

RMP導入後の企業における 安全監視活動のあり方

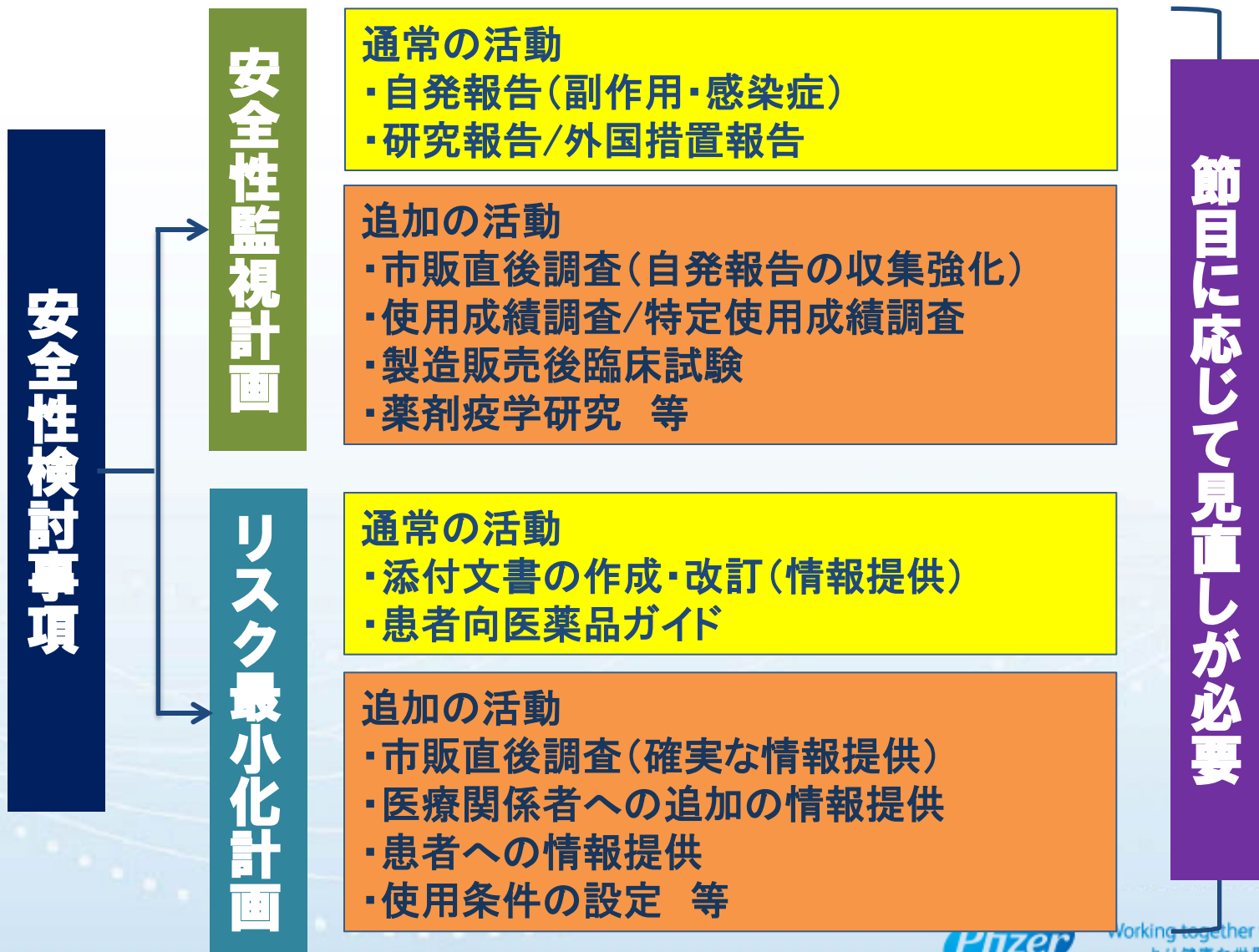
ファイザー株式会社
信頼性保証本部
山田純子

第12回医薬品評価フォーラム(2015年4月24)



Working together for a healthier world™
より健康な世界の実現のために

安全性監視計画とリスク最小化計画



ファイザー・ジャパンの考えるRMPのあるべき姿

- 患者さんのために、医薬品の製造販売後の安全性を確保しつつ適正使用を推進する目的で、
- 医薬品のリスクに対する会社の考え方とその根拠を示す、安全対策の中核となる資料と位置づけ、
- 当該品目の外国RMPと適切な整合性と、明確な根拠と必要性にもとづき、高い論理性、科学性をもつ最適なリスク監視およびリスク最小化策を行えるよう、
- 申請準備段階から製造販売後にかけて、一貫した方針に基づき作成・改訂し、
- 社会（医療従事者、患者、規制当局等）に対し、安全対策に関するメッセージおよびコミットメントとして公表する文書

使用成績調査の目的???

「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」
H17年10月27日通知

- ア. 未知の副作用(特に重要な副作用について)
- イ. 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握
- ウ. 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因

背景発現率が低い、稀な場合では、この目的は達成困難

**十分な情報が得られていない患者集団での低い有効性、高いリスク
が確認できたらすばらしい**

**低頻度で重要な副作用を発現した患者集団で共通するパターン
が発見できたら素晴らしい**

しかし、多くの場合、達成困難。

使用成績調査はベストの選択ではないのではないか？

リサーチ・クエスチョン(RQ)のカテゴリー

1. 頻度

(SSとして挙げた)AE/ADRの発現頻度

2. 原因・リスク要因

AE/ADRと薬剤との関連(因果関係)

3. 診断

AE/ADRのリスク因子の探索・特定

4. 予後

有効性に影響を与える因子の探索・特定

5. 介入(治療・予防)

6. コスト

使用実態下における効果と薬剤との関連(有効性)

7. 不確定状況での意思決定

(※医薬品安全性監視の観点でのリサーチ・クエスチョンの例)

引用:ヘルスケア・データサイエンス研究所設立記念講演会(2014.10.30)
講演スライド(中山 健夫, 佐藤 敏彦)

RMP 安全性検討事項(SS)とRQ例

□「重要な特定されたリスク」のRQ

- AE/ADRの発現頻度 → 使用実態下での安全性プロファイルの確認
- AE/ADRのリスク因子の探索・特定

□「重要な潜在的リスク」のRQ

- AE/ADRと薬剤との関連(因果関係)
- AE/ADRの発現頻度 → 使用実態下での安全性プロファイルの確認
- (AE/ADRのリスク因子の探索・特定)

□「重要な不足情報」のRQ

- AE/ADRのリスク因子の探索・特定

使用成績調査で得たいこと

- AE/ADRの発現頻度 → 使用実態下での安全性
プロファイルの確認
- AE/ADRのリスク因子の探索・特定
- 不適切使用の監視

わが国で汎用される使用成績調査の問題点

- 1) 使用成績調査が、科学的なリサーチ・クエスチョンに基づいていない
- 2) リスク因子の検討が誤っている
- 3) 膨大な人的・金銭的成本をかけているが、使用成績調査の結果が、当該医薬品のリスク管理にあまり役立っていない
- 4) 有害事象の過少報告の問題が認識されていない
- 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) 現在の使用成績調査は、新しいリスクを発見するためには効果的ではない
- 8) SDVもなく、信頼性が高いデータか？

使用成績調査が、科学的なリサーチ・クエスチョンに基づいていない

「__%(以上)の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼度で検出するため _____例の調査を…」

これはリサーチ・クエスチョンではない！

- ✓ これで未知の(それも重要な)副作用を発見できたことがあるのか？
- ✓ 歴史的に未知で重要な副作用の半分以上は自発報告で発見されてきた
- ✓ 未知の副作用は、Safety Specificationにはないし、RMPの概念図でも説明できないのでは？



Important Missing Information(妊婦, 高齢者, 特定の合併症をもつ患者など)での安全性プロファイルを知る
特定の有害事象について, 因果関係のエビデンスレベルを高める
Etc.

P-値は要因のスクリーニングに役立つか

— 仮説検定

帰無仮説 H_0 : 男性の発現割合 = 女性の発現割合

対立仮説 H_1 : 男性の発現割合 \neq 女性の発現割合

H_0 が棄却される $\rightarrow H_1$ が正しいと判断する

H_0 が棄却されない $\rightarrow H_0$ が正しいとは限らない

	副作用 発現割合	検定結果
男	20% (300/1500)	P=0.612
女	18% (270/1500)	



「有意でない」
 \neq
「男女で発現割合が同じ」

P-値 VS. 症例数

N = 3000

	副作用 発現割合	検定結果
男	20% (300/1500)	P=0.612
女	18% (270/1500)	

同じ2%の差

統計学的な有意差なし

N = 6000

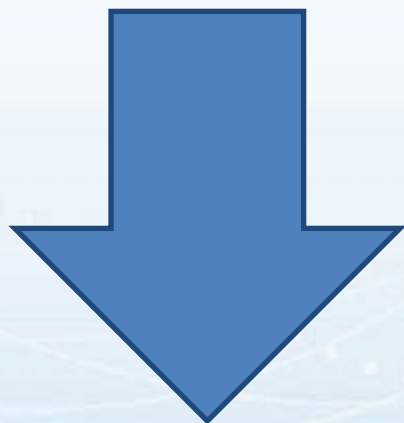
	副作用 発現割合	検定結果
男	20% (600/3000)	P=0.048
女	18% (540/3000)	

統計学的な有意差あり

非検証試験のP-値



発現割合約2%の差を検出しよう
としてデザインされた検証試験
→ p-値 <0.05 のとき, 検証された
といえる。



それ以外
→ p-値は発現割合の差の精度
の目安のようなもの。
2%の差に臨床的に意味がある
かが重要。

膨大な人的・金銭的コストをかけているが、使用成績調査の結果が、当該医薬品のリスク管理にあまり役立っていない

- 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

成川, 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Vol.4 No.1:11-19(2014)

有害事象の過少報告の問題が認識されていない

- 開発段階で知られているより高い発現割合が使用成績調査で観察された例は非常に限られている

開発段階で発現割合が知られている有害事象が市販後において予想に反して大きく異なることはないか、特に高くなることはないか？

開発段階で調べられていない患者集団において特段のリスクがないか？

開発段階で知られていなかった新たな重要なリスクはないか？

過少報告？

併用治療，病歴が重要なのはいつか？

-----患者の登録時点-----

- 調査の登録基準に抵触するかのチェック
 - 登録基準に関わるもののみ収集すればよい

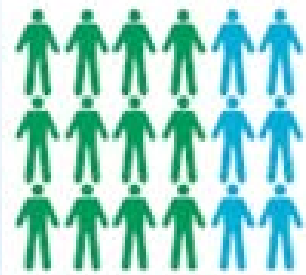
-----調査の実施段階-----

- 重要なAEの因果関係評価（個別症例，集積データ）
 - 重要なAEを発現した場合に，その因果関係評価に関連する併用治療，病歴のみ収集すればよいのでは？
 - 同じAEを経験した患者に共通のパターンを調べる必要性が高いのも重要なAEのみでは？

Targeted Data Collectionという考え方

基本的な考え方は、LSSS(Large Simple Safety Study)やRegistryに近いもの調査終了後の検討で使用される可能性が高い情報に絞ってデータ収集
医師の負担が大きい、併用治療や病歴を大幅に削減できる
利用目的が明確な、必要な情報の収集に注力いただくことは、
医師のde-motivationをある程度防げると期待できる。

登録された
すべての患者



収集することを決めた
AEを発現した患者



それらのAEを
発現しなかった患者



背景情報

AEページ記入
因果関係判定に関連
する併用薬、病歴のみ
収集

発現しなかった

Targeted Data Collectionという考え方

-----集計・解析-----

- 事前に特定した範疇に属するAEについて、報告された併用治療、病歴(合併症)について、共通のパターンが存在するかを検討。その調査の結果報告はここまで。

----その後の対応-----

- 共通のパターンが見つかった場合は、当該薬剤以外のリスク因子の存在が示唆されたことになるので、海外の情報、文献情報などを調査し、エビデンスレベルを見極める。必要であれば、新たなデータベース研究、的を絞った追加の調査を行う。見つかったパターンが、他の情報源で見られず、医学的な裏づけがないのであれば、さらに緊急性がないならば、積極的に前向き研究は行わず、情報の蓄積を待つ。

現在の使用成績調査は、新しいリスクを発見するためには効果的ではない

- 使用成績調査は、1回の大規模な調査であることが多い
- 大規模ゆえ、これにより当該医薬品の安全性プロファイルが適切にアップデートされたと取り扱われがち
- 大規模といっても、3000例程度であり、稀なAEは拾えない
- 大部分の調査デザインは非介入、無対照であり、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

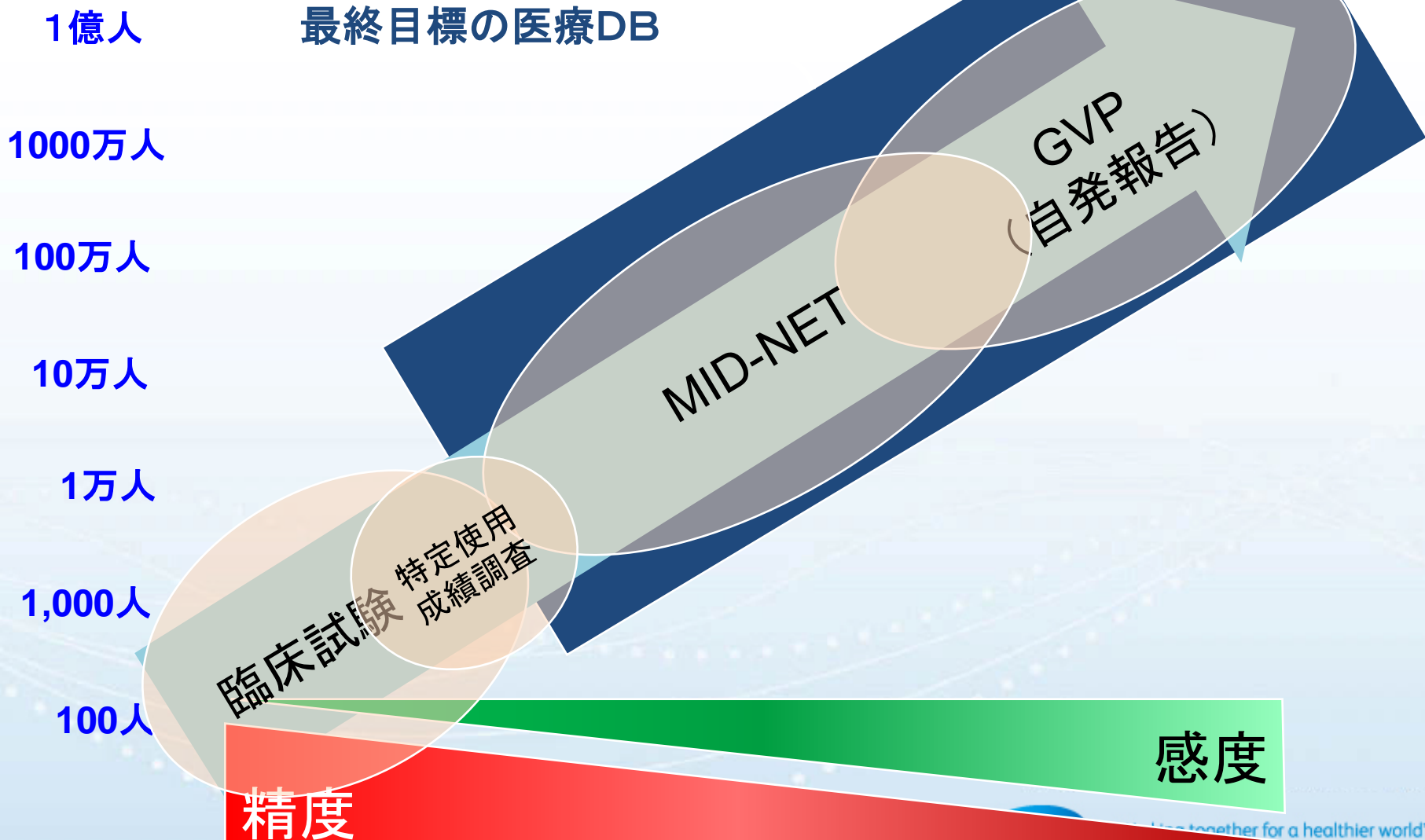
新たなリスクを発見する力(感度)

- 海外の情報を含めアンテナを持ち続けること
 - 海外で行われている様々な研究(臨床, 非臨床)
 - 個々の情報(研究結果, 症例報告)のエビデンスレベルを見極める
 - 日本で発生していない事象も「対岸の火事」ではない
- 市販直後調査は...
 - 世界同時発売(or 日本先行発売)の画期的な新薬で, 新たなリスクの早期発見のため, 他の国が持たない強力なツールかもしれない

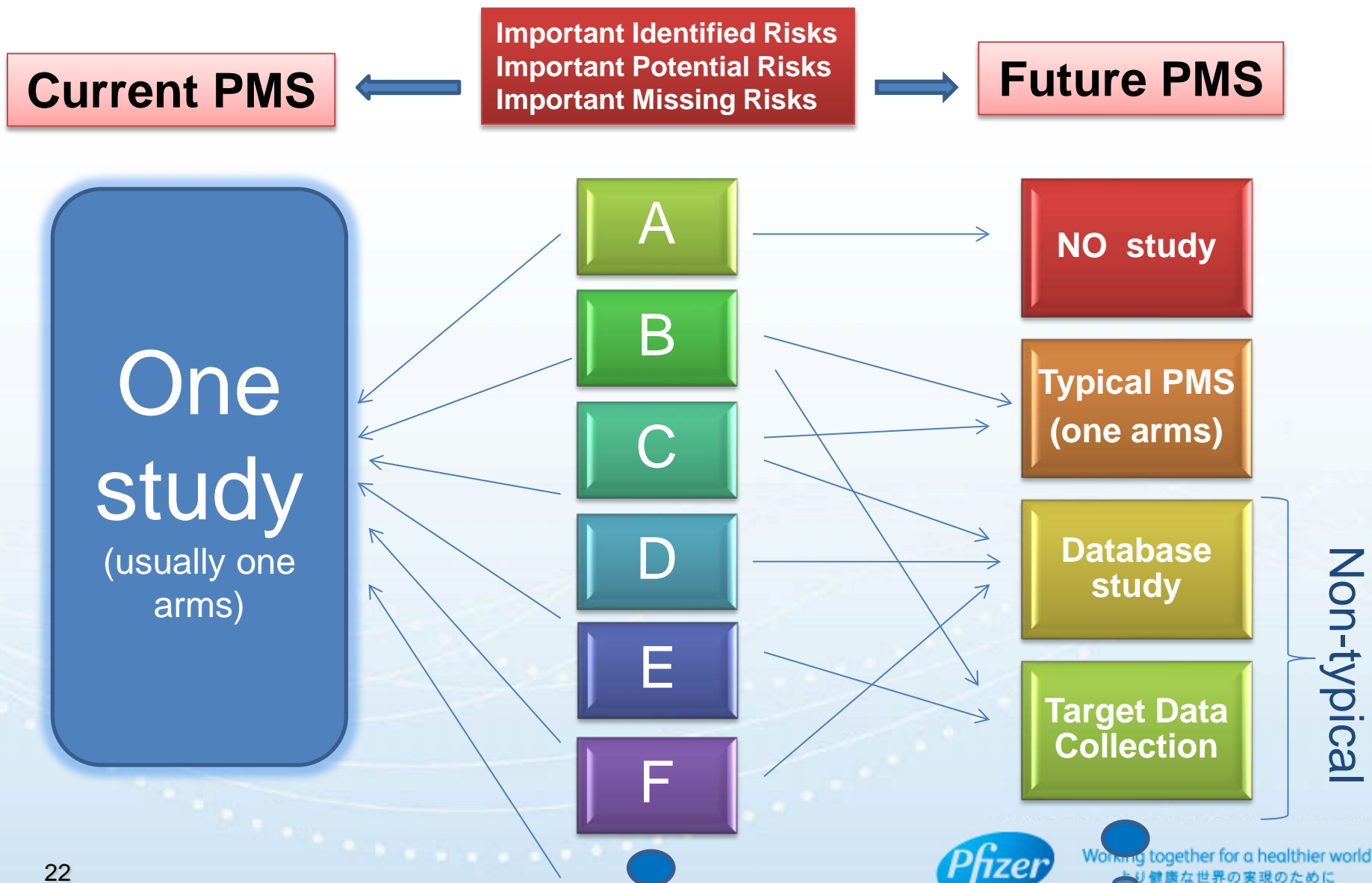
新たなリスクを発見する力

- 非臨床や同じ薬効群の薬で示唆されている情報は常に頭の片隅に
 - 「ヒトでは起きていない」「日本では起きていない」「うちの薬では起きていない」と安心しない。自慢しない。
 - 既知の知見があり、それが実際に観察された場合は、その時点でエビデンスレベルはある程度高い
 - だからこそ、常に頭の片隅に置いて、感度を高めておくことが重要

各手法がカバーできる部分



RMPにおける監視活動のイメージ



世界同時承認、日本先行承認の時代だからこそ、
RMPに基づく適切な監視活動はより重要！！

ご清聴ありがとうございました

Thank you very much for your attention