

**医薬品リスク管理計画（RMP）
追加のリスク最小化活動（資材）の効果を評価するための留意事項**

第 2 版

令和 4 年 3 月作成
編集 日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 ファーマコビジランス部会
継続課題対応チーム 1（KT1）

目次

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | はじめに | 3 |
| 2 | 国内外における追加のリスク最小化活動の効果を評価するための留意事項 | 4 |
| 2.1 | 日本 | 4 |
| 2.1.1 | 医薬品リスク管理計画指針 | 4 |
| 2.1.2 | 医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集 (Q&A) | 5 |
| 2.1.3 | RMP の記載事例 | 5 |
| 2.2 | EU | 7 |
| 2.2.1 | GVP Module XVI - Risk minimisation measures : selection of tools and effectiveness indicators | 7 |
| 2.3 | US | 11 |
| 2.3.1 | REMS Assessment: Planning and Reporting | 11 |
| 2.3.2 | Survey Methodologies to Assess REMS Goals That Relate to Knowledge | 18 |
| 2.4 | CIOMS IX | 26 |
| 3. | 追加のリスク最小化活動の効果を評価した事例 | 33 |
| 3.1 | 日本における事例 | 33 |
| 3.2 | EU における事例 | 36 |
| 3.3 | US における事例 | 39 |
| 4. | 日本において追加のリスク最小化活動の効果を評価するための留意事項 | 42 |
| 4.1 | 日本における規制上の枠組み | 42 |
| 4.2 | 効果評価を行うべきリスクの特定 | 42 |
| 4.3 | 効果評価に関する総合機構への相談 | 42 |
| 4.4 | 効果評価に関する実施計画書 | 43 |
| 4.5 | 効果評価に関する RMP への記載方法 | 43 |
| 4.6 | 効果評価結果の総合機構への報告 | 44 |

1 はじめに

平成 24 年 4 月の医薬品リスク管理計画の指針の通知発出により、医薬品の特性に応じた包括的、体系的な医薬品安全性監視・リスク最小化の可視化および適時適切な評価・見直しの実施が本邦においても平成 25 年 4 月から開始されました。その後、関連通知が発出され、後発医薬品の医薬品リスク管理計画の運用体制や医薬品医療機器情報提供ホームページへの公表の体制の拡充が図られ、後発品を含む製造販売業者だけでなく、販売会社、医療従事者と一体となったリスク管理の構図が整備されてきました。

医薬品評価委員会ファーマコビジランス部会より、令和元年には、公表されている RMP に関連するガイドンス等から追加のリスク最小化活動の策定の際の参考資料として「医薬品リスク管理計画（RMP）の追加のリスク最小化活動策定のための留意事項」を発行しています。また、令和 3 年 4 月に医薬品リスク管理計画の作成について記載要領に特化した手引書として、「医薬品リスク管理計画書（J-RMP）作成の手引き—令和 3 年 4 月版—」を発行しています。

一方で、追加のリスク最小化活動の効果の評価に関しては、検討があまり進んでいない現状です。医療従事者や患者向けに作成された情報資料について、どの程度の人々が実際にそれを読み内容を理解しているか、さらにはそれらがリスク最小化のための行動変容に役立っているのか、製造販売業者や医療従事者にとっては関心の高いところと思われます。

そこで、今回はすでに国内外で公表されている RMP に関連するガイドンス等から追加のリスク最小化活動の効果の評価する際に参考となる部分をまとめるとともに、国内外の追加のリスク最小化策の効果の評価した実例を紹介する資料として初版を令和 3 年 6 月に作成しました。

なお、各ガイドンス等からの引用部分については、元の資料から抜粋し一部要約して記載したものであり、参考にされる場合は元の資料の確認をお願いします。

その後、日本において現状の規制の中で追加のリスク最小化策の効果評価を実際に行う事を想定して、留意すべき事項を追加し、第 2 版として令和 4 年 3 月に作成しました。

本書が RMP 策定や追加のリスク最小化策の効果の評価に携わる方々にとって、業務の一助としていただければ幸いです。

2 国内外における追加のリスク最小化活動の効果を評価するための留意事項

本項では、追加のリスク最小化活動の効果を評価する場合に留意すべき点について、国内外で発行されている手引き、ガイダンス、規制等ごとに解説する。

2.1 日本

2.1.1 医薬品リスク管理計画指針

平成 24 年 4 月 11 日に厚生労働省医薬食品局安全対策課長及び厚生労働省医薬食品局審査管理課長から「医薬品リスク管理計画指針」が発出された¹⁾。その中の「2.3 医薬品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定」の項に以下の記載がある。

医薬品リスク管理計画の策定に当たっては、各医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動について、その結果の評価又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）への報告を行う節目となる予定の時期を、各活動ごとに設定し、医薬品リスク管理計画書に記載する。

節目となる予定の時期は、各医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動ごとに設定するが、例えば、一つの活動で複数の安全性検討事項に関する検討を行う場合には、それぞれの安全性検討事項に関する目標を適切な時期に達成することができるように、各安全性検討事項に対応した節目となる評価又は報告の予定の時期を設定し、活動全体の進捗状況及び個別の安全性検討事項に係る進捗状況を管理できるようにする。

節目となる予定の時期を設定するに当たって考慮する点として、例えば以下の事項が挙げられる。

- 有害事象について事前に設定しておいた頻度を十分な信頼性をもって検出できるようになる時期はいつか
- 有害事象の発現に影響を及ぼすリスク因子を十分な正確さで評価できるようになる時期はいつか
- 実施中又は実施を計画している医薬品安全性監視活動の結果を利用することができるようになる時期はいつか
- リスク最小化活動の対象としている安全性検討事項に関する臨床上及び保健衛生上の重要性が評価できるようになる時期はいつか（安全性検討事項が非常に重要なものである場合には、リスク最小化活動の効果について、その評価をより早期に、かつ、頻繁に行うこと）

また、「7. 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告」の項に以下の記載がある。

各医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動については、医薬品リスク管理計画に基づき、実施状況及び得られた結果についての評価を、その節目となる時期に適切に行う。評価の際には、医薬品リスク管理計画に基づいて実施された各活動から得られた情報を踏まえて、医薬品のベネフィット・リスクバランスに関する評価及び考察も行う。

2.1.2 医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）

平成 29 年 12 月 5 日に事務連絡「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について」が発出された²⁾。その中の「Q33 リスク最小化活動の結果の評価はどのように行えばよいか。」に対して「A33」として以下の記載がある。

安全対策の前後でのリスク最小化活動の実施状況や副作用症例の発生状況を評価するなど、医薬品、副作用の特性に応じ、可能な範囲の評価方法で評価すること。

2.1.3 RMP の記載事例

平成 29 年 12 月 22 日に「RMP 記載事例の変更について」が発出された³⁾。その中の「4. リスク最小化計画の概要」欄に対して以下の記載事例がある。

4. リスク最小化計画の概要

| | |
|---|--|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 実施期間：販売開始後 6 か月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（効能 A、効能 B） | |
| | <p>【安全性検討事項】 感染症、高血圧、肝障害</p> <p>【目的】 本剤の感染症・高血圧・肝障害の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後 1 年間は 1 ヶ月毎に、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、資材配付状況及び感染症・高血圧・肝障害の関連事象発現状況と販売量の推移を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容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。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p> |

患者向け資材（ABC錠による治療を受ける患者さんへ）の作成と提供（効能 A、効能 B）

【安全性検討事項】

過敏症関連事象、感染症、高血圧、肝障害

【目的】

本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。特に、高血圧については、血圧手帳を用いたセルフチェックを促すため。

【具体的な方法】

- ・納入時に MR が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。
- ・企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

販売開始後 1 年間は 1 カ月毎に、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、過敏症関連事象・感染症・高血圧・肝障害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や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時

2.2 EU

2.2.1 GVP Module XVI - Risk minimisation measures : selection of tools and effectiveness indicators

EU GVP Module XVI- Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators は 2014 年 3 月に公表、同年 4 月に EU GVP Module V - Risk management systems- の改訂に対応するため Rev.1 が公表、さらに 2017 年 3 月に XVI. C. EU 規制当局間ネットワークの運用に関する事項の更新のために Rev.2 が公表された⁴⁾。本項は Rev.2 の内容を要約して紹介する。なお、2021 年 2 月 1 日付で GVP Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 3) Draft for public consultation が公開されているので留意されたい。

2.2.1.1 リスク最小化の効果の評価

介入が有効か否かを明らかにするとともに、有効でなかった場合はなぜ介入が成功しなかったか、どのような是正措置が必要かを判定するために、追加のリスク最小化策の効果の評価する必要がある。追加のリスク最小化ツールは個別に評価を、リスク最小化プログラムは全体として評価を実施すること。効果の評価は、介入開始に要する時間、医療制度における当該医薬品の推定使用状況及びその他の関連する状況を考慮して、最も適切な時期に実施すること。

リスク最小化策の効果の評価では、次の二つの指標を考慮すること：

- プロセス指標
- アウトカム（成果）指標

プロセス指標は、追加のリスク最小化策の実施過程が成功したことの証拠収集のために必要である。プロセス指標は、どの程度計画的にプログラムが実施されたか、行動に対して意図した影響が認められるかに関して考察すること。実施の測定基準をあらかじめ特定し、経時的に履歴管理すること。必要に応じて、得られた知見を利用して実施活動を修正する裏付けとして用いることができるかもしれない。実施プロセスの評価により、プロセスの理解、及び追加のリスク最小化策により特定の重要なリスクを望ましくコントロールできた又はできなかった原因の理解を向上させることも可能である。

アウトカム指標は、リスク最小化策により達成されたリスクコントロールの全体的な評価尺度を提示する。例えば、介入目的が副作用の頻度や重症度の軽減である場合、最終的な成功の尺度をこの目的と関連付ける。まれではあるがアウトカム指標の評価が不可能であることが十分に正当化される状況（投与患者数が不十分、極めてまれな有害事象等）では、効果の評価がプロセス指標に関するデータの慎重な解釈のみに基づくことになる場合がある。リスク最小化を現行のとおりに継続すべきか、又は現在の活動を修正すべきという評価の結論が得られるかもしれない。あるいは、リスク最小化は不十分で、強化すべき（SmPC 又は添付文書での警告又は推奨の修正によりリスク最小化に関する助言の明確さを向上させる、ツールを追加する、既存ツールを改善する等）という評価が示される場合もある。リスク最小化が（リスクに対して）不相応、又は明確な焦点を欠いており、削減又は簡略化が可能（ツールの数や介入頻度を減らす、リスク最小化に寄与しないことが証明された介入を廃止する等）といった別の決定がなされる場合もある。どのような状況であれ、患者及び医療制度への負担について慎重に検討すること。

2.2.1.2 プロセス指標

プロセス指標とは、当初の計画の実施状況や実施の変更の程度を評価する尺度である。プロセス指標は、リスク最小化策による目的達成度（アウトカム指標）の評価を補足するが、代替するものではない。介入の性質によっては、それら実績の評価にさまざまなプロセス指標を使用できる。

2.2.1.2.1 対象集団への情報伝達

リスク最小化策に医療従事者や患者への教育ツールによる情報提供や指針提示が含まれる場合は、配布に関する評価基準により、その実施に関する基本的な情報を入手すること。それらの測定基準は、対象集団に配布されたか、そして実際に資料を受け取ったか否かの評価を行うこととする。

2.2.1.2.2 臨床的知識の評価

教育や情報提供（妊娠中の医薬品使用の防止を目的とする教育プログラム等）により到達した対象集団の認知度及び知識レベルを評価するために、科学的に厳密な調査法を適用すること。調査は通常、電話、面接、郵便／電子コミュニケーションを介した自己記入式の標準的な質問を中心とし、経時的に繰り返す。このようなアプローチでは、医療従事者又は患者の対象集団の関心のある領域から代表者を含め、多様なサンプルで考え方や知識をモニタリングすることができる。必要に応じて、心理測定法による評価を行うこと。可能であれば必ず、無作為化するサンプルと適切なサンプル数を選択すること。対照的に、擁護団体や患者支援団体は自主的な選択により本質的にバイアスがかかっていると考えられるため、知識の調査にこれらの団体を使用するのは避けること。研究目的、研究デザイン、サンプル数と代表性、従属変数と独立変数の運用上の定義、統計解析に注意すること。最適なデータ収集ツール（質問票等）の選択についても熟慮すること。

2.2.1.2.3 医療行為の評価

教育や情報提供の効果を評価するために、臨床的知識だけでなく、その結果としての医療行為（処方行動）も測定すること。対象集団を代表する十分なデータベースにアクセスできる場合は、電子記録の二次利用又は医療記録からの抽出による医薬品使用実態研究が、医療行為を定量化するうえでの貴重な選択肢となる。特に他の患者記録（臨床データ、人口統計学的データ等）とリンクさせる場合、処方記録の解析により、相互作用のある 2 剤の併用や臨床検査値モニタリングに関する推奨の遵守といった処方行動、患者選択、モニタリングなどの評価が可能になるかもしれない。適切な統計手法（時系列解析、生存解析、ロジスティック回帰分析等）を医薬品使用者のコホートに適用することにより、処方又は使用のさまざまな側面を評価でき、単なる記述的なエビデンスを越えた洞察を得ることができる。

2.2.1.3 アウトカム指標

リスク最小化プログラムの成功を評価する究極の測定値は、安全性に関する結果、すなわち介入研究以外（研究者が非介入な状況）での患者の医薬品使用に関する副作用の頻度及び重症度であり、このような結果をアウトカム指標とすること。このような評価には、例えば承認後安全性試験に関連して得られた副作用の発現率や累積発現率など、頻度に関して疫学的に比較することを含めること。このようなアプローチで効果の評価が容易になる場合は、興味のある安全性に関する適切なアウトカムの採用を検討す

ること（臨床的エンドポイントの代替として、適切なバイオマーカーなどの代替エンドポイント等）。いかなるアプローチであっても、常に科学的な厳密さと確立している疫学研究の原則を用いて、最終的に注目すべきアウトカム指標を評価すること。リスク最小化策の導入前と導入後での頻度比較（pre-post design：事前事後デザイン）を検討すること。事前事後デザインを実現できない場合（最初の販売承認時にリスク最小化策を導入した場合等）は、介入後の頻度に基づくアウトカム指標と文献調査、過去データ、一般集団で予想される頻度からあらかじめ設定した基準値と比較してもよく（observed versus expected analysis）、その場合には喚起された副作用報告、経時的に患者の治療又はリスク最小化策に変更があることに留意すること。また、ある特定の参照群を選択する場合には、その選択の妥当性を評価すること。

2.2.1.4 調査のデザイン及び実施で考慮すべき事項

調査（survey）とは、比較的大きな集団から抽出された参加者から一次データを直接収集する系統的な方法である。比較的大きな集団の特性を明らかにするために実施され、横断研究（1 回限り）の場合も縦断研究（経時的に反復）の場合もある。

リスク最小化策の効果の評価としては、特定の集団を対象として、医薬品の安全性及びリスク管理に関する教育的介入によって得られる理解、知識及び行動を、調査によって評価することができる。

調査では医療従事者及び患者の自己申告データを収集して解析するため、調査という方法は、行動評価に最適なアプローチではない可能性がある。更に、関心のある医療従事者やより動機づけされた、又は教育された個人ほど参加する可能性が高いことを考えれば、調査への参加そのものが行動の変容をもたらす、対象とすべき使用者を代表しない集団となる可能性がある。

調査のデザイン及び実施においては、潜在的なバイアスを最小限に抑え、意図する集団に対する結果の一般化を最大限に高めるため、少なくとも以下の要素を考慮に入れること：

1. サンプリング手順及び募集戦略
2. データ収集ツールのデザインと管理
3. 解析手法
4. 倫理、プライバシー及び研究全体の実行可能性

2.2.1.4.1 サンプリング手順および募集戦略

いかなる調査でも、サンプリング方法と参加者の募集が選択バイアスの原因となる可能性があり、その場合には、一つ又は複数の側面において研究対象集団が意図する集団と類似しない（集団を代表しない）ものとなる。更に、サンプルフレーム、サンプル数、反応率を増すだけではバイアスを除去できないことを考慮すること。最適なサンプルフレームを選択し、研究対象集団の年齢、性別、地理的分布、その他の特徴を考慮すれば、バイアスを小さくすることができる。サンプルに適切な多様性をもたせ、重要な集団特性による結果の層別化を可能にすることによってもバイアスを小さくすることができる（小さいが重要なサブグループから多く収集する等）。サンプリングフレームで考慮すべき重要な要素は、研究対象集団の年齢、性別、地理的分布、その他の特性である。例えば、医師を対象とした調査では、無作為にサンプルを選択する戦略において、一般的な無作為サンプリングで十分か、専門分野、業務の種類（プライマリケア、専門病院、学術研究機関等）など重要な特性により層別サンプリングすべきかを考慮する。患者を対象とした調査で

は、収入と教育、医学的な状態、長期使用か短期使用かを考慮すること。

調査における募集戦略では、全体的な対象集団の代表性に加えて、潜在的な募集源を慎重に考慮すること。医療従事者の募集では、スポンサーのリスト、ウェブパネル、職能団体などが実行可能なアプローチかもしれない。しかし、意図した医師の対象集団としての代表性は、各研究で注意深く検討する必要がある。患者の募集では、関連する臨床現場、既存のウェブパネル、患者団体を検討すること。正確かつ完全なデータ収集を考慮して募集戦略をデザインすること。サンプルの代表性に対する潜在的影響を評価するため、無回答者の割合とその特徴を記録するよう努めること。

2.2.1.4.2 データ収集ツールのデザインと管理

調査におけるデータ収集の手法は、日常診療での個人面接、検査、測定、生体試料の採取から電話での聞き取り、インターネットベース又は紙媒体の質問票など多様である。音声応答によるコンピュータ支援自己面接（A-CASI）、双方向音声応答システム（IVRS）、これらを混合した方法が適切かもしれない。最適なデータ収集手法の選択は、対象集団の特性、疾患及び治療の特徴、収集すべきデータに依存する。

いずれのデータ収集手法でも、それぞれに特異的な一つ又は複数のツールで構成される特別なデザインが必要となるが、ここでは、全てのツールに適用できるデザイン上の一般的な考慮事項を示す：

- 参加者にかかる負担：調査にかかる時間又は期間、質問を理解する際の心理的負担（cognitive burden）、参加者への配慮（sensitivity to participant）など
- 質問の明確さと順序：明確な言語の使用、仮定の話は最小限にする、最も重要な質問から始めて微妙な質問は後に回すなど
- 回答の完全性：単一の明確な回答を得られるような質問、「不明」や「分からない」などの選択を可能にするなど
- データ収集ツールのレイアウト：明確な流れ、技術支援による参加者へのガイド（パターンを避ける、非回答時のリマインダー、視覚的なイメージ）など
- ツールのテスト及び修正：1対1の面接、徹底的な質問、面接の手引き、熟練した面接者などによる、認識に関する前検査を用いた正式な検査、「発話思考」プロセスなど
- 回答率引き上げのための動機づけ：分析データの調査参加者へのフィードバックなど

2.2.1.4.3 解析方法

以下を調査の重要な解析要素に含めること：

- 記述統計、例えば：
 - 知識を問う質問に正しく回答した参加者の割合
 - 特定の変数による層別化
 - 無回答及び不完全回答に関するデータ
- 回答者と無回答者の特性の比較
- 回答者と全対象集団の特性の比較（利用可能な場合）

調査結果に重み付けをする場合は、以下の重要なポイントを考慮すること：

- 選択確率の差（特定のサブグループからのサンプル数が多かった場合等）

- 回答率の差
- 層別化後の外部集団への重み付け
- クラスタリング

医師の調査の層別解析の例を以下に示す：

- 医師の専門分野
- 地理的な位置
- 教材の受領
- 処方量

2.2.1.4.4 倫理、プライバシー及び研究全体の実行可能性

倫理面及び個人情報保護の要求事項については、EU 加盟国間で調和がとれておらず、各国（又は各地域）のプロセス間で顕著な違いがみられる。調査参加者へのインセンティブ提供の妥当性に関して、各国（又は各地域）間に相違がみられる可能性がある。製薬会社が保有する処方者リストに基づく医師との連絡時にも、プライバシーへの配慮が必要になる場合がある。

研究全体の実行可能性評価は、調査の成功における重要なステップである。臨床ベースのデータ収集のため、このような評価における重要な要素を以下に示す：

- 施設及び研究対象集団（患者又は医療従事者）の特性に関する情報収集
- 妥当なサンプル数、目標サンプル数の達成に必要な施設数、データ収集期間の推定（推定患者数、患者の来院頻度、患者の予想回答率などに基づく）
- 研究に関する施設資源と利害関係

実行可能性評価における重要な要素は、他の研究デザイン（インターネットを介した募集、データ収集等）と医師評価では、異なる可能性がある。

2.3 US

2.3.1 REMS Assessment: Planning and Reporting

REMS Assessment: Planning and Reporting は業界向けガイダンス案として 2019 年 1 月に FDA より公表された⁵⁾。

2.3.1.1 REMS 評価の概要

REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategies) 評価計画の策定は、明確なリスク緩和目標の策定と併せて、REMS デザインフェーズの間に開始する。REMS 目標は、達成するためにデザインされる安全性に関連した健康衛生上のアウトカムである。REMS 目標は常に直接測定できるわけではないため、達成した際にプログラムが目標に到達していることを示す 1 つ以上の中間測定可能な目標を含むことが重要である。例えば、腎毒性のリスクがある医薬品についての REMS は腎障害のリスクを軽減するための目標を含む。この目標の成功は、全ての患者が血清クレアチニンの定期検査を受けており、臨床検査値が範囲外である場合に適切な管理手順が実施されるという目的により測定される。目標および目的が決定すれば、REMS 要件と REMS 資材および必要に応じて目標と目的に沿う実施システムを含むデザイン

が開始できる。例えば、REMS が医薬品のリスクを軽減するための目標および医薬品の安全な使用について患者に情報提供または教育をする目的を含む場合、処方者は患者－処方者同意書のような REMS 資材を使用して処方患者に助言することを求められる可能性がある。

2.3.1.2 REMS 評価計画の策定

2.3.1.2.1 評価分類

評価計画には REMS 要件（処方者認定 等）、REMS 資材（処方者-患者同意書 等）、プログラム全体の影響を含む、プログラム成果の全側面の評価を含む必要がある。

REMS プログラムのプロセスとアウトカムを捉えることを目的とする一連の評価分類は、以下のとおり。

- プログラムのアウトリーチおよびコミュニケーション：
 - どの程度 REMS 資材が意図する利害関係者に到達したかの測定
- プログラムの実施および運用：
 - どの程度意図する利害関係者がプログラムに参加しているかの測定
 - REMS 資材の使用の程度および REMS 要件の順守を含めて、どのくらい効果的に REMS プログラムが実施されているか
 - 意図しない結果（患者アクセスまたはプログラムの運用に関連する医療システムへの潜在的な負担に影響を与える可能性のある要因）
- 認識度：
 - 利害関係者（例、患者／介護者、処方者、薬剤師）の REMS に関連するリスクについての認識またはリスクを緩和するために必要とされる安全使用条件の認識の程度の測定
- 安全使用行動：
 - どの程度安全使用条件が採用または追跡されているか（例、医薬品の投与前に要請された臨床検査は何回実施されるのか）
- 健康衛生上のアウトカムおよび／または代替の健康衛生上のアウトカム：
 - 意図する安全性に関連した健康衛生上のアウトカム（例、個別の有害事象に関連した重篤なアウトカム数の減少）または代替の健康衛生上のアウトカム（例、医薬品を処方されている有害事象の大きなリスクのある患者数または患者割合の減少）

2.3.1.2.2 評価指標の選択

評価指標には、実行可能なすべての評価分類を特定する。選択したすべての評価指標について根拠を示し、評価指標が実証されているかを述べる。1 つ以上の評価指標が、各評価分類に選択されることもある。評価指標は、プログラムの目標及び目的、REMS 要件（教育、調剤要件 等）、REMS 資材（処方者-患者同意書）、測定の実行可能性に依存する。

評価指標の例を以下に示す。

- プログラムアウトリーチおよびコミュニケーション：
 - 評価分類の評価指標には、対象視聴者に配布された特定の REMS 資材の数および配布後に対象視聴者により開封または閲覧された REMS 資材の割合を含む
- プログラムの実施および運用：

- REMS プログラムの認定またはトレーニングを受けた処方者、医療機関、及び/又は薬局の数
- コールセンターへの問合せ数および問合せの理由の概要
- 認定された医療機関への監査実施数およびその結果
- 認定されていない機関への医薬品の出荷数
- 認識度：
 - 薬剤のリスクと安全な使用に関するステークホルダーの理解等
- 安全使用行動：
 - 処方パターンの評価及び薬剤開始前にカウンセリングを受けた患者の割合等
 - 患者カウンセリングツールや処方者-患者同意書などの REMS 資材の使用によって証明される
- 健康衛生上のアウトカム及び/または代替の健康衛生上のアウトカム：
 - 重篤な出血や重度の好中球減少症の発現率など、注目すべき特定の有害事象の数及び/または発現率等を含む
 - 代替の健康衛生上のアウトカム指標には、偶発的な胎児曝露の数または催奇形性薬物に対して予防された胎児曝露の数等を含む

2.3.1.2.3 評価データソースの選択

- 定性的及び定量的情報の組み合わせを提供する補足的なデータソースを特定することが奨励される。
- 各データソースが当該集団及び評価に必要な重要な構成要素をどの程度正確かつ完全に把握できるかを考慮すべき。
- いくつかのデータソースは複数の評価指標を評価するために使用されることがある。
(医薬品使用実態データは処方行動の変化の評価の他、患者アクセスへの潜在的障壁の説明にも使用される)
- 複数のデータソースが単一の評価指標のために必要な場合もある。
- データソース及び方法論的アプローチの詳細な説明、特定の REMS 要件又は REMS 資材の評価におけるこれらの妥当性に関する申請者の評価は、REMS 補足文書に記載する。
- すべての調査は、開始前にプロトコル及び統計解析計画書を FDA に提出し、審査及びコメントを求める。プロトコル、中間報告及び最終報告の提出スケジュールは、FDA の合意が必要である。

評価を説明するために使用される可能性のあるデータソースの例を以下に記載する。この一覧は包括的なものではない。

① 申請者の REMS データ

ETASU (Elements to Assure Safety Use : 安全な使用を確保するための構成要素) を伴う REMS には、認定/登録された処方者、調剤者、医療機関、販売業者、患者のデータベースを維持管理するという要件を含む。このデータベースは、いくつかの評価分類の評価指標のための豊富なデータソースとなり得る。REMS データベースをデザイン及び策定する際、REMS 評価の目的のためにどのようなデータを収集する必要があるかを慎重に検討すること。

② 調査

薬剤の重篤なリスクや薬剤の安全な使用に関する、患者または医療従事者への情報提供や教育を目的とする場合、評価計画にはこれらステークホルダーの認識の評価を含めること。ステークホルダーの理解の評価は、安全使用行動が採用されているか、特定の REMS 要件を遵守しているかを判断するのに有用である。

③ 医薬品使用実態データ

医薬品使用実態データは、薬剤使用のパターンに関する情報だけでなく、全体的な疾患治療パターンやヘルスケア市場動態についての有用な情報も提供する。医薬品使用実態データを組み入れた調査では、患者及び処方者の特性、使用理由、医薬品普及率、併用薬の使用、また場合によっては使用期間や薬剤切り替えパターン等のより詳細な情報を評価することができる。

REMS 評価計画に医薬品使用実態調査を含む場合には、医薬品使用実態データソース、データソースの根拠、データ収集方法、デザイン及び解析方法、及びその限界について記述する。

医薬品使用実態調査はすべて調査開始前にプロトコルを FDA に提出し、審査及びコメントを求める。場合によっては、統計解析計画書が必要なこともある。

④ 製造販売後有害事象データ

有害事象データからは、REMS で緩和を目的としているリスクに関する有害事象及び転帰の定性的な情報が得られる。自発的な有害事象報告には、有害事象の性質、重症度、市販後の販売期間など、多くの要因が影響する。有害事象報告の質は、REMS の適切な評価に重要である。安全な使用条件が満たされているかを判断するとともに、リスクのさらなる特徴づけ及び患者転帰の把握に重点を置いて、注目すべき特定の有害事象に関する情報を収集することを推奨する。有害事象の特徴づけのために申請者が収集を計画しているデータの種類を REMS 評価計画に含めること。可能であれば、申請者の REMS データベースの患者情報を有害事象データベースの有害事象報告とリンクさせることが有用である。自発的な有害事象報告の限界は過少報告である。

自発的な有害事象報告システムでは、すべての有害事象を収集できないため、これらの報告システムのデータを特定の有害事象の発現率の算出に使用することはできない。

製造販売後の有害事象データは、REMS 実施前後の有害事象の報告率の比較に使用できる。ただし、ある特定の状況では、有害事象情報の入手方法が異なる可能性があるため、適切ではない場合がある。例えば、REMS の実施前には自発報告からのみ収集していた場合で、REMS が薬剤を服用している患者に発現した有害事象を報告する処方者認証が含まれる場合、報告された事象数は REMS 実施後に増加する可能性がある（報告の促進）。

REMS で緩和を目的としているリスクに関する有害事象及び転帰の情報を得るために、可能な限り、いくつかの情報源を使用する。REMS を介して入手または特定された有害事象報告は、引き続き評価することが必要であり、製造販売後有害事象報告に関する規制に従い、FDA に提出する必要がある。

⑤ 観察／疫学データ

医薬品の使用に関連するアウトカムを評価するために観察データを解析する調査（薬剤疫学調査）は、安全使用行動、処方パターン、患者のアクセスへの障壁、安全性に関連する健康衛生上のアウトカムまたはこの代替の健康衛生上のアウトカムを含む、REMS の様々な側面を評価できる。

疫学調査を計画する場合、申請者は様々な集団データソース及び調査デザインを検討する。

FDA は電子医療データを用いた薬剤疫学的安全性調査の実施及び報告に関する手順を公表している⁶⁾。公表資料には疫学研究の計画、実施、解析、報告のためのガイドラインが含まれており、これは REMS の成果を評価するために役立つ。

薬剤疫学データを用いて REMS の有効性を評価することには、特有の課題がある。ほとんどの場合、既存のデータベースは意図するアウトカムや共変量などの重要なデータ項目を十分に把握していない可能性があり、薬剤疫学調査の妥当性は限られている。このような場合、前向きデータ収集を採用する調査を検討する必要がある。承認と同時に REMS が実施される場合、REMS なしでの薬剤使用に関するデータがなく、薬剤疫学データの有用性は限られるが、特定の転帰に対する REMS の影響または特定の REMS 要件を評価するために観察/薬剤疫学データを使用する調査に関して、FDA は柔軟なアプローチをとる意向である。

薬剤疫学調査を使用する判断は、意図する疑問及び適切に評価するために選択されたデータの実行可能性に基づいて行うこと。

⑥ 根本原因解析のデータ

有害事象またはプログラムの欠陥の根本原因を解析するために使用される方法であり、患者の安全性を強化するためのシステム及びプロセスの改善に焦点を当てる。特定の REMS 評価で認められた所見をよりよく理解するために、実施を必要とする場合がある。根本原因解析は、REMS が目標を達成できない決定因子と根本原因を特定するのに役立つ。この解析は、REMS プログラムの目標及び要件の修正に必要な情報を得るために役立つ可能性がある。

REMS 要件の目的とされていない、結果として生じる可能性のあるその他の有害事象または好ましくない作用の評価にも役立つ。

⑦ ステークホルダーへのアウトリーチデータ

処方者、薬剤師、その他の医療従事者、患者を含む、REMS の影響を受ける主要なステークホルダーからの情報提供を検討すべきである。マーケティング調査、フォーカスグループ、インタビューから得られた情報は、申請者及び当局に対して、本プログラムが医療提供システム及び患者の医薬品へのアクセスに及ぼす影響、並びにプログラムを改善する機会についての情報を提供する。

2.3.1.2.4 REMS の有効性の閾値の規定

- REMS 評価計画における追加の検討事項は、REMS の有効性を判断するための効果の閾値を規定することである。経時的な効果閾値または効果レベルの規定は、REMS プログラムの効果が許容可能か、または REMS の修正が必要かを判断するのに役立つ。

- 例えば、認識調査のプロトコルには、効果閾値についての提案及びその根拠を示すべきである。
- 可能であれば、REMS 評価計画には、注目すべき健康衛生上のアウトカムの効果閾値を明記すること。健康衛生上のアウトカムを直接測定することが困難な場合には、代替指標の効果閾値を規定する。
- 選択した効果閾値による潜在的な限界または課題について記載する。効果閾値を事前に規定することが不可能な場合は、そのような決定に至った問題点及び考察について説明する。
- 効果閾値を事前に規定する代わりに、次のような代替案の提示を検討してもよい。
これらの比較にはそれぞれ限界があり、解釈には注意が必要である。
 - ① REMS のある薬剤と REMS のない類似薬との有害事象の比較。
 - ② REMS レジストリで得られたデータからの事象の報告率と、代表的なデータベースから得られた類似患者集団におけるその事象の背景発現率との比較。
 - ③ 観察研究からの報告率または事象発現率と、臨床試験からの発現率との比較。

2.3.1.2.5 患者アクセスへの障壁および医療供給システムにおける負担の測定についての検討

REMS に ETASU を含むことは、そうでなければ承認されなかったまたは却下された既知の重篤なリスクを持つ医薬品への患者の安全なアクセスをできるようにする。ETASU が、患者のアクセスに過度に負担がかからないようにし、実行可能な範囲で、医療提供システムの負担を最小化するべきであると述べている。

① 医療提供システムにおける負担の評価

提案された ETASU を伴う REMS を提出する場合には、申請者は ETASU が追加の負担を導入する可能性のある方法を検討し、実行可能な範囲で負担を最小化することを試みたことを実証する補足情報を提供すること。申請者は、負担と負担軽減の機会を特定するため、利害関係者とのインタビューまたはフォーカスグループの使用、並びに様々な医療施設における REMS 要件の実施に関連するワークフローの評価を含む、様々な方法を使用することがある。

REMS 評価計画には、申請者がプログラム実施後の REMS の負担を評価するために使用を予定している評価指標、データソース、解析ツールを記載すること。REMS 評価報告において、申請者は、REMS の負担の評価結果を含み、観察された負担が異なる分類の利害関係者や施設にわたって予想された負担と比較する程度を評価すること。

② 患者アクセスへの障壁の評価

治療薬への患者アクセスへの障壁において ETASU を伴う REMS の影響を評価することは REMS 効果の評価全体の重要な部分である。

REMS が医療システムにおいて有意な負担と捉える場合、医薬品提供者（例、処方者、薬局、診療所）は REMS に参加することを好まないため、医薬品を処方しない選択をする可能性がある；または、医薬品への患者のアクセスに影響を与える地域で参加している処方者を見つけることは患者には難しい可能性がある。

REMS 評価計画には、申請者が実施後の REMS に関連する患者アクセスへの障壁の評価に使用することを予定している評価指標、データソース、方法を記載すること。

医薬品使用実態データは患者アクセスへの REMS の影響を評価するために使用される。
例えば、ETASU を伴う REMS が承認後に課せられる場合には、医薬品使用実態データは医薬品の使用の減少を示す可能性がある。

2.3.1.2.6 REMS 評価の提出

① REMS 評価計画

- 概要

REMS 評価計画は、REMS 支援文書の別のセクションに提示し、提案された REMS の提出と併せて当局に提出すること。

REMS 評価計画には、REMS 目標と目的、REMS 要件と REMS 資材、評価されるための個々の必要条件、選択された評価指標、関連するデータソース、解析ツール、評価の頻度を含む概要は表形式とされている。

- データソースおよび解析ツールを説明する方法論またはプロトコル

REMS 評価計画にはまた、REMS 評価のためのデータの収集に使用される様々なデータソースのそれぞれの完全な説明および根拠も含むこと。さらに、それぞれの目的の測定に使用される評価指標、解析される予定のデータの種類、申請者が使用する予定である解析ツール、データの種類およびソースの選択についての根拠を提供すること。評価計画は REMS 支援文書を提出する時点でできるだけ多くの詳細を含めること。

申請者は、当局のレビューおよびフィードバックを考慮に入れて、評価が実施される少なくとも 90 日前に特定の調査（例、試験、薬剤疫学調査、RCA（Root Cause Analysis））についての完全なプロトコルを提出することが推奨される。

② REMS 評価報告

承認された REMS に記載されたタイムテーブルに従って、REMS 評価報告を FDA に提出する。

FDA は REMS 評価報告には以下のセクションを含むことを提案する：

表紙

目次

1. 計画概要

2. 序論

3. 背景

(a) REMS 目標と目的、REMS 要件、REMS 資材

(b) REMS の履歴

(c) 保留中の補足事項

4. REMS 評価計画

(a) 表形式またはその他の形式の概要

(b) REMS 評価計画の概要で要約されている情報の詳細。REMS 評価の支援に使用される方法（例、調査、その他の方法）が前回の提出文書に含まれるまたは参照で

きる。

5. 事前評価の簡単な要約
6. 各評価指標の報告の結果または要約
7. 議論：REMS 目標と目的が達成されているかどうかの全体評価
8. 提案された REMS への修正または REMS 評価計画への改訂

結果セクションには、各評価指標で選択された集積データ、解析されたデータの要約、主要結果、限界の説明を含むこと。

議論セクションには、各個別目標と目的が達成されているかどうかの評価、並びに REMS が目標と目的を達成しているかどうかについて全体的な評価および結論を提供すること。

最終セクションには、提案された REMS への修正、並びに提案された修正の根拠（例、REMS 順守問題に対応、負担を削減、患者アクセスへの障壁を克服、効果の改善）を含むこと。REMS を通じて特定されている負担の削減に対応するための検討は、どのようにして医薬品の安全使用におけるプログラムの全体的な影響に悪影響を与えずに負担を削減できるかに焦点を当てること。

2.3.2 Survey Methodologies to Assess REMS Goals That Relate to Knowledge

Survey Methodologies to Assess REMS Goals That Relate to Knowledge は業界向けガイダンス案として FDA より 2019 年 1 月に公表された⁷⁾。

2.3.2.1 REMS 評価知識調査：デザイン、実施及びデータ解析

REMS 評価知識調査のデザイン及び実施にあたっては、以下が重要である。

- 調査の目的と、REMS の達成評価との関連について述べる。
- 調査の対象集団を特定する。
(患者、介護者、処方者、薬剤師、その他の医療従事者など)
- REMS のキーメッセージを特定する。
- 調査デザイン（参加者の選択及び募集方法、調査の実施方法など）、統計解析計画（重要な要因による層別、サンプルサイズの計算、目標回答率など）の根拠を具体化し、記載する。
- 調査の手法を構築し、調査目的に関する信頼性と妥当性をテストする。
- REMS のキーメッセージの評価に用いる質問と項目を事前に指定する。
- 調査のバイアスとなりうる要因を最小限にする。
- 回答者の負担を最小限にし、参加者を最大限にする戦略をたてる。

2.3.2.1.1. 着目する評価項目

- 着目する評価項目は、対象集団（患者、処方者、調剤者、その他など）における REMS キーメッセージの周知度の測定である。
 - ① 個々の被験者レベルの評価項目：キーメッセージを知っているか否かの二択
 - ② 対象集団の評価項目：キーメッセージの知識率（キーメッセージを知っている被験者の割合）
- 対象集団全員の知識評価は、ほとんどの場合、不可能である。そのため、セクション III.B では、適切

なサンプリング枠から確率無作為抽出法により選択されたサンプルを用いて対象集団の知識率を推定することを推奨している。

- 調査計画書には、REMS のキーメッセージの評価項目が、調査項目からどのように算出されるかを明確に示す。
- 調査の方法や手段を策定する際には、対象集団に対する REMS のキーメッセージに関する評価項目を特定することが重要である。
- 例えば、処方者の必須トレーニング、及び重篤なリスクや安全な使用について処方者に通知するという目標が REMS に含まれている場合、処方者向け教育資材で伝えられるべき REMS のキーメッセージは、(1) 重篤なリスク、(2) リスクを軽減するための投与上の考慮事項、(3) 患者モニタリング要件であり、着目する評価項目は以下の知識率となる。
 - ① 重篤なリスクを知っている処方者の割合
 - ② 投与上の考慮事項を知っている処方者の割合
 - ③ 患者モニタリング要件を知っている処方者の割合
 - ④ ①、②、またはすべてのキーメッセージを知っている処方者の割合
- 処方者の確率サンプルから得た回答を解析し、これらの評価項目の推定値及び信頼区間を求める。知識調査を実施する前に、調査計画書に閾値を提案し、その根拠を述べる。この閾値は、REMS がそのキーメッセージを伝達するという目的を達成したことを示す最小の知識率である。
- 知識率が事前に設定した閾値に満たない場合は、知識率を達成するための手段を提案する。
(REMS の教育資材やアウトリーチ活動の強化など)
- 各調査の閾値は、ケースバイケースで決定する必要があり、適応症、安全性懸念事項の重篤度や罹患率、対象集団によって異なる。
すべての REMS プログラムで一般的に受け入れられている標準的な閾値はないが、多くの場合、REMS の各キーメッセージ領域について 80%以上とすべきである。

2.3.2.1.2. サンプル抽出に関する検討事項

ある医薬品を使用する患者、又は処方者や調剤者から成る対象集団全体を調査することはほとんどの場合不可能なため、対象集団から抽出するほうが、実行可能性が高い。REMS 評価知識調査は、サンプルで得られた結果を対象集団全体に一般化する、統計的推定の原理に基づくべきである。調査結果の対象集団への一般化可能性は、サンプルがいかに対象集団を代表するものであるかにかかっている。

① 層別無作為サンプル

層別無作為サンプルの場合、集団をまず同種の層（性別、民族性、又は社会経済的地位）に分けた後、各層から単純な無作為サンプルを抽出する

② オーバーサンプリングを行う層別無作為サンプル

層別無作為抽出法において、着目するサブグループをオーバーサンプリングすることにより、それらのサブグループで、より正確な推定知識値が算出できる。着目するサブグループのオーバーサンプリングの例には以下が挙げられる。

- [重篤なリスク] は医薬品 X に関連する。医薬品 X を使用している国内のある特定の地域の住民は [重篤なリスク] が発生しやすい。医薬品 X を使用しているすべての患者が調査評価の対象として適格である。国内のその地域に住む患者は当該リスクが発生しやすいので、この患者集団からオーバーサンプリングする。
- [重篤なリスク] は医薬品 Y に関連する。[重篤なリスク] はある年齢層の人によくみられる。医薬品 Y を使用しているすべての患者が調査評価の対象として適格である。その年齢層の患者はリスクが発生しやすいので、この患者集団からオーバーサンプリングする。
- [重篤なリスク] は医薬品 Z に関連する。[重篤なリスク] は妊娠する可能性のある女性（妊娠可能な女性）に起こりうる。医薬品 Z を処方するすべての医療従事者が調査評価の対象として適格である。妊娠可能な女性の治療に医薬品 Z を使用する医療従事者は当該リスクが発生しやすい患者を治療するので、この医療従事者集団からオーバーサンプリングする。

③ クラスタースンプル（層別化あり又はなし）

クラスタースンプルは、すべてのサンプル又はクラスターの無作為サンプルから抽出された無作為サンプルから成る。クラスターの例は診療所又は病院である。例えば、患者の 2 段階クラスタースurvey法では、第 1 段階で無作為に診療所を選択し、次に第 2 段階では、抽出した診療所内から無作為に患者を選択するというものである。

2.3.2.1.3. サンプルサイズに関する検討事項

本セクションでは、「サンプルサイズ」は対象集団における調査参加者数を指す。調査への参加を依頼する被験者数は、無回答を考慮して目標サンプルサイズよりも多くするべきである。

ある対象集団について、サンプルサイズは当該集団の知識率を正確に推定するのに十分な大きさにすることが推奨される。

本ガイダンスでは、単純無作為サンプル（SRS）、クラスタースample、及び層別無作為サンプルの 3 つの抽出法について述べる。本ガイダンスでは、精度はサンプルの推定値とその両側 95%信頼区間の下限との絶対差を指す。サンプルサイズの計算では、精度を 5%ポイント以内に制御することが推奨される。

適切なサンプルサイズの決定は、SRS 調査のほうがクラスタースample又は層別無作為サンプルよりも容易である。表 1 に目標精度を 4%として、異なる推定知識率及び対象集団数を用いた場合の推定サンプルサイズを示す。

表 1：目標精度を 4%（95%信頼区間の半幅）とし、異なる推定知識率及び対象集団数を用いた場合の単純な無作為サンプルの推定サンプルサイズ

| 対象集団数 | 各推定知識率を用いたサンプルサイズ | | | | |
|--------|-------------------|-----|-----|-----|-----|
| | 90% | 80% | 70% | 60% | 50% |
| 50,000 | 217 | 385 | 505 | 577 | 601 |
| 5,000 | 208 | 357 | 459 | 517 | 536 |
| 500 | 151 | 218 | 252 | 268 | 273 |

2.3.2.1.4. 参加者の募集

参加者の募集には複数の手段（郵送、E メール、電話などで調査参加の案内を行う）を用いることが推奨される。募集源とその選定根拠の説明を調査実施計画書に記載するべきである。

● 無回答を最小限にする方法

未回答者には、最初の連絡時とは違う手段でフォローアップ連絡を入れることにより、募集中の回答率が上がることがある。未回答者に他の人たちは既に調査に回答したと伝えることで、調査への回答を促すことができる。クラスターサンプル及び多段階調査抽出では、参加者への連絡がより取りやすく、回答率を上げられる可能性がある。

2.3.2.1.5. 調査の実施

① 適格性基準

REMS 知識調査に参加する対象集団の適切な選択基準及び除外基準を設け、実施計画書で充分説明することが重要。以下の条件を満たす者を適格な参加者とする。

| 患者 | 処方者及び調剤者 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上（又は対象医薬品を使用する 18 歳未満の患者に代わって回答する親/介護者がいる） 既承認 REMS の対象医薬品を使用中、又は合理的な期間内に使用した 対象医薬品を用いた臨床試験に参加中ではない 同じ医薬品の REMS 評価調査に参加したことがない 現在、申請者、FDA、又は当該 REMS 評価調査を実施する第三者機関の被雇用者ではなく、回答に影響を及ぼし得るその他の利益相反もない | <ul style="list-style-type: none"> 対象医薬品を処方又は調剤できる者として資格を有する、又は既登録者である、あるいは合理的な期間内に対象医薬品を処方又は調剤した 同じ医薬品の REMS 評価調査にこれまで参加したことがない 現在、申請者、FDA、又は当該 REMS 評価調査を実施する第三者機関の被雇用者ではなく、回答に影響を及ぼし得るその他の利益相反もない |

② 調査の実施

調査参加候補者に知らせるべき事項

- 参加は自由意思によるものである。
- 調査期間中にいつでも参加を中止できる。
- 参加に関して質問や懸念事項があれば研究依頼者に連絡できる。
- 回答内容により対象医薬品の処方、調剤、使用に影響は及ばない。

調査実施に際しての留意事項

- 回答者には、調査中一切服薬ガイド、処方情報、その他の REMS 関連教育資材を閲覧する機会を与えてはいけない。
- 資材を読んで内容を理解する能力を評価するのではなく、知識の保持を評価することが目標であるためである。（ただし、REMS 関連の教育資材が何かを思い出させるために、回答者に服薬ガイドとは何かを文章で説明する等することは差支えない）

調査の実施及び調査データの収集方法として考慮すべき一般的な方法

一般的な調査の実施方法としては、自記入式（メール又はインターネット調査）とトレーニングを受けた担当者による質問方式（対面又は電話による個別又はグループインタビュー等）の2つがある。調査の実施方法は、質問内容と対象集団、並びに以下の要因に基づいて決定するべきである。

- 予想される回答率
- 非カバレッジ及び無回答バイアス
- 概念及び調査質問項目の複雑性
- アンケートの長さ及び調査の回答に必要な時間
- 対象集団の特性

2.3.2.1.6. 調査アンケートの作成

調査アンケートは、REMS のメッセージについて回答者の理解度を正確に捉え、収集された情報の妥当性を最適化できるように作成するべきである。言い回しや質問の構成はデータの妥当性を大きく左右し得るため、アンケート作成時には専門家の関与が望ましい。以下の考慮事項は、アンケートを作成する際、特に考慮する。

アンケート作成時の考慮事項（一部抜粋）

- 回答者に合わせた語彙と検証済みの質問を使用する。
- 直接的、具体的で明確な質問を使用する。
- 意見ではなく知識を尋ねる質問を作成する→正誤式の質問の選択肢に「そう思う」又は「そう思わない」は不適切
- 肯定的な言い回しの質問文を作成する
- 質問は、回答者が REMS 教育資材から学習した自分の知識をうまく適用できるかどうかを検証できるものにする。
- バイアスがかかった質問、誘導質問を避ける。

- 惑わせる引っ掛け選択肢（もっともらしい誤った選択肢）を回答選択肢に含める。
- 各質問への回答選択肢に「わからない」を含めること。回答者に、推測で回答するのではなく「わからない」を選択するよう助言する。
- 回答者に知識を与えたり、後続の質問に回答する能力に影響を与えたりするような情報を含めない。
- 不正解と「わからない」と回答した質問については、各質問の後ではなく調査がすべて終了したときに正解を教える。
- 調査の各質問への解答を特定する。

① 患者を対象とする調査のアンケート作成に関する検討事項

患者の知識を評価するアンケートでは、患者向けの REMS 資材で伝えられている特定のリスク又は安全性情報についての質問を含める。推奨される検討事項の例は以下のとおり。

- REMS の患者向け資材に明記されている情報を使用する。
- 質問と回答に使用される文言は 6～8 年生の読解レベルにする。
- 適宜、服薬ガイドの配布状況の評価するため、ガイド受領についての質問を含める。
- 知識に関する質問を最優先し、それ以外の質問を含める場合は後にくるように質問の順序を考慮する。

② 医療従事者を対象とする調査のアンケート作成に関する検討事項

医療従事者を対象とする調査には、REMS の目的や特定のリスク又は安全性情報についての質問を記載したセクションを設ける。推奨される検討事項の例は以下のとおり。

- REMS において求められる医療従事者の活動のすべての側面を網羅する質問を設定する。
- 回答者の経験や意見ではなく、処方情報及び REMS 資材に記載される情報に基づく回答を求める質問設定とすること。
例) 処方情報によると、医薬品 X は以下のどの重篤な副作用を引き起こす可能性がありますか？
- 適宜、服薬ガイドの受領と使用について評価する。
例) これまでに医薬品 X に関する以下の資材のうち知っているものはどれですか
- 医薬品に関連するリスクについて知るために医療従事者が用いた情報源を評価する。

理想としては、調査参加者に対して調査回答のための手段を複数（メール、電話、インターネット、対面等）設けることが望ましい。それにより、以下が可能となる。

- 単一的手段では対象集団を十分にカバーできない場合のカバレッジエラーの低減
- 特定の手段を好み、その他の方法では回答しない人もいることを認識することによる回答率の改善
- ある特定の手段では連絡を取るのが難しい可能性のある人から回答を得ることによる無回答バイアスの低減
- 気まづくならないような質問のし方、答え方を用いたり、調査参加者が自分のペースで質問を呼んで答えられるように十分な時間をとったりすることによる測定エラーの低減

- 目標サンプルサイズに速やかに到達することによる調査への回答の適時性向上

2.3.2.1.7. 結果の解析及び提示時の統計学的な検討事項

事前に規定した統計解析計画に従って、調査結果を解析し、提示する必要がある。REMS 評価報告書には、データ管理情報、調査参加者の特性、及び評価知識調査の結果を記載すべきである。

REMS 評価報告書には、幅広い記述統計量を用いて、調査参加者の特性を記載すべきである。サンプルが対象集団を代表していることを示すために、申請者はサンプルの特性をサンプル抽出枠及び対象集団の既知の特性と比較し、何らかの相違があれば、その原因と当該サンプルを基にした推定の妥当性に対する潜在的影響を議論すべきである。また、申請者は、非回答者についての既知の情報を回答者についての情報と比較し、非回答者バイアスが調査結果に与える影響についても議論すべきである。

さらに、REMS 評価報告書には、各質問と REMS の重要な各メッセージの領域ごとに、推定知識率と 95%信頼区間を示す必要がある。複数選択式の質問と回答によって測定した REMS の重要メッセージ領域については、事前に規定した、適切かつ意義を持つよう作成した複合スコアを使用して、各領域に関する結果を提示する。

複雑な調査デザインを用いる場合は、母集団全体における重要メッセージの知識率は異なるクラスター又は層内の知識率の加重平均値から推定する。

REMS 評価報告書には、報告期間中に収集したすべての調査回答者のデータの解析も含めるべきである。回収された回答済み調査アンケートの数が予測よりも多かった場合でも、完了した調査のデータはすべて解析に含めるべきであり、報告書では調査回答者から一部を抽出したり選択したりしてはならない。

回収又は回答されたアンケートに未回答の項目がある場合は、未回答の質問は誤回答ではなく欠測とみなす。統計解析計画に事前に規定された欠測値の取扱方法に従って、結果を報告する。

調査の各質問項目に対して、提示する結果には少なくとも各回答選択肢を選んだ回答者の合計及びいずれの選択肢も選ばなかった回答者数と、総回答者中のそれぞれの割合を含める。

最後に、統計解析計画書に重要なサブグループが事前に規定されている場合は、REMS 評価報告書にサブグループ解析も含めるべきである。対象となりうるサブグループの例は、服薬ガイドを読んだ患者又は読まなかった患者、医薬品をごく最近処方された患者又は既にしばらくの間使用している患者などである。他の例としては、社会経済的又は人種的背景、あるいは高リスクの疾患に基づくサブグループも考えられる。

2.3.2.1.8. 重要な点の要約

調査実施計画書の作成及び REMS 評価知識調査の方法と結果の提示を補助するために、以下の詳細な情報を適宜、調査実施計画書及び REMS 評価報告書の提出時に含めるべきである。

① 評価調査実施計画書

- REMS に関する規制の経緯の背景情報、REMS が検討しようとするリスクの疫学データ、及び REMS 評価知識調査の対象集団の疫学データ（患者数及び処方者数など）
- 調査参加者候補の選択及び除外基準とその設定基準
- 適宜、以下の各対象グループの集団の説明を含む各対象グループの主要な特性：
 - 医薬品を処方されている者（年齢、人種、民族性、教育、性別、地理、適応症について

できるだけ詳しく)

➤ 医薬品を処方する者（地理、対象医薬品を処方する適応症、専門医療分野、性別についてできるだけ詳しく）

➤ 医薬品を調剤する者

- 特定のサンプル抽出枠を選択する根拠、及びサンプル抽出枠の説明とその対象集団との関係
- REMS の各重要メッセージの領域ごとに、どのような質問を使って評価するか、各質問の配点、それらの質問からいかにして各重要メッセージの評価項目が引き出されるかを指定する。
- REMS の各重要メッセージの領域ごとに事前に規定された閾値とその根拠
- クラスター又は層別無作為化サンプルなど、特定の調査デザインを選択する根拠
- デザインが集団全体の推定知識率と精度に及ぼす影響の説明
- サンプル抽出枠、調査デザイン、推定無回答率、及び知識率の目標精度に基づく適切なサンプルサイズの算出
- 目標参加者数を達成するために連絡を取る対象者数の算出
- 調査参加者候補の募集源の選択戦略
- 用いる方法を含む募集計画
- 参加者に動機付けを与えるための計画
- 募集用資材
- 調査の実施手段案の根拠
- 無回答を最小化するための方策
- 調査ツールの作成手順の説明
- 調査アンケートを事前に検証する方法と検証結果
- 前書き文及びスクリーニング質問を含む調査ツール
- 調査担当者のトレーニング方法（該当する場合）
- 統計解析計画
- 潜在的な限界又はバイアスの制御方法
- アンケート項目に対する回答の欠測値の取扱い方法
- 研究データのコード化、入力及び検証システム
- 自由記述式の質問に対する回答（逐語的）のコード化、分類及び解析の手順計画
- すべての選択型質問に対する回答
- 誤った回答に対して解説する手順

② 調査の結果及び解釈

- 実施計画書案からの逸脱の説明を含む、用いられた方法
- 募集時に行った活動の内容と回答率（参加依頼者のうち調査に参加した調査参加者の割合）
- 入手可能な情報に基づく、非回答者と比較した回答者の関連する人口統計学的特性
- 調査回答者の関連する人口統計学的特性及び調査を完了したか否か
- 回答者が調査を完了できなかった理由（わかっている場合）
- 調査サンプルの対象集団の代表性

- REMS の重要メッセージの各領域及び REMS の重要メッセージの各領域に関連する質問ごとに、知識率と 95%信頼区間
- 潜在的バイアス、これらのバイアスの推測される大きさと方向、及び調査結果の解釈に与える影響
- 知識に関連する REMS の目的達成度、その評価方法、及び該当する場合は REMS の変更案についての結論

2.4 CIOMS IX

2014 年 5 月に CIOMS Working Group IX より Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products が出版された⁸⁾。CHAPTER V「EVALUATING EFFECTIVENESS OF RISK MINIMISATION」では、リスク最小化のツールやプログラムの効果を評価するための研究計画プロセスについて記載している。リスク最小化プログラムは患者や医療専門家（HCP）の行動に影響を与え、結果として患者の転帰を改善に導くことが期待されるが、そのリスク最小化プログラムの効果の評価については限られたガイダンスはあるものの方法は確立されていない。

20 世紀後半に初期の計画システムが開発されて以降、様々な構造化された概念的アプローチが台頭してきており、これらのシステムには以下の 2 点を考察することが含まれている。

- **目的とする結果に影響を与える因子を特定すること**
- **リスク最小化活動が、現実にそれらの因子や結果にどのような影響を与えたのか考察すること**

これら二つの要素はリスク最小化の効果の評価に関する方法論の基本となるが、リスク管理の分野が進化の過程にあることや、方法論的なフレームワークが複雑であることから、リスク最小化プログラムの効果を評価するための研究等を行う者は常に実践的であることが求められ、また評価は可能な限り簡単で確実なものでなければならない。

2.4.1. 研究計画書の検討事項

追加のリスク最小化活動またはプログラムの効果研究を計画する段階から、成功を示すアウトカム指標の修正や達成レベルを考慮し研究計画書を作成することが重要である。この計画書を作成する過程において、プログラムの成功を評価するための評価指標と閾値を特定することが、評価の鍵となる。理想的には、研究計画書はリスク最小化プログラムが実施される前に作成されるべきである。計画書の基本的な構成要素は REMS や EU-RMP に記載され、計画書自体は EU-RMP に添付される。EU ではリスク最小化活動の効果を評価するために実施される研究は、追加の要求事項である Post Authorisation Safety Studies (PASS) として法的に定義されている。

表 2 研究計画書作成時の留意事項

| 分野 | 留意点 |
|----|--|
| 構造 | ● リスク最小化プログラムに含まれる活動やツールをその目的と一緒に記述し、理論的な根拠を示す |

| 分野 | 留意点 |
|---------|--|
| デザイン | <ul style="list-style-type: none"> ● 研究デザインの鍵となる概要（もしあれば比較対象も含めて）と、計画されている研究期間を示す |
| プロセス指標 | <ul style="list-style-type: none"> ● 選択した指標が活動の目的に対して妥当であることを示す ● 選択した指標の適用範囲、利用方法あるいは維持管理（すなわち頻度や期間）について示す |
| アウトカム指標 | <ul style="list-style-type: none"> ● 成果の指標には、認識や自覚、姿勢、行動意図、実際の行動が含まれる（例：患者カウンセリングの実施）。これらはリスク最小化活動の性質に依存する ● リスク最小化プログラムの成功に関連するアウトカム指標には、例えば、患者の転帰、禁忌医薬品の投与割合、罹患率及び死亡率が含まれる |
| 分析 | <ul style="list-style-type: none"> ● 成果測定（成功閾値を基準とした測定） ● データが収集される時点 ● 実施される解析 ● 解析対象となる地域や国 ● 解析に含まれるその他パラメータ |

研究計画書はリスク最小化プログラムについて論理的根拠を提示することが目的であり、次の事項を含む。

- **プログラムやプログラム中の個別活動の性質と構成：**

申請者によって選択されたリスク最小化戦略であり、適当と認められる場合は国や地域で異なる。

- **活動やプログラムの全体的な成功の評価方法：**

提案する評価方法（もしあれば比較対象を含んだデザイン）や選択された指標（収集されるデータの種類）の論理的根拠、意図しない結果、望ましくない結果の評価計画、解析時期と研究期間が含まれる。

加えて、研究計画書中の解析計画には、まとめて参照できる成果指標を参照すべきである。これらの成果指標は二つのカテゴリーのいずれかに分類される。

- **プロセス指標：**

HCP や医療システムにおいて責務を有するその他の団体による活動が確実に実施され、提供されているかをモニタリングするもの。プロセス指標をモニタリングすることは、現場においてどの程度うまく活動の各段階が実施されているか、活動が意図したとおりに実施されているか推定することを目的としている。また、関連する利害関係者によるリスク最小化活動の実施や提供の改善につながる是正措置のもととなる。

- **アウトカム指標：**

リスク最小化プログラムの全般的な成功を測定するために用いられる、特定の測定可能な期限付きの安全性のエンドポイントである。

2.4.2. 研究の成果と結果の評価

リスク最小化プログラムの効果を包括的に評価する際は、いくつかの異なる視点から成果の測定を行う。ここでは事例として RE-AIM (Reach、Efficacy/Effectiveness、Adoption、Implementation、Maintenance) について紹介する。

RE-AIM は評価デザインの指針として使用されるフレームワークの一つである。ほとんどのフレームワークは、以下の視点を有している。

表 3 RE-AIM モデルにおける公衆衛生の活動を評価するための五つの視点

| 視点 | 定義 |
|------|--|
| 到達度 | リスク最小化プログラムにおける参加者（例：患者、HCP）の人数、比率、代表性。到達範囲や分布ともいう |
| 効果 | 主要な研究成果指標、生活の質、潜在的な悪影響の変動 |
| 採用度 | リスク最小化プログラムへの参加に合意・実施した集団の人数、比率及び代表性 |
| 実施精度 | 対象者へ意図したとおりに活動が提供された程度及び実施費用 |
| 維持度 | 期間を通じて活動がデザインされたとおりに提供された程度 |

2.4.3. リスク最小化活動の実施精度の評価

リスク最小化プログラムは、地域社会や州、国、地域あるいは国際的なレベルで実施される一貫し、体系化された活動の集合体である。実施精度とは、提案されたリスク最小化プログラムが実際の現場でどの程度意図されたとおりに実施されたかである。

他の公衆衛生の活動と同様に、リスク最小化プログラムがどの程度意図されたとおりに実施されたかが、その成功を評価する際に重要である。実施精度を評価しなければ、リスク最小化活動が有効ではなかった場合に、それが、活動が不十分であることに起因しているのか、あるいは活動デザインの不備に起因しているのかを判断できない。反対に結果がよかった場合、その成果をさらに改善することができたかどうかを知ることはできない。よって、リスク最小化活動の効果を正確に理解するためには、実施過程自体の明確な理解が求められる。

表 4 実施精度の評価における主要分野

| 分野 | 説明 | 評価方法の例 |
|----|---|---|
| 曝露 | リスク最小化活動のすべての要素は対象者へ完全に提供されたか | 郵送、ウェブサイトからのダウンロード、調査、実施ログやその他の管理記録（活動が提供された時間や対象者へ提供された活動の数がわかるもの） |
| 内容 | リスク最小化活動において、実際に提供された情報、スキル、知識が、もともとデザインされた活動の内容や目的にどの程度合致していたか | フォーカスグループ評価 |

| | | |
|----|---|--|
| 頻度 | リスク最小化活動は、もともとデザインされた決まった頻度で、一貫して対象者へ提供されたか | 利害関係者の行動調査、カルテや患者日記の調査、薬剤使用研究、ウェブサイトを紹介した双方向のチェックリスト |
| 期間 | リスク最小化活動は決まった期間、一貫して提供されていたか | 上述の方法における評価指標の時間的なサンプリング |

2.4.4. リスク最小化プログラムの効果の評価

リスク最小化プログラムの効果を評価するにあたっては複数の評価戦略やデータソース、調査デザインがあるが、いずれもバイアスがないわけではない。そのため、FDA は、重大なリスクのリスク最小化プログラムを評価するために、少なくとも二つの異なる定量的、代表的、そしてバイアスが最小化された評価の手法を、評価計画書に含むことを提案している。

さらに、リスク最小化戦略の効果を示すことを目的として研究をデザインする際には、適切なアウトカム指標、対照、成果の物指及び分析時期の選択が鍵となる。効果を評価する際に考慮すべき主要な要素を以下に概説する。

- **効果を測定する適切なアウトカム指標の選択**

アウトカム指標は、臨床上のハードエンドポイントの直接測定である場合や、受け入れ可能な代替エンドポイント（例：心臓病リスク指標の代替としての血圧測定）であることもある。最小化されるべきリスクが稀である場合、類似した重要なエンドポイントを組み合わせた複数の指標を混合した指標を、一つのアウトカム指標として用いることもできる。

アウトカム指標は表 4 に示したいくつかの鍵となる特性を持っている必要があり、リスク最小化プログラムの設計者や主催者は、この特性をできる限り多く、かつ適切にエンドポイントに入れ込まなければならない。

表 5 対象となる安全性に関連したアウトカムについて検討すべき諸特性

| 特性 | 対象となる安全性に関連したアウトカムの概要 |
|----------------|--|
| 予防可能または緩和可能である | 提案されたリスク最小化プログラムによって予防可能または／緩和可能である |
| 特異的である | 明確に定義されていて、評価者による判断を必要としない |
| 診断が容易である | 特定や確認が容易である |
| 情報が豊富である | 例えば、カテゴリーの等量より連続変数の方が、一時点でサンプリングするより二時点の方が情報が豊富である |
| 応答性 | 提案されたリスク最小化プログラムへの感受性 |
| 信頼できる | 測定値の誤りがない、間違いがない、再現可能、繰り返し測定した際のバラつきがないあるいは小さい |
| 内的な妥当性 | 医薬品と密接な関連がある（望ましくは代替指標ではない） |
| 外的な妥当性 | 広範囲の集団へ一般化が可能である |
| 臨床的な関連性 | 医師または患者による治療の選択に影響を与える |
| 実践的である | 世界中で実施可能、少ない費用で実施可能である |

● **評価デザイン：対照の選択**

評価デザインの選択は、評価計画書を作成する上で鍵となるステップである。理想的には対照を特定すべきであり、アウトカム指標の比較が可能な並行前向き調査が最も確実であるが、倫理的な問題等で実施が難しい場合もある。

表 6 にデータソースと評価デザインにおける可能な比較戦略をまとめる。

表 6 データソースと評価デザイン（リスク最小化プログラムの効果の評価の研究用）

| 評価戦略 | デザイン | データ収集方法の事例 |
|---------------------|--|--|
| モニタリング | プログラム性能の継続的測定 | <ul style="list-style-type: none"> データ収集 ガントチャート（モニタリングの備忘用） |
| 傾向分析 | 継時的時系列分析 | <ul style="list-style-type: none"> 調査による一次データ収集 既存の二次データ分析（保険請求データやカルテ情報等） |
| 観察 | 反復横断調査デザイン | <ul style="list-style-type: none"> 質問票 対象者やその他の利害関係者へのインタビュー |
| 実践的な臨床的試験あるいは行動学的試験 | 介入群と対照群へのランダムな割付け（対照群は標準治療あるいは最小限の介入） | <ul style="list-style-type: none"> 傾向分析と同様 |
| 疑似実験（非ランダム化） | 介入群と対照群の割付けはランダムではない 非均質グループデザイン 非連続回帰 | <ul style="list-style-type: none"> 傾向分析と同様 |

● **リスク最小化プログラムの「成功閾値」の選択**

成果として期待された効果の強度あるいは程度をここでは閾値と呼ぶ。リスク最小化プログラムの評価計画において閾値の提示が必要であり、閾値の選択が正しいことを示すために考慮すべき要因は以下の三つである。

- リスクの影響度
- 医薬品により得られるベネフィットと比較してリスク最小化がどのレベルまで求められるか
- どこまでのリソースや時間をかけることが現実的で実施可能か

閾値選択の手法が現時点で確立していないため、リスク最小化プログラムの実施が成功しても閾値を達成しない場合もある。そのため、企業と規制当局の十分なコミュニケーションが必要である。

● **効果の解析と維持のための時点**

いくつかの時点で効果を記録することは、継続的なリスク最小化プログラムの影響の一貫性と維持を実証する上で重要である。あるリスクに対して望まれる適正使用のための行動が日常の標準診療として定着した際、これが維持されているとの結果はリスク最小化プログラムの終了を支持することになる。

解析する時点は、研究計画書で予め規定されるべきである。FDA の標準タイムテーブルでは、企業は REMS の承認後 18 カ月、3 年、7 年後に効果の評価を提出するよう求められているが、国際的に受け入れられている評価時点はない。リスク最小化プログラムの性質に応じて決定するべきである。

2.4.5. リスク最小化の効果の評価における CIOMS IX フレームワーク

CIOMS WG IX はここで、社会学や実施・評価の化学、行動科学及び薬剤疫学の手法を組み合わせた構造化されたフレームワークを提案している。このフレームワークは、リスク最小化戦略の効果の評価の際に考慮される。フレームワークには適切なパフォーマンス指標が含まれるべきである。

- **プロセス指標**

計画通り実施されたかを評価するもので、範囲、内容、使用（頻度と期間）を含む。プロセス指標の評価により、改善が必要なプログラムデザインに関する有益な情報や、期待した効果を得られない要因がプログラム自体によるものか実施方法によるものかを特定する情報を得られる場合がある。

- **アウトカム指標**

望まれる行動の変化あるいは改善を示すアウトカム指標を通じて、効果を明示する。

2.4.6. 要約と結論

- リスク管理システムは医薬品のライフサイクルを通じたリスクのモニタリング、評価及び管理のために開発される。
- リスク最小化プログラムは、実際の現場において適切な処方医師が適切な医薬品を適切な用量で適切な時期に適切な患者へ処方することを保証することを目的とすべきである。患者や HCP の行動に良い影響を与え、リスクの影響を低減することを目的としている。
- リスク最小化プログラムの評価によって、そのプログラムを改善するための情報を得ることができる。これはリスクのさらなる低減とベネフィット・リスクバランスの改善を目的としている。
- 構造化されたフレームワークは、リスク最小化の効果の評価の際に考慮されるべきである。また、プロセス及びアウトカム指標を適切に設定すべきである。
- MAH は患者や利害関係者、つまり医療システム全体への負荷を最小化するために、リスク最小化活動の効果の評価を可能な限りシンプルかつ実用的で使いやすく維持することを目指すべきである。
- MAH は、リスク最小化活動の効果の評価の進歩を推進するために、リスク最小化の効果の評価結果を文献に公表することを検討すべきである。

2.4.7. 成功への道：検討事項と推奨事項

リスク最小化プログラムの効果を評価するための適切な手法の開発が必要とされている。この手法は安全で有効な医薬品の使用を最大化する一方で、医療システムの負荷を最小化することを目的とすべきである。そのため患者、HCP、MAH 及び規制当局は以下を考慮し、相互に建設的な関わり合いが必要である。

【MAH】

- 承認前の段階でリスク最小化活動を試験的に実施し、評価する
- リスク最小化活動を絶えず改善するために、フィードバックループとしての実施精度の測定指標を取り入れる
- 医学的、科学的な文献を通じて、リスク最小化プログラムの効果測定についての経験を共有する

【HCP 及び患者を含む利害関係者】

- リスク最小化プログラムが実現可能で受け入れ可能なことを保証するために、プログラムのデザインに貢献すべき

【規制当局】

- 望まれる成果と要求される行動を、明確で、容易に理解可能な、曖昧でない言葉で定義する
- リスク最小化活動の効果の評価の一貫性を確保するために、合意されたガイダンス文書を作成する
- 医療従事者の医学教育課程に、追加のリスク最小化活動がある医薬品に対する要求事項に重きを置いた、リスク管理とリスク最小化活動の原理原則に関する基礎教育を含めることを推進する
- MAH によるより厳格なリスク最小化プログラムの評価を可能とする新たな種類の評価調査デザインの開発や使用を認める
- リスク最小化プログラムが、それが実施されずにふさわしくない類薬への処方切り替えという望ましくない影響を与えるかどうかを検出する手法を開発する
- 検証されたリスク最小化活動の公的に利用可能な保管場所を構築する

3. 追加のリスク最小化活動の効果を評価した事例

3.1 日本における事例

「医薬品等リスク管理計画（RMP）における追加のリスク最小化活動の効果の評価：患者向け情報資料の効果に関するインターネット調査－ゾフルーザを例として」⁹⁾

RMPに基づく追加のリスク最小化活動として作成・提供されている患者（保護者）向け情報資料を用いて、患者の保護者を対象としたインターネット調査により、その配布（受領）、内容の理解、安全対策の実施等の状況を評価した。

【方法】

近年承認された新薬の中で、以下に該当する薬剤及びその資料を調査対象として選定した。

1. RMPに基づく追加のリスク最小化活動として、医療従事者又は患者向け資料が作成されている。
2. 比較的多数の患者への使用が想定される。
3. 資料が対象とする安全性検討事項が絞られている。

<有効性評価対象>

- **薬剤**：抗インフルエンザウイルス剤「ゾフルーザ錠」（成分名：バロキサビルマルボキシル）
- **資料**：「ゾフルーザを処方された患者さんの保護者の方に知っていただきたいこと」
（インフルエンザ患者の異常行動による転落などの事故防止のため、RMPに基づく追加のリスク最小化活動として作成・提供されている保護者向け情報資料）

<調査方法>

- 市場調査業務を扱う会社（調査実施者）への外部委託により実施。
- 調査実施者が有するインターネット調査モニターパネル（アンケート対象集団）を使用した。予備調査結果に基づき、本調査の対象者を抽出し、インターネット調査による本調査を行った。

《予備調査》

| | |
|-------|---|
| 実施時期 | 2019年2月14日～18日 |
| 対象 | 未成年の子供を持つ保護者 |
| 予定回収数 | 10,000 |
| 調査事項 | 同居している未成年の子供の有無、その子供の今シーズンのインフルエンザ罹患状況や使用された抗インフルエンザウイルス剤など |

《本調査》

| | |
|------|---|
| 実施時期 | 2019年2月22日～26日 |
| 対象 | 予備調査での回答者のうち、今シーズンに、同居している未成年の子供がインフルエンザに罹患し、ゾフルーザを処方された保護者 |

| | |
|----------------|--|
| 予定回収数 | 400 |
| 調査事項 Q1～Q11 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 対象患者（子供）の年齢 [Q1] ➤ 調査対象薬剤をどこで受け取ったか（病院・診療所、病院外の薬局など） [Q2] ➤ 調査対象の情報資材を受け取ったかどうか [Q3] ➤ 資材をどこで（病院・診療所、病院外の薬局など）、誰（医師、薬剤師、看護師など）から受け取ったか [Q4、Q5] ➤ 資材を読んだかどうか [Q6] ➤ 資材の内容を理解できたかどうか [Q7] ➤ 資材に記載されている注意事項の内容について事前に知っていたかどうか、それをどこで知ったか [Q8、Q9、Q10] ➤ 資材に記載されているような「リスクを最小化するための策」を講じたかどうか [Q11] |

- 本有効性評価の実施は、北里大学北里研究所病院研究倫理委員会にて審査、承認された（2018年10月2日）。

【結果】

予備調査には10,494名の回答があり、うち2,514名が、2018年10月から2019年2月にインフルエンザに罹患した未成年の子供がいると回答した。

この中で、インフルエンザに罹患した未成年の子供の医療機関等への付き添いや看病を回答者自身が主に行った人で、2018年10月から2019年2月にインフルエンザに罹患した未成年の子供に対して調査対象薬剤（ゾフルーザ）を使用したと回答した人は719名であった。

このうち本調査への協力が得られなくなった4名を除く715名を対象に本調査を実施し、423名の回答が得られた（回答率59.2%）。

Q1. 「対象患者（子供）の年齢」

7～13歳未満（小学生）が半数（51.3%）を占め、次いで13～16歳未満（中学生）が26.7%であった。

Q2. 「調査対象薬剤をどこで受け取ったか（病院・診療所、病院外の薬局など）」

病院・診療所と病院外の薬局が半々であった。

Q3. 「調査対象の情報資材を受け取ったかどうか」

情報資材を受け取ったのは45.2%、受け取っていないのは34.0%、わからない/覚えていないと回答した人が20.8%であり、高年齢の子供の保護者の受け取り率が若干高かった。薬剤の受領場所別では、薬剤を病院・診療所で受領した場合の資材の受け取り率が高めであった。

Q4/Q5. 「資材をどこで（病院・診療所、病院外の薬局など）、誰（医師、薬剤師、看護師など）から受け取ったか」

病院・診療所が半数強（55.5%）、病院外の薬局やドラッグストアが半数弱（47.1%）で

あった。薬剤師から資材を受け取ったとの回答が 60.7%と最も多く、次いで医師が 22.5%、看護師が 16.8%であった。

Q6. 「資材を読んだかどうか」

情報資材を「受け取った」と回答（Q3）した保護者のうち、88.0%が読んだと回答した。

Q7. 「資材の内容を理解できたかどうか」

情報資材を「読んだ」と回答（Q6）した保護者のうち、33.9%がよく理解できた、66.1%が理解できたと回答した。あまり理解できなかった、まったく理解できなかったとの回答はなかった。

Q8/Q9/Q10. 「資材に記載されている注意事項の内容について事前に知っていたかどうか、それとここで知ったか」

資材の注意事項の内容（抗インフルエンザウイルス薬服用後、異常行動等の精神・神経症状のリスクがあるため、少なくとも 2 日間は子供がひとりにならないようにするとともに、容易に住居外に飛び出さないための注意が必要なこと）について、77.0%が資材を受け取る前から知っていたと回答した。

資材情報を「受け取っていない」または「わからない/覚えていない」と回答（Q3）した保護者のうち、85.3%が本注意事項の内容を知っていたと回答した。

「資材を受け取る前から知っていた」と回答した保護者、ならびに資材を受け取っていない（またはわからない/覚えていない）が「本注意事項の内容を知っていた」と回答した保護者の情報源（複数回答あり）は、テレビ・雑誌・ラジオなどのニュース・記事が 66.1%と最も多く、次いで病院・診療所の医師 40.3%、調剤薬局・ドラッグストアの薬剤師 21.7%、病院・診療所の薬剤師 12.2%、家族・友人・知人 11.9%であった。

Q11. 「資材に記載されているような『リスクを最小化するための策』を講じたかどうか」

子供の年齢区分別、情報資材の受領有無別、資材を読んだ/読まなかった別、及び情報資材の理解度別の結果は、以下のとおりであった。

《調査対象薬剤の注意事項に対して「対策をとった」と回答した割合》

- 子供の年齢区分別：7 歳未満（72.5%）、7～13 歳未満（81.1%）、13～16 歳未満（75.2%）、16～20 歳未満（75.5%）
- 情報資材の受領有無別：受け取った（85.9%）、受け取っていない（72.2%）、わからない/覚えていない（70.5%）
- 資材を読んだ/読まなかった別：読んだ（86.9%）、読まなかった（77.8%）、わからない/覚えていない（80.0%）
- 情報資材の理解度別：よく理解できた（91.2%）、理解できた（84.7%）

【考察】

本調査では、RMP に基づく追加のリスク最小化活動、特に情報資材の作成・提供に関して、今後その効果（有効性）を評価しようとする際の留意点などについて考察することを目的とし、実際の製品において作成されたリスク最小化のための患者（保護者）向け情報資材を用いて、インターネット調査により、その効果（配布・受領、内容の理解、安全対策の実施等の状況）を評価することを試みた。約 6 割の回

答率が得られ、調査対象薬剤の情報資材の取り扱い状況を、概ね的確に把握することができたものと考えられる。

本調査ではリスク最小化活動について、EMA の GVP ガイドライン (Module XVI) にいうプロセス指標及びアウトカム指標のうち、プロセス指標を用いてその効果の測定を行った。その結果、資材を受け取り、内容を理解した保護者においては、高い割合でリスク最小化の対策がとられていたことが確認できた。

一方、調査の内容、手続き及び結果の解釈等の種々の面において、実際的な課題が多くあることが明らかとなった。

- 製造販売業者らが主体となり、患者等を対象として有効性評価を行おうとする際には、セントラル倫理委員会の利用など、何らかの形で倫理委員会の審査を受けることが必要と考える。
- 情報資材の受け取り有無にかかわらず、資材に記載している注意事項の内容が他の媒体（メディア等）や医療従事者による日頃の服薬指導等からも得られるため、情報資材単独によるリスク最小化活動の効果の検証は困難である。
- インターネット調査を含め、質問票を用いる調査においては、質問の数や内容（質問や回答選択肢の詳細さ等）と回収（回答）率のバランスが難しい課題である。
- インターネット調査は回答者に大きな負荷をかけずに情報収集ができる一方で、回答の質を如何に確保するかが重要であり、調査対象者の代表性や調査実施のタイミング、集計解析時の除外ルール等の事前の慎重な検討が必要である。
- 情報資材の提供による患者の行動変容を適切に確認するためには、回答者によって行動内容が異なる可能性があることから、質問項目に具体的な行動内容を明示する必要がある。
- 複数のリスクを網羅的に扱う情報資材では、有効性評価が複雑あるいは困難になる。
- レトロスペクティブ調査では対象者の記憶に依存するため、想起バイアスにも留意する必要がある。

リスク最小化活動は、患者の安全の確保・向上を究極の目的に計画・実施されるものであり、それが当初目的とした効果を実際に発揮しているかどうかを確認する必要性に疑いの余地はない。しかし、リスク最小化活動の効果の評価について、その必要性・重要性は徐々に認識されつつあるものの、そのためのプロセス・方法論は確立されていない状況にあり、今後蓄積していく情報・経験も踏まえながら、その手法や考え方について検討を深めていく必要がある。

3.2 EU における事例

Effectiveness of the golimumab educational program in ensuring healthcare professionals' awareness of risks described in the European risk management plan¹⁰⁾

(ヨーロッパのリスク管理計画に記載されている医療従事者のリスクに対する認識を確実にするためのゴリムマブ教育プログラムの有効性)

ゴリムマブ (GLM) の RMP では、医療従事者 (HCP) 向け資材配布を含む教育プログラムの実施や患者警告カードの配布が示されている。本稿では、教育プログラムの有効性を定期的に評価するために

実施した調査結果を詳述し、リスク管理アプローチがどのように改善されるかについて検討された。

【方法】

2010年、2012年、2014年、および2016年に、欧州8カ国において、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、非X線学的軸性脊椎関節炎、または潰瘍性大腸炎の患者に対してGLMを処方しているまたは処方しようとするHCPを対象に、構造化された定量的ウェブベースの調査が実施された。

＜研究参加者＞

- 8つの選択された調査国のそれぞれについて、HCPデータベースを用いて行われた。8つの調査国のそれぞれについて、HCPデータベースからGLMを処方する専門家（リウマチ専門医、皮膚科専門医、消化器専門医）のサンプルを無作為に選択した。
- HCP参加者は電子メールおよび電話を用いて調査に招待された。
- 各調査国のガイドラインに準拠した少額がHCPに支払われた。
- 2010年と2012年の調査では、リウマチ専門医と皮膚科専門医のみを対象とした。
- 2013年後半に潰瘍性大腸炎の適応症が承認された後、2014年および2016年の調査の対象として消化器専門医が追加された。

＜試験デザイン＞

- 初回EU承認から1年後の2010年にベースライン調査を実施し、その後2年ごとに追加調査を実施した（2012年、2014年、2016年）。
- 調査に使用したアンケートは、GLM教育プログラムの更新または新たな適応症の承認に沿って定期的に更新された。
- 特定のリスク（結核、重症感染症、B型肝炎ウイルス再活性化、鬱血性心不全、注射部位及び過敏症反応、投与ミス）に関するステートメントおよびGLMで治療された各患者に患者警告カードを渡す要件について、3択回答（「正しい」、「誤り」、「わからない」）を求めた。

＜統計解析＞

- データ解析は、IBM SPSS Statisticsを用いて行った。
- 変数は、妥当性および一貫性についてチェックした後、絶対数、率、割合として回答の頻度を求める単変量記述的分析を実施するために用いた。

【結果】

- 2010年と2012年の調査では、平均219名のHCP（リウマチ専門医174名、皮膚科専門医45名）が参加したが、2014年と2016年の調査では、平均416名のHCP（リウマチ専門医200名、消化器専門医135名、皮膚科専門医81名）が参加した。
- 2010年の最初の「ベースライン」調査では、すべてのリスクステートメントについて70%以上の認識レベルが注目された。さらに、最近追加されたGLM初回投与時の患者における過敏症のリスク（67%）および定期的なリスク検査の必要性（73%）、ベースラインの認識レベル（それぞれ2012年および2014年）に関するリスクステートメントが高かった。すべてのリスクステートメントについて、認識のさらなる上昇傾向が調査年を通して指摘され、2016年の調査では91%（範囲：74～97%）の全リスクステートメントカテゴリーにわたる全体的なHCPの認識の中央値が得られた。

- HCP が患者警告カードを患者に提供するための要件に関しては、異なる関連リスクステートメントにわたる認識レベルは、2016 年で 86%～91%、2014 年で 82%～90%、2012 年で 80%～85%、2010 年で 86%～89%であった。必要性についての知識は、他の専門分野に比べて皮膚科専門医の方が若干低かった。2016 年の調査で質問された追加質問に基づき、全国で GLM 処方者の回答者の 84%が患者警告カードを積極的に配布していると回答した（皮膚科専門医、リウマチ専門医、消化器専門医のそれぞれ 76%、85%、86%）。医師は患者に患者警告カードを渡し説明する責任があると答えた（29%）。次いで輸液センターの看護師（20%）または一般病棟の看護師（18%）であった。
- GLM を処方する HCP が GLM のリスクに関する知識を獲得するためにアクセスする情報源として挙げたものは、臨床雑誌（80%）、シンポジウム／学会（78%）、GLM の製品特性概要（60%）、企業担当者や医療関係者との交流（57%）であった。

【考察】

- 本調査で観察された HCP のリスク認識の全体的な高さは、他の薬剤での HCP リスク認識調査の報告と同等であった。
- 追加のリスク最小化策の有効性モニタリングに関する現行の EMA 及び FDA ガイドラインでは、適切なリスク認識レベルに関する目標閾値やカットオフポイントの推奨はない。
- 本調査でも、リスク認識の閾値は事前に規定されておらず、過去のリスク認識調査の大多数でも規定されていなかった。適切と考えられる目標のリスク認識閾値を定義することは、今後の調査研究テーマである。
- EMA は、リスク最小化策実施前後の市販後の安全性アウトカムの頻度比較を推奨している。実施前後でのデザインが不可能な場合（GLM のように、製造販売承認時にリスク最小化策が導入されている場合など）、介入後に得られたアウトカムの頻度指標と、文献レビューや過去のデータ、または一般集団での予測頻度から得られた、事前に定義された参照値との比較は容認できるとしている。
- 本調査では、教育プログラムでのリスクの導入前後を比較し、リスクに関連する有害事象の市販後の自発報告率を検討したが、教育プログラムにリスクを含めることが 関連する有害事象の報告率に影響するという証拠は得られなかった。
- 安全性の観点からはリスク認識が達成される限りは、異なるリスク情報源の相対的寄与については関係がないが、リスク管理の観点からは、最も効果的なツールが使用されることが重要である。
- 追加のリスク最小化策は、効果的で、患者や医療システムに過度の負担を与えないようにすべきである。
- GVP モジュール V では、追加のリスク最小化策の定期的な再評価を求めている。
- ①ゴリムマブのリスクに対する HCP の認識が高いこと、②高い認識への教育プログラム資材の寄与が限定的であること、③製薬会社からの印刷物に対する HCP での有用性が低いこと、④全体的なリスク認識への追加のリスク最小化策自体の寄与 及び HCP に及ぼした負担の程度、を考慮すると、ゴリムマブ教育プログラム資材の配布は事実上不要であると判断し、教育プログラムの終了を EMA に要請した。

3.3 US における事例

Assessment of the FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Transmucosal Immediate-Release Fentanyl Products¹¹⁾

(経粘膜即放性フェンタニル製剤の FDA リスク評価・緩和戦略の評価)

経粘膜即放性フェンタニル製剤 (TIRF) はオピオイド耐性患者の癌性疼痛にのみ適応され、不適切な処方防止のために REMS の対象となっている。本稿では、TIRF 製造業者 (以下、製造業者) による REMS プログラムの評価結果を受けて FDA がどのようにプログラムの修正等を行ったか評価した。

【方法】

- 情報開示法の要求により FDA から得られた 4877 ページの REMS プログラムに関する文書を定性分析した。
- これらの文書には 2012 年～2017 年に製造業者が実施した 6 つの REMS 評価報告書、報告書の FDA 評価及び製造業者と FDA とのコミュニケーションに関する情報が含まれた。
- 製造業者はプログラム開始から 12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月、48 ヶ月及び 60 ヶ月の時点で評価を実施しており、本稿では 12 ヶ月及び 60 ヶ月の評価について分析した。
- プログラム不遵守に関する情報 (処方者の不遵守及びその結果としての REMS からの登録解除事例) を抽出した。
- 本稿における主要アウトカムは以下のとおりであった。
 - 処方者、薬剤師、患者の知識、態度、行動調査の結果
 - 調査および請求に基づく処方評価
 - REMS が開始された 2012 年 3 月から 2017 年 12 月までの FDA と製造業者間の反復コミュニケーション、最終 FDA 評価日
 - その後の REMS プログラムの変更
 - オピオイド非耐性患者に TIRF を処方する医師の検出と登録解除
- オピオイド非耐性患者 (少なくとも 1 週間、通常オピオイド療法を受けていない患者) の TIRF 使用に焦点を当て、二次的に非癌性疼痛患者の TIRF 使用に焦点を当てた。

【結果】

- 60 ヶ月の評価報告時点で、8151 人の処方者、42665 人の薬剤師及び 42164 人の患者が TIRF REMS プログラムに登録されており、12 ヶ月の評価時点と比較して薬剤師はわずかに増加し患者は 3 倍以上に増加していた。
- REMS 目標の達成を測定するための数値基準は設けられていなかったが、FDA と TRIG (TIRF 製造業者を代表する業界全体のコンソーシアム: TIRF REMS Industry Group) は「65%以上の正答率は薬剤師、処方者、患者の知識調査において適切な理解を表すと考えられる」と合意していた。

<オピオイド非耐性患者への TIRF 使用の最小化>

- 12ヵ月時点で薬剤師 7.9%、処方者 11.6%、患者 2.6%がオピオイド非耐性患者に TIRF を処方できると誤って回答し、その後も同様のレベルの誤解が維持されていた。
- 48ヵ月時点で TIRF を投与された患者のうち 51%がオピオイド非耐性であると判定され、それを受けて FDA は 60ヵ月時点で詳細分析を求めた。60ヵ月時点では、TIRF を投与された患者の 34.6～55.4%がオピオイド非耐性であった。
- FDA は、60ヵ月時点の評価として REMS の目的は達成されていないと述べ、オピオイド耐性のアルゴリズムの検証を要請した。

<癌性疼痛のない患者における TIRF 使用の最小化>

- REMS で収集されたデータでは「TIRF が疼痛のない患者に対して承認されていない」ことを正しく回答した薬剤師及び患者の数が継続的に増加していたが、それにも関わらず 60ヵ月の時点で 18.4%の処方者が「オピオイド耐性のある癌以外の慢性疼痛患者に TIRF が承認されている」と誤って回答した。
- 60ヵ月時点で、患者の 47.7%が「TIRF は癌によらない慢性疼痛」に対して承認されていると誤って回答した。
- FDA は 24ヵ月時点で処方者の 39.4%が癌以外の慢性疼痛に対する TIRF の処方を報告した際、36ヵ月時点の報告書で追跡質問をするよう要請し、結果は 48ヵ月時点の報告書で報告された（処方者の 34.2%が非癌性慢性疼痛に対する TIRF の処方を報告した）。
- この結果を受けて FDA は TRIG との会議を実施し処方者の認識改善に対応したが、当会議の審議及び結果は本研究では利用できなかった。
- 60ヵ月時点の評価が提出される前に薬剤師・処方者・患者の認識改善のために REMS プログラムに加えられた実質的な変更はなかったが、FDA は患者と医療関係者間の合意書及び処方者の登録書における以下の変更を承認した（変更箇所を下線を付した）。
 - TIRF 薬は、持続性疼痛のために 24 時間のオピオイド療法を受けており耐性がある、18 歳以上(Actiq およびそのジェネリック医薬品は 16 歳以上で承認されている)の癌患者の疼痛の管理にのみ適応されることを理解している。
 - 頭痛/片頭痛および歯痛を含む急性または術後の疼痛、または救急科における急性疼痛の治療に TIRF 薬を使用してはならないことを理解している

【考察】

- オピオイド非耐性患者への TIRF 投与が一定数認められ、REMS プログラムがその目標を達成していないというエビデンスが増加していたにもかかわらず、TIRF 製造業者または FDA によってプログラムに実質的な変更は行われなかった。
- プログラムの変更は一般的に FDA 側のコミュニケーションに 8～10ヵ月の遅れがあった後に発生し、安全な TIRF 使用を推進するための迅速かつ反復的なプログラム改訂を妨げていた。
- 2013 年に米国保健福祉省監督官庁(OIG)は REMS プログラムの監督を改善するため FDA に対して 7 つの勧告をし、FDA はそのうち 6 つに同意している。しかしながら、FDA がこれらの勧告の中の特に以下 2 点について遵守したというエビデンスはほとんどなかった。

- REMS が目標を達成しているかどうかを FDA が測定できない場合には、この測定を下すために必要な追加情報を得るために製造業者と協力すべきである
- REMS がその目標を達成しているかどうかを測定するために次の製造業者の評価をレビューするまで待つべきではない
- 2018 年 8 月、FDA は医薬品安全性・リスク管理諮問委員会と TIRF REMS プログラムを検討する麻酔・鎮痛薬製品諮問委員会の合同会議を開催し、委員会はプログラムを強化するために追加解析の実施やより厳格な教育プログラムの策定などいくつかの勧告を行った。

4. 日本において追加のリスク最小化活動の効果を評価するための留意事項

日本において、現行の規制の中で追加のリスク最小化活動の効果を評価する際に留意すべき事項を、以下にまとめた。本書の作成時点での考えであり、日本における追加のリスク最小化活動の効果の評価の事例が蓄積されれば見直しが必要となる。なお、実際に追加のリスク最小化活動の効果を評価する際には、総合機構に事前に相談のうえ、検討を進めることが望ましい。

4.1 効果評価の日本における規制上の枠組み

GVP 省令で規定されている RMP に基づき設定された追加のリスク最小化活動の効果の評価であることから、原則として GVP の枠組みの中で行われるべきである。しかしながら、①EU では、追加のリスク最小化活動の効果の評価に関する試験は、GVP Module VIII の非介入 PASS (Post-Authorisation Safety Studies : 承認後安全性試験) として実施されていること、②2.2.1.3 の項で示したアウトカム指標を評価することは、製造販売後調査等の実施の目的と重なっている部分があることなどから、規制上の枠組みに関してはさらなる議論が必要と考える。

4.2 効果評価を行うべきリスクの特定

日本では、RMP を有する製品の約 6 割に追加のリスク最小化活動としての教育資材（医療従事者向け資材や患者向け資材）が設定されており、かつ多くの資材は複数のリスクについて記載されている¹²⁾。このような状況下で、すべての資材について使用の割合、医療従事者や患者等の知識や行動変容の確認等を指標にした効果の評価は現実的ではない。

よって、当該医薬品のベネフィット・リスクバランスを考えるうえで特に注目すべき重要な特定されたリスクに関連した資材に関しては、使用の割合、知識や行動変容の確認等を指標にした効果の評価を行うことが望ましいと考える。一方で、それ以外のリスクに関連する資材に関しては、少なくとも配布状況の確認等を指標にした効果の評価を行うことが望ましいと考える。

4.3 効果評価の方法

教育資材（医療従事者向け資材や患者向け資材）の使用の割合、知識や行動変容の確認等を指標にした効果の評価を行うために、以下の方法が考えられる。

- 医療機関との契約のもとで行う方法：紙媒体などを用いた医療従事者または患者へのアンケート調査
- ベンダーとの契約のもとで行う方法：インターネット上で行う医療従事者または患者へのアンケート調査

なお、少なくとも患者を対象としたアンケート調査の場合は、倫理審査委員会による審査を受けることが望ましいと考える。

また、医療機関との契約のもとで行う調査の場合、当該医療機関の規定に従って、必要に応じて倫理審査委員会による審査を受ける。

4.4 効果評価に関する総合機構への相談

追加のリスク最小化活動の効果の評価に関しては、RMP の相談と同様に以下の通り総合機構に相

談することが望ましい。また、相談の際には、効果評価に関する実施計画書の概要（目的、対象、デザイン、指標、解析計画等）および RMP 改訂案を資料として準備することを考える。

- 承認申請前：治験相談を利用して、担当審査チームに相談する。
- 承認審査中：各担当審査チームに相談する。
- 承認後：医薬品安全対策第一部・第二部に相談する。

4.5 効果評価に関する実施計画書

EU では、追加のリスク最小化活動の効果の評価に関する調査は、GVP Module VIII の非介入 PASS（Post-Authorisation Safety Studies：承認後安全性試験）に指定され、テンプレートに従い実施計画書が作成される。

日本でも、同様の内容の実施計画書が望ましいと考えられるが、作成する企業側、評価する行政側、双方の負担も考慮して、以下に示す必要最小限の内容とすることが考えられる。

- 1 背景
- 2 研究の目的・研究方法
 - 2.1 研究の目的
 - 2.2 研究方法
 - 2.2.1 調査対象者
 - 2.2.2 調査対象薬剤
 - 2.2.3 調査対象資材
 - 2.2.4 調査事項
 - 2.2.5 調査手順
 - 2.2.6 データ解析
 - 2.3 研究実施期間
- 3 調査対象者の保護
- 4 研究結果の公表
- 5 研究実施体制（実施責任者等）

4.6 効果評価に関する RMP への記載方法

RMP に追加のリスク最小化活動の効果の評価に関する記載をする場合の事例を以下に示す（下線部）。

4. リスク最小化計画の概要

| |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 |

| | |
|-------------------------------------|--|
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 実施期間：販売開始後 6 か月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 か月以内 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（効能 A、効能 B） | |
| | <p>【安全性検討事項】 感染症、高血圧、肝障害</p> <p>【目的】 本剤の感染症・高血圧・肝障害の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後 1 年間は 1 か月毎に、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、資材配付状況及び感染症・高血圧・肝障害の関連事象発現状況と販売量の推移を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容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。また、本資材の内容の理解度について、Web アンケートにより調査する。調査対象者は、〇〇人の医療従事者、調査期間は〇〇年〇〇月～〇〇年〇〇月を予定。得られた結果により、必要に応じて本資材の見直しを検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p> |

4.7 効果評価結果の総合機構への報告

追加のリスク最小化活動の効果の評価を行った結果は、安全性定期報告書の「リスク最小化計画実施結果の概要」欄に記載して総合機構に報告する。

【出典】

1. 「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf>（2021 年 5 月 17 日時点）
2. 「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 29 年 12 月 5 日付事務連絡）
<https://www.pmda.go.jp/files/000221117.pdf>（2021 年 5 月 17 日時点）
3. 「RMP 記載事例の変更について」（平成 29 年 12 月 22 日）
<https://www.pmda.go.jp/files/000221872.pdf>（2021 年 5 月 17 日時点）
4. GVP Module XVI - Risk minimisation measures : selection of tools and effectiveness indicators (Rev.2)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf（2021 年 5 月 17 日時点）
5. US FDA. Guidance for industry. REMS Assessment: Planning and Reporting. Draft Guidance. 2019.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rem-s-assessment-planning-and-reporting>（2021 年 5 月 17 日時点）
6. FDA guidance for industry Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Sets.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm243537.pdf>.
7. US FDA. Guidance for industry. Survey Methodologies to Assess REMS Goals That Relate to Knowledge. Draft Guidance. 2019.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/survey-methodologies-assess-rems-goals-relate-knowledge>（2021 年 5 月 17 日時点）
8. Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products. Report of CIOMS Working Group IX. 2014.
https://cioms.ch/sd7fdh93gewd882ds/jkdf79ds7dl092dq-purple-book/CIOMS_IX_Risk_minimisation_SECURED_20140811v8.pdf（2021 年 5 月 17 日時点）
9. 成川衛ら、レギュラトリーサイエンス学会誌 2020; 10(3): 87-98.
10. Lauren Felo et al. Ther Adv Drug Saf, 2019; 10:1-12.
11. Jeffrey Eric Rollman et al. JAMA, 2019; 321(7):676-685.
12. Yasuoka Y et al. Pharmaceut Med. 2019; 33(5): 417-424.

作成担当

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 令和 2-3 年度 PV 部会 継続課題対応チーム 1

- ◎ ■ 竹本 信也 (中外製薬株式会社)
- 山田 知子 (MSD 株式会社)
- 石田 和彦 (アステラス製薬株式会社)
- 奥平 可奈子 (エーザイ株式会社)
- 奥山 明美 (科研製薬株式会社)
- 瓦谷 みのり (協和キリン株式会社)
- 佐々木 康之 (サンファーマ株式会社)
- 林 倫子 (塩野義製薬株式会社)
- 根本 真吾 (千寿製薬株式会社)
- 長濱 敬樹 (グラクソ・スミスクライン株式会社)
- 山室 達也 (中外製薬株式会社)
- 飯田 絵美子 (第一三共株式会社)
- 市原 智子 (大正製薬株式会社)
- 東 慶一 (大鵬薬品工業株式会社) (令和 2 年度)
- 永田 真子 (大鵬薬品工業株式会社) (令和 3 年度)
- 芳賀 佳子 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
- 大隅 智香子 (ファイザー株式会社)
- 岸野 恵巳佳 (ヤンセンファーマ株式会社)
- 慶徳 一浩 (ファイザー株式会社)

◎リーダー ○サブリーダー □拡大幹事 ■担当副部長

本書の内容を無断で転載することを禁じます

医薬品リスク管理計画（RMP）

追加のリスク最小化活動（資材）の効果を評価するための留意事項 第2版

令和4年3月発行

編集

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

ファーマコビジランス部会 継続課題対応チーム1

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11

（日本橋ライフサイエンスビルディング）

TEL : 03-3241-0326 FAX : 03-3242-1767