

開発・審査から市販後までの一貫した安全対策

欧米においては、医薬品の開発・審査段階から市販後までの一貫したリスクマネジメントの重要性が認識されてきているが、わが国ではまだ、リスクマネジメントは医薬品分野においてはなじみの薄い概念である。

リスクマネジメントは、開発や市販後段階で得られた「情報」を基にして、ベネフィットを担保しつつ、いかにリスクを最小化するかという一つのサイクルといえる。わが国ではリスクという言葉からは、ややもすると副作用などのネガティブな印象を受けるが、欧米で取り入れられているリスクマネジメントの概念は必ずしもネガティブなものではなく、開発段階で得られた情報を市販後のリスクの最小化とベネフィットの最大化にいかんにかしていかとの前向きな概念が込められている。

ICH 運営会議から始まった市販後安全対策の強化

医薬品のリスクマネジメントとは、①集積したデータを分析し、副作用等のリスク及び製品特性であるベネフィットを見出しそのバランスを評価する、②ベネフィットを担保しつつリスクを防止ないし最小化する手段を決めて実行する、③手段の有用性を評価し、リスク/ベネフィットバランスを再評価し、④リスクを防止ないし最小化する手段を再調整する一連の活動・仕組みという¹⁾。

1990年代、米国では市販後の安全対策は審査体制に比べると圧倒的に弱く、どうしても開発・審査段階だけの情報で新薬のリスクマネジメントを行う傾向が強かった。そのため、開発段階で大量の第Ⅲ相試験データを要求し、それが結果的に、開発期間の長期化と開発経費の高騰を招き、安い費用で大量のデータを集めやすい発展

途上国に治験が逃げ出す一因となっていた。

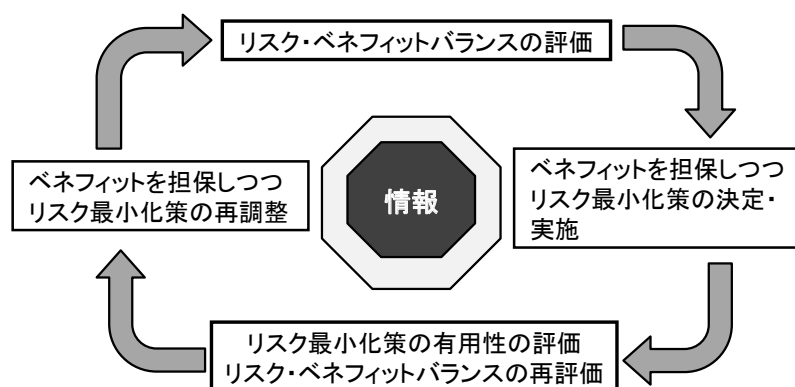
ICH の運営委員会の場においても、FDA の臨床評価の専門家が、極めてまれな副作用まで開発段階で見つけ出せるよう、新薬申請時に万から数万単位の第Ⅲ相試験データを要求する基準を ICH として定めるよう提案した。これに対してわが国は、何でも開発段階で調べようとするのではなく、米国も日本のように、開発段階から市販後段階までの一貫した安全性管理の考え方を取り入れて、市販後のセイフティーネットを強化すべきであると反論した。その結果、EU や FDA 幹部も日本の提案に賛同したため、FDA 専門家の意見は取り入れられなかった。その後 10 年余りが経過して、現在では、日本の主張した考えが国際標準となっている。

新薬市販直後の安全対策の必要性については、FDA のリスクマネジメントに関するタスクフォースが 1999 年 5 月にまとめた報告書「Managing The Risks From Medical Product Use」でも指摘されていた。

同報告書では、新薬について、医療機関を限定して販売を開始することや、専門医療機関や専門医に限定して販売すること、販売に当たっては医師が一定の教育を受けることを条件とすること等を FDA が検討するよう提言していたが、FDA は特段の措置は講じなかった。

ちなみに、わが国が 2001 年に導入した「市販直後調査制度」は、FDA のこの報告書の提言を先取りし、FDA の助言も得ながら制度設計したものである。残念ながら市販直後調査制度はしばしばその目的が誤解され、形骸化されている。主な目的は、新薬が持っている可能性のある副作用等のリスクを出来るだけ最小化するという“Risk minimization”であり、単に副作用らしき

Fig.1 医薬品の Risk Management とは



Hiroko. Marui(chugai)

ものを熊手で集め、どんどん添付文書に記載させることではない。

日米欧ともに RMP 概念を導入した規制へ

FDA が市販後の安全対策に消極的であった原因は、ICH が始まった 1990 年代初め頃は、米国で開発された新薬が日本と欧州で先に承認されるという逆ドラッグラグともいえる状態が米国議会で問題となり、FDA における新薬審査の大幅遅延対策として、ユーザーフィー制度が導入され、新薬審査部門が強化された。当時は市販後の安全対策に対しては関心が薄く、ユーザーフィーは市販後安全対策の強化について一切使用できなかった。このようなアンバランスは、Cox-2 阻害剤による副作用問題で市販後安全対策がユーザーフィーにより強化されるまで続いた。

わが国は、過去の薬害事件の教訓を前向きに活かして、再発防止のために、開発・審査から市販後の安全対策まで制度強化を繰り返した結果、1990 年代には市販後の安全対策のための制度はかなり整備されていた。一方、ICH の場においても、開発・審査から市販後までの一貫したリスクマネジメントの重要性を繰り返し指摘し、開発・審査だけではなく、市販後の課題も ICH のテー

マとして議論するよう提案し、その結果として、E2E ガイドライン（医薬品安全性監視の計画：Pharmacovigilance Planning）²⁾ が合意されたものである。

その後、欧米では安全対策が強化され、RMP（Risk Management Plan）、REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy）が導入され、開発から審査、市販後に至るまでのライフサイクルリスクマネジメントの強化が図られてきている。E2E ガイドラインは、承認申請時点で非臨床と臨床の情報を系統的に検討し、特別の懸念があれば医薬品安全性監視の計画を作成することに焦点を当てたものである。欧米の RMP、REMS に含まれているリスク最小化計画は、わが国のガイドラインには含まれていなかったが、ようやくわが国でも今年から、RMP の概念を入れたガイダンスが導入され、欧米と肩を並べることができた。

- 1) 丸井裕子：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41 (2), 107-114 (2010)。
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長：医薬品安全性監視の計画について、薬食審査発第 0916001 号、薬食安発第 0916001 号、平成 17 年 9 月 16 日。

（土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）