

足る十分な可能性がある」と判断されたもの」と定義している<sup>5)</sup>。

EMAの「安全性シグナルに関するPRACの勧告」ウェブサイト<sup>4)</sup>には、毎月一回開催されるPRACの会議で検討されたシグナルとそれについての勧告、およびPRAC創設以降検討されたすべてのシグナルの累積リストが掲載されるようになった。このサイトの情報はPRACの会議を受けて毎月最新情報に更新されている。

### 1-2. EMAにおけるシグナル管理のプロセス

2012年7月のPRAC創設に伴い、新たなシグナル管理プロセスが実施されることになった。シグナルの候補である「潜在的シグナル」(potential signal)の検出からPRACでのシグナルの解析や優先順位付け、評価、勧告までのプロセスと関係者を表1、図1に示した。

### 1-3. EMAにおけるシグナル管理の重要性

EMAにおいてシグナルの検出は、市販後に新たな安全性検討事項を見出すための最初の重要なステップであると考えられている。シグナル検出に、EudraVigilanceを用いた統計的スクリーニングが極めて有用であることはAlvarezらによって示されている<sup>9)</sup>。この論文を一つの根拠として<sup>10)</sup>、EMAでは従来からのファーマコビジランスに加えてEudraVigilanceデータベースの統計的スクリーニングが、潜在的シグナルの検出に不可欠の方法として用いられている。

2012年7月の新たなファーマコビジランス法施行以降においても、EudraVigilanceを用いたシグナル検出がデータソースとして重要であることが、Spoonerにより示されている。2014年1月に開催されたDIAの会議<sup>G</sup>でのSpoonerの発表によると、PRAC開設後

<sup>G</sup> DIA Pharmacovigilance and Risk Management Strategies 2014

2013年8月までに特定された92件のシグナルのうち51件(55%)は、シグナル検出のソースとなった情報がEudraVigilance由来であった(表2)。

また、2012年9月～2013年8月に検出・確定されたこれらのシグナル92件で評価が完了した65件のうち、44件(68%)で添付文書改訂が行われ、1件ではRMPが更新され、Referral<sup>H</sup>での評価が終了した2件の医薬品では使用制限が行われることとなった(codeine, ヒドロキシエチルデンプン含有輸液)。これらを加えるとシグナルの72%が、市販後の対策に結びついていた。

### 1-4. EudraVigilanceを用いたシグナル検出の重要性を示すデータ：Alvarezらの論文<sup>8)</sup>

Alvarezらは、従来行われてきたファーマコビジランスで既に特定<sup>I</sup>されていた医薬品有害反応について、過去にさかのぼってEudraVigilanceデータベースの統計的解析を行い、それらの有害反応を検出できるか検討した。その結果、臨床的に重要な有害反応の53.6%は、EudraVigilanceの統計的スクリーニングによって、従来のファーマコビジランスよりも有意に早く(平均2.45年早く)潜在的シグナルとして検出できることが示された。一方で従来の方法のほうが早かったもの(19.5%)、EudraVigilanceでは潜在的シグナルとして検出されなかったもの(26.9%)もあったことから、本論文では、従来のファーマコビジランスとEudraVigilanceの統計的スクリーニング法を組み合わせる行うことが最適であると結論している。

<sup>H</sup> 医薬品の安全性やベネフィット/リスク・バランスに関する懸念等の問題について欧州内で統一した結論を出すために適用される手続きのこと。安全性に関するreferralについては、PRACが評価し、措置(販売一時停止、使用制限、リスク最小化策の策定等)が勧告される。

<sup>I</sup> EudraVigilanceの統計的スクリーニングではない方法で特定され、製品概要が改訂された安全性問題。

表1 EMAにおけるシグナル管理プロセスの各段階 (EMA, シグナル管理に関する Q & A より<sup>6)</sup>)

シグナル管理プロセスの各段階		実施する関係者
検出 (detection)	潜在的シグナルの検出。 通常、統計的手法と個別症例安全性報告のレビューの双方が行なわれ、また関連する情報源(科学文献など)もレビューされる。	<ul style="list-style-type: none"> <li>•EMA (中央審査方式での承認薬について PRAC の担当者と協力して EudraV<sup>a</sup> データをモニター)</li> <li>•加盟国(各国レベルの承認薬について EMA と協力して EudraV データなどをモニター)</li> <li>•MAH:入手可能なあらゆるデータソース(企業のデータベース, 論文など)を用いて自社製品について行う</li> </ul>
検証(validation)	検出された潜在的シグナルの根拠となるデータを評価するプロセス。根拠となった資料が十分なエビデンスを含んでおり、シグナルをさらに調査する必要があるか検証される。さらに調査が必要であることが検証されたシグナルは、欧州ファーマコビジランス課題追跡ツール(European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool: EPITT)に収載される。	<ul style="list-style-type: none"> <li>•シグナルを検出した関係者、または最初に認識した関係者が行う</li> <li>•規制当局のみがシグナルを EPITT に収載することができる</li> <li>•シグナルを検証した規制当局が、そのシグナルの EPITT への収載も行うべきである</li> </ul>
確定(confirmation)	検証されたシグナルを、EPITT を介して情報伝達すること。PRAC が解析、優先順位付けできるようにするために行われる。	<ul style="list-style-type: none"> <li>•PRAC の担当者または主導的な加盟国がシグナルを受けてから 30 日以内に行う</li> </ul>
解析および優先順位付け (analysis and prioritization)	シグナルが当該医薬品のベネフィット/リスク・プロファイルに及ぼす影響を考慮し、優先順位付けが行われる。データの提出と評価のタイムフレームが決定する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>•PRAC</li> </ul>
評価 (assessment)	入手可能なすべてのエビデンス(必要に応じて MAH からの追加データも含める)の科学的な評価が行われる。	<ul style="list-style-type: none"> <li>•PRAC</li> </ul>
勧告 (recommendation)	解析、優先順位付け、評価の結果、勧告が出される。	<ul style="list-style-type: none"> <li>•PRAC</li> </ul>

<sup>a</sup> EudraV : EudraVigilance

EMA の 2012 年度年次報告によると、2012 年中に検出された潜在的シグナル (potential signal) は 2,213 件で、96.3%が EudraVigilance から検出されたものであった。その他のソースとしては 2.3%が文献、1.4%が世界各国の他の規制機関から通知を受けたものであった (FDA から 1 件、Health Canada から 1 件、日本の厚生労働省/PMDA から 30 件)<sup>7)</sup>。潜在的シグナル (potential signal) とは、「シグナルである可能性がある医薬品の使用に伴う有害事象」のことで、さらに調査が必要であることが検証されたものが一般的に「シグナル」または「安全性シグナル」と呼ばれているものである。

これら潜在的シグナル2,213件のうち、52件が新たな安全性シグナルとして確定された。EMAが「安全性シグナルに関するPRACの勧告」サイトに一覧表として掲載するようになった安全性シグナルは、この確定された段階のシグナルである。52件の内訳および勧告などの規制措置は「EudraVigilance—2012年度年次報告」<sup>7)</sup>を参照。2013年1月末の時点で52件のうちの21件で、添付文書改訂や添付文書改訂の推奨が行われている。

Signal management steps		EMA, NCAs incl. lead/co-lead MSs	MAHs	PRAC	CHMP/CMDh	EC/NCA
Detection	検出	X	X	-	-	-
Validation,* confirmation	検証 確定	X	X	-	-	-
European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool: EPITT)に収載(規制当局)						
Prioritization, analysis, assessment	優先順位付け 解析 評価	-	-	X	-	-
Decision making	判断	-	-	Recommendation** 推奨	Opinion/Position	Decision
Regulatory action	規制措置	-	X	-	-	X

図1 シグナル管理プロセスの各段階と関係者  
EMA 4th Stakeholders Forum (2012年2月27日開催)での  
GVP Module IX: Signal Managementのスライド<sup>8)</sup>に訳語を付けた。

表2 EMAで2012年9月～2013年8月に検出されたシグナルのデータソース

データソース	件数	%
EudraVigilance	51	55
各国レビュー	19	21
文献	9	10
FDA/PMDA <sup>a</sup>	4	4
PhVWP <sup>b</sup> より	4	4
研究	5	5
計	92	100

<sup>a</sup> 医薬品医療機器総合機構

<sup>b</sup> EMAのファーマコビジランス作業部会<sup>1)</sup>

PRAC開設以来2013年8月までに特定された92件についての調査。92件の内訳は、中央承認(54件)、各国承認(29件)、両方で承認(9件)である。

(Spooner A, DIA Pharmacovigilance and Risk Management Strategies 2014のスライドより)

表3 EMAでシグナル(2012年9月～2013年8月検出分)にもとづいて行われた措置

評価の結果	件数	%
評価完了 (65件)		
添付文書改訂	44	68
措置は不要	12	18
Referralで評価	8	12
RMPを更新	1	2
評価中 (27件)		

(Spooner A, DIA Pharmacovigilance and Risk Management Strategies 2014のスライドより)

<sup>1)</sup> PRACの前身であるPhVWPで検討中だったシグナルが、PRACに引き継がれたと思われる。

## 2.FDA の状況

### 2-1. FAERS を用いたシグナル検出の意義

昨年度の調査では、FAERS を用いて検出されたシグナルの多くが、添付文書改訂等に関係していることを明らかにした<sup>11)</sup>。また、Powers と Cook によっても、FAERS での検出シグナルの多くが規制措置に関係していることが示されている<sup>12)</sup>。今年度も引き続き、市販後安全性確保におけるシグナル検出の意義について調査した。

Ishiguro らは、2007 年～2009 年に FDA が発出した Drug safety Communication (DSC)<sup>K</sup> において、FDA が取り扱った安全性問題のエビデンスソースを調査した<sup>13)</sup>。その結果、69 件の安全性問題のうち 39 件 (57%)<sup>L</sup>で、自発報告からのデータが用いられていた。DSC で情報提供された安全対策を見ると、市場撤退した 5 件のうち 2 件 (40%) のデータソースが自発報告であり、Medication Guide の新たな作成や改訂では 11 件中 7 件 (64%)、最も多かった添付文書改訂では 33 件中 19 件 (58%) でデータソースが自発報告であった<sup>M</sup>。

Lester らは、2010 年に FDA が承認した添付文書改訂のエビデンスソースを調査した<sup>14)</sup>。添付文書改訂のあった全 371 の医薬品のうち、自発報告が主なデータソースであったものが 52% (安全性問題別の集計) および 55% (医薬品別の集計) があった。また添付文書改訂の開始のきっかけは、全体としてはスポンサーからが 58%、FDA からが 42% であったが、枠組み警告の改訂については、FDA が開始した場合が大半 (84%) を占めていた。

<sup>K</sup> <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm199082.htm>  
FDA が重要な医薬品安全性情報を提供しているサイト。医療従事者も患者もこのサイトから必要な情報を得られるように開設されている。

<sup>L</sup> 複数のデータソースが用いられたものを含む。自発報告が単独のデータソースであったものを数えても 34 件 (49%) があった。

<sup>M</sup> いずれも自発報告が単独のデータソースになったものだけをカウント。

以上 2 報の結果は、自発報告すなわち FAERS が、最近の 4 年間において、添付文書改訂等の規制措置の主要なデータソースになっていることを示している。FAERS にはいくつかの問題点が指摘されてはいるが、安全性問題の検出に、現在でも極めて有用なシステムであると言える。その他のデータソースとしては、臨床試験、観察研究などが用いられている。

### 2-2. FDA への訪問調査からの FAERS に関する情報

FDA 訪問調査では、FDA から、RMP 班の質問への回答に加えて、FAERS に関する概要の説明があった。前述の Ishiguro らおよび Lester らの論文は FDA 訪問時にも参考資料として提示された文献である。FDA による説明から、FDA としても FAERS を市販後の安全性問題の特定に不可欠なデータソースと考えていることがわかった。以下に、FAERS に関して得られた情報の詳細を示す。

- FAERS への年間報告数が 2013 年に初めて 100 万件を超えた。
- FDA 改革法で 2 週間に 1 回の FAERS のスクリーニングが要求されていることから、すべての承認薬、非承認薬、OTC 薬、バイオロジクス、ハーブ等について、スクリーニングを定期的に行っている。
- シグナルの可能性のある有害事象については、FAERS、文献情報など様々な情報源を調査して検討し、「シグナル」と判断されたものをウェブサイトのリストに掲載している。定期的スクリーニングで検出されたシグナル候補については、調査や検討を経て「シグナル」とであると判断されたものをリストとして公表している。
- 米国では様々な医療保険があり、保険によって使用できる医薬品が異なるので、シグナルパターンの分析が難しい。

- FDA では、医薬品の治療領域別に担当者が決まっており、担当者は入手できる様々な情報（FAERS のデータマイニング、文献、緊急報告、企業からの報告、定期的ベネフィットリスク評価報告など）を常にモニターしている。

### 2-3. 市販後医薬品安全性評価<sup>15)</sup>

FDA 改革法に従い、医薬品に関する情報の透明性を高め、患者や医療従事者が医薬品に関する情報を入手しやすいよう、市販後医薬品安全性評価の結果の一覧を掲載したウェブサイトが開設されている<sup>16)</sup>。この市販後医薬品安全性評価について調査した。

#### 2-3-1. 掲載されている情報<sup>15)</sup>

2007 年 9 月 27 日以降に NDA (New Drug Applications : 新薬承認申請) および BLA (Biologic License Applications : 生物製剤承認申請) の承認を受けた医薬品に関する FDA への有害事象報告について、進行中および完了した市販後安全性評価の概要が掲載されている。

この安全性評価では、製品が承認後に広く一般に使用された後、製品開発段階では特定されなかった新たな重篤な有害事象や、既知であるが通常より報告数が多い副作用、および新たな安全性の懸念が生じていないかが評価される。

この安全性評価は、FDA 改革法にもとづき医薬品の承認から 18 カ月後、または使用者が 1 万人に達した時のいずれか遅い方で行われている。

#### 2-3-2. 市販後安全性評価に用いられるデータ<sup>15)</sup>

FDA は、以下の事項を含むいくつかのデータソースを評価する。

- 当該製品の承認前の安全性プロファイル
- 当該製品について FDA が承認した現行の添

付文書

- FDA 有害事象報告システム (FAERS) に送付された報告
- ワクチン有害事象報告システム (VAERS) に送付された報告
- 製薬企業が提出した定期安全性報告
- 医学文献
- 医薬品使用に関するデータベース
- 承認後の臨床試験およびその他の研究からのデータ (試験・研究が実施されている場合)

#### 2-3-4. 市販後医薬品安全性評価としてウェブサイトに掲載された安全性情報

このウェブサイト開設以来、2013 年 6 月承認分 (2013 年 9 月公表) までの評価の概要を調査した (表 3)<sup>17)</sup>。この間、203 の新製品 (ワクチンを除く) が評価され、添付文書が改訂されたものが 17 件 (8%) あった (最近では linagliptin に関連した膵炎の報告の追加など)。74% では、安全性懸念事項は検出されていないことが確認された。

#### 2-3-5. 市販後安全性評価の位置づけ

FDA への訪問調査で、市販後安全性評価の位置づけについて質問した。FDA は市販後の新薬について安全性レビューを常に行っているが、それらに加えて FDA 改革法での要求に従い、市販後の決まった時点で市販後安全性評価を行っているとのことであった。

この評価によって、新たな安全性問題が見つからないことも多いが、特に問題がないこと自体が重要な情報であると考えられる。

表3 2013年9月公表分まで(2007年9月～2013年6月承認分)の新薬に関する市販後医薬品安全性評価の内訳

評価した製品 総数	ワクチン以外	評価の結果			
		問題なし*	現時点で添文 改訂不要	レビューを継 続中	添文改訂
213	203	150	7	29	17
(%)	100	74	3	14	8

\*問題なしとは、評価結果が「新たな安全性の懸念は特定されなかった」または「重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外のもの)は特定されなかった」と記載された製品。

#### 2-4. OIGによるREMS評価の調査

米国FDAが2008年に導入したREMSは、RMPにおけるリスク最小化策に相当する制度である。導入から2011年までに承認されたREMSについて、米国保健福祉省の監察総監室(Office of Inspector General: OIG)による調査が行われ、2013年に報告書「FDAには、REMSが医薬品安全性を向上させているか判断するための包括的なデータが不足している」が公表された<sup>18)</sup>。この報告書は、REMSの現状およびREMSの評価の仕組みを理解する上で大変参考になる資料であるので、全文を翻訳した。報告書では、OIGによる評価の結果明らかになった問題点がよく整理されている。翻訳文にも概要があるので、ここでは報告書の目的、およびREMSの評価に関する結果をまとめた。

##### 2-4-1. OIGのレポートの目的

- 1) FDAが2008年(REMSプログラム開始)から2011年までに承認したREMSについて記述する。
- 2) スポンサーによるREMSの評価(sponsor's assessment)から、REMSがどの程度完全か、どの程度目標が達成されているか、またFDAに期限通り提出されているかを判断する。
- 3) REMSの効果に関するFDAの評価がどの程度なされているかを判断する。
- 4) FDAによるスポンサー評価のレビューが、どの程度その目標期限である60日間以内になされ

ているかを判断する。

##### 2-4-2. REMS評価のフローチャート(図2)

FDAで行われているREMS評価のフローチャートを示した。

スポンサーは、「FDA評価計画」(図2のa)に記載されている情報等を収集して評価を行い、「スポンサー評価」(図2のb)をFDAに提出する。FDAは、提出された「スポンサー評価」をレビューし、評価の完全性や、REMSの目標が達成されているか等について、「FDAレビュー覚書」(図2のc)を作成する。

OIGによる「スポンサー評価」の調査では、OIGが独自に(「FDAレビュー覚書」にはもとづかず)「FDA評価計画」および「スポンサー評価」の完全性などを調査した。

##### 2-4-3. OIGの調査結果

- 1) 2008～2011年に199件のREMSが承認され、うち99件は2012年も継続。
- 2) スポンサー評価の完全性や適時性を判断
  - ・FDAが2011年12月31日までにレビューした49件のスポンサー評価では、半数近くで(49件中23件)情報が不足していた(表4)。
  - ・10件は期限内に提出されていなかった。
- 3) 検討した49件のREMSのうち、すべての目標が達成されたとFDAが判断したのは7件であった(表5)。

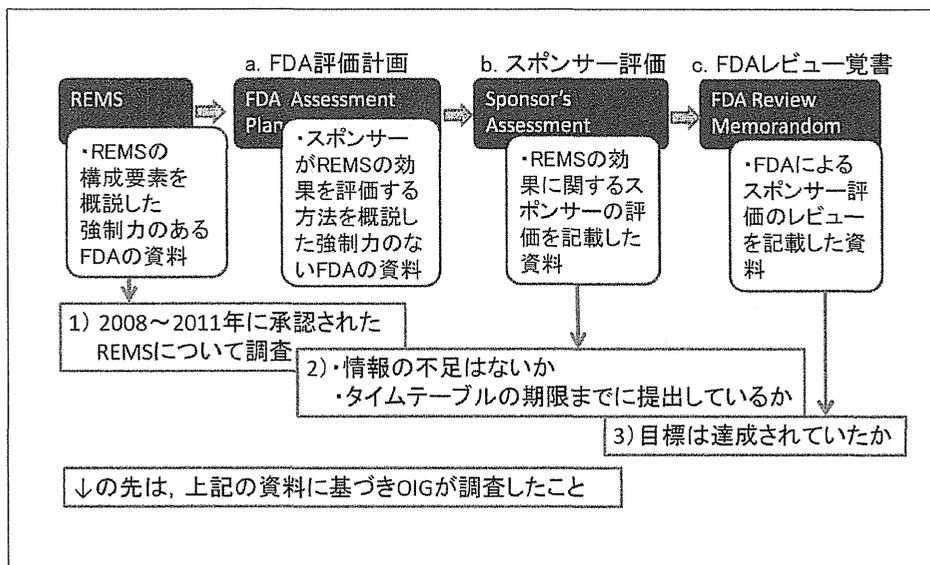


図2 REMS 評価のフローチャート  
OIG の調査に用いられた資料とその関連性を示した。  
OIG Report<sup>18)</sup> Fig.1 にもとづき作成。

表4 OIG の調査結果：評価計画で要請された情報が含まれていなかったスポンサー評価

REMS の種類	評価計画で要請された情報が含まれていない評価の数
ETASU REMS	10
Communication plan REMS	8
Medication guide REMS	5
計	23

2011 年末までに FDA がレビューした 49 件の内訳。  
データソースは、スポンサー評価に関する OIG の分析。  
OIG Report<sup>18)</sup> Table 2 より引用。

表5 OIG の調査結果：REMS の目標が達成されたかについての FDA の判断を調査

REMS の種類	すべての目標を達成	すべての目標は達成せず	判断できず	判断せず	計
ETASU REMS	1	8	8	2	19
Communication plan REMS	2	10	5	2	19
Medication guide REMS	4	3	4	0	11
計	7	21	17	4	49

2011 年末までに FDA がレビューした 49 件の内訳。  
データソースは、FDA レビュー覚書に関する 2012 年の OIG の分析。  
OIG Report<sup>18)</sup> Table 3 より引用。

#### 2-4-4. OIG のレポートの結論

- 1) FDA は REMS の効果を評価する確実な方法を見出していない
- 2) ETASU の評価：
  - ・ FDA は REMS プログラムが開始された 2008 年以降、1 件の ETASU の評価を行った(承認された ETASU は 32 件ある)。
  - ・ 毎年 1 件の REMS の ETASU を評価するという連邦法の要件に、FDA は従っていない。
- 3) FDA によるスポンサー評価のレビュー期間は、1 件を除きすべてのスポンサー評価で 60 日間(目標期間)を超えていた。

#### 2-5. REMS Integration Initiative の状況

REMS Integration Initiative<sup>19)</sup>は、REMS の実施について評価・改善するために、2011 年に開始された FDA の取り組みであり、その目標は次の通りである。

.....

- ・ REMS を要求するかを判断するために法的基準をどのように適用するかについて、ガイダンスを作成する。
- ・ REMS の標準化(standardization)および評価(assessment)を改善する。
- ・ 発展を続けている既存の保健システムに REMS をさらに融合させる。

.....

REMS Integration Initiative には下記の 3 つの作業部会があり、FDA-CDER の REMS Integration 運営委員会<sup>N</sup>がこれらの作業部会の活動を監督し、支援している。

.....

- ・ Policy Work Group (政策作業部会)
- ・ Design and Standardization Work Group (デザイン・標準化作業部会)
- ・ Evaluation Work Group (評価作業部会)

.....

<sup>N</sup> REMS Integration Steering Committee:RISC

FDA への訪問調査等によると、各作業部会はガイダンス案の作成等の取り組みを行っており、PDUFA V(処方箋薬ユーザーフィー法 V)の公約により、2013~14 年度にはまず、REMS の要求を判断する際の法的基準の適用に関するガイダンスが公表される見込みとのことである。2014 年度には REMS の標準化プロジェクトに関する文書、REMS の評価方法に関するドラフトガイダンスの公表が見込まれている。

#### 2-6. REMS の有効性の評価に関する FDA の考え方

REMS 自体、およびこれまでの FDA の REMS の評価を見ると、「REMS によって実際にリスクが軽減されたか」という評価ではなく、Medication Guide を配布したか、医師や患者を登録したかといったような、「REMS の各要素の目的が達成されたか」の評価が行われている。そこで、FDA 訪問では、「FDA は REMS により実際にリスクが軽減されたか」という評価を行うのか」という質問をした。FDA の回答は、REMS の目標(goal)の効果は測るのが困難であり、一方で目的(objective)は測定できることから、objective を達成したことで、goal を達成したと考える、とのことであった。

#### 2-7. REMS の緩和の例(Rosiglitazone REMS)

糖尿病薬 rosiglitazone には、心血管リスクの懸念が示されたことから 2010 年に REMS による厳しい使用制限が導入されたことは記憶に新しい。このほど RECORD 試験の再評価によって懸念が大幅に解消されたと判断され、供給制限の解除を含む REMS の緩和案が出されている<sup>20)</sup>。REMS の緩和の例として注目される。

#### D. 考察

##### 1) シグナル検出

EudraVigilance や FAERS を用いたシグナル検出は、既に、EMA や FDA が通常行っている安全性監視の方法の一つとなっているが、今回

の調査により、このような自発報告にもとづくシグナル検出が市販後の安全性検討事項の特定に極めて重要であることが改めて明らかになった。

- EMA においては、EudraVigilance を用いたシグナル検出は安全性シグナルの主なデータソースとなっており、公表されたシグナルの7割が添付文書改訂等の市販後安全対策に繋がっていた。また、EudraVigilance の統計的スクリーニングについて調査した文献では、重要な有害反応の半分以上が従来のファーマコビジランスよりも2年半以上有意に早く「潜在的シグナル」として検出できることが示されていた。
- FDA においても、重要な安全性情報提供サイト Drug Safety Communication で取り扱われた安全性問題や、添付文書改訂に至った安全性問題の多くが、自発報告を用いて検出されたシグナルがデータソースとなっていた。

## 2)REMS の評価

- FDA の REMS の評価については、OIG のレポートによりその状況を知ることができ、多くの問題点があることが指摘されている。
- REMS の評価を含めた数々の問題については FDA の REMS Intgration Initiative での取り組みが行われており、近い将来、ガイダンス等が公表される見込みである。

## E. 結論

### 1)シグナル検出

- EudraVigilance や FAERS を用いたシグナル検出は、極めて有用な安全性監視の方法として各規制機関において恒常的に用いられている。我が国でも、自発報告からの統計的スクリーニングは、速やかなシグナル検出に有用である可能性があるが、著者の知る限り、自発報告にもとづいたシグナルの公表は、まだ行われていないと思われる。我が国にも自発報告を集積した副作用報告データベースがあり、患者

から直接副作用報告することも可能になっていることから、自発報告データベースの安全性シグナル検出への有効活用が望まれる。

- EMA や FDA が公表している「安全性シグナル」については、半分以上がその後添付文書改訂などに繋がる事象であったことから、我が国でも注目する必要がある情報である。

2)REMS の評価については、OIG のレポートが参考資料として有用である。また、2013～2014 年度に公表が予定されている文書やガイダンスが参考資料として有用と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## G. 研究発表

1) 欧州 EMA における新ファーマコビジランス法施行後の医薬品安全性レビューとその情報提供。太田有子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文字子 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会(東京)2013年9月

2) 国立衛研「医薬品安全性情報 2013年」から-FDAの「市販後医薬品安全性評価」およびEMAの「安全性シグナル」での公表情報について。太田有子, 前田初代, 丸野有利子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文字子 日本薬学会第134年会(熊本)2014年3月発表予定

(参考資料)

- 1) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.11 No.23 (2013/11/07)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/23131107.pdf>
- 2) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.11 No.12 (2013/06/06)

- <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/12130606.pdf>
- 3) EMA, GVP module IX Signal management.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129138.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf)
  - 4) EMA, PRAC recommendations on safety signals.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c)
  - 5) EMA, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev2).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/05/WC500143294.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/05/WC500143294.pdf)
  - 6) EMA, Questions & answers on signal management.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf)
  - 7) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.11 No.18 (2013/08/29)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/18130829.pdf>
  - 8) EMA, GVP Module IX: Signal Management.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2012/02/WC500123469.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/02/WC500123469.pdf)
  - 9) Alvarez Y, Hidalgo A, Maignen F, Slattery J. Validation of statistical signal detection procedures in eudravigilance post-authorization data: a retrospective evaluation of the potential for earlier signalling. Drug Saf. 2010;33(6): 475-87.
  - 10) EMA, EudraVigilance signal detection methods help detect drug safety issues earlier.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/05/WC500090980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/05/WC500090980.pdf)
  - 11) 天沼喜美子 諸外国におけるRMPの実施状況に関する研究. 平成24年度 厚生労働科学研究補助金「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」報告書
  - 12) Powers A, Cook GE, Potential Safety Signals and Their Significance. Arch Intern Med. 2012 ;172(1):72-3.
  - 13) Ishiguro C, Hall M, Neyarapally GA, Dal Pan G, Post-market drug safety evidence sources: an analysis of FDA drug safety communications. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Oct;21(10):1134-6.
  - 14) Lester J, Neyarapally GA, Lipowski E, Graham CF, Hall M, Dal Pan G. Evaluation of FDA safety-related drug label changes in 2010. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Mar;22(3):302-5.
  - 15) FDA, 医薬品安全性情報 Vol.9 No.1  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/0110107.pdf>
  - 16) FDA, Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations.  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>
  - 17) 太田有子, 前田初代, 丸野有利子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文子 日本薬学会第134年会(熊本)2014年3月 (発表予定)
  - 18) Office of Inspector General, Department of Health and Human Services, FDA Lacks Comprehensive Data To Determine Whether Risk Evaluation and Mitigation Strategies Improve Drug Safety.  
<https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-11-00510.pdf> (翻訳別添え)
  - 19) FDA, REMS Integration Initiative.  
<http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm350852.htm>
  - 20) FDA, 医薬品安全性情報 Vol.12 No.01 (2014/01/06)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/01140106.pdf>

平成 25 年度 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(同・調査役)、岡本 里香(同・主任専門員)

御前 智子、江崎 麻美、村上 裕之、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、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)が開始された。RMPでは、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、向上を図ることとなる。

本研究ではベネフィットリスク評価の方法に注目し、昨年度は欧米の状況に関する文献調査を行い、また、欧州の訪問調査を行った。今年度は、ベネフィットリスク評価に関する検討を公表した米国の訪問調査を行った。また、今後、本邦でのベネフィットリスク評価の方法を検討するために、製造販売後に安全対策措置等を講じた医薬品のうち、調査結果報告書として、結果が公表されている医薬品の状況を調査した。米国では、ベネフィットリスク評価のフレームワークは、規制判断の背景にある考えを伝えるものとして、定性的アプローチが積極的に検討されていた。今後、本邦でRMP制度が着実かつ効果的に行われるために、本邦に適したベネフィットリスク評価の考え方や方法を、引き続き、検討する必要がある。

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のバランスを維持・向上するため、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た。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通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評価に注目して、検討課題を明らかにすることを目的としている。

2012 年度は、ベネフィットリスク評価に関する文献調査や、欧州における訪問調査として、European Medicine Agency (EMA) 及び、The Center for Innovation in Regulatory Science (CIRS) を訪問し、情報収集を行った。その結果、①ベネフィットリスク評価の客観性、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 や米国製薬工業協会などによって、ベネフィットリスク評価の手法が積極的に検討されてきたこと、また、②承認段階のベネフィットリスク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評価の検討が世界的に開始されていくことがわかった。また、EMA では、ベネフィットリスク評価の具体的手法として、特に定量的手法に関する検討が積極的に行われていた。

一方、米国の検討状況については、2013 年 2 月に、Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making が公表された (<http://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm329758.pdf>)。本情報によると、2017 年までに、ベネフィットリスク評価のフレームワークを構築することを目指して、検討がなされていることから、今年度は、米国における状況を調査することとした。

また、今後、製造販売後のベネフィットリスク評価を本邦で検討していくために、調査結果報告書が公表されている医薬品の状況を調査し、実際に製造販売後に安全対策措置等を行った医薬品において、どのような視点で評価がなされているか、また、評価の結果に基づいてどのような対応を行っているかを検討することとした。

## B. 研究方法

### (1) 訪問調査

米国における状況として、「Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making」が 2013 年 2 月に公表されている(注: なお、「Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making」以外の、米国に関する情

報については、昨年度の報告書に記載しているため、省略する)。

本資料において、ベネフィットリスク評価の具体的な FDA のフレームワークが提示された。FDA のフレームワークでは、意思決定要素 (Decision Factor) として、5 つの要素があげられている (Analysis of Condition, Current Treatment Option, Benefit, Risk, Risk Management)。また、以下の旨が記載されている。

- ・ FDA では 2012 年にパイロットを実施してフレームワークの検討を行ったこと
- ・ FDA では、ベネフィットリスク評価に、定性的手法を用いること
- ・ FDA のフレームワークは製造販売後にも用いることが可能であること
- ・ FDA のフレームワークを用いたベネフィットリスク評価を 2014 年より実施し、まず、New Molecular Entity New Drug Application 及び、Original Biologics License Applications より開始し、2016 年には、対象を効能追加の品目まで拡げ、2017 年には全ての New Drug Applications で実施すること
- ・ 患者視点を重要視すること
- ・ 2013 年～2017 年の 5 年間で、検討を継続して実施していくこと

以上の公開情報のみでは、情報収集が不十分であることが想定されるため、米国食品医薬品局 (Food And Drug Administration、FDA) を訪問し、更なる情報収集を行った。

## (2) 国内における調査結果報告書の調査

2009 年 4 月 1 日から 2014 年 1 月までに厚生労働省又は PMDA から公表されている「調査結果報告書」をウェブサイトで検索し、以下の観点で整理を行った。

- ・ ベネフィット (有効性)、リスク (安全性) に関する情報の有無
- ・ ベネフィット (有効性)、リスク (安全性)

に関する評価の有無

- ・ ベネフィットリスク評価が行われている場合の方法 (定量的あるいは定性的) 等

## C. 研究結果

### (1) 訪問調査

2014 年 1 月 16 日に FDA を訪問し、情報交換を行った。研究班からは、昨年度の検討として、ベネフィットリスク評価の定量的手法を中心に情報収集をおこなった結果、数値上は明確な可視化ができていように見えるものの、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り、当該方法が広くコンセンサスを得て今後推奨すべき方法であるかどうかは現時点では不明であると考えてる旨を説明した。

また、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評価が困難、或いは複雑であると考えてる旨を説明した。

また、具体的な質問事項として、主に、以下の①～④について尋ね、議論を行った。内容の概略を以下に示す。

### ①ベネフィットリスク評価の検討の経緯、考え方について

FDA におけるベネフィットリスク評価の検討の経緯、考え方については、2014 年 1 月 13 日～15 日にワシントンで行われた Drug Information Association (Pharmacovigilance and Risk

Management Strategies 2014) での FDA からの講演者のスライド等も用いて、以下の旨の説明があった（注：本会合には、研究班も参加し、関連情報の収集を行った）

・FDA におけるベネフィットリスク評価に関する取り組みは複数年にわたる。規制判断をする上で、規制当局が重視している視点は何であるのか、考慮事項は何であることを示す必要があった

・規制当局の担当者は、多くの事柄（例えば、副作用、他の治療法の利用可能性、エンドポイントの臨床的意義など）を、不確実なものが存在する状況下で評価しなければならないため、構造化された評価方法、フレームワークがなければ、個人的な判断になってしまう可能性がある

・規制当局の担当者は、担当する医薬品を詳細にレビューするのみでなく、絶えず全体像を把握しながら、「自身が現在何をみて、何を意思決定しようとしているのか」について、明確に説明ができることが重要である。このような背景をもとに、フレームワークは策定された

・フレームワークは、申請及び審査において、特定された主な課題が何であるか、どんな情報が必要であるかがわかるため、規制当局での担当者間でのコミュニケーションに役立つ。更に、規制上の判断の背景を国民に伝えるコミュニケーションにも役立つと考える

・以上の目的から、ベネフィットリスク評価は定性的に評価するものとする。定量的な個々のデータは定性的な評価をサポートするものとする。

・FDA のフレームワークは、市販前のみでなく、更なる情報を得た市販後も使用可能と考える

・フレームワーク作成にあたっては、FDA の職員と話し合い、レビューにおいてどのような考慮事項があるのかを検討した。その結

果、考慮事項は、意思決定要素として 5 つのカテゴリーに分類され、フレームワークとなった（疾患上の問題点はあるか、治療法を選択肢はあるか、提案された医療介入のベネフィットは何か、リスクは何か、リスクを軽減するために何ができるか）

・今後、ベネフィットリスク評価のフレームワークを、審査時に使用するテンプレートに導入する予定である。

## ②パイロットでの検討について

2012 年に実施したとされるパイロットの実例について、公表の有無を尋ねたが、公表されていなかった。

## ③製造販売後のベネフィットリスク評価のフレームワークについて

FDA のフレームワークは、製造販売後にも使用される旨が **Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making** に記載されている。どのような範囲のデータを用いて、いつ検討していく予定であるか、また、ベネフィットリスク評価の方法は承認前と承認後で異なるかについて尋ねた。

その結果、FDA のフレームワークでは、市販後にベネフィットリスク評価に変更があった場合でも適用でき、また、担当者が変わっても、過去の判断を確認することができるツールであると捉えられていた。また、現在のフレームワークの検討対象は、主に承認前であるが、今後は製造販売後のフレームワークについて、更に検討を行っていく必要があるとのことであった。例えば、数十年前の医薬品で、承認を支持した有効性のデータが、現時点の状況に当てはまらない場合、フレームワークにおいて、どのような情報を、どのように記載していくか、といった問題があるという議論を行った。

また、製造販売後のベネフィットリスク評価のタイミングとしては、様々なきっかけがあるとの認識が示された。製造販売後には、安全性上の懸念がある場合に、レビューが始まるが、この「シグナル」は異なる情報源からなっており、AERSのみではなく、例えば、海外規制当局で安全性のレビューを開始したこともきっかけになるであろうし、また、レビューでの検討結果を情報提供するときや、REMSやRMPを見直すときもベネフィットリスク評価の見直しの時期になるという認識であった。すなわち、現在既に実施されている市販後の安全対策の考え方や方法から大きく変わるものではなく、現在行われている安全対策の考え方や方法に基づいて、規制判断を行う場合、その都度、構造化 (structured) された方法で検討、判断していくものと考えられた。

#### ④ 定量的手法をベネフィットリスク評価に使用することの妥当性について

研究班からは、FDAが定性的なアプローチを重要視していることは理解したが、定量的アプローチについても実施した上で、定性的なフレームワークにその結果を反映させるのかについて尋ねた。

その結果、仮に定量的アプローチを行ったとしても、それは、ベネフィットを定量的に評価し、リスクを定量的に評価するというものであって、ベネフィットリスク評価とは、規制判断の背景にある考えを伝えるものであるべきということであった。

また、患者はそれぞれ異なる特性をもち、ベネフィットとリスクの種類によって異なる評価があり、リスクの種類によって忍容性が異なるため、例えばMDCA法(注:EMAのBenefit-risk Methodologyプロジェクトにおいて定量的手法として推奨されている方法)では、ベネフィットとリスクの重みづけを間違えう場合があるのではないかという意見が出された。

また、臨床試験のデータは(そもそも)限られたものであり、様々なデータが欠落しているため、市販後に治療を受けた母集団から得られる安全性データとは異なることや、ベネフィットリスク評価に関する基本的な考え方として、規制判断の背景にある考えを伝えるものでなければならないという認識であることがわかった。

#### (2) 国内における調査結果報告書の調査

2009年4月1日から2014年1月までに厚生労働省又はPMDAから公表されている「調査結果報告書」は27報であった(参考資料1参照)

##### ① 選別された27報の概略

調査結果報告書において検討されているデータの特性は、国内副作用報告(25報)、海外副作用報告(4報)、国内製造販売後調査(6報)、海外臨床試験(7報)、公表文献(18報)、海外添付文書やCCDSの記載状況(13報)、国内外のガイドライン(10報)等であった。

リスク(安全性)に関する情報は27報全てに記載されており、かつ、27報全てにおいて、リスクについての評価が行われていた。一方、ベネフィット(有効性)に関する情報は27報中9報に記載されており、このうち、ベネフィットについて評価が行われたものは7報であった。

ベネフィットとリスクの両方において、評価がなされていたものを、「ベネフィットリスク評価」とすることとし、この7報について、特に検討を行った。それぞれの具体的な内容の概略を以下に記載する。

##### \*ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)

本剤の臨床試験結果を受けて、米国において、本剤の承認が取下げに至ったこと、並び

に承認を有する諸外国においても自主的な承認取下げがなされていることを踏まえ、国内における承認効能・効果、用法・用量における有効性及び安全性に係る調査が行われたものである。

米国における承認取下げのきっかけとなった臨床試験は、国内にて承認されている効能・効果、用法・用量、添付文書で注意喚起された内容と異なる状況で実施されたものであるとして、国内における本剤の有効性及び安全性への外挿性は乏しく、当該試験成績のみで、国内における本剤の有用性に及ぼす影響を評価することは適切ではないとされた。

また、国内で実施された全例調査（本剤を使用した全症例を対象とした使用成績調査）の結果が確認されており、有効性及び安全性について、承認時までの臨床試験と比較し、承認以降、新たな有効性、安全性の問題点は見いだされていないと判断された。

以上より、上記臨床試験成績の情報提供、白血病治療に十分な経験を持つ医師に使用されるよう注意喚起する等の安全対策を行い、引き続き適正使用を推進することとされた。

#### \*ニフェジピン

禁忌に設定されている「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」について関連学会より見直しを求める要望書が提出されたことを受け、禁忌事項の削除の妥当性について検討が行われたものである。

公表文献が検討され、動物試験（胎児に奇形等が認められる）、ヒトでの疫学研究（Ca拮抗薬の奇形発生率は、対照群と比較して差が認められず、器官形成期を過ぎての使用については、既存の治療法と比較して有効性及び安全性が高いもしくは同等）が確認された。また、関連ガイドラインにおいて、本剤は妊婦の降圧治療の選択薬とされており、また、国内の使用実態調査より、多くの施設で使用されていることから、臨床上の必要性が一定

程度認められていると判断された。さらに、海外では、本剤の妊婦への投与は一律に禁忌となっておらず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきとされており、また、国内副作用報告から問題となるような症例はなかったことが確認された。

以上より、妊婦に対する本剤の使用については、妊娠 20 週以降の妊婦の禁忌は解除することが妥当であると判断されたが、ヒトでの疫学研究の報告が少ないことを考慮し、妊娠 20 週未満の妊婦に対する本剤の使用については、引き続き禁忌することが妥当と判断された。

#### \*ラベタロール塩酸塩

本内容は、ニフェジピンの内容と比較して、検討した内容の結果に差異はあるものの、ほぼ同様の検討がなされた結果、禁忌の記載は削除されている。

#### \*ニカルジピン塩酸塩

禁忌に設定されている「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」について、関連学会より見直しを求める要望書が提出されたため、禁忌事項の削除の妥当性について検討が行われたものである。

公表文献が検討され、急性期の脳出血等の患者に対する降圧療法では、一定の有効性及び安全性が示唆されていると判断された。また、関連ガイドラインにおいては血圧が上昇した急性期脳出血患者に対する降圧療法が推奨されていること、厚生労働科学研究の一部として行われた web アンケート調査（使用実態）が確認された結果、臨床上的の必要性があると判断された。また、海外の添付文書記載状況には同様の記載はなかった。国内副作用報告（件数、因果関係）から問題となるような症例はなかったことが確認された。

以上より、当該禁忌の記載は削除され、添付文書の「警告」「慎重投与」「警告」に、注意喚起が追記された。

#### \* パロキセチン塩酸塩水和物を除く抗うつ剤

米国で実施されたパロキセチン塩酸塩水和物（以下、「パロキセチン」）の臨床試験の結果を受けて、国内でパロキセチンの添付文書が改訂され、「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」が「禁忌」とされた。その後、海外での対応を受け、「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の「禁忌」が削除され、「警告」の項で、18歳未満の患者に対する有効性に関する注意喚起がなされることとなった。この経緯を踏まえ、パロキセチン以外の新規の抗うつ薬における海外検証試験結果及び国内副作用報告の状況について検討が行われ、当該患者に対する有効性に関する添付文書改訂の必要性について検討が行われたものである。

検討では、海外臨床試験やメタアナリシスの結果が検討され、パロキセチン以外の抗うつ薬においても、18歳未満の患者における有効性について追記がなされた。また、添付文書に追記される情報伝達については、試験成績の科学的な評価に基づいた十分な説明が必要であるとして、「産官学」での3者協力体制で尽力していくことが望まれる、とされた。

#### \* シタグリプチンリン酸塩水和物

本剤では「重度腎機能障害の患者」が禁忌とされていたが、本剤減量時の用量調節が可能となる剤形（12.5mg錠）の医薬品製造販売承認申請が行われた。また、本剤の承認以降に国内外の腎機能障害患者における市販後データが蓄積したことを踏まえ、承認取得者により、禁忌記載に関する検討依頼が出され、検討が行われたものである。

国内副作用報告では、特に安全性についての重大な問題はなく、また、中等度腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査（副作用発現状況、患者背景）の結果が確認された結果、中等度腎機能障害患者への投与に対して新たな対応が必要な安全性の問題はないと判断された。

海外では、米国では禁忌となっておらず、欧州では中等度以上の腎機能障害患者に対して投与は推奨されないとされていたが、承認後に得られた海外臨床試験成績の結果を受けて中等度以上の腎機能障害患者に対する用法・用量が設定された。また、国内でも、承認以降に得られた海外臨床試験結果が評価された結果、重度腎機能障害で特に安全上の懸念は認められず、中等度腎機能障害患者に成人通常用量の1/2量及び重度腎機能障害患者に成人通常用量の1/4量を投与した時の有効性に大きな差異は認められなかった。また、初回承認時に提出された薬物動態試験成績からは、用量調節が可能であれば禁忌とする必要性は低い状況であったとされていた。

以上の検討より、用量調節が可能となる剤形の追加に伴い、重度腎機能障害患者に対する用法・用量の設定が行われ、禁忌の記載を削除することは妥当と判断された。

#### \* 肺炎球菌ワクチン

本剤は再接種不可とされており、また、インフルエンザワクチン接種との投与間隔については6日以上あけるよう設定されていることについて、関連学会より見直しを求める要望書が提出されたため、その妥当性について検討が行われたものである。

再接種については、国内における副反応報告から、再接種時の安全性について初回接種に比べ問題は認められないと判断されている。また、関連学会会員を対象としたアンケート調査結果及び国内ガイドラインより、一部の患者集団では再接種が必要となる可能性があ

ること、米国の添付文書においては初回接種から5年以上経過したものは再接種を推奨されていることが確認された。以上より、本剤再接種のベネフィットが注射部位反応発現等のリスクを上回ると考える場合には、本剤を再接種しても差し支えないと判断され、添付文書が改訂された。

インフルエンザワクチン接種との投与間隔については、公表文献から、安全性及び有効性にかかる大きな問題点は指摘されていないこと、公表文献や国際的なガイドラインにおいて、同時接種が有益であるとの報告が複数あること、副反応報告から、同時接種により重篤な副反応が増加する等の安全性に関する問題は認められていないことが確認されている。

以上より、本剤とインフルエンザワクチンの同時投与を不可とする理由は見当たらないと判断され、添付文書が改訂された。

## ②製造販売後にベネフィットリスク評価が行われた事例における評価内容について

製造販売後に、ベネフィット情報及びリスク情報を評価することによって、ベネフィットリスク評価を行っていたと考えられる7報について、評価の内容は以下のとおりであった。

EMAで検討されているような、定量的手法を用いたものはなかった。

報告書において、主に判断・評価された視点は、以下であった(表1参照)。

- ① 製造販売後に新たに得られたリスクの情報は何か
- ② 製造販売後に新たに得られたベネフィットの情報は何か
- ③ 本邦における該当医薬品の臨床上の必要性はあるか。臨床的位置づけはどうか。(具体的には、使用実態調査、国内外ガイドラインでの記載状況、代替薬の有無等)

- ④ 調査結果報告書記載時点までに実施されてきたリスク最小化活動が十分か
- ⑤ 調査結果報告書記載時点までに実施されてきた安全性監視活動が十分か

表1 調査報告書において、主に判断・評価された視点

	①	②	③	④	⑤
ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)	○	○	○	○	
ニフェジピン	○	○	○	○	
ラベタロール塩酸塩	○	○	○	○	
ニカルジピン塩酸塩	○	○	○	○	
パロキセチン塩酸塩以外の抗うつ剤	○	○		○	
シタグリブチンリン酸塩水和物	○	○		○	○
肺炎球菌ワクチン	○	○	○	○	

また、調査結果報告書作成段階で行った評価に基づき、今後の対応を検討する上で評価されていた視点としては、以下の点があげられた(表2参照)。

- ① 新たなリスク最小化活動が必要か
- ② 新たな安全性監視活動が必要か

なお、新たな有効性の検討が必要と結論された報告書はなかった。

表2 今後の対応を検討する上で評価されていた視点

	①	②
ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)	○	
ニフェジピン	○	
ラベタロール塩酸塩	○	
ニカルジピン塩酸塩	○	
パロキセチン塩酸塩以外の抗うつ剤	○	
シタグリブチンリン酸塩水和物	○	○
肺炎球菌ワクチン	○	

なお、ベネフィットの情報を確認していた9報のうち、前述の7報以外の2報(ケトプロフェン、オセルタミビルリン酸塩)については、ベネフィット情報及びリスク情報の確認がされているものの、ベネフィットに関する評価がなされているのか否かを、報告書から読み取ることができない状況であった。

#### D. 考察

今年度は、訪問調査及び、国内における調査結果報告書の調査を行った。

国内における調査結果報告書での、検討のきっかけは、安全性に限定された内容（リスク情報に関する注意喚起の検討等）ではなかった。例えば、新たに得られた臨床試験結果や、海外規制当局の対応、臨床現場からの注意喚起（禁忌等）の削除要望など、様々な状況があることがわかった。検討の内容は、全ての報告書において、リスクに関する情報が記載され、かつ、評価されていた一方で、ベネフィットに関する情報が記載されていたのは、27報中9報であり、このうち、ベネフィットに関する情報が評価されていると解釈できたものは7報であった。

ベネフィットに関する評価が行われた調査結果報告書が少ない原因として、まず、製造販売後の検討材料が、承認前とは異なることが考えられた。今回の、調査結果報告書の調査では、ベネフィットとリスクを対照群のある比較臨床試験等で直接的に比較できた状況のものは2報（抗うつ剤、シタグリブチン）のみであった。更に、ベネフィット情報が記載・評価されていない場合に、ベネフィットリスク評価が全く行われていないのか、情報不足などの理由で評価できなかったのか、あるいは、報告書に記載がないだけで評価されているのかなどの状況について、これらの調査結果報告書からは不明であった。

また、昨年度の分担研究報告書にも記載したところであるが、一般に、製造販売後に得られる情報の特徴として、現実の医療現場における様々な状況が反映される。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。このような状況に置ける情報が得られた結果、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。

以上の状況を踏まえると、少なくとも製造販売後に、定量的手法を用いたベネフィットリスク評価を行うことは困難であり、実施可能性が低いと考える。したがって、承認前から製造販売後まで一貫して使用できるフレームワークを目指す場合には、定性的手法が適切と考える。また、あらかじめ定められたフレームワークに評価結果を記載する仕組みを導入することには、規制判断の可視化のためのツールとして、意義があるものと考えられた。今後も定量的手法に関する検討の、国内外における動向には継続して注目する必要があるが、現時点においては、FDAのような定性的手法を基本として、今後の国内におけるフレームワークの検討を進めることが適切と考える。

今後は、まず、承認前・製造販売後における「視点」を整理する必要がある。少ない数の検討ではあるものの、今回、調査結果報告書において、主に判断・評価された視点は、概ね、FDAのフレームワークの意思決定要素と類似していた。ただし、FDAのフレームワークにある、「何が足りないか（Uncertainty）」に関する情報は、既存の調査結果報告書には含まれていない視点であった。

一方、承認審査においては、昨年度の分担研究報告書に記載したとおり、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。この、「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」に記載されている「視点」も、概ね、FDA のフレームワークの意思決定要素と類似している。ただし、何をどのように評価するかという視点であり、何が足りないかという視点は、製造販売後同様に含まれていない。

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

また、今後、日本でフレームワークを作成するためには、既存の仕組みである RMP との関係についても、整理が必要である。RMP の目的を、現時点でわかっていること・わかっていないことを整理し、今後検討する事項を明確にすることと考えると、ベネフィットリスク評価と RMP とは、類似の目的を有するものと考えられる。今後、日本で開始された RMP と連動するようなフレームワークを作っていく、製造販売後のベネフィットリスクバランスの向上・維持を得ることが必要であろう。

なお、RMP に関する今後の検討課題として、リスク最小化の効果をどのように評価するかという点がある。リスク最小化の評価方法については、現在 FDA で検討されていることが訪問調査でも明らかとなっている（この点については、本研究テーマとは異なるため、記載は省略する）。ベネフィットリスク評価を行う上でも、リスク最小化の効果を見極めた上で、新たなリスク最小化を検討することが望まれる。RMP を中心として、ベネフィットリスク評価や、リスク最小化の効果の評価を検討することによって、今後行うべき製造販売後の対応を考えていく必要があるだろう。

#### E. 結論

ベネフィットリスク評価の方法について、既に、欧米において検討がはじまっており、

本邦においても、本邦に適したベネフィットリスク評価が望まれる状況となっている。

昨年度、今年度の検討の結果、ベネフィットリスク評価において、仮に定性的な方法を用いる場合の利点として、規制判断を説明でき、かつ、承認前から製造販売後まで一貫して使用できる点があると考えられた。また、今後の検討にあたって注意すべき点として、ベネフィットリスク評価を、定性か定量かといった、方法論を中心とした視点でとらえるのではなく、ベネフィットリスクバランスを向上・維持するためのツールとしてとらえ、検討していくことが重要と考える。また、既存の仕組みである RMP と連動するようなフレームワークを作っていく、承認段階から製造販売後まで、ベネフィットリスクバランスの向上・維持を得ることが必要であろう。

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. 国内での調査結果報告書の調査結果