

研究分担報告

薬剤の安全情報をガイドラインに盛り込むためのリスク管理計画書の分析

研究分担者 棟近雅彦 早稲田大学理工学術院 創造理工学部 経営システム工学科

研究要旨：社会的責任に応える医療の基盤として、診療ガイドラインの果たす役割は大きい。ガイドラインに盛り込まれるエビデンスの多くは、論文などの試験に関する情報を基にしている。2013 年から、医薬品リスク管理計画(RMP)として医薬品の安全な使用に関する情報がまとめられている。本研究では、医薬品リスク管理計画から、ガイドラインの改訂に役立つ情報を取得することが可能かどうか検討する。

MedDRA の標準用語集を使用することにより、RMPにおける重要に特定されたりリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報についての検討を実施した。重篤な副作用と類似した副作用のデータを効率的、網羅的に抽出することが可能となり適切な副作用評価ができる。

今後の RMP の増大を見据えて、RMP の文書全体に含まれる MedDRA コードの抽出を試みた。ホームページ上に公開されている大半の RMP からは文書情報をテキスト化することができた。一方で、RMP の中には、テキスト情報を含まないものがあり、文字認識等をしたうえで分析する必要があることがわかった。また、テキスト全体を分析対象とすると、さまざまなリスク候補が抽出できるが、その後の精査が必要であることも示唆された。

A. 研究目的

社会的責任に応える医療の基盤として、診療ガイドラインの果たす役割は大きい。診療ガイドラインの構築において、診療において医薬品の適切な使用に関する情報は重要である。医薬品は、病気を治すなどの効能・効果を有する一方、健康を害するさまざまな副作用を発生させる。近年、医薬品をめぐる状況も大きく変化しており、治療効果が強い反面、副作用の発現率や重篤度の高い医薬品が開発・市販されてきている。

医薬品を安全かつ安心して使い続けるためには、製造販売後にそのリスクを最小化し、リスクとベネフィットの balan

スを取ることが重要である。2013 年から、医薬品リスク管理計画(RMP)として医薬品の安全な使用に関する情報がまとめられている。

ガイドラインに盛り込まれるエビデンスの多くは、論文などの試験に関する情報を基にしている。本研究では、医薬品リスク管理計画から、ガイドラインの改訂に役立つ情報を取得することが可能かどうか検討する。

これまで、重要な特定されたりリスクに記述された表現を対象としていたため、その範囲を広げることとした。また、今後の RMP の増大を見据えて、RMP の文書全体に含まれる MedDRA コードの抽

出を試みる。

B．研究方法

医薬品には有効性がある一方で、一定のリスク（副作用）があるものであり、リスクをゼロにすることはできない。これを可能な限り最小にするために、適切に管理していくことが重要である。したがって、医薬品の安全性の確保を図るためには、2013年4月以降に新たに承認申請する新医薬品とバイオ後続品については、医薬品リスク管理計画が実施された。

医薬品リスク管理計画は、基本的に「安全性検討事項」、「医薬品安全性監視計画」と「リスク最小化計画」の3つの要素が構成されている。

安全性検討事項は、医薬品のベネフィット・リスクのバランスに影響を与える可能性のある重要なリスクや情報を全体的にまとめたものである。以下の3つの要素で構成される。

(1) 重要な特定されたリスク

医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの(相互作用を含む)。

- ・ 非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び感染症
- ・ 適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等
- ・ 製造販売後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等

(2) 重要な潜在的リスク

医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの(相互作用を含む)。

- ・ 非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象
- ・ 臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象
- ・ 製造販売後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象
- ・ 当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等
- ・ 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象

(3) 重要な不足情報

医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものである。

- ・ 臨床試験から除外されている患者集団のうち、臨床現場での使用頻度が高いなど、安全性の検討の必要性が高い患者集団などにおいて必要となる安全性等の情報
- ・ 小児、高齢者等での使用情報
- ・ 慎重投与等の合併症を有する患者群

での使用情報

- ・ その他特別な集団での使用情報

2013年8月~2016年6月までに提出された201のRMPを対象とした。RMPの中に書かれている重要な特定されたリスクに着目し、類似のリスクを統合するために、MedDRA/J Ver.19.1Jにてコーディングする。

- 1) 対象とした医薬品について、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医薬品関連情報のホームページにて公表されているRMPから、薬品名、効果または効能を抽出する。また、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報を報告語として抽出する。
- 2) 報告語について、MedDRAを用いて、全階層(器官別大分類[SOC]、高位グループ用語[HLGT]、高位用語[HLT]、基本語[PT]、下層語[LLT])について日本語または英語で検索した。結果から、PTおよびそのコードを優先的に抽出し、PTがなかった場合はLLTおよびそのコードを抽出した。ただし、報告語では検索できないリスクについては、報告語の一部やMedDRAで検索可能となる近い名称に置き換えて検索した。
- 3) RMP全体からテキスト情報の抽出をして、1ファイルを1テキストファイルとして保存する。

(倫理面への配慮)

本研究は、公開されている文書のみを対象としているため、倫理面の問題はないと判断した。

C. 結果と考察

(1)対象医薬品のからのリスク抽出

181品目のRMPに記載されたリスク表現は、1854あった。表1にアイリーア硝子体内注射液40mg/mLについての重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報を整理した。以上のように、検討候補として抽出できた。

(2) MedDRA コードの抽出

表1で抽出できた候補に対して、MedDRAを検索したところ、以下のコードが該当した。

10014801	眼内炎
10022806	眼圧上昇
10038848	網膜剥離
10038897	網膜裂孔
10007766	外傷性白内障
10043566	血栓塞栓
10051531	汎網膜光凝固

以上のコードがリスク表現に該当することが明らかとなった。不足情報に記載されたCRVO治療における汎網膜光凝固術(PRP)との併用、およびDME患者における汎網膜光凝固術(PRP)との併用については、対象者を表現しているため、リスクを抽出できなかった。

(3) RMP 全体のテキスト情報抽出

RMPのPDFファイルのうち、180ファイルについては、テキスト情報を抽出できた。一方で、そのままではテキスト情報を抽出できないファイルが21ファイル存在した。

表 1 リスク抽出のイメージ

薬品名	リスクの種類	リスク
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	特定されたリスク	眼内炎症反応
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	特定されたリスク	眼圧上昇
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	特定されたリスク	網膜裂孔及び網膜剥離
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	特定されたリスク	外傷性白内障
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	潜在的リスク	動脈血栓塞栓事象
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	潜在的リスク	胚・胎児毒性
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	不足情報	CRVO 治療における汎網膜光凝固術(PRP)との併用
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	不足情報	DME 患者における汎網膜光凝固術(PRP)との併用

これらは、画像形式のためテキストとして選択不可であった。これらの文書に対しては、文字認識などを検討し、処理可能な形式へと変換することが必要である。

なお、品目数よりもファイル数が多いのは、1品目に対して複数のファイル、RMPが存在する場合があるためである。

なお、アイリーア硝子体内注射液40mg/mL全体について検索したところ、130項目が該当した。しかし、該当したMedDRAのコードには、検査値のCl,Cuなども含まれているため、テキスト全体を対象とした場合には、該当しないMedDRAのコードの処理方法を検討する必要がある。

考察

MedDRAの標準用語集を使用することにより、重篤な副作用と類似した副作用のデータを効率的、網羅的に抽出することが可能となり適切な副作用評価ができる。

今後のRMPの増加も想定して、リスク情報の抽出を効率化するため、リスクの抽出およびコード化の自動化を目的としてRMPをテキスト化し、MedDRAコードの抽出を試みた。

一方で、RMPに含まれる情報から抽出

すべき情報の構造化についても検討した。一部はRMPの概要として表紙に記載されている項目が参考となるが、診療ガイドラインに反映すべき情報としては、不十分であることが考えられる。

RMP全体のテキスト化については、大半の資料について可能であるため、MedDRAコードの自動抽出だけではなく、発生頻度や情報源についても自動抽出を行い、診療ガイドラインに反映できる情報へと集約できる形にすることが重要である。

今後の課題は、得られたテキスト情報の横断的分析、抽出したリスク情報の整理・公開があげられる。また、RMPと診療ガイドラインの対応付けを通じて、疾患別ガイドラインに反映すべき情報の具体的検討も必要である。

D．健康危険情報

なし

E．知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- [1] 平成 25 年度の安全対策について(まとめ)
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-1>

1121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/00
00051942.pdf

[2] PMDA 医薬品医療機器総合機構ホームページ

http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html

[3] 医薬品リスク管理計画（RMP）策定
の手引き

<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/rmp.pdf>

[4] 過去の薬害事件の教訓は如何に薬事
制度に活かされたか

http://www.pmrj.jp/publications/02/shiryo_slides/yakugai_shiryo20121128-1.pdf

[5] 医薬品・医療機器の製造販売後対策
<http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/10-2/kousei-data/PDF/22010232.pdf>

[6] 医薬品の安全性検討事項ならびに医
薬品安全性監視計画作成に関する自主ガ
イダンス

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/publishing_center/pdf/009.pdf