

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直しを持った製造販売後の安全対策の実施が可能となることが期待されている。

一方、本邦においては、既に製造販売後調査等の実施や、製造販売後の安全対策が実施され、その結果についても評価がなされてきた。今後、新たな取り組みである RMP を着実かつ効果的に実施するためには、本邦における現状分析を行い、国際的動向も踏まえた上で、課題抽出を行い、検討を行う必要がある。本研究では、特に、医薬品のベネフィットリスク評価に注目して、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、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、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現時点では不明であるとする旨を説明した。

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する旨を説明した。

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

### 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か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ぬため、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、治療法の選択肢はあるか、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。

### **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。

### **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。

### **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る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)

#### **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。

### **\* シタグリブ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

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。

### 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)。

製造販売後に新たに得られたリスクの情報は何か

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

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)

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

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

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					
シタグリプ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)。

新たなリスク最小化活動が必要か

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

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		
シタグリプ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）だけではなかった。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、シタグリプチン）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する。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る。

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