

ベネフィット・リスクマネジメント

ベネフィット・リスク評価におけるフレームワークの開発と動向

くすりの適正使用協議会
ベネフィット・リスクマネジメント／リスクコミュニケーション啓発委員会
海外情報分科会

平成25年2月



はじめに

最近、医薬品のベネフィット・リスク評価についての話題をよく耳にします。しかしながら、ベネフィット・リスク評価自体は従来から製薬企業や規制当局により行われており、特別目新しいものではありません。では、何故いまベネフィット・リスク評価が再び脚光を浴びているのでしょうか？これには、グローバル試験、症例の電子的報告、データマイニング技術、リスクマネジメント、薬剤疫学などが広く普及し、医薬品評価を取り巻く技術的及び科学的環境が著しく進展したことが大きく関与していると考えられます。すなわち、医薬品のベネフィットやリスクに関する情報が多様化・煩雑化してきたことから、ベネフィット・リスク評価のあり方について見直す必要性が出てきたのは必然的なことだと考えられます。

多種多様な情報が存在する中で、論理的に物事を考える際に、フレームワークというツールを活用するのは非常に有効な手段です。例えば、マーケティングの世界では、PEST分析、SWOT分析、PPMなどの様々なフレームワークを活用し、もれなく収集された情報を整理し評価したうえで、その時点でベストと考えられる戦略を打ち立てます。しかしながら、フレームワークを駆使して立てた戦略でも、すべてがうまくいくとは限りません。何故なら、フレームワークはあくまでも論理的な思考を促すためのツールであり、そこから得られた情報から何が読み取れるかという判断が戦略のあり方を左右するからです。また、刻一刻と変化する周囲の環境に合わせて戦略を練り直すことも重要になります。もちろん、戦略を再考する際にもフレームワークは強力なツールになります。

医薬品のベネフィット・リスク評価のフレームワークに関しては、近年、規制当局や業界団体などにより開発が進められており、その内容について随時公表されています。これらフレームワークも上記のマーケティング戦略例と同様に、情報を適切に整理し、最新情報にもとづいた評価を論理的に実施するための有効なツールになります。ここでも、フレームワーク作業に振り回されるのではなく、うまく使いこなすことが肝要であるということは忘れてはいけません。

本書では、Benefit Risk Assessment Team (BRAT)、Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS)、欧州規制当局 (EMA)、米国規制当局 (FDA) が検討しているベネフィット・リスク評価のフレームワークを最新の情報をもとに紹介しており、関連する ICH E2C(R2) ガイドラインやリスクコミュニケーションについても少し触れてみました。読み進めていただければ気づかれると思いますが、いずれのフレームワークにも共通するステップが多くあり、今後皆さんがフレームワークを活用される際の重要なポイントがおのずと見えてきます。

最後になりましたが、本書が皆さんのベネフィット・リスク評価活動の一助となれば幸甚に存じます。

平成 25 年 1 月吉日

リスクベネフィットマネジメント／リスクコミュニケーション啓発委員会
副委員長/海外情報分科会長 阪口元伸

目次

第1章 ICH E2C (R2)ガイドラインからみる ベネフィット・リスク評価プロセス	1
1. はじめに.....	1
2. PBRER におけるベネフィット・リスク評価の手順.....	1
2.1 リスク評価のプロセス	2
2.2 ベネフィット評価のプロセス	3
2.3 包括的なベネフィット・リスク評価.....	4
2.4 ICH E2C(R2)ガイドラインからみるフレームワークとは.....	5
第2章 EMA によるベネフィット・リスク評価フレームワーク	6
1. ベネフィット・リスク評価フレームワーク構築の経緯.....	6
2. ベネフィット・リスク評価方法論プロジェクト	7
2.1 プロジェクトの概要	7
2.2 Work package 1 の活動.....	7
2.3 Work package 2 以降の活動.....	8
3. Day80 アセスメントレポートのテンプレートとガイダンスの改訂	9
3.1 Day80 アセスメントレポート.....	9
3.2 テンプレートとガイダンス	10
4. まとめ.....	12
第3章 FDA ベネフィット・リスク評価のプロセス	13
1. はじめに.....	13
2. 検討の背景.....	13
3. 検討中のベネフィット・リスク評価プロセス	14
3.1. Grid フレームワーク.....	14
3.2. 医薬品ライフサイクルを通じたベネフィット・リスク評価プロセス	15
4. 今後の方向性.....	20
第4章 Benefit Risk Action Team (BRAT) によって 開発された BRAT フレームワーク.....	21
1. BRAT フレームワーク開発の背景.....	21
2. BRAT フレームワーク開発の基本理念.....	22
3. BRAT フレームワーク	22
3.1 第1ステップ：決定に関する背景情報の定義	23
3.2 第2ステップ：アウトカムの特定（バリュエツリーの構築）	24
3.3 第3ステップ：情報源の特定.....	28

3.4	第4ステップ：フレームワークのカスタマイズ	28
3.5	第5ステップ：アウトカムの重要性の評価.....	31
3.6	第6ステップ：主要なベネフィット・リスク測定基準の表示と解釈.....	31
4.	まとめ.....	33
第5章	産官学によるコンソーシアム	34
1.	CIRS とは	34
2.	CIRS のベネフィット・リスク評価に関する活動.....	34
2.1	UMBRA イニシアティブ.....	34
2.2	COBRA.....	35
3.	CIRS のベネフィット・リスクフレームワーク	35
4.	今後の方向性.....	36
第6章	ベネフィット・リスク評価からコミュニケーションへ.....	37
1.	各フレームワークの比較.....	37
2.	ベネフィット・リスクコミュニケーションの必要性	37
第7章	ベネフィット・リスクコミュニケーション.....	39
参考文献	41
関係者一覧	44

第1章 ICH E2C (R2)ガイドラインからみる ベネフィット・リスク評価プロセス

1. はじめに

市販後の医薬品の安全性に関する定期的な報告については、これまで ICH E2C(R1)ガイドライン(2003年)^[1]に基づいて「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(Periodic Safety Update Report: PSUR)」が作成されてきました。2012年11月には、昨今のファーマコビジランス活動の変化の背景を鑑みて、市販医薬品の定期安全性最新報告の価値の最大化を図ることを目的に、改訂ガイドラインとなる ICH E2C(R2)ガイドライン^[2]が取りまとめられました。改訂ガイドラインでは、これまでの当該期間情報による安全性評価主体から累積情報によるベネフィット・リスク評価主体へと内容が全面的にリニューアルされ、報告書の名称も PSUR から Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) へと変更されました。このベネフィット・リスク評価への流れは、欧州にて2012年7月に発効されたファーマコビジランス規制にも既に盛り込まれており^[3,4]、それに関連した欧州 Good Pharmacovigilance Practices のガイダンス Module VII においても、PSUR をこの E2C(R2)ガイドラインに準じて作成することが先んじて求められています^[5]。

この PBRER は、医薬品の安全性及び承認適応に対するベネフィットの新規及び累積情報を包括的に分析し、医薬品の全体的なベネフィット・リスク評価の結果を定期的に規制当局へ示すためのグローバルスタンダードツールになります。E2C(R2)ガイドラインでは、その評価のフレームワークについて特に提案されているわけではありませんが、ガイドラインを読み進めればそのプロセスが順を追って丁寧に説明されています。本項では、E2C(R2)ガイドラインにて示されているベネフィット・リスク評価のプロセスをフレームワークという観点から紐解いてご紹介します。

2. PBRER におけるベネフィット・リスク評価の手順

PBRER におけるベネフィット・リスク評価の目的は、1) 市販後に得られる情報に基づいて、当該医薬品におけるベネフィットが引き続きリスクを上回るか否かを包括的に判断する、2) リスク最小化活動を通じてベネフィット・リスクバランスを改善するさらなる措置の必要性を検討する、ことであるとされています。その評価を実施するにあたり、特に以下に示す内容を順に盛り込むことが求められています。

- 新規情報を含めた累積情報に基づくリスクプロファイルの要約
- 新規情報を含めた累積情報に基づくベネフィットプロファイルの要約
- 調査期間中に入手した新たな情報が、それまでの医薬品のベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼすかどうかの検討
- 最新の知見およびエビデンスレベルに基づくベネフィット・リスク評価

すわなち、リスクとベネフィットを包括的に考えるとはいえ、本書で取り上げている BRAT、CIRS、FDA、EMA で検討されている評価のフレームワークと同様に、リスク評価、ベネフィット評価をそれぞれ行う必要があるわけです。それらの評価の過程では、まず主要なリスク又はベネフィットを洗い出し、その後その特徴づけや相対的な優先順位を判定するという流れになります。次項では、各々の評価プロセスにおけるポイントを紹介します。

2.1 リスク評価のプロセス

PBRER におけるリスク評価では、はじめに安全性シグナル（リスクとして特定される前の安全性懸念）の検出および評価の結果をまとめることとなります。具体的には、PBRER の調査期間中のシグナル検出・評価の概要を以下のように分類し、表形式にて提示することとなります。

- 新たに特定されたシグナル
- 評価継続中のシグナル（データロックポイント時点で）
- 評価が確定したシグナル

なお、PBRER におけるシグナルの定義は CIOMS VIII レポートの定義を採用しています^[6]。また、シグナルに関して使用したデータソースやシグナル検出の方法についても簡潔に記載する必要があります。さらに、調査期間において評価が確定したシグナルは以下の 2 つに分類されます。

- 偽のシグナル
- 特定されたリスクもしくは潜在的リスク

上記のうち「偽のシグナル」と分類されたシグナルについても、シグナルを棄却した根拠を明らかにするために評価の詳細を記載することが求められます。なお、新たにリスクとして分類されたシグナルについては、以降のリスク評価に寄与することとなります。

シグナル評価を終えた後のリスク評価においては、まず初めに調査期間開始時のベースラインとなる重要な安全性の懸念事項を要約します。重要な安全性の懸念事項は以下のように分類されます。

- 重要な特定されたリスク
- 重要な潜在的リスク
- 重要な不足情報

これらは ICH E2E ガイドライン^[7]にある安全性検討事項 (Safety Specification) の要約と同じになりますので、既に安全性検討事項が整備されている医薬品はそれをそのままベースライン時の安全性の懸念事項として使用することができます。安全性検討事項が整備されていない医薬品に対しては、承認前後の経験に基づき重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報に関する情報を提示する必要があります。

次に、調査期間中に得られたすべてのリスクに関する新規情報について、以下のように分類して評価を行います。

- 新しい潜在的リスク
- 新たに特定されたリスク
- 既に認知されている潜在的リスク又は特定されたリスクに関する新規情報
- 重要な不足情報に関する最新情報

最後にリスク評価のまとめとして、先に提示したベースライン時の安全性の懸念事項に調査期間中に得られた新規情報の評価を加味した累積情報に基づいて、重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクの特徴づけを行います。すなわち、ここではベネフィット・リスク評価を実施するための最新のリスクプロファイルを提示することになります。リスクの特徴づけには、頻度情報、相対リスク、絶対リスク、個別患者や公衆衛生に対する影響、リスク因子、リスク期間、予防可能性、可逆性、メカニズム、エビデンスの確からしさ等を考慮する必要があります。また、複数の承認適応、剤型又は投与経路を有する医薬品において、これら因子別にリスクが異なると考えられる場合は、それぞれのリスクプロファイルを提示することが求められます。

2.2 ベネフィット評価のプロセス

ベネフィット評価においても、リスク評価と同様に、まず調査期間開始時点における医薬品の有効性・有用性に関する情報を要約することになります。それら情報の範囲は、既承認適応に関するものという点には留意が必要です。記載する内容は医薬品によって異なりますが、疾患の疫学情報、ベネフィットの性質、ベネフィットを裏付ける重要なエンドポイント、エビデンスの確からしさ等の情報を含めることが求められています。また、複数の承認適応や投与経路を有する医薬品の場合、これら因子別にベネフィット情報を提示することになります。

次いで、調査期間中に得られた既承認適応に関する有効性・有用性情報を評価します。たとえ医薬品に対する新規のベネフィット情報がない場合においても、有効性・有用性に影響を与える可能

性のある治療環境の変化（例、ワクチン、抗生剤に対する耐性菌の発現、新しい医薬品の登場、等）には注意を払い、必要に応じてそれらを記載する必要があります。

ベネフィット評価のまとめとして、既承認適応に関するベースライン時のベネフィット情報と調査期間中に得られた新規情報を統合して、最新のベネフィットプロファイルを提示します。もし、新規のベネフィット情報がなく、リスクプロファイルにも重要な変化がない場合には、統合した情報を簡潔に示すことで十分ということになります。一方、リスクプロファイルに重要な変化がある場合には、ベネフィット・リスク評価を適切に実施するために、エビデンスの確からしき（対照群、効果サイズ、統計、方法論、一貫性、等）、代替エンドポイントの妥当性や臨床的意義、一般化可能性、用量反応性、効果の期間、等を考慮してベネフィットを特徴づけておくことが必要です。

2.3 包括的なベネフィット・リスク評価

ベネフィット・リスク評価では、これまで評価してきたリスクおよびベネフィットに関する情報の統合を行い、ベネフィット・リスクバランスの包括的な評価を実施することになります。まず、承認適応における医薬品の医学的必要性を簡潔に説明するとともに、他の治療選択肢についても要約することで背景情報を整備します。次いで、ベネフィット・リスクバランスの評価を実施することになりますが、万能で包括的な評価方法が存在するわけではありませんので、E2C(R2)ガイドラインでは、実施における一般的留意事項が記載されています。

例えば、

- 評価に影響を及ぼす主要なベネフィットおよびリスクの特定、
- 当該医薬品の臨床使用実態の提示（対象疾患の性質、対象集団の特性、等）、
- ベネフィットに関する当該医薬品の臨床的重要性、
- リスクに対する臨床的重要性、
- エビデンスの強さ、弱さ、不確からしきの評価への影響、

等がベネフィット・リスクを評価する上で考慮する必要があるとされています。さらに、ベネフィット・リスク評価を行うために使用した方法論およびその根拠を説明することも求められています。特に、評価の結論を裏付ける前提、考慮事項、判断および重みづけは明確にすることが重要となっています。また、ベネフィット・リスクの定量的評価は義務付けられていませんが、定量的評価の結果を提示する場合には、その方法の要約を記載する必要があります。なお、経済学的考察（費用対効果、等）はPBRERでのベネフィット・リスク評価には含めないとされています。

また、PBRERにおいては、ベネフィット・リスクバランスを最適化するためのリスク最小化活動についても提案・実施し、その効果を評価することも求められています。

第7章 ベネフィット・リスクコミュニケーション

東京慈恵会医科大学 浦島充佳

臨床医の日常診療は、患者とのベネフィット・リスクコミュニケーションに費やされる。少なくとも私はそのように心がけている。1980～90年代の病棟医をやっていた頃、小児がんが専門だった関係から、患者家族への説明はほぼ毎日行っていた。例えば「お子さんの場合、骨髄移植を選択した場合、治癒率は70%ですが、その反面、移植後の拒絶反応や重症感染症により最悪の結果に至ったり、慢性的な拒絶反応に苦しんだりする可能性があります。骨髄移植を選択せず、化学療法を選択した場合、。。。。」といった具合だ。重要な治療を選択する前には徹底的に関連論文を調べるようにしていた。時には半日かけて説明することもあったと記憶している。しかし、最終的には「先生ならどちらを選びますか？」と聞かれることもしばしばあった。そのような場合、自分の子どもだったら、自分の親だったらどういう対応をするだろうか？と自問自答すると返答は難しくない。また、患児にも年齢に合わせた表現で治療のベネフィットとリスクについて絵を書きながら説明するようにしていた。小さな子どもに対してでも説明すると、痛みをとまなう処置にも耐えられることが多かった。このような生死に関わる医療を体験し、患者さんならびに患者さん家族から学んだことは多かったと思う。

病棟医であれば患者さんに説明する時間も十分あるだろうと指摘するかもしれない。また、一般の人たちにベネフィット・リスク、不確実性を理解してもらうのは極めて困難であると主張する人もいるだろう。しかし、忙しい小児科外来でもベネフィット・リスクコミュニケーションを行うことは可能だ。例えば、特に10代のインフルエンザ患者に因果関係は不確実ながらも抗インフルエンザ薬を投与すると2階のベランダから飛び降りてしまうような異常行動がでることがあること、抗インフルエンザ薬を服用すること、服用しないことによる、それぞれの場合のベネフィットとリスクについて説明することがある。多くの保護者は「抗インフルエンザ薬は不要です」と答える。逆に、子どもが受験生で試験日も近いようであれば、投薬を希望するかもしれない。胃腸炎で受診した幼児で、下痢はあるものの経口摂取可能で脱水には至っていない患児がいたとする。親が点滴を求めた場合、私はしばしば「点滴と同じ成分の顆粒を処方しておきます。この粉一抱を100mLの水に溶いて飲ませれば、100mLの点滴をしたのと同じですよ。一方点滴をすると患児には痛い思いをさせることになり、200mLの点滴が終了するまでに2時間以上かかります。どうされますか？」とたずねると、大概是「顆粒を処方してください」という回答が返ってくる。

コミュニケーションをとる際、最近のニュース報道も念頭に置くことは重要である。例えば、あるワクチンによる死亡例が報告された直後などは、接種を躊躇する親が増える。そのような場合、他の例と同様に接種すること、しないことのベネフィットとリスクを説明すると、多くは納得して接種を決意する。逆に、接種を控える親もいる。どちらも正しい選択だ。

以上は臨床医としての個人的な経験である。ベネフィット・リスクコミュニケーションとは、難しい内容を相手に応じて解りやすく伝えることだと思う。そのために、患者さんに薬剤の効果や副作用につい

て説明する人は、疫学データを理解できるリテラシーをもつべきである。さらに、日進月歩で更新される医学論文にも常日頃から接する習慣ももつべきだろう。然しながら最も重要なことは訴えに真摯に耳を傾け、相手の表情、反応を読み取りながら、愛情を持って（機械的にではなく）、ベネフィット・リスクを相手のバックグラウンドに合わせて解りやすく説明することだ。しかしながら、従来の添付文書改訂だけではなく、製薬企業側から薬剤市販後もリビングドキュメントとして適宜ベネフィット・リスクの情報を提供してもらえたとしたら、医療者側は大歓迎である。さらに、患者さんを薬害から守ることに寄与するであろう。

関係者一覧

海外情報分科会 委員 (2012年4月1日～2013年2月末)

原田彩織 (アストラゼネカ株式会社)
三谷みちよ (アストラゼネカ株式会社)
町田恵子 (アステラス製薬株式会社)
栗山和也 (キッセイ薬品工業株式会社)
原 清人 (キッセイ薬品工業株式会社)
相澤和弘 (興和株式会社)
大垣真人 (興和株式会社)
山田英樹 (興和株式会社)
有安康行 (塩野義製薬株式会社)
實方正樹 (塩野義製薬株式会社)
堀香寿美 (塩野義製薬株式会社)
丹羽新平 (第一三共株式会社)
秋吉数彦 (大正製薬株式会社)
奥村 豊 (大日本住友製薬株式会社)
阪口元伸 (武田薬品工業株式会社)
川名大介 (田辺三菱製薬株式会社)
石崎薫 (田辺三菱製薬株式会社)
渥美晃秀 (中外製薬株式会社)
松田真一 (中外製薬株式会社)
田崎由紀 (ノバルティスファーマ株式会社)
佐藤裕幸 (ノボ ノルディスクファーマ株式会社)
小林冬樹 (Meiji Seika ファルマ株式会社)
正木人志 (MSD 株式会社)

アドバイザー

浦島充佳 (東京慈恵会医科大学)

くすりの適正使用協議会事務局

神田誠一

野村香織