

REMSの変更についてFDAがスポンサーと協議していない場合での、FDAによるスポンサー評価のレビュー期間を検討した。29件のスポンサー評価について、スポンサー評価の提出日とFDAレビュー覚書の日付を用い、目標とする60日間でFDAがレビューを完了したかを判断した⁵⁰。

◇限界

評価のレビューに関するFDAのスポンサーへの情報伝達は検討しなかった。スポンサー評価のレビューの後にFDAがとった措置に関する報告は、FDAのスポンサーへの情報伝達ではなく、FDAのリスク管理課 (Division of Risk Management) のレビュー覚書にもとづいている。

◇基準

本調査は、Council of the Inspectors General on Integrity and Efficiencyが発出した「監査と評価の品質基準^N」に沿って実施した。

◆結果

◇2008～2011年にFDAは199件のREMSを承認し、うち99件は2012年も継続して要求されていた

FDAは、有効性があるが既知または潜在的なリスク(死亡、傷害など)との関連が判明しており、REMSなしではそれらのリスクがベネフィットを上回るような医薬品について、その特定のリスクを管理するためREMSの実施を義務付けている。承認された199件のREMSのうち、119件ではMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)のみが、48件ではCommunication Plan(情報伝達プラン)が要求された。最も重篤なリスクのある医薬品については、FDAはETASU(安全な使用を確保するための要素)付きのREMSを32件承認した⁵¹。これらの医薬品は、ETASUなしでは承認されなかったか、承認取り下げとなったと考えられる⁵²。承認されたREMS199件のうち、FDAは医薬品申請の情報にもとづき医薬品承認前に74件のREMSを承認した。医薬品承認後に承認された残り125件のREMSは、市販開始後に見出された新たな安全性情報に対処するためREMSが要求された医薬品、またはREMSプログラムの開始前にETASUが既に付されていた医薬品であった⁵³。

FDAは、承認したREMS199件のうち100件については、2011年12月時点でもはやREMSを要求していない。もはや要求されなくなったREMSのうち、92件はMedication Guideのみ、7件はCommunication Plan、1件はETASUが要求されていた。Medication GuideはREMS開始前から存在し、REMSを付されていない医薬品に要求されている場合がある。REMSプログラム開始に伴い、

⁵⁰ Division of Risk Management のレビュー覚書については、レビュー日をレビュー完了日とした。Office of Compliance のレビュー覚書については、1件の例外を除いて、電子署名日をレビュー完了日とした。

⁵¹ REMS の構成要素は相互排他的でない。Communication Plan が要求された 48 件の REMS では、Medication Guide も要求され、ETASU が要求された 32 件の REMS では Communication Plan および/または Medication Guide も要求されたと考えられる。我々は、2011 年 12 月 31 日時点で、主要な構成要素に従って REMS を分類した。

⁵² 32 件の ETASU 付き REMS のうち、28 件では Implementation System も要求された。

⁵³ 一部の医薬品については、REMS プログラム開始前に、FDA がスポンサーと共同で ETASU を実施していた。REMS プログラム開始後、FDAAA の § 909(b)(3) (Public Law 110-85, Sept. 27, 2007) に従って、FDA はこれらの医薬品のスポンサーに対して REMS 案の提出を要求した。

FDAはMedication Guideを要求した医薬品すべてにREMSを要求した。しかし2011年11月にFDAは、Medication Guideが要求されるがREMSは要求されない場合について説明したガイダンス資料を公表した。またFDAは、Medication GuideのみのREMSプログラムが要求されている医薬品のスポンサーに、REMSを解除する提案書を提出する方法に関する情報を提供した⁵⁴。

各REMSの承認されたタイムテーブルによれば、57件のREMSについて、2011年12月31日までにスポンサーは少なくとも1回の評価を提出するよう要求されていた⁵⁵。FDAはこれらのREMSのうち49件のレビュー覚書を作成した⁵⁶。これらの49件のREMSのうち、11件ではMedication Guideのみ、19件ではCommunication Plan、19件ではETASUが要求されていた⁵⁷。

◇検討した49件のスポンサー評価のうち、半数近くがFDA評価計画で要求された情報のすべてを含んでおらず、10件は期限内にFDAに提出されなかった

FDA評価計画では、REMSの目標が達成されているかをFDAが判断できるよう、スポンサーが具体的な情報を提出することを要請している。FDAは2011年12月31日までに49件のスポンサー評価をレビューした。スポンサー評価の半数近く(49件中23件)が、FDA評価計画で要請のあった情報のうちすべてを含んではいなかった。表2に、評価計画で要求された情報が含まれていない評価の数を、主要な構成要素によるREMSの種類別に示す。例えばあるスポンサーは、REMSへのノンコンプライアンスにより調剤の認可を取り消された薬局の数を記載することを評価計画で要請されていたが、記載していなかった。同じスポンサーは、医療従事者への医薬品出荷量を実際の患者への処方と比較して記載することが要請されていたが、記載していなかった。評価計画で要請された情報が含まれていなかった23件の評価のレビュー覚書では、評価が不完全である旨をFDAがスポンサー6社に通知するようレビュー担当者が勧告していた。残り17件の評価に関するFDAレビュー覚書には、FDAがもはやスポンサーに不足情報を提出するよう要請していないとは記載されていなかった。

表2: 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

データソース: スポンサー評価に関するOIGの分析

⁵⁴ FDA, Guidance for Industry: Medication Guides – Distribution Requirements and Inclusion in REMS, pp. 7–8, November 2011. Accessed on August 2, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM244570.pdf> このガイダンスには、これがFDAの本件に関する現在の考え方を示すものであるが、FDAまたは国民を拘束するものではないと明記されている。

⁵⁵ この数字には、2011年12月31日現在ではもはや要求されていないREMS、もしくは評価タイムテーブルの対象とならないジェネリック医薬品のREMSは含まれない。

⁵⁶ 残る8件の評価については、2011年12月31日現在、FDAによる評価のレビューが完了していない。2011年12月31日現在、この8件の評価のうち3件については、FDAによる評価のレビューに関する60日目標は達成されなかった。

⁵⁷ 19件のETASU付きREMSのうち、12件ではImplementation Systemが要求された。

スポンサーと医療従事者は、第三者(患者、薬局、医薬品供給業者など)のコンプライアンスに関するデータ収集に関して懸念を表明していた。特に、患者の個人情報保護や、スポンサー評価の標準フォーマットがないことへの懸念があり、一部の評価でデータ不足につながった可能性がある⁵⁸。

FDAには、FDAが要請した情報をスポンサー評価に含めなかったスポンサーに対し、強制措置をとる権限はない。

FDA評価計画で要請される事項のなかには、連邦法で義務付けられているものもある。承認されたREMS中のETASUの目標がどの程度達成されているか評価することは、連邦法で義務付けられているが、7件の評価ではこの情報がなかった⁵⁹。

さらに、49件中10件のスポンサー評価は、承認されたタイムテーブルに明記された期限までにFDAに提出(FDC法で義務付けられている)されていなかった。これらの評価は、タイムテーブルにある期限の3～70日後に提出された(中央値は17日)。FDAには、REMS評価に関する連邦の要件に従わないスポンサーに対し、強制措置をとる権限がある。しかし、2008年のREMSプログラム開始以来、FDAはそのような措置をとったことはない。

◇検討した49件のREMSのうち、7件ではすべての目標が達成されたとFDAは判断した

スポンサー評価の限られた情報を用い、FDAは、49件のREMSのうち7件ではすべての目標が達成され、21件では達成されなかったと判断した。FDAレビュー覚書は、17件では、REMSの全目標が達成されたか否かをFDAが判断できなかったことを示していた。またFDAレビュー覚書には、残りの4件についてすべての目標が達成されたかについての記載がなかった⁶⁰。

表3に示すように、FDAは、ETASU(リスクが最も高い医薬品に要求される)を付した19件のREMSのうち、1件ではすべての目標が達成されたと判断した。FDAのレビュー担当者は、8件では目標のすべては達成されず、別の8件は全目標が達成されたか判断できなかったとレビュー覚書に記載していた。FDAは、残り2件については目標が達成されたかを判断しなかった。

表3:REMSの目標が達成されたかの判断

REMSの種類	すべての目標を達成	すべての目標は達成せず ^a	判断できず	判断せず ^a	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

データソース:FDAレビュー覚書に関するOIGの分析, 2012年

⁵⁸ FDA, *Transcript of REMS Public Meeting*, July 28, 2010, pp. 208, 284. Accessed on July 3, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM224950.pdf>

⁵⁹ 既承認のREMSに記載されたETASUの目標達成度の評価は、19件のETASU付きREMSのみで要求された。FDASIAでこの要件は変更され、ETASUのみに適用されることはなくなった。現在、FDC法§505-1(g)(3)に従って、すべてのスポンサー評価には、REMSの各目標に関して、REMSの目標達成度の評価、もしくは目標またはREMSの変更の必要性についての評価を含めなければならない。

⁶⁰ FDAのレビュー覚書にREMSの目標が達成されたか否かに関するレビュー担当者の陳述が含まれなかった場合、我々はFDAがこの判断を行わなかったと結論した。

最も多かったFDAの判断は、患者と処方者の医薬品リスクへの認識が欠けているため、REMSの目標が達成されなかったというものであった

FDAが、REMSの目標のすべては達成されていないと判断した場合、最も多く特定されたのは、患者のリスクへの認識に関する不備(評価21件中14件)および/または処方者のリスクへの認識に関する不備(21件中12件)であった。例えば、FDAはあるREMSについて、リスクについての主要なメッセージに対する患者の理解度が低いことを調査が示したため、患者に医薬品リスクについて情報提供するとの目標が達成されていないとした。FDAは、目標のすべては達成されていないと判断した21件のREMSのうち16件について、スポンサーとREMSの変更について協議した。

FDAは、目標のすべては達成されていないと判断した残り5件のREMSについては、REMSの変更についてスポンサーと協議しなかった⁶¹。

前回のFDA評価で特定されたほぼすべての不備が、直近のスポンサー評価でも認められた

FDAは、REMSのリスク軽減能力に影響するような22カ所の不備を特定した⁶²。我々が検討した前回の評価11件のなかで特定された22カ所の不備のうち、19カ所が、直近の評価に関するレビューで再び特定された。レビュー担当者が特定した不備は、Medication Guideの患者への配布や患者による活用が不十分なこと⁰、リスクに関するメッセージに対する患者および/または処方者の理解度の低さ、医療従事者のREMSへのコンプライアンス不良といったものであった。

FDAがREMSの目標達成について判断できなかったのは、評価に含まれる情報が不完全であったことが最も多い理由であった

17件の評価中8件で、スポンサー評価に含まれる情報が不足していたため、FDAはREMSの目標が達成されているか判断できていなかった。例えばあるREMSでは、スポンサーがその評価の中にリスクに対する患者の理解の評価を記載していなかったため、FDAは、当該医薬品のリスクについて患者に情報提供するというこのREMSの目標が達成されているか判断できなかった。別の3件では、REMSの実施において評価の要求時期が早過ぎたため、FDAは目標達成について結論に達しなかった⁶³。

5件のREMSでは、スポンサー評価で用いられた調査の質に懸念があったため、FDAは目標達成について判断できなかった⁶⁴。FDAの懸念は一般に、サンプルサイズが小さいことや、FDAの基

⁶¹ 一部の事例では、FDAがスポンサーに対し、REMSの変更ではなく、REMSの評価または教育資材を変更することを指示した可能性がある。FDAは、このような指示がレビュー覚書に含まれなかったこともあると述べた。

⁶² スポンサーによる直近の1つ前の評価は、前回の評価とみなされる。FDAは14件の前回の評価についてレビュー覚書を作成し、11件で不備を確認した。

⁶³ これらの評価のうち2件は、REMS承認後6カ月で要求された。3件目の評価は承認後12カ月で要求されたが、当該医薬品の上市が遅れたため、評価のためのデータ収集が遅れた。

⁶⁴ この5件のREMS評価のうち2件では情報も不足していた。FDAのレビュー担当者は、残るスポンサー評価についてREMSの目標が達成されたか否かを判断できなかった理由を説明していなかった。

準を満たしていない調査に関連したものであった。しかし、FDAはその評価計画の中で、REMSの目標達成の可否を判断できるようなサンプルサイズについて明記していない。

◇FDAはREMSの効果を評価する確実な方法を見出していない

FDAは、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)で表明されているような、REMSの構成要素の特定、策定、バリデート、効果の評価を行うための計画を立案していない。

また、毎年1件のREMSのETASUを評価するという連邦の要件をFDAは満たしていない。さらに、FDAは、REMSの効果の評価に用いられる方法に限界を見出している。

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

FDC法にもとづき、FDAは各年少なくとも1つの医薬品のETASUについて、次の項目を評価しなければならない。(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)ETASUにより、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。FDAは、最も重篤な医薬品リスクに対処するため、2008～2011年にETASU付きのREMSを32件承認した。FDAは2011年12月31日までに、1つの医薬品のETASUの評価を完了している。

2011年12月1日、FDAの医薬品安全性・リスク管理諮問委員会(Drug Safety and Risk Management Advisory Committee)で、isotretinoinのETASUの評価が行われた⁶⁵。この会議でFDAおよび関係者は、isotretinoinのREMSが患者や医療提供システムに与える影響について協議した。FDAおよび業界代表は、要求されている評価を完了させることに関連して、ベースライン(REMS策定前)の使用データがないこと、REMSとは無関係の要因による使用量の変化を説明できないことなど、いくつかの問題に言及した。

FDAは、REMSプログラム開始当初3年間、REMSの策定と実施に重点を置いていたため、ETASU付きのREMSを正式に評価してこなかったと述べた。またFDAは、適切にREMSを評価するためには、REMSを十分な期間実施しなければならないと述べた⁶⁶。

⁶⁵ Isotretinoin は、当初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。Accutane は現在では販売されていないが、そのジェネリック製品は isotretinoin の単一の共通システムによる REMS (single, shared-system REMS) の下で販売されている。ETASU では、処方者および薬局は特別な認定を受けること、患者は安全に使用できる状態であることがエビデンスから示されていること、スポンサーは妊娠登録を維持することが要求されている。Minutes of the Advisory Committee meeting are available to the public. Accessed on July 19, 2012.
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm250295.htm>

⁶⁶ REMS の適用前に、FDA は特定の医薬品リスクを管理するための Risk Minimization Action Plans (RiskMAP) を適用した。Isotretinoin の ETASU は 2006 年に RiskMAP に従って完全実施された。Claudia Karwoski, *Opening Remarks for Drug Safety and Risk Management and Ophthalmic Advisory Committee Meeting*, December 1, 2011. Accessed on September 20, 2012.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM285047.pdf>

2008～2011年に承認されたETASU32件について、FDAはそのうち1件を評価したにすぎないため、残り31件のETASU付きREMSによって医薬品の安全な使用が効果的に保証されていることや、これらのETASU付きREMSが患者および医療提供システムへの負担を最小限に抑えるという制定法上の要件を満たしていることを示すには、データが限られている。

FDAは、REMSを評価するための調査データの使用に限界を見出した

FDAは、REMSの評価に患者および/または医療従事者のリスクへの認識に関する調査結果を含めるよう、スポンサーに対して要請することが多い⁶⁷。検討した49件のスポンサー評価ではいずれも、FDAがそのような要請を出していた。これら49件のスポンサー評価のうち、40件にはこの要請に応じて調査データが含まれており、9件には含まれていなかった。

しかしFDAは2012年6月の白書で、スポンサーの調査の一部にいくつかの限界を見出している。結論を下すにはサンプルサイズが小さすぎることを、調査した集団が対象集団の人口学的特徴を反映していないこと、便宜的標本 (convenience samples) によるバイアスがあること⁶⁸、リスクへの認識度を測る客観的指標がないことなどである。FDAは、これらの限界があるため、REMSの教育的要素の効果の評価において、調査が常に最良の方法であるとは限らないと述べている⁶⁹。

◇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

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義務付けている⁷⁰。FDAは「すみやかに」という語を明確化していないが、FDA当局者によればその目標は、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 (REMS変更についてFDAとスポンサーとの協議がない場合)。検討した49件のスポンサー評価のうち29件では、FDAはスポンサーとREMS変更について協議していなかった⁷¹。FDAの評価レビュー期間は、この29件のスポンサー評価のうち28件で60日間を超えていた。FDAの評価レビュー期間の平均値は73日、中央値は69日であった⁷²。スポンサー評価3件のレビューは、スポンサーによる提出から120日間以上経過後に完了していた⁷³。FDAがスポンサー評価を期限通りにレビューしなければ、スポンサーは、

⁶⁷ FDA, Risk Evaluation and Mitigation Strategy Assessments: Social Science Methodologies to Assess Goals Related to Knowledge, pp. 1–2. Accessed on September 13, 2012.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM301966.pdf>

⁶⁸ 便宜的標本は、研究者が最も研究を実施しやすいことにもとづいて選択されているため、常に大規模な集団を代表しているとは限らない。

⁶⁹ 脚注 67 の資料 pp. 5–6.

⁷⁰ FDC 法 § 505-1 (h) (1).

⁷¹ スポンサー評価のレビューに関するFDAの60日目標は、残る20件(スポンサーとREMSの変更について協議がなされたもの)の評価には適用されない。

⁷² レビュー期間の平均値および中央値には、2011年12月31日時点で完了していなかったレビューは含まれていない。

⁷³ これらのREMSのうち1件に関するFDAのレビュー覚書では、このREMSがレビュー時に策定中であったオピオイド薬クラスのREMSであったことが明記されており、レビュー完了遅延の一因になった可能性がある。残る2件のREMSに関するFDAのレビュー覚書では、遅延の理由が明記されていない。

次の評価を提出するまでに、提案されたREMSの変更を実施する時間が限られてしまう可能性がある。

◆結論および勧告

FDA は、REMS がなければ既知または潜在的なリスクがベネフィットを上回る可能性がある医薬品について、REMS を要求している。REMS は、医薬品に関連したリスクの管理に用いられる、法的強制力を伴った構造的な計画である。しかし FDA には、FDA の評価計画で要望されたすべての情報を提出しないスポンサーに対して強制措置を講じる権限がない。FDA が REMS の実施状況を監視するための包括的なデータを有していない場合、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。

FDA は 2008 年(プログラム開始)～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。しかし、多くのスポンサー評価は不完全であるか、FDA の基準を満たすデータが含まれていないため、FDA は、REMS の目標が達成されているか否かを判断するための包括的なデータをもっていない。さらに、スポンサー評価における限られた情報を用いて、FDA は 49 件の REMS のうち 7 件が目標をすべて達成していたが、21 件は目標を達成していないと判断しており、このことから REMS の効果に関して疑問が生じる。

また、FDA はプログラム開始以降、ETASU のある医薬品 32 種類のうち 1 種類について、連邦政府が要求した評価を完了している。したがって、残る ETASU 付き REMS が医薬品の安全な使用を効果的に保証することや、患者および医療システムへの負担を最小限にするための法的要件を満たすことを実証するために、FDA が利用できるデータは限られている。さらに、FDA は REMS を評価するための信頼性のある方法を特定していない。

最後に、FDA によるスポンサー評価のレビュー期間は、1 件のスポンサー評価を除いてすべて 60 日間を超えており、これにより、スポンサーが次回の評価を提出するまでに、提案された REMS の変更を行う能力が制限される可能性がある。

結論として、今回の結果は、REMS プログラムの全般的な効果について懸念を引き起こすものである。これらの懸念に対処するため、我々は FDA に対し、以下の勧告を行う：

◇REMS の構成要素を特定、策定、バリデート、評価するための計画を立案し、実施する

この計画では、FDA の 5 年計画における責任を果たし、スポンサー評価をレビューする以外に FDA が REMS の効果を評価する方法の概要を述べるべきである。

また、FDA は、REMS の効果を評価するための信頼性の高い方法を特定し、実施すべきである。FDA は、スポンサー評価の中の調査データへの依存度を減らし、スポンサーおよび医療従事者と共同でより正確な評価方法を開発すべきである。

さらに、FDA は、REMS 構成要素の効果の評価に関連した問題や課題について、2010 年と 2012 年に開催されたパブリックミーティングのような関係者との協議を継続すべきである⁷⁴。

⁷⁴ 75 Fed. Reg. 34453 (June 17, 2010) および 77 Fed. Reg. 26292 (May 3, 2012)。

◇目標を達成していない REMS を特定し、公衆衛生を保護するための適切な措置を講じる

REMS の目標が達成されていないと FDA が判断した場合、FDA は REMS の変更の可能性についてスポンサーと繰り返し協議すべきである。FDA は、REMS の不備に対処するために行う最も適切な変更を決定するため、スポンサーと共同で取り組むべきである。REMS の変更を複数回行っても目標が達成されない場合、FDA は当該医薬品の市場撤退を検討すべきである。

REMS の目標が達成されているかを FDA が判断できない場合、FDA は、この判断のために必要な追加情報を収集するため、スポンサーと共同で取り組むべきである。FDA は、REMS の目標が達成されているか否かの判断を、次のスポンサー評価のレビューまで延期すべきではない。

◇連邦法の要求に従って、毎年 1 件の REMS の ETASU を評価する

FDA は、ETASU が (1) 医薬品の安全な使用を確保するもの、(2) 患者が医薬品を入手する際に過度の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であるかを判断すべきである。FDA は 2011 年に初めてこの要件を満たした。FDA は、毎年、少なくとも 1 件の ETASU 付き REMS の正式な評価を実施し続けるべきである。

FDA は、このような評価を通して、種々の ETASU がどの程度有効であるか、ETASU が患者の医薬品入手の障壁となるか否か、どのような ETASU が医療従事者にとって最も負担となるかといったことを判断することができる。評価は、FDA があるリスクを軽減するために最も効果的な ETASU を決定する際の参考にもなる。FDA は、医薬品の安全な使用を確保する上で負担が大きく、効果的でない ETASU を変更または取り消すためにこの情報を利用すべきである。

◇不完全なスポンサー評価を特定し、不足情報の入手にスポンサーと共同で取り組む

FDA は、スポンサーにその評価が不完全であることを繰り返し通知し、不足情報をできるだけ早く提供するように要望すべきである。また、FDA は不足情報の入手にスポンサーと共同で取り組むべきである。

◇FDA 評価計画においてスポンサー評価に期待することを明確化する

REMS の目標が達成されているかについて、FDA がスポンサー評価中のデータから確実に判断できるよう、FDA はできる限り具体的に評価計画を作成すべきである。例えば、FDA は有効な調査を行うために必要とされるサンプルサイズを具体的に示すべきである。FDA は、スポンサー評価で提出されるデータの品質基準を定めるために評価計画を利用すべきである。スポンサー評価のデータの品質のため、REMS の目標が達成されているかを FDA が判断できない場合、この問題をスポンサーに通知し、必要に応じて今後の評価のためのデータ基準を明確にすべきである。

◇FDA 評価計画に強制力をもたせるような法的権限を求める

現在、FDA には、評価計画で要望したすべての情報をスポンサーが提出しない場合に強制措置を講じる権限がない。FDA は、評価計画に強制力をもたせるような法的権限を得るため、適切な関係者と共同で取り組むべきである。これによって、FDA 評価計画で要望したすべての項目がスポンサー評価に含まれていない場合に、FDA は規制措置を講じることができるようになる。さらに、スポンサーに対し、強制力のある権限を用いて、REMS によりリスクが効果的に軽減されるかを FDA が判断するために必要な(十分な質と量の)情報を提出するよう促すべきである。

◇評価が適切な時期にレビューされることを保証する

FDC 法では、FDA に対し、スポンサー評価をすみやかにレビューすることを要求している。FDA の担当官は、FDA が REMS の変更についてスポンサーと協議しない場合、スポンサー評価の提出から 60 日以内に評価のレビューをすべて完了することが目標であると表明した。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。FDA がこの 60 日間という目標を変更することを選択する場合、スポンサー評価のレビューとこの期限内でのレビュー完了に関連があるため、「すみやかに」の内容を定義すべきである。FDA は、その目標である 60 日以内、もしくは新たに定めた期限内に評価のレビューを完了する方法を特定すべきである。これにより、REMS 変更についてスポンサーと十分な情報にもとづいて協議することが必要な場合にはその時間が得られる。また、これによりスポンサーは、FDA のレビューに応じて、適切な時期に REMS および/または REMS 評価を変更することができると考えられる。ETASU 付きの REMS は、最も重篤なリスクのある医薬品に要求されるものであり、一般により頻繁な評価が要求されることから、FDA はレビュー資源を最大限に活用するため、ETASU 付きの REMS の評価のレビューを優先することもあり得る。

◆FDA のコメントおよび Office of Inspector General の回答

FDA は、報告書案のコメントにおいて、我々の勧告の 6 件に同意し、残る 1 件の勧告については、他に制定法上の規定改正を目指す別の機会があれば改正を求めることに同意した。FDA は、今後の REMS 評価を改善する必要性があることに同意したが、REMS の影響の評価方法は常に課題であると述べた。FDA は、医薬品のリスク管理の発展性を説明するための歴史的背景を示した。また、FDA は 2011 年に開始された REMS Integration Initiative^P についての情報も提供した。

第 1 の勧告に関して、FDA は、REMS Integration Initiative には、REMS ツールの開発、実施、効果の問題に関し、主要な関係者が尽力するであろうと述べた。

第 2 の勧告に関して、FDA は、REMS の目標が達成されていないと FDA が判断した場合の最善の対応策を決定するために、従来からスポンサーと共同で取り組んでおり、今後もこの取り組みを続けると述べた。さらに FDA は、REMS の目標の記載方法に関するガイダンス案と、これらの目標が達成されたか否かについての判断基準を作成する予定であると述べた。

第 3 の勧告に関して、FDA は、毎年少なくとも 1 種類の医薬品の ETASU を評価するという連邦政府の要求を満たす上で、REMS 評価の経験が不足していること、十分な評価データが得られな

いこと等の課題に直面していると指摘した。また FDA は、2011 年まで正式にはこの要件を満たさなかったが、2011 年より前に種々の諮問委員会で一部の ETASU 付き REMS について協議したと述べた。

第 4 の勧告に関して、FDA は、REMS の目標が達成されているか否か判断するために情報が必要な場合、評価において不足している情報を入手するため、従来からスポンサーと共同で取り組んでおり、今後も続けると述べた。FDA が、REMS の目標が達成されているか否か判断するために情報が必要ではないと判断した場合、FDA はその情報の必要性を再評価する。

第 5 の勧告に関して、FDA は、関係者の意見を聴取するためのパブリックワークショップの開催に尽力していると述べた。FDA は、REMS の目標達成度や、REMS が患者の医薬品入手に及ぼす影響、医療システムへの負担を評価する方法に関するガイダンス案を発行することを計画している。さらに FDA は、スポンサーが REMS 評価開始前に評価プロトコル案を提出した場合、従来からこの案をレビューしており、今後も続けると述べた。

FDA は、第 6 の勧告について明確な同意は示さなかったが、REMS 評価の要件を説明する制定法上の規定改正を求めるべき別の機会が生じた場合、検討することに同意した。

最後に、第 7 の勧告に関して、FDA は、FDA の評価レビューのタイムラインを改善する方法として、FDA 内部の評価レビュープロセスを検討していると述べた。

我々は、これらの問題に対処し、この領域の継続的発展を促進するための FDA の取り組みを支援する。我々は、FDA のテクニカルコメントにもとづき、この報告書に若干の変更を加えた。

補遺 A

FDA から提供された評価レビュー覚書			
医薬品名 ^Q	Division of Risk Management レビュー覚書	Office of Compliance レビュー覚書	前回の評価および レビュー覚書*
ETASU			
Abstral 舌下錠	X	X	
赤血球造血刺激剤	X	X	X
Butrans 経皮吸収型製剤	X		
Caprelsa 錠剤	X	X	
Entereg カプセル剤	X	X	X
Exalgo 徐放錠	X	X	X
Isotretinoin	X	X	
Letairis 錠剤	X	X	
Lumizyme	X		X
Nplate 皮下注射剤	X	X	X
Onsolis 経口フィルム製剤	X		
Oxycontin 放出制御錠	X		X
Promacta 錠剤	X	X	X
Revlimid カプセル剤	X	X	X
Sabril 錠剤, 経口服液	X		X
Soliris 注射剤	X	X	X
Suboxone 舌下フィルム	X	X	X
Thalomid カプセル剤	X		

Tracleer 錠剤	X	X	
Communication Plan			
Actemra 注射剤	X	X	
Ampyra 徐放錠	X		
Botox, Botox 美容用注射剤	X	X	
Dulera 吸入エアロゾル	X	X	
Dysport 注射剤	X	X	
Effient 錠剤	X	X	
Embeda 徐放錠	X	X	X
Forteo 注射剤	X	X	
Kalbitor 注射剤	X	X	
Krystexxa 注射剤	X	X	
Multaq 錠剤	X	X	X
Myobloc 注射剤	X	X	
Samsca 錠剤	X		
Stelara 注射剤	X	X	
Tasigna カプセル剤	X		
Vibativ 注射剤	X		
Xenazine 錠剤	X	X	X
Xiaflex 注射剤	X	X	
Zortress 錠剤	X	X	
Medication Guide			
Actoplus Met 錠剤	X		
ActoplusMetXR 徐放錠	X		
Actos 錠剤	X		
Duetact 錠剤	X		
Androgel 1.62%ゲル剤	X	X	
Chantix 錠剤	X	X	
Nucynta 即放性錠剤	X		
Testim ゲル剤	X	X	
Venlafaxine hydrochloride 徐放錠	X	X	
Vivitrol 徐放性注射剤	X		
Zyban 徐放錠, Wellbutrin, Wellbutrin 徐放錠 (SR, XL)	X	X	
総計	49	33	14

* 2011年12月31日時点で、一部のREMSでは複数の評価が要求されていなかった。空欄は、要求された評価をスポンサーが完了しなかったことを必ずしも示しているわけではない。

訳注

- A <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-11-00510.pdf>
- B Risk Evaluation and Mitigation Strategy
- C structured interview: 予め設定した質問の項目や順番に従って行う面接。
- D elements to assure safe use
- E Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA)
- F Food and Drug Administration Amendments Act: FDAAA
- G FDA Safety and Innovation Act: FDASIA
- H serious adverse drug experience
- I 原文は the most intensive (i.e., primary) 「最も強力な(つまり主要な)」。
- J Chantix, Vibativ, Avandia はそれぞれ varenicline tartrate, telavancin hydrochloride, rosiglitazone maleate の商品名。
- K new molecular entity
- L bupropion hydrochloride の商品名。
- M enforcement action
- N *Quality Standards for Inspection and Evaluation*
- O 原文は low patient exposure to medication guides 「患者の Medication Guide への低い曝露」。
- P 次の FDA 資料の pp.14~16 を参照。Gerald J. Dal Pan, M.D., MHS. *Update from the Office of Surveillance and Epidemiology*, December 10, 2011.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM332117.pdf>
- Q 各商品名に対応する有効成分名を括弧内に示す。Abstral (fentanyl citrate), Butrans (buprenorphine), Caprelsa (vandetanib), Entereg (alvimopan), Exalgo (hydromorphone hydrochloride), Letairis (ambrisentan), Lumizyme (alglucosidase alfa), Nplate (romiplostim), Onsolis (fentanyl citrate), Oxycontin (oxycodone hydrochloride), Promacta (vandetanib), Revlimid (lenalidomide), Sabril (vigabatrin), Soliris (eculizumab), Suboxone (buprenorphine hydrochloride/naloxone hydrochloride), Thalomid (thalidomide), Tracleer (bosentan), Actemra (tocilizumab), Ampyra (dalfampridine), Botox (onabotulinumtoxinA), Dulera (formoterol fumarate/mometasone furoate), Dysport (abobotulinumtoxinA), Effient (prasugrel hydrochloride), Embeda (morphine sulfate/naltrexone hydrochloride), Forteo (teriparatide recombinant human), Kalbitor (ecallantide), Krystexxa (pegloticase), Multaq (dronedarone hydrochloride), Myobloc (botulinum toxin type B), Samsca (tolvaptan), Stelara (ustekinumab), Tasisign (nilotinib hydrochloride monohydrate), Vibativ (telavancin hydrochloride), Xenazine (tetrabenazine), Xiaflex (collagenase clostridium histolyticum), Zortress (everolimus), Actoplus Met (metformin hydrochloride/pioglitazone hydrochloride), Actos (pioglitazone hydrochloride), Duetact (glimepiride/pioglitazone hydrochloride), Androgel (testosterone), Chantix (varenicline tartrate), Nucynta (tapentadol hydrochloride), Testim (testosterone), Vivitrol (naltrexone), Zyban (bupropion hydrochloride), Wellbutrin (bupropion hydrochloride)

