

●Series

「製薬医学：Pharmaceutical Medicine」 って、何だ？

第6回

製造販売後調査(PMS)と医師の役割

西馬 信一

日本製薬医学会 (JAPhMed)
日本イーライリリー株式会社

監修 日本製薬医学会

日本製薬医学会 (JAPhMed) とは
製薬企業の勤務医を中心に約40年前に発足。その後、大学・医療機関・行政の勤務医も含め、2010年からは非医師会員の入会も開始、現在は約250人で構成する一般財団法人。創業から市販後までを包括した製薬医学の推進活動を展開中。
(<http://www.japhmed.jp/>)

1 はじめに

今回は製造販売後調査 (Post Marketing Surveillance / 以下、「PMS」) について取り上げたいと思います。通常、新薬の承認後や追加適応後に、医薬情報担当者より医師にPMS参加依頼やその後の調査票記入の依頼がなされます。私も臨床医時代に参加したときには深く考えていませんでしたが、企業で勤務してみると、PMSについて海外と比べて良い点やさまざまな問題がみえてきました。

本シリーズでは、前回まで臨床開発、メディカルアフェアーズに関わる医師の役割について説明してきましたが、今回はPMSに関わる医師の役割についても述べたいと思います。

2 なぜ製造販売後調査を行うのか？

一般に、企業による開発治験は選択基準・除外基準が設けられ、限定的な条件下で実施されており、承認時においては日常診療下でのデータはありません。そのため、PMSの主な目的は日常診療下での有効性・安全性を確認することにあります。一般的に、PMSにおいては治験と同様の有効性の指標を測定することは難しいですが、clinical outcomeやQOLなどの評価指標を導入することにより、治験では得られなかった

国際共同治験や医師主導治験など、新たなエビデンス構築のオプションが次々と登場するなかで、医薬品が医療に占める位置づけを明確に認識した上で適切な臨床試験を設計し、日常診療における適正な使用を管理していくことは、今後ますます重要となってきます。この連載では、海外で発達してきた製薬医学（Pharmaceutical Medicine）の観点から、医薬品開発や安全対策について考えます。

臨床的有用性の情報などを付加することも考えられます。PMS自体は観察研究として欧米にもあるものの、あまり積極的に実施されていません。日本においては新薬あるいは追加適応承認後の大部分においてPMSが実施されていますが、この高い実施率に寄与しているのが再審査制度であると思います（図1）。これは、医薬品が承認された後に得られた安全性・有効性のデータを企業がまとめ、定められた期間（多くの新薬の場合は8年）が経過した後に、規制当局に提出して再度審査を受けるという制度です¹⁾。この制度があることで、企業はある程度の市販後データの収集が義務づけられた形となり、この制度そのものは日本の市販

後の安全性に一定の役割を果たしているといえると思います。

3 現在の製造後販売後調査の問題点

ここでは企業と規制当局の問題を中心に述べたいと思います。PMSの目的は日常診療下での有効性・安全性を確認し、治験で得られない新しい情報を付加して臨床に役立つエビデンスを構築することにあります。それを阻害しているいくつかの要因があります。

第一に企業と規制当局の姿勢があります。PMSは新薬の承認後にほぼ必ずといっていいほど規制当局か

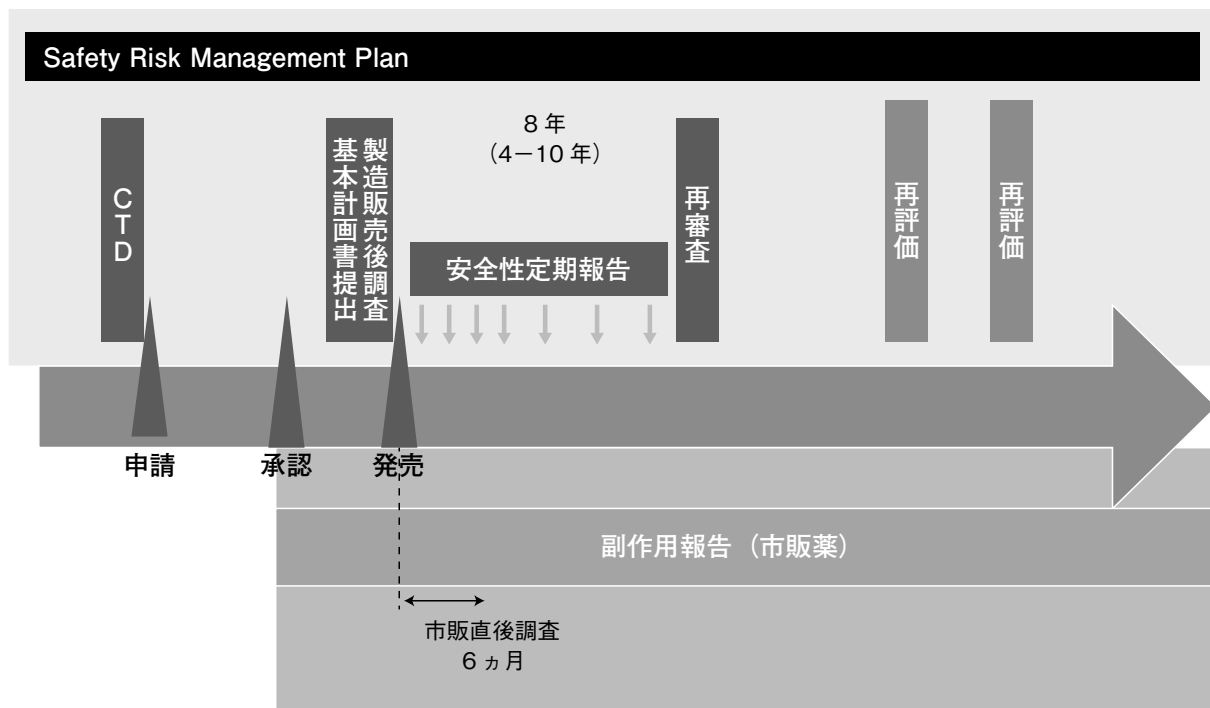


図1. 製造販売後のシステム（承認前後）

ら実施を指摘されますが、多くの場合は開発治験のような十分な検討がなされないまま当局からの指摘を、承認前の比較的短い期間の間に企業が受けている実態があります。現在は変わりつつありますが、一昔前まではPMSは3000例調査といわれたほど、画一的に3000例の調査を企業が実施していました。この3000例の論拠として挙げられるのが、「重要な有害事象を0.1%検出するのに必要な例数」です。統計学的にはこれは正しいのですが、PMSの目的は0.1%の有害事象を検出することではありません。むしろ、すでに判明しているリスクの頻度と重症度が市販後において治験の結果から想定される範囲であるか、非臨床試験や治験において潜在的なリスクとして挙げられたものがリスクであるか否かなどを検証していくことにあります。しかしながら、治験とPMSはそもそも情報の収集、評価、解析方法について大きな違いがあることから、直接比較はできません。そこで、直接比較はできないものの、PMSのデータを治験のデータと並べ、関連する疫学的な情報と比較することで、リスクを評価しているのが現状です。

また、現在のPMSにおける大きな問題は比較対照群がないことです。現在の標準治療を対照群とすることで、その薬剤の臨床的な位置づけをより明らかにすることができ、PMSも新たなエビデンスの創出に寄与できる可能性があります。しかしながら、ここにもハードルがあります。通常のPMS調査では自社販売品目の情報収集のみで、対照薬の情報収集に対する医療機関側の協力が得られにくく、対照薬の販売会社からも協力が得られないのが現状です。さらに、対照群を置いたPMSの枠組みがそもそもないため、規制当局も積極的ではありません。また、企業はPMSに莫大な投資をしているにも関わらず、このような科学的なデザインの限界から、海外の一流雑誌にPMSの結果が掲載されることは少ないのが現状です。医療機関の先生方も、治験と異なり、上述した問題点があることで、PMS参加によりエビデンスを創出しているという実感は少ないのではないかと思います。

近年、関節リウマチに対して適応を取得した複数の生物学的製剤において、一律に全例調査が当局の指示により実施されました。目標症例数が事前に設定されていなかったため、企業側の負担が大きくなった半面、

全例調査を行ったことによりニューモシスチス肺炎を含む日和見感染症が海外データと比較して高頻度で起こることが示され、日本発のPMSデータも一定の成果が得られています。また抗リウマチ薬のPMSにおいては学会がPMSの委員会を形成するなど、今後のPMS計画・実施に関して企業、アカデミアの協力体制の参考となるところがあると思われます。

4 製造販売後調査における医師の役割

ここからは、PMSに関わる企業における医師の役割について述べたいと思います。PMSを行う目的は、承認後にその薬の有効性と安全性を日常診療下において確認し、さらには治験で得られなかった有用性の指標や長期のデータを収集し、補完することにあります。

最初に行うことは調査計画を立てることになります。通常、PMSにおいてはその主要目的は安全性に置くこととなります。上述したように、以前はPMSといえば3000例を行っていましたが、最近ではSafety Risk Management Plan (SRMP: 医薬品の安全性リスク管理計画) に基づき計画することが多くなっています。このSRMPでは国内外で得られている治験・市販後安全性データを解析し、何が特定されたリスクで、何が潜在的なリスクで、何が重要な不足情報であるかをあらかじめ検討しておきます。この計画に基づき、特定されたリスクについてはその頻度、重症度が承認前までに得られた情報と異ならないか、潜在的なリスクについては本当にリスクであるのかどうなのかを検証していくこととなります。また重要な不足情報については、治験のときに検討されていない患者群や併用薬に対して日常診療下での安全性を検討します。さらに、治験時には収集しなかった薬剤の有用性を検討するためにclinical outcomeやQOLなどの項目を追加収集することもあります。

このPMS計画の基になるSRMPの作成、PMSの計画立案にあたってはさまざまなメンバーが知恵を結集することになりますが、その内容について責任を持ち、リーダーとなるのは医師になることが多くなっています。ここで生きてくるのが臨床医としての知識や経験です。すなわち、PMSで収集すべきデータがどのようなもので、そのデータをどのように解析し、その結

果をどのように診療現場にフィードバックしていくのかを立案することが求められます。また特に外資系では、PMS計画についても欧米本社と協力しながらする仕事が多いため、英語でのコミュニケーション能力も必要になってきます。さらに、上述の抗リウマチ薬で見られた事例のように、アカデミアとの橋渡し、協力体制の構築には企業内医師の積極的な関与が期待されます。

5 おわりに

海外においてはPMSを行うという環境があまり整っておらず、潜在的に日本にはアドバンテージがあります。上述した企業間のコンフリクトを解決する方法としては、薬害肝炎ワーキンググループの提案があります²⁾。これは、市販後の安全対策を第三者である専門家で検討し、PMSを含む疫学研究を行うというもので、医学的・科学的観点からアカデミアの関与も

さらに期待できます。薬剤のリスクに応じたPMSを行い、日常診療に有用なデータを出すことで市販後安全対策と新たなエビデンスの創出の有力な手段となります。現在のPMSにおいても、解析を工夫して疫学データと比較することで海外のpeer review journalに掲載されている事例³⁾もあります。今後、現場の医療従事者の声を反映し、アカデミアとの協力体制を構築することにより、研究デザインがより科学的なものになり、PMSを通して日本から世界に発信できるエビデンスの創出も決して夢ではないと考えます。

■文献

- 1) 薬事法 第十四条の四
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>)
- 2) 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言)
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf>)
- 3) Urushihara H, et al : Raloxifene and stroke risks in Japanese postmenopausal women with osteoporosis on postmarketing surveillance. *Menopause*16 (5) : 971-7 (2009 Sep-Oct)