

Ⅱ. 分担研究報告書 (成川 衛)

「次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究」

分担研究報告書

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

研究分担者 成川 衛 (北里大学薬学部 教授)

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

(1) 欧米での市販後安全対策の規制と運用状況に関する調査

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

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

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

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

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

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

(2) 日本の市販後安全対策の現状分析

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

C. 研究結果

(1) 欧米での市販後安全対策の規制と運用状況に関する調査

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

○FDAAA（2007年FDA改正法）

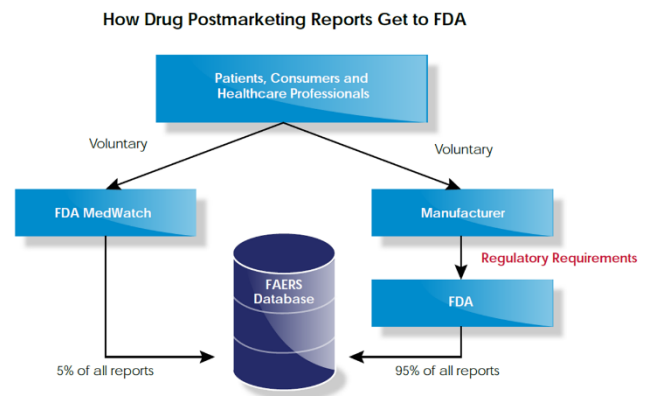
本法では、市販後安全対策に関してFDAに以下の対応を求めた。①新薬承認の18か月後又は当該薬を10,000人に使用後のいずれか遅い時点で、当該薬について報告された副作用の分析概要を作成する。②FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) データを2週に1回定期的にスクリーニング

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

○21st Century Cures Act（2016年21世紀治療法）

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

（Commission Implementing Regulation No. 520/2012）

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

（2022年末まで継続予定）

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

- 15日報告：
企業は、EU内外で生じた重篤なICSR（個

別症例安全性報告）を15日以内にEudraVigilanceに報告する。

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

(2) 日本の市販後安全対策の現状分析

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

D. 考察

米国及び欧州の双方において、自国（地域）で管理する副作用データベース

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

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

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 研究発表

（論文）

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

