科学的な医薬品リスク管理計画（RMP）実践のための安全性検討事項・研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定

日本製薬工業協会

データサイエンス部会

タスクフォース１

Ver 1.0

2014 年 8 月

目次

はじめに 3
1. 医薬品の安全性評価とエビデンスレベル 5
2. 開発段階での解析内容と仮想事例に基づく安全性検討事項の特定 9
3. 科学的な医薬品安全性監視計画（PVP）の作成 22
3.1 安全性検討事項（SS）をじっくり眺めてみる 22
3.2 ハッキリテープの仮想事例で考えてみる 23
3.3 まとめ 33
4. リスク最小化活動の有効性評価 35
4.1 リスク最小化活動の有効性評価とは 35
4.2 プロセス指標の評価 35
4.3 アウトカム指標の評価 37
4.4 リスク最小化活動の有効性評価の概略 38
4.5 日本の RMP と今後に期待すること 39
5. おわりに 41
6. 付録 43
付録 A 仮想事例アルツハイマー型認知症治療薬 TF-01「ハッキリテープ」の詳細 43
付録 B PVP：研究手法の紹介 62
付録 C ハッキリテープでの重要な特定されたリスク：「肝機能障害」に対する研究計画検討の例* 65
付録 D ICH E2E 以降の各国の取り組みと本報告書の位置づけ 67
7. References 74
8. 資料作成者 77

はじめに

医薬品の安全性の確保を図るためには，開発の段階から製造販売後に至るまで常に医薬品のリスクを適正に管理する方策を検討することが重要である．この概念に基づき 2012 年 4 月に「医薬品リスク管理計画指針について」[1]が取りまとめられた．本指針は新医薬品及びバイオ後続品について 2013 年 4 月 1 日以降製造販売承認申請する品目から適用されており，2014 年 6 月現在 21 品目の医薬品リスク管理計画（RMP; Risk Management Plan）が公開されている[2].

本指針に基づく医薬品リスク管理計画（RMP）は，特定された安全性検討事項ごとに対応策を検討し，医薬品安全性監視計画（PVP; Pharmacovigilance Plan）やリスク最小化策を記載することになっているが, 現状はどうだろうか？2004 年 11 月の ICH E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画について」の合意（Step4）[3]に伴い，市販後の医薬品の安全性監視において薬剤疫学的手法の活用が重要かつ有効であろうことは認識されてきたはずであるのに，リスクの大きさ，重大性，不確実性に関わらず,「漫然と」比較対照を設定しない 3000 例を調査する従来の使用成績調査を安全性検討事項共通の安全性監視活動として計画・実施する事例も未だ多いのではないだろうか[4-6]？本来であれば個別に対応策を検討し，真に必要な研究を実施し，評価することにより医薬品のリスク管理を行うべきではないだろうか？

「漫然と」3000 例の 1 群の薬剤曝露患者登録調査を実施する理由として，規制上や実施上の問題点等も多く存在するが，科学的視点からは「調査の研究課題（リサーチ・クエスチョン）が曖昧である」ことが大きな原因である．本タスクフォースでは，原理原則・あるべき論に立脚し，日本独自の慣習にとらわれず,「調査の研究課題を明確にするために必要なこと」「個々の研究課題に応じた調査をデザインすること」に焦点をあてた.

本報告書は承認申請のためのプロジェクトチームに関わる担当者（開発担当, 統計担当, 安全性担当，製造販売後調査実施担当）を対象に，安全性検討事項に基づき，個別に対応策を検討できるようになるために必要な考え方を示したものである．第 1 章で医薬品の安全性評価の全体像を示した上で，第 2 章では開発段階で治験データや関連情報を用いてどのように安全性プロファイルを明らかにし，適宜更新するべきか，さらに RMP を念頭に置いてどのように安全性検討事項を特定すべきかについて，準備すべきパッケージや分析方法について提案する．安全性検討事項の根拠をデータで明らかにすることにより，安全性検討事項に基づく研究課題を明確にすることができる．第 3 章では，研究課題をどのように構成して科学的な PVP を策定し, 薬剤疫学的手法を活用するかについて述べる. さらに, RMP にはリスク最小化計画も含まれるが, リスク最小化計画をただ策定するだけではなく, 効果を適切にかつタイムリーに評価する方法についても，計画時に含めるべきである．このリスク最小化活動の評価にも薬剤疫学的手法が活用可能である．第 4 章では，リスク最小化活動の評価に対する薬剤疫学的手法の活用可能性やその事例について述べる.

本報告書が適切な薬剤疫学研究の実施の推進と科学的な RMP 実践に寄与することを期待している.

1. 医薬品の安全性評価とエビデンスレベル

安全性評価科学の目標は，特定の医薬品が投与された患者集団全体として何が起きるのかの全体像（安全性プロファイル）を知り，当該医薬品との因果関係を見極めること，重大な副作用による防ぐことのできたはずのリスクを最小化する策を講じ，医薬品の適正使用につなげることである[7]．これを医薬品の開発・製造販売後の流れで考えてみる．この流れは大まかに基礎研究，非臨床研究，臨床研究，製造販売後調査の 4 つの段階に分けられる．基礎研究では，医薬品となる可能性のある新規物質の探索や生成を行い，スクリーニングにより非臨床研究に進むための物質の取捨選択が行われる．非臨床研究の段階では選択された物質の有効性及び安全性を動物や培養細胞等を用いて確認する．必要な非臨床試験によりヒトへの投薬が妥当と判断された物質について，ヒトでの安全性及び有効性を調べる臨床研究が行われる．医薬品が承認され，市販された以降は，RMP に記載された PVP に基づき，必要に応じて製造販売後調査が実施される．安全性プロファイルは継続的に更新されるものであり，臨床研究で得られた情報は治験安全性最新報告（Development Safety Update Report; DSUR）[8]として，製造販売後調査で得られた情報は定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report; PBRER）として規制当局へ報告される[9]．

Development Safety Update Report（以下DSUR）に記載する“特定されたリスク”及び“潜在的なリスク”はRMPの安全性検討事項に対応している．臨床研究を開始した時点ですでに医薬品のリスク管理は始まっている．医薬品リスク管理計画指針[1]では，開発時に想定される安全性事項として，重要な特定されたリスク，重要な潜在的なリスク，重要な不足情報について例を挙げて説明されている．それでは具体的にどのようにすれば，個別の有害事象が「特定されたリスク」である副作用となるのだろうか？「潜在的なリスク」にとどまるか，あるいは否定されるのかは，どのように決めればよいのだろうか？

これには簡単な答えはなく，開発の段階から因果関係のエビデンスレベルをよく吟味し，検討するしかない．個別の有害事象が「特定されたリスク」である副作用になる流れを図 1-1 に示した[10]．個別症例で発現した有害事象について，CIOMS VI の判断材料 A，C（表 1-1 参照）を満たすものは「副作用の疑い」，つまり「潜在的なリスク」になる．その後，集積された情報に基づき，対照との比較，発現パターンの一貫性（Step 2），複数の試験・調査結果の一貫性（Step 3）を CIOMS VI の基準 B（表 1-1 参照）の視点で確認できれば「副作用」，つまり「特定されたリスク」となる．図 1-1 にある「潜在的な副作用」も「判断しきれない」有害事象も，副作用の予備軍であり，「潜在的なリスク」に該当する．

表 1-1　CIOMS VI ワーキンググループが提案した因果関係の判断材料[11]

A.個別症例に基づくエビデンス

1. リチャレンジ陽性（訳注；再投与による再発）
2. 疑いの余地がない（明確に特徴づけられ，文書化された症例の病歴が存在する）
3. 事象発現までの時間に説得力がある
4. デチャレンジ陽性（訳注；投与中止で消失）
5. 交絡するリスク因子がない
6. 曝露量や曝露期間から原因と効果の一貫した説得力のある説明が可能
7. 正確な既往歴の裏付け
8. その症例の場合明らかで容易に評価できる
9. 併用治療が原因である可能性が低い
10. その他の治験責任(分担)医師による判断
11. 他に説明できる原因がない

B.複数の症例に基づくエビデンス

1. 安全性に的を絞った試験でのポジティブな結果
2. 発現割合がプラセボや対照薬に対して一貫して高い（統計的に有意であるかは問わない）
3. 用量反応関係が認められる（固定用量あるいは漸増法の試験）
4. その事象による中止症例の割合が対照群より高い
5. 対照群に比較して，より早期に発現している，あるいは重症度が高い
6. 関連する症状のパターンに一貫性がある
7. 発現までの時間に一貫性がある
8. 異なる試験間で一貫した傾向が観察される
9. 表現形や潜伏のパターンが一貫している

C.有害事象，薬剤（クラス）についての既知の知見

1. 過量投与の結果として知られている
2. 対象となる患者集団では（その薬なしで）起こることは稀な事象である
3. 歴史的に，薬剤性の事象であることが知られている（SJS，好中球減少症など）
4. 薬物相互作用などの臨床薬理学的エビデンス
5. 既知の作用機序
6. 既知の Drug Class 効果
7. 動物モデル，in vitro モデルでの同様な所見
8. その事象を引き起こす他の薬剤との特性の類似性

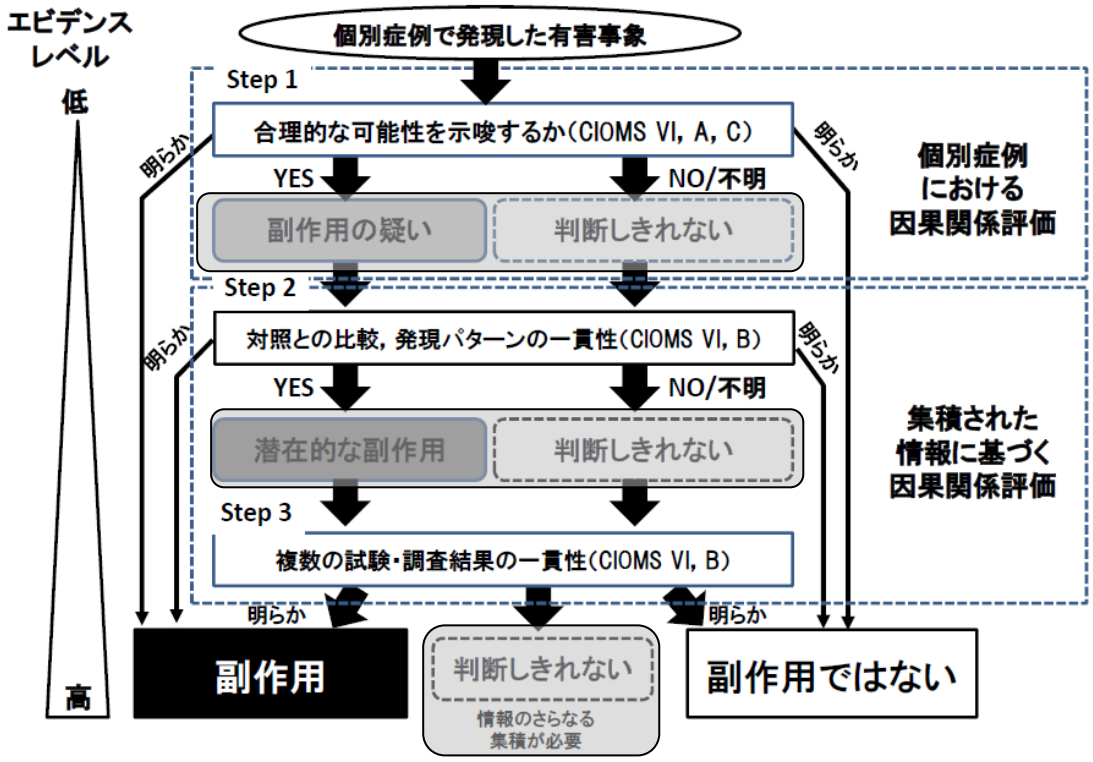

図 1-1　個別の有害事象が「特定されたリスク」である副作用になる流れ（一部改変）[10]

副作用が「特定されたリスク」，網掛け部分が「潜在的なリスク」の状態を示している．

本報告書では，TF-01（製品名「ハッキリテープ」）という架空の薬剤について，開発から市販後まで安全性情報が徐々に収集・蓄積され，少しずつ安全性プロファイルが明らかにされていく様子を，追体験できるように工夫した．ハッキリテープの概要を表 1-2 に示した．

あくまでも仮想事例であり，また紙面の都合から実際の研究開発で検討される多くの事項を割愛しているが，決して検討しなくてよいという意図ではない．また詳細な条件設定は現実と乖離している可能性がある．CTD 作成時点での仮想事例の詳細は付録 A に示した．

表 1-2　TF-01（「ハッキリテープ」）の概要

開発薬剤名	TF-01（製品名「ハッキリテープ」）	
適応	中等度から高度アルツハイマー型認知症	
用法	貼付	
臨床パッケージ（症例数）	国内	海外
	第 1 相単回投与試験（56 例） 高齢者対象単回投与試験（48 例） 第 1 相反復投与試験（48 例）	代謝・排泄部位検討試験（3 例） 肝機能障害患者対象試験（24 例） 腎機能障害患者対象試験（16 例） 薬物相互作用 3 試験（12 例×3）
	前期第 2 相試験（60 例） 後期第 2 相用量設定試験（270 例）	
	国内第 3 相比較試験（単剤投与）（360 例） 国内第 3 相長期安全性試験（302 例）	外国第 3 相比較試験（609 例） 外国第 3 相比較試験（長期単剤投与）（691 例） 外国第 3 相比較試験（長期併用投与）（503 例）

2. 開発段階での解析内容と仮想事例に基づく安全性検討事項の特定

TF-01 の第 1 相無作為化並行群間比較試験の結果を見てみよう．このデータをもとにどのように検討を進めれば，それぞれのアウトカムに対するエビデンスレベルが上昇し，次相での安全性検討事項として挙げることができるだろうか？

表 2-1　第 1 相反復投与試験の概要

試験デザイン	二重盲験，無作為化，並行群間比較試験
対象	日本人健康被験者 48 名（各群 12 例）
投与群	TF-01 8 mg, 12 mg，16 mg およびプラセボ
スケジュール	28 日間反復投与（24 時間毎に貼付）
目的	忍容性，安全性および薬物動態

安全性シグナルと考えられる肝機能障害が疑われた．すなわち，12 mg 群で 1 例に ALT および AST の正常値上限（upper limit of normal range: ULN）の 2 倍を超える一過性の増加が認められ，8 日後に投与中止後軽快した（図 2-1）．総ビリルビンの増加を伴わなかったため, 薬剤誘発性肝障害の検出に用いられる Hy's Law* case には該当しなかった[12].

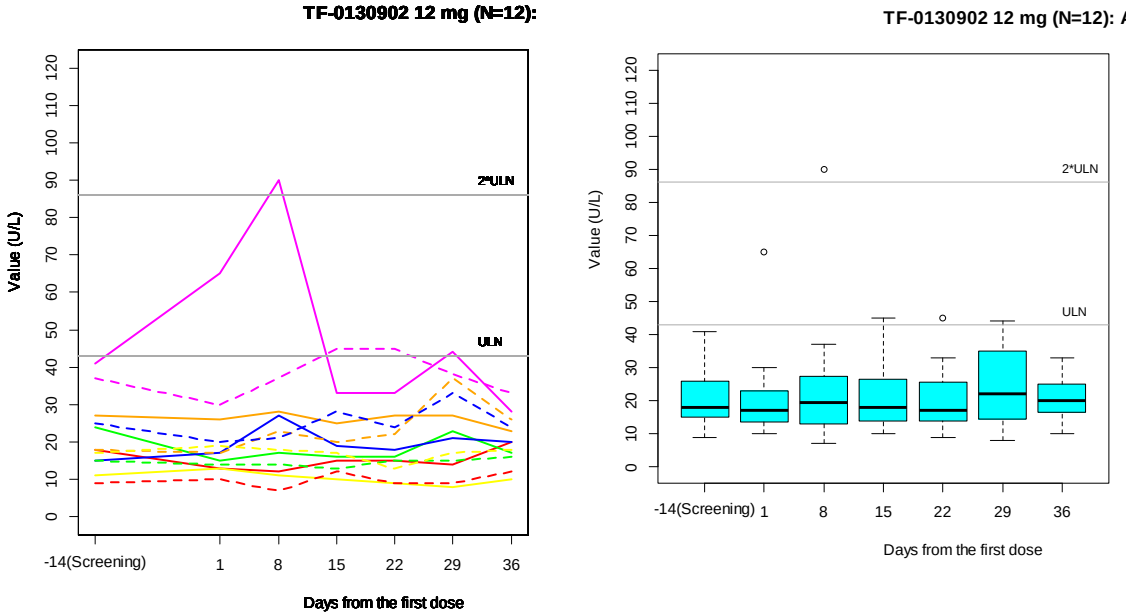

図 2-1　ALT の経時推移

患者ごとの変化（左；スパゲティプロット）と集団での変化（右；箱ひげ図）

スパゲティプロットは，臨床薬理試験等，症例数の少ない試験で患者ごとの検査値推移を確認するため，箱ひげ図は集団としてのデータの分布を確認するために有用なグラフである．

コラム　Hy's Law：

* 薬剤誘発性肝障害（Drug Induced Liver Injury; DILI）の検出に有用とされる基準で，以下の 3 つの条件を主要な指標として，これら全てを満たす場合を Hy's Law case としている．

- ALT 又は AST が正常値上限の 3 倍以上増加
- 血清 TBL が正常値上限の 2 倍を上回る
- A 型，B 型もしくは C 型のウイルス性肝炎，既存もしくは急性の肝疾患，あるいは他の薬剤等の肝障害の原因となる要因が認められない

この時点では，肝機能障害は表 1-1 判断材料 A の「4. デチャレンジ陽性」に該当する事象であり，健康被験者を対象としているため併用治療はなく，「9. 併用治療が原因である可能性が低い」等，判断材料 A を満たしているが，複数の症例に基づくエビデンスはない．そのため，肝機能障害は潜在的リスクである．

また，類薬で QT 延長の懸念があり，心電図を確認したが，心電図異常は認められなかった．QT 延長については表 1-1 判断材料 C の「6. 既知の同種同効薬効果」等を満たしているが，肝機能障害と同様にエビデンスレベルは低く，不確実性が高いため，QT 延長も潜在的リスクである．

さて，無事第 2 相試験へと進んだ TF-01 だが，前期第 2 相試験の結果は割愛し，後期第 2 相試験の結果を見てみよう．

表 2-2　後期第 2 相用量設定試験の概要

試験デザイン	二重盲検，無作為化，並行群間試験
対象	中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 270 例（各群 90 例）
投与群	TF-01 12 mg，16 mg およびプラセボ
スケジュール	12 mg（4 mg/日, 8 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後，12 mg/日を 22 週間投与：計 24 週間投与），又は 16 mg（4 mg/日，8 mg/日，12 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後， 16 mg/日を 21 週間投与：計 24 週間投与），もしくは プラセボ 28 日間反復投与（24 時間毎に貼付）
目的	用量設定

安全性の結果では，浮動性めまい[プラセボ群 3.3%（3 例），TF-01 12 mg 群 6.7%（6 例），TF-01 16 mg 11.1%（10 例）]と頭痛[プラセボ群 4.4%（4 例），TF-01 12 mg 群 7.8%（7 例），TF-01 16 mg 12.2%（11 例）]では用量反応性が窺えた（図 2-2）．肝機能異常がプラセボ群で 5.6%（5 例），TF-01 12 mg 群及び TF-01 16 mg 群ではそれぞれ 15.6%（14 例），14.4%（13 例）の患者に認められた．12 mg 群では 1 例に黄疸を伴う中等度の肝機能異常，16 mg 群では 1 例で ALT，AST がともに正常値上限の 3.1 倍，3.5 倍となる一過性の上昇を認めた

が，Hy's Law case には該当しなかった．ALT や AST 等の肝機能検査はいずれも一過性の増加で，投与群別に分布の経時推移を検討したところ，特に集団としての変化は認めれらなかった（図 2-3）．

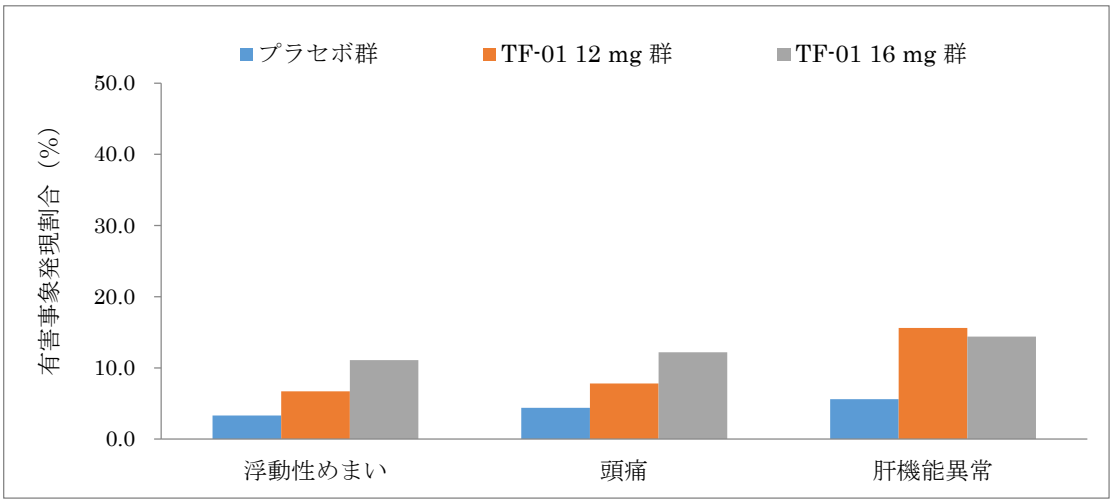

図 2-2　因果関係を問わない有害事象発現割合（浮動性めまい，頭痛，肝機能異常）

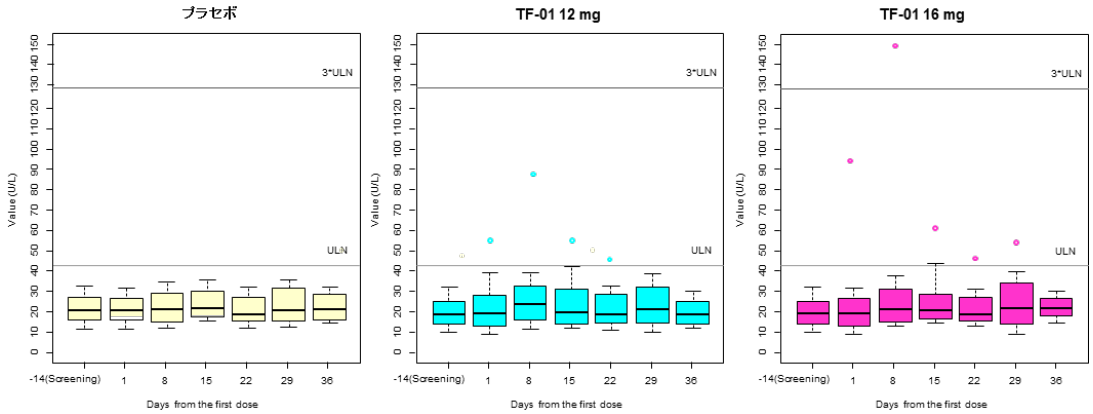

図 2-3　　ALT の投与群毎の経時推移

第 1 相試験では心電図異常は認められなかったが，第 2 相試験では，TF-01 12 mg 群で 1 例 QT 延長（ベースラインから 30 msec の延長）が一過性に認められたが，因果関係は否定された．投与群間で QTc やその他の検討したパラメータを比較したところ臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2-3）．

表 2-3　QT 延長に関するダッシュボード型*要約表

		プラセボ	TF-01 12 mg	TF-01 16 mg
		N=90	N=90	N=90
平均変化				
QTc　msec				
ベースライン平均		403.5	401.5	402.5
平均変化 [a]		0.8	0.9	0.9
シフトテーブル [b]				
QT_C >30 msec[a]	N	0	1(1.1%)	0

a 最も悪い治療中の値に基づく

b ベースライン値が正常範囲内の被験者に基づく

* ダッシュボードとは車の状態や操作についてキーとなる情報がひと目で分かるようになっている自動車のダッシュボードと同じ意味合いである．このダッシュボード型の表示例は MJ Klepper, B Cobert の書”Drug Safety Data”で分かりやすく紹介されている．日本語訳も出版されているので参考にされたい[13].

有効性は 12mg 群と 16mg 群とで差は見られず，一方安全性では用量依存性が認められたため，TF-01 12 mg を第 3 相試験の用量として設定することとした．

この時点では症例は増え，いくつかの有害事象については集積された情報に基づく因果関係評価が可能な状況になってきている．浮動性めまい，頭痛は用量依存性も認められており，表 1-1 判断材料 B の「2. 発現割合がプラセボや対照薬に対して一貫して高い」,「3. 用量反応関係が認められる」等に該当する事象であり，明らかな事象であるため，特定されたリスクと判断した．また，肝機能障害も用量反応関係は認められないが，表 1-1 判断材料 B の「8. 異なる試験間で一貫した傾向が観察される」等，判断材料 B を満たす事象であるが，第 1 相では発現症例が 1 例であることから，情報のさらなる集積が必要であり，引き続き潜在的リスクと判断した．QT 延長は未だエビデンスレベルは低く，不確実性が高いため，潜在的リスクのままで判断を保留した．これらのリスクのうち，本剤の対象は中等度以上のアルツハイマー型認知症患者であり，肝機能障害は自覚症状による発見が困難である．また，QT 延長はトルサード　ド　ポアン（TdP）を引き起こす可能性のある有害事象であることから，肝機能障害と QT 延長を RMP に記載すべき「重要な」潜在的リスクと考えた．

さて，いよいよ第 3 相試験である．第 2 相試験終了時点の安全性検討事項より，引き続き肝機能検査および心電図検査を頻回に行うプロトコルとした（表 2-5）．また，この段階では平行して RMP（会社によっては DRMP; Development Risk Management Plan）の作成が進め

られるだろう（表 2-4）．また，DSUR には重要なリスクとしてこれらの事象が記載されることになろう．

表 2-4 第 2 相試験終了時点の RMP（一部抜粋）

重要な特定されたリスク：なし 重要な潜在的リスク：肝機能障害 重要な潜在的リスクとした理由： 後期第 2 相試験において肝機能異常がプラセボ群で 5.6%（5 例），TF-01 12 mg 群及び TF-01 16 mg 群ではそれぞれ 15.6%（14 例），14.4%（13 例）の患者に認められた．12 mg 群では 1 例に黄疸を伴う中等度の肝機能異常，16 mg 群では 1 例で ALT，AST がともに正常値上限の 3.1 倍，3.5 倍となる一過性の上昇を認めた．本剤適応患者は中等度のアルツハイマー型認知症（AD）であることから肝機能障害は自覚症状による発見が困難であるため重要な潜在的リスクとした． 重要な潜在的リスク：QT 延長 類薬で QT 延長の懸念があり，第 2 相試験では，TF-01 12 mg 群で 1 例 QT 延長が一過性に認められた．本剤によるリスク増加は明らかではないが，QT 延長は TdP を引き起こす可能性のある有害事象であるため重要な潜在的リスクとした．

表 2-5　国内第 3 相無作為化二重盲検比較試験の概要

試験デザイン	二重盲検，無作為化，並行群間試験
対象	中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 360 例（各群 180 例）
投与群	TF-01 12 mg およびプラセボ
スケジュール	12 mg（4 mg/日, 8 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後，12 mg/日を 22 週間投与：計 24 週間投与），又はプラセボ 24 週間投与 生化学検査：3 ヶ月以内は 1 か月毎に，4 ヶ月以降は 2 か月毎に実施 心電図検査：投与開始時，投与 12 週後，試験終了時に実施
目的	有効性評価

安全性シグナルとしては，肝機能異常はプラセボ群で 6.7%（12 例），12mg 群で 10.0%（18 例）に見られた．12 mg 群 3 例で，ALT および AST がともに正常値上限の 3 倍以上の増加が一過性にみられたが，Hy’s Law case には該当しなかった．また，投与群別に分布の経時推移を検討したところ，特に集団としての変化は認めれらなかった．
また，心電図異常に関しては 12 mg 群で徐脈が 1 例に認められたが，臨床症状は伴わず．投与群間で ECG パラメータに有意な変化は認められなかった．これを踏まえて，長期安全性試験でも引き続き心電図を測定した．

表 2-6　国内第 3 相長期安全性試験の概要

試験	非盲検，長期試験
対象	中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 302 例 単剤投与群（N=180），ドネペジル併用（N=122）
投与群	TF-01 12 mg
スケジュール	12 mg（4 mg/日, 8 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後，12 mg/日を 50 週間投与：計 52 週間投与）
目的	長期安全性

安全性シグナルとしては，肝機能異常は単剤投与群で 12.8%（23 例），ドネペジル併用で 17.2%（21 例）に見られた．ALT，AST の一過性の増加が認められているが，投与群別に分布の経時推移を検討したところ，集団としての変化は認められなかった．単剤投与群で 2 例およびドネペジル併用群で 2 例に, ALT および AST がともに正常値上限の 3 倍以上の一過性の増加がみられたが，Hy's Law case には該当しなかった．ドネペジル併用群で QT 延長が 1 例に認められたが，投与群間で ECG パラメータに有意な変化は認められなかった．

では，いよいよ申請を控え，併合解析を計画した．海外における重要なリスク評価結果も国内と同様であり，有害事象発現傾向は変わらなかったため，国内臨床試験の併合解析に加え，国内および外国臨床試験の併合解析を行い，肝機能異常，QT 延長についてリスク評価を行うこととした．

国内臨床試験の併合解析を行い，肝機能異常について初発時期を検討するために，期間別発現割合の集計表を作成するとともに，Kaplan-Meier 法を用いた累積発現割合（%）を図示し評価を行った．その結果，肝機能障害は試験期間に亘り，一定して発現する傾向が認められた（図 2-4）．年齢および性別による有害事象発現状況を検討したところ，特に大きな違いは認められなかった．

また，肝機能異常は 12%の症例に認められ，ほとんどが軽度であったが，外国臨床試験において, Hy's law case には該当しないものの ALT および AST が正常値上限の 3 倍以上で，かつ総ビリルビンが正常上限値の 1.75 倍を示した症例がいたことから，ALT および AST が正常上限値の 3 倍以上を重篤な肝機能障害に含めて集計を行った（なお，このような症例がいた場合，詳細情報も必要であるが，本報告書では割愛した）．その結果，プラセボ群 0.8%（7 例/871 例）に比し，12mg 群 1.5%（26 例/1772 例）の患者が重篤であり，プラセボ群を背景発現割合と考えた場合，12mg 群において 0.7%のリスク増加が認められた（表 2-7）．重篤な肝機能障害も，肝機能障害全般と同じく，投与期間に亘り発現しており，特に好発時期の存在は認められなかった（表 2-8）．

情報が十分に蓄積され，図 1-1 の Step3「複数の試験・調査結果の一貫性」も認められるため，肝機能障害は「重要な特定されたリスク」と判断した．

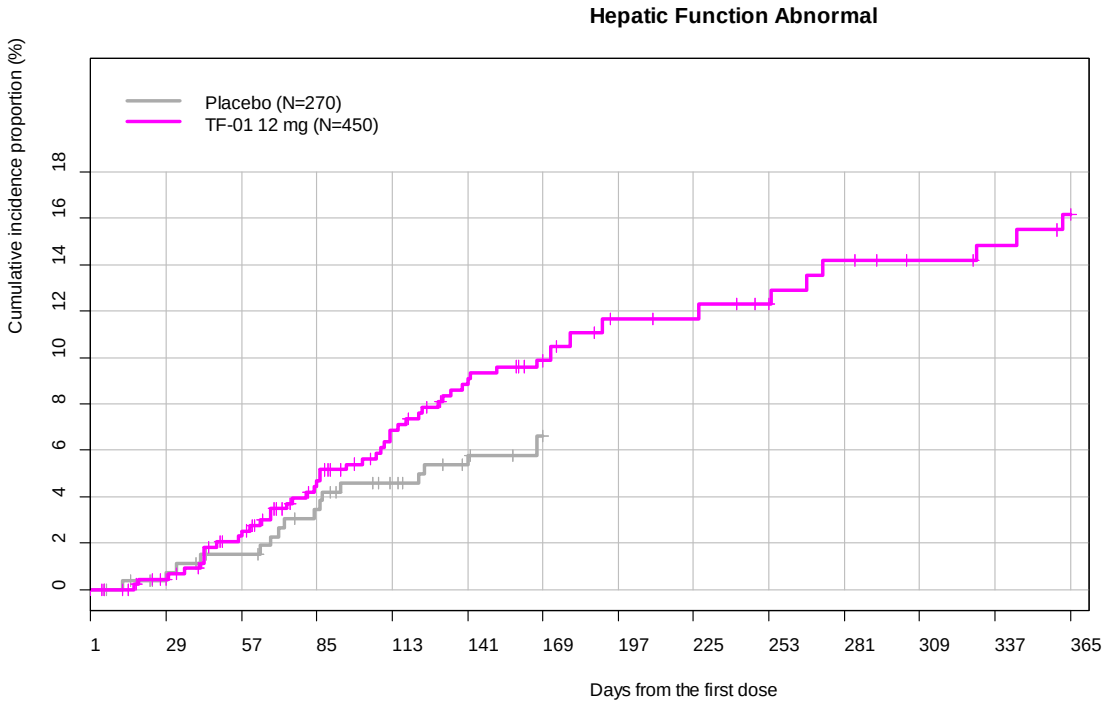

図 2-4　国内第 2 相および第 3 相プラセボ対象比較試験（単剤治療群のみ）における肝機能異常の初発時期（Kaplan-Meier plot）

表 2-7　肝機能障害に関するダッシュボード型要約表

	国内臨床試験		外国臨床試験		国内および外国臨床試験	
投与群*	P	12mg	P	12mg	P	12mg
N	270	572	601	1202	871	1774
Hy' Law case AST または ALT>3×ULN + TBL>2×ULN	0	0	0	0	0	0
重篤な肝機能障害 （ALT または AST 3×ULN 含む）	2 (0.7%)	8 (1.4%)	5 (0.8%)	18 (1.5%)	7 (0.8%)	26 (1.5%)

* P：プラセボ群，12mg：TF-01 12mg 投与群

表 2-8　肝機能障害発現までの時間（国内臨床試験データ）

発現までの期間（週）	<2	2-<4	4-<6	6-<8	8-<10	10-12
number at risk	572	548	500	288	277	260
肝機能障害	17 (3.0%)	18 (3.3%)	15 (3.0%)	7 (2.4%)	6 (2.2%)	5 (1.9%)
重篤な肝機能障害（ALT または AST 3×ULN 含む）	2 (0.3%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0

QT 延長に関しては，外国臨床試験で重大な有害事象として，TdP が 1 例（ドネペジル併用群で 1 例）が認められた．そこで，伝導障害系有害事象をまとめたところ，QT 延長 4 例（国内 2 例），TdP 1 例（外国），徐脈 2 例（国内 1 例），心室細動 1 例（外国），房室ブロック 1 例（外国）であった（表 2-9）．このうち，外国で認められた QT 延長 1 例は因果関係が否定されなかった．これらの知見から，第 3 相前に設定し潜在的リスクである QT 延長を TdP，高度徐脈を含む重篤な心伝導障害へ安全性検討事項を変更した．リスク増加は明らかではなく，情報のさらなる集積が必要と判断し，「重要な潜在的リスク」の判断は据え置いた．

表 2-9　トルサード　ド　ポアン（TdP）に関するダッシュボード型要約表

	国内臨床試験		外国臨床試験		国内および外国臨床試験	
投与群*	P	12mg	P	12mg	P	12mg
N	270	572	601	1202	871	1774
TdP	0	0	0	1(0.08%)	0	1(0.06%)
伝導障害関連有害事象	1(0.4%)	3(0.5%)	2(0.3%)	6(0.5%)	3(0.3%)	9(0.5%)
TdP	0	0	0	1(0.08%)	0	1(0.06%)
QT 延長	1(0.4%)	2(0.3%)	2(0.3%)	2(0.2%)	3(0.3%)	4(0.2%)
除脈	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	2(0.1%)
心室細動	0	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)
房室ブロック	0	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)

* P：プラセボ群，12mg：TF-01 12mg 投与群

今までの検討結果をハッキリテープの概要として表 2-10、表 2-11 にまとめた．なお，重要な不足情報として治験での除外対象であった「重度の肝機能障害合併患者（Child-Pugh 分類 C）における使用」を追加している．

表 2-10 ハッキリテープの概要

製品名：ハッキリテープ［N-methyl-D-aspartate（NMDA）阻害剤］

適応症：中等度及び高度のアルツハイマー型認知症（AD）症状の進行抑制

用　法：通常，1 日 1 回 4 mg, 8 mg をそれぞれ 1 週間投与後，維持量として 12 mg を投与する．なお，症状により適宜減量する．本剤は背部，上腕部，胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し，24 時間毎に貼り替える．本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため，貼付箇所を毎回変更すること．

有効性：単独投与あるいはコリンエステラーゼ阻害薬との併用において有効性が証明されている．

安全性：

重要な特定されたリスク：肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤投与期間 24 週～2 年間（104 週）の国内および外国臨床試験計 1774 例において，肝機能異常が 12%の症例に認められた．重篤な肝機能障害についてはプラセボ群 0.8%（5 例/650 例）に比し，1.5%（26 例）の患者で認められた．重篤を含む肝機能異常の好発時期は特に認められず，投与期間に亘って発現していた．

本剤による AD の治療は長期にわたると考えられ，中等度以上の AD であることから自覚症状などによる発見は困難であると考えられる．治験中においては，3 か月以内は 1 か月毎に，4 か月以降は 2 か月毎に生化学検査を行っていたが，その推移からは重篤な肝障害を予見することはできなかった．また，ケースレビューによって 18 例中 7 例が糖尿病合併患者であることが判明したが，糖尿病の合併が肝機能障害のリスク要因とは考えられなかった．

重要な潜在的リスク：TdP，高度徐脈を含む重篤な心伝導障害

重要な潜在的リスクとした理由：

海外を含む臨床試験において TdP が 1774 例中 1 例（因果関係は否定），伝導障害系有害事象が 9 例認められたが，プラセボ群にも QT 延長が 650 例中 2 例生じており本剤によるリスク増加は明らかでない．TdP 等は予後が不良であることから重要な潜在的リスクとした．

重要な不足情報：重度の肝機能障害合併患者（Child-Pugh 分類 C）における使用

重要な不足情報とした理由：

治験において除外基準としており，肝障害合併患者は原則禁忌としているが，実地医療で使用される可能性があるため．

表 2-11 TF-01（「ハッキリテープ」）の各臨床試験における安全性データの概要

<table>
<tr><th>試験名</th><th>有害事象または臨床検査の異常変動</th><th>リスク分析</th></tr>
<tr><td>第 1 相反復投与試験
投与群：12 mg，16 mg，プラセボ
対象：健常成人
被験者数：48 名（各群 12 例）</td><td>12 mg 群の 1 例に ALT および AST の正常値上限の 2 倍を超える一過性の増加が認められた（Hy’s Law case には該当せず）.</td><td>肝機能障害は潜在的リスク</td></tr>
<tr><td>第 2 相用量設定試験
投与群：12 mg，16 mg，プラセボ
対象：中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者
被験者数：270 名（各群 90 例）</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>12mg 群</th><th>16mg 群</th></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>3.3%
(3 例)</td><td>6.7%
(6 例)</td><td>11.1%
(10 例)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>4.4%
(4 例)</td><td>7.8%
(7 例)</td><td>12.2%
(11 例)</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>5.6%
(5 例)</td><td>15.6%
(14 例)</td><td>14.4%
(13 例)</td></tr>
</table>
肝機能異常については，12 mg 群の 1 例で黄疸を伴う中等度の肝機能異常、16 mg 群の 1 例で ALT および AST がともに正常値上限の 3.1 倍，3.5 倍となる一過性の上昇が認められた（Hy’s Law case には該当せず）.

12 mg 群で 1 例 QT 延長（ベースラインから 30 msec の延長）が一過性に認められた.</td><td>浮動性めまいおよび頭痛は特定されたリスク（用量依存性などから）

肝機能障害は“重要な”潜在的リスク（自覚症状による発見が困難なため）

QT 延長は“重要な”潜在的リスク
（トルサード ド ポアンの発現の可能性のため）

⇒第 3 相試験で肝機能検査および心電図検査を頻回に行う</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>試験名</th><th>有害事象または臨床検査の異常変動</th><th>リスク分析</th></tr>
<tr><td>第 3 相比較試験
投与群：12 mg，プラセボ
対象：中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者
被験者数：360 名（各群 180 例）</td><td><table><tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>12mg 群</th></tr><tr><td>肝機能異常</td><td>6.7%
(12 例)</td><td>10.0%
(18 例)</td></tr></table>12 mg 群の 3 例で ALT および AST がともに正常値上限の 3 倍以上の一過性の増加がみられた（Hy’s Law case には該当せず）.

心電図異常に関して 12 mg 群で徐脈が 1 例に認められた.</td><td rowspan="2">肝機能障害は重要な潜在的リスク

QT 延長は重要な潜在的リスク</td></tr>
<tr><td>第 3 相長期安全性試験
投与群：単剤（12 mg),
ドネペジル併用
対象：中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者
被験者数：302 名（単剤：180 例,
ドネペジル併用：122 例）</td><td><table><tr><th></th><th>単剤投与群</th><th>ドネペジル併用群</th></tr><tr><td>肝機能異常</td><td>12.8%
(23 例)</td><td>17.2%
(21 例)</td></tr></table>単剤投与群で 2 例およびドネペジル併用群で 2 例に，ALT および AST がともに正常値上限の 3 倍以上の一過性の増加がみられた（Hy’s Law case には該当せず）.

ドネペジル併用群で QT 延長が 1 例に認められた.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>試験名</th><th>有害事象または臨床検査の異常変動</th><th>リスク分析</th></tr>
<tr>
<td>安全性併合解析
(国内および外国臨床試験)
投与群：12 mg，プラセボ
対　象：中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者
被験者数：12 mg（国内：572 例、外国：1202 例)，プラセボ(国内：270 例、外国：601 例)</td>
<td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">国内臨床試験</th><th colspan="2">外国臨床試験</th><th colspan="2">国内および外国臨床試験</th></tr>
<tr><td>投与群*</td><td>P</td><td>12 mg</td><td>P</td><td>12 mg</td><td>P</td><td>12 mg</td></tr>
<tr><td>重篤な肝機能障害#</td><td>2 (0.7%)</td><td>8 (1.4%)</td><td>5 (0.8%)</td><td>18 (1.5%)</td><td>7 (0.8%)</td><td>26 (1.5%)</td></tr>
</table>
*P：プラセボ群
#：ALT または AST>3×ULN を含む
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">国内臨床試験</th><th colspan="2">外国臨床試験</th><th colspan="2">国内および外国臨床試験</th></tr>
<tr><td>投与群</td><td>P</td><td>12mg</td><td>P</td><td>12mg</td><td>P</td><td>12mg</td></tr>
<tr><td>TdP</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1(0.08%)</td><td>0</td><td>1(0.06%)</td></tr>
<tr><td>伝導障害関連有害事象</td><td>1(0.4%)</td><td>3(0.5%)</td><td>2(0.3%)</td><td>6(0.5%)</td><td>3(0.3%)</td><td>9(0.5%)</td></tr>
<tr><td>TdP</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1(0.08%)</td><td>0</td><td>1(0.06%)</td></tr>
<tr><td>QT 延長</td><td>1(0.4%)</td><td>2(0.3%)</td><td>2(0.3%)</td><td>2(0.2%)</td><td>3(0.3%)</td><td>4(0.2%)</td></tr>
<tr><td>除脈</td><td>0</td><td>1(0.2%)</td><td>0</td><td>1(0.1%)</td><td>0</td><td>2(0.1%)</td></tr>
<tr><td>心室細動</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1(0.1%)</td><td>0</td><td>1(0.1%)</td></tr>
<tr><td>房室ﾌﾞﾛｯｸ</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1(0.1%)</td><td>0</td><td>1(0.1%)</td></tr>
</table>
</td>
<td>肝機能障害は重要な“特定された”リスク（複数試験での結果の一貫性より）

“TdP, 高度徐脈を含む重篤な心伝導障害”は重要な潜在的リスク（外国臨床試験での TdP の発現に伴い修正）</td>
</tr>
</table>

コラム　有害事象の分析

臨床試験により，有害事象の発現状況データ（頻度，重症度，重篤度，発現時期，持続期間，転記等）が得られれば，個々の症例毎に一覧表を作成することに加えて，通常，下記のような要素を考慮して有害事象発現割合 (%) の集計表の作成 (MedDRA 基本語 (PT: preferred term) レベル，器官分類（SOC: system organ class）レベル）が行われる．

- ✓ 投与群別・用量別
- ✓ 因果関係の有無別
- ✓ 重症度別
- ✓ 発現時期別
- ✓ サブグループ別（人種・地域別，年齢，性別，想定されるリスク因子別，潜在的バイオマーカー別，等）

重症度・重篤度の評価や用量反応性の検討は，用量設定をする上で必須であり，また発現時期の推定は実際の患者の治療に際する医師への情報提供の観点から重要である．サブグループ別の解析により，ハイリスク集団が同定されれば，これも医師が患者に当該薬剤を投与する際に患者のベネフィット・リスクバランスを考える上で有益な情報となる．なお，無作為化は未知の交絡も制御することができるが，無作為化試験におけるサブグループ別の解析は，未知の交絡因子が制御されないため，サブグループ別の解析に伴う交絡の可能性に配慮する必要がある．

本章や付録 A では，データを視覚的に確認しているが，視覚化の方法については様々な方法が存在する．例えば，米国 NIH (the National Institute of Health)の一部である NCRR (the National Center for Research Resources)の資金で運営されている CTSpedia.org では，様々な安全性分析のグラフでの表示方法を公開しているので参考にされたい [http://www.ctspedia.org/do/view/CTSpedia/AllGraphicalEntries, 閲覧日 2014 年 7 月 31 日]. 但し，視覚化には，見せ方の違いにより印象が変わってしまうため，その利用には注意を払う必要がある．

通常，臨床開発プロジェクトチームは，臨床担当者，統計担当者，臨床薬理担当者，安全性担当者など評価に直接的に携わる担当者以外に，解析プログラマー，モニタリングやデータマネージメント担当者，試験のオペレーションの責任者であるスタディーマネージャーなど多岐の職種からなる混成チームである．また治験は，医師や薬剤師，CRC 等の施設スタッフ，そして被験者の協力によって成り立ち，それぞれが評価するデータの質に影響を及ぼし得る．有害事象の分析を行う際には，ノイズ（バラツキ），バイアスが入る可能性があることについて常に留意し，バラツキ，バイアスの排除に最大限の努力を払う必要がある．

3. 科学的な医薬品安全性監視計画（PVP）の作成

3.1　安全性検討事項（SS）をじっくり眺めてみる

前章で安全性検討事項（SS; Safety Specification）ができた．ここでSSをじっくり眺めてみよう．承認申請前に，それぞれのSSについて，開発段階で何が分かっているのか，何が分かっていないのかを関係者と共に吟味する．設定したSSは情報の確実性や治験の対象集団と医療現場の使用が予測される患者集団との乖離に基づき，重要な特定されたリスク，重要な潜在的なリスク，重要な不足情報の3つに分類されている．

SSには「重要な」特定されたリスク／潜在的なリスクが記載されている．この「重要な」の定義はICH E2Fに記載されている通り，「特定されたリスク又は潜在的なリスクのうち，当該製品のリスクーベネフィットバランス又は公衆衛生に影響を及ぼすおそれがあるリスク」である[8]．個々の重要なリスク・不足情報について，製造販売後で明らかにしたいことは何であろうか？本章では，それぞれのリスクへの対応についてどうすべきかを述べた後に，ハッキリテープの仮想事例について，承認申請時点で判明している情報に基づく対応や製造販売後に得られた情報によってPVPが更新されていく様子を述べる．あくまで一つの仮想事例の対応として目を通していただければ幸いである．

3.1.1　重要な特定されたリスクへの対応

リスクが特定されているということは，当該製品により発現することが分かっており，発現頻度もある程度推定されているはずである．発現割合が高い副作用であれば，リスク要因や発現機序も判明している場合もあるだろう．そうなると，製造販売後では，この副作用に関する情報を医療機関や患者さんに伝えるという安全対策をきっちり行い，リスクを最小化することが患者さんのため，ベネフィット・リスクバランス維持向上のために必要である．

製造販売後で通常の監視以外の更なる評価が必要となる場合は，リスク最小化策が正しく機能しているかを確認したい場合や，当該副作用の公衆衛生に及ぼす影響について調べた上で安全対策を決定したい場合が考えられる．例えば，ICH E2Eには，最も重要な特定されたリスクについて，「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）.」と記載されている[14]．最も重要な特定されたリスクについては，通常の使用実態下での副作用発現状況を確認し，当該副作用の公衆衛生に及ぼす影響について調べた上で安全対策を決定するということも必要だろう．

ただ，これは単純に副作用発現状況を使用成績調査で調査することを言っている訳ではない．頻度，重症度に関して言えば，市販後の実態が承認時に想定したあるいはリスク最小化として目標とする範囲内に収まっているか否かを調査することであり，リスク最小化策の評価・改善も含む安全性監視計画を検討する必要がある．検討の結果，追加のPVPは不要で，副作用自発報告，文献検索など通常の監視活動という選択肢もありうるし，グロ

ーバルでの薬剤使用登録制度（レジストリ）を立ち上げることも選択肢として考えられる．一定期間経過後にデータベース研究を行い発現頻度を確認するといった計画も可能であろう．

3.1.2　重要な潜在的なリスクへの対応

潜在的なリスクということは，当該製品により発現する事象か否か（関連性）は明確ではなく，発現頻度の推定精度でも確かではない．第2章で説明したように，潜在的なリスクに該当する副作用は「副作用の予備軍」であり，副作用か否かの最終的な判断は保留されている[10]．個別症例における因果関係評価，集積された情報に基づく因果関係評価を通じて，このリスクが当該製品の副作用であるのか，そうでないのかを見極める作業が必要である．この作業は通常の監視活動から得られる情報に基づき行うことも可能と考えられるが，背景発現割合が稀でない，あるいは見逃され易く自発報告されにくい等，状況によっては追加のPVPを検討することもあるだろう．

3.1.3　重要な不足情報への対応

重要な不足情報への対応としては，情報を集積するか，不足であることを周知するか，最小化するのか等の選択肢が考えられる．治験での対象集団と医療現場での使用が予測される患者集団との乖離度やリスクの特性次第で選択することになるだろう．情報収集の必要性の判断として既存の医療情報データベース，疾患疫学調査等において「そのような患者群の存在」を確認することは役立つかもしれない．

3.2 ハッキリテープの仮想事例で考えてみる

では，ハッキリテープでの重要な特定されたリスクである「肝機能障害」，重要な潜在的リスクである「TdP，高度徐脈 を含む重篤な心伝導障害」，重要な不足情報である「重度の肝機能障害合併患者」について考えてみよう（表 3-1）．

本事例の場合，他にNMDA阻害剤の貼付剤はなく，コリンエステラーゼ阻害薬との併用において有効性が証明されたことから肝機能障害リスク等を踏まえても有用であるとして承認された．従って，ベネフィット・リスクバランスの維持のため重要な特定されたリスクについてはコントロールが必要である．

肝機能障害については，「本剤に起因する重篤な肝機能障害が報告されているため，月に1回以上の定期的な検査を実施すること」と添付文書に記載されることになり，定期的な検査という使用条件を設定（リスク最小化策を実施）することになった．対象疾患患者の特性から，日常診療において倦怠感などの自覚症状から肝機能障害を疑う事は困難であると考えられ，また疾患並びに診療実態（在宅看護など）から定期的な臨床検査の実施も容易ではないと予想される．従って当該リスクのリスク管理において最初に必要なことは，リスク最小化策使用条件が適切に遵守なされるような体制を確立することであるため，リス

ク最小化策としてMRを通じて定期的な肝機能検査の実施依頼文書を医療機関に配布し，患者さん（家族）用の説明文書も作成した．また，肝機能検査の実施状況を確認するため，病院の診療情報データベースによる肝機能検査の実施確認調査を行うことにした（第4章参照）．

次に，これらのリスクについて，製造販売後に何を評価すれば良いだろうか？PVPを決定するためには4つの手順を踏む必要がある（表 3-2）．①目的を設定し，②研究課題（リサーチ・クエスチョン）を設定し，③調査計画を具体化して，④PVPを決定する．この4ステップに従い検討してみよう．

表 3-1 ハッキリテープの安全性検討事項（再掲）

重要な特定されたリスク：肝機能障害 重要な特定されたリスクとした理由： 本剤投与期間 24 週～2 年間（104 週）の国内および外国臨床試験計 1774 例において，肝機能異常が 12%の症例に認められた．重篤な肝機能障害についてはプラセボ群 0.8%（7 例/842 例）に比し，1.5%（26 例）の患者で認められた．重篤を含む肝機能異常の好発時期は特に認められず，投与期間に亘って発現していた． 本剤による AD の治療は長期にわたると考えられ，中等度以上の AD であることから自覚症状などによる発見は困難であると考えられる．治験中においては，3 か月以内は 1 か月毎に，4 か月以降は 2 か月毎に生化学検査を行っていたが，その推移からは重篤な肝障害を予見することはできず，ケースレビューによっても 18 例中 7 例が糖尿病合併患者であったがリスク要因とは考えられなかった．
重要な潜在的リスク：TdP，高度徐脈 を含む重篤な心伝導障害 重要な潜在的リスクとした理由： 海外を含む臨床試験において TdP が 1774 例中 1 例（因果関係は否定），伝導障害系有害事象が 9 例認められたが，プラセボ群にも QT 延長が 650 例中 2 例生じており本剤によるリスク増加は明らかでない．TdP 等は予後が不良であることから重要な潜在的リスクとした．
重要な不足情報：重度の肝機能障害合併患者（Child-Pugh 分類 C）における使用 重要な不足情報とした理由： 治験において除外基準としており，肝障害合併患者は原則禁忌としているが，実地医療で使用される可能性があるため．

表 3-2 PVP を決定するための 4 ステップ

①	目的の設定 どのような文章を結論として記載したいのか，その結果どのような行動がとられるのかを考える．
②	研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定 PECOに従って，研究課題を構造化する．
③	調査計画の具体化 研究課題に従って，1つ以上の調査計画を立案する．
④	PVPの決定 調査計画を評価してPVPを決定する．

3.2.1目的の設定

まず,「①目的の設定」である．本剤の重要な特定されたリスク「肝機能障害」について，治験では発現機序を明らかにすることができなかった．そのため，全ての患者さんに月に1回以上の定期的な検査をお願いすることにしているが，過度なリスク最小化策になっているかもしれない．発現機序を明らかにすることができれば，特定の患者さんだけに月に1回以上の定期検査，それ以外の患者は3ヶ月に1回以上の定期検査といったように，リスク最小化策のレベルを変更して，患者さんへの過度な負担を減らすことができる．そこで，発現機序又は条件を明らかにして，リスク最小化策を変更することが目的の製造販売後調査が必要と考えられた．

では，どのような文章を結論として記載したいのかを考えてみよう．本事例の場合，発現機序又は条件となる要因がAと分かれば,「本剤に起因する肝機能障害はAによって惹起されることが分かっているため，Aを有する患者には月に1回以上の定期的な検査が必要である.」となる．この事例では，添付文書をどう変更したいかという視点で考えると分かりやすい．

3.2.2 研究課題の設定

次に「②研究課題の設定」である．研究課題とは研究の骨組みのことであり，構造化されていることが，良い研究課題の要件である[15]．構造化するためには，EBM（Evidence Based of Medicine）の手順の1つ,「問題の定式化」の際に使われるPECOを用いるのが分かりやすい．

PECOとは,

・Patients：誰を対象とするか（標的母集団）
・Exposure：どんな要因（曝露）をとりあげるのか（説明変数）
・Comparison：それを何と比較するのか（比較対照）
・Outcomes：何を主要なアウトカムとするのか

の頭文字をとったものである．これは観察研究の場合の要素であり，介入研究の場合はExposureのかわりにIntervention（介入）となり，PICOと呼ばれる．Exposureは要因（曝露）を探索する場合などは予め特定できない場合もある．また，Comparisonは比較対象が不要の場合もあるので，必須ではない．なお， PECOに含まれていないが，RMPにおいては迅速性と求められる結果の精度・情報量のバランスが研究手法選択において重要である．

では，PECOに従って構造化し，内容を肉付けしていく作業を行ってみよう．表 3-3にPECOに従って記載した表を示した．

表 3-3 研究課題の設定１

Patients（標的母集団）	中等度以上のアルツハイマー病患者のうち，ハッキリテープを使用した患者
Exposure（説明変数）	要因Aを持たない患者
Comparison（比較対照）	要因Aを持つ患者
Outcome	重篤な肝機能障害

これを研究課題にしてまとめると，「中等度以上のアルツハイマー病患者でハッキリテープを使用した患者のうち，要因Aを持つ患者は要因Aを持たない患者と比較して重篤な肝機能障害発現割合が高いか？」となる．先述したとおり，要因探索が目的の研究のため，Exposureが特定されていない．

この研究課題を肉付けするために，現在利用できる情報あるいは調査手法がどの程度あるのかを把握する必要がある．要因Aが分からない状況で調査を計画しても，無駄な調査項目が増えてしまい，適切に要因を把握することができない．要因Aを絞り込むためにも，治験時データに加えて，製造販売後の副作用自発報告データを含めて症例を集積し，要因Aが存在するかどうかの検討が必要である．これを決定した上で次のステップに移ることが重要である．この作業は症例検討および症例集積（ケースシリーズ）と呼ばれ，情報の不確実性が大きい段階では必ず行われる手法の一つであり，探索的な集計解析がなされる．

この仮想事例では，重篤な肝機能障害の自発報告症例を集積した上で，この要因Aが存在するのかの確認を行うために，追加の安全性監視活動として本剤発売後6ヶ月間，市販直後調査を実施することにした．また，潜在的なリスク，TdP，高度徐脈 を含む重篤な心伝導障害についても，発現頻度が低く，治験においても本剤によるリスク増加が明らかになっていないため，肝機能障害と同様に市販直後調査期間中に挙がってくる自発報告の症例集積を行った上で判断することにした．市販直後調査期間中の自発報告で十分な情報が得られるように，重篤な肝機能障害，重篤な心伝導障害に該当する副作用の情報を受けた場合に，報告医師に確認するヒアリング様式を作成し内容をMRに対して教育した．教育資料は安全性担当が作成し，MRのGVP教育研修に組み込み1時間の研修として実施した．また，これらの自発報告については，専門医による症例検討会を行うこととした．

重要な不足情報，重度の肝機能障害合併患者（Child-Pugh 分類 C）における使用については，どの程度処方患者数がいるのかが想定できないため，通常の監視活動の中での情報収集を行うこととした．つまり，自発報告での副作用症例での患者背景集計や，文献収集を行い，重度の肝機能障害合併患者での使用の報告があるかを確認した上で，更なる評価が必要か検討することとした．

3.2.3 市販直後調査期間終了後の分析結果

結果的に本剤では発売直後の追加の安全性監視活動は市販直後調査のみとなった．市販直後調査期間中の本剤の推定処方数を出荷数量から推定した結果，海外では2万人，日本では1万人であった．市販直後調査の期間中に自発報告・文献報告でMedDRA標準検索式（SMQ）20000007 「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」に該当する重篤な肝機能障害の報告が海外で50例，国内で35例あった．国内での粗報告割合（自発報告数／推定患者数）は35/10000=0.35%であった．粗報告割合での推定は過少報告という限界はあるが，FDAガイドラインでも参考になる指標のひとつとして計算することを推奨している[16]．

自発報告での集計（表 3-4）を見ると，感冒，下痢の直後 2 週間以内に発現している事例が海外で 17 例，日本で 13 例の計 30 例存在していた．治験で発現した重篤肝機能障害 18 例を再度レビューした結果，治験でも 6 例の患者が肝機能障害発現前に感冒，下痢を発現していることが分かった．市販直後調査期間中に要因 A を探っていた訳だが，「脱水症状」が本剤による肝機能障害発現に影響を与える因子（リスク因子）である可能性が考えられた．

重要な潜在的リスクについては，MedDRA SMQ 20000001 「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する重篤な TdP，高度徐脈 を含む重篤な心伝導障害の報告が海外で 2 例，国内で 1 例あった．国内での粗報告割合は 1/10000=0.01%である．これら 3 例の報告はいずれも QT 延長の報告であり，TdP は報告されなかったため，潜在的なリスクについては継続観察という判断を行った．市販直後調査の期間中に自発報告として報告された副作用のうち，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を合併症として持つ患者の報告はなかった．また，市販直後調査期間中の研究報告はなかったため，重要な不足情報についても継続観察という判断を行った．

表 3-4 ハッキリテープと重篤な肝機能障害発現状況の表（一部抽出）

情報源	年齢/性別/人種/報告国	用量	投与日数	有害事象報告語	MedDRA PT *1	併用被疑薬	投与の中止	前回の肝機能検査	転帰	感冒，下痢の有無
自発報告	75/女性/アジア人/日本	12mg	58	*急性肝炎*	10019727	なし	中止	発現日14日前に実施	回復	発現日5日前にインフルエンザ
自発報告	78/男性/アジア人/日本	12mg	70	*急性肝炎*	10019727	A剤	中止	発現日17日前に実施	回復	発現日12日前から下痢症状
自発報告	82/女性/アジア人/日本	12mg	30	*劇症肝炎*	10019772	B剤，C剤	中止	なし	回復	
自発報告	87/女性/アジア人/日本	12mg	56	*胆汁うっ滞性肝炎*	10019754	なし	中止	発現日21日前に実施	回復	発現日7日前に感冒症状
自発報告	77/男性/アジア人/日本	12mg	69	*急性肝炎*	10019727	なし	中止	発現日40日前に実施	回復	

海外症例報告

自発報告	70/男性/黒人/フランス	12mg	65	*劇症肝炎*	10019772	A剤	中止	なし	回復	
自発報告	80/男性/白人/アメリカ	12mg	80	*急性肝炎*	10019727	D剤	中止	発現日21日前に実施	回復	発現日7日前に下痢
自発報告	64/男性/白人/イギリス	12mg	100	*急性肝炎*	10019727	B剤	中止	発現日24日前に実施	回復	発現日5日前に下痢
文献報告	83/女性/白人/アメリカ	12mg	50	*急性肝炎*	10019727	なし	中止	発現日15日前に実施	回復	有害事象として下痢の報告

MedDRAバージョン17.0 斜体：狭義語

*1 「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」に対応するMedDRA標準検索式（SMQ）に含まれる有害事象基本語（Preferred Term）

3.2.4 PECO を書き換えてみよう

市販直後調査期間終了後の分析結果，「脱水症状」が本剤による肝機能障害発現に影響を与える因子である可能性が考えられた．「3.2.1 仮説の設定」で検討した仮説は，「本剤に起因する肝機能障害は脱水症状によって惹起されることが分かっているため，脱水を生じ易い患者には月に1回以上の定期的な検査が必要である．」と設定することができた．では，PECOを書き換えてみよう．表 3-3で記載したPECOを表 3-5のように書き換えることができる．

表 3-5 研究課題の設定 2

Patients（標的母集団）	中等度以上のアルツハイマー病患者のうち，ハッキリテープを使用した患者
Exposure（説明変数）	脱水症状を持たない患者
Comparison（比較対照）	脱水症状を持つ患者
Outcome	重篤な肝機能障害

これを研究課題にしてまとめると，「中等度以上のアルツハイマー病患者でハッキリテープを使用した患者のうち，脱水症状を持つ患者は脱水症状を持たない患者と比較して重篤な肝機能障害発現割合が高いか？」となる．

なるほど．これで調査計画を組めそうだが，この研究課題が解決されると添付文書の変更が可能であろうか？添付文書を変更するには，脱水症状を持たない患者での重篤な肝障害の発現割合はハッキリテープの投与に関わらず同様であることを証明しなければならない．つまり，中等度以上のアルツハイマー病患者での重篤な肝機能障害の背景発現割合を調査する必要があるが，本事例では治験においてプラセボ群での重篤な肝機能障害発現割合0.8%（7/842例）が得られているので，この発現割合を背景発現割合と考えることができる．

他に検討すべき点はないだろうか？例えば，脱水症状自身が肝機能障害のリスク因子ということはないだろうか？専門医への調査や文献を検索したところ，脱水症状自身が重篤な肝機能障害のリスク因子ではないことが分かった．

読者はどう感じただろうか？調査計画を具体化する前に様々なことを考えなければならないことを感じていただきたいと思い，思考過程を示した．

3.2.5 調査計画の具体化

では，ようやく研究課題が明らかになった．実際に，どのような研究が必要になるだろうか？調査計画を具体化してみよう．PVPに利用可能な薬剤疫学の手法についてはPVP：研究手法の紹介として付録Bに示した．

早期に結果が必要なこと，重篤な肝機能障害の発生割合は低いことから1群の薬剤曝露患

者登録調査（特定使用成績調査）は適切とは考えられず，最初の選択肢としてケースコントロール研究が考えられる（**調査計画①**）．重篤な肝機能障害が自発報告された施設に対して調査を依頼する．ハッキリテープ投与中に重篤な肝機能障害が生じた症例をケースとし，当該施設のケースの本剤使用開始月に本剤を投与開始した患者から性別及び生年（5年区分）がマッチする患者最大4例をコントロールとして抽出する．マッチングには施設の診療情報データベースの機能を利用することが考えられる．

ケースとコントロールについて本剤投与開始時の状況（患者背景，併用薬，肝機能等）並びにindex date（ケースの肝機能障害発生日をケースとマッチドコントロール共通のindex dateとする）までの有害事象（脱水症状を含む），併用薬，肝機能についてデータを収集し，脱水症状と重篤な肝機能障害との関連を評価する．

ここで，今回の研究課題を解決するうえで使わないデータを収集することはやめて，目的に沿ってメリハリをつけた調査を行うべきである．解析に必要なのは，曝露（介入），結果（アウトカム），結果に影響するリスク因子の3項目であることを念頭において，調査項目を絞るのである．

他の選択肢として，自己対照ケースシリーズデザインが利用できるかもしれない（**調査計画②**；コラム参照）．副作用自発報告された重篤な肝機能障害症例について，発症前の情報も収集し，発症時点をケース，発症前の定点（季節的要因を考慮して3か月前，6か月前，9か月前，12か月前の4時点）をコントロールとする．ケースとコントロールは同一症例であるため，遺伝的リスク要因は完全に一致しており，時間依存の要因のみが評価される．調査計画①，②の要約を表 3-6に示した．

コラム（付録 B PVP：研究手法の紹介より）

自己対照ケースシリーズ self-controlled case series method/design

元は，ワクチンの接種とアウトカム 等，短期的な複数回の曝露機会とアウトカムの関連を評価する場合に使用されていたデザインであるが，近年はより長期の曝露についても応用されている[17]．ケース時点の曝露リスク期間（ケース期間）とそれ以前の曝露リスク期間（コントロール期間）における興味あるアウトカムの有無及び曝露（時間依存の要因）を比較する．患者特性がケースとコントロールで完全に一致しているため信頼性が高いとされている．

表 3-6 ハッキリテープによる重篤な肝障害に対する PVP 案

	調査計画①	調査計画②
デザイン	ケースコントロール	自己対照ケースシリーズ
対象	中等度以上のアルツハイマー病患者のうち，ハッキリテープを使用した患者	
ケース，コントロールの選択方法	ケース：ハッキリテープ投与中に重篤な肝機能障害が生じた症例 コントロール：当該施設のケースの本剤使用開始月に本剤を投与開始した患者から性別及び生年（5年区分）がマッチする患者最大4例を抽出	ケース：ハッキリテープ投与中に重篤な肝機能障害が生じた時点 コントロール：肝機能障害発症前の定点（ハッキリテープ投与中かつ，発症前3か月前，6か月前，9か月，12か月前の4時点）
評価項目	重篤な肝機能障害	
曝露	感冒などに伴う脱水症状	
必要症例数	ケース77例，コントロール308例	ケース77例，コントロール308時点（ケース患者と同一）
	検出したいオッズ比を2.5，コントロール群での曝露群割合を10%，有意水準αを5%，検出力を80%，ケース1に対してコントロール4マッチングを行った時の症例数[18]	

3.2.6 PVPの決定

このように研究課題に沿って考えられる研究計画を複数想定し，関係者と研究計画を評価し，PVPとして実施する研究計画を決定する．評価の要素として，以下の6要素を挙げる．

ア．実現可能性／測定可能性

イ．倫理

ウ．複雑でない

エ．重要性，必要性

オ．迅速性

カ．費用，資源

本仮想事例では，一部のケースに対してコントロールの特定に協力が得られない場合が想定されること，協力が得られる場合でもマッチングが技術的（施設の診療情報データベースの機能）に困難な場合が予想されることから，調査計画②の自己対照ケースシリーズデザインを採用することとした．また，調査期間を短縮させるために，市販直後調査と同様な方法で本剤発売7～18カ月後までの間，重篤な副作用が発生した場合の情報収集体制を強化することとした．本計画の場合，市販直後調査期間中に35例のケースが得られているため，ケース77例は販売開始後18ヶ月以内に確保可能であり，販売開始後2年で結論を得ることができる．

これまで検討したハッキリテープでの PVP を表 3-7 に示した．また，肝機能障害について検討した調査計画①，②の詳細については付録 C に示した．本報告書では，承認申請時

点の PVP は市販直後調査や通常の監視による症例集積であったが，集積した情報に基づき研究課題が明確になり，PVP を追加・修正するという仮想事例を示した.

表 3-7 ハッキリテープでの製造販売後監視計画（PVP）

安全性検討事項（SS）	製造販売後監視計画（PVP）	
	市販直後調査期間中	市販直後調査期間後
肝機能障害	市販直後調査による症例集積	市販直後調査と同様な方法により販売開始 18 カ月後まで副作用自発報告の促進 ×ケースコントロール研究 ○自己対照ケースシリーズ研究
TdP，高度徐脈 を含む重篤な心伝導障害	市販直後調査による症例集積	通常の監視による症例集積
重度の肝機能障害合併患者（Child-Pugh 分類 C）	通常の監視による症例集積	

最初に選択肢から除外した 1 群の薬剤曝露患者登録調査を実施した場合はどのようになったであろうか？研究サイズは調査計画②と同様の仮定を置くと，脱水症状を持つ患者 817 例，脱水症状を持たない患者 7359 例の計 8176 例以上必要である（注）．脱水症状は時間と共に変化することや患者背景の調整を考えると 10%～20%程度追加の症例が必要であるため，10000 例規模の調査となる．研究にかかる期間としては，データセンター立ち上げ等，研究準備に 3 ヶ月，登録期間 1 年，観察期間 1 年，調査票回収，データ固定，統計解析，報告書作成のプロセスに 6 ヶ月かかるとすると，2 年 9 か月の期間が必要である．市販直後調査終了後すぐに準備を始めたとしても，結論が出るのは販売開始後 3 年 3 ヶ月後である．10000 例の症例が必要であるため，登録期間 1 年は短いかもしれない．費用も 1 例 5 万円換算でも 5 億円を超え，調査計画①や②の 10 倍以上の金額となる．このように，結果が得られるのも時間がかかり，費用も大幅に異なるため，選択肢として適切とはいえないだろう．また，要因が不明な状態で比較対照を設定しない調査を実施した場合は，脱水症状を把握する調査にならなかった可能性が高く，使用実態下における重篤な肝障害患者の発現頻度が推定されただけになってしまっただろう．

注：脱水症状を持たない患者での重篤な肝機能障害の発現割合を治験でのプラセボ群の発現割合と同様の 0.8%と仮定し，ハッキリテープ投与患者のうち，脱水症状を持つ患者の割合を 10%，検出したいオッズ比を 2.5，有意水準 α を 5%，検出力 80%の時の症例数

3.3 まとめ

「調査の研究課題を明確にするために必要なこと」「個々の研究課題に応じた調査をデザインすること」に焦点をあてて検討をすると，まずはリスク最小化や，治験データを始めとした既存情報を分析，症例集積での検討が重要であることが浮き彫りになった．

具体的な研究計画を評価して，どの研究を実施するかは各社の状況によって変わってくるだろう．いずれにせよ，こういったことを検討し，個々のSSに応じてPVPを検討し，審査当局との話し合いに臨むことが重要である．形骸化した調査一辺倒のPVPではなくなることを期待している．

コラム　3000例調査をPECOに当てはめてみる

製造販売後調査で3000例の設定根拠は「0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で1例検出する症例数」が多い[6]．未知の副作用を治験時に発現している副作用に置き換えて考えると，「3000例の調査を実施することにより，治験時に0.1%発現していた副作用を95%の確率で1例検出できる」という設定もありうる．

例として，抗高脂血症薬C剤のSSとして，重要な特定されたリスクを「横紋筋融解症」とし，PVPとして3000例の1群の薬剤曝露患者登録調査を計画することを考えてみる．国際共同第3相臨床試験での発現頻度が0.2%である時，調査目的と症例数設定根拠は以下のようなものとなろう．

調査の目的

「診療において，医薬品を使用する患者の条件を定めることなく，副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質，有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う．また，重点調査項目として，横紋筋融解症を設定し，C剤の製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況を情報収集する．」

症例数設定根拠

「C剤の治験において，横紋筋融解症の発現頻度は0.2%であることから，治験時と発現割合が同様であれば，3000例調査を実施することにより，検出力95%で2例以上の横紋筋融解症発現症例を把握可能である．また，3000例の症例を調査することにより0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で1例検出可能である．」

調査の目的の前半はGPSP省令の使用成績調査の定義を記載し，後半に重点調査項目を記載した．これをPECOに従って構造化してみる．

Patients（標的母集団）	C剤の適応患者（脂質異常症患者）
Exposure（説明変数）	C剤の投与
Comparison（比較対照）	なし
Outcome	横紋筋融解症の発現，0.1%で発現する未知の副作用

このようにまとめると，この調査の研究課題は「脂質異常症患者を対象に，C剤を投与することにより，横紋筋融解症発現症例や，0.1%で発現する未知の副作用を抽出する．」となる．未知の副作用は良いとして，本調査で横紋筋融解症発現症例は6例程度得られた時に，どのようにリスク管理につなげるのだろうか？6例程度の横紋筋融解症発現症例を把握することが目的であれば，自発報告での情報収集で十分かもしれない．PECOに従って構造化してみると「研究課題が曖昧なこと」が明らかになる．本章で述べたとおり，結論に何を書きたいのかを意識して調査計画を設定すべきである．

4. リスク最小化活動の有効性評価

4.1 リスク最小化活動の有効性評価とは

リスク最小化活動とは，医薬品への曝露に起因する有害事象の発生を減らしたり，予防したり，あるいはその重症度や患者への影響を低下させることを意図して行う個々の活動のことである[19]．リスク最小化活動は，全ての品目において通常行われる活動と，特定の品目において追加的に行われる活動に分けられる．また，国ごとに医療実態が異なるため，同じ医薬品に対するリスク最小化活動の内容が，国ごとに異なることもある．

さて，リスク最小化活動の有効性評価とは，こうした活動がどの程度実施されたか，また実際に効果を上げたかを評価することである．

せっかく活動計画を立てても，それが適切に実施されなければ効果は期待できない．そこで，リスク最小化活動のプロセスを調べる指標を設け，活動が実施された程度を調べるのである．このための指標を**プロセス指標**と呼ぶ．

一方，リスク最小化活動が適切に実施されたとしても，それが目的としていた効果を上げたかどうかは，また別の問題である．これを調べるためには，リスク最小化活動の目的として意図されていたこと，すなわち医薬品への曝露に起因する有害事象の発生を減らしたり，予防したり，あるいはその重症度や患者への影響を低下させることに成功したか否かを調べる必要がある．このための指標を**アウトカム指標**と呼ぶ．

リスク最小化活動に対する有効性評価は，ある時点で何らかの仮説を検証すればそれで済む，といった性質のものではない．また，情報収集や評価に時間をかけすぎると，有効なアクションをとるタイミングを逸してしまう．上述した指標に注目しながら，適切なタイミングで評価を行い，リスク最小化活動の内容を見直していくことが重要なのである．こうした意味での有効性評価により，より労力・費用（リソース）対効果の高いリスク最小化活動へと改善することができれば，製薬企業のみならず，医師・薬剤師等の医療現場，そして患者に対する負担をも軽減することができるだろう．

以下では，リスク最小化活動に対する有効性評価の指標，すなわちプロセス指標とアウトカム指標それぞれに対し，具体的にどのような調査を行えばよいのか，その概略を紹介しよう．

4.2 プロセス指標の評価

リスク最小化活動が，どの程度，計画にそって実施されたか，あるいはどのような変化を及ぼしたことになったかを，プロセス指標を通じて調べる必要がある．この際，以下の内容を調べることが多い．

- 医療従事者や患者への情報提供が意図されていた場合は，目標としていた集団に実際にその情報が届けられたか，そして受け取られたかを適切な調査手法を用いて調査する

- さらにその集団において，届けられた情報がどの程度理解されたか，**臨床的知識**として定着しているかを調査する

- さらにその集団において，たんに知識として知っているだけでなく，**臨床的行動**として定着しているかを調査する

このことを，さらに具体的に考えるため，ハッキリテープの事例に戻ろう．既に述べたように，重要な特定されたリスクとして「重篤な肝機能障害」が認められており，リスク最小化活動として定期的な肝機能検査の実施が計画されていた．そこで，このリスク最小化活動のプロセス指標として「肝機能検査の実施状況」を用いることが考えられる．しかし，こうした検査の実施状況を十分な精度で，かつタイムリーに把握しようとすると，通常の市販後調査や自発報告は情報源として有用とは言い難い．そこで考えられるのが，医療情報データベースを活用することである．すなわち，レセプトデータや病院診療情報データベースの活用が考えられる．ただし，それぞれに長所と短所があるので，どのようなタイミングでこうした評価が必要か，またどの程度の精度の評価が必要か，事前によく検討したうえで方法を選択したい．どちらか一方のみ，ということではなく，必要であれば双方を組み合わせて活用してもよいかもしれない．

ハッキリテープの場合，対象疾患であるアルツハイマー型認知症（AD）の好発年齢が 70 歳前後であることから，保険者単位のレセプトデータでは情報が集まりにくい懸念がある．また，肝機能検査の実施の有無や頻度を確認できるデータベースでなければならないので，病院診療情報データベースが適切かもしれない．病院診療情報データベースを用いた場合，以下の点で有用だと考えられる．

✧ 自発報告を情報源とした場合と異なり，報告バイアスの影響を除外できる
✧ 対象患者のなかで，検査が計画どおりに実施された割合等が算出可能
✧ 類薬においても定期的な検査を求めている場合，類薬での検査遵守状況との比較が可能
✧ 検査実施状況だけではなく検査値の推移も確認可能
✧ 毎月，隔月等，必要な頻度でタイムリーな評価が可能

一方，ある病院の診療情報データベースを用いた調査の限界として，例えば以下が挙げらる．

✧ その病院の患者で観察された検査頻度や検査値が，AD 患者一般でのそれを代表しているとは限らない
✧ 患者の転院等が生じるとその後のフォローアップは不可能になるかもしれない

したがって，緊急性は低いものの，一般化可能性の高い，精度の高い評価が必要な場合は，レセプトデータの活用も一考に値するだろう．

どのような調査にもあてはまることではあるが，その目的，方法・デザイン，対象となる患者集団の定義とその規模（標本数），注目している指標・変数の定義の適切さ，統計解析の方法等々の諸点に十分に留意して調査計画を立案する必要がある．

4.3 アウトカム指標の評価

リスク最小化活動が意図していたこと，すなわち医薬品への曝露に起因する有害事象の発生を減らしたり，予防したり，あるいはその重症度や患者への影響を低下させることに寄与したか否かを，アウトカム指標を通じて調べる．アウトカム指標としては，注目している有害事象の発現頻度や重症度といった内容に注目することが多い．例えば，注目している有害事象の，ある期間内での発生割合（期間開始時の人数を分母とした）や発生率（人-時間を分母とした）といった疫学指標を，アウトカム指標として用いるのである．こうした，アウトカム指標を用いてリスク最小化活動の有効性を評価する際，主に二つの方法がある．

- ✧ **前後比較**： リスク最小化活動が実施される前後の指標の値を比較する．比較の際，時間という要因が関与してくるため，例えば患者集団の構成に季節性がある，有害事象の発生頻度にトレンドがある，報告の程度が時間に依存して変化する，等の場合は評価が難しくなる．

- ✧ **目標値との比較**： 前後比較が難しい場合は，過去の情報等を参照したうえで，あらかじめ設定した目標値と比較することで，リスク最小化活動の成否を評価する．リスク最小化活動実施後の値が，過去の事例から期待される頻度を大きく上回るようなら問題であるし，そうでなければ当面は問題なしとして通常の監視を継続することになるだろう．

いずれの比較を行うにせよ，通常の薬剤疫学研究と同様に，種々の注意が必要である．特に自発報告を情報源としてこうした評価を試みる場合には，特別な注意が必要であることを忘れてはならない．例えば EMA のガイダンスでは，自発報告による評価が可能かもしれない「かなり特殊な状況」の条件として，当該製品での当該有害事象の発生が稀であり，対象となる患者集団での発生頻度が無視できるほど小さく，かつ治療と有害事象との間に強い関連性があること，を挙げている．裏を返せば「かなり特殊な状況」を除けば，自発報告の情報を用いたリスク最小化活動の有効性評価は困難だということである．

ここで再び，ハッキリテープの事例について考えてみよう．「定期的な肝機能検査の実

施」というリスク最小化活動のアウトカム指標とは，いったいどのようなものだろうか．ハッキリテープによる治療の対象となる AD 患者における肝機能検査値の推移や，肝機能障害の発生頻度等がアウトカム指標となりうるだろう．

これらの情報を得る際にも，やはり病院の診療情報データベースが利用できるかもしれない．このリスク最小化活動が市販開始と同時に実施される場合，定期的な検査を行わなかった場合の（ただしハッキリテープ使用下での）この病院でのアウトカム指標については情報がないことになる．こうした場合，もし同じ病院での類薬に関する情報があればそれと比較することができるだろう．また，対象となる AD 患者から得られた過去の情報等から，注目している事象が通常どの程度発生しているか，あるいはどの程度以上発生すると問題と考えられるか，ある程度の線引きができる場合には，あらかじめ目標値を設定することもできるだろう．

4.4 リスク最小化活動の有効性評価の概略

以上で略述したように，プロセス指標についてはもちろん，可能であればアウトカム指標についても調査を行い，両者を総合的に評価してリスク最小化活動の有効性評価を行うことが重要である．

ある手順の遵守状況が不十分なせいでリスク最小化が実現していないようであれば，遵守状況を改善する必要があるだろう．また，遵守状況は十分なのにリスク最小化が実現していないようであれば，その最小化活動の有効性は疑わしい．こうした場合は，最小化活動の内容自体を見直す必要があるかもしれない．

こうした例からも明らかなように，リスク最小化活動の有効性評価は，たんに行いさえすればそれでよい，といったものではない．むしろ，得られた結果を様々に吟味することにより，その後のリスク最小化活動をどのように継続・修正していくかを検討することが重要なのである．より有効性の高い，そしてより効率の高いリスク最小化活動を実施するための有効性評価なのである．

以上で述べたリスク最小化活動の有効性評価の大枠を図 4-1 に示した[20].

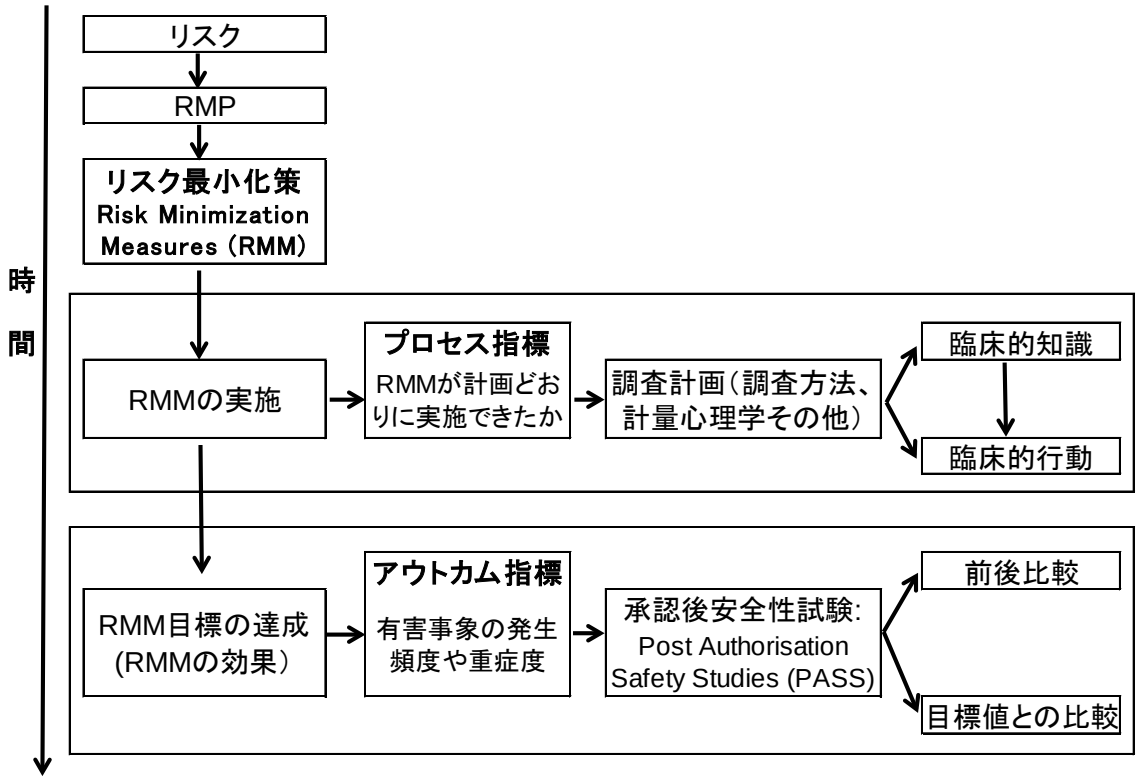

図 4-1 リスク最小化活動の有効性評価

また, これまで検討したハッキリテープでのリスク最小化活動の有効性評価の例を表 4-1 に示した.

表 4-1 ハッキリテープでのリスク最小化活動の有効性評価

リスク最小化活動	リスク最小化活動の有効性評価	
	プロセス指標の評価	アウトカム指標の評価
定期的な肝機能検査の実施	病院診療情報データベースを用いて，肝機能検査の実施の有無・頻度を調査	病院診療情報データベースを用いて，肝機能検査値の推移，肝機能障害の発生頻度を調査

4.5 日本の RMP と今後に期待すること

以上で述べたリスク最小化活動の有効性評価は，特に目新しい内容とは言えないし，日本においても既に様々な実例が報告されており[21-27]，特に実施が困難だとも思えない. しかし，その必要性がひろく認識され，適切に活用されているとは言い難い.

例えば, PMDA のホームページで公開されている「医薬品リスク管理計画指針について」

[1]によると，リスク最小化活動の有効性評価に相当する内容，すなわち「当該リスク最小化活動の実施状況及び得られた結果の評価」は追加のリスク最小化活動についてしか記載されていない．しかし，だからと言って，通常のリスク最小化活動については有効性を評価しなくてよい，ということではなく，むしろ追加の活動の必要性の評価が重要となる場合が考えられるだろう．

また， やはり PMDA のホームページで公開されている「医薬品リスク管理計画書記載事例」[2]によると，リスク最小化計画の有効性評価について，以下の記載がある．

> 販売開始後 1 年間は 1 ヵ月毎に，それ以降は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点において，資材配付状況，及び過敏症関連事象・感染症・高血圧・悪性腫瘍の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する．

この記載のうち「資材配布状況」がプロセス指標に相当し，また「過敏症関連事象・感染症・高血圧・悪性腫瘍の発現件数と販売量の推移」がアウトカム指標に相当すると考えられる．しかし，いずれについても調査方法や情報源に関する具体的な記載はなく，実質的に何を行うのか明確とは言い難い．

例えば，会社側から医療施設に配布された資材の有無や数量を確認しただけでは，それが実際に読まれたのか，理解されたのか，具体的な臨床行動に反映されているのか，実のところわからない．

また，ここで述べられている「発現件数」が自発報告から得られるデータだとしたら，それは報告件数と呼ぶべき内容であり，アウトカム指標としては信頼性に欠ける．また，販売量がそのまま曝露人口や曝露人-時間を反映しているわけではないので，こうしたデータを疫学指標の分母の代用品とすることには限界がある．このような情報に基づいて「リスク最小化策の更なる強化が必要」か否かを判断することができるのか，疑わしい場合もあるだろう．

エビデンスに欠ける，つまり根拠のない安心ほど危険なものはない．適切なタイミングで調べていれば知りえたことを，偽りの安心のなかで見逃しかねないのである．しかも，こうした検討に有用と考えられる医療情報データベースが，すでに商業用として利用可能である．さらに，こうした情報を活用するための方法論もまた，薬剤疫学という研究分野のなかで育まれてきた．製薬企業はこうした情報源と方法を大いに活用すべきである．本書の表題にもなっている科学的なリスクマネージメントは，こうした実践を経て鍛えられていくことだろう．

5. おわりに

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌に 2014 年に 3 回シリーズで緊急連載された「科学的な安全対策への転換をめざして」では，従来から行われている使用成績調査や医薬品と有害事象との因果関係評価の問題点や限界を論じ，本来どのような検討を行うべきか，そして，我々が明日からでもできることは何かが述べられている[7, 10, 28]．第 3 回で提言された「明日からでも始められる企業努力 10 か条」は，本報告書で述べてきた内容に通じるものがあるので，以下に引用する．

明日からでも始められる企業努力 10 か条「科学的な安全対策への転換をめざして」から引用[28]

1) 安全性監視方法の選択肢を増やそう
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
3) 世界を見よう：「日本は違う」は都市伝説？
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
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
6) 調査に参加する医師に調査目的を伝えよう
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
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
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
10) 費用対効果を考えよう：その調査，本当に必要ですか？

本報告書では，原理原則・あるべき論に立脚し，日本独自の RMP 様式にとらわれず，「調査の研究課題を明確にするために必要なこと」「個々の研究課題に応じた調査をデザインすること」に焦点をあてた．研究課題を明確にするためには，SS が設定された経緯を吟味する必要がある．開発段階でどのように治験データを分析するか，そして第 3 相試験で SS につながる必要なデータを収集することが重要であることが分かった. DSUR 作成段階において関係者間で SS を十分に議論しておけば，製造販売後において追加で何を添付文書に記載したいのかを考えて, 研究課題を PECO に従い計画し, 適切な PVP を計画できるであろう．

最後に，本報告書の位置づけについて述べておきたい．委員会タスクフォースの報告書（付録 D, No.3）は，CTD を参照して安全性検討事項を特定し，重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，および重要な不足情報の検討事項（課題）に対してどのようなデザインの調査・試験（研究）を計画すべきかが示されており，本報告書に類似しているが，何らかの研究を計画することが前面に出てしまっている. 実際は EU の評価報告書（EPAR）に記載されているリスク管理計画を見れば分かるとおり，通常の監視計画のみで管理可能なリスクも存在する[29]．本報告書では仮想事例を提示しながら，読み手が研究課題を意識できる構成を心がけた．本報告書でも付録 B に各種研究デザインの説明を網羅的に紹介し

たが，詳細は付録 D で紹介した報告書や教科書を参照されたい．

実際には審査当局との協議の結果，従来型の使用成績調査となってしまうかもしれないが，本報告書での考え方に基づき，開発段階で様々な可能性を審査当局や関係者と議論することが，科学的な医薬品リスク管理計画実践のために必要なことであると，我々は信じている．成川班の報告[6]，日本薬剤疫学会による RMP チェックリスト[30]，先述の有志による緊急提言[7, 10, 28]など，各方面で RMP「カイゼン」のための様々な活動が行われているが，本報告書も RMP「カイゼン」に向けた一石となれば幸いである．

6. 付録

付録 A 仮想事例アルツハイマー型認知症治療薬 TF-01「ハッキリテープ」の詳細

作用機序

アルツハイマー病の病態仮説としては，コリン仮説など複数提唱されているが，TF-01 はその一つであるグルタミン酸仮説に基づいて研究開発が行われた．グルタミン酸仮説とは，グルタミン酸受容体のサブタイプである N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えるものである．TF-01 は NMDA 受容体のイオンチャネルにおいて，生理的な神経興奮に伴う Ca^{2+}の流入は阻害せず，病態特異的な Ca^{2+}の流入を阻害することにより，グルタミン酸による神経細胞傷害やシナプティックノイズを抑制すると考えられている．

薬理試験の要約

In vitro において，TF-01 は NMDA 受容体に対して選択的で低い結合親和性，および膜電位依存的な NMDA 受容体拮抗作用を示した．TF-01 の主な代謝物である M-1 は TF-01 と同程度の NMDA 受容体拮抗作用を有することが分かった（相対効力 0.9）．なお，TF-01 は主に肝で，主に CYP3A4 によって代謝を受け，ヒトにおける主代謝物は N-酸化体（M- 1）および水酸化体（M- 2）である．M-1 は先に述べたように活性代謝物であるが，M-2 は活性を有していない．

安全性薬理試験では，一般症状・行動，中枢神経系，呼吸循環器系，自律神経系，消化器系，泌尿生殖器系，血液系に対して検討を行った結果，TF-01 は顕著な影響を及ぼさなかった．主な代謝物である M-1 は一過性に尿量および尿中 K＋排泄量を減少させたが，薬効用量で臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた．

毒性試験の要約

毒性試験では，胚・胎児発生試験を除き，いずれの試験においても無毒性量が定義可能であった．胚・胎児発生試験については，初回の試験で無毒性量が定義できなかったため，再度試験を実施した．雌マウスに溶媒又は TF-01 を 0.3，1 又は 3 mg/kg/日で妊娠 6～17 日に経口投与したところ，一般状態所見，剖検所見，体重，体重増加量又は摂餌量には，3 mg/kg/日まで投与に関連した影響は認められなかったが，胎児観察において，0.3 mg/kg/日群および 3 mg/kg/日群で，それぞれ口蓋裂並びに骨化遅延の発現頻度の増加が認められたため，無毒性量を定義できなかった．

第 1 相試験の要約

第 1 相単回投与（経皮）試験の要約

非臨床試験成績を踏まえ，TF-01 は当初経口錠剤として臨床開発が海外で先行して進めら

れることになり，第 1 相臨床薬理試験の多くでは，静脈内投与または経口投与が行われたが，単回および反復投与時（静脈内および経口投与）の薬物動態プロファイル，及び対象患者の多くが高齢であり嚥下困難な患者が存在することを考慮し，貼付剤としての開発に切り替えることとなった.

国内開発においても貼付剤の開発を行うこととし，日本人健康被験者 56 名を対象に，TF-01 4 mg，8 mg，12 mg，16 mg（合計 48 例，各用量コホートに 12 例）及びプラセボ（合計 8 例，各用量コホートに 2 例）を単回投与（24 時間貼付）した時の忍容性，安全性および薬物動態を検討することを目的として第 1 相無作為化比較試験を実施した．日本人における血漿中 TF-01 および活性代謝物 M-1 の薬物動態パラメータを下表に示す．TF-01 および M-1 ともに Cmax および $AUC_{0\text{-}24}$ は用量に依存しほぼ線形で増加した. M-1 の Cmax および $AUC_{0\text{-}24}$ はいずれの投与量においても TF-01 の約 1/3 であった．また，TF-01 および M-1 の Cmax および $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量に関わりなく変動係数が大きく，個体間差が大きいことが示唆された.

TF-01 の単回投与後（貼付剤）の薬物動態パラメータの要約

投与量	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)	Tmax 注) (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
4 mg	3.03（62.1）	58.6（67.3）	12 (8.00-12.00)	2.53 (60.1)
8 mg	5.85（58.8）	108（63.1）	12 (6.00-12.06)	2.86 (55.9)
12 mg	9.21（61.3）	180（65.1）	12 (8.00-12.00)	2.89 (61.1)
16 mg	11.5（57.3）	212（59.8）	12 (8.02-12.00)	2.31 (55.3)

各群 12 例. 平均値（変動係数%）

活性代謝物 M-1 の薬物動態パラメータの要約

投与量	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)	Tmax 注) (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
4 mg	0.99（78.1）	41.5（82.1）	16 (12.00-16.00)	6.01 (68.1)
8 mg	2.11（75.1）	85.7（88.1）	16 (8.00-16.00)	5.99 (72.3)
12 mg	3.38（88.1）	128.2（91.3）	16 (12.00-16.07)	6.01 (71.1)
16 mg	3.89（71.0）	166.1（78.3）	16 (12.08-16.08)	5.78 (65.3)

各群 12 例. 平均値（変動係数%）

Cmax：最高血漿中濃度

$AUC_{0\text{-}24}$：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

Tmax：最高血漿中濃度到達時間　　$T_{1/2}$：消失半減期

Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は幾何平均値，$T_{1/2}$ は算術平均値

注）中央値（最小値－最大値）

なお，上記の各薬物動態パラメータは，既に海外で外国人健康被験者（白人）を対象に実施された第 1 相単回試験結果と類似しており，薬物動態における人種間の違いは認められなかった.

代謝・排泄部位

非臨床試験（マウス，ラット，ウサギ及びイヌ）結果および外国人健康被験者 3 例を対象に ^{14}C-TF-01 を経口および静脈内にて単回投与を行ったマスバランス試験結果より，代謝経路および排泄部位の検討を行った結果，TF-01 は主に肝で代謝され，排泄部位は主に肝および腎であり，M-1 は主に腎から排泄されることが分かった．投与後 216 時間までに尿中及び糞中に排泄された放射能は，経口投与時ではそれぞれ 45.5%及び 46.0%であり，静脈内投与時ではそれぞれ 52.1%及び 40.1%であった.

上記の代謝部位および排泄部位の検討結果を踏まえ，肝機能低下者および腎機能低下者における TF-01 および活性代謝物 M-1 の薬物動態の評価が必要と考えられたため，外国人被験者を対象にした臨床薬理試験が実施された．また，TF-01 が主に CYP3A4 で代謝されることからその阻害剤との併用投与時の薬物動態を調べるために，エリスロマイシンおよびフルコナゾールとの相互作用試験も実施された．加えて，TF-01 とは作用機序を異にするドネペジルとの併用も想定されることから，ドネペジルとの薬物相互作用を検討するための試験も計画された.

肝機能障害患者

外国人肝機能低下者試験では，肝機能が正常な被験者 12 例，軽度及び中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）の肝機能障害を有する被験者各 12 例に TF-01 8 mg を単回経口投与したところ，軽度肝機能障害および中等度肝機能障害では肝機能正常に比べ，血漿中 TF-01 の Cmax の比（%）およびその 90%信頼区間は，それぞれ 90.3 (62.1～131.3)，118.5 (81.5～172.4)であり，$AUC_{0\text{-}24}$ の比（90%信頼区間）は，それぞれ 92.5 (62.5～137.1)，124.0 (83.7～183.8)であった. 活性代謝物 M-1 の Cmax および $AUC_{0\text{-}24}$ の比も同程度であった. なお，重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない.

腎機能障害患者

外国人腎機能低下者試験では，腎機能が正常（クレアチニンクリアランス Ccr>80，Cockcroft & Gault の式により算出）な被験者 8 例，軽度腎機障害（50≦Ccr≦80），中等度腎機能障害（30≦Ccr＜50）及び高度腎機能障害（5≦Ccr＜30）を有する被験者各 8 例に TF-01 8 mg を単回経口投与したところ，軽度腎機能障害，中等度腎機能障害，および高度腎機能障害では腎機能正常に比べ，TF-01 の Cmax および $AUC_{0\text{-}24}$ の比（%）は，ほぼ

100 であったが，活性代謝物 M-1 では，Cmax の比（90%信頼区間）はそれぞれ 120.5 (80.8～179.9)，147.5 (98.8～220.1)，180.4 (120.9～269.3)であり，$AUC_{0\text{-}24}$ の比（90%信頼区間）は，それぞれ 130.4 (85.8～198.1)，160.9 (105.8～244.5)，207.4 (136.5～315.2)と中等度腎機能障害および高度腎機能障害では曝露量の増加が認められた（図 A- 1 参照，左: Stripchart，右箱ひげ図）．

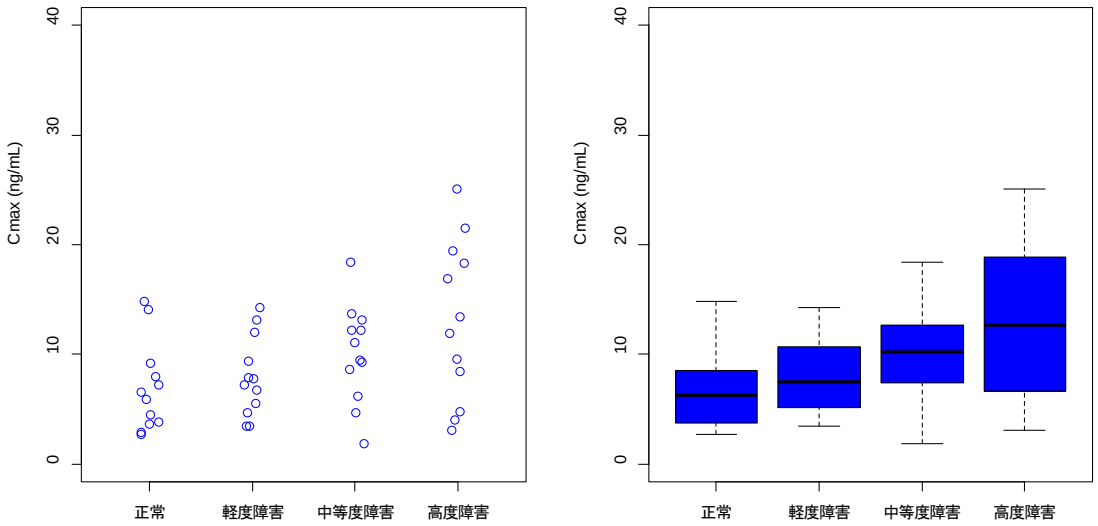

図 A- 1 腎機能障害別活性代謝物 M1 の Cmax（左: Stripchart，右箱ひげ図）

薬物相互作用

エリスロマイシンおよびフルコナゾールとの相互作用試験（クロスオーバー試験；各試験 12 例）の結果，TF-01 8 mg 単回経口投与時の血漿中 TF-01 の曝露量は，エリスロマイシン併用時（500 mg 7 日間反復経口投与）ではエリスロマイシン非併用時（エリスロマイシンのプラセボ 7 日間反復経口投与）に比べて，Cmax は 1.4 倍，$AUC_{0\text{-}24}$ は 1.8 倍と増加した．フルコナゾールとの併用（7 日間反復経口投与）ではフルコナゾール非併用時に比べて Cmax は約 1.3 倍，$AUC_{0\text{-}24}$ は約 1.6 倍であった．

ドネペジルとの相互作用試験（12 例）の結果，ドネペジル併用による TF-01 の薬物動態パラメータに影響は認められなかった．また TF-01 併用によるドネペジルの薬物動態パラメータにも影響は認められなかった．

高齢者

TF-01 の対象が主に高齢者であることに鑑み，日本人の健康高齢男性 24 例 (65～81 歳) および健康若年男性 24 例（18～36 歳）を対象に，TF-01 4 mg，8 mg，12 mg を空腹時に単回投与（24 時間貼付，各群高齢者 8 例，若年者 8 例）し，血漿中濃度の経時推移を検

討した．その結果，いずれの用量においても TF-01 の薬物動態パラメータには高齢者と若年者の間で有意な差は認められなかったが，活性代謝物 M-1 では，8 mg および 12 mg 投与群で，終末相から求めた消失速度定数 kel で有意差が認められ，高齢者における $T_{1/2}$ は若年者よりも長く，これは加齢に伴うクリアランスの低下によるものと考えられた．kel 以外の薬物動態パラメータには有意差は認められなかった．このため，M-1 の薬物動態における加齢の影響は小さいと考えられた．

第 1 相反復投与（経皮）試験の要約

日本人健康被験者 48 名を対象に，TF-01 8 mg, 12 mg，16 mg およびプラセボを 28 日間反復投与（24 時間毎に貼付）した時の忍容性，安全性および薬物動態を検討することを目的として第 1 相無作為化並行群間比較試験を実施した（各群 12 例）．血漿中 TF-01 の $AUC_{0\text{-}24}$ から算出した第 1 日目と第 14 日目の累積係数（Rac）の平均値（変動係数）は，TF-01 8 mg 群, 12 mg 群，16 mg 群で，1.28（32%）1.31（35%）1.38（33%）であった．M-1 の Rac はそれぞれ 1.32（28%）1.36（35%）1.47（31%）であった．

本試験における因果関係を問わない有害事象は，適用部位そう痒感がプラセボ群，8 mg 群, 16 mg 群で各 1 例, 適用部位紅斑が 8 mg 群, 12 mg 群で各 1 例, 適用部位反応が 16 mg で 1 例，鼻咽頭炎がプラセボ群および 12 mg 群で各 1 例，悪心が 12 mg 群および 16 mg 群で各 1 例，浮動性めまいが 8 mg 群で 1 例，頭痛が 16 mg 群で 1 例に認められた．適用部位そう痒感，適用部位紅斑，適用部位反応，浮動性めまい及び頭痛は因果関係が否定されなかった．また，図 A- 2, 図 A- 3 に示すとおり，12 mg 群で 1 例に ALT および AST の正常値上限（upper limit of normal range: ULN）の 2 倍を超える一過性の増加が認められ，8 日後に投与中止後軽快した．なお，総ビリルビンの増加を伴わなかったため，薬剤誘発性肝障害の検出に用いられる Hy's Law case には該当しなかった．

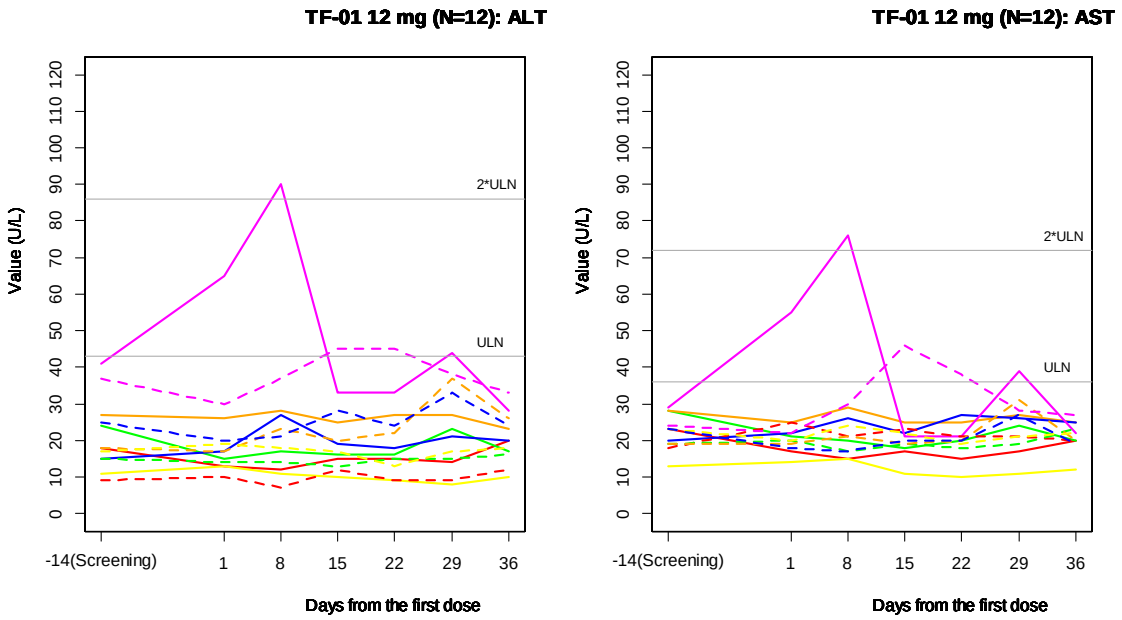

図 A- 2 TF-01 12 mg 群における被験者別 ALT および AST 経時推移（スパゲティプロット）

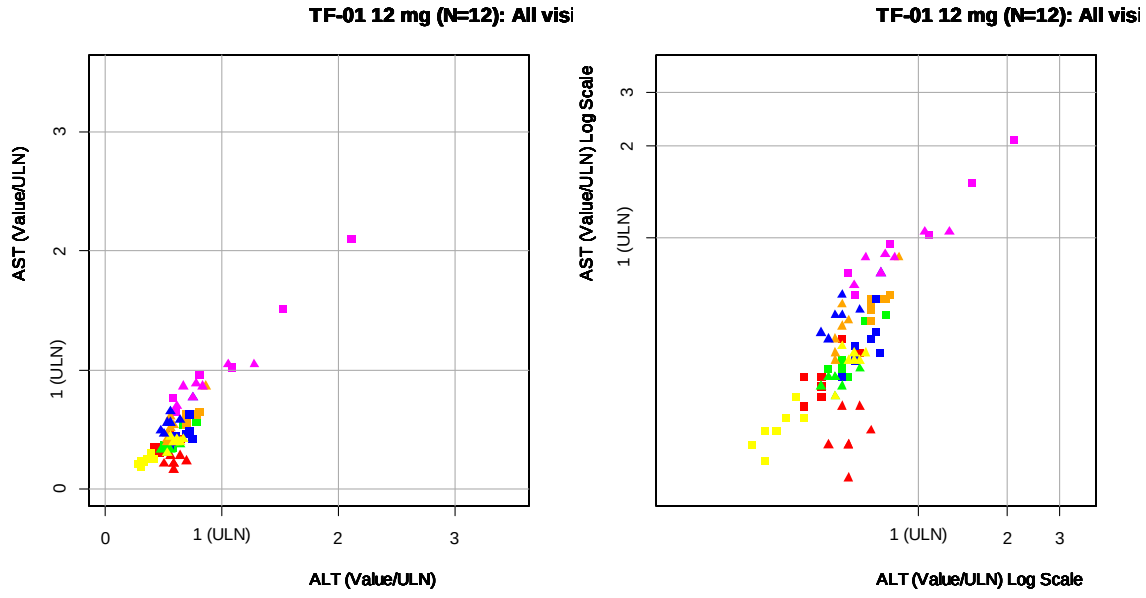

図 A- 3 TF-01 12 mg 群における ALT および AST の分布（散布図）

集団としての ALT, AST の経時推移を箱ひげ図で検討したところ, 図 A- 4 に示すとおり, 特に変化は認められなかった.

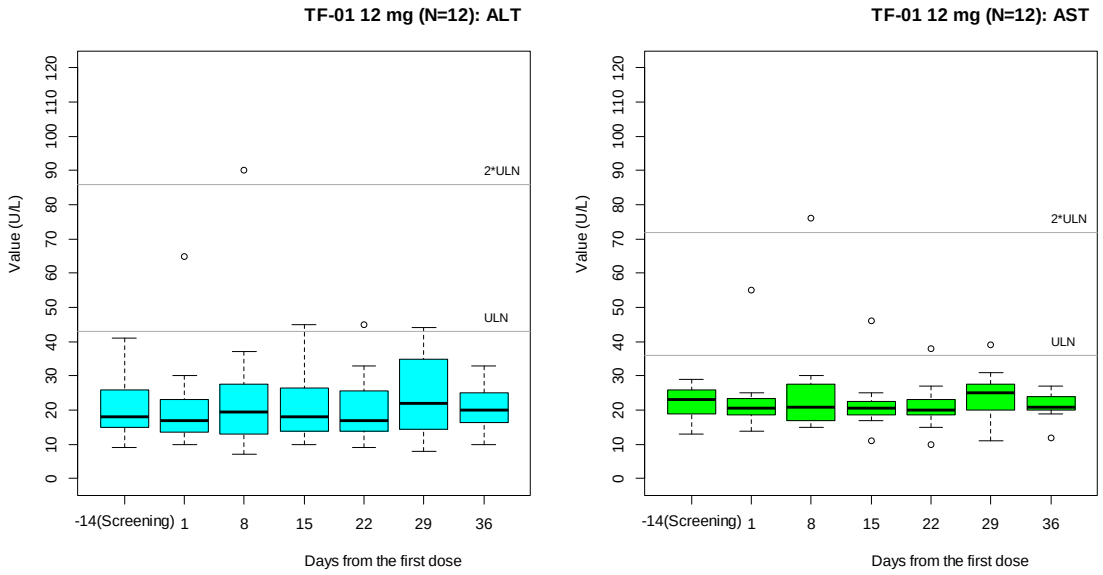

図 A- 4 TF-01 12 mg 群における ALT および AST 経時推移（箱ひげ図）

第 2 相試験の要約

貼付剤による国内反復投与試験第 1 相試験成績および日本人高齢者を対象とした第 1 相試験結果より，TF-01 の良好な忍容性が確認されたため，国内前期第 2 相試験を中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 60 例を対象に TF-01 12 mg（4 mg/日, 8 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後，12 mg/日を 10 週間投与：計 12 週間投与）又は 16 mg（4 mg/日，8 mg/日，12 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後， 16 mg/日を 9 週間投与：計 12 週間投与）を 12 週間投与する無作為化二重盲検比較（用量探索）試験を実施した．その結果，主要評価項目である簡易認知機能検査 MMSE のベースラインからの変化量および全般的臨床症状評価 CIBIC plus-J ともに改善傾向を示し，また良好な忍容性が認められたことから，後期第 2 相用量設定試験を実施することとなった．

後期第 2 相用量設定試験では，中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 270 例（各群 90 例）を対象に TF-01 12 mg（4 mg/日, 8 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後，12 mg/日を 22 週間投与：計 24 週間投与）又は 16 mg（4 mg/日，8 mg/日，12 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後， 16 mg/日を 21 週間投与：計 24 週間投与），もしくはプラセボを 24 週間投与する無作為化二重盲検比較（用量探索）試験を実施した．その結果，主要評価項目である投与 24 週後の認知機能評価スコア（SIB-J）のベースラインからの変化量および全般的臨床症状評価 CIBIC plus-J は，それぞれプラセボ群に対して，TF-01 12 mg 群および 16 mg 群でスコア低下の抑制および改善が見られ，統計学的に有意であった（$p<0.001$）．しかしながら，TF-01 12 mg 群および 16 mg 群の間では SIB-J スコアの変化量の差は小さく，スコア低下の抑制作用に飽和が認められた．

安全性の結果では，死亡例は認められなかった．投与中止は 30 例（プラセボ群 9 例, TF-01

12 mg 群 11 例，TF-01 16 mg 群 10 例）に認められ，主な投与中止理由は，有害事象発現 14 例（プラセボ群 4 例，TF-01 12 mg 群 5 例，TF-01 16 mg 群 5 例），同意撤回 8 例（プラセボ群 2 例，TF-01 12 mg 群 3 例，TF-01 16 mg 群 2 例）であった．因果関係を問わない有害事象発現割合は，プラセボ群で 66.7%であったのに対し，TF-01 12 mg 群および 16 mg 群では，それぞれ 77.8%，83.3%と用量反応性が認められた．いずれかの群で 5%以上に認められた因果関係を問わない有害事象（MedDRA 基本語）として，有害事象発現割合の降順に，適用部位反応，適用部位発疹，適用部位紅斑，適用部位そう痒感，鼻咽頭炎，上気道感染，便秘，転倒，肝機能異常，不眠症，頭痛，浮動性めまい，挫傷，悪心，血中クレアチンフォスフォキナーゼ増加，尿路感染が認められた．適用部位における有害事象はすべて因果関係ありとされたが，用量反応性は認められなかった（図 A- 5）．浮動性めまい[プラセボ群 3.3%（3 例），TF-01 12 mg 群 6.7%（6 例），TF-01 16 mg 11.1%（10 例）]で頭痛[プラセボ群 4.4%（4 例），TF-01 12 mg 群 7.8%（7 例），TF-01 16 mg 12.2%（11 例）]では用量反応性が窺えた（図 A- 6）．肝機能異常がプラセボ群で 5.6%（5 例），TF-01 12 mg 群及び TF-01 16 mg 群ではそれぞれ 15.6%（14 例），14.4%（13 例）の患者に認められた（図 A- 6）．このうち，TF-01 12 mg 群では 1 例に黄疸を伴う中等度の肝機能異常が認められた．また TF-01 16 mg 群では 1 例で ALT，AST がともに正常値上限の 3.1 倍，3.5 倍となる一過性の上昇を認めた．

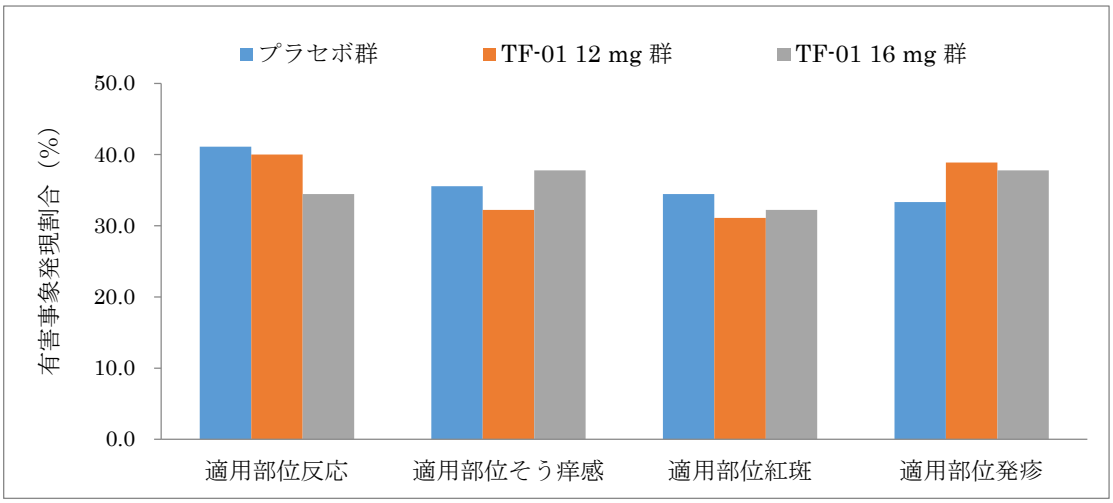

図 A- 5 因果関係を問わない有害事象発現割合（適用部位の有害事象）

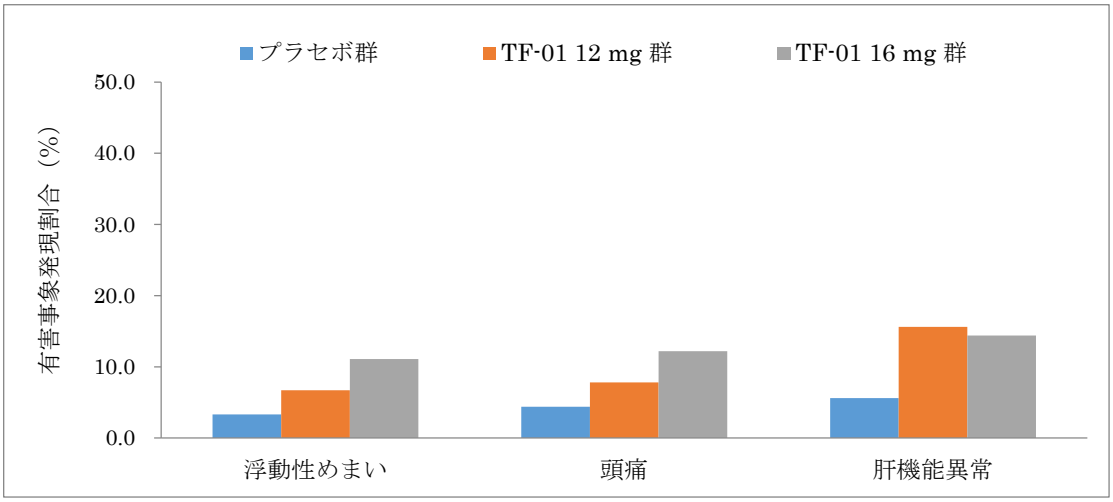

図 A- 6 因果関係を問わない有害事象発現割合（浮動性めまい，頭痛，肝機能異常）

有害事象の発現時期について期間別有害事象発現割合の集計表により検討した結果，適用部位の有害事象（適用部位反応，適用部位そう痒感，適用部位紅斑，適用部位発疹），悪心，食欲不振，浮動性めまい及び頭痛は投与初期に発現する傾向が示唆された．有害事象の持続性および反復性を下図図 A- 7 のような有害事象プロットを用いて検討したところ，適用部位の有害事象は繰り返し発現する傾向がみられた（なお，適用部位の有害事象が認められた場合は，貼付部位が変更されている）．

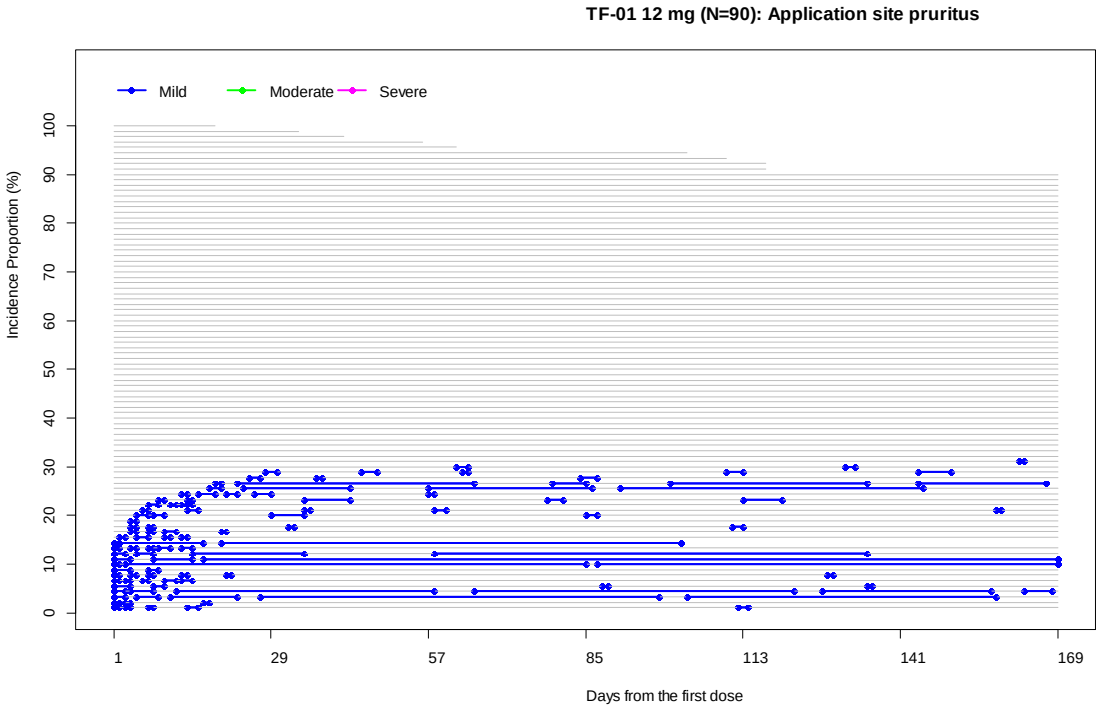

図 A- 7 TF-01 12 mg 群における因果関係を問わない適用部位紅斑発現状況

[イベントプロット]

図 A- 7 は, TF-01 12 mg 群 90 例における因果関係を問わない適用部位紅斑の症例別の発現状況が把握できるように作成されたものである. 図中の点（全事象が軽度であったため青色の点）は適用部位紅斑の発現日と消失日を示しており, それらを結んだ線分（全事象が軽度であったため青色の線）は有害事象の持続期間を示している. このイベントプロットは有害事象を発現した症例を初発時期によって昇順にソートして縦軸の下から上に向かって並べている. また有害事象を発現していない症例（上図の青色の点のない症例）については治験下にある期間で降順にソートして縦軸の下から上に向かって並べている. 縦軸は Kaplan-Meier 法による累積発現割合ではないが, 初発時期の大まかな把握が可能である. また, 有害事象が持続する期間および重症度も一目で理解可能であり有用と思われる. 灰色の線は各症例が治験下にある期間を示し, TF-01 12 mg 群 90 例に対して等間隔で描かれている. 図中の灰色の線が 169 日まで達していない症例は, 治験を中止したことを意味している. 図中の下側に示す適用部位紅斑を発現した症例のうち, 灰色線が 169 日まで達していないものが 2 例認められるが, この 2 例は適用部位紅斑発現後, 102 日目, 167 日目に投与を中止したからである.

重篤な有害事象は 9 例にみられた[プラセボ群 3 例（肺炎 1 例, 転倒 1 例, 大腿骨頚部骨折 1 例), TF-01 12 mg 群 4 例（肺炎 2 例, 転倒 1 例, 脳梗塞 1 例), TF-01 16 mg 群 2 例（高血圧クリーゼ 1 例, 誤嚥性肺炎 1 例）]. このうち, TF-01 12 mg 群でみられた転倒 1 例は治験責任医師より因果関係が否定されなかった. 重篤な有害事象以外で投与中止に至った症例は, プラセボ群 1 例(活動性低下 1 例), TF-01 12 mg 群 1 例(浮動性めまい 1 例), TF-01 16 mg 群 3 例（無力症 1 例, 易興奮性 1 例, 意識消失 1 例）であった.

臨床検査値異常については, 有害事象として肝機能異常および血中 CK 増加が認められているが, ALT や AST 等の肝機能検査および CK はいずれも一過性の増加で, 投与群別に分布の経時推移を検討したところ, 特に集団としての変化は認めれらなかった.

ECG については, TF-01 12 mg 群で 1 例 QT 延長（ベースラインから 30 msec の延長）が一過性に認められたが, 因果関係は否定された. 投与群間で QTc やその他の検討したパラメータを比較したところ有意な変化は認められなかった（表 A- 1).

表 A- 1　QT 延長に関するダッシュボード型要約表

		プラセボ	TF-01 12 mg	TF-01 16 mg
		N=90	N=90	N=90
平均変化				
QTc　msec				
ベースライン平均		403.5	401.5	402.5
平均変化 [a]		0.8	0.9	0.9
シフトテーブル [b]				
QT_C >30 msec[a]	N	0	1(1.1%)	0

a 最も悪い治療中の値に基づく

b ベースライン値が正常範囲内の被験者に基づく

有効性（主要評価項目および副次評価項目）は 12mg 群と 16mg 群とで差は見られず，一方安全性では用量依存性が認められたため，TF-01 12 mg を第 3 相試験の用量として設定することとした．

国内第 3 相試験の要約

国内第 3 相比較試験（単剤投与）の要約

国内第 3 相比較試験として，中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 360 例（各群 180 例）を対象に TF-01 12 mg（4 mg/日, 8 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後，12 mg/日を 22 週間投与 : 計 24 週間投与）又はプラセボを 24 週間投与する無作為化二重盲検比較試験を実施した．その結果，主要評価項目である投与 24 週後の認知機能評価スコア（SIB-J）のベースラインからの変化量および全般的臨床症状評価 CIBIC plus-J のそれぞれについて，TF-01 12 mg 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な有効性を示した（$p<0.001$）．

安全性の結果では，死亡例は TF-01 12 mg 群で 1 例認められた（投与後 115 日目に脳底動脈閉塞により死亡．因果関係は否定）．投与中止は 38 例（プラセボ群 15 例，TF-01 12 mg 群 23 例に認められ，主な投与中止理由は，有害事象発現 20 例（プラセボ群 8 例，TF-01 12 mg 群 12 例），同意撤回 12 例（プラセボ群 6 例，TF-01 12 mg 群 6 例）であった．

因果関係を問わない有害事象発現割合は，プラセボ群で 67.8%，TF-01 12 mg 群で 82.8%であった．いずれかの群で 5%以上に認められた因果関係を問わない有害事象（MedDRA 基本語）を表 A- 2 に示す． TF-01 12 mg 群で認められた主な因果関係を問わない有害事象（発現割合 10%以上）は，適用部位発疹，適用部位反応，適用部位紅斑，適用部位そう痒感，鼻咽頭炎，上気道感染，悪心，浮動性めまい，食欲不振，転倒，肝機能異常であった．多くの有害事象は軽度であった．

表 A- 2 主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 5%以上認められた有害事象）

有害事象 （MedDRA J 9.1 基本語）	プラセボ群 N=180	TF-01 12 mg 群 N=180
全有害事象	122 (67.8)	149 (82.8)
適用部位発疹	71 (39.4)	77 (42.8)
適用部位反応	67 (37.2)	68 (37.8)
適用部位紅斑	57 (31.7)	64 (35.6)
適用部位そう痒感	53 (29.4)	59 (32.8)
鼻咽頭炎	46 (25.6)	37 (20.6)
上気道感染	27 (15)	32 (17.8)
悪心	10 (5.6)	24 (13.3)
浮動性めまい	6 (3.3)	20 (11.1)
食欲不振	7 (3.9)	20 (11.1)
転倒	43 (23.9)	18 (10.0)
肝機能異常	12 (6.7)	18 (10.0)
頭痛	5 (2.8)	14 (7.8)
背部痛	13 (7.2)	14 (7.8)
脱水	4 (2.2)	14 (7.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.8)	13 (7.2)
不眠症	16 (8.9)	12 (6.7)
挫傷	12 (6.7)	12 (6.7)
尿路感染症	7 (3.9)	12 (6.7)
関節炎	3 (1.7)	12 (6.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (5.6)	11 (6.1)
末梢性浮腫	5 (2.8)	11 (6.1)
嘔吐	6 (3.3)	11 (6.1)
便秘	17 (9.4)	8 (4.4)
体重減少	12 (6.7)	2 (1.1)

例数（%）

TF-01 12 mg 群で 5%以上に認められた因果関係を問わない有害事象について，プラセボ群に比較して統計学的に有意に多く認められた有害事象（リスク比の 95%信頼区間の下限が 1 を超えるもの）は，関節炎，脱水，浮動性めまい，食欲不振，頭痛および悪心であった（図 A- 8 Forest plot 参照）.

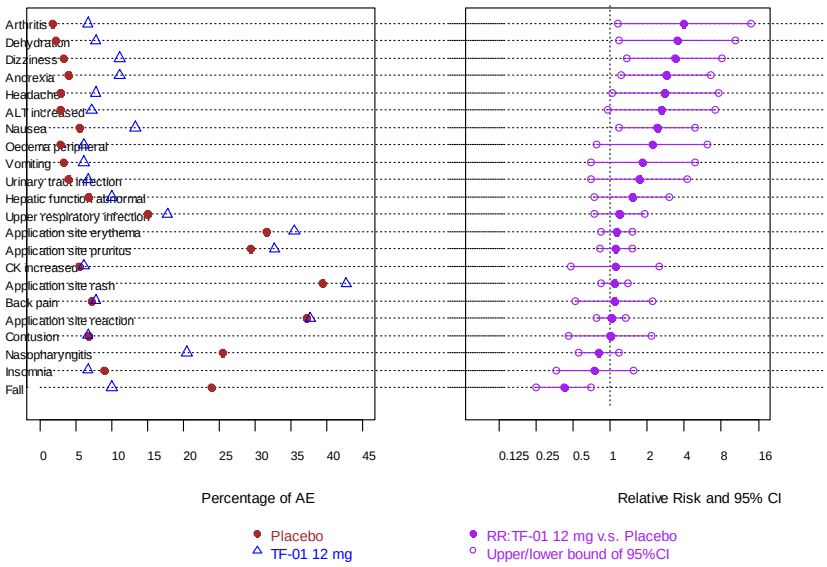

図 A- 8 TF-01 12 mg 群で 5%以上に認められた因果関係を問わない有害事象のプラセボ群との比較（Forest plot）

[Forest plot]

Forest plot は，メタ・アナリシスで汎用されているが，有害事象発現割合の群間比較においても有用である．上記の例では，右側のパネルで有害事象の発現が TF-01 に起因するものであるがどうかを評価するために，疫学で因果推論を行う際に用いられるリスク比（RR）を横軸にとった．薬剤によるリスクの増分を評価したい場合は，リスク差を縦軸にとることも有用であると考える．グラフ作成プログラムは CTSpedia.org で入手可能である（第 2 章コラム参照）．

重篤な有害事象は 12 例にみられた[プラセボ群 5 例（肺炎 2 例，転倒 1 例，大腿骨頚部骨折 1 例，心筋梗塞 1 例），TF-01 12 mg 群 7 例（肺炎 3 例，不安定狭心症による入院 1 例，脳梗塞 1 例，誤嚥性肺炎 1 例，転倒 1 例）]．このうち，プラセボ群および TF-01 12 mg 群でみられた転倒各 1 例は治験責任医師より因果関係が否定されなかった．重篤な有害事象以外で投与中止に至った症例は，プラセボ群 3 例（嚥下障害 1 例，失禁 1 例，低血圧 1 例），TF-01 12 mg 群 5 例（浮動性めまい 1 例，意識消失 1 例，易興奮性 1 例，失禁 1 例，排尿困難 1 例，）であった．

臨床検査値異常については，有害事象として ALT，AST，ALP および血中 CK の一過性の増加が認められているが，投与群別に分布の経時推移を検討したところ，特に集団としての変化は認めれらなかった．しかしながら，TF-01 12 mg 群 3 例で，ALT および AST がともに正常値上限の 3 倍以上の増加が一過性にみられたが，Hy's Law case には該当しなかった．

ECG については，プラセボ群で 1 例 QT 延長（ベースラインから 35 msec の延長）が認

められた．TF-01 12 mg 群で徐脈が 1 例に認められたが，症状は伴わず，老化によるものとされ因果関係は否定された．投与群間で ECG パラメータを比較したところ有意な変化は認められなかった．

国内第 3 相長期安全性試験の要約

TF-01 長期投与時の安全性を評価することを目的として，中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 302 例を対象に TF-01 12 mg（4 mg/日, 8 mg/日をそれぞれ 1 週間投与後，12 mg/日を 50 週間投与：計 52 週間投与）を 52 週間投与するオープン試験を実施した．ドネペジルによる治療を受けている患者への併用投与も可能とし，ドネペジル継続治療例が 122 例組入れられた．

死亡例は 2 例認められた．1 例は心不全により死亡（投与後 213 日，因果関係は否定），もう 1 例は膵癌により死亡（投与後 3150 日目，因果関係は否定）．中止例 64 例[単剤投与群 35 例（19.4%），ドネペジル併用群 29 例（23.8%）]で，主な投与中止理由は，その他（介護施設への入所・来院困難等）21 例（単剤投与群 8 例，ドネペジル併用群 13 例），有害事象 20 例（単剤投与群 11 例，ドネペジル併用群 9 例），同意撤回 13 例（単剤投与群 5 例，ドネペジル併用群 8 例）であった．

因果関係を問わない有害事象発現割合は，単剤投与群 87.8%，ドネペジル併用群 92.6%で 82.8%であった．いずれかの群で 5%以上に認められた因果関係を問わない有害事象（MedDRA 基本語）を表 A- 3 に示す．いずれかの群で 10%以上に認められた主な因果関係を問わない有害事象は，適用部位発疹，適用部位紅斑，適用部位反応，適用部位そう痒感，鼻咽頭炎，上気道感染，肝機能異常，転倒，食欲不振，悪心，尿路感染症および下痢であった．多くの有害事象は軽度であった．

表 A- 3 主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 5%以上認められた有害事象）

有害事象 （MedDRA J 9.1 基本語）	単剤投与群 N=180	ドネペジル併用群 N=122
全有害事象	158 (87.8)	113 (92.6)
適用部位発疹	69 (38.3)	51 (41.8)
適用部位紅斑	66 (36.7)	43 (35.2)
適用部位反応	58 (32.2)	45 (36.9)
適用部位そう痒感	50 (27.8)	30 (24.6)
鼻咽頭炎	43 (23.9)	33 (27.0)
上気道感染	28 (15.6)	20 (16.4)
肝機能異常	23 (12.8)	21 (17.2)
転倒	22 (12.2)	14 (11.5)
脱水	17 (9.4)	9 (7.4)

食欲不振	15 (8.3)	13 (10.7)
浮動性めまい	14 (7.8)	10 (8.2)
関節炎	13 (7.2)	8 (6.6)
悪心	12 (6.7)	17 (13.9)
末梢性浮腫	12 (6.7)	8 (6.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12 (6.7)	5 (4.1)
便秘	11 (6.1)	9 (7.4)
頭痛	11 (6.1)	8 (6.6)
尿路感染症	11 (6.1)	13 (10.7)
背部痛	11 (6.1)	5 (4.1)
振戦	10 (5.6)	10 (8.2)
嘔吐	9 (5.0)	12 (9.8)
下痢	9 (5.0)	14 (11.5)
不眠症	7 (3.9)	7 (5.7)
腹痛	7 (3.9)	8 (6.6)
挫傷	6 (3.3)	8 (6.6)
激越	6 (3.3)	7 (5.7)
倦怠感	3 (1.7)	10 (8.2)

例数（%）

いずれかの群で 5%以上に認められた因果関係を問わない有害事象について，単剤投与群に比較してドネペジル併用群で統計学的に有意に多く認められた有害事象（リスク比の95%信頼区間の下限が 1 を超えるもの）は，悪心 2.09 (1.04, 4.22)，下痢 2.30 (1.03, 5.13)，倦怠感 4.92 (1.38, 17.5)であった．

重篤な有害事象は 16 例にみられた[単剤投与群 9 例（肺炎 3 例, 転倒 2 例, 心筋梗塞 1 例，胃癌 1 例，誤嚥性肺炎 1 例，大腿骨頚部骨折 1 例），ドネペジル併用群 7 例（肺炎 3 例，クモ膜下出血 1 例，脳梗塞 1 例，転倒 1 例，腎不全 1 例）]．このうち，単剤投与群の転倒 1 例およびドネペジル併用群の腎不全 1 例は治験責任医師より因果関係が否定されなかった．重篤な有害事象以外で投与中止に至った症例は，単剤投与群 2 例（浮動性めまい 1 例，激越 1 例），ドネペジル併用群 2 例（振戦 1 例，倦怠感 1 例）であった．

臨床検査値異常については，有害事象として ALT，AST，ALP，血中 CK，血中総コレステロール，血中トリグリセリドの一過性の増加が認められているが，投与群別に分布の経時推移を検討したところ，特に集団としての変化は認められなかった．しかしながら，単剤投与群で 2 例およびドネペジル併用群で 2 例に, ALT および AST がともに正常値上限の 3 倍以上の一過性の増加がみられたが，Hy's Law case には該当しなかった．

ECG については，ドネペジル併用群で QT 延長（ベースラインから 35 msec の延長）が 1 例に認められたが，因果関係は否定された．なお，投与群間で ECG パラメータを比較し

たところ有意な変化は認められなかった.

国内臨床試験の併合解析

国内第 2 相試験の TF-01 12 mg 群 90 例（24 週投与），国内第 3 相試験の TF-01 12 mg 群 180 例（24 週投与）および国内第 3 相長期安全性試験の TF-01 12 mg 単剤投与群 180 例（52 週投与）を併合し，TF-01 12 mg が投与された 450 例の有害事象を解析した.

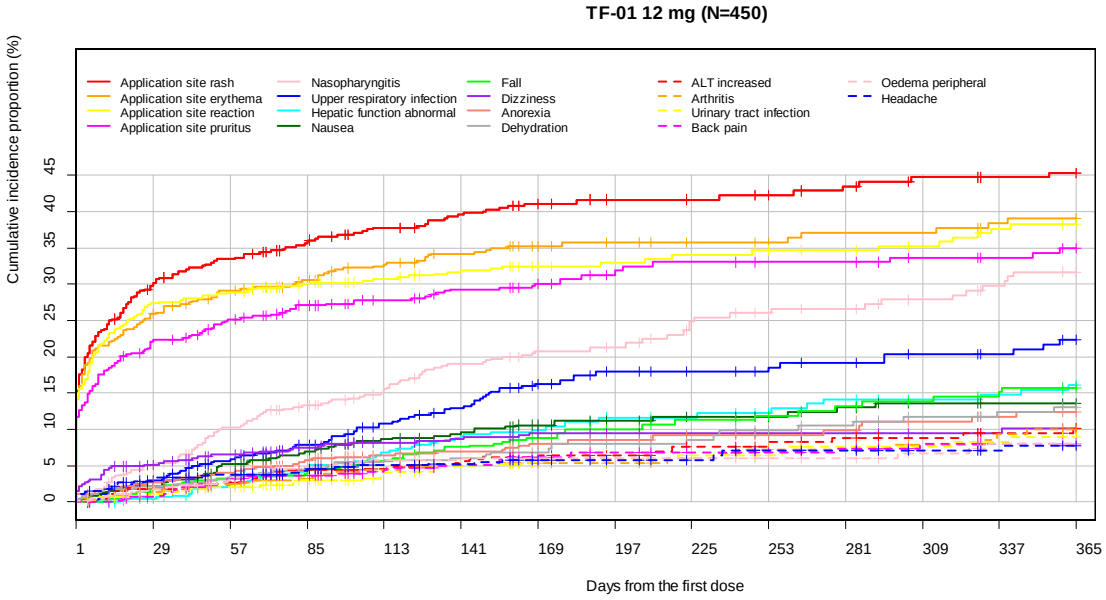

図 A- 9 国内第 2 相および第 3 相試験における TF-01 12 mg 投与で 6%以上に認められた因果関係を問わない有害事象の初発発現時期（Kaplan-Meier plot）

有害事象の初発時期を検討するために，期間別有害事象発現割合の集計表を作成するとともに，Kaplan-Meier 法を用いた累積発現割合（%）を図示し評価を行った．その結果，適用部位の有害事象（適用部位発疹，適用部位紅斑，適用部位反応，適用部位そう痒感）および浮動性めまいが投与初期に発現する傾向がみられた．また，鼻咽頭炎，上気道感染，肝機能障害は試験期間に亘り，一定して発現する傾向が認められた（図 A- 10）．年齢および性別による有害事象発現状況を検討したところ，特に大きな違いは認められなかった.

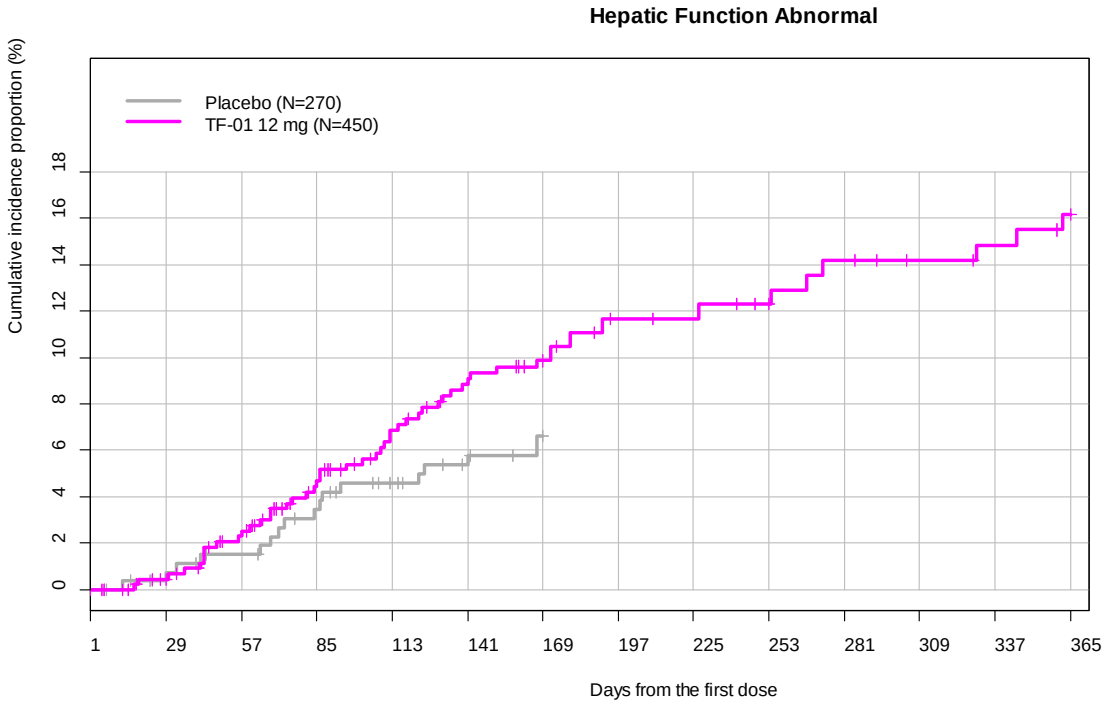

図 A- 10 国内第 2 相および第 3 相プラセボ対象比較試験（単剤治療群のみ）における肝機能異常の初発時期（Kaplan-Meier plot）

腎機能障害患者を対象とした，外国第 1 相臨床薬理試験の結果，中等度および高度腎機能障害患者では，活性代謝物 M1 の曝露量が増大することが示されていることから，ベースライン時のクレアチニンクリアランス（Cockcroft & Gault の式により算出）の値別に有害事象の発現状況の検討を試みたが，中等度および高度腎機能障害患者数は，35 例および 7 例と少なく，十分な検討が出来なかった．

国内および外国臨床試験の併合解析

国内第 2 相試験の TF-01 12 mg 群 90 例（24 週投与），国内第 3 相試験の TF-01 12 mg 群 180 例（24 週投与）および国内第 3 相長期安全性試験の TF-01 12 mg 単剤投与群（52 週投与）180 例および TF-01 12 mg＋ドネペジルとの併用投与群（52 週投与）122 例を併合した日本人 572 例（12mg 群），270 例（プラセボ群）に加えて，外国第 3 相比較試験の TF-01 12 mg 単剤投与群 406 例，プラセボ群 203 例（52 週投与），外国第 3 相比較試験（長期単剤投与）の TF-01 12 mg 単剤投与群 461 例，プラセボ群 230 例（104 週投与），外国第 3 相比較試験（長期併用投与）の TF-01 12 mg＋ドネペジル併用投与群 335 例，プラセボ＋ドネペジル群 168 例（104 週投与）を併合した外国人 1202 例（12mg 群），601 例（プラセボ群）を合わせて有害事象の発現状況を解析した．その結果，主な因果関係を問わない有害事象は，国内臨床試験の併合解析結果とほぼ同様であった．

肝機能異常は 12%の症例に認められ, ほとんどが軽度であったが, 外国臨床試験において, Hy's Law case には該当しないものの ALT および AST が正常値上限の 3 倍以上で, かつ総ビリルビンが正常上限値の 1.75 倍を示した症例がいたことから，ALT および AST が正常上限値の 3 倍以上を重篤な肝機能障害に含めて集計を行った．その結果，1.5%（26 例）の患者が重篤であった（表 A- 4）．重篤な肝機能障害も，肝機能障害全般と同じく，投与期間に亘り発現しており，特に好発時期の存在は認められなかった（表 A- 5）．年齢および性別による有害事象発現状況を検討したところ，特に大きな違いは認められなかった．

表 A- 4 肝機能障害に関するダッシュボード型要約表

	国内臨床試験		外国臨床試験		国内および外国臨床試験	
投与群*	P	12mg	P	12mg	P	12mg
N	270	572	601	1202	871	1774
Hy' Law case AST または ALT>3×ULN + TBL>2×ULN	0	0	0	0	0	0
重篤な肝機能障害 （ALT または AST 3×ULN 含む）	2 (0.7%)	8 (1.4%)	5 (0.8%)	18 (1.5%)	7 (0.8%)	26 (1.5%)

* P：プラセボ群，12mg：TF-01 12mg 投与群

表 A- 5 肝機能障害発現までの時間（国内臨床試験データ）

発現までの期間（週）	<2	2-<4	4-<6	6-<8	8-<10	10-12
number at risk	572	548	500	288	277	260
肝機能障害	17 (3.0%)	18 (3.3%)	15 (3.0%)	7 (2.4%)	6 (2.2%)	5 (1.9%)
重篤な肝機能障害 （ALT または AST 3×ULN 含む）	2 (0.3%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0

QT 延長に関しては，外国臨床試験で重大な有害事象として，torsades de pointes(TdP)が 1 例（ドネペジル併用群で 1 例）が認められた．そこで，伝導障害系有害事象をまとめたところ，QT 延長 4 例（国内 2 例），TdP 1 例（外国），徐脈 2 例（国内 1 例），心室細動 1 例（外国），房室ブロック 1 例（外国）であった（表 A- 6）．このうち，外国で認められた QT 延長 1 例は因果関係が否定されなかった．

表 A- 6　トルサード　ド　ポアン（TdP）に関するダッシュボード型要約表

	国内臨床試験		外国臨床試験		国内および外国臨床試験	
投与群*	P	12mg	P	12mg	P	12mg
N	270	572	601	1202	871	1774
TdP	0	0	0	1(0.08%)	0	1(0.06%)
伝導障害関連有害事象	1(0.4%)	3(0.5%)	2(0.3%)	6(0.5%)	3(0.3%)	9(0.5%)
TdP	0	0	0	1(0.08%)	0	1(0.06%)
QT 延長	1(0.4%)	2(0.3%)	2(0.3%)	2(0.2%)	3(0.3%)	4(0.2%)
徐脈	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	2(0.1%)
心室細動	0	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)
房室ブロック	0	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)

* P：プラセボ群，12mg：TF-01 12mg 投与群

腎機能障害の程度別に有害事象の発現状況を検討したところ，中等度および高度の腎障害患者における忍容性については，非合併患者の有害事象の発現割合と同程度であった．

エリスロマイシンなどの CYP3A4 阻害剤の併用による有害事象発現状況を検討したところ，非併用群に比べて主な因果関係を問わない有害事象が増加する傾向が伺えた．なお，CYP3A4 と特に強い親和性を有し，CYP3A4 を強力に阻害するリトナビルなどの HIV プロテアーゼ阻害薬は，TF-01 のすべての臨床試験において併用を禁止したため，併用経験はない．

付録 B PVP：研究手法の紹介

日本の RMP への記載方法とは別に，様々な安全性監視法や評価法があることを知り，それを場合によって使い分けられることは，医薬品の安全性管理の担当者に必須の能力である．詳細な説明は成書に譲るが，ここにいくつか選択のヒントをまとめた．

- サーベイランス

  あらかじめ計画された継続的なプロセスを介してイベントの発現数を継続的に把握するもの．積極的（active）と受動的（passive）に大きく分けられる．自発報告は受動的サーベイランスであり，通常はこれで十分である．

- ケースのみ研究デザイン case-only designs （case series）

  症例が集積されてまず行うことは case series（症例集積）である．一般的には記述的に行われるが，以下のようなデザインを適用できる場面もあるかもしれない．

  - ケース・クロスオーバーデザイン case-crossover design（case-time control design）

    crossover design に対応する case-control design の手法. 個々のケース期間（case period）について，１つ以上のそれ以前の「病前」期間が，ケースの期間にマッチした「コントロール」期間（control periods）として選ばれる．アウトカム発生時点でのケースの曝露状態が, 同じ個人のコントロール期の曝露状態の分布と比較される．アウトカムが曝露後短時間で発生し，曝露も交絡因子も系統的に変化していないという仮定に依存する. ケースとコントロールが同一人物であるので，遺伝的因子等，個人内で変動しない因子は測定不能なものも含めて自動的にマッチングされるのが大きな利点である. 曝露である新医薬品の発売前にコントロール期間を設定した場合，曝露確率の期待値は 0 であるので評価できない．提案者の Macluer は，この研究手法を性的行為と心筋梗塞の研究に用いた[31]. 性的交渉による心筋梗塞のリスク増加は, その行為の後の短期間に限定されていると仮定できる.

  - 自己対照ケースシリーズ self-controlled case series method/design [32]

    元は，ワクチンの接種とアウトカム 等，短期的な複数回の曝露機会とアウトカムの関連を評価する場合に使用されていたデザインであるが, 近年はより長期の曝露についても応用されている[17]. ケース時点の曝露リスク期間（ケース期間）とそれ以前の曝露リスク期間（コントロール期間）における興味あるアウトカムの有無及び曝露（時間依存の要因）を比較する．患者特性がケースとコントロールで完全に一致しているため信頼性が高いとされている. コントロール期間も曝露期間である点が case-crossover design とは異なる.

- 横断研究デザイン cross-sectional design

  候補のリスク因子が同定されたら，対象集団でその因子を持つ人たちがどのくらいいるのかを調査する必要がある．この横断研究には時間の流れがなく，ある時点でその因子を持つ割合がどのくらいか，つまり有病割合（prevalence）を推定できる．これを元に，次に必要な調査の計画を立てることができる．

- 前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験 Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint （PROBE）

  治療は無作為割り付けを行うが，治療を行う医師等は盲検化せず，別の盲検化された効果判定委員によりエンドポイントの評価を行う方法である．治療の盲検化が困難で中央で画像評価によりエンドポイントを判定する等，評価時に患者に接触する必要がない場合に適している．

- large simple（randomized）（safety）study（trial）（LSS,LST,LSSS）

  アウトカムの頻度が小さく，千人以上の被験者が必要となる検証試験の実施を容易にするための手法である．試験への組み込み基準，介入の内容，評価するアウトカムを簡便で単純なものにすることで，被験者及び医師の試験への参加を容易にし，脱落を減らす効果がある．アウトカムは試験を容易にし，誤差を抑制するために客観的で明確なもの（ハードエンドポイント）が使用されることが多い．アウトカムの背景発現割合を 0 と見なせる場合は比較群を要しない．また，比較群を用いる場合で適応による交絡（薬剤の選好バイアス）が懸念される場合は無作為割付が必要となる．

- 標的臨床研究 Targeted Clinical Investigations

  ICH E2E の Appendix に記載されている．副作用の作用機序を評価するために実施される薬力学的試験や薬物動態学的試験，遺伝子検査，医薬品相互作用の評価等が該当する．

- 観察的研究 observational study
  - コホートデザイン cohort design
    - 記述的コホート研究 descriptive cohort study

      特定の特徴を有した集団を設定して継時的に観察する手法である．
    - 比較コホートデザイン comparative cohort design

      予め特定された要因を評価するためにその要因を有する集団と有しない集団を設定して継時的に観察する手法である．通常は 1 つ以上のアウトカムが予め設定される．
    - マッチド・コホートデザイン matched cohort design

      比較する群間で患者を条件（性，年齢，施設，重症度など）により対応付けてコホートを作成する手法である．予めわかっている重要な交絡要因の影響を取り除くことで，内的（比較）妥当性が向上する．然し，マッチングのためには一旦患者をプールする必要があるので，データベースが使用不能な場合は負担の大きい

手法である.

- 二重コホートデザイン double-cohort design （multiple-cohort，external control）
  独立した 2 つ以上のコホートを用いる手法である．例えば，評価したい治療方法が既に殆どの患者に用いられていて，比較対象となる未治療あるいは他の治療の患者を得られない場合がありえる．このような場合に，データベース等から評価したい治療が普及する以前のコホートを設定して用いる方法が該当する．
- 起始コホート inception cohort
  他のコホートデザインと組み合わせて用いる．ある健康状態，疾患経過中の一定の条件下の集団により標本を構成する手法．例えば，目的とするアウトカムの発生が疾病の罹患から長期の時間経過を要する場合，それ以前に（中間で）発生する臨床症状を生じた時点でコホートに組み込む等，目的とするアウトカムの観察頻度を上げる目的で用いられる．

➢ （コホート内）ケースコントロールデザイン（nested）case-control design
特定のアウトカム を有するケースとケースに対するコントロールを収集し（通常はケース毎に 1～5 名程度），ケースとコントロール間の曝露情報の違いを分析する．必要な症例数はコホートに比べてはるかに少なく，稀なアウトカムについて効率よく評価が可能である．

➢ ケースコホートデザイン case-cohort design
case-control design は 1 つ（種類）の特定のアウトカムしか扱えない欠点を改善した手法で，複数（種類の異なる）のアウトカムを一つの調査で扱うことが可能である．複数のアウトカムを扱うため，コントロールをケースと同じコホートから選択するが，その選択がケースの発症前に行われる（通常の case-control design では，ケースが発症した時点（日又は月）の非ケースの患者からコントロールが選択される）．このため，コントロール群には後に発症する人も含まれ得る．

付録 C ハッキリテープでの重要な特定されたリスク：「肝機能障害」に対する研究計画検討の例*

研究仮説		本剤に起因する肝機能障害は脱水症状によって惹起されることが分かっているため，脱水症状を有する患者には月に1回以上の定期的な検査が必要である
重要性，背景		「ハッキリテープ」はN-methyl-D-aspartate（NMDA）阻害剤である．中等度から高度のアルツハイマー型認知症（AD）に単独並びにコリンエステラーゼ阻害系の治療薬との併用において有効性が証明されている．本剤投与期間24週～2年間（104週）の国内および外国臨床試験計1774例において，肝機能異常が12%の症例に認められた．重篤な肝機能障害についてはプラセボ群0.8%（5例/650例）に比し，1.5%（26例）の患者で認められた．重篤を含む肝機能異常の好発時期は特に認められず，投与期間に亘って発現していた．本剤によるADの治療は長期にわたると考えられ，中等度以上のADであることから自覚症状などによる発見は困難であると考えられる．治験中においては，3か月以内は1か月毎に，4か月以降は2か月毎に生化学検査を行っていたが，その推移からは重篤な肝障害を予見することはできなかったため，肝障害合併患者を原則禁忌とし，重要な使用上の注意として本剤と投与中は月に1回以上肝機能検査を行う事とした．しかし，このような条件付けは本疾患の診療の実態から実効性は低いと考えられる． 市販直後調査期間中の副作用自発報告症例集積の結果，海外を含む重篤肝機能障害110例中，感冒，下痢の直後2週間以内に発現している症例が37例存在し，「脱水症状」が本剤による肝機能障害に影響を与える因子である可能性が考えられた．重篤な肝障害のリスク要因を特定により定期的検査が必要な患者を限定することは重要であると考える．
P E C O	**Patients（標的母集団）**	中等度以上のアルツハイマー病患者のうち，ハッキリテープを使用した患者
	Exposure（説明変数）	脱水症状を持たない患者
	Comparison（比較対照）	脱水症状を持つ患者
	Outcome	重篤な肝機能障害
研究課題		中等度以上のアルツハイマー病患者でハッキリテープを使用した患者のうち，脱水症状を持つ患者は脱水症状を持たない患者と比較して重篤な肝機能障害発現割合が高いか？

* 追加の監視活動を行うとした重要な特定されたリスク（肝機能障害）についてのみ例示しているが，他の重要な潜在的リスク，重要な不足情報についても PVP の必要性，実施可能性，有用性を評価するためにこのような形にまとめることは「実施しない理由」を明確にするためにも有用である．

<table>
<tr><td colspan="2">調査計画</td><td colspan="2">調査計画①</td><td colspan="2">調査計画②</td></tr>
<tr><td colspan="2">デザイン</td><td colspan="2">ケースコントロール</td><td colspan="2">自己対照ケースシリーズ</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象</td><td colspan="4">中等度以上のアルツハイマー病患者のうち，ハッキリテープを使用した患者</td></tr>
<tr><td colspan="2">ケース，コントロールの選択方法</td><td colspan="2">ケース：ハッキリテープ投与中に重篤な肝機能障害が生じた症例
コントロール：当該施設のケースの本剤使用開始月に本剤を投与開始した患者から性別及び生年（5年区分）がマッチする患者最大4例を抽出する</td><td colspan="2">ケース：ハッキリテープ投与中に重篤な肝機能障害が生じた時点
コントロール：肝機能障害発症前の定点（ハッキリテープ投与中かつ，発症前3か月前，6か月前，9か月，12か月前の4時点）</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">必要症例数</td><td colspan="2">ケース77例，コントロール308例の計385例</td><td colspan="2">ケース77例，コントロール308時点（ケース患者と同一）</td></tr>
<tr><td colspan="4">検出したいオッズ比を2.5，コントロール群での曝露群割合を10%，有意水準αを5%，検出力を80%，ケース1に対してコントロール4マッチングを行った時の症例数[18]</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価項目と定義</td><td colspan="4">重篤な肝機能障害：
MedDRA SMQ 20000007 「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」に該当する重篤な肝機能障害の自発副作用報告を抽出し，専門医による症例検討会により判定する．</td></tr>
<tr><td colspan="2">曝露</td><td colspan="4">感冒などに伴う脱水症状：
脱水症状の有無として調査し，原因（感冒，下痢など）を確認する．</td></tr>
<tr><td colspan="2">その他調査項目</td><td colspan="4">性，年齢，本剤投与状況（投与量，投与期間），重篤な肝機能障害のリスク因子</td></tr>
<tr><td colspan="2">統計解析</td><td colspan="4">条件付ロジスティック回帰分析により脱水症状による重篤な肝機能障害発現のオッズ比と95%信頼区間を推定する．</td></tr>
<tr><td colspan="2">調査期間</td><td colspan="4">販売後20ヵ月間</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">調査計画①</td><td colspan="2">調査計画②</td></tr>
<tr><td rowspan="6">評価</td><td>実現可能性／測定可能性</td><td>△</td><td>コントロール症例のデータ収集には別途GPSPの手順が必要</td><td>△</td><td>コントロール期間のデータ収集には別途GPSPの手順が必要</td></tr>
<tr><td>倫理</td><td>◎</td><td>特定使用成績調査として実施できる</td><td>◎</td><td>特定使用成績調査として実施できる</td></tr>
<tr><td>複雑でない</td><td>△</td><td>マッチングによるコントロールの抽出が煩雑である</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>重要性，必要性</td><td>◎</td><td></td><td>◎</td><td></td></tr>
<tr><td>迅速性</td><td>◎</td><td>販売開始2年後に結果が得られる</td><td>◎</td><td>販売開始2年後に結果が得られる</td></tr>
<tr><td>費用，資源</td><td colspan="2">収集予定385例，1例10万円換算で3850万円</td><td colspan="2">収集予定77例，1例15万円換算で1155万円</td></tr>
<tr><td colspan="2">どの計画を選ぶか？あるいは通常の監視計画のみとするか？</td><td colspan="4">調査計画①は一部のケースに対してコントロールの特定に協力が得られない場合が想定されること，協力が得られる場合でもマッチングが技術的（施設の診療情報データベースの機能）に困難が予想されること，また，コスト面から調査計画②を優先とした．</td></tr>
</table>

付録 D ICH E2E 以降の各国の取り組みと本報告書の位置づけ

2004 年 11 月の ICH E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画について」の合意（Step4）および 2005 年 9 月の ICH E2E 通知以降，製薬協医薬品評価委員会でも薬剤疫学的手法に関する報告書を発行している．これらの報告書は製薬協の Web サイトで入手可能である[33].

表 D- 1 ICH E2E 通知以降に医薬品評価委員会で作成された薬剤疫学的手法に関する報告書

No.	タイトル	資料作成	発行年	内容
1	ファーマコビジランスプラン解説書	統計・DM 部会	2007 年	ICH E2E 別添-医薬品安全性監視の方法に記載されている観察研究デザインの解説書
2	患者さんを守る. その薬を守る. ～安全性情報の自動蓄積とその利用～	統計・DM 部会	2008 年	医薬品の市販後安全性情報に関する現状認識と現在の調査方法による限界を考察し，薬剤疫学データベースを利用した新たなリスク管理を提案
3	医薬品の安全性検討事項ならびに医薬品安全性監視計画作成に関する自主ガイダンス	委員会タスクフォース（PMS 部会，臨床評価部会，統計・DM 部会）	2008 年	CTD を参照してどのように安全性検討事項を特定し，それに対応してどのような手法で安全性監視を実施するかを製薬協の自主ガイダンスとしてまとめた
4	薬剤疫学研究入門 そのデザインと解析－製薬企業の臨床開発部門で働く統計家のために－	統計・DM 部会	2009 年	企業の医薬品開発部門の生物統計家のために薬剤疫学の理論的背景を解説し，科学的な薬剤疫学研究の立案・解析ができるような入門書

医薬品リスク管理計画指針では，医薬品安全性監視活動の手法について「医療情報データベースの活用を含めた薬剤疫学的手法を検討すること」と記載されている[1]．医薬品医療機器総合機構（PMDA）もMIHARI Projectにおいて医療情報データベースを用いた薬剤疫学研究を試行的に実施しており[34]，2014年3月には「PMDA及び製薬企業等が医療情報のデータベースを二次利用して医薬品の安全性評価を行う際に，適切な薬剤疫学研究が実施されるよう留意事項をまとめた」ものとして「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」の最終版が発行された[35].

国際的な流れに目を向けてみると，国際薬剤疫学会（ISPE）は 2008 年に Guidlines for good pharmacoepidemiology practices（GPP）を改訂している[36]．GPP ガイドラインは薬剤疫学研究の方法・結果を適切に記述するためのエッセンスが記載されている．

米国 FDA では，処方箋ユーザーフィー法第三次法（PDUFA III）に基づくリスク管理についてのガイダンスの 1 つとして，2005 年 3 月に“Good Pharmacovigilance Practices and

Pharmacoepidemiologic Assessment”を公開している[37]. 本ガイダンスは承認後の薬剤監視活動に焦点をあて，薬剤疫学的研究についてはプロトコールに記載すべき項目について記載されている．さらに 2013 年 5 月に“Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data”が公開された[16]. このガイダンスは電子的医療情報データを使用した安全性の薬剤疫学研究の実施と報告に関する FDA の考える最良の方法（best practice）を記述したものである．どちらのガイダンスも日本語訳が出ているので参考にされたい[38, 39].

欧州では 2005 年より安全性モニタリングの仕組みの見直しを開始し，2012 年 7 月施行のファーマコビジランスの新たな法令（Regulation（EU）No 1235/2010，Directive 2010/84/EU）により大幅な法改正を行った[40]．その中には市販後の医薬品の安全性確認あるいはリスク管理の有効性を確認するために実施する研究である PASS（Post Authorisation Safety Study）の実施要求について法的根拠の強化が含まれる．PASS を実施するにあたっては ENCePP の“Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology”に従うことが GVP Module VIII で推奨されている[41]. ENCePP とは European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance と呼ばれる共同科学ネットワークであり，市販後の医薬品の安全性監視強化を目的として EMA により構築されている．このネットワークは 170 を超すアカデミア，病院ベースの研究センター，医療データプロバイダ，欧州全域にわたる機能的ネットワークを形成し，市販後の医薬品の安全性やベネフィット・リスクバランスに関わる研究の実施を可能としている．“Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology”は，市販後研究のプロセスで達成すべき基準を定め推進することを目的として ENCePP の Working Group on Research Standards and Guidance により作成され，毎年見直しを行い必要に応じて修正が加えられている（本報告書中の引用は 2013 年 6 月に改訂された第 2 版）[42]. 日米欧の薬剤疫学・医療情報データベース研究のガイダンスを表 D- 2 で比較した. 対象者，目的，範囲，位置付け，構成が各ガイダンスで異なることが分かる.

表 D- 2 日米欧の薬剤疫学・医療情報データベース研究のガイダンス比較

地域・国	欧	米	日
作成者	ENCePP	FDA	薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン作成検討会
タイトル	Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 2)	Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data	医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン
対象者	特定せず	製薬企業及び FDA 審査官	PMDA 及び製薬企業
目的	製造承認後研究のプロセスを通して、頑健な方法論、透明性及び科学的な独立性に基づき高水準を推進、支援する	・安全性に関する薬剤疫学研究のデザイン、実施及び解析を行う際に用いる、企業及び FDA の両者に対する一貫したガイダンス ・企業が安全性に関する薬剤疫学研究のプロトコール及び最終報告書を FDA に提出するためのフレームワーク ・FDA 審査官が企業より提出された安全性に関する薬剤疫学研究のプロトコール及び最終報告書をレビューし解釈する際のフレームワーク の提示	PMDA 及び製薬企業等が医療情報のデータベースを二次利用して医薬品の安全性評価を行う際に、適切な薬剤疫学研究が実施されるよう留意事項をまとめて提供
範囲	製造承認後の研究	電子的医療データを使った安全性の薬剤疫学研究	医療情報データベースを利用する研究
位置付け	ENCePP 活動の補完文書	FDA の考えるベスト・プラクティス	有識者により作成されたガイダンス
構成	1. 研究計画書の一般的側面 2. リサーチ・クエスチョン 3. データ収集の手段 3.1. 研究を目的とした一次的なデータ収集 3.2. 既存データの二次的利用 3.3. リサーチ・ネットワーク	Ⅰ. 序論 Ⅱ. 背景 A. 安全性の薬剤疫学研究における電子的医療データ B. これまでのガイドラインやガイダンス Ⅲ. ベスト・プラクティス　全般的考慮事項 A. タイトルと詳細な研究概要	1. 序文 (1) 本ガイドラインの目的と対象 (2) 本ガイドラインの適用対象 (3) 背景 (4) 本ガイドラインの改訂 2. 研究実施計画書の作成

	3.4. 自発報告 4. 研究デザインと方法 4.1. 概論 4.2. 課題と教訓 4.2.1. 薬剤への曝露/アウトカム/共変量の定義とバリデーション 4.2.2. バイアスと交絡 4.2.2.1. 曝露についてのリスク・ウィンドウの選定 4.2.2.2. 時間に関連するバイアス 4.2.2.2.1. 死亡までの時間バイアス（Immortal time bias） 4.2.2.2.2. その他の時間関連バイアス 4.2.2.3. 適応による交絡 4.2.2.4. 初期症状バイアス 4.2.2.5. 未測定の交絡 4.2.3. バイアス、交絡への対処方法 4.2.3.1. 新規患者を観察するデザイン 4.2.3.2. ケースのみを観察するデザイン 4.2.3.3. 疾患リスクスコア（Disease risk score） 4.2.3.4. 傾向スコア（Propensity score） 4.2.3.5. 操作変数法（Instrumental variables） 4.2.3.6. 時間依存性の交絡の解析上の扱い 4.2.3.6.1. G 推定 4.2.3.6.2. 周辺構造モデル	B. 背景 C. 研究方法に関する考察 D. 研究チームの専門性と信頼性 E. 結果の解釈 Ⅳ. ベスト・プラクティス　データソース A. 対象とする安全性の懸念に対するデータソースの適切性 B. 組み入れと包括的な治療の把握 C. 国と医療システム　米国との関連 D. 対象集団の選択 E. 品質保証と品質管理 F. 研究期間とラグタイムの問題 Ⅴ. ベスト・プラクティス　研究デザイン A. 研究デザイン 1. 研究デザインの選択 2. 研究デザインの例（網羅的でない） 3. 対照群の選択 4. 研究における時間の概念 5. 交絡因子や効果を修飾する因子の特定と扱い 6. 症例数と検出力 B. 研究デザイン：曝露の定義と確認 1. 曝露の定義 2. 曝露の確認－研究デザイン 3. 曝露の確認－データソース	3. データソース (1) 薬剤疫学研究に使用される主なデータソースの特徴と選択時の留意事項 ①請求書データ ②HIS/EMR データ ③レジストリ ④海外のデータベース (2) 標準コード体系 ①傷病名コードの特徴 ②医薬品コードの特徴 ③臨床検査項目コードの特徴 ④コードに関する留意事項 (3) バリデーション 4. 研究デザインと研究の実施 (1) 研究デザイン ①横断研究（断面研究） ②アクティブサーベイランス ③ケースシリーズ（症例集積） ④セルフコントロールドケースシリーズ、ケースクロスオーバー ⑤コホート研究 ⑥ケース・コントロール（症例対照）研究、ネスティッドケース・コントロール（コホート内症例対照）研究

	4.2.4. 効果修飾 4.3. ハイブリッドデザインの研究 4.3.1. 大規模で単純な試験（Large simple trial） 4.3.2. ランダム化データベース研究 4.4. 系統的レビューとメタアナリシス 4.5. シグナル検出法とアプリケーション 5. 統計学的・疫学的解析の計画 5.1. 概論 5.2. 統計解析計画 5.3. 欠測データの取扱い 6. 品質管理と品質保証 7. コミュニケーション 8. 法的背景 8.1. 倫理的行動、患者及びデータの保護 8.2. ファーマコビジランス法 8.3. 有害事象/副作用報告 9. 特定のトピック 9.1. 効果比較研究（Comparative effectiveness research） 9.1.1. 序論 9.1.2. 一般的側面 9.1.3. 効果比較研究の顕著な課題 9.1.3.1. ランダム化臨床試験 vs 観察研究 9.1.3.2. 電子医療データの利用	4. 曝露の確認－治療の空白時間と打ち切り 5. 曝露の確認－用量 6. 曝露－その他の因子 C. 研究デザイン：アウトカムの定義と確認 1. 医学的、科学的に意味のある対象安全性アウトカムの 症例定義 2. アウトカムの妥当性評価 3. アウトカムの定義－処置または診断 4. アウトカムとしての死亡 VI. ベスト・プラクティス　解析 A. 事前規定された解析計画書 B. 解析 C. 特殊な統計手法の使用（例：交絡の最小化） D. 感度分析 E. 異なるソースからのデータの突合や併合 F. 欠損値や解釈できないデータの評価と扱い G. 品質保証（QA）と品質管理（QC） H. データマネジメントと解析プロセスの正確性を保証する手順	(2) 研究デザインに関する留意事項 ①対象集団の定義 ②曝露の定義 ③アウトカムの定義 ④バイアス ⑤交絡因子の調整 ⑥効果修飾因子 (3) データマネジメント (4) 解析の実施 (5) 品質の確保 (6) 個人情報保護の倫理 5. 研究結果報告書の作成 6. 研究結果の公表 7. 参考文献

	9.1.3.3. 観察的な有効比較研究におけるバイアスと交絡 9.2. ワクチンの安全性・有効性 9.2.1. ワクチンの安全性 9.2.1.1. 一般的側面 9.2.1.2. シグナル検出 9.2.1.3. シグナルの精査 9.2.1.4. 仮説検証試験 9.2.1.5. メタアナリシス 9.2.1.6. 特殊集団におけるワクチンの安全性研究 9.2.2. ワクチンの有効性 9.2.2.1. 従来のコホート研究及びケース・コントロール研究 9.2.2.2. 間接コホート法（Indirect cohort method） 9.2.2.3. 発生密度のケース・コントロール・デザイン（Density case-control design） 9.2.2.4. 検査陰性者をコントロールに用いたデザイン（Test negative design） 9.2.2.5. ケースの予防接種率を用いた研究デザイン（Case coverage design） 9.2.2.6. 影響評価（Impact assessment） 9.2.2.7. 免疫減弱の研究方法		
特徴	● 関連トピックについて実例となる参考文献、関連ガイダンス、参考書等へのリンクを設定	● 電子的医療データを用いた安全性の薬剤疫学研究に適応するベスト・プラクティスを焦点	● 医療情報データベースを利用して安全性の薬剤疫学研究を行う際の留意事項の提示

	し、最新の科学的情報を提供するツール ● 製造承認後研究に関連するトピックを広く扱っており、リスク最小化策の効果判定やベネフィット・リスク評価等、安全性の薬剤疫学研究以外のトピックも範疇 ● 最新の状況に合わせて毎年更新	● 関連トピックに関する FDA の現在の考え方を記述	

7. References

1. 厚生労働省医薬食品局安全対策課長，審査管理課長，医薬品リスク管理計画指針について．薬食安発 0411 第 1 号，薬食審査発 0411 第 2 号, 2012. [http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240411-001.pdf]
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構，医薬品リスク管理計画（RMP: Risk Management Plan）について. [http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html]
3. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Pharmacovigilance Planning E2E. Current Step 4 version, dated 18 November 2004. 2004. [http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html]
4. 松井研一, et al.,「製薬企業と薬剤疫学タスクフォース」報告書　安全性監視計画の現実と課題　- 事例から見た一考察 -．薬剤疫学, 2009. 14(1): p. 1-11.
5. 古閑晃, et al.，米国における Postmarketing Requirements と日本における市販後の研究に関する比較と提言　- 米国と日本の市販後研究の比較と日本の安全性監視計画への提言に関するタスクフォースからの最終報告 -．薬剤疫学, 2012. 17(1): p. 55-66.
6. 成川衛，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）. Regulatory Science of Medical Products, 2014. 4: p. 11-19.
7. 市販後・データサイエンスアドバイザリーグループ有志，科学的な安全対策への転換をめざして（１）．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2014. 45: p. 4-9.
8. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長，治験安全性最新報告について．薬食審査発 1228 第 1 号, 2012. [http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2f_12_12_28.pdf]
9. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）について．薬食審査発 0517 第 1 号, 2013. [http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2cr2_13_5_17.pdf]
10. 市販後・データサイエンスアドバイザリーグループ有志，科学的な安全対策への転換をめざして（２）．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2014. 45: p. 172-179.
11. CIOMS VI Working Group, Management of Safety Information from Clinical Trials, Appendix 7. 2005.
12. Food and Drug Administration, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf]
13. Kepper, M.J., Cobert, B.「くすりの安全性を科学する会」訳.，くすりの安全性を科学する．サイエンティスト社, 2012.
14. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長，安全対策課長，医薬品安全性監視の計画について．薬食審査発第 0916001 号，　薬食安発第 0916001 号, 2006. [http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf]

15. 福原俊一, 臨床化のための臨床研究デザイン塾テキスト①：リサーチ・クエスチョンの作り方. 認定 NPO 法人 健康医療評価研究機構, 2008.
16. Food and Drug Administration, Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. 2013. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM243537.pdf]
17. Douglas, I.J., et al., The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. PLoS Med, 2009. 6(9): p. e1000154.
18. 丹後俊郎, 山岡和枝, and 高木晴良, 新版ロジスティック回帰分析. 朝倉書店, 2013.
19. European Medicines Agency, Guidance on good pharmacovigilance practices, Module XVI-Risk minimization measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 1). 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500123204.pdf]
20. Prieto, L., et al., Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012. 21(8): p. 896-9.
21. Kimura, T., et al., Quantitative Evaluation of Compliance with Recommendation for Sulfonylurea Dose Co-Administered with DPP-4 Inhibitors in Japan. Pharmaceutics, 2012. 4(3): p. 479-93.
22. Nakaoka, S., et al., Echocardiography for the detection of valvulopathy associated with the use of ergot-derived dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. Intern Med, 2011. 50(7): p. 687-94.
23. Sato, D., et al., Impact of the sitagliptin alert on prescription of oral antihyperglycemic drugs in Japan. Int J Clin Pharm, 2012. 34(6): p. 917-24.
24. Sato, D., et al., Effects of a sitagliptin safety alert on prescription behaviour for oral antihyperglycaemic drugs: a propensity score-matched cohort study of prescription receipt data in Japan. Drug Saf, 2013. 36(8): p. 605-15.
25. Ooba, N., T. Yamaguchi, and K. Kubota, The impact in Japan of regulatory action on prescribing of dopamine receptor agonists: analysis of a claims database between 2005 and 2008. Drug Saf, 2011. 34(4): p. 329-38.
26. 岸達生, et al., 安全対策措置前後でのシタグリプチンと SU 薬併用による低血糖症例及び SU 薬の一日投与量の変化について. 糖尿病, 2013. 56(5): p. 277-84.
27. 村上ちひろ, et al., メトグルコ錠 リスク最小化策の実施と評価方法に関する報告. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2014. 45(7): p. 561-71.
28. 市販後・データサイエンスアドバイザリーグループ有志, 科学的な安全対策への転換をめざして（３）. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2014. 45: p. 172-9.
29. European Medicines Agency, European Public Assessment Reports (EPARs).

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/vet_epar_search.jsp]

30. 日本薬剤疫学会・日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース，よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト．薬剤疫学, 2014. 19: p. 57-74.
31. Maclure, M., The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol, 1991. 133(2): p. 144-53.
32. Whitaker, H.J., et al., Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. Stat Med, 2006. 25(10): p. 1768-97.
33. 製薬協医薬品評価委員会，委員会および部会からの提言・資料. [http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/]
34. 医薬品医療機器総合機構, MIHARI Project,. [http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/mihari.html]
35. 医薬品医療機器総合機構，医療情報データベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン. 2014. [http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/db_kiban_bunseki_guide.pdf]
36. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2008. 17(2): p. 200-8.
37. Food and Drug Administration, Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. 2005. [http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf]
38. くすりの適正使用協議会 薬剤疫学部会 海外情報研究会, FDA のリスクマネジメントプラン 製薬企業のためのガイダンス　丸善株式会社, 2005.
39. 木村友美，電子医療データを利用する薬剤疫学研究の FDA ガイダンス紹介～業界と FDA 審査官へのガイダンス : 電子的医療データを利用する安全性の薬剤疫学研究のベストプラクティス～. 2013.
40. European Medicines Agency, Pharmacovigilance legislation. 2010. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d]
41. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VIII - Post-authorisation safety studies 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500123204.pdf]
42. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology Revision 2. 2012. [http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml]

（URL 閲覧日 2014 年 7 月 31 日）

8. 資料作成者

日本製薬工業協会　医薬品評価委員会 データサイエンス部会　2013 年度タスクフォース 1

今井　啓之　　ファイザー株式会社
兼山　達也　　大日本住友製薬株式会社
神浦　俊文　　日本新薬株式会社
川口　源太　　キッセイ薬品工業株式会社
川野　正記　　MSD 株式会社
小森　哲志　　バイエル薬品株式会社
阪口　元伸　　武田薬品工業株式会社
武井　啓典　　科研製薬株式会社
田嶋　雄樹　　サノフィ株式会社

タスクフォースリーダー兼推進委員
木村　友美　　ヤンセンファーマ株式会社
松下　泰之　　第一三共株式会社

担当副部会長
酒井　弘憲　　田辺三菱製薬株式会社