

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

- 回答：薬剤部門の先生に回答をお願いいたします。(1 医療機関 1 回答)

I. 医療機関の基本情報

Q1. 医療機関の規模を教えてください。

- ① 病床なし
- ② 100 床未満
- ③ 100 床以上 200 床未満
- ④ 200 床以上 300 床未満
- ⑤ 300 床以上 400 床未満
- ⑥ 400 床以上

Q2. 薬剤部門における薬剤師数を教えてください

常 勤 ( ) 名…1 週間の所定労働時間が 32 時間以上の者の人数とする。

非常勤 ( ) 名…1 週間の所定労働時間が 32 時間未満の者の人数とする。

II. 使用成績調査への関与【※製造販売後臨床試験（いわゆる第Ⅳ相試験）は除く】

Q3. 医療機関内で使用成績調査業務を主に担当している部門はどこですか？（複数回答可）

- 医局
- 薬剤部門
- 看護部門
- 事務部門
- 治験・臨床研究部門
- その他 ( )

Q4. 薬剤部門として使用成績調査業務に少しでも関与していますか？

- ① はい (→Q5へ)
- ② いいえ (→Q6へ)

Q5. Q4で「はい」と回答した方にお伺いします。

Q5-1. 次の(i)～(vi)の使用成績調査業務に関与していますか？

また「関与している」場合、どのような調査に関与していますか？（複数回答可）

(i) 医師や製薬企業担当者との相談窓口として

- ① 関与していない
- ② 関与している

- 原則、全ての調査
- 全例調査
- 調査期間の長い調査
- 契約症例数の多い調査
- 特別な検査等の実施があるような調査
- その他 ( )

(ii) 契約手続き

- ① 関与していない
- ② 関与している

- 原則、全ての調査
- 全例調査
- 調査期間の長い調査
- 契約症例数の多い調査
- 特別な検査等の実施があるような調査
- その他 ( )

(iii) 調査対象者の抽出作業

- ① 関与していない
- ② 関与している

- 原則、全ての調査
- 全例調査
- 調査期間の長い調査
- 契約症例数の多い調査
- 特別な検査等の実施があるような調査
- その他 ( )

(iv) 症例登録

- ① 関与していない
- ② 関与している

- 原則、全ての調査
- 全例調査
- 調査期間の長い調査
- 契約症例数の多い調査
- 特別な検査等の実施があるような調査
- その他 ( )

(v) 調査票の記載（医学的判断を除く部分）

- ① 関与していない
- ② 関与している

- 原則、全ての調査
- 全例調査
- 調査期間の長い調査
- 契約症例数の多い調査
- 特別な検査等の実施があるような調査
- その他 ( )

(vi) 再調査への対応

- ① 関与していない
- ② 関与している

- 原則、全ての調査
- 全例調査
- 調査期間の長い調査
- 契約症例数の多い調査
- 特別な検査等の実施があるような調査
- その他 ( )

Q5-2. 薬剤部門として全例調査に関与した経験はありますか？

経験のある場合、通常の使用成績調査と比べてどの業務が大変でしたか？

- ① 関与経験なし
- ② 関与経験あり

どの業務が特に大変でしたか？（複数回答可）

- 医師や製薬企業担当者との相談窓口
- 契約手続き
- 調査対象者の抽出作業
- 症例登録
- 調査票の記載（医学的判断を除く部分）
- 再調査への対応
- その他 ( )

Q5-3. 使用成績調査業務に関与することで薬剤部門として研究費の配分等のインセンティブはありますか？

- ① ない
- ② ある

どのようなインセンティブがありますか？

↳ (自由記載: )

Q6. Q4で「いいえ」と回答した方にお伺いします。

Q6-1. 今後、薬剤部門で使用成績調査業務に関与する予定はありますか？

- ① ない
- ② ある

どのような業務に関与する予定ですか？（複数回答可）

- 医師や製薬企業担当者との相談窓口として
- 契約手続き
- 調査対象者の抽出作業
- 症例登録
- 調査票の記載（医学的判断を除く部分）
- 再調査への対応
- その他 ( )

Q7. 使用成績調査に関してご意見、コメント等ございましたら下記にご記入ください。

図1 アンケート調査票

表1 回答医療機関の規模と薬剤師人数の内訳

医療機関の規模 (164 施設)	施設数 (%)	平均常勤人数 <sup>※</sup>	平均非常勤人数 <sup>※</sup>
病床なし	27 (16.5)	1.8	0.74
100 床未満	39 (23.8)	3.1	0.86
100 床以上 200 床未満	34 (20.7)	5.1	0.85
200 床以上 300 床未満	17 (10.4)	8.3	1.8
300 床以上 400 床未満	12 (7.3)	11.6	1.3
400 床以上	34 (20.7)	27.4	2.5
回答なし	1 (0.6)	-	-

※常勤… 1 週間の所定労働時間が 32 時間以上の者の人数とした。非常勤… 1 週間の所定労働時間が 32 時間未満の者の人数とした。

表2 医療機関規模と使用成績調査業務への薬剤部門の関与

医療機関の規模	薬剤部門が関与し ている施設数 (%)	薬剤部門が関与して いない施設数 (%)	全例調査への関与が 経験ある <sup>※</sup> 施設数 (%)
	(n = 77)	(n = 87)	(n = 51)
病床なし	4 (5.2)	23 (26.4)	2 (3.9)
100 床未満	10 (13.0)	29 (33.3)	3 (5.9)
100 床以上 200 床未満	16 (20.8)	18 (20.7)	9 (17.6)
200 床以上 300 床未満	9 (11.7)	8 (9.2)	7 (13.7)
300 床以上 400 床未満	10 (13.0)	2 (2.3)	9 (17.6)
400 床以上	27 (35.1)	7 (8.0)	20 (39.2)
回答なし	1 (1.3)	-	1 (2.0)

※使用成績調査業務に薬剤部門が少しでも関与していると回答した 77 施設に「全例調査」への関与経験を質問した。

と回答した 87 施設では 100 床未満の医療機関が 29 施設 (33.3%) と最も多かった。

### 3. 薬剤部門として使用成績調査各業務への関与

使用成績調査に薬剤部門が少しでも関与していると回答をした 77 施設に対し、次の (i) ~ (vi) の各使用成績調査業務について薬剤部門として関与しているかを質問した。このうち、(i) および (ii) を事務的業務、(iii) ~ (vi) をデータ収集に直結する業務とした。

- (i) 医師や製薬企業担当者との相談窓口として
- (ii) 契約手続き
- (iii) 調査対象者の抽出作業
- (iv) 症例登録
- (v) 医学的判断を除く調査票の記載
- (vi) 再調査への対応

その結果、図 2 の通り 77 施設のうち「(i) 医師や製薬企業担当者との相談窓口として」への関与が 69 施設 (89.6%)、「(ii) 契約手続き」への関与が 50 施設 (64.9%) と使用成績調査開始前までに実施する事務的業務では高い割合を示す一

方、「(iii) 調査対象者の抽出作業」への関与は 19 施設 (24.7%)、「(iv) 症例登録」への関与は 16 施設 (20.8%)、「(v) 医学的判断を除く調査票の記載」への関与は 18 施設 (23.4%) および「(vi) 再調査への対応」への関与は 20 施設 (26.0%) と使用成績調査開始後に発生しデータ収集に直結する業務への関与は低かった。

各業務について「関与している」と回答した場合、使用成績調査の調査形態による差を調べるため、「原則、全ての調査」、「全例調査 (全症例を対象とした使用成績調査)」、「調査期間の長い調査」、「契約症例数の多い調査」および「特別な検査等の実施があるような調査」のなかで、関与している調査はどのような調査であるかをあわせて質問したが、「原則、全ての調査」との回答が多く、調査形態による薬剤部門の関与の違いは見いだせなかった。

同様に使用成績調査に薬剤部門が少しでも関与していると回答をした 77 施設に対し、全例調査に薬剤部門が関与した経験があるかを質問したところ、77 施設のうち 51 施設 (66.2%) で「全例

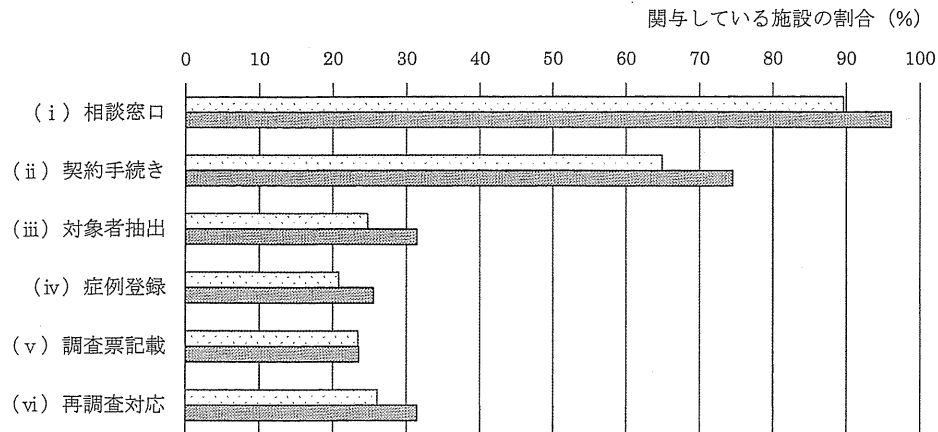


図2 使用成績調査の各業務に対する薬剤部門の関与割合

□ 薬剤部門として「使用成績調査業務に少しでも関与している」と回答した施設 (77 施設), ▨ 薬剤部門として「全例調査に関与した経験あり」と回答した施設 (51 施設).

調査への関与経験あり」, 26 施設 (33.8%) で「全例調査への関与経験なし」との回答であった。また 51 施設の医療機関規模をみたところ 400 床以上の医療機関が 20 施設と最も多かった (表 2)。全例調査に関与した経験のある 51 施設において、使用成績調査の各業務への関与割合を集計したところ、図 2 の通り「(iii) 調査対象者の抽出作業」が 16 施設 (31.4%)、「(iv) 症例登録」が 13 施設 (25.5%)、「(v) 医学的判断を除く調査票の記載」が 12 施設 (23.5%) および「(vi) 再調査への対応」が 16 施設 (31.4%) と、全 77 施設での集計と比べデータ収集に直結する業務に関与する割合が多くなった。

薬剤部門として全例調査に関与した経験のある 51 施設に対して、通常の使用成績調査と比べて全例調査で負担と感じた業務を複数回答で質問したところ、「(i) 医師や製薬企業担当者との相談窓口として」は 56.9%、「(ii) 契約手続き」は

39.2%、「(iii) 調査対象者の抽出作業」は 11.8%、「(iv) 症例登録」は 23.5%、「(v) 医学的判断を除く調査票の記載」は 9.8%、「(vi) 再調査への対応」は 3.9%であった。また、「その他」とした回答は 5.9%であった。

#### 4. 薬剤部門としての研究費配分等のインセンティブ

使用成績調査に薬剤部門が少しでも関与していると回答をした 77 施設に対し、使用成績調査に関与した際に薬剤部門に研究費配分等のインセンティブがあるかを質問したところ、「あり」が 11 施設 (14.3%)、「なし」が 64 施設 (83.1%)、「回答なし」が 2 施設 (2.6%) であり、医療機関の規模としては表 3 の通りであった。また、「あり」と回答した施設にどのようなインセンティブがあるかを質問したところ、「研究費の配分」や「調査費用の〇%が配分される」と回答した施設が 8

表 3 医療機関の規模と薬剤部門としてのインセンティブの有無

医療機関の規模	インセンティブあり (11 施設)	インセンティブなし (64 施設)	回答なし (2 施設)
病床なし	—	4	—
100 床未満	—	9	1
100 床以上 200 床未満	—	16	—
200 床以上 300 床未満	3	6	—
300 床以上 400 床未満	3	7	—
400 床以上	5	21	1
回答なし	—	1	—

対象：使用成績調査業務に薬剤部門が少しでも関与していると回答した 77 施設。

施設, 「事務経費として薬剤部門に配分される」と回答した施設が2施設, および「倫理審査の費用」という回答が1施設であった。

#### 5. 今後の使用成績調査業務への関与

現在, 使用成績調査業務に関与していないと回答をした87施設に対し, 今後, 関与する予定があるかを質問した。その結果, 「関与の予定があり」と回答したのは4施設(4.6%)のみで, 79施設(90.8%)が「関与の予定はない」との回答であった。また, 未回答が4施設(4.6%)であった。

## 考 察

集計対象とした164施設のうち, 使用成績調査に薬剤部門が少しでも関与していると回答した医療機関は77施設と全体の約半数を占め, これらの施設で行われている使用成績調査に関する業務は「(i) 医師や製薬企業担当者との相談窓口として」および「(ii) 契約手続き」に関与する割合が高く, 「(iii) 調査対象者の抽出作業」, 「(iv) 症例登録」, 「(v) 医学的判断を除く調査票の記載」および「(vi) 再調査への対応」等の割合は低いことから, 薬剤部門はデータ収集に直結する業務に比べ調査開始前の事務手続き業務に関与することが多いと考えられた。また, 各業務について「関与あり」と回答した場合, どのような調査で関与しているか質問をしたが, 「原則, 全ての調査」との回答が多かった。この質問では「全例調査(全症例を対象とした使用成績調査)」, 「調査期間の長い調査」, 「契約症例数の多い調査」および「特別な検査等の実施があるような調査」を選択肢として挙げ, このような通常の使用成績調査に比べると手間がかかると予想される調査では症例登録や調査作成等に時間がかかると考えられることから, 薬剤部門が協力をする割合が高くなると考えたが, 予想に反して「原則, 全ての調査」が最も多くなった。これらのことから, 薬剤部門の使用成績調査業務への関与は調査の手間を勘案したうえでその都度関与すべきかを決めているというよりも, 各業務についてある程度一律的な関与であることが示唆された。

製造販売後調査の調査票は調査項目の種類, 名称および表現方法等, 製薬企業毎に異なる部分が多いとの報告があり, 使用成績調査の調査票を統一化することで記入時間の短縮や多忙な業務の間でも調査票作成が行え, より多くの情報記入につながるとされている。<sup>9)</sup>特に近年, 全例調査の実施が承認の条件として付されることが増えてきているが,<sup>10)</sup>そのような医薬品は国内での治験症例数が概ね100症例未満と非常に少なく国内では極めて限られた使用経験しかない状態で市販されている医薬品<sup>3,11)</sup>であったり, 腫瘍用薬, その他代謝性医薬品, 化学療法薬および生物学的製剤など市販後の使用で副作用が懸念される医薬品<sup>11)</sup>も多く, 市販後の使用成績調査がますます重要な位置づけになってきていると考えられる。

今回の調査で薬剤部門が使用成績調査の各業務にどの程度かかわっているかを調査したが, 薬剤部門がデータ収集に直結する業務への関与割合は3割程度にとどまっているという現状が明らかになり, また薬剤部門が関与している場合でも「原則, 全ての調査」が最も多かった。この理由の1つとして使用成績調査業務に関与した際に, 薬剤部門に配分される研究費等のインセンティブが与えられていないために関与する割合が少ないという仮説を考え質問項目とした。その結果, 現在, 使用成績調査業務に薬剤部門が少しでも関与している施設は77施設であったが, そのうち薬剤部門に対して何らかのインセンティブを与えている医療機関は11施設(14.3%)という結果を得た。これは現在薬剤部門が関与している業務(図2)からもわかる通り, 「(i) 医師や製薬企業担当者との相談窓口として」や「(ii) 契約手続き」等の事務的業務が中心のため薬剤部門に対してインセンティブを与えている施設が少ないと考えた。また, 表4の通り使用成績調査の各業務と薬剤部門に対するインセンティブの有無を集計したところ, データ収集に直結する業務である「(iii) 調査対象者の抽出」, 「(iv) 症例登録」, 「(v) 医学的判断を除く調査票の記載」および「(vi) 再調査への対応」に薬剤部門が関与している施設であっても, 薬剤部門に対してインセンティブを与えているのは2~3施設のみであったため, イン

表 4 各使用成績調査業務と薬剤部門に対するインセンティブの有無

使用成績調査の各業務	インセンティブの有無		
	ありの施設 (11 施設)	なしの施設 (64 施設)	回答なし (2 施設)
(i) 相談窓口	10	57	2
(ii) 契約手続き	7	41	2
(iii) 対象者抽出	2	16	1
(iv) 症例登録	3	13	0
(v) 調査の記載	2	16	0
(vi) 再調査対応	3	17	0

インセンティブの有無と薬剤部門が使用成績調査業務のデータ収集に直結する業務に関与することはあまり関連がないことが示唆された。

全例調査が承認条件に付された際、当該医薬品を使用する医療機関が使用成績調査に協力をする必要があるので、薬剤部門に対してのインセンティブの有無で医療機関としての調査協力を断ることはない。しかしこのようなケースでは、承認条件として付された全例調査が義務であるが故に調査票の記載や再調査への対応等は医療機関内のいずれかの部門で対応しなければならず医療機関にとって負担になっていると考える。そのため仮に薬剤部門に限らず調査に協力する部門に対して何らかのインセンティブを与えることができれば各部門の協力を仰ぎやすく、結果としてより質の高い使用成績調査を実施することができると考える。

しかし、使用成績調査の調査費用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Ⅲ-4 調査・研究委託に関する基準（改定平成17年12月22日公正取引委員会届出）により「報酬の総額は1症例あたり1万円を超えない額を目安とする。調査内容が特に難しいことなどにより長時間の作業を要するものであっても1症例あたり3万円を超えない額を目安とする。なお、長期観察または特定期間毎の報告が求められる場合には1調査票あたりとすることができる」とされている。また例えば医師の負担軽減を目的に臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator: CRC）が調査票作成補助に関与する場合であっても、調査票の作成費用は報酬額の一部と考えられ原則としてCRC費用を別途支払うことはできないとされている。<sup>12)</sup> 全例調査など調査に手間の

かかるものでは特例の取り扱いもあるが、いずれにせよ医療機関の収入としては少額で医療機関内の協力部門に対してインセンティブを支払うことは難しく、結果として多くの業務は医局を中心の実施せざるを得ない状況につながっていると考えられる。市販直後調査では薬剤部門の関与による介入効果と費用を検討した報告<sup>13)</sup>もあり、使用成績調査においても業務量に応じたインセンティブの配分等の工夫等について医療機関内のみならず製薬企業を含めた大きな枠組みの中で議論をする必要があると考える。

本アンケート調査の限界として、今回の対象は東京都病院薬剤師会登録医療機関599施設のみで、回収率も約3割と決して高い値ではなかったことが挙げられる。また、「結果2. 使用成績調査を担当している部門」で使用成績調査を「主に薬剤部が担当をしている」と回答した施設のうち、幾つかの施設は次の「薬剤部門として使用成績調査業務に少しでも関与しているか」の質問で「いいえ」と回答をしている。そのため、今回の調査では「薬剤部門として使用成績調査に少しでも関与している」とした77施設での薬剤部門の使用成績調査業務へのかかわりを把握するにとどまると考える。

近年、国内症例数が極端に少ない状況で承認される医薬品もあり、市販後の安全対策の一環として使用成績調査はますます重要な位置づけになってきている。それに伴い、全例調査や調査項目が非常に多い使用成績調査も増えており、現在のよう調査を医局にまかせきりでは医師の負担はますます増えるばかりか、市販後の情報源として非常に有益な役割を果たしている使用成績調査の

「質」そのものに影響がでる可能性もある。しかし、現在、薬剤部門が使用成績調査業務に関与していない施設に対し、今後薬剤部門として関与する予定があるかを質問したところ約9割の施設が「関与の予定はない」との回答であった。また、アンケート調査のコメント欄には、複数の回答者より「日常診療の使用実態下で実施される使用成績調査にもかかわらず日常診療では実施されないアンケート調査や患者日誌の記載依頼、あたかも医薬品の販売促進や研究費のバラマキのような調査を経験した」という調査形態に関するコメントもあったことから、今後、使用成績調査の「質」を調査することや、医療機関としてあまり負担にならず効率的に使用成績調査を実施するためにはどのような方策が有効であるかを検討することも必要ではないかと考える。

## 謝 辞

本アンケート調査にご協力いただきました東京都病院薬剤師会登録医療機関・薬剤部門の皆様へ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部として実施された。

## 引用文献

- 1) Rogers A S, Adverse Drug Events: Identification and Attribution, *Drug Intell Clin Pharm*, 1987, **21**, 915-920.
- 2) 源田浩一, 国内承認新薬にみる外国臨床試験データの使用状況, 政策研ニュース, 2012, **35**, 43-45.
- 3) 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**, 37-39.
- 4) 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**, 243-246.
- 5) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 医薬品リスク管理計画指針について, 薬食安発0411第1号, 薬食審査発0411第2号, 平成24年4月11日.
- 6) 野村守弘, 秦 多恵子, 家田正子, 桑野寛行, 森山健三, 医薬品の安全性を評価するための臨床検査データの取り扱い-市販後調査における安全性データの活用-, 医療薬学, 2005, **31**, 41-46.
- 7) 佐原恵美子, 近藤泰礼, 水上聡子, 白武美紀, 石田浩子, 村山哲史, 原田好子, 馬場喜弓, 日比野礼子, 佐瀬一洋, PMSに取り組む薬剤部の実例報告-順天堂医院の例, 月刊薬事, 2010, **52**, 1149-1154.
- 8) 氏原 淳, PMSに取り組むCRCの実例報告-北里大学北里研究所病院の例, 月刊薬事, 2010, **52**, 1155-1161.
- 9) 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**, 1105-1112.
- 10) 山田雅信, 最近なぜ「全例調査」が多いのか? -全例調査が承認条件とされる新薬承認の現状, 月刊薬事, 2013, **55**, 767-770.
- 11) 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**, 345-351.
- 12) 財団法人日本公定書協会企画編集, 製造販売後安全管理・調査担当者必携 PMSの概要とノウハウ, 株式会社じほう, 東京, 2008, pp81-94.
- 13) 野村守弘, 桑野寛行, 家田正子, 市川泰子, 柳原喜恵, 石田定廣, 福岡正博, 医療機関における市販直後調査への対応と課題 -調査への薬剤師介入効果と労力・費用について-, 医療薬学, 2003, **29**, 294-299.

## 医薬品の使用成績調査の現状と今後

成川 衛\*

### Actual State and Future Perspective of Post-marketing Surveillance Studies of Pharmaceuticals in Japan

Mamoru NARUKAWA\*

#### 1. はじめに

医薬品の使用成績調査は、「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」(GPSP 省令)において、「製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、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、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査」と規定されている。

使用成績調査の歴史は、1960年代後半に開始されたその前身の「副作用調査」に遡る。当時、大学付属病院及び国立病院の協力の下で副作用モニタリング制度が開始されたが、医療機関から寄せられる自発報告数は非常に少なく、製薬企業による副作用調査はそれを補完する意味もあったようである<sup>1,2)</sup>。その後、1980年(昭和55年)の薬事法改正において再審査制度が法制化され、使用成績調査の規定も盛り込まれた。

この使用成績調査に関して、厚生省(当時)から1997年3月に示されたガイドラインには、「調査症例数は医薬品の特性等に応じて設定するが、0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%以上の信頼度で検出できるよう、通常、最低3,000例とする」と記されていた<sup>3)</sup>。久保田は、この記述に言及しながら、使用成績調査は「未知の副作用の発見という自発報告の本来の役割を代替する性格を色濃く持っていた」と指摘している<sup>4)</sup>。その後、新薬の市販直

後調査制度の導入などを内容として2000年末に「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」(GPMS 省令)が改正された際、この使用成績調査についても方針の見直しが行われ<sup>5)</sup>、前述のガイドラインは廃止されたが、調査の手法に実質的な変化はみられないまま、現在に至っている。

#### 2. 本稿の背景及び目的

近年、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が高まっている。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<sup>6,7)</sup>。わが国においては、「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)等を踏まえて、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<sup>8)</sup>、実施に移された。

リスク管理計画の重要な柱である「安全性監視」の手段の一つとして、従来わが国で実施されてきた使用成績調査については、上述のように、数十年前から定着したいわゆ

\* 北里大学大学院薬学研究科 臨床医学(医薬開発学) 東京都港区白金5-9-1(〒108-8641) Pharmaceutical Medicine, Kitasato University Graduate School of Pharmaceutical Sciences 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

Table 1 使用成績調査の見直しの概要

使用成績調査については、これまで一律に 3,000 例について調査することを原則として運用してきたところであるが、副作用等に関する企業報告制度、安全性定期報告制度、治験規模の増大及び承認審査体制の強化等の安全対策上の諸制度の定着等の状況を踏まえ、一律に症例数を 3,000 例に限定するのではなく、特定の副作用に焦点を当てた安全性の把握、希少疾病用医薬品等治験の症例数の収集が困難な場合の安全性の把握等に重点を置いた仕組みに見直すこととする。(2000 年 12 月)

る「3,000 例調査」のスタイルが未だに踏襲されており、実質的に全ての新薬(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 例程度の使用成績に関する情報が収集されるとの対応がなされている。この状況は、2000 年末のガイドラインの見直し、2005 年の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)<sup>9)</sup>の国内公表を経てもなお変わらず、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<sup>4, 10, 11)</sup>。

また、最近、新薬の製造販売の承認に際し、製造販売後の一定期間、全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多くなってきた。このような使用成績調査は「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<sup>12-14)</sup>。方法論的にみると、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が、一方で、実施目的の不明確さや製造販売企業、医療機関の双方におけるリソース負担の観点から改善を求める声も聞かれる。

筆者は、厚生労働科学研究費補助金(医薬品等規制調和・評価研究事業)「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」の研究代表者として、各界からの専門家に研究分担者・研究協力者として参画いただきながら、RMP 制度の効果的な実施のための方策等を種々の視点から検討してきた。その中の安全性監視のあり方に関する検討の中で、現在の使用成績調査全般及び全例調査の実施状況及び問題点等について製薬企業の協力を得てアンケート調査を行い、結果を報告したところである<sup>15, 16)</sup>。

本稿では、それらの結果の概要をまとめて紹介した上で、使用成績調査を含めた今後の市販後安全性監視のあり方について考察する。

### 3. 使用成績調査の現状

#### 3.1 調査結果の概要

2001 年 4 月から 2010 年 3 月の間に製造販売承認がなされた 405 の新医薬品(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)を製造販売する企業に対して調査票を送付し、363 医薬品・586 件の使用成績調査に関する情報を収集した。

使用成績調査の内訳は、通常の使用成績調査が約 35%、特定使用成績調査が約 65%であった。特定使用成績調査の中で、小児、高齢者、妊産婦、腎・肝機能障害者を対象とした調査は非常に少なく、長期使用者あるいはその他の患者群を対象としたものが多くを占めた。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。

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」などを例数設定の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 ガイドラインの公表後もその基本的手法に変化はみ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つたが、その大半は副作用の発現頻度情報の改訂であつた。(Table 2)

#### 3.2 使用成績調査に関する考察

使用成績調査によって得られた情報とそれに基づく安全対策上の対応を整理してみると、4 割強の使用成績調査において調査で得られた情報が「ある」との回答があり、そのうちの約半数が添付文書(使用上の注意、又は臨床成績の項)の改訂に繋がっていた。しかし、その大半は副作用の発現頻度情報の改訂であつた。また、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。この結果からみると、安全

Table 2 アンケート調査結果から分かったこと

- 使用成績調査について、従来の手法や考え方に変化は見られていない(曖昧な目的、定型的なデザインなど)。
- 調査で得られた情報の安全対策への寄与は少ない。
- 特別な集団(小児、高齢者など)における情報収集は積極的に行われていない。



対策への寄与の観点からの使用成績調査の意義は限定的であるものと判断する。

使用成績調査の意義として書かれた意見(自由記載)の中に、例えば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回答がみられたことは興味深かった。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いえば、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その情報は別の情報源(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、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であろう。

## 4. 全例調査の現状

### 4.1 調査結果の概要

2001年4月から2013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144医薬品を製造販売する企業に対して調査票を送付し、132医薬品に係る全例調査に関する情報を収集した。

全例調査の背景・目的として「国内での治験症例数が少ない／ない」を挙げたものが9割近くを占め、薬効分野(WHO ATC分類)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。

全例調査に要した企業側のリソース(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症例当たりの報酬額も、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。

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。

### 4.2 全例調査に関する考察

全例調査の承認条件が付された医薬品の薬効分野には偏りがみられたが、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た。調査症例数については、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も合致した。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、一旦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ともに、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。

全例調査に要するリソースを正確かつ簡易に測定することは難しいが、今回用いた相対的な指標によれば、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ことが推測でき、これは当然の結果と考える。全例調査に対して医療関係者から示された反応(自由記載)には様々なものがあり、調査への協力の観点から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みられた。

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自明のことであり、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。また、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も

のと考える。

## 5. これからの市販後安全性監視のあり方

最後に、3.及び4.に示した二つの調査結果も踏まえた今後の市販後安全性監視のあり方に関する私見を述べることにしたい。概要をTable 3に整理した。

使用成績調査全般については、現在はほぼ全ての新薬について実施されている使用成績調査を、必要時に(必要と判断される品目において)行う調査と位置付けることが重要と考える。使用成績調査が導入された当時と比べると、現在は、世界的にみてもまた日本国内をみても有害事象(副作用)自発報告件数が増加するとともに、そのデータベースが規制当局により公開され一般に利用可能となっている。また、レセプト、電子カルテなどの医療情報データベースを利用した薬剤疫学的手法を交えた安全性に関する調査研究も積極的に行われるようになるなど、医薬品の安全性監視を巡る環境が劇的に変化している。市販直後調査も定着した。

一方で、集団の小ささゆえにルーチンな自発報告では安全性情報を十分に収集することが困難な集団(小児、高齢者、妊産婦など)においてこそ、追加の安全性監視活動(特定使用成績調査)によって早期に十分な情報を集積すべきではないだろうか。その際には、調査事項の重点化(調査票の簡素化)も検討する必要がある。

このように、種々の観点から調査の重点化を図ることが医療従事者の負担を下げ、同時に調査の質、信頼性を上げることにつながるもの考える。

Table 3 今後の市販後安全性監視のあり方

- 使用成績調査全般について
  - ルーチンな調査とせず、必要時に行う調査とする。
  - 使用成績調査を行う際には以下の対応を前提とする。
    - ▶ 特別な集団における調査(特定使用成績調査)に重点化する。
    - ▶ 調査事項を重点化する、調査票を簡素化する。
- 全例調査について
  - 実施条件を整理する。
    - ▶ リスク最小化が主目的であるならば、リスク最小化策自体を承認条件とする。
  - 全例調査を行う際には以下の対応を前提とする。
    - ▶ 全数調査の必要性(抽出調査ではなぜ不十分か)を明示する。
    - ▶ 調査事項を重点化する、調査票を簡素化する。
  - 調査の終了手続きを明確化(ルール化)する。
- ▶ その他
  - データベース(医療情報DB、自発報告DB)を利用した安全性監視を推進・奨励する。そのための規制環境を整える。

全例調査については、近年は、承認される新薬の3割程度にその実施が義務付けられているのが実態である。真に必要なものが実施が指示されていると思われるもの、過去の事例等との横並びの観点で行われているものなど、様々なものが入り交っている感がある。その目的を問い直す時期に来ているのではないだろうか。

まず検討すべきは、実施条件の整理と、特に医療従事者に向けたその必要性の明示である。「全例調査」という、ある意味で親しまれた便利な言葉で安全対策の全てをカバーすることは不可能であるし、RMPの趣旨に合致するものでもない。医薬品のリスク管理は、それに関係する人々、特に医療従事者にその目的が十分に理解されて初めて効果を発揮するものである。このため、全数調査とすることの必要性、言い換えれば抽出調査その他の手法ではなぜ目的が達成できないのかを対外的に明示することが重要である。併せて、調査事項の重点化(調査票の簡素化)や患者登録手続きの簡素化など、調査に関与する医療従事者の負担を下げる方策を検討するとともに、一旦開始した全例調査を止める条件と手順についても一定程度のルール化が必要と考える。

医薬品の安全性に関する評価・判断を行うためのデータは多いに越したことはない。その意味では、使用全症例のデータが得られることは魅力である。一方で、調査には相応のリソースが必要となることもまた事実である。「注入したリソースの大きさ」と「得られた情報の価値」のバランスの観点からも全例調査の意義の評価がなされることを望みたい。

製造販売承認の取得に向けた臨床開発においては、早期の承認取得に向けた個々の臨床試験及び開発プログラム全体の効率化のための検討が絶え間なく行われる。一方、市販後の安全対策業務においては、そのような意識が薄くなるのは仕方がないことなのだろうか。あらかじめ定められた8年又は10年後の再審査申請が一つのマイルストーンになり、特段の問題がなく再審査を迎えることが一種の「成功」と定義されるのかもしれない。しかし、世界は急速に動いている。医薬品の安全対策、特に安全性監視活動は、新薬の承認取得を目指した国際共同開発と同様に、今後ますます国際的な協調が重要となってくる。効率化、多様化のための取り組みも求められることになる。

わが国の医薬品安全性監視は、使用成績調査と自発報告を主な(唯一無二の)情報ソースとしてきた感がある。今後は、それらに大幅な改善を加え発展させるとともに、情報技術の進歩の波に乗りながら、各種データベースを利用した安全性監視を奨励し、推進していく必要がある。医薬品安全対策を巡る規制もそれに合わせて、あるいは更に推進するために進化していく必要があることも強調したい。

文 献

- 1) 厚生省. 厚生白書(昭和44年版)
- 2) 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, p. 653-658.
- 3) 厚生省薬務局安全課長. 医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン. 薬安第34号, 平成9年3月27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), p.1-7.
- 5) 厚生省医薬安全局長. 医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて. 医薬発第1324号, 平成12年12月27日.
- 6) European Medicines Agency. Guideline on risk management for medicinal products for human use. November 2005.
- 7) 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.
- 8) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長・厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 医薬品リスク管理計画指針について. 薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号, 平成24年4月11日.
- 9) 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. 医薬品安全性監視の計画について. 薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号, 平成17年9月16日.
- 10) 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), p.305-308.
- 11) 鍵村達夫, 久保田潔, 近藤達也, 土井脩. 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—. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.* 2013, 44 (5), p.378-389.
- 12) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課. 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. 事務連絡, 平成21年9月7日.
- 13) 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), p.345-351.
- 14) 山田雅信. 最近なぜ「全例調査」が多いのか?—全例調査が承認条件とされる新薬承認の現状. *月刊薬事.* 2013, 55 (5), p.767-770.
- 15) 成川衛. 医薬品の使用成績調査の実施状況及び意義に関する調査研究(アンケート調査に基づく考察). *レギュラトリーサイエンス学会誌.* 2014, 4 (1), p.11-19.
- 16) 成川衛. 医薬品製造販売後の全例調査の実施状況及び意義に関する調査研究(アンケート調査に基づく考察). *レギュラトリーサイエンス学会誌.* 2014, 4 (3), p.199-206.

●企画／医薬品リスク管理計画(RMP)の現状と今後

## 2. RMP 制度の着実かつ効果的な実施に向けて

成川 衛

北里大学大学院 薬学研究科

<抄録> 医薬品リスク管理計画 (RMP) 指針の施行から 1 年半を過ぎ、日本の RMP 制度は実質的に動き出した。従前、市販後安全性監視において中心的な役割を果たしてきた使用成績調査は、再審査申請資料の収集作成の手段として位置付けられているが、副作用自発報告件数の増大、医療情報データベースの充実と利用可能性の拡大など、35 年前の制度導入当時と比べるとこれを取り巻く環境は大きく変化した。今後は、情報技術の進歩の波に乗りながら、従来の手法および考え方に大幅な改善を加え発展させる必要がある。今後、RMP 制度が着実かつ効果的に実施されていくためには、RMP の PDCA サイクルをうまく、機動的に回していくことが重要である。また、患者の安全確保という観点から、市販後のリスク管理活動に要するリソース (人的、経済的) と、その結果として得られるパフォーマンスとの全体的バランスを評価していく必要があろう。

(薬剤疫学 2014 ; 19(2) : 109-114)

キーワード : リスク管理計画, 医薬品安全性監視, 使用成績調査, リスク最小化

### 1. はじめに

厚生労働省から、医薬品の市販後におけるリスク管理計画 (RMP : Risk Management Plan) を策定するための指針 (医薬品リスク管理計画指針) が 2012 年 4 月に公表され<sup>1)</sup>、2013 年 4 月以降に製造販売承認申請される新薬等について、その申請時にリスク管理計画書 (案) の提出が求められている。各製造販売企業から提出された RMP は、(独) 医薬品医療機器総合機構による医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載されており、本稿執筆時点 (2014 年 10 月初旬) での掲載数は 50 品目程度となった。施行から 1 年半を過ぎ、我が国の RMP 制度が実質的に動き出した段階にあると言えよう。

このような状況の中、本稿では、日本におけるこれまでの市販後安全対策の歴史を振り返りつ

つ、この RMP 制度が我が国で着実かつ効果的に実施されるために、今後どのような検討や取組みを行っていったらよいかという点について、考察することとした。

### 2. 安全性監視について

薬事関係法令や行政通達の類を紐解くと、我が国の医薬品の市販後安全対策、特に市販後の安全性監視のシステムは、「再審査」を中心に組み立てられているものと理解できる。すなわち、新薬を製造販売する企業は、再審査期間中、当該医薬品の副作用等の発現状況等に関する情報を収集し、安全性定期報告という形で定期的に規制当局に報告し、最終的には再審査申請の添付資料として取りまとめて提出するというものである (表 1)。

再審査は、昭和 54 年の薬事法改正 (昭和 55 年

表 1 再審査に係る薬事法（医薬品医療機器等法）等の条文概要

■ 新薬の製造販売企業は、当該医薬品について、定められた時期に再審査を受ける。（法第14条の4第1項）
■ 再審査の申請に際しては、当該医薬品の使用成績に関する資料その他の資料を添付する。資料はGPSP省令等に従って収集作成する。（法第14条の4第4項）
—再審査申請資料は、当該医薬品の使用成績に関する資料、安全性定期報告資料の概要、その他承認後に得られた研究報告に関する資料とする。（規則第59条第1項）
■ 新薬の製造販売企業は、当該医薬品の使用の成績等に関する調査を行い、結果を大臣に報告する。（法第14条の4第6項）
—調査は、再審査期間中、当該医薬品の副作用等の発現状況その他の使用の成績等について行う。（規則第63条第1項）
—報告は、起算日から2年間は半年ごと、それ以降は1年ごとに行う。（規則第63条第3項）

に施行)において、それまでの各種の行政施策が法制化された際に法規制に取り込まれた。いまでは馴染みの深い「使用成績調査」という用語が正式に生まれたのもこの頃のことである(表2)。

医薬品の市販後安全性情報の主なソースは、従来から、製造販売後調査(特に使用成績調査)と副作用自発報告であった。医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令(GPSP省令)において、製造販売後の調査・試験として言及されているのは、使用成績調査(特定使用成績調査を含む)と製造販売後臨床試験のみであり、また、例えば2013年5月に発出された安全性定期報告書の様式に関する通達<sup>2)</sup>でも、使用成績調査および副作用等報告から得られた情報を取りまとめるための様式(のみ)が示されている。

このうち「使用成績調査」は、1960年代後半に大学付属病院および国立病院の協力の下で開始された副作用モニタリング制度において、医療機関から寄せられる自発報告数が非常に少なかったために、それを補完する意味を有していたという<sup>3)</sup>。その後は、我が国における医薬品の安全性監視の

表 2 薬事法の一部を改正する法律の施行について(抜粋)(昭和55年4月10日発薬第125号厚生事務次官通達)

3 新医薬品等の再審査
新医薬品等について、承認の厳格化に加え、その安全性等の確保にさらに万全を期するため、製造又は輸入の承認を受けた者は、承認から原則として6年後に厚生大臣の再審査を受けなければならないとしたほか、その者は、この間、当該医薬品の使用の成績等に関する調査を行い、その結果を厚生大臣に報告しなければならないこととしたこと。

主たる手段として、一群のコホート研究によって3,000例程度の使用成績に関する情報を収集するという、いわゆる「3,000例調査」のスタイルが定着した。この状況は、RMP制度が実施された現在においても変わっていない。治験段階では分らなかった「未知の副作用を把握する」という目的が今日でも残っているのは、当時の名残かもしれない。

一方、医薬品の安全性監視を取り巻く状況を見ると、使用成績調査が導入された当時と比べると、世界的に見てもまた日本国内を見ても、副作用自発報告件数が増大するとともに、電子的な情報処理技術が格段に進み、そのデータベースが日本、米国、欧州の各々の規制当局により公開され利用可能となっている。また、レセプト(診療報酬明細書)、電子カルテなどの医療情報データベースを利用した薬剤疫学的手法を交えた安全性に関する調査研究も積極的に行われるようになるなど、環境は劇的に変化している。また、市販後調査、定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER)、そして今般のRMPの制度なども導入された。

このような状況の中、筆者らは、使用成績調査の意義(医薬品安全対策への寄与)について種々の観点から検討を行い、その結果を報告してきた<sup>4)-7)</sup>。総じて結論を述べると、医薬品安全対策への寄与の観点からの使用成績調査の意義は相対的に低下したということである。

RMP制度の本格的な稼働とともに、今後は、従来の手法および考え方に大幅な改善を加え発展

させるべく、情報技術の進歩の波に乗りながらの各種データベースを利用した安全性監視を含め、その多様化の方策を探っていく必要がある。医薬品安全対策を巡る規制もそれに合わせて、あるいはさらに推進するために進化していく必要があるであろう。

見直しに当たっては、(1) 調査目的（リサーチクエスション）の明確化、(2) 目的に見合った手法（調査デザイン）の選択、の2点を強調したい。これらは、科学的な研究の遂行において基本的な事項である。そのうえで、少し具体的な内容に踏み込んでみたい。

まずは、すべての新薬で一様の使用成績調査を行う必要はないのではないかという点である。冒頭に述べたように、この使用成績調査は「再審査」というシステムにぶら下がったものであるがゆえに、その実施が義務的に解釈されてきたのはやむをえないかもしれない。この点については整理が必要である。一般的な使用成績調査が必要かつ有益と考えられる条件・状況を整理する、あるいは例えば市販直後調査の結果を整理分析したうえで使用成績調査の実施の必要性を判断し、必要な場合にはその時点で計画を立案するといった考え方があってもよい。

一方で、医薬品の使用実態下における受動的な情報収集ではどうしても情報量が足りないケースがある。その典型が特別な集団（special population）における安全性情報であろう。現行制度にも「特定使用成績調査」と名の付く、特定の集団を対象とした調査手段が用意されているが、実際には、小児、高齢者をはじめとする特別な患者集団を対象とした調査は多くは行われていない<sup>4)</sup>。一般の患者集団における安全性情報については他の情報源（副作用自発報告など）に委ね、特別な集団に焦点をあてた能動的な安全性情報の収集が行われるべきではないだろうか。併せて、調査の質を高めるべく、医療従事者の負担軽減にも目を向ける必要があり、このためには調査事項の重点化、調査票の簡素化が最も確実な対応となる（表3）。

表3 今後の使用成績調査のあり方

- ルーチンな調査ではなく、必要時に行う調査として位置付ける。
- 行う場合には以下の対応を前提とする。
  - 特別な集団における調査（特定使用成績調査）に重点化する。
  - 調査事項を重点化する、調査票を簡素化する。

### 3. リスク最小化について

RMPの一要素である「リスク最小化計画」について、RMP指針では「医薬品の承認時までには得られた情報および当該医薬品の製造販売後に医薬品安全性監視活動により収集された安全性等に関する情報ならびにそれらの情報の評価に基づき、当該医薬品のリスクを最小に抑え、ベネフィット・リスクバランスを適切に維持するために実施する個々のリスク最小化活動の全般を束ねたもの」とされている。これに基づく「リスク最小化活動」には、すべての医薬品において通常行われる活動（通常リスク最小化活動）と、個々の医薬品の特性等を踏まえ、必要に応じて通常リスク最小化活動に追加して行われる活動（追加リスク最小化活動）の2つがある。これまでRMPが公表されている50品目程度のうち、約8割の品目で何らかの追加リスク最小化活動（市販直後調査を除く）が計画されているのが実態である。

例えば、追加リスク最小化活動の一つとして多くの品目で作成・配布されている適正使用のための医療従事者向け資料、患者向け資料について、実際にはどの程度の医療従事者や患者等がそれを手にとって見、内容を理解しているか、それが医薬品の処方行動や使用方法にどの程度の影響を与えているか、ひいては当該医薬品の安全性の向上（副作用発現の減少など）に役立っているかという点は興味を持たれるところである。リスク最小化活動の一連の作業には、いわゆるPDCAサイクル（計画、実行、評価、改善）の実施が求められる。特に「追加の」リスク最小化策を計画し実行する際には、その効果の評価とそれに基づく計画の改善というプロセスが重要となってくる

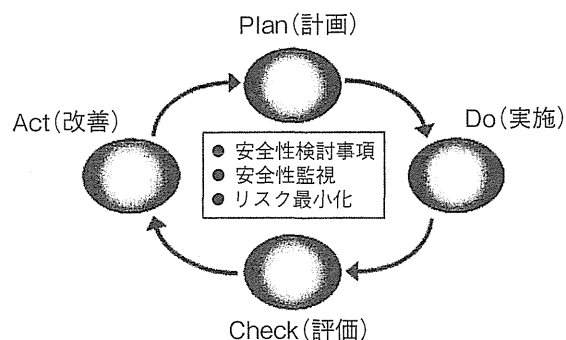


図 医薬品リスク管理のPDCA サイクル

(図)．しかしながら、RMP 指針やその解説文書<sup>8)</sup>には、リスク最小化活動の効果の評価に関する記述はほとんどないのが実情であり、筆者が研究代表者を務める厚生労働科学研究費補助金（医薬等規制調和・評価研究事業）において、各界からの専門家に研究分担者・研究協力者として参画いただきながら、精力的な検討を行っているところである。

EU および米国では、関係規則においてリスク最小化活動の効果の測定・評価が求められており<sup>9)10)</sup>、そのあり方や具体的な方法論に関する議論が盛んである。EMA (European Medicines Agency) が 2013 年 6 月にドラフト文書を公表し、2014 年 4 月に最終化された GVP (Good Pharmacovigilance Practice) ガイドラインの Module 16 (リスク最小化策：ツールの選択および有効性測定のための指標)<sup>11)</sup>では、リスク最小化策の効果の評価においては、プロセス指標（計画に照らしたプログラムの実施状況、対象とする集団の知識・行動変化への影響）、およびアウトカム指標（当初の目的の達成度）の二つの指標を考慮すべきとされている（表 4）。最近、CIOMS のワーキンググループ IX においても、リスク最小化活動の効果測定を含むリスク最小化のための実際的なアプローチに関する報告書が公表された<sup>12)</sup>。今後、諸外国を含め、個別医薬品におけるリスク最小化策の効果の評価がどのように実行されていくのかに注目していきたい。

リスク最小化活動は、「患者の安全の確保・向上」

表 4 EU Guideline on Good Pharmacovigilance Practice

Module XVI (EMA April 2014)
ーリスク最小化策：ツールの選択および有効性測定のための指標
XVI. B. 4 リスク最小化策の有効性
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 介入の有効性、有効でない場合はその理由と是正措置の必要性を確認するために、リスク最小化策の有効性の評価が必要である</li> <li>● プロセス指標およびアウトカム指標の 2 つの指標を考慮すべきである</li> </ul>
プロセス指標
<ul style="list-style-type: none"> <li>ー対象とする集団への到達性</li> <li>ー臨床的知識の評価</li> <li>ー医療行為（処方行動）の評価</li> </ul>
アウトカム指標
<ul style="list-style-type: none"> <li>ーリスク最小化策の導入前後でのアウトカム（副作用の頻度、程度）の比較を考慮する</li> <li>ー文献値、過去のデータ、一般集団での予測頻度と比較でよい場合もある</li> </ul>

を目的に行われるものではあるが、視点を変えれば、医療従事者、患者、医薬品の製造販売業者・流通業者などに追加の負荷をかけるものでもある。そのためにも、どのような場面でどのようなリスク最小化策が必要かつ有効であるか、その効果をどのように測定し評価していくべきかといった点について、蓄積していく情報・経験も踏まえながら検討を継続し、早期に方向性を示していく必要があるものと考えている。

#### 4. むすびに代えて

今後、RMP 制度が我が国で着実かつ効果的に実施されていくうえで検討すべき課題は多いが、筆者が最も重要と考えることは、市販後に蓄積されていく情報を的確に分析・評価していきながら、いかに RMP の PDCA サイクルをうまく、機動的に回していくかという点である。再審査期間中を通じて、通り一遍の作業を漫然と継続するのではなく、状況に応じた柔軟性と時間感覚を持ちながら、個々の品目の RMP がその安全対策の道標と

して活用されることを望みたい。

もう一つは、市販後安全対策におけるコスト・パフォーマンスの意識である。製造販売承認の取得に向けた臨床開発においては、研究開発費をできるだけ抑えつつ承認取得時期を早めるという思考の下、個々の臨床試験および開発プログラム全体の効率化のための検討が絶え間なく行われているものと推測する。一方、無事に承認を取得し、製品を上市した後の市販後安全対策業務においては、そのような意識が薄くなるのは仕方がないことなのかもしれない。あらかじめ定められた8年後の再審査申請が一つのマイルストーンになり、特段の問題がなく再審査結果を受領することが一種の「成功」と定義されるのであろうか。安全性監視活動あるいはリスク最小化活動に要するリソース（人的、経済的）と、それらの結果として得られるパフォーマンス（すなわち安全対策への寄与）とのバランスといった観点からも、市販後安全対策の意義を眺めていく必要があることを指摘したい。

## 文 献

- 1) 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. 薬食安発 0411 第 1 号, 薬食審査発 0411 第 2 号, 平成 24 年 4 月 11 日.
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長. 安全性定期報告書別紙様式及びその記載方法について. 薬食審査発 0517 第 4 号, 薬食安発 0517 第 1 号, 平成 25 年 5 月 17 日.
- 3) 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.
- 4) 成川衛. 医薬品の使用成績調査の実施状況及び意義に関する調査研究 (アンケート調査に基づく考察). *レギュラトリーサイエンス学会誌* 2014; 4 (1) : 11-9.
- 5) Kanmuri K, Narukawa M. Characteristics of post-marketing studies and their contribution to post-marketing safety measures in Japan. *Pharmaceutical Medicine* 2014; 28 (2) : 67-73.
- 6) 渡邊達也, 岩崎麻美, 氏原淳, 成川衛. 添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較. *臨床薬理* 2013; 44 (6) : 463-8.
- 7) 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.
- 8) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・同安全対策課. 医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集 (Q & A) について. 平成 24 年 9 月 7 日.
- 9) European Medicines Agency. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. November 2005.
- 10) 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.
- 11) EMA. Guideline on good pharmacovigilance practice (GVP)—Risk minimisation measures : selection of tools and effectiveness indicators (Module XI). April 2014.
- 12) CIOMS. Practical approaches to risk minimisation for medicinal products : Report of CIOMS Working Group IX. 2014.

●Special Issue on “Pharmaceutical Risk Management Plan : Current Status and Future View”

## 2. Agenda for the Sound and Effective Implementation of Risk Management Plan System

Mamoru NARUKAWA

Pharmaceutical Medicine, Kitasato University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Japan

### 〈Abstract〉

One year and a half has passed since the implementation of the guideline on drug risk management plan (RMP). Japanese RMP system practically began to work. While a post-marketing surveillance study, which



has played the central role in pharmacovigilance activities in Japan, is positioned as a measure to collect information to be used in the application document for re-examination, the environment surrounding pharmacovigilance has dramatically changed, e.g. increased number of spontaneous reports, improved medical information database and expansion of its availability, compared to the situation when the re-examination scheme was incorporated into law 35 years ago. Now we need to examine diversified approaches to improve the traditional method and mindset taking advantage of the advances in information technology. In order that RMP system be implemented effectively as well as soundly, it is important to implement the PDCA (plan-do-check-act) cycle in a timely manner. Also we need to assess the overall balance between the resources for post-marketing risk management activities and the performance obtained by them from the viewpoint of ensuring patients' safety.

*(Jpn J Pharmacoepidemiol 2014; 19(2): 109-114)*

**Keywords:** risk management plan, pharmacovigilance, post-marketing surveillance study, risk minimization

