



医薬品の市販後安全対策： 現在・過去・未来

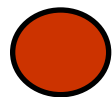
国立医薬品食品衛生研究所 副所長
齋藤 嘉朗

本日述べる意見は、個人的なものであり、機関を代表するものではありません

1. 概論

(市販後安全対策の重要性)

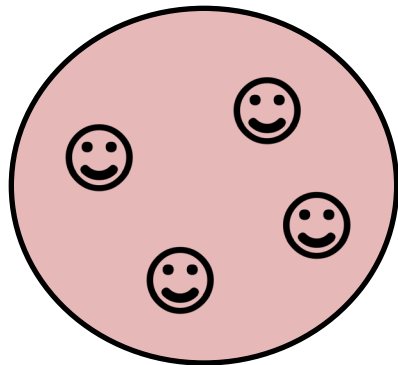
承認前と承認後の投与患者数と副作用検出



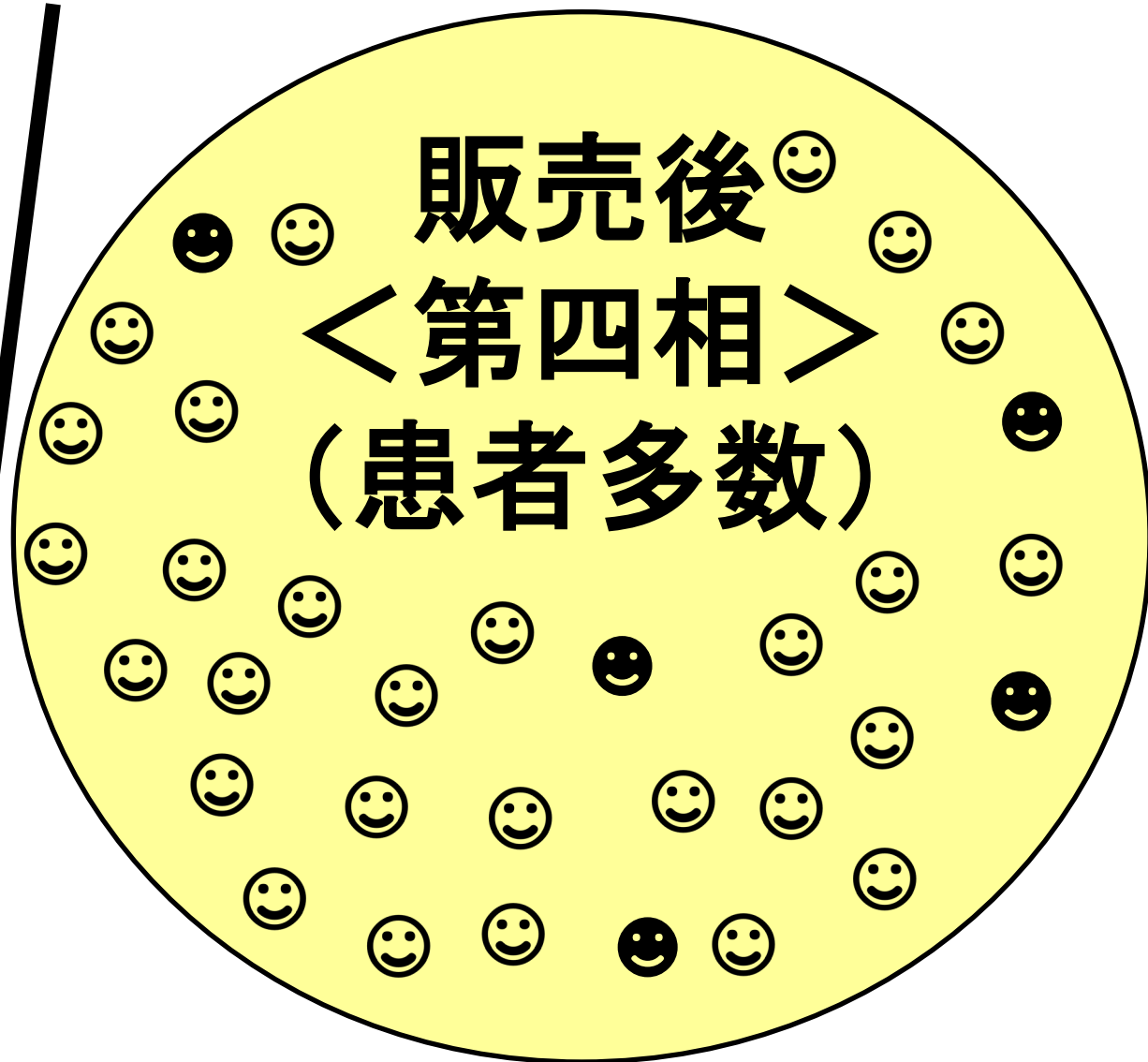
第一相試験
薬物動態
忍容性



第二相試験
用量反応性
用量設定



第三相試験
有効性・安全性



承認前（臨床試験）データの限界

◆ 5つのToo

- Too few (患者症例数が少ない)
- Too simple (患者の病態が単純)
- Too narrow (適応範囲が狭い)
- Too median aged (年齢範囲が狭い)
- Too brief (投与期間が短い)

福島宏：くすりの適正使用協議会 RAD-AR News Vo. 11(1), 2001

最近では、、、

- 国際共同治験等による日本人データの少数化
- 条件付早期承認制度による承認前臨床試験の簡略化

承認審査段階では限界がある安全性評価

臨床試験における安全性把握の限界

- ・ 限られた数の患者集団
- ・ 患者の選択 / 除外基準による、集団からはずれた患者の除外

承認・販売開始後の投薬患者の増加

- ・ 様々な背景を有する患者への投与
(遺伝的な体内タンパク質機能の違い、併用薬、
肝臓・腎臓障害、小児・高齢者、食事内容、喫煙や嗜好品、等)

承認前に検出されなかった副作用の発現！

2. 製造販売後（市販後） 安全対策の

現在

市販後安全評価・対策の実践

情報の収集、解析、立案、提供、措置実施のサイクル

情報収集

- ・副作用報告、海外規制機関情報、研究情報

解析・評価

- ・副作用の未知・既知、報告数の増加、追加調査の必要性、等

安全対策措置立案

- ・添付文書の改訂、患者説明用資材や医療関係者用資材の作成等

情報伝達

- ・厚生労働省/PMDAから医療機関への伝達
- ・製薬企業から医療機関への伝達

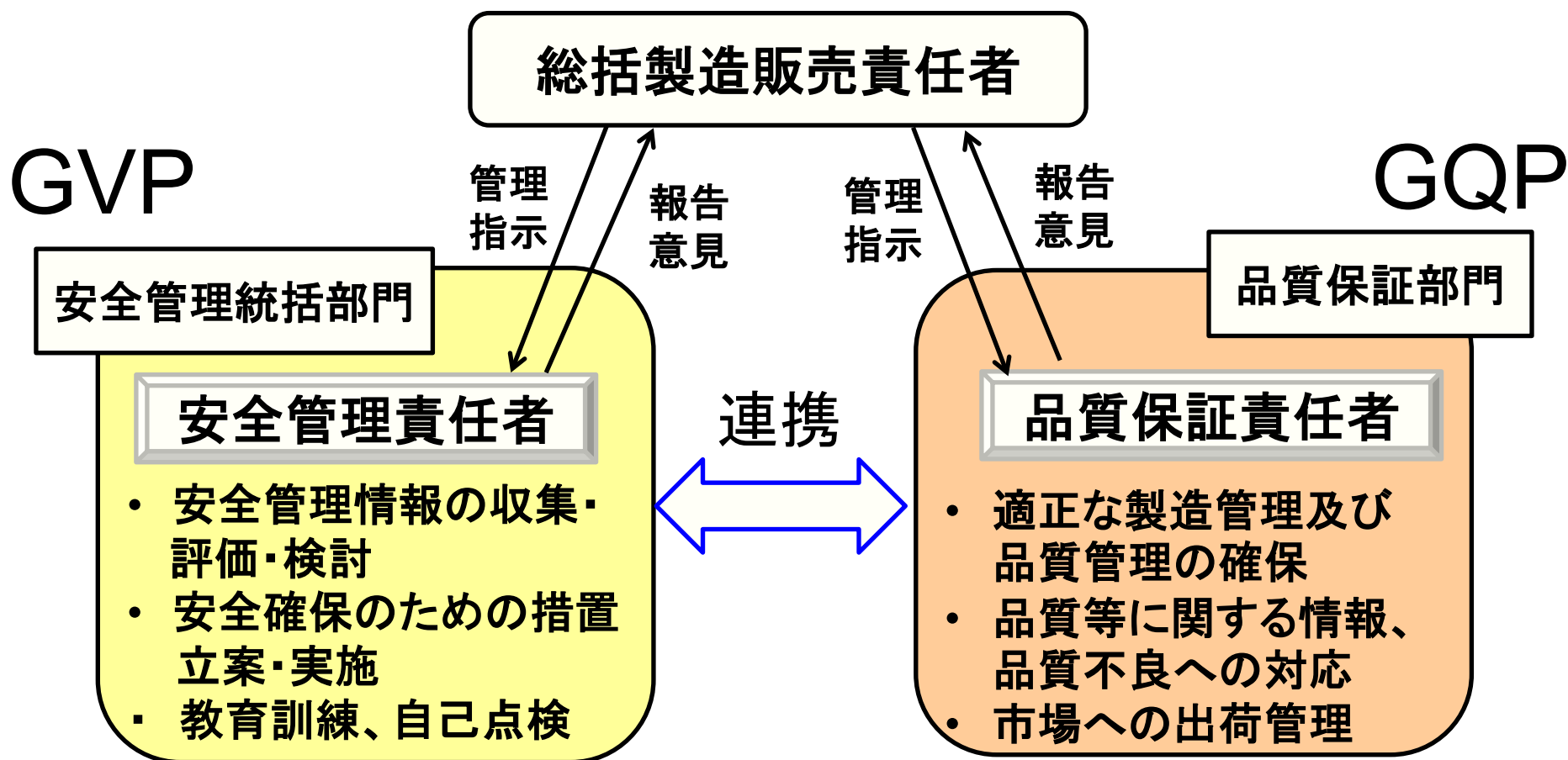
安全対策措置の実施

- ・医療現場で実際に対策を実践

製造販売後安全管理の基準に関する省令

Good Vigilance Practice (GVP)

品質管理の基準 (Good Quality Practice) と共に、
製造販売業の許可基準



医薬品の製造販売後安全対策の概要(情報収集・評価)

製造販売後安全対策制度

① 副作用・感染症報告制度

全医薬品に関し、製造販売業者(製薬企業)または医療機関(医薬関係者)から、副作用等が疑われる症例に関し、厚生労働大臣(受付はPMDA)に随時報告(自発報告)

市販直後調査

新医薬品に関し、販売開始から6ヶ月間、医療機関での医薬品の適正使用を促すと共に、副作用等の情報収集体制を強化

② 再審査制度

新医薬品等に関し、製造販売承認後、一定期間(4~10年、通常8年)、使用の成績等に関する調査を行い、その結果に基づいて有効性・安全性を改めて確認する制度

③ 再評価制度

既に承認された医薬品について、最新の医学・薬学の学問水準から品質・有効性・安全性を見直す制度

評価・検討

必要な安全対策措置を実施

- ・添付文書の改訂
- ・追加の注意喚起
- ・承認事項の変更
- ・承認取り消し等

副作用・感染症報告制度

1. 企業報告制度

医薬品等による副作用や感染症と疑われる症例等の発生等、有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令(薬機法施行規則)で定めるものを知ったとき、製造販売業者が厚生労働大臣(受付はPMDA)に報告する制度。

2. 感染症定期報告制度

動物細胞を用いた遺伝子組換え製品、輸血用血液製剤等、人や動物等に由来するものを原材料として製造される生物由来製品について、感染症に関する報告を、製造販売業者が厚生労働大臣(受付はPMDA)に6ヶ月毎に報告する制度。

3. 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度

薬局や病院等の開設者又は医師、薬剤師、登録販売者等の医薬関係者は、医薬品等による副作用や感染症と疑われる症例等の発生を知った場合で、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、厚生労働大臣(受付:PMDA)宛、報告する制度

4. WHO国際医薬品監視制度

サリドマイド事件を契機に、世界保健機関(WHO)が1968年に開始した制度。各国が「WHO国際医薬品モニタリングセンター」に副作用情報を報告し、WHOはその情報を整理して各国に提供する。日本は1972年に加盟。

企業からの報告において 報告義務のある副作用(重篤副作用)とは

医薬品医療機器等法施行規則第228条の20

医薬品等の副作用・感染症によるものと疑われるもののうち以下のものは15日又は30日以内に報告することとされている。

- ①死亡
- ②障害
- ③死亡又は障害につながるおそれのある症例
- ④治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ⑤ ②から④までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- ⑥後世代における先天性の疾病又は異常

企業からの副作用・感染症報告の報告期限

未知・既知	重篤性	医薬品副作用報告		感染症報告	
		国内	国外	国内	国外
未知 (添付文書から 予測できない)	死亡	15日以内	15日以内	15日以内	15日以内
	重篤	15日以内	15日以内	15日以内	15日以内
	非重篤	定期報告	—	15日以内	—
既知 (添付文書から 予測可能)	死亡	15日以内	—	15日以内	15日以内
	重篤(承認2年以内、 市販直後調査より)	15日以内	—	15日以内	15日以内
	重篤(上記以外)	30日以内	—	15日以内	15日以内
発生傾向が添付文書から予測できない、 保健衛生上の危害発生・拡大のおそれ		15日以内	15日以内	—	—
外国での措置報告(製造・販売中止や回収など)		—	15日以内	—	15日以内
研究報告(死亡や重篤な副作用、発生頻度の大幅な増加傾向など)		30日以内		30日以内	

医薬品の製造販売後安全対策の概要(情報提供)

文書名	内容	発行
緊急安全性情報 (イエローレター)	緊急に安全対策上の措置をとる必要がある場合、報道発表と共に文書等を配布	製薬企業 (厚労省の指示)
安全性速報 (ブルーレター)	緊急安全性情報に準じ、一般的な使用上の注意の改訂情報よりも迅速な安全対策措置をとる場合に出される	製薬企業 (厚労省の指示)
医薬品・医療機器等 安全性情報	年に10回、重要な副作用等に関する情報や使用上の注意の改訂等を掲載。注目している事項の解説も掲載。	厚生労働省
使用上の注意の改訂 指示通知	「使用上の注意」の改訂の必要時に発出	厚生労働省
医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update)	医薬品に関する新たな注意事項について、製薬業界がまとめた情報	日本製薬団体連 合会
PMDAメディアナビ	安全性に関する特に重要な情報をメールでタイムリーに発信	PMDA

再審査制度

新医薬品の再審査期間

新医薬品の種類	期間
希少疾病用医薬品、薬剤疫学的調査が必要	10年
新有効成分含有医薬品	8年
新投与経路医薬品、新医療用配合剤(一般)	6年
新用法・用量医薬品、新効能・効果医薬品(一般)	4年

再審査期間中は、特許が失効していても、後発医薬品を販売することはできない

再審査申請のための資料

- ・ 使用成績に関する資料(GPSP省令に基づく、使用成績調査等)
- ・ 安全性定期報告の際の提出資料
(承認後、2年間は半年毎、以降は1年毎に提出:国内外の安全性情報、ICH E2Cに基づく定期的ベネフィット・リスク評価報告を含む)
- ・ 効能又は効果及び安全性に関する研究報告 等



再審査及び再審査資料適合性調査

再審査結果(継続して販売、承認事項の一部変更、承認取消し)

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)

内容： 市販後に実施する調査及び試験の実施基準
(再審査・再評価に関する資料の信頼性保証)

➤ 使用成績調査

医療機関から収集した情報を用いて、副作用の種類別の発現状況や品質、有効性、安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う調査等

- a) 一般使用成績調査(調査対象集団の条件なし)
- b) 特定使用成績調査(小児、高齢者、妊産婦等の特定集団対象)
- c) 使用成績比較調査(当該医薬品の使用例・非使用例を比較)

➤ 製造販売後データベース調査

医療情報データベースを用いて、副作用の種類別の発現状況や品質、有効性、安全性に関する情報の収集、又は確認のために行う調査等)

➤ 製造販売後臨床試験

使用成績調査等の検討に基づく推定の検証や通常診療では得られない品質、有効性、安全性に関する情報を収集するため、承認に係る用法、用量、効能及び効果に従い行う試験。GCP省令を遵守して実施。

MID-NETの利活用状況(2024.7.19現在)

PMDAによる行政利用: 25件、企業利用: 16件(下記は、一部の例)

利活用の承認年月日	利活用契約者の所属機関	調査・研究の名称	利活用概要 ¹⁾
2023/3/20	エーザイ	レンビマカプセルの再審査申請に係る安全性検討事項の調査	2023/4掲載
2023/1/20	佐藤製薬	ネイリンカプセル100mgの再審査申請に係る安全性検討事項の調査	2023/2掲載
2022/11/11	第一三共	エフィエント錠2.5mg／エフィエント錠3.75mgの再審査申請に係る有効性の調査	2022/12掲載
2021/12/8	大塚製薬	レキサルティの再審査申請に係る安全性検討事項の調査	2020/8掲載
2021/7/13	中外製薬	テセントリク点滴静注1200 mg 小細胞肺癌患者(カルボプラチン・エトポシド併用)を対象とした製造販売後データベース調査	2021/6掲載
2019/1/25	MSD	エレルサ錠50mg及びグラジナ錠50mg(EBR+GZR)を含むC型慢性肝炎治療薬処方前のB型肝炎ウイルス感染に関する検査実施状況を確認する記述的研究	2021/10掲載
2018/10/29	第一三共	「プラリア皮下注60mgシリンジ」の再審査申請に係る安全性検討事項の調査	2018/10掲載
2018/9/18	ファイザー	イブランスカプセルの再審査申請に係る安全性検討事項の調査	2019/7掲載

医薬品リスク管理計画

GVP省令 第9条の2に規定 (ICH E2Eに基づく)

目的: 医薬品のリスクを最小に管理するため、3項目をまとめた文書

- **安全性検討事項**: 下記の3種に分類されたリスク
- **安全性監視計画**: 市販後に実施する情報収集、調査、試験
- **リスク最小化計画**: リスクを最小化するための対策

「重要な特定されたリスク」

臨床試験等で、因果関係が示された副作用、など

「重要な潜在的リスク」

臨床試験等で発現した因果関係が疑われる有害事象、
非臨床データから懸念されたが、臨床試験では認められない事象、など

「重要な不足情報」

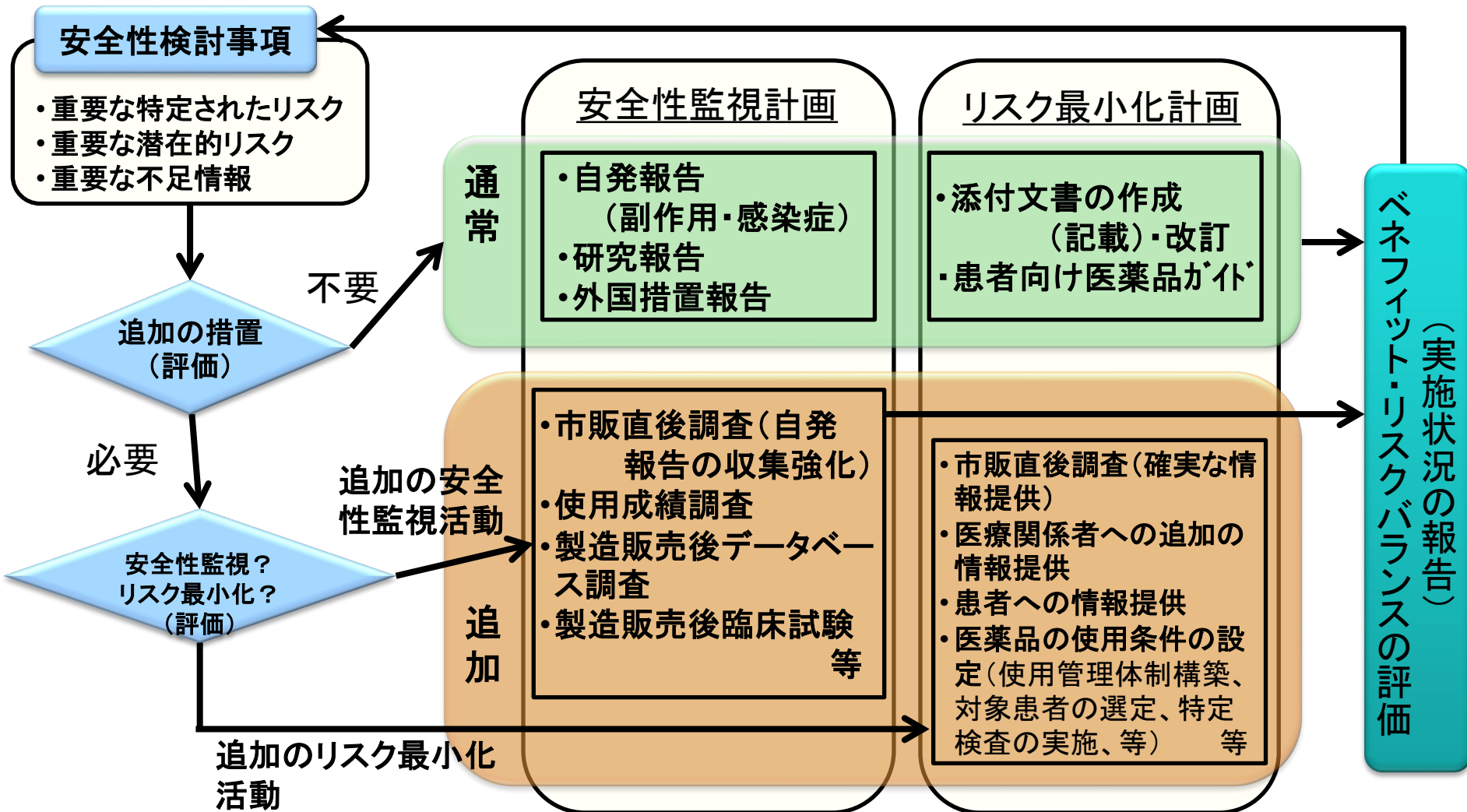
治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要な情報、など

開発から市販後まで、一貫したリスク管理を行い、安全対策を充実

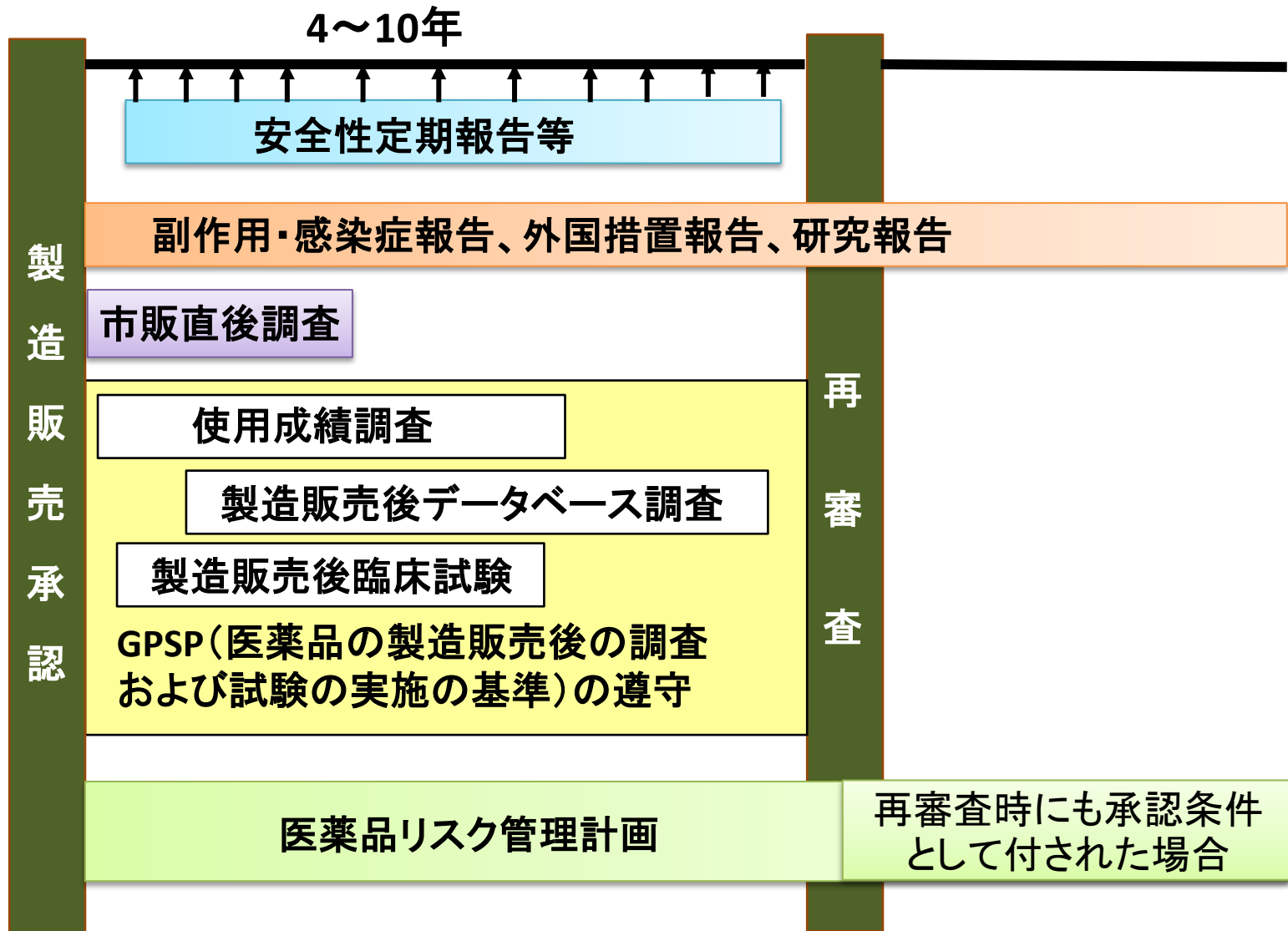
(その作成を承認条件として設定)

医薬品リスク管理計画

医薬品リスク管理計画のサイクル



市販後安全対策の概要まとめ

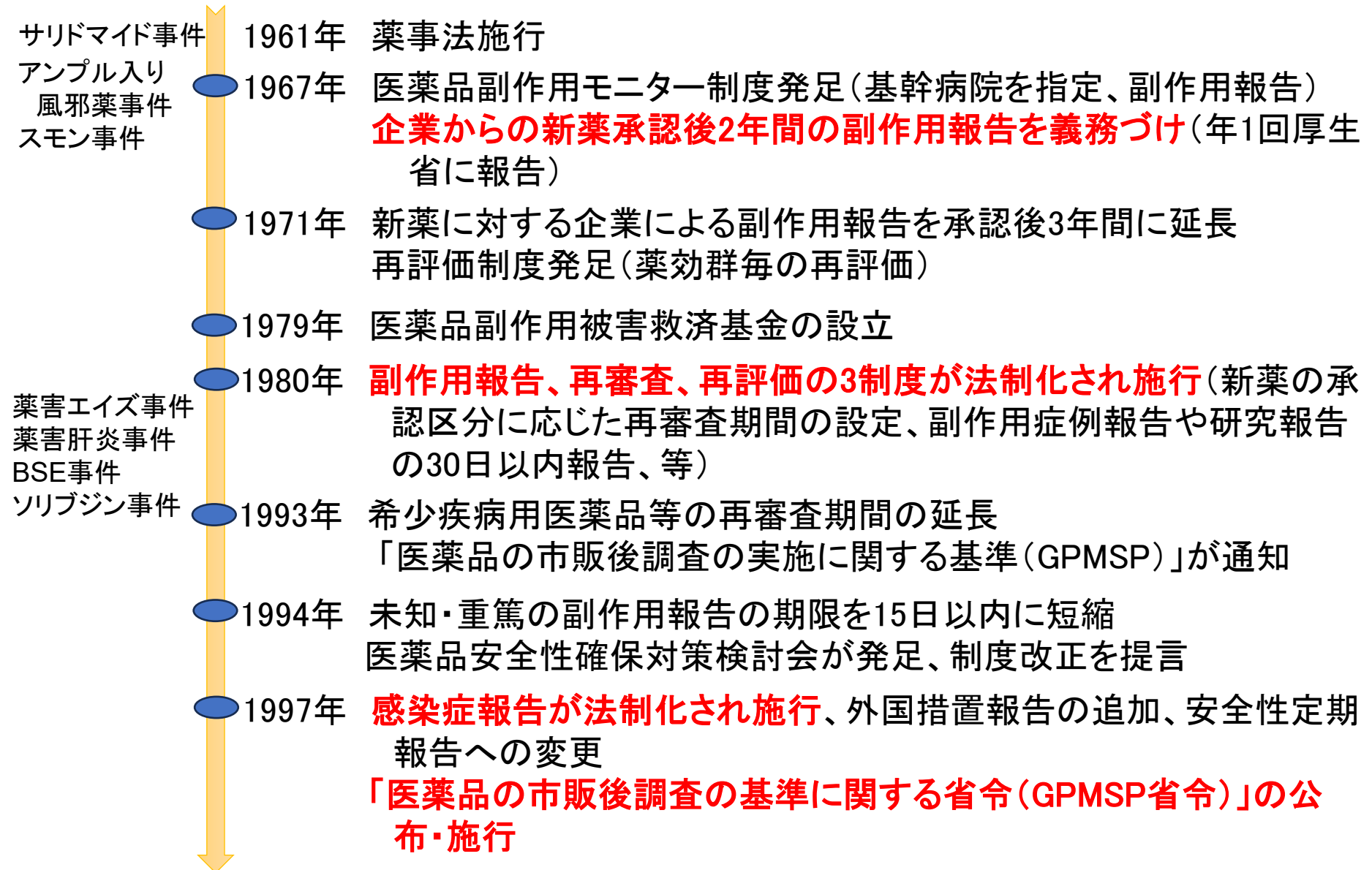


GVP(医薬品等の製造販売後安全管理の基準)の遵守

3. 製造販売後（市販後） 安全対策の

過去

市販後安全対策の近代化の歴史(1900年代)



市販後安全対策の近代化の歴史(2000年代)

- 
- 2001年 **市販直後調査の導入**(GPMSP省令の改正を施行)
 - 2003年 **感染症定期報告制度、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の導入を施行**
 - 2004年 医薬品医療機器総合機構の発足
 - 2005年 GPMSP省令の、**GVP省令及びGPSP省令への分割と施行**
新有効成分医薬品の承認後2年間等の既知・重篤症例の15日報告への改正
 - 2014年 薬事法から医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律(医薬品医療機器等法)への改正を施行
 - 2014年 添付文書記載内容の最新知見反映の義務化、届出を規定
医薬品リスク管理計画を施行
 - 2018年 **製造販売後データベース調査の導入**(GPSP省令改正を施行)
MID-NETの本格運用開始
 - 2021年 医薬品添付文書の同梱廃止と電子化(電子添文へ)

4. 製造販売後（市販後） 安全対策の

未来

対策の効率化／選択と集中
重篤副作用の低減

未来の市販後安全対策のために

現在、検討されている下記に加え、将来を見据えて研究を遂行

- ✓ 必要性の高い安全性検討事項の重点的評価へのシフト
- ✓ リアルワールドデータの利活用範囲の明確化(他院での情報との連結、副作用の抽出条件等を含む)と製販後DB調査の推進

● AIによる製造販売後安全性情報の収集と整理及び解析

- ・ 副作用報告で、検査値やキーワードに加え、文脈から、確度高く副作用を選別
- ・ 発症症例の情報から、用法・用量や患者背景との相関を解析
- ・ 情報を整理して、規定の様式にまとめる

＜厚生労働科学研究費(荒川班)「AIを用いた医療情報の医薬品安全への活用に向けた諸要件の調査研究」(令和5年度～7年度)＞

● 副作用の診断基準の整備と診断方法の向上

- ・ 他の原因が考えられないという除外診断が多い副作用の確定診断方法の確立

＜AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業(荒川班)「薬剤性間質性肺炎および重症薬疹の新規診断バイオマーカーの適格性確認に関する研究」(令和5年度～7年度)＞

● ゲノム及び患者背景情報に基づく重篤副作用発症予測

- ・ ゲノム情報に加え、患者背景情報を加えた副作用発症予測率の向上

重篤薬疹発症と関連するゲノム情報(国立衛研)

HLA 型等の 遺伝子型	日本人健常人	SJS/TEN 患者		オッズ比 (95% 信頼区間)	P-値
	アレル頻度	保有頻度(感度)	アレル頻度		
カルバマゼピン(抗てんかん薬)					
B*15:11 ¹⁾	1.0%	5/21 (23.8%)	5/42 (11.9%)	12.2 (4.6-32.1)	0.0001
A*31:01 ²⁾	8.7%	9/21 (42.9%)	10/42 (23.8%)	3.72 (1.56-8.88)	0.004
フェノバルビタール(抗てんかん薬)					
B*51:01 ³⁾	7.87%	6/8 (75.0%)	7/16 (43.8%)	16.71 (3.66-83.06)	0.0003
ゾニサミド(抗てんかん薬)					
A*02:07 ³⁾	3.49%	5/12 (41.7%)	5/24 (20.8%)	9.77 (3.07-31.1)	0.0008
アロプリノール(抗尿酸血症薬)					
B*58:01 ⁴⁾	0.6%	10 /18 (55.6%)	10/36 (27.8%)	62.8 (21.2-185.8)	5.4x10 ⁻¹²
フェニトイン(抗てんかん薬)					
CYP2C9*3 ⁵⁾	5.33%(保有者)	3/9 (33.3%)		8.88 (2.20-35.83)	0.003
解熱鎮痛薬(重症眼障害併発あり)					
A*02:06 ⁶⁾	13.6%(保有者)	9/20 (45.0%)		5.18 (1.98 – 13.56)	0.0014
B*44:03 ⁶⁾	13.6%(保有者)	8/20 (40.0%)		4.22 (1.59 – 11.19)	0.0058
サルファ剤					
A*11:01 ⁷⁾	16.9%	10/15 (67%)		9.84 (3.4-28.9)	2.7x10 ⁻⁵

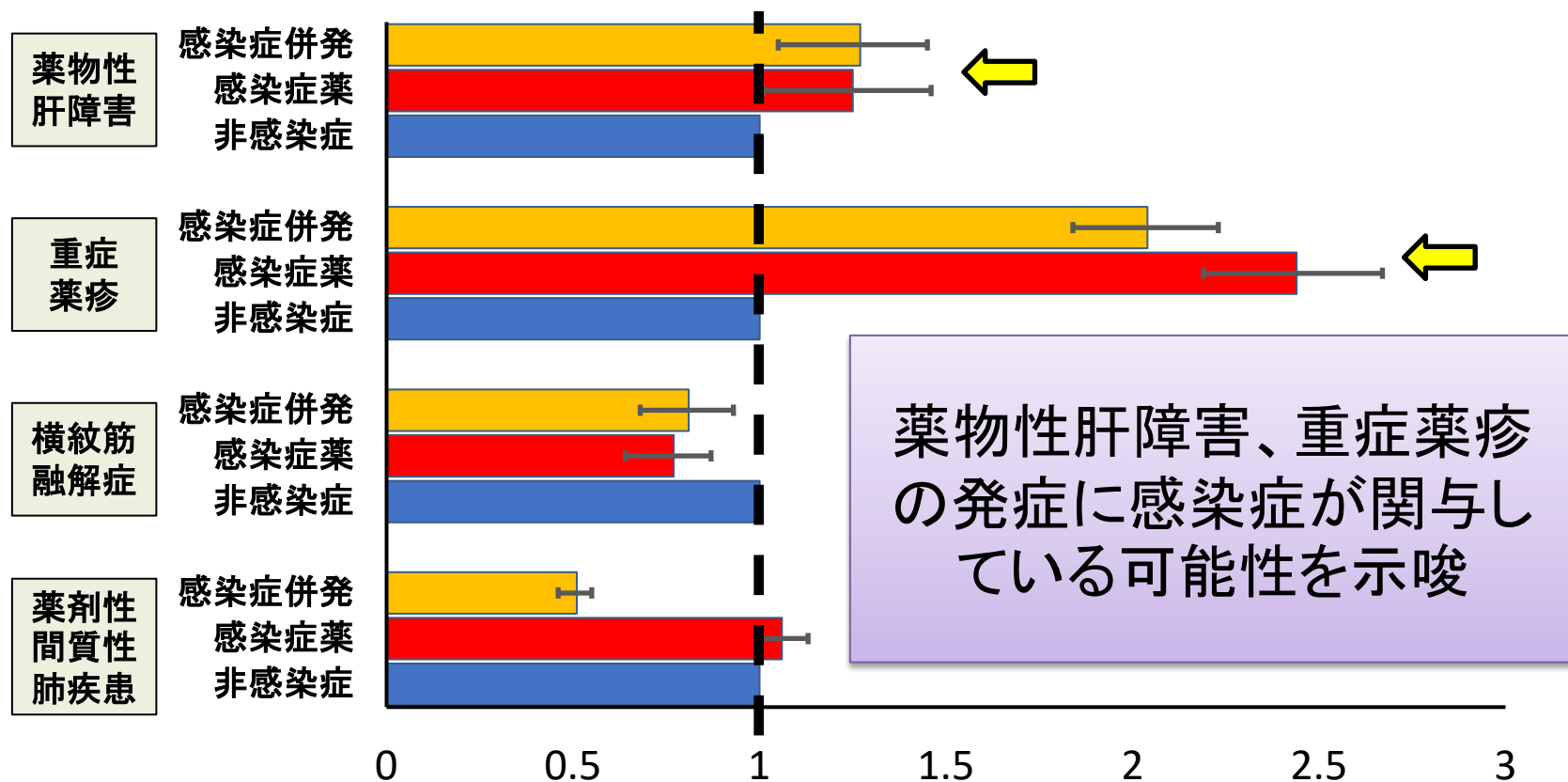
¹⁾ Kaniwa et al., *Epilepsia*, 51: 2461-5 (2010). ²⁾ Maekawa et al., *Pharmacogenomics*, 16: 1689-99 (2015). ³⁾ Kaniwa et al., *Pharmacogenomics*, 14:1821-31 (2013). ⁴⁾ Tohkin et al., *Pharmacogenomics J.* 13:60-9 (2013). ⁵⁾ Chung et al., *JAMA*, 312: 525-34 (2014). ⁶⁾ Ueta et al., *Sci. Rep.*, 4: 4862 (2014). ⁷⁾ Nakamura et al., *J Invest Dermatol*, 140: 1659-62 (2020)

副作用自発報告データベース（JADER）を用いた感染症と重篤副作用との関連

感染症薬群 第一被疑薬が感染症薬

感染症併発群 第一被疑薬以外に感染症薬を服用または原疾患に感染症

非感染症群 薬剤および原疾患に感染症薬・感染症がない



医療情報を用いた感染症と消炎鎮痛剤との 組み合わせと重症薬疹との関連

レセプト・DPCレセプトデータを含む医療情報
データベースを用いた、Matched nested
control studyによる検討



消炎鎮痛剤＋感染症で
重症薬疹(SJS/TEN)発症
リスクが5.6倍に

SJS:スティーヴンス・ジョンソン症候群 TEN: 中毒性表皮壊死症			SJS/ TEN		対照群		補正なし		補正後	
			n	%	n	%	OR	95%CI	OR	95%CI
消炎鎮痛剤/感染症	なし	なし	42	32.1	183	46.6	1.00	reference	1.00	reference
	なし	あり	18	13.7	58	14.8	1.61	(1.03-2.52)	1.13	(0.43-2.95)
	あり	なし	41	31.3	119	30.3	1.76	(0.75-4.11)	1.61	(1.00-2.61)
	あり	あり	30	22.9	33	8.4	7.42	(3.10-17.79)	5.59	(2.01-15.51)
チャールソン併存疾患指数	低い (0-1)		77	58.8	294	74.8	1.00	reference	1.00	reference
	中等度(1-3)		37	28.2	68	17.3	2.22	(1.35-3.67)	1.55	(0.88-2.75)
	高い (3+)		17	13.0	31	7.9	2.17	(1.14-4.13)	1.14	(0.42-2.49)

OR; オッズ比, 95%CI; 95% 信頼区間

**ご静聴、
有難うございました！**

