

使用成績調査について

わが国では、市販後の安全対策として再審査のために 3000 例の使用成績調査が、伝統的に、そしてあまり疑問も持たれずに行われている。市販直後調査制度導入の際に 3000 例調査は廃止されたが、再審査に関しては、「使用成績に関する資料」等を提出する必要があると規定されているためか、その後も相変わらず行われている。

■ 使用成績調査にも利点

医薬品リスク管理計画 (RMP) 制度導入に際しても、使用成績調査制度などの旧来の制度の全面的な見直しが各方面から求められたが、RMP という新しい名前になっただけで、実体は旧来のままで引き継がれてきている。使用成績調査の 3000 例は、0.1% の副作用を発見するためと信じられているが、営業的な価値はあっても、症例がどのようにして集められたものなのか、バイアスがかかっていないのかなど、科学的には問題のある調査である。

勿論、使用成績調査自体に意味がないわけではない。使用成績調査の利点を挙げると、①データベース研究に比べて、特定の目的のためデータを収集することからより正確である、②オーファンドラッグ等の承認時までのデータが少ない薬剤においては、使用成績調査の一種である全例調査は市販後の安全性評価に有用である、③抗がん剤を市販後に全例調査により最終アウトカムまで追跡するような研究からは有用な情報が得られること一などがあげられる。ただし、営業部門が参加施設や参加医師を選択したり、MR が症例票収集に関わることにより、第三者から恣意性を指摘される可能性があることに留意が必要である。

■ これまでの使用成績調査の問題点

一方、3000 例調査に代表されるような定型化された使用成績調査には、大きな問題があることも繰り返し指摘されている。欧米の企業からは、このような定型化された使用成績調査に対して、たびたび疑問が呈されている。主な問題点としては、①科学的なリサーチ・クエスチョンに基づいていない、②背景因子の検討が誤っている、③膨大な人的・金銭的コストをかけているが、その結果が、当該医薬品のリスク管理にほとんど役立っていない、④有害事象の過少報告の問題、⑤調査の方法が画一的で、選択肢が限られている、⑥収集する情報に無駄が多い、⑦新しいリスクを発見するためには効果的ではないこと一などである。

まず、①科学的なリサーチ・クエスチョンに基づいていないことである。RMP が施行されている現在、最も重要なリサーチ・クエスチョンは、重要な特定されたリスク、重要な潜在的なリスク、重要な不足情報に関するものであるべきである。まずは研究 (調査) 目的 (目標) を示し、この目標に達するための最も適切な調査デザインを選択すべきである。RMP の枠組みにおいては、市販後の調査はまず、開発段階で得られた「安全性検討事項」に基づく必要がある。

つぎに、②背景因子の検討が誤っていることである。安全性に影響を及ぼす背景因子の検討のために最も広く行われている手順は、少なくとも 1 件副作用を発現した症例を集計し、安全性評価対象症例に対する副作用発現割合 (%) を算出し、その症例集団について様々な背景因子を用いて層別集計、 χ^2 検定などの検定を背景因子ごとに実施、検定の p 値が 0.05 未満となった背景因子について、層ごと

に個別の副作用の発現割合を集計し考察，そして多くの場合，「臨床的に重要な差ではない」，「もともと当該患者集団が有していた特徴によることが推察される」などの定型文が結論として用いられる。しかし，そのためには，あらゆる副作用の要因が共通であり，全ての要因が互いに影響を及ぼすことなく，副作用に影響を及ぼすという前提が必要であるが，そのようなことは医学的にも，安全性評価科学的にもあり得ない。

また，③膨大な人的・金銭的コストをかけているが，その結果が，当該医薬品のリスク管理にほとんど役立っていない点については，厚生労働科学研究・成川班による最近の研究によると，2001年4月～2010年3月の9年間に承認された新薬に関する使用成績調査で得られた情報に基づく対応151件のうち，緊急安全性情報/安全性速報が出されたのは0件，警告/禁忌の改訂が1件，効能・効果/用法・用量関連使用上の注意の改訂7件，慎重投与/重要な基本的注意の改訂4件，重大な副作用の改訂6件と安全性に関する重要な情報の改訂に結び付いたものは1割程と少なく，特段の対応なし43件，副作用の発現率の改訂38件など，かけたリソースの割には医薬品のリスク管理にはほとんど役立っていないのが現状である。

更に，④有害事象の過少報告の問題については，処方医が有害事象の意味を十分理解していないことや，想起バイアス等様々な原因が考えられる。また，⑤調査の方法が画一的で，選択肢が限られている点は，従来から非対照，非介入の使用成績調査と特定使用成績調査しか行われていないのが現状である。また，市販直後調査の調査内容とのすみ分けもできていない。また，このような調査では，最近，世界で問題となったCOX-II阻害剤による心血管系リスクの増大のような発生頻度の極めて低いリスクを調べるこ

はできない。

また，⑥収集する情報に無駄が多い点については，画一的な調査は，医療機関側から見ると，併用治療や病歴等の詳細情報の記載が一律に求められ，大きな負担となっている。詳細な情報が必要な場合は限られており，周辺情報を網羅的に収集するのではなく，重要な有害事象の因果関係判定に関わる場合に的を絞り，必要に応じて収集する調査票の設計，あるいは記入の運用を工夫すべきである。

更に，⑦新しいリスクを発見するためには効果的ではない点については，定型的使用成績調査は，たった1回の大規模なものである場合が多く，大部分の調査デザインは非介入，無対照で，過少報告の危惧も大きい。したがって，新しいリスクを発見する力は非常に小さく，エビデンスレベルも低いと言わざるを得ない。

■ わが国の安全対策を世界レベルへ

以上，7つの問題点を挙げたが，使用成績調査には前述したような利点もあり，要は長所を活かして如何に使いこなすかが重要である。そのためには，最初に挙げたリサーチ・クエスチョンを科学的に吟味し，それに見合った安全性監視計画として，正しい研究方法を選択することが重要である。

わが国は，承認条件制度や市販直後調査制度を世界でいち早く導入し，またICHにおいても，開発・審査段階から市販後段階に至るライフサイクルリスクマネジメントの重要性を提案した歴史もある。そのような実績を考えると，わが国は世界レベルの安全対策に追いつき，日本から新しい安全対策のあり方を発信するなど，安全対策の分野においても世界と協働して取り組むことが求められる。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)