

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