

分担研究報告書

欧州等における医薬品市販後安全性監視活動の状況

研究分担者 成川 衛 (北里大学薬学部教授)

研究要旨

個々の医薬品の特性やリサーチクエストにに応じて、医薬品市販後の安全性監視活動における適切な調査手法を選択するための考え方の整理を行う上での基礎資料を得ることを目的に、欧州等における市販後安全性監視活動の状況を調査した。欧州では、既存医療データの2次利用による市販後調査(データベース調査)が多く実施されていることが確認できた。今後、個別の研究に着目した調査を行い、その目的、デザインや用いられたデータソース、得られた結果の規制判断への利用などの情報を整理分析し、日本での応用可能性について検討していくこととする。また、台湾においても、国民健康保険研究データベースを用いた種々のタイプの市販後安全性監視活動が行われていることを把握した。今後、我が国において、医薬品安全性監視等の目的でNDB(匿名医療保険等関連情報データベース)等のデータベースの利用を推進していく上で参考にすべく、引き続き事例の収集及び分析を継続していきたい。

A. 研究目的

厚生労働省の「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」(2023年7月~2024年4月)では、医薬品市販後の安全性監視活動においてデータベース等のリアルワールドデータ(RWD)を用いて幅広く情報を収集することの有用性が指摘されるなど、今後の利活用の推進の方向性が示されたものの、実際の運用にあたっての具体的な手法や考え方の詳細に関する議論には至らなかった。このような背景を踏まえ、本分担研究は、個々の医薬品の特性やリサーチクエストに応じて適切な調査手法を選択するための具体的な考え方の整理を行う上での基礎資料を得ることを目的として、欧州等における医薬品市販後安全性監視活動の状況を調査した。

B. 研究方法

欧州における市販後安全性監視活動の状況を把握するため、欧州医薬品庁(EMA)の以下のウェブサイトの情報を整理分析した。

(1) 医薬品安全性監視リスク評価委員会
(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC))

<https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>

(2) RWD Catalogues (HMA-EMA catalogue of real-world data studies)

<https://catalogues.ema.europa.eu/>

(3) Darwin EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network)

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/real-world-evidence/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>

また、欧州の市販後安全性研究（PASS: post-authorization safety study）について分析した論文から、欧州における市販後調査の状況を把握した。

台湾においては、自国の国民健康保険研究データベース（NHIRD: national health insurance research database）を用いた医薬品の市販後安全性監視活動が積極的に行われている。このため、関連する論文を検索し、得られた情報を整理した。

C. 研究結果

(1) 医薬品安全性監視リスク評価委員会（PRAC）

PRACは、欧州における医薬品の安全性の評価・監視に責任を有するEMAの委員会であり、毎月1回（通常4日間）開催される。議題は、個別医薬品のシグナル評価と優先順位付け、リスク管理計画（RMP: risk management plan）、定期的安全性報告（PSUR: periodic safety update report）、PASSのプロトコルと結果の評価、承認更新の評価などであり、会議の議題及び議事録はEMAウェブサイトに掲載される。過去1年分の議事録を精査し、RWDから得られたエビデンスの規制判断への利用状況の調査を試みたが、十分な情報は収集できなかった。

(2) RWD Catalogues

欧州で行われる市販後安全性研究については、そのプロトコル、概要、最終報告書がRWD Cataloguesのサイトで公表される。

（従来のEU PAS Register、ENCePP databaseは本サイトに置き換わっている）本サイトには、調査時点（2024年12月）で2,966の市販後研究が登録されていた。

このうち製造販売企業のイニチアチブのもとで行われる研究の概要を把握するため、「RMPカテゴリ3」に分類される研究（RMPで規定される試験・調査の多くがこ

れに含まれる）であって2021年以降に開始されたものをダウンロードして集計した。その結果、160研究のうち非介入（観察）研究が93.8%（150）を占め、うちコホート研究が95あった。研究目的別（重複カウントあり）では、リスク最小化策の実施状況評価が76、安全性研究が38、有効性研究が33、医薬品使用状況調査が25、疾患疫学研究が13であった。

(3) Darwin EU®

Darwin EUは、EMAの委員会及び各国規制当局がよりデータに基づいた医薬品に関する意思決定を行うことを補助するためのリアルワールドエビデンス（RWE）を創出することを目的とするEMA及び欧州各国規制当局による調整センターである。現在、Darwin データネットワークには、欧州16国から、30のデータパートナー、25のデータソース、約1億6,000万人の患者が登録されている。

Darwin EUにより提供可能な試験は、その複雑さと頻度により、以下のカテゴリに分けられる。

カテゴリ	概要
Off-the-shelf	<ul style="list-style-type: none">一般的なプロトコルを使用疫学研究、医薬品使用状況調査など
Complex	<ul style="list-style-type: none">試験ごとにプロトコルを作成医薬品の安全性、有効性評価など
Routine Repeated	<ul style="list-style-type: none">上記2タイプの研究を定期的実施
Very Complex	<ul style="list-style-type: none">医療DB以外の情報も組み合わせるなど複雑な手法

(2)に示したRWD Cataloguesには、現在までにDarwin EUに基づく試験が50試験登録されており、研究目的別では、医薬品使用状況が18、疾患疫学研究が10、安全性評価が1試験であった。

EMAの要請に応じて実施される市販後研究(PAS: post-authorization study)登録サイトに2010年9月(サイト立ち上げ)から2018年末までに登録された研究を集計分析した論文*1によると、計1,426研究のうち観察研究が86.0%(1,227)を占め、観察研究の目的は、安全性評価が最多(56.7%)であり、次いで医薬品使用状況(36.2%)であった。観察研究の61.7%(757)が既存医療データの2次利用によるものであり、2次利用データの種別は、多いものから電子医療データ(14.9%)、保険請求データ(13.4%)、既存レジストリ(11.1%)であった。

*1 Sultana J, et al. Overview of the European post-authorization study register post-authorization studies performed in Europe from September 2010 to December 2018. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(6):689-705.

台湾における医薬品安全性監視及び安全対策措置へのRWEの利用経験を整理した論文*2では、台湾において、NHIRD等のRWEを利用した医薬品使用状況、安全性評価、リスク最小化策の効果評価等の研究が行われていることが報告されている。また、NHIRDを用いて、原発性免疫性血小板減少症患者に対するステロイド使用のパターン(用量/強度)と有害事象の関連を長期的に評価した興味深い研究*3も公表されている。

*2 Chen WW, et al. Using real-world evidence for pharmacovigilance and drug safety-related decision making by a resource-limited health authority: 10 years of experience in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29:1402-1413.

*3 Wang JD, et al. Longitudinal evaluation of adverse events due to steroid use in primary immune thrombocytopenia: A population-based study. *Br J Haematol.* 2024;204:1986-1993.

D. 考察

欧州では、従来から、イノベーションと公衆衛生を支えるためにbig dataの活用を促進していこうとする取組みが行われてきた。

その一環として、医薬品に関する規制判断にRWD/RWEを適切に統合していくための持続可能な枠組みの構築が進められており、本分担研究で調査したRWD Catalogues及びDarwin EUは、そのための具体的なツールの一つである。

欧州で2010年代に実施された市販後研究の多くが観察研究であった。日本も同様の状況にあると考えるものの、欧州ではそれらの6割強が既存医療データの2次利用(いわゆるデータベース研究)によるものであったことは注目に値する(1次データによるものは1/4程度)。RWD Cataloguesに登録された近年の市販後安全性研究(RMPに基づくもの)についても、その多くが観察研究であった。今後、個別の研究に着目した調査を行い、その目的(リサーチクエスション)、デザインや用いられたデータソース、得られた結果の規制判断への利用などの情報を整理分析し、日本での応用可能性について検討していくこととしたい。また、欧州での市販後安全性研究にはRMPに基づくリスク最小化策の実施状況評価を目的とする研究が多く含まれていることも興味深い。これについても今後何らかの形で詳細の調査を行っていく予定である。Darwin EUは、本格的な稼働が始まってから日が浅いことから、具体的な実績が示されるまでには時間を要すると思われる、引き続きフォローしていくこととする。

台湾においても、国民健康保険研究データベース(NHIRD)を用いた種々のタイプの市販後安全性監視活動が行われていることが把握できた。今後、我が国において、個別あるいは一群の薬剤に係る市販後安全性監視のためにNDB(匿名医療保険等関連情報データベース)を積極的に利用することも検討の余地があると考えており、その際に、台湾でのNHIRD等を用いた研究は参考となるものと考えられる。引き続き事例の収集及び分析を継続していきたい。

E. 結論

個々の医薬品の特性やリサーチクエスチョンに応じて、医薬品市販後の安全性監視活動における適切な調査手法を選択するための考え方の整理を行う上での基礎資料を得ることを目的に、欧州等における市販後安全性監視活動の状況を調査した。欧州では、既存医療データの2次利用による市販後調査（データベース調査）が多く実施されていることが確認できた。今後、個別の研究に着目した調査を行い、その目的、デザインや用いられたデータソース、得られた結果の規制判断への利用などの情報を整理分析し、日本での応用可能性について検討していくこととする。また、台湾においても、国民健康保険研究データベースを用いた種々のタイプの市販後安全性監視活動が行われていることを把握した。今後、我が国において、医薬品安全性監視等の目的でNDB（匿名医療保険等関連情報データベース）等のデータベースの利用を推進していく上で参考にすべく、引き続き事例の収集及び分析を継続していきたい。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添 欧州等における市販後安全性監視活動の状況