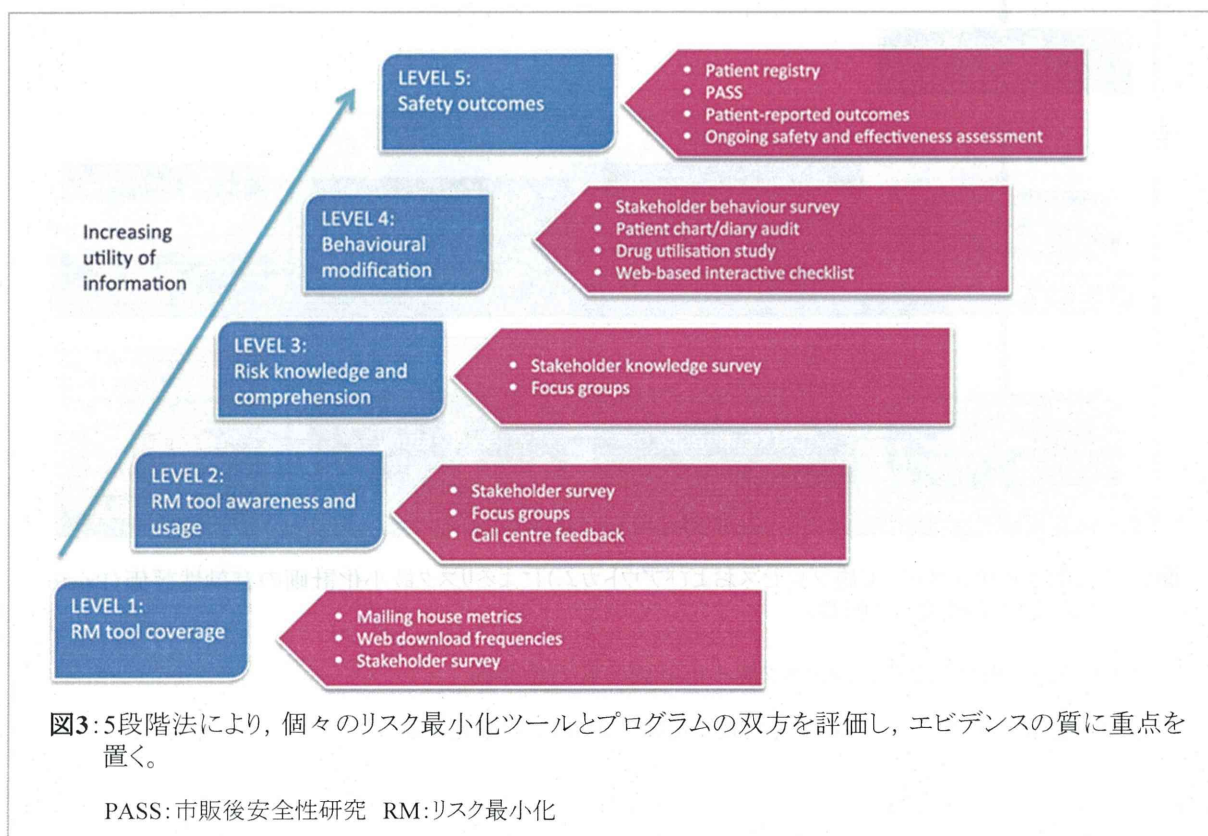


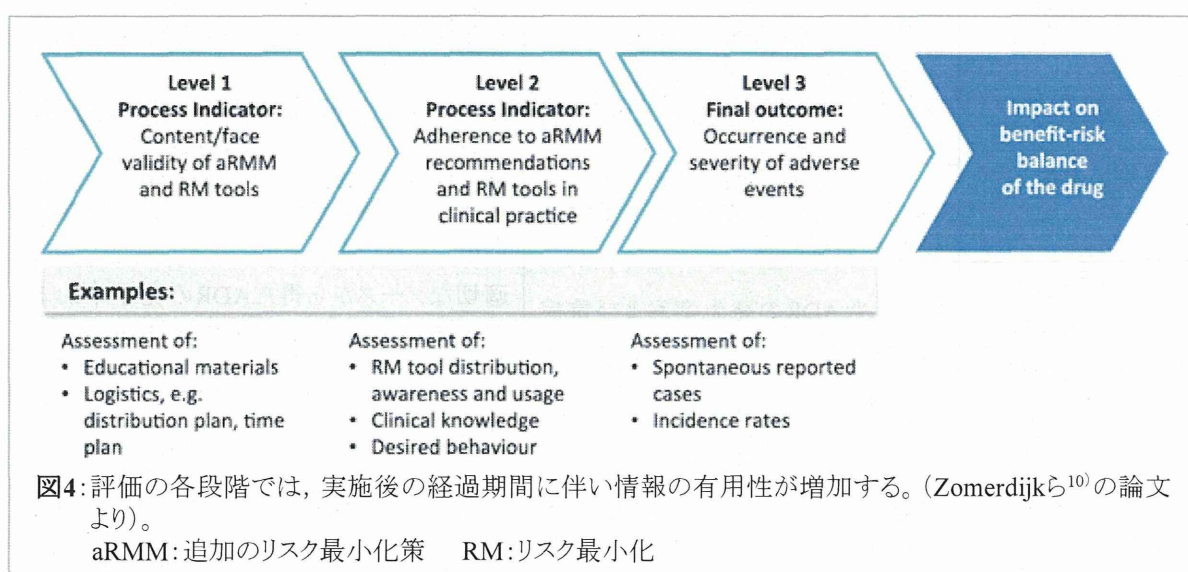
Prietoらのモデルは、プロセス指標と最終アウトカム指標を効果的に区別しており、RMM評価に関するエビデンスの基本的階層を示している。しかし、このモデルにしても、RMMの評価に関するGVP(good pharmacovigilance practice)モジュールXVIIにしても、リスク最小化計画全体としての詳細な評価方法については、疫学的アウトカム研究の利用を提案している点を除き、依然としてあまり明確ではない(relatively non-specific)^{1,7)}。

異なった評価レベルからなる5段階モデル⁹⁾(図3)をRMMの有効性の判断に用いることができる。このモデルでは、レベルとともに情報の有用性が増加する。評価レベルはレベル1のリスク最小化ツールの配布から始まり、レベル5(安全性アウトカム)ではリスク最小化ツールの利用と安全性アウトカム(すなわちADRの発生)との関連を取り扱う。行動(レベル4)および安全性アウトカム(レベル5)に関するデータは入手が困難な場合があるが、ツールの配布(レベル1)に関する情報、ツールの周知度と利用(レベル2)および知識(レベル3)に関する評価項目(metrics)に比べ、一般的に価値が高い。



個々のツールの有効性は全レベルで測定可能であるが、目標・目的の達成についてのプログラム全体としての成功はレベル3～レベル5で評価が可能である。この5段階モデルでは、個々のツールの評価に細かく階層化したエビデンスを組み込んでおり、個々のツールの評価とリスク最小化計画を全体として関連付け、一つの連続体として捉えようとしている。

補足モデル(complementary model) (図4)¹⁰⁾では、さまざまな間隔で有効性を評価する。このモデルにおいて、レベル1では、RMM戦略とリスク最小化ツール全体の内容および表面的妥当性(訳注:一見して妥当であるか? 妥当に見えるか? という意味のようです)を評価することができる(承認前の段階)。リスク最小化ツールの実施の評価は、ツールの利用、および対象者が得た臨床知識・行動について行う(レベル2)。RMMの全体的な有効性、および安全性懸念の発生または重症度への影響は、レベル3で評価される。レベル2およびレベル3では、RMMが当該医薬品のベネフィット/リスク・バランスに及ぼした影響の評価に関連のある補足的情報を扱う。このcomplementary modelは、評価(evaluation)、修正(correction)、再査定(re-audit)という要素を反復しながら、全体として経時的プロセスを形成する。



これらの3つのモデルは、実施とアウトカムの両方を評価するという概念を分かりやすく伝えており、市販後の有効性評価における構成要素の詳細な計画に役立つはずである。

3 現在のリスク最小化評価法の弱点

どのモデルであっても、有効性評価法を全体的に検討した場合、いくつかの課題が認められる。

3.1 適切なデータ収集

RMMを十分評価するためには適切なデータ収集が重要であり、多くのデータソースが利用可

能である。適切と考えられる評価項目とそれぞれの解釈の例を、表1の5段階式モデルの各レベルごとに示す。

表1: 5段階式モデルにもとづいたリスク最小化ツールの評価項目と解釈の例 (図3参照)

評価レベル	評価項目と収集すべきデータの例	解釈
レベル1: リスク最小化ツールの配布	経時的なツール配布状況(合計, および国やHCPタイプなどのカテゴリー別) 電子的工具のダウンロード回数	経時的なツール利用度の増減やツールが利用された地域
レベル2: リスク最小化ツールについての認識と利用	経時的なツール利用率(国, 地域, HCPタイプ別) ツールのうち完了した分野と所要期間	アクセスにおける格差と障害, およびツールの積極的な利用
レベル3: 知識と理解	電子的工具を用いて, 薬剤に関連した特定のリスク情報にアクセスした回数 ツールの使用者, 非使用者両方に対する, 知識に関する調査の結果	主要リスクとその軽減に関する知識レベルが十分か, またはツールの修正の必要性が示唆されているか。 知識を得たのはツールのお蔭か, または他のソースからか。
レベル4: 行動の変化	理想的な行動から逸脱した度合(適応外処方など) ツールに関連したリスク最小化行為(HCPが患者に教育情報を提供するなど)の実施回数	HCPおよび患者の行為は適切か, 製品情報やベスト・プラクティス・ガイダンス(あれば)に合致しているか(例えば, 患者の選択について, 適切な患者への適切な情報提供について, など)
レベル5: 安全性アウトカム(との相互関係)	関連したADRの発生率および重症度との関連	適切なソースから得たADRの発生率および/または重症度を, 適切なレファレンス値と比較

ADR: 医薬品有害反応 HCP: 医療従事者

患者または医療従事者の知識, 行動, および薬剤使用に関する情報は, 調査によって前向きに収集することができる。このタイプのデータ収集によって, ターゲット集団から具体的かつ詳細な情報を収集することができる。しかし, 参加者の募集をめぐる問題や, サンプルサイズが小規模である, または代表的ではない, などの問題が生じ, 確固たる結論を引き出すことが難しい場合がある¹¹⁾。

2008~2011年にFDAが承認したREMSについて, FDAは, MAHが提出したREMS評価をレビューしたが, このFDAのレビューを評価する研究が独立して行われた。この研究では, 期限通りに提出したか, 完全であったか, 表明した目標を達成したかという点に重点が置かれた。ここで特定された問題は, データ収集(主として調査ベースの方法を使用)が困難であったこと, 結論を出すにはサンプルサイズが小規模すぎたこと, などであった。レビューされたREMS評価のほぼ半数は, FDAの評価計画で要求されていた情報のすべては, 含んでいなかった。これらの結果にもとづき, REMSの信頼できる有効性評価法を特定して実施すること, REMS評価において調査データへの依存度を減らすこと, MAHや医療従事者と協力してより正確な評価方法を開発することが, FDAに勧告された¹²⁾。

その外に, 調査に伴う限界として知られていることは, ターゲット集団の人口統計を反映していな

いサンプル集団, 便利なサンプルから生じるバイアス(例えば, 「低リスク」患者やHCPの方がこの種の調査に参加する可能性が高い^{13,14)}), リスクに関する知識を測定する客観的基準がないことなどがある。さらに, 知識や行動に関する調査は, リスク教育がどの程度行動に影響したかを直接測定するよりも本人の記憶(事象に関する)や期待にもとづくことが多いため, 対象とした使用者すべてについては, ツールの実際の使用や有用性(utility)を反映していない調査も起こり得る。

安全性アウトカムの評価を可能にするようなaRMMあるいはREMSの有効性評価は, 電子的医療記録, 疾患のレジストリ, あるいは薬剤のレジストリから得られるデータを統合することに依存する場合が多い。というのは, 電子的医療データベースには, 薬剤の処方(HCPの行動を反映している)と患者の安全性アウトカムの情報が含まれているためである。これらのデータソースは薬剤疫学研究やファーマコビジランス研究でよく用いられており, RMMの有効性の研究への活用が可能である。実際の診療を反映する日常的に収集されたデータを用いることは効率的であり, RMMに対するタイムリーなフィードバックを行うことができると考えられる。

しかし, 電子的医療データベースは関連のあるデータを十分収載していない場合があり¹⁰⁾, 一部の薬剤のみを対象としていることがある¹⁸⁾。電子的医療データベースの例には, 行政管理(医療保険請求)データベース, 日常的なプライマリーケアのデータベース, 薬局の調剤データベース, 病院のデータベース, 疾病/薬剤レジストリなどがある^{19,20)}。医療保険請求データベース(米国のPremierなど)や処方データベース[Nordic処方者データベース, Clinical Practice Research Datalink (CPRD)など]などは, 医薬品の使用に関する貴重な情報を提供できるデータベースである。適応外使用の程度, 適応, 用量および処方者の特徴についての調査研究が可能であり, 行動と関連付けできる安全性アウトカムに関して, 有用な間接的情報を得ることができる。しかし, 医薬品の処方に関するHCPの行動と, 患者のフォローアップ情報(コード化されたイベント)は入手可能ではあるが, 知識についてはこれらのデータソースから測定することはできない。

自発報告システムも, 有害事象を発現した患者に関する症例報告が含まれるため, データソースとなり得る。しかし, 自発報告システムは, 過少報告や, 適切な全体的分母(その薬剤への総曝露量, 曝露された患者数, 薬剤の投与回数など)の欠如などのバイアスがつきまとい, 結果の解釈の妨げとなることは避けられない。したがって, 自発報告の利用は適切でも十分でもないと考えられる。

別の問題として, 有効性評価のタイミングがある。ツールの展開, データ収集, 解釈, 変化の実行は, それぞれ数年間を隔てて起こることが多いが, 理想的には, 評価を効率的かつタイムリーに行うことで, 監査ループを早期に終結し, 必要な場合にaRMMをタイムリーに修正できるようにすることが必要である。新薬が市場に十分浸透するまでには時間がかかり, 期待した効果(desired effects)を観察し, 研究アウトカムに関して結論を出すには, ある程度のサンプルサイズが必要なことが多い。したがって, 評価のタイミングは介入にとって適切であるべきであり, 規制機関を含めすべての関係者の期待は現実的であるべきである。REMSには評価スケジュールが義務付けられているが, このスケジュールはどのREMSにも当てはまるとは限らない。

全体として, データ収集タイプの長所と限界は, RMM, 安全性懸念, および対象の医薬品に応じて, ケースバイケースで慎重に考慮すべきである。

3.2 比較対照の欠如

初回販売承認時にRMMが要求された医薬品には、市販後にRMM評価を行うための、RMMツール非使用者からなる定義されたバイアスのない比較対照集団がない。事後解析で、リスク最小化ツールの使用者を非使用者と比較することはできるが、実際には両者の区別が難しいことがある。さらに、「非使用者」はリスクのより高い診療を受ける傾向があるなど、他の因子が交絡し、特定の安全性懸念の発生リスクが上昇することが起こり得る。このため、違いが観察されても、それがツール自体のプラス効果のためかどうか、判断が困難な場合がある。

また、医薬品承認後に、良好なベネフィット/リスク・バランスをもたらすRMMを利用できない対照集団を設定することは、倫理的ではないであろう。しかし、リスク最小化策の有効性が不明確な場合ならば、1つの方法として、最初にaRMMを利用しない対照集団を設定し、aRMMを段階的に実施するというのも可能かもしれない。このような方法は、すでに導入済の抗真菌薬のリスク最小化策の修正に用いられてきている。これは肝毒性という未解決の安全性問題(safety issue)の管理に関するもので、暫定的評価に先立ち、2つのEU加盟国で試験的に導入され、その後他のEU諸国で導入された修正版aRMMに取られたアプローチである²¹⁾。

別の解決策としては、提案されたRMMを、第III相試験の被験者の一部でテストする、ということが考えられる。この方法では、実臨床の状況ではないとしても、ある程度の貴重な比較対照情報が得られる。aRMMが付された薬剤とそうでない薬剤とを比較する、ある薬剤の安全性アウトカムをターゲット集団または一般集団でのレファレンス値と比較する、という方法も可能であろう²²⁾。それでもなお、どのような比較にも限界がある。最も適切な解決策はケースバイケースで選択すべきであり、どのようなデータが利用できるかにもよるであろう。

3.3 意味のあるアウトカムの欠如（有意義なアウトカムの欠如）

RMMの狙いは医薬品による治療特有の(に付いて回る)リスクを最小化することで、それにより、その医薬品のベネフィット/リスク・バランスを最適化するところにある。理想的には、RMMの実施が成功すれば、患者やHCPの知識が高まり、それに応じて患者やHCPの行動が変化する(適切な患者の選択など)ことで、ADRの発生率や重症度の軽減につながるはずである(図2参照)。aRMMは各医薬品について個別に作成されるため、標準的アウトカム評価項目の最高基準(“gold standard”)は現時点では定義することができず、幅を持たせたアウトカムしか示すことができない。

例えば、催奇形性のリスクのある医薬品の場合、意味のあるアウトカムとは、妊娠回避、または当該医薬品に胎児が曝露されないことである。狙いは、この目標を達成するために期待された行動(避妊薬の使用、HCPから患者への適切な助言など)に誘導することである²³⁾。しかし、isotretinoinなど、妊娠回避プログラムの形で厳格なRMMが実施されてきた医薬品であっても、妊娠は起こる。重要な真のアウトカムは、妊娠回避により、先天奇形をもつ乳児を最小限に抑えることと言えよう^{24,25)}。それでも妊娠が起こった場合には、医薬品のベネフィット/リスク・プロファイルにもとづき、許容可能な閾値を決定するという問題が生じる。すなわち、RMMの有効性達成のエビデンスは、有効性達成を定義するためどのような目標を掲げるかに依存する²⁶⁾。

ほとんどの評価はこれまで、ツールの配布・利用の結果など、プロセスの評価項目に比重を置き、ADRを低減するかゼロにする、絶対的禁忌または相対的禁忌の患者を減らす、などの臨床的アウトカムには重点を置いてこなかった²⁶⁾。前述した3つのモデルでは、臨床的アウトカムも評価する必要があることを強調している。

リスク管理活動と、安全性アウトカムにおける有意義な変化とを関連付けることは、依然として難問である。これは、オピオイド系処方箋薬の乱用と過剰処方に対するFDAの最近の取り組みからも明らかであり²⁷⁾、また他の市場でも同様である。有効性の評価は実施されていたが、収集されたデータは、RMMの改善という目標の裏付けにもならず、また、当初の目的を終えたRMMを将来「解除」するためのエビデンスも提供できなかった。

3.4 評価尺度の解釈の不明確性（不確かさ）

ADRの低減を特定のRMMと直接関連付けられることはまれである。安全性アウトカムに関して、患者によるツールの使用/不使用に関するデータに直接結びつかない横断的データのみ入手できることが多い。知識や行動に関するベースライン時のデータも、入手できない場合が多い。

ADRの自発報告率は、過少報告など、バイアスが多すぎるため、ADR報告率の変化を直接リスク最小化策の介入に結び付けることができない。aRMMが導入された直後の時期や、重篤な有害事象に関して国民一般への通知が行われた時には、これが特に当てはまる。自発報告されたADR報告率に増加がみられても、実際のADR発生率が上昇したというより、リスクに対する処方者や患者の意識が高まったため報告率が増加したことによる可能性がある。

RMMが医薬品使用に及ぼす影響を予測するのは難しい。Reberら²⁸⁾は、58品目の新薬に関し、DHPC（医療従事者向け情報）^B発行後での使用の変化を調査した。その結果、DHPCは臨床での処方行動の変化に対し、複雑な影響を及ぼしていることが分かった。評価した58のDHPCでは、発行後に約半数の医薬品の使用が短期的に減少し、約3分の1の医薬品では長期的使用が減少した。

処方に関する評価項目と患者の症状とを関連付けた調査で、医薬品を不適切に（リスク最小化のための推奨に従っていない）受け取っている可能性のあるリスク患者集団を特定することができる。aRMMやREMSの狙いは、患者集団レベルで医薬品のベネフィット/リスクを改善することであるが、HCPは、個々の患者にとって妥当な臨床的理由にもとづき、推奨されたRMMに従わないで医薬品を処方する場合がある。これは許容可能ではあるが、これは臨床の場ではリスク最小化のための推奨の100%遵守は無理であることを意味する。しかし、報告されたADRの頻度と重症度が依然として高く、したがって医薬品のベネフィット/リスク・バランスが依然として不明確である場合には、適切な規制措置を講ずるべきである。これにはリスク最小化策の修正も含まれる。

3.5 ベンチマーク設定の欠如（別案：ベンチマークの設定ができていないこと）

どの程度までツールの配布と利用が行われ、知識、行動、態度に影響を与えれば成功と言えるのかを予測することは難しい。販売承認後の第1回目の評価では、今後行う評価と比較するための

^B direct healthcare professional communication（いわゆる“Dear Doctor letter”）

ベンチマークが示される。aRMMを伴う医薬品が増加し、aRMMを評価する経験を重ねるにしたがい、妥当なアウトカム評価項目が開発されていく。

このようなベンチマーク設定により、新規に導入されたaRMMを、これらの第1回目の評価項目と比較できるようになる。しかし、有意義なものとするためには、ベンチマーク設定で、さまざまな患者集団、専門医の処方者および一般診療医の処方者、地理的分野や臨床分野を対象に含める必要がある。というのは、このような要素のよってリスク最小化ツールの使用が変わる可能性があるためである。これらの複合的要素が個々のRMMの実施に及ぼす影響を把握するには、さらなる研究が必要である。適切なベンチマーク設定基準の作成を促進し合意を得るためには、医薬品業界と規制機関とが引き続き協力することが必要であり、また有効性評価の結果の公表に関する透明性強化について、規制機関による明確な政策が必要であろう。

4 ウェブベースの革新的ツールでデータ収集を容易に

現在の評価法の弱点の多くは、展開した特定のRMMの目的に関連した評価データを、一貫性を持ってタイムリーに収集できる方法で評価を行うことで対処可能であると考えられる。

ウェブベースのリスク最小化ツールにより、aRMMの評価のためのデータ収集が容易になる。ウェブベースのリスク最小化ツールと、ツール使用者の実際の行動を反映させたデータの同時収集とを組み合わせれば、進行中のaRMMについてタイムリーな評価を提供することができる(図5)^{29,30)}。医療機関でのインターネット設備は世界中で広く利用可能となっている。例えばEUでは、病院の80%が電子カルテシステムを導入していると推定され、将来はペーパーレスとなる可能性があることを示唆している³¹⁾。これにより、ウェブベースのリスク最小化ツールと、ウェブベースのリスク最小化策評価プログラムのいずれの増加も促進される。

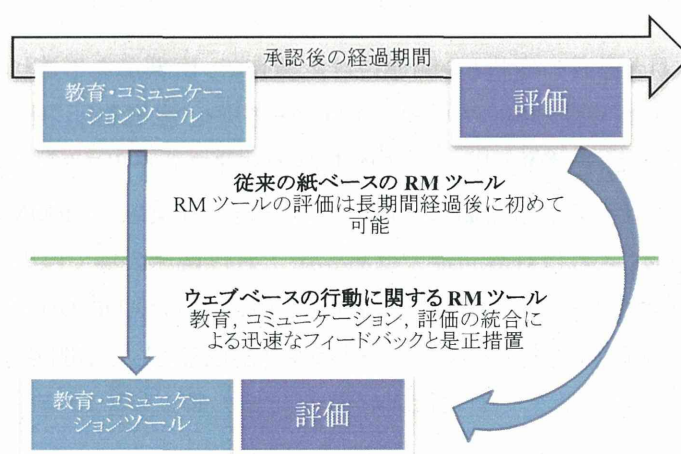


図5: ウェブベースの行動に関するリスク最小化ツールにより、教育、コミュニケーション、およびリアルタイムでの評価を同時に実施することが可能。RM: リスク最小化

ウェブベースのツールは、HCPと患者とのコミュニケーションを強化することができる(Pope Woodhead. User testing for new drug product X. 2013)。例えば、HCPから患者に自動的にリマインダー・メッセージが送られるようにするなど。さらにウェブベース・ツールを利用して、医薬品の処方時に患者へのカウンセリングが行われたか否かを確認し、ADR報告を促し、ツールを他の市販後データ収集イニシアティブ(自発報告システム、レジストリなど)と結び付けることができる。

リスク最小化ツールの使用者からの匿名のデータを日常的に収集し、リアルタイムで連続的に処理することにより、RMM実施の有効性とツール自体の有効性が迅速に評価でき、直接的な定期的評価法となる³²⁾。

今後、患者からの報告による有害事象アウトカム(PRO-AE)^Cが、RMMの成功を評価するための有用で重要な方法となる可能性がある^{33,34)}。しかし、ウェブベースのRMMを展開するには(HCPも患者も)、いくつかの要素を考慮に入れる必要がある。例えば、ツールの普及と使い易さ、インターネットが利用できない所をどのように対象に含めるか、データ保護の問題(国により異なる場合あり)などである。

したがって、評価を組み込んだウェブベースのリスク最小化法は、医薬品のライフタイム全体にわたるが、慎重なデザインと基盤となるITインフラを必要とする。PRO、患者医薬品リスト、健康上の転帰、医療従事者への教育、評価結果など、さまざまなソースから得たデータを統合する際には複雑さも生じる。米国内に数多くの医療記録システムがあることや、EU加盟国間での相違も、事態をさらに複雑にする。

5 規制機関の政策に及ぼし得る影響

規制機関の政策の視点から見れば、考慮すべき点として、是正対策、合意されたベースラインの確立、よりインパクトの強い比較ができるようにするため1つの製品クラスに対するRMPをより統合的/単一化すること、などがある。

有効性評価を役立つものとするため、監査ループを終結すべきである。すなわち、収集した結果にもとづき、必要に応じて是正対策を取るべきである。適切な対策としては、aRMMの修正や個々のリスク最小化ツールの修正などがあるが、時にはMAHが規制機関と連携してプログラムの負担軽減が検討されるかもしれない[特に、ツールの介入の必要なしで(例えば、ツールの使用度が低いにもかかわらず)十分なリスク最小化が達成されていることが明らかな場合]。

有効なプロセスはリスク管理に不可欠であり、そのため効果のないツールやプログラムを廃止できるようなステップを組み込むべきである。リスク最小化策は臨床医、サポートスタッフ、患者にかなりの負担を負わせることになり、実施費用が高くつくことも多い。有効性はツールの質とプログラム全体の質に依存しており、いずれもそれぞれ明確な成功基準を確立することで精査すべきである。

表2は、ある医薬品について、リスク最小化ツールの有効性とaRMM全体の有効性の両方を高めるための対策案を示している。対策案は、リスク最小化策の展開の成功とリスク最小化策全体としての有効性とで構成されている。この対策案では、展開とはツールの適用と使用と定義され、配

^C patient-reported outcomes of adverse event

布/活用および追跡といった評価項目で測定される(図3で示した5段階モデルのレベル1および2)。リスク最小化策の有効性は、知識、態度・行動、および安全性アウトカム自体で測定される(図3で示した5段階モデルのレベル3, 4, 5)。

規制機関の政策に影響を及ぼし得る他の問題としては、有効性評価と取られた是正対策の結果を透明化しようとする動きなどがある。これは結果として、前向きベンチマーク設定を可能とし、場合によって、承認時に(可能ならば)MAHが期待する展開基準目標の設定が可能となるかもしれない。aRMM間の調和、おそらく医薬品クラスに固有のリスク最小化策での調和を強めることで、処方者と患者では効率が高まり、混乱が減少し、エンドユーザーによる自主的なaRMMへの取り組みが促進されるであろう⁴⁰⁾。

規制機関は、妥当な方法によるaRMMの有効性評価に関する要求内容を透明化すべきである。

表2: リスク最小化策の有効性の評価後に取られる可能性のある対策

リスク最小化策の展開の程度	リスク最小化策の有効性	
	低い	高い
低い	1. 教育の強化とHCPとのコミュニケーションの強化を通してツールに関する認識を高める。	1. リスク最小化策の規模を縮小できるかどうか検討 ^b 2. リスク最小化策を修正した場合、十分なリスク最小化が維持されるよう、再評価。
	2. ツールの正しい使用を促進するためにターゲットを絞って訓練 ^a	
	3. 活用を促進するためにツールを改良 ^c	
	4. ツールの使用を推進するためにより厳格な管理を導入(自主的よりも強制的に、など) ^c	
	5. 有効性を確実にするために再評価	
高い	1. リスク最小化策の再デザインと、リスク最小化ツールの選択の見直し ^d	1. 現在の形態でリスク最小化策を継続 2. 基準が維持されるよう、さらに評価する ^e
	2. 必要に応じて、ツールの内容とフォーマットを修正	
	3. 有効性を確実にするために再評価	

HCP: 医療従事者

- a 配布されたツールの活用度が低い場合³⁵⁾、第一段階として意識を高めるか訓練を行う^{36,37)}。
- b 一定期間にわたりツールの有効性をモニタリングすることで、当該医薬品の適切な使用が示され、aRMMを縮小または廃止する機会につながる可能性がある³⁸⁾。
- c 多くのプログラムで、ツールを使用している処方者および患者は20%未満である³⁹⁾。
- d aRMMのデザインでは、関係者との協力が重要である。
- e 一定期間の経過後、aRMMの評価が蓄積され、当該の治療法および使用者での妥当なツール使用範囲を確立できると考えられる²²⁾。

6 結論

aRMMとREMSの有効性の測定は、医薬品のベネフィット/リスク評価の重要な側面である。aRMMの有効性評価に関して現在利用できる詳細なガイダンスは限られており、その結果一貫性に欠けており、それに対し最近のGVPガイダンスとREMSガイダンスは部分的にしか対処していない。利用可能なモデルには、情報の使用度がさまざまであるため、さまざまなレベルでの有効性評価が含まれている。

評価で特に困難なのは、データ収集、比較対照の欠如、最良のアウトカムの評価項目に関する不明確性、ベンチマーク設定の欠如、定義付けられたaRMMの目的などがあり、これらは(訳注:これは?)その拠り所となっているリスク最小化策の弱点を示していると考えられる。十分かつタイムリーなデータを収集することの困難さが、aRMMの有効性評価を妨げている可能性がある。その結果、安全性問題への対応時間が遅延し、潜在的な安全性問題に対処するために実施されたRMPの修正に時間がかかってしまう。

リスク最小化策の最適な評価は、aRMMの展開と使用の評価、患者およびHCPの知識および行動の評価、ならびに安全性アウトカムの評価である。評価方法は、個々の安全性懸念、展開された実際のaRMM、および当該医薬品に合わせてカスタマイズする必要がある。国際レベルの規制関連政策では、製薬業界、患者、および処方者が参加して包括的かつ実現可能な目的と評価計画を予め定義し、どのaRMMについても、タイムリーに監査ループの終結を繰り返し行わなければならない。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
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

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

岡本里香（同・安全第二部調査役代理）、

村上裕之、井澤唯史、佐藤大介（同・安全第二部・調査専門員）

御前智子（同・審査マネジメント部・調整専門員）

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、検討を行った。2012年度は欧米の状況に関する文献調査及びEMA等の訪問調査を行った。2013年度は、国内での製造販売後において、どのようなベネフィットリスク評価が行われているかを調査する為、製造販売後に安全対策措置等を講じた医薬品のうち、調査結果報告書が公表されている医薬品の状況を調査し、また、FDAの訪問調査を行った。今年度は、FDA、EMAとの情報交換を引き続き行うことに加えて、本邦でのベネフィットリスク評価についての今後の方向性を検討する為、製造販売後のフレームワーク案を作成し、試行した。

これまでの検討の結果、まずは定性的なフレームワークを国内でも作成し、活用することで、ベネフィットリスク評価の具体的な視点・検討項目が明確になるため、RMPの節目の時期で行うベネフィットリスク評価の質向上が期待できると考える。また、今後も、引き続き欧米での検討状況、具体的には、定量的手法や可視化手法の実装状況、ベネフィットリスク評価結果の活用方法、ベネフィットリスク評価における患者視点の活用方法等について注目する必要がある。

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。これまでも、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。本研究は、特に、製造販売後における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な手法として、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、米国については、2013年2月に米国食品医薬品局（Food And Drug Administration、FDA）が「Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making」を公表しており、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、ベネフィットリスク評価に関する検討がなされていた。したがって、2013年度は、米国における状況を調査することとして、FDAを訪問し、更なる情報収集を行った。その結果、FDAでは、①ベネフィットリスク評価は、規制的判断の背景にある考えを伝えるものであるべきとして、定性的に評価するアプローチが重要視されていた。また、②承認審査段階において、「Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making」に示されているフレームワークを使用開始し、2017年には全てのNew Drug Applicationsで実施すること、③また、同フレームワークについては、製造販

売後も使用可能であるとして、今後さらに検討を行っていくこととされていた。

また、2013年度には、本邦における製造販売後のベネフィットリスク評価について現状分析を行うため、2009年1月から2014年1月の期間で公表されている調査結果報告書27報を調査し、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した。詳細は昨年度の分担研究報告書に記載したとおりであるが、①製造販売後にベネフィットリスク評価を行うきっかけには様々なものがあり、②評価対象となるデータソースは多様であり、③ベネフィットに関する評価が行われている事例は少ない(27報中7報)という特徴があった。製造販売後のベネフィットリスク評価は、動的で複雑であり、また、EMAで検討されているような定量的手法を製造販売後に用いることは困難と考えられた。したがって、国際的な検討状況も踏まえ、ベネフィットリスク評価における視点、検討項目を整理した定性的なフレームワークを作成し、活用することで、規制判断の道筋が可視化され、規制判断の質向上及びベネフィットリスクバランスの維持・向上が期待できると考えられた。

今年度は、以上の検討結果を踏まえ、①2014年6月に米国で開催されたCIRSのワークショップへの参加、②2014年11月に日本で開催されたDrug Information Association (DIA) 日本年会への参加等を通じて、EMA、FDAのメンバーらと情報交換を継続するとともに、③国内における製造販売後のフレームワーク案を作成し、議論を行うこととした。

B. 研究方法

(1) 訪問調査

①CIRS ワークショップ

2014年6月12日、13日に米国ワシントンにおいて開催されたCIRSのワークショップ

「Annual Benefit-Risk Workshop: Assessment in the Post-Approval Period: How to ensure a life cycle approach to evaluating benefits and risks」に参加した。

本ワークショップのテーマは、製造販売後のベネフィットリスク評価であり、また、FDA, EMA等の規制当局や、アカデミア、製薬業界において、ベネフィットリスク評価の検討に関する主たるメンバーが講演、参加するものであったため、情報収集等を目的として参加した。また、日本からは研究班として、成川主任研究者、堀分担研究者、佐藤研究協力者が参加し、堀が日本の状況について講演を行うこととした。

②第11回DIA日本年会

2014年11月16日から18日に東京にて開催された第11回DIA日本年会の、11月17日開催セッション4「日本が目指すベネフィットリスクバランス評価とは～患者さんへの貢献に資する有用な情報創出に向けて～」に参加した。

本セッションでは、国内でベネフィットリスク評価に関する検討を実施してきた日本製薬工業協会データサイエンス部会より小宮山氏が、FDAよりPatrick Frey氏が、EMAよりFrancesco Pignatti氏がベネフィットリスク評価に関する講演を行うものであり、情報収集等を目的として参加した。また、研究班からは堀が日本の状況について講演を行うこととした。

(2) 国内外のベネフィットリスク評価に関する最新情報の確認

ベネフィットリスク評価について、2014年における最新情報を確認することとした。

(3) 国内での製造販売後のフレームワーク案の作成

昨年度までの研究結果からは、①国際的な検討状況も踏まえ、ベネフィットリスク評価における視点、検討項目を整理した定性的なフレームワークを作成、活用することで、②規制判断の道筋が可視化され、③規制判断の質向上及びベネフィットリスクバランスの維持・向上が期待できると考えられた。したがって、本年度は、国内での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案を作成し、今後の日本における検討課題を明らかにすることとした。

製造販売後に特に安全対策措置を実施している医薬品のうち、調査結果報告書が記載されている医薬品や、ブルーレターが発出された医薬品等を用いて①まず、承認審査時の「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」を製造販売後に使用できるかという観点で検討し、②次に、承認審査時の留意事項には含まれない検討項目や視点を抽出して、③フレームワーク案を作成し、ベネフィットリスク評価を試行することとした。

C. 研究結果

(1) 訪問調査

①CIRS ワークショップ

参加者は FDA, EMA, Health Canada 等の規制当局、欧州での PROTECT-PROJECT の主たる研究者である Imperial London College の Deborah Ashby 氏らなどのアカデミア、BRAT に関する米国製薬業界

(PhRMA) などの製薬業界のメンバーである。講演・質疑応答と、テーマ別に分かれたのグループワークからなるプログラムであった。

主な講演内容の概略は以下の通りである。

*製造販売後におけるベネフィットリスク評価にあたり、EMA で直面している事項とし

て、The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) の Chair (Thomas Salmonson 氏) より、

- ・ベネフィットリスク評価を、製造販売後にはいつ行うのか

- ・製造販売後にベネフィットに関する情報をどのように収集していくか

- ・多方面における評価が必要になってくるため、多部署におけるコミュニケーションをどのように円滑に実施していくか

が課題であるとの説明があった。また、製造販売後のベネフィットリスク評価を CHMP が行うのか、或いは、The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) が行うのかも具体的な課題である旨の説明があった。

*EMA の講演者 (Francesco Pignatti 氏)

より、以下の旨の説明があった。

- ・PROACT-URL の effects table について、12 の医薬品を用いて、Phase II パイロットを行った。パイロットの結果、effects table は、明確であること・包括的であること・有用であること・見やすいこと・正確であること・過剰に単純化されていないことの全ての評価において、プラスの評価であった。一方で、リスクを簡素化しすぎである、仕事量の増加をもたらす、多くの臨床試験結果から構成されるような複雑な申請にあてはめることは困難との意見もあった。

- ・今後、CHMP との議論を行い、2014 年第 4 四半期に実装の見込みである。

- ・Health Technology Assessment においても同様のアプローチを用いる方向で検討している。

- ・ベネフィットリスク評価への患者の関与については、長所が多数ある半面、患者個人の主観による影響等がある。EMA は、Patients' and Consumers' Organisations (PCWP) 及び Healthcare Professionals Working

Party (HCPWP) とのワークショップを 2014 年 2 月 26 日に開催し、ベネフィットリスク評価の方法について議論を行った。甲状腺様癌におけるバンデダニブ、乳癌におけるイグザベピロンを用いて MCDA 法のパイロットを行った結果、患者代表は短期間に 2 つの医薬品でのモデルを作成した一方で、医療関係者代表はモデルを作成できないという結果であった。MCDA 法の役割については今後も継続する。

(筆者注：本ワークショップに関する資料等について、以下のウェブサイトで入手することができる。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2014/02/event_detail_000873.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3)

- ・ (質疑応答において) 患者視点のベネフィットリスク評価は、CHMP とも議論し、検討していく。
- ・ (質疑応答において、EMA と FDA のフレームワークが明らかに異なっている点について、) 国によって規制が異なるのでやむを得ないが、国際的調和は必要と考えている。

* FDA の講演者 (Theresa Mullin 氏、Patrick Frey 氏、Gerald Dal Pan 氏ら) により、以下の旨の説明がなされた。

・ 承認段階におけるベネフィットリスク評価は、様々な定量的データに基づいた定性的評価であるが、ベネフィットリスク評価は医薬品のライフサイクルを通じて行われる動的なものである。FDA は現在定性的な手法を用いてベネフィットリスク評価を行っており、今後も、承認段階、製造販売後共に検討を継続していく

・ 実装にむけ、2013 年 9 月からワーキンググループを作り、フレームワークを審査報告書のテンプレート (Clinical Review Template : CRT) へ組み込むことを行って

る。フレームワークは、審査報告書のエグゼクティブサマリー部分に記載する。今後、① 2014 年夏に CRT をリバイス、② 審査員のトレーニングを 2014 年秋冬に実施、③ New Molecular Entity New Drug Application 及び Original Biologics License Applications において 2014 年冬～2015 年に開始、④ コミュニケーションの強化を 2015 年に実施する。

・ FDA のフレームワークにおいて、不確実性 (uncertainty) が、ベネフィットリスク評価にどのような影響を与えるのかという点について、現在検討を行っている。ベネフィットにおける不確実性としては、疾患の理解に関する科学的知見の限界、複数の臨床試験の結果で一貫性のある結果が得られない事態、臨床試験の対象となった患者集団と実臨床での患者集団との差異等がある。リスクにおける不確実性としては、製造販売後に得られるデータソースのエビデンスレベルが多様であること、リスクのある医薬品を取り扱うことが可能な医療機関であるか等がある。不確実性が高い場合には、患者視点など異なる立場からの判断が重要になってくる

・ 不確実性の評価には、まだ系統だった手法がない。2014 年 2 月、2014 年 5 月に、不確実性の評価に関する IOM のワークショップが開催された結果、① 不確実性へのアプローチを前向きに検討する、② 不確実性の取り扱い、医薬品規制領域のみではないため、他領域の専門家を含めて検討する、③ 今後、不確実性の評価手法を開発すること、となった。

・ 製造販売後のベネフィットリスク評価において、データを有効に集める例として、ダビガトランの事例のような Mini-Sentinel の活用がある。薬剤疫学的手法の活用が重要。

・ 患者視点に焦点を置いた医薬品開発：“Patient-Focused Drug Development (PFDD)”として、2017 年までの 5 年間に、

特定の疾患群を選んで少なくとも 20 回の会議を行うこととしている。2013 年から 2015 年には 16 の疾患群が選定され、患者視点について、様々な方法（対面、ウェブなど）を用いて、どの症状が最も日常生活に影響を与えるか、現在の治療方法がどの程度症状を和らげているか、治療に対して望むことは何か、治療をうける決断において何を検討するか、などについての意見を聴取している。いくつかの疾患群については、その結果を公表している。

・（質疑応答において、）実際のベネフィットリスク評価において、評価を行うデータ等は各国によって異なってくるため、ベネフィットリスク評価の内容を統一する必要はないと考えている。製造販売後のベネフィットリスク評価手法は、承認段階のベネフィットリスク評価手法を用いることが可能と考えているが、日本やカナダ等の状況も考慮したい。

*日本からは、日本における RMP の実施状況、研究班に関する紹介を行った上で、日本のベネフィットリスク評価に関する現状として、①承認段階には「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」があり、これが既存のフレームワークであり、評価結果は審査報告書に文章で記載していること、②製造販売後には再審査でベネフィットリスク評価を行う仕組みがあり、また再審査の段階のみならずベネフィットリスク評価を随時行っていて、評価結果は、原則として再審査報告書や調査結果報告書に文章で記載している状況であるが、ベネフィットリスク評価の道筋を示すフレームワークは作成されていないことを説明した。また、2015 年に、本研究班がベネフィットリスク評価に関する検討結果を公表する旨の説明を行った。

*その他、①CIRS が 2012 年に発表した UMBRA フレームワークを用いて東南アジ

ア（中国・台湾・韓国・マレーシア・フィリピン・インドネシア）でパイロットを行った結果、②シンガポール・カナダ・スイスでパイロットを行った結果、③カナダ規制当局の講演者より、フレームワークを検討中であること、④企業の講演者より、定性的ベネフィットリスク評価が中心的であり、定量的ベネフィットリスク評価はあくまで supportive data と考えている事や、患者視点をどのように入れるか、不確実性をどのように評価するかが重要である等の発表があった。⑤また、Imperial College London の Deborah Ashby 氏により、IMI-PROTECT の説明がなされ、また、ナタリズマブの事例を示しながら、患者視点のベネフィットリスク評価が重要である旨の説明等がなされた。

テーマ別のグループワークでは、①製造販売後に、ベネフィットとリスクの情報を収集するための方法について、②ベネフィットリスク評価における企業の経験値について、③製造販売後のベネフィットリスク評価における患者視点導入の役割について、の 3 課題がテーマとされ、班研究参加者がそれぞれに分かれての議論となった。特に活発な議論が行われた①の主な検討内容・検討結果は以下のとおりであった。

・製造販売後に無作為化比較試験を行うことは難しく、観察研究を中心として、情報を入手していく必要がある。更に、承認前とは異なり、メタアナリシスの手法を用いることや、患者からの直接的な報告・ソーシャルメディアを用いた新たな手法を検討することも、今後重要になるであろう。

・製造販売後に各ステークホルダーが入手したいと考えている情報には差異があるのではないか。例えば、規制当局：長期使用時やサブグループ別の解析結果、併用薬、遺伝子多型等の情報、医療関係者：効果の相対的比較に関する情報、患者：効果、副作用の両面で、

治療における重要な情報、企業：今後計画する臨床試験において役立つ情報等。

・製造販売後に無作為化比較試験を実施するのであれば他の治療薬との比較を考慮し、観察研究を行う場合にはデータベースを用いた研究や、症例登録 (registration) を用いた研究を考慮してはどうか。

②第 11 回 DIA 日本年会

日本製薬工業協会データサイエンス部会より小宮山氏が、ベネフィットリスク評価に関する世界的な検討状況や、日本製薬工業協会データサイエンス部会が検討結果として公表した資料 (ベネフィットリスク評価入門、ベネフィット・リスク評価 中級編 多基準決定分析への招待、ベネフィット・リスク評価 中級編 定量的手法に関する考察、情報の不確かさを考慮した市販後のベネフィット・リスク再評価-PBRER のフレームワークとしての応用- (2014 年 3 月版)) のウェブサイト掲載箇所について説明した。

また、①ベネフィットリスク評価において、結論に至るまでの道筋を明らかにすることに重要な意義がある、②ベネフィットリスク評価は誰が何のために行うかによって変わり得る、③様々な定量的手法が提案されているが、定性的手法が最も有用であり、定量的手法は感度分析を目的として行うものであると考える、④製造販売後には、例えば、明らかに新たなリスクが生じた時、ベネフィットに関するエビデンスが得られた時、治療や疾患について新たな知見が得られて当該医薬品のおかれる状況が変化した時に、承認段階のベネフィットリスク評価をアップデートする必要がある、また、この作業は規制当局への報告のために行うものではない、⑤承認段階のベネフィットリスク評価と、製造販売後のベネフィットリスク評価の手法は同一であると考え、製造販売後には得られるデータソースが多様であるため、得られた情報のエビデン

スレベルを認識して評価する必要がある、⑥現在日本で行われている製造販売後調査の手法では、リスクの検出が不十分であり、また、RMP が形骸化しないためにも、製造販売後のベネフィットリスク評価に挑戦していく必要がある旨の説明がなされた。

FDA、EMA の演者の発表内容は、2014 年 6 月の CIRS ワークショップでの発表内容 (「C. 研究結果 (1) 訪問調査 ①CIRS ワークショップ」に記載) 及び、これまでに 2012 年度、2013 年度の分担研究報告書に記載した内容と概ね重複するため、記載を省略する。また班研究からの発表内容についても、同 CIRS ワークショップでの発表内容及び本研究報告書「D.考察」に後述する内容と重複する為、本項での記載を省略する。

(2) 国内外のベネフィットリスク評価に関する最新情報の確認

「C. 研究結果 (1) 訪問調査」に記載した内容以外の主な最新情報として、以下を確認した。

・2014 年 2 月に公表された、EMA methodology workshop5 によると、現在、製薬企業に対して、ベネフィットリスク評価の手法やフレームワークに関する要求はしていないが、申請資料において、申請企業が有用と考えるベネフィットリスク評価手法・フレームワークを任意で用いることを推奨することが記載されている

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/02/WC500162036.pdf)

・2013 年 11 月に公表された、
「IMI-PROTECT Benefit-Risk Group RECOMMENDATIONS REPORT
Recommendations for the methodology and visualisation techniques to be used in the

assessment of benefit and risk of medicines recommendation report」によると、①ベネフィットリスク評価に関する局面全てを完全に満たすという方法論はなく、どの方法論を選ぶかはベネフィットリスク評価の複雑さに応じて選択すべきである、②ベネフィットリスク評価を行う場合の大多数において、シンプルで叙述的な (descriptive) 方法論の適用で十分であり、更にこれに様々な程度の定量化や見える化を加えることで、より明確なベネフィットリスク評価ができる、③複雑なベネフィットリスク評価の場合には、定量手法を用いたフレームワークが、ベネフィット、リスク、不確実性についての検討の助けとなり、より総合的な評価に導く可能性を持っていること等が記載されていた。

(<http://www.imi-protect.eu/documents/HughesetalRecommendationsforthemethodologyandvisualisationtechniquestobeusedinthecassessmento.pdf>)

(3) 国内での製造販売後のフレームワーク案の作成

製造販売後のフレームワーク案を作成するために、製造販売後に特に安全対策措置を実施している医薬品のうち、調査結果報告書等が公表されている医薬品や、ブルーレターが発出された医薬品として、7つの品目（シダグリプチンリン酸塩水和物、ゲフィチニブ、陣痛促進剤、ピオグリタゾン、オセルタミビル、デノスマブ、ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン）を選択した。これら7つの品目において、製造販売後に得られたデータ及び評価が行われていた事項を確認した。更に、これらの7品目に加えて筆者らが通常的安全対策業務において実際に検討している事項や、海外でのベネフィットリスク評価のフレームワークについても勘案した上で、承認審査時の「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」を製造販売後に使用できる

かという観点で検討を開始した。

また、これまでの国内外のベネフィットリスク評価に関する情報収集の結果を踏まえ、定性的アプローチを選択した。

①承認審査時の「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」を製造販売後に使用できるかの検討について

*「開発コンセプト・デザイン」「信頼性の確保」「有効性」について

チェックシートにおいては、得られたデータから「問題なく次のステップへ」「疾患の重篤性、代替治療の有無、他の項目等を考慮して判断」「取り下げ」のどれに該当するかを、「開発コンセプト・デザイン」「信頼性の確保」「有効性」の各項目で選択し、承認の判断が可能かどうかへ導く方法となっている。

また、同留意事項では、承認の判断を行うにあたり、

- ・実施された試験や提出された資料の信頼性が担保されていること
 - ・適切にデザインされた臨床試験結果から対象集団における有効性がプラセボよりも優れていると考えられていること
 - ・得られた結果に臨床的意義があると判断できること
- に留意する必要があるとされている。

製造販売後にベネフィットについて検討する場合、製造販売後に追加されるデータとして無作為化比較試験等の高いエビデンスレベルの検討が実施されることは少ないことが前提である。したがって、製造販売後にこの方式を取ると、殆どの場合に情報不足となり、ベネフィットリスク評価を行うことが困難となってしまうと考えられた。

一方、製造販売後には、ベネフィットに関する様々なレベルの情報、或いは、有効性欠如を示すエビデンスがないという確認が随時

積み重ねられる状況にある。承認段階で得られたデータを出発点として、製造販売後の節目の時期において、得られたデータのエビデンスレベルを明確にした上で、ベネフィットに関する情報を選別・整理し、どのデータが臨床的に重要であるかの価値判断を示していく必要性が極めて高いと考えられた。

* 「試験結果の再現性」について

「試験結果の再現性」は、同留意事項において、以下の事項を考慮して判断することとなっている。

- ・非劣性が示されていても、別の臨床試験等でプラセボに対する優越性が否定されていないか
- ・複数の試験において、有効性が確認されているか
- ・疾患の性質や類薬における状況等から試験結果の安定性が担保可能か

製造販売後においても、複数の無作為化比較試験等が実施される場合には、上記の視点からベネフィットの検討が行われる場合はある（例：ゲフィチニブ）。その他、例えば、サロゲートエンドポイントで承認された医薬品について製造販売後に真のエンドポイントについて検討した結果が得られた場合も、上記の視点での検討が求められるだろう。

一方、製造販売後にベネフィットリスク評価を行う場合の殆どのケースでは、ベネフィット（有効性）のみならず、リスクにおいて再現性の観点からの検討が必要であると考えられる。例えば、承認時よりも広い範囲の患者集団に適用する際の評価や、製造販売後に得られるデータのエビデンスレベルが均一でないことについて起因する結果の不安定性（例：あるリスクについて、ある疫学研究ではリスク上昇が示された一方で、別の研究ではリスクが上昇しないという結果が得られた場合）についての評価が必要であると考えられた。

以上より、製造販売後には、「不足情報」という項目に置き換え、ベネフィット、リスク共に、承認段階では不足していた情報や、評価における不足情報を選別・整理していく必要があると考えられた。

* 「リスク・ベネフィット」について

同留意事項では、ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められていない事に留意する必要があるとされ、以下の事項を考慮して判断することとなっている。

- ・明確な有効性が示されているか
- ・認められたリスクに対して、関連する要因が明らかとなっているか
- ・認められたリスクの発現を回避/抑制するための有効な対策が明らかとなっているか
- ・ベネフィットと比較して、認められたリスクが重大であっても、許容できるか

また、チェックシートにおいては、「有害事象の医学的な対処方法」「ベネフィットを勘案したリスクの許容可能性」について判断することとなっている。

製造販売後においても、上記の視点からの検討は行われる必要がある。更に、製造販売後には治験の対象患者と比べて、より広い範囲（年齢、合併症、併用薬等）の患者集団で使用されることが前提となるために、ベネフィットと比較してリスクを許容できるかといった観点のみならず、承認段階と製造販売後とを比較し、リスクが想定範囲にあるかということも検討されていた。具体的な例としては、①副作用の発現頻度や重篤度、発現時期の評価、②医療現場の実情を評価する観点において、実際に適正な医薬品の使用・適正な医学的管理がなされているか、リスク最小化が実際に有効な策となっているかなどの評価が行われ、リスクが想定範囲内であるかの検討が行われていた。

また、製造販売後には、リスク情報が追加

されていくため、承認段階で得られたデータを出発点として、製造販売後の節目の時期に、得られたデータのエビデンスレベルを明確にした上で、リスクに関する情報を選別・整理していくことの必要性が極めて高いと考えられた。

＊「重篤・希少疾患、社会的要請の勘案」について

製造販売後においては、新たな診断方法や治療薬の登場といった変化や、他の治療薬との併用時のデータが蓄積されるといった変化などが当然予想される。

したがって、この検討項目については、「使用患者の特性」「治療選択肢」といった項目に置き換え、当該医薬品の置かれる状況について、積極的に情報を更新していく必要があると考えられた。

更に、製造販売後においては、審査段階とは異なり、利便性に関する評価など、厳密な薬効評価とは別の観点から検討すべき事項があることが想定された。

②製造販売後のフレームワークの構成要素案について

以上をまとめると、製造販売後のベネフィットリスク評価における視点、すなわちフレームワークの構成要素案として以下を考えた。また、それぞれの項目について検討、評価した結果をまとめたベネフィットリスク評価結果を簡潔に記載する必要があると考えた。

・ベネフィット

得られたデータ、データの情報源・種類、ベネフィットに関する特記すべき情報(例えば、どのデータが臨床的に最も重要であるか、ベネフィットの期待できる或いは期待できない患者集団に関する情報など)。

・リスク

得られたデータ、データの情報源・種類、リスク最小化の方法、リスクに関する特記すべき情報(例えば、承認段階と製造販売後とを比較した結果、リスク最小化の効果判定など)

・使用患者の特性

患者数、重篤度、特定の患者集団に関する情報(例えば、小児、妊産婦、健康成人、高齢者が多い等)

・治療選択肢

既存の治療法・予防法・診断法等に関する情報

・利便性及び特記すべき事項

他の治療選択肢と比較した場合の、剤形や投与方法によって得られる患者の利便性等に関する情報

・不足情報

十分な情報が得られていない患者集団、他の治療選択肢と比較した結果の欠如、臨床試験間等での一貫性・再現性の欠如等に関する情報

・総合評価

以上6項目について整理した情報を統合し、医療現場において当該医薬品を使用した場合のベネフィットリスク評価結果

③製造販売後のフレームワークを用いてベネフィットリスク評価を行った結果について

②で記した各検討項目と、検討結果を一枚の表に記載する案として作成したものを参考資料に添付する。

この表に(3)で記した7品目について、まず、承認段階の情報・判断を記載して、次に製造販売後に蓄積したデータを追加していく作業を試験的に行った。

その結果、いずれの医薬品においても「(3)国内での製造販売後のフレームワーク案の作成 ②製造販売後のフレームワークの構成要素案について」で示したフレームワーク構成要素での検討は可能であり、項目ごとに順序