

## 第3章 3極に対応するリスクマネジメントプラン策定の為の 組織体制構築

中外製薬(株) 木場 洋行

### はじめに

ICH E2E(Pharmacovigilance Planning)は2005年に3極でステップ5となり、欧州ではRisk Management Plan(RMP)が、米国ではRisk Evaluation and Mitigation Strategies(REMS)が導入された。また、日本では、2013年4月に新製品や新たな安全性の懸念事項が明るみにでた既存品について、医薬品リスク管理計画(J-RMP)の提出ならびに公表が義務化された。更に最近では、ICH参加国以外の国がRMPやREMSを導入するケースも増えている。

これらRMP、REMS、J-RMPは、それぞれの企業の安全性組織体制、医薬品安全性監視システムやその品質システムを基盤として、製品毎に作成される文書である。また、3極に対応するRMP等の文書を作成する組織は、3極の医薬品安全性監視規制を満足する必要があるが、現在では欧州医薬品庁(European Medicines Agency(EMA))による医薬品安全性監視規制がよく整理されているため、EMAの要求を満足する安全性組織体制、医薬品安全性監視システム、品質システムが求められている。

そのため、本章では、まずは基盤となるEMAの要求を満足する安全性組織体制とそれを支える品質システムとその組織について述べ、医薬品安全性監視システムとその組織、そしてそのひとつとしてリスクマネジメントプランを取り上げ、リスクマネジメントプランを策定する体制について述べる。

### 1. 欧州の医薬品安全性監視規制を満足する安全性組織体制及び品質システム

#### 1.1 欧州の医薬品安全性監視規制

表1に示されるように、欧州では1965年1月に発出されたDIRECTIVE 65/65/EECにより、承認された薬剤の副作用報告が義務化された。また、1975年5月に発出されたDIRECTIVE 75/319/EECにより、定期報告やQualified Person for Pharmacovigilance in EU(EU QPPV)が義務化された。

2004年3月に発出されたDIRECTIVE 2004/27/EC amending DIRECTIVE 2001/83/ECのArticle 106にしたがって、2008年に完成したVolume 9Aにより、欧州域内の医薬品安全性監

表1 欧州の医薬品安全性監視規制

26/1/1965	DIRECTIVE 65/65/EEC
Article 10	Renewal (every 5 years), notification of adverse reactions
20/5/1975	CHAPTER Va : Pharmacovigilance in DIRECTIVE 75 319
Article 29b	Definition of Adverse reaction, etc.
Article 29d	Expedited reporting and periodic reporting
Article 29c	Qualified person for Pharmacovigilance
6/11/2001	DIRECTIVE 2001/83/EC
31/3/2004	<u>DIRECTIVE 2004/27/EC</u> amending DIRECTIVE 2001/83/EC
Article 8 3ia	Detailed description of pharmacovigilance system (DDPS) Detailed description of risk management system (RMP)
Article 24	Validity of MA (unlimited after renewal)
Article 106	(→ Volume 9A)
15/12/2010	<u>DIRECTIVE 2010/84/EU</u> amending DIRECTIVE 2001/83/EC
Article 107	Non-serious SAR in the Union
Article 107c	PSUR Frequency & single assessment
Article 108a	(→ Good Pharmacovigilance Practice)

視規制が整理され、EMA、欧州の各国の当局、Marketing Authorisation Holder (MAH、販売承認取得者)の役割が規定されるとともに、MAHの安全性組織体制や医薬品安全性監視システムや品質システムを記述するDetailed Description of Pharmacovigilance System (DDPS)と個々の医薬品の安全対策を記述するRMPが要求されることになった。これにより、医薬品安全性監視業務を、EMA、各国当局、企業がどこまでやればよいか明確になった。

2010年12月10日に発出されたDIRECTIVE 2010/84/EU amending DIRECTIVE 2001/83/ECのArticle 108aにしたがい、Good Pharmacovigilance Practice (GVP)のモジュールが2012年7月以降順次発効している。2014年10月現在、残り3つのモジュール案の発出を待っているところであり、合計15のモジュールが発出される予定である。表2はGVPのモジュールの種類ならびに発出状況を示している。

構成として、Module I<sup>1)</sup>がISO9001に基づいた品質システムについて述べ、Module II<sup>2)</sup>で

## 第7章 RMP を考慮した PBRER と安全性定期報告の作成

(株)CAC エクシケア 岩岡 貞樹

### はじめに

ICH E2C(R2) が Step4 に到達し、書式としての PBRER(日本名：定期的ベネフィット・リスク評価報告書)を安全性定期報告として日本の当局 PMDA に提出する道が開けた。

PSUR(日本名：定期的安全性最新報告)の時代には日本当局への安全性定期報告に際し、PSUR は安全性定期報告の添付資料に過ぎなかった(PSUR が存在する場合は添付が義務付けられていた)が PBRER を安全性定期報告の正式な書類(書式)として、(日本当局のみならず FDA も)認めるに至ったことは ICH の E2C(R2) ガイドラインが3極の現実的なガイドラインとして定着しつつあることを示している\*<sup>1</sup>。

ただし、日本の市販後の安全対策制度としては、GVP 省令に加えて GPSP 省令に基づく安全性定期報告制度が維持されており\*<sup>2</sup>、GPSP 省令に基づく安全性定期報告に際して PBRER を提出することが可能になったと解釈するのが妥当である。

本章ではこれら安全性定期報告制度の変更点について解説した後、PBRER を作成するに当たって RMP Module の利用と整合性の兼ね合い、更に DSUR と同一の Module 使用の可能性にまで言及したい。

したがって本章の構成は、

1. 安全性定期報告の方法：二つの提出方法と書式
2. PBRER における RMP(Module V) の利用と整合性
3. PBRER における DSUR の利用と整合性

の三項とし上記順番で解説する。

---

\* 1: ICH E2C(R2) をリードした欧州ではあるが、ICH に先行して制定された GVP Module VII・Periodic Safety Update Report (Rev. 1) があるため法的には PSUR という名称がいまだに正式に使用されていることには注意が必要である。欧州は PSUR の「書式」が PBRER 形式になったというスタンスであり、PSUR が PBRER になったという前提で欧州と話をすると行き違いを生じることがある。

\* 2: 薬事法の改正に伴い GVP 省令、GPSP 省令とも 2014 年秋に改定が予定されているが、ICH E2C(R2) 即ち PBRER の取り扱いについては 2013 年の通知<sup>1-3)</sup>の通りである。

## 1. 安全性定期報告の方法：二つの提出方法と書式

平成25年5月17日に重要な三つの通知が發布された<sup>1-3)</sup>。

薬食発0517第2号 厚生労働省医薬食品局長通知(いわゆる局長通知, 以後局長通知と略), 薬食審査発0517第6号/薬食発0517第3号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長/厚生労働省医薬食品局安全対策課長(いわゆる二課長通知, 以下二課長通知と略), 薬食審査0517第3号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知の三本である。

局長通知は「薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告制度について」であり, 旧局長通知により薬事法施行規則の一部を改正し, 報告期限を2か月から70日に変更, 安全性定期報告の書式を改めることを通知したものである。この通知には, 別紙様式第1(表1)が添付され, いわゆる安全性定期報告の表紙となっている。

本通知で重要なのは, 記4の「報告の様式について」であり, 「調査結果についてはICHで合意されたPBRERの内容を報告することとし, その報告は次のいずれかの方法による」との記載があり,

- (1) 国内の製造販売後調査等に基づき作成された安全性定期報告に, PBRERを添付し, 報告する方法
- (2) 事項毎に国内の製造販売後調査等及びPBRERの内容について, それぞれ整理して報告する方法

のどちらかで宜しいということになっている。(1)の方法は別紙様式第1+PBRERということであり, (2)は日本語の形式で, 当該医療用医薬品等の名称, 承認年月日及び承認番号, 調査期間及び調査症例数, 当該医療用医薬品等の出荷数量, 調査結果の概要及び解析結果, 副作用等の種類別発現状況, 副作用等の発現症例一覧, 保健衛生上の危害の発生もしくは拡大の防止, または適正な使用のために行われた措置, 添付文書, 品質, 有効性及び安全性に関する事項その他の適正な使用のために必要な情報, を記載せよというものである。この(2)の方法は従前の安全性定期報告の形式にならい, 内容のみをPBRERのレベルで(日本語で)記載するという方法である。日本でしか販売されていない医薬品, 海外展開の可能性のない医薬品の場合, 当然この方法を採用するであろう。多くの先進的製薬企業にあっては海外展開もにらんで, (1)の方法を採用することになるであろう。その際のPBRERの作り方については第2項で詳述する。

別紙様式第1には医薬品リスク管理計画実施状況の概要を記載する項目があり, リスク管理計画を策定している場合は二課長通知の別紙様式1(表2)に従って実施状況を記載する。

二課長通知にはこの他別紙様式2(使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表),