

科学的な安全対策への転換をめざして (3)

市販後・データサイエンスアドバイザーグループ 有志*

Leap Toward Much Better Safety Measures in Japan (3)

Post-marketing Data Science Advisory Group*

本連載の第1回では、従来から行われてきている使用成績調査等の問題点や限界を論じ、第2回では医薬品と有害事象との因果関係判定が現状では全く不十分であり、本来どのような検討を行うべきかを論じた。第3回となる本稿では、科学的な安全対策に転換するために何が必要か、そして我々が明日からでもできることは何かを考える。

1. 現在の日本の制度について

まずは、現在の日本における制度や規制の課題を述べておきたい。あるべき方向に水が自然と流れていくように傾斜をつけることが制度設計の妙であるならば、現在の制度は、科学的にベストとはいえないからである。

再審査制度

再審査制度は、本連載第1回でも述べたように、制度発足当初は、世界に誇る枠組みであった。定型化が進んだことが手伝って、一定のノウハウさえあればどの企業でも対応可能であるものの、科学としては疑問符がつけられる状態にある。過去には、使用成績調査結果から再審査申請をせずに、市場から撤退した医薬品もあった。しかし、海外の市場から撤退した多くの医薬品は、皮肉にもドラッグラグのおかげもあって、日本では発売される前であったことが多く、市場から撤退すべきかの意思決定に関わるようなギリギリの状況下で、安全性評価そのものが議論される機会が、わが国においては少なかったのではないだろうか。

近年は国際共同開発が盛んになり、多くの国で時期を同じくして販売が開始される時代である。日本においても医薬品リスク管理計画が導入されたこの機会に、制度の本来の意図を見つめなおし、中身を真に科学的なものに転換していく必要がある。ある医薬品のリスクが世界で問題となったときに、日本の患者集団のリスクが特段に高いかを注意深く検討することは日本にとって重要である。いやそればかりでなく、当該医薬品が有害事象の原因である、あるいは原因でないとするエビデンスや、副作用の新たなリスク因子を見つけ出し世界に発信するなどして、医薬品の安全性プロファイルを世界で協力して描いていく仕事に、もっと貢献していくべきである。「日本初」の新薬が世界の市場に提供でき、このような貢献ができてこそ、日本は世界から高い評価をうける国になれるのではないかと。

再評価制度

日本のPMSの3本柱の一つである再評価制度も見直しの余地がある。医薬品リスク管理計画が、フィードバックグループを伴う科学的な学習プロセスの中で、適切に機能するようになれば、個々の品目ごとに行われる再評価の意義は、なくなっていくことだろう。もし将来、再評価が必要とされる状況があったとしても、再評価の対象に含まれる複数の医薬品を、同時に研究する比較効果研究(Comparative Effectiveness Research)を実施できる枠組みを創設するほうが、はるかに科学的価値が高まるであろうし、個々の企業に任せるよりも効率的である。透明性も、より

* 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 東京都渋谷区渋谷 2-12-15 (〒150-0002)
小宮山 靖, 酒井 弘憲, 松下 泰之, 青木 事成, 大場 延浩
Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, 2-12-15 Shibuya, Shibuya-du, Tokyo 150-0002, Japan

高められるだろう。

医薬品未知・非重篤副作用定期報告書

この報告書は、未知・非重篤副作用を発現した症例数を一定期間報告するものであるが、公衆衛生上有益な情報が得られているのか疑問である。第1回でも述べたように、医薬品の安全性プロファイルの中で優先順位が高い事象はTable 1のようにまとめられる。

未知・非重篤な事象が報告されたとして、それが安全対策上重要な意味を持つのは、それらの事象がA, B, Cの初発症状につながる場合(例:筋痛→横紋筋融解症, 腹痛→膵炎など)や、かつ、当該医薬品との因果関係の可能性が高まった場合である。全ての未知・非重篤な副作用(第2回で述べたような医薬品との因果関係が確立された「副作用」ではない)の大半は、当該医薬品が使用されなくても一定の頻度で発現し、対照(群)との比較なしには因果関係を検討できない事象(タイプCの副作用の予備軍)であり、膨大なノイズを含んでいる。因果関係の検討も不十分なこのような事象を、使用上の注意に追記したところで、医療現場にとって真に有用な情報とはならない。安全性定期報告書は、別途提出されている。再審査対象医薬品の未知・非重篤副作用定期報告書の意義を見直すべきである。

一方で、再審査対象製品は安全性定期報告書を再審査期間中は当局に提出することになっているが、再審査終了以降並びにその他の医薬品(一般用医薬品を含む)については、1年ごとの未知・非重篤副作用定期報告の提出が義務付けられている。再審査期間中以外の状況下においては、シグナル検出の面からの当局への提出であるなら、その意義はあるだろう。ただし、その場合においては、未知・非重篤だけでなく、未知重篤例も含む報告が必要だろう。

閑却された書: ICH-E2E ガイドライン

2005年に通知されたICH-E2Eガイドラインの「別添一

Table 1 優先順位が高い安全性情報

A. 重篤な有害事象
B. 治療の中止の原因となった有害事象
C. 他の重要な事象:
<ul style="list-style-type: none"> 有害事象がきっかけで併用治療をかなり必要とする事象 (significant additional concomitant therapy) 治療上コントロールが困難であった事象 (反応を未然に防いだり最小化したりできなかった) 反応が不可逆的、あるいはなかなか回復しなかった事象 当該医薬品において「特に注目すべき有害事象」として規定されている事象 がん領域ではCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) のGrade 3, Grade 4, 生命の維持に直結する臓器 (心臓, 肝臓) に関するGrade 2に相当する事象

医薬品安全性監視の方法」には、医薬品安全性監視を行うためのさまざまな研究方法が提示されている (Table 2)。

「日本の現状とはかけ離れている」と考えられたのだろうか。「日本の仕組みは世界に冠たるものだ」と本気で考えたのだろうか。日本で実施されている監視活動は、自発報告, EPPV, 更に従来型の無対照, 非介入の使用成績調査等は、いかに限定された手法のみを用いてきたかは一目瞭然である(無対照, 非介入の使用成績調査は、「積極的サーベイランス」の登録制度に追跡調査が加わった方法とみなされる)。結果として、市販後の安全性監視活動のあるべき姿のヒントが詰まっているE2Eガイドラインが、本当の意味で実装されるには至らなかった。

Table 2にあげられた研究方法は、エビデンスレベルの点からは、低いものから高いものまで含まれている。受動的サーベイランスや記述的研究のエビデンスレベルは、一般的には低い。標的臨床研究が検証的な命題を持って行われ、その結果、命題が検証されたならば、エビデンスレベルは相当高い。そのような研究結果が複数あったときのメタアナリシスは、最強のエビデンスを与える。エビデンスレベルの低い方法から高い方法へと順次シフトしていく方法は、合理的に思えるかもしれないが、必ずしもそうではないことに注意が必要である。

自発報告はエビデンスレベルとしては低いものの、歴史的に重要な役割を果たしてきた。最近、海外で市場撤退した医薬品でも、その根拠となった情報源(データソース)としては自発報告が最も多い¹⁾。ただ、安全性評価の進歩に伴い、心血管系リスクやヒトにおける発癌のように、リスク比自体は決して大きくはないが、従来では判明しな

Table 2 ICH-E2E「別添一医薬品安全性監視の方法」の記載項目

1. 受動的サーベイランス (Passive Surveillance)
自発報告 (Spontaneous reports)
症例集積検討 (Case series)
2. 自発報告の強化 (Stimulated reporting) ; 日本における市販直後調査 [Early Post-marketing Phase Vigilance : EPPV] は、このタイプに位置づけられている。
3. 積極的サーベイランス (Active Surveillance)
拠点医療機関 (Sentinel sites)
薬剤イベントモニタリング (Drug event monitoring)
登録制度 (Registries)
4. 比較観察研究 (Comparative Observational Studies)
横断研究 (調査) (Cross-sectional study (survey))
症例対照研究 (Case-control study)
コホート研究 (Cohort study)
5. 標的臨床研究 (Targeted Clinical Investigations)
6. 記述的研究 (Descriptive studies)
疾病の自然史 (Natural history of disease)
医薬品使用実態研究 (Drug utilization study)

かった重大なリスクが懸念されることが増えてきた。このような場合、エビデンスレベルが低い研究から高い研究へと順を追って評価されないこともある。例えば、ロシグリタゾンでは、最初にメタアナリシス²⁾で、心血管リスクに関する懸念が指摘され、臨床試験(中間解析)³⁾や観察研究⁴⁾でも、そのリスクについての懸念は払拭されなかった。最終的には、臨床試験(最終解析)⁵⁾で心血管疾患のリスク増加との関連がないことが明らかとなった。

エビデンスの構築に研究の順序は重要でない。いかに研究方法の選択肢を持ち、情報源を多く持ち、エビデンスを高められるかが決め手となる。海外では、必要に応じた科学的な調査を企業だけに実施させるのではなく、官やアカデミアも含めた体制で実施している。そのために薬剤疫学を含めた安全性評価の教育、訓練、研究資金の問題など、解決すべきことが山積している。

各種報告書の重複

ICH-E2C (R3)としてPBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)が、ICH-E2FとしてDSUR (Development Safety Update Report)が、日本でも導入されることとなった。安全性定期報告、治験安全性情報の年次報告の内容は、PBRER、DSURにそれぞれ含まれており、日本独自の追加の報告制度の意義は小さくなっている。特に使用成績調査の中間解析の進捗報告がかなりのウエイトを占める安全性定期報告は、今後「従来型の使用成績調査」がなくなっていくにつれて、ますます意味がなくなる。

製造販売承認を受けた新薬は、発売後半年間に市販直後調査を実施して8か月以内に当局に報告し、ほぼ同時に未知・非重篤副作用定期報告を提出し、更に安全性定期報告を別途提出する。新薬の市販直後に行う安全性のタイムリーな報告は1本化するべきである。報告先が異なるというのは行政のご都合主義でしかない。それぞれの守備範囲で内容を確認するような状況では、どこかに隙が生じてくる弊害の恐れもある。

添付文書

一つの重要な副作用に関する情報が、警告、禁忌、重要な基本的注意、慎重投与、重大な副作用など、さまざまな項目に重複記載されている。これは、医薬品を使用する前に添付文書を最初から最後まで読み通すことが前提となっており、読み手本位のコミュニケーションツールになっていない。多忙な医療現場では、重複箇所の情報を自らが集約して読みこなさなければならない。欧米の添付文書のように、ある重要な副作用については、予防、措置を全て含んだものを一か所に情報を集約することが必要であろう。

IT化の進展は目覚ましく、添付文書という形態が本当に

ふさわしいのかも含め、あり方を再考すべきである。添付文書という文書に、伝えるべき情報を盛り込むことで製薬企業や規制当局は責任を果たしたことにしている。伝えるべき情報をMachine-readableな情報としてデータ化し^(注1)、電子カルテの処方機能と連動させることは、技術的には可能である。コンピュータウイルス検出ソフトのように、添付文書に記載された情報にアップデートがあれば、定義ファイルの更新が行われ、自動的に読み込まれるような仕組みも実現できるはずである。

記載要領は、15年以上前に作成されたもので、時代にマッチしていない。例えば、本来使用上の注意の最初に記載すべき内容であってもおかしくはない海外の薬剤疫学研究や臨床試験の統合解析から判明した重要な知見について、「使用上の注意」の一番最後の「10. その他の注意」という項目に記載されている。また記載要領には定めていないが、副作用発現頻度は、臨床試験からの情報と製造販売後調査からの結果を合算するという科学的にあり得ない指導がされることがある。

「その他の副作用」は真に副作用なのか、伝えることに意義はあるのか再考すべきである。現時点では全ての情報源からの記載基準もない中での単なるリストである。掲載することに意義があるのであれば、情報源別に一定の基準を設けて記載するべきであろう。本連載第2回を読み返していただきたい(本誌, 2014, 45(2), p.98~105)。

2. 日本からのエビデンス充実への貢献

わが国の薬事行政にICH-E2Eが反映されてからも、従来から行われてきている、無対照、非介入の使用成績調査と特定使用成績調査が実施されることが多かった。しかし、そういった中でも、わが国で比較対照群を持った調査が行われた例も散見される。例えば、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)と安全性プロファイルについて比較・検討された、メロキシカムに関する調査⁶⁾がそれにあたる。更に、市販後に特定の課題を明確にするために実施されたという少し広い視点からみると、介入試験ではないが、企業が製造販売後臨床試験として実施した間質性肺炎とゲフィチニブの関連を調査したコホート内症例対照研究^{7,8)}

(注1) CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)が策定するデータ標準の一つ Protocol Representationは、ワードプロセッサ等で作成され、人間のみが判読できる文書であった治験実施計画書の記載内容を、全てMachine-readableな情報にした。添付文書を今後もリスクコミュニケーションの基本的なツールと位置づけるのであれば、このようなデータ標準を策定することにより、添付文書の利用価値は飛躍的に高まるであろう。

がある。これらはいずれも検討すべき課題を明確にするために、実施可能な手法を用いて行われた調査の例といえるだろう。これまでは、それほど課題を明確にすることなく一律に実施されていた調査が主流であったが、今後は検討すべき課題に応じて必要なデザインを用いた調査にリソースを費やすことで、多くの質の高いエビデンスを生み出すことが主流となることを期待したい。

医薬品産業が製品に対して厳しい規制のかかる産業であることは間違いない。承認を得ないと製品を発売できず、研究開発費も回収できないので、どうしても(品質管理でいうところの)「直接の顧客」である規制当局の方を向きがちである。当局から同種同効薬で他社が実施している調査と同等の調査を行うよう指示を受け、涙をのんで科学的に妥当と考えた計画案を取り下げることもある。しかし、医薬品の安全性の問題について考えることは規制当局のためでなく、「最終顧客」である患者や医療現場であることは明らかである。規制当局は3000例の1群の薬剤曝露患者の登録というデザインを推奨しているわけではない。エビデンスの創出にほとんど貢献してこなかった使用成績調査等の実績に胡坐をかいて、真に患者や医療従事者の役に立つ情報収集や情報提供について、企業も規制当局も真摯に向き合っていないのではないかと懸念する。

規制も再構築の必要がある。しかし、規制が変わるまで待つのではなく、明日からでも自発的に始められる企業努力があると我々は考える。「規制は後からついてくる」という気概を持ちたい。企業側は、従来型の使用成績調査等を行わない代わりに、安全性監視方法の他のオプションを提示し、規制当局は科学的な観点から適切な指導を行う環境が作られることを期待する。

3. 明日からでも始められる企業努力 10 か条

下記の10か条はいずれも現状の規制の中でも実現できることである。直接の顧客である規制当局ではなく、最終顧客である患者や医療従事者へのサービスであるというマインドセットを徹底すれば、いずれもごく自然なことである。

1) 安全性監視方法の選択肢を増やそう

ICH-E2E「別添一 医薬品安全性監視の方法」のそれぞれを、日本で行うことはできないか、無対照、非介入の使用成績調査、特定使用成績調査以外の監視方法は利用できないか、知恵を出し合おうではないか、さまざまな方法を組み合わせ、薬事法14条4の6に規定された「当該医薬品又は医療機器の使用の成績に関する調査」を充足するのである。

後述するように、データ収集項目をリサーチ・クエスチョンに関連する項目に絞ることはすぐにでも着手できる。対照を置いた調査や研究も行える。日本でもデータベース研究は実施可能である⁹⁾。SS-MIX 標準ストレージの実装が広がっているので、医療機関において、電子的に集積されたデータに基づく積極的サーベイランスも現実的な選択肢となりつつなる。登録制度(レジストリ)の構築は、今後も増えていくであろう稀少疾患など、比較的小さな患者集団に関する情報を集積するために、ますます重要になる。

安全性上の重要な懸念を発見したり、情報を蓄積したりするために、世界の情報を使うこともすぐにできる。複数の国や地域と共同で研究を行うことも可能であろう。

患者の同意も取るべきである。同意を取ることが、全例調査を阻害するという懸念があるようだが、患者の同意を取らずに情報を収集するのは非倫理的であり、世界的な臨床研究の常識から外れている。

2) 開発時安全性定期報告(DSUR)を学ぼう：安全性検討事項が見えてくる

治験段階で得られる情報は限られている。稀な事象を検討するには安全性データベースが不十分であるかもしれない。しかし、ある程度の割合で発現する有害事象については、よく管理された臨床試験の中で十分に情報が得られている。対照群や複数用量群をもつ場合が多いので、タイプCの副作用についての検討も、用量反応関係についての検討も、場合によってはリスク因子の検討も行われているはずである。

世界共通のRMPの安全性検討事項は、開発段階で得られた情報からエビデンスレベルを見極め、絞り出したものである。安全性検討事項の青写真はDSURから始まっている。少なくともDSURが開始された頃から安全性担当者が開発チームに参画し、安全性評価のプロフェッショナルとして積極的に提案・発信することで、世界との情報共有をより早く、強固にできるはずである。

3) 世界を見よう：「日本は違う」は都市伝説？

日本製薬工業協会に加盟する東証1部上場企業27社のうち、国際会計基準を適用している1社を除く26社の2013年4～9月期決算(1～6月期決算1社、3～8月期決算1社を含む)の集計結果によれば、海外売上高は1兆9042億円(19.4%増)と大きく伸長し、売上高に占める割合は42.0%となり、前年同期から3.9ポイント上昇している¹⁰⁾。

世界同時開発が標準になりつつある今、日本だけで使用成績調査等の従来型の調査をして科学的・医学的に何が得

られるのか、再考すべきである。国際共同開発が主流となった今となっても、製造販売後はなぜか日本の患者集団から得られる情報に頼りすぎている。歴史的に日本やアジアにおいてリスクが顕著に高い、安全性上の重大な問題が知られた例は限られているのである。カルバマゼピン、フェントインにおけるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)は、アジアで発現リスクが高いことが知られている。抗癌剤や抗リウマチ薬などで、間質性肺炎の報告が日本で多いことも知られている。このような重大な問題を発見するには、まずは国境を取り払って世界で監視していくべきである。情報の蓄積により、日本やアジアでリスクが高いことが疑われたとき、それが本当であるかというリサーチ・クエスチョンが生まれる。その前段階においては、「わが国民のデータ」にこだわるべきでない。海外で安全性上重大な問題が見つかった場合には、対岸の火事と思わず、わが国を含む人類共通の問題ととらえるべきである。

安全性検討事項のほとんどは世界で共有できるはずである。日本だけ特別に安全性検討事項を減らしたり増やしたりしなければならない場面は少ないはずである。ある特定のリサーチ・クエスチョンに対して、国際共同の調査や研究を行う選択肢だってあるだろう。

4) リサーチ・クエスチョンを吟味しよう：「安全性と有効性を見る」では漠然としすぎ

画期的な新薬で世界の市場が初めて経験する医薬品、顕在化しているリスクが特定されている場合を除き、本来、通常の監視活動で十分なはずである(EUのRMPを確認してみるとよい)。逆に追加の活動が必要な場合には、相応の理由があるはずで、目的がはっきりしない状況下で追加の監視活動が必要になることはない。上述の通り、治験で既にある程度分かっている事象の発現頻度を、市販後に更に確認するという監視活動の目的が、倫理的に妥当かよく考える必要がある。

重要な特定されたリスクは、既に因果関係も確立しており、そのリスクを世界が共有している。それぞれの国においてリスク最小化活動をいかに行うかが興味の対象となる。重要な特定されたリスクについて、いままで十分に調べられていなかったリスク因子の研究(SJSに関連する対立遺伝子の研究など)が行えるなら、リサーチ・クエスチョンを設定できる。リサーチ・クエスチョンに答えるための研究が、新たな非臨床試験やGWAS(Genome-wide Association Study)である場合もありうる。

重要な潜在的リスクは、因果関係が十分に確立していない。集積データに基づいて因果関係を見極める研究、リスク因子の研究が可能であるなら意義があるだろう。しかし、「我が国民のデータ」で研究する必然性はおよそない。

重要な不足情報は、安全性の学習過程の途についたばかりの状態である。まずは、情報の蓄積を待ち、あるいは積極的に情報を収集し、既に得られている安全性プロファイルから大きく解離することはないかを慎重に見極めるべきである。過少報告の懸念が大きな調査方法では、この目的も達成できない。特に妊娠可能女性に多く使用される医薬品においては、患者から、あるいは医療関係者から当該薬剤服用中に妊娠したという情報を企業が得た場合に、できるだけ前向きに妊娠転帰を追跡調査する努力が必要であろう。

5) 必要なら複数の調査を：一つの調査で何でもわかるわけじゃない

調査を行う時に、あれもこれもと目的を増やしてしまいがちである。しかし、目的を絞らなければ、結局どの目的も果たせなくなることを、疫学者は経験的によく知っている。目的によって調査の対象やデザイン、エンドポイントやサンプル数は全て異なるはずで、どれもこれも処方医と契約した1群の追跡でわかると考えるのは幻想である。

日本においても、医療情報データベースが利用可能である。また、既に200を超える医療機関で実装されているSS-MIX標準ストレージは、当初の目的であった病院間の地域連携のみならず、特定の医療機関において蓄積された医療情報の中から、調査に必要な情報を外部に抽出することを可能にする技術的な仕組みでもある¹¹⁾。このような電子データ交換の仕組みを用いて、従来行われてきた3000例使用成績調査の1/10あるいは1/20のコストで、計画から結果を得るまでの時間も数か月から半年という短期間に、目的を絞った研究が複数行える場合もあるだろう。複数のデータベース研究の結果が同じ方向を向いた手がかりを与えるならば、エビデンスは高まっていく。データベース研究の結果、ある有害事象と当該医薬品の因果関係やリスク要因に関するエビデンスが高まったならば、他の薬剤疫学的アプローチによって、前向きにデータを収集することも考えられる。

6) 調査に参加する医師に調査目的をきちんと伝えよう

医薬情報担当者(MR)がPMSの調査目的を伝えることは、利益相反の観点からも望ましい方法ではない。安全性を目的とした調査を企画したなら、調査を依頼する医師に対して、プロトコルを深く理解した担当者が、きちんと調査目的や手順を説明するべきである。そんなに多くの施設には行けない、と思うかもしれないが、そもそもそんなにたくさんの施設から数人ずつ症例を収集することに何ら科学的妥当性はない。

7) 使わないデータを収集することは止めよう：目的に沿ってメリハリをつける

「全ての」対象患者に対して、「全ての」併用薬や「全ての」検査値を「常に」報告させて、そのデータを本当に有効活用してきたかを、再考すべきである。なぜ収集するのか、なぜそれが重要なのか説明できないなら、データを収集することは非倫理的であり、医師を疲弊させたり、重要な問題への注意が疎かになるなどの弊害もある。例えば、海外で先行して販売され、安全性プロファイルがかなり描けている医薬品においては、背景情報(基本的な人口統計学的データや、特定されているリスク因子など)については、調査に登録された患者全員から収集し、事前に特定されたリサーチ・クエスチョンに関連する有害事象、治療の中止の原因となった有害事象、重篤な有害事象など重要な有害事象を発現した場合に限って、因果関係判断に有用な併用治療や関連する病歴などを収集する。そして、重要な有害事象を発現しなかった場合は、「該当する有害事象の発現なし」にチェックを入れるだけとすることで十分な場合もあるだろう。

このように的を絞ったデータ収集をすることで、データ収集、クリーニング、集計・報告にかかるコストは大幅に低下させることができるはずである。データ収集は、集計表を作るという「体裁」を整えることが目的ではない。安全性プロファイルが相当判明している状況下でのデータ収集に関する原理原則は、FDAの指針案¹²⁾、CIOMS VI ワーキンググループ報告書第4章¹³⁾に詳しく述べられている。

8) スピードを重視しよう：そのためにはプロセスと計画が重要

EDC (Electronic Data Capture) を受け入れられない治験施設は今やほとんどないだろう。調査目的が明確で臨床的意義もあり、重要な安全性情報に的を絞った調査票ならば、医師に迅速なデータ入力をお願いすることも可能であろう。スピードは業務の効率化のみならず、情報の質にも大きく関わる。

開発段階のCRF (Case Report Form ; 症例報告書) は、PMDAによる申請時の電子データ提出の動き¹⁴⁾も手伝って、世界標準であるCDISC標準¹⁵⁾の利用が確実に広がっていく。製造販売後に収集されるデータ項目(特に有効性以外のデータ)も、大部分は開発段階と共通しているはずである。製造販売後においても、調査票やCRFは、CDISCが中心となって策定したCRFデータ項目の標準であるCDASH¹⁶⁾を可能な限り用いることで、時間とコストが節約できるはずである。データ標準を利用するためのノウハウは開発部門に蓄積されているか、蓄積されつつある。社内においても、開発部門のデータマネージャやプログラ

マなどが培ってきた知恵を共有すべきである。従来型の使用成績調査が少なくなり、調査や研究を一つひとつ考えて計画する機会が増えれば増えるほど、そのようなノウハウの共有は重要度が増す。

9) リスク最小化策は評価してこそ：効果がないなら考え直そう

リスク最小化策は(通常であっても追加であっても)その効果を評価しなければ意味がない。「通知を出したから」とか、「添付文書に追記したから」は、「やったつもり」になるだけであって効果を評価したことにはならない。受け手が発信した情報を理解し、その結果として医療行為に反映してもらうことまでがリスク最小化策の目的である。もし良かれと思って行った最小化策に効果がなかったら、別の方法を考える必要がある。多くの情報を医療機関に送りつけて伝えたつもりになったり、「伝えたこと」だけを評価しても、本質的には意味がない。

10) 費用対効果を考えよう：その調査、本当に必要ですか？

日本では、既に承認されている医薬品については、追加の安全性対策が必要ないと判断された場合には、RMPの提出が義務付けられていない。世界的な認識では、追加の策が必要かどうかをどのように判断したかという情報は、RMPの骨格の一部をなす重要な情報である。したがって、日本のRMPを規制当局に提出するかどうかは安全性管理とは別の問題であると考え、本質的にはそれぞれの安全性検討事項に対してどのような対策が本当に必要か、常に検討すべきである。

4. 科学的な安全対策への転換をめざして

・創設から30年以上経過したわが国の再審査制度は、科学ではなく、いわば“お作法”を重んじる、「不思議の国(Wonderland)」を作り上げてしまっているのではないのか？

・医薬品の研究開発だけでなく、市販後の育薬に資する科学研究においても、日本は更に貢献できるはずではないのか？

・医薬品業界において、30年前には想像できなかったほど、医学、疫学、薬剤疫学、統計学、安全性評価科学を学んだ若い世代が増えてきている。連載第1回で、“蟻塚”という敢えて失礼な形容をした現在の体制(企業だけでなく規制を運用する当局も含めた体制)が、有望な若い芽を摘んでしまうのではないのか？

・医薬品リスク管理計画が、このままでは骨抜きにされ、

気がつけば日本は10年、20年遅れた、安全性評価科学後進国に成り下がるのではないかな？

これらが、本連載の執筆を筆者らに動機付けたクエスチョンであった。“蟻塚”の中で日々仕事をしている方々を非難することは意図していない。現在の使用成績調査にかかっているコストよりも、ずっと少ないコストで検討できることはたくさんある。低コストの調査・研究を組み合わせ、意味のあるリサーチ・クエスチョンに対するエビデンスを高めていくような貢献ができるのではないかな。

制度設計は見直す必要がある。製薬企業のマインドセットも変える必要がある。もっと世界をみるべきである。「日本は違うかもしれない」という仮説が正しかったのか検証する必要もある。安全性上重大な問題が発見されてきた過程を歴史に学ぶべきだ。収集する安全性情報にもっとメリハリを付けるべきだ。因果関係判定やリスク因子の特定をもっと科学的にすべきだ。リスクコミュニケーションは改善の余地がある。

どれも一筋縄ではいかない。科学的な安全対策へ転換するための課題は山積している。ではどうするのか。本連載の中で、我々が現状で思いつく限りの提案も試みたが全く不十分であることは明らかであろう。産官学全ての読者にお知恵をお借りしたい。本連載がわが国におけるこのような議論の種火になるなら、望外の喜びである。

日本の薬剤疫学に多大な貢献をされながら、夭逝された藤田利治先生(統計数理研究所)とともに酒井らが描いた図(Fig. 1)を本連載の最後に示す。このフィードバックループは、連載第1回のFig. 1に示した科学的な学習過程にも、RMPの概念図にも通ずる安全性監視のあるべき姿

を表している。

文 献

- 1) Marie-Noelle Paludetto et al. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012, 21, p.1289-1294.
- 2) Nissen, SE.; Wolski, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007, 356, p.2457-2471.
- 3) Home, PD.; Pocock, SJ.; Beck-Nielsen, H. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007, 357, p.28-38.
- 4) Lipscombe, LL.; Gomes, T.; Lévesque, LE. et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007, 298, p.2634-2643.
- 5) Home, PD.; Pocock, SJ.; Beck-Nielsen, H. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009, 373, p.2125-2135.
- 6) 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, Vol.11 Supplement, S44-S45.
- 7) Kudoh, S.; Kato, H.; Fukuoka, M. 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, p.1348-1357.
- 8) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1019-5b.pdf>
- 9) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会タスクフォース, ここまで来た! 医薬品安全管理における医療情報データベースの利活用, 製薬協ニューズレター No.159, 2014, p.40-46.
- 10) 製薬協・26社決算集計, 8.5%増収, 円安追い風に海外事業が好調, 日刊薬業, 2012年11月27日.

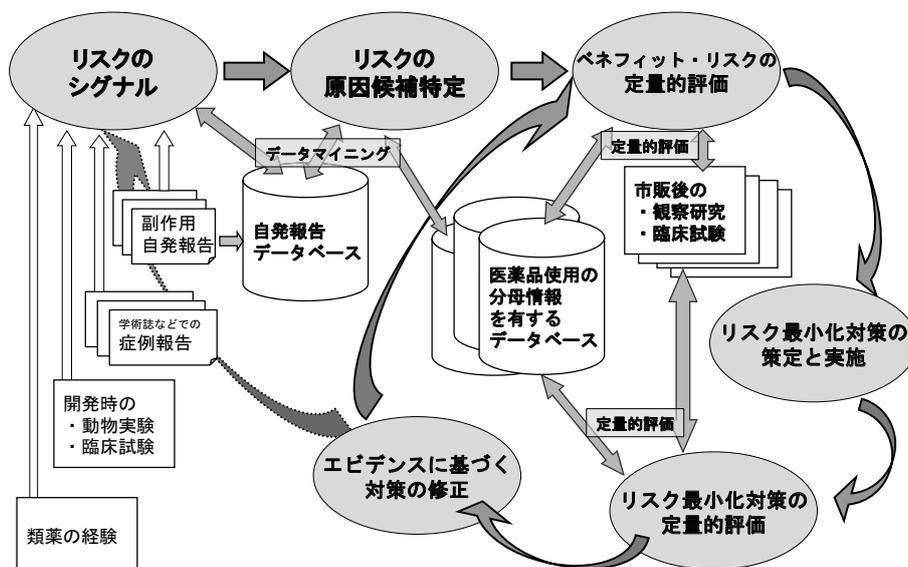


Fig.1 科学的な安全性監視のあるべき姿

- 11) 日本薬剤疫学会, 日本臨床薬理学会, 日本医療情報学会, 日本臨床試験研究会, 日本製薬団体連合会, 米国研究製薬工業協会, 欧州製薬団体連合会, SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言, 2012年11月8日, <http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/SSMIX20121116up.pdf>
- 12) DRAFT Guidance for Industry: Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Pre-market and Postapproval Clinical Investigations, FDA CDER/CBER, (Feb 2012).
- 13) CIOMS VI Working Group Report, Management of Safety Information from Clinical Trials, (2005).
- 14) <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/jisedai.html>
- 15) <http://www.cdisc.org/standards-and-implementations>
- 16) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 統計・DM 部会, 臨床評価部会, 電子化情報部会, 日本CRO協会/統計・DM ワーキンググループ, Japan CDISC Coordinating Committee (J3C) & CDISC Japan User Group (CJUG) /CDASH team, 症例報告書のデータ項目を定めたCDASH標準の解説, 2011年12月, <http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/cdash.pdf>