

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

次期制度改正を見据えた

医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成川 衛

令和4(2022)年3月

この研究報告書は、令和3年度において、厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）を受けて実施した研究の成果をまとめたものである。

目 次

- I. 令和3（2021）年度 総括研究報告書
- II. 分担研究報告書 成川 衛
海外における市販後安全対策の規制と運用状況、日本の市販後安全対策の現状に関する研究
- III. 分担研究報告書 下川 昌文
我が国の市販後安全対策に係る問題点の抽出に関する研究
- IV. 分担研究報告書 前田 英紀
海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況、並びに我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出に関する研究
- V. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 令和 3（2021）年度 総括研究報告書

「次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究」

総括研究報告書

研究代表者 成川 衛 (北里大学薬学部 教授)
研究分担者 下川 昌文 (山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部 教授)
前田 英紀 (明治薬科大学 教授)

研究要旨

医薬品の市販後安全対策について、次期制度改正を見据えて、欧米等の規制や運用の具体的な状況、我が国における市販後安全対策の現状と問題点を網羅的に調査し、新たな市販後安全対策手法を提案することを目的とした。本研究は、(1)海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況に係る調査、(2)我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出、(3)新たな市販後安全対策手法の検討及び提案の3つから構成されるが、研究初年度である本年度は、上記(1)及び(2)の研究を進めた。研究を通じて、欧米との比較を交えつつ、我が国の市販後安全対策に係る現状を一定程度把握し、問題事項の抽出作業を開始することができた。今後、その運用実態を中心に、情報の収集及び分析を継続していくこととしたい。また、次年度に実施する製薬企業を対象とした市販後安全対策に関するアンケート調査の内容及び手順について検討を行い、調査票のドラフトを作成した。関係者の意見を聴取しながら検討を重ね、準備ができ次第、アンケート調査を実施に移すこととする。

A. 研究目的

我が国の医薬品市販後安全対策に係る制度は、サリドマイドによる薬害問題を受けて昭和42年に副作用報告制度が開始されて以来、その時々課題に対応するための幾度にもわたる改正が行われ、今日に至っている。

承認取得を目指した医薬品の開発においては、ICH（医薬品規制調和国際会議）などの国際的な活動を背景に、国際共同臨床試験の実施など臨床開発の効率化を目指した取組みが積極的に行われてきた。一方、市販後の安全対策については、ひとたび承認を取得した製品の維持管理といった性格も影響し、これまで国際化という面ではやや消極的な対応がなされてきたことは否めない。また、先般の

医薬品医療機器等法の改正において、先駆け審査指定制度及び条件付き早期承認制度が法制化され、今後、世界に先駆けて日本で発売が開始される医薬品や、有効性・安全性の検証度合が比較的小さい臨床試験データに基づいて承認される医薬品が増加することが予想される。これらに伴い、市販後安全対策に求められる役割は増大するとともに、その規制や運用について、欧米など海外のシステムとの一層の調和が必要になってくると考えられる。

現在、医薬品の市販後における安全性等に関する情報については、主として製造販売業者から、副作用・感染症が疑われる症例情報の他、海外規制当局による措置情報、関連す

る研究論文などの報告を網羅的に求めている。今後、情報技術等の進展により、様々な情報源から多様な粒度の安全性情報が多く得られるようになることが予想されるとともに、疾患レジストリや Real World Data の利用環境も整いつつある。このような情報量の増加と情報の多様化により、従来のように一律にそれらの情報を分析することが効率的ではない面や、解析するためのリソースの問題も生じてきている。

このような背景を踏まえ、本研究では、医薬品の市販後安全対策について、欧米等の規制や運用の具体的な状況、我が国における市販後安全対策の現状と問題点を網羅的に調査し、新たな市販後安全対策手法を提案することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、大きく(1) 海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況に係る調査、(2) 我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出、(3) 新たな市販後安全対策手法の検討及び提案の3つから構成される。研究初年度である本年度は、各研究者が分担して、上記(1)及び(2)の研究を進めた。

(1) 海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況に係る調査

米国及び欧州における市販後安全対策の規制と運用状況について、規制当局（米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA））が作成・公表したガイドライン等の文書、関連する法令・規則を参照して必要な情報を収集し、整理した。

(2) 我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出

医薬品の副作用等の企業報告制度に関する現状把握と課題となり得る事項を抽出するため、当該制度の概要を整理するとともに、薬事・食品衛生審議会の公表資料を用いて報告内容の分析を行った。さらに、CiNii（国立情報学研究所（NII）学術情報ナビゲータ）において、我が国の市販後安全対策に係る課題について報告された文献を検索した。

また、これまでの本邦における市販後安全対策に関連する活動として以下の3つを取り上げ、状況の分析を行った。①全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映、②先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品のリスク管理計画書（国際比較）、③製造販売後調査における結果公開（企業ホームページでの結果公開の状況）

さらに、近年、日本で承認された新薬を対象として、市販後の安全性措置（使用上の注意の改訂指示通知）と承認前後の薬剤プロファイルの関係を分析した。

これらと並行して、製薬企業関係者及び規制当局関係者の意見も聴取しながら、次年度に実施する製薬企業を対象とした市販後安全対策に関するアンケート調査の準備を行った。

C. 研究結果

(1) 海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況に係る調査

米国及び欧州の双方において、自国・地域で管理する副作用データベース（FAERS、EudraVigilance）を用いたシグナル管理をルーチンに行うことがガイドライン等の文書に明示されていた。米国では、薬剤の特徴や有害事象・対象疾患の重症度などに応じて、スクリーニングの頻度・範囲、シグナルの閾値を調整する旨の記載があり、欧州では、ルーチンなシグナル検出方法に関する詳細なガ

イダンス文書の発出、シグナル管理の効率化を目指したパイロットプログラムの実施などの取組みが行われていた。企業から規制当局に提出される個別症例安全性報告の対象・範囲については、ICHガイドラインに則って日米欧で概ね共通化されているが、研究報告や外国症例の取扱いに関する詳細については精査の必要がある。

(2) 我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出

医薬品の副作用等の症例報告のうち、外国症例の報告件数は国内症例の12倍と非常に多かった。外国での販売等の中止、回収、廃棄などの保健衛生上の危害発生・拡大防止措置の報告については、大部分が添付文書の改訂、安全性情報の発出を内容としていた。さらに、外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置調査報告については、異なる製造販売業者から全く同一又は類似の内容の措置報告が20%含まれていた。加えて、生物由来製品の感染症定期報告のうち研究報告については各報告は断片的な内容となっており、この単独の報告内容自体をもって直ちに何らかの安全対策を講じる必要があるとは判断しにくい内容であった。

本邦における市販後安全対策に関連する活動のうち、①全例調査については、2000年度～2019年度に新薬1879品目のうち全例調査が承認条件となったものは267品目(14.2%)であり、このうち再審査結果が既に得られている67品目の結果は全てカテゴリ1であった。また、21品目において、添付文書の改訂、医療機関への情報提供等の対策がなされ、うち6品目は全例調査の結果が安全対策に反映されたものであった。②2021年10月までに日本で先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品は12品目あり、そのうち米国で7品目、欧州で4品

目が承認されていた。米国でリスク軽減戦略(Risk Evaluation Mitigation Strategies: REMS)が存在するものは7品目中0品目、欧州でリスク管理計画(RMP)が存在するものは4品目中4品目であった。日欧間の比較において、日本では定型的な安全性監視活動やリスク最小化活動が複数の安全性検討事項をカバーするのに対し、欧州では安全性検討事項に応じて、安全性監視活動及びリスク最小化活動が1対1、あるいは少数の安全性検討事項をカバーしていた。

③製造販売後調査結果の公開については、内資系及び外資系企業20社(売上上位各々10社)中16社(80.0%)で結果がホームページに掲載されていた。公開試験数を検討したところ、平均4.1試験(中央値2試験)であった。使用成績調査の種類では、一般使用成績調査より全例調査や特定使用成績調査が多かった。

新薬に係る市販後の安全性措置と承認前後の薬剤プロファイルの関係については、市販後の安全性措置に関係する因子として、抗悪性腫瘍薬、日本と欧米間の承認時期の差及び市場での予測患者数が示さ、また、抗悪性腫瘍薬は追加承認の回数が多く、新規性の高い薬剤は市場での患者数が少ないことが示された。

製薬企業を対象とした市販後安全対策に関するアンケート調査の内容及び手順について検討を行い、調査票のドラフトを作成した(別添1)。今後引き続き検討の上、準備ができ次第、アンケート調査を実施する予定である。

D. 考察

米国、欧州のいずれにおいても、自国(地域)で管理する副作用データベースを用いた

シグナル管理をルーチンに行うことが、その詳細な手順とともに文書化されており、薬剤や有害事象の特徴に応じた対応やシグナル管理の効率化を目指した取組みが継続的に行われている。今後、データベースに集積される個別症例安全性報告の元となる情報が実際にどのようなルート・媒体で収集されているのか、運用面からの調査を行っていく必要がある。

我が国の市販後安全対策の現状については、副作用等の症例報告のうち、外国症例の報告については、外国症例の蓄積等により外国よりも先んじて日本で添付文書改訂等の措置を講じるような例があるのか、外国での措置報告に加えて外国症例報告に多大な労力をかけることの意義について精査が必要である。また、既知重篤症例の報告については、その蓄積により特定の集団に多く副作用が発生するなどの発生条件の判明にどの程度役立っているのか不明である。さらに、外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置調査報告については、異なる製造販売業者から全く同一又は類似の内容の措置報告が多くみられ、行政における業務の効率性を下げおそれがあると考えられる。

市販後の全例調査については、治験時の国内症例数の減少や希少疾病用医薬品の増加を背景に、今後も実施品目が多くなることが予想されるが、日本特有の安全性監視活動である上に、医療現場や製薬企業の負担も大きいことから、得られる効果と負担のバランスを考えることが重要と考える。先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品における日本と欧州の RMP 比較では、日本では定形的な安全性監視活動やリスク最小化活動が複数の安全性検討事項をカバーするのに対し、欧州では安全性の懸念に応じて、安全性監視活動及びリスク最小化活動が個別の研究として 1 対 1 あるいは少数の安全性検討事項をカバーしていることが示唆された。

日本において、市販後の安全性措置が講じられやすい薬剤やその背景となる特徴を整理することができたことから、引き続き情報の精査を行い、今後の検討における基礎資料として活用していきたい。

E. 結論

研究を通じて、欧米との比較を交えつつ、我が国の市販後安全対策に係る現状を一定程度把握し、問題事項の抽出作業を開始することができた。今後、その運用実態を中心に、情報の収集及び分析を継続していくこととしたい。また、次年度に実施する製薬企業を対象とした市販後安全対策に関するアンケート調査の内容及び手順について検討を行い、調査票のドラフトを作成した。関係者の意見を聴取しながら検討を重ね、準備ができ次第、アンケート調査を実施に移すこととする。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添 1. 市販後安全対策に関するアンケート調査票（ドラフト）

市販後安全対策に関するアンケート調査票（ドラフト）

調査の手順

- 対象企業は、製薬協、PhRMA、EFPIA、GE薬協、OTC薬協、日漢協のいずれかに加盟している企業とする。（計221社）
- 各社の安全管理責任者宛てに調査依頼状を郵送し、回答はweb入力とする。
- 回答は記名式とし、企業名はマスクして集計・解析を行う。回答内容も参考に、必要な企業に対しては後にヒアリング調査を行う。

調査票

1 企業の基本情報

- | | | | |
|-----|------------------------------|--|-------------|
| 1.1 | 製造販売承認を有する医薬品の品目数（製造販売承認書の数） | | 概数で可 |
| 1.2 | 1.1のうち、右の(1)-(4)に該当する医薬品の品目数 | (1) 先発品（再審査期間中のもの） | 概数で可 |
| | | (2) 先発品（上記(1)以外のもの） | 概数で可 |
| | | (3) 後発品 | 概数で可 |
| | | (4) 生物由来製品（特定生物由来製品を含む） | 概数で可 |
| 1.3 | 本社所在地（国名） | | テキスト |
| 1.4 | 医薬品売上高（年間） | 1: 1億円未満, 2: 1億～10億円, 3: 10億～100億円, 4: 100億～500億円, 5: 500億円以上 | 数字を選択 |
| 1.5 | 所属団体 | (1) 製薬協 | 1=該当, 0=非該当 |
| | | (2) PhRMA | 1=該当, 0=非該当 |
| | | (3) EFPIA | 1=該当, 0=非該当 |
| | | (4) GE薬協 | 1=該当, 0=非該当 |
| | | (5) OTC薬協 | 1=該当, 0=非該当 |
| | | (6) 日漢協 | 1=該当, 0=非該当 |

2 安全対策業務の概要

- | | | | |
|-----|-----------------------------------|---|--|
| 2.1 | 担当部門名 | | テキスト |
| 2.2 | 安全対策業務に従事する職員の人数（常勤換算） | (1) 安全管理部門 (2) 調査管理部門、その他 | 概数で可 概数で可 |
| 2.3 | 安全対策業務の実績 右の(1)-(9)に該当する報告等の件数 | (1) 15日報告（国内症例）／年 (2) 15日報告（外国症例）／年 (3) 30日報告／年 (4) 未知・非重篤副作用定期報告書／年 (5) 外国措置報告／年 (6) 研究報告／年 (7) 安全性定期報告書／年 (8) 感染症定期報告書／年 (9) 添付文書改訂／年 | 概数で可 概数で可 概数で可 概数で可 概数で可 概数で可 概数で可 概数で可 概数で可 |
| 2.4 | 安全対策業務の外部委託 | (1) 外部委託の有無 (2) 委託業務の概要 (3) 外部委託における問題点 | 1=あり, 0=なし テキスト テキスト |

3 各種安全性情報の安全対策への寄与

- | | | | |
|-----|--|---|---|
| 3.1 | 右の(1)-(8)に該当する情報の安全対策への寄与 （過去に安全対策措置の根拠となったケースがあったかどうかを勘案して回答） 1: 大いに寄与する, 2: 寄与することがある, 3: ほとんど寄与しない, 4: まったく寄与しない, 5: 取り扱った経験があまりない 併せて、1又は2の場合はどのように寄与したのか、 3又は4の場合は何故寄与しにくいと考えるのかを回答 | (1) 未知・重篤の国内副作用症例情報 (2) 既知・重篤の国内副作用症例情報 (3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報 (4) 未知・重篤の外国副作用症例情報 (5) 外国措置報告情報 (6) 研究報告情報 (7) 安全性定期報告情報 (8) 感染症定期報告情報 | 数字を選択 テキスト 数字を選択 テキスト 数字を選択 テキスト 数字を選択 テキスト 数字を選択 テキスト 数字を選択 テキスト 数字を選択 テキスト |
|-----|--|---|---|

| | | | | |
|-----|---|---|----------------------|------------|
| 3.2 | 上記報告に関連する企業側の負荷及び課題 (国内症例/外国症例別) | (1) 国内症例 (2) 外国症例 | <input type="text"/> | テキスト |
| 3.3 | 既知・重篤症例について、副作用発生傾向の変化等の検出 に役立った事例 | (1) 事例の有無 (2) 事例の概要 | <input type="text"/> | テキスト |
| 3.4 | 外国副作用症例(未知・重篤)について、当該外国で 添付文書改訂がないのに日本で当該症例情報に基づいて 添付文書改訂に至った事例 | (1) 事例の有無 (2) 事例の概要 | <input type="text"/> | 1=あり, 0=なし |
| | | | <input type="text"/> | テキスト |
| | | | <input type="text"/> | 1=あり, 0=なし |
| | | | <input type="text"/> | テキスト |
| 4 | 国内副作用疑い症例情報の収集 | | | |
| 4.1 | 第一報の受領ルートの内訳 | (1) MR (2) お客様相談室(コールセンター) (3) 患者サポートプログラム (4) 製造販売後調査等 (5) 文献 (6) PMDA (7) その他 | <input type="text"/> | 概数(%)で可 |
| | | | <input type="text"/> | 概数(%)で可 |
| | | | <input type="text"/> | 概数(%)で可 |
| | | | <input type="text"/> | 概数(%)で可 |
| | | | <input type="text"/> | 概数(%)で可 |
| | | | <input type="text"/> | 概数(%)で可 |
| | | | <input type="text"/> | 概数(%)で可 |
| | | | <input type="text"/> | テキスト |
| 4.2 | 副作用情報に係る第一報の受領及び詳細調査において、 MRを介する方法以外の方法をとっている場合はその概要 | (1) 第一報の受領 (2) 詳細調査 | <input type="text"/> | テキスト |
| 4.3 | 副作用情報の入手における課題 | | <input type="text"/> | テキスト |
| 5 | 医薬品リスク管理計画(RMP)について | | | |
| 5.1 | これまでのRMP作成数・改訂数 | (1) 作成数(薬機法に基づくもの) (2) 改訂数(薬機法に基づくもの) (3) 作成数(自主的なもの) | <input type="text"/> | 数値 |
| | | | <input type="text"/> | 数値 |
| | | | <input type="text"/> | 数値 |
| 5.2 | RMPの主たる作成部門 | 1: 開発部門, 2: 安全部門, 3: その他 | <input type="text"/> | 数字を選択 |
| 5.3 | RMPの標準的な作成開始時期 | 1: 臨床開発初期, 2: 臨床開発後期, 3: 審査中 4: その他 | <input type="text"/> | 数字を選択 |
| 5.4 | RMPに基づく調査・試験の実施部門 | | <input type="text"/> | テキスト |
| 5.6 | RMPに基づく(1)-(4)の調査等について、安全対策に おける効果を実感できる点、問題点など | (1) 市販直後調査 (2) 使用成績調査 (3) 製造販売後DB調査 (4) 製造販売後臨床試験 | <input type="text"/> | テキスト |
| | | | <input type="text"/> | テキスト |
| | | | <input type="text"/> | テキスト |
| 5.7 | 通常の安全性監視活動におけるデータマイニング手法を 用いたシグナル検出の実施 | (1) 実施の有無 (2) 実施者(1: 自社, 2: 外国本社, 3: 外部委託) (3) 使用データベース (4) シグナル検出の手法 | <input type="text"/> | 1=あり, 0=なし |
| | | | <input type="text"/> | 数字を選択 |
| | | | <input type="text"/> | テキスト |
| | | | <input type="text"/> | テキスト |
| 5.8 | RMPには記載していないものを実施している安全対策活動 | | <input type="text"/> | テキスト |
| 6 | 安全対策における医療情報データベースの利用 | | | |
| 6.1 | 市販後安全対策での利用経験があるデータベース*の種類と利用目的 (*自発報告データベースは対象外) | | <input type="text"/> | テキスト |
| 6.2 | 利用経験がない場合は、その理由 | | <input type="text"/> | テキスト |
| 7 | その他 | | | |
| 7.1 | 安全対策について自社での方針と当局の方針が異なること によるトラブル経験 | (1) トラブル経験の有無 (2) トラブルの背景 | <input type="text"/> | 1=あり, 0=なし |
| | | | <input type="text"/> | テキスト |
| 7.2 | 医薬品等の安全対策に関する現行の制度及びその運用に対する問題意識 | | <input type="text"/> | テキスト |

Ⅱ. 分担研究報告書 (成川 衛)

「次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究」

分担研究報告書

海外における市販後安全対策の規制と運用状況、
日本の市販後安全対策の現状に関する研究

研究分担者 成川 衛 (北里大学薬学部 教授)

研究要旨

米国及び欧州における市販後安全対策の状況について主として規制の面から調査を行うとともに、日本の市販後安全対策の現状について分析した。米国、欧州のいずれにおいても、自国（地域）で管理する副作用データベースを用いたシグナル管理をルーチンに行うことが、その詳細な手順とともに文書化されており、薬剤や有害事象の特徴に応じた対応やシグナル管理の効率化を目指した取組みが継続的に行われている。今後、データベースに集積される個別症例安全性報告の元となる情報が実際にどのようなルート・媒体で収集されているのかなど、運用面からの調査を行っていく必要がある。日本において、市販後の安全性措置が講じられやすい薬剤やその背景となる特徴を整理することができた。引き続き情報の精査を行い、今後の検討における基礎資料として活用していきたい。

A. 研究目的

次期薬事制度改正を見据えて、我が国の医薬品市販後安全対策について新たな手法及び考え方を提案する上での基礎情報を得るため、欧米での市販後安全対策の規制と運用状況について最新かつ具体的な情報を収集するとともに、我が国の現状を把握することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 欧米での市販後安全対策の規制と運用状況に関する調査

米国については、食品医薬品局（FDA）が作成・公表したガイドラインや報告書、関連する連邦規則集（Code of Federal Regulations）を参照して必要な情報を収集し、整理した。（主な資料は以下のとおり）

- Best Practices in Drug and Biological Product Postmarket Safety Surveillance for FDA Staff (draft) (2019年11月)
- Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment (2005年3月)
- CDER Drug Safety Priorities, 2015-2016
- CDER Drug Safety Priorities, 2020

欧州については、欧州医薬品庁（EMA）が作成・公表したガイドラインや website 掲載情報、関連する EU 指令・規則を参照して必要な情報を収集し、整理した。（主な資料は以下のとおり）

- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection,

management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev2) (2017年7月)

- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev1) (2017年10月)
- Questions & answers on signal management (2021年1月)
- Screening for adverse reactions in EudraVigilance (2016年12月)

(2) 日本の市販後安全対策の現状分析

日本で2005年度から2015年度に承認された新有効成分含有医薬品333品目を対象として、各薬剤について、市販後の安全性措置（初回承認後5年以内に厚生労働省が発出した使用上の注意の改訂指示通知）に関する情報及び承認前後に得られる情報（疾患領域、臨床試験における日本人被験者数、日本人に対する用量設定試験の実施、日本と欧米間の承認時期の差、薬剤の新規性、市場での予想投与患者数、初回承認後の追加承認の回数）を抽出した。そして、変数間の関係性を負の二項回帰分析及びパス解析により分析した。

C. 研究結果

(1) 欧米での市販後安全対策の規制と運用状況に関する調査

米国における近年の市販後安全対策規制の見直しに関連するものとして、次に示す2つの法律が挙げられる。

○FDAAA（2007年FDA改正法）

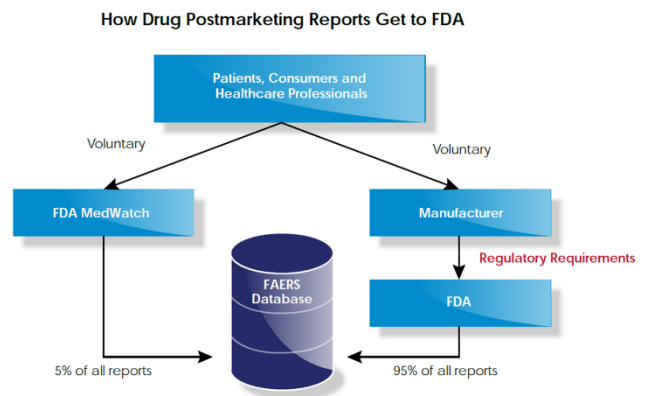
本法では、市販後安全対策に関してFDAに以下の対応を求めた。①新薬承認の18か月後又は当該薬を10,000人に使用後のいずれか遅い時点で、当該薬について報告された副作用の分析概要を作成する。②FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) データを2週に1回定期的にスクリーニング

し、新規の安全性情報又は重篤なリスクの潜在的シグナルに関する報告を四半期に1回web公表する。

○21st Century Cures Act（2016年21世紀治療法）

本法では、FDAAAで求めた分析概要の作成を取りやめ、定期的スクリーニングについて「2週に1回」の規定を削除した。また、医薬品安全性監視に係るBest Practicesガイドライン、有害事象シグナルを公開する基準の公表を求めた。

米国における医薬品の市販後安全性監視に重要な役割を果たすものとして、受動的なシステムとしてFAERS、能動的なシステムとしてSentinel Systemが存在する。FAERSには、関連する規制に従ってFDAが医薬品等の製造販売企業から受領した、あるいは消費者、医療従事者等から直接に受領した市販後安全性に関する情報が含まれている。2004年以降の有害事象情報がカバーされ、四半期に1回更新される。



(出典：CDER Drug Safety Priorities, 2015-2016)

Sentinel Systemは、2007年FDA改正法に基づく議会の要求に対応するため、FDAが2008年から開始した取り組みであり、官民パートナーシップの下、既存のデータに基づく医薬品等の電子的な安全監視システムが構築されている。現在、システムのデータベ

ースネットワークには16のパートナー機関が参加し、FDAはシステムの保険請求データや電子診療録データを統合的に用いて、医薬品等の安全性を積極的／能動的に評価する。

Best Practices in Drug and Biological Product Postmarket Safety Surveillance for FDA Staff (draft) は、21世紀治療法を受けて取りまとめられた、FDAが行う医薬品及び生物製剤に対する市販後安全性監視に係るリスクに基づく原則を説明する文書であり、2019年11月にdraftが公表された。本文書では、一般に、より広範なモニタリングの対象となる製品として以下の製品群を挙げている。

- ✓ 新有効成分、新たな生物製剤
- ✓ バイオシミラー
- ✓ ファースト・イン・クラス
- ✓ 新剤形、新効能、新しい患者集団への拡大
- ✓ 複雑なPK、PD特性を有する薬剤、複雑な組成物又は製造工程を有する薬剤

また、データマイニングにおいては、有害事象の重症度、対象疾患の重症度、医薬品の安全性プロファイルを考慮してシグナル閾値を調整することが述べられている。例えば、重篤な有害事象、安全性プロファイルが十分には明らかになっていない医薬品についてはシグナルの閾値を低くすること、潜在的なシグナルを見つけるために様々な特性（小児の報告、重篤な転帰など）によってデータベースにフィルターをかけることなどである。そして、有害事象データベースのスクリーニングの頻度と範囲について、以下の指針が示されている。

| | 医薬品 | スクリーニングの頻度と範囲 |
|-------|-------------------------|---|
| カテゴリA | 承認後3年以内の新薬（新効能、新剤形等を含む） | <ul style="list-style-type: none"> ● 新たに受領したICSRを毎週スクリーニング ● 承認後の全てのICSRについて、PSURの受領タイミングに合わせて定期的にスクリーニング（データマイニング） |
| カテゴリB | ホメオパシー、調剤薬 | <ul style="list-style-type: none"> ● 新たに受領したICSRを毎週スクリーニング |
| カテゴリC | 承認後3年以降のカテゴリA薬、OTCなど | <ul style="list-style-type: none"> ● 関心のあるAEについて、新たに受領したICSRを毎週スクリーニング ● 承認後の全てのICSRについて、年1回 データマイニング |

製薬企業からFDAへの医薬品の市販後有害事象の報告については、以下の規定がなされている。(21 CFR sec. 314.80)

- 新薬企業は、販売経験、市販後臨床試験、市販後疫学研究、科学論文（未公表のものを含む）から得られた情報を含む如何なる情報源（国内外を問わない）から得られた全ての ADE (adverse drug experience) 情報を速やかに評価しなければならない。
- 15日報告：
 - 企業は、重篤かつ予測できない ADE の情報（国内外を問わない）を、15日以内のできるだけ早期に FDA に報告する。なお、科学論文からの情報については、症例報告又は臨床試験結果として科学・医学雑誌に掲載された報告のみが対象となる。
- 定期報告：
 - 企業は、15日報告で報告されなかった ADE を、承認後3年間は四半期に1回、その後は1年に1回、FDA に報告する。なお、市販後臨床試験、科学論文、外国での販売経験から得られた ADE 情報は、定期報告の対象にならない。(15日報告の対象にはなる)

市販後の ADE の報告及び記録の管理について、後発品企業 (sec. 314.98)、生物製剤企業 (sec.600.80) にも、新薬企業と同じ規制が課せられている。

欧州では、2010年末に採択されたEU指令・規則（Directive 2010/84/EU, Regulation (EU) No. 1235/2010）により、EUにおける従前の医薬品安全性監視のシステムが大きく見直された。その後、関連する規則の見直し、一連のGVPガイドライン

（guideline on good pharmacovigilance practice (GVP)）の公表などに至り、現在もガイドラインの改訂・アップデート等が継続されている。

EudraVigilanceは、EU域内で承認されている又は臨床試験が行われている医薬品の疑わしい副作用（suspected adverse reaction）に関するデータベースシステムである。EMA及びEU各国の規制当局、並びに医薬品製造販売企業には、関連規則においてEudraVigilanceデータベースの利用可能なデータをモニターする義務が課せられており、特定された又は潜在的なリスク及び追加情報の必要性に比例した頻度でデータベースを継続してモニターすることとされている。

（Commission Implementing Regulation No. 520/2012）

EMAは、EudraVigilanceに基づいた規制当局及び製造販売企業によるルーチンなシグナル検出方法に関するガイダンス文書を公表している（Screening for adverse reactions in EudraVigilance）。2018年に開始されたパイロットプログラムでは、EMAが指定した有効成分の製造販売企業は、EudraVigilanceを継続的にモニターして検証されたシグナルを規制当局に報告するという過渡的な取扱いがなされている。

（2022年末まで継続予定）

欧州における製薬企業からEMAへの市販後有害事象の報告については、以下の規定がなされている。（GVP Module VI）

- 15日報告：
企業は、EU内外で生じた重篤なICSR（個

別症例安全性報告）を15日以内にEudraVigilanceに報告する。

- 90日報告：
企業は、EU内で生じた非重篤なICSRを90日以内にEudraVigilanceに報告する。

(2) 日本の市販後安全対策の現状分析

多変量回帰分析により、市販後の安全性措置に関係する因子として、抗悪性腫瘍薬、日本と欧米間の承認時期の差及び市場での予測患者数が示された。また、パス解析から、抗悪性腫瘍薬は追加承認の回数が多く、新規性の高い薬剤は市場での患者数が少ないことが示された。

D. 考察

米国及び欧州の双方において、自国（地域）で管理する副作用データベース

（FAERS、EudraVigilance）を用いたシグナル管理をルーチンに行うことがガイドライン等の文書に明示されている。米国では、薬剤の特徴や有害事象・対象疾患の重症度などに応じて、スクリーニングの頻度・範囲、シグナルの閾値を調整する旨の記載があることは興味深い。欧州では、ルーチンなシグナル検出方法に関する詳細なガイダンス文書の発出、シグナル管理の効率化を目指したパイロットプログラムの実施などの取組みが行われていることが確認できた。今後、これらの活動の実際の運用状況について情報を収集していく必要があり、関係者からのヒアリング等を行っていきたい。

企業から規制当局に提出される個別症例安全性報告の対象・範囲については、ICHガイドラインに則って日米欧で概ね共通化されている。米国では、緊急報告（15日）の対象となる研究（文献）報告は、症例報告又は臨床試験結果として医学雑誌等に掲載された報告のみとされ、また、緊急報告の対象とはならない比較的軽微な事象であって、市販後

臨床試験、科学論文あるいは外国での販売経験から得られた事象については、定期報告の対象から除外されている。後発品の取扱いについては、米国では、企業から規制当局への副作用疑い症例の報告について、後発品と先発品（新薬）で同様の規制が課せられていることが確認できた。（欧州では、後発品は中央審査と各国審査によるものが混在していると考えられ、副作用報告に関するルールについても精査の必要がある）

副作用情報の収集経路について、米国では、FDA への報告ルートは、企業を介したものが約 95% を占めている（残りは医療従事者等からの直接報告）。この場合の企業（又は医療従事者等）への報告者は、消費者（患者）が 50%、医療従事者が 48%（残りは不明）であり、企業は、医療従事者や消費者からどのようなルート・媒体で情報を収集しているのか関心が持たれる。

日本の市販後安全対策の現状分析では、抗悪性腫瘍薬、日本と欧米間の承認時期の差が小さい薬剤、市場での予測患者数が多い薬剤において市販後の安全性措置が講じられやすいことが示され、また、パス解析からは、抗悪性腫瘍薬は効能追加等の回数が多い、新規性の高い薬剤は市場での予測患者数が少ないという関係性が示唆された。これらの情報は、今後、個別の薬剤で市販後安全対策のメリハリをつけていこうとする際の基礎資料になると考える。

E. 結論

米国及び欧州における市販後安全対策の状況について、主として規制の面から調査を行った。米国、欧州のいずれにおいても、自国（地域）で管理する副作用データベースを用いたシグナル管理をルーチンに行うことが、その詳細な手順とともに文書化されており、薬剤や有害事象の特徴に応じた対応やシグナル管理の効率化を目指した取組みが継続的に

行われている。今後、データベースに集積される個別症例安全性報告の元となる情報が実際にどのようなルート・媒体で収集されているのか、運用面からの調査を行っていく必要がある。日本において、市販後の安全性措置が講じられやすい薬剤やその背景となる特徴を整理することができた。引き続き情報の精査を行い、今後の検討における基礎資料として活用していきたい。

F. 研究発表

（論文）

- 1) Watanabe Y, Narukawa M. Association between post-marketing safety-related regulatory actions and characteristics of new drugs approved in Japan between 2005 and 2016. YAKUGAKU ZASSHI 2022 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 分担研究報告書 (下川 昌文)

「次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究」

分担研究報告書

我が国の市販後安全対策に係る問題点の抽出に関する研究

研究分担者 下川 昌文 (山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部教授)

研究要旨

我が国の医薬品の市販後安全対策に係る現状を把握し、その課題となり得る事項を抽出することを目的として、医薬品の副作用等の企業報告制度の整理及び企業報告のうち報告内容の概要が公表されているものについて内容の分析を行った。

医薬品の副作用等の症例報告のうち、外国症例の報告件数は国内症例の報告件数の12倍と非常に多かった。その一方で、製造販売業者には、外国での販売等の中止、回収、廃棄などの保健衛生上の危害発生・拡大防止措置の報告義務も課され、その報告の大部分(81.7%)は、添付文書の改訂、安全性情報の発出を内容としていた。外国症例の蓄積等により外国よりも先じて日本で添付文書改訂等の措置を講じるような例があるのか、また、外国での措置報告に加えて、外国症例報告に多大な労力をかけることは必要なのか疑問が感じられた。

また、医薬品の副作用等の既知重篤症例の報告については、性質上、全症例報告に占める割合は大きいと考えられるが、その蓄積から発生頻度の変化を把握することは、余程大きな発生数の変化が生じない限りは困難である。また、その蓄積により、特定の集団に多く副作用が発生するなどの発生条件の判明にどの程度役立っているのか不明である。

さらに、外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置調査報告については、異なる製造販売業者から全く同一又は類似の内容の措置報告が20%含まれていた。重複した行政への報告は、行政における業務の効率性を下げ、迅速な安全対策業務の遂行に悪影響を与える可能性があると考えられた。

加えて、生物由来製品の感染症定期報告のうち研究報告については、動物への感染(可能性含む)、ヒトからヒトへの感染(可能性含む)、動物からヒトへの感染(可能性含む)、感染症自体の内容、検査関連など、1つの報告がいずれかの内容を含む断片的な報告内容となっており、この単独の報告内容自体をもって直ちに何らかの安全対策を講じる必要があるとは判断しにくい内容ばかりであった。また、そのためにどのような文献等の内容を報告すべきなのか明確な判断が困難であり、情報の収集及び報告の状況については企業間や担当者で対応な相当な差がでるのではないかと考えられた。

上記の本研究で抽出された医薬品の市販後安全対策の課題となり得る事項については、次年度の製薬企業に対するアンケート調査に反映し、課題の把握につなげていきたい。

A. 研究目的

本研究全体の目的である我が国における新たな医薬品の市販後安全対策手法の提案を行うためには、まず、我が国の市販後安全対策に係る現状及び課題の把握を行う必要がある。その手段として、製薬企業の業界団体に対するヒアリング及び製薬企業に対するアンケートを実施するが、実施に当たりその参考となる事項を抽出することを目的として、現在の医薬品の市販後安全対策の規制について調査を行った。

B. 研究方法

1 医薬品の副作用等の企業報告制度についての現状把握と課題となり得る事項の抽出

まず、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「医薬品医療機器等法」という。）で医薬品の製造販売業者に課せられた義務である医薬品の副作用等の企業報告制度の概要の整理を行った。

また、企業報告のうち厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料として、報告内容の概要が公表されているものについては、報告内容の分析も行った。具体的には「外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置調査報告」及び「生物由来製品の感染症定期報告」については実際の報告内容の概要が公表されており、令和3年7月9日に開催された令和3年度第1回医薬品等安全対策部会資料のそれぞれ資料3-3「外国での新たな措置の報告状況（2020年12月1日～2021年3月31日）」、資料4-1「感染症定期報告感染症別文献一覧表（2020年12月1日～2021年3月31日）」及び資料4-2「感染症定期報告の報告状況」（2020年12月1日～2021年3月31日）を使用して分析を行った。

さらに、我が国の市販後安全対策に係る課題について報告された文献を調査するため

に、学協会刊行物・大学研究紀要・国立国会図書館の雑誌記事索引データベースなどの学術論文情報を検索できる CiNii（国立情報学研究所（NII）学術情報ナビゲータ）において「副作用」と「報告制度」のキーワードを組み合わせて、日本語文献の検索を行った。

C. 研究結果

1 医薬品の副作用等の企業報告制度についての現状把握と課題となり得る事項の抽出

（1）制度

医薬品医療機器等法第68条の10により、医薬品の製造販売業者には副作用等の報告義務があり、その具体的内容は、医薬品医療機器等法施行規則第228条の20に示されている。該当する事項の発生を知る都度、一定期間以内に報告が必要な症例報告、措置報告及び研究報告と一定期間ごとに報告が必要な症例一覧の報告がある。

また、医薬品医療機器等法第68条の24により、生物由来製品に該当する医薬品の製造販売業者には感染症定期報告が課されている。

① 症例報告

症例報告は、医薬品による副作用又は感染症によるものと疑われる死亡等の発生を知ってから15日又は30日以内に報告が必要で、それが必要な場合について表1から表3に整理した。表中の灰色部分は、平成26年10月2日付け薬食発1002第20号通知に基づき、ファックス等で速やかに第一報報告が必要なものを示している。また表中の1号ハ等の記載は、医薬品医療機器等法施行規則第228条の20中の該当の号を示している。

表1 副作用、感染症によると疑われる死亡

| 副作用等について | | 未知 | 既知 | |
|----------|------|-----------|--|----|
| 発生傾向について | | - | 未知 | 既知 |
| 副作用 | 国内症例 | 15日 (1号イ) | 15日 (1号イ) | |
| | 外国症例 | 15日 (1号ロ) | 15日 (1号ロ(1)) | 不要 |
| | | | 発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生・拡大のおそれ 15日 (1号ロ(2)) | |
| 感染症 | 国内症例 | 15日 (1号ハ) | 15日 15日 (1号ト) | |
| | 外国症例 | 15日 (1号ト) | | |

表2 副作用、感染症によると疑われる死亡以外の重篤症例

| 副作用等について | | 未知 | 既知 | |
|----------|-------------------------------|---|---|----------|
| 発生傾向について | | - | 未知 | 既知 |
| 副作用 | 国内症例 | 15日 (1号ハ) | 15日 (1号ハ) | 30日 (2号) |
| | | | 発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生・拡大のおそれ 15日 (1号ハ) | |
| | | 新有効成分含有医薬品で承認から2年を経過していないもの 15日 (第1号ニ) | | |
| | 市販直後調査により得られたもの 15日 (第1号ホ) | | | |
| 外国症例 | 15日 (1号ハ) | 15日 (1号ハ) | 不要 | |
| | | 発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生・拡大のおそれ 15日 (1号ハ) | | |
| 感染症 | 国内症例 | 15日 (1号ハ) | 15日 15日 (1号ト) | |
| | 外国症例 | 15日 (1号ト) | | |

※副作用、感染症によると疑われる死亡以外の重篤症例

- ・ 障害
- ・ 死亡・障害につながるおそれ
- ・ 入院又は入院期間の延長が必要
- ・ これらに準じて重篤な症例
- ・ 後世代における先天性の疾病・異常

表3 非重篤症例

| 副作用等について | | 未知 |
|----------|------|-----------|
| 発生傾向について | | - |
| 副作用 | 国内症例 | 不要 |
| | 外国症例 | 不要 |
| 感染症 | 国内症例 | 15日 (1号ハ) |
| | 外国症例 | 不要 |

図1に医薬品副作用・感染症報告の年次推移を示す。令和2年度の企業報告(国内)は51,429件、企業報告(外国)は600,622件であり、外国報告は国内報告の1.2倍の件数の報告がなされていた。なお、表1から表3中の各場合の報告数の内訳は公表されていなかった。

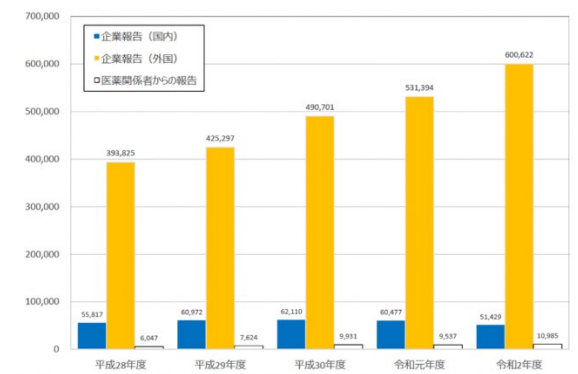


図1 医薬品副作用・感染症報告の年次推移
令和3年度第1回運営評議会資料より引用

② 措置報告(都度報告)

表4に措置報告の対象と報告期限を示す。措置報告については、平成26年10月2日付け薬食発1002第20号通知に基づき、フ

アクセス等で速やかに第一報報告が必要となっている。

表4 措置報告（都度報告）

| 措置報告の対象 | 報告期限 |
|--------------------------------------|-------|
| 外国での販売等の中止、回収、廃棄などの保健衛生上の危害発生・拡大防止措置 | 15日以内 |

③ 研究報告（都度報告）

表5に研究報告の対象と報告期限を示す。

表5 研究報告（都度報告）

| 研究報告の対象 | 報告期限 |
|----------------------------------|-------|
| 副作用等によりがん等の重大な疾病、傷害、又は死亡が発生するおそれ | 30日以内 |
| 副作用等の発生傾向が著しく変化 | |
| 承認を受けた効能・効果を有しない | |

④ 副作用症例報告（定期報告）

表6に副作用症例の定期報告の対象と報告期限を示す。

都度の報告が必要な①の個別の症例報告と異なり、症例一覧で、まとめて定期的に報告することが義務付けられている。

表6 副作用症例報告（定期報告）

| 定期報告の対象 | 報告時期 | |
|------------|-----------|---------------------------|
| 非重篤・未知の副作用 | 再審査期間の医薬品 | 2年間は半年以内ごと それ以降は1年以内ごと |
| | その他 | 製造販売承認を受けた日等から1年以内ごと |

⑤ 生物由来製品の感染症定期報告

生物由来製品の感染症定期報告については、医薬品医療機器等法施行規則第241条及び平成29年4月28日付け薬生安発0428第1号に基づき報告が求められており、その内容を表7のとおり整理した。

表7 生物由来製品の感染症定期報告

| 報告項目 | 報告内容 | 報告時期 |
|---|--|--|
| 研究報告 | 生物由来製品の原材料・原料・材料に係る生物について報告された、生物から人に感染すると認められる疾病 | 製造販売の承認日から6月（厚生労働大臣が指定する生物由来製品にあつては、厚生労働大臣が指定する期間）以内ごと |
| | 生物由来製品について報告された、生物から人に感染すると認められる疾病 | |
| 感染症の種類別発生状況及び発生症例一覧 | 生物由来製品等※によるものと疑われる感染症 | |
| 国内の適正使用等確保措置 | 生物由来製品による保健衛生上の危害の発生・拡大の防止ために行われた国内での感染症に係る措置 | |
| | 生物由来製品の適正な使用のために行われた国内での措置 | |
| 外国における措置 (品質、有効性及び安全性に関する事項その他生物由来製品の適正な使用のために必要な情報) | 製造・輸入・販売の中止、回収、廃棄等の保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための感染症に係る措置 | |
| その他 | 生物由来製品の出荷数量、注意事項等情報、安全性に関する報告者の見解など | |

※生物由来製品等：

- ・生物由来製品
- ・外国で使用されている生物由来製品で、日本のものと同一性のある生物由来成分を含有若しくは製造工程で使用している製品

(2) 外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置調査報告の分析

2020年12月1日～2021年3月31日までの間に医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）に報告された外国での新たな措置の内容を分析した結果を表8に示す。

4か月の間に350件の医薬品の措置報告があり、そのうち81.7%が添付文書の改訂や安全性情報の発出に関するもので、これが大部分であった。製品の回収、廃止、又は製造中止に関するものは14.0%で、この2つの内容で95.7%を占め、残りは、非常に少ないが、品質上の問題（体外診断薬）、治験の中止等、効能・効果の削除等に関する内容であった。

表8 医薬品の措置報告の内容の内訳 (N=350)

| 内容 | 割合 |
|-------------------|-------|
| 添付文書改訂、安全性情報の発出 | 81.7% |
| 回収、廃棄、製造中止 | 14.0% |
| 品質上の問題（回収、廃棄等を除く） | 1.7% |
| 治験（中止等） | 1.1% |
| 効能・効果削除 | 1.1% |
| 偽造品の流通情報 | 0.3% |

また、措置報告に含まれる同一又は類似報告が多かったため、その状況についても分析した結果を表9に示す。

全報告350件のうち、70件（20%）は既に報告されている報告と同一又は類似した内容のものが重複して報告されていた。最初の報告と後から重複して追加された報告の合計数は116件で、116件の内容は、重複を除くと内容として46件分に相当し、重複があった報告についての平均報告数は2.5件であった。中には同一の内容が8件報告されていたケースもあった。

表9 医薬品の措置報告の報告の重複性

| 全報告数 | | 350件 |
|--------------------------------|-----------------|---------|
| 当該期間内に、既に他に同一又は類似の報告のある重複した報告数 | | 70件 |
| 最初の報告を含めた同一又は類似報告数 | | 116件 |
| 内容が同一又は類似な報告116件 | 措置内容 | 46件分に相当 |
| | 1つの措置についての平均報告数 | 2.5件 |
| | 1つの措置についての最大報告数 | 8件 |

最初の報告を含めた同一又は類似報告116件についての同一又は類似性の内容について調査を行った結果を表10に示す。

同一又は類似報告116件のうち約半数（50.9%）は、措置を行った国、内容ともに同一であり、完全に同一内容の措置報告であった。約半数（49.1%）は、措置を行った国が異なっていた。EUとしての勧告とEUの1加盟国としての対応が重複している場合や、地域が異なる国間で同一又は類似した内容となっている場合もあった。類似というのは、措置を行った国が異なる場合に、特に添付文書改訂の場合に多いが、他国と全く同様の表現としない場合や他の添付文書改訂事項も含む場合もあるため、完全に同一ということにはならない場合があるということである。

報告を行った製造販売業者の医薬品について調査を行った結果も表10に示す。

同一又は類似報告116件のうち64.7%が、同一の有効成分の医薬品を製造販売する製造販売業者からのものであった。残り33.3%の内訳は、有効成分は同一ではないが、措置内容が類似薬すべてについてのものであったため、複数の類似薬の製造販売業者から報告があったものが12.9%、配合薬として使用される医薬品の場合、単一成分とその配合剤の関係又は共通成分のある異なる配合剤の関係にある医薬品を販売する製造販売業者から報告があったもの15.5%、添付文書改訂において相互作用のある医薬品の関係

又は併用薬同士の関係にある医薬品の製造販売業者からの報告が6.9%であった。

表10 措置報告の同一又は類似性の内容

| | | | |
|-----------|--|------------------------------------|-------|
| 内容の同一性 | 同一（措置を行った国を含め措置内容が全く同一） | 50.9% | |
| | 措置を行った国が異なるが、同様な内容、又は同様な内容だけでなく他の措置も含む | 49.1% | |
| 報告医薬品間の関係 | 同一有効成分 | 64.7% | |
| | 同一有効成分以外 | 類似薬の関係 | 12.9% |
| | | 単一成分とその配合剤の関係又は共通成分のある2つの異なる配合剤の関係 | 15.5% |
| | | 相互作用のある医薬品の関係又は併用薬同士の関係 | 6.9% |

集計方法：同一又は類似措置について3つ以上の措置報告があった場合は、2つの報告の組み合わせそれぞれについて、同一又は類似性の内容について評価を行い、1つの組み合わせにつき、 $\frac{\text{同一・類似報告の数}}{\text{組合せの数}}$ として数え集計した。

(3) 生物由来製品の感染症定期報告の分析

2020年12月1日～2021年3月31日までの間にPMDAに報告された感染症定期報告の内容を分析した結果を表11に示す。

全報告数359件のうち、感染症症例の報告又は適正使用等確保措置が含まれていたものの割合はそれぞれ3.6%、1.1%と少なかったが、研究報告が含まれていたものは69件(19.2%)と比較的多かった。その一方で、これら3つの内容を全く含んでいない報告が80.5%と大多数を占めていた。

報告は、局長通知に生物由来成分ごと、かつ、通常、製品ごとにも分けて行われるため、同一の生物に関する感染症の情報が同一の生物に由来する成分を含む製品の報告に重複して報告されている。その重複や過去に報告されたものを除いて整理すると報告された文献数としては34文献であった。

表11 感染症定期報告の内容 (N=359)

| 内容 | 件数 (割合) |
|--------------------------------|-------------|
| 研究報告 | 69 (19.2%) |
| 感染症の症例 | 13 (3.6%) |
| 適正使用等確保措置 | 4 (1.1%) |
| 3項目すべてについて報告すべき事項がなかったと報告されたもの | 289 (80.5%) |

34文献の中身について確認し、内容の分類を行った結果を表12及び表13に示す。34文献のうち、14文献は新型コロナウイルスに関するものであり、現在に限定された特殊性が高いため、新型コロナウイルスに関するもの(表12)とそうでないもの(表13)に分けて内容確認を行った。なお、内容確認に当たっては、次の点も考慮した。

研究報告は、生物由来製品の原材料・原料・材料に係る生物について報告された、生物から人に感染すると認められる疾病、又は生物由来製品について報告された、生物から人に感染すると認められる疾病について報告が求められている。しかしながら、これらに該当するすべてのものを網羅的に報告を行うと、生物由来製品の安全性を検討する上で、必ずしも重要とは言えない内容まで多く報告されることになるので、平成29年4月28日付薬生安発0428第1号安全対策課長通知において、次に掲げるものなど当該製品を評価するに当たって、承認取得者等の責務に基づく適正な判断の下、より重要と考えられるものから、必要な調査を実施することとなっている。

- 新たに判明した感染症に関するもの
- 感染症の発生頻度の増加に関するもの
- 新たに判明した感染経路に関するもの
- 重大な感染症に関するもの

新型コロナウイルスに関する場合もそれ以外の場合も、基本的には本課長通知に示された上記4項目のうち、「重大な感染症」に該当するとして報告されているものが大部分

と考えられた。報告内容は、動物への感染（可能性含む）、ヒトからヒトへの感染（可能性含む）、動物からヒトへの感染（可能性含む）、感染症自体の内容、検査関連など、1つの報告がいずれかの内容を含む断片的な報告内容となっており、この単独の報告内容自体をもって直ちに何らかの安全対策を講じる必要があるとは考えにくい内容ばかりであった。

表 1 2 SARS-CoV-2ウイルス等に関する14文献の内容

| 内容の分類 | 割合（重複含む） | 内容 |
|-------------------|-------------------|---|
| 課長通知の重点項目 | 新たに判明した感染症に関するもの | 100% ● 新型コロナウイルス関連のため、全文献が該当するとみなした。 |
| | 感染症の発生頻度の増加に関するもの | 14.3% ● 変異株の増加 |
| | 新たに判明した感染経路に関するもの | 0.0% |
| | 重大な感染症に関するもの | 100% ● 新型コロナウイルス関連のため、全文献が該当するとみなした。 |
| 動物への感染（可能性含む） | 14.3% | ● ブタに感染しやすい ● 牛の感受性低い |
| ヒトからヒトへの感染（可能性含む） | 7.1% | ● 垂直感染 |
| 動物からヒトへの感染（可能性含む） | 7.1% | ● ブタコロナウイルス（SARS-CoV）のヒトへの感染可能性 |
| 病気そのものの内容 | 35.7% | ● 症状 ● 感染力 |
| 海外規制当局等の対応 | 14.3% | ● COVID-19に関する供血延期の基準 |
| 検査関連 | 21.4% | ● COVID-19に関する供血延期の基準 ● 供血者検体にSARS-CoV-2ウイルスRNAなかった。 |
| その他 | 14.3% | ● 生物由来成分とは関係ない動物への感染 ● 感染症発症者からの輸血で感染が起きなかった |

表 1 3 その他の20文献の内容

| 内容の分類 | 割合 (重複含む) | 内容 |
|--------------------|-------------------|---|
| 課長通知の重点項目 | 新たに判明した感染症に関するもの | 10.0% ● 新種の細菌 |
| | 感染症の発生頻度の増加に関するもの | 0.0% |
| | 新たに判明した感染経路に関するもの | 5.0% ● 輸血による感染 |
| | 重大な感染症に関するもの | 大部分の報告は、これに該当すると思われた。重大な感染症の定義があいまいなため、数値は記載していない。 |
| 動物への感染 (可能性含む) | 30.0% | |
| ヒトからヒトへの感染 (可能性含む) | 5.0% | |
| 動物からヒトへの感染 (可能性含む) | 20.0% | |
| 病気そのものの内容 | 10.0% | ● 感染方法 |
| 海外規制当局等の対応 | 5.0% | ● 梅毒のスクリーニング検査等に関するガイダンス改定 |
| 検査関連 | 15.0% | ● 梅毒のスクリーニング検査等に関するガイダンス改定 ● 輸血による感染しうるウイルス含量決定困難 ● 検査感度を高める必要がある |
| その他 | 15.0% | ● 動物への感染が新たに確認された国について報告 ● 針刺し感染 ● 新種の細菌 |

(4) 日本の市販後安全対策制度の課題に関する文研検索

副作用等の医療関係者報告と患者報告については制度上の課題を指摘する文献がいくつか見つかったが、企業報告に関する課題に関する日本語文献は全く見つからなかった。

D. 考察

1 医薬品の副作用等の企業報告制度についての現状把握と課題となり得る事項の抽出

(1) 制度

① 外国症例

医薬品副作用・感染症報告は、国内症例だけでなく、外国症例についても求められており、令和2年度の実績では、外国症例の報告件数が国内症例の報告件数の1.2倍となっている。同一の医薬品が世界で販売されている状況を鑑みれば、製造販売業者にとって外国症例の収集はかなりの労力を要するものと推測される。外国症例の収集が求められている一方で、外国での販売等の中止、回収、廃棄などの保健衛生上の危害発生・拡大防止措置の報告義務も課され、その報告の大部分

(81.7%)は、添付文書の改訂、安全性情報の発出を内容としていた。世界的大手製薬企業や外国の提携先等が世界で同一の医薬品を販売している場合には、外国で添付文書の変更等の安全対策が取られれば、民族的な要因が考えにくい限りは、通常は日本でも同様に添付文書の改訂がなされると考えられる。外国症例の収集が、外国での措置報告とは別に求められる意義は、外国での措置を待たずして日本でいち早く安全対策上の措置を講ずることができるという利点があると考えられる。しかしながら、一般的に外国症例は日本症例よりも情報量が少なく、外国症例の蓄積等により外国における措置よりも先んじて日本で措置を講じるような例があるのか疑問であり、また、ほとんどそのような例がないとすれば、外国症例の収集に日本症例の収集の5倍量の労力をかけることが効率的なのか疑問が残る。外国症例の収集については、実態を調査した上で、より効率的な制度の設計が必要なのではないかと考えられた。

② 既知重篤症例について

既知重篤症例の報告を求める意義は、1つ1つの症例自体では発生傾向の変化をとらえることができないため、既知の副作用の蓄積によって発生傾向（発生数、発生頻度、発生条件等の傾向）の変化が見られた場合に、更なる安全対策を講じることができるようにするためと思われる。未知重篤症例と既知重篤症例の数のデータは公表されたものはないが、性質上、既知重篤症例の数は非常に多くの割合を占めていると考えられ、その既知重篤症例の収集に要する労力は大きいものと考えられる。しかしながら、発生頻度の変化の把握は、全体の使用者数又は使用量の把握ができないため、個別の症例報告からでは余程大きな発生数の変化が生じない限りは困難である。また、既知重篤症例の蓄積により、特定の集団に多く副作用が発生するなどの発生条件が新たに判明するなどの貢献にどの程度役立っているのか不明であり、実態を調査した上で、より効果的、効率的な手法の構築が必要なのではないかと考えられた。

（2）外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置調査報告の分析

異なる製造販売業者から全く同一の内容の措置報告が多く含まれており、それぞれの製造販売業者はそれらを把握しておく必要があるが、重複した行政への報告は、行政における業務の効率性を下げ、迅速な安全対策業務の遂行に悪影響を与える可能性がある。また、措置を行った国等が異なる場合、完全に措置内容が同一ということはいえないため、報告不要とまでは言い難いが、類似の措置についても報告の効率化が必要なのではないかと考えられた。

（3）生物由来製品の感染症定期報告の分析

新型コロナ感染症とそれ以外の感染症に分けて内容確認を行ったが、いずれもほぼすべての報告が、課長通知の重点項目には合致し

ていると考えられた。しかし、次のような問題点が浮かび上がってきた。

法令上求められる要件には該当していても、当該措置報告のみをもって、措置に結びつくような重要な内容又は報告の必要性が高いと考えられるものはほとんどないと考えられる。その大きな要因は、感染症に関する研究報告については、副作用の集積と因果関係の評価によって添付文書改訂等の安全対策に結びつく症例報告と異なり、複数の様々な観点からの情報を総合的に考慮し、措置の必要性を検討することが求められるため、当該研究報告のみが重要性を帯びることはほぼないためであると考えられる。例えば、生物由来製品の原料等となる動物に感染症が起きることが報告されたとしても、それがヒトに感染し疾病を引き起こすのか、疾患としては動物からヒトに感染して発症するとしても製品としてのリスクはどうか、特定の地域に限定された動物のみに発生し、原料等となる動物の地域と異なる地域で発生しているのか、病原体は製造工程で技術的に除去又は検出可能なのか、製品によると疑われる感染症の発生は起きているのかなどの様々な情報を総合的に組み合わせ、リスクを考慮し、初めて措置の内容の必要性の検討が可能となる。このため、一つ一つの研究報告自体よりも、その積み重ねの集合体の情報が意味を成すものと考えられる。製造販売業者の立場で考えると、法令や通知に該当する研究報告は無数にあり、一つ一つの研究報告は重要性が薄いため、どのような論文等の内容を報告すべきなのか明確な判断が困難であり、企業間や担当者で対応に相当な差がでるのではないかと考えられる。また、そのような状況があるために、日頃から収集すべき断片的な情報をすべて収集できているのか疑問が残る。一方、報告を受ける規制当局の立場で考えると、感染症という性質から、当該研究報告のみをもって判断することはできず、当該感染症についてそれ以外

の情報をこれまで蓄積し、どのレベルまで措置の必要性が高まっているのか規制当局として整理していなければ、報告企業の意見の鵜呑みになってしまう。また、本質的に同一の医薬品を扱う企業間で、報告の情報収集や報告レベルが異なる状況において、その情報の整理のみで十分なのかという点も疑問が残る。

このようなことから、現在の研究報告の手法については改善又は替わる仕組みが必要と考えられる。現在の研究報告は、「研究報告の概要」、「報告企業の意見」、「今後の対応」及び「その他参考事項」を記載させる形となっており、あくまでも個別の文献等について報告させる形となっているが、それよりも定期的にこれまでの総合的な調査結果を報告させる形の方が望ましいのではないかと考えられる。総合的な報告を求めることによって、報告する側もどのような情報を取集し評価すべきなのか明確化するのに役立つものと思われる。いずれにしても、実態を調査した上で効果的、効率的な手法の構築が必要なのではないかと考えられた。

E. 結論

医薬品の副作用等の企業報告制度について調査した結果、副作用等の外国症例報告、既知重篤症例報告、外国における製造等の中止、回収、廃止等の措置調査報告、生物由来製品の感染症定期報告については、それに要する労力、安全対策上の効果等の点で、課題となり得る点が浮かび上がり、より効果的、効率的な手法によることが必要な可能性があることがわかった。

これを踏まえ、本研究結果は次年度に行う製薬企業に対するアンケート調査に反映させ、これらの制度の実態を調査し、今後、より明確に課題を抽出する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

IV. 分担研究報告書 (前田 英紀)

「次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究」

分担研究報告書

海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況、並びに
我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出
に関する研究

研究分担者 前田 英紀 (明治薬科大学 教授)

研究要旨

現在、医薬品の市販後における安全性等に関する情報については、リスク管理計画書(RMP)に従い、安全性監視活動による情報収集を行っている。安全性監視活動としては通常の活動として、主として製造販売業者から、副作用・感染症が疑われる症例情報の他、海外規制当局による措置情報などの報告を網羅的に求めている。また追加の安全性監視活動として、市販直後調査、使用成績調査に加え今後、情報技術等の進展により、多様な粒度の安全性情報が多く得られるようになることが予想されるとともに、Real World Dataの利用環境も整いデータベース調査なども行われつつある。このような情報量の増加と情報の多様化により、従来のように一律にそれらの情報を分析することが効率的ではない面や、解析するためのリソースの問題も生じてきている。

このような背景を踏まえ、本研究では、3年間の研究予定期間において、医薬品の市販後安全対策について、欧米等の規制や運用の具体的な状況、我が国における市販後安全対策の現状と問題点を網羅的に調査し、新たな市販後安全対策手法を提案することを目的とし、今年度はこれまでの本邦における市販後安全対策に関連する活動に関して、以下の3つの活動を取り上げ、研究を行った。

1. 全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する研究
2. 先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品のリスク管理計画書の国際比較に関する研究
3. 製造販売後調査における結果公開に関する研究 -企業ホームページでの結果公開の状況について-

以降、各研究の目的、方法、結果、考察、結論、研究発表等を記載する。

1. 全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する研究

A. 研究目的

全例調査は、主に国内治験症例が少ない医薬品、希少疾病用医薬品、重篤な副作用発現が懸念される抗悪性腫瘍薬等で実施される安全性監視活動の一つであるが、安全対策への反映については不明な部分が多い。そこで本研究では、本邦における全例調査が承認条件となった医薬品に関して調査分析を行い、その結果が安全対策にどう活かされてきたかを検討することとした。

B. 研究方法

2000年4月から2020年3月までに日本で承認された医薬品を対象に調査した。医薬品の承認申請、背景に関する情報は公的に入手可能な情報から入手した。

C. 研究結果

調査対象の20年間に日本で承認された医薬品は1879品目で、そのうち全例調査が承認条件となったものは267品目(14.2%)であった。全例調査品目数の経年変化を見てみると、2001年に2品目が承認条件とされ、その後2006年頃から年間約10品目程度が承認条件となり、さらに2018年には37品目と最大になった。また全例調査が承認条件となった267品目の中で、再審査結果が既に得られている67品目の結果を検討したところ、再審査結果は全てカテゴリ1であり、承認通りの有用性が認められた。また市販後安全対策が行われたかどうかを調査したところ、21品目において、添付文書の改訂、医療機関への情報提供等の対策がなされ、うち6品目は全例調査

の結果が安全対策に反映されたものであった。

D. 考察

近年、治験時の国内症例数の減少や希少疾病用医薬品の増加が見られ、全例調査は今後も承認要件として多くなることが予想される。また海外では通常、全例調査は行わず、日本特有の安全性監視活動である上に、医療現場や製薬企業の負担も大きい。得られる効果と負担のバランスを考えることが重要と考えられた。

E. 結論

全例調査によって再審査結果に影響を及ぼすことはなかったが、添付文書の変更や医療機関への情報提供等の安全対策が行われた医薬品が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakao M, Nakamura Y, Shimokawa M, Maeda H, Postmarketing all-case surveillance trends and contribution to safety measures of drugs approved in Japan: a cross-sectional survey in 1999–2019. Intern J Clin Pharmacy, submitting.

2. 学会発表

- (1) 中尾美波, 中村百合, 前田英紀. 全例調査による製造販売後調査が承認条件となった医薬品の現状と背景に関する検討. 第11回レギュラトリーサイエンス学会
- (2) 中尾美波, 前田英紀. 日本における全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する検討. 第31回日本医療薬学会

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

2. 先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品のリスク管理計画書の国際比較に関する研究

A. 研究目的

本研究では、先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品における本邦および海外のリスク管理計画を比較することにより、市販後安全対策の規制およびその運用状況を調査し、日欧米の国際比較を行うことを目的とする。

B. 研究方法

2021年10月まで（2015年10月27日～2021年10月1日）に日本で新たに承認された医薬品を対象とし、先駆的医薬品に指定された医薬品の中で、米国および欧州で承認されている品目を特定した。さらに日欧米のリスク管理計画（Risk Management Plan; RMP）あるいはリスク軽減戦略（Risk Evaluation Mitigation Strategies ; REMS）における“安全性検討事項”、“安全性監視活動”、および“リスク最小化活動”を比較し、検討した。また承認、申請に関する情報についても比較した。具体的には PMDA の先駆的医薬品指定制度および先駆け審査指定制度に関するホームページ

（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/tp150514-01_00001.html）において先駆的医薬品指定制度により指定された品目を特定した後、特定された品目に関して欧米の状況の調査を行った。米国に関しては FDA のホームページ（drug@FDA）において承認情報および REMS の情報を検索し、欧州に関しては EMA ホームページ

（European public assessment report）等において承認情報および RMP を検索し、risk-management-plan of summary から RMP 関連事項を検索した。また各品目の

製造販売業者のホームページやプレスリリースも補完情報として検索した。

C. 研究結果

日本において 2021 年 10 月までに先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品は 12 品目あったが、そのうち米国で承認されたものは 7 品目、欧州で承認されたものは 4 品目であった。

米国においてリスク軽減戦略（Risk Evaluation Mitigation Strategies; REMS）が存在するものは 7 品目中 0 品目で、市販後安全対策の日米の比較は困難であった。

欧州でリスク管理計画（RMP）が存在するものは 4 品目中 4 品目であった。

今回の検討の範囲では、安全性検討事項に関して日本と欧州は違いが示唆され、日本は重要な特定されたリスクが多い印象があった。

日本では定型的な安全性監視活動やリスク最小化活動が複数の安全性検討事項をカバーするのに対し、欧州では安全性検討事項に応じて、安全性監視活動およびリスク最小化活動が 1 対 1、あるいは少数の安全性検討事項をカバーしていた。

欧州では安全性監視活動やリスク最小化活動は定型的なものではなく、具体的な研究や活動が多かった。

先駆的医薬品に指定された医薬品においても、日本の市販後安全対策は主に、安全性監視活動として製造販売後調査等が行われ、リスク最小化活動は市販直後調査による情報提供、患者向け資材の作成と提供等が行われていた。

D. 考察

先駆的医薬品指定制度が先駆け審査指定制度として 2015 年に試行運用開始された後、6 年が経過し、すでに 12 品目の医薬品が承認されているが、そのうち欧米で承認されている医薬品は米国で 7 品目、欧州で 4 品目と未だ少ない現状である。さらに今回、リスク管理計画の日欧米の比較を試みたが、欧州では承認 4 品目中すべてで RMP が作成されていたが、米国で REMS が作成されたものは 0 品目であった。米国においてはすべての医薬品に REMS が課せられるわけではなく、新薬の約 1/3 程度のみで REMS が課せられると報告があり¹⁾、このため REMS が作成されなかったと考えられた。

今回、米国の市販後安全対策と日本の市販後安全対策を比較することは困難であったが、日本と欧州の RMP を比較したところ、安全性検討事項の内容やレベルの違いが示唆された。また安全性監視活動、リスク最小化活動において、日本では定型的な市販後安全対策が複数の安全性検討事項をカバーしているのに対し、欧州では安全性検討事項に対して、具体的な市販後安全対策が特定の安全性検討事項と対応をしている可能性が考えられた。

この点に関して、日本で RMP の作成が試行的に開始された 2012 年の古閑らの報告において「市販後安全対策に関して米国では安全性の懸念に応じた個別の研究であるのに対して、日本では通常の製造販売後調査や全例調査といった定型的なパターンであった」との指摘が既にある。今回の我々の日欧の比較におい

ても同様の結果が得られた可能性が考えられた。研究開始前には先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品においては本邦が世界に先駆けて承認を行っているため、日本と欧米の RMP は類似するとも予想したが、結果は異なる結果となった。

今回の検討においては、先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品が 34 品目、そのうち米国で 7 品目、欧州で 4 品目の承認がなされているのみであり、未だ検討品目数が少ないことが、本研究の大きな limitation である。今後、さらに検討品目数を増やすことにより、世界で初めて本邦で承認された医薬品を検討材料にして、日欧米の市販後安全対策の類似点・相違点を検討していきたい。

E. 結論

先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品において日本のリスク管理計画を欧米と比較したところ、日本では製造販売後調査等の定型的な安全性監視活動やリスク最小化活動が複数の安全性検討事項をカバーするのにに対し、欧州では安全性の懸念に応じて、安全性監視活動およびリスク最小化活動が個別の研究として 1 対 1 あるいは少数の安全性検討事項をカバーすることが示唆された。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

3. 製造販売後調査における結果公開に関する研究- 企業ホームページでの結果公開の状況について - (中間報告)

A. 研究目的

製造販売後調査(Post Marketing Surveillance; PMS)は医薬品の製造販売後に安全性・有効性の確認を目的に、治験時に得られなかった副作用等も含めて情報収集を行うために実施する調査で、日本の製造販売後の安全対策において重要な位置づけを占める。

PMS はリスク管理計画(Risk Management Plan; RMP)に記載され、医薬品製造販売後の調査・試験・安全管理の基準を示した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 (Good Post-marketing Study Practice ; GPSP) を遵守し、実施される。PMS は製造販売後の多くの症例を対象に行い、希少疾患等においては製造販売後に使用される全例を対象に全例調査という形で行われるものもあり、実施に際して医療機関や製薬企業におけるリソースは多くかかることが指摘されている。

その一方で、PMS の結果公開についてはルールが定められていない。そのため実施企業により結果の公開は方法論、時期、対象品目等、どのようになされているかは様々で、MR が報告を行ったり、製造販売業者のホームページで公開されたりと一定の方法論はなく、その実態は不明な部分が多い。

そこで本研究では、製造販売後調査の結果に関して、製薬企業のホームページに掲載されている状況を調査し、今後の PMS の結果の活用方法について検討を行い、安全対策の在り方を探る一助とすることを目的とする。

B. 研究方法

今回の研究では内資系製薬企業および外資系製薬企業の各々に関して、2019 年度の日本国内の売上げ上位 10 社ずつを対象とし

た。各企業のホームページに関して、以下の調査項目を中心に調査した。

- ① 製造販売後調査の結果に関して各企業の公開している医薬品数
- ② 報告のある製造販売後調査の種類(全例調査、特定使用成績調査、一般使用成績調査)
- ③ 報告のある治療領域
- ④ 報告のある時期

C. 研究結果

製造販売後調査結果に関して、内資系製薬企業および外資系製薬企業の各々の日本国内の売上げ上位 10 社ずつを対象に、各企業のホームページに公開・掲載されているか調査したところ、20 社中 16 社 (80.0%) で掲載されていた。内資系製薬企業においては 10 社中 9 社 (90%)、外資系製薬企業においては 10 社中 7 社 (70%) で掲載されていた。

各企業の製造販売後調査結果のホームページにおける公開試験数を検討したところ、 4.1 ± 7.3 試験 (平均 \pm SD)、2 [1-4.3]試験 (中央値 [IQR]) であった。また内資系製薬企業においては 3.1 ± 1.9 試験 (平均 \pm SD)、2.5 [2-4.8]試験 (中央値 [IQR])、外資系製薬企業においては 5.1 ± 10.4 試験 (平均 \pm SD)、1.5 [0.3-3]試験 (中央値 [IQR]) であり、統計学的には検討を行っていないが、大きな差はないと考えられた。

企業比較すると、外資系製薬企業ではノバルティス、サノフィ、ファイザーの順で、内資系製薬企業ではアステラス製薬、協和キリン、第一三共・小野薬品工業の順で多かった。その中でもノバルティスは他と比べて公開試験数が多かった。

使用成績調査の種類では一般使用成績調査より全例調査や特定使用成績調査が多かった。

疾患領域の差は検討した範囲ではほとんど差は認められなかった。

製造販売後調査結果のホームページにおける公開に関して、最も古い公開の開始は2012年7月であった。

D. 考察

今後、調査する企業数を増やして検討を続けていきたい。また市販直後調査等の結果報告の状況についても調査し、PMSを中心とした市販後安全対策の結果の活用方法について、さらに検討していきたい。

E. 結論（中間）

①製造販売後調査の結果が各企業のホームページに掲載されているか調査したところ、20社中16社において結果が記載されていた。

②内資系製薬企業、外資系製薬企業別に公開調査数、調査の種類、治療領域等について検討したところ、大きな違いは認められなかった。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

- 別添 1. 学会発表資料抜粋；中尾美波，中村百合，前田英紀. 全例調査による製造販売後調査が承認条件となった医薬品の現状と背景に関する検討. 第 11 回レギュラトリーサイエンス学会
- 別添 2. 学会発表資料抜粋；中尾美波，前田英紀. 日本における全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する検討. 第 31 回日本医療薬学会
- 別添 3. 資料；先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品のリスク管理計画書の国際比較に関する研究まとめ
- 別添 4. 資料；製造販売後調査における結果公開に関する研究- 企業ホームページでの結果公開の状況について - 令和 3 年度 中間報告資料



別添 1

全例調査による製造販売後調査が承認条件となった医薬品の現状と背景に関する検討

明治薬科大学 レギュラトリーサイエンス研究室
中尾 美波, 中村 百合, 前田 英紀

Introduction

- 全例調査による製造販売後調査は、通常その実施が承認条件として医薬品の承認の際に付与される。主に国内治験症例が少ない医薬品、希少疾病用医薬品、重篤な副作用発現が懸念される抗悪性腫瘍薬等で実施される安全性監視活動の一つである。
- 日本において全例調査は、医薬品の有効な製造販売後安全性監視活動として、比較的早期の安全性対策と考えられ、市販後の全例を対象にすることにより、安全性情報が市販後、速やかに偏りなく収集できるという利点がある。一方、医療現場の負担や製造販売業者の調査コストが大きいという問題があることが指摘されている。
- また全例調査を含む使用成績調査を実施する目的や、得られた調査結果が安全対策等にどのように反映されているかは不明な部分が多い。さらに全例調査が承認条件として義務付けられた医薬品の最近の傾向についても不明な部分が多い。

Objectives

本研究では、日本において全例調査が承認条件となった医薬品に関して、網羅的な調査分析を行い、まず、全例調査が義務付けられた医薬品の最近の傾向について検討することとした。

Materials and Methods

1. 対象にした医薬品

本研究では1999年9月から2019年12月までに日本で承認された医薬品を対象に調査を行った。

2. データの収集

各薬剤の承認申請、薬剤の背景に関する公的情報（主にPMDAのホームページ[<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>]）から入手した。

3. 調査内容

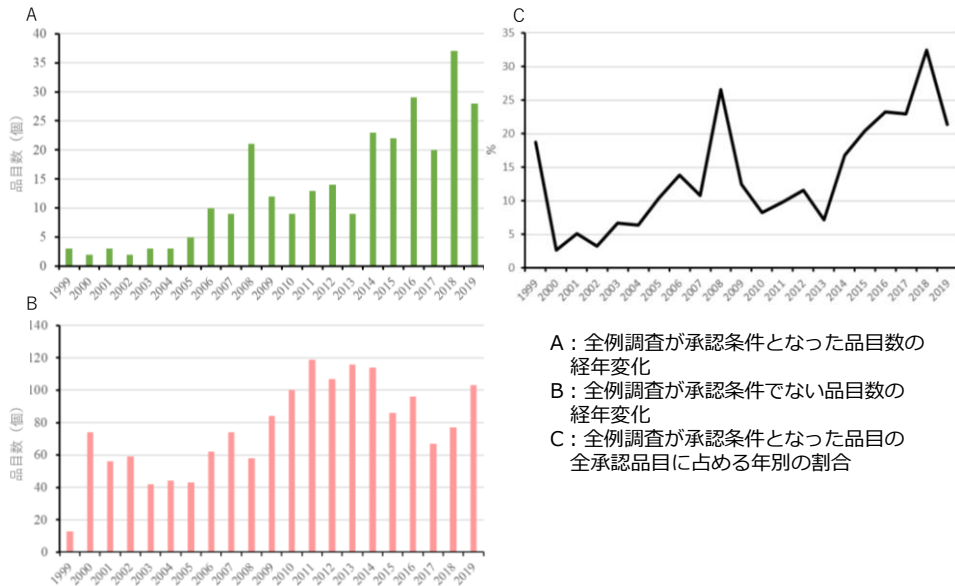
全例調査が承認条件となった医薬品に関しては審査報告書をもとに特定を行った。それらの医薬品に関して以下を調査し、独自にデータベースを構築した。

対象医薬品の申請・承認情報、薬効分類、審査分野、効能効果、申請種類（新規、追適、追剤等）、審査時特記事項の種類（迅速審査、優先審査、事前審査等）、申請者（内資系企業、外資系企業）、申請データパッケージ、国際共同の有無、審査期間等

4. 統計解析

統計解析にはMicrosoft® ExcelまたはJMP® Proを用いた。統計的有意水準は5%とした。

全例調査品目数の推移



薬剤背景と全例調査との関連 1

| | 項目 | 全例調査有 | 全例調査無 | P値 | | |
|------------|----------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 申請区分 | 新有効成分 | 133 | 48.0% | 542 | 34.0% | <0.001 |
| | 新医薬品配合剤 | 8 | 2.9% | 89 | 5.6% | 0.062 |
| | 新効能追加 | 111 | 40.1% | 619 | 38.8% | 0.696 |
| | 新投与経路・用量 | 105 | 37.9% | 691 | 43.4% | 0.091 |
| | 新剤形 | 3 | 1.1% | 58 | 3.6% | 0.027 |
| | バイオ後続 | 1 | 0.4% | 22 | 1.4% | 0.155 |
| | 剤形追加 | 8 | 2.9% | 83 | 5.2% | 0.098 |
| 審査分野 | 第1分野 | 31 | 11.2% | 201 | 12.6% | 0.509 |
| | 第2分野 | 29 | 10.5% | 215 | 13.5% | 0.168 |
| | 第3分野 | 23 | 8.3% | 200 | 12.6% | 0.044 |
| | 第4分野 | 9 | 3.2% | 200 | 12.5% | <0.001 |
| | 第5分野 | 3 | 1.1% | 79 | 5.0% | 0.004 |
| | 第6分野 | 44 | 15.9% | 309 | 19.4% | 0.169 |
| | 抗悪性腫瘍薬分野 | 111 | 40.1% | 220 | 13.8% | <0.001 |
| | エイズ薬分野 | 12 | 4.3% | 24 | 1.5% | 0.002 |
| | 血液製剤分野 | 9 | 3.2% | 38 | 2.4% | 0.396 |
| | 放射性医薬品分野 | 2 | 0.7% | 10 | 0.6% | 0.855 |
| 体内診断薬分野 | 3 | 1.1% | 29 | 1.8% | 0.383 | |
| 申請データパッケージ | 外国データ (評価資料有り) | 189 | 68.2% | 567 | 35.6% | <0.001 |
| | 外国データ (参考資料のみ) | 27 | 9.7% | 255 | 16.0% | 0.007 |
| | 国内データのみ | 31 | 11.2% | 298 | 18.7% | 0.002 |
| | ブリッジング | 4 | 1.4% | 44 | 2.8% | 0.201 |
| | 国際共同試験 | 89 | 32.1% | 167 | 10.5% | <0.001 |
| 臨床試験未実施 | 11 | 4.0% | 187 | 11.7% | <0.001 | |

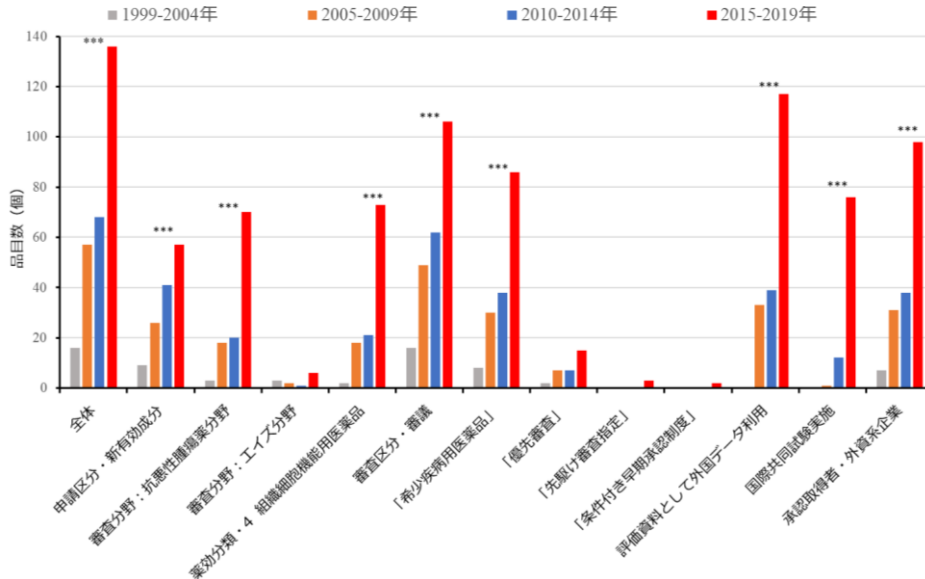
薬剤背景と全例調査との関連 2

| | 項目 | 全例調査有 | | 全例調査無 | | P値 |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 薬効分類 | 神経系及び感覚器官用医薬品 | 19 | 6.9% | 229 | 14.4% | <0.001 |
| | 個々の器官系用医薬品 | 40 | 14.4% | 388 | 24.3% | <0.001 |
| | 代謝性医薬品 | 53 | 19.1% | 276 | 17.3% | 0.463 |
| | 組織細胞機能用医薬品 | 114 | 41.2% | 268 | 16.8% | <0.001 |
| | 生薬及び漢方処方に基づく医薬品 | 0 | 0.0% | 0 | 0.0 | - |
| | 病原生物に対する医薬品 | 47 | 17.0% | 350 | 22.0% | 0.061 |
| | 治療を主目的としない医薬品 | 3 | 1.1% | 46 | 2.9% | 0.083 |
| | 麻薬 | 1 | 0.4% | 27 | 1.7% | 0.092 |
| 申請時特記事項 | 希少疾病用医薬品を含む記載 | 162 | 58.5% | 177 | 11.1% | <0.001 |
| | 優先審査を含む記載 | 31 | 11.2% | 82 | 5.1% | <0.001 |
| | 迅速審査（処理）を含む記載 | 9 | 3.2% | 180 | 11.3% | <0.001 |
| | 先駆け審査していを含む記載 | 3 | 1.1% | 2 | 0.1% | 0.004 |
| | 条件付き早期承認制度を含む記載 | 2 | 0.7% | 0 | 0.0% | <0.001 |
| | 適応外通知を含む記載 | 5 | 1.8% | 95 | 6.0% | 0.005 |
| | なし | 72 | 26.0% | 1028 | 64.5% | <0.001 |
| 承認取得者 | 内資系企業 | 100 | 36.1% | 764 | 47.9% | |
| | 外資系企業 | 174 | 62.8% | 751 | 47.1% | <0.001 |
| | 内資系企業かつ外資系企業 | 3 | 1.1% | 79 | 5.0% | |
| 公知申請 | 有り | 5 | 1.8% | 214 | 13.4% | |
| | 無し | 272 | 98.2% | 1380 | 86.6% | <0.001 |
| 審査区分 | 審議 | 233 | 84.1% | 1011 | 63.4% | |
| | 報告 | 44 | 15.9% | 583 | 36.6% | <0.001 |
| 小児適応 | 有り | 36 | 13.0% | 239 | 15.0% | |
| | 無し | 241 | 87.0% | 1355 | 85.0% | 0.386 |

薬剤背景と全例調査との関連 まとめ

| | 全例調査が多い背景因子 | 全例調査が少ない背景因子 |
|------------|--|--|
| 申請区分 | 「新有効成分」 | 「新剤形」 |
| 審査分野 | 「抗悪性腫瘍薬分野」 「エイズ分野」 | 「第3分野(中枢神経系用薬, 感覚器官用薬等)」 「第4分野(感染症用薬等)」 「第5分野(泌尿生殖器官用薬等)」 |
| 薬効分類 | 「4.組織細胞機能用医薬品 (腫瘍用薬・放射性・ 細胞賦活用医薬品)」 | 「1.神経系及び感覚器官用医薬品 (中枢神経系用薬等)」 「2.個々の器官系用医薬品 (循環器・消化器官用薬等)」 |
| 審査区分 | 「審議」 | 「報告」 |
| 審査時特記事項 | 「希少疾病医薬品」 「優先審査」 「先駆け審査指定」 「条件付き早期承認制度」 | 「迅速審査」 「適応外使用通知」 なし |
| 申請データパッケージ | 「評価資料として外国データ 利用」 「国際共同試験実施」 | 「国内データのみ」 「臨床試験未実施」 「参考資料として外国データ利用」 |
| 承認取得者 | 「外資系企業」 | 「内資系企業」 「内資系企業かつ外資系企業」 |
| その他 | — | 「公知申請」 |

薬剤背景別の全例調査品目の時期別推移



背景因子において全例調査との関連が認められた因子に関して、時期別の検定を行った (χ^2 検定) . ***: $P < 0.001$

Discussion

- 全例調査は1990年代後半から始まったと考えられるが、今回の調査では過去20年間の全例調査が承認条件となった品目の網羅的な検討を行い、傾向を調査した。
- 全例調査品目数の経年変化を見てみると、2000年頃から年間2,3品目程度が承認条件となり、2006年頃から増え始め、2008年と2018年に2つの品目数と割合のピークがあり、最近では全承認医薬品の20%以上が全例調査品目であった。これは国際共同試験や海外データの活用や希少疾患に対する開発が進んでいること、さらに抗癌性腫瘍薬等の重篤な副作用が懸念される医薬品が増えたことにより、全例調査が承認条件となる品目が増えたと推定される。
- 全例調査は日本以外の国では実施されていないが、市販後、比較的早期に、偏りなくかつ幅広い安全性データの収集ができるというメリットがある。一方で、全例調査の方法論の限界（比較対照、データの収集漏れ等）や医療機関および製薬企業の負担が大きいなどのデメリットが指摘されている。
- 今後、全例調査結果の市販後安全対策への反映の検討、全例調査に関する関係者からの意見聴取等を行うことにより、全例調査による製造販売後調査のPros・Consについてさらに検討を進めていきたい。

Conclusions

- 1999年9月から2019年12月の20年間に日本で承認された医薬品を対象に全例調査に関する調査研究を行った。この間に全例調査が承認条件となった医薬品数は277品目（全承認医薬品の14.8%）であった。
- 全例調査品目数の経年変化を見てみると、1999年に3品目が承認条件となって以降、年々増えて2018年には37品目と最大になった。全例調査が承認条件となった品目の割合をみてみると、2008年と2015年～2019年の最近5年間では20%以上が全例調査品目であり、2008年と2018年にピークがあった。
- 全例調査は重篤な疾患を対象にするもので重篤な副作用発現が懸念される医薬品、希少疾病用医薬品や日本人の症例数の少ない医薬品において承認条件となることが有意に多いことが確認され、最近、それらの医薬品の承認が増えるとともに、全例調査が増えてきていることが示唆された。



別添 2

日本における全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する検討

明治薬科大学 レギュラトリーサイエンス研究室
中尾 美波, 前田 英紀

Introduction

- 全例調査による製造販売後調査は、通常その実施が承認条件として医薬品の承認の際に付与される。主に国内治験症例が少ない医薬品、希少疾病用医薬品、重篤な副作用発現が懸念される抗悪性腫瘍薬等で実施される安全性監視活動の一つである。
- 日本において全例調査は、医薬品の有効な製造販売後安全性監視活動として、比較的早期の安全性対策と考えられ、市販後の全例を対象にすることにより、安全性情報が市販後、速やかに偏りなく収集できるという利点がある。一方、医療現場の負担や製造販売業者の調査コストが大きいという問題があることが指摘されている。
- 全例調査を実施する目的や、全例調査が義務付けられた医薬品の傾向、得られた調査結果が安全対策等にどのように反映されているかは不明な部分が多い。

Objectives

本研究では、日本において全例調査が承認条件となった医薬品に関して、網羅的な調査分析を行い、全例調査が義務付けられた医薬品の傾向および全例調査の結果が安全対策にどのように反映されているかを検討することとした。

Materials and Methods

1. 対象にした医薬品

本研究では1999年9月から2019年12月までに日本で承認された医薬品を対象に調査を行った。

2. データの収集

各薬剤の承認申請、薬剤の背景に関する公的情報（主にPMDAのホームページ[<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>]）から入手した。

3. 調査内容

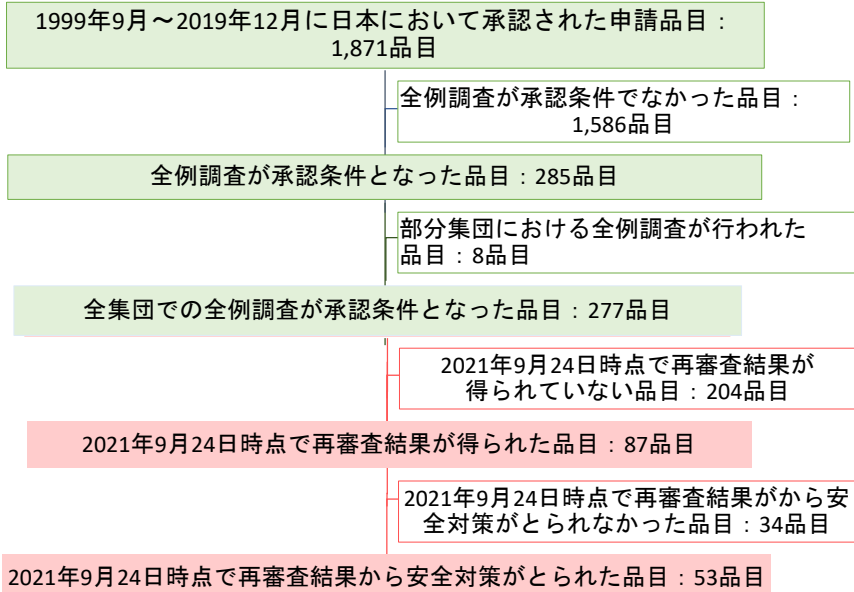
全例調査が承認条件となった医薬品に関しては審査報告書をもとに特定を行い、各種薬剤情報、背景情報、薬事情報の調査を行った。またそれらの医薬品に関する再審査報告書から以下の項目についても調査し、併せて独自のデータベースを構築した。

添付文書の内容についての変更内容：警告、禁忌、副作用、その他
その他医療機関への情報提供、トレーニング

4. 統計解析

統計解析にはMicrosoft® ExcelまたはJMP® Proを用いた。統計的有意水準は5%とした。

調査対象品目



再審査結果および安全対策

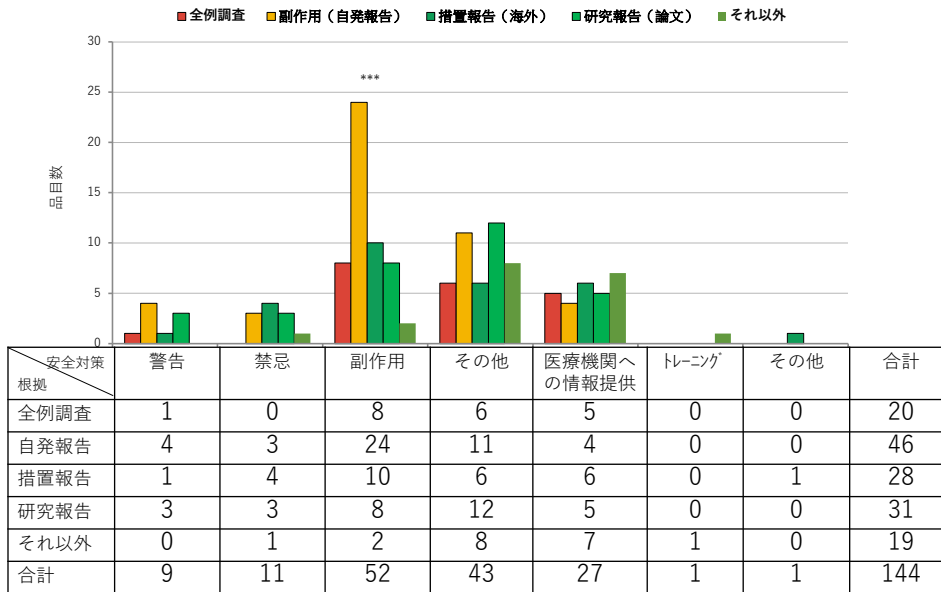
全例調査が承認条件となり、再審査結果が得られている品目の再審査結果

| 再審査結果 | 品目数 |
|--------------------------|-----|
| 有用性が認められるもの（カテゴリー1） | 87 |
| 承認事項の一部を変更すれば有用性が認められるもの | 0 |
| 有用性が認められないもの | 0 |

全例調査が承認条件となり、再審査結果が得られている品目の安全対策の内容

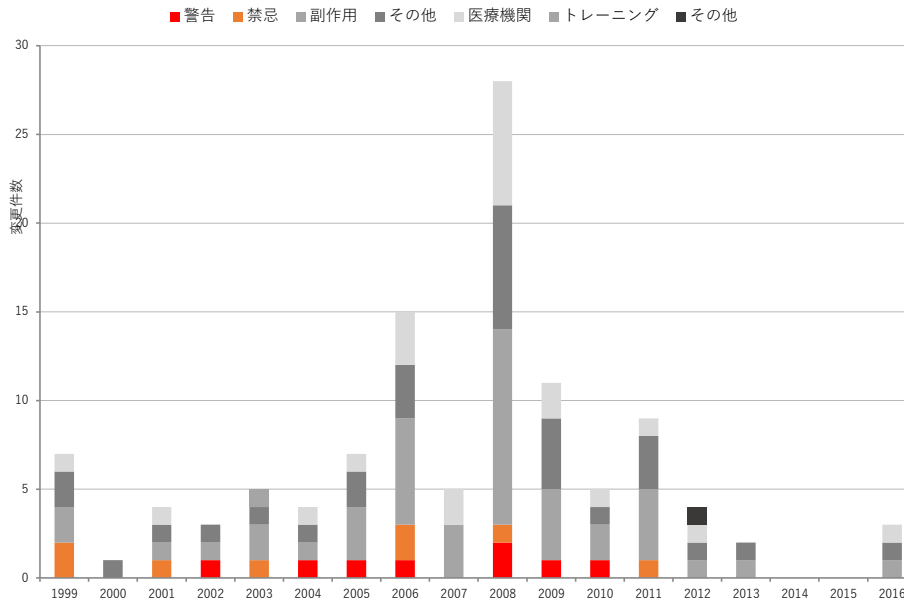
| 項目 | 品目数 | 全例調査が承認条件となった 品目に対する割合 (%) |
|--------------------------------|-----|-------------------------------|
| 安全対策が実施された品目 | 53 | 60.9 |
| 添付文書の改訂、医療機関への情報提供が 実施された品目 | 19 | 21.8 |
| 添付文書の改訂が実施された品目 | 29 | 33.3 |
| 医療機関への情報提供が実施された品目 | 4 | 4.6 |
| その他の安全対策が実施された品目 | 1 | 1.1 |

全例調査が承認条件となり、再審査結果が得られ、安全対策が実施された品目の安全対策の内訳とその根拠



(χ^2 検定). ***: $P < 0.001$

全例調査が行われた品目の安全対策の推移



Discussion

- 全例調査は1990年代後半から始まったと考えられるが、今回の調査では過去20年間の全例調査が承認条件となった品目の網羅的な検討を行い、全例調査が義務付けられた医薬品の全例調査の結果が安全対策にどのように反映されているかを検討した。
- 全例調査が承認条件となった医薬品で再審査報告時に安全対策がなされた87品目の医薬品のうち53品目（60.9%）で何らかの安全対策がなされた。また安全対策の内訳を見てみると、添付文書改訂と情報提供が19品目（21.8%）、添付文書の改訂が29品目（33.3%）、情報提供が5品目（5.7%）であった。
- 全例調査による安全対策は14品目（16.8%）、20件（13.9%）に行われたが、その内容は添付文書の副作用欄の変更など軽微なものがほとんどであった。
- 全例調査は日本以外の国では実施されていないが、市販後、比較的早期に、偏りなくかつ幅広い安全性データの収集ができるというメリットがある。一方で、全例調査の方法論の限界（比較対照、データの収集漏れ等）や医療機関および製薬企業の負担が大きいなどのデメリットが指摘されている。

Conclusions

- 1999年9月から2019年12月の20年間に日本で承認された医薬品を対象に全例調査に関する調査研究を行った。この間に全例調査が承認条件となった医薬品数は277品目（全承認医薬品の14.8%）であった。
- 全例調査が承認条件となった医薬品で再審査報告時に安全対策がなされた87品目の医薬品のうち53品目（60.9%）で何らかの安全対策がなされた。また全例調査による安全対策は14品目（16.8%）、20件（13.9%）に行われたが、その内容は添付文書の副作用欄の変更など軽微なものがほとんどであった。
- 今後、全例調査に関する関係者からの意見聴取等を行うことにより、全例調査による製造販売後調査のPros・Consについてさらに検討を進めていきたい。

別添 3

先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品のリスク管理計画書の国際比較に関する研究

明治薬科大学
レギュラトリーサイエンス研究室
中村 百合、前田 英紀

研究の目的

本研究では、先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品における本邦および海外のリスク管理計画を比較することにより、市販後安全対策の規制およびその運用状況を調査し、日欧米の国際比較を行うことを目的とする。

方法

2021年10月まで（2015年10月27日～2021年10月1日）に日本で新たに承認された医薬品を対象とし、先駆的医薬品に指定された医薬品の中で、米国および欧州で承認されている品目を特定した。さらに日欧米のリスク管理計画（Risk Management Plan; RMP）あるいはリスク軽減戦略

（Risk Evaluation Mitigation Strategies ; REMS）における“安全性検討事項”、“安全性監視活動”、および“リスク最小化活動”を比較し、検討した。また承認、申請に関する情報に関しても比較した。具体的にはPMDAの先駆的医薬品指定制度および先駆け審査指定制度に関するホームページ

（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/tp150514-01_00001.html）において先駆的医薬品指定制度により指定された品目を特定した後、特定された品目に関して欧米の状況の調査を行った。米国に関してはFDAのホームページ（drug@FDA）において承認情報およびREMSの情報を検索し、欧州に関してはEMAホームページ（European public assessment report）等において承認情報およびRMPを検索し、risk-management-plan of summaryからRMP関連事項を検索した。また各品目の製造販売業者のホームページやプレスリリースも補充情報として検索した。

対象（flow diagram）

2021年10月までに先駆的医薬品に指定された医薬品は34品目であった。そのうち既に日本で承認された医薬品は12品目あった。その12品目のうち、米国で承認されたものが7品目、欧州で承認されたものが4品目あった。欧米各々で承認された品目のうち、米国でREMSが存在するものは7品目中0品目で、欧州でRMPが存在するものは4品目中4品目であった。

| | |
|---|----------------------------------|
| 先駆け審査指定：34 drugs | |
| | 開発中：9 drugs |
| | 取消し：4 drugs |
| 承認済先駆け品目：12 drugs | |
| | 日本のみ承認：5 drugs |
| 米国承認：7 drugs 欧州承認：4 drugs | |
| | 米国でREMS ^{*1} なし：7 drugs |
| 欧州でRMP ^{*2} あり：4 drugs | |
| *1: Risk Evaluation Mitigation Strategies(REMS) | |
| *2: Risk Management Plan (RMP) | |

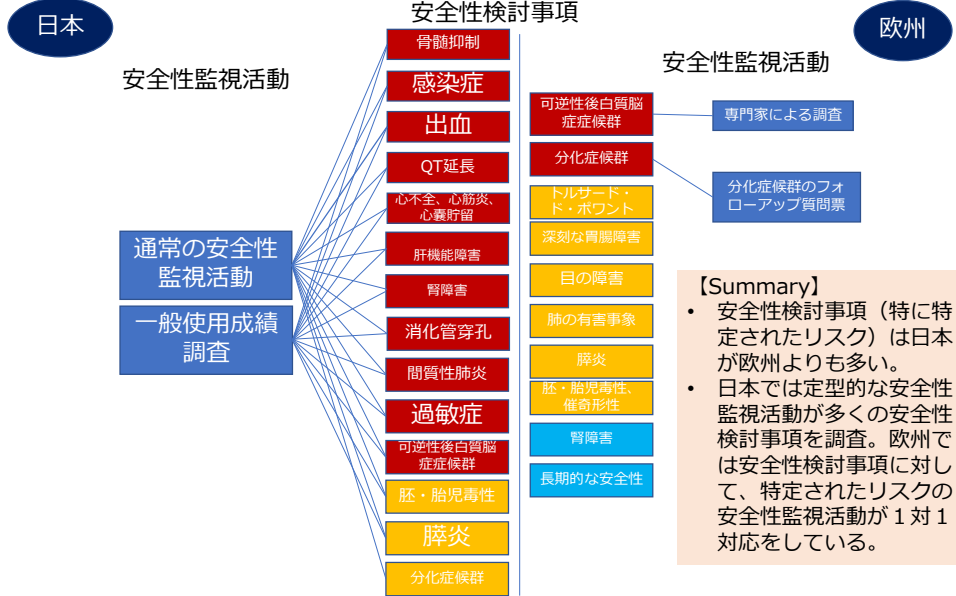
日本で先駆的医薬品指定制度により承認された 12品目の薬剤の欧米での承認状況 1

| | 日本 | | 欧州 | | 米国 | |
|------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | 承認日 | 審査期間 (日) | 承認日 | 審査期間 (日) | 承認日 | 審査期間 (日) |
| シロリムス | 2018/10/20 | 1 5 4 | × | × | × | × |
| ビルトラルセン | 2020/3/25 | 1 8 1 | × | × | × | × |
| パロキサビルマ ルボキシル | 2018/2/23 | 1 2 1 | 2021/1/15 | 4 3 6 | 2018/10/24 | 1 8 3 |
| ベロトラルス タット塩酸塩 | 2021/1/22 | 3 5 7 | 2021/4/30 | 4 1 7 | 2020/12/3 | 3 6 6 |
| ギルテリチニブ フマル酸 | 2018/9/21 | 1 8 2 | 2019/11/28 | 5 9 | 2018/11/28 | 2 4 4 |
| ボロファラン | 2020/3/25 | 1 6 2 | × | × | × | × |

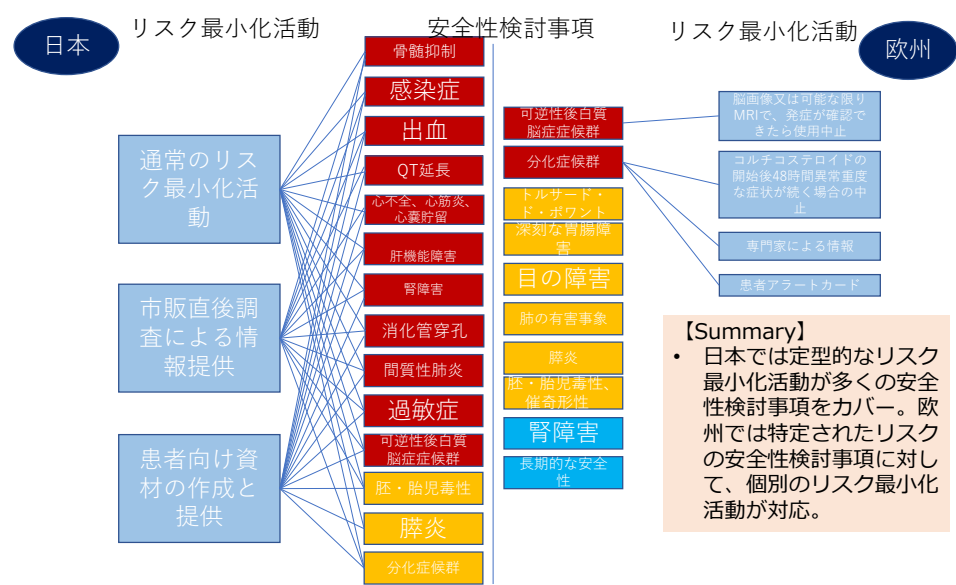
日本で先駆的医薬品指定制度により承認された 12品目の薬剤の欧米での承認状況 2

| | 日本 | | 欧州 | | 米国 | |
|---------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| | 承認日 | 審査期間 (日) | 承認日 | 審査期間 (日) | 承認日 | 審査期間 (日) |
| パピナフスアル ファ | 2021/3/23 | 1 7 5 | × | × | × | × |
| タファミジスメグ ルミン | 2019/3/26 | 1 4 4 | × | × | 2019/5/3 | 1 0 9 |
| テポチニブ塩酸塩 水和物 | 2020/3/25 | 1 3 4 | × | × | 2021/2/3 | 1 6 2 |
| トラスツズマブデ ルクステカン | 2020/9/25 | 1 5 0 | × | × | 2021/1/15 | 1 4 0 |
| エヌトレクチニブ | 2019/6/18 | 1 8 1 | 2020/5/28 | 5 0 7 | 2019/8/15 | 2 4 0 |
| セツキシマブサロ タンナトリウム | 2020/9/25 | 1 8 3 | × | × | × | × |

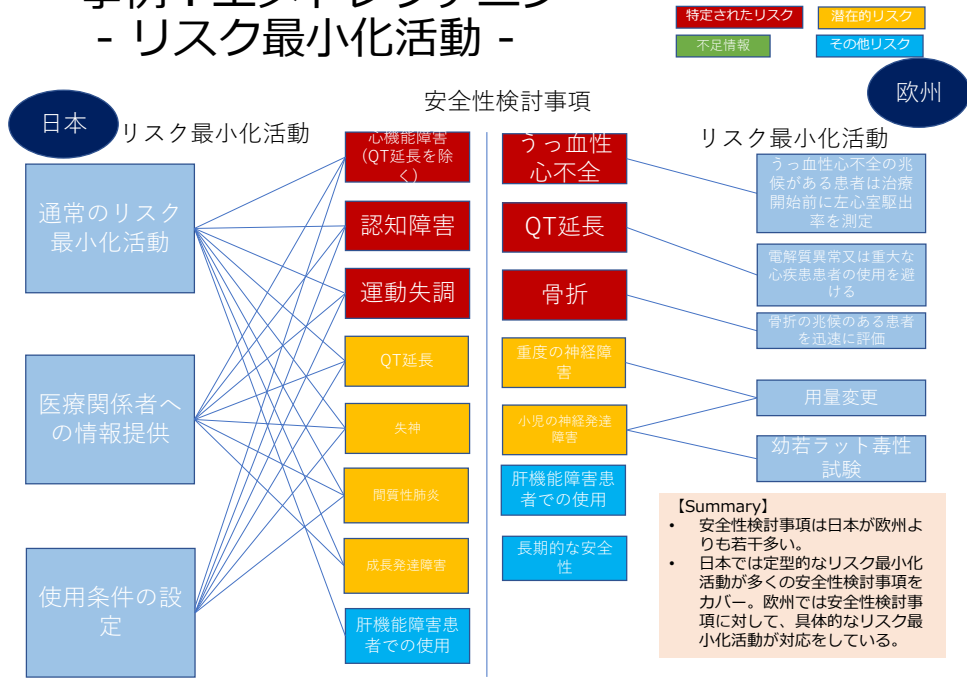
事例：ギルテリチニブ - 安全性監視活動 -



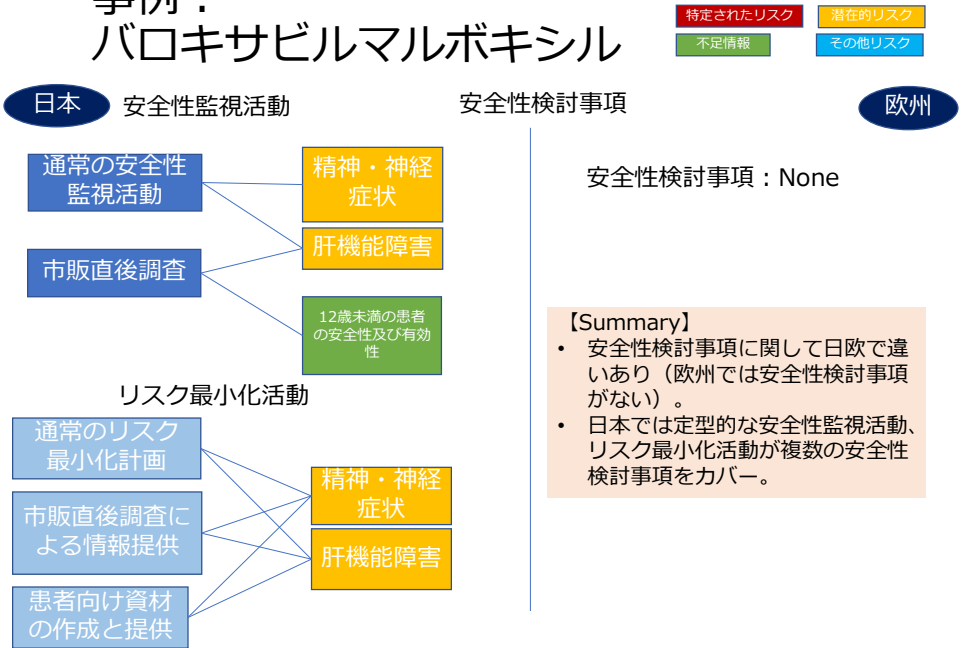
事例：ギルテリチニブ - リスク最小化活動 -



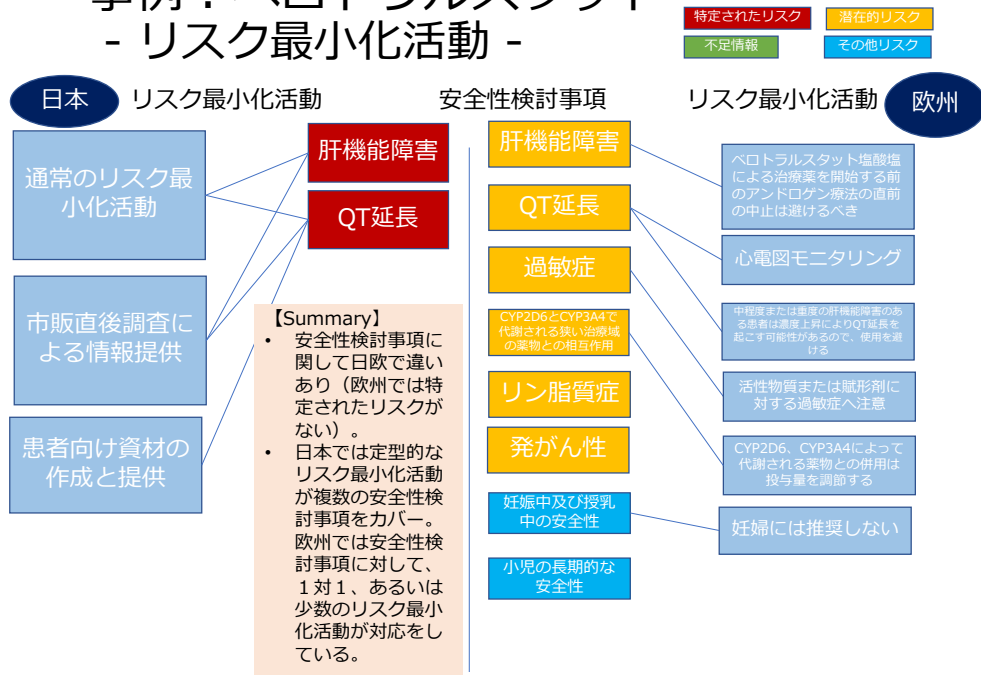
事例：エヌトレクチニブ - リスク最小化活動 -



事例： バロキサビルマルボキシル



事例：ベロトラルスタット - リスク最小化活動 -



結果のまとめ

- ✓ 日本において2021年10月までに先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品は12品目あったが、そのうち米国で承認されたものは7品目、欧州で承認されたものは4品目であった。
- ✓ 米国においてリスク軽減戦略（Risk Evaluation Mitigation Strategies; REMS）が存在するものは7品目中0品目で、市販後安全対策の日米の比較は困難であった。
- ✓ 欧州でリスク管理計画（RMP）が存在するものは4品目中4品目であった。
- ✓ 今回の検討の範囲では、安全性検討事項に関して日本と欧州は違いが示唆され、日本は重要な特定されたリスクが多い印象があった。
- ✓ 日本では定型的な安全性監視活動やリスク最小化活動が複数の安全性検討事項をカバーするのに対し、欧州では安全性検討事項に応じて、安全性監視活動およびリスク最小化活動が1対1、あるいは少数の安全性検討事項をカバーしていた。
- ✓ 欧州では安全性監視活動やリスク最小化活動は定型的なものではなく、具体的な研究や活動が多かった。
- ✓ 先駆的医薬品に指定された医薬品においても、日本の市販後安全対策は主に、安全性監視活動として製造販売後調査等が行われ、リスク最小化活動は市販直後調査による情報提供、患者向け資材の作成と提供等が行われていた。

考察

先駆的医薬品指定制度が先駆け審査指定制度として2015年に試行運用開始された後、6年が経過し、すでに12品目の医薬品が承認されているが、そのうち欧米で承認されている医薬品は米国で7品目、欧州で4品目と未だ少ない現状である。さらに今回、リスク管理計画の日欧米の比較を試みたが、欧州では承認4品目中すべてでRMPが作成されていたが、米国でREMSが作成されたものは0品目であった。米国においてはすべての医薬品にREMSが課せられるわけではなく、新薬の約1/3程度のみREMSが課せられると報告があり¹⁾、このためREMSが作成されなかったと考えられた。

今回、米国の市販後安全対策と日本の市販後安全対策を比較することは困難であったが、日本と欧州のRMPを比較したところ、安全性検討事項の内容やレベルの違いが示唆された。また安全性監視活動、リスク最小化活動において、日本では定型的な市販後安全対策が複数の安全性検討事項をカバーしているのに対し、欧州では安全性検討事項に対して、具体的な市販後安全対策が特定の安全性検討事項と対応をしている可能性が考えられた。

この点に関して、日本でRMPの作成が試行的に開始された2012年の古閑らの報告において「市販後安全対策に関して米国では安全性の懸念に応じた個別の研究であるのに対して、日本では通常の製造販売後調査や全例調査といった定型的なパターンであった」との指摘が既にある。今回の我々の日欧の比較においても同様の結果が得られた可能性が考えられた。研究開始前には先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品においては本邦が世界に先駆けて承認を行っているため、日本と欧米のRMPは類似するとも予想したが、結果は異なる結果となった。

今回の検討においては、先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品が34品目、そのうち米国で7品目、欧州で4品目の承認がなされているのみであり、未だ検討品目数が少ないことが、本研究の大きなlimitationである。今後、さらに検討品目数を増やすことにより、世界で初めて本邦で承認された医薬品を検討材料として、日欧米の市販後安全対策の類似点・相違点を検討していきたい。

1) FDA. Risk Evaluation and Mitigation Strategies. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-remis>
2) 古閑 晃ら. 米国におけるpost marketing Requirementsと日本における市販後の研究に関する比較と提言. 薬劑疫学 17 (1) 55-66, 2012

結論

先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品において日本のリスク管理計画を欧米と比較したところ、日本では製造販売後調査等の定形的な安全性監視活動やリスク最小化活動が複数の安全性検討事項をカバーするのにに対し、欧州では安全性の懸念に応じて、安全性監視活動およびリスク最小化活動が個別の研究として1対1あるいは少数の安全性検討事項をカバーすることが示唆された。

別添 4

製造販売後調査における結果公開に関する研究 - 企業ホームページでの結果公開の状況について -

【令和3年度 中間報告】

明治薬科大学
レギュラトリーサイエンス研究室
福田 悠佳、前田 英紀

研究の背景

製造販売後調査(Post Marketing Surveillance; PMS)は医薬品の製造販売後に安全性・有効性の確認を目的に、治験時に得られなかった副作用等も含めて情報収集を行うために実施する調査で、日本の製造販売後の安全対策において重要な位置づけを占める。

PMSはリスク管理計画(Risk Management Plan; RMP)に記載され、医薬品製造販売後の調査・試験・安全管理の基準を示した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 (Good Post-marketing Study Practice ; GPSP) を遵守し、実施される。PMSは製造販売後の多くの症例を対象に行い、希少疾患等においては製造販売後に使用される全例を対象に全例調査という形で行われるものもあり、実施に際して医療機関や製薬企業におけるリソースは多くかかることが指摘されている。

その一方で、PMSの結果公開についてはルールが定められていない。そのため実施企業により結果の公開は方法論、時期、対象品目等、どのようになされているかは様々で、MRが報告を行ったり、製造販売業者のホームページで公開されたりと一定の方法論はなく、その実態は不明な部分が多い。

研究の目的

本研究では、製造販売後調査の結果に関して、製薬企業のホームページに掲載されている状況を調査し、今後のPMSの結果の活用方法について検討を行い、安全対策の在り方を探る一助とすることを目的とする。

方法

- 調査対象：内資系製薬企業および外資系製薬企業の各々に関して、2019年度の日本国内の売上げ上位10社ずつを対象とした。
- 各企業のホームページを調査した。
- 調査項目：
 - ① 製造販売後調査の結果に関して各企業の公開している医薬品数
 - ② 報告のある製造販売後調査の種類(全例調査、特定使用成績調査、一般使用成績調査等)
 - ③ 報告のある治療領域
 - ④ 報告のある時期(最古、最新)

調査対象企業(2022/2/24現在)

医薬品本邦売上トップ10の外資系製薬企業および医薬品売上本邦トップ10の内資系製薬企業

| 医薬品売上世界TOP10 (外資系製薬企業) | 医薬品売上国内TOP10 (内資系製薬企業) |
|------------------------|------------------------|
| Novartis | 武田薬品工業 |
| MSD | 第一三共 |
| Roche | 大塚HD |
| AbbVie | 中外製薬 |
| Johnson&Johnson | アステラス製薬 |
| Glaxo SmithKline | 田辺三菱製薬 |
| Bristol-Myers Squibb | エーザイ |
| Pfizer | 小野薬品工業 |
| Sanofi | 協和キリン |
| AstraZeneca | 大日本住友製薬 |

参考資料：薬事ハンドブック2021（発行：株式会社じほう）

結果① ホームページにおける公開の状況 外資系製薬企業＋内資系製薬企業

| 項目 | 公開医薬品数 | | 種類 | | 医薬品の領域 | | 発表日時 | | |
|---------|--------------|----------------|------------|--------------|--------------|----------------|----------------|--------|--------|
| | 会員登録なし | 会員登録あり | 特定(全例含) | 一般 | 癌 | その他 | 最古 | 最新 | |
| 内資系製薬企業 | 平均±SD | 3.1±1.9 | 0.3±0.7 | 2.8±1.8 | 0.6±0.7 | 0.9±1.1 | 2.5±2.0 | 2013/3 | 2022/2 |
| | 中央値 [IQR] | 2.5 [2-4.8] | 0 [0-0] | 2 [2-4.8] | 0.5 [0-1] | 0.5 [0-1.8] | 2 [1.3-4.5] | | |
| 外資系製薬企業 | 平均±SD | 5.1±10.4 | 0.6±1.5 | 4.1±7.3 | 1.6±3.2 | 1.8±3.7 | 3.9±6.8 | 2012/7 | 2022/1 |
| | 中央値 [IQR] | 1.5 [0.3-3] | 0 [0-0] | 2 [0-4.5] | 0 [0-1] | 0 [0-1.8] | 1.5 [0-3.8] | | |
| Total | 平均±SD | 4.1±7.3 | 0.5±1.1 | 3.5±5.2 | 1.1±2.3 | 1.4±2.7 | 3.2±4.9 | 2012/7 | 2022/2 |
| | 中央値 [IQR] | 2 [1-4.3] | 0 [0-0] | 2 [0.8-5] | 0 [0-1] | 0 [0-2] | 2 [0-4.3] | | |

公開医薬品数、種類、医薬品の領域のカラムに記載の数字は医薬品数を表す。発表日時に記載したものは年月（月不明のものは年）、不明は年月が判明しなかったもの。－は公開していないもの。

結果② ホームページにおける公開の状況 内訳；内資系製薬企業

| 企業名 | 公開医薬品数 | | 種類 | | 領域 | | 発表日時 | |
|---------|------------|------------|-------------|----|----|-----|--------|---------|
| | 会員登録 なし | 会員登録 あり | 特定 (全例含) | 一般 | 癌 | その他 | 最古 | 最新 |
| 武田薬品工業 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2013/3 | 2021/11 |
| 第一三共 | 5 | 0 | 4 | 1 | 0 | 5 | 2020/4 | 2022/2 |
| 大塚HD | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2018/4 | 2021 |
| 中外製薬 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2017/2 | 2018/2 |
| アステラス製薬 | 5 | 2 | 5 | 2 | 2 | 5 | 2021/2 | 2022/2 |
| 田辺三菱製薬 | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | 2017/8 | 2021/4 |
| エーザイ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — |
| 小野薬品工業 | 4 | 1 | 5 | 0 | 3 | 2 | 2021/3 | 2021/11 |
| 協和キリン | 6 | 0 | 5 | 1 | 1 | 5 | 2020/5 | 2021/8 |
| 大日本住友製薬 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 不明 | 2021/12 |

公開医薬品数、種類、医薬品の領域のカラムに記載の数字は医薬品数を表す。発表日時に記載したものは年月（月不明のものは年）、不明は年月が判明しなかったもの。—は公開していないもの。

結果③ ホームページにおける公開の状況 内訳；外資系製薬企業

| 企業名 | 公開医薬品数 | | 種類 | | 医薬品の領域 | | 発表日時 | |
|-------------------------|------------|------------|-------------|----|--------|-----|---------|--------|
| | 会員登録 なし | 会員登録 あり | 特定 (全例含) | 一般 | 癌 | その他 | 最古 | 最新 |
| Novartis | 34 | 0 | 24 | 10 | 12 | 22 | 2019/7 | 2022/1 |
| MSD | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | 2018 | 2021/9 |
| Roche | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — |
| AbbVie | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2012/7 | 2021/3 |
| Johnson&Johnson | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — |
| Glaxo SmithKline | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 不明 | 不明 |
| Bristol-Myers Squibb | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — |
| Pfizer | 1 | 4 | 5 | 0 | 1 | 4 | 不明 | 2020/1 |
| Sanofi | 7 | 2 | 5 | 4 | 2 | 7 | 2014/12 | 2021/6 |
| AstraZeneca | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 2019/2 | 2021/4 |

公開医薬品数、種類、医薬品の領域のカラムに記載の数字は医薬品数を表す。発表日時に記載したものは年月（月不明のものは年）、不明は年月が判明しなかったもの。—は公開していないもの。

中間結果のまとめ

- ✓ 製造販売後調査結果に関して、内資系製薬企業および外資系製薬企業の各々の日本国内の売上げ上位10社ずつを対象に、各企業のホームページに公開・掲載されているか調査したところ、20社中16社（80.0%）で掲載されていた。内資系製薬企業においては10社中9社（90%）、外資系製薬企業においては10社中7社（70%）で掲載されていた。
- ✓ 各企業の製造販売後調査結果のホームページにおける公開試験数を検討したところ、 4.1 ± 7.3 試験（平均 \pm SD）、2 [1-4.3]試験（中央値 [IQR]）であった。また内資系製薬企業においては 3.1 ± 1.9 試験（平均 \pm SD）、2.5 [2-4.8]試験（中央値 [IQR]）、外資系製薬企業においては 5.1 ± 10.4 試験（平均 \pm SD）、1.5 [0.3-3]試験（中央値 [IQR]）であり、統計学的には検討を行っていないが、大きな差はないと考えられた。
- ✓ 企業比較すると、外資系製薬企業ではノバルティス、サノフィ、ファイザーの順で、内資系製薬企業ではアステラス製薬、協和キリン、第一三共・小野薬品工業の順で多かった。その中でもノバルティスは他と比べて公開試験数が多かった。
- ✓ 使用成績調査の種類では一般使用成績調査より全例調査や特定使用成績調査が多かった。
- ✓ 疾患領域の差は検討した範囲ではほとんど差は認められなかった。
- ✓ 製造販売後調査結果のホームページにおける公開に関して、最も古い公開の開始は2012年7月であった。

結論

- ✓ 製造販売後調査の結果が各企業のホームページに掲載されているか調査したところ、20社中16社において結果が記載されていた。
- ✓ 内資系製薬企業、外資系製薬企業別に公開調査数、調査の種類、治療領域等について検討したところ、大きな違いは認められなかった。
- ✓ 今後、調査する企業数を増やして検討を続けていきたい。また市販直後調査等の結果報告の状況についても調査し、PMSを中心とした市販後安全対策の結果の活用方法について、さらに検討していきたい。

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

1. Watanabe Y, Narukawa M. Association between post-marketing safety-related regulatory actions and characteristics of new drugs approved in Japan between 2005 and 2016. YAKUGAKU ZASSHI 2022 (in press).
2. Nakao M, Nakamura Y, Shimokawa M, Maeda H, Postmarketing all-case surveillance trends and contribution to safety measures of drugs approved in Japan: a cross-sectional survey in 1999–2019. Intern J Clin Pharmacy, submitting.

令和4年5月16日

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人北里研究所 北里大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 島袋 香子

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究 (21KC2006)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・教授

(氏名・フリガナ) 成川 衛・ナルカワ マモル

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 有 無 | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|--|--------------------------|--------|--------------------------|
| | | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年5月16日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人山陽小野田市立
山口東京理科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 望月 正隆

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究(21KC2006)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・教授

(氏名・フリガナ) 下川 昌文・シモカワ マサフミ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 有 無 | 左記で該当がある場合のみ記入(※1) | | |
|-------------------------------------|--|--------------------------|--------|--------------------------|
| | | 審査済み | 審査した機関 | 未審査(※2) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|--|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 北里大学 R3.3.12) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長) —

機関名 明治薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越前 宏俊

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究 (21KC2006)
- 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部 教授
(氏名・フリガナ) 前田 英紀 (マエダ ヒデキ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。