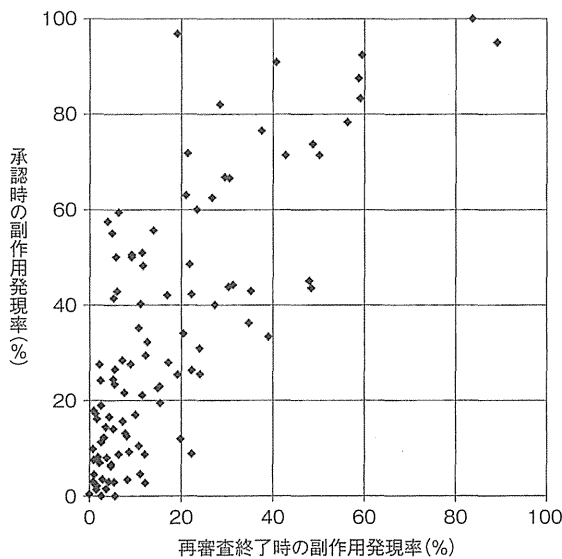


Fig. 1 承認時と再審査終了時の副作用発現率の散布図

対象とした。

2.3 情報の集計分析

2.2で得られた情報を次のように集計分析した。

1) 承認時および再審査終了時における副作用発現率（全体）の比較

各医薬品の「承認時副作用発現率」と「再審査終了時副作用発現率」を散布図に示した。次に各組の「承認時副作用発現率」から「再審査終了時副作用発現率」を減算し、その差による比較を行い、さらにこれを薬効分類ごとに比較した。

2) 承認時および再審査終了時における個別副作用の発現率の比較

添付文書の副作用の項に個別の副作用として記載されている病名および症状等のうち、個別副作用の発現率の差を確認する一例として、最も多く記載のあった「ALT/GPTの上昇（もしくは増加）」を対象として比較した（以下、ALT上昇）。

3. 結果

3.1 承認時および再審査終了時における副作用発現率（全体）の比較

本研究の対象として104組のデータを収集した。これらについて、縦軸に承認時副作用発現率、横軸に再審査終了時副作用発現率をとり散布図を作成した（Fig. 1）。承認時の副作用発現率のほうが高かったものが88組、再審査終了時の副作用発現率のほうが高かったものが16組であった。

次に各組の「承認時副作用発現率」から「再審査終了時副作用発現率」を減算し、その差による比較を行った。その結果、再審査終了時よりも承認時の副作用発

差 = (承認時副作用発現率 - 再審査終了時副作用発現率)

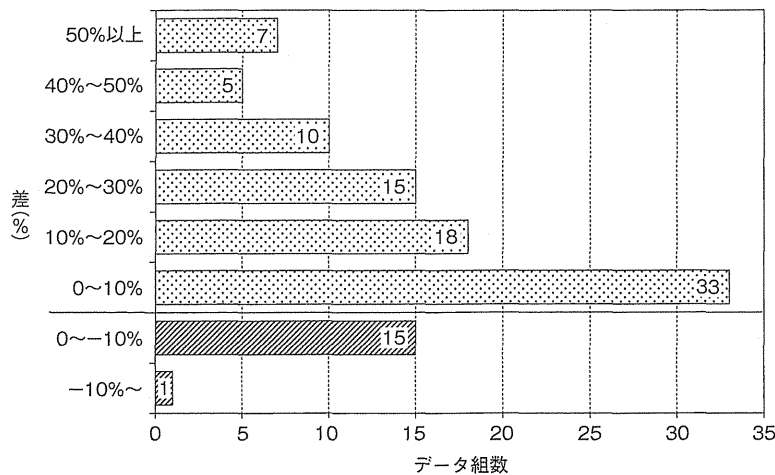


Fig. 2 承認時と再審査終了時の副作用発現率の差

差=(承認時副作用発現率-再審査終了時副作用発現率)

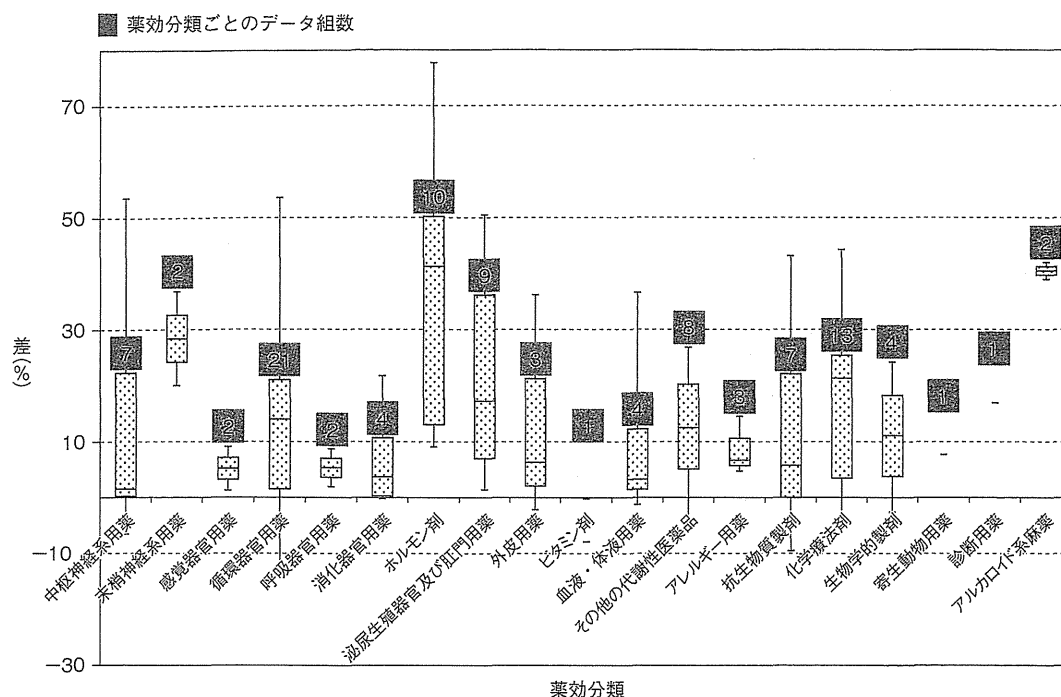


Fig. 3 承認時と再審査終了時の副作用発現率の差 (薬効分類ごと)

現率のほうが0~10%大きいものが最も多く33組であった。次いで、承認時の副作用発現率のほうが10~20%大きいものが18組であり、3番目は承認時のほうが20~30%大きいものと、再審査終了時のほうが0~10%大きいものが同数の15組であった (Fig. 2)。また、承認時の副作用発現率のほうが50%以上大きいものが7組あり、その差が最も大きかったものとして、承認時の方が77%大きいものが1組あった。

104組のデータについて、医薬品の薬効分類 (中分類) ごとのバラツキを確認するため、差の状況を箱ひげ図に示した (Fig. 3)。その結果、対象組が1つであった3つの薬効群 [ビタミン剤、寄生動物用薬および診断用薬 (体外診断用医薬品を除く)] を除くと、すべての薬効分類のデータで25%値がゼロ以上 (承認時の副作用発現率のほうが高い) という結果になった。

3.2 承認時および再審査終了時における個別副作用の発現率の比較

承認時および再審査終了時のALT上昇に関するデータについて検討したところ、得られた10組のデータのうち、9組で承認時副作用発現率のほうが高かった (Fig. 4)。

4. 考 察

医療関係者にとって、添付文書は医薬品に関する最

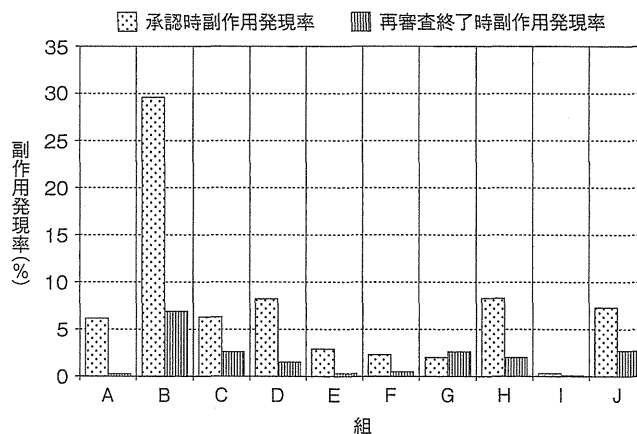


Fig. 4 ALT上昇に関する承認時と再審査終了時の副作用発現率の比較

も身近で基本的な情報源であり、日々、その最新情報の収集を心がけているものである。添付文書は、新たな安全性情報が得られると、再審査終了を待たずに自主改訂等として随時改訂されることがあるが、本研究では、製造販売後調査 (使用成績調査) 等の情報に基づいて医薬品の市販後の安全性情報等が体系的に評価される「再審査」の結果として添付文書が改訂された際の情報を基に研究を行った。その結果、調査対象の85% (88/104組) で承認時の方が再審査終了時よりも副作用発現率が高いという結果が得られ、その差を

確認したところ、承認時に比べ再審査終了時では副作用発現率が20%以上低下しているものが36% (37/104組) あった。

治験では“5 Toos”の言葉に代表されるような限界があり、承認時までに医薬品のすべての安全性情報を収集することは不可能である。このため、上市後、医薬品が多様で多くの患者に使用された際に収集される安全性情報は重要である。上市後に行われる製造販売後調査(使用成績調査)では、1,000例中1例(発現率0.1%)程度に発現する比較的稀な副作用を95%の確率で検出できるように症例数を3,000例と定めて多くの症例情報を収集する調査が通常実施され、また、とくに治験実施症例数が少ない場合、製造販売後に一定の症例数に達するまですべての使用患者を対象とする「全例調査」も行われる。これらの製造販売後調査(使用成績調査)を通じて治験時に不足した安全性情報を補完できるような取り組みがなされている。

しかしながら、上市後の製造販売後調査(使用成績調査)では、治験の時のようにモニタリングや直接閲覧(Source Data Verification)が実施されておらず、また調査そのものも安全性評価に必須と思われない情報の収集が行われているなどの問題点の指摘⁷⁾や調査票の統一化の提言等がなされている⁸⁾。実施体制の面でも、治験段階では製薬企業開発担当者や医療機関の臨床研究コーディネーター(Clinical Research Coordinator, 以下「CRC」)などが医師と協力して治験を実施しているが、製造販売後調査(使用成績調査)では、製薬企業も開発担当者ではなく医薬情報担当者(Medical Representative, 以下「MR」)が調査を担当しており、医療機関でCRCが関与するケースもあまりないことから、上市後の調査の多くはMRと医師のみで実施されている状況にある。これらを勘案すると、とくに医師/医療機関側の負担が大きい「全例調査」や調査項目の多い調査の際に、適切に情報が収集および評価されているか疑問が残る部分もある。実際に、筆者が以前、MRに対して実施したアンケート調査によると、約50%のMRが「医師から調査票の記載を指示された」と回答している⁹⁾。

一方で、今回調査した副作用発現率(全体)のデータのうち15%(16/104組)は、再審査終了時の副作用発現率が高いとの結果となった。この原因として、承認時までの治験または市販後調査等の規模、実施施設数、実施体制、対象疾患領域および実施期間等の差などさまざまなことが考えられるが、今回の研究からその原因を突き止めるのは困難であった。

本研究において承認時と再審査終了時の副作用発現率が大きく異なることが多いという結果を示した。承認時までに行われる治験では症例数が少なく実際の診療とは異なる条件下で医薬品が使用されるが、厳密に収集された情報が専門医により評価される。一方、上市後の使用成績調査等では症例数が多く、また小児・妊産婦・高齢者等への投与、長期間の投与などを含めて治験とは異なる多様な環境下で医薬品が使用され、広く副作用情報が収集されるが、一般診療医を含む評価となる^{10,11)}。このように、承認時までと上市後では安全性情報の収集体制や方法が異なることや、そもそも対象となる被験者層・対象人数等が違うことを考えると、今回示した結果は当然の結果と言えるかもしれない。

そのため添付文書の副作用の項では、「承認時まで実施された臨床試験では～」と「使用成績調査等で実施された調査では～」というように、わざわざ段落を分けて記載されている。しかし、個別の副作用に関しては承認時までには得られたデータと上市後に得られたデータが区別されずに同列に記載されている。また、再審査報告書でも「患者背景、投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験での副作用発現症例率はxx%であり、本調査における副作用発現症例率は承認時までの試験における発現症例率を上回ることはなかった。」のように断り書きを入れているものの、承認時と再審査終了時の副作用発現率を比較するような文書が散見される。

医療機関内では、医師やその他のメディカルスタッフ、さらに患者等からの医薬品に関するさまざまな問い合わせがあり、その多くは医薬品情報室(以下、DI室)に集まることが多い。DI室では薬剤師が医薬品に関する最新の情報を収集し問い合わせに対応しているが、このような問い合わせ時に「最新の添付文書」を参照し最新の情報を確認することは自然の流れである。しかし本研究によると、承認時と再審査終了時の両方の安全性情報が記載されている添付文書では、その副作用発現率の数値に大きな隔たりがあることが明らかになり、情報提供の際にどのデータを使用するかによって問い合わせに対する回答が異なる可能性があることが示唆された。

したがって、添付文書の安全性情報を参照する場合には、治験段階および上市後の医薬品使用環境や情報収集の体制、患者背景等も異なることを考慮してデータの解釈を行う必要があり、添付文書の数値のみを鵜呑みにしないよう注意が必要である。また、添付文書

の記載から治験で得られた情報か上市後の調査から得られた情報かを読み取り、その区別が明確でない場合には医薬品 IF や再審査報告書等も参照することが重要であると考えられる。

本研究では添付文書の記載情報のみに基づいた検討を行っており、個別の副作用に関しては情報量の不足から十分な検討ができていないとは言い難い。また、承認時および再審査終了時の副作用発現率（全体）についても、単に「副作用発現率の差」を示したのみにとどまり、今回のような差が生じた原因については追及していない。そのため、この結果をもって承認時および再審査終了時のデータに関して「どちらがより正しい値か？」といったことを論じることは不可能であり、その原因を探究することは今後の検討課題である。これとともに、医薬品の安全性情報を正しく理解できるような添付文書の記載のあり方についても研究を継続していきたいと考えている。

5. 結 論

本研究では、再審査終了時に安全性情報が追記された添付文書に基づき承認時と再審査終了時の副作用発現率を比較し、差があることを明らかにした。医療現場で最も身近で基本的な情報源である添付文書は非常に使用頻度の高いものであり、医薬品の専門家である薬剤師は、添付文書に記載されている数値だけにとらわれることなく、医薬品開発のバックグラウンドを正しく理解することで、安全性情報をより正確に理解し

て提供することが求められる。

Conflict of Interest

著者全員は本稿作成に際し、利益相反のないことを宣言する。

文 献

- 1) 上原恵子. 医薬品情報関連リテラシー: 最近の医薬品情報の紹介. 薬学図書館. 2010; 55(1): 14-22.
- 2) 向本知香, 簾貴士, 井上真理, 櫻田大也, 小林江梨子, 佐藤信範ほか. 医療用医薬品添付文書の活用実態—薬剤師に対するアンケート調査—. 医薬品相互作用研究. 2010; 33(2): 9-14.
- 3) 橋口正行, 望月真弓. I. 知っているようで知らない薬についての基本知識—3, 添付文書(能書)の読みかた—. 臨床研修プラクティス. 2005; 2(7): 19-32.
- 4) Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987; 21(11): 915-20.
- 5) 鈴木彰夫. 全例調査品目のプロファイル. 政策研ニュース. 2009; 27: 37-9.
- 6) 笹林幹生. 新薬の承認条件としての製造販売後調査・臨床試験—2000~2005年承認取得品目に関する調査. 医学のあゆみ. 2008; 224(3): 243-6.
- 7) 岩崎麻美, 渡邊達也, 氏原淳, 成川衛. 医薬品の製造販売後調査の現状と今後の課題. 臨床薬理. 2012; 43(5): 345-51.
- 8) 高月公博, 古川裕之, 松嶋由紀子, 宮本謙一. 製造販売後調査における調査票の現状と標準化の提案. 医療薬学. 2008; 34(12): 1105-12.
- 9) 渡邊達也, 多賀政晴, 東慧子, 鎌田里子, 有田悦子, 氏原淳ほか. 製造販売後調査に関する製薬会社 MR へのアンケート調査. 日本薬学会年会要旨集第 129 年会 4 号. 2009: 234.
- 10) 高橋春男. 安全管理, 製造販売後調査の実施のための医薬品の適正使用と安全対策—PMS の歴史. じほう, 2011: 3-4.
- 11) 伊藤澄信. ファーマコビジランスと製造販売後臨床試験. 医学のあゆみ. 2008; 224(4): 305-8.

FORUM

Comparison of Adverse Drug Reaction Rates in the Package Insert at the Time of New Drug Approval and at Re-Examination

Tatsuya WATANABE^{*1,*2}, Mami IWASAKI^{*1}, Atsushi UJIHARA^{*2} and Mamoru NARUKAWA^{*1}

^{*1} Department of Clinical Medicine (Pharmaceutical Medicine), Kitasato University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Japan

^{*2} Kitasato Institute Hospital, Biomedical Research Center, Tokyo, Japan

Among various sources of information on ethical drugs, many medical personnel refer to the “package insert” in many occasions because of its reliability and availability. Every new drug is subject to “re-examination” usually after 8 years of marketing approval, in which its efficacy and safety are reexamined based on data obtained from post-marketing studies and others. The package insert is usually revised based on the result of re-examination and the revised insert contains information on adverse drug reactions reported both in clinical trials for marketing approval and post-marketing studies. Therefore the revision may be considered to be a major milestone, which provides a general idea of the safety profile of a new drug at marketing approval as well as after

being on the market. In the present study, we compared adverse drug reaction rates at the time of new drug approval and at re-examination based on the revised package inserts to which safety information from post-marketing studies was added. The result showed that the rate of adverse drug reactions at re-examination had decreased compared to that at marketing approval for most of the new drugs investigated. In recent years, more and more new drugs are approved with less domestic clinical trial data. Therefore, pharmacists, as specialists on pharmaceuticals, are expected to understand correctly and provide safety information on pharmaceuticals based on proper understanding of the background of new drug development and not solely confined to the figures in the package inserts. *(Jpn J Clin Pharmacol Ther 2013; 44(6): 463-468)*

Key words: post-marketing surveillance (PMS), package insert, re-examination

原著

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)

Research on the Situation and Implications of the Post-marketing Surveillance Study in Japan - Considerations Based on a Questionnaire Survey

成川 衛

Mamoru NARUKAWA

Abstract

A questionnaire survey addressed to pharmaceutical companies was conducted to collect information on the situation and implications of "post-marketing surveillance (PMS) studies", which have been routinely conducted in Japan. "PMS studies on special populations" made up about 65% of 586 PMS studies in total, but a very few studies were specifically addressed to pediatric/geriatric patients, pregnant patients or patients with renal/hepatic dysfunction. Most PMS studies for drugs other than those with orphan designation were conducted with 3,000 or 1,000 patients, and for about 60% of the studies, the sample size was determined based on the rule which theoretically provides a chance to detect an unexpected adverse event with an incidence rate of some 0.1% with 95% certainty. It was shown that the basic methodology of PMS study in Japan has not been changed after the publication of ICH-E2E guideline. Labeling was revised based on the information collected in PMS studies for some drugs, but those were the revisions of the frequency of adverse reactions in the majority of cases. In order to enhance the effectiveness and significance of the activity for risk management of pharmaceuticals, taking the opportunity of the publication and implementation of the guidance on RMP (Risk Management Plan), diverse study measures depending on the situation of each drug and the purpose of data collection in the post-marketing stage should be investigated and applied.

抄 録

我が国で従来行われてきた「使用成績調査」について、その実施状況や問題点を包括的に把握するべく、製薬企業の協力を得てアンケート調査を実施した。586件の使用成績調査の中で特定使用成績調査が約65%を占めたが、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通常の使用成績調査では、予定症例数を3,000例あるいは1,000例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」などを設定根拠としたものが約6割を占めた。時期別の分析の結果、ICH-E2Eガイドラインの通知後も、我が国で行われる使用成績調査の基本的手法に変化は見られていないことが示された。使用成績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ものがあったが、その大半は副作用の発現頻度情報

の改訂であった。RMP 指針の公表・実施を機として医薬品リスク管理のための活動の実効性と意義を高めていくために、個々の医薬品が置かれた状況と市販後のデータ収集の目的に応じた多様な調査手法が検討され適用されていく必要がある。

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

1. 序 論

新薬の研究開発が国際化する中で、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で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・ガイドラインが制定された^{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新たなリスク管理手法の導入・実施の検討が求められたことを受け、厚生労働省から医薬品のリスク管理計画（RMP: Risk Management Plan）を策定するための指針が2012年4月に公表され³⁾、実施に移されている。

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。このうちの安全性監視の手段の一つである製造販売後調査（使用成績調査）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おり、ほぼすべての新薬（新規の効能追加承認等を含む）において、一群のコホート研究によって3,000例程度の使用成績データが収集されるとの対応がなされている。2005年に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）⁴⁾が公表された後にも、その基本的手法に変化は見られず、選択バイアスの問題、対照群がない観察研究であることに伴うデータ解釈の困難

性、「調査のための処方」が行われている可能性など、これにまつわる種々の課題が指摘されている⁵⁻⁷⁾。

このような状況を踏まえ、我が国で従来行われてきた「使用成績調査」の実施状況や問題点を包括的に把握し、その改善点を検討するべく、製薬企業の協力を得てアンケート調査を実施した。本稿では、その調査結果を取りまとめて報告するとともに、今後の使用成績調査等のあり方について考察する。

2. 方 法

2.1 調査手続き

2001年（平成13年）4月から2010年（平成22年）3月の間に製造販売承認がなされた新医薬品（新有効成分含有医薬品及び効能追加等の承認で再審査期間が付された医薬品）を調査対象医薬品とした。そして、これらの医薬品について実施された又は実施中の「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」（平成16年厚生労働省令第171号）に定める製造販売後調査等のうち「使用成績調査」（特定使用成績調査を含む）を調査対象とした（製造販売後臨床試験は対象外）。

調査では、調査対象医薬品及びその製造販売企業をあらかじめ特定し、対象企業の安全管理責任者宛てに当該企業の対象医薬品リストとともに調査票を郵送した。使用成績調査1件について1枚の調査票を記入いただく方法とし、郵送又は電子メールにより回収した（回答期間は約1か月間（2012年9月））。回収した調査票の情報については、北里大学大学院薬学研究科医薬開発学研究室において、個別の医薬品名・企業名をマスクした

上で集計・解析を行った。記載内容に疑義がある場合には、個別回答企業に対して照会を行い、情報の整理・追加等を行った上で集計・解析に供した。

2.2 調査項目

調査項目として表1に示す項目を設定した。

3. 結 果

405の調査対象医薬品の製造販売企業92社に調査票を送付し、74社から、365の医薬品（医薬品ベースの回収率90.1%）について回答を受領した。うち2医薬品については使用成績調査が実施されておらず、363医薬品に係る586件の使用成績調査に関する情報を集計対象とした。医薬品の内訳は、新有効成分を含有する新薬が191、それ以外の新薬（効能追加等）が172であり、希少疾病用医薬品が65含まれた。表2に、これら363医薬品のWHO ATC分類による薬効分野の内訳を示す。

表1 調査項目の概要

1. 調査の種類（使用成績調査／特定使用成績調査）
2. 調査の目的及び特定使用成績調査については調査対象患者群
3. 比較対照群
4. 症例登録の方法
5. 有効性に関する評価事項
6. 調査の実施状況
7. 調査症例数
8. 調査症例数の設定根拠
9. 調査で得られた情報及びそれに基づく対応
10. 当該医薬品のリスク管理の観点からみたこの調査の意義、その他使用成績調査の実施・運用上の問題点など〔自由記載〕

表2 WHO ATC分類による医薬品の内訳

分類	数
A 消化管と代謝作用	35
B 血液と造血器官	17
C 循環器系	30
D 皮膚科用薬	7
G 泌尿生殖器系と性ホルモン	26
H 全身ホルモン製剤（性ホルモンとインスリンを除く）	14
J 全身用抗感染薬	56
L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬	69
M 筋骨格系	14
N 神経系	33
P 抗寄生虫薬、殺虫剤と防虫剤	2
R 呼吸器系	25
S 感覚器	19
V その他	16
合計	363

3.1 調査の種類

586件の調査のうち、通常の使用成績調査が215件（36.7%）、特定使用成績調査が371件（63.3%）であった。1医薬品（承認）あたりの調査数は平均1.6件であり、最大で7件の調査が実施されていたものがあった。新有効成分含有新薬であるか否か、希少疾病用医薬品であるか否かの分類ごとの調査の件数を表3に示す。

3.2 調査の目的

586件の使用成績調査において、調査の目的とされていた事項の件数は表4のとおりである。また、531件（90.6%）の調査に有効性に関する評価事項が含まれていた。

371件の特定使用成績調査において、調査対象患者とされていた患者群の件数は表5のとおりで

表3 新有効成分含有新薬及び希少疾病用医薬品であるか否かによる調査の件数

	新有効成分 (191医薬品)	新有効成分以外 (172医薬品)	希少疾病用医薬品 (65医薬品)	希少疾病用医薬品以外 (298医薬品)
使用成績調査（特定以外）	131 (39.6%)	84 (32.9%)	45 (52.9%)	170 (33.9%)
特定使用成績調査	200 (60.4%)	171 (67.1%)	40 (47.1%)	331 (66.1%)
1医薬品あたりの平均	1.7	1.5	1.3	1.7

表4 調査の目的とされていた事項（複数回答あり）

調査の目的	件数 (%)
未知の副作用の把握	295 (50.3)
医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握	433 (73.9)
安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因の把握	426 (72.7)
その他	200 (34.1)

表5 特定使用成績調査における調査対象患者群（複数回答あり）

特定使用成績調査の調査対象患者	件数
小児	38
高齢者	16
妊産婦	15
腎・肝機能障害者	18
長期使用者	148
その他	163

あった。「その他」の内容は多様であったが、承認適応の中の一部の症例（例えば特定の起炎菌やウイルスタイプの患者）を対象としたものが多く、また、特定の疾病を合併した患者や特定の医薬品を併用した患者を調査対象としたものも比較的多くみられた。

3.3 比較対照群

586件の使用成績調査のうち、比較対照群がおかれていた調査は13件（2.2%）であった。それらの調査の概要は表6のとおりである。5件は2005年（ICH-E2Eガイドラインの通知年）以前の承認品目、8件は2006年以後の承認品目であった。

表6 比較対照群が置かれた調査の概要

調査デザイン	前向き調査7件、後向き調査（ケースコントロール研究）3件、その他（抗菌薬の感受性調査など）3件
対照群の種類	類薬投与群、薬剤非投与群、調査薬剤の異なる使用法群

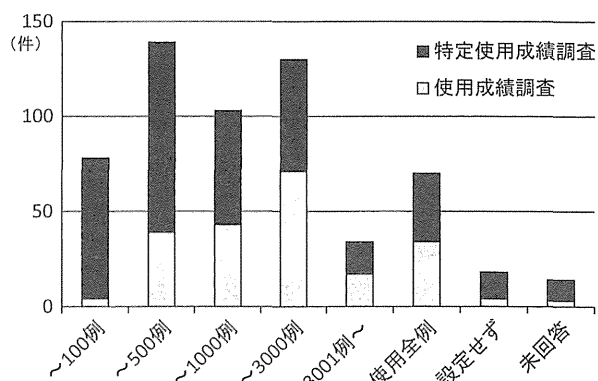


図1-1 予定調査症例数の分布

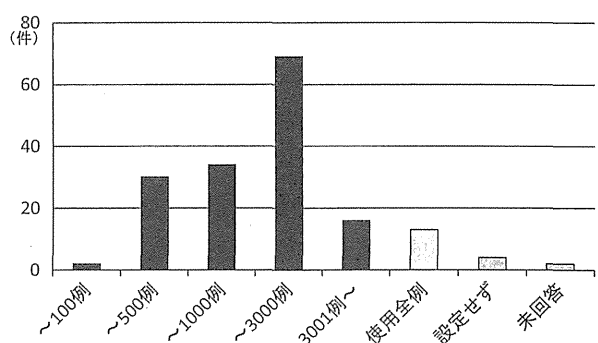


図1-2 希少疾病医薬品以外の新薬の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）における予定調査症例数の分布

3.4 調査症例数

586件の使用成績調査における予定調査症例数の分布は図1-1のとおりである。最大で30,000例を予定調査症例数としたものがあつた。

希少疾病用医薬品以外の新薬に関する使用成績調査（特定使用成績調査を除く）170件における予定調査症例数の分布は図1-2のとおりである。これらのうち、予定症例数が1,000例とされたものが28件（16.5%）、3,000例のものが49件（28.8%）あつた。また、これらの調査における予定調査症例数の設定根拠の分類を図2に示す。「〇%の頻度で発現する未知の副作用を△%の確率で少なくとも1例把握」を設定根拠とした調査が約6割を占めた。

予定症例数及びその設定根拠についてICH-E2Eガイドラインの通知前後で比較すると、予

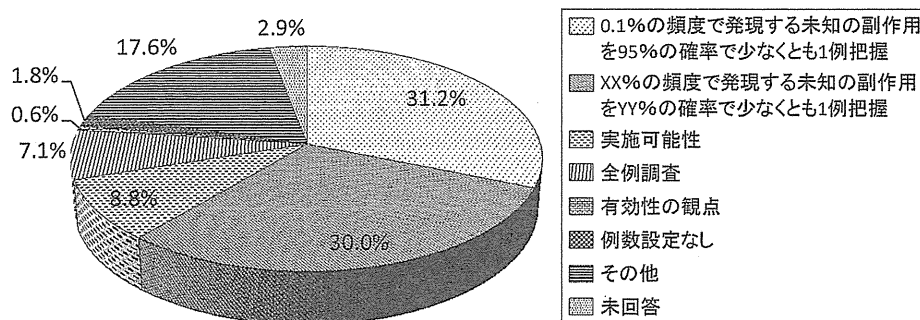


図2 希少疾病医薬品以外の新薬の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）における調査症例数の設定根拠

定症例数の分布については大きな差は見られなかったが、「○%の頻度で発現する未知の副作用を△%の確率で少なくとも1例把握」を設定根拠としたものが、2005年以前の承認新薬では47.5%（38/80件）であったのに対し、2006年以後では73.3%（66/90件）と、数値上は増加していた。

3.5 調査で得られた情報及びそれに基づく対応

586件の使用成績調査のうち、既に終了したもの（社内報告書を作成済みのもの）は359件、実施中のものは227件であり、以後は、終了した調査359件を対象とした集計結果を示す。

359件の使用成績調査のうち、当該医薬品のリスク管理の観点から、調査で得られた情報が「ある」と回答があったのは151件（42.1%）、「ない」は208件（57.9%）であった。調査で得られた情報があると回答があった151件について、当該情報に基づいてとられた対応事項を整理し、表7に示した。なお、集計にあたっては、1件の調査で複数の対応がとられたケースでは、それらのうち表7の左欄に示す番号の上位の事項を一つカウントした。（例えば調査で得られた情報に基づいて「5 重大な副作用の改訂」と「7 副作用の発現頻度の改訂」が行われた場合は「5 重大な副作用の改訂」のみをカウントした。）

終了した359件の使用成績調査のうち108件（調査全体の30.0%）の調査において、調査で得られた情報に基づいて何らかの具体的な対応がとられ

表7 調査で得られた情報に基づく対応

得られた情報に基づく対応	件数
1 緊急安全性情報／安全性速報の発出	0
2 警告／禁忌の改訂	1
3 効能・効果／用法・用量に関連する使用上の注意の改訂	7
4 慎重投与／重要な基本的注意の改訂	4
5 重大な副作用の改訂	6
6 その他の副作用の改訂	19
7 副作用の発現頻度の改訂	38
8 添付文書〔臨床成績〕の改訂	2
9 その他の資料の改訂	13
10 論文発表／学会発表	18
小計	108
11 特段の対応なし	43
合計	151

ていた。件数の多かったものは、「副作用の発現頻度の改訂」（38件）、「その他の副作用の改訂」（19件）、「論文発表／学会発表」（18件）である。一方、43件では、「調査で得られた情報がある」と回答があったにもかかわらず、特段の対応はとられていなかった。

対応がとられたか否か及び個々の対応事項の割合を、(1)新有効成分含有新薬か否か、(2)希少疾病用医薬品か否か、(3)全例調査方式による調査か否か、(4)承認条件に基づいて行われた調査か否かで比較したが、顕著な違いは認められなかった。

3.6 使用成績調査の意義、その他実施・運用上の問題点など

リスク管理の観点からみた使用成績調査の意義、その他実施・運用上の問題点などについて自由記載により回答を求めたところ、延べ123件の調査票に何らかの記載があった。主な内容を表8に整理した。なお、個別の意見については別途報告している⁸⁾。

4. 考 察

本研究では、医薬品の安全性監視のための活動の一つとして我が国で従来行われてきた「使用成績調査」について、その実施状況や問題点を包括的に把握し、その改善点を検討するべく、製薬企業に対してアンケート調査を行い、その結果を整理・分析した。アンケート調査の回収率は医薬品ベースで約9割であり、我が国で近年実施されてきた使用成績調査の実態を概ね的確に把握することができたものと考えられる。

回答が得られた365医薬品のうち363医薬品で使用成績調査が実施されていた。586件の調査を分類すると、通常の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）が約35%、特定使用成績調査が約65%という比率であった。特定使用成績調査とは「小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害

を有する患者、医薬品を長期に使用する患者その他医薬品を使用する条件が定められた患者」を対象とした調査を指すが、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く、長期使用者あるいはその他の患者を対象としたものが多くを占めた（表5参照）。特定使用成績調査については、「医薬品業等告示および公正競争規約、同施行規則、同運用基準」⁹⁾において、医療機関に対する症例報告の報酬額に通常の使用成績調査とは異なる取扱いがなされており、このことが「特定使用成績調査」の恣意的な選択・実施につながっているとの指摘も聞く。しかしながら今回の調査では、その背景となる詳細な情報までは得られていない。

586件の調査の中で比較対照群が置かれた調査が13件あり、既存類薬投与群又は薬剤非投与群などを対照とした前向きコホート研究による調査が7件行われていた他、特定の有害事象又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調査が3件行われていた。使用成績調査全体に占める割合はわずかではあるものの、このような特徴ある調査の実施事例があることは特筆に値する。一方で、このような調査が実施されていること自体を知らない関係者も多いと考えられることから、実施企業に対しては、これらの調査が終了

表8 使用成績調査の意義、その他実施・運用上の問題点などに関する意見（主なもの）

大項目	主な内容
承認時までには得られなかった情報が収集でき有益であったという観点からの意見	<ul style="list-style-type: none"> 希少疾病、外国臨床試験データの利用などにより承認時までには得られた日本人データが少なく、使用成績調査によりデータを補完できた 高齢者、小児、合併症を有する患者など特別な集団での安全性情報等が収集できた 長期投与時の安全性情報が収集できた リスク因子の特定又は否定に役立った 使用実態下での安全性情報等が収集できた
特段の新たな発見はなかったものの有益であったという観点からの意見	<ul style="list-style-type: none"> 新たな安全性情報が得られなかったこと自体が有益であった 添付文書における副作用発現頻度情報等の改訂に役立った
使用成績調査の改善等に向けた意見	<ul style="list-style-type: none"> 既に安全性プロファイルがある程度明確になっているケースでは調査は不要である 対照群をおいた調査を含め、意義ある調査実施のための標準化や国際整合化が必要である 全例調査における企業及び医療従事者の負担が大きく、方法・手続きの再検討を要する 抗HIV薬について行われている共同調査は有益である