

医薬品情報とファーマコビジランス、リスクマネジメント

統計数理研究所 藤田 利治

1. はじめに

欧米における医薬品にかかわる最近の規制の焦点は安全性対策にあるといっても過言ではない。これまでは、市販後医薬品の副作用の自発報告などの個々の症例報告の収集・評価・伝達といったドラッグ・モニタリングの考え方が市販後の安全対策の中心であった。しかしながら、医薬品の世界同時開発と迅速な承認審査の趨勢に伴って、こうした体制では十分に医薬品のリスクに対処できない事態が発生することが多くなってきた。米国においては、1992年に制定された処方薬ユーザーフィー法 (Prescription Drug User Fee Act) により医薬品の迅速審査が行われるようになったが、市場から安全性問題のために撤退する新薬が相次いだ¹⁻³⁾。EU (欧州) においても、2001年に相継いで発生した市場からの撤退を受けて、システムの再検討が迫られる状況になった⁴⁾。こうした事態の中で、医薬品の安全性確保は新しい時代を迎えつつあり、ファーマコビジランスやリスクマネジメントという用語が頻繁に使用されるようになった。以下では、ファーマコビジランスとリスクマネジメントについて紹介し、今日的に求められている医薬品情報についての意見を述べたい。

2. ファーマコビジランス

WHOによるファーマコビジランスの定義は、「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学及び活動」である⁵⁾。わが国においてもICH (日米EU医薬品規制調和国际会議) で合意された「医薬品安全性監視の計画 Pharmacovigilance Planning」(以下、ICH-E2E)⁶⁾が2005年9月17日に通知され、ファーマコビジランス (医薬品安全性監視) の実施が現実のものとなった。ICH-E2Eは、市販後の新しい状況下での情報の収集と評価を科学的に適切に実施するための計画策定についてのガイドラインである。市販前の情報に基づいて市販後にデータ収集を必要とする「安全性事項」を特定し、その事項に適した方法でのデータ収集の具体的な「医薬品監視計画」の策定を求めている。

ICH-E2Eの通知によって、わが国でも安全性事項および医薬品監視計画の提出が、承認申請時点で求められるようになった。これまでの市販後調査でとすればなされて

きた医薬品の使用実態下でのリスクにかかわる漠然とした情報収集ではなく、今後は明らかにすべき事項を特定した上で、これに焦点を合わせた確実な情報収集と分析・評価を行うための計画をも策定する必要がある。こうした中で、薬剤疫学研究、特に観察 (非介入) 研究によるファーマコビジランスにおける重要性が増しており、薬剤疫学の研究デザインに基づく慎重に計画され実施される医薬品情報の収集が求められている。

3. リスクマネジメント

欧米では、さらに踏み込んだリスクマネジメントが医薬品の安全性確保のための現実的な規制システムとなりつつある。米国FDAでは、コンセプトペーパーやガイダンス案に対する意見を募集した上で、医薬品のリスクマネジメントにかかわる3種類のガイダンスを2005年3月に公表している。すなわち、「市販前のリスク評価 Premarketing risk assessment」¹⁾、「リスク最小化の活動計画の策定と活用 Development and use of risk minimization action plans」²⁾、「医薬品監視の実践と薬剤疫学的な評価 Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment」³⁾である。新薬承認プロセスの中にリスクマネジメントの計画をあらかじめ製薬企業とFDAとの間で検討することが盛り込まれ、承認申請時にはリスクマネジメント計画の提出が求められている。

EUでも、2003年1月に「欧州リスクマネジメント戦略の策定 Establishing a European risk management strategy」と題する各国当局代表者による特別作業部会の報告書が公表されている⁵⁾。このEU報告書において、リスクマネジメントは「個人および集団に対するリスクを軽減するための戦略を確定し、実施すること」と定義され、その3つの構成要素として①医薬品監視事項、②医薬品監視計画、③リスク最小化方策があげられている。また、2005年9月には欧州医薬品審査局 (EMA) から「医薬品のリスクマネジメント・システムについてのガイドライン Guideline on risk management systems for medical products for human use」案が公表され、医薬品の安全性対策の改革が進行している。

実は、ICH-E2E「医薬品安全性監視の計画」の構成は、欧州リスクマネジメント戦略での医薬品のリスクマネジ

ント計画の3つの構成要素のうちリスク最小化方策を除く、安全性事項と医薬品監視計画からなっている。開発から市販後までの医薬品の全ライフサイクルを通して実践されるべきファーマコビジランスおよびリスクマネジメントに対して、ICH-E2Eは承認申請時点での、観察的な情報収集の計画に限定されたものになっている。欧米で推進されている医薬品のリスクマネジメントは、わが国においても承認条件などとして例外的に課すものではなく、今後、規制プロセスでのシステムの中に組み込まれる方向にあると考えられる。

医薬品は、市販前の臨床試験での評価に基づいて、ベネフィット／リスク・バランスを良好に保ちえる定められた条件下での使用が許可されることから、もともと使用条件には介入的・管理的な性格がある。ファーマコビジランスでは、こうした使用条件の遵守状況を含めて、安全性確保のために主として観察的なデータ収集がなされる。リスクマネジメントは、「既知のリスク」に対する意図的なリスク最小化方策の実施によって「定められた条件」を実現するという方針といえる。また、より強力な多様な治療手段を医療が獲得するためには、リスクも高いがユニークな有効性のある医薬品についても承認を行う必要がある。リスクマネジメントは、能動的な管理を的確に実施することによって、回避可能なリスクを最小化して医療現場でのベネフィット／リスク・バランスを保証していく方針の表明ともいえる。

ファーマコビジランスでも同様であるが、リスクマネジメントでは、解明を必要とする安全性の懸念を科学的アプローチによって効率的に「既知」のものに変えることが強く意図されている。そして、明らかになった既知のリスクに対して、「リスク最小化 risk minimization」の方策を実施し、その方策の効果を評価して、さらに方策を改善して好ましいベネフィット／リスク・バランスを確保するものである。

FDAのガイダンスでは、リスク最小化の方策・ツールについての段階的な分類がなされている。すなわち、①対象を特定した教育とメッセージ伝達、②注意喚起システム、③医薬品へのアクセスに制限を設けるシステム、である。安全性に特別な問題のない多くの医薬品については、添付文書による情報伝達や副作用緊急報告および定期的安全性最新報告などの通常の安全対策で十分とされている。しかし、安全性リスクが大きくなるにしたがって方策は①から③へと管理が強化され、これらのリスク最小化の方策によっても好ましいバランスが確保できない場合には市場からの撤退となる。

また、リスクマネジメントにおいて、リスク最小化の方策の実施とともに、「リスク評価 risk assessment」が両輪の役割を果たしている。リスク最小化の介入対策が効果的であ

るかをモニターする科学的な評価が必須であり、リスク評価はリスクマネジメント計画に含まなければならない。リスク評価においては、方策・ツールの特性にあった明確に定義されたエビデンスに基づいた客観的なパフォーマンスの測定が要求されており、目標とした健康アウトカムが達成されているかどうかを検討することが重要とされている。ここでも観察的な薬剤疫学研究の果す役割が大きなものとなっており、目的に応じて慎重に計画され実施される医薬品情報の収集が求められている。

4. おわりに

市販後医薬品の安全性にかかわる医薬品情報の収集は、これまで副作用自発報告など安全性問題発見に重点が置かれてきた。勿論、重大な安全性問題を検出する最も強力なシステムは副作用自発報告制度であり、未知・重篤な有害事象の症例報告を促進するための革新的な方策が今後とも検討される必要がある。また、収集された膨大な数の自発報告の中から、見逃しなく効率的に副作用シグナルを検出するための統計的なシグナル検出手法の開発及び運用も今日的課題である。

一方、こうした網羅的で探索的な医薬品情報のみでなく、ファーマコビジランスやリスクマネジメントとの関連もあって、目的を絞った医薬品情報の収集もまた今日的に強く求められている。ここでは、自発報告と異なり、定量的かつ相対的な評価につながる適切な研究デザインに基づく医薬品情報の収集が必要である。

安全性確保のための医薬品情報として、両側面のバランスのとれた進展が重要である。

引用文献

- 1) FDA. Guidance for Industry: Premarketing risk assessment. 2005. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/premarkrisk.pdf>.
- 2) FDA. Guidance for Industry: Development and use of risk minimization action plans. 2005. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/riskminim.pdf>.
- 3) FDA. Guidance for Industry: Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. 2005. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/pharmacovig.pdf>.
- 4) Heads of agencies working group report. Establishing a European risk management strategy. 2003.
- 5) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmacovigilance Planning: ICH E2E. 2004. http://www.ich.org/MediaServer.jsr?@_ID=1195&@_MODE=GLB