

[Case Report]

製造販売後調査の漂い着く場所とは？ —気付かないうちに仕組みが変化している—

With the Place where a Waft of Post-Marketing Surveys? —Structure Changes before We Notice—



有馬 秀樹 篠崎 寛一 梅本 誠治 古川 裕之

はじめに

近年、使用成績調査・特定使用成績調査（以下、製造販売後調査）は、新薬開発環境の変化や、安全対策のための行政の取り組みによりその内容が変化している。さらに、「医薬品リスク管理計画（risk management plan：RMP）」¹⁾により、製造販売後調査は新薬の使用実態下における情報収集だけでなく、エビデンス構築のために重要な位置付けとなった。現実的に、製造販売後調査において当局の指摘により、現行の「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令（GPSP）」²⁾の範囲を超えるようなものが出現し、山口大学医学部附属病院治験審査委員会（当院 IRB）も困惑している。さらに当局指示と企業企画も混在し、困惑に拍車がかかっている。

これらはある意味、従来の製造販売後調査に限界を感じ、科学的根拠のための研究的手法の導入の表れでもある。臨床研究を取り巻く環境も厳しくなった今、製造販売後調査の行きつく先は何処なのかを論じていく。

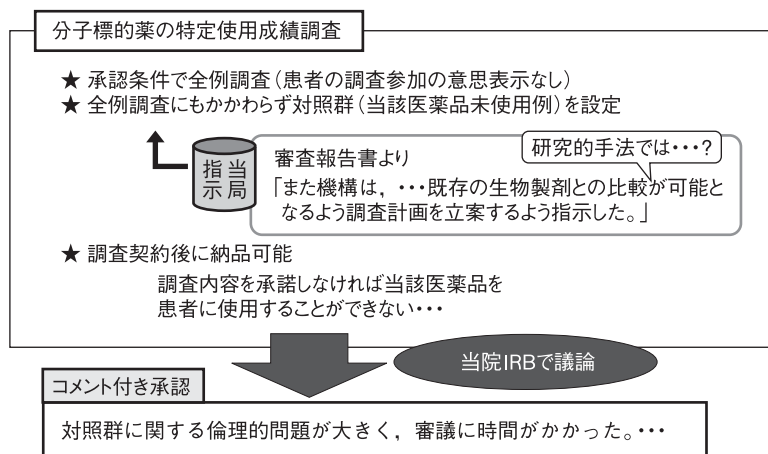
山口大学医学部附属病院 治験審査委員会が困惑した 製造販売後調査の事例

GPSP の範囲を超えるような、さまざまな背景をもつ調査を目にすることがある。当院 IRB は治験や臨床研究だけではなく、製造販売後調査も審査対象としているが、当院 IRB が最近困惑した製造販売後調査の事例を紹介する。

1 全例調査での対照群の設定

分子標的薬の特定使用成績調査で、全例調査（承認条件）にもかかわらず、対照群（当該医薬品未使用例）を設定していた。本調査では対照群を設定することを規制当局が直接指示を出していた。また、当該医薬品は使用制限が設定されていたため、調査契約を行わなければ患者に使用することができない状況であった。そのため、当院 IRB は「対照群に関する倫理的問題が大きく、審議に時間がかかった。」という正式な強い苦情をコメントとして付け、承認せざるをえなかった（図 1）。

全例調査で対照群の設定???



IRBからは正式な強い苦情を言うことしかできなかった...

図 1 山口大学医学部附属病院治験審査委員会が困惑した製造販売後調査①

抗菌薬治療実態調査???

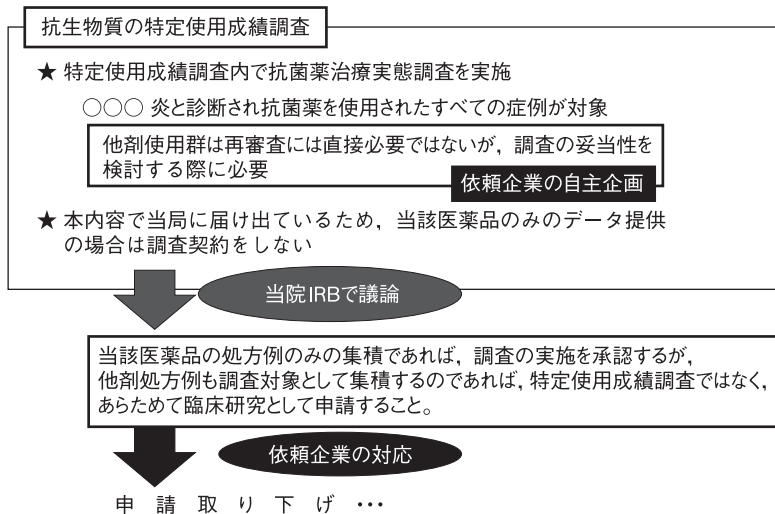


図 2 山口大学医学部附属病院治験審査委員会が困惑した製造販売後調査②

2 抗菌薬治療実態調査

ある抗菌薬の特定使用成績調査内で、○○○炎と診断され抗菌薬が使用されたすべての症例を対象にし、抗菌薬治療実態調査を計画していた。当院 IRB は、当該医薬品の処方例のみの集積であれば調査の実施を承認するが、他剤処方例も調査対象とするなら、臨床研究として申請するよう指摘した。その結果、調査依頼企業は当院での申請を取り下げた (図 2)。

3 GPSP で分類されない名称の調査

再審査期間終了医薬品の製造販売後調査が、副作用発現頻度調査という名称で依頼がきた。調査内容自体は製造販売後調査の範囲内であったが、GPSP で規定された以外の名称であったため、当院 IRB は臨床研究としての申請を提案した。調査依頼企業はこの提案を受け入れ、臨床研究として再申請し、受託研究としての契約となった (図 3)。

製造販売後調査の変化と 医療機関からみる調査内容のイメージ

製造販売後調査は本来、再審査・再評価のための使用実態下の調査で、主に副作用情報を収集していたものである。そこに、「医薬品安全性監視の計画について (ICH E2E)」³⁾や「RMP」が加わり、ときには規制当局からの指摘や承認条件が付けられ目的・内容が拡大してきた (図4)。

その結果、現在の製造販売後調査は再審査期間に

とらわれない、エビデンス構築を目的とした観察研究に変化してきた。つまり、時は流れて、規制当局や製薬企業は使用経験だけではなく、科学的根拠に基づいたエビデンスを製造販売後調査に求めるようになった。

しかし、実際に製造販売後調査を実施する医療機関側の体制は未整備のままであり、その実施に関しても医療機関に丸投げ状態である。さらに、臨床研究の環境は厳しさを増すばかりであるため、臨床研究としての要件を満たさない製造販売後調査の結果

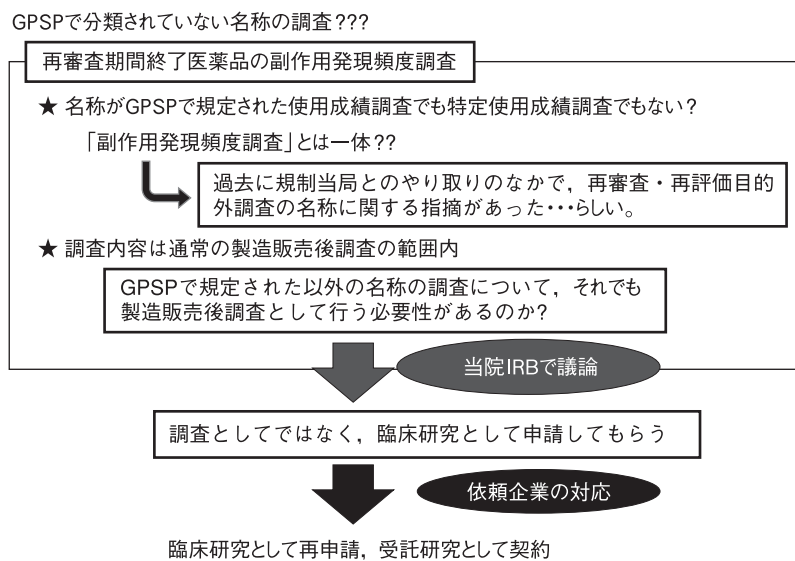


図3 山口大学医学部附属病院治験審査委員会が困惑した製造販売後調査
③

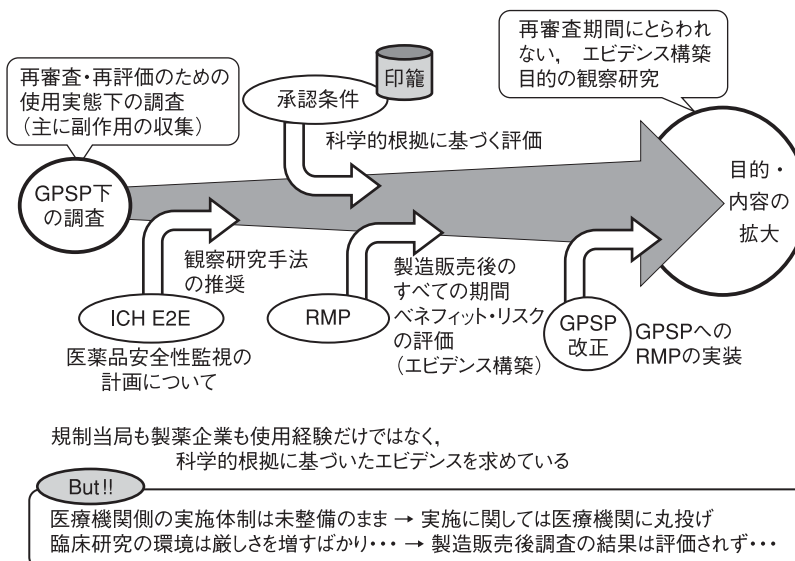


図4 規制当局の意向による製造販売後調査の変化

は評価されていないと思われる。

このような状況下では、医療機関からみれば、製造販売後調査とは名ばかりの臨床研究を行ったところで、その成果以上に体力だけが消耗させられている感じがする（図5）。

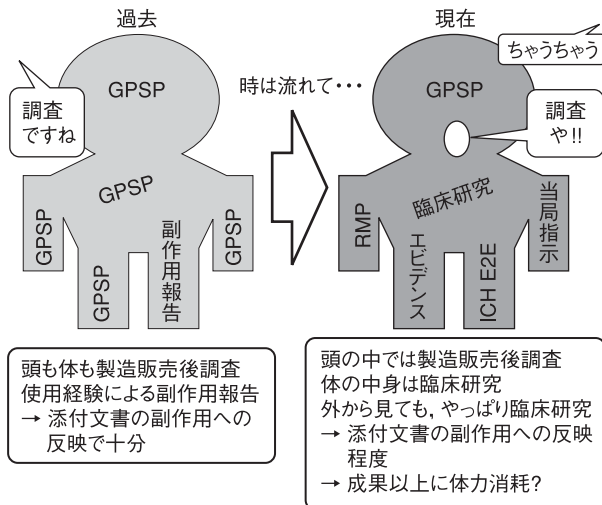


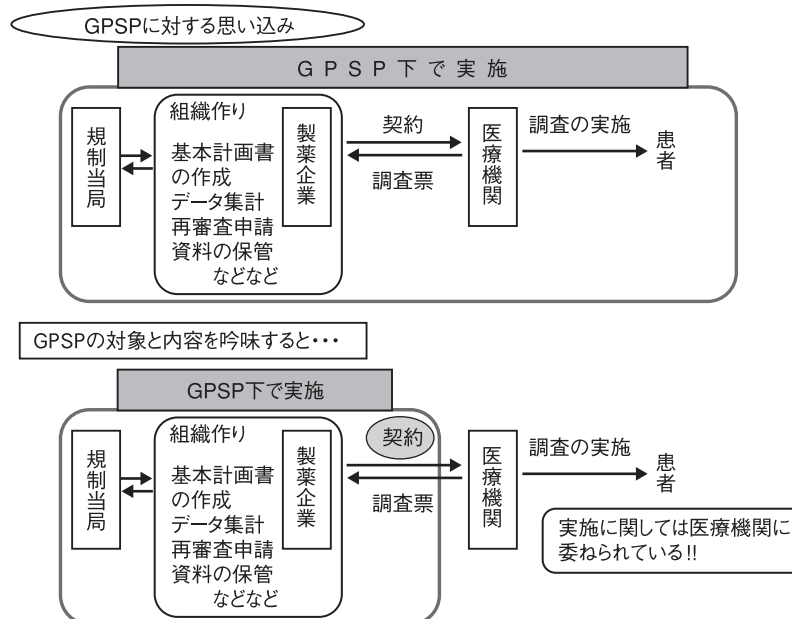
図5 医療機関から見る調査内容のイメージの変化

GPSP と

製造販売後調査実施体制との関係

そもそも GPSP 下で製造販売後調査を実施するとはどういうことなのか。GPSP を読むと医療機関はその対象には入っていない。GPSP とは再審査・再評価のための規制当局と製薬企業との決め事であり、医療機関とは契約を結ぶことだけが規定されている。つまり、医療機関側での調査の実施に関する規定はいつさいないのである（図6）。

だとすれば、エビデンス構築を目的としたような製造販売後調査は、医療機関のなかでは観察（非介入）研究として、適切なガイドラインを適用させて実施することも可能ではなかろうか。つまり、製薬企業は、製造販売後調査を必要に応じて医療機関内で臨床研究として契約・実施し、収集したデータを GPSP に則り製薬企業内で再審査データとして取り扱えばよい（図7）。



GPSP では「…当該使用成績調査の目的を十分に果たしうる医療機関に対し、当該使用成績調査の契約を文書により行い」程度
→ 医療機関での実施方法は定めていない

図6 GPSP と製造販売後調査実施体制の関係

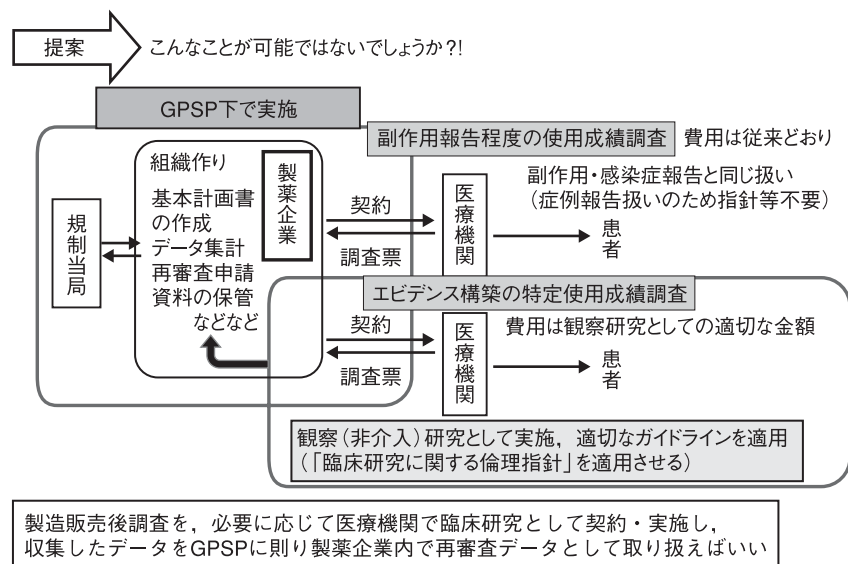


図 7 GPSP と倫理指針を調和させた調査のあり方

GPSP と「臨床研究に関する倫理指針」は共存できるのか？

では、GPSP と「臨床研究に関する倫理指針」⁴⁾(現「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」)は共存できるのかという問題がある。

製造販売後調査等基本計画書に関して、規制当局から「本通知により基本計画書の充実が図られるものであること」とされている ICH E2E では、「企業は、観察研究について、……等、国際的に承認されたガイドラインを参考とすることを推奨する。一部の ICH 地域では、地域の法律およびガイドラインが、観察研究の研究計画及び実施にも適用されるため、これらを遵守すべきである。」となっている。GPSP になんらかのガイドラインを当てはめることは可能である。一方「臨床研究に関する倫理指針」では、指針の対象外として「②他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究」となっている。GPSP は「他の法令」として対象外とみえるが、GPSP では、医療機関での実施方法は適用範囲外であるため、必要に応じて本指針の適用は可と考えられる。なお、自主的な準拠は禁止されていない。

つまり、GPSP と「臨床研究に関する倫理指針」は共存できると考えられる。「製造販売後調査だ」「臨床研究だ」と線引きをするのではなく、「製造販売後調査」(目的)を「臨床研究」(方法)として実施し、

「製造販売後調査」としてデータを使用(アウトプット)するというのはどうであろうか。

なお、特殊な製造販売後調査に対する医療機関からの「臨床研究として申請・契約」の提案は、断り文句ではなく、むしろ協力意思の表れであることを理解していただきたい。

製造販売後調査を臨床研究として行う場合のメリット

製造販売後調査を臨床研究として行えば、以下のようなメリットも考えられる。

①実施医療機関に委ねられている倫理面の確保に各種倫理指針等を当てはめるため、臨床研究としても一定の倫理的な水準が保てる。

②各種倫理指針に則り、倫理審査や必要に応じて同意取得を行うことで学会発表・論文の要件もクリアすることができる。

③臨床研究の教育を受けた医師、協力スタッフの下で行うので、データの信頼度がアップする。

④臨床研究であるため、対照群を設定などの科学的に検証するための手法が、倫理審査を受けたうえで堂々と実施できる。

⑤原資料の直接閲覧も臨床研究として実施することができる。

製造販売後調査を 臨床研究として行うために

製造販売後調査を場合によっては臨床研究として実施していくために、規制当局、製薬企業、医療機関の3者で次のようなことを行う必要があると考える。

規制当局に関しては、製造販売後調査に関して実施方法をもっと明確に示してほしい。例えば、調査の目的・内容に応じて適切な制度・指針等に従って行うことを通知（GPSP 改正がベスト）し、製薬企業に徹底させる。

製薬企業に関しては、「全てを GPSP 下で実施」という固定概念から脱却する柔軟な思考をもつべきである。また、臨床研究の取り巻く環境の変化を把握し、自分たちの製造販売後調査が何者なのかを見つめ直すべきである。さらに、エビデンスとして評価を受けることができる方法で医療機関と契約し、観察研究としての適切な費用を医療機関に提示していただきたい。

医療機関に関しては、倫理面を含め、製造販売後調査における現場での実施は、現状では医療機関に委ねられていることをしっかりと自覚すべきである。そして、製造販売後調査をみる目を養うのと同時に、倫理審査体制や調査支援体制を整備し、積極的に製造販売後調査に貢献していただきたい。

これらのことを実行することで、規制当局、製薬企業、医療機関という三色の調和が、製造販売後調査結果を鮮やかな光を放つエビデンスとするのである。

結 論

以前に国際化の視点からも GPSP 制度の改革の必要性を論じたが（「国際化が及ぼす製造販売後調査への影響」日本臨床試験研究会第2回学術集会総会ポスター発表⁵⁾、RMPの実装以外、本制度は今も

変わっていない⁶⁾。しかし、その間も製造販売後調査と臨床研究を取り巻く環境は著しく変化し、臨床研究としての倫理的要件を満たさない製造販売後調査は、学会発表・論文投稿規定にすら適合しなくなったと感じられる。

従来の製造販売後調査結果のように、添付文書の副作用情報の更新程度しか求めないのであればそれでも良い。しかし、規制当局や製薬企業が意図的に調査内容を使用経験情報から科学的データの収集に変化させるのであれば、それに見合った規制の見直しを行うことが必要である。なお、現行制度においても、製薬企業が倫理面で適切な実施手順を導入することは十分可能であり、かつ、観察研究として適切な費用を医療機関に提示すべきである。

臨床研究に対する倫理規定が厳しくなり、データの質も問われるようになってきた今、製造販売後調査結果を有効的に活用していくためには、目的・実施手順に応じた適切な倫理規定を共存させていく柔軟な思考と環境が必要と考える。

文 献

- 1) 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（平成 24 年 4 月 11 日）
- 2) 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、厚生労働省令第 171 号（平成 16 年 12 月 20 日）
- 3) 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（平成 17 年 9 月 16 日）
- 4) 臨床研究に関する倫理指針、厚生労働省（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）
- 5) 有馬秀樹，篠崎寛一，幸田恭治ほか、国際化が及ぼす製造販売後調査への影響、Clin Res Prof 2011；25：8-11.
- 6) 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について、薬食第 0311 第 7 号（平成 25 年 3 月 11 日）