

Ⅲ. 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

新たな市販後安全対策手法の検討及び提案に関する研究

研究分担者 成川 衛 (北里大学薬学部教授)

研究要旨

過去2年度にわたる研究で収集した医薬品の市販後安全対策に係る国内外の情報の分析、それらに基づく利害関係者との意見交換等を通じて、我が国の医薬品市販後安全対策に関する改善策を整理し、提案した。その柱は、(1) RMP (医薬品リスク管理計画) に基づいた医薬品の市販後安全対策の仕組みの構築、及び(2)副作用症例等の報告制度の合理化である。医薬品の安全対策を取り巻く環境が大きく変化していく中で、それらの特徴を捉えながら既存の制度と運用について必要な見直しを行い、各ステークホルダーにおいて安全対策に注がれるリソースの再配分を行うことにより、従来の効果を損なうことなく、市販後安全対策の全体としての底上げ・強化を図っていくことが重要である。

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関する改善策を提案することを目的とした。

B. 研究方法

過去2年度にわたる研究において、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を行い、企業側から見た医薬品市販後安全対策の現状と課題を網羅的に収集・分析した。これと並行して、米国及び欧州における市販後安全対策の関連規制と運用の状況を調査し、日本の規制との比較検討を行った。これらに基づき、規制当局関係者及び業界関係者とも意見交換を行いながら、我が国の今後の医薬品市販後安全対策のあり方について制度及び運用の両面から検討を行い、その再構築に向けた提案を取りまとめた。

C. 研究結果

近年、医薬品の市販後安全対策を取り巻く状況には、以下のような変化が生じている。

- 安全性情報が限られる状況で承認・上市される医薬品の増加

先駆的医薬品指定制度及び条件付き承認制度の法制化、診断技術の進歩や製薬企業における研究開発領域のシフトを背景とした希少疾患に対する新薬開発の増加などにより、承認時点では臨床試験から得られる安全性情報が限られる医薬品が増加している。また、国際共同治験が新薬開発戦略の主流となり、日本人あるいは日本の医療環境下で得られる安全性情報は相対的に減少している。

- 新たな技術を用いた医薬品の創出・実用化
抗体薬物複合体、バイスペンフィック抗体等の新たな抗体や、核酸医薬、遺伝子治療 (in vivo、ex vivo) などの新規モダリティ

製品の開発・上市が進んでおり、安全性プロフィールも多様化している。

- 副作用症例報告等の増加、情報源・粒度の多様化

副作用等症例報告は、企業報告、医療機関報告ともに増加しており、特に外国症例に係る報告は著しく増えている。情報収集ルートや媒体も多様化し、情報の粒度もさまざまである中、安全性のシグナル管理を効率的に行っていく必要に迫られている。

- 各種データベースの利用環境の整備

有害事象自発報告データベース（JADER, FAERS, Vigibase など）、医療情報データベース（医療機関／保険者ベース、公的／民間）が整備されつつあり、日々のシグナル管理や、医薬品・懸念されるリスクの特性に応じた安全性監視に利用できる場面が増えている。

このため、市販後安全対策について、その効果と効率の両面から既存の制度と運用の見直しを行う必要が生じており、以下、医薬品リスク管理計画、副作用症例等の報告を中心に改善案を取りまとめた。

1. 医薬品リスク管理計画（RMP）について

1.1 RMP の規制上の位置づけ

医薬品リスク管理計画（RMP）制度の導入から 10 年余が経過し、医療現場を含めて、RMP という用語やその活動の概念は一定程度定着した。RMP の趣旨は、個々の医薬品に係る特定の安全性の課題を安全性検討事項として明示し、それらに対する安全性監視及びリスク最小化のための活動を計画・実施することにより、リスクを適切に管理しようというものである。RMP は、各品目の上市時にはいったん確定するが、その後蓄積されていく情報を分析・評価しながら適時に

更新されていくべきもの（動的なもの）である。

現行の法令では、我が国での新薬に対する市販後安全対策は再審査制度を中心に組み立てられている。医薬品が市場に出た後の然るべき時期（再審査期間経過後）にその安全性及び有効性を再度検証するというコンセプトは合理的かつ重要である。一方、再審査期間が先発医薬品のデータ保護期間の役割も果たしているという背景もあり、新薬（新有効成分）については 8 年、希少疾病用医薬品等は 10 年とされるなど、個別医薬品についてそれが上市された後の安全性及び有効性を総括する時期として一律に最適であるかどうかについては議論の余地がある。実際には、市販後に集積される安全性情報等に基づいて使用上の注意を改訂されるなど、適時の安全対策が講じられていることは言うまでもない。

一方、RMP については、医薬品医療機器等法の本体には規定がなく、医薬品等の「製造販売後安全管理の基準に関する省令」

（GVP 省令）にその定義及び活動内容が規定されている。そして、その実施は、承認に際して付される条件（承認条件）として個々の医薬品・製造販売業者に対して指示されるという形態が採られている。また、RMP に基づいて実施される製造販売後調査等の成績は再審査申請資料の一つとなっているが、再審査申請資料等の作成において遵守が求められる「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」（GPSP 省令）には RMP への言及はない。さらに、現在の運用では、RMP の策定・実施は当該医薬品の再審査の終了をもって承認条件から削除されることが一般的である。しかし、医薬品の中には、後発品も含めて RMP の策定及びそれに基づくリスク管理の実施を継続する必要があるものが存在する。

なお、現在、新薬の承認時には、「RMP を策定して適切に実施すること」という条件

が付された上で、さらに「全症例を対象に使用成績調査を実施すること」（いわゆる全例調査）という条件が付されることがあるが、全例調査を実施する旨は RMP にも規定されており、条件の二重記載になっていることを指摘しておきたい。

以上のような状況に鑑みると、RMP の規制上の位置づけ、具体的には RMP と再審査制度の関係、RMP と GVP 及び GPSP 省令等の関係について整理する必要が生じている。RMP の策定・改訂及びそれに基づくリスク管理の実施に関する規定を法律本体に設け、RMP に基づいた医薬品の市販後安全対策に係る法令上の仕組みを構築することが一つの対応として考えられる。RMP は、市販後に集積されていく情報を分析・評価しながら適時に更新されていくべきものであり、これにより、市販後安全対策のサイクルをより機動的に回し、安全対策の効果を高めることにつながるであろう。必要な場合には、再審査期間が終了した先発品及びそれに対する後発品を含めて、ライフサイクルを通じたリスク管理が RMP の下で実行されていくことになる。

1.2 RMP 制度の運用

(1) 安全性検討事項の見直し

現在の RMP 制度の運用において種々の課題があることが、前年度までの研究から把握されている。中でも、製品上市後に RMP の見直しが積極的に行われていないことが挙げられ、その背景として、RMP に記載すべき安全性検討事項を特定する際の「重要なリスク」の定義・考え方が関係者間で一致していないことが考えられた。

医薬品リスク管理計画指針（平成 24 年 4 月 11 日 厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知）では、重要なリスクについて、「その医薬品における特定されたリスク、潜在的リスク及び不足情報のうち、

ヒトにおいて発現した場合に重篤である又は高頻度に発現する等の理由から、当該医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれがあるような重要なもの」という概念的な定義が示されているのみである。これを、使用上の注意に示される警告や重大な副作用とほぼ同義に捉える考え方がある一方で、EU のガイドライン*では、一般に、リスクの中でも追加の安全性監視や追加のリスク最小化策が必要となるものといった考え方が示されている。

* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) (2017 年 3 月)

RMP に記載する安全性検討事項を見直す際には、①医薬品との関連性（特定／潜在的リスク）又は情報の集積（不足情報）、②リスクの重要性の 2 つの側面から検討する必要がある。①の関連性については、集積された情報から医薬品との関連性（因果関係）が明らかにされる又は否定される、あるいは不足していた情報が充足されるという比較的明確な判断基準があり、それに従って安全性検討事項を見直すことができる。これまでいくつかの見直し事例が確認されており、それらを整理することにより、一般化された状況の例示等が行われることを期待する。その際には、安全性検討事項を RMP の潜在的リスクに位置付けることで医療現場に注意を喚起し、副作用報告への意識を高める効果が期待される一方、漫然と掲載し続けても長く効果が期待されるものではないといった事情も考慮に入れることが望まれる。

一方、②の重要性については、「重要なリスク」を当該医薬品の使用にあたって注意すべき重要なリスク（使用上の注意に示される警告や重大な副作用）と定義すると、市販後にそれを見直す余地はほぼなくなる。一方、

EU ガイドラインに準じて、リスクの中でも追加の安全性監視や追加のリスク最小化策が必要となるものといった考え方を採用する場合、市販後の適切な時点、つまり当該リスクに対する追加の安全性監視又はリスク最小化策が不要となった時点で、RMP の安全性検討事項から削除することが可能となる。このため、RMP を市販後に機動的に見直していくべきという立場からは、RMP の安全性検

安全性検討事項の見直しに関する概念図

		重要性	
		重要なリスク	それ以外
医薬品との 関連性	特定されたリスク		
	潜在的リスク		
	不足情報		

討事項として取り上げるべき「重要なリスク」を、「追加の安全性監視又はリスク最小化策が必要となる程度の重要性を有するリスク」と整理することを提案したい。

市販後に RMP の見直しが行われていないもう一つの背景として、個別品目に係る見直しに関して製造販売業者が規制当局と相談する機会が明示的に設けられていないことが挙げられる。これまで、添付文書改訂等に伴う相談の機会を利用して RMP 改訂に関する相談が行われたケースはあり、このような枠組みを含めて具体的なプロセスを明示することで、市販後の RMP 見直しがより積極的に行われていくと考えられる。

これらにより RMP の機動性が確保されるとともに、運用に関する国際的な整合性の向上が図られることになるであろう。

(2) 追加の安全性監視活動

多くの新薬において、追加の安全性監視活動として使用成績調査（特定使用成績調査を含む）が実施されている。使用成績調査は、制度化された 1979 年当時、医療機関からほとんど提出がなかった自発報告を補完することがその導入目的の一つであった。近年は、副作用症例等に係る企業報告、医療機関報告ともに着実に増加し、安全性に関する各種データベースも整備されてきている。また、市販直後調査制度も機能している。

使用成績調査については、実臨床における使用実態を反映した安全性情報が得られる点を評価する声がある一方、施設や症例選択におけるバイアスの混入、対照群のないコホート研究というデザイン上の制約から生じるデータ解釈の困難さ、過少報告、調査のための処方が行われている可能性などの課題がある。また、現在の GPSP 省令には、調査実施時の倫理手続き、医療機関におけるデータの信頼性確保に関する規定がないことを付記しておく。

これらを勘案すると、医薬品の市販後安全対策における使用成績調査の役割は大きく低下したものと判断する。今後は、安全性情報に関する各種データベースも利用しながら、重要な個別のリスクに焦点を当てた新たな安全性監視システムの構築に力点を移していく必要がある。

仮に、今後も対照群のないコホート研究による調査を併用するのであれば、その特性に合わせた安全性監視に限定して活用を検討していくべきであろう。例えば、承認前の臨床試験では十分な情報が収集できなかった特別な集団（高齢者、妊婦・授乳婦など）にも使用が想定され、当該集団での安全性プロファイルが他の集団とは異なる可能性がある場合に、当該特別な集団に特化した形で安全性情報を収集する手法を提案したい。また、市販直後調査の定着により上市後の早期段階での

有益な安全性情報が収集されるようになった現在、市販直後調査をはじめ市販後に得られた情報を適時に分析・評価した上でRMPを改訂し、その後の安全性監視計画や次項で述べるリスク最小化計画を再度立案するという流動性を取り入れることも有益であろう。

法令解釈の視点からの問題として、現在の法律における再審査に関する規定には、「(再審査の)申請は、申請書にその医薬品の使用成績に関する資料その他厚生労働省令で定める資料を添付してしなければならない」(法第14条の4第5項)、「承認を受けた者は、厚生労働省令で定めるところにより、当該医薬品の使用の成績に関する調査その他厚生労働省令で定める調査を行い、その結果を厚生労働大臣に報告しなければならない」(同第7項)などがあり、この「使用成績に関する資料」、「使用の成績に関する調査」が狭義に解釈され、必ずしも必要のない使用成績調査が行われているとの指摘がある。このような誤解を回避するためには、「使用(の)成績に関する調査(資料)」には自発報告の収集・分析や医療情報データベース等の分析(それらから得られた情報)を含むものである旨の解釈を明示することが有効と考えられる。

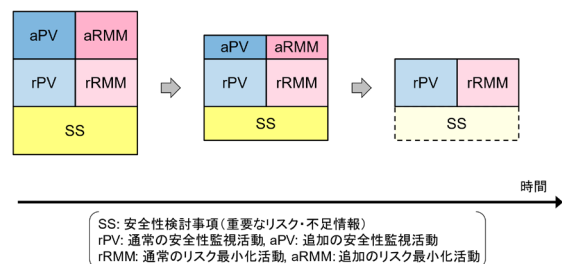
市販直後調査については、市販開始後の早期段階に重点的に注意喚起を行うことによる安全対策上のメリットを指摘する意見が、前年度のアンケート調査等でも多く寄せられた。一方で、効能追加等の承認時を含め調査が必要・有用なケースの明確化や、実施する場合の期間や方法(医薬情報担当者(MR)の直接又はweb訪問が前提とされているなど)の柔軟性を求める意見も同様に多かった。今後、訪問や情報提供を受ける医療関係者側の負担と安全対策への効果のバランスを考慮に入れた運用が求められる。

(3) 追加のリスク最小化活動

これまで、追加のリスク最小化策として、ほとんどすべての新薬において、医療従事者又は患者向けの情報資材類の作成・提供が行われているのが現状である。この必要性・妥当性について、①資材類の内容、②上市後の時間経過に応じた見直しの2つの観点から整理が必要である。①の資材類の内容の観点からは、重要なリスク(主として重要な特定されたリスク)に特化した資材のみをRMPにおける追加のリスク最小化策として位置付けるという考え方がある。これと併せ、追加のリスク最小化策については、何らかの形で効果の評価を必須とすべきであろう。②の上市後の見直しの観点からは、上市時に追加のリスク最小化策とされた資材類について、時間の経過とともに通常の医療体制の中に定着した、あるいは副作用の発現状況等から資材類の有用性が確認されたと判断されれば、再審査の終了を待たずともそれを通常のリスク最小化策として位置づける又は任意の作成・提供とする取扱いに変更するという考え方もあるであろう。

これらにより、RMPに基づく追加のリスク最小化活動がより焦点を絞って実行されることになり、安全対策の実効性の向上につながると思われる。

市販後のRMP見直しのイメージ図



2. 副作用症例等の報告について

2.1 未知・重篤の外国副作用症例情報

副作用症例等の報告に関して、前年度までの研究において製造販売業者の視点から安全対策への寄与が小さいと評価された未知・重篤の外国副作用症例情報について優先的に検討を行った。

「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、PMDAによる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、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。さらに、特に市販後の外国症例報告は情報が十分ではなく薬剤との関連性評価が困難な場合が多い。これらの状況から、未知・重篤の外国副作用症例情報は、安全対策の情報源としての相対的な重要性は低いと推測される。また、当該症例については、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。

欧州及び米国では、緊急報告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。一方、有効成分が同一のもの全てについて規制当局への報告が必要とされているわけではなく、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場合は報告は求められていない。

これらの事情も考慮すると、未知・重篤の外国副作用症例報告については、自社製品

（自社／他社製品の判別が困難であるものを含む）に係る症例情報については従前どおり報告を求める一方で、自社製品でないものについては報告不要とすることを提案したい。これにより、重複報告の削減による企業リソースの軽減が図られるとともに、外国症例を含めてシグナル検出を実施する場合は、その精度向上につながることを期待される。

また、既述のように、特に市販後の外国症例報告は情報が十分ではなく薬剤との関連性評価が困難な場合が多いこと、外国症例情報が社内での集積評価の基礎データとして用いられ企業中核データシート（CCDS: company core data sheet）の改訂等に至れば、それに基づく日本の添付文書改訂や外国措置報告の提出につながることを勧奨すると、例えば国内での上市から一定期間が経過した後の製品に係る未知・重篤の外国副作用症例報告については即時の報告を不要とし、規制当局からの求めに応じてデータを提出できるよう準備しておく対応とするという方法もある。規制当局自らがWHO VigiBase等の情報を用いて分析する手法を併用してもよいかもしれない。

2.2 未知・非重篤又は既知・重篤の国内副作用症例情報

未知・非重篤の国内副作用症例情報については、前年度のアンケート調査等において、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。未知・非重篤症例の定期報告は日本独自の制度であることや、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、当該報告の必要性について引き続き検討していく必要がある。

また、既知・重篤の国内副作用症例情報については、個別症例の詳細な情報よりもその

経時的な発現状況の変化を監視していくことが重要であり、そのための適切な社内対応が求められる。発現傾向に変化が生じた場合等には別途の即時報告が提出されることも考慮の上で、特に国内上市から一定期間が経過した品目に係る個別症例報告の必要性や取扱いについても検討が必要と考えられる。

D. 考察

過去2年度にわたる研究で収集した医薬品の市販後安全対策に係る国内外の情報の分析、それらに基づく利害関係者との意見交換等を通じて、さらには安全対策を取り巻く近年の環境の変化を念頭に置きながら、我が国の医薬品市販後安全対策に関する改善策を整理し、提案した。その柱は、①RMP（医薬品リスク管理計画）に基づいた医薬品の市販後安全対策の仕組みの構築、及び②副作用症例等の報告制度の合理化である。

RMPについては、その再審査制度との関係、並びにGVP及びGPSP省令等との関係について整理する必要が生じており、RMPの策定・改訂及びそれに基づくリスク管理の実施に関する規定を法律本体に設け、RMPに基づいた医薬品の市販後安全対策の仕組みを構築することがその対応策として考えられる。RMPは、市販後に集積されていく情報を分析・評価しながら適時に更新されていくべきものであり、研究結果の項に示した運用面の改善を図りながら、市販後安全対策のサイクルをより機動的に回し、その効果を高めていく必要がある。

市販後の副作用症例等の報告については、未知・重篤の外国副作用症例情報について、複数企業からの重複した報告の回避などの視点から合理化のための提案を行った。さらに、未知・非重篤又は既知・重篤の国内副作用症例情報の報告については、本研究で把握された課題を念頭に置きながら、特に上市か

ら一定期間を経過した品目における報告の必要性について継続的な検討が必要と考える。

安全性情報が限られる状況で承認・上市される医薬品の増加、新たな技術を用いた医薬品の創出・実用化、副作用症例報告等の増加と情報源・粒度の多様化、安全性に係る各種データベースの利用環境の整備など、医薬品の安全対策を取り巻く環境が大きく変化している。それらの特徴を捉えながら既存の制度と運用について必要な見直しを行い、各ステークホルダーにおいて安全対策に注がれるリソースの再配分を行うことにより、従来の効果を損なうことなく、市販後安全対策の全体としての底上げ・強化を図っていくことが重要である。

E. 結論

RMP（医薬品リスク管理計画）に基づいた医薬品の市販後安全対策の仕組みの構築、副作用症例等の報告制度の合理化を中心として、我が国の医薬品市販後安全対策に関する改善策を整理し、提案した。これらを通じて、従来の効果を損なうことなく、市販後安全対策の全体としての底上げ・強化を図っていくことが重要である。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

