

医薬品リスク管理計画（RMP）

追加のリスク最小化活動の策定状況 に関する日米欧の比較調査

令和5年11月作成

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 ファーマコビジランス部会

継続課題対応チーム1（KT1）

要約

背景：追加のリスク最小化活動は、医薬品リスク管理計画の一環として計画及び策定される。通常のリスク最小化活動に加えて、各国／地域の規制や医療環境、医薬品特有の要因を考慮し、必要に応じて追加のリスク最小化活動が策定される。

目的：本研究は、欧州、米国、日本における追加のリスク最小化活動の策定状況を調査し、これらの国／地域での策定状況を理解することを目的として実施された。

方法：2019年から2021年に承認された新薬について、各規制当局のWebサイトに掲載されている情報に基づいて、承認時における追加のリスク最小化活動の策定状況を調査した。次に、欧州、米国、日本全てで承認されている医薬品を特定し、同様に追加のリスク最小化活動の策定状況を調査した。なお、新薬において一律に設定されている日本の市販直後調査は、今回の追加のリスク最小化活動の集計からは除外した。

結果：追加のリスク最小化活動の策定状況は、欧州で23.5%（27/115薬剤）、米国で2.6%（4/151薬剤）、日本で68.7%（92/134薬剤）であった。欧州、米国、日本全てで承認された16薬剤に限定した場合、欧州で37.5%（6/16薬剤）、米国で0.0%（0/16薬剤）、日本で81.3%（13/16薬剤）であった。

結論：追加のリスク最小化活動は、欧州、米国、日本において、その策定状況は大きく異なっていた。日本における追加のリスク最小化活動の策定の割合は、欧州や米国に比べて高い傾向にあった。

目次

1. はじめに	4
2. 方法	5
2-1. 調査対象の薬剤	5
2-2. 追加のリスク最小化活動の策定状況	6
3. 結果	9
3-1. 対象となった新薬	9
3-2. 追加のリスク最小化活動の策定	10
3-3. 1つの追加のリスク最小化活動が対象とする安全性検討事項数	11
3-4. 追加のリスク最小化活動が対象とする安全性検討事項の内訳	14
3-5. 追加のリスク最小化活動の策定（日米欧全てで承認された新薬の場合）	17
3-6. 1つの追加のリスク最小化活動が対象とする安全性検討事項数（日米欧全てで承認された新薬の場合）	18
3-7. 追加のリスク最小化活動が対象とする安全性検討事項の内訳（日米欧全てで承認された新薬の場合）	21
4. 考察	24
参考文献	25

1. はじめに

追加のリスク最小化活動は、医薬品リスク管理計画の一環として計画及び策定される。通常のリスク最小化活動に加えて、各国／地域の規制や医療環境、医薬品特有の要因を考慮し、必要に応じて追加のリスク最小化活動が策定される。

2013年～2017年に調査された論文¹⁾によると、日本での追加のリスク最小化策の策定割合は高く、1つの追加のリスク最小化活動の中に含まれる安全性検討事項の数も多いことが報告されている。しかし、この報告は日本においてRMP制度が施行された直後の報告であり、近年の状況（日米欧の比較を含む）は調査されていない。

KT1にてRMP資材（追加のリスク最小化活動として計画される医療従事者向け資材及び患者向け資材）の最適化に向けて取り組むにあたり、まずは追加のリスク最小化活動の現状を知るために本研究を行った。本研究は、欧州、米国、日本における追加のリスク最小化活動の策定状況を調査し、これらの国／地域での策定状況を理解することを目的として実施された。

2. 方法

2 – 1. 調査対象の薬剤

以下の方法で、2019年から2021年までに欧州、米国、及び日本で承認された新薬を特定した。さらに、製品名／一般名の情報から、欧州、米国、日本の全てで承認された新薬を特定した。

欧州：EMA WebサイトよりEuropean public assessment reportsのtable of all EPARs for human and veterinary medicines及び各年のEMA’s annual report Annex10 (annual report of the European Medicines Agency – CHMP opinions on initial evaluations and extensions of therapeutic indication) のデータから承認日を確認して調査対象となる新薬を特定した。

米国：FDA Webサイトより「New Drugs at FDA」にて調査対象となる新薬を特定した。

日本：PMDA Webサイトより審査報告書にて承認日を確認して調査対象となる新薬を特定した。

2. 方法 つづき

2-2. 追加のリスク最小化活動の策定状況

以下の方法で、欧州、米国、及び日本における追加のリスク最小化活動の策定状況（設定されている割合や1つの追加のリスク最小化活動の中に含まれる安全性検討事項数等）を調査した。

2-2-1. 欧州

前述のデータにあるEMA Webサイトの各薬剤のURLからアクセス、今回は初回承認時のリスク最小化活動の状況を調査することが目的であるため、Initial marketing – authorization documentsのEPAR – Public assessment reportに記載されているRisk Management Planから調査した。

なお、初回承認時に、追加のリスク最小化活動が策定された新薬29剤中2剤で安全性検討事項の区分が明記されていなかったため、他国で公開されている情報又は最新のRMP等を参照してデータを引用した。

また、薬剤によっては追加のリスク最小化活動の記載要領が異なるため、記載内容から読み取れる範囲で追加のリスク最小化活動の分類を行った。

2. 方法 つづき

2-2-2. 米国

Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) よりリスク最小化活動の策定状況を調査した。

なお、薬剤によっては追加のリスク最小化活動の記載要領が異なるため、記載内容から読み取れる範囲で追加のリスク最小化活動の分類を行った。

2. 方法 つづき

2-2-3. 日本

PMDA Webサイトにアクセスし「RMP提出品目一覧」より該当する薬剤を選択し、「添付文書等」内にある審査報告書より追加のリスク最小化活動の策定状況を調査した。PMDA webサイトで公表されているRMPは更新された最新版であり、今回は初回承認時のリスク最小化活動の状況を調査することが目的であるため、審査報告書から調査した。

なお、新薬において一律に設定されている市販直後調査は、今回の追加のリスク最小化活動の集計からは除外した。

また、審査報告書において、対象となる安全性検討事項が明確に特定されていない追加のリスク最小化活動については、「1つの追加のリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項」の算出からは除外した。

3. 結果

3-1. 対象となった新薬

2019年から2021年に承認された新薬の数は以下の通り。そのうち、3つの国／地域全てにおいて承認された新薬の数は16であった。

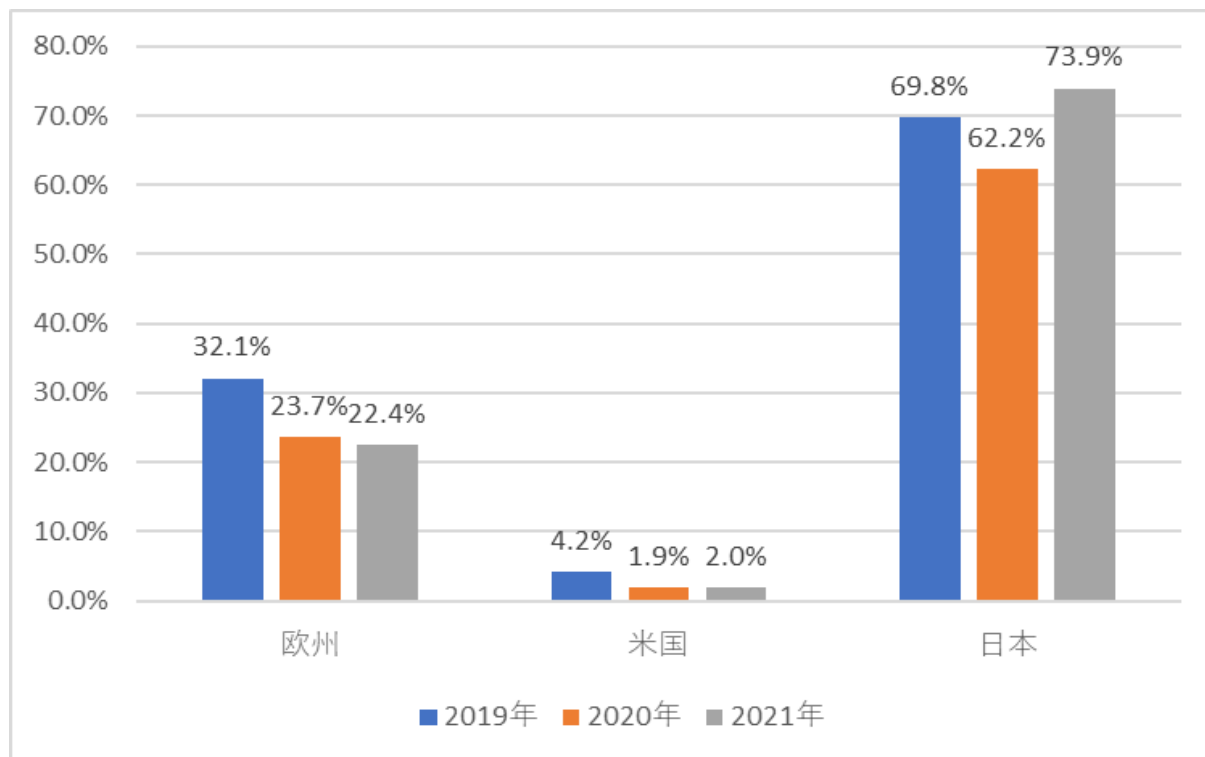
年	欧州	米国	日本
2019	28	48	43
2020	38	53	45
2021	49	50	46
計	115	151	134

3. 結果 つづき

3-2. 追加のリスク最小化活動の策定

2019年から2021年に承認された新薬における追加のリスク最小化活動の策定割合は以下の通り。括弧内は、実数として、追加のリスク最小化活動が策定されている新薬の数／承認された新薬の数を示す。

	欧州	米国	日本
2019年	32.1% (9/28)	4.2% (2/48)	69.8% (30/43)
2020年	23.7% (9/38)	1.9% (1/53)	62.2% (28/45)
2021年	22.4% (11/49)	2.0% (1/50)	73.9% (34/46)
合計	25.2% (29/115)	2.6% (4/151)	68.7% (92/134)

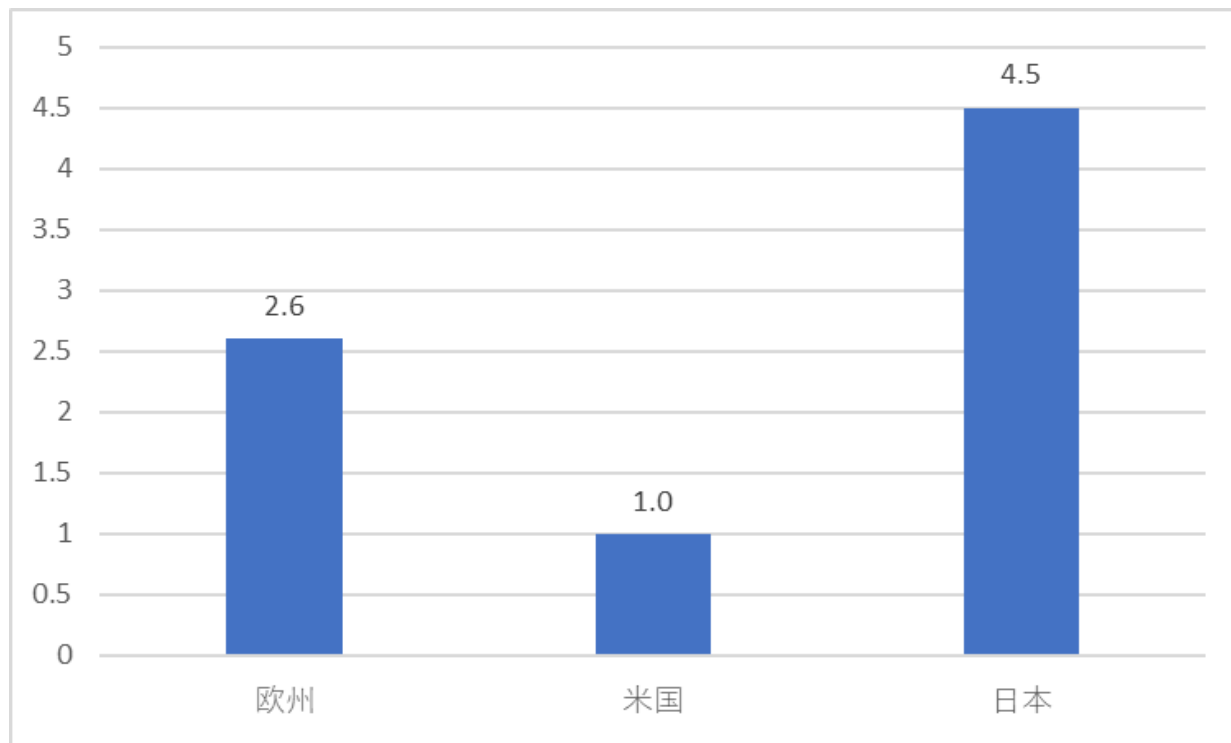


3. 結果 つづき

3-3. 1つの追加のリスク最小化活動が対象とする安全性検討事項数

2019年から2021年に承認された新薬に関して、1つの追加のリスク最小化活動が対象とする安全性検討事項数の平均値は以下の通り。括弧内は、実数として、追加のリスク最小化活動が策定されている安全性検討事項の総数／追加のリスク最小化活動の総数を示す。

欧州	米国	日本
2.6 (179/69)	1.0 (4/4)	4.5 (727/161)

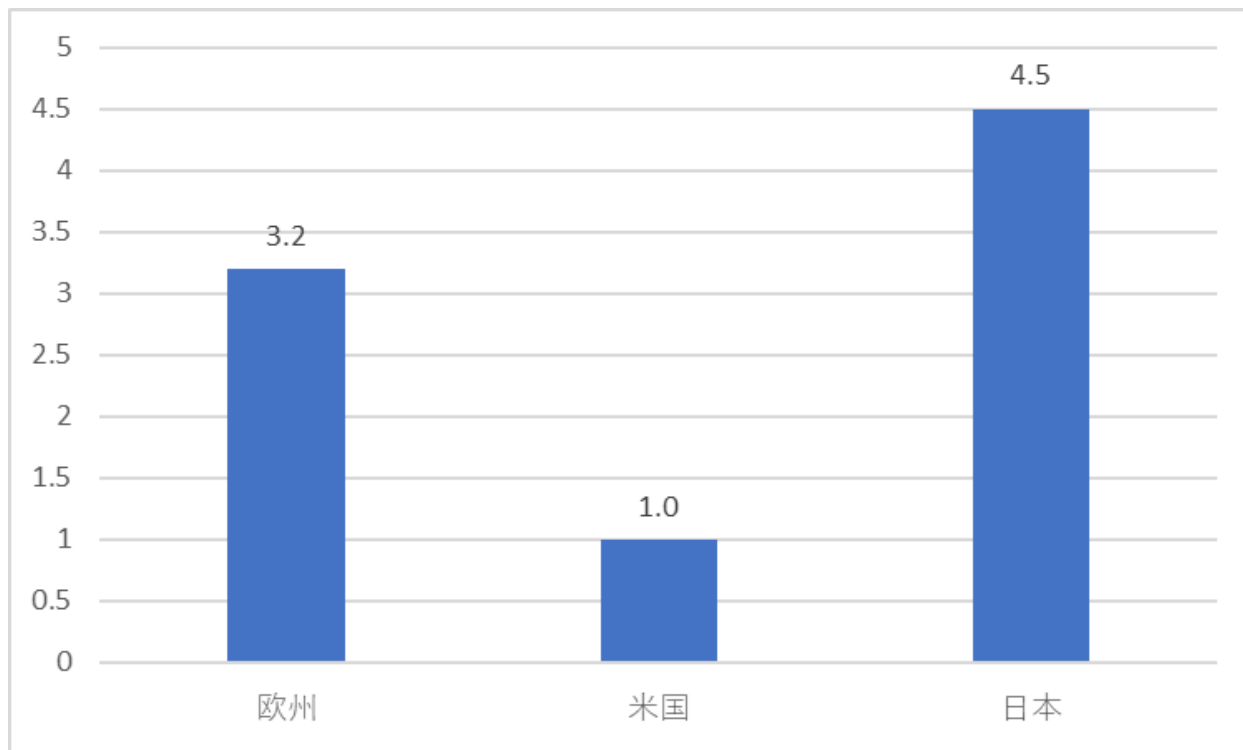


3. 結果 つづき

3-3-1. 1つの医療従事者向け資材が対象とする安全性検討事項

2019年から2021年に承認された新薬に関して、1つの医療従事者向け資材に含まれる安全性検討事項の平均値は以下の通り。括弧内は、実数として、対象とする安全性検討事項の総数／医療従事者向け資材の総数を示す。

欧州	米国	日本
3.2 (81/25)	1.0 (4/4)	4.5 (370/83)

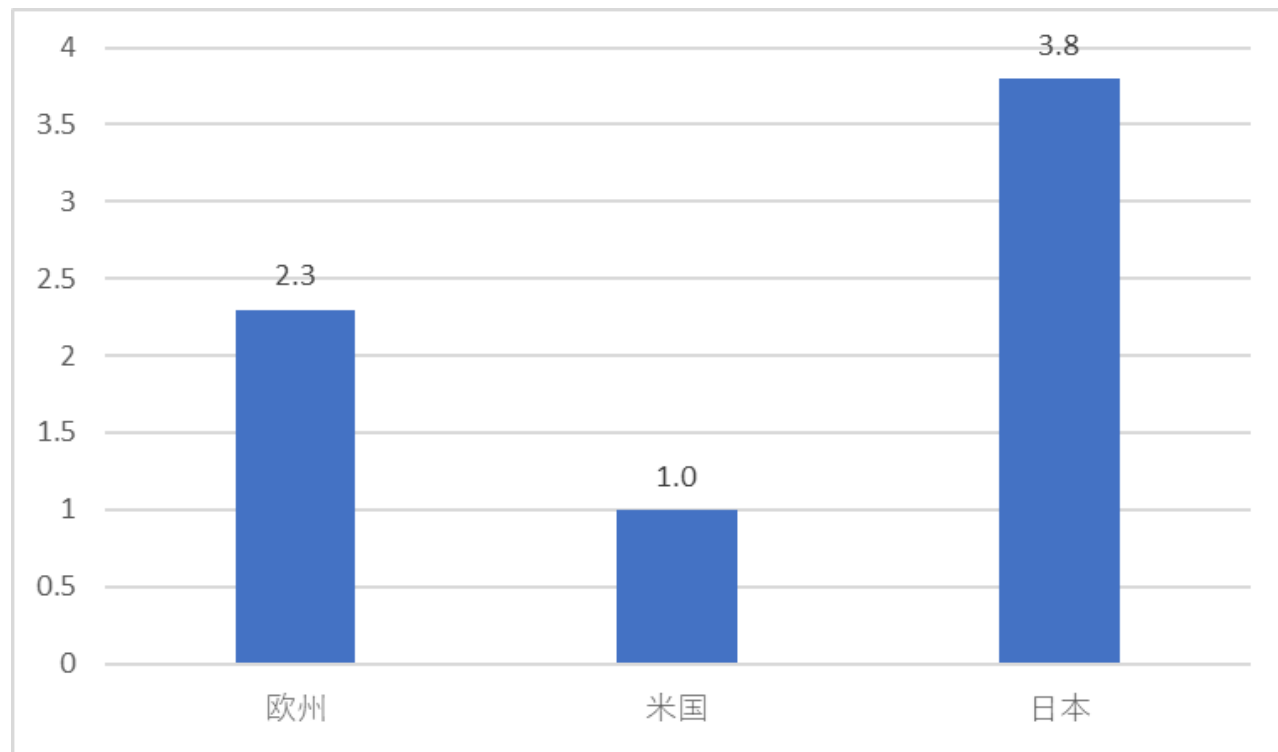


3. 結果 つづき

3-3-2. 1つの患者向け資材が対象とする安全性検討事項

2019年から2021年に承認された新薬に関して、1つの患者向け資材が対象とする安全性検討事項の平均値は以下の通り。括弧内は、実数として、対象とする安全性検討事項の総数／患者向け資材の総数を示す。

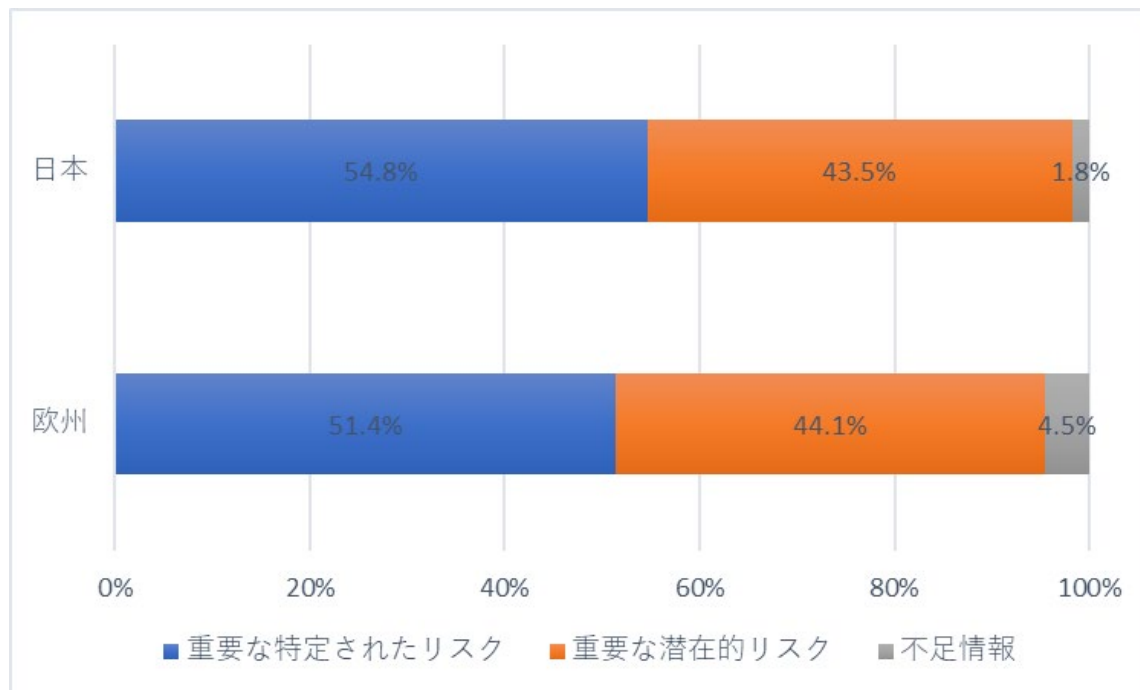
欧州	米国	日本
2.3 (89/38)	1.0 (4/4)	3.8 (233/62)



3. 結果 つづき

3-4. 追加のリスク最小化活動が対象とする安全性検討事項の内訳

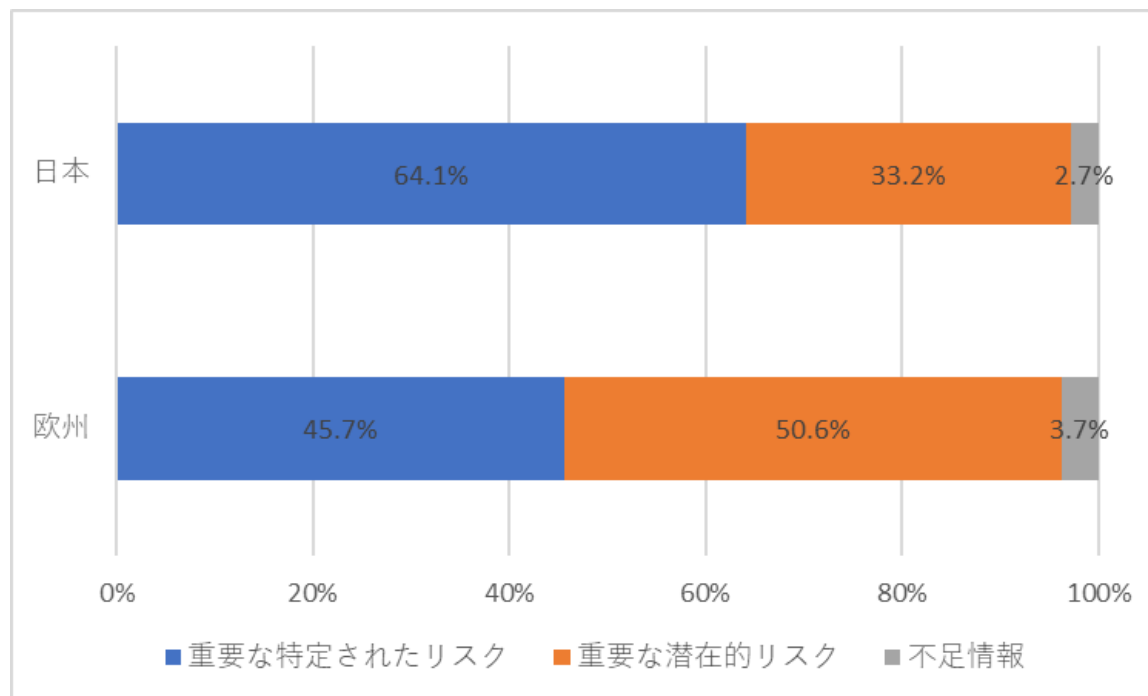
2019年から2021年に承認された新薬に関して、追加のリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項の内訳（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、不足情報）は以下の通り。なお、米国ではREMS及び関連資料に安全性検討事項の区分まで記載されておらず、詳細は不明であったため集計から除外した。



3. 結果 つづき

3-4-1. 医療従事者向け資材に含まれる安全性検討事項の内訳

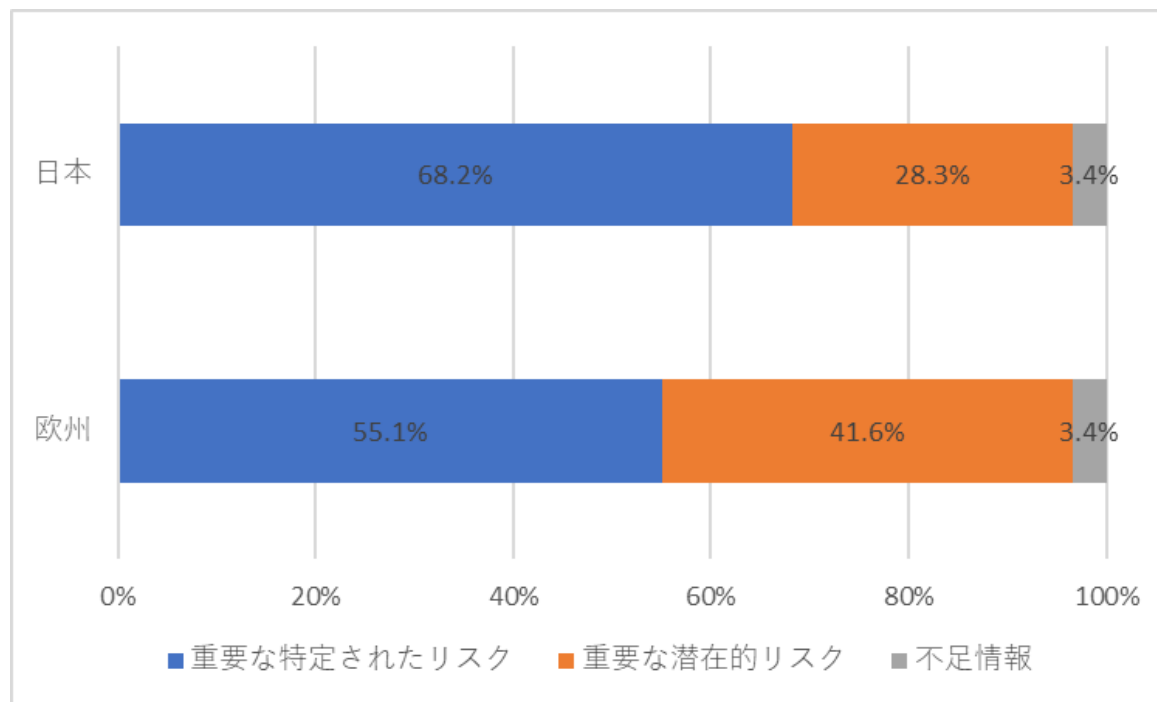
2019年から2021年に承認された新薬に関して、医療従事者向け資材に含まれる安全性検討事項の内訳（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、不足情報）は以下の通り。なお、米国ではREMS及び関連資料に安全性検討事項の区分まで記載されておらず、詳細は不明であったため集計から除外した。



3. 結果 つづき

3-4-2. 患者向け資材に含まれる安全性検討事項の内訳

2019年から2021年に承認された新薬に関して、患者向け資材に含まれる安全性検討事項の内訳（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、不足情報）は以下の通り。なお、米国ではREMS及び関連資料に安全性検討事項の区分まで記載されておらず、詳細は不明であったため集計から除外した。

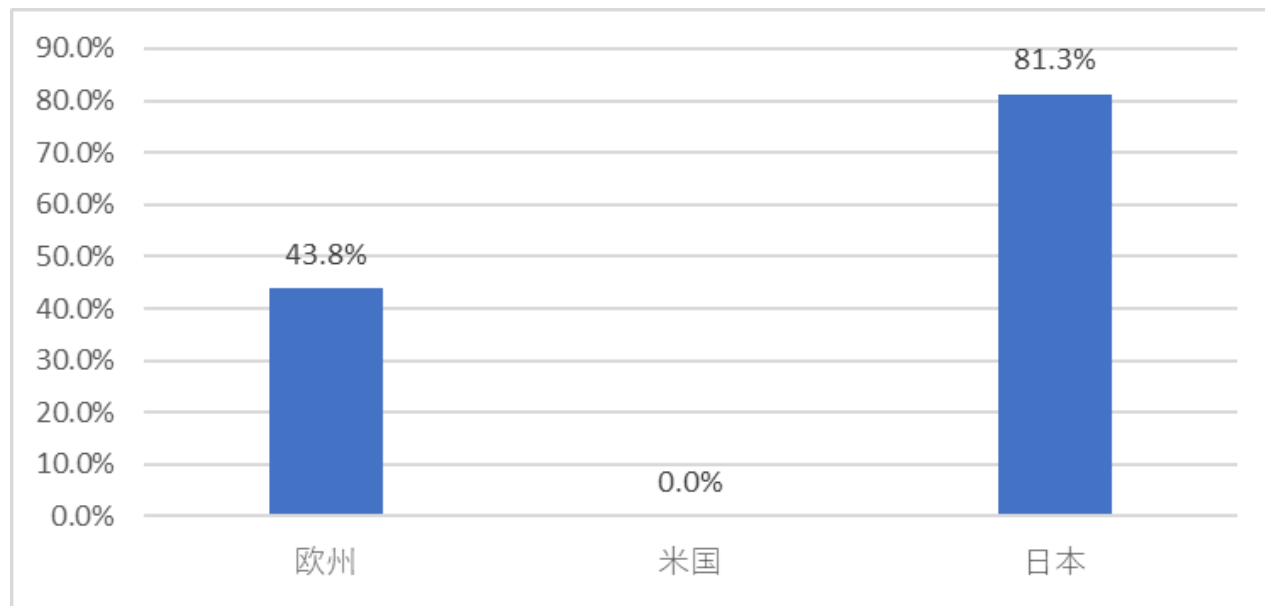


3. 結果 つづき

3-5. 追加のリスク最小化活動の策定（日米欧全てで承認された新薬の場合）

2019年から2021年に承認された新薬における追加のリスク最小化活動の策定状況は以下の通り。括弧内は、実数として、追加のリスク最小化活動が策定されている新薬の数／承認された新薬の数を示す。

欧州	米国	日本
43.8% (7/16)	0.0% (0/16)	81.3% (13/16)

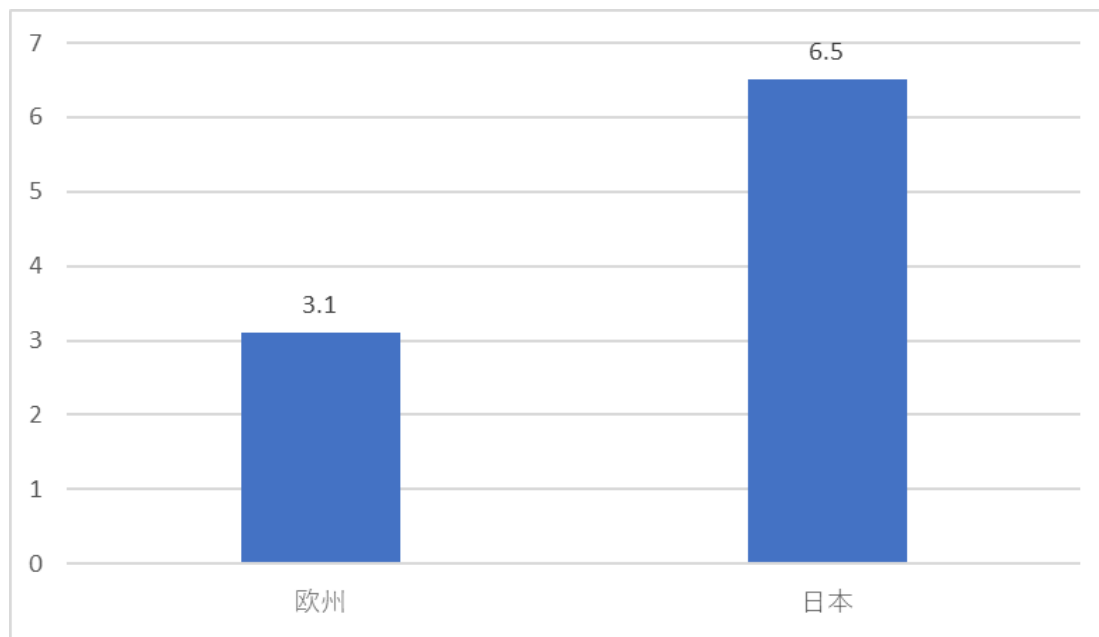


3. 結果 つづき

3-6. 1つの追加のリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項（日米欧全てで承認された新薬の場合）

2019年から2021年に承認された新薬に関して、1つの追加のリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項の平均値は以下の通り。括弧内は、実数として、追加のリスク最小化活動が策定されている安全性検討事項の総数／追加のリスク最小化活動の総数を示す。なお、米国では追加のリスク最小化活動が策定されていないため、集計から除いた。

欧州	日本
3.1	6.5
(37/12)	(168/26)

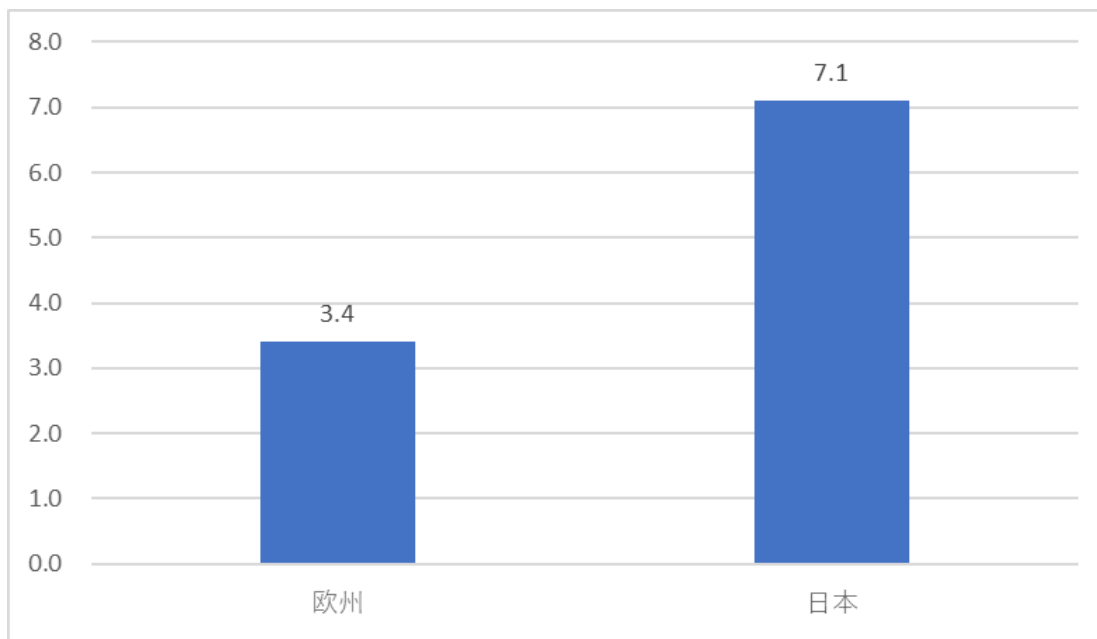


3. 結果 つづき

3-6-1. 1つの医療従事者向け資材に含まれる安全性検討事項（日米欧全てで承認された新薬の場合）

2019年から2021年に承認された新薬に関して、1つの医療従事者向け資材に含まれる安全性検討事項の平均値は以下の通り。括弧内は、実数として、対象とする安全性検討事項の総数／医療従事者向け資材の総数を示す。なお、米国では追加のリスク最小化活動が策定されていなかったため、集計から除いた。

欧州	日本
3.4 (17/5)	7.1 (78/11)

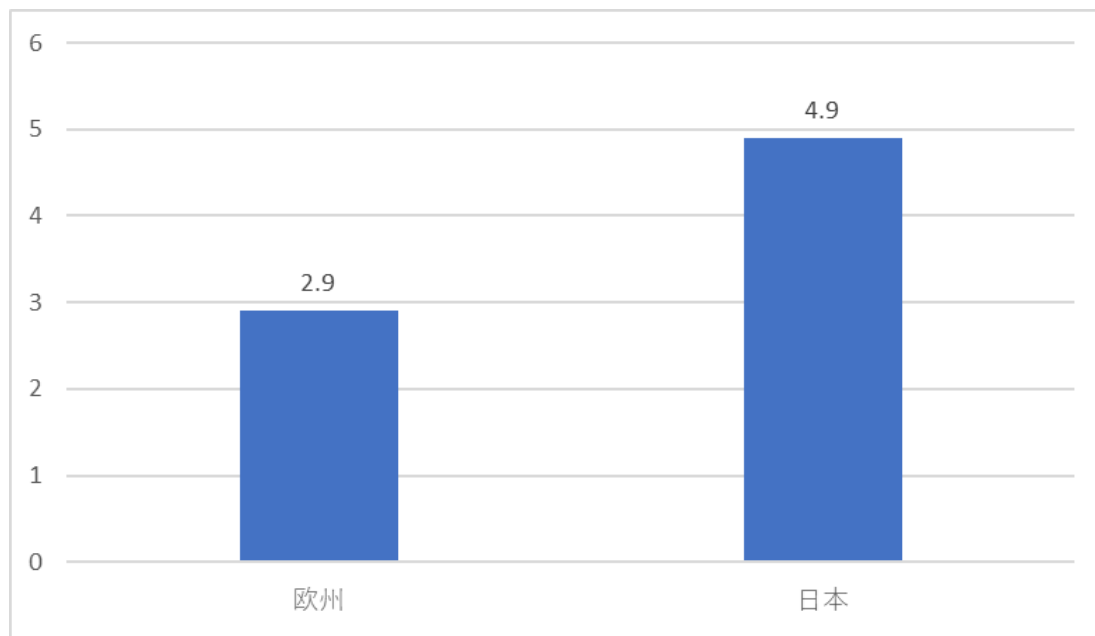


3. 結果 つづき

3-6-2. 1つの患者向け資材に含まれる安全性検討事項（日米欧全てで承認された新薬の場合）

2019年から2021年に承認された新薬に関して、1つの患者向け資材に含まれる安全性検討事項の平均値は以下の通り。括弧内は、実数として、対象とする安全性検討事項の総数／患者向け資材の総数を示す。なお、米国では追加のリスク最小化活動が策定されていなかったため、集計から除いた。

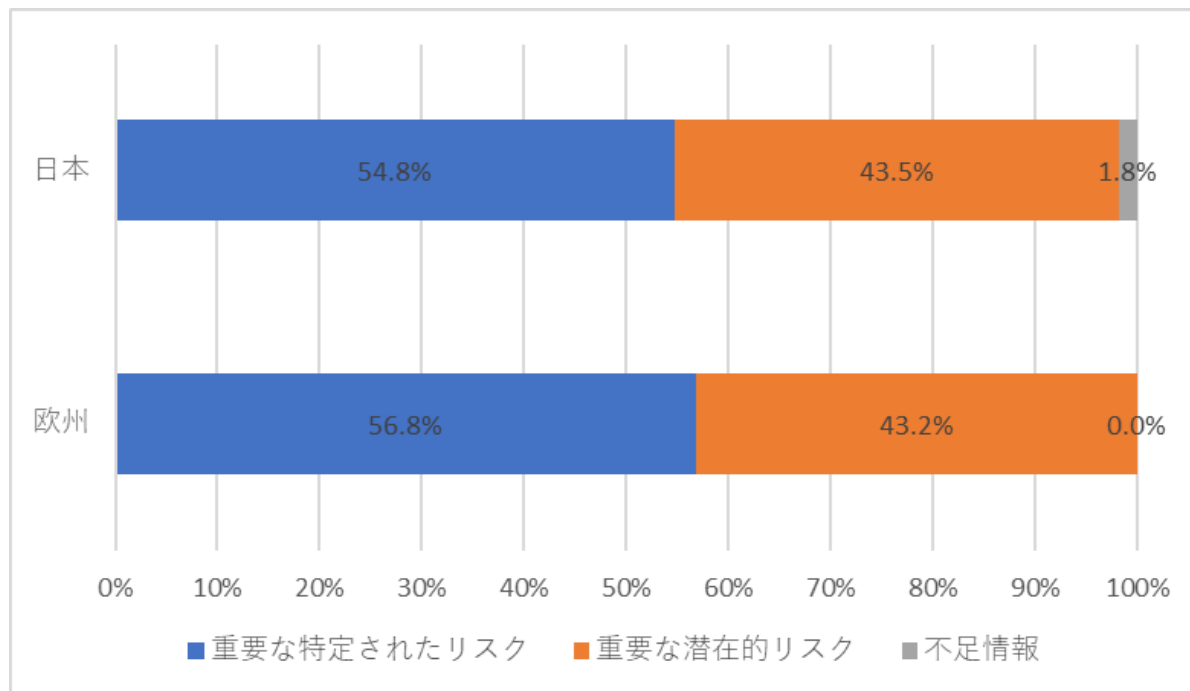
欧州	日本
2.9 (20/7)	4.9 (30/9)



3. 結果 つづき

3-7. 追加のリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項の内訳（日米欧全てで承認された新薬の場合）

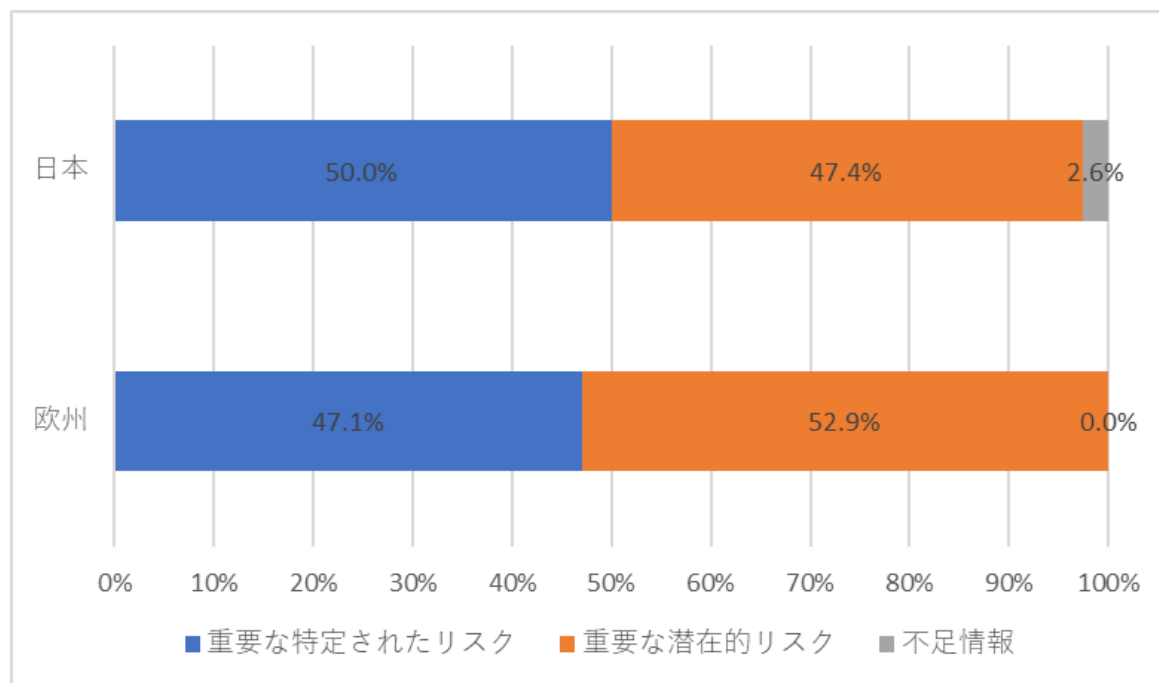
2019年から2021年に承認された新薬に関して、追加のリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項の内訳（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、不足情報）は以下の通り。なお、米国では追加のリスク最小化活動が策定されていなかったため、集計から除いた。



3. 結果 つづき

3-7-1. 医療従事者向け資材に含まれる安全性検討事項の内訳（日米欧全てで承認された新薬の場合）

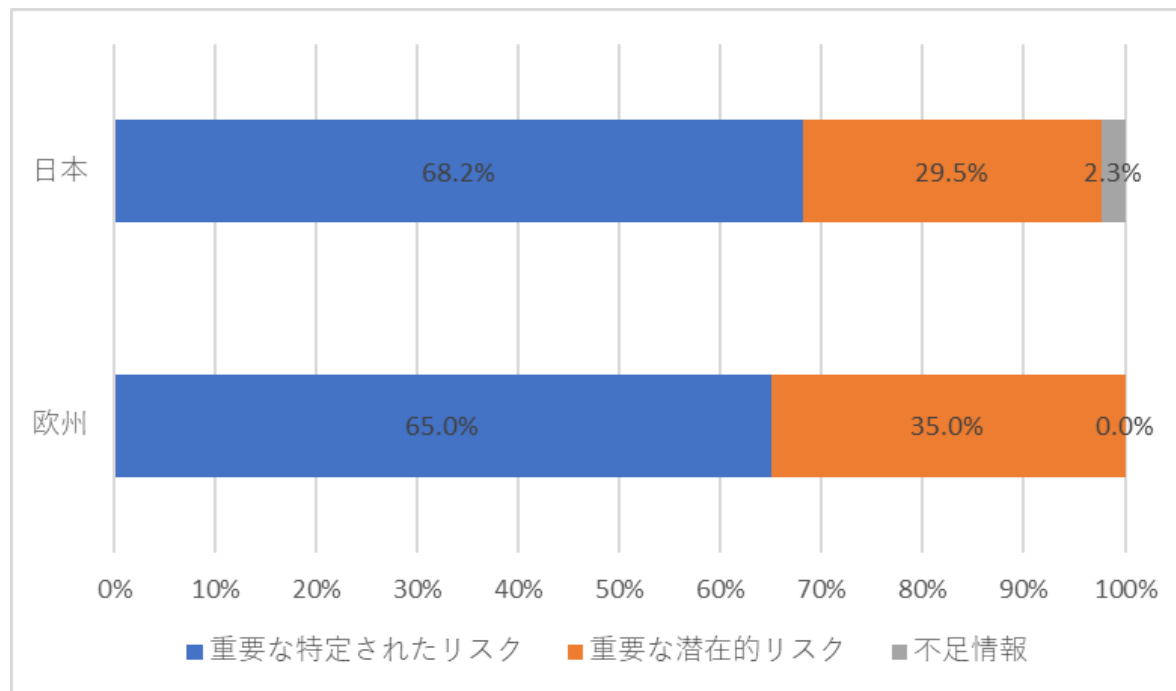
2019年から2021年に承認された新薬に関して、医療従事者向け資材に含まれる安全性検討事項の内訳（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、不足情報）は以下の通り。なお、米国では追加のリスク最小化活動が策定されていなかったため、集計から除いた。



3. 結果 つづき

3-7-2. 患者向け資材に含まれる安全性検討事項の内訳（日米欧全てで承認された新薬の場合）

2019年から2021年に承認された新薬に関して、患者向け資材に含まれる安全性検討事項の内訳（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、不足情報）は以下の通り。なお、米国では追加のリスク最小化活動が策定されていなかったため、集計から除いた。



4. 考察

- 2019年から2021年に承認された新薬における追加のリスク最小化活動の策定状況は、欧州で25.2% (29/115薬剤)、米国で2.6% (4/151薬剤)、日本で68.7% (92/134薬剤)であった。欧州、米国、日本全てで承認された16薬剤に限定した場合、欧州で43.8% (7/16薬剤)、米国で0.0% (0/16薬剤)、日本で81.3% (13/16薬剤)であった。追加のリスク最小化活動は、欧州、米国、日本において、その策定状況は大きく異なっており、**日本における追加のリスク最小化活動の策定の割合は、欧州や米国に比べて高い傾向にあった。**これは、日本においてRMP制度が施行された直後の2013年から2017年に調査された結果¹⁾と同じ傾向であった。なお、新薬において一律に設定されている市販直後調査は、今回の追加のリスク最小化活動の集計からは除外した。
- 1つの追加のリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項の平均値は、欧州で2.6、米国で1.0、日本で4.5であった。欧州、米国、日本全てで承認された16薬剤に限定した場合、欧州で3.1、日本で6.5であった（米国では追加のリスク最小化活動の策定無し）。**日本における1つのリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項の数は、欧州や米国に比べて高い傾向にあった。**これも、日本においてRMP制度が施行された直後の2013年から2017年に調査された結果¹⁾と同じ傾向であった。また、医療従事者向け資材、患者向け資材別に見ても、日本における1つのリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項の数が、欧州や米国に比べて高い傾向は同じであった。
- 追加のリスク最小化活動に含まれる安全性検討事項の内訳については、日欧で大きな違いはなかった。

参考文献

1) Yasuoka Y et al. Pharmaceut Med. 2019; 33(5): 417-424.

作成担当

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 令和4-5年度PV部会 継続課題対応チーム1

- ◎長濱 敬樹 (グラクソ・スミスクライン株式会社)
 - 山田 知子 (MSD株式会社)
 - 石田 和彦 (アステラス製薬株式会社)
 - 小関 路加 (アムジエン株式会社)
 - 堀江 恵子 (エーザイ株式会社)
 - 真鍋 寛 (大塚製薬株式会社)
 - 林 倫子 (塩野義製薬株式会社)
 - 大隅 智香子 (ファイザー株式会社)

 - 竹本 信也 (中外製薬株式会社)
 - 慶徳 一浩 (ファイザー株式会社) (令和4年11月まで)

 - ◎リーダー ○サブリーダー □拡大幹事 ■担当副部長
- 山室 達也 (中外製薬株式会社)
 - 飯田 絵美子 (第一三共株式会社)
 - 戸田 麻里奈 (協和キリン株式会社)
 - 釜井 正敏 (協和キリン株式会社)
 - 於勢 佳代子 (グラクソ・スミスクライン株式会社)
 - 芳賀 佳子 (ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)
 - 清水 聡子 (プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)
 - 河井 茜 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)

本書の内容を無断で転載することを禁じます