

INFORMATION

GPSP (Good Post-marketing Study Practice) の紹介と展望

青木事成 (中外製薬株式会社)

はじめに

観察研究に対する地位が日本において著しく低いと思っているのは私だけであろうか。臨床研究を相応に理解されている人であれば、研究アプローチの多くが医療行為には何らチョッカイ (介入) を出さない、「非介入研究」なのであり、むしろ医薬品を承認するのかわらないのかといった、薬事行政のように医療行為にチョッカイをだす研究こそがごく珍しいデザインであることをよくご存知なはずだ。ではなぜ、介入研究の地位が正当に評価されている一方で、日本では非介入研究 (観察研究) がこれほどまでに地位が低いのかといえば、それは今回紹介する GPSP (Good Post-marketing Study Practice) 省令が少なからず影響しているのではないかと、私は考えている。ゆえに、今般の省令改正 (2018 年 4 月施行) は日本における観察研究の地位が適切に認知されるチャンスという意味でも注目すべきであろう。そもそも GPSP 省令とは何か。一体、どこが変わったのか。なぜ改正をする必要があったのか。その狙いを紹介し、日本の臨床研究分野への影響について今後を展望しよう。

GPSP 省令とは

GPSP 省令とは、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」のことであり、大雑把に言えば医薬品が承認される際に規制当局への提出が義務付けられているリスク管理計画 (risk management plan: RMP) や再審査申請制度の一環として実施される介入研究と非介入研究 (観察研究) の拠り所となる省令である。このなかで「使用成績調査」と呼称されるアクティビティは、薬剤疫学の領域で分類するならば観察研究にほかならない。省令内には下記のとおり記載されている。

『この省令において「使用成績調査」とは、市販後調査のうち、製造業者等が、法第十四条の四第四項に規定する使用成績に関する資料の作成のために行う

調査であつて、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その他の適切使用情報の把握のために行うものをいう。』

実際に「使用成績調査」や、その観察対象例を絞り込んだ類型「特定使用成績調査」がどのように実施されているのか。20 件の調査があれば 19 件は、以下の特徴を備えているといつてよいだろう。

1. 治療介入のない、純粋な観察である。
2. 医薬品が新たに発売されると同時に調査は開始される。
3. 調査の目的が「副作用発現状況の把握」といった曖昧表現である。
4. 目的が曖昧であるがゆえに、調査が終了した後になっても、行政の要請で新たな追加集計が「副作用発現状況の把握」として求められることも珍しくない。
5. 数千例規模の症例を対象とすることが多く、1 万例を超える場合もある。
6. 比較する治療対照群がない。
7. すべての有害事象を記載対象とする。
8. すべての併用薬を記載対象とする。
9. 副作用の累積罹患率を副作用発現率と呼称し患者背景ごとに計算する。
10. 上記の発現率は承認申請時の情報と比してかなり低い値となる。

疫学を学問として履修された人であればご存知であろうが、上記のなかで標準的な観察研究の特性といえるのは第 1 項のみといえよう。第 2 項以降は決して観察研究一般の特徴ではない。しかしながら、日本ではこうした (特定) 使用成績調査は現在でも数百件ほど実施されているものと推察され、規模的にも数千例を対象とするものも少なくはない。しかるに、望むと望まざるにかかわらず、日本では (特定) 使用成績調査が観察研究の代表選

手と認識されてしまうのはやむを得ないところだ。得られる結果のすべてが無価値ということは決してないのだろうが、その実施に要する負担が製薬企業、医療現場ともに甚大なだけに、「これまでの使用成績調査の大半は、その目的・仮説あるいは手法の設定が誤りであったと判断せざるを得ない」¹⁾ことが残念である。代表選手がこうした状況にあるため、「観察研究をやっても意味がない」といった、残念な誤認識がなされてしまっていると、私は感じている。

GPSP 省令改正のポイント

さて、今般の GPSP 省令改正には大きく 2 つのポイントがある。

- ①従来の「使用成績調査・特定使用成績調査」と「製造販売後臨床試験」の 2 本立てであったものに、新たに「製造販売後データベース調査」が加わった。
- ②従来の「使用成績調査・特定使用成績調査」は「使用成績調査」に一本化され、使用成績調査を構成する要素として「一般使用成績調査・特定使用成績調査・使用成績比較調査」の 3 種類とされた。

ちなみに、この GPSP 省令が改正に至ったそのきっかけは上述した(特定)使用成績調査のあり方に問題があったという、その反省からのものではない。あくまで医療データベースをこうした製造販売後調査に利用しようと考えたとき、たとえば「研究実施者は各医療機関と契約し、」といった記述では医療データベースを使うことがまったく想起できないわけで、ゆえに既定路線となっていた、「MID-NET等の医療データも製造販売後調査に使えるようにする」うえで、やむを得ず改正をしなければならない、というのが直接的な動機である。法令、省令に手を加える際には関連法規の更新確認等、多大な作業負担が生じるらしく、今回の省令改正に際して、できるかぎり必要最小限の変更にとどめたいという行政サイドの意向が(私も少なからずかかわっていた)産官の議論のなかでも感じられた。ポイント①について研究デザインの何たるかをよくご存知な本学会員諸氏にあっては、観察研究の一環として医療データベースを使うかどうかで、フィールドでの観察研究とは別の呼称とすることに違和感があることだろう。疫学研究の一般的な分類とは異質な分類となった背景には、こうした省令改正に関わる作業負担や手続き変更への配慮という側面が大きい。

ポイント②は単に従来の使用成績調査の中身を定義したに過ぎないのであるが、「比較」という概念を含む「使用成績比較調査」を新設したところに重要な意味がある。

ここまで述べてきたように、日本の観察研究の代表である(特定)使用成績調査には、「比較」の概念がほとんど希薄であった。仮に抗がん剤治療例1万例を観察しても、うち2千例に発現した「白血球減少」が果たしてその抗がん剤によるものなのかどうか、既存の治療薬と比べてどうかといった比較対象の情報がなければ、どのような患者さんにどちらの治療を選ぶかといった参考にはなりようがない。こうした現状を憂う声が産官学のそれぞれからあがり、ポイント②改正の原動力となったのである。

改正 GPSP 省令の展望

さて、こうした経緯によって晴れて改正された GPSP 省令と、その影響、今後について展望してみたい。あくまで今回の省令改正は医療データベースを製造販売後調査にも利用するためというのがいちばんの動機であり、MID-NETに代表されるところの医療データを用いた製造販売後調査は相応に市民権を得ることになるだろう。ただ、あくまで「医療データベースをなるべく使う」という合意がなされただけであって、過去の(特定)使用成績調査の在り方を反省したものではない。引き続き、日本のファーマコビジランス(医薬品の安全性監視: PV)には「疫学のスキルは無用」と考えている人たちが多勢のようにも感じられる。ゆえに、今度は「とにかく MID-NET を使った調査をやるように」といった無分別な行政指導がされないとも限らない。また、何せ医療データの疫学的な活用方法を学んでいない人が製薬企業ではほとんどであるから、医療データを使い始めて、「レセプト病名は実病名と違っているので信用がならない」「MID-NETで調査可能なイベントは全体のなかでわずかしかない」といったネガティブな反応とのせめぎあいが続くことも容易に想像ができる。それでもなお、「他の治療と比べた結果は、これまでの使用成績調査の結果よりもはるかに興味深い」といった評価が徐々に浸透するであろうと予想している。

一方で、ポイント②として新たに定義された「使用成績比較調査」に該当するところの、医療データベースを使わない、疫学研究の典型ともいえるコホート研究やケース・コントロール研究がこうした医療データベース利用と同じように市民権を得ることができそうかという、こちらは見通しが立たない。何より、行政当局だけではなく、実施母体となる製薬企業サイドもこうした研究の実施には決してポジティブでないうえ、実際のところフィールドで比較対照群をおいた研究をしなければならないと思えるほどの副作用リスク課題のある医薬品は多くない。また、社会的な視点でみた場合、比較したい

複数の医薬品処方のうち、いずれか一方の医薬品を販売するスポンサーが行う調査というのは問題がないだろうか。仮に「自社の医薬品のほうが当該副作用リスクの低いことが示唆された」として、その結果を社会が公正な評価結果として受け止めてくれるのかどうか。省令は適切な方向に改正されたとはいえ、前途多難というのが正直なところではある。

おわりに

本稿では、GPSP 省令改正の主因として医療データベース活用促進の動きがあったこと、加えてこの機に日本において観察研究が適切に実施されることを願う思いが「比較」の概念を加えたことを紹介させていただいた。間違いなく良い方向での改正である。PV には薬剤疫学の専門性が必要不可欠であることは、サリドマイドによる催奇形性や、キノホルム製剤によるスモンの原因を特定する際に行われた観察が、薬剤疫学手法によって実施されたことから明らかである。慣例的に行われてきた旧態依然の（特定）使用成績調査では、何十万例を集めてもこうした原因の特定には決してたどり着かない。加えて、無作為化臨床試験に代表される介入研究も、倫理

性の側面からは実施不可能な場合も多く PV 分野では案外と無力である。

観察研究はときに“被害”を特定し、多くの副作用被害を食い止めることができる。それは何より薬剤疫学の専門性が介在することが大前提である。さて、PV に薬剤疫学を導入するうえで大変意義深い今回の GPSP 省令改正が、果たしてそのように、科学に立脚した「エビデンスベースド・PV」に生まれ変われるのかどうか。それは今後の運用次第だ。臨床研究の主役たる「観察研究」が、日本でも正当な社会的・学術的地位を得ることができるのかどうかについてもまた、これと運命をともにしているといえそうだ。

文献および参考資料

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」平成 25 年度総括・分担研究報告書 研究代表者 成川衛
- 2) 厚生労働省サイト 薬事法等の一部を改正する法律について <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000045726.html>
- 3) PMDA 関連通知サイト <https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/reexam-reeval/0004.html>