

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 医薬品リスク管理計画制度の効果的な実施と一層の充実のための基盤研究
(英語) Research for effective and improved implementation of Risk Management
Plan system for pharmaceuticals

研究開発担当者 (日本語) 北里大学薬学部 臨床医学 (医薬開発学) 教授 成川衛
所属 役職 氏名： (英語) Mamoru Narukawa, Professor, Department of Clinical Medicine
(Pharmaceutical Medicine), Kitasato University School of Pharmacy

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) リスク最小化活動の最適化と効果の評価
開発課題名： (英語) Optimization of Risk Minimization Activities and evaluation of their
effectiveness

研究開発分担者 (日本語) 日本製薬団体連合会 前田 玲
所属 役職 氏名： (英語) Rei Maeda, Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Association of
Japan

分担研究 (日本語) 医療機関におけるRMP の利活用
開発課題名： (英語) Utilization of RMP at medical institutions

研究開発分担者 (日本語) 虎の門病院 薬剤部長 林昌洋
所属 役職 氏名： (英語) Masahiro Hayashi, Director of Pharmacy, Toranomon Hospital

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

新たに登場する医薬品を有効かつ安全に使用していく上で、市販後のリスク管理の重要性は格段に高まっている。本研究では、我が国で医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan (RMP)）の制度が実質的に稼働し始めた現段階において、この制度をより効果的に運用し、医薬品の市販後安全対策を一層充実させるための検討課題を明らかにするとともに、今後の具体的な行動指針を示すガイダンス（留意事項）文書を作成することを目的とする。

RMP 改訂のための手順及び考え方、市販後における医薬品のベネフィット・リスクの評価、リスク最小化活動の最適化と効果の評価、医療機関における RMP の利活用を主な課題とし、本年度は以下に示す研究を行った。

（1）RMP 改訂のための手順及び考え方、市販後における医薬品のベネフィット・リスクの評価

公表情報を基に過去 1 年半余にわたる個別医薬品の RMP 改訂の状況を整理分析するとともに、新薬として承認された品目に係る市販直後調査の実施有無について実態把握を行った。また、欧州における近年の承認医薬品に係る安全性検討事項（SC）及び追加の安全性監視活動（PV）の内容を調査し特徴づけを行うとともに、最近の日欧の共通承認品目で SC 及び PV の内容を比較検討した。この他、米国及び欧州の審査レポートにおけるベネフィット・リスクバランス（B/R）評価の記載内容、欧州における医薬品販売承認の更新状況を調査し、市販後における医薬品の B/R 評価のあり方を検討するための基礎資料を得た。

（2）リスク最小化活動の最適化と効果の評価

リスク最小化活動の最適化と効果の評価に関する欧州及び米国における新たな文書及び活動情報を収集・解釈し、次年度取りまとめる予定の「リスク最小活動の最適化と有効性の評価に関する考慮事項」への反映の必要性と方法について検討した。また、考慮事項を実装する際の実施可能性等の留意事項を検討するため、リスク最小化活動の評価に関するインターネットを用いた患者 pilot survey を実施した。

（3）医療機関における RMP の利活用

循環器疾患治療薬、がん分子標的治療薬、糖尿病治療薬、精神神経系治療薬の 4 群から調査対象医薬品を選定し、これらについて RMP における追加のリスク最小化活動として作成された患者向け資料（RMP Guide for Patients）の作成状況及び RMP Guide for Patients に記載された情報の構造解析を行った。これらに基づき、薬剤師・医師等が行う患者指導・教育に RMP Guide for Patients を用いた際の効果の予測と問題点の抽出を行った。

以上の研究結果を踏まえ、今後、市販後における医薬品のベネフィットとリスクのバランスの評価、リスク最小化活動の最適化と効果の評価、医療機関における RMP の利活用のあり方について具体的な提案をまとめる。そして、RMP 改訂のための手順及び考え方を含む、我が国における RMP 制度をより効果的に運用し、医薬品の市販後安全対策を一層充実させるための具体的な方策について検討を行うこととする。

The importance of post-marketing risk management of newly approved drugs, for utilizing the drugs safely and effectively, has been increasing significantly. Now the Risk Management Plan (RMP) system has been practically implemented in Japan, and this research project aims to clarify the issues necessary to implement the RMP system more effectively for improved post-marketing safety measures and, as a result, to present a point to consider document which describes our future principles.

(1) Procedure for and attitude to the revision of RMP,

Evaluation of benefit-risk balance of drugs in post-marketing

The situation of RMP revision for individual products over the past one and a half year was examined based on the publicly available information, and also the recent conduct of Early Post-marketing Phase Vigilance (EPPV) was checked for newly approved drugs. Safety concerns (SCs) and additional pharmacovigilance (PV) activities for newly approved drugs in European countries were investigated and characterized and, for the several same products, contents of SCs and PV activities were compared between Japan RMP and EU RMP. In addition, description of benefit-risk balance (B/R) evaluation in review reports by US FDA and EMA and the situation of renewals of marketing authorization in EU were investigated, and as a result, basic information for examining the evaluation of B/R of drugs in post-marketing was obtained.

(2) Optimization of Risk Minimization Activities and evaluation of their effectiveness

Newly published documents and other relevant information on optimization of risk minimization activities (RMAs) and evaluation of their effectiveness in the US and EU were collected and interpreted. Based on them, the necessity and methods to reflect them to the point to consider document, which will be prepared in the next year, was examined. Also, a web-based pilot survey addressed to patients concerning the evaluation of effectiveness of RMAs was conducted with the aim of examining issues including the feasibility of implementing the points in the document.

(3) Utilization of RMP at medical institutions

The status of preparing the information materials addressed to patients under the additional risk minimization activity, RMP Guides for patients, was investigated for drugs selected from 4 therapeutic areas (cardiovascular diseases, oncology, diabetes and psychoneurotic disorder), and structure analysis was conducted for the information described in the Guides. Then, their effect, when used in patient instruction and education by pharmacists and physicians, was predicted and also the issues to be solved were clarified.

Based on the results stated above, we will present a proposal concerning evaluation of benefit-risk balance of drugs in post-marketing, optimization of RMAs and evaluation of their effectiveness, and utilization of RMP at medical institutions. Then, we will investigate measures to implement the RMP system more effectively for improved post-marketing for post-marketing safety measures, including the procedure for and attitude to the revision of RMP.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 1件）

1. Iwasaki M, Kaneko M, Narukawa M. Characterization of the recent postmarketing safety measures in Europe focusing on additional pharmacovigilance activities. *Pharmaceutical Medicine* 2017; 31(1): 31-39.
2. 成川衛. 医薬品の市販直後調査の実施状況及び意義に関する調査研究（アンケート調査に基づく考察）. *レギュラトリーサイエンス学会誌* 2017; 7(1): 17-24.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 医薬品リスク管理計画（RMP）の認知度・利活用に関する実態調査，ポスター，飯久保尚，大野能之，甲斐絢子，笠原英城，谷藤亜希子，濱敏弘，若林進，林昌洋，第19回日本医薬品情報学会学術大会，2016/6/4-5，国内.
2. 医薬品リスク管理計画（RMP）の記載内容の分かり易さ調査，ポスター，谷藤亜希子，飯久保尚，大野能之，甲斐絢子，笠原英城，濱敏弘，若林進，林昌洋，第19回日本医薬品情報学会学術大会，2016/6/4-5，国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし