

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成川 衛

令和5(2023)年3月

この研究報告書は、令和4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4（2022）年度 総括研究報告書
- II. 分担研究報告書 成川 衛
日本の市販後安全対策の現状、海外における市販後安全対策の規制と運用状況に関する研究
- 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4（2022）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ている。本年度（研究2年度）は、製薬企業における市販後安全対策の現状と課題をアンケート調査及びヒアリング調査により把握し、併せて関連する課題に関する欧米での規制と運用の状況を調査した。また、企業における製造販売後調査及び市販直後調査の結果公開の状況を調査し、製造販売後調査の実施環境に関するアンケート調査を実施中である。各種調査を通じて、企業内における医薬品安全対策業務の体制や業務量、各種安全性情報の安全対策への寄与、副作用症例情報の収集プロセス、医薬品リスク管理計画制度の枠組み及びそれに基づく個別の活動、安全対策業務の外部委託、製造販売後調査等の結果の公開など、様々な事項について、製薬企業側から見た我が国の医薬品市販後安全対策の現状と課題を把握することができた。今後、これらの課題を整理し、関係者の意見も広く聴取しながら、次期制度改正を見据えた医薬品の市販後安全対策の再構築に向けた提言を取りまとめることとしたい。

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り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、世界に先駆けて又は他国と同時に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)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、(2)欧米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、(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2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、その結果に基づいて(3)新たな市販後安全対策手法の検討及び提案のための準備作業を開始した。

(1) 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

日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会、日本ジェネリック製薬協会のいずれかに加盟する企業を対象に医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査を実施し、結果を集計・分析した。(詳細は別添1参照)

次いで、アンケート調査で回答を得たいいくつかの事項について、さらに具体的な情報を得るため、先発品企業4社を対象にヒアリング調査を実施した。

また、製造販売後調査及び市販直後調査の企業ホームページでの結果公開の状況を調査し、製造販売後調査の実施環境に関するアンケート調査を実施中である。

(2) 欧米における市販後安全対策の規制と運用状況の調査

(1)の調査で把握された課題(外国副作用症例及び同一有効成分の医薬品に係る副作用個別症例の規制当局への報告、再審査が終了した先発医薬品及び後発医薬品に係るRMPの取扱い)について、欧米における規制と運用状況を調査し、我が国との比較検討を行った。

C. 研究結果

(1) 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

アンケート調査は、121社に調査票を送付し、100社から回答を得た。

市販後副作用症例報告等の件数(概数)について、15日報告(国内症例)は、先発品企業30社(再審査期間中の先発品6品目以上の承認を有する企業)で中央値1,300件/年であり、30日報告と合わせると年に2,000件程度の個別症例報告を行っていた。これらの企業における15日報告(外国症例)は年間20,000件近くに上っていた。各種安全性情報の安全対策への寄与について聴取した結果、未知・重篤の国内副作用症例情報、外国措置報告情報については「寄与が大きい」という回答が多く得られた。一方、「寄与が小さい」という回答が多く得られたものとして、未知・重篤の外国副作用症例情報、感染症定期報告情報が挙げられた。

RMP 制度全般については、重要なリスクの選定、追加の安全性監視・リスク最小化策の設定、並びに市販後におけるこれらの見直しにおけるグローバルの方針との齟齬を指摘する声が多く寄せられた。また、RMP と再審査制度を紐づけること、つまり再審査で問題ないと判断された場合に承認条件としての RMP の策定・実施が解除されることに対して疑問を呈する意見もあった。

RMP に基づく追加の安全性監視活動のうち、市販直後調査については、市販直後に重点的に注意喚起を行うことによる安全対策上のメリットを指摘する回答が複数あった一方で、効能追加等の承認時での実施における有用性に疑問が示す回答があった。また、訪問や情報提供を受ける医療関係者側の負担感への懸念、MR の訪問を前提とすることや MR の訪問率を算出することの意義に対する疑問も呈された。使用成績調査については、リサーチクエストに応じた調査デザインになっていないこと、類薬等との横並びで調査実施を指示されることが多いことなどを含めて、従来からの慣例的な情報収集に留まり、安全対策への効果と必要なリソースとのバランスが取れていないことへの問題提起があった。製造販売後データベース調査については、現在ではリサーチクエストに適したデータベースがない又は限られること、バリデーションのハードルが高いこと、結果が得られるまでに時間を要し速やかな安全対策につなげることが難しいことなどが課題として挙げられた。

安全対策業務の外部委託について、先発品企業ではほぼ全社が外部委託をしているとの回答であり、委託される業務は多岐にわたっていた。課題として、安全管理業務の再委託が原則禁止となっていることを挙げる回答が多く寄せられた。

ヒアリング調査では、未知・重篤の外国副作用症例報告（15 日報告）及び感染症定期報告の実態や報告の意義、安全対策業務の外部委託における課題・問題点、データマイニング手法を用いたシグナル検出の実態や意義、市販後安全対策における医療情報データベース研究の意義などについて、様々な意見を聴取することができた。

製造販売後調査等の結果の公開について、使用成績調査は内資系及び外資系企業 24 社（売上上位各々 12 社）中 19 社（79.2%）、市販直後調査は同 16 社（66.7%）において、各社のホームページで結果が公開されていた。

(2) 欧米における市販後安全対策の規制と運用状況の調査

外国個別症例の規制当局への報告について、欧州、米国のいずれにおいても、緊急報告（15 日）の要件に該当する重篤な副作用については、外国での症例を含めて、個別症例の規制当局への報告を求めている。同一有効成分の医薬品に係る個別症例の報告については、欧州では、自社製品であることが否定できない場合に規制当局への副作用の個別症例報告が求められている。米国では、国内で販売されている製品と同じ有効成分を含む医薬品に係る海外での重篤で予測できない副作用については、添加物、剤形、含量、投与経路、適応症が異なる場合であっても、製造販売業者及び製造業者に対して個別症例の報告を求めている一方、FDA（食品医薬品局）への重複報告を避けるために、他社製品による副作用であることが判明した場合は、FDA 宛てではなく当該他社に報告することが推奨されている。

欧州では、後発医薬品についても RMP が作成されており、EMA（欧州医薬品庁）によるガイダンス文書において、先発品の

RMP に準じた形で後発品の RMP を作成する旨の指針が示されている。

D. 考察

各種安全性情報のうち、未知・重篤の外国副作用症例情報については、製造販売業者として安全対策への寄与が小さいという回答が多くを占めた。「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れについて」（令和 3 年 9 月 27 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）には、シグナル検出の情報源として外国副作用症例報告への言及はなく、薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会の資料において、国内副作用報告、外国での新たな措置報告、研究報告等とは異なり、外国症例の報告については総件数が示されるのみであることから、提出された外国副作用症例情報の規制当局内での活用方法に関心が持たれる。さらに、有効成分が同一であれば、投与経路や剤形が異なっても緊急報告の対象となり、結果として多くの重複症例の報告が PMDA に集積し、シグナル検出に偏りが生じる可能性がある。一方、欧州及び米国では、外国の個別症例報告については、有効成分が同一のもの全てについて規制当局への報告を求めておらず、当該被疑薬が自社又は提携企業が製造販売した製品である場合、あるいはそうであるか不明である場合のみ報告を求めている。つまり、他社製品であることが明らかな場合は報告は求められていない。これらの事情も考慮に入れて、今後の報告のあり方を検討していく必要があるであろう。

感染症定期報告情報についても、安全対策への寄与が小さいという回答が多くを占めた。本制度の趣旨は、医薬品等による感染症が発生した後に対策を行うというよりも、その発生を未然に防ぐという観点から、単に感染症症例だけでなく、医薬品の原料等に係る

動物等の疾病自体の研究報告を含むものとなっており、制度自体の意義は大きいものと考えられる。アンケートでほとんど寄与しないと回答した理由の 1 つに、定期報告のため既に対応が終わっているということが挙げられていた。医薬品の原料等に係る動物等の疾病自体の研究報告やこれまで蓄積したその他の情報を総合的に考慮して、安全対策を迅速に実施する必要があると判断される場合は、半年に一度の感染症定期報告は緊急対応という点では不十分である。また、複数の企業が同じ内容の報告を行ったり、製品ごとの報告のため製品の成分の動物種が同じ場合に重複した内容の報告を行ったりしており、効率性の面でも課題がある。さらに、過去 1 年間程度に提出したものがいわゆるゼロ件報告（研究報告、症例報告、適正使用等確保措置、外国における措置等適正使用情報のいずれもなし）のみであった企業が全体の 6 割超を占めている。これらの課題を含めて、作業に要するリソース、安全対策への寄与の両面から今後の方向を検討する必要があるであろう。

未知・非重篤の国内副作用症例情報については、特に再審査期間が終了した品目など古い品目における報告の必要性・意義に対する疑問、非重篤症例に関する詳細調査の難しさ（医療機関側の協力が得にくいこと）などの課題が示された。当該情報に関する規制当局内での活用状況も踏まえた上で、今後の取扱いを検討していく必要がある。

外国措置報告情報については、情報の重要性は高いと考えられる一方で、同一成分の医薬品を有する複数の企業が重複して同じ報告を行い、同一企業においても複数の国での同様な措置について繰り返し報告しており、非効率な面で課題もある。また、研究報告情報については、本来は、疫学的手法やその他研究的な手法を用いなければ発見しにくい副作用や相互作用、その発生傾向の変化など、個別症例報告では発見できないリスクを検出

するために設けられている制度と考えられ、安全対策への一定の寄与があるものと考えられる。一方で、研究報告は自社製品についての報告かどうか明確でない場合が多く、同一成分を有する複数の企業が重複して同じ報告を行っており、非効率的な面で課題もあると考えられた。

RMP 制度について、医薬品は、承認からの時期やその特性にかかわらず一般にリスクの適切な管理が必要であり、後発医薬品も含めて長期的な視点で RMP の策定・実施が必要と考えられるケースも多いと考えられる。同様の RMP 制度を敷く EU では、後発品についても RMP が作成されている。一方、EU では、追加の安全性監視活動又は追加のリスク最小化活動が実施される製品の割合はいずれも日本に比して低く、安全性検討事項として掲げられるリスクも少ない。つまり、通常的安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すればよいケースが多く、後発品でも大きな支障なく対応ができていると推測できる。今後、EU における規制・運用も参照しつつ、市販後に集積される安全性情報や追加のリスク最小化活動の効果の評価結果なども考慮した個別医薬品の RMP 改訂の考え方・手続きに関する議論とともに、RMP の薬事規制上の位置づけの整理が必要となってくる可能性がある。

この他、アンケート及びヒアリング調査では、安全対策業務の外部委託について、その再委託が原則禁止とされていることに問題意識が示された。本規制が制定された際の経緯も踏まえつつ、また、委託業務に関する適切な品質管理の重要性も念頭に置きながら、ビジネス環境が大きく変化した現在における安全対策業務の再委託に関する取扱いについて検討していくことが望まれる。また、近年は、安全性情報についてこれまでにない多様な情報源が認められており、医学的情報に乏しいような情報源から情報について、実際の

な安全対策への寄与状況も踏まえた上で、今後の取扱いを検討していく必要があるであろう。

E. 結論

本年度までの研究を通じて、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把握し、問題事項の抽出を行うことができた。今後、これらの課題を整理し、必要な事項についてはさらなる情報収集を行いつつ、関係者の意見も広く聴取しながら、次期制度改正を見据えた医薬品の市販後安全対策の再構築に向けた提言を取りまとめることとしたい。

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. 医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査報告書

医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査 報告書

1. 背景・目的

我が国の医薬品市販後安全対策に係る制度は、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。近年の医薬品開発の国際化や条件付き早期承認制度の法制化等に伴い、今後、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。また、情報技術等の進展を背景に、市販後に得られる安全性等に関する情報量の増加と情報の多様化が進んでおり、その効率的な分析・評価の手法について検討が求められることが想定される。

このような背景を踏まえ、我が国における医薬品市販後安全対策の現状と課題を網羅的に把握・分析し、新たな市販後安全対策の手法や考え方を提案することを目的として、製薬企業を対象とした医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査を実施した。

2. 方法

(1) 調査手続き

日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会（PhRMA）、欧州製薬団体連合会（EFPIA）、日本ジェネリック製薬協会のいずれかに加盟する企業を対象とし、対象企業の安全管理責任者宛てに調査票を郵送した（別紙 1：各社安全管理責任者宛ての依頼状）。回答期間は約 1 か月間（2022 年 7 月）とし、調査 web サイト又は電子メールにより回答を回収した。

回収した調査票の情報については、北里大学大学院薬学研究科医薬開発学研究室において、個別の企業名をマスクした上で集計・解析を行った。なお、記載内容に疑義がある場合には、あらかじめ個別回答企業に対して照会を行い、情報の整理・追加等を行った上で集計・解析に供した。

(2) 調査事項

調査事項の概要を表 1 に示す（別紙 2：調査票）。回答は、選択肢をチェックする、あるいは数値又はフリーテキストで記載する設問とした。

表 1 調査項目の概要

Q1. 企業の基礎情報
Q2. 企業内での安全対策業務の状況
Q3. 各種安全性情報の安全対策への寄与
Q4. 国内副作用情報の収集方法
Q5. 医薬品リスク管理計画（RMP）
Q6. 安全対策における医療情報データベースの利用
Q7. その他

3. 結果

対象企業 121 社に調査票を送付し、100 社から回答を得た（回収率 82.6%）。これら 100 社の回答を集計対象とした。なお、全体での集計の他、先発品（再審査期間中）6 品目以上の承認を有する企業 30 社（以下「先発品企業 A」という）、先発品（再審査期間中）1 品目以上の承認を有する企業 58 社（以下「先発品企業 B」という）、後発品のみの承認を有する企業 35 社（以下「後発品企業」という）での集計も行った。

3.1 企業の基礎情報

製造販売承認を有する医療用医薬品の品目数は、中央値 57（25 パーセンタイル値 22; 75 パーセンタイル値 138、以下同様）であった。また、先発品企業 A 及び B における先発品（再審査期間中）の承認品目数は、各々中央値 12（8; 23）、6（2; 13）、後発品企業における後発品の承認品目数は中央値 76（27; 255）であった。

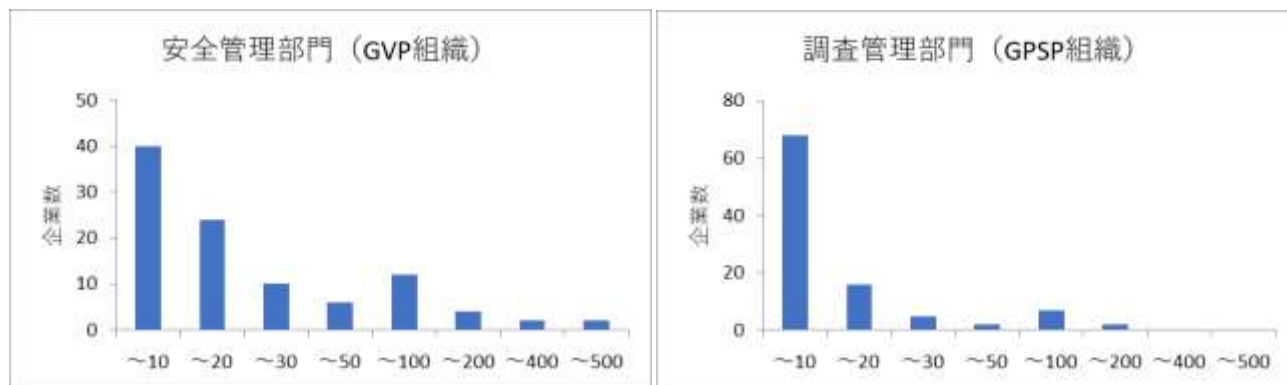
生物由来製品の承認品目数は、0 品目が 49 社、1~5 品目が 27 社、6~10 品目が 12 社、11 品目以上が 12 社であった。

本社所在地は、日本 81 社、米国 8 社、ドイツ及びフランス各 3 社、その他 5 社であった。後発品企業については 34 社が日本であった。

医療用医薬品売上高（年間）は、先発品企業 A においては 29 社が 500 億円以上、先発品企業 B においては 37 社が 500 億円以上、20 社が 100 億円~500 億円であり、後発品企業においては 10 億円~100 億円が 16 社、100 億円~500 億円が 15 社であった。

3.2 企業内での安全対策業務の状況

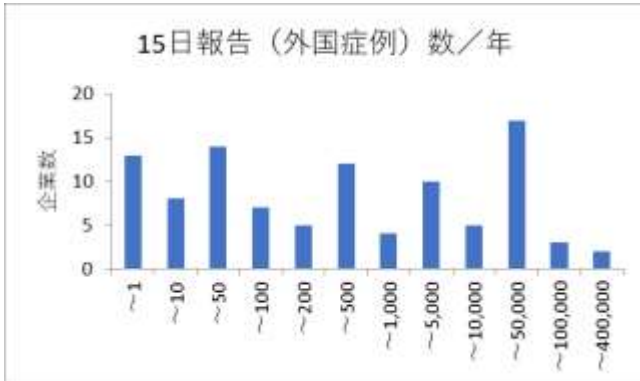
安全対策業務に従事する職員の人数（常勤換算、委託業務分を含む）の分布を、安全管理部門（GVP 組織）、調査管理部門（GPSP 組織）の別に下図に示す。



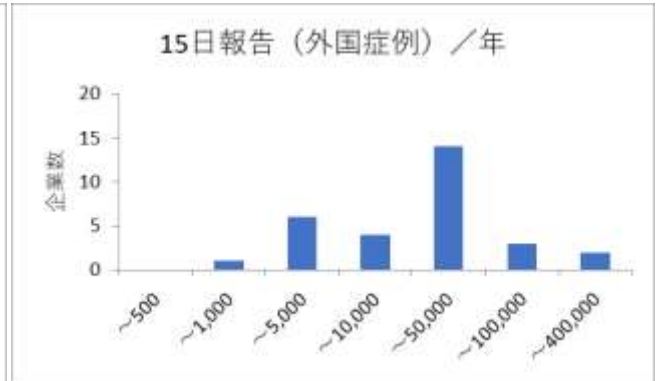
(2) 15日報告（外国症例）

15日報告（外国症例）の件数は、先発品企業 A で中央値 18,850 件／年、先発企業 B で 2,325 件／年、後発品企業では 12 件／年であった。

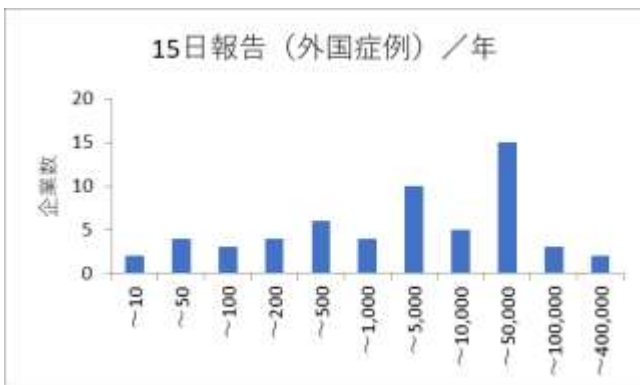
全企業（n=100）



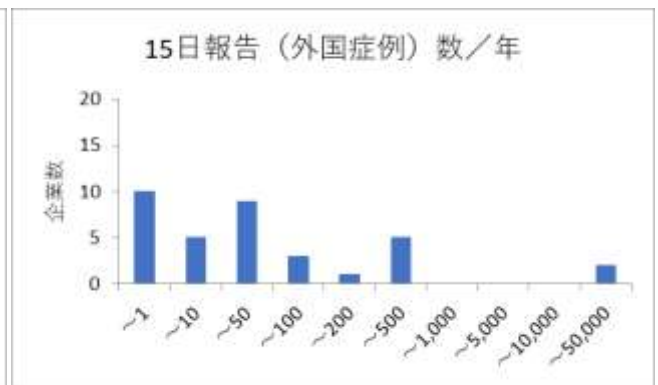
先発品企業 A（n=30）



先発品企業 B（n=58）



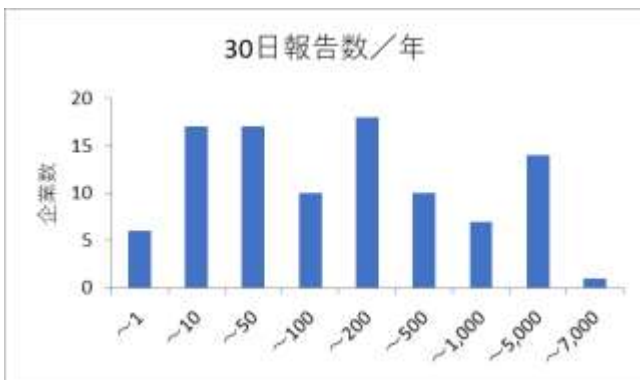
後発品企業（n=35）



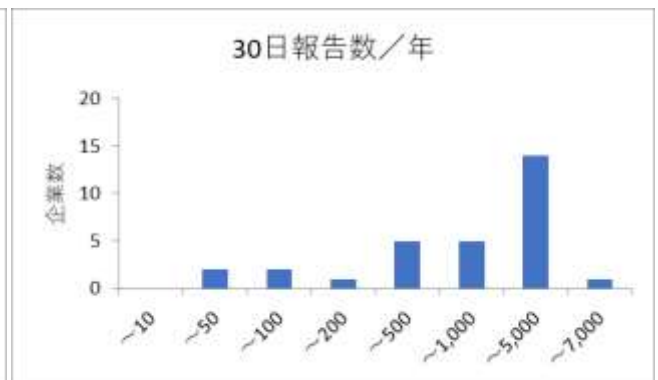
(3) 30日報告

30日報告の件数は、先発品企業 A で中央値 938 件／年、先発品企業 B で 194 件／年、後発品企業では 15 件／年であった。

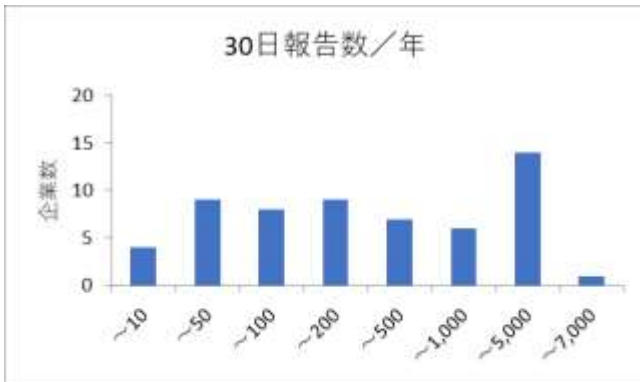
全企業（n=100）



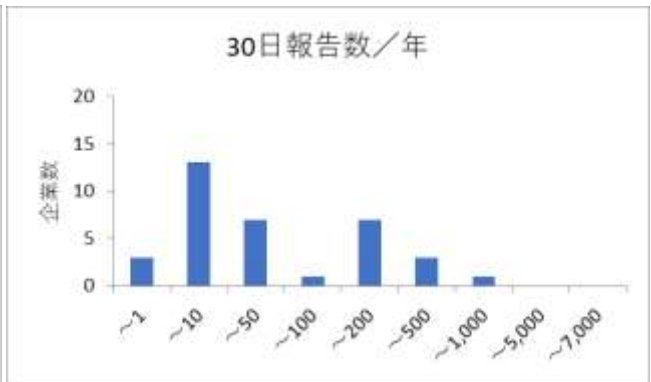
先発品企業 A（n=30）



先発品企業 B (n=58)



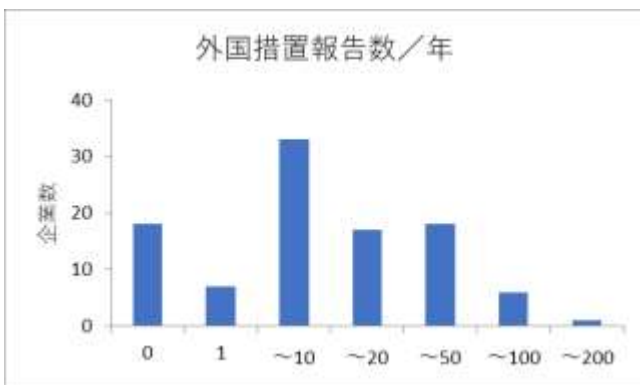
後発品企業 (n=35)



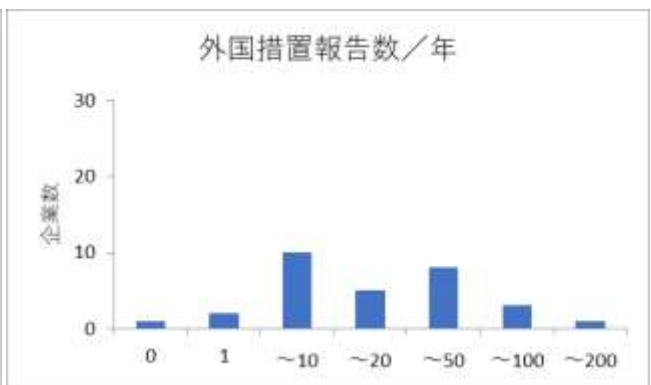
(4) 外国措置報告

外国措置の件数は、先発品企業 A で中央値 15 件/年、先発品企業 B で 10 件/年、後発品企業では 5 件/年であった。

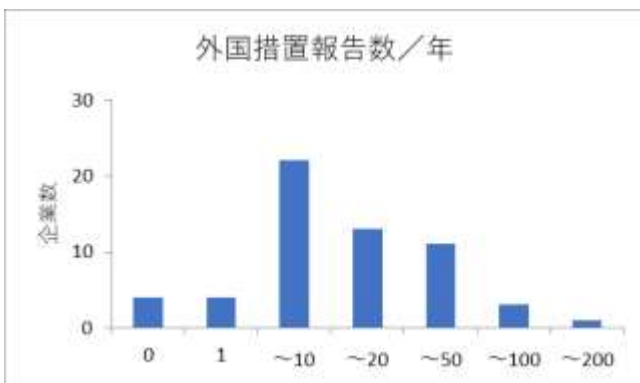
全企業 (n=100)



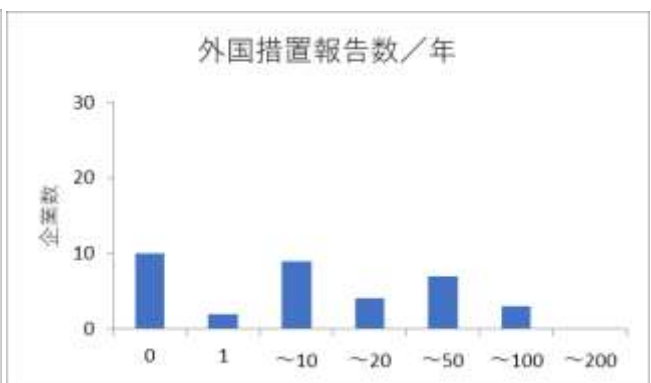
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



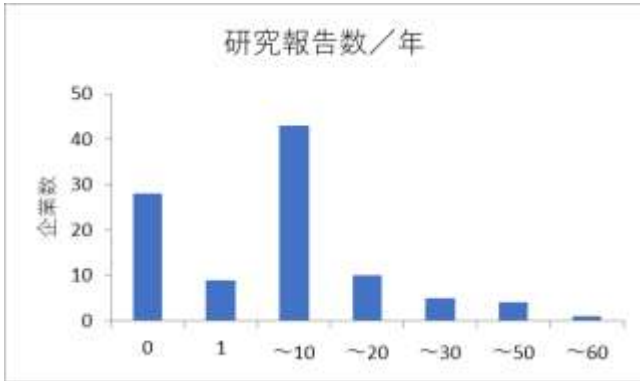
後発品企業 (n=35)



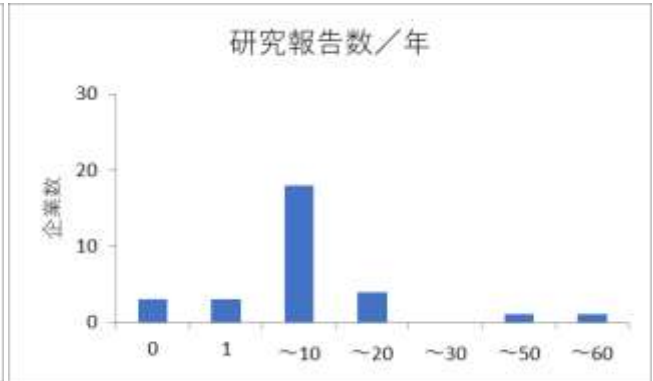
(5) 研究報告

研究報告の件数は、先発品企業 A で中央値 4 件／年、先発品企業 B で 5 件／年、後発品企業では 2 件／年であった。

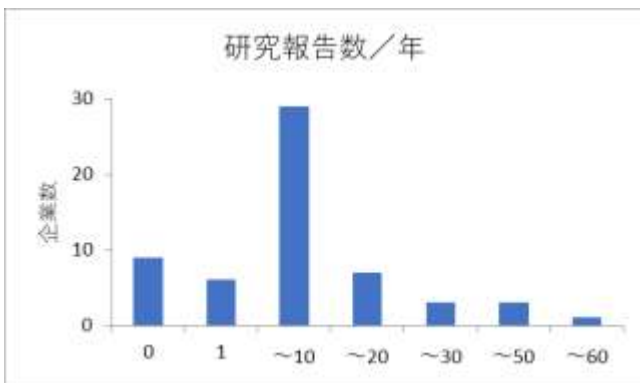
全企業 (n=100)



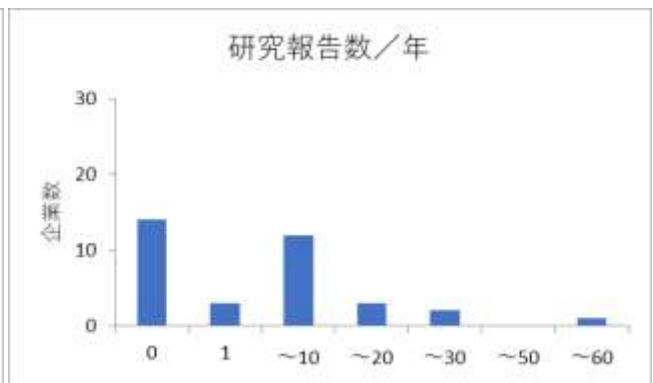
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



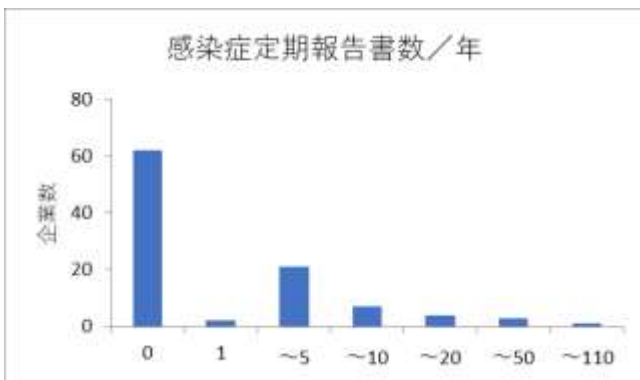
後発品企業 (n=35)



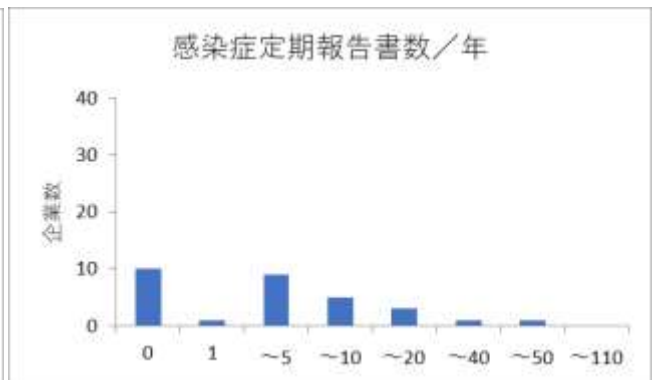
(6) 感染症定期報告書

感染症定期報告書*については、62 社において提出が 0 件であった。（*研究報告、症例報告、適正使用等確保措置、外国における措置等適正使用情報のいずれかに関する事項が含まれるものに限る）

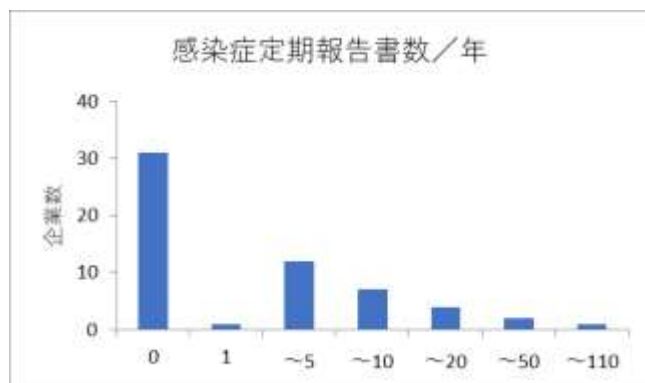
全企業 (n=100)



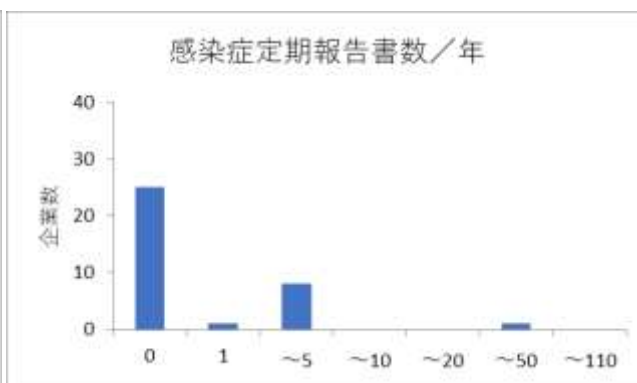
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



安全対策業務の外部委託について、先発品企業 A は全 30 社が外部委託をしているとの回答であったのに対して、後発品企業は全 35 社が外部委託をしていないとの回答であった。

先発品企業における委託業務の主な内容は、安全管理情報（文献情報、外国当局措置情報を含む）の収集、収集した情報のデータベースへの入力やデータベース管理、措置の実施、安全管理業務に係わる記録の保存、各種報告書の作成支援の他、コールセンター業務、翻訳など多岐にわたっていた。

外部委託における課題として、安全管理業務の再委託が原則禁止となっていることを挙げる回答が多く寄せられた。また、委託した業務に関する品質管理やスタッフの教育訓練の重要性を指摘する声も多く、費用が高額であることを懸念する回答もあった。

上記のうち、安全管理業務の再委託に関連する課題を指摘した回答の概要を下表に示す。

（原則として原文のままとしたが、個別企業や品目が特定されるような記載については一部変更又は省略した。また、同一又は類似の記載は一つにまとめるなどの処理を行った。以下、自由記載欄の回答内容の提示においては同様の対応を行っている。）

- （委託先）製薬会社との販売を伴わないコプロモーションの場合に、委託先製薬会社による再委託が不可となっており、これが可能となることを要望する。
- 製薬会社はコールセンター業務をベンダーへ委託していることが多い。再委託ができないため、委託元製薬会社と、委託先製薬会社が委託しているベンダーとの契約が必要となる。ベンダーへの支払いは委託先製薬会社が行っているにもかかわらず、業務指示を委託元製薬会社がベンダーに行うことにより、業務に対する責任の所在を曖昧にさせている。
- 施行規則において、安全管理業務のうち委託することができる範囲、再委託することができる範囲が定められている。ビジネス環境が大きく変化し、安全管理業務を受託する会社も成熟している中、この範囲が適切かどうか検討が必要と考える。
- 外部委託することで効率的なプロセスにできるような場合であっても活用できないということがあり、真に効率的な体制が組めないような状態となることは問題であると考えます。

3.3 各種安全性情報の安全対策への寄与

各種安全性情報の安全対策への寄与について調査したところ、以下に示す結果が得られた。

なお、回答は、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の五択とした。また、これらの安全性情報を PMDA に報告することをもって「寄与する」と捉えられることを回避するために「〇〇情報」の安全対策への寄与という設問とし、「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」を勘案して回答いただいた。

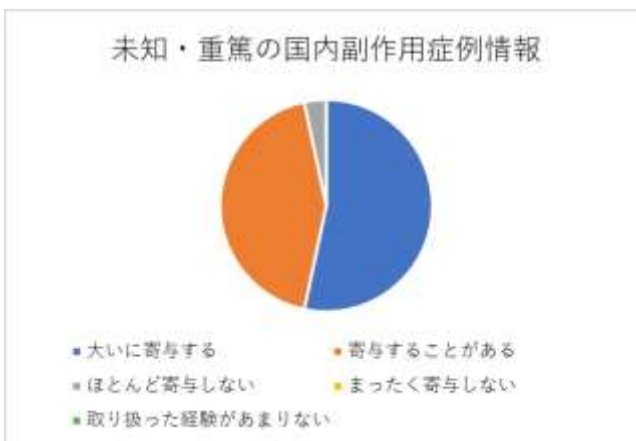
(1) 未知・重篤の国内副作用症例情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 73.0% (73/100)、先発品企業 A では 96.7% (29/30) から得られた。

全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



(2) 既知・重篤の国内副作用症例情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 41.0% (41/100)、先発品企業 A では 73.3% (22/30) から得られた。先発品企業 A の 26.7% (8/30)、先発品企業 B の 41.3% (24/58) から、③ほとんど寄与しないとの回答も得られた。

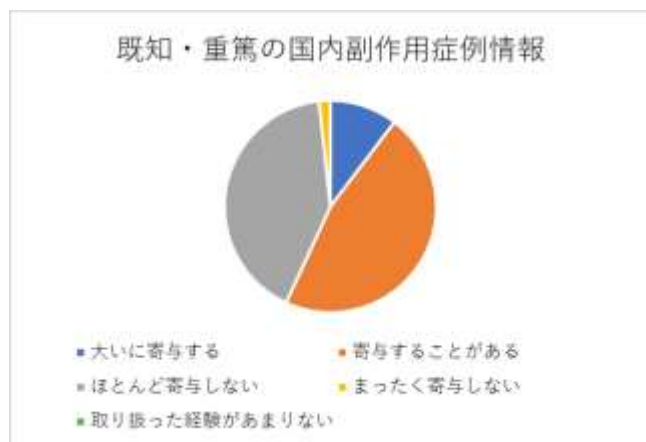
全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



既知・重篤の国内副作用症例について、副作用発生傾向の変化等の検出に役立った事例はあったかどうか尋ねたところ、18社が事例あり、82社が事例なしとの回答であった。事例の概要として、以下のような回答が示された。

- 再審査期間中の品目は安全性定期報告作成のタイミングで、それ以外の品目は医薬品未知・非重篤副作用定期報告書作成のタイミングで、それぞれ定期的な見直しを行っています。見直しの結果、発生傾向に変化はなかった、ということを確認する目的では情報は役に立っています。
- 既知重篤症例の報告が多い場合には、更なる安全対策として添付文書の記載内容の再度の情報提供を徹底することがある。

- 既知症例や重篤症例の集積から、「その他副作用」から「重大な副作用」等に、記載を格上げしたことがある。
- 死亡例の発生は重要であると認識している。また、統計的シグナル検出を行っているため計算上、比較対象となっている。
- 報告バイアスもあり処方数等の分母も不明であるが、シグナル検出の **sauce** としては使用できる。

(3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 48.0% (48/100)、先発品企業 A では 53.3% (16/30) から得られた。先発品企業 A の 43.3% (13/30) から、③ほとんど寄与しないとの回答も得られた。

全企業 (n=100)



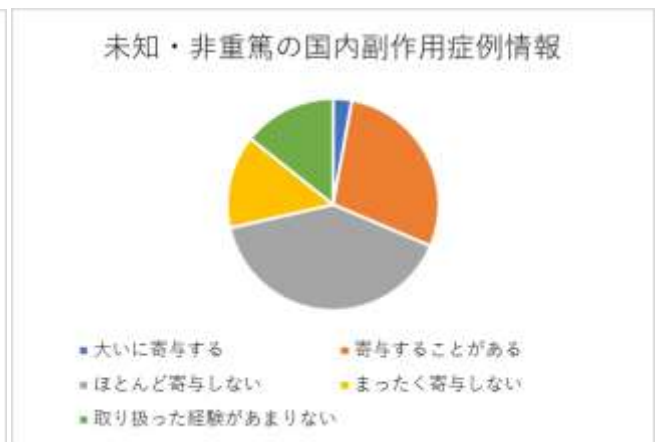
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



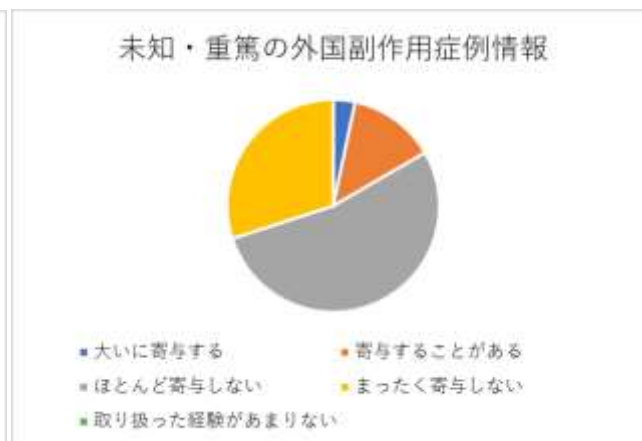
(4) 未知・重篤の外国副作用症例情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 13.0% (13/100)、先発品企業 A では 16.7% (5/30) から得られた。一方で、先発品企業 A の 53.3% (16/30) は③ほとんど寄与しない、30.0% (9/30) は④まったく寄与しないとの回答であった。

全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



未知・重篤の外国副作用症例情報について、①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答した先発品企業からは、寄与の内容等について以下の回答が示された。

- 情報自体は有用と考えるが、自社データベースもしくは海外提携会社にデータは保有して集積検討に活用可能なため、個別症例報告自体を有効活用しているわけではありません。
- 国内と効能、用量、使用状況が異なる場合もあり評価には注意を要するが、情報自体は社内での集積評価により新たな安全対策を講じる根拠の情報源となりうる。なお、行政への個別症例は同一性を有する成分がすべて対象になっているが、用法・用量や効能・効果などは国内承認範囲に合わせないと個別報告の提出意義は低い。また、外国副作用をもとにした外国での措置を報告すること（外国措

置報告)や、当局による各国データベース (FAERS、Eudra Vigilance) や WHO VigiBase の利用で代替できる可能性も考慮しうる。

- 添付文書改訂の根拠症例となる可能性がある。
- CCDS 改訂に繋がる情報のため

一方、③ほとんど寄与しない又は④まったく寄与しないと回答した先発品企業からは、何故寄与しにくいと考えるのか等について以下の回答が示された。

- 海外で発生していても日本での発生がない有害事象は日本の添付文書改訂の根拠にならないことが多い。措置報告として、外国症例の評価結果としての安全確保措置情報を入手しているため、外国の個別症例情報を即時報告する必要はない。
- 海外症例情報については個別症例情報に基づく安全対策の事例はなく、集積検討が行われ、CCDS が改訂されて安全対策としての添付文書改訂相談を行っている。
- 特に市販後の症例は情報不足のため薬剤との関連性を評価することは困難な場合が多く、安全対策にはほとんど寄与しない。
- 会社として Global では随時および定期的なシグナル検出に活用しているが、国内で PMDA 報告の為に取り扱っている未知・重篤の外国副作用症例情報については別途の活用はしていない。

未知・重篤の外国副作用症例について、当該外国で使用上の注意改訂がされないのに日本で当該症例情報に基づいて使用上の注意改訂に至った事例はあったか尋ねたところ、8社が事例あり、92社が事例なしとの回答であった。事例の概要として、以下のような回答が示された。

- 日本以外では当該国という概念で検討がなされる事は殆ど無く、Global 全体症例での検討によって CCDS を改訂し、結果的に日本が最初に添付文書改訂に至った事例はある。
- 同種・同効薬での一律改訂にて改訂した事例あり。
- 外国でのアナフィラキシー重篤例 1 例 (国内症例なし) をもって当局と相談し、使用上の注意改訂を実施した。(社内検討を契機としたものであり、当局への行政報告は影響していない)

(5) 外国措置報告情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 61.0% (61/100)、先発品企業 A では 83.3% (25/30) から得られた。

全企業 (n=100)



先発品企業 (n=30)



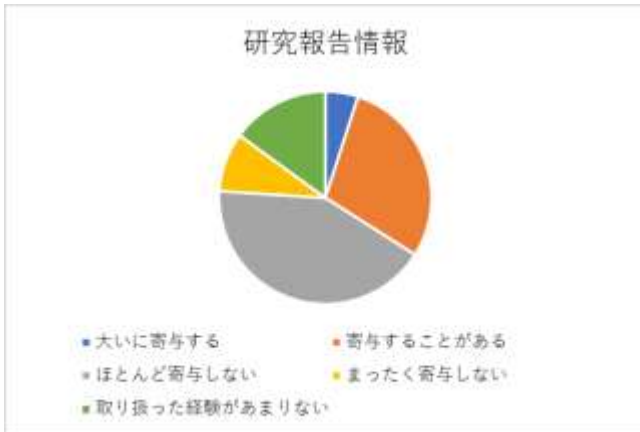
後発品企業 (n=35)



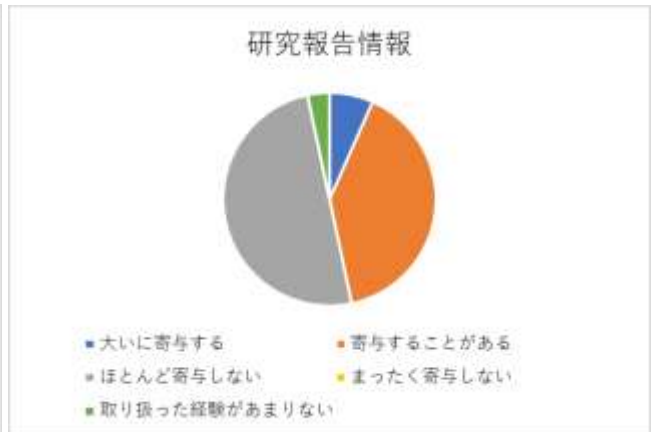
(6) 研究報告情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 34.0% (34/100)、先発品企業 A では 46.7% (14/30) から得られた。先発品企業 A の 50.0% (15/30) から、③ほとんど寄与しないとの回答も得られた。

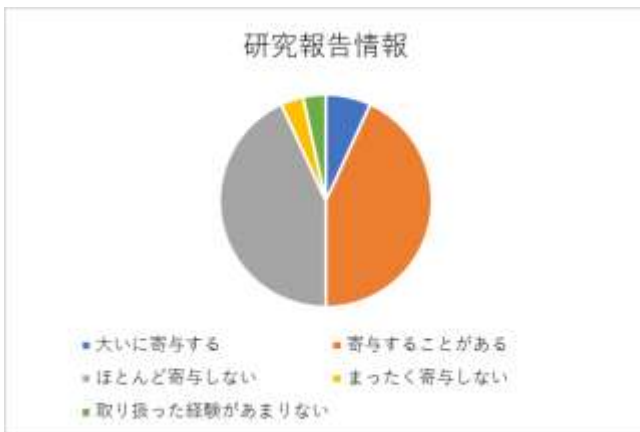
全企業 (n=100)



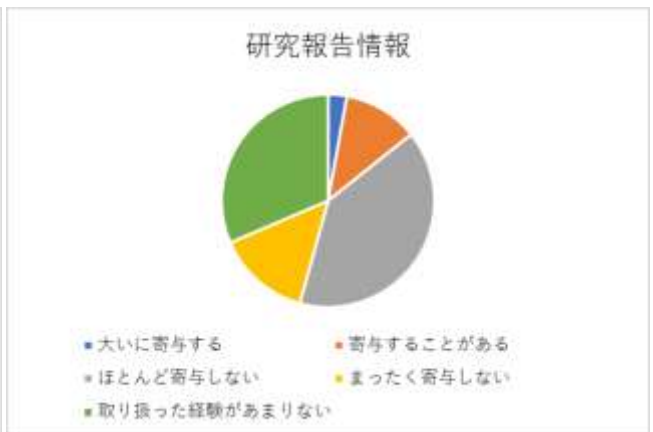
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



(7) 安全性定期報告情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 32.0% (32/100)、先発品企業 A では 43.3% (13/30) から得られた。先発品企業 A の 33.3% (10/30) から、③ほとんど寄与しないとの回答も得られた。

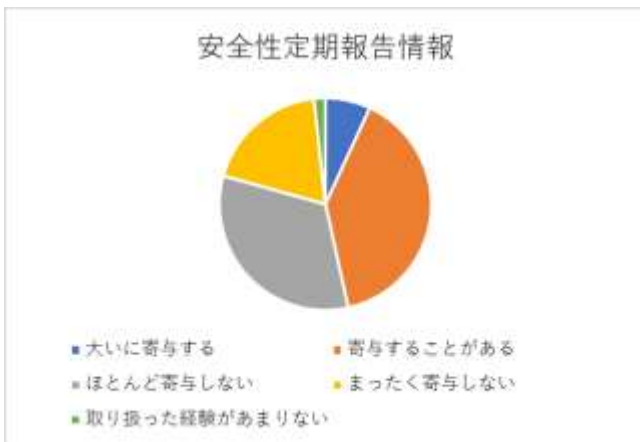
全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



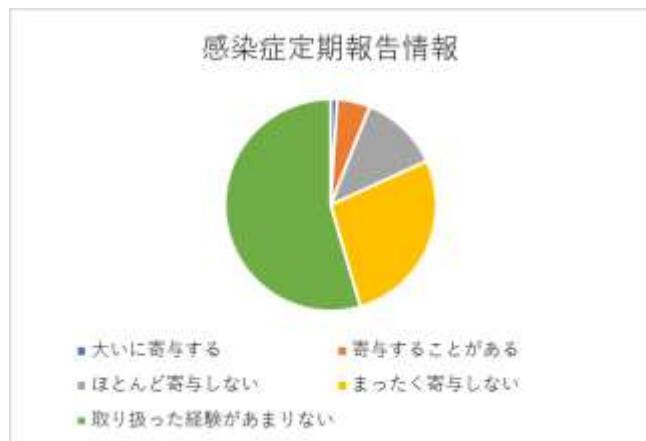
後発品企業 (n=35)



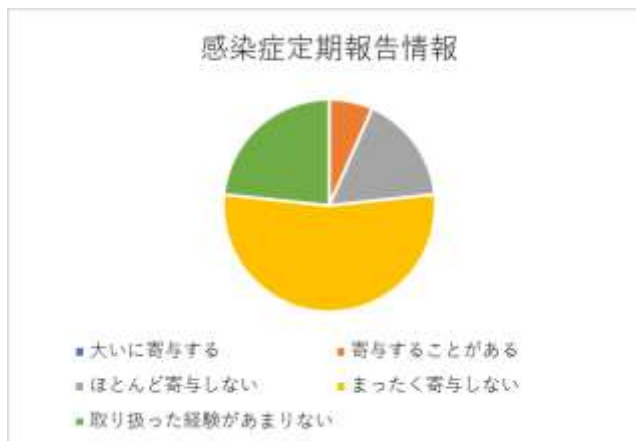
(8) 感染症定期報告情報

全社のうち 54.5% (54/99) が⑤取り扱った経験があまりないとの回答であった。また、①大いに寄与するとの回答は 1 社、②寄与することがあるとの回答は 5 社に限られた。

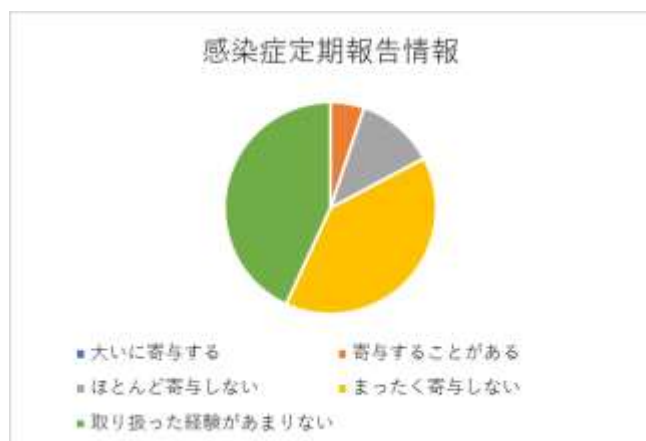
全企業 (n=100)



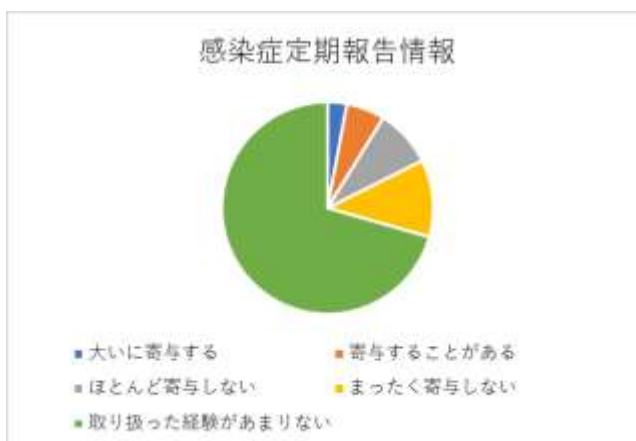
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



感染症定期報告情報について、③ほとんど寄与しない又は④まったく寄与しないと回答した先発品企業からは、何故寄与しにくいと考えるのか等について以下の回答が示された。

- 新規感染症や薬剤を介した感染はタイムリーな安全対策が必要で、半年毎の報告では遅い。実際、新規感染症や特異的な感染増加の場合は PMDA からすぐに直接照会が来て企業の安全対策等を回答しており、感染症定期報告を元に対応したことはない。
- 過去に感染症定期報告が添付文書改訂につながった事例はなく、定期報告のタイミングで真の安全対策を講じられるか疑問である。個別の感染症報告での対応及び一括した委託先での網羅的な検索の方が有効ではないかと考える。
- 感染症は原料動物に由来するもので、異なる動物由来の同一成分をひとつにまとめて評価しても適切

な評価は出来ない。

- 未知・非重篤副作用定期報告書のように、該当事象がない場合は報告書の作成を不要にできないか。製薬会社各社で重複して実施するよりも、製薬会社からの拠出金を元に当局側で実施するようになった方が効率的ではないか。

上述の(1)から(8)に示した各種安全性情報の報告に関連する企業側の負荷及び課題について、以下のような回答が示された。

【国内症例について】

- 既知・重篤症例について 30 日報告が必要であるが、既知症例の個別症例報告は日本特有の規制になっている。既知症例は原則、定期的な集積検討により安全対策を起案しており、個別症例報告は不要としたい。(予測できない発生傾向の変化は別途 15 日を報告している)
- 既知事象についても入手のたびに詳細調査を行い、PMDA 報告を行う必要性が本当にあるのかが課題と考えます。既知事象は経時的な発現数変化を監視することが重要であるため、個別報告をやめて PT 毎の件数を定期報告する規制に変更し、そこでシグナルが検出されればレトロスペクティブに詳細調査する運用が望ましい。
- 販売から長期間経過した製品についても、既知・重篤副作用症例の報告が求められていること。
- 再審査期間後の未知・非重篤定期報告を行うことに意味を全く感じない一方、作業の手間だけは増えている。現状、添付文書改訂のトリガーは重篤な事象であって、非重篤な事象ではない。
- 未知・非重篤症例は詳細調査を断られ、集積されても添付文書改訂には至らないことが多い。
- 個別症例全てに対して企業見解を必須にしているので、意味のない定型文でも全症例に入力しなければならない。自発報告については、個々の症例に対して見解を述べられるような十分な情報はなく、むしろ集積状況から安全性を評価することに意味があることの方が多い。その 1 つの症例で本剤との関連性が疑われるような重要な個別症例報告との差をつけた方がよいと思う。
- 全ての個別症例の当局報告要否、報告内容を安全管理責任者が承認すべきであることを行政査察で指導されており、安全管理責任者の負担が大きいと感じる。本来、安全管理責任者は、個別の症例評価より、重要・緊急度の高い安全対策に注力すべきと考える。
- 集積報告等の文献由来の ICSR ハンドリングにおいて症例特定に負荷を要している。被疑薬、あるいは同一有効成分の薬剤が複数ある場合、各社が同じ情報源（医師／医療機関）に対して詳細調査を実施するため、医療機関の負荷も大きい。症例特定・フォローアップは一元化できるとよい。
- 個別症例の当局報告タイムラインの遵守率については、海外規制当局と同様、数%のエラーは許容して良いのではないか。現行のように 1 例毎に遅延報告書を提出することは、企業側の負担が大きい割には有用性が低いと考える。遵守率が許容範囲を超えた、あるいは改善傾向が認められない場合に企業に改善策を提出させる方が有用と考える。
- 最近は情報源が多様化し、報告者は副作用報告と意図していないが因果関係情報のないもの、患者からの問い合わせだけで医学的情報や診断のない情報等が増加傾向にある。安全性情報全体が増え続ける中、個別症例として取り扱う情報と、それ以外（SNS の情報等）を区別して評価・対応した方がよいのではないか。

- 一般名しか分からない時点で自社薬扱いとするルールは負担である。昨今、後発品の使用が促進している中、重篤性情報と同じ扱いで自社薬であることが確認できた日をもって当局報告起算日とすることで、負荷は減らせるかと思えます。

【外国症例について】

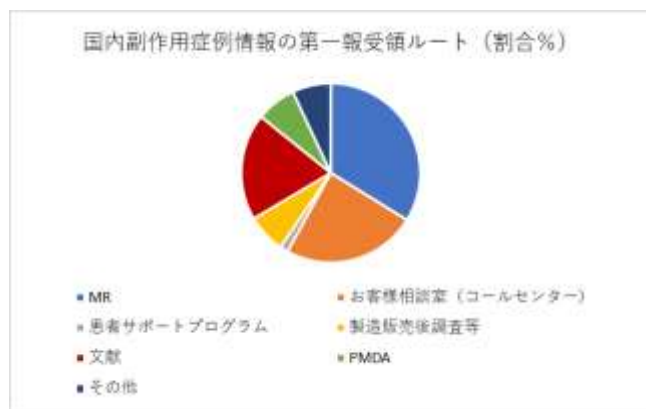
- JADER と異なり、規制当局がこの情報を活用している実態が不明である。情報公開もされておらず、企業側でもこの情報を活用できていない。
- 簡略化の報告が認められているが、大量の症例を報告している。当局側が安全対策につながっている、必要な情報として実感しているか不明。
- ICSR 報告数だけが大量になっているが、その情報がどのように利用されているかも不明であり、企業の手間ばかりが増えている。傾向分析であれば集計情報のみで問題がないはずである。実際の添付文書改訂等においては、検討の Base となる症例報告した情報は PMDA が保持しているはずであるのに、再度企業側からすべて提供する必要があり、意味が全く感じられない。
- 外国症例については、当局報告後の当局内での活用度が低いと思われるため、より重要度の高い症例（死亡・死亡のおそれ）に絞って当局報告対象とすることで良いのではと考える。
- 外国症例の報告は、簡略化報告になっても入手症例数が多く工数がかかるにもかかわらず、安全対策への寄与は少ない。同一成分での報告が必要なため、提携会社以外から入手した、誰が被疑薬と判断したか不明の併用被疑薬の情報など本剤との因果関係が不明瞭な情報も多い。個別報告ではなく年次報告にする等、さらに簡略化しても良いのではと思われる。
- 海外症例について、日本では MAH を持つ製品の成分で収集しているが、Global では自社製品(各 Affiliate)のみが収集対象なので、ハンドリングのためのシステム構築が大変である。
- 「外国医薬品」として、投与経路が明らかに異なるような薬剤についても収集・評価し副作用等報告を行うことにより、本当に措置を講じる必要のある安全対策の見落とし・検出の遅れに対して懸念がある。
- 外国措置について、投与経路等の違いに関わらず成分ベースで報告対象となること、同一の措置の公表国が毎回続報要となることは、負荷が大きいし、合理的ではないと感じている。
- 「成分が同一性を有すると認められる外国で使用されている医薬品」で報告が求められているが、海外文献からの情報収集では、合剤、投与経路の異なる製剤、バイオ後続品で国内製造販売品と同一性を有するかどうかのスクリーニングも負担になっている。
- 外国副作用報告については CIOMS の添付が許容されているが、J 項目は英語が許容されず日本語での記述を求められている。グローバルデータベースにて英語による集中処理を行う環境下では日本特有項目を日本語で入力する工程の増加が生じるが、外国症例の報告における当該項目は英語でも容易に理解可能な場合も多く日本語である必要性は必ずしもないと考えている。
- 症例が多いため PMDA 報告期限順守の負荷が高い。海外措置報告も課されているため、事実上、二重報告になっていると感じる。寄与度を考慮して、即時性を妥協して USPADER のように随時報告ではなく定期報告の添付として電送できると負荷軽減につながると考える。

3.4 国内副作用情報の収集方法

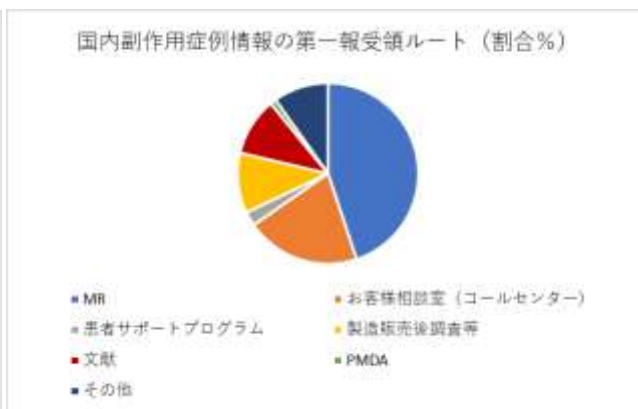
国内副作用症例情報の収集に関して、第一報の受領ルートの内訳（過去1年間程度）を尋ねたところ、以下の結果が得られた。

全企業における内訳割合の平均は、大きいものから MR 33.7%、お客様相談室（コールセンター）24.2%、文献 19.2%であった。先発品企業 A では、MR 44.3%、お客様相談室（コールセンター）20.3%、製造販売後調査等 10.6%、文献 10.3%であった一方、後発品企業では、文献が 28.6%を占め、次いで MR 24.8%、お客様相談室（コールセンター）26.0%、PMDA 13.1%であった。

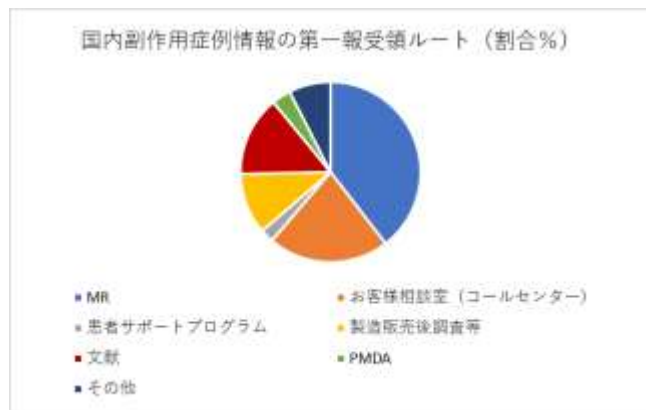
全企業（n=100）



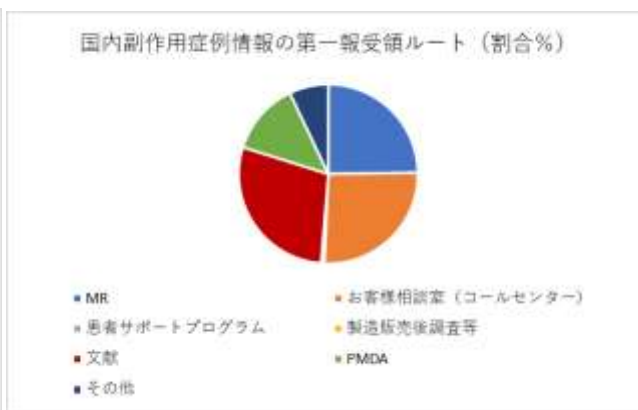
先発品企業 A（n=30）



先発品企業 B（n=58）



後発品企業（n=35）



副作用情報に係る詳細調査において、MR を介する方法以外の方法をとっている場合にその概要について回答を求めたところ、医療機関の希望に応じて詳細調査票を PV 部門から施設へ郵送し、同封レターパックで返送いただくオプションを設けているなどというコメントが数社から寄せられた。

副作用情報の入手における課題・問題点について回答を求めたところ、以下のようなコメントが示された。

- 追加情報を入手する際に、多忙や患者の個人情報等を理由に、タイムリーな情報入手が困難なことが少なくない。
- 医師の協力が得られにくい。主に重篤な事象の場合、救急搬送先と処方元の医療機関の両者の調査が必要になるが、情報提供がされないケースが多い。
- データベース調査から得た情報に対する追加調査に対して医療機関の協力が得にくい場合がある。
(データベースに入力しているのにさらに企業に情報提供をしなければならないことに対して)
- PMDA 直接報告の後、それが企業に回付されて企業から再調査が行われる場合、重複記載を求められて手間だと苦言を呈する医療者がいる。
- 新型コロナウイルス感染症対策のため、医療機関への訪問が制限されたことで浮き彫りになった課題として、MR を介する収集しか手段がない場合、安全性情報収集が滞る可能性があるという問題がある。また、人を介するため、ヒューマンエラーの可能性が否定できず、報告漏れや伝聞による情報のずれも懸念される。将来的には、欧米と同様に医師から直接、安全管理部門が安全性情報を収集し、疑義がある場合は医師と安全管理部門がやり取りできる環境が整うことが理想的と考える。
- 医療機関薬剤部より副作用情報が提供されることは多いものの、追加調査において処方医にアクセスしにくい場合がある（施設内医薬連携の不備）。また、情報提供した薬剤師が症例情報に充分アクセスできる施設環境に無いことも散見される。
- 詳細調査のために施設との契約が必要となり、重篤な症例の詳細情報入手に遅れが生じる。
- 副作用症例の詳細調査に関して、有償対応でしか協力をいただけない施設がある。
- 比較的情報量が乏しい Social media、Market research、Patient Support Program からの副作用情報を、他の情報源と同様に個別症例として収集することについての意義が疑問視されている。今後増え続けると予想されるこれらの情報源については、個別症例としての対応が本当に必要なのかという面で法規制を検討しても良いのではないかと考える。
- 医療関係者からの報告を電子化することで、報告者側、企業側のいずれもハンドリング効率は大きく飛躍すると考えられるが、現時点では、紙媒体への直筆がメインとなっている。
- 複数被疑薬がある際、複数企業が詳細調査を行い PMDA 報告することは非効率的である。
- 外国症例の入手が一般名レベルでの情報入手となっており、重複報告の発生要因となっている。過去においては海外企業との連携も少なく、外国症例の入手を促進する必要があったのであろうと考えますが、現在では Global での提携関係が進み、Global での企業間での安全性情報交換のシステムが確立されています。その現状に合わせ、外国症例についても一般名レベルでの収集ではなく、日本症例と同様同一製剤や提携関係にある製剤等の製剤レベルでの収集にすることで、効率化の実現と重複報告の回避が可能になると考えます。
- QA 通知（令和 4 年 6 月 24 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課・同安全対策課事務連絡 E2B (R3) 実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関する Q&A について）の Q12 において、副作用報告が必要な要件が分かりづらい。対応表の有無に関係なく、EU 規制と同様に二次データ利用では副作用報告対象外としていただきたい。

3.5 医薬品リスク管理計画 (RMP)

これまでに作成した医薬品リスク管理計画 (RMP) の数を尋ねたところ、全社では中央値 4 (25 パーセンタイル値 1; 75 パーセンタイル値 8、以下同様) であり、先発品企業 A では 11 (7; 19)、先発品企業 B では 5 (3; 12) であった。これまでの改訂数については、全社では中央値 4 (1; 25) であり、先発品企業 A では 53 (27; 88)、先発品企業 B では 18 (4; 54) であった。

先発品企業 A において、RMP の主たる作成部門は安全部門が 29 社、開発部門が 1 社であり、RMP の標準的な作成開始時期は臨床開発初期が 2 社、後期が 27 社、その他が 1 社であった。

RMP に基づく各種調査等について、安全対策における効果を実感できる点、問題点などを聴取したところ、以下の回答が得られた。

(1) 市販直後調査について

- 実臨床では様々な背景を有する患者に投与され、薬剤によっては疾患の進行している患者が市販を待って使用されることも多い。未知・重篤な副作用が早期に集中的に報告された安全対策を行った経験があり、重要な調査であると考えている。
- 一定の注意喚起が必要と考えられる製品については、市販直後に重点的に注意喚起を行うことで、製品の特性が市場に浸透しやすいと感じる。
- 製品の性質や領域によっては、市販直後の安全性情報の収集・周知を徹底して実施できる点が有用である。一方、効能追加等での実施等、有用性に乏しいケースもある。訪問や情報提供を受ける医療関係者側の負担感もあり、実施するケースを選択・限定すべきではないか。
- 薬剤の種類にかかわらず、全く同じ訪問頻度となっているため、製薬企業だけではなく、医療機関側に、不要な負担をかけることがある。
- 納入施設・使用患者数が限定されているが、安全対策の十分さを評価できる。市販直後調査の活動主体が MR であることを前提とされているが、企業からの情報提供も多様化しており、回数だけでは評価できないと考える。なお、直後調査に協力しない施設もあり、安全対策に対する医療関係者側の考えを理解できないこともある。
- 効果の実感としては、どのような副作用が多く報告される (発現する) かについて、実データとして見えることが挙げられる。問題点としては、MR 訪問が原則として位置付けられており、6 ヶ月間の MR 訪問管理にかかるリソースが大きすぎる事が挙げられる。また、毎回の直接/Web 訪問の安全対策への効果が検証されていない中、MR の訪問を前提とする制度が継続されていることや、MR の訪問率を算出することがどこまで意味をなしているか疑問である。
- Intensive care が必要であることは理解できるが、MR 訪問率等を安全対策の活動の全般の評価の指標とする方法に疑問。事前訪問出来なかった理由を PMDA から詳細に求められるが、現実的に事前に全納入先を把握することは困難である。

(2) 使用成績調査について

- 効果を実感できる点：自発報告では検討できない発生頻度等を検討できること、問題点：全例調査については、製薬企業側のみに実施の責任を負わせているため、医療機関側の協力が得られない場合がある。使用成績調査で収集する情報は匿名化された情報であるとはいえ、個人情報を取り扱う為、患者の同意を必須とすることを考慮した方が良いと考える。
- 長期投与時の安全性など治験時に経験しない患者層の安全性情報を網羅的に入手することができる。
- 市販後のデータとして分母データを有する点はよいが、調査データの収集に時間を要することから迅速な対応には繋がりにくい。
- 調査期間が長く、コストも大きい一方、調査の品質には限界を感じる。もし施設から報告されない有害事象があれば、使用実態の把握が難しい。
- 使用実態は把握できるが、安全対策に貢献するケースは少なく、費用対効果が低い。不足情報の充足に貢献しているとは思えない。
- 自発報告や文献の方が有用かつ効率的である。
- 効果を実感できる点については、安全対策という観点では特になし。問題点として、一般使用成績調査は、全ての有害事象を収集対象とするため、**Research Question** にアドレスできる調査デザインにならないことが多い。また PMS 全体で、当局側での **Expert** の充足性、PMS に関する照会事項発出時期（通常遅め）などの理由で、**Safety specification/RQ** を基にした科学的な調査デザイン検討が十分にできていないまま慣例的な情報収集に帰着してしまうこともあると考えている。これらのことから、安全対策に十分に活用できていないと考えている。
- PMS は RMP の追加活動との位置づけから、EMA GVP Module VIII のように PMS 実施の要否や調査方法は一樣ではなく個別に検討すべきだが、新薬で再審査期間が付与されるため何らかの理由をつけて実施が求められた経験があった。一次情報を収集できる利点があるが、膨大なコストをかけていてリスク管理に役立っているかは疑問で検証されていない。
- 安全対策に対する効果を実感できる場面はあまりありません。RMP 策定に当たり「使用成績調査の実施は不要」と会社が判断した場合であっても、他剤との横並びを理由に審査の過程で調査の実施を指示されるケースも多く、またそれが全例調査実施指示であった場合には、管理部門／実施部門ともに係る業務負荷が大変大きく、調査進捗を追いかけることが目的になりがちです。施設との契約に係る負荷を適正使用推進や自発報告症例情報の収集に充てられるなら、より効果的な安全対策が実行出来るのではないかと考えることがあります。
- 承認条件で全例調査となった場合、承認条件解除まで症例登録継続を求められ、医師も企業も症例登録に労力をかけて長期間継続することとなる。調査結果がまとまった場合、登録のみ症例について調査票記入依頼を行う可能性は無くなるため、調査結果がまとまった時点で症例登録も終了できるようにしてほしい。

(3) 製造販売後 DB 調査について

- 活用できる DB が限られていること、Validation study が必要となる場合もあること、当局も実績が十分でなく計画等について当局との合意に時間がかかる等の理由から、安全対策において有用だと思うが、活用しづらい。
- 調査対象とする安全性検討事項がデータベースにて検出できることが条件となることから、DB 調査で実施できる場合が限定される。また、バリデーションスタディの実施については明確になっていない点が多く、バリデーションスタディの実施が必要な安全性検討事項について、バリデーションスタディ実施の負担を 1 企業が負うことは難しいと考えられる。
- アウトカムのバリデーションを厳密に行う必要がありハードルが高い。また、DB 調査の実施から結果が出るまでの期間が長く、安全対策への速やかな対応が難しい。
- 定義できるイベントが限定される。DB 毎に特徴（高齢者が少ない、大病院が中心等）があり、結果の一般化可能性が困難である。
- 使用成績調査と DB 調査では、実施する担当者に求められるスキルが大きく異なり、人員配置を難しくしている。また、企業として承認申請時に DB 調査を計画していても、審査過程の PMDA とのやり取りで DB 調査では実施できない安全性検討事項（例：長期投与時の安全性）を入れることになり、急遽使用成績調査に変更することもあり、実際に実施する調査の予定が立たない状況が生じている。
- 今の審査体制では、調査デザインを十分に検討する時間がない。再審査期間内での比較研究ではサンプルサイズが不足するため精度の高い結果、解釈は難しいと考えられる。
- DB 調査は例数の観点から前向き調査よりもメリットが大きい。一方で DB の限界より結果は適切に解釈する必要がある。また、社内で DB に関わる知識や疫学的専門性がより必要となるため社内リソースの構築は急務となる。さらに、DB 業者における信頼性担保および GPSP 基準への対応はまだ課題が残ると考える。
- MID-NET 利用料

(4) 製造販売後臨床試験について

- GCP 遵守の介入研究として取り組めることもあり、エビデンスレベルが高い。得られた結果を添付文書の改訂につなげられる確率が最も高いと感じる。一方、一定レベルで診療／治療行為に介入した研究結果であるため、実臨床下にどの程度反映させることができるのか見極めが必要になる。
- 治験時には不明であった安全性のうち、介入試験でなければ検討できない内容を検討するためには必要な制度であると考え。一方、治験からの継続として実施される場合には、製造販売後臨床試験への切り替えに、製薬企業、医療機関ともに事務的な手続きだけに多くのリソースを取られるため、治験のまま継続できるとよいと考える。
- RMP の添付資料としてプロトコル等が含まれるため、有効性、安全性に影響のない軽微なプロトコル改訂等も、RMP の一部として提出が必要となり、手順が煩雑である。
- 製剤の上市までの短期間に実施する治験からの継続の製造販売後臨床試験については、効果的な安全対策に繋がるとは考えづらい。

通常の安全性監視活動においてデータマイニング手法を用いたシグナル検出の実施について尋ねたところ、全社では 37 社 (37.0%) が実施あり、63 社 (63.0%) が実施なしとの回答であり、先発品企業 A では 25 社 (83.3%) が実施あり、先発品企業 B では 30 社 (51.5%) が実施ありとの回答であった。

使用データベースとして複数の企業から回答があったものとして、JADER、FAERS、VigiBase があり、その他 Argus、Aris 等の利用を含む自社安全性データベースがあった。

3.6 安全対策における医療情報データベースの利用

市販後安全対策における医療情報データベースの利用について、利用経験があるデータベース（自発報告データベースは対象外）として複数の企業から回答があったものとして、MDV、JMDC、MID-NET があった。利用目的については、併用禁忌薬の処方状況、処方患者の年齢状況、推定 1 日投与量の算出、安全対策立案時の使用実態調査などであった。

利用経験がない企業に対してはその理由・背景を尋ねたところ、現時点では必要性や活用意義を見いだせていない、費用対効果が不明である、必要に応じて外国本社へ相談・依頼するなどという回答であった。

3.7 その他

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問題の経験について尋ねたところ、全社では 37 社 (37.0%) が問題経験ありと回答し、先発品企業 A では 22 社 (73.3%)、先発品企業 B では 32 社 (55.2%) が問題経験ありと回答した。

問題の背景として、以下のようなコメントが示された。

- CCDS 改訂に伴う添付文書改訂提案の際に、国内症例がないことを理由に不要と判断されるケースがあるが、国内症例の有無にかかわらず改訂根拠のエビデンスレベルで判断し必要な注意喚起を行うことができないだろうかと考えることがある。
- 海外での報告、海外添付文書の改訂が先行したが、国内では副作用発生がなくそのまま日本に当てはめることは難しいとして添付文書改訂は時期尚早という自社の方針に対して、当局は国内も添付文書を改訂して注意喚起が必要との方針を崩さず、結果的に通知改訂になった。
- CCDS に記載がないものの、日本でクラス改訂を行うことになり、日本の添付文書が改訂された。
- RMP は、本来薬剤毎にユニークであるべきと考えております。一方、規制当局側は先行上市の類似薬剤におけるリスクを一律当てはめようという傾向があるように見受けており、本来の意味でのリスク管理と乖離があるように感じています。
- 重大な副作用=特定されたリスクなど、ICH の概念とそぐわず、日本独自の安全性プロファイルが出来上がるため、Global で一貫した安全性のメッセージにならない。
- 承認申請時において、Core RMP にない安全性検討事項を複数追加することになった。
- RMP の重要な潜在的リスクに設定したリスクに関して、海外製造販売後臨床試験が終了し、リスク

の削除提案を行ったが、却下された。当該リスクは日常診療下で実施しない検査項目によってのみ検出可能であり、通常の医薬品安全性監視活動では、まず情報収集・評価ができないものであるが、引き続き通常の活動で情報収集するよう指示された。

- Global で不足情報ではなくなった安全性検討事項について、Global での結果に基づいて削除することができなかった。
- 集積情報の分析がメインの Global の考え方に対して、個別症例報告に依存する日本の考え方に大きな乖離があり、当局および Global 本社の理解が得られない。
- グローバルレベルの企業見解とローカル（日本）レベルでの当局見解にギャップがある場合、ギャップはあってもよいがギャップの背景や根拠の説明が十分でなく相互理解が難しい。

その他、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課題・問題点として示されたコメントは以下の通りであった。

【先発品企業】

- 当局の安全対策措置決定のプロセスが不透明。企業は結果だけを伝えられるため、Global 含めステークホルダーに説明ができない状況に陥る。
- PMDA/厚労省においては、FDA や EMA のように、企業が有していない情報も含めて、行政内でデータ解析、評価等を進める姿勢をより強めてはどうかと考える。
- 現法に従って当局報告を行っている報告自体に無駄が多い。（レガシー製剤の未知非重篤定期報告、各社がバラバラに行う感染症定期報告、外国症例の個別症例報告）
- 未知・非重篤定期報告は日本独自の制度であり、集積副作用の評価として独立している。この対応のために各社ともにタスクを投入しているが、どのような活用がなされているのか透明性を持った情報公開が求められる。
- 国内の未知・非重篤症例情報は、単独では安全対策に寄与することがほとんどなく、実質は社内で重篤を含めた集積データの検討を行っている。特に再審査期間終了後（重篤を検討対象とする安全性定期報告の作成期間が終了した後）に未知・非重篤症例を検討対象とする切り口が有用であるのか疑問がある。
- 外国個別症例報告については、他国当局に報告済の症例を再度日本において PMDA に報告しなければならないことへの疑問を感じている。当局間で症例情報を共有する仕組みを構築できないものか。
- 感染症定期報告や措置報告など、同じ情報が異なる会社より報告されている over report の状態になっている。行政当局や企業のリソースの有効活用のためにも、既存の規制や慣行に関して定期的に効果検証や無駄の見直しが必要と考える。
- 感染症定期報告は、その報告基準が曖昧かつ多くの企業が同一の報告を行う設計となっている。報告を受領する規制当局側の管理・評価も不明瞭であり、収集評価にかかるリソースとそのアウトプットのバランスを再考すべきと考える。
- 症例数が多い文献からの最低限の情報しかない症例報告や他社と重複した情報の報告等、シグナルの検出力を低下させている情報を収集していると思われる。
- RMP と再審査制度が紐づくことにより、リスクがなくなったわけでもない状況で RMP が削除される

状況である。企業としては、本リスクをグローバル全体として継続的に監視をしている状況であり、再審査期間のみリスクを外部に提示することが RMP の本質を考えると果たして正しい姿であるか疑問である。

- 再審査期間に関わらず、EU のように得られた情報から適宜リスクを変更していくべきではないか？ 発売直後と発売 9 年後では、市販後の安全性プロファイルや医療現場の仕様経験や認知も変わっていると思われ、リスクとして設定すべき事象も変わるのではないか？ そうしないと RMP の形骸化につながるのではないか？
- RMP に設定した追加のリスク最小化活動について、その効果評価のガイダンスや報告方法を明確定めた規制がないため、効果評価の結果を基にした追加のリスク最小化活動の変更／終了に関する議論が企業と行政との間でなされず、一度設定した活動が漫然と実施される状況にある。
- 再審査期間中に無理にでも何か PMS を実施させようとする。その結果、科学的議論に基づかない RMP の設定を含め、実施の意義が少ない試験が実施されている。CQ/RQ に従って PMS を計画することを推進しているため、再審査期間中に PMS を実施しないという選択もされるべきである。
- 全例調査の対象となる薬剤の基準が不明確。日本人症例が少ないといった理由のみで課すべきではない。結果が出るのは数年後になるため、他の手法（自発報告等）で目的を果たせるのではないのか？ 全例調査の実効性が検証されておらず、（本来、他の調査でも十分であったはずが、全例としたために）過剰な負担を関係者に生じさせている可能性がある。原則、全例調査とはせず、条件付き承認品、厳格な流通制限を課す品目、エイズ薬といったように、真に意義のある品目のみを対象とすべき。登録のみの対応は、形式を満たすためだけのものであり、廃止すべきである。
- 現在における市販直後調査の実効性が不明である。Push 型のコミュニケーションがどの程度実効性があるのか検証の上、不要であれば当該制度は廃止すべきである。仮に残す場合であっても、漫然と新薬に課されていることから、どのような薬剤を対象とするのか、その基準を明確にすべきである。また、実施期間についても 6 か月が妥当なのか検証すべきである。
- 安全性定期報告について、再審査期間中に一律に最初の 2 年は半年、その後は 1 年とせず、製剤プロファイルに応じた報告頻度、回数を設定すべきではないか。漫然と課すべきではなく、規制当局内での評価結果の FB もなく、現状安全対策に十分活かせていないと思われ、企業に負担が多かかっている印象がある。安全性定期報告の結果を受けて、安全性上のリスクを経時的にフォローして評価し、適宜必要な分析を当局が指示する等あってもよいと思う。
- 副作用の定義について、日本だけ独自のものになっているのではないか？ 現状ではノイズが増えているだけではないか？
- QMS やデータインテグリティの要素が日本の GVP/GPSP 省令にはなく、他の GxP や海外より大幅に遅れている。国際標準を意識した改正が必要ではないか
- 電子報告時に社長個人の電子署名を不要として欲しい。（本人以外が署名を使うことになり電子署名の基本ルールからの逸脱ではないでしょうか）
- 電子報告への切替が順次進んでいるが、紙報告での提出が現在も求められている提出物（定期報告等）についても切替を希望する。
- 薬剤師が総括製造販売責任者の要件であることは完全廃止して欲しい。

【後発品企業】

- 文献より入手した副作用症例、研究、外国措置報告を各社毎個別に報告することにより、情報の重複が懸念される。
- 製薬企業がそれぞれで文献検索・海外規制状況を検索チェックして、同じ内容を当局に報告するシステムは、再検討する時期ではないでしょうか。
- EUのように文献・学会報告は、PMDA が代表して実施すべきである。
- 文献学会情報、外国措置情報は先発企業が代表して収集すればよい。後発会社が同じ情報を収集報告することはデータの重複となることや各社での労力、費用の無駄である。執筆者に多数企業が追加調査の訪問をし、執筆者に余計な負担をかけている。
- 文献情報に基づく自他社確認。自他社確認後の自他社不明により、自社品としての副作用報告をなくして欲しい。（事由：自他社確認は医療機関へ同一有効成分の販売承認をもつ各社 MR が訪問し確認するため、報告医師等の負担につながり、また自他社不明の場合、各社が同一の症例報告を自社品として報告するため重複報告となり、当局の手間も増えるのではないかと考える）
- 個別症例の処理を効率的に進められる制度の構築が必要と感じています。企業間での重複作業を避けるため、また十分な情報を収集できる仕組みを構築するために各関係者間（企業、医療関係者、当局）での役割分担やルールをもっと明確にした方が良いと思います。
- 未知・非重篤定期報告は、安全対策に有効活用されていることが明確でなければ廃止を希望します。

4. 結果のまとめと考察

我が国における医薬品市販後安全対策の現状と課題を網羅的に把握・分析し、新たな市販後安全対策の手法や考え方を提案することを目的として、製薬企業を対象とした医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査を行い、その結果を整理・分析した。調査票の回収率は8割を超え、研究開発型製薬団体加盟企業について、日本製薬工業協会 65 社、米国研究製薬工業協会（PhRMA）12 社、欧州製薬団体連合会（EFPIA）14 社（加盟企業に重複あり）、並びに日本ジェネリック製薬協会 32 社から回答が得られたことも考慮すると、我が国で新薬の研究開発を主体的に担っている企業、後発医薬品を取り扱っている企業の両者における市販後安全対策の状況を概ね的確に把握することができたものと考えられる。

本調査では、製薬企業における安全対策業務の体制や業務量の把握を試みた。安全対策に従事する職員数を安全管理部門（GVP 組織）と調査管理部門（GPSP 組織）に分けて尋ねたところ、先発品企業、後発品企業のいずれにおいても安全管理部門により多くの職員を配置していた。各社の先発品（再審査期間中）承認品目数と安全対策業務職員数（安全管理部門と調査管理部門の合計）は強い相関（ $R^2 = 0.78$ ）を示した一方、総承認品目数又は生物由来製品承認品目数と安全対策業務職員数には相関がなく、先発品（再審査期間中）の承認を有しない企業における後発品承認品目数と安全対策業務職員数にも相関がなかった。これは、新薬の市販後安全対策にはより多くのリソースを要するという一般的な理解と合致するものであった。

市販後副作用症例報告等の件数（概数）を調査した結果、年間の 15 日報告（国内症例）の件数は、先発品企業 A（再審査期間中の先発品承認 6 品目以上）で中央値 1,300 件、先発品企業 B（同 1 品目以上）で 250 件であることが判明した。30 日報告と合わせると、先発品企業 A 及び B で、各々 2,000 件、450 件程度の報告を行っていることになる。また、先発品企業 A による 15 日報告（外国）〔未知・重篤の外国症例報告〕は年間 20,000 件近くに上っており、これは国内症例報告件数の約 10 倍に当たる。各社において相応のリソースを費やしていることが伺える。

本調査では、各種安全性情報の安全対策への寄与についても情報を得た。回答は、簡便のため 5 つの選択肢から選ぶ方法としており、定性的かつ主観的であることに留意する必要があるが、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いただいております、相応の信頼性があるものとする。

下表に、各種安全性情報の安全対策への寄与について、全回答企業における「①大いに寄与する又は②寄与することがある」の回答割合（小さい順）、先発企業 A における「③ほとんど寄与しない又は④まったく寄与しない」の回答割合（大きい順）を整理して示した。

全企業における「①大いに寄与する又は②寄与することがある」の回答割合 [小さい順]		先発企業 A における「③ほとんど寄与しない又は④まったく寄与しない」の回答割合 [大きい順]	
(8) 感染症定期報告情報	6.1%	(4) 未知・重篤の外国副作用症例情報	83.3%
(4) 未知・重篤の外国副作用症例情報	13.0%	(8) 感染症定期報告情報	70.0%
(7) 安全性定期報告情報	32.0%	(7) 安全性定期報告情報	56.7%
(6) 研究報告情報	34.0%	(6) 研究報告情報	50.0%
(2) 既知・重篤の国内副作用症例情報	41.0%	(3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報	46.6%
(3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報	48.0%	(2) 既知・重篤の国内副作用症例情報	26.7%
(5) 外国措置報告情報	61.0%	(5) 外国措置報告情報	16.7%
(1) 未知・重篤の国内副作用症例情報	73.0%	(1) 未知・重篤の国内副作用症例情報	3.3%

以下に、安全対策への寄与があまり大きくないと捉えられている情報について、整理して考察する。

未知・重篤の外国副作用症例情報について、既述のとおり、先発企業 A における報告件数は 20,000 件弱／年に達している。ここ数年は、新型コロナウイルス感染症関係の薬剤使用に関連する報告が増加していることを考慮する必要はあるものの、相当な件数である。その一方で、先発品企業 A の 5 割強は「安全対策にほとんど寄与しない」、3 割は「まったく寄与しない」と回答した。

「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れについて」（令和 3 年 9 月 27 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）には、シグナル検出の情報源として、国内副作用症例報告、感染症症例報告、措置報告、研究報告などが提示されているが、外国副作用症例報告への言及はない。また、薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会の資料において、国内副作用報告、外国での新たな措置報告、研究報告等とは異なり、外国症例の報告については総件数が示されるのみである。このような背景からも、提出された外国副作用症例情報の規制当局内での活用方法に関心が持たれる。

また、この未知・重篤の外国副作用症例情報については、医薬品の有効成分が同一であれば、投与経路や剤形が異なっても緊急報告の対象となり、結果として多くの重複症例の報告が PMDA に集積し、シグナル検出に偏りが生じる可能性がある。一方、米国及び欧州では、外国の個別症例報告については、有効成分が同一のもの全てについて規制当局への報告を求めておらず、当該被疑薬が自社又は提携企業が製造販売した製品である場合、あるいはそうであるか不明である場合のみ報告を求めている。これらの事情も考慮に入れて、今後の報告のあり方を検討していく必要があるであろう。回答企業からは、外国規制当局との連携の必要性を要望する声もあり、将来の検討課題と言える。なお、上述の報告の重複の問題は、外国措置報告、研究報告にも当てはまり、後発医薬品企業からも同様の意見が寄せられていることも付記しておきたい。

次に、感染症定期報告情報について、過去1年間程度においていわゆる0件報告（研究報告、症例報告、適正使用等確保措置、外国における措置等適正使用情報のいずれもなし）しかなかった企業が全体の6割を占め、また、「安全対策に大いに寄与する」との回答は1社、「寄与することがある」は5社に限られた。安全対策上の緊急対応という点でのタイムリーさからの課題を指摘する回答もあり、作業に要するリソース、安全対策への寄与の両面から今後の方向を検討する必要があるであろう。

未知・非重篤の国内副作用症例情報について、「大いに寄与する又は寄与することがある」と「ほとんど寄与しない又はまったく寄与しない」の回答割合は半々程度であった。一方で、未知・非重篤の国内副作用症例だけにフォーカスした定期報告制度は日本独自の報告制度であること、特に再審査期間が終了した品目など古い品目における報告の必要性・意義に対する疑問、非重篤症例に関する詳細調査の難しさ（医療機関側の協力が得にくいこと）を指摘する回答があり、当該情報に関する規制当局内での活用状況も踏まえた上で、今後の取扱いを検討していく必要がある。

国内副作用症例情報の第一報受領ルートは、先発品企業では、MR及びお客様相談室（コールセンター）で全体の6割以上を占めた。後発品企業では、これらに加えて文献及びPMDAの割合が相対的に増加した。副作用情報に係る詳細調査においてMRを介する方法以外の方法をとっている事例を調査した結果、医療機関との間で詳細調査票を郵送でやり取りしている事例がいくつか確認できるとどまった。今後、デジタル技術の活用を含めた先駆的な取組み事例が出てくれば、その経験を共有し広めていく必要性を感じる。また、近年は、安全性情報についてこれまでにない多様な情報源が認められており、医学的情報に乏しいような情報源から情報について、実際的な安全対策への寄与状況も踏まえた上で、今後の取扱いを検討していく必要がある。

医薬品リスク管理計画（RMP）制度全般については、重要なリスク（特定、潜在、不足情報）の選定、追加の安全性監視・リスク最小化策の設定、並びに市販後におけるこれらの見直しに関するグローバルの方針との齟齬を指摘する声が寄せられた。これらとともに、RMPと再審査制度を紐づけること、つまり再審査で問題ないと判断された場合に承認条件としてのRMPの策定・実施が解除されることに対して疑問を呈する意見もあった。医薬品は、承認からの時期やその特性にかかわらず一般にリスクの適切な管理が必要であり、後発医薬品も含めて長期的な視点でRMPの策定・実施が必要と考えられるケースも多いと考えられる。今後、海外（主にEU）における規制・運用も参照しつつ、市販後に集積される安全性情報や追加のリスク最小化活動の効果の評価結果なども考慮した個別医薬品のRMP改訂の考え方・手続きに関する議論とともに、RMPの法的位置づけの整理が必要となってくる可能性がある。

RMPに基づく追加の安全性監視活動についても様々な意見が寄せられた。市販直後調査については、市販直後に重点的に注意喚起を行うことによる安全対策上のメリットを指摘する回答が複数あった一方で、効能追加等の承認時での実施における有用性に疑問を示す回答があった。また、訪問や情報提供を受ける医療関係者側の負担感への懸念、MRの訪問を前提とすることやMRの訪問率を算出することの意義に対する疑問も呈された。使用成績調査については、リサーチクエストに依じた調査デザインになっていないこと、類薬等との横並びで調査実施を指示されることが多いことなどを含めて、従来からの慣例的な情報収集に留まり、安全対策への効果と必要なリソースとのバランスが取れていないことへの問題提起があった。製造販売後データベース調査については、経験のない企業が多く、事例に基づく効果に関する回答は得られなかった。課題として、リサーチクエストに適したデータベースがない又は限られること、バリデーションのハードルが高いこと、結果が得られるまでに時間を要し速やかな安全対策につなげることが難しいことなどが挙げられた。これらの課題を意識しながら、今後の追加の安全性監視活動のあり方について検討していくことが求められる。

安全対策業務の外部委託について、先発品企業 A では全社が、先発品企業 B でもほぼ全社が外部委託をしているとの回答であり、委託される業務は多岐にわたっていた。課題として、安全管理業務の再委託が原則禁止となっていることを挙げる回答が多く寄せられた。本規制が制定された際の経緯も踏まえつつ、また、委託業務に関する適切な品質管理の重要性も念頭に置きながら、ビジネス環境が大きく変化した現在における安全対策業務の再委託に関する取扱いについて検討していくことが望まれる。

本アンケート調査により、製薬企業側から見た我が国における医薬品の市販後安全対策の現状と課題を把握することができた。今後、これらの課題を整理し、関係者の意見も広く聴取しながら、次期制度改正を見据えた医薬品の市販後安全対策の再構築に向けた提言を取りまとめることとしたい。

謝辞

本調査にご協力いただいた製薬企業各社の皆様に深く感謝申し上げます。また、調査への協力を呼び掛けていただいた日本製薬団体連合会安全性委員会にお礼申し上げます。

2022年6月22日

〇〇製薬株式会社
安全管理責任者 様：

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」

研究代表者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科）

「医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査」へのご協力をお願い

謹啓

我が国の医薬品市販後安全対策に係る制度は、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、今日に至っています。近年の医薬品開発の国際化や条件付き早期承認制度の法制化等に伴い、今後、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ます。また、情報技術等の進展を背景に、市販後に得られる安全性等に関する情報量の増加と情報の多様化が進んでおり、その効率的な分析・評価の手法について検討が求められることが想定されます。

このような中、当研究班では、我が国における医薬品市販後安全対策の現状と課題を網羅的に把握・分析し、新たな市販後安全対策の手法や考え方を提案することを目的とした研究活動を行っています。先般の医薬品医療機器等法の改正では、改正法施行後5年を目途とした見直し条項が設けられており、本研究で得られた成果は、次期制度改正に向けた議論における基礎資料として活用されることを想定しています。

上述の背景を踏まえ、今般、研究活動の一環として、製薬企業の皆様を対象とした医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査を実施させていただくこととしました。ついては、下記の要領にて情報をご提供いただきたく存じますので、ご協力のほどお願い申し上げます。

なお、本調査は、日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会、日本ジェネリック医薬品協会に加盟する企業を対象としていることを申し添えます。

ご回答いただいた情報の取扱いに際しては、機密性の確保に十分注意し、北里大学大学院薬学研究科（医薬開発学研究室）において個別の企業名をマスクした上で集計・解析を行い、企業属性等による集計・要約情報として公表させていただきます。また、ご協力いただいた企業には、後日報告書を送付させていただく予定です。

調査票の記入に際してご不明の点などございましたら、下記の返信先までご遠慮なくお問い合わせください。ご協力よろしくお願いたします。

謹白

（次ページに続きます）

記

1. 調査内容

貴社に関する医薬品市販後安全対策の現状と課題について、調査票に沿って情報をご提供いただけますようお願いいたします。調査票のサンプルを同封しますが、実際のご回答は、以下の2.にお示しするいずれかの方法にてお願いします。

2. 回答手続き

以下のいずれかの方法でご回答をお願いします。

(1) Web サイトからの回答

以下のサイトにアクセスいただき、必要な情報をご入力ください。

URL: <https://forms.gle/grVae2MUpBciqe657>



最初の頁で、ご記入者のメールアドレス及び回答企業 ID（本依頼状の表紙左上の番号記号）の入力が必要となります。当該情報は、回答内容に関する照会（明確化など）のために使用させていただきます場合がありますが、それ以外の目的には使用いたしません。

(2) 電子ファイルでの回答

回答用の excel ファイルにご入力の上、以下の連絡先までメールにて提出をお願いします。

日本製薬団体連合会様のご協力により関係企業に当該 excel ファイルをお送りしますので、それをご使用いただくか、お手元にない場合は以下の連絡先まで遠慮なくメール（件名：市販後安全対策アンケート）でご請求いただけますようお願いいたします。

回答期限：2022年7月29日（金）までにご入力またはメール送付いただければ幸いです。

ご不明の点などありましたら、以下まで遠慮なくお問い合わせくださるようお願いいたします。ご多用のところ恐縮ですが、どうぞよろしくお願いいたします。

連絡先： 〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1
北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学
成川 衛

電話：03-5791-6446

FAX：03-3444-2546

E-mail：XXX@pharm.kitasato-u.ac.jp

以上

		回答記入欄	記入時の注意事項
0	回答企業 ID (依頼状の表紙左上の番号記号をご記入ください)		
1	貴社について以下の情報を教えてください		
1.1	製造販売承認を有する医療用医薬品の品目数 (製造販売承認書の数)		概数で結構です
1.2	1.1のうち、右(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)	概数で結構です
		(2) 先発品 (上記(1)以外のもの)	概数で結構です
		(3) 後発品	概数で結構です
		(4) 生物由来製品 (特定生物由来製品を含む) *	概数で結構です
(* (1)-(3)とは独立にカウントしてください)			
1.3	本社所在地 (国名)		テキスト入力
1.4	医療用医薬品売上高 (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	1-5の数字を選択
1.5	所属団体	(1) 日本製薬工業協会	1=該当, 0=非該当
		(2) 米国研究製薬工業協会 (PhRMA)	1=該当, 0=非該当
		(3) 欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)	1=該当, 0=非該当
		(4) 日本ジェネリック製薬協会	1=該当, 0=非該当
2	貴社における安全対策業務の概要についてご回答ください		
2.1	担当部門の名称		テキスト入力
2.2	安全対策業務に従事する職員の人数 (常勤換算 (委託業務分を含む))	(1) 安全管理部門 (GVP組織)	概数で結構です
		(2) 調査管理部門 (GPSP組織)	概数で結構です
2.3	安全対策業務の実績 (過去1年間程度)		
	右(1)-(12)に該当する医薬品の市販後副作用症例報告等の件数	(1) 15日報告 (国内症例) /年 (2) 上記(1)のうち感染症に関する報告 /年 (3) 15日報告 (外国症例) /年 (4) 上記(3)のうち感染症に関する報告 /年 (5) 30日報告 /年 (6) 未知・非重篤副作用定期報告書 /年 (7) 外国措置報告 /年	概数で結構です 概数で結構です 概数で結構です 概数で結構です 概数で結構です 概数で結構です 概数で結構です

医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査

- (8) 研究報告／年
- (9) 上記(8)のうち感染症に関する報告／年
- (10) 安全性定期報告書／年
- (11) 感染症定期報告書*／年

	概数で結構です
	概数で結構です
	概数で結構です
	概数で結構です

(* 研究報告、症例報告、適正使用等確保措置、外国における措置等適正使用情報のいずれかに関する事項が含まれるものに限る)

- (12) 使用上の注意改訂*／年

	概数で結構です
--	---------

(* 同一成分の複数製品に係る同じ内容の改訂は1とカウントしてください)

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) 外部委託における課題・問題点

	1=あり, 0=なし
	テキスト入力
	テキスト入力

3 各種安全性情報の安全対策への寄与についてご回答ください

3.1 右(1)-(8) に該当する情報の安全対策への寄与

- 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

(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ご回答ください)

併せて、回答が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について、概要をご教示ください

- (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

	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力

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／外国症例の別に概要をご教示ください)

- (1) 国内症例
- (2) 外国症例

	テキスト入力
	テキスト入力

医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査

- | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|--|--|
| 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はありますか | (1) 事例の有無
(2) 事例の概要 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #f9cb9c; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | 1=あり, 0=なし
テキスト入力 |
| 3.4 | 外国副作用症例（未知・重篤）について、当該外国で使用上の注意改訂がされないのに日本で当該症例情報に基づいて使用上の注意改訂に至った事例はありますか | (1) 事例の有無
(2) 事例の概要 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #f9cb9c; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | 1=あり, 0=なし
テキスト入力 |
| 4 国内副作用症例情報の収集について教えてください | | | | |
| 4.1 | 第一報の受領ルートの内訳（過去1年間程度）
（右の(1)-(7)の合計がおよそ100%となるよう概数値（%）でご回答ください） | (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 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | 概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
テキスト入力 |
| 4.2 | 副作用情報に係る詳細調査において、MRを介する方法以外の方法をとっている場合は、その概要をご教示ください | | <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | テキスト入力 |
| 4.3 | 副作用情報の入手における課題・問題点があればご教示ください | | <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | テキスト入力 |
| 5 医薬品リスク管理計画（RMP）についてご回答ください | | | | |
| 5.1 | これまでのRMP作成数・改訂数*
（*該当品目数ではなくRMP数をお答えください） | (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） | <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> | 概数で結構です
概数で結構です
概数で結構です |
| 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 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #f9cb9c; height: 15px; width: 100%;"></div> | 1-3の数字を選択 |
| 5.3 | RMPの標準的な作成開始時期 | 1: 臨床開発開始前, 2: 臨床開発初期,
3: 臨床開発後期, 4: その他 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #f9cb9c; height: 15px; width: 100%;"></div> | 1-4の数字を選択 |
| 5.4 | RMPに基づく調査・試験の実施部門の名称 | | <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | テキスト入力 |

医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査

- 5.5 RMPに基づく右(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、問題点などをご教示ください
- (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
- 5.6 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について
- (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
- 5.7 RMPには記載していないものの実施している何らかの安全対策活動があれば、その概要をご教示ください
- 6 安全対策における医療情報データベースの利用についてご回答ください**
- 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)
- 6.2 利用経験がない場合は、その理由・背景
- 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問題の経験について
- (1) 問題経験の有無
 - (2) 問題の背景
- 7.2 その他、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課題・問題点があれば、その概要を記載してください

質問は以上です。ご協力いただきどうもありがとうございました。

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

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

研究分担者 成川 衛 (北里大学薬学部教授)

研究要旨

製薬企業における市販後安全対策の現状と課題をアンケート調査及びヒアリング調査により把握し、併せて関連する課題に関する欧米での規制と運用の状況を調査した。企業内における医薬品安全対策業務の体制や業務量、各種安全性情報の安全対策への寄与、副作用症例情報の収集プロセス、医薬品リスク管理計画制度の枠組み及びそれに基づく個別の活動、安全対策業務の外部委託など、様々な事項について、製薬企業側から見た我が国の医薬品市販後安全対策の現状と課題を把握することができた。今後、これらの課題を整理し、関係者の意見も広く聴取しながら、次期制度改正を見据えた医薬品の市販後安全対策の再構築に向けた提言を取りまとめることとしたい。

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、主として製薬企業における市販後安全対策の現状と課題を把握し、併せて欧米における関連規制と運用の状況を調査することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 製薬企業に対するアンケート調査

日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会、日本ジェネリック製薬協会のいずれかに加盟する企業を対象に医薬品市販後安全対策の現状と課題に関するアンケート調査を実施した。主な調査事項は、企業の基本情報、企業内での安全対策業務の状況、各種安全性情報の安全対策への寄

与、国内副作用情報の収集方法、医薬品リスク管理計画(RMP)、安全対策における医療情報データベースの利用である。

(2) 製薬企業に対するヒアリング調査

(1)のアンケート調査で回答を得たいいくつかの事項について、さらに具体的な情報を得るため、先発品企業4社を対象にヒアリング調査を実施した。

(3) 欧米における市販後安全対策の規制と運用状況の調査

(1)、(2)の調査で把握された以下の課題について、欧米における規制と運用状況を調査した。

- a) 外国個別症例の規制当局への報告
- b) 同一有効成分の医薬品に係る個別症例の報告

- c) 感染症に関する報告
- d) 後発医薬品に対する RMP

欧州については、以下に示す欧州医薬品庁 (EMA) によるガイドラインを主な情報ソースとした。

- 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)
- Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format (2018年10月)

米国については、連邦規則集 (Code of Federal Regulations (CFR)) 及び以下に示す食品医薬品局 (FDA) によるガイドラインを主な情報ソースとした。

- Guidance for Industry: postmarketing safety reporting for human drug and biological products including vaccines (draft) (2001年3月)

C. 研究結果

(1) 製薬企業に対するアンケート調査

121社に調査票を送付し、100社から回答を得た (回収率 82.6%)。回答全社での集計の他、先発品 (再審査期間中) 6品目以上の承認を有する企業 30社 (以下「先発品企業 A」)、先発品 (再審査期間中) 1品目以上の承認を有する企業 58社 (以下「先発品企業 B」)、後発品のみの承認を有する企業 35社 (以下「後発品企業」) での集計も行った。

安全対策に従事する職員数について、各社の先発品 (再審査期間中) 承認品目数と安全対策業務職員数は強い相関を示した。一方、総承認品目数又は生物由来製品承認品目数と安全対策業務職員数には相関はなく、先発品 (再審査期間中) の承認を有しない企業にお

ける後発品承認品目数と安全対策業務職員数にも相関がなかった。

市販後副作用症例報告等の件数 (概数) について、年間の 15 日報告 (国内症例) は先発品企業 A で中央値 1,300 件、先発品企業 B で 250 件であり、30 日報告と合わせると、先発品企業 A 及び B で、各々 2,000 件、450 件程度の報告を行っていた。また、先発品企業 A による 15 日報告 (外国) [未知・重篤の外国症例報告] は年間 20,000 件近くに上っており、これは国内症例報告件数の約 10 倍に当たる。

各種安全性情報の安全対策への寄与について聴取した結果、「寄与が大きい」という回答が多く得られたものとして、未知・重篤の国内副作用症例情報、外国措置報告情報があった。一方、「寄与が小さい」という回答が多く得られたものとして、未知・重篤の外国副作用症例情報、感染症定期報告情報が挙げられた。

国内副作用症例情報の第一報受領ルートは、先発品企業では、MR 及びお客様相談室 (コールセンター) が全体の 6 割以上を占めた。後発品企業では、これらに加えて文献及び PMDA の割合が相対的に増加した。

RMP 制度全般については、重要なリスクの選定、「追加の」安全性監視・リスク最小化策の設定、並びに市販後におけるこれらの見直しにおけるグローバルの方針との齟齬を指摘する声が多く寄せられた。これらとともに、RMP と再審査制度を紐づけること、つまり再審査で問題ないと判断された場合に承認条件としての RMP の策定・実施が解除されることに対して疑問を呈する意見もあった。

RMP に基づく追加の安全性監視活動についても様々な意見が寄せられた。市販直後調査については、市販直後に重点的に注意喚起を行うことによる安全対策上のメリットを指摘する回答が複数あった一方で、効能追加等

の承認時での実施における有用性に疑問を示す回答があった。また、訪問や情報提供を受ける医療関係者側の負担感への懸念、MRの訪問を前提とすることやMRの訪問率を算出することの意義に対する疑問も呈された。使用成績調査については、リサーチクエストにに応じた調査デザインになっていないこと、類薬等との横並びで調査実施を指示されることが多いことなどを含めて、従来からの慣例的な情報収集に留まり、安全対策への効果と必要なリソースとのバランスが取れていないことへの問題提起があった。製造販売後データベース調査については、現在ではリサーチクエストに適したデータベースがない又は限られること、バリデーションのハードルが高いこと、結果が得られるまでに時間を要し速やかな安全対策につなげることが難しいことなどが課題として挙げられた。

安全対策業務の外部委託について、先発品企業Aでは全社が、先発企業Bでもほぼ全社が外部委託をしているとの回答であり、委託される業務は多岐にわたっていた。課題として、安全管理業務の再委託が原則禁止となっていることを挙げる回答が多く寄せられた。

(2) 製薬企業に対するヒアリング調査

未知・重篤の外国副作用症例報告（15日報告）を多く行っている企業から、その実態や報告の意義などについて聴取した結果、次のような回答が得られた。

- 外国症例の情報についてはグローバル側で基本的な作業を行い、日本法人では日本語での入力が必要な項目の作業、規制当局への報告要否の判断などを行っている。
- 1件に要する工程は国内症例の報告に比べて小さいが、件数があるので、トータルでは相応のリソースを要している。
- 国内で発生していない事象は添付文書改訂の根拠にならないことが多いこと、外国

症例は情報が不十分で追加調査も実施できないこと、外国措置については別途報告していることなどを勘案すると、企業としての安全対策上の意義は小さい。

- 外国での同一成分の医薬品に関する報告の量的負担は大きい。

感染症定期報告（研究報告、症例報告、適正使用等確保措置又は外国における措置等適正使用情報に関する事項が含まれる報告）の提出経験がある企業から、その実態や報告の意義などについて聴取した結果、次のような回答が得られた。

- 承認書（原材料など）の確認、出荷数量の把握に労力を要している。
- 日々の情報収集自体は重要であるが、定期報告の意義は小さい。
- 動物種ごとに病原性の情報検索が必要であり、製品ごとに義務を課す仕組みは目的に合致しない。
- 報告の範囲が明確化される必要がある。
- 複数企業が同様の情報検索作業を行っているのは非効率である。

安全対策業務の外部委託における課題・問題点について具体的な内容を聴取した結果、次のような回答が得られた。

- 一定の質が確保された委託先（ベンダー）を選ぶことが重要であり、委託先に定期的な監査を行い確認することが必要である。
- CRO や製品の販売・授与を伴わない製造販売業者（プロモーションのみを委託している業者など）からさらに別企業に業務を委託したいケースがある。現在は、元企業と再委託先で業務委託契約を締結して対応している。
- GVP と GPSP、GCP で業務委託の取扱いが異なり、制度に一貫性がない。

通常の安全性監視活動においてデータマイニング手法を用いたシグナル検出を行っている企業から、その実態や意義について聴取した結果、次のような回答が得られた。

- 集積症例を指標とする従来手法では、症例は時間経過とともに増える一方であるのに対して、不均衡分析ではもう少し絞り込みを行うことができるので、スクリーニングとしては使っている。
- 検出されるシグナルの数が膨大であり、現実的には、データマイニングが真のリスクの発見に役立った事例は多くない。
- データベースの精度を高めることがシグナル検出の精度を高めることにつながる。

市販後安全対策で医療情報データベース(DB)の利用経験がある企業から、その意義などについて聴取した結果、次のような回答が得られた。

- 検査値情報を十分に有しているDB、情報量が多いことから頻度の低いアウトカムに適したDBなど、目的に応じて利用している。何らかの対照と比較できることも利点である。一方、即時性の視点からは課題があり、期限までにどの程度の症例を集積できるか不安がある。
- 日本のDBはどれも規模が小さすぎる。
- 企業の自主的な活動の枠内での調査となるが、添付文書改訂の遵守状況、研究対象医薬品の使用状況を調査した経験がある。

(3) 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

a) 外国個別症例の規制当局への報告

欧州における製薬企業からEMAへの市販後の副作用報告については、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。

米国における製薬企業からFDAへの市販後の副作用報告については、以下の規定がなされている。(21 CFR sec. 314.80)

- 15日報告：企業は、重篤かつ予測できないADE (adverse drug experience) 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。

つまり、欧州、米国のいずれにおいても、緊急報告（15日）の要件に該当する重篤な副作用については、外国での症例を含めて、個別症例の規制当局への報告を求めている。

b) 同一有効成分の医薬品に係る個別症例の報告

欧州では、製品名、有効成分名、剤形、バッチ番号又は投与経路からみて、自社製品であることが否定できない場合に、規制当局への副作用の個別症例報告が求められている。なお、医学論文由来の副作用症例については、自社製品を販売していない国における論文は報告対象から除外されている。

米国では、製造販売業者及び製造業者に対して、FDAへの副作用の個別症例報告の義務が課せられており、米国内で販売されている製品と同じ有効成分を含む医薬品に係る海外での重篤で予測できない副作用については、添加物、剤形、含量、投与経路、適応症

が異なる場合であっても、個別症例の報告を求めている。一方、FDA への重複報告を避けるために、他社製品による副作用であることが判明した場合は、(FDA 宛てではなく) 当該他社に報告することが推奨されている。

c) 感染症に関する報告

欧州、米国ともに、感染症に関する定期報告のような制度はない。なお、EMA によるガイダンス文書では、医薬品を介した病原体の感染疑いについては重篤な副作用とみなし、ルールに従った緊急報告(15日)を行うべきと規定されている。

d) 後発医薬品に対する RMP

欧州では、後発医薬品についても RMP が作成されている。RMP の様式に関するガイダンス文書において、後発品の RMP について以下の指針が示されている。

- 先発品の最新の RMP に記載されている安全性検討事項に準じた内容とする。
- 当該後発品の承認時における安全性監視に関する未解決の課題に応じて、追加の安全性監視活動を設定する。
- 先発品が追加のリスク最小化活動を行っていない場合は、後発品についても不要である。

なお、欧州では、後発品企業からの要望を踏まえ、RMP 要約版に代わり、RMP 自体の公開を開始したのと報道があった。

D. 考察

製薬企業を対象としたアンケート調査では、8割強の回収率が得られ、我が国で新薬の研究開発を主体的に担っている企業(先発品企業)、後発医薬品を取り扱っている企業(後発品企業)の両者における市販後安全対

策の状況や考えを概ね的確に把握することができたものとする。

各種安全性情報の安全対策への寄与に関して、未知・重篤の外国副作用症例情報については、先発品企業における報告件数は膨大な数に上っている一方、企業の5割強は「安全対策にほとんど寄与しない」、3割は「まったく寄与しない」と回答した。「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れについて」(令和3年9月27日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡)には、シグナル検出の情報源として、国内副作用症例報告、感染症症例報告、措置報告、研究報告などが提示されているが、外国副作用症例報告への言及はない。また、薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会の資料において、国内副作用報告、外国での新たな措置報告、研究報告等とは異なり、外国症例の報告については総件数が示されるのみである。このような背景からも、提出された外国副作用症例情報の規制当局内での活用方法に関心が持たれる。

また、外国副作用症例情報については、医薬品の有効成分が同一であれば、投与経路や剤形が異なっても緊急報告の対象となり、結果として多くの重複症例の報告が PMDA に集積し、シグナル検出に偏りが生じる可能性がある。一方、欧州及び米国では、外国の個別症例報告については、有効成分が同一のもの全てについて規制当局への報告を求めておらず、当該被疑薬が自社又は提携企業が製造販売した製品である場合、あるいはそうであるか不明である場合のみ報告を求めている。つまり、他社製品であることが明らかな場合は報告は求められていない。これらの事情も考慮に入れて、今後の報告のあり方を検討していく必要があるであろう。外国副作用症例の情報について外国規制当局との連携の必要性を要望する意見もあり、将来の検討課題と

言える。なお、上述の報告の重複の問題は、外国措置報告、研究報告にも当てはまり、後発医薬品企業からも同様の意見が寄せられている。

感染症定期報告情報については、過去1年間程度に提出したものがいわゆるゼロ件報告（研究報告、症例報告、適正使用等確保措置、外国における措置等適正使用情報のいずれもなし）のみであった企業が全体の6割超を占め、また、「安全対策に大いに寄与する」との回答は1社、「寄与することがある」は5社に限られた。安全対策上の緊急対応という点でのタイムリーさからの課題を指摘する回答もあり、ゼロ件報告の取扱いを含めて、作業に要するリソース、安全対策への寄与の両面から今後の方向を検討する必要があるであろう。

未知・非重篤の国内副作用症例情報について、「大いに寄与する又は寄与することがある」と「ほとんど寄与しない又はまったく寄与しない」の回答割合は半々程度であった。一方で、未知・非重篤の国内副作用症例だけにフォーカスした定期報告制度は日本独自の報告制度であること、特に再審査期間が終了した品目など古い品目における報告の必要性・意義に対する疑問、非重篤症例に関する詳細調査の難しさ（医療機関側の協力が得にくいこと）を指摘する回答があり、当該情報に関する規制当局内での活用状況も踏まえた上で、今後の取扱いを検討していく必要がある。

RMP制度について、医薬品は、承認からの時期やその特性にかかわらず一般にリスクの適切な管理が必要であり、後発医薬品も含めて長期的な視点でRMPの策定・実施が必要と考えられるケースも多いと考えられる。同様のRMP制度を敷くEUでは、後発品についてもRMPが作成されている。一方、EUでは、追加の安全性監視活動又は追加のリスク最小化活動が実施される製品の割合は

いずれも日本に比して低く、安全性検討事項として掲げられるリスクも少ない。つまり、通常の安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すればよいケースが多く、後発品でも大きな支障なく対応できていると推測できる。今後、EUにおける規制・運用も参照しつつ、市販後に集積される安全性情報や追加のリスク最小化活動の効果の評価結果なども考慮した個別医薬品のRMP改訂の考え方・手続きに関する議論とともに、RMPの薬事規制上の位置づけの整理が必要となってくる可能性がある。

この他、アンケート及びヒアリング調査では、安全対策業務の外部委託について、その再委託が原則禁止とされていることに問題意識が示された。本規制が制定された際の経緯も踏まえつつ、また、委託業務に関する適切な品質管理の重要性も念頭に置きながら、ビジネス環境が大きく変化した現在における安全対策業務の再委託に関する取扱いについて検討していくことが望まれる。また、近年は、安全性情報についてこれまでにない多様な情報源が認められており、医学的情報に乏しいような情報源から情報について、実際的な安全対策への寄与状況も踏まえた上で、今後の取扱いを検討していく必要があるであろう。

E. 結論

製薬企業を対象としたアンケート調査及びヒアリング調査により、製薬企業側から見た我が国における医薬品の市販後安全対策の現状と課題を把握することができた。今後、これらの課題を整理し、関係者の意見も広く聴取しながら、次期制度改正を見据えた医薬品の市販後安全対策の再構築に向けた提言を取りまとめることとしたい。

F. 研究発表

なし

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)

令和4年度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」

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

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。このため、研究班として製薬企業に対するアンケートを検討・実施したが、本分担研究では、アンケートのうち自由記載部分についてテキストマイニングツールを使用して主要な意見を把握しつつ回答をまとめ、そこから課題の抽出を行った。このうち、各種安全対策情報の安全対策への寄与についての回答については、寄与度の集計を行った上で、寄与度別に意見をまとめた。

安全対策への寄与度についての集計結果から、未知・重篤副作用症例（国内）、外国措置報告情報については寄与が高く、既知・重篤副作用症例（国内）、未知・非重篤副作用症例（国内）、研究報告、安全性定期報告については、寄与が高いわけではないが一定の寄与はあると考えられた。その一方で、未知・重篤副作用症例（外国）情報、感染症定期報告については、著しく寄与が低いと考えられた。また、アンケートの自由記載部分を検討することにより、未知・重篤副作用症例（外国）情報については、CCDS（企業中核データシート）の改訂や海外の添付文書の改訂等につながるという面では有益な情報であるが、国内の添付文書改訂等にはつながりにくいということがわかった。感染症定期報告については、医薬品の原料等に係る動物等の疾病自体の研究報告のように15日報告、30日報告として報告されないもので、これまでに蓄積したその他の情報を総合的に考慮して直ちに安全対策を講ずべきものが、たとえ稀でも発生し得るならば定期報告では迅速性の面で課題があると考えられた。未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、研究報告情報、感染症定期報告については、複数の企業が同様な報告を行わなければならない状況が多くあることから非効率な面があることもわかった。

製薬企業に対して実施したアンケートの項目の自由記載部分をまとめることにより、各種安全性情報の安全対策への課題をいくつか抽出することができたが、自由記載部分以外の集計項目や別途行われたヒアリング結果も踏まえて別途、総合的に課題をまとめ、次年度の安全対策の再構築に向けた提案につなげたい。

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。

このため前年度に現在の医薬品の副作用等の企業報告制度の概要の整理、企業報告の内

容の分析等を行った。今年度は、前年度で抽出された課題も踏まえ、研究班として製薬企業に対するアンケートを検討・実施した。本分担研究では、アンケートのうち、自由記載部分についてテキストマイニングツールを使用して主要な意見を把握しつつ回答をまとめ、市販後安全対策制度の課題を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

製薬企業に対して実施したアンケートの回答事項のうち、選択式ではない自由記載項目の内容の概要をまとめた。内容の概要をまとめるに当たっては、全文章を直接読んで全内容を把握するとともに、テキストマイニングツール（Text Mining Studio（株式会社NTTデータ数理システム））を使用して、単語頻度解析、係り受け頻度解析、ことばネットワーク解析も併用することにより、主要な意見の抽出を行った。自由記載項目のうち、3.1の各種安全性情報の安全対策への寄与については、寄与度についての「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」の回答のうち、「5：取り扱った経験があまりない」の回答は除いて、各回答の割合を集計し、各回答別に、回答理由の概要をまとめた。3.1(1)から3.1(6)については、後発医薬品企業であることを理由に「ほとんど寄与しない」又は「まったく寄与しない」との回答が多く見受けられたため、日本製薬工業協会（JPMA）、米国研究製薬工業協会(PhRMA)、又は欧州製薬団体連合会(EFPIA Japan)のいずれかに属している企業（以下、「新薬開発企業」という。）とそれらの団体のいずれにも属さず、日本ジェネリック製薬協会(JGA)のみに属している企業（以下、「後発医薬品企業」という。）に分けた回答の集計も併せて行った。また、

3.1(7)の安全性定期報告情報及び3.1(8)の感染症定期報告情報については、報告対象品目を有する企業の回答を重視する必要があることから、3.1(7)については先発品（再審査期間中のもの）が1品目以上ある企業のみ、3.1(8)については生物由来製品（特定生物由来製品を含む）が1品目以上ある企業のみについて集計を行った。

アンケートの集計結果から各種安全対策業務における課題の抽出を行った。

C. 研究結果

1 アンケートの自由記載項目の回答内容

(1) 「2.1 担当部門の名称」

安全対策業務の担当部門の名称は、安全管理部、安全性管理部のように名称のどこかに「安全（性）管理」の文字を含むものが最も多く全体の45%を占めていた。次いで、「ファーマコビジランス（又はPV）」、「安全（性）情報」、「医薬情報」の順に、この文字を含むものが多かった。安全対策業務の担当部門の名称は、86%の企業において、これら4種類のいずれかの文字を含むものとなっていた。詳細は表1のとおり。

表1 安全対策業務の担当部門の名称

安全対策業務の担当部門の名称	回答数	割合
「安全管理」又は「安全性管理」の文字が含まれるもの	45	45.0%
「ファーマコビジランス」又は「PV」の文字が含まれるもの	23	23.0%
「安全情報」又は「安全性情報」の文字が含まれるもの	13	13.0%
「医薬情報」の文字が含まれるもの	5	5.0%
その他の名称	11	11.0%
無回答	3	3.0%
合計	100	100.0%

(2) 「2.4 安全対策業務の外部委託」

① 「(2) 委託業務の概要」

安全管理情報の収集（症例入手、文献スクリーニング、コールセンター等）、データ・評価等の入力、措置の実施（医療関係者等への情報提供等）、翻訳、記録の保存、委託業務の自己点検、安全性情報のデータベース管理など

② 「(3) 外部委託における課題・問題点」

ビジネス環境が大きく変化する中、委託可能な範囲の見直しが必要であること、再委託を可能とすること及び委託先に対する適切な管理・業務の質の確保が課題であるとの意見が大半であった。その他、費用が高額であること、SNS等の活用に伴い各種アンケート・調査が増加しているが、GVPと同様の体制を1回限り委託する業者に求めるのは難しい等の意見があった。

(3) 「3.1 各種安全性情報の安全対策への寄与」

① 「(1) 未知・重篤の国内副作用症例情報」

「大いに寄与する」又は「寄与することがある」（以下、「寄与あり」という。）と回答した企業の割合は78.5%であり、その理

由の大部分は、添付文書又は使用上の注意の改訂に寄与するというものであった。「ほとんど寄与しない」又は「まったく寄与しない」（以下、「寄与なし」という。）と回答した企業の割合は21.5%であり、その理由の多くは症例の集積が経験上ない、後発医薬品のためというものであった。詳細は表2のとおり。

表2 未知・重篤の国内副作用症例情報の安全対策への寄与 (N=93)

回答	回答理由の概要
1 大いに寄与する (37.6%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 添付文書又は使用上の注意の改訂に寄与する（全回答）。 ● 先発品よりもシェアが大きい後発医薬品では、後発医薬品が添付文書改訂に寄与する（1件）。
2 寄与することがある (40.9%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 添付文書又は使用上の注意の改訂に寄与する（大部分の回答）。 ● 国内症例のみで安全対策を実施することは少ない（1件）、Global本社でシグナル検出の検討が実施される（1件）、関連性が否定できないという観点だけでは添付文書改訂の根拠として不十分（1件）。
3 ほとんど寄与しない (18.3%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 全16件のコメントの内訳は、次の通り。 症例の集積がない（7件）、後発医薬品である（先発企業の意向により決定される、自社の報告自体から改訂につながらない、寄与不明など）（6件）、因果関係が不明なものが多い（2件）、自発報告のため頻度の観点から検証に限界がある（1件）。
4 まったく寄与しない (3.2%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 措置の実施に必要な情報（症例数等）が集積しない（全1件）。

また、企業のタイプ別集計では、「寄与あり」と回答したのは、新薬開発企業では92.7%、後発医薬品企業では40.0%であり、新薬開発企業と後発医薬品企業では、寄与度についての認識が大きく異なっていた。詳細は表3のとおり。

表3 企業のタイプ別の未知・重篤の国内副作用症例情報の安全対策への寄与

回答	新薬開発企業 (N=68)	後発医薬品企業 (N=25)
1 大いに寄与する	47.1%	12.0%
2 寄与することがある	45.6%	28.0%
3 ほとんど寄与しない	5.9%	52.0%
4 まったく寄与しない	1.5%	8.0%

② 「(2) 既知・重篤の国内副作用症例情報」

「寄与あり」と回答した企業の割合は43.2%であり、その理由の大部分は、発生傾向の変化、リスク因子等の新たな側面が特定されれば安全対策に寄与することがあるというものであった。一方、「寄与なし」と回答した企業の割合は56.9%であり、その理由の大部分は発生傾向の変化を検出できるほどの情報が集まらないため、新たな安全対策の実施に繋がりにくい又は経験がないというものであった。詳細は表4のとおり。

表4 既知・重篤の国内副作用症例情報の安全対策への寄与 (N=95)

回答	回答理由の概要
1 大いに寄与する (9.5%)	<ul style="list-style-type: none"> ● シグナル検出、リスク最小化策等の安全対策に活用 (大部分の回答)。
2 寄与することがある (33.7%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 発生傾向の変化、リスク因子等の新たな側面が特定されれば安全対策に寄与することがある、またその経験がある (大部分の回答)。 ● 安全対策措置へ至る事例は少ない (1件)、国内症例のみで安全対策を実施することは少ない (1件)、Global本社でシグナル検出の検討が実施される (1件)。
3 ほとんど寄与しない (51.6%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 発生傾向の変化を検出できるほどの情報が集まらないため、新たな安全対策の実施に繋がりにくい又は経験がない (大部分の回答)。 ● 後発医薬品である (既に情報が蓄積、先発企業で十分情報収集されている、安全対策は先発企業の意向で決定、自社の情報の寄与不明、自主改訂事例がない) (5件)。 ● 一定の頻度で発生するため、情報収集にあたり医師等の協力が得られにくく、有用な情報が得られない (1件)。
4 まったく寄与しない (5.3%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 発生傾向の変化を検出できる程度の症例情報の入手がなく、安全対策への活用経験がない (全回答)。

また、企業のタイプ別集計では、「寄与あり」と回答したのは、新薬開発企業では51.5%、後発医薬品企業では22.2%であり、新薬開発企業と後発医薬品企業では、寄与度についての認識が大きく異なっていた。詳細は表5のとおり。

表5 企業のタイプ別の既知・重篤の国内副作用症例情報の安全対策への寄与

回答	新薬開発企業 (N=68)	後発医薬品 企業(N=27)
1 大いに寄与する	10.3%	7.4%
2 寄与することがある	41.2%	14.8%
3 ほとんど寄与しない	45.6%	66.7%
4 まったく寄与しない	2.9%	11.1%

③ 「(3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報」

「寄与あり」と回答した企業の割合は50.5%であり、その理由の大部分は、集積により添付文書の改訂の要否の検討に使用又は改訂経験があるというものであった。一方、「寄与なし」と回答した企業の割合は49.5%であり、その理由の大部分は、情報不足により評価困難な場合が多いなどの理由で、添付文書改訂に繋がる事例がほとんどないというものであった。その他、再審査終了後は添付文書改訂にほとんど寄与しないという意見もあった。詳細は表6のとおり。

表6 未知・非重篤の国内副作用症例情報の安全対策への寄与 (N=95)

回答	回答理由の概要
1 大いに寄与する (14.7%)	● 集積により添付文書の改訂の要否の検討に使用又は改訂経験がある (大部分の回答)。
2 寄与することがある (35.8%)	● 集積により添付文書の改訂の要否の検討に使用又は改訂経験がある (大部分の回答)。 ● 情報不足 (コールセンター情報が多い、非重篤のため、) により検討困難 (3件)。
3 ほとんど寄与しない (42.1%)	● 添付文書改訂に繋がる事例がほとんどない (大部分の回答) ● 情報不足 (非重篤症例のため、医師の協力が得られにくい、コールセンター情報や患者報告の場合も多いなど) により評価困難な場合が多い (6件)。 ● 後発医薬品である (安全対策は先発企業の意向で決定、自社の情報の寄与不明、自主改訂事例がない) (3件)。 ● 再審査終了後は、添付文書改訂にほとんど寄与しない (2件)。
4 まったく寄与しない (7.4%)	● 添付文書改訂に繋がらない、又はその経験がない (全回答)。

また、企業のタイプ別集計では、「寄与あり」と回答したのは、新薬開発企業では55.9%、後発医薬品企業では37.0%であり、新薬開発企業と後発医薬品企業では、寄与度についての認識が大きく異なっていた。詳細は表7のとおり。

表7 企業のタイプ別の未知・非重篤の国内副作用症例情報の安全対策への寄与

回答	新薬開発企業 (N=68)	後発医薬品企業 (N=27)
1 大いに寄与する	19.1%	3.7%
2 寄与することがある	36.8%	33.3%
3 ほとんど寄与しない	39.7%	48.1%
4 まったく寄与しない	4.4%	14.8%

④ 「(4) 未知・重篤の外国副作用症例情報」

「寄与あり」と回答した企業の割合は14.8%であり、その理由には、直接的な寄与ではなく、海外企業での評価・対応を介しての添付文書の改訂という間接的な寄与の回答も含まれていた。一方、「寄与なし」と回答した企業の割合は85.2%であり、その理由の大部分は、添付文書改訂の根拠となる可能性はほとんどない又は経験がないというもので、その原因は、日本と成分が同じだけで使用実態が異なる場合が多いことや海外企業での評価・対応を介して添付文書が改訂されることはあっても、外国副作用症例情報から直接的に安全対策につながることはないことなどが挙げられていた。詳細は表8のとおり。

表8 未知・重篤の外国副作用症例情報の安全対策への寄与 (N=88)

回答	回答理由の概要
1 大いに寄与する (3.4%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 海外提携会社とデータ共有し集積、検討に活用可能 (1件)、添付文書改訂の目安 (1件)、規制当局に報告書提出 (1件) (全3件)
2 寄与することがある (11.4%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 海外先行医薬品、又はCCDS改訂では有益、添付文書改訂に繋がりをうる、又はその経験がある、PMDAでの安全対策検討材料となっているなど (全8件)
3 ほとんど寄与しない (55.7%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 海外の情報自体から添付文書改訂の根拠となる可能性はほとんどない又は経験がない (大部分の回答)。 ● その理由としては、次のように様々なものがあつた。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 成分が同じだけで、効能・効果、用法・用量、剤型、投与経路が異なることが多く、改訂に繋がりにくい又は検討が困難 (7件)。 ✓ 添付文書改訂は、国内症例を重視 (5件) ✓ 外国情報はGlobalではシグナル検出に活用されるが、国内では活用されない (4件)。 ✓ 文献報告、外国での措置報告情報を介して寄与することはあるが直接的な寄与はない (3件)。 ✓ CCDS (企業中核データシート) が改訂されると添付文書改訂を検討 (2件)。など
4 まったく寄与しない (29.5%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 添付文書改訂の根拠となる可能性はほとんどない又は経験がない (大部分の回答) ● その理由としては、次のように様々なものがあつた。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ PMDAで重視していない又は活用状況が不明 (3件)。 ✓ 日本と使用実態が異なる (3件)。 ✓ 安全対策の根拠とするには情報が不足している (5件)。 ✓ 海外規制当局の評価、Globalでの評価、CCDS改訂が添付文書改訂に繋がるとはあるが、外国報告が直接的に寄与することはない (2件)。 ✓ 添付文書改訂は、国内症例を重視 (2件)。など

また、企業のタイプ別集計では、「寄与なし」と回答したのは、新薬開発企業では83.3%、後発医薬品企業では90.9%であり、新薬開発企業と後発医薬品企業では、寄与度についての認識の乖離が3.1の(1)から(3)の国内副作用症例情報と比べると小さかった。詳細は表9のとおり。

表9 企業のタイプ別の未知・重篤の外国副作用症例情報の安全対策への寄与

回答	新薬開発企業 (N=66)	後発医薬品企業 (N=22)
1 大いに寄与する	4.5%	0.0%
2 寄与することがある	12.1%	9.1%
3 ほとんど寄与しない	53.0%	63.6%
4 まったく寄与しない	30.3%	27.3%

⑤ 「(5) 外国措置情報」

「寄与あり」と回答した企業の割合は66.5%であり、その理由の大部分は、添付文書改訂等の安全対策措置に寄与しうる、又は寄与した事例があるというものであった。一方、「寄与なし」と回答した企業の割合は33.5%であり、その理由の大部分は、安全対策措置の経験がない、又はほとんどないというもので、その原因は、後発医薬品であり、自社を契機として対策を講じることがないことや、提携企業からの得られる安全性情報の方が情報の入手が早く、かつ詳細であることなどが挙げられていた。詳細は表10のとおり。

表10 外国措置情報の安全対策への寄与 (N=91)

回答	回答理由の概要
1 大いに寄与する (20.3%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 添付文書改訂等の安全対策措置に寄与しうる、又は寄与した事例がある (大部分の回答)。 ● 外国規制当局の安全対策措置又はCCDS改訂は、安全対策措置に寄与しうる、又は寄与した事例がある (4件)
2 寄与することがある (46.2%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 添付文書改訂等の安全対策措置に寄与しうる、又は寄与した事例がある (大部分の回答)。 ● 外国規制当局の安全対策措置 (根拠が明確)、CCDS改訂、CCSI (企業中核安全性情報)、又は海外添付文書改訂は、安全対策措置に繋がった。(10件) ● 国が異なる同一措置の追加報告は不要 (1件)。
3 ほとんど寄与しない (28.0%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 外国措置情報から安全対策措置の経験がない、又はほとんどない (大部分の回答)。 ● その理由としては、次のように様々なものがあった。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 後発品 (先発企業による対応検討主、自社が対策の起点とならない、自主改訂経験がない、非公開情報が得られない等) である (7件)。 ✓ 安全性情報に関して提携企業との契約により得られる情報の方が、早く詳細である (3件)。 ✓ 同種同効薬の海外措置、同一有効成分他社品回収等、日本での対応への影響があまりない (4件)。 ✓ 日本で注意喚起済みで得られる新たな知見がない (2件)
4 まったく寄与しない (5.5%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 後発品は主として先発企業を起点として対応する (2件)、自社製品に関係ない製品の回収や成分に関する情報が多い (1件)、海外提携先等の評価情報を入手して安全対策を実施 (1件) の全4件

また、企業のタイプ別集計では、「寄与あり」と回答したのは、新薬開発企業では73.9%、後発医薬品企業では45.9%であり、新薬開発企業と後発医薬品企業では、寄

与度についての認識が大きく異なっていた。詳細は表 11 のとおり。

表 11 企業のタイプ別の外国措置情報の安全対策への寄与

回答	新薬開発企業 (N=67)	後発医薬品企業 (N=24)
1 大いに寄与する	26.1%	4.2%
2 寄与することがある	47.8%	41.7%
3 ほとんど寄与しない	23.1%	41.7%
4 まったく寄与しない	3.0%	12.5%

⑥ 「(6) 研究報告情報」

「寄与あり」と回答した企業の割合は 40.0%であり、その理由の大部分は、添付文書改訂や新しい知見に繋がることがあるというものであった。一方、「寄与なし」と回答した企業の割合は 60.0%であり、その理由の大部分は、安全確保措置に至った事例がない又はほとんどないというもので、その原因は、エビデンスのある報告や詳細情報が少なく、安全対策に繋がらない、海外提携先からの情報又は海外本社での研究報告も含めた総合的な評価をもとに安全対策の検討を行っていること、後発品であることなどが挙げられていた。詳細は表 12 のとおり。

表 12 研究報告情報の安全対策への寄与 (N=85)

回答	回答理由の概要
1 大いに寄与する (5.9%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 添付文書改訂に寄与した (2件)、教育訓練に使用 (1件)、直接寄与しないが有用な情報 (1件)、規制当局に報告書提出 (1件) の全4件
2 寄与することがある (34.1%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 添付文書改訂や新しい知見に繋がることがある (大部分の回答)。 ● 論文等で検証された情報のため安全対策を検討する場合があります (2件)。
3 ほとんど寄与しない (49.4%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全確保措置に至った事例がない又はほとんどない (大部分の回答)。 ● その理由としては、次のように様々なものがあった。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ エビデンスのある報告や詳細情報が少なく、安全対策に繋がらない (6件)。 ✓ 海外提携先からの情報又は海外本社での研究報告も含めた総合的な評価をもとに安全対策の検討を行っている (3件)。 ✓ 後発品 (先発企業による対応検討主、自社の寄与不明等) である (3件) 。
4 まったく寄与しない (10.6%)	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全確保措置に至った事例がない (大部分の回答)。 ● 後発品 (先発企業による対応検討主、自社が対応の起源とはならない等) である (3件) ● 有効成分が同じだけでは安全対策に寄与しない (1件) 。

また、企業のタイプ別集計では、「寄与なし」と回答したのは、新薬開発企業では 54.7%、後発医薬品企業では 76.2%であり、新薬開発企業と後発医薬品企業では、寄与度についての認識が大きく異なっていた。詳細は表 13 のとおり。

表 13 企業のタイプ別の研究報告情報の安全対策への寄与

回答	新薬開発企業 (N=64)	後発医薬品 企業(N=21)
1 大いに寄与する	6.3%	4.8%
2 寄与することがある	39.1%	19.0%
3 ほとんど寄与しない	45.3%	61.9%
4 まったく寄与しない	9.4%	14.3%

⑦ 「(7) 安全性定期報告情報」

「寄与あり」と回答した企業の割合は48.5%であり、その理由の大部分は、定期的な使用上の注意の改訂の検討、RMPの再考察に繋がったというものであった。一方、「寄与なし」と回答した企業の割合は51.5%であり、その理由の大部分は、安全性定期報告はこれまでの安全性情報の集計・まとめであり、既に安全対策は講じられている等の理由により、安全性定期報告をきっかけに安全対策に至った例がない、又は繋がりにくいなどが挙げられていた。詳細は表 14 のとおり。

表 14 安全性定期報告情報の安全対策への寄与 (N=66)

回答	回答理由の概要
1 大いに寄与する (7.6%)	● 添付文書改訂に繋がった (2件)、添付文書の目安 (1件)、規制当局に報告書提出 (1件) の全4件
2 寄与することがある (40.9%)	● 定期的な使用上の注意の改訂の検討、RMPの再考察に繋がった (大部分の回答)。
3 ほとんど寄与しない (34.8%)	● 安全性定期報告はこれまでの安全性情報の集計・まとめであり、既に安全対策は講じられている (8件) 等の理由により、安全性定期報告をきっかけに安全対策に至った例がない、又は繋がりにくい (大部分の回答)。
4 まったく寄与しない (16.7%)	● 安全性定期報告はこれまでの安全性情報の集計・まとめであり、既に安全対策は講じられている (5件) 等の理由により、安全性定期報告をきっかけに安全対策に至った例がない、又は繋がりにくい (大部分の回答)。

また、上記の表は、安全性定期報告情報を取扱った経験のある企業の集計値であるが、先発品 (再審査期間中のもの) が1品目以上ある企業のみで集計しなおしても、「寄与なし」と回答したのは52.6%であり、寄与度についての認識の違いは見られなかった。詳細は表 15 のとおり。

表 15 企業のタイプ別の安全性定期報告情報の安全対策への寄与

回答	先発品 (再審査期間中のもの) が1品目以上ある企業 (N=57)
1 大いに寄与する	7.0%
2 寄与することがある	40.4%
3 ほとんど寄与しない	33.3%
4 まったく寄与しない	19.3%

⑧ 「(8) 感染症定期報告情報」

「寄与あり」と回答した企業の割合は13.3%であり、その理由は様々であるが、感染症定期報告が直接的に寄与しているコメントはなかった。一方、「寄与なし」と回答した企業の割合は86.7%であり、その理由の大部分は、感染症定期報告はこれまでの安全性情報の集計・まとめであり、既に安全対策は講じられている等の理由により、感染症定期報告をきっかけに安全対策に至った例がない、又は繋がりにくいなどが挙げられていた。詳細は表16のとおり。

表16 感染症定期報告情報の安全対策への寄与(N=45)

回答	回答理由の概要
1 大いに寄与する (2.2%)	● 回答1件のみでコメントなし。
2 寄与することがある (11.1%)	● Global本社でのシグナル検出の実施 (1件)、PMDAでの検討材料 (1件)、寄与した事例はないが未知感染症の監視は必要 (1件) の全3件
3 ほとんど寄与しない (26.7%)	● 措置に至った経験がない (ほぼすべての回答)。 ● 既に対応が終わっている又は別途集積検討は行われているため、感染症定期報告自体を契機として対応はない (2件)
4 まったく寄与しない (60.0%)	● 措置に至った経験がない又は繋がりにくい (ほぼすべての回答)。 ● その理由としては、次のとおりであった。 毎回又はほぼ該当なし (5件)、必要な対応は個別症例で対応 (4件)、問題ない情報のみ (4件)、安全対策を講ずるには情報の精度が低い (1件)。など ● その他 各社から重複報告のため非効率 (4件)、製品ごとの報告のため、成分の動物種が同じ場合報告が重複 (1件)、該当ない場合は報告不要としてほしい (2件)。

また、上記の表は、感染症定期報告情報を取扱った経験のある企業の集計値であるが、

生物由来製品 (特定生物由来製品を含む) が1品目以上ある企業のみで集計しなおしても、「寄与なし」と回答したのは90.2%であり、寄与度についての認識の大きな違いは見られなかった。詳細は表17のとおり。

表17 企業のタイプ別の感染症定期報告情報の安全対策への寄与

回答	生物由来製品 (特定生物由来製品を含む) が1品目以上ある企業 (N=41)
1 大いに寄与する	0.0%
2 寄与することがある	9.8%
3 ほとんど寄与しない	26.8%
4 まったく寄与しない	63.4%

(4) 「3.2 上記報告に関連する企業側の負荷及び課題」

回答の概要は、次のとおりであった。

- ① 「(1) 国内症例」
- 既知・重篤症例については、発生頻度の変化等のシグナル検出は困難であり、安全対策に寄与しない。
 - 未知・非重篤症例については、負担が大きい。情報源が一般消費者からの場合も多いこと、また、医療機関の協力も得にくいことから、詳細調査を行うことが困難である。再審査期間終了後は、報告不要として欲しい。
 - 文献報告については、自社のものか不明でも調査するのは負担である。
 - 詳細調査を行う場合、重篤症例であっても医療機関の協力が得にくい。
 - 後発品の場合、自社品か否かの確認が取れないことが多く、それが不明でも成分が同一な安全性情報については、自社品と同様の対応しなければならない。複数社が同じ医療機関に対して詳細調査を実

施するため、企業、医療機関ともに負担が大きい。EU のようなまとめて実施する仕組みが必要である。

- シェアが後発品に移っても先発メーカーが安全対策の検討を行っていることは負担である。
- 薬剤のポジション（新薬・長期収載品）に応じて、安全性情報の重みづけは変わってくるため、情報収集方法や評価方法に濃淡をつけるなどの工夫が必要である。

② 「(2) 外国症例」

- 自社製品でないものであっても、投与経路・剤型、適応症に関わらず、同一有効成分による副作用が報告対象であることにより、複数社が重複して同じ作業を行い、対応すべき症例が多く、負担が大きい。また、外国症例は詳細情報も乏しく、かつ、投与経路・剤型、適応症も必ずしも同一ではないため、安全対策措置にも繋がっていない。規制当局間での情報共有や WHO 情報、CCDS 情報、PSUR を活用する方がメリットがある

(5) 「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 「(2) 事例の概要」

過去に実施した注意喚起の遵守状況や副作用発現傾向等の確認及び更なる安全対策の必要性の判断材料になったとして、次の具体例が挙げられていた。

- 既知重篤症例の報告が多い場合に、添付文書の記載内容の再度の情報提供の徹底、「その他副作用」から「重大な副作用」への変更等の添付文書の改訂
- 投与量・増量スケジュールと副作用発現との関連の検出
- 過去に遺伝子多型を有する患者に対する安全確保措置の根拠情報

(6) 「3.4 外国副作用症例（未知・重篤）について、当該外国で使用上の注意改訂がされないのに日本で当該症例情報に基づいて使用上の注意改訂に至った事例」

① 「(2) 事例の概要」

本項目をアンケートに含めた意図は、外国において CCDS や使用上の注意の変更の判断がなされていない状況下で、当該医薬品の外国症例（未知・重篤）を根拠に日本だけが、使用上の注意の改訂を行うような状況が発生し得るのかを確認することであった。海外の添付文書が変更されなくても日本での添付文書改訂の経験があるとの回答が 8 社あった。しかし、意図とは異なる趣旨での回答、誤解と思われる回答、全く内容の記載のないものが含まれていたため、本質問意図に合致する事例は、3 例以下と考えられた。詳細は表 18 のとおり。

表 18 外国副作用症例（未知・重篤）について、当該外国で使用上の注意改訂がされないのに日本で当該症例情報に基づいて使用上の注意改訂に至った事例の回答の内訳

回答数	回答内容	質問意図への合致
2	追加された副作用名のみ記載	合致している可能性
1	外国でのアナフィラキシー重篤例1例（国内症例なし）をもって当局と相談し使用上の注意改訂を実施	合致
1	Global全体症例での検討によってCCDSを改訂し、結果的に日本が一番最初に添文改訂に至った事例	質問には合致しているが、質問意図とは異なる事例
2	同種同効薬での一律改訂	質問意図とは異なる事例
1	日本での症例集積による改訂	誤解による回答
1	コメントなし	判断不能

(7) 「4.2 副作用情報に係る詳細調査において、MRを介する方法以外の方法の概要」

安全管理統括部門又は販売委託先から電話・リモート面談での聴取や郵送・電子メールによる調査票送付の他、調査の性質により、EDC（調査、臨床研究等）、CRO（臨床研究におけるモニター等）、MSL（臨床研究）、メディカルアフェアーズ部門（臨床研究）を介する入手などの回答があった。

(8) 「4.3 副作用情報の入手における課題・問題点」

次の2点について意見が多かった。

- 多忙、コロナ等により医師等の協力が得られない。副作用対応医療機関と処方医療機関が異なる場合にはさらに情

報収集困難である。

- 同一症例（情報）に対して複数の企業（被疑薬が複数の場合、文献情報等により成分名のみ判明している場合）が対応する状況は、製薬企業、医療機関ともに負担が大きい。

その他、次のような意見があった。

- コールセンターへの問合せに安全管理情報らしき内容が含まれる場合、報告者による因果関係判定が得られていない状態でどこまで追加調査をするべきかを悩む。
- MR数の減少やコロナ等に伴い、副作用情報の入手や調査の方法について、持続可能な方法への転換が必要である。
- 情報量が乏しいソーシャルメディア等からの副作用情報を、個別症例として収集することについての意義が疑問である。
- 令和2年12月9日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「E2B（R3）実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関するQ&Aの改正について」のQ12において、副作用報告が必要な要件が分かりづらい。対応表の有無に関係なく、EU規制と同様に二次データ利用では副作用報告対象外としていただきたい。

(9) 「5.4 RMPに基づく調査・試験の実施部門の名称」

RMPに基づく調査・試験の実施部門は、安全対策部門と同じ場合が38%（100社中38社）あったが、市販後調査部など異なる部署が担当している企業が多かった。なお、担当部門が同じ場合であってもグループや課などのレベルでの担当は必ずしも同じではないと思われる。また、担当部署として、複数部署

を挙げた企業は100社中33社あった。複数部署を挙げた企業では、製造販売後臨床試験とそれ以外の調査で担当部署が異なっており、製造販売後臨床試験は開発部門と回答した企業が多かった。また、調査企画部署が営業部門と連携して調査を行っていた。詳細は表19のとおり。

表19 RMPに基づく調査・試験の実施部門の名称（100社より134の回答）

RMPに基づく調査・試験の実施部門の名称	回答数 (重複回答有り)	割合
「開発」の文字が含まれるもの	28	28.0%
「営業」の文字が含まれるもの	23	23.0%
「安全管理」又は「安全性管理」の文字が含まれるもの	20	20.0%
「市販後調査」、「製造販売後調査」又は「PMS」の文字が含まれるもの	14	14.0%
「ファーマコビジランス」の文字が含まれるもの	8	8.0%
「安全情報」又は「安全性情報」の文字が含まれるもの	7	7.0%
その他	21	21.0%
該当しない又は決めていない	6	6.0%
無回答	7	7.0%
合計	134	134.0%

(10) 「5.5 安全対策における効果を実感できる点、問題点など」

回答の概要は、次のとおりであった。

① 「(1) 市販直後調査」

a. 効果を実感できる点

- 医療関係者に対する積極的な副作用情報の有無確認が行われるため、早期に副作用情報を網羅的に収集し、安全対策措置を講ずることができ、情報提供もしやすく適正使用の徹底に寄与している。

b. 問題点

- 院外処方箋による薬剤の場合、処方元の特定（MRの調剤薬局への聞き取り）にリソースがかかっている。
- 訪問規制によりMRが訪問できない医療機関があった。手段としてデジタルテクノロジーの活用も考えられる中、MRの訪問を前提とし、その訪問率等を安全対策の活動の全般の評価の指標としていることは疑問である。
- すでに他効能による日本国内、あるいは諸外国で豊富な使用経験がある場合等、集中的な安全監視を行う必要が低い場合もあるので、画一的な訪問頻度を改めるなど、メリハリのある運用が必要である。

② 「(2) 使用成績調査」

a. 効果を実感できる点

- 発生頻度を把握できる。

b. 問題点：

- 承認条件で全例調査の実施が求められている場合も含めて、医療機関側の協力が得られない場合がある。
- EMA GVP Module VIIIのようにPMS実施の可否や調査方法は一様ではなく個別に検討すべきだが、他剤との横並びを理由に審査の過程で使用成績調査の実施を指示されるケースも多い。
- 通常、対照群を設定しないことから、医薬品と有害事象との因果関係の検討が困難であり、安全対策の検討には直接繋がりがづらい。
- 規制当局と最終合意した調査デザインが、Research Questionを検証できるものとなっておらず、慣例的な情報収集に帰着してしまう場合が多い。

- 膨大なコストほどの効果が上がっているかは疑問。

③ 「(3) 製造販売後 DB 調査」

a. 効果を実感できる点

経験のない企業が多く、実例に基づく効果が記載されたものはなかった。

b. 問題点

次の点から活用しづらい。

- バリデーションの実施が必要なため実施へのハードルが高い。
- GPSP 対応に活用できる DB が限られている。
- 予めアウトカム定義を設定した事象のみの解析しかできない（未知事象を得るのは困難）ため、必要な情報が DB からは得られないケースも多い。PMDA とのやり取りで DB 調査では実施できない安全性検討事項（例：長期投与時の安全性）を入れることになり、急遽使用成績調査に変更した事例がある。
- 規制当局も実績が十分でなく、計画等について当局との合意に時間がかかる。
- 担当者に求められるスキルが高く、社内に専門家がない。

④ 「(4) 製造販売後臨床試験」

a. 効果を実感できる点

- 治験時には不明であった安全性事項の内、介入試験でなければ検討できない内容を検討するためには必要であり、科学的根拠として十分な結果を得ることが可能なため、添付文書の改訂につなげられる確率が最も高い。

b. 問題点：

- GCP 上での対応が必要で、市販後部門のみで対応できない。

- 人道的な薬剤供給の観点による治験から移行する製造販売後臨床試験についてのコメントが多かった。

✓ グローバル的には一つの治験の継続の扱いだが、日本のみ製造販売後臨床試験に切りかわり要件が変わるため対応が煩雑であり、製薬企業、医療機関ともに事務的な手続きだけに多くのリソースを取られる。

✓ 人道的な薬剤供給を目的とした治験の目的を踏まえ、製造販売後臨床試験として RMP の追加の医薬品安全性監視活動としてでなく継続できるような仕組みが構築されることを希望する。

✓ 副作用報告も承認された時点から治験から製造販売後のルールに切り替わるため、一貫した評価ができるのかは疑問である。

(11) 「5.7 RMP には記載していないが、実施している安全対策活動」

回答の概要は、次のとおりであった。

- 次の情報提供及び注意喚起(HP 掲載を含む。)

✓ 医療関係者向け資材※（副作用発現状況・分析内容、適正使用ガイド、他製品との取違い防止、インタビューフォーム、使用成績調査結果、安全性定期報告等）

✓ 患者向け資材※（患者ハンドブック、病態・副作用、投与スケジュールカード、お薬手帳用貼付シール）

※医療関係者向け資材及び患者向け資材は、RMP に記載のない自主的な取組みとして回答のあったもののみ記載。

- 医師要件、施設要件等による流通管理

- 患者向け受診管理ウェブサービス
- SNS モニタリング
- 適正使用委員会の設置、
- 関連学会との協働

(12) 「6.1 市販後安全対策での利用経験のある医療情報データベースの種類と利用目的」

製造販売後データベース調査、安全対策立案時の使用実態調査のために、民間のレセプトデータベースを使用していると回答した企業が多かった。MID-NET などそれ以外のデータベースも使用している企業はあったが少なかった。詳細は表 20 のとおり。

表 20 市販後安全対策での利用経験のある医療情報データベースの種類と利用目的

データベースの種類	利用目的
民間のレセプトデータベース (JMDC、MDV、JammNet)	製造販売後データベース調査、安全対策立案時の使用実態調査 (推定使用患者数の把握、併用禁忌薬の処方状況、使用患者の年齢・背景、1日使用量、求めている検査の実施頻度の確認等)
MID-NET	製造販売後データベース調査
ヒヤリハットに関するデータベース	
Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) が保有するレジストリ	製造販売後データベース調査
JAPIC-Q (国内で開催される医学・薬学関連の学会予稿集・プログラム・学会報告及び学術雑誌に掲載された医薬品の適正使用に必要な品質、有効性及び安全性に関する情報)	文献スクリーニング
SELMIC (国内の臨床系の雑誌を中心として抽出された医薬品の安全性情報)	文献検索

(13) 「6.2 利用経験がない場合の理由・背景」

回答の概要は、次のとおりであった。

- 次の理由から必要性を感じない
 - ✓ データベースを利用して検証する必要がある製品や適した製品がない。

- ✓ 外国で既に販売されており、世界的な企業データベースは提携会社が保持しており、FAERS 等を含めてシグナル検出が実施されている。
- ✓ 後発医薬品、長期収載品のため。
- 次の理由から使用できない。
 - ✓ 検討したリサーチクエスチョンを達成するための、適切な医療情報データベースが国内に存在しない。
 - ✓ 医療情報データベースの協力医療機関は拠点の中核医療機関や DPC 施設に限定されている。
 - ✓ データベースを扱える専門性を備えた人材がいらない。
 - ✓ 費用が高い。

(14) 「7.1 安全対策について自社の方針と当局の方針が異なることによる問題の背景」

- 添付文書改訂、RMP のリスクの変更、製造販売後調査等の安全対策の必要性についての見解の違いに関する回答が多かった。また、その中でも次のような海外との対応の差についてのものが多かった。
- ✓ 規制当局は日本での副作用症例の発生に重きを置いており、海外で CCDS（企業中核データシート）やコア RMP のリスクが変更されても、添付文書の改訂や RMP でリスクの設定ができない。違いはあっても良いが、背景や根拠の説明が十分でなく、注意喚起のレベルが海外と比べて日本で低くなることについて懸念がある。
- その他の意見
 - ✓ 医薬品リスク管理計画書作成に当たり、規制当局は先行上市の類似薬剤のリスクに一律にあてはめようという傾向がある。

- ✓ 規制当局担当者による対応に差がある。
など

(15) 「7.2 その他、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課題・問題点の概要」

制度自体の是非に対する意見と制度の運用に関する意見の両方について意見があった。制度の是非に関する意見としては、外国症例報告、研究報告、外国措置報告、感染症定期報告、未知・非重篤定期報告についてのものが多かった。一方、制度の運用に関する意見は種々様々であった。

① 主として制度自体の是非に関する意見

a. 外国症例報告

- 外国症例の収集は大きな負担がかかるが、ほとんど安全対策に役立っておらず、また、同一成分を有する複数の企業が同じ作業を行っており非効率である。規制当局間での情報交換など別の手法によるべきである。

b. 研究報告

- ほとんど安全対策に役立っておらず、また、同一成分を有する複数の企業が同じ作業を行っており非効率である。公的機関又は企業で資金を出し合った1つの機関での文献情報を一括スクリーニングするなどの別の手法が必要である。

c. 外国措置報告

- 同一成分を有する複数の企業が同じ作業を行っており非効率である。
- 明らかに国内の自社品と関連のない製品についても、回収等の情報を報告する必要があることや複数国での同一措置を報告することも非効率である。関連会社から既に入手済みの情報であり、新たな安全性シグナルが検出された場合には、「添付文書

改訂相談」等で、迅速に PMDA と協議を開始すれば良いのではと考える。

d. 感染症定期報告

- 報告基準が曖昧かつ多くの企業が同一の報告を行う設計となっている。報告を受領する規制当局側の管理・評価も不明瞭であり、収集評価にかけるリソースとそのアウトプット（安全対策措置に至るかどう）のバランスを再考すべきと考える。

e. 未知・非重篤定期報告

- 当局側において有効に活用されているとは考えにくい。日本独自の制度であり廃止してはどうか。

f. その他

- 長期収載品については、ある程度リスクが判明しているため、再審査品とは差別化したレベル（品質問題の検出できるレベルは必要）の安全対策を検討しても良いと考える。特に既知・重篤症例報告。
- 一つの製品につき、安全性定期報告、未知・非重篤定期報告、RMP 報告書といった複数の定期報告を提出・作成することになっており、作業がオーバーラップしている割には、オーバーオール的に製品の安全性プロファイルが検討できる仕組みになっておらず、安全対策とつなげられるメリットが限定的である。PBRER のような、一元化された定期報告制度の検討をお願いしたい（安全性定期報告と未知非重篤定期報告の一元化や、再審査期間終了後の未知・非重篤定期報告の取りやめ、安全性定期報告の PBRER への置き換え等）。
- 後発品のあるものについては、当局又はメーカー横断的な組織における対応が望ましい。
- 文献調査において、自社品／他社品

の確認が負担である。ほとんどが「不明」なので複数社が自社品として報告する形となっている。

- EU では当局が文献検索を実施し、当局の検索する文献リストにある副作用については、承認取得者は収集は実施するが、報告対象外になる仕組みがある。

② 主として制度の運用に関する意見は次の通りであった。

a. RMP

- RMP に設定した追加のリスク最小化活動について、その効果評価のガイダンスや報告方法を明確に定めた規制がないため、効果評価の結果を基にした追加のリスク最小化活動の変更／終了に関する議論が企業と行政との間でなされず、一度設定した活動が漫然と実施される状況にある。再審査終了後のリスクの追加以外には規制当局が関与しないことも問題である。

b. 安全性定期報告

- 製剤プロファイルに応じた報告頻度、回数を設定すべきである。

c. 市販直後調査

- 漫然と新医薬品に課されているが、画一的ではなく、対象とする医薬品、実施期間について検討すべきである。

d. 再審査関連

- 規制当局の指示により、再審査期間中に科学的議論に基づかない RMP の設定、使用成績調査の実施、例数増加や観察期間の延長、全例調査の実施など実施の意義が少ない試験が実施されている。

など

2 各種安全性情報の安全対策への寄与の集計値のまとめ

未知・重篤副作用症例（国内）、既知・重篤副作用症例（国内）、未知・非重篤副作用症例（国内）、未知・重篤副作用症例（外国）、外国措置、研究報告については新薬開発企業の回答のみを対象とし、安全性定期報告については先発品（再審査期間中のもの）が1品目以上ある企業、感染症定期報告については生物由来製品（特定生物由来製品を含む）が1品目以上ある企業の回答のみを対象として、「寄与あり」と回答のあった割合を図1にまとめた。

比較的寄与度が高いと感じている未知・重篤副作用症例（国内）、外国措置報告情報と、著しく安全対策への寄与が低いと感じている未知・重篤副作用症例（外国）情報、感染症定期報告と、寄与が高いとも低いともいえない既知・重篤副作用症例（国内）、未知・非重篤副作用症例（国内）、研究報告、安全性定期報告の大きく3つに分かれた。

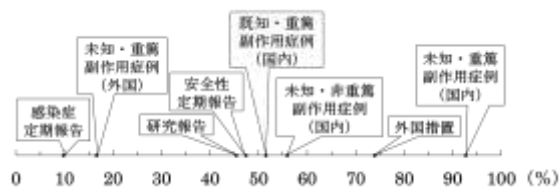


図1 各種安全性情報の安全対策への寄与

未知・重篤副作用症例（国内）、既知・重篤副作用症例（国内）、未知・非重篤副作用症例（国内）、未知・重篤副作用症例（外国）、外国措置報告、研究報告については新薬開発企業、安全性定期報告については先発品（再審査期間中のもの）が1品目以上ある企業、感染症定期報告については生物由来製品（特定生物由来製品を含む）が1品目以上ある企業の回答の内、「寄与あり」と回答のあった割合（「大いに寄与する」又は「寄与することがある」と回答のあった割合の合計）をプロットした。

D. 考察

未知・重篤副作用症例（国内）情報、既知・重篤副作用症例（国内）情報、未知・非重篤副作用症例（国内）情報、未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、

研究報告情報のすべてにおいて、新薬開発企業よりも後発医薬品企業の方が安全対策への寄与が低いと回答した。その理由は、回答のコメントから、情報集積の少ない後発医薬品企業である自社の報告する情報自体でもって添付文書の改訂等が行われないことがない、又は実感としてないという意識が強く働いているものと推察される。しかしながら、安全対策の必要性は、報告数の比較的多い先発医薬品企業だけでなく、後発医薬品企業の報告も含めて総合的に評価されるものであり、また、先発医薬品の存在しない医薬品や先発医薬品よりも後発医薬品の方がシェアの大きい場合もありうることから、後発医薬品企業の安全対策への寄与の評価については、必ずしもあてはまらない点があると考えられる。このため、各種安全性情報の安全対策への寄与の度合いについての集計値については新薬開発企業等の回答を対象とした図1に示したものを参照し、コメントについては後発医薬品企業も含めたすべての企業のもを考慮に入れて、各種安全対策情報の報告制度についての課題の有無等について以下のとおり考察を行った。

未知・重篤副作用症例情報（国内）については、寄与が非常に高く、またコメントをみても制度上の大きな課題は見当たらなかった。

既知・重篤副作用症例情報（国内）については、報告の集積から発生傾向の変化を捉えることは困難な性質はあるものの、注意喚起の遵守状況など添付文書改訂の効果がでていのかを確認し、更なる安全対策の必要性の有無の判断材料となる点で、安全対策に一定の寄与をしていると考えられた。

未知・非重篤副作用症例情報（国内）については、情報収集にあたって医療関係者の協力が得にくく、また、患者からの情報も多いため詳細情報が収集しにくく、添付文書改訂等にはつながらない場合も多くあるものの、

実際に集積により添付文書改訂につながっている事例も少なくはなく、安全対策に一定の寄与をしていると考えられた。

未知・重篤副作用症例情報（外国）については、成分が同じだけで、効能・効果、用法・用量、剤型、投与経路が異なる場合も一律に報告義務があり、民族的な要因も加わるため、検討が困難で、報告数が非常に多いにも関わらず、添付文書改訂等につながりにくく安全対策への寄与が著しく低い。CCDSの改訂や海外の添付文書の改訂等につながるという面では有益な情報であるが、国内の添付文書改訂等にはつながりにくいということである。また、同一有効成分を有する複数の企業が同じ報告を行っており非効率な面での課題もあると考えられた。

外国措置報告情報については、未知・重篤副作用症例（国内）情報に次いで、安全対策への寄与が高く、情報の重要性は高いと考えられる。その一方で、同一成分の医薬品を有する複数の企業が重複して同じ報告を行い、同一企業においても複数の国での同様な措置について繰り返し報告しており、非効率な面での課題もあると考えられた。

研究報告については、安全性の懸念についての可能性を示す程度で、必ずしも検証された結果が示されているとは限らず、通常、詳細情報もないため、安全対策につながらない場合も多い。その一方で、安全対策に寄与したとの意見も寄せられている。本来研究報告は、疫学的手法やその他研究的な手法を用いなければ発見しにくい副作用や相互作用、その発生傾向の変化など、個別症例報告では発見できないリスクを検出するために設けられている制度と考えられ、一定の寄与があるものと考えられる。その一方で、研究報告は自社製品についての報告かどうか明確でない場合が多く、同一成分を有する複数の企業が重複して同じ報告を行っており、非効率な面での課題もあると考えられた。

安全性定期報告情報については、定期的な使用上の注意の改訂の検討、RMPの再考察につながったという意見のある一方で、これまでの安全性情報の集計・まとめであり、既に安全対策は講じられているとの意見もあり、課題の有無については更に検討が必要である。

感染症定期報告については、未知・重篤副作用症例（外国）と同様に、安全対策への寄与が著しく低いという結果であった。しかしながら、本制度の趣旨は、医薬品等による感染症が発生した後に対策を行うというよりも、感染症の発生を未然に防ぐという観点から、単に感染症症例だけでなく、医薬品の原料等に係る動物等の疾病自体の研究報告を含むものとなっており、制度自体の意義は非常に大きいものと考えられる。また、感染症リスクが高いと判断される情報の発生が極めて少ないことをもってして、制度の必要性がないということも言えない。アンケートでほとんど寄与しないと回答した理由の1つに、定期報告のため既に対応が終わっているということが挙げられていた。15日報告の対象は実際に感染症症例が発生した場合が対象であり、30日報告の対象は、感染症が発生するおそれがあることを示す研究報告であり、その研究報告の内容自体が医薬品の使用により感染症の発生するおそれがあることを直接的に示していなければ必ずしも30日報告として報告されないと考えられる。医薬品の原料等に係る動物等の疾病自体の研究報告やこれまで蓄積したその他の情報を総合的に考慮して、安全対策を迅速に実施する必要があると判断される場合は、半年に一度の感染症定期報告は緊急対応という点では不十分である。また、複数の企業が同じ内容の報告を行ったり、製品ごとの報告のため、製品の成分の動物種が同じ場合、重複した内容の報告を行ったりしており、非効率な面でも課題があると考えられた。

以上のように、自由記載部分の検討から、いくつか課題が抽出されたが、自由記載部分以外の集計項目や別途行われたヒアリング結果も踏まえて別途、総合的に課題を抽出する必要がある。

E. 結論

製薬企業に対して実施したアンケートの項目の自由記載部分をまとめることにより、各種安全性情報の安全対策への課題をいくつか抽出することができた。自由記載部分以外の集計項目や別途行われたヒアリング結果も踏まえて別途、総合的に課題をまとめ、次年度の安全対策の再構築に向けた提案につなげたい。

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に係る調査、
及び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、使用成績調査等の製造販売後調査に加え今後、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、昨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、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を実施した。今年度は昨年度からの継続実施を行うとともに製造販売後調査のオペレーションに関するベンチマーク作成について新たな研究を開始し、以下の2つの研究を行った。

1. 追加の安全性監視活動である製造販売後調査及び市販直後調査に関す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年度継続、今年度で報告終了予定)
2. 製造販売後調査の実施環境に関するアンケート調査研究-PMS オペレーション (Cost, Speed, Quality) に関するベンチマーク作成- (令和4年度新規研究；今年度は研究計画の立案および実施を開始したのみ。結果はまだ得られていない)

また昨年度に実施した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に関しては学術論文として公表し、International Journal of Clinical Pharmacy 誌に掲載された。

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. 追加の安全性監視活動である製造販売後調査及び市販直後調査に関す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-

A. 研究目的

新医薬品の承認において、リスクや不足情報がある際には、市販直後調査や使用成績調査等の製造販売後調査等の実施が求められるが、これらの調査内容は、公的には再審査結果の公表によりはじめてPMDAのサイトにて公表される。このため、医療現場において市販直後調査等により発見された副作用等の情報を活用する場合には、企業が自主的に医薬情報担当者(MR)を通じた情報伝達や企業のホームページに掲載しているものを参照して入手されている。さらに、新型コロナウイルス治療薬においては、特例承認を受けた医薬品が多く、通常の承認と比較して市販前の安全性情報が不足していることが予想されるため、企業から速報的に公表される情報は極めて重要と考えられる。

しかし、承認時に市販直後調査等の情報を公表することがRMPとして設定されていない場合は、その公表の判断は企業に委ねられている。

本研究では、市販直後調査及び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、その掲載方法や掲載している医薬品の領域の実態を把握することを目的とした。最終的には、再審査報告書公表よりも前に市販直後調査等の情報を公表することの重要性を考察することを目標とする。

B. 研究方法

1. 調査対象は内資系製薬企業及び外資系製薬企業の各々に関して、市販直後調査等を実施している可能性が高い2019

年度の日本国内の売上げ上位12社ずつを対象とした。調査方法は各製薬企業のホームページを調査した。調査期間は2021年12月～2022年5月とした。

2. 調査項目

(1) 製造販売後調査

- 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(閲覧にあたって会員登録の必要の有無; 公開情報でなく限定情報になっているかの調査のため)
- ② 報告のある製造販売後調査の種類(特定使用成績(全例)調査、一般使用成績調査の別)
- ③ 報告のある疾患領域(がん、その他の疾患領域)
- ④ 報告のある時期(最古のデータ、最新のデータ)

(2) 市販直後調査

- ① 市販直後調査の結果に関して各企業の公開している医薬品数(閲覧にあたって会員登録の必要の有無)
- ② 報告のある疾患領域(がん、その他の疾患領域)
- ③ 報告のある時期(最古のデータ、最新のデータ)

C. 研究結果

1. 製造販売後調査

製造販売後調査結果に関して、内資系製薬企業及び外資系製薬企業の各々の日本国内の売上げ上位12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、製造販売

後調査に関しては24社中19社(79.2%)で掲載されていた。内資系製薬企業においては12社中10社(83.3%)、外資系製薬企業においては12社中9社(75.0%)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、 3.8 ± 7.1 試験(平均 \pm SD)、2 [1-3.3]試験(中央値 [IQR])であった。また内資系製薬企業においては 2.8 ± 1.9 試験(平均 \pm SD)、2.5 [2-4.3]試験(中央値 [IQR])、外資系製薬企業においては 4.8 ± 10.0 試験(平均 \pm SD)、1.5 [0.3-3]試験(中央値 [IQR])であった。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2008年11月であった。

2. 市販直後調査

市販直後調査に関しては24社中16社(66.7%)、内資系製薬企業においては12社中10社(83.3%)、外資系製薬企業においては12社中6社(50.0%)で掲載されていた。各企業の市販直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、 5.4 ± 6.4 試験(平均 \pm SD)、3 [0-7.3]試験(中央値 [IQR])であった。また内資系製薬企業においては 6.1 ± 6.5 試験(平均 \pm SD)、6 [3-7.8]試験(中央値 [IQR])、外資系製薬企業においては 4.8 ± 6.6 試験(平均 \pm SD)、0 [0-4.8]試験(中央値 [IQR])であった。市販直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2007年4月であった。

D. 考察

製造販売後調査及び市販直後調査の結果に関して、製薬企業のホームページで

の扱いを検討し、公表の有無・公開試験数・種類の違い・疾患領域について検討を行った。公開企業は製造販売後調査も市販直後調査のどちらも2/3以上企業で公開されており、ホームページでの公開が普及している現状が示唆された。また内資系製薬企業と外資系製薬企業の公開試験数を比較したところ、統計学的には検討を行っていないが、製造販売後調査では大きな差はないと考えられ、市販直後調査では内資系製薬会社の方が公開率および公開試験数の点から公開が進んでいると考えられた。また内資系/外資系という違い以外に製造販売後調査及び市販直後調査結果の公開企業の特徴の違いを別途検討してみたが、それ以外に特徴は見い出せなかった。製造販売後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において公開試験数が多かった。さらに今回の結果では、製造販売後調査及び市販直後調査ともに疾患領域による公開の差はほとんどないと考えられた。今後さらに検討を行うことで、医療機関からの情報の関心度の違いによって公開の程度が違うということを示すことができれば、どのような情報が積極的な開示を求められているか考察できると考えられたが、今回の結果からは示すことができず、今後さらなる検討が必要だと考えられた。

また製造販売後調査及び市販直後調査結果の公開は様々な方法論があるが、今後、他の方法論と比較する上での論文発表や他の方法との比較も必要であると考えられた。

E. 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、24 社中 19 社 (79.2%) において結果が記載されていた。また市販直後調査の結果は 24 社中 16 社(66.7%)において各企業のホームページに記載されていた。製造販売後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において結果公表される数が多く、市販直後調査では公開企業数において内資系製薬企業の方が外資系製薬企業と比較し、多い傾向があった。その他に公開調査数、調査の種類、疾患領域等について、製造販売後調査も市販直後調査も大きな違いは認められなかった。

今回の検討によって、製造販売後調及び市販直後調査の結果に関して、製薬企

業のホームページでの扱いを示すことができた。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2. 製造販売後調査の実施環境に関するアンケート調査研究-PMS オペレーション (Cost, Speed, Quality) に関するベンチマーク作成-(中間報告)

A. 研究目的

本研究では、製造販売後調査の実施環境に関するアンケートを行う事で、Cost, Speed, Quality に関して客観的な位置づけがわかるベンチマークを作成することを目的とする。

B. 研究方法

製薬企業のうち本研究に賛同した企業を対象にアンケートによる調査を実施した。対象とする製造販売後調査はアンケート実施時、直近2年以内に下記それぞれの条件を満たした使用成績調査を対象とした。

(1)開始した使用成績調査 (First Subject First Visit を達成した調査)

(2)登録完了した使用成績調査

(3) 終了した使用成績調査 (調査結果報告書を作成した調査)

上記の(1)から(3)の調査に関して、Cost, Speed, Quality に関する項目について、記述統計を実施し、帳票を作成する。

C. 研究結果

今年度はまず研究計画を立案し、研究計画書を作成し、調査に使用する製造販売後調査の Cost, Speed, Quality に関するアンケート調査用紙を作成した。次に各製薬企業における機密情報に留意し、具体的なアンケート方法、手順、集計・解析方法について検討を行い、明治薬科大

学研究倫理審査委員会にて審議検討を行い、承認を得た(受付番号 202215)。さらに現在、本研究に賛同した製薬企業を対象にアンケートを実施中である。

D. 考察

今後、アンケート結果の回収、集計・解析を実施する予定である。

E. 結論

今年度は研究計画の立案、アンケート調査用紙の作成及び実施方法の整備・構築を行い、アンケートを開始した。次年度においてさらに研究を推進し、アンケート調査結果の回収及び集計・統計解析を実施し、製造販売後調査に関するベンチマークを作成する予定である。ベンチマーク作成により今後の製造販売後調査実施の際の指標を提供したいと考えている。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添資料 分担研究のまとめ（令和4年度）

別添1．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 - 研究まとめ資料

別添2．資料；製造販売後調査の実施環境に関するアンケート調査研究-PMS オペレーション（Cost, Speed, Quality）に関するベンチマーク作成-製造販売後調査の実施環境に関するアンケート調査の実施状況

別添3．発表論文；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. *Int J Clin Pharm*. 2022 Nov 2. doi: 10.1007/s11096-022-01461-0. Epub ahead of print. PMID: 36323961.（令和3年度実施分）

製造販売後調査および市販直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 -

研究の背景

製造販売後調査(Post Marketing Surveillance; PMS)や市販直後調査 (Early Post-marketing Phase Vigilance; EPPV) 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。

製造販売後調査および市販直後調査はリスク管理計画(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) あるいは医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後管理の基準に関する省令 (Good Vigilance Practice ; GVP) を遵守し、実施される。製造販売後調査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る。また市販後6ヶ月間にすべての新医薬品に対して実施される安全性に関する重点的な調査を実施するものである。これらの調査は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も指摘されている。

その一方で、製造販売後調査や市販直後調査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および市販直後調査の結果報告について企業のホームページでどのように取り扱われているかを調査することとした。

研究の目的

本研究では、製造販売後調査および市販直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、今後の製造販売後調査および市販直後調査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

1. 調査対象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12社ずつを対象とした。調査方法は各企業のホームページを調査した。調査期間は2021年12月～2022年5月までとした。

2. 調査項目：

(1) 製造販売後調査

- 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 報告のある疾患領域（がん、その他の疾患領域）
- ④ 報告のある時期(最古、最新)

(2) 市販直後調査

- ① 市販直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 報告のある疾患領域（がん、その他の疾患領域）
 - ③ 報告のある時期(最古、最新)
-

調査対象企業

医薬品本邦売上トップ12の外資系製薬企業および医薬品売上本邦トップ12の内資系製薬企業

医薬品売上世界TOP12 (外資系製薬企業)	医薬品売上国内TOP12 (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
Amegen	塩野義製薬
Eli Lilly(日本)	大正製薬HD

参考資料：薬事ハンドブック2021（発行：株式会社じほう）

製造販売後調査

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

製造販売後調査

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	その他の疾患領域	最古	最新
内資系製薬企業	平均±SD	2.8±1.9	0.3±0.6	2.5±1.8	0.6±0.7	0.8±1.1	2.3±2.0	2013/3	2022/2
	中央値 [IQR]	2.5 [2-4.3]	0 [0-0]	2 [1.8-4.3]	0.5 [0-1]	0 [0-1.3]	2 [0.8-3.5]		
外資系製薬企業	平均±SD	4.8±10.0	0.5±1.2	3.8±7.5	1.4±2.6	2.1±4.7	3.8±6.4	2008/11	2022/5
	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	3.8±7.1	0.4±1.0	3.1±5.4	1.0±2.0	1.3±3.1	2.8±4.3	2008/11	2022/5
	中央値 [IQR]	2 [1-3.3]	0 [0-0]	2 [0-4.3]	0 [0-1]	0 [0-1.3]	2 [0-3.3]		

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。ー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

製造販売後調査

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	その他の疾患領域	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
塩野義製薬	3	0	2	1	0	3	Jan-18	Feb-22
大正製薬HD	0	0	0	0	0	0	—	—

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。ー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

製造販売後調査

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	その他の 疾患領域	最古	最新
Novartis	36	0	27	9	15	21	2019/7	2022/5
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
Amgen	1	0	0	1	1	0	—	2021/2
Eli Lilly(日本)	3	0	2	1	1	2	2008/11	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。

結果のまとめ(製造販売後調査)

- ✓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12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、製造販売後調査に関しては24社中19社(79.2%)で掲載されていた。内資系製薬企業においては12社中10社(83.3%)、外資系製薬企業においては12社中9社(75.0%)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、 3.8 ± 7.1 試験(平均 \pm SD)、2 [1-3.3]試験(中央値 [IQR])であった。また内資系製薬企業においては 2.8 ± 1.9 試験(平均 \pm SD)、2.5 [2-4.3]試験(中央値 [IQR])、外資系製薬企業においては 4.8 ± 10.0 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・小野薬品工業の順が多かった。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。
- ✓製造販売後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2008年11月であった。

市販直後調査

結果④ 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

市販直後調査

項目		公開医薬品数		医薬品の領域		発表日時	
		会員登録なし	会員登録あり	癌	その他の疾患領域	最古	最新
内資系製薬企業	平均±SD	6.1±6.5	0±0	1.3±1.7	4.5±6.2	2007/4	2022/5
	中央値 [IQR]	6 [3-7.8]	0 [0-0]	1 [0.3-2]	4 [2-6]		
外資系製薬企業	平均±SD	4.8±6.6	0±0	0.8±1.5	3.1±6.1	2010/8	2022/4
	中央値 [IQR]	0 [0-4.8]	0 [0-0]	0 [0-0.8]	0 [0-1.8]		
Total	平均±SD	5.4±6.4	0±0	1.2±1.6	4.0±6.0	2007/4	2022/5
	中央値 [IQR]	3 [0-7.3]	0 [0-0]	0.5 [0-2]	1.5 [0-6]		

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。一は公開していないもの。

結果⑤ ホームページにおける公開の状況 内訳；内資系製薬企業

市販直後調査

企業名	公開医薬品数		領域		発表日時	
	会員登録なし	会員登録あり	癌	その他の疾患領域	最古	最新
武田薬品工業	3	0	1	2	2011/3	2020/10
第一三共	2	0	2	0	2020/7	2021/2
大塚HD	7	0	1	6	2008/2	2022/1
中外製薬	8	0	6	2	2018/12	2022/4
アステラス製薬	24	0	2	22	2007/4	2021/9
田辺三菱製薬	6	0	0	6	2015/5	2022/2
エーザイ	3	0	1	2	2020/7	2022/5
小野薬品工業	11	0	3	8	2012/5	2022/3
協和キリン	6	0	0	6	2018/9	2021/6
大日本住友製薬	0	0	0	0	—	—
塩野義製薬	3	0	0	0	2018/1	2019/12
大正製薬HD	0	0	0	0	—	—

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⑥ ホームページにおける公開の状況 内訳；外資系製薬企業

市販直後調査

企業名	公開医薬品数		医薬品の領域		発表日時	
	会員登録なし	会員登録あり	癌	その他の疾患領域	最古	最新
Novartis	0	0	0	0	—	—
MSD	19	0	1	18	2010/8	2021/9
Roche	0	0	0	0	—	—
AbbVie	1	0	0	1	—	2021/3
Johnson&Johnson	0	0	0	0	—	—
Glaxo SmithKline	0	0	0	0	—	—
Bristol-Myers Squibb	0	0	0	0	—	—
Pfizer	0	0	0	0	—	—
Sanofi	13	0	3	10		
AstraZeneca	6	0	4	2	2017/1	2022/3
Amegen	6	0	1	0	2019/1	2022/4
Eli Lilly(日本)	12	0	3	9	2013/8	2022/3

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。

結果のまとめ(市販直後調査)

✓市販直後調査に関しては24社中16社(66.7%)、内資系製薬企業においては12社中10社(83.3%)、外資系製薬企業においては12社中6社(50.0%)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、 5.4 ± 6.4 試験(平均 \pm SD)、3 [0-7.3]試験(中央値 [IQR])であった。また内資系製薬企業においては 6.1 ± 6.5 試験(平均 \pm SD)、6 [3-7.8]試験(中央値 [IQR])、外資系製薬企業においては 4.8 ± 6.6 試験(平均 \pm SD)、0 [0-4.8]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、内資系製薬会社の方が公開しているのではないかと考えられた。

✓企業比較すると、外資系製薬企業ではMSD、サノフィ、日本イーライリリーの順で、内資系製薬企業ではアステラス製薬、小野薬品工業、中外製薬の順が多かった。その中でもアステラス製薬はほぼすべての製品を公開しており、他と比べて公開試験数が多かった。

✓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2007年4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、24社中19社(79.2%)において結果が記載されていた。

✓市販直後調査の結果は24社中16社(66.7%)において各企業のホームページに記載されていた。

✓製造販売後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において結果公表される数が多く、市販直後調査では、公開企業数において内資系製薬企業の方が外資系製薬企業と比較し、多い傾向があった。その他に公開調査数、調査の種類、疾患領域等について、製造販売後調査も市販直後調査も大きな違いは認められなかった。

製造販売後調査の実施環境に関するアンケート調査研究 -PMSオペレーション (COST, SPEED, QUALITY) に関するベンチマーク作成-

研究の目的

製造販売後調査の実施環境に関するアンケートを行う事で、Cost, Speed, Qualityに関して客観的な位置づけがわかるベンチマークを作成する。

目指す成果としては、以下それぞれにおいて、成果の最大化と貢献を達成することである。

1. アンケート参加企業

自社のパフォーマンスを、正確かつ客観的に把握し、年次的な評価を行う事で、業務の効率化と品質向上に繋げることが可能となる。

製造販売後調査の立案から再審査申請&承認に至るステップにおいて、改善すべき具体的項目やそのプロセスエリアを特定することが可能となり、Best performanceに繋げることが可能となる。

2. 製薬業界

本ベンチマークに賛同しアンケートに参加した企業は、大手内外資製薬企業を基軸としており、これら業界におけるLeading companyが上述した改善をおこなうことにより、業界全体の業務改善とプロセス標準化に貢献できる。

3. 医療現場、規制当局

製造販売後調査は医療現場の協力が不可欠であり、再審査申請を構成する大きな要素であるため規制当局とも密接に関わっている。そのため、本ベンチマークを通じ、企業及び業界がプロセス改善と品質向上を進めることで、医療現場と規制当局の業務効率への貢献に加え、高品質な製造販売後調査結果を医療現場に提供することが可能となる。

方法

本研究に賛同した企業を対象にアンケートによる調査を実施する。対象企業は本研究に賛同した企業から募集する。

対象とする製造販売後調査はアンケート実施時、直近2年以内に下記それぞれの条件を満たした使用成績調査を対象とする。

- (1)開始した使用成績調査（First Subject First Visitを達成した調査）
- (2)登録完了した使用成績調査
- (3) 終了した使用成績調査（調査結果報告書を作成した調査）

上記の(1)から(3)の調査に関して、Cost, Speed, Qualityに関する項目について、記述統計を実施し、帳票を作成する。

進捗状況

令和4年度はまず研究計画を立案し、研究計画書を作成し、調査に使用する製造販売後調査のCost, Speed, Qualityに関するアンケート調査用紙を作成した。次に各製薬企業における機密情報に留意し、具体的なアンケート方法、手順、集計・解析方法について検討を行い、明治薬科大学研究倫理審査委員会にて審議検討を行い、承認を得た（受付番号202215）。さらに現在、本研究に賛同した製薬企業を対象にアンケートを実施中である。今後、アンケート結果の回収及び集計・統計解析を実施し、製造販売後調査に関するベンチマークを作成する予定である。

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研究 (令和3年度研究実施分)

結果報告：

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.

International J Clinical Pharmacy, Nov. 2022.

<https://doi.org/10.1007/s11096-022-01461-0>.



IJCP_2022

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

書籍 該当なし

雑誌 該当なし

厚生労働大臣 殿

機関名 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4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

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5年 5月 15日

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 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4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) 下川 昌文・シモカワ マサフミ
- 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。

令和5年4月3日

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4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) 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。