

IV. 分担研究報告書 (前田 英紀)

「次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究」

分担研究報告書

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

研究分担者 前田 英紀 (明治薬科大学 教授)

研究要旨

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

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

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

以降、各研究の目的、方法、結果、考察、結論、研究発表等を記載する。

1. 全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する研究

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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

の結果が安全対策に反映されたものであった。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

(1) 中尾美波, 中村百合, 前田英紀. 全例調査による製造販売後調査が承認条件となった医薬品の現状と背景に関する検討. 第11回レギュラトリーサイエンス学会

(2) 中尾美波, 前田英紀. 日本における全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する検討. 第31回日本医療薬学会

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

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

製造販売業者のホームページやプレスリリースも補完情報として検索した。

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

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

た。各企業のホームページに関して、以下の調査項目を中心に調査した。

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

C. 研究結果

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

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

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

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

疾患領域の差は検討した範囲ではほとんど差は認められなかった。

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

D. 考察

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

E. 結論（中間）

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

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

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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



別添 1

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

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

Introduction

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

Objectives

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

Materials and Methods

1. 対象にした医薬品

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

2. データの収集

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

3. 調査内容

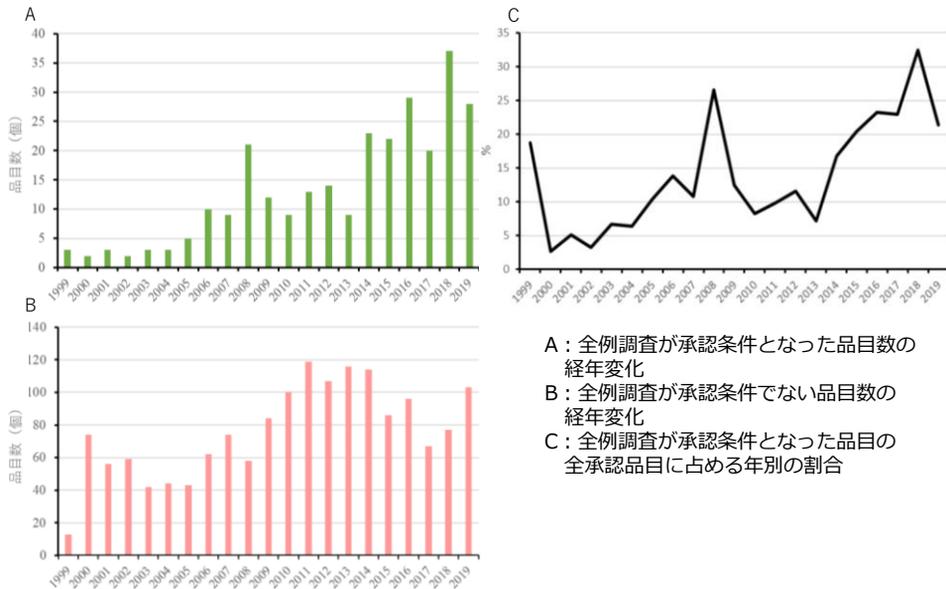
全例調査が承認条件となった医薬品に関しては審査報告書をもとに特定を行った。それらの医薬品に関して以下を調査し、独自にデータベースを構築した。

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

4. 統計解析

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

全例調査品目数の推移



薬剤背景と全例調査との関連 1

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

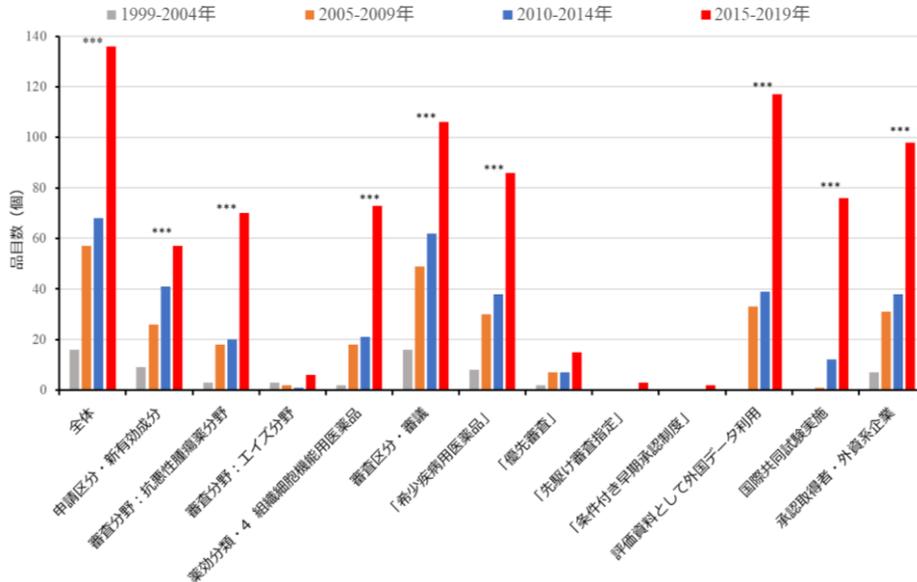
薬剤背景と全例調査との関連 2

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

薬剤背景と全例調査との関連 まとめ

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

薬剤背景別の全例調査品目の時期別推移



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

Discussion

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

Conclusions

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



別添 2

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

明治薬科大学 レギュラトリーサイエンス研究室
中尾 美波, 前田 英紀

Introduction

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

Objectives

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

Materials and Methods

1. 対象にした医薬品

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

2. データの収集

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

3. 調査内容

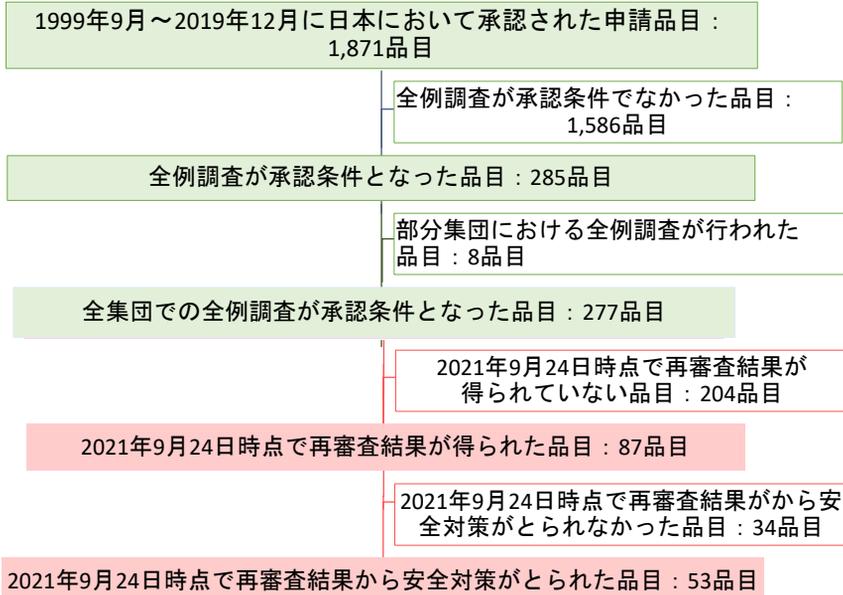
全例調査が承認条件となった医薬品に関しては審査報告書をもとに特定を行い、各種薬剤情報、背景情報、薬事情報の調査を行った。またそれらの医薬品に関する再審査報告書から以下の項目についても調査し、併せて独自のデータベースを構築した。

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

4. 統計解析

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

調査対象品目



再審査結果および安全対策

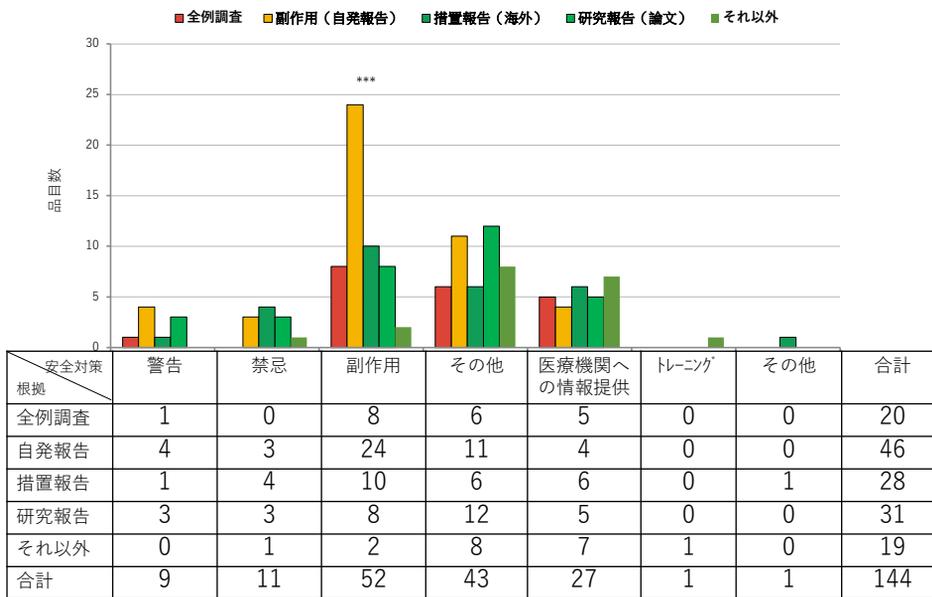
全例調査が承認条件となり、再審査結果が得られている品目の再審査結果

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

全例調査が承認条件となり、再審査結果が得られている品目の安全対策の内容

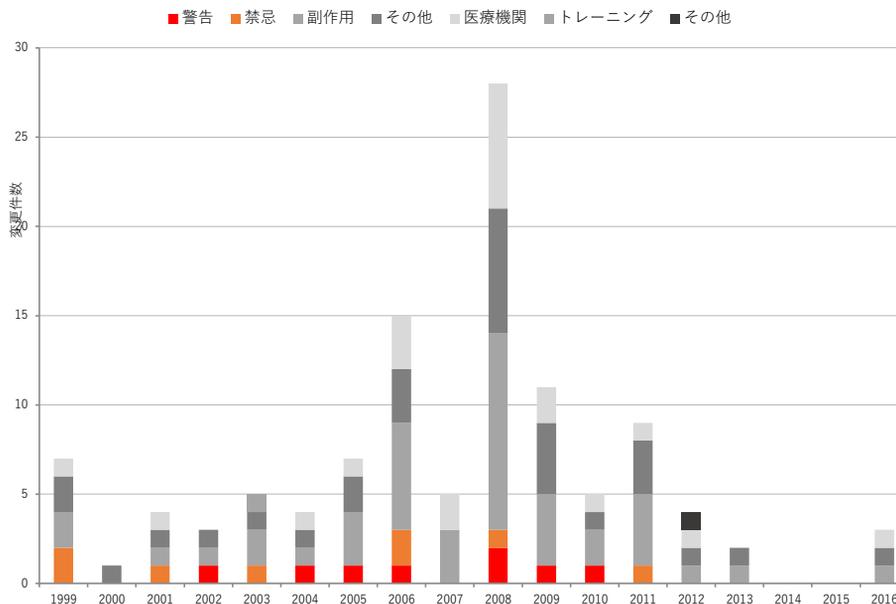
項目	品目数	全例調査が承認条件となった 品目に対する割合（%）
安全対策が実施された品目	53	60.9
添付文書の改訂、医療機関への情報提供が 実施された品目	19	21.8
添付文書の改訂が実施された品目	29	33.3
医療機関への情報提供が実施された品目	4	4.6
その他の安全対策が実施された品目	1	1.1

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



(χ^2 検定). ***: $P < 0.001$

全例調査が行われた品目の安全対策の推移



Discussion

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

Conclusions

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

別添 3

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

明治薬科大学
レギュラトリーサイエンス研究室
中村 百合、前田 英紀

研究の目的

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

方法

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

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

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

対象（flow diagram）

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

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

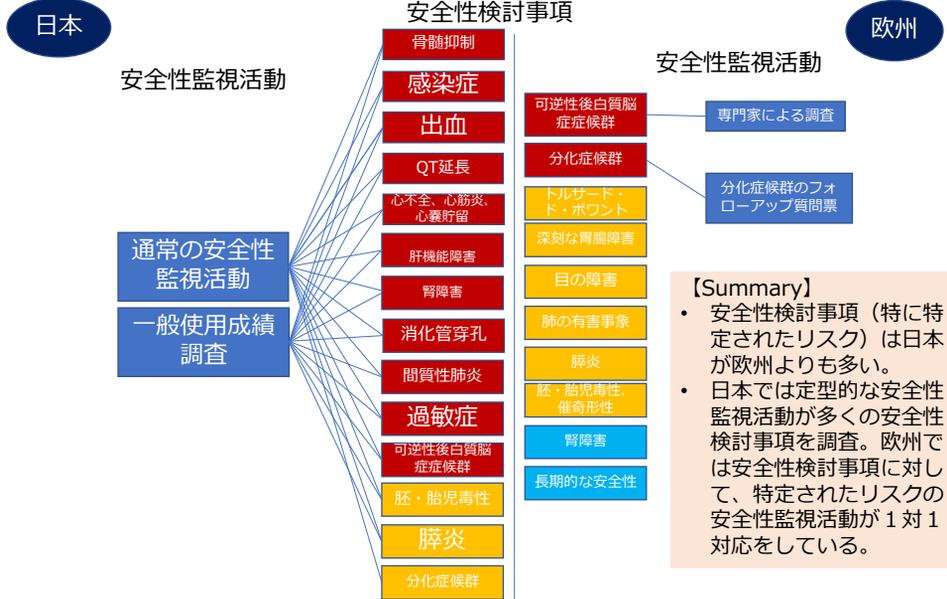
日本で先駆的医薬品指定制度により承認された 12品目の薬剤の欧米での承認状況 1

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

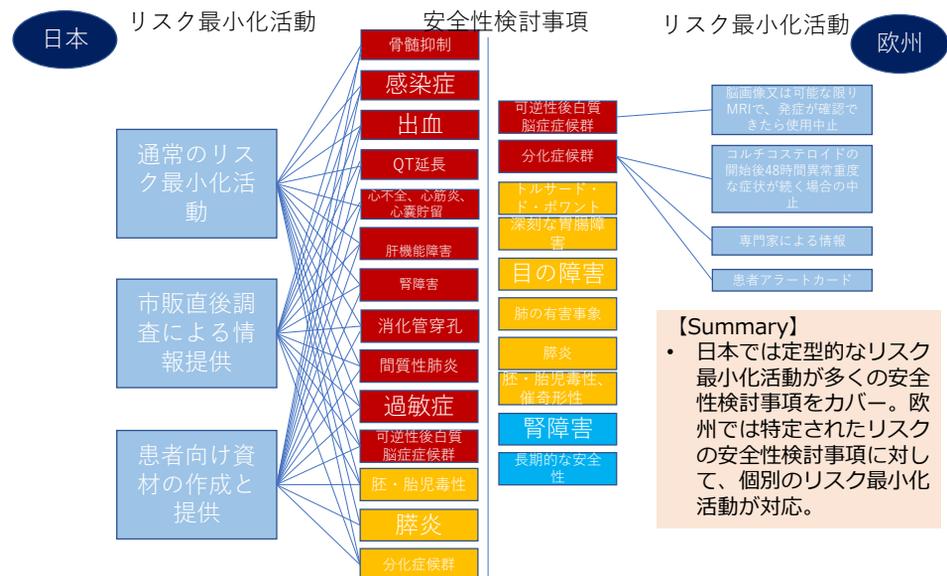
日本で先駆的医薬品指定制度により承認された 12品目の薬剤の欧米での承認状況 2

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

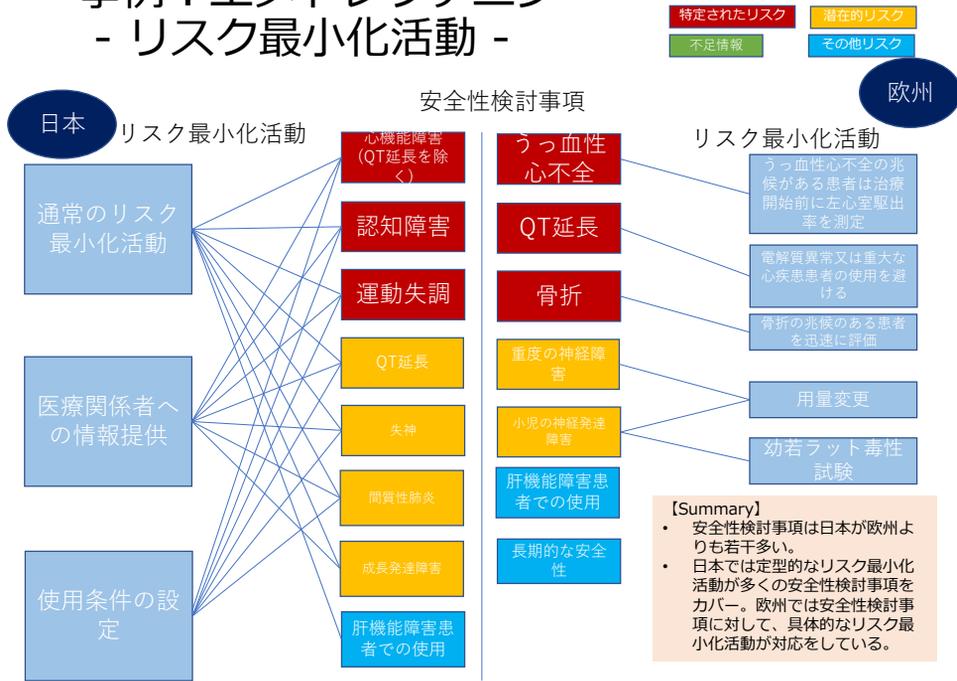
事例：ギルテリチニブ - 安全性監視活動 -



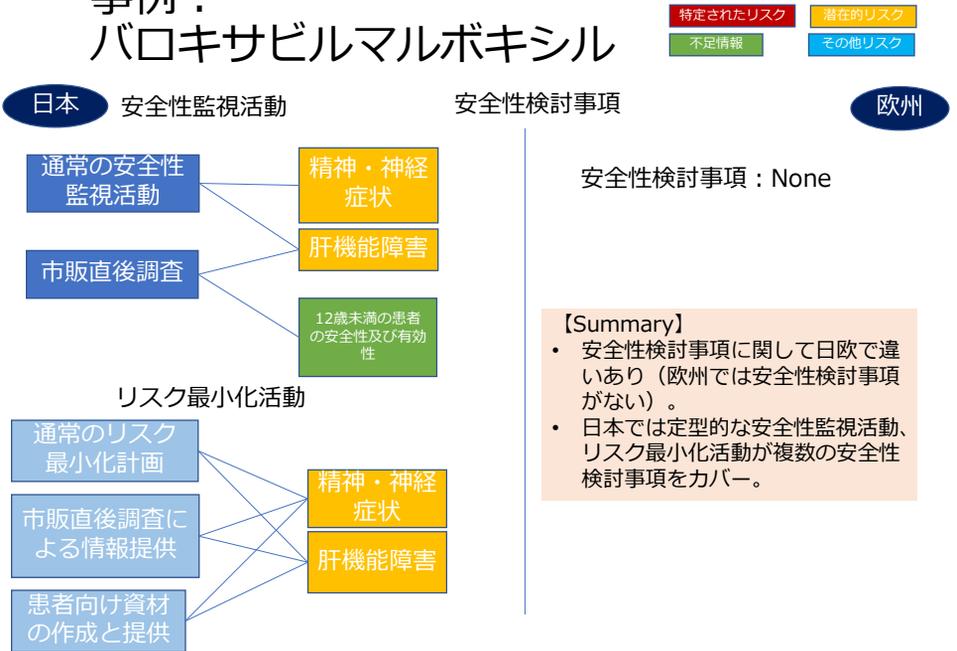
事例：ギルテリチニブ - リスク最小化活動 -



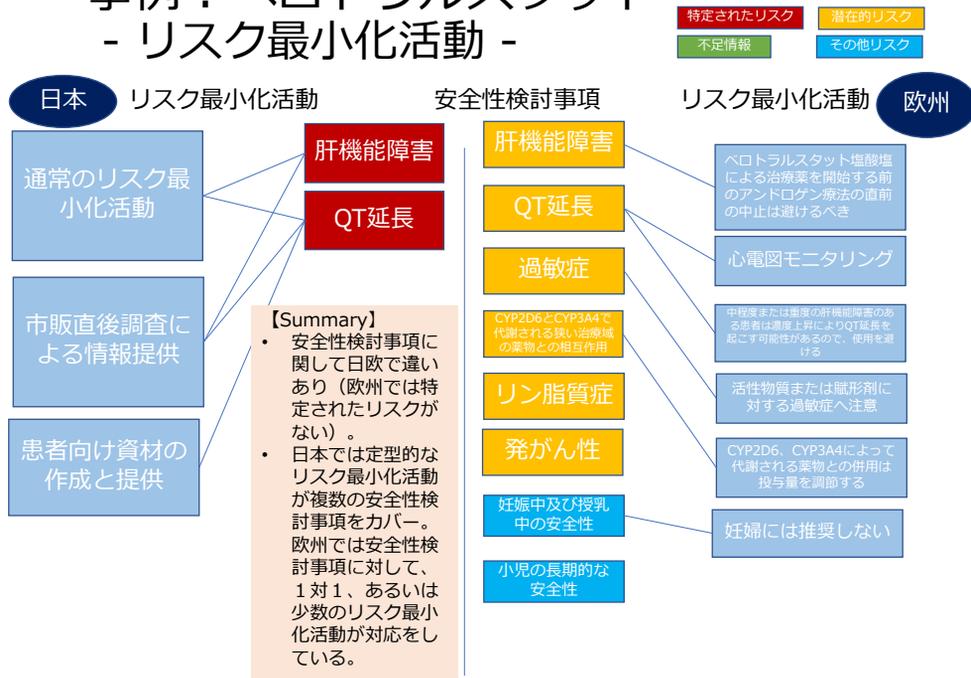
事例：エヌトレクチニブ - リスク最小化活動 -



事例： バロキサビルマルボキシル



事例：ベロトラルスタット - リスク最小化活動 -



結果のまとめ

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

考察

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

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

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

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

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

結論

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

別添 4

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

【令和3年度 中間報告】

明治薬科大学
レギュラトリーサイエンス研究室
福田 悠佳、前田 英紀

研究の背景

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

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

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

研究の目的

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

方法

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

調査対象企業(2022/2/24現在)

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

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

参考資料：薬事ハンドブック2021 (発行：株式会社じほう)

結果① ホームページにおける公開の状況 外資系製薬企業＋内資系製薬企業

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

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

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

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

結果③ ホームページにおける公開の状況 内訳；外資系製薬企業

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

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

中間結果のまとめ

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

結論

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