

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

1. 背景・目的

我が国の医薬品市販後安全対策に係る制度は、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。近年の医薬品開発の国際化や条件付き早期承認制度の法制化等に伴い、今後、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。また、情報技術等の進展を背景に、市販後に得られる安全性等に関する情報量の増加と情報の多様化が進んでおり、その効率的な分析・評価の手法について検討が求められることが想定される。

このような背景を踏まえ、我が国における医薬品市販後安全対策の現状と課題を網羅的に把握・分析し、新たな市販後安全対策の手法や考え方を提案することを目的として、製薬企業を対象とした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。

2. 方法

(1) 調査手続き

日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会（PhRMA）、欧州製薬団体連合会（EFPIA）、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とし、対象企業の安全管理責任者宛てに調査票を郵送した（別紙 1：各社安全管理責任者宛ての依頼状）。回答期間は約 1 か月間（2022 年 7 月）とし、調査 web サイト又は電子メールにより回答を回収した。

回収した調査票の情報については、北里大学大学院薬学研究科医薬開発学研究室において、個別の企業名をマスクした上で集計・解析を行った。なお、記載内容に疑義がある場合には、あらかじめ個別回答企業に対して照会を行い、情報の整理・追加等を行った上で集計・解析に供した。

(2) 調査事項

調査事項の概要を表 1 に示す（別紙 2：調査票）。回答は、選択肢をチェックする、あるいは数値又はフリーテキストで記載する設問とした。

表 1 調査項目の概要

Q1. 企業の基礎情報
Q2. 企業内での安全対策業務の状況
Q3. 各種安全性情報の安全対策への寄与
Q4. 国内副作用情報の収集方法
Q5. 医薬品リスク管理計画（RMP）
Q6. 安全対策における医療情報データベースの利用
Q7. その他

3. 結果

対象企業 121 社に調査票を送付し、100 社から回答を得た（回収率 82.6%）。これら 100 社の回答を集計対象とした。なお、全体での集計の他、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」という）、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」という）、後発品のみの承認を有する企業 35 社（以下「後発品企業」という）での集計も行った。

3.1 企業の基礎情報

製造販売承認を有する医療用医薬品の品目数は、中央値 57（25 パーセンタイル値 22; 75 パーセンタイル値 138、以下同様）であった。また、先発品企業 A 及び B における先発品（再審査期間中）の承認品目数は、各々中央値 12（8; 23）、6（2; 13）、後発品企業における後発品の承認品目数は中央値 76（27; 255）であった。

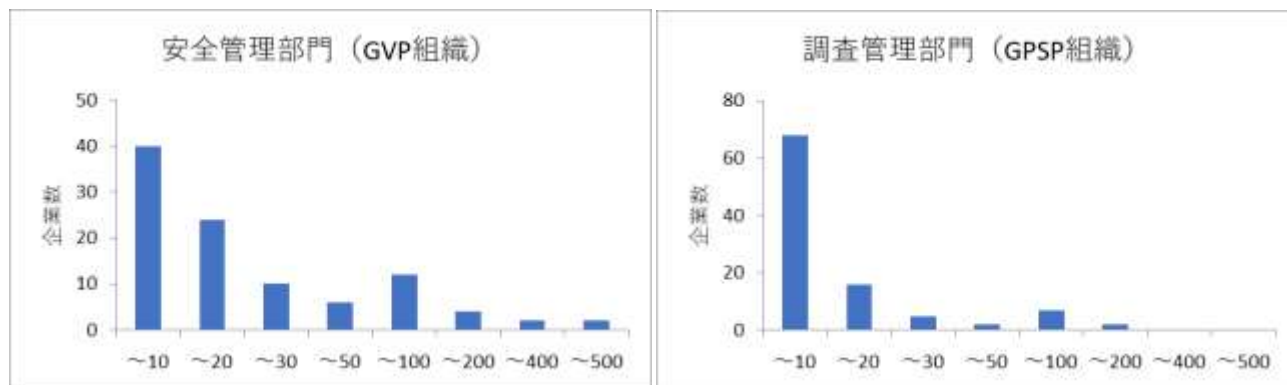
生物由来製品の承認品目数は、0 品目が 49 社、1~5 品目が 27 社、6~10 品目が 12 社、11 品目以上が 12 社であった。

本社所在地は、日本 81 社、米国 8 社、ドイツ及びフランス各 3 社、その他 5 社であった。後発品企業については 34 社が日本であった。

医療用医薬品売上高（年間）は、先発品企業 A においては 29 社が 500 億円以上、先発品企業 B においては 37 社が 500 億円以上、20 社が 100 億円~500 億円であり、後発品企業においては 10 億円~100 億円が 16 社、100 億円~500 億円が 15 社であった。

3.2 企業内での安全対策業務の状況

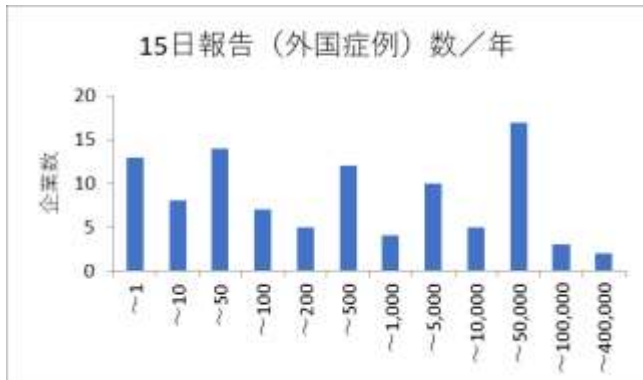
安全対策業務に従事する職員の人数（常勤換算、委託業務分を含む）の分布を、安全管理部門（GVP 組織）、調査管理部門（GPSP 組織）の別に下図に示す。



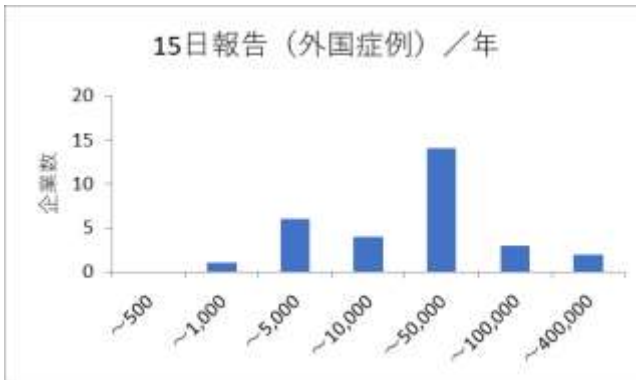
(2) 15日報告（外国症例）

15日報告（外国症例）の件数は、先発品企業 A で中央値 18,850 件／年、先発企業 B で 2,325 件／年、後発品企業では 12 件／年であった。

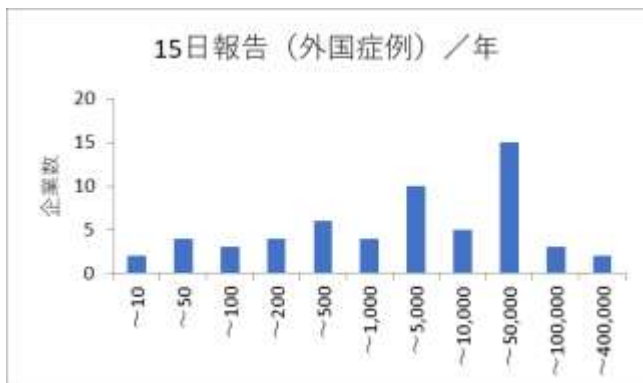
全企業（n=100）



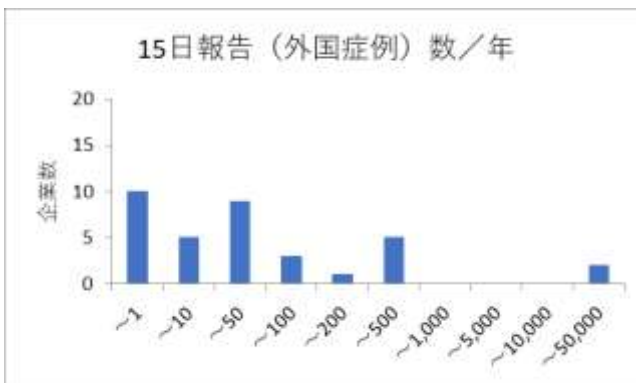
先発品企業 A（n=30）



先発品企業 B（n=58）



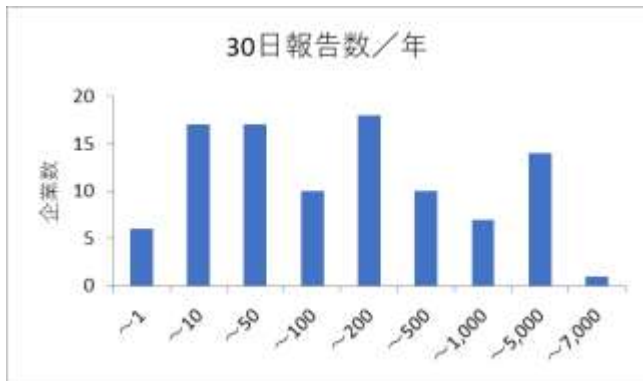
後発品企業（n=35）



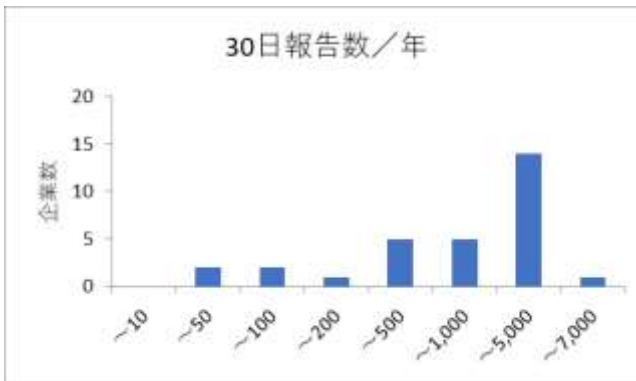
(3) 30日報告

30日報告の件数は、先発品企業 A で中央値 938 件／年、先発品企業 B で 194 件／年、後発品企業では 15 件／年であった。

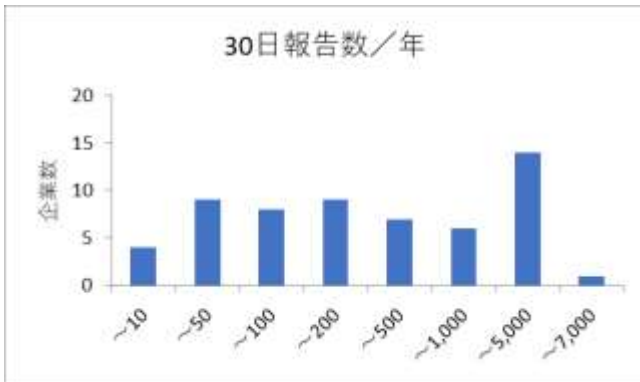
全企業（n=100）



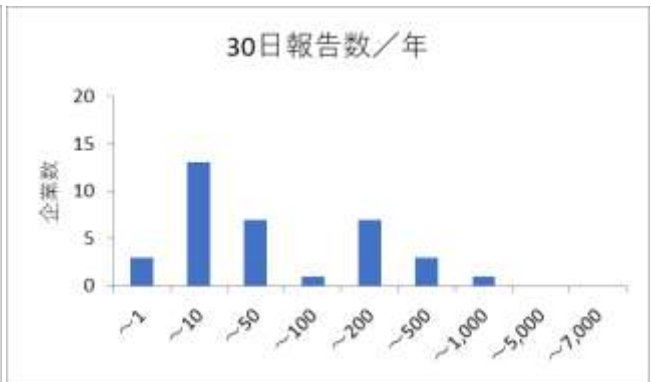
先発品企業 A（n=30）



先発品企業 B (n=58)



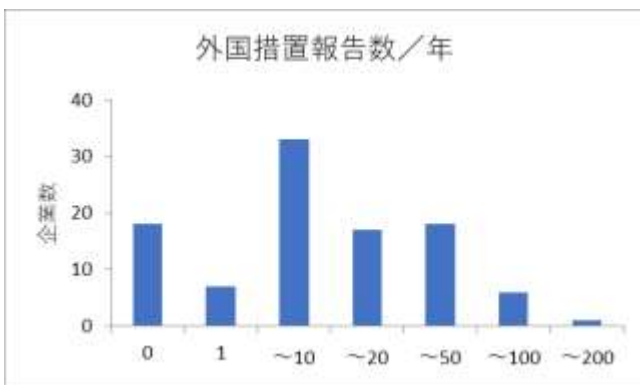
後発品企業 (n=35)



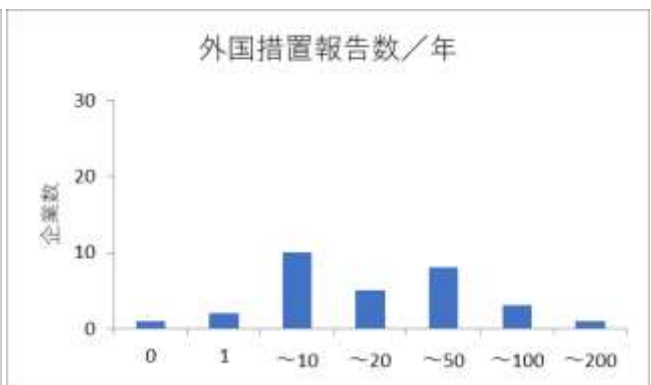
(4) 外国措置報告

外国措置の件数は、先発品企業 A で中央値 15 件/年、先発品企業 B で 10 件/年、後発品企業では 5 件/年であった。

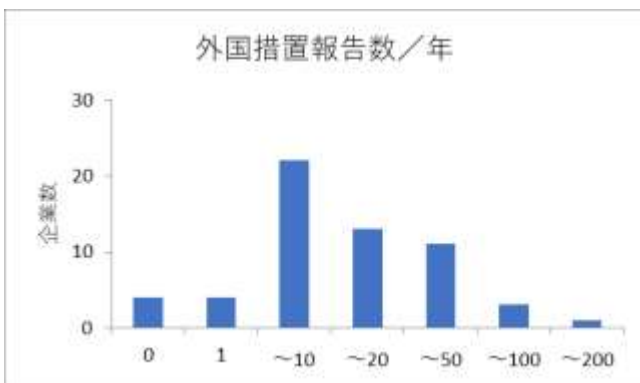
全企業 (n=100)



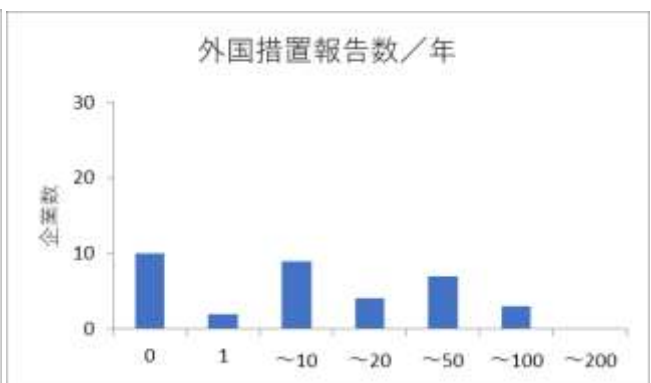
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



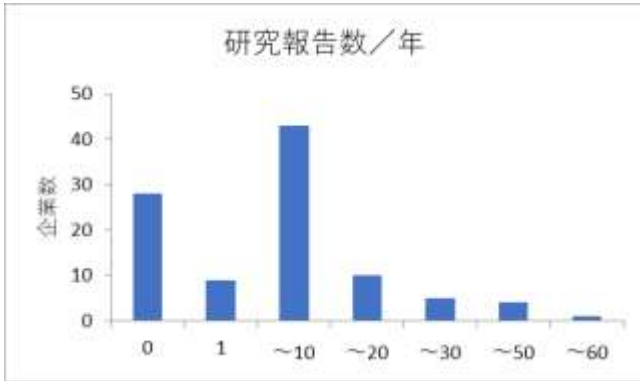
後発品企業 (n=35)



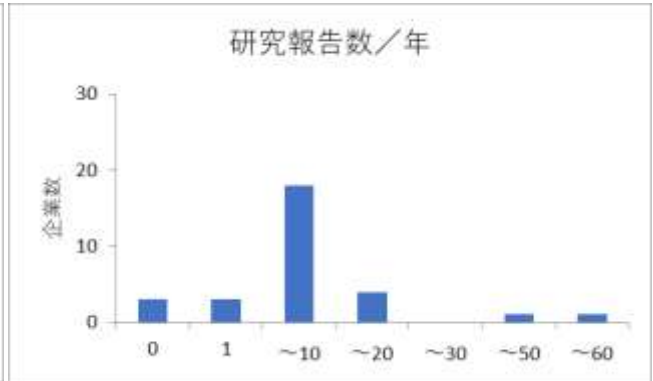
(5) 研究報告

研究報告の件数は、先発品企業 A で中央値 4 件／年、先発品企業 B で 5 件／年、後発品企業では 2 件／年であった。

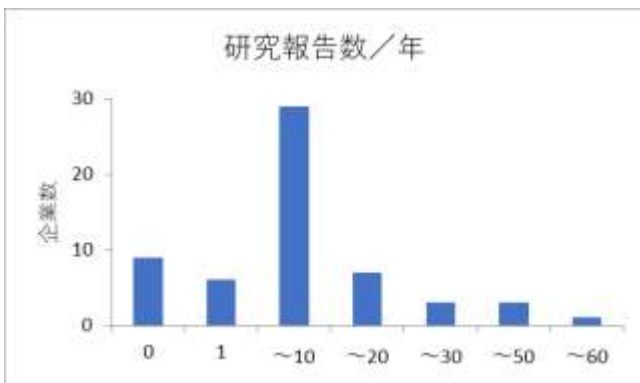
全企業 (n=100)



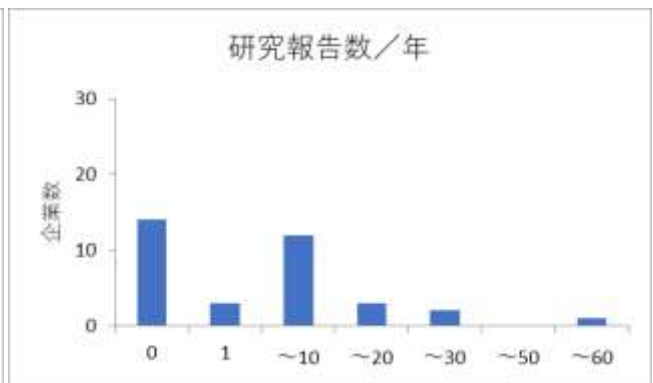
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



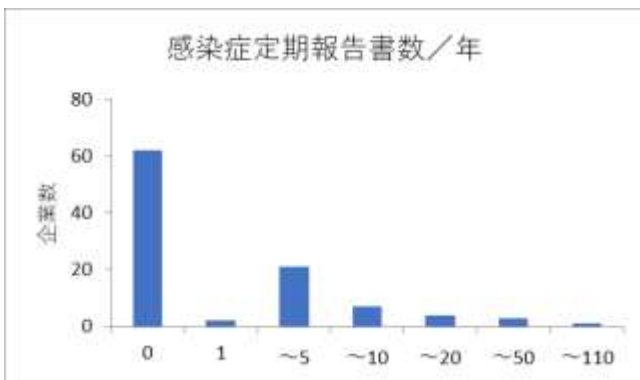
後発品企業 (n=35)



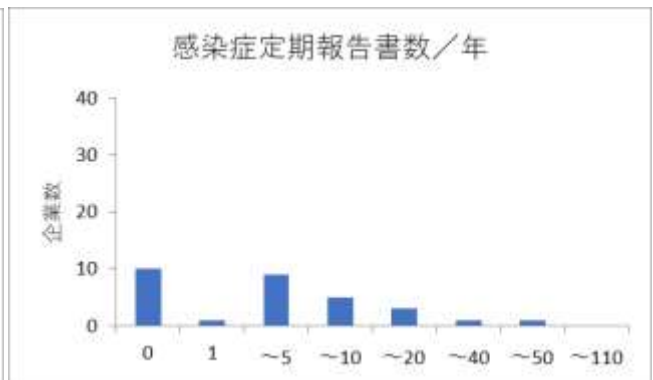
(6) 感染症定期報告書

感染症定期報告書*については、62 社において提出が 0 件であった。（*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かに関する事項が含まれるものに限る）

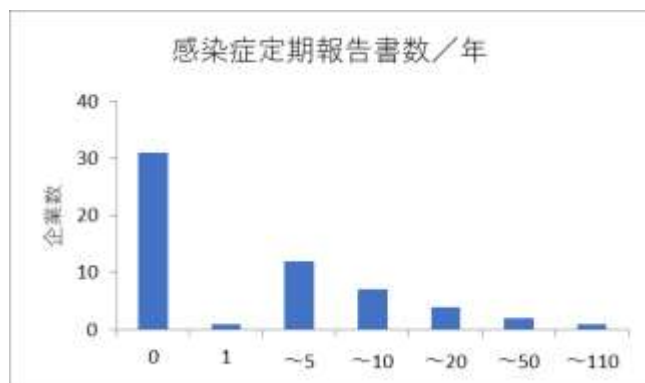
全企業 (n=100)



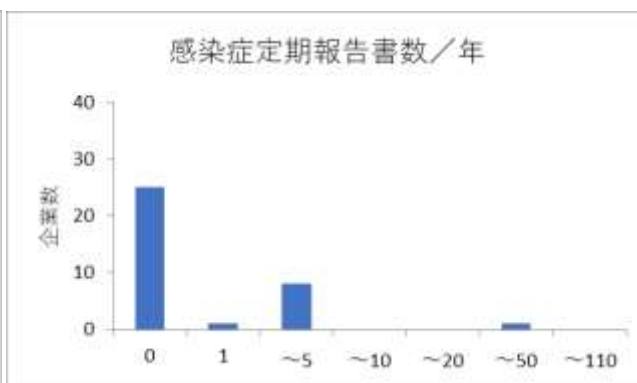
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



安全対策業務の外部委託について、先発品企業 A は全 30 社が外部委託をしているとの回答であったのに対して、後発品企業は全 35 社が外部委託をしていないとの回答であった。

先発品企業における委託業務の主な内容は、安全管理情報（文献情報、外国当局措置情報を含む）の収集、収集した情報のデータベースへの入力やデータベース管理、措置の実施、安全管理業務に係わる記録の保存、各種報告書の作成支援の他、コールセンター業務、翻訳など多岐にわたっていた。

外部委託における課題として、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。また、委託した業務に関する品質管理やスタッフの教育訓練の重要性を指摘する声も多く、費用が高額であることを懸念する回答もあった。

上記のうち、安全管理業務の再委託に関連する課題を指摘した回答の概要を下表に示す。

（原則として原文のままとしたが、個別企業や品目が特定されるような記載については一部変更又は省略した。また、同一又は類似の記載は一つにまとめるなどの処理を行った。以下、自由記載欄の回答内容の提示においては同様の対応を行っている。）

- （委託先）製薬会社との販売を伴わないコプロモーションの場合に、委託先製薬会社による再委託が不可となっており、これが可能となることを要望する。
- 製薬会社はコールセンター業務をベンダーへ委託していることが多い。再委託ができないため、委託元製薬会社と、委託先製薬会社が委託しているベンダーとの契約が必要となる。ベンダーへの支払いは委託先製薬会社が行っているにもかかわらず、業務指示を委託元製薬会社がベンダーに行うことにより、業務に対する責任の所在を曖昧にさせている。
- 施行規則において、安全管理業務のうち委託することができる範囲、再委託することができる範囲が定められている。ビジネス環境が大きく変化し、安全管理業務を受託する会社も成熟している中、この範囲が適切かどうか検討が必要と考える。
- 外部委託することで効率的なプロセスにできるような場合であっても活用できないということがあり、真に効率的な体制が組めないような状態となることは問題であると考えます。

3.3 各種安全性情報の安全対策への寄与

各種安全性情報の安全対策への寄与について調査したところ、以下に示す結果が得られた。

なお、回答は、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の五択とした。また、これらの安全性情報を PMDA に報告することをもって「寄与する」と捉えられることを回避するために「〇〇情報」の安全対策への寄与という設問とし、「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」を勘案して回答いただいた。

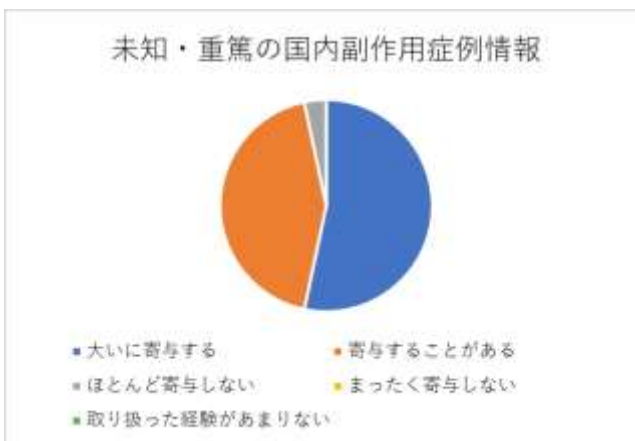
(1) 未知・重篤の国内副作用症例情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 73.0% (73/100)、先発品企業 A では 96.7% (29/30) から得られた。

全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



(2) 既知・重篤の国内副作用症例情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 41.0% (41/100)、先発品企業 A では 73.3% (22/30) から得られた。先発品企業 A の 26.7% (8/30)、先発品企業 B の 41.3% (24/58) から、③ほとんど寄与しないとの回答も得られた。

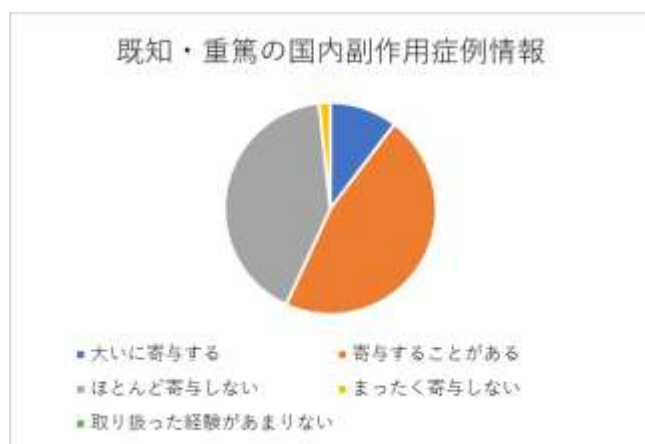
全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



既知・重篤の国内副作用症例について、副作用発生傾向の変化等の検出に役立った事例はあったかどうか尋ねたところ、18社が事例あり、82社が事例なしとの回答であった。事例の概要として、以下のような回答が示された。

- 再審査期間中の品目は安全性定期報告作成のタイミングで、それ以外の品目は医薬品未知・非重篤副作用定期報告書作成のタイミングで、それぞれ定期的な見直しを行っています。見直しの結果、発生傾向に変化はなかった、ということを確認する目的では情報は役に立っています。
- 既知重篤症例の報告が多い場合には、更なる安全対策として添付文書の記載内容の再度の情報提供を徹底することがある。

- 既知症例や重篤症例の集積から、「その他副作用」から「重大な副作用」等に、記載を格上げしたことがある。
- 死亡例の発生は重要であると認識している。また、統計的シグナル検出を行っているため計算上、比較対象となっている。
- 報告バイアスもあり処方数等の分母も不明であるが、シグナル検出の **sauce** としては使用できる。

(3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 48.0% (48/100)、先発品企業 A では 53.3% (16/30) から得られた。先発品企業 A の 43.3% (13/30) から、③ほとんど寄与しないとの回答も得られた。

全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



(4) 未知・重篤の外国副作用症例情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 13.0% (13/100)、先発品企業 A では 16.7% (5/30) から得られた。一方で、先発品企業 A の 53.3% (16/30) は③ほとんど寄与しない、30.0% (9/30) は④まったく寄与しないとの回答であった。

全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



未知・重篤の外国副作用症例情報について、①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答した先発品企業からは、寄与の内容等について以下の回答が示された。

- 情報自体は有用と考えるが、自社データベースもしくは海外提携会社にデータは保有して集積検討に活用可能なため、個別症例報告自体を有効活用しているわけではありません。
- 国内と効能、用量、使用状況が異なる場合もあり評価には注意を要するが、情報自体は社内での集積評価により新たな安全対策を講じる根拠の情報源となりうる。なお、行政への個別症例は同一性を有する成分がすべて対象になっているが、用法・用量や効能・効果などは国内承認範囲に合わせないと個別報告の提出意義は低い。また、外国副作用をもとにした外国での措置を報告すること（外国措

置報告)や、当局による各国データベース (FAERS、Eudra Vigilance) や WHO VigiBase の利用で代替できる可能性も考慮しうる。

- 添付文書改訂の根拠症例となる可能性がある。
- CCDS 改訂に繋がる情報のため

一方、③ほとんど寄与しない又は④まったく寄与しないと回答した先発品企業からは、何故寄与しにくいと考えるのか等について以下の回答が示された。

- 海外で発生していても日本での発生がない有害事象は日本の添付文書改訂の根拠にならないことが多い。措置報告として、外国症例の評価結果としての安全確保措置情報を入手しているため、外国の個別症例情報を即時報告する必要はない。
- 海外症例情報については個別症例情報に基づく安全対策の事例はなく、集積検討が行われ、CCDS が改訂されて安全対策としての添付文書改訂相談を行っている。
- 特に市販後の症例は情報不足のため薬剤との関連性を評価することは困難な場合が多く、安全対策にはほとんど寄与しない。
- 会社として Global では随時および定期的なシグナル検出に活用しているが、国内で PMDA 報告の為に取り扱いしている未知・重篤の外国副作用症例情報については別途の活用はしていない。

未知・重篤の外国副作用症例について、当該外国で使用上の注意改訂がされないのに日本で当該症例情報に基づいて使用上の注意改訂に至った事例はあったか尋ねたところ、8社が事例あり、92社が事例なしとの回答であった。事例の概要として、以下のような回答が示された。

- 日本以外では当該国という概念で検討がなされる事は殆ど無く、Global 全体症例での検討によって CCDS を改訂し、結果的に日本が最初に添付文書改訂に至った事例はある。
- 同種・同効薬での一律改訂にて改訂した事例あり。
- 外国でのアナフィラキシー重篤例 1 例 (国内症例なし) をもって当局と相談し、使用上の注意改訂を実施した。(社内検討を契機としたものであり、当局への行政報告は影響していない)

(5) 外国措置報告情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 61.0% (61/100)、先発品企業 A では 83.3% (25/30) から得られた。

全企業 (n=100)



先発品企業 (n=30)



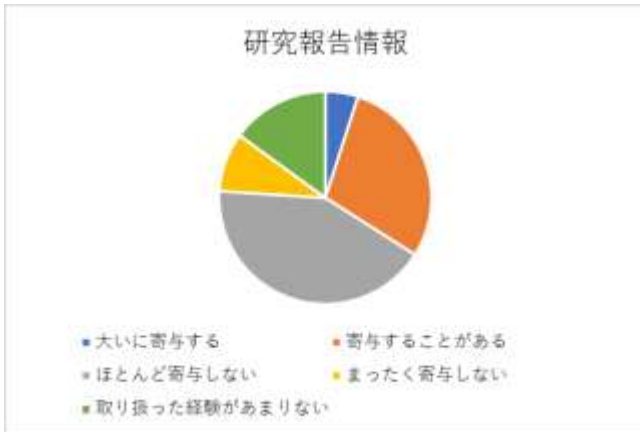
後発品企業 (n=35)



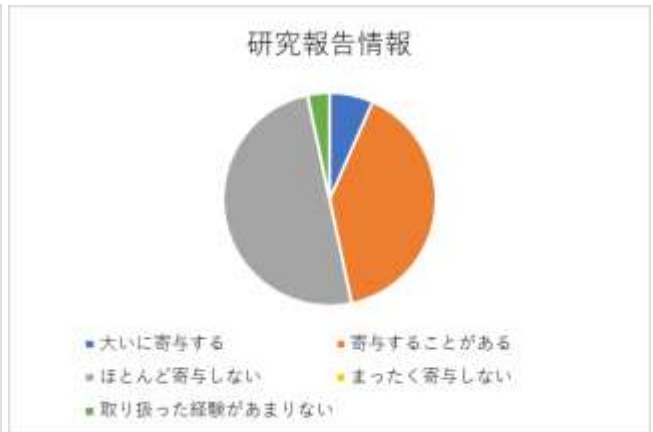
(6) 研究報告情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 34.0% (34/100)、先発品企業 A では 46.7% (14/30) から得られた。先発品企業 A の 50.0% (15/30) から、③ほとんど寄与しないとの回答も得られた。

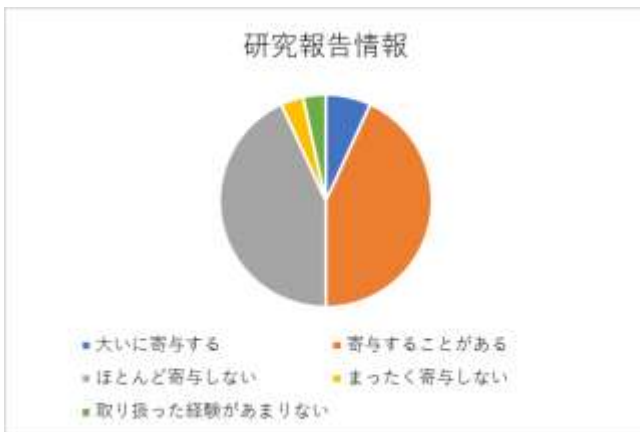
全企業 (n=100)



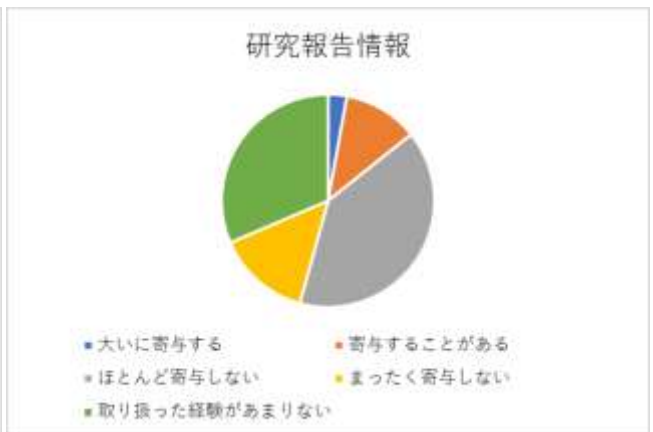
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



(7) 安全性定期報告情報

①大いに寄与する又は②寄与することがあると回答が、全社では 32.0% (32/100)、先発品企業 A では 43.3% (13/30) から得られた。先発品企業 A の 33.3% (10/30) から、③ほとんど寄与しないとの回答も得られた。

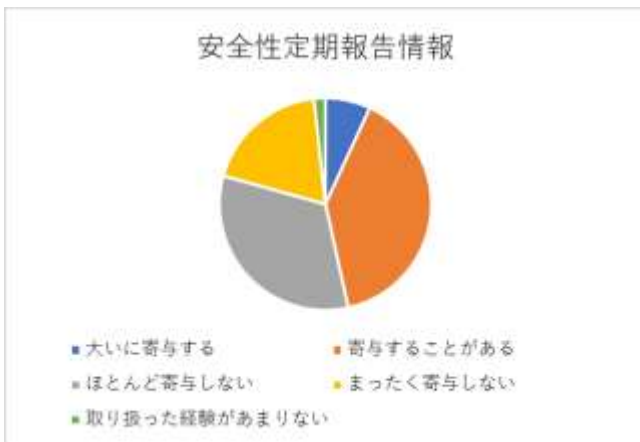
全企業 (n=100)



先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



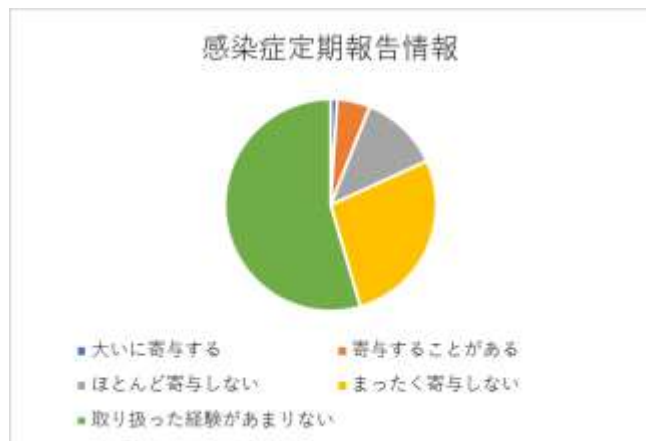
後発品企業 (n=35)



(8) 感染症定期報告情報

全社のうち 54.5% (54/99) が⑤取り扱った経験があまりないとの回答であった。また、①大いに寄与するとの回答は 1 社、②寄与することがあるとの回答は 5 社に限られた。

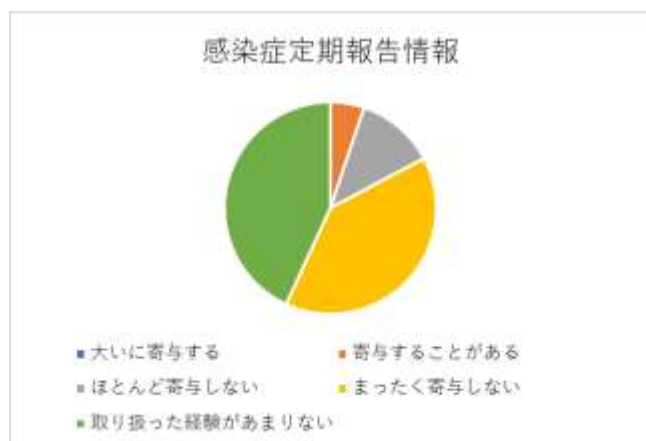
全企業 (n=100)



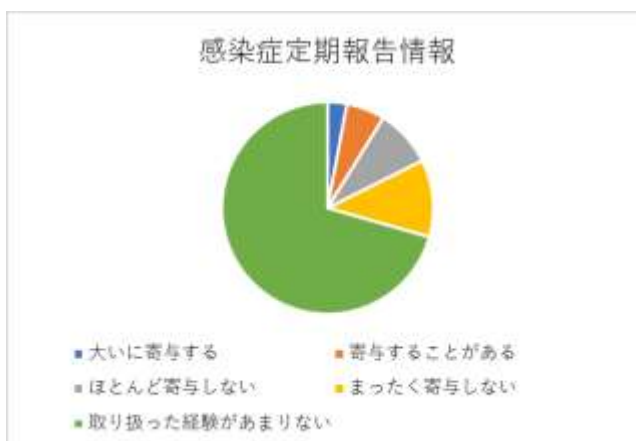
先発品企業 A (n=30)



先発品企業 B (n=58)



後発品企業 (n=35)



感染症定期報告情報について、③ほとんど寄与しない又は④まったく寄与しないと回答した先発品企業からは、何故寄与しにくいと考えるのか等について以下の回答が示された。

- 新規感染症や薬剤を介した感染はタイムリーな安全対策が必要で、半年毎の報告では遅い。実際、新規感染症や特異的な感染増加の場合は PMDA からすぐに直接照会が来て企業の安全対策等を回答しており、感染症定期報告を元に対応したことはない。
- 過去に感染症定期報告が添付文書改訂につながった事例はなく、定期報告のタイミングで真の安全対策を講じられるか疑問である。個別の感染症報告での対応及び一括した委託先での網羅的な検索の方が有効ではないかと考える。
- 感染症は原料動物に由来するもので、異なる動物由来の同一成分をひとつにまとめて評価しても適切

な評価は出来ない。

- 未知・非重篤副作用定期報告書のように、該当事象がない場合は報告書の作成を不要にできないか。製薬会社各社で重複して実施するよりも、製薬会社からの拠出金を元に当局側で実施するようになった方が効率的ではないか。

上述の(1)から(8)に示した各種安全性情報の報告に関連する企業側の負荷及び課題について、以下のような回答が示された。

【国内症例について】

- 既知・重篤症例について 30 日報告が必要であるが、既知症例の個別症例報告は日本特有の規制になっている。既知症例は原則、定期的な集積検討により安全対策を起案しており、個別症例報告は不要としたい。(予測できない発生傾向の変化は別途 15 日を報告している)
- 既知事象についても入手のたびに詳細調査を行い、PMDA 報告を行う必要性が本当にあるのかが課題と考えます。既知事象は経時的な発現数変化を監視することが重要であるため、個別報告をやめて PT 毎の件数を定期報告する規制に変更し、そこでシグナルが検出されればレトロスペクティブに詳細調査する運用が望ましい。
- 販売から長期間経過した製品についても、既知・重篤副作用症例の報告が求められていること。
- 再審査期間後の未知・非重篤定期報告を行うことに意味を全く感じない一方、作業の手間だけは増えている。現状、添付文書改訂のトリガーは重篤な事象であって、非重篤な事象ではない。
- 未知・非重篤症例は詳細調査を断られ、集積されても添付文書改訂には至らないことが多い。
- 個別症例全てに対して企業見解を必須にしているので、意味のない定型文でも全症例に入力しなければならない。自発報告については、個々の症例に対して見解を述べられるような十分な情報はなく、むしろ集積状況から安全性を評価することに意味があることの方が多い。その 1 つの症例で本剤との関連性が疑われるような重要な個別症例報告との差をつけた方がよいと思う。
- 全ての個別症例の当局報告要否、報告内容を安全管理責任者が承認すべきであることを行政査察で指導されており、安全管理責任者の負担が大きいと感じる。本来、安全管理責任者は、個別の症例評価より、重要・緊急度の高い安全対策に注力すべきと考える。
- 集積報告等の文献由来の ICSR ハンドリングにおいて症例特定に負荷を要している。被疑薬、あるいは同一有効成分の薬剤が複数ある場合、各社が同じ情報源(医師/医療機関)に対して詳細調査を実施するため、医療機関の負荷も大きい。症例特定・フォローアップは一元化できるとよい。
- 個別症例の当局報告タイムラインの遵守率については、海外規制当局と同様、数%のエラーは許容して良いのではないかと考える。現行のように 1 例毎に遅延報告書を提出することは、企業側の負担が大きい割には有用性が低いと考える。遵守率が許容範囲を超えた、あるいは改善傾向が認められない場合に企業に改善策を提出させる方が有用と考える。
- 最近では情報源が多様化し、報告者は副作用報告と意図していないが因果関係情報のないもの、患者からの問い合わせだけで医学的情報や診断のない情報等が増加傾向にある。安全性情報全体が増え続ける中、個別症例として取り扱う情報と、それ以外(SNSの情報等)を区別して評価・対応した方がよいのではないかと考える。

- 一般名しか分からない時点で自社薬扱いとするルールは負担である。昨今、後発品の使用が促進している中、重篤性情報と同じ扱いで自社薬であることが確認できた日をもって当局報告起算日とすることで、負荷は減らせるかと思えます。

【外国症例について】

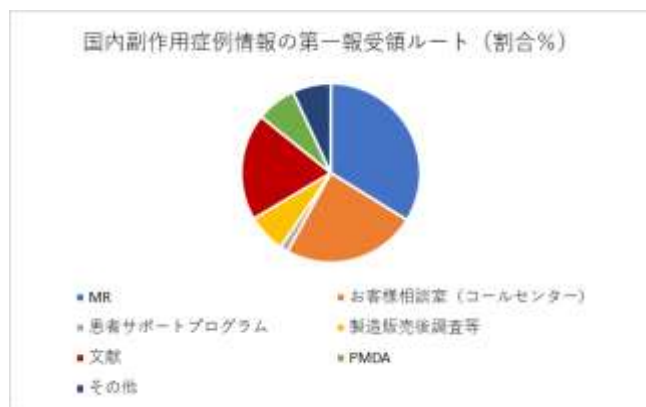
- JADER と異なり、規制当局がこの情報を活用している実態が不明である。情報公開もされておらず、企業側でもこの情報を活用できていない。
- 簡略化の報告が認められているが、大量の症例を報告している。当局側が安全対策につながっている、必要な情報として実感しているか不明。
- ICSR 報告数だけが大量になっているが、その情報がどのように利用されているかも不明であり、企業の手間ばかりが増えている。傾向分析であれば集計情報のみで問題がないはずである。実際の添付文書改訂等においては、検討の Base となる症例報告した情報は PMDA が保持しているはずであるのに、再度企業側からすべて提供する必要があり、意味が全く感じられない。
- 外国症例については、当局報告後の当局内での活用度が低いと思われるため、より重要度の高い症例（死亡・死亡のおそれ）に絞って当局報告対象とすることで良いのではと考える。
- 外国症例の報告は、簡略化報告になっても入手症例数が多く工数がかかるにもかかわらず、安全対策への寄与は少ない。同一成分での報告が必要なため、提携会社以外から入手した、誰が被疑薬と判断したか不明の併用被疑薬の情報など本剤との因果関係が不明瞭な情報も多い。個別報告ではなく年次報告にする等、さらに簡略化しても良いのではと思われる。
- 海外症例について、日本では MAH を持つ製品の成分で収集しているが、Global では自社製品(各 Affiliate)のみが収集対象なので、ハンドリングのためのシステム構築が大変である。
- 「外国医薬品」として、投与経路が明らかに異なるような薬剤についても収集・評価し副作用等報告を行うことにより、本当に措置を講じる必要のある安全対策の見落とし・検出の遅れに対して懸念がある。
- 外国措置について、投与経路等の違いに関わらず成分ベースで報告対象となること、同一の措置の公表国が毎回続報要となることは、負荷が大き過ぎ、合理的ではないと感じている。
- 「成分が同一性を有すると認められる外国で使用されている医薬品」で報告が求められているが、海外文献からの情報収集では、合剤、投与経路の異なる製剤、バイオ後続品で国内製造販売品と同一性を有するかどうかのスクリーニングも負担になっている。
- 外国副作用報告については CIOMS の添付が許容されているが、J 項目は英語が許容されず日本語での記述を求められている。グローバルデータベースにて英語による集中処理を行う環境下では日本特有項目を日本語で入力する工程の増加が生じるが、外国症例の報告における当該項目は英語でも容易に理解可能な場合も多く日本語である必要性は必ずしもないと考えている。
- 症例が多いため PMDA 報告期限順守の負荷が高い。海外措置報告も課されているため、事実上、二重報告になっていると感じる。寄与度を考慮して、即時性を妥協して USPADER のように随時報告ではなく定期報告の添付として電送できると負荷軽減につながると考える。

3.4 国内副作用情報の収集方法

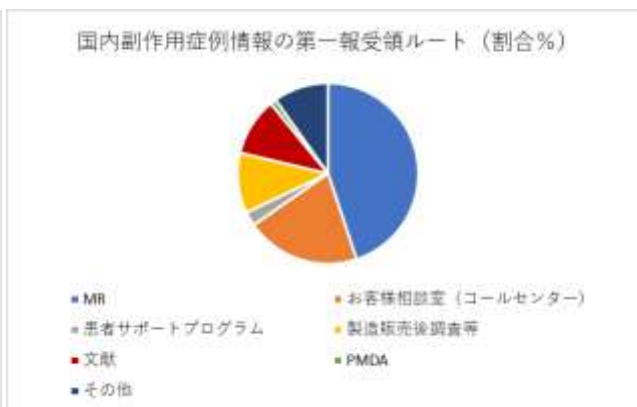
国内副作用症例情報の収集に関して、第一報の受領ルートの内訳（過去1年間程度）を尋ねたところ、以下の結果が得られた。

全企業における内訳割合の平均は、大きいものから MR 33.7%、お客様相談室（コールセンター）24.2%、文献 19.2%であった。先発品企業 A では、MR 44.3%、お客様相談室（コールセンター）20.3%、製造販売後調査等 10.6%、文献 10.3%であった一方、後発品企業では、文献が 28.6%を占め、次いで MR 24.8%、お客様相談室（コールセンター）26.0%、PMDA 13.1%であった。

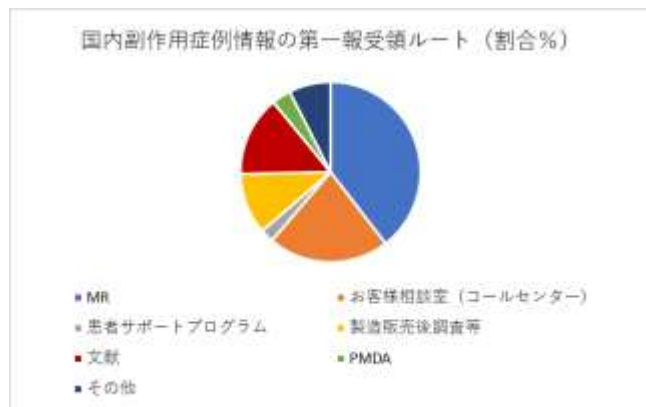
全企業（n=100）



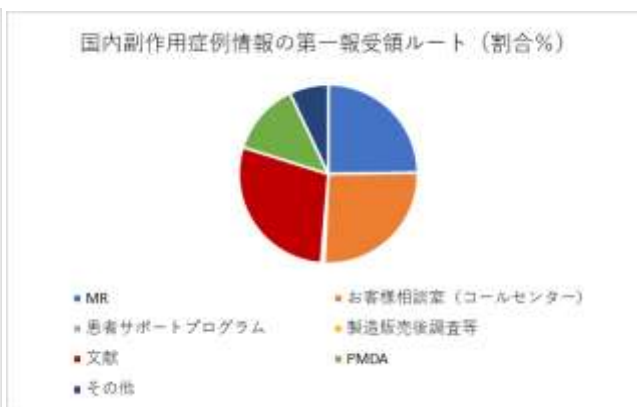
先発品企業 A（n=30）



先発品企業 B（n=58）



後発品企業（n=35）



副作用情報に係る詳細調査において、MR を介する方法以外の方法をとっている場合にその概要について回答を求めたところ、医療機関の希望に応じて詳細調査票を PV 部門から施設へ郵送し、同封レターパックで返送いただくオプションを設けているなどというコメントが数社から寄せられた。

副作用情報の入手における課題・問題点について回答を求めたところ、以下のようなコメントが示された。

- 追加情報を入手する際に、多忙や患者の個人情報等を理由に、タイムリーな情報入手が困難なことが少なくない。
- 医師の協力が得られにくい。主に重篤な事象の場合、救急搬送先と処方元の医療機関の両者の調査が必要になるが、情報提供がされないケースが多い。
- データベース調査から得た情報に対する追加調査に対して医療機関の協力が得にくい場合がある。
(データベースに入力しているのにさらに企業に情報提供をしなければならないことに対して)
- PMDA 直接報告の後、それが企業に回付されて企業から再調査が行われる場合、重複記載を求められて手間だと苦言を呈する医療者がいる。
- 新型コロナウイルス感染症対策のため、医療機関への訪問が制限されたことで浮き彫りになった課題として、MR を介する収集しか手段がない場合、安全性情報収集が滞る可能性があるという問題がある。また、人を介するため、ヒューマンエラーの可能性が否定できず、報告漏れや伝聞による情報のずれも懸念される。将来的には、欧米と同様に医師から直接、安全管理部門が安全性情報を収集し、疑義がある場合は医師と安全管理部門がやり取りできる環境が整うことが理想的と考える。
- 医療機関薬剤部より副作用情報が提供されることは多いものの、追加調査において処方医にアクセスしにくい場合がある（施設内医薬連携の不備）。また、情報提供した薬剤師が症例情報に充分アクセスできる施設環境に無いことも散見される。
- 詳細調査のために施設との契約が必要となり、重篤な症例の詳細情報入手に遅れが生じる。
- 副作用症例の詳細調査に関して、有償対応でしか協力をいただけない施設がある。
- 比較的情報量が乏しい Social media、Market research、Patient Support Program からの副作用情報を、他の情報源と同様に個別症例として収集することについての意義が疑問視されている。今後増え続けると予想されるこれらの情報源については、個別症例としての対応が本当に必要なのかという面で法規制を検討しても良いのではないかと考える。
- 医療関係者からの報告を電子化することで、報告者側、企業側のいずれもハンドリング効率は大きく飛躍すると考えられるが、現時点では、紙媒体への直筆がメインとなっている。
- 複数被疑薬がある際、複数企業が詳細調査を行い PMDA 報告することは非効率的である。
- 外国症例の入手が一般名レベルでの情報入手となっており、重複報告の発生要因となっている。過去においては海外企業との連携も少なく、外国症例の入手を促進する必要があったのであろうと考えますが、現在では Global での提携関係が進み、Global での企業間での安全性情報交換のシステムが確立されています。その現状に合わせ、外国症例についても一般名レベルでの収集ではなく、日本症例と同様同一製剤や提携関係にある製剤等の製剤レベルでの収集にすることで、効率化の実現と重複報告の回避が可能になると考えます。
- QA 通知（令和 4 年 6 月 24 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課・同安全対策課事務連絡 E2B (R3) 実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関する Q&A について）の Q12 において、副作用報告が必要な要件が分かりづらい。対応表の有無に関係なく、EU 規制と同様に二次データ利用では副作用報告対象外としていただきたい。

3.5 医薬品リスク管理計画 (RMP)

これまでに作成した医薬品リスク管理計画 (RMP) の数を尋ねたところ、全社では中央値 4 (25 パーセンタイル値 1; 75 パーセンタイル値 8、以下同様) であり、先発品企業 A では 11 (7; 19)、先発品企業 B では 5 (3; 12) であった。これまでの改訂数については、全社では中央値 4 (1; 25) であり、先発品企業 A では 53 (27; 88)、先発品企業 B では 18 (4; 54) であった。

先発品企業 A において、RMP の主たる作成部門は安全部門が 29 社、開発部門が 1 社であり、RMP の標準的な作成開始時期は臨床開発初期が 2 社、後期が 27 社、その他が 1 社であった。

RMP に基づく各種調査等について、安全対策における効果を実感できる点、問題点などを聴取したところ、以下の回答が得られた。

(1) 市販直後調査について

- 実臨床では様々な背景を有する患者に投与され、薬剤によっては疾患の進行している患者が市販を待って使用されることも多い。未知・重篤な副作用が早期に集中的に報告された安全対策を行った経験があり、重要な調査であると考えている。
- 一定の注意喚起が必要と考えられる製品については、市販直後に重点的に注意喚起を行うことで、製品の特性が市場に浸透しやすいと感じる。
- 製品の性質や領域によっては、市販直後の安全性情報の収集・周知を徹底して実施できる点が有用である。一方、効能追加等での実施等、有用性に乏しいケースもある。訪問や情報提供を受ける医療関係者側の負担感もあり、実施するケースを選択・限定すべきではないか。
- 薬剤の種類にかかわらず、全く同じ訪問頻度となっているため、製薬企業だけではなく、医療機関側に、不要な負担をかけることがある。
- 納入施設・使用患者数が限定されているが、安全対策の十分さを評価できる。市販直後調査の活動主体が MR であることを前提とされているが、企業からの情報提供も多様化しており、回数だけでは評価できないと考える。なお、直後調査に協力しない施設もあり、安全対策に対する医療関係者側の考えを理解できないこともある。
- 効果の実感としては、どのような副作用が多く報告される (発現する) かについて、実データとして見えることが挙げられる。問題点としては、MR 訪問が原則として位置付けられており、6 ヶ月間の MR 訪問管理にかかるリソースが大きすぎる事が挙げられる。また、毎回の直接/Web 訪問の安全対策への効果が検証されていない中、MR の訪問を前提とする制度が継続されていることや、MR の訪問率を算出することがどこまで意味をなしているか疑問である。
- Intensive care が必要であることは理解できるが、MR 訪問率等を安全対策の活動の全般の評価の指標とする方法に疑問。事前訪問出来なかった理由を PMDA から詳細に求められるが、現実的に事前に全納入先を把握することは困難である。

(2) 使用成績調査について

- 効果を実感できる点：自発報告では検討できない発生頻度等を検討できること、問題点：全例調査については、製薬企業側のみに実施の責任を負わせているため、医療機関側の協力が得られない場合がある。使用成績調査で収集する情報は匿名化された情報であるとはいえ、個人情報を取り扱う為、患者の同意を必須とすることを考慮した方が良いと考える。
- 長期投与時の安全性など治験時に経験しない患者層の安全性情報を網羅的に入手することができる。
- 市販後のデータとして分母データを有する点はよいが、調査データの収集に時間を要することから迅速な対応には繋がりにくい。
- 調査期間が長く、コストも大きい一方、調査の品質には限界を感じる。もし施設から報告されない有害事象があれば、使用実態の把握が難しい。
- 使用実態は把握できるが、安全対策に貢献するケースは少なく、費用対効果が低い。不足情報の充足に貢献しているとは思えない。
- 自発報告や文献の方が有用かつ効率的である。
- 効果を実感できる点については、安全対策という観点では特になし。問題点として、一般使用成績調査は、全ての有害事象を収集対象とするため、**Research Question** にアドレスできる調査デザインにならないことが多い。また PMS 全体で、当局側での **Expert** の充足性、PMS に関する照会事項発出時期（通常遅め）などの理由で、**Safety specification/RQ** を基にした科学的な調査デザイン検討が十分にできていないまま慣例的な情報収集に帰着してしまうこともあると考えている。これらのことから、安全対策に十分に活用できていないと考えている。
- PMS は RMP の追加活動との位置づけから、EMA GVP Module VIII のように PMS 実施の要否や調査方法は一樣ではなく個別に検討すべきだが、新薬で再審査期間が付与されるため何らかの理由をつけて実施が求められた経験があった。一次情報を収集できる利点があるが、膨大なコストをかけていてリスク管理に役立っているかは疑問で検証されていない。
- 安全対策に対する効果を実感できる場面はあまりありません。RMP 策定に当たり「使用成績調査の実施は不要」と会社が判断した場合であっても、他剤との横並びを理由に審査の過程で調査の実施を指示されるケースも多く、またそれが全例調査実施指示であった場合には、管理部門／実施部門ともに係る業務負荷が大変大きく、調査進捗を追いかけることが目的になりがちです。施設との契約に係る負荷を適正使用推進や自発報告症例情報の収集に充てられるなら、より効果的な安全対策が実行出来るのではないかと考えることがあります。
- 承認条件で全例調査となった場合、承認条件解除まで症例登録継続を求められ、医師も企業も症例登録に労力をかけて長期間継続することとなる。調査結果がまとまった場合、登録のみ症例について調査票記入依頼を行う可能性は無くなるため、調査結果がまとまった時点で症例登録も終了できるようにしてほしい。

(3) 製造販売後 DB 調査について

- 活用できる DB が限られていること、Validation study が必要となる場合もあること、当局も実績が十分でなく計画等について当局との合意に時間がかかる等の理由から、安全対策において有用だと思うが、活用しづらい。
- 調査対象とする安全性検討事項がデータベースにて検出できることが条件となることから、DB 調査で実施できる場合が限定される。また、バリデーションスタディの実施については明確になっていない点が多く、バリデーションスタディの実施が必要な安全性検討事項について、バリデーションスタディ実施の負担を 1 企業が負うことは難しいと考えられる。
- アウトカムのバリデーションを厳密に行う必要がありハードルが高い。また、DB 調査の実施から結果が出るまでの期間が長く、安全対策への速やかな対応が難しい。
- 定義できるイベントが限定される。DB 毎に特徴（高齢者が少ない、大病院が中心等）があり、結果の一般化可能性が困難である。
- 使用成績調査と DB 調査では、実施する担当者に求められるスキルが大きく異なり、人員配置を難しくしている。また、企業として承認申請時に DB 調査を計画していても、審査過程の PMDA とのやり取りで DB 調査では実施できない安全性検討事項（例：長期投与時の安全性）を入れることになり、急遽使用成績調査に変更することもあり、実際に実施する調査の予定が立たない状況が生じている。
- 今の審査体制では、調査デザインを十分に検討する時間がない。再審査期間内での比較研究ではサンプルサイズが不足するため精度の高い結果、解釈は難しいと考えられる。
- DB 調査は例数の観点から前向き調査よりもメリットが大きい。一方で DB の限界より結果は適切に解釈する必要がある。また、社内で DB に関わる知識や疫学的専門性がより必要となるため社内リソースの構築は急務となる。さらに、DB 業者における信頼性担保および GPSP 基準への対応はまだ課題が残ると考える。
- MID-NET 利用料

(4) 製造販売後臨床試験について

- GCP 遵守の介入研究として取り組めることもあり、エビデンスレベルが高い。得られた結果を添付文書の改訂につなげられる確率が最も高いと感じる。一方、一定レベルで診療／治療行為に介入した研究結果であるため、実臨床下にどの程度反映させることができるのか見極めが必要になる。
- 治験時には不明であった安全性のうち、介入試験でなければ検討できない内容を検討するためには必要な制度であると考え。一方、治験からの継続として実施される場合には、製造販売後臨床試験への切り替えに、製薬企業、医療機関ともに事務的な手続きだけに多くのリソースを取られるため、治験のまま継続できるとよいと考える。
- RMP の添付資料としてプロトコル等が含まれるため、有効性、安全性に影響のない軽微なプロトコル改訂等も、RMP の一部として提出が必要となり、手順が煩雑である。
- 製剤の上市までの短期間に実施する治験からの継続の製造販売後臨床試験については、効果的な安全対策に繋がるとは考えづらい。

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の実施について尋ねたところ、全社では 37 社 (37.0%) が実施あり、63 社 (63.0%) が実施なしとの回答であり、先発品企業 A では 25 社 (83.3%) が実施あり、先発品企業 B では 30 社 (51.5%) が実施ありとの回答であった。

使用データベースとして複数の企業から回答があったものとして、JADER、FAERS、VigiBase があり、その他 Argus、Aris 等の利用を含む自社安全性データベースがあった。

3.6 安全対策における医療情報データベースの利用

市販後安全対策における医療情報データベースの利用について、利用経験があるデータベース（自発報告データベースは対象外）として複数の企業から回答があったものとして、MDV、JMDC、MID-NET があった。利用目的については、併用禁忌薬の処方状況、処方患者の年齢状況、推定 1 日投与量の算出、安全対策立案時の使用実態調査などであった。

利用経験がない企業に対してはその理由・背景を尋ねたところ、現時点では必要性や活用意義を見いだせていない、費用対効果が不明である、必要に応じて外国本社へ相談・依頼するなどという回答であった。

3.7 その他

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問題の経験について尋ねたところ、全社では 37 社 (37.0%) が問題経験ありと回答し、先発品企業 A では 22 社 (73.3%)、先発品企業 B では 32 社 (55.2%) が問題経験ありと回答した。

問題の背景として、以下のようなコメントが示された。

- CCDS 改訂に伴う添付文書改訂提案の際に、国内症例がないことを理由に不要と判断されるケースがあるが、国内症例の有無にかかわらず改訂根拠のエビデンスレベルで判断し必要な注意喚起を行うことができないだろうかと考えることがある。
- 海外での報告、海外添付文書の改訂が先行したが、国内では副作用発生がなくそのまま日本に当てはめることは難しいとして添付文書改訂は時期尚早という自社の方針に対して、当局は国内も添付文書を改訂して注意喚起が必要との方針を崩さず、結果的に通知改訂になった。
- CCDS に記載がないものの、日本でクラス改訂を行うことになり、日本の添付文書が改訂された。
- RMP は、本来薬剤毎にユニークであるべきと考えております。一方、規制当局側は先行上市の類似薬剤におけるリスクを一律当てはめようという傾向があるように見受けており、本来の意味でのリスク管理と乖離があるように感じています。
- 重大な副作用=特定されたリスクなど、ICH の概念とそぐわず、日本独自の安全性プロファイルが出来上がるため、Global で一貫した安全性のメッセージにならない。
- 承認申請時において、Core RMP にない安全性検討事項を複数追加することになった。
- RMP の重要な潜在的リスクに設定したリスクに関して、海外製造販売後臨床試験が終了し、リスク

の削除提案を行ったが、却下された。当該リスクは日常診療下で実施しない検査項目によってのみ検出可能であり、通常の医薬品安全性監視活動では、まず情報収集・評価ができないものであるが、引き続き通常の活動で情報収集するよう指示された。

- Global で不足情報ではなくなった安全性検討事項について、Global での結果に基づいて削除することができなかった。
- 集積情報の分析がメインの Global の考え方に対して、個別症例報告に依存する日本の考え方に大きな乖離があり、当局および Global 本社の理解が得られない。
- グローバルレベルの企業見解とローカル（日本）レベルでの当局見解にギャップがある場合、ギャップはあってもよいがギャップの背景や根拠の説明が十分でなく相互理解が難しい。

その他、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課題・問題点として示されたコメントは以下の通りであった。

【先発品企業】

- 当局の安全対策措置決定のプロセスが不透明。企業は結果だけを伝えられるため、Global 含めステークホルダーに説明ができない状況に陥る。
- PMDA/厚労省においては、FDA や EMA のように、企業が有していない情報も含めて、行政内でデータ解析、評価等を進める姿勢をより強めてはどうかと考える。
- 現法に従って当局報告を行っている報告自体に無駄が多い。（レガシー製剤の未知非重篤定期報告、各社がバラバラに行う感染症定期報告、外国症例の個別症例報告）
- 未知・非重篤定期報告は日本独自の制度であり、集積副作用の評価として独立している。この対応のために各社ともにタスクを投入しているが、どのような活用がなされているのか透明性を持った情報公開が求められる。
- 国内の未知・非重篤症例情報は、単独では安全対策に寄与することがほとんどなく、実質は社内で重篤を含めた集積データの検討を行っている。特に再審査期間終了後（重篤を検討対象とする安全性定期報告の作成期間が終了した後）に未知・非重篤症例を検討対象とする切り口が有用であるのか疑問がある。
- 外国個別症例報告については、他国当局に報告済の症例を再度日本において PMDA に報告しなければならないことへの疑問を感じている。当局間で症例情報を共有する仕組みを構築できないものか。
- 感染症定期報告や措置報告など、同じ情報が異なる会社より報告されている over report の状態になっている。行政当局や企業のリソースの有効活用のためにも、既存の規制や慣行に関して定期的に効果検証や無駄の見直しが必要と考える。
- 感染症定期報告は、その報告基準が曖昧かつ多くの企業が同一の報告を行う設計となっている。報告を受領する規制当局側の管理・評価も不明瞭であり、収集評価にかかるリソースとそのアウトプットのバランスを再考すべきと考える。
- 症例数が多い文献からの最低限の情報しかない症例報告や他社と重複した情報の報告等、シグナルの検出力を低下させている情報を収集していると思われる。
- RMP と再審査制度が紐づくことにより、リスクがなくなったわけでもない状況で RMP が削除される

状況である。企業としては、本リスクをグローバル全体として継続的に監視をしている状況であり、再審査期間のみリスクを外部に提示することが RMP の本質を考えると果たして正しい姿であるか疑問である。

- 再審査期間に関わらず、EU のように得られた情報から適宜リスクを変更していくべきではないか？ 発売直後と発売 9 年後では、市販後の安全性プロファイルや医療現場の仕様経験や認知も変わっていると思われ、リスクとして設定すべき事象も変わるのではないか？ そうしないと RMP の形骸化につながるのではないか？
- RMP に設定した追加のリスク最小化活動について、その効果評価のガイダンスや報告方法を明確定めた規制がないため、効果評価の結果を基にした追加のリスク最小化活動の変更／終了に関する議論が企業と行政との間でなされず、一度設定した活動が漫然と実施される状況にある。
- 再審査期間中に無理にでも何か PMS を実施させようとする。その結果、科学的議論に基づかない RMP の設定を含め、実施の意義が少ない試験が実施されている。CQ/RQ に従って PMS を計画することを推進しているため、再審査期間中に PMS を実施しないという選択もされるべきである。
- 全例調査の対象となる薬剤の基準が不明確。日本人症例が少ないといった理由のみで課すべきではない。結果が出るのは数年後になるため、他の手法（自発報告等）で目的を果たせるのではないのか？ 全例調査の実効性が検証されておらず、（本来、他の調査でも十分であったはずが、全例としたために）過剰な負担を関係者に生じさせている可能性がある。原則、全例調査とはせず、条件付き承認品、厳格な流通制限を課す品目、エイズ薬といったように、真に意義のある品目のみを対象とすべき。登録のみの対応は、形式を満たすためだけのものであり、廃止すべきである。
- 現在における市販直後調査の実効性が不明である。Push 型のコミュニケーションがどの程度実効性があるのか検証の上、不要であれば当該制度は廃止すべきである。仮に残す場合であっても、漫然と新薬に課されていることから、どのような薬剤を対象とするのか、その基準を明確にすべきである。また、実施期間についても 6 か月が妥当なのか検証すべきである。
- 安全性定期報告について、再審査期間中に一律に最初の 2 年は半年、その後は 1 年とせず、製剤プロファイルに応じた報告頻度、回数を設定すべきではないか。漫然と課すべきではなく、規制当局内での評価結果の FB もなく、現状安全対策に十分活かせていないと思われ、企業に負担が多かかっている印象がある。安全性定期報告の結果を受けて、安全性上のリスクを経時的にフォローして評価し、適宜必要な分析を当局が指示する等あってもよいと思う。
- 副作用の定義について、日本だけ独自のものになっているのではないか？ 現状ではノイズが増えているだけではないか？
- QMS やデータインテグリティの要素が日本の GVP/GPSP 省令にはなく、他の GxP や海外より大幅に遅れている。国際標準を意識した改正が必要ではないか
- 電子報告時に社長個人の電子署名を不要として欲しい。（本人以外が署名を使うことになり電子署名の基本ルールからの逸脱ではないでしょうか）
- 電子報告への切替が順次進んでいるが、紙報告での提出が現在も求められている提出物（定期報告等）についても切替を希望する。
- 薬剤師が総括製造販売責任者の要件であることは完全廃止して欲しい。

【後発品企業】

- 文献より入手した副作用症例、研究、外国措置報告を各社毎個別に報告することにより、情報の重複が懸念される。
- 製薬企業がそれぞれで文献検索・海外規制状況を検索チェックして、同じ内容を当局に報告するシステムは、再検討する時期ではないでしょうか。
- EUのように文献・学会報告は、PMDAが代表して実施すべきである。
- 文献学会情報、外国措置情報は先発企業が代表して収集すればよい。後発会社が同じ情報を収集報告することはデータの重複となることや各社での労力、費用の無駄である。執筆者に多数企業が追加調査の訪問をし、執筆者に余計な負担をかけている。
- 文献情報に基づく自他社確認。自他社確認後の自他社不明により、自社品としての副作用報告をなくして欲しい。（事由：自他社確認は医療機関へ同一有効成分の販売承認をもつ各社MRが訪問し確認するため、報告医師等の負担につながり、また自他社不明の場合、各社が同一の症例報告を自社品として報告するため重複報告となり、当局の手間も増えるのではないかと考える）
- 個別症例の処理を効率的に進められる制度の構築が必要と感じています。企業間での重複作業を避けるため、また十分な情報を収集できる仕組みを構築するために各関係者間（企業、医療関係者、当局）での役割分担やルールをもっと明確にした方が良いと思います。
- 未知・非重篤定期報告は、安全対策に有効活用されていることが明確でなければ廃止を希望します。

4. 結果のまとめと考察

我が国における医薬品市販後安全対策の現状と課題を網羅的に把握・分析し、新たな市販後安全対策の手法や考え方を提案することを目的として、製薬企業を対象とした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行い、その結果を整理・分析した。調査票の回収率は8割を超え、研究開発型製薬団体加盟企業について、日本製薬工業協会65社、米国研究製薬工業協会（PhRMA）12社、欧州製薬団体連合会（EFPIA）14社（加盟企業に重複あり）、並びに日本ジェネリック製薬協会32社から回答が得られたことも考慮すると、我が国で新薬の研究開発を主体的に担っている企業、後発医薬品を取り扱っている企業の両者における市販後安全対策の状況を概ね的確に把握することができたものと考えられる。

本調査では、製薬企業における安全対策業務の体制や業務量の把握を試みた。安全対策に従事する職員数を安全管理部門（GVP組織）と調査管理部門（GPSP組織）に分けて尋ねたところ、先発品企業、後発品企業のいずれにおいても安全管理部門により多くの職員を配置していた。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（安全管理部門と調査管理部門の合計）は強い相関（ $R^2 = 0.78$ ）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がなく、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。これは、新薬の市販後安全対策にはより多くのリソースを要するという一般的な理解と合致するものであった。

市販後副作用症例報告等の件数（概数）を調査した結果、年間の15日報告（国内症例）の件数は、先発品企業A（再審査期間中の先発品承認6品目以上）で中央値1,300件、先発品企業B（同1品目以上）で250件であることが判明した。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ることになる。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。各社において相応のリソースを費やしていることが伺える。

本調査では、各種安全性情報の安全対策への寄与についても情報を得た。回答は、簡便のため5つの選択肢から選ぶ方法としており、定性的かつ主観的であることに留意する必要があるが、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いただいております、相応の信頼性があるものとする。

下表に、各種安全性情報の安全対策への寄与について、全回答企業における「①大いに寄与する又は②寄与することがある」の回答割合（小さい順）、先発企業Aにおける「③ほとんど寄与しない又は④まったく寄与しない」の回答割合（大きい順）を整理して示した。

全企業における「①大いに寄与する又は②寄与することがある」の回答割合 [小さい順]		先発企業Aにおける「③ほとんど寄与しない又は④まったく寄与しない」の回答割合 [大きい順]	
(8) 感染症定期報告情報	6.1%	(4) 未知・重篤の外国副作用症例情報	83.3%
(4) 未知・重篤の外国副作用症例情報	13.0%	(8) 感染症定期報告情報	70.0%
(7) 安全性定期報告情報	32.0%	(7) 安全性定期報告情報	56.7%
(6) 研究報告情報	34.0%	(6) 研究報告情報	50.0%
(2) 既知・重篤の国内副作用症例情報	41.0%	(3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報	46.6%
(3) 未知・非重篤の国内副作用症例情報	48.0%	(2) 既知・重篤の国内副作用症例情報	26.7%
(5) 外国措置報告情報	61.0%	(5) 外国措置報告情報	16.7%
(1) 未知・重篤の国内副作用症例情報	73.0%	(1) 未知・重篤の国内副作用症例情報	3.3%

以下に、安全対策への寄与があまり大きくないと捉えられている情報について、整理して考察する。

未知・重篤の外国副作用症例情報について、既述のとおり、先発企業Aにおける報告件数は20,000件弱/年に達している。ここ数年は、新型コロナウイルス感染症関係の薬剤使用に関連する報告が増加していることを考慮する必要はあるものの、相当な件数である。その一方で、先発品企業A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、この未知・重篤の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、米国及び欧州では、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。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。回答企業からは、外国規制当局との連携の必要性を要望する声もあり、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ことも付記しておきたい。

次に、感染症定期報告情報について、過去1年間程度においていわゆる0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）しかなかった企業が全体の6割を占め、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、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。

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）で全体の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。副作用情報に係る詳細調査においてMRを介する方法以外の方法をとっている事例を調査した結果、医療機関との間で詳細調査票を郵送でやり取りしている事例がいくつか確認できるとどまった。今後、デジタル技術の活用を含めた先駆的な取組み事例が出てくれば、その経験を共有し広めていく必要性を感じる。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。

医薬品リスク管理計画（RMP）制度全般については、重要なリスク（特定、潜在、不足情報）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関するグローバルの方針との齟齬を指摘する声が寄せられた。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。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。今後、海外（主に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の法的位置づけの整理が必要となってくる可能性がある。

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依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、経験のない企業が多く、事例に基づく効果に関する回答は得られなかった。課題として、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挙げられた。これらの課題を意識しながら、今後の追加の安全性監視活動のあり方について検討していくことが求められる。

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、先発品企業 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。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。

本アンケート調査により、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。

謝辞

本調査にご協力いただいた製薬企業各社の皆様に深く感謝申し上げます。また、調査への協力を呼び掛けていただいた日本製薬団体連合会安全性委員会にお礼申し上げます。

2022年6月22日

〇〇製薬株式会社
安全管理責任者 様：

厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

「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」

研究代表者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科）

「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」へのご協力をお願い

謹啓

我が国の医薬品市販後安全対策に係る制度は、その時々々の課題に対応するための幾度にもわたる改正が行われ、今日に至っています。近年の医薬品開発の国際化や条件付き早期承認制度の法制化等に伴い、今後、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ます。また、情報技術等の進展を背景に、市販後に得られる安全性等に関する情報量の増加と情報の多様化が進んでおり、その効率的な分析・評価の手法について検討が求められることが想定されます。

このような中、当研究班では、我が国における医薬品市販後安全対策の現状と課題を網羅的に把握・分析し、新たな市販後安全対策の手法や考え方を提案することを目的とした研究活動を行っています。先般の医薬品医療機器等法の改正では、改正法施行後5年を目途とした見直し条項が設けられており、本研究で得られた成果は、次期制度改正に向けた議論における基礎資料として活用されることを想定しています。

上述の背景を踏まえ、今般、研究活動の一環として、製薬企業の皆様を対象とした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させていただくこととしました。ついては、下記の要領にて情報をご提供いただきたく存じますので、ご協力のほどお願い申し上げます。

なお、本調査は、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、日本ジェネリック医薬品協会に加盟する企業を対象としていることを申し添えます。

ご回答いただいた情報の取扱いに際しては、機密性の確保に十分注意し、北里大学大学院薬学研究科（医薬開発学研究室）において個別の企業名をマスクした上で集計・解析を行い、企業属性等による集計・要約情報として公表させていただきます。また、ご協力いただいた企業には、後日報告書を送付させていただく予定です。

調査票の記入に際してご不明の点などございましたら、下記の返信先までご遠慮なくお問い合わせください。ご協力よろしくお願いたします。

謹白

（次ページに続きます）

記

1. 調査内容

貴社に関する医薬品市販後安全対策の現状と課題について、調査票に沿って情報をご提供いただけますようお願いいたします。調査票のサンプルを同封しますが、実際のご回答は、以下の2.にお示しするいずれかの方法にてお願いします。

2. 回答手続き

以下のいずれかの方法でご回答をお願いします。

(1) Web サイトからの回答

以下のサイトにアクセスいただき、必要な情報をご入力ください。

URL: <https://forms.gle/grVae2MUpBciqe657>



最初の頁で、ご記入者のメールアドレス及び回答企業 ID（本依頼状の表紙左上の番号記号）の入力が必要となります。当該情報は、回答内容に関する照会（明確化など）のために使用させていただく場合がありますが、それ以外の目的には使用いたしません。

(2) 電子ファイルでの回答

回答用の excel ファイルにご入力の上、以下の連絡先までメールにて提出をお願いします。

日本製薬団体連合会様のご協力により関係企業に当該 excel ファイルをお送りしますので、それをご使用いただくか、お手元にない場合は以下の連絡先まで遠慮なくメール（件名：市販後安全対策アンケート）でご請求いただけますようお願いいたします。

回答期限：2022年7月29日（金）までにご入力またはメール送付いただければ幸いです。

ご不明の点などありましたら、以下まで遠慮なくお問い合わせくださるようお願いいたします。ご多用のところ恐縮ですが、どうぞよろしくお願いいたします。

連絡先： 〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1
北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学
成川 衛

電話：03-5791-6446

FAX：03-3444-2546

E-mail：XXX@pharm.kitasato-u.ac.jp

以上

		回答記入欄	記入時の注意事項
0	回答企業 ID (依頼状の表紙左上の番号記号をご記入ください)		
1	貴社について以下の情報を教えてください		
1.1	製造販売承認を有する医療用医薬品の品目数 (製造販売承認書の数)		概数で結構です
1.2	1.1のうち、右(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)	概数で結構です
		(2) 先発品 (上記(1)以外のもの)	概数で結構です
		(3) 後発品	概数で結構です
		(4) 生物由来製品 (特定生物由来製品を含む) *	概数で結構です
(* (1)-(3)とは独立にカウントしてください)			
1.3	本社所在地 (国名)		テキスト入力
1.4	医療用医薬品売上高 (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	1-5の数字を選択
1.5	所属団体	(1) 日本製薬工業協会	1=該当, 0=非該当
		(2) 米国研究製薬工業協会 (PhRMA)	1=該当, 0=非該当
		(3) 欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)	1=該当, 0=非該当
		(4) 日本ジェネリック製薬協会	1=該当, 0=非該当
2	貴社における安全対策業務の概要についてご回答ください		
2.1	担当部門の名称		テキスト入力
2.2	安全対策業務に従事する職員の人数 (常勤換算 (委託業務分を含む))	(1) 安全管理部門 (GVP組織)	概数で結構です
		(2) 調査管理部門 (GPSP組織)	概数で結構です
2.3	安全対策業務の実績 (過去1年間程度) 右(1)-(12)に該当する医薬品の市販後副作用症例報告等の件数	(1) 15日報告 (国内症例) /年	概数で結構です
		(2) 上記(1)のうち感染症に関する報告 /年	概数で結構です
		(3) 15日報告 (外国症例) /年	概数で結構です
		(4) 上記(3)のうち感染症に関する報告 /年	概数で結構です
		(5) 30日報告 /年	概数で結構です
		(6) 未知・非重篤副作用定期報告書 /年	概数で結構です
		(7) 外国措置報告 /年	概数で結構です

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

- (8) 研究報告／年
- (9) 上記(8)のうち感染症に関する報告／年
- (10) 安全性定期報告書／年
- (11) 感染症定期報告書*／年

	概数で結構です
	概数で結構です
	概数で結構です
	概数で結構です

(* 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かに関する事項が含まれるものに限る)

- (12) 使用上の注意改訂*／年

	概数で結構です
--	---------

(* 同一成分の複数製品に係る同じ内容の改訂は1とカウントしてください)

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) 外部委託における課題・問題点

	1=あり, 0=なし
	テキスト入力
	テキスト入力

3 各種安全性情報の安全対策への寄与についてご回答ください

3.1 右(1)-(8) に該当する情報の安全対策への寄与

- 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

(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ご回答ください)

併せて、回答が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について、概要をご教示ください

- (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

	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力
	1-5の数字を選択
	テキスト入力

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／外国症例の別に概要をご教示ください)

- (1) 国内症例
- (2) 外国症例

	テキスト入力
	テキスト入力

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

- | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|--|--|
| 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はありますか | (1) 事例の有無
(2) 事例の概要 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #f9cb9c; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | 1=あり, 0=なし
テキスト入力 |
| 3.4 | 外国副作用症例（未知・重篤）について、当該外国で使用上の注意改訂がされないのに日本で当該症例情報に基づいて使用上の注意改訂に至った事例はありますか | (1) 事例の有無
(2) 事例の概要 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #f9cb9c; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | 1=あり, 0=なし
テキスト入力 |
| 4 国内副作用症例情報の収集について教えてください | | | | |
| 4.1 | 第一報の受領ルートの内訳（過去1年間程度）
（右の(1)-(7)の合計がおよそ100%となるよう概数値（%）でご回答ください） | (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 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | 概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
概数(%)で結構です
テキスト入力 |
| 4.2 | 副作用情報に係る詳細調査において、MRを介する方法以外の方法をとっている場合は、その概要をご教示ください | | <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | テキスト入力 |
| 4.3 | 副作用情報の入手における課題・問題点があればご教示ください | | <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | テキスト入力 |
| 5 医薬品リスク管理計画（RMP）についてご回答ください | | | | |
| 5.1 | これまでのRMP作成数・改訂数*
（*該当品目数ではなくRMP数をお答えください） | (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） | <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #cfe2f3; height: 15px; width: 100%;"></div> | 概数で結構です
概数で結構です
概数で結構です |
| 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 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #f9cb9c; height: 15px; width: 100%;"></div> | 1-3の数字を選択 |
| 5.3 | RMPの標準的な作成開始時期 | 1: 臨床開発開始前, 2: 臨床開発初期,
3: 臨床開発後期, 4: その他 | <div style="border: 1px solid black; background-color: #f9cb9c; height: 15px; width: 100%;"></div> | 1-4の数字を選択 |
| 5.4 | RMPに基づく調査・試験の実施部門の名称 | | <div style="border: 1px solid black; background-color: #d9d9d9; height: 15px; width: 100%;"></div> | テキスト入力 |

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

- 5.5 RMPに基づく右(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、問題点などをご教示ください
- (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
- 5.6 通常の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について
- (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
- 5.7 RMPには記載していないものの実施している何らかの安全対策活動があれば、その概要をご教示ください
- 6 安全対策における医療情報データベースの利用についてご回答ください**
- 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)
- 6.2 利用経験がない場合は、その理由・背景
- 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問題の経験について
- (1) 問題経験の有無
 - (2) 問題の背景
- 7.2 その他、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課題・問題点があれば、その概要を記載してください

質問は以上です。ご協力いただきどうもありがとうございました。