●活動報告

「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト

日本薬剤疫学会・日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース

久保田潔^{i*1} 青木事成^{*2} 漆原尚巳^{*3} 鍵村達夫^{*4} 景山 茂^{*5}
小出大介^{*6} 古閑 晃^{*7} 佐藤嗣道^{*8} 中村敏明^{*9} 中島 研^{*10}
畑中直也^{*11} 平河 武^{*12} 宮川 功^{*13} 望月眞弓^{*3}

＜抄録＞日本薬剤疫学会では、医薬品リスク管理（Risk Management Plan：RMP）を作成、実行する側の製薬企業と医療現場およびアカデミアからなるタスクフォースを設置し、2012年4月に厚生労働省より発出された医薬品リスク管理計画指針通知に明記されているICH E2Eに準拠した安全性監視計画（Pharmacovigilance Plan：PVP）が立案可能となるようなガイダンスを作成した。内容は以下の6つから構成されている。

1. はじめに：市販後安全性監視に係るこれまでの当学会活動や、活動の目的
2. 安全性検討事項（Safety Specification：SS）の選択と特徴を記述するためのプロセス
 - ・SSをどう選択するか
 - ・SSをどう特徴付けるべきか
 - ・リサーチ・クエスチョン（Research Questions：RQ）にどうつなげるか
3. RQの決定と記述
 - ・RQとは何か
 - ・各種ガイドラインではどう扱われているか
 - ・PVPへRQを記述する方法と具体的事例
 - ・PVP全体としてみた最適とは
4. RQに最適化されたPVP
 - ・通常のPVPで可能か、追加のPVPが必要か
 - ・追加のPVPのデザインの選択について（RQと研究デザイン、PICOを用いたRQの記述、評価の指標）
 - ・PVPの記載事項チェックリスト作成について
5. 結語：使用成績調査の位置づけ、背景発現率と比較群の必要性、今後のPVPの課題
6. 別添：PVPの記載事項チェックリスト

以上をもって医薬品リスク管理計画指針に明記されている「ICH E2Eガイドラインに示されている安全性検討事項及びそれを踏まえた医薬品安全性監視計画」が作成、実行できることを期待したい。

（薬剤疫学 2014；19(1)：57-74）

キーワード：医薬品リスク管理計画，安全性検討事項，リサーチ・クエスチョン，安全性監視計画，チェックリスト

ⁱ 日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース委員長

^{*1} 元東京大学大学院医学系研究科，現NPO日本医薬品安全性研究ユニット ^{*2} 中外製薬株式会社

^{*3} 慶應義塾大学薬学部 ^{*4} 公益財団法人臨床研究情報センター ^{*5} 東京慈恵会医科大学薬物治療学

^{*6} 東京大学医学部附属病院 ^{*7} 日本イーライリリー株式会社 ^{*8} 東京理科大学薬学部 ^{*9} 福井大学

医学部附属病院 ^{*10} 成育医療センター薬剤部 ^{*11} メルクセローノ株式会社 ^{*12} 日本ベーリンガー

インゲルハイム株式会社 ^{*13} 武田薬品工業株式会社

連絡先：〒651-0086 神戸市中央区磯上通7-1-5 日本イーライリリー株式会社安全性情報部 古閑晃

E-mail: kokan_akira@illy.com

1. はじめに

日本では、1980年4月より、再審査制度が開始され、ほぼ35年が経過した。

その間、2000年12月に省令が改正され、使用成績調査については一律3,000例に限定する調査ではなくなったものの、その枠組みは使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験であることに変わりにはなかった。すなわち、最初に枠組みが決められた中での市販後の安全性評価で、実施目的の多くは、使用成績調査においては「0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例把握する」といったものが多数を占めていた。再審査制度発足当時の1980年頃は市販後の安全性評価の制度として世界に誇るもので、自発報告制度とともに使用成績調査にはそれなりに評価が得られていたものの、これまで市販後安全性に大きく貢献したという実績はほとんど見当たらない¹⁾。最近の欧米における安全性監視の動向としては、日本も議論に参加して2005年にStep 5となったICH E2E 通知²⁾「医薬品安全性監視の計画について」の選択すべきデザインによって検討が行われている。

このような状況の中で日本薬剤疫学会では、2003年に上記の問題に対応すべく、「わが国におけるPMSの今後のあり方」³⁾、2009年には「製薬企業と薬剤疫学タスクフォース」から「安全性監視計画の現実と課題—事例からみた一考察—」⁴⁾を公表し、今後のあるべき安全性監視の方向性について提言を行った。そのような中で2010年4月に薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会による「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」⁵⁾が公表され、市販後安全対策の一環として新たなリスク管理手法の導入が提言されたが、それを受けて2012年に当学会による「米国と日本の市販後研究の比較と日本の安全性監視計画への提言に関するタスクフォース」から、さらなる提言を行った⁶⁾。

2012年4月に厚生労働省より「医薬品リスク管理計画」(Risk Management Plan : RMP) 通知が発出されることとなり、通知の緒言には「この指

針は、ICH E2E ガイドラインに示されている安全性検討事項及びそれを踏まえた医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、医薬品リスク管理計画を策定するための基本的な考え方を示すものである」⁷⁾と明確に記載された。

RMP 通知発出前の海外における安全性監視計画 (Pharmacovigilance Plan : PVP) と日本のPVPを比較したものが前述のタスクフォースから報告されているが、欧米では複数の安全性検討事項 (Safety Specification : SS) に対して、個別の性質に合わせた研究デザインが選択されているのに対して、日本では多くのSSに対して一律の使用成績調査で画一的に対応していることがほとんどであった⁶⁾。最近承認された抗糖尿病薬であるSGLT2 阻害剤のSSは、日本と欧州ではそう変わらないにもかかわらず、欧州では個々のSSに対して複数の臨床試験、観察研究を含むPVPで検証することとされている。また、米国ではSSに対して、安全性、有効性の検証はPost Marketing Requirementとして、主としてRandomized Clinical Trialにおいて検証されることとなっている。一方日本では、ほぼすべてのSSに対し、使用成績調査と高齢者を対象とした特定使用成績調査⁸⁾により検討するといった従前の状況は、RMP 通知発出後の公表RMPによってもなんら変化は見られていない。

元来、薬剤疫学的研究は、一つのリサーチ・クエスション (Research Question : RQ, 後述参照) を解決する目的で計画立案されるものであり、複数の研究目的の一つの研究として立案することは、それぞれのRQに対して十分な解決を導き出せない可能性があることに留意しなければならない⁹⁾。「0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例把握する」には回答そのものがないため、漠然とした「安全性を把握する」では、RQ足りえない。

本タスクフォースでは、日本において、国際薬剤疫学会 (ISPE) が作成した薬剤疫学実践のためのガイドライン¹⁰⁾ (Guidelines for Good Pharmacoeconomics Practices : GPP) や ICH E2E ガ

図 安全性評価のプロセス

イドラインに準拠したPVPを作成するために、「安全性検討事項の選択と特徴を記述するためのプロセス」, 「リサーチ・クエスチョンの決定と記述」, 「リサーチ・クエスチョンに最適化された安全性監視計画」のガイダンスとPVPの記載事項をチェックするためのチェックリストを作成した。これらが科学に立脚しエビデンスに基づいたPVPを立案, 実施するうえで, 参考となることを期待したい。

2. 安全性検討事項の選択と特徴を記述するためのプロセス

本章では, SSの選択とその特徴を記述するための, 一般的なプロセスを示す。なお, 全ての医薬品に当てはまる, SSの選択手順や記述方法はない。特に, ワクチンや抗がん剤などでは, 当該医薬品の適応疾患の特徴などを考慮したうえで検討すべきである。ステップ2“特徴付ける”とその記述は, PVPを計画する際に, また医療従事者との情報共有を進めるために重要である。また, 本ガイダンスはPVP活動の策定時を念頭においているため, 基本的に承認申請前後および市販後の安全性監視に焦点を当てて作成された。しか

し, 以下に示すリスク評価(安全性プロファイルの把握)は, 医薬品開発のすべての段階において継続的に実施される。開発段階における治験の計画立案時から, 安全性の特徴を描出するために適切に組み込まれ実施されるべきである(図)。

2.1 副作用を挙げる

当該医薬品の安全性情報(日本および外国の臨床試験や市販後副作用報告, 文献, 非臨床試験など; 同効の市販薬や治験薬の情報を含む)に基づき, 医薬品との関連性をCIOMS III and V Report “Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs, 2nd Edition”に示される判断基準¹¹⁾(表1)などを参考として評価する。

なお, 副作用や相互作用(安全性検討事項)の可能性を挙げる際に, 薬剤性の可能性を常に考えるべき事象(CIOMS VI Report “Management of Safety Information from Clinical Trials”の“always be on the radar screen”¹²⁾: QT延長, 肝毒性, 相互作用, 免疫原性, 骨髄毒性, 反応性代謝物の産生および過敏性反応の可能性など)などを参考にする。

2.2 副作用を特徴付ける

臨床試験や市販後の情報に基づき, 判明してい

表1 医薬品と副作用との関連性を判断する基準

個別症例から得られる情報	臨床試験など集団におけるデータ
<ul style="list-style-type: none"> ・再投与後再発 (rechallenge positive) ・すでに因果関係が確立された副作用である ・投与開始から発現までの時間に説得力がある ・投与中止後に消失 (dechallenge positive) ・当該医薬品以外に要因が見当たらない ・曝露量や曝露期間との関連性が考えられる ・病歴に関する情報が正確で十分に説明できる ・併用薬が関与した可能性が低い ・健常小児など交絡因子がない例で発現した ・他に説明できる病因が見当たらない 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定の安全性事項を検討することを目的とした試験で確かめられた ・プラセボに比べて発現頻度が高い ・複数の試験において一貫した傾向がある ・用量-反応相関がある ・症状発現のパターンが一貫している ・投与開始から発現までの時間が一貫している ・特定の患者層で発現する

表 2 安全性検討事項について、医薬品リスク管理計画書に記述する情報

リスクの名称	可能であれば、MedDRA 基本語で表す。
重篤性/転帰	転帰の分布を示す。 例：死亡％，回復％/治療の有無/後遺症の有無，未回復％，入院％ 等
重症度及びリスクの性質	可能な場合，重症度のグレードを示す。また，投与中止％も有用。 例：抗がん剤であればCTCAE，ワクチンであればブライトン分類を利用する。
頻度(累積発現割合ないしは発現率とその95%信頼区間)	プラセボまたは対照薬に対する相対リスク（リスク比）と発現率の差（リスク差）と集団における発生率を記載する*： 1. 無作為化盲検試験の全対象患者集団のみ 2. 全ての臨床試験の対象患者集団（非盲検継続試験を含む） 3. 適応症ごとに示した薬剤疫学研究の結果 集団間で明確な差がある場合には層別して提示する。 臨床試験や観察研究からの確からしいデータが欠如しているような比較的古い薬剤の場合，市販後自発報告に基づく報告率を示してもよい。 また，proportional reporting ratio が有用な場合もある。
背景発現率あるいは有病割合*	適応集団における背景発現率あるいは有病割合を示す。 特に患者背景により発現することが知られている安全性検討事項については，背景発現率を把握することにより，自発報告の報告数を評価することも一法である。ただし，自発報告数を推定曝露患者数で除して得られた報告頻度は実際の発現頻度よりも低くなることが多いことに留意して評価する。
リスク集団あるいはリスク因子*	投与量，投与期間などの，副作用発現に関連する因子あるいは見出されたりリスク因子を示す。
(推定される) 薬理機序*	記載する。
予防の可能性*	副作用の予測・予防可能性に関するデータ，前駆症状などを示す。
可能性のある安全性に関する保健衛生への影響	可能であれば，以下の例を用いて記述または列挙する。 例：Number Needed to Harm（何人治療することで1人に害（副作用）が生じるか）あるいは健康被害を受ける患者数，入院した患者数，予測される集団での使用における死亡者数
根拠となる情報源	承認申請時であれば，CTD または CTD に添付するデータの中でこれらの記述の基となったデータあるいはそれを補足ないし補強するデータを特定する。CTD 以外の市販後臨床試験，安全性研究，薬剤疫学的研究，PSUR，他の安全性報告等

*：不明の場合は，不明であることを明記する。

ることと判明していないことを明示する（表2参照）。さらに，どのようなデータセットに基づいた評価であるか，得られていない情報については不明であることを明示する。これにより，当該医薬品を使用する医療従事者との適切な情報共有につながる。なお，現在使用されている日本のRMPのテンプレートは記載項目が大まかに設定された記載枠が設けられており，これを活用して表2中の項目をヘッダーとして示すことが可能で

ある。

2.3 副作用と医薬品との関連性を評価する

得られている情報のエビデンスレベルに基づき，特定されたりリスクと潜在的リスクに分類する。このとき，関連性の強さや因果関係の妥当性を示す一般的な基準としては，表1に示したCIOMSの基準やHillの因果関係判断基準¹³⁾（表3）などを参考にする。また，副作用を検出あるいはその特徴を裏付けるために十分なデータセットがあるか

表 3 Hill の因果関係判断基準

-
1. 関連の強さ (Strength)
 2. 関連の一致性 (Consistency)
 3. 関連の特異性 (Specificity)
 4. 関連の時間性 (Temporality)
 5. 生物学的傾向性/用量-反応相関 (Biological gradient)
 6. 関連のもっともらしさ (Plausibility)
 7. 関連の整合性 (Coherence)
 8. 実験的な証拠 (Experiment)
 9. 関連の類似性 (Analogy)
-

否か (データのサンプルサイズや観察期間, 観察項目など) を考慮する。

また, 背景発症率が非常に低く, 薬剤性事象としてよく知られている疾患 (ステイブンス・ジョンソン症候群や無顆粒球症, 劇症肝炎など) については, 個別副作用症例報告のケースシリーズ評価により医薬品との関連性を検討する。ここで個別副作用症例における因果関係の評価はある特定の患者における副作用の関連性評価であって, 当該医薬品が投与された患者集団における関連性の評価ではないことに注意すべきである。「因果関係を否定できない」と判断された例が報告されているだけでは, 特定されたリスクとして十分な根拠があるとは言えない。

2.4 副作用が及ぼす臨床および保健衛生上の重要性を評価する

2.2 で特定した特徴 (重篤性や薬剤中止の割合, 発現頻度など) をふまえ, 当該医薬品のベネフィット・リスクバランスに大きな影響を及ぼす副作用を「重要なリスク」と判断する。このとき, 適応疾患の自然史により生じうる併発症状などによる影響や, 投薬治療が十分になされなかった場合の影響, 副作用による中止時の代替治療の有無などを考慮する。

2.5 その副作用に関する, さらなるデータの必要性を検討する

ベネフィット・リスクバランスを維持するために, 特定されたもしくは潜在的な副作用の予測・予防について, 処方医などの医療従事者が臨床上

必要とするものは何か (Clinical Question), そして現在欠けている情報が何かを特定し, 必要であればさらなる調査・研究実施によって実際にどのような答えを得ようとするのかといった RQ が発生する。これらのデータの構築を中心に, 次章から説明するように, 市販後における PVP を計画する。

以上の評価検討プロセスにおいて議論された副作用に関するあらゆる情報は記録されなければならない。市販後に観察研究からの情報が追加された場合などには, 上記のプロセスを経て, 継続的に評価していく。

3. リサーチ・クエスション(RQ)の決定と記述

3.1 RQ とは何か

SS に対する答えを得るために, どのような PVP を作成するのか, それを考える際に重要となるのが, RQ である。RQ とは, 調査・研究によって実際にどのような答えを得ようとするのかを疑問文の形で表したものである⁹⁾。仮に SS が「肝障害」と記述されるにしても, そこには幾つかの懸念が含まれているかもしれない。たとえば「もしかしたらこの薬剤は薬剤 X と併用すると肝障害のリスクが増大するのでは」や, 「長期での処方心配」といったものであり, ここにはある種の曖昧さがある。「リスクが増大」とは発生割合のことか, それとも転帰の重篤化のことか, 「薬剤 X」は類薬も含めるのか, 「長期」とはどの程度以上の期間のことか, 何が「心配」なのか。RQ を定める工程にはこうした曖昧さや解釈の多様性をそぎ落とし, 誰が読み取っても明らかな表現への「翻訳」作業が含まれる。そして, 調査・研究によって何を測定し, どのような効果指標を用いるのかを RQ に明記することが重要である。たとえば, 「心血管系への影響」という SS に対して「新薬 X は, 既存の薬 Y と比較して心筋梗塞, 狭心症, および脳梗塞の発生率を増加させるか?」といった RQ を示すことで初めて他の薬剤との比較が必要か, それならどのような研究デザインが適しているかといった検討が可能になる。

3.2 RQに関するガイドライン

RQの策定に際しては、国際薬剤疫学会 (ISPE) 薬剤疫学実践のためのガイドライン¹⁰⁾ (Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices : GPP) における以下の記載が参考になるので簡単に紹介する。これは平成17年(2005年)に厚生労働省から発出された「医薬品安全性監視の計画について」²⁾でも参考とするよう記載されている。

F. A statement of research objectives, specific aims, and rationale.

Research objectives describe the knowledge or information to be gained from the study. Specific aims list key exposures and outcomes of interest, and any hypotheses to be evaluated. The protocol should distinguish between a limited number of a priori research hypotheses and hypotheses that are generated based on knowledge of the source data. The rationale explains how achievement of the specific aims will further the research objectives.

(参考和訳)

F. 研究目的 (research objectives), 具体的目標 (specific aims), および根拠 (rationale).

研究目的 (research objectives) として、その研究により得られる知識と情報を記述する。具体的目標 (specific aims) として、関心のある鍵となる曝露とアウトカムをリストし、評価すべき仮説を提示する。研究実施計画書では、少数の事前の仮説とソースデータから分かることに基づいて生成される仮説を区別しなければならない。具体的目標 (specific aims) の達成がどのように研究目的につながるのか、その根拠 (rationale) を説明する。

GPPでは次のことを求めている。まず、研究目的 (research objectives) として、その研究により得られる知識や情報を記述する。そして、具体的目標 (specific aims) として、目的を達成するための鍵となる、関心のある曝露とアウトカムをリストし、評価すべき仮説を提示する。研究実施計画書では、少数の事前の仮説とデータから分かることに基づいて生成される仮説を区別しなければならない。具体的目標 (specific aims) の達成がど

のように研究目的につながるのか、その根拠を説明する。

また、EUのGVPガイドライン Module VIII¹⁴⁾において、post-authorisation safety study (PASS) の実施計画書に記載すべき事項として以下のように記されている。

VIII.B.5.1. Format and content of the study protocol

7. Rationale and background : short description of the safety hazard (s), the safety profile or the risk management measures that led to the initiation or imposition of the study, and short critical review of available published and unpublished data to explain gaps in knowledge that the study is intended to fill. The review may encompass relevant animal and human experiments, clinical studies, vital statistics and previous epidemiologic studies. The review should cite the findings of similar studies, and the expected contribution of the current study.
8. Research question and objectives : research question that explains how the study will address the issue which led to the study being initiated or imposed, and research objectives, including any pre-specified hypotheses and main summary measures.

(参考和訳)

VIII.B.5.1. 研究実施計画書の書式と内容

7. 根拠 (rationale) と背景 (background) : その調査・研究が開始されるまたは義務付けられることとなった、安全性の問題、安全性プロファイル、またはリスク管理に関する測度の簡潔な記述、および研究によって埋めようとする知識のギャップを説明する公表または未公表のデータの簡潔な批判的レビュー。このレビューには、関連する動物実験、臨床試験、臨床研究、人口動態統計、および過去の疫学研究が含まれる。このレビューでは、同様の研究で得られた知見およびその研究により期待される寄与に言及すること。
8. 研究の問い (research question) と目的 (objectives) : 調査・研究を開始するまたは義務付けられることとなった問題に対して、その

研究がどのように取り組むのかを説明する研究の問い (research question) と、あらかじめ提示した仮説と主たる評価指標 (main summary measures) を含む研究目的 (research objectives)。

まず、その調査・研究を行うことになった根拠と背景について、安全性の問題、安全性プロファイル、またはリスク管理に関する測定値を含めて記述する。そして、調査・研究を行うこととなった問題に対して、その研究がどのように取り組むのかを説明する研究の問い (RQ) と、あらかじめ提示した仮説と主たる評価指標 (summary measures) を含む研究目的 (research objectives) を記さなければならない。

3.3 PVP における RQ の記述

では具体的に RQ を PVP の中でどのように記載したらよいだろうか。PMDA のホームページ上に掲載されている PVP の記載事例 (2014 年 4 月現在)¹⁵⁾ には、その調査実施の選択理由欄に「〇〇の発現割合及び好発時期をより詳細に把握するため (後略)」とある。GPP 上の用語にこの記述を当てはめるとするならば、おそらくは研究目的 (research objectives) ということになるだろう。しかしながら、何を評価指標とするのか、そもそも発現割合や好発時期についてどのような仮説を想定しているのか、といった記載が不十分である。また、具体的目標 (specific aims) の記述が無いため、この調査・研究がどのように SS の懸念に対して答えを導くのか曖昧である。RMP は広く社会に対して公開する文書であり、医療現場や患者とのコミュニケーションツールでもある。調査協力者のみならず社会一般に理解・納得していただくうえでも、研究目的としての RQ を記載し、そのうえで具体的に何を指標としてどんな仮説を調べるのか、調査・研究によって仮説に対する答えがどのように導き出されるのかを記述する意義は大きい。

これまで述べてきた RQ は、GPP における研究目的 (research objectives) におよそ一致するであろう (GVP ガイドライン Module VIII において

は research question)。そして、GPP ではさらに具体的目標 (specific aims) を記載することが求められている [GVP ガイドラインでは、あらかじめ提示した仮説と主たる評価指標 (summary measures) を含む研究目的 (research objectives) にあたると思われるが、用語の混乱を避けるため、ここでは「具体的目標」(specific aims) を用いる]。そこで、「追加の安全性監視計画の概要」欄へは下記のような体裁で、研究目的 (research objectives) と、想定する仮説や評価指標を含む具体的目標 (specific aims) を記載することを提案する。以下に、記載例を示すが、どのような仮説を設定すべきか、何を評価指標とすべきかについては、どのような調査研究が実施可能であるか等を勘案して個々に検討すべきであり、仮に研究目的が同じであっても各社で異なると思われる。

Box 3-1 研究目的 (research objectives) と具体的目標 (specific aims)

・事例 1

【研究目的】本剤による心疾患の発生リスクが許容範囲内であるかを確認する。

【具体的目標】

仮説：本剤の投与を開始した集団における開始後 12 カ月以内での心疾患の発生割合は 1% 未満である。

評価指標：本剤処方例における投与 12 カ月以内の心疾患発生割合とその 95% 信頼区間

・事例 2

【研究目的】本剤を使用した患者における心疾患の発生リスクは既存の同種同効薬を使用した患者と比較して高くないかを確認する。

【具体的目標】

仮説：本剤投与中の心疾患の発生を類薬 X と比較したハザード比は 1.5 以内である。

評価指標：本剤投与中の心疾患発生を類薬 X 投与中と比較した調整ハザード比とその 95% 信頼区間

具体的目標の項には、上記に加え、調査・研究の結果がどのように研究目的を達成することになるのか、を説明することが必要である。事例 1 でいえば、心疾患の発生リスクを何故「12 カ月以内」

の発現に限定したのか、何故、発現割合が「1%以内」であれば許容範囲内なのか、その説明が必要である。「1%以内としたのは、既存の治療においても心疾患の発生は概ね1%程度であり、1%以内の発現であれば期待されるベネフィットが既存治療より大きい点を考慮すると許容できると考えられるため」といった説明を加えることで、より多くの医師、調査協力機関の理解と納得が得られるであろう。

なお、SSが同じであっても一律にRQやobjectivesが定まるということではなく、ましてやこうした記述の定型文を期待すべきではない。先に述べたとおり、さまざまな専門家がRMPの作成に真摯に関わり、当該SSの特性を理解したうえで最適なRQを見出さなければならない。適切なRQの策定が以降に述べる適切なPVPに繋がり、そこで知り得た知識や情報が医療への貢献や患者さんを救うことに最終的に繋がるのである。

3.4 PVPの最適化

一方、新たに承認された医薬品においてSSがわずか1、2件と少数であるようなケースは残念ながら稀であろう。実際的にはより多くのSSに対してそれぞれにどのような解決手段、PVPを講じるのかが問われることになる。それぞれのSSは同列に扱ってよいものであるとは限らず、生命予後に重大な懸念をもたらす致死性や、実際に何人に影響するのかといった発生頻度に対する保健衛生的にみた重大性、何より上市当初に不測の事態が起きないだろうかといった緊急度合いと、それぞれに性質が異なることが常である。その中であって医薬品の安全性監視に対する社会的責任のある立場として相応しい態度は、社会的使命を全うするという視点でPVPを講じることである。最適なPVPを策定するには、当該薬物治療をより安全に行うために必要な情報を医療従事者や患者さんに提供する立場でなければならない。実際に調査・研究を計画する際には、製薬企業にとって、当該薬剤の安全性監視に要する費用や人材を際限なく使ってよいということは現実には無く、他の医薬品の安全性監視も怠ってはならないし、創薬のための投資も必要である。故に限

られた資源をどれだけ創意工夫することで、最適なPVPと成せるかを熟慮することも必要である。

こうした予算管理や対応の優先順位の決定に加え、医学・薬学、疫学・生物統計、データ管理、モニターらの専門家の意見を取りまとめる力量も問われるところであり、いわば総合プロデュース力がPVPの実施では必要となる。まずは緊急性の高い案件を先に対応したり、その結果次第によってより詳細を研究するといった決定樹(decision tree)を策定することも重要となろう。情報創出の迅速性や費用対効果の面からも欧米では頻繁に行われている医療データベースの2次活用は極めて重要なピースであり、本邦においてもPVPの中でデータベース研究が当たり前に行われる環境の醸成が待望される。

4. リサーチ・クエスチョン(RQ)に最適化された安全性監視計画(PVP)

本章では、RQに基づき最適化されたPVPを立案するその過程において、個別の調査計画もしくは研究計画の選択とデザインに関して解説する。

4.1 通常と追加のPVP

RQが定まると、次いで具体的なPVPの策定へと工程が進む。ただし、前章Box. 3-1で例示したように、大まかなPVPの策定をRQの決定と同時に行うというのが実際のところであろう。先に述べたように、RMP全体の作成は限られた資産、時間の中でアクションプランを決定し講じるための総合プロデュース能力が必要になる。その中で、特定されたそれぞれのSSについて、通常のPVPで対応可能か、もしくは追加のPVPが必要かを検討するプロセスが必要である。ICH E2E ガイドラインおよび医薬品安全性リスク管理指針のいずれもが、この検討を行いPVPの実施を科学的に正当と判断する根拠の必要性を規定している²⁾⁷⁾。これは治験届における「当該治験の依頼を科学的に正当と判断した理由」に相当する資料であり、追加のPVPを実施する際には、医療従事者からその実施に対する理解を得るためにも、医薬品リスク管理計画書中に記述する必要がある。しかしながら、当局が示す現行の医薬品リ

スク管理計画様式では、これを十分に記述することが困難な点については早急な改善が必要であると考えられる。

どのような RQ が通常の PVP で対応可能であり、どのような RQ が追加の PVP を必要とするかについての公的ガイダンスは日本では提供されていない。EMA GVP ガイドライン Module V—Risk management systems には、若干ではあるが、たとえば「よく特徴づけられた安全性の懸念で調査の必要がなければ、通常の PVP でよい」といった解説が示されており適宜参照されたい¹⁶⁾。

スティーブンス・ジョンソン症候群のように発現が極めて稀な重要な潜在的リスクについては、疫学的なコホート追跡観察研究による発現率の推定は、必要なサンプルサイズと期間の問題から事実上実施不可能であろう。このような場合は、まずは通常の PVP として報告された自発報告で個別症例ごとの因果関係評価を行い、同様の症例集積を行い、その中で総合的に因果関係判断、共通するリスク要因の抽出といった作業が主となる。この場合、これら事象についての調査項目をもなく収集するための詳細調査票や自発報告の収集を強化する方法なども合わせて考慮しておくことが必要であろう。ただし、ベネフィット／リスクバランスに大きく影響を与えるような事象の場合には、投与患者全員を対象にした薬剤レジストリを仮想的に考え、販売開始後の各時点における曝露総人数推定値に基づき背景発現率から予測される自発報告数の閾値を適宜設定し、それを超えた数の報告を受けた場合に、リスク最小化のための次のアクションを取る、といったアプローチが必要になるかもしれない。

妊娠婦へ使用される機会（偶発的も含めて）が想定される場合には、特定使用成績調査等を含めた症例数設定のある観察疫学研究では評価にたる十分な情報を収集することは原則困難と考えられる。たとえば、薬剤投与中に偶発的に妊娠した場合は、企業の顧客相談窓口に問い合わせがある機会は少なくないが、そのような機会を活かし、出生児の健康状況の追跡を可能とし、可能な限り積

極的に前向きに情報を収集・評価できる体制を通常の PVP に含めておくことが推奨される。また今後は厚生労働省事業として展開中の「妊娠と薬情報センター」（<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>）との連携が望まれる。

ICH E2E ガイドラインにて通常の PVP とされる活動を Box 4-1 に示した。医薬品リスク管理計画指針では通常の PVP の具体例は示されていないが、PMDA ウェブサイトによると、自発報告、研究報告、および外国措置報告となっており、安全性定期報告は入っていない¹⁷⁾。また、シグナル検出は、たとえデータマイニング手法などの統計学的処理を行っていても、それは特定の SS や RQ に対するものではなく、データ収集方法が自発報告のみに依存するため、ICH E2E ガイドラインに従い、通常の PVP として記載すべきである。

Box 4-1 ICH E2E ガイドラインに基づく通常の Pharmacovigilance Plan²⁾

- 当該企業の担当者に報告された全ての疑われる副作用に関する情報が、収集され、整備されていることを保証するシステムおよびプロセス
- 規制当局に対する以下の報告書の作成：
 - ▶ 副作用（ADR）の緊急報告
 - ▶ 定期的安全性最新報告（PSURs）
- 既存医薬品の安全性プロファイルの継続したモニタリング（シグナル検出、課題の評価、添付文書記載内容の改訂および規制当局との連絡を含む）
- 地域の規制当局により規定されたその他の要件

4.2 追加の PVP のデザイン

追加の PVP として、疫学研究による RQ の解決を選んだ場合には、基本的に観察疫学研究を企画実施することとなる。シグナル検出など薬剤疫学特有の研究手法以外は、一般的な疫学研究デザインを利用することになるため、PVP 立案に際しては多くの疫学の成書が参考書となりうる。疫学研究のデザインの選択時には、福原が提唱する RQ の分類に基づく研究デザインの選択が一助になる（表 4）¹⁸⁾。

表 4 Research Question (RQ) の種類と研究デザイン

RQ の種類	記述疫学	横断研究	コホート研究	ケース・コントロール研究	介入研究
病気や診療の実態を調べる	○				
要因とアウトカムの関係を調べる		○	◎	○	
治療・予防法の効果を調べる			○		◎
診断法を評価する		○	○		○

「臨床研究の道標 7つのステップで学ぶ研究デザイン」 福原俊一 著 より引用¹⁸⁾

たとえば、ゲフィチニブ投与患者における間質性肺炎発現リスクを検討する研究は、リスク因子を特定したいのであれば、要因とアウトカムの関係を調べる研究であり、コホート研究^{注)}もしくはケース・コントロール研究が適している。ゲフィチニブ投与による間質性肺炎の発現率の増大を検討したいのであれば、治療・予防法の効果を調べる研究であり、コホート研究もしくは介入研究が適していることがわかる。このような比較研究では、RQをPICO（もしくはPECO）に従った構造化された文章として表すことで、研究として成立しうかが理解でき、かつ共通の理解が得られやすいRQとなるため有用である（Box 4-2）。

Box 4-2 PICO（もしくはPECO）を用いた Research Question の記述：ゲフィチニブの間質性肺炎発現リスクの事例

- ・ Patients：対象
「再発進行非小細胞肺癌患者において」
- ・ Intervention/Exposure：介入・曝露
「ゲフィチニブ投与は」
- ・ Comparison：比較対照
「ほかの化学療法と比較して」
- ・ Outcome：効果・転帰・予後
「間質性肺炎の発現リスクは高いのか」

実際のところ、このゲフィチニブの研究は、製造販売後臨床試験の枠組みを適用し、コホート内ケース・コントロール研究（ネステッド・ケース・

コントロール研究）として実施され、ゲフィチニブ投与群における間質性肺炎発現率と他の化学療法剤との比較で発現リスクの増大の評価、および間質性肺炎の発現に関するリスク因子の特定を行った¹⁸⁾。また、COX-2 選択的阻害薬のメロキシカムについて、その副作用である消化器症状の発現リスクがほかのNSAIDsに比較して低いかどうかを検討するコホート研究を製造販売後調査として実施し、評価した事例がある²⁰⁾。

研究デザインにより使用可能な評価の指標は異なる（表5）。ICH E2E ガイドラインにあるように、得たい情報に適した研究デザインを選択することが肝要である²⁾。“When choosing a method to address a safety concern, sponsors should employ the most appropriate design.” 調査対象集団を構成する患者（対象者）をリクルートする現場、つまり研究の場（またはセッティング）は、通常病院や保険薬局などのフィールドであるが、目的に最適なセッティングを選定すべきである。重要な特定されたリスクの場合などは、比較を行わず投与患者集団のみを追跡し、ある特定の有害事象の発現率を推定したい場合もありうる。このような研究は、記述疫学研究とその目的を同一にする。薬剤曝露群のみの使用成績調査のRQをPECOで表す際には、暗黙のコントロールとしての既存対照（historical control）、もしくはこれまでの知見と比較しているとみなすこともできない。しかし、実態調査を目的とし比較を行わない場合には、比較を前提とするPECOを用いるより、GPPが示す研究目的（study objective）と具体的目標（specific aims）により記述する（前章参照）ほうがより相応しい¹⁰⁾。しかしながら、

注) 本稿における「コホート研究」とは、比較対照群のある群間比較観察研究を指す。

表 5 基礎的な疫学研究のデザインと評価の指標

研究デザイン	評価の指標	備考
記述疫学（症例集積研究）	割合・比・率	仮説に基づく統計的検定はあまり行わない
コホート研究	リスク比・リスク差 発生率比・発生率差	投与集団（分母）が明確なので、絶対リスク（発生割合）、発生率が求まる
	ハザード比	生存時間解析による定量的なリスク指標 主に1回きりしか起こらないイベント（死亡、がんなど）に對し用いられる
ケース・コントロール研究	オッズ比	絶対リスク、発生率は算出不可 オッズ比はリスク比に近似可能
ネステッド・ケース・コントロール研究	リスク比、発生率比 オッズ比等	コホート研究とケース・コントロール研究の特性を併せ持つ
メタアナリシス	エフェクトサイズ	複数の研究結果を統合する解析方法 観察研究にはあまり汎用されない

無対照研究単独では薬剤との因果関係を評価するために必要な相対リスクが得られないことを、費用対効果の面からも留意する必要がある。製造販売後調査という用語は、これまで一般的であった比較群を持たない3,000例追跡調査から、事例に挙げたような比較観察研究まで含む。このため、RMP中のPVPには研究デザインの種類を指し示す用語としてよりも、薬事規制上の調査の種類を指し示す用語として位置づけ、研究デザインとしては、表4や表5に示す用語を本来記載すべきである。

4.3 PVP記載事項のチェックリスト

本タスクフォースでは、このように決定したそれぞれのPVPについて、RMPに記載すべき事項の確認のためのチェックリストを作成した。PVPはRQを解決するためのアクションプランであり、それぞれのPVPに対し、マイルストーンを設定する必要がある。マイルストーン設定は医療現場にとって時宜にかなった、有意義なタイミングで情報提供や安全対策が実施可能のように設定されなければならない。また研究の公正性を確保するためにどのような手立てや手段がとられたかについて記載することも、その情報の受け取り手である医療従事者にとって有用と考えられる。

本PVPチェックリストは、日本薬剤疫学会J-RMPタスクフォースメンバーにより、以下のとおり作成した。始めに、薬剤疫学専門家、疫学専門家、病院薬剤師、製薬企業市販後安全管理部門担当者から構成されるタスクフォースメンバーが、KJ法を用い、ICH E2Eガイドラインに則ったPVPの概要を記述するために必要な要素を特定した。この時使用したBox 4-3に示す参考資料は、個別のPVPの策定時にも有用と思われる。これらの要素を帰納的に概念カテゴリーに分類し、次の4ドメイン構造、「Safety Specificationに即した明確なResearch Question」、「Research Questionを適切に解決するPVP」、「調査結果の活用」、「実施可能性」を決定した。この4ドメイン構造に基づいて、属する要素をチェック項目案として再構築した。それぞれのチェック項目案と属するドメイン名称について、タスクフォースメンバー間での合意形成がなされるまでエキスパートレビューを繰り返し行い、最終合意に至った案を別添(p.73-74)に示した。続けて、実際に公表されたRMPを用いてチェックリスト案のFeasibility checkを行い最終化する予定であった。しかし、2013年8月に初めて公表されたRMPにはRQが明示的に記載されておらず、チェックリストの適合性確認に至る十分な状況ではないと判断

し、現時点での最終案を公開することとした。

本チェックリストの目的は、公開されることになる RMP を作成する際に ICH E2E ガイドラインに準拠した記述であるかどうかを確認する、自己点検を行うためのものである。チェック結果に対しては、チェックリスト内に示すとおり、スコアを付けることが可能である。しかし、そのスコアにより、RMP 中の PVP に関する記述の十分～不十分さを定量的に判断するためものではなく、全 19 項目の充足を確認する目的であることに留意して使用されたい。

Box 4-3 PVP チェックリスト案作成時の参照資料

- Critical Appraisal Skills Program (CASP) worksheet <http://www.casp-uk.net/>
- STROBE Statement <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-check-lists>
- The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 2). London: European Medicines Agency; 18 June 2013
- Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. The US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research; May 2013.

5. 結 語

日本薬剤疫学会の「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」は、2012 年 4 月に通知 (RMP 通知) として発出された医薬品リスク管理計画が、製造販売後の医薬品に関する有用な情報、特に患者・医療従事者が必要とする医薬品の効果 (主として安全性) に関する情報をもたらすものとするためには何が必要かを明らかにするために設置された。医薬品リスク管理計画はリスク最小化プランと医薬品安全性監視計画 (PVP) の二つから構成されるが、本ガイダンスは PVP に焦点を絞った。本ガイダンスは、

PVP が適切に作成されているか、あるいは作成された PVP が適切であるかの評価に使うチェックリストとチェックリスト使用に関する解説を示すものであり、PVP 作成に必要な事項を網羅することは意図されていない。

本タスクフォースメンバーに当初から共通していたのが、これまでの製造販売後調査では、型どおりの調査 (後述する「いわゆる『使用成績調査』」) が「何が達成されるか」の問いかけと「何が達成されたか」の検証が不十分なまま実施されがちだったのではないかとという問題意識であった。この問題意識に沿って本タスクフォースが目指したのが、臨床家が毎日の診療の中で持つ素朴なクリニカル・クエスチョン (Clinical Question) を研究可能でかつ当初の素朴な疑問に対する明確な答えを与えるリサーチ・クエスチョン (Research Questions) に高めていく臨床研究におけるプロセスである。クリニカル・クエスチョンからリサーチ・クエスチョンに至るプロセスでは本提言の第 4 章でも解説されている、PICO (もしくは PECO) への構造化が有用とされている。安全性検討事項の選択のプロセスでも、本ガイダンスの第 2 章の表 2 などにも示されているとおり、これまでに行われた調査の PICO (もしくは PECO) への構造化によるレビューが実施されるべきである。しかし、安全性検討事項を選択した段階で十分明確にされていない事項 (たとえば第 3 章に例示されている「リスク増大」とは発生の増加か転帰の重篤化か、「長期」とはどの程度の期間か) が残っているのなら、安全性検討事項に基づき PVP を作成する過程でも、PICO (もしくは PECO) へのさらなる構造化が必要である。また、型どおりの調査の実施に傾きがちな日本の製造販売後調査の現状では、第 3 章に解説されている国際薬剤疫学会の GPP に示された具体的目標 (specific aims)・研究の目的 (research objectives)・根拠 (rationale) への構造化も有用であろう。

適切な PVP を作成するうえでの障害の一つが「使用成績調査」の語が十分明確にされないまま、あいまいに使用されていることである。「使用成績調査」の語は [1] GPSP 上定義される再審査制

度の中の薬事規制上の用語（「観察研究としてのいう調査」とほぼ同義）と [2] 調査方法としての用語（3,000 例調査および例数だけを変更したその亜型としての「いわゆる『使用成績調査』」のいずれをも意味する。PMDA のウェブサイトのイメージ図¹⁷⁾における「追加の安全性検討事項」の例として示されている「使用成績調査」は、[2] の調査方法を意味していると思われるが、RMP 通知本文にはイメージ図に示された「使用成績調査」の説明は与えられていない。2012 年 4 月の RMP 通知では「安全性検討事項の特定については、ICH E2E ガイドラインを参照すること」とされており、「使用成績調査」を調査方法として示すのであれば「使用成績調査」が E2E ガイドラインに照らしてのどのように定義づけられるかが明示されるべきであろう。むしろ今後は「使用成績調査」を薬事規制の用語としてのみ用い、調査方法を特定する語として使うことは避けることが混乱をさけるためには有用かもしれない（第 4 章 4.2 参照）。いずれにしても、イメージ図には ICH E2E ガイドラインで参照可能な方法のみを示すべきである。

「いわゆる『使用成績調査』」が既定の調査方法とされていることのもつもう一つの問題は、「いわゆる『使用成績調査』」を調査方法として採用したからそれで十分、との意識が働き、「比較対照群が必要か?」「どのような比較が必要か?」を問うことが回避されてしまうことである。比較対照群の必要性を考えるうえで重要なのが背景発現率（E2E ガイドラインにおける定義は「医薬品 Y による治療を受けていない疾患 Z の患者における病態 X の発現率」²⁾）である。背景発現率がゼロか極めて低い場合を除き、医薬品 Y と病態 X との因果関係の推定や医薬品 Y 使用後の病態 X の発生に医薬品 Y がどの程度寄与しているかを評価するうえで比較は不可欠である。比較のための最良の方法は通常同時比較群を調査対象に含めることである。しかし、第 4 章で触れられている既存対照（historical control）との比較など、同時比較群以外との比較が許容される場合もありうる。Historical control を選択する場合には、特定のリ

スクのもつ社会に与えるインパクト、予測される医薬品によるリスクの大きさ、比較しようとする過去の調査との間に調整不可能な重要な交絡因子があるか、などを慎重に検討するべきである。たとえば「加齢に伴い医薬品による副作用発生リスクが増加する」という複雑な仮説を検証するには年齢別の背景発現率のデータが不可欠であり、多くの場合、同時比較群なしには適切な評価は不可能であろう。そのほか、ケース自身を対照とする“Case-only study”が選択されることもありえるが、「因果の逆転」が起りやすいなど²¹⁾、課題に照らして適切なデザインであるかを慎重に検討することが必要である。過去の「いわゆる『使用成績調査』」では、承認前の臨床試験との比較が標準的に行われてきたが、副作用/有害事象の発生は承認前の臨床試験に比べ製造販売後の「いわゆる『使用成績調査』」では低いことが多いが逆転することもあり、一定の傾向は見られない²²⁾。臨床試験と観察研究という異なる調査方法が用いられているばかりでなく、承認前後では対象集団の属性も大きく異なることが多く、承認前の臨床試験との比較から有用な情報を得ることは困難であり、承認前の臨床試験の結果との比較を行うことは PVP で対照群をもたない調査を選択することを正当化する理由にはなりえない。

本ガイダンスの範囲からは外れるが、製造販売後調査の質的向上に重要な役割を果たすと考えられるが企業単位では達成困難な調査の基盤に関する問題も存在する。たとえば、各社が個別に妊娠中の医薬品使用の安全性に関する情報を収集・解析することは非効率的であり、国立成育医療研究センターの「妊娠と薬情報センター」に情報を集中させ、プライバシーにも十分配慮したうえで情報共有する体制作りなどが望まれる。将来的にはさらに妊娠レジストリの確立も視野に入れるべきであろう。また、日本でもいくつかの学会が主導してさまざまな疾患レジストリが構築されつつあるが、疾患レジストリは適切に利用することが可能であれば、同時比較群の特定を含め、質の高い製造販売後調査にも有用と考えられる。ただし、疾患レジストリは製造販売後の医薬品の安全性の

評価を主たる目的として構築されるわけではなく、製造販売後調査に利活用するために解決されなければならない課題も多い。

過去30年以上にわたって「いわゆる『使用成績調査』」が製造販売後の調査の主流となったのは、「その調査で何が達成されるか？」に関わりなく実施することが再審査における承認継続につながったからである。本タスクフォースは、本ガイダンスが、企業が現状に甘えることなく、適切な医薬品リスク管理計画を作成・実施することを促すとともに、調査を直接担当する医療現場の医療従事者にも本来リスク管理計画はどのようなものであるかの理解促進につながることを希望する。また規制当局には、製造販売後調査が本来の役割を果たすことができるように企業から提出されたPVPを科学的に評価できる体制を確立するとともに、質の高い調査を可能とするための基盤整備の推進を望みたい。

文 献

- 1) 成川衛. 医薬品の使用成績調査の実施状況及び意義に関する調査研究 (アンケート調査に基づく考察). レギュラトリーサイエンス学会誌 2014; 4(1): 11-9.
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長. 医薬品安全性監視の計画について. 薬食審査発第0916001号, 薬食安発第0916001号: 厚生労働省; 平成17年9月16日 [http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf (accessed 2014-4-24)].
- 3) 大橋靖雄. わが国におけるPMSの今後のあり方. 薬剤疫学 2003; 8(1): 1-36.
- 4) 松井研一, 今井啓之, 上原博己ら. 「製薬企業と薬剤疫学タスクフォース」報告書 安全性監視計画の現実と課題—事例からみた一考察—. 薬剤疫学 2009; 14(1): 1-11.
- 5) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会. 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて (最終提言). 平成22年4月28日 [http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0300-1.html (accessed 2014-4-24)].
- 6) 古閑晃, 甲斐靖彦, 景山茂ら. 米国におけるPost-marketing Requirementsと日本における市販後の研究に関する比較と提言—米国と日本の市販後研究の比較と日本の安全性監視計画への提言に関するタスクフォースからの最終報告—. 薬剤疫学 2012; 17(1): 55-66.
- 7) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長. 医薬品リスク管理計画指針について. 薬食安発0411第1号, 薬食審査発0411第2号: 厚生労働省; 平成24年4月11日 [http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240411-001.pdf (accessed 2014-4-24)].
- 8) 久保田潔. 日本と欧米での規制措置に見る安全性評価の違い. 第156回レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会「科学的な安全対策への転換を目指して (その1)—製造販売後調査—」より. 2014年3月18日.
- 9) 福原俊一. リサーチ・クエスションの作り方 ~診療上の疑問を研究可能な形に~, 第2版. 認定NPO法人健康医療評価研究機構; 2010.
- 10) The International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Revision 2 [http://pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm (accessed 2014-4-24)].
- 11) Council for International Organizations of Medical Sciences, Working Group III and V. *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, 2nd Edition: Report of CIOMS Working Groups III and V*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1999.
- 12) Council for International Organizations of Medical Sciences, Working Group VI. *Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 2005.
- 13) Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
- 14) European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII — Post-authorisation safety studies. 19 April 2013 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf (accessed 2014-4-24)].
- 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医薬品リスク管理計画書記載事例. 2014 [http://www.info.pmda.go.jp/rmp/file/rmp_mention_120912model.pdf (accessed 2014-4-24)].
- 16) European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V — Risk management systems. 20 February 2012, 2 EMA/838713/2011 Rev 1 2012 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf (accessed 2014-4-24)].
- 17) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医薬品リスク管理計画 (RMP: Risk Management Plan) について. 2012 [http://www.info.pmda.go.jp/rmp/to_company.html (accessed 2014-4-24)].
- 18) 福原俊一. 臨床研究の道標: 7つのステップで選ぶ研究デザイン. 認定NPO法人健康医療評価研究機構, 2013.

- 19) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer : a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 ; **177**(12) : 1348-57.
- 20) 鍵村達夫, 可児毅, 広佐古香, 佐藤俊哉. モービックの国内市販後特別調査として実施した同時比較対照をおいたコホート観察研究. *薬剤疫学* 2006 ; **11** (Suppl.) : S44-5.
- 21) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン. 平成26年3月31日 [http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/db_kiban_bunseki_guide.pdf (accessed 2014-4-24)].
- 22) 成川衛. 使用成績調査とは : これまでの振り返り. 第156回レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会「科学的な安全対策への転換を目指して (その1)―製造販売後調査―」より. 2014年3月18日.

Checklist and Guidance of Scientific Approach to Developing Pharmacovigilance Plan (PVP) in Japan : A Report from a Task Force of JSPE

Japanese Society for Pharmacoepidemiology (JSPE) · Task Force for Guidance of Scientific Approach to Developing Pharmacovigilance Plan in Japan

Kiyoshi KUBOTA^{*1}, Kotonari AOKI^{*2}, Hisashi URUSHIHARA^{*3}, Tatsuo KAGIMURA^{*4},
Shigeru KAGEYAMA^{*5}, Daisuke KOIDE^{*6}, Akira KOKAN^{*7}, Tsugumichi SATO^{*8},
Toshiaki NAKAMURA^{*9}, Ken NAKAJIMA^{*10}, Naoya HATANAKA^{*11}, Takeshi HIRAKAWA^{*12},
Kou MIYAKAWA^{*13}, Mayumi MOCHIZUKI^{*3}

^{*1} Graduate School of Medicine, University of Tokyo, NPO Drug Safety Research Unit, Japan

^{*2} Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Japan

^{*3} Faculty of Pharmacy, Keio University, Japan

^{*4} Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation, Japan

^{*5} The Jikei University School of Medicine, Japan

^{*6} Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan

^{*7} Eli Lilly Japan K.K., Japan

^{*8} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, Japan

^{*9} Department of Pharmacy, Fukui University Hospital, Japan

^{*10} National Center for Child Health and Development, Japan

^{*11} Merck Serono K.K., Japan

^{*12} Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd, Japan

^{*13} Takeda Pharmaceutical Co., Ltd, Japan

〈Abstract〉

A Task Force team consisting of members from pharmaceutical companies—a central player to develop and implement RMP (Risk Management Plan)—as well as health care professionals and members from academia was established in JSPE. The Task Force developed guidance for scientific approach to practical and ICH-E2E-compliant Pharmacovigilance Plan (PVP) stated in Japanese Risk Management Plan issued in April 2012 by the Ministry of Health, Labour and Welfare. The guidance contains the following topics.

1. Introduction : JSPE's activities and this task force's objectives for pharmacovigilance activities
2. How to select Safety Specification (SS) and describe its characteristics
 - Selection of SS
 - Characterization of SS
 - Association with Research Questions (RQ)
3. How to define and describe RQ
 - What is RQ?
 - RQ interpretation in other relevant guidelines
 - Methodology to develop RQ for PVP with examples

- Best approach to integrating PVP for whole aspects of safety concern
- 4. How to optimize PVP for specific RQ
 - Routine PVP or additional PVP?
 - Additional PVP design (RQ and study design, RQ structured with PICO or GPP's research objectives, specific aims, and rationale)
 - Checklist to help develop PVP
- 5. Epilogue :
 - What can/should be “Drug use investigation” in the context of ICH-E2E-compliant PVP.
 - Significance of background incidence rate and needs for comparator group
 - Infrastructure for the future PVP activities
- 6. Appendix : Checklist to help develop PVP activities in RMP

The task force team is hoping that this guidance help develop and conduct SS and PVP in accordance with ICH E2E, as stated in Japanese Risk Management Plan Guideline.

(Jpn J Pharmacoepidemiol 2014 ; 19(1) : 57-74)

Keywords : risk management plan, safety specification, research question, pharmacovigilance plan, check list

<別添>

医薬品リスク管理計画書における安全性監視計画（PVP）の記載事項チェックリスト

作成：日本薬剤疫学会日本における適正な安全性監視計画実施のための
ガイダンス作成タスクフォース

スコアリングの方法：数字の項目番号が付されている内容が該当する場合は、それぞれの番号ごとに1点を与える。つまり、項目1-4)は、詳細に記載された内容を参考としていずれかに該当すれば、1点となる。項目2-1)は、下位項目1～5. に対し個別に1点を与える。下位項目2-1)-1は、AもしくはBを満たしていれば、1点を与える。
全部で19点となる。

1. Safety Specification (SS) に即した明確な Research Question (RQ)	
1) 追加 PVP の必要性が示されている	通常の PVP で十分かどうかの議論の上で、追加の PVP を必要とする理由を明示している
2) RQ の記載がある	RMP の PVP の欄に RQ が明記されている
3) RQ は明確に理解できる	例えば、PECO (PICO) に従い記載されている
4) RQ は、SS について何を明らかにするか示されている	<p>— リスクの性質解明に繋がる情報を与える e.g. 特定されたリスクについての検討では以下を含む（発生頻度の検証、重篤性、予後転帰、回復までの時間、他剤・標準治療との比較、併用薬を用いた際の頻度） 潜在的リスクについての検討では以下を含む（発生頻度の推定、重篤性、予後転帰、因果関係推定のための相対リスクの推定） 不足情報についての検討では、当該集団に関する前述の情報を与えうるか</p> <p>— リスク予防可能性に繋がる情報を与える e.g. リスク因子、リスク集団の特定に繋がる、医療現場における行動変容を引き起こすデータが得られる</p>
5) RQ の根拠は、SS の情報から合理的に設定されている	e.g. 該当する非臨床試験データ、臨床試験データを適切に参照している、SS の疫学情報、背景発現率を参照している
2. Research Question を適切に解決する PVP (調査計画)	
1) RQ に対応した研究デザイン・手法が選択されている	<p>1. A. 比較をする場合、比較の必要性、妥当性を示している B. 比較をしない場合、比較が不要である理由とその妥当性を示している</p> <p>2. サンプルサイズ設計が示されている</p> <p>3. 収集するデータは適切にアウトカム（イベント）を特定できる</p> <p>4. アウトカムの評価に適正な調査期間である</p> <p>5. 先行研究など、既存の情報を調査計画時に参照している（併用薬などの使用実態、1st in class か me too か、class drug の情報）</p>
2) その PVP に期待される成果の範囲を示している	<p>1. 計画された PVP が、それぞれの SS の評価にどれだけ寄与するか（知りたいことを解明するか）を示している</p> <p>2. 調査の限界を示している</p>

3. 調査結果の活用	
1) 医療上のニーズを捉えている	<ul style="list-style-type: none"> — クリニカルパス、治療選択に影響するデータが得られる — その医薬品のライフサイクルの中で研究成果の活用が期待できる
2) 社会的要請と合致している	<ul style="list-style-type: none"> 1. 研究登録を行っている<ul style="list-style-type: none"> — umin など公的ドメインに登録している、登録予定である 2. おおよその研究の節目（マイルストーン）が示されている 3. 結果公表の計画が示されている
3) 結果の科学的公正性を確保するための方策がとられている	<ul style="list-style-type: none"> — エンドポイント中央判定委員会、独立データモニタリングボード、効果安全性評価委員会がある — PROBE 法など、比較妥当性を高める努力がなされている
4. 実施可能性	
1) 成果を得るために適切な研究手法・研究組織を採用している	<ul style="list-style-type: none"> — コストは効果的かつ効率的に負担されている — 特定されたりリスクに対して、（バイアスや利益相反などの面からも）追加の PVP を企業が実施することを妥当とする理由が示されている — 独立機関、外部に委託すべき PVP かどうか検討されている — 問題となる利益相反がない（ある）ことが示されている
2) 日本の医療現場に即している	<ul style="list-style-type: none"> — 医療現場・患者の追加負担の程度、研究協力の得られやすさを示している — 海外で行う場合、日本では実行可能性がないという理由が示されている

以上