

## 別添一 医薬品安全性監視の方法

### 1. 受動的サーベイランス (Passive Surveillance)

- 自発報告 (Spontaneous reports)

自発報告とは、企業、規制当局又は他の組織（例えば、WHO、地域の副作用モニタリングセンター (Regional Centres)、中毒管理センター等）に対する医療専門家または一般使用者による自発的な報告であり、1種類あるいは複数の医薬品を投与された患者における1件あるいは複数の副作用を記述するものであって、臨床試験又は何らかの系統的な方法で収集された症例は自発報告に当たらない<sup>1</sup>。

自発報告は、医薬品の市販後の安全性シグナルの特定に重要な役割を果たす。多くの場合、企業はそれまでの臨床試験又は他の市販前試験において検出されなかったまれな有害事象について注意を喚起される。また、自発報告から、既知の重篤な副作用に関するリスク集団、危険因子及び臨床特性に関する重要な情報が得られる場合がある。自発報告を評価する際、特に薬剤を比較する場合は注意を払うべきである。自発報告によるデータは、不完全な場合が多く、症例が報告される率は、上市後の期間、医薬品安全性監視関連の規制活動、メディアの注目度及び当該薬剤の適応疾患等を含む多数の因子に依存する<sup>2, 3, 4, 5</sup>。

#### 自発報告を評価するための系統的な方法

最近では、自発報告からの安全性シグナルの検出に系統的な方法が用いられている。これらの手法の多くは、依然として開発段階にあり、安全性シグナルの検出に対する有用性の評価が行われている最中である。これらの方法には、比例報告率 (proportional reporting ratio) を算出したり、シグナル検出に対してベイズ法 (Bayesian techniques) あるいは他の手法を用いるものもある<sup>6, 7, 8</sup>。また、薬物間相互作用の評価には、データマイニング (data mining) の手法も使用されている<sup>9</sup>。データマイニングの手法は、個別症例報告の分析に代わるものではなく、常にその分析と共に用いるべきである。そして、データマイニングの手法は、さらなる評価が必要なため、潜在的なシグナルを検出するための統計解析手法を用いることによって、自発報告の評価を容易にすることができる。この方法ではリスクの大きさを定量化することはできないため、薬剤間での比較に用いる場合には注意が必要である。さらに、データマイニングの手法を使用する場合、シグナル検出のために設定された閾値を考慮すべきである。何故なら、この閾値はこの手法の感度と特異度に関係しているからである（閾値が高ければ、特異度が高く、感度が低い）。有害事象の自発報告に影響を及ぼす交絡因子は、データマイニングを用いてもとり除くことはできない。データマイニングを用いた結果は、自発報告制度の弱点、より具体的に言えば、異なる薬剤間の副作用報告率の大きな差及び多数の自発報告に内在する潜在的バイアスを認識した上で解釈すべきである。すべてのシグナルは、偽陽性の可能性を認識した上で評価すべきである。また、シグナルが認められないことは、問題が存在しないことを意味するものではない。

- 症例集積検討 (Case series)

一連の症例報告により、薬剤と有害事象との関連性の証拠が得られる場合があるが、一般にこの方法は、薬剤使用とその結果との間の関連性を検証するよりも、仮説を立てることに有用である。アナフィラキシー、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死症、スティーブンス・ジョンソン症候群等、薬物療法との因果関係が強く疑われる稀な有害事象があることが知られている<sup>10, 11</sup>。このため、このような事象が自発報告された場合、企業はこのような報告に重点を置き、迅速なフォローアップ及び詳細な情報収集に努めるべきである。

## 2. 自発報告の強化 (Stimulated reporting)

新医薬品に関して、あるいは期間を限定した、特定の状況 (例えば、病院内) において、医療専門家による報告を強化し推進するためにいくつかの方法が用いられてきた<sup>12</sup>。これらには、有害事象の電子的報告やあらかじめ計画された方法に基づいて系統的に、有害事象の報告を喚起する方法等がある。このような方法によって報告は促進されるが、受動的サーベイランスにおける限界、特に選択的な報告となってしまうことや、情報が不完全であることは避けられない。

市販後早期には、企業が医療専門家に積極的に安全性情報を提供し、同時に新医薬品の使用に注意を払い、有害事象が見出された場合には自発報告を提出するよう促すことがある。当該医薬品が上市される前に計画 (例えば、企業の医薬情報担当者による現場の訪問、ダイレクトメールやファックス等) を策定してもよい。市販後早期における有害事象報告の奨励を行うことにより、企業が医療専門家に対して新しい薬剤治療を周知させ、一般患者に使用された市販後早期の安全性情報を提供することが可能となる (例えば、日本における市販直後調査 [Early Post-marketing Phase Vigilance : EPPV] 等)。これは一種の自発的事象報告とみなすべきであり、このため、この報告制度から得られたデータからは正確な発現率を求めることはできないが、報告率を推定することはできる。

## 3. 積極的サーベイランス (Active Surveillance)

積極的サーベイランスは、受動的サーベイランスとは対照的に、あらかじめ計画された継続的なプロセスを介して有害事象の発現数を完全に把握しようとする手法である。積極的サーベイランスの一例として、特定の薬剤投与を受けた患者のリスク管理プログラムによる追跡がある。この薬剤の処方を受ける患者に、簡単な調査様式への記入及びその後連絡する許可を依頼する<sup>13</sup>。一般に、個々の有害事象報告に関する包括的データを得るためには、積極的サーベイランスシステムを用いた方が受動的サーベイランスシステムを用いるよりも実現可能性が高い。

- 拠点医療機関 (Sentinel sites)

積極的サーベイランスは、拠点医療機関から報告された有害事象に関する完全かつ正確なデータを確保するために、サンプルの拠点医療機関における診療記録のレビュー又は患者及び/又は医師へのインタビューを行うことによって達成す

ることができる。特定の定点からは、受動型の自発報告システムでは得ることができないと思われる特定の部分集団のデータ等の情報を得ることができる。さらに、選ばれた拠点医療機関において乱用等の薬剤使用状況に関する情報の入手を目的とすることもできる<sup>14</sup>。拠点医療機関の主な短所として、選択バイアス、症例数の少ない点及び多大な費用がかかる点等がある。拠点医療機関における積極的サーベイランスは、病院、介護施設、透析センター等の施設で主として使用される薬剤で極めて有効である。このような施設では、特定の医薬品の使用頻度が高く、専用に報告する基盤が整っている。さらに、特定の臨床現場ではコンピュータ化された臨床検査報告システムによって臨床検査の異常値を自動検出でき、有効な積極的サーベイランスシステムとなっている。拠点医療機関での集中モニタリングは、希少疾病用薬を使用している患者でのリスクの特定にも有用な場合がある。

- 薬剤イベントモニタリング (Drug event monitoring)

薬剤イベントモニタリングは、医薬品安全性監視の積極的サーベイランスの一手法である。薬剤イベントモニタリングでは、電子処方データ又は健康保険請求によって患者が特定される場合がある。そして、アウトカム情報を得るために、追跡のための質問票が規定の間隔で処方医又は患者に送付される。質問票には患者背景、適応疾患、治療期間（治療開始日を含む）、投与量、臨床上の事象及び中止の理由に関する情報が含まれ得る<sup>12, 15, 16, 17</sup>。薬剤イベントモニタリングの限界として、医師及び患者の回答率の低さ及びデータ収集の焦点がはっきりしない点があり、このため重要なシグナルが不明瞭になる可能性がある。また、患者の秘密保持が問題になる可能性がある。利点としては、多数の医師及び／又は患者から有害事象に関するより詳細な情報を収集できる点がある。

- 登録制度 (Registries)

登録制度とは、同一の特性を呈する患者の一種のリストである。この特性には、疾患（疾患登録）の場合と特定の曝露（薬剤使用登録制度）の場合がある。2つの登録制度は、関心対象である患者データの種類が異なるに過ぎないが、標準化された質問票を用いて一連の情報を、前向き研究の方式で収集することができる。血液疾患、重度の皮膚反応又は先天奇形の登録等の疾患登録制度は、薬剤使用及び臨床症状に関連する他の要因に関するデータの収集に役に立つ。また、疾患登録制度は、当該疾患の登録症例から得られたケース群と、登録症例中他の状態を有する患者あるいは登録外の患者から選ばれたコントロール群との薬剤使用状況を比較する症例対照研究の基礎資料として使用することも考えられる。

曝露（薬剤使用）登録制度では、薬剤がこの患者集団に特別な影響を及ぼすかどうかを明らかにするために、調査対象の医薬品（例えば、生物学的製剤等を使用した関節リウマチ患者の登録制度等）を使用した集団を対象とする。曝露（薬剤使用）登録制度には、妊婦等、特殊な集団における薬剤使用を対象とするものもある。患者を経時的に追跡することができ、コホート研究に組み入れ、標準化された質問票を用いて有害事象に関するデータを収集することができる。対照群

を設けないコホート研究では、発現率を測定することができるが、対照群を設けていないため、関連性を証明することはできない。しかしながら、これらは、特にまれなアウトカムについてシグナルを増強するには有用と言える。この種の登録制度は、特定の疾患を適応とする希少疾病用薬の安全性を検討する場合には極めて有用である。

#### 4. 比較観察研究 (Comparative Observational Studies)

従来の疫学的手法は、有害事象の評価における主要な方法である。自発報告又は症例集積検討から検出されたシグナルの検証に有用なくつかの観察研究のデザインがある。これらのデザインの主なものに、横断研究、症例対照研究及びコホート研究（後向き及び前向き研究）<sup>12, 15</sup>がある。

- 横断研究 (調査) (Cross-sectional study (survey))

横断研究では、薬剤使用又は疾患の状態に関係なく単一の時点（又は一定の時間間隔ごとに）での患者集団からデータを収集する。このタイプの研究は、主に実態調査又は生態学上の分析のためのデータ収集に用いられる。横断研究の主な欠点は、薬剤の使用とアウトカムとの時間的関連性を直接評価することができない点である。これらの研究は、ある時点での疾患の有病率を検討することや、いくつかの連続する時点でデータをとることのできる場合には経時的な傾向を検討するのに最もよく用いられている。これらの研究はまた、生態学上の分析における曝露とアウトカムとのおおまかな関連性の検討にも用いることができる。横断研究は、薬剤使用が時間の経過により変化しない場合に最もよく利用される。

- 症例対照研究 (Case-control study)

症例対照研究では、疾患（又は事象）を有する症例を「症例」とする。次に、症例と同じ集団から、「対照（当該疾患や事象を有さない患者）」を選択する。対照における薬剤の使用の割合が、原集団における薬剤の使用の割合を代表するような方法で、対照を選択すべきである。両群の使用の影響の比較には、オッズ比が用いられる。このオッズ比は、両群の当該疾患の相対危険の推定値である。患者は、既存のデータベースや特に当該研究の目的のために収集したデータから症例とすることもできる。特殊な集団に対して安全性情報が求められる場合、当該集団（高齢者、小児、妊婦等）に基づいて症例と対照を層別することができる。希な有害事象の場合、既存の大規模な集団を基盤としたデータベースは、必要な薬剤使用及びアウトカムデータが比較的短期間で得られる有用かつ効果的な手段である。症例対照研究は、薬剤（又は複数の薬剤）と一つ特定の希な有害事象との間に関連性があるかどうかを検討することを目的とする場合及び有害事象に対する危険因子の特定を目的とする場合に特に有用である。危険因子には、薬剤使用と有害事象との関係に変化をもたらす可能性のある腎及び肝機能障害等の状態が含まれる。特別な状況下の症例対照研究では、事象の絶対発現率を求めることができる。対象範囲における調査対象のすべての症例（又は明確に定義されたケースの一部）が得られ、原集団に対する対照の割合が既知の場合、発現率を

算出することが可能となる。

- コホート研究 (Cohort study)

コホート研究では、疾患（又は事象）のリスク集団において、疾患（又は事象）の発現を経時的に追跡する。追跡期間を通して、患者ごとに薬剤使用の状況に関する情報が明らかにされる。患者は、追跡期間のある時点では薬剤を使用しているが、別の時点では使用していないことも考えられる。集団の薬剤使用は、追跡期間を通して明らかにされるので、発現率の算出は可能である。薬剤使用に関する多数のコホート研究では、薬剤使用状況に基づいて比較するコホートを選択し、その後経時的に追跡を行う。コホート研究は、有害事象の相対リスクに加えて、有害事象の発現率を明らかにする必要がある場合に有用である。また、コホート研究では、同一の情報源を用いて複数の有害事象を検討することも可能である。しかし、調査対象の薬剤（希少疾病用薬等）を使用している患者を検討するのに十分な症例数を収集することが難しい場合や極めてまれなアウトカムを検討することが難しい場合がある。症例対照研究と同様に、コホート研究では、自動的に集めた大規模なデータベースや研究のために特別に収集したデータを用いて症例を得ることができる。また、コホート研究では、これらの患者を多く集めることにより、又は症例数が十分な場合はコホートの層別化により、特殊な集団（高齢者、小児、合併症を有している患者、妊婦等）における安全性の懸念の検討に用いることができる。

薬剤疫学的研究で利用できる幾つかの自動的に集められたデータベースがある<sup>12, 15, 18</sup>。この中には、電子カルテ又は自動会計/請求システムを含むデータベースもある。自動会計/請求システムから作成されるデータベースは、薬剤費の保険請求及び医療費の保険請求データベースに連動している場合がある。このようなデータセットでは、数百万の患者データを含む場合もある。これらのデータベースは、管理あるいは請求を目的として作成されていることから、検証済みの診断情報又は臨床検査データ等、一部の研究に対して必要とされる詳細かつ正確な情報が含まれていない可能性もある。検査結果及び医学的診断を確認し検証するのにカルテを使用することができるが、患者カルテに関するプライバシー及び秘密保持に関する規制を認識しておくべきである。

## 5. 標的臨床研究 (Targeted Clinical Investigations)

承認前の臨床試験において、重要なリスクが確認された場合、その副作用の作用機序を評価するためにさらなる臨床試験の実施が求められることがある。ある投与方法が患者の有害事象のリスクを増大させるかどうかを評価するために薬力学的試験や薬物動態学的試験が実施されるかもしれない。また、遺伝子検査を用いることによって、どのような患者グループで副作用のリスクが高いかを知る手がかりが得られることもある。さらに、当該薬剤の薬理的特性や一般の医療において想定される当該薬剤の使用状況に基づき、潜在的な薬物間相互作用や食物-薬物相互作用の可能性を検討するために特別な試験の実施が求められることがある。これらの試験には、患者及び健常ボランティアを対象としたポピュレーションファーマコキネティクス及び薬物濃度モニタリングが

含まれることがある。

特殊な集団における潜在的リスクや予想外のベネフィットは承認前の臨床試験から確認されることもあるが、標本サイズが小さいことやこれらの臨床試験からの部分的な患者集団の除外のために、完全に定量化することはできない。この部分的な集団には、高齢者、小児あるいは腎障害又は肝障害を有する患者等がある。小児、高齢者及び合併症を有する患者は、臨床試験に組み込まれる典型的な患者とは薬物代謝が異なるかもしれない。そして、そのような集団におけるリスク（又はベネフィット）を決定し、その大きさを定量化するために更なる臨床試験が用いられるかもしれない。

正式の／従来の臨床試験の枠組みから外れた薬剤のベネフィット-リスクプロフィールを明らかにするため、及び／又は重大ではあるが、比較的まれな有害事象のリスクを完全に定量化するため、大規模な簡素化された試験を実施することが考えられる。大規模な簡素化された試験に組み込まれた患者は、選択バイアスを回避するために通常、無作為割付される。しかし、この種の試験では、適切でかつ実際的な試験を保証するため、調査対象の事象は絞られたものとなる。この方法のひとつの限界は、アウトカムの測定があまりにも簡素化されるため、これが試験の質や試験自体の本質的な有用性に影響を及ぼす可能性があることである。また、大規模な簡素化された試験には膨大なリソースが必要である。

## 6. 記述的研究 (Descriptive studies)

記述的研究は、薬剤使用に伴う有害事象の検出や検証には有用ではないが、医薬品安全性監視の重要な研究方法である。これらの研究は、主に特定の集団におけるアウトカム事象の発生率に関する基本的な情報を得るためや薬剤の使用率を明らかにするために用いられる。

- 疾病の自然史 (Natural history of disease)

疫学では、本来、疾病の自然史に焦点が当てられ、それには罹患した患者の特性、選択された集団間での疾患分布、調査対象の潜在的アウトカムの発現率や有病率を推定すること等が含まれる。現在、これらの調査対象のアウトカムには、疾患の治療パターン及び有害事象を記述することも含まれる。興味の対象となる有害事象に対する自然発生率や危険因子等といった特定の問題を調査する研究は、自発報告の結果を正しく評価するための補助として用いられる<sup>15</sup>。例えば、合併症を有する患者のような特定の部分集団での調査対象の有害事象の発現頻度を調べるために、疾患登録制度を用いた疫学研究を実施することができる。

- 医薬品使用実態研究 (Drug utilization study)

医薬品使用実態研究 (DUS) では、ある集団において医薬品がどのように販売され、処方され、使用されているか及びそれらの要因が臨床的、社会的及び経済的アウトカム等にどのように影響するかが調べられる<sup>12</sup>。これらの研究から、高齢者、小児、肝又は腎障害患者等の特定の集団に関するデータが得られ、それらはしばしば、年齢、性別、併用薬剤及び他の特性によって層別される。DUS は、ある医薬品がこれらの集団において使用されているかどうかを確定するために用

いられる。これらの研究から、副作用の発現率を計算するための分母となるデータが得られる。DUSは、薬剤費用の経済的負担の推定とともに、薬剤使用に関連する規制措置やメディアの注目の影響を記述するために用いられてきた。DUSは、推奨される診療と実際の診療との違いを検討するために用いることもできる。これらの研究では、患者が急激に使用量を増やしているかどうか、不適切な反復処方を示す証拠がないかを調べることによって、薬物乱用の可能性を判断することにも役に立つ。これらの研究の重要な限界として、薬剤使用の臨床アウトカムデータや適応疾患の情報の欠如等が指摘される。

## REFERENCES

1. ICH Guideline E2D; Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, 3.1.1 Spontaneous Reports.
2. Pinkston V, Swain EJ. Management of adverse drug reactions and adverse event data through collection, storage, and retrieval. In Stephens MDB, Talbot JCC, and Routledge PA, eds. *Detection of New Adverse Drug Reactions*. 4<sup>th</sup> ed. 1998; MacMillan Reference Ltd, London. p282.
3. Faich GA, U.S. adverse drug reaction surveillance 1989 – 1994. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 1996; 393-398.
4. Goldman SA, Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clinical Therapeutics* 1998; 20 (Suppl C):C40-C44.
5. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M, Postmarketing safety information: How useful are spontaneous reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999;8:S65-S71.
6. 'Responding to Signals' Waller PC and Arlett PA, in *Pharmacovigilance*, Editor Mann RD, John Wiley and Sons Ltd 2002.
7. DuMouchel W., Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting system. *Am Stat* 1999;53:177-190.
8. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacology* 1998;54:315-321.
9. Van Puijenbroek E, Egberts ACG, Heerdink ER, Leufkens HGM, Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: An example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:733-738.
10. Venning GR, Identification of adverse reactions to new drugs. III: Alerting processes and early warning systems. *BMJ* 1983;286:458-460.
11. Edwards IR, The management of adverse drug reactions: From diagnosis to signal. *Thérapie* 2001;56:727-733.
12. In Strom BL (ed.). *Pharmacoepidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. 2002; John Wiley and Sons, Ltd, New York, NY.
13. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* (1995 Jul 13); 333(2):101-6.
14. Task Force on Risk Management. Report to the FDA Commissioner. Managing the risks from medical product use: Creating a risk management framework. Part 3. How does FDA conduct postmarketing surveillance and risk assessment. May 1999.
15. In Mann RD and Andrews EB (eds.) *Pharmacovigilance* 2002, John Wiley and Sons, Ltd, West Sussex, England.
16. Coulter DM, The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000;9:273-280.
17. Mackay FJ, Post-marketing studies. The work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Safety* 1998;19:343-353.
18. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Use of the UK General Practice Research Database for Pharmacoepidemiology. *Br. J Clin Pharmacol* 1998;45:419-425.