

検討項目④

「審査・承認後に判明した
リスクへの対応の強化」
について

再審査・再評価・承認条件について

	再審査	再評価	承認条件
目的	承認時までの臨床試験症例数等には自ら制約があるため、承認後も引き続き新医薬品の使用成績等の調査を行わせ、安全性等の再確認を行う制度	過去に承認された医薬品につき、医学薬学の進歩に応じ、有効性、安全性、品質を国が再度見直す制度	保健衛生上の危害の発生を防止するため、必要最小限度の条件を付す制度
根拠条文	薬事法第14条の4	薬事法第14条の6	薬事法第79条
対象	新医薬品(承認を与える際に品目・効能効果・用法用量等ごとに指定)	全ての医薬品について必要に応じて成分ごとに指定	全ての医薬品について必要に応じて承認時に付与
期間(期限)	希少疾病用医薬品:10年 新有効成分:8年 新効能医薬品:4年 等	厚生労働大臣が指定	承認条件を満たしたと判断されるまで
内容	承認後一定期間の間の使用成績に関する資料等に基づき、品質、有効性及び安全性を調査	厚生労働大臣が指定した資料に基づき、品質、有効性又は安全性に関して調査	個別に実施内容を条件として指定
結果	薬事法第14条第2項各号のいずれかに該当する場合は、承認取り消し又は承認事項の一部変更命令。	薬事法第14条第2項各号のいずれかに該当する場合は、承認取り消し又は承認事項の一部変更命令。	違反した場合は、承認取り消し又は承認事項の一部変更を命ずることができる。
応じない場合	期限までに資料を提出しない場合等は、承認取り消し又は承認事項の一部変更を命ずることができる。	期限までに資料を提出しない場合等は、承認取り消し又は承認事項の一部変更を命ずることができる。	

安全対策の対応状況、実施理由並びに添付文書への記載状況

リスク最小化策に相当する安全対策		実施 成分数	実施理由				添付文書 への記載
			承認 条件	指示・ 指導	相談	その他 (記載なし)	
患者への情報提供	患者向医薬品が「作」作成	54(47%)		(54)			-
	患者用添付文書の作成	3(6%)	-	3	-	-	-
	患者用説明文書の作成	49(43%)	1	13	34	1	44(89%)
	患者の同意の実施	31(27%)	5	9	17	-	29(94%)
医師・薬剤師への情報提供		41(36%)	1	19	20	1	-
処方・調剤に関する 条件設定	医療機関	33(29%)	4	18	11	-	26(79%)
	医師	38(33%)	3	18	16	1	35(92%)
	患者	82(72%)	2	15	65	-	82(100%)
設定した条件に関する確認・注意喚起の実施		18(16%)	3	9	6	-	-
実施状況の確認の実施		17(15%)	2	7	8	-	-
確認結果による評価の実施		15(13%)	2	7	6	1	-
企業のホームページに よる情報公開	患者向	38(33%)	-	12	24	(2)	-
	医療従事者向	62(54%)	-	18	42	(2)	-
その他の安全対策		9(8%)	-	6	6	-	-
安全管理の実施方法、実施を管理する体制・手順 等を記載した計画作成		21(18%)	1	5	14	1	-

調査・試験の実施状況

調査・試験の種類		実施成分数	実施理由		
			承認条件	指示・指導	相談
使用成績調査 (特定使用成績調査含む)		113 (99%)			
	使用成績調査 (全例調査以外)	48 (42%)	3	32	13
	特定使用成績調査 (全例調査以外)	69 (61%)	4	52	13
	全例調査	40 (35%)	34	3	3
製造販売後臨床試験		43 (38%)	13	16	14

医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス（案）

1. 緒言

(1) ガイダンスの目的

- ・ 本ガイダンスは、「医薬品安全性監視の計画について」（ICH E2Eガイドライン：平成17年9月16日付け薬食審査発第0916001号・薬食安発第0916001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知。以下「ICH E2Eガイドライン」という。）に従って、承認審査時や製造販売後に、安全性検討事項（Safety Specification）として示された「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」への対応のため、製造販売業者において策定される「医薬品安全性監視計画」及びリスクを低減するための「リスク最小化策」の計画に関する標準的な考え方を示すものである。これらの計画全体を「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」という。
- ・ 本ガイダンスは、承認審査時及び製造販売後において、主として安全性に関する追加的な調査・試験の計画立案及びリスク最小化のための追加的な措置の検討時に、指針として活用するものである。
- ・ これにより、製造販売後の安全性の確保、ベネフィットとリスクの評価及びそれらの評価に基づく安全対策の改善に資することを目的とするものである。

(2) ガイダンスに含める範囲

- ・ 対象品目及びガイダンスを適用する時期は次のとおりとする。
 - 新医薬品（効能・効果の追加、用法・用量の変更・追加、新配合剤、新剤型を含む。以下同じ。）の承認審査時及び再審査期間中に安全性検討事項が新たに示された時
 - 後発医薬品及び再審査期間を終了した医薬品については製造販売後に安全性検討事項が新たに示された時
 - 先発医薬品において追加のリスク最小化活動が課せられた品目の後発医薬品においては、当該後発医薬品の承認時
- ・ 従前の「製造販売後調査等基本計画書」は、製造販売後の「医薬品リスク管理計画（RMP）」の内容を含むものに改めることとし、今後「製造販売後調査等基本計画書」に、「安全性監視計画」及び「リスク最小化策」を記載するものとする。また、当該基本計画書においては、有効性を含むベネフィットとリスクの評価の実施計画も含めるものとする。

2. 安全性検討事項とその特定

- (1) 個々の医薬品について、薬剤、疾患、投与対象の患者群の特性を考慮し、当該医薬品のベネフィットとリスクのバランスが適正な状況であることを確保するために安全性監視計画及びリスク最小化活動において追加の対応の必要があるか否かを検討するため、安全性検討事項として「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」

39 を提示する。

40
41 (2) 安全性検討事項とは、医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性のある
42 次に掲げる重要なリスクや情報を要約したものをいう。なお、安全性検討事項の作成に
43 ついては、ICH E2Eガイドラインを参照すること。

44 ① 「重要な特定されたリスク」：重篤又は高頻度で起こるものであって、以下に示すもの
45 (相互作用を含む)。

46 ○ 非臨床試験において十分に証明されており、臨床データにおいても立証されてい
47 る副作用

48 ○ 臨床試験等で、因果関係が示唆された副作用

49 ○ 副作用報告から因果関係が強く示唆された副作用

50 ② 「重要な潜在的リスク」：以下の事例に示すような安全性の懸念があるために更なる情
51 報収集が必要なもの(相互作用を含む)。

52 ○ 臨床試験等やその他の臨床使用で発現した重篤又は高頻度で因果関係が不明な有
53 害事象

54 ○ 臨床試験等やその他の臨床使用で発現した有害事象で重篤度が高まる可能性のある
55 もの

56 ○ 非臨床試験では認められるが、臨床試験等では認められていない有害事象

57 ○ 薬理作用から予測されるが、臨床試験等では認められていない有害事象

58 ○ 同種同効薬では認められているが、本剤では認められていない有害事象

59 ○ 集積された因果関係不明の副作用報告

60 ③ 「重要な不足情報」：医薬品リスク管理計画(RMP)提出時には得られていなかった情
61 報であって、製造販売後の安全性を予測する上で限界があることを示している情報。
62 例えば、臨床試験から除外されている患者集団のうち、臨床現場での使用頻度が高い
63 等、安全性の検討の必要性が高い患者集団などにおいて必要となる安全性等の情報。

64
65 (3) 製造販売業者は、承認審査時及び製造販売後において、常に安全性検討事項として安全性
66 課題を特定しなければならない。「製造販売後調査等基本計画書」に含まれる「医薬品リス
67 ク管理計画(RMP)」は、ICH E2Eガイドラインに規定されているように、安全性
68 検討事項の特定を起点として作成する必要がある。

69
70 (4) 安全性検討事項として特定する安全性課題は、「コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)」
71 のうち、特に医薬品の安全性に関連する情報を含む安全性の概括評価[2.5.5項]、ベネフ
72 イットとリスクに関する結論[2.5.6項]及び臨床的安全性の概要[2.7.4項]の各項目の
73 内容を踏まえて、検討すべきである。

74
75 (5) 承認申請時には特定できなかった安全性課題については、「医薬品リスク管理計画(RM
76 P)」において、審査過程における指摘事項である等の根拠(審査報告書、照会事項回答等)
77 もあわせて記載する。

78 (6) 製造販売後の安全性監視等の結果、安全性検討事項の追加が必要となった場合は、その根
79 拠とともに「医薬品リスク管理計画（RMP）」に係る「製造販売後調査等基本計画書」を
80 改訂する。なお、追加した安全性検討事項は、安全性定期報告等の定期的な報告の際にも
81 含まれるものである。

84 3. 医薬品リスク管理計画（RMP）

85 (1)安全性検討事項として特定された「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」及び
86 「重要な不足情報」を踏まえ、「安全性監視計画」及び「リスク最小化策」を策定し、「製
87 造販売後調査等基本計画書」において、これらの計画全体を「医薬品リスク管理計画（R
88 MP）」として示す。

89
90 (2) 医薬品リスク管理計画（RMP）は、審査報告書の記載との整合性も検討する。安全性検
91 討事項に応じて、通常的安全性監視計画及びリスク最小化活動に加え、追加の措置を実施
92 する必要性を検討し、追加措置の実施・不実施及びその理由を明確にする。

93
94 (3) 安全性検討事項において追加措置の実施の必要がないと判断される医薬品であっても、通
95 常的安全性監視として、薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告が義務づけられてい
96 る。また、新医薬品にあつては、追加の安全性監視活動として、原則、「市販直後調査」を
97 実施する。

98
99 (4) 安全性検討事項において追加措置の実施の必要がないと判断される医薬品であっても、通
100 常のリスク最小化活動として、添付文書による情報提供が義務づけられている。また、新
101 医薬品にあつては、追加のリスク最小化活動として、補助資材を用いて「市販直後調査」
102 に基づく情報提供を実施する。

103
104 (5) 追加の安全性監視が必要と判断され、特定使用成績調査を含む使用成績調査を実施する必
105 要がある場合には、調査の目的を明確にし、適切な方法で計画を実施することに留意する。

106
107 (6) 薬剤疫学的手法を使用成績調査として活用することにも留意する。

108
109 (7) 「安全性監視計画」と「リスク最小化策」において、追加の措置の必要性を検討する際に
110 は、以下の点を考慮してその要否を検討する。

- 111 ① 副作用が及ぼす影響の大きさ、重篤な副作用における重症度・頻度及び可逆性・
112 予防可能性
- 113 ② 対象疾患の重篤性、合併症の重篤性及び背景発現率
- 114 ③ 推定使用患者数
- 115 ④ 特定されたリスク集団
- 116 ⑤ リスク最小化活動の実施で期待されるベネフィット

- 117 ⑥ 投与期間
- 118 ⑦ 海外での市販状況
- 119 ⑧ 海外で実施されている調査・試験の結果（変更の場合、考慮すべきもの）
- 120 ⑨ 海外との安全性プロファイルの相違
- 121 ⑩ 海外でとられた安全対策

122
 123 安全性監視計画及び／又はリスク最小化活動について追加の措置が必要な場合は、その
 124 理由と措置の手法を明らかにする。追加の措置が必要ないと判断した場合も、その理由を
 125 明確にする。

126
 127

128 **4. 安全性監視計画**

129 4. 1 通常の医薬品安全性監視計画

130 通常の医薬品安全性監視計画について、各製造販売業者の日常的な安全性監視活動及び実施
 131 体制を簡潔にまとめる。

132

133 4. 2 追加の医薬品安全性監視計画の検討と要約

134 (1) 安全性検討事項ごとに、追加の医薬品安全性監視計画の要否とその理由、監視計画の手法
 135 について簡潔にその要約を記載する。追加の措置の手法を検討する際には、どのような結果
 136 を得て、それをどのように活用するかを考えて、手法を選択する必要がある。なお、安全性
 137 監視の手法については、ICH E2Eガイドラインの別添を参照するとともに、医療情報
 138 データベースを活用した薬剤疫学研究の可能性を考慮すること。

139

140 安全性検討事項に対する追加の監視計画（記載例）

安全性検討事項	追加の措置が必要な理由（例）	監視計画の手法（例）
重要な特定されたリスク	・ 死亡に繋がるおそれのある重大な副作用	コホート研究、症例対照研究等の薬剤疫学研究 特定使用成績調査
重要な潜在的リスク	・ 長期投与における安全性の確認 ・ 潜在的な有害事象のリスクの上昇についての検討 ・ 原疾患、合併症の自然経過でも発現する有害事象であり、医薬品による副作用と区別がつかないものの検討 ・ 副作用の発生頻度が潜在的に他剤よりも高くないかの検討	長期投与調査・試験 コホート研究、症例対照研究等の薬剤疫学研究
重要な不足情報	・ 患者数が少ない等により、承認時までには得られた臨床での安全性情報が極めて限られている場合の安全性の検討 ・ 妊婦等のサブ集団に使用される可能性がある場合の安全性の検討	登録制度（レジストリ）による情報収集、その他の積極的サーベイランス 使用成績調査

141 (2) 製造販売後の状況による追加措置

142 製造販売後に副作用報告等の収集によって新たに重篤かつ致死的な副作用が判明するな
143 ど新たに重大な安全性検討事項が特定された場合には、リスク最小化の追加措置を実施する
144 とともに、その実施の内容の評価のため、追加の安全性監視活動を実施する場合がある。

145 また、適応となる患者集団において、原疾患や合併症の自然経過で発現する背景発現率の
146 高い有害事象の発現があり、それが薬剤による副作用と区別が難しい状況が判明した場合な
147 ども、追加の安全性監視活動を実施する場合がある。

148 安全性監視計画を更新するときには、安全性監視により新たに得られた結果に基づく安全
149 性検討事項を反映したものとする。

150 新たに重大な安全性検討事項が特定され、それを反映した安全性検討事項に基づき、安全
151 性監視計画やリスク最小化活動の追加措置を実施する場合には、事前に規制当局と相談する。

152

153 4. 3 追加の医薬品安全性監視計画の具体的な実施計画

154 追加の安全性監視の措置を実施する場合には、「製造販売後調査等基本計画書」の作成又は
155 改訂時に以下の事項等を記した実施計画書を作成する。別途計画の概要を実施計画ごとに簡潔
156 に一覧表にまとめる。同一の調査・試験において、複数の安全性検討事項に対応する場合、安
157 全性の課題として、当該安全性検討事項を記載する。また、5章の有効性に関する情報収集を
158 安全性監視と同一の調査・試験において実施する場合はその旨を記載する又は同一の計画とし
159 て記載する。

160 臨床試験であれば安全性の懸念に関するモニタリングの詳細、すなわち試験中止についての
161 規定、安全性モニタリング諮問委員会への情報提供、中間解析の実施時期を実施計画書に記載
162 する。

163 また、安全性定期報告等において、安全性監視計画の実施状況を報告する。

164

165

安全性の課題に関する実施計画の詳細

安全性の課題
実施計画案
実施計画案の目的
実施計画案の理論的根拠
実施した結果に基づき採択される可能性がある 更なる措置及びそれら措置を開始する決定基準 を詳述する。
評価、報告の予定時期及びそれを設定した理由
実施計画書の表題(実施計画書全文を添付する。)

166

167 4. 4 医薬品安全性監視計画の一覧/予定を含む未完了の監視活動の要約

168 進行中の及び実施を計画している研究について、実施状況及び報告書作成予定を一覧表で記
169 載する。実施中及び計画中の行動をマイルストーン及びスケジュールと共に記載する。

170 実施中及び計画中の調査研究のマイルストーンとなる期日等

調査・研究	マイルストーンとなる症例数／目標症例数	マイルストーンとなる期日 中間まとめ予定期日 及び終了予定期日	進行状況	結果報告書作成予定日

171
 172 各々の調査・研究について、マイルストーンを定める理由としては、1つの安全性監視計画（例
 173 えば前向きコホート研究）により、複数の安全性検討事項を同時に検討する場合に、それぞれの目
 174 標が適切な時期に達成できるよう、個別及び全体の監視計画の進捗を管理することが可能となり、
 175 結果の中間的な評価や計画の見直しを行うことが容易となることが挙げられる。マイルストーンを
 176 設定する際には、以下を考慮すべきである。

- 177 ・所定の信頼性レベルで事前に定義された頻度の有害事象が検出できるのはいつか。頻度の設定
- 178 は、患者や公衆衛生のリスクの許容レベルを反映するように選択するものとする。
- 179 ・有害事象の発現に影響するリスク因子を十分な正確さで評価できるのはいつか。
- 180 ・進行中あるいは提案された安全性研究の結果が利用できるのはいつか。
- 181 ・リスク最小化活動の対象とされているリスクの重篤性と重要性の評価時期はいつか。リスクが
- 182 非常に重篤な場合は、リスク最小化活動の効果について、より早期かつ頻繁に評価する必要がある。
- 183 がある。

184
 185
 186 **5. 有効性に関する調査・試験**

187 安全性監視計画の立案においては、有効性に関する情報の収集を考慮すること。

188
 189
 190 **6. リスク最小化策**

191 **6. 1 リスク最小化活動の概観**

192 リスク最小化策とは、承認時までには得られている医薬品の安全性等に関する情報及び市販後に
 193 医薬品リスク管理計画に基づく安全性監視計画の下で収集された安全性等に関する情報並びにそ
 194 れらの評価に基づいて、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを適切に維持しつつ、リスク
 195 を最小にするための個々のリスク最小化活動全般を指す。個々のリスク最小化活動は、①全ての
 196 品目において通常行われる活動と、②特定の品目において追加的に行われる活動とに大別できる。
 197 本ガイダンスでは、このうち、追加的に行われるリスク最小化活動に焦点を当てて記述している。

198
 199 **6. 2 通常のリスク最小化活動の内容**

200 製造販売承認における効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の設定、並びにこれらの情報

201 を含んだ添付文書の作成及びその医療関係者への提供は、全ての品目において行われる通常のリ
202 スク最小化活動である。

203

204 6. 3 追加のリスク最小化活動の内容

205 特定の品目において追加的に行われるリスク最小化活動としては、医療関係者への追加的な情
206 報提供、患者向け資材の作成及び提供、医薬品の使用条件の設定などがある。これらのリスク最
207 小化活動の要否及び組合せは、医薬品の特性等に応じて、個別に判断すべきである。なお、本項
208 には緊急安全性情報は含まない。

209 (1) 医療関係者への追加的な情報提供

210 ①市販直後調査による情報提供

211 市販直後調査は、製造販売業者が医薬品の販売を開始した後の6ヶ月間、医療機関に対
212 して確実な情報提供、注意喚起等を行い、医薬品の適正な使用に関する理解を促すととも
213 に、重篤な副作用等の発生を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を
214 最小限にすることを主な目的とする調査である。原則として、新医薬品が対象となる。「医
215 療用医薬品の市販直後調査の実施方法等について」(平成18年3月24日付け薬食安発第
216 0324001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)を参照)

217

218 ②適正使用のための資材の作成及び配布

219 適正使用のための資材は、医薬品の適正な使用を医療関係者に周知するため、以下の品
220 目について、厚生労働省等からの指示又は製造販売業者の判断により、添付文書を補完す
221 る目的で作成され、配布される。

222 ○添付文書に警告が設けられている品目

223 ○効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意が設けられる
224 など、その適正な使用に関して特に注意すべき事項がある品目

225

226 ③情報配信サービスへの登録要請

227 医療関係者が緊急安全性情報、使用上の注意の改訂等の適正使用情報を迅速かつ確実に
228 入手するために、当該医薬品を使用する医療関係者に対して、独立行政法人医薬品医療機
229 器総合機構が提供する情報配信サービス(PMDAメディナビ)への登録を依頼する。

230

231 ④企業ホームページによる市販後安全監視情報の迅速な公表

232 特段の注意が必要な場合等、副作用報告の状況などを製造販売業者のホームページにお
233 いて公開し、適切な頻度で更新するとともに、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器
234 総合機構及び関係学会等と連携した情報の周知を図る。

235 ⑤その他

236 製造販売業者の判断や審査過程での指示に基づき、必要に応じて、新医薬品の使用上の
237 注意の解説、製品情報概要等の資材が作成・配布されることがある。また、学会等の第三
238 者が作成する適正使用を目的としたガイドラインや指針を活用することもできる。

239

240 (2) 患者向け資材の作成及び提供

241 ①患者向医薬品ガイド

242 患者向医薬品ガイドは、患者やその家族が医薬品を正しく理解し、重篤な副作用の早期
243 発見などを促す目的で作成される資材であり、添付文書を基に、患者等に分かりやすい表現
244 を用いて必要な情報を示したものである。以下の品目について作成し、医薬品医療機器情
245 報提供ホームページに掲載する。また、必要に応じて、医療関係者から患者等に提供され
246 る。「患者向医薬品ガイドの作成要領について」(平成 17 年 6 月 30 日付け薬食発第
247 06300001 号厚生労働省医薬食品局長通知)を参照)

248 ○添付文書に警告が設けられている品目

249 ○効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意、重要な
250 基本的注意の項に、重篤な副作用回避等のために「患者に説明する」旨が記載され
251 ている品目

252 ○患者に対して特別に適正使用に関する情報提供が行われている品目

253

254 ②その他

255 製造販売業者の判断や承認審査過程での指示に基づき、患者向医薬品ガイドの情報も活
256 用しながら、医薬品の特性等に応じて個別の注意点等を記載した資材(患者手帳など)が
257 作成・提供されることがある。

258

259 (3) 医薬品の使用条件の設定

260 医薬品の特性や対象疾病の性質等に照らして、医薬品の安全で適正な使用を確保する目的
261 で、以下に示すような使用に当たっての条件を設定する。製造販売業者は、設定された条件
262 が確保され得る医療機関に対して当該医薬品を納入するなど、製造販売に当たって必要な措
263 置を講じる。これらの条件は、添付文書(使用上の注意)への記載、承認条件としての規定、
264 安全管理手順等の一環としての規定などの形で設定される。

265

266 ①処方医等における専門的知識・経験の確保

267 治療域が狭い医薬品、重篤な副作用が懸念される医薬品等については、処方医等に対し
268 て対象疾病の治療に関する高度な専門的知識及び経験の確保を求める。また、投与に際し
269 て特別の技術を要する医薬品については、使用方法等に関する講習の受講や、知識・経験
270 の確保のため一定の要件を定めた上で製造販売業者における医師の登録等を求めることが
271 ある。

272

273 (例)

274 ○光線力学的療法に用いられる薬剤について、使用医師に対して、当該療法に関する
275 講習の受講、専門的知識及び経験の確保を求める。

276

277 ②医薬品の使用管理体制の確保

278 重篤な副作用により致命的な経過をたどる可能性がある医薬品、投与後の患者の厳格な

279 監視が必要な医薬品等については、緊急時に十分な対応が可能な医療機関での使用、入院
280 管理下での投与など、使用管理体制の確保を求める。催奇形性の強い医薬品など特別な薬
281 剤管理が必要な医薬品については、医薬品の管理体制の確保を求めることや、製造販売業
282 者における医師、薬剤師等の登録を求めることがある。

283 (例)

284 ○無顆粒球症等の血液障害が投与初期に発生することが懸念される薬剤について、投与
285 開始後一定期間は入院管理下での投与を求める。

286 ○催奇形性の強い薬剤について、院内調剤に限定するとともに、医療機関の医師及び薬
287 剤師並びに投与患者を登録し、安全対策への理解と予防措置の実施を徹底する。

288 ③投与患者の慎重な選定

290 医薬品の有効性、安全性を確保する上で、投与患者を特に慎重に選定する必要がある医
291 薬品については、患者の疾病の状態、既往歴・治療歴、併用薬など、投与患者の特に慎重
292 な選定に係る条件を設定する。特に注意を要する場合は、製造販売業者における投与患者
293 の登録、医療関係者へのチェックシートの配布と事前確認の実施による患者の適応条件へ
294 の適合性の確保やモニタリングの実施を求めることがある。

295 (例)

296 ○特定の患者群に高頻度で副作用の発生が懸念される抗悪性腫瘍剤について、適応患
297 者の慎重な選定を求める。

298 ④投与に際しての患者への説明と理解の実施

300 投与に伴い致命的な副作用の発生リスクが高く、その早期発見やその際の主治医への連
301 絡体制の確保等を図る上で、患者側の理解が特に必要とされる医薬品、特定生物由来製品
302 など潜在的なリスクが想定される医薬品等については、投与に先立ち、患者等に対して当
303 該医薬品の有効性、安全性等に関する説明を十分に行い、同意を得た上で投与する旨の条
304 件を設定する。また、特定の重篤なリスクの回避のために、患者側の理解を補助し、注意
305 を徹底するために患者向けの教育プログラム等の提供を行う場合がある。

306 (例)

307 ○投与に伴い重篤な感染症の発生が懸念される抗リウマチ薬について、患者に「投与す
308 ることに対して同意を得る」ことを求める。

309 ○在宅自己注射により用いられる薬剤について、「使用方法、特定の副作用発生防止等
310 に関する説明を行う」ことを求める。

311 ⑤特定の検査等の実施

313 予測される特定の副作用の発生を防止するため、医薬品の投与前又は投与後に特定の検
314 査等の実施を行う旨の条件を設定する。

315 (例)

316 ○抗悪性腫瘍剤について、骨髄機能抑制による致命的な副作用の発生を回避するために、
317 投与前及び投与中に定期的な末梢血液検査の実施を求める。

- 318 ○催奇形性の強い薬剤について、投与前に妊娠検査の実施を求める。
- 319 ○肝機能障害の発生頻度が高い薬剤について、投与前及び投与中に定期的な肝機能検査
- 320 の実施を求める。

321

322 (4) その他

323 ①表示、容器・包装等の工夫

324 ヒューマンエラー防止等の観点から、医薬品の表示、容器・包装等に特別の措置を講じ

325 る。

326 (例)

327 ○投与スケジュールが複雑な経口抗リウマチ薬について、服用日を PTP 包装シートに

328 記載する。

329

330

331 6. 4 追加的のリスク最小化活動の実実施計画

332 個別の医薬品において追加的なリスク最小化活動を実施する場合には、「製造販売後調査等基本

333 計画書」の作成又は改訂時に以下の事項等を記載した実施計画書を作成する。また、別途、下表

334 のように計画の概要を実施計画ごとに一覧表にまとめる。

335 ○追加的なリスク最小化活動の内容、目的及び具体的な方法

336 ○追加的なリスク最小化活動の実施の根拠（承認条件、審査過程での指示、その他）

337 ○追加のリスク最小化活動のフォローアップの方法

338

339 また、安全性定期報告等において、追加的なリスク最小化活動の実施状況を報告する。

安全性検討事項	
追加的なリスク最小化活動の内容	
追加的なリスク最小化活動の目的	
追加的なリスク最小化活動の具体的な方法	
追加的なリスク最小化活動の実施の根拠	
追加的なリスク最小化活動のフォローアップの方法	
追加的なリスク最小化活動のフォローアップの方法を設定した理由	

340 7. 見直しの時期

341 医薬品リスク管理計画については、適時適切な見直しを実施することが重要である。見直しに

342 ついては、医薬品の特徴を踏まえた上で、マイルストーン毎に実施する。各医薬品におけるマイ

343 ルストーンとしては下記の様な時点が考えられるが、予め定めておくことが必須である。

344 ① 安全性定期報告時

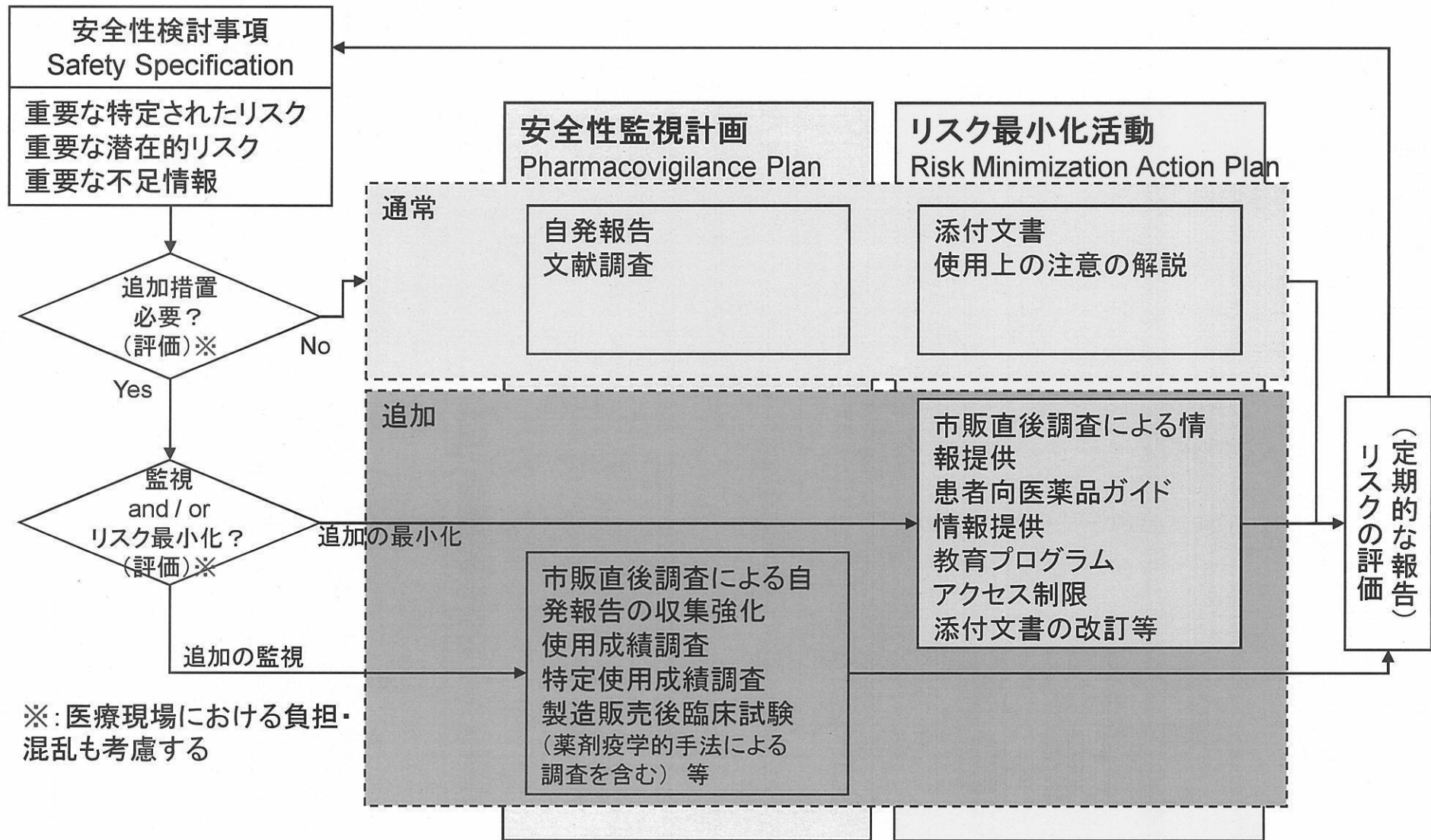
345 ② 再審査申請時

- 346 ③ 製造販売後に新たなリスクが判明し対応する時（例えば、警告や重要な基本的注意の改
347 訂を伴う使用上の注意の改訂）
348 ④ 調査・研究のマイルストーン達成時
349
350

351 8. 報告及び評価について

- 352 (1) 「製造販売後調査等基本計画書」に基づき、安全性監視計画及びリスク最小化策の実施状
353 況について、安全性定期報告等の定期報告において、安全性、有効性に関する定期的な報
354 告を行うこと。
355
356 (2) 定期報告においては、報告に記載した主要な有効性・安全性の調査・試験の内容・結果及
357 び副作用の自発報告の状況に基づき、当該医薬品のベネフィットとリスクに関する評価、
358 考察を行うこと。
359
360 (3) 「製造販売後調査等基本計画書」に記載した安全性検討事項や安全性監視計画及びリスク
361 最小化策については、(1)の定期的な報告時に、製造販売業者において見直すこと。そ
362 の際に、必要に応じ、規制当局の確認を得ること。
363
364 (4) リスク最小化活動を実施している医薬品のうち、特別な医薬品の使用条件の設定等を行っ
365 ているものについては、そのリスク最小化活動の実施状況とその効果に係る評価を上記の
366 定期報告において報告すること。また、それにより、リスク最小化活動を実効性のあるも
367 のに変更することも検討し、必要に応じ、規制当局と協議すること。
368
369 (5) (1)の定期的な報告については、規制当局において速やかに確認するものとし、必要な
370 措置について製造販売業者に対して指示、指導等を行うこととする。

医薬品リスク管理計画(RMP)の概念図



ICH E2E：医薬品安全性監視の計画

目次

1. 緒言	2
1.1 目的	2
1.2 背景	2
1.3 適用範囲	3
2. 安全性検討事項	3
2.1 安全性検討事項の要素	4
2.1.1 非臨床	4
2.1.2 臨床	4
a. ヒトにおける安全性データベースの限界	4
b. 承認前の段階で検討されなかった集団	5
c. 有害事象 (AE) / 副作用 (ADR)	5
更なる評価を必要とする特定されたリスク	
更なる評価を必要とする潜在的リスク	
d. 特定された相互作用及び潜在的な相互作用 (食物-薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む)	5
e. 疫学的特徴	5
f. 薬効群共通の作用	6
2.2 要約	6
3. 医薬品安全性監視計画	6
3.1 医薬品安全性監視計画の構成	6
3.1.1 安全性に関する継続検討課題の要約	6
3.1.2 通常の医薬品安全性監視活動	6
3.1.3 安全性の課題に対する行動計画	7
3.1.4 完了すべき安全対策 (節目となる予定日を含む) の要約	7
3.2 医薬品安全性監視の方法	7
3.2.1 観察研究の計画及び実施	7
4. 参考文献	8
別添一 医薬品安全性監視の方法	9

1. 緒言

1.1 目的

本ガイドラインは、特に新医薬品（本ガイドラインでは、「医薬品」とは化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品、ワクチンを指す）の市販後早期における医薬品安全性監視（pharmacovigilance）活動の計画の立案を支援することを意図したものである。本ガイドラインでは、承認申請の時点で提出される場合がある安全性検討事項（Safety Specification）及び医薬品安全性監視計画（Pharmacovigilance Plan）に主たる焦点を当てている。本ガイドラインは、独立した文書の作成を望む地域ではその作成のガイダンスとして、あるいは安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画の要素をコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）に組み込む場合のガイダンスとして企業が使用することができる。

本ガイドラインは、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、及び承認前に検討されていない潜在的なリスク集団及びその医薬品が使用される可能性のある状況等の重要な不足情報を要約する方法について記述する。本ガイドラインは、医薬品安全性監視計画の構成を提案し、観察研究の計画及び実施に関する標準的な実施方法の原則を示す。本ガイドラインは、リスクに関する情報提供（risk communication）等、医薬品のリスクを低減するための方法については記載しない。本ガイドラインは、これらの事項に関する ICH 三極及びそれ以外で進行中の活動全般を考慮して作成されている。

本ガイドラインは、医薬品安全性監視の全範囲を網羅するものではない。“医薬品安全性監視”とは、「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び防止に関する科学及び活動」という WHO の定義を用いている。この定義には、薬剤疫学研究の使用も含まれる。

1.2 背景

医薬品の承認決定は、医薬品の添付文書に規定された条件下において、ベネフィットとリスクのバランスが満足すべきものであることに基づいて行われる。この決定は、承認時点における入手可能な情報に基づいて行われる。医薬品の安全性プロフィールに関連する知見は、患者背景の拡大及び使用症例数の増加に伴い、時間の経過とともに変化する。特に市販後早期においては、臨床試験とは異なる状況下で使用され、比較的短期間に臨床試験よりはるかに多くの患者に使用される可能性がある。

医薬品が上市されると新たな情報が生まれ、それは医薬品のベネフィット又はリスクに影響し得る。これらの情報の評価は、企業と規制当局との協議の下に行われる継続的なプロセスであるべきである。医薬品安全性監視活動を通じて生み出された情報の詳細な評価は、すべての医薬品にとって、その安全な使用を保証するために重要である。医薬品使用者への時宜を得た情報のフィードバックを可能にする効果的な医薬品安全性監視により、患者のリスクを低減することによって、ベネフィット-リスクバランスを改善することができるだろう。

企業及び規制当局は、より優れた、より早期の医薬品安全性監視活動の計画を医薬品の承認又は販売許可を受ける前に作成する必要性を認識している。本 ICH ガイドラインは、ICH 各極の調和と一貫性を促進し、努力の重複を回避するために作成されており、世界各国において新医薬品を使用する際、公衆衛生に対し有益であることが期待される。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、新規の化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品及びワクチンに対して最も有用であるだけでなく、既存の医薬品における重要な変更（例えば、新剤型、新投与経路又はバイオテクノロジー応用医薬品における新製造方法）及び既存の医薬品の新しい集団への導入又は重要な効能追加、あるいは重要な安全性の懸念が新たに生じた場合に対しても同様に有用である。

本ガイドラインの目的は、“医薬品安全性監視計画”の構成及び計画の中で取り上げるべき特定されたリスク及び潜在的リスクについて要約する“安全性検討事項”を提案することにある。本ガイドラインは、以下の項目に分かれている：

- 安全性検討事項
- 医薬品安全性監視計画
- 別添—医薬品安全性監視の方法

企業においては、医薬品安全性監視の専門家が医薬品開発の初期段階から参画することが推奨される。また、医薬品安全性監視計画の作成及び規制当局との対話も承認申請のかなり前から開始すべきである。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、既存の医薬品（例えば、新規効能の追加又は重要な新たな安全性の懸念のあるもの）に対しても作成することができる。本計画は、他の ICH 地域及びそれ以外の地域における規制当局と医薬品安全性監視活動について協議する際の基礎となり得る。

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を医薬品安全性監視計画に含めるべきである。一方、特別な懸念がない医薬品については、3.1.2 項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性に関する試験又は調査等）は必要ないものと考えられる。

計画の種々の項目を実施する過程において、新たに得られたあらゆる重要なベネフィット又はリスク情報について検討し、それを計画の改訂に盛り込むべきである。

本ガイドラインは、以下の原則に基づく：

- 医薬品のライフサイクルを通じた医薬品安全性監視活動の計画
- 科学的根拠に基づくリスクの文書化
- 規制当局と企業との効果的な協力
- 医薬品安全性監視計画の ICH 三極全てにおける適用可能性

2. 安全性検討事項

安全性検討事項は、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報を要約したものとすべきである。また、医薬品の使用が予測される潜在的リスク集団、また、承認後にベネフィット-リスクプロファイルに関する理解を深めるために更なる調査を必要とする重大な安全性の問題についても述べるべきである。この安全性検討事項は、企業及び規制当局が特定のデータ収集の必要性を明確にすることを支援し、且つまた、医薬品安全性監視計画の作成を容易にすることを意図したものである。安全性検討事項は、承認前の段階で作

成することができるが、承認申請の時点で、開発の過程で検討してきた課題の状況を反映する必要がある。

コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)、特に安全性の概括評価 [2.5.5 項]、ベネフィットとリスクに関する結論 [2.5.6 項] 及び臨床的安全性の概要 [2.7.4 項] の各項目は、医薬品の安全性に関連する情報を含んでいるので、安全性検討事項で特定する安全性課題の基礎とすべきである。企業は、安全性検討事項の作成に際して、CTD の関連ページ又は他の関連文書への参照を明記すべきである。安全性検討事項は、通常、医薬品安全性監視計画と組み合わせで独立した文書とすることができるが、CTD にその要素を組み込むこともできる。文書の長さは、一般に医薬品及びその開発プログラムによって変わる。重要なリスク又は分析結果について、より詳細な説明を提供することが重要であると考えられる場合は付録を追加する。

2.1 安全性検討事項の要素

企業は、安全性検討事項を取りまとめる際、以下に示された要素の構成に従うことが推奨される。ここに含まれる安全性検討事項の要素はあくまでも指標である。安全性検討事項には、当該医薬品の特性及び開発プログラムによって付加的な項目を含むことができる。逆に、既に市販されている医薬品に安全性の懸念が新たに生じた場合は、項目の一部のみが関連することもある。

安全性検討事項の焦点は、特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に当てられるべきである。その際、以下の要素を含むように考慮すべきである。

2.1.1 非臨床

安全性検討事項の中で、この項では臨床データによって対応できていない非臨床上の安全性に関する所見について示す。例えば：

- 毒性（反復投与毒性、生殖/発生毒性、腎毒性、肝毒性、遺伝毒性、がん原性等を含む）
- 安全性薬理（心血管系（QT 間隔延長を含む）、神経系等）
- 薬物相互作用
- 他の毒性関連情報又はデータ

医薬品が特殊な集団における使用を意図したものである場合、特定の非臨床データの要否を考慮すべきである。

2.1.2 臨床

a. ヒトにおける安全性データベースの限界

ヒトにおける安全性データベースの限界（例えば、試験対象集団の規模、試験における被験者の選択/除外基準等に関する制約）を考慮する必要があり、市場における医薬品の安全性の予測に関するこのような限界が何を示すかを明確に議論すべきである。医療現場で意図される又は予測される医薬品の使用対象となると考えられる集団については、特に検討する必要がある。世界的な使用経験について、以下の点などについて簡潔に議論すべきである：

- 世界における使用量（使用患者数）
- 新たに明らかとなった、或いは異質と特定された安全性上の問題点
- 安全性のための規制上の措置

b. 承認前の段階で検討されなかった集団

安全性検討事項では、承認前の段階でどの集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきである。市場における医薬品の安全性の予測について、これが意味するところを明確に記載すべきである（CTD 2.5.5 項）。検討すべき集団として、次のようなものが含まれる（但し、必ずしもこれらに限定されない）：

- 小児
- 高齢者
- 妊婦又は授乳婦
- 安全性検討事項と関連のある合併症を有する患者（例えば、肝障害又は腎障害患者等）
- 罹患している疾患の重症度が臨床試験において検討された重症度とは異なる患者
- 安全性検討事項との関連が既知もしくは予測される遺伝子多型を有する部分集団
- 人種及び/又は民族的要因の異なる患者

c. 有害事象 (AE) / 副作用 (ADR)

この項では、更なる特徴付け又は評価が必要な重要な特定されたリスク及び潜在的リスクを列挙する。具体的な臨床安全性データが記載されている箇所への参照は、審査担当者が把握できるようにすべきである（例えば、CTD 2.5.5 及び 2.7.4 の関連する項）。

特定された有害事象/副作用に該当するリスク因子及び推定機序について検討する際には、CTD の任意のパート(非臨床及び臨床)からの情報、及び他剤の添付文書、科学的文献、市販後の使用経験等の他の関連情報を利用すべきである。

更なる評価を必要とする特定されたリスク

最も重要な特定された有害事象/副作用に関しては、より詳細な情報を含むべきであり、それには重篤又は高頻度で起こるもの及び医薬品のベネフィットとリスクのバランスに影響を及ぼすと考えられるものも含むべきである。この情報には、因果関係、重症度、重篤性、頻度、可逆性及びリスク集団に関するエビデンスを、入手可能ならば含むべきである。リスク因子及び推定機序についても検討すべきである。これらの副作用については、通常、医薬品安全性監視計画の一部として更なる評価が要求される（例えば、通常の使用状況下での頻度、重症度、転帰及びリスク集団等）。

更なる評価を必要とする潜在的リスク

重要な潜在的リスクは、この項に記載すべきである。潜在的リスクが存在するとした根拠について提示すべきである。あらゆる重要な潜在的リスクをも特定するために、関連性を特徴付けるための更なる評価が行われるべきと考えられる。

d. 特定された相互作用及び潜在的な相互作用（食物-薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む）

特定された及び潜在的な薬物動態学的及び薬力学的相互作用について検討すべきである。それぞれについて、相互作用を裏付ける証拠及び推定機序を要約し、異なる対象疾患及び異なる集団に対する潜在的な健康リスクについて検討すべきである。

e. 疫学的特徴

投与対象となる疾患の疫学的特徴を検討すべきである。この検討には発現率、有病率、死亡率及び関連のある合併症を含み、また、可能な限り、年齢、性別、及び、人種及び/又は民族的要因による層別化を考慮すべきである。情報が得られる場合、（地域により適応疾患の疫学的特徴が異なる場合があるため）異なる地域における疫学的な差について検討すべきである。

また、更なる調査を必要とする重要な有害事象については、医薬品が適応となる患者におけるこれらの事象の発現率（すなわち、自然発生率、背景発現率）をレビューすることが有用である。例えば、病態 X が、医薬品 Y によって治療している疾患 Z の患者にみられる重要な有害事象である場合、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 の発現率をレビューすることは有用である。この場合の発現率が疾患 Z の患者における病態 X の自然発生率である。情報が得られる場合には、有害事象（病態 X）に対するリスク因子に関する情報を記載することも有用と思われる。

f. 薬効群共通の作用

安全性検討事項は、当該薬効群に共通すると考えられるリスクを特定すべきである。

2.2 要約

安全性検討事項の最後に、次の項目に関する要約を示すべきである：

- 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

企業には、問題となる事項に関連する非臨床及び臨床データを含めて、特定の安全性に関する継続検討課題を課題別に要約することが望まれる。

3. 医薬品安全性監視計画

本項では、医薬品安全性監視計画の構成に関するガイダンスを示す。医薬品安全性監視計画は、安全性検討事項に基づいて作成する。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、一文中に2つのパートとすることが可能である。医薬品安全性監視計画は、通常、企業が作成し、医薬品の開発中、新医薬品の承認前（すなわち、販売承認申請時）あるいは市販後に安全性の懸念が生じた場合に規制当局と協議することができる。医薬品安全性監視計画は、独立した文書とし得るが、CTDにその要素を組み込むこともできる。

特別な懸念が生じていない医薬品では、3.1.2 項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性研究等）は必要ないものと考えられる。しかし、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を考慮すべきである。

文書の長さは、医薬品及びその開発プログラムによって異なるであろうと考えられる。医薬品安全性監視計画は、安全性に関する重要な情報が得られた場合や評価の節目に達した時点で更新されるべきである。

3.1 医薬品安全性監視計画の構成

以下に示した概要は、医薬品安全性監視計画の構成の参考例である。この構成は、当該医薬品及び安全性検討事項において特定された問題点によって異なる可能性がある。

3.1.1 安全性に関する継続検討課題の要約

医薬品安全性監視計画の最初に、以下の点に関する要約を記載すべきである：

- 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

この要約は、医薬品安全性監視計画が安全性検討事項と別の文書になる場合には重要である。

3.1.2 通常の医薬品安全性監視活動

医薬品安全性監視計画の一環として追加の対策をとることが適当と考えられるかどうかに関係なく、通常の医薬品安全性監視を全ての医薬品に対して実施すべきである。この通常の医薬品安全性監視には、以下を含むべきである：

- 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及びプロセス
- 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ィー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及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

一部の ICH 地域では、医薬品安全性監視計画の中に医薬品安全性監視活動のための企業の組織と活動の概要を提示することが規制上の要件となっている場合がある。このような要件がない場合には、企業の通常の医薬品安全性監視活動が、上記の簡条書きで概説された要素を含んでいる旨を陳述すれば十分である。

3.1.3 安全性の課題に対する行動計画

重要な安全性の課題それぞれに対する行動計画を以下の構成で根拠をもって示すべきである：

- 安全性の課題
- 提案された安全対策の目的
- 提案された安全対策
- 提案された安全対策の論理的根拠
- 安全性の課題及び提案された安全対策に対する企業によるモニタリング
- 評価及び報告に関する節目となる予定日

特定の研究に関する実施計画書は、CTDの5.3.5.4項（その他の臨床試験報告書）又は適切と思われる他の項（例えば、非臨床試験の場合はモジュール4）に含むことができる。

3.1.4 完了すべき安全対策（節目となる予定日を含む）の要約

ここでは、当該医薬品に関する全ての安全性の課題毎の対策を包括的な医薬品安全性監視計画として記載すべきである。3.1.3 項では、継続検討する安全性課題毎に実施計画を提示することを示しているが、本項では、当該医薬品に対する医薬品安全性監視計画は実施する対策毎に節目となる予定日とともに整理されるべきである。この理由は、一つの提案された安全対策（例えば、前向き安全性コホート研究）により複数の特定された課題に対処できる場合があるからである。

安全性研究の完了や他の評価の節目となる予定日及び安全性評価結果を提出する節目となる予定日を医薬品安全性監視計画に含めることを推奨する。これらの節目となる予定日を策定するにあたり、以下の点を考慮すべきである：

- 当該医薬品の使用量（使用患者数）が、問題としている有害事象／副作用を特定あるいは特徴付けるもしくは特定の懸念が解決したことを確認するために十分な水準にいつ達するか、及び／又は、
- 進行中の、又は提案している安全性研究の結果がいつ入手できるか

これらの節目となる予定日は、例えば、定期的安全性最新報告（PSURs）、年次毎の評価（annual

reassessment)、承認更新のような規制の節目となる予定日と整合させてもよいし、また、医薬品安全性監視計画の改訂に用いてもよい。

3.2 医薬品安全性監視の方法

特定の状況における安全性監視に取り組む最良の方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団及び取り組むべき課題によって異なる。また、選択した方法は、特定されたリスク、潜在的なリスクあるいは不足情報の何れを目的としているのか、或いは、シグナル検出、評価あるいは安全性の立証が研究の主目的であるのかによって異なる。安全性の課題に対処するための方法を選択する際には、企業は最も適切なデザインを使用すべきである。医薬品安全性監視で用いられる主要な方法の要約を別添に記載する。これは、企業が安全性検討事項によって特定された個々の問題に対処するための方法を検討する一助となるものである。このリストは、全てを含んでいるものではないので、企業は適宜、最新の方法を使用すべきである。

3.2.1 観察研究の計画及び実施

慎重に計画され実施された薬剤疫学研究、特に観察（非介入、非実験的）研究は、医薬品安全性監視の重要な方法である。観察研究では、研究者は「通常の医療行為を超えてしまうような『管理』をする必要はなく、継続して行われている医療の結果を観察し評価する」¹⁾。

医薬品安全性監視計画の一環としての観察研究を開始する前に、実施計画書を完成すべきである。関連分野の専門家（医薬品安全性監視の専門家、薬剤疫学の専門家、生物統計の専門家等）に助言を求めるべきである。研究を開始する前に、規制当局と実施計画書について協議することが推奨される。また、研究を早期に中止すべき状況についても規制当局と協議し、事前に文書化しておくことが提案される。完了後の研究報告書及び中間報告書（該当する場合）は医薬品安全性監視計画における節目となる予定日に従って規制当局に提出されるべきである。

研究の実施計画書には、最低限、研究の目標及び目的、使用する方法及び解析計画を含めるべきである。総括報告書には、研究の目的、方法、結果及び主任研究者による結果の解釈を正確かつ完全に記載すべきである。

企業は、観察研究について「Good epidemiological practice」（疫学研究の実施に関する基準）及び国際薬剤疫学会（ISPE）ガイドライン²⁾等、国際的に承認されたガイドラインを参考とすることを推奨する。一部のICH地域では、地域の法律及びガイドラインが、観察研究の計画及び実施にも適用されるため、これらを遵守すべきである。

可能な限り、最高水準の専門的な研究の実施及び秘密保持を常に維持し、個人情報保護に関する国内関連法規を遵守すべきである。

4. 参考文献

- 1) CIOMS, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva; World Health Organization (WHO), 2001.
- 2) Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP), International Society for Pharmacoepidemiology, http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm, August 2004.

別添一 医薬品安全性監視の方法

1. 受動的サーベイランス (Passive Surveillance)

● 自発報告 (Spontaneous reports)

自発報告とは、企業、規制当局又は他の組織（例えば、WHO、地域の副作用モニタリングセンター (Regional Centres)、中毒管理センター等）に対する医療専門家または一般使用者による自発的な報告であり、1種類あるいは複数の医薬品を投与された患者における1件あるいは複数の副作用を記述するものであって、臨床試験又は何らかの系統的な方法で収集された症例は自発報告に当たらない¹⁾。

自発報告は、医薬品の市販後の安全性シグナルの特定に重要な役割を果たす。多くの場合、企業はそれまでの臨床試験又は他の市販前試験において検出されなかったまれな有害事象について注意を喚起される。また、自発報告から、既知の重篤な副作用に関するリスク集団、危険因子及び臨床特性に関する重要な情報が得られる場合がある。自発報告を評価する際、特に薬剤を比較する場合は注意を払うべきである。自発報告によるデータは、不完全な場合が多く、症例が報告される率は、上市後の期間、医薬品安全性監視関連の規制活動、メディアの注目度及び当該薬剤の適応疾患等を含む多数の因子に依存する^{2, 3, 4, 5)}。

自発報告を評価するための系統的な方法

最近では、自発報告からの安全性シグナルの検出に系統的な方法が用いられている。これらの手法の多くは、依然として開発段階にあり、安全性シグナルの検出に対する有用性の評価が行われている最中である。これらの方法には、比例報告率 (proportional reporting ratio) を算出したり、シグナル検出に対してベイズ法 (Bayesian techniques) あるいは他の手法を用いるものもある^{6, 7, 8)}。また、薬物間相互作用の評価には、データマイニング (data mining) の手法も使用されている⁹⁾。データマイニングの手法は、個別症例報告の分析に代わるものではなく、常にその分析と共に用いるべきである。そして、データマイニングの手法は、さらなる評価が必要なため、潜在的なシグナルを検出するための統計解析手法を用いることによって、自発報告の評価を容易にすることができる。この方法ではリスクの大きさを定量化することはできないため、薬剤間での比較に用いる場合には注意が必要である。さらに、データマイニングの手法を使用する場合、シグナル検出のために設定された閾値を考慮すべきである。何故なら、この閾値はこの手法の感度と特異度に関係しているからである（閾値が高ければ、特異度が高く、感度が低い）。有害事象の自発報告に影響を及ぼす交絡因子は、データマイニングを用いてもとり除くことはできない。データマイニングを用いた結果は、自発報告制度の弱点、より具体的に言えば、異なる薬剤間の副作用報告率の大きな差及び多数の自発報告に内在する潜在的バイアスを認識した上で解釈すべきである。すべてのシグナルは、偽陽性の可能性を認識した上で評価すべきである。また、シグナルが認められないことは、問題が存在しないことを意味するものではない。

- 症例集積検討 (Case series)

一連の症例報告により、薬剤と有害事象との関連性の証拠が得られる場合があるが、一般にこの方法は、薬剤使用とその結果との間の関連性を検証するよりも、仮説を立てることに有用である。アナフィラキシー、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死症、ステイブンス・ジョンソン症候群等、薬物療法との因果関係が強く疑われる稀な有害事象があることが知られている^{10, 11}。このため、このような事象が自発報告された場合、企業はこのような報告に重点を置き、迅速なフォローアップ及び詳細な情報収集に努めるべきである。

2. 自発報告の強化 (Stimulated reporting)

新医薬品に関して、あるいは期間を限定した、特定の状況 (例えば、病院内) において、医療専門家による報告を強化し推進するためにいくつかの方法が用いられてきた¹²。これらには、有害事象の電子的報告やあらかじめ計画された方法に基づいて系統的に、有害事象の報告を喚起する方法等がある。このような方法によって報告は促進されるが、受動的サーベイランスにおける限界、特に選択的な報告となってしまうことや、情報が不完全であることは避けられない。

市販後早期には、企業が医療専門家に積極的に安全性情報を提供し、同時に新医薬品の使用に注意を払い、有害事象が見出された場合には自発報告を提出するよう促すことがある。当該医薬品が上市される前に計画 (例えば、企業の医薬情報担当者による現場の訪問、ダイレクトメールやファックス等) を策定してもよい。市販後早期における有害事象報告の奨励を行うことにより、企業が医療専門家に対して新しい薬剤治療を周知させ、一般患者に使用された市販後早期の安全性情報を提供することが可能となる (例えば、日本における市販直後調査 [Early Post-marketing Phase Vigilance: EPPV] 等)。これは一種の自発的事象報告とみなすべきであり、このため、この報告制度から得られたデータからは正確な発現率を求めることはできないが、報告率を推定することはできる。

3. 積極的サーベイランス (Active Surveillance)

積極的サーベイランスは、受動的サーベイランスとは対照的に、あらかじめ計画された継続的なプロセスを介して有害事象の発現数を完全に把握しようとする手法である。積極的サーベイランスの一例として、特定の薬剤投与を受けた患者のリスク管理プログラムによる追跡がある。この薬剤の処方を受ける患者に、簡単な調査様式への記入及びその後連絡する許可を依頼する¹³。一般に、個々の有害事象報告に関する包括的データを得るためには、積極的サーベイランスシステムを用いた方が受動的サーベイランスシステムを用いるよりも実現可能性が高い。

- 拠点医療機関 (Sentinel sites)

積極的サーベイランスは、拠点医療機関から報告された有害事象に関する完全かつ正確なデータを確保するために、サンプルの拠点医療機関における診療記録のレビュー又は患者及び/又は医師へのインタビューを行うことによって達成す

ることができる。特定の定点からは、受動型の自発報告システムでは得ることができないと思われる特定の部分集団のデータ等の情報を得ることができる。さらに、選ばれた拠点医療機関において乱用等の薬剤使用状況に関する情報の入手を目的とすることもできる¹⁴。拠点医療機関の主な短所として、選択バイアス、症例数の少ない点及び多大な費用がかかる点等がある。拠点医療機関における積極的サーベイランスは、病院、介護施設、透析センター等の施設で主として使用される薬剤で極めて有効である。このような施設では、特定の医薬品の使用頻度が高く、専用に報告する基盤が整っている。さらに、特定の臨床現場ではコンピュータ化された臨床検査報告システムによって臨床検査の異常値を自動検出でき、有効な積極的サーベイランスシステムとなっている。拠点医療機関での集中モニタリングは、希少疾病用薬を使用している患者でのリスクの特定にも有用な場合がある。

- 薬剤イベントモニタリング (Drug event monitoring)

薬剤イベントモニタリングは、医薬品安全性監視の積極的サーベイランスの一手法である。薬剤イベントモニタリングでは、電子処方データ又は健康保険請求によって患者が特定される場合がある。そして、アウトカム情報を得るために、追跡のための質問票が規定の間隔で処方医又は患者に送付される。質問票には患者背景、適応疾患、治療期間 (治療開始日を含む)、投与量、臨床上の事象及び中止の理由に関する情報が含まれ得る^{12, 15, 16, 17}。薬剤イベントモニタリングの限界として、医師及び患者の回答率の低さ及びデータ収集の焦点がはっきりしない点があり、このため重要なシグナルが不明瞭になる可能性がある。また、患者の秘密保持が問題になる可能性がある。利点としては、多数の医師及び/又は患者から有害事象に関するより詳細な情報を収集できる点がある。

- 登録制度 (Registries)

登録制度とは、同一の特性を呈する患者の一種のリストである。この特性には、疾患 (疾患登録) の場合と特定の曝露 (薬剤使用登録制度) の場合がある。2つの登録制度は、関心対象である患者データの種類が異なるに過ぎないが、標準化された質問票を用いて一連の情報を、前向き研究の方式で収集することができる。血液疾患、重度の皮膚反応又は先天奇形の登録等の疾患登録制度は、薬剤使用及び臨床症状に関連する他の要因に関するデータの収集に役に立つ。また、疾患登録制度は、当該疾患の登録症例から得られたケース群と、登録症例中他の状態を有する患者あるいは登録外の患者から選ばれたコントロール群との薬剤使用状況を比較する症例対照研究の基礎資料として使用することも考えられる。

曝露 (薬剤使用) 登録制度では、薬剤がこの患者集団に特別な影響を及ぼすかどうかを明らかにするために、調査対象の医薬品 (例えば、生物学的製剤等) を使用した関節リウマチ患者の登録制度等) を使用した集団を対象とする。曝露 (薬剤使用) 登録制度には、妊婦等、特殊な集団における薬剤使用を対象とするものもある。患者を経時的に追跡することができ、コホート研究に組み入れ、標準化された質問票を用いて有害事象に関するデータを収集することができる。対照群

を設けないコホート研究では、発現率を測定することができるが、対照群を設けていないため、関連性を証明することはできない。しかしながら、これらは、特にまれなアウトカムについてシグナルを増強するには有用と言える。この種の登録制度は、特定の疾患を適応とする希少疾病用薬の安全性を検討する場合には極めて有用である。

4. 比較観察研究 (Comparative Observational Studies)

従来の疫学的手法は、有害事象の評価における主要な方法である。自発報告又は症例集積検討から検出されたシグナルの検証に有用なくつかの観察研究のデザインがある。これらのデザインの主なものに、横断研究、症例対照研究及びコホート研究（後向き及び前向き研究）^{12, 15}がある。

- 横断研究 (調査) (Cross-sectional study (survey))

横断研究では、薬剤使用又は疾患の状態に関係なく単一の時点（又は一定の時間間隔ごと）での患者集団からデータを収集する。このタイプの研究は、主に実態調査又は生態学上の分析のためのデータ収集に用いられる。横断研究の主な欠点は、薬剤の使用とアウトカムとの時間的関連性を直接評価することができない点である。これらの研究は、ある時点での疾患の有病率を検討することや、いくつかの連続する時点でデータをとることのできる場合には経時的な傾向を検討するのに最もよく用いられている。これらの研究はまた、生態学上の分析における曝露とアウトカムとのおおまかな関連性の検討にも用いることができる。横断研究は、薬剤使用が時間の経過により変化しない場合に最もよく利用される。

- 症例対照研究 (Case-control study)

症例対照研究では、疾患（又は事象）を有する症例を「症例」とする。次に、症例と同じ集団から、「対照（当該疾患や事象を有さない患者）」を選択する。対照における薬剤の使用の割合が、原集団における薬剤の使用の割合を代表するような方法で、対照を選択すべきである。両群の使用の影響の比較には、オッズ比が用いられる。このオッズ比は、両群の当該疾患の相対危険の推定値である。患者は、既存のデータベースや特に当該研究の目的のために収集したデータから症例とすることもできる。特殊な集団に対して安全性情報が求められる場合、当該集団（高齢者、小児、妊婦等）に基づいて症例と対照を層別することができる。希少な有害事象の場合、既存の大規模な集団を基盤としたデータベースは、必要な薬剤使用及びアウトカムデータが比較的短期間で得られる有用かつ効果的な手段である。症例対照研究は、薬剤（又は複数の薬剤）と一つの特定の希少な有害事象との間に関連性があるかどうかを検討することを目的とする場合及び有害事象に対する危険因子の特定を目的とする場合に特に有用である。危険因子には、薬剤使用と有害事象との関係に変化をもたらす可能性のある腎及び肝機能障害等の状態が含まれる。特別な状況下の症例対照研究では、事象の絶対発現率を求めることができる。対象範囲における調査対象のすべての症例（又は明確に定義されたケースの一部）が得られ、原集団に対する対照の割合が既知の場合、発現率を

算出することが可能となる。

- コホート研究 (Cohort study)

コホート研究では、疾患（又は事象）のリスク集団において、疾患（又は事象）の発現を経時的に追跡する。追跡期間を通して、患者ごとに薬剤使用の状況に関する情報が明らかにされる。患者は、追跡期間のある時点では薬剤を使用しているが、別の時点では使用していないことも考えられる。集団の薬剤使用は、追跡期間を通して明らかにされるので、発現率の算出は可能である。薬剤使用に関する多数のコホート研究では、薬剤使用状況に基づいて比較するコホートを選択し、その後経時的に追跡を行う。コホート研究は、有害事象の相対リスクに加えて、有害事象の発現率を明らかにする必要がある場合に有用である。また、コホート研究では、同一の情報源を用いて複数の有害事象を検討することも可能である。しかし、調査対象の薬剤（希少疾病用薬等）を使用している患者を検討するのに十分な症例数を収集することが難しい場合や極めてまれなアウトカムを検討することが難しい場合がある。症例対照研究と同様に、コホート研究では、自動的に集めた大規模なデータベースや研究のために特別に収集したデータを用いて症例を得ることができる。また、コホート研究では、これらの患者を多く集めることにより、又は症例数が十分な場合はコホートの層別化により、特殊な集団（高齢者、小児、合併症を有している患者、妊婦等）における安全性の懸念の検討に用いることができる。

薬剤疫学的研究で利用できる幾つかの自動的に集められたデータベースがある^{12, 15, 18}。この中には、電子カルテ又は自動会計/請求システムを含むデータベースもある。自動会計/請求システムから作成されるデータベースは、薬剤費の保険請求及び医療費の保険請求データベースに連動している場合がある。このようなデータセットでは、数百万の患者データを含む場合もある。これらのデータベースは、管理あるいは請求を目的として作成されていることから、検証済みの診断情報又は臨床検査データ等、一部の研究に対して必要とされる詳細かつ正確な情報が含まれていない可能性もある。検査結果及び医学的診断を確認し検証するのにカルテを使用することができるが、患者カルテに関するプライバシー及び秘密保持に関する規制を認識しておくべきである。

5. 標的臨床研究 (Targeted Clinical Investigations)

承認前の臨床試験において、重要なリスクが確認された場合、その副作用の作用機序を評価するためにさらなる臨床試験の実施が求められることがある。ある投与方法が患者の有害事象のリスクを増大させるかどうかを評価するために薬力学的試験や薬物動態学的試験が実施されるかもしれない。また、遺伝子検査を用いることによって、どのような患者グループで副作用のリスクが高いかを知る手がかりが得られることもある。さらに、当該薬剤の薬理的特性や一般の医療において想定される当該薬剤の使用状況に基づき、潜在的な薬物間相互作用や食物-薬物相互作用の可能性を検討するために特別な試験の実施が求められることがある。これらの試験には、患者及び健常ボランティアを対象としたポピュレーションファーマコキネティクス及び薬物濃度モニタリングが

含まれることがある。

特殊な集団における潜在的リスクや予想外のベネフィットは承認前の臨床試験から確認されることもあるが、標本サイズが小さいことやこれらの臨床試験からの部分的な患者集団の除外のために、完全に定量化することはできない。この部分的な集団には、高齢者、小児あるいは腎障害又は肝障害を有する患者等がある。小児、高齢者及び合併症を有する患者は、臨床試験に組み込まれる典型的な患者とは薬物代謝が異なるかもしれない。そして、そのような集団におけるリスク（又はベネフィット）を決定し、その大きさを定量化するために異なる臨床試験が用いられるかもしれない。

正式の／従来の臨床試験の枠組みから外れた薬剤のベネフィット-リスクプロフィールを明らかにするため、及び／又は重大ではあるが、比較的可成り有害事象のリスクを完全に定量化するため、大規模な簡素化された試験を実施することが考えられる。大規模な簡素化された試験に組み込まれた患者は、選択バイアスを回避するために通常、無作為割付される。しかし、この種の試験では、適切でかつ実際の試験を保証するため、調査対象の事象は絞られたものとなる。この方法のひとつの限界は、アウトカムの測定があまりにも簡素化されるため、これが試験の質や試験自体の本質的な有用性に影響を及ぼす可能性があることである。また、大規模な簡素化された試験には膨大なリソースが必要である。

6. 記述的研究 (Descriptive studies)

記述的研究は、薬剤使用に伴う有害事象の検出や検証には有用ではないが、医薬品安全性監視の重要な研究方法である。これらの研究は、主に特定の集団におけるアウトカム事象の発生率に関する基本的な情報を得るためや薬剤の使用率を明らかにするために用いられる。

● 疾病の自然史 (Natural history of disease)

疫学では、本来、疾病の自然史に焦点が当てられ、それには罹患した患者の特性、選択された集団間での疾患分布、調査対象の潜在的アウトカムの発現率や有病率を推定すること等が含まれる。現在、これらの調査対象のアウトカムには、疾患の治療パターン及び有害事象を記述することも含まれる。興味の対象となる有害事象に対する自然発生率や危険因子等といった特定の問題を調査する研究は、自発報告の結果を正しく評価するための補助として用いられる¹⁵。例えば、合併症を有する患者のような特定の部分集団での調査対象の有害事象の発現頻度を調べるために、疾患登録制度を用いた疫学研究を実施することができる。

● 医薬品使用実態研究 (Drug utilization study)

医薬品使用実態研究 (DUS) では、ある集団において医薬品がどのように販売され、処方され、使用されているか及びそれらの要因が臨床的、社会的及び経済的アウトカム等にどのように影響するかが調べられる¹²。これらの研究から、高齢者、小児、肝又は腎障害患者等の特定の集団に関するデータが得られ、それらはしばしば、年齢、性別、併用薬剤及び他の特性によって層別される。DUSは、ある医薬品がこれらの集団において使用されているかどうかを確定するために用い

られる。これらの研究から、副作用の発現率を計算するための分母となるデータが得られる。DUSは、薬剤費用の経済的負担の推定とともに、薬剤使用に関連する規制措置やメディアの注目の影響を記述するために用いられてきた。DUSは、推奨される診療と実際の診療との違いを検討するために用いることもできる。これらの研究では、患者が急激に使用量を増やしているかどうか、不適切な反復処方方を示す証拠がないかを調べることによって、薬物乱用の可能性を判断することにも役に立つ。これらの研究の重要な限界として、薬剤使用の臨床アウトカムデータや適応疾患の情報の欠如等が指摘される。

REFERENCES

1. ICH Guideline E2D; Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, 3.1.1 Spontaneous Reports.
2. Pinkston V, Swain EJ. Management of adverse drug reactions and adverse event data through collection, storage, and retrieval. In Stephens MDB, Talbot JCC, and Routledge PA, eds. Detection of New Adverse Drug Reactions. 4th ed. 1998; MacMillan Reference Ltd, London. p282.
3. Faich GA, U.S. adverse drug reaction surveillance 1989 - 1994. *Pharmacoeconomics* 1996; 393-398.
4. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clinical Therapeutics* 1998; 20 (Suppl C):C40-C44.
5. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M. Postmarketing safety information: How useful are spontaneous reports. *Pharmacoeconomics and Drug Safety* 1999;8:S65-S71.
6. 'Responding to Signals' Waller PC and Arlett PA, in *Pharmacovigilance*, Editor Mann RD, John Wiley and Sons Ltd 2002.
7. DuMouchel W., Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting system. *Am Stat* 1999;53:177-190.
8. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacology* 1998;54:315-321.
9. Van Puijenbroek E, Egberts ACG, Heerdink ER, Leufkens HGM. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: An example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:733-738.
10. Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. III: Alerting processes and early warning systems. *BMJ* 1983;286:458-460.
11. Edwards IR. The management of adverse drug reactions: From diagnosis to signal. *Therapeutic* 2001;56:727-733.
12. In Strom BL (ed.). *Pharmacoeconomics*, 3rd ed. 2002; John Wiley and Sons, Ltd, New York, NY.
13. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* (1995 Jul 13); 333(2):101-6.
14. Task Force on Risk Management. Report to the FDA Commissioner. Managing the risks from medical product use: Creating a risk management framework. Part 3. How does FDA conduct postmarketing surveillance and risk assessment. May 1999.
15. In Mann RD and Andrews EB (eds.) *Pharmacovigilance* 2002, John Wiley and Sons, Ltd, West Sussex, England.
16. Coulter DM. The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance. *Pharmacoeconomics and Drug Safety* 2000;9:273-280.
17. Mackay FJ. Post-marketing studies. The work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Safety* 1998;19:343-353.
18. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for Pharmacoeconomics. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:419-425.

米国におけるリスク評価・リスク緩和戦略 (REMS)

2007年のFDA改革法で導入 Risk Evaluation and Mitigation Strategy

1. 概要

- ・ FDAが、医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを特に確保する必要があると判断した場合、企業に対して、当該医薬品のリスクを評価し、リスクを最小化するための管理方法等*をREMSとして提出させるもの。

<管理方法等の例>

- ・ 処方者及び調剤者の限定
- ・ 患者のモニタリング
- ・ 医療機関の限定
- ・ 患者登録
- ・ 検査の義務づけ
- ・ 患者への情報提供
(患者向医薬品ガイドの作成等) 等

2. 対象医薬品

新薬及び既承認薬が対象、2011年3月3日の時点で、180のREMSが承認。

3. 提出時期

FDAが提出を求めた日から起算して120日以内。

4. 違反時のペナルティー

5. 評価

- ・ 企業及びFDAは、一定期間ごと又は随時REMSを評価し、必要に応じて変更。

医療情報データベースの活用による医薬品等の安全対策の向上

キャッチフレーズ「1,000万人規模の電子的医療情報を収集し、安心・安全な医療の提供を目指す」

(事業イメージ)

背景

医薬品等の安全性情報の正確性・迅速性を向上するため、「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(平成22年4月最終提言)において、医薬品の安全対策への電子的なデータベースの活用を求められ、政府のIT戦略(平成22年5月)、新成長戦略(平成22年6月)においても、データベースの活用について盛り込まれている。

概要

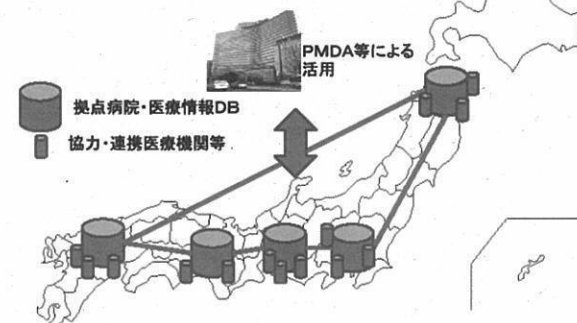
全国の大学病院等5か所に1,000万人規模のデータを収集するための医療情報データベースを構築するとともに、(独)医薬品医療機器総合機構に情報分析システムを構築する。データベースについて、疫学的手法を利用し、医薬品等のリスク・ベネフィットの正確・迅速な評価を行い、副作用に関する情報を見つけ出す等、安全対策に活用する。

目標

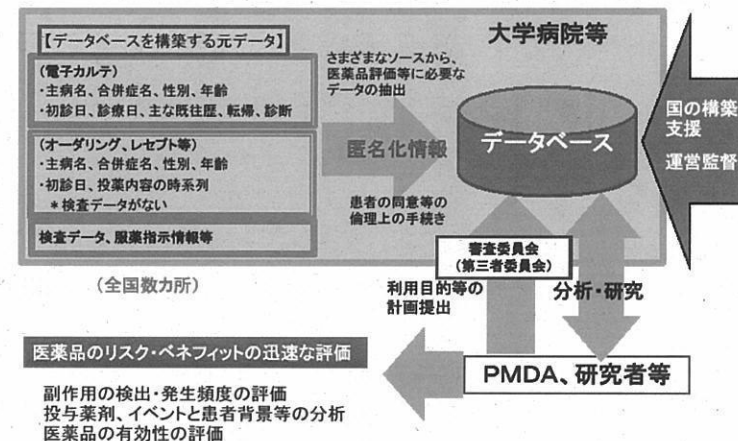
医薬品等の安全対策の更なる向上を目指し、従来の企業等からの副作用報告のみでは把握できなかった安全性情報を正確かつ詳細に情報収集するため、1,000万人規模のデータベースを構築する。

医薬品等の安全対策等におけるデータベース

2015年を目途に、全国5カ所の大学病院等に構築
1000万人規模以上



拠点毎のデータベースの構築



諸外国における活用可能な主要データベース概要

DB/ DB運用組織名	国	規模	含まれるデータ	備考
GPRD	英	1045万人	診療情報、処方、患者情報、検査結果等	MHRAが管理運営するDB 一般診療所488施設より情報収集
THIN	英	500万人	診療情報、処方、患者情報 等	EPICがGPRDの代替として構築したDB GP300人より情報収集
PHARMO	蘭	200万人以上	診療情報、処方、検査結果 等	ユトレヒト大学、ロッテルダム大学が構築したDB
IMS Disease Analyzer	英独 仏豪	1570万人	診療情報、処方、患者情報、医師情報等	IMS Health社が構築したDB GP3600人より情報収集
i3 Aperio	米	3900万人以上	診療・処方レセプト、患者情報、検査結果等	保険会社ユナイテッドヘルス・グループの1部門であるi3のDB
Kaiser Permanente	米	860万人以上	診療・処方レセプト、患者情報、検査結果等	米国最大の非営利総合医療団体であるKaiser PermanenteのDB。7地域にリサーチセンターがあり、それぞれ独自のDBを所有する
HMO research network	米	4000万人以上	診療・処方レセプト、患者情報等	カイザーを含む14の保険会社のコンソーシアムが収集したレセプトデータのDB
Medicare, Medicaid	米	4230万人、 4930万人	診療・処方レセプト、患者情報 等	アメリカの公的医療保険制度の会員登録DB CSM(Center for Medicare and Medicaid Services) が両者を包括的に統括している
Health Services Databases in Saskatchewan	加	100万人	診療・処方レセプト、患者情報 等	Saskatchewan州地方保健当局が保険情報より構築したDB

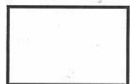
2007年に安全性が問題となった医薬品 と検証に用いられた研究デザイン

	lumiracoxib/ 肝障害 (日本未発売)	aprotinin/ 死亡リスク (日本は異なる効 能効果)	抗パーキンソン剤/ 心臓弁膜症 (日本では発売中)	rosiglitazone/ 心筋梗塞 (日本未発売)	スタチン系/ 筋委縮性側 索硬化症 (ALS)
自発報告	①	—	①	—	①
データ マイニング	—	—	—	—	②
断面研究	—	—	②	—	—
症例対照 研究	—	—	③	—	③
コホート 研究	—	①	—	③	④
ランダム化 比較試験	—	②	—	②	—
メタ アナリシス	—	—	—	①	⑤

低

エビデンスレベル

高



リスクなし



シグナル



リスクあり

○番号内は時間順

Kokan A, 2009

米国FDAの取り組み(2008年5月) 医療製品の安全性監視の国家戦略

The Sentinel Initiative

National Strategy for Monitoring Medical Product Safety

May 2008



FDA

Department of Health and Human Services
U.S. Food and Drug Administration
Office of Critical Path Programs
www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/

Sentinel Initiative概要

- 目的: 医薬品等(医療製品全般)による有害事象の報告を監視するため、既存のシステムを補完する予測予防型のナショナルシステムを開発・実装—2008年5月に立ち上げ
- 背景: 2007年秋に成立したFDAAAにより、FDAは医療データを用いた積極的な医薬品監視システムの構築が義務づけられた
- 方法: 米国内に多々あるレセプト等の保険データの所有者のネットワークを構築し、長期的かつ恒常的なシステム—Sentinel Systemとする
- 運用: 医療データはデータ所有者が管理し、FDAはデータ所有者に質問を投げ、データ所有者が解析結果をFDAに返す
- 検討方法: パイロットプロジェクトとして2010年よりMini-Sentinelを開始

Mini- Sentinel

