



官の立場からRWDの活用に向けて ～薬機法改正の動向等を踏まえた令和時代の市販後対策～

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

中井 清人

令和 3年 3月 11日 (木)

AMED「臨床研究・治験推進研究事業/生物統計家育成支援事業」主催シンポジウム
リアルワールドデータの最前線ー国内外の現状と産官学における取り組みー

Disclaimer

The views, thoughts and opinions expressed in this presentation are solely of the author and should not be constructed to represent views or policies of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) or the Government of Japan.

薬機法改正

医薬品医療機器等行政をめぐる現状・課題と対応

- 《施策の基本理念》
- 優れた医薬品、医療機器等の安全・迅速・効率的な提供
 - 住み慣れた地域で安心して医薬品を使用できる環境整備

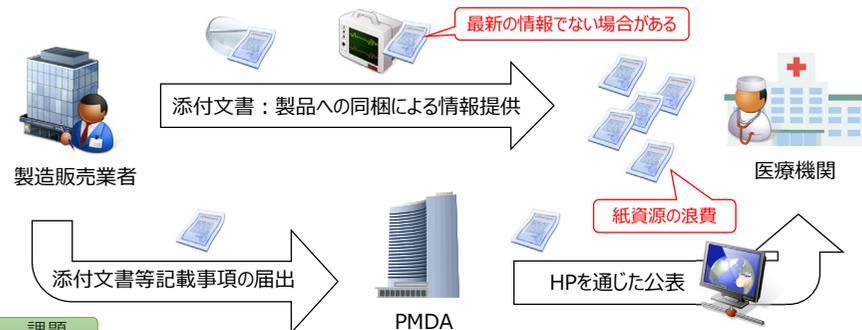
	開発から市販までの規制の合理化	薬剤師・薬局のあり方見直し	過去の違法行為等への対応
現状	<p>➢ 審査の迅速化（審査ラグはほぼ解消）</p> <p>➢ 環境変化 技術進展 → 革新的医薬品等の早期実用化 グローバル化の進展 → 企業が有利な開発拠点を選択 ➢ 医療上の必要性が高いにもかかわらず、開発が進みにくい医薬品等の存在</p>	<p>➢ 地域医療における薬物療法の重要性</p> <ul style="list-style-type: none"> 高齢化の進展による多剤投与とその副作用の懸念の高まり 外来で治療を受けるがん患者の増加 <p>＜しセブ1件当たりの薬剤種数（薬局）＞</p> <p>➢ 医薬分業の効果を感じてきていないという指摘</p>	<p>➢ 違法行為等の発生</p> <ul style="list-style-type: none"> 承認書と異なる製造方法による医薬品の製造販売事案 虚偽・誇大広告事案 医療用医薬品の偽造品の流通事案 虚偽の申請により受けた薬監証明に基づく未承認医療機器の輸入事案 同一開設者の開設する薬局間における処方箋の付け替え事案
課題	<p>➢ 必要な医薬品等への患者アクセスの一層の迅速化</p> <ul style="list-style-type: none"> 予見可能性・効率性・国際整合性が高く、合理的な制度構築 安全対策の充実・合理化 	<p>➢ 在宅で患者を支える薬剤師・薬局の機能の強化</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬局と医療提供施設等との情報共有・連携強化 患者が自分に適した薬局を選ぶための仕組み 	<p>➢ 再発防止策の整備・実施</p>
主な対策（改正法案概要）	<p>➢ 予見可能性等の高い合理的な承認制度の導入</p> <ul style="list-style-type: none"> 「先駆け審査指定制度」「条件付き早期承認制度」の法制化、開発を促進する必要性が高い小児の用法用量設定等に対する優先審査等 AI等、継続的な性能改善に適切に対応するための新たな医療機器承認制度の導入 <p>➢ 安全対策の充実・合理化</p> <ul style="list-style-type: none"> 添付文書の電子的提供を原則化 医薬品等のバーコード表示の義務づけ 	<p>➢ 薬剤師・薬局機能の強化 - 対人業務の充実 -</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬剤師に対し、必要に応じ、調剤した後の服薬状況の把握、服薬指導を義務づけ 服薬状況に関する情報を他医療提供機関に提供（努力義務） <p>➢ 特定の機能を有する薬局の認定・表示制度の導入</p> <ul style="list-style-type: none"> 地域連携薬局：地域包括ケアシステムの一員として、住み慣れた地域での患者の服薬等を支援する薬局 専門医療機関連携薬局：がん等の治療を行う専門医療機関と連携し、専門的な薬学管理を行う薬局 	<p>➢ 許可等業者に対する法令遵守体制の整備等の義務づけ</p> <ul style="list-style-type: none"> 虚偽・誇大広告による医薬品等の販売に対する課徴金制度の創設 薬監証明制度の法制化及び取締りの強化

薬機法改正 (添付文書の電子化)

添付文書に関する現行制度及び課題

現行制度

- 現行、医薬品等の用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意等は、医薬品等に「添付する文書又はその容器若しくは被包」に記載することとされている。(医薬品医療機器等法第52条等)
- 医療用医薬品、要指導医薬品、高度管理医療機器については、その添付文書等記載事項が届出され、PMDAのHPを通じて添付文書が公表されている。(同法第52条の2等)



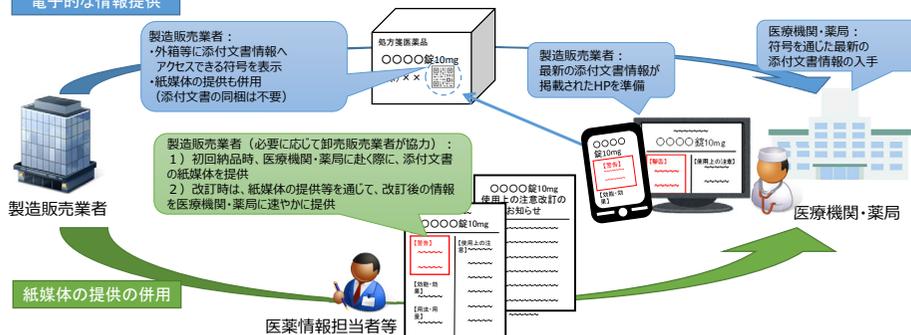
課題

- 審議会における議論(平成30年11月8日 第8回 厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会)
- 添付文書は頻繁に改訂されるため、同梱されている添付文書は最新の情報ではなくなっている場合がある。
 - 同一の医薬品等が医療機関や薬局に納品されるたびに、添付文書が一施設に多数存在し、紙資源の浪費につながっている。

法改正後の制度(令和3年8月1日施行)

- 添付文書の製品への同梱を廃止し、電子的な方法による提供を基本とする。
- 電子的な提供方法に加えて、製造販売業者の責任において、必要に応じて卸売販売業者の協力の下、医薬品・医療機器等の初回納品時に紙媒体による提供を行うものとする。また、最新の添付文書情報へアクセスを可能とする情報を製品の外箱等に表示し、情報が改訂された場合には紙媒体などにより医療機関・薬局等に確実に届ける仕組みを構築する。
- 一般用医薬品等の消費者が直接購入する製品は、使用時に添付文書情報の内容を直ちに確認できる状態を確保する必要があるため、現行のまま紙媒体を同梱する。

電子的な情報提供



注意事項等情報の提供体制

(注意事項等情報の提供を行うために必要な体制の整備)

法第六十八条の二 医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者は、厚生労働省令で定めるところにより、当該医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品を購入し、借り受け、若しくは譲り受け、又は医療機器プログラムを電気通信回線を通じて提供を受けようとする者に対し、前条第二項に規定する注意事項等情報の提供を行うために必要な体制を整備しなければならない。

製造販売業者に必要な対応

- 製造販売業者は、以下の体制整備義務を負う(施行規則で記載予定)
 - ・ 医薬品、医療機器又は再生医療等製品を初めて購入等しようとする医薬関係者に対し、注意事項等情報を提供するために必要な体制
 - ・ 医薬品、医療機器又は再生医療等製品の注意事項等情報を変更した場合に、当該医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品を取り扱う医薬関係者に対して、速やかに注意事項等情報を変更した旨を情報提供するために必要な体制

提供方法について、通知にて以下を示す予定。

- ・ 医薬関係者が必要とする時点で適切に注意事項等情報入手できるよう、体制を整備する。
- ・ 初めて購入等しようとする医薬関係者に対しては、文書を提供する方法を基本とする。
- ・ 注意事項等情報を変更した場合は、医薬関係者が速やかに提供を受けることができるよう、文書を提供する方法、電子データを送付する方法などの変更を確認しやすい方法とする

容器等への符号等の記載

(容器等への符号等の記載)

第五十二条 医薬品（次項に規定する医薬品を除く。）は、その容器又は被包に、電子情報処理組織を使用する方法その他の情報通信の技術を利用する方法であつて厚生労働省令で定めるものにより、第六十八条の二第一項の規定により公表された同条第二項に規定する注意事項等情報を入手するために必要な番号、記号その他の符号が記載されていなければならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。



(符号の記載の例外)

医薬品等の性質の応じて、容器等への符号の記載の例外を認める。

- 面積が狭いため符号を記載することができない医薬品等
- 容器が存在しない大型医療機器
- 医療機器プログラム など

9

薬機法改正 (トレーサビリティの向上)

添付文書へのアクセスイメージ

<GS1コード>

有効期限 (17) 210515 (10) ABC123
GTIN (01) 04512345000035

コードの読み取り

添付文書が直接表示される

読み込んだコード: XXXXXXXXXXXXXXX

添付文書をみる

関連文書をみる

閲覧したい情報をタップする

一般名	●●●錠10mg/●●●錠20mg
販売名	●●●錠10mg/●●●錠20mg
製造販売業者等	▲▲▲製薬株式会社
添付文書	PDF HTML
患者向医薬品ガイド	G_●●●錠10mg/●●●錠20mg
インタビューフォーム	F_●●●錠10mg/●●●錠20mg
医薬品リスク管理計画(RMP)	○
RMP資料	●●●の適正使用ガイド
患者向け	●●●を使用する際の注意
改訂版反映履歴および根拠症例	20XX年X月X日薬性●●●●●● 第X号別紙X [根拠症例] 20XX年X月X日薬生安発●●●●●● 第X号別紙X [根拠症例]
審査報告書/再審査報告書/製造使用推進ガイドライン等	審査報告書(20XX年X月X日)

トレーサビリティの向上

▼ 医薬品PTPシートのGS1バーコード表示

◀ 医薬品注射用バイアルのGS1バーコード表示

▼ 滅菌・再使用される医療機器（鋼製小物）本体の2次元バーコード直接表示

医療機器（中箱）ラベルのGS1バーコード表示 ▼

医薬品・医療機器のトレーサビリティの向上

(平成30年10月18日 医薬品医療機器制度部会 資料1)

現状と課題

- 医薬品、医療機器、再生医療等製品にバーコードを表示することで、医療情報の一部として、電子的に医薬品等の使用記録を作成・保存することが可能となり、回収ロットの追跡や製品の取り換え防止など市販後安全対策上の活用が想定される。
- 現状として、医療用医薬品・医療機器へのバーコード表示は、**行政指導に基づく産業界の取り組みにより一定の普及が進んでいるが、法令上の手当てはなされておらず**、完全ではない。

■バーコード読み取りによるデータ連携



■バーコード表示の例

医薬品バイアルのGS1コード

GS1-128で表示できる主な情報

(01)	商品コード (GTIN/JAN)
→	事業者・商品・包装単位の固有コード
(11)	製造年月日
(17)	有効期限
(10)	ロット番号
(21)	シリアル番号
(30)	数量

※最初の 0 内の数字でコードの意味を区別

【主な意見】

- 卸売販売業者の営業所管理における安全管理の面でも、バーコードはサプライチェーンの整備のために重要。
- バーコードが最終的に患者の安全確保につながるのであれば、多少コストと手間がかかるとしても、義務化するくらいきちんと進めていくべき。
- ビッグデータの収集・解析には、個人情報について極めて慎重に対応すべき。
- 鋼製器具と画像診断システムを一律に扱ってよいかなど、医療機器の多様性に配慮すべき。
- バーコードは非常に重要な論点。医療機関での対応は大変なので、十分な準備期間を設けるべき。また、バーコードリーダーの対応なども配慮すべき。

13

日本国内における医薬品・医療機器のバーコード表示の状況：医療用医薬品

現状

- 本邦では、医療用医薬品について、2006年（平成18年）にバーコード表示の実施要領を通知しており、GS1規格に基づくバーコードの表示の普及・データベース登録を推進している。
- 特に医療用医薬品については、調剤の際に活用できるよう、販売包装単位に加え、PTPシート等の調剤包装単位へのGS1バーコード記載を求めている。

医療用医薬品のバーコード表示割合（平成30年度厚生労働省・情報化進捗状況調査より抜粋）

	データベース登録割合	GS1バーコード表示割合		
		商品コード	有効期限	製造番号／記号
①調剤包装単位				
注射薬	99.6%	100%	1.6%	1.6%
内用薬	97.6%	100%	0.0%	0.0%
外用薬	93.6%	100%	0.1%	0.1%
②販売包装単位				
注射薬	99.6%	100%	50.0%	50.0%
内用薬	98.2%	100%	37.1%	37.1%
外用薬	94.6%	100%	14.6%	14.6%
③元梱包装単位				
注射薬	-	87.5%	85.8%	85.8%
内用薬	-	84.7%	82.8%	82.8%
外用薬	-	77.3%	67.8%	67.8%

- 原則2008年までに実施となった項目
- 原則2015年までに実施となった項目
- 原則2021年までに実施となる項目
- 任意で表示できる項目

【関連通知】

『医療用医薬品へのバーコード表示の実施要領』の一部改正について』

(平成28年8月30日付け厚生労働省医政局 経済課長、医薬・生活衛生局安全対策課長、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知)

注) 生物由来製品・特定生物由来製品は除く。

14

(参考) 法改正後の制度 (検討中) (令和4年12月1日施行)

主な条文

(医薬品、医療機器又は再生医療等製品を特定するための符号の容器への表示等)

第六十八条の二の五 医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者は、厚生労働省令で定める区分に応じ、医薬品、医療機器又は再生医療等製品の特定に資する情報を円滑に提供するため、**医薬品、医療機器又は再生医療等製品を特定するための符号のこれらの容器への表示**その他の厚生労働省令で定める措置を講じなければならない。

1. 医薬品の場合

販売包装単位

医療用医薬品の種類	商品コード	有効期限	製造番号又は製造記号
特定生物由来製品	○	○	○
生物由来製品 (特定生物由来製品を除く)	○	○	○
内用薬 (特定生物由来製品を除く)	○	○	○
注射薬 (特定生物由来製品を除く)	○	○	○
外用薬 (特定生物由来製品を除く)	○	○	○

「○」は必ず表示するもの(必須表示)、「○」は表示を企業の自主的な判断に委ねるもの(任意表示)とする。

符号の表示が困難な製品、家庭用医療機器などについては、符号の記載について特例を設ける予定。(特例の対象は注意事項等情報に係る条文と併せる予定)

※現在、実施要領通知の対象となっていない、医療用麻薬製品、臨床試用医薬品、再生医療等製品も対象とする予定

2. 医療機器及び体外診断用医薬品の場合

個装表示

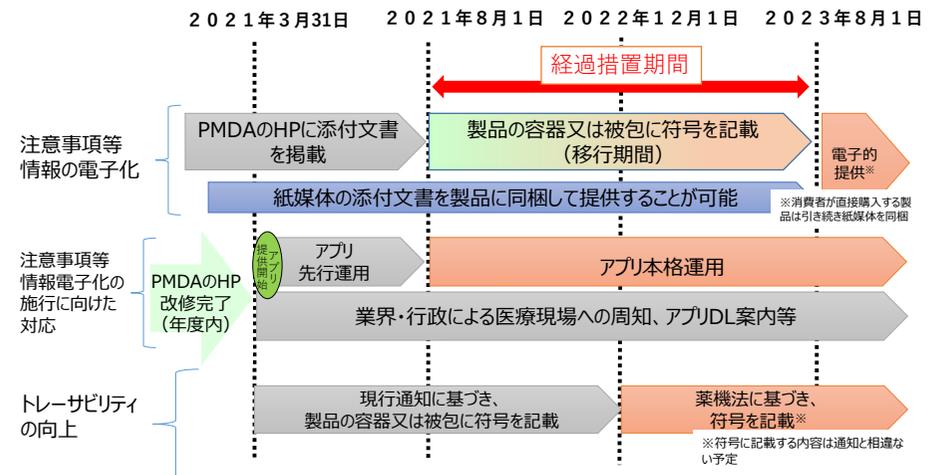
医療機器等の種類	商品コード	有効期限	製造番号又は製造記号
高度管理医療機器等 (特定保守管理医療機器を含む)	○	○	○
特定保健医療材料	○	○	○
上記以外の医療機器	○	○	○
体外診断用医薬品	○	○	○

中箱表示

医療機器等の種類	商品コード	有効期限	製造番号又は製造記号
高度管理医療機器等 (特定保守管理医療機器を含む)	○	○	○
特定保健医療材料	○	○	○
上記以外の医療機器	○	○	○
体外診断用医薬品	○	○	○

15

今後のスケジュール



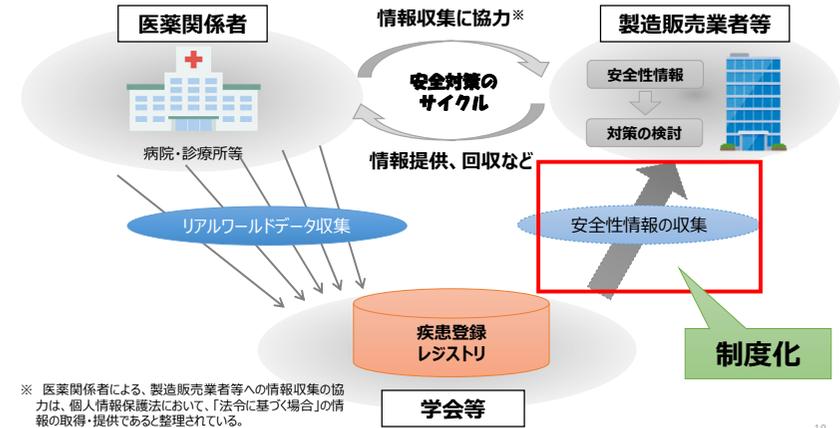
- 符号を読み取ることで、PMDAに掲載された注意事項等情報へのアクセスが可能となるよう、関連システムを開発中。
- 円滑な移行に向けて、製造販売業者、医薬関係者に対して講習会等で周知を行っていく予定。

16

薬機法改正 (RWDの活用)

リアルワールドデータの安全対策への積極的な活用

○ 薬機法上、医薬関係者による情報収集への協力について規程が定められている。現在、**学会等がリアルワールドデータを収集する体制を構築しているところ**。リアルワールドデータが安全対策において重要な情報源となることが想定される。



主な条文案 (レジストリ等の情報活用)

(情報の提供等)

第六十八条の二 (略)

2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、貸与業者若しくは修理業者、再生医療等製品の販売業者、医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者**又は医学医術に関する学術団体、大学、研究機関その他の厚生労働省令で定める者**は、医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者、卸売販売業者、医療機器卸売販売業者等、再生医療等製品卸者又は外国特例承認取得者が行う医薬品、医療機器又は再生医療等製品の**適正な使用のために必要な情報の収集に協力するよう努めなければならない。**

3 (略)

リアルワールドデータ (RWD) の充実

主な条文 (改正薬機法施行規則)

(情報の収集に協力するよう努めなければならない者)

第二百二十八条の十の二

法第六十八条の二第二項の厚生労働省令で定める者は、次に掲げる者とする。

- 一 医学医術に関する学術団体
- 二 診療又は調剤に関する学識経験者の団体その他の医薬関係者の団体
- 三 私立学校法 (昭和二十四年法律第二百七十号) 第三条に規定する学校法人
- 四 国立大学法人法 (平成十五年法律第一百二十号) 第二条第一項に規定する国立大学法人
- 五 地方独立行政法人法 (平成十五年法律第百十八号) 第六十八条第一項に規定する公立大学法人
- 六 独立行政法人通則法 (平成十一年法律第百三三号) 第二条第一項に規定する独立行政法人 (同条第6号) (医療分野の研究開発に資する業務を行うものに限る。)

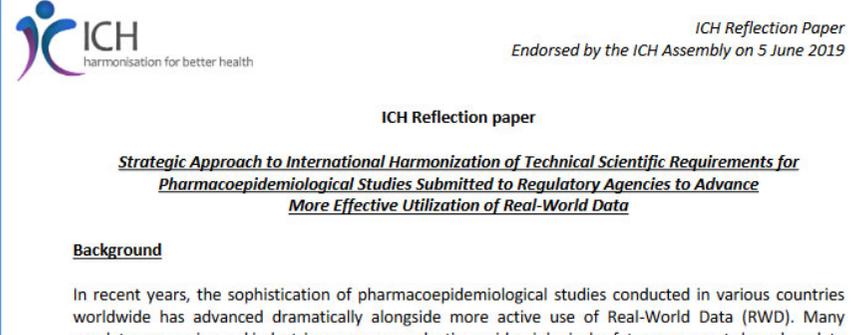
これら一から六までに掲げる者は、**医薬品等の製造販売業者等による医薬品等の適正な使用のために必要な情報収集に協力するよう努めること。**

また、従前のとおり、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、貸与業者若しくは修理業者、再生医療等製品の販売業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は引き続き、医薬品等の製造販売業者等による医薬品等の適正な使用のために必要な情報収集に協力するよう努めること。

なお、個人情報の保護に関する法律第23条第1項において、個人情報取扱事業者が、**あらかじめ本人の同意を得ないで、個人データを第三者に提供できる場合として、「法令に基づく場合」が規定されている。**改正規則の施行により、上記の①から⑥までに掲げる者の行う**医薬品等の製造販売個人情報保護法第23条第1項の「法令に基づく場合」に該当することとなる。**事業者等に対する医薬品等の適正な使用のために必要な情報の提供は、だし、情報の提供にあたっては、医薬品等の適正な使用のために必要とされていない情報を含めることのないよう留意すること。

Real World Dataの活用 (MID – NET)

リアルワールドデータの活用に関するICHの動き



ICH Reflection Paper
Endorsed by the ICH Assembly on 5 June 2019

ICH Reflection paper

Strategic Approach to International Harmonization of Technical Scientific Requirements for Pharmacoepidemiological Studies Submitted to Regulatory Agencies to Advance More Effective Utilization of Real-World Data

Background

In recent years, the sophistication of pharmacoepidemiological studies conducted in various countries worldwide has advanced dramatically alongside more active use of Real-World Data (RWD). Many regulatory agencies and industries are now conducting epidemiological safety assessments based on data

RWDの承認審査への活用を模索 (FDA)

Perspective
CJASN ePress. Published on September 6, 2019 as doi: 10.2215/CJN.02790319.

Real World Data and Evidence: Support for Drug Approval Applications to Kidney Diseases

Aliza M. Thompson and Mary Ross Southworth
CJASN 14: ●●●-●●●, 2019. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.02790319

Introduction
In 1962, Congress passed the Kefauver-Harris Amendments to the Food, Drug, and Cosmetic Act, which required manufacturers to provide evidence of effectiveness from adequate and well controlled studies before drug approval. Since then, the randomized, controlled trial (RCT), usually using data collection methods outside of conventional health care delivery systems, has been widely used to establish drug safety and effectiveness and support drug approval. Although RCTs may be considered a gold standard for evidence generation, concerns have been raised about the costs of conducting such trials and the generalizability of their findings to patients. These limitations of RCTs coupled with advances in science and technology have piqued interest in the use of real world data to generate evidence needed to support drug approval. Real world data are defined as data relating to patient health status or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources, including electronic

A Framework for the FDA's Real World Evidence Program
In the framework for its real world evidence program, the FDA draws a distinction between real world data and real world evidence. As noted above, real world data are defined as data relating to patient health status or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources. Real world evidence is defined as clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analyses of real world data (1). The framework makes this distinction because evaluation of real world evidence will need to take into consideration both the methodologies used to generate evidence and the reliability and relevance of the real world data used in analyses. The FDA's framework, released in December 2018, addresses both considerations related to assessing real world data as well as study designs using real world data to support effectiveness.

Correspondence:
Dr. Aliza M. Thompson, Division of Cardiovascular and Renal Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland

Division of Cardiovascular and Renal Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland

Clinical Journal of the American Society of Nephrology

医療情報データベース推進事業

- ◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う**医療情報データベース (MID-NET)**をPMDAに構築。ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**する。
- ◆ 平成30年度より**行政・製薬企業・アカデミア**による**利活用**が可能な、MID-NETを本格運用を開始。

従来の安全対策の限界

- ❑ 全ての副作用が報告されるとは限らない (**報告バイアス**)
- ❑ 分母 (投与数) が不明で、**副作用頻度を算出できない**
- ❑ 企業が医療機関から個別に情報収集するため、**高コスト**

海外でのデータベースの活用

- ❑ 欧米では、既に1千万~億人規模のデータベースを安全対策に積極的に活用

米国: センチネル・イニシアティブ

- 2007年FDA改正法に基づき構築
- 既存DBと接続し、約2億人の医療情報 (レセプト、投薬情報など) を解析
- FDAの安全対策の意思決定に活用

MID-NETによる医薬品等の安全対策

行政 (PMDA) 製薬企業 アカデミア

医薬品等の安全性情報の調査・解析

MID-NET

拠点病院 DB

全国10拠点 23病院 470万人* 規模

レセプトデータ 電子カルテデータ DPCデータ 検査データ

東北大、東大、千葉大、NTT病院、北里大、浜松医大、徳洲会、香川大、九大、佐賀大

*平成30年12月末時点

- ❑ **副作用の発現頻度を把握し、他剤との比較が可能**
- ❑ 副作用情報・投与実態等の**能動的な収集が可能**

⇒ **医薬品等の安全対策の高度化が期待**

MID-NETの特徴と今後の展開

MID-NETの特徴

大規模・迅速な解析

470万人分のビッグデータを
一斉に解析可能

多様なデータソース

電子カルテデータ（オータリング、検査結果等）に加え、レセプト及びDPCデータ等の電子診療情報も格納

高いリアルタイム性

定期的なデータ自動更新を行い、リアルタイムな情報の利活用が可能

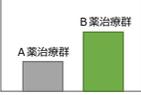
データの信頼性

継続的かつ網羅的な品質管理によりデータ信頼性を確保

MID-NETの活用イメージ

他剤との比較

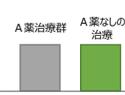
副作用の発現割合
(副作用/使用患者数)



同種同効薬との副作用発現頻度の比較ができる

原疾患による症状との比較

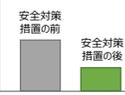
症状の発現割合
(症状/使用患者数)



ある症状の発現が、医薬品の投与により増えているか検証できる

安全対策の効果の検証

副作用の発現割合
(症状/使用患者数)



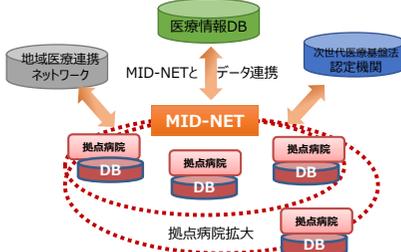
安全対策措置の実施により、実際の副作用頻度が変化したか比較できる

今後の展開

利用可能なデータ規模の拡大を目指す

- より頻度の低い副作用の検出
- 小規模病院・診療所で使われる医薬品を解析

「拠点病院の拡充」及び「他の医療情報DBとの連携」に向けた取り組みを推進



MID-NETの品質管理ノウハウを共有

- ビッグデータ解析に必要なデータの品質管理ノウハウを他のDB事業者と共有を目指す
- 日本における医療情報DBのデータ信頼性確保を図る

MID-NETの試行的な利活用事例

医薬品の処方実態調査 (コデイン)

鎮咳薬コデインによる小児での呼吸抑制リスクについて指摘

欧米でコデインの処方制限を実施

我が国でも小児に対してコデインが処方されている実態があるのか？

<年齢区分別のコデインの処方実態>

	対象患者 (人)	コデイン処方患者 (人)	処方患者の割合
全年齢	976,859	7,267	0.7%
12歳未満	117,810	209	0.2%
12~18歳	40,659	199	0.5%
19歳以上	818,390	6,859	0.8%

我が国での小児へのコデイン処方の定量的な実態データが得られ、安全対策措置の検討の際に参考となった。

まれな副作用の発現頻度調査 (コデイン)

<コデイン処方患者の「呼吸抑制の発生疑い」頻度調査>

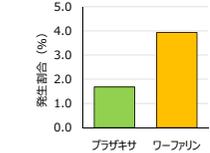
年齢区分	コデイン処方患者 (人)	呼吸抑制の症例数 (人)	発生頻度 (%) *1
全年齢	7,267	24	0.3% (0.2-0.4)
12歳未満	209	2	0.9% (0.0-1.0)
12~18歳	199	0	0% (0.0-0.0)
19歳以上	6,859	22	0.3% (0.2-0.5)

コデイン処方患者 (全年齢) のうち0.3% (24例) で、12歳未満の小児でも10例未満で、呼吸抑制の発生が疑われるケースが認められた。

これまで不可能だった副作用の発現頻度の調査が可能。頻度1%未満のまれな副作用も検出することができた。

他剤との副作用頻度の比較 (ブラザキサ)

<消化管出血の発現リスク比較>



新規の抗血栓薬ブラザキサによる出血の副作用は、古典的薬剤のワーファリンと同程度のリスクなのか？

臨床試験で検証するには、莫大な費用と期間が必要
大規模データベースで解析

臨床試験なしに、副作用発現頻度を直ちに比較可能。(ブラザキサの出血リスクはワーファリンより高い)

安全対策措置の効果の検証 (ランマーク)

<安全対策措置による低カルシウム血症の発現頻度の推移>



ランマーク発売直後に、重篤な低カルシウム血症の副作用が報告
安全対策措置を実施
添付文書の改訂指示
・フルーレー (安全性速報)

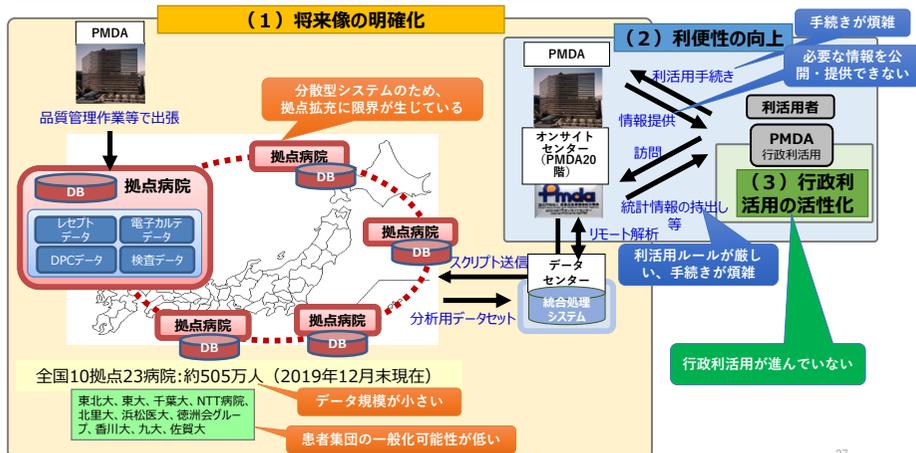
安全対策措置に伴い、副作用の発現頻度が低下した。データベースでは副作用の頻度の経時的な変化を追跡可能。

MID-NETの課題と改善策の三本柱

◆当初の事業目的である「安全対策の高度化」に立ち返り、合理的・効率的なMID-NETの運用を目指すため、下記の3本柱をMID-NET改善最優先事項として取り組む。

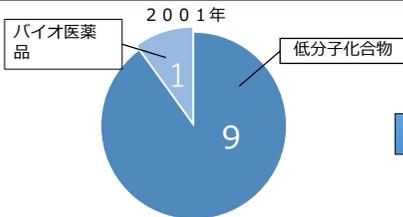
<MID-NET改善策の3本柱>

- 将来像の明確化：データ規模拡大のためのロードマップ策定と要件の検討
- 利便性の向上：MID-NETの利活用に関するガイドラインの制定をはじめとした制度面の改善
- 行政利活用の活性化：安全対策におけるDB利用スキームの明確化と実績創出



最後に戯言
(リバランスという単語をよく聞きませんか?)

創薬動向の変化 (世界売上上位10品目の推移)



製品名	主な薬効等	メーカー名	売上高 (百万ドル)
1 ギリノール	高脂血症薬	武田	6,670
2 ギリノール	高脂血症薬	ファイザー	6,449
3 オキサリチン	抗腫瘍剤PPI	アストラゼネカ	5,684
4 ノバルティス	降圧剤Ca拮抗剤	ファイザー	3,582
5 ノバルティス	高脂血症薬	三共/BMS	3,509
6 アムネビク	腎臓病薬	J&J	3,430
7 オキサリチン	抗腫瘍剤PPI	武田薬品/TAP	3,212
8 オキサリチン	抗ヒスタミン剤	シロキア/アストラ	3,159
9 テンソリク	Cox2阻害剤	アストラ	3,114
10 シンバスター	精神分裂薬	イライリ	3,087

製品名	主な薬効等	メーカー名	売上高 (百万ドル)
1 エピネ	関節炎薬	アストラ/エーザイ	18,923
2 エピネ	関節炎薬	アストラ/武田	8,234
3 エピネ	多発性骨髄腫	アストラ	8,191
4 エピネ	非結核性肺病	アストラ	7,528
5 エピネ	関節炎薬	J&J/アストラ/田辺三菱	7,172
6 エピネ	乳がん	アストラ/中外製薬	7,126
7 エピネ	結腸・直腸がん	アストラ/中外製薬	6,795
8 エピネ	加齢黄斑変性症	アストラ/中外製薬	6,291
9 エピネ	悪性黒色腫他	BMS/小野薬品	5,761
10 エピネ	肺炎球菌	ファイザー	5,693

※ 黄色はバイオ医薬品、★はベンチャーオリジンの医薬品

出典：セジテム・ストラテジックデータ(株)ユート・プレーン事業部刊「Pharma Future2002No.136」、Evaluate Ltd「Evaluate Pharma」をもとに厚生労働省作成

製薬企業のビジネスモデルの転換

従来

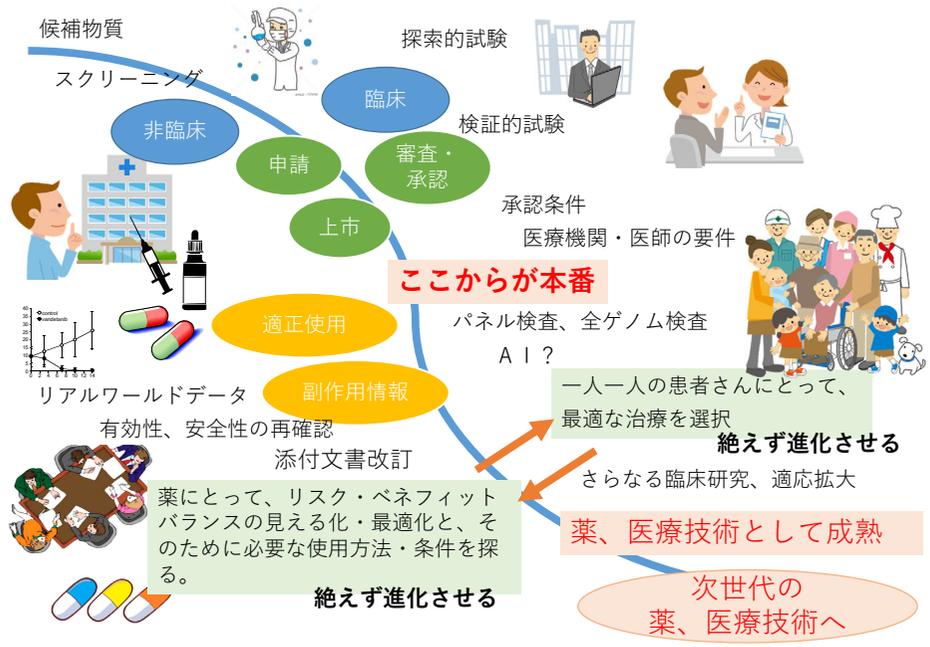
- 主な開発の対象 : 「ブロックバスター」
患者数の多い疾患(高血圧・高脂血症など)
- 主な開発のリソース : 自社開発

最近

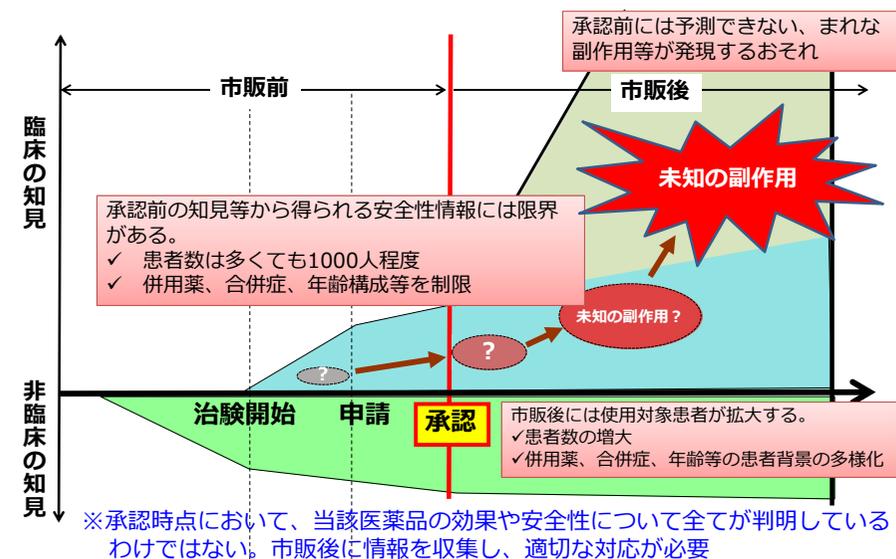
- 主な開発の対象 : 「アンメットメディカルニーズ」
一国当たりの患者数はさほど多くない。
- 主な開発のリソース : 自社開発だけでなく、ベンチャー・アカデミアとのアライアンス

→

- 新薬開発型製薬企業は、より良い薬を開発し(患者の多様性に基づく個々の医療への対応)、グローバル展開を図るビジネスモデルに転換。
- その一方で開発確率低下への対応として、研究開発リソースの多様化、開発手法の工夫(エンリッチメント、アダプティブデザイン等の試験デザイン)、成功率を見込んだバイオ医薬品開発が進展。

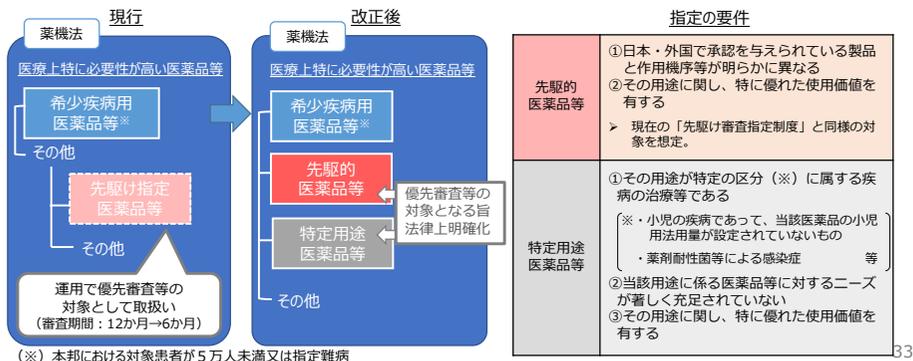


医薬品の市販後安全対策の重要性



「先駆け審査指定制度」の法制化等

- 日本・外国で承認を与えられている医薬品等と作用機序が明らかに異なる医薬品・医療機器・再生医療等製品を「**先駆的医薬品**」等として指定する制度を法制化する。指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化する。
 - 小児用法用量が設定されていない医薬品など、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品等について、「**特定用途医薬品**」等として指定する制度を法制化する。指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化する。
 - 特定用途医薬品等については、現行の希少疾病用医薬品等と同様、試験研究を促進するための必要な資金の確保及び税制上の措置を講じる（その特定の用途に係る患者数が少ないものに限る）ことを法律に規定する。
- (※) 税制優遇措置については、平成31年税制改正の大綱に既に位置づけられている。

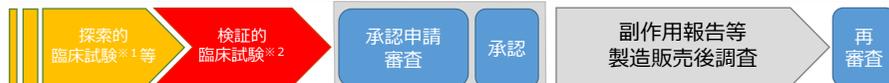


(※) 本邦における対象患者が5万人未満又は指定難病

「条件付き早期承認制度」の法制化(医薬品)

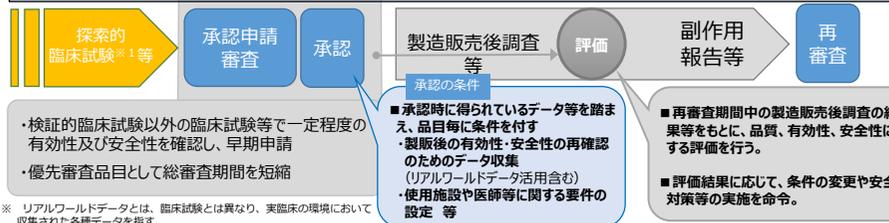
- 重篤で有効な治療法に乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものについて、検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認時に条件として付すことにより、医療上特に必要性が高い医薬品への速やかな患者アクセスの確保を図る。
- あわせて、条件を付した製造販売後調査等の結果が得られた時点で速やかに評価し、安全対策等に反映させる仕組みを導入。

通常の承認審査



- ※1 少数の患者に医薬品を投与・使用し、医薬品の有効性・安全性を検討し、用法・用量等を設定するための試験
- ※2 多数の患者に医薬品を投与・使用し、設定した用法・用量等での医薬品の有効性・安全性を検証する試験

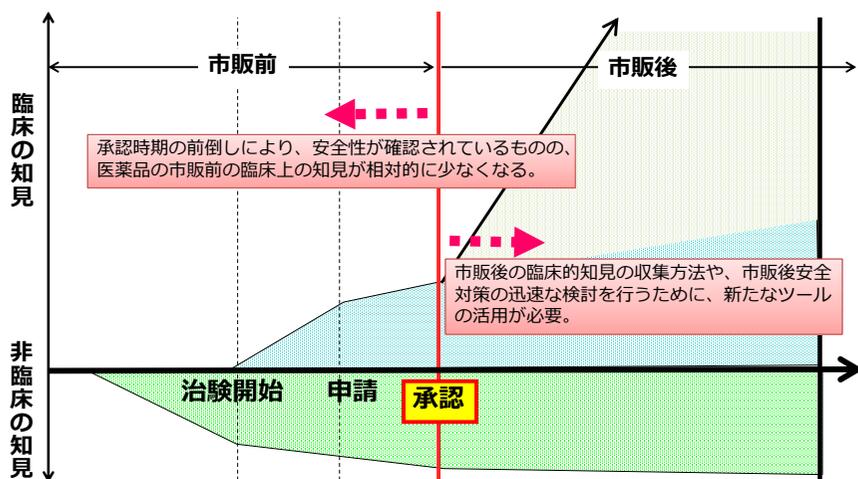
条件付き早期承認制度



- ※ リアルワールドデータとは、臨床試験とは異なり、実臨床の環境において収集された各種データを指す。

34

医薬品の市販後安全対策の重要性(2)



※患者の早期アクセスを図るための「条件付き承認」「先駆け審査」などが充実。医療情報DBの活用も含め、市販後の安全対策もより高次元に



より良い製品をより迅速に承認取得、製造販売するためには、市販する上で基礎となるべき市販後の体制整備が重要です

ご清聴ありがとうございました。

Kiyohito Nakai, Ph.D.

Director, Pharmaceutical Safety Division
 Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau
 Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan

36