

事 務 連 絡
平成 26 年 11 月 25 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れ」の改訂について

医薬品の添付文書改訂に当たっての作業の流れについては、平成 22 年 2 月 10 日付け事務連絡「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れについて」において連絡しているところですが、「医薬品の安全性情報の提供について」（平成 23 年 7 月 15 日付け薬食安発 0715 第 3 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）、「添付文書等記載事項の届出等に当たっての留意事項について」（平成 26 年 9 月 1 日付け薬食安発 0901 第 01 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）及び「使用上の注意等の改訂に係るガイドラインについて」（平成 26 年 9 月 29 日付け薬食安発 0929 第 2 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）を踏まえ、今般、別添のとおり当該事務連絡の改訂を行いましたので、連絡します。

なお、別添の「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れ」は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載し、必要に応じて改訂を行うこととしています。

医薬品の添付文書改訂に至る標準的な作業の流れ

本資料は、医薬品の添付文書改訂時における製造販売業者（以下「企業」という。）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）及び厚生労働省医薬食品局安全対策課（以下「安全対策課」という。）における標準的な作業の流れを、参考として示したものである。緊急時等、本資料によらない場合があることに留意すること。

I. 機構における情報の収集、整理業務

1. 情報収集

- ・ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づき企業から報告された情報は、データベースに集積される。
- ・ 機構は自ら文献等、医薬品の安全性に関する情報を収集する。

2. 情報の整理

(1) 機構安全第二部の評価チームでの情報の整理

① 国内副作用報告の個別評価

- ・ 副作用報告（死亡・未知重篤等の 15 日報告）は、原則として、報告された翌営業日中に因果関係等の個別評価をデータベースに入力する。その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。
- ・ 副作用報告（既知重篤の 30 日報告を含む）のうち、注目すべき報告については、報告内容の確認を行い、確認結果をデータベースに入力する。その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。
- ・ 1 週間分の副作用報告のラインリスト（既知重篤の 30 日報告を含む）を作成し、その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。
- ・ 上記の情報を基に緊急案件に該当するか否かの判断を行う。

② 感染症報告・措置報告・研究報告の評価

- ・ 感染症報告・措置報告・研究報告は、報告毎に、緊急案件に該当するか否かの判断を行った後、データベースに対応を入力する。その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。

③ 感染症定期報告の評価

- ・ 報告内容を検討し、緊急案件に該当するか否かの判断を行った後、その結果を記録する。その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。

④ 機構が自ら収集した情報の評価

- ・ 収集した情報毎に、緊急案件に該当するか否かの判断を行う。

(2) データベースの 1 次スクリーニング（毎日）

- ・ (1) で整理した情報に関し、データベースを基に、同様の報告の集積状況を確認し、シグナル（注目する副作用をいう。以下同じ。）の検出を行う。

- ・ データマイニング手法を利用して一定条件を満たす案件について、機械的にシグナルの検出を行う。

(3) 2次スクリーニング

- ① 原則として、1週間に1回、チームにおいて、1次スクリーニングで検出されたシグナルについて、安全対策措置の検討を進めるため、企業への照会、面会の必要性について検討する。例えば、死亡との関連の可能性がある場合、未知重篤症例が集積している場合、外国でも措置が実施されている場合等がこれに当たると考えられる。その際、未知非重篤定期報告、安全性定期報告、外国副作用報告、データマイニング結果等も参考とする。
- ② 2次スクリーニングの結果は安全対策課と共有する。

なお、情報の整理の各段階で、検討のために情報が必要な場合は、企業に照会する。

II. 安全対策上の措置を行う場合

1. 機構が安全対策措置の検討が必要と考えた場合

(1) 企業への照会等

- ・ 2次スクリーニングで安全対策措置の検討を進める案件については、機構から企業に照会し、安全対策の必要性について見解を求める(面会要否の連絡および資料の提出指示を含む場合もある)。
- ・ 企業は、原則として、機構から照会された内容について照会から1週間以内に見解を回答する。ただし、期限内の回答が困難となった場合、企業は提出予定日について機構に連絡する。

(2) 安全対策の検討

① 面会を実施する場合

- ・ 機構は、企業が提出した回答を踏まえた検討を行い、企業との面会が必要な場合、原則として、回答の受領後1週間以内に、企業に連絡する。
- ・ 企業は、「相談を行う際に必要な資料について」(別紙)を参考に、必要な資料を作成し、面会に先立ち、提示された期限までに資料を提示する。
- ・ 機構が追加資料を必要と判断した場合は、提出期限を含め企業に連絡する。
- ・ 機構は、面会における企業見解を踏まえた検討を行い、措置の必要がある場合、専門協議の要否及び「使用上の注意改訂」の指示等の発出の有無、並びにこれらを実施する場合の時期等について、原則として、面会后あるいは必要な資料が揃った後1週間以内に企業に伝える。
- ・ 機構は、面会における企業見解を踏まえた検討を行い、この段階では措置の必要性がないと判断した場合、機構において注目すべき案件として、1次スクリーニングの対象とする。

② 面会を実施しない場合

- ・ 企業は、「相談を行う際に必要な資料について」(別紙)を参考に、必要な資料を作成し、提示された期限までに必要な資料を提示する。

- ・ 機構が追加資料を必要と判断した場合は、提出期限を含め企業に連絡する。
- ・ 機構は、提出された企業見解を踏まえた検討を行い、措置の必要がある場合、専門協議の要否及び「使用上の注意改訂」の指示等の発出の有無、並びにこれらを実施する場合の時期等について、原則として、必要な資料が揃った後1週間以内に企業に伝える。
- ・ 機構は、あらかじめ提出された企業見解を踏まえた検討を行い、この段階では措置の必要性がないと判断した場合、機構において注目すべき案件として、1次スクリーニングの対象とする。

(3) 評価中のリスク情報の公開

副作用報告の一定の集積等により示唆されるリスク情報で、医薬品との関連性を評価中であるが、使用上の注意の改訂等につながるものとして注目しているもののうち重要なものについては、医療従事者が安全性を確保するために、評価中のリスク情報として、機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ上で公表する。また、必要に応じ、関連学会等に情報提供する。

(4) 調査及び専門協議

① 専門協議を実施しない場合

- ・ 必要となる資料が整った後、原則として、2週間以内に企業にその安全対策の措置内容(例：添付文書の改訂内容)を伝える。添付文書改訂が必要な場合は、添付文書の届出に必要な「相談整理番号」を発番し、企業に伝達する。
- ・ 企業は伝達された措置内容に基づき、添付文書の改訂を行う。

② 専門協議を実施する場合

- ・ 必要となる資料が整った後、原則として、直近の専門協議（概ね5週毎に開催）にて検討する（必要となる資料が整った後約10日から40日以内）。
- ・ 必要となる資料が整った段階で、機構から直近の専門協議で検討することを企業に連絡する。
- ・ 機構は、専門協議の結果を直ちに企業に連絡する。（連絡すべき企業が多岐にわたる場合は、日本製薬団体連合会にも協力を依頼）。
- ・ 機構は、専門協議を踏まえた措置案（添付文書改訂が必要な場合は「相談整理番号」を含む）を安全対策課、企業及び日本製薬団体連合会に連絡する。

(5) 機構からの調査結果通知の発出

- ・ 機構は、原則として、専門協議実施後1週間以内に措置案を含む調査結果をとりまとめ、厚生労働省に通知する。

(6) 措置の実施

- ・ 安全対策課は、原則として、専門協議実施から約2週間後の火曜日（3週目）に措置に関する通知を発出する。
- ・ 機構は、調査結果を医薬品医療機器情報提供ホームページ上で公表する。

*なお、検討に時間を要する場合は、機構は、随時、検討状況を企業に連絡する。

2. 企業が安全対策措置の検討が必要と考えた場合

(1) 相談申込

- ・ 企業は、医薬品の添付文書改訂等の安全対策に関する相談が必要と考えた場合は、規定の用紙を用いて、機構に電子メール又はFAXにて申し込みを行う。その際、「相談を行う際に必要な資料について」（別紙）を参考にして、作成した資料を提出する。

(2) 面会日設定

- ・ 機構は、原則として、電子メール又はFAXを受理した翌営業日までに、企業に連絡を行う。面会を行う場合は、日程調整の連絡を合せて行う。

(3) 事前調査

- ・ 機構は、相談内容について、事前に関連する調査を行う。

以下「1. 機構が安全対策措置の検討が必要と考えた場合（2）安全対策の検討」以降と同じ。

3. その他

(1) クラスラベリングの場合

上記の検討のいずれかの段階でクラスラベリング*が必要と判断された場合は、以下によることとする。調査等については、通常の案件と同様の手順で行う。

- ・ 機構は必要に応じ、関連企業に連絡し（日本製薬団体連合会にも協力を依頼）、説明会を開催する。

*クラスラベリング： ある特定の薬理作用を有する医薬品、同一の薬効群の医薬品等に共通すると思われる副作用に関して、それらに該当する複数の成分の添付文書を合わせて検討すること

(2) 相互作用の検討

原則として、関連企業間で対応案を調整してから機構に相談すること。企業間で調整がつかない場合、関連企業が多い場合、関連企業がわからない場合等は、関連企業間での調整前に機構に相談することができる。

(3) 緊急案件の場合

緊急案件の場合は、迅速に処理する必要があるため、機構及び安全対策課は、標準的な作業の流れによらずに添付文書改訂を指示する。

(4) 外国措置等の検討

研究論文等の結果に基づき、外国規制当局や学会等が注目し、我が国で使用されている製品にも影響がある物として注目しているリスク情報については、安全対策課及び機構においても安全性を評価するとともに、必要に応じ、Ⅱ.1（3）に掲げる事項と同様に、概要等を医療従事者に情報提供する。

以上

(別紙)

相談を行う際に必要な資料について

「使用上の注意改訂」の相談を行う際に、改訂の根拠として用意する標準的資料

(例)

- ・ 新旧対照表
- ・ 国内の副作用の集積状況、ラインリスト
 必要に応じ海外副作用の集積状況（ラインリスト）
- ・ 改訂された CDS（企業中核データシート）の改訂箇所
 必要に応じ CDS の改訂の根拠資料
- ・ 海外添付文書
- ・ 海外規制当局の措置状況（CDS の改訂に関連して、海外で措置のあった場合）
- ・ 文献
- ・ 上記情報を総合的に考察した企業見解

等