

医薬品等行政評価・監視委員会における海外調査

令和5年度・欧米の市販後安全対策を 中心とした薬事制度に関する調査



国立衛研 医薬安全科学部

【調査事項】

日本の再審査及び再評価制度に相当する
欧米の制度の有無
(存在する場合はその内容)

1.調査内容の概要

- 日本の再審査及び再評価制度に相当する制度の有無
- 日本の「新薬承認後の再審査制度」
- 欧州の「Renewal(販売承認更新)制度」
- 米国の市販後医薬品の安全性監視活動

2.日本の再審査制度に相当するEMAの製造販売承認の更新制度

3.日本の再評価制度に相当するEMAの制度の有無

4.日本の再審査制度に相当するFDAの制度の有無

5.日本の再評価制度に相当するFDAの制度の有無

1. 調査内容の概要

本調査の目的

- 日本では、
 - 新薬を対象に、承認後一定期間が経過した後に、企業が実際に医療機関で使用されたデータを集め、承認された効能効果、安全性について、再度確認する「**再審査制度**」と、
 - 既に承認されているすべての医薬品について、現時点の医学・薬学等の学問水準に照らして、品質、有効性及び安全性を確認する「**再評価制度**」がある。
- これらと同様の制度が欧米にもあるのかどうか、あればその内容について、各規制当局のホームページ等から得られる情報を調査・整理する。

日本の再審査及び再評価制度に相当する制度の有無

 日本	 欧州	 米国
再審査制度 (1980年～) 承認から一定期間後に有効性/安全性/品質を再確認 ・4年後・新効能・効果/新用法・新用量の医薬品 ・6年後・新医療用配合剤/新投与経路 ・8年後・新有効成分含有 ・10年後・希少疾患用/長期薬剤疫学的調査が必要	Renewal(承認更新)制度 (2004年3月～) 承認から一定期間後に有効性/安全性/品質を再確認 ・5年後・通常承認 ・1年毎・条件付き承認 <div style="text-align: right;"> 有 ○ </div>	すべての医薬品を対象とした制度はない ・FDAが必要に応じて個別に対応している <div style="text-align: right;"> 無 × </div>
再評価制度 (1971年～) 承認後の医学・薬学の進歩に対応して、医薬品の有効性/安全性/品質を見直す制度 ・すべての医薬品が対象	一定期間に承認されたすべての医薬品を対象とした制度はない ・各国審査方式で承認された医薬品も中央審査方式で承認された医薬品と同様の手続き(Referral)による評価を受ける <div style="text-align: right;"> 無 × </div>	DESI (Drug Efficacy Study Implementation: 薬効再評価の実施) 制度 (1962年～) ・1938年～1962年に安全性のみを評価して承認されたすべての医薬品の有効性を検討 <div style="text-align: right;"> 有 △ </div> <div style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px;"> 一定期間のみ実施 </div>

日本の再審査申請時に必要な調査に類似の市販後調査

 日本	 欧州	 米国
使用成績調査	Black Triangle Scheme 制度 (強化モニタリング対象医薬品) (2012年7月～) ・新規承認医薬品に▼のマークが付され、集中的な安全性モニタリングを行う。原則として新規有効成分含有医薬品が対象	Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations 制度 (市販後医薬品安全性評価) (2007～2017年の一時期のみ実施)
製造販売後データベース調査 製造販売後臨床試験	PASS (市販後安全性研究) PAES (市販後有効性研究) (2010年9月～)	PMR (市販後義務事項) PMC (市販後コミットメント調査) (1990年代～、2007年FDA改正法にて制度変更)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/renewal-and-annual-re-assessment-marketing-authorisation>

<https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/drug-efficacy-study-implementation-desi>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring>

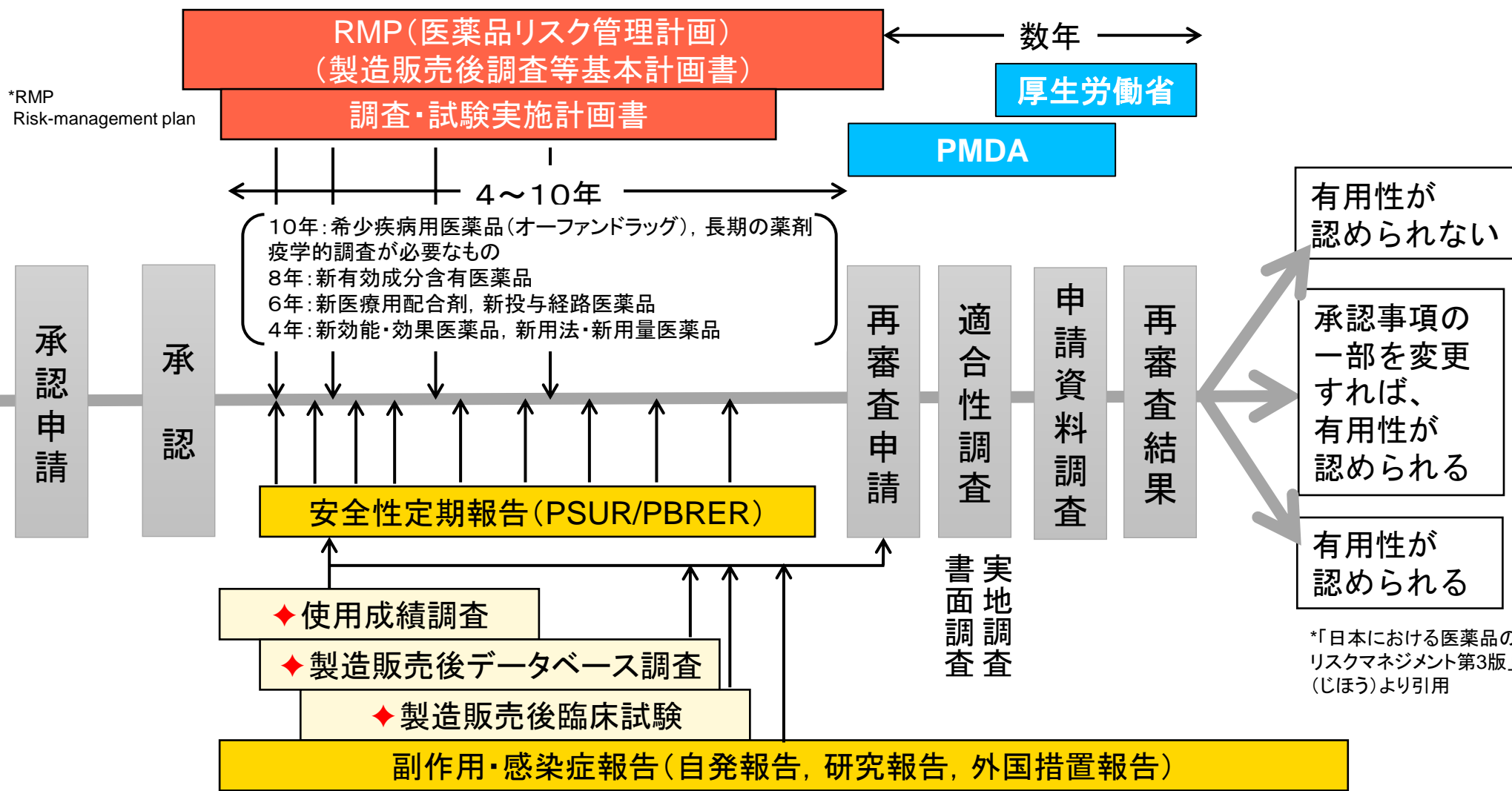
<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-requirements-and-commitments/postmarketing-requirements-and-commitments-reports>

<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/outline/0012.html>



新薬承認後の再審査制度



*RMP
Risk-management plan

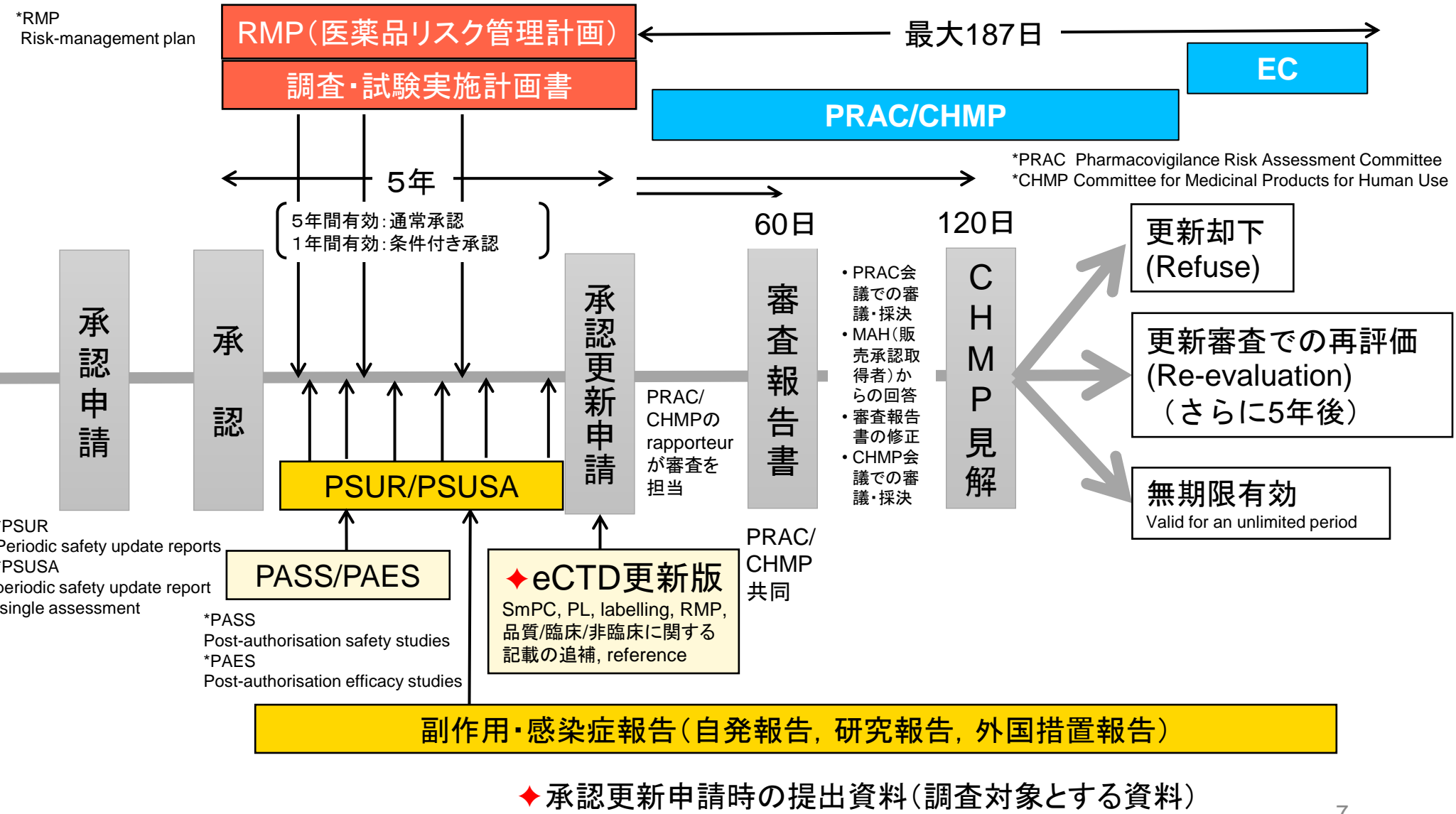
*「日本における医薬品のリスクマネジメント第3版」(じほう)より引用

◆ 再審査申請時の提出資料(調査対象とする資料)



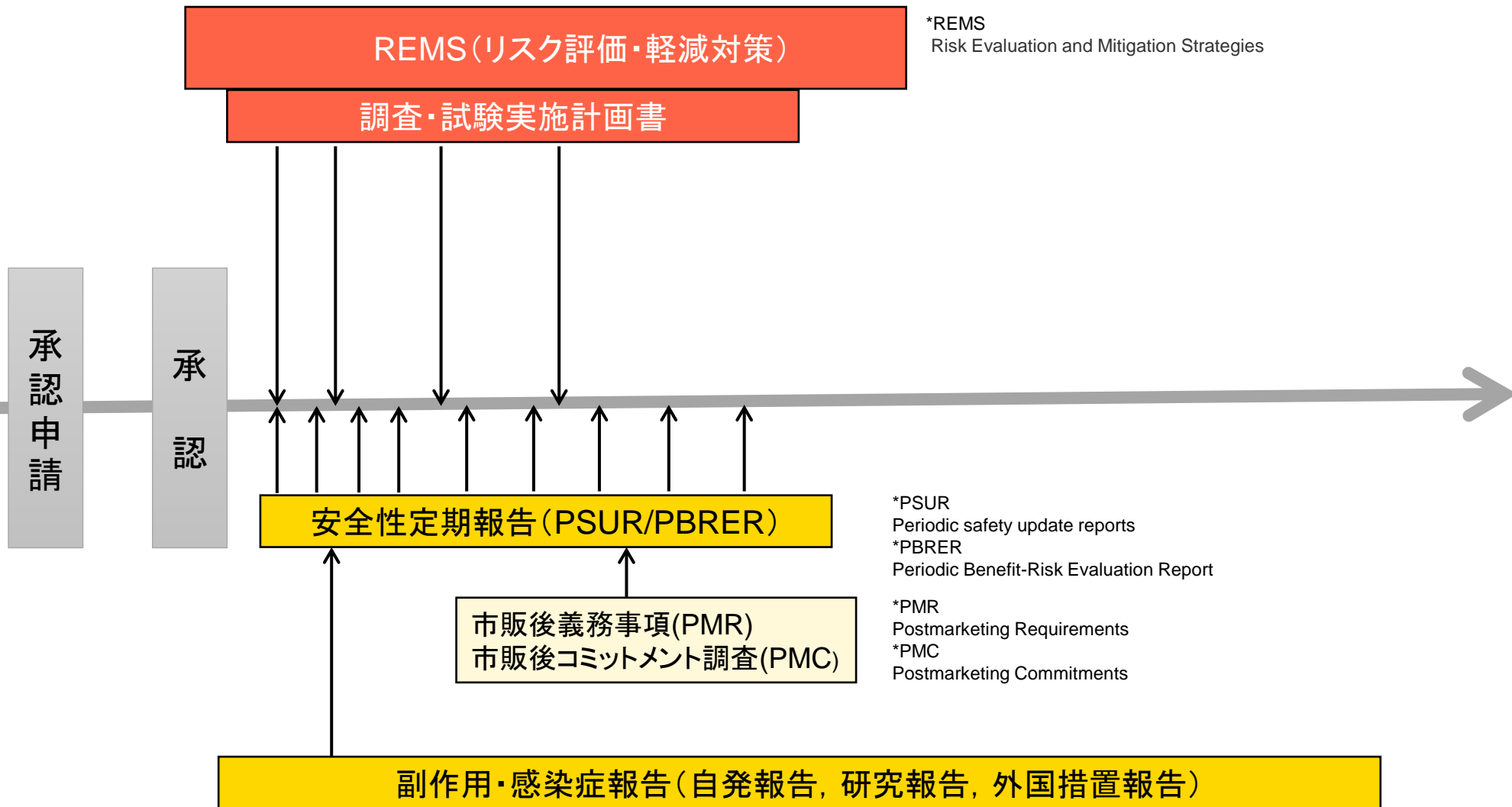
Renewal(販売承認更新)制度

* Full MA (通常販売承認)と MA under exceptional circumstances (例外的条件下の販売承認)の例





市販後医薬品の安全性監視活動



目次

1.調査内容の概要

2.日本の再審査制度に相当するEMAの製造販売承認の更新制度

- 更新制度の法的枠組み
- Renewal(販売承認更新)制度スケジュール
- Non renewalの件数
- 更新審査の結果、販売承認が取り消された例

3.日本の再評価制度に相当するEMAの制度の有無

4.日本の再審査制度に相当するFDAの制度の有無

5.日本の再評価制度に相当するFDAの制度の有無



1. EMAの製造販売承認の更新制度

Renewal and annual re-assessment of marketing authorisation [← Share](#)

日本の再審査に相当する制度は欧州にもある

Table of contents

- [Renewal of marketing authorisation](#) 販売承認の更新(承認から5年後)
- [Annual renewal: conditional marketing authorisation](#) 条件付き販売承認の更新(1年毎)
- [Annual re-assessment: exceptional circumstances](#) 例外的条件下の販売承認(1年毎)

This page lists questions that marketing-authorisation holders (MAHs) may have on renewals of marketing authorisations, annual renewals of conditional marketing authorisations and annual re-assessments of marketing authorisations granted in exceptional circumstances.

It provides an overview of the European Medicines Agency's position on issues that are typically addressed in discussions or meetings with MAHs in the [post-authorisation phase](#). Revised topics are marked 'New' or 'Rev.' upon publication.

A PDF versions of the entire post-authorisation guidance are available:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/renewal-annual-re-assessment-marketing-authorisation#renewal-of-marketing-authorisation-section>

Renewal(販売承認更新)制度の法的枠組み



項目	規則(EC)等	内容
5年間有効	規則(EC)No.726/2004第14条(1-3)	Marketing Authorisation(販売承認)は、Conditional Marketing Authorisation (条件付販売承認)を除き 5年間有効 である
Re-evaluation(更新審査での再評価) さらに5年後	規則(EC)No.726/2004第14条(1-3)(8)	5年後に行われるRe-evaluation(更新審査) は、製品の general re-evaluation of the benefit-risk balance(ベネフィット・リスクバランスの一般的な再評価) に基づいて行われる
無期限に有効 * さらに5年後の更新審査がない場合	規則(EC)No.726/2004第14条(1-3)	一旦更新された販売承認は、ファーマコビジランスに関する正当な理由(十分な数の患者が当該医薬品に暴露されていない等)が所管官庁にあり、 さらに5年後の更新審査が必要、と決定されない限り、valid for an unlimited period(無期限に有効) となる。
失効 (更新手続き申請しない)	規則(EC)No.726/2004第14条(1-3)	MAHが更新申請書を提出しない場合は、法律により販売承認は失効する https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/renewal-and-annual-re-assessment-marketing-authorisation
Refuse(更新却下)	規則(EC)No.726/2004第12条(1)	第6条に従って提出された明細書及び書類を検証した結果、申請者が医薬品の品質、安全性又は有効性を適切又は十分に立証していないと思われる場合、却下とされるものとする。また、第6条に従って申請者が提出した明細書や書類が不正確である場合、あるいは申請者が提案したラベルやPackage Leaflet(PL、添付文書)が指令2001/83/ECのタイトルVIに準拠していない更新申請を却下とする。
一定の変更が可能	EMA/CHMP/2990/00 Rev.5(3.3-3.4)	更新時に販売承認の詳細について一定の変更を行うことが可能である。
MAHの義務	規則(EC)No.726/2004第16条(3)	MAHは、第26条に従って開設された European Medicines web-portal を用いて公開される評価及び勧告の結論を含め、製品情報が最新の科学的知見に更新されていることを保証する義務がある。
EMAからのデータ要求	規則(EC)No.726/2004第16条(3a)	リスクとベネフィットのバランスを継続的に評価できるようにするため、EMAは、いつでも、リスクとベネフィットのバランスが依然として良好であることを示すデータの提出をMAHに要求することができる。MAHは、そのような要請があった場合、完全かつ速やかに回答しなければならない。
条件付販売承認の更新	規則(EC)No.726/2004第14-a条(7)	第14条(1)の適用除外により、14-a条に基づき付与されたMAは、1年間有効であり、更新可能である。

*MAH (Marketing Authorisation Holder, 販売承認取得者)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-processing-renewals-centralised-procedure_en-0.pdf
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02004R0726-20220128>
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/renewal-and-annual-re-assessment-marketing-authorisation>



EC規則No.726/2004第14条(1-3),(8)14条aに基づく Renewal（販売承認更新）制度スケジュール

*例外的状況下の販売承認、条件付き販売承認は、通常の販売承認への変更となるケースがある

----- 更新期限



*5年後の起算日は、ECの販売承認決定が、申請者であるMAHIに通知された日である。
(販売承認の一時停止の有無にかかわらず)

*更新手続きは、販売承認の有効期限が切れる9カ月前までに申請すること。

*申請者が、更新申請書を提出しない場合、販売承認は法律により失効する。

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02004R0726-20220128&qid=1694752939904>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf

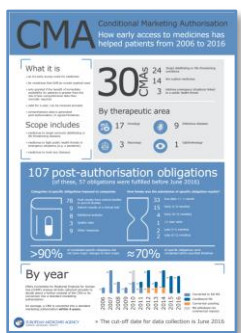
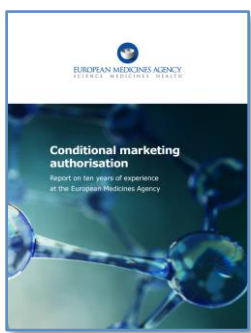
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditional-marketing-authorisation-how-early-access-medicines-has-helped-patients-2006-2016_en.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>



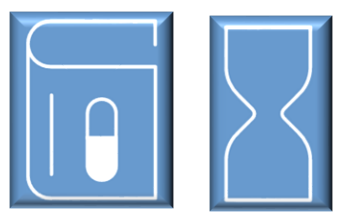
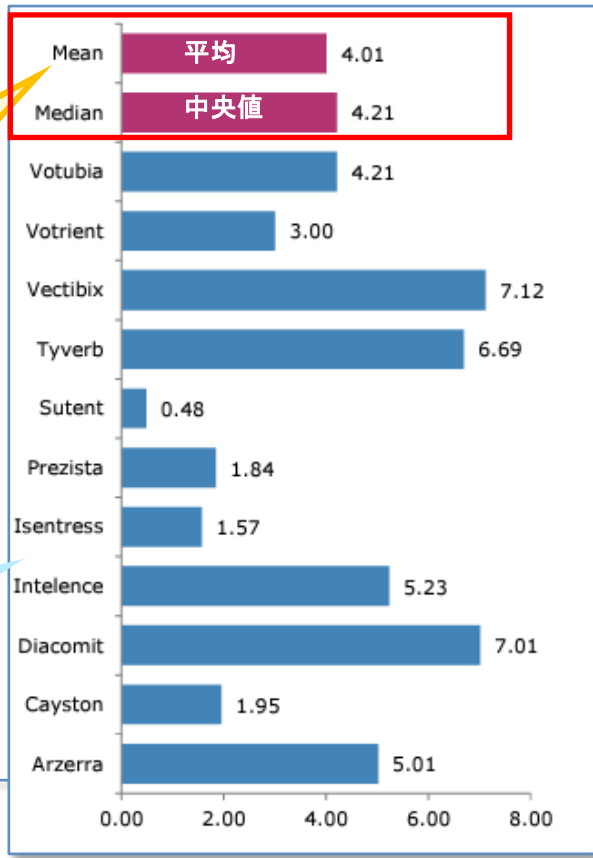
条件付き販売承認の通常販売承認への移行

2006年から2016年のEMAによる10年調査より
“Conditional marketing authorisation Report on ten years of experience at the European Medicines Agency”



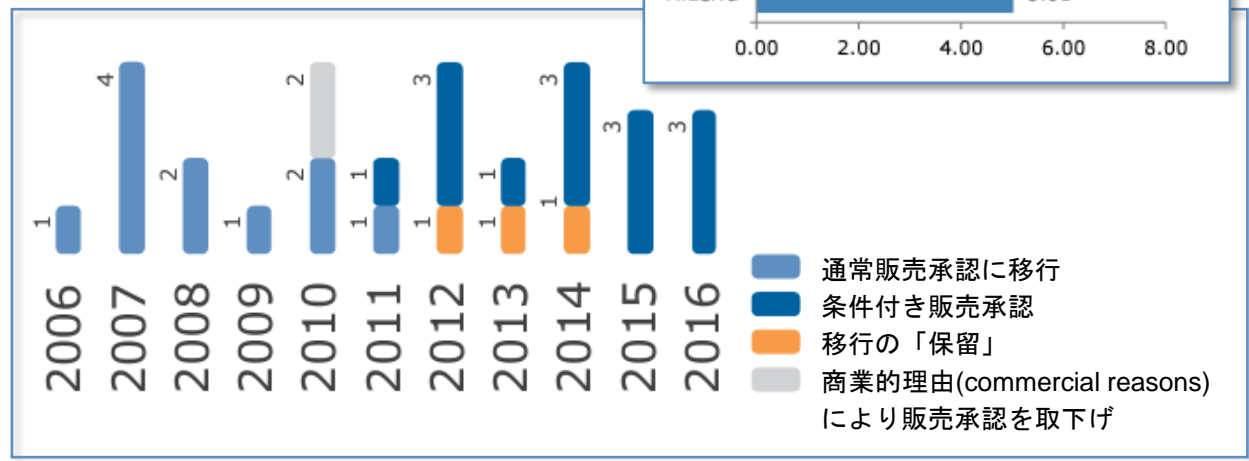
平均 4 年
特定の義務(Specific Obligations, SOB)を完了し、通常の販売承認が得られた製品について、承認が「条件付き」であった期間（すなわち「切り替え」までの期間）は、**半年から7年強の範囲であった**

条件付き販売承認が付与されてから通常の販売承認に移行するまでの期間（単位：年、移行した条件付き販売承認すべて）（N=11）



By year

CHMPIは、毎年収集されるすべてのデータを検討し、条件付き販売承認のさらなる更新、または通常の販売承認への移行を決定する。



» The cut-off date for data collection is June 2016



2021年-2024年 Non-renewal件数

2021年度 Non-renewal 0件/123件

Procedure	2018 result	2019 result	2020 result	2021 forecast	2021 result
Renewal applications	90	107	99	84	123

Renewal件数 EMA 2021 Annual Activity Reportより(2022年6月発行)https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-activity-report-2021_en.pdf

2022年度 Non-renewal 0件/132件

Procedure	2019 result	2020 result	2021 result	2022 forecast	2022 result
Renewal applications	107	99	123	73	132

Renewal件数 EMA 2022 Annual Activity Reportより(2023年6月発行) https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-activity-report-2022_en.pdf

2023年度 Non-renewal 0件/申請件数未発表 (2024年6月頃発表)

2024年度 Non-renewal 件数未発表だが、既に2件のNon-renewal CHMP勧告有

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-25-29-january-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-22-25-february-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-22-25-march-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-19-22-april-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-17-20-may-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-june-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-19-22-july-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-written-procedure-16-19-august-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-13-16-september-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-11-14-october-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-8-11-november-2021_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-13-16-december-2021_en.pdf
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-non-renewal-authorisation-multiple-melanoma-medicine-blenrep>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-24-27-january-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-february-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-march-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-19-22-april-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-16-19-may-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-20-23-june-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-18-21-july-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-written-procedure-16-19-august-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-12-15-september-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-10-13-october-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-7-10-november-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-12-15-december-2022_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240223161678/anx_161678_en.pdf
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240223161678/dec_161678_en.pdf
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna>

更新審査の結果、販売承認が取り消された例



・Belantamab mafodotin (Blenrep)

多発性骨髄腫の治療薬  承認取下げ  未承認

2020年8月25日 条件付き承認

↓2021年、2022年は毎年更新

2024年2月23日 無増悪生存期間の延長がみられず、販売承認取り消し

・Ataluren (Translarna)

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬  未承認  未承認

2014年7月31日 条件付き承認

↓2015年から2022年まで毎年更新

2023年1月 MAHより条件付き承認から通常販売承認への変更申請

2024年1月25日 CHMPよりNon-renewal勧告 (EC決定 2024年3月末予定)



Blenrep (条件付き販売承認) 多発性骨髄腫の治療薬

2023/12/1

Scientific Advisory Group (SAG)



DREAMM-3 試験ではBlenrepの有効性は確認されなかったとの見解を示したが、専門家の大多数が、他の治療法が適さない一部の患者にとって、Blenrepは治療の選択肢となりうるという意見も持っていた。

2020/8/25
条件付き承認

2021/6/21
更新 (条件付き)

2022/6/29
更新 (条件付き)

2023/4/26
更新手続き
EMAより
補足情報の要請

2023/6/22
更新手続き
EMAより
補足情報の要請

CHMP
2023/9/15
Negative opinion
Non-renewal

CHMP
2023/12/15
再レビュー
Confirmed (最終)
Negative opinion
Non-renewal

意見求める

2020/8

2021/6

2022/6

2023/4

2023/6

2023/9

2023/12

EC

2024/2/23
EC決定
Refuse(却下)

2017年10月16日
オーファン指定

米国
2020/8/5 迅速承認
2023/7/20 取下げ
*DREAMM-3 第3相検証的試験の結果がFDAの迅速承認規定に合致しなかった



英国
(オーファン指定・市場独占権の有効期限: 2030年8月26日)
<https://www.gov.uk/government/publications/orphan-registered-medicinal-products/orphan-register#blenrep>



MAHより 2024年2月5日発表

DREAMM-7 第III相試験では、Blenrep併用療法が再発/難治性多発性骨髄腫患者の転帰を有意に改善し、無増悪生存期間中央値が標準治療のDaratumumab併用療法の約3倍になった。またDaratumumab併用療法群では無増悪生存期間中央値が13.4ヵ月であったのに対し、Blenrep併用療法群では無増悪生存期間中央値が36.6ヵ月となり、病勢進行または死亡のリスクが59%減少した。さらに、全生存期間においてもBlenrep併用療法に有利な臨床的に意義のある強い傾向が認められ、死亡リスクが43%減少した。

*CHMPは、MAHに依頼されたRe-examination(再レビュー)において、DREAMM-3 studyの結果を再評価した。DREAMM-3 studyは、Blenrepをポマリドマイド+低用量デキサメタゾンと比較したものである。このstudyでは、Pomalidomide + Dexamethasone(ポマリドマイド+デキサメタゾン)を投与された患者と比較して、Blenrepを投与された患者が、病状が悪化することなく長生きすることは認められなかった。このProgression-free survival(無増悪生存期間)の確認は、Blenrepの初回承認時の要件であったため、委員会は、データは本医薬品のベネフィットを確認するものではないと結論づけ、承認の更新を行わないよう勧告した。

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>

<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/dreamm-7-phase-iii-trial-shows-pfs-improvement-and-strong-os-trend-for-blenrep-combo-versus-soc-combo-in-multiple-myeloma/>

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240223161678/anx_161678_en.pdf

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240223161678/dec_161678_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-24-26-april-2023_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-19-22-june-2023_en.pdf

目次

1.調査内容の概要

2.日本の再審査制度に相当するEMAの製造販売承認の更新制度

3.日本の再評価制度に相当するEMAの制度の有無

4.日本の再審査制度に相当するFDAの制度の有無

5.日本の再評価制度に相当するFDAの制度の有無



2. 欧州には日本の再評価制度に相当する制度はなかった

⇒承認されてから数十年後に問題が特定され、販売承認が停止、もしくは取り消された例がある

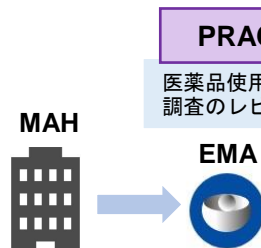
- **Pholcodine** オピオイド系咳止め(OTC薬)  未承認  未承認
1950年代 販売開始 → 2023年3月6日 販売承認取り消し
- **Amfepramone** 食欲抑制剤、抗肥満薬  承認済  未承認
1960年頃 販売開始 → 2023年1月13日 販売承認取り消し
- **Hydroxyethyl starch**
• **ヒドロキシエチルデンプン** 代用血漿剤  承認済  承認済
2000年頃 販売開始 → 2022年5月24日 販売承認停止(Suspension)

Hydroxyethyl starch含有輸液 日米欧タイムライン



https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformati-onen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2023/rhb-hes.pdf?__blob=publicationFile
<https://urpl.gov.pl/pl/roztwory-hydroksyetyloskrobi-hes-do-infuzji-dodatkowe-nowe-%C5%9Brodki-maj%C4%85ce-na-celu-zminializowanie>
 Comunicare directa catre profesionistii din domeniul sanatatii privind HES.pdf (anm.ro)
https://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC%20HES_22.11.2023.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-october-2023_en.pdf



ドイツ

アクセス制御プログラムの実施
許可された適応症のみ使用、毎年義務付けられている研修の内容に従うこと

ルーマニア

ポーランド

アクセス制御プログラムの実施

ハンガリー

販売停止解除の決定を下したが、MAHが国内での上市を中止

EMA, HES製品チームからの情報 (2023年1月26日付メール)

2023年10月 PRAC Summary of Advice 販売承認停止を解除しない

4か国が例外的に販売停止を延期 = 自国内での販売を許可

*上記以外でMAを取得しているEU加盟国では承認取消

Report on pharmacovigilance tasks (EMA)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-pharmacovigilance-tasks-eu-member-states-and-european-medicines-agency-ema-2019-2022_en.pdf



1999年承認 2000年承認



2007年承認 「Voluven」

1972年承認 「HESPAN」
 1991年承認 「Hetastarch」
 1999年承認 「Hextend」

2012年5月
 Voluven患者における腎代替療法の頻度と期間の増加、及び小児用量に関する情報を含むVoluven添付文書の変更

2012年9月
 最近のデータを踏まえてHES製品について議論するため、FDAが専門家ワークショップを設置

2013年11月
 Voluvenラベル変更 禁忌に「重篤な肝疾患」を追加

2013年11月
 重症患者における死亡率と腎障害の増加に関する枠組み警告を製品情報に追加

2013年11月
 添付文書の「Warnings and Precautions」に過剰出血に関する追加警告が必要とした

2015年11月
 2件のPMCを達成

<https://www.fda.gov/media/72764/download>

2017年
 Article107i Referral② 2013年7月11日開始

2013年12月19日
 リスク最小化策

2018年7月17日
 リスク最小化策

2017年10月26日開始
 Article107i Referral③

2018年7月17日
 リスク最小化策

2018年7月17日
 リスク最小化策

2018年7月17日
 リスク最小化策

2021年7月7日
 FDAが、製品処方情報において枠組み警告を修正する安全表示変更を求めた

表示変更再申請

2021年10月5日
 FDAが、HEXTENDを販売承認

2021年7月7日
 FDAが、製品処方情報において枠組み警告を修正する安全表示変更を求めた

2021年7月7日
 FDAが、製品処方情報において枠組み警告を修正する安全表示変更を求めた

2021年7月7日
 FDAが、製品処方情報において枠組み警告を修正する安全表示変更を求めた

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2021-12-09/pdf/2021-26648.pdf>

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2022年1月10日
 FDAが、VOLUVENの販売承認申請を取下げ（商業的理由）

2007年承認 「ボルベン」

2009年承認 「ヘスパンダー」「サリンヘス」



2019年3月28日
 「ヘスパンダー、サリンヘス」重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下には使用しない

2022年12月27日
 ヒドロキシエチルデンプンの「使用上の注意(2013年)」の改訂について（厚労省）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001030645.pdf>

2023年1月
 「禁忌」重症の敗血症の患者

2023年3月31日
 再審査報告書

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2023/P20230511001/671147000_22500AMX00876_A100_1.pdf

目次

- 1.調査内容の概要
- 2.日本の再審査制度に相当するEMAの製造販売承認の更新制度
- 3.日本の再評価制度に相当するEMAの制度の有無
- 4.日本の再審査制度に相当するFDAの制度の有無
 - FDAの承認後医薬品の安全性評価体制
 - Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations
(市販後医薬品安全性評価)
 - PMR(市販後義務事項)とPMC(市販後コミットメント調査)
- 5.日本の再評価制度に相当するFDAの制度の有無

3. 日本の再審査制度に相当する FDAの制度の有無

- FDAのサイトでは、日本の新薬承認後の再審査制度や、EUの販売承認更新制度に相当するような制度を説明するページは確認できなかった



- 部分的でも主旨/目的を同じくする取組み
- 日本の制度において提出が必要となる個々の資料について、米国でどのように評価等がなされているかについて調査した。

日本の再審査に相当する制度は米国にはないと考えられる

FDAの承認後医薬品の安全性評価体制

- CDERのサイトの他、**市販後規制要件**（市販後安全性報告、承認後のその他の報告事項等）及び**承認取得後に行う活動**（承認事項一部変更、PMR/PMC、REMS、添付文書改訂等）に関するMAH（製造販売取得者）向けの**ビデオ教材**及び**業界向けガイダンス**を参考にした。
- **連邦規則21章(21 CFR)**のヒト用医薬品に関する条項（Parts 300-499）の中から関連する記載事項を調査した。
- FDA以外の団体（PhRMA、DIA等）の**公開情報**から情報を得た。
- 個別医薬品の安全性問題に関する情報（FDAが講じた措置等）から遡って承認薬の再審査・再評価に相当する評価がどのように行われたか（特に**承認取り消しとなった医薬品等**について）調査した。

*CDER Center for Drug Evaluation and Research (FDA)

*PhRMA Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

*DIA Drug Information Association



Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations (市販後医薬品安全性評価)

◆ 日本の使用成績調査と目的は同じであるが、調査・評価はFDA主体で行われた

- FDA改革法により、2007年9月27日以降にNDA(New Drug Applications:新薬承認申請)及びBLA(Biologic License Applications:生物製剤承認申請)の承認を受けた医薬品が対象
- 製品が承認後に広く一般に使用された後
 - 開発段階では特定されなかった新たな重篤な有害事象
 - 既知であるが通常より報告数が多い副作用
 - 新たな安全性の懸念が生じていないか明らかにする。
- 医薬品の承認後18カ月、または使用者が1万人に達した時点のいずれか遅い方で実施
- 2017年9月までで終了。理由は、他の監視活動と重複する、リソースが有効に活用されていない、希少疾患用医薬品の多くは評価開始の基準である使用者1万人という条件を満たせず柔軟性に欠ける、等 <FDAAA(FDA改革法) 2007 Section 915>



Postmarketing Requirements (PMR 市販後義務事項) Postmarketing Commitments (PMC 市販後コミットメント調査)



PMR及びPMCと臨床試験は、医薬品または生物学的製剤がFDAによって販売承認された後に行われる。様々な法令や規制当局の下、FDAは特定のMAHIに対し、市販後試験や臨床試験の実施を要求することができる。FDA改革法(2007年)では、特にFDAに医薬品に関連する可能性のある重大なリスクを評価するために、MAHIに対してPMRと臨床試験の実施を要求する権限を与えている。

<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-requirements-and-commitments/postmarketing-requirements-and-commitments-reports>

PMR 申請者が承認後に実施することを、法令または規則により要求される Study(研究)または 臨床試験(Clinical trial)のことである。	PMC 申請者が承認後に実施することに文書で同意する研究または臨床試験のことであるが、法令または規則により義務付けられているものではない。
PMR、PMC関連の主要レポート、ガイダンスなど	主な内容
1 The Food and Drug Administration Report on the Performance of Drugs and Biologics Firms in Conducting Postmarketing Requirements and Commitments Fiscal Year 2021 https://www.fda.gov/media/165114/download	PMRとPMCを区別し、医薬品に関連する既知の重大なリスクを評価する上での重要性を強調している。本文でFederal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C法)第506B条に基づく年次報告義務を果たし、FDA内部のPMR/PMCデータベースのデータの要約を提供、申請者に対する定期報告要件を述べている。PMCを含む、市販後研究に関するMAHへの規制要件を詳述し、FD&C法が要求するPMR/PMC提出に関するMAHの遵守状況を報告するFDAの役割を説明する。オンライン検索、ダウンロード可能なデータベースは四半期ごとに更新され、報告書のステータス情報は毎年更新される。このデータベースは全てのPMR/PMCのサブセットを含み、Openまたは過去1年以内にCloseした市販後研究と臨床試験のみを反映している。
2 Guidance for Industry, Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 2011 https://www.fda.gov/media/131980/download	承認された処方薬及び生物学的製剤の市販後研究及び臨床試験をFDAに義務付ける権限を与えるFD&C法第505条(o)(3)の実施について概説したものである。この文書は、MAHがFDAに要求される市販後調査及び臨床試験に関する情報を、完了までのスケジュールも含めて規定している。第505条(o)(3)により義務付けられた市販後研究及び臨床試験の要件を遵守することの重要性を強調している。FDA改革法2007が新たに設けた「研究」と「臨床試験」の区別、FDA改革法が導入した権限と要件を強調している。
3 Postmarketing Studies and Clinical Trials— Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Guidance for Industry 2019 (Draft) https://www.fda.gov/media/148646/download	2番と同じ法律、条文に言及しているが、このガイダンスではFAERS(FDA Adverse Event Reporting System)とVAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System)の充足性に特に言及しており、一般的にperiodic safety reportsに含まれる情報を包含している。また、法第505条(o)(3)の実施と、MAHがFDAに提供しなければならない情報を含む市販後研究及び臨床試験の具体的な要件に焦点を当てている。
4 PDUFA REAUTHORIZATION PERFORMANCE GOALS AND PROCEDURES FISCAL YEARS 2023 THROUGH 2027 https://www.fda.gov/media/151712/download	PDUFA VIIでは、PMRに関する新たなプロセス、スケジュール、及び実績目標が導入された。承認後の既存のPMRのレビューのための新しいプロセスを導入し、予想されるPMR及びPMCについてMAHと協議を継続し、試験または臨床試験のデザインを検討マイルストーンのスケジュールの提出を要求する。またMAH主導のPMR解除要求を審査する新しいプロセスの概要が示された。

目次

- 1.調査内容の概要
- 2.日本の再審査制度に相当するEMAの製造販売承認の更新制度
- 3.日本の再評価制度に相当するEMAの制度の有無
- 4.日本の再審査制度に相当するFDAの制度の有無
- 5.日本の再評価制度に相当するFDAの制度の有無

4. 日本の再評価制度に相当する FDAの制度の有無

Drug Efficacy Study Implementation (DESI)

FDA's administrative process to consider the effectiveness of drugs that had been approved only for safety between 1938 and 1962 is called the drug efficacy study implementation (DESI).

Congress amended the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act in 1962 to require that new drugs be shown effective, as well as safe, to obtain FDA approval. The amendment required FDA to evaluate the effectiveness of the drugs the agency had approved only for safety between 1938, when Congress enacted the FD&C Act requiring new drugs be shown safe prior to marketing, and 1962.

薬効再評価の
実施 (DESI)が
相当する？

DESIは、
1938年～1962年に安全
性のみを評価して承認され
た医薬品の有効性を検討
する行政施策

1962年に連邦食品・医薬品・化粧品法 (FD&C法: 1938年～) が改正され (Kefauver-Harris改正)、FDAの承認を得るためには新薬の有効性を示すことが義務付けられた。この改正で、1938年～1962年に安全性のみで承認された医薬品の薬効再評価の実施が定められた。

- DESI手続きは現在ほとんど終了している
- FDAの調査結果は官報に掲載されている

詳細情報

詳細情報・目次

2.日本の再審査制度に相当するEMAの製造販売承認の更新制度

- Renewal制度のプロセス
- Renewal制度における患者参画(文書レビュー)
- Renewal制度における不服申し立て
- Renewal審査の結果、販売承認が取り消された事例

3.日本の再評価制度に相当するEMAの制度の有無

4.日本の再審査制度に相当するFDAの制度の有無

0日目

30日目

60日目

90日目

120日目

Renewal 手続き開始

(該当する場合) CHMPでの審議

CHMP見解の採択

CHMPレポート&PRACレポートによる共同アセスメント

患者参画

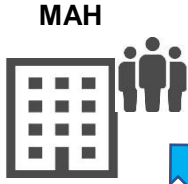
5日-19日目 加盟国QRDによるレビュー

19日 加盟国からのコメント

PI (すべての提出物の) 詳細なレビュー (ハイライトされた変更点のチェック)

A

加盟国からMAHにコメント送付



60日目 CHMPレポートとPRACレポートの共同アセスメントレポート (AR) を受領

EMA、CHMP、PRACメンバー、MAHIに回覧し主要な問題があればハイライトする

66日目 共同ARについてCHMPとPRACメンバーからのコメント締切

(該当する場合) 73-76日目PRACで審議

76日目ARの承認(PRACの成果)

(該当する場合) 90日目CHMPで審議

未解決事項がない場合: 見解を採択する。

未解決の問題がある場合: 未解決の問題リストの採択

91日目 MAHIは、未解決問題のリストに関する回答をCHMP/PRAC レポーター、CHMP、PRACとEMAに提供する。

96日目 CHMPとPRACからのARの改定。CHMPとPRACそしてMAHIに回覧される

98日目 共同ARに対するCHMP及びPRACメンバーからのコメント

(該当する場合) 103-106日目PRACで審議

開始5日以内 **ドラフト翻訳**の提出 (全てのEU言語、NOとIS語目含む) ワード形式

開始25日以内 **最終翻訳**の提出 (全てのEU言語、NOとIS含む) ワード&PDF形式

25日-27日目 **EMA 最終チェック** *加盟国のコメント実施状況の確認

ECへ送付

コメントを反映し変更履歴付きの最終版送付

25日目までに

75日目までにテクニカルラベリングレビュー (Technical Labelling Review) コメント到着

終止区間別別送付

下田田様に送付

B

29日 EC常設委員会の協議 (EC Standing Committee consultation)を開始

51日 常設委員会の協議を終了

22日間

法律と公衆衛生に関する事項のみを扱う。原則として言語的な見直しは行わない

67日目 EC 最終決定

PI (SmPC, PL, ラベリング) 提出 24言語

*「翻訳の品質が悪い」、「加盟国コメントが反映されていない」、「QRDが不完全」などの場合は常設委員会への到着が遅れる

患者参画

C

文書レビュー (Pre-opinion review) 担当

Quality Review Documents Working Group (QRD)

EMA

Patients' and Consumers' Organizations (PCO)

患者、消費者組織

文書品質レビューワーキンググループ

文書レビュー (Pre-opinion review)

科学的更新審査 (Scientific renewal assessment)

先進治療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Product "ATMP") については、CATレポートがPRACレポートとともに更新申請を評価し、CHMPの最終見解の基礎となるCHMP向けの意見書を作成することになる

Renewal制度のプロセス

出典 EMAガイドライン EMEA/CPMP/2990/00 Rev. 5 / EMEA/5542/02/Rev 5

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-processing-renewals-centralised-procedure_en-0.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/linguistic-review-process-product-information-centralised-procedure-human_en.pdf

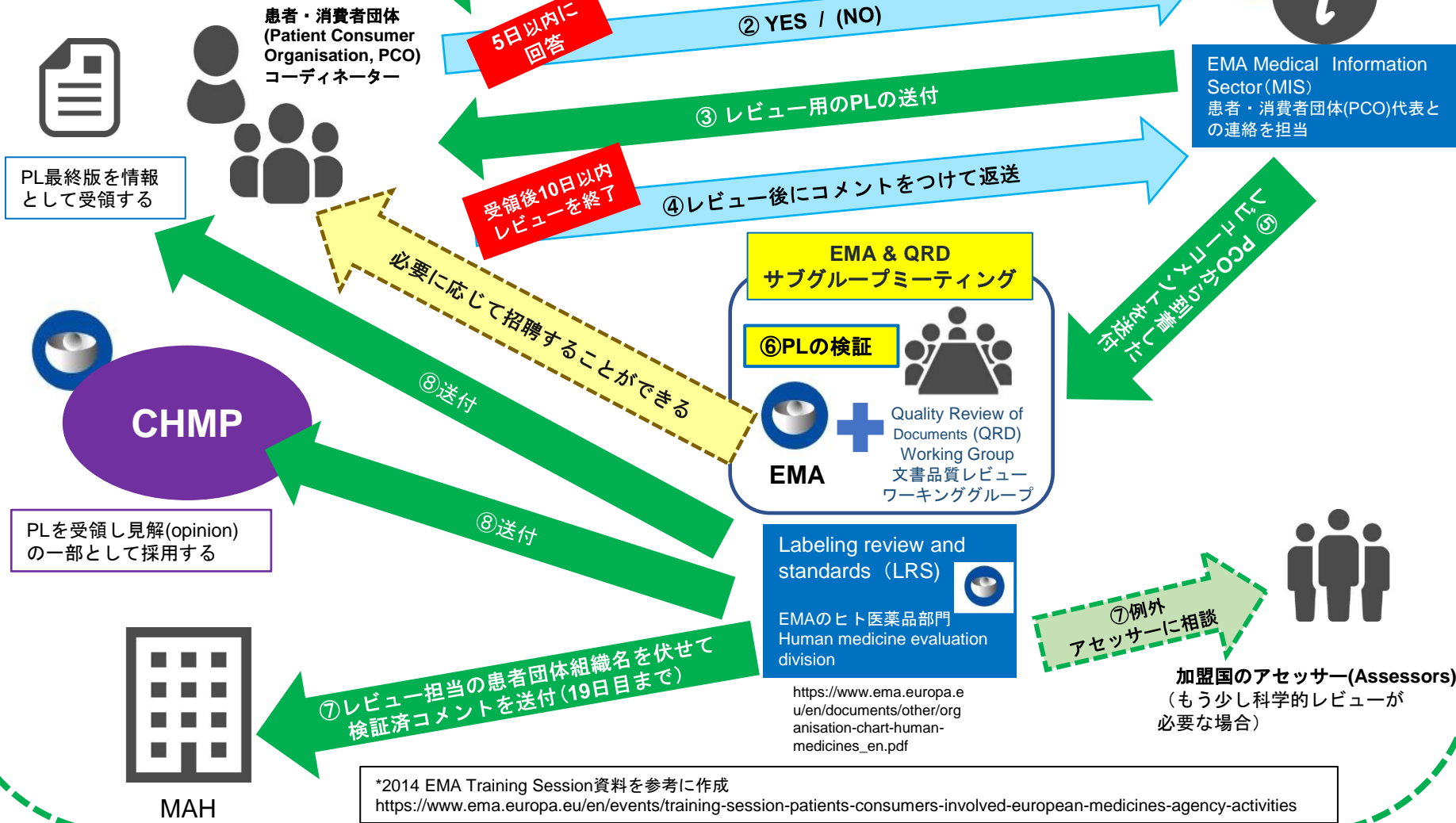
http://www.it-asso.com/gxp/eudrallex_v27/contents/vol-2/a/vol2a_chap6_2005-11.pdf

加盟国文書レビュー患者参画 PLレビュープロセス (流れ)

提出から5日目~19日目の流れ

A

患者参画



*2014 EMA Training Session資料を参考に作成
<https://www.ema.europa.eu/en/events/training-session-patients-consumers-involved-european-medicines-agency-activities>

*PL Package Leaflet (添付文書)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-review-information-medicinal-products-patients-consumers-organisations_en.pdf
https://www.legislation.gov.uk/eudr/2004/27/pdfs/eudr_20040027_adopted_en.pdf
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20220101>
https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-what-package-leaflet-how-review-it-claire-espinasse_en-0.pdf
https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2009_01_12_readability_guideline_final_en_0.pdf

患者参画PL関連プロセス（詳細）

患者参画

A

医薬品の適応等により、
有資格団体から患者団体を選定



SmPCとPLを送付

EMA
LRS部門
(Labeling review and standards)



患者団体代表者

レビュー後10日以内に返却

レビュー内容を
検証しMAHに
(アセッサへ送る場
合もあり)送付する。
*レビューを担当し
た患者単体名は伏せ
る。



(PLレビュー関連) 法的背景

Directive 2001/83/EC:

1. すべての医薬品の包装に添付文書（PL）を含めることを義務付ける。(第58条)
2. PLは、明確で理解しやすいように書かれ、必要に応じて医療専門家の助けを借りながら、使用者が適切に行動できるようにデザインされなければならない。(第63条(2))
3. また、添付文書に記載しなければならない情報も規定されている(第59条)
4. PLは、対象となる患者グループとの協議の結果を反映し、読みやすく、明確で、使いやすいものとする。(第59(3))
5. 申請時に、医薬品の外箱及び直接の容器の1つ以上のモックアップを、PL案とともに、所轄官庁に提出しなければならない。また、対象となる患者グループの協力を得て実施した評価の結果も提出しなければならない。(第61(1))

患者団体によるPLレビューに求められること

1. 情報が明確で理解しやすいものであることを確認すること。
2. 不明確な情報、不足している情報について、もしあればその質問をすること。
3. 医薬品をより安全に使用するために、患者向けの情報を改善すること。

結論
PLのレビューにおける患者の独自の洞察は、その読みやすさを向上させ、科学的議論を刺激した。

PLユーザーテストについて

MA申請時、MAの重要な変更Renewalにおいて左記4の通りPLが読みやすく、明確で、使いやすいものであることを保証するために、対象となる患者グループとの協議の結果を反映しなければならないとしている。内容だけでなくリーフレットのデザインやレイアウト、書式等も検討するためにユーザーテストが実施されている。(2005年以降、Directive 2001/83/EC 59条(3)の遵守による)

多くの場合、[GUIDELINE ON THE READABILITY OF THE LABELLING AND PACKAGE LEAFLET OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE\(読みやすさガイドライン\)](#)の勧告に従ったものであり、関連する患者グループを特定し(適切な人数、性別、年齢、治療歴)テストパッケージ(通常、ラベリングとPL)を見て、キーメッセージ(関連性、公開質問、期待される回答)を含む質問に答え、レイアウト等について議論し、必要に応じて修正案を作成してもらう。全ての言語版のPLがユーザーテストを受けるわけではなくreadabilityテストを実施する言語は申請者が選択する。申請者が提案したPLテキストは、EMAのQRD(Quality Review of the Documents)グループによって評価される。



EMA
QRD(Quality Review of the Documents)
ワーキンググループ
(文書の品質レビューに関する作業部会)

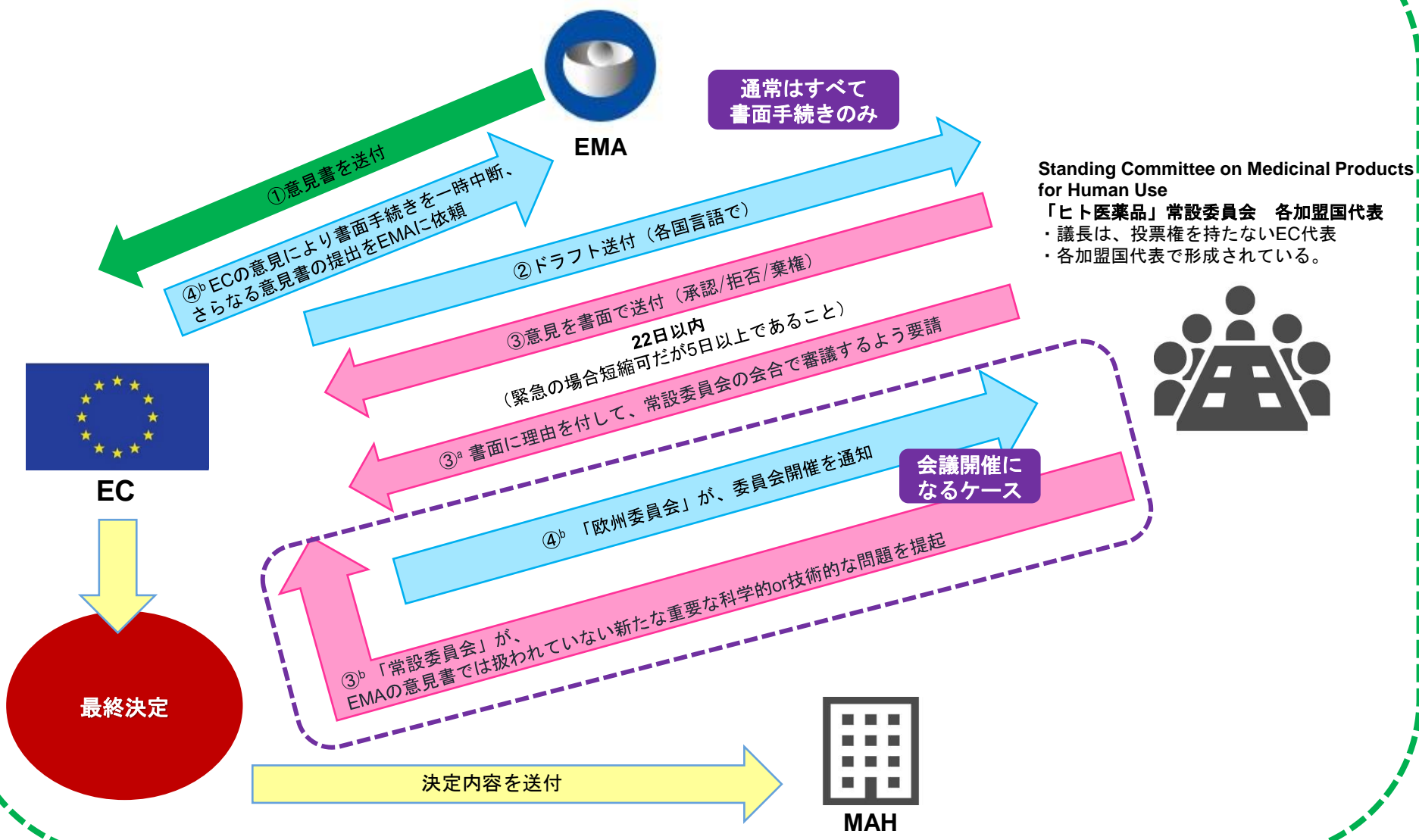
- 製品情報の言語的明確性、一貫性、正確性の確保
- 翻訳に使用されている用語と原文との整合性を検証する
- 医薬品に関する欧州連合(EU)の規則を遵守し、実務経験を考慮した科学委員会の意見書及び製品情報のテンプレートの見直しと更新
- 製品情報及び表示に関する法律及びガイドラインの実施に関する共通理解の構築に貢献する

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-review-information-medicinal-products-patients-consumers-organisations_en.pdf
https://www.legislation.gov.uk/euadr/2004/27/pdfs/euadr_20040027_adopted_en.pdf
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20220101>
https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-what-package-leaflet-how-review-it-claire-espinasse_en-0.pdf
https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2009_01_12_readability_guideline_final_en_0.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-how-patients-are-involved-review-documents_en.pdf
<https://learning.eupati.eu/mod/book/view.php?chapterid=773&id=859>



Renewal (更新)におけるEC Standing Committee(常設委員会) プロセス (Article 14 of Regulation (EC) No 726/2004)

B



EMA/174255/2010 Rev. 2 に基づく Renewal(更新)における患者参画

Pre-Opinion linguistic review (文書レビュー)に専門家として参画する

Pre-opinion文書レビュー (linguistic review)担当



Quality Review of Documents Working Group (QRD)
文書品質レビューワーキンググループ



EMA



Patients' and Consumers' Organizations (PCO)
患者、消費者組織

-CHMPが主体で行う Scientific assessment(科学的審査)に並行してlinguistic review(文書レビュー)をEMAとQRD (文書品質レビューワーキンググループ)、PCO (患者・消費者組織)の代表が実施する。レビューの対象はMAHによる提出書類のうち英語版のPLであり、**手続き開始から75日目までにコメントを作成しMAHに返送する。**

-EMAとPCOとの協議・交流の目的は、文書を書き換えることではなく、情報が明確で対象者に理解しやすく、情報の内容が公衆のニーズを満たしていることを確認することである。すべての医薬品のPLは、評価手続きの中で、**対象となる患者グループに読みやすさ、使いやすさについて相談した結果を反映することとなっている。**

Directive 2004/27/ECで改正されたDirective 2001/83/ECの59条(3)及び61条(1)

関連法規

Directive 2001/83/EC, 59(3) (2022)

パッケージリーフレットは、対象患者グループとの協議の結果を反映し、読みやすく、明瞭で、使いやすいものとする。

The package leaflet shall reflect the results of consultations with target patient groups to ensure that it is legible, clear and easy to use.

Directive 2001/83/EC, 61(1) (2022)

医薬品の外箱及び直接の容器の1つ以上のモックアップを、添付文書案とともに、販売承認申請時に、販売承認を所管する当局に提出しなければならない。また、対象となる患者グループの協力を得て実施した評価の結果も、所轄官庁に提出しなければならない。

One or more mock-ups of the outer packaging and the immediate packaging of a medicinal product, together with the draft package leaflet, shall be submitted to the authorities competent for authorising marketing when the marketing authorisation is requested. The results of assessments carried out in cooperation with target patient groups shall also be provided to the competent authority.

用語参考:<https://www.pmda.go.jp/files/000204693.pdf>

PCO代表は、QRDメンバーと並行してレビューを行い、その後、コメントは両グループ (QRDメンバー及びPCO) 同時にまとめられ、MAHに送付される。EMAの要請により、受領したコメントや議論すべき事項によっては、PCOをEMA QRDサブグループ会議に参加させることができる。



EC規則 No 726/2004第9条(2)に基づく CHMP見解に対する不服申立て

→Re-examinationへの流れ

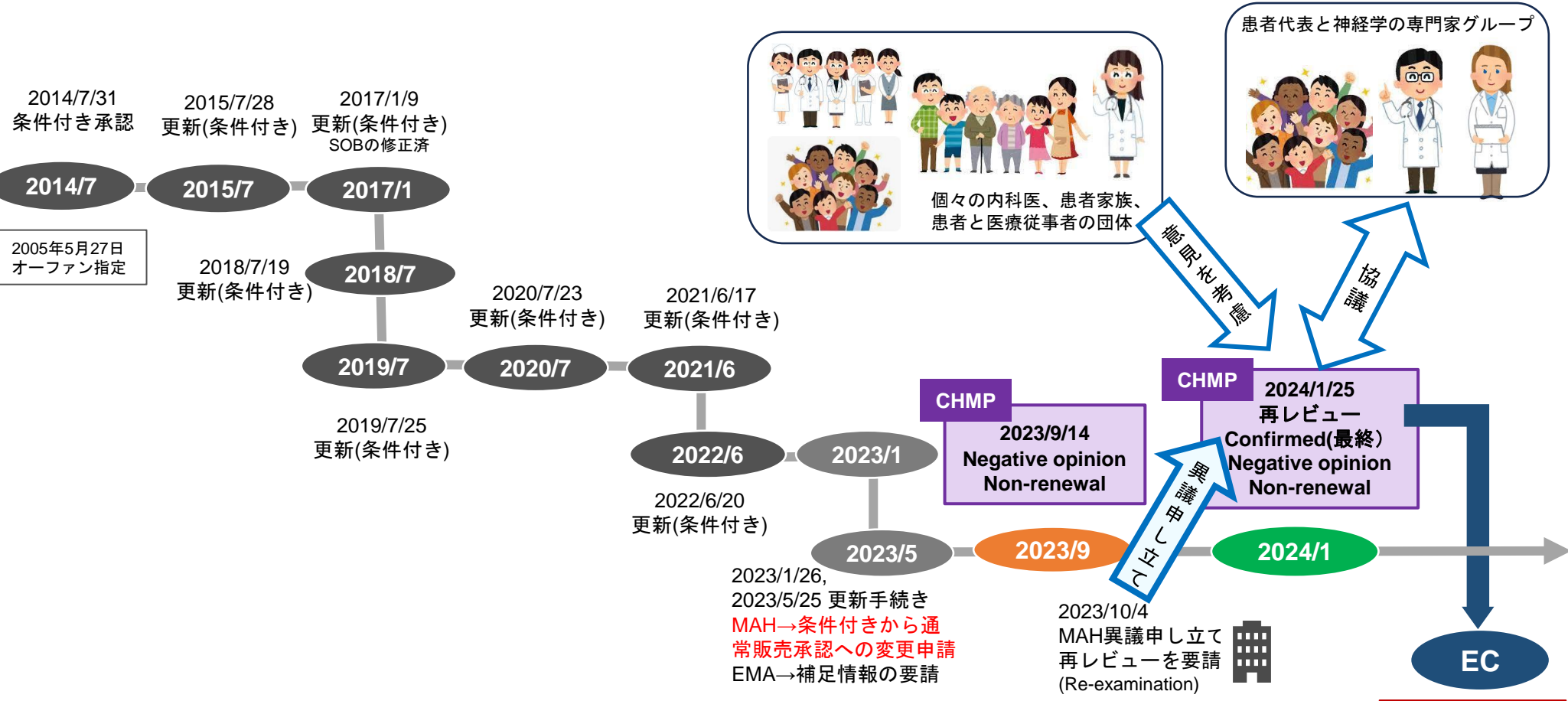




最新情報

2024年1月にNon-renewalになったTranslarna、EC決定待ち

Translarna（条件付き販売承認）デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬



*CHMPは、再レビューで、歩行能力の低下が進行している患者における本剤の有効性を示すことができなかった041試験のデータと、治療を受けている患者と受けていない患者の健康上の転帰を比較したPatient Registryデータの分析を行った。治療群では歩行能力低下の遅延が観察されたものの、方法論的な問題や登録データの不確実性により、ベネフィットに関する明確な結論は得られなかった。CHMPは、最終的にこの薬のベネフィットとリスクのバランスは否定的であると結論づけ、EUにおける販売承認の更新を行わないよう勧告した。

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-11-14-september-2023_en.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-22-25-may-2023_en.pdf
- <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna>

詳細情報・目次

2.日本の再審査制度に相当するEMAの製造販売承認の更新制度

3.日本の再評価制度に相当するEMAの制度の有無

4.日本の再審査制度に相当するFDAの制度の有無

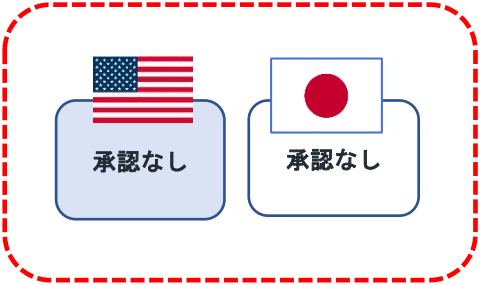
1950年代からPholcodineを含む医薬品が各国承認された

2009-2011年
Pholcodineの使用により
NMBA(神経筋遮断薬)に晒され
た場合アナフィラキシー反応の
起こす可能性を高めるという研
究が発表される

2011年1月28日
フランス医薬品規
制当局(ANSM)が
手続き要請

2011年12月15日CHMP見解
現在入手可能なデータの評価と委員会
における科学的な議論に基づき、
Pholcodineを含む医薬品の利益は引き
続きそのリスクを上回ると結論づけ、
これらの医薬品のすべての販売承認を
維持することを推奨。

2012年2月17日
EC決定 販売継続



2023年3月6日 販売承認取消

World Health Organization
Centre for Health Development
2023年3月31日
WHOがPholcodineを含
む咳止め・風邪薬の使用
歴と神経筋遮断薬
(NMBA)に対する周術
期のアナフィラキシー反
応の危険性について発表
「過去12か月間の
Pholcodineの使用は、
NMBAに対するアナフィ
ラキシー反応の危険因子
となる。」

<https://www.who.int/news/item/31-03-2023-pholcodine-containing-remedies-anaphylactic-reactions>

2011年1月28日
EMA Article 31のreferrals 手続きスタート



2023年3月オーストラリア (TGA)
2023年3月 英国 (MHRA)、
2023年3月 マレーシア (NPRA) がPholcodine
を市場から撤去指示

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/pholcodine-containing-cough-and-cold-medicines-withdrawal-from-uk-market-as-a-precautionary-measure>
<https://www.tga.gov.au/safety/information-about-specific-safety-alerts-and-recalls/about-pholcodine-cough-medicines-cancelled-tga-and-recalled-pharmacies-safety-reasons>
<https://npra.gov.my/index.php/en/component/content/article/449-english/safety-alerts-main/safety-alerts-2023/1527471-pholcodine-risk-of-anaphylaxis-to-neuromuscular-blocking-agents-nmbas.html?Itemid=1391>

1980年代
Swedenで市場から撤去
2007年
Norwayで市場から撤去

2022年9月1日
フランス医薬品規
制当局(ANSM)が
手続き要請

入手可能なデータから、神経筋遮断薬 (NMBA) による全身麻酔の12か月前迄のPholcodineの使用は、NMBAに対するアナフィラキシー反応発症の危険因子であることが示された。

2022年12月1日
PRAC勧告
「販売承認の取消」

2022年12月14日
CMDh承認
PRAC見解採択

2023年3月6日
EU決定
販売承認却下

2022年9月1日
EMA Article 107iのreferrals手続きスタート

Pholcodineを含む医薬品 オピオイド系咳どめ (インフルエンザや風邪)



1960年前後に欧州各国(ルーマニア、デンマーク、ドイツ) 米国で承認



1996年EMEA CPMP 食欲抑制剤全体 (当医薬品を含む) の安全性の検討

1997-1999年EMEA 食欲抑制剤における心臓弁膜症のリスク懸念、CPMPが販売承認取消を勧告

2011年デンマーク規制当局が、副作用(精神疾患)について検討

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/amfepramone-containing-medical-products-article-31-referral-notification_en.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/anorectics>

推奨される最大使用期間である3カ月を超える長期間の使用により、肺動脈性肺高血圧症や依存症などの重篤な副作用のリスクが高まる可能性があった。

また、心臓病や精神疾患の既往歴のある患者にも使用され、心臓や精神疾患のリスクを高めていた。さらに、妊娠中に使用された証拠があり、胎児にリスクをもたらす可能性があった。

https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/sideeffects/side-effects-from-medicines/danish-pharmacovigilance-update/~media/9A6AC97257CD4C13BFE6893946E3AA13_ashx

ルーマニア医薬品庁(NMMDR)の要請により手続き開始

各国承認(Romania, Denmark, Germany)

- Regenon
- Tenuate Retard
- Amfepramon-Hormosan
- Regenon Retard
- 処方薬&OTC

米国では Diethylpropion として TENUATE* の generic で数社のみ販売 (TENUATE 自体は discontinued) *1959年に承認

承認なし

*世界アンチ・ドーピング規定 2023禁止表国際基準(公益財団法人日本アンチ・ドーピング機構) S6興奮薬「競技会(時)に禁止される」リストに含まれている https://www.playtruejapan.org/entry_img/2023_prohibited_List_jpn_final.pdf

2022年6月10日 PRAC勧告 承認取消(初回)

2022年10月27日 PRAC勧告 承認取消(確認)

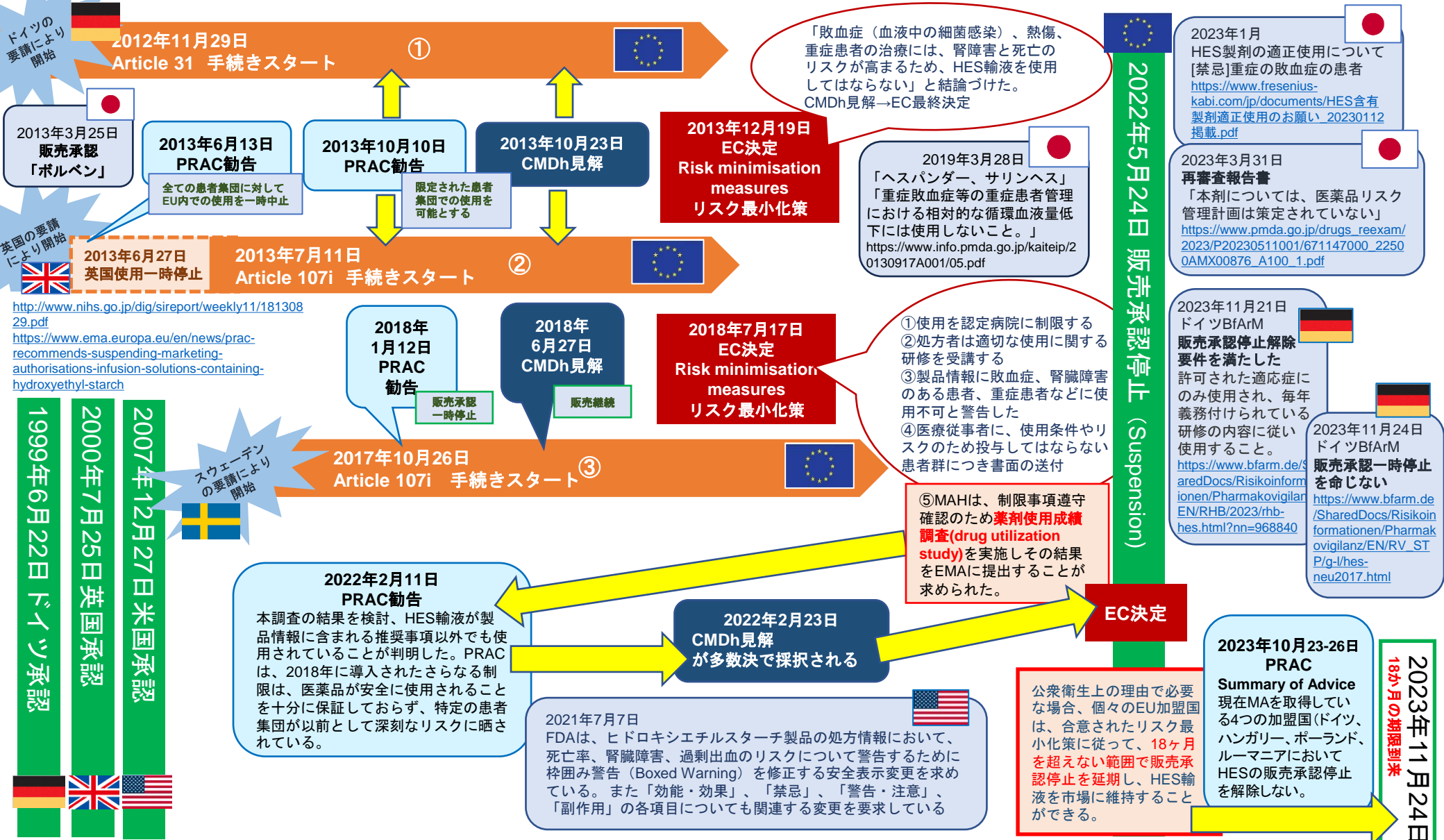
2022年11月10日 CMDh見解

2023年1月13日 EC決定 販売承認却下

2021年2月11日 EMA Article 31のreferrals手続きスタート

Reexamination

Amfepramoneを含む医薬品 (交感神経刺激薬、食欲抑制剤、肥満の管理) 日本では承認なし



Hydroxyethyl starch ヒドロキシエチルデンプン含有輸液 人工膠質液「HES含有輸液」

<https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-recommended-suspension-market>
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/labeling-changes-mortality-kidney-injury-and-excess-bleeding-hydroxyethyl-starch-products>
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion>
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prac-confirms-hydroxyethyl-starch-solutions-hes-should-no-longer-be-used-patients-sepsis-burn_en-0.pdf
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155341/dec_155341_en.pdf
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2023/rhb-hes.html?nn=968840>

***2023年11月24日以降の詳細についてはスライド19をご参照ください**

詳細情報・目次

2.日本の再審査制度に相当するEMAの製造販売承認の更新制度

3.日本の再評価制度に相当するEMAの制度の有無

4.日本の再審査制度に相当するFDAの制度の有無

- FDA改革法とPMRのバックログ(滞留・未処理分)
- 妊娠中及び授乳中の女性における市販後義務事項(PMR)
- PDUFA VII(2023-2027)におけるPMRの新しい手続き
- 市販後研究と臨床試験 FD&C法 第 505 条(o)(3) 項(E)(ii)を遵守しない正当な理由の判断
- 新薬及び生物学的製剤のベネフィット・リスク評価
産業界向け最終ガイダンス 参考資料

FDA改革法(2007年)成立前後のPMR/PMCバックログ(滞留・未処理分)



FDA改革法成立

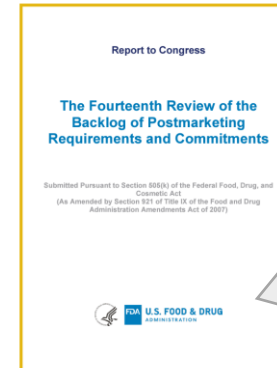
以後

PMRとPMCの用語の明確化と、安全性の問題に特化したPMR/PMCを特定した。

PMRは、Required(要求された)
PMCは、Agreed(合意された)
研究と臨床試験であると、用語を明確に区別した。
FDA改革法以前にリリース、履行されていないことが条件である。

FDA改革法により市販後試験及び臨床試験は以下の目的においても要求されることになった。

- 医薬品の使用に関連する既知の重大なリスクの評価
- 医薬品の使用に関連した重篤なリスクのシグナルを評価する。
- 入手可能なデータが重篤なリスクの可能性を示している場合、予期せぬ重篤なリスクを特定する。



議会報告

市販後義務調査(PMR)と市販後コミットメント調査(PMC)のバックログに関する第14回レビュー
Report to Congress
The Fourteenth Review of the Backlog of Postmarketing Requirements and Commitments
*2007年から2021年の14年分のバックログの状況を報告
FDA 2021年12月31日

以前

総称として Postmarketing Commitments (市販後コミットメント) と呼ばれ、安全性とそれ以外(例:有効性)の問題に対処したPMR/PMCが混在していた。

PMR/PMCについての明確な定義なし。全ての市販後研究及び臨床試験(要求されたもの及び同意したものは「市販後コミットメント」と呼ばれていた。従って、市販後コミットメントのバックログには、要求された試験や臨床試験だけでなく、申請者が実施することに同意したが、実施することを要求されなかった試験/臨床試験も含まれた。

第1回のバックログレビューでは1551件のバックログを抱えていた。

FDA改革法以前、FDAは以下の試験や臨床試験を要求することができた。

- 21 CFR 314.510及び21 CFR 601.41の迅速承認要件の下で承認された医薬品のクリニカルベネフィットを証明するための市販後試験または臨床試験
- 小児研究衡平法(Pediatric Research Equity Act: PREA)に基づき要求される、延期された小児試験(21 CFR 314.55(b)及び601.27(b))
- Animal Efficacy Rule(21 CFR 314.610(b)(1)及び601.91(b)(1))に基づき承認された製品の使用時に実施しなければならないヒトにおける安全性及び有効性を証明するための試験または臨床試験

<https://www.fda.gov/media/165051/download>

<https://www.fda.gov/media/143984/download>

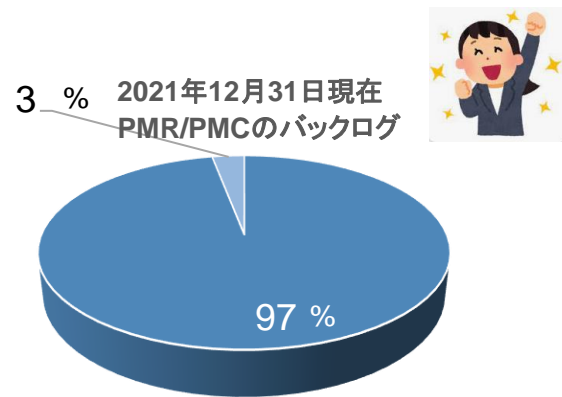
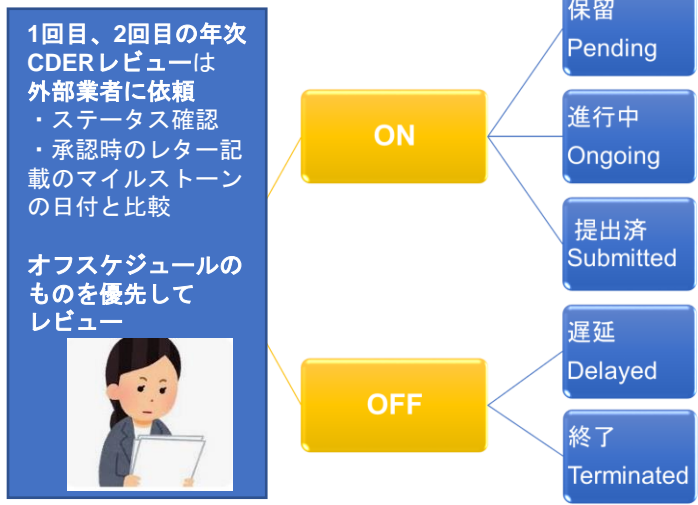
<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/postmarket-requirements-and-commitments>



PMR & PMCバックログ処理についての流れ

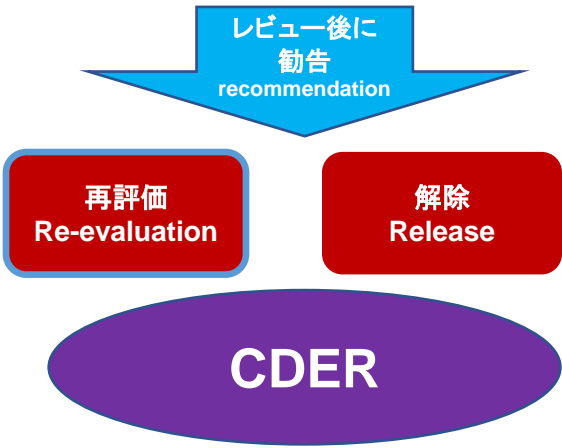
2007年9月 FDA改革法第921条署名

毎年バックログ全体のレビューを行い、Revision(改訂)、Eliminate(廃止)するものを特定することになった。



- 達成(fulfilled) もしくは解除(Released)
- 未達成

3回目以降はCDERが全てのプロセスを年次レビュー



1551件のバックログ(滞留)のPMR/PMCを抱えていた...

2007年9月27日～2021年12月31日の間に毎年計14回のレビュー

妊娠中及び授乳中の女性における市販後義務事項(PMR) 過去、現在、そして未来 (FDA調査 2021)

Postmarketing Requirements in Pregnant and Lactating Women: Past, Present, and Future



目的

2007年のFDA改革法導入から、2020年までの妊娠・授乳期のPMRを評価し、過去と現在の傾向を明らかにする。

背景

妊娠中及び授乳中の女性は人口の重要な部分を占めており、慢性または急性の疾患を有している可能性がある。しかし一般に、最初のNDA/BLA承認時には、妊娠中または授乳中に使用した場合の医薬品の安全性を裏付けるヒト妊娠安全性データまたは授乳期データは収集されていない。

方法

妊娠中及び授乳期PMRは、ONDのダウンロード可能なデータベースファイルであるPost-marketing Requirements and Commitmentsから特定した。各PMRは、Drugs@FDAデータベース内の製品承認書を用いて検証した。2007年から2020年までのNDA/BLAの承認を、FDAの内部データベースを用いて確認した。データは、各治療領域で発行されたPMRの数と種類の傾向、及び公的会合やガイダンスの発行などの節目となる規制イベントとの関連について分析された。

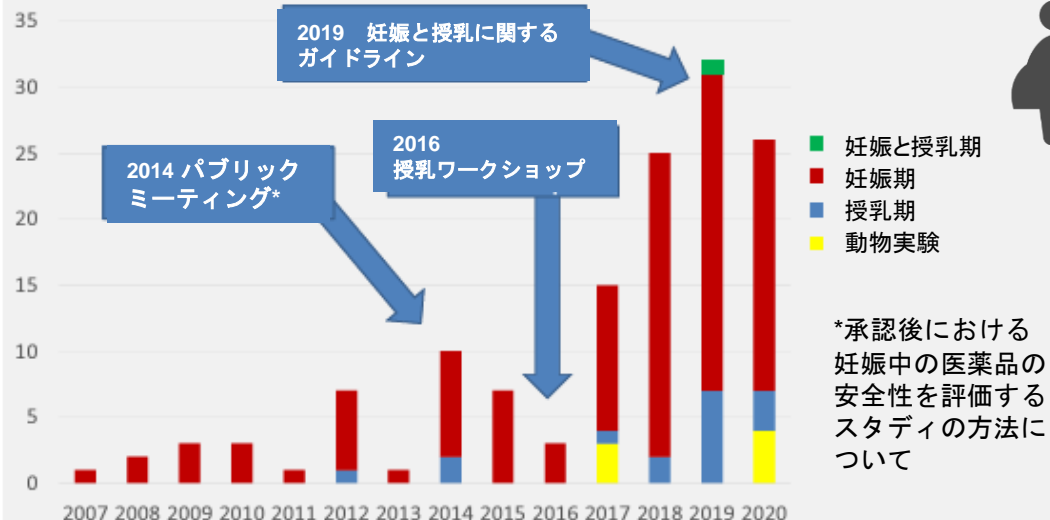
FDA改革法成立後、妊娠期のPMR件数は6.5倍、授乳期のPMR件数は7倍に増加している。

結論

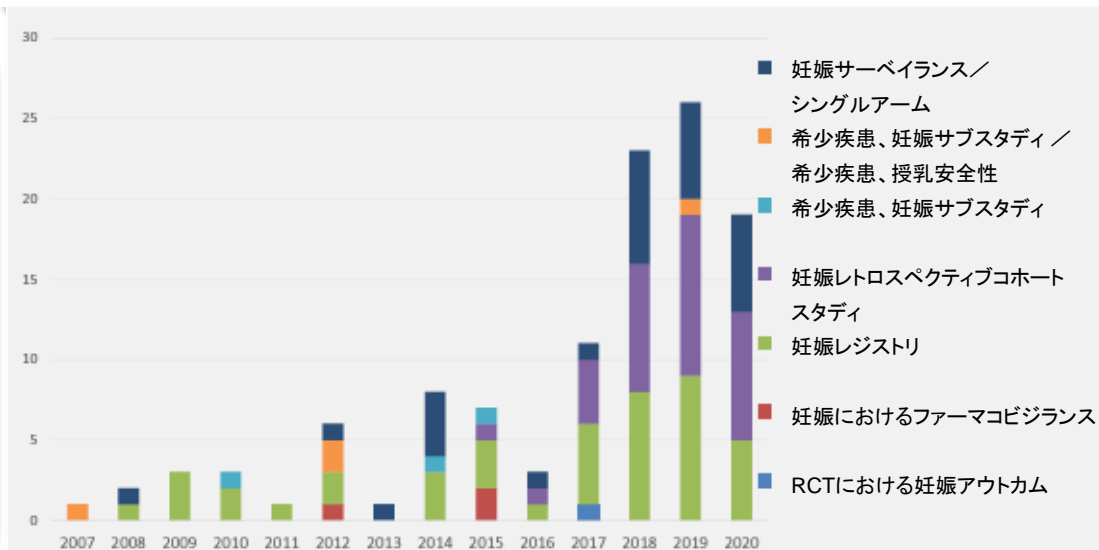
妊娠中及び授乳中の女性における安全性データは一般的に承認後に収集されるため、PMRは妊娠中及び授乳中の女性における安全性データを得るための重要な規制メカニズムである。
2007年以降、妊娠中及び授乳中のPMRが増加している。
 しかし、妊娠中及び授乳期の集団におけるPMRは、一般集団に比べて不均衡に少ない。FDAのガイダンスに明示されているように、**妊娠中及び授乳中の女性におけるより包括的なデータ収集が必要である。**

結果

2007年から2020年までのNDA/BLA承認件数は488件であった。承認件数のうち95%(462件)はFemales of reproductive potential, FRP(妊娠可能な女性)に使用される可能性のある医薬品であった。
FRPに使用される可能性のある医薬品のうち、17%(85)に妊娠中または授乳期のPMRが発行された。
 妊娠PMR(n=71)が最も多く発行された医薬品は、片頭痛(n=6、9%)、尋常性乾癬(n=7、10%)、多発性硬化症(n=6、9%)であった。授乳期PMR(n=14)で、最も多かった医薬品は、睡眠障害(不眠症、ナルコレプシー)(n=4、29%)、慢性特発性便秘症(n=4、29%)であった。**FDA改革法成立後、妊娠期のPMRは6.5倍、授乳期のPMRは7倍に増加している。**



PMRの種類 / 年



妊娠の種類によるPMR / 年



PDUFA VII 2023-2027における Post-approved PMRの新しい取り扱い 2023年6月（最新版）



Post Marketing Requirement (市販後義務事項)を、
MAH側から解除する手続きについて、
これまで正式なスケジュールや審査プロセスがなかったため、
本PDUFA VIIで、内容を明確化した。

FDA Regulatory Education for Industry (REdI) Annual Conference 2023 – Drugs Day 2

<https://www.youtube.com/watch?v=giuVD6Yk7pk>

PDUFA VII Commitment Letter <https://www.fda.gov/media/151712/download>

<https://www.thefdalawblog.com/2021/10/fda-announces-new-process-for-requesting-release-from-postmarketing-requirements-pmrs/>

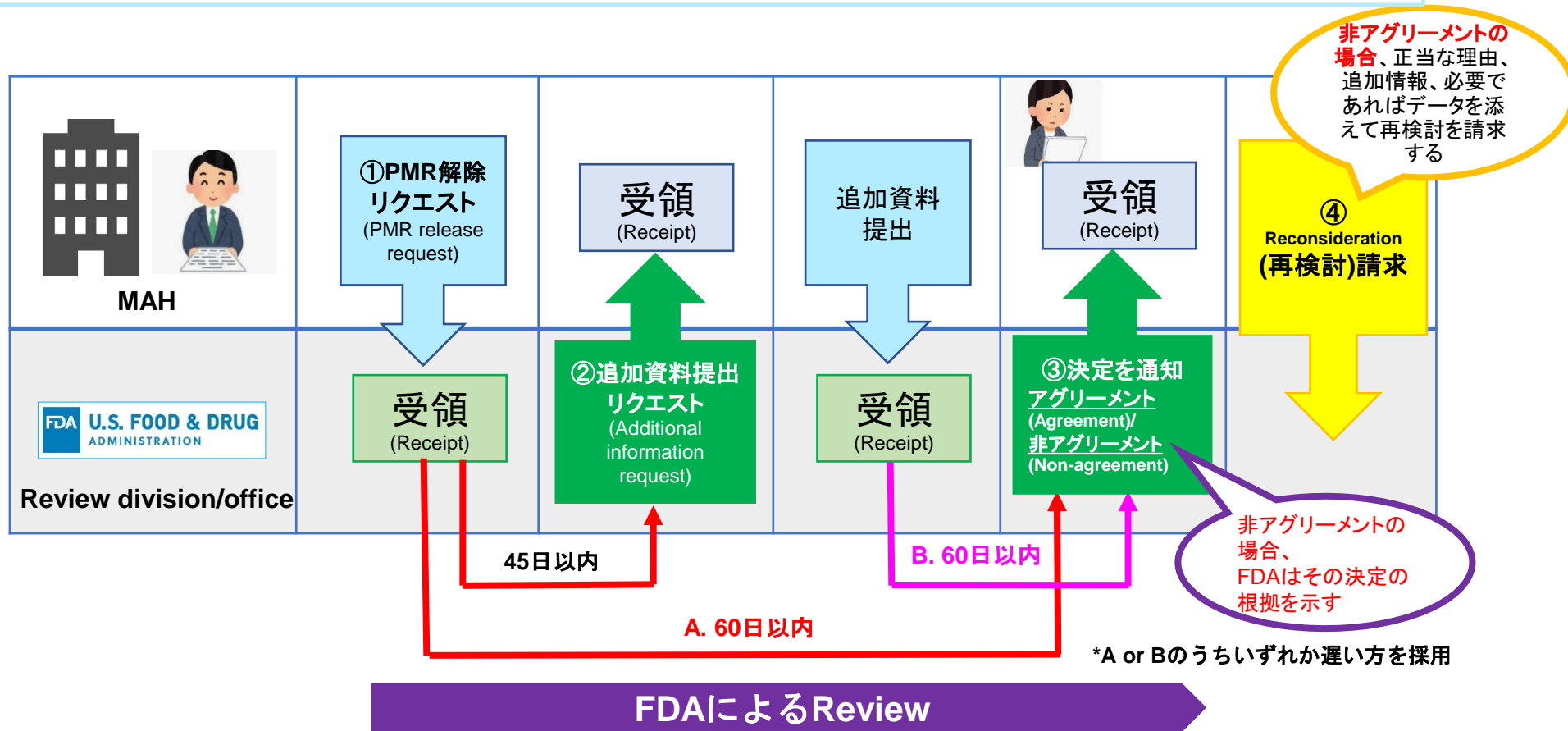


既存のPMRの承認後レビューへの追加プロセスの明確化 「MAH側からのPMR解除リクエスト」

FDAが既存のPMR(例: Annual Status Report(年次現状報告)、プロトコール提出)をレビューするために現在設けられているメカニズムに加えて、MAHは既存のPMRに対するrelease(解除)のための審査をリクエストすることができる。

PDUFAVII以前にも、PMRからの解除リクエストを提出することができたが、FDAはこれらのリクエストに対し、電話会議をアレンジして議論したり、General Advice Letterの形で決定を出したりすることがあった。

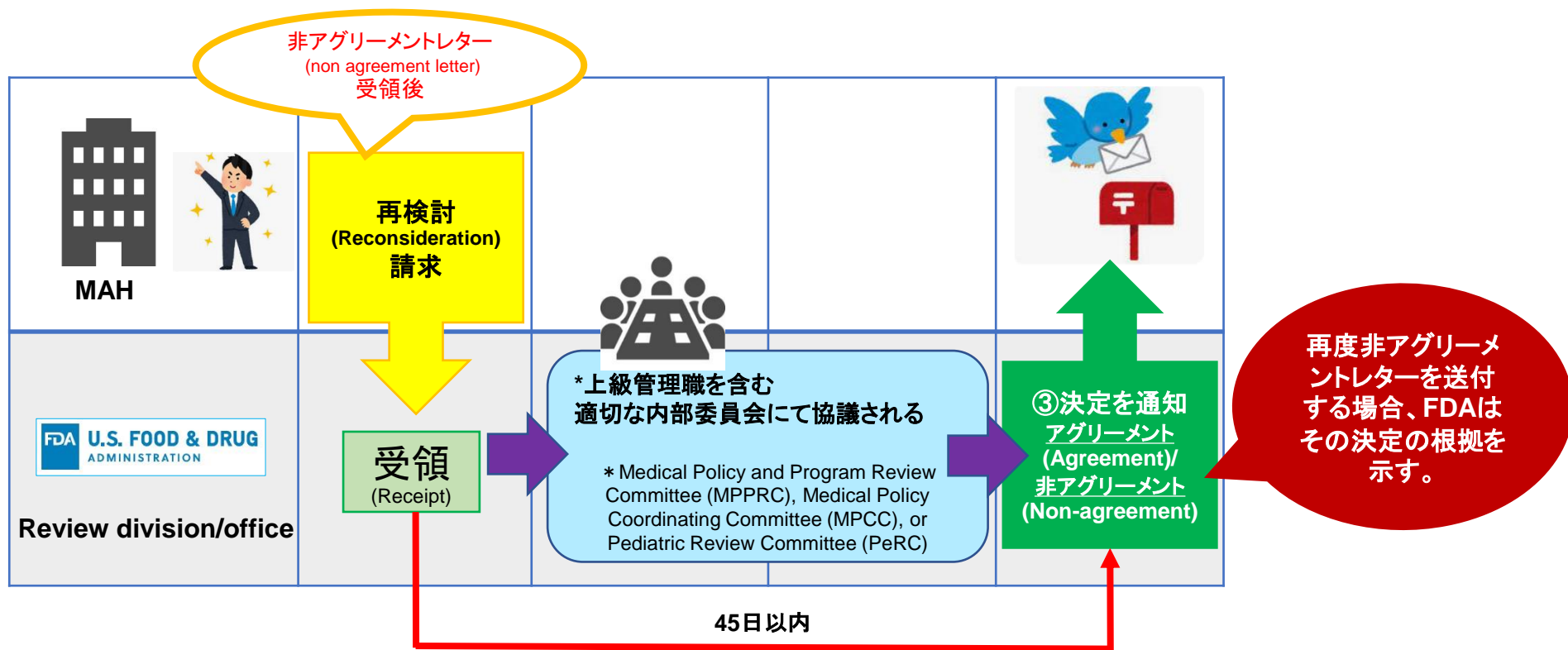
しかし、正式なスケジュールや審査プロセスはなく、FDAがPMR解除リクエストを拒否する決定の根拠を示す保証もなかった。





PMR解除のReconsideration(再検討) (Request for Reconsideration of release)

- ・Reconsideration(再検討)請求には最初のRelease(解除)請求で提出した情報と再検討請求を裏付ける追加情報及び根拠を記載する。
- ・Release申請は1回の申請につき1つのPMRのみとなる。



FDA Regulatory Education for Industry (REI) Annual Conference 2023 – Drugs Day 2
<https://www.youtube.com/watch?v=giuVD6Yk7pk>

PDUFA VII Commitment Letter <https://www.fda.gov/media/151712/download>
<https://www.thefdalawblog.com/2021/10/fda-announces-new-process-for-requesting-release-from-postmarketing-requirements-pmr/>



市販後研究と臨床試験 FD&C法 第 505 条(o)(3) 項(E)(ii)を遵守しない正当な理由の判断 産業界向けガイダンス（ドラフト） 2023年7月発行

Postmarketing Studies and Clinical Trials: Determining Good Cause for Noncompliance with Section 505(o)(3)(E)(ii) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE

法的背景

本ガイダンスは、FD&C法第505条(o)(3)に基づき要求されるPMRのみを対象とする。FD&C法第505条(o)は、第505条(b)に基づいて承認された**処方薬**と公衆衛生法(PHS法)第351条に基づいて承認された**生物学的製剤**にのみ適用される。

- 主にPMRマイルストーンの完了のタイムテーブルに関する不遵守を扱う
- FD&C法第505条(o)(3)(E)(ii)に基づく要件に対する違反は、正当な理由の証明がない限り、強制措置の対象となる
- 適用例外は下記
 - FD&C 法第 505B 条に基づき要求される小児試験 (21 CFR 314.55(b)及び 601.27(b)参照)。
 - FD&C 法第 506 条(c)及び迅速承認規則 (21 CFR 314.510 及び 601.41) に基づき迅速承認の条件として要求される試験。
 - 21 CFR 314のサブパートI (21 CFR 314.610(b)(1)) 及び 21 CFR 601のサブパートH (21 CFR 601.91(b)(1)) に基づく動物での試験から得られた有効性のエビデンスに基づく承認の条件として要求される試験

要求されたPMRの試験または臨床試験のスケジュールを遵守しなかった場合に正当な理由と判断されるケース *下記3点を網羅すること。

マイルストーンの未達成に直接関連している

申請者のコントロールが及ばないものであった

その状況
The circumstance

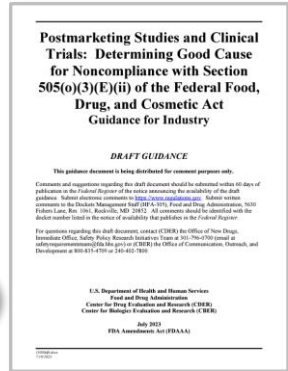
当初のPMRスケジュールが確定された時点では、合理的に予測されず、また織り込むことが不可能だった

遵守しない正当な理由と判断される

これらの違反について、正当な理由がない限り、下記の勧告または強制措置の対象となる。

FD&C 法第 505 条(o)(3)(E)(ii)に基づくその他の要求事項の違反（年次報告書のPMRステータスレポートの提出又はその他の手段により、要求された各市販後試験又は臨床試験のステータスを定期的に報告しなかったことを含む）

PMRタイムテーブルのマイルストーンを達成できない場合



“Responsible person”とはFD&C法505(o)(2)(A)定義

- (i) (保留中の)適用申請を長官に提出した者。
- (ii) 承認された適用申請の保有者。

警告書又は無題の書簡の発行

強制措置をとる前に自発的なコンプライアンスを達成させるために、申請者に警告状を発行する。無題の書簡は、警告状の規制上の重要性の閾値を満たさない違反を挙げている

不正表示罪 Misbranding charge

Responsible person(責任者)がFD&C法第505条(o)(3)に基づき設定された市販後試験又は臨床試験の要件に違反した場合、医薬品はFD&C法第502条(z)(21 360 U.S.C. 352(z))に基づき不正表示とされる。不正表示された製品の州際通商への導入または導入のための引渡しは、FD&C法301条(a)に違反する。また、医薬品に関していかなる行為を行うことも、FD&C法第301条(k)で禁止されている。そのような行為が、州際通商における出荷後、医薬品が販売のために保管されている間に行われ、その結果、医薬品が不正表示された場合、医薬品に関して何らかの行為を行うことも、FD&C法第301条(k)の禁止行為である。

民事制裁金 Civil monetary penalties

FD&C法第303条(f)(4)(A)に基づき、FD&C法第505条(o)の市販後試験または臨床試験の要件に違反した責任者は、民事制裁金の対象となる。



正当な理由に該当するかどうかをFDAがMAHIに通知する



MAH



新薬及び生物学的製剤のベネフィット・リスク評価 産業界向け最終ガイダンス①

Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biologic Products Final Guidance for Industry

2023年10月発行

内容と重要性

このガイダンスは、新薬承認申請及び生物製剤承認申請の規制当局による審査中及び医薬品のライフサイクル全体を通じて実施されるFDAのベネフィット・リスク評価の要因となる重要な検討事項の概要を示すものである。
また、MAHが開発プログラムの設計と実施、ならびに医薬品販売申請におけるベネフィットとリスク情報の提示を通じて、FDAのベネフィット・リスク評価にどのように情報を提供できるかについての考察も示している。

エビデンス

FDAが医薬品のベネフィットとリスクについて理解するための、市販前申請で提出された、または市販後の設定で作成されたエビデンス。

治療上の背景

医薬品が予防、治療、治癒、緩和、または診断を意図する病態の性質と重症度、及び現在利用可能な治療法によって患者のニーズがどの程度満たされているかを含む、その医薬品が使用される治療上の状況。

ベネフィット・リスク評価は、**Case Specific**である

不確実性

医薬品のベネフィットとリスクに関する不確実性。慎重な試験計画と実施により不確実性を低減することは可能であるが、規制当局の意思決定時に入手可能なエビデンス群における不確実性は避けられない。(例：希少で重篤な有害事象の頻度や、長期使用において医薬品の有効性が持続するかどうか等)

規制上の選択肢

不確実性を減らし、リスクを管理するための規制上の選択肢。

「安全」ベネフィットがリスクを上回るか



ベネフィット
(不確実性
“uncertainties”を含む)

リスク
(不確実性と
リスク管理のアプローチ)

ベネフィットが臨床的に意義のあるものとして確立されている



安全性プロファイルが十分に特徴付けられ、重篤なリスクが確認されていない



容易

ベネフィットをめぐる不確実性が高い



既知または潜在的な重大な安全性リスク (例：生命を脅かすリスクや重大な罹患率を伴うリスク) が確認された



困難

評価

このガイダンスの背景

FD&C法に基づき、医薬品が米国で販売承認されるために、FDAはその医薬品が製品の添付文書に規定、推奨、示唆されている条件下で使用するのに有効かつ安全であると判断しなければならない。**FDAは、FD&C法における「安全」とは、医薬品のベネフィットがそのリスクを上回ることを意味すると解釈している。**本ガイダンスは、新薬承認申請及び生物学的製剤承認申請に対するFDAの規制決定をサポートするベネフィット・リスク評価に関する考察を提供するものである。

<https://www.fda.gov/media/152506/download>
<https://www.fda.gov/media/152544/download>



Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

Guidance Snapshot

What is Covered in This Guidance? This final guidance provides an overview of the important considerations that factor into the FDA's benefit-risk assessment conducted during the regulatory review of new drug applications and biologics license applications and throughout the drug lifecycle. It also provides considerations about how sponsors can inform FDA's benefit-risk assessment, through the design and conduct of the development program, as well as through the presentation of benefit and risk information in a drug product marketing application.

Why Is This Guidance Important? At the FDA, the benefit-risk assessment is used to make an informed judgment as to whether the benefits (and their uncertainties) of the drug outweigh the risks (and their uncertainties) as approved product labeling. The benefit-risk assessment for a new drug can be approached in cases when a drug's benefit is established as already meaningful and the drug's safety profile is well characterized with no serious risks foreseen. The benefit-risk assessment becomes more challenging in cases where there is greater uncertainty surrounding benefits or risks or potential serious safety risks are identified, e.g., risks that are dose-toxicity or associated with significant mortality.



具体的テーマ

ベネフィットリスク計画

- MAHによるベネフィット・リスク計画は、開発の早期から開始することで、収集した臨床試験データ及びその他の支援情報がベネフィット・リスク評価支援の裏付けとして最適であることを確認するのに役立ち、付加価値を高めることができる。
- ベネフィットリスク計画は、ベネフィット・リスク評価が困難であると合理的に予想される場合に最も価値を持つ。
- ベネフィット・リスク計画の目的は、医薬品開発を重要な不確実性を減らす方向に導き、提出されたNDAまたはBLAについて良好なベネフィット・リスク評価を確立する可能性を高めることである。
- 全体的なベネフィット・リスク評価に情報を提供するための追加的なベネフィット・リスク分析は、医薬品のベネフィットとリスクに関する重大な、あるいは予期せぬ不確実性を伴う決定など、状況によっては付加価値をもたらすかもしれない。
- 医薬品開発の早期段階におけるFDAとの協議と慎重な計画は、ベネフィット・リスク分析の潜在的価値を高めることができる。



FDAとMAHの相互作用

- FDAは、開発の特定の段階での問題に適切な、MAHのベネフィットリスク計画を伝達できる洞察と規制上の視点を提供する。
- 熟慮された計画は、情報に基づいたベネフィット・リスク評価を支援するために必要なリスク評価を強化することができる。
- 特に、前臨床、早期臨床、又はその他のデータから、医薬品のベネフィット及び/又はリスクをより確実にし、承認を裏付ける必要がある潜在的な安全性の問題が特定された場合、第2相終了時会議での議論は特に重要である。



患者 エクスペリエンス・データ

- 患者は、自らの疾患または病態の経験における専門家であり、医療の結果における最終的な利害関係者である。
- 患者のプリファレンス情報を含む患者のエクスペリエンスデータにより、医薬品のライフサイクルを通じて、FDAのベネフィット・リスク評価のほぼすべての側面に情報を提供することができる。

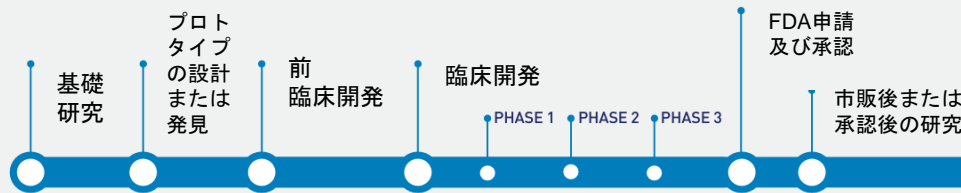


ベネフィット・リスク情報の提示

MAHが医薬品のベネフィット、リスク、不確実性を効果的に伝えることは、規制当局の意思決定を支えるベネフィット・リスク評価に情報を提供する上で重要である。

医薬品開発タイムライン

The Guidance may be relevant to stakeholders throughout the drug development lifecycle



ディメンション	エビデンスと不確実性	結論と理由
コンディション分析		
現在の治療オプション		
ベネフィット		
リスクとリスクマネジメント		

ベネフィットリスクフレームワーク

ベネフィット・リスクについての結論

<https://www.fda.gov/media/152506/download>
<https://www.fda.gov/media/152544/download>