

Ⅱ. 令和 5（2023）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

我が国の医薬品市販後安全対策に係る現状を把握し、欧米との比較を交えつつ、問題事項の抽出と課題の整理を行った。その上で、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、今後のあり方について制度及び運用の両面から検討を行い、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づいた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、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た。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

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。

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、患者レジストリや 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

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等を実施し、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。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、研究最終年度の本年度は、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、医薬品リスク管理計画、副作用症例等の報告を中心にまとめた。

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
- 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、情報源・粒度の多様化
- 各種データベースの利用環境の整備

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、RMP という用語やその活動の概念は一定程度定着した。一方、現行の法令では、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おり、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が、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。

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

前年度までの研究において、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課題の一つとして把握され、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。

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。これまでも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。

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が実施されている。自発報告の補完が導入目的の一つであったが、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おり、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。

なお、再審査に関する法律の規定にある「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とから、このような誤解を回避するため、「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、安全対策上のメリットを指摘する意見がアンケート調査等でも多く寄せられた一方、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。

また、市販直後調査や製造販売後調査の結果については、約 6 割の企業が自社ウェブサイトに掲載し公表していることが把握できた。今後のより広域性、透明性を考えると、これらの結果について PMDA のウェブサイトから検索を可能とし、各社のサイトの該当 URL に移動できるような仕組みを検討してもよいと考える。

(3) 追加のリスク最小化活動

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実施されている医療従事者又は患者向けの情報資材類の作成・提供の必要性・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考える。

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

「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が、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、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が期待される。

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告すると、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。

2.2 感染症定期報告

感染症定期報告制度は、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か月以内ごとの報告を行うものである。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り、これを踏まえれば、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、そ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。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。これらを踏まえて、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次のとおり提案する。

- 必ず 6 か月以内ごとに 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。
- 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。

2.3 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）などの課題があり、その定期報告が日本独自の制度であることや当該情報の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。

2.4 複数企業による重複報告

未知・重篤の外国副作用症例情報、外国措置報告情報、研究報告情報に関して、同一有効成分の製品の承認を有する複数の企業が重複して同じ報告を行っている等の課題がある。これらの中の一部については、2.1 で述べた対応により重複報告の削減が可能となる。

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が図られると考えられるが、これらの情報を誰が収集し報告するのか、そのための財源や負担割合はどのようにするのかという課題が残る。また、同一有効成分の製品と言

っても、投与経路等が異なる場合には取るべき措置の必要性や内容も変わり得る等の問題もあり、結論に至ることはできなかった。

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、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、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。また、感染症定期報告の課題に対して、報告の適時性、製薬企業及び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。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

我が国の医薬品市販後安全対策に係る現状を把握し、欧米との比較を交えつつ、問題事項の抽出と課題の整理を行った。その上で、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、今後のあり方について制度及び運用の両面から検討を行い、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づいた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、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た。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。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

