

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通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、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、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、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、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、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、評価対象となるデータソースは多様であり、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、2014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、2014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、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

CIRS 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。

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、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、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。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、調査結果報告書に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、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、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、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

CIRS 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)らなどの製薬業界のメンバーである。講演・質疑応答と、テーマ別に分かれて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?url=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、2014 年夏に CRT をリバイス、審査員のトレーニングを 2014 年秋冬に実施、New Molecular Entity New Drug Application 及び Original Biologics License Applications において 2014 年冬～2015 年に開始、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、不確実性へのアプローチを前向きに検討する、不確実性の取り扱いは、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、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 カ年に、

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、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、

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、CIRS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、シンガポール・カナダ・スイスでパイロットを行った結果、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、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。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、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、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、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。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。

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、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、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、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、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、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られるが、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、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 CIRS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、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、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、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/HughesetalRecommendationsforthemethodologyandvisualisationtechniquestobeusedintheassessment.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、ブルーレーターが発出された医薬品として、7つの品目(シダグリブ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の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。

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、副作用の発現頻度や重篤度、発現時期の評価、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。

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

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

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 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

立てて情報が整理された結果が示されるため、ベネフィットリスク評価の規制判断に至るまでの道筋が明確になると考えられた。

また、表形式にしたフレームワークに、情報を記載する手法を取ることによって、情報が追加された際に記載内容を更新していくことが容易であり、ベネフィットリスク評価の見直しが簡便になることが期待された。製造販売後に蓄積するデータは、絶えず動的であるため、シンプルな表形式は（文章のみでベネフィットリスク評価を行う方法と比較して、）適しているものと考えられた。特に、今回検討材料として用いた7品目のように、製造販売後に検討する情報が多い又は複雑である場合には、有用性が高いものと考えられた。

D．考察

（１）ベネフィットリスク評価のフレームワークについて

これまで三年間にわたり、海外、国内のベネフィットリスク評価について調査を行った。

欧米を中心に、規制当局、製薬企業、アカデミアによって、複数の「フレームワーク」が提示されていた。今までに提示されている主なフレームワーク（BRAT, CIRS, EMA, FDA等）間に、細かい差異はあるものの、根本的な考え方は類似していた。

これまでも、ベネフィットリスク評価自体は、少なくとも承認審査段階には日本及び欧米で実施されてきており、ベネフィットリスク評価自体は新しいものではない。一方、近年議論が行われてきた「フレームワーク」とは、ベネフィットリスクバランスを評価する道筋であり、ベネフィットリスクバランスの向上を得るためのツールであると考えられる。フレームワークと呼ばれる、ベネフィットリスク評価の道筋を議論することで、評価の視点についてコンセンサスを作っていくという過程こそが本質的に重要であると考えられた。

海外では、承認審査段階のフレームワークの議論は既に進んでおり、EMA、FDAのいずれにおいても、フレームワークを用いた実装段階に入ってきている。更には、次の検討のスコップとして、患者視点の導入方法や、製造販売後のベネフィットリスク評価手法の議論になってきている。

国内においては、既に述べたとおり、「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」が公表されている。当該留意事項は、承認審査段階のフレームワークに該当するものであって、2008年の段階で公表されている。しかし、ベネフィットリスク評価は、規制上の判断の根幹をなすものであり、現時点の開発・審査状況や、現在世界的にフレームワークの議論が行われている状況を踏まえ、バージョンアップの必要性について議論する余地はあるだろう。なお、ICHのトピックとしてCTDにおけるベネフィット・リスク情報の標準化について2014年より検討が開始されており、今後の動向に注目する必要がある。

一方、製造販売後のベネフィットリスク評価は、日本においては既に再審査や、製造販売後の安全対策業務の中で実施されてきたものの、「留意事項」に該当するものは公表されていない。製造販売後のベネフィットリスク評価の道筋、フレームワークは、海外においてもこれからの検討段階であることから、日本でも、海外の状況を見据えつつ、かつ海外に遅れることなく、フレームワークを作っていくことが期待される。

（２）ベネフィットリスク評価に関する主な論点について

定量的手法について

これまでに記載してきたとおり、ベネフィットリスク評価の具体的な方法論として、定

性的な手法のみならず、定量的な方法論が海外において検討されてきた。国内においても、日本製薬工業協会データサイエンス部会から、定量的手法に関する資料が公表されるなど、その関心は高いといえるだろう。

当初、ベネフィットリスク評価の方法論については、定性的手法と定量的手法のいずれが適しているかといった二者択一的な議論があった印象がある。しかし、今年度の分担研究報告書記載時点において、既に、この議論は本質的ではないとされ、また、ベネフィットリスク評価を行う場合の大多数においては定性的なシンプルな評価で十分とされ、定性的なフレームワークが基本となる方向に収束しているように見える。IMI-PROTECT Benefit-Risk Group の RECOMMENDATIONS REPORT においても、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旨が記載されている。（「C．研究結果（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」の項参照）。ただし、FDA においては、昨年度の分担研究報告書及び今年度の分担研究報告書「C．研究結果（1）訪問調査」の項に記載したとおり、ベネフィットリスク評価は定性的な手法を用いて、規制判断の説明をするべきとしている。

定量的手法については、重みづけの難しさに加えて、解釈の困難さという面がある。また、比較対照群がない場合のベネフィットリスク評価には運用が困難と思われることから、どのような場合にどのように定量的手法を使用することが適切であるのかが今後の論点になるだろう。現在、定量的手法については、引き続き EMA で先行して検討が進んでいるため、特に実装状況について今後も注目していく必要がある。

ベネフィットリスク評価の可視化と、コミュニケーションツールとしての活用について

ベネフィットリスク評価の結果をどのように可視化するか、また、可視化したものをどのようにコミュニケーションツールとして活用するかという論点もあった。

現在、可視化の方法は、海外においても検討段階ではあるが、EMA では effects table の実装が進んでおり、FDA では表の中にできるだけ簡潔に結果を記載する方法の実装が進んでいる。

一方、国内では、現在は承認前及び製造販売後のいずれにおいても、ベネフィットリスク評価の結果を示すにあたり、特定の図表等は用いられておらず、報告書として文章で示す形式となっている。ただし、審査報告書においては、フォーマットや記載量が、日本と欧州、米国とで異なるため、単純に比較はできない。

今年度、試行的に製造販売後のフレームワーク案を作成し、表形式にしたフレームワークに情報を記載する手法を試行した結果、「C．研究結果（3）国内での製造販売後のフレームワーク案の作成」で記載したとおり、情報が追加された際に記載内容を更新していくことが容易であり、ベネフィットリスク評価の見直しが簡便になることが期待された。

更に、製造販売後に蓄積するデータは動的で、常に変化しているため、シンプルな表形式は（文章のみでベネフィットリスク評価結果を説明する方法と比較して、）、当該医薬品に付随する情報がわかりやすく整理されることは有用と考えられた。まずは、製造販売後に、RMP に沿ってベネフィットリスク評価を行う際に、試行することが期待される。

ただし、どのような可視化がわかりやすいか、可視化したものを適切なコミュニケーションツールとして活用できるかについては、

コミュニケーションを取る相手（例：規制当局内、規制当局間、規制当局と企業、規制当局または企業と患者等）によって変わることが想定される。コミュニケーションツールとしての活用は、世界的にこれからの検討段階にあるため、国内でも検討、試行錯誤を重ねていくことが期待される。

製造販売後におけるベネフィット、リスクの情報収集について

ベネフィットリスク評価のフレームワークや、評価手法、可視化とは別の論点として、そもそも、如何にして製造販売後にベネフィット、リスクの情報を収集し、評価することが適切かという論点もあった。

国内では、2013年4月より開始されたRMPにおいて、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が示され、それぞれについて、どのような活動を行うかも記載されることとなった。今後、RMPが形骸化しないためには、検討事項に則した適切な活動を計画、実施する必要がある。製造販売後においては、例えば疫学的なアプローチ等、承認前とは異なる手法も含めた検討を行うなど、様々な手法を用いることを視野に入れて、改善を進めていくことが期待される。

ベネフィットリスク評価の実施者と、実施時期等について

ベネフィットリスク評価を実装するにあたり、具体的な課題として、

- ・誰がベネフィットリスク評価を行うのか
- ・ベネフィットリスク評価の結果を誰が用いるのか

という論点がある。例えば、EMAでは、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がなされるなど、医薬品の承認・製造販売後の安全対策といった観点のみではない。

本論点においては、国によって状況が異なるものと考えられた。国内においては、まずは、RMPに沿って、規制当局、企業がそれぞれ自らベネフィットリスク評価を実施していくことが必要だろう。

E．結論

これまでの検討の結果、製造販売後のベネフィットリスク評価において、国内では、まずは定性的なフレームワーク案を作成することによって、ベネフィットリスク評価の視点・検討項目を明確化し、質の高いベネフィットリスク評価をRMPに沿って実施していくことを目指す必要がある。

今年度、班研究では、案としてフレームワークを作成し、その結果を表形式にする方式を提示した。しかし、今回提示したフレームワークは、あくまで、製造販売後のベネフィットリスク評価方法の一例に過ぎない。

国内では、現時点においてベネフィットリスク評価におけるフレームワークという概念自体が十分浸透しているとはいえ、今後、本班研究で調査した国内外の状況等を踏まえ、規制当局内、企業内での検討を重ね、試行を行うプロセスが必要と考える。

また、将来的に、フレームワークを活用してベネフィットリスク評価を行う上では、評価にあたっての留意事項を示すもの、或いは、フレームワークの構成要素に関する記載要綱等が作成されることが期待される。

承認審査段階においては、既存のフレームワークが存在するが（「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」）、ベネフィットリスク評価は、規制上の判断の根幹をなすものであり、現時点の開発・審査状況や、現在世界的にフレームワークの議論が行われている状況を踏まえての議論を行う余地はあるだろう。

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、患者視点の活用方法等について、注目する必要がある。

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) 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

B/R Framework (年 月 日時点)

販売名 (一般名):

効能・効果:

用法・用量:

有効性			安全性				使用患者の特性	治療選択肢	利便性及び特記すべき事項	不足情報
ベネフィット	データの種類	ベネフィットに関する特記すべき特徴	リスク	データの種類	リスク最小化	リスクに関する特記すべき特徴				
ベネフィットリスク総合評価										

・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（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