

# ファーマコヴィジランスを 理解するために



**くすりの適正使用協議会**

—くすりのリスク・ベネフィットを検証する会—

# 目次

## ファーマコヴィジランスの基本概念…………… 3

くすりの適正使用協議会海外情報コーディネーター 鈴木 伸二

## ICH E2E「医薬品安全性監視の計画」および FDAの「リスクマネジメント」…………… 6

くすりの適正使用協議会海外情報研究会 古閑 晃（日本イーライリリー株式会社）

## FDAのリスクマネジメントプランのためのガイダンス…………… 9

くすりの適正使用協議会海外情報研究会 小管 美樹仁（日本イーライリリー株式会社）

### ● 市販前のリスク評価について…………… 9

*Premarketing Risk Assessment*

### ● リスク最小化のための活動計画の作成と活用について…………… 13

*Development and Use of Risk Minimization Action Plans*

### ● Good Pharmacovigilance Practicesと薬剤疫学的評価について…………… 20

*Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*

## ◀ はじめに ▶

くすりの適正使用協議会は、発足以来長年にわたって薬剤疫学の啓発・普及のためセミナーやシンポジウムの開催などの活動を行ってきた。当協議会は薬剤疫学を難しい学問として捉えるのではなく、くすりを正しく使って頂く、すなわち薬剤疫学は、「くすりの適正使用」のための考え方として活動を進めている。最近では、一般市民のくすりの安全性に対する関心もたかまり、一般新聞の紙上にも薬剤疫学ということばが見られるようになり、専門家の方々のみでなく、多くの方々の認識を得るに至ったようである。

当協議会では、このような観点から、薬剤疫学をやさしく理解して頂くため、また気軽に読めるように機関紙である“RAD-AR News”に1年間6回シリーズで薬剤疫学に関する記事を掲載してきた。

この掲載記事を各年度ごとにまとめ、薬剤疫学により親しんで頂けるよう現在まで6回にわたってこのシリーズを小冊子として上梓してきた。今回で薬剤疫学小冊子シリーズとしては7冊目となる。1冊目は『入門「薬剤疫学」』と題し基本的事項の解説。2冊目は『実践「薬剤疫学」』というテーマで、話題となった海外の薬剤疫学研究論文を事例として分かりやすく紹介。3冊目はMRの方々も日常業務において医師、薬剤師の先生方と面談するに当たって、薬剤疫学の知識は不可欠のものであるという観点から「MRのための市販後調査(PMS)と薬剤疫学」と銘打ちPMS関連の用語の解説からコホート研究、ケースコントロール研究およびオッズ比についても言及。4冊目もMRシリーズ第2弾として「MRのための実践薬剤疫学」という題のもと、国内で公刊されたコホート研究、ケースコントロール研究の事例を引いて解説。5冊目は浦島充佳先生(東京慈恵会医科大学 臨床開発研究室)に「社会と薬学との狭間で」というテーマで、6冊目は後藤伸之先生(福井大学医学部附属病院薬剤部)に「薬剤師による薬剤疫学の実践」というテーマで執筆頂いた。

今回の第7冊目は「ファーマコヴィジランスを理解するために」というシリーズでその基本概念、さらにICH E2E「医薬品安全性監視の計画」およびFDAの「リスクマネジメントプランのためのガイダンス」を紹介した。

今までのシリーズと同様に本冊子が、薬剤疫学の理解をより深めるための一助となれば幸いである。

平成17年7月

くすりの適正使用協議会

薬剤疫学部会部会長 真山 武志 (明治製菓株式会社)



## ファーマコヴィジランスの 基本概念

くすりの適正使用協議会海外情報コーディネーター 鈴木 伸二

ファーマコヴィジランス（以下PV）という表現は、フランスでは既に1973年に医薬品安全性関連システムに対して導入されており、80年代にはフランスの公衆衛生法の中にもこの用語が取り入れられていた。すなわち、1984年5月以降フランスでは副作用自発報告を厚生当局に提出する際の対応機関としてフランス国内各地にCentre Regional de Pharmacovigilanceが設置されていた。当時、この表現は市販後医薬品の副作用調査を対象にした概念に使われていたが、その調査・評価対象としてリスク・ベネフィットの評価にまでその概念を拡大すべきとの考えは既に一部の識者により提唱されていた（Benichou, 1992）。

なお、ヴィジランスという表現は語源的にはラテン語に由来し、スペイン、イタリア、フランスなどで今日でも日常用語として普通に使われている表現である。

### ドラッグ・モニタリングとファーマコヴィジランス

当時の世界の趨勢は市販後の副作用個別症

例報告の収集、評価、伝達の段階であり、これらに焦点が当てられていたドラッグモニタリング全盛時代であった。当時出版された「Monitoring for Drug Safety」(Inman, 1986)はドラッグモニタリングのバイブルともされ、その後間もなく薬剤疫学の導入がなされるようになり、PVという表現そのものはあまり普及していなかった。さらに、リスク・ベネフィット比の評価実施に際しての方法論の困難、未熟さもあって、この表現はフランス国内のみにその使用が限局され、本来の意味の考察についてはあまり脚光を浴びてこなかった。

もっとも現実にはこのPVという表現はフランス国内でも前述のような世界的な趨勢に影響され、ドラッグモニタリングや市販後調査(PMS)とほぼ同義語として扱われていたのが実情であった。そのような背景のひとつには、このPVという表現はフランス人のフランス語重視の観点から英語表現は当然のことながら避けられ、英語表現のドラッグモニタリングに相当するフランス語として使われていたことにある。

## 概念の拡大

一方、欧州共同体EUの前身の欧州連合ECの時代には、既に医薬品の安全性関連分野にはPVの表現が使われていたが（例えば、Council Directive 93/39/EEC, June 1993）、依然として市販後の安全性が中心であった。その後にEUが発足し、その組織の中に医薬品安全性関連組織が1995年1月に設定され、そこではPVの概念はかなり拡大されるようになってきている。

ここでPVの意味するものが、従来のドラッグモニタリングとか市販後調査などの概念から拡大されるようになった背景には医薬品開発、申請が世界的な規模で行なわれるようになり、従来の市販前・市販後という概念の線引きが不明瞭になってきたこと、安全性問題は市販前・市販後も総体的に評価すべきこと、最終的にはリスク・ベネフィット評価をも考慮すべきとの概念のもとにこのPVが使われるようになってきた。

したがって、総合的にはこのPVの対象は動物実験データ、前臨床データ、治験データ、市販後データ、薬剤疫学データ、リスク・ベネフィット評価データなどを総合的に掌握したものを念頭においたものになるべきと考えられるようになってきている。ちなみに、PVの国際学会（International Society of Pharmacovigilance）は従来の欧州PV学会（European Society of Pharmacovigilance）が2000年9月のイタリアベローナでの会議で改組され、発足したものである。

## 点情報処理から面情報処理へ

現実に医薬品のリスク・ベネフィットのバランスを常に評価する場合、リスクについても従来のような市販後のドラッグモニタリングだけのデータだけでは不十分であり、総合的な評価という見地からのPSUR<sup>1)</sup>の導入や薬剤疫学研究の導入などに進展している。さらに、薬剤のリスクそのものの評価に際しても市販後データだけを考慮するのではなく、動物実験データから治験段階、そして市販後段階へと常にコンスタントに総合評価されるべきと理解されている。

つまり、かつてのようにそれぞれの副作用自発個別症例を収集し、対応するといった「点情報処理」から、継続した総合評価のフォローアップという「面情報処理」に移行し、その延長線上にPSURがあり、薬剤疫学があり、またリスク・ベネフィット評価があると理解することができる。

このような状況下にCIOMS<sup>2)</sup>の活動部会がリスク・ベネフィット評価を研究テーマとして取り上げ、最終的に[Report of CIOMS Working Group IV: Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs] (1998)として報告書が作成されている。この報告書は当協議会で翻訳され、「市販後のベネフィット・リスクバランス評価方法の検討」という報告書にまとめられている。また、最近ではICH<sup>3)</sup>が[Pharmacovigilance Planning, E2E] (案)を2003年11月に公表している。

ただ、ICHの動向は行政指導型のものであり、いまだPVが本来意味している分野にまでは余り踏み込んでいないのが実情である。似たような傾向はFDAにも見られるが、これは行政サイドからは当然のことであっても、PV本来の広い範囲まで対象にするのは現時点ではいささか無理がある。

### 治験段階への積極的な関与

したがって、このPVが従来のドラッグ モニタリングと根本的に異なる点は前臨床段階、治験段階への積極的な関与である。日本語でもそのまま表現されているPMSは文字通り市販後段階のみに焦点があてられている。治験段階には企業の市販後調査部門は今まで関与していなかったし、ましてや副作用個別症例の評価に際して前臨床段階のデータまでを常時参照・考察するようなことは現実的には軽視される傾向が強かった。

さらにリスク・ベネフィット比評価にまでPVの対象が拡がるとベネフィット評価に際して医療経済的な要因、つまり薬剤経済学への関与までも考慮する必要性が出てくることになる。また、リスク評価に関連して動物実験データの管理・評価までも考慮することも重要なポイントにもなってくる。さらに、治験時の安全性評価への関与（例えば、二重盲検試験時の薬剤キーコード管理、イベント評価）など従来は市販後調査部門が無関係とされ、

他部門の業務であったような業務までも同部門で管理・評価し、その活動範囲を拡げる必要があることになる。最近の新薬認可に関して動物実験データの無視ないし軽視が指摘され、認可への疑問が呈されているのも、安全性を管理する部署ではそのような基礎データ評価がルーチンになされておらず、また、企業内での最終申請に際してのデシジョン メーキングへの関与の可能性が全くないことにも由来する。しかし、逆にそのような関与があることは安全性部門の責任も当然拡大されることを意味している。

### おわりに

ただ、現在のPVの趨勢は企業対行政の枠組みの中で議論、推進されており、実際の医療現場の医師に対する教育、ガイドラインのようなものは残念ながらその検討課題には入っていない。さらに、本来医薬品安全性問題の基礎となっているものは個々の副作用症例の詳細データの収集、十分な医学的評価であり、その集大成がすべてのPV活動の根源になることを忘れてはならない。

- 1) PSUR : Periodic Safety Update Reports (定期的安全性最新報告)
- 2) CIOMS : Council for International Organization of Medical Science (国際医学団体協議会)
- 3) ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (薬剤規制のハーモナイゼーションに関する国際会議)

## ICH E2E「医薬品安全性監視の計画」 およびFDAの「リスクマネジメント」

くすりの適正使用協議会 海外情報研究会 古閑 晃 (日本イーライリリー株式会社)

前回でファーマコヴィジランスの語源を含む基本概念について当協議会海外情報コーディネーターの鈴木伸二氏の詳しい解説が掲載されたが、2004年4月にはICH<sup>1)</sup> E2Eである「医薬品安全性監視の計画」Step2の翻訳とパブリックコメント募集が開始され、同年11月にはStep4となった(ただし、日本では翻訳は未だ発表されていない)。また米国では近年PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) という企業がFDA<sup>2)</sup> に新薬を申請 (NDA : New Drug Application) するときには膨大な手数料を支払う代わりに迅速審査が可能となる制度が導入された。一方で新薬の市場からの撤退が相次いだことから、その流れの一環で2003年3月にFDAはリスクマネジメントプランに関するコンセプトペーパーを発表し、その後のパブリックコメント募集を経て2004年の5月に企業に対するこれらのドラフトガイダンスが公表され2005年3月に正式なガイダンスとなった。

ICH E2EとFDAの二つの動きはわれわれ企業の安全性担当者にとって新薬が市販される前からどのようなことに着目し、市販後にはどのような安

全性監視計画を立てなければならないのか、さらにはFDAのリスクマネジメントプランでは患者を含む医療関係者が薬剤のリスクを最小化するためにはどのように取り組むべきについて系統的に述べられている。

本稿ではICH E2Eが現在Step4であることと、FDAのリスクマネジメントの三つのガイダンスが公表されたことを受けて、これらの概略を記することとする。なお、ICH E2Eに関しては、詳細は厚生労働省のホームページを参照願いたい。



● ICHホームページ  
<http://www.ich.org>

● FDAホームページ  
<http://www.fda.gov>



## ICH E2E 医薬品安全性監視の計画について

以下の構成からなる。

### 1. 緒言

- ①目的
- ②背景
- ③適用範囲

### 2. 安全性検討事項

(セーフティー スペシフィケーション)

- ①安全性監視事項の要素
- ②要約

### 3. 医薬品安全性監視計画

- ①医薬品安全性監視の構成
- ②医薬品安全性監視の方法

### 4. 参考文献

別添一 医薬品安全性監視の方法

この内容を簡単に紹介すると、以下のとおりである。

#### ● 安全性検討事項

- a. 医薬品の特定されたリスク、特定されていない重要な潜在的リスクおよび十分に検討されていない潜在的なリスク集団および状況を要約したもの。そこには非臨床上の安全性の懸念、例えば毒性、QT延長などの一般薬理、肝・腎障害、相互作用などや、臨床上のヒトにおける安全性データベースの限界(集団の規模や除外された患者層)を考慮した上で限界がどこかについて明確に議論する。

- b. 小児、高齢者、妊産婦、遺伝的多型に基づく部分集団についても同様である。
- c. 最も重要な特定された副作用や潜在的なリスクについても評価する。
- d. さらに食物も含む薬物間相互作用などについても検討する。

#### ● 医薬品安全性監視計画

上記監視事項に基づいて作成するが、この計画は通常企業が作成し安全性の懸念が生じた際には規制当局と協議する。また特別な懸念が生じていない医薬品は通常の医薬品安全性監視で十分であるとも指摘されている。すなわち、画一的に全医薬品に対して使用成績調査のような実施義務を果たしているものではなく、あくまで安全性の懸念があればそれに見合った方法で計画することが求められている。

#### ● 別添一 医薬品安全性監視の方法

- a. 受動的サーベイランス(自発報告、症例集積検討)
- b. 強化された報告: 自発報告の強化(市販後早期における自発報告の奨励)
- c. 積極的サーベイランス(拠点医療機関、薬剤イベントモニタリング、登録制度)
- d. 比較観察研究(断面的研究、症例・対照研究、コホート研究)
- e. 標的臨床研究
- f. 記述的研究(疾病の自然史、医薬品使用実態研究)に分けてそれぞれのデザインについての概略、長所短所がごく簡単に述べられている。

医薬品安全性監視事項については、日本におけるこれまでの新薬の承認審査の議論の過程とさほど大きく変わっているものではない。ただし、医薬品安全性監視計画については、日本では市販後調査基本計画書の安全性部分に概ね該当するが、そこには特例使用成績調査、製造販売臨床試験、あるいは使用成績調査といった範囲で定めていればほぼ大丈夫であるが、今回のE2Eにおける医薬品安全性監視計画に関しては、懸念される安全性に見合った監視計画、それも公知の疫学的調査で検証することが求められている。

一方で2004年12月にGPSP<sup>3)</sup>が通知されているが、E2Eは念頭に入れられておらず、GPMS<sup>4)</sup>調査の部分と大幅に変更されているものではない。

2004年11月にE2EがStep4となり、これが今後どのような形で導入されるのか大変興味深い。また、実際にこのような監視計画が日本で可能とするためには企業として薬剤疫学を根本から学ぶ必要がある。当協議会の薬剤疫学部会・海外情報研究会では数年前より日本の企業が実際に市販後に疫学研究ができるようなガイドラインを作成し、2004年11月に開催された第10回日本薬剤疫学会学術総会にて発表した。

## FDAのリスクマネジメントプランについて

2005年3月、米国FDAは、企業が医薬品や生物学的製品のリスクマネジメント作業が必要と

なった際に、その実施を助けるための三つのガイダンスを公表した。これらは“Premarketing Risk Assessment”, “Development and Use of Risk Minimization Action Plans”, “Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment”と題された医薬品の開発、治験、承認過程、市販後を含めて医薬品の全ライフサイクルを通して、起こる可能性のある安全性問題への総合的な取り組みに言及している。また、これら薬剤の恩恵を享受する患者さんへのコミュニケーション(リスクコミュニケーション)や医療事故についても含まれていることがE2Eと大きく異なる点である。

例えば、“Development and Use of Risk Minimization Action Plans”は、企業がどのように特定のリスクに関連した目標および目的に対処すべきか、また医薬品のリスクを最小にするためのさまざまなツールを提案している。

“Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment”に関しては安全性業務に従事するものにとっての教科書的な取り組みが述べられている点で、大きな価値がある。

- 1) ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (薬剤規制のハーモナイゼーションに関する国際会議)
- 2) FDA: Food and Drug Administration (米食品医薬品局)
- 3) GPSP: 医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準
- 4) GPMS: Good Post Marketing Surveillance Practice (新医薬品などの再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準)

# FDAのリスクマネジメントプラン のためのガイダンス

くすりの適正使用協議会 海外情報研究会 小管 美樹仁 (日本イーライリリー株式会社)

## 市販前のリスク評価について

*Premarketing Risk Assessment*

**Premarketing Risk Assessment (市販前のリスク評価)のガイダンスの概要は以下の通りである。**

- I. はじめに
- II. 背景
- III. リスクマネジメントにおけるリスク評価の役割
- IV. 臨床試験からのリスク関連情報の入手
- V. リスク評価で考慮すべき事項
- VI. データ分析とまとめ

### I. はじめに

この文書は、生物学的医薬品を含む、処方医薬品の開発中におけるリスク評価の基準を示す企業に対するガイダンスである。ガイダンスは論題に関する当局の現在の考え方を示しており、特定の規制または法令が引用されていない限り、勧告としてのみ検討されるべきである。当局のガイダンスにおける「should」という言葉の使用は、何かが提案、推奨されている事を意味し、要求されている事を意味しているのではない。

### II. 背景

2002年6月12日に、Prescription Drug User Fee Act (PDUFAⅢ) が再度認可された。PDUFAⅢの内容において、FDAは特定の遂行目的を満たすことに同意した。

それらの目的の一つは、薬と生物学的製品のリスク マネジメント活動に関する企業のためのガイダンスを策定する事で、まず、FDAは三つのコンセプト ペーパーを出した。すなわち、(1) 市販前のリスク評価 (Premarketing Guidance) (2) リスク減少ツールの策定と実施 (RiskMAP Guidance) (3) 市販後の医薬品安全性監視と薬剤疫学的評価 (Pharmacovigilance Guidance) の実施である。

三つのガイダンス草案は2004年5月5日に発行し、2004年7月6日まで一般市民にコメント提出の機会が与えられた。FDAは、ガイダンスの最終版を作成するにあたり、受取った全

でのコメントを検討した。

リスク マネジメントは、

- (1) 製品のベネフィット・リスク バランスを評価し、
- (2) ベネフィットを保ちつつリスクを最小化するツールの開発と実行、
- (3) ツールの効果の評価とベネフィット・リスク バランスを再評価し、
- (4) ベネフィット・リスク バランスを改善するために、適切にリスク最小化ツールを調整する

過程の繰り返しである。

この四つの過程は、リスク最小化に関する企業の決定事項を示すリスク評価の結果と共に、製品のライフサイクルを通して継続されるべきである。

三つのガイダンスはそれぞれこのリスクマネジメントの一面に焦点をあてるものである。

このガイダンスに示される勧告を検討するには、企業と申請者は以下の点に留意のこと：

- ・このガイダンスの多くの勧告は、全製品に一般的に適用されることを意味するものではない。
- ・安全性データの収集とリスク最小化活動計画の実施にあたって、患者と患者のプライバシーを保護する事は最も重要である。
- ・可能な範囲で、このガイダンスは、国際的な定義や基準に調和させるというFDAの公約を反映するものである。
- ・リスク評価とリスク最小化活動を計画するにあたって、企業はこれらの活動に影響を

受けると思われる医療に関わる者からの情報を考慮しなければならない。

- ・三つのガイダンスには、重複する点もある。

### Ⅲ. リスクマネジメントにおける リスク評価の役割

リスク評価は『製品の使用によるリスクの性質・頻度・重症度を特定し特徴を明らかにすることであり、化合物が開発候補となった時点から市販前の開発段階を経て承認後の市販後に至る製品ライフサイクルを通して継続して行われるもの』と定義されている。

さらに、FDAが製品を承認するためにはそのリスクとベネフィットが市販前に十分評価されていなければならない、本ガイダンスは市販前のリスクとベネフィットの評価が量（十分な患者数による試験が行われたか）および質（評価が適切であるか、調査が行われた患者集団の適切性と範囲および結果がどのように分析されたか）の両面から市販前の安全性データをどのように入手し、評価・分析すべきかの指針を示したものであると述べられている。

なお、本ガイダンスは臨床開発の後期、特にPhase IIIの期間に焦点が当てられているが、新薬開発の後期におけるリスク評価は前臨床試験の安全性評価や臨床薬理試験の結果も踏まえて行うべきであり、これらに関してはFDAおよびICHによる他のガイダンスを参照することも記載されている。

#### IV. 臨床試験からのリスク関連情報の入手

臨床試験から得られる情報を最大限に活用するために求められることとして、前臨床試験や同種同効薬から予測される問題点を評価のターゲットにすることおよび情報が蓄積されるごとに安全性評価について精度を上げ、修正することがあげられている。

その中で臨床試験計画に考慮すべき事項として、臨床試験のサイズがあり、これは治験薬の新規性や既存治療法と比較した場合の相対的安全性、対象患者と治療される状態などの因子に依存するとされているが、目安としてICH E1Aでの症例数の一般的指針が参照されている。

なお、臨床試験の規模を大きくしても承認前に全てのリスクが明らかになるわけではないが、市販前のデータベースの規模が大きい場合は開発中に重篤な有害事象の検出の可能性は大きくなる。

市販前安全性データベースで考慮すべき事項としてあげられるものは次の通りである。

- **長期比較試験**：比較対照群を設定した長期比較試験
- **特にPhase IIIで可能な限り対象患者を限定しない**：明らかな禁忌症例のみ、または明らかに除外基準に該当する他の臨床的事由
- **Phase IIIで複数の用量を設定する**：より適切な用量反応に関する情報
- **相互作用の検出**：薬物、患者集団、健康補助食品、他の関連因子の検討

- **比較対照薬を用いたデータの必要性**：必要となる状況：有害事象のbackground rateが高い場合、確立した他の治療が存在する場合など

#### V. リスク評価で考慮すべき事項

開発中のリスク評価戦略を特殊な状況に応じて作成する事例が種々あげられており、例えば、長期使用され用量依存性の毒性がある場合での低用量の維持用量設定、検出が困難な有害事象（AE）に対する追加検査の必要性、小児が対象である場合の特別な課題設定、初期臨床データで重要な安全性の課題が検出されている場合のPhase IIIにおける血液（または他の体液／組織）の保存などである。

Large simple safety studyは一般的に市販後に実施されるが、承認前に実施することが適切である状況として、重大な安全性の危惧（肝毒性、筋毒性など）があるが既存のデータでは十分に解決できず、実施中の試験でも十分な情報が得られる可能性が少ない場合や、重篤な毒性のシグナルが初期の段階で判明している場合などがある。

医療過誤の可能性の評価および最小化では、市販後において医療過誤の発生について検討する必要性が述べられている。そこでは、開発中に発生する医療過誤の種類とその原因／理由を特定し、使用状況を考慮してリスクを評価することが重要であるとされている。

また、新薬申請資料で検討されるべき安全性の事項としては、QTc延長、肝毒性、腎毒性、骨髄毒性、薬物相互作用、多型代謝などがある。

り、生物学的製剤では免疫原性、遺伝子由来製剤ではトランスフェクション、細胞由来製剤では意図した投与範囲を超えた分布、移動、増殖に関連した有害事象がポイントとなる。

## VI. データ分析とまとめ

上記の臨床試験のサイズや評価に必要な情報の収集を行う際の考慮点を検討し、実施された臨床試験から得られたデータを適切に分析してまとめるための指針として、本章において次の8ポイントが述べられている。

- **Safety signal (安全性シグナル) 特定のた  
めのAEの記述**：報告用語のコード化、報告用語のスポンサーによる変換、コード化された用語のグループ化などを正確に行い、コード化の方法、コードのグループ化の定義と方法を明確にし、safety signalの誤った強調や不明瞭化を防ぐ。
- **時間的または他の関連性の分析**：因果関係は集積された安全性情報からは明確でない場合があり、個々の症例における時間的関連性を評価することが重要。
- **リスク評価における用量反応の分析**：関連する可能性のある臨床的に重要な事象について、用量別の発現率を検討する。
- **リスク評価におけるデータのプール化が果たす役割**：プール化が適切であると薬剤の使用と事象との関連性検出の検出力が高まり、リスクの強さの推定に信頼性が増す。

- **プール化したデータのリスク評価における利用**：全てのプラセボとの比較試験は、プール化を検討 (pooled analysis) する。一般にPhase I は除外し、単に発現率ではなく人-時間 (person-time または time-to-event) で評価する。
- **試験中止理由の早期確認**：全ての脱落・中止の理由を明確にする。重篤／重要な安全性の理由で中止した症例は回復まで追跡し、記録を残す。
- **長期フォローアップ**：半減期が非常に長い場合や骨・脳などの器官に蓄積する場合および癌などの不可逆的な影響がある場合などは試験終了まで、あるいは試験終了期間を超えた追跡が必要な場合がある。長期投与の場合は、治療中止後も追跡が望まれる。
- **データのまとめにおける重要事項**：特定のAEではより限定された範囲から限定されない範囲での定義別の頻度もまとめる (例：心筋梗塞と心筋虚血)。同種同効薬のAEについて特徴付ける。プール化したデータにおける重要な変数 (性別、年齢、曝露期間、併用薬など) をまとめに含める。治療の中止がAE発生に及ぼす影響について検討する。死亡例／中止例の症例記録に病院記録、剖検記録などを必要に応じて含める。重要なAEの症状経過に発生したAEの詳細を含める。

以上が「市販前のリスク評価」ガイダンスの概要であり、企業が市販前の臨床試験から安全性データの収集と分析を行うにあたって、参照できるものとなっている。

## リスク最小化のための活動計画の作成と活用について

### *Development and Use of Risk Minimization Action Plans*

“Development and Use of Risk Minimization Action Plans”（リスク最小化のための活動計画の作成と活用）のガイダンスについての概要は以下の通りである。

- I. はじめに\*
- II. 背景\*
- III. リスクマネジメントにおけるリスクの最小化とリスク最小化のための活動計画 (RiskMAP) の役割
- IV. RiskMAPの目標および目的を達成するためのツール
- V. RiskMAPの評価：ツールと計画の有効性評価
- VI. RiskMAPの作成とデザインに関するFDAとのコミュニケーション
- VII. RiskMAPのFDA申請に推奨される事項

\* I、IIは三つのガイダンス共通であるので、内容については「市販前のリスク評価について」の項を参照されたい。

FDAは、リスクマネジメントを「リスク評価」と「リスクの最小化」に関するプロセスを開発初期から市販後まで繰り返し継続するものと **Premarketing Risk Assessment**のガイダンスで定義しているが、本ガイダンスはこの中で特に「ベネフィットを確保しつつリスクを最小化するための方法（ツール）の作成と実行」および「ツールの有効性の評価」に焦点をあて、企業がどのようにリスク最小化のための活動を計画していくべきかの指針を示している。

### III. リスクマネジメントにおけるリスクの最小化とリスク最小化のための活動計画(RiskMAP)の役割

RiskMAPを『製品のベネフィットを確保し、特定されたリスクを最小限にするための目標 (RiskMAPから得られる理想的な結果) と目的 (目標を達成するためのプロセスや行動を示す、实际的で特定された測定できるもの) を達成するための戦略的安全性プログラム』と定義している。また、RiskMAPはICHガイドラインのE2Eで定義されているSafety Action Planの選択的に使用されたあるタイプであると考えられることもできるとされている。その上で、ほとんどの製品においては通常のリスク管理で十分であるが、臨床開発プログラム、PMS、Phase IV試験および製品が対象とする患者集団と使用理由からケースバイケースでRiskMAPの必要性について検討すべきとしている。

企業がこの検討を行うことが期待されているが、FDAが独自にリスク情報を評価してRiskMAPを推奨する場合もある。

特にRiskMAPを検討すべきポイントとして次の項目があげられている。

- 特定されているリスクの性質と発現率をベネフィットと比較する：製品の有害事象とベネフィットの特徴を比較することによって、RiskMAPが製品のベネフィット・リスクバランスを改善することが可能であるか

どうかを検討する。比較される特徴とは、  
①リスクとベネフィットの種類、重要性、頻度 ②最もリスクにある集団および／または最もベネフィットを受ける集団 ③代替治療の存在とそのリスクとベネフィット ④観察された有害事象の回復性

- **有害事象の予防可能性**：薬剤処方に関する予防措置によって最小化あるいは防止することができる可能性がある重篤な有害事象はRiskMAPの好対象である。
- **ベネフィットの可能性**：有効性を予測できる因子が特定された場合、RiskMAPは特定されているリスクに対してベネフィットを増加させるためにそれらの適正な使用を促進させることが可能。

特にRiskMAPの必要性検討の初期段階で、全ての関係者を検討に参加させることにより、意見／情報／協力を得ることが可能であり、そのプロセスとしてFDA Advisory Committeeによる公開検討が推奨されている。

上述のような検討を経てRiskMAPが必要とされた場合には、その目標と目的を達成するための具体的な方法が要求される。この“方法”がツールであり、「特定されている安全性リスクを最小化することを意図したプロセスやシステム」を意味する。

なお、催奇形性のような特定のタイプのリスクについては、業界全体で使用可能なRiskMAPのシステムを作成することが可能な場合もあり、また、RiskMAPで使用されるプロセスが有益である場合が多いことも示されている。

## IV. RiskMAPの目標および目的を達成するためのツール

RiskMAPのツールが表1のように分類され、各ツールにおける使用状況や具体例が示されている。なお、ツールの分類はそれ自体が安全性リスクの大小を示すものではなく、目標と目的を達成するための特定の状況を示すものである。

このように、RiskMAPのツールは、製品の最適な使用に関する情報を伝達することおよび最も適切な状況／対象患者集団での処方、調剤に関する情報の提供を意図している。また、RiskMAPの目的を達成するために、複数のツールを使用することが可能である。

最適なツールの選択のポイントとしては、製品へのアクセスが確保されること、医療従事者や患者への影響を考慮し、それら関係者からの意見も参考にするとともに関係者の予測される役割を定義すること、医療従事者と患者との関係に最も影響を与えないツールの使用の重要性を示すこと、意図しない結果（患者の薬剤へのアクセスの妨害、患者を他の製品供給源を求めることに駆り立てるなど）を防ぐことなどがある。

また、企業だけではなく、FDA自身がリスク最小化のためにツールを使用する場合もあり、例えばFDAが規制の範囲の裁量によって処方指定や専門的表示などのリスク管理措置や、リコール、警告レター、規制の発効、没収／強制命令などの司法執行などの措置を講じる場合があることも示されている。



表1. RiskMAPツール

| 分類   | 使用状況・内容   | 具体例  |
|--|---|--|
| <p><b>Targeted Education and Outreach</b><br/>対象を特定した教育とメッセージ伝達</p>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化のための措置がリスク最小化に不十分であることが知られている、または不十分となる可能性が高い場合</li> <li>● 他の二つの分類でRiskMAPを作成する場合の手段の一つとして使用する場合</li> <li>● 医療専門家や患者などの重要な個人/グループの適切な知識および行動の向上のための、特化した教育およびメッセージ伝達</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療機関へのレター</li> <li>● 医療専門家/患者への教育プログラム</li> <li>● 医療専門家を対象とした継続教育</li> <li>● 専門家または一般市民への通知</li> <li>● 患者用添付文書(薬剤使用ガイド)</li> <li>● 適切な患者使用または製品リスクを強調した消費者への直接広告などの販売促進</li> <li>● 疾患管理と患者利用プログラムなどの患者~企業間のインターアクションと教育プログラム</li> </ul>   |
| <p><b>Reminder system</b><br/>注意喚起システム</p>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Targeted education and outreachによるツールがリスク最小化に十分でないことが知られている、またはその可能性が高い場合</li> <li>● 医療専門家/患者を適切な薬剤の処方、調剤、授受、使用に導くために注意喚起を行うシステム</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 資料を読んで指示に従うことに同意したことへの承認を含む患者教育。これらの合意は同意書とも呼ばれる。</li> <li>● テストや他の医師の知識と理解を示す医療専門家教育プログラム</li> <li>● 製品の適正使用を強化するための特別なデータ収集システムへの医師、薬剤師、および/または患者の登録</li> <li>● 一回の処方に投与数を制限する、または製品の再交付に制限を設ける</li> <li>● 製品の安全使用強化のための特殊包装形態</li> <li>● 安全性措置が満たされたことを確認するための記録(処方ステッカー、医師の理解を示す証明書など)</li> </ul> |
| <p><b>Performance-linked access system</b><br/>薬剤へのアクセスに制限を設けるシステム</p> | <p>この分類のツールは大変労力がかかり、通常の患者のケアに悪影響を与える場合があるため、次のような場合にのみ検討する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品に特定の患者集団または状況において重要なベネフィットがあるが、特殊なリスクも同時にある場合(不可逆的障害や死亡など)</li> <li>● 通常のリスク最小化措置、および他の二つのツールではリスクの最小化が十分でないことが知られているまたは十分でない可能性が高い場合</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 企業による強制的な注意喚起システム(合意または承認、文書による資格または参加、および/または適切な検査または臨床検査記録が存在しない限り製品を供給しないなど)</li> <li>● 特別認定された医療専門家のみによる処方</li> <li>● 特別認定された薬剤師または医師のみによる調剤</li> <li>● 安全使用の状況(臨検値結果など)が書類によって確認された患者のみへの調剤</li> </ul>   |

なお、RiskMAPで使用されているツールの内容や、その他RiskMAP作成に関連する情報を掲載したRiskMAPのWebサイトがFDAのホームページに開設される予定であり、企業はツールの作成にあたってそれを参照できるとされている。

## 【参 考】

本ガイダンスではFDAが承認した添付文書がリスク管理の基本となるものとしているが、特に「通常のリスク管理」の定義は示されていない。コンセプトペーパーの時点では、「Traditional risk management planning」として添付文書と通常のパブリック情報（PMS）がその範囲であるとされ、またICHのE2Eガイドライン（Step4）では、「通常医薬品安全性監視活動」として、

- ①副作用情報の管理システムおよびプロセスの構築
- ②副作用緊急報告および定期的安全性最新報告
- ③安全性プロフィールの継続的モニタリング（徴候の検出、課題の評価、添付文書記載内容の改訂などを含む）
- ④地域の規制で要求されるその他の要件

の4項目を追加の対策の要否に拘わらず、通常実施する安全性監視の内容としている。

## V. RiskMAPの評価 ツールと計画の有効性評価

RiskMAP全体として目標が達成されているかどうかを検討することの重要性が述べられている。評価項目のポイントとしては、

- ①個々のツールのパフォーマンス
- ②消費者および医療専門家によるツールの受容性
- ③重要なRiskMAPの手順との整合性があげられている。

RiskMAP評価計画作成段階での留意点として、RiskMAPの目標／目的が達成されているかの検討のためには、明確に定義されエビデンスに基づいた客観的なパフォーマンスの測定を行うべきであるとされている。適切な測定指標としては、数値／パーセント／率による結果や手順、知識、行動などのRiskMAPの目標である公衆衛生に対する結果を直接測定し得るものがあげられている。しかしながら、結果が測定できない、あるいは正確に測定できない場合の測定として、

- ・代替測定指標（例：有害事象に対する緊急治療室受診、妊娠が発生したかどうかを定める妊娠検査など）
- ・安全性に関する好ましい行動を反映するプロセスの測定（推奨される検査の実施、リスクに関する知識や検討を確認する署名など）
- ・安全性リスクに関する理解、知識、姿勢や望まれる安全性の行動の評価（医療機関、薬剤師または患者への調査など）

が例示されている。

また、殆どの評価測定には限界があることから、評価方法の限界への補正が必要であることが示され、個々のRiskMAP目標に対して、可能な限り少なくとも二つの定量的／代表的なバイアスの少ない評価方法を用いることによって、他方の限界を補正し合うように検討することが推奨されている。

さらに、RiskMAPの目標／目的の達成にツールが寄与しているかを定期的に評価することも推奨されている。これによって不完全、あるいは無効なツールを中止することによってリソースを有効活用することが可能となる。また、目標とツールのパフォーマンスが一致しない場合があることから、RiskMAP目標の評価とツールの評価を区別することが重要であるとされている。

なお、ツールの有効性評価に寄与する二つの重要な因子は、ツールの受容性と意図しない結果であり、個々のツールに対して受容性と意図しない結果について評価することによって、ツール使用の改善、ひいてはパフォーマンスの改善につながる可能性がある。

RiskMAPツールの有効性評価は、可能な限り実施前に評価することが推奨され、これは文献によるエビデンスや過去の事例による予測だけでなく、ツールが実際にどのように患者や医療専門家に受け入れられるのかを事前にテスト(パイロット試験)することも可能である。事前テストの方法はケースバイケースで選択されるが、事前テストが不可能な場合もある。新規の有害事象がRiskMAPの速やかな実施を必要とする場合には、有効性が認められているツールを使用すべきである。

当局へRiskMAPが提出された場合には、企業が定期的に評価結果をFDAへ連絡するタイミングを含めることが推奨される。企業は評

価結果を分析し、

- ①データ
  - ②分析の全て
  - ③有効性に関する結論
  - ④RiskMAPの修正案
- をFDAに提供する。

FDAは、通常、本ガイダンスおよび他のリスク管理ガイダンスの原則に基づいて、独自にRiskMAPの有効性評価を行うとしている。

FDAと企業はRiskMAPの評価をミーティングまたは電話会議で検討する。リスクの頻度が高い、あるいはより重症である、または結果が不明瞭・不確実、または企業とFDAでRiskMAPやツールの有効性の解釈に相違がある場合、一般および専門家の意見がFDA Advisory Committeeによって求められ、重要な情報と議論を公開する。

また、FDAは、公開が予定されているRiskMAPのWebサイト上にRiskMAPツールの実施に関する公表されている全ての情報を掲載する予定である。同サイトには検討内容が公表されている情報をサマリーの形で掲載予定であり、このサマリーはFDA Advisory Committeeに提出され検討された資料に基づく可能性がある。

### VI. RiskMAPの作成とデザインに関するFDAとのコミュニケーション

RiskMAPが適切であるとの企業決定またはFDAの推奨は、製品のライフサイクルのどの時期においても発生する可能性がある。企業がFDAの過去に実施された計画の検討経験を利用すべく、相談を開始したい場合は、製品

の審査部門にコンタクトする。特に早期に相談することによってツールを事前にテストする機会を得ることができる可能性があると考えられている。

FDAとの相談内容として例示されているものは次の通りである。

- ・ 製品のリスクとベネフィットに関する情報と分析の共有
- ・ RiskMAPの目標／目的／ツールの選択の検討
- ・ 評価計画（評価の回数、パフォーマンスの測定指標、分析など）の検討

CDER<sup>1)</sup>およびCBER<sup>2)</sup>はRiskMAPレビューに関する方針と手順を示すマニュアル（SOP）を作成する予定。これによりRiskMAPレビューとデザインの一貫性が促進される。

企業が製品の承認前にRiskMAPを提出する場合は、承認申請資料として提出する。Phase I～Phase IIIの間にリスク管理活動を実施する場合は、RiskMAPを治験届で提出できる。市販後にRiskMAPを考慮する場合は、NDA/Biologics license applicationの追加として提出する。

## VII. RiskMAPのFDA申請に推奨される事項

まずFDAへのRiskMAP申請の内容がまとめられており、その中で、申請時の内容の一つとして「評価計画」に進捗報告書のFDAへの提出が含まれており、これがRiskMAP進捗報告書として別途その推奨される項目と内容が

あげられている。

RiskMAP申請の内容およびRiskMAP進捗報告書の内容はそれぞれ表2、3の通りである。

RiskMAPのツールと計画は、適切な方法と時期に見直しを行うことによって、改善すべき事項を特定し、必要であれば修正してさらなるリスクの最小化へ結びつけることができる。

これらの内容を踏まえ、必要に応じてRiskMAPについてFDAと適切にコミュニケーションすることによって、有効なRiskMAPの作成と実行が可能となる。

以上が“Development and Use of Risk Minimization Action Plans”の概要である。

この内容は、ICH E2Eガイドライン「Pharmacovigilance Planning」で論じられているPharmacovigilance SpecificationとPharmacovigilance Planにも共通するものであり、特に『特定の課題／重要な不足情報に対する安全対策の計画』とは基本的な考え方は同様である。

1) CDER : Center for Drug Evaluation and Research (医薬品評価研究センター)

2) CBER : Center for Biologics Evaluation and Research (生物製剤評価研究センター)

表2. FDAへのRiskMAP申請の内容

| 項目        | 推奨される内容   |
|-----------|---|
| 1. 背景     | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本RiskMAPの根拠、最小化を目標とするリスクの内容（範囲、重要度、リスクにある集団、予防可能性、予測性、可逆的かどうか、時間的に限られたものであるか、持続するか、蓄積するか）など（ICH E2EガイダンスのSafety Specificationと同様）</li> <li>● ベネフィットとの関連における製品のリスクについての考察（ベネフィットの性質、どのようにベネフィットを享受するか、RiskMAPの実施が個人/集団のベネフィットにどのように影響するか、ベネフィットがリスクを上回る可能性は増加するか、製品へのアクセスへの影響など）</li> <li>● ベネフィットとの関連におけるRiskMAPの有効性、過去の同様な事例</li> </ul> |
| 2. 目標と目的  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● RiskMAPの目標と目的:個々の目的がどのように目標を達成するために寄与していくのかについて記述</li> </ul>   |
| 3. 方針とツール | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 方針の全体像と使用するツールの定義</li> <li>● 方針の根拠</li> <li>● 個々のツールのRiskMAP全体での役割と他のツールとの関連</li> <li>● 個々のツール選択の理由</li> <li>● ツールの有効性に関するデータと事前テストの結果（実施した場合）</li> <li>● 関係者から意見を求めていた場合は、得られた意見</li> <li>● 個々のツールの具体的な実施計画</li> <li>● 全体のスケジュールとマイルストーン</li> </ul>   |
| 4. 評価計画   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● RiskMAPの目標/目的/ツールの有効性を定期的に評価する際に使用する測定指標</li> <li>● RiskMAPの有効性評価の予定される方法および指標の選択根拠</li> <li>● 個々の測定の目標値とその達成時期。予想される結果（最善および最悪の場合を含む）</li> <li>● 個々のツールのパフォーマンス評価に使用するデータ収集、分析、監査またはモニタリングの内容と時期</li> <li>● 個々のツール、目標、目的の評価結果についての進捗報告書のFDAへの提出スケジュール（進捗報告書はPSURまたは従来の方針で含めることが推奨される）可能な限り、RiskMAPの意図しない結果についての考察を含む</li> </ul>         |

表3. RiskMAP進捗報告書の内容

| 項目            | 推奨される内容   |
|---------------|---|
| 1. RiskMAPの概要 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● RiskMAPの背景、全体像の要約および目標/目的/方針/ツール</li> <li>● 評価方法および関連する測定指標と目標達成の時期についての要約</li> </ul>  |
| 2. 方法         | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用される評価方法の全体像の要約</li> <li>● 評価計画、可能性のある測定エラー/バイアス、分析方法</li> </ul>  |
| 3. データ        | <ul style="list-style-type: none"> <li>● FDAが情報を分析し、個別に結論を出せるようなデータ</li> </ul>  |
| 4. 結果         | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 原データ、評価データの分析、統計的推定、ツールの比較、目標としたパフォーマンス測定に対する目的/目標の成果</li> </ul>   |
| 5. 考察および結論    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 個々のツール、目的、目標で定められた測定を達成したかあるいは達成しつつあるかどうかについて記述</li> <li>● 全ての得られているデータ、評価、分析について考慮する</li> <li>● RiskMAP目標またはパフォーマンス測定の達成に対する進捗報告。RiskMAP修正案を提示しFDAと検討する。</li> </ul> |

## Good Pharmacovigilance Practicesと薬剤疫学的評価について

*Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*

“Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment” (Good Pharmacovigilance Practiceと薬剤疫学的評価)のガイダンスの概要は以下の通りである。

- I. はじめに※
- II. 背景※
- III. リスクマネジメントにおける医薬品安全性監視の役割
- IV. 安全性シグナルの識別と記述：症例報告から症例集積
- V. 症例検討後：観察研究によるシグナルの調査
- VI. 安全性シグナルの解釈：シグナルから潜在的な安全性リスクへ

※ I、IIは三つのガイダンス共通であるので、内容については「市販前のリスク評価について」の項を参照されたい。

本ガイダンスは、Good Pharmacovigilance Practiceおよび生物学的製剤を含む薬剤に関する観察データの評価に対する企業の指針を示すものである。具体的には安全性シグナルの特定、薬剤疫学的評価および安全性シグナルの解釈、そしてファーマコヴィジランス計画の策定についてのガイダンスが示されている。

### III. リスクマネジメントにおける 医薬品安全性監視の役割

観察データに基づく市販後の安全性データ収集とリスク評価は、製品のリスクプロフイ

ールを評価し特徴付けてリスク最小化に関する決定を行うために最も重要である。

本ガイダンスは承認後のファーマコヴィジランス活動に焦点をあてており、「ファーマコヴィジランス（医薬品安全性監視）」を「有害事象の検出、評価、理解に関連する全ての科学のおよびデータ収集に関する活動」と定義し、これには薬剤疫学的研究も含まれる。

医薬品安全性監視は主に安全性シグナルの特定と評価に関与するが、「安全性シグナル」は「製品の使用によって想定されるものと比較して有害事象が過剰であることの懸念」とされる。

安全性シグナルは市販後データおよび他の情報源、例えば前臨床データや同効薬に関連した事象などからも発生する。

シグナルが特定された場合は、それが安全性リスクにつながるかどうか、および対応が必要かどうかについて評価しなければならない。



#### IV. 安全性シグナルの識別と記述 症例報告から症例集積

Good Pharmacovigilance Practiceは通常有害事象の自発報告（症例報告）から完全なデータを得ることに基づいている。症例報告は解釈のための症例集積を作成するために用いられる。Good Reporting Practiceについては、FDAは特に重篤な事象について完全な情報を得るような情報収集が必要であるとしている。

Good Case Reportとしての要素が示されているが、これらはICH E2Dガイドライン、CIOMSワーキンググループVやFDAが2003年3月に公表した安全性報告に関する規制要件案\*で示されているものと同様である。また、特に医療過誤の症例の場合は製品名、一般名、剤型、濃度などの情報や、過誤が発生するまでの経過、過誤が発生した作業環境、過誤に関与した人間のタイプ、過誤の種類、原因、関与因子などの情報が必要とされている。

症例集積の実施については、企業がシグナルの評価でまず行うことは市販後の自発報告の症例を検討することであり、特に因果関係を示す特徴を検索する際のポイントが示されている。交絡症例についても単に除外せず、注意して評価すべきであるとされている。

因果関係評価の国際的な標準的定義はなく、FDAは特定の因果関係分類を推奨しない。

医療過誤が関与する場合、全ての関連因子を報告すべきであり、完全な情報を入手するために可能な限りフォローアップを行う。

症例集積の要約記述では、一つ以上の症例で追加調査が必要となる安全性シグナルが示唆された場合、症例集積検討が実施されるべ

きであり、症例集積で一般的に行われる分析項目が示されている。

製品と事象の関係を識別するためのデータマイニング手法の使用では、データマイニングはシグナル検出を強化する目的で使用され有用である場合があるが、シグナル検出や評価で要求されるものではないことが述べられている。

さらなる調査の必要な安全性シグナルとしては、新規の重篤な未知の有害事象や既知の事象の重症度の明確な増加、以前には認められていなかったリスク集団の特定などがあげられる。

**シグナルの状況理解：**報告率対発生率の算出では自発報告においては全ての症例を把握することおよび曝露集団のサイズの算出には限界がありいずれも概数となること、分子に米国における自発報告の総数、分母に製品への全国的曝露患者数の概数を用いて報告率を算出することが提案されている。

また、バックグラウンドの発生率との比較による評価の有用性が述べられている。

収集された症例報告を基に症例レベルでの因果関係評価を行うと共に症例集積 (case series) による検討を行い、安全性シグナルを検出していくことが述べられている。さらに、データマイニングの手法を用いて製品と事象の関連性を調査すべき項目を特定できる可能性が示唆されている。これらによって検出され、さらに調査が必要とされ得る事項は、

- ①新規の未知の有害事象
- ②既知の事象で重症度が明らかに増加
- ③極めて稀と考えられる重篤な事象の増加

- ④新規の相互作用
- ⑤新たなリスク集団の特定
- ⑥製品名、包装などの混乱
- ⑦製品の使用方法に起因する問題
- ⑧実施中のリスク最小化活動の不十分さによる問題
- ⑨企業／FDAが特定したその他の懸念

があげられた。

検出された安全性シグナルの理解には、報告率と発生率の算出とその検討が推奨されている。しかしながら、その算出において、分子（自発報告からの症例数）、分母（曝露患者数の概算）共に不確実であり、解釈には限界があることが述べられている。

## V. 症例検討後 観察研究によるシグナルの調査

自発報告を基にした安全性シグナルの検出だけでなく、観察研究によるさらなる安全性シグナルの評価が必要となる場合がある。実際の医療現場における製品使用による観察研究には、

- ①薬剤疫学的研究(Pharmacoepidemiologic Studies)
- ②登録制度(Registries)
- ③調査(Surveys)

があり、最も適切な方法を選択する。観察研究のポイントのまとめは表1の通りである。

特にプロトコルで規定すべき項目としては、表2に示すものがあげられている。

表1. 観察研究のポイント

| 観察研究の種類 | 内 容  | 特 徴   |
|---------|--|---|
| 薬剤疫学的研究 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 特定の製品で治療されている患者の「現実の世界」における非ランダム化観察研究</li> <li>● コホート（前向き／後向き）、ケース・コントロール、ネステッド・ケース・コントロール、ケース・クロスオーバーなど</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロトコルを作成、対照群を設定、仮説の検証を行う</li> <li>● 製品と関連する結果の相対リスクの推定、有害事象のリスクの推定</li> <li>● 稀／遅発性の有害事象では評価の実際的な唯一の選択</li> <li>● 臨床試験が非現実的な場合の選択</li> <li>● 交絡／バイアスに影響される（実施時にバイアスを最小化し、可能性のある交絡を明確にする）</li> <li>● 使用される情報源は様々</li> </ul> |
| 登録制度    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 健康に関連した事象の発現の要因となるような特定の疾患や状態（リスク因子）がある、あるいは健康に有害な影響を与えると判明しているまたは疑われる物質（または環境）への曝露がある個人に関する情報の収集、管理、検索、分析および伝達のために組織されたシステム</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 大規模な自動化データベースからは利用できない結果の情報を収集する</li> <li>● 特に患者が複数の医療提供者から医療を受ける場合、複数の情報源から情報を収集する</li> <li>● プロトコルを作成</li> </ul>   |
| 調 査     | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者または医療従事者への調査で得られる情報</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性シグナル</li> <li>● 既知の有害事象についての知見</li> <li>● 添付文書に規定された製品の使用について</li> <li>● RiskMAPの構成要素との整合性</li> <li>● 商品名の医療現場での混乱</li> <li>● プロトコルを作成</li> </ul>   |



表2. プロトコルで規定すべき項目

| 観察研究の種類 | プロトコルの項目   |
|---------|--|
| 薬剤疫学的研究 | <ul style="list-style-type: none"> <li>①明確に特定された研究目的</li> <li>②文献の検索的検討</li> <li>③以下の事項を含む調査方法の詳細な記述 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究する集団</li> <li>● 使用する症例の定義</li> <li>● 使用するデータ情報源（米国外の情報源の場合はその根拠）</li> <li>● 実施研究サイズと統計力算出</li> <li>● データ収集・管理および解析の方法</li> </ul> </li> </ul> |
| 登録制度    | <ul style="list-style-type: none"> <li>①登録制度の目的</li> <li>②文献の検討結果</li> <li>③関連する動物やヒトのデータの要約</li> <li>④体系的な患者募集とフォローアップ計画</li> <li>⑤データ収集・管理および解析の方法</li> <li>⑥登録が終了される条件</li> </ul>   |
| 調査      | <ul style="list-style-type: none"> <li>①患者または医師の募集とフォローアップ</li> <li>②計画サンプルサイズ</li> <li>③データの収集・管理および解析の方法</li> </ul>  |

**VI. 安全性シグナルの解釈  
シグナルから潜在的安全性リスクへ**

前述のように、症例報告、症例集積、データマイニングから安全性シグナルが特定され、さらなる観察研究などによる検討の必要性のある場合、企業はすべての安全性情報をまとめてFDAへ提出することが記述されている。それには安全性情報の解釈も行われるべきとされており、これらを表3にまとめた。

検討の結果、医薬品安全性監視計画（＝企業による新しい安全性シグナルの検出と既に

特定された安全性シグナルを評価するための計画）が必要な場合、それをFDAへ提出する。計画の基礎、必要となる状況、含まれる要素については表4の通りである。

なお、医薬品安全性監視計画は、新たに得られた情報によって修正されることや、計画の途中でもリスク最小化のための措置が講じられる場合がある。

参考文献

※ FDA 21 CFR Parts 310, 312, 314, 320, 600, 601 and 688 Safety Reporting Requirements for Human Drug and Biological Products. Proposed Rule. Federal Register Vol.68 No.50, March 14 2003

表3. 安全性情報の解釈

|   |  |
|---|--|
| <p>企業がFDAへ提出すべき安全性情報</p>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>① 自発的に報告され公表された症例報告および解釈の助けとなる分母または曝露情報</li> <li>② 存在する場合、一般患者および特定患者での事象のバックグラウンド率</li> <li>③ 薬剤疫学的安全性研究から導かれた相対リスク、オッズ比またはその他関連性を示す測定値</li> <li>④ 前臨床試験や薬物動態的あるいは薬力学的効果において観察された生物学的影響</li> <li>⑤ 比較群のある臨床試験からの安全性所見</li> <li>⑥ 同効薬での市場実態での経験</li> </ul>                                    |
| <p>企業が使用集団全体およびリスクのある集団でのベネフィット・リスク評価を提出する際適切な場合に提案する事項</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>① 追加試験によってさらにシグナルを調査するステップ</li> <li>② リスク最小化の措置</li> </ul>  |
| <p>FDAが安全性リスクを評価する場合に考慮する事項</p>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>① 関連の強さ（製品と関連する有害事象の相対リスク）</li> <li>② 事象と製品使用との時間的関連性</li> <li>③ 利用可能なデータ源を通じた所見の一致</li> <li>④ 影響の用量・反応性の根拠</li> <li>⑤ 生物学的信憑性</li> <li>⑥ 治療中の疾患と関連する事象の重篤性</li> <li>⑦ 集団におけるリスク緩和の可能性</li> <li>⑧ 観察あるいは比較群のある臨床試験デザインを用いたさらなる研究の実行可能性</li> <li>⑨ 他の治療法の利用可能性を含めて、製品が提供するベネフィットの程度</li> </ul> |

表4. ファーマコヴィジランス計画

|                  |  |
|------------------|--|
| <p>計画の基礎</p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>① 有害事象が潜在する安全性リスクを示す見込み</li> <li>② 事象が発生する頻度（発生率、報告率または他の利用可能な測定など）</li> <li>③ 事象の重症度</li> <li>④ リスク集団の性質</li> <li>⑤ 製品が適用される患者の範囲（幅広い範囲または限定された集団）</li> <li>⑥ 製品が調剤される方法（薬局または薬剤へのアクセスに制限を設けるシステムを通じてのみ）</li> </ul>  |
| <p>計画が必要な状況</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>① 承認の前後に重篤な安全性リスクが特定された場合</li> <li>② リスク集団が十分に検討されていない</li> </ul>   |
| <p>計画に含まれる要素</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>① 特定の重篤な有害事象報告の通常要求されている報告（15日報告）以上の緊急的提出</li> <li>② 有害事象報告要約のより頻回な提出</li> <li>③ 受動的サーベイランスでは報告されない可能性のある有害事象を積極的サーベイランスで特定する。積極的サーベイランスは             <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 薬剤を基礎としたもの：特定の薬剤を使用中の患者から有害事象を特定する</li> <li>(2) 状況を基礎としたもの：患者が治療を受けるであろう医療状況において有害事象を特定する（例：救急治療）</li> <li>(3) 事象を基礎としたもの：製品と関連性が高い有害事象を特定する（急性肝不全など）</li> </ul> </li> <li>④ 追加の薬剤疫学的安全性研究（コホート、ケース・コントロールなど）</li> <li>⑤ 登録制度や患者／医療従事者への調査の実施</li> <li>⑥ 追加の無作為臨床試験</li> </ul> |





RISK / BENEFIT ASSESSMENT OF DRUGS-ANALYSIS & RESPONSE

## くすりの適正使用協議会

### RAD-AR活動をささえる会員

#### ● 企業会員 28社 (五十音順)

アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社  
キッセイ薬品工業株式会社 協和発酵工業株式会社 興和株式会社 サノフィ・アベンティスグループ  
三共株式会社 塩野義製薬株式会社 住友製薬株式会社 ゼリア新薬工業株式会社 第一製薬株式会社  
大正製薬株式会社 大日本製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺製薬株式会社 中外製薬株式会社  
日本イーライリリー株式会社 日本新薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
ノバルティス ファーマ株式会社 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 万有製薬株式会社  
ファイザー株式会社 三菱ウェルファーマ株式会社 明治製菓株式会社 ワイス株式会社

#### ● 個人会員 (五十音順) 大野 善三 三輪 亮寿

### ファーマコヴィジランスを 理解するために

発行日：2005年7月

発行：くすりの適正使用協議会

〒103-0001 東京都中央区日本橋  
小伝馬町4-2 第23 中央ビル5F

Tel：03(3663)8891 Fax：03(3663)8895

ホームページ： <http://www.rad-ar.or.jp/>

E-mail： [info@rad-ar.or.jp](mailto:info@rad-ar.or.jp)

制作：(株)メディカル・ジャーナル社

●掲載の記事・写真の無断転載・複製を禁じます。