

平成 25 年度 分担研究報告書

諸外国における RMP の実施状況に関する研究

分担研究者 天沼喜美子(国立医薬品食品衛生研究所,安全情報部第一室,室長)
研究協力者 青木良子,太田有子(国立医薬品食品衛生研究所,安全情報部第一室)

研究要旨

医薬品リスク管理計画(RMP)の着実に効果的な実施のためには、市販後に現れる新たな安全性検討事項の特定が必要である。欧米で行われている安全性検討事項特定のための基本的な手法である自発報告システム(欧州の EudraVigilance、米国の FAERS (FDA の有害事象報告システム))を用いたシグナル検出について、昨年度に引き続き最新情報を調査した。欧州では検出されたシグナルの半数以上が EudraVigilance をデータソースとしており、評価されたシグナルの 70%が添付文書改訂に繋がっていた。米国では添付文書改訂の半数以上が FAERS 解析データを根拠としていることが示されていた。これらの結果は、ごく最近の欧米において、自発報告によるシグナル検出が市販後の安全性検討事項特定に極めて重要であることを示している。FDA の「市販後医薬品安全性評価」の意義についても調査した。

米国におけるリスク最小化策であるリスク評価・軽減対策(REMS)の評価について、米国保健福祉省の監察総監室(Office of Inspector General: OIG)による「REMS 評価に関するレポート」を資料として翻訳し、評価の仕組みおよび現状をまとめた。本レポートでは、FDA による REMS の評価には多くの問題点があることが指摘されていた。また、FDA では REMS Integration Initiative による取り組みが進んでおり、2013~2014 年度には、REMS に関するいくつかの文書やガイダンスが公表される見込みである。

A. 研究目的

平成 25 年 4 月から適用が開始された我が国の「医薬品リスク管理計画」(RMP)では、リスク管理が必要な「安全性検討事項」を特定し、これら「安全性検討事項」について、「医薬品安全性監視計画」および「リスク最小化策」を策定して実施することが求められている。医薬品は市販後に承認時とは比較にならないほど多数の背景も様々な人々が使用するようになるため、承認時にはわからなかった有害事象が発生することがあり、これら

の有害事象の中から、リスクを管理すべき新たな「安全性検討事項」の特定が必要である。

本研究では、市販後の新たな「安全性検討事項」特定のために行われている欧州医薬品庁(EMA)での EudraVigilance を用いたシグナル検出、および FDA での FAERS を用いたシグナル検出について、昨年度に引き続き、最新情報を調査し、その意義について検討した。また、米国で行われているリスク最小化策である REMS^Aの評価の現状について知る

^A Risk Evaluation and Mitigation Strategy

ため、OIG のレポートの翻訳、および FDA への訪問調査を行った。

B . 研究方法

1. EMA ,米国 FDA がウェブサイトを通して公開している情報、および各規制機関の担当者による学会発表等にもとづき、調査した。
2. 米国 FDA での FAERS を用いたシグナル検出および市販後安全性評価の意義、また REMS の評価の現状については FDA 訪問によっても情報を得た。

C . 研究結果

1-1. EMA の EudraVigilance 関連の状況

2013 年度には、RMP に関連して、2 つの大きな動きがあった。一つは、モニタリング強化 (additional monitoring) 対象医薬品でのシンボルマーク black triangle()の表示開始、もう一つは安全性シグナルに関するもので、新たなシグナル管理プロセスの実施とシグナルにもとづいた勧告の公表開始である。

1) EMA は 2013 年 10 月 1 日、有害反応疑い報告の提出の促進を目指して、モニタリング強化の対象となる医薬品の添付文書 (package leaflet) および製品概要 (SmPC) での black triangle(▼)の表示を開始することを発表した^{1)B}。これに先立つ 4 月、モニタリング強化対象となる医薬品リストが初めて公表されている²⁾。

モニタリング強化の対象となるのは、以下に該当する医薬品である。

.....

- ・2011 年 1 月以降に承認された、新有効成分を含有する医薬品
- ・市販後の情報が限られているバイオ医薬品
- ・条件付きの承認または例外的状況下で承認を受けた医薬品

^B 英国では以前から新規医薬品に black triangle が付され、モニタリング強化が行なわれてきた。この制度が EU 加盟国に拡大されたと考えられる。

・製造販売承認取得者に対して市販後安全性研究 (PASS)^Cの実施が要求されている医薬品 (上記以外の医薬品が、ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Dの勧告にもとづき、モニタリング強化対象になる場合もある。)

.....

医薬品は、初回承認時、またはそのライフサイクルのいかなる時点でも、モニタリング強化対象リストに掲載される可能性がある。リストに掲載された医薬品がモニタリング強化対象となる期間は、掲載時点から 5 年間、あるいは PRAC がリストからの除外を決定するまで (通常は研究によって当該医薬品の安全性プロファイルが確立された場合) である。

モニタリング強化対象医薬品については、EudraVigilance を用いた定期的モニタリングの頻度を 2 週間ごとにすべきであると GVP module IX Signal management に記載されている^E。

2) 2013 年 10 月、EMA は、安全性シグナルにもとづいた勧告の公表を開始した^{1,4)F}。EMA はシグナルを「単一あるいは複数のデータソース (観察研究及び試験) から得られた情報であり、それらは、介入と事象 (有害事象もしくは有用な事象) の関係の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られている関係での新たな側面を示すものであり、検証するに

^C post-authorisation safety study

^D Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^E Module IX.C.2 に記載あり。定期的なモニタリングとして統計的な出力が行われる。通常のモニタリング頻度は 1 カ月に 1 回である。2 週間に 1 回以上の頻度でモニタリングが行われる医薬品 (Intensively monitored products) には、モニタリング強化 (additional monitoring) 対象医薬品の他に、安全性に懸念がある医薬品、患者への曝露が少ないため安全性情報が限られている医薬品、新たな患者集団への適応が承認された医薬品、などがある。

^F EMA は、これまでも PRAC の会議で検討されたシグナルと勧告を議事録で公表してきたが、「安全性シグナルに関する PRAC の勧告」のサイトを開設して、シグナルに関するまとまった情報を提供するようになった。

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⁵⁾。

EMAの「安全性シグナルに関するPRACの勧告」ウェブサイト⁴⁾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⁹⁾。この論文を一つの根拠として¹⁰⁾、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^{G)}でのSpoonerの発表によると、PRAC開設後

^{G)} 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^{H)}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⁸⁾

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¹⁾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ことが最適であると結論している。

^{H)} 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。

¹⁾ 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⁶⁾)

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"> ・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^a データをモニター) ・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) ・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
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"> ・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 ・規制当局のみがシグナルを EPITT に収載することができる ・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
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"> ・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
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"> ・PRAC
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"> ・PRAC
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"> ・PRAC

^a 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)⁷⁾。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」⁷⁾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	-	-	-
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

European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool: EPITT)に収載(規制当局)

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⁸⁾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 ^a	4	4
PhVWP ^b より	4	4
研究	5	5
計	92	100

^a 医薬品医療機器総合機構

^b EMAのファーマコビジランス作業部会¹⁾

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)

¹⁾ 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、添付文書改訂等に繋がっていることを明らかにした¹¹⁾。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繋がっていることが示されている¹²⁾。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)^K 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¹³⁾。その結果、69 件の安全性問題のうち 39 件 (57%)^L 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^M。

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¹⁴⁾。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。

^K <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。

^L 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。

^M 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¹⁵⁾

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¹⁶⁾。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¹⁵⁾

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¹⁵⁾

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）¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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)。

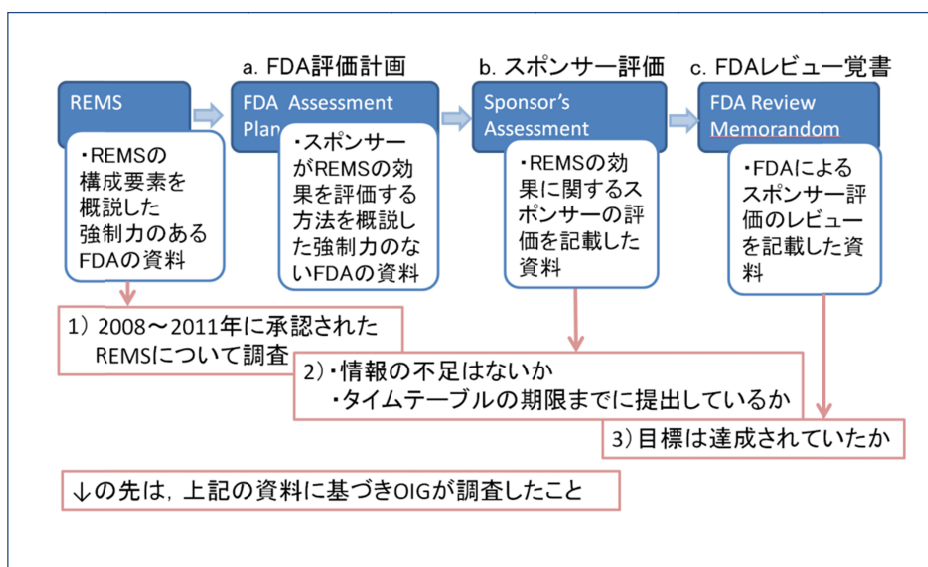


図 2 REMS 評価のフローチャート
 OIG の調査に用いられた資料とその関連性を示した。
 OIG Report¹⁸⁾ Fig.1 にもとづき作成。

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 Report¹⁸⁾ 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 Report¹⁸⁾ 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 Initiative¹⁹⁾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^N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)

.....

^N 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²⁰⁾。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 Integration 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
- 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
- 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
- 6) EMA , Questions & answers on signal management.
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
- 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
- 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/weekly9/01110107.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>