

「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

# 海外における市販後安全対策の規制及びその運用状況に係る調査、及び 我が国の市販後安全対策に係る現状把握及び問題点の抽出 に関する研究

研究分担者 前田 英紀 (所属) 明治薬科大学

### 研究要旨

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、リスク管理計画書(RMP)に従い、安全性監視活動による情報収集を行っている。安全性監視活動としては通常の活動として、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などの報告を網羅的に求めている。また追加の安全性監視活動として、市販直後調査、使用成績調査に加え今後、情報技術等の進展により、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とともに、Real World Dataの利用環境も整いデータベース調査なども行われつつある。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、3年間の研究予定期間において、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、今年度はこれまでの本邦における市販後安全対策に関連する活動に関して、以下の3つの活動を取り上げ、研究を行った。

1. 全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する研究
2. 先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品のリスク管理計画書の国際比較に関する研究
3. 製造販売後調査における結果公開に関する研究 -企業ホームページでの結果公開の状況について-

以降、各研究の目的、方法、結果、考察、結論、研究発表等を記載する。

## 1. 全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する研究

### A. 研究目的

全例調査は、主に国内治験症例が少ない医薬品、希少疾病用医薬品、重篤な副作用発現が懸念される抗悪性腫瘍薬等で実施される安全性監視活動の一つであるが、安全対策への反映については不明な部分が多い。そこで本研究では、本邦における全例調査が承認条件となった医薬品に関して調査分析を行い、その結果が安全対策にどう活かされてきたかを検討することとした。

### B. 研究方法

2000年4月から2020年3月までに日本で承認された医薬品を対象に調査を行った。医薬品の承認申請、背景に関する情報は公的に入手可能な情報から入手した。

### C. 研究結果

調査対象の20年間に日本で承認された医薬品は1879品目で、そのうち全例調査が承認条件となったものは267品目(14.2%)であった。全例調査品目数の経年変化を見てみると、2001年に2品目が承認条件とされ、その後2006年頃から年間約10品目程度が承認条件となり、さらに2018年には37品目と最大になった。また全例調査が承認条件となった267品目の中で、再審査結果が既に得られている67品目の結果を検討したところ、再審査結果は全てカテゴリ1であり、承認通りの有用性が認められた。また市販後安全対策が行われたかどうかを調査したところ、21品目において、添付文書の改訂、医療機関への情報提供等の対策がなされ、うち6品目は全例調査の結果が安全対策に反映されたものであった。

### D. 考察

近年、治験時の国内症例数の減少や希少疾病用医薬品の増加が見られ、全例調査は今後も承認要件として多くなることが予想される。また海外では通常、全例調査は行わず、日本特有の安全性監視活動である上に、医療現場や製薬企業の負担も大きい。得られる効果と負担のバランスを考えることが重要と考えられた。

### E. 結論

全例調査によって再審査結果に影響を及ぼすことはなかったが、添付文書の変更や医療機関への情報提供等の安全対策が行われた医薬品が認められた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

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. Intern J Clin Pharmacy, submitting.

#### 2. 学会発表

- (1) 中尾美波, 中村百合, 前田英紀. 全例調査による製造販売後調査が承認条件となった医薬品の現状と背景に関する検討. 第11回レギュラトリーサイエンス学会
- (2) 中尾美波, 前田英紀. 日本における全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する検討. 第31回日本医療薬学会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 2. 先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品のリスク管理計画書の国際比較に関する研究

### A. 研究目的

本研究では、先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品における本邦および海外のリスク管理計画を比較することにより、市販後安全対策の規制およびその運用状況を調査し、日欧米の国際比較を行うことを目的とする。

### B. 研究方法

2021年10月まで(2015年10月27日～2021年10月1日)に日本で新たに承認された医薬品を対象とし、先駆的医薬品に指定された医薬品の中で、米国および欧州で承認されている品目を特定した。さらに日欧米のリスク管理計画(Risk Management Plan; RMP)あるいはリスク軽減戦略(Risk Evaluation Mitigation Strategies; REMS)における“安全性検討事項”、“安全性監視活動”、および“リスク最小化活動”を比較し、検討した。また承認、申請に関する情報に関しても比較した。具体的にはPMDAの先駆的医薬品指定制度および先駆け審査指定制度に関するホームページ([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryou/iyakuhin/tp150514-01\\_00001.htm](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/tp150514-01_00001.htm))において先駆的医薬品指定制度により指定された品目を特定した後、特定された品目に関して欧米の状況の調査を行った。米国に関してはFDAのホームページ([drug@FDA](mailto:drug@FDA))において承認情報およびREMSの情報を検索し、欧州に関してはEMAホームページ(European public assessment report)等において承認情報およびRMPを検索し、risk-management-plan of summaryからRMP関連事項を検索した。また各品目の製造販売業者のホームページやプレスリリースも補完情報として検索した。

### C. 研究結果

日本において2021年10月までに先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品は12品目あったが、そのうち米国で承認されたものは7品目、欧州で承認されたものは4品目であった。

米国においてリスク軽減戦略(Risk Evaluation Mitigation Strategies; REMS)が存在するものは7品目中0品目で、市販後安全対策の日米の比較は困難であった。

欧州でリスク管理計画(RMP)が存在するものは4品目中4品目であった。

今回の検討の範囲では、安全性検討事項に関して日本と欧州は違いが示唆され、日本は重要な特定されたリスクが多い印象があった。

日本では定型的な安全性監視活動やリスク最小化活動が複数の安全性検討事項をカバーするのに対し、欧州では安全性検討事項に応じて、安全性監視活動およびリスク最小化活動が1対1、あるいは少数の安全性検討事項をカバーしていた。

欧州では安全性監視活動やリスク最小化活動は定型的なものではなく、具体的な研究や活動が多かった。

先駆的医薬品に指定された医薬品においても、日本の市販後安全対策は主に、安全性監視活動として製造販売後調査等が行われ、リスク最小化活動は市販直後調査による情報提供、患者向け資材の作成と提供等が行われていた。

### D. 考察

先駆的医薬品指定制度が先駆け審査指定制度として2015年に試行運用開始された後、6年が経過し、すでに12品目の医薬品が承認されているが、そのうち欧米で承認されている医薬品は米国で7品目、欧州で4品目と未だ少ない現状である。さらに今回、リスク管理計画の日欧米の比較を試みたが、欧州では承認4品目中すべてでRMPが作成されていたが、米国でREMSが作成されたものは0品目であった。米国においてはすべての医薬品にREMSが課せられるわけではなく、新薬の約1/3程度のみREMSが課せられると報告があり<sup>1)</sup>、このためREMSが作成されなかったと考えられた。

今回、米国の市販後安全対策と日本の市販後安全対策を比較することは困難であったが、日本と欧州のRMPを比較したところ、安全性検討事項の内容やレベルの違いが示唆された。また安全性監視活動、リスク最小化活動において、日本では定型的な市販後安全対策が複数の安全性検討事項をカバーしているのに対し、欧州では安全性検討事項に対して、具体的な市販後安全対策が特定の安全性検討事項と対応している可能性が考えられた。

この点に関して、日本でRMPの作成が試行的に開始された2012年の古閑らの報告において「市販後安全対策に関して米国では安全性の懸念に応じた個別の研究であるのに対して、日本では通常の製造販売後調査や全例調査といった定型的なパターンであった」との指摘が既にある。今回の我々の日欧の比較においても同様の結果が得られた可能性が考えられた。研究開始前には先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品においては本邦が世界に先駆けて承認を行っているため、日本と欧米のRMP

は類似するとも予想したが、結果は異なる結果となった。

今回の検討においては、先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品が34品目、そのうち米国で7品目、欧州で4品目の承認がなされているのみであり、未だ検討品目数が少ないことが、本研究の大きなlimitationである。今後、さらに検討品目数を増やすことにより、世界で初めて本邦で承認された医薬品を検討材料にして、日欧米の市販後安全対策の類似点・相違点を検討していきたい。

#### E. 結論

先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品において日本のリスク管理計画を欧米と比

較したところ、日本では製造販売後調査等の定形的な安全性監視活動やリスク最小化活動が複数の安全性検討事項をカバーするのに対し、欧州では安全性の懸念に応じて、安全性監視活動およびリスク最小化活動が個別の研究として1対1あるいは少数の安全性検討事項をカバーすることが示唆された。

#### F. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 3. 製造販売後調査における結果公開に関する研究- 企業ホームページでの結果公開の状況について - (中間報告)

#### A. 研究目的

製造販売後調査(Post Marketing Surveillance; PMS)は医薬品の製造販売後に安全性・有効性の確認を目的に、治験時に得られなかった副作用等も含めて情報収集を行うために実施する調査で、日本の製造販売後の安全対策において重要な位置づけを占める。

PMSはリスク管理計画(Risk Management Plan; RMP)に記載され、医薬品製造販売後の調査・試験・安全管理の基準を示した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(Good Post-marketing Study Practice; GPSP)を遵守し、実施される。PMSは製造販売後の多くの症例を対象に行い、希少疾患等においては製造販売後に使用される全例を対象に全例調査という形で行われるものもあり、実施に際して医療機関や製薬企業におけるリソースは多くかかることが指摘されている。

その一方で、PMSの結果公開についてはルールが定められていない。そのため実施企業により結果の公開は方法論、時期、対象品目等、どのようになされているかは様々で、MRが報告を行ったり、製造販売業者のホームページで公開されたりと一定の方法論はなく、その実態は不明な部分が多い。

そこで本研究では、製造販売後調査の結果に関して、製薬企業のホームページに掲載されている状況を調査し、今後のPMSの結果の活用方法について検討を行い、安全対策の在り方を探る一助とすることを目的とする。

#### B. 研究方法

今回の研究では内資系製薬企業および外資系製薬企業の各々に関して、2019年度の日本国内の売上げ上位10社ずつを対象とした。各企業のホームページに関して、以下の調査項目を中心に調査した。

- 1 製造販売後調査の結果に関して各企業の公開している医薬品数
- 2 報告のある製造販売後調査の種類(全例調査、特定使用成績調査、一般使用成績調査)
- 3 報告のある治療領域
- 4 報告のある時期

#### C. 研究結果

製造販売後調査結果に関して、内資系製薬企業および外資系製薬企業の各々の日本国内の売上げ上位10社ずつを対象に、各企業のホームページに公開・掲載されているか調査したところ、

20社中16社(80.0%)で掲載されていた。内資系製薬企業においては10社中9社(90%)、外資系製薬企業においては10社中7社(70%)で掲載されていた。

各企業の製造販売後調査結果のホームページにおける公開試験数を検討したところ、 $4.1 \pm 7.3$ 試験(平均 $\pm$ SD)、2 [1-4.3]試験(中央値 [IQR])であった。また内資系製薬企業においては $3.1 \pm 1.9$ 試験(平均 $\pm$ SD)、2.5 [2-4.8]試験(中央値 [IQR])、外資系製薬企業においては $5.1 \pm 10.4$ 試験(平均 $\pm$ SD)、1.5 [0.3-3]試験(中央値 [IQR])であり、統計学的には検討を行っていないが、大きな差はないと考えられた。

企業比較すると、外資系製薬企業ではノバルティス、サノフィ、ファイザーの順で、内資系製薬企業ではアステラス製薬、協和キリン、第一三共・小野薬品工業の順で多かった。その中でもノバルティスは他と比べて公開試験数が多かった。

使用成績調査の種類では一般使用成績調査より全例調査や特定使用成績調査が多かった。

疾患領域の差は検討した範囲ではほとんど差は認められなかった。

製造販売後調査結果のホームページにおける公開に関して、最も古い公開の開始は2012年7月であった。

#### D. 考察

今後、調査する企業数を増やして検討を続けていきたい。また市販直後調査等の結果報告の状況についても調査し、PMSを中心とした市販後安全対策の結果の活用方法について、さらに検討していきたい。

#### E. 結論(中間)

- ①製造販売後調査の結果が各企業のホームページに掲載されているか調査したところ、20社中16社において結果が記載されていた。
- ②内資系製薬企業、外資系製薬企業別に公開調査数、調査の種類、治療領域等について検討したところ、大きな違いは認められなかった。

#### F. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



- 別添1. 学会発表資料抜粋;中尾美波, 中村百合, 前田英紀. 全例調査による製造販売後調査が承認条件となった医薬品の現状と背景に関する検討. 第11回レギュラトリーサイエンス学会
- 別添2. 学会発表資料抜粋;中尾美波, 前田英紀. 日本における全例調査による製造販売後調査の現状と安全対策への反映に関する検討. 第31回日本医療薬学会
- 別添3. 資料;先駆的医薬品指定制度により承認された医薬品のリスク管理計画書の国際比較に関する研究まとめ
- 別添4. 資料;製造販売後調査における結果公開に関する研究- 企業ホームページでの結果公開の状況について- 令和3年度 中間報告資料