

「医薬品リスク管理計画ガイダンス(案)」に関する意見募集について

頁	行	項目	意見	理由
全体			本ガイダンス案及び後日追加された参考としての様式案は骨子だけが示されたものと理解する。今後より詳細な項目の提示が必要と考える。さらにはこれらを用いて承認審査の段階(あるいは市販後の段階)において、いつ、どのように、誰と議論されるのか、どこまで公開するのかについても RMP 正式導入の際までに全ての関係者間で十分議論を尽くし、合意形成まで行っていることが必要であり、そのためにも今後の RMP の実装の方法についても広く関係者の意見を聴取されることを望む。	本 RMP ガイダンス案がパブリックコメントを募集したとおり、RMP は行政、企業だけの議論で成立するものではありません。ガイダンス案、様式案だけでなく、実施の手順についても全ての関係者の合意形成が必要と考えます。
全体			現在利用の検討が進んでいる医療情報データベースや、単体のクレーンデータベースは他のデータソースとのレコードリンケージがほとんどできないという限界を有するが、今後、企業が実施する製造販売後調査にこれらのデータベースを利用する条件を整えることが望ましい。また、企業のみによる安全性研究の実施にはおのずから限界があり、データベース研究と一次データを収集する研究に共通する事柄として、特に新たなクラスの薬剤が相次いで市販されるような状況の場合には、今後はアカデミアとの協働が可能となるようなルール作りが望ましい。さらに、アカデミア・行政主導による安全性研究も重要な研究として位置づけられるべきである。このような単独企業による製造販売後調査の枠組みを超えた調査を実施する上で、企業から拠出される研究資金を用いる場合であっても、研究の科学性と独立性を保つために必要な原則を明確にし、さらに、個別の研究でその原則が満たされているかを審査・公表するなど透明性を確保した上で研究資金が行政関与の元で利用可能となる体制を作ることが喫緊の課題であろう。	本ガイダンス案の範疇外ですが、企業による安全性監視計画だけでは安全性は評価できません。欧米では企業よりもむしろ規制側、アカデミアによる安全性監視が盛んにおこなわれている事実は重要であり、そのためには研究資金の確保の方法を行政自らで考案していただきたい。

2	43	2.安全性検討事項とその特定	<p>「ICH E2Eガイドラインを参照すること」とある。ICH E2Eには以下の項目が示されており、このたび参考として示された「医薬品リスク管理計画書(案)」にもこのような具体的な項目を設けるべきである。</p> <p>2.1 安全性検討事項の要素。</p> <p>2.1.1 非臨床</p> <p>2.1.2臨床</p> <p>a. ヒトにおける安全性データベースの限界</p> <p>b. 承認前の段階で検討されなかった集団</p> <p>c. 有害事象(AE)／副作用(ADR) 更なる評価を必要とする特定されたリスク 更なる評価を必要とする潜在的リスク</p> <p>d. 特定された相互作用及び潜在的な相互作用(食物－薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む)</p> <p>e. 疫学的特徴</p> <p>f. 薬効群共通の作用</p> <p>2.2 要約</p>	<p>これまで日本で医薬品の RMP の作成の経験がほとんどない状況では、標準的な記載項目を示しておくことは不可欠です。ICH E2E ガイドラインに記載してある項目は「医薬品リスク管理計画書」に必ず明記しておくべきです。</p>
2	70	2.安全性検討事項とその特定	<p>ここに以下の文章を挿入すること。「(4) 製造販売業者は、安全性検討事項に反映することとして、安全性監視計画を作成する上で重要な要素を明確にするべきであり、最低限、安全性検討事項に挙げられた副作用の予測される背景発現率の記載をすること。」</p>	<p>上記の ICH E2E の項目に従えば背景発現率についても記載されるはずですが、最低限記載すべきことを求めます。</p>
4	128	4.安全性監視計画	<p>RMP の中でも特に安全性監視の議論を行う際には、企業・行政の双方が薬剤疫学的知識を有していることを前提として初めて成立する議論であることを認識すべきで、さらに企業の安全性監視計画の提言の妥当性の判断を、科学的に行政が行えるかがポイントとなる。</p> <p>このような観点から、なかでも比較群の必要性や研究方法についての議論は、公平性、科学性を担保する上で、第三者専門家も交えた議論を行う場を新たに設けることを提案する。</p>	<p>本来であれば安全性監視計画の項に関する意見ですが、今後の RMP をどのように運用していくかについての構想が不明です。従来の承認審査の議論の範疇では公平性、科学性を担保できないと考え、薬害肝炎検証会の班研究でも提案されている第三者専門家を交えた議論のプロセスを提案します。</p>

4	133	4.2.追加の医薬品安全性監視計画の検討と要約	<p>日本でも比較群を有した安全性研究は複数例過去にあったことから実施可能である。米国でのレジストリーに類似した日本の全例調査や使用成績調査の実施の枠組みを活かすことも1つの方法であろう。比較群を設定した研究はこれまでの経験から、日本の医療施設においても十分可能であるが、一部施設では理解不足のために拒否される可能性も考えられる。しかし、本ガイダンス案に挿入されている表の項目にもあるように研究の目的 (Research Question) を明確にし、比較群なしには目的が達成しえない理由を明示することにより、受け入れられるものと信じる。さらに今後はRMPガイダンス実施に伴うQ&Aなどに比較研究にどのような条件下で比較群が必須であるかに関する見解を記すことなども医療側に協力していただける助けになるので、このような趣旨を別途ガイダンス補足資料に盛り込んでいただきたい。</p>	<p>比較群を有した研究が医療現場で抵抗なく受け入れてもらえるためのRMPガイダンス補足資料作成に関する提案です。</p>
4	136	4.2 追加の医薬品安全性監視計画の検討と要約	<p>145-147行目の文章を一部修正して136行目の後に移動するとともに比較群に関する基本的な考え方を以下の文章として示すことを提案する。</p> <p>「なかでも、安全性検討事項として明らかにされた「重要な特定されたリスク」または「重要な潜在的リスク」または「重要な不足情報」が、当該医薬品の適応となる患者集団において、原疾患やその原疾患に多くみられる合併症の自然経過でも発現し、当該医薬品による副作用と区別が難しい(背景発現率が高い)有害事象に関連する場合などには、比較群を設定した安全性監視活動が必須と判断されることがある。たとえば、心血管イベント、発がん、死亡のように薬が使用されなくても起こりうる有害事象の発生のリスクが医薬品によって高まることが懸念されるが、この懸念が正しいか否か自体が不明の場合である。また、既知の副作用であっても、他の同系統の医薬品との比較が治療上のベネフィット・リスクの判断に大きく影響することが予測される場合には比較が有用と判断される場合がありうるが、もっぱら競合他剤との競争のために比較研究を実施しようとする場合は、通常適切とは判断されない。」</p>	<p>145-147 行目の文章は、製造販売後の状況による追加措置が必要であるだけでなく、通常比較が必要な場合に関する記述であることを明確にすべきです。また比較群を設定した調査は適切に行うべきで、その原則が必要です。</p>

5	140	4.2 追加の医薬品安全性監視計画の検討と要約	安全性検討事項に対する追加の監視計画(記載例)の表自身は、全体の安全性監視計画を示す意味と理解するが、「追加の措置が必要な理由(例)」の列は不要である。その理由はL165における「安全性の課題に関する実施計画の詳細」の表の「実施計画案の目的」で記載されるはず。	この表は安全性検討事項の一覧と、対応する安全性監視計画を示すことにより、全体の安全性監視計画を示す表にすべきでしょう。
5	165	「安全性の課題に関する実施計画の詳細」の表	「安全性の課題に関する実施計画の詳細」の表に注釈印をつけ、その欄外の注釈文として、以下のとおり挿入することを提案する。「全例調査を選択するに当たっては、調査が目的であるのか、リスク最小化が目的であるのかを明確にしておくこと。すなわち「安全性の課題」、「実施計画案の目的」(調査であるのか、リスク最小化の目的で行うのか)、「実施計画案の理論的根拠」(全例であることの根拠)を詳細に記載すること。」	日本では、全例調査が最良の市販後の調査であるとの風潮が感じられます。全例調査はリスク最小化の観点から有効な場合がありますが、市販後の調査としては、比較群を有しない調査の一つにすぎず、比較群が必須の場合には「最良」とはいえません。慎重にリスクを評価する必要があるからとの理由で、比較群が必要であるにもかかわらず、全例調査を画一的に指示することは、医療施設側の負担を大きく増やすばかりで科学性に欠いています。またリスク最小化策として全例調査を実施する場合にも、実施計画の目的、実施する理論的根拠を明確にしておくことが必要です。
	167	4.4 医薬品安全性監視計画の一覧／予定を含む未完了の監視活動の要約	市販後の調査結果は「再審査報告書」として、平成 21 年より公表されているが、今後は安全性監視計画のうち、特に比較群を設けた調査については、実施しやすい状況を作っておくことが重要である。また、これまでの実施計画書を公表することを提案する。 さらにこれまでに実施された住民コントロールを用いた症例対照研究やコホート内症例対照研究などを分析し、製造販売後調査として実施する上で必要となる事項を明確にし、さらに必要に応じて今後新たな「モデル調査」を試みることなどにより、現実的選択肢となりうる複数の定型的調査法の「ひな形」と手順を確立・提示することを提案する。	比較群を有した研究の経験が極めて少ないため、過去の事例やモデル調査があると企業・行政への大きな助けになります。これまでの比較群を設定した安全性監視計画の実施計画書を公表すれば、大きな参考になります。