

I. 令和 3（2021）年度 総括研究報告書

「次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究」

総括研究報告書

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

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

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

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

B. 研究方法

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

(1) 海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況に係る調査

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

(2) 我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出

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

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

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

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

C. 研究結果

(1) 海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況に係る調査

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

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

(2) 我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添 1. 市販後安全対策に関するアンケート調査票（ドラフト）

市販後安全対策に関するアンケート調査票（ドラフト）

調査の手順

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

調査票

1 企業の基本情報

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

2 安全対策業務の概要

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

3 各種安全性情報の安全対策への寄与

- | | | | |
|-----|--|---|---|
| 3.1 | 右の(1)-(8)に該当する情報の安全対策への寄与
（過去に安全対策措置の根拠となったケースがあったかどうかを勘案して回答）
1: 大いに寄与する, 2: 寄与することがある,
3: ほとんど寄与しない, 4: まったく寄与しない,
5: 取り扱った経験があまりない

併せて、1又は2の場合はどのように寄与したのか、
3又は4の場合は何故寄与しにくいと考えるのかを回答 | (1) 未知・重篤の国内副作用症例情報
(2) 既知・重篤の国内副作用症例情報
(3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報
(4) 未知・重篤の外国副作用症例情報
(5) 外国措置報告情報
(6) 研究報告情報
(7) 安全性定期報告情報
(8) 感染症定期報告情報 | 数字を選択
テキスト
数字を選択
テキスト
数字を選択
テキスト
数字を選択
テキスト
数字を選択
テキスト
数字を選択
テキスト
数字を選択
テキスト |
|-----|--|---|---|

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