

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、リサーチクエスチョン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チョン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