

Practical  
Approaches to Risk  
Minimisation for  
Medicinal Products

---

医薬品リスク最小化のための  
実践的アプローチ

---

CIOMS Working Group IX 報告



Geneva 2014

レーダー出版センター



## 謝辞

本書 "Practical approaches to risk minimisation for medicinal products: Report of CIOMS Working Group IX" は、ジュネーブ（スイス）に本拠を置く CIOMS (the Council for International Organizations of Medical Sciences : 国際医学団体協議会) によって企画された。本プロジェクトのためにワーキンググループ (WG) が組織された当初、整合性あるリスク管理のためのツールキットを同定し、その内容と用途の概要を提供し、ツールキットを維持、発展させるステップを記述すること、すなわち、リスク管理に関する科学の発展が求められていた。この WG が活動を開始した 2010 年にはこの領域に関する報告はほとんど見られなかった。本書のトピックは WG の活動とともに徐々に開発されてきたが、世間的にも同様の傾向にあった。

本書の出版には、医薬品規制当局、製薬産業、アカデミアなどから多くの科学者が参画し、その専門知識が活用された。CIOMS はこれら科学者の貢献に心からの謝意を表するものである。各専門家の積極的なディスカッションへの参画、草案の起草、修正、レビューへの協力などにより、全プロジェクトを完遂することが出来た。この過程において、必要となった特定領域の専門知識を有する科学者が新たに WG のメンバーとして招聘された。

特に、WG の各会合において議長としてリーダーシップを發揮された方々、並びに議事録の作成で献身いただいた方々に CIOMS より深甚の謝意を表する。

編集グループ ; Panos Tsintis, Philippe Close, Jane Cook, Gerald Dal Pan, William Gregory, Stephan Heaton, Meredith Smith、と編集協力者 ; Stella Blackburn, Yola Moride, Katja Kusche, Valerie Simmons, Stefan Weismantel, Stewart Geary、各位の氏名を記載し、感謝の意を表する。特に、最終報告書の編集長として本出版の品質保証を担われた Panos Tsintis 氏、チームの調整と草稿作成に尽力した各章のリーダーの方々、図表の明瞭化に多くの時間を費やされた Stephen Heaton 氏と Stella Blackburn 氏、上記各位に特に深甚の謝意を表する。

本書の出版にあたり、医薬品規制当局、製薬企業、関連団体、研究機関より専門知識や資源の提供などの絶大な協力を得た。特に、WG 会合の開催に際し、ご協力いただいた規制当局、製薬企業、その他の各機関（補遺 2 参照）に感謝する。

補遺 6 に掲載したワクチンのリスク最小化策に関する検討要件に対しての、The CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance の協力に深謝する。

本活動の過程では、医薬品規制当局と有益な討議が実施され、特に、オランダ薬事審議会 (Dutch Medicines Evaluation Board) の Sabine Straus 氏からは重要な情報を、欧州医薬品庁 (EMA) の Priya Bahri 氏から専門用語に関し有益な協力を、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA) 製品評価室のリスク管理評価部門から有益な意見を、Dimitar Ivanov 氏から利害関係者調査の記載において支援を受けた。CIOMS は、上記各位に深甚の謝意を表する。

本プロジェクトは CIOMS の Gunilla Sjölin-Forsberg, Juhana Idänppää-Heikkilä, Karin Holm, Amanda Owden の各氏により運営された。Amanda Owden 氏の協力を受けながら Karin Holm 氏は献身的に技術支援と編集作業の調整を行った。Sev Fluss 氏は優れた文章校正で貢献した。

2014 年 5 月 ジュネーブ（スイス）

Gunilla Sjölin-Forsberg, MD, PhD  
Secretary-General, CIOMS

Juhana Idänppää-Heikkilä, MD, PhD  
Senior Adviser, CIOMS



## 目 次

謝辞 .....	iii
目 次 .....	v
掲載図表 .....	ix
はじめに .....	xi
<b>第1章 範囲と背景 .....</b>	<b>1</b>
1 緒言 .....	1
2 リスクの特徴と大きさ .....	1
• リスク及び治療患者集団 .....	4
• 防止できるリスクとできないリスク .....	4
3 リスク管理の一般原則 .....	5
<b>第2章 国際的な規制の状況と背景 .....</b>	<b>11</b>
1 緒言 .....	11
2 背景 .....	12
3 各国のリスク最小化活動の取り組みに関する事例研究 .....	12
• 法規制を有する国、政治経済圏 .....	13
• 他地域のガイドラインを採択した規制当局 .....	20
• 他の立法権限を利用している国 .....	23
4 考察 .....	25
5 提言 .....	26
<b>第3章 追加のリスク最小化ツールの同定と適用の原則 .....</b>	<b>28</b>
1 緒言 .....	28
2 リスク最小化ツールの選択における検討事項 .....	31
• ツール選択のための一般的なガイダンス .....	31
• リスク最小化ツール選択における具体的な検討事項 .....	31
• リスク最小化がもたらす負担 .....	32
3 リスクの認知、特徴付けと分類 .....	34
4 リスクの防止と緩和に関する基本的な評価 .....	35
5 リスク最小化ツールとそのタイプの選択 .....	37

• コミュニケーション－追加情報と教育（訓練を含む） .....	40
• アクセス制限－注意喚起システム（Reminder system）.....	42
• アクセス制限－条件付使用許可システム（Performance-Linked Access） ..	43
• 規制体制による管理.....	44
• 製造上の制限 .....	45
• 新規のリスク最小化ツールの開発 .....	46
6 リスク最小化ツール選択の事例.....	46
7 結論 .....	47
<b>第4章 ガバナンスと実施 .....</b>	<b>50</b>
1 一般的検討事項.....	50
2 ガバナンスにおける検討事項.....	50
• 管理統制とガバナンス .....	52
• 実施の追跡と評価指標 .....	52
3 実施上の考慮 .....	55
• コミュニケーション.....	55
• 社内のインフラとスキル.....	56
• ローカルでの実施 .....	57
4 結論と提言 .....	58
<b>第5章 リスク最小化の有効性評価 .....</b>	<b>60</b>
1 緒言 .....	60
2 研究計画書の検討事項 .....	60
3 研究の成果と結果の評価.....	62
4 リスク最小化活動の実施精度の評価 .....	62
• 曝露 .....	64
• リスク最小化の要素.....	65
• リスク最小化の利用（頻度、期間） .....	65
5 リスク最小化プログラムの有効性評価 .....	65
6 リスク最小化の有効性評価における CIOMS IX フレームワーク .....	70
7 要約と結論 .....	71
8 成功への道：検討事項と推奨事項 .....	72
9 現時点でも利用可能なリスク最小化プログラムの有効性評価の事例 .....	72

• 教育資材を含むコミュニケーションの有効性.....	73
• アクセス制限の有効性.....	74
<b>第6章 利害関係者.....</b>	<b>84</b>
1 緒言 .....	84
2 主要な利害関係者 .....	84
• 患者と介護者 .....	84
• 医師とその他のHCP .....	85
• 医療保険会社と支払者 .....	86
3 利害関係者の視点に関する寸評 .....	87
4 結論 .....	87
<b>第7章 現在の動向と将来の方向性 .....</b>	<b>90</b>
1 最新動向 .....	90
2 長期的な方向性.....	94
3 提言 .....	97
<b>略語表.....</b>	<b>101</b>
<b>補遺1 用語集.....</b>	<b>103</b>
<b>補遺2 ワーキンググループのメンバー及び会議一覧.....</b>	<b>118</b>
<b>補遺3 実践例.....</b>	<b>120</b>
1 Bosentan (INN), Tracleer® .....	120
2 Clozapine (INN), Clozарil® .....	127
3 Isotretinoin (INN) : Accutane® .....	135
4 Oxycodone hydrochloride (INN), OxyContin® .....	144
5 Paracetamol (INN) 英国、Acetoaminophen (INN)米国 .....	151
6 Rosiglitazone (INN), Avandia® .....	160
7 Natalizumab (INN), Tysabri® .....	164
<b>補遺4 広範な利害関係者からの意見収集</b>	<b>—アンケート調査 . 171</b>
<b>補遺5 リスク最小化プログラムの有効性を評価するための チェックリスト.....</b>	<b>179</b>
<b>補遺6 ワクチンのリスク最小化.....</b>	<b>181</b>
1 ワクチン成分に関連したリスク .....	182
• 生ワクチン .....	182

• 外来性物質 .....	183
• 新たなアジュバント .....	184
2 生来の疾患に対するワクチンの影響に関するリスク .....	186
• 疾患の発症減少／根絶 .....	186
• 型の置換 .....	186
• 免疫反応関連の効果 .....	187
3 ワクチン使用に関するリスク .....	188
• ワクチン接種過誤 .....	189
• 不安関連反応 .....	190
4 ワクチンのリスク最小化に関するリスクコミュニケーション .....	191
<b>補遺 7 故障モード影響解析 (FMEA) .....</b>	<b>195</b>
1 背景 .....	195
2 FMEA アプローチ：例 .....	196

## 掲載図表

- 表 1.1 有害事象共通用語規準（CTCAE）の重症度（グレード）パラメータ  
 図 1.1 製品情報の構成要素の一覧表の例  
 図 3.1 リスク最小化活動の概要  
 図 3.2 ヘルスケアシステムにおけるリスク最小化の負担の検討と統合  
 図 3.3 リスク最小化の意思決定アルゴリズム  
 図 3.4 コミュニケーションツール  
 図 3.5 アクセス制限－注意喚起システム  
 図 3.6 アクセス制限－条件付き使用許可システム  
 図 3.7 規制体制による管理  
 図 3.8 製造上の制限  
 図 4.1 リスク最小化実施の概要  
 Box4.1 測定指標を組み込む必要性の例  
 図 4.2 地域レベルにおける実施ステップ  
 表 5.1 計画書作成時の留意分野  
 表 5.2 RE-AIM モデルにおける公衆衛生の活動を評価するための五つの視点  
 表 5.3 実施制度評価における主要分野  
 表 5.4 対象となる安全性に関連した成果について検討すべき諸特性  
 表 5.5 データソースと評価デザイン  
 図 5.1 CIOMS IX リスク最小化評価フレームワーク  
 表 5.6 直近の三つの isotretinoin プログラムの鍵となる要素の概要  
 補遺 3-Bosentan 表 1. 米国、EU における承認後の承認条件  
 補遺 3-Bosentan 図 1. TRAX PMS データの分析  
 補遺 3-Clozaril 表 1. 有効性モニタリングの結果  
 補遺 3-Isotretinoin 表 1. EU と米国の PPPs における主な必要条件内容の比較  
 補遺 3-OxyContin 表 1. RiskMAP と REMS の比較  
 補遺 3-Paracetamol 表 1. 七つの研究アウトカムの比較  
 補遺 3-Paracetamol 表 2. 中毒の重症度の評価  
 補遺 3-Paracetamol 表 3. 法律変更に伴う中毒のアウトカム  
 補遺 3-Tysabri 表 1. 進行性多巣性白質脳症（PML）の推定発症率  
 補遺 3-Tysabri 表 2. 米国と EU のリスク最小化の比較  
 補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 1. 所属集団  
 補遺 4-利害関係者へのアンケート 表 1. 質問別回答率  
 補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 2. 利害関係者の計画策定への参画  
 補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 3. 利害関係者の選択、訓練、対価  
 補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 4. 医師が参画するタイミング  
 補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 5. 薬剤師が参画するタイミング  
 補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 6. 患者が参画するタイミング  
 補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 7. 利害関係者の地域代表の選出法  
 補遺 7 表 1. 医薬品 X の故障モード影響解析（FMEA）

図 1.1 : 製品情報の構成要素の一覧表の例 .....	7
図 3.1 リスク最小化活動の概要 .....	30
図 3.2 ヘルスケアシステムにおけるリスク最小化の負担の検討と統合 .....	33
図 3.3 リスク最小化の意思決定アルゴリズム .....	39
図 3.4 コミュニケーションツール .....	41
図 3.5 アクセス制限－注意喚起システム .....	42
図 3.6 アクセス制限－条件つき使用許可システム .....	43
図 3.7 規制体制による管理 .....	44
図 3.8 製造上の制限 .....	45
図 4.1 リスク最小化実施の概要 .....	54
図 4.2 : 地域レベルにおける実施ステップ .....	58

## はじめに

人類の健康改善に向け、ワクチンや他の治療法を含む絶え間なく開発される医薬品を用いて、医学は未開領域へ橋を架け続けている。新しい機序でヒトの体に作用する新規医薬品においては、開発中には検出できなかった未知のリスクが出現することがよくある。また、製造販売後、長期間経過した製品においても開発中や販売開始初期には検出できなかったリスクを検出するため、詳細な検討が進められている。

薬物治療の目的は、患者に過度の被害を与えず、求められる効果を発揮することにある。言い換えると、医薬品はリスクよりベネフィットが常に上回ることが求められている。リスクのない医薬品は存在せず、またそのリスクは非常に軽微なものから極めて深刻なものまであるため、リスクの全ての種類を適切に管理することが最も重要となる。

医薬品のリスク管理の概念は広く、急速に進化している。関係する利害関係者は多様であり、患者、医師、その他の医療従事者に加えて、コミュニケーションの専門家や行動学者なども含まれる。リスク管理には、継続的にリスクの識別と評価を行うことに加えて、鍵となる医薬品の使用者への適切なアドバイスや情報の提供を通じて、リスクの最小化を図ることが含まれている。ヒトでの最初の投与から臨床研究を経て、大規模な患者集団に向け販売するという医薬品のライフサイクルを通してリスク管理が必要となる。リスクの継続的な監視と評価において、「安全性シグナル」は医薬品とその副作用の関係を検出し評価できる可能性を持つものである。医薬品の安全性シグナルはここ数十年間、医薬品監視活動の基本であり、伝統的に個別の自発症例報告に由来してきたが、近年では、電子カルテ、巨大医療データベース、治験情報等の種々の情報源が活用されるようになってきた。

### CIOMS (the Council for International Organizations of Medical Sciences) の発達史

CIOMS の WG 報告書は、最初のガイダンスである有害事象報告の国際的な標準化 (CIOMS I) から、定期的安全性最新報告 (PSUR) の標準化 (CIOMS II) と続き、中核データシート (CIOMS III) へと進化した。これら初期の CIOMS レポートは、医薬品の市販後に焦点を当て、医薬品監視の各課題について扱ったものである。CIOMS IV では、市販医薬品のリスクとベネフィットのバランスについて調和のとれたアプローチの必要性について扱った。CIOMS V、VI、VII では、ファーマコビジランスの実用的な手法、治験期間における安全性情報の管理、治験期間中の定期安全性最新報告の内容と様式の国際調和について各々焦点を当てた。CIOMS VIII では、製薬企業、規制当局、国際的および国家的な監視センターに対して、シグナルの検出、優先順位付けと評価についてよりよく管理するために役立つ検討要件を提示した。CIOMS/WHO のワクチン ファーマコビジランス WG は、ワクチン接種後有害事象 (AEFI) の定義およびワクチンの安全性モニタリングに用いられる標準用語の開発について扱った。

CIOMS IX では、医薬品のリスク管理に携わる人や興味を持つ全ての人々に実践的ガイドラインを提示する CIOMS の歴史的特性を踏襲、継承した。

医薬品の有害事象を防止・緩和するリスク最小化プランを含む地域的あるいは国家的なリスク管理システムの法的規制（第2章で詳述する）が存在する。リスク管理にはリスク最小化のための通常の資材、例えば、米国ではパッケージの記載や添付文書、欧州では医薬品患者用パンフレット (PILs) と製品特性概要のような患者あるいは医師のための情報資材に加えて、処方箋薬と OTC 薬の区別のような法的地位が含まれる。医薬品包装のサイ

ズについて法的に規制されていることなども通常のリスク最小化ツールに含まれると考えられている。通常のリスク最小化ツールは、販売期間中、医薬品のリスクとベネフィットプロファイルの進化に伴い、最新のものに更新されている。

しかしながら通常のリスク最小化手段では、医薬品から得られるベネフィットがリスクを上回ることを常に十分には保証できない一定のリスクが存在する。ゆえに、公衆衛生上あるいは個々の患者にとってリスクとベネフィットのバランスを可能な限り改善する努力と手段が必須である。このようなタイプのリスクがいったん認識された場合、追加のリスク最小化ツールとして管理される必要があり、このことが本書の主題である。規制上の要件として、特定の医薬品に対するリスク最小化プランが存在するが、通常の手段を超えた医薬品のリスク最小化を達成するための国際的なガイドラインは存在しなかった。米国、欧州および日本ではその地域特有のガイドラインや法規制があるが、国際的に合意されたものはない。これを踏まえて、CIOMS IX の報告書は、国際的な視野から、多様な関係者に対して利便性のよいリスク最小化の実践的手法を提供することを目的としている。

第2章で詳述するように、CIOMSとICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）の策定したガイドンスにより、医薬品リスク管理の多くの領域で基盤が構築されている。この領域には、シグナルの検出と管理、リスクの評価、医薬品監視計画などのガイドンスが含まれる（CIOMS VIIIとICH E2E参照）。CIOMS IXが刊行されるまでは、追加のリスク最小化が必要なリスクの決定、的確なツールの選択、国際的ならびに地域的なツールの適用と実施、ツールの有効性評価の手段などについて具体的なガイドラインが存在しなかった。リスク最小化ツールは、エビデンスに基づくことが重要であり、患者や医療従事者など関係者に過度の負担をかけないものが検討されるべきである。CIOMS IXではリスク管理の上記側面に対処することを使命としてきた。CIOMS IXでは、リスク最小化という概念をリスクの防止と緩和を含む包括的な概念として扱った。

CIOMS IXのワーキンググループは、最も重要な利害関係者である患者（第6章に記載）にアプローチし、意見を聴取することにより新たな展開を探求しようとした。補遺4（利害関係者からの広範な意見・情報提供）には、リスク最小化プランの重要領域である患者の役割に関し、関係者の意見が掲載されている。あらたな展開とは新技術の開発を意味することから、CIOMS IXでは電子版の提供について、その実現可能性を検討中である。

本報告書の想定される読者は、医薬の研究、販売、規制に関わる人々ならびに諸機関、医療関係者、薬を服用する患者、介護者および患者団体などの広範囲に及ぶ。本書に掲載されている見解と提言は、CIOMS IXのWGの総意によるものである。一般的には討議や合意形成プロセスを通じて合意に達したが、場合によっては多数決で決定した場合もある。本書の諸見解は、参加メンバー個人や参加メンバーの所属機関の見解と異なる場合があることを付記する。

## 第1章 範囲と背景

### 1 緒言

あらゆる医薬品にはベネフィットとリスクがある。医薬品の規制プロセスは、患者集団レベルにおいて、承認された医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを確保するようデザインされている。このプロセスは伝統的に、医薬品製造販売承認申請中、及び承認後の患者及び医師向け製品情報（添付文書と製品概要）など通常形態のリスク最小化に焦点を合わせてきたが、医薬品の使用をさらに最適化できる個々の患者レベルでのベネフィットとリスクのバランスを取ることには対処してこなかった。

医薬品の副作用リスクは概して比として示されるが、これは医薬品関連のリスクは避けることのできない単なる確率的事象であるとする誤った示唆をしてきたのかもしれない。医薬品のリスクは、その医薬品固有の薬理学的特性と医薬品が「実社会」において使用される方法との相互作用の結果である。医薬品副作用の薬理学的基礎を理解すれば、もっと正確な処方推奨につながるであろう。「実社会」の状況下で、医薬品がどのように使用され、または誤用されるかを理解すれば、医薬品の処方及び使用に関する指導改善にもつながると思われる。

リスクの特定、評価、防止、緩和、伝達はすべて、医薬品のリスク管理に不可欠な部分である。医薬品リスクを管理することは新しい概念ではない。伝統的要素には、医薬品規制承認プロセス自体、多くの医薬品の処方状況の必要条件、開業医に対する詳細な処方情報、製品または添付文書に患者が理解できる情報を含めることなどがあった。この20年ほどの間に、個々の患者レベルでのベネフィット・リスクプロファイルを最適化するために、避けられない重大なリスクのさらなる予防的管理への注目が高まっている。医薬品のリスク・ベネフィットが、どんな使用状況下においてもリスクがベネフィットを常に上回るならば、リスク管理の努力はそのバランスを変えることはないことを最初に強調しておく。

CIOMS WG IXは、医薬品のリスク最小化ための慣例化されていない取り組みの基礎となるべき一連の基本原則の説明作業に取り組んでいる。医薬品リスク管理の大半が医療機関と連動しているので、世界中の医療機関の多様性を考慮すると、本書に提示する提言や原則は、必然的に広範なものとなる。一つの国または地域で機能するリスク管理システムは、他の国や地域においては、運用上の経済的、文化的、その他の相違から実現する可能性が低いかもしれない。世界中の実施システムは異質であると予想されるが、リスク管理の目標を達成する最良の国家的または地域的アプローチ選択の基礎となり得る世界的に適用可能な一連の原則は存在する。

### 2 リスクの特徴と大きさ

医薬品のリスクには多くの特徴と大きさがある。リスクは、異なった規制上、医学的な分類、基準及びカテゴリーに従って、また医療専門家（HCP）、患者及び他の利害関係者の視点からの受容性（または非受容性）により考察し評価することができる。欧州連合（EU）の医薬品の安全性監視に関する基準（GVP）、米国国立がん研究所による腫瘍学の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）、CIOMS VIII: 医薬品安全性監視におけるシグナル検出の実用面などのリスクのさまざまな規制上及び他の分類、ならびにリスクレベルの概念を以下で考察する。これらのタイプのリスクの

分類と説明は適切なリスク最小化ツールの選択に役立つと思われる。

医薬品の安全性に関するリスクの規制上の分類では、転帰に基づいて個々の有害事象報告を「重篤」または「非重篤」と特徴付ける非常に基本的な記述法が用いられてきた。重篤な有害事象は、(1) 死に至るもの、(2) 生命を脅かすもの、(3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの、(4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、(5) 先天異常・先天性欠損を来すもの、(6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応である<sup>1)</sup>。これらの基準を満たさないものは非重篤な有害事象とみなされる。この転帰に基づいて二つに分ける分類法は、主に医薬品業界から規制当局へ提出する有害事象報告書を管理するガイドラインや規則を定めるために開発された。

リスク管理という状況においては、転帰によって二つに分ける範囲を超えて、リスクの医学的意義や他の特性を考慮することが重要である。考慮すべき要素には、リスクの重症度（または激しさ）、予防または早期発見の可能性、頻度及び可逆性の程度、その結果としての転帰の範囲などがある。さらに考慮すべきことには、適応患者集団におけるリスク、予想される医薬品の使用、「適応外使用」の程度、被害を受けやすい患者集団におけるリスクの影響や臨床所見などがある<sup>2)</sup>。適応外使用では、医薬品開発中に試験されなかった患者集団に新たな次元のリスクをもたらす可能性がある。ベネフィットが十分に研究されてこなかった医薬品のリスクに患者が曝されるので、リスク最小化に新たな課題を生ずる。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議の医薬品安全性監視計画ガイドライン (ICH E2E<sup>3)</sup>) は、「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」という概念を導入したが、これらの定義は ICH E2C (R2) 及び ICH E2F に引き継がれた<sup>4)</sup>。ICH E2E はまた、「不足情報」もある種のリスクを構成するという概念を追加導入した。リスク管理に関する EU のヒト用医薬品委員会（以下 CHMP）ガイドライン<sup>5)</sup>は、これらの用語を最初に定義した。リスクの現在の分類は「特定、潜在的及び重要な」という修飾語を使用している<sup>6)</sup>。「特定されたリスク」とは、「医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象」であると考えられている。「潜在的なリスク」は、「医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象」であると考えられている。「重要なリスク」は「リスク・ベネフィットのバランスに影響を与える、または公衆衛生に影響を与える可能性のある有害な事象」である。このリスク分類は、業界と規制当局がどのように計画を立て、医薬品開発者がどのようにリスク管理を行い、規制当局に市販後医薬品の安全性問題をどのように報告するかを決定するのに役立つ。

何が「重要なリスク」を構成するかを決定することは、公衆衛生への潜在的な影響についての臨床的判断であり、リスク発生の可能性とその医学的重要性に基づくものである。

パラメータについて上で概説したにもかかわらず、リスクをどのように定義するべきであるかに関する本当の合意はない。CIOMS VIII<sup>2)</sup>は、リスクを「ある転帰を発現する可能性」と定義し、「リスクの概念には転帰の重症度を含まない」ことを強調した。さらに CIOMS VIII は、変数の「頻度」と「重症度」を含めてリスクの特徴を説明している。「安全性/医学的リスクレベル = 可能性 × 重症度」の概念は、リスクの判定及び分類の明確な基本となっている。この等式は「リスク = (事象の) 可能性 × 結果」から導かれている<sup>7)</sup>。EU で現在適用できるリスク管理計画 (RMP) テンプレートの安全性仕様欄の中で、防止の可能性を含む重要なリスクまたはリスクの判定に関して、どの変数を評価し提示すべきかについてガイダンスが表形式で提供されている<sup>8)</sup>。

医学的見地から見ると、安全性リスクについて明確にした普遍的に受け入れられている

分類はない。しかし、CTCAE に記述されている分類は<sup>9)</sup>、抗腫瘍剤の臨床試験の有害事象によく使用されているが、その使用は腫瘍学の範囲に留まるものではない。このシステムでは、表 1.1 に示すとおり、ある程度の測定が可能なパラメータを伴う、重症度（グレード）分類が使用されている。

**表 1.1：有害事象共通用語規準（CTCAE）の重症度（グレード）パラメータ**

グレード 1：軽症
▶ 症状がない、または軽度の症状がある； ▶ 臨床所見または検査所見のみ； ▶ 治療を要さない
グレード 2：中等症
▶ 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する； ▶ 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作（ADL）の制限
グレード 3：重症または医学的に重大
▶ ただちに生命を脅かすものではない； ▶ 入院または入院期間の延長を要する； ▶ 活動不能／動作不能； ▶ 身の回りの日常生活動作（ADL）の制限
グレード 4：生命を脅かす
▶ 緊急処置を要する
グレード 5：副作用による死亡

CTCAE では、日常生活動作（ADL）への影響に関する追加のパラメータが含まれていることに注目すべきである。通常、医学的安全性リスクの判定の中では、ADL は考慮されていない。ADL のこの側面は、有害事象によってもたらされる可能性がある社会的または経済的な制限に含まれていない。

一定の有害事象を分類するために、臓器特異的なグレーディングシステムが存在する場合もある。例えば、薬物誘発性肝障害ネットワークは、薬物誘発性肝障害症状の重症度グレーディングシステムを開発した<sup>10)</sup>。このシステムは検査測定値と臨床症状との組合せに基づくものである。薬物誘発性肝障害の重症度は、軽症から重症まで大きな幅があるため、この重症度グレーディングシステムの目標は、客観的に重症度を分類することにある。

リスク最小化の目標は、患者のより良い転帰に向けるべきである。最小化されるリスクやそのリスクを最小化する特定のアプローチにかかわらず、努力目標は患者の転帰改善に焦点を合わせるべきである。医薬品のベネフィット・リスクプロファイルの最適化は、ベネフィット面、リスク面、または両側面に焦点を合わせられるが、多くのリスク最小化プログラムは、医薬品副作用の頻度、重症度、または頻度と重症度の両方を低減させることに向けられている。命名は地域や国によって異なるが、CIOMS WG IX は、実用的な目的のために、リスク防止（医薬品副作用の発生頻度の低減）とリスク緩和（発生した医薬品副作用の重症度の低減）とを区別している。CIOMS WG IX は、リスク防止とリスク緩和をまとめて記述するために包括的用語であるリスク最小化を用いている。例えば、併用すると重度のまたは生命を脅かす医薬品副作用を引き起こす 2 つの医薬品の併用処方を避けようとするリスク最小化プログラムは、ある患者における医薬品副作用の発現を防止しよ

うとするものであるので、リスク防止のための取り組みである。リスク防止は必ずしもリスクの排除を意味するわけではないことを理解するのが重要である。リスクの排除は、その医薬品を服用するすべての患者にリスクが発生しないときにのみ達成される。リスク防止計画の最終的目標は、すべてのリスクを排除することであろうが、医薬品副作用をもたらす要因が複雑であるために、リスク防止計画では、できるだけリスクの頻度を低減させようと努力することが必要となる。一方、潜在的な医薬品副作用を監視して、その医薬品副作用がより重症にならない内にその医薬品を中止するように勧告するRMPは、リスク緩和の一例である。

### • リスク及び治療患者集団

特定のリスクの頻度や重症度は、さまざまな患者集団や医療の場で異なる場合がある。妊婦、小児、高齢者など製品開発中に通常または広範囲に試験されていない患者集団を含む被害を受けやすい患者集団は、一定の有害事象を発現するリスクがより高い可能性がある。

いくつかの理由から、医薬品が適応症内、外で使用されることがある患者集団の範囲を理解することが重要である。第一に、リスクの許容度は、治療される患者集団と適応症によって異なる場合がある。例えば、ある医薬品での治療が必要不可欠でない場合には、催奇形性の疑われる医薬品の曝露に対する妊婦の許容度は非常に低い。第二に、患者集団や適応症によってリスクの頻度や重症度が大きく変動する場合は、リスク最小化が必要な状況もあれば、必要でない状況もあることを意味する可能性が高い。医薬品の製造販売承認時に、一定のリスク最小化プランの必要性が決定されるが、その内容は、治験の患者集団からのデータと製品の予期される使用範囲に基づくものである。製品が市販されると、安全性を目標とする前向きの介入研究や観察研究から収集されたデータと共に、実践の場での使用成績の情報が、追加のリスク最小化活動の必要性の決定に付加される。

### • 防止できるリスクとできないリスク

リスクの絶対的または完全な防止であるリスクの排除は通常、患者に医薬品を投与しないことによってのみ達成される。リスク最小化プランとの関連で、特定の患者の有害な転帰のリスクを高める既知の要因があるときには、このアプローチは一般に実施可能であり、これらのリスクファクターがなければ、患者の有害な転帰のリスクは少なくなるか、なくなる。このアプローチには、リスクファクターを持つ患者を特定するために、スクリーニング検査などの手法のあることが必要である。しかし、このアプローチはまた、患者が医薬品から得られたかもしれないベネフィットを事実上排除することになるので、全体的なリスク・ベネフィットのバランス及び代替療法の利用可能性と受容性を考慮しなければならない。この状況では、医学的な必要性が主要な検討事項であることは明らかである。

上記の枠組みにおいて、「リスク因子」の一例は、薬物・薬物相互作用からの重篤な有害事象を引き起こす併用薬の使用であろう。この場合、リスク最小化戦略は、併用療法の回避であろう。別の例としては、母親が妊娠中にある医薬品に曝露された小児における先天性奇形の発症であろう。この場合、「リスク因子」は妊娠であり、リスク最小化アプローチは、妊娠中にはその医薬品への曝露を避けようとしているであろう。

その対極には、既知のリスク因子のない特発性反応などの防止できないリスクがあり、それらにはどんな形態のリスク防止も不可能であるように思われる。これらの場合、有害事象のリスクが高い患者を特定することは不可能である。医薬品副作用が発生してから、

事例がリスク緩和の訓練になり、リスク最小化へのアプローチは、ベネフィット・リスクバランスが好ましい患者だけがその医薬品を継続投与されることに焦点を合わせる。

医薬品副作用発現の可能性を示す特定のバイオマーカーの早期発現を確認するためにモニタリングが使用されるなど、場合によっては、患者の効果的なモニタリングが重症度に影響を与え、危害の低減を可能にするかもしれない。モニタリングの結果、当該医薬品の治療中止などの介入をもたらし、その結果、さらなる臨床症状が出なくなったならば、緩和対策は効果的であったと推測することができる。医薬品曝露後のバイオマーカーの出現は、副作用の発現を暗示しているので、明白な臨床症状の有無にかかわらず、このような状況での転帰は、潜在的な危害の重症度を低減したことになる。

医学（特に薬理学、ゲノミクス及び科学技術）のさらなる進歩を考慮すると、現在防止できない医薬品副作用が、将来のある時点で防止できるようになる可能性があることに注目するべきである。したがって、そのような場合には、リスク緩和からリスク防止戦略への転換があるかもしれない。

効果的なリスク最小化戦略の開発では、薬剤曝露と有害な転帰との関係が十分に理解されている必要がある。場合によっては、有害事象は医薬品の用量増加と共に発現するが、可逆的である場合は、減量によって効果的に管理することができる。別の場合には、有害事象は累積用量に関連していることがあり、可逆的でないこともある。この状況では、累積用量、そして場合によっては治療期間中、おそらくは治療後も毒性マーカーを監視することが重要である。患者がHCPに気づいてもらうために行動を起こすことが、不可逆的な危害への進行を回避することに結びつくため、副作用症状を早期に認識することが、リスクの重要な特性となる。すなわち、患者の行動が早期発見及び危害低減の機会を提供するからである。

### 3 リスク管理の一般原則

リスク管理（リスク最小化を含む）は、医薬品使用システム全体の責任である。医薬品使用のためのシステムには多数の利害関係者がいて、非常に複雑である。利害関係者には、何よりもまず患者がいて、患者の世話をする人（または介護者）、医薬品を処方する医師や他の開業医、薬剤師、薬局、病院や他の医療機関や組織、販売業者や卸売業者、保険会社や他の支那人、製薬会社、規制当局及び他の関係者がいる。これらの利害関係者間の相互関係を理解することが、最も効果的なリスク最小化プログラムの実施には不可欠である。

リスク最小化活動とリスク最小化プラン立案は、製品のライフサイクルを通して行うべきものである。承認前の臨床研究過程では、研究被験者を保護するために、法令によって管理されており、臨床試験のプロトコルには有害事象データの系統的な収集が含まれているが、医薬品の特定された重大なリスクの最小化は、開発の初期段階から考慮する必要がある。承認前段階中に考慮すべき事柄は、開発中に特定された重大なリスクの最小化、及び製品が市販された後に予測される新たに発生するリスクの最小化の両方の計画策定に焦点を合わせる必要がある。この点において、CIOMS WG VIは、承認前でのリスク管理への系統的アプローチの原則を確立し、被験者へのリスク最小化の手段として、また、承認申請と市販後計画の根拠として、開発RMPの概念を導入した。市販後は、以下に概説し、本書の他の部分でもさらに詳細に説明するが、リスク最小化プランを実施して、その実績を監視し、その結果に応じてリスク最小化プランの見直しを行う。

リスク最小化は、ベネフィット・リスクの最適化、リスク防止と緩和及び必要とされる医薬品へのアクセスの維持とのバランスを取るべきである。リスクを防止したり緩和したりする強力な手段は、これらの目標達成に成功するかもしれないが、大きな負担になり、医薬品へのアクセスを不適切に制限することがある。場合によっては、ベネフィットがリスクを上回る人が、これらのアクセス制限のために、その医薬品を投与されないことになり、公衆衛生に悪影響を及ぼす結果となる。適正バランスを保つために、リスク最小化プランの立案では、プランによる「負担」を考慮するべきである。リスク最小化プランの負担には、患者への負担及び医療機関への負担がある。これらの負担を認識し定量化する方法は現在のところ完全には練り上げられておらず、さらなる開発が必要である。このような制約はあるが、負担減が、計画立案中、及びリスク最小化プランの評価の一部として認識されることが重要である。

リスク最小化プランの負担は、医薬品のベネフィット及び計画の有効性によって正当化されなければならない。リスク最小化プランは、負担が最小限であるものから極大になるものまでさまざまである。開業医、患者、医療機関の他の部分または制度のいくつかの部分に負担が掛かる可能性がある。いずれの場合でも、大きさにかかわらず、計画の目標が達成されることを保証するために必要であると考えられるときには、制度のいかなる部分への負担も受け入れられなければならない。計画目標の達成に寄与しない負担は正当化されない。リスク最小化プランの評価もまた、医療機関に負担を課す。リスク最小化プランとその評価の負担は、リスクのレベルに比例しているべきである。別の重要な考慮事項は、負担が国や医療機関によって異なる場合があることである。例えば、毎年 MRI 検査を受けたいと願う患者の場合、MRI スキャナーを有する病院がある大都市の医療現場ではそれほど面倒ではないかもしれないが、MRI スキャナーが十分に設置されておらず、MRI 検査を受けるために患者がかなりの距離を移動しなければならない状況では、治療への大きな障壁になることがある。

リスク最小化プランで、通常のリスク最小化手段以上のものを求める場合は、リスクを注意深く抽出すべきである。さらなる追加手段を含む計画の必要性を決定する際には、処方者又は患者向けの製品情報の従来からあるツールを用いて最小化することのできないリスクがあるかどうかの決定が必要である（図 1.1 を参照）。

ある製品情報、例えば medication guides（医薬品ガイド）は、通常でない追加のリスク最小化ツールであると考えられる。米国では、患者のより良い健康とアドヒラスの目的で、その医薬品を処方する際、FDA が患者に配布する追加のリスク最小化情報が必要であると決定したときに、通常の手段に加え、医薬品ガイドが要求される（第3章を参照）。

ここで基本的に考慮すべきことは、製品情報が、確実にベネフィットがリスクを上回るように医薬品が使用されることを保証するのに十分かどうかということである。この決定はいつも簡明直截であるわけではなく、以下の知識が必要である：医薬品の特定のリスク；適応症；治療を受けた患者集団；全体的なリスク・ベネフィット・プロファイル；実践の場で医薬品がどのように使用されるか；医療環境；及び医薬品がどのように誤用される可能性があるか。あるリスク最小化手段を設定する際には、これらの要素が相互的に関わっているので、あるリスク最小化手段が一つの適応症、患者集団または医療の場に対しては必要であるが、他のものに対して必要ないということもあり得る。

リスク最小化プランは段階的アプローチに従い、その目標を達成するために必要な最も負担の少ない手段で開始される。通常でない手段を含むリスク最小化プランの開発においては、最初に計画の目標を明確に定義することが必要である。目標が設定されて初めて、

計画の詳細を開発することができる（第3章で考察）。リスク最小化プランの開発には、医薬品が使用される状況を考慮しなければならない。例えば、入院患者と外来患者の場合では、リスク最小化プランの実施に対する課題は異なる。同様に、広く利用されている医薬品に対するリスク最小化プランと利用範囲の狭い医薬品に対する計画との間には実質的な相違がある。リスク最小化プランの開発には、上記に加え、他の多くの要素を慎重に検討しなければならない。

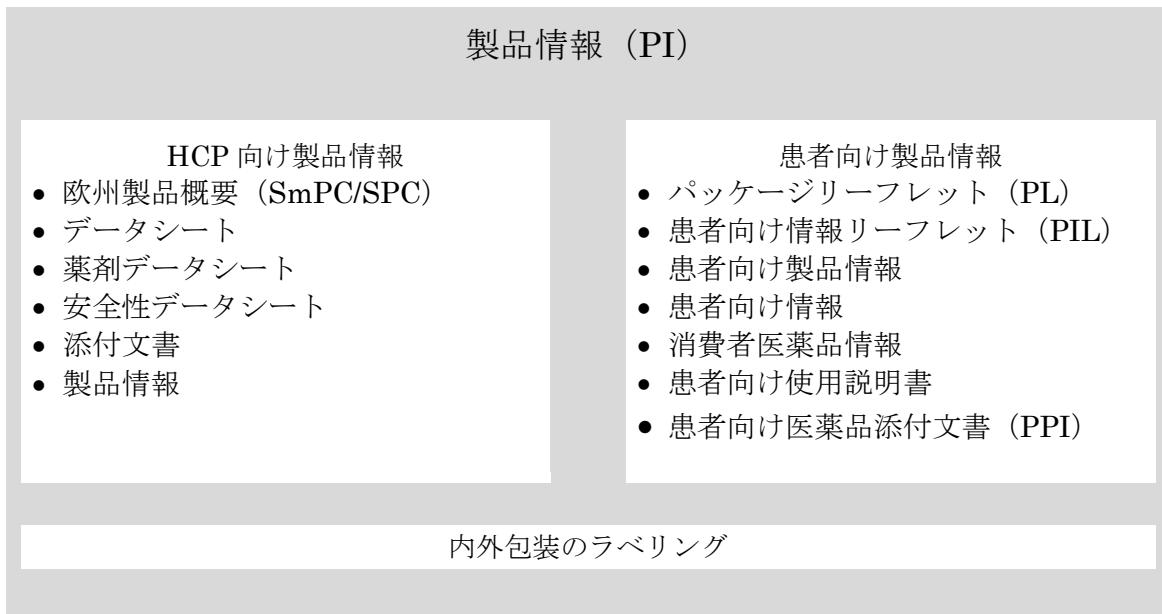


図 1.1： 製品情報の構成要素の一覧表の例

リスク最小化プランの実施に当たっては、臨床状況と同様に、計画が実施されるであろうより広い医療システムも考慮するべきである。リスク最小化プランの実施に当たっては、実施予定の医療システムで実行できるものであり、理想的には医療機関が通常実施しているシステムの中に組み込まれて動くものがよい。個々の医療システム及びその中の医薬品使用システムは、診療所、薬局及び他の施設でも、現実の作業の流れをすでに確立している。実施可能な範囲でのリスク最小化の実行に当たっては、現実の作業の流れと一致していかなければならない。リスク最小化プランが進展すると、現在の作業の流れまたは既存のシステムと一致しない重大な部分が出てくるかもしれない。リスク最小化の努力が更に広く浸透してくると、リスク最小化の努力を順応させるために、医薬品使用システムの変更の必要性が生じてくるかもしれない。

リスク最小化プランの実際の要素は、実施される医療システムによって異なるが、いくつかの一般的原則は当てはまる。リスク最小化プランには、有利なベネフィット・リスクプロファイルを有する患者のみにアクセスを制限しているものがあるが、個々のリスクを予測したり防止したりすることはできない。例えば、ある医薬品が再生不良性貧血を引き起こす可能性のあることが知られていて、特定の重篤な生命を脅かす疾患の唯一の治療法であるとする。この場合、再生不良性貧血のリスクが、さらなる治療で防ぐことができないとしても、特定の患者に対してはその医薬品のベネフィットを正当化すると判断することが重要である。この場合、適切な患者を選択し、その医薬品のリスクがベネフィットを上回る人にはその医薬品が投与されることを保証すべきであろう。リスク最小化プランの中には、ベネフィット・リスクがより好ましい患者を、より正確に特定することができるものがある。例えば、ファーマコゲノミクス検査で重篤な有害事象のリスクの高い患者

を特定することができるならば、医薬品投与前の患者スクリーニングにそのような検査を行うことができる。リスクの高いことがわかった患者には、代替療法を考慮することができる。これらの場合のそれぞれにおいて、リスク最小化プランには適切な患者の選択が含まれている。

可能な範囲で、追加のリスク最小化活動には、検証済みのアプローチを使用すべきである。以前から効果的であることが知られているアプローチを使用することは、新しい状況においても有効性の保証に役立つと思われる。しかし、医薬品に対するリスク最小化プランの有効性に関する文献はまだ多くない。市販前の状況で提案されたリスク最小化プランを検証することは、市販状況におけるプランの将来の有効性にいくらかの光を当てるであろう。しかし、第III相臨床試験では、現状、医療専門家がどの程度リスク最小化による介入を受け入れて採用するかは明らかになっていない。さらに、市販前臨床試験の環境が、リスク最小化プランの評価を市販後に一般化する可能性を制限すると思われる。

リスク最小化活動を成功させるには、慎重な普及計画が必要である。リスク最小化活動の普及には、対象者に情報及び活動を意識させ、実施させる積極的なアプローチが必要である。リスク最小化活動の効果的な普及には、先見性のある組織的なアプローチと強力な組織コミットメントが必要である。また、普及プロセスを成功させるためには、リスク最小化活動の実施方法を理解することが不可欠である。

リスク最小化プログラムの有効性評価は不可欠であり、ケースバイケースで適用される法的要件に従ってあらかじめ計画されるべきである。この評価には、プログラムの実施と患者転帰の判定が含まれることがある。評価には、プログラムの有効性だけでなく、不適性な負担や不必要的アクセス制限などのプログラムのマイナスの結果も含まれていなければならない。

リスク最小化活動は双方向的なプロセスである。追加のリスク最小化活動を含むリスク最小化プランの最初の計画と実施の後で、その有効性の評価を行い、この評価結果から、リスク最小化プランに必要な変更を提示することがある。さらに、市販後のファーマコビジランス活動は、以前は知られていなかったリスクを特定することもあれば、既知のリスクをより鮮明に特徴付けることもある。そのような安全性調査結果は医薬品のリスク・ベネフィット・プロファイルの再評価を必要として、次にはリスク最小化プランの変更が必要かもしれない。

リスク最小化の計画立案には、多くの訓練と専門知識分野が必要である。リスク最小化の計画立案には、医薬品の特定のリスクだけでなく、その医薬品が使用される状況、医療システム及び医薬品使用のシステムも検討する必要がある。このため、追加のリスク最小化活動の計画立案には、そのメンバーの専門知識が幅広い分野に及ぶためチーム制が必要であり、その専門知識のいくらかは外部組織から加える必要があるかもしれない。さらに、外部の利害関係者を計画立案の早い段階で参加させることが推奨される。

追加のリスク最小化活動のためのリスク選択において、我々の現在のプロセスは不完全であり包括的ではないので、プロセス改善の必要性がある。我々の現在のアプローチは、製品情報の警告及び使用上の注意欄に示されている医薬品副作用に焦点を合わせたものである。しかし、リスク最小化の包括的な目標は、医薬品の安全で適切な使用を保証し、その医薬品のリスク・ベネフィット・バランスを改善することである。したがって、我々は、医薬品の臨床開発プログラムを介して特定されたリスクと、医薬品が実際の医療システムの中で、現実の患者にどのように使用されることを期待されているか系統的分析を介して

明らかにされたリスクとを結び付ける必要がある。

本書では、追加のリスク最小化活動を利用するためのリスク最小化プランのデザイン、実施及び評価における重要な考察に焦点を合わせる。第2章では国際的または、国家的及び地域的規制当局によるリスク最小化制度の適用と実施を要約している。第3章では、個々のリスク最小化ツールの選択を扱い、リスク最小化プランの編集に使用できるディシジョンツリー・アプローチの使用法を加えた。第4章では、主に製薬会社の観点から、リスク最小化プラン立案と実施におけるガバナンスの問題をカバーする。第5章では、個々のリスク最小化ツールと全体的なリスク最小化プログラム実施の両レベルで、リスク最小化戦略の有効性評価を考察する。第6章では、患者の関与に重点を置いて、リスク最小化プランに関与し影響を受けている多くの利害関係者が直面している問題に焦点を合わせる。第7章では、出版時の最新の傾向を記述し、この急速に発展している分野における今後の方向性のアイデアを提供する。ワーキンググループの結論及び推奨は、必要に応じて、各章の最後に要約する。補遺1に用語集を提供する。さらに補遺には、リスク最小化の有効性を評価する試験デザインに対する検討事項、CIOMSが得た患者からのフィードバック、実際のリスク最小化プランに関する多くの実例及びワクチンのリスク最小化に関する検討事項を記載する。

### 【参考文献】

- 1) International Conference on Harmonisation (ICH) E2D Guideline. Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. Brussels, Belgium: ICH. 2003.
- 2) Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: Report of the CIOMS Working Group VIII. Geneva, Switzerland: CIOMS. 2010.
- 3) ICH E2E Guideline: Pharmacovigilance planning. Current step 4 version, 18 November 2004.
- 4) ICH E2C (R2) Guideline: Periodic benefit-risk evaluation report, 2012 and ICH E2F: Development safety update report, 2010. <http://www.ich.org/products/>.
- 5) Guideline on risk management for medicinal products for human use. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). London, UK: European Medicines Agency. 2005 (doc. ref. EMEA/CHMP/96268/2005).
- 6) Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU - in integrated format. London, UK: European Medicines Agency. 2012 (doc. ref. EMA/718034/2012).
- 7) Risk assessment in regulation. United States Nuclear Regulatory Commission. (<http://www.nrc.gov/about-nrc/regulatory/risk-informed.html>)
- 8) Guideline on good pharmacovigilance practice: Module V – Risk management systems. London: European Medicines Agency. 2012
- 9) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2009. ([evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/), accessed 18 January 2014).

- 10) Severity grading in drug induced liver injury. Drug-induced Liver Injury Network (DILIN), U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. (<http://www.livertox.nih.gov/Severity.html>, accessed 26 January 2014).

## 第2章 国際的な規制の状況と背景

### 1 緒言

従来、リスク最小化活動には、医療専門家（HCP）又は患者を対象とした一種の標準化された情報が含まれていた。それぞれ使用される用語は、国によって異なる（第1章、図1.1、及び補遺1の用語集を参照）。本書の目的に照らし、製品情報（Product Information）という用語は、「通常のリスク最小化」活動として特に医療専門家や患者に提供されるあらゆる形態の情報のこととする。用語は国によって、また各管轄地域内でも異なる場合がある点に留意されたい。

医薬品の添付文書に含まれ、又は補完情報として提供される製品情報文書は、医薬品使用に伴う有害事象緩和の取り組みとして、医療専門家や患者にリスクを伝える主要な手段とされてきた。従来、リスク最小化活動は概ね受け身的であり、特定されたリスクに対し特定の行動を実施するというものであった。しかし、投薬中止に至る例が数多く公表されるに従い、医薬品安全性監視全般、特にリスク最小化活動には、より能動的なアプローチが必要であると認識されるようになってきた。

2001年、日米EUの医薬品の規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation : ICH）は、医薬品安全性監視計画に関するE2Eガイドラインの作成を開始した。ICHは、欧州連合（EU）、日本、米国（US）の規制当局及び医薬品業界団体の代表から構成される3者間フォーラムである。ICH E2Eは、安全性検討事項（Safety Specification）という概念を導入し、当該医薬品について承認時に何が既知で何が未知であるのかを検討した。安全性検討事項の最後には、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報と定義された安全性に関する課題のリストが示される。

ICH E2Eの第2部は、医薬品安全性監視計画（Pharmacovigilance Plan）である。同計画では、治験依頼者が安全性検討事項からさらなる安全性課題をどのように特定し、評価するのかという計画を示している。ICH E2Eは、リスク最小化活動の必要性を評価する基盤を形成しつつも、リスク最小化活動計画の領域にはあえて踏み込まなかった。文化、医療業務、医療制度が大きく異なる地域でのリスク最小化活動の開発は特に調和が困難な領域と考えられた。医薬品に関するリスクは極めて類似しているが、対象集団や適応の差により、異なる国や地域ではリスク最小化手法を大幅に変える必要があると考えられる。

2004年11月には、ICH E2EはStep4に達した。2004年12月にEUで採択され、2005年4月には米国連邦官報に発表され、2005年9月には日本でも採択された。以降、世界中の多くの規制当局が、ICH E2Eに導入された概念を用いてリスク管理の枠組みを構築し、安全性の課題や懸念事項を特定し、それらの調査を進める方法を計画してきた、そして最も重要なこととして、患者や公衆衛生レベルでリスクの影響をいかに最小化するかを計画するようになった。大部分の医薬品については、リスクを管理する上で、質の高い製品情報提供による通常のリスク最小化活動で十分であると判断されている。

通常の製品情報の範囲を超えて行われるリスク最小化活動は、特定のリスクプロファイルを有する一部の医薬品、例えば、新規化合物や生物学的製剤、新規対象集団への医薬品の適用拡大などの新たな状況での使用や新規剤型や新規投与経路での適用などに限定され

る。販売承認取得者（MAH）又は治験依頼者（通常は製薬企業）は、製品の安全な使用のためにどのような活動が必要と考えているのか概要を示し、規制当局は、当該製品の既知及び潜在的なリスクの独自評価に基づき、その提案に同意する場合もあれば、追加の活動を要請する場合もある。最終的に遂行されるリスク最小化活動は販売承認取得者（MAH）又は治験依頼者（通常は製薬企業）の責任とされ、規制当局がそれに同意する。規制当局は、提案された手法が当該管轄地において実施可能であるという知識と経験に基づき、特定のリスク最小化活動を容認することとなる。

本章では、各規制当局がその管轄地域でICHガイドラインとリスク最小化プランの手法を導入する様々な試みについて概説する。

## 2 背景

現在、様々なリスク最小化ツールが利用可能であるが、一部の国では特定の手順の実施が難しい状況にある。たとえば、医療専門家（HCP）を対象とした、製品情報の範囲を超えた追加教育の普及などの追加のリスク最小化活動が必要とされ、総合的なリスク最小化戦略が必要となる場合、異なる地域や国で当該戦略を実施するために具体的なリスク最小化ツールを特定することはとても複雑になるかもしれない。これは、医療業務の地域差、異なる規制上の枠組み、さらに文化の違いなど、ICH E2Eとの関連で既に明らかにされた様々な要素によるものである。

処方医師への教育活動や、特定の医薬品処方時の血液パラメータ（肝酵素値など）のモニタリングなど、リスク最小化活動の多くは、医師を対象としたものである。規制当局は、これらの活動をリスク最小化プランに含めるよう義務化することはできるが、医療制度の構造や医師の臨床上の判断により、これらの活動の導入への当局の影響力は制限される。

政府が製薬企業に対し、リスク管理計画やリスク最小化活動を提示し、実施するよう求める上で、具体的な法的基盤がない国もある。そのような国では、代わりに政府の保健機関が、既存の規制範囲内で、措置を講じている。

オーストラリアのように特定の医薬品に関し、適切なリスク最小化活動を伴うリスク管理計画の実施を求める法律を制定している国もある。通常、新規化合物の場合や、製品の適応拡大、特に小児集団や新規適応への拡大の場合はリスク管理計画が求められている。このような例では市販後に安全性の課題が特定された場合、さらに規制当局がリスク管理計画を作成するよう製薬企業に求める法的権限もある。

本章では、世界中のリスク管理計画（RMP）導入の異なる複数の手法について提示する。RMPが求められるすべての国について考察するわけではない。一般に、RMPが求められる国々は、規制制度や医療制度が最も確立されている傾向がある。これは、情報の供給や提供の管理を容易化し、リスク最小化活動を支援するシステムが必要なためである。

## 3 各国のリスク最小化活動の取り組みに関する事例研究

医薬品販売承認の一環としてリスク最小化活動が必要とされる国々において、規制当局が講じてきた様々な取り組みの事例を以下に示す。具体的な要件が導入された国（EU、日本、米国）、法的要件の一環として他国の要件を採用した国（オーストラリア）、既存の法的範囲内で実施している国（カナダ）を取り上げる。これらの例は、公的なリスク管理やリスク最小化活動をいまだ策定していない国々のモデルとなるものである。それぞれの管轄地域ごとに特定された要件は変更されることがあり、本書で引用する事例は CIOMS IX

報告書作成時のものである点に留意されたい。

### • 法規制を有する国、政治経済圏

とりわけ日本、米国、EUは、リスク管理計画の一環として、リスク最小化活動に関する公的かつ法的な要件を定めた法治国家である。これらの3極が導入した手法については、本項に概説する。

#### (1) 日本

RMP 及びリスク最小化プランは、日本では法律で義務化されているため、承認薬のライフサイクル全体を通じて要請される可能性がある。RMP の要件は、市販前段階で行われる規制当局との面談プロセス中に判断される。製薬企業にとってこの面談プロセスは義務ではないが、この仕組みを採用することにより、企業は開発戦略について当局と話し合うことが可能となり、その結果を選択した場合には承認取得を合理化できる。この面談プロセス中、規制当局と治験依頼者は特定された／潜在的なリスクについて検討し、事前に安全策を計画する。当局が、ある医薬品に伴うリスクが高いと判断した場合、しっかりととしたRMPを作成し、承認申請時に提出するよう製薬企業に求めている。

日本では、RMP 及び市販後調査計画は新薬承認申請（NDA）の構成要素とされる。本要件は、2013年早期に実施された。NDAの一環として提出後、規制当局の審査チームは、その計画の適切性について、審査期間中に申請者と検討する。RMPの承認は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）から取得する。その後、関連する利害関係者に伝えるために、RMPの要旨が PMDA ウェブサイトで公表される。

日本で講じられる追加のリスク最小化活動には、患者向け医薬品ガイド及び医薬品使用条件の設定などがある。

日本で実施されている、リスク評価、リスク最小化、リスク最小化の有効性評価に関する独自の活動の2例を以下に示す：

#### ① 市販直後調査（EPPV）

これは、大部分の新規化合物（NME）に分類される製品に承認条件として求められる要件であるが、安全性プロファイルが現在承認されている医薬品と類似している場合などは例外とされ、すべての NME に求められるわけではない。EPPV の目標は、安全性情報などの医薬品に関する情報を効率的に収集することにより情報を確実かつ正確に確保することである。さらに EPPV は、当該期間中に新たな安全性シグナルが検出された場合、処方者に迅速に情報を提供する。それ故、EPPV はリスク最小化に貢献すると考えられている。

EPPV は、NME 発売初期 6 カ月間の集中的な安全性監視に関するものである。EPPV 下では、原則として販売承認取得者（MAH）は、まず製品の発売前に新薬を処方する立場にある全 HCP に連絡し、発売後最初の 2 カ月間は 2 週間ごと、その後 4 カ月間は月 1 回連絡するよう求められる。この連絡の目的は、製品が新規であることから、特に未知の重篤な副作用が生じた場合には報告すべきである旨を HCP に伝えることである。このような連絡は、企業の医薬情報担当者（Medical Representative）により、場合によっては卸売業者や小売業者を通じて、電子的な手法などにより実施される。注意すべきは、日本では、副作用の大部分が処方医師を訪問する企業の医薬情報担当者により収集される点である。MAH は、6 カ月後に実施報告書を PMDA に提出しなければならない。報告書には、副作用の集

積及び MAH によるこれらの評価結果を含む。報告書を提出し、PMDA が審査した後、MAH は添付文書の安全性情報を更新するよう求められる場合がある。

注目すべきは、頻繁に MR が医師にコンタクトするシステムにより、新たに安全性の課題が生じた場合、それに対するリスク最小化対策として、処方医師に迅速に伝達できる点である。EPPV 中に受領された有害事象報告は自発的なものとみなされる。

RMP に関する日本のガイダンスによると、EPPV は情報収集の改善にも貢献するため、医薬品安全性監視（pharmacovigilance）計画の追加活動でもあり、EPPV 中の新規安全性情報の早期提供であるため、リスク最小化の追加活動としても分類される。日本では、EPPV 中に新規シグナルが検出され、その情報がただちに伝達され、注目すべき有害事象の減少に至った例が少なくとも数例みられる。

## ② 日本語で「全例調査」と呼ばれる「All-Cases Surveillance」

既知の重大なリスクがある場合、又は入手データから可能性が示唆され、当局が重大なリスクのシグナルを評価し、もしくは予期せぬ重大なリスクを特定したいと望む場合、全例調査が求められる。全例調査には主に 2 つの目的がある。ひとつは、ベネフィット・リスクデータの効率的な収集と、もうひとつは曝露患者数に関する情報収集であり、それにより当該医薬品に伴う全体的なリスクを判断する。全例調査が求められるであろう製品の例には、新たな作用機序を持つ希少疾病用薬や抗癌剤、並びに分子標的薬などがある。2009 年に PMDA が承認した 26 件の新規化合物のうち、7 件に承認条件が付され、そのうち 6 件は全例調査するよう求められた。

全例調査の期間は限定され、完了後は患者の継続的なデータベース構築には至らない。また、全例調査は当該医薬品を処方できる医療機関との契約に基づく。完了後は、レジストリの設置はなく、追加の追跡調査も行われない。また全例調査は、EU／米国のレジストリが多くは自主的なものであるのに比べて完全に実施される。全例調査は日本以外のレジストリとは極めて異なるため、レジストリと混同すべきではない。HCP は全例調査外では当該薬を処方できないため、全例調査に参加しなければならない。全例調査への参加を契約した機関のみが、流通システムを通じて当該薬を入手できる。しかしそれに加えて、さらに被験者当たり一定額が支払われる（ただし多くの場合、HCP に直接ではなく、医療機関に支払われる）。

MAH は、目標患者数から必要なデータを収集した後、規制当局に報告書を提出するよう求められる。当局はこの情報を審査した後、添付文書の更なる変更を要請する場合もあり、他の規制措置を講じる場合もある。

### (2) 米国

米国の取り組みの基盤は、添付文書への記載を通じ、医療専門家への情報提供であった。また、FDA の市販後安全性モニタリングにより、製品のベネフィット・リスクプロファイルの継続的な評価が実現されている。

2007 年度法案の通過に先立ち、処方医師に対する添付文書への記載や通常の活動を超えたリスク最小化の早期試みが行われ、一部の医薬品に関し、アクセスの制限や患者用添付文書への記載、又はその両方など、追加措置が講じられた（米国の添付文書への記載事項については、別添 I の用語集を参照）。

1999年、FDAは「医薬品使用のリスク管理：リスク管理の枠組みの構築 (Managing the risks of medical product use: Creating a risk management framework)」を発表した<sup>①</sup>。次いで2005年、「企業のためのガイダンス：リスク最小化行動計画の作成と活用 (Guidance for industry: Development and use of risk minimisation action plans)」を発表し<sup>②</sup>、以下を含め、既知の安全性リスクを最小化するためのプロセスやシステムに関する勧告を公表した：

- ▶ 医療従事者や患者を対象にした、リスクや適切な安全性行動について伝える教育及び啓蒙活動
- ▶ 処方や使用のリスク低減を促す注意喚起システム、プロセス、書式
- ▶ 最も利益を享受する患者集団を対象とし、特定のリスクを最小化する使用条件に絞り、製品の処方、調剤、使用を導くための、実績と関連付けたアクセスシステム

上記枠組みに基づく米国のリスク管理の試みは、2005～2008年に開始された。

2007年9月、米国議会は2007年度FDA改正法 (Food and Drug Administration Amendments Act of 2007、FDAAAとして知られる) を通過させた (U.S. Public Law 110-85)。同法のTitle IX, Sections 901-921により、連邦食品・医薬品・化粧品法 (Food, Drug, and Cosmetic Act) が修正され、他の連邦機関の中でもとりわけFDAは、特定の状況下でリスク評価・緩和戦略 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy : REMS) を作成し、実施するよう製造業者に求める権限を付与された。

REMSとはリスク管理計画の要件であり、通常の添付文書への記載を超えた手段を用い、医薬品のベネフィットがリスクを上回るよう確保する。2008年3月25日に発効されたこれらの条項により、FDAは、特定の法定基準に適合する場合、REMSを作成し、遵守するよう販売承認取得者に求める権限を付与された。新規規制要件は、新薬承認申請 (NDA) 及び医薬品簡略承認申請 (Abbreviated New Drug Application : ANDA) 下で承認された処方箋医薬品、並びに生物学的製剤承認申請 (BLA) 下で承認された製品に適用される。

申請の初回承認に先立ち、医薬品や生物学的製剤を審査し、承認後安全性を審査する責任を負うFDA事務局は、医薬品の利益がリスクを上回るよう確保するためにREMSが必要であるか否かを判断する。FDAAAでは、FDAが判断を下す際に以下の特定の要素を考慮するよう求めている：

- ▶ 医薬品を使用すると思われる対象集団の推定人数
- ▶ 対象疾患又は病態の重篤度
- ▶ 予測される医薬品のベネフィット
- ▶ 予測される、又は実際の治療期間
- ▶ 既知又は潜在的な有害事象の重篤度及び背景としての疾患発現率
- ▶ 医薬品が新規化合物（化学物質）であるのか否か

医薬品の承認後、FDAが薬剤の使用に伴う重大なリスクに関して新たな安全性情報を把握し、薬剤のベネフィットがリスクを上回るよう確保するためにREMSが必要であると判断する場合もある。新規安全性情報は、臨床試験もしくは研究、有害事象の自発報告、公表論文、その他の科学データから収集される。また、既存データの新規解析や承認されたREMSの有効性評価に基づく場合もある。

NDA及びBLAのすべてのREMSには、REMS評価の工程表を含めなければならない。またFDAは、法定基準に適合する場合、以下の追加要素のいずれかをREMSに含めるか

どうかについても判断する：

- ▶ 医薬品ガイド（Medication Guide : MG）又は患者用添付文書（PPI）
- ▶ コミュニケーション計画
- ▶ 安全な使用を確保するための要件（ETASU）
- ▶ 実施機構

医薬品ガイドは患者用添付文書の一種であり、その書式、内容、配布要件は規制により定められている。医薬品ガイドは、REMSの一環として、製品に伴う重大なリスクについて患者に伝えるために必要とされ、製品の安全な使用に必要な情報を患者に提供するためにも使用される。コミュニケーション計画を伴うREMSは、医療提供者に対する医薬品の安全使用に関する重要な情報の周知を確保するよう設計され、医療専門家向け注意喚起文書や専門学会向け注意喚起文書などがある。製品の添付文書に記載された特定の重大なリスクを緩和するために必要な場合にはETASUが求められ、それ以外の他の方法では承認されないのであろう医薬品についても患者が使用できるようになる。

ETASUには以下が含まれる：

- ▶ 処方医師が医薬品処方に關して十分な訓練を受け、又は認定されている。
- ▶ 薬局又はヘルスケアシステムが医薬品を調剤する認定を受けている。
- ▶ 医薬品が特定の環境で調剤される。
- ▶ 臨床検査など、特定の要件の遵守を示す証拠に基づき、患者に医薬品を調剤できる。
- ▶ 医薬品を処方した各患者を適切にモニターする。
- ▶ 医薬品を使用する各患者がレジストリに組み入れられる。

またFDAは、安全な使用を確保するための特定要件を満たすREMSの実施組織の設置を要請する場合がある。実施組織では、販売承認取得者に対し、安全な使用を確保するための要件を医療提供者やその他の関係者が実施している状況をモニターし、評価、改善する妥当な手段を講じるよう求める。

最低限のREMS評価工程表には、REMS承認後18カ月目、3年目及び7年目の評価が含まれる。FDAは、REMSに規定された評価回数を増やすよう求めることがある。医薬品関連の重大なリスクが十分に特定、評価され、適切に管理されているとFDAが判断すると、3年後に評価を解除できる。

### (3) 欧州連合

EUは複数の加盟国から構成され、各加盟国には欧州指令及び規則による導入事項に加え、医薬品規制に関する独自の国内法がそれぞれあるため、リスク管理の課題について独自の事例を紹介する。

欧州医薬品庁(EMA)は、EU加盟28カ国(2014年現在)及び欧州経済領域(EEA)内3カ国(すなわちアイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー)間の医薬品安全性監視を調整する。これら31カ国には様々な医療制度があり、異なる医療業務、文化の多様性がある。このため、標準的なリスク管理手法の実施には困難が伴う。

さらに考慮すべき重要な点は、EUでは、以下の異なる4つの経路で医薬品が承認される点である：

- ▶ 中央承認審査方式
- ▶ 相互認証審査方式
- ▶ 分散承認審査方式
- ▶ 国別承認審査方式

中央承認審査方式は、単一の汎ヨーロッパ的承認であり、一連の同じ製品情報が24カ国語に翻訳されている。他の3つの経路はすべて国ごとの承認であるが、相互認証審査方式及び分散承認審査方式の場合は、やはり一連の同じ製品情報となる。中央承認審査方式により承認された医薬品は、EU全域を対象とした販売承認（MA）を取得するが、相互認証審査方式又は分散承認審査方式により承認された医薬品は、治験依頼者が申請書に含めた国々のみでのMAを取得し、理論上国のは数は2~28カ国になる。MAHがEU内1カ国でのみ製品を販売する計画であれば、国別承認審査方式によりMAを申請できるが、新製品を複数の国で販売する場合は、他の承認方式が求められる。

欧州医薬品庁は、ヒト及び動物用医薬品の中央承認審査方式の責任を負う。以下については、中央承認審査方式が義務付けられている。

- ▶ HIV/AIDS、癌、糖尿病、神経変性疾患、自己免疫及びその他の免疫機能不全、ウイルス性疾患治療のためのヒト用医薬品
- ▶ 遺伝子工学など、バイオテクノロジー処理を応用した医薬品
- ▶ 遺伝子治療、細胞治療、又は組織工学的医薬品などの先進治療
- ▶ 正式に指定された「希少疾病用薬」（ヒトの希少疾患に用いられる医薬品）

上記の必須適用範囲外の医薬品については、当該薬が治療上、科学的もしくは技術的に重要な革新性を持つ場合、又は中央承認審査方式が公衆衛生上の利益になる場合、企業は「任意適用範囲」として中央承認審査方式のMA申請をEMAに提出してもよい。

中央承認審査方式による承認申請はEMAに直接提出され、EMAの科学委員会が評価を行う。これらの委員会は、加盟国が指名した専門家から構成され、さらに欧州委員会が指名した専門家が追加される。一部の委員会では、患者や医療専門家を代表するメンバーを含める場合もある。各医薬品に関し、加盟2カ国（MS）から報告担当者（Rapporteur）と共同報告担当者（Co-Rapporteur）が指名され、通常は同MS国内の専門家が実施する評価を指導する。報告担当者の評価報告書について、EMAの科学委員会が検討するが、ヒト用医薬品の場合は医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP）が担当する。CHMPは製品承認の是非について見解を採択し、承認が採択されると、EUでのその安全な使用に必要な条件を採択する。ここには製品特性概要（Summary of Product Characteristics: SmPC）及びパッケージリーフレット（Package Leaflet）の採択も含まれる。規制（EC）No. 1394/2007で定義された先進治療医薬品（Advanced Therapy Medicinal Products: ATMP）については、先進治療委員会（Committee for Advanced Therapies: CAT）が、CAT報告担当者の評価報告書に基づき見解案を作成する責任を負い、CHMPが最終的に採択する。見解はその後欧州委員会に送られ、欧州委員会はEUで単一の販売承認を与える最終権限を担う。

RMPに関する助言提供については、ファーマコビジランス・リスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: PRAC）が責任を担い、CHMP又はCATにRMPに関する公式な助言を行う。CHMP（又はCAT）はPRACの助言について検討し、この助言が製品を承認すべきか否かに関するCHMPの最終見解の一部を構成する。

またPRACは、中央承認審査方式以外の手順により承認された製品のリスク管理につい

ても、助言を与えることができる。これらの状況下では、その助言は相互認証審査方式及び分散承認審査方式の調整グループ（Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures –Human : CMDh）や要請した加盟国に送られる。

### EUにおけるリスク管理

EUでは、製品特性概要（Summary of Product Characteristics : SmPC）、パッケージリーフレット、及びパッケージ内外への記載表示を通じたリスク最小化が長年実施されてきた。2000年早期／2001年に広く知られた数件の安全性問題を受け、欧州委員会はEUの医薬品安全性監視体制を見直した。その結果、指令2001/83/EUを修正した指令2004/27/EC及びリスク管理システムの概念を導入した規則726/2004が制定された。これらの法案では細部は定義されず、一方ではすべての販売承認取得者（MAH）に求められる医薬品安全性監視システムの概念が導入された。これら2つのシステムに関する記述要件は、2005年11月に発効された。

EMAは、ヒト用医薬品のリスク管理システムに関するガイドライン（Guideline on Risk Management Systems）を作成し、国民の意見を聴取し、改訂を経て、2005年10月に公表した。その後、同ガイドラインは医薬品安全性監視システムに関するガイドラインと共に、「欧州連合における医薬品規則第9A号（Volume 9A of The Rules governing medicinal products in the European Union）」に取り入れられた。

全ての製品にRMPが必要ではないため、ガイダンスではRMPが必要な製品や状況を特定している。更にガイドラインには、「通常」と「追加」のリスク最小化活動という概念が導入されている。通常のリスク最小化活動又は措置とは、EU法によりあらゆる製品に求められ、SmPC、パッケージリーフレット、添付文書記載、法的状況（Legal Status）、製品包装サイズ（Pack size）を含むものとされた。これら以外のリスク最小化活動は「追加」とされ、販売承認の条件とされた。MAHは、法的にこれらに従う義務を負う。

EUの医薬品安全性監視は、2012年7月に発効された新規法案により更に強化された。規則726/2004を修正する規則（EU）No 1235/2010<sup>③</sup>、及び指令2001/83/ECを修正する指令2010/84/EUにより、あらゆる販売承認申請にリスク管理計画を含めるという要件が導入された。また新規法案により、市販後有効性試験（Post Authorisation Effective Studies : PAES）が導入され、リスク最小化策の有効性を評価する重要性が強調された。リスク管理システムとリスク管理計画は、指令中に以下のとおり定義された：

- ▶ リスク管理システム：医薬品関連のリスクを特定、評価し、防止又は最小化するため設計された一連の医薬品安全性監視活動及び介入策であり、それらの活動及び介入策の有効性の評価を含む〔DIR Art 1 (28b)〕。
- ▶ リスク管理計画：リスク管理システムの詳細な説明〔DIR Art 1 (28c)〕。

以下において考察したとおり、多数の国々がEUのRMPフォーマットの導入を開始した。しかし、多くの国が、各地の法や実践に適応するよう一部要素を「カスタマイズ」するよう要望している。**同じ**RMPが異なる国々へ提出されるよう推進するために、EMAは新規ガイドラインを機に、RMPフォーマットを7パートから成る1つのモジュール方式へと変更した。パートII及びパートIIIは、ICH E2Eからの安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画であり、他のパートには製品説明（パートI）、有効性試験計画（パートIV）、リスク最小化策（パートV）、RMPの要約（パートVI）、及び別添（パートVII）が含まれる。パートVでは、申請者はリスク最小化活動の有効性をどのように評価するのかについて検

討することが期待され、そのための試験はパート III：医薬品安全性監視計画に示される。安全性検討事項はそれ自体がモジュールに分割され、やや異なる手順が用いられるが、その内容は ICH E2E 及び前版の EU の RMP と同様である。パートとモジュールを使用すれば、項目を容易に削除又は追加して RMP をカスタマイズし、異なる規制環境下で使用できるようになる。

### EU 中央承認審査方式における製品のリスク管理の運用面

その性質上、追加のリスク最小化活動を要する医薬品は、中央承認審査方式を通じて承認された医薬品である可能性が高い。法により、CHMP は中央承認審査方式を通じて承認された医薬品の安全かつ有効な使用に必要な条件及び制限の詳細を提示するよう義務付けられている。本条項は、追加のリスク最小化活動が必要なリスクのある医薬品に適用される。これらの条件のある医薬品については、EU 全体で单一の承認を取得した場合、医療制度や医療業務、文化の異なる加盟国で有効なリスク最小化活動の実施をいかに確保するかが問題となる。解決策は、安全かつ有効な使用の「主要素」として知られるようになった方式であった。安全かつ有効な使用を確保するために必要な項目について、CHMP は勧告を行い、適切な場合は欧州委員会が委員会決定（Commission Decision）を採択する。これらの主要素は、必要とされる項目について原則を規定する。各加盟国は、それぞれの国内でこれらの解決策を実施する法的義務を負う。その実施方法は、加盟国に委ねられている。たとえば、販売承認の典型的な条件として、以下のとおり示されている：

販売承認取得者（MAH）は、各加盟国で発売する前に、各国の監督当局との教育プログラムに同意すること。

MAH は、製品 X が市販される各加盟国の監督当局と話し合い、合意した後、発売時及び発売後、製品 X を処方することが予測されるすべての医療専門家に以下の資材を提供すること：

- ▶ 製品特性概要（Summary of Product Characteristics : SmPC）
- ▶ 医療専門家向け教育資料

医療専門家向け教育資料には、以下の安全性の懸念に関する情報を示さなければならない：

- ▶ 副作用 X
- ▶ ・・・の患者における使用禁忌
- ▶ CYP ・・・ 基質及び阻害物質の関与を含めた薬物・薬物相互作用

MAH は各国の規制当局と、教育資料の形式、伝えようと考えている内容の見本、及び普及計画について厳密に話し合う。各国の監督当局は資料を点検し、主要素が遵守されていること、販売促進目的ではないこと、コミュニケーション計画により関連医療専門家が資料を受け取るよう手配されていることを確認する。

各国での実施の自由度が鍵となるもう一つの事例は、配布やアクセスの制御が必要な場合に認められる（包括的用語「アクセス制限」でも知られる）。医療制度が異なり、EU には共通モデルがないため、使用すべき厳密な書式を規定することは不可能である。代わりにアクセス制限が必要であることのみを必須化することにより、MAH は各国に最も適した方法を選択し、各国の監督当局との合意に至ることができる。ただし、配布制限やアクセス制限などの制御は必要ない場合でも、MAH は、教育資料で扱う製品が処方、調剤、使用される前に、教育資料が適切な医療専門家に配布されるよう手配すべきであるが、この点もやはり医療制度により異なる。

ツールと主要素を規定することにより、すべての EU 諸国で成功する共有されたリスク最小化戦略を導入できる。欧州委員会は、この手法が「最低限の共通項」となってはならないと明示している。CHMP が特定の策を講じる必要があると考えても、各加盟国の法によりそれが認められない場合、CHMP は何が求められているのかを勧告する義務を負う。各加盟国はその後、製品を国内で使用しないか、国内法を変更するかを選択しなければならない。しかし、これまでのところこのような状況は生じておらず、何らかの創意工夫により、求められる追加のリスク最小化策はすべて実施可能であった。

時に一部の加盟国が、国内の経験から必要であると示唆されたことに基づき、追加のリスク最小化策を含める場合がある。CHMP と欧州委員会では、販売承認の条件は安全かつ有効な使用のために必須、すなわち最低必要条件であると考えているため、本制度下ではこのような方法は認められる。したがって、必須項目より多くの策を講じることは許容されるが、少ないことは認められない。

また EU のリスク管理計画には、患者以外の人々や環境に対するリスクの防止又は緩和のためのリスク最小化活動が含まれる場合もある。たとえば使用済み製品の安全な廃棄に関する情報などがあり、最も厳格な事例では、未使用又は使用済み製品を薬局へ返却するよう求める要件もある。たとえばこの要件は、廃棄時にも製品が残留するアヘンパッチや、水路や河川に流れ出る埋立地に廃棄されると水生生物に有害な製品の場合に重要であろう。

EU は、2012 年 7 月以降に発効された法律において、RMP の要約を公表し、各医薬品にどのようなリスク最小化活動が求められているのかについて透明性を高めるよう求めている。

#### • 他地域のガイドラインを採択した規制当局

日米欧の ICH 諸国で公式なリスク管理及び最小化計画を導入する国が増えるに従い、管轄外の諸国も、各国のリスク管理計画、又は医薬品製造業者が申請時に FDA や欧州の規制当局に提出した REMS や RMP のコピーを提出するよう依頼もしくは要請するようになった。また、これらの（ICH 以外の）規制当局が EU の RMP 又は米国の REMS を認めた多くの例では、同時に各地や各国特有の医療制度の問題に対応した修正を求めている。一部の例では、規制当局は高リスク医薬品の特定クラスに対してのみ要件を制限している。

##### (1) 中国

かつては国家食品薬品監督管理局（State Food and Drug Administration）として知られていた中国食品薬品監督管理局（China Food and Drug Administration : CFDA）は、2009 年 1 月、新薬申請（New Drug Registration）における特殊検査及び承認手順（Special Examination and Approval Procedures）を発表した。この新規手順は、中国における革新的な新薬開発を推進し、同時にリスク制御を向上させることを目的とする。これには、治療上極めて将来性が高い新薬の治験申請承認を短期化する優先審査システムが含まれる。対象には、AIDS や悪性腫瘍、又は希少疾患などの治療薬や、国内外での販売のための承認を取得していない新規生物学的製剤などがある。同規則の 18 条では、優先審査システムに該当する新薬の治験申請時に、「リスク制御計画」を提出するよう求めている。リスク制御計画の概要には、基本的に ICH E2E の医薬品安全性監視計画の分類に従い、確定及び潜在リスクの要約と同時に、重要な不足情報が含まれる。興味深いことに、中国のリスク制御計画は、安全性プロファイルが不明な画期的な新規化合物の場合は、国内での臨床試験

開始時から始まる。

## (2) 大韓民国

韓国食品医薬品安全庁（Korean Food and Drug Administration : KFDA）は、2011年8月、医薬品安全性監視計画に関するガイダンス案を発表した。ガイダンスには、安全性検討事項、安全性の課題に関する医薬品安全性監視計画及び行動計画を含め、ICH E2Eと本質的に同一なリスク管理文書が示されているが、興味深いことに同国では概して、「リスク評価・緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategy : REMS）」システムとして言及及されている。韓国の REMS システム下では、新薬承認前及び承認後にリスクを評価するものとされ、REMS は処方医師と患者にとっての体系的な医薬品安全性情報の一つとされる。

## (3) 台湾

台湾では 2011 年 1 月、「リスク管理計画と書式及び内容案に関するガイドライン（Guideline on Risk Management Plan and Suggested Format and Contents）」案が発表された。ガイドラインでは、米国 FDA の REMS と同一の「リスク管理計画」の書式及び内容を求めている。同計画は、承認時に完全に実施され、別途審査スケジュールが発表されない限り、衛生局（Department of Health）が実施 2 年後及び 5 年後に審査する。ガイダンス案によると、文書は中国語で提出され、衛生局のウェブサイトで公開される。さらに台湾での REMS 又は RMP 提出の要件は、先進国の製品特性認証（Certificate of Pharmaceutical Particulars : CPP）を台湾における新薬承認プロセスの一つとして使用するシステムと連携し、CPP が米国又は EU 加盟国由来である場合、米国の REMS 又は EU の RMP を提出書類の一部とする。

## (4) シンガポール

現在、シンガポール健康科学局（Health Sciences Authority : HSA）は、販売承認申請時に、当該製品に関して米国の REMS 又は EU の RMP のいずれかが規定されていれば、新規化合物の審査時にそれを提出するよう求めている。これは、シンガポールで新たに提出された販売承認申請に関し、承認された米国の製品添付文書（Product Insert）又は EU の SmPC の提出は追加要件である。さらに最近では、既存の REMS/RMP の提出が求められ、これらの地域から承認された製品情報を受領した場合と同様に、HSA が審査するための追加情報を提供していると思われる。

## (5) 香港

シンガポールと同様に、香港衛生局（Department of Health）もまた、新規化合物の販売承認申請提出時に、有効な米国の REMS 又は EU の RMP の提出を求めている。

米国や欧州でのリスク最小化の活動が絶えず進化しているのと同様に、上記のアジア諸国における要件も変化し続けると予測され、各地の追加要件が設定される可能性はあるが、現時点で注目すべきは、これらアジアの先進諸国や急速に発展している国々が、米国や欧州でそれぞれ実施されてきた ICH プロセスから得られた経験や作成されたガイドラインを基に、自国のリスク管理及びリスク最小化の活動を拡大している点である。

## (6) オーストラリア

規制当局であるオーストラリア薬品・医薬品行政局（Therapeutic Goods Administration : TGA）は、EMA からガイドラインを導入した一例である。オーストラリアの医薬品や医療機器に関する現在の法的枠組みは、1989 年の医療品法（Therapeutic Goods Act）（以下「法令」と呼ぶ）に基づく。その後、多くの国々での状況と同様に、医療品規制や法的枠組みに関する世界的な傾向を反映するために様々な修正が行われ、「法令」は更新されてきた。

1991 年、保健大臣（Minister for Aged, Family and Health Services）は、オーストラリアの今後の医薬品規制について一つのレポートを作成するよう命じた<sup>4)</sup>。Peter Baume が作成したレポートは、オーストラリアが「独自」手法を取り入れるべきか、又は国際調和を求めるべきかについて検討したものであった。同レポートによると、ハーモナイズされた手法の利点は、治験依頼者と規制当局両者の規制に要する費用の削減、審査に要する時間の短縮、国外の専門知識やアイデアの活用性などが含まれ、オーストラリア独自の環境や背景などの潜在的な困難性を上回ると考察された。24 項目の勧告が示され、中には欧州の申請書式導入も含まれた。その結果、「欧州共同体加盟国におけるヒト用医薬品の販売承認に関する申請者への通知（Notice to applicants for marketing authorisations for medicinal products for human use in the Member States of the European Community）」に従ってまとめられた申請書がオーストラリアで受諾されるようになり、以前の書式（NDF4）は段階的に廃止されることになった。さらに TGA は、当時の医薬品委員会（Committee for Proprietary Medical Products : CPMP）のガイドラインを検証し、適切な場合は導入した（また、コメントも提示した）。同レポートはまた、製薬業界と協議し、その結果、オーストラリア独自の基準が必要とされる場合にはさらに協議を進めるよう勧告した。TGA は、医療品規制に関して独自ガイドラインを開発するのではなく、既存の国際的なガイドラインを導入することにより、医療品の承認に対する規制の影響を最小化する道を求めた。その後勧告が実施され、TGA は欧州医薬品庁（EMA）が開発したものも含め、欧州連合ガイドラインを継続的に導入した。

EMA によるリスク管理計画の導入と共に、TGA は一部の申請に関し、これらの要請を開始した。当局内部で現行の市販後業務を評価した後、2008 年、市販前と市販後の決定の区別の透明性向上が勧告され、高リスク医薬品に関しては、医薬品安全性管理の一環として、市販後のリスク管理計画（RMP）要件が正式に導入された。

TGA は 2008 年後半、RMP に関する現行 EMA ガイドラインを 2009 年 4 月 1 日に導入することを業界に通知した。具体的に法令には言及されていないが、1989 年の医療品法の s28 に基づき、TGA は医薬品承認に関して、RMP の要件を義務化できる。

TGA では、業界に当該要件を伝えるために、TGA のウェブサイト、オーストラリア最大の製薬業界団体であるオーストラリア医薬品協会（Medicines Australia）とのコミュニケーション、会議などの様々なフォーラムでの発表を通じ、徹底的なコミュニケーション戦略を展開した。

オーストラリアで求められる RMP 書式は、本質的に欧州の書式であるため、オーストラリアの医療制度上の要件や背景を反映するために、RMP が一部修正された。製薬企業は様々な手法を試みたが、業界ではオーストラリアの背景を反映し、EU とオーストラリアの RMP 案の違いとその理由（たとえば製品特性概要の違いや患者への警告カードの提示など）を概括する添付資料を提出する傾向が高まっている。RMP にはオーストラリア独自の添付資料（Australian Specific Annex : ASA）として記録される。したがって、RMP の中核部分

は EU 要件を反映し、多くの場合、ASA が追加される。

オーストラリアは、2012年7月に導入された有効性に関するEUの新規RMP要件をまだすべて導入したわけではなく、引き続きEUのRMPの両バージョンを受け入れる。治験依頼者は、EUで求められた場合、実施されたあらゆる有効性試験の簡潔な概要を提示するよう求められている。

TGAは、医薬品の承認後、EMAが発表する欧州公開医薬品審査報告書(European Public Assessment Report)に類似したオーストラリア公開医薬品審査報告書(Australian Public Assessment Report)を発表する。同文書には、各医薬品に関して提出されたRMPを含め、治験依頼者が提出したデータの審査及び所見について概括されている。

TGAは、リスク最小化戦略の一環として提供されるすべての教育資料を審査し、RMPで特定された安全性の課題に焦点を当てていることを確認する。TGAは、これらのリスク最小化活動の有効性評価の一環として、HCPに提供される教育資料が専門的に開発されるよう、専門団体による認証を求めている。これにより、提供される教育資料が教育成果を上げる上で役立っている。

オーストラリアでは、消費者と医療専門家の両方が、国立処方サービス(National Prescribing Service : NPS)を医薬品に関する重要な情報源であると考えている。TGAはNPSと協力し、HCP及び消費者に対し、新旧の医薬品に関する重要な安全性情報についてのメッセージを継続的に伝えるようにしている。NPSは、新たに登録された医薬品に関する情報を定期的に発表する。これにより、禁忌及び使用上の注意に関する情報も含め、新薬の使用に伴うリスクとベネフィットに関し、医療専門家が複数の情報源から情報を入手できるようにしている。

## • 他の立法権限を利用している国

### (1) カナダ

カナダ保健省(Health Canada)は、日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation : ICH)の公式なオブザーバであり、積極的な参加者でもある。そのため、カナダ保健省はICHガイダンスの採択と実施に積極的に取り組んでいる。

2009年2月、カナダ保健省は、リスク管理計画の実施に関する通知(Notice Regarding Implementation of Risk Management Planning)を発表し、医薬品安全性監視の計画に関するICHガイダンス(ICH Guidance Pharmacovigilance Planning)ICH E2Eガイドラインを採択し、実施した。さらにカナダ保健省は、同通知において、カナダの医療業務や対象患者に関して特別な配慮事項がない限り、EU書式はカナダ保健省のRMPに関する要件を満たしているので使用できるとした。

カナダ保健省は、リスク管理計画(RMP)において以下の情報を提供するよう期待する：

- ① 安全性検討事項：医療製品に関する既知の重要な安全性情報の要約であり、知識の欠落を特定するための手段である。
- ② 医薬品安全性監視計画：安全性検討事項に基づき、既知又は潜在的な安全性の懸念を特定、評価する。

- ③ リスク最小化プラン（RMinP）：必要に応じ、特定された、又は潜在的な安全性リスクを最小化する手法を提示する。

カナダ保健省は、EU ガイダンスに記載された要素を網羅している限り、他国で認められた書式によるリスク管理計画も容認する方針である。通知の付録では、提出する RMP にカナダの背景を反映するために、リスク管理システムに関する EMA ガイドラインに追加したカナダ独自の追加項目が強調されている。カナダ保健省は、医薬品のベネフィット・リスクプロファイルに関する評価にかかわるとみなした場合、RMP を要請する可能性がある。

カナダ保健省が RMP を要請する際に用いる基準には以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：

- ① 新規有効成分を含む新薬承認申請
- ② すべての生物学的製剤（後発の生物学的製剤も含む）
- ③ 重大な安全性の課題によりかつて市場から回収された後、再発売される医薬品
- ④ 以前審査された RMP に重大な変更が行われた場合

また、進行中の審査の一環として、又は医療製品に関して十分な情報に基づく決定を行うために必要とされるその他の状況において、RMP が要請される場合もある。

現在、これらの文書の要請対象には、ICH の適用範囲内のヒト用医薬品、生物学的製剤、バイオテクノロジー応用医薬品が含まれる。生薬、医療機器、動物用製品は、この暫定実施計画の適用範囲外である。暫定実施の目的の一部には、カナダ保健省が全医療製品ラインにわたって RMP を実施すべきか否かを判断することが含まれる。カナダでは、新薬承認申請の一環として、又は承認後に RMP を要請される場合がある。

カナダでは、リスク管理計画は治療用製品の販売承認に関する科学的基準を減じるものでも、またそれらの製品に伴うリスク管理のために講じられる予防的措置に代わるものでもない。対照的に、RMP の実施によりさらに市販後調査の厳密性が強化され、治療用製品に伴うリスクの早期特定及びそれらのリスクの最小化のための早期介入を促すものである。

医薬品製造業者は、医薬品のベネフィットが引き続きリスクを上回ることを確保するために、承認後の製品モニタリングの最終責任を負うとされる一方、カナダ保健省には、科学的な証拠により有害であると示唆される場合、国民が被害を受けないよう介入し、保護する監督権限がある。製造業者の責任は製品販売後も続くという事実を反映し、RMP は製品に伴うリスクに関し、能動的な管理手段を提供する。

RMP の実施は、カナダ保健省で構築中の広範な製品安全性監視の枠組みに適合するよう意図されている。本構想の目的は、医療製品の承認前及び承認後の安全性監視審査活動を支援し強化する規制ツールの使用を含め、標準化され、体系化された統合リスク管理手法を提供することにある。RMP 実施の一つの目的は、継続中及び将来の医薬品安全性監視活動と、リスク管理計画がどのように統合されるのかを調査することである。

現在、カナダ保健省は RMP の提出を任意で求めている。国際的には、法規を通じてこのような計画を公式に取り入れる傾向にある。製品ライフサイクル手法を医薬品に取り入れ、カナダの法的近代化を目指すため今後の計画では、特定の製品に関して RMP を要請される可能性が高い。

## 4 考察

特定のタイプのリスク最小化活動を治験依頼者が提案し、規制当局が同意できるか否かは、管轄地の医療制度及び活動を義務化するために規制当局が利用できる管理機能により異なる。

EU、米国、日本など、リスク管理計画に関する法定要件が定められ、市場規模が大きな国では、処方制限などの特定のリスク最小化活動を含めるという要件を課すことが容易な場合が多い。このような場合であっても、規制当局が他の組織や機関の合意を要さずに直接義務化できなければ、これらの活動の複雑性が深刻な障壁となる可能性もある。

イソトレチノイン、サリドマイド、Clozapineなど、リスク最小化活動が異なる各国間で効果的に実施されている例は多いが、これらは通常、特定集団におけるベネフィットを示す証拠により十分に確認された医薬品の場合か、又は具体的に管理可能な安全性の課題が特定されている場合である。その結果、リスク最小化活動が必要な安全性の課題が特定された場合、他の組織や機関は、医薬品が使用できるよう維持するために、積極的に要件を定めてきた。新薬に関し、販売承認前に処方医師の制限、登録及び病理学的検査要件などのリスク最小化活動を開始するよう定めることは、医薬品と集団におけるその有効性に関する知識と使用経験が不足しているため困難に思われる。

この問題は、RMPに関する法定要件がなく、またリスク最小化活動を義務化できない国々ではさらに悪化する。

RMP要件が法定化されている場合とそうでない場合のいずれでも、関連当局との交渉では通常、販売承認時の治験依頼者との機密保持条件が障害となる。その結果、活動を実現するために、管理機構に関わる他の機関と交渉することはできない。

そのため、規制当局が用いるリスク最小化活動は、多くの場合、添付文書への記載（通常のリスク最小化とみなされる）、並びに特定された、及び潜在的な安全性の課題又は特殊な集団への処方に關して処方医師に教育を行うよう求める治験依頼者への要請、医薬品調剤前に特定の試験を実施するよう求める要件を含めた登録の創設などに制限される。規制当局は、承認申請の一環として特定のリスク最小化活動を実施するよう治験依頼者に求めることと、利益を享受する集団が医薬品を利用できるように確保することとの間で、常に緊張状態に置かれることが多い。

多くの場合、特に市場規模が小さい場合、承認のために評価される新規医薬品に関し、規制当局が治験依頼者にリスク最小化活動を実施するよう求めるためには、最も効率的なリスク最小化ツールを特定することが必要となる。すなわち、治験依頼者や他の利害関係者に多大な負担をかけ、その結果治験依頼者が製品の販売を中止するような事態にならずに、リスクを最小化するツールである。それにも関わらず、製品の利益がその使用に伴うリスクを上回るかどうかを検討し、深刻なリスクがある場合、当該管轄地でそれらを管理できるか否かについて規制当局は検討する必要がある。

また、リスク最小化活動の効率性を確保するためには、求める成果を達成するためのリスク最小化活動の有効性評価に治験依頼者や医療制度（医療専門家、消費者、規制当局）が要する費用にも配慮する必要がある。深刻なリスクがあっても、利益が大きい場合には、その実施と有効性評価により多くの費用を要しても容認される場合がある。

製品情報は、適切な処方のための、また安全性情報を処方医師（管轄地によっては、さ

らに患者）に伝えるための主要なリスク最小化ツールの一つとみなされる。処方前にこの情報を読むよう処方医師に促し、要請する仕組みは、新薬及び旧薬の新たな適応拡大に伴うリスクを最小化し、適切な患者に処方され、必要な場合には適切なモニタリングが実施されるよう確保する上で、規制当局と治験依頼者にとって最も費用効率の高い方法であろう。

また、新薬に関する処方医師への教育活動は、規制当局にとっても新薬のリスク最小化のための費用対効果の高いツールであろう。治験依頼者による処方医師教育に関する要件では、教育活動の有効性評価において、プロセスや行動変化の評価を求めているのかを考慮すべきである。処方医師教育の要件には、処方医師が以下を満たしていることなどが含まれる：1) 教育プログラムに参加した（プロセスであり、成果を問わない）、2) 教育に関するメッセージを理解した（教育前及び教育後の評価 - 教育の成果）、3) 処方手順に組み込まれた活動（必要な患者検査の完了及び結果に即した行動など-行動に関する成果）。後者は困難であるが（行動変化）、専門団体や既存の継続教育プログラム要件などの第三者機関の活用により、教育活動の有効かつ独立性のある評価が可能となるであろう。

### 要約

本章では、規制当局がリスク管理及びリスク最小化に関して試みた様々な手法の概要を示した。導入された手法には、法令を通じて国別の要件を導入した例（米国及び日本）、各國での修正を認めて地域的要件を定めた例（EU）、他の地域の要件を法令化した例（オーストラリア）、他の地域のガイドラインを導入し、RMP 関連の国内規則を特に定めなかつた例（カナダ）などがある。

規制当局が作成できる治験依頼者のリスク最小化要件を公式に導入するには、様々な手法があるのは明白である。導入された手法は、確立された国際的な実践と協調するよう、規制当局の影響を受ける。

## 5 提言

- (1) 規制当局は、一貫性のある定義、用語、評価方法など、調和されたリスク最小化手法について検討すべきである。
- (2) 規制当局は、広範な医療制度の仕組みに配慮した上で、医療専門家研修、継続的な教育、患者／消費者向け情報など、リスク最小化を推進すべきである。
- (3) 治験依頼者は、包括的なリスク最小化目標（又は目的）を定め、その上で当該管轄地の医療制度や規制の枠組みに合わせてその実施を調整し、RMP への導入を検討すべきである。

### 【参考文献】

- 1) Managing the risks from medical product use: Creating a risk management framework. Report to the U.S. FDA Commissioner from the Task Force on Risk Management, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, May 1999.
- 2) Guidance for industry. Development and use of risk minimization action plans. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), March 2005.
- 3) Implementing regulation on the performance of pharmacovigilance activities. European Union Regulation No. 1235/2010 of the European Parliament and of

- the Council, Official Journal of the European Union, L348/1, 31.12.2010,  
<http://eur-lex.europa.eu/>.
- 4) Baume P. A question of balance - Report on the future of drug evaluation in Australia, Department of Aged, Family and Health Services, 1991.

## 第3章 追加のリスク最小化ツールの同定と適用の原則

### 1 緒言

本章では、医薬品の投与に伴う重要な特定されたリスクと重要な潜在的リスクを管理するために必要なリスク最小化ツールを選択し、発展させ、適用する場合に検討すべき重要な原則と手引きを示す。多くの場合、医薬品の肯定的なベネフィット・リスクバランスを維持するには通常のリスク最小化ツール（患者や医療従事者に提供される通常の情報であり、医薬品のラベル表示、添付文書、製品特性概要があり、規制当局による医薬品ガイドが含まれることもある）で十分と考えられる。しかしながら、通常の方法で十分と思われない場合には、追加のリスク最小化戦略が必要となり、その戦略は1つ又は複数のリスク最小化ツールを用いて実行される。これらのリスク最小化ツールは、RMPで説明され、リスク最小化プログラムで提供される。

リスク最小化ツールを選択し、作成するための鍵となる原則は、複数の要因によって影響を受ける。要因としては、類似又は同一リスクを持つ利害関係者の知識や経験のみならず、法規制環境、公衆衛生上の留意事項、利害関係者におけるベネフィットとリスクの受容性、ヘルスケアシステム、人口統計、疾病状態、対象となる患者/集団の社会経済学的背景といったものが含まれる。

これらの基本的な原則には、以下のものが含まれる：

- (1) **リスクの同定**：防止又は緩和あるいはその両方が必要となる重要なリスクを正確に認識し、特徴付けることが、リスク最小化戦略の基本的な出発点である。
- (2) **ゴールの設定**：リスク最小化の策定には、全体的なゴールに加えて、具体的な目的と対象が必要である。ゴールは事前に定義され、かつ高レベルのものであるべきで、例えば、リスク最小化の世界戦略が策定され、続いてより具体的なアウトカムを含む目標の決定、最終的にリスク最小化が介入する具体的な対象の決定が必要となる。ゴールを定義するためには、リスク緩和（発生率、発生回数、程度）とリスク除去の可能性に関して、リスクを評価するべきである。評価が確定すると、実際的なゴールは比較的簡単に定義することができる。それぞれのゴールは、SMART基準（具体性、計測可能性、実現可能性、適切性、期限明示）で定義された1つ又は複数の目標で構成される。図3.1参照。
- (3) **ヘルスケアシステムの統合**：リスク最小化ツールは、現行の規制や法的枠組み、患者ケアの環境、ヘルスケアシステムの中で適応するようにデザインする必要がある。リスク最小化プランは、各国（各地域）の効果的なリスク最小化プログラムに適応し、その具体的目標及び目的で期待されていることに適う程度の柔軟性を有するべきである。図3.1及び3.2を参照。
- (4) **負担の検討**：医薬品の使用者及びヘルスケアシステムに負担となる可能性のあるリスク最小化は、対象となるリスクの発生頻度や重症度の緩和に比例すべきである。

全体として利害関係者やヘルスケアシステムに対して不適当な負担を減少させるために、いつでも実施可能で現実的なリスク最小化プランを探索すべきである。リスク最小化の負担は、リスク最小化プログラムの効果に影響を及ぼす可能性があるばかりでなく、患者が必要とする医薬品の使用を妨げたり、使用を制限したりする可能性がある。効果的なリスクの緩和は、医薬品を最終的に実際に使用する患者のこととを理解することから始めるべきであるということを示唆している<sup>1)</sup>。リスク最小化・負担の関係に関しては図3.2を参照。

- (5) **エビデンスに基づくリスク最小化**：リスク最小化ツールを選択する場合、できるかぎりエビデンスに基づくべきである。例えば、目標や望ましい目的を達成する際の有効なリスク最小化ツールに関しては文献や監督官庁のウェブサイトを再検討すること。
- (6) **均衡**：リスク最小化ツールはリスクの程度を反映すべきであり、リスク最小化のゴール、目標、及び対象を照準とすべきである。加えて、公衆衛生に及ぼす影響やベネフィット・リスクバランスの受容性は、重要な検討事項である。図3.1を参照。

正確で完全な解析を実施するには、上述した点すべてに関して不明情報に対処することが重要である。このような状況において、リスクをさらに特徴付けるためには追加データの収集活動が必要となるかもしれない。結果的に、不明情報を入手するまで、追加のリスク最小化活動が必要となる可能性があり、不明情報が入手できれば、今までのリスク最小化活動に戻るか、現在の最小化活動を継続するか、追加の最小化活動が必要となるかが明らかになる。

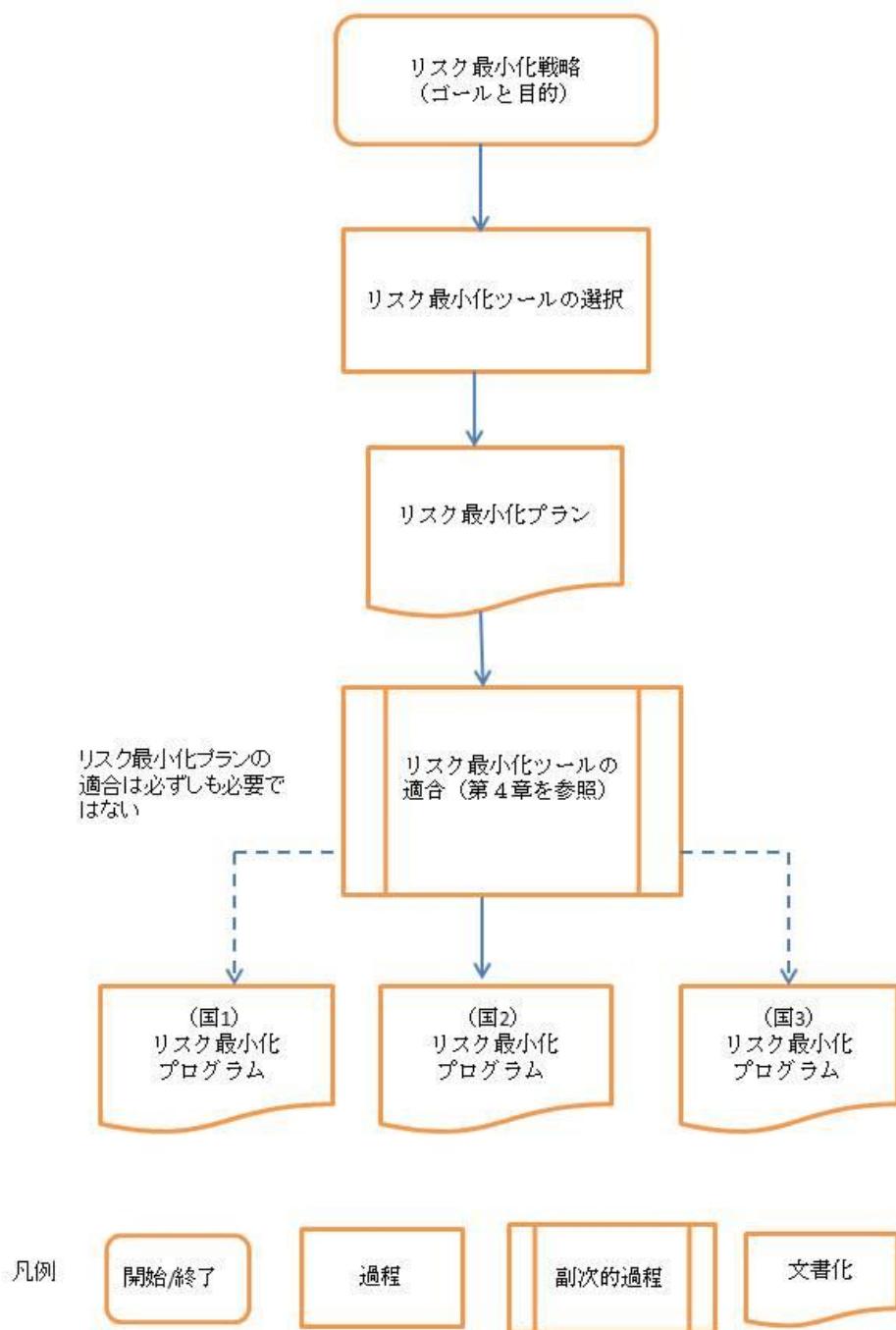


図3.1 リスク最小化活動の概要

図1 図3.1 リスク最小化活動の概要

## 2 リスク最小化ツールの選択における検討事項

### ・ ツール選択のための一般的なガイダンス

リスク分析は、特定のリスク最小化ツールを選択する前にリスクが患者集団（医薬品の適応症により対象となる患者、又は特定のサブグループ）で顕在化する可能性を確認しておく必要がある。この体系的リスク分析は、故障モード影響解析（FMEA）やその他の解析手法などの特定の手法を使用することで適切に実施することが可能である<sup>2,3)</sup>。

（医薬品にFMEAの手法を適用する図式については補遺VIIを参照すること）

分析手法にかかわらず、追加分析では以下のことを検討すべきである：

- ▶ ヘルスケアシステム間を患者が移動することを明確に思い描く、例えば、診断された時点から医薬品の処方、薬物モニタリングを含む治療の終了までの患者に対する医療提供過程に関与する全ステップを識別する。
- ▶ 追加のリスク最小化の導入や適用が必要な可能性がある医療供給システムの問題点を識別し、特徴を明らかにする。
- ▶ 最終的にリスク最小化による介入の対象となる医療プロセスにおける利害関係者を特定する。

正確で完全な分析を成し遂げるためには、上述した項目に関するすべての臨床的な不明情報について対処することが重要である。ファーマコビジランスのような追加の活動によってリスクの特徴がさらに明らかになり、その結果、不明情報が適切なデータで処理された場合には、追加のリスク最小化が再考されることもある。

### ・ リスク最小化ツール選択における具体的な検討事項

#### リスク最小化のゴール

あるリスクとその程度が確定した場合、ゴールは、その重要な特定されたリスク又は潜在的なリスクの防止や緩和に焦点を当てて設定される必要がある。例えば、催奇形性を有する医薬品Xのリスク最小化のゴールは、「妊娠中には医薬品Xへの曝露を防止すること」である。ゴールにはリスク最小化のための世界戦略を反映すべきである。

#### リスク最小化の目標

一般的に、目標はゴールが達成されるように設定される。種々の活動に焦点を当て、患者や医療従事者の行動を変化させ、具体的な有害事象の初期の徴候や症状を認識できるよう使用者を教育し、その結果として早期診断や適切な介入がなされて、患者の転帰が改善できるようになる。上述した催奇形性を有する医薬品の例では、鍵となる妊娠防止のための介入とは、すなわち特定の医薬品（例：避妊薬、妊娠検査薬）の必要性について処方者と患者を教育することが目標の一つになる。

リスク最小化ツールが医薬品の使用を制限することになる場合、どの程度その目標が達成されるのか、利害関係者の医薬品へのアクセスにその目標がどの程度影響を及ぼすかについて検討すべきである。

#### リスク最小化の「対象」

リスク最小化の「対象」は、リスク最小化の介入に関する利害関係者やサイトと定義さ

れる。例えば、リスク最小化プログラムにおいて、馴染みのない新検査を実施するという状況設定での対象集団は、モニタリングの必要性について教育を受ける特定の処方者や患者である。この場合、医療従事者が検査方法に不慣れで、検査結果の解釈方法について精通していない場合、医療従事者に対し、さらに何らかの教育が必要となる。他方、患者が利用するヘルスケアシステムでは「標準治療」とはなっていない新検査について、患者にモニタリングを行うことを知らせる必要があるかもしれない。これは、臨床試験以外の市販後の状況で患者のインフォームドコンセントを取得するツールの例となる。

故障モード影響解析（FMEA）や他の方法は、リスク最小化の適切な対象を決定するために、用いることができる。影響力の大きいリスク最小化ツールの対象者を正確に選択するためには、リスク最小化のプロセスや各国の関連するヘルスケアシステムでの文化的な慣習や医療現状を知ることが必要であるだろう。ある地域/国々において特定の診断に関してモニタリングというリスク最小化ツールを利用することができない場合、又は費用が高額になる場合、又は「標準治療」と考えられていない場合では、そのリスク最小化ツールを国や地域ごとに変更することが適切なリスク最小化ツールを選択する際の非常に重要な構成要素になるであろう。

- **リスク最小化がもたらす負担**

リスク最小化ツールを選択する際の重要な注意事項は、そのリスク最小化ツールが患者や医療従事者とヘルスケアシステムにとって、非現実的であったり、過度の負担となっているかどうかである。リスクは、通常の医療を行うことで管理され（「通常の」リスク最小化）、結果として緩和されているが、すでにヘルスケアシステムにとっては負担となっていることに気づくことが重要である。「通常の」リスク最小化では、ある特定の重要なリスクを適切に管理できない場合、追加のリスク最小化が検討される。しかしながら、追加のリスク最小化の強制がヘルスケアシステムに影響を及ぼし、リスク最小化策の不採用や、新たな治療介入ができなくなり、結局、追加のリスク最小化目標が達成できない状況となる。このシナリオは、リスクの種類とカテゴリーに依存する最小化と負担のバランスとして概念的に表示することができる。図3.2を参照。

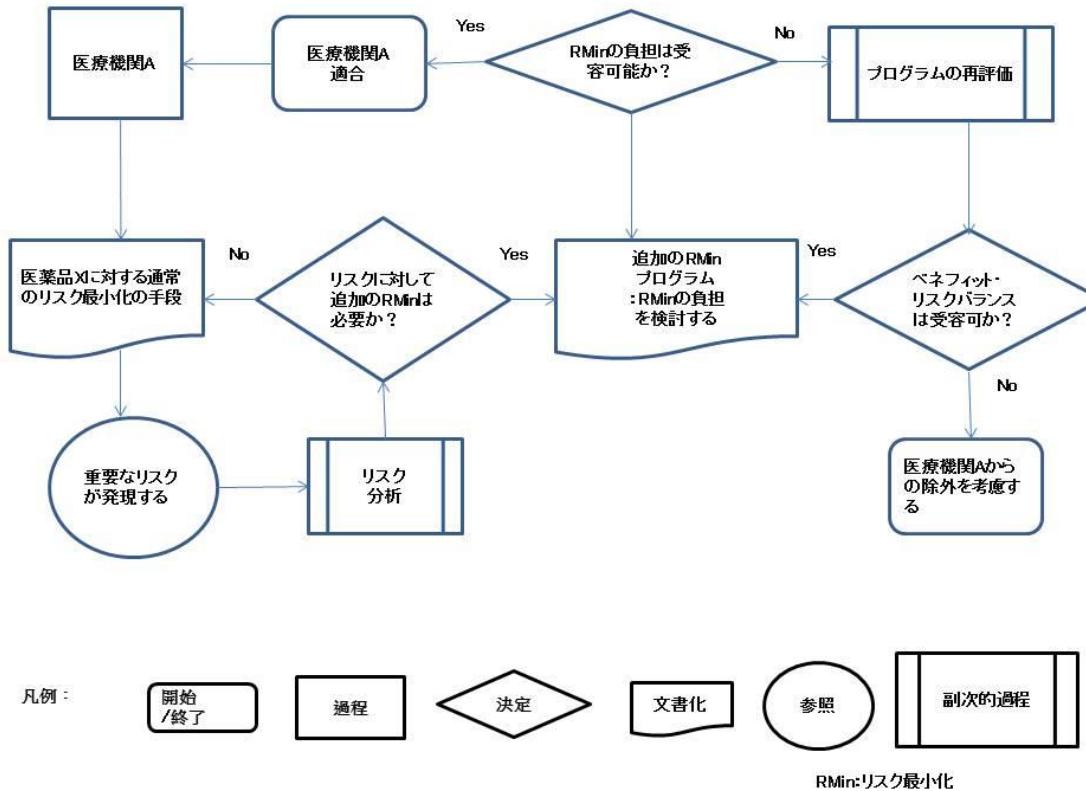


図2 ヘルスケアシステムにおけるリスク最小化の負担の検討と統合

リスク最小化策が強制する負担の中には、通常業務にすでに過重な負担がかかっている地域においてヘルスケアシステムのさらなる通常業務の混乱をきたすことがある。例えば、患者が通院する医療機関では簡単に実施できない血液検査を頻回に行うなどのリスク最小化ツールは、患者に長距離移動を強いることになり、明らかな負担となる。このシナリオでは特定の血液検査を頻繁に実施することが絶対的な要求事項であるならば、移動が可能な医療従事者が寝たきり患者の自宅を訪問することが実施可能な代替案となる。しかしながら、例えば、時間が取れない、「通常」の治療が崩壊する、スタッフの費用などのために、ヘルスケアシステムがこのようなサービスを提供するように整備されていない場合、リスク最小化プランは無効となる可能性が高い。したがって、リスク最小化プログラムは、患者やヘルスケアシステムに対して過度の負担をもたらさずに、効果的なリスク最小化を成し遂げるために、これら「負担の要因」を検討し、好ましいリスク最小化とその負担のバランスを目指す必要がある。

リスク最小化プラン作成の早い時期にリスク最小化の潜在的な負担について、患者や医療従事者の考え方方が検討されるべきである。これは、医療従事者や同じ疾患で苦しむ患者集団について繰り返し調査を行い、科学的問題やトピックに関する患者集団の意見などを集約して統一見解が得られるデルファイ法のような手法を用いることができる。負担がより大きいリスク最小化ツールの選択は、ベネフィット/リスクのバランスと達成可能な目的の両者が最大となるよう検討すべきである。リスク最小化プランの開発において、提案する方法とリスクの頻度と程度の間の釣り合いについても検討されなければならない。対象となる利害関係者へのコンサルテーションは、提案する方法のバリデーションの一環と考える。

えられる。

#### **潜在的な負担の要因には次のものが挙げられる：**

- ▶ リスク最小化ツールの適用により関連する利害関係者（医師、薬剤師、患者、企業、医療機関、規制当局、その他）に対する個人の負担と集団の負担
- ▶ 負担の許容範囲は、特定の医薬品のベネフィットや他の利用可能な治療選択肢、関与するリスクの程度などにより変わる。アンメットメディカルニーズにおける救命性の高い医薬品に対しては、より大きな負担が許容される可能性がある。ざ瘡のような生命を脅かすことのない適応であっても、ある医薬品に対して重度の催奇形性リスクを管理するためにより負担の大きなリスク最小化ツールが適用されるのは（例：女性患者が妊娠していないことを確認するために毎月妊娠検査を行う）、ベネフィット/リスクのバランスが許容される場合だけだろう。
- ▶ 以前に利害関係者が特定のリスク最小化ツールやその組み合わせを使用した経験を持つ場合は、リスク最小化プランの実行にあたってはあまり忠実ではないかもしれない。あるリスク最小化プランが結果的に過度な負担となる場合は、処方医は問題となっている医薬品の使用を回避し、リスク最小化プランを避けて、治療効果がより低い代替薬を処方する可能性が高い。

### **3 リスクの認知、特徴付けと分類**

リスク最小化プランを策定するには、複数のステップがあり、ヘルスケアシステムを検討するとともに、リスク最小化プログラムの中に統合される必要のある規制当局や規則、医療ガバナンスの要件を検討すべきである。

特にヘルスケアシステムについてリスク最小化プランをデザインする場合は、「標準治療」のレベルは検討すべき重要な変数である。ある特定のヘルスケアシステムに通常は実施できない又は日常的に実施されていないリスク最小化ツールを導入しようとする場合を考えられる。

医療機関としては通常、病院やクリニック、慢性疾患の治療施設、ある特定の地域に居住する人々を対象にした治療施設などがある。これらの施設は、特定の患者集団に特化されたり、統合医療関連施設であるかもしれない。これらの医療機関は、政府や民間の施設あるいは半官半民により直接、立案され体系化されてたり、またしばしば急速に増加する集団のニーズに適応させるため、あるいは予算の関係で手当たり次第につくられたかもしれない。結果的に、「最新」ということや「標準治療」ということの考え方や概念は変化しており、地域により変化してさえいる。リスク最小化ツールの選択では、地域的な変数や国民的な変数を検討する一方で、真実やデータ解析からもたらされる決定のポイント（図3.3を参照）の論理的なつながりを基準にすべきである。

#### **リスク認識**

リスクを伴わない医薬品は存在しない<sup>5)</sup>。新たに出現するリスク、又はこれまでに検出されなかったリスクを認識できるような過程を構築することは、治験時よりも多くの人々やより多様な人々が医薬品に曝露される市販後の環境を考えると重要な課題である。企業や規制当局、ヘルスケアシステムは、進行中のファーマコビジラント活動（例：「シグナル検出」やリスク認識のその他の手法）に貢献し、維持する責任がある。この過程の初期にはシグナル検出過程におけるトリアージ（図3.3）が含まれることが多い。

### リスクの特徴付けと分類

リスクは、本質的に患者の生物学的プロフィールや臨床プロフィールの一部であり、これらプロフィールがあることによりあらゆる状況である副作用に苦しむ傾向がある。患者の体質と環境の状況によって特定の医薬品による副作用に苦しむことがある。例えば、ある患者が基礎疾患として QTc 間隔の延長を認める新血管疾患を有している場合は、ある特定の医薬品に曝露されると不整脈を発現するリスクがある。また、別の考えられる場合は、ある副作用が発現するどのような生物学的リスクを持たないと思われる患者では、ヘルスケアシステムの治療レベルに差があると、これが問題となって医薬品の安全でない使用や無効となる使用（例：投薬過誤）に曝露される可能性がある。

ある医薬品に伴うリスクは、どのようなものでも完全に特徴付ける必要があり、その後で科学的な原則に裏付けられたレベルに従って分類される。リスクの程度には、重症度の程度や発現の見込みが含まれ、いずれも公衆衛生に影響を及ぼし、ベネフィット・リスクバランスに変化をもたらす。リスクの特徴付けは、適切なカテゴリー化の前提条件となる。現在、欧州のガイドラインで使用されている分類は、例えば、特定されたリスク、潜在的なリスク、不足情報（エビデンスレベル）、重要性（リスクの程度）を区別することでこれらの概念に対応している（1章を参照）。

CIOMS VI ワーキンググループは、リスク管理に関する安全性管理チームの構想を提唱している<sup>⑥</sup>。そのような責任の重いチームがすべての入手可能な事実を収集し、不足情報を特定し、影響分析を行うべきである。リスクの特徴付けやカテゴリー化の作業は関連データの入手可能性や信頼性に依存している。市販後で年数が経過した医薬品では、時間経過のため変化する異なる基準や規制当局による扱い方、医療現場で形成された評価であるため、要求されるものに比べ、データの確からしさがより低くなっている可能性があり、リスク評価を行うことは困難なことがある。一方、新医薬品では、データ収集期間が短い上に、現実社会での使用経験が少ないとから評価が不確実であるなど、新医薬品のリスク評価には旧医薬品とは違った困難さがある。

## 4 リスクの防止と緩和に関する基本的な評価

情報の格差や欠如を埋めるために必要な通常や追加のファーマコビジансデータは別として、潜在的なリスクの防止と緩和に関する情報の評価はなるべく初期段階で評価すべきである。一部あるいはすべての曝露患者において、あるリスクが防止できないことが確定した場合は、リスク緩和活動の可能性について分析することが必要となろう。リスクをどのように管理するかを考えるには最初に、リスクのインパクト解析を行うことである。これまでに説明したように、故障モード影響解析（FMEA）のような手法が有用であり、患者ケアプロセスを分析し、「故障モード」を決定することは、リスク最小化活動の最も重要な事項を決定するために役立つ。これには、関与する重要な利害関係者の特定が必要であり、特定された関係者の一部は、リスク防止やリスク緩和活動のためのリスク最小化の「対象」となる。

### リスク防止

副作用が発現する可能性が高い患者を特定するような検査、例えば、バイオマーカーによるスクリーニングが利用できる場合には、個々の患者に対しリスク防止が可能となることがある。リスクの高い患者が除外された集団では、その医薬品のリスクはないことを意

味し、完全なリスク防止が達成できたと考えられる。臨床試験での、除外基準はこのようにして適用されている。

市販後において、ある医薬品を市場から排除することでリスク防止の目標は達成される。しかしながら、これは医薬品による潜在的なベネフィットが事実上消失することを意味し、患者は、他に使用可能な医薬品（代替薬）を探さなければならない。代替薬は副作用のリスクを伴う医薬品よりも効果が低い可能性があり、ベネフィット・リスクバランスを考慮すると治療効果が低いというリスクが懸念される。このような状況では、医療上の必要性や重要度と、副作用のリスクを比較検討しなければならない。

リスク防止策に対して敏感に反応するリスクの例には医療過誤がある。この場合は、医薬品の適正使用を確保するための措置がとられる。他の防止可能なリスクの例としては、ある医薬品の服用により起こり得る副作用を防止するため、医薬品の併用投与がある。例えば、メトトレキサートを服用している患者においてメトトレキサートに伴う貧血やその他の副作用の防止薬として葉酸の誘導体であるロイコボリン（葉酸）が投与される場合である。興味深いことに、ロイコボリンはまたメトトレキサートの過量投与の治療（緩和）に解毒剤として使用される。

これに対して、防ぐことができないリスクの概念は区別すべきであり、これは現在の医療知識では防ぐことのできない合併症として定義されている<sup>5)</sup>。この例として、既知のリスク因子を有さない特発性の反応があり、この場合、どのようなリスク防止策も適用できない。他の防止不可能なリスクの例として、有効投与量で発現する、作用機序に関連した避けられない有害反応がある。防止可能なリスクについては、リスク最小化策により、リスクの発生頻度それ自体を減少させることができ、あるいは適正使用の認識やコンプライアンスの維持により投薬された患者でのリスクを緩和させることができる。

しかし、クロラムフェニコールによる再生不良性貧血のような完全に防げないリスクが存在する。この場合、いったん再生不良性貧血が発現すると、用量に関係なく発現する特異体质性の反応（idiosyncratic reaction）であるため、リスクの緩和はより困難になる<sup>7)</sup>。注意すべき医薬品は、クロロキンのような蓄積性に効果を発揮する医薬品で、その蓄積性により潜在的なリスクを有する。クロロキンは心筋症の発症を防止するために蓄積総投与量がモニターされる。クロロキンによる心筋症は、早期に検出した場合は可逆的であるため、モニターは特に重要である<sup>8)</sup>。他の潜在的な蓄積性のリスクを有する医薬品の事例としてはには、メトトレキセートの肝毒性がある<sup>9)</sup>。

## リスクの緩和

効果的なリスク緩和は治療中または持続性の医薬品に関しては中止後の適切なモニタリングの状況に依存する。患者が医療従事者に警告したり、対処させたり、非可逆性の有害事象の進行を防ぐことができるような認識可能な徵候や症状に早く気づかせる可能性あるということがリスク緩和の重要な特徴である。このことにより有害事象を早期に検出したり、緩和したりすることができる。患者には警告を与え、医療従事者には対応策を取らせ、不可逆的毒性への進行を回避させるような潜在的な徵候や症状を早期に認識する可能性は、リスク緩和の重要な特徴であり、リスクにより毒性を早期に検出し緩和する機会が与えられる。例えば、免疫性血小板減少症における点状出血や末梢性ニューロパチーにおけるピリピリ感は、リスクを緩和するための追加対応策をとるようにさせることが可能である。このようなリスク緩和策では、早期の気づきに関する情報提供が用いられる。例えば、患者向け警告カードやウェブ上の資材、電子媒体による可視化されたデータ情報などが、リスク緩和のため患者に提供される。さらに、定期的な臨床検査で肝酵素値のモニタリング

情報を医療従事者に提供することで、徵候や症状の早期検出の重要性に気付くであろう。万が一問題になっている医薬品を使用し、規定の肝酵素パラメータが上昇した場合は、医薬品の減量や投与中止（一時中断や恒久的投与中止）を検討する。

効果をモニタリングしながら医薬品を漸増投与することで、重度の副作用発現を防ぐことを可能とする方法は、リスク緩和策として例示することができる

リスクの兆候を早期に検出する能力は、十分な言語能力のない人たち（例：非ネイティブスピーカー、乳幼児、発達障害の人、昏睡状態の患者）においてはさらに問題となる<sup>10)</sup>。加えて、医療従事者や患者ケアに関与する人々で、有害事象についての各自の解釈や用語が異なることがあり、これがコミュニケーションの障害となることがある<sup>11)</sup>。副作用による徵候や症状が回復する（リスクの可逆性）ことは、特定の対処がその副作用を緩和する可能性があることを示す。副作用を緩和するための第一ステップは、副作用の進行を停止し、副作用から回復させるための減量や投与中止である。時には、使用目的（ベネフィット）に関係して、医薬品の投与中止が必要なことがあり、また副作用が緩和されるまで副作用の治療を行い、その後、治療を継続するために投与再開を試みることもある。

### 防止や緩和ができないリスク

ほとんどのリスクは完全に除くことはできないが、それでも適切なリスク最小化プランを用いることでリスクの程度や発現頻度が緩和される可能性がある。ある重要なリスクが避けられない場合には、関与する利害関係者、通常は患者と医療従事者の受容性を検討してベネフィットとリスクの観点から評価する必要がある。

ベネフィット・リスクバランスが受け入れられるような状況での避けられないリスクについては、リスクの認知度を高め、ベネフィットとリスクに個別に議論するために、標準の製品情報を超えた積極的なリスクコミュニケーションの実施を検討すべきである。例えば、重度の特発性リスクの場合には、教育的な活動や患者インフォームドコンセント（治験における臨床試験以外）のような追加のコミュニケーション方法をとる必要がある。

緩和や回復しない副作用では、リスク最小化ツールのゴールやリスク最小化プランの目標を、リスクの重篤性、発生確率、結果について認識しやすくすることにおくべきである。ベネフィット/リスク判断のために情報を提供したり、他の治療法の可能性や利点などの適切な情報を提供したりして、患者は十分に病気と医薬品のリスクに関する情報提供を受け、医療従事者と関連するベネフィットとリスクについて話し合う機会をもつべきである。治療を受けることによる特定のベネフィットを求める代わりに、副作用を受け入れる。あるいは、治療を受けずに我慢するなどの選択に関する患者の好みは、患者がその医薬品を服用するかどうかを決定する際に重要な役割を果たすことになる。

肯定的なベネフィット・リスクバランスを維持するための行動がとれない、あるいは、行動の効果がないことが証明された場合には、その医薬品を市場から撤退させるという最終的な決断をとる場合もある。

## 5 リスク最小化ツールとそのタイプの選択

### 全体のステップ

リスク最小化プログラムのために選択したツールは、リスクの程度やその発生頻度を低減させる最適な可能性を反映するような一貫した目標やゴール、目的に沿ったものであるべきである。言い換えると、関連地域での患者やヘルスケアシステムでどのようにリスク

が発生しているかをデータだけでなく実際の主要な患者や医療従事者の評価をるべきである。

リスク最小化ツールの選択における最初のステップには、次の検討事項がある：

- ▶ **エビデンス**：どんなツールやリスク最小化プログラムがあるのかを包括的な文献や当局のウェブサイトを検索すると類似の重要なリスクに対するものが見つかる。本書の発刊時には、リスク最小化プランの効果（特に転帰の指標に関する）を評価するデータが不足している（第5章 有効性評価の項を参照のこと）。また、そのツールの使用可能性や効果が国や地域間で異なることがあるため、有効なリスク最小化プログラムを策定するには地域によって変更させる余地を検討すべきである。
- ▶ **利害関係者**：どのリスク最小化ツールを使用するかに関する概念を作る際に、主要な利害関係者（例：本人へのインタビュー又は対象グループなどを通して）の取込みが重要な検討事項であり、特に潜在的な負担の程度とその後の受容度について検討する。既に述べたが、デルファイプロセスのような手法を用いることは、このステップを達成するために役立つ<sup>4)</sup>。
- ▶ **ヘルスケアシステム**：リスク最小化ツールが最も容易に最も効果的に組み込まれるヘルスケアシステムを判断するため、対象となるヘルスケアシステムを分析すべきである。国ごとに異なるヘルスケアシステムが存在し、さらに、同じ法的管轄区域内においても異なるヘルスケアシステムがあるため、適応の可能性について検討する必要がある。例えば、病院や特定の専門医に対する処方制限が可能か否かはヘルスケアシステムの間で一様ではない。

### 特定のリスク最小化ツールの選択

実際に、対処しなければならない最初の課題のひとつに、リスク最小化プログラムに以下の活動/ツールを組み入れるかどうかがある。：1) 医薬品の投与前、例えば、スクリーニング検査又は除外基準を設けること。2) 医薬品の投与中、特定の臨床検査値の監視又はより重篤となる薬剤誘発性障害を回避するために早期の徵候や症状を検出すること。リスク最小化策の中には、薬物治療前と治療中の両者で必要となるものも考えられる。このことは、医薬品やリスクの性質、リスク最小化の適用に必要なアプローチによって決まる。

リスク最小化活動の実施が決定された際には、地理的状況、標準治療、ヘルスケアシステムについて検討すべきである。例えば、あるリスク最小化プランでバイオマーカー検査が選択された場合は、その検査が対象となる医療従事者によってさまざまな場所でどのように使用されるかについて検証する必要がある。

重要なリスクを検出することから、追加のリスク最小化ツールの効果を測定することまでを含む、リスク最小化戦略適用に関する高水準の図解をデシジョンツリーやアルゴリズムの形式を用いて図3.3に示す。

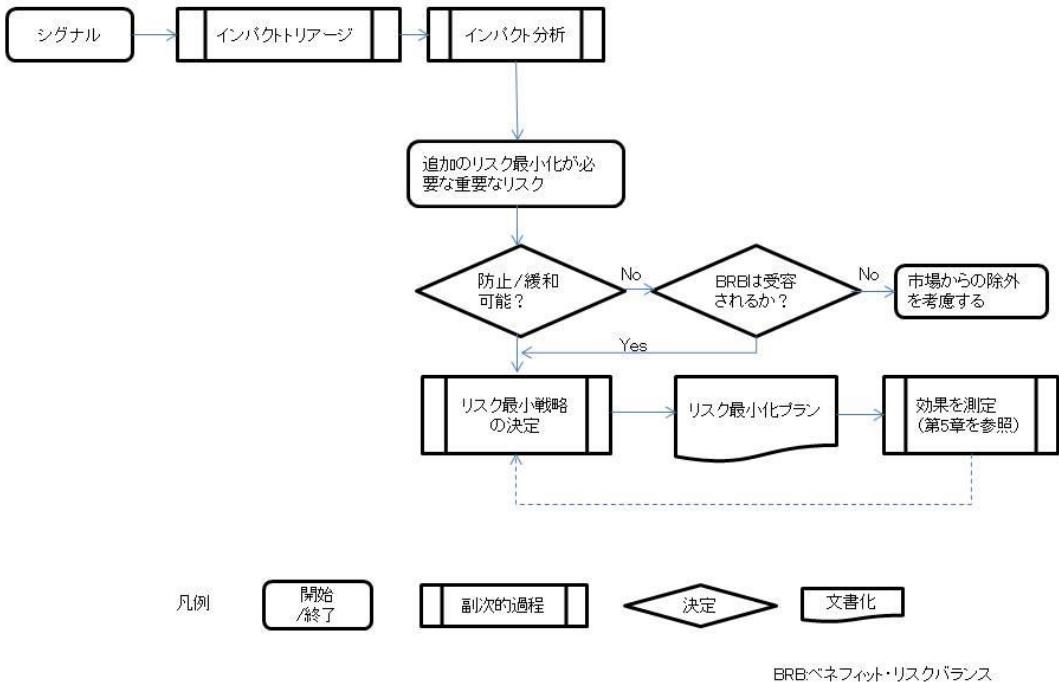


図3.3 リスク最小化の意思決定アルゴリズム

図3 リスク最小化の意思決定アルゴリズム

### ツールの種類

いったん、医薬品製造販売会社により、又は規制当局との相談後に重要なリスクについて追加のリスク最小化が必要なことが決定された場合、リスク最小化ツールを選択するために多くの要因を検討する必要がある。

- ▶ リスクの程度
- ▶ リスク最小化の目標
- ▶ リスク最小化の介入に関する対象
- ▶ 処方者の特徴（例：専門医か一般開業医）
- ▶ 患者の特徴（例：脆弱な被害を受けやすい患者集団、提案されたリスク最小化策のアクセスに制限を受ける可能性）
- ▶ 対象となる地域（特に「標準治療」に関して）

目的を達成するために最も効果的なリスク最小化ツールは何かを検討すべきである。リスク最小化ツールには非常に多くの種類があるが、リスクにマッチしたツールを適用することが必須であり、設定したゴールに関連して、時間とリソースの最適化に役立つ。ひとつのリスク最小化ツールは複数の目的に対処でき、ひとつの目的は複数のリスク最小化ツールによって対処され得る。

包括的なリスク最小化のアプローチでは、リスクの程度やそのリスクが最小化可能かどうか、緩和されるかどうかにより、複数のリスク最小化ツールの組み合わせが必要になることが多い。一般的に、医薬品に伴うリスクのレベルが増大するに従い、安全な使用を確

保するために必要なリスク最小化ツールは、処方箋指定や、医薬品へのアクセス制限となる。リスク最小化ツールのタイプは、リスクの重症度や発生頻度、またリスク防止や緩和策の有効性に見合ったものを選択するべきである。

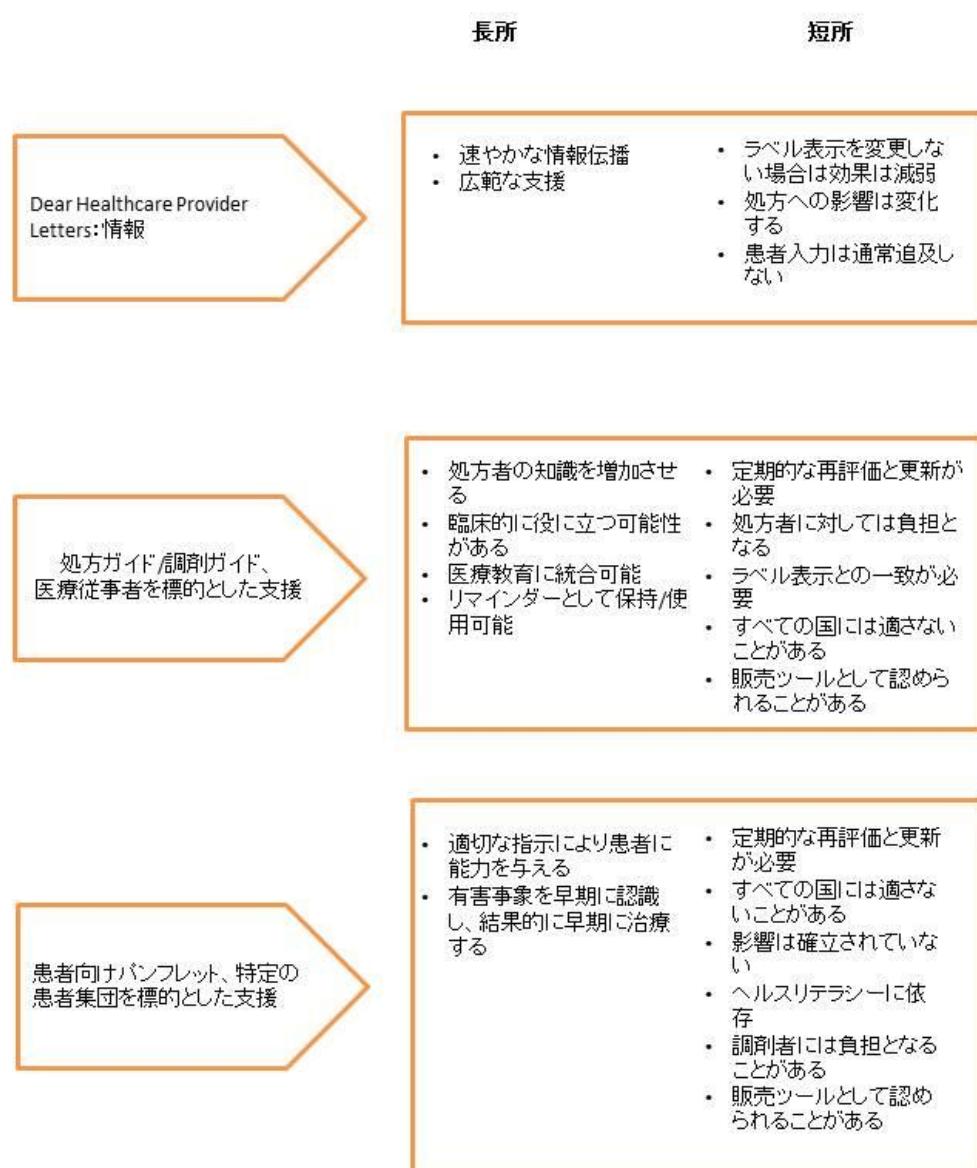
リスク最小化ツールのタイプは、コミュニケーション、アクセス制限、管理規制のフレームワークを含む方法や、製造上の制限に分類される。レジストリは正確にはリスク最小化ツールではないが、その戦略として特定のリスク最小化ツール的な役割を果たしており、実際導入されている。

#### • コミュニケーションー追加情報と教育（訓練を含む）

コミュニケーションは、通常の医薬品情報が不十分と考えられる場合は常に検討すべき有用な追加のリスク最小化ツールである。また、コミュニケーションは、通常の医薬品表示の範囲を越えた使用の状況を認識させることができ、リスク最小化や緩和に有用と思われる重要なリスクに使用されるべきである。コミュニケーションプランで適用されるツールの強度、到達距離、コンプライアンスの手法などのレベルはさまざまである。米国では、医薬品ガイド（Medication Guides）が通常の方法に加えて必要となる代表的な製品情報である。患者の健康の増進とアドヒアランスを目的として、FDAが追加のリスク最小化情報を必要とする決まりを決定した医薬品では、患者向けの医薬品情報として調剤時に配布される。コミュニケーションプランには、追加のコミュニケーションツールとして、Direct Healthcare Professional Communication : (DHPC)、米国では、Dear Healthcare Provider letter (DHCP letter)、Dear Health Professional Society Letter、また、自主トレーニングプログラム、自主あるいは公的認証を必要とするトレーニングプログラム、注意喚起システムなどの教育プログラムがある。図3.4を参照。

対象とされたコミュニケーションの教育資材を検討することができる状況：

- ▶ 製品のより適切な使用により、リスク最小化が可能であり、追加の証明と理解を必要とする複雑な行政上の手順について対処することが可能な場合
- ▶ 潜在的な徴候と症状をより良く認識し、原因不明の反応に対する迅速な管理により、リスクの緩和が可能な場合



訳註：ヘルスリテラシーとは、健康や医療に関する情報を探し、理解し、活用する力

図4 図3.4 コミュニケーションツール

### • アクセス制限－注意喚起システム (Reminder system)

調剤前に医師の認証や患者に頻回の検査を必要とするアクセス制限策は大きな負担をもたらすため、顕著なベネフィットが得られる重篤なリスクに対してのみ使用されるべきである（表3.2及び3.3を参照）。



図5 図3.5 アクセス制限－注意喚起システム

アクセス制限は、次のようなまれな症例における特に重要なリスクに制限されるべきである：

- ▶ 使い方に気を使うだけでは十分ではなく、コンプライアンスの手段が必要な場合。これらの事例では、使用状況の確認（医師による認証）か、実際の使用制限によるコン

- プライアンス手段（例えば Clozapine における血液検査結果がなければ処方しない）を選択する。
- ▶ リスクはこれらの介入によって最小化されることが期待される。
  - ▶ 明らかに治療上の必要性がある医薬品や顕著なベネフィットを生じる医薬品（例：代替薬がなく、重篤/生命を脅かす疾患を治療する場合、既存の治療薬に対して利点が確認されている場合、代替薬が無効で、有効性が確認されている場合）
  - アクセス制限－条件付使用許可システム (Performance-Linked Access)



図 6 図 3.6 アクセス制限－条件つき使用許可システム

### • 規制体制による管理

明らかに重大な公衆衛生への影響がある場合に、規制体制を介して医薬品の制限が適用され、その医薬品の投与を必要とする患者のみに配布されることを確認するための薬物の配布管理が必要である。この規制オプションの利用は、管轄により異なる。最悪の場合は、この種のリスク最小化に伴い医薬品は市場から撤退することになる。表3.4を参照。

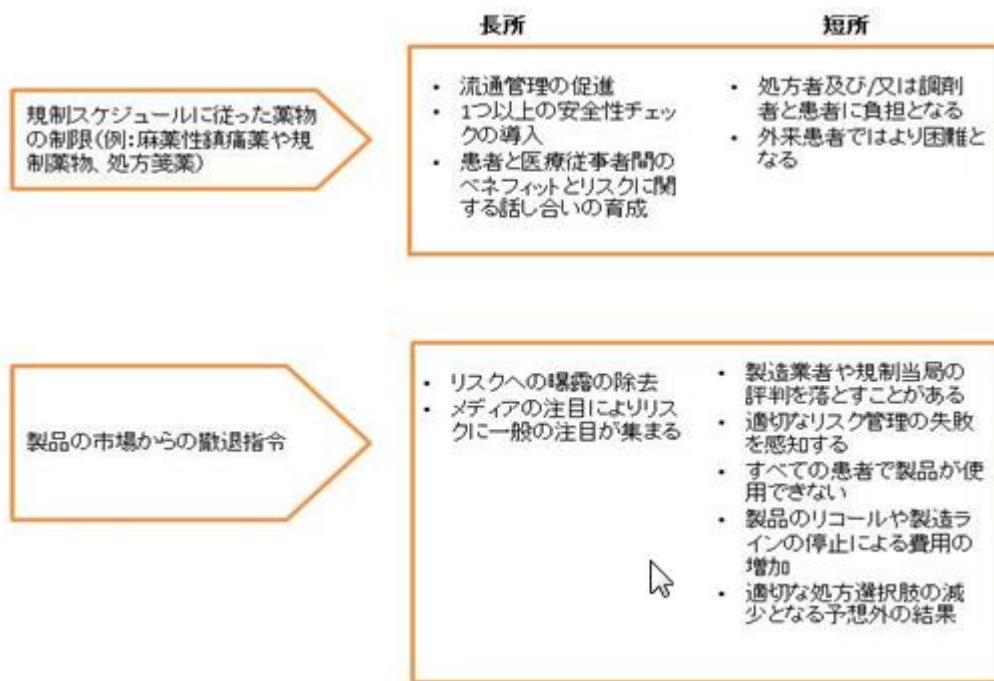


図7 図3.7 規制体制による管理

### • 製造上の制限

薬剤の外観や包装、用量といった製造上の制限が、リスク最小化ツールとして使用される。この種類のリスク最小化活動は一部のオピオイドで使用され、また、非処方箋薬にも適用され、市場に導入される前に組み入れられる。(表3.5を参照)。包装サイズの制限のようなリスク最小化ツールは、法律上、通常のリスク最小化策と考えられている。

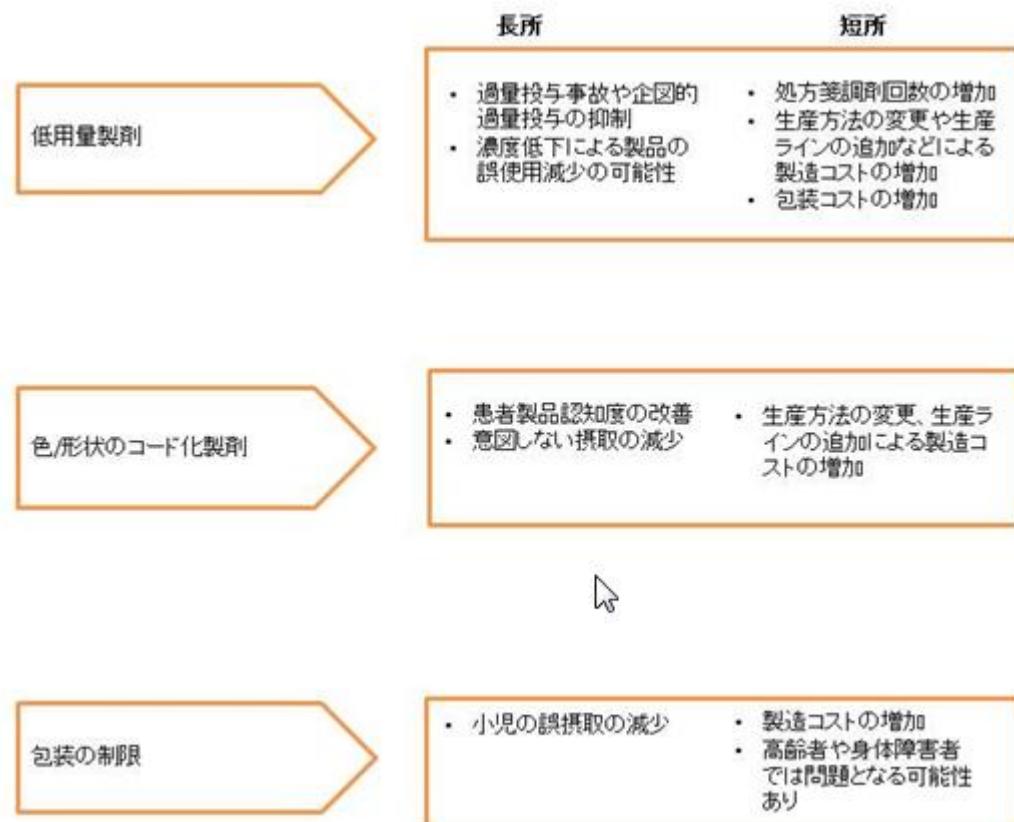


図3.8 製造上の制限

### 特定の戦略の設定：登録

薬剤又は患者のレジストリは、最小化されるリスクの程度に基づいて適用される広範なコンプライアンスの手法である。レジストリは主にリスク評価に対して使用される傾向があるが、臨床データを単に収集するという目的ではなく、通常の臨床現場に存在するリスク最小化ツールを適用することが目的である場合は、レジストリはリスク最小化プログラムの一部である。この場合の筋書きは、「特定の医薬品を使用する前に患者登録をしなければならない」となる。

したがって、レジストリはそれ自体リスク最小化ツールではないが、リスク最小化活動を含んで管理された状況となっており、義務の場合と任意の場合がある。例えば、処方者のトレーニングを義務付け(例:認証処方者のレジストリ)、その後、このレジストリにリスク最小化ツールが結びつくとアクセス制限プログラムとみなされる。もし対策が任意であれば、教育プログラムとみなされることになる。

レジストリは、患者ベース、疾患ベース、医薬品ベースのものがあり、データ収集することが可能である、またリスク最小化の介入のコンプライアンスを確保するためにレジス

トリが導入された場合、すべてのリスク最小化プランと同様に、リスク最小化ツールとしての強度が増し、条件を満たさない場合には医薬品の使用が制限されることがある。

#### • 新規のリスク最小化ツールの開発

これまで効果的に使用されているリスク最小化ツールを同様のリスクを有する異なる医薬品に適応させて再適用する。しかしながら、リスク最小化ツールのタイプが新規リスクに対して新規又は未試行であるものが選択された場合は、プロトタイプが開発され、対象となる使用者群の個々の患者に対して反復検査が行われる。そのリスク最小化ツールが患者に対して情報的なものや教育的なものを含んでいる場合には、識字能力や計算能力の問題に注意して、情報のデザインや全体構成を検討することが重要である。リスク最小化ツールのプロトタイプは、形成試験と総括的（検証）試験のいずれをも実行すべきである。この段階でさまざまな定性的、定量的方法を使用することが適切である。リスク最小化ツールの最終原案を作成に引き続き、できるだけ「現実」に近い状況でパイロット試験を行い、このパイロット試験の結果に基づいて、有用性を最適化するために必要に応じてリスク最小化ツールを改変したり、修正したりする。人的要因による使いやすさ（human factors usability）においても、最善の方法（Best practice）を適用すべきである。

理想的には、製造販売業者（MAH）は、この過程に対して提案したリスク最小化ツールを実行及び本格展開するために数ヵ月間という十分な時間をかけるべきである。CIOMS VI<sup>⑥</sup>で推奨し、本書で詳述している（第4章を参照）ように、安全性管理チーム（SMT）がリスク最小化ツールの開発過程に関与するだろう。

地域/各国への導入がうまくいくようになるためには、実行可能性を早期に十分に理解するためにリスク最小化ツールを用いる国々の現場や地域の代表者や医療のKOL（key opinion leader）がこれに関与することが非常に重要である。例えば、リスク最小化プログラムのスクリーニング検査がある国々では「標準治療」であり、他の国々では「標準治療」でない場合は、患者及び医療従事者向けの検査に関する「情報用」資材と「教育用」資材に分けて、スクリーニングの実施可能性と習熟度に応じた資材の提供が必要である。スクリーニング検査を実施しない場合は、教育に力点を置いた資材がより適切である。

## 6 リスク最小化ツール選択の事例

### リスクの防止例

カルバマゼピンの曝露に伴い発現するスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及びそのより重篤な類型である中毒性表皮壊死症（TEN）のハイリスク患者を特定するバイオマーカー（欧州人ではHLA-A\*3101、アジア人ではHLA-B\*1502）の利用が報告されている<sup>12、13</sup>。各人種群でのアリルの存在とカルバマゼピン内服患者におけるSJS-TENの潜在的リスクの間には強い関連性が認められ、試験したアリルが陰性であった患者はSJS-TENを発現しなかった。複数の試験のうちの1件が実施された台湾では大部分の病院がリスク最小化ツールとしてバイオマーカーのスクリーニングを適用している。疫学的な予測では、これらの病院ではカルバマゼピンによるSJS-TENの発生率は大きく低下するとされている。しかしながら、特定のアリルのスクリーニングは現在の科学的知識に基づくと他の薬剤には適用はできないと思われる。

### リスクの緩和例

リスク緩和の例には、多発性硬化症の治療薬として開発されたモノクローナル抗体のナ

タリズマブ (Tysabri<sup>©</sup>) がある。ナタリズマブの投与では、まれではあるが、生命を脅かす可能性のある中枢神経系感染症の進行性多巣性白質脳症 (PML) が伴う。この進行性多巣性白質脳症の早期検出を容易にするために、製造販売業者は、医療従事者や患者を対象とした教育用資材といった追加のリスク最小化ツールを適切に配布している。これらの資材には、進行性多巣性白質脳症の発症を示唆する徵候や症状が記載されていると同時に、臨床的に疾患の徵候が示された場合には、鑑別診断が推奨されている。このリスク最小化ツールの目標は、進行性多巣性白質脳症の早期診断を推進することである。進行性多巣性白質脳症が早期に検出された場合は、ナタリズマブの投与を中止し、血漿交換によりナタリズマブを体内より除去することが可能となる。ナタリズマブは体内で非常に長時間効果を発揮するため、この治療は重要である。このリスク最小化ツールに加えて、製造販売業者は、治療期間（2年以上）、免疫抑制剤による治療歴、バイオマーカーの陽性結果（抗JCウイルス (John Cunningham virus) 抗体陽性）からなるリスク層別化アルゴリズムを開発した。このアルゴリズムでは、この3つのリスク因子をすべて有するとナタリズマブの投与中に進行性多巣性白質脳症を発症するリスクはかなり高くなると考えられ、医療従事者が患者にナタリズマブの投与を継続することのベネフィットとリスクについて情報提供し、患者と意見交換することを求めている。ナタリズマブのリスク最小化プログラムに関する詳細については、補遺3を参照のこと。

別のリスク緩和の事例は、トリメトプリム/スルファメトキサゾール (ST合剤) による臨床的な脱感作療法に関するもので、被疑薬の增量により副作用の解明を行った後に、脱感作療法で、副作用の緩和に成功した例である<sup>14)</sup>。ST合剤は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染患者などで発症する日和見感染症の防止に非常に重要である。この例のように、相当なベネフィットを有することが明らかな場合に、脱感作療法は特に重要なリスク最小化ツールとなる。この臨床的なリスク最小化手段は、薬剤と問題になっている疾患の徵候/重症度に依存する<sup>15)</sup>。この方法が使用経験や馴染みのない医薬品に適用される場合は、医療従事者向けの教育用資材を検討し、リスク最小化プランのなかに組み入れるべきである。

## 7 結論

通常の活動への追加を必要とする重要なリスクを管理する場合、リスク最小化は、患者の安全性と公衆衛生に顕著な影響を及ぼすため、リソース、時間及びさらなる開発を必要とする領域になってきている。このような場合、関連する遺伝子型の認識や他のバイオマーカーのようなリスク最小化に適用可能な科学が進展するであろう。さらに、現行のリスク最小化プログラムは、それ自体徐々に進化し、有効性を評価するフィードバックループに基づいて最良のリスク管理法を提示している可能性もある。

### 検討事項 :

- ▶ CIOMS IXは、リスク最小化プログラムを開発する場合に従うべき一般原則をまとめている。リスク最小化ツールを選択、開発する場合、製造販売業者は、規制環境、公衆衛生上の検討、利害関係者によるベネフィットとリスクの許容、ヘルスケアシステム、これまでの同一リスクと同程度又は同等の知識と経験といったいくつかの因子を検討すべきである。
- ▶ これらの原則は、リスク最小化プログラムのゴール、目標、対象を含む、世界戦略のための基盤を構築するだろう。
- ▶ 重要なリスクは、そのリスク最小化のために必要となるもの、そのリスクに最大の影響を及ぼし、最終的に医薬品の安全で効果的な使用を推進するために、どのようなツールを用いるべきかの視点から理解することが求められる。

- ▶ リスク最小化ツールの選択は困難な仕事であり、適用しようとするツールの長所と短所を理解することが必要である。
- ▶ 世界的なゴールや目標を含むリスク最小化の世界戦略では、各国でのリスク最小化プログラムの適用性や実行性について枠組みを提示すべきである。

### **提言**

- ▶ リスク最小化ツールの選択は、組織化されたプロセスに基づいて行うべきである。
- ▶ リスクは、ベネフィット・リスクバランスへの影響（潜在的も含め）を評価すると同時に、具体的な副作用の防止と緩和に関するリスク最小化戦略の効力を評価すべきである。
- ▶ 提案するリスク最小化ツールと戦略は、リスクの程度に比例すべきである。
- ▶ リスク最小化ツールの選択では、適切で、期待される効果を有し、目標に適応する一方で、重要な利害関係者やヘルスケアシステムに過度の負担をかけないことが重要である。
- ▶ リスク最小化ツールは、できる限り、既存の適用可能な規制の枠組みや患者ケアの環境、ヘルスケアシステムの中で適応するようにデザインされるべきである。
- ▶ ツール適用の初めの段階では、リスク最小化ツール（介入）はヘルスケアシステムにおける「標準治療」の一部であるべきであり、そのツールが標準治療でない場合、又は低いレベルの介入が無効と評価された場合に、リスク最小化のレベルを高めるべきである。
- ▶ リスク最小化プログラムの地域的又は国による変更は、そのプログラムの適応や導入に影響を与えるため、早期にこれらの面から検討することが重要である。
- ▶ すべての追加のリスク最小化プログラムに関する患者やヘルスケアシステムにかかる負担の要因を検討する必要がある。負担の要因は、医薬品へのアクセスと同時に、プログラムの有用性に影響を及ぼす可能性があるためである。

### **【参考文献】**

- 1) ICH Q9 Harmonised tripartite guideline: Quality risk management. EMA/INS/GMP/79766/2011. London, UK: European Medicines Agency, 31 January 2011.
- 2) Wood DF. ABC of learning and teaching in medicine: Problem based learning. BMJ. 2003, 326 (7384): 328-330.
- 3) Rodriguez E, Heaton S. Bayer Health Care's experience in drafting development risk management plans during the drug development process. Originally published in e-journal Drug Development. 2008, 54-55 (available from <http://webprofile.info/erodriguez/Heaton.pdf>, accessed 30 April 2014).
- 4) Hsu CC. The Delphi Technique: Making sense of consensus. Practical assessment research and evaluation (a peer-reviewed electronic journal). 2007, August, vol. 12, No. 10, (<http://pareonline.net/pdf/v12n10.pdf>).
- 5) Moore N. Assessing drug safety. BMJ. 2005, 330:539.3.
- 6) Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI. Geneva, Switzerland: CIOMS 2005.
- 7) West BC, DeVault GA, Clement JC, Williams DM. Aplastic anemia associated with parenteral chloramphenicol: Review of 10 cases, including the second case of possible increased risk with cimetidine. Reviews of Infectious Diseases. 1988, vol.10, No. 5:1048-1051.

- 8) Costedoat-Chalumeau N. Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report. *Cardiology*. 2007, 107: 73-80.
- 9) Kevat S, Ahern M, Hall P. Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1988, May-Jun 3(3):197-208.
- 10) Chandrika D. Language proficiency and adverse events in US hospitals: a pilot study. *International Journal for Quality in Health Care*. 2007, Vol. 19, No. 2: 60-67.
- 11) Reporting adverse drug reactions: Definitions of terms and criteria for their Use. Report from international working groups convened by CIOMS. Geneva: CIOMS, 1999.
- 12) Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011, 364: 1126-1133.
- 13) McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M et al. HLA-A\*3101 and Carbamazepine-Induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011, 364:1134-43.
- 14) Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000, September 85(3):241-244.
- 15) Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 August 24(3):425-443.

## 第4章 ガバナンスと実施

通常製薬会社である MAH の基本的要件は、組織を通したリスク最小化活動の効果的な実施をサポートするために、本社と支社における適切な内部ガバナンスと運営基盤を整備することである。ガバナンスは、グローバル、地域、国レベルでの一貫性のある基準を確保するために必要な、密接したポリシー、ガイダンス、プロセス及び監視に関連する。リスク最小化戦略は一般的に中央で決定されるが、支社/ローカルの運営会社により、地域及び国レベルで実施され、活動は、この責務を担う医療従事者と管理者により、「現実世界」下で行われる。したがって、前向きなコミュニケーション、役割と責任の明確な記載及び実施プロセスのモニタリングを含めた支社用ガイドラインの作成が非常に重要である。

本章の第一の焦点は、MAH としてリスク最小化プログラムの一貫性のある実施を制御、監視する責任を持つ製薬会社に焦点をおき、様々な点で実践的なアドバイスを提供することにある。一方で、本章は、グローバル、地域、国ベースでリスク最小化プログラムの効果的な実施に関心を持つ規制当局を含む他の読者にも参考になり得る。

### 1 一般的検討事項

限定された範囲の医薬品安全性監視活動と異なり、リスク最小化活動の開発、実施は、医療や規制当局等の外部の多様な専門家グループを一般的には巻き込む、特に「治験安全性最新報告 (DSUR)」(CIOMS VII 及び ICH E2F)や「定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)」(ICH E2C(R2))などの定期的報告の最近の進展を考慮して、強固な機能横断型の協働、コミュニケーション、及び調整や、より一層利用されるモデルが必要となる。

多国籍組織におけるさらなる課題は、特定の製品のグローバルな 中核をなすリスク最小化戦略/計画の実施である。合意されたグローバルまたは地域のリスク最小化プランに直面し、複数の支社及び販売会社（当局と合意された規制要件が必ずしも知られているあるいは理解されているとは限らない）が実際の実施に責任を負う可能性が高い。大部分が、医療システムや、規制上及び文化的な違いが妥当であったりなかつたり（例：承認薬へのアクセスを制限するための登録制度の利用）するような国レベルで実施されていることが状況を複雑にしている。それゆえ、ローカルのリスク最小化活動の実施方法におけるある程度の多様性が想定されており、全体的な計画の一部として管理されなければならない。システムの柔軟性によって、計画の中核目標と安全な使用の適切な条件が達成される必要がある。これは、EU のような地域に特に関係する。プロセスの一部として、ローカルの規制当局の点検と情報提供が含まれる。法令遵守の観点から、ローカル規制に関係なく個々の規制当局との合意は文書化されるべきである。この結果、本社における、及び支社とローカル運営会社にわたる、明確で有効な調整プロセスを確立することが重要である。

### 2 ガバナンスにおける検討事項

#### リスク最小化手順

CIOMS VI 報告<sup>1)</sup>が臨床開発中の安全性管理に対する体系的なアプローチを推奨したのと同じ方法で、CIOMS IX WG は、リスク管理計画全体と特にリスク最小化の実施に対し取り組むことを奨励する<sup>2~7)</sup>。

このアプローチの中心は、以下の手順の作成または設定である。

- ▶ 全体的なリスク最小化戦略(中核リスク最小化プラン)及びローカルレベルでその戦略を実施するための地域/国のリスク最小化プランデザインのプロセスを述べる。
- ▶ 特定の国において提案されたリスク最小化ツールの実用性を評価するために関係者からの早期の情報提供を可能にする。
- ▶ ローカルのリスク最小化プログラムの実施プロセスを述べる。
- ▶ リスク最小化活動の有効性及び実施の監視プロセスを述べる。
- ▶ ローカル（例：規制当局との）の決定や合意の文書化を含め、プロセスを通した役割、責任及び管理者制御を明確に定義する。
- ▶ グローバルでの中核リスク最小化プランの一貫性のある実施を確実にする。どこで薬剤が上市されようとも一貫性のある実施をサポートする明確な基準が重要である。例えば、中核リスク最小化策が特定の国の医療システムにおいて対応できない場合、安全な使用の条件が確保できない場合は(市販認可が得られたとしても)、企業は上市しないことを真剣に検討すべきである。
- ▶ 結果に対応するために、タイムリーで効果的な意思決定を可能にする。

手順には以下の項を含めることができるのではないであろうか。ただし、用語、委員会数、及び社内部署は企業毎に異なるであろう。

## 1 リスク最小化プロセスの概要

- 1.1 規制要件
- 1.2 デザイン及びリスク最小化ツールの選択
- 1.3 実施
- 1.4 評価報告

## 2 役割と責任（該当する場合）

- 2.1 グローバル安全性部門長
- 2.2 リスク管理及び薬剤疫学部署
- 2.3 安全性管理チーム(SMT)
- 2.4 リスク最小化デザインチーム
- 2.5 リスク最小化実施チーム
- 2.6 支社(該当する場合、支社長、医学部門長、ローカルのSMTを含む)
- 2.7 その他(例：ライセンスパートナー)

## 3 管理統制とガバナンス（該当する場合）（この章の別項を参照）

- 3.1 リスク最小化諮問委員会(専門的助言を提供する)
- 3.2 リスク最小化承認・監督委員会
- 3.3 ローカル・ガバナンス(例：リソースと予算の確保、実施におけるローカルの問題への対処)

## 4 デザイン及びリスク最小化ツールの選択（該当する場合）(第3章参照)

- 4.1 追加のリスク最小化活動の必要性の評価
- 4.2 中核リスク最小化戦略及び計画の作成
- 4.3 地域/ローカルのリスク最小化プランの作成
- 4.4 中核リスク最小化の戦略及び計画の再評価
- 4.5 リスク最小化プログラムの中止

- 5 有効性評価（第5章参照）
  - 5.1 評価指標を含む文書化及び追跡
  - 5.2 評価及び報告
  
- 6 実施（この章の別項を参照）
  - 6.1 リスク最小化実施チームの構成
  - 6.2 リスク最小化戦略のコミュニケーション
  - 6.3 支社のリスク最小化実施のモニタリング
  - 6.4 実施のための詳細なガイドンス
  - 6.5 監視を含む支社の実施

#### • 管理統制とガバナンス

製薬会社において、一貫性と基準遵守を確保し、教育活動及びベネフィット・リスク情報のコミュニケーションが適切で、内容面でバランスがとれていることをも含め、各国における実施を監視するために、本社によるガバナンスと監督が必要である。特に、患者と医療提供者に対する教育とその他のコミュニケーションを含めリスク最小化活動が商業的な目的を意図していないことを考えると、リスク最小化活動の完全性が維持可能で、規制当局に販売促進として実際されていないと認められることが重要である。

ガバナンス委員会の構造、構成、及び評価指標の作成と見直しの頻度は、企業規模、製品ポートフォリオ、企業構造、風土、専門知識、及びリスク最小化プログラムの性質、範囲及び期間によって決まる。小規模の企業では、一つのグループが、ガバナンスと専門的助言とともに扱っているかもしれない。それゆえ、CIOMS IX 作業グループは、個々の企業がどのようにガバナンス構造を組織化すべきかについて規定することは不適切と考えた。

- しかし、企業の規模や組織がどうであれ、以下のような管理者制御を考慮すべきである。
- ▶ 中核リスク最小化戦略と計画が、包括的で、医学的で、実際的で、明示された目標が達成できるようデザインされている。（中核リスク最小化プランの承認）
  - ▶ すべてのリスク最小化プログラム全体にわたり監督及び助言を行う。
  - ▶ 規制環境及び外部の期待を含め、製品と地域全体にわたって一貫性のある基準及び「学びの共有」を確保する。
  - ▶ 地域/ローカルのリスク最小化プログラムが、中核戦略/計画及び規制要件との整合を確保する。
  - ▶ 実施のための適切なリソースの確保を含め、計画されたツールの実施及び有効性評価に関する監督を確保する。
  - ▶ 責務を果たすために、内部にも外部にも提供可能な（好ましくはウェブ上の）適切な評価指標と追跡ツールを提供する。
  - ▶ 不備が確認された場合、適切な是正予防措置(CAPA)を含める。
  - ▶ 増大する実施上の問題に対処することができる。

#### • 実施の追跡と評価指標

リスク最小化プログラムの実施評価は、開始時から実施され、追跡されるべきである。リスク最小化活動の追跡は、ツールの配布により始まり、規制当局と合意の上定められた時点まで継続する。理想的にはリスク最小化プログラムの有効性はプロセスと成果指標を通して測定されるべきである。評価に使用される方法及びその信頼性も定期的に評価されるべきである(第5章を参照)。国内のローカルリスク最小化プログラム実施の開始日と終了日の全体像、ならびにローカルへの適応、その版数管理は、信頼できる追跡システム、できれば専用データベースの利用が必要である。他の方法で適切な追跡システムが整備されている場合は、これはすべての企業において必要ではないかもしれない。追跡システムにより、すべての利害関係者にローカルリスク最小化プログラム進捗の信頼できる情報及びデータアクセスが提供され、有効性評価に必要な重要なデータの提供が可能である。(図4.1「リスク最小化実施の概要」参照)

支社による実施の内容、時期及びコミュニケーションプロセスは、適切でタイムリーな評価指標の作成のために明確に把握されなければならない。ローカルまたは地域レベルで規制当局に合意したが未達のマイルストーンといった実施上の問題が生じた場合、未達の理由を文書化し、CAPAが実施されなければならない。評価指標とCAPAの見直しの頻度がいかほどであれ、EU-RMP/REMSの更新やPSUR/PBRERの当局への提出などのマイルストーンや責務と可能な限り時期を合わせることが望ましい。

以下の例は、実施に関して機能しているかどうか評価できるよう評価指標をシステムに組み込むことがいかに重要かについて述べる。リスク最小化の実施の有効性評価を含める方法について、第5章に詳細な提案を述べる。

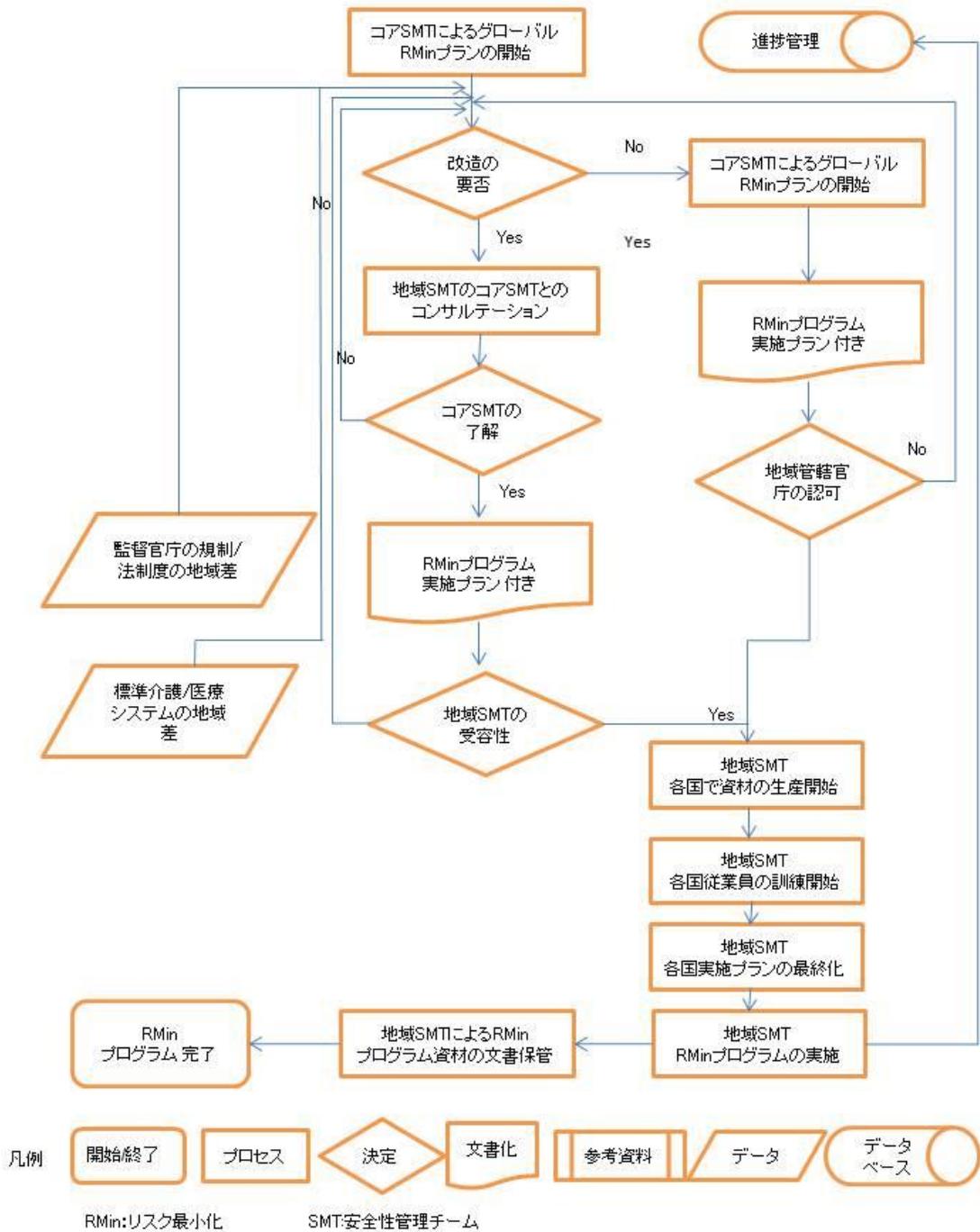


図4.1 リスク最小化実施の概要

図9 図4.1 リスク最小化実施の概要

**Box 4.1: 評価指標を組み込む必要性の例**

表 1

処方前に患者の適格性を判断する医師によるスクリーニングを含む、自社の新製品(「薬剤 X」)に関するリスク最小化戦略を作成した製薬会社「PharmaCo」の例を挙げる。標準化された包括的な方法での医師によるこのスクリーニングを支援するために、PharmaCo は医師用スクリーニングチェックリストを作成した。このチェックリストは改訂されいつて、小規模で適切な設計された試験的研究で効果的であることが分かった。

リスク最小化が開始されてから 18 ヶ月後に、いくつかの報告で、「薬剤 X」の新しい患者がかなりの割合で、適切な対象者ではないことが示された。表面的には、この結果は、医師用スクリーニングチェックリストが、「薬剤 X」については効果的なリスク最小化ツールではなかったことを示唆している。しかし、詳細な調査により PharmaCo 社は、処方者がかなりの割合でスクリーニングチェックリストを受けとっているなかったという事実を確認した。さらに、受け取っていても、使用しなかった、または一部しか使用しなかったものが大部分であった。受領したか否かとは別に、不適切な使用には多くの理由があった。それには、厳密な患者のスクリーニングの重要性に関する処方者側の理解の欠如、チェックリストを記入するには診療の予約時間が不十分、及び「薬剤 X」の対象かもしれない患者のカルテに、スクリーニングチェックリストのコピーを挿入することへの臨床スタッフ側の抵抗といったことが挙げられる。このような場合、実施プロセスについての知識が無ければ、リスク最小化の有効性に関して誤った結論が導かれる可能性がある。

### 3 実施上の考慮

- **コミュニケーション**

リスク最小化プランの立案、実施には、社内での多様な専門家グループ及び複数の部門にわたる協力が含まれる。新しい業務体系と継続的な協力を支援する新しいプロセスを確立する必要がある。

社内の利害関係者を教育するプロセスは早期に始めるべきであり、上級管理職の支援と理解が重要である。社内の利害関係者は、何がリスク管理とリスク最小化活動に含まれ、なぜ実施する必要があり、どれくらいそのような活動が組織全体に対して価値があるかについて教育を受けるべきである。この情報提供において、以下を考慮することが重要である。

- ▶ 過去の継続的な組織的な変更管理の経験を基礎とする
- ▶ 対象者は、本社/支社のライセンス契約に基づくマーケティング及びビジネスパートナー、医学部門、上級管理職、法務部門、コンプライアンス担当役員、品質部門、ローカルの薬事・医療・安全部門担当者と多岐にわたるべきである。
- ▶ コミュニケーションは対象者に合わせるべきである。医学・薬事部門の担当者に効果的なことが、営業社員にはそうではない場合もある。
- ▶ 様々な適切なコミュニケーション・チャンネルが考えられる。場合によっては、書面でのコミュニケーションで十分であるが、対面のコミュニケーションが望ましい場合もある。
- ▶ 財務課題は早期にコミュニケーションされるべきである。費用がかかるリスク管理プログラム実施に責任をもつ予算管理者は、適切な費用を含むリソースを長期の予算期間の中で計画できるようにできる限り早期に関係者に知らせておく必要がある。

ラベリングを超える追加のリスク最小化活動は、ほとんどの国々の大部分の製品について一般的には必要とされない。結果的に、リスク最小化戦略と計画の作成と実施は、必ずしも日常的、一般的に、発生することではない。こういった状況下で、また担当者の交代を考慮に入れると、新しいリスク最小化プログラムを実施する必要がある場合は、本社及び支社レベルにおいて、社内のコミュニケーションと再教育を繰り返すことが必要となる。

### ・ 社内のインフラとスキル

定型的業務である処方情報や患者向添付文書を超えるリスク最小化プランの立案には、正しいスキルセットが社内で入手できること、あるいは外部専門家または契約上の取り決めを通して利用できることが重要である(第1章の図1.1を参照)。CIOMS IX 作業グループは、CIOMS VI が提案した、組織横断的な安全性管理チーム(SMT)が、市販後も継続すべきであり、グローバルリスク管理戦略と計画を提案し、作成する中核となるべきと考えている。しかし、このことを推奨するにあたり、複雑なリスク最小化戦略(例:複数の追加のリスク最小化活動の要求)を作成するために必要なスキルセットは、安全性・薬事・医学部門における従来からのスキルセットを越えて拡大する可能性が高いと作業グループは考えている。リスク最小化プランの範囲、デザイン、通常の SMT 活動を越える実施活動を考慮に入れ、複雑なリスク最小化戦略の策定では以下を検討する。

- ▶ リスク最小化戦略の必要性評価
- ▶ 適切な、教育ツール、コミュニケーションツール、その他のリスク最小化ツールのデザインと開発
- ▶ 適切で実施可能な試験的ツール
- ▶ リスク最小化戦略の有効性を評価するために必要な方法の適用
- ▶ 適切な評価指標及び追跡ツールのデザイン

例えば、リスク最小化を目的とした効果的なリスクコミュニケーションツールを開発する際に、患者及び医療従事者への教育ツールの展開と提供のために他の部署(例: メディカル・アフェアーズ及び営業/マーケティング部門)の専門性を利用することも考えられる。しかし、本章で既に述べたように、リスク最小化の教育資材が販売促進のものとならないように、完全に企業ガバナンスの監督下で作成されるように徹底することが重要である。

これらの考慮の結果、CIOMS IX WG は、さらなる専門性が必要となるだろうと考え、SMT の中核機能をサポートし、高める、「リスク最小化専門家」の役割の出現を予見する(第7章も参照)。そのような専門家が製薬会社に存在するかどうかにかかわらず、リスク最小化戦略及び関係する計画の作成と実施の責務を持つチームは、コミュニケーションの専門知識、行動科学、FMEA、その他の調査方法を含めた、第7章に詳しく述べる複数の分野と方法論を取り入れた知識または関連スキルをもつか、アクセスできることが必要となるであろう。

リスク最小化の科学を専門とした独立した部門を設立するという究極の体制も選択可能である。理想的には、この部門は、組織の営業部門から独立し、独自の予算、スタッフ、報告体制をもつべきである。このアプローチは、プログラム全体に及ぶ高い基準と一貫性を保ち、「リスク最小化」を装って製品販売促進が行なわれていないと外部から見られるようにするという観点から、有利であろう。しかし、ほとんどの企業においてこの体制は実際的ではなく、実現可能ではない。結局、製薬会社のリスク最小化体制の選択は、企業の規模とそのポートフォリオ、ならびに実施中のリスク最小化プログラムの数など多くの要

素によって決まる。

### • ローカルでの実施

ローカルにおける中核リスク最小化プランの実施は、正式な要件がない国々であっても、また欧州のような地域内であっても、実務上の課題が生じることが多い。例えば、中央承認された製品の EU-RMP が、PRAC と CHMP の検討結果に従って EU レベルで合意されている。しかし、EU-RMP の一部の内容は、医療システムを含むローカルの事情により、国レベルでは実現可能でないこともある。一方この状況に対処するために EU のガイドラインに規定があるが、どのように実施するか、どのような変更が必要か、また、どのように文書化するかに関する国家間の折衝と合意がやはり必要となってくる。

中核リスク最小化プランを実施する際に、特にプランに関するローカルの規制要件がない国では、グローバルの SMT は支社のローカルの知識に頼ることになり、リスク最小化プログラムの結果に関してローカルの SMT（または同等のもの）との緊密なコミュニケーションとそこからの早期の情報提供がなされるべきである。中核リスク最小化プランは、実施、ベネフィット・リスクバランスの受容性の潜在的な違い、国または地域内で特定のツールまたはツールセットの利用可能性、及びローカルレベルでのプログラムの有効性の評価といった点から特に重要である。

理想的には、中核リスク最小化プランは、ローカルの事情に適応する中核リスク最小化プラン（適切なリスク最小化ツールを含む）のローカル版の作成を含むべきである。最低限、中核プランのローカルでの修正は文書化されるべきである。後者は、ローカルレベルで効果的なプログラムを作成するために必須であり、ローカルプランの作成と実施に関するローカル支社との緊密な双方向のコミュニケーションは重要である。

実施の第 2 段階は、ローカルチームがどのようにリスク最小化プログラムを実施するかに関する業務手順である。そのようなものとして、ローカルに必要な適応をさせ、配布し、実施するプランができ、必要な場合にはローカルの規制当局の承認がタイムリーに得られるように、ローカルチームは配布前にリスク最小化ツールセット（例：教育パッケージ）の最終版を、必要とする。

複数国の所轄当局とのやりとりの必要性とリスク最小化資料承認にかかる時間の相違を考えると、欧州のような地域における異なるタイムラインの影響を軽視すべきではない。これらの段階をすぎると、ローカルでの資料作成と医学部門を含む企業関係者の教育、及び配布プランの実施が始まる（図 4.2 参照）。教育には、本章の初めで述べたように情報追跡やその他の評価指標も含めるべきである。

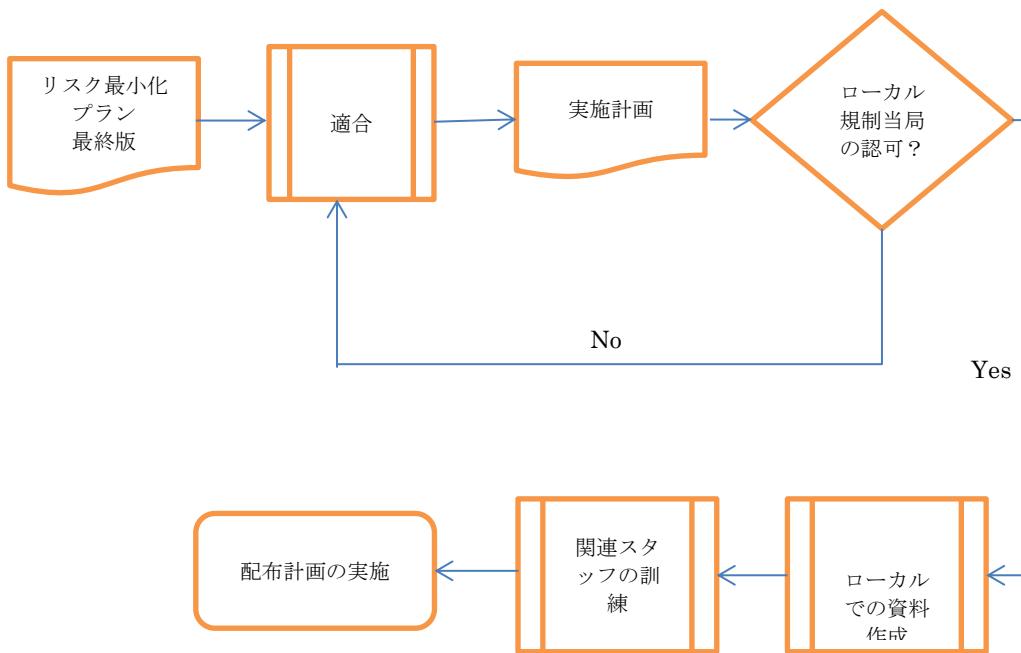


図10 図4.2：地域レベルにおける実施ステップ

製薬会社がローカルの実施プランが必要であると考える場合、以下の点を含めることを検討すべきである。

- (1) 目標；達成しようとしている活動は何か。（例：定期的な肝酵素モニタリングを確保するための医療従事者への詳細なガイダンスの提供）
- (2) 目的；何を達成しようとしているのか。（例：医療従事者が定期的な肝酵素モニタリングを行い、肝不全の発生を減らすために適切な措置をとる）
- (3) 成果；短期的な成果は何か。（例：肝酵素機能モニタリングの重要性に関する医療従事者に対する教育）
- (4) 活動；何を行う必要があるか。医療従事者へどのようにして普及するか。（例：医療従事者用教材の作成）
- (5) 情報提供；プロジェクトを達成するために必要なリソースとスキルは何か。（例：文章作成能力、教育についての方法論、利害関係者との関わり）

## 4 結論と提言

- ▶ MAHは、以下を提供し、確保する適切なガバナンス体制を作るべきである
  - プロセスの承認、助言、監督
  - 中核リスク最小化の戦略とプランの承認
  - ローカルプログラムと、中核戦略、中核リスク最小化プラン、規制要件との一貫性
  - ローカルの実施に関する強固な追跡システム
  - 適切な評価指標とCAPA及びそれらの定期的な見直し
- ▶ 実施と評価のための適切なリソースを配分すべきである。
  - ローカルレベルとグローバルレベルで配分する。
  - 問題解決（グローバルレベルで）ごとに配分する。

- ▶ 評価指標とCAPAの見直し頻度がどうであれ、EU-RMP/REMSの更新やPSUR/PBRERの当局への提出などの重要な規制当局のマイルストーンや規定と合わせることを推奨する。
- ▶ 製薬会社は、各専門家の機能横断型の協働をはぐくみ、従来は必ずしも必要とはされなかった新しいスキルセットを取得する(またはそれにアクセスできる)必要がある。
- ▶ リスク最小化戦略を実施する際に、MAHは以下を確保しなければならない。
  - 中心となる社内の利害関係者の教育及び適切なスキルセットの入手を含む、適切な社内コミュニケーションとインフラ
  - 中核リスク最小化プラン及びツールの作成、支社が利用する教材の提供、ローカルレベルでのリスク最小化活動の実施を評価する追跡手順の制定を含む、ローカルでの実施のサポート。

### 【参考文献】

- 1) Management of safety information from clinical trials. Report of CIOMS Working Group VI. Geneva, Switzerland: CIOMS. 2005.
- 2) Dusenbury L, Brannigan R, Falco M, Hansen W. A review of research on fidelity of implementation: Implications for drug abuse prevention in school settings. *Health Educ Res.* 2003; 18: 237-256
- 3) Dana A, Schneider B. Program integrity in primary and early secondary prevention: Are implementation effects out of control? *Clin Psychol Rev.* 1998; 18: 23-45.
- 4) Elliott D, Mihalic S. Issues in disseminating and replicating effective prevention programs. *Prev Sci.* 2004; 5(1): 47-53.
- 5) Carroll C, Patterson M, Wood S, Booth A, Rick J, Balain S. A conceptual framework for implementation fidelity. *Implementation Science* 2007; 2:40 (<http://www.implementationscience.com/content/2/1/40>, accessed on 19 Apr 2012).
- 6) Feldstein AC, Glasgow RE. A Practical, Robust Implementation and Sustainability Model (PRISM) for integrating research findings into practice. *The Joint Commission Journal of Quality and Patient Safety.* 2008; 34(4): 228-243.
- 7) Forgatch M, Patterson G, DeGarmo D. Evaluating fidelity: Predictive validity for a measure of competent adherence to the Oregon model of parent management training. *Behav Ther.* 2005; 36(1): 3-13.

## 第5章 リスク最小化の有効性評価

### 1 緒言

リスク最小化プログラムは、公衆衛生を先導し、これにより、患者や医療従事者の行動に良い影響を与える、その結果、患者の転帰を改善に導くことが期待される。この章の命題であるリスク最小化戦略の有効性評価は、10年以上、規制当局により話題にされていることである<sup>1-3)</sup>。しかし、どのようにすれば実施出来るか、あるいはどのように実施すべきかについて書かれた限られたガイダンスはあるが、その方法については最近のリスク最小化に関するレビューにて欠陥があると提言されている<sup>4)</sup>。

この章の目的は、リスク最小化のツールや介入、プログラムについて、その有効性を評価するための計画プロセスについて描くことである。この計画プロセスは、複数のレベルで健康と行動を評価するための段階的なアプローチに参加者を導くよう設計されている。MAHはRMPに追加のリスク最小化活動の有効性の評価方法を定める必要があるが、医療従事者や患者が含まれる場合は、評価プロセスにおける追加の負担についても念頭に置いておくことが重要である。

20世紀後半に初期の計画システムが開発されて以降<sup>13-15)</sup>、様々な構造化された概念的なアプローチが台頭してきている<sup>5-12)</sup>。これらのシステムには、(1) 目的とする結果に影響を与える因子を特定すること、(2) リスク最小化活動が、現実に、それら因子や結果にどのような影響を与えたのか考察することが含まれている。これら2つの要素は、これ以降にこの章において提言されるリスク最小化の有効性の評価に関する方法論の基本となる。しかし、リスク管理の分野が進化の過程にあることや、方法論的なフレームワークが複雑であることから、リスク最小化プログラムの有効性を評価するための研究を立ち上げ、実施し、承認することに関係する全ての利害関係者は常に実践的であることが求められ、評価は可能な限り簡単で確実なものでなければならない。

### 2 研究計画書の検討事項

追加のリスク最小化の有効性の研究を計画する段階から、成功を示す成果指標の修正や達成レベルを考慮すべきである。リスク最小化活動（1つ以上のツールを含む）あるいはプログラム（1つ以上の活動を含む）の有効性評価に関する次の段階は、研究計画書を作成することである。この計画書を作成する過程において、プログラムの成功を評価あるいは監査するための評価指標と閾値を特定することが、一つの鍵となる<sup>1,16,17)</sup>。理想的には研究計画書は、リスク最小化プログラムが地域や国レベルで実施される前に作成されるべきある。この計画書の基本的な構成要素は、REMSやそのサポート資料<sup>16)</sup>、あるいはEU RMPのPart III.2 Pharmacovigilance Planに記載され、計画書自体はEU RMPに添付される。EUでは、リスク最小化活動（リスク最小化プログラムの中の一つあるいは複数の活動）の有効性を評価するために実施される研究は、追加の要求事項である Post Authorisation Safety Studies (PASS)として法的に定義される<sup>18)</sup>。

研究プロトコールが理想的に含むべき事項をTable 5.1に纏める。提案されたリスク最小化プログラムについて、論理的根拠を提示することが目的であり、次の事項を含む。

- (1) プログラムやプログラム中の個別活動の性質と構成：申請者によって選択されたリスク最小化戦略であり、適当と認められる場合は国や地域で異なるものになる。

(2) 活動やプログラムの全般的な成功の評価方法：提案する評価方法（もしあれば比較対象を含んだデザイン）<sup>4)</sup>や選択された指標の論理的根拠（収集されるデータの種類）、意図しない結果、望ましくない結果の評価計画、解析時期と研究期間が含まれる。

表 5.1：計画書作成時の留意分野

分野	留意点
構造	▶ リスク最小化プログラムに含まれる活動やツールをその目的と一緒に記述し、理論的な根拠を示す
デザイン	▶ もしあれば比較対象も含めた研究デザインの鍵となる概要と、計画されている研究期間を示す
過程の指標	▶ 選択した指標が活動の目的に対して妥当であることを示す ▶ 選択した指標の適用範囲、利用方法あるいは維持管理（すなわち頻度や期間）について示す
成果の指標	▶ 成果の指標には、認識や自覚、姿勢、行動意図、実際の行動が含まれる（例：患者カウンセリングの実施）。これらはリスク最小化活動の性質に依存する。 ▶ リスク最小化プログラムの成功に関連する成果指標には、例えば、患者の転帰、禁忌薬剤の投与割合、罹患率及び死亡率が含まれる。
分析	▶ 成果測定（成功閾値を基準とした測定） ▶ データが集積される時点 ▶ 実施される解析 ▶ 解析対象となる地域や国 ▶ 解析に含まれるその他のパラメータ

このように、研究計画書には、(a)プログラムの全般的な目標と選択されたエンドポイントの説明、(b)プログラムを構成している様々な活動（詳細については第3章を参照）、(c)各活動の目的やリスク最小化の対象（活動の対象者。例：患者、看護師、薬剤師、医師）(d)使用されるツール（例：チェックリスト、ウェブサイト、調査、その他のメディア）が記載されるべきである。

これに加えて、研究計画書中の解析計画には、まとめて参照できる成果指標を参照すべきである。これらの成果指標は2つのカテゴリーを1つにできる<sup>19)</sup>：

- ▶ 過程の指標は、医療従事者や医療システムにおいて責務を有する他の団体による活動が確実に実施され、提供されているかをモニタリングするものである。過程の指標をモニタリングすることは、現場において、どの程度うまく活動の各段階が実施されているか、活動が意図された通りに実施されているかどうかの推定することを目的としている。これらはまた、関連する利害関係者によるリスク最小化活動の実施や提供の改善につながる是正措置の基となる。
- ▶ 成果の指標は、リスク最小化プログラムの全般的な成功を測定するために用いられる固有の、測定可能な、経時的安全性のエンドポイントである。

さらに言えば、個々の活動やプログラム全体の成果を評価するために選択された指標は、関連があり、明確に規定され、感度が高く、信頼出来、エビデンスに基づき、客観的で、

そしてそのプログラムに適合したものでなければならない<sup>1)</sup>。研究計画中の解析プランでは、成功を結論づけると考えられる有効性の閾値（補遺1 用語集 参照）、成果指標による分析を実施する時期、解析対象となる国や地域についても言及すべきである。

この章の残りの部分では、全般的なガイドとして、Russell Glasgow's RE-AIM framework planning model を用いた研究成果について詳細に記述する<sup>8-9)</sup>。

### 3 研究の成果と結果の評価

概して、リスク最小化プログラムの全体の有効性の包括的な評価において、そのプログラムの中でいくつかの異なる視点から成果を測定される。これからの議論の中では、RE-AIM（これは、Reach, Efficacy/Effectiveness, Adoption, Implementation, Maintenance の略である）フレームワークにおいて鍵となる視点について記述する（表5.2）<sup>8-9)</sup>。RE-AIMは、評価デザインの指針として使用されるフレームワークの一つである。殆どのフレームワークは、以下の同じあるいは類似した概念を用いている。（1）到達：意図された対象集団に対してプログラムがどこまで到達したか、（2）効果：主要な評価の計測に与えた効果（すなわち、患者の健康状態に影響を与える行動の変化）とへ医療システムへの負荷などの程度か（第3章 負荷 を参照）；（3）導入：対象集団や施設においてプログラムへの参加にどこまで合意されたか；（4）実施：プログラムがデザインされた通りにどの程度実施されたか、費用はどの程度か；（5）維持、すなわち遵守：活動がどの程度、忠実に継続的に実施され、提供されてきたか；RE-AIMモデルでは、有効性判定する際には、効果と実施が相互に影響し合う<sup>8)</sup>。

**表 5.2: RE-AIM モデルにおける公衆衛生の活動を評価するための 5 つの視点**

視点	定義
到達	リスク最小化プログラムにおける参加者（例：患者、医療従事者）の人数、比率、代表性。到達範囲や分布とも言う。
効果	主要な研究成果指標、生活の質、潜在的な悪影響の変動
導入	リスク最小化プログラムへの参加に合意し、対象者へ提供した集団の人数、比率そして代表性
実施	対象者へ意図したとおりに活動が提供された程度及び実施費用
維持	期間を通じて活動がデザインされた通りに提供された程度

繰り返し実施する観点からは、リスク最小化プログラムの費用や費用対効果は重要であるが、この問題を詳細に議論することはこの章の範囲を超えている。詳細は、一般的な教科書を参考すること<sup>21)</sup>。また CIOMS WG IX ではこの分野は更なる経験が必要とされる分野であると考えている。

### 4 リスク最小化活動の実施精度の評価

リスク最小化プログラムは、地域社会や州、国、地域あるいは国際的なレベルで実施される一貫し、体系化された活動の集合体である。実施精度とは、提案されたリスク最小化プログラムが実際の現場で、どの程度意図された通りに実施されたかである。

他の公衆衛生の活動と同様に、リスク最小化プログラムがどの程度意図された通りに実施されたかが、その成功にとって重要である<sup>13-14, 22-24)</sup>。実施精度を評価しなければ、リスク最小化活動が有効ではなかった場合に、活動が不十分であることに起因しているのか、あるいは、活動のデザインの不備に起因しているのかを判断できない。逆に、結果がよかつた場合、その成果を更に改善することができたかどうかを知ることは出来ない<sup>25)</sup>。よつ

て、リスク最小化活動の有効性を正確に理解するためには、実施過程自体の明確な理解が求められる。

実施過程の評価には、少なくとも実施精度の鍵となる表 5.3 に示した四領域について述べる必要がある<sup>13, 25)</sup>。四領域は、曝露（すなわち、Knutson<sup>13)</sup>と Carroll<sup>25)</sup>によると患者に提供された量；あるいは用量）、内容、頻度、期間（最後の 2 つは、合わせて利用とも呼ばれる）である。合わせて対象となる医療圏（例えば、都市か地方か、一次医療か病院か、一次病院か二次病院か三次病院か）、実施者（例えば、開業医、専門家、医師、薬剤師あるいは看護師）、知識（例えば、臨床上の問題そのものの理解），必要とされる特別なスキルについて述べる必要があるかもしれない。

他の公衆衛生の活動と同様に、リスク最小化プログラムが意図された通りに実施される度合いは、提供されたプログラムの質と、関与のレベル、リスク最小化プログラムを実施するためのリソースの妥当性により決まる。最適なプログラム実施に対して障壁となる一連の要因に関するデータの収集やそれらの継続的な評価は、根本原因解析に情報を与え、前に進めるためにプログラムの実施やデザインの改善に関する情報を提供する上で必要かもしれない<sup>26)</sup>。

リスク最小化の曝露、内容、頻度、期間のような過程指標は、リスク最小化プランがデザインされた通りに実施されたどうかについての記述を助ける。多くの指標は時間経過と共に計測されるが、いくつかの指標はある時点において計測される必要があるかもしれない。前述のリスク最小化の過程を評価する指標のうち、最適な状態に至らない実施内容は、プログラムをより有効に前に進めるよう修正される時の良し悪しを見分ける見識を提供できる。継続的な品質改善サイクルの一部として、プログラム実施中に迅速に是正措置は取られるべきである<sup>1)</sup>。

**表 5.3：実施精度の評価における主要分野  
(Knutson<sup>13)</sup> 及び Carroll<sup>25)</sup>から改変)**

分野	説明	評価方法の例
曝露*	リスク最小化活動の全ての要素は対象者へ完全に提供されたか	郵送、ウェブからのダウンロード、調査、実施ログやその他の管理記録（活動が提供された時間や対象者へ提供された活動の構成要素の数がわかるもの）
内容	リスク最小化活動において、実際に提供された情報、スキル、知識が、元々デザインされた活動の内容や目的にどの程度合致していたか	フォーカスグループ評価
頻度	リスク最小化活動は、元々デザインされた決まった頻度で、一貫して対象者へ提供されたか	利害関係者の行動調査、カルテや患者日記の調査、薬剤使用研究、ウェブを介した双方向のチェックリスト
期間	リスク最小化活動は決まった期間、一貫して提供されていたか	上述の方法をにおける評価指標の時間的なサンプリング

\*曝露は CIOMS IX において、リスク最小化活動を提供された量という意味で使用されてい

る。これは Knutson<sup>13)</sup> 及び Carroll<sup>25)</sup>によると用量とも呼ばれている。

以下の事例は、これらの概念を示すことを助け、アメリカにおける最近のリスク最小化プログラムの評価に基づいている<sup>27)</sup>。この特別なリスク最小化プログラムは、以下の要素を含んでいた。1) DHCP レターの配布; 2) メディケーションガイドの送付; 3) 薬剤のリスクについて医師が患者に説明したこと示すステッカーの医師による処方箋への添付; 4) ステッカーが添付されていない処方箋に対して薬剤を渡さないこと等の薬剤師の教育。

評価は、この特別なリスク最小化プログラムの効果を評価するために実施した調査をもとにしている。20 の州からランダムに選択された 5,000 名の公認薬剤師うち (U.S. Census Bureau categories に基づく地理学上の 4 つの地域から 1,250 名ずつ)、全部で 2,052 名が回答した (回答率 : 41%)。回答した薬剤師のうち、18%が、DHCP レターを受け取っていないと回答した。提供を追跡する他の情報は収集していないので、薬剤師が確かに DHCP レターを受け取っていないのか、あるいは受け取ったことを覚えていないのか判断出来なかつた。29%がメディケーションガイドに精通していないと回答した。更に、活動としてリスクを伝えたことを示すステッカーを処方医が処方箋に添付することを求められているにも関わらず、41%がステッカーのない処方箋を受け取ったと回答した。最後に、45%がステッカーが無くても薬剤を処方した。リスク最小化活動の実施におけるこれらのギャップを知らないと、実際にはリスク最小化プログラムが最低限は実施されていたが、リスク最小化プログラムが適切にデザインされていなかったという間違った結論が導かれる。

しかしながら、特定の状況では、すべてのパフォーマンスの測定値を得る必要は無いかもしれない<sup>(8-9)</sup>。例えば、国や地域内で医療システムの構造がとても似ていて、リスク最小化過程が既に試験的に成功している場合は、実施過程の調査レベルは系統立っている必要も、完全である必要もないかもしれません。継続的な実施過程のモニタリングは、十分な有効性が証明されたプログラムに直面すると、かなりの費用が掛かることになる。

#### • 曝露

リスク最小化の曝露とは、対象者が、リスク最小化戦略の意図された構成要素全てについて、どの程度受け取ったかあるいは曝されたかどうかである。例えば、リスク最小化戦略として、患者は毎月の診療所の訪問時に、カウンセリングを受けることを規定していたが、医学チャートの記録によると、実際には、カウンセリングは 6 ヶ月に 1 度しか実施されていなかつた場合、曝露に関する活動の実施精度は、低かったと確認されることになるであろう。特定の部分集団を含む対象者が、十分な活動に曝露されていることを保証するために、理想的には、リスク最小化活動が開始されたらすぐに一定の間隔でリスク最小化の曝露をモニタリングすべきである。

リスク最小化活動の曝露は、プログラムの参加者が、リスク最小化活動の資材やツールから影響を受けるためには、物理的にこれらに曝される必要がある、という考えに基づいている。関連する考え方として、プログラムへの参加が適切である集団と比較して、参加者への「到達」やその「代表性」があげられる。到達の測定には、最終的な対象者の詳細が必要である。例えば、その国の全ての神経科医へ郵便あるいは電子メールで教育資材を届けるために、正確な住所が掲載された完全なリストが必要である。到達とは、全対象神経科医のうち、実際に教育資料を受領した神経科医の割合を測定することである。

サンプリング方法とサンプルが全ての参加者の適切な代表集団である（すなわちバイアスの掛かったグループではない）ことに対する論理的根拠を、リスク最小化研究の計画書に記載すべきである。医療従事者のうち、広範囲な対象者におけるリスク最小化のための配布文書を評価するためには、全ての意図された対象者の受領確認が必要であろう。また

看護師、薬剤師、開業医、広く認知された専門家を、都心及び郊外からサンプリングするために、地理学的なサンプリング手法といったアプローチも必要であろう。

### ・ リスク最小化の要素

リスク最小化プログラムの参加者の中で特に患者は、背景や知識が大きく異なることから、理解のレベルが異なることがある。リスク最小化活動を実施する前に、全対象者の中からサンプルリングし活動の内容をテストして、要求される知識を伝達するレベルにあることを確認する。そのことにより対象者が資材を理解し、それに従って行動する可能性を高める。これにより、対象者のリスク最小化活動に対する「受け入れ」や関与を深めることもできる。例えばリスクメッセージや望ましい行動に関する指示といった他のいくつかは、知識調査や事例研究を用いて評価されるだろう。対象集団が本質的に変化しない限りは、ツールの文面と内容の適切性の再評価のために、内容を定期的にモニタリングする必要はない。

### ・ リスク最小化の利用（頻度、期間）

利用頻度は、リスク最小化活動が、元々の計画通りの頻度で提供された範囲で示す。新しい活動への取り組みは、対象集団の受け入れ度合いと活動自体の受け入れやすさに依存する<sup>25)</sup>。様々な要因（例えば、心理学的、社会学的、文化的、技術的あるいは経済的な要因）が、現場への活動の提供を遅らせたり妨げたりするかもしれない。よって、参加者の利用状況（取り組み）は、実施精度を調査するいかなる過程においても重要な検討事項である。利用の評価には、期間中に対象者へ提供された活動の量（総量、頻度）を測定し、行動意思が実際の行動（活動）へどの程度うまく結びついたかを評価することが含まれる。

利用の評価は、到達とは異なる評価視点をもつ。利用の評価と到達の評価の二つのパラメータを合わせると、活動がどの程度プログラムに寄与したか予測できる。例えば、ある一定の到達を示す場合、高い利用率を示す集団は、低い利用化率を示す集団よりも、活動へ貢献が大きい。当初規定された頻度と期間でリスク最小化活動が提供されることとは、活動の成功に重要であり、そのため、期間中に利用を測定し、モニターすることが必要である。

## 5 リスク最小化プログラムの有効性評価

リスク最小化プログラムにおけるリスク最小化戦略の全般的な影響を評価することは、その有効性を評価する中で極めて重要な段階である<sup>8-9)</sup>。複数の評価戦略、データソース、調査デザインがあり、これらは、対象とした安全性に関連する成果という点で有効性を評価するために、個々に、あるいは組み合わせて使用することが考慮されるが、いずれもバイアスがないわけではない（表5.4参照）。この点について、FDAは、重大なリスクのリスク最小化プログラムを評価するために、少なくとも二つの異なる定量的、代表的、そしてバイアスが最小化された評価の手法を、評価計画書に含むことを提案している。

既に述べたように、計画書には、成功と判断するための事前に規定された成果指標<sup>8-9、19)</sup>や閾値と共に、評価デザインと詳細な解析プランを記載すべきである。医学的に意味のあるリスク予防あるいは緩和のエンドポイント、例えば、意図された行動の変化、対象とした安全性に関連した成果の改善という点で、リスク最小化戦略が有効であるという根拠を、成果指標が示さなければならない。リスク最小化戦略の有効性を示すことを目的として研究をデザインする際には、適切な成果指標、対照、成果の物指及び分析時期の選択が鍵となる。対照を研究に含めたいと望んでも、常に可能では無いことは認識すべきである。有効性を評価する際に考慮すべき主な要素を以下に概説する。

## 有効性を測定する適切な成果指標の選択

測定に適している指標として罹患率や致死率がある。関連する成果指標は、リスク最小化プログラム全体の目標と一致し、特異的で、測定可能で、期限が定まった安全性に関する成果（いくつもの安全性のエンドポイントを纏めた包括的用語）を参照している。これらは、医学そして公衆衛生の観点から、リスク最小化プログラムの成功を判断するために最も意味のある指標であるといふこともできる。

成果指標は、臨床上のハードエンドポイントの直接測定である場合や、受け入れ可能な代替エンドポイント（例えば、心臓病リスク変の代替としての血圧測定）であることもある。最小化されるべきリスクが稀である場合、類似した重要なエンドポイントを組み合わせた複数の指標を混合した指標を、一つの成果指標として用いることもできる（例えば、循環器系による死亡、致死的でない心筋梗塞や脳卒中を合わせて「主要な心臓有害事象」という指標）。対象とした安全性に関連した成果が稀であったり、関連する成果指標を纏めることでリスクがより理解できる場合には、一般的にサンプルのサイズを小さくしたり、それによる研究のコストを下げたり、実現の可能性を高めるために、混合エンドポイントが使用される。混合エンドポイントの弱点を認識し、いずれかに記載しておくべきである<sup>28-30</sup>。臨床的な安全性のエンドポイントが利用可能であるならば、臨床的成果を表すと考えられるバイオマーカーや臨床検査、画像診断をその代替として使用すべきではない<sup>31</sup>。

対象とする安全性に関連した成果は、常に正確に定義すべきである。例えば、「肝毒性」は、発生率や重症度が様々な異なる病状を包含する、とても広範で複合語である。「肝毒性」を対象とする安全性に関連した成果とすれば、肝酵素の異常（非常に一般的な検査値の異常であり、医学的な重要度を伴わないことが多い）と肝炎、肝硬変と一緒に評価することになるかもしれない。この場合は、より高度の病状である肝炎と肝硬変のみがリスクであり、成果対象であろう。

特定の行動の変化が、成果を減少させるあるいはなくすことが期待できる場合には、対象となる臨床的な安全性に関連した成果の測定が必要無いかもしれない。例えば、二つの薬剤が一緒に処方された結果発生するリスクであって、リスク最小化の取り組みとして同時に処方されることを避けることである場合、禁止された組み合わせの処方箋が発行された割合により行動変化を示す（この章の「9」で示された Cisapride の事例を参照）ことで、安全上の懸念を伝達するために期待された行動変化を、十分に理解することができるだろう<sup>32-34</sup>。類似の事例として、薬剤使用研究における必須の臨床検査の実施（この章の「9」で示された Troglitazone を参照）や必要とされる補充療法の割合がある<sup>35-37</sup>。

リスク最小化の有効性の評価に関する方法論では、有害反応、リスクと対象となる安全性に関連した成果指標の関係を考慮する必要がある。例えば、顆粒球減少症は Clozapine を服用している患者で発生することが知られている有害反応である<sup>38-40</sup>。その中で最も高度な無顆粒球症（すなわち、リスク）の致死性が、より適切な対象となる安全性に関連した成果指標を反映する。つまり重要な臨床的なエンドポイントとなる<sup>41</sup>。それゆえ、無顆粒球症による死亡率が、Clozapine の配布管理プログラムの有効性評価のために対象となる安全性に関連した成果指標として選択された（この章の「9」で示された Clozapine を参照）。

既に概説したように、対象となる臨床的な安全性に関連した成果指標の選択に当たっては、リスク最小化活動やプログラムの有効性について、確実な結論を導くために必要とされるサンプルサイズが重要である。とても稀な事象は、数十万の患者の曝露と相応の期間

と費用を必要とするであろう。さらに、大きなコホートを必要とする場合は、リスク最小化プログラムの実現可能性に影響を与える、あるいは有効性に対する結論を遅らせるかもしれない。混合エンドポイントまたは代替エンドポイントは、一つの臨床的エンドポイントのみを利用できない場合に考慮すべきであろう。より直接的なリスク最小化の評価結果を待っている間、中間的な評価のために代替エンドポイントを使用することもできる<sup>3)</sup>。非常に特殊な状況、例えば、一般的な集団におけるエンドポイントの背景発現率がとても稀であり、医薬品と有害事象の間に確実な関連性がある場合などには、治療集団における自発報告頻度は、エンドポイントとして選択された有害事象の発生頻度の受け入れ可能な予測値として使用可能であろう。

対象となる適切で臨床的な安全性に関連した成果指標（例えば有効性エンドポイント）は、表5.4に纏められているいくつかの鍵となる特性を持っている必要がある。リスク最小化プログラムの設計者や主催者は、この特性を出来る限り多く、かつ適切に、最終的にプログラムの有効性を測定するための対象となる安全性に関連した（单一又は混合）エンドポイントに入れ込まなければならない。これを怠ると、エンドポイントの選択の確かさや意義が不明確となり、有効でないリスク最小化プログラムとして拒否されるかもしれない。

**表5.4：対象となる安全性に関連した成果について検討すべき諸特性**

（リスク最小化プログラムの有効性の表に使用される。Chin R. and Lee B.Y.<sup>42)</sup>を修正）

特性	対象となる安全性に関連した成果の概要
予防可能又は緩和可能である	提案されたリスク最小化プログラムによって予防可能又は/緩和可能である
特異的である	明確に定義されていて、評価者による判断を必要としない
診断が容易である	特定や確認が容易である
情報が豊富である	例えば、断定的な等量より連續変数の方が、一時点でのサンプリングするより二時点の方が情報が豊富である。
応答	提案されたリスク最小化プログラムへの感受性
信頼できる	測定値の誤りがない、間違いない、再現可能、繰り返し測定した際のバラつきがないあるいは小さい
内的な妥当性	医薬品と密接な関連がある（望ましくは代替指標ではない）
外的な妥当性	広範囲の集団へ一般化が可能
臨床的な関連性	医師または患者による治療の選択に影響を与える
実践的な	世界中で実施可能、少ない費用で実施可能

### 評価のデザイン：対照の選択

評価のデザインの選択は、評価の計画書を作成する上での鍵となるステップである。理想的には、調査デザインでは、対照を特定すべきである。それは他のプログラムである場合も、そういったプログラムがない場合もある。リスク最小化プログラムに組み込まれた集団と、プログラムに組み込まれていないそれに類似した集団の間で成果指標が比較可能な並行群間前向きな調査が、最も確実な比較である。しかしながら、特に販売承認の条件としてリスク最小化プログラムが課されている際には、実施不可能かもしれないし、倫理的に実施できないかもしれない。

しかしながら、規制当局が様々なデザインオプションを受け入れることで、MAHは挑戦に取り組むために、それらの使用を考慮することができるだろう。「分解」評価デザインは、実施されるリスク最小化プログラムのいくつかの評価指標を、地理学的に異なる地域ヘランダムに割り当てるといったオプションである。そして、評価実施の際には各地域を他の地域と比較することになる。リスク最小化活動あるいはプログラムが、いくつかの活動の

指標を、異なる国や地域においてお互いの対照として含まれるようにデザインするオプションもある。オープンデザインであっても、異なる国や地域において求められる指標を比較することが可能であり、そのような指標は、規制要件によって、同じである場合も異なる場合もある。また、リスク最小化活動を時間的にずらした展開といったオプションもある。これらのどの手法でも前後比較を考慮されるべきである。そのような前後比較において、「前値」は、承認前の臨床試験における成果指標の発現率や<sup>37)</sup>、承認後のリスク最小化プログラム実施前の実際の現場における報告頻度、あるいは全般のあるいは特定の集団における医学雑誌のレビューに基づいて事前に定義したヒストリカルデータの参照値から選択できる。

安全性上の懸念が生じ、市販後しばらくたってリスク最小化プログラムが導入される場合、懸念事項の発生頻度は、前後比較において適切な基本情報となる。

表5.5にデータソースと評価デザインにおける可能な比較戦略を纏める。これらの幾つかは理論的であり、リスク最小化活動の有効性を示すために使用される。これらすべてについて、活動の設計者あるいは主催者は、誤った結論を導く交絡因子を最小化させ、バイアスを見つける努力が必要である。対照の選定に対して適切に正当であることを証明せねばならない。

**表5.5：データソースと評価デザイン**  
(リスク最小化プログラムの有効性評価研究用)

評価戦略	デザイン	データ収集方法の事例
モニタリング	▶ プログラム性能の継続的測定	▶ データ収集 ▶ ガントチャート(モニタリングの備忘用)
傾向分析	▶ 断続的時系列分析	▶ 調査による一次データ収集、または ▶ 既存の二次データ分析(例えば、保険請求データ、臨床検査値データ、カルテ及びその他のプログラムや記録の調査)
観察	▶ 反復横断調査デザイン	▶ 質問票 ▶ 対象者やその他の鍵となる利害関係者へのインタビュー
実践的な臨床的試験あるいは行動学的試験	▶ 介入群と対照群へのランダムな割り付け(テスト前後の複数の追跡評価ポイントにおいて) 対照群は標準治療あるいは最小限の介入	▶ 傾向分析と同じ
擬似実験(非ランダム化)	▶ 介入群と対照群の割り付けはランダムではない(テスト前後の複数の追跡評価ポイントにおいて) ▶ 非均質グループデザイン	▶ 傾向分析と同じ

▶ 非連続回帰
---------

### リスク最小化プログラムの「成功閾値」の選択

対象となる安全性に関連した成果指標は、以下の二つの観点から検討することができる。

(1) 成果指標の測定; (2) 成果として期待された効果の強度あるいは程度。

(1) については既に議論していることから、(2) について以下で議論したい。

うまく設計されているにも関わらず、リスク最小化プログラムは常に医薬品の実際の使用下ではリスクを大きく低減できるわけではない。加えて、現在、規制当局により公表された基準やガイダンスは無く、プログラムの有効性を測定し、成功を判断するための閾値の確立方法についての調査組織内の合意もない。これらの制限にも関わらず、リスク最小化プログラム計画書の分析計画において、閾値が提示されなければならない。

期待した効果の強度とそれによるリスク最小化のプログラムの成功を判断するための閾値の選択が、正しいことを示すために、考慮すべき3つの要因がある。それらは、(1) リスクの影響度（すなわち、被害の可能性×重大性〔詳細は第3章参照〕）、(2) 薬剤により得られるベネフィットと比べてリスク最小化がどのレベルまで求められるか、そして(3) どこまでのリソースや時間が現実的で実施可能か、である。MAHはまた、成功閾値の定義を助ける関連情報を得るために、あらゆる関連する臨床試験や公表文献も評価することが必要である。

ひとつのリスク最小化戦略すべてに適用できるものは、全ての患者層に対して、あるいは世界のすべての地域にわたって、必ずしも同程度に有効であるとは限らないという事実を、計画書の解析の章において、最終的に考慮されなければならない。既に述べたように、リスク最小化プログラムの導入を促進し、導入障壁を取り除くために、異なる地域では調整が必要となる。同様に、計画書の解析の章では、有効性評価について、リスク最小化活動が提供される全ての国にわたり実施されるのかどうか、国や地域ごとに層別解析をすべきかどうか規定すべきである。デザインや国による結果の違いを説明するために、標準治療、規制要件、医療システム、リスク最小化プログラムの実施におけるばらつきを十分に考慮すべきである。解析の調整因子として適している他のばらつき（例えば、文化、遺伝子、患者層の違い）についても適切に考慮されるべきある。

計画書では、成果指標が、全ての種類の患者（例えば成人と高齢者）、医療従事者（例えば看護師、薬剤師、医師あるいは開業医と専門医）、場所（例えば郊外と都心）にわたり、同様に反応すると期待されるかどうかについて明確にすべきである。部分解析は、プロトコールの解析の章に注意深く記載すべきであり、リスク最小化プログラムの有効性について、確かにそして有益な結果を導くために、記載の通り解析すべきである。

注意深く実施し、成功したプログラムの実施であっても、この過程の最後においてプログラムの成功判定のために選択した閾値を達成する保証はない。これは、既に述べたように、リスク最小化の成功を判定する閾値選択が、現時点で完全には確立していないことによる。より正確な診断と対象となる安全性に関連した成果のより完全な報告によって、うまく実施されたコミュニケーションと教育キャンペーンが、エンドポイントの報告の矛盾を引き起こすであろう（調査のバイアス）。このような事実から、スポンサーと規制当局の十分な対話が必要とされる。リスク最小化プログラムの結果と報告書の文脈上や他の影響因子の注意深い分析を基に、リスク最小化プログラムの改訂計画を立てる必要があるだろう。更なる活動の論理的根拠が提供され、記録され、理想的には公に利用可能であることが必要である。

### 有効性の解析と維持のための時点

幾つかの時点での有効性を記録することは、時間の経過におけるリスク最小化プログラムの影響の一貫性と維持を実証する上で重要である。いくつかの種類のリスクやいくつかの医薬品について、特に望まれた安全な使用のための行動が日常の標準診療として浸透した際には、この維持はリスク最小化プログラムの終了をサポートするかもしれない。例えば、一定の間隔で経口の抗凝固剤の有効性の測定することが要求事項である場合は、この行動を守らせるための追加のリスク最小化プログラムは必要ないだろう。

リスク最小化の有効性が解析される時点は、規制当局への報告書提出時点と共に研究計画書で規定されるべきである。FDAの標準タイムテーブルでは、スポンサーは、REMSの承認後、18カ月、3年そして7年後に、REMSの有効性評価を提出するように求められている<sup>1)</sup>。しかしながら、国際的に受け入れられている評価時点は無い。評価ポイントは、リスク最小化プログラムの性質によって決定されるべきであり、薬剤の市場への浸透がゆっくりである場合（例えば薬剤使用研究において併用を評価する場合）、関連するエンドポイントが稀である場合、単純にリスク最小化プログラムの展開が複雑で多くの時間を要する場合は、違った間隔での実施を交渉する必要があるだろう。一般的推奨事項として、評価のために選択される最初の時点は、研究成果の評価に影響する時点を避けるべきである。有効性評価結果が、規制当局によるレビューに向けて確定していることから、販売許可更新前の時点は推奨されるだろう。

## 6 リスク最小化の有効性評価における CIOMS IX フレームワーク

- ▶ CIOMS IX ワーキンググループは、ここに、社会学、実施や評価の科学（例えば知識を評価するための調査のための科学）、行動科学そして薬剤疫学（例えば、安全性の成果の研究、薬剤の使用研究）の手法を組み合わせた構造化されたフレームワークを提案する。このフレームワークは、リスク最小化の計画書に記載されたリスク最小化戦略の有効性を評価する際に考慮されるだろう（Annex V のこのフレームワークの鍵となる要素に関する非包括的なリストを参照）。各活動について、フレームワークには適切なパフォーマンス指標が含まれるべきである<sup>8-9, 19)</sup>（図 5.1 と「B. 研究計画書において考慮すべきこと」を参照）。
- ▶ 過程の指標は計画どおり実施されたかを評価し、範囲、内容そして使用（すなわち頻度と期間）を含む。期間を通じて過程の指標を収集し、モニタリングすることで、（1）「対象外」での実施あるいは改善が必要とされる不適切なプログラムデザインに関する有益な情報や（2）期待した結果が得られていないことが、プログラム自体によるのか、あるいはその実施によるのかを特定する重要な情報を得ることが出来る。
- ▶ 成果指標は、望まれる行動の変化あるいは改善された成果指標を通じて、効果を明示する。

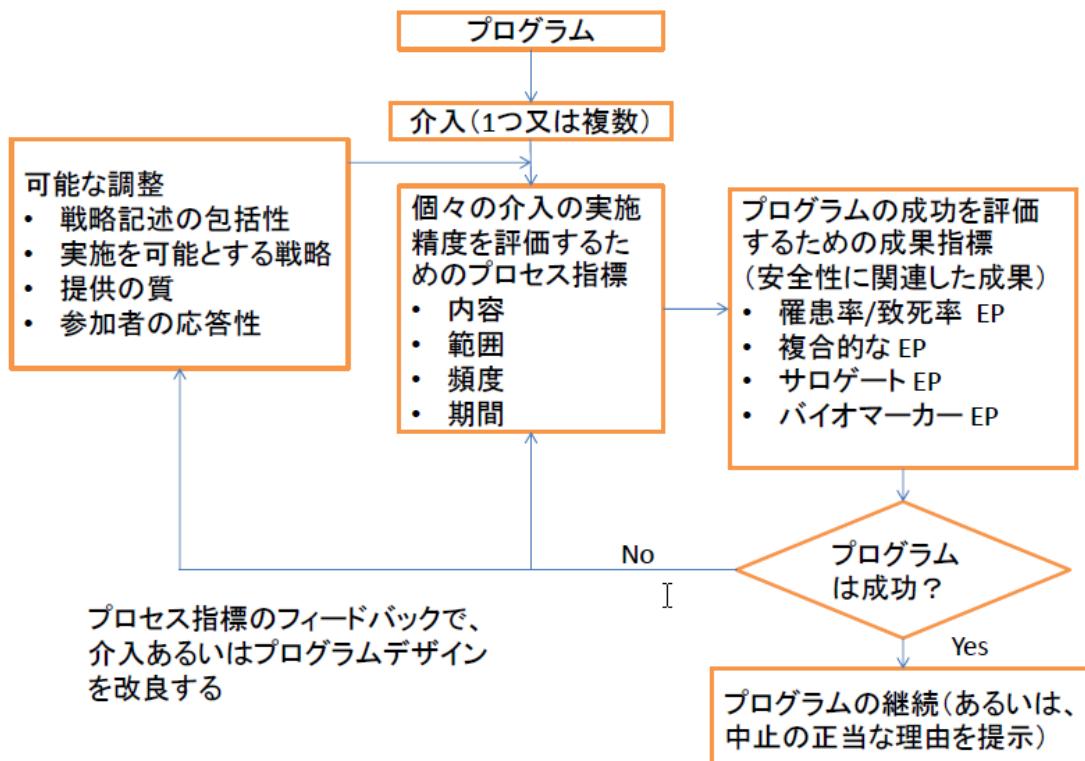


図 5.1 : CIOMS IX リスク最小化評価フレームワーク

図 5.1 のノート:EP=エンドポイント CIOMS IX のリスク最小化評価フレームワークは、リスク最小化プログラムの評価の際に考慮すべき要素を概説している (Carroll<sup>25</sup>)を改編)。

## 7 要約と結論

- (1) リスク管理システムは薬剤のライフサイクルを通じたリスクのモニタリング、評価そして管理のために開発される。
- (2) リスク最小化プログラムは、実際の現場において、正しい処方医が、正しい薬剤を、正しい用量と正しい時期に、正しい患者へ処方することを保証することを目的とすべきである<sup>57)</sup>。そして、患者や医療従事者の行動へ前向きな影響を与えることを通じて、最も重要なリスクの影響（すなわち被害の可能性や重症度）を低減することを目的としている。
- (3) リスク最小化プログラムにおける各活動により、改善し、進めるための情報を得ることができる。そのような最適化は、対象となる薬剤のリスクの更なる減少と、リスクベネフィットバランスの改善を目的としている。
- (4) 構造化されたフレームワークは、リスク最小化の有効性を評価する際に考慮されるべきである（図 5.1 CIOMS IX リスク最小化評価フレームワーク 参照）。また、各活動について、過程及び成果指標を適切に、ケースバイケースで設定すべきである。
- (5) MAH は、患者や鍵となる利害関係者、つまり医療システム全体への不要な負荷を最小化するために、リスク最小化活動の有効性評価を、可能な限りシンプルで、実用的で、使いやすく維持することを目指すべきである。

- (6) MAH は、現場において推進させるために、リスク最小化の有効性評価結果を査読される文献に公表することを検討すべきである。

## 8 成功への道：検討事項と推奨事項

公衆衛生の活動の有効性測定は、進化している分野である。鍵となる利害関係者は、（もあるならば）患者と医療システムへの負荷の影響を含むリスク最小化プログラムの有効性を評価するための新しく、確実で、より適切な評価デザインと手法の開発の必要性があると合意している。これらの手法は、安全で有効な薬剤の使用をより最大化する一方で、医療システムの負荷を最小化することを目的とすべきである。これは、患者、医療従事者、MAH そして規制当局の間で実際の経験の交換と建設的な相互の関わり合いによって達成できる。

これらの目的を達成するために、

- ▶ MAH は、可能な限り、：
  - (1) 承認前の段階でリスク最小化活動を試験的に実施し、評価する
  - (2) リスク最小化活動を絶えず改善するために、フィードバックループとしての実施精度の測定指標を取り入れる。
  - (3) 医学的、科学的な文献を通じて、リスク最小化プログラムの有効性測定についての経験を共有する
- ▶ 医療従事者や患者を含む鍵となる利害関係者は、リスク最小化プログラムが実現可能で受け入れ可能な事を保証するために、プログラムのデザインに貢献すべき。
- ▶ 規制当局は、以下のことを考慮すべき：
  - (1) 望まれる成果と要求される行動を、明確で、容易に理解可能な、あいまいでない言葉で定義する
  - (2) リスク最小化活動の有効性評価の一貫性を確保するために、合意されたガイダンス文書を作成する
  - (3) 医療従事者の医学教育過程に、追加のリスク最小化活動がある薬剤に対する要求事項に重きを置いた、リスク管理とリスク最小化活動の原理原則に関する基礎教育を含めることを推進する
  - (4) MAH によるより厳格なリスク最小化プログラムの評価を可能とする新たな種類の評価調査デザインの開発や使用を認める
  - (5) リスク最小化プログラムが、それが実施されておらず、ふさわしくない類薬への処方切り替えという望ましくない影響を与えるかどうかを検出する手法を開発する
  - (6) 最適化されてテストされたリスク最小化活動の公的に利用可能な保管場所を構築する

## 9 現時点でも利用可能なリスク最小化プログラムの有効性評価の事例

このセクションでは、四つのリスク最小化プログラムを選択し、レビューして、この章で既に提案された方法に当てはめてみる。全て市販後に確認されたリスクに関連した事例

である。他の実例はこのCIOMS報告書のAnnex IIIにおいて参照することができる。また、リスク最小化プログラムに関する利用可能な文献の全レビューである、Nkeng L et al<sup>44)</sup>の文献を読むことを勧める。

### • 教育資材を含むコミュニケーションの有効性

以下の二つは、DHCPレターの有効性評価において、「前後」の状況を比較するためのデザインを用いた事例である。DHCPレターは、リスク最小化ツールとして、適切な内容、適切な頻度あるいは期間、適切な手法をもって、適切な対象者に届けられた場合には、有効であろう。成功指標が事前に定義されなかったことは、これらの評価の限界の一つである。

#### Cisapride

Cisaprideは、消化管機能調整薬であり、1993年よりアメリカで承認販売されている。1998年6月に、FDAは、致死性のQT延長による心室性不整脈（すなわちリスク）を引き起こす可能性があることから、発現の可能性の高い患者への使用を禁忌とした。リスクコミュニケーション及び、致死性の心室性不整脈を防ぐ方法について、推奨される方法を提供するリスク最小化プログラムが実施された。三つの異なる手段（活動のコミュニケーションに使用されるツール）を通じて、医師は情報を提供された。最初に、添付文書中のブラックボックスの警告にて、Cisaprideの代謝に拮抗するあるいは、QT間隔を延長する併用薬剤の使用及びQTに関連する不整脈の因子となる可能性がある疾患を持つ患者へのCisaprideの使用を禁忌とした。二番目に、薬剤の製造業者により、鍵となるメッセージを繰り返し記載している約80万通のDHCPレターが送られた。最後に、この警告は、FDAのWebsiteに掲載され、公表された。三つの健康管理機構の一つにあるコンピュータ化された患者の医療記録を基に、この規制活動の前（1997年7月-1998年6月、n=24,840）と後（1998年7月-1999年6月、n=22,459）の一年毎に、その有効性が評価された<sup>31)</sup>。コミュニケーション開始前の一年間では患者記録の26%-60%で禁忌使用があったが、規制活動後の一年間では24%-58%へ減り各施設において100人のCisapride使用者につき約2名の禁忌使用の低減が確認された。規制活動の後に新規にCisaprideを処方された患者に限って解析すると、禁忌使用の減少はわずかしか確認されなかつた。著者は、「FDAが1998年に取ったCisaprideの使用に関する規制活動は、禁忌とされたCisaprideの使用に実質的な影響を与えたかった。薬剤の安全性に関する新たな情報をコミュニケーションするより有効な手法が求められている。」と結論づけた。他の2つ、1つはオランダ<sup>33)</sup>、もう一つは米国の研究<sup>34)</sup>では、Cisaprideの禁忌使用の緩やかで継続的な減少傾向が示された。しかしながら、2000年に、ヤンセンファーマは、FDAとの協議により、Cisaprideの販売中止を決断し、試験的限定アクセスプログラムを通してのみ使用可能とした。1993年7月から1999年12月にかけて、全体で、80症例の死亡を含む341症例の心室性頻脈、心室細動、トルサデポアン、QT延長を含む重篤な不整脈が、自発報告された。約85%の症例では、これらの事象が、既知のリスク因子を持つ患者に、Cisaprideが使用された際に発生している。

#### Troglitazone

Troglitazoneは、経口の抗糖尿病薬であり、新規のクラスであるチアゾリジオンで最初の薬剤であった。1997年3月に米国で承認され、レズリンと言う販売名で販売された。上市後すぐに、自発報告システムを通じて、幾つかの肝炎と肝不全の症例が報告され、これにより、Troglitazoneの治療を受けている患者における肝機能検査値のモニタリングを医師へ要請するDHCPレターを用いたリスク最小化活動をFDAは開始した。5つの、連續し、より厳密なDHCPレターが、1997年から2000年3月にTroglitazoneが市場撤退するまで、次々と送付された（1997年10月31日、1997年12月1日、1997年12月15日、1998年7月28日、1999年6月16日）。類似の2つの製剤、RosiglitazoneとPioglitazoneが

Troglitazone と同様のベネフィットを有するが、同程度の肝臓リスクは有さないことを FDA が確認した後に、この薬剤は市場撤退した。2つの研究で、Troglitazone（及び Rosiglitazone）を処方された患者の、肝機能検査値のモニタリングに関する DHCP レターの有効性を検証している<sup>35, 26)</sup>。

Graham の研究<sup>35)</sup>では、初めて Troglitazone を投与された全 7,603 名の大きな、多数の州にまたがる健康管理機構の請求データを使用して、肝機能検査の段階的な厳密化により 4 期間に分けたコホート集団を構成した。肝機能測定は、FDA によるモニタリング推奨前の 15%から、FDA の推奨活動（4回の介入）後には 44.6%まで増えた（P<.001）にもかかわらず、全集団で、Troglitazone の継続服用 3 ヶ月目までに、推奨された全肝機能検査を実施した患者は 5%未満であった。

Cluxton の研究<sup>36)</sup>では、オハイオ州に限定された他の請求データベースで、同様の方法を使用した。1997 年 4 月から 2000 年 3 月末までに、少なくとも 1 度は Troglitazone（n=7,226）あるいは Rosiglitazone（n=1,480）を処方された患者を評価した。対象となる成果は、初回治療エピソードにおける、投与前後の肝機能検査を受けた患者の割合であった。投与前検査は、規制活動前は 9%未満であったが、1997 年の 10 月と 12 月に FDA が 2 回の DHCP レターを発出した後、14%まで増加し、その後、約 26%まで上昇した。Rosiglitazone の販売開始と時を同じくして、1999 年 6 月に 5 通目の DHCP レターが発出され、投与前検査は 18%に降下した。

これらの 2 つの文献は、DHCP レターが投与前の肝機能検査モニタリングの実施にはほどほどの影響を与えたが、継続的な毎月の肝機能検査の実施について、影響を与えるには不十分であったことを示唆する。これらのデータを基に、医療従事者の行動を変えるためのより有効でタイムリーなコミュニケーション戦略が、推奨されたリスク最小化活動の遵守を拡大するために、同定され、評価され、実施される必要がある。

### • アクセス制限の有効性

以下の 2 つのケースは、アクセス制限プログラムにおける既存対照群との比較（clozapine）と事前・事後比較（isotretinoin）の事例である。前節の 2 つの事例と同様に、「成功」は事前に定義されていなかった。

#### Clozapine

Clozapine（レポネックスあるいはクロザリル、ノバルティス、バーゼル、スイス）の事例は、検査室を基盤とする配布制御プログラムが、複数の国や地域において、成果に好ましい影響を及ぼすことを示唆している。このプログラムは、確実な Clozapine の投与モニタリングプラットフォームによる生物学的な結果に基づいて登録義務をもとにして実施された。

Clozapine は、非定型の向精神薬剤であり、治療抵抗性統合失調症に使用される。1975 年当初に、いくつかの限られたヨーロッパの国で販売が始まった。フィンランドでの上市の 5か月後、約 6 週間に渡って、8 例の死亡を含む 17 例の好中球減少症あるいは無顆粒球症が医師により国立保健委員会の National Drug Adverse Reaction Register に報告された<sup>38)</sup>。その当時、国の人口は約 460 万人で、推定 3,000 名の患者に Clozapine が使用されていた。国の統計によると、1968 年から 1973 年の間に、フィンランドでは、毎年 5 から 12 例の致死的な無顆粒球症が発生したと推定されている<sup>39)</sup>。

1975 年 7 月に、規制当局が、これらの血液系の有害反応は、Clozapine の効能と比較し

て、かなり高頻度で重篤だと判断したことを受け、国立保健員会は、製造業者の合意のもと、フィンランドにおける Clozapine の販売を禁止した。Clozapine は他の国々でも市場から撤退した。しかしながら、Clozapine の治療抵抗性統合失調症に対する確立した臨床的有效性により、のちに規制上のコントロールを強め、特別な安全性モニタリングプログラムを実施することを条件に、再上市された。

Clozapine には、主なリスク最小化プログラムとして、強制的な配布制限（この CIOMS IX では、アクセス制限とも言われる）が実施されている。その目的は、白血球数と顆粒球数がある閾値を下回る患者に対して、Clozapine の処方を防ぐことにある。これには、薬剤師が処方する前に継続的に相互に情報を交換する処方医と検査室が関与する。例えば、英国では、Clozapine の治療開始前に、Clozapine 患者モニタリングサービス（eCPMS インターネットウェブサイト）に患者を登録しなければならない。治療を開始すると、患者は、最初の 18 週間は毎週、そして 1 年までは 2 週毎に、その後は 4 週毎の定期的な血液検査が必要である。血液検査結果は、eCPMS のウェブサイトを通じて薬局がアクセスできる。血液検査が施設で分析された際は、血液検査結果は追跡され、薬局か CPMS へ電話連絡される。

実施に限れば、強制的な登録を通じて実施される顆粒球と他の白血球細胞の推移のモニタリングは、米国<sup>45)</sup>とオーストラリア<sup>46)</sup>では有効と考えられた。英国では、ノバルティスにより実施された CPMS プログラムは ISO 9001:2008 として認証されており、品質管理に関する厳格な要求基準を満たしている。

この事例で、プログラムの目標は、配布制御プログラムを評価するための最も臨床的に関連した安全性に関する成果、すなわち、（薬剤による）無顆粒球症を罹患した患者へ、誤って Clozapine を処方した結果発生する致死的な無顆粒球症の合併症を防ぐことであった。体系的な血液検査モニタリングシステムが無い臨床試験において Clozapine を投与された患者のうち 1 から 2% が無顆粒球症を発症し<sup>45, 47)</sup>、その致死率は 47% にもなると推定される<sup>48)</sup>。対照的に、英国（アイルランドを含む）と米国において白血球の中央モニタリングシステム（すなわち薬剤レジストリ）が施行された際には、無顆粒球症及び致死的な無顆粒球症の発症率は、それぞれ、0.68% と 0.016% へ減少した<sup>49)</sup>。結論として、Clozapine のアクセス制限プログラムをもとに実施したリスク最小化策は、成功したと考えられており、この活動は今もまだ継続している。

### **Isotretinoin**

この事例は、最小限の制限から、より厳格な制限へと、時を経て発展したリスク最小化のアクセス制限プログラムのケースを示している。結局、最終的なプログラムの繰り返し（iteration）によって iPLEDGETM へと至った。それは、全ての Isotretinoin 製剤を処方し、調剤し、配布するための、閉ループシステム仕様のコンピューターベースの配布制御プログラムと妊娠の登録義務から成る。このプログラムは、FDA からの情報提供を得て設計され、承認されたリスク評価緩和戦略（REMS）の一部であった。

FDA は、抗生素を含む従来の治療法には反応しない重度の治療抵抗性の結節性ざ瘡の治療として、1982 年に Isotretinoin（アキュテイン、ホフマン ラ ロシュ、バーゼル、スイス）を世界で初めて承認した。Isotretinoin は、ヒトの催奇性物質である。この薬剤は、添付文書の禁忌、警告、使用上の注意の項へ、催奇性のリスクを記載して米国で上市された。またこの薬剤は、妊娠中はいかなる状況でも女性への投与は避けなければならないということを意味するカテゴリー X に指定された。添付文書での記載に加えて、妊娠を避けることを警告する患者情報冊子も利用可能であった。これらのコミュニケーションの意図さ

れた目的には、(1) 妊婦中 Isotretinoin の投与防止、及び(2) Isotretinoin 投与中の妊娠の防止の二つがあった。しかしながら、先天性異常が発生した妊娠症例報告の受領が続いたことから<sup>50)</sup>、2通の DHCP レターが配布された。1983年に、Isotretinoin による催奇性の可能性についての警告文が改訂され、薬剤瓶へ貼付するための赤い警告のステッカーが、薬局と卸へ送付された。1984年から1988年の間に、追加の7通の DHCP レターが、処方医に発出された<sup>51)</sup>。

添付文書及び DHCP レターを通じたアキュテインの催奇性の可能性をコミュニケーションする努力をしたにもかかわらず、スポンサーは、Isotretinoin による治療前、治療中の妊娠テスト遵守が限定的で、避妊具使用が不適切なことを暗示している先天性異常の報告を受領し続けた。製造販売業者は、1982年に意図したものと同一のゴールを目指して、1988年に、自発的なアクセス制限プログラムを設定した (PPP: アキュテイン妊娠予防プログラム)。PPP は、段階的に厳しくなる三つのアクセス制限プログラムの最初のものである (概要は表 5.6 参照)

表 5.6: 直近の三つの Isotretinoin プログラムの鍵となる要素の概要

リスク最小化プログラム	PPP (1998~2000 年)	SMART <sup>b</sup> (2001~2005 年)	iPLEDGE <sup>c</sup> (2006~現在)
リスク最小化プログラムの鍵となる特性	1. 自発的 2. 分散化 3. 先発品のみ	4. 自発的 5. 分散化 6. 先発品と後発品	7. 義務 8. 分散化 9. 先発品と後発品
添付文書上の警告	X	X	X
避妊の助言を含む教育	X	X	X
薬局や卸への赤いラベルのステッカーの配布	X	X	X
妊娠を避けることの記号の表示	X	X	X
患者同意文書	X	X	X
治療開始前の妊娠テストの要求 <sup>a</sup>	X	X	X
2種類の避妊の選択の要求 <sup>a</sup>	X	X	X
治療開始前の2種類の妊娠テストの要求 <sup>a</sup>		X	X
30日に処方を制限／延長なし		X	X
薬剤師へ処方時に薬剤ガイドを渡す要求		X	X
登録された処方医による認定ステッカーの使用の要求		X	X
毎月の妊娠検査の要求 <sup>a</sup>			X
患者、処方医、薬剤師と卸のデータベースへの登録要求 <sup>a</sup>			X
患者への質問の資格を得る			X
患者と医師による毎月の避妊方法の確認			X
成功割合：妊娠数 ▶ 1,000回の治療あたり	2.8 - 4.0 <sup>d</sup>	1.2 - 1.8 <sup>d</sup>	1.2 - 1.4 <sup>d</sup>

<p>(1989年から2001年 54))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ プログラムの1,000人の女性使用者あたり (2001年と2010年 55-56))</li> </ul>			
--	--	--	--

- a 添付文書に掲載の通り
- b 同様のプログラムである SPIRIT, IMPART, ALERT (米国で Isotretinoin の後発品が上市されたことにより後発品企業が開始したプログラム) を加えたもの
- c Isotretinoin に対する共有された単一のリスク最小化プログラム
- d 1桁に四捨五入

アキュテイン PPP の主要な要素は、患者と処方医の教育、インフォームドコンセント、プログラムへの参加者の自発的な登録及び妊婦の曝露の追跡である。しかしながら、PPP では、妊娠テストの結果と Isotretinoin の処方は相関していなかった。

PPP の構成要素の実施と PPP の遵守を評価するために、皮膚科医と一次診療医の電話調査（すなわち、アキュテインの処方医の追跡調査）が開始されたが、PPP の構成要素の実際の使用の追跡というよりは、リスク最小化活動が実施されていることを医師が認知しているかどうかを追跡する計画であったから、結果の解釈が困難であった。

1989年以降は、ボストン大学の Slone 痘学センターにより開発され、実施された大規模疫学調査（アキュテイン調査）を通じて、有効性がモニタリングされている。177,216人の女性患者の自発的な調査の中間結果が、1995年に公表された<sup>52)</sup>。1989年から2000年に、約50万人の女性患者から入手した全データにより、中間結果が裏付けられ、アキュテイン PPP の一定の成功が示唆された<sup>51)</sup>。米国における一般集団の妊娠が一年で1000人当たり105人（NHCS、2000；15-44歳の女性）であるのに比べ、アキュテインを使用している女性では1000人に7.4人の割合であった。

催奇性リスクの認識率は高い（99%）にも関わらず、多くの不遵守が確認された。例えば、24%の女性患者が、治療開始前に妊娠テストを受けておらず、15%が、治療開始の1カ月前から避妊具を使用するように言われたことを覚えていなかった<sup>51)</sup>。結果的に、FDAはロシュにこのリスク最小化プログラムの改訂を指示した。

2002年4月10日に、ロシュは、新たに、PPPにより実施されている要素を強化するために自主的に拡張したシステムである SMART(アキュテインに関連する催奇性を管理するシステム) の実施をアナウンスした<sup>54)</sup>。最初に、処方医は、適切に妊娠テストが実施されたことを示すために使用される黄色いアキュテイン認定シールを得るために、基本合意書に署名しなければならなかった。次に、Isotretinoinは、（1）2回の妊娠検査陰性、（2）治療開始1カ月前から少なくとも治療終了1カ月後までは、2種類の避妊具を使用することに合意、（3）インフォームドコンセントフォームへの署名、の3つの条件を満たした女性患者にしか投与することが出来なかった。これらの3つの条件を満たしたのち、処方医は患者の認定日に処方箋に黄色いステッカーを貼付し、登録された薬局は認定日から7日以内にステッカーが貼付された処方箋を提示した患者に対してのみ Isotretinoin を調剤することができる。FDAが定めた SMART プログラムのゴールは、妊娠女性には Isotretinoin の治療を開始しないこと及び女性が Isotretinoin を使用中に妊娠しないことであった。現実

的にこの目標を達成することは困難であることを規制当局は認めたが、Isotretinoin を使用している女性における妊娠のリスクの重要性に関する環境を整えたかった。

SMART の鍵となる要素の実施と遵守について、認定シールの遵守評価（調剤された Isotretinoin の処方箋の 94%以上に認定ステッカーが貼付されていて、適切に完了していた）のためにデザインされた「処方遵守調査」、及びプログラムの鍵となる要素の遵守の評価と Isotretinoin の奇奇性の患者認識の確認のためにデザインされた自発的な SMART 改訂アキュテイン調査を通じて評価した。結果は、9%の女性が、Isotretinoin の処方前に、妊娠検査を受けておらず、妊娠のリスクがある女性の 34%が、2 種類の推奨される妊娠テストを受けていなかった。性的に活動的であると報告した女性の 18%は、2 種類の有効な避妊具を使用しておらず、1%はどんな避妊具も使用しなかった。この結果は、Isotretinoin を使用している女性の 98%が妊娠を避けなければならぬことを知っていたという事実があったとしても、プログラムの実施において弱点があることを示している。加えて、調査が義務でなかったことを考慮すると、この調査の参加者のサンプルが、全ての女性の Isotretinoin 使用者を適切に代表しているかどうかを確かめるのは困難であった。

有効性として測定される Isotretinoin に曝露された妊娠の発生の割合は、後者の調査と SMART の前後の比較で測定されていた。評価の指標は、確立され、FDA と合意された（表 5.6 参照）。

2004 年 4 月、FDA は、2001 年 10 月のロシュへのレターで Isotretinoin の使用と潜在的な先天性異常に対する更なる予防措置の必要性を検討していた。2005 年に、iPLEDGE として、処方し、配布そして配送するための、全ての Isotretinoin 製剤に適用される閉ループシステムであるコンピューターベースの配布制御プログラムと妊娠の登録義務が導入された(56)。このリスク最小化プログラムは、以下の 5 つの義務化された構成要素を包含している：

- (1) **登録** Isotretinoin を処方された全ての患者、Isotretinoin の全ての処方医、全ての責任のある医療機関の調剤薬局そして卸は、特別なインターネットウェブサイト ([www.ipledgeprogram.com](http://www.ipledgeprogram.com)) を通じて登録する
- (2) **教育** 全ての Isotretinoin の処方医と全ての Isotretinoin を処方された患者に対する教育
- (3) **認定過程** 妊娠可能な女性 について、最初の月の質問への回答、患者が選択した避妊方法及び新規処方の前の先天性異常についての義務的な、相互の教育的質問へ毎月の回答、及び CLIA 認定の信用有る検査機関による臨床検査に基づく妊娠検査が結果が常に陰性であること、患者がこれらの全ての iPLEDGE の要求を満たした後のみ、薬剤師は、Isotretinoin の調剤が認められる。
- (4) **中央妊娠登録** 発生した妊娠それぞれの根本的原因の分析と共に登録する
- (5) **専門的な支援機関** ① 登録、② 臨床的な妊娠検査結果の収集（妊娠が報告されないことがないことを保証するために、予定されていた妊娠検査結果がシステムへ登録されていなかった際に、処方医と患者をフォローアップする正式な手順を含む）、③ 女性の患者の認定の検証をサポートする専門機関

患者が処方医から診察を受け、毎月の教育の質問に正確に返答したかどうか、患者と処方医が主要な避妊フォームを入力したかどうか、そして処方医により陰性の妊娠テストの結果が入力されたかどうかを、コンピューターシステムによって自動的に確認される。

フィードバックループは、リスク最小化プログラムの中に組み込まれていた。iPLEDGE プログラムが患者登録を開始した直後に、スポンサーはプログラムの実施側面からフィードバックを利害関係者から受け取り、そして、結果として、過程を推進するためにいくつかの変更を実施した（例えば処方医の iPLEDGE のパスワードリセットや、新たな Isotretinoin の処方のために再認証が必要となる 23 日のアクセス禁止期間の変更）。ビジネス上の判断から、ロシュは、2010 年の終わりに、アキュテイン（Isotretinoin）の販売を中止した。しかしながら、iPLEDGE は、ジェネリック企業の合弁会社によるサポートによってまだ活動している。プログラムの成功は、未だ十分に定義されておらず、Isotretinoin の使用におけるリスク最小化について、何が達成されるのかあるいは何を達成すべきなのかについて、最新の基準がない。

### 【参考文献】

- 1) U.S. FDA. Guidance for Industry. Development and use of risk minimization action plans. 2005.  
[www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126830.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126830.pdf), accessed 17 January 2014.
- 2) EMEA. Action plan to further progress the European risk management strategy. Concept paper, EMEA/115906/May 2005.  
[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000306.jsp&mid=WC0b01ac058017e7fc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000306.jsp&mid=WC0b01ac058017e7fc), accessed 17 January 2014.
- 3) EMA. Volume 9A of Rules governing medicinal products in the European Union – Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use. 2008.  
[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), accessed 17 January 2014.
- 4) Gridchyna I, Cloutier AM, Nkeng L et al. Methodological gaps in the assessment of risk minimization interventions: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014, 23: 572–579.
- 5) Green LW, Kreuter MW. Health program planning: An educational and ecological approach. New York: McGraw-Hill. 2005, 4<sup>th</sup> edition.
- 6) Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring. Vol. II. The criteria and standards of quality. Ann Arbor, Michigan: Health Administration Press, 1982.
- 7) U.S. CDC. Framework for program evaluation in public health. MMWR. 1999, 48: No. RR-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4811a1.htm>, accessed 17 January 2014.
- 8) Glasgow RE, Vogt TM, Boles SM. Evaluating the public health impact of health promotion interventions: The RE-AIM framework. *Am J Public Health* 1999, 89(9): 1322-7. (Also see at [www.re-aim.org](http://www.re-aim.org).)
- 9) Glasgow RE. Evaluation of theory-based interventions: The RE-AIM model. In Glanz K, Lewis FM, Rimer BK (eds). *Health Behavior and Health Education*. San Francisco: Wiley. 2002, 3<sup>rd</sup> ed.: 531-544 (for latest updates see [www.re-aim.org](http://www.re-aim.org)).
- 10) Feldstein AC, Glasgow RE. A practical, robust implementation and sustainability model (PRISM) for integrating research findings into practice. *Jt Comm J Qual Improv.* 2008, 34(4): 228-243.

- 11) Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM. Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ*. 2008, 337:a1714.
- 12) Banerjee AK, Zomerdiik IM, Woorder S et al. Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: Methods, challenges and interpretation. *Drug Saf*. 2014, 37: 33-42.
- 13) Knutson AL. Pretesting: A Positive Approach to Evaluation. *Public Health Reports*. 1952, 67(7): 699-703.
- 14) Deniston OL, Rosenstock IM, Getting VA. Evaluation of program effectiveness. *Public Health Reports*. 1968, 83(4): 323-336.
- 15) Deniston OL, Rosenstock IM. Evaluating Health Programs. *Public Health Reports*. 1970, 85(9): 835-840.
- 16) U.S. FDA. Guidance for industry. Format and content of proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications. Draft Guidance. 2009.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM184128.pdf>, accessed 17 January 2014.
- 17) EMA. Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. EMA/465932/2013. 2013, July.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/11/WC500134650.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/11/WC500134650.pdf), accessed 17 January 2014.
- 18) EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf), accessed 17 January 2014.
- 19) Prieto L, Spooner A, Hidalgo-Simon A et al. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012, 21: 896-9.
- 20) Damschroder LJ, Aron C, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: A consolidated framework for advancing implementation science. *Implementation Science*. 2009, 4:50 [www.implementationscience.com/content/4/1/50](http://www.implementationscience.com/content/4/1/50).
- 21) Tan-Torres Edejer T, Bultussen R, Adam T et al. (Eds.) *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. Geneva: WHO. 2003.  
[www.who.int/choice/publications/p\\_2003\\_generalised\\_cea.pdf](http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf). accessed 17 January 2014.
- 22) Dane AV, Schneider BH. Program integrity in primary and early secondary prevention: are implementation effects out of control? *Clin Psychol Rev*. 1998, 18: 23-45.
- 23) Dusenbury L, Brannigan R, Falco M et al. A review of research on fidelity of implementation: implications for drug abuse prevention in school settings. *Health Educ Res* 2003, 18: 237-256.
- 24) Elliott D, Mihalic S. Issues in disseminating and replicating effective prevention programs. *Prev Sci*. 2004, vol. 5, 47-53.

- 25) Carroll C, Patterson M, Wood S et al. A conceptual framework for implementation fidelity. *Implementation Science*. 2007, 2:40. [www.implementationscience.com](http://www.implementationscience.com), accessed 17 January 2014.
- 26) American Pharmacists Association. 2011 REMS white paper. Summary of the REMS stakeholder meeting on improving program design and implementation. *J Am Pharm Assoc*. 2011, 51:340–358.
- 27) Lee LY, Kortepeter CM, Willy ME et al. Drug-risk communication to pharmacists: Assessing the impact of risk-minimization strategies on the practice of pharmacy. *J Am Pharm Assoc*. 2008, 48:494-500.
- 28) Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-González I et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ*. 2005, 330, 594-6.
- 29) Kleist P. Composite Endpoints: Proceed with Caution. *Applied Clinical Trials*. 2006. [www.appliedclinicaltrialsonline.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=324331](http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=324331), accessed 17 January 2014.
- 30) Tomlinson G, Detsky AS. Composite end points in randomized trials: there is no free lunch. *JAMA*. 2010, 303(3): 267-8.
- 31) De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials*. 2001, 22(5): 485-502.
- 32) Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, et al. Contraindicated use of cisapride: Impact of Food and Drug Administration regulatory action. *JAMA*. 2000, 284(23): 3036-9.
- 33) De Bruin ML, Panneman MJM, Leufkens HGM, et al. Use of cisapride with contraindicated drugs in The Netherlands. *Ann Pharmacother*. 2002, 36(2): 338-43.
- 34) Guo JJ, Curkendall S, Jones JK, et al. Impact of cisapride label changes on codispensing of contraindicated medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003, 12(4): 295-301.
- 35) Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D, et al. Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone. *JAMA*. 2001, 286(7):831-3.
- 36) Cluxton RJ, Li Z, Heaton PC et al. Impact of regulatory labeling for troglitazone and rosiglitazone on hepatic enzyme monitoring compliance: Findings from the state of Ohio Medicaid program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005, 14: 1-9.
- 37) Kehely A, Smith C, Czarnecki A. Risk Minimization Method Evaluation in Oncology. *Drug Information Journal*. 2011, 45: 77-82.
- 38) Idänpää-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, et al. Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet*. 1975, 306: 611.
- 39) Idänpää-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, et al. Agranulocytosis during treatment with chlozapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977, 11: 193-198.
- 40) Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007, 146: 657-665.
- 41) Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001, 69: 89-95.

- 42) Chin R and Lee BY. Principles and practice of clinical trial medicines. USA: Elsevier Science & Technology. 2008, Chapter 4 Measures and variables: 61-78, Chapter 7 Endpoints: 121-144.
- 43) Glasgow RE1, Davidson KW, Dobkin PL, et al. Practical behavioral trials to advance evidence-based behavioral medicine. *Ann Behav Med.* 2006; 31: 5-13.
- 44) Nkeng L, Cloutier AM, Craig C et al. Impact of regulatory guidances and drug regulation on risk minimization interventions in drug safety: A systematic review. *Drug Safety.* 2012; 35(7): 535-46.
- 45) Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med.* 1993; 329: 162-7.
- 46) Copolov DL, Bell WR, Benson WJ et al. Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. *Med J Aust.* 1998; 168: 495-7.
- 47) Rosenheck R, Cramer J, Xu W, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med.* 1997; 337: 809-815.
- 48) Alphs LD, Anand R. Clozapine: the commitment to patient safety. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60 [Suppl 12]: 39-42.
- 49) Schulte P. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 683-688.
- 50) Rosa FW. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet.* 1983; 2(8348): 513.
- 51) U.S. FDA. Dermatologic Drugs Advisory Committee FDA briefing information: September 21, 2000. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3639b1.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3639b1.htm), accessed 17 January 2014.
- 52) Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med.* 1995; 333: 101-106.
- 53) Abroms L, Maibach E, Lyon-Daniel K et al. What is the best approach to reducing birth defects associated with isotretinoin? *PLoS Med.* 2006; 3(11): 1978-1983.
- 54) U.S.FDA. Joint meeting with Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee FDA Briefing Information: February 26-27. 2004. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4017b1.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4017b1.htm)
- 55) U.S.FDA. Joint meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee: December 1, 2011. [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/ucm281376.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/ucm281376.pdf), accessed 17 January 2014.
- 56) U.S.FDA. Joint meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee: August 1, 2007. Briefing Document for iPLEDGE year one update. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4311b1-02-ipledge.pdf>, accessed 17 January 2014.
- 57) EMA Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI– Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness 4 indicators

(EMA/204715/2012).

[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162051.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf)

## 第6章 利害関係者

### 1 緒言

製造販売業者(MAH)と規制当局は、リスク最小化戦略の必要性を判断し、その後のリスク最小化プランの範囲と内容を定める上でパートナーである。しかし、さまざまな他の当事者、特に患者と医療従事者には、リスク最小化の努力を成功させる上で、利害関係がある。リスク最小化プランは、かなりの時間、費用、人的資源を要するので、MAHは、戦略が実現可能かつ効果的とするために、関わりをもつ主要な利害関係者を特定し、リスク最小化戦略のデザイン段階で彼らの意見を取り入れるべきである。また、利害関係者の関与は透明にすべきである。利害関係者の意見を文書化し、関連する規制当局にそれを提供することで、リスク最小化戦略の信頼性を大いに向上させ、計画案の実現可能性や説明が受け入れられるだろう。また最も重要なことは、意図した通りに実行可能であるという規制当局の確信を高められることである。

利害関係者の意見を得る重要性は一般的に受け入れられているが、どのようにすれば最適であるかについては、多くの疑問が残る。それらの疑問を例示すると、特定の利害関係者の視点を代表する個人をどのようにして選ぶか、それら代表者を教育し、報酬を与えるべきかどうか（そうするならば、どのようにして）、リスク最小化の計画過程でどれだけ早く彼らを関与させるか、またその後はどれくらいの頻度で関与させるか、等である。

### 2 主要な利害関係者

リスク最小化プランの利害関係者には、主なグループとして患者およびその介護者、医師、薬剤師とその他の医療従事者(例：看護師、医師助手)、および医療保険会社が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。これら利害関係者の関与について、それぞれの注意事項を以下に簡潔に述べる。

- 患者と介護者

新医薬品開発における患者団体の関与は、よくみられる慣習であり、患者と医薬品製造販売業者の両方にとっても同様に有益であると認められているものである。過去数十年にわたって、患者と製薬会社のパートナーシップの実効あるモデルが複数、相談と情報交換のために登場してきた。そのようなパートナーシップの例は、癌、HIV/エイズ、パーキンソン病およびパジェット病<sup>1-4</sup>の分野において認められる。疾病または病状によっては、肉体的または精神的な理由により患者が参加できない場合がある。その場合、患者の介護者が代理人を務めることができる。そのような患者と業界の協働は、米国、カナダ、英国、西欧の一部およびオーストラリアにおいて比較的確立しているが、アジアと中欧諸国では最近始まったものである。

医薬品業界と患者との協働の増加傾向にある理由は、患者が、医学界、科学界、規制当局の視点とは異なる、重要な独自の視点をもつことがあります認められるようになっていくことを反映している<sup>5</sup>。実際、患者の意見の欠如は、欧州連合(EU)医薬品安全性監視シ

ステムの欠点の1つとして確認され、「EU医薬品安全性監視リスクアセスメント委員会」への患者代表者の加入につながった(EU規則1235/2010)。同様に、2012年「処方薬申請手数料法」(PDUFA V)の取り組みの一部として、FDAは、製品のベネフィット・リスクの決定に関する患者の意見を引き出すための様々な関係するイニシアチブに取りかかった<sup>5)</sup>。

リスク最小化プランに関係して、提案されたイニシアチブの関連性、受容性および実現可能性に関する患者からの意見は、リスク最小化プランのデザインを最適化し、支援を広げ、実施のための協力を得るために重要である。特に、医療機関の複雑さを考えると、リスク最小化戦略のデザインに関する患者の意見を正式に要請することが、戦略の最終的な成功のために必要な場合がある。

患者の代表者の募集、選定、教育、および報酬支払はすべて重要な問題である；しかし、最良の方法は何かに関してコンセンサスはない。新規参加の患者は、「専門家」レベルの支持者か、「一般民衆」レベルの支持者のいずれかになりえる。専門家は、自分の主な生業として常に支援活動に従事しているが、一般民衆は臨時に支援を行うことや、報酬を求めることなく支援を行う傾向がある。参加に対する金銭的報酬が、(特に製薬会社が提供する場合)、患者の視点を偏らせる可能性があるため、独立した第三者には特定の疾患状態と投与法について患者諮問委員会の設立を促進する役割がある<sup>6,7)</sup>。

リスク最小化プラン委員会の代表者として選ばれた患者は、特に他の利害関係者(規制当局、企業)が活動する上で順守すべき法規に関して、教育を要求し、リスク最小化に関する支援者としての彼らの責任は何であるかについて明確な説明を受けることができる。

募集され、教育を受けたら、患者の代表者からの意見は、フォーカスグループ、諮問委員会会議、調査または個人面接を含む多様な手段によって得ることができる。意見はリスク最小化の計画過程全体を通じて、臨時に、または定期的に引き出されて、実施や評価がなされる。後者のように定期的な関与は、継続的な関与の機会を提供することにより、患者が製品のリスク最小化戦略についてより深く理解することができるという点で有利である。

リスク最小化プログラムへ患者の意見を取り入れた結果に対する評価は、患者から意見を得るプロセスならびに意見による顕著な成果の両方を扱うことができる。(例：対象患者グループによるリスク最小化戦略の採用の割合、対象患者がリスク最小化の活動案に協力した程度)。評価はMAHが行うか、あるいは、独立した第三者が行うこともできる。

患者がリスク最小化プランに参加することに強い関心があることを示す根拠が存在する。様々な異なる慢性的な健康状態を持つ143人の患者に関する調査において、82%がリスク最小化プログラムのデザインを手助けする意欲を表明した<sup>8)</sup>。リスク最小化プランのデザインへの関与に関する好みについて、調査参加者が最も関心を持ったことは、特定のリスク最小化戦略の影響を評価する長期的な観察研究への参加(85%が「非常に」または「多少」関心あり)、リスク最小化活動の患者への潜在的な「負担」を低下させる方法についてのファードバックの提供(82%が「多少」または「非常に」関心あり)、リスク最小化プログラムで使用される患者の医薬品情報の分かりやすさを改善する手助け(80%が「多少」または「非常に」関心あり)であった。

#### • 医師とその他のHCP

医師は、リスク最小化の計画と実行に関する主要な利害関係者グループである。医師は、

臨床試験（市販前および市販後調査の両方）および営業担当者からの詳細説明と教育的イベントを通じて、教育に関して長年医薬品業界と連携している。医師はまた製薬会社の諮問委員会のメンバーを務めることが多い。リスク最小化プランに関して、医師からの意見は何が異なるだろうか？

過去5年にわたり、製薬会社が後援する教育イベントが処方行動へ及ぼす影響の問題に関心が高まっている<sup>9)</sup>。最近においてこの影響が認められる一方、これらの交流に関するガイダンスを提供する、専門家団体による動きが最近あった<sup>10-12)</sup>。

リスク最小化活動の発展に医師がどのように、またどの程度関与すべきかに関して、規制当局や他の専門家団体から明確なガイダンスが存在しないにもかかわらず、医薬品業界に助言を提供する医師については潜在的な利益相反が存在することがあり、この潜在的な対立は確認・文書化されるべきである<sup>13,14)</sup>。利益相反が生じるおそれがあるのは、例えば、医師が製薬会社の顧問を務め、報酬を受け取っており（例：科学諮問委員会のメンバー）、同時にリスク最小化に関して規制当局または専門家団体のコンサルタントを務めているという状況である。この状況において、医師は、もしかしたら当該企業が提案するリスク最小化プランまたはプログラムに対して好意を抱くかもしれない。従って、規制当局によつては、専門家と諮問委員会に厳格な行動規範を適用するものもある<sup>15)</sup>。

潜在的な利益相反を最小限にする一つの方法は、リスク最小化戦略のための教育活動を、専門大学や専門家団体など第三者に提供させるか、あるいは学術機関や専門家団体により、関係医師グループの医学生涯教育（CME）活動として認定させることであろう。そのような方法は、その活動が販促的なものとは反対に、公衆衛生的な性質のものとして見されることを確実にする手助けとなり、医師からより多くの協力を得ることを促す可能性がある。

### • 医療保険会社と支払者

医療保険会社は、公的であれ、民間であれ、保険支払をする前に医薬品のベネフィット・リスクに関する詳細な知識を必要とする。支払者は、規制当局から独立して活動しているにもかかわらず、同機関と並行して活動する意思決定者である。彼らの決定のほとんどは、最終的に費用（例：医薬品の費用、医療行為の費用、予算影響度）に基づくが、医薬品の付加価値の実証が彼らの主たる関心事である。したがって、リスクは、ベネフィット・リスクと予算影響度の総括的評価に貢献する1つの構成要素である。

リスク最小化と費用便益と費用対効果の最適化との相補性を十分理解することができる一方で、リスク最小化プランや活動は、付隨的に実施される可能性がある保健政策と対立するおそれがある。最近の事例には、所定の適応症に関して適応症以外に使用された医薬品が保険対象となる一方、この特定の適応症用に承認された医薬品がコストを理由に保険対象とならないというものがある。別の例として、他の手頃な費用の治療の選択肢がない場合に限り、より安全だがより高い医薬品が保険対象となる。オピオイドのようなハイリスクの医薬品については、採用の要件を満たすために、通常、製品の切り替えが生じ、したがって患者は過量投与のリスクにさらされる。後者の検討は、リスク最小化戦略のデザインに含まれない場合がある。

逆に、保険支払の制限は、リスク最小化の活動の必要性を減少させるかもしれない。例えば、補償が院内調剤に限定される場合、目標患者集団とリスク要因は、薬剤が地域社会で広範に処方され、適応症以外に使用される場合より、安全性の懸念事項とはならないかもしれません。米国では、規制薬物取締法により、数種の向精神薬の調剤が制限されている。

このような制限は乱用のリスクを縮小するが、適応外処方に関係するリスクはほとんど縮小しない。オンタリオ（カナダ）の公的薬剤プログラム、オンタリオ薬剤給付プログラム、特別薬剤プログラム<sup>16)</sup>などの一部の支払人にとって、処方に際して治療の意図を医師が明示しなければならず、また保険支払は明確に定義された適応症に限定される。例えばケベックでは、認知症の治療のためのコリンエステラーゼ阻害薬は、治療が有効と思われる場合にのみ、処方を更新することができる。このような制限は、当初費用を考慮するため実施されていたが、最終的に「リアル・ワールド」の状況下でこれらの医薬品のベネフィット・リスクを最適化する役目も果たしてきた。

リスク最小化活動の実行に影響を及ぼすことに加えて、保健政策および第三者支払機関も、リスク最小化活動の有効性を評価するための方法に影響を及ぼす。例えば、採用の欠如または遅延は、新薬の取り込みを非常に妨げる。その結果、規制当局が承認した評価プログラムで設定されたマイルストーンを満たすのは難しい場合がある。そのような場合、診療報酬請求データベースは、リスク最小化活動の評価に使用される実行可能なツールではない。製薬会社と第三者支払機関が相互にコミュニケーションを密接にし、医薬品のライフサイクルにおいてできるだけ早い時期に、適切な評価戦略をデザインすることが望まれる。

### 3 利害関係者の視点に関する寸評

リスクマネジメント計画への関与に関する意見を、2012年の「欧洲医薬品情報協会」会議の科学会議に自主的に参加した利害関係者（n=188）に求めた。このリアルタイムの相互交流型の調査は、調和されたリスク最小化ツールキットの利用および内容を評価するためにCIOMSにより行われた。参加者は、医薬品の使用に関連するリスクを最小限にする戦略、デザインおよび活動の実施に関する意見を提供するよう依頼された。重要な点を下記に要約し、調査項目と結果の詳細を、補遺4に示す。

- ▶ 調査対象者の過半数（60%）は自らを専門家と認め、27%が自らを医療従事者、13%が自らを患者として分類した。
- ▶ 選定、教育、報酬については、利害関係者グループは、企業よりむしろ、独立した第三者、規制当局または専門的な組織の関与を支持した。特に、患者の利害関係者は、専門家の組織がこれらの取り組み調整することに強い選好（60%）を示した。
- ▶ 医療従事者や患者などの利害関係者がリスク最小化活動のデザインに関与すべきか否かという質問に対しては、3つのグループが関与を希望すると回答し、MAHや規制当局の諮問委員会の委員に就任する傾向があった。
- ▶ 専門家（約60%）、医療従事者（65%）および患者（81%）の多くが、リスク最小化への医師の意見追加は、MAHが戦略案を備えた後に行われるべきと考えていた。少数の専門家、医療従事者、患者（約18～28%）は、リスク最小化戦略のデザイン初期における医師の意見追加を求めた。
- ▶ 関与の時期としては、過半数が、薬剤師はMAHが戦略案を備えた後に限り関与することを推奨した。同様に、専門家（約63%）、医療従事者（45%）および患者（70%）の過半数が、患者は、MAHによる戦略案の作成後に関与することを好んだ。リスクマネジメントの計画プロセスにおける利害関係者アドバイザーの地理的分布に関して、大多数（全体の90%以上）が、地域または国レベルでの地理的な多様性を推奨した。

### 4 結論

医薬品の効果的なリスク最小化戦略を立案・実行するために、多数の主要な利害関係者

の視点を考慮すべきである。本章では、患者、医師、薬剤師および保険会社を中心に扱った。しかし、リスク最小化戦略によっては、同様に意見を求めるべき他の利害関係者がいるかもしれない（例：卸売販売業者）。主要な利害関係者グループから適切な代表者を選別し、彼らを採用、教育し、臨時あるいは継続的に、彼らの意見を引き出すプロセスを開発することはMAHの責任である。重要なことは、MAHは、利害関係者の関与と報酬について透明であること、また利益相反を最小限にするために努力することである。

リスク最小化プランへの利害関係者の関与は新しい領域である。患者以外の、他の利害関係者グループがリスク最小化戦略の開発プロセスへ関与することが好ましいことであることについて、限定的な理解に留まっている。リスク最小化プランのプロセスを最適化し、そのリスク最小化戦略を成功させる可能性を高めるために、異なるタイプの利害関係者を最も効率的かつ効果的に、いつ、どのように、どんな方法で関与させるかを見極めるべく、さらなる研究が必要である。

### 【参考文献】

- 1) Vogt EM. Effective communication of drug safety information to patients and the public: a new look. *Drug Safety*. 2002, 25(5): 313-321.
- 2) Maguire S, Hardy C, Lawrence T. Institutional entrepreneurship in emerging fields: HIV/AIDS treatment advocacy in Canada. *Academy of Management Journal*. 2004, 47(5): 657-679.
- 3) Collyar D. An essential partnership: patient advocates and cooperative groups. *Seminars in Oncology* 2008, 35(5): 553-555.
- 4) Langston AL, McCallum M, Campbell MK et al. An integrated approach to consumer representation and involvement in a multicentre randomized controlled trial. *Clinical Trials*. 2005, 2(1):80-7.
- 5) U.S. FDA. Working with Patients to Explore Benefit/Risk: Opportunities and Challenges. Patient Network Annual Meeting, hosted by FDA's Office of Special Health Issues (OSHI) in collaboration with the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), the Center for Biologics Research and Evaluation (CBER), and the Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Silver Spring, MD, USA, 18 May 2012,  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm298136.htm>
- 6) Maguire S, Phillips N, Hardy C. When 'Silence = Death', keep talking: Trust, control and the discursive construction of identity in the Canadian HIV/AIDS treatment domain. *Organization Studies*. 2001 22: 287-312.
- 7) Montgomery K, Oliver AL. Responses by professional organizations to multiple and ambiguous institutional environments: The case of AIDS Organization Studies. 1996, 17: 649-672.

- 8) Smith MY, Wicks P, Blaser DA, Masagli M, Okun S. Incorporating the patient perspective in risk minimisation programme design and implementation: A pilot study. Under review, 2012.
- 9) Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: What does the literature say? Canadian Medical Association Journal. 1993, 149(10): 1401-1407.
- 10) Industry funding of medical education: Report of an AAMC task force. Washington, D.C., USA: Association of American Medical Colleges, June 2008.
- 11) Guidelines for ethical relationships between physicians and industry. Sydney, Australia: The Royal Australasian College of Physicians. 3rd edition, 2006.
- 12) Innovating for health: Patients, physicians, the pharmaceutical industry and the NHS. Report of a working party. London, UK: Royal College of Physicians, 2009.
- 13) Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. 1: entanglement. BMJ. 2003, 326: 1189-1192.
- 14) Mitchell JM. Do financial incentives linked to ownership of specialty hospitals affect physicians' practice patterns? Med Care. 2008, 46(7): 732-737.
- 15) The European Medicines Agency Code of Conduct. EMA/385894/2012, London, UK: European Medicines Agency, 23 May 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC50004924.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC50004924.pdf), accessed 7 March 2014.
- 16) What drug programs does Ontario offer? Toronto, Ontario, Canada:  
<http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/programs/programs.aspx>, accessed 8 January 2014.

## 第7章 現在の動向と将来の方向性

医薬品のリスク最小化に関する科学が成熟すると、将来の方向性はどのようにになると予測されるであろうか？本章では、医薬品のリスク最小化の分野における最新動向と今後の方向性について取り上げる。既存のツールや手法が新規技術によってどのように提供されるのか、またこの領域が新たなアプローチによって現在または将来どのように強化され得るのかについて検証する。さらにバイオマーカーや遺伝学の新領域についても、リスク最小化プランの個別化の実現との関わりが示唆されており、考察する。

### 1 最新動向

リスク最小化は多分野にわたる科学である。様々な領域から、リスク最小化に関わる適用可能なツールや手法が得られる。たとえば医学、遺伝学、行動科学、認知および社会心理学、品質管理、ヘルスサービスリサーチ、公衆衛生、コミュニケーション科学、インフォマティクス、医療システムエンジニアリングなどである。これらの幅広い領域を活用して、新世代のリスク最小化戦略が生まれるであろう。新たなリスク最小化ツールの有効性を高めるために、各患者の様相（遺伝的体質、併用薬の使用、障害など）に合致させることや、当該製品が市販される地域に合わせた調整も可能である。地域差として考慮すべき内容は、各地における病態、対象集団の健康状態や経済状態、規制や医療制度の特徴、並びにコミュニケーションツールや機器へのアクセスなどがある。

このような傾向に伴い、CIOMS VI により導入された安全性管理チーム（Safety Management Team）という概念の一環として、極めて特殊な専門知識を持つ新たなタイプの医療専門家「リスク管理専門家」が必要とされている。この専門職の責任の中核には、リスク最小化ツールおよび戦略の開発と実施、並びにその影響の評価が含まれる。リスク最小化戦略とツールの両方を継続的に改善することもリスク管理専門家の権限に属する。理想的には、この新たな専門職は、薬剤開発、ファーマコビジラント、統計、疫学的手法だけではなく、研究手法、心理統計学、コミュニケーション、医療制度に関する知識、および人的要素など、幅広い領域に精通していることが望ましい。すべての関連専門知識を十分に発揮するために、リスク最小化の専門家チームが求められるであろう。

リスク最小化の対象とするリスクを絞り込む過程において、リスクを特定するさらに包括的かつ体系的な手法が求められている。体系的な手法として、故障モード影響解析(Failure Mode and Effects Analysis : FMEA)などのツールは特に有益であろう<sup>[1,2]</sup>。医薬品による臨床的なリスクだけに焦点を当てるのではなく、与えられた医療制度下において、製品の「安全かつ適切な使用」の確保を求めるリスク最小化戦略を開発する必要性が高まっている。

同様に、医薬品関連のリスク最小化戦略を開発するための理論的な枠組みを定義する必要がある。理論に基づいた手法は、リスク最小化のツールや活動を選択する方向性を定め、仮説を構築し、評価結果の解釈の手助けになり得る<sup>[3]</sup>。

近い将来、多くの新しいリスク最小化ツールが利用可能になるであろう。これらのツールの多くは、かつて様々な医療機関において使用されていたが、公式なリスク最小化戦略という背景においては適用が限られていた。今後検討すべき重要な事項は、これらの新しいツール提供に際して、最も効果的かつ適切な様式を特定して提供することであり、それによって医療提供制度の不連続性を克服することとなるであろう。

以下の項では、デジタル医療技術を用いたリスク最小化ツールの一部について考察する。取り上げたツールの多くは、当初は紙ベースまたは対面で使用するよう開発されたものである。インターネットが利用できるようになり、コンピュータやスマートフォンが広く普及したため、短期間でこれらのツールをより安価かつ便利に、幅広い人々に提供できるようになった。世界的なリスク最小化戦略が必要な製品の場合、世界中のすべての処方医師や患者が同じ技術に対して等しくアクセスできるわけではないという事実を踏まえ、複数のリスク最小化手法を用いる必要があろう。

#### **ウェブ上の医師用チェックリスト：**

チェックリストの目的は、臨床上の意思決定の質と一貫性を向上させることである。チェックリストは医師の記憶と意思決定を支援するツールであり、特定の医療プロセスや手順を実施する際に従わなければならない最重要ステップが強調されている<sup>4)</sup>。たとえばリスク最小化戦略において、患者に対する複数の投与候補薬剤のうち特に投与が不適切と判断される高リスクの薬剤をスクリーニングする方法として、チェックリストを医師の研修に使用することができる。現在のチェックリストは紙ベースが優勢であるが、双方向性のウェブ版チェックリストにより、この概念が拡大する可能性が高い。

**電子的監査・フィードバックシステム：**監査・フィードバックは、「特定期間中の医療の臨床的成績の要約」と定義され、口頭、電子的な方法、または書面で提供される<sup>5)</sup>。監査・フィードバックは、専門診療向上のために十分に確立された手法であり、規定の臨床業務や認められた臨床ガイドラインからの逸脱を修正する目的で頻繁に使用してきた。インターネットにより、監査・フィードバック技術を双方向的に利用できるようになり（電子医療記録等）、その有効性は向上している。リスク最小化戦略における用途としては、教育指導による効果を評価するため、または医師が特定の医薬品を用いて患者を治療する際に、推奨されたチェックリストや臨床ガイドラインをどの程度遵守しているのかを調査するために、監査機構を利用してもよい。また同様に、ウェブ上に質問表を作成し、医療従事者を対象としたリスク最小化教育プログラムの有効性評価に使用することもできる。フィードバックシステムは、新たな活動を強化する際や、特定の行動を正すためのガイダンスを医師に提供する際にも利用できる。

**コンピュータシミュレーション（バーチャルリアリティ、デジタルアニメーション、「ゲーム化」）：**現在、高品質な三次元アニメーション、コンピュータグラフィックス、そしてバーチャルリアリティ環境を用いたデジタル技術が広く使用され、他の業界でも人員の教育や研修に使用され、成功を収めてきた。これらの技術が効果的な理由は、主要な概念を視覚化し、患者や医療従事者が新たに得た知識を応用すべき実際のシナリオをシミュレーションできるところにある。また、「実践」学習の機会も提供する。

特にコンピュータシミュレーションによるバーチャルリアリティは、複数の人々で共有し、学習プロセスにおいて教師がただちにフィードバックできる環境を作るために使用できる。チーム作業をする手順は、バーチャルリアリティ環境下での練習に理想的に適している。バーチャルリアリティは制御可能かつ反復可能な環境を生み出す機会を提供できるものであり、リスク最小化戦略に用いることで、特定の活動（薬剤の自己投与法、患者のスクリーニング法など）の実施方法について、患者や医療従事者を教育することができる。

シミュレーションに加え、デジタルアニメーション手法も、ビデオゲームという形式で研修開発に利用できる。ビデオゲームは極めて馴染み深く、若い世代のユーザーには魅力

的に映る。デジタルアニメーション手法は、リスク最小化戦略において特定の医薬品の安全な使用方法や保管方法について、小児や若年層、若年成人を教育する際に使用できる。

技術の進歩により、聴覚や視聴覚を用いる教育ツールが様々なプラットフォーム（データ媒体、携帯電話、スマートフォンなど）に搭載可能となるであろう。一連の教育資料に最適なプラットフォームは、患者背景、病状、地域などの要素により異なる。医療関連のメッセージの内容とプラットフォームの種類との関係、並びに「紙ベースの」介入策から様々なウェブ上のプラットフォームへの最適な移行法を探るには、さらなる研究をする。どのコミュニケーションツールを使用するかを決定する前に、計画段階において、リスク最小化ツールに適用可能かつ有益な媒体について調べることを推奨する。たとえば、スマートフォンが広く利用されている国もあれば、そうでない国もある。また、コンピュータやインターネットの使用は、高齢者や併存疾患を有する患者など、特定の患者集団に適さない場合もある。

**eラーニングとeディテーリング：**「e ラーニング」とは、ビデオ会議やコンピュータを用いた教育ツールなどのデジタル技術を利用し、医師その他の処方担当者に対して行う継続的教育である。対面でのディテーリングとは対照的に、医師は自分の都合に合わせて医薬品情報にアクセスし、研修内容を保管し、後で見直すことができる。医師にとっての e ディテーリングの実現可能性と受容性に関する調査も行われている<sup>6)</sup>。e ラーニングや e ディテーリングは、リスク最小化戦略において、特定の薬剤投与候補として患者が適切かどうかを判断するための適切なスクリーニング方法を医師に対して教育したい場合などに利用できる。

**その他のデジタル e ヘルツール：**e ディテーリングと意思決定電子支援システムはいずれも、インターネットを利用した活動の例である。その他のインターネットを用いた活動には、(i) 戰略的ハブとしてのウェブサイト設計、(ii) エキスパートシステム、(iii) オンライン対話やチャットライン機能、メッセージ機能（「ツイッター投稿」など）、「オンラインセラピスト」など、ソーシャルメディアを活用したヒト対ヒトの相互対話などが考えられる<sup>7, 8, 9)</sup>。この種の機能の一例として、ネットドクター（Netdoctor）が挙げられる。これは広範な健康情報（医薬品を含む）と共に、オンラインで医療相談サービスを提供する、英国を拠点とする独立系ウェブサイトである<sup>10)</sup>。

戦略的ハブは、ガイド付きの情報検索機能を用い、特定の項目についてユーザーが自ら学ぶ機会を提供するポータルである。多くの場合、同様のユーザーから多く寄せられた実際の質問のリストや分類に基づく方法が用いられる<sup>7)</sup>。

**個々の状況に適合させた健康関連のフィードバックループが付属したウェブアプリケーション（「アプリ」）：**各患者のニーズや特性に適合した専門家によるフィードバックまたは助言を提供するために、アルゴリズムを利用したウェブアプリが次々に開発されている。フィードバックの適合に用いられる変数は、対象の行動や行動変化を最も反映することが示された項目、並びに変化の影響をもっとも受けやすい項目などである<sup>11-14)</sup>。これらのアプリでは、必要な行動変化を促し、ユーザーの集中力を維持するために、高速フィードバックループが利用されている（肯定的および否定的なフィードバックの両方を含むか否かは任意で選択する）。

また、これらのアプリケーションは、健康関連データを評価、収集、保存、転送できるように、血糖値測定器、血圧測定用カフ、身体活動性および体重モニターなど、様々な医療機器にリンク可能である<sup>15)</sup>。現在、ファーマコビジランス領域では、米 FDA の MedWatcher

など、有害事象の報告に携帯電話用アプリが利用できる<sup>16)</sup>。

今後は、たとえば情報提供や教育、さらにリスク最小化活動の有効性評価など、リスク最小化戦略をサポートする上でもこれらの技術が使用される可能性が高い。

さらにウェブアプリには、様々な社会的特徴がある。たとえば、家族や友人、または患者仲間が参加し、励ましやフィードバックができるように設計することも可能である。同様に、様々なソーシャルメディア（フェイスブックやツイッターなど）ともリンクできるため、ユーザーは情報や状況を特定のコミュニティーと共有でき、支援を得たり競争したりすることができる（ある活動に継続的に取り組むことを互いに競い合うなど）。

ヒト対ヒトの相互作用戦略は、コンピュータによる様々なソーシャルメディア構想を包含する。たとえばオンライン支援グループ、チャットルーム、「ツイート」などが挙げられる。これらのグループは、メンバーや専門家により管理可能である。

社会の他の領域と同様に、リスク管理領域でも、規制の有無やアクセスの制限（リソース不足や検閲）に対応しなければならない。コンテンツの精度と質を確保するプロセスを確立する必要がある。FDAが発行したモバイルアプリに関する最近のガイダンス案に示されたとおり、規制当局はすでにこれらの課題への取り組みを始めている<sup>17)</sup>。

#### eヘルスコミュニケーション技術

双方向性の新規eヘルスコミュニケーション技術の急速な発展は、医療用薬や大衆薬、公衆衛生に使用されるものを含め、様々なインフォマティクスシステムへの統合に関する手法を提供することとなった。近い将来、医療従事者が適切な患者を選択し、安全に処方するよう促す臨床アルゴリズムなど、様々なリスク最小化戦略を搭載した電子医療記録システムの設計が可能となる。

**パッケージデザイン：**今後のもう一つの方向性は、製品バーコードやQR（クイックレスポンス）コード、またはコードを読み取ると患者が様々な教育／情報サイト（「データクラウド」）にアクセスでき、さらに詳細な情報（薬剤の自己投与法やリスク情報の見直しなど）を得ることができるような、他の「データ媒体」への情報の埋め込みである。その他の関連する製品パッケージ開発には、医薬品の安全な保管を促すデザイン（ロックの付いた医薬品カートンや容器など）や、患者に投与時間を知らせる電子的注意喚起システムなどがある。薬瓶用の新製品、「グローキャップ」はその一例である。これは無線接続型のキャップであり、標準サイズの薬瓶に適合する。キャップはワイヤレスでベースステーションと接続し、服薬予定時間にキャップとベースステーションの両方が光る。また、キャップは着信音、音楽またはインスタントメッセージを通じて患者の携帯電話に知らせる<sup>18)</sup>。

**バイオマーカーと遺伝学：**「近い将来に実現可能な」その他のリスク最小化ツールには、遺伝学の役割を拡大し、特定のDNAプロファイルを持つ患者に医薬品をカスタマイズする方法などがある。各患者が特定の医薬品から効果あるいは損害を得る可能性を予測するために、薬理遺伝学、ゲノム薬理学、ファーマコプロテオミクスが活用される機会は増えるであろう。「薬理遺伝学」および「ゲノム薬理学」とは、遺伝的特徴と治療薬との相互作用を研究する領域である。これら2つの学術領域の差は、科学的な初期アプローチの違いであるが、用語は時に互換的に使用される。

- ▶ 薬理遺伝学では、予期せぬ薬物反応の結果を起点として遺伝的原因を探る。
- ▶ ゲノム薬理学は、観察された特定の薬物反応を説明する遺伝的な差異を集団内で探る

ことから始まる。

「ファーマコプロテオミクス」とは、組織蛋白質と治療薬との相互作用を研究する学問であり、より機能的な手法を用いて、特定の治療により効果あるいは損害を受ける可能性が高い患者を特定し、評価することにより、薬理遺伝学とゲノム薬理学を補完する。

薬物関連の有害事象を特定する上で十分な特異性／感度を備えた遺伝子変異は、副作用リスクの高い患者サブグループを特定し、分類する上で有望な手段を提供する。一例として、アバカビルに対する過敏症を予測するために、ヒト白血球抗原 HLA-B\*57:01 を利用した例が挙げられる。他の薬物過敏症（皮膚、肝、無顆粒球症、ループス）についても、免疫遺伝子（ヒト白血球抗原 HLA など）のバイオマーカーが特定されたが、通常の簡単な臨床応用の中で十分に予測できるものでなければならない。また発見から臨床応用に至るまでには、経験的実証、検査実施の可能性、費用対効果など考慮すべき多数の障壁もある。

薬効に関する遺伝子変異も将来性は高いが、臨床業務に取り入れる上では克服すべき同様の課題がある。製品情報に含まれる薬理遺伝学的事例には、(a) ワルファリンと VKORC1（ビタミン K 経路）および CYP2C9（不活化代謝）の変異、(b) クロピドグレルと CYP2C19 の変異（プロドラッグ変換）、(c) タモキシフェンと CYP2D6 の変異（プロドラッグ変換）などがある。ゲノム薬理学の事例は、結腸直腸癌に対するセツキシマブ投与の反応予測バイオマーカーとしての KRAS の変異状態（腫瘍 DNA）の活用である（KRAS 遺伝子が変異した腫瘍は反応しない）。ファーマコプロテオミクスの事例は、乳癌におけるハーセプチントラパチニブの反応予測バイオマーカーとしての腫瘍 HER2 蛋白発現の活用である（HER2 の過剰発現があると反応が良好になる）。

副作用の生じやすさや治療効果が生じる可能性の高さなど、患者のパターンを探索できるように、遺伝子プロファイリングについて市販前および市販後の試験実施計画書で統一的に管理統括しておくべきである。

## 2 長期的な方向性

リスク最小化における重要な課題は、医療従事者と患者の両方に対して、安全かつ適切に医薬品を使用する方法を学ぶ責任があることの理解を促進することである。この課題に取り組むためには、患者と医療従事者の従来の役割を再定義し、患者の意欲を高め、自信を持たせる新たな手法を特定する必要があろう。特に、医療資源に乏しい発展途上地域の場合はその必要性が高い。アフリカや他の発展途上地域の国々で、公衆衛生や医療推進構想に現在用いられている「ピアツーピア」モデルをリスク最小化活動に応用できる。これらのモデルは、患者から患者へと伝えられる情報や教育に基づき、ソーシャルメディアやさらに安価でユビキタス化している携帯電話技術が活用されている。

また行動変化も、バーチャルマネーによる報酬、社会的強化、または患者の進捗状況を定量もしくは表示する視覚化などの推進策により実現可能である。後者の例は、MyLand (Striiv, Inc.社製、患者の進捗状況を反映して、それぞれの「魔法の国」に新たな野生動物や植物が成長する) や、MindBloom.com (患者の進捗状況の各段階が花の成長に反映される) などの仮想体感型ゲームの人気にも示されている。

治療する医師に対する（医薬品を安全かつ適切に処方する方法を学んだことに対しての）報酬としては、販売承認の更新に関する CME クレジットの提供、医師賠償責任保険の保険料率の低減、公衆衛生支援者としてのリスト掲載や公式発表（地方紙、関連ホームページ、

電話帳など)、科学論文の提供、患者との(電子的)コミュニケーションツールの使用に関する支援／研修の提供などの方法が考えられる。また、日々の臨床業務に役立つ技術ツールの機能追加も医師の意欲を高める上で有用である。

患者に対する報酬としては、医療費償還、医療サービス(専門家による歯科衛生サービス、ワクチン接種、旅行医療相談)の無料化または減額、健康に良いレシピ本、公共の水泳プール、フィットネスセンター、その他の会員制施設の無料化または優遇などが考えられる。

一部の国では、各地の法令遵守が問題となる場合があり(米国のサンシャイン法(情報公開法)など)、すべての関連利害関係者の情報に基づく入念な計画が必要となる。

現在、医薬品の通常のリスク最小化活動の基盤である紙ベースの処方と患者情報は、今後は他のコミュニケーション戦略に取って代わられ、またはそれにより強化されるであろう。このような戦略では、医療制度と同時に科学や技術の進歩も考慮した上で、医療従事者や患者への情報提供の効率化を目指す。

リスク最小化介入策は、科学的根拠に基づくものでなければならない。リスク最小化のための新たな技術や介入手法には、新規評価法やパラダイムを要するであろう。リスク最小化業務に従事する者が、介入策の有効性を評価し、結果を公表することにより、科学的根拠の確立に貢献することが重要である。リスク最小化戦略の成功は、単にプロセス測定の観点からだけではなく、知識、態度、行動、患者転帰に対する影響の点からも評価する必要がある。評価すべきその他の重要な側面は、リスク最小化戦略が特定のリスクの発現をどの程度予防するのか、またリスク最小化戦略が医療制度にどの程度の負担を与えるのかという点である。このような背景を踏まえ、目標設定と成功の定義に関して基準を策定する必要があり、これらの基準を専門家が審査し、定期的に再評価すべきである。

リスク最小化活動は、様々な環境(外来患者、地域を基盤とするなど)で実施される可能性がある。そのため、有効なリスク最小化介入策の普及に取り組むには、研究が必要である。様々な環境や地域で実施するためのリスク最小化プランを普及する取り組みに関する計画、評価、報告に関する適切な方法論は、今まで認められていない。科学的根拠に基づくリスク最小化活動の実施および普及に伴うこれらの課題(すなわち設計の問題、成果、外的妥当性。忠実性と各地の環境への適応とのバランス。普及科学のための資金拠出)に取り組む手法においては、障壁と推進要素に関する理解を深める必要がある。たとえば、身体活動の促進のための科学的根拠に基づく介入策の普及においては、方法論的な課題が報告されている<sup>19)</sup>。

リスク最小化が科学として成熟し、ツールの有効性が高まるに従い、製薬業界内ではリスク最小化を別の学術領域として認める傾向が高まり、またリスク最小化の試みが薬剤開発プロセス内により良く統合されるようになる。特に第III相試験中に、リスク最小化戦略およびツールを試みる効果について評価が高まるであろう。

様々な主要利害関係者は、新たな方法に協力して取り組み(規制当局と治験依頼者間、製薬企業間および製薬企業内など)、リスク最小化介入策を開発、実施、評価せざるを得ないであろう。考えられる構想には、治療分野全体のREMS、EUにおける「中核的リスク管理計画」(ビスフォスフォネートなど)、個々の化合物ではなく個々のリスクに適合させたリスク緩和策、そして現在、数社が学術ネットワークと協力して実施している進行性多巣性白質脳症(PML)コンソーシアムのように、特定の医薬品関連のリスクに対する理解を促し、特性を明らかにするための協力体制の強化などが含まれる。一部の地域では、既

存の行動規範と方法論的基準を持つ研究ネットワーク、並びに特に将来のリスク最小化に貢献するであろう官民のパートナー関係がすでに構築されている（薬剤疫学・ファーマコビジランスセンターの欧洲ネットワーク：European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance –ENCePP<sup>20)</sup> およびEUの革新的医薬品イニシアチブ：Innovative Medicines Initiative –IMI<sup>21)</sup> など）。

今後、規制当局では、より厳格な方法を用いた新規の実施モデルやプログラム評価設計を受け入れる必要がある。

さらに規制当局は、信頼できる第三者機関（学術機関）による代行も併せ、治験依頼者間の連携を積極的に推進し（患者登録など）、同一の治療分野内の医薬品のリスク最小化要件の調和を図る。加えて規制当局は、処方前に製品情報を読む必要性に焦点を当てた包括的な教育資料の開発を通じて、このプロセスをさらに推進し、処方医師とのコミュニケーションチャネルを通じ、追加のリスク最小化戦略を要する医薬品の特殊要件を強調する。規制当局はさらに積極的な役割を担い、医師その他の処方担当者や調剤師の意欲を高め、各医療提供者の行動に依存するリスク最小化戦略の導入を促す。規制当局は、特に消費者アクセスを制限する活動（処方を特殊な患者集団に限定するなど）について、コミュニケーション戦略を開発し、消費者にとっての戦略の総合的利益を強調し、患者に従うよう促す必要があろう。

発展しつつある「実践適応科学（implementation science）」の領域は、リスク最小化戦略の設計に統合すべき手法と「教訓」を提供する。「実践適応科学」とは、医療介入を「実世界」の背景下で最適に実施するよう促す手法の研究である。その結果、様々な地域にリスク最小化戦略が導入されるよう促すためには、文化的に慎重な手法が差し迫って必要とされる。ツールの有効性の解釈を促し、一般化可能性を高めるためには、実施プロセスの評価が必要である。さらに、評価することにより、医師や患者の行動変化に関わるプロセスや原因機構に光を当てることも可能である。

実践適応科学手法には、実践行動に影響を与え、実践変更の実現可能性と持続可能性に影響を及ぼすのに重要と考えられる、以下の検討事項が関わる：

- ▶ 新規ツールに対する**態度**に関するデータ収集。
- ▶ 主観的規範（ツール導入の是非に関する**同僚や仲間からの圧力**に対する認識）。
- ▶ **行動制御**に関する認識（行動制御が可能または不能という認識）。
- ▶ 医師-患者関係の特性。
- ▶ 診療環境と広範な**医療制度**の特徴。
- ▶ 臨床問題自体に対する**医療従事者**の理解度。

もう一つの有望な方向性には、異なるリスク最小化ツールを組み合わせ、相乗効果を生み出す方法がある。このような相乗効果を狙う手法には、複数の異なる戦術の活用と異なるレベルでの介入策の設計（社会、コミュニティー、家族、個人レベルなど）、または電子メディア（「現実」と電子的相互作用の混成）を含め、異なるツールを集約的に活用し、特定のテーマや行動（特定の患者のスクリーニングなど）に働きかける方法などがある。このような戦略の有効性評価には理想的には、リスク最小化介入策のどの要素が「実際に有効である」のかの評価を含め、調査対象である特定の成果に対する各要素のそれぞれの貢献度を判断すべきである。

持続可能性および有効性を最大化するためには、リスク最小化を製薬企業のみの権限ではなく、医薬品製造業者、医療従事者、患者、そして医療制度自体が共同で責任を担うも

のとして考える必要がある。このような統合策を実現するためには、情報技術（IT）の進化に併せ、医薬品の適切な使用を確保するそれぞれの役割について、医療従事者と患者を教育する必要がある。規制当局は、このような文化の移行を促し、様々な関連利害関係者の協力を推進する役割を担う。規制当局と学術界は、リスク最小化を含め、基本的なリスク管理を医師、看護師、薬剤師、その他の医療従事者の教育カリキュラムに含めるよう推進すべきである。

もう一つの選択肢として、リスク最小化のツール、実践、戦略、実施、および有効性評価に関する研究を行う「第三者」機関を創設する方法も有効であろう。この目的に照らし、信頼性のためには独立した第三者機関であることが重要である。実行可能な一つのモデルとして、治験依頼者を有料メンバーとして含める方法もある。メンバーには、ガバナンス委員会への参加や研究課題の優先順位付けなど、一定の特権が与えられる。

リスク最小化に関する研究結果は、査読誌に発表し、普及すべきである。

### 3 提言

- ▶ リスク最小化を含め、特定の専門知識を有する新たなリスク管理専門家が求められている。製薬企業と規制当局は、それぞれの立場を超えて専門知識を結集する協力体制を育み、従来の環境では習得できなかつた新たな一連のスキルを習得する必要がある。追加のリスク最小化目的に照らし、「リスク」特定方法の改善が早急に求められている。
- ▶ リスク最小化戦略は、臨床的なリスクだけではなく、医療制度下における医薬品の「安全かつ適切な使用」の原理に基づき進めるべきである。
- ▶ デジタル（eヘルス）ツールのリスク最小化戦略への導入を検討すべきである。
- ▶ リスク予防を目指し、バイオマーカーおよび遺伝学的手法の現在および将来の開発と使用が推奨される。
- ▶ データに基づき科学的根拠を基盤とした決定を可能とするために、研究や適切なデータ生成を推進することが重要である。有効性が実証されたツールを使用すべきである。
- ▶ 反対に、有効性が疑わしいツールは使用すべきではない。有効性が疑われる場合、必ず予備試験を実施しなければならない。
- ▶ 企業は規制当局と協力し、リスク最小化戦略の影響についてさらに厳格な評価手法を検証／実施すべきである。
- ▶ 企業と規制当局間や異なる地域の規制当局間など、利害関係者間の協力体制強化が必要である。
- ▶ 同じ薬効群でリスクプロファイルが類似した異なる製品、および異なる薬効群で同じ疾患領域の異なる製品については、より効率的な手法が推奨される。これにより、同様のリスクや同じ薬効群に関する多数のプログラムに取り組む負担を緩和できる。
- ▶ 医学教育は、リスク認識や責任を引き受ける文化を育むものでなければならない。リスク管理およびリスク最小化がいずれは標準的な習慣および医療制度の一環となるよ

うに、医療従事者のカリキュラムに取り入れるべきである。

- ▶ リスク最小化においては、高度な透明性が推奨される。関連するデータは共有保管し、全利害関係者がアクセスできるようにすべきである。
- ▶ リスク最小化の有効性評価関連のデータには、共有すべき特殊なニーズがある。CIOMS ワーキンググループ IX (CIOMS Working Group IX) は、モデル候補として、独立した第三者機関がデータを保管し、業界が資金を拠出して業者に保守をさせる方法を推奨する。

### 【参考文献】

一般的なもの

Alkhateeb FM, Doucette WR (2009). Influences on physicians' adopting of electronic detailing (e-detailing). *Informatics for Health and Social Care (Informa Healthcare journal portfolio and online book collection)*. 2009, 34(1): 39-52. (<http://informahealthcare.com/page/resources/readers.>)

Avorn J, Soumerai SB. Improving drug therapy decisions through educational outreach: A randomized controlled trial of academically-based detailing. *N Engl J Med.* 1983, 308(24): 1457-1463.

Bryman A. *Quantity and quality in social research*. London: Routledge; 1988.

Charmaz K. *Grounded theory: Objectivist and constructivist methods*. Edited by Denzin NK, Lincoln YS. Thousand Oaks, CA, USA: Sage Publications Inc. 2000: 509-535.

Denzin NK, Lincoln YS (Eds). *Handbook of qualitative research*. Thousand Oaks, CA, USA: Sage Publications, Inc. 2000:835-850.

Eakin JM, Mykhalovskiy E. Reframing the evaluation of qualitative health research: Reflections on a review of appraisal guidelines in the health sciences. *J Eval Clin Pract.* 2003, 9: 187-194.

Farmer AP, Legare F, Turcot L, Grimshaw J, Harvey E, McGowan JL, Wolf F. Printed educational materials: Effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 3. Art. No.: CD004398.

Kvale S. *Interviews: An introduction to qualitative research interviewing*. Thousand Oaks, CA, USA: Sage Publications. 1996.

McLellan H. Virtual environments and situated learning. *Multimedia Review*. 1991: 30-37.

O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 3. Art. No.: CD001431.

Robson C. *Real world research: A resource for social scientists and practitioner-researchers*. Oxford, UK: Blackwell Publishers Ltd. 1993.

Ryan GW, Bernard HR. *Data management and analysis methods*. Edited by Denzin NK,

Lincoln YS. Thousand Oaks, CA, USA: Sage Publications Inc. 2000:769-802.

Shah BR, Bhattacharyya O, Yu C, Mamdani M, Parsons JA, Straus SE et al. Evaluation of a toolkit to improve cardiovascular disease screening and treatment for people with type 2 diabetes: Protocol for a cluster-randomized pragmatic trial. *Trials* 2010, 11:44 (<http://www.trialsjournal.com/content/11/1/44>.)

Tunis SR, Streer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: Increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003, 290: 1624-1632.

Expanding the reach and impact of consumer e-health tools. Office of Disease Prevention and Health Promotion (ODPHP), U.S. Department of Health and Human Services. June 2006. (<http://www.health.gov/communication/ehealth/ehealthTools/executivesummary.htm>)

Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B et al. for the CONSORT and Pragmatic Trials in Healthcare (PractiHC) group. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ*. 2008, 337:a2390.

ICH E2E guideline: Pharmacovigilance planning, Step 4 – November 2004. (<http://www.ich.org>).

Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI. Geneva, Switzerland: CIOMS. 2005.

### 【参考文献】

- 1) Fetterman JE, Pines WL, Nickel WK, Slatko GH. A framework for pharmaceutical risk management. Washington, DC, USA: Food and Law Institute Press, 2003.
- 2) Stamatis DH. Failure mode and effect analysis: FMEA from theory to execution. (2<sup>nd</sup> ed). Milwaukee, WI, USA: ASQ Quality Press. 2003.
- 3) Morrato EH, Social science theory as a framework for designing and evaluating pharmaceutical risk mitigation dissemination and implementation strategies. In Risk management principles for devices and pharmaceuticals: Global perspectives on the risk benefit assessment of medicinal products. Sietsma WK, Sprafka JM (Eds.) Rockville, MD, USA: Regulatory Affairs Professionals Society. 2012.
- 4) Gawande A. The checklist manifesto: How to get things right. New York: Metropolitan Books. 2009.
- 5) Jamtvedt G, Yong JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: Effects on professional practice and health care outcomes. care outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 2. Art. No.: CD000259.
- 6) Alkhateeb FM, Doucette WR. Physicians' attitudes toward e-detailing: (A pilot study). *Value in health*. 2007, 10, A34-A34.
- 7) Strecher, V. Internet methods for delivering behavioral and health-related interventions (eHealth). *Annual Review of Clinical Psychology*. 2007, 3: 53-76.
- 8) Bhavnani SK, Bichakjian CK, Johnson TM, Little RJ, Peck FA. et al. Strategy hubs: Domain portals to help find comprehensive information. *J. Am. Soc.*

- Inform. Sci. Technol. 2006, 57(1): 4-24.
- 9) Claypool M, Gokhale A, Miranda.T, Mumilkov P, Netes D, Sartin M. Combining content-based and collaborative filters in an online newspaper. Paper presented at Association for Computing Machinery (ACM) Special Interest Group on Information Retrieval (SIGIR) Workshop on recommender system: Algorithms and evaluation. University of California, Berkeley, CA, USA.19 August, 1999.
  - 10) Netdoctor.co.uk The UK's leading independent health website.  
[www.netdoctor.co.uk](http://www.netdoctor.co.uk), accessed on 9 March 2014.
  - 11) Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking:findings from the Cochrane Library. BMJ 2000, August 5, 321(7257): 355–358.
  - 12) Brug J, Campbel M and.Van Assema P. The application and impact of computer-generated personalized nutrition education: a review of the literature. Patient Education and Counseling.1999, 36: 145-156.
  - 13) Strecher V.J. Computer-tailored smoking cessation materials: A review and discussion. Patient Education and Counseling. 1999,36: 107-117.
  - 14) Unrod M, Smith M, Spring B, DePue J, Redd W, Winkel G. Randomized controlled trial of a computer-based, tailored intervention to increase smoking cessation counseling by primary care physicians. J Gen Intern Med. 2007, 22(4): 478-484.
  - 15) Mobihealth news 2012 report Healthy feedback loops: Devices, apps and portals. Prepared by Akamai Technologies. Boston, Massachusetts, USA: Chester Street Publishing, Inc. 2012.  
[http://mobihealthnews.com/offers/healthy\\_feedback\\_loops/](http://mobihealthnews.com/offers/healthy_feedback_loops/).
  - 16) U.S. FDA. MedWatcher mobile application in medical device reporting.  
[www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportaProblem/ucm385880.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportaProblem/ucm385880.htm), accessed 9 March 2014.
  - 17) U.S. FDA. Mobile medical applications: Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Center for Biologics Evaluation and Research Staff. 2013.  
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/UCM263366.pdf>, accessed 9 March 2014.
  - 18) GlowCap, a comprehensive way to manage medication and get reminders for what matters most. [www.glowcaps.com/](http://www.glowcaps.com/), accessed 9 March 2014.
  - 19) Rabin.BA, Brownson R, Kerner JF, Glasgow RE Methodologic challenges in disseminating evidence-based interventions to promote physical activity. Am J Preventive Medicine. 2006, 31(4): 24-34.
  - 20) European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/), Home >Partners&Networks>Networks>ENCePP, accessed 9 March 2014.
  - 21) Innovative Medicines Initiative (IMI). [www.imi.europa.eu/](http://www.imi.europa.eu/), accessed 9 March 2014.

## 略語表

<b>ACS</b>	All-cases surveillance	全例調査
<b>ADR</b>	Adverse drug reaction	副作用
<b>AE</b>	Adverse effects	有害事象
<b>AFFSAPS</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	フランス医療用品衛生安全管理機構
<b>ANSM</b>	L'Agence nationale de sécurité du m�dicament et des produits de santé	フランス国立医薬品・医療用品安産管理機構
<b>ATMP</b>	Advanced therapy medicinal products	先進治療医薬品
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut f�ir Arzneimittel und Medizinprodukte (The German Federal Institute for Drugs and Medical Devices)	ドイツ連邦医薬品医療機器研究所（規制当局）
<b>CA</b>	Competent authority	所轄官庁
<b>CAPA</b>	Corrective action and preventive action	是正及び予防措置
<b>CBC</b>	Complete blood count	完全血球算定 全血球計算、全血算
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use (EU)	欧州医薬品委員会（旧CPMP、EMEAの委員会）
<b>CIOMS</b>	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
<b>CPMP</b>	Committee for Proprietary Medical Products (Australia)	医薬品委員会（豪）
<b>DHCP</b>	Dear health care provider (U.S. FDA)	医療提供者向け（レター）
<b>DSUR</b>	Development safety update report	開発時定期的安全性最新報告
<b>E2E</b>	ICH pharmacovigilance plan	ICH 医薬品安全性監視の計画（ガイドライン）
<b>EEA</b>	European Economic Area	欧州経済領域
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (its acronym since 2010, formerly EMEA)	欧州医薬品庁（旧EMEA、2010年より略称変更）
<b>EPPV</b>	Early postmarketing phase vigilance	市販直後調査（日本）
<b>ETASU</b>	Elements to assure safe use	安全な使用を確保するための要件
<b>EU</b>	European Union	欧州連合
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (U.S.)	食品医薬品局（米）
<b>FMEA</b>	Failure mode and effects analysis	故障モード影響解析
<b>GVP</b>	Good pharmacovigilance practices	医薬品、部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理基準
<b>HTA</b>	Health technology assessment	医療技術評価
<b>HCP</b>	Healthcare professional	医療専門家
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	ICH会議（医薬品許認可のための技術要件の調和に関する国際会議）
<b>IFPMA</b>	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations	国際製薬団体連合会
<b>INN</b>	International Nonproprietary Name	国際一般名（WHO）
<b>KFDA</b>	Korean Food and Drug Administration	韓国食品医薬品局
<b>MA</b>	Marketing authorization	販売承認
<b>MAH</b>	Marketing authorisation holder	販売承認所持者（EU）
<b>MG</b>	Medication guide	患者 向け医薬品ガイド
<b>MHLW</b>	Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
<b>NDA</b>	New drug applications	新薬承認申請
<b>PAES</b>	Post-authorisation efficacy studies	市販後有効性試験
<b>PBRER</b>	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告

<b>PI</b>	Product information	製品情報
<b>PMDA</b>	Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
<b>PPI</b>	Patient package insert	患者向け医薬品添付文書
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	ファーマコビジランス リスク評価委員会（EU）
<b>PSUR</b>	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
<b>PV</b>	Pharmacovigilance	薬剤監視、ファーマコビジランス
<b>RE-AIM</b>	Reach, Efficacy, Adoption, Implementation, Maintenance	RE-AIMモデル： 到達度（reach）、有効性（efficacy/effectiveness）、採用度（adoption）、実施精度（implementation）、維持度（maintenance）という評価次元から構成される、評価モデル/評価フレームワーク。
<b>REMS</b>	Risk evaluation and mitigation strategy	リスク評価・最小化計画（米）
<b>RMP</b>	Risk management plan (e.g. EU-RMP)	リスクマネジメント計画（例：リスク最小化策（欧））
<b>RMin</b>	Risk minimisation (used herein for figures and graphs as an abbreviation)	（リスク最小化：図表における略語表記）
<b>RMinP</b>	Risk minimisation plan (used by Health Canada)	リスクマネジメント計画（カナダ保健省）
<b>SFDA</b>	China's State Food and Drug Administration	中国国家食品藥品監督管理局
<b>SMT</b>	Safety management team	安全管理チーム
<b>TGA</b>	Australia's Therapeutic Goods Administration	医療用品局（豪）
<b>WG</b>	Working group	作業部会
<b>WHO</b>	World Health Organization	世界保健機関

## 補遺1 用語集

### 追加のリスク最小化活動 Additional risk minimisation activity

好ましくない結果の可能性を回避もしくは緩和すること、あるいはそのような結果が生じた場合の重篤度を緩和することを意図する介入であり、特定の地域において全ての医薬品に適用される規制要件として定義される通常のリスク最小化活動に追加される。

CIOMSIXワーキンググループの提案：「通常のリスク最小化活動」の定義も参照のこと。

### 採用度 Adoption

RE-AIM 評価モデルの5つの評価次元（到達度/reach、有効性/efficacy、採用度/adoption、実施精度/implementation、維持度/maintenance）の一つ。

採用度は、ある介入の実施が設定された環境およびその介入を行う介入者双方の参加率や代表性に言及するもので、通常は直接的な観察あるいは体系的なインタビューや調査により評価される。

下記より改変：

*Glasgow RE, Linnan LA. Evaluation of theory-based interventions. In Glanz K, Rimer BK, Viswanath K (eds). Health Behaviour and Health Education (4th Ed.), San Francisco: Wiley. 2008: 496-497.*

*Glasgow RE, Vogt TM, Boles SM. Evaluating the Public Health Impact of Health Promotion Interventions:*

*The RE-AIM Framework. Am J Public Health. 1999, 89(9): 1322-1327.*

### 有害事象 Adverse Event (AE) (Adverse Experience と同義)

医薬品が投与された患者または被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該治療との因果関係が存在するものではない。

GVPに関するEUのガイドライン・補遺1・定義より（2014年1月8日）

### 副作用 Adverse reaction (Adverse drug reaction (ADR), suspected adverse (drug) reaction, adverse effect, undesirable effect などと同義)

医薬品に対する有害で意図しない反応。

「医薬品に対する反応」とは、医薬品と有害事象との間に、因果関係について少なくとも合理的な説明が可能であることを意味する。

副作用は、製造承認の適用内あるいは適用外におけるその医薬品の使用、もしくは職業上の曝露により起こりうる。製造承認外の使用状況には、適応外使用、過量投与、誤用、乱用および誤投与が含まれる。

GVPに関するEUのガイドライン・補遺1・定義より（2014年1月8日）

### 患者支援者 Advocate/Patient Advocate

医師、保険会社、雇用者、ケースマネージャーおよび弁護士を含む、患者の健康状態に影響を及ぼす他の人々と共に、患者の闘病を支援する人。患者の健康状態にかかわる医療、医療費、仕事上の差別に関する問題解決を援助する。

米国国立がん研究所・国立衛生研究所：<http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=4453A,2014/3/21>  
アクセス

*National Cancer Institute at the National Institutes of Health:*

<http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=4453A>, accessed on 21 March 2014.

### ベネフィット Benefit

ある個人または集団に対して見込まれる利益。

*WHO 2002: The Importance of Pharmacovigilance. (Safety monitoring of medicinal products).*  
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>, accessed on 9 March 2013.

### バイオマーカー Biomarker

正常な生物学的変化、発病過程、あるいは治療的介入に対する薬理学的反応の指標として客観的に測定および評価される指標。

*Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001, 69:89-95.*

### リスク最小化活動の負担 Burden of a risk minimisation activity

負担は、(1)患者、(2)介護者、(3)医療従事者を含む医療制度、(4)その他規制当局、製薬企業、サプライ・チェーン、および薬剤使用の入手および管理に寄与する関係者に対して、リスク最小化活動により課される追加的な負荷として定義される。

このような負担が影響を与える例として：

- ▶ 処方薬、あるいは必要な医療サービス、日常の活動あるいは業務の利用に悪影響を与えることによる患者への負担
- ▶ 通常日常診療の管理では求められない措置や医療サービスを追加することによる、医療従事者への負担
- ▶ 追加の人的あるいは経済的資源が求められることによる医療制度への負担
- ▶ リスク最小化プランの実施とその効果の科学的評価活動による他の健康管理システムへの負担

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

### 臨床的評価項目 Clinical endpoint

患者の感覚、機能あるいは生存の状態を反映する指標または変数。

*Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacal Ther. 2001, 69:89-95.*

### コホート研究（前向き／後向き） Cohort study (prospective / retrospective)

コホート研究は、規定の母集団の中の特定の小集団からそれらの転帰の相違を調べるために経時的に追跡する研究である。コホート研究では、研究対象のイベントと同時に進められる前向きの研究も、研究対象の結果が既に生じた後に行われる後向きの研究も、診療録、質問票あるいはインタビューを用いて研究中の過去のイベントを再現することにより、いずれも実施可能である。

*Strom, BL. Pharmacoepidemiology. 4<sup>th</sup> ed., Wiley. 2005, p. 23.*

### 対象範囲 Coverage

到達度 (Reach) を参照のこと

横断的研究、有病率研究（調査（survey）も参照のこと）Cross-sectional study, prevalence study  
 研究における変数（例えば曝露、イベント、疾病）の発生率を、ある特定の時点において測定する研究であり、有病率研究とも呼ぶ。薬剤疫学において、横断的研究は例えば以下の測定に用いることができる：

- ▶ ある母集団における有病率またはイベント
- ▶ ある薬物使用などのリスク因子に対する曝露率

*Bégaud B. Dictionary of Pharmacoepidemiology. Wiley 2000.*

**医療従事者への直接的コミュニケーション (DHPC) Direct Health Professional Communication**  
医療従事者への直接的コミュニケーションは、医薬品に関連して特定の対応を取るか、あるいはそれに応じた医療の必要性を知らせるために重要な情報を、医薬品販売承認取得者もしくは所轄官庁が直接個別に医療従事者に届けるコミュニケーション介入である。例えばDHPCが、特定のリスクを最小化、あるいは医薬品に関する副作用のリスクを緩和するよう、処方行動を適応させることを目的とする場合もある。

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices: Module XVI Risk-minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (28 April 2014).*

#### 教育ツール Education tool

特定の情報に関する認識、知識、および理解のサポートを伝達するために考案された教材。  
*CIOMSIX* ワーキンググループによる提案。

#### 有効性 Effectiveness

日常診療下に用いられる場合に、ある定義された集団に対し検証され、証明された効果。

*Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. Pharmacoepidemiology: An introduction. 2nd Edition. Harvey Whitney Books. 1991.*

#### リスク最小化の有効性 Effectiveness of risk minimisation

医薬品の使用に関して有意義な結論が認められる状況における、リスク最小化の効果の尺度。

*CIOMSIX* ワーキンググループによる提案。

#### 有効性の閾値 Effectiveness threshold

その介入が成功であると評価されるために、リスク最小化が達成されるべき最低限の許容レベル。有効性の閾値は、実用性と実施可能性の面とともに、リスクの影響、対象母集団の脆弱性、適応症における薬剤の利点を主観的に考慮して決定される。

*CIOMSIX* ワーキンググループによる提案。

#### 効率 Efficiency

投資された資源に関連して達成された結果。

*Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. Pharmacoepidemiology: An Introduction. 2d Edition. Harvey Whitney Books. 1991.*

#### 故障モードと影響の解析 (FMEA) Failure modes and effects analysis

故障モードと影響の解析(FMEA)は、プロセスの最も変更を要する箇所を同定するために、それがどこにどのようにあるかを同定し種々の故障の相対的な影響を評価する、プロセス評価のための体統的方法である。

FMEAに含まれるレビューは以下の通り：

- ▶ プロセス中の手順
- ▶ 故障モード(何が故障をきたし得るのか?)
- ▶ 故障原因(なぜ故障は起こるのか?)
- ▶ 故障の影響(各故障の結果どうなるのか?)

下記より改変：

*Institute for Healthcare Improvement (IHI), Cambridge, Massachusetts, USA: <http://www.ihi.org>.*

*Org/knowledge/Pages/Tools/FailureModesandEffectsAnalysisTool.aspx, accessed on Jun 16<sup>th</sup>, 2013.*

### 害 Harm

一定の頻度、重篤性あるいは持続期間の基準により検証された害。

*Lindquist, M. The need for definitions in pharmacovigilance. Drug Safety. 2007, 30: 825-830.*

### ハザード (危険) Hazard

損害に繋がりうる特別な状況状態もしくは特定の要因。 危険の原因。

下記より改変:

*Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals, Report of CIOMS Working Group IV, Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences. 1998.*

### 医療従事者(HCP)(同 : 保健専門家) Healthcare professional (HCP) (also: health professional)

人に医療を提供する資格を有し、訓練された人。 医師、医師の司法補佐、看護師、歯科医師、薬剤師、および助産師を含む。 有害事象の疑いを報告する目的で、医療従事者の定義にはさらに、検視官および地方条例によって指名された医学的資格のある人々を含む。

下記より改変:

*Lindquist, M. The need for definitions in pharmacovigilance. Drug Safety. 2007, 30:825-830 and ICH Harmonised Tripartite Guideline post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting E2D (Nov 2003).*

### 特定されたリスク Identified risk

医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものの、例えば、

- ▶ 非臨床試験において適切に示され、臨床上のデータによって確認された副作用等
  - ▶ 当該パラメータについて対照薬群と比較した差の大きさがその有害事象に対する因果関係を示唆している、よくデザインされた臨床試験あるいは疫学研究において観察された副作用等
  - ▶ アナフィラキシー反応や適用部位反応のように、時間的関連性および生物学的妥当性によってその因果関係が強く支持されている、よく記録された多くの自発報告によって示唆される副作用等
- 臨床試験において、対照薬はプラセボ、活性物質、非曝露の場合がある。

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V- Risk management systems (28 Apr 2014).*

### 実施精度 Implementation

RE-AIM 評価モデルの5つの評価次元（到達度/reach、有効性/efficacy、採用度/adoption、実施精度/implementation、継続性/maintenance）の一つ。

この実施精度とは、あるプログラムが意図されたように実施される範囲について言及するものである（実施精度の信用度を参照のこと）。個人レベルとプログラムレベルともに実施精度についての評価手段がある。

下記より改変:

*Glasgow RE, Vogt TM, Boles SM. Evaluating the public health impact of health promotion interventions: The RE-AIM framework. Am J Public Health. 1999, 89(9): 1322-7.*

### 実施精度の信用度 Implementation fidelity

ある介入もしくはプログラムが、意図されるように実施される度合い。

*Carroll C, Patterson M, Wood S, Booth A, Rick J, Balain S. A conceptual framework for implementation*

*fidelity. Implementation Science 2007, 2:40.  
<http://www.implementationscience.com/content/2/1/40>, accessed on 10 November, 2013.*

### 重要な特定されたリスクと重要な潜在的リスク Important identified risk and important potential risk

その薬剤のベネフィット・リスクプロファイルに影響を与えるか、もしくは公衆衛生に影響を与える、特定されたリスクもしくは潜在的リスク。重要なリスクを構成するものは、個人への影響、リスクの重大さ、公衆衛生への影響を含むいくつかの要因に依存することになる。通常、医薬品添付文書の禁忌または警告と使用上の注意の項に含まれるようなリスクはいずれも重要であると考えるべきである。

Adapted from: *ICH Harmonised Tripartite Guideline Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) E2C (R2) (Dec 2012).*

### 重要な不足情報(不足情報の項を参照のこと) Important missing information (see Missing information)

#### 発生率 Incidence

リスクに曝露されている定義された母集団において規定の期間内にある結果を生じた新規の症例数。疫学的な意味において発生率とは、分子は出来事の数(各患者において初発の事象だけを数える)を参照し、分母はしばしば治験薬への曝露期間にリスクに曝露されている総人数・時間を参照する、一つの指標である。

Combined and modified from:

*Lindquist, M. The need for definitions in pharmacovigilance. Drug Safety, 2007, 30: 825-830.*  
*Strom, BL. Pharmacoepidemiology. 4th ed., Wiley, 2005, p.395.*

#### インディケータ Indicator

インディケータは、特定の病状が存在したか、またはある結果が達成されたか否かという根拠を示すか、またはそれらが達成された程度を測定する手段を提供する。

下記より改変:

*Brizius, J. A., & Campbell, M. D. Getting results: A guide for government accountability. Washington, DC: Council of Governors Policy Advisors. 1991.*

#### 情報ツール Information tool

リスク最小化に対応した関連情報に关心を集めるために用いられる資材。

*CIOMSIX* ワーキンググループによる提案。

#### ラベリング Labelling

この用語の定義は所轄の規制により異なる。EUの規制では、この用語は直接包装または外装のパッケージに付された情報をいう。他の米国を含む医薬品の規制では、ラベリングの語は医薬品情報の承認内容より広義の場合がある(医薬品情報の項を参照のこと)。

GVPに関するEUのガイドライン・補遺1-定義(2014年1月8日)を含む、*CIOMSIX* ワーキンググループによる提案。

#### 維持度 Maintenance

RE-AIM 評価モデルの5つの評価次元（到達度/reach、有効性/efficacy、採用度/adoption、実施精度/implementation、維持度/maintenance）の一つ。

個人レベルにおいては、ある介入後の長期の結果を示す。

設定レベルでは、維持度はプログラムの短期的継続か長期的視点に立った制度化について示す(Goodman and Steckler, 1987)。これは、正式な調査計画やサポートが一旦なくなった場合、介入の設定によりプログラム(介入の元の構成のまま、あるいは変更されたプログラム)が継続される範囲である。

#### **薬物治療ガイド(医薬ガイド またはMG) Medication guide (Med guide or MG)**

米国において、ある処方薬を調剤する時点における薬剤のラベリングの一環として配布される患者向け印刷物。薬物治療ガイドは、特定の薬剤および同種同効薬の安全で適切な使用に特化した問題を扱い、また、患者が重篤な有害事象を回避するのを助け、医療従事者が薬剤を処方または調剤する際に正しい使用を患者に助言するのに役立つ、FDAによって承認された情報を含む。

下記より改変:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>, accessed on 17 March 2013.

#### **不足情報 Missing information**

特定の患者集団における安全性あるいは使用に関連する、臨床的に重要な可能性のある、医薬品に関する不足している情報

重要な不足情報に対するICHの定義があることに留意すること：定義は以下の通り：特定の安全性の問題もしくは市販製品を使用する集団に対する重要な知見の不足。(Annex IV、2C ICH E(R2)のガイドラインを参照のこと)

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V- Risk management systems (28 April 2014).*

#### **アウトカム指標（結果指標） Outcome indicators**

アウトカム指標は、リスク最小化の対策によって適切に達成されてきたリスク管理レベルの総合的な評価となる。例えば、ある介入の目的が有害事象の頻度もしくは重篤性の緩和である場合、究極的な成功の評価はこの目的に結びつくものになる。

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI- Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (28 April 2014).*

#### **一般用医薬品(OTC医薬品)； Over the counter (OTC) drug / medicine**

公衆にとって、処方箋なしで利用可能な医薬品。

*Glossary of the terms used in Pharmacovigilance. The World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala.  
http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf, accessed on 17 March 2013.*

#### **添付文書 Package leaflet**

EUにおける患者向け医薬品情報。ユーザーへの医薬品に添付する情報を含んだリーフレット[Dir 2011/83/EC Art 1(26)]。

下記より改変:

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

#### **患者向け警告カード Patient alert card**

患者に常に携帯されるようデザインされた小さなリーフレットもしくはカードであり、患者に処方さ

れる薬剤について、医療従事者が患者の治療をする際に知る必要のある重要な情報を提供する。  
CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**患者向けリーフレット（患者向け小冊子）Patient brochure**

患者向けリーフレットは、通常の医薬品情報に加え、患者（または、その介護者）の医薬品に関する特定のリスク（または、複数のリスク）に対する認識を高め、患者が特定の徴候や症状の報告を含むリスク管理のために取るべき行動を促すようにデザインされた、具体的なコミュニケーション手段。  
CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**患者向け添付文書(PPI) Patient package insert (PPI)**

米国における患者向け医薬品情報で、薬物療法ガイドとは区別される。患者向け添付文書には医薬品の適切な使用方法を患者が理解するための情報が含まれる。

下記より改変：

*Drugs@FDA Glossary of Terms: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm#P>, accessed on 19 November 2013.*

**定期的安全性最新報告(PSUR) Periodic safety update report (PSUR)**

承認後の規定された時点において販売承認所有者が提出する、医薬品のベネフィット・リスクバランスの評価を示すための形式と内容

Adapted from: *EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

**薬剤疫学 Pharmacoepidemiology**

生物学的製剤およびワクチンを含む医薬品の、意図の有無を問わない用途および効果の研究に対する、疫学的手法、評価、分析および推論の応用

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**ファーマコビジランス（医薬品安全性監視）Pharmacovigilance**

有害な影響やその他の医薬品に関する問題点を検出、評価、理解および防止するための科学およびその活動

*Glossary of terms used in Pharmacovigilance. The World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala. <http://www.who.int/medicines/graphicsj24729.pdf>, accessed on 17 March 2013.*

**ファーマコビジランスシステム（医薬品安全性監視システム）Pharmacovigilance system**

一般的に医薬品安全性監視システムは、医薬品安全性監視に関する規制要件を満たし責任を全うする組織が用いるシステムであり、承認された医薬品の安全性を監視し、ベネフィット・リスクバランスに対する変化を検出するために設計されたシステムである。

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

**市販後安全性試験(PASS) Post authorisation safety study (PASS)**

安全上の問題の同定、特徴付けあるいは定量化、その医薬品の安全性プロファイルの確認、もしくはリスク管理対策の効果測定の目的で行われる、認可された医薬品に関連する研究。

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex I- Definitions (28 April 2014) /DIR 2001/83/EC Art 1(15)].*

**潜在的リスク Potential risk**

当該医薬品との関連性が疑わしい根拠があるものの、その関連性が確認されてはいない、予期しない事象。以下の例が含まれる：

- ▶ 非臨床の安全試験で認められた毒性学的所見ではあるが、臨床試験実験では観測されないかまたは解明されていない事象
- ▶ 対照薬群(プラセボ、反応性物質、または非曝露群)と比較して、当該パラメータに関する差の大きさから疑われはするものの因果関係を示唆するには十分でない、臨床試験または疫学研究において観察された有害事象
- ▶ 自発的な副作用報告システムから生じるシグナルとして検出された事象で、当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象
- ▶ 同じクラス内の他の活性物質に関連付けられることが知られる、もしくはその医薬品の性質に基づいて発生が予想され得る事象。

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V - Risk management systems (28 April 2014).*

**有病率 Prevalence**

定義された集団の中で特定の時点における疾患の発症頻度。

Adapted from: Lindquist, M. *The need for definitions in pharmacovigilance*. Drug Safety, 2007, 30: 825-830.

Prevalence focuses on existing states. Prevalence of a state at a point in time may be defined as the proportion of a population in that state at that time.

Rothman KJ, Greenland S, Lash T. *Modern Epidemiology*. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008:46.

**プロセス指標 Process indicators**

プロセス指標は、当初のリスク最小化プランの実施の程度、あるいはその実施における変化を評価する。

Modified from: EU Guideline on good pharmacovigilance practices: Module XVI Risk-minimisation measures:

*selection of tools and effectiveness indicators (28 April 2014).*

**医薬品情報(PI) Product information**

販売承認保有者/申請者によって提案された文書であり、規制当局により要求されあるいは合意されれば改訂され、医薬品の適切かつ安全な使用に関する処方者/医療従事者あるいは患者に情報を提供する。そのような医薬品情報は、通常のリスク最小化のために使用される主要なツールとなっている。それぞれの規制管轄区域で使用される関連用語の例については1章の図1.1を参照のこと。直接包装または外箱へのEUのラベリングは医薬品情報の一部である。

**到達度 Reach**

RE-AIM 評価モデルの5つの評価次元（到達度/reach、有効性/efficacy、採用度/adoption、実施精度/implementation、維持度/maintenance）の一つであり、「到達範囲coverage」または「分配distribution」の意味。到達度は対象集団（潜在的に介入を受ける可能性のある集団）のうち、どの程度の割合が介入を受けたか、参加者の代表性はどうかを示す。

*Glasgow RE, Lin nan LA. Evaluation of theory-based interventions. In Glanz K, Rimer BK, Viswanath K (eds).*

*Health Behaviour and Health Education (4th Ed.), 496, San Francisco: Wiley, 2008.*

**リファレンスリスク(ベースラインリスク) Reference risk (baseline risk)**

参照集団と呼ばれる集団内で評価されたリスク。その構成員は、研究中その要因に曝露されたことがない点を除いて、すべての点において曝露集団に類似する。リファレンス・リスクは、一般集団で測定されたリスクとは大きく異なる可能性がある。

*Begaud B. Dictionary of Pharmacoepidemiology. Wiley 2000.*

**登録 Registry**

特定の病気、症状または曝露によって定義された集団において、特定の転帰に関する定型データを集めるために観察的な手法を用いる、系統的なシステム。

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

**REMS(リスク評価と緩和戦略) Risk evaluation and mitigation strategy**

薬物の利益がリスクを上回ることを保証する必要がある場合、FDAに強制的に求められる文書。申請者が実行を求められる構成要素を記載する。

下記より改変：

*FDA Draft Guidance for Industry 'Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications' (<http://www.fda.gov/downloads/DrugsjGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>)*

**アクセス制限プログラム (法によってはアクセス管理または規制ともいわれる)****Restricted access programme (May be known as managed or controlled access in some jurisdictions.)**

通常のリスク最小化策によって保証される管理レベルを上回って市販薬へのアクセスを制限しようとする介入から成る、医薬品のリスク最小化を目的としたアクセスの制限プログラム。

アクセスの制限につながる、単一の介入もしくは介入の組み合わせに含まれる例として：

- ▶ 患者がその薬物療法を受ける前に、厳密に定義された臨床的基準を確実に遵守するために、特定の検査あるいは患者の検査所見を記載した文書
- ▶ 処方者、調剤者およびまたは患者の、医薬品に伴う重篤なリスクに関する情報の受け取りと理解を記載した文書
- ▶ 特定のデータ収集システム、例えば、患者レジストリなどへの登録を通じた、系統的な患者のフォローアップのための明確な手順
- ▶ その医薬品の調剤が登録され承認されている薬局または他の適切な調剤ルートを通じてのみ利用可能になる医薬品（調剤管理）

注意：リスク最小化のためのアクセスの制限プログラムは、あらゆる関係者に密接に関係し、負担を惹起することがありうる。医薬品の明確な治療上の必要性、すなわち実証されたベネフィット・リスクプロファイルや関連リスクの性質に基づき、追加のリスク最小化策によりこのリスクが管理されると予想される場合にのみ、このプログラムの使用が限定されるべきである。

*Proposed by CIOMS WG IX; modified from EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module*

*XVI- Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (21 February*

2014).

### **リスク Risk**

患者の健康状態や公衆衛生あるいは環境に対する一切の望ましくない転帰に関連する医薬品の品質、安全性および有効性に関する望ましくない転帰を生じる可能性

Combined from:

*Lindquist, M. The need for definitions in pharmacovigilance. Drug Safety, 2007, 30: 825-830 and Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

### **リスクアセスメント Risk assessment**

リスクアセスメントは、製品の使用に関連するリスクの性質、発生頻度および重症度を特定し、その特徴を明らかにすることから成る。リスクアセスメントは、初期の候補化合物の同定時期から、市販前の開発過程から承認後の市販期間まで、医薬品のライフサイクルを通じて実施される。注：リスクアセスメントは、リスク推定とリスク評価に細分化される。

*FDA Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment. March 2005.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072002.pdf>, accessed 11 December 2009.*

### **リスク回避 Risk avoidance**

リスクが現実になる可能性を促す行動に関わらないための、情報に基づく意思決定

*Risk Management and Decision Making Glossary:  
<http://www.argospress.com/Resources/risk-management/>.*

### **ベネフィット・リスクバランス Risk-benefit balance**

リスクに関する医薬品のポジティブな治療効果の評価。すなわち、患者の健康状態および公衆衛生に関する医薬品の、品質、安全性や有効性に関するあらゆるバランス

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

### **リスクコミュニケーション Risk communication**

健康あるいは環境に関するリスクの存在、性質、形態、重症度および受容性に関する様々な情報交換。効果的なリスクコミュニケーションとは、関心を持ち影響を受ける人々が必要とし要望する情報を見つけ出し、その情報を使い易く得易い有意義な方法でその人々に提供することである。  
 下記より改変：

*Decision-making framework for identifying, assessing and managing health risks, Health Canada, 1 August 2000.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/jpubs/hpfb-dgpsa/risk-risques\\_cp-pc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/jpubs/hpfb-dgpsa/risk-risques_cp-pc_e.html), accessed 11 December 2009) Note: The Fricie Declaration on Communicating Drug Safety Information lays out key principles for ethically and effectively communicating information on identified or potential risks.*

参照のこと：*Current Challenges in Pharmacovigilance: Report of CIOMS Working Group V. Geneva, Switzerland: CIOMS. 2001. Appendix 1:219-220.*

### **リスクの除去 Risk elimination**

リスクの「絶対」あるいは完全な防止。すなわち、望ましくない結果の頻度をゼロにすること。  
 CIOMSIX ワーキンググループによる提案

### **リスク推定 Risk estimation**

リスク推定には、結果の同定とその結果に伴う結論の重大さの推定、およびその結果に至る確率の推定を含む。

*Risk analysis, perception and management, The Royal Society, UK. 1992.*

#### リスク評価 Risk evaluation

リスク評価は、懸念されているかもしくはその決定による影響を受ける、特定されたハザードと推定されるリスクに対して、その意義の重大性を決定する複雑なプロセスである。したがって、リスク認知の研究および認識されたリスクと認識されたベネフィット間のバランス評価を含む。定量的な（可能な場合は、定性的な）リスクの指標の重要性の評価と定義される。

*Risk analysis, perception and management, The Royal Society, UK. 1992.*

#### リスク因子 Risk factor

事象または疾病の発生確率の増加に関連付けられる特質。

*Begaud B. Dictionary of Pharmacoepidemiology. Wiley 2000.*

#### リスクの同定 Risk identification

どのようなリスクや危険性が存在するのかあるいは予想されるのか、その特徴、時間的な関連性、持続期間、および起こりうる結果を同定すること。

<http://www.businessdictionary.com/definition/risk-identification.html> (accessed on 16 June 2013).

#### リスクレベル/リスクのレベル Risk level / level of risk

重症度と発生の可能性に基づく、望ましくない転帰の特徴づけ。

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

#### リスク管理 Risk management

リスクの同定、特徴付け、予防あるいは緩和、およびリスク最小化策の有効性の評価に伴い、繰り返し行われる活動あるいは介入

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

#### リスク管理計画(RMP) Risk management plan (RMP)

リスク管理体系の詳細な記載のこと [DIR2001/83/EC Art1(28c)]。リスク管理計画にはその目的に沿って、当該医薬品の安全性プロファイルを特定あるいは特徴づけ、当該医薬品のさらなる安全性プロファイルを特徴づける方法を示し、当該医薬品に伴うリスクの防止または最小化策をこれらの介入の有効性評価を含めて記載し、販売承認の条件として課せられてきた承認後の義務を記述しなければならない。

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

#### リスク管理システム Risk management system

医薬品に関連するリスクの同定、特徴付け、防止、または最小化のためにデザインされた、その活動と介入の有効性評価を含む、一連のファーマコビジランス活動と介入[DIR2001/83/EC Art1(28b)]

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V - Risk management systems (28 April 2014).*

#### リスク最小化 Risk minimisation

広義にはリスク最小化は、望ましくない結果の発生を防ぎ発生率を低減すること（リスクの予防を参照のこと）、およびその結果が生じた場合の重篤性を緩和することを示す包括的な用語として使用される（リスク緩和を参照のこと）。

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**リスク最小化行動計画(RiskMAPs) Risk minimisation action plan**

FDAは、医薬品に知られるリスクをそのベネフィットが維持されている場合には最小限に抑えることにより、具体的な目標や目的に合致するよう設計された戦略的な安全プログラムを承認した。RiskMAPsは、医薬品のリスクとベネフィットをラベルに記載し必要な安全報告を行うことに加え、追加のリスク管理戦略が必要なリスクを有する医薬品のために開発された。2007年の米国食品医薬品局改正法を通して導入されたREMSより以前に、FDAは2005年、リスク最小化行動計画を企業が開発し利用することに関するガイダンス（RiskMAPガイダンス）を発行しており、どのようにRiskMAPsを開発し、リスク緩和ツールを選択し、RiskMAPsと監視ツールを評価観察し、RiskMAPsに関してFDAと情報交換するかが記載されている。

下記より改変:

*FDA Draft Guidance for Industry 'Format and content of proposed risk evaluation mitigation strategies (REMS), REMS assessments, and proposed REMS modifications' (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>)*

**リスク最小化曝露 Risk minimisation exposure**

リスク最小化の介入を実行する忠実度を評価する方策の一つ。介入の内容、頻度と期間の点において、リスク最小化の対象（例えば、医療従事者、患者）に与えられるリスク最小化の量を説明する。

Modified from: Carroll C, Patterson M, Wood S, Booth A, Rick J, Balain S. A conceptual framework for implementation fidelity. *Implementation Science* 2007, 2:40 available at <http://www.implementationscience.com/content/2/1/40>, accessed on 19 January 2014.

**リスク最小化負担バランス Risk minimisation-burden balance**

リスク最小化が課す負担と比較した有効性の尺度（リスク最小化の有効性と負担を参照のこと）。

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**リスク最小化の介入/リスク最小化活動/リスク最小化策（同義語）**

**Risk minimisation intervention / risk minimisation activity / risk minimisation measure (synonyms)**

望ましくない結果の発生頻度を低減し、その結果が生じた場合の重篤性を緩和することを意図した、単独または複数のリスク最小化のためのツールを適用すること。

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**リスク最小化プラン Risk minimisation plan**

個別の安全性の問題に関連するリスクを緩和していくために取られるリスク最小化活動を詳述するリスク管理計画の一部分。通常と追加のリスク最小化活動の双方が含まれる。

下記より改変:

*Eudralex, Volume 9a, of the Rules governing medicinal products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use. Final, September 2008: 1.3.*

**リスク最小化プログラム Risk minimisation programme**

リスク最小化プランに記載され、そこに由来するリスク最小化活動の体系  
CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**リスク最小化戦略 Risk minimisation strategy**

規定の目標に到達するための対象と目的により定められる、リスク最小化の方向性と計画範囲  
CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**リスク最小化目標 Risk minimisation target**

リスク最小化の実現に役立つ、介入の受け手あるいは聞き手、例えば医療サービス提供者 CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**リスク最小化ツール Risk minimisation tool**

リスク最小化ツールは、具体的または特定されたリスクの最小化を意図した介入を提供する方法である。下記より改変。

*FDA Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans, March 2005 <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/guidances/lucm126830.pdf>, accessed on 16 June 2013.*

**リスク緩和 Risk mitigation**

望ましくない結果が起こる場合に、その重篤性を減弱すること  
CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**リスク防止 Risk prevention**

母集団、小集団または個別の患者において、望ましくない結果の発生の頻度を減じること  
CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**医薬品の使用に関するリスク Risk related to use of a medicinal product**

患者の健康状態、公衆衛生または環境への望ましくない影響のリスクについて、医薬品の品質、安全性または有効性に関連したリスク [DIR2001/83/EC Art 1(28)]

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

**通常のファーマコビジランス Routine pharmacovigilance**

あらゆる医薬品に対し行われる、ファーマコビジランスの最低基準として適用される規制によって求められる一連の活動

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**通常のリスク最小化活動 Routine risk minimisation activities**

製品ラベル、薬剤の包装サイズの制限や医薬品の法律的な規格（例えば、薬物スケジューリング）などの、すべての医薬品に適用され、標準的な活動に関連するリスク最小化活動。

下記より改変: *EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V- Risk management systems (28 April 2014).*

**安全上の懸念 Safety concern**

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクまたは重要な不足情報

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

**関心のある安全関連の結果 (結果指標の定義も参照のこと)**

**Safety-related outcome of interest (see also definition for outcome indicator)**

その有効性を測定するための適切な関連指標として選択された、リスク最小化プログラムの目標と密接な関連がある臨床的転帰の指標

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**重篤な有害事象 Serious adverse event**

用量によらず、死亡に至る、生命を脅かす、入院または入院延長を要す、永続的なまたは顕著な障害/機能不全に陥る、あるいは先天性の奇形や異常をきたすなどの予期せぬ医学的事象の発現あるいは影響  
*Article 2(o) of Directive 2001/20/EC.*

**重篤な副作用(副作用の定義も参照のこと)****Serious adverse reaction (see also definition for adverse reaction)**

死亡に至る、生命を脅かす、入院または入院延長を要す、永続的なまたは顕著な障害/機能不全に陥る、あるいは先天性の奇形や異常をきたす、副作用[DIR 2001/83/EC Art 1(12)].

*EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014).*

**シグナル Signal**

ある介入と、有害か有益かにかかわらず一つまたは一連の事象との間に、新たな潜在的な因果関係もしくはすでに知られた関連性に新たな面が示唆される、(観察と経験を含む) 一つまたは複数のソースからの情報

Adapted from: Hauben M, Aronson J.K. Defining "signal" and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Safety*. 2009; 32: 1-12.

**シグナル検出 Signal detection**

任意のソースからのイベントデータを用いてシグナルを探査し、あるいは特定する行為  
 CIOMS WG VIII

**シグナル管理 Signal management**

シグナル検出と優先順位づけ、そしてその問題の医学的な重要性に従い、あるシグナルがさらなる評価、情報伝達もしくはリスク最小化活動を要しうるリスクを表しているかどうかの評価を含む、一連の活動

CIOMS WG VIII

**スポンサー Spnsor**

臨床試験の開始、管理または資金調達に対して責任を負う個人、会社、機関、団体。[DIR 2001/20/EC Art 2(e)].

*Eudralex Volume 9a (Sep 08 YEAR?), Glossary 1.3.*

**標準治療 Standard of care**

科学的に認められた証拠に基づいており、与えられた環境において一般的で専門的診療に準拠した、医療専門家によって提供される診断または治療

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

**欧州製品概要(SmPC) Summary of product characteristics (SmPC)**

評価の過程において集約されたものとして合意された医薬品の位置づけを含む、EUにおける医薬品の販売承認の一部。安全かつ効果的な医薬品の使用方法について医療従事者への情報の基礎となる。

Adapted from: EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)- Annex 1- Definitions (28 April 2014)

**サロゲート・エンドポイント Surrogate endpoint**

サロゲート・エンドポイントは、臨床的に重要な転帰に関連することを意図されているが、バイオマーカーなど、それ自体は臨床的な利点または害、あるいは利点や害がないことを評価しないエンドポイントである。サロゲート・エンドポイントは、疫学的、治療的、病態生理学的、または他の科学的論拠に基づき、

臨床的転帰を予想することを期待されており、一次エンドポイントとしての使用が適切な場合もある。  
Combined from: *ICH Harmonised Tripartite Guideline: General considerations for clinical trials E8 (Jul 1997)* and *Biomarkers definitions working group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001, 69: 89-95.*

### 調査 Survey

患者または医療従事者の調査は、安全性シグナルを評価するための情報や、ラベルに記載された有害事象についての知見や、特に限られた集団への使用が指示されるか多くの禁忌がある場合のラベル記載通りの医薬品の使用や、あるいは販売名（または商標名）と見た目や似たような名前をめぐる社会における混乱を収集するようにデザインされている。プロトコールの記載には、調査・研究方法の対象と詳細な調査方法の記述を含むべきである。

Modified from: *FDA Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. 2005, March.*

### 特定標的の追跡調査票 Targeted follow-up questionnaire

特別に关心のある有害事象に対し報告者からの特定のフォローアップもしくはさらなる情報を得るために使用される調査票。通常のファーマコビジランスの一部である。

CIOMSIX ワーキンググループによる提案

### 標的集団 Target population

一般に、承認された医薬品情報の適応および禁忌に従い医薬品により治療される可能性のある患者群、または特に疫学研究において定義された集団に言及する際に、本稿におけるリスク最小化の意味に照らすと、標的集団は、その部分集団もしくはその集団に重複する場合のある、リスク最小化活動の対象とされる患者群を指す。

Proposed by CIOMS WG IX and based on EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V-Risk management systems (28 April 2014).

## 補遺 2 ワーキンググループのメンバー及び会議一覧

CIOMS ワーキンググループ IX: 医薬品リスク最小化のための実践的アプローチは、2010年5月から2013年3月にかけて、8回の会議を開催し、2013年11月に最終編集会議を開催した。このワーキンググループ報告書は2013年3月に開催された最後の会議に参加していたメンバーによってレビューされ、その後編集チームによるレビューを経て、発行に向け最終化された。編集チームのメンバーは、Panos Tsintis, Philipe Close, Jane Cook, Gerald Dal Pan, Bill Gregory, Stephen Heaton であり、Gunilla Sjolin-Forsberg と Karin Holm がサポートした。

ワーキンググループは、リスク最小化手法における一連の作業においてステークホルダーである規制当局、製薬企業、国際団体や研究機関の参加を認めた。メンバー、所属機関及びステークホルダー分類（上記で示した通り）と以下のリストに示す。また、ワーキンググループ会議の時系列一覧を示す。

名前	所属（ステークホルダー分類）	在籍期間*
Arlett, Peter	EMA（規制当局）	一部期間
Auclert, Laurent	サノフィ（製薬企業）	全期間
Berthianume, Marc	Health Canada（規制当局）	全期間
Blackburn, Stella	EMA（規制当局）	全期間
Blum, Michael**	メドキューン（ワクチン企業）	一部期間
Broich, Karl	BfArM, ドイツ（規制当局）	一部期間
Bulow, Birgitta	Medical Products Agency, スウェーデン（規制当局）	一部期間
Castot, Anne	Affsaps, フランス（規制当局）	一部期間
Close, Philippe	ノバルティス（製薬企業）	一部期間
Cook Jane	TGA、オーストラリア（規制当局）	全期間
Dal Pan, Gerald	FDA、US（規制当局）	全期間
Denayer, Marc	ジョンソン＆ジョンソン（製薬企業）	全期間
Fiore, Gregory	メルク（製薬企業）	一部期間
Garg, Rekha	アムジェン（製薬企業）	一部期間
Geary, Stewart	エーザイ（製薬企業）	全期間
Goh, Kah Lay	アムジェン（製薬企業）	一部期間
Gregory, William	ファイザー（製薬企業）	全期間
Hammett, Rohan	TGA、オーストラリア（規制当局）	一部期間
Heaton, Stephen	バイエルヘルスケア（製薬企業）	全期間
Hidalgo-Simon, Ana	EMA（規制当局）	一部期間
Hobbiger, Steven	GSK（製薬企業）	全期間
Hogan, Vicky	Health Canada（規制当局）	一部期間
Idanpaan-Heikkila, Juhana	CIOMS（シニアアドバイザー、元事務局長）（国際団体）	全期間
Kurokawa, Tatsuo	厚生労働省／PMDA、日本（規制当局）	全期間
Kouchakji, Elias	アムジェン（製薬企業）	一部期間
Kusche, Katja	ロッシュ（製薬企業）	全期間
Le Louet, Herve	ファーマコビジランス部、Henri Mondor 病院、フランス クレテイユ（研究機関）、ISoP	一部期間

Moride, Yola	モントリオール大学、カナダ（研究機関）	一部期間
Naim, Karen	ジョンソン＆ジョンソン（製薬企業）	一部期間
Petracek, Jan	EMA（規制当局）	一部期間
Rago, Lembit	WHO（国際団体）	一部期間
Raine, June	Medicines and Healthcare Products, UK（規制当局）	一部期間
Sachs, Bernhardt	BfArM, ドイツ（規制当局）	全期間
Sato, Junko	厚生労働省／PMDA、日本（規制当局）	全期間
Schubert, Mary-Frances	メルク（製薬企業）	一部期間
Simmons, Val	イーライリリー（製薬企業）	全期間
Smith, Meredith	アボット（製薬企業）	全期間
Gunilla Sjolin-Forsberg	CIOMS(事務局長、2010年以降)（国際団体）	全期間
Tsintis, Panos	NDA グループ（コンサルタント）	全期間
Weismantel, Stefan	ベーリンガーイングルハイム（製薬企業）	全期間
Zander, Judith	アストラゼネカ（製薬企業）	全期間

\* 「一部期間」：3年間のうちの一部の期間WGに所属したメンバー、「全期間」：全ての活動期間WGに所属したメンバー

\*\* Annex VI のワクチンに対するリスク最小化は、ワクチンファーマコビジランスに関する CIOMS/WHO ワーキンググループにおけるサブグループが作成した。リードは、Michael Blum(メドミューン)であり、メンバーは、Novilia Bachtiar(Bio Farma Indonesia), Priya Bahri(EMA), Adrian Dana(メルク)、Barbara Law(ヘルスカナダ)、Paulo Gomes dos Santos(Bio-Manguinhos), Francoise Sillan(サノフィパスツール)である。Annex VI はワクチンファーマコビジランスに関する CIOMS/WHO ワーキンググループで承認されている。サブグループは、CIOMS WG IX と並行して連携しながら活動を行なった。

#### CIOMS IX ワーキンググループ会議\*\*\*

日付	場所	主催
2010年3月	ロンドン、UK	EMA
2010年6月	ルーヴェン、ベルギー	ヤンセンファルマシア N.V
2010年10月	ウインドルシャム、UK	リリーUK
2011年2月	ベルリン、ドイツ	バイエル・シェーリングファルマ AG
2011年10月	ウィルミントン、デラウェア、USA	アストラゼネカ
2012年2月	ボン、ドイツ	BfArM
2012年7月	パリ、フランス	サノフィ
2013年3月	アップランズ バスビー、スウェーデン	NDA グループ
2013年11月	ジュネーブ、スイス	CIOMS（編集会議）

\*\*\*旅費、宿泊費は各ワーキンググループメンバーの所属機関が負担もしくはルールに基づき CIOMS が負担し、主催者は負担していない。

## 補遺 3 実践例

本章では、国際一般名（INN）又は一般名を記載すると共に、個々の例において重要な場合には、商標名、販売名又は登録名<sup>®</sup>も記載する。

### 1 Bosentan (INN), Tracleer<sup>®</sup>

薬効薬理	エンドセリン ETA/ETB 受容体拮抗薬
効能・効果／適応症	肺動脈性肺高血圧症
追加のリスク最小化の対象となったリスク	肝毒性、催奇形性
リスク最小化ツール (追加されたもの)	肝酵素テスト — 規定の定期的モニタリング 受胎調節及び妊娠モニタリング（妊娠の可能性がある女性の場合）。 流通のトラッキング及びコントロール（US） 製造販売後調査システム（EU）
有効性測定法	副作用報告率（分母としての真の事象発現率は既知であった）、承認条件達成状況の年次レビュー（表 1 参照）
結論	US、EU のいずれのシステムでも、製造販売後に認められた製品の安全性及びベネフィット・リスクバランスは、臨床試験で得られたデータと一致していた。

#### Bosentan/Tracleer<sup>®</sup>事例研究 — US と EU における経験

##### 背景

Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>) は経口投与するエンドセリン ETA/ETB 受容体二重拮抗薬である。本剤は 2001 年に US 及び EU で、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療を適応とする希少疾病用医薬品として承認された。PAH はエンドセリンが関与する稀な疾患であり、予後は不良である。そのため、承認時点ではまだ投与患者数が少なく（59 患者・年）、臨床的安全性の包括的データを収集することは難しかった。

**主な安全性上の懸念：** 製品承認時における主な安全性上の懸念は、肝毒性及び催奇形性であった。

プラセボ対照臨床試験のプール解析によると、肝トランスマミナーゼの増加が主として最初の 4~6 カ月間に発現した。この増加には用量との関連性が認められ、投与継続中又は投

与中止により後遺症なく回復した (ALT/AST > 3×ULNへの上昇は、実薬群の 11.2%，プラセボ群の 1.8%に認められた)。

非臨床試験では、潜在的なリスクとして催奇形性が報告された。

#### リスク最小化の対策とツール

これらの安全性上の課題に対処するために、次のようなリスク最小化対策が提案された。  
処方情報：US 添付文書（PI）／EU 製品特性概要（SmPC）では以下の実施が求められている。

- (1) 肝酵素テスト — 規定の定期的モニタリング
- (2) 受胎調節及び妊娠モニタリング（妊娠の可能性がある女性の場合）

US では、本剤の流通の追跡とコントロールのためのシステム（Tracleer Access Program）が設けられ、EU では、本剤の安全性をモニタリングする製造販売後調査システム（Tracleer Excellence）が整備された。US 及び EU の製造販売後プログラムの特徴を下の表1にまとめた<sup>1)</sup>。

補遺3-Bosentan 表1：US, EUにおける承認条件

項目	US	EU
製造販売後調査	なし	あり、TRAX PMS システム
流通コントロール	あり、T.A.P.	あり
医療情報	あり、患者向け医薬品ガイド（medication guide）、USPI	あり、患者向け備忘カード（reminder card）、処方者向けキット、SPC
定期的報告	あり、年1回	あり、年2回
安全性報告	あり、USPR*（courtesy-PSUR）	あり、PSUR**（courtesy-USPR）
承認条件達成状況の年次レビュー	あり	あり
システム上の患者識別情報	あり	なし
患者の人口統計学的特性	あり	あり（一部の情報のみ）
処方者の詳細情報	あり	あり（法的に可能な場合）
Bosentan 投与中止に関する情報***	あり	あり
肝臓関連有害事象の記録	なし	あり
妊娠関連有害事象の記録	なし	あり

肝機能検査への注意喚起	あり、患者向け	あり、処方者向け
-------------	---------	----------

\* 四半期ごとに 12 四半期にわたり報告、その後は 1 年ごとに報告 (US FDA の例外許可により、12 回の四半期報告の後は年 1 回の USPR を提出することが認められている)。

\*\* 半年ごとに報告。

\*\*\* Bosentan を中止した患者のその後の生存情報は、処方者が Actelion 社の Global Drug Safety 部へ自発的に報告した場合以外は得られていない。

AEs = 有害事象；PSUR = 定期的安全性最新報告；SPC = 製品特性概要；T.A.P. = Tracleer Access Program；TRAX PMS = Tracleer-Excellence；USPI = US 添付文書；USPR = US 定期報告

告

### 米国の場合

Bosentan は Tracleer Access Program (TAP) を通じてのみ使用でき、特別な流通業者だけが取り扱いの許可を与えられている。

開業医は以下のことを証明することを求められる：

- (1) Bosentan は PAH の治療に、添付文書に準じて適切に使用するために処方されること。
- (2) 医師は肝臓及び妊娠に関する警告を精読しており、適切なモニタリングを行う用意があること。

TAP の重要な特徴として、流通業者は患者に月 1 回電話で以下のことを確認する：

- (1) 患者は肝酵素血液検査及び妊娠反応検査（該当する場合）を受けたかどうか。
- (2) 患者がわからないと答えた場合、流通業者は医師に確認しなければならない。
- (3) 電話で患者が投薬を続けたくない、あるいは死亡したとわかった場合は、医師に連絡を取る。Actelion 社の Global Drug Safety 部は、医師を通して更なる追跡調査を行う。肝臓検査の異常を理由とするすべての中止例を記録する。

MAH によると、US の TAP のもとで流通業者がかけた電話の約 3~7% では、医師への連絡が必要になった。たいていの場合、原因は患者が必要な血液検査を忘れたことであった。

US では、肝トランスアミナーゼの異常例のほとんどは、TAP における投与中止データの一部として収集されたものだった。ただし、一過性の肝トランスアミナーゼ上昇を発現したが投与を中止しなかった患者の数は通常、TAP では記録されない。妊娠に関するデータは、自発報告によるか投与中止データの一部として収集されたものだった。

Tracleer Access Program の特徴	
1	Tracleer を服用する全患者を洩れなく登録
2	Tracleer を処方する全開業医を洩れなく登録
3	Tracleer の流通はコントロールされた特別な流通ネットワークを通して行われる。
4	患者向け医薬品ガイドを、毎回の Tracleer 出荷時に配布する。
5	Tracleer の初回提供は、事前に適切な様式の処方書が流通業者に提出された場合にのみ行うことができる。
6	患者には毎月、肝臓検査と妊娠検査についての注意喚起を行う。
7	患者の服用中止は処方者へ報告される。肝機能、妊娠、因果関係のある有害事象や死亡のデータを収集する。

### EU の場合

#### Tracleer Excellence (TRAX PMS) システム

TRAX PMS は、ヨーロッパにおけるインターネット・ベースの非介入的な前向きの製造販売後調査データベースとして創設された。ただし、システムの運用法は各国の所轄官庁の承認を受けたものであり、国によって異なっている。2005 年の文献発表時点では、18 カ国

からのデータがこのシステムを通じて収集されていた。

このプログラムの目的<sup>①</sup>は以下のとおりであった：

- ▶ 安全性関連情報が処方医に確実に伝わるようにする。
- ▶ 処方者からの有害事象自発報告が実際の発生数より少ないとへの対策として、システムを通じ、報告を促す一連の働きかけを行う（肝機能検査の潜在的シグナルについては月1回、その他の潜在的安全性シグナルについては年4回）。
- ▶ 製造販売後の使用経験について、規制当局への包括的な報告を定期的かつ迅速に提出する。ただし別の文献<sup>②</sup>では、プログラムの目的は次のように定義されている：
- ▶ 開業医に対し、Bosentan の適正な使用について指導し、副作用の報告を奨励する。
- ▶ 医療現場で Bosentan 投与中に発生した潜在的な安全性シグナル（肝アミノトランスフェラーゼ値上昇の発現率など）を収集する。
- ▶ 治験において開発された日常診療における肝アミノトランスフェラーゼ上昇管理のアルゴリズム（適切な状況下での Bosentan 投与再開など）について、実用性と適切な使用法を検討する。

このプログラムでは、処方医に連絡を取り、TRAX PMS について説明する被験者キットを配布した。参加は任意であった。登録した医師は、患者データを定期的にシステムへ入力することを求められ、データは安全に中央データベースへ転送された。

このシステムで収集されたデータは、人口統計学的データ、PAH の病因、ニューヨーク心臓学会（NYHA）分類によるベースラインの重症度、特定の薬剤の使用状況などであった。MAH は照合済みの集計データについて、潜在的な安全性シグナルの有無を検討した。

#### データの取り扱い手順：

MAH は TRAX PMS で収集された安全性情報の取り扱いに、データを潜在的な安全性シグナルと非安全性シグナルとに分ける分類システムを導入した。

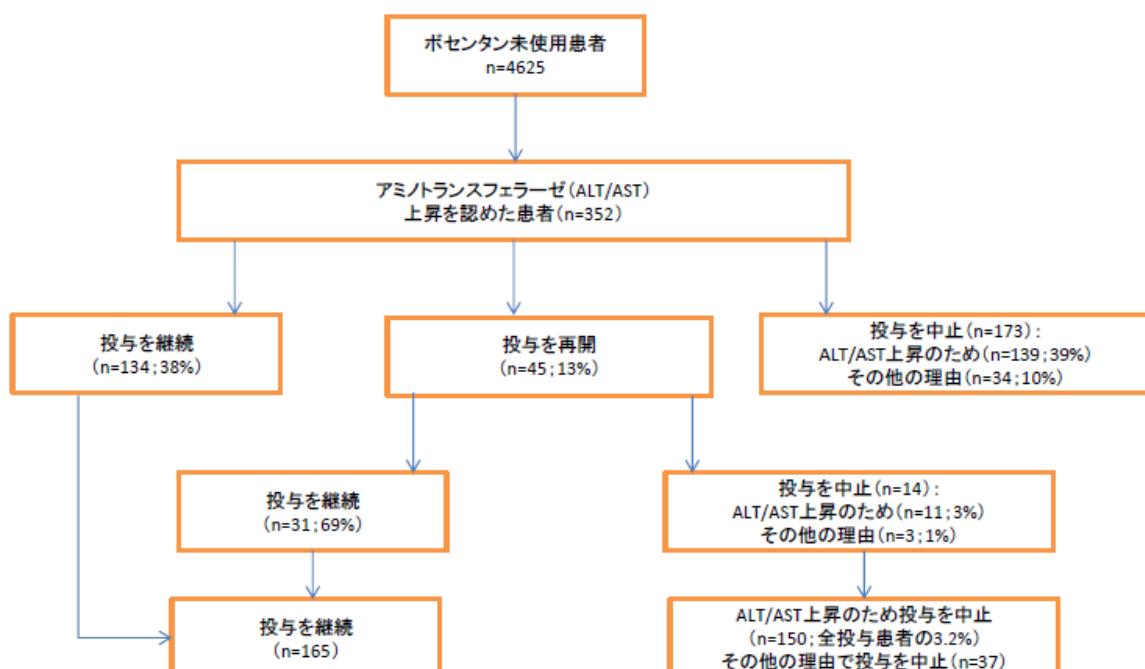
- ▶ 潜在的な安全性シグナル：死亡、入院、妊娠、重篤な有害事象／副作用、SmPC に記載のない副作用、肝臓検査異常、その他の臨床検査異常、移植術、心房中隔裂開術、プロスタサイクリン投与開始。
- ▶ 非安全性シグナル：患者からの要請、フォローアップからの脱落、非医学的理由などによる投与中止。

TRAX PMS のもとで潜在的なシグナルに分類される情報を報告する場合、報告者は有害事象／副作用フォームへの記入を求められる。フォームは安全部へ回され、会社の安全性データベースへ入力される。要請しても医師からの追加情報が得られなかった場合は、安全性データベースには症例に関する最低限の情報のみが記録される。

慣例として、「肝機能検査異常」という語は血清中の ALT 及び／又は AST の増加を表わすために使用され、ビリルビンやアルカリリフォスファターゼのみの増加は含まれなかつた。肝障害の定期的レビューを、Actelion 社が設置した国際肝臓安全性委員会（International Liver Safety Board）が、特に肝損傷に起因する全身症状を呈した患者を重点的に検討するようにという規制当局からの要請を踏まえて実施した。文献（1）発表時点では、Zimmerman の基準を満たした患者の中に、Bosentan の使用が原因で致死的な肝不全を発現した例はなかつた。

#### TRAX PMS データの分析

2007 年に公表された、EU の製造販売後調査プログラムにより収集されたデータの分析結果を、図 1 に示す<sup>2)</sup>。分析対象には、2002 年 5 月から 2004 年 11 月の間に登録された 17 カ国の大約 4,994 例のデータが含まれている。これは、この期間内にヨーロッパで Bosentan を投与された患者 6,318 例の 79% に相当する。4,994 例中の 93% (4,625 例) は、データベース登録時点での Bosentan の使用歴がなかった。総投与患者数は 3,416 患者・年。Bosentan 未使用患者の平均年齢は  $52 \pm 18.8$  歳、女性 67.1%、男性 22.9%。大多数 (67.8%) が NYHA 機能クラス III と判定された。



出典 : Humbert M et al. Eur Resp J, 2007<sup>2)</sup>. Management of patients with elevated liver aminotransferases.

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ ; AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ。

補遺 3- Bosentan 図 1 : TRAX PMS データの分析

4,625 例中の 352 例は肝アミノトランスフェラーゼ値上昇の前歴があった。この数は粗率で 7.6%，年率で 10.1% に相当し、臨床試験で観測された割合とほぼ一致する（ピボタル試験で 12.8%，8 本のプラセボ対照試験で 11.2%）。

Bosentan の投与を中止した患者は 4,625 例中 1,286 例 (27.8%)。最も多かった中止理由は、死亡 (9.1%)、入院 (4.1%；主として PAH 悪化のため) であった。肝トランスアミナーゼ上昇を理由とする投与中止は 150 例で報告され、Bosentan 未使用患者全体の 3.2% に相当した。臨床試験では、肝トランスアミナーゼ上昇を理由とする投与中止率は 1.5% であった。著者らによると、認められた差は、単に製造販売後に使用する患者の方が服用を中止しやすいためなのか、それとも、製造販売後に長期間の投与を受けた患者にはまだ肝臓検査異常を発現する可能性が残っていたためなのかは、不明である。しかし、肝トランスアミナーゼ上昇は主に最初の 6 カ月間と 1 年後に発現していることから、後者の可能性は低い。

### 考察

全体として、US, EU のいずれのプログラムにも運用上の課題が認められた。いずれのシ

ステムも多くの人手と費用を要することが明らかになった。

US の TAP システムでは、流通業者に報告要件を理解させるための集中的なトレーニングが必要であった。詳細な問い合わせや追跡調査を積極的に行つたことも、治療医には煩わしく感じられた。要請に応じて寄せられた、死亡（PAH は生命を脅かす疾患であるため）やその他の情報の大多数は、追跡調査によって追加の情報を得る必要があった。死亡例のほとんどは疾患進行によるもので、そのため、安全性データベースには薬剤との因果関係がない死亡のデータ（「ノイズ」）が多数含まれる結果となった。製薬会社はデータの取り扱いプロセスを変更する必要に迫られた。また、プログラムにおいて投与中止理由を積極的に問い合わせ、Bosentan との関連性を確認しなくてはならなかつた。会社の安全性データベースには薬剤との因果関係がある事象のみが入力され、因果関係がない事象は特別流通リストに記録された。

EU の TRAX PMS システムにおける経験では、TRAX システムとグローバル安全性データベースとの間のデータ照合のために多くの人手が必要であった。更に、医師に対して有害事象／副作用フォームの記入を必要に応じて行うよう呼びかけること、問い合わせの記録を保持するトラッキングシステムを確立することにも多大なエネルギーが費やされた。また、Actelion 社の報告によると、場合によっては情報がさまざまな経路でさまざまな時期に提供され、安全性情報緊急報告に必要な発現日を決定することが困難であった。調査プログラムの策定にあたっては、EU 加盟国の場合、データ保護に関する法的要件も考慮しなくてはならなかつた。患者には Web データベース上でランダムな番号が割り当てられ、処方者情報は別のデータベースに保存される。したがって、安全性部門が患者を特定できる手段は、有害事象／副作用フォームに記載された患者番号のみである。安全性部門が受け取る有害事象／副作用フォームの症例と、TRAX PMS のリストにある症例との相互参照には、TRAX PMS 上の患者番号と生年が用いられた（イニシャルや完全な生年月日は TRAX PMS では記録されなかつた）。

US、EU のいずれのシステムでも、特に肝臓関連の安全性に関して、臨床試験の安全性データが裏付けられたと考えられる。大規模な単純調査として機能する EU の TRAX PMS システムも、US のコントロールされた流通システムも、患者の適切なモニタリングの実施を確実なものにした。これらのシステムは、通常の自発報告による製造販売後調査システムで期待しうるよりも更に広範な患者データセットの収集を可能にした。副作用の報告率は、TRAX PMS に登録されない患者では約 10%だが、登録された患者では 30% であったと報告されている<sup>1)</sup>。また、TRAX PMS では、実際の事象発現件数と投与患者数の両方を把握できていることが、真の事象発現率を明らかにするために役立つ。更に、製造販売後の使用における肝トランスアミナーゼ上昇のモニタリングのため、臨床試験下で開発されたアルゴリズムの適切性を評価することも、このシステムにより可能になった。

## 結論

総合すると、US の TAP、EU の TRAX PMS のいずれのシステムでも、製造販売後に認められた Bosentan の安全性及び好ましいベネフィット・リスクバランスは、臨床試験で得られたデータと一致していた。希少疾病を適応症とする医薬品の性質上、承認前に行はれた臨床安全性データはわずかであった。このようなオーファンドラッグの場合、製造販売後における特に詳細な安全性モニタリングと配慮が必要である。しかし、こうした製造販売後調査やコントロールされた流通システムの施行については多くの運用上の課題もあり、利害関係者（処方者、薬剤師、患者など）の立場からは、薬剤が患者に明らかなベネフィットを提供できる場合にのみ受け容れられるものであるかもしれない。

【参考文献】

- 1) Segal ES, Valette C, Oster L, Bouley L, Edfjall C, Herrmann P et al. Risk management strategies in the postmarketing period: safety experience with the US and European Bosentan surveillance programmes. *Drug Safety*. 2005, 28(11): 971-980.
- 2) Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B and Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of Bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007, 30: 338-344.

## 2 Clozapine (INN), Clozaril®

薬効薬理	非定型抗精神病薬、鎮静薬
効能・効果／適応症	治療抵抗性統合失調症
更なるリスク最小化の対象となったリスク	無顆粒球症、白血球減少症（重篤な感染や致命的転帰につながりうる白血球数低値）
リスク最小化ツール (追加されたもの)	製造販売会社が世界的に適用する"no blood, no drug"（血液検査なしでは投薬しない）の原則により、国ごとに異なる患者モニタリングシステムが要求される。患者と処方者の登録、ブランド・アドヒアランスの要求（UK）、全国的登録システム（US）、製造販売会社による「再投与不可データベース」維持の義務化、後発品メーカーによるデータベース照合と情報提供の義務化
有効性測定法	UK：4年半にわたり収集されたデータの製造・販売会社によるレビュー。US：全国的登録システムの製造販売会社による分析・評価
結論	中央集中管理された血液モニタリングシステムと、ルーチンのリスク最小化対策との組み合わせにより、無顆粒球症の発現と死亡が減少した。

### 薬効薬理

Clozapine（販売名 Clozaril®）は、三環系ジベンゾジアゼピン誘導体に分類される抗精神病薬である。ドーパミン受容体 D1, D2, D3, D5 に対しては弱い阻害活性を示すのみだが、D4 受容体への阻害活性は強力であり、強力な抗  $\alpha$  アドレナリン、抗コリン、抗ヒスタミン、覚醒反応阻害の作用も示す。抗セロトニン効果も有することが知られている。治療効果はおそらく、ドーパミン及びセロトニンに対する活性を介して発揮されると考えられる<sup>①</sup>。臨床的には、Clozapine は迅速に著しい鎮静をもたらし、他の薬物療法に抵抗性の統合失調症患者においても抗精神病作用を示す。そのような患者では、Clozapine によって統合失調症の陽性症状、陰性症状の両方を緩和できることが証明されている。本剤はその独特なドーパミン受容体結合特性と、ドーパミンが仲介するさまざまな行動に対する効果、錐体外路関連の副作用がないことなどを理由として、非定型抗精神病薬に分類されている。

### 背景

統合失調症患者の治療における Clozapine の有効性は十分に確立済みである。ただし、その使用は、顆粒球減少症及び無顆粒球症の重篤な副作用を引き起こす可能性があることも知られている。無顆粒球症の臨床的定義は顆粒球がないことであり、重篤な感染や致命的転帰につながりかねない状態である。このリスクを考慮して、Clozapine の適応は当初、治療抵抗性の統合失調症患者と、他の抗精神病薬（非定型抗精神病薬を含む）で重度の治療不可能な神経関連副作用を発現したことがある統合失調症患者のみに限られていた。

Clozaril<sup>®</sup>は1970年代前半に初めてヨーロッパの一部の国々で導入されたが、すぐに死亡例が相次いだために使用が中止された（特にフィンランドにおいて）。強力なシグナルとして、好中球減少症及び無顆粒球症の症例が確認されたことにより、MAHは市場からの自主撤退を決めた。モニタリング開始前のヨーロッパにおける無顆粒球症の発現率は、年間1～2%と推定されていた<sup>2,3)</sup>。USでの、承認（1989年）前のClozaril臨床試験における無顆粒球症の発現率は、年間1.3%であった。1989年以前の無顆粒球症発現例における死亡率（全世界）は32%と推定された<sup>4)</sup>。

しかし、こうした経緯にもかかわらず、臨床的利益の大きさゆえに、精神科医らからはClozarilの販売再開を望む声が強かった。治療抵抗性統合失調症患者を対象とし、新たに考案された詳細な血液モニタリングを使用した複数の臨床試験において、6ヶ月後には被験者の30%に有意な改善が認められた<sup>5)</sup>。その後の研究では、投与を1年継続した患者の61%に改善が認められた<sup>6,7)</sup>。

その後、ClozarilはUSで1989年、英国（UK）で1990年1月に製造販売を承認され、無顆粒球症とその重篤な後遺症のリスクを減少させるための追加のリスク最小化対策が採用された。Clozarilの製造販売元であるNovartis社は、各国で中央集中管理される血液モニタリングサービス、若しくは医療機関／医師による監視を通じ、“no blood, no drug”的方針を全世界のClozaril投与患者に適用した。当時はまだ無顆粒球症の予測因子は知られておらず、モニタリングの設定根拠は白血球減少症の早期発見を助けること、つまり、無顆粒球症の前段階にある患者を特定して、無顆粒球症への進行を出来るだけ食い止めることであった。モニタリング頻度は、検査の頻度と早期発見の確率とは相関するという前提のもとに設定された。このように、重度の白血球減少症、無顆粒球症及び死亡の減少あるいは防止を目指して中等度の白血球減少症を早期に発見することが、モニタリングシステムの世界共通の目的であった。

モニタリングシステムは国ごとに多少の違いがあり、モニタリングのスケジュールは後に何度も変更された。以下に、UK及びUSのモニタリングシステムの諸要素について記述する。

## UKにおけるリスク最小化対策

### 製品特性概要（Summary of Product Characteristics : SmPC）

近年のヨーロッパ諸国の規制当局による取り組みの結果、ヨーロッパ全体におけるClozaril SmPCの整合化が実現した。このSmPCでは、血液モニタリングを各国の公的勧告に準じて実施するよう求めている。

UKでは、Clozarilの治療適応は以下の患者集団に限られている：

- ▶ 抗精神病薬に不応あるいは不耐性の統合失調症患者、又は、精神病を伴うパーキンソン病で他の治療法が無効であった患者
- ▶ 初期の白血球所見が正常な患者（白血球数 $\geq 3500/\text{mm}^3$  [ $3.5 \times 10^9/\text{L}$ ]、好中球絶対数 $\geq 2000/\text{mm}^3$  [ $2.0 \times 10^9/\text{L}$ ]）
- ▶ 白血球（WBC）数と好中球絶対数（ANC）の定期検査を、以下の通り実施可能な患者：治療開始から最初の18週間は週1回、その後は治療終了まで少なくとも4週間に1回検査を実施する。モニタリングは、Clozaril投与期間中と中止後4週間にわたって継続しなければならない。

SmPCには無顆粒球症に関する警告及び使用上の注意のほか、UKの血液モニタリングサー

ビスに関する説明も記載されている。

### **患者用情報 (Patient Information Leaflet : PIL)**

Clozaril の PIL には、白血球数低値のリスクに関する警告、感染を示唆する症状（医師へ届け出るべきもの）についての情報、必要な検診及び血液検査（投与開始前、投与中、終了後）の記載が含まれている。

### **Clozaril 患者モニタリングサービス (Clozaril Patient Monitoring Service : CPMS)**

UK の CPMS は、Clozaril 投与に伴う無顆粒球症のリスク管理を目的として設けられた 24 時間利用可能なサービスである。CPMS が提供する白血球数と好中球数のモニタリングは、UK では、Clozaril の投与を受けるすべての患者の必須条件である。CPMS に登録された患者のみが Clozaril を使用できる。処方医は患者だけでなく、処方医自身と指定の薬剤師をも CPMS に登録しなければならない。Clozaril を服用するすべての患者は適切な専門家の監督下に置かれ、Clozaril は必ず CPMS に登録された病院の薬局か小売薬局を通して提供されなければならない。卸売業者への Clozaril の販売・配布は行われない。

UK では血球分画を含む白血球数のモニタリングが必須とされる。

1990 年から 1995 年までのモニタリング・スケジュール：

- ▶ 投与開始から最初の 18 週間は週 1 回以上
- ▶ その後は 2 週間に 1 回

1995 年以降（現行システム）のモニタリング・スケジュール：

- ▶ 投与開始から最初の 18 週間は週 1 回以上
- ▶ 18 週目から 52 週目までは 2 週間に 1 回以上
- ▶ 投与開始から 1 年以上で好中球数が安定している患者は、モニタリングを 4 週間に 1 回以上としてもよい
- ▶ モニタリングは、投与期間全体と中止後 4 週間にわたって継続しなければならない。

更に、CPMS が管理するデータベースには、白血球又は好中球の異常所見が認められた患者と、Clozaril の再投与を行ってはならない患者すべてが記録されている。注意すべき点として、処方者と薬剤師は、1 人の患者には Clozapine の同一ブランドのみを処方／調剤し続けなくてはならない（ブランド・アドヒアラランス）。これは、ブランドを切り換えることで効果的なモニタリングが妨げられないようにするためである。更に、患者の安全を守るため、患者には一度に 1 つのブランドの Clozapine のみを処方するものとし、患者はそのブランドに関連付けられたモニタリングサービスに登録される。

患者は Clozaril 開始前の血球算定の結果が良好でなければならない。また、モニタリングサービスでは、白血球数、好中球数及び血小板数の減少がないかを確認するための血液検体の分析も行う。しかし、同時にすべての血液学的パラメータも測定され、結果が患者の担当精神科医に伝えられる。解釈を容易にするために、結果は 3 色に色分けされる：

- ▶ 緑：WBC > 3.5 × 10<sup>9</sup>/L、かつ、好中球数 > 2.0 × 10<sup>9</sup>/L
- ▶ 黄：WBC 3.0～3.5 × 10<sup>9</sup>/L、かつ／又は、好中球数 1.5～2.0 × 10<sup>9</sup>/L
- ▶ 赤：WBC < 3.0 × 10<sup>9</sup>/L、かつ／又は、好中球数 < 1.5 × 10<sup>9</sup>/L、かつ／又は、血小板数 < 50 × 10<sup>9</sup>/L

赤の結果が出た場合はただちに、血液を採取した病院／施設に対し、確認用の血液検体の

再提供が要請される。患者の担当精神科医、病棟のスタッフ、そして薬剤師には、当該患者への Clozapine 投与をただちに中止しなければならないことが伝えられ、好中球減少症と無顆粒球症の管理についての助言も与えられる。

処方医は、要求される安全対策を忠実に遵守しなければならない。もし何らかの感染の徵候に気付いたらすぐ治療医に連絡するよう診察時には毎回 Clozaril 投与患者に対して確認しなければならない。発熱、喉の痛みなどの「インフルエンザ様」症状や、その他の好中球減少症を示唆する徵候には、特に注意が必要である。

### 有効性の評価

CPMSにおいてプログラム発足後 4 年半にわたって収集されたデータのレビューが実施された<sup>8)</sup>。CPMS は安全性モニタリングを目的として開設されたシステムであり、研究や探索的評価が目的ではないことに留意すべきである。

1990 年 1 月 7 日から 1994 年 7 月 3 日までの間に PMS に登録され、血液検査を 1 回以上受けた患者の総数は 6,316 例であり、その内、2,825 例 (45.2%) は Clozapine を 1 年以上投与され、1,625 例 (25.7%) は 2 年以上投与された。

この 4 年半における無顆粒球症の累積発現率は 0.8% であった。無顆粒球症と好中球減少症の発現頻度は投与開始から最初の 6~18 週間が最も高く、1 年を過ぎると有意に減少した。

無顆粒球症の発現率は最初の 1 年間が 0.7% (46 例)、2 年目が 0.07% (2 例) であり、投与 3 年目と 4 年目の無顆粒球症の報告はなかった。致死的な無顆粒球症の発現率は、1 年目が 0.03% (2 例) であり、死因は 2 例とも無顆粒球症の合併症（抗生物質による治療でもコントロール不能な敗血症）であった。いずれの患者も治療開始から 12 週間以内に死亡した。

好中球減少症の発現率は 1 年目 2.3%，2 年目 0.7%，3 年目 0.7%，4 年目 0.5% であった。解析により特定された無顆粒球症の発現の危険因子は、加齢のみであった。1 日用量の増加は、無顆粒球症、好中球減少症のいずれの危険因子でもなかった。

2002 年には、製造販売会社による更なる解析が行われた。2002 年 4 月までに CPMS に登録された患者の総数は 29,298 例であった。登録されたが Clozaril の投与を開始しなかった患者は解析から除外され、最終的には 27,894 例の CPMS 登録患者が解析の対象となった。この解析の時点で、Clozapine の後発品は UK ではまだ販売されていなかった。

解析結果の概要を下表に示す。

補遺 3- Clozaril 表 1 : 有効性モニタリングの結果

	Week 0~18 週 1 回	Week 19~52 隔週	Week >52 週 1 回／隔週
<b>中等度の白血球減少症</b>			
(1,000 患者・年あたり (N=症例数))			
発現率 : 1995 年以前 (初期システム)	105.1 (182)	30.5 (79)	11.8 (77)
発現率 : 1995 年以降に登録された患者 (現行システム)	82.5 (482)	20.7 (177)	7.4 (228)
<b>重度の白血球減少症</b>			
(1,000 患者・年あたり (N=症例数))			
発現率 : 1995 年以前	33.5 (58)	4.3 (11)	2.6 (17)

(初期システム)			
発現率 : 1995 年以降に登録された患者 (現行システム)	31.9 (186)	4.0 (34)	1.9 (58)
<b>無顆粒球症</b>			
(1,000 患者・年あたり (N=症例数))			
発現率 : 1995 年以前 (初期システム)	24.8 (43)	1.2 (3)	0.3 (2)
発現率 : 1995 年以降に登録された患者 (現行システム)	20.4 (119)	1.5 (13)	0.6 (18)

出典 : Clozaril briefing document for PDAC, 2003<sup>8)</sup>

52 週を過ぎてからの無顆粒球症の発現率は、月 1 回モニタリングシステム下 (1,000 患者・年あたり 0.6 例) の方が隔週モニタリング下 (1,000 患者・年あたり 0.3 例) より高かったが、その差は統計的に有意ではなかった。52 週を過ぎるとモニタリング頻度は月 1 回以上へと変更されたが、患者によっては週 1 回又は隔週のモニタリングが続けられた。実際に、53 週目以降も週 1 回又は隔週のモニタリングを受けた患者グループにおける無顆粒球症の発現率は、週 1 回では 1,000 患者・年あたり 4.6 例、隔週では 0.9 例であり、月 1 回のモニタリングを受けたグループ (1,000 患者・年あたり 0.35 例) に比べて高かった。

### US におけるリスク最小化

#### 処方情報 (Prescribing Information : PI)

Clozaril は 1989 年に初めて治療抵抗性統合失調症を適応症として承認され、2002 年には、統合失調症又は統合失調感情障害における反復的な自殺行為のリスクがある患者を適応としても承認された。

Clozaril 投与患者における無顆粒球症の発現リスクについては、PI の枠囲い警告や、警告及び副作用の項に記述されている。また、無顆粒球症の原因となったり骨髄機能を抑制したりすることが広く知られている他の薬剤と Clozaril との同時使用は、禁忌である。

医師は Clozaril を処方する患者に対し、無顆粒球症の発現リスクがあることを説明するよう忠告されている。患者には、感染を示唆する症状が現われたらただちに報告するよう指導する必要がある。患者にはまた、無顆粒球症のリスクを緩和するため、必要な血液モニタリングの実施を保証する特別なプログラムを通じてのみ、Clozaril 錠は入手可能であることを説明する。モニタリングスケジュールの詳細は PI 中に記載されている。

### Clozaril National Registry (CNR) 及び有効性モニタリング

US で 1990 年に初めて確立された血液モニタリングシステムでは、Clozaril 投与期間全体を通して週 1 回のモニタリングが要求されていた。

週 1 回のモニタリングスケジュールにおける無顆粒球症の発現率は、治療開始から 2 カ月の間に急上昇し、3 カ月目にピークに達した。3 カ月を超えて投与を続けた患者では、週あたりの無顆粒球症の発現率に顕著な低下が認められた。6 カ月を過ぎると発現率は更に低下したが、ゼロになることはなかった。

Novartis 社は CNR データの解析結果を 1997 年、FDA 精神薬理薬諮問委員会 (Psychopharmacological Drugs Advisory Committee : PDAC) へ提出した<sup>9)</sup>。PDAC は、投与期間が 6 カ月を超えた患者のモニタリング頻度を減らして隔週とすること、そして、この変更の施行後に、頻度の変更がもたらす影響の分析評価を行うことを勧告した。

1998 年に Novartis 社は、PDAC の勧告に従って現行のモニタリングシステムへ移行した（つまり、最初の 26 週間は週 1 回、その後は隔週とした）。当時、US の CNR が体系的に収集したデータは白血球数のみであった（UK の CPMS は白血球数に加え、好中球絶対数もルーチンで収集していた）。ただし、無顆粒球症の症例は MedWatch を通じて、また、Novartis の Clinical Safety and Epidemiology 部によって特定され、CNR へ入力された。US では、WBC が  $3.00 \times 10^9/L$  未満、かつ ANC が  $1 \sim 1.50 \times 10^9/L$  まで減少した場合に Clozaril を一時中止し、WBC が  $2.00 \times 10^9/L$  未満、又は ANC が  $1.50 \times 10^9/L$  未満となった場合は永久的に中止する。UK の CPMS では、WBC が  $3.0 \times 10^9/L$  未満かつ／又は好中球数が  $1.5 \times 10^9/L$  未満となった場合、Clozaril を中止する。

その後間もなく、Clozaril の最初の後発品が US で発売され、後発品を投与される患者もモニタリングシステムの対象となった。Clozapine の後発品製造販売業者は、CNR と同じ機能を備えた登録データベースを整備して、現行のモニタリング頻度スケジュールが守られるよう保証する責任を負う。ただし、Clozapine の再投与を受けてはならない患者のデータベース（「再投与不可データベース」）を維持する責任は Novartis 社にあり、後発品製造販売業者には以下を行う責任がある：

- (1) 患者に投与を開始する前に Novartis 社に連絡を取り、「再投与不可データベース」との照合を行う。
- (2) このデータベースに追加すべき患者を Novartis 社に報告する。

2001 年、FDA は Novartis 社に対し、1997 年の PDAC 勧告に関する追跡調査を実施した。2002 年 9 月、Novartis 社は CNR 登録患者について、次の 2 点に関して行った解析の報告書を提出した：(1) 投与期間が 6 カ月を超えた後、無顆粒球症及び重度の白血球減少症の発現率のモニタリングを隔週で行うことの効果の分析、(2) 現在隔週としている 7 カ月目以降の血液モニタリングシステムを、更に頻度の低いモニタリングレジメンに変更可能かどうかの評価。解析は、2001 年 9 月 1 日時点で CNR に登録されていた計 203,818 例の患者のデータを用いて行われた。報告には、当時 UK 及びオーストラリアで施行されていた血液モニタリングシステムに関する情報も含まれていた。

この解析による主な所見は以下のとおりである：

- (1) 投与患者の人口統計学的特性は、当初のシステムも変更後のシステムも同様であった。
  - (2) 最初の 6 カ月間と 7 カ月目以降における中等度の白血球減少症の発現率は、両システムとも同様であった。当初のシステムと変更後のシステムを比較すると、最初の 6 カ月間は 1,000 患者・年あたり 31 件 vs. 28 件、7 カ月目以降は 1,000 患者・年あたり 9.0 件 vs. 8.0 件である。
  - (3) 最初の 6 カ月間における重度の白血球減少症の発現率（当初のシステムでは 1,000 患者・年あたり 7 件、変更後は 1,000 患者・年あたり 3 件）、及び無顆粒球症の発現率（当初のシステムでは 1,000 患者・年あたり 7 件、変更後は 1,000 患者・年あたり 3 件）は、変更後のシステムでは当初のシステムに比べて低かった。
  - (4) 7 カ月目以降における重度の白血球減少症の発現率（1,000 患者・年あたり 0.5 件 vs. 0.3 件）、及び無顆粒球症の発現率（1,000 患者・年あたり 0.4 件 vs. 0.4 件）は、当初のシステムも変更後のシステムも同様であった。
  - (5) 変更後のシステムで白血球減少症及び無顆粒球症の発現率が予想外に低くなった理由は明らかではないが、以下のようなことが関係していたのではないかと思われる。
- 5.1. Clozapine の後発品を使用した患者は、Clozapine 投与期間が 6 カ月を超えたと確認

- された時点で解析対象から外された。そのため、無顆粒球症のリスクが最も高い最初の 6 カ月間のデータが解析に含められなかつた。
- 5.2. 重度の白血球減少症又は無顆粒球症を発現する前に、代替の非定型抗精神病薬に切り替えた患者がいる。
  - 5.3. 最初の 6 カ月間に投与を中止した患者の割合は、変更後のシステム（58%）では、当初のシステム（40%）よりも多かつた。
  - (6) US におけるモニタリング頻度の変更後も、無顆粒球症による致命的転帰の症例は増加しなかつた。
  - (7) これらのデータを総合すると、CNR によって中等度の白血球減少症を効果的に発見することができ、重度の白血球減少症、無顆粒球症及び死亡を減少させられることが明らかになった。

2003 年 6 月、PDAC は、すべての Clozapine 使用者に義務付けられる白血球モニタリングスケジュールに関する提言を行つた。FDA はこの提言を検討した後、既存のモニタリングスケジュールを変更すべきであるという結論を得た。モニタリングの頻度とパラメータに関する主な変更点は、以下のとおりである：

- ▶ 好中球絶対数（ANC）を WBC 数と同時に測定・報告することを義務付ける。
- ▶ Clozaril 投与開始に必要な新しいパラメータ：WBC  $\geq 3500/\text{mm}^3$ 、かつ、ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$ 。
- ▶ 1 年間のモニタリング（最初の 6 カ月間は週 1 回、その後の 6 カ月間は隔週）で WBC 数と ANC が正常範囲（WBC  $\geq 3500/\text{mm}^3$ 、かつ、ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$ ）であった患者に対し、その後のモニタリングは月 1 回とする。
- ▶ 処方者への注意として、中等度の白血球減少症 ( $3000/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 2000/\text{mm}^3$ 、かつ／又は、 $1500/\text{mm}^3 > \text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$ ) を発現して回復した後に Clozapine を再開した患者では、無顆粒球症のリスクが増加する旨、追記した。
- ▶ そうした事象から回復した患者に投与を再開した場合、週 1 回のモニタリングを 12 カ月間にわたって行うことを義務付ける。

### 考察

Clozaril の製造販売会社である Novartis 社は "no blood, no drug" の厳格な方針を全世界で採用し、この方針は各地域／国において、国の保健医療システムや各地の医療現場に準じて実行された。

UK 及び US のプログラムにみられるような中央集中管理されるモニタリングシステムの原則により、投与期間中に開業医の変更や転院などが生じても、影響を受けずに患者を追跡することが可能であった。患者は血液検査の結果が良好であることが確認されるまで、Clozaril の新たな処方を受けられない。

US, EU の両プログラムでは、患者が後発品を投与される可能性もモニタリングシステムの計画時に考慮されていた。UK では、処方医と薬剤師は、1 人の患者に対して同一ブランドの Clozapine のみを処方／調剤し続けなくてはならない（ブランド・アドヒアラランス）。これは、ブランドを切り換えることで効果的なモニタリングが妨げられないようにするためである。更に、患者には一度に 1 つのブランドの Clozapine のみを処方するものとし、患者はそのブランドに関連付けられたモニタリングサービスに登録される。US では、後発品製造会社は独自の血液モニタリングシステムを整備するだけでなく、再投与してはならない患者の情報を確実に共有するために、中央の「再投与不可データベース」を維持する先発

品製造会社と協力することが求められる。

これらのシステムでは、モニタリングの手順と頻度に関して従うべき単純明快なアルゴリズムが、治療医や薬剤師に提供される。したがって、データの解釈や必要な措置について曖昧な点はほとんどない。例として、UK の CPMS では血液検査の結果が交通信号と同様に色分けされ、必要な措置が一目でわかる仕組みになっている。

これらのシステムの初期導入時には、特に CNR については、幾つかの批判があった。CNR の週 1 回の詳細なモニタリングは煩わしく、費用もかかると考えられた。製造販売会社、PDAC 及び FDA が、CPMS 及び CNR で長期間にわたって得られたデータを検討したことにより、白血球減少症と無顆粒球症の発現リスクの特性がより明らかとなり（白血球減少症、無顆粒球症の発現率は最初の 6 カ月間が最も高く、その後は減少する）、その後のモニタリングスケジュールの変更につながった。同様に、UK では CPMS で得られたデータの評価を受けて、システム導入の数年後にモニタリングスケジュールが変更された。

## 結論

総合すると、Clozaril の中央集中的な血液モニタリングシステムとルーチンのリスク最小化対策との組み合わせは、Clozapine の使用に伴う無顆粒球症の発現率と、無顆粒球症の合併症による死亡率を低下させたという点で、成功したリスク最小化プログラムの例であると考えられる。また、導入後のプログラムに対する定期的レビューが、血液モニタリングのアルゴリズムの実地における適切性を評価する上で重要であり、モニタリングスケジュールや臨床検査閾値を必要に応じて調整するために役立つことが、この事例研究によって明らかになった。

## 【参考文献】

- 1) Clozaril UK Summary of product characteristics. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Rev 15 Jan 2010.
- 2) Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: Five years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(Suppl 3): 3-7.
- 3) Clozaril US Prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Rev Jan 2010.
- 4) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlozapine. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 45: 789-796.
- 5) MeItzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989; 99 Suppl:S68-72.
- 6) Meltzer HY- Dimensions of outcomes with clozapine. *Br J Psych* 1992;160(Suppl 17): 46-53.
- 7) Atkin K, Kendall F, Gould D, et al. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in UK and Ireland. *Br J Psych*. 1996; 169: 483-488.
- 8) Clozaril briefing book for Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Meeting. Novartis Pharmaceutical Corporation. 16 Jun 2003.

### 3 Isotretinoin (INN) : Accutane®

薬効薬理	レチノイド:皮脂の生成減少及び、皮膚の皮脂腺を収縮する
効能・効果／適応症	重症のニキビの形成
追加のリスク最小化の対象となつたリスク	催奇形性
リスク最小化ツール (追加されたもの)	国家規制当局により監督されている Pregnancy Prevention Programmes (PPPs)は、以下を目的としている。1)妊娠している女性の服用防止。2)すでに服用している女性の妊娠防止。PPPs は国によって異なり、他国より厳しい国もあり、PPPs は以下について関わる場合もある:患者、処方者、薬剤師に対する教育(e.g. 避妊の義務、妊娠検査、限定的に有効な処方箋)
有効性測定法	USにおいては妊娠の登録、EUでは自発的な妊娠報告
結論	Isotretinoin 誘発の先天性欠損の発生率低下への取り組みについて、PPPs の多岐に渡る効果を公に、かつ総合的に評価した研究はまだない

#### Isotretinoin・ケーススタディ

##### 背景

##### 薬理作用

Isotretinoin(13-シスレチノイン酸)はビタミンA誘導体である合成レチノイドであり<sup>1,2)</sup>ともどもとはアキュテイン(Accutane)の商品名でRocheから市販された。Isotretinoin 及びその代謝産物である4-オキソ-イソトレチノインの平均排出半減期は、比較的持続時間が長く、前者が平均 29 時間、後者が平均 22 時間である<sup>3)</sup>。Isotretinoin・カプセルの単位は、10mg、20mg、40mg<sup>4)</sup>。効果の厳密な仕組みは不明であるが、DNA の転写を修正すると考えられており、その他のレチノイドに類似する<sup>2)</sup>。

##### 製造承認及び承認済み適応症

Isotretinoin は 1982 年に US で、1983 年にスウェーデンを除く全ての欧州の国々で<sup>5)</sup>抗生物質を含むその他の治療では効果がなかった最も重症なニキビの治療に対する使用が承認された<sup>5)</sup>。EUにおける、この第 2 選択的な適応症は、US の適応症とは沿わない。Isotretinoin は、大多数のニキビ患者にとって、長くて 6 ヶ月という比較的短い治療コースで寛解が持続する効果があることから、有効で費用対効果が高い抗ニキビ剤と考えられている<sup>6,7)</sup>。2001 年以降、数種類の Isotretinoin のジェネリック製剤が EU で認可されており、また US においても同じ使用目的で認可されている<sup>4)</sup>。

##### Isotretinoin の処方

Isotretinoin の処方は、女性に対するものが 50%を占める<sup>8)</sup>。また使用者の 90%が 13 歳の若者から 45 歳である<sup>9)</sup>。近年、軽度から中等度のニキビ形成に対しても使用されている。人口に基づく調査によれば、初めて Isotretinoin を処方された 64%の患者は、これまでに他の抗ニキビ剤の使用経験がなかった<sup>8)</sup>。

### 有害事象

すべてのレチノイド同様に、Isotretinoin は高い催奇形性がある<sup>1)</sup>。それ以外の使用に関連するリスクは、うつ病及や自殺、肝損傷及び筋骨格の諸症状などである<sup>4,10)</sup>。

### 催奇形性

動物実験より、レチノイドは高い催奇形性があることが知られてきた。そのため、Isotretinoin が US で初めて市販された当時、妊娠中は禁忌であることが記載されていた<sup>11,12,13)</sup>。人の Isotretinoin 胎芽病については、1985 年に Lammer らによる論文で初めて取り上げられた。耳、顔面及び口蓋の欠損、小顎症、心血管障害、胸腺や中枢神経系の発達障害がある<sup>14,15)</sup>。

### 疫学データ及び Isotretinoin による催奇形性

Schafer のまとめによると、自然流産が最大で 40% にもおよび、早産の割合の増加もみられ、また、30% 近くに深刻な先天性欠損がある<sup>2)</sup>。程度を推し量るのが困難であるが、母親が、胎児への曝露を知った後の精神的重荷も重大である。高い妊娠中絶率(84%)が数名の著者によって報告されている<sup>7)</sup>。

### 妊娠防止プログラムの方針

胎児への Isotretinoin 曝露は国際問題であり、Pregnancy Prevention Programmes (PPPs) は世界各国の規制当局により設置された<sup>16)</sup>。生まれつきの深刻な形成異常がある小児は一生涯、健康管理のための医療が必要である(7)。故に妊娠可能年齢の女性において Isotretinoin の安全な使用は公衆衛生の問題において重要である。本項では、EU 及び US における PPPs(US では iPLEDGE と呼ばれる)について注目する。

#### PPPs の目的は以下のものが含まれる<sup>17)</sup>

- \* Isotretinoin 治療の初期段階にある女性の妊娠を防ぐ
- \* 現時点で Isotretinoin を服用している女性の妊娠を防ぐ

### EU における PPPs

2003 年、欧州医薬品庁は、処方者、薬剤師及び患者向けの Isotretinoin の安全な使用についてのガイドラインを公表した<sup>1)</sup>。販売の機会が増えているジェネリック薬品の様々な製品情報が、使用者の間に不安と混乱を招いたため、これらガイドラインは、統一されていること、一貫性があり、なおかつ正確であることが要求された。EU のガイドラインは、PPP をサポートしている欧州連合各国の責任の下、実施されなくてはならなかった。PPP は、ガイドラインに記されている以下の主な要素から構成されている。

- ▶ 教育プログラム
- ▶ 治療マネジメント
- ▶ 流通管理
- ▶ 追加的な対策

### 教育プログラム

教育プログラムの目的は、

- ▶ 患者及び医師の両者に対して、催奇形性のリスクについての理解を強化
- ▶ 女性患者への情報提供、認識及び承諾書への理解を強化

教育プログラムの重要な要素は、以下の文書による対策及び情報に基づいた承認がある:

- ▶ Isotretinoin 処方に関する医師の手引き
- ▶ Isotretinoin 処方に関する薬剤師の手引き

- ▶ 女性患者への処方についてのチェックリスト
- ▶ 患者へのインフォメーション・パンフレット
- ▶ 避妊に関するパンフレット
- ▶ 女性患者への承諾書(地域によって必要であれば)

### 薬物療法管理

#### (1) 妊娠検査の義務

治療前、治療中及び治療終了後 5 週間後に、医師の管理下での妊娠検査は義務である。妊娠反応が陰性であるかの検出には、少なくとも感度 25mIU/ml が必須条件であり、治療開始一ヶ月前から治療終了まで、月単位で実施されなければいけない。治療中止後 5 週間は、妊娠の可能性を除外するために最終妊娠検査を患者に実施する。

全ての妊娠検査の実施日と結果は文書化されなくてはいけない。

#### (2) 義務の避妊

有効な避妊法を、少なくとも一種類は実行すること、また、なるべくなら治療開始前に障壁を設ける手法などの補助的な避妊の方法を 2 種類実行することを義務とする。避妊は、患者が無月経であっても、Isotretinoin 治療中止後少なくとも一ヶ月は継続する。

#### (3) 処方者の義務

処方者は、患者に対し、上記記載の妊娠防止規定を確実に順守させなければならない。

### 流通管理

処方及び投与に関する制約に含まれるもの:

- (1) 妊娠する可能性がある女性に対する、30 日分の Isotretinoin 処方に対する制限（治療継続には新規の処方箋が必要）
- (2) 処方箋の有効期限は 7 日間に制限された

### 追加的な予防策

患者は、他人に決して薬剤を譲ることをしない、また治療終了時に、未使用のカプセルは薬剤師に返すよう指導される。Isotretinoin の服用により、男性患者の妊娠性や子孫に影響があるという証拠は一切ないが、男性患者は薬剤を誰にも、特に女性に対して、分け与えないよう念を押される。Isotretinoin 治療の間及び治療中止後一ヶ月間は、胎児に対する妊娠を介した輸血の受容リスクがあるため、患者は輸血をしてはならない。

### Isotretinoin 曝露がある妊娠の登録

MAH に届けられている投与を受けた患者に、妊娠時の曝露、もしくは胚・胎児への曝露が疑われるあらゆるケースについて、MAH は、EU 内でインシデントが発生した場合、発生国の所轄官庁に早急に報告しなければならない。全ての曝露について、注意深くモニターし、関連する全ての情報を収集するための指定のフォームを使用して経過観察をしなくてはならない。

### US における PPPs

1982 年、Isotretinoin が US で初めて市販された当時、妊娠中は禁忌である旨が添付文書に記載されていた<sup>11,12,13)</sup>。1983 年には、添付文書の記載が太字の警告文に変わり、薬剤師に対して赤い警告シールが配布された。1988 年、PPPs<sup>s</sup> が Roche により設立された。2001 年に強化され SMART となった。このプログラムは、医療サービス提供者及び患者を対象としていた。2003 年、プログラムは、「効果がない」との理由から終了した。失敗の理由は、記録管理の義務化不足であったことと、Isotretinoin の三種類のジェネリック製品を新規発売した登録保有者が立ち上げたという少し異質な PPPs であったことが原因である。それ故に US では、いわゆる iPLEDGE プログラム

が 2006 年 3 月に発足した。2007 年、iPLEDGE の出資者への負担緩和に関する修正がなされた。

iPLEDGE は、US における全ての Isotretinoin 製品(商標名があるもの及びジェネリックを含む)の処方及び調剤において、強制的な唯一の妊娠リスク管理プログラムである。iPLEDGE は、非公開システムであり、以下の全員の登録を義務付けている: Isotretinoin の流通卸売業者、Isotretinoin を処方している医療専門家、Isotretinoin を提供している薬局、及び Isotretinoin を処方されている男性女性患者<sup>17)</sup>。iPLEDGE の重要な要素は Schonfeld らによる論文にて列挙されている<sup>18)</sup>:

- ▶ Isotretinoin を処方・投与する医師・薬剤師は iPLEDGE プログラムにメンバー登録しなくてはならない。
  - ▶ Isotretinoin の処方箋を受領した患者は、同システムに登録しなくてはならなく、处方元に毎月来院し、来院から 7 日以内に処方箋の記入が必要である。
  - ▶ 出産の可能性について患者からの情報請求
- Isotretinoin 治療中は、二種類の避妊法を実行することを条件とし、またこれらの避妊法を処方箋提供者に対し開示しなくてはならない、さらにこれらの避妊法について処方箋提供者が iPLEDGE システムへ入力する。
  - 患者は、Isotretinoin の処方箋の記入前に、妊娠のリスクの理解に関する評価を毎月、完了しなくてはならない。
  - 妊娠の可能性がある患者は、30 日分の Isotretinoin 処方する前に、7 日間以内に妊娠反応が陰性であるかの検査を受けなくてはならない。
  - 妊娠の可能性がある患者は、Isotretinoin の催奇形性リスク及び義務に関する詳しい情報を与えられる。
  - 処方者は、Isotretinoin 治療中の患者の避妊相談について詳細な情報を与えられる。

#### その他の患者グループについて

妊娠の可能性がありそうにない女性患者、男性患者及び妊娠できない女性患者(例:閉経後の女性)は、毎月 iPLEDGE を利用する必要はない。これらの患者は、当初に処方者によって iPLEDGE へ登録されている必要があり、処方者は患者が iPLEDGE の要となる安全性について理解しているかを毎月、確認しなければならない<sup>19)</sup>。

#### 妊娠の届出

iPLEDGE は妊娠の届出が必要である。iPLEDGE システムの機能の一環として、薬局関係者、処方者及び患者全員が、妊娠中の Isotretinoin 曝露について報告すること、また曝露の結果についても報告することに同意している。

補遺 3-Isotretinoin 表 1 : EU と US の PPPs における主な必要条件内容の比較

	EU-PPPs	US-PPPs “iPLEDGE”
適応疾患	抗生物質などの、他の治療には効果がない最も重症のニキビに対する治療	重症で強固な結節性のニキビの治療
避妊対策	効果的な避妊法を一種類、あるいは二種類(どちらか一方はコンドームなどのバリア法)が望ましいが、これらの方針を、	二種類の避妊法を行うこと。避妊のための性交の抑制も含まれることもある(薬局へ届けること)

	Isotretinoin 治療開始一ヶ月前から治療終了後一ヶ月まで行うこと。	
妊娠検査	Isotretinoin 治療前、治療中(月ごとに)、治療中止後 5 週間後に妊娠検査を行う。	二度の妊娠検査を Isotretinoin 治療前に、治療中は毎月の妊娠検査、患者による毎月の避妊対策の確認及び管理
インフォームドコンセント	リスク及び、治療中は継続が必須な予防策の取り決めについて合意を得た署名済みインフォームドコンセントが必要である。	患者の同意書
専門家による処方	Isotretinoin の処方は本剤の処方経験がある医師が処方すべきである。	薬剤師は処方箋と併せて配布される投薬ガイドを提供するよう求められる。
処方箋の有効期限	最長 30 日分の Isotretinoin の処方箋は 7 日間のみ有効	妊娠の可能性がある女性患者の場合、処方箋の処理期限は 7 日間であり、処方箋提出のその日の血液もしくは尿サンプルが必要
登録済み患者による有効性の測定について	報告義務はないが、当局への報告することが望ましい。	妊娠の届け

#### EU の PPPs と US の PPPs の相違点について

上記の一覧表 1 は EU と US の PPPs の主な内容について記している。EU-PPPs では、一種類のみの避妊法が義務付けられており、併用するもう一種類の避妊法については実行を推奨するのみである。故に、出産可能な年齢で Isotretinoin 使用者の女性患者に対し、二種類の避妊法をはつきりと要求している iPLEDGE に比べ厳格ではない。iPLEDGE の場合、コンドームの利用とその他に併用している別の避妊法について薬局に届け出なければいけない。

#### 有効性についての評価

きわめて厳格なリスクマネジメントプログラムでさえも妊娠の曝露を完全には防ぎきれない、ということを念頭に置くべきである。曝露は、避妊の失敗やヒューマンエラーによって起こる可能性がある<sup>(16,19)</sup>。故に、PPP 効用についての論点は、妊娠が発生したことではなく、妊娠が何件であるかである。理想としては、PPP 自体が PPP 管理者に対し、この効用について評価されることであり、例えば iPLEDGE のケースのように、すでに妊娠いる旨を届け出もらう仕組みである。

PPP の効用に対する成果の評価は、プログラムにおいての妊娠件数分存在する。患者や医師及び薬剤師などの重要な利害関係者によるプログラム順守が効果に影響する。女性患者は、Isotretinoin を服用し、避妊法を実行しているので重要である。女性患者に自身の利益のため、プログラムの必要性について理解を確実にすることが患者の将来を左右する。故に PPPs の効用についての研究は、これら前述した要点にフォーカスしたものである。

### a) 妊娠を防ぐことへの有効性

US の PPPs の前身においては、妊娠が受け入れがたい状況で発生していると一部の出版物<sup>7,10,20)</sup>が指摘したため、現在の厳格な iPledge プログラムの実現に最終的に至った。iPledge の下で、Isotretinoin 使用者の妊娠率は 0.13/100 との報告がされている。つまりこれは例えば 91,894 名の妊娠可能な女性患者中、122 件の妊娠があったということである<sup>18)</sup>。こうした数値は iPledge が有効であることを示しているかもしれない。しかしながら、観察下にある妊娠の件数が減少していることについては、PPPs に応じ得る多くの女性から、潜在的にたいへん有益であるにも関わらず、Isotretinoin 治療を選択する機会を奪ってしまっている状況の現われなのかもしれない<sup>16)</sup>。これまで、Isotretinoin 起因性の先天性欠損発生件数が減少していることについて、PPPs プログラムの効果は論文において公式かつ包括的に審査されたことがない。最近の調査によると、9,912 件の Isotretinoin 治療コースのうち、29 件の胎児の曝露があったという事実からも、iPledge が、妊娠の可能性がある女性患者の胎児の曝露リスクを前身の SMART プログラムに比べて大幅に低下させたという証拠は得られていない<sup>21)</sup>。

EU で設立された PPPs においても同様に公式に審査されたことがない。EU 諸国での PPP 効果の強化へのイニシアチブとなった自発報告は、Isotretinoin 使用中の妊娠が未だに相当数発生していると示唆している<sup>22)</sup>。iPledge のように厳格ではない EU の PPP が、iPledge ほど有効ではないと判断するものの、しかしこれら二つのプログラムを直接比較した研究は現在のところまだない。

### b) 利害関係者による PPP 順守の有効性

欧州の PPPs について、Teichert らが 2005 年 1 月から 2008 年 12 月までの間、妊娠可能な女性とオランダの Isotretinoin PPPs の順守について調査している<sup>23)</sup>。これは調剤データを用いて、妊娠可能な女性について過去にさかのぼって調査するコホート研究である。当研究によると、Isotretinoin 及び避妊薬の併用使用率はとても低い(60%)ことをはつきりと示していた。さらに Isotretinoin の使用は重症のニキビに対してのみとの限定はされていなかった。

より早い時期に行われたオランダでの調査では、Isotretinoin の安全な使用について、薬剤師は最終的な責任は処方者にあると考えていることが既に示されている。しかしながら、現行の法律により、患者へのカウンセリングにおいて、薬剤師及び処方者は同等の責任がある<sup>24)</sup>。

Robertson らは、2002 年から 2004 年までの間、北米全土で奇形学に関する情報サービスいう調査を、女性を対象に行っているが、これは US で iPledge が設立される以前のことである<sup>25)</sup>。妊娠中の Isotretinoin 曝露を発現した女性に、妊娠の結果について通知する前に、将来を見越してインタビューした。当調査で、調査に応じたほぼ 4 分の 1(24%、8/34)の女性が、Isotretinoin 治療開始前に、避妊についての説明を受けた覚えがなかった。調査に応じた女性(56%、19/34)によると、治療中、毎月の妊娠検査も、毎回必ずしも行っていなかった。治療が開始した後、62% (21/34) が、一種類の避妊法を実践しており、たった 29% (6/21) が、自発的妊娠予防プログラムで明記されている二種類の避妊法を実践していた。

### c) 患者の情報理解の有効性

LaPointe らによって、2004-2005 に Isotretinoin 処方箋と共に提供される書面の説明書の受領と理解について患者を対象に調査しており、これは US で iPledge が設立される以前のことである。薬剤リスクについての認識の程度を評価する質問 5 題に対する 186 人の Isotretinoin 患者の平均スコアは予想をほんのわずかに上回るものであった(3.1 vs. 2.5; p<01)<sup>26)</sup>。症例報告の例では、Robertson らによって、女性患者が理解できる程度に合わせて、妊娠のリスクについて十分に説明をすることが重要であると指摘されている<sup>25)</sup>。

## 考察

通常、PPPs は患者にとって恩恵になり得る薬剤の利用を制限することなく、対象としている有害転帰を減少させることが目的である。さらに、PPPs の取り組みとして、目標とするゴールへ適切に対処し、またそのゴールは、主要な利害関係者が理解し順守しやすいものでなくてはならない。ひいては PPPs の遂行とは、プログラムが活動開始される特定の国と地域で、地域ごとの費用対効果を考慮に入れた上で、本プログラムの実施が、実現可能であるかを考えるべきである<sup>[18]</sup>。

PPPs が妊娠をゼロにまで減少させられるなど、非現実的である。Isotretinoin 曝露がある、ないに関わらず、通常の妊娠においても胎児の奇形は散発的に起こり得るのであるから、Isotretinoin 曝露のある妊娠において奇形の原因が、全て Isotretinoin にあるわけではない<sup>[18]</sup>。最終的に、PPP 管理下の薬剤にアクセス許可が得られない個人は、例えば、薬剤をインターネットで購入するなどして PPPs を避けようとするかもしれない。

一見、iPLEDGE は厳格で効果的な PPPs に思えるが<sup>[18]</sup>、医療制度への負担を増加させ、厳しいリスク最小化対策を施すことによって、Isotretinoin の恩恵を受けられるかもしれない患者のアクセスを減少させているかもしれない。この点について、iPLEDGE は柔軟性がないことや、管理上の、時間がかかる煩雑な要求が多いことを、批判する皮膚科医師もいた<sup>[27,28]</sup>。さらに、治療に関する決断の最終的な責任は、通常では医師と患者の関係次第だが、iPLEDGE では、第三者へとシフトしてしまう<sup>[18]</sup>。カナダの規制当局は、独自の PPPs を施行することを決断した<sup>[16]</sup>。iPLEDGE より比較的、厳しくないと言われている EU の PPPs のもとに、今もなお妊娠報告がされている。

両プログラムについて考えると、薬剤を服用している患者の行動は PPPs にとって極めて大きいもののように思える。患者の行動にプラスの影響を及ぼすに、また患者が理解できるコミュニケーションを図るために、またさらに患者との約束に適うために、適切な情報を患者に提供することが極めて重要である。それに加え医療関係者と企業には、情報と教育を提供するという果たすべき責務がある。

PPPs の決定的に重要な意味をもつ技術的な要素は、避妊法(2 種類あれば理想的だが)、Isotretinoin 治療開始前の妊娠のスクリーニング検査及びその後の通常の妊娠検査がある。PPPs の実施は、処方者の責務について、また薬剤師の患者へのカウンセリングの責務について明白な提示があることによって向上することだろう。

## 結論

Isotretinoin Pregnancy Prevention Programmes(PPPs)の効果については、まだ十分に調査されていない。故に更に厳しいプログラムが、制約が少ないプログラムに比べ優れているという決定的な確証は示せない。妊娠曝露の防止と、本当に Isotretinoin を必要としている患者が使用可能にすることとのバランスが大事である。適切な知識と経験がある利害関係者によって PPPs が順守されることこそが、PPPs の意義を保つことにつながるだろう。

### 【参考文献】

- 1) European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Summary information on a referral opinion following an arbitration pursuant to article 29 of EU Directive 2001/83/EC, for isotretinoin lurantal/trivane/rexidal/scheritonin, 17 October 2003,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/1\\_sotretinoin\\_29/WC500010882.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/1_sotretinoin_29/WC500010882.pdf), and Annex I, II, III in WC500010881.pdf, accessed 30 April 2014.
- 2) Schaefer C et al. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: An observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug

- Risk Assessment in Pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2010, 281:221-7.
- 3) Nulman I et al. Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: Implications for fetal safety. J Clin Pharmacal. 1988, 38:926-930.
  - 4) Ganceviciene Rand Zouboulis C. Isotretinoin: State of the art treatment for acne vulgaris. JDDG. 2010, supplement 1:S47-S59.
  - 5) [http://jjwww.ema.europa.eu/emajindex.jsp?curl=pages/medicinesjihuman/referralsjlsotretinoin/ihuman\\_referrai\\_000258.jsp&mid=WCOB01ac05805c516f](http://jjwww.ema.europa.eu/emajindex.jsp?curl=pages/medicinesjihuman/referralsjlsotretinoin/ihuman_referrai_000258.jsp&mid=WCOB01ac05805c516f), accessed 30 April 2014.
  - 6) Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. Semin Cutan Med Surg. 2008, 27:197-206.
  - 7) Berard A et al. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. Br J Clin Pharmacal. 2007, 63:196-205.
  - 8) Azoulay L et al. Patterns and utilization of isotretinoin from 1984 to 2003: is there need for concern? Eur J Clin Pharmacal. 2006, 62:667-674.
  - 9) Moskop JC et al. Ethical aspects of teratogenic medications: the case of isotretinoin. J Clin Ethics. 1997, 8:264-278.
  - 10) Abrams L et al. What is the best approach to reducing birth defects associated with isotretinoin? PLoS Med. 2006, 3:e483.
  - 11) Fantel AG et al. Teratogenic effects of retinoic acid in pigtail monkeys (Macaca nemestrina): I. General features. Teratology. 1977, 15:65-71.
  - 12) Kochhar D. Teratogenic activity of retinoic acid. Acta Pathol Microbial Scand. 1967, 70:398404.
  - 13) Shenefelt RE. Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid: relation to dose and stage at treatment. Teratology. 1972, 5:103-18.
  - 14) Lammer EJ et al. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med. 1985, 313:837-841.
  - 15) Lammer EJ et al. Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. Am J Hum Genet. 1988, 43:A58.
  - 16) Garcia-Bournissen Fetal. Fetal exposure to isotretinoin-An international problem. Reproductive Toxicology. 2008, 25:124-128.
  - 17) <https://www.ipledgeprogram.com>.
  - 18) Schonfeld TL et al. iPLEDGE allegiance to the pill: evaluation of year 1 of a birth defect prevention and monitoring system. J Law Med Ethics. 2009, 37:104-107.
  - 19) Honein MA et al. Can we ensure the safe use of known human teratogens? The iPLEDGE test case. Drug Safety. 2007, 30:5-15.
  - 20) Honein MA et al. Continued occurrence of Accutane-exposed pregnancies. Teratology 2001;64:142-7.
  - 21) Shin J et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. J Am Acad Dermatol. 2011, 65:1117-1125.
  - 22) Crijs I et al. Implementation of the harmonized EU Isotretinoin Pregnancy Prevention Programme. Drug Safety. 2012, 35:27-32.
  - 23) Teichert Metal. Isotretinoin use and compliance with the Dutch Pregnancy Prevention Programme. Drug Sal. 2010, 33:315-326.
  - 24) Smeets JG et al. NHG-standard acne. Huisarts Wet. 2007, 50:259-268.
  - 25) Robertson J, Polifka JE, Avner M et al. A survey of pregnant women using isotretinoin. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005, 73:881-887.
  - 26) La Pointe NMA et al. Patient receipt and understanding of written information provided with isotretinoin and estrogen prescription J Gen Internal Med. 2007, 22(1), 98-101.

- 27) Boodmann SG. Too hard to take: A strict new acne drug programme may prevent birth defects. *The Washington Post* 2006 5 Sept (EH01). . '.
- 28) Darves B. Dermatologists frustrated with problematic iPLEDGE programme. *Medscape Med News*. 2006, 9 March.

#### 4 Oxycodone hydrochloride (INN), OxyContin®

薬効薬理	オピオイド性鎮痛薬
適応/対象疾患	中等度から重度の慢性疼痛
追加のリスク最小化が必要なリスク	病的状態、死亡を伴うオピオイドの誤使用、乱用
リスク最小化のツール (追加されたもの)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Marketing Authorization Holder (MAH)宛の FDA Warning Letter</li> <li>▶ 即時データが入手可能な RADARS (Researched abuse, diversion and addiction-related surveillance system) を使用した積極的監視を主としたリスクマネジメントプランの FDA への提出</li> <li>▶ 医療関係者と患者を対象とした、安全性、適正使用、乱用・依存の可能性に関する教育資材の作成</li> <li>▶ 他のリスク最小化策として、厳正な製造や配布管理 (配送時の識別 ID チップの管理等を含む)、プロモーション資材の改訂、販売員の追加トレーニング、処方薬の乱用に対するローカル規制の支援、医療関係者を対象とした薬剤スクリーニングテストと患者のオピオイド使用に関する教育、訓練等が含まれている。</li> <li>▶ 医師への不正防止機能を備えた処方箋パッド、ペンの配布。</li> <li>▶ 製造者は RiskMAP を FDA に提出。新規不正防止機能を備えた製剤が 2010 年に FDA に承認された（新規の不正開封防止措置された製剤はリスク最小化の 1 つとして示されている）。</li> <li>▶ FDA は OxyContin を徐放性オピオイド鎮痛剤の Class-Wide REMS の一環とすることを追加で陽性した。その後、Class-Wide REMS が作成され、2012 年より運用されている。</li> </ul>
有効性測定方法	これまでに RiskMAP の有用性は公式には評価されていない。しかし、新規不正防止機能を備えた製剤の販売開始に伴い、MAH は再設計した製品の非医療的使用のレベルを低減する新製剤の有効性を評価する疫学調査を複数実施し、その結果が公開されている（以下、引用を参照）。当該文献が公表された日付で、Class-Wide REMS の影響による結果は発表されていない。
結論	複数の疫学調査の結果、転用、乱用率の低下と同様に、薬物乱用者の初期乱用薬として、OxyContin の優先的使用が大幅に低下したことが示されている。OxyContin の REM 教育プログラムの他の要因の有効性は経験的に示されているままである。

#### OxyContin®: 亂用の危険性を有する医薬のリスク最小化戦略の進展－事例研究

##### はじめに

OxyContin® (Oxycodone 塩酸塩水和物徐放錠)は CSA (Controlled Substance Act) での Schedule II 指定を受けた半合成オピオイド性放出制御鎮痛を適応とした経口剤である。CSA は、一般に医療用として使用されるが、重度の身体、精神的依存につながる乱用の可能性が高いものとして Schedule II を規定している<sup>①</sup>。

1995 年に FDA に承認された時点では、慢性疼痛治療の低い満足度が、主な問題として認識されており、1986 年に WHO の癌性疼痛緩和の指標として公表されている通り、長期作用型のオピオイド性鎮痛薬は疼痛患者に重要なベネフィットを与えるものとされている<sup>②</sup>。

OxyContin には、長時間（12 時間）を超える持続性の疼痛緩和効果、痛みの変動の低減、より少ない投与回数で済む利便性の向上、痛みレベルの増加に対応した增量の簡便さ等が特徴的な有用性とされる。

OxyContin の適用は、「2、3 日以上のオピオイド性鎮痛剤の使用が好ましい中等度から重度の痛み」である。OxyContin は徐放錠であることから、適正使用下であれば、薬物が急激にかつ大量に吸収されることはなく、ゆっくりと吸収されることが期待されることから、他の Oxycodone 製品よりも乱用される可能性は低いことが標榜されていた。しかし、徐放錠以外の他の Oxycodone 製剤よりも多くの活性物質を含有することは明白であり、ラベルの警告欄において、毒性量を超える Oxycodone が急激に放出される可能性があるため、錠剤を破碎しないよう注意喚起されている。

1996 年に販売開始となった以降、OxyContin の販売額は 1996 年の 44,790,000 ドルから、2002 年の 1,5036,816,000 ドルと急上昇し<sup>(3)</sup>。上昇に伴い、1999 年の初期より、OxyContin の非医療的使用、乱用、転用がメディアの中で取り上げられ始めた。<sup>(3)</sup> 米国内で報告が集積される間、多くの社会経済学的な圧力団体（特にアパラチア、オハイオ、ペンシルバニア、バージニア、メイン等の地方から）が発足した<sup>3, 4, 5)</sup>。

#### **OxyContin の非医療的使用、乱用、転用リスクの緩和への取り組み**

2001～2014 年に OxyContin の非医療的使用、乱用、転用によるリスクを緩和するため、異なる取り組み開始された。これらの取り組みは行政として FDA、DEA (Drug Enforcement Administration)、DOJ (Department of Justice)、専門組織、非営利疼痛・患者弁護団体、OxyContin のスポンサーである Purdue Pharma L.P. 等多くの参加者が関与し、以下の様な取り組みが実施された。

- ▶ 以下の内容を含む OxyContin ラベルの大幅な改訂（2001 年）
  - (1) Oxycodone のオピオイド特性及び薬剤の乱用、転用のリスクを強調した black box warning の追加
  - (2) 警告欄のサブセクションとしてオピオイドの誤使用、乱用、転用の記載を追加
  - (3) 一般的なオピオイド、特に Oxycodone の薬力学的な特性、副作用（呼吸抑制等）に関する臨床薬理学の記載内容の拡大
  - (4) Oxycodone が乱用され得ること、犯罪目的で転用される事実内容を、薬物乱用、依存に関する項目に陳述
  - (5) OxyContin が盗難と転用の対象になり得ることの医療関係者への警告、OxyContin の乱用、転用を予防し、発見する方法等の情報を得るために Statement Professional Licensing Board または State Controlled Substances Authority と連絡を取るよう指示を、Safety and Handling の項に記載
- ▶ 2003 年 1 月に FDA は Purdue 社に対して、2 つの専門的な医療文献の OxyContin の広告に関する Warning Letter を発行した。Warning Letter では、その広告は OxyContin の乱用問題による潜在的な死亡リスクに関する box-warning へ入れるべき情報を提示できていないとしている。Purdue 社は問題のある広告を引き下げ、FDA が危惧を示す内容に改訂した。
- ▶ 2004 年に正式な OxyContin のリスク最小化プランを作成、FDA に提出した。<sup>(6)</sup> 本計画は、米国の 3 衍の ZIP コード単位の選定地域で OxyContin、他の対象薬であるオピオイド性鎮痛薬の非医療的使用、乱用、転用に関するデータを随時入手するため試験を構成した新規の監視計画(Researched abuse, diversion and addiction-related surveillance system :RADARS)が設立の内容も含んでいた。他のリスク最小化プランの内容として、「医療関係者を対象とした、乱用、転用の可能性に関する教育資材の作成、配布」「患者を対象とした、OxyContin の乱用の可能性、OxyContin を含む全オピオイド製剤の安全な保存の重要性に関する教育」「ラベル変更内容を反映した全 OxyContin の販促品の改訂」「販売員を対象としたラベル改訂に関する教育」「オピ

オイド性鎮痛薬処方時の不正防止機能を備えた処方箋パッド、ペンの医師への配布。」を含んでいた。

- ▶ Purdue 社より医師へのラベル改訂を注意喚起する”Dear Healthcare Professional Letter”が発行された。
- ▶ 薬物乱用、転用の可能性に関する情報を含む OxyContin Patient Package Insert (PPI) の作成
- ▶ Drug Enforcement Administration (DEA) による以下の様な、多角的な国策
  - 1) OxyContin の乱用、転用に関する人、組織を対象とした法的拘束力を伴う規制の施行、情報収集活動
  - 2) 亂用者の OxyContin へのアクセスを制限する規制、管理対応の追及
  - 3) OxyContin の乱用、転用に関する危険性の公衆教育への国家的支援の開始
  - 4) Purdue 社が要求する Oxycodone の量よりもさらに少ない調達量の割り当て
- ▶ 処方薬のモニタリングプログラムを実施する州への助成金を提供するため連邦管理資金を増額
- ▶ DEA や処方薬使用についてバランスの取れた政策を求める 21 の全国的疼痛・健康管理団体、それと OxyContin のような処方薬を確保するために責任を担う健康管理専門家との間でかわされた同意文章の発行は、OxyContin を必要とする患者や乱用・転用のもととなる薬剤をなくすために利用される。
- ▶ Purdue 社の自主的な OxyContin 高用量製剤 (160 mg) の市場撤退

#### OxyContin リスク最小化活動プラン (Risk Minimisation Action Plan ; RiskMAP)

これらの取り組みにも関わらず、OxyContin の乱用、転用は増加し続けた<sup>7, 8)</sup>。2003 年～2006 年で、非医療的に OxyContin が使用され米国人比率が上昇、特に 18 歳から 44 歳で使用されていたこと示す調査データが公開されている (National Survey on Drug USE and Health)。快楽目的とした薬物乱用者、依存者を対象とした調査では、OxyContin は乱用を目的とし、粉碎、溶解、煤煙、注射、吸引により使用されていた<sup>9, 10)</sup>。OxyContin はまた、毒物管理センターへの乱用関係の電話回数の増加と関連があった<sup>11)</sup>。FDA は 2006 年に 3 部構成の医薬品のリスク管理に関するガイダンスを発行した。市販後活動を規定した 3 番目のガイダンスにおいてリスク最小化活動の概念すなわち RiskMAP を導入した<sup>12)</sup>。RiskMAP の作成は自発的なものであるが、Purdue 社の作成したリスク最小化案は RiskMAP のテンプレートに沿って改訂された<sup>8)</sup>。OxyContin の RiskMAP は目標と目的、最小化されるべき特定されたリスク、RiskMAP 運用下で維持されるべき製品のベネフィット、市販後報告の責務、運用スケジュール、RiskMAP 活動の意図しない結果の可能性の考察を含む構成となっていた。しかし、対応されるべき特定のリスク最小化ツールの多くは独自のリスク最小化プログラムが含まれているものと同様もしくは類似のものであった。

#### OxyContin の乱用と転用に対する RiskMAP の有効性

RiskMAP ツールの有用性、OxyContin の非医療的使用、乱用、転用に対抗する総合的な RiskMAP を決定するための入手可能なデータはほとんどない。例外の 1 つとして、OxyContin を処方された患者による不正防止機能を備えた処方箋パッドの採用に関する分析が公表されている<sup>13)</sup>。初期導入後、このようなパッドの採用は、限定的で固定的であるとの結果が示されている。しかし、不正防止機能を備えた処方箋パッドが OxyContin の偽造処方の記載を実際にどの程度、防ぐことができたか判断するデータは入手できない。一方、一般的に利用可能な疫学調査のデータからは、RiskMAP の導入後も、OxyContin の非医療的使用、乱用は減少していないことが示唆されている<sup>14)</sup>。

2008 年 5 月、Purdue 社は改訂した RiskMAP を Joint Meeting of the Anesthetic、Life Support Drug Advisory Committee、Drug Safety and Risk Management Advisory Committee に OxyContin の新処方の新薬申請の一部として提示した<sup>6)</sup>。新処方は錠剤の物

理的な取り扱いと活性成分の抽出（Oxycodone 抽出のための破碎、溶解等）をより難しくするため、更に改善された不正防止機能を備えることがデザインされた。

改訂された RiskMAP の主な変更点は、当初のものと類似しているが、新しいタイプのリスク最小化ルールとしての新処方の明確な使用、OxyContin の非医療的使用、乱用頻度を減少させる点で RiskMAP の有用性を評価するための疫学調査を組み込んだことである<sup>⑯</sup>。特に疫学調査は新処方の入手前後で opioid treatment programmes (OTP)に組み込まれた人で、どの程度の OxyContin 亂用が予防できるか、施設毎に比較することを計画した。RADARS OTP 研究からのデータを使用し、オピオイド依存の 68 件の OTP の 1 つを調査し、大人（18 歳以上）の薬物乱用言動の横断的な評価を実施することが計画されていた。しかし、Advisory Committee 会合の結果から、FDA は追加で新規不正防止機能を備えた処方にに関する試験を実施することを Purdue 社に要請した。一方、公表された Purdue 社との通信文書によると、FDA は薬物の処方変更是リスク最小化ツールとして認識されうるとの判断を示したことが特筆される。当初の RiskMAP はこの期間も有効なままであった。2007 年 9 月に Food and Drug Administration Amendment Act (FDAAA) が可決され、FDA は “Risk Evaluation and Mitigation Strategy” (REMS) と呼ばれるリスクマネジメントプランを義務化した。OxyContin の RiskMAP は、その後 REMS に修正された<sup>⑯</sup>。OxyContin の RiskMAP と REMS の比較を表 1 に示す。

補遺 3 - OxyContin 表 1 : RiskMAP and REMS の比較

RiskMAP	
目的	1. OxyContin 亂用の最小化 2. OxyContin 転用の最小化 3. 18 歳未満の患者における OxyContin への曝露の最小化
A. リスク最小化の要素	1. 添付文書 2. “Schedule II”ステータスによる配布の制限 3. Patient Package Insert (PPI) 4. 重要なポイントについての営業向けトレーニング 5. 医療関係者の教育（オンラインで入手可能なパンフレットおよび印刷物）：a) オピオイド鎮痛剤の適切な処方、b) 適切な患者選定、c) 転用防止、d) オピオイド鎮痛剤の適切な保管および廃棄、e) 法施行専門家や影響を受ける地域の医療関係者を対象とした教育 6. 処方薬乱用の影響を受ける地域の法施行専門家の教育。プリント教材および講演による教育。扱われるテーマは以下を含む：処方薬依存症についての理解、処方薬転用の調査および防止、各種オピオイド製剤の識別 7. OxyContin 処方者への不正使用防止処方箋、ペンの無償配布 8. 不正防止機構 (Tamper-resistant formulation: TRF)
B. 安全な使用を確保するための要素	該当なし
C. 実施体制	実施およびリスク最小化ツール配布のタイムテーブル詳述
D. 評価提出タイムテーブル	年 1 回

Risk evaluation and mitigation strategy: REMS*	
目的	<ol style="list-style-type: none"> <li>患者および医療関係者に OxyContin の乱用、誤用、過量投与および依存の潜在的 possibilityについて情報を提供する</li> <li>患者および医療関係者に OxyContin の安全な使用について情報を提供する</li> </ol>
A. リスク最小化要素	<ol style="list-style-type: none"> <li>添付文書</li> <li>“Schedule II”ステータスによる配布の制限</li> <li>“Medication Guide”: OxyContin の各瓶に 3 部ずつ封入する(薬剤師、営業担当者による配布、オンラインおよび Purdue 社 Medical Service Department からの配布)</li> </ol>
B. 安全な使用を確保するための要素	<p>OxyContin を処方する医療関係者はトレーニングを受ける。各受講者には OxyContin 教材が支給される。</p> <p>トレーニングの内容は以下の通り :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>適切な患者選定</li> <li>OxyContin の適切な投薬および投与</li> <li>オピオイド乱用および依存症の危険性がある患者の同定方法に関する情報等、安全なオピオイド使用についての一般原則</li> <li>乱用、誤用、過量投与および OxyContin を含むオピオイドへの曝露による依存の潜在的 possibility</li> <li>OxyContin の危険性 : <ul style="list-style-type: none"> <li>破損したり、かみ砕いたり、粉碎した又は溶解した OxyContin 錠服用により、即時放出型の Oxycodone への本質的曝露することによって起こる過量投与の危険性</li> <li>OxyContin への曝露による依存症の危険性</li> <li>40 mg を超える OxyContin 単回投与での曝露によるオピオイドの鎮静または呼吸抑制作用に対する耐性のない患者での過量投与の危険性</li> </ul> </li> <li>オピオイド鎮痛薬を子供やペットの手の届かない場所で安全に保管することや患者が必要としなくなった未使用薬を適切に廃棄することの必要性等、患者および介護者へ助言するための情報</li> <li>各患者に Medication Guide を処方ごとに提供し、読むように指示することの重要性</li> <li>Dear Healthcare Professional letter : 医療関係者が OxyContin を初めて入手する少なくとも 3 週間前には、疼痛専門医、リハビリテーション医、かかりつけの医師等、オピオイド作動薬での慢性痛治療の経験豊富な処方者に送る。このレターは OxyContin の乱用、誤用、過量投与および依存についての情報を提供・強化するために作成される。レターの発送日から 1 年間は、Purdue 社ウェブサイト (<a href="http://www.OxyContinREMS.com">www.OxyContinREMS.com</a>) より入手可能。</li> </ol> <p>発送される教材は、以下の OxyContin REMS Educational Program の教材を含む :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OxyContin 錠の処方 : 医療サービス提供者のための指針</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 追加の印刷物の教材は、営業担当者による配布、Purdue 社への電話（フリーダイヤル）で入手可能</li> <li>▶ 教材はオンラインでもダウンロードできる <a href="http://www.OxyContinREMS.com">www.OxyContinREMS.com</a></li> </ul> <p>処方者は2年ごとに、またはOxyContin REMSの大幅な変更があつた場合に再度トレーニングを受ける。大幅な変更の対象になるものとして、教材の大幅な修正を要する OxyContin Full Prescribing Information、OxyContin Medication Guide、OxyContin REMS 等が挙げられる。</p>
C. 実施体制	FDCA 505-1(f) (3) (B)、(C)、(D)に記載されている「Elements to Assure Safe USE」がない場合でも OxyContin の承認は得られるため、実施体制は要求されない。
D. 評価提出タイムテーブル	<p>教育の受講は、“OxyContin Education Confirmation Form”により確認され、医療関係者はこのフォームの記入と Purdue 社への提出を求められる。</p> <p>Purdue 社は OxyContin REMS Educational Program を修了した全処方者のリストを管理する。</p> <p>Purdue 社は、REMS 承認日から最初の 1 年間は半年ごとに、その後は年 1 回 REMS 評価を FDA に提出する。提出の準備に妥当な時間を考慮に入れつつ、可能な限り多くの情報の掲載を容易にするために、各評価の対象範囲となる調査対象期間は、評価提出日の 60 日前には終了する。</p> <p>Purdue 社は、FDA が期限日またはその前までに受領できるよう各評価を提出する。</p>

\*Class REMS：米国における徐放性オピオイドに適用される

## 結論

REMS の導入に続き、OxyContin のリスク最小化の取り組みは、その目的の範囲の規模が大幅に縮小された。RiskMAP は製品の乱用、転用の減少を目標としていたのに対し、REMS はより控えめな内容ではあるが、より実現可能性が高く、患者、医療関係者を対象とした OxyContin の安全使用、依存、乱用の可能性を教育することを目標としている。このような方法は、公的、私的な当事者の代表者による強調的な取り組みによって最も言及されている処方薬の乱用が社会問題となっているという観点と一致する<sup>16)</sup>。OxyContin の REMS 教育プログラムの有用性は経験的に示されているだけである。医薬品リスクの周知徹底は、他のオピオイド性鎮痛薬の REMS で見られる内容と一致する。しかし、周知徹底するだけで十分なのか、医療関係者の行動を変える（例えば、適切な患者の選択、適切な処方、患者の医薬品リスク不安の相談等）ことに焦点を当てるなどを REMS の目標をとすべきか、大きな論点である。

## 【一般的な参考文献】

Black R, Coplan P, Cassidy T, Chilcoat H et al. Effects of reformulated OxyContin\_

among patients assessed for substance abuse treatment in the NAVIPPRO sentinel surveillance network. *Journal of Pain*. 2012, April Vol. 13, Issue 4, Supplement: S58

Davis J, Severtson SG, Bartelson BB, Munoz A et al. Changes in diversion rates following the introduction of a reformulated extended release oxycodone product. *Annals of Emergency Med.* 2012, October Vol. 60, Issue 4, Supplement; S35  
 Graham A, Smith MY, Haddox JD et al. Reducing the potential for diversion of prescription opioids: Tested interventions. Poster presented at College on Problems of Drug Dependence. Orlando Florida, June 2005.

Manchikanti L, Fellows B, Damron KS et al. Prevalence of illicit drug use among individuals with chronic pain in the Commonwealth of Kentucky: An evaluation of patterns and trends. *J Kentucky Med Assoc.* 2005, 103: 55-62.

National Institute of Drug Abuse. Research report series: Prescription drugs abuse and addiction. NIH Pub No 05-4. L881. Bethesda, MD: National Institute of Drug Abuse, 2005.

OxyContin (oxycodone hydrochloride controlled-release) Tablets REMS: available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>, accessed on 8 March 2014.

Severtson SG, Bartelson BB, Davis JM, Muñoz A et al. Reduced abuse, therapeutic errors, and diversion following reformulation of extended-release oxycodone in 2010. *Journal of Pain* 2013, Vol. 14, Issue 10: 1122–1130.

Severtson SG, Bartelson BB, Davis JM, Munoz A et al. Difference in rates of abuse following reformulation of extended release oxycodone using data from the RADARS® System Poison Center Program. *Annals of Emerg Med.* 2012, Vol. 60, Issue 4, Supplement: S34-S35.

Smith M, Colucci S, Haddox J. Diffusion of tamper-resistant prescription pad usage among opioid analgesic prescribers in the U.S.: 2001-2005. *J. Pain*. 2006, 7(4): S98.

Young D. Federal reports say oxycodone abuse is on the rise. *Am J Health Syst Pharm.* 2001, 58: 1175, 1178-1179.

### 【参考文献】

- 1) Controlled Substances Act. Title 21 - Food and Drugs, Chapter 13 - Drug abuse prevention and control, Subchapter I – Control and enforcement. U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/ucm148726.htm>.
- 2) World Health Organization. Cancer pain relief with a guide to opioid availability (second edition). Geneva, Switzerland: WHO, 1986.
- 3) U.S. Government Accountability Office. Prescription drugs: Oxycontin abuse and diversion and efforts to address the problem. Report to Congressional Requesters. 2003, December. <http://www.gao.gov/products/GAO-04-110>. Last accessed on 8 April 2014.
- 4) Drug Enforcement Administration. OxyContin®. Pharmaceutical division. Drug Intelligence Brief. Arlington VA, USA. 2002.
- 5) Hutehinson A. OxyContin Testimony. House Committee on Appropriations,

- Commerce, Justice, State, and Judiciary 2001.
- 6) Purdue Pharma LP. A new formulation of OxyContin® (oxycodone HCl controlled-release) tablets. Presentation to joint meeting of the Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, May 5, 2008.  
[www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4356sl-05-Purdue.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4356sl-05-Purdue.pdf). Last accessed on 8 April 2014.
  - 7) Zacy J, Bigelow G, Compton P, Foley K, Iguchi M, Sannerud C. College on problems of drug dependence Taskforce on prescription opioid non-medical use and abuse: Position statement. Drug and Alcohol Dependence. 2003; 69:215-232.
  - 8) Compton WM, Volkow ND. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: Concerns and strategies. Drug Alcohol Dep. 2006;81: 103-107.
  - 9) McCabe SE, Cranford JA, Boyd CJ, Teter CJ. Motives, diversion and routes of administration associated with nonmedical use of prescription opioids. Addict Behav. 2007; 32(3): 562-575.
  - 10) Young AM, Havens RJ, Leukefeld CG. Route of administration for illicit prescription opioids: a comparison of rural and urban drug users. HarmReductJ.2010, 7(24).
  - 11) Smith MY, Schneider MF, Wentz A, Hughes A, Haddox JD, Dart R. Quantifying morbidity associated with the abuse and misuse of opioid analgesics: A comparison of two approaches. Clin Toxicol. 2007; 45(1): 23-30.
  - 12) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Development and use of risk minimisation action plans. 2005.  
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/guidances/ucm126830.pdf>, accessed 8 April 2014.
  - 13) Smith, MY. PRISMAP®: A risk management program for drugs with abuse potential. Oral presentation presented at: 42nd Annual Meeting of the Drug Information Association. June 2006. Philadelphia, PA, USA. June 2006.
  - 14) Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2006 national survey on drug use and health Nonmedical use of prescription pain relievers. Rockville, MD, USA: Office of Applied Studies. 2008.
  - 15) Food and Drug Administration. Guidance for industry: Format and content of proposed risk evaluation and mitigation strategies (REMS), REMS assessments, and proposed REMS modifications. 2009.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>, accessed on 8 April 2014.
  - 16) Smith MY, Kleber HD, Katz N, Houck L, Sabo S. Reducing opioid analgesic abuse: Models of successful collaboration among government, industry and other key stakeholders. Drug Alcohol Depend. 2008; 95(1-2): 177-181.

## 5 Paracetamol (INN) 英国、Acetoaminophen (INN)米国

薬理作用	OTC 薬：中程度の鎮痛作用（鎮痛剤）及び解熱作用（解熱剤）
適応症／対象疾患	疼痛および発熱
追加のリスク最小化の対象となったリスク	過量投与に伴う Paracetamol 中毒 および／もしくは 故意の自傷行動
リスク最小化ツール	パッケージのサイズを 16×500mg 錠に小さくする。

(追加されたもの)	薬局が 32 錠以上のパッケージの販売を制限する。 警告をパッケージに記載し、リーフレットを封入する。 (UK のみ法律が制定された)
効果の確認方法	様々な評価項目を有する複数の観察研究
結論	製品のパッケージサイズの制限を設けたことで死亡率、中毒の重症度もしくは売上データに著しい影響を与えたか否かに関して明確な結論を示すことは非常に困難である。 施設入院もしくは肝移植がわずかに減少したのみである。

### Paracetamol の事例研究—英国の経験

#### 背景 :

OTC の鎮痛剤による故意の自傷行為は英国ではよく認められており、Paracetamol 中毒は年間の全中毒入院のうち約 48% を占める<sup>1)</sup>。1993 年から 2000 年にかけて、イングランド及びウェールズでは、Paracetamol による死亡例が年間約 150–200 件報告されている<sup>2)</sup>。英国において Paracetamol の過量投与は急性肝不全の最も主要な要因である<sup>3)</sup>。

#### リスク最小化方法 :

Paracetamol 中毒はその利便性と密接に関連していることが知られている<sup>3)</sup>。1998 年に、英国では、OTC として販売されている Paracetamol もしくはサリチル酸製品のパッケージサイズを制限する法律が施行された。目的は、鎮痛剤、特に Paracetamol の故意的な過量投与による死亡やイベント発症を抑制するためである。

#### Paracetamol のパッケージに関する法改正の要約

- (1) 通常販売される Paracetamol のパッケージサイズを 16×500mg 錠に小さくする（総量 8g）。
- (2) 薬局では 32 個までの錠もしくはカプセルのパッケージ販売が許可される。
- (3) Paracetamol の過量投与による危険性をパッケージに印刷し、リーフレットを封入することが義務となった。

#### Paracetamol の過量投与に対してパッケージサイズを縮小したことの効果の検討

Paracetamol の過量投与に対してパッケージサイズを縮小したことの効果の検討を行なった 2 つの系統的レビュー文献は以下のとおりである。ひとつは 2004 年に発表され、もう一方は 2007 年に発表された論文である。

#### Morgan 等の文献レビュー<sup>4)</sup> の要約

##### 検索条件 :

- ▶ データベース : EMBASE, Medline, CINHAL、evidence-based medicine reviews
- ▶ 文献検索 : 1998–2003 の英文論文
- ▶ 1998 年の規制による Paracetamol 中毒についての変化を検討した英国での研究

レビュー対象は 12 報であり、9 つの研究が基準に合致し、3 つの研究はレフリーにより対象に追加することが推奨された。いずれの研究も観察研究であり、1998 年より前と後でのアウトカムが報告されている。多くの研究において、1998 年の法制定後の観察期間は短かった（約 1–2 年）。

7 つの研究はローカルレベル（全般的もしくは部分的）で実施された。3 つの研究のみ Paracetamol と他の薬剤との結果の比較を行なっていた。それぞれの研究で様々な異なるアウトカムが評価されている。肝移植による入院（3 つの研究）、Paracetamol 中毒の重症度

(8つの研究)、施設入院(6つの研究)、死亡率の傾向(3つの研究)、OTC販売(2つの研究)。

補遺 3-Paracetamol 表 1 : 7つの研究アウトカムの比較

研究	実施期間、場所	評価項目
Prince 等 <sup>5)</sup>	1995–1999、フリーマンリバーユニット、ニューキャッスル・アポン・タイン、UK transplant special support authority (UKTSSA)	肝専門家への紹介、移植の依頼、Paracetamol の摂取量、生化学データ、臨床症状
Turvil 等 <sup>6)</sup>	1995–1999、ロイヤルフリー病院、ロンドン、UK	過量投与及び重度の過量投与(アセチルシステインもしくはメチオニン治療)の例数、ベンゾジアゼピン過量投与の例数(コントロール)
Robrison 等 <sup>7)</sup>	1998–1999、ベルファスト地域の5つの一般病院、北アイルランド	Paracetamol の摂取量、Paracetamol の血漿中濃度、肝酵素機能、INR 値、解毒剤の投与
Hawton 等 <sup>8)</sup>	1996–1999; E&W(死亡率)、5つのリバーユニット(イギリス)及び7つの一般病院(イギリス)。UK(売上データ)。	死亡率、肝移植や肝専門家への紹介、過量投与数および摂取錠剤数、血中薬物濃度、プロトロンビン時間、売上データ
Sheen、Dillon <sup>9)</sup>	1995–2000、ナインウェルズ病院、スコットランド	Paracetamol 解析(血漿中濃度)の依頼
Sheen 等 <sup>10)</sup>	1998–2000、UK(売上データ)	アスピリン、Paracetamol、イブプロフェンの売上(全体)
Bateman 等 <sup>11)</sup>	1990–1999、スコットランド	退院率、死亡率
Sheen 等 <sup>12)</sup>	1994–2000、スコットランド	Paracetamol に関する死亡数及び年間発現率
Hughes 等 <sup>13)</sup>	1995–2002、大学病院及びクイーンエリザベス病院リバーユニット、バーミンガム、UK	Paracetamol の過量投与による入院、Paracetamol 誘発性肝毒性による肝専門施設への入院
Donohoe, Tracey <sup>14)</sup>	1997 – 1998、Notional Poisons Information Unit, アイルランド	急性 Paracetamol 過量投与の報告数および錠剤摂取量
Laing 等 <sup>15)</sup>	1996 – 2000、Scottish Poisons Information Bureau, スコットランド	Paracetamol を含む毒性センタへの電話の問い合わせ
Thomas, Jowett <sup>16)</sup>	1998 – 1999、Withybush General 病院、ウェールズ	Paracetamol による過量投与の入院と Paracetamol 以外の過量投与による入院

### 肝専門施設

肝専門施設への紹介者数を検討した3つの全ての研究において、紹介者数の減少が報告された<sup>5, 8, 13)</sup>。

### 中毒の重症度

それぞれの研究で、中毒の重症度を評価する際に異なる評価指標が使用されていた。全体的な傾向として、中毒の重症度の指標に大きな変化は認められなかった。公表されている研究で示された主な結果を以下に要約する。

補遺 3-Paracetamol 表 2 : 中毒の重症度の評価

研究	主な結果
Prince 等 <sup>5)</sup>	過量投与のサイズ、摂取薬物、紹介状における移植基準について重症度を評価した。法律の制定前後で変化は認められなかった。
Turvil 等 <sup>6)</sup>	重症度の減少 (N-アセチルシステインによって測定)、64%が Paracetamol 中毒の重症度をより少なくした。
Robrison 等 <sup>7)</sup>	Paracetamol の摂取量の中央値が 10g から 8g とわずかな減少が報告された。また、血漿中の Paracetamol 濃度は 4–6h (37–27mg/l) と減少した。しかしながら、法律施行後の重度の中毒例数はわずかに変化していることが報告された。(使用した基準が不明確)
Hawton 等 <sup>8)</sup>	Paracetamol の最高血中濃度の平均値に差は認められなかった。わずかに摂取錠剤数の減少が認められた。
Sheen、Dillon <sup>9)</sup>	Paracetamol 解析の陽性結果の例数もしくは肝毒性中毒の可能性が報告された例数はわずかな差であった。
Donohoe, Tracey <sup>14)</sup>	1998 年の Paracetamol 中毒に関する問い合わせ 976 件と 1997 年の 1044 件を比較した ( $P>0.1$ )。48 錠以上を摂取した症例数に統計学的有意差は認められなかった。
Laing 等 <sup>15)</sup>	Paracetamol を 8g 異常摂取した患者の減少は認められない。16g 以上摂取した患者はわずかに上昇していた。
Thomas, Jowett <sup>16)</sup>	重症度の減少 (例数の少ない結果に基づく)、16 錠以上摂取した割合が 68%(n=30) から 51%(n=18) まで減少した。

### 通院

6 つの研究のうち 5 つの研究では、11% から 31% の幅で通院の減少が認められた。ひとつの研究では、規制変更の実施より前に、この変化が認められたことが示されている。

### 死亡率

死亡率に関する結果は、研究によって結果が食い違っている。イングランドとウェールズのデータを用いた研究においては、Paracetamol 単独による死亡は 12% の減少(95% CI 5-34)が認められている<sup>8)</sup>。スコットランドのデータベースを用いた研究においては、研究実施期間である 1990–1999 年において変化は認められなかった<sup>11)</sup>。スコットランドの死亡率の傾向を検討したほかの研究においては、平均で 28 名／年の死亡 (1994–2000) が報告され、1998 年に 20 例まで減少し、2000 年では 31 例に増加している<sup>12)</sup>。

### 売上

新たな法律が施行された後の Paracetamol の売上の変化を検討した研究は 2 つである。2 つの研究とも同じデータセット (製造業者や卸売業者からの OTC 売上) で異なる手法で解析を行っている。いずれの研究も Paracetamol の売上は減少していることを報告している<sup>8,10)</sup>。

### Hawkins 等の文献レビュー<sup>17)</sup>の要約

この文献レビューにおいて、選択基準は 1998 年以降 UK における全ての研究のうち Paracetamol 中毒の少なくともひとつの項目について変化を検討している文献である。

EMBASE, Medline, CINHAL のデータベースを検索に用い、英文論文のみを対象とした。上記条件に合致する文献は 13 報であった。さらに選択された研究の参考文献のレビュー一作業を通じて 4 つの研究を追加した。

これら 17 の研究では、法律変更に伴う Paracetamol 中毒の指標として様々なアウトカムが調査されている：死亡率、肝毒性、入院、売上データ、中毒の重症度

補遺 3- Paracetamol 表 3 : 法律変更に伴う中毒のアウトカム

研究	実施期間、場所	評価項目
Bateman 等 <sup>11)</sup>	1990-1999、スコットランド	退院率、死亡率
Bateman 等 <sup>18)</sup>	1995-2004; スコットランド	死亡率（1995-2003）退院率（1995-2004）
Hawton 等 <sup>8)</sup>	1996-1999; E&W(死亡率)、5ヶ所の肝専門病院（イングランド）及び 7ヶ所の一般病院（イングランド）。英国の売上データ	死亡率、肝移植や肝専門医への紹介者、過量投与数および摂取錠剤数、血中薬物濃度、プロトロンビン時間、売上データ
Hawton 等 <sup>19)</sup>	1997-2001; E&W(自殺) 6ヶ所の肝専門病院（イングランドとスコットランド）、5ヶ所の一般病院（イングランド）、英国の売上データ	死亡率、肝移植および肝専門医への紹介者、非致死性の自家中毒者数、売上データ
Hughes 等 <sup>13)</sup>	1995-2002、大学病院及びクイーンエリザベス病院肝専門部、バーミンガム、英国	Paracetamol の過量投与による入院、Paracetamol 誘発性肝毒性による肝専門施設への入院
Inglis <sup>20)</sup>	1991-2002; スコットランド	死亡と緊急入院
Laing 等 <sup>15)</sup>	1996 - 2000 、 Scottish Poisons Information Bureau, スコットランド	Paracetamol を含む毒性センタへの電話の問い合わせ
Langford 等 <sup>21)</sup>	1998-1999、2002: ウエスト、ミッドランド、英国	高度専門医療部門における、死亡率、入院率、重度過量投与、Paracetamol 中毒による入院
Morgan 等 <sup>22)</sup>	1993-2002 : イングランド、ウェールズ	死亡率、入院率
Newsome 等 <sup>23)</sup>	1992-2001 : スコットランド	Paracetamol による急性肝障害、急性肝不全、予後不良に該当する急性肝不全
Prince 等 <sup>5)</sup>	1995-1999、フリーマン肝専門部、ニューキャッスル・アポン・タイン、UK transplant special support authority (UKTSSA)	肝専門医への紹介、移植の依頼、Paracetamol の摂取量、生化学データ、臨床症状
Robrison 等 <sup>7)</sup>	1998-1999、ベルファスト地域の 5 つ的一般病院、北アイルランド	Paracetamol の摂取量、Paracetamol の血漿中濃度、肝酵素機能、INR 値、解毒剤の投与
Sheen 等 <sup>24)</sup>	1995-2000 : Ninewell 病院、スコットランド	Paracetamol 測定依頼（血清中濃度）
Sheen 等 <sup>12)</sup>	1994-2000、スコットラン	Paracetamol に関する死亡数及び

ド	年間発現率
Sheen 等 <sup>10)</sup>	1998–2000、英国（売上データ）
Thomas, Jowett <sup>16)</sup>	199 – 1999、Withybush General 病院、ウェールズ
Turvil 等 <sup>6)</sup>	1995–1999、ロイヤルフリービー病院、ロンドン、英国

アスピリン、Paracetamol、イブプロフェンの売上（全体）

Paracetamol による過量投与の入院と Paracetamol 以外の過量投与による入院

過量投与及び重度の過量投与（アセチルシスティンもしくはメチオニン治療）の例数、ベンゾジアゼピン過量投与の例数（コントロール）

### 死亡率

17 の研究のうち、8 つの研究において、死亡率がアウトカムとして設定されていた。3 つの研究において、法律の変更に伴って死亡率の減少が報告されている<sup>8, 9, 22)</sup>。ひとつの研究においては、死亡率がいったん減少した後、増加傾向が認められている<sup>20)</sup>。ひとつの研究では、全体的な増加が認められており<sup>18)</sup>、3 つの研究では、法律の変更に伴う死亡率の変化は認められなかった<sup>11, 12, 23)</sup>。

死亡率の解釈には注意が必要である。死亡の記録は単純ではないからである。例えば、仮に複数の薬剤が使用されていた場合に、死亡診断書はどの薬剤が死亡に起因しているかを明確に示してはいない<sup>8)</sup>。

### 肝毒性

7 つの研究において、Paracetamol 中毒による肝移植および/もしくは肝専門施設への紹介がアウトカムとして設定され、Paracetamol パッケージサイズの変更による影響の検討が行なわれた。そのうちの 5 つの研究では、Paracetamol 中毒による肝専門施設への入院率の減少が認められており<sup>5, 8, 13, 19, 21)</sup>、更にそのうちの 3 つの研究では肝移植の件数及び移植依頼の件数の減少が認められている<sup>5, 8, 19)</sup>。残りの 2 つの研究に関して、ひとつの研究では、肝機能検査に大きな違いは認められず<sup>17)</sup>、もうひとつの研究では、Paracetamol 起因の肝障害、急性肝不全、もしくは予後不良に該当する急性肝不全の割合に変化は認められなかつた<sup>23)</sup>。

### 入院率：

7 つの研究のうち、入院状況を検討した 4 つの研究において、Paracetamol 中毒による施設入院は減少したことが認められた<sup>11, 13, 21, 22)</sup>。ひとつの研究では、Paracetamol 過量投与に関連する成人の入院が増加していた<sup>18)</sup>。他の研究においては、はじめは減少傾向であったが、最終的には増加が認められている<sup>20)</sup>。残りの研究では、Paracetamol が関連する入院は減少傾向が認められたが、Paracetamol 以外の過量投与による入院は増加していた<sup>16)</sup>。

### 売上

Paracetamol の売上は、Paracetamol 中毒に対する法律の影響を検討する指標としては、十分な感度を有していないと思われる。2 つの研究において、法律の変更前後における錠剤の売上額の変化に大きな差は認められなかったことが報告されている<sup>8, 19)</sup>。一方他の研究では、法律の施行後 2 年間において、薬剤の売上が減少傾向にあることが報告されている<sup>10)</sup>。

### 中毒の重症度

中毒の重症度は、それぞれの研究において異なる指標として解析されている、例えば、摂取した錠剤数や解毒剤の使用数などである。死亡率や移植などに関するデータ前の段落で既に示したとおりである。3 つの研究において、Paracetamol の血漿中濃度について検討が行なわれており、そのうちの 2 つの研究においては法律変更に伴う大きな差は認められず

8,24)、残りのひとつの研究では減少傾向（統計学的有意差はない）が認められた<sup>7)</sup>。その他の研究では、他の重症度の指標が解析に用いられた。

### 考察

文献レビューを行なった 2 つのセットには 9 つの論文が含まれていた。Morgan 等(2005)には 3 つの追加の研究が含まれており、Hawkins 等(2007)には、8 つの他の研究が含まれていた。両方の文献の筆者は、システムチックレビューのデータに対する限界点を認識していた。ひとつは、それぞれの研究において様々なアウトカム指標が存在することである。そのため、法律の施行が成功したか否かを正確に検討することは困難である。全て研究に共通するような単一のアウトカムは存在しなかった。従って、定量的な解析は不可能であった。加えて、多くの研究ではローカルで実施されるかもしくは少数の病院における実施であった。

ほとんどの研究において、観察期間は法律施行が実施されてから 2 年未満もしくは 2 年までであった。この手法は、新法律が速やかに適応されることが前提となっていた。さらに、短いフォローアップ期間は法施行の長期間の影響を測定するには不十分であり、他の疫学的因子の数によって影響があるような潜在的な短期間の変化を説明するのにも不十分である。また、多くの研究において、法律によって影響のある Paracetamol 調剤と影響のない場合（例えば、処方のみ）との区別ができていない。全ての Paracetamol 調剤を含めることは法律の明らかな効果を減少させる。

これらのレビューを始めてから、最近の BMJ の論文において、UK で実施された中断時系列研究では法律の長期間の有益性について示された<sup>25)</sup>。

### 結論

Paracetamol 過量投与に対する Paracetamol のパッケージの法律変更の影響を測定するために別々に実施した 2 つのレビューにて示されたデータに基づくと、求めたインパクトが認められたかどうかの明確な結論を示すのは非常に困難である。異なるアウトカム測定を調査し、法律変更の影響や成功に対する様々な解釈や結論にたどり着いた。一般的に、Paracetamol 中毒による入院や肝移植は法律変更に伴って減少傾向が認められた。一方、死亡や中毒の程度や売上データ（パッケージサイズの減少を通じて実施したリスク最小化策の成功指標）はより変化する傾向であった。恐らくこの事例研究は潜在的リスクを明らかにするであろう。一方、RMP の目的は初回では明確に定義することができるかもしれない。これらはやや困難であり、リスク最小化活動の効果を評価するための最もよいアウトカムもしくはサロゲート指標に対するコンセンサスが欠如しているかもしれない。

### 【参考文献】

- 1) Hawton K, Ware C, Mistry H, et al. Why patients choose paracetamol for self-poisoning and their knowledge of its dangers. *BMJ*. 1995, Vol. 310(6973): 164.
- 2) Flanagan RJ, Rooney C. Recording acute poisoning deaths. *Foren Sci Int*. 2002, 128: 3-19.
- 3) Gunnell D, Murray V, Hawton K. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: Worldwide patterns of use and misuse. *Suicide and Life-Threat Behav*. 2000, 30(4): 313-326.
- 4) Morgan O, Majeed A. Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review. *J Public Health*. 2005, 27: 12-18.
- 5) Prince M, Thomas S, James O, Hudson M. Reduction in incidence of severe paracetamol poisoning. *Lancet* 2000, 355: 2047-2048.
- 6) Turvill J, Burroughs A, Moore K. Change in occurrence of paracetamol overdose

- in UK after introduction of blister packs *Lancet*. 2000, 355: 2048-2049.
- 7) Robinson D, Smith A, Johnston GD. Severity of overdose after restriction of paracetamol availability: retrospective study. *Br Med J* 2000, 321: 926-927.
  - 8) Hawton K, Townsend E, Deeks J. et al. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self-poisoning in the United Kingdom: before and after study. *BMJ* 2001, 322: 1203-1207.
  - 9) Sheen C, Dillon J. The effect on toxicity and healthcare costs on reducing the size of available acetaminophen pack sizes in the Tayside region of Scotland. *Gastroenterology*. 2001, 120(Suppl. 1): A-228.
  - 10) Sheen C, Dillon J, Bateman N, Simpson K, MacDonald T. Paracetamol pack size restriction: the impact on paracetamol poisoning and the over-the-counter supply of paracetamol, aspirin and ibuprofen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002, 11: 329-331.
  - 11) Bateman N, Bain M, Gorman D, Murphy D. Changes in paracetamol, antidepressants and opioid poisoning in Scotland during the 1990s. *Q J Med* 2003, 96: 125-132.
  - 12) Sheen C, Dillon J, Bateman N, Simpson K, MacDonald T. Paracetamol-related deaths in Scotland, 1994-2000. *Br J Clin Pharmacol* 2002, 54: 430-432.
  - 13) Hughes B, Durran A, Langford N, Mutimer D. Paracetamol poisoning - impact of pack size restrictions. *J Clin Pharm Ther*. 2003, 28: 307-310.
  - 14) Donohoe E, Tracy J. Restrictions on sale of paracetamol in Ireland had no impact on the number of tablets ingested in acute deliberate overdose. (The official Journal of the EAPCCT is the Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.) *J Toxcol Clin Toxicol*. 2001, 38: 251.
  - 15) Laing W, Gordon L, Lee D, Good A, Bateman D. Have the new pack size regulation impacted on UK paracetamol overdose. *J. Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39: 301.
  - 16) Thomas MR, Jowett NI. Severity of overdose after restriction of paracetamol availability. Restriction has not reduced admissions with self-poisoning. *Br Med J*. 2001, 322: 554.
  - 17) Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. *Drug Safety* 2007, 30(6): 465-479.
  - 18) Bateman DN, Gorman DR, Bain M et al. Legislation restricting paracetamol sales and patterns of self-harm and death from paracetamol-containing preparations in Scotland. *Br J Clin Pharmacol*. 2006, 62(5): 573-581.
  - 19) Hawton K, Simkin S, Deeks J et al. UK legislation on analgesic packs: Before and after study of long-term effect on poisonings, *BMJ*. 2004, 329: 1076.
  - 20) Inglis JHC. Restricting sales of paracetamol tablets: effect on deaths and emergency admissions for poisoning in Scotland 1991-2002. *Scott Med J*. 2004, 49(4):142-143.
  - 21) Langford NJ, Aruna RS, Mutimer D et al. The impact of pack size legislation on paracetamol (acetaminophen) poisoning in the West Midlands, UK. *J. Toxicol Clin Toxic*. 2003, 41(4): 419-420.
  - 22) Morgan O, Griffiths C, Majeed A. Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales: an observational study. *J Public Health*. 2005, 27(1): 19-24.
  - 23) Newsome PN, Bathgate AJ, Henderson NC et al. Referral patterns and social deprivation in paracetamol-induced liver injury in Scotland. *Lancet*. 2001,

- 358:1612-1613.
- 24) Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN et al. The effect on the toxicity on reducing the size of available paracetamol pack sizes. Gut 2001, 48 Suppl 1: A105.
  - 25) Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: Interrupted time series analyses. BMJ 2013, 346:f403. <http://www.bmjjournals.org/content/346/bmj.f403>, accessed 1 February 2014.

## 6 Rosiglitazone (INN), Avandia®

薬効薬理	チアゾリジンジオン系のインスリン感受性増強剤。脂肪細胞や筋肉細胞の受容体に作用し血糖を低下させる
効能・効果／適応症	2型糖尿病
追加のリスク最小化の対象となったリスク	鬱血性心不全、心筋梗塞
リスク最小化ツール (追加されたもの)	FDA、製造販売業者に Warning Letter を発出 FDA、患者を巻き込んだアクセス制限プログラムを要請 2011年11月、特別に認可された薬局のみに販売を制限
有効性測定法	入手不可
結論	入手不可

多くの医薬品リスク最小化ツールが新しい重要な医薬品に応用されたことについて、2型糖尿病薬の Rosiglitazone を例として記載する。さらに本事例はリスク最小化ツールが医薬品のライフサイクル全体に与える影響の大きさを示すものである。

### Rosiglitazone (Avandia®)の薬理学的特性

Rosiglitazone はチアゾリジンジオン系のインスリン感受性増強剤である。本剤はペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR- $\gamma$ ) に結合する。本受容体は、脂肪細胞ならびに筋肉細胞に存在する。これらの細胞は本剤によりインスリン感受性が増強され、その結果、血糖レベルが低下する。

### 規制当局の承認(1999-2000年)

FDA は 1999 年 5 月に Rosiglitazone を承認した。FDA のレビューによれば Rosiglitazone を服用した患者群は他の療法群に比べ浮腫の頻度が 2~3 倍増加する傾向を認めた。さらに、服用患者の体重増加、血清脂質への悪影響、長期に渡る心臓への有害な影響について言及した。販売業者は、体重や血清脂質の変化について適切に表示すること、これらの問題点について市販後調査を実施することが承認の条件とされた<sup>(1)</sup>。

欧州の CHMP は 1999 年 10 月には、安全性の懸念に対する回答が不十分として（多数決により）製造販売を許可しなかった。追加の安全性データの提示を受け、2000 年 7 月に、付帯条件付きで製造販売が認可された<sup>(2)</sup>。

Rosiglitazone の使用は主に他の抗糖尿病薬との併用を要する。

CHMP は、およそ 5 件の追跡試験結果 (2900 人、26 週間) から、Rosiglitazone の短期間の安全性は了承したが、鬱血性心不全患者には禁忌とすること、体液の貯留と鬱血性心不全の進展をきたす懸念を製品情報の警告欄に追記することとした。

CHMP は、Rosiglitazone を処方する医師を 2 型糖尿病治療の治療経験を有する医師に限定した。

さらに販売承認所持者（MAH）は、慢性心不全（NYHA 心機能分類 I-II 度）患者に対する二重盲検試験の実施、及び RECORD 研究と名付けられた長期間に渡る心疾患の罹患率と死亡率についての試験実施を義務付けられた<sup>(2)</sup>。

#### 製造承認後の状況と規制当局の施策

**2001 年：**カナダ保健省は Rosiglitazone の服用に伴う 166 件の副作用事例を報告し、そのうち 20 件では心循環系の障害（鬱血性心不全、心不全、浮腫）が生じた<sup>(3)</sup>。

**2002 年：**4 月、FDA は承認後の研究結果から製品情報の警告、使用上の注意欄の記載を変更した。記載は、鬱血性心不全の起因または憎悪をきたす可能性のある体液貯留に関するものであった。異常に急激な体重増加や浮腫あるいは息切れを経験した患者は、症状を医師に報告する。NYHA の心機能分類で III あるいは IV 度の心不全患者は Rosiglitazone の服用を禁止する。心機能の低下が認められた場合は Rosiglitazone の服用を中止する<sup>(4)</sup>。カナダ保健省は上記の FDA の措置に従い、製品情報を改訂した<sup>(5)</sup>。

**2003 年：**欧州 CHMP は、Rosiglitazone を第 2 選択療法として単独使用する適応拡大を認可した。

**2007 年：**8 月、FDA は承認後の有害症例報告をレビューし、Rosiglitazone を含むグリタゾン系薬剤は、患者によっては、鬱血性心不全を起因または憎悪する危険が有るとの Boxed-Warning（黒枠警告）を追加した。

2007 年 6 月の The New England Journal of Medicine に 42 件の臨床試験のメタ解析結果が報告された。Rosiglitazone の服用は、心筋梗塞リスクの明らかな上昇をきたすが、心循環系を起因とする死亡リスクの上昇については、明確な結果が得られなかつた<sup>(7)</sup>。

11 月 FDA は、Boxed-Warning 欄に心臓発作のリスク上昇の可能性を警告する新情報を追加した<sup>(8)</sup>。

10 月、欧州の CHMP は Rosiglitazone のリスク・ベネフィット バランスを新たに評価し、肯定的な評価を確認した。しかしながら添付文書を改訂し、特に、虚血性心疾患有する患者は、個々人のリスクを精査した上で Rosiglitazone を服用する旨が記載された<sup>(9)</sup>。

**2008 年：**EMA/CHMP の Rosiglitazone に対する再評価の結果、製品情報に新たな警告を追加した。虚血性心疾患及び/または末梢動脈疾患の患者は Rosiglitazone の服用を推奨しない。さらに急性冠症候群すなわち狭心症やあるタイプの心筋梗塞を有する患者には禁忌とした<sup>(10)</sup>。

2 月、FDA は心不全や他の心臓疾患の症状を解説する Avandia の患者向けガイドを発行した。

米国糖尿病協会（ADA）と欧州糖尿病研究会（EASD）は合意に基づく声明を発表し、虚血性心不全のリスクあるいは発症している患者は、Rosiglitazone を含むグリタゾン系薬剤の服用には特別の注意を払うことが推奨された<sup>(12)</sup>。Lancet の論説では、Rosiglitazone を 2 型糖尿病患者が服用しないよう忠告するためのガイドラインに似た提言が述べられた<sup>(13)</sup>。

3月、FDAは調査により、FDAに提出した定期安全性報告にいくつかの欠落があったことを見出し、製薬メーカーに警告書を送付した<sup>14)</sup>。12月、FDAは、新規な抗糖尿病治療薬について、長期の心循環系リスクを評価する臨床試験の実施を義務化するようガイダンスを改訂した。

**2009-2010年:**4450名の患者を5~7年追跡調査したRECORD研究の結果が刊行された。Rosiglitazoneの服用は、他の標準的な血糖降下剤の服用者と比較し、心不全のリスクを上昇させること、2型糖尿病の患者、主に女性の骨折リスクを上昇させることが確認された。しかしながら、心筋梗塞に対する影響は不明確であり、Rosiglitazoneは他の標準的な血糖降下剤と比較して、全体として心循環系の罹患率あるいは死亡率のリスクを上昇させないことが示された<sup>15)</sup>。

RECORD研究における心不全症例の詳細な分析により、Rosiglitazoneの心不全リスク上昇が確認された。この報告を掲載した論説では以下の指摘があった、すなわち、Rosiglitazoneは、医薬品の開発と販売において、科学的ならびに倫理的に重大な課題を提起するとともに、米国の規制当局が新たに開発する全ての糖尿病治療薬の心循環への影響を治験に求めるこを含む、重大な結果を引き起こした<sup>16,17)</sup>。

最近の研究報告の出版を受け、ECはEMAにRosiglitazoneの安全性についてレビューすることを求めた。2010年9月にEMAは安全性レビューを完了し、Rosiglitazoneを含む全ての医薬品の承認を中止することを決定した。

2010年9月、FDAはRosiglitazoneを米国市場に残すが、その使用は制限され、REMSに従って使用されることとした。

**2011年:**FDAはRosiglitazoneを入手するための特別プログラムを設定した。11月よりRosiglitazoneは通常の薬局では入手できなくなり、プログラム(Rosiglitazone-Avandia Medicine Access Programme)に参加した患者のみが、特別に認可された薬局に通信販売の購入を申し込んだ場合のみこの薬剤を入手できることとなった。

### 【参考文献】

- 1) [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/99/21071\\_Avandia\\_medr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21071_Avandia_medr.pdf)
- 2) [www.ema.europa.eu/Search\\_document\\_library: EMA/831385/2010.](http://www.ema.europa.eu/Search_document_library: EMA/831385/2010)
- 3) Canadian Adverse Reaction Newsletter. 2001, 11: 3.
- 4) [www.fda.gov/medwatch. 24 April 2002.](http://www.fda.gov/medwatch)
- 5) Canadian Adverse Reaction Newsletter. 2002, 12: 2-3.
- 6) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/021071s027lbl.pdf.](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021071s027lbl.pdf)
- 7) New England Journal of Medicines. 2007, June 356: 2457.
- 8) [http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109026.htm.](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109026.htm)
- 9) [www.ema.europa.eu/Search document library: 484277/2007.](http://www.ema.europa.eu/Search document library: 484277/2007)
- 10) [www.ema.europa.eu/Search document library: 42232/2008.](http://www.ema.europa.eu/Search document library: 42232/2008)
- 11) Avandia Medication Guide  
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugsSafety/ucm085922.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugsSafety/ucm085922.pdf)
- 12) Diabetes Care. 2008, January Vol. 31, No. 1: 173-175.
- 13) Rosiglitazone no longer recommended. Lancet. 2008, 372: 1520.
- 14) [http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2008/ucm1048360.htm.](http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2008/ucm1048360.htm)

- 15) Home PD , Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet. 2009, Jun 373: 2125-2135.
- 16) Komajda M et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. European Heart Journal. 2010, 31(7): 824-831.
- 17) Nissen SE. The rise and fall of rosiglitazone. European Heart Journal. 2010, 31(7): 773-776.

## 7 Natalizumab (INN), Tysabri<sup>®</sup>

薬効薬理	モノクローナル抗体 (mAb)
効能・効果／適応症	多発性硬化症 (MS) , 再発寛解型 (及び, US ではクローン病)
追加のリスク最小化の対象となったリスク	進行性多巣性白質脳症 (PML)。免疫不全症患者にみられる John Cunningham ウィルス (JCV) による中枢神経系の感染症で、死に至ることがある。
リスク最小化ツール (追加されたもの)	US : REMS の施行。強制的な使用制限プログラム、Tysabri Outreach Unified Commitment to Health (TOUCH) によるインフォームドコンセント付きの登録を必須とする制度  その他の地域 : 製造販売後の調査及び登録に伴い、各地の法律や保健医療システムに応じて使用される教育・情報ツール  EU : 患者向け注意カード (Alert Card), 投与開始フォーム／継続フォームの使用の推奨、企業や研究者による承認後の研究や登録制度  バイオマーカー、JCV 血清検査等によるリスクの層別化
有効性測定法	アンケート調査 (医療関係者、患者組織)
結論	効果的なリスクマネジメント手法によってベネフィット・リスクバランスを改善でき、重大なリスクを伴う製品も、厳格なリスク最小化対策を講じるならば、製造販売を継続／再開することができる。公衆衛生の課題の多い分野において、さまざまな利害関係者間の連携が行われており、科学と法規制に関する知識の進歩に貢献している。

### エグゼクティブ・サマリー

Natalizumab は Biogen Idec 社が開発したモノクローナル抗体であり、世界各国で多発性硬化症 (MS) を適応として、また、US ではクローン病 (CD) を追加適応として承認されている。高い有効性を根拠として US で最初に加速承認された後、進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症に関する、稀だが、きわめて重大なリスクが明らかになったため、製造販売は停止された。やがて、この問題について科学的知見が蓄積されると本剤の製造販売は再開されたが、同時に US では、流通コントロールを含む使用制限プログラム (TOUCH) など、広範なリスクマネジメント戦略が導入された。Natalizumab は US 以外の地域でも次々と承認され、製造販売が開始された。ただし、リスクマネジメント戦略は US のそれとは異なり、流通コントロールよりも教育ツールや情報ツールを重視したもので、製造販売後の研究や登録制度によって補足されている。このような相違が生じた理由は、地域によって法制度や保健医療システムが異なることがある。

Natalizumab の市販後臨床経験が増えるにつれて多くの科学的知見が蓄積され、免疫抑制療法の前歴、長期間の投与、バイオマーカー (抗 JCV 抗体) といった危険因子が、Natalizumab

投与患者における PML リスクの層別化に適用可能であることが明らかになった。このことにより、医師と患者が個々の事例に応じて、情報に基づくベネフィット・リスクの判断を行うことも可能になった。更に、Natalizumab に関するリスクマネジメントの取り組みは、たとえば 2011 年 7 月に欧州医薬品審査庁 (EMA) で開催された大西洋両岸諸国による PML ワークショップにみるような、新しい形態による各種利害関係者間の交流への道を開いた。このワークショップでは、薬剤関連 PML のリスク管理を目的とする研究と法規制活動の推進のため、最新の科学的知見と製品知識が参加者の間で透明性をもって共有された。

### はじめに

Tysabri は、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) の治療を適応とした、 $\alpha$ 4 インテグリンを標的とするヒト化モノクローナル IgG4 抗体の Natalizumab を含有する。Tysabri は現在約 70 カ国で RRMS の治療薬として製造販売されており、US ではクローム病 (CD) も適応とされている。

### PML

進行性多巣性白質脳症 (PML) は、免疫不全状態において JC ウィルスにより引き起こされる、中枢神経系の感染症である。数十年前、PML は HIV-1 感染患者における AIDS 診断の決め手の 1 つであった。その後、HIV に対する高活性抗レトロウイルス療法の登場によって PML は稀な疾患となっていたが、今日では免疫調節薬全般、及び Natalizumab を含む一部のモノクローナル抗体の使用に伴って報告されている。PML の病態生理はごく最近までほとんど知られていなかった。しかし、免疫調節薬の使用例における PML の報告が増えて以来、急速に解明が進んでいる。PML は致命的となりうる疾患であり、確認あるいは開発された治療オプションはまだ存在しない。

### 薬事規制上の背景 — 米国<sup>1)</sup>

**2004 年 11 月：** 加速承認。

**2005 年 2 月：** RRMS 患者を対象とした複数の検証的な試験において、投与開始から約 2 年後に 3 例が PML を発症し（2 例は致命的転帰。2 例は MS 患者、1 例は CD 患者）、そのため製造販売が停止された。臨床試験は FDA により差し止められた。それらの試験で Tysabri を平均 17.9 回投与された被験者における PML 症例の報告によると、発症率は 1,000 例あたり約 1 例（95% 信頼区間：0.2-2.8）であった。

**2006 年 2 月：** FDA、臨床試験差し止めを解除。

**2006 年 3 月：** FDA、Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee（末梢・中枢神経関連薬剤諮問委員会）と協議を行う。

**2006 年 6 月：** FDA は諮問委員会の提言に基づき、特別な流通制限プログラム (TOUCH) の適用を条件に、Tysabri (Natalizumab) の製造販売再開を承認した。US では現在、Tysabri のリスク評価・リスク緩和戦略 (REMS) が施行されている。

### TOUCH (Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health) プログラム

Tysabri (Natalizumab) は、TOUCH Prescribing Programme と呼ばれる特別な流通制限プログラムのもとでのみ使用することができる。このプログラムに登録された処方者、点滴施設、及び点滴施設に關係する薬剤師だけが、Tysabri を処方、配布又は投与することを許されている。処方者と患者にとっての TOUCH Prescribing Programme は、MS TOUCH (多発性硬化症患者向け) と CD TOUCH (クローム病患者向け) の 2 つの要素で構成される。MS、CD のいずれかの TOUCH 処方プログラムに登録され、かつ、プログラムに定める条件をすべて満たす患者以外に、Natalizumab を投与してはならない。

TOUCH 処方プログラムへの登録資格として、処方者及び患者は、Natalizumab 療法のリスク（PML やその他の日和見感染のリスクなど）を理解していなくてはならない。処方者には処方情報に記載された情報を理解すること、そして、下記のことを行える能力を持つことが求められる：

- ▶ Natalizumab 投与のベネフィットとリスクについて患者を教育する。患者に患者向け医薬品ガイドを配布し、それを読むよう指導する。患者が Natalizumab による治療に关心を持ったら積極的に質問をすることを奨励する。患者への教育は、登録された処方者が、その処方者の支持を受けた医療関係者が行うことができる。
- ▶ TOUCH の Natalizumab 処方者／患者登録フォームを患者と一緒に精読し、すべての質問に答える。
- ▶ Natalizumab の初期処方プロセスの一環として、TOUCH プログラム登録フォームに患者の署名とイニシャルを記入させ、自らも署名する。署名済み原本を患者の診療録に保存して、コピー1通を Biogen Idec 社へ送付し、1通を患者に渡す。
- ▶ Natalizumab 投与患者に発現した重篤な日和見感染及び非定型感染を、Biogen Idec 社及び FDA の MedWatch プログラムへ報告する。
- ▶ 患者の評価を、初回投与の 3 カ月後、初回投与の 6 カ月後、及びその後は 6 カ月ごとに実施する。
- ▶ 投与を継続すべきかどうかを 6 カ月ごとに判断し、継続する場合は 6 カ月ごとに投与許可を更新する。
- ▶ Tysabri 投与患者の状態報告書並びに投与許可に関する質問票を、Biogen Idec 社へ投与開始の 6 カ月後に提出し、その後も 6 カ月ごとに提出する。

TOUCH プログラムには他に、メーカーによる保険補償や人的資源（患者を支援するケースマネージャー等）の提供などの特別な規程も設けられている。TOUCH プログラムでは、PML に関するデータの収集に加え、Natalizumab 投与中に発現する可能性があるその他の免疫効果についても調査する。主な利点として、医師は薬剤を添付文書に従って使用することを義務付けられ、それを約束する適切な文書に署名しなければならない。投与を受けるすべての患者にモニタリングが実施されるので、分母となるデータは完全であり、正確なリスク算定が行える。FDA はプログラムの検査を行う権限を持ち、検査を定期的に実行するので、データ収集の品質も保証される。

#### 薬事規制上の背景 — 欧州連合 (EU)

Tysabri (Natalizumab) は 2006 年に EU 中央審査方式によって EMA の承認を受け、製造販売許可と同時にリスクマネジメントプラン (RMP) への合意が成立した。この RMP には、医師向け教育資料と患者向け情報 (Alert Card 等) を利用したリスク最小化が含まれていた。

EU のすべての処方者に、製造業者からリスク最小化パックが送付される。パックの内容は、法律で規定された製品特性概要 (SmPC、EU の添付文書)、患者用情報 (Package Leaflet) のほか、次のようなリスク最小化資料である：医師向け情報及び管理ガイドライン、患者向け Alert Card (処方医が初回診察時に患者に手渡す)。

US の状況とは異なり、流通コントロールプログラムを EU 全体に適用することは、法的視点からみてより複雑である。しかし EU には、Natalizumab 投与患者を対象とした承認後の研究・試験や登録制度が、企業主導によるもの、独立した研究者によるものを合わせて多数存在する。登録制度の目的は主に安全性データの収集であり、それには PML 症例の発見も含まれる。

製造販売後の使用において PML の発症が継続的にみられることがから、EMA 及び欧州医薬品委員会 (CHMP) は 2009 年 10 月、第 20 条付託手続き (referral procedure) による Natalizumab のベネフィット・リスクレビューを開始した。このレビューの結果、Natalizumab の RMP と EU 添付文書 (SmPC) に新しく、ベースライン時及び年 1 回の MRI の実施が定められ、PML の徵候 (患者の気分の変化等) が追加されたほか、投与が長期にわたるほど PML のリスクが高まることを踏まえ、医師は投与開始 2 年後にベネフィット・リスクのレビューを行うことになった。この 2 年後のレビューの際、患者は投与を継続する前に PML のリスクについての説明を受ける。また、患者は投与開始前にも、2 年後の PML のリスクについて説明を受ける。同意文書の使用を法的に強制できるのは、EU の場合、臨床試験の時だけである。そこで、投与継続への同意文書を取得することに最も近い代替案として、投与の開始・継続時に用いるテンプレート化された用紙を提供し、患者と医師がベネフィットとリスクについて話し合う助けとすることになった。

#### 大西洋両岸諸国による PML ワークショップ<sup>2)</sup>

これは安全性上の問題があるケースへの新しい取り組み手法であり、2011 年 7 月、EMA にて開催された。参加者は EU、US、その他の地域の規制当局、製薬会社、臨床医、神経学者／PML の研究者、患者組織である。数種の医薬品について報告された PML 症例の詳細などの情報が自由に交換された。議論された主な領域の 1 つは、Natalizumab の投与期間、免疫抑制療法歴及び JC ウィルス血清検査に基づく、新しいリスク層別化アルゴリズムの使用であった。この内容は後に、Natalizumab の添付文書／SmPC に盛り込まれ、文献により発表された<sup>3)</sup>。

PML ワークショップによるもう 1 つの新しい試みは、PML コンソーシアムの設立である。コンソーシアムは現在、Natalizumab を含む各種モノクローナル抗体投与患者における PML 症例の科学的データを収集中である。コンソーシアムでは製薬会社数社が協力し、データを共有して、さまざまな医薬品の副作用として発現する PML に関する知識の充実を図っている。

#### 臨床モニタリングと臨床管理

中心は医師が行う臨床モニタリングであり、新たな症状の患者自身によるレビューと、MRI を用いた画像診断によって補足される。PML の疑いが生じた場合は PML の診断 (又は除外) のため、JC ウィルス DNA の有無を調べる脳脊髄液 (CSF) 検査を実施する。

PML が疑われる場合は Natalizumab を中止し、血漿交換法により、薬物を積極的に中枢神経系から除去する。一部の患者は免疫再構築症候群 (IRIS) を発現するが、副腎皮質ステロイドの全身投与で治療可能である。最近になって特定された Natalizumab に伴う PML 発症の危険因子には、抗 JCV 抗体検査で調べる特異的バイオマーカーの発現がある。血清検査陽性の患者は PML のリスクが高く、これに長期間の投与 (2 年以上)、免疫抑制療法の前歴という 2 つの因子が加わると、リスクは更に増加するとみられている。このリスク層別化アルゴリズムの概要を、US 処方情報 (USPI)<sup>4)</sup> から表 1 に転載した。この情報は、EU におけるすべての Tysabri 処方者に配布される医師向け情報及び管理ガイドラインにも収録されている。

補遺 3 - Tysabri 表 1 : 進行性多巣性白質脳症の推定発症率

抗 JCV 抗体陽性**		
Tysabri 投与期間*	免疫抑制剤使用歴なし	免疫抑制剤使用歴あり
1~24 カ月	<1/1,000	2/1,000
25~48 カ月	5/1,000	11/1,000

注:2012年9月5日時点の製造販売後のPML症例データと, 2012年8月31日時点のTysabri使用データに基づく。

\*投与期間が4年を超える患者のデータはきわめて少ない。

\*\*抗 JCV 抗体陽性患者のリスクは, Tysabri を投与される MS 患者の 18% が免疫抑制療法歴を有し, 55% が抗 JCV 抗体陽性であるという仮定に基づいて推定された。

#### 地域による違い

Tysabri (Natalizumab) のリスク最小化の諸相について, 地域ごとの施策の違いを, US と EU に焦点を絞って表 2 にまとめた。

補遺 3-Tysabri 表 2 : US と EU のリスク最小化の比較

	US	EU
患者への説明に関する特別な留意事項	枠囲い警告	なし
インフォームドコンセント	あり (TOUCH)	なし : SmPC は, PML のリスクについて投与開始前と 2 年後に患者に説明することを求めている。
リスクの層別化	あり : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 抗 JCV 抗体の状態</li> <li>▶ 投与期間 &gt; 2 年</li> <li>▶ 免疫抑制剤使用歴</li> </ul>	あり <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 抗 JCV 抗体の状態</li> <li>▶ 投与期間 &gt; 2 年</li> <li>▶ 免疫抑制剤使用歴</li> </ul>
臨床モニタリング・アルゴリズム	ベースライン時のガドリニウム増強 MRI (疑わしい臨床所見を認めた時には再実施) ; JCV ウィルス DNA を認めた場合は投与を中止し, 脳脊髄液検	ベースライン時の MRI (投与前 3 カ月以内); 年 1 回の MRI, 症状 (認知 / 精神症状) が現われた場合は随時実施 ; JCV ウィルス DNA を認めた場合は投与を中止し, 脳脊髄液検査を行

	査を行う。	う。
血清（抗 JCV 抗体）検査	ベースラインと 6 カ月後(ベースライン時に陰性の場合)の検査結果を考慮する。一度陽性であれば、常に陽性とみなす。	投与前に抗 JCV 抗体の状態を検査。陰性の場合、6 カ月ごとの再検査を推奨。SmPC ではリスク算定の資料として、医師向け情報及び管理ガイドラインを参照。
教育 — 医療関係者、患者	TOUCH REMS 患者向け医薬品ガイド	医師向け情報及び管理ガイドライン、患者用情報（Package Leaflet）、患者向け注意カード（Alert Card）、投与開始／継続フォーム。
流通制限	あり	なし
登録制度／PASS（市販後薬剤疫学的調査等）	TOUCH（完全補償）	あり（部分補償）。治験依頼者が関与しないものもある。

### 結論 — 要点のまとめ

Tysabri (Natalizumab) のリスクマネジメントの経験からは、幾つかの重要な知見が得られている。

- ▶ 効果的なリスクマネジメント手法によってベネフィット・リスクバランスを改善でき、重大なリスクを伴う製品も、厳格なリスク最小化対策を講じるならば、製造販売を継続／再開することができる。
- ▶ リスク最小化・緩和戦略がどの程度厳格に実行されるかは、各国／地域の法規によって異なる。しかしながら、公開された情報を見る限り、そうした取り組み方の違いが地域レベルで公衆衛生に異なる影響をもたらすという、明らかなエビデンスは存在しない。
- ▶ 科学知識の進歩によってリスク層別化の手法が見いだされ、今日では Tysabri (Natalizumab) の添付文書／SmPC にも記載されている。この層別化は、各種の危険因子と 1 種類のバイオマーカー（血清中の JCV）を組み合わせて行われており、医師や患者はこれを参考することで、個々の症例の PML 発症リスクを推定・検討し、十分な情報に基づいて治療を決定することができる。
- ▶ 公衆衛生の課題の多い分野において、さまざまな利害関係者間の連携が行われており、科学と法規制に関する知識の進歩に貢献している。

### 【参考文献】

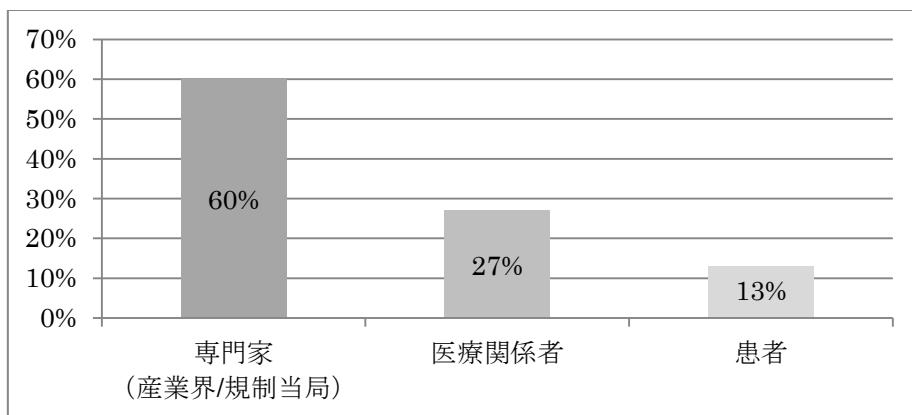
- 1) Information on Natalizumab (marketed as Tysabri)  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107198.htm>, accessed 29 January 2014.
- 2) Transatlantic workshop on Drug-related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): Workshop Proceedings. MA/674403/2011. 2011, September Rev. 1.

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/09/WC500111562.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500111562.pdf), accessed 29 January 2014.
- 3) Bloomgren G, Richman S, Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. New England Journal of Med. 2012, 366(20):1870-1880.
  - 4) U.S. Prescribing Information (USPI), Tysabri, Highlights of prescribing information, Ref. ID: 3422104, 2013, Table 1: 5, [http://www.tysabri.com/pdfs/161061-13\\_PI.pdf](http://www.tysabri.com/pdfs/161061-13_PI.pdf), accessed 8 April 2014.

## 補遺 4 広範な利害関係者からの意見収集 －アンケート調査

〈利害関係者からの広範な意見・情報提供についてのアンケート〉は、2012年3月にデンマーク、コペンハーゲンで開催された医薬品情報協会（Drug Information Association : DIA）の年次ヨーロッパ大会において、「Risk(y) Business! リスク最小化プラン策定への利害関係者の対話型参画」と題するセッションで実施されたものである。

このセッションでは、医薬品の使用に伴うリスクを最小化するための国際統一リスク管理ツールキットについて、その利用法と内容を評価するという目的で、聴衆を対象とするリアルタイムの調査が行われた。リスク最小化のツールや戦略の実行可能性と有効性を確認するために、出席した計188名の利害関係者に、それらのツールや戦略の策定と導入についての意見提供が求められた。アンケートの第1問では、聴衆のそれぞれが専門家（製薬会社、規制当局を含む）、医療関係者（healthcare provider : HCP）、患者の内、どの立場で回答するかが確認された。結果は回答者の所属集団として図1に示した。回答者は、複数の選択肢から答を1つだけ選択すること、第1問で選んだ自身の立場ですべての質問に答えることを求められた。アンケートの各質問への回答率は表1のとおりである。



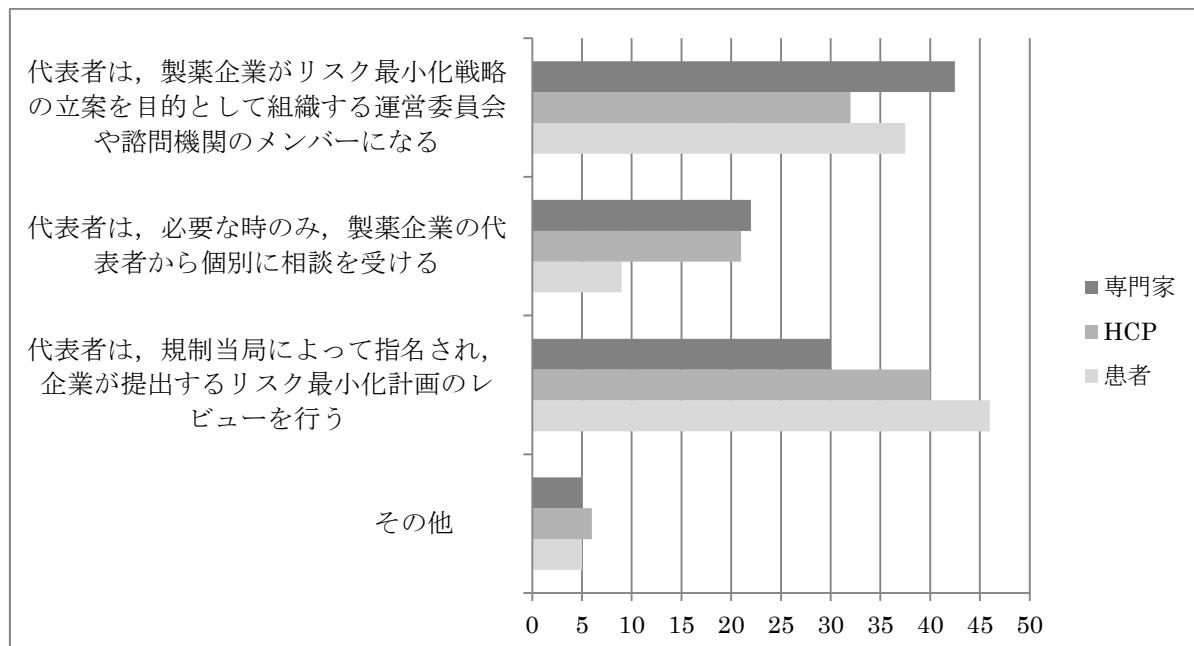
補遺4-利害関係者へのアンケート 図1：所属集団

補遺4-利害関係者へのアンケート 表1：質問別回答率

質問	有効な回答	無回答又は無効な回答	有効回答率
1 あなた自身はどのグループを代表しているとお考えですか？	184	4	98%
2 利害関係者（医師、薬剤師、患者）の代表は、リスク最小化活動の策定にどのように関与するべきだと思いますか？	174	14	93%
3 リスク最小化プログラムに意見や情報を提供する利害関係者（医師、薬剤師、患者）の代表は、どのように選ばれ、訓練され、対価を受けるべきだと思いますか？	176	12	94%
3a. 利害関係者〈医師〉グループの代表者は、いつ（又は、どの時点で）、リスク最小化戦略の策定に意見や情報を提供すべきだと思いますか？	166	22	88%
3b. 利害関係者〈薬剤師〉グループの代表者は、いつ（又は、どの時点で）、リスク最小化戦略の策定に意見や情報を提供すべきだと思いますか？	182	6	97%
3c. 利害関係者〈患者〉グループの代表者は、いつ（又は、どの時点で）、リスク最小化戦略の策定に意見や情報を提供すべきだと思いますか？	188	0	100%
4 地域の利害関係者（医師、薬剤師、患者）の代表は、どのように選ばれるべきだと思いますか？	184	4	98%

## 利害関係者へのアンケートの結果

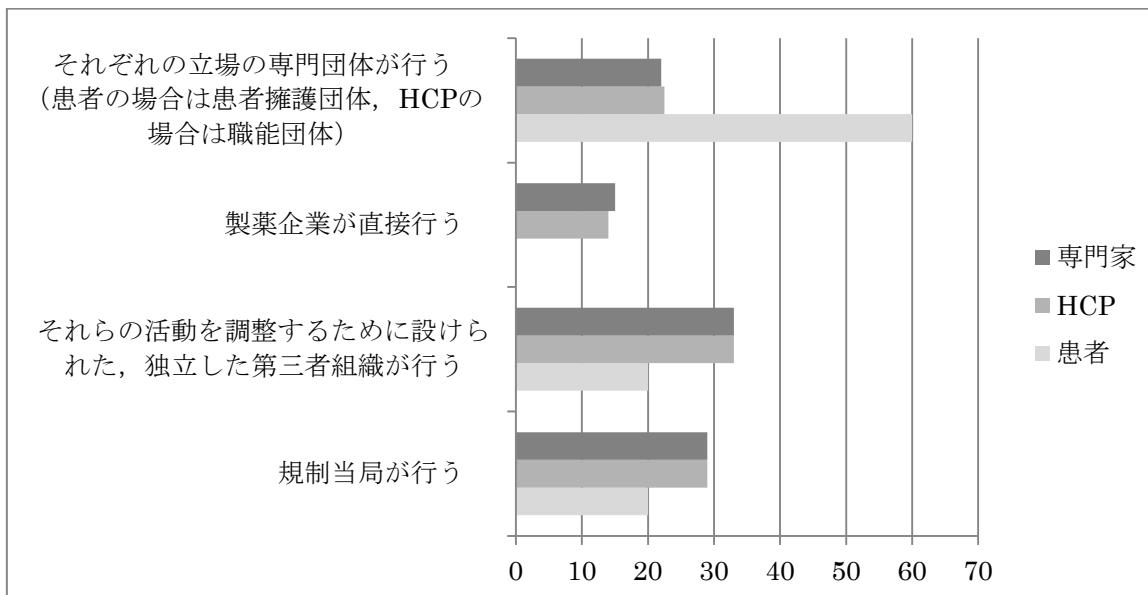
Q : 利害関係者（医師、薬剤師、患者）の代表の、リスク最小化活動の策定への参画。



補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 2 : 利害関係者の計画策定への参画

結果：どの利害関係者（専門家、HCP、患者）グループでも、RMP の策定については 2 つの答が多数を占めた。つまり、製薬企業／販売承認取得者（MAH）の運営委員会や諮問機関のメンバーになるか、又は、規制当局によって指名されるかである（患者グループでは後者の答がやや多かった）。必要時の相談に応じるという回答は比較的少なかった（専門家と HCP の 20%，患者の 10%）。利害関係者の約 5% は、それ以外の方法によって関与すべきだと考えていた。

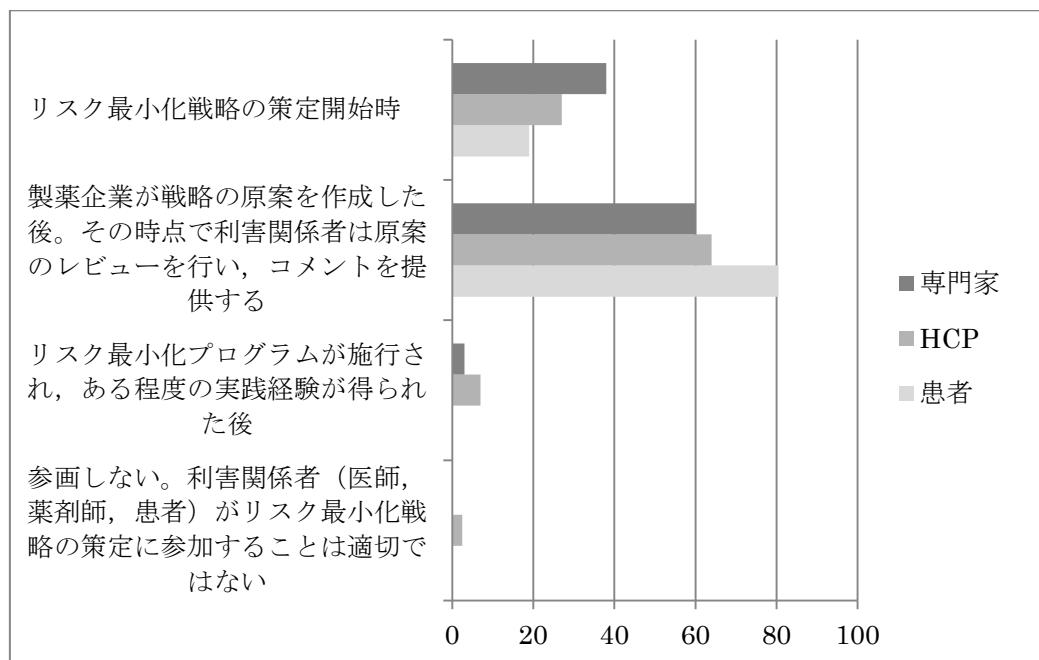
Q:リスク最小化プログラムに意見や情報を提供する利害関係者（医師、薬剤師、患者）の選択、訓練、及び対価。



補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 3：利害関係者の選択、訓練、対価

結果：患者グループでは、専門団体がこれらの活動を統轄すべきだと約 60% が考えており、製薬企業／MAH が直接関与することを望む回答は皆無であった。他の利害関係者（専門家、HCP）の回答は、専門団体、MAH、独立した第三者組織、規制当局が、ほぼ同じ比率であった。第三者組織には、他の選択肢に比べてやや多くの票が集まった。

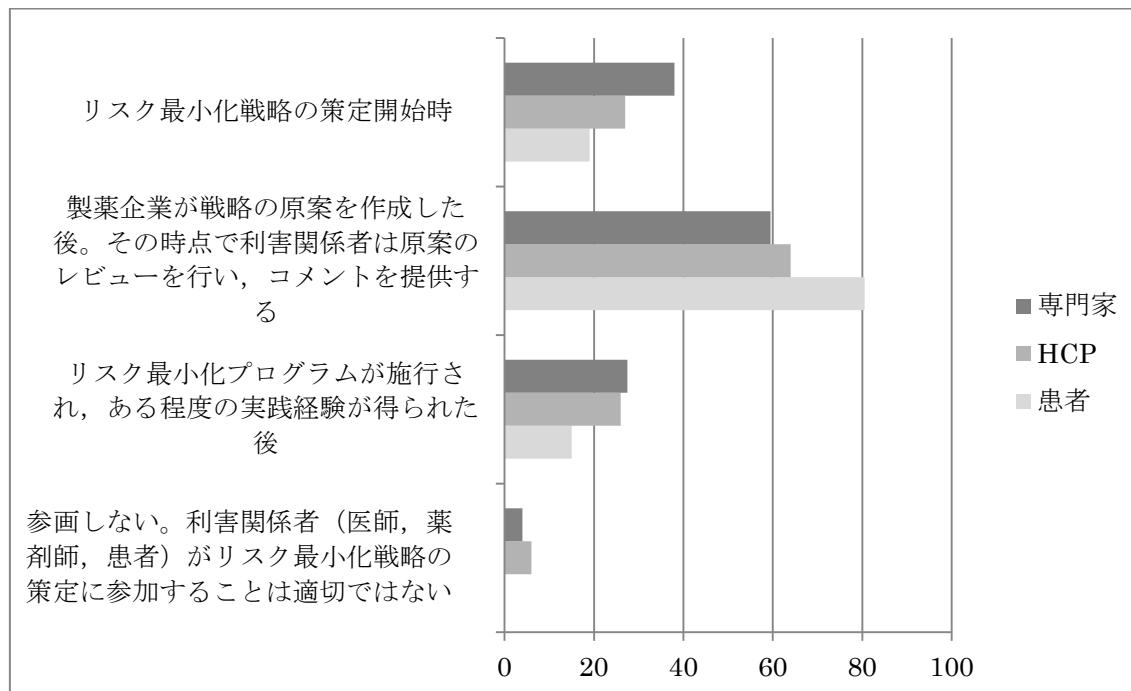
## Q：医師がリスク最小化戦略の策定に参画するタイミング



補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 4：医師が参画するタイミング

結果：回答者の大多数（専門家の約 60%，HCP の約 65%，患者の約 81%）は、医師は MAH が戦略の原案を作成した後に意見や情報を提供すべきだと考えていた。医師はリスク最小化戦略の策定開始時に意見や情報を提供すべきだと答えた専門家、HCP、患者はそれに比べて少なかった（約 18~28%）。医師はリスク最小化プログラムの施行後に参画すべきだという回答はきわめて少なく、医師は策定にまったく参加すべきではないという回答はほとんどなかった。

## Q：薬剤師がリスク最小化戦略の策定に参画するタイミング

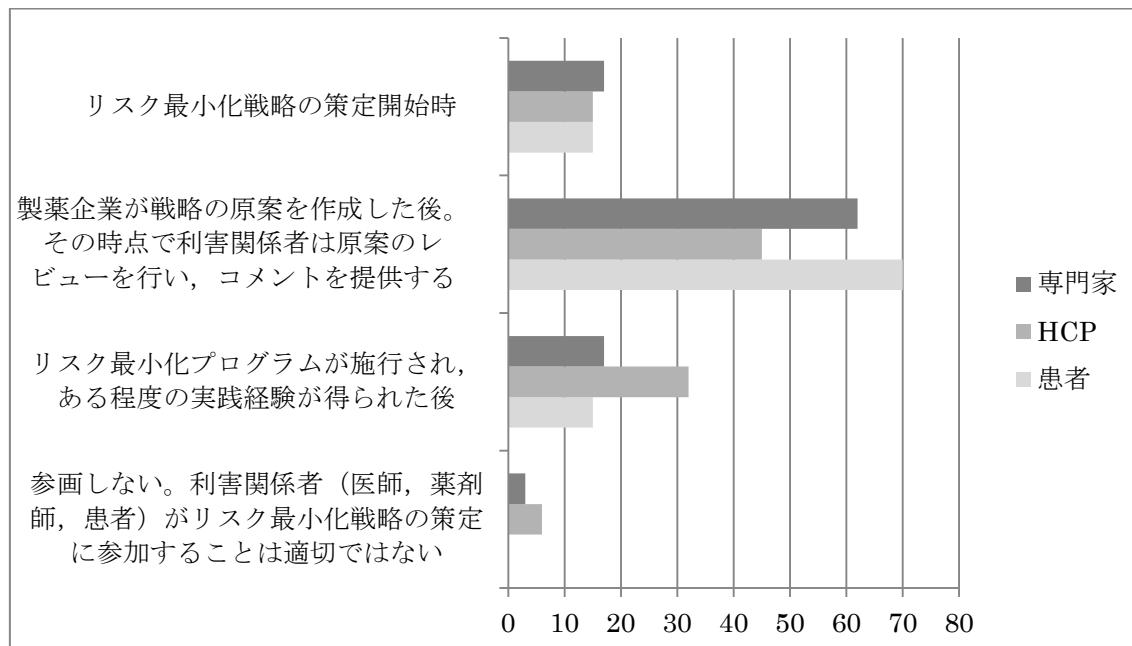


補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 5：薬剤師が参画するタイミング

結果：図 3a の結果と同様、聴衆の大多数（専門家の約 48%, HCP の約 53%, 患者の約 74%）は、薬剤師は MAH が戦略の原案を作成した後に参画すべきだと考えていた。一方、専門家、医療関係者、患者とも、ほぼ同数ずつが、薬剤師が策定開始時に関与すべき、あるいはリスク最小化戦略の施行後に関与すべきだと回答した。

リスク最小化戦略に薬剤師を参加させるべきではないという意見は、最も少数派であった。

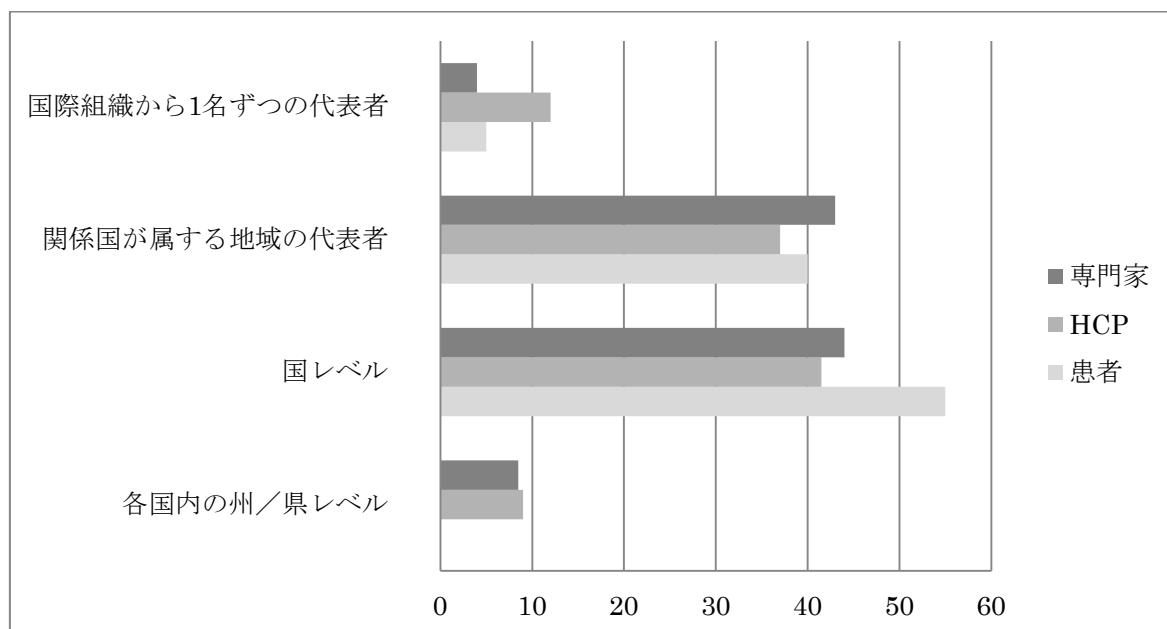
## Q：患者がリスク最小化戦略の策定に参画するタイミング



補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 6：患者が参画するタイミング

結果：ここでも、圧倒的多数（専門家の約 63%， 医療関係者の約 45%， 患者の約 70%）が、患者は MAH が戦略の原案を作成した後に参画すべきだと考えていた。リスク最小化戦略の策定開始時という回答と、RMP 施行後という回答は、ほぼ同数ずつであった。少数の専門家（約 3%）と医療関係者（約 6%）は、リスク最小化戦略の策定への患者の参加に反対であった。

Q：利害関係者（医師、薬剤師、患者）の地域代表の選出法。



補遺 4-利害関係者へのアンケート 図 7：利害関係者の地域代表の選出法

結果：利害関係者（医師、薬剤師、患者）の地域代表の選出法。聴衆の大多数（専門家、HCP、患者全体の 90%超）は、利害関係者の地域代表の適切な選出法として、地域レベルか国レベルのいずれかを選択した。残る 10%未満の回答者が、利害関係者の地域代表の適切な選出法として、国際組織から 1 名ずつ、又は各国内の州／県レベルから選ぶべきだと考えていた。

## 補遺 5リスク最小化プログラムの有効性を評価するための チェックリスト

本報告書の第 5 章で説明したとおり、本チェックリストには、リスク最小化プログラムの有効性評価において、治験実施計画書にて検討すべき最も重要なポイントを要約した。

### 治験実施計画書のレベルで検討すべきポイント

- ▶ 当該試験に適用される規制要件を検討しているか？

### リスク最小化プログラムのレベルで検討すべきポイント

- ▶ 最小化すべきリスクが、関連する規定文書（RMP、REMS など）に沿って、治験実施計画書で明確に特定されているか？

たとえば、「肝毒性」という用語は、かなり曖昧な医学的説明であるのに対し、「肝不全」という用語は明確な診断名である。二つの用語のいずれを用いるかによって、リスク最小化プランの有効性評価に必要な症例数は異なる。

- ▶ リスク最小化プログラムの目標を明確に記載しているか？

行動の変化によって目標が得られるか？

- ▶ 試験の評価項目を明確に規定しているか？

治験依頼者は本試験の評価項目を明確に規定しているか？また、その評価項目はリスク最小化プログラムの目標と一致しているか？安全性関連で注目するアウトカム（評価項目）を選択した根拠は何か？罹患率又は死亡率の評価項目は行動の変化を反映し得るものであるか、また有効性を証明することは可能か？副次的選択肢として、安全性の複合評価項目又は代理評価項目（併用処方のレベル、バイオマーカーなど）を選択することに正当な理由はあるか？

- ▶ 現在検討中の医薬品の総合的なベネフィット・リスクを踏まえると、有効性の基準値（すなわち機能の評価尺度）は臨床的に適切であり、かつ達成可能であるか？

- ▶ 有効性を証明するために比較検討の実施を予定しているか？

- ▶ 治験依頼者は治験デザイン及び／又は統計解析計画書に関する規制当局の意見入手しているか？

規制当局の考えは地域ごとに異なる場合があることを検討に入れて、当局の意見をできる限り取り入れているか（規制当局との早期の意見交換が推奨される）？治験デザイン及び統計解析計画書に関するフィードバックに加えて、中間解析で報告するデータ（下記参照）、及びこの種の報告を規制当局に報告する時期を明らかにすること。

- ▶ （中間）解析の時期を検討しているか？

選択した評価項目、及び各時点の症例数を踏まえて、中間解析ではリスク最小化プログラムの期待される有効性をどのように合理的信頼性もって証明するのか？

- ▶ 世界、地域（複数の地域）、国（複数の国）のいずれのレベルで有効性を評価する予定であるのか？

関連諸国は医療制度の点で類似しているか？解析に際して、関連諸国をクラスター化することは正当化されるか？（中間）解析にあたって、階層的（国家～世界など）アプローチを検討しているか？

- ▶ リスク最小化プログラムに、一つ又は複数のリスク最小化介入を取り入れているか？

各リスク最小化介入の成功の可能性を、患者や医療制度に対する負担の面から検討しているか？すべての介入を適切に説明しているか？介入は利用者にとって利用しやすいか（たとえば、利用者の視点から容易であるか）？

#### 各介入レベルで検討すべきポイント

- ▶ 各介入に関与する利害関係者、及び各介入の受け手（「リスク最小化対象」）を明確に定義しているか？

介入の対象となる主要利害関係者を明記すること。主要利害関係者とは患者、医療専門家（HCP）〔薬剤師、医師（一般開業医、専門医）、看護師など〕、及び／又はその他の者と考えられる。

- ▶ 介入の際に使用を予定しているコンテンツ（教材など）及び／又はツール（パーソナルコンピュータ、タッチパッド、又はスマートフォンなどのインターネットツール）は適切な利害関係者／利用者によって検証／試験されているか？

介入によって、正確な教育が実施され、適切な行動が奨励される予定であるか？介入によってもたらされる情報や知識は、介入の特定の内容・目的とどの程度一致しているか？言語の翻訳は正確かつ完全であるか？内容や手段を改善するため利害関係者の提案案を検討に入れているか？利用を奨励するにあたり、提案したツールは十分であるか（たとえば、ツールは利用者にとって利用しやすいか）？

- ▶ 実施の適合度を評価するプロセス指標を検討しているか？

リスク最小化活動の構成要素と内容をどのように最適化するのか？

以下のパラメータを適切に検討しているか？

－**曝露**：適正な量の介入を適正な人々に対して行ったか？利害関係者に介入が送られ、利害関係者は介入入手したか？いずれかのサブグループが過少表示されていたり、過大表示されていたりしていないか？利害関係者は介入の内容を読んで記憶したか？介入における利害関係者の役割が十分理解されているか？

－**採用（利用）**：介入の実施に同意した利害関係者は、どの程度まで実際に介入したのか？「医療現場」ではツールのどの部分が定期的に利用されるのか？

－**頻度**：当初意図した受け手に規定した頻度で一貫して介入が実施されたか？

－**維持／継続期間**：規定した期間に一貫して介入が実施されたか？介入において各利害関係者の貢献が経時的に持続したか？紙又は電子的な備忘録が必要であるか？

- ▶ 治験実施計画書の版（version）管理を実施しているか？

## 補遺 6 ワクチンのリスク最小化

CIOMS WHO のワクチンの医薬品安全性監視に関するワーキンググループは、ワクチンの医薬品安全性監視の用語の定義と適用についての報告（2012）を公表した。この報告には、ワクチンの医薬品安全性監視及びワクチン接種後の有害事象（AEFI）の一般的定義が含まれている。本報告書では、ワクチンの医薬品安全性監視について検討すべきポイントを検討する。この補遺 6 では、CIOMS/WHO のワクチンの医薬品安全性監視に関する作業部会の報告に規定された概念と用語に基づき、リスク最小化に関するワクチンと他の医薬品との違いに焦点を当てて、ワクチンのリスク最小化に特有の検討すべきポイントについて検討する。

ワクチンのベネフィット・リスクバランスは、他の医薬品のベネフィット・リスクと根本的に異なっている。その理由は、通常、ワクチンは既存疾患の治療が目的ではなく、予防を目的として健康な人に投与するものであり、公的プログラムの下で集団に広く投与されることが多く、政府機関によって義務付けられることさえあるからである。更に、特定されたリスク、潜在的リスクに加えて、不足情報を大規模集団や特別な集団から収集する必要があるという点から考えて、ワクチンは他の医薬品のリスクとは異なる特有のリスクを伴っている。他の医薬品と比べて、ワクチンは一般社会／地域社会から生じる懸念、地域社会で働いている医療関係者の懸念、若しくはワクチン接種対象集団に属している人々、個々のワクチン接種者、またはその家族／介護担当者の懸念にさらされる。したがって、あらゆる安全性上の懸念（評価を託されている人とは別の人々が抱く懸念を含む）を検討する包括的リスク評価が不可欠である。エビデンス、不確実性、感情を検討するにあたり、ワクチンのリスク最小化の核となるのは、リスクコミュニケーションである。

ワクチンは複雑な生物起源由来医薬品であり、多種多様な抗原、生物体、アジュバント及び他の添加物（保存剤、安定剤、抗凝集剤など）を含み、それぞれの要素は、特殊な安全性上の関連性を有している可能性がある。品質、保護作用、安全性に対して、製造工程におけるバラツキや（たとえわずかであったとしても）変化が影響を及ぼしていると考えられる。ロット情報は極めて重要である。

補遺 6 は、リスク最小化におけるワクチンと他の医薬品との違いについて、下記のリスク別に構成した。

- ▶ ワクチン成分に関連したリスク（第 1 項）
- ▶ 生来の疾患に対するワクチンの影響に関連したリスク（第 2 項）
- ▶ ワクチンの使用に関連したリスク（第 3 項）

各リスク事例、及びそのリスクの検討に利用されるリスク管理／リスク最小化ツールを提示する。これらの事例は網羅的なものではない。表には、検討中の特定リスクに対して最も有益な、ワクチン特有と考えられる事例を取り上げた。補遺の最後に、ワクチンのリスク最小化に関する情報提供のためのリスクコミュニケーションについて考察を述べた（第 4 項）。

## 1 ワクチン成分に関連したリスク

ワクチンは生物学的起源に由来しているため、生物活性物質が含まれている可能性がある。この生物活性物質は、免疫反応を誘導したり、予防したりする目的で意図的に含有させている場合もあれば、ワクチン製造中に偶発的に含有される場合もある。また、ワクチンには、免疫反応を改善するためのアジュバント、保存剤、安定剤も含まれている可能性がある。

### ・ 生ワクチン

生ワクチンは細胞性免疫と体液性免疫を誘導して、長期的保護作用をもたらすため、集団免疫の产生も可能である。しかしこのような有益性は、ワクチン接種者又は接触者が免疫不全患者または免疫正常者であるかを問わず、ワクチン株による疾病リスクとのバランスを取る必要がある。ワクチン株の潜在的病原性、弱毒化の程度、宿主の免疫の状態に応じて、疾患が発現する可能性がある。考えうるシナリオを以下に考察する。

#### シナリオ：免疫不全状態のワクチン接種者に対するワクチン接種

##### 事例

- ▶ MMR ワクチン接種後の麻疹性肺炎<sup>①)</sup>
- ▶ 痘瘡ワクチン接種後の進行性種痘疹<sup>②)</sup>
- ▶ BCG ワクチン接種後の播種性BCG<sup>③)</sup>
- ▶ 経口ポリオウイルスワクチン（OPV）接種後のワクチン関連麻痺性ポリオ（VAPP）<sup>(4)</sup>
- ▶ 黄熱病ワクチン接種後の内臓向性疾患又は神経疾患<sup>(5)</sup>

##### 考えうるリスク管理／リスク最小化ツール

- ▶ 免疫不全と判明している患者に対するこれらのワクチン接種の禁忌
- ▶ これらの患者に対する代替ワクチンとして非生ワクチン接種〔OPV の代わりに不活化ポリオウイルスワクチン（IPV）を接種することなど〕

#### シナリオ：免疫状態が正常なワクチン接種者に対するワクチン接種

##### 事例

- ▶ 占部株おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎<sup>(6)</sup>
- ▶ アカゲザルロタウイルスワクチン接種後の重積症（機序不明）<sup>(7)</sup>

##### 考えうるリスク管理／リスク最小化ツール

- ▶ 市場からの撤退、又は選択的使用（ベネフィット・リスクバランス及び代替ワクチンの使用可能状況に応じて）
- ▶ 本集団に対する代替ワクチンとして非生ワクチン接種（可能な場合）
- ▶ 新規ワクチン開発段階で新規技術（逆方向遺伝学の利用など）を用いて開発したか、又は入手可能な更なる弱毒化株との交換

### シナリオ：ワクチン接種者から免疫不全状態の接触者へのワクチン株の伝播

事例
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ OPV 接種後の VAPP<sup>4)</sup></li> <li>▶ 痘瘡ワクチンを接種した局所部位に接觸した免疫不全患者における種痘疹<sup>8)</sup></li> </ul>
考えうるリスク管理／リスク最小化ツール

<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 免疫不全患者との密接な接觸が考えられるワクチン接種者の場合、本ワクチンを禁忌とし、可能であれば不活化ワクチンを接種する。</li> <li>▶ ワクチン接種後の一定期間（ワクチンウイルス排出に関する既知の感染期間）は免疫不全患者との接觸を避ける。</li> <li>▶ ワクチン接種者が発疹を発症した場合（水痘ワクチン接種後など）、免疫不全患者との接觸を避ける。</li> </ul>
---

### シナリオ：ワクチン接種者から免疫状態が正常な接觸者へのワクチン株の伝播

事例
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ OPV 接種後の VAPP。OPV で証明されているように、ワクチン株がより毒性の強い株へと突然変異する可能性がある<sup>4)</sup>。</li> <li>▶ 免疫状態が正常である患者に対するワクシニアウイルスの二次伝播及び三次伝播が報告されているが、本疾患は概ね自己制御される<sup>9)</sup>。</li> </ul>
考えうるリスク管理／リスク最小化ツール
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ワクチン接種率の改善（集団内の易感染性患者数減少のため）</li> <li>▶ 代替ワクチンとして非生ワクチン接種（可能な場合）（IPV など）</li> <li>▶ 新規ワクチン開発段階におけるワクチン技術の改善</li> </ul>

#### ・ 外来性物質

外来性感染性物質は、「生物起源由来医薬品の製造時に誤って混入した微生物〔細菌、真菌、マイコプラズマ／スピロプラズマ、マイコバクテリウム、リケッチャ、ウイルス、原虫、寄生虫、伝播性海綿状脳症（TSE）因子など〕」と定義されている<sup>10)</sup>。外来性感染性物質を検出する最近の手法は、極めて少量のウイルスやウイルス DNA を検出することが可能である。現在の手法は多種多様な重複戦略に依存しているが、必ずしもすべての潜在的外来性感染性物質に対して、検出手法の義務付けや適用が行われているわけではないため、外来性感染性物質が存在しないことを完全に保証することはできない。

外来性感染性物質の潜在的影響は、結果として疾患（癌を含む）がもたらされるか否かに関わらず、感染症である。

事例
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ IPV におけるシミアンウイルス 40 (SV40)<sup>11)</sup></li> <li>▶ 鶏卵培養ワクチンにおけるトリ内在性レトロウイルス (EAV) の非感染性欠陥粒子<sup>12)</sup></li> <li>▶ ロタウイルスワクチンにおけるブタトリップシン由来のブタサーコウイルス (PCV)<sup>12, 13)</sup></li> </ul>

<p>▶ TSE（ワクチンにおける動物由来物質による理論上のリスク） 考え方のリスク管理／リスク最小化ツール</p>
<p>承認前</p> <p>製造中に外来性感染性物質の潜在的リスクを検査<sup>10、14)</sup>、評価、排除するために使用する方法を新規ワクチンの市販承認申請に盛り込む必要がある<sup>15)</sup>。</p>
<p>承認後</p> <p>承認後の追加検査にて外来性感染性物質が検出された場合、ヒトに対する感染リスクの尤度に応じて、リスク最小化戦略をケースバイケースで決定する<sup>16)</sup>。更なるリスク評価（長期観察研究など）が必要になるかもしれない。</p> <p>更なるリスク最小化戦略としては以下のものが挙げられる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ベネフィット・リスクバランスに応じて（代替製剤の利用可能性、リスクの重症度評価など）、ワクチンを一時的又は永続的に市場から撤退させる。</li> <li>▶ 製造工程の変更</li> <li>▶ 外来性感染性物質が含まれていないワクチンが利用可能になるまで、更なるロットを出庫しない〔IPV に SV40 が含まれていることが判明した際に採用される戦略<sup>11)</sup>〕。</li> <li>▶ 低リスク国からの原材料調達〔例：ウシ海綿状脳症（BSE）のリスクが低い国からウシ由来原材料を調達〕</li> </ul>

### • 新たなアジュバント

ワクチンアジュバントとは、併用投与する抗原に対する免疫反応を増強、変更、及び／又は維持する物質のことである。アジュバントは、免疫の調整や強化にあたって、抗原の提示、取込み、分布、保護によって活性を発揮する<sup>17)</sup>。

ワクチンアジュバントの初期の開発は 1920 年代から 1940 年代に行われた。1940 年代から 1970 年代にかけては、油やアルミニウムのアジュバントが幅広く使用された。1970 年代から 1990 年代にかけては、合成アジュバントや第二世代の送達・貯蔵システムが開発された。1990 年代から現在にかけては、自然免疫系を活性化する合理的な受容体に関連するアジュバントが開発された<sup>18)</sup>。

アジュバントの開発や適用の技術的基盤の向上にあたっては、分析生化学分野の新技術、高分子の精製、遺伝子組換え技術、疾病病因と免疫学的機序に関する理解の深まりが後押しをした<sup>19)</sup>。

アジュバントは局所及び全身性の有害事象を惹起する可能性がある。新たなアジュバントを使用すると、アジュバントと活性抗原の相乗反応に加えて、新たな安全性の懸念（自己免疫性疾患、稀な有害事象、有害事象の遅発性発現など）が生じる可能性がある。

事例
新たなアジュvantの反応原性 <sup>19)</sup>
考えうるリスク管理／リスク最小化ツール
承認前
<p>非臨床試験と臨床試験においてアナフィラキシー／過敏症、癌原性、局所忍容性、発熱性、急性毒性／反復投与毒性、並びに胎児・生殖・全身毒性（適切な場合）を特定、分析、評価して、容認しがたいリスクを管理、回避、最小化、又は排除する。</p>
承認後
<p>臨床試験の特性上、稀な有害事象、急性又は慢性毒性、薬物相互作用、特別な患者集団や合併症患者に対する使用についての情報は不十分であるか、あるいは得られないことが多い。したがって、医薬品安全性監視計画を練って、有害事象や未知の相互作用の特定、発生頻度の変化、リスク因子、可能性のある機序などのデータを補足することが必要であり、また合理的な薬剤使用の促進や規制の改善に必要な情報を周知する必要がある。ワクチンプログラムが存在しない場合、ワクチン接種対象群に発現可能性のある事象の母集団比率を明らかにし、事象数の予測に必要なデータを提供する。</p> <p>抗原ではなく、アジュvantによる有害事象識別試験を承認後の条件下でデザインすることは困難であるが、リスク評価戦略としては以下のものが挙げられる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 定期的な医薬品安全性監視（追跡調査では対象を絞った質問票を使用）</li> <li>▶ 追加の医薬品安全性監視：公的団体／機関と共同で行う積極的モニタリング</li> <li>▶ 承認後安全性試験： <ul style="list-style-type: none"> <li>—アジュvantワクチンの反復投与及び併用投与の安全性評価、並びに長期安全性データを取得するデザインとする。</li> <li>—アジュvant活性／毒性の早期バイオマーカーを調べ、臨床試験の評価及び市販後調査試験に役立てる。</li> </ul> </li> <li>—新規の臨床試験は、安全性、免疫原性、有効性に関する疑問により効果的に回答できるデザインとする。干渉効果と免疫原性の持続時間に関する特性を確認する臨床有効性試験を含める。</li> <li>—アジュvantワクチンによって、ワクチン接種スケジュールが短縮されるか否かを再評価する。</li> <li>—ワクチン接種対象群の保護の相関性を特定し、アジュvantワクチン接種の候補者を吟味し、デザインの最適化に役立てる。</li> </ul>

## 2 生来の疾患に対するワクチンの影響に関するリスク

対象集団に対するワクチン接種が幅広く行われるようになったことから、対象疾患の疫学が変わってしまう可能性が生じている。実際に、広く行われているワクチン接種の目標のひとつは、集団や集団の一部から疾患を撲滅したり、疾患の性質を変えたりすることであろう。疾患の撲滅が望ましい転帰であることは明らかだが、ワクチン接種によって、疾患の疫学が攪乱され、その結果、望ましくない転帰がもたらされてしまう可能性も生じる。ワクチン接種は以下のように疾患の疫学に影響を及ぼすと考えられる：1) 疾患の根絶（全体的又は局所的）、2) 疾患の緩和に伴うワクチン以外の生物体によって惹起される疾患の相対的増加（型の置換）、3) 集団免疫（集団の大部分が疾患に対するワクチン接種を受け、人から人への伝播が少なくなる状況を表している）。このようにして、疾患が地域社会内で伝播する機会がほとんどなくなり、ワクチン接種を受けていない人物もある程度保護されることになる。例えば、肺炎球菌共役ワクチンを乳児に幅広く接種したことによって、ワクチン接種を受けていなかった高齢者においてそのワクチン型の肺炎球菌疾患が減少した<sup>20)</sup>。幅広いワクチン接種は対象疾患の疫学の変化に望ましい効果をもたらす一方、ワクチンのベネフィット・リスクバランスを変化させる可能性がある。ワクチン製剤の包括的リスク最小化戦略の一環として、疾患とワクチン接種の複雑な相互作用を検討すべきである。

### • 疾患の発症減少／根絶

ワクチン接種プログラムが成功すると、生来の対象疾患が著明に減少したり、部分的に消失したりする。しかし、疾患の自然発生が大幅に減少（集団全体又は一部で）することにより、ワクチン接種のリスクが、疾患リスクを上回る時が来るかもしれない。

事例
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 生ウイルスワクチンの接種が成功し、ポリオの発生が減少したが、ポリオワクチン接種リスク（特にワクチン関連の麻痺性ポリオ）が生来の疾患よりも多く認められるようになった（ただし本リスクはかなり稀である）<sup>(21)</sup></li> </ul>
考えうるリスク管理／リスク最小化ツール
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 疾患の発現に関する疫学研究</li> <li>▶ 疾患の発現に関する公衆衛生モニタリング</li> <li>▶ ワクチン接種の推奨事項をベネフィット・リスクの継続的評価に基づいて見直す（例：VAPP のリスクのない不活化ワクチンへ切り替えることで、望ましいベネフィット・リスクプロファイルに戻す、又は維持する）。</li> </ul>

更に、疾患の発現がワクチン接種によって減少すると、対象疾患が地域社会内に依然として蔓延している際に起こる自然免疫増強も減少すると考えられる。自然免疫増強が減少すると、ワクチン効果持続期間に影響が及ぶと思われる（下記の免疫反応に関する効果を参照すること）。

### • 型の置換

ワクチン接種が一部の型の生物体（細菌血清型、ウイルス型など）を標的にする場合、ワクチン接種の全般的有効性が型の置換によって弱まる懸念が生じことがある。一部の型の生物体に対してワクチン接種が成功しても、ワクチンが標的としていなかった型が優勢となり、疾患が惹起される場合にこの問題は生じる。本状況における型の置換とは、ワクチンが標的としていなかつ

た型によって惹起される疾患の真の増大を指しており、単にワクチンが標的とする型の疾患の減少によって、別の疾患が比例的に増大することを指すものではない。

#### 事例

- ▶ 7価肺炎球菌共役ワクチンを広く接種した後の肺炎球菌の型の置換<sup>22)</sup>

考え方のリスク管理／リスク最小化ツール

- ▶ 型特異的疾患の有病率に関する疫学研究
- ▶ 長期的有効性に関する研究
- ▶ 検査施設での調査又は微生物学的調査
- ▶ より幅広い表現型を標的とするワクチンの開発

#### ・ 免疫反応関連の効果

ワクチンの初回販売承認時点で効果の持続時間が判明していることは稀である。公衆衛生上の利点を考えると、長期試験が完了するまでワクチンの承認を差し控えることは賢明とは言えない。生涯に及ぶ免疫が最適な疾患の場合、ワクチンの反復接種や追加接種が必要となる。自然免疫増強が生じている状況（すなわち標的疾患が地域社会内で依然として蔓延している状況）では、ワクチンの有効性はより長期間にわたって持続し、生来の疾患の発生が減少するにつれて、ワクチンの有効性の持続時間も短くなると思われる。更に、抗体濃度が経時的に減少することによって、生来の疾患に対する保護が減少すると、感染力がより強い疾患の臨床的発現につながる可能性がある。したがって、ワクチン製剤の効果の持続時間、及び免疫増強反応をもたらす効能に関する情報の提供が必要となる。適切な用量の追加接種を適切な時期に行うべきである。前回の接種からあまりにもすぐに追加接種を行ったり、より高用量で追加接種を行ったりすると、ジフテリア含有ワクチン接種時に認められているように、局所反応原性が増大してしまう可能性がある<sup>23)</sup>。

#### 事例

- ▶ 当初、おたふくかぜワクチンの有効性は12年以上持続すると理解されていたが、自然免疫増強が弱まるにつれて、有効性も持続しなくなった<sup>24)</sup>。

考え方のリスク管理／リスク最小化ツール

- ▶ 被験者コホートに、長期間の有効性と免疫原性に関する追跡調査を行い、これらが著明に減弱する時点を明らかにする試験を実施する。臨床試験の被験者を追跡調査し、ワクチン接種集団全体から得られるデータよりも効果持続時間が短いことに関する推奨事項を知らせる。
- ▶ ワクチン製剤が免疫を増強させたり、低下した免疫を「回復」させたりする作用を検証する試験を行う。
- ▶ ワクチンプログラム実施前後で対象疾患の疫学をモニタリングする。
- ▶ 情報を入手し次第、追加接種や反復接種の推奨事項を評価する。
- ▶ 有効性試験の初回結果が得られ次第すぐに、追加接種の実施計画と共に、処方担当者用の製品情報の適応症の項目を更新すること
- ▶ これらの試験結果を医療専門家に通知し、追加接種の必要性に関する一般大衆向けのメ

ディアキャンペーンを計画する。

事例
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 無細胞の百日咳・破傷風・ジフテリアワクチンの4回目及び5回目追加接種における反応原性増大<sup>24)</sup></li> </ul>
考えうるリスク管理／リスク最小化ツール
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 追加接種製剤の抗原量を減らす。</li> <li>▶ ワクチン接種スケジュールを変更する</li> </ul>

事例
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ウィルス感染症が増悪するリスクがある（1種類以上のデングウィルス血清型に対する防御が不十分又は減少している個体の場合、感作されていない個体と比べて、デングウィルス感染症が重度になる可能性がある）<sup>25)</sup>。</li> </ul>
考えうるリスク管理／リスク最小化ツール
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 長期間の有効性を検討する試験を行い、ワクチン接種患者のうち、重度症例を特定調査する（入院を必要としたデングウィルス感染症患者に基づくケースコントロールスタディなど）。</li> <li>▶ 有効性調査システムが構築されている国に最初に導入する。</li> <li>▶ 集団レベルで数学的モデルを構築し、多種多様なデータ源（デングウィルスの移動、ベクターの血液循環、気候変動など）を統合して、追加接種の必要性をより適切に予測する<sup>26)</sup>。</li> </ul>

### 3 ワクチン使用に関連したリスク

ワクチンは推奨されているワクチン接種スケジュールの枠組みの中で使用される（例：世界的流行疾患、蔓延地域への旅行）。

推奨されているワクチン接種スケジュールは、数多くの感染性疾患のコントロールを目的とする公衆衛生プログラムの中核を成している。更に、公衆衛生プログラムによる特定疾患に対するワクチンの集団接種は、疾病の大発生や世界的流行疾患に立ち向かうために必要と思われ、また根絶プログラム（ポリオ根絶など）の一環である場合もある。大規模集団がワクチン接種の対象となっている場合は通常、これら双方の公衆衛生シナリオに該当するため、ワクチン接種後有害事象（AEFI）報告の頻度が高まる恐れがあり、このことは根本的原因の検討を必要とするシグナルと見なすに十分である（ワクチン接種関連の真のリスクが存在する場合）。特に、短期間に数多くの接種を行う集団接種は、その期間中の AEFI 報告がかなり多くなると考えられる。このような場合、クラスター（調査単位の集まり）として、偶発的事象が発現する可能性がある。しかし実際は、これらの偶発的事象の発現率は、集団内での当該事象の正常な自然発現率を表している<sup>27)</sup>。

ワクチン接種の目的とその枠組みに応じて、ワクチンは様々な状況で使用されると思われる。すなわち、医療現場のみならず、学校や公衆衛生プログラムに参加している非医療施設でも、ワクチンは使用される。このことは、保存条件に影響を及ぼすと共に、万一 AEFI

が発現した場合、AEFI を治療するための備品の利用可能性にも影響を及ぼすと考えられる。また、ワクチン接種の専門的知識や、AEFI（特に不安関連反応）の管理能力は、ワクチン接種担当者によって異なると思われる。たとえば、疾病の大発生や世界的流行疾患の最中のわずかな期間内に、大規模集団にワクチンを接種する必要がある場合、人的資源に負担がかかり、熟練したワクチン接種担当者の不足によるワクチン接種過誤が真に増大する恐れが生じる。また、青少年がワクチン接種対象者である場合、不安関連反応が増える可能性がある。

ワクチン製剤関連の問題は第 1 項と第 2 項で既に考察してある。ワクチン接種過誤（特に投薬過誤はワクチンの方が他の医薬品よりも多く認められる）と不安関連反応を以下に考察する。

#### ・ ワクチン接種過誤

ワクチン接種過誤としては、「不適切な」ワクチンの取扱い、処方、接種などが挙げられるが、その性質から予防が可能である。ここでいう「不適切な」という用語は、科学的エビデンスや専門家の推奨に基づく権限において認可／推奨されたものではない使用法（取扱い、処方、接種）を指している。これらの過誤によって接種後、有害事象（いわゆる「ワクチン接種過誤関連反応」）が惹起される可能性があり、この中には感染性、毒性、外傷性の各傷害が含まれる。

訓練が不十分なワクチン接種担当者がワクチンを接種すると、事象が群発する可能性がある。ワクチン接種が不適切な場合、膿瘍やその他の血液媒介性感染症がもたらされる可能性がある。

事例
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ マルチドーズバイアルの不正確な滅菌手技や不適切な手順〔例：1) 使用／溶解後のワクチンバイアルの不適切な取扱いによる中毒性ショック症候群、2) 同じバイアルから数多くの患者に接種すると、接種後直ちに局所感染症が発現したり、死亡したりすることさえある〕</li> </ul>
考え方のリスク管理／リスク最小化ツール
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ワクチン調製手順の訓練が必要と考えられる。</li> <li>▶ 単回接種用ワクチンの使用</li> <li>▶ マルチドーズバイアルにおける保存剤の使用</li> <li>▶ 同一シリソルの再使用を防ぐための再使用不能型シリソルの使用</li> <li>▶ 充填済みワクチン接種器具の使用</li> <li>▶ バイアル用温度計の使用</li> </ul>

事例
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 禁忌に対する不遵守〔例：生ワクチン（種類不問）接種を禁忌とすべきであった既知の免疫不全患者に対する弱毒化生ワクチン接種後の播種性感染〕</li> </ul>
考え方のリスク管理／リスク最小化ツール
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ワクチン接種前に免疫不全（種類不問）を特定する。</li> </ul>

- ▶ ワクチン接種前に免疫不全を検出できるようにワクチン接種担当者を訓練する。

#### 事例

- ▶ 凍結乾燥ワクチンを溶解するために不適切な希釈剤を使用した。
- ▶ 意図したワクチンではない製剤を接種した。

#### 考えうるリスク管理／リスク最小化ツール

- ▶ ワクチン専用冷蔵庫を使用する。
- ▶ 可能であれば、ワクチンと希釈剤と一緒に送付・保存する。
- ▶ ラベル表示と包装をわかりやすくする。
- ▶ 2次元バーコードを採用して、製剤の取り間違いを避ける<sup>28)</sup>。

### • 不安関連反応

AEFI は、ワクチン接種についての不安の結果として、実際のワクチン接種前、接種中、接種後に発現する可能性がある。この種の反応は、血管迷走神経性反応や過換気によってもたらされると思われ、ワクチン接種と密接に関連している（ワクチン接種後 15～20 分間持続）。初期の徴候（失神、浮動性めまい、錯覚など）については、不安関連 AEFI に関連したリスクはごくわずかである。これらの初期徴候はすべて短時間であり、最小限度の介入（血管迷走神経性反応中に臥床させて脳への血流を回復させる、パニック発作中に患者をなだめるなど）で回復する。これらの関連リスクは、反応がアナフィラキシーや呼吸障害と誤って解釈されてしまうため、安全性が保たれていない状況での失神や必要な治療が行われた際に起こるか、あるいは今後のワクチン接種の禁忌につながる場合が多い。

もうひとつの種類の不安反応は「集団社会的要因性疾患（mass sociogenic illness）」と呼ばれている。この不安反応は、ストレス関連の精神障害の一種であり（「集団ヒステリー」）、学校に通っている年長児や青少年を対象としたワクチンの集団接種時に時折発生する<sup>29)</sup>。この不安反応は、ワクチン接種から数時間後から数日後に発現する可能性があり、そのため診断は困難である。この種の事象の重大な影響としては、医療制度改革を至急必要とすること、及びメディアが注目する可能性があることが挙げられる。

#### 事例

- ▶ 血管迷走神経性反応がアナフィラキシーと誤って解釈された結果、アナフィラキシーの治療が行われ、今後のワクチン接種は禁忌と誤認される可能性がある。
- ▶ 強直性間代性運動を伴う失神が誤って発作と解釈された結果、当該ワクチンに対する世間の受け入れが困難になる可能性がある〔ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンなど〕。
- ▶ 失神の結果として頭部損傷や他の損傷が発現してしまった。
- ▶ 集団社会的要因性疾患（mass sociogenic illness）

#### 考えうるリスク管理／リスク最小化ツール

- ▶ ワクチン接種担当者が安全な環境でワクチンを接種し、ワクチン接種中は坐位又は臥位を維持し、ワクチン接種から 15 分間は観察下に置くことを確実に実施する。

- ▶ 不安関連反応（特に血管迷走神経性反応、過換気症候群）を認識して最小限に留めるよう、ワクチンを接種する診療所スタッフを訓練する〔不安関連反応と真の救急疾患（アナフィラキシーなど）との識別の訓練を含む〕。
- ▶ 学校並びに青少年及び成人を対象とした他の集団接種の場合、不安関連 AEFI が頻繁に発現する可能性、及び稀ではあるが集団社会的要因性疾患（mass sociogenic illness）も発現する可能性があることを確実にスタッフに認識させる。
- ▶ 不安関連 AEFI のリスクにさらされている環境と個人を特定して、ワクチンを接種後 15～20 分間は安全性が保たれない活動（階段昇降、自動車運転など）を控える必要があることを確実に理解させる。

## 4 ワクチンのリスク最小化に関するリスクコミュニケーション

3 項目では、ワクチン関連の情報提供が困難であることを述べた。たとえば、製造技術、外来性感染性物質による癌の潜在的リスク、自己免疫疾患に関する安全性上の懸念、ワクチン接種後の有害事象の因果関係の不確実性は、ワクチンの専門家にとっても、ワクチンを使用する側にとっても、理解、明確化、取扱いにあたっては問題になる。これらの問題に対して、ワクチンを使用する側（すなわち、患者、患者の世話をする人、医療従事者、公衆衛生責任者）は、特に懸念を抱いており、専門家は評価や情報提供を通じてこのような懸念に取り組む必要があると思われる。このことは、可能性が極めて低いと考えられたり、評価担当者にとって信じがたかったりするため、評価の糸口を容易につかめないような潜在的リスクに対する懸念にも当てはまる。問題や不確実性が、エビデンスの初期評価に取り入れられた場合、情報提供が成されない状況がもたらされるため、状況の変化に対応した評価と意思疎通の努力が必要になる。

リスク評価、リスク最小化、リスクコミュニケーションにあたっては、個人と地域社会の予測されるベネフィットを背景として、いかなる懸念であっても取り入れる必要がある。

ベネフィットを個人レベルと集団レベルで検討することは、ワクチン特有の事柄であり、国民が不信感を抱く原因ともなり得る。国民は公衆衛生や政治課題上の関心事が、ワクチンのリスクに脆弱な個人の保護より優先されるのではないかと危惧するのである。ワクチンのベネフィットを信じていない国民も存在する。したがって、ワクチンのリスク最小化を成功させるためには、特定リスク、潜在的リスク、その他の懸念事項の包括的評価と、リスク最小化対策の必要に応じた実施が必要不可欠である。更に、個人と公衆衛生の双方の観点から、ワクチンの安全かつ効果的な使用を支援するにあたっては、ワクチンのリスクとベネフィットの全利害関係者が意見交換して、より幅広い情報提供戦略を採用することが最優先となる。

ワクチンのリスクの評価管理担当者、ワクチン製造業者、ワクチンの使用者及び一般大衆の間の情報交換は、ベネフィットとリスクの科学的エビデンスに基づいて、信頼できる方法で行う必要がある。

情報交換が不十分な場合（ワクチンに関する情報ニーズが満たされない場合を含め）、個人と公衆衛生自体にリスクが及んでしまう。なぜなら、情報交換が不十分であると、人々がワクチンを拒絶する態度を取るようになり、疾患コントロールに必要なワクチン接種の範囲が不十分になってしまふからである。ワクチンに関するベネフィット・リスクコミュニケーションでは、ワクチン自体のベネフィットとリスクを検討するのみならず、コントロール不能の疾患の影響についても説明する必要がある。

個人の場合、特定の集団（妊婦、自己免疫疾患患者、免疫不全患者など）のリスク感受性に関する情報が必要になることが多い。提供する情報は常識を検討に入れる必要がある。たとえば、妊娠中の服薬は通常避けるべきであるのに、妊婦に対して特定のワクチン接種を推奨する理由を説明する必要がある。検討すべき懸念は、添加物や製造工程残留物（アジュバント、保存剤、蛋白など）とも関連しているかもしれない。リスクは存在しないか又は低レベルであること（その種の結論がデータによって出されている限り）を国民に伝えて安心させることが重要であり、また判明している事項と不確実な事項を説明することも重要である。

したがって、ワクチンのリスク最小化活動には、ワクチンのベネフィットとリスクをより幅広い意味で情報提供する方法について、またワクチンに対する不安、ワクチンの拒絶、及びワクチンの不安関連反応に対処する方法について、ワクチン接種担当者／医療従事者を訓練する必要があると思われる。ワクチンに対する不安、ワクチンの拒絶、ワクチンの不安関連反応に対処する方法については、適切な対応が行われないと、地域社会のパニックと広範囲に及ぶ国民の怒りがもたらされてしまう可能性がある。これらは、文化的懸念（宗教的及び政治的懸念を含む）によって容易に増幅される。一部のワクチン接種反対活動家グループは、この種の懸念から活動意欲を得ているのである。

ベネフィット・リスクの見解は、地域によって異なり、疾患の疫学、ワクチン接種の成功、文化的側面の影響が作用して経時的に変化する。

薬剤（現時点では特にワクチン）に対する見解を特定し理解する方法は、社会科学によって開発され、心理学によって裏付けられており、そこには従来及びインターネットの双方のメディアを用いた意識調査、マスコミ報道分析、風評調査も取り入れられている。情報伝達手段の有効性の評価及び今後の改善にあたっては、これらの方法によって検出した見解の相違もまた有用と思われる。

以上より、国民の懸念に対処するためには、ワクチン製剤及びワクチン接種過程に固有のリスクを最小化することを目的とした効果的なリスクコミュニケーション活動が必要である。ワクチン関連のリスク最小化活動の準備にあたっては、全利害関係者の綿密な交流と意見交換が必要である。これらの戦略の主要目的は、十分な情報を提供した上で、個々人のワクチン接種に関連した選択を可能にすること、及び集団レベルでの公衆衛生が保護されるワクチン接種率に到達させることである<sup>30-38)</sup>。

本CIOMS別添の読者は、EMAが2013年12月に公表した感染性疾患の予防に使用するワクチンに関するGVP製剤又は集団特有の考察事項も参照することが推奨される<sup>39)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Angel JB, Udem SA, Snydman DR et al. Measles pneumonitis following Measles-Mump-Rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. MMWR. 1996, 45(28): 603-606.
- 2) Bray M, Wright ME. Progressive vaccinia. Clin Infect Dis. 2003, 36: 766-774.
- 3) Talbot EA, Perkins MD, Silva SFM, Frothingham R. Disseminated Bacille Calmette-Guerin disease after vaccination: Case report and review. Clin Infect Dis. 1997, 24: 1139-1146.
- 4) Minor P. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): Impact on poliomyelitis eradication. Vaccine. 2009, 27: 2649-2652.

- 5) Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines.* 2012, 11(4): 427-448.
- 6) Balraj V, Miller E. Complications of mumps vaccines. *Rev Med Virol.* 1995, 5: 219-227.
- 7) Lynch M, Shieh WJ, Bresee JS, Tatti KM, Gentsch JR, Jones T et al. Intussusception after administration of the rhesus tetravalent rotavirus vaccine (Rotashield): the search for a pathogenic mechanism. *Pediatrics.* 2006, 117: e827-e832.
- 8) Neff M, Lane M, Fulginiti VA, Henderson DA. Contact vaccinia - transmission of vaccinia from smallpox vaccination. *JAMA.* 2002, 288(15): 1901-1905.
- 9) Young GE, Hidalgo CM, Sullivan-Frohm A, Schutte C, Davis S, Kelty-Cirino C et al. Secondary and tertiary transmission of vaccinia virus from US military service member. *Emerging Infect Dis.* 2011, 17(4); 718-721.
- 10) U.S.FDA Guidance for Industry: Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications. 2010, February.  
<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/vaccines/ucm202439.pdf>, accessed 30 April 2014.
- 11) Engels EA. Cancer risk associated with receipt of vaccines contaminated with simian virus 40: Epidemiologic research. *Expert Rev Vaccines.* 2005, 4(2): 197-206.
- 12) Krause PR. CBER assessment of porcine circovirus in vaccines. FDA VRBP Advisory Committee Meeting, May 7, 2010.
- 13) EMA. Questions and answers on the detection of unexpected viral DNA in live attenuated vaccines: Outcome of a procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) 726/2004. November 18, 2010.
- 14) ICH Harmonised tripartite guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A(R1), Step 4, dated 23 September 1999.
- 15) ICH Harmonised tripartite guideline on the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q(R1), Step 4, dated 12 September 2002.
- 16) Petricciani J, Sheets R. An overview of animal cell substrates for biological products. *Biologicals.* 2008, 36: 359-362.
- 17) EMA. Guideline on adjuvants in vaccines for human use. EMEA/CHMP/VEG/134716/2004. January 2005.
- 18) Singh M, Editor. Vaccine adjuvants and delivery systems, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2007, 1: 1-2.
- 19) Petrovsky N, Heinzel S, Honda Y, Lyons A. New age vaccine adjuvants: Friend or foe? *BioPharm Intern Guide.* 2007: 24-33.
- 20) Lexau CA, Lynfield R, Danila R et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the area of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005, 294: 2043-2051.
- 21) Prevots DR, Burr RK, Sutter RW, Murphy TV. Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACP). *MMWR Rep.* 2000, 49 (RR-5): 1-22.
- 22) Hicks LA, Hamson LH, Flannery B et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J. Infect Dis.* 2007,

- 196: 1346-1354.
- 23) Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics*. 2000, 105: e12.
- 24) Date AA, Kyaw MH, Rue AM et al. Long-term persistence of mumps antibody after receipt of 2 Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccinations and antibody response after a third MMR vaccination among a university population. *J Infect Dis*. 2008, 197: 1662-1668.
- 25) Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. *Vaccine*. 2011, 29: 7221-7Z28.
- 26) Lam SK, Burke D, Capeding MR et al. Preparing for introduction of a dengue vaccine: Recommendations from the 1st Dengue v2V Asia Pacific meeting. *Vaccine*. 2011, 29: 9417-9422.
- 27) Black S et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet*. 2009, 374: 2115-2122.
- 28) [www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/vis-barcodes.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/vis-barcodes.htm)  
<http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/barcodes.html>
- 29) Kharabsheh S, Al-Otoum H, Clements J et al. Mass psychogenic illness following tetanus-diphtheria toxoid vaccination in Jordan. *Bull WHO*. 2001, 79: 764-770.
- 30) Ball LK, Evans G, Bostrom A. Risky business: Challenges in vaccine risk communication. *Pediatrics*. 1998, 101: 453-458.
- 31) Bouder FE. A comparative analysis of risk perception related to human health issues. In: Richter IK, Berking S, Muller-Schmid, eds. *Risk society and the culture of precaution*. Houndsills, New York, N.Y.: Palgrave Macmillan. 2006.
- 32) Burgess DC, Burgess MA, Leask J. The MMR vaccination and autism controversy in United Kingdom 1998-2005: Inevitable community outrage or a failure of risk communication? *Vaccine*. 2006, 24: 3921-3928.
- 33) Dittmann S. Vaccine safety: Risk communication-A global perspective. *Vaccine*. 2001, 24: 2446-2456.
- 34) Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. Addressing the vaccine confidence gap. *Lancet*. 2011, 378: 526-535.
- 35) Leach M, Fairhead J. *Vaccine anxieties: Global science, child health and society*. London: Earthscan, 2007.
- 36) May T. Public communication, risk perception, and the viability of preventive vaccination against communicable diseases. *Bioethics*. 2005, 19: 407-420.
- 37) Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: Do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics*. 2003, 112: 1394-1397.
- 38) Paterson P, Larson HJ. The role of publics in the introduction of new vaccines. *Health Policy Plan*. 2012, 27 Suppl 2: ii77-79.
- 39) Gvp Product-or population-specific considerations on vaccines used in the prophylaxis of infectious diseases. EMA 2013, December.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/12/WC500157839.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/12/WC500157839.pdf), accessed 20 January

## 補遺 7 故障モード影響解析（FMEA）

### 1 背景

故障モード影響解析（FMEA）は、制度またはプロセスにおける潜在的な故障を系統的に特定するリスク評価技法である。「故障モード」という用語は、何かが故障するかもしれない過程のことである。故障はあらゆる安全性リスク、誤りまたは欠陥であり、特に利害関係者（この状況においては患者）に影響を与えるもので、潜在的または現実的であり得る。「影響解析」は、それらの故障の結果を調査することである。

FMEA は、管理されるべきリスクのタイプと程度を特定し、評価し、特徴付け、定量化する組織的、体系的なアプローチを提供するリスク評価技法であり方法論である<sup>1,2)</sup>。したがって、それを新規製剤のリスク最小化戦略開発に直接適用することができる。さらに、FMEA の枠組みは繰り返し使用することができるので、リスク最小化戦略の影響評価にも使用することができる。

FMEA の他の代替研究法には以下がある。

#### シックス・シグマ

- ▶ プロジェクト管理
- ▶ 決定解析
- ▶ 公衆衛生介入のデザインと実行
- ▶ 行動心理学
- ▶ 社会科学方法論
- ▶ 教育デザイン専門家
- ▶ 研究方法（定量的および定性的）
- ▶ 調査デザイン
- ▶ コミュニケーション専門家

以下の例は、仮想新薬 X に対してどのように FMEA を行うかの実例である。この場合には、FMEA はリスク最小化戦略を開発する先駆けとして実施されている。それはまた、一つまたはそれ以上の安全性への懸念が特定されたときなど、製品の寿命におけるあらゆる時点での使用することができる。

## 2 FMEA アプローチ：例

薬剤 X に関する最優先リスクを明確にする FMEA を行うために、機能横断型集学的チームを作った。この例で、薬剤 X は免疫抑制剤であり、そのため、薬剤投与開始前に、活動性および潜伏性結核のスクリーニングが指示されていた。

FMEA チームメンバーは薬剤 X の持つ多面的分野のそれぞれの専門家であり、以下の機能分野からの代表者で構成されていた：製造、品質保証、臨床開発、リスク管理、医薬品安全性監視、規制当局およびヒューマンファクター。

FMEA には多段階プロセスが含まれている。各段階を以下に述べる。さらに、FMEA の結果を表 1 に要約する。

**段階 1：**薬剤 X を使用する患者にとって「理想的な」治療経路を特定する。そのために、チームは提案された製品情報（処方者向け SmPC および添付文書）を参照した。このラベリング情報に基づいて、チームは、適切に薬剤 X を処方し、投薬し、使用するときに、処方者、患者、薬剤師および治療経路における他の主要な当事者が従うべき事項を特定した。

**段階 2：**治療経路の各段階に対して、次にチームは、適切な治療経路からの逸脱があった場合に、患者に影響を与える可能性のある実際のまたは潜在的な「危害」またはリスクを特定した。リスクは、薬剤 X の今日までの臨床試験結果、製品製造、対象患者母集団に関する疫学的およびヒューマンファクターのデータから得られた多種多様な情報、類似製剤の市販後経験から得られた知識および薬剤 X が発売される医療制度の知識に基づいて特定した。

**段階 3：**治療経路内の各段階で発生する可能性のある潜在的リスクをすべて列挙してから、各リスクに関与している故障モードを特定した。リスク特定プロセスと同様に、故障モードの特定は、薬剤 X および同一薬効分類内の類似製品でのチームの集合的な知識と経験に基づいて行った。故障モードには、処方者（薬剤 X の処方前に患者の既存の健康状態に対して患者をスクリーニングしなかったことなど）、患者（患者の病歴の関連詳細を伝えなかしたことなど）、薬剤師（患者リーフレットと共に投薬しなかったことなど）および他の主要な当事者（私的な介護者など）に関与するものがあった。

**段階 4：**次に、特定されたリスクのそれぞれに対して、発生確率（P）を推定した。この確率推定は、類似化合物から得られた市販後経験に基づくチームの集合的な「最良の」推測

に基づいていた。確率を割り当てるために、さまざまな尺度を採用することができる。この例では、1（低）から5（高）にわたる数値化重症度評価尺度を使用した。

**段階 5：**次の段階で、特定されたリスクのそれぞれに対して、重症度評定（S）を割り当てる。この重症度評定は、ある故障モードの患者への潜在的影響に関する臨床的判断から導かれた。さまざまな尺度を採用することができる。この例では、1（低）から5（高）にわたる数値化重症度評定尺度を使用した。

**段階 6：**次に、各重症度評定に発生確率を掛けて（P x S）リスクと緩和努力の優先順位を決める手段を提供した。可能なスコア範囲は1から25であった。計算結果に基づいて、各リスクを、高（スコア範囲13～25）、中（スコア範囲9～12）、または低（スコア範囲≤8）として分類した。この特定の事例において、直ちに行動を必要とする「高」リスクと「中」レベルのリスク（つまり、重症度を緩和するか発生頻度を低減するためのさらなる行動の必要性の評価を要するもの）の両リスクを特定した。特定されたすべての高および中リスク緩和にのみ焦点を合わせるかどうかを決定することは個々のFMEAチームに任せている。この決定には、例えば資源制約の程度、現在の規制環境、製品品質の内部社内基準などの多くの留意事項が含まれる。この例では、チームは「高」評定のリスクに焦点を当てることを選択した。

**段階 7：**関連する「高リスク」評定の故障モードのそれぞれに対して、次にチームはリスク発生の可能性を低減するために導入する具体的なリスク緩和活動を特定した。各リスク緩和活動の選択は、文献からのデータおよび/またはその管理の有効性を証明している以前の会社または業界の経験から導かれていた。

製品が発売されると、完了したFMEAは定期的に再検討され改善されることがある。市販後データを用いて、この解析実習は、リスク緩和戦略全体の有効性を評価するために定期的に繰り返されることがある。

FMEAプロセスを完全にするために、他のリスク評価ツールを用いることもできる。これらには、例えば、フォルトツリー解析や特性要因図などのアプローチがある。フォルトツリー解析（FTA）は、使用に関連する危害特定に使用されるもう一つのリスク解析ツールである。それは、FMEAで使用するボトムアップ・アプローチとは対照的に、製剤に関連する潜在的リスクを特定するために、FTAではトップダウンの演繹的アプローチが使用されるという点で、FMEAと異なっている。FTAは好ましくない転帰をもたらす事象の論理的な組合せを示す。それは故障モード間の相互作用を捕らえるので、FMEAよりもさら

に複雑なシナリオの系統的解析を可能にする。特性要因図は、以前のリスク解析の結果に基づく実習であり、リスクまたは一連のリスクをもたらす中心的な一連の根本的原因を分類しグラフで表す方法を提供する。

補遺 7-表 1：薬剤 X の故障モード影響解析 (FMEA)

段階	治療経路	リスク	故障モード	確率 (P)	重症度 (S)	ルスクレベ (P × S)	ルるリスク緩和対策処理すべき	有効性される
1	医師が、承認された適応に従って患者が薬剤 X に適しているかどうかを決定する。	患者は副作用を経験する可能性がある。	医師が、承認された適応に従って患者が薬剤 X の服用に適しているかどうかを評価しない。	1	2	2	製品情報（ラベル）；医師のチェックリストで、患者が適しているかどうかを決定する方法を規定する。	提案された行動計画がリスクを「低」に緩和することが期待される。
2	医師が活動性および潜伏性結核 (TB) に対するスクリーニングを行う。	潜伏性 TB 患者が TB の再燃を経験する。	医師が TB および投与される薬剤 X に対するスクリーニングを行わない。	2	4	8	製品情報（ラベル）で、活動性および潜伏性 TB に対するスクリーニングを行う必要性を規定する。医師のチェックリストで、患者のスクリーニングが行われることを規定する。	同上。
3	医師が TB の患者病歴を取って、適切な治療過程が確認できない TB 既往歴のある患者に予防法を開始する。	潜伏性 TB 患者の TB が再燃する。	医師が TB に対して患者病歴を取らず、抗 TB 予防法が開始されない（潜伏性 TB）。	2	4	8	製品情報（ラベル）；患者の病歴が評価されることを保証する医師のチェックリスト。	同上。

段階	治療経路	リスク	故障モード	確率 (P)	重症度 (S)	リスクレベ (P × S)	緩和対策レポートする	予想される
4	医師がTBの患者病歴を取って、適切な治療過程が確認できないTB既往歴のある患者に予防法を開始する。	潜伏性TB患者のTBが再燃する。	患者がTBの既往歴を医師に知らせない；したがって、医師はTBの予防法を開始しない。	4	4	16	患者リーフレットで、患者が医師にTBの既往歴を知らせるべきであることを強調する。	同上。
5	医師が他の活動性感染症の存在に対するスクリーニングを行う。	患者の感染症が悪化する。	医師が活動性感染症に対する評価を行わない。	2	4	8	製品情報（ラベル）；医師のチェックリスト。	同上。
6	薬剤師が患者リーフレットと共に薬剤Xを投薬する。	患者が重度の感染症に対して未治療のままである。	薬剤師が患者リーフレットと共に薬剤Xを投薬しない；その結果、患者は医師に新規の重度感染症の新規兆候/症状を知らせることを知らない。	3	5	15	薬剤師宛の手紙をすべての調剤薬剤師に送って、薬剤Xを投与される患者に患者リーフレットを提供し説明することの重要性を知らせる。	

## 【参考文献】

- 1) Fetterman JE, Pines WL, Nickel WK, Slatko GH. A Framework for pharmaceutical risk management. Food and Law Institute Press: Washington, DC. 2003.
- 2) Stamatitis D.H. Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from theory to execution, 2<sup>nd</sup> Ed. Milwaukee, WI: ASQ Quality Press. 2003,

医薬品リスク最小化のための実践的アプローチ

CIOMS Working Group IX 報告

2011 年 XX 月 XX 日初版発行

監 訳 くすりの適正使用協議会 BR 委員会 海外情報分科会

発行者 藤原 昭雄

発行所 有限会社レーダー出版センター

〒103-0001 東京都中央区日本橋堀留町 1-4-2 日本橋 N ビル 8 階

電話 (03)3663-8891

発売所

制 作