

- ・ 名称変更時の審査はごく簡単であり、内容面の実質的な審査がなされなかった。
- ・ 名称変更の機会を捉え、当初承認時と承認に必要な要件が変わっている場合には、新たに必要となった資料・情報等を提出させ、効能等の適切性を審査することもできた。
- ・ 名称変更のシステムを利用し、再評価をくぐり抜けることも可能であった。

### 現在の状況

- ・ 1979（昭和 54）年の薬事法改正により再審査制度が新設され、医薬品の製造承認から 6 年ないし 4 年後に新たな資料・情報等を提出させ再審査を行っている。

### 対策案

- 2.再評価制度などを含む市販後対策全般に記す。

#### iv) 不活化処理方法の変更

1985（S60）年の不活化処理方法の変更時に、企業が一部変更承認申請を提出せず、厚生省が処理方法変更の事実を認識していなかった。

### 現在の状況

- ・ 2002 年（H14）の薬事法改正により、不活化処理の方法等の品質に影響を与える事項は承認書に記載する義務があり、その変更も一部変更承認申請事項となっており、違反すれば罰則が適用される。
- ・ 定期的な実地又は書面の GMP 調査を実施するようになり、製造管理・品質管理の対策を強化している。

### 対策案

- ・ GMP 調査の頻度と質の向上が必要。その為に調査に要する人の増員などを考慮する必要があるが、調査の質を改良し、頻度を増やす必要がある。
- ・ 企業に規制を遵守することを徹底する。
- ・ 罰則の強化

#### v) 加熱製剤の承認

1987（S62）年の加熱製剤の承認は、7 例の臨床試験、10 日間の審査期間で承認された。青森の集団感染事件後の緊急時であったとはいえ、不十分なデータを補う為に必要な追加調査が承認条件に加えられていなかった。

### 対策案

- ・ 現在は、市販後に調査や研究を行うことを条件に承認する「条件付承認」があり、希少疾患用医薬品を除いて約 20%がこうなっている。
- ・ 緊急時等承認が急がれた場合にもその仕組みを活用することがありえるが、可及的速や

かに承認条件を実施し、提出することを厳格化する必要がある。

遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法が構築されていなかった。

## 2) 再評価などを含む市販後対策全般について

### i) 第一次再評価の対象とされなかったのはなぜか？

名称変更の承認が、新規承認として扱われていた。そのため、内容的には 1964 (S39) 年に承認された製品であったにもかかわらず、第一次再評価 (1967 (S42) 年以前に承認された医薬品を対象とするもの) の対象とされなかった。

### 対策案

- ・ 名称変更のようなごく簡単な変更の承認審査と、通常の承認審査をすぐに峻別できるよう管理する。

(元の承認日をデータベース (DB) で追跡できる管理が必要となる。)

→ 現在は DB による管理体制となっている。

ただし、この実施状況は検証が必要。

### ii) 再評価実施の決定 (1985(S60)年) から、評価結果公示 (1998(H10)年) までに多大な時間がかかったのはなぜか？

その結果、後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性が否定され適応が先天性疾患に限定されることなく、放置されることとなった。再評価には一定の時間を要し、その間の有害事象や副作用情報の出現に対し、それを迅速に反映するシステムではなく、承認内容の変更などに対応できるものではない。

### 現在の状況

- ・ ある時期 (具体的な年度は調査中) 年から、再評価の資料提出時期が PMDA から示されている。
- ・ また 1988(S63)年 5 月から実施された新再評価制度の中には、臨時の再評価として「緊急の問題が発生した場合」には、薬事・食品衛生審議会に諮り、必要なものについて再評価が指定されるはずであるが、現状ではこの制度はほとんど機能していない。

### 対策案

- ・ 「●年以内に終わらせる」という資料提出時期は示されている。これに対する PMA 側の審査の終了時期の規定を作る。
- ・ 評価結果内示後の企業の反証期間に期限を設ける
- ・ 新再評価制度は、有効性と安全性について存在するが、安全性については後述する「医

薬品リスクマネジメント制度」の中に組み込む。

### iii) 遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法は存在していたか？

遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法は構築されていなかった。

#### 現在の状況

- ・ 副作用・感染症報告制度（1996(H8)薬事法改正）が導入されている。
- ・ 製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣へ報告することが義務化されている。
- ・ 感染症定期報告制度（2002（H14）薬事法改正）が導入されている。
- ・ 製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的（半年ごと）に厚生労働大臣に報告することを義務付け
- ・ データマイニングは遅発性の有害事象のシグナル検出にも役立つ可能性がある。1990年代以降、世界的にはシグナル検出(データマイニング)のための手法が開発され実施されている、日本でも 2004（H16）年から海外調査を含め研究とシステム開発が行われているが、完全実施には至っていない。

#### 対策案

- ・ ウイルス等の感染症の他、薬剤の遅発性の副作用のシグナル検出のためには、投薬情報と疾病発生情報の双方を含むデータベースの整備が必要である。

市販後の安全性監視には ICH E2E「医薬品安全性監視の計画」やリスクマネージメントの概念を組み入れることにより、危惧される安全性に焦点を当てた、市販後の安全性監視計画を実施する必要がある。後記する提言で詳しく述べる。

### iv) 市販後対策全般について

#### 現在の状況

- ・ 再評価作業は持続しているが遅延しており、十分に運用されていない。定期的再評価制度は、やや機械的で形式的であり、シグナルに基づく薬剤疫学的対応というシステムになっていない。臨時の再評価制度では、例えば漢方製剤は 1991（H3）年に 8 処方再評価指定されたにも関わらず、5 処方については結果が公表されておらず遅れている。
- ・ 1997(H9)年に、厚生労働省の検討会で再評価制度のあり方が議論されたが、途中で中断したままになっている。
- ・ 従来の薬害事件をみると承認された段階では想定されなかった意外な領域から大きな事件が起きていることもある。
- ・ 再審査制度は、制度自体は日本が誇りをもってもよい制度であるが、2005（H17）年に通知が出た ICH-E2E「医薬品安全性監視の計画」などとの調和がとれていない。総花的に漫然と、探索的な使用成績調査が実施されることが多い。

## 対策案

- ・ 医薬品の社会的な必要性、要求される安全性、有効性の水準は時代とともに変化するものである。薬剤は市販当初と比べ、時間の経過とともに通常、リスク・ベネフィットバランスが変化（悪化）することが多く、それに正しく対応した再評価制度が機能すべきである。
- ・ 活用されていない再評価制度自体のあり方を、リスク・ベネフィット評価の観点からの検討を急ぐべきである。一方で、遅れている漢方製剤などの医薬品の再評価とその審査を早急に実施すべきである。市販後の対策として再審査制度を含めた改良が必要である。
- ・ 欧州のファーマコビジランス制度である **Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (Volume 9A)** の **Part I Section 8** には、**Risk-Benefit** 評価が日常的に義務付けられている。わが国における「臨時の再評価制度」には、まさに緊急の問題が発生した場合とあるが、市販後に特にリスクに対する緊急の問題が発生した場合には、場合によっては企業に研究を課すなどの制度を中心とすべきである。
- ・ **ICH-E2E** がすでにわが国でも実施されていることから、その趣旨に沿って、「医薬品リスクマネジメント」をより積極的に行う。くわしくは提言で述べる。
- ・ 再審査の出発点である再審査基本計画書には、製造販売承認取得者は、副作用その他の使用の成績等に関する調査を実施することが薬事法施行規則で定められているが、この部分を **ICH E2E** における医薬品安全性監視計画そのものに置き換える。すなわち市販後の制度を **ICH E2E** の基本精神にもとづき組み替え、目的に応じた研究を行うように変更する
- ・ さらにリスクを最小化する施策も再審査基本計画書へも盛り込むことが必要で、安全性監視計画とリスクを最小化する施策の両輪が機能するリスクマネジメントの概念を制度の中へ取り込む。

さらに総合的な将来の提言については後記する。

### 3) 情報収集分析伝達体制について

医薬品のコミュニケーションは、行政、製薬企業、医療現場（医師/薬剤師などの医療従事者・学会など）、マスメディア、患者/国民、の 5 者からなりたつ。行政は重要な **player** の一つである。ここでは、「行政へ」の副作用情報伝達について述べる。他は後記する。

#### i) 日本での副作用情報の自発報告制度はどのような経緯を経てきたか？

日本での副作用情報の自発報告制度は 1967（S42）年に始まったが、当初は報告数が少수에留まった。副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業

への副作用報告の要求のみ。

## 現状

- ・ 自発報告制度により年間約 3 万件の副作用情報が、約 80%は企業を通して厚生省に報告されている。副作用の報告数は年間約 3 万件で、100 万人当たり約 300 件でほぼ世界的な水準に達しているが、ニュージーランドの約 700 件、米国やオーストラリアの約 500 件には達していない。
- ・ また企業を通して海外の未知重篤副作用も報告されている。ただし、全ての報告をレビューするだけの体制はできていない。
- ・ 日本には約 26 万件の副作用報告データが蓄積されている。だがそこからシグナルを検出しその後の対策に活用するシステムができていない。
- ・ WHO 医薬品モニタリング協力センターである Uppsala Monitoring Center (UMC)の Vigibase には、米国 FDA を含み世界中から約 400 万件の副作用報告が蓄積されオンラインで使用可能であるが日本ではあまり利用されていない。
- ・ また、日本から UMC への報告は定期的に行われておらず、UMC への報告数は国内の医療機関からの直接報告のみに限定していることから副作用情報の 20%に留まる。すなわち日本は UMC の利用と貢献の双方において低水準にある。
- ・ データマイニング等のシグナル検出手法とシステムの開発が、UMC、米国 FDA、EMA などで行われて進められ、運用されてきているがわが国のシステムの開発は遅い。さらに FDA では Sentinel Initiative として 5 年後には 1 億人のデータベースを用いて、前向きに安全性シグナルの検出努力を行っている。

## 対策案

<収集に関して>

- ・ 多くの自発報告は企業経由であり、本来報告が薬事法上で義務付けられている医療関係者からの報告を増やす努力が必要である。そのためには公衆衛生における自発報告の重要性を説いた医療機関向け啓蒙活動に注力しなければならない。それがどのように、国内と海外の安全対策に役に立っているのかを具体的に示して、啓発する。
- ・ 参考までに英国の医薬品庁(Medicines and Healthcare product Regulatory Agency: MHRA)が定期的に刊行している *Drug Safety Update* の 2008 年 12 月号中で、Yellow Card Scheme Update として、2008 年の実績を述べるとともに、自発報告を促している。<sup>190</sup>
- ・ 医療機関からの副作用等報告について、報告方法の IT 化の推進、報告者の負担軽減、報告者へのインセンティブの付与等により、その活性化を図ることも必要である。
- ・ 患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組みを検討する必要がある。分析・評価に必要な診療情報が得られていない場合も想定されることから、くすり相談を拡充するなども考慮する。その際は併せて、当該情報の分析評価に必要なより詳細な診療情報の入手方法について

でも検討すべき。

- 日本国内データだけでなく、UMC の Vigibase の具体的な副作用報告の利用、またデータマイニングを活用すべきである。全体の約 20%の医療機関からの直接報告のみしか WHO 国際医薬品モニタリング協力センターの Uppsala Monitoring Centre (UMC)へ提供していないが、約 80%を占める企業報告も含めて全副作用報告を遅延なく UMC に送るべきである。

#### <評価に関して>

- 医薬品の領域毎の特性に合わせた専門的な情報の評価体制整備とスタッフの増強。
- データマイニングのいずれかの手法をモデルとしてシグナル検出を早急に始めるべき。その実施のための人員の確保と教育が必要。なお機械的に検出されたシグナルをフィルタリングしレビューし実際の施策を行うのは人であり、その品質管理も必要である。
- なお電子レセプトデータベースの活用だけでは、利用範囲は不十分であろう。一般データベースや診療記録データベースとのリンクが可能となった際に、市販後安全性監視計画の一助になるものである。今後データベース間をリンクする技術、研究目的によっては一定の審査の元、企業・学会も利用できるような方策が望まれる。
- 上記の人によるレビューと、シグナル検出は、車の両輪のようなものであり、その生産性を考慮しながら進める必要がある。
- 日本国内データだけでなく、UMC の Vigibase の具体的な副作用報告の利用、またデータマイニングを活用すべきである。日本からの全副作用報告を遅延なく UMC に送るべきである。
- 現状の全例調査を含む使用成績調査を中心とした調査では、たとえば一般人口にも生じる心筋梗塞や癌、糖尿病といったような疾患が副作用として報告されたとしても、それが薬剤による副作用であることを検証することは不可能であり、そのためには薬剤疫学的手法を用いてコントロール群をおいた研究が時には必要である。承認審査や市販後に特定の安全性が問題となった際には企業に対して、十分な理論構築を行った上で、具体的な研究の実施の指示を行うようにすべきである。
- ファーマコゲノミクスには、安全性と有効性の双方に対して過大な期待がなされがちである。基本的には、分析的妥当性だけでなく、臨床的妥当性と臨床的有用性が検証されるべきである。だが、「安全性第一」の考えに立てばそのエビデンスはまだ確定的ではなくとも、実施にむけてのファーマコゲノミクス検査は早期に承認されるべきである。ファーマコゲノミクスの価値を生かすような診療報酬のあり方が検討されるべきである。
- 医療機関からの副作用等報告について、報告方法の IT 化の推進、報告者の負担軽減、報告者へのインセンティブの付与等により、その活性化を図るべきである。
- 患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組みを検討する必要がある。分析・評価に

必要な診療情報が得られていない場合も想定されることから、くすり相談を拡充するなども考慮する。その際は併せて、当該情報の分析評価に必要なより詳細な診療情報の入手方法についても検討すべきである。

ii) FDAによる承認取消しがなされた1977(S52)年当時の厚生省による国内での副作用情報の収集体制はどのようなものであったか？

当時は、厚生省による国内での副作用情報の収集体制が十分に整っていなかった。

- ・ 副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業への副作用報告の要求。
- ・ JAPICからの定期的な安全性情報の収集（現在調査中）

現状

- ・ JAPICからの定期的な安全性情報の収集については、現在調査中。

対策

- ・ 研究的な業務もできる人材と環境を整えるべき。

iii) 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制はどのようなものであったか？

- ・ 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制が整っていなかった。
- ・ WHOからの情報入手経路と担当部署は存在したが、FDAの承認取消し情報は認識されていなかった。
- ・ FDAの諸施策情報の収集は、“必要に応じ行われていた”に過ぎず、恒常的な収集はされていなかった。
- ・ 情報入手の可能性はあったが、情報を確実に入手できる制度・体制にはなかった
- ・ 1973(S48)年に安全課が独立しスタッフ数が13名から20名に増加したが、多くは再審査・再評価業務に従事しており、海外情報収集に従事するスタッフ数はなお不十分であった。
- ・ 収集された情報も、システムティックに分析されていない。

現状

- ・ ある時期から（具体的な年度は調査中）に、FDAや欧州医薬品庁（EMA）との覚書により、これらと直接、安全性の措置情報を確実に交換できる体制としている。FDAには厚労省から出向者が駐在している。
- ・ 企業を介しても、FDAやその他の国における重要な措置報告、海外における研究報告が報告される制度となっている。

- ・ PMDA の人的なリソース不足もあり、FDA や EMEA 以外の国、すなわち non-ICH countries からの情報収集と分析ができていない。特に安全性について日本と遺伝的に近く、人口も多い中国やアジア諸国は重要と考えられる。中国は年間、50 万件の副作用報告があるとされる。そこには日本にとっても有用な情報があるであろう。

#### 対策案

- ・ 外国規制当局や WHO における国際的な副作用情報の有効活用のための報告システムの改善について検討すべき。
- ・ 行政の外国規制当局との連携について、米国 FDA や欧州医薬品庁(EMA)に駐在職員を派遣等するなど、リアルタイムでより詳細な情報収集や意見交換が可能な体制を整えるべき。
- ・ 韓国の人口は約 5,000 万人、中国は約 13 億人と巨大である。中国は年間 50 万件の副作用報告があるとされる。これらの non-ICH countries は WHO の医薬品モニタリング協力センターであるスウェーデンの Uppsala Monitoring Centre (UMC) への報告を主としておりプロジェクトが急速に進行中である。そこで、UMC との協力を含めて、アジア諸国との連携を強化すべきである。連携には、日本より医薬品行政が遅れている国に対する支援活動も含まれる。この支援により日本が得るものは大きいであろう。