

## I. 令和3～5年度 総合研究報告書

「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」

総合研究報告書

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

3年間の研究において、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

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、欧米等の規制や運用の具体的な状況、我が国の市販後安全対策の現状と問題点を網羅的に調査し、次期制度改正を見据えた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

3年間の研究期間の中で、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通じた医薬品市販後安全対策の現状と課題の網羅的な把握と分析、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、医薬品リスク管理計画、副作用症例等の報告を中心に取りまとめた。

C. 研究結果

1. 医薬品リスク管理計画について

医薬品リスク管理計画(RMP)制度が一定程度定着した現在、RMPと再審査制度の関係、RMPとGVP省令(製造販売後安全管理の基準)及びGPSP省令(製造販売後の調査及び試験の実施の基準)の関係について整理する必要性が生じている。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 制度の運用については、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、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する。また、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具体的なプロセスを明示することが重要である。

追加の安全性監視については、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され、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。対照群のないコホート研究による調査は、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り、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る。

追加のリスク最小化策とし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・妥当性については、重要な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、何らかの形で効果の評価を必須とすべきであろう。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手法も考えられる。

## 2. 副作用症例等の報告について

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する。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際の精度向上につながる。さらに、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考えられる。

感染症定期報告については、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との考えのもと、以下のような提案を行う。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する。研究報告について、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。当該製品等によるものと疑われる感染症については、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は廃止し、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、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。また、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。

未知・非重篤の国内副作用症例情報については、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、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。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、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検討が必要と考えられる。

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り、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。

#### D. 考察

3年間の研究において、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行い、これらに基づき、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

3年間の研究において、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

1. Nakao M, Nakamura Y, Shimokawa M, Maeda H. Postmarketing all - case surveillance trends and contribution to safety measures of drugs approved in Japan: a cross-sectional survey in 1999–2019. *Int J Clin Pharm.* 2023;45:108–116.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし