

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）  
医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究

平成 26 年度 分担研究報告書

安全性監視計画に関する研究

研究分担者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科）  
研究協力者 渡邊達也（同）、冠 和宏（同）

研究要旨

医薬品リスク管理計画（RMP）の中の「安全性監視計画」に関して、市販後に追加された情報を含む医薬品の安全性情報の添付文書への反映のされ方、製造販売後調査における調査対象症例の選択の状況について検討するとともに、我が国の市販後安全性監視制度の枠組みについて整理した。現状では、多くの医薬品において、治験及び使用成績調査から得られた副作用発現の数値を単に合算して個々の副作用の発現頻度が算出され、添付文書に記載されており、副作用が過小評価される方向で誤解されるおそれがあることから、その記載要領等において適切な対応がなされることが望まれる。製造販売後調査における症例選択の状況について再審査報告書及び商用データベースを用いて検討したが、公表資料から得られる情報には限界があり、明確な結論を得るには至らなかった。製造販売後調査については、その開始あるいは制度化から長い年月が経過し、この間、医薬品の市販後安全性監視を取り巻く状況は、国際化及び情報技術の進展といった周辺環境の変化に加え、市販直後調査制度の導入など制度面の充実も図られてきている。RPM 制度が実質的に稼働し始めた現在、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、データベース研究をはじめとする安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。

A．研究目的

本分担研究では、医薬品リスク管理計画（RMP）の構成要素の一つである「安全性監視計画」を研究対象とする。本年度は、市販後に追加された情報を含めた医薬品の安全性情報（副作用発現頻度）の添付文書への反映のされ方、製造販売後調査における調査対象症例の選択の状況について検討する。また、今後の我が国の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、市販後安全性監視制度の枠組みについて、その経緯を含めて整理を行う。これらを通して、RMP 制度の下で、安全性監視を含む我が国の医薬品リスク管理

がより効果的に実施されるための検討課題を明らかにし、その改善に向けた検討・提案を行うことを目的とする。

本分担研究は、主に以下の研究項目から構成される。

(1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

再審査が終了し、添付文書にその結果が反映された医薬品に着目し、データソースの違いを踏まえた添付文書における副作用発現頻度の記載（算出）方法を調査し、安全性情報の提供のあり方を検討することを目的とした。

(2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

再審査報告書が公表されている医薬品に着目し、再審査期間中に行われた製造販売後調査の調査対象患者に占める高齢者割合と、実臨床における当該医薬品の使用患者に占める高齢者割合を比較し、製造販売後調査における症例選択の状況について検討することを目的とした。

(3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

今後の我が国の市販後安全対策に関する制度見直しに資するよう、関連する法令の枠組みと歴史について整理・検討することを目的とした。

## B．研究方法

(1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

添付文書における副作用情報の記載に関して、承認前の臨床試験（治験）での副作用発現頻度と、市販後の製造販売後調査（主に使用成績調査）での発現頻度をどのように集計又は取捨選択し、添付文書に記載しているかを調査した。2009年1月～2013年12月までに再審査が終了し、その結果に基づいて添付文書が改訂された医薬品239品目から同一成分の医薬品を除いた226品目のうち、承認時副作用発現頻度および再審査終了時副作用発現頻度の両データが添付文書に掲載されている165品目の添付文書を研究対象とした。まず、添付文書自体に副作用発現頻度について「治験と使用成績調査の結果を合わせて算出した」との記載があるかどうかを確認した。記載がないものについては、当該品目のインタビューフォーム（IF）を入手し、重大な副作用又はその他の副作用について、IFの記載から治験と使用成績調査の結果を合算してい

るかどうか、あるいは頻度の大きい方の数値を採用しているかを確認した。

(2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

2009年12月～2014年6月までに再審査報告書が公表されている医薬品209製品のうち、新有効成分含有医薬品であって、1つ以上の使用成績調査（特定使用成績調査を除く）が実施され当該調査における高齢者の安全性情報が再審査報告書に記載されている61製品を調査対象とし、これらの再審査報告書から、使用成績調査の調査症例数及び高齢者割合（65歳以上）の情報を抽出した。比較参照のため、全例調査が実施され当該調査における高齢者の安全性情報が再審査報告書に記載されている11製品についても同様の情報を抽出した。別途、メディカル・データ・ビジョン（MDV）より提供されたDPC対象病院における診療データベース（以下「DB-1」）、日本医療データセンター（JMDC）より提供された健康保険組合のレセプトデータベース（以下「DB-2」）の各々から、2012年4月～2014年3月における上記製品の使用患者数及び高齢者割合（65歳以上）を算出し、使用成績調査における高齢者割合との比較を行った。

(3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

薬事法（医薬品医療機器等法）、同施行規則における市販後安全監視に関連する条文、行政通知（改正前の内容や廃止された通知を含む）、過去の厚生白書などを参照し、我が国の市販後安全対策に関する法令・制度の枠組みと歴史について整理・検討した。

## C. 研究結果

### (1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

添付文書自体に「治験と使用成績調査の結果を合わせて算出した」との記載がある品目が 63 品目 (38%)、記載がない品目が 102 品目あった。102 品目のうち IF が入手できた 91 品目について、IF に記載された情報から算出方法を推測したところ、治験と使用成績調査の結果を合わせて算出していると推察されたものが 65 品目 (39%)、治験での数値又は治験と使用成績調査の結果のうち頻度の高い方の数値を使用しているものが 11 品目 (7%) であった。(表 1)

表 1 副作用発現頻度の記載方法

	品目数(%)
添付文書中に合算した旨の記載あり	63 (38%)
合算していると推測される	65 (39%)
治験又は治験と使用成績調査の結果のうち頻度の高い方	11 (7%)
情報源からは判断できず	15 (9%)
IF が入手できず	11 (7%)
合計	165

### (2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布 (高齢者割合) の比較調査

使用成績調査 (PMS) の症例数と、PMS における高齢者 (65 歳以上) 割合とデータベース (DB) における高齢者割合の関係を図 1 に示す。PMS における高齢者割合が DB における高齢者割合を下回る製品が比較的多く認められたが、比が極端に偏った製品は少なかった。全般的に PMS の症例数が多くなると比が 1 に近づく傾向にある。全例調査が実施された製品についても同様の傾向であった。

比が 1.5 を超えた製品あるいは 0.5 を下回った製品についてその背景要因を調査したが、うまく特徴づけすることはできなかった。

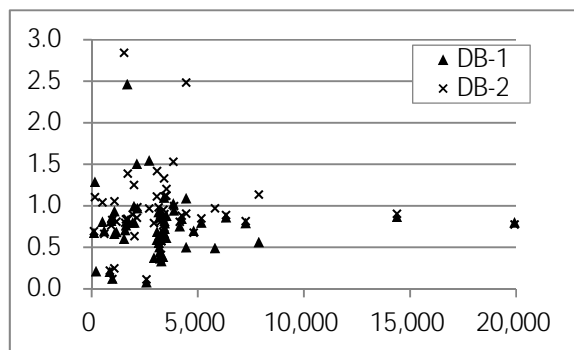


図 1 PMS と DB における高齢者割合 (横軸：PMS の症例数、縦軸：PMS における高齢者割合と DB における高齢者割合の比 [PMS/DB])

### (3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

我が国の医薬品の市販後安全性監視制度は、法令の体系としては「再審査」を中心に組み立てられている。新薬を製造販売する企業は、再審査期間中、当該医薬品の副作用等の発現状況等に関する情報を収集し、定期的に規制当局に報告する(安全性定期報告)とともに、最終的には再審査申請の添付資料として取りまとめて提出するというものである。(未知・重篤な副作用等の規制当局への緊急報告については再審査とは別に法第 68 条の 10 に規定がある。)(表 2)

また、これまで我が国では、製造販売後調査 (特に使用成績調査) と副作用自発報告が市販後安全性情報の主な情報源として取り扱われてきた。これは、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (GPSP 省令) において製造販売後の調査手法として言及されているのが使用成績調査 (特定使用成績調査を含む) と製造販売後臨床試験のみであること、また、例えば 2013 年 5 月に発出された安全性定期報告書の様式

に関する通知でも使用成績調査及び副作用等報告から得られた情報を取りまとめるための様式のみが示されていることから裏付けられる。

表2 再審査に係る薬事法（医薬品医療機器等法）等の条文概要

- 新薬の製造販売企業は、当該医薬品について、定められた時期に再審査を受ける（法第14条の4第1項）
- 再審査の申請に際しては、当該医薬品の使用成績に関する資料その他の資料を添付する。資料はGPSP省令等に従って収集作成する（法第14条の4第4項）
  - 再審査申請資料は、当該医薬品の使用成績に関する資料、安全性定期報告資料の概要、その他承認後に得られた研究報告に関する資料とする（規則第59条第1項）
- 新薬の製造販売企業は、当該医薬品の使用の成績等に関する調査を行い、結果を大臣に報告する（法第14条の4第6項）
  - 調査は、再審査期間中、当該医薬品の副作用等の発現状況その他の使用の成績等について行う（規則第63条第1項）
  - 報告は、起算日から2年間は半年ごと、それ以降は1年ごとに行う（規則第63条第3項）

このため、製造販売承認を取得した新薬について使用成績調査を実施しないと再審査申請資料を作成できず、結果として再審査申請を行うことができなくなると解釈されてきた実態がある。また一方で、市販後安全対策の一環として各種の医療情報データベースを利用した薬剤疫学的な研究を実施しようとする場合に、その法的位置づけや実施に際してのルールが明確でない、また、そのような研究の結果を再審査申請資料の一部として利用しようとする場合の取扱いが不明瞭であるといった状況が生じている。

## D. 考察

### (1) 添付文書における副作用発現頻度の記載方法に関する調査

IF情報に基づく推測も含めると、調査対象とした165品目の添付文書のうち128品目（76%）において、治験と製造販売後調査での各々の結果を単純に合算して副作用の発現頻度が算出されていた。これは多くの品目において、介入研究である治験から得られた数値と、観察研究である使用成績調査から得られた数値を合算して添付文書に記載していることを示しており、添付文書における情報の記載方法に不明瞭な点があることを示す結果となった。特に、添付文書中に合算したという記載の無い65品目では数値の根拠が示されておらず、添付文書を参照した際に数値そのものを真の値と誤解される恐れもある。一般的に使用成績調査はアンダーレポーティングの対象となりやすい調査形式であり、治験に比べ使用成績調査の方が調査症例数は多いことから、両者から得られた数値を単純に合算すると、より発生頻度が低く、症例数が多い使用成績調査の結果に引っ張られ、全体として副作用が過小評価されることが考えられる。このため、添付文書に記載される数値については、どのような情報源から得られた数値であるかを明確化すべきと考える。

一方、前年度の研究において、薬剤師は添付文書の情報を非常に重要視しており、また、添付文書に治験時と再審査終了時の両方の副作用発現頻度が記載されている際には、どちらかと言えば再審査終了時の情報を優先するというアンケート結果を得ている（前年度の分担研究報告書を参照）。市販後に多くの患者に使用され、より実臨床に近い使用成績調査の情報が信頼されていることが示唆される。そのため、添付文書を活用する際、承認時まで実施される治験と市販後に実施される使用成績調査等のデータ収集環境の違いや症例報告書/調査票作成過程の現場を知らないま

ま、単に「症例数が多い」、「実臨床に近い」といった理由や表面上の数値だけにとらわれて「市販後に追加された情報」を優先することや、添付文書に記載のある数値の情報源を確認せずに数値を鵜呑みにすると間違った解釈をする可能性もある。今後、医療従事者は、単に添付文書の数値のみを参照するだけでなく、その内容を正しく評価するためにも、治験と市販後の調査等では実施環境が大きく異なることや現在の添付文書の記載方法は必ずしも適切ではないことを認識することが重要と考える。

## (2) 製造販売後調査と実臨床における患者年齢分布（高齢者割合）の比較調査

製造販売後調査における症例選択の状況について検討するため、使用成績調査の調査対象症例に占める高齢者割合と、診療データベースにおける薬剤使用患者の高齢者割合（実臨床における当該医薬品の使用状況情報の代替）を比較検討したところ、使用成績調査における高齢者割合が診療データベースにおける高齢者割合を下回る製品が比較的多く認められた。比が極端に偏った製品は多くはなかったが、それらの製品について背景要因を検討したところ明確な理由は特定できなかった。これらを含め、本調査によって、製造販売後調査における症例選択の適切性について明確な結論を得るには至らなかった。

本調査で使用したデータベースの特徴として、DB-1（MDV データベース）は、DPC 対象病院から得られたものであるため、日本の一般的な使用患者層（年齢を含む）を必ずしも代表していない可能性がある。また、DB-2（JMDC データベース）は、健康保険組合の加入者から構成されるデータベースであり、65 歳以上の高齢者の割合が日本の一般人口に比較して少ないことから、日本人口の年齢構成比を用いて補正を行った数値を解析に用いた。結果の解釈にあたっては、これらの点

を念頭に置く必要がある。さらには、使用成績調査の実施期間と各データベースからの情報抽出期間は必ずしも一致しないことも本調査の限界である。

製造販売後調査の対象患者と実臨床での使用患者の関係を検討する上では、患者の年齢分布（高齢者割合のみならず）、対象疾病の重症度や合併症の状況などについても考慮したいところではあるが、製造販売後調査の対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する公表データを入手することはできないため、本調査では高齢者割合を指標とした検討にとどまった。一方で、製造販売後調査を実施する企業は、調査対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する情報を有していることから、本調査で用いた手法・考え方は、各企業において自らが実施する製造販売後調査における症例選択の適切性を確認するための手段の一つとして応用できる可能性がある。

## (3) 我が国の市販後安全性監視制度の枠組みの整理

現在の「使用成績調査」は、昭和 42 年（1967 年）に示された「医薬品の製造承認等に関する基本方針」において、新薬の承認取得企業に対して、承認後 2 年間、当該医薬品による副作用に関する情報の収集、報告を義務づけたことに始まる。（表 3）

表 3 厚生白書（昭和 43 年版）（抜粋）

新医薬品についてはその副作用あるいは毒性が特に問題になり、その安全対策の万全を期するためには承認、許可後もこれによる副作用等の追跡調査を行なう必要があり、このため製造承認を受けたものに 2 年間当該医薬品による副作用に関する情報の収集、報告を義務づけ…。
---

当時、使用成績調査は、1960 年代後半に大学付属病院及び国立病院の協力の下で開始された副作用モニタリング制度において、医療

機関から寄せられる自発報告数が非常に少なかったために、それを補完する目的を有していたとの報告がある。以後、我が国における医薬品の安全性監視の主たる手段として、一群のコホート研究によって3,000例程度の使用成績に関する情報を収集するという、いわゆる「3,000例調査」のスタイルが定着した。この状況は、使用成績調査に係るガイドラインの改訂（2000年）、ICH-E2Eガイドラインの公表（2005年）を経て、リスク管理計画（RMP）制度が実施された現在においても大きくは変わっていない。治験段階では分からなかった「未知の副作用を把握する」という目的が今日の使用成績調査でも用いられているのは、当時の名残とも解釈できる。

一方、医薬品の安全性監視を取り巻く状況は、使用成績調査が導入された当時と比べると、世界的にもまた日本国内だけを見ても、副作用自発報告件数が増大するとともに、その電子的な情報処理技術が格段に進み、データベースが日本、米国、欧州の各々の規制当局により公開され利用可能となっている。また、レセプト（診療報酬明細書）、電子カルテなどの医療情報データベースを利用した薬剤疫学的手法を交えた安全性に関する調査研究も積極的に行われるようになるなど、環境は劇的に変化している。制度面からみると、市販直後調査が定着し、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）、RMPの制度も導入された。

このような状況の中、これまで3年間の研究において使用成績調査の意義（医薬品安全対策への寄与）について種々の観点から検討を行ってきた。総じて結論を述べると、医薬品安全対策への寄与の観点からみると、これまでの3,000例調査スタイルによる使用成績調査の意義は相対的に低下したということである。RMP制度の本格的な稼働とともに、今後は、従来の手法及び考え方に大幅な改善を加え発展させるべく、情報技術の進歩の波

に乗りながら、各種データベースを利用した安全性監視を含め、その多様化の方策を探っていく必要がある。例えば従来のコホート研究については、集団の小ささ故にルーチンな自発報告では安全性情報を十分に収集することが困難な集団（小児、高齢者、妊産婦など）に特化したものとする、あるいは比較群において重要な潜在的リスク/不足情報のみについて情報収集を行うといった手法が考えられる。種々の観点から調査の重点化を図ることが、医療従事者の負荷を下げ、同時に調査の質、信頼性を上げることにつながるであろう。これらと合わせて、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。具体的には、医薬品の市販後安全対策の一環として各種の医療情報データベースを利用した薬剤疫学的な研究を実施しようとする場合及び当該研究に基づく結果を再審査申請資料等として利用する場合のルール作りである。

## E . 結論

現状では、多くの医薬品において、治験（介入研究）及び使用成績調査（観察研究）から得られた副作用発現の数値を単に合算して個々の副作用の発現頻度が算出され、添付文書に記載されている。医療従事者にとって、添付文書は医薬品の最も基本的な情報媒体であり、全体として副作用が過小評価される方向で誤解されるのは避けられるべきものである。今後、その記載要領等が改訂される際には、適切な対応がされることを望みたい。

製造販売後調査における症例選択の状況について、対象症例に占める高齢者割合を指標として、公表資料（再審査報告書）及び商用データベースを用いて検討を行ったが、公表資料から得られる情報には限界があり、その適切性について明確な結論を得るには至らな

かった。しかしながら、製造販売後調査を実施する企業は、調査対象患者の詳細な人口統計学的特性に関する情報を有していることから、本調査で用いた手法・考え方を適用することで自らが実施する調査の適切性を確認できる可能性がある。

製造販売後調査については、その前身である新薬に係る副作用情報の収集報告制度が開始されてから 50 年近く、使用成績調査として薬事法（医薬品医療機器等法）の中に正式に位置づけられてからも 35 年が経過した。また、現在の GPSP 省令は、「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」（1991 年）に基礎を置いたものである。この間、医薬品の市販後安全性監視を取り巻く状況は、国際化及び情報技術の進展といった周辺環境の変化に加え、市販直後調査制度の導入など制度面の充実も図られてきている。RPM 制度が実質的に稼働し始めた現在、医薬品安全対策を巡る規制・制度も、安全対策に関する新たな試みを可能とし、それをより適切な方向に導き推進するために進化していく必要があるであろう。

F．健康危険情報 なし

## G．研究発表

（論文発表）

1. 成川衛 . 医薬品の使用成績調査の実施状況及び意義に関する調査研究（アンケート調査に基づく考察）. レギュラトリーサイエンス学会誌 2014; 4(1): 11-19.
2. 成川衛 . 医薬品製造販売後の全例調査の実施状況及び意義に関する調査研究（アンケート調査に基づく考察）. レギュラトリーサイエンス学会誌 2014; 4(3): 199-206.

3. 渡邊達也、成川衛 . 医療機関の薬剤部門における使用成績調査業務への関与に関するアンケート調査 . 医療薬学 2014; 40(9): 507-514.

4. 成川衛 . 医薬品の使用成績調査の現状と今後 . 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014; 45(11): 886-890.

5. 成川衛 . RMP 制度の着実かつ効果的な実施に向けて . 薬剤疫学 2014; 19(2): 109-114.

H．知的財産権の出願・登録状況 なし

