

した際、その結果と併せて調査デザインや手続きに関する情報を含め、論文等の形で公表していただくことを望みたい。なお、これらの事例の一部については、筆者が該当企業からのヒアリング調査の結果を報告している¹⁰⁾。

使用成績調査の予定症例数は、調査の目的及び内容に応じて様々であったが、希少疾病用医薬品以外の新薬について実施された通常の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）に限って分析すると、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かった。また、その設定根拠について、「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」などとしたものが約6割を占めており、調査デザインの定型化の一端が示された（図1-2及び図2参照）。

この点を含め、ICH-E2Eガイドラインの通知発出前後で我が国における使用成績調査の手法に変化があったか否かを本調査結果に基づいて分析したところ、「調査の目的」、「比較対照群の設置の有無」、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）における「調査症例数」について大きな差は認められず、「症例数の設定根拠」については「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」などとした調査の割合が増加していた。これにより、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裏付けられたものとする。RMP指針の公表・実施をよい機会として、今後、個々の医薬品が置かれた状況に応じた多様な手法が柔軟に検討され選定されていくことを強く期待したい。

使用成績調査の意義を測定するための定まった指標は存在しない。本アンケート調査では、使用成績調査によってどのような情報が得られたか、そして、それらに基づいてリスク管理の観点からどのような対応がとられたかという事項を中心に情報を収集した。その結果、使用成績調査で得られた情報が「ある」とした回答が4割強を占め、

そのうちの約半数で添付文書（使用上の注意又は臨床成績の項）の改訂につながっていたことが示されたものの、その大半は副作用の発現頻度情報の改訂であった。調査で得られた情報が「ある」としながらも、特段の対応がとられていないケースも3割程度存在した。また、約9割の調査において「有効性」に関する評価事項が含まれていたにも関わらず、添付文書〔臨床成績〕の項が改訂されたケースはほとんどなかった。これらの結果から判断すると、医薬品のリスク管理の観点からの使用成績調査の意義は限定的と判断せざるを得ない。なお、解釈にあたっては、添付文書の改訂は、一つの使用成績調査のみならず、他の情報源（自発報告など）からの情報も含めて検討されることが多いであろうことも念頭に置いておく必要がある。

使用成績調査の意義や実施・運用上の問題点などに関して、希少疾病に対する医薬品であることや外国臨床試験データの利用などに伴う承認時までの日本人データの不足を補う、あるいは小児や合併症を有する患者などの特別な集団における安全性情報を収集するといった観点で使用成績調査の意義を肯定する意見が多く得られた。しかし今回の調査からは、特別な患者集団（小児、高齢者、妊産婦、腎・肝機能障害者）を対象とした特定使用成績調査の実施件数は少ないことが明らかとなり、今後そのような患者集団に特化した特定使用成績調査が積極的に行われていくべきであるとする。また、副作用のリスク因子を特定又は否定するためには、何らかの適切な集団との比較検討が必要となってくる。これらを考え合わせると、今後、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適用されていく必要があろう。一方、例えば既承認薬への新たな効能追加の承認の場合であって、当該薬剤の安全性プロファイルが既に相当程度明らかになっている場合には、効能追加承認の際に新たな使用成績調査の実施は要しないといった判断があってもよいと考える。

この他、意見の中に、いわゆる「全例調査」の方法論及び運用に関して、企業及び医療従事者の負担軽減の観点、患者の医薬品へのアクセスの観点等から検討・改善を望む声が多くみられた。この点については、今後、別途検討を加えていきたいと考えている。

たとえ新たな安全性情報の発見がなかったとしても、医療における使用実態下での安全性情報が収集できたこと自体に調査の意義があったとする意見が見られたことは興味深い。しかし、使用成績調査の結果として新たなリスクは発見されなかったという事実自体が調査の意義づけになるのかどうかの判断は難しい。「未知の副作用の把握」という目的について言えば、使用成績調査で何らかの新たな安全性情報が得られた場合であっても、実は調査を行わなくても当該情報は別の情報源（自発報告など）から得られたかもしれないという見方もできる。このため、そのような使用成績調査が医薬品の真のリスク管理にどの程度役立っているのかの正確な測定はできず、判断が分かれるところであろう。単に企業側の安心のために調査が行われているとの声も聞かれる。いずれにしても、「承認時までには得られた安全性情報には種々の限界があるので、それを補完するために使用成績調査をはじめとする製造販売後調査を行う」という原則に立ち返れば、「調査においてリスク管理の観点から特段の情報は得られなかった」という回答が過半数を占めている状況からみると、これまでの使用成績調査の大半は、その目的・仮説あるいは手法の設定が誤りであったと判断せざるを得ないものとする。

最後に、RMP 指針の公表・実施を機に、医薬品のリスク管理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。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おうといった地道な検討・対応を継続していく必要があり、そのためには目的の明確化と目的に応じたデザインの選

択、具体的な調査計画の作成、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ものとする。

謝 辞

調査にご協力いただいた製薬企業各社の関係者に深く感謝申し上げます。

本調査は、平成24年度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。本研究に研究分担者として参画いただき、種々の有益なご意見をいただいた天沼喜美子先生（国立医薬品食品衛生研究所）、堀明子先生（医薬品医療機器総合機構）、前田玲先生（日本製薬団体連合会）、その他研究協力者の先生方に感謝申し上げます。また、データ入力作業等を補助いただいた仲田孝子氏（北里大学大学院薬学研究科）、中川久美子氏（同）にお礼申し上げます。

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) 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。
- 5) 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): 1-7.
- 6) 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: 305-308.
- 7) PMDA を拠点とした薬剤疫学研究推進を目指して－薬剤疫学研究における PMDA への期待－(座談会). 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2013; 44: 378-389.
- 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・分担研究報告書.
- 9) 医療用医薬品製造販売業公正取引協議会. 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. 平成23年3月発行.
- 10) 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: 105-110.

Characteristics of Post-Marketing Studies and their Contribution to Post-Marketing Safety Measures in Japan

Kazuhiro Kanmuri · Mamoru Narukawa

Published online: 12 February 2014
© Springer International Publishing Switzerland 2014

Abstracts

Introduction Post-marketing activities to continuously assess new drugs have been actively driven around the world. In Japan, post-marketing surveillance (PMS) studies have commonly been performed to assess the safety and efficacy of new drugs in the clinical setting, in tandem with the safety reporting system. However, to date, little has been reported on the usefulness and role of the PMS study. **Objective** We conducted research to investigate the implications and utility of the safety information obtained from PMS studies, characteristics of the PMS studies, and how the safety and efficacy information obtained by a new drug's PMS program contributes to timely label changes. **Methods** Re-examination reports for 150 products were reviewed, along with their PMS study data and information obtained from the safety reporting system (e.g., spontaneous reports by healthcare professionals, adverse drug reaction reports, and foreign reports from the marketing authorization holders). The evidence source for each safety-/efficacy-related label change was reviewed. **Results** For all 150 products, it was confirmed that at least one PMS study had been conducted during the product's re-examination period. In total, 302 PMS studies were performed, which included approximately 490,000 patients for safety analyses in the PMS studies. All 302 PMS studies were conducted as observational studies without a comparator arm. Of the products, 8.7 % (13/150) had a safety-related label change as a result of a PMS study,

whereas 68.0 % (102/150) had a label change as a result of the safety reporting system.

Conclusion Commonly, one or two PMS studies are conducted, with an observational study design, during the re-examination period. There were few PMS studies targeting special populations, particularly geriatric, renal impairment and liver impairment patients. A major evidence source for safety-related label changes for new drugs in Japan is the safety reporting system, and safety-related label changes resulting from PMS studies are not frequent.

1 Introduction

A common concern amongst healthcare professionals and health authorities is whether a new drug approved for marketing based on data collected from a limited population in the setting of clinical trials will show the expected balance of risk and benefit in the setting of real-world use [1–3].

Health authorities in the USA and European Union (EU) have been active in establishing schemes to strengthen post-marketing safety measures for the last decade. Japan's health authority recently issued a *Risk Management Plan Guidance* to ensure that for each new drug and follow-on biologic, a Risk Minimization Plan is developed in addition to the Pharmacovigilance Plan and identification of Safety Specification scheme stated in the *International Conference on Harmonisation (ICH) E2E Guideline*, thereby ensuring the safety of drugs in the post-marketing phase [4].

Japan's major post-marketing pharmacovigilance activities have been driven over the past 30 years by the collaborative effort of the regulatory agency, pharmaceutical companies, and medical institutes [5, 6]. In Japan, "early post-marketing phase vigilance (EPPV)" is required for all

K. Kanmuri (✉) · M. Narukawa
Department of Clinical Medicine (Pharmaceutical Medicine),
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato
University, Shirokane 5-9-1, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan
e-mail: kazuhiro.kanmuri@gmail.com

new drugs in accordance with Good Vigilance Practice (GVP) to intensively collect safety information within a period of 6 months after launch of the new drug [7].

In addition to spontaneous reports arising from the safety reporting system, post-marketing surveillance (PMS) studies—which usually take the form of a cohort study without a control group—are conducted for almost all new drugs to collect information in the setting of clinical practice, primarily focusing on safety [8, 9]. In some cases, post-marketing clinical trials (PMCTs), which are categorized as “targeted clinical investigations” in the ICH E2E guideline [7], are conducted for further examination of safety and/or efficacy.

From these sources, prompt actions (such as an update to the approved product label) are often taken in response to each important safety issue identified. Additionally, usually 8 years post-approval, all new drugs are subject to “re-examination” by Japan’s health authority. In the re-examination application, marketing authorization holders (MAHs) for each new drug are required to submit comprehensive information based on its marketing experience, including PMS studies, and cumulative safety information collected via the safety reporting system [such as spontaneous reports from healthcare professionals, adverse drug reaction (ADR) reports and foreign reports from the MAH] and EPPV. These documents are reviewed by the Japanese health authority for the re-examination approval and, finally, the re-examination reports are made public.

With the introduction of the scheme for post-marketing re-examination in 1980, PMS studies in Japan aimed to prospectively collect data from around 10,000 patients in the clinical setting, to complement the safety information obtained from the limited number of spontaneous reports [5, 10]. Although the current guideline for PMS studies recommends that the target sample size of a PMS study should be determined on a case-by-case basis, as previously reported [11], the rationale for sample size determination is actually not usually based on anything other than the ‘3,000 patient rule,’ which theoretically provides a chance to detect an adverse reaction with an incidence rate of 1/1,000 with 95 % certainty.

In addition, there are many weaknesses in the current design requirements for PMS studies. For instance, the case report form format does not need to be standardized between studies performed by different pharmaceutical companies; there is no requirement for source document verification (as occurs in clinical trials conducted for a drug’s marketing approval) to ensure the data are accurate and complete; and it takes a long time for physicians to complete the case report forms and sometimes incomplete case reports are collected [6, 12]. Even overseas, where the number of post-authorization safety studies including observational studies (of the non-interventional type of

studies) have been increasing, there are the same sorts of discussion [13, 14].

It would be of great interest, as well as importance, to determine the utility and implications of conducting PMS studies as these studies will play a key role in post-marketing pharmacovigilance, with continued emphasis on the newly launched risk management plan in Japan. However, to date, little has been reported on the usefulness and role of the PMS study. In the present study, we aim to investigate the implication and utility of the safety information collected from PMS studies based on the re-examination reports by the Japanese health authority.

2 Methods

2.1 Research Strategy

With the aim of investigating the implications and utility of the safety information obtained from PMS studies, we conducted research in the context of the following objectives:

- To characterize the Japanese PMS study itself and to explore its availability and limitations.
- To investigate how the safety and efficacy information obtained by a new drug’s PMS study and PMCT contributes to timely label change.

2.2 Data Source

Re-examination reports of pharmaceutical products issued between December 2009 and December 2012 in Japan were obtained from the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) website (<http://www.info.pmda.go.jp/>). The most recent Japanese labeling and review reports for the marketing authorization were also obtained from the website.

Each re-examination report contains information about a product’s PMS study and PMCT (i.e., objectives, target number of patient, follow-up duration, etc.) and their results, as well as a summary of the safety information collected during the re-examination period from various sources, including the safety reporting system, with a summary of discussions between the MAH and PMDA.

2.3 Database Creation

Re-examination reports for 150 pharmaceutical products were reviewed. We created a database for the investigation in the context of the objectives summarized in Sect. 2.1.

Information about each product (e.g. indications, status of orphan drug designation, etc.), type of PMS study

conducted, the summary results (e.g., number of patients included in the safety analysis, number of patients with ADRs, and ADR severities), and summary safety information obtained at the time of marketing authorization were retrieved.

We reviewed all sections related to the PMS studies and PMCTs in each re-examination report, and retrieved the information about safety-/efficacy-related label changes made due to information obtained from the PMS studies and PMCTs, as well as from the safety reporting system.

“Products with safety-related label change due to PMS studies/PMCTs” was defined as the products for which the MAH revised the label based on the relevant safety information collected from the PMS studies and/or PMCTs as per the discussion with the PMDA. “Products with safety-related label changes due to safety reporting system” was defined as the products for which the label was amended based on the relevant safety information provided by the safety reporting system.

2.4 Data Analysis

First, the demographic characteristic of all assessable products were descriptively illustrated. Second, we calculated the proportion of products with a safety-/efficacy-related label change due to the PMS studies/PMCTs, as well as due to the safety reporting system.

3 Results

Re-examination reports for 168 brand-named products issued from December 2009 to December 2012 were obtained through searching the PMDA website. If a generic product had duplicate reports (under multiple brand names by different manufacturers), only one report per generic product was included in the present study. Therefore, 18 reports were excluded. We utilized 150 products with re-examination reports as a full analysis set in the present study.

The demographic characteristics of 150 products are shown in Table 1. Half of the products were new molecular entities (NMEs). Approximately 23 % of products had an orphan designation. About 75 % of products were approved before January 2003.

Major therapeutic groups, in accordance with the Anatomical Therapeutic Chemical classification, were (C) cardiovascular system, (J) anti-infectives for systemic use, (L) anti-neoplastic and immunomodulating agents, and (N) nervous system.

For all 150 products, it was confirmed that at least one PMS study had been conducted during the product's re-examination periods. The average entire study period

was 4.7 years. Distribution of the number of Japanese PMS studies conducted during the re-examination period is summarized in Table 2. For 150 products, 302 PMS studies were performed in total, which included approximately 490,000 patients used for safety analysis. Of these studies, 120 were conducted as drug use-results survey (DURS) studies and 182 studies were conducted as specified drug use-results survey (specified-DURS) studies.

All 302 PMS studies were conducted as observational studies without a comparator arm. A specified-DURS study is normally conducted to intensively collect safety/efficacy information about special populations (e.g., pediatrics, geriatrics, pregnant women, and patients with renal or liver impairment) and specific use conditions (e.g., long-term usage, combination usage, other potential risk populations) based on the risk-benefit assessment at marketing authorization. PMCTs were conducted for 46 of 150 products, resulting in 62 PMCTs.

As for the safety-/efficacy-related label change based on the PMS studies/PMCTs, 8.7 % (13/150) of products were found to be “products with safety-related label change due to PMS studies/PMCTs.” A summary of the label changes is outlined in Table 3. On the other hand, 68.0 % (102/150) of products were found to be “products with safety-related label changes due to safety reporting system.” For the 102 products, through the review of re-examination reports, 416 relevant “safety label changes due to safety reporting system” were found and are summarized in Table 4.

Of the products, 14.7 % (22/150) had an efficacy-related label change due to efficacy data and/or clinical pharmacology data obtained from PMS studies/PMCTs. Of the 22 products with efficacy-related label changes due to efficacy data, nine label changes resulted from the PMS studies (efficacy information for eight products and clinical pharmacology data for one product) and another 14 label changes resulted from PMCTs (efficacy information for seven products and clinical pharmacology data for seven products).

4 Discussion

In Japan, a PMS study is commonly performed to collect safety/efficacy data to be consolidated to the information package for the re-examination review by the health authority. To determine the utility and implications of PMS studies, 150 products with re-examination reports issued between December 2009 and December 2012, obtained through searching the PMDA website, were reviewed and analyzed.

Almost all PMS studies were planned and performed based on the agreement between the Japanese health authority and the MAH at the time of product approval.

Table 1 Demographic characteristics of the 150 products included in the study

	N (%)	
Class of products		
New medical entities	84	(56.0)
Orphan drug	34	(22.7)
Pediatric indication	16	(10.7)
Approved month/year		
December 1999	53	(35.3)
January 2000 to December 2002	60	(40.0)
January 2003 to December 2005	22	(14.7)
January 2006 to December 2008	15	(10.0)
Therapeutic group		
A: alimentary tract and metabolism	12	(8.0)
B: blood and blood-forming organs	9	(6.0)
C: cardiovascular system	19	(12.7)
D: dermatologicals	3	(2.0)
G: genito-urinary system and sex hormones	10	(6.7)
H: systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins	6	(4.0)
J: anti-infectives for systemic use	25	(16.7)
L: anti-neoplastic and immunomodulating agents	17	(11.3)
M: musculoskeletal system	8	(5.3)
N: nervous system	20	(13.3)
P: anti-parasitic products, insecticides, and repellents	1	(0.7)
R: respiratory system	9	(6.0)
S: sensory organs	5	(3.3)
V: various	6	(4.0)
	Mean (SD)	Min.–max.
Entire PMS study period (years)	4.7 (2.7)	0.5–11
Number of PMS studies	2.0 (1.3)	1–9
Follow-up period (days)	258 (330)	2–1,612
Number of patients for safety analysis in entire PMS program	3,268 (5,583)	1–47,345
Number of patients with ADR observed in entire PMS program	406 (554)	0–2,758
Number of patients in J-NDA safety data package ^a	440 (521)	0–2,936

ADR adverse drug reactions, J-NDA Japan new drug application, PMS post-marketing surveillance, SD standard deviation

^a Retrieved from re-examination reports

Although various methods of data collection may be considered to evaluate the safety of approved pharmaceutical products, all PMS studies assessed in the present study were conducted as observational studies. The average number of patients for safety analyses was about 3,000 patients (Table 1); however, this number varied widely.

The average number of PMS studies for NME and line extension are 2.4 studies and 1.5 studies, respectively. When we look closely at the number of PMS studies conducted during the re-examination period (Table 2), one or two PMS studies were conducted in about 80 % of products. There were eight products that conducted more than five PMS studies during the re-examination periods:

bepotastine besylate (five studies), tacrolimus hydrate (five studies), selegiline hydrochloride (five studies), gatifloxacin hydrate (five studies), insulin aspart [genetical recombination] (six studies), teicoplanin (six studies), quetiapine fumarate (seven studies), and oseltamivir phosphate (nine studies).

There is a guidance to implement a PMS study; however, we found that there was no scientific rationale or discussion on how to design a PMS program in the re-examination report. In terms of the number of the patients enrolled, eight of 150 products enrolled more than 10,000 patients for their PMS programs: botulinum toxin type A (10,578 patients), leuprorelin acetate (12,044 patients),

Table 2 Number of post-marketing surveillance studies per product conducted during re-examination period

Number of PMS studies	No. of products (%)
1	64 (42.7)
2	53 (35.3)
3	16 (10.7)
4	9 (6.0)
≥5	8 (5.3)

302 studies in total for 150 products
PMS post-marketing surveillance

azelnidipine (13,887 patients), naftopidil (20,738 patients), sodium risedronate hydrate (22,540 patients), candesartan cilexetil (23,251 patients), pioglitazone hydrochloride (28,552 patients), and valsartan (47,345 patients).

Among 182 specified-DURS studies, 70 % were conducted to examine specific use conditions (32 %: long-term usage; 40 %: other potential risk population) rather than special populations: 10 % (18/182) of specified-DURS studies targeted pregnant women; 13 of 18 specified-DURS studies were conducted in anti-HIV drugs and HIV-related drugs; and approximately 11 % were pediatric

Table 3 Summary of 13 pharmaceutical products with safety-related label changes due to post-marketing surveillance studies/post-marketing clinical trials

Generic name	Label change categories	Evidence source	Safety-related findings contributing to the label change
Beraprost	Precautions (careful administration)	PMCT	PMCT clinical pharmacology data provided correlation of systemic exposure to the drug for patients with a degree of severe renal impairment
Gefitinib	Warning Precautions (careful administration)	S	An additional risk factor for poor prognosis was identified based on the multivariable logistic regression analysis
Anhydrous ethanol	Adverse reaction	U	Specific ADR (liver function abnormalities) more frequently observed in the post-marketing study than development stage was found
Piracetam	Adverse reaction	U	Specific ADR (liver function abnormalities) more frequently observed in the post-marketing study than development stage was found
Leuprorelin	Adverse reaction	S	Specific ADR (injection-site induration) more frequently observed in the post-marketing study than development stage was found
Donepezil	Dose and administration	U	PMDA advised that the description of dosage and administration could be relaxed based on the results of post-marketing study that long-term loading dose did not have clinical impact
Potassium chloride–calcium chloride hydrate–sodium chloride–magnesium chloride–sodium bicarbonate mixt.	Precautions (important precautions)	U	Rewording of the instructions in the warning and precautions section to reduce risk of high incidence of ADR due to inappropriate temperature frequently observed in the post-marketing study
Selegiline	Precautions (use in specific populations)	U	Specific ADRs (appetite loss, hallucinations, orthostatic hypotension, nausea) were frequently observed in the elderly aged over 75 years
Five contraceptive drugs ^a	Precautions (careful administration)	U	Based on the results of the post-marketing study and considering the current clinical practice, PMDA advised that uterine fibromyomata could be removed as a contraindication and included in the precautions section for careful administration to the uterine fibromyomata population, but frequent monitoring should be performed regardless of the administration period

ADR adverse drug reaction, PMCT post-marketing clinical trial, PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (a Japanese drug regulatory agency), S specified drug use-results survey study, U drug use-results survey study

^a Ethinylestradiol–desogestrel mixt., 2 ethinylestradiol–norethisterone mixt., and 2 ethinylestradiol–levonorgestrel mixt

Table 4 Summary of safety-related labeling changes for a total of 102 products during the re-examination period

Categories of safety-related labeling change	No. of label changes due to safety reporting system (%)
Warning (box warning)	13 (3.1)
Contraindication	23 (5.5)
Precautions	
Careful administration	23 (5.5)
Important precautions	58 (13.9)
Drug interactions	48 (11.5)
Other precautions	47 (11.3)
Adverse drug reactions	
Clinically significant adverse drug reactions	121 (29.1)
Other adverse drug reactions	79 (19.0)
Clinical data	
Pharmacokinetics	1 (0.2)
Clinical trials	3 (0.7)

416 safety-related labeling changes in total

specified-DURS studies. Contrary to our expectation, less than 3 % of specified-DURS studies were conducted for geriatrics, renal impairment and liver impairment populations.

The present study showed that safety-related label changes based on PMS studies and PMCTs were performed with a relatively low frequency, whereas those based on the safety reporting system were commonly performed during the re-examination period (Table 4). Basically, safety-related label changes made as a result of the safety reporting system during the re-examination period contained more relevant safety information than was contained in the PMS studies. They accounted for approximately 50 % of critical safety-related label changes, such as warnings, contraindications, and precautions. In contrast, except for gefitinib, there were no urgent safety issues (indicated by the addition of a box warning) in the label changes made based on PMS studies/PMCTs. Common label changes were an updating of the frequency of ADRs in the “adverse reaction” section, and “precautions”, which included five contraceptive drugs. The label changes of all five contraceptive drugs were class-labeling changes. The implications of the PMS studies/PMCTs in terms of contributing to timely label change are thus unclear.

Lester et al. [15] have reported that the four most common evidence sources that contributed to a safety-related US label change were spontaneous reports (52 %), clinical trials (16 %), pharmacokinetic studies (11 %), and observational studies (6 %). Although an observational study as part of a PMS program is commonly performed in Japan, our study showed consistent results with the situation of safety-related label changes in the USA.

Regarding efficacy-related label changes based on PMS studies/PMCTs, only eight products were found where the label was changed based on efficacy data generated by observational studies, even though all 150 products conducted PMS studies that included an efficacy evaluation. Therefore, we believe that it remains unclear what usefulness PMS studies/PMCTs have in terms of effecting efficacy-related label changes. Curiously, although one aspect of a PMS study is to assess the product’s efficacy profile in the clinical setting, we found that most of the products applied a global assessment based on various response variables as an efficacy endpoint, unlike clinical trials in the product’s development stage. To investigate the scientific implication of efficacy data obtained from PMS studies would be another area of interest.

As for other findings, how PMS study information is used based on the concept of the “rule of three,” which is commonly considered for sample size setting in PMS studies [11], was unclear from the present study, since there was no specific discussion of the use of the rule in the re-examination reports. Our findings suggest that the rule has distinct limitations, and cannot be applied widely, especially for products used in a specific condition.

There are some limitations in the present study. First, among the 150 products with re-examination reports, about 70 % of products were approved almost a decade ago because of the nature of “re-examination,” which is usually carried out 8 years after approval. Second, re-examination reports do not provide the amendment history of the package insert in detail. Most of the rationale behind the label changes, especially the source evidence for the label changes, was not available in the public domain. As relevant label changes due to safe drug use as a timely safety measure is generally captured in the re-examination report, it is highly unlikely that we underestimated the contribution of the safety information from PMS studies.

5 Conclusions

From the present study, we were able to conclude the following points: it is confirmed that one or two observational PMS studies are commonly conducted during the re-examination period; and there were few PMS studies targeting special populations, especially for geriatric, renal impairment and liver impairment patients. It is therefore important to consider how to collect and assess PMS study safety data in terms of special populations, as well as sample size determination. The major evidence source for safety-related label changes during the re-examination period is the safety reporting system. In comparison, safety-related label change due to a product’s PMS

studies/PMCTs is not frequent, and likewise for efficacy-related label changes.

Further investigations are needed to adequately demonstrate the usefulness of PMS studies, as these studies will play an important role in new products' post-marketing activities. As before, under conditions where worldwide simultaneous drug development was gradually advancing, drug safety data generated by clinical trials or post-marketing activities in western countries could be utilized to consider post-marketing safety measures in Japan. Optimization of post-marketing safety measures will also need urgent attention when global simultaneous drug development is more common and also to prepare for the scenario in the near future in which Japan has a new pharmaceutical product approved first in the world.

Acknowledgments This study was funded by a Health Labour Science Research Grant from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (H24-Iyaku-Shitei-015).

Declaration of Conflicting Interests Kazuhiro Kanmuri was an employee of Pfizer Japan Inc. during the time period of this study. Mamoru Narukawa has no potential conflicts of interest to declare with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet*. 1998;351:1200-1. doi:10.1016/S0140-6736(98)03148-1.
2. Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21:915-20.
3. WHO Policy Perspectives on Medicines. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines—WHO Policy Perspectives on Medicines, No. 009, October 2004. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>. Accessed 18 Oct 2013.
4. Directors of Safety Division Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare [MHLW] and Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW. Risk management plan guidance. http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/mhlw/PFSB-SD-0411-1_PFSB-ELD-0411-1.pdf. Accessed 18 Oct 2013.
5. Yoshioka K, Kosasayama A, Yoshida M, et al. Post marketing surveillance of 13 products: safety and effectiveness. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999;8:31-43.
6. Post-Marketing Surveillance Subcommittee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. Potential of drug use-results survey data for pharmacoepidemiological research. *Jpn J Pharmacoepidemiol*. 2009;14:53-59.
7. International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline. Pharmacovigilance planning E2E. 18 November 2004. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf. Accessed 18 Oct 2013.
8. International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D. 12 November 2003. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf. Accessed 18 Oct 2013.
9. Regulatory Information Task Force Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. Information in English on Japanese Regulatory Affairs. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan (Chapter 4). March 2011. http://www.nihs.go.jp/mhlw/yakuji/yakuji-e_20110502-02.pdf. Accessed 18 Oct 2013.
10. Tanaka K, Morita Y, Kawabe E, Kubota K. Drug use investigation (DUI) and prescription-event monitoring in Japan (J-PEM). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10:653-8. doi:10.1002/pds.642.
11. Iwasaki M, Watanabe T, Ujihara A, Narukawa M. The current status of post-marketing surveillance in Japan and future challenges [in Japanese]. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*. 2012;43:345-51 (Japanese).
12. Kokan A, Kai Y, Kageyama S, Kubota K, Tsutani K, Nishi T, et al. Proposal for the best pharmacovigilance plan in Japan by comparing Japan postmarketing studies to the U.S. postmarketing requirements: the final report from the task force [in Japanese]. *Jpn J Pharmacoepidemiol*. 2012;17:55-66.
13. Tubach F, Lamarque-Garnier V, Castot A; participants of Round Table N° 5 of Giens XXVI. Role of the post-marketing authorisation studies in drug risk surveillance: specifications and methodologies. *Therapie*. 2011;66:355-62.
14. Kiri VA. A pathway to improved prospective observational post-authorization safety studies. *Drug Saf*. 2012;35:711-24. doi:10.2165/11630570-000000000-00000.
15. Lester J, Neyarapally GA, Lipowski E, Graham CF, Hall M, Dal Pan G. Evaluation of FDA safety-related drug label changes in 2010. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:302-5. doi:10.1002/pds.3395.

原著

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)

Research on the Situation and Implications of the Post-marketing All-case 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 so-called “all-case surveillance studies” (post-marketing surveillance studies of all cases the drug was used), which have been conducted in Japan. For nearly 90% of 132 drugs, all-case surveillance studies were conducted for the reason that the number of cases in the pre-market domestic clinical trials was too small. Drugs classified as “antiinfectives for systemic use” and “antineoplastic and immunomodulating agents” accounted for more than 60%. Sample size of the surveillance study was pre-planned in about half of the studies, and the number of the collected cases far exceeded the planned cases in many of the studies. While a large number of responses pointed out “catching all the safety information” as the usefulness of the all-case surveillance study, importance from the viewpoint of risk-minimization such as “providing doctors with necessary information for appropriate use of the drug” and “confirming eligibility of patients in a careful manner” was indicated in some cases. Concerning the operation of the study, a lot of comments called for simplification of the case report form and clarification of the criteria and procedure of ending the study.

抄 録

我が国で従来行われてきたいわゆる「全例調査」(医薬品を使用した全症例を対象とした使用成績調査)について、その実施状況や問題点を包括的に把握すべく、製薬企業に対するアンケート調査を実施した。これまで全例調査が実施された132の医薬品において、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。予定症例数があらかじめ定められていた調査は全体の約半数であり、実際の症例数が予定の症例数を大きく上回る調査が多く認められた。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

実に行える」, 「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。調査の運用に関しては, 調査票の簡素化等を求める意見, 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。

Key words: all-case surveillance study, pharmacovigilance, risk management, drug safety

1. はじめに

新薬の製造販売の承認に際し, 製造販売後の一定期間, すべての使用患者を対象とした使用成績調査を実施することが条件として付されることがある。このような調査は「全例調査」と呼ばれ, 希少疾病用医薬品など国内治験症例が少ない場合や重篤な副作用等の発現が懸念される医薬品の場合に実施が求められることが多い¹⁾。

2012年4月に, 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公表された²⁾。同指針によれば, 医薬品のリスク管理は, 安全性検討事項の特定, 安全性監視活動, リスク最小化活動から構成される。全例調査は, 名称から見れば, このうちの安全性監視活動の一形態として整理できるが, 実態としてはリスク最小化策としての役割が期待されることもある。また, 方法論的に見ると, この全例調査は調査対象症例の選択バイアスがないというメリットを有する一方で, その準備を含めて, 製造販売企業, 医療機関の双方におけるリソースの負担が大きいとの声が聞かれる。

このような背景を踏まえ, 我が国で従来行われてきた「全例調査」について, その実施状況や問題点を包括的に把握し, その改善の方向を検討するべく, 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報告するとともに, 今後の全例調査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2013年(平成25

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)であって, 承認時に「全例調査の実施」の条件が付されたもの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全例調査について情報を収集した。

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, 対象企業の製造販売後調査等管理責任者宛てに, 当該企業の調査対象医薬品のリストとともに調査票を郵送した。1医薬品に係る全例調査1件について1枚の調査票を記入いただく方法とし, 調査票は郵送又は電子メールにより回収した(回答期間は1か月間(2013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, あらかじめ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。

表1 調査項目の概要

1. 調査の背景・目的
2. 調査症例数
3. 調査期間
4. 症例の登録
5. 症例データの収集方法
6. 予定症例数(期間)に到達した後の対応
7. 当該全例調査に要したリソース
8. 当該全例調査の意義
9. 当該全例調査に対する医療関係者の反応[自由記載]
10. その他, リスク管理の観点からみた当該全例調査の意義, 調査の実施・運用上の問題点など[自由記載]

3. 結 果

144の調査対象医薬品の製造販売企業51社に調査票を送付し、132の医薬品（回収率91.7%）について実施された又は実施中の計134の全例調査に関する回答を受領した。なお、1医薬品について効能等毎に複数の全例調査を実施した医薬品が2つあり、また、全例調査の実施が承認条件という形で明確に規定されていなかった医薬品が2つあった。以下、特に断らない場合は、これらを含めて、医薬品ベースの集計では132医薬品を、調査ベースの集計では134調査を対象とした集計・分析結果を示す。

医薬品の内訳は、新有効成分を含有する医薬品が89、それ以外の新薬（効能追加等）が43であった。これら132医薬品の World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical (WHO ATC) 分類による薬効分野の内訳を表2に示す。

3.1 調査の背景・目的

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」を挙げた医薬品が114、「懸念される特定の副作用がある」を挙げた医薬品が17あった。これを希少疾病用医薬品とそれ以外の医

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	5
B 血液と造血器官	9
C 循環器系	5
D 皮膚科用薬	0
G 泌尿生殖器系と性ホルモン	3
H 全身ホルモン製剤（性ホルモンとインスリンを除く）	1
J 全身用抗感染薬	21
L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬	64
M 筋骨格系	7
N 神経系	5
P 抗寄生虫薬、殺虫剤と防虫剤	1
R 呼吸器系	1
S 感覚器	5
V その他	5
合計	132

薬品で分けて図1に示す。希少疾病用医薬品以外の医薬品において「懸念される特定の副作用がある」を挙げた医薬品が相対的に多かった。

「懸念される特定の副作用がある」と回答した医薬品（希少疾病用医薬品及びそれ以外の医薬品）のATC分類は、B（血液と造血器官）が1、J（全身用抗感染薬）が1、L（抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬）が12、M（筋骨格系）が3であった。

3.2 調査症例数

134の全例調査のうち、予定症例数があらかじめ定められていた調査が72（54%）あった。これらのうち既に終了した43の調査について、予定の症例数と実際の症例数の関係を図2に示す。実際の症例数が予定の症例数を上回った調査が多かった。

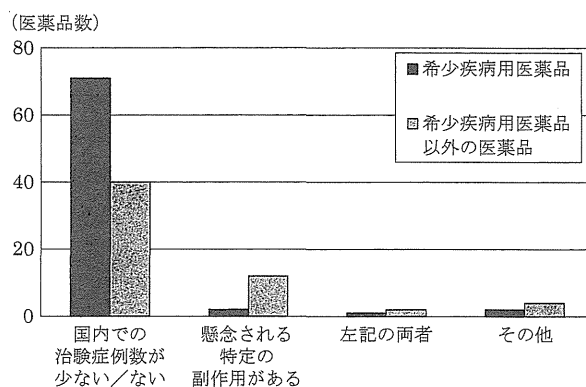


図1 全例調査の背景・目的

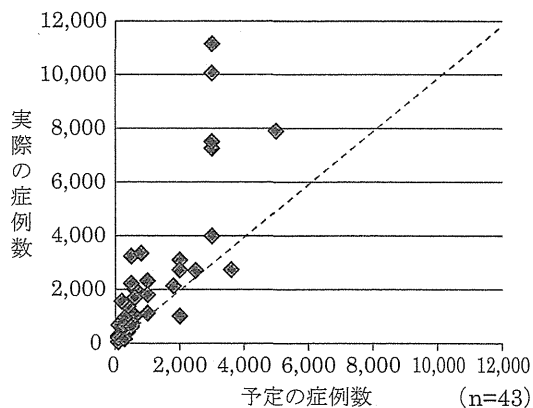


図2 全例調査の予定症例数と実際の症例数の関係

3.3 調査期間

既に終了した57の調査について、実際の調査期間の分布を図3に示す。3年間前後の調査と8年間程度の調査が比較的多く見られた。

3.4 症例の登録

調査における症例の登録方法は、FAXによる登録が83調査(62%)と最も多く、次いでEDC(Electronic Data Capture: 臨床データの電子的取得)(FAX併用を含む)が20調査(15%)であった。症例登録のタイミングは表3に示すとおりであった。3割近くの調査で事前の症例登録が行われていた。

3.5 症例データの収集方法

症例データの収集方法について、紙の調査票によるものが113調査(84%)と大部分を占めた。

3.6 予定症例数(期間)に到達した後の対応

調査の予定症例数(期間)に到達した後、調査を終了したものが17調査、調査を継続したものが20調査、患者登録のみを継続したものが33調査であった。

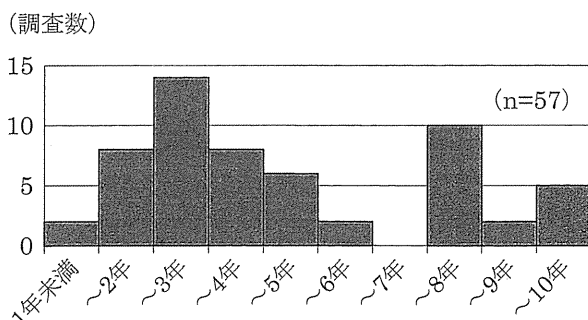


図3 全例調査の実際の調査期間

表3 症例登録のタイミング

方法	件数
各患者への医薬品投与開始前	37 (27.6%)
各患者への医薬品投与開始後	69 (51.5%)
どちらでも可	19 (14.2%)
その他	9 (6.7%)

3.7 当該全例調査に要したリソース

調査対象とした全例調査に要したリソース(直接費用・間接費用)について、仮に同じ医薬品について通常の調査を行った場合のおよそ何倍にあたるかという設問で選択肢形式により回答を求めた。結果は、図4に示すとおり、「あまり変わらない」との回答から「5倍以上」とするものまで様々であった。

調査対象とした全例調査において、医療機関に支払った1症例あたりの報酬総額(調査票の作成費用を含む)を選択肢形式により回答を求めたところ、図5に示すとおり、使用成績調査の標準的な額とされる3万円前後から7万円超に至るまで様々であった(1症例あたりではなく1調査票あたりの額による回答は集計から除外した.)。

3.8 当該全例調査の意義

調査対象とした全例調査の意義について、複数回答可として選択肢形式により回答を求めた結果を希少疾病用医薬品とそれ以外の医薬品で分けて図6-1に示す。さらに、これらの回答項目の中

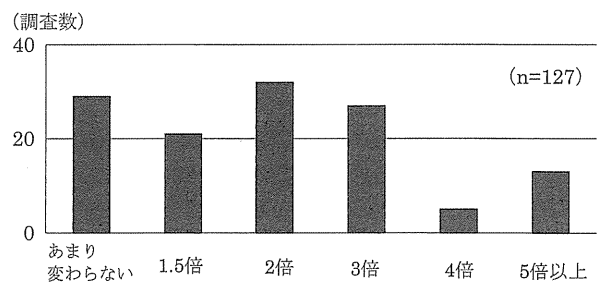


図4 通常の調査と比べた場合の全例調査に要したリソース(直接・間接費用)

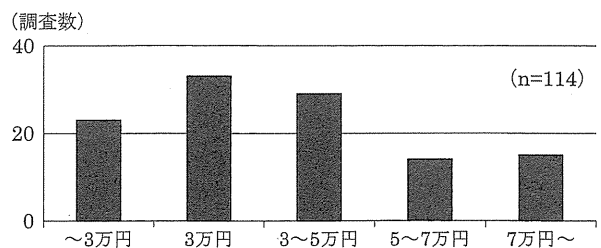


図5 医療機関に支払った1症例あたりの報酬額

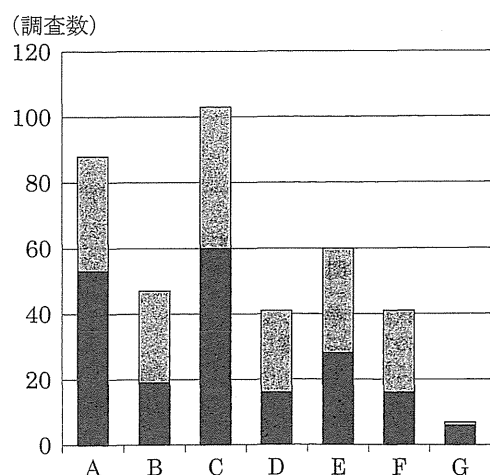


図6-1 全例調査の意義 (複数回答可)

■ 希少疾病用以外の医薬品
 ■ 希少疾病用医薬品

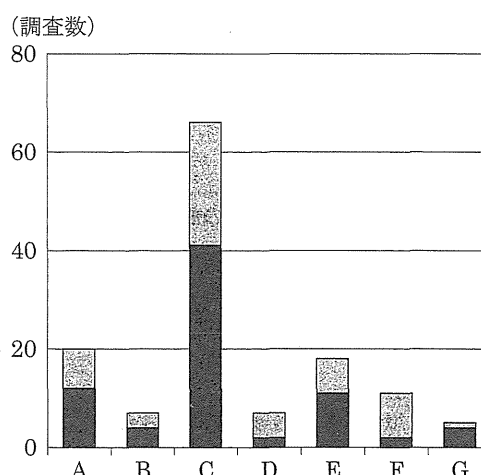


図6-2 全例調査の意義 (一番重要と考えるもの)

A: 症例登録時のバイアスがない
 B: 安全性情報を迅速に把握できる
 C: 安全性情報を確実に把握できる
 D: 適切な施設のみ医薬品を納入できる
 E: 医師等に適正使用のための情報提供等が確実に行える
 F: 投与患者の適格性の確認等が慎重に行える
 G: その他

から一番重要と考えるものを一つ選んでいただいた結果を同様に図6-2に示す。調査の意義のうち一番重要と考えるものとして「C: 安全性情報を確実に把握できる」を挙げた調査が最も多く、次いで「A: 症例登録時のバイアスがない」, 「E: 医師等に適正使用のための情報提供等が確実に行える」, 「F: 投与患者の適格性の確認等が慎重に行える」であった。希少疾病用医薬品以外の医薬品においては、絶対的な件数は低いものの「D: 適切な施設のみ医薬品を納入できる」, 「F: 投与患者の適格性の確認等が慎重に行える」を一番重要と考えるとした回答が相対的に多く見られた。

また、「全例調査という手法をとったために達成できた (他の手法であれば達成できなかった) と

考えられるリスク管理があるか否か」を尋ねたところ、66調査について何らかの回答が得られた。得られた回答の主な内容を表4に整理して示す。一方、62調査については「なし」との回答であった。

3.9 当該全例調査に対する医療関係者の反応

調査対象とした全例調査に対して調査実施医療機関の関係者から示された意見等について、自由記載により回答を求めた。得られた回答の主な内容を表5に整理した。

表4 全例調査だから達成できたこと (主なもの)

項目	主な内容
安全性監視の観点	<ul style="list-style-type: none"> 全ての使用症例における安全性情報が収集できた。 患者数が非常に少ない中で多くの症例情報が収集できた。 バイアスのない実臨床データを収集し、医療現場にフィードバックできた。 適応外使用情報の把握ができた。
リスク最小化の観点	<ul style="list-style-type: none"> 納入施設、処方医師の適格性が確認できた。 投与患者の適格性が確認できた。 医師等に副作用情報が確実に提供できた。

表5 全例調査に対する医療関係者の反応（主なもの）

大項目	主な内容
全例調査の意義・目的	<ul style="list-style-type: none"> ・調査の目的が明確でない。 ・調査の意義・必要性に疑問がある。
調査票記入等の負担, 調査票の簡素化・合理化等	<ul style="list-style-type: none"> ・調査票記入の負担が大きい。 ・調査項目が多すぎる, 調査票が複雑すぎる。 ・調査票の記載様式を企業間で統一してほしい。
多忙な医師等の協力が得にくいとの意見	<ul style="list-style-type: none"> ・多忙な医療現場の状況を考慮してほしい。 ・非協力的な医師への対応に苦慮した。 ・多忙を理由に調査に協力してもらえなかった。
契約締結, 患者登録, 医薬品の使用手続きの煩雑さ	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品使用前の契約手続きが煩わしい。 ・患者登録が負担である。 ・医師の処方権の侵害である。
その他全般的な負担感	<ul style="list-style-type: none"> ・長期間の調査は負担が大きい。 ・転院例の調査は難しい。
調査終了の時期や手続き	<ul style="list-style-type: none"> ・予定症例達成後も何故調査を継続しなければならないのか。 ・登録のみを継続することの必要性が理解できない。
調査の協力が得られたとの意見	<ul style="list-style-type: none"> ・希少疾病等のため調査に協力が得られた。 ・全例調査であったために協力が得られた。

3.10 その他意見

3.1～3.9までの設問への回答の他, 医薬品のリスク管理の観点からみた調査対象全例調査の意義や調査の実施・運用上の問題点について自由記載により回答を求めた。得られた回答の主な内容を表6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³⁾。

4. 考 察

本調査では, 従来, 医薬品製造販売後の使用成績調査の一形態として我が国で行われてきた「全例調査」について, その実施状況や問題点を把握するため, 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9割を超え, 我が国で近年実施されてきた全例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る。

調査結果からみると, 全例調査の承認条件が付された医薬品の薬効分野は, WHO ATC分類でいう「全身用抗感染薬 (J)」, 「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬 (L)」が全体の6割以上を占め, 偏り

が見られた。見方を変えると, これは医療機関の特定の診療科において全例調査が多く行われていることを意味し, 医療関係者からの負担感の声に表れているものと考えられる。全例調査の背景・目的としては, 「国内での治験症例数が少ない／ない」を挙げた医薬品が9割近くを占めたが, これは希少疾病用医薬品に限られるものではなかった。

調査症例数については, 予定症例数があらかじめ定められていた調査は全体の約半数であった。予定の症例数と実際の症例数の関係を見ると, 実際の症例数が予定の症例数を大きく上回る調査が多く認められ, これは予定症例数(期間)に到達した後も調査を継続したとの回答が比較的多くあったこととも合致する。全例調査を計画する際に症例数をあらかじめ定めることの難しさ, いったん開始した調査を終了するタイミングの見極めの難しさを表していると考えられるが, 調査の目的自体が明確に定まっていなかったことも影響しているものと思われる。

全例調査を行う場合の企業側の負荷について情

表6 全例調査に対する全般的な意見（主なもの）

大項目	主な内容
全例調査の全般的な意義	<ul style="list-style-type: none"> ・全く新しい作用機序の薬剤であれば意義がある。 ・重大なリスクがある場合には有意義である。 ・オーファンドラッグの全例調査と、安全性上の懸念からの全例調査ではその進め方が異なる。 ・全例調査の定義、法的位置づけ明確でない。 ・MRの対応を含め、間接的なリソース負荷が大きい。
安全性監視の観点からの全例調査の意義	<ul style="list-style-type: none"> ・バイアスのない安全性データを収集し、解析・検討できる。 ・安全性情報が迅速、確実に把握できる。
リスク最小化の観点からの全例調査の意義	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の納入制限、登録症例の適格性確認、注意喚起によりリスクを低下できる。 ・全ての患者に公平、迅速に治療を提供できない場合がある。
全例調査であることの保証	<ul style="list-style-type: none"> ・効能追加時の全例調査について運用面の検討が必要である。
医療機関の協力	<ul style="list-style-type: none"> ・調査に協力的でない医療機関への対応が課題である。
契約締結、納入制限	<ul style="list-style-type: none"> ・契約締結手続きや医薬品の納入制限により、医療機関、企業、患者に負担がかかる。
調査終了の手続き	<ul style="list-style-type: none"> ・全例調査の終了の基準、手続き等を明確にしてほしい。 ・目標症例到達後、患者の登録のみを継続することの意義・必要性に疑問がある。
希少疾病等における全例調査	<ul style="list-style-type: none"> ・承認までの国内使用例が少なかったことから、安全性、有効性の検討に役立つ。
抗HIV薬の共同調査	<ul style="list-style-type: none"> ・共同調査の手法は実情に合わせて変化してきているが、運用についてまだ改善の余地がある。
他の選択肢の検討	<ul style="list-style-type: none"> ・必要な安全性情報が収集できるのであれば、全例調査以外の手法も検討されるべきである。 ・市販直後調査で代用可能な部分もある。 ・医薬品の流通制限の発生、調査に非協力的な施設の存在を考慮すると、他の選択肢についても検討すべきである。

報を収集するため、全例調査に要したリソース（直接費用・間接費用）について、通常の使用成績調査を行ったと仮定した場合との相対的な数値（比）として回答を求めたところ、「あまり変わらない」との回答が4分の1程度得られた一方で、全体の4分の3程度の調査では、通常調査よりも多くのリソースを要したのと回答であった。また、医療機関に支払った1症例あたりの報酬額も、通常調査で標準的に支払われる額を上回る調査が多かった。これらを合わせ考えると、全例調査には通常調査を上回るリソースが必要とされているものと判断できる。今後、コストに見合ったパフォーマンスが得られているか否かといった観点からの評価も必要ではないかと考える。

全例調査の意義として「安全性情報の確実な把握」を一番重要と考えるものとして挙げた調査が

著しく多かった。これは、多くの調査が国内での治験症例数が少ない又はないことを背景として行われており、製造販売後のすべての使用患者において安全性情報を収集することが目的とされていることと整合する。次いで「症例登録時のバイアスがない」が多かった。これら2項目が医薬品の安全性監視の観点からの意義であるのに対し、「医師等に適正使用のための情報提供等が確実に行える」、「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と考えられる項目を選択した回答もみられた。個別の医薬品ごとに、安全性監視あるいはリスク最小化が調査の主な目的として捉えられていることを示すものとする。「全例調査だから達成できたこと」（表4参照）で得られた回答でも、このことが確認できる。

調査対象とした全例調査に対して調査実施医療機関の関係者から示された反応（表5参照）には様々なものがあった。希少疾病用医薬品であること等から調査に協力が得られたとの肯定的な意見があった一方で、全例調査の意義・目的への疑問、調査票記入に対する負担感、調査実施の契約手続きや患者登録、医薬品の使用手続きの煩雑さ、調査終了時期を巡る事項等について不満や疑問が呈された回答が多く見られた。全例調査に対する全般的な意見（表6参照）においても、新規作用機序の医薬品や患者数の少ない医薬品における全例調査の意義について肯定的・好意的な回答が多数得られた。他方、効能追加時の全例調査において如何に使用全例の情報を把握するかといった実際的な方法論、全例調査終了の基準や手続きの明確化の要望、他の選択肢の検討の提案等の意見が得られた。

全例調査と通常の使用成績調査の手法としての大きな違いは、それが全数調査であるか抽出調査であるかという点である。全数調査では抽出調査に比べて要するリソースが大きくなるのは当然のことであり、目的達成のために相応のリソースを注ぐ意義があるか否かについて、得られる情報及び結果の価値とのバランスの観点から慎重な検討が求められる。患者数が少ない疾患に対する医薬品であり、承認までに得られた臨床試験情報に著しい制限があるようなケースでは、全数調査の実施が正当化されることが多いと考えられる。一方、安全性監視よりもリスク最小化（医薬品の適正使用）に重きを置くべき状況では、「全例調査」という形ではなく、適正使用を確保し得る医療機関に対してのみ医薬品を納入することや医師等に投与患者の適格性の厳格な確認を求めることなどを製造販売業者に対する承認条件として規定する方が、適正使用に対する医療従事者の意識を高め、リスク最小化の実効性を高めることになるのではないかと考える。また、今後は、その利用のため

の環境が整いつつある医療情報データベースを活用した安全性監視も、より積極的に推し進められていくべきであろう。今後、本調査で得られた情報を有効に活用しながら、目的や状況に応じた調査の実効性を高めるための方策について検討を深めていくこととしたい。

謝 辞

調査にご協力いただいた製薬企業各社の関係者に深く感謝申し上げます。

本調査は、平成25年度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。本研究に研究分担者として参画いただき、有益なご意見をいただいた天沼喜美子先生（国立医薬品食品衛生研究所）、堀明子先生（医薬品医療機器総合機構）、前田玲先生（日本製薬団体連合会）、その他研究協力者の先生方に感謝申し上げます。また、データ入力作業等を補助いただいた仲田孝子氏（北里大学大学院薬学研究科）、中川久美子氏（同）、森恵里奈氏（同）にお礼申し上げます。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課。医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査及び市販直後調査に関する Q&A について。2009年9月7日。
- 2) 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。
- 3) 成川 衛。平成25年度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」総括・分担研究報告書。

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

渡邊達也*^{1,2}, 成川 衛¹

北里大学大学院薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)¹
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²

Questionnaire Survey of Post-Marketing Surveillance in Department of Pharmacies

Tatsuya Watanabe*^{1,2} and Mamoru Narukawa¹

Department of Clinical Medicine (Pharmaceutical Medicine),
Kitasato University Graduate School of Pharmaceutical Sciences¹,
Kitasato Institute Hospital, Biomedical Research Center²

{ Received June 3, 2014 }
{ Accepted July 24, 2014 }

Guidance on Risk Management Plan (RMP) for pharmaceuticals was announced in April 2012 in Japan. RMPs include post-marketing pharmacovigilance and risk minimization activities.

Treatment outcome studies have been the main part of post-marketing surveillance (PMS) in Japan, which are carried out based on a contract between a company and a medical institution.

However, there has been no report exploring the relation between pharmacies in medical institutions and treatment outcome studies in general. Therefore, we carried out a questionnaire survey in medical institutions in Tokyo to obtain information on their implementation systems of treatment outcome studies. As a result, pharmacies in 77 of 166 medical institutions are somehow engaged in treatment outcome studies, but most of their duties involve business such as the inquiry counter or the contract. It was also shown that there is little incentive for pharmacies to support treatment outcome studies.

Key words — treatment outcome study, post-marketing surveillance (PMS), reexamination medical institution

緒言

医薬品の安全性情報は「承認時までに収集される情報」と「市販後に収集される情報」の大きく2つに大別される。このうち「承認時までに収集される情報」は主に治験を通じて収集されるが、治験の段階は「5 Toos (too few, too simple, too narrow, too median-aged, too brief)¹⁾」と言われているように、日常診療と比べ非常に限られた条件下で試験が実施されるため、承認時までに収集される情報のみで医薬品の安全性プロファイルを全て明らかにすることは困難である。さらに近年

では、日本での新薬承認申請における海外試験および海外症例の比率が増加している²⁾ 一方、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増加傾向^{3,4)} にあり、市販後の実地医療において日本人の安全性情報等を収集することがますます重要になってきている。

このような状況を踏まえ、市販後の安全対策を強化するため、2012年4月に厚生労働省から「医薬品リスク管理計画指針」が通知された。⁵⁾ 今後は同指針に基づいて作成されたりリスク管理計画に従って、個々の医薬品の製造販売後の安全対策が講じられることになっており、すでに、独立行政

* 〒108-8641 東京都港区白金5-9-1

法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html, 2014年5月17日)ではそれらの情報が公開されている。同指針では、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクおよび重要な不足情報を評価し医薬品安全性監視計画およびリスク最小化計画を策定することとされているが、我が国では従来、市販直後調査、使用成績調査および製造販売後臨床試験が医薬品安全性監視活動として重要な位置を占めてきた。

安全性監視活動のなかでも主要な部分を占める使用成績調査は、「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（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並びに品質、有効性および安全性に関する情報の検出又は確認を行うことを目的とする調査であり、製薬企業および医療機関間の契約に基づき調査が実施されている。使用成績調査を実施するためには契約等の事務手続きや、調査票の記載など様々な業務が発生し、一部の医療機関ではこれらの調査に薬剤部や治験担当部門が関与しているという報告^{6,8)}もあるが、一般的には医師と製薬企業医薬情報担当者（medical representative: MR）間で実施されることが多く、各医療機関の薬剤部が使用成績調査の各業務にどのようにかかわっているかを調査した報告は見当たらない。

そこで今回、医薬品安全性監視活動の1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、医療機関における薬剤部門のかかわりを把握するため、本アンケート調査を実施した。

方 法

2013年8月26日時点で東京都病院薬剤師会に登録されていた599医療機関の薬剤部・薬剤科（課）・薬局（薬剤部門）に対して「医療機関における使用成績調査の実施体制に関するアンケート調査」調査票を郵送した（図1）。調査票は1医療機関1回答とし、回答期間は2013年10月25日～11月22日の約1カ月間とした。調査票の回

収は予め同封された封筒を用いた郵送による回収を原則とし、電子メールによる回収も受け付けた。回収した調査票の情報については機密性の確保に十分注意し、北里大学大学院薬学研究所医薬開発学研究室において集計・解析を行った。

主な調査項目は「医療機関規模、薬剤師の人数」等の基本情報、「使用成績調査の関与部門」、「薬剤部門としての関与」、「薬剤部門として関与している使用成績調査業務」および「薬剤部門としてのインセンティブ」等とした。

結 果

1. 回答医療機関の内訳

599医療機関に調査票を送付し、166医療機関（回収率：27.7%）から回答を得た。166施設のうち、途中の設問から回答のなかった2施設を除く164施設で集計を行ったところ「100床未満（病床なしは除く）」が39施設（23.8%）、「100床以上200床未満」および「400床以上」がそれぞれ34施設（20.7%）であった。また、「病床なし」と回答した医療機関は27施設（16.5%）であった。

医療機関の規模毎に集計をした薬剤部門の平均人数は、常勤（1週間の所定労働時間が32時間以上の者の人数とする）では医療機関の規模が大きくなるほど多くなった（表1）。

2. 使用成績調査を担当している部門

医療機関内で主に使用成績調査を担当している部門を複数回答可で質問したところ、医局および薬剤部門が各々76施設と同数であった。次いで治験・臨床研究部門が28施設、事務部門が17施設、その他が10施設であり、看護部門との回答はなかった。

使用成績調査に少しでも薬剤部門が関与しているかを質問したところ、「関与している」は77施設（47.0%）、「関与していない」は87施設（53.0%）との回答であった。

薬剤部門の関与の有無を医療機関の規模で層別して集計したところ、表2の通り「関与している」と回答した77施設では400床以上の医療機関が27施設（35.1%）と最も多く、「関与していない」