

- 本調査により安全性・有効性情報を確実に収集し、適正使用情報をフィードバックする事が可能となり、臨床現場の医師から高い評価を頂いている。
- 安全性情報の把握には確かに全例調査に有用であるが、要するリソースが多くかかりすぎる点が問題である。
- 重篤な副作用等の情報が迅速に把握できる点は評価できる。
- 重要なAEについては、網羅的に収集でき、自発と異なり母数が明確になるので意義がある。
- 全例調査により確実にAE情報を収集できる。
- 品目によっては医薬品のリスク管理にとって全例調査の役割は大きいと考えます。
- 承認時に既に把握しているリスクに加え、未知のリスクを早期発見でき、より正確な評価、適切な措置、確実な情報伝達に繋がる点で全例調査の意義は大きいと考える。
- 全例調査であるが故、多数例の登録が得られ、リスク管理〇〇療法の普及に繋がる有意義なデータを創出できた。

(3) リスク最小化の観点からの全例調査の意義

- 本調査は、DrがWeb上で症例情報を入力し、適格症例の場合は本剤を納入するというシステムで行っており、リスク管理という観点からは、使用前に本剤の安全性情報等も適正使用情報として伝達しており、適切なシステムであると考えています。
- 納入制限、登録症例の適格性確認および注意喚起によりリスクの低下に貢献し得たと思います。
- 納入施設の適格性を確認後に納入を行うことが可能だったこと。
- 処方できる医師、施設を限定でき、適正使用を促すことができる。
- 消化器領域で2剤目の〇〇製剤であったが、同種同効薬から遅れること7年目であったことから、安全対策を再度とることの必要性を考えると、評価できるものであった。
- リスク管理の観点から納品管理可能で、適正使用確保の面からは意義があると考えられる。しかしながら全例調査の契約締結されないかぎり、原則としては処方・登録できない。医療機関あるいは患者によっては治療のチャンスを逃すことにもならず、全ての患者に公平に治療を速やかに提供できないケースがあり得る。また、コストも人も必要。

(4) 全例調査であることの保証に関する課題

- 全例であることを真の意味でどのように担保すべきか、最後に医師確認書を取得しているが、十分なのか、真実なのか…。
- 効能追加時の全例調査の運用面での検討が必要である。
- 効能追加での全例調査であったので、納入を条件とした施設の選択は困難であった。
- 既に他疾患で薬剤が採用されている場合、契約前に処方が始まってしまうことは問題である。
- 適応拡大に際しての全例調査であり、全例調査実施の確実な担保のための手段として納入制限を利用することができず、対応に苦慮した。
- 適応追加時における全例調査の全例担保（適応追加症例）が難しい。

(5) 医療機関の協力に関連する課題

- 医療機関の協力を得られない場合がある。
- 調査について消極的な施設においても、調査を実施せざるを得ず。結果、データ固定に時間がかかり、調査期間が延びた。そのため、全例調査期間も延長され、目標以上の症例登録となった。
- 多忙だから協力拒否というのがどこまで許されるのか? など記録のありかたなど不透明な部分も多い。
- ○○の新薬として4剤目であったため、全例調査に先生方が辟易していた。
- 医療機関側の協力体制や製品特性により協力が得られるか否かに差がある。
- 種々の理由により調査に非協力的な施設への対応が課題
- 医療機関側（経口剤の場合は調剤薬局を含む）に全例調査の主旨はまだ浸透しておらず、1メーカーの対応には限界があるため、法的根拠の明確化や公的機関による啓発が進むとより円滑に全例調査を実施できると思われる。
- 「全例調査」というだけで、調査費用を高め設定している医療機関がある。また、「全例調査」という事で契約はして頂けるが、調査票に記入して頂けない施設も多い。
- 学会の協力を得て全例調査を実施した場合、医療機関の協力を得やすい。

(6) 契約締結、納入制限にまつわる課題

- 本剤のような薬剤（重篤な疾患に使用する薬剤）での納入制限の困難さ
- 契約締結手続きや納入制限により、治療開始のタイミングに影響が出ることは、可能な限り避けるべきであると考え。ただし、特に、新薬の承認直後においては、適正使用を図るためにも、処方を行う医師に必要な情報を提供した後に実際の患者への投与が行われる必要があると考えられるため、契約手続き等、手続きにかかる時間を短縮する工夫を検討したい。
- 納入制限を実施することが新薬、生物製剤ではメジャーになっているが、医療機関、企業、患者への負担が大きいため、要否についてアドバイスをいただきたい。

(7) 調査終了の手続きに関する意見

- リスク管理上十分な結果が得られたと判断された場合において、全例調査の解除（中止または期間短縮）の基準及び手順を明確にしてほしい。
- 全例調査解除のためのプロセスと解除の決定基準が不明確であったため、施設や CRO との契約延長の必要性やリソース管理に見込みがたたない。
- 全例調査の解除までのタイムライン、実施すべき事項 etc.を通知にて明確にしていきたい。
- 2009年9月7日付の事務連絡（医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査及び市販直後調査に関するQ&Aについて）によると、目標症例数到達後も承認条件が解除されるまでは患者登録は継続すること、とあるが、症例登録（全例把握）が適正使用推進のための施策の一つと捉えられているのであれば、その効果（得られるもの）は非常に少ないと感じる。

- 全例調査解除の方法や timing がわからない。
- 今までの全例調査での経験、やりとりをふまえ、2009年9月7日付事務連絡「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査及び市販直後調査に関する Q&A について」を更新してほしい。特に、全例調査が課せられる基準、全例調査解除までのタイムラインをもっと明確にしてほしい。
- 承認条件の解除手続き前の「登録」のみに移行する必要性。

(8) 希少疾病医薬品等における全例調査に関する意見

- 希少疾病用医薬品であり、患者数が限られていることから、全例調査により、確実に処方された患者さんの情報を収集でき、安全性・有効性の検討に役立つと考える。また、全例であることから、登録時のバイアスもない。
- 国内使用例が極めて少なかったため、全例調査の集計・解析結果が重要な情報となった。
- 稀な疾患であると、国内エビデンスがないことから、エビデンス構築の方法として重要な方法の一つとなり得る。
- 1人の医師が多くても数名の〇〇患者しかもっていないため、安全性情報を確実に把握し、現場にフィードバックできること。
- 希少疾病用医薬品であり、承認申請時の症例数が少なかったことから、市販後も引き続き全例の状況を把握する上では全例調査の実施は必要な対応だと思いました。
- 小児科領域で使用される薬剤であるが、感染症の発現やその他重篤な副作用を全例で把握できることは、国内に DB 等が存在しないことに鑑みると、位置づけが非常に高くなる点は評価できる。
- 日本国内での治験が実施されない中での承認であることから、国内での使用実態を把握し、海外での情報と比較し、必要に応じた対応を検討することが重要であったと理解しています。

(9) 抗 HIV 薬の共同調査に関する意見

- 本調査は通常の全例調査とは異なり、共同調査として定義している。また、共同調査の実施方法も完全な全例調査から特定の施設での全例、特定の施設での上限を設けた調査と変化しており、それは実情に合わせた変化だと考える。
- 本調査は「複数の調査対象薬の情報を1枚の調査票で収集する」という目的で開始されたが、国内で承認された HIV 感染症治療薬の半数以上は再審査期間が終了し、開始当時と環境が異なっているため、メリットよりもデメリットの方が多くなっている。

(10) 他の選択肢も検討すべきとの意見

- 全例調査については、処方/症例の把握～契約～登録～調査票回収や承認条件の解除等といった課題があり、実施医療機関、調査依頼者ともに多大な労力と負担を要している。リスク最小化のための安全性情報の収集、必要症例数の収集が適切に確保されるのであれば、全例調査以外での調査方法を検討することも必要であると考えます。また、承認条件解除に関するプ

ロセスの明確化も必要となると思われる。

- 全例調査の目的にもよるが、市販後間もない安全性情報の把握が目的であるならば、市販直後調査からの情報で代用が可能な事が多いと考える。
- PMS 調査としてではない形でも、できたかも知れない。但し、全例把握によるデータの濃さは、良かったと考える。
- 全例調査となると、当然流通制限が発生しますし、極端に調査に非協力的な施設においても実施せざるを得なくなります。本当に全例調査という形をとらなければならないのか、他の option はないのか承認条件を付すにあたっては十分考慮頂きたいと思います。
- 全例調査は解除までに時間がかかり、医師及び企業への負担が大きい。リスク管理の観点から必要な情報を精査してピンポイントで情報を集めるほうが対策が迅速に立てられるのではないかと考える。
- 今回の〇〇領域の調査は同時に複数の企業で製造販売後調査を実施することになったが、各社が個別に調査を実施したため、同一症例の調査票を品目毎に重複して記載いただくことになり医療関係者に多大な負担をお掛けすることとなった。このような場合、共同での調査を行う方法を検討する必要がある（弊社の呼びかけで検討を進めたが、各社の方針を統一することができなかった）。

調査にご協力いただいた会社

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
味の素製薬株式会社
アステラス製薬株式会社
アッヴィ合同会社
アルフレッサ ファーマ株式会社
アレクシオン ファーマ合同会社
一般財団法人 化学及血清療法研究所
一般社団法人 日本血液製剤機構
ヴィーブヘルスケア株式会社
エーザイ株式会社
MSD株式会社
大塚製薬株式会社
株式会社ベネシス
協和発酵キリン株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
サノフィ株式会社
参天製薬株式会社
塩野義製薬株式会社
シンバイオ製薬株式会社
セルジーン株式会社
千寿製薬株式会社
第一三共株式会社
大日本住友製薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社
中外製薬株式会社
帝國製薬株式会社
東光薬品工業株式会社
富山化学工業株式会社
日本イーライリリー株式会社
日本新薬株式会社
日本製薬株式会社
日本たばこ産業株式会社
日本メジフィジックス株式会社
ノーベルファーマ株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
ファイザー株式会社
藤本製薬株式会社
ブリストル・マイヤーズ株式会社
Meiji Seika ファルマ株式会社
メルクセローノ株式会社
ヤンセンファーマ株式会社

(50音順)

2013年9月10日

〇〇製薬株式会社

製造販売後調査等管理責任者様：

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
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
研究代表者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科）

「全例調査の実施状況及び意義に関するアンケート調査」のお願い

謹啓

「医薬品リスク管理計画指針」が本年4月から施行されたところですが、当研究班では、同指針に基づいて、医薬品のリスク管理がより効果的に実施されるための検討課題を明らかにし、その改善に向けた検討・提案を行うことを目的とした研究活動を行っています。

今般、市販後の使用成績調査の一形態として従来我が国で行われている、いわゆる「全例調査」（全症例を対象とした使用成績調査）について、その実施状況や問題点を把握するため、製薬企業の皆様から情報を収集させていただくこととしました。収集した情報を基に、今後の全例調査のあり方等について検討してまいりたいと考えています。つきましては、下記の要領にて情報をご提供いただきたく存じますので、ご協力のほどお願い申し上げます。

ご回答いただいた情報の取扱いに際しては、機密性の確保に十分注意し、北里大学大学院薬学研究科・医薬開発学研究室において、個別の医薬品名・企業名をマスクした上で集計・解析を行い、調査の目的、薬効領域その他薬剤の特性等による集計・要約情報として公表させていただきます。また、ご協力いただいた企業には後日報告書を送付させていただきます。

なお、記入に際してご不明の点などございましたら、下記の返信先までご遠慮なくお問い合わせください。ご協力よろしくお願いたします。

謹白

記

1. 調査対象とする医薬品

2001年（H13年）4月から2013年（H25年）3月の間に製造販売承認がなされた新医薬品（新有効成分含有医薬品及び効能追加等の承認で再審査期間が付された医薬品）であって、承認時に「全例調査の実施」の条件が付されたものを調査対象とします。

貴社においては、以下の医薬品が該当します。

	販売名	一般名	承認年月（備考）
1			
2			
3			

なお、共同開発品目（上記販売名に「*」を付けてあります）等で提携先企業が調査を行っている場合は、調査票の上部に「〇〇社から回答予定」などとお書き添えの上、白紙のままご返信いただくことで結構です。（提携先企業と共同で調査を行っている場合は、回答方法について両社間でご相談いただけますと幸いです。）

2. 調査内容

1 医薬品（承認）について1枚（両面）の調査票を同封しています。当該医薬品（承認）について実施された又は実施中の「全例調査」について、調査票に沿って情報をご提供ください。

3. ご回答手続き

回答期限： 2013年10月9日（水）必着

回答方法： 以下のいずれかの方法でご回答ください。

1. 同封の調査票にご記入の上、以下の返信先に郵送いただく。
2. 調査票（電子ファイル）にご入力の上、以下の返信先に電子メールで送付いただくか、そのプリントアウトを郵送いただく。

（調査票を電子ファイルでお送りしますので、以下までご連絡ください。）

返信先： 〒108-8641 東京都港区白金5-9-1
北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学
成川 衛 宛て

電話：03-5791-6446

FAX：03-3444-2546

E-mail：rmp@pharm.kitasato-u.ac.jp

以上

調査票

全例調査に関するアンケート調査

回答期限:10月9日(水)

販売名	
一般名	
承認年月(備考)	

		(回答)	(備考)
1. 調査の背景・目的	全例調査の承認条件が付された背景について、該当するアルファベットを記入してください。 A = 国内での治験症例が少ない/ない B = 懸念される特定の副作用がある C = その他 (→備考欄)		
2. 調査症例数			
(1) 予定の症例数	製造販売後調査等実施計画書(初回)に記載した予定症例数を記入してください。(計画書に記載がない場合は「NA」を記入)		
(2) 実際の症例数	実際の調査症例数を記入してください。(調査実施中の場合は、本年8月末時点で登録された症例数を記入し、備考欄に「A」を記入)		
3. 調査期間			
(1) 予定の期間	製造販売後調査等実施計画書(初回)に記載した調査期間を記入して下さい。(開始年月(yy/mm)を上セル、終了年月(yy/mm)を下セルに) (「再審査期間中」とした場合は「R」を、調査期間の規定がなかった場合は「NA」を、上セルに記入してください)		
(2) 実際の期間	実際の調査期間を記入してください。(開始年月(yy/mm)を上セル、終了年月(yy/mm)を下セルに) 調査実施中の場合は開始年月を上セルに記入し、下セルには「A」を記入してください。		
4. 症例の登録			
(1) 方法	以下の該当するアルファベットを記入してください。 A = EDC、B = FAX、C = 電話、D = 症例登録は行っていない、E = その他 (→備考欄)		
(2) タイミング	A = 各患者への医薬品投与開始前に登録 B = 各患者への医薬品投与開始後に登録 C = その他 (→備考欄)		
5. 症例データの収集方法	以下の該当するアルファベットを記入してください。 A = 紙の調査票、B = EDC、C = その他 (→備考欄)		
6. 予定症例数(期間)に到達した後の対応(承認条件の解除手続き前)	以下の該当するアルファベットを記入してください。 A = 調査を終了、B = 調査を継続、C = 患者登録のみを継続、D = 調査実施中のため非該当、 E = その他 (→備考欄)		

(回答) (備考)

7. 当該全例調査に要したリソース

(1) 直接・間接費用

当該全例調査に要したリソース（直接費用・間接費用）は、仮に同じ医薬品について通常の調査を行った場合のおよそ何倍にあたるでしょうか、以下の該当するアルファベットを記入してください。（厳密な計算の必要はなく、感覚的な数値で結構です。）
A = あまり変わらない、B = 1.5倍、C = 2倍、
D = 3倍、E = 4倍、F = 5倍以上、
G = その他（→備考欄）

--	--

(2) 医療機関への支払

医療機関に支払った1症例あたりの報酬総額（調査票の作成費用を含む）について、以下の該当するアルファベットを記入してください。（医療機関で異なる場合はA = 3万円未満、B = 3万円、C = 3万円を超え5万円まで、D = 5万円を超え7万円まで、E = 7万円を超える、

--	--

8. 当該全例調査の意義

(1) 調査の意義

当該全例調査の意義について、以下の該当するアルファベットを記入してください。（複数選択の場合は、例えば「ABE」とアルファベットを続けて記入）
A = 症例登録時のバイアスがない
B = 安全性情報を迅速に把握できる
C = 安全性情報を確実に把握できる
D = 適切な施設のみ医薬品を納入できる
E = 医師等に適正使用のための情報提供等が確実にできる
F = 投与患者の適格性の確認等が慎重に行える
G = その他（→備考欄）

--	--

(2) 一番重要なこと

上記(1)の回答の中で一番重要と考えるものを一つ選んでください。（G=その他の場合は、備考欄に内容をお書きください。）

--	--

(3) 全例調査だから達成できたこと

全例調査という手法をとったために達成できた（他の手法であれば達成できなかった）と考えられるリスク管理があればお書きください。（ない場合は「NA」と記入）

--

9. 当該全例調査に対する医療関係者の反応

当該全例調査に対して、調査実施医療機関の関係者から示された意見などがあればお書きください。

--

10. その他、医薬品のリスク管理の観点からみた当該全例調査の意義、調査の実施・運用上の問題点などに関するご意見があればお書きください。

--

ご協力いただきましてどうもありがとうございました。

ご記入者

会社名	
部署名	
担当者お名前	
連絡先	電話： e-mail：

（内容について問い合わせをさせていただく場合がありますので、差し支えない範囲でご記入ください。本調査に関する照会以外の目的には使用いたしません。なお、一社で複数の調査票をご記入いただく場合は、その中の1枚に記載いただければ結構です。）

< 国立医薬品食品衛生研究所・安全情報部, 翻訳 >

米国保健福祉省・監察総監室 報告書

『FDAには, REMS (リスク評価・軽減対策)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』

FDA Lacks Comprehensive Data To Determine Whether Risk Evaluation and Mitigation Strategies Improve Drug Safety

Office of Inspector General, Department of Health and Human Services

【Report OEI-04-11-00510 02-12-2013】^A

◆ 概 要

◇ 本調査を実施した理由

FDAは製薬企業に対し、ベネフィットを上回る可能性のある既知または潜在的なリスクを有する医薬品について、REMS (リスク評価・軽減対策)^Bと呼ばれるいくつかの要素からなる計画を提出するよう要求している。FDAがREMSの実施状況を適切に監視していない場合、一般国民を、医薬品の既知または潜在的なリスクから確実に守ることができない。しかしFDAには、製薬企業(スポンサー)に対し、REMSの効果に関する具体的な情報の提出を要請する(request)ことはできても要求する(require)権限はない。

◇ 調査方法

2008年(REMS開始)～2011年に承認されたREMSをレビューし、REMSの構成要素を評価するFDAの取り組みについて、FDA当局者に構造化面接^Cを行った。また、スポンサーによるREMS評価49件と、FDAによるこれらの評価のレビューを検討し、どの程度スポンサーによる評価が完全か、評価が期限通りFDAに提出されているか、評価がREMSの目標達成を示しているかを判断した。連邦法で義務付けられた通り、FDAが毎年1つの医薬品のETASU^D(安全な使用を確保するための要素)を評価しているかについても検討した。

◇ 結 果

FDAは2008～2011年に199件のREMSを承認しており、うち99件は2012年も引き続きREMSが要求されていた。OIGが検討した、スポンサーによるREMS評価49件のほぼ半数では、FDAの評価計画(FDA assessment plan)で要請された情報のすべては含んでおらず、10件は期限内にFDAに提出されていなかった。FDAは、49件中7件のREMSの目標がすべて達成されていると判断した。しかしFDAは、REMSの効果の評価するための確実な方法を見出していない。また、FDAによる評価のレビューの期間は、1件を除いてすべて、目標の60日間を超えており、これにより、スポンサーが次の評価を提出する前に、FDAから提案された変更を行うための時間が減少してしまう。

◇OIGからの勧告

今回の結果から、REMSプログラムの全般的な効果について懸念が生じた。これらの懸念に対処するため、FDAによるREMSの評価、およびスポンサーによるREMS評価についてFDAが実施したレビューに関し、OIGは7つの勧告を行った。FDAはこのうち6つの勧告について同意した。残る1つは、FDAの評価計画に強制力をもたせるような法的権限を検討するという勧告であるが、FDAは同意、否定のいずれもしなかった。しかしFDAは、REMS評価を要求している制定法上の規定の改正を目指す別の機会があれば、この勧告を検討すべきであることに同意した。



◆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について明らかにする
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、および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

◆背景

FDAは、連邦食品医薬品化粧品法(FDC法^E、2007年FDA改革法^Fおよび2012年FDA安全革新法^Gで改正)により、特定の医薬品や生物学的製剤(以後は医薬品と呼ぶ)についてベネフィットがリスクを確実に上回るようにするためにREMSを要求する権限を与えられている^{1,2}。REMSとは、有効性はあるが既知または潜在的なリスク(死亡、傷害など)を伴い、REMSがなければリスクがベネフィットを上回るおそれのある医薬品について、特定のリスクを管理するためのいくつかの要素から構成された計画である。FDAがREMSを要求した場合、医薬品製造企業(スポンサー)はREMSを策定、実施、評価しなければならぬ³。FDAは各REMSをレビューし、承認する。

¹ 生物学的製剤には、ワクチン、血液・血液製剤、遺伝子治療、アレルゲン抽出物などがある。治療用生物学的製剤は、一般に「医薬品」に分類される。医薬品には、疾患の診断、治療、緩和、治療または予防を目的とした物質が含まれ、他の特定の要件を満たす。(FDA, *Drugs@FDA Glossary of Terms*. Accessed on June 15, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/informationondrugs/ucm079436.htm#B>)

² The Food and Drug Administration Amendments Act (P.L. 110-85, Sept. 27, 2007) §505-1, FDC法に追加。The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) (P.L. 112-144, July 9, 2012), FDC法 § 505-1 のさらなる改正。

³ FDC法§505-1では、医薬品の販売承認申請を提出する責任者または承認取得者は、REMSを提出、実施、評価することが要求されている。本報告書では、「責任者(responsible person)」をスポンサーと称する。一般に、医薬品の製造業者は医薬品の承認申請書を提出して承認取得者となるため、医薬品のスポンサーである。(FDA, *Drug Development and Review Definitions*. Accessed at on April 24, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm176522.htm>)

FDAの権限としては、承認されたREMSに違反したスポンサーに対し、その医薬品を不正商標表示とみなす権限や、過料を課す権限などがある^{4, 5}。

◇REMSの構造

各REMSには、安全性関連の個々の健康アウトカムや、患者および/または医療従事者の医薬品リスクへの理解を達成するための1つ以上の全体目標が含まれている⁶。REMSの目標の例としては、胎児の医薬品曝露を防止すること、処方者、患者、薬剤師に医薬品の重篤なリスクや安全使用の条件について情報提供することなどがある。

REMSには、特定の医薬品の使用において安全性をさらに確保するための施策が1つ以上含まれている。例えばREMSにより、スポンサーに対し、患者向けの安全性情報をさらに作成することや、その医薬品を処方する医療従事者を特別に認定された (specially certified) 者とするを要求する場面がある⁷。

先発医薬品では、各REMSに、スポンサーがREMS評価を提出するためのタイムテーブルが含まれていなければならない^{8, 9}。標準的なタイムテーブルでは、スポンサーがREMSの承認から18カ月、3年、7年でREMSの効果についての評価を提出することが要求される¹⁰。FDAはスポンサーに、REMSに明記された上記とは異なる間隔での評価提出を要求することができる。また、医薬品のリスクが十分に特定、評価、管理されているとFDAが判断した場合には、3年経過後にタイムテーブルを取り消すことができる¹¹。

FDAは、評価提出のためのタイムテーブルに加えて次の構成要素を1つ以上要求する場合ことができる。Medication Guide (患者向け医薬品ガイド) または患者用添付文書 (patient package

⁴ ある医薬品がREMSの対象となり、スポンサーがREMSの要件を遵守しない場合、当該医薬品は不正商標表示 (misbranded) とみなされる可能性がある。FDC法 § 502 (y)。不正商標表示の医薬品は、州際通商に導入、配送または受領できない可能性がある。FDC法 § 301 (a) と (c)。

⁵ REMS要件に違反するスポンサーは、違反1件につき最高25万ドルの民事制裁金の対象となる可能性がある。民事制裁金は、1回の手続きあたり100万ドルを超えることはない。継続的な違反の場合、民事制裁金が1000万ドルまで増額される可能性がある。FDC法 § 303 (f) (4) (A)。さらに、承認医薬品で、REMSが要求され、承認されたREMSの要件またはFDC法 § 505-1の他の要件の遵守をスポンサーが継続できない場合、スポンサーは当該医薬品を州際通商に導入したり、もしくは導入のために配送したりすることはできない。FDC法 § 505 (p)。

⁶ FDA, *Draft Guidance for Industry: Format and Content of Proposed REMS, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications*, p. 9. Accessed on June 23, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf> このガイダンス草案は、本件に関するFDAの現在の考え方を示しているが、FDAまたは国民一般に対する拘束力はない。

⁷ FDC法 §§ 505-1 (c) (2), 505-1 (e) (2), および 505-1 (f) (3) (A)。

⁸ FDC法 §§ 505-1 (c) (1) と (d)。評価のためのタイムテーブルには、スポンサーが評価を実施する時期ではなく、評価をFDAに提出する時期が指定されている。

⁹ 簡略新薬申請の対象となる医薬品 (ジェネリック医薬品) のREMSでは、評価タイムテーブルは要求されない。FDC法 § 505-1 (i) (1) (A-B)。

¹⁰ 最も重篤なリスクと関連がある医薬品の場合、FDAはより頻繁な評価を要求することが多い (例、6カ月毎、年1回)。

¹¹ FDC法 §§ 505-1 (d) (4) (A) と (C)。FDAがREMSの評価タイムテーブルを取り消した場合、REMSが引き続き要求される可能性があるが、スポンサーは以後、評価を提出することを要求されない。

insert), Communication Plan (情報伝達プラン), ETASU (安全な使用を確保するための要素)¹²。FDAは、医薬品のリスクに応じて、どの構成要素を要求するかを判断する。

Medication Guide (患者向け医薬品ガイド)および患者用添付文書

Medication Guideは紙の配布資料で、医薬品の安全かつ有効な使用方法に関してFDAが承認した情報が記載されている。Medication GuideはREMS特有のものではない。FDAはMedication Guideの内容や形式を別個の規則にもとづいて監督し、REMSは要求せずMedication Guideを要求する場合がある¹³。一部のREMSでは、Medication Guideに加えて、患者用添付文書 (Medication Guideと同様に医薬品安全性情報を記載する)の作成が要求される場合がある^{14, 15}。

Communication Plan (情報伝達プラン)

Communication Planは、医薬品のリスクおよび/またはREMSの構成要素について、スポンサーが医療従事者に情報提供する方法を説明するものである。医薬品のリスクに関し、スポンサーが医療従事者向けドクターレターを送付する方法や専門家団体を通じて情報を広める方法を、Communication Planで説明する場合もある¹⁶。

ETASU (安全な使用を確保するための要素)

FDAは、重篤な医薬品有害反応¹⁷を伴う医薬品について、ETASUが付されなければ承認されな
いか承認取り下げとなると考えられる場合に、ETASUを要求することがある^{17, 18}。医薬品が最初に
ETASUなしで承認された場合には、FDAはETASUを要求する前に、他のREMS構成要素のみで
は医薬品のリスク軽減に不十分かを判断しなければならない¹⁹。

FDAは次のETASUのうち、1つ以上を要求することができる。

¹² FDC 法 § 505-1 (e) (1-3) と 505-1 (f) (1-3)。

¹³ FDA が REMS の構成要素としてではなく Medication Guide を要求する場合、スポンサーはこれらについて評価することを要求されない。See 21 CFR 208.

¹⁴ 一部の処方箋薬 (エストロゲン, 経口避妊薬等) では患者用添付文書の作成が要求されているが、これは医薬品表示 (labeling) の一部とみなされる。他の医薬品の製造業者は、自主的に患者用添付文書を提供することができる。要求された患者用添付文書は、医薬品とともに患者に配布しなければならない。21 CFR 310.501, 21 CFR 310.515。また次の資料も参照。FDA, *Guidance: Drug Safety Information – FDA’s Communication to the Public*, p. 10. Accessed on December 19, 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072281.pdf>

¹⁵ FDA は、患者用添付文書と Medication Guide の両方を頻繁に要求することは考えていない。FDA はスポンサーに対し、既存の患者用添付文書を Medication Guide の代わりに REMS に加えることを許可したり、患者用添付文書が Medication Guide の要件を満たす場合、これを Medication Guide に変換することを要求したりする可能性がある。FDA, *Guidance for Industry: Format and Content of Proposed REMS, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications*, p. 10. Accessed on June 23, 2011.

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

¹⁶ FDC 法 § 505-1 (e) (3)。

¹⁷ 重篤な医薬品有害反応 (serious adverse drug experience) とは、医薬品の使用に関連した有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものである。死に至るもの、差し迫った死亡リスクがあるもの、入院または入院延長に至るもの、日常生活機能の遂行に永続的または重大な不全や大幅な障害をきたすもの、先天異常または先天性欠損、上記の結果を回避するための内科的または外科的処置。FDC 法 § 505-1 (b) (4)。

¹⁸ FDC 法 § 505-1 (f) (1) (A)。

¹⁹ FDC 法 § 505-1 (f) (1) (B)。

- ・当該医薬品を処方する医療従事者が特定の訓練, 実績, 認定を受けること
- ・当該医薬品を調剤する薬局, 開業医, および/または他の医療施設を特別に認定すること (specially certified)
- ・当該医薬品の調剤を特定の医療施設 (病院, 病院と同等の設備を有する医院など) に限定すること
- ・当該医薬品を安全に使用できる状態であることを示すエビデンスや資料 (臨床検査結果, リスクについての同意書など) のある患者のみに調剤を限定すること
- ・当該医薬品を使用する各患者がモニタリングを受けること (定期的に処方者と連絡を取る, 臨床検査を受けるなど)
- ・当該医薬品を使用する各患者を登録システムに登録すること²⁰

各ETASUは, 次のようなものでなければならない。(1) 医薬品の表示 (labeling) に記載された特定の重篤なリスクに対応するもの, (2) そのようなリスクを検討しつつも, 重篤または生命を脅かされるような状態の患者や医療を享受することが難しい患者を特に考慮し, 患者の医薬品入手が過度に負担とならないもの, (3) 実行可能な範囲で, 医療提供システム上の負担が最小限に抑えられるもの²¹。

FDAがETASUを要求する際に, REMSにImplementation System (実施システム) も含める場合がある²²。スポンサーは, ETASUの実施をモニター, 評価, 改善するための妥当な手段として, Implementation Systemを用いることができる²³。Implementation Systemの例としては, スポンサーに対し, 当該医薬品を使用する医療施設の定期的な監査 (audit) を要求すること, あるいは認定された者/施設の登録データベースを維持管理することにより認定要件を確実に満たすよう要求することなどがある²⁴。

REMSの構成要素は相互排他的ではない。例えば, ETASUが要求されているREMSは, 通常, Communication Planおよび/またはMedication Guideも要求されている。FDAは, 主要な構成要素にもとづき3種類のREMSがあると述べている。Medication Guide REMS, Communication Plan REMS, ETASU REMSである。表1に, REMSのさまざまな構成要素が要求されている医薬品の例を挙げる。

²⁰ FDC 法 § 505-1 (f) (1) (B)。

²¹ FDC 法 §§ 505-1 (f) (2) (A), (C), (D)。具体的に, 医療システムへの負担を最小限にするため, ETASU は同様の重篤なリスクのある医薬品のETASUと一致させるべきであり, 既存の医薬品の流通, 調達, 販売システムに適合するようデザインすべきである。FDC 法 § 505-1 (f) (2) (D)。さらに, 各 ETASU は, 安全性に関するリスクを軽減する方法の説明とともに, 30 日以内に保健福祉省長官 (the Secretary) により公式に提示されなければならない。FDC 法 § 505-1 (f) (2) (B)。

²² Implementation System を伴う可能性がある ETASU としては以下があげられる: 当該医薬品を調剤する薬局, 開業医, または他の医療従事者を特別に認定すること, 当該医薬品の調剤を特定の医療施設に限定すること, 特定のエビデンスまたは資料のある患者のみに調剤を限定すること。

²³ FDC 法 § 505-1 (f) (4)。

²⁴ FDA, Guidance for Industry: Format and Content of Proposed REMS, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications, pp. 14–15. Accessed on June 23, 2011.

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

表 1:REMS が要求されている医薬品の例

医薬品名 ^J	承認適応	リスク	要求されているREMSの構成要素*	主要なREMSの構成要素
Chantix	禁煙	精神神経系症状(行動変化, 激越, 抑うつ気分, 自殺念慮・行動など)	評価のためのタイムテーブル, Medication Guide	Medication Guide
Vibativ	Vibativに感受性のグラム陽性菌による, 成人での複雑性皮膚および皮膚組織感染症の治療	妊婦での意図しない曝露による催奇形性	評価のためのタイムテーブル, Medication Guide, Communication Plan	Communication Plan
OxyContin 放出制御錠	オピオイド鎮痛薬を24時間継続して長期に必要とする患者での中等度～重度疼痛の管理	乱用, 誤用, 過量服用, 嗜癖の可能性	評価のためのタイムテーブル, Medication Guide, ETASU	ETASU
Avandia	2型糖尿病の管理	心筋梗塞	評価のためのタイムテーブル, Medication Guide, Communication Plan, ETASU (Implementation Systemを含む)	ETASU

データソース:承認されたREMSに関するOIGの分析, 2011年

* これらのREMSで要求されている構成要素は, 時間経過に伴い変更されることがある。この表には, 2011年12月31日時点で要求されているREMS構成要素を記載している。

◇REMSを要求する基準

REMSには, FDAが医薬品の販売承認前に要求する場合(承認前REMS)と市販後に要求する場合(承認後REMS)がある²⁵。FDAは, 承認前REMSが必要かを判断する際に次のファクターを検討しなければならない。

- ・当該医薬品を使用すると考えられる患者集団の推定サイズ
- ・当該医薬品を治療で用いる疾患または症状の重篤度
- ・当該医薬品から期待されるベネフィット
- ・治療期間
- ・当該医薬品に関連する既知または潜在的な有害事象の重篤度, および当該医薬品を使用すると考えられる患者集団でのこれらの有害事象の背景発生率(頻度)
- ・当該医薬品が新規化合物^Kかどうか^{26, 27}

FDAは, 医薬品の市販後に新たな安全性情報を認識し, 医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを確実とするにはREMSが必要であると判断した場合には, 承認後REMSを要求することがある

²⁵ FDC 法 § 505-1(a).

²⁶ 新規化合物とは, 米国においていかなる形でも販売されたことのない有効成分である。FDA, *Drugs@FDA Glossary of Terms*. Accessed on September 2, 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/informationondrugs/ucm079436.htm#N>

²⁷ FDC 法 § 505-1(a) (1) (A-F).

28, 29. 例えば、禁煙のため Wellbutrin[†] を使用する患者で自殺関連事象の報告があったことを受け、FDA は承認後 REMS を要求した³⁰。

◇REMSの承認プロセス

FDA は、REMS を要求する際に REMS 通知書でスポンサーに通知する。REMS 通知書には、スポンサーが、FDA が必要と判断した構成要素を含んだ REMS 案を提出することが指示されている。FDA は REMS 案をレビューし、スポンサーとの協議の後、REMS 案を承認する³¹。FDA は REMS 案を承認した後、REMS 承認書でスポンサーにその旨を通知する。

FDA はスポンサーと協力し、各 REMS について FDA による評価計画を作成するが、このことは REMS 承認書に記載されている。評価計画には、REMS の目標が達成されているかを適正に (valid) 評価するため、FDA がスポンサーに収集を要請する情報について説明されている³²。例えば、FDA は、医薬品使用者登録に登録された患者の数や、医薬品のリスクに関する患者の理解度の評価をスポンサー評価中に含めるよう要請することがある。

◇スポンサーによるREMSの評価

先発医薬品のスポンサーは、承認された REMS のタイムテーブルに従って、FDA によるレビューを受けるために REMS の評価を提出しなければならない³³。FDC 法は、FDA がスポンサー評価をレビューすることを要求しているが、FDA が各 REMS を独自に評価することは要求していない³⁴。FDA は、REMS を変更すべきかについて評価する必要がある場合に、追加の評価を提出するようスポンサーに要求することがある³⁵。また、スポンサーはいかなる時点でも自発的に REMS の評価を提出してよい³⁶。スポンサー評価は、FDC 法で要求されている情報を含んでいなければならない、評価計画の中で FDA が要請した情報も含んでいるべきである。

スポンサー評価の要件

28 FDC 法 § 505-1 (a) (2) (A). 新たな安全性情報は、当該医薬品の承認以降、REMS の要求以降、もしくは既承認の REMS の直近の評価以降に FDA が認識した、ある医薬品に関連した重篤または予期せぬリスクについての科学的データ (例、臨床試験、有害事象報告) に由来する。これらの科学的データは、既存の情報の新たな解析にもとづいている場合もある。FDC 法 § 505-1 (b) (3)。

29 承認後に REMS を要求する場合、FDA は FDC 法 § 505-1 (a) (1) (A~F) に提示された要因も考慮する。

30 FDA, *NDA 018644/S-041, NDA 023858/S-048 Approval Letter*, February 26, 2010. Accessed on November 1, 2011 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2010/018644s041.020358s048ltr.pdf

31 FDA, *CDER 21st Century Review Process Desk Reference Guide*, p. 53. Accessed on May 3, 2012 <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM218757.pdf>

32 FDA, *Guidance for Industry: Format and Content of Proposed REMS, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications*, p. 18. Accessed on June 23, 2011.

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

33 FDC 法 § 505-1 (d). ジェネリック医薬品のスポンサーは、タイムテーブルに従って REMS 評価を提出することを要求されない。

34 FDC 法 § 505-1 (h) (1). 少なくとも 1 種類の医薬品の ETASU を毎年評価するという FDA の要件は、スポンサー評価をレビューする責務とは異なる。

35 FDC 法 § 505-1 (g) (2) (C).

36 FDC 法 § 505-1 (g) (1).

今回我々がREMSを検討した時点では、ETASU付きのREMSについて、承認されたタイムテーブルにどの程度沿っているかに加えて、REMSに記載された各ETASUの目標がどの程度達成されているか評価することが要求されていた。改正された現行のFDC法の下では、すべてのREMSについて、REMSの各目標がどの程度達成されているかの評価や、目標またはREMSそのものを変更すべきかの評価を行わなければならない³⁷。FDC法は、スポンサーに対し、評価中にREMSの効果に関する追加情報を含めることは要求していない。FDAは、FDC法に概要が示されている評価要件をスポンサーが満たしていない場合、強制措置(enforcement action)をとる(当該医薬品を不正商標表示とみなす、過料を課すなど)ことがある³⁸。しかし、FDA評価計画で要請した情報がスポンサー評価に含まれていない場合、FDAには強制措置をとる権限はない。

スポンサー評価のFDAによるレビュー

FDAの監視・疫学部(Office of Surveillance and Epidemiology)のリスク管理課(Division of Risk Management)や、新薬審査部(Office of New Drugs)と監査部(Office of Compliance)の医薬品レビューに関わる各部門からの職員で構成される幅広い専門分野をカバーしたチームが、REMSのスポンサー評価をレビューする。Division of Risk Managementの職員は、チームによる評価結果を要約したレビュー覚書(review memorandum)を完成させる。チームは、評価の完全性をレビューし、REMSの目標が達成されているか、あるいはREMSまたはFDA評価計画の変更が必要かを判断する。Division of Risk Managementは、スポンサー評価が(1)完全か、(2)REMSの目標が達成されていること、あるいはREMSに変更が必要であることを示しているか、(3)REMSのリスク軽減能力に影響する何らかの不備(deficiency)を特定しているかの3点について、覚書の資料をレビューする³⁹。

Office of Complianceもレビュー覚書を完成させる。ここには承認されたタイムテーブルに従ってスポンサーが完全な評価を提出しているかが記録される。しかし、Office of Complianceは、評価データの分析およびREMSの目標が達成されているかの分析を、Division of Risk Managementに任せる⁴⁰。

FDC法は、FDAがスポンサー評価をすみやかに(promptly)レビューすることを要求している⁴¹。FDAは「すみやかに」という語を明確化していないが、FDA当局者によれば、FDAの目標は、FDAとスポンサーとのREMS変更についての協議がない場合は、すべての評価のレビューをスポンサー評価の提出から60日以内に完了することである⁴²。図1に、REMS、FDA評価計画(FDA

³⁷ FDC法 § 505-1(g)(3)。今回我々が検討した時点ではすべてのREMSに関する評価が要求されていなかったため、ETASU付きのREMSの評価についてののみ、REMSに定めた各ETASUの目標の達成度の評価が含まれているか否かを判断した。

³⁸ FDC法 §§ 502(y) と 303(f)(4)(A)。

³⁹ 連邦規則集およびFDAの方針では、「完全な評価」の定義は行われていない。本研究では「完全」を後に定義する。

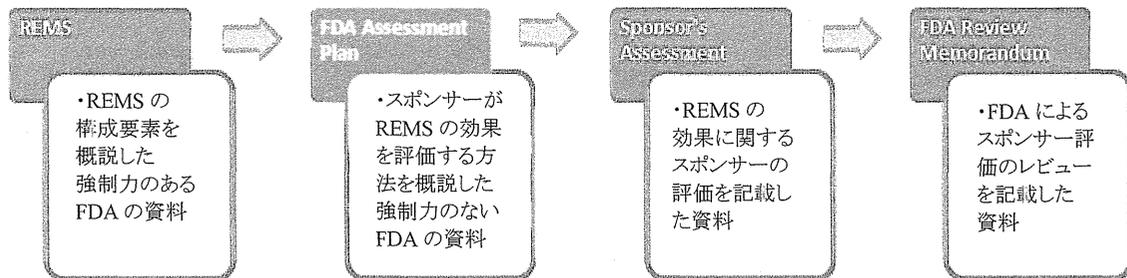
⁴⁰ Office of Complianceのレビュー覚書に関するOIGの検討にもとづく。

⁴¹ FDC法 § 505-1(h)(1)。

⁴² FDAがこのような目標を設定した後、FDC法のスポンサー評価のレビューに関する一部の規定は、FDASIAのため変更された。FDASIAの制定前までは、FDAはスポンサーとともにREMSの変更の必要性について判断し、

assessment plan), スポンサー評価 (sponsor's assessment), FDAレビュー覚書 (FDA review memorandum) の関係を示す。

図1: REMSに関する資料の関係性



データソース: REMSの資料に関するOIGの分析, 2012年

◇FDAによるREMSの評価

連邦法(すなわちFDC法)は, FDAが, 毎年少なくとも1件のREMSのETASUを次の3項目について評価することを要求している。(1)ETASUにより, 当該医薬品の安全使用が確保されているか, (2)患者の医薬品入手が過度に負担となっていないか, (3)実行可能な範囲で, 医療提供システム上の負担が最小限に抑えられているか⁴³。

2008年, FDAは医薬品安全性活動を強化および近代化するために, 5カ年計画(2008~2012年)を発出した。この計画の中で, FDAはREMSの構成要素の特定, 策定, バリデート, および効果の評価を行うための計画を立てると述べている⁴⁴。

◆方法

◇調査範囲

2008年のREMSプログラム開始から2011年までにFDAが承認したREMSについて検討した。さらに, スポンサーの直近の評価 (most recent assessment) について, 完全かどうかを検討した。各スポンサー評価についてのFDAのレビュー覚書を検討し, FDAが, 不完全な評価についてスポンサーに通知したか, REMSの目標が達成されていると結論したか, および60日間でレビューを終えたかについて判断した。また, 連邦法で義務付けられた通りにFDAがETASU付きのREMSをどの程度評価したかを判断した。

変更案について協議するための90日間の協議期間を設けていた。FDASIAでは90日間の協議期間に関する規定が撤廃されたが, FDAは依然としてREMSの変更についてスポンサーと協議することもあり, スポンサー評価をすみやかにレビューすることが要求されている。

⁴³ FDC法 § 505-1(f)(5)(B)。2008年以降, 毎年1種類の医薬品のETASU REMSについてこの評価を完了することがFDAに要求されている。

⁴⁴ FDA, *PDUFA Drug Safety 5-year Plan 2008-2012*, December 2008, p. 8. Accessed on September 23, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM119244.pdf>
この5カ年計画は, FDAに要求された評価とは別のもので, ETASUのみを扱っているわけではない。

199件のREMSを検討対象とした。承認されたタイムテーブルにもとづき2011年12月31日までに評価が要求された49件のREMS⁴⁵について、スポンサーの評価およびFDAのレビュー覚書を検討した。OIGによる調査の期間中に複数の評価が要求されたREMS14件⁴⁶については、直近の1つ前の評価(前回の評価:prior assessment)およびFDAのレビュー覚書も検討した。(補遺A:REMSのリストおよびFDAのレビュー覚書)

各REMSのタイムテーブルで要求されたスポンサー評価のみを検討対象とした。ジェネリック薬のスポンサーにはタイムテーブルにもとづくREMSの評価提出が要求されていないため、ジェネリック薬のREMSは検討しなかった⁴⁷。FDAがレビュー覚書を作成しなかったスポンサー評価は検討しなかった。さらに、REMSの目標がどの程度達成されているかについては、独自に判断せず、FDAのレビュー覚書中の記載にもとづいて判断した。

◇データ収集と解析

REMSに関係する法令、政策、ガイダンスの資料を検討した。FDA当局者の構造化面接を行い、証拠書類の提出を要請した。REMS、FDA評価計画、スポンサー評価、FDAレビュー覚書を分析した。

2008～2011年に承認されたREMSについて調査する

FDAのREMSオンラインリストを用い、FDAが2008年3月25日(FDAのREMS要求権限の開始)から2011年12月31日(本調査でのデータ収集時)までにFDAが承認したREMSの数を算出した。これらのREMSの構成要素を調査し、2011年12月31日時点では要求されなくなったREMSの数を調査した。

スポンサー評価の完全性や適時性を判断する

直近のスポンサー評価49件を分析し、評価計画でFDAが要請した情報や、連邦法で要求された情報をスポンサーが評価に記載したかを判断した。この判断に際し、スポンサー評価およびFDA評価計画を独自に検討した。評価が完全かを判断するのにFDAレビュー覚書中の記載にはもとづかなかった。しかし、レビュー覚書で、FDAがスポンサーにある情報の提出をもはや要請していな

⁴⁵ 57件のREMSでは、2011年12月31日までに少なくとも1回の評価が要求された。8件のREMSについては、FDAからレビュー覚書が提供されなかったため、本分析に含めなかった。このことはFDAがこれらの評価をレビューできなかったことを意味するとは限らない。これらの評価は、我々のデータ収集期間中にFDAによるレビュー中であった可能性がある。

⁴⁶ 20件のREMSでは、2011年12月31日までに複数の評価が要求された。6件のREMSは本分析に含めなかった(4件のREMSについてはFDAから前回のレビュー覚書が提供されなかったため、2件のREMSについては直近のレビュー覚書が提供されなかったため)。

⁴⁷ 我々の検討には、ざ瘡治療薬として承認され、Accutaneという商品名で販売された isotretinoin という薬剤を含めている。FDAはAccutaneとそのジェネリック製品について単一の共通システムによるREMS(single, shared-system REMS)を要求したが、Accutaneの承認はそのスポンサーの要望により取り下げとなった。Accutaneのジェネリック製品のいくつかは、依然として販売中であり、当初承認された単一の共通システムによるREMSに従っている。これらのジェネリック医薬品のスポンサーは、AccutaneのREMSに含まれたタイムテーブルに従って評価を提出している。

いことが示されていた場合、その情報は不足していないとみなした。承認されたタイムテーブルにもとづいてスポンサーが評価を提出したかを判断するため、評価提出日と承認された各REMSのタイムテーブルとを比較した。また、連邦の要件に従っていないスポンサー評価に対してFDAがとった強制措置^Mについての証拠書類の提示を要請した。

REMSの目標が達成されているかを判断する

直近のスポンサー評価49件に関するFDAレビュー覚書を分析し、REMSの目標が達成されているとFDAが結論したかを判断した⁴⁸。REMSの目標が達成されているかを次の4つの分類で判断した。(1)REMSの目標が達成されていた、(2)REMSの目標が達成されていなかった、(3)FDAのレビュー担当者はREMSの目標が達成されているか判断できなかった、(4)FDAのレビュー担当者はREMSの目標が達成されているか判断しなかった。

本調査では、REMSの目標が達成されているかについては独自に判断せず、レビュー覚書中のFDAレビュー担当者の記載にもとづいた。例えば、目標が達成されていないとFDAが判断したあるREMSのレビュー覚書には、「目標が達成されていないことを我々は見出した」と記載されている。目標が達成されているか判断できなかったREMSのレビュー覚書には、「適切なデータがないため、このREMSの教育目標が達成されているかコメントできない」と記載されている。REMSの目標がすべて達成されたかについてのレビュー担当者の記載がレビュー覚書にない場合、4番目の分類とした。

前回の評価 (prior assessment) が少なくとも1回要求された14件のREMSについて、前回のレビュー覚書を分析し、REMSのリスク軽減能力に影響するような不備が評価で確認されたとレビュー担当者が述べていたかを判断した⁴⁹。レビュー担当者が前回の評価で不備に言及していた場合、直近のスポンサー評価で同じ不備についてレビュー担当者が言及したかを判断した。また、REMSの目標が達成されたかに関するFDAの判断について、前回の評価のレビュー覚書と、直近のレビュー覚書とを比較した。

FDAのREMS評価の程度を判断する

次の点に関し、FDA当局者に構造化面接を行った。(1)ETASUの評価(FDC法で義務付けられている)、(2)REMSの構成要素の特定、策定、バリデート、および効果の評価[医薬品安全性活動を強化・近代化するためのFDAの5カ年計画(2008～2012年)で表明されている]。

FDAによるスポンサー評価のレビューの期間を検討する

⁴⁸ REMSの各目標が達成されたか否かに関するレビュー担当者の判断は、レビュー覚書の考察(discussion)の項に記載されている。この判断が記載されているのはDivision of Risk Managementのレビュー覚書のみであるが、この覚書はさまざまな専門家から成るチームでのレビューを反映したものである。

⁴⁹ レビュー担当者は、レビュー覚書の考察および勧告の項で不備について指摘する。