

欧米の追加の安全性監視を実施する安全性検討事項の考え方について 製薬業界資料

検討会構成員 柏谷祐司
日本製薬工業協会薬事委員会委員長

◆本資料の作成背景

● 2024年1月の検討会で頂いたご意見への対応

1. 欧米における追加の安全性監視計画の考え方を調査

- 検討課題が欧米では明確（heatmapの赤、青）、日本は主として全般的な情報収集（緑）
- 欧米が検討課題をどのようにつくっているか、リサーチクエスチョンをつくっているかというところを検討すれば、日本でも参考になる

2. 日本の市販後安全性監視とドラッグラグ・ドラッグロスとの関係

- ドラッグラグ・ロスの原因は様々な要因に基づいており、結果的に製薬企業の判断として日本への開発をしないという選択肢が取られる場合がある
- 日本の独自性を貫いている通知・判断が多いというのが日本の現状
 - 申請者が定型的に使用成績調査を提案している状況もある
- MRCT参画前の日本人症例の件と同様に、市販後調査の在り方を検討することは、欧米と足並みをそろえることで、より開発を推進しやすい環境をつくっていくという意味で、ドラッグラグ・ロスの課題に関連

使用成績調査の制度的な背景・果たしてきた役割

- 追加の安全性監視活動としての使用成績調査（現状）
- 日本では、追加の安全性監視活動を行う**安全性検討事項が欧米に比べて多い**
- 欧米は検討課題が明確になっているのに対し、日本は**情報収集が主体**となっている

※EUでの2019年の新規承認品目（後発品をバイオンシラー除く）で米国及び日本でも承認されている品目から、主な製造販売後調査・試験の内容を記載しカテゴリ毎に分類した。

調査内容

◆ 欧米における追加の安全性監視計画の考え方を調査

1. ガイダンスに基づく整理

- 日米欧：医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH E2E, E2F）ガイドライン
- 欧州：GVPガイドンスModule V- Risk management systems (Rev 2)
- 米国：Guidance for industry: Postmarketing Studies and Clinical Trials

2. 事例に基づく整理

- ブロルシズマブのRMPの日本と欧州の比較 ー 欧州・米国で追加の安全性監視なし

◆ 欧米における追加の安全性監視計画の考え方を調査

	欧州	米国
重要なリスクの定義 (日米欧共通) 薬食審査発1228第1号 ICH E2F 用語集	日米欧 医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) で合意された定義 ・「特定されたリスク又は潜在的なリスクのうち、当該製品の リスクーベネフィットバランス又は公衆衛生に影響を及ぼす おそれがあるリスク」	
重要なリスクの特定	「リスクーベネフィットバランスへの影響」と「公衆衛生への影響」を評価し、影響の大きいリスクを特定する GVP Module V- Risk management systems (Rev 2)	該当なし
追加の安全性監視を実施するリスクの特定	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既存の情報でリスク最小化の判断ができず、リスク最小化に繋がる明らかにすべき課題がある場合に追加の安全性監視活動を実施する ・ リスクベネフィットバランスへの影響や公衆衛生への影響が小さく、既存の情報でリスク最小化が実施可能である場合は通常の安全性監視で十分という判断をする (プロルシズマブの事例より)	<ul style="list-style-type: none"> ・ PMR(Post Marketing Requirement) /PMCは重篤なリスクを対象に要求する Guidance for Industry (fda.gov) Postmarketing Studies and Clinical Trials

◆ 事例に基づく整理：RMPの日本と欧州の比較 — 欧州・米国で追加の安全性監視なし

日本

欧州

ブロルシズマブ（ベオビュ）：重要なリスクの設定根拠

RTH258-C001試験（C001試験）及び RTH258-C002試験（C002試験）の併合解析（長期投与）では、網膜色素上皮裂孔の発現頻度は、本剤6mg群で2.7%（20/730例）、コントロール群で1.1%（8/729例）であった。網膜色素上皮裂孔は適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれがあるため重要な特定されたリスクに設定

I:網膜色素上皮裂孔

リスク最小化に繋がる安全性監視活動はなく、これは重要な特定されたリスクと考えられない。通常の安全性監視で十分と考える。

ブロルシズマブ（ベオビュ）：追加の安全性監視の要/不要の根拠

コントロール群と比べ本剤に多く観察され、発現した眼の有害事象の中で両群間の発現頻度の違いが最も顕著であった。特にC001試験ではその違いがより顕著であった。C001試験では、日本人被験者に多く発現していた【日本人被験者：11.7%（7/60例）、日本人以外の被験者：4.7%（14/300例）】。しかし、日本人で発現した眼内炎症の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの被験者は、本薬の休業、又は併用療法により回復し、本薬の投与継続が可能であった。一般に眼内炎症は重症化すると失明に至る可能性があり、製造販売後の情報収集にて本リスクの特徴をより明らかにする必要があると考え重要な特定されたリスクに設定。製造販売後における眼内炎症の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため、追加の安全性監視活動として特定使用成績調査を実施。

I:眼内炎症

大部分のケースが軽度から中等度であり、大部分が適切な標準治療で後遺症もなく回復した。そのため、ベネフィットリスクバランスへの影響は低いと考えられた。公衆衛生への影響はなかった。

C001試験及びC002試験の併合解析（長期投与）では、眼内炎の発現頻度は、本剤6mg群で0.7%（5/730例）、コントロール群で0.1%（1/729例）であった。眼内炎は重症化すると視力障害につながるおそれがあるため重要な特定されたリスクに設定。製造販売後における眼内炎の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため、追加の安全性監視活動として特定使用成績調査を実施。

I:眼内炎

眼内炎の発現率は低かった。リスク最小化活動を考慮するとベネフィットリスクバランスへの影響は低いと考えられた。公衆衛生への影響は低いと考えられた。この事象は一般に適切な治療で管理可能である。

欧州では

- 既知の情報でリスク最小化が可能か否かという観点で判断している
- リスクベネフィットバランスへの影響や公衆衛生への影響が低く、管理可能な事象に対しては追加の安全性監視活動を課していない

業界の整理（1月の検討会資料1より）

使用成績調査の制度的な背景・果たしてきた役割

- 通常の安全性監視活動の強化としての使用成績調査（現状）
- 副作用報告制度は、企業報告義務化や市販直後調査制度（2001年）等の制度強化を含め、その副作用報告数推移からも、確実に定着している状況と考えます。そのため、**自発報告を補完する目的での使用成績調査の必要性は少なくなっている。**
- また、医師の働き方改革の制度導入、技術革新等に鑑み、より適切な、より充実した市販後の情報収集及び評価を考えた場合に、通常の安全性監視・使用成績調査のあり方は継続的に見直す必要がある。
- 結果として、効果的なPV/PMS環境を日本に構築することがドラッグラグ・ロス問題にも貢献するものとする。



水準	長時間労働が必要な理由	年の上限時間
A水準	（臨時的に長時間労働が必要な場合の原則的な水準）	960時間
連携B水準	地域医療の確保のため、派遣先の労働時間を適算すると長時間労働となるため	1,860時間（各院では960時間）
B水準	地域医療の確保のため	1,860時間
C-1水準	臨床研修・専攻医の研修のため	1,860時間
C-2水準	高度な技能の修得のため	1,860時間

全ての勤務医に対して、**原則的に適用される A水準**

時間外・休日労働時間の上限：**年間 960 時間**

年間960時間は上限であり、その労働時間を義務化するものではありません。4/15

※複数の医療機関で勤務する場合は、労働時間を適算して計算する必要があります。
※毎月100時間未満の上限もあります（面接指導の実施による例外あり）。

医薬品の曝露から短期間で発現する事象と長期観察での評価が必要となる事象

承認

通常の安全性監視

自発報告、文献/学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び分析に基づく安全対策の検討及び実行

市販直後調査（6か月）

最初の2カ月は概ね2週間に1回、その後は1カ月以内に1回の頻度で製造販売業者から医療機関へ説明及び協力依頼を実施

短期間で発現する安全性検討事項は市販直後調査と通常の安全性監視で収集可能

事象例

- ・ アナフィラキシーショック
- ・ 重度の下痢
- ・ 骨髄抑制
- ・ 血液障害
- ・ 感染症
- ・ 肝障害、腎障害
- ・ 心筋炎
- ・ 間質性肺炎
- ・ 筋炎・横紋筋融解症
- ・ 内分泌障害
- ・ 等

医薬品曝露から短期間で発現するため医薬品との因果がわかりやすい

医薬品との因果評価に長期間の観察が必要な事象は通常と直後調査では評価が難しい

事象例

- ・ 心不全等の心血管イベント
- ・ 悪性腫瘍
- ・ 死亡

- ・ 追加の安全性監視の対象となる事象の候補になる
- ・ 評価に時間がかかるため**国際的に**評価することが必要

承認

通常の安全性監視

自発報告、文献/学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び分析に基づく安全対策の検討及び実行

市販直後調査（6か月）

最初の2カ月は概ね2週間に1回、その後は1カ月以内に1回の頻度で製造販売業者から医療機関へ説明及び協力依頼を実施

追加の安全性監視

通常の安全性監視や市販直後調査で対処が難しい、長期間の観察を通じてはじめて評価できるベネフィットリスクバランスに影響する重要なリスクに対して、適切な活動を選択し実施

1月の検討会で頂いた宿題はこの部分を欧米はどう考えているのかという調査

業界の整理（欧米の追加の安全性監視の調査より）

重要なリスクの特定

「リスクーベネフィットバランスへの影響」と「公衆衛生への影響」を評価し、該当するものを評価結果とともにRMPに規定するのはどうか

例) ブロルシズマブ（ベオビュ）の欧州のRMPの眼内炎症のリスクプロファイルの記載

Impact on the benefit-risk balance of the product	Most intraocular inflammation cases were mild to moderate and most resolved with appropriate standard of care treatment and with no sequelae. Therefore, the impact on the benefit-risk balance of the product is considered to be low.
Public health impact	There is no public health impact.

追加の安全性監視の実施要否

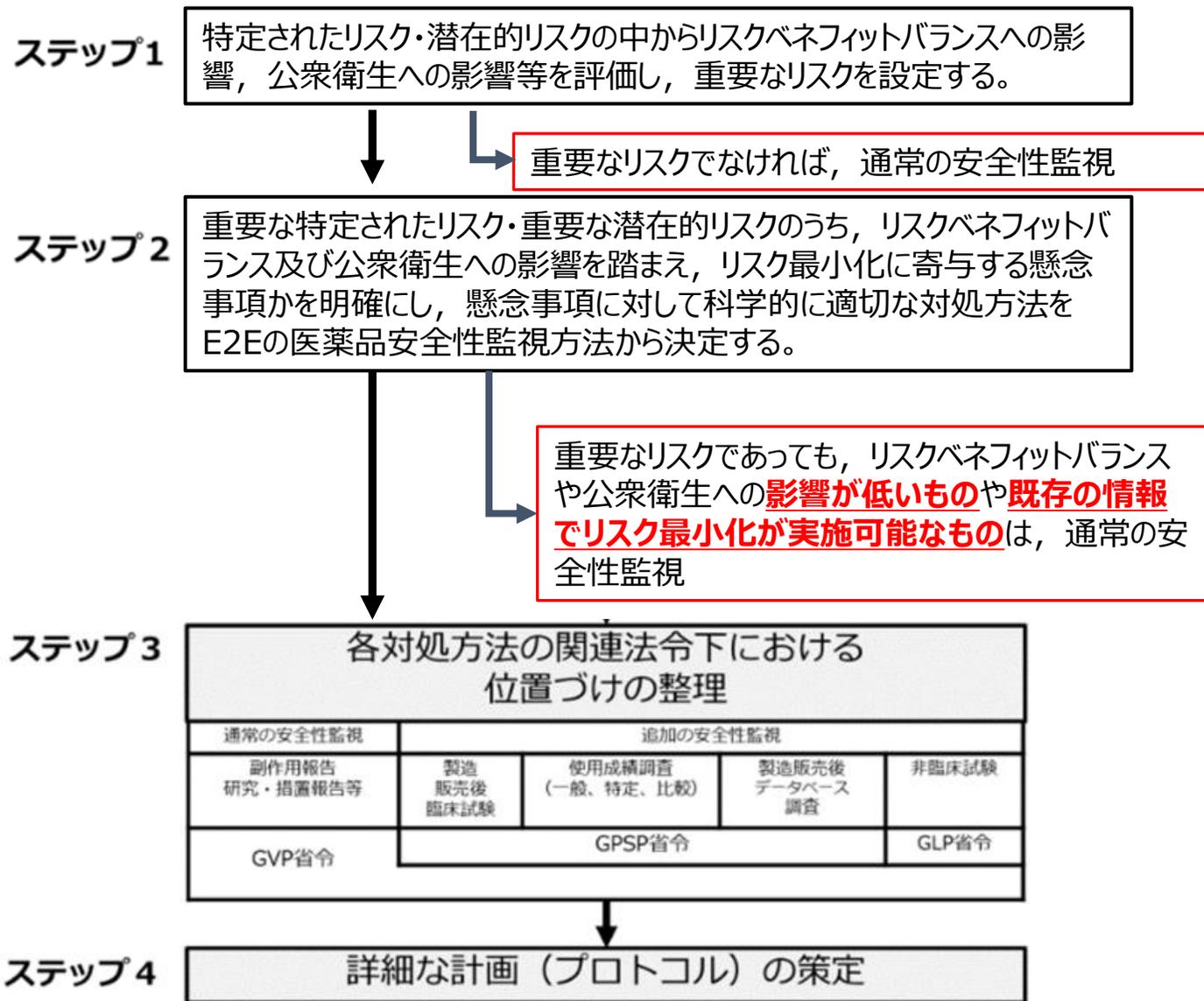
- 既存の情報で**リスク最小化が実施可能である**場合は、通常の安全性監視で対応可能と判断するのはどうか
- 既存の情報で**リスク最小化の判断ができず、リスク最小化に繋がる明らかにすべき課題があり、その課題解決のために科学的な情報が必要な**場合に、追加の安全性監視活動の実施を検討するのはどうか



業界提案

現行の「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」の通知を改訂

◆ 日本の追加の安全性監視に対する業界の通知改訂案



- ステップ1では「重要なリスク」かどうかの判断を行う
- ステップ2では「重要なリスク」の中から、リスクベネフィットバランスや公衆衛生への影響、さらに、リスク最小化に寄与する懸念事項か否か（既存の情報でリスク最小化を行えるか否か）を検討し、追加の安全性監視活動が必要かを判断する
- ステップ3, 4は変更しない

このような改訂をすることで、欧米と同様の考え方で日本の追加の安全性監視が行われていることの理解が進み、ドラッグロス・ラグの課題の一助となる