

## 分担研究報告書

### ベネフィットリスク評価のあり方に関する研究

研究分担者 堀 明子

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構・安全第二部・調査役)

研究協力者

若尾りか、岡本里香(同・主任専門員)

御前 智子、江崎麻美、貞末 裕美、井澤 唯史(同・調査専門員)

#### 研究要旨

医薬品には、医薬品として期待されるベネフィットのみでなく、リスクが必ず存在する。したがって、医薬品の承認時には、ベネフィットがリスクを上回ることが示される必要があり、承認後には、安全対策によってリスクの軽減を図ることにより、常にリスクを適正に管理することが重要となる。

本邦では、2013年4月より医薬品リスク管理計画(RMP)が開始される。RMPの特徴として、製造販売後に得られた情報に基づきRMPの見直しを行い、ベネフィットリスクバランスの維持、向上を図ることがある。

本研究では、医薬品のベネフィットリスクバランス評価の方法に注目し、類似制度が先行する欧米での状況の調査を行った。その結果、ベネフィットの情報と、リスクの情報を、どのように統合し、ベネフィットリスクバランスを評価するかが大きな論点となっていた。現在、一般的な判断プロセスとしての「フレームワーク」を作成することが推奨されており、加えて、特に欧州では、議論途上ではあるが具体的な定性又は定量的手法が提示されていた。今後、RMP制度が着実かつ効果的に行われるために、欧米の動向に注視しながら、本邦に適したベネフィットリスクバランス評価を検討していく必要がある。

#### A. 研究目的

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から製造販売後に至るまで、常にリスクを適正に管理することが重要である。

これまで、医薬品の承認時や製造販売後に、医薬品のリスク等を「安全性検討事項」として集約し、それを踏まえて医薬品安全性監視計画を作成することについては、ICH E2Eガイドライン(平成17年9月16日付薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号)により示され、製造販

売業者による対応が行われてきた。しかし、同ガイドラインにおいては、医薬品のリスクを低減するための方法については記載されていなかった。

本邦では、2012年4月、医薬品リスク管理計画(Risk Management Plan:RMP)を策定するための指針「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)及び具体的な計画書の様式、提出などの取り扱い「医薬品リスク管理計画の策定について」(平成24年4月26日

付薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号) が発出された。RMP には、医薬品の重要なリスクが安全性検討事項として要約され、それを踏まえた安全性監視活動のみならず、有効性に関する情報収集の計画、リスク最小化活動の計画についてもまとめられることになる。また、RMP は製造販売後の状況に応じて、随時見直しが行われ、医薬品のベネフィットリスクバランスの維持・向上のために随時改訂されることとなるのが特徴である。

2013 年 4 月より、この RMP 制度が本格的に開始される。RMP の活用により、医薬品の開発段階、承認審査時から製造販売後の全ての期間において、ベネフィットとリスクの評価・見直しが行われ、これまで以上により明確な見直しを持った製造販売後の安全対策の実施が可能となることが期待されている。

一方、本邦においては、既に製造販売後調査等の実施や、製造販売後の安全対策が実施され、その結果についても評価がなされてきた。今後、新たな取り組みである RMP を着実かつ効果的に実施するためには、本邦における現状分析を行い、国際的動向も踏まえた上で、課題抽出を行い、検討を行う必要がある。

本研究では、特に、医薬品のベネフィットリスクバランス評価に注目して、検討課題を明らかにすることを目的とする。

## B . 研究方法

2012 年度は、医薬品リスク管理計画が先行実施されている欧州 (EU-RMP) および米国 (REMS) における制度の運用状況、実際上の問題点、制度改善に向けた検討事項などについて文献調査等を行った。また、特にベネフィットリスクバランス評価に関する検討が先行して行われている欧州については、現地調査を実施した。

### ( 1 ) 公表文献等の調査

医薬品のベネフィットリスクバランス評価にあたっての論点を抽出するために、特に、以下の観点から、公表文献等 ( 文献、学会報告、ウェブサイト等 ) の収集・整理を行った。

- ・ベネフィットリスクバランス評価に関する方法や、具体的に評価を行っている実例等
- ・規制当局が公表している、ベネフィットリスクバランス評価に関する取り組み、成果等
- ・製薬業界が公表している、ベネフィットリスクバランス評価に関する取り組み、成果等

### ( 2 ) 訪問調査

公表情報のみでは情報収集が不十分であることが想定されるため、以下を訪問し、更なる情報収集を行った。

#### 規制当局

European Medicines Agency (EMA)

#### 研究者等

The Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS)

## C . 研究結果

### ( 1 ) 公表文献等の調査

公表文献を収集するために Embase を用いて、以下の検索式を使用した。( なお、文献調査は、研究過程において複数回行っているが、2013 年 2 月 26 日に検索した結果を以下に提示する。 )

	検索式	文献数
1	risk NEAR/5 benefit	50199
2	framework	129186
3	1 と 2 コンバイン	637
4	publication year 2009-2013	297
5	assessment	1329179
6	4 と 5 コンバイン	147

6 で得られた文献のアブストラクトから、医薬品のベネフィットリスクバランス評価に関

する文献ではない112報を削除し、残る35報を選別した。この文献一覧を参考資料1として添付する。

規制当局に関する情報については、上記の公表論文に加えて、EMA及びFDAのウェブサイトを用いて検索し、また、IDRAC® (<http://www.idrac.com/>)を用いて検索した。

なお、EMA及びFDAのウェブサイト検索は、2013年2月26日時点、IDRACの検索は、2012年12月28日時点の検索である。

### 選別された文献の概略

35報のうち、著者の所属別では、産11報、官2報、学25報であった(産官学に分類し、複数集計可として集計。なお、CIRSが著者のものは「学」とした)。

また、具体的に医薬品のベネフィットリスクバランス評価を行った結果を報告している文献は11報で、このうち、従来のようにベネフィットとリスクを個別に判断しているものは1報(参考資料中の文献2)、ベネフィットとリスクを統合させ、フレームワークを用いて行ったものは10報(参考資料参照)であった。ただし、学会抄録のみであり詳細な情報が含まれない場合を含む。

### 規制当局の取り組み

#### \*EMA

EMAのウェブサイトにおいて(下記)、10報の「Benefit-risk methodology」に関する資料が掲載されている。

([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000314.jsp&mid=WC0b01ac0580223ed6#section2](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000314.jsp&mid=WC0b01ac0580223ed6#section2))

IDRACにおいては、11件が検出されたが、リバイス前後のレポートがいずれも掲載されている等の状況であり、EMAのウェブサイ

トに掲載されていない情報は認められなかった。

欧州の検討背景、検討状況は以下であると考えられた。

検討背景として、医薬品の承認において、ベネフィットがリスクを上回ることが要求されるが、ベネフィットとリスクの重み付けは複雑であり、また、実際のベネフィットとリスクは、その時点で得られている情報に基づいて判断するのみであり、不確実性は絶えずある、一貫性と透明性を可能な限り保った状態でベネフィットとリスクのバランスを判断する必要があるが、その標準的手法はない、

2006年より、EMEA-CHMP

(CHMP:Committee for Medicinal Products for Human Use)ワーキンググループが形成され、2008年に同ワーキンググループから、現行のベネフィットリスク評価を改訂し、定量的手法や、半定量的手法等も含め、ワークショップを組織するなど、様々なステークホルダーや専門家と共に検討することの要請があった。また、ベネフィットリスク評価の示し方について、より明確なものとするということについても要請があった。

これを受け、2009年から3カ年計画として、Benefit-risk Methodology プロジェクトが開始され、同プロジェクトの遂行にあたり、EMAと、London School of Economics and Political Scienceと、University of Groningenとの共同作業が行われた。

同プロジェクトとして、5つのWork Package(WP)が決定されている。WP1では、インタビュー等を含めて、EU内の各当局のベネフィットリスク評価に関する現状把握が実施された。WP2では、ベネフィットとリスクの定義、一般的な定性的方法としてのPrOACT-URL、また、定量的方法として18の方法が検討された。WP3では、MCDA法を中心に、フランス(AFSSAPS)、英国(MHRA)、オランダ(MEB)、ドイツ(PEI)、ス

ペイン(AEMPS)によるフィールドテストが、CHMP でレビュー段階の医薬品を用いて検討が行われている。WP4 では、これまでの検討の結果から、一般的な枠組み（フレームワーク）として、PrOACT-URL が推奨され、PrOACT-URL は定量的手法があってもなくても有用とされた。また、定量的手法については MDCA 法が推奨され、可視化のための手法についても推奨されている。WP5 は、規制当局用のトレーニング実施とされており、これまでに WP4 までのレポートが公表されている。

その他、上述の文献調査のうち、1 報（文献 15）において、EMA によって組織された産官学のパートナーシップである Protect Project ( Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium )の概要について記載されていた。

#### \*FDA

IDRAC においては、18 件が検出された。この中には、2012 年 5 月開催の規制当局の意思決定に関する FDA Workshops において、CDER が現在試験的に 5 つの決定因子をベネフィットリスクのフレームワークに組み込もうとしているところである、と発表した資料が含まれていた。5 つの決定因子とは、疾患の分析、アンメットメディカルニーズ、臨床的ベネフィット、リスク、リスクマネジメントであり、これらの因子の分析やトレードオフについても詳細に要約した上でベネフィットリスクを検討していると述べられていた。その他、医療機器におけるベネフィットリスク決定に関する企業向けのガイダンス等が検出された。

FDA のウェブサイトを検索した結果、米国の検討背景、検討状況は以下であると考えられた。

REMS については、2007 年 9 月に成立した FDA 改革法により、医薬品のもたらすベネフィットがリスクを上回ることを保証するために、FDA が必要とみなした場合には、医薬品製造販売業者に対して提出を求める権限が付与されて以降、2009 年 9 月 30 日付で REMS 案の構成と内容、REMS 評価、REMS 案変更に関する製造販売業者向けガイダンスのドラフトが掲載されている（下記）。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>

FDA により承認された REMS は、随時 FDA のウェブサイト公表されている。REMS 公表サイトには、REMS の評価に関する情報も掲載されているものの、医薬品のベネフィットリスクバランス評価に関する情報は掲載されていなかった。

医薬品のベネフィットリスクバランス評価に関する情報としては、2012 年 7 月の PDUFA V の中で、FDA は 2013 年からの 5 年計画として、医薬品審査のベネフィットリスクのフレームワークを構築し、実装にあたりフレームワークの有用性を検討していくことが記載されている（下記）

<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM270412.pdf>

これによると、2013 年からの 5 年間で、標準化されたプロセスの作成を目指しており、製造販売前及び製造販売後のヒト医薬品の審査過程の中でベネフィットリスクのフレームワークを実装していくための計画を開始すること、規制当局の視点から考慮したベネフィットリスクに関する 2 回の公開ワークショップを開催すること、構築したベネフィットリスクフレームワークについて、一貫性のある意思決定や議論、規制当局のスタッフ

の教育等への有用性を評価すること、5年計画の間に、リバイスした手順やテンプレートに関して職員を教育し、審査プロセスの中にベネフィットリスク評価を組み込むとしている。

FDAが公表している資料中には、ベネフィットリスク評価のフレームワークに関する具体的な記載は認められなかった。しかし、2012年10月25日に開催されたPUDA Patient-Focused Drug Development; Public Meeting and Request for Commentsにおいて、FDAの演者が発表の中で、PDUFA Vに沿って作成しているベネフィットリスクのフレームワークの概略について紹介していた。

該当するスライドには、上述の5つの決定因子からなる5ステップのフレームワークが記載され、このフレームワークの評価に基づいて専門家判断が加わる旨が記載されていたことから、列挙された5ステップがフレームワークを構築していく上でのキーワードになっていく可能性が示唆された。

### 製薬業界の取り組み

米国では、米国製薬工業協会(PhRMA: The Pharmaceutical Research and Manufactures of America)により、The Benefit-Risk Action Team (BRAT)が2005年より開始された。BRATでは、文献検索などによる検討の結果から、ベネフィットリスク評価に際して単一の特定の手法はないとし、一般的な枠組み(フレームワーク)として、6ステップからなるBRATフレームワークを示した(文献25)。また、トリブタンやスタチン等を事例としてBRATフレームワークを用いた検討結果が報告されている(文献24)。更に、PhRMAでは、自発的なパイロットプログラムを2011年に実施し、PhRMAメンバーとして参加した会社からのフィードバック結果について報告している(文献3)。BRATでは、(定量的手法を用いる場合の、)

定量的手法として、特定の手法は推奨されていない。

2012年にBRATはCIRSに移管された。

## (2) 訪問調査

### EMA

EMAでは、ベネフィットリスクバランス評価に関する方法論の検討が行われているため、2013年2月5日に現地訪問し、情報交換を行った。

研究班からは、日本におけるRMPの状況を説明し、また、製造販売後のベネフィットリスクバランス評価に際しては、安全性監視によりリスク情報が集積する一方で、殆どの場合には、ベネフィットに関する情報として、例えば比較対照群を置いた臨床試験等の、質の高い情報は製造販売後には得られない状況を考慮すると、製造販売後のベネフィット情報をどのように収集、評価、考察した上で、ベネフィットリスクバランスを評価するかに注目していることを説明した。

また、具体的な質問事項として、Benefit-risk methodology projectの現状と今後の予定、製造販売前と製造販売後とで、ベネフィットリスクバランス評価の考え方や方法に差があるか、製造販売後のベネフィットリスクバランス評価結果をどのような目的で使用するか、について尋ねた。その結果、以下の旨の情報が得られた。また、EMAの状況をまとめた公表文献として、2報の文献が紹介された(Drug Discovery Today Technologies, 8(1):e3-e10, 2011、Regulatory Rapporteur, 9(6):5-8, 2012)。

Benefit-risk methodology projectは、現在、WP4までが終了しており、WP5が進行中である。WP4までが、研究段階であり、WP5では、前段階までの議論の結論として推奨された方法(The ProACT-URL framework、Effects Table(定性的)、MCDA based approach(定量的))を、審査中の医薬品を

パイロットとして検討しており、その結果を CHMP で議論した上で、ベネフィットリスク バランス評価方法についてのパブリックコメントを募集し、2013 年第 4 四半期には EMA としての最終決定が行われる予定である。

EMA における Benefit-risk methodology project 自体は、承認前のベネフィットリスク バランス評価の透明性や、一貫性を持った判断の発信を可能とすることを目的として、ベネフィットリスクバランス評価手法を検討しているものであり、製造販売後のベネフィットリスクバランス評価については、現時点ではスコープ外であった。また、HTA (Health Technology Assessment) の観点からの検討は含まれていない。

議論の中で、製造販売後におけるベネフィットリスクバランス評価に関しては、Protect Project (Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium) についての紹介が、EMA よりあった。なお、議論の参考とした資料は、Imperial London College の Professor Deborah Ashby が Conference on Applied Statistics, Ireland, 16-18 May 2012 において発表したものである。

同プロジェクトは、医薬品のベネフィットとリスクのモニタリング強化を目的に、ファーマコビジランスや薬剤疫学的手法の革新的方法論開発を目指して、EMA によって組織された産官学のパートナーシップである。7 つの「work programme」があり、このうち、「work programme 5」において、ベネフィットとリスクの統合 (integration) が扱われている。製造販売後の評価手法も検討対象とされ、様々な方法論や、「可視化」へ向けての検討が行われている。また、実例を用いたケーススタディとして、安全性の問題が製造販売後に明らかになり、市場から撤退等の措

置がなされた医薬品 (efalizumab、natalizumab、thelithromycin、rimonabant) などを対象に、EMA の methodology project で推奨された方法以外の手法 (BRAT、SMAA 法等) も含めて、臨床試験データの再検討を行っている。

(なお、Protect Project の情報は以下で入手可能である ; <http://www.imi-protect.eu/>) 。

### CIRS

CIRS は、2010 年に、前身の The CMR International Institute (2002 年設立) より再組織されたもので、規制当局も含めたベネフィット・リスク評価に関するワークショップ開催 (カナダ、オーストラリア、スイス、シンガポール当局によるパイロット実施 : CASS プロジェクト) 等を行っている。また、2012 年には、PhRMA で行われてきた BRAT フレームワークの取り組みが、CIRS に移管されたことから、平成 25 年 2 月 6 日に現地訪問 (ロンドン) し、意見交換、情報収集を行った。研究班からは EMA と同様の説明を行った。

CIRS より以下の旨の情報を得た。CIRS でベネフィットリスク評価の検討を行っている背景として、ベネフィットリスク評価については今までも行われてきたものであるが、「ベネフィット」と「リスク」が個別に検討され、最後にこれらを踏まえた判断・評価として「ベネフィットがリスクを上回る」とされる、しかし、どのような方法で、どのような検討を行って「上回る」とされたのかが不明確である、ことを説明している。CIRS での検討は、このプロセスをより透明性をもち、一貫した検討がなされることを目的としており、また、この試みによって、同じ承認申請データであっても当局間で承認の判断が異なる場合についても、それぞれの判断基準が可視化することによって、適確な説明が可能であるとしている。

CIRS では、CIRS が開催するワークショップ等の場において議論を行っている。これまでに議論されてきたベネフィットリスク評価の各種フレームワークを用いて、更に、国際的に使用できる単一のものにする試みを行っている。具体的には、FDA、EMA (PrOACT-URL)、BRAT、及び CIRS でのフレームワークを用いて整理した上で、2012 年に UMBRA フレームワークというものを発表している (The Pink Sheet, August, 2012)。UMBRA とは、Unified Methodologies for Benefit-Risk Assessment の略である。

#### D . 考察

医薬品の承認にあたって、医薬品のベネフィットとリスクをそれぞれ評価した上で、最終的に医薬品のベネフィットとリスクのバランスを判断すること自体はこれまでも行われてきた。本邦では、この判断過程において、疾患の特徴、代替治療の有無、発生するリスク (副作用) の重篤度や、医学的に管理できるリスクの範囲と言えるかなどを検討材料としていることは、PMDA における新薬審査に携わる審査員の意識統一を目的とした資料である「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」にも記載され、以下のウェブサイトで公表されている。

<http://www.pmda.go.jp/topics/file/h200417kohyo.pdf>

承認段階においては、多くの場合、対照群のある臨床試験成績があり、ベネフィット (有効性) と、リスク (安全性) に係る情報が、同時期に、同程度の質と量を兼ね備えた状態で判断できることが多い。しかしながら、製造販売後には、安全性監視活動の結果、リスク情報は確実に蓄積されていく一方で、ベネフィットを示す理想的な臨床試験成績はないことが多いため、承認段階と比べると、ベネ

フィットリスクバランス評価が困難、或いは複雑である。

このような前提のもと、文献調査や、訪問調査を行った結果、ベネフィットリスクバランス評価の客観性、科学性、透明性を保ち、また、様々な関係者 (当局、製造販売業者、専門家、使用する患者など) の間での議論や判断を助けることを目的として、EMA や PhRMA などによって、ベネフィットリスクバランス評価の手法が積極的に検討されてきたこと、また、承認段階のベネフィットリスクバランス評価が現在の主な論点であるが、今後、製造販売後のベネフィットリスクバランス評価の検討が世界的に開始されていくことがわかった。

ベネフィットリスクバランス評価の具体的手法、特に定量的手法に関しては、先行する EMA で推奨されている方法について、どのようなデータに対して適応可能であるか、どのような留意点を持って解釈を行う必要があるか等の、科学的な観点からの検討を行う必要があるだろう。今後も、欧米で進行中の検討結果が、各種学会等で発表されるため、引き続き情報収集する必要がある。また、欧州で実際に定量的手法を用いて承認される品目については、特に注視する必要があるだろう。

一方で、海外の状況や、検討結果をそのまま本邦にあてはめることについては、注意が必要と考える。まず、どのような背景で、どのような視点で検討を行っているかを考慮する必要がある。例えば、規制当局については、EMA は複数の国々、規制当局からなる組織体制であるという背景から、特に、判断プロセスの共通化が特に重要となっている可能性がある。また、CIRS が HTA の研究を行っているように、医薬品のベネフィットリスクバランス評価は、完全に独立したものではなく、

医療経済学的評価や薬価設定のような異なる視点からの評価とも関係しうると考える。

また、重要な論点として、製造販売後のベネフィットリスク評価は、承認段階のベネフィットリスク評価と同じ考え方、方法論があてはまるか、ということがあるだろう。製造販売後は、現実の医療現場における様々な状況を反映する。例えば、承認前には検討されていない状況として、合併症等を有する患者や、他の治療薬との併用などがある。その結果、新たなリスクが判明する場合もあれば、より有効性の高い新たな治療方法が登場することもある。すなわち、承認段階と、製造販売後では、ベネフィットリスク評価の目的や考え方、方法論などが異なる可能性がある。欧米においても、製造販売後のベネフィットリスク評価の検討はまさに開始されたところである。

もちろん、承認段階、製造販売後のいずれにおいても、ベネフィットリスクバランス評価を、より客観的、科学的なものとして、かつ可視化することは重要である。ベネフィットリスクバランス評価に関する欧米の状況を踏まえると、本邦での承認段階におけるベネフィットリスク評価についても、今後取るべき方向性について、議論が求められるであろう。

また、製造販売後においては、欧米の状況を注視しつつ、様々な分野の専門家との議論や連携を行いながら、本邦の医療状況や、製造販売後の安全対策の仕組みを活かした「フレームワーク」を作成していくことが求められるだろう。

## E . 結論

本邦における RMP が、着実かつ効果的なものとなるために、今後、本邦に適したベネフィットリスクバランス評価方法について、

検討を行う必要がある。特に、製造販売後のベネフィットリスクバランス評価については全世界的に検討段階にあり、今後の本邦での積極的な検討が期待される。

## F . 健康危険情報 なし

## G . 研究発表 なし

## H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

### (参考資料)

#### 1 . 文献一覧

