

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  
(H24-医薬-指定-015)

平成 24-26 年度 総合研究報告書  
平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成 川 衛

平成 27(2015)年 3 月

## 目 次

． 平成 24-26 年度 総合研究報告書	
成 川 衛 .....	1
． 平成 26 年度 総括研究報告書	
成 川 衛 .....	13
． 平成 26 年度 総括研究報告書	
成 川 衛 .....	21
青 木 良 子 .....	29
堀 明 子 .....	61
前 田 玲 .....	77
． 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	105
． 研究成果の刊行物・別刷 .....	107

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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 成川 衛 北里大学大学院薬学研究科 准教授  
研究分担者 青木 良子 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部第一室 室長  
堀 明子 (独) 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役  
前田 玲 日本製薬団体連合会

研究要旨

本研究は、医薬品リスク管理計画（RMP）指針に基づき我が国で計画・実施される医薬品のリスク管理がより効果的に実施されるための課題を明らかにし、その改善に向けた検討・提案を行うことを目的とする。研究最終年度である本年度は、安全性監視について、市販後安全性情報の添付文書への反映方法、使用成績調査における症例選択について検討するとともに、我が国の市販後安全対策に関する制度の枠組みと歴史について整理・検討した。また、欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）の活動を中心に、欧州における医薬品安全性監視システム全般及びシグナル検出の実施状況を調査した。ベネフィット・リスク評価については、これまでの研究結果を踏まえて、製造販売後のベネフィット・リスク評価方法の一例としてのフレームワーク案を作成し、リスク最小化活動の効果の評価について、評価実施時の考慮事項のとりまとめ等を行った。

今後、RMP 制度が着実にかつ効果的に実施されていくためには、本研究の結果も踏まえて、その PDCA サイクル（計画、実行、評価、改善）をうまく、機動的に回していくことが重要となる。また、医薬品安全対策への寄与の観点から、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もあるであろう。

（研究協力者）

岩崎 麻美	北里大学大学院薬学研究科	宮川 功	日本製薬団体連合会
冠 和宏	同	浅田 和広	日本製薬工業協会
渡邊 達也	同	安岡 由佳	米国研究製薬工業協会
天沼 喜美子	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第一室	中野 敦子	欧州製薬団体連合会
太田 有子	同		
岡本 里香	(独) 医薬品医療機器総合機構 安全第二部		
村上 裕之	同		
井澤 唯史	同		
佐藤 大介	同		
御前 智子	(独) 医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部		

A . 研究目的

本研究は、2012 年 4 月に公表され、2013 年 4 月から実施に移された「医薬品リスク管理計画指針」に基づき我が国で計画・実施される医薬品のリスク管理について、その構成要素である 安全性監視、 リスク最小化活動に関する我が国の現状及び諸外国での実施

状況の調査・分析を行い、問題点の抽出及び対応策の検討を行うとともに、を計画・実施する際の基礎となる医薬品市販後のベネフィット・リスク評価のあり方について整理・検討を行う。これらを踏まえて、医薬品のリスク管理がより効果的に実施されるための課題を明らかにし、その改善に向けた検討・提案を行うことを目的とする。

## B．研究方法

研究最終年度である本年度は、安全性監視について、市販後安全性情報の添付文書への反映方法、使用成績調査における症例選択について検討するとともに、我が国の市販後安全対策に関する制度の枠組みと歴史について整理・検討した。諸外国における医薬品リスク管理計画（RMP）の実施状況については、欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）の活動を中心に、欧州における医薬品安全性監視システム全般及びシグナル検出の実施状況を調査した。ベネフィット・リスク評価については、これまでの研究結果を踏まえて、製造販売後のベネフィット・リスク評価方法の一例としてのフレームワーク案を作成した。リスク最小化活動の効果の評価については、これまでの検討結果を踏まえて、評価実施時の考慮事項のとりまとめ等を行った。

主な研究項目と分担は以下の通りである。

1. 安全性監視計画（成川衛）
2. 諸外国における RMP の実施状況（青木良子）
3. ベネフィット・リスク評価のあり方（堀明子）
4. リスク最小化活動の効果の評価方法（前田玲）

課題ごとの調査研究方法の概要を以下に示す。

### 1. 安全性監視計画

添付文書における副作用情報の記載に関して、承認前の臨床試験（治験）での副作用発現頻度と市販後の製造販売後調査での発現頻度をどのように集計又は取捨選択して添付文書に記載しているかを、再審査が終了し添付文書にその結果が反映された 165 品目の添付文書を研究対象とし、調査した。

1 つ以上の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）が実施され、当該調査における高齢者の安全性情報が再審査報告書に記載されている 61 製品を調査対象とし、再審査報告書から使用成績調査の調査症例数及び高齢者割合（65 歳以上）の情報を抽出した。別途、2 種類の診療データベース（商用）の各々から、これらの製品の使用患者数及び高齢者割合を算出し、使用成績調査における高齢者割合との比較を行った。

今後の我が国の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、薬事法（医薬品医療機器等法）、同施行規則における市販後安全監視に関連する条文、行政通知、過去の厚生白書などを参照し、我が国の市販後安全対策に関する法令・制度の枠組みと歴史について整理・検討した。

### 2. 諸外国における RMP の実施状況

EMA がウェブサイトを通して公開している情報にもとづき、EU の医薬品安全性監視システム全般に関する調査を行った。

また、EMA の PRAC が検討したシグナルについて、「PRAC recommendations on signals」を主に使用し、重要な RMP 改訂（PRAC が important identified risk（IIR；重要な特定されたリスク）、important potential risk（IPR；重要な潜在的リスク）又は missing information（MI；不足情報）として特定し、RMP を改訂するよう勧告したもの）に至ったシグナルを調査した。同様に、PRAC が検討したシグナルについて、製

品情報の改訂（PRAC が製品概要（SmPC）改訂、表示（Labelling）改訂、患者向け添付文書（Package leaflet）改訂、情報伝達手段の追加〔医療従事者向け情報（DHPC）の配布、Communication plan 案作成〕のうちいずれかの勧告を行ったもの）に至ったシグナルを調査した。

### 3. ベネフィット・リスク評価のあり方

2014 年 6 月に米国ワシントンにおいて開催された CIRS のワークショップ”Annual Benefit-Risk Workshop: Assessment in the Post-Approval Period: How to ensure a life cycle approach to evaluating benefits and risks”に参加し、堀分担研究者が日本の状況について講演を行うとともに、欧米の規制当局やアカデミア、製薬業界の関係者とベネフィット・リスク評価に関する意見交換を行った。また、2014 年 11 月に東京にて開催された第 11 回 DIA 日本年会のセッション「日本が目指すベネフィットリスクバランス評価とは～患者さんへの貢献に資する有用な情報創出に向けて～」に参加し、堀分担研究者が日本の状況について講演及び出席者との情報交換を行った。

前年度までの研究成果を踏まえ、製造販売後に特に安全対策措置を実施している医薬品のうち、調査結果報告書が記載されている医薬品や、ブルーレーターが発出された医薬品等を用いて、まず、承認審査時の「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」を製造販売後に使用できるかという観点で検討し、次に、承認審査時の留意事項には含まれない検討項目や視点を抽出して、フレームワーク案を作成し、ベネフィット・リスク評価を試行した。

### 4. リスク最小化活動の効果の評価方法

関連情報の収集と分析のため、欧米の規制当局および CIOMS の動向を調査した。また、リスク最小化策の有効性の評価に関連した文献を評価し、過去 3 年間に集積した海外関連論文 23 報（総説 7 報、製品対象 16 報）をプロセス指標、アウトカム指標の 2 つの指標の観点からレビュー・要約し、リスク最小化策の有効性の評価の実態と課題について検討した。

日本におけるリスク最小化活動の効果の測定の試みとして、現在民間で利用可能な 2 社の大規模商用データベースを用い、過去に市販後安全対策措置が実施された製品を対象とし、その対策をリスク最小化策として捉え、有効性の評価を試行的に実施し、本目的における商用大規模医療情報データベースの活用の可能性と課題についてまとめた。また、医療従事者/患者への調査として、インターネット等を用いた調査会社へのインタビュー、施設における患者サーベイを試みた。これらの情報を統合するとともに、日本の医療環境・実態を加味し、医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項を策定した。

本年度は研究班の全体会議を 2 回開催し、研究活動方針の具体的検討、研究進捗状況の確認及び研究者間の調整を行った。さらに、研究課題ごとの小グループ会議を月 1 回程度の頻度で開催した。

（研究班全体会議の開催日程）

第 1 回 平成 26 年 5 月 26 日

第 2 回 平成 26 年 12 月 19 日

## C . 研究結果

### 1. 安全性監視計画

添付文書自体に「治験と使用成績調査の結果を合わせて算出した」との記載がある品目が 63 品目（38%）、記載がない品目が 102 品目あった。102 品目のうち IF が入手できた 91 品目について、IF に記載された情報から

算出方法を推測したところ、治験と使用成績調査の結果を合わせて算出していると推察されたものが65品目(39%)、治験での数値又は治験と使用成績調査の結果のうち頻度の高い方の数値を使用しているものが11品目(7%)であった。

使用成績調査(PMS)における高齢者割合がデータベース(DB)における高齢者割合を下回る製品が比較的多く認められたが、比が極端に偏った製品は少なかった。一般的にPMSの症例数が多くなると比が1に近づく傾向にあった。全例調査が実施された製品についても同様の傾向であった。比が1.5を超えた製品あるいは0.5を下回った製品についてその背景要因を調査したが、うまく特徴づけすることはできなかった。

我が国の医薬品の市販後安全性監視制度は、法令の体系としては「再審査」を中心に組み立てられている。また、これまで我が国では、製造販売後調査(特に使用成績調査)と副作用自発報告が市販後安全性情報の主な情報源として取り扱われてきた。このため、製造販売承認を取得した新薬について使用成績調査を実施しないと再審査申請資料を作成できず、結果として再審査申請を行うことができなくなると解釈されてきた実態がある。また一方で、市販後安全対策の一環として各種の医療情報データベースを利用した薬剤疫学的な研究を実施しようとする場合に、その法的位置づけや実施に際してのルールが明確でない、また、そのような研究の結果を再審査申請資料の一部として利用しようとする場合の取扱いが不明瞭であるといった状況が生じている。

## 2. 諸外国におけるRMPの実施状況

EUでは、2012年より施行された新たなファーマコビジランス法のもとでEMAに設立されたPRACが、医薬品安全性監視活動をおこなう中心的な役割を担っている。EUで報告された医薬品有害反応はEudraVigilance

データベースに収載され、安全性シグナルの検出が行われる。検出されたシグナルはPRAC会議で検討され、評価と優先順位付けがなされた後、必要な場合にはRMP改訂、製品情報(PI)の改訂が勧告される。また、EU全体で統一のとれた決定が必要な場合にはreferral手続きが請求され、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスの科学的評価がおこなわれる。これらのシステムと組織の役割は、法律やガイドラインによって詳細に規定されている。

EUでは、EudraVigilanceを用いて定期的にシグナルの検出を行い、検出された「医薬品—有害事象シグナル(以下シグナル)」をPRACが検討し、その結果を毎月EMAのウェブサイトに掲載している。2013年にEMAがレビューした潜在的シグナルは2,449件あり、うち91%がEudraVigilanceからのシグナル、5%が科学文献、3%が世界各国の他の規制機関から通知を受けたもの、その他が1%であった。

2012年9月~2014年11月にPRACが検討したシグナルは計192件(ワクチンのシグナルを含む)であり、そのうち7件が重要なRMP改訂をPRACから勧告されていた。また、内容は不明であるが改訂を勧告されたシグナルが6件あった。これらのシグナルはいずれも通常の安全性監視活動により検出されており、追加の安全性監視活動から発見されたリスクではなかった。また、PRACが検討した計119件のシグナルのうち、2014年12月時点で36件が製品情報の改訂をPRACから勧告されていた。残りの83件は製品情報改訂勧告がなされていなかった。

## 3. ベネフィット・リスク評価のあり方

製造販売後のベネフィット・リスク評価のフレームワーク案を作成するために、製造販売後に特に安全対策措置を実施している医薬品のうち、調査結果報告書等が公表されてい

る医薬品やブルーレーターが発出された医薬品として7つの品目を選択した。これらの品目に加えて、研究分担者らが通常の安全対策業務において実際に検討している事項や海外でのベネフィット・リスク評価のフレームワークも勘案した上で、承認審査時の「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」を製造販売後に使用できるかという観点で検討した。その結果、製造販売後のフレームワークの構成要素案として、以下の項目を考えた。

- ベネフィット
- リスク
- 使用患者の特性
- 治療選択肢
- 利便性及び特記すべき事項
- 不足情報
- 総合評価

これらの検討項目とその検討結果を一枚の表に記載するフレームワーク案を作成し、上記7品目について、まず、承認段階の情報・判断を記載し、次に製造販売後に蓄積したデータを追加していく作業を試験的に行った。その結果、いずれの医薬品においてもフレームワーク構成要素での検討は可能であり、項目ごとに順序立てて情報が整理された結果が示されるため、ベネフィット・リスク評価の規制判断に至るまでの道筋が明確になると考えられた。また、表形式にしたフレームワークに、情報を記載する手法を取ることによって、情報が追加された際に記載内容を更新していくことが容易であり、ベネフィット・リスク評価の見直しが簡便になることが期待された。製造販売後に蓄積するデータは、絶えず動的であるため、シンプルな表形式は（文章のみでベネフィット・リスク評価を行う方法と比較して、）適しているものと考えられた。特に、今回検討材料として用いた7品目のように、製造販売後に検討する情報が多い

又は複雑である場合には、有用性が高いものと考えられた。（分担研究報告書（堀）を参照）

#### 4. リスク最小化活動の効果の評価方法

EU GVP Module XVI は、2013年6月に改訂版の草案が公表された後、2014年4月に正式に公表された。前版からの主な変更点は以下の通りである。

- 患者や医療資源に対する負担を考慮することの重要性が追記された。
- リスク最小化策の実施可能性が強調された。
- リスク最小化策が医療上の「介入」であるとの表現が弱まっていた。

CIOMS IX は、2014年10月に公表され、(1)リスク最小化策の手法の紹介と選択、(2)その有効性の測定方法の検討、(3)実例紹介から構成された。このうち、Chapter V がリスク最小化策の有効性評価に関する章である。

過去3年間で集積してきたリスク最小化活動の効果の評価に関連する海外論文（総説7報、製品対象16報）をプロセス指標、アウトカム指標の2つの指標の観点から精査・要約し、評価の実態と課題についてまとめた。実際に行われたリスク最小化活動の効果の評価は、ほとんどが対象集団への情報到達度、リスクに関する臨床知識の理解度の評価、処方や検査等の医療行為の実施状況の評価といったプロセス指標を対象としており、手法として医療従事者・患者への調査（サーベイ）や医療情報データベースを利用していた。また、プロセス指標のうち、医療行為（処方や検査）の実施の評価を測定しているものが多くみられた。一方、アウトカム指標の測定については、リスクの発現率等を測定しているものはわずかであった。さらに、プロセス指標とアウトカム指標、両指標を測定し、リスク最小化策の有効性を体系的に評価している事例はほとんど見られなかった。

日本におけるリスク最小化活動の効果の測定の試みとして、2社（JMDC：日本医療データセンター、MDV：メディカル・データ・ビジョン）の商用大規模医療情報データベースを用いたパイロット研究を行った。過去に市販後安全対策措置が実施された19件を対象とし、その対策をリスク最小化策として捉え、有用度の評価をプロセス、アウトカムの両指標の観点から試行した。その結果、プロセス指標にはある程度の利用は可能と思われたが、アウトカム指標については、その定義づけや変数化の困難さ、更にはデータベースの規模から現段階での応用には大きな限界があるものと考えられた。測定すべきリスク最小化策を策定する際には、あらかじめ測定可能となるような工夫をしておくことが必要である。

また、患者・医療関係者への調査の実施可能性を検討するため、インターネットによるアンケート調査を実施している企業2社に対して、パネルの信頼性、サンプルの代表性、インターネット調査の利点と限界、調査票作成時の考慮事項等についてインタビュー調査を行った。また、北里大学において、医療従事者/患者への調査を企画したが、いくつかの実施上の課題が明らかになり実現には至らなかった。

以上の結果を踏まえて、「医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項」としてまとめた。（分担研究報告書（前田）を参照）

#### D．考察

安全性監視計画について、現状では、多くの医薬品において、治験及び製造販売後調査（使用成績調査）から得られた副作用発現の数値を単に合算して個々の副作用の発現頻度が算出され、添付文書に記載されており、副作用が過小評価される方向で誤解されるおそれがあることから、その記載要領等において

適切な対応がなされることが望まれる。製造販売後調査については、その開始あるいは制度化から長い年月が経過し、この間、医薬品の市販後安全性監視を取り巻く状況は、国際化及び情報技術の進展といった周辺環境の変化に加え、市販直後調査制度の導入など制度面の充実も図られてきている。RPM制度が実質的に稼働し始めた現在、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、データベース研究をはじめとする安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。

諸外国におけるRMPの実施状況について、EUでは、2012年から施行された新ファーマコビジランス法による体制強化により、特に新たに設置されたPRACが中心となって医薬品の安全性監視が体系的に行われている。また、透明性強化を推進するための情報公開が進んでおり、医薬品安全性シグナルの検出・検討・優先付け・規制対策に至る過程を公開情報から追うことが可能である。報告された医薬品有害反応はEudraVigilanceデータベースに収載され、安全性シグナルの検出が行われる。検出されたシグナルはPRAC会議で検討され、評価と優先順位付けがなされた後、必要な場合にはRMP改訂、製品情報（PI）の改訂が勧告される。また、EU全体で統一のとれた決定が必要な場合にはreferral手続きが請求され、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスの科学的評価がおこなわれる。これらのシステムと組織の役割は、法律やガイドラインによって詳細に規定されている。これらの情報は、我が国のRMPを効果的・効率的に実施する際に参考になると考えられる。

市販後のベネフィット・リスク評価のあり方について、国内では、まずは定性的なフレームワーク案を作成することによってベネフィット・リスク評価の視点・検討項目を明確化し、質の高いベネフィット・リスク評価を



RMP に沿って実施していくことを目指す必要があると考える。このため、製造販売後のベネフィット・リスク評価方法の一例として、フレームワーク案を作成し、その結果を表形式にする方式を提示した。国内では、現時点においてベネフィット・リスク評価におけるフレームワークという概念自体が十分浸透しているとはいえず、今後、本班研究で調査した国内外の状況等を踏まえ、規制当局内、企業内での検討を重ね、試行を行うプロセスが必要と考える。また、将来的に、フレームワークを活用してベネフィット・リスク評価を行う上では、評価にあたっての留意事項を示すもの、あるいはフレームワークの構成要素に関する記載要綱等が作成されることが期待される。また、今後も、引き続き欧米での検討状況、具体的には定量的手法や可視化手法の実装状況、ベネフィット・リスク評価結果の活用方法、患者視点の活用方法等について、注目する必要がある。

リスク最小化活動の効果の評価方法について、EU GVP Module XVI(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)、FDA の情報、CIOMS より、リスク最小化策の有効性の測定の基本的な考え方として、プロセス指標、アウトカム指標の2種類が提唱されており、日本においてもこれらを指標として測定する必要があると考える。測定する際には保健衛生上の必要性を考慮する必要がある、評価に用いる指標については、医療システムへの影響・負担を考慮し、計画段階において測定可能となるよう具体的に設定することが重要である。リスク最小化策の目的とその評価指標は、個々の医薬品によって千差万別であり、同じリスク最小化策を実施していたとしても、その有効性評価の方法を他の医薬品に必ずしも応用できるわけではない。したがって、方法論としては現在利用可能な医療情報データベースの利活用、アンケート調査の実施等が考えられるが、汎用的

な方法論を示すことは有意義ではない。効果測定の対象を検討する際、リスク最小化のための全ての活動について効果測定するのではなく、その医薬品が有する各リスクに対応するいくつかのリスク最小化活動のうち重要な活動について測定する指標を定めることが適切であろう。また、効果測定を行った場合には、その方法論の限界や一般化の可能性について考慮し、結果を解釈することが重要である。

## E . 結論

今後、我が国において RMP 制度が着実にかつ効果的に実施されていくためには、本研究の結果も踏まえて、その PDCA サイクル(計画、実行、評価、改善)をうまく、機動的に回していくことが重要となる。また、医薬品安全対策への寄与の観点から、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るであろう。

新薬の研究開発が急速に国際化する中で、市販後の安全対策についても国際的な視野・方法論に基づく対応が必要とされている。今後も、RMP 制度が先行実施されている欧米の状況について、その実際上の問題点や制度改善に向けた検討状況なども含めて情報収集及び分析を継続しつつ、我が国の医療や薬事規制の状況も踏まえた形で、医薬品リスク管理の手法及び考え方を検討していくべきであると考えられる。

## F．健康危険情報 なし

## G．研究発表

(論文発表)

1. 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): 11-19.
2. 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): 199-206.
3. 渡邊達也、成川衛 .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 .医療薬学 2014; 40(9): 507-514.
4. 成川衛 .医薬品の使用成績調査の現状と今後 .医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014; 45(11): 886-890.
5. 成川衛 .RMP 制度の着実かつ効果的な実施に向けて .薬剤疫学 2014; 19(2): 109-114.

## H．知的財産権の出願・登録状況 なし



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

平成 26 年度 分担研究報告書

安全性監視計画に関する研究

研究分担者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科）  
研究協力者 渡邊達也（同）、冠 和宏（同）

研究要旨

医薬品リスク管理計画（RMP）の中の「安全性監視計画」に関して、市販後に追加された情報を含む医薬品の安全性情報の添付文書への反映のされ方、製造販売後調査における調査対象症例の選択の状況について検討するとともに、我が国の市販後安全性監視制度の枠組みについて整理した。現状では、多くの医薬品において、治験及び使用成績調査から得られた副作用発現の数値を単に合算して個々の副作用の発現頻度が算出され、添付文書に記載されており、副作用が過小評価される方向で誤解されるおそれがあることから、その記載要領等において適切な対応がなされることが望まれる。製造販売後調査における症例選択の状況について再審査報告書及び商用データベースを用いて検討したが、公表資料から得られる情報には限界があり、明確な結論を得るには至らなかった。製造販売後調査については、その開始あるいは制度化から長い年月が経過し、この間、医薬品の市販後安全性監視を取り巻く状況は、国際化及び情報技術の進展といった周辺環境の変化に加え、市販直後調査制度の導入など制度面の充実も図られてきている。RPM 制度が実質的に稼働し始めた現在、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、データベース研究をはじめとする安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。

A．研究目的

本分担研究では、医薬品リスク管理計画（RMP）の構成要素の一つである「安全性監視計画」を研究対象とする。本年度は、市販後に追加された情報を含めた医薬品の安全性情報（副作用発現頻度）の添付文書への反映のされ方、製造販売後調査における調査対象症例の選択の状況について検討する。また、今後の我が国の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、市販後安全性監視制度の枠組みについて、その経緯を含めて整理を行う。これらを通して、RMP 制度の下で、安全性監視を含む我が国の医薬品リスク管理

がより効果的に実施されるための検討課題を明らかにし、その改善に向けた検討・提案を行うことを目的とする。

本分担研究は、主に以下の研究項目から構成される。

(1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

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、データソースの違いを踏まえた添付文書における副作用発現頻度の記載（算出）方法を調査し、安全性情報の提供のあり方を検討することを目的とした。

(2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

再審査報告書が公表されている医薬品に着目し、再審査期間中に行われた製造販売後調査の調査対象患者に占める高齢者割合と、実臨床における当該医薬品の使用患者に占める高齢者割合を比較し、製造販売後調査における症例選択の状況について検討することを目的とした。

(3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

今後の我が国の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、関連する法令の枠組みと歴史について整理・検討することを目的とした。

## B．研究方法

(1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

添付文書における副作用情報の記載に関して、承認前の臨床試験（治験）での副作用発現頻度と、市販後の製造販売後調査（主に使用成績調査）での発現頻度をどのように集計又は取捨選択し、添付文書に記載しているかを調査した。2009年1月～2013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239品目から同一成分の医薬品を除いた226品目のうち、承認時副作用発現頻度および再審査終了時副作用発現頻度の両データが添付文書に掲載されている165品目の添付文書を研究対象とした。まず、添付文書自体に副作用発現頻度について「治験と使用成績調査の結果を合わせて算出した」との記載があるかどうかを確認した。記載がないものについては、当該品目のインタビューフォーム（IF）を入手し、重大な副作用又はその他の副作用について、IFの記載から治験と使用成績調査の結果を合算してい

るかどうか、あるいは頻度の大きい方の数値を採用しているかを確認した。

(2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

2009年12月～2014年6月までに再審査報告書が公表されている医薬品209製品のうち、新有効成分含有医薬品であって、1つ以上の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）が実施され当該調査における高齢者の安全性情報が再審査報告書に記載されている61製品を調査対象とし、これらの再審査報告書から、使用成績調査の調査症例数及び高齢者割合（65歳以上）の情報を抽出した。比較参照のため、全例調査が実施され当該調査における高齢者の安全性情報が再審査報告書に記載されている11製品についても同様の情報を抽出した。別途、メディカル・データ・ビジョン（MDV）より提供されたDPC対象病院における診療データベース（以下「DB-1」）、日本医療データセンター（JMDC）より提供された健康保険組合のレセプトデータベース（以下「DB-2」）の各々から、2012年4月～2014年3月における上記製品の使用患者数及び高齢者割合（65歳以上）を算出し、使用成績調査における高齢者割合との比較を行った。

(3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

薬事法（医薬品医療機器等法）、同施行規則における市販後安全監視に関連する条文、行政通知（改正前の内容や廃止された通知を含む）、過去の厚生白書などを参照し、我が国の市販後安全対策に関する法令・制度の枠組みと歴史について整理・検討した。

## C. 研究結果

### (1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

添付文書自体に「治験と使用成績調査の結果を合わせて算出した」との記載がある品目が 63 品目（38%）、記載がない品目が 102 品目あった。102 品目のうち IF が入手できた 91 品目について、IF に記載された情報から算出方法を推測したところ、治験と使用成績調査の結果を合わせて算出していると推察されたものが 65 品目（39%）、治験での数値又は治験と使用成績調査の結果のうち頻度の高い方の数値を使用しているものが 11 品目（7%）であった。（表 1）

表 1 副作用発現頻度の記載方法

	品目数(%)
添付文書中に合算した旨の記載あり	63 (38%)
合算していると推測される	65 (39%)
治験又は治験と使用成績調査の結果のうち頻度の高い方	11 (7%)
情報源からは判断できず	15 (9%)
IF が入手できず	11 (7%)
合計	165

### (2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

使用成績調査（PMS）の症例数と、PMS における高齢者（65 歳以上）割合とデータベース（DB）における高齢者割合の関係を図 1 に示す。PMS における高齢者割合が DB における高齢者割合を下回る製品が比較的多く認められたが、比が極端に偏った製品は少なかった。全般的に PMS の症例数が多くなると比が 1 に近づく傾向にある。全例調査が実施された製品についても同様の傾向であった。

比が 1.5 を超えた製品あるいは 0.5 を下回った製品についてその背景要因を調査したが、うまく特徴づけすることはできなかった。

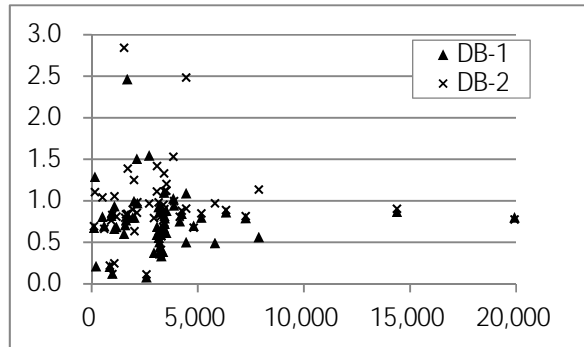


図 1 PMS と DB における高齢者割合（横軸：PMS の症例数、縦軸：PMS における高齢者割合と DB における高齢者割合の比 [PMS/DB]）

### (3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

我が国の医薬品の市販後安全性監視制度は、法令の体系としては「再審査」を中心に組み立てられている。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、定期的に規制当局に報告する（安全性定期報告）とともに、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。（未知・重篤な副作用等の規制当局への緊急報告については再審査とは別に法第 68 条の 10 に規定がある。）（表 2）

また、これまで我が国では、製造販売後調査（特に使用成績調査）と副作用自発報告が市販後安全性情報の主な情報源として取り扱われてきた。これは、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の調査手法として言及されているのが使用成績調査（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ること、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

に関する通知でも使用成績調査及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とから裏付けられる。

表2 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）

このため、製造販売承認を取得した新薬について使用成績調査を実施しないと再審査申請資料を作成できず、結果として再審査申請を行うことができなくなると解釈されてきた実態がある。また一方で、市販後安全対策の一環として各種の医療情報データベースを利用した薬剤疫学的な研究を実施しようとする場合に、その法的位置づけや実施に際してのルールが明確でない、また、そのような研究の結果を再審査申請資料の一部として利用しようとする場合の取扱いが不明瞭であるといった状況が生じている。

## D. 考察

### (1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

IF情報に基づく推測も含めると、調査対象とした165品目の添付文書のうち128品目（76%）において、治験と製造販売後調査での各々の結果を単純に合算して副作用の発現頻度が算出されていた。これは多くの品目において、介入研究である治験から得られた数値と、観察研究である使用成績調査から得られた数値を合算して添付文書に記載していることを示しており、添付文書における情報の記載方法に不明瞭な点があることを示す結果となった。特に、添付文書中に合算したという記載の無い65品目では数値の根拠が示されておらず、添付文書を参照した際に数値そのものを真の値と誤解される恐れもある。一般的に使用成績調査はアンダーレポーティングの対象となりやすい調査形式であり、治験に比べ使用成績調査の方が調査症例数は多いことから、両者から得られた数値を単純に合算すると、より発生頻度が低く、症例数が多い使用成績調査の結果に引っ張られ、全体として副作用が過小評価されることが考えられる。このため、添付文書に記載される数値については、どのような情報源から得られた数値であるかを明確化すべきと考える。

一方、前年度の研究において、薬剤師は添付文書の情報を非常に重要視しており、また、添付文書に治験時と再審査終了時の両方の副作用発現頻度が記載されている際には、どちらかと言えば再審査終了時の情報を優先するというアンケート結果を得ている（前年度の分担研究報告書を参照）。市販後に多くの患者に使用され、より実臨床に近い使用成績調査の情報が信頼されていることが示唆される。そのため、添付文書を活用する際、承認時まで実施される治験と市販後に実施される使用成績調査等のデータ収集環境の違いや症例報告書/調査票作成過程の現場を知らないま

ま、単に「症例数が多い」、「実臨床に近い」といった理由や表面上の数値だけにとらわれて「市販後に追加された情報」を優先することや、添付文書に記載のある数値の情報源を確認せずに数値を鵜呑みにすると間違った解釈をする可能性もある。今後、医療従事者は、単に添付文書の数値のみを参照するだけでなく、その内容を正しく評価するためにも、治験と市販後の調査等では実施環境が大きく異なることや現在の添付文書の記載方法は必ずしも適切ではないことを認識することが重要と考える。

## (2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

製造販売後調査における症例選択の状況について検討するため、使用成績調査の調査対象症例に占める高齢者割合と、診療データベースにおける薬剤使用患者の高齢者割合（実臨床における当該医薬品の使用状況情報の代替）を比較検討したところ、使用成績調査における高齢者割合が診療データベースにおける高齢者割合を下回る製品が比較的多く認められた。比が極端に偏った製品は多くはなかったが、それらの製品について背景要因を検討したところ明確な理由は特定できなかった。これらを含め、本調査によって、製造販売後調査における症例選択の適切性について明確な結論を得るには至らなかった。

本調査で使用したデータベースの特徴として、DB-1（MDV データベース）は、DPC 対象病院から得られたものであるため、日本の一般的な使用患者層（年齢を含む）を必ずしも代表していない可能性がある。また、DB-2（JMDC データベース）は、健康保険組合の加入者から構成されるデータベースであり、65 歳以上の高齢者の割合が日本の一般人口に比較して少ないことから、日本人口の年齢構成比を用いて補正を行った数値を解析に用いた。結果の解釈にあたっては、これらの点

を念頭に置く必要がある。さらには、使用成績調査の実施期間と各データベースからの情報抽出期間は必ずしも一致しないことも本調査の限界である。

製造販売後調査の対象患者と実臨床での使用患者の関係を検討する上では、患者の年齢分布（高齢者割合のみならず）、対象疾病の重症度や合併症の状況などについても考慮したいところではあるが、製造販売後調査の対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する公表データを入手することはできないため、本調査では高齢者割合を指標とした検討にとどまった。一方で、製造販売後調査を実施する企業は、調査対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する情報を有していることから、本調査で用いた手法・考え方は、各企業において自らが実施する製造販売後調査における症例選択の適切性を確認するための手段の一つとして応用できる可能性がある。

## (3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

現在の「使用成績調査」は、昭和 42 年（1967 年）に示された「医薬品の製造承認等に関する基本方針」において、新薬の承認取得企業に対して、承認後 2 年間、当該医薬品による副作用に関する情報の収集、報告を義務づけたことに始まる。（表 3）

表 3 厚生白書（昭和 43 年版）（抜粋）

新医薬品についてはその副作用あるいは毒性が特に問題になり、その安全対策の万全を期するためには承認、許可後もこれによる副作用等の追跡調査を行なう必要があり、このため製造承認を受けたものに 2 年間当該医薬品による副作用に関する情報の収集、報告を義務づけ…。
---

当時、使用成績調査は、1960 年代後半に大学付属病院及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、それを補完する目的を有していたとの報告がある。以後、我が国における医薬品の安全性監視の主たる手段として、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、使用成績調査に係るガイドラインの改訂（2000年）、ICH-E2Eガイドラインの公表（2005年）を経て、リスク管理計画（RMP）制度が実施された現在においても大きくは変わっていない。治験段階では分からなかった「未知の副作用を把握する」という目的が今日の使用成績調査でも用いられているのは、当時の名残とも解釈できる。

一方、医薬品の安全性監視を取り巻く状況は、使用成績調査が導入された当時と比べると、世界的にもまた日本国内だけを見ても、副作用自発報告件数が増大するとともに、その電子的な情報処理技術が格段に進み、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。制度面からみると、市販直後調査が定着し、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）、RMPの制度も導入された。

このような状況の中、これまで3年間の研究において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ってきた。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みると、これまでの3,000例調査スタイルによる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、従来の手法及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、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。例えば従来のコホート研究については、集団の小ささ故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）に特化したものとする、あるいは比較群において重要な潜在的リスク/不足情報のみについて情報収集を行うといった手法が考えられる。種々の観点から調査の重点化を図ることが、医療従事者の負荷を下げ、同時に調査の質、信頼性を上げることにつながるであろう。これらと合わせて、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。具体的には、医薬品の市販後安全対策の一環として各種の医療情報データベースを利用した薬剤疫学的手法を実施しようとする場合及び当該研究に基づく結果を再審査申請資料等として利用する場合のルール作りである。

## E . 結論

現状では、多くの医薬品において、治験（介入研究）及び使用成績調査（観察研究）から得られた副作用発現の数値を単に合算して個々の副作用の発現頻度が算出され、添付文書に記載されている。医療従事者にとって、添付文書は医薬品の最も基本的な情報媒体であり、全体として副作用が過小評価される方向で誤解されるのは避けられるべきものである。今後、その記載要領等が改訂される際には、適切な対応がされることを望みたい。

製造販売後調査における症例選択の状況について、対象症例に占める高齢者割合を指標として、公表資料（再審査報告書）及び商用データベースを用いて検討を行ったが、公表資料から得られる情報には限界があり、その適切性について明確な結論を得るには至らな

かった。しかしながら、製造販売後調査を実施する企業は、調査対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する情報を有していることから、本調査で用いた手法・考え方を適用することで自らが実施する調査の適切性を確認できる可能性がある。

製造販売後調査については、その前身である新薬に係る副作用情報の収集報告制度が開始されてから 50 年近く、使用成績調査として薬事法（医薬品医療機器等法）の中に正式に位置づけられてからも 35 年が経過した。また、現在の GPSP 省令は、「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」（1991 年）に基礎を置いたものである。この間、医薬品の市販後安全性監視を取り巻く状況は、国際化及び情報技術の進展といった周辺環境の変化に加え、市販直後調査制度の導入など制度面の充実も図られてきている。RPM 制度が実質的に稼働し始めた現在、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。

F．健康危険情報 なし

## G．研究発表

（論文発表）

1. 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): 11-19.
2. 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): 199-206.

3. 渡邊達也、成川衛 . 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 . 医療薬学 2014; 40(9): 507-514.

4. 成川衛 . 医薬品の使用成績調査の現状と今後 . 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014; 45(11): 886-890.

5. 成川衛 . RMP 制度の着実かつ効果的な実施に向けて . 薬剤疫学 2014; 19(2): 109-114.

H．知的財産権の出願・登録状況 なし



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礎的研究  
（H24-医薬-指定-015）

分担研究報告書

諸外国におけるリスク管理計画の実施状況に関する研究

分担研究者 青木良子（国立医薬品食品衛生研究所，安全情報部第一室）  
研究協力者 天沼喜美子，太田有子（同研究所，同室）

研究要旨

リスク管理計画（RMP）を着実に効果的に実施するためには，医薬品のリスクを検出し，評価・明確化し，予防または最小化するための有効な安全性監視システムが必要である。EUでは，2012年より施行された新たなファーマコビジランス法のもとでEMAに設立されたPRACが，医薬品安全性監視活動をおこなう中心的な役割を担っている。EUで報告された医薬品有害反応はEudraVigilanceデータベースに収載され，安全性シグナルの検出が行われる。検出されたシグナルはPRAC会議で検討され，評価と優先順位付けがなされた後，必要な場合にはRMP改訂，製品情報（PI）の改訂が勧告される。また，EU全体で統一のとれた決定が必要な場合にはreferral手続きが請求され，医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスの科学的評価がおこなわれる。これらのシステムと組織の役割は，法律やガイドラインによって詳細に規定されている。これらのEUのリスク管理システムの現状について，EMAの活動報告などをもとに調査した。

EMAは透明性向上の一環として，PRAC会議で検討された安全性シグナルのリスト（2012.9～）とその評価にもとづく勧告の概要（2013.9～）を公表している。その資料およびPRAC議事録，EPARなどを調べたところ，PRACが検討した計192件のシグナルのうち，7件が重要なRMP改訂をPRACから勧告されていた。

A．研究目的

平成25年4月より適用が開始された我が国の「医薬品リスク管理計画」（RMP）を効果的に実施するために，先行して実施しているEUで，RMPを中心としたリスク管理システムがどのような組織，法律のもとでいかに運用されているか，さらに，実際の医薬品安全性監視からシグナルがいかに検出され検討されて，RMP改訂やPI改訂に至ったか，実例を調査する。

B．研究方法

1. EUの医薬品安全性監視システムの状況については，欧州医薬品庁（EMA）がウェブサイトを通して公開している情報にもとづき，調査を行った。
2. シグナル検出からRMP改訂に至った例については，2012年9月のファーマコビジランスリスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：PRAC）の創設時～2014年11月にPRACが検討したシグナルについて，「PRAC recommendations on signals」を主に使用し，重要なRMP改訂に至ったシグナルを拾った。重要なRMP改訂とは，PRAC

が、そのシグナルを「important identified risk (IIR; 重要な特定されたリスク)」または「important potential risk (IPR; 重要な潜在的リスク)」または「missing information (MI; 不足情報)」として特定し、RMP を改訂するよう勧告した場合とした。具体的な手順は以下のとおりである。

・毎月発行される“PRAC recommendations on signals”と PRAC 会議議事録の PDF ファイルについて、important missing potential RMP Risk management risk minimisation の 6 種類のキーワードを用いて検索(ただしは 2014 年 6 月分からのみ実施)し、該当箇所にマーカーを引き、RMP 改訂の記述を特定した。

・EMA が公表している“List of signals discussed at PRAC since Sep 2012” (Excel ファイル)に、重要な RMP 改訂勧告 (IIR, IPR の追加)、および、その他の RMP 改訂勧告について書き込んだ。

・毎月、新しい“PRAC recommendations on signals”の発行時に、記載されているシグナルを、同時に出版している「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」で検索して一行まるごと「RMP 書き込み用の List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」にコピーした。RMP 改訂があれば書き込んだ。

PRAC が 2012 年 9 月 (PRAC 創設時) ~ 2014 年 12 月に検討したシグナルの合計数を、「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」の最新版 (2014 年 11 月 25 日版) で確認した (医薬品 有害事象の組み合わせを 1 件として数え、ワクチンも含めた)。

さらに、重要な RMP 改訂の内容 (特にリスク最小化策) がわかる資料を探すため、EMA のウェブサイトを探した。

3. シグナル検出から製品情報 (PI) 改訂に至った例については、PRAC 創設時以降に検討したシグナルのうち、2013 年 9 月 ~ 2014

年 11 月 に検討したシグナルについて、「PRAC recommendations on signals」を主に使用し、製品情報の改訂に至ったシグナルを拾った。

製品情報の改訂とは、PRAC が、直近の会議で、そのシグナルについて製品概要 (SmPC) 改訂、表示 (Labelling) 改訂、患者向け添付文書 (Package leaflet) 改訂、情報伝達手段の追加 (医療従事者向け情報 (DHPC) の配布、Communication plan 案作成) のうちいずれかまたは複数の勧告を行った場合とした。具体的な手順は以下のとおり。

・「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」の最新版 (この調査では 2014 年 11 月 25 日版) で、直近の PRAC 会議において製品情報改訂の勧告が「Yes」となっているものをチェックする。チェックした各シグナルについて、「PRAC recommendations on signals」の該当部分を印刷し、改訂の内容 (「SmPC4.4 項」など) を紙の下部に書く。「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」 (Excel ファイル) に改訂内容を書き足していく。

・製品情報改訂の勧告が「No」のシグナルについて：PRAC signals 中に記載されている 3 区分：「2.Recommendations for submission of supplementary information」、 「3.Other recommendations」のうちどの区分か、およびその内容を、「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」 (Excel ファイル) に改訂内容を書き足していく。

「PRAC recommendations on signals」の情報では不足の場合、EMA の HP の種々のサイトを参照した。

・EPAR のサイトに公開されている資料 (主に SmPC、その他に「Procedural steps taken and scientific information after authorisation」等)

・Referral での検討となったシグナルについては、Referral のサイト

PRAC が 2013 年 9 月～2014 年 11 月に検討したシグナルの合計数を、List of signals discussed at PRAC since September 2012 の最新版（2014 年 11 月 25 日版）で確認した。

## C . 研究結果

### 1. EU のファーマコビジランスシステムの現状

#### (1-1) EU の法律と組織

##### (1-1.1) 新ファーマコビジランス法( EU 新 PV 法) <sup>1)</sup>

EMA が、EU 加盟国および EC (欧州委員会) と協力し、2012 年 7 月、ファーマコビジランスに関する新たな法令が導入され、法的枠組みの変更がもたらされた。PRAC が創設され、従来の CMDh (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ) の権限を変更し、ファーマコビジランスにおける CMDh の役割が強化された。

EMA は 2012 年に、中央審査方式 (CAP) または各国審査方式 (non-CAP) で承認された医薬品に関する安全性問題について、EU として新たな手続きの運用を開始した。EMA は、まず CAP のみを対象とし、2012 年以内に市販後安全性研究のプロトコルの承認および結果管理の手続きを実行に移し、ファーマコビジランス査察を協力して行う手順を改正した。このシグナル検出に関する新たな手順は、CAP について 2012 年 7 月から開始され、各国承認の製品については EU 加盟国に詳細なデータを提供して手順の改正を支援した。

新たな法令のもとで、EU 加盟国では患者が自国の規制機関に医薬品との関連が疑われる有害反応を報告することができるようになった。

新たな法令により、EMA および EU 加盟国のファーマコビジランスのあらゆる活動について透明性が大幅に強化された。EMA は、PRAC、CMDh、CHMP (医薬品委員会) などの科学委員会からの議事予定の一覧、推奨、

見解、議事録を公表することにより、ファーマコビジランスのプロセスや手続きの透明性を強化した。

また EMA は、EU におけるファーマコビジランスを促進するため策定された一連の基準として GVP (good pharmacovigilance practice) モジュールを公表した。

#### (1-1.2) GVP モジュール I～XVI

GVP のガイドラインは 16 のモジュールに分かれており、いずれもファーマコビジランスの主要なプロセスを対象としている。

GVP のモジュールは 2012 年 6 月に EC (欧州委員会) が公表した法的拘束力のある implementing regulation (実施規則) にもとづいて作成された。この implementation regulation は、ファーマコビジランス法の運用面の詳細を規定している。

GVP は、医薬品製造販売承認取得者、EMA、および EU 加盟国の医薬品規制機関に適用され、EU 全体でファーマコビジランスを強化することにより患者の安全性向上を目的としている。GVP は、CAP、non-CAP の双方を対象とする。

#### (1-2) EMA および関連の組織の役割

##### (1-2.1) シグナル検出における EudraVigilance の役割 <sup>2)</sup>

EudraVigilance は、医薬品の副作用疑い報告を収集、管理、解析する web ベースの情報システムである。このデータベースに含まれるデータは、EMA および EU 加盟国による医薬品の継続的な安全性モニタリングを確実にを行う上で重要な一要素である。

EudraVigilance への報告は、データ処理後に EMA および加盟国の医薬品規制当局によるシグナル検出やデータ解析に供され、その後、必要であれば規制措置が取られる。2013 年には、PRAC は 100 件のシグナルの優先順位付けと評価を行い、これらのうち 43 件は

EMA, 57 件は EU 加盟国により検出・検証されたシグナルであった。

EudraVigilance の利用については, シグナル管理への利用に加え, ファーマコビジランス関連の referral 手続き (緊急手続きを含む) のサポート, つまり referral における当該医薬品の安全性データの提供と解析にも力点が置かれている。Referral 手続きとは, 医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスへの懸念や, 医薬品の使用に関する加盟国間の不一致を解消するために適用される手続きである。

#### (1-2.2) シグナル評価における PRAC の役割<sup>3)</sup>

2013 年に, レビューしたシグナルの総数は 2012 年と比較して約 11% 増加した。

全体として, 潜在的シグナルの 91% が EudraVigilance からのものであり, 他のソースとしては, 5% が科学文献, 3% が世界各国の他の規制機関から通知を受けたもの (日本の厚生労働省・PMDA から 52 件, FDA から 15 件, WHO から 5 件, EMCDDA (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) から 4 件), その他が 1% であった。

2013 年に, 計 2,449 件の潜在的シグナルが EMA のレビューを受けた。2013 年中に, 新たな安全性シグナルとして特定されて EMA から rapporteur (担当者) に通知された 43 件のシグナルについて, PRAC が優先順位付けと解析を行った。これらのシグナルのうち, 2 件は 2012 年に EMA のシグナル検証チームのモニタリングを受けており, 8 件は科学文献から, 5 件は他の規制当局から受けた情報によるシグナルであった (2012 年はそれぞれ 3, 5, 6 件)。

本報告の時点では, 43 件のシグナルのうち, 約半数 (21 件) は PRAC が対処し, 直接 (7 件) または累積的レビューの後 (14 件), 製品情報 (PI) 改訂の勧告に至り, 患者および医療従事者向けにこれらの製品の安全使用に

関する情報を提供した。4 件のシグナルについては, 新たな安全性情報に対する周知度を高めるために医療従事者向け情報 (DHPC) の配布も行った。累積的レビューを勧告した後の 14 件のシグナルについては, 現時点で評価中である。7 件のシグナルは, 今後の規制措置の必要はなく, これらのシグナルのフォローアップとしては通常のファーマコビジランス活動で十分であるとして, 評価終了となった。1 件のシグナルは, 第 31 条 referral によりベネフィット/リスク・バランスの正式な評価を行うこととなった。

#### (1-2.3) PAS register としての ENCePP の役割<sup>4)</sup>

ENCEPP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) は, EMA が欧州での医薬品市販後監視強化を目的として 2006 年に設立した, 薬剤疫学とファーマコビジランス分野の研究ネットワークである。安全性とベネフィット/リスク・バランスを重要視した多施設共同研究を独立した立場で実施できるよう, 欧州で利用可能な研究リソースを活用するための支援を行っている。また, ENCePP の研究リソースと研究登録データベースはウェブ上で公開され, 研究登録データベースは事実上の EU PAS Register (欧州市販後研究登録) となっている。MAH (製造販売承認取得者) は, 医薬品に関して行った非介入市販後安全性研究をすべて ENCePP の E-Register of Studies に登録することとされている。

ENCEPP のウェブサイトには, PRAC が討議した最新のシグナルを ENCePP パートナーに通知することにより新たなデータ解析や研究についての情報を提供するため, 「安全性シグナルに関する PRAC 勧告リスト」へのリンクが張られている。この勧告リストは EMA のウェブサイトですべて毎月公表されている。

2013 年 12 月末時点で, ENCePP データベースに登録されたセンターおよび既存ネット

ワークは、それぞれ 129 カ所（2012 年末時点では 115 カ所）、22（17）ネットワークであり、欧州の 19（18）カ国に達した。データソースは 49（28）に及んでいる。

ENCePP の E-Register of Studies に登録された研究の数は、2013 年 1 月の 72 報から 2013 年 12 月の 203 報へと大幅に増加している。合計 23 の研究に ENCePP Study Seal が授与されている。ENCePP Study Seal は、透明性、科学的独立性、および質の高い方法論的基準という ENCePP の指針に沿って実施された研究を示すマークで、Study Seal が授与された研究であることが一目で識別できるよう研究タイトルの隣に表示される。

登録研究数が急増（約 180% 増）した理由は、「Good Pharmacovigilance Practices (GVP) ガイドラインモジュール VIII」VIII.B.4 章にあるように、E-Register of Studies が現在“EU PAS Register”の役目を果たしていることが大きく寄与していると考えられる。

## 2. EU EMA および EU 各国規制機関が検討した安全性シグナルが、どの程度 RMP 改訂に至っているかに関する調査

### (2-1) シグナルから RMP 改訂に至った件数に関する調査結果

EU では、Eudravigilance を用いて定期的にシグナルの検出を行い、検出された「医薬品—有害事象シグナル（以下シグナル）」を PRAC が検討し、その結果を毎月 EMA のウェブサイトに掲載している。2013 年に EMA がレビューした潜在的シグナルは 2,449 件あり、うち 91% が Eudravigilance からのシグナル、5% が科学文献、3% が世界各国の他の規制機関から通知を受けたもの、その他が 1% であった。（Eudravigilance—2013 年度年次報告書より）今回、シグナルの有用性を検討するため、PRAC が公表したシグナルがどの程度、その後の添付文書改訂や RMP 改訂の措置に至ったかを調査した。

2012 年 9 月～2014 年 11 月に PRAC が検討したシグナルは計 192 件（ワクチンのシグナルを含む）であり、そのうち 7 件が重要な RMP 改訂を PRAC から勧告されていた（表 1）。また、内容は不明であるが改訂を勧告されたシグナルが 6 件あった（表 2）。これらのシグナルはいずれも通常の安全性監視活動により検出されており、追加の安全性監視活動から発見されたリスクではなかった。

### (2-2) 重要な RMP 改訂の内容の調査

EPAR の製品概要 (SmPC)、Annex II、PRAC recommendations on signals、PRAC 会議議事録、Public assessment report を調べた。

承認時の Public assessment report と、その後の適応拡大等の変更申請時の Public assessment report に記載されている RMP summary（一般向けの要約）を比較すると、改訂された部分の内容が簡単ではあるがわかった（ustekinumab の例など：表 1）。ただし、医薬品により Public assessment report が公表されていないこともあった（承認時のみある場合や、変更時のみある場合等）。

### (2-3) RMP 改訂内容を調査する際の問題点

EU では RMP の全文は公開されていない。各製品の EPAR をみると、Annex II D.

「Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product」に、「Risk Management Plan (RMP)」の項があり、RMP の概要が書かれているが、市販後の RMP 改訂には対応していないように思われる（改訂していないようにみえる）。シグナルとなった有害事象について、その医薬品の EPAR の初回承認以降の変更「Procedural steps taken and scientific information after the authorisation」に記載されているものの中には、関係する製品情報として SmPC 等の他に Annex II が入っている場合があったが、その場合でも SmPC 改訂はされていても Annex II



は改訂されていないと思われる。例として、temozolomid(肝不全を ipr から iir に再区分)、brentuximab vedotin (肺毒性を ipr に追加)などがある。

SmPC には、重要な RMP 改訂のあった当該シグナルについて 4.4 項、4.8 項などに記載される。しかし RMP 改訂の内容(特にリスク最小化策)は記載されていない。

「PRAC recommendations on signals」には、RMP 改訂の内容(特にリスク最小化策)は記載されていない。SmPC の具体的な改訂内容は記載されている。

なお、EMA による 2014 年 3 月通知では、2014 年に中央審査方式で新たに承認される全医薬品について、RMP summary の試験的公表が始まっている。過去に承認された医薬品についても、今後 RMP summary を公表する予定とされている<sup>5)</sup>。RMP 改訂内容を、ここで確認できるようになるかもしれない。

### 3. EU EMA および EU 各国規制機関が検討した安全性シグナルが、どの程度製品情報(PI)改訂に至っているかに関する調査

#### (3-1) シグナルから製品情報(PI)改訂に至った件数に関する調査結果

PRAC が創設時以降に検討したシグナルのうち 2013 年 9 月～2014 年 11 月に検討したシグナルについて、PRAC recommendations on signals (以下 PRAC signals) を主に使用し、製品情報の改訂に至ったシグナルを拾った。PRAC 創設時(2012 年 9 月)～2013 年 8 月に検討されたシグナルについては、「PRAC recommendations on signals」が公表されておらず情報が少ないため、これ以降のシグナルを検討対象とした。

PRAC が検討した計 119 件のシグナル(製品数 102 品目)のうち、2014 年 12 月時点で 36 件が製品情報の改訂を PRAC から勧告されていた。残りの 83 件は製品情報改訂勧告がなされていなかった(表 3)。

<製品情報改訂勧告がされていたシグナル 36 件の内訳> (図 1)

製品概要(SmPC)の改訂勧告：4.3 項「禁忌」が 1 件、4.4 項「警告および使用上の注意」が 21 件、4.5 項「他医薬品等との相互作用」が 1 件、4.8 項「望ましくない作用」が 9 件、SmPC のその他の項が 3 件、患者用リーフレットが 1 件。

\* 複数の項目にまたがっている場合は、より重要な項目で数えた。

\* SmPC 以外、つまり患者用リーフレット(PL)、Labelling、医療従事者向けドクターレター(DHPC)については、SmPC が改訂されていない場合のみカウントした。(これらの製品情報は、PRAC signals に記載されていなくても SmPC 改訂勧告に伴って勧告が出ていることも多いと考えられるが、このようなケースはここではカウントしていない。)

<製品情報改訂勧告がされていなかったシグナル 83 件の内訳> (図 2)

「2.評価中」が 46 件、「3.その他の勧告」が 37 件であった。

「2.」の内訳は、「補足情報(追加データ)の提出」が 22 件、「今回または次回の PSUR で評価」が 22 件、「関連の科学文献について PSUR に記載；補足情報(追加データ)の提出」が 2 件であった。

「3.」の内訳は、「RMP の改訂」1 件、「Referral での検討」2 件、「市販後研究の提出」1 件があった他に、「現段階では action の必要なし」30 件、「その他」3 件であった。

\* 区分「3.」の「現段階では action の必要なし」とされていても、そのシグナルが closed になったことを意味するとは限らないようである。たとえば paracetamol と薬剤性 SJS、TEN、AGEP のシグナルでは、2013 年 11 月には PRAC による勧告が区分「3.」(「MAH による対処の必要なし(No action for MAH)」)であったが、2014 年 2 月会議では製品情報改訂勧告ありとなっている。

#### 4. 文献調査

特に重要なリスクのある医薬品において実施される「追加のリスク最小化策」がリスク軽減に本当に役立っているかを評価することは、RMP を効果的に実施するために重要である。RMP が実施されている欧米での先行例として、「追加の」リスク最小化策の有効性を、電子的医療データベースを用いて評価することが可能か調査した論文 (Zomerdijk ら)、および、リスク最小化策の有効性を評価するさまざまな方法の特徴と問題点について調査した論文について、翻訳を行った。

・ Additional risk minimisation measures in the EU - are they eligible for assessment?

Zomerdijk IM, Trifirò G, Sayed-Tabatabaei FA, Sturkenboom MC, Straus SM.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013

Oct;22(10):1046-53.

・ Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation.

Banerjee AK, Zomerdijk IM, Wooder S, Ingate S, Mayall SJ.

Drug Saf. 2014 Jan;37(1):33-42.

#### D . 考察

PRAC で検討されたシグナル 192 件のうち、重要な RMP 改訂に至ったシグナルは 7 件であった。数は少ないが、頑健な情報であると判断してよいと考えられる。追加的な安全性監視活動から発見されたリスクはなく、すべてルーチンな活動に由来するものであったことは、通常のシグナル検出が安全性検討事項特定のために有効であることを示していると考えられる。

今回、EMA のウェブサイト上でみられる情報だけを用いて、シグナルから RMP 改訂および PI 改訂に至った例を調査した。一方、

Pacurariu らのグループ (EMA に所属するメンバーを含む) は、PRAC 発足以来 18 カ月間に PRAC が検討したシグナルの特徴について *Drug Safety* 誌 2014 年 12 月号に発表している<sup>6)</sup>。それによると、2012 年 7 月～2013 年 12 月の 18 カ月間に、125 件のシグナル (96 品目の医薬品) が PRAC により検討された。シグナルの大半は、自発報告にもとづいて見出されていた (62%、自発報告と文献報告にもとづいたものを含めると 72%)。検討したシグナルに関して PRAC が決定した勧告の内容を見ると、SmPC (製品概要) 改訂が 51 件、通常のファーマコビジランス活動が 33 件、Referral (付託) 開始が 9 件、医療従事者向け情報 (ドクターレター) 配布が 7 件、RMP 改訂が 7 件であった (現在評価中のシグナルは除外)。今回の調査対象期間は Pacurariu らとは異なるが (PI 改訂が 2013 年 9 月～2014 年 11 月、RMP 改訂が 2012 年 9 月～2014 年 11 月)、改訂に至ったシグナルの数はほぼ同程度であり、EMA がウェブサイト上で公開している情報だけでも EMA 内部のメンバーの調査結果と同等の結果が得られることを確認することができた。

Pacurariu らは、承認からの期間が短い医薬品ほどシグナルが生じる頻度が高いこと、また、市販されて 50 年以上経って安全性問題が明らかになることもあることを示していて興味深い。PRAC 会議で検討されてから決定に至るまでの期間は平均 75 日 (中央値は 3 日、範囲は 0～273 日) であり、全決定の 43% が初回会議で決定に至っていた。

#### E . 結論

我が国より先行して RMP が実施されている (2005 年末～) EU のファーマコビジランスシステムについて、主に EMA が公表しているウェブサイト上の情報と医学文献情報をもとに調査した。2012 年 7 月から施行された新ファーマコビジランス法による体制強化に

より、特に新たに設置された PRAC が中心となって医薬品の安全性監視が体系的におこなわれていた。EU では透明性強化を推進するための情報公開が進んでおり、医薬品安全性シグナルの検出・検討・優先付け・規制対策に至る過程を公開情報から追うことが可能であった。これらの情報は、我が国の RMP をはじめとする安全性監視活動を効率的に実施する際に大いに参考になると考えられる。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表 なし

(参考資料)

- 1) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.11 No.11 (2013/05/23)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/11130523.pdf>
- 2) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.12 No.12 (2014/06/05)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/12140605.pdf>
- 3) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.11 No.18 (2013/08/29)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/18130829.pdf>
- 4) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.12 No.19 (2014/09/11)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/19140911.pdf>
- 5) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.12 No.08 (2014/04/10)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/08140410.pdf>
- 6) A Description of Signals During the First 18 Months of the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Pacurariu AC, Coloma PM, van Haren A, Genov G, Sturkenboom MC, Straus SM. *Drug Saf.* 2014 Dec;37(12):1059-66.

**表1：PRACによりシグナルが検討され、重要なRMP改訂が勧告された医薬品7品目**

(2012.9～2014.11に検討されたシグナル全192件のうち)

INN[‘販売名’]	初回承認	薬効・適応	PRAC 勧告	特定された AE シグナル	PRAC の RMP 改訂勧告内容	日本での販売
Temozolomide [‘Temodal’]	1999年1月 CAP	抗悪性腫瘍薬 ・再発退形成性星細胞腫 ・再発/初発膠芽腫	2013年3月	・肝不全	肝胆道系障害 IPR から IIR に区分替え	[‘Temodal’] 2006年9月
Filgrastim [‘Biograstim’]他 Pegfilgrastim [‘Neulasta’]	1991年 CAP 2002年8月	好中球減少症治療薬 G-CSF 製剤	2013年3月	・全身性毛細 血管漏出症 候群 ・サイトカイン 放出症候群	毛細血管漏出症候群 IIR に追加 サイトカイン放出症候 群 IPR に追加	[‘Gran’] 1991年12月 [‘G-Lasta’] 2014年11月
Lenograstim [‘Granocyte’]他	1993年 Non-CAP	好中球減少症治療薬 G-CSF 製剤	2013年11月	・全身性毛細 血管漏出症 候群	毛細血管漏出症候群 IIR に追加 サイトカイン放出症候 群 IPR に追加	[‘Neutrogin’] 1991年12月
Teriparatide [‘Forteo’]	2003年 Non-CAP	骨粗鬆症治療薬	2013年11月	・アナフィラキ シー	アナフィラキシー IIR に追加	[‘Forteo’] 2010年10月
Brentuximab vedtin [‘Adcetris’]	2012年10月 CAP	抗悪性腫瘍薬 微小管阻害薬 + 抗 CD30 モノクローナル抗体 ・CD30 <sup>+</sup> ホジキンリンパ腫 など	2013年8月	・間質性肺疾 患 ・肺胞出血 ・肺毒性	肺毒性 IPR に追加	[‘Adcetris’] 2014年
Interferon beta 1a [‘Avonex’] Interferon beta 1b	1997年3月 CAP	多発性硬化症治療薬 インターフェロン β-1a, 1b 製剤	2014年2月	・血栓性微小 血管症	血栓性微小血管症 IPR に追加	[‘Avonex’] 2006年11月
Ustekinumab [‘Stelara’]	2009年1月 CAP	局面型乾癬治療薬 IL-12/23p40 モノクロー ナル抗体	2014年2月	・剥脱性皮膚 炎	乾癬性紅皮症 IIR に追加	[‘Stelara’] 2011年3月

**表2：PRACによりRMP改訂が勧告されたが、改訂内容が不明な医薬品6品目のシグナル**

(2012.9～2014.11に検討されたシグナル全192件のうち)

INN[‘販売名’]	初回承認	薬効・適応	PRAC 勧告	特定された AE シグナル	RMP 改訂 勧告内容	日本での販売
Exenatide [‘Byetta’]他 Liraglutide [‘Victoza’]	2006年 2009年 CAP	2型糖尿病治療薬 GLP-1 アナログ	2013年1月	胃腸管の狭窄・閉塞	不明	[‘Byetta’] 2010年12月 [‘Victoza’] 2010年6月
Sugammadex [‘Bridion’]	2008年7月 CAP	筋弛緩回復剤 Rocuronium または vecuronium (筋弛緩剤) に よる筋弛緩状態からの回 復	2013年2月	過敏反応と無関係な呼 吸器症状 ・気管支痙攣 ・閉塞性イベント	不明	[‘Bridion’] 2010年4月
Tapentadol [‘Palexia’] [‘Yantil’]	2011年2月 Non-CAP	持続性癌疼痛治療薬	2014年1月	自殺念慮	不明	[‘Tapenta’] 2014年8月
Basiliximab [‘Simulect’]	1998年10月	腎移植時の急性拒絶反応 抑制薬 抗 CD25 モノクローナル 抗体	2014年2月	心臓移植での適応外使 用に伴う心血管不安定 による致死性的転帰	不明	[‘Simulect’] 2002年4月
Dimethyl fumarate [‘Tecfidera’]	2014年2月 CAP	多発性硬化症治療薬	2014年11月	進行性多巣性白質脳症	不明	(BG-12) Phase III
Leuprorelin [‘Prostap’]	2011年4月 Non-CAP	進行性前立腺癌治療薬 LR-RH 誘導体	2014年11月	投薬関連過誤 (薬剤使 用過程での誤った手技)	不明	[‘Leuplin’] 2002年8月

表3：PRACが2013年9月～2014年11月に検討したシグナル（計119件）：勧告の内訳

製品情報改訂勧告あり <sup>1</sup>		36件
製品概要(SmPC) 4.3項「禁忌」		1
4.4項「警告および使用上の注意」		22
4.5項「他医薬品等との相互作用」		5
4.8項「望ましくない作用」		22
SmPC その他の項		4
SmPC 詳細不明		2
患者用リーフレットのみ		1
製品情報改訂勧告なし <sup>2</sup>		83件
評価中	補足情報(追加データ)の提出	22
	今回または次回 PSUR で評価	22
	関連の科学文献について PSUR に記載;補足情報(追加データ)の提出	2
その他の勧告	RMP の改訂 <sup>3</sup>	1
	Referral での検討 <sup>4</sup>	2
	市販後研究の提出	1
	現段階では action の必要なし <sup>5</sup>	30
	その他	3

<sup>1</sup> 1件のシグナルに2項目以上の改訂がなされている場合があるため、合計数は36件ではない。

<sup>2</sup> 「評価中」および「その他の勧告」の内訳は、原文では様々な文言が用いられているが、およその区分として8区分を考え、いずれかに分類した。以下に、各区分とそこに分類した文言(原文)を示す。

・補足情報(追加データ)の提出 ‘ ‘Additional data requested,’ ‘Supplementary information requested’

・今回または次回の PSUR で評価 ‘Assess in on-going PSUR,’ ‘Assess in the next PSUR,’ ‘Assess in the PSUR’

・関連の科学文献について PSUR に記載;補足情報の提出 ‘Comment in the ongoing PSUR on the scientific literature related to the signal and provide additional data on the use of the product’

・RMP の改訂 ‘Update of the Risk Management Plan’

・Referral での検討 ‘Under consideration’ (Referral に移行したことが別記されている)

・市販後研究の提出 ‘Post-Authorisation Safety Study to be submitted’

・現段階では action の必要なし ‘Routine pharmacovigilance,’ ‘Monitor hypersensitivity reactions through routine pharmacovigilance,’ ‘Monitor in PSUR,’ ‘The available evidence does not support a causal association; the PRAC recommended review through the PSURs,’ ‘No action at this stage,’ ‘No further action at this stage,’ ‘The available evidence does not support a causal association; no action for MAH,’ ‘The available evidence does not support causal association and the currently approved product information covers the issue in a sufficient manner; no further regulatory action required.’

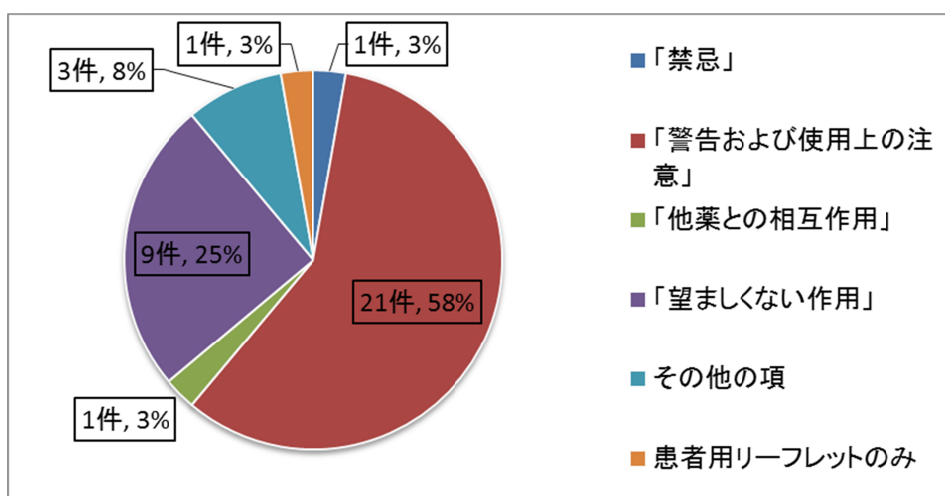
・その他 ‘To be determined in the context of the on-going PSUR assessment,’ ‘Follow-up on the outcome of the initiated variation procedure,’ ‘Recommendation for product information change to be addressed in the PSUR work-sharing procedure’

<sup>3</sup> RMP 改訂が勧告された1件は鎮痛薬 tapentadol (自殺念慮のリスク)である(RMP改訂に関する別調査を参照)。

<sup>4</sup> Referral とは、ある薬剤クラスに対する安全性の懸念や、医薬品使用に関する EU 加盟国間での意見の不一致などさまざまな問題について、欧州で一致した見解を打ち出すために EMA が行う検討の一形式をいう。EMA が EU 各国からそれらの問題を付託(refer)される形で開始される。

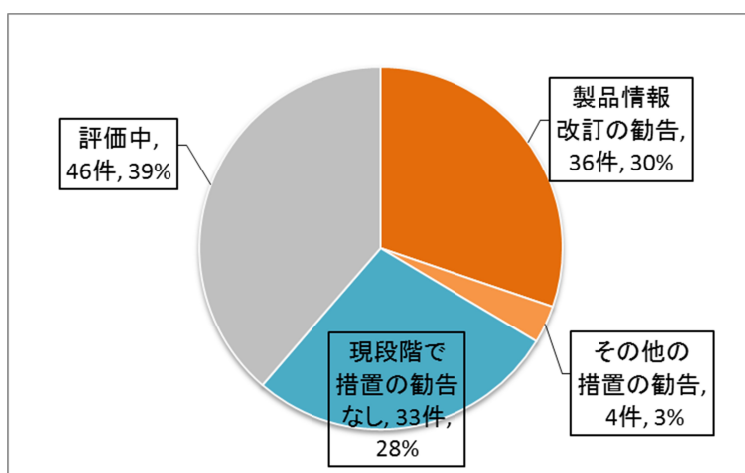
表中のシグナルのうち referral で検討された2件とは、ivabradine (心血管リスクの可能性)、testosterone (心血管イベントを示唆する公表物あり)である。Referral での PRAC による勧告内容は、ivabradine ではリスク最小化策(医療従事者向けドクターレターの配布、2014年11月6日勧告)、testosterone では variation (製品情報に最新のエビデンスを記載すること、2014年10月9日勧告)であった。

<sup>5</sup> 「PSUR でのレビュー(モニタリング)」が勧告されたシグナル11件を含む。



**図 1：製品情報改訂の勧告の内訳**

(複数の項目にまたがっている場合は、より重要な項目「禁忌」や「警告および使用上の注意」に分類した。)



**図 2：措置の勧告がなされたシグナルの割合**

何らかの措置（製品情報改訂、市販後研究の実施、RMP改訂、referralでの検討）が勧告されたシグナルが、約3分の1あった。

(また、本調査時点でPRACが評価中であったシグナル(46件)については、今後かなりの割合で措置の勧告に至ると考えられる。)

## 「EUの追加のリスク最小化策 評価に適しているか？」

### Additional risk minimisation measures in the EU– are they eligible for assessment?

Zomerdijk IM1, Trifirò G, Sayed-Tabatabaei FA, Sturkenboom MC, Straus SM

【Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Oct;22(10):1046-53】

#### 要 約

##### ◇目 的

「追加の」リスク最小化策 (aRMM)<sup>A</sup>が、医薬品のベネフィット/リスク・バランスの最適化に必要な場合がある。追加のリスク最小化策の有効性を評価することが、2012年7月に発効したEUの新たなファーマコビジランス法により義務付けられた。本研究の目的は、EUのaRMMの有効性を既存の電子的医療データベース (electronic healthcare database: EHD)<sup>B</sup>を用いて解析できるかに特に着目してaRMMを分類することである。

##### ◇方 法

EMAの欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR: European public assessment report) をレビューし、aRMMの主要要素 (key element) を特定した (表1)。各主要要素を目的 (objective) (知識の変化、または行動の変化) にもとづいて分類し、行動の変化をさらに下位分類した。各主要要素について、既存のEHDでの解析に適しているか否か評価した (表2)。

##### ◇結 果

aRMMが講じられた医薬品68品目の主要要素は合計801であり、そのうち57%は行動の変化を目的としていた (表3)。全主要要素のうちの22% (すべて行動の変化が目的) が、既存のEHDでの解析に適していると評価された。これらは主として、医薬品の処方に関する医療従事者向け推奨 (例えば、用量・禁忌についての推奨や、モニタリングを要する患者の臨床検査値についての推奨など) に関する主要要素であった (表4)。

##### ◇結 論

EHDのデータソースにより必要なデータをすべて収集することができるわけではないため、既存のEHDでモニター可能であったのはaRMMの主要要素のうち一部のみであった。既存のEHDは互いに異なっているため、利用可能なすべてのEHDがどの医薬品やaRMMに関しても適切であるとは限らない。aRMMの実施を迅速に評価し、適切なタイミングで調整を行うには、製薬業界と規

<sup>A</sup> "Additional" risk minimisation measure

<sup>B</sup> 本研究で用いた EHD は、Danish Medical Registries, GPRD, THIN, HealthSearch, IMS Lifelink Health Plan US, IMS Lifelink EMR FR, IPCI など。

制機関は合意の上、aRMMが対象としている医療従事者や患者に対して曖昧さのない対策を取ることができるように、aRMMの主要要素の明確な定義付けを行うべきである。

**表 1: 追加のリスク最小化策 (aRMM) の主要要素の分類 (目的および対象で分類)**

分類	説明
<b>知識の変化</b>	
対象:患者 対象:医療従事者	医薬品に伴うリスクについて患者または医療従事者の理解と意識を高めるための情報の提供。例えば、作用機序、安全性懸念のリスク因子、ADRの徴候・症状、リスク頻度など。
<b>行動の変化</b>	
対象:患者 ・治療中に遵守すべき推奨行為	治療薬の使用に関し、患者が遵守または回避することが推奨されている行為または行動。例えば、自己注射に関する指示、相互作用リスクのためグレープフルーツジュースを避ける、薬剤を他の人に与えない、など。
・ADRの早期検出やADRの早期の治療/解消のための推奨行為	ADRまたはADRの症状が発現した場合に患者が取るべき推奨行為。例えば、担当医に連絡する、など。
対象:医療従事者 ・薬剤の処方に関する推奨行為	禁忌、他剤との併用、用量と使用期間、患者の治療適格性に関するガイダンス。
・薬剤の投与に関する推奨行為	薬剤の調製、投与、調剤に関する推奨。例えば、資格要件を満たした医療従事者または施設のみが処方する、医療従事者は患者が薬剤を受け取った後、予め規定された期間、患者(または特定の患者集団)を直接モニターすべきである、など。
・診察・臨床検査の実施に関する推奨行為	医療従事者は以下を行うべきである: - 不適切な使用を除外するため予め規定された評価を処方前に実施。例えば、妊娠検査、結核検査など。 - ADRを早期に検出するため、患者を頻回に診察/検査。
・ADRの治療/解消に関する推奨行為	ADRが発現した場合にリスク管理のため取るべき推奨行為。例えば、治療を中止する、用量を減量する、薬剤を変える、処方者や専門医に連絡する、など。
<b>その他</b>	
ファーマコビジランスに関する指示	市販後安全性データの収集を促進するため、自発報告やその他の要求事項に関して行う指示。
分類不能	医薬品の特定や追跡管理を行う施設に関する推奨、市販後評価やコンプライアンスの評価の必要性、包装の違いなど。

ADR = 有害反応

#### 表の説明(方法より抜粋)

各主要要素について、目的を「知識の変化」か「行動の変化」に分類。さらに、対象とするグループを「医療従事者」か「患者」に分類。

患者の行動の変化を目的とした主要要素をさらに、「治療中に遵守すべき推奨行為」(患者は日光への曝露を避けるべきである、など)と「ADRの早期検出やADRの早期の治療/解消のための推奨行為」(症状が発現した場合、患者は担当医に連絡すべきである、など)に下位分類した。

医療従事者の行動の変化を目的とした主要要素は、「薬剤の処方に関する推奨行為」(禁忌、用量に関する推奨など)、「薬剤の投与に関する推奨行為」(注射中、患者は横臥すべきである、など)、「診察・臨床検査実施に関する推奨行為」(血液検査を毎月実施など)、および「ADRの治療/解消に関する推奨行為」(出血が起こった場合、



医療従事者は治療を中止すべきである, など)に下位分類した。

どのカテゴリーにも分類できなかった主要要素は, 「その他」(有害事象を直ちに報告することという指示など)に分類した。

**表2: 「EHDでの解析に適しているか」に関する分類の説明**

EHD*での解析に適している可能性がある	より明確な定義付けがなければEHDでの解析に適していない	EHDでの解析に適していない	解析に全く適していない
主要要素の望まれる効果(主要要素により推奨された行為)を反映したデータがEHDから検索可能と考えられる。†	主要要素が曖昧, または定義が不明確と考えられたため, 目的(object)が不明瞭であった。主要要素がより明確に定義されていたら, 主要要素の望まれる効果(主要要素により推奨された行為)を反映したデータを, EHDから検索することが可能と予想される。	主要要素の望まれる効果を反映したデータがEHDから検索できなかった。調査(質問票または面接)による前向きデータの収集, 患者のカルテのレビュー, その他の方法による新たな情報の収集が解析には必要である。	薬剤関連リスクを最小化するための目的が不明確または目的として適切でない。リスク最小化に関して何の効果も上げられないと考えられるため, これらの主要要素は解析に全く適していないと考えられた。

\* EHD = electronic healthcare databases(電子的医療データベース)。日常的に収集されている医療情報のデータベースで, 薬剤疫学研究やファーマコビジランス研究によく利用されている。薬剤処方, 診断, およびイベントに関するデータが収載されている。

† 新たに収集されるデータによる解析にも, 適している。

**表3: 有効成分の主要要素の数**

	合計 (%)	主要要素数の中央値 (範囲)	各カテゴリーに少なくとも1つの主要要素のある有効成分
合計	801 (100)	9.5 (1-68)	68
<b>主要要素の分類</b>			
知識の変化	287 (36)	3 (0-23)	59
行動の変化	459 (57)	4 (0-42)	61
その他	55 (7)	0 (0-5)	25
<b>解析の適格性</b>			
EHDでの解析に適している可能性がある	175 (22)	2 (0-13)	49
より明確な定義付けがなければEHDでの解析に適していない	87 (11)	1 (0-5)	40
EHDでの解析に適していない	521 (65)	5 (0-59)	63
解析に全く適していない	18 (2)	0 (0-3)	13

EHD = electronic healthcare databases(電子的医療データベース)。

表4:2011年4月1日時点で承認されている有効成分(aRMMを伴うもの)における  
aRMMの主要要素の分類

分類	主要要素の数					有効成分の数	
	合計 (%) <sup>*</sup>	EHDでの 解析に適 している 可能性が ある(%) <sup>†</sup>	より明確な 定義付けが なければ EHDでの解 析に適して いない(%) <sup>‡</sup>	EHDで の解析 に適し ていな い(%) <sup>†</sup>	解析に 全く適し ていな い(%) <sup>†</sup>	合計	主要要素 がEHDで の解析に 適してい る <sup>‡</sup>
合計	801 (100)	175 (22)	87 (11)	521 (65)	18 (2)	68	49
<b>知識の変化</b>							
対象:患者	95 (12)	0 (0)	0 (0)	95 (100)	0 (0)	31	0
対象:医療従事者	192 (24)	0 (0)	15 (8)	177 (92)	0 (0)	56	0
<b>行動の変化</b>							
対象:患者							
治療中に従うべき 推奨行為	112 (14)	4 (4)	0 (0)	108 (96)	0 (0)	23	3
・ADRの早期検 出やADRの早 期の治療/解消 に関する推奨行 為	10 (1)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	8	0
対象:医療従事者							
薬剤の処方に関す る推奨行為	136 (17)	88 (65)	48 (35)	0 (0)	0 (0)	46	38
・薬剤の投与に関 する推奨行為	94 (12)	3 (3)	6 (6)	85 (90)	0 (0)	38	3
・診察・臨床検査の 実施に関する推 奨行為	73 (9)	58 (80)	8 (11)	7 (10)	0 (0)	34	28
・ADRの治療/解消 に関する推奨行 為	34 (4)	19 (56)	10 (29)	5(15)	0 (0)	19	11
・その他							
PhVに関する指示	44 (5)	3 (7)	0 (0)	26 (59)	15 (34)	22	3
分類不能	11 (1)	0 (0)	0 (0)	8 (73)	3 (27)		

\* 縦一列の()内はパーセンテージ。

† 横一列の()内は、主要要素数の合計に占める「EHDでの解析に適しているか」の各分類のパーセンテージ。

‡ 1つの有効成分に、分類の異なる複数の主要要素が含まれることがある。

ADR=adverse drug reaction(有害反応), EHD=electronic healthcare database(電子的医療データベース),

PhV=pharmacovigilance(ファーマコビジランス)

## 要点

- 「追加の」リスク最小化策(aRMM)の有効性の評価は、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを継続的に評価する上で不可欠であり、先頃EUでは法律により要求されることになった。
- 早い段階でaRMMを修正して実施を改善し、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを最適化するためには、aRMMの迅速な評価が必要である。
- 電子的医療データベースは薬剤疫学で幅広く利用されてきており、これを用いることによりaRMMの実施と有効性の迅速な調査が行える可能性がある。
- しかし、現時点で、aRMMの大半は電子的医療データベースでの評価には適していないと考えられ、これらのaRMMを効率的に、適切な方法で解析することは依然として課題である。
- aRMMを迅速に評価し、適切なタイミングで調整を行うには、aRMMの主要要素に関し製薬業界と規制機関が合意の上で明確に定義付けすることで、aRMMが対象としている医療従事者や患者に対して曖昧さのない対策を取ることが何よりも重要である。

## 緒言

リスク最小化策(RMM)は、医薬品のライフサイクル管理で重要な位置を占めている。RMMの意図は、医薬品による有害反応(ADR)<sup>C</sup>の発生を低減すること、または万一発生した場合にその重症度を低減することである<sup>1)</sup>。すべての医薬品について求められている通常RMMは、製品概要(summary of product characteristics)、製品表示(labeling)、患者用リーフレット(package leaflet)、包装のサイズ(pack size)、およびその医薬品の法律上の位置付け(legal status)である<sup>1)</sup>。場合により、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを最適化するため、「追加の」RMM(aRMM)が必要となることがある。aRMMとは、通常要求されている対策を超えたもので、通常RMMのみでは十分最小化できない特定の重要な安全性問題にのみを扱うべきものである<sup>2)</sup>。EUでは、2005年末以降に販売承認申請に含めることが義務付けられたリスク管理計画<sup>D</sup>(EU-RMP)に、aRMMが記載されている<sup>1,3)</sup>。aRMMの例としては、医療従事者および患者を対象とした追加の教育、妊娠回避プログラム、患者のスクリーニングなどがある。aRMMにより医療システムに追加の負担が課せられるため、慎重に妥当性を示し、立案し、モニターすべきであり、付加価値が見込まれる場合にのみ要求すべきである。医薬品の使用によって生ずる有害作用は最小限に止めるとともにベネフィットは最大限得られること、また不必要で効果のない対策は避けることが、患者、医療従事者、製薬業界、および規制機関の利益にかなっている。

2012年7月に発効した欧州の新たなファーマコビジランス法には、医薬品のライフサイクル全体

<sup>C</sup> adverse drug reaction

<sup>D</sup> Risk Management Plan

にわたる能動的でリスクに見合ったファーマコビジランスがしっかりと組み込まれており、規制機関および製造販売承認取得者 (MAH)<sup>E</sup>はRMMのアウトカムをモニターするよう義務付けられた<sup>4-6</sup>。RMMのアウトカムは医薬品のベネフィット/リスク・バランスに影響を及ぼし得るため、aRMMを評価することは医薬品のベネフィット/リスク・バランスを継続して評価する上で不可欠である。aRMMが日常診療における医薬品のベネフィット/リスク・プロファイルの改善に役立つか否か評価するには、診療の場で実際に実施されたaRMMの評価が必要である。実際に実施されたaRMMの評価は、患者および医療従事者の臨床知識にaRMMがもたらした効果の評価、医療従事者や患者の行動の望ましい変化に関する評価など、さまざまな要素からなる。

aRMMを早い段階で調整できるよう、aRMMの実施と有効性について、迅速な評価と適切なタイミングでのフィードバックが必要である。前向きデータ収集(調査などによる)は長期間を要するため、aRMMの評価を不必要に遅延させる可能性がある。既存の電子的医療データベース(EHD)では医薬品と有害事象との関連の迅速な調査が可能であるため<sup>7,8</sup>、aRMMの実施と有効性の調査にEHDのリソースが利用できるかどうかの検討には意義がある。しかし、現時点で、aRMMをどうすれば評価できるか、またaRMMの有効性の評価に利用できるデータソースについては限られた知見しかない<sup>9,10</sup>。

したがって、本研究の目的は、EUで承認された医薬品のaRMMについて、既存のEHDでaRMMの有効性を解析できるか否かに特に重点を置いて、分類することとした。

## 文献 (抜粋)

- 1) European Medicine Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems. 2012 [cited 2012 15 August]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf).
- 2) Zomerdijk IM, Sayed-Tabatabaei FA, Trifiro G, Blackburn SC, Sturkenboom MC, Straus SM. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU: a descriptive study. *Drug Saf* 2012; 35(4): 299–314. Epub 2012/02/22.
- 3) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: pharmacovigilance planning (E2E). 2004; Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>.
- 4) European Commission. Directive 2010/84/EU of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. [online] [cited 2011 30 May]; Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>.
- 5) European Commission. Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the

---

<sup>E</sup> marketing authorisation holder

European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. September 2008 [online] [cited 2010 24 May]; Available from:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)

- 6) Waller P. Getting to grips with the new European Union pharmacovigilance legislation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(5): 544–9.
- 7) European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. What is ENCePP. [cited 2012 1 May]; Available from: <http://www.encepp.eu/structure/index.shtml>.
- 8) Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(4): 323–37. Epub 2005/05/03.
- 9) Prieto L, Spooner A, Hidalgo-Simon A, Rubino A, Kurz X, Arlett P. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 21(8): 896–9.
- 10) US Food and Drug Agency. Draft Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications. 2009 [cited 2012 12 May]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>.

APPENDIX I 調査した活性成分と追加のリスク最小化策に含まれる主要要素の数

活性成分	主要要素の数	活性成分	主要要素の数
5-aminolevulinic acid hydrochloride	15	lasofoxifene	7
abatacept	1	leflunomide	6
adalimumab	5	lenalidomide	52
agomelatine	7	mecasermin	16
alemtuzumab	7	methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	6
ambrisentan	47	micalofungin	9
anidulafungin	7	morococog alfa	16
besilesomab	1	natalizumab	13
bosentan	23	nilotinib	11
caffeine	12	nonacog alfa	10
canakinumab	10	olanzapine	15
capsaicin	6	pandemic influenza vaccine (Focetria®)	5
certolizumab pegol	5	pandemic influenza vaccine (H1N1) (Humenza®)	5
characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins.(ChondroCelect®)	11	pandemic influenza vaccine (H5N1) (Celvapan®)	5
collagenase clostridium histolyticum	7	pandemic influenza vaccine (H5N1) (Pandemrix®)	5
conestat alfa	21	pegaptanib	13
deferasirox	18	pirfenidone	8
degarelix	4	pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)	2
dexamethasone	10	porfimer	27
dronedarone	12	prasugrel	5
eculizumab	4	ranibizumab	10
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil	1	ranolazine	14
eltrombopag	27	retigabine	4
epoetin alpha	5	rilonacept	11
eptacog alfa (activated)	9	roflumilast	17
eptotermin alfa	10	romiplostim	12
fentanyl (buccal tablets)	17	sevelamer	3
fentanyl (nasal spray)	19	sildenafil	3
fingolimod	17	silodosin	5
gadoversetamide	3	thalidomide	68
golimumab	5	tocilizumab	13
hydroxycarbamide	14	ustekinumab	9
indacaterol	3	vernakalant	15
infliximab	6	zoledronic acid	12

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

## 分担研究報告書

### ベネフィットリスク評価のあり方に関する研究

研究分担者 堀 明子

（独立行政法人医薬品医療機器総合機構・安全第二部・調査役）

研究協力者

岡本里香（同・安全第二部調査役代理）、  
村上裕之、井澤唯史、佐藤大介（同・安全第二部・調査専門員）  
御前智子（同・審査マネジメント部・調整専門員）

#### 研究要旨

医薬品には、医薬品として期待されるベネフィットのみでなく、リスクが必ず存在する。したがって、医薬品の承認時には、ベネフィットがリスクを上回ることが示される必要があり、承認後には、安全対策によってリスクの軽減を図ることにより、リスクを適正に管理することが重要となる。本邦では、2013年4月より医薬品リスク管理計画（RMP）が開始された。RMPでは、得られた情報に基づきRMPの見直しを行い、ベネフィットリスクバランスの維持、向上を図ることとなる。

本研究ではベネフィットリスク評価の方法に注目し、検討を行った。2012年度は欧米の状況に関する文献調査及びEMA等の訪問調査を行った。2013年度は、国内での製造販売後において、どのようなベネフィットリスク評価が行われているかを調査する為、製造販売後に安全対策措置等を講じた医薬品のうち、調査結果報告書が公表されている医薬品の状況を調査し、また、FDAの訪問調査を行った。今年度は、FDA、EMAとの情報交換を引き続き行うことに加えて、本邦でのベネフィットリスク評価についての今後の方向性を検討する為、製造販売後のフレームワーク案を作成し、試行した。

これまでの検討の結果、まずは定性的なフレームワークを国内でも作成し、活用することで、ベネフィットリスク評価の具体的な視点・検討項目が明確になるため、RMPの節目の時期で行うベネフィットリスク評価の質向上が期待できると考える。また、今後も、引き続き欧米での検討状況、具体的には、定量的手法や可視化手法の実装状況、ベネフィットリスク評価結果の活用方法、ベネフィットリスク評価における患者視点の活用方法等について注目する必要がある。

#### A. 研究目的

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から製造販売後に至るまで、常にリスクを適正に管理することが重要である。これまでも、医薬品の承認時や製造販売後に、医

薬品のリスク等を「安全性検討事項」として集約し、それを踏まえて医薬品安全性監視計画を作成することについては、ICH E2Eガイドライン（平成17年9月16日付薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号）によ

り示され、製造販売業者による対応が行われてきた。しかし、同ガイドラインにおいては、医薬品のリスクを低減するための方法については記載されていなかった。

本邦では、2012年4月、医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan：RMP）を策定するための指針「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号）及び具体的な計画書の様式、提出などの取り扱い「医薬品リスク管理計画の策定について」（平成24年4月26日付薬食審査発0426第2号・薬食安発0426第1号）が発出された。RMPには、医薬品の重要なリスクが安全性検討事項として要約され、それを踏まえた安全監視活動のみならず、有効性に関する情報収集の計画、リスク最小化活動の計画についてもまとめられることになる。また、RMPは製造販売後の状況に応じて、随時見直しが行われ、医薬品のベネフィットリスクのバランスを維持・向上するため、随時改訂されることとなるのが特徴である。

2013年4月より、このRMP制度が本格的に開始された。RMPの活用により、医薬品の開発段階、承認審査時から製造販売後の全ての期間において、ベネフィットリスクの評価・見直しが行われ、これまで以上により明確な見直しを持った製造販売後の安全対策の実施が可能となることが期待されている。

一方、本邦においては、既に製造販売後調査等の実施や、製造販売後の安全対策が実施され、その結果についても評価がなされてきた。今後、新たな取り組みであるRMPを着実かつ効果的に実施するためには、本邦における現状分析を行い、国際的動向も踏まえた上で、課題抽出を行い、検討を行う必要がある。本研究は、特に、製造販売後における医薬品のベネフィットリスク評価に注目して、検討課題を明らかにすることを目的としている。

2012年度は、ベネフィットリスク評価に関する文献調査や、欧州における訪問調査として、European Medicine Agency（EMA）及び、The Center for Innovation in Regulatory Science（CIRS）を訪問し、情報収集を行った。その結果、ベネフィットリスク評価の客観性、科学性、透明性を保ち、また、様々な関係者（当局、製造販売業者、専門家、使用する患者など）の間での議論や判断を助けることを目的として、EMAや米国製薬工業協会などによって、ベネフィットリスク評価の手法が積極的に検討されてきたこと、また、承認段階のベネフィットリスク評価が現在の主な論点であるが、今後、製造販売後のベネフィットリスク評価の検討が世界的に開始されていくことがわかった。また、EMAでは、ベネフィットリスク評価の具体的手法として、特に定量的手法に関する検討が積極的に行われていた。一方、米国については、2013年2月に米国食品医薬品局（Food And Drug Administration、FDA）が「Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making」を公表しており、2017年までに、ベネフィットリスク評価のフレームワークを構築することを目指して、ベネフィットリスク評価に関する検討がなされていた。

したがって、2013年度は、米国における状況を調査することとして、FDAを訪問し、更なる情報収集を行った。その結果、FDAでは、ベネフィットリスク評価は、規制的判断の背景にある考えを伝えるものであるべきとして、定性的に評価するアプローチが重要視されていた。また、承認審査段階において、「Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making」に示されているフレームワークを使用開始し、2017年には全てのNew Drug Applicationsで実施すること、また、同フレームワークについては、製造販



売後も使用可能であるとして、今後さらに検討を行っていくこととされていた。

また、2013年度には、本邦における製造販売後のベネフィットリスク評価について現状分析を行うため、2009年1月から2014年1月の期間で公表されている調査結果報告書27報を調査し、実際に製造販売後に安全対策措置等を行った医薬品において、どのような視点で評価がなされているか、また、評価の結果に基づいてどのような対応を行っているかを検討した。詳細は昨年度の分担研究報告書に記載したとおりであるが、製造販売後にベネフィットリスク評価を行うきっかけには様々なものがあり、評価対象となるデータソースは多様であり、ベネフィットに関する評価が行われている事例は少ない(27報中7報)という特徴があった。製造販売後のベネフィットリスク評価は、動的で複雑であり、また、EMAで検討されているような定量的手法を製造販売後に用いることは困難と考えられた。したがって、国際的な検討状況も踏まえ、ベネフィットリスク評価における視点、検討項目を整理した定性的なフレームワークを作成し、活用することで、規制判断の道筋が可視化され、規制判断の質向上及びベネフィットリスクバランスの維持・向上が期待できると考えられた。

今年度は、以上の検討結果を踏まえ、2014年6月に米国で開催されたCIRSのワークショップへの参加、2014年11月に日本で開催されたDrug Information Association (DIA)日本年会への参加等を通じて、EMA、FDAのメンバーらと情報交換を継続するとともに、国内における製造販売後のフレームワーク案を作成し、議論を行うこととした。

## B．研究方法

### (1) 訪問調査

#### CIRS ワークショップ

2014年6月12日、13日に米国ワシントンにおいて開催されたCIRSのワークショップ「Annual Benefit-Risk Workshop: Assessment in the Post-Approval Period: How to ensure a life cycle approach to evaluating benefits and risks」に参加した。

本ワークショップのテーマは、製造販売後のベネフィットリスク評価であり、また、FDA、EMA等の規制当局や、アカデミア、製薬業界において、ベネフィットリスク評価の検討に関する主たるメンバーが講演、参加するものであったため、情報収集等を目的として参加した。また、日本からは研究班として、成川主任研究者、堀分担研究者、佐藤研究協力が参加し、堀が日本の状況について講演を行うこととした。

### 第11回 DIA 日本年会

2014年11月16日から18日に東京にて開催された第11回DIA日本年会の、11月17日開催セッション4「日本が目指すベネフィットリスクバランス評価とは～患者さんへの貢献に資する有用な情報創出に向けて～」に参加した。

本セッションでは、国内でベネフィットリスク評価に関する検討を実施してきた日本製薬工業協会データサイエンス部会より小宮山氏が、FDAよりPatrick Frey氏が、EMAよりFrancesco Pignatti氏がベネフィットリスク評価に関する講演を行うものであり、情報収集等を目的として参加した。また、研究班からは堀が日本の状況について講演を行うこととした。

### (2) 国内外のベネフィットリスク評価に関する最新情報の確認

ベネフィットリスク評価について、2014年における最新情報を確認することとした。

### (3) 国内での製造販売後のフレームワーク案の作成

昨年度までの研究結果からは、国際的な検討状況も踏まえ、ベネフィットリスク評価における視点、検討項目を整理した定性的なフレームワークを作成、活用することで、規制判断の道筋が可視化され、規制判断の質向上及びベネフィットリスクバランスの維持・向上が期待できると考えられた。したがって、本年度は、国内での製造販売後のベネフィットリスク評価のフレームワーク案を作成し、今後の日本における検討課題を明らかにすることとした。

製造販売後に特に安全対策措置を実施している医薬品のうち、調査結果報告書に記載されている医薬品や、ブルーレターが発出された医薬品等を用いて、まず、承認審査時の「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」を製造販売後に使用できるかという観点で検討し、次に、承認審査時の留意事項には含まれない検討項目や視点を抽出して、フレームワーク案を作成し、ベネフィットリスク評価を試行することとした。

## C. 研究結果

### (1) 訪問調査

#### CIRS ワークショップ

参加者はFDA, EMA, Health Canada等の規制当局、欧州でのPROTECT-PROJECTの主たる研究者であるImperial London CollegeのDeborah Ashby氏らなどのアカデミア、BRATに関する米国製薬業界(PhRMA)らなどの製薬業界のメンバーである。講演・質疑応答と、テーマ別に分かれてのグループワークからなるプログラムであった。

主な講演内容の概略は以下の通りである。

\* 製造販売後におけるベネフィットリスク評価にあたり、EMAで直面している事項とし

て、The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)のChair (Thomas Salmonson氏)より、

- ・ベネフィットリスク評価を、製造販売後にはいつ行うのか
- ・製造販売後にベネフィットに関する情報をどのように収集していくか
- ・多方面における評価が必要になってくるため、多部署におけるコミュニケーションをどのように円滑に実施していくかが課題であるとの説明があった。また、製造販売後のベネフィットリスク評価をCHMPが行うのか、或いは、The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)が行うのかも具体的な課題である旨の説明があった。

\* EMAの講演者(Francesco Pignatti氏)より、以下の旨の説明があった。

- ・PROACT-URLのeffects tableについて、12の医薬品を用いて、Phase IIパイロットを行った。パイロットの結果、effects tableは、明確であること・包括的であること・有用であること・見やすいこと・正確であること・過剰に単純化されていないことの全ての評価において、プラスの評価であった。一方で、リスクを簡素化しすぎである、仕事量の増加をもたらす、多くの臨床試験結果から構成されるような複雑な申請にあてはめることは困難との意見もあった。

- ・今後、CHMPとの議論を行い、2014年第4四半期に実装の見込みである。

- ・Health Technology Assessmentにおいても同様のアプローチを用いる方向で検討している。

- ・ベネフィットリスク評価への患者の関与については、長所が多数ある半面、患者個人の主観による影響等がある。EMAは、Patients' and Consumers' Organisations (PCWP)及びHealthcare Professionals Working

Party (HCPWP) とのワークショップを 2014 年 2 月 26 日に開催し、ベネフィットリスク評価の方法について議論を行った。甲状腺様癌におけるバンデダニブ、乳癌におけるイグザベピロンを用いて MCDA 法のパイロットを行った結果、患者代表は短期間に 2 つの医薬品でのモデルを作成した一方で、医療関係者代表はモデルを作成できないという結果であった。MCDA 法の役割については今後も継続する。

(筆者注：本ワークショップに関する資料等について、以下のウェブサイトで入手することができる。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/news\\_and\\_events/events/2014/02/event\\_detail\\_000873.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/news_and_events/events/2014/02/event_detail_000873.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3))

- ・(質疑応答において)患者視点のベネフィットリスク評価は、CHMP とも議論し、検討していく。
- ・(質疑応答において、EMA と FDA のフレームワークが明らかに異なっている点について、)国によって規制が異なるのでやむを得ないが、国際的調和は必要と考えている。

\* FDA の講演者(Theresa Mullin 氏、Patrick Frey 氏、Gerald Dal Pan 氏ら)により、以下の旨の説明がなされた。

- ・承認段階におけるベネフィットリスク評価は、様々な定量的データに基づいた定性的評価であるが、ベネフィットリスク評価は医薬品のライフサイクルを通じて行われる動的なものである。FDA は現在定性的な手法を用いてベネフィットリスク評価を行っており、今後も、承認段階、製造販売後共に検討を継続していく
- ・実装にむけ、2013 年 9 月からワーキンググループを作り、フレームワークを審査報告書のテンプレート(Clinical Review Template: CRT)へ組み込むことを行って

る。フレームワークは、審査報告書のエグゼクティブサマリー部分に記載する。今後、2014 年夏に CRT をリバイス、審査員のトレーニングを 2014 年秋冬に実施、New Molecular Entity New Drug Application 及び Original Biologics License Applications において 2014 年冬~2015 年に開始、コミュニケーションの強化を 2015 年に実施する。

- ・FDA のフレームワークにおいて、不確実性(uncertainty)が、ベネフィットリスク評価にどのような影響を与えるのかという点について、現在検討を行っている。ベネフィットにおける不確実性としては、疾患の理解に関する科学的知見の限界、複数の臨床試験の結果で一貫性のある結果が得られない事態、臨床試験の対象となった患者集団と実臨床での患者集団との差異等がある。リスクにおける不確実性としては、製造販売後に得られるデータソースのエビデンスレベルが多様であること、リスクのある医薬品を取り扱うことが可能な医療機関であるか等がある。不確実性が高い場合には、患者視点など異なる立場からの判断が重要になってくる

- ・不確実性の評価には、まだ系統だった手法がない。2014 年 2 月、2014 年 5 月に、不確実性の評価に関する IOM のワークショップが開催された結果、不確実性へのアプローチを前向きに検討する、不確実性の取り扱いは、医薬品規制領域のみではないため、他領域の専門家を含めて検討する、今後、不確実性の評価手法を開発すること、となった。

- ・製造販売後のベネフィットリスク評価において、データを有効に集める例として、ダビガトランの事例のような Mini-Sentinel の活用がある。薬剤疫学的手法の活用が重要。

- ・患者視点に焦点を置いた医薬品開発：“Patient-Focused Drug Development (PFDD)”として、2017 年までの 5 カ年に、

特定の疾患群を選んで少なくとも20回の会議を行うこととしている。2013年から2015年には16の疾患群が選定され、患者視点について、様々な方法（対面、ウェブなど）を用いて、どの症状が最も日常生活に影響を与えるか、現在の治療方法がどの程度症状を和らげているか、治療に対して望むことは何か、治療をうける決断において何を検討するか、などについての意見を聴取している。いくつかの疾患群については、その結果を公表している。

・（質疑応答において、）実際のベネフィットリスク評価において、評価を行うデータ等は各国によって異なってくるため、ベネフィットリスク評価の内容を統一する必要はないと考えている。製造販売後のベネフィットリスク評価手法は、承認段階のベネフィットリスク評価手法を用いることが可能と考えているが、日本やカナダ等の状況も考慮したい。

\*日本からは、日本におけるRMPの実施状況、研究班に関する紹介を行った上で、日本のベネフィットリスク評価に関する現状として、承認段階には「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」があり、これが既存のフレームワークであり、評価結果は審査報告書に文章で記載していること、

製造販売後には再審査でベネフィットリスク評価を行う仕組みがあり、また再審査の段階のみならずベネフィットリスク評価を随時行っていて、評価結果は、原則として再審査報告書や調査結果報告書に文章で記載している状況であるが、ベネフィットリスク評価の道筋を示すフレームワークは作成されていないことを説明した。また、2015年に、本研究班がベネフィットリスク評価に関する検討結果を公表する旨の説明を行った。

\*その他、CIRSが2012年に発表したUMBRAフレームワークを用いて東南アジ

ア（中国・台湾・韓国・マレーシア・フィリピン・インドネシア）でパイロットを行った結果、シンガポール・カナダ・スイスでパイロットを行った結果、カナダ規制当局の講演者より、フレームワークを検討中であること、企業の講演者より、定性的ベネフィットリスク評価が中心的であり、定量的ベネフィットリスク評価はあくまでsupportive dataと考えている事や、患者視点をどのように入れるか、不確実性をどのように評価するかが重要である等の発表があった。また、Imperial College LondonのDeborah Ashby氏により、IMI-PROTECTの説明がなされ、また、ナタリズマブの事例を示しながら、患者視点のベネフィットリスク評価が重要である旨の説明等がなされた。

テーマ別のグループワークでは、製造販売後に、ベネフィットとリスクの情報を収集するための方法について、ベネフィットリスク評価における企業の経験値について、製造販売後のベネフィットリスク評価における患者視点導入の役割について、の3課題がテーマとされ、班研究参加者がそれぞれに分かれての議論となった。特に活発な議論が行われた。主な検討内容・検討結果は以下のとおりであった。

・製造販売後に無作為化比較試験を行うことは難しく、観察研究を中心として、情報を入手していく必要がある。更に、承認前とは異なり、メタアナリシスの手法を用いることや、患者からの直接的な報告・ソーシャルメディアを用いた新たな手法を検討することも、今後重要になるであろう。

・製造販売後に各ステークホルダーが入手したいと考えている情報には差異があるのではないか。例えば、規制当局：長期使用時やサブグループ別の解析結果、併用薬、遺伝子多型等の情報、医療関係者：効果の相対的比較に関する情報、患者：効果、副作用の両面で、

治療における重要な情報、企業：今後計画する臨床試験において役立つ情報等。

・製造販売後に無作為化比較試験を実施するのであれば他の治療薬との比較を考慮し、観察研究を行う場合にはデータベースを用いた研究や、症例登録( registration )を用いた研究を考慮してはどうか。

## 第 11 回 DIA 日本年会

日本製薬工業協会データサイエンス部会より小宮山氏が、ベネフィットリスク評価に関する世界的な検討状況や、日本製薬工業協会データサイエンス部会が検討結果として公表した資料(ベネフィットリスク評価入門、ベネフィット・リスク評価 中級編 多基準決定分析への招待、ベネフィット・リスク評価 中級編 定量的手法に関する考察、情報の不確かさを考慮した市販後のベネフィット・リスク再評価-PBRERのフレームワークとしての応用・(2014年3月版))のウェブサイト掲載箇所について説明した。

また、ベネフィットリスク評価において、結論に至るまでの道筋を明らかにすることに重要な意義がある、ベネフィットリスク評価は誰が何のために行うかによって変わり得る、様々な定量的手法が提案されているが、定性的手法が最も有用であり、定量的手法は感度分析を目的として行うものであると考える、製造販売後には、例えば、明らかに新たなリスクが生じた時、ベネフィットに関するエビデンスが得られた時、治療や疾患について新たな知見が得られて当該医薬品のおかれる状況が変化した時に、承認段階のベネフィットリスク評価をアップデートする必要がある、また、この作業は規制当局への報告のために行うものではない、承認段階のベネフィットリスク評価と、製造販売後のベネフィットリスク評価の手法は同一であると考えられるが、製造販売後には得られるデータソースが多様であるため、得られた情報のエビデン

スレベルを認識して評価する必要がある、現在日本で行われている製造販売後調査の手法では、リスクの検出が不十分であり、また、RMP が形骸化しないためにも、製造販売後のベネフィットリスク評価に挑戦していく必要がある旨の説明がなされた。

FDA、EMA の演者の発表内容は、2014年6月のCIRSワークショップでの発表内容(「C. 研究結果(1)訪問調査 CIRSワークショップ」に記載)及び、これまでに2012年度、2013年度の分担研究報告書に記載した内容と概ね重複するため、記載を省略する。また班研究からの発表内容についても、同CIRSワークショップでの発表内容及び本研究報告書「D.考察」に後述する内容と重複する為、本項での記載を省略する。

## (2) 国内外のベネフィットリスク評価に関する最新情報の確認

「C. 研究結果(1)訪問調査」に記載した内容以外の主な最新情報として、以下を確認した。

・2014年2月に公表された、EMA methodology workshop<sup>5</sup>によると、現在、製薬企業に対して、ベネフィットリスク評価の手法やフレームワークに関する要求はしていないが、申請資料において、申請企業が有用と考えるベネフィットリスク評価手法・フレームワークを任意で用いることを推奨することが記載されている

([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/02/WC500162036.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/02/WC500162036.pdf))

・2013年11月に公表された、「IMI-PROTECT Benefit-Risk Group RECOMMENDATIONS REPORT Recommendations for the methodology and visualisation techniques to be used in the

assessment of benefit and risk of medicines recommendation report」によると、ベネフィットリスク評価に関する局面全てを完全に満たすという方法論はなく、どの方法論を選ぶかはベネフィットリスク評価の複雑さに応じて選択すべきである、ベネフィットリスク評価を行う場合の大多数において、シンプルで叙述的な (descriptive) 方法論の適用で十分であり、更にこれに様々な程度の定量化や見える化を加えることで、より明確なベネフィットリスク評価ができる、複雑なベネフィットリスク評価の場合には、定量手法を用いたフレームワークが、ベネフィット、リスク、不確実性についての検討の助けとなり、より総合的な評価に導く可能性を持っていること等が記載されていた。

(<http://www.imi-protect.eu/documents/HughesetalRecommendationsforthemethodologyandvisualisationtechniquestobeusedintheassessment.pdf>)

### **(3) 国内での製造販売後のフレームワーク案の作成**

製造販売後のフレームワーク案を作成するために、製造販売後に特に安全対策措置を実施している医薬品のうち、調査結果報告書等が公表されている医薬品や、ブルーレーターが発出された医薬品として、7つの品目(シダグリプチンリン酸塩水和物、ゲフィチニブ、陣痛促進剤、ピオグリタゾン、オセルタミビル、デノスマブ、ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン)を選択した。これら7つの品目において、製造販売後に得られたデータ及び評価が行われていた事項を確認した。更に、これらの7品目に加えて筆者らが通常の安全対策業務において実際に検討している事項や、海外でのベネフィットリスク評価のフレームワークについても勘案した上で、承認審査時の「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」を製造販売後に使用できる

かという観点で検討を開始した。

また、これまでの国内外のベネフィットリスク評価に関する情報収集の結果を踏まえ、定性的アプローチを選択した。

### **承認審査時の「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」を製造販売後に使用できるかの検討について**

#### **\* 「開発コンセプト・デザイン」「信頼性の確保」「有効性」について**

チェックシートにおいては、得られたデータから「問題なく次のステップへ」「疾患の重篤性、代替治療の有無、他の項目等を考慮して判断」「取り下げ」のどれに該当するかを、「開発コンセプト・デザイン」「信頼性の確保」「有効性」の各項目で選択し、承認の判断が可能かどうかへ導く方法となっている。

また、同留意事項では、承認の判断を行うにあたり、

- ・実施された試験や提出された資料の信頼性が担保されていること
  - ・適切にデザインされた臨床試験結果から対象集団における有効性がプラセボよりも優れていると考えられていること
  - ・得られた結果に臨床的意義があると判断できること
- に留意する必要があるとされている。

製造販売後にベネフィットについて検討する場合、製造販売後に追加されるデータとして無作為化比較試験等の高いエビデンスレベルの検討が実施されることは少ないことが前提である。したがって、製造販売後にこの方式を取ると、殆どの場合に情報不足となり、ベネフィットリスク評価を行うことが困難となってしまうと考えられた。

一方、製造販売後には、ベネフィットに関する様々なレベルの情報、或いは、有効性欠如を示すエビデンスがないという確認が随時

積み重ねられる状況にある。承認段階で得られたデータを出発点として、製造販売後の節目の時期において、得られたデータのエビデンスレベルを明確にした上で、ベネフィットに関する情報を選別・整理し、どのデータが臨床的に重要であるかの価値判断を示していく必要性が極めて高いと考えられた。

#### \* 「試験結果の再現性」について

「試験結果の再現性」は、同留意事項において、以下の事項を考慮して判断することとなっている。

- ・非劣性が示されていても、別の臨床試験等でプラセボに対する優越性が否定されていないか
- ・複数の試験において、有効性が確認されているか
- ・疾患の性質や類薬における状況等から試験結果の安定性が担保可能か

製造販売後においても、複数の無作為化比較試験等が実施される場合には、上記の視点からベネフィットの検討が行われる場合はある（例：ゲフィチニブ）。その他、例えば、サロゲートエンドポイントで承認された医薬品について製造販売後に真のエンドポイントについて検討した結果が得られた場合も、上記の視点での検討が求められるだろう。

一方、製造販売後にベネフィットリスク評価を行う場合の殆どのケースでは、ベネフィット（有効性）のみならず、リスクにおいて再現性の観点からの検討が必要であると考えられる。例えば、承認時よりも広い範囲の患者集団に適用する際の評価や、製造販売後に得られるデータのエビデンスレベルが均一でないことについて起因する結果の不安定性（例：あるリスクについて、ある疫学研究ではリスク上昇が示された一方で、別の研究ではリスクが上昇しないという結果が得られた場合）についての評価が必要であると考えられた。

以上より、製造販売後には、「不足情報」という項目に置き換え、ベネフィット、リスク共に、承認段階では不足していた情報や、評価における不足情報を選別・整理していく必要があると考えられた。

#### \* 「リスク・ベネフィット」について

同留意事項では、ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められていない事に留意する必要があるとされ、以下の事項を考慮して判断することとなっている。

- ・明確な有効性が示されているか
- ・認められたリスクに対して、関連する要因が明らかとなっているか
- ・認められたリスクの発現を回避/抑制するための有効な対策が明らかとなっているか
- ・ベネフィットと比較して、認められたリスクが重大であっても、許容できるか

また、チェックシートにおいては、「有害事象の医学的な対処方法」「ベネフィットを勘案したリスクの許容可能性」について判断することとなっている。

製造販売後においても、上記の視点からの検討は行われる必要がある。更に、製造販売後には治験の対象患者と比べて、より広い範囲（年齢、合併症、併用薬等）の患者集団で使用されることが前提となるために、ベネフィットと比較してリスクを許容できるかといった観点のみならず、承認段階と製造販売後とを比較し、リスクが想定範囲にあるかということも検討されていた。具体的な例としては、副作用の発現頻度や重篤度、発現時期の評価、医療現場の実情を評価する観点において、実際に適正な医薬品の使用・適正な医学的管理がなされているか、リスク最小化が実際に有効な策となっているかなどの評価が行われ、リスクが想定範囲内であるかの検討が行われていた。

また、製造販売後には、リスク情報が追加

されていくため、承認段階で得られたデータを出発点として、製造販売後の節目の時期に、得られたデータのエビデンスレベルを明確にした上で、リスクに関する情報を選別・整理していくことの必要性が極めて高いと考えられた。

#### \*「重篤・希少疾患、社会的要請の勘案」について

製造販売後においては、新たな診断方法や治療薬の登場といった変化や、他の治療薬との併用時のデータが蓄積されるといった変化などが当然予想される。

したがって、この検討項目については、「使用患者の特性」「治療選択肢」といった項目に置き換え、当該医薬品の置かれる状況について、積極的に情報を更新していく必要があると考えられた。

更に、製造販売後においては、審査段階とは異なり、利便性に関する評価など、厳密な薬効評価とは別の観点から検討すべき事項があることが想定された。

#### 製造販売後のフレームワークの構成要素案について

以上をまとめると、製造販売後のベネフィットリスク評価における視点、すなわちフレームワークの構成要素案として以下を考えた。また、それぞれの項目について検討、評価した結果をまとめたベネフィットリスク評価結果を簡潔に記載する必要があると考えた。

##### ・ベネフィット

得られたデータ、データの情報源・種類、ベネフィットに関する特記すべき情報（例えば、どのデータが臨床的に最も重要であるか、ベネフィットの期待できる或いは期待できない患者集団に関する情報など）。

##### ・リスク

得られたデータ、データの情報源・種類、リスク最小化の方法、リスクに関する特記すべき情報（例えば、承認段階と製造販売後とを比較した結果、リスク最小化の効果判定など）

##### ・使用患者の特性

患者数、重篤度、特定の患者集団に関する情報（例えば、小児、妊産婦、健康成人、高齢者が多い等）

##### ・治療選択肢

既存の治療法・予防法・診断法等に関する情報

##### ・利便性及び特記すべき事項

他の治療選択肢と比較した場合の、剤形や投与方法によって得られる患者の利便性等に関する情報

##### ・不足情報

十分な情報が得られていない患者集団、他の治療選択肢と比較した結果の欠如、臨床試験間等での一貫性・再現性の欠如等に関する情報

##### ・総合評価

以上6項目について整理した情報を統合し、医療現場において当該医薬品を使用した場合のベネフィットリスク評価結果

#### 製造販売後のフレームワークを用いてベネフィットリスク評価を行った結果について

で記した各検討項目と、検討結果を一枚の表に記載する案として作成したものを参考資料に添付する。

この表に(3)で記した7品目について、まず、承認段階の情報・判断を記載して、次に製造販売後に蓄積したデータを追加していく作業を試験的に行った。

その結果、いずれの医薬品においても「(3)国内での製造販売後のフレームワーク案の作成 製造販売後のフレームワークの構成要素案について」で示したフレームワーク構成要素での検討は可能であり、項目ごとに順序



立てて情報が整理された結果が示されるため、ベネフィットリスク評価の規制判断に至るまでの道筋が明確になると考えられた。

また、表形式にしたフレームワークに、情報を記載する手法を取ることによって、情報が追加された際に記載内容を更新していくことが容易であり、ベネフィットリスク評価の見直しが簡便になることが期待された。製造販売後に蓄積するデータは、絶えず動的であるため、シンプルな表形式は（文章のみでベネフィットリスク評価を行う方法と比較して、）適しているものと考えられた。特に、今回検討材料として用いた7品目のように、製造販売後に検討する情報が多い又は複雑である場合には、有用性が高いものと考えられた。

## **D．考察**

### **（１）ベネフィットリスク評価のフレームワークについて**

これまで三年間にわたり、海外、国内のベネフィットリスク評価について調査を行った。

欧米を中心に、規制当局、製薬企業、アカデミアによって、複数の「フレームワーク」が提示されていた。今までに提示されている主なフレームワーク（BRAT, CIRS, EMA, FDA等）間に、細かい差異はあるものの、根本的な考え方は類似していた。

これまでも、ベネフィットリスク評価自体は、少なくとも承認審査段階には日本及び欧米で実施されてきており、ベネフィットリスク評価自体は新しいものではない。一方、近年議論が行われてきた「フレームワーク」とは、ベネフィットリスクバランスを評価する道筋であり、ベネフィットリスクバランスの向上を得るためのツールであると考えられる。フレームワークと呼ばれる、ベネフィットリスク評価の道筋を議論することで、評価の視点についてコンセンサスを作っていくという過程こそが本質的に重要であると考えられた。

海外では、承認審査段階のフレームワークの議論は既に進んでおり、EMA、FDAのいずれにおいても、フレームワークを用いた実装段階に入ってきている。更には、次の検討のスコープとして、患者視点の導入方法や、製造販売後のベネフィットリスク評価手法の議論になってきている。

国内においては、既に述べたとおり、「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」が公表されている。当該留意事項は、承認審査段階のフレームワークに該当するものであって、2008年の段階で公表されている。しかし、ベネフィットリスク評価は、規制上の判断の根幹をなすものであり、現時点の開発・審査状況や、現在世界的にフレームワークの議論が行われている状況を踏まえ、バージョンアップの必要性について議論する余地はあるだろう。なお、ICHのトピックとしてCTDにおけるベネフィット・リスク情報の標準化について2014年より検討が開始されており、今後の動向に注目する必要がある。

一方、製造販売後のベネフィットリスク評価は、日本においては既に再審査や、製造販売後の安全対策業務の中で実施されてきたものの、「留意事項」に該当するものは公表されていない。製造販売後のベネフィットリスク評価の道筋、フレームワークは、海外においてもこれからの検討段階であることから、日本でも、海外の状況を見据えつつ、かつ海外に遅れることなく、フレームワークを作っていくことが期待される。

### **（２）ベネフィットリスク評価に関する主な論点について**

#### **定量的手法について**

これまでに記載してきたとおり、ベネフィットリスク評価の具体的な方法論として、定

性的な手法のみならず、定量的な方法論が海外において検討されてきた。国内においても、日本製薬工業協会データサイエンス部会から、定量的手法に関する資料が公表されるなど、その関心は高いといえるだろう。

当初、ベネフィットリスク評価の方法論については、定性的手法と定量的手法のいずれが適しているかといった二者択一的な議論があった印象がある。しかし、今年度の分担研究報告書記載時点において、既に、この議論は本質的ではないとされ、また、ベネフィットリスク評価を行う場合の大多数においては定性的なシンプルな評価で十分とされ、定性的なフレームワークが基本となる方向に収束しているように見える。IMI-PROTECT Benefit-Risk Group の RECOMMENDATIONS REPORT においても、ベネフィットリスク評価に関する局面全てを完全に満たす方法論はなく、どの方法論を選ぶかはベネフィットリスク評価の複雑さに応じて選択すべき旨が記載されている。（「C．研究結果（2）国内外のベネフィットリスク評価に関する最新情報の確認」の項参照）。ただし、FDA においては、昨年度の分担研究報告書及び今年度の分担研究報告書「C．研究結果（1）訪問調査」の項に記載したとおり、ベネフィットリスク評価は定性的な手法を用いて、規制判断の説明をするべきとしている。

定量的手法については、重みづけの難しさに加えて、解釈の困難さという面がある。また、比較対照群がない場合のベネフィットリスク評価には運用が困難と思われることから、どのような場合にどのように定量的手法を使用することが適切であるのかが今後の論点になるだろう。現在、定量的手法については、引き続き EMA で先行して検討が進んでいるため、特に実装状況について今後も注目していく必要がある。

## ベネフィットリスク評価の可視化と、コミュニケーションツールとしての活用について

ベネフィットリスク評価の結果をどのように可視化するか、また、可視化したものをどのようにコミュニケーションツールとして活用するかという論点もあった。

現在、可視化の方法は、海外においても検討段階ではあるが、EMA では effects table の実装が進んでおり、FDA では表の中にできるだけ簡潔に結果を記載する方法の実装が進んでいる。

一方、国内では、現在は承認前及び製造販売後のいずれにおいても、ベネフィットリスク評価の結果を示すにあたり、特定の図表等は用いられておらず、報告書として文章で示す形式となっている。ただし、審査報告書においては、フォーマットや記載量が、日本と欧州、米国とで異なるため、単純に比較はできない。

今年度、試行的に製造販売後のフレームワーク案を作成し、表形式にしたフレームワークに情報を記載する手法を試行した結果、「C．研究結果（3）国内での製造販売後のフレームワーク案の作成」で記載したとおり、情報が追加された際に記載内容を更新していくことが容易であり、ベネフィットリスク評価の見直しが簡便になることが期待された。

更に、製造販売後に蓄積するデータは動的で、常に変化しているため、シンプルな表形式は（文章のみでベネフィットリスク評価結果を説明する方法と比較して、）、当該医薬品に付随する情報がわかりやすく整理されることは有用と考えられた。まずは、製造販売後に、RMP に沿ってベネフィットリスク評価を行う際に、試行することが期待される。

ただし、どのような可視化がわかりやすいか、可視化したものを適切なコミュニケーションツールとして活用できるかについては、

コミュニケーションを取る相手（例：規制当局内、規制当局間、規制当局と企業、規制当局または企業と患者等）によって変わることが想定される。コミュニケーションツールとしての活用は、世界的にこれからの検討段階にあるため、国内でも検討、試行錯誤を重ねていくことが期待される。

### **製造販売後におけるベネフィット、リスクの情報収集について**

ベネフィットリスク評価のフレームワークや、評価手法、可視化とは別の論点として、そもそも、如何にして製造販売後にベネフィット、リスクの情報を収集し、評価することが適切かという論点もあった。

国内では、2013年4月より開始されたRMPにおいて、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が示され、それぞれについて、どのような活動を行うかも記載されることとなった。今後、RMPが形骸化しないためには、検討事項に則した適切な活動を計画、実施する必要がある。製造販売後においては、例えば疫学的なアプローチ等、承認前とは異なる手法も含めた検討を行うなど、様々な手法を用いることを視野に入れて、改善を進めていくことが期待される。

### **ベネフィットリスク評価の実施者と、実施時期等について**

ベネフィットリスク評価を実装するにあたり、具体的な課題として、  
・誰がベネフィットリスク評価を行うのか  
・ベネフィットリスク評価の結果を誰が用いるのか

という論点がある。例えば、EMAでは、Health Technology Assessmentにおいても同様のアプローチを用いる方向で検討がなされるなど、医薬品の承認・製造販売後の安全対策といった観点のみではない。

本論点においては、国によって状況が異なるものと考えられた。国内においては、まずは、RMPに沿って、規制当局、企業がそれぞれ自らベネフィットリスク評価を実施していくことが必要だろう。

### **E．結論**

これまでの検討の結果、製造販売後のベネフィットリスク評価において、国内では、まずは定性的なフレームワーク案を作成することによって、ベネフィットリスク評価の視点・検討項目を明確化し、質の高いベネフィットリスク評価をRMPに沿って実施していくことを目指す必要がある。

今年度、班研究では、案としてフレームワークを作成し、その結果を表形式にする方式を提示した。しかし、今回提示したフレームワークは、あくまで、製造販売後のベネフィットリスク評価方法の一例に過ぎない。

国内では、現時点においてベネフィットリスク評価におけるフレームワークという概念自体が十分浸透しているとはいえ、今後、本班研究で調査した国内外の状況等を踏まえ、規制当局内、企業内での検討を重ね、試行を行うプロセスが必要と考える。

また、将来的に、フレームワークを活用してベネフィットリスク評価を行う上では、評価にあたっての留意事項を示すもの、或いは、フレームワークの構成要素に関する記載要綱等が作成されることが期待される。

承認審査段階においては、既存のフレームワークが存在するが（「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」）、ベネフィットリスク評価は、規制上の判断の根幹をなすものであり、現時点の開発・審査状況や、現在世界的にフレームワークの議論が行われている状況を踏まえての議論を行う余地はあるだろう。

また、今後も、引き続き欧米での検討状況、具体的には、定量的手法や可視化手法の実装

状況、ベネフィットリスク評価結果の活用方法、患者視点の活用方法等について、注目する必要がある。

**F . 健康危険情報** なし

**G . 研究発表** なし

**H . 知的財産権の出願・登録状況** なし

**(参考資料) 製造販売後のベネフィットリスク評価のフレームワーク案**

B/R Framework ( 年 月 日時点 )

販売名 (一般名):

効能・効果:

用法・用量:

有効性			安全性				使用患者の特性	治療選択肢	利便性及び特記すべき事項	不足情報
ベネフィット	データの種類	ベネフィットに関する特記すべき特徴	リスク	データの種類	リスク最小化	リスクに関する特記すべき特徴				
<b>ベネフィットリスク総合評価</b>										

**・ベネフィット**

得られたデータ、データの情報源・種類、ベネフィットに関する特記すべき情報（例えば、どのデータが臨床的に最も重要であるか、ベネフィットの期待できる或いは期待できない患者集団に関する情報など）。

**・リスク**

得られたデータ、データの情報源・種類、リスク最小化の方法、リスクに関する特記すべき情報（例えば、承認段階と製造販売後とを比較した結果、リスク最小化の効果判定など）

**・使用患者の特性**

患者数、重篤度、特定の患者集団に関する情報（小児、妊産婦、健康成人、高齢者が多い等）

**・治療選択肢**

既存の治療法・予防法・診断法等に関する情報

**・利便性及び特記すべき事項**

他の治療選択肢と比較した場合の、剤形や投与方法によって得られる患者の利便性等に関する情報

**・不足情報**

十分な情報が得られていない患者集団、他の治療選択肢と比較した結果の欠如、臨床試験間等での一貫性・再現性の欠如等に関する情報

**・総合評価**

以上 6 項目について整理した情報を統合し、医療現場において当該医薬品を使用した場合のベネフィットリスク評価結果

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

平成 26 年度 分担研究報告書

リスク最小化活動の効果の評価方法に関する研究

研究分担者 前田 玲（日本製薬団体連合会）  
研究協力者 宮川 功（日本製薬団体連合会）、浅田和広（日本製薬工業協会）、  
安岡由佳（米国研究製薬工業協会）、中野敦子（欧州製薬団体連合会）

研究要旨

本年度は、本研究班の最終年度として、過去 2 年間に収集した文献情報（全 23 報）を dual indicators の観点からのレビュー、FDA による REMS の標準化と有効性の測定に関するイニシアティブおよび 2014 年 4 月に改訂版として更新された EU GVP Module XVI (Risk minimisation measures: Selection of Tools and Effective Indicators) の翻訳並びに本邦の医療実態を考慮した見直し、更には 2014 年 10 月に公表された CIOMS IX ("Practical Considerations for Development and Application of a Toolkit for Medicinal Product Risk Management") の関連情報を分析することにより、リスク最小化策の有効性の測定に関する考え方と方法論を集約した。これらの情報を応用し、過去に安全対策が実施された製品を対象として、日本における商用大規模医療情報データベースを利用した探索的研究を実施するとともに、患者・医療関係者へのサーベイの実施可能性を検討するため、1 施設においてサーベイを試みた。さらに、インターネット等を用いた調査会社へのインタビューを行い、現時点における問題点についてまとめた。以上の検討結果を踏まえ「医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項」として包括的にまとめた。

A . 研究目的

国際的に通用し、かつ実現性のある最善のリスク最小化策の評価方法を検討するため、収集した情報を分析し、日本の医療実態を考慮した「医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項」をまとめる。

B . 研究方法

1 . 関連情報の収集と分析

欧米の規制当局および CIOMS の動向を調査した。また、リスク最小化策の有効性の評価に関連した文献を評価した。

1 ) FDA (食品医薬品局 : Food and Drug Administration; FDA )  
Prescription Drug User Fee Act ( PDUFA V ) に基づき開催された 2014 年 9 月の公聴会の資料 <sup>1)</sup>を確認した。  
2 ) EMA (欧州医薬品庁、European Medicines Agency; EMA)  
EU GVP Module XVI ( Good pharmacovigilance practices in the European Union ) Risk minimisation measures: Selection of Tools and Effective Indicators が 2014 年 4 月に改訂版として更新された <sup>2)</sup>。変更点について前版と比較し、

日本の医療実態の観点から本改訂版の内容を見直した。

3) CIOMS IX (国際医学団体協議会、The Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS)

2014年10月に公表されたCIOMS IX "Practical Considerations for Development and Application of a Toolkit for Medicinal Product Risk Management"<sup>3)</sup>のうち、リスク最小化策の有効性評価に関する章 (Chapter V: EVALUATING EFFECTIVENESS OF RISK MINIMISATION) を確認した。

#### 4) 関連文献の要約

過去3年間に集積した海外関連論文23報 (総説7報、製品対象16報) をプロセス指標、アウトカム指標の2つの指標の観点からレビュー・要約し、リスク最小化策の有効性の評価の実態と課題について検討した。

### 2. 日本におけるリスク最小化活動の効果の測定の試み

#### 1) 商用大規模医療情報データベースを用いたパイロット研究

現在民間で利用可能な2社の大規模商用データベースを用い、過去に市販後安全対策措置が実施された製品を対象とし、その対策をリスク最小化策として捉え、有効性の評価を試行的に実施し、本目的における商用大規模医療情報データベースの活用の可能性と課題についてまとめた。

#### 2) 医療従事者/患者への調査

##### (1) インターネット等を用いた調査会社へのインタビュー

リスク最小化策の有効性測定の方法として、医療従事者/患者へのアンケート調査が考えられる。現在インターネット等で実際にアンケート調査を実施している業者2社に、その方法、当該目的に利用する場合の可能性と課題についてインタビューを実施した。

##### (2) 施設における患者サーベイの試み

実際に医薬品を処方した医師・薬剤師、およびその患者を対象に調査することを検討した。今回は1施設に焦点をあて処方を受けた患者を対象としてサーベイすることを試みた。

3. 医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における実施における考慮事項の策定  
上記の情報を統合するとともに、日本の医療環境・実態を加味し、医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項を策定した。

### C. 研究結果

#### 1. 関連情報の収集と分析

##### 1) FDA

FDAによると、REMSの有効性の測定に関するFDA指針案(PDUFA V)は2014年第3四半期に公表予定とされていたが、2015年2月現在未公表である。

2014年9月に開催されたREMSの有効性に関するFDA公聴会は、前年開催の会議の要約であり新たな見解の発表はなかったが、2つの指標を利用するという考え方はEUと共通するものであった。

2013年7月25日、26日に開催されたStandardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Public Meeting<sup>4)</sup>でも、FDAの対応方針に係る具体的な声明文は出ていないが、REMS評価について以下のような一定の考え方の枠組み(Framework)を利用して計画することの重要性が指摘されている。

##### (1) 教育資材の有効性の測定: KAB

(Knowledge/Attitude/Behavior: 知識、姿勢、態度および行動)を測定する。その評価方法としてカークパトリックの4段階評価モデルを紹介。

(2) 治療行為の評価方法：RE-AIM  
[ Reach(到達)、Effectiveness(有効性)、Adoption(採用)、Implementation(実施)、Maintenance(維持) ] の測定。

July 26, 2013 REMS Standardization and Evaluation Public Meeting 4

July 26, 2013 REMS Standardization and Evaluation Public Meeting 12

July 26, 2013 REMS Standardization and Evaluation Public Meeting 16

図1 FDA 公聴会資料(研究班にて翻訳)

## 2) EMA

### (1) EU GVP Module XVI 改訂版検討

2013年6月に改訂版の草案が公表された後、2014年4月に正式に公表された。前版からの主な変更点は以下の通りであった。

- ・患者や医療資源(Medical resource)に対する負担(Burden)を考慮することの重要性が追記された。
- ・リスク最小化策の実施可能性が強調された。
- ・リスク最小化策が医療上の「介入」であるとの表現が弱まっていた。

### 3) CIOMS IX

CIOMS IXは、2014年10月に公表され、(1) リスク最小化策の手法の紹介と選択 (2) その有効性の測定方法の検討 (3) 実例紹介から構成された。このうち、Chapter Vがリスク最小化策の有効性評価に関する章であった。本研究のとりまとめ方針が海外の考え方と乖離しているのか、乖離しているのならどこなのかを確認する目的で、CIOMS IX策定の正協議会員として参加されたDr. Stewart GearyよりCIOMS IXについて講義を受けた。要点は以下の通りであった。

- ・ CIOMS IXとEU GVP Module XVI改訂版の考え方は整合している。当初は成果物としてガイドライン的なものを想定していたが、そこに至るには問題点が多いため、実施上の考慮事項というまとめ方となった。
- ・ リスク最小化策の策定においては、Proportionality(リスク最小化策の策定は、そのリスクの重要性、特性等に応じて異なる)という概念を理解することが重要である。
- ・ 有効性測定に際し、ある種の達成基準を策定するような検討もあったが、最小化すべきリスクの種類や特性が異なる状況で一律の基準策定は困難との議論があった。したがって、本文に基準の記載はない。



- ・ 患者等への負担(Burden)について多くの時間を費やして検討され、実現可能性とともに重要であるとされた。
- ・ Pharmacovigilance Plan= 情報収集、Minimization = 最小化であり、Minimization=Prevent+ Mitigation としてコンセンサスが得られた。REMS も内容は同様かもしれないが用語としては異なる。

#### 4) 関連文献の要約 (別添 1)

過去 3 年間で集積してきた海外関連論文 (総説 7 報、製品対象 16 報) をプロセス指標、アウトカム指標の 2 つの指標の観点から精査、要約し、リスク最小化策の有効性の評価の実態と課題についてまとめた。文献番号は別添 1 参照。

##### (1) 総説

欧米におけるリスク最小化活動の有効性の評価について要約している文献や報告書 7 報を入手した。EU においては、2012 年の欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) の報告 (文献 1) によれば、リスク最小化活動の有効性をレジストリーや使用実態調査により直接測定しているものは 2 割と少なく、もっとも多い評価方法は、医師・患者への調査 (survey または questioner) であった。体系的なリスク最小化活動の効果のモニタリングには、実施段階のプロセス評価とともにリスク軽減の測定が必要であることを提言していた。本コンセプトは、後の論文 (文献 2) および EU GVP Module XVI の ”Dual evidence of RMM effectiveness” のプロセス指標およびアウトカム指標のコンセプトにも反映されていた。また、同コンセプトによってこれまでのリスク最小化策をプロセス指標 (知識、行動の変化) の要素に分類し、それらの評価に、医療情報データベースの活用ができるかの検討を行っていた (文献 3)。これによれば医療情報データベースによる評価

には限界があり、医療情報データベースを用いた評価は限定的であるとしていた。

##### (2) 製品・リスク最小化策の測定に関する文献

リスク最小化策を実施している実際の製品に関して、どのように評価されているか調査するため文献等を検索した。その結果、日欧米の論文・報告 16 報 (Isotretinoin に関する systematic review 含) を得た。催奇形性のリスクがあるため厳格なリスク最小化策を実施している Isotretinoin、Lenalidomide のプログラム (SMART/iPLEDGETM system to manage Accutane (isotretinoin) -related teratogenicity (isotretinoin REMS)

RevAssistTM (“REVLIMID Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)™” formerly known as the RevAssist® program) の評価に関する文献

(文献 8,9,10,11) 安全性上の問題から Dear Doctor Letter 等の介入 (リスク最小化策) が行われた Alosetron (文献 16,17)、Varenicline (文献 12)、Mitoxantrone (文献 13)、Piroxicam (文献 14)、Pergolide (文献 19,20) についてその有効性の評価が行われていた。日本においても、Pergolide (文献 20)、Doxorubicin (文献 21)、DPP-4 阻害剤 (文献 22) について評価していた。また、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) の事業 (Medical Information for Risk Assessment Initiative project : MIHARI プロジェクト) として、イエローレター、ブルーレターの発出や使用上の注意の改訂が行われた医薬品について介入の前後でその効果の測定を試行していた (文献 23)。

これら実際に行われたリスク最小化活動の効果の評価について、EU GVP Module XVI の ”Dual evidence of RMM effectiveness” のプロセス指標およびアウトカム指標の観点で分

類を試みた。その結果、ほとんどの測定（13報16件）が、対象集団への情報到達度、リスクに関する臨床知識の理解度の評価、処方や検査等の医療行為の実施状況の評価といったプロセス指標を対象としており、手法として、医療従事者・患者への調査（サーベイ）や医療情報データベースを利用していた。また、プロセス指標のうち、医療行為（処方や検査）の実施の評価を測定しているものが多くみられた。

一方、アウトカム指標の測定については、リスクの発現率等を測定しているのはわずかであった（4報4件、文献9、15、17、23）。これらは、レジストリー、コホート、企業内データベース（治験・市販後）、医療情報データベースを利用していた。医療情報データベースを利用した研究ではデータベースの特性や測定すべきアウトカム指標によっては、リスク自体の発現を測定することは困難であり、その利用は限定的にならざるを得なかった。なお、自発報告率をアウトカム指標の評価に利用することについては、EU GVP Module XVIでは、特殊な状況を除き自発報告率を有害事象頻度の推定値とみなしてはならないとされていた。

さらに、プロセス指標とアウトカム指標、両指標を測定し、リスク最小化策の有効性を体系的に評価している事例はほとんど見られなかった（文献15、23・チアマゾール）。

## 2. 日本におけるリスク最小化活動の効果の測定の試み

### 1) 商用大規模医療情報データベースを用いたパイロット研究

#### (1) ツール

現在民間で利用可能な商用データベースから二社（JMDC：Japan Medical Data Center(R) 株式会社日本医療データセンター、MDV：Medical.Data.Vision メディカル・データ・ビジョン株式会社）の大規模商用デ

ータベースを用いた。JMDCは健保組合の処方箋データ、MDVは医療費支払い制度方式（Diagnosis Procedure Combination：DPC）病院の医療情報をそれぞれ収集した本邦最大規模の医療情報データベースを保有する民間企業である。なお、それぞれのデータベース特性については日本薬剤疫学会「日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査結果」

[http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE\\_DB\\_TF\\_J.pdf](http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf)を参照のこと。

#### (2) 方法・結果

過去に市販後安全対策措置が実施された19件を対象とし、その対策をリスク最小化策として捉え、有用度の評価をプロセス、アウトカムの両指標の観点から以下にて試行的に実施した。実施に際し、北里大学倫理委員会の承認を得た。

医療情報（データベース等）を決定する

1. 使用可能な医療情報データベース（日本薬剤疫学会調べ）より選択
2. データ量や特性、過去の研究実績等をふまえ、研究実施可能性を検討
3. JMDC、MDVを選択

パイロット研究の候補事例を挙げる

重大な適正使用推進を実施した事例として、「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」や「緊急安全性情報（イエローレター）・安全性速報（ブルーレター）」を発出したもの、「医療機関における安全性情報の伝達・活用状況に関する調査（PMDA実施）」において対象とされたものを候補とした（2013年11月から過去3年分、表1～3）。

候補からパイロット研究の実施適切性を検討する

- A) 製品および安全性検討事項が特定されているもの

- B) リスク最小化策として、具体的な指示が示されているもの（プロセス指標）
- C) リスク最小化活動の結果、安全性検討事項である副作用のリスク低下を測定できるもの

パイロット研究の対象を決定する

- A) 先行研究が実施されているものを除く
- B) 使用する医療情報データベースに含まれるデータ数の多さ
- C) ダビガトラン（出血）、生物学的製剤（結核）、チアマゾール（無顆粒球症）を選択

表1. PMDAからの医薬品適正使用のお願い

時期	タイトル	RMMの内容
① 2010年8月	サラゾスルファピリジンの投与開始前後の臨床検査実施の遵守について	定期的血液検査
② 2011年10月	禁煙補助薬チャンピックス錠服用中の自動車事故について	ウイルス検査と肝機能検査
③ 2011年10月	免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴うB型肝炎ウイルス増殖について	定期的血液検査
④ 2011年11月	痛風・高尿酸血症治療薬ベンズプロマロンの定期的な肝機能検査の実施・自覚症状の確認について	定期的血液検査
⑤ 2011年12月	チアマゾールによる無顆粒球症の防止・早期発見について	用法用量遵守
⑥ 2012年1月	ラミクタール錠の重篤皮膚障害と用法・用量遵守、早期発見について	血中濃度測定
⑦ 2012年8月	尿酸リデウム投与中の血中濃度測定遵守について	注意喚起
⑧ 2012年4月	ピボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルボキシル血症と低血糖について	注意喚起
⑨ 2012年4月	医薬品による重篤な皮膚障害の早期発見について	注意喚起

表2. 緊急安全性情報（イエローレーター）・安全性速報（ブルーレーター）

時期	タイトル	RMMの内容
⑩ 2012年9月	ランマーク皮下注 120mgによる重篤な低カルシウム血症について	カルシウム濃度測定、Ca/Vd併用
⑪ 2013年5月	ケアラム 25mg/コルベト錠 25mgとワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について	併用禁忌

表3. 医療機関における安全性情報の伝達・活用状況に関する調査

時期	タイトル	RMMの内容
平成23年度調査	㊸ダビガトラン（ブラザキサ）	出血の有無の確認、腎機能検査
	㊹リラゲルチド（ビクターザ）	インスリン依存状態の確認
	㊺塩酸ピオグリタゾン（アクトス）	発がんリスクの伝達
平成22年度調査	㊻シタグリブチンリン酸塩水和物	併用SU剤の減量
	㊼ジスチグミン臭化物	投与量の制限
	㊽サラゾスルファピリジン	定期的な肝機能検査
	㊾クロビドグレル硫酸塩	添付文書に記載（横紋筋融解症）
	㊿タンロスピロキエン酸塩	添付文書に記載（悪性症候群）

調査結果を統計学的に解釈する

ダビガトランについては統計学的なアプローチを試行した。安全対策前後の変化（例：ブルーレーター発出前後の血清クレアチニン検査実施率の比較）を統計学的に検討した。具体的には、時間と測定率を回帰分析し、回帰直

線の傾きについて推定値と比較した<sup>6)</sup>。議論の中で、上限が定まっている（この場合100%）条件で直線回帰すると、上限に近接するほど傾きが緩やかになることから、誘導変数のoddsを用いたところ以下のような結果が得られた。実態を比較的良好に反映していると思われる。

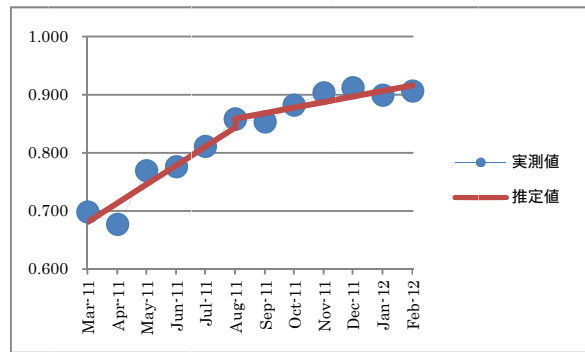


図2：クレアチニン測定率（オッズ比）の経時変化

(3) 結論

プロセス指標にはある程度の利用は可能と思われたが、アウトカム指標については、その定義づけや変数化の困難さ、更にはデータベースの規模から現段階での応用には大きな限界があるものと考えられた。

(4) 考察

規模の観点では、レセプト情報・特定健診等情報データベース(National Database: NDB)の早期の活用は有効な手段と考えられる。測定すべきリスク最小化策を策定する際には、あらかじめ測定可能となるような工夫しておくことが必要である。

2) 医療従事者/患者への調査・インターネット等を用いた調査会社

(1) 目的

患者・医療関係者への調査の実施可能性を検討するため、現状、リスク最小化策の有効性を測定する方法および今後の課題を把握する。

(2) 方法

対象：主に製薬企業のマーケティングの観点からインターネットによるアンケート調査

(以下インターネット調査)を実施している企業2社(アイブリッジ株式会社、株式会社アンテリオ)

調査方法: インタビュー調査

調査事項:

リスク最小化策の評価時に確認が必要と思われる以下の事項を調査した。

医師、薬剤師、患者パネルの信頼性

サンプルの代表性

- 世代間のITスキルの違いによる影響等
- インターネット調査の利点
- インターネット調査の限界とその対策
- 調査票作成における考慮事項

- 調査期間と費用

### (3) 結果

医師、薬剤師、患者パネルの信頼性

パネルの登録情報の定期的な見直しや、目視による回答の確認により、なりすましや、謝礼目的と思われる回答の排除を行っていた。

サンプルの代表性

インターネット調査の場合、世代や入院の有無により以下の特徴があることが分かった。

若年者層: パソコン(PC)に代わり、スマートフォンを利用する傾向にあるため、PCのみ対応した調査では偏りが生じる。

高齢者層: PC利用者は多い。スマートフォンを利用する方もいるが、全体を代表していない。

入院患者: PC利用による回答は期待できない。一方で、スマートフォンについては、病院での利用が許容されつつある。

インターネット調査の利点

調査依頼から集計結果を入手するまでの期間は短く低価格であることから、容易に実施することができる。また、全体の進捗の確認も可能であった。

インターネット調査の限界とその対策

患者数の多い疾患ではパネルの利用が期待できるが、患者数の少ない疾患では利用可能なパネルが限られる。

### 調査実施における考慮事項

回答率を高めるためには、患者に負担をかけない画面の工夫が重要である。項目数は、通常20~30問、一般的に10分以内で回答できる分量が適切と考えられる。費用や時間的な余裕にもよるが、事前にパイロット調査を実施し、問題点を解決することも重要。十分な調査対象人数が確保できるか、事前スクリーニングを行うことも可能であるかの確認は必要である。謝礼(インターネットで利用できるポイント等)はモチベーションの上で重要である。

### (4) 考察

インターネット調査の特徴として、データ収集や集計の速さ、低価格であることから実施の容易さが強みであり、今後主流になることが予想される。一方、調査の手法は様々あり、対象とする患者や調査内容により、紙・電話・インターネット・インタビュー(グループ・one to one)等適切なツールを選択するまたは組み合わせる必要がある。しかしながらそれら調査全般を調整する業者がない。

さらに心理学的な要因も考慮した科学的なサーベイの手法について日本ではアカデミアや当局・企業に専門家がほとんどいない状況であり、今後の課題であると考えられた。

### 3) 医療従事者/患者への調査・患者サーベイの試み

#### (1) 目的

リスク最小化策を実施している製品としては、上述の商用大規模医療情報データベースを用いたパイロット研究でも検討対象としているチャマゾールを選択し、北里大学で実施可能な範囲で、実際に患者を対象としたサーベイの実効性、課題について検討した。同時に処方医および薬剤師を対象としたサーベイも検討したが、1施設のみでは十分なサンプル数が見込めないため対象外とした。

チアマゾールは2007年ブルーレター発出以降、定期的に無顆粒球症の注意喚起活動を実施している。まず、現時点での測定として患者へのサーベイ実施が可能なのかを北里大学で検討することとした。

#### (2) 方法

対象：チアマゾールを処方された患者(新規・継続)

実施施設：北里大学病院(本院・白金分院)

サーベイ方法：患者本人による自己記入質問票(紙)によるサーベイ

サーベイ項目：医師・薬剤師による説明の有無、資材の受領状況、リスク(無顆粒球症)の認知度、対応の理解度

#### (3) 結果

チアマゾールは北里大学の本院および白金分院で処方されているが、実際専門医師による診療・処方が行われているのは本院であり、該当医薬品は院外処方であったため、サーベイを北里大学内で実施することが困難であった。また後述の実施上の課題も明らかになり今回の研究期間中にサーベイを実施できなかった。

#### (4) 課題・考察

調査票の工夫：患者への負担を考慮し、短時間で回答できるよう、文字の大きさ、質問の量(A4で多くて1~2ページ以内)、わかりやすい文書や質問の流れ、図表の活用等効率的な回答形式の採用などデザインにも十分に考慮する必要がある。

調査票の配布方法の問題：医師または薬剤師が調査票を配布すると通常とは異なる行動、すなわち測定対象となる注意喚起等リスク最小化活動を行うことが想定され、実際の姿をとらえることが難しい。バイアス回避のためには第三者が配布・回収することが適切であり、医療機関の中では、薬剤の受付、会計等が検討されたが、実際の診療の流れの中で実施する(短時間で当該医薬品の処方を認識し、患者に説明、調査票の手渡し・回収を行う)

には、医療機関への負担軽減の工夫が必要と考えられた。

処方形態の問題：測定対象の医薬品が院外処方中心である場合、調査実施の主体は市中の調剤薬局になり、ある施設で処方された患者のデータを確実に収集することは困難であると考えられた。

サーベイの実施規模や頻度の問題：確実に来院・処方された患者を対象とするため、確度の高いデータ取得を期待できる反面、Web調査と比較して、データを収集するにはサーベイ期間は長期間必要であり、大規模に継続的にモニタリングすることは、施設・薬局および製造販売業者にとっても負担が多いと考えられた。

以上、実患者を対象としたサーベイの実施上の課題が多くまた難易度も高いことから、このようなサーベイによる評価や解析が必須な場合に限定されることが考えられた。

### 3. 医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項

本分担研究班では「国際的に通用し、かつ実現性のある最善のリスク最小化策の評価方法の提言」をゴールとして設定し、上述の通り種々の文献をはじめ国内外の情報を収集、分析するとともに、医療情報データベースを利用した試行的研究の実施、患者サーベイの方法の可能性について検討した。その結果、本件について明確な指針を現段階で取りまとめるには多くの不確定要素が存在することが判明したこと、欧米でも指針といえるものは見当たらないことから、今回は指針ではなく、リスク最小化策の有効性を測定する際の考慮事項を「医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項」としてまとめることとした。EU同様、主に原則、概念および留意点について記載するが、具体的な方法論については触れないこととした。要点は以下の通り。

- 測定すべきリスク最小化策は、当該製品のベネフィット・リスクバランスを維持向上する上で必須と考えられるものとする。
- リスク最小化策およびその有効性の評価測定を実施する際には、患者や医療関係者への負荷や実施可能性、測定可能性を考慮することが重要である。
- 方法論としては現在利用可能な医療情報データベースの利活用、アンケート調査の実施等が考えられるが、具体的な方法論を示すことは現状では困難である。
- 特に、医療情報データベースの活用、計量心理学的に担保されたアンケートの構築と実施・分析が可能となるような、学際的な検討が必要である。
- リスク最小化策の有効性を測定することにより当該対策の改善のきっかけにはなりうるが、終了するという判断に至るまでの根拠には現段階ではならない。

- リスク最小化策だけでよいものもあるが、アウトカム指標となる事象が増えた、あるいはリスクとして注目された場合は、リスク最小化策の有効性評価が必要になることもある。
- 追加のリスク最小化策の全てを測定する必要はなく、薬剤適正使用にインパクトのあるもののみを評価する。
- ベネフィット・リスクバランスを担保するために必須のリスク最小化策の有効性は必ず測定する。
- リスク最小化策の有効性を評価しない場合、その理由を医薬品リスク管理計画に書く必要はない。
- 本当に測定する価値があるか、医療現場、行政、並びに実施主体である企業の観点からよく考えること。その際、患者、医療現場への負担を特に考慮すること。

#### 測定法の検討

- 測定を実施する際には、検討すべき課題（リサーチ・クエスション）を明確にし、科学的・倫理的側面から担保された実施計画を策定する。その際、測定可能な項目を設定する。
- 合格点（カットオフ値）はリスクのProportionalityにより異なるため一律に決められない。
- 実施可能性を考える（特に患者、医療現場への負担）。
- リスク最小化策の有効性の評価を測定する実施計画書を作成する場合、規制上の位置づけ（例：GVP / GPSP 省令、再審査申請）を明確にしておく必要がある。
- 有効性評価の科学性、倫理性、第三者性をサポートするような外部サポート機関（例：ENCePP）の必要性についても検討を要する。
- 医療情報データベースを使えば、全てを測ることができるわけではない。測れな

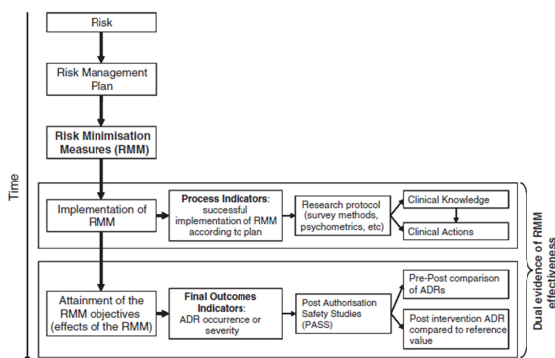


図 3 : Dual indicator (Process indicator and Outcome indicator)

#### 医薬品リスク最小化策の有効性評価の実施における考慮事項

##### 測定指標

- プロセス指標、アウトカム指標の 2 種類を指標として測定する。

##### 測定対象

- 添付文書に書いてあるものは、通常のリ

いものも多い。測る場合は測れるように  
予め設計すること。

- ・ 測定の高難さは世界共通事項である。困難であるが、方法論が限定される中で取り組んでいる事例もある。

#### 1)医療情報データベースを利用したアプローチ

- ・ 医療情報データベースにはそれぞれ特性、限界があることを理解した上で利活用することが重要。
- ・ 医療情報データベース間で測定値が大きく異なる場合があることから、データ取り扱いの差異や元データの特性を確認する。(患者集団、医療機関、データの種類等)
- ・ 日本の現状では医療情報データベースを用いるには以下のような困難が伴う。
  - ✓ 医療情報データベース間のレコードリンケージがないので、医療行為とアウトカムを繋げることができない。
  - ✓ 適切に測定できる変数に落とし込むことが難しい。
  - ✓ 医療情報データベースの入力コード、「まるめ」の問題
- ・ National Claim データベースが必要になることもある。場合によってはPMDAが実施する必要がある。National Claimデータベースの利活用が実装段階に早く入ることが望まれる。

#### 2) アンケート形式サーベイへのアプローチ

- ・ 医療情報データベースには限界があり、医療行為や認識度を測定する方法としてアンケートによるサーベイも選択肢となりうる。
- ・ アウトカム指標の情報収集のため、Prospective にデータ収集する場合の選択肢になりうる。
- ・ 医療従事者や患者に直接アンケート調査

を行う際は以下も考慮し、具体的な方法論について検討する必要がある。

- ・ 医療従事者による患者への説明によるバイアス(海外では医療従事者が手渡し、インターネットを使って回答を回収する方法もとられている)
- ・ 院外処方への対応
- ・ アンケート調査の質問数(製薬会社が考えるより現場は短いものを望む)
- ・ 海外ではカークパトリックの4段階評価モデル等 KAB (Knowledge/ Attitude/ Behavior)の行動変容を測定する確立した方法論が用いられており、日本でも方法論を確立する必要がある。
- ・ 患者パネルは、業者により患者の構成に特性があるので選択する際考慮する必要がある。インターネット等を利用したアンケートのノウハウは持っているが、リスク最小化策の評価を実施したことはなく、アンケートの質は製薬企業側の力量に左右される。
- ・ 計量心理学の必要性、重要性を認識すべきである。
- ・ 公平・客観的なアンケートのため、これらの手法をふまえた学際的アプローチが必要である。

#### 結果の解釈

- ・ 統計学的なアプローチで評価する場合、その結果の解釈については注意を要する。たとえば、プロセス指標が40→50%、80→90%に変化した場合、その解釈が異なる。点推定ではなく、区間推定が好ましい場合がある。
- ・ 最小化策の評価とその見直し(例:継続、改善、緩和、終了)は適宜実施すること。

## D．考察

平成 24 年 4 月 11 日発出の「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）<sup>6)</sup>の「2.3 医薬品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定」の項の事例に「...（安全性検討事項が非常に重要なものである場合には、リスク最小化活動の効果について、その評価をより早期に、かつ、頻繁に行うこと）」と記載されている。また、平成 24 年 9 月 7 日発出の「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」（事務連絡）<sup>7)</sup>には、リスク最小化策の結果の評価について「安全対策の前後でのリスク最小化活動の実施状況や副作用症例の発生状況を評価するなど、医薬品、副作用の特性に応じ、可能な範囲の評価方法で評価すること」との記載がある。いずれの通知においても、方針は記載されているものの、具体的な方法については言及されていない。

これらの通知が発出された時期に本テーマに着手したが、その時点で参考情報はほとんどなかった。

そこで、主に安全性情報を掲載する海外主要学術誌を対象として文献検索し 23 報を要約すること、および欧米における情報を各研究者のネットワークを利用して情報収集することから開始した。

収集した情報を分析したところ、欧米においてもリスク最小化策の有効性の評価方法に関して検討が開始されたところであること、

本テーマに関する論文においても成功例は多くないこと、EU 当局のメンバーからプロセス指標とアウトカム指標の dual indicators を測定することが提言されていること、FDA では PDUFA V の一環として REMS の標準化とその有効性の測定について検討する方針であること等が判明してきた。その後も継続して情報収集してきたところ、最終年度に EU GVP module XVI と

CIOMS IX が公表され、その全容が明らかとなった。

CIOMS IX と EU GVP Module XVI の基本的な考え方は同じである。即ち、リスク最小化策の有効性の測定には、プロセス指標とアウトカム指標を用いること、医療関係者や患者を初めとする医療システム全体にかかる負担を考慮すること、測定する場合はリスクの特性や重要性を考慮し、予め測定できるよう適切に変数化すること、などである。これらの考え方は FDA の REMS の測定方法に係る 2013 年開催の公聴会資料でも共通の考え方であることがわかる。当該公聴会では更に、教育資料の測定にあたりカークパトリックの 4 段階評価モデルといった構造化された方法を用いて医療従事者、患者の知識・態度・行動の 3 点を測定することが提言され、最終的には行動を変容させることが重要であると述べている。

欧米におけるいずれの検討結果においても、測定方法や有効性の判断基準は明示されておらず、考慮事項として概括的に取りまとめられている。これは、最小化策の標的となる個々のリスクの医療システムにおける重大性（例：重篤性、一時的なものか後遺症が残るかどうかなど）、催奇形性のリスクを管理するのかの解釈が異なるため、測定方法や達成基準を一律に定めることが困難であり、またそれほど意義のあることではないためと推測している。

欧米では過半数以上の製品では通常のリスク最小化策でよく、主な追加のリスク最小化策は、患者・医療関係者への教育資材である<sup>8)</sup>。一方、日本ではほとんどの製品で追加のリスク最小化策を実施することを求められることもあり、様々な資材が作成されているものの、欧米に比べその作成根拠が必ずしも明確ではないものが多い。日本でも海外と同じように最小化すべきリスクと追加の最小化策が必要と考えた根拠、更に提供した資材を誰がどの



ように使って、どのような行動変容（プロセス）や副作用（アウトカム）発現への影響を期待しているのかという点について医薬品リスク管理計画に明示する必要があると考える。下記のフローは、日本で実施されることの多い流通管理を伴う全例調査を実施する際に、関係者とそのアクションについて模式化したものである。これは、最も厳しいリスク最小化策のひとつと考えられる。

このフロー図にも示しているように、医薬品の流通から処方、調剤、服薬に至る過程において、数多くの判断や行動、情報伝達がなされている。全例調査に指定されていれば、尚更にこのフロー図に出てくる関係者に多くの負担を強いているが、本来であれば、最小化すべきリスクを明確に認識し、最小化策の有効性の評価を測ることができるのか、また、誰に対して、どの時点で、どのプロセスを測定するのか、それには、どれだけの負担を関係者に強いるのか、有効でない場合の代替案の策定、リスク最小化策の終了方法といった多くのことを考慮し、最適な最小化策を選択すべきである。

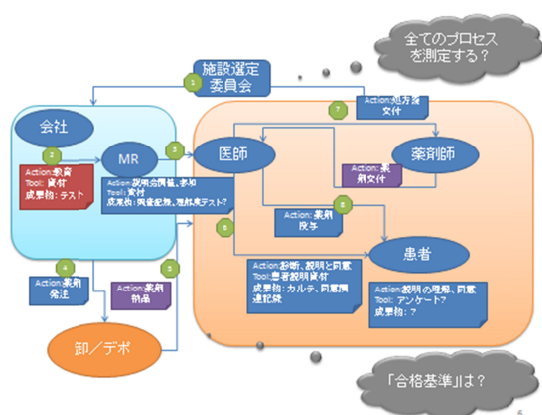


図6：リスク最小化策実施下の医療システムの概念

これらの考え方の日本での応用可能性を検討するため、既に安全対策が講じられた19件から6件を選定し、大規模医療情報データベースを利用した探索的研究を実施した。その結果、1件のみアウトカム指標まで測定できた。Zomerdijsらは医療情報データベースを

利用して有効性を検討したところ、22%しか測定できなかったこと、これはデータベースそのものの特性とともに、最小化策が測定可能な形態になっていないことを指摘している<sup>9)</sup>。現時点での実装の難しさを示す結果であった。

データベース以外の中心的な方法として関係者へのサーベイがある。今回、医療機関において患者アンケートを試みる予定であったが、医局又は薬剤部から調査票を配布するとバイアスが入る可能性があるといった調査手法上の問題、全ての処方医からあらかじめ調査の了解をとるといった手続き上の問題から、実施には至らなかった。

このように実施上克服すべき問題点はあるものの、事前に、標的とするプロセスとアウトカムを測定するための指標を検討しデータベース等の限界を理解した上で、適切な方法で測定することが重要である。

集積情報を総合的に解釈すると、日本におけるリスク最小化策の有効性の評価に欧米の考え方を応用することは十分可能と考えるが、その際は日本の医療環境を考慮することが必要である。別添2に試案を示す。

以上より、日本において現時点でリスク最小化策の有効性の評価を実施できる場面は極めて限られると考える。今後、利活用可能なデータベースの充実、計量心理学を応用するなど、構造化されたサーベイを実施できる集学的なアプローチおよびこれらの方法が実行可能となるような環境が望まれる。

## E . 結論

### 1 . 測定指標

EU GVP Module XVI(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)、FDA の情報、CIOMS より、リスク最小化策の有効性の測定の基本的な考え方として、プロセス指標、アウトカム指標の2種類が提唱されており、日本においてもこれらを指標として測定する必要があると考える。

### 2 . 測定方法の検討

測定するには保健衛生上の必要性を考慮すること。評価に用いる指標については、医療システムへの影響・負担を考慮し、計画段階において測定可能となるよう具体的に設定すること(図6)。リスク最小化策の目的とその評価指標は、個々の医薬品によって千差万別であり、同じリスク最小化策を実施していたとしても、その有効性評価の方法を他の医薬品に必ずしも応用できるわけではない。したがって、方法論としては現在利用可能な医療情報データベースの利活用、アンケート調査の実施等が考えられるが、汎用的な方法論を示すことは有意義ではない。

### 3 . 測定対象

効果測定の対象を検討する際、リスク最小化のための全ての活動について効果測定するのではなく、その医薬品が有する各リスクに対応するいくつかのリスク最小化活動のうち、BR バランスの維持にもっとも影響のある重要な活動 (risk proportionality) について測定する指標を定める。

### 4 . 結果の解釈

効果測定を行った場合には、その方法論の限界や一般化の可能性について考慮し、結果を解釈すること。たとえば、効果測定ができる方法があり、その結果が得られたとしても、当該医薬品の使用状況の全てを正確に反映できているとは限らないので、その測定方法や測定に用いた情報源の特性をふまえて、測定結果が示す数値(実施率など)の臨床的意義

や一般化可能性を十分に検討し、解釈すること。

「十分な達成基準」として、何%という基準を一律に決めることはできない。例えば、何かの実施率が40%から50%に上昇したことと80%から90%に上昇したことでは、変化の幅が同じ10%であっても、その意義は異なることに留意すること。

以上のように、リスク最小化策の効果測定は、適切な方法・測定指標を計画的に立案していく必要があり、「学」のアドバイスを求めつつ、製薬企業と規制当局が医療関係者と協力して検討していただきたい。ただし、汎用性の高い方法は存在しないので、医薬品ごとに十分に検討する必要があり、さらに結果の解釈にも慎重さが求められることを念頭において、調査研究を進めてほしい。

## F . 健康危険情報 なし

## G . 研究発表 なし

## H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

### (参考資料)

- 1) Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Public Meeting (September 2014)  
[www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/.../UCM415751.pdf](http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/.../UCM415751.pdf) (2015年2月27日アクセス)

- 2) EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI– Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 1)  
www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/.../02/WC500162051.pdf( 2015年2月27日アクセス)
- 3) Report of CIOMS Working Group IX. Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products. 2014.
- 4) Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Public Meeting  
<http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm351029.htm> ( 2015年2月27日アクセス)
- 5) Wagner AK, et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. J Clin Pharm Ther. 2002 Aug;27(4):299-309.
- 6) 薬食安発0411第1号、薬食審査発0411「医薬品リスク管理計画指針について」平成24年4月11日 .
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡「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 .
- 8) Zomerdijk IM, et al. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU: a descriptive study. Drug Saf. 2012 Apr 1;35(4):299-314.
- 9) Zomerdijk IM, et al. Additional risk minimisation measures in the EU - are they eligible for assessment? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Oct;22(10):1046-53.

# リスク最小化策の有効性の評価に関する文献集

## -Dual indicator の観点からのレビュー-

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュ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

リスク最小化活動の効果の評価方法に関する研究

研究分担者 前田 玲（日本製薬団体連合会）

研究協力者 宮川 功（日本製薬団体連合会），浅田和広（日本製薬工業協会），  
安岡由佳（米国研究製薬工業協会），中野敦子（欧州製薬団体連合会）

2015 年 3 月 10 日

リスク最小化策の有効性評価に関する国内外の文献を検索し、総説と個別製品等に分類し、プロセス指標、アウトカム指標の観点から要約をまとめた。

全 23 報のうち、総説が 7 報、製品関連報告が 16 報であった。

## 1. 総説

EU および US におけるリスク最小化活動の効果の評価についてレビューしている文献や報告書 7 報を入手した。EU においては、2012 年の EMA のレビュー(文献 1)によれば、リスクの発現をレジストリーや使用実態調査により直接測定しているものは 2 割と少なく、もっとも多い評価方法は、医師・患者への調査 (survey または questioner) であった。体系的なリスク最小化活動の効果のモニタリングには、実施段階のプロセス評価とともにリスク軽減の測定が必要であることを提言している。本コンセプトは、後の論文 (文献 2) および EU GVP Module XVI の "Dual evidence of RMM effectiveness" のプロセス指標およびアウトカム指標のコンセプトにも反映されている。また、同コンセプトによってこれまでのリスク最小化策をプロセス指標 (知識、行動の変化) の要素に分類し、それらの評価に、医療情報データベース (以下、医療 DB) の活用ができるかの検討を行っている (文献 3)。これによれば医療 DB による評価には限界があり、医療 DB を用いた評価は限定的であるとされている。

## 2. 製品・リスク最小化策の測定に関する文献

実際に行われたリスク最小化活動の効果の評価について、EU GVP Module XVI の "Dual evidence of RMM effectiveness" のプロセス指標およびアウトカム指標の観点で分類を試みた。その結果、ほとんどの測定 (13 報 16 件) が、対象集団への情報到達度、リスクに関する臨床知識の理解度の評価、処方や検査等の医療行為の実施状況の評価といったプロセス指標を対象としており、手法として、医療従事者・患者への調査 (survey または questioner) や医療 DB を利用していた。また、プロセス指標のうち、医療行為 (処方や検査) の実施の評価を測定しているものが多くみられた。

一方、アウトカム指標の測定については、リスクの発現率等を測定しているのはわずかであった (4 報 4 件、文献 9, 15, 17, 23)。これらは、レジストリー・コホート、企業内 DB (治験・市販後)、医療 DB を利用していた。医療 DB を利用した研究では DB の特性や測定すべきアウトカム指標によっては、リスク自体の発現を測定することは困難であり、その利用は限定的にならざるを得ない。

なお、自発報告率をアウトカム指標の評価に利用することについて、EU GVP Module XVI では、以下の通りとされている。

- 通常リスク最小化では、自発報告率 (特定の期間中に副作用が疑われる報告の数) 自体の利用は差し支えない。
- 治療集団において有害事象の頻度を推定する場合、自発報告は慎重に考慮すべき

であるが、当該製品の副作用がまれで、一般集団での有害事象の背景発現率が無視でき、治療投与と有害事象との間に強い関連性がある場合など、極めて特殊な状況で使用されることがある。

さらに、プロセス指標とアウトカム指標、両指標を測定し、リスク最小化策の有効性を体系的に評価している事例はほとんど見られなかった（文献 15, 23・チアマゾール）。

リスク最小化策の測定に関する概論・レビュー

No	著者名 Authors	論文名 Title	雑誌名 Journal	備考 Memo	地域	①プロセス指標 ②アウトカム指標
1	Irina Caplanusi, et al. (EMA)	Effectiveness of Risk minimisation Measures: A Review of Centrally authorized Products in the EU	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21 Issue Supplement s3, 219	2006 から 2010EU で中央承認された330医薬品のうち追加のリスク最小化が条件とされた50のリスク最小化策の有効性の評価についてEMA がレビュー。リスク最小化策有効性の測定に、レジストリー・コホート、使用実態調査によるリスク発現状況調査を含むものは10にとどまり、医師、患者への調査(サーベイ)が18、(うち4が解析的研究を伴う)、副作用報告のみが14、評価、測定していないものは7であった。また評価のタイミングを逃しているものが多い。体系的な有効性の評価のモニタリングには、実施段階のプロセス評価とともにリスク軽減の測定が必要であることを提言している。	EU	①②
2	Luis Prieto, et al. (EMA)	Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21(8):896-9.	"Dual evidence of RMM effectiveness"を提唱。評価には、施策の実施状況の確認と、副作用発現・重症化の軽減の測定が必要である。	EU	①②
3	Inge M. Zomerdijs et al	Additional risk minimisation measures in the EU- are they eligible for assessment?	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013;22(10):1046-53	68の医薬品(有効成分)から801のリスク最小化策の要素(36%が知識変化、57%行動変化)を識別し、EHD(医療DB)を用いて(element)を測定できるか検討。そのうち65%がDBでは測定できない要素であった。医師の行動の変化:処方、診療、検査、副作用の治療行為についてはDBで測定可能。当局と企業は適切に定義された主要な要素について合意する必要があることを提唱。	EU	①
4	Donghui Tony Yu, Diane L. Seger, et al.	Impact of implementing alerts about medication black-box warnings in electronic health records	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2011; 20(2):192-202	Black-Box Warning(併用薬、検査、合併症、妊産婦への使用)の遵守状況を医療DBを用い、介入の前後で比較検討。	US	①
5	Andrews, E.B.,	Risk evaluation and mitigation strategy assessments: Social science methodologies to assess goals related to knowledge	June 7, 2012 Docket No. FDA-2012-N-0408 (FDA issue paper)	重要なリスクに関する医療従事者および患者の認知度・理解度について105の医薬品の144の評価をレビュー。医薬品のリスクについて、患者の理解は限定的、医療従事者の理解は概して高いことが示された。また調査(survey)という方法についての問題点も指摘している。	US	①
6	FDA	Public Meeting: Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies	July 25-26 2013 <a href="http://www.fda.gov/forindustry/userfees/prescriptiondrug/erfee/ucm351029.htm">http://www.fda.gov/forindustry/userfees/prescriptiondrug/erfee/ucm351029.htm</a>	REMSの評価方法と評価基準について検討。プロセス、知識の評価に関するフレームワーク等を検討。催奇形性をリスクとする薬剤のREMS評価をレビュー。測定基準の多くが最終的なREMSの成果ではなくプロセスに焦点をあてている、最終的な成果は測定しにくいなどを議論。	US	①
7	Daniel R. Levinson (Office of Inspector General)	FDA lacks comprehensive data to determine whether REMS improve drug safety	OEI-04-11-00510 Feb. 2013	2008 から 2011 FDA が承認した 199のREMSの有効性について米国保健福祉省の監査長官室がレビュー。REMSの評価のための情報が不十分、提出が遅延していることがわかった。一方FDAは信頼性のある評価の方法をまた特定できず、また評価に時間がかかるなど懸念を示している。FDAに対し7つの提言をしている。	US	①

製品・リスク最小化策の測定に関する文献

No	著者名 Authors	論文名 Title	雑誌名 Journal	地域	品目(製品名) リスク最小化プログラム	リスク	プロセス指標 A:対象集団への情報伝達 B:臨床知識の評価 C:医療行為の評価	アウトカム指標
8	H.J.M.J. Crijns, S.M Straus, et al.	Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review	Br. J Dermatol 2011 Feb; 164 (2): 238-44	EU	Isotretinoin Pregnancy Prevention Programme (PPP)	催奇形性	レビュー (調査等)	レビュー (DBによる妊娠の発生率調査等)
9	Janet Shin, T. Craig Cheetham, et al.	The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system	J Am Acad Dermatol 2011; 65(6): 1117-25	US	Isotretinoin (Accutane 他) iPLEDGE Program	催奇形性	測定していない	レトロスペクティブなコホートスタディ(KPSC and KPNC)によりiPLEDGE前後で妊娠の発生率を調査
10	Allen Brinker, Cynthia Komegay, et al.	Trends in adherence to a revised risk management program designed to decrease or eliminate Isotretinoin-exposed pregnancies Evaluation of the accutane SMART program	Arch Dermatol 2005 May;141 (5): 563-9	US	Isotretinoin (Accutane 他) SMART Program	催奇形性	BC prescription compliance survey (PCS) による Qualification Sticker の使用遵守率等を測定 patient surveyによる妊娠検査の実施率を測定	測定していない。(FDAによる DEGGE/SI COHORTを用いた妊娠率を引用)
11	Carmen P Castaneda, Jerome B Zeldis, et al.	A comprehensive risk minimization programme for preventing fetal exposure to Lenalidomide	Drug Saf 2008; 31 (9): 743-52	US	Lenalidomide (Revlimid)	催奇形性	B 患者に対するリスク・行動に関する理解度調査	測定していない
12	Cheryl Enger, et al.	The effectiveness of varenicline medication guide for conveying safety information to patients: a REMS assessment survey	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013;22(7) 705-715	US	Varenicline (Chantix)	精神神経症状、皮膚反応、アレルギー反応	A,B Medication Guideを受領したか、理解したか患者を対象にSurveyにより測定・評価	測定していない
13	Donnie Funch, Heather Norman, et al.	Adherence to recommended dosing and monitoring for mitoxantrone in patients with multiple sclerosis: a healthcare claims database study supplemented with medical records - the RETRO study	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010; 19(5) 448-456	US	Mitoxantrone (Novantrone)	心毒性、免疫抑制、催奇形性	C 投与前 LVEF検査、肝機能検査、血液検査の実施、妊娠の有無について医療DBを用いて測定・評価	測定していない
14	Eduardo Carracedo-Martinez, et al.	Impact of a health safety warning and prior authorisation on the use of piroxicam: a time-series study	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21(3):281-284	Spain	Piroxicam (Feldene)	胃腸炎、皮膚障害	C 処方毎の使用許可による薬剤の使用の変化を医療DBで測定・評価	測定していない
15	Anne Kehely, et al.	Risk minimization method evaluation in oncology	Drug Info J 2011; 45(1):77-82	US, UK	Pemetrexed (Alimta)	消化管毒性、血液毒性	C 葉酸、VB12 の補充について治療で確認	社内 DBで発現率・報告率を確認
16	D. Miller, L Bennett, et al.	A patient follow-up survey programme for alosetron: assessing compliance to and effectiveness of the risk management programme	Aliment Pharmacol Ther 2006 Sep 1; 24 (5): 869-78	US	Alosetron (Lotronex)	虚血性大腸炎、便秘	B,C 患者の Survey programmeにより、投与の適格性、患者のリスクに関する理解度 医師の行動について調査	測定していない



17	Lin Chang, Kenneth Tong, et al.	Ischemic colitis and complications of constipation associated with the use of alosetron under a risk management plan: clinical characteristics, outcomes, and incidences.	Am J Gastroenterol 2010; 105 (4): 866-75	US	Alosetron (Lotronex)	虚血性大腸炎、便秘	測定していない	安全性DB(治験・市販後)を用いて、虚血性大腸炎は大腸内視鏡検査、S状結腸検査≠生検便秘は既往歴、医療従事者からの確認を指標としてRMP実施前後で発現率を比較
18	Hollis K. Calingaert, et al.	Tysabri TOUCH prescriber program risk management program RiskMAP	[poster]. Presented at the 26th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. 2010 Aug 19-22; BrightQL1	US	Natalizumab (Tysabri)	進行性多巣性白質脳症 (PML) TOUCH Prescribing Program (TPP)	B 医者および看護婦を対象として知識、TPPへの姿勢について questionnaireにより調査	測定していない
19	A. Lledo. M. A. Dellva, et al.	Awareness of potential valvulopathy risk with pergolide and changes in clinical practice after label change: a survey among European neurologists	Eur J Neurol. 2007; 14(6):644-9	EU	Pergolide	心臓弁膜症	C 専門医を対象に認識、検査の実施、減量、診療の変化について電話によるインタビューを用いて測定・評価	測定していない
20	Nobuhiro Ooba, et al.	The Impact in Japan of regulatory action on prescribing of Dopamine receptor agonists: analysis of a claims database between 2005 and 2008	Drug Saf. 2011 Apr 1;34(4):329-38	JP	Pergolide	心臓弁膜症	C 心エコー-ultrasonic cardiography (UCG) 検査の実施について医療DBを用いて測定・評価	測定していない
21	Maki Noguchi, Chieko Ishiguro, Ayumi Endo, Kazuhiro Matsui, Mie Ikeda. (Japan)	Drug use study of Doxorubicin using Japanese claim data	Abstracts of the 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, 23-26 Aug 2012, Barcelona, Spain	JP	Doxorubicin	心毒性	C 心機能検査の実施について医療DBを用いて測定・評価	測定していない
22	Kimura T, Shiosakai K, et al.	Quantative evaluation of compliance with recommendation for sulfonylurea dose co-administred with DPP-4 inhibitors in Japan	International conference on Pharmacoepidemiology. Chicago IL. Aug 14-17, 2011	JP	ジベプチジルペプチダーゼ4阻害剤 (DPP-4 inhibitor)	低血糖症(他の糖尿病用薬(スルホニルウレア剤)との併用による)	C スルホニルウレアの使用(低用量)について医療DBを用いて測定・評価	測定していない
23	池田三恵 他 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第一部 調査分析課	電子化された医療情報の安全対策への活用の試みについて(MIHARIプロジェクトの現状) レセプトデータを用いた処方実態及び安全性対策措置の効果に関する試行調査報告書	<a href="http://www.info.pmda.go.jp/kvoten/ivaku/mihari.html">http://www.info.pmda.go.jp/kvoten/ivaku/mihari.html</a>	JP	アマンタジン	意識障害、精神症状、ミオクロヌス等	C 透析患者への処方禁忌を医療DBを用いて測定・評価	対象者のデータがDBにないため測定できなかった
					チアマゾール	無顆粒球症	C 定期的な血液検査の実施を医療DBを用いて血液検査(診療行為:末梢血液一般検査、末梢血液像、骨髄像)として測定・評価	無顆粒球症(MEDIS病名:白血球減少症、顆粒球減少症等)を医療DBより測定・評価
					パロキセチン	自殺念慮、自殺企図	C 18歳未満への処方制限を医療DBを用いて測定・評価	測定していない
					抗インフルエンザ薬 オセルタミビル ザナミビル アマンタジン	異常行動	C 未成年への処方制限を医療DBを用いて測定・評価	測定していない

## EU GVP Module XVI の日本への応用の試み

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

リスク最小化活動の効果の評価方法に関する研究

研究分担者 前田 玲（日本製薬団体連合会）

研究協力者 宮川 功（日本製薬団体連合会），浅田和広（日本製薬工業協会），  
安岡由佳（米国研究製薬工業協会），中野敦子（欧州製薬団体連合会）

2015 年 3 月 10 日

## はじめに

本資料は、EU GVP Module XVIのうち、リスク最小化策の有効性の評価に関する内容について、日本の医療実態を考慮して研究者が編集した試案であり実施可能性は担保されていない。リスク最小化策の有効性の評価を実施する場合は上記をご理解いただいたうえで参考にしていただきたい。

### 1. 一般原則

リスク最小化策は、医薬品のライフサイクル全体を通じて安全かつ有効な使用を最適化することを目的とする。副作用による負荷を軽減することや、対象患者の選択・除外や治療管理（具体的な投与計画、関連検査、患者のフォローアップ等）を通じてベネフィットを最適化することにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを向上させることができる。したがって、リスク最小化策は、適切な薬剤を適切な用量と適切な時点で、適切な患者に適切な情報及びモニタリングと共に提供することの支援を目的とし、医療行為において医薬品を最適に使用できるよう導くものである。

海外では、安全性の懸念の大半は、通常のリスク最小化策で対処できるとされ、例外的に、特定の重要なリスクに対しては、通常のリスク最小化策では不十分で、追加のリスク最小化策が必要になると考えられる。追加のリスク最小化活動が必要かどうかの判断においては、頻度、重篤性、重症度、保健衛生への影響及び予防可能性の観点から安全性の懸念の優先順位を考えること。通常のリスク最小化活動で目標を達成できるかを慎重に検討し、達成できないと考えられる場合は、追加のリスク最小化策として何が最適かを検討すること。追加のリスク最小化策は、最も重要で予防可能なリスクに焦点を当て、リスク最小化策の追加による負担と患者に対するベネフィットとの間でバランスをとること。

一方、日本では追加のリスク最小化策に関する考え方が不明確で、その実施についても合理性、科学性の観点から医療関係者に十分説明できるものとは言えない。今後は、追加のリスク最小化策の必要要件と医療実態を考慮した最適なツールの選択等について検討を要すると考える。

追加のリスク最小化策には、さまざまなツールを利用することができる。この分野は現在も発展を続けており、いずれ新しいツールも開発されるであろう。紙媒体の教材に加えて、将来はインターネットを介した双方向ツールなどの技術進歩が注目を集めるかもしれない。

追加のリスク最小化策の実施を成功させるためには、医薬品販売承認申請者やMAH、患者、医療従事者など、影響が及ぶすべての利害関係者の貢献が必要である。医療システムの中でこれらの対策を実施するには、その目的が確実に達成されること、及び当該製品のリスク・ベネフィットバランスとリスク最小化策の実施に必要な医療従事者及び患者の労力を考慮したうえで、実施する対策がふさわしいことを評価する必要がある。したがって、リ

スク最小化策の有効性の評価も含めて、追加のリスク最小化策が医療供給体制、MAH、規制当局、そして何より患者に対して過度の負担にならないようにすることが重要である。この目的のために、具体的なリスクの最小化やリスク・ベネフィットバランスの最適化に関し、明確に定義した目的を定めること。追加のリスク最小化策の立案においては、明確な目的及び、マイルストーンを伴う成功の測定方法の規定が必要である。さらに、追加のリスク最小化策の実施及び最終的な有効性の両方について綿密なモニタリングを行うことが必要である。保健衛生上望ましい結果を達成するためのリスク最小化ツール及び実施戦略の選択において考慮すべき要素は、当該製品のリスク・ベネフィットバランスに関する安全性の懸念の特性、当該製品に関する治療上のニーズ、対象集団及びリスク最小化に必要な医療行為である。リスク最小化策の有効性の評価は、必要な場合に速やかな是正措置を講じるのに役立つが、時間と共に修正が必要になることもある。この分野は医療科学の中でも進歩を続けている領域であり、普遍的な合意が得られた基準や手法はないと認識されている。したがって、薬剤疫学とその他の分野（社会／行動科学、質的研究法等）から関連する方法論上の要素を見出して利用することが重要である。

追加のリスク最小化の導入は、実施計画及び評価戦略と共に具体的なツールを開発する「プログラム」として考えること。以上より、RMPの不可欠な要素であるリスク最小化策の記載では、以下の点を適切に考慮すること：

- 根拠：追加のリスク最小化策を実施する場合はその根拠を示すべきである。
- 目的：提案する各対策のために定められた明確な目的及び追加のリスク最小化策のどの提案がどの安全性検討事項に対してどのように対処できるかを明確に記載すること。
- 説明：RMPの本項では、選択した追加のリスク最小化策について、採用されるツールおよび主要な要素を含めて、内容を記載すること。
- 実施：RMPの本項では、提案する追加のリスク最小化策実施の詳細（介入の状況と時期又は頻度、対象集団の詳細、教材の配布に関する計画、複数のMAHが関与する場合の活動の調整方法等）を提示すること。
- 評価：RMPの本項では、プロセス指標と全般的なヘルスアウトカム指標（リスク低減等）の観点から、追加のリスク最小化策の有効性を評価するための詳細な計画をマイルストーンとともに提示すること。

## 2. リスク最小化策

リスク最小化策は、十分な情報に基づく意思決定を促し、医薬品の処方、供給、使用時のリスク最小化を支援することを目的とする。通常リスク最小化策はすべての医薬品に適用されるが、追加のリスク最小化活動は、医薬品の安全かつ有効な使用に不可欠と考えられる場合に限り導入されるべきであり、また、適切な有資格者により立案され、実施さ

れるべきである。

追加のリスク最小化策は、その目的、デザイン、対象集団、複雑性によって大きく異なる可能性がある。これらの対策は、禁忌の患者を除外して適切な患者を選択するために使用されることや、重大なリスクに関連して投与中のモニタリングを行い、いったん検出された副作用を管理するために使用されることがある。更に、投薬過誤のリスクを最小限に抑えることや、製品情報や表示のみでは適切な投与ができない場合に医薬品の適正使用を確保することを目的として、特別な対策を立案する場合もある。

### 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、明確な対象集団に継続的に実施される。介入する時期及び頻度ならびに対象集団に伝える手順の両者について慎重に検討すること。たとえば、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、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、追加の定期的な再配布が必要となるかもしれない。逆に、新しい医薬品の上市時に必要とされた教材が長年にわたり使用されてきた場合には、もはや必要でも重要でもなくなっている可能性がある。リスク最小化策にはさまざまな目的があるため、警告カード、使用管理プログラム、妊娠回避プログラム（pregnancy prevention programme：PPP）などの対策は、通常、同一医薬品に関する将来のすべての申請に適用されるが、それ以外の医療従事者への直接のコミュニケーション（DHPC）や教育資料といった対策は、必ずしも将来の申請すべてで必要になるわけではない。各対策の妥当性とそれらが同一医薬品に関する将来の申請に必要なかどうかを、製品の承認取得時に慎重に検討すること。教育ツールのレイアウトと内容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く、リスク最小化を目的としたものである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い監査可能であることを保証すること。

### 4. リスク最小化策の有効性

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

有効性評価は、介入開始に要する時間、医療制度における当該医薬品の推定使用状況及び

その他の関連する状況を考慮して、最も適切な時期に実施すること。

必要に応じて、単一又は複数の具体的なツール又はプログラム全体の有効性の定期的な検討も計画すること。特に重要な時点は以下のとおりである：

- リスク最小化プログラムの初回実施後（注：EUでは12～18カ月以内等）：変更が必要になった場合に対応できるようにするため
- 販売承認の更新の評価に間に合う時期 及び

有効性評価を実施する際には、追加のリスク最小化策を継続する必要性について慎重に検討すること。

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（行動の変化に影響を及ぼす対策）、結果（短期的、長期的に、あらかじめ設定したリスク最小化の目的にどの程度なつたか）など、リスク最小化のさまざまな側面から有効性を評価すること。評価戦略の設計時には、不正確又は誤解を招くデータを生成したり、医療制度やその他の利害関係者に過度の負担をかけたたりすることのないように、プロセス及び成果のどの側面が現実的に測定可能であるか十分に考慮する必要がある。介入の各側面の評価時期とツールの有効性を判定する現実的な測定基準の設定も、開始前に慎重に検討して計画すること。

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、追加の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。測定項目・測定方法をあらかじめ定め、経時的に履歴測定・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利用可能である。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特定の重要なリスクを望ましくコントロール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、個別のリスク最小化策により達成されたリスク管理の包括的な結果を意味する。たとえば、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。

まれではあるがアウトカム指標の評価が不可能であることが十分に正当化される状況（投与患者数が不十分、極めてまれな有害事象等）では、プロセス指標に関するデータを慎重に解釈することのみにより有効性を評価する場合がある。

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（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、削減又は簡略化が可能（ツールの数や介入頻度を減らす、リスク最小化に寄与しないことが証明された介入を廃止する等）といった別の決定がなされる場合もある。どのような場合でも、患者及び医療制度への負担について慎重に検討すること。

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、保健衛生上の検討課題に関連して、短期的又は長期的に意図しない又は否定的な結果に至っていないかのモニタリングも重要である。意図しない結果の例としては、医療制度への過度の負担や、ベネフィット・リスクバランスが肯定的であるにもかかわらず医薬品が販売中止となる場合などが挙げられる。

実施計画書を要するほどのリスク最小化策の有効性の評価を行う際には、追加の医薬品監視計画の一環として位置付けることが望ましい。その場合、リサーチクエストの明確化、データ収集方法、統計学的側面からの妥当性、倫理面からの配慮等に留意すること。

#### **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、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。

##### **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、配布に関する測定項目を決めて、その実施に関する基本的な情報を入手すること。それらの測定は、対象集団に配布されたか、そして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。

##### **4.1.2 臨床的知識の評価**

教育や情報提供（妊娠中の医薬品使用の防止を目的とする教育プログラム等）により到達した対象集団の認知度及び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。

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、継続して行う。このようなアプローチでは、医療従事者又は患者の対象集団の関心のある領域から代表者を含め、多様なサンプルで考え方や知識をモニタリングすることができる。必要に応じて計量心理学的方法を使用すること。可能であれば必ず、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。対照的に、擁護団体や患者支

援団体は自主的な選択により本質的にバイアスがかかっていると考えられるため、知識の調査にこれらの団体を使用するのは避けること。

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。

#### 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を測定すること。対象集団を代表する十分なデータベースにアクセスできる場合は、電子情報の二次利用又は医療情報からの抽出による医薬品使用実態研究が医療行為を定量化するうえでの貴重な選択肢となる。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見解を得ることができる。

## 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、例えば承認後安全性試験に関連して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。このようなアプローチで有効性評価が容易になる場合は、興味のある安全性関連のアウトカムを適切に採用することを検討すること（臨床的エンドポイントの代替として、適切なバイオマーカーなどの代替エンドポイント等）。どのような方法でも、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。最初の販売承認時にリスク最小化策を導入した場合等、事前事後デザインを実現できない場合は、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い。その場合には喚起された副作用報告、経時的に患者の治療又はリスク最小化策に変更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評価すること。

リスク最小化策の有効性を測定する方法は、最小化対象のリスクに相応なものとすること。通常のリスク最小化では、自発報告率（特定の期間中に副作用が疑われる報告の数）自体の利用は差し支えない。治療集団において有害事象の頻度を推定する場合、自発報告は慎重に考慮すべきであるが、当該製品の副作用がまれで、一般集団での有害事象の背景発現



率が無視でき、治療投与と有害事象との間に強い関連性がある場合など、極めて特殊な状況で使用されることがある。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。たとえば、医薬品の承認後に検出された安全性の懸念に対応したリスク最小化策の導入が、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。

## 5. 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、製造販売業者及び安全管理責任者にある。

新たな情報が得られた場合は、安全管理責任者が責任をもって RMP を更新すること。

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、安全管理責任者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。

安全管理責任者は、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。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	4(1)	11-19	2014
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	4(3)	199-206	2014
渡邊 達也 成川 衛	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	医療薬学	40(9)	507-514	2014
成川 衛	医薬品の使用成績調査の現状と今後	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	45(11)	886-890	2014
成川 衛	RMP制度の着実かつ効果的な実施に向けて	薬剤疫学	19(2)	109-114	2014