

「EUの追加のリスク最小化策 評価に適しているか？」

Additional risk minimisation measures in the EU– are they eligible for assessment?

Zomerdijk IM1, Trifirò G, Sayed-Tabatabaei FA, Sturkenboom MC, Straus SM

【Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Oct;22(10):1046-53】

要 約

◇目 的

「追加の」リスク最小化策 (aRMM)^Aが、医薬品のベネフィット/リスク・バランスの最適化に必要な場合がある。追加のリスク最小化策の有効性を評価することが、2012年7月に発効したEUの新たなファーマコビジランス法により義務付けられた。本研究の目的は、EUのaRMMの有効性を既存の電子的医療データベース (electronic healthcare database: EHD)^Bを用いて解析できるかに特に着目してaRMMを分類することである。

◇方 法

EMAの欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR: European public assessment report) をレビューし、aRMMの主要要素 (key element) を特定した (表1)。各主要要素を目的 (objective) (知識の変化、または行動の変化) にもとづいて分類し、行動の変化をさらに下位分類した。各主要要素について、既存のEHDでの解析に適しているか否か評価した (表2)。

◇結 果

aRMMが講じられた医薬品68品目の主要要素は合計801であり、そのうち57%は行動の変化を目的としていた (表3)。全主要要素のうちの22% (すべて行動の変化が目的) が、既存のEHDでの解析に適していると評価された。これらは主として、医薬品の処方に関する医療従事者向け推奨 (例えば、用量・禁忌についての推奨や、モニタリングを要する患者の臨床検査値についての推奨など) に関する主要要素であった (表4)。

◇結 論

EHDのデータソースにより必要なデータをすべて収集することができるわけではないため、既存のEHDでモニター可能であったのはaRMMの主要要素のうち一部のみであった。既存のEHDは互いに異なっているため、利用可能なすべてのEHDがどの医薬品やaRMMに関しても適切であるとは限らない。aRMMの実施を迅速に評価し、適切なタイミングで調整を行うには、製薬業界と規

^A "Additional" risk minimisation measure

^B 本研究で用いた EHD は、Danish Medical Registries, GPRD, THIN, HealthSearch, IMS Lifelink Health Plan US, IMS Lifelink EMR FR, IPCI など。

制機関は合意の上、aRMMが対象としている医療従事者や患者に対して曖昧さのない対策を取ることができるように、aRMMの主要要素の明確な定義付けを行うべきである。

表 1: 追加のリスク最小化策 (aRMM) の主要要素の分類 (目的および対象で分類)

分類	説明
知識の変化	
対象:患者 対象:医療従事者	医薬品に伴うリスクについて患者または医療従事者の理解と意識を高めるための情報の提供。例えば、作用機序、安全性懸念のリスク因子、ADRの徴候・症状、リスク頻度など。
行動の変化	
対象:患者 ・治療中に遵守すべき推奨行為	治療薬の使用に関し、患者が遵守または回避することが推奨されている行為または行動。例えば、自己注射に関する指示、相互作用リスクのためグレープフルーツジュースを避ける、薬剤を他の人に与えない、など。
・ADRの早期検出やADRの早期の治療/解消のための推奨行為	ADRまたはADRの症状が発現した場合に患者が取るべき推奨行為。例えば、担当医に連絡する、など。
対象:医療従事者 ・薬剤の処方に関する推奨行為	禁忌、他剤との併用、用量と使用期間、患者の治療適格性に関するガイダンス。
・薬剤の投与に関する推奨行為	薬剤の調製、投与、調剤に関する推奨。例えば、資格要件を満たした医療従事者または施設のみが処方する、医療従事者は患者が薬剤を受け取った後、予め規定された期間、患者(または特定の患者集団)を直接モニターすべきである、など。
・診察・臨床検査の実施に関する推奨行為	医療従事者は以下を行うべきである: - 不適切な使用を除外するため予め規定された評価を処方前に実施。例えば、妊娠検査、結核検査など。 - ADRを早期に検出するため、患者を頻回に診察/検査。
・ADRの治療/解消に関する推奨行為	ADRが発現した場合にリスク管理のため取るべき推奨行為。例えば、治療を中止する、用量を減量する、薬剤を変える、処方者や専門医に連絡する、など。
その他	
ファーマコビジランスに関する指示	市販後安全性データの収集を促進するため、自発報告やその他の要求事項に関して行う指示。
分類不能	医薬品の特定や追跡管理を行う施設に関する推奨、市販後評価やコンプライアンスの評価の必要性、包装の違いなど。

ADR = 有害反応

表の説明(方法より抜粋)

各主要要素について、目的を「知識の変化」か「行動の変化」に分類。さらに、対象とするグループを「医療従事者」か「患者」に分類。

患者の行動の変化を目的とした主要要素をさらに、「治療中に遵守すべき推奨行為」(患者は日光への曝露を避けるべきである、など)と「ADRの早期検出やADRの早期の治療/解消のための推奨行為」(症状が発現した場合、患者は担当医に連絡すべきである、など)に下位分類した。

医療従事者の行動の変化を目的とした主要要素は、「薬剤の処方に関する推奨行為」(禁忌、用量に関する推奨など)、「薬剤の投与に関する推奨行為」(注射中、患者は横臥すべきである、など)、「診察・臨床検査実施に関する推奨行為」(血液検査を毎月実施など)、および「ADRの治療/解消に関する推奨行為」(出血が起こった場合、

医療従事者は治療を中止すべきである, など)に下位分類した。

どのカテゴリーにも分類できなかった主要要素は, 「その他」(有害事象を直ちに報告することという指示など)に分類した。

表2: 「EHDでの解析に適しているか」に関する分類の説明

EHD*での解析に適している可能性がある	より明確な定義付けがなければEHDでの解析に適していない	EHDでの解析に適していない	解析に全く適していない
主要要素の望まれる効果(主要要素により推奨された行為)を反映したデータがEHDから検索可能と考えられる。†	主要要素が曖昧, または定義が不明確と考えられたため, 目的(object)が不明瞭であった。主要要素がより明確に定義されていたら, 主要要素の望まれる効果(主要要素により推奨された行為)を反映したデータを, EHDから検索することが可能と予想される。	主要要素の望まれる効果を反映したデータがEHDから検索できなかった。調査(質問票または面接)による前向きデータの収集, 患者のカルテのレビュー, その他の方法による新たな情報の収集が解析には必要である。	薬剤関連リスクを最小化するための目的が不明確または目的として適切でない。リスク最小化に関して何の効果も上げられないと考えられるため, これらの主要要素は解析に全く適していないと考えられた。

* EHD = electronic healthcare databases(電子的医療データベース)。日常的に収集されている医療情報のデータベースで, 薬剤疫学研究やファーマコビジランス研究によく利用されている。薬剤処方, 診断, およびイベントに関するデータが収載されている。

† 新たに収集されるデータによる解析にも, 適している。

表3: 有効成分の主要要素の数

	合計 (%)	主要要素数の中央値 (範囲)	各カテゴリーに少なくとも1つの主要要素のある有効成分
合計	801 (100)	9.5 (1-68)	68
主要要素の分類			
知識の変化	287 (36)	3 (0-23)	59
行動の変化	459 (57)	4 (0-42)	61
その他	55 (7)	0 (0-5)	25
解析の適格性			
EHDでの解析に適している可能性がある	175 (22)	2 (0-13)	49
より明確な定義付けがなければEHDでの解析に適していない	87 (11)	1 (0-5)	40
EHDでの解析に適していない	521 (65)	5 (0-59)	63
解析に全く適していない	18 (2)	0 (0-3)	13

EHD = electronic healthcare databases(電子的医療データベース)。

表4:2011年4月1日時点で承認されている有効成分(aRMMを伴うもの)における
aRMMの主要要素の分類

分類	主要要素の数					有効成分の数	
	合計 (%)*	EHDでの 解析に適 している 可能性が ある(%) [†]	より明確な 定義付けが なければ EHDでの解 析に適して いない(%) [‡]	EHDで の解析 に適し ていな い(%) [‡]	解析に 全く適し ていな い(%) [‡]	合計	主要要素 がEHDで の解析に 適してい る [‡]
合計	801 (100)	175 (22)	87 (11)	521 (65)	18 (2)	68	49
知識の変化							
対象:患者	95 (12)	0 (0)	0 (0)	95 (100)	0 (0)	31	0
対象:医療従事者	192 (24)	0 (0)	15 (8)	177 (92)	0 (0)	56	0
行動の変化							
対象:患者							
治療中に従うべき 推奨行為	112 (14)	4 (4)	0 (0)	108 (96)	0 (0)	23	3
・ ADRの早期検 出やADRの早 期の治療/解消 に関する推奨行 為	10 (1)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	8	0
対象:医療従事者							
薬剤の処方に関す る推奨行為	136 (17)	88 (65)	48 (35)	0 (0)	0 (0)	46	38
・ 薬剤の投与に関 する推奨行為	94 (12)	3 (3)	6 (6)	85 (90)	0 (0)	38	3
・ 診察・臨床検査の 実施に関する推 奨行為	73 (9)	58 (80)	8 (11)	7 (10)	0 (0)	34	28
・ ADRの治療/解消 に関する推奨行 為	34 (4)	19 (56)	10 (29)	5(15)	0 (0)	19	11
・ その他							
PhVに関する指示	44 (5)	3 (7)	0 (0)	26 (59)	15 (34)	22	3
分類不能	11 (1)	0 (0)	0 (0)	8 (73)	3 (27)		

* 縦一列の()内はパーセンテージ。

† 横一列の()内は、主要要素数の合計に占める「EHDでの解析に適しているか」の各分類のパーセンテージ。

‡ 1つの有効成分に、分類の異なる複数の主要要素が含まれることがある。

ADR=adverse drug reaction(有害反応), EHD=electronic healthcare database(電子的医療データベース),

PhV=pharmacovigilance(ファーマコビジランス)

要点

- 「追加の」リスク最小化策(aRMM)の有効性の評価は、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを継続的に評価する上で不可欠であり、先頃EUでは法律により要求されることになった。
- 早い段階でaRMMを修正して実施を改善し、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを最適化するためには、aRMMの迅速な評価が必要である。
- 電子的医療データベースは薬剤疫学で幅広く利用されてきており、これを用いることによりaRMMの実施と有効性の迅速な調査が行える可能性がある。
- しかし、現時点で、aRMMの大半は電子的医療データベースでの評価には適していないと考えられ、これらのaRMMを効率的に、適切な方法で解析することは依然として課題である。
- aRMMを迅速に評価し、適切なタイミングで調整を行うには、aRMMの主要要素に関し製薬業界と規制機関が合意の上で明確に定義付けすることで、aRMMが対象としている医療従事者や患者に対して曖昧さのない対策を取ることが何よりも重要である。

緒言

リスク最小化策(RMM)は、医薬品のライフサイクル管理で重要な位置を占めている。RMMの意図は、医薬品による有害反応(ADR)^Cの発生を低減すること、または万一発生した場合にその重症度を低減することである¹⁾。すべての医薬品について求められている通常RMMは、製品概要(summary of product characteristics)、製品表示(labeling)、患者用リーフレット(package leaflet)、包装のサイズ(pack size)、およびその医薬品の法律上の位置付け(legal status)である¹⁾。場合により、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを最適化するため、「追加の」RMM(aRMM)が必要となることがある。aRMMとは、通常要求されている対策を超えたもので、通常RMMのみでは十分最小化できない特定の重要な安全性問題にのみを扱うべきものである²⁾。EUでは、2005年末以降に販売承認申請に含めることが義務付けられたリスク管理計画^D(EU-RMP)に、aRMMが記載されている^{1,3)}。aRMMの例としては、医療従事者および患者を対象とした追加の教育、妊娠回避プログラム、患者のスクリーニングなどがある。aRMMにより医療システムに追加の負担が課せられるため、慎重に妥当性を示し、立案し、モニターすべきであり、付加価値が見込まれる場合にのみ要求すべきである。医薬品の使用によって生ずる有害作用は最小限に止めるとともにベネフィットは最大限得られること、また不必要で効果のない対策は避けることが、患者、医療従事者、製薬業界、および規制機関の利益にかなっている。

2012年7月に発効した欧州の新たなファーマコビジランス法には、医薬品のライフサイクル全体

^C adverse drug reaction

^D Risk Management Plan

にわたる能動的でリスクに見合ったファーマコビジランスがしっかりと組み込まれており、規制機関および製造販売承認取得者(MAH)^EはRMMのアウトカムをモニターするよう義務付けられた⁴⁻⁶。RMMのアウトカムは医薬品のベネフィット/リスク・バランスに影響を及ぼし得るため、aRMMを評価することは医薬品のベネフィット/リスク・バランスを継続して評価する上で不可欠である。aRMMが日常診療における医薬品のベネフィット/リスク・プロファイルの改善に役立つか否か評価するには、診療の場で実際に実施されたaRMMの評価が必要である。実際に実施されたaRMMの評価は、患者および医療従事者の臨床知識にaRMMがもたらした効果の評価、医療従事者や患者の行動の望ましい変化に関する評価など、さまざまな要素からなる。

aRMMを早い段階で調整できるよう、aRMMの実施と有効性について、迅速な評価と適切なタイミングでのフィードバックが必要である。前向きデータ収集(調査などによる)は長期間を要するため、aRMMの評価を不必要に遅延させる可能性がある。既存の電子的医療データベース(EHD)では医薬品と有害事象との関連の迅速な調査が可能であるため^{7,8}、aRMMの実施と有効性の調査にEHDのリソースが利用できるかどうかの検討には意義がある。しかし、現時点で、aRMMをどうすれば評価できるか、またaRMMの有効性の評価に利用できるデータソースについては限られた知見しかない^{9,10}。

したがって、本研究の目的は、EUで承認された医薬品のaRMMについて、既存のEHDでaRMMの有効性を解析できるか否かに特に重点を置いて、分類することとした。

文献 (抜粋)

- 1) European Medicine Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems. 2012 [cited 2012 15 August]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf.
- 2) Zomerdijk IM, Sayed-Tabatabaei FA, Trifiro G, Blackburn SC, Sturkenboom MC, Straus SM. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU: a descriptive study. *Drug Saf* 2012; 35(4): 299–314. Epub 2012/02/22.
- 3) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: pharmacovigilance planning (E2E). 2004; Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>.
- 4) European Commission. Directive 2010/84/EU of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. [online] [cited 2011 30 May]; Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>.
- 5) European Commission. Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the

^E marketing authorisation holder

European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. September 2008 [online] [cited 2010 24 May]; Available from:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf

- 6) Waller P. Getting to grips with the new European Union pharmacovigilance legislation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(5): 544–9.
- 7) European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. What is ENCePP. [cited 2012 1 May]; Available from: <http://www.encepp.eu/structure/index.shtml>.
- 8) Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(4): 323–37. Epub 2005/05/03.
- 9) Prieto L, Spooner A, Hidalgo-Simon A, Rubino A, Kurz X, Arlett P. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 21(8): 896–9.
- 10) US Food and Drug Agency. Draft Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications. 2009 [cited 2012 12 May]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>.

APPENDIX I 調査した活性成分と追加のリスク最小化策に含まれる主要要素の数

活性成分	主要要素の数	活性成分	主要要素の数
5-aminolevulinic acid hydrochloride	15	lasofoxifene	7
abatacept	1	leflunomide	6
adalimumab	5	lenalidomide	52
agomelatine	7	mecasermin	16
alemtuzumab	7	methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	6
ambrisentan	47	micalofungin	9
anidulafungin	7	morococog alfa	16
besilesomab	1	natalizumab	13
bosentan	23	nilotinib	11
caffeine	12	nonacog alfa	10
canakinumab	10	olanzapine	15
capsaicin	6	pandemic influenza vaccine (Focetria®)	5
certolizumab pegol	5	pandemic influenza vaccine (H1N1) (Humenza®)	5
characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins.(ChondroCelect®)	11	pandemic influenza vaccine (H5N1) (Celvapan®)	5
collagenase clostridium histolyticum	7	pandemic influenza vaccine (H5N1) (Pandemrix®)	5
conestat alfa	21	pegaptanib	13
deferasirox	18	pirfenidone	8
degarelix	4	pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)	2
dexamethasone	10	porfimer	27
dronedarone	12	prasugrel	5
eculizumab	4	ranibizumab	10
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil	1	ranolazine	14
eltrombopag	27	retigabine	4
epoetin alpha	5	rilonacept	11
eptacog alfa (activated)	9	roflumilast	17
eptotermin alfa	10	romiplostim	12
fentanyl (buccal tablets)	17	sevelamer	3
fentanyl (nasal spray)	19	sildenafil	3
fingolimod	17	silodosin	5
gadoversetamide	3	thalidomide	68
golimumab	5	tocilizumab	13
hydroxycarbamide	14	ustekinumab	9
indacaterol	3	vernakalant	15
infliximab	6	zoledronic acid	12