

IV. 分担研究報告書 (下川 昌文)

令和 5 年度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」

分担研究報告書

我が国の市販後安全対策に係る問題点の抽出と改善に関する研究

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)

研究要旨

令和 3 年度、令和 4 年度の研究結果から医薬品市販後安全対策について抽出された課題のうち、本分担研究では、①感染症定期報告の課題全般、②複数企業による重複報告の課題（未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、研究報告情報）に対する改善策について検討を行った。感染症定期報告については、当該報告をもって新たな安全対策措置につながりにくく、関係者の負担にもなっていることから、安全対策の後退を招かないことを前提に、現在の感染症定期報告を構成する各報告項目の報告適時性と報告の合理化の観点から改善策を検討し、次のとおり提案する。

必ず 6 カ月以内ごとに 1 度報告を行うこととなっている現行の感染症定期報告自体は廃止した上で、感染症定期報告を構成する各項目の取扱いを再構築した新たな制度とすることが適当である。

- 研究報告については、現行より報告対象を明確化し、知ってから 30 日以内の報告に変更する。また、報告に当たって、「報告企業の意見」欄は、安全対策措置の要否判断に必要なこれまでに集積された情報とともに記載し、「今後の対応」欄は、判断の妥当性が明確になるような形で記載することにより、内容を充実させる。
- 当該製品等によるものと疑われる感染症については、これまでのような感染症報告（15 日報告）の内容を含めた重複報告の形ではなく、知ってから 15 日以内の報告の対象でない感染症症例のみを、該当する報告がある場合に限り、一定期間ごとの定められた時期に研究報告のような形式で報告する。
- 適正使用等確保措置については、過去に実施した措置のまとめに過ぎず、報告を廃止したとしても大きな影響は想定されないことから、廃止する。
- 適正使用情報（その他の当該生物由来製品等の品質、有効性及び安全性に関する事項その他当該生物由来製品の適正な使用のために必要な情報）については、過去の報告実績等から引き続き報告が必要であれば、報告すべき内容が生じた場合のみ、研究報告のような形で、適切な時期にその都度報告を行う。
- 症例情報、適正使用情報（外国における措置の情報）のうち、外国製品の定義の違いだけから、副作用等報告の対象ではないが感染症定期報告のみの対象となっているものについては、副作用等報告制度と同様に知ってから 15 日以内の報告とする。

一方、複数企業による重複報告の課題（未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、研究報告情報）については、報告の一元化が改善策の方向性として考えられるが、解決すべき大きな課題があり、結論に至ることはできなかった。

A. 研究目的

本研究は、我が国における新たな医薬品の市販後安全対策手法の提案を行うことを目的としている。これまで、まず、我が国の市販後安全対策に係る現状及び課題の把握を行うため、令和3年度は医薬品の副作用等の企業報告制度の整理と公表されている実際の企業報告内容の分析を行った。令和4年度は、令和3年度で抽出された課題も踏まえ、製薬企業に対するアンケートを検討・実施し、市販後安全対策制度の課題を抽出した。令和5年度は、本分担研究においては、抽出された課題のうち、①感染症定期報告の課題全般、②複数企業による重複報告の課題（未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、研究報告情報）に対する改善策の提案を担当し、検討を行った。

B. 研究方法

まず、令和3年度、令和4年度の研究成果から①感染症定期報告全般、②複数企業による重複報告（未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、研究報告情報）についての課題及びそれに対する改善策を検討するにあたっての留意事項を整理した。その上で、班会議を開催し、議論を行うことにより改善策の検討、提案を行った。なお、感染症定期報告については、改善策を検討する上での留意事項として、感染症定期報告制度の趣旨の確認も行った。

C. 研究結果

1 感染症定期報告全般についての課題と留意事項

（1）感染症定期報告制度の趣旨

厚生労働省ホームページ

(<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/12/s1225-9b.html>) から、感染症定期報告制度が導入された趣旨として次の内容を確認することができた。

- 生物由来製品については、その原材料が細胞組織等であることから、未知の感染因子（細菌、ウイルス等）を含有している可能性が否定できない。生物由来製品による感染症のリスクは、化学的合成品たる医薬品による副作用と異なり、製品との因果関係が明確になる以前から潜在的に進行するおそれがあり、感染した後は、時間の経過に伴い軽減することなく、一定期間経過後に顕在化するおそれもある。平成8年の薬事法改正において、製造業者等に対して、感染症に関して製品との関連が否定できない症例の報告・研究報告義務を明確化したところであるが、感染症対策をより綿密に行うために、製品に直接的な影響が未だ不明の原料動物等の感染症に関する最新の知見を常に把握し、それを集積したうえで感染症のリスクを多角的に評価・検討することにより、原材料又は製品による感染リスクの可能性を常に認識するとともに、個別報告の集積による頻度・傾向等の把握を容易とするよう、感染症定期報告制度を導入した。

（2）感染症定期報告制度全般の課題

感染症定期報告制度は、その趣旨にあるように、最新の知見を集積したうえで感染症のリスクを多角的に評価・検討するため、6ヶ月以内ごとの報告を行うものである。副作用については、医薬品との因果関係が不明な場合が多く、リスクを一定期間の症例の蓄積によって判定し、また、注意喚起のみで確実な発生防止も困難な場合も多いのに対し、感染症については、未知のウイルス等による感染症は別として、因果関係の特定が比較的容易で、対策も講じやすい場合も多いという特性

がある。このような特性を踏まえれば、感染症の発生時、外国における措置発生時、文献による新たな知見発生時など様々な安全性に関わるイベントの発生時に、その都度、これまでに集積された最新の知見をもとに安全対策の必要性の検討が行われ、必要な対策が講じられるべきである。実際、令和4年度に実施した感染症定期報告制度に関する製薬企業に対するアンケート調査において、「既に対応が終わっている又は別途集積検討は行われているため、感染症定期報告自体を契機として対応はない。」、「必要な対応は個別症例で対応済み。」との意見に示されているように、安全性の評価と安全対策の実施はその都度実施されている。しかしながら、副作用等報告制度の中で15日報告、30日報告として既に報告した内容まで重複して報告し、6か月以内ごとに1度報告・俯瞰的な評価を行う感染症定期報告制度は、製薬企業における業務実態と乖離し、その意義がほとんど見いだせないものとなっている。また、令和3年度の調査結果（表1）から、報告された感染症定期報告の約80%は主な報告事項がないものであり、安全対策の後退を招かないことを前提に、製薬企業、行政双方にとって安全対策業務の合理化も踏まえた制度の改正が必要である。

表1 感染症定期報告の内容別の報告状況 (N=359)

内容	件数 (割合)
研究報告	69 (19.2%)
感染症の症例	13 (3.6%)
適正使用等確保措置	4 (1.1%)
上記3項目すべてについて報告すべき事項がなかったと報告されたもの	289 (80.5%)

令和3年7月9日令和3年度第1回医薬品等安全対策部会資料4-1「感染症定期報告感染症別文献一覧表（2020年12月1日～2021年3月31日）及び資料4-2「感染症定期報告の報告状況」（2020年12月1日～2021年3月31日）をもとに作成

以上を踏まえ、安全対策の後退を招かないことを前提に、現在の感染症定期報告を構成する各報告項目の報告適時性と報告の合理化を念頭に改善策を検討することとした。検討にあたっては、留意すべき事項を主な報告項目ごとに整理を行った。なお、報告項目は、本報告書の最後に参考資料として添付した感染症定期報告の様式のとおりである。

① 研究報告

現在、医薬品の使用によって感染症が発生するおそれを示す研究報告のみが感染症の30日報告の対象となっている。一方、感染症定期報告の対象には、それに加え原料等に係る生物から人に感染する疾病についての研究報告のように、研究内容が医薬品の使用によって感染症が発生するおそれを示していないものも含まれている。このような30日報告の対象とならない研究報告であっても、比較的迅速な対応が必要となる場合もあり、そのような場合には6か月以内に1度の研究報告では遅すぎる。例えば、ヒト由来の原料等

を使用した製品の場合、ある病原体が、ヒトの身体・生命に重大な影響を及ぼす恐れのあるものであると判明した場合やヒトへの病原性を有する未知の病原体が発見された場合には、直接、医薬品の使用によって感染症が発生するおそれを示す研究ではないが、ドナースクリーニングや原材料の検査手法等について速やかな検討が必要となるであろう。また、そのような病原体が、原材等の原産国と同一国内で発生していたり、たとえ現在は原料等の原産国で発生していなくてもその感染症が世界的な広がりを見せていたりする場合には、複数の情報の組合せ状況によっては緊急性も高くなっていく。これが、動物由来の原料等を使用している製品になると、動物の疾患のヒトへの感染性の情報も考慮が必要となり、1つ1つの単独の情報の内容だけでは対策の迅速性の判断が困難な場合も多い。このような状況を鑑みれば、研究報告の報告時期について、現在よりも迅速な報告を求め、定期的な一括報告ではなくその都度の報告とその時点での蓄積された総合的な情報によりその都度対策の必要性の検討を行うことが適当である。

また、現行の報告対象は、「当該生物由来製品の原材料若しくは原料若しくは材料に係る人その他の生物と同じ人その他の生物又は当該生物由来製品について報告された、人その他の生物から人に感染すると認められる疾病についての研究報告」と、漠然とした広い内容となっている。必ずしも報告が必要とは考えられないものも含まれるので、「再生医療等製品及び生物由来製品の感染症定期報告に係る調査内容及び記載方法について（平成29年4月28日付け薬生安発0428第1号）（以下、「課長通知」という。）では、運用上、研究報告に係る調査を行うに際しては、より重要と考えられるものから、必要な調査を実施することとして、次の4つの内容を例示として掲げている。

- ア 新たに判明した感染症に関するもの
- イ 感染症の発生頻度の増加に関するもの
- ウ 新たに判明した感染経路に関するもの
- エ 重大な感染症に関するもの

6カ月以内ごとの報告から、30日以内の報告に規制強化するに当たっては、可能ならば、法令レベルで報告対象をより明確化することが望ましいと考えられる。

規制当局が研究報告を受けて、対応の必要性を判断するに当たっては、当該研究報告以外の蓄積した知見も複合的に考慮することが必要である。しかし、これまでの研究報告は、当該研究報告自体の内容が中心で、様式のいずれかの欄に、これまでの知見の集積内容を記載することについては明確化されていない。具体的には、現在の研究報告の様式は、「研究報告の概要」、「報告企業の意見」、「今後の対応」及び「その他参考事項」を記載させる形となっており、当該文献を中心とした内容の報告となっている。報告企業の意見や今後の対応について、その結論に至った十分な背景情報の記載がないために、報告書の記載情報だけでその意見・対応の妥当性を判断することが困難な場合があると推測される。

- ② 当該製品等によるものと疑われる感染症（感染症の種類別発生状況及び発生症例一覧）

表2に示すように報告対象の外国製品の定義は、感染症報告（15日報告）と感染症定期報告では異なっている。感染症報告（15日報告）では、外国製品の場合、重篤症例のみが報告対象となっている。この定義の違いによって報告対象となる外国製品についての実質的な差は明確ではないものの、感染症報告（15日報告）の報告対象ではないが、感染症定期報告の報告対象となる重篤の外国症例が存在するのであれば、安全対策上報告時期に差をつける理由は見つからず、それにつ

いても 15 日以内の報告対象とすべきである。

また、感染症定期報告では、既知・非重篤の国内症例、非重篤の外国症例に加え、既に感染症報告（15 日報告）で報告したもので含めて、一覧で報告することとなっているが、重複報告の必要性は低いと考えられる。

さらに、現行の感染症定期報告では対象となっているが感染症報告（15 日報告）の対象となっていない、国内症例（非重篤の既知）及び外国症例（非重篤すべて）については、緊急性は考えにくく、詳細な症例情報の報告の必要性も低いため、該当する症例の発生が認められた場合に限り、一定期間ごとに定められた時期に研究報告のような形で、現行様式の「感染症の種類別発生状況」及び「感染症発症症例一覧」を添付して報告することが適当である。

表 2 感染症定期報告と副作用等報告における症例報告の内容の違い

	感染症定期報告	副作用等報告	違い
形態	感染症の種類別発生状況及び発症症例一覧	個別症例	内容の詳細度
報告対象の外国製品の定義	外国で使用されている物であつて当該生物由来製品の成分(当該生物由来製品に含有され、又は製造工程において使用されている人その他の生物に由来するものに限る。)と同一性を有すると認められる人その他の生物に由来する成分を含有し、若しくは製造工程において使用している製品	当該医薬品と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	感染症定期報告では製造工程まで含めた生物由来の成分の同一性に着目しており、外国製品の報告対象が、副作用等報告と必ずしも同一ではない。
報告対象の未知・既知・重篤・非重篤	未知・既知及び重篤・非重篤の区別がない。	国内症例(重篤及び未知の非重篤) 外国症例(重篤)	感染症定期報告では、国内症例(非重篤の既知)及び外国症例の非重篤も対象

③ 適正使用等確保措置

適正使用等確保措置は、当該生物由来製品等による保健衛生上の危害の発生若しくは拡大の防止又は当該生物由来製品の適正な使用

のために行われた国内の措置について報告するものであるが、これは通常、症例報告、研究報告、外国での措置等の情報の評価の結果講じた措置、不良品の市場流通が判明した場合に講じた措置や製造方法・病原体の検査方法の変更などの措置を内容とするものと考えられる。少なくとも重要な措置の内容については、法律上義務付けられた感染症報告、回収報告、承認事項の一部変更手続き等の際に措置の予定も含め、行政が把握することは可能と考えられ、かつ、講じた措置についての過去の情報であることから報告を廃止したとしても大きな影響はないと考えられる。

④ 適正使用情報

適正使用情報は、主として外国における措置（製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施）を報告するものである。症例報告と同様に、外国における措置報告（15 日報告）と感染症定期報告では、報告対象の外国製品の定義が異なっているが、この定義の違いにより、外国における措置報告（15 日報告）の報告対象ではないが、感染症定期報告の報告対象となる外国における措置報告が存在するのであれば、安全対策上報告時期に差をつける理由は見つからず、それについても 15 日以内の報告対象とすべきである。

また、感染症定期報告において、既に外国における措置（15 日報告）で報告したもので報告することとなっているが、重複報告の必要性があるとは考えにくい。

適正使用情報としては、外国における措置の他、「その他の当該生物由来製品等の品質、有効性及び安全性に関する事項その他当該生物由来製品の適正な使用のために必要な情報」も報告対象となっている。これはバスケットクローズと言われる包括条項であり、實際上該当するものはほとんどないと想像さ

れるものの、過去の報告実績が公表されていないため、本項目の報告を求める必要性の判断は困難である。

2 複数企業による重複報告の課題（未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、研究報告情報）についての課題と留意事項

未知・重篤副作用症例情報（外国）については、成分が同じだけで、効能・効果、用法・用量、剤型、投与経路が異なる場合も一律に報告義務があり、同一有効成分を有する複数の企業が同じ報告を行っている。外国措置報告情報については、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いる。研究報告については、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いる。このように、これら3つの情報はすべて複数企業による重複報告が行われており、報告企業にとっても、報告を処理する行政にとっても非効率的である。

この課題の改善策を検討するにあたって参考となる内容として、欧州医薬品庁

(EMA) の事例がある。EMA では、製造販売承認取得者による作業の重複を回避、複数の製造販売承認保有者による重複報告の防止、報告されたデータの品質と一貫性の観点から、EMA 自らが、一定の医学文献をモニタリングし、データベースに副作用情報等を入力している

([https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-
authorisation/pharmacovigilance-post-
authorisation/medical-literature-
monitoring](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medical-literature-monitoring))。

このように、学術雑誌等により公になっているものを情報源とする場合には、報告を一元化できれば効率化を図ることができると考えられるが、次の課題がある。

- 学術雑誌等により公になっている情報をだれが代表して収集し、内容をまとめ報告するのか。
- 受益者負担が基本と考えられるが、財源や負担割合はどのようにするのか。
- 報告を一元化した場合、各企業における「報告者の意見」及び「今後の対応」について、行政が情報を得ることが困難となる。企業間で投与経路や投与量が異なる場合、取るべき措置の必要性が異なる場合が想定される。また、先発品と後発品の関係にある製品の場合は、取るべき措置が同じである場合は多いと考えられるものの、製造方法のような特定の企業における品質上の要因に起因する場合には、取るべき措置の必要性は異なってくる。また、感染症定期報告における研究報告の課題（1（2）①）でも述べたように、措置の必要性は、単に当該文献情報等の内容だけでなく、これまでの蓄積情報を踏まえた総合判断が必要な場合もある。これらを踏まえると、「報告者の意見」及び「今後の対応」についての情報のない、文献内容等の事実情報だけでは、取るべき措置の必要性を行政が速やかに判断することが難しい場合も多いと考えられる。

D. 考察

結果で述べた課題及び改善策の検討に当たっての留意事項をもとに、以下の通り、改善策を検討した結果を示す。

1 感染症定期報告制度の改善策

必ず6カ月以内に1度報告を行うこととなっている感染症定期報告自体は廃止した上で、感染症定期報告を構成する各項目の取扱いを再構築した新たな報告制度とすることが適切と考えられる。具体的には、報告項目ごとに、知ってから15日報告とするもの、30日報告とするもの、報告すべき事項が生じた場合のみ、一定期間ごとに定められた時期に報告を行うもの、廃止するものに整理した。具体的には以下の通りである。

(1) 研究報告

- 現行の感染症定期報告における研究報告の内容については、知った時から30日以内の報告に変更する。現行の報告対象は、法令上は非常に広く、漠然とした内容となっているため、課長通知に示された重点調査内容を基本としたものを報告対象とすることについて明確化が必要と考えられる。しかし、製品自体の情報でない場合には、情報の組合せで報告の必要性・重要性が変わってくる側面もあるので、課長通知に示された重点調査内容だけでなく、これまでの集積情報との総合判断で、対応の検討が必要となるような情報については包括条項を設けるなどして取りこぼしがないよう報告対象を設定すべきである。
- 現在、研究報告において、これまでの知見の集積内容の記載については明確化されておらず、当該報告自体の内容が中心となっている場合があると推測される。現行の様式中の「報告企業の意見」欄の記載を次のとおり充実させた上で、「今後の対応」欄に、今後の対応をその妥当性が明確になるような形で記載する。
 - a 報告に係る疾病について、現在の製造方法、検査方法からの感染症リスクの概要を記載する。
 - b 報告に係る疾病について、これまでに知られている知見の概要を記載する。具体的には、原料等となる生物から人への感染についての知見、原料等から人への感染についての知見、当該生物由来製品から人への感染についての知見を記載する。
 - c a, b の情報を踏まえた上で、当該報告に対する報告企業の意見を記載する。
- 研究報告の内容は多岐にわたることが想定されるため、容易に内容を理解できるよう、様式の適切な箇所に研究報告の内容について分類番号を記載することが望ましい。なお、現行の制度での研究報告の場合、分類法としては、研究報告の義務の該当性と重要性の2つの観点から、例えば、表3に示したような分類番号を組み合わせで記載する方法が考えられる(記載例 Ad)が、分類方法は新制度での報告対象をもとに考える必要がある。

表3 研究報告の分類表

a. 報告義務の該当性

分類番号	研究報告の義務の該当性の観点
A	原料等となる生物から人に感染すると認められる疾病
B	原料等から人に感染すると認められる疾病
C	当該生物由来製品から人に感染すると認められる疾病

b. 重要性

分類番号	研究報告の重要性の観点	
a	課長通知重点報告対象	新たに判明した感染症に関するもの
b		感染症の発生頻度の増加に関するもの
c		新たに判明した感染経路に関するもの
d		重大な感染症に関するもの
e	課長通知重点対象以外	原料等のスクリーニングに関するもの
f		感染症の発生地域に関するもの
g		海外規制当局等の対応
h		その他

※課長通知重点対象以外の項目は、過去の研究報告実績から報告が想定される内容を記載した。

(2) 当該製品等によるものと疑われる感染症（感染症の種類別発生状況及び発生症例一覧）

必ず6カ月以内に1度の定期報告を行うのではなく、該当する報告がある場合のみ報告する方式とし、報告時期は内容の重要性に応じたものとする。具体的には、次のとおりである。

- 外国製品の定義は、感染症報告（15日報告）と感染症定期報告では異なっており、外国製品の定義の違いのみから、重篤症例であっても感染症報告（15日報告）に該当しないものが存在する場合には、それについても、知ってから15日以内に、感染症報告（15日報告）と同様な内容の報

告とする。

- 現行の感染症定期報告では対象となっているが感染症報告（15日報告）の対象となっていない、国内症例（非重篤の既知）及び外国症例（非重篤）については、該当する症例の発生が認められた場合に限り、定められた時期に研究報告のような形で、現行様式の「感染症の種類別発生状況」及び「感染症発生症例一覧」を添付して報告する。報告時期については、これまでの実績として報告件数が非常に少ないことや他の報告時期との整合から、例えば、再審査期間に該当する場合は安全性定期報告の提出時期と同じとし、再審査期間に該当しない場合は年1回の定められた時期とするなどの方法が考えられる。

(3) 適正使用等確保措置

適正使用等確保措置については、基本的には行政は別途把握しており、かつ、過去の情報であることから、合理化の観点から廃止することを提案する。

(4) 適正使用情報

外国製品の定義は、外国における措置報告（15日報告）と感染症定期報告では異なっており、外国製品の定義の違いのみから、外国における措置報告（15日報告）の報告対象ではないが、感染症定期報告の報告対象となる外国における措置報告が存在する場合には、それについても、知ってから15日以内の報告とする。

また、外国における措置に該当しない「その他の当該生物由来製品等の品質、有効性及び安全性に関する事項その他当該生物由来製品の適正な使用のために必要な情報」については、過去の報告実績及び内容から、今後も

引き続き報告が必要であれば、報告すべき内容が生じた場合のみ、研究報告のような形で適切な時期（例えば、知ってから 30 日以内）にその都度報告を行う。

2 複数企業による重複報告の課題（未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、研究報告情報）の改善策

解決の方向性としては、報告の一元化以外の方法は考え難いが、報告の一元化を行うにあたり、結果で挙げた 3 つの課題を解決する必要がある、本研究の中では結論を出すことができなかった。

E. 結論

感染症定期報告の課題に対して、報告の適時性、製薬企業、行政双方にとっての業務の合理化の観点から改善策をまとめた。一方、未知・重篤副作用症例（外国）情報、外国措置報告情報、研究報告情報についての複数企業による重複報告の課題に対しては、改善策を実行するにあたり大きな課題があり、結論を出すことができなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考資料

別紙様式

感染症定期報告書

区分1			
区分2			
製品の販売名			
生物由来成分の 名称等	名 称		原材料名
	原産国		
調 査 期 間		～	起 算 日
同一生物種等から人に感染すると認められる 疾病についての研究報告		報告の有無	
		感染症の有無	
当該製品等によるものと 疑われる感染症		適正使用等確保措 置の有無	
安全性に関する見解等			
適正 使用 情報	外国における措置	外国における措置 の有無	
	その他の適正使用情報	適正使用情報の 有無	
送 信 者 識 別 子			
備 考			

上記により感染症定期報告を行います。

令和 年 月 日

住所

企業名

氏名

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿