

# 医薬品の製造販売後調査の現状と留意点

# 本日の内容

1. 「改正医薬品GPSP省令」「再生医療等製品GPSP省令」の留意点について
2. 医薬品の再審査申請資料適合性調査  
(GPSP実地調査及び適合性書面調査)

1. 「改正医薬品GPSP省令」  
「再生医療等製品GPSP省令」の  
留意点について

# 改正医薬品GVP・GPSP省令〈平成25年3月11日〉

医薬品の製造販売業者による医薬品リスク管理計画(RMP)の策定及び実施の確実な履行の確保を図ることを目的として、GVP省令及びGPSP省令を改正

- ✓ 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び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の一部を改正する省令(平成25年3月11日厚生労働省令第26号)
- ✓ 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び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の一部を改正する省令の施行について(平成25年3月11日付薬食発0311第7号 厚生労働省医薬食品局長通知)

# 改正医薬品GVP・GPSP省令のポイント

---

- RMPの定義を規定 (GVP第2条第3項)
- 総括製造販売責任者と製造販売後調査等管理責任者の相互の密接な連携 (GVP第3条第4項)
- 製造販売後安全管理業務手順書にRMPに関する手順を規定 (GVP第5条第1項第6号)
- 安全管理責任者と製造販売後調査等管理責任者との相互の密接な連携 (GVP第6条第4項)
- 完全施行：平成26年10月1日

# 改正医薬品GPSP省令の留意点

## 製造販売後調査等管理責任者(第4条)

- 製造販売後調査等管理責任者は、**総括製造販売責任者又は安全管理責任者が医薬品リスク管理計画書を作成し、かつ、これを保存しているときは、製造販売後調査等基本計画書を作成し、これを保存することを要しない。**(GPSP第4条第4項)

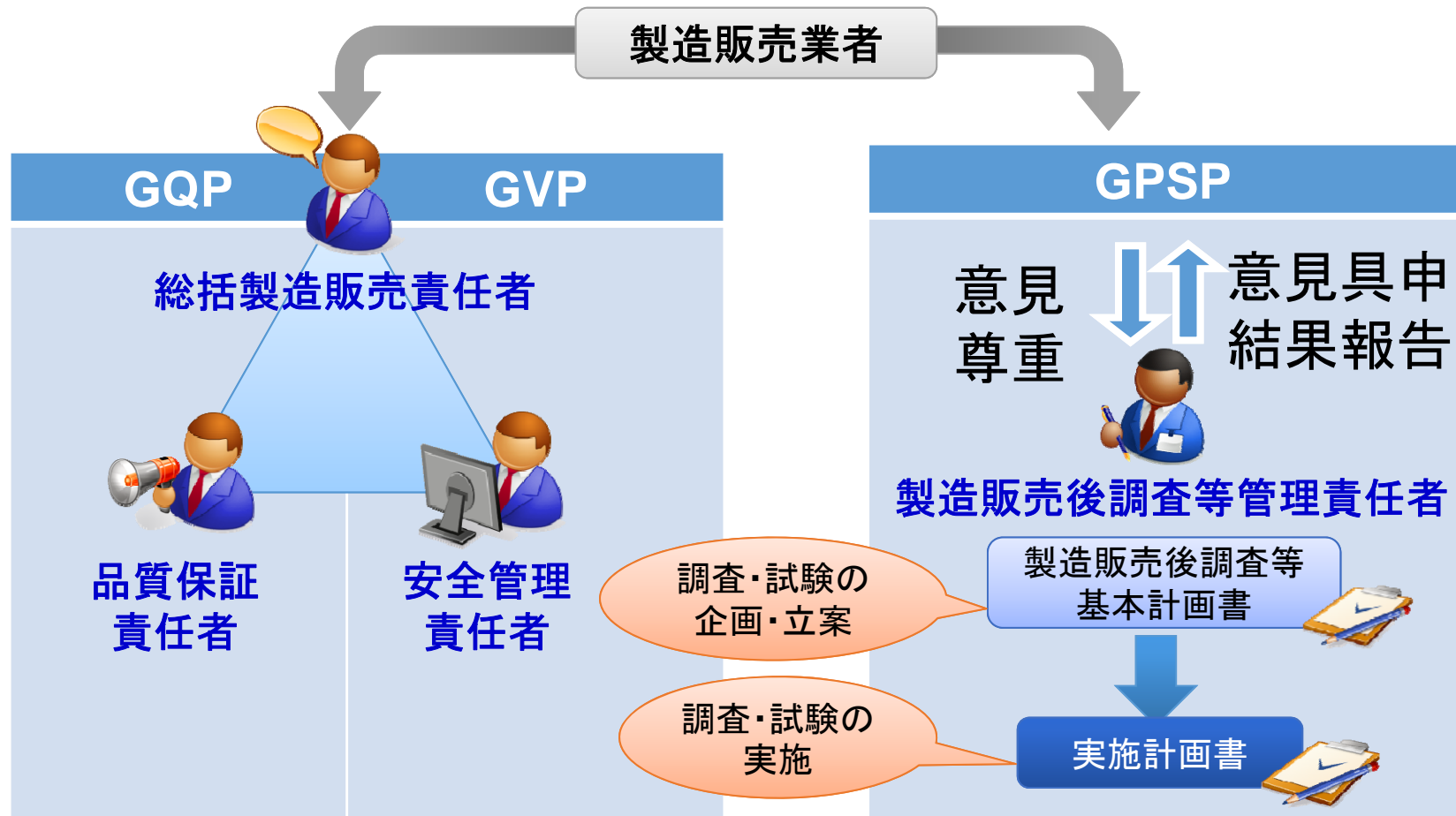
## 製造販売後調査等(第5条)

- 製造販売後調査等の結果について、**医薬品リスク管理計画書を作成したときは、製造販売業者等及び安全管理責任者に文書により報告すること。**(GPSP第5条第1項第3号)
- 製造販売業者等は、**医薬品リスク管理計画書を作成したときは、使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施ごとに、製造販売後調査等管理責任者に調査及び試験の実施状況の記録を安全管理責任者に対し文書により提供させなければならない。**(GPSP第5条第3項)

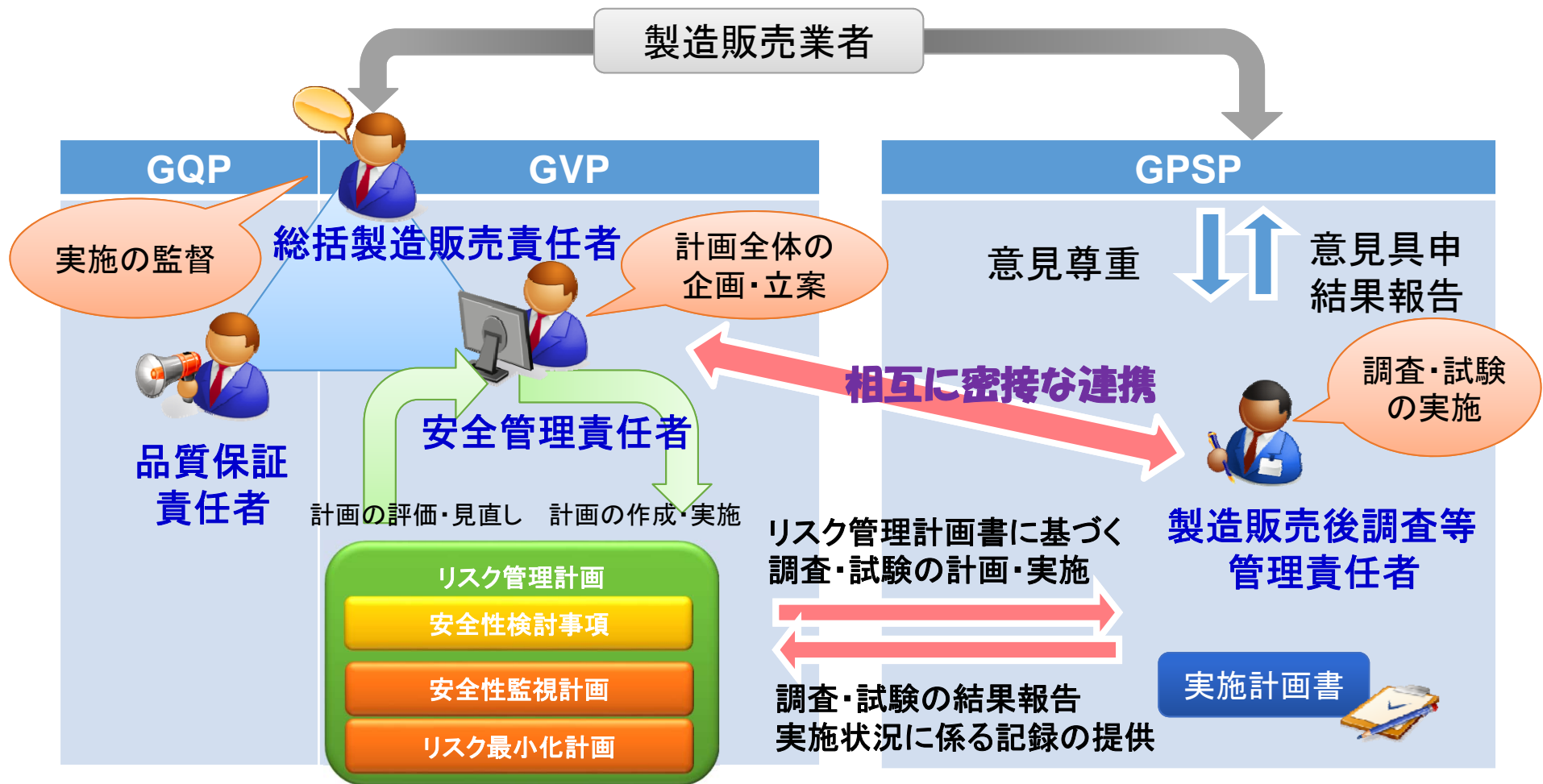
## 附則

- この省令は、**平成26年10月1日から施行する。**

# 省令改正前におけるGVPとGPSPの関係



# 省令改正後におけるGVPとGPSPの関係





# 再生医療等製品GPSP省令の留意点

再生医療等製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  
(平成26年厚生労働省令第90号)

再審査、再評価に加え、**条件及び期限付承認後の承認申請**に係る製造販売後の調査及び試験にも適用。

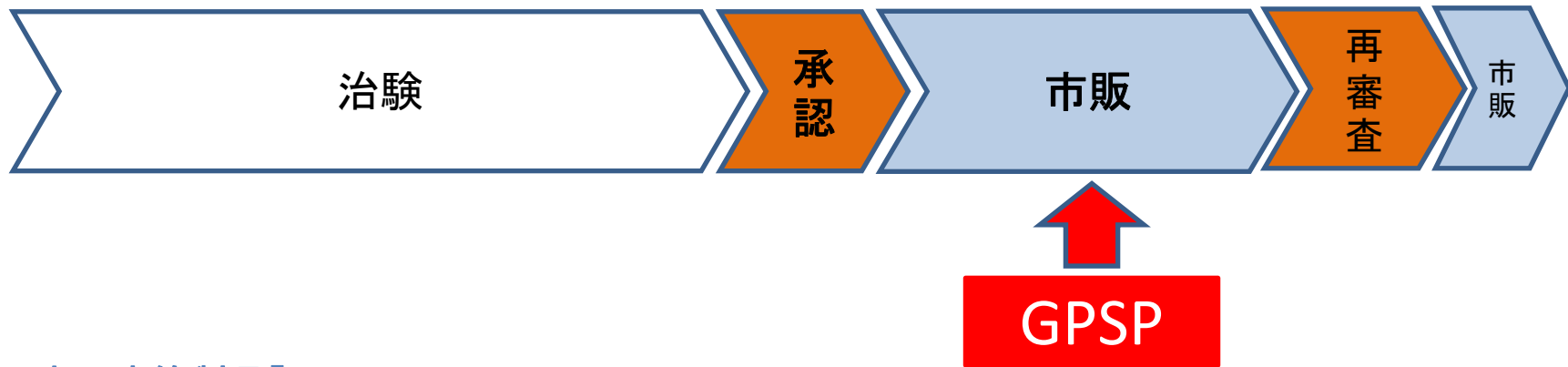
再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の施行  
について(平成26年8月12日薬食発0812第23号厚生労働省医薬食品局長通知)

■本基準の適用時期について(再審査申請資料の基準)  
本基準は、再審査申請資料のうち、使用成績調査又は製造販売後臨床試験に係る使用成績調査実施計画書又は製造販売後臨床試験**実施計画書が作成された日**が**改正法施行日(平成26年11月25日)**以降の資料に適用されること。ただし、改正法施行日以前に開始された使用成績調査又は製造販売後臨床試験に係る製造販売後調査等基本計画書等については、従前の例によること。

# 再生医療等製品GPSP省令の留意点

- 条件及び期限付承認後の承認申請に係る製造販売後の調査及び試験にも適用(再生医療等製品GPSP省令第1条)

## 【従来の承認までの道筋】



## 【再生医療等製品】



## 2. 医薬品の再審査申請資料適合性調査

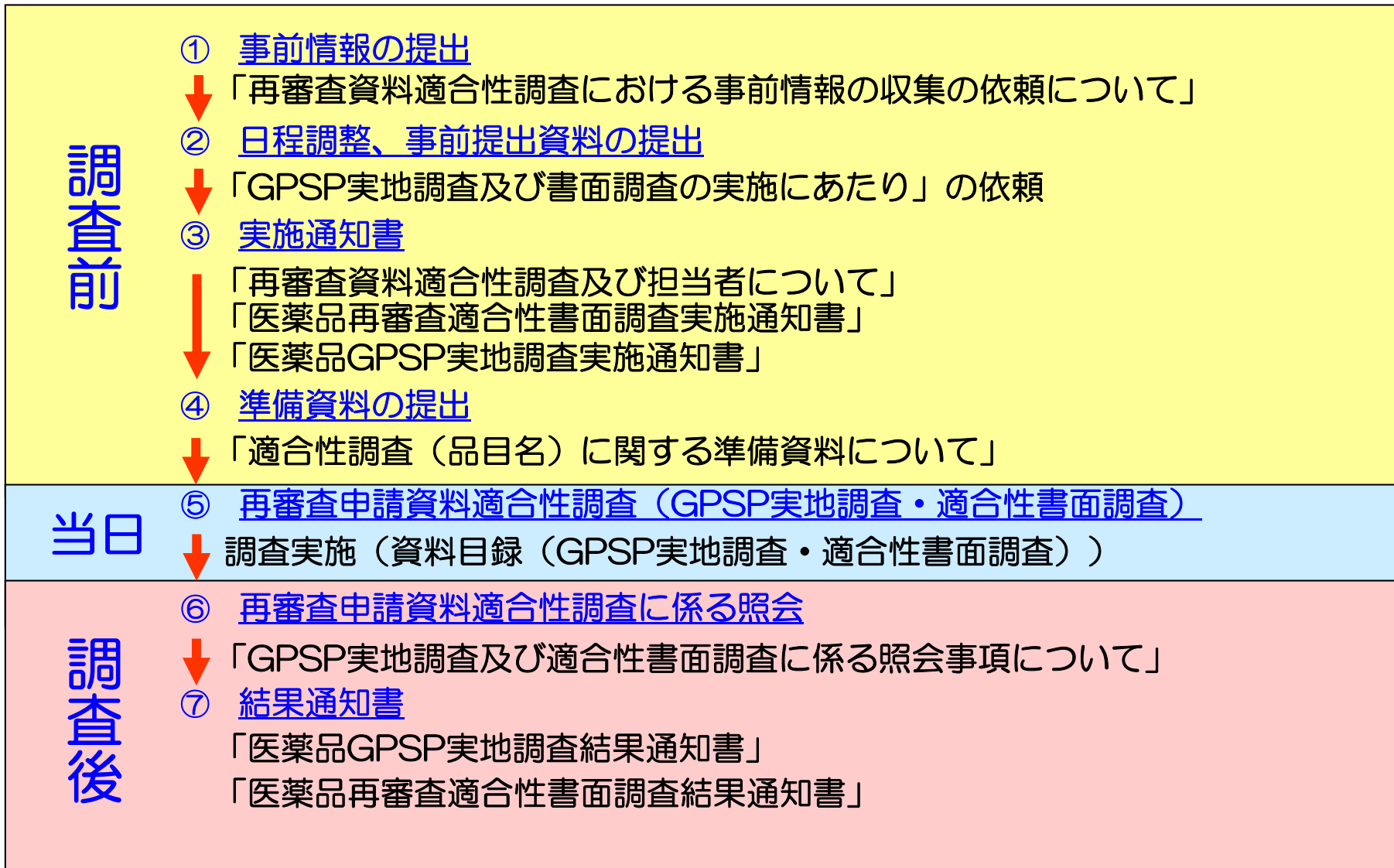
### 2.1. 実地調査

### 2.2. 書面調査

#### 2.2.1 使用成績調査

#### 2.2.2 文献・学会・研究報告

# 再審査申請後の標準的な流れ



## 2. 医薬品の再審査申請資料適合性調査

### 2.1. 実地調査

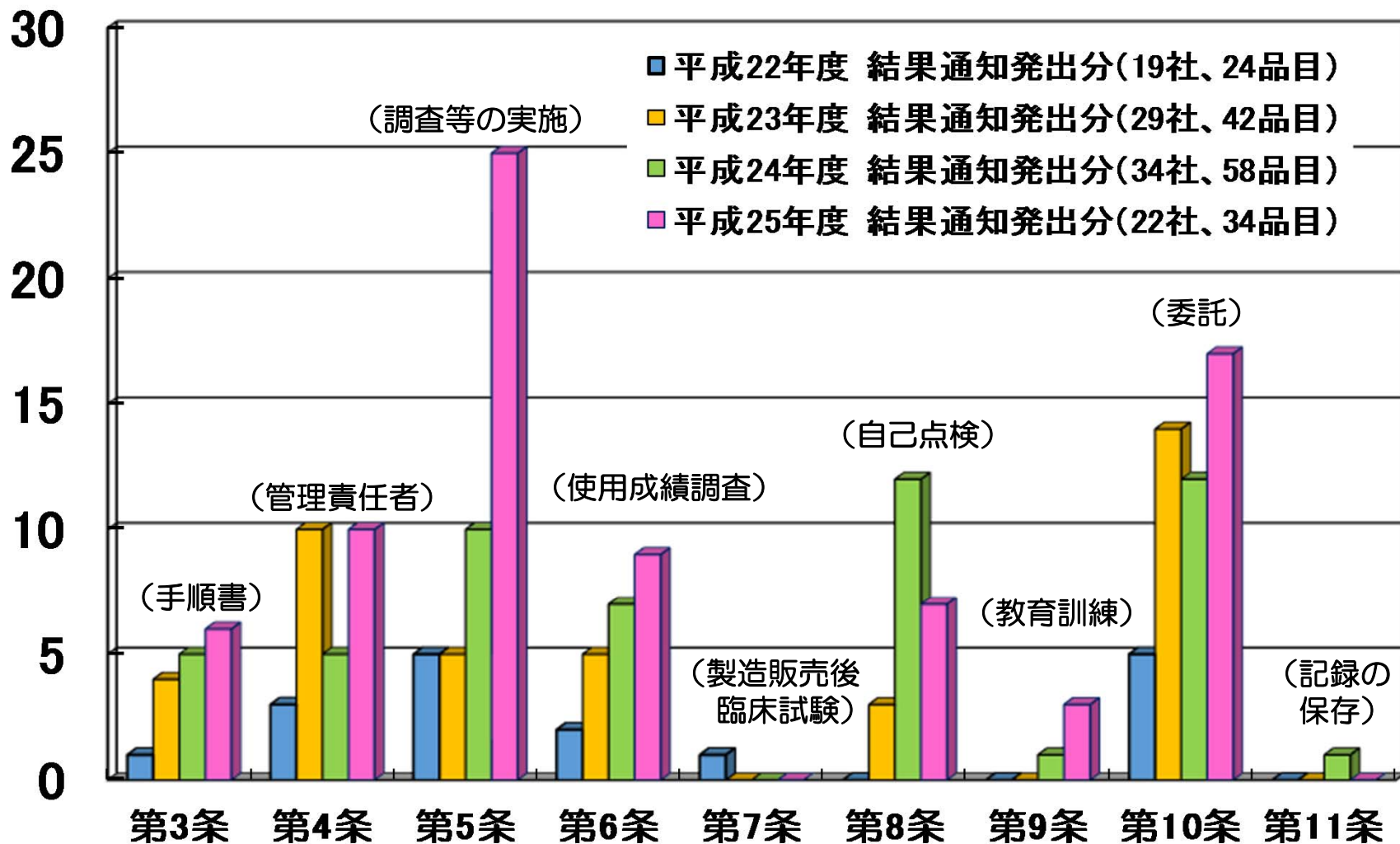
#### 2.2. 書面調査

##### 2.2.1 使用成績調査

##### 2.2.2 文献・学会・研究報告

# 医薬品GPSP実地調査における改善を要する事項

(件)



# 医薬品GPSP実地調査に関する問題事例と留意点 事例①

## GPSP第5条第1項第1号

### 事例① 使用成績調査 「調査の企画・立案」

- 使用成績調査実施計画書において中央登録方式を規定していたが、登録期限等の規定がなく、有効性・安全性について医師が推測しうる時期に症例が登録されており、症例の抽出に偏りが生じる懸念が否定できない事例。

#### ➤ 留意点

- ☺ 症例の抽出に偏りのない登録方法を企画すること。  
例えば、登録期限を設定するなどの方法。その際には、投与開始から登録までが適切な期間となるよう留意すること。

## 医薬品GPSP実地調査に関する問題事例と留意点 事例②

### GPSP第5条第1項第2号

#### 事例② 使用成績調査 「進捗管理の不備」

- 調査票・再調査票の回収の遅延により医療機関への再調査依頼までに時間が空いてしまった結果、調査担当医師の異動などにより医療機関に対応してもらえなくなることが出来なくなり、再調査不能となってしまった事例。

#### ➤ 留意点

- ☺ 調査票・再調査票の依頼・回収の進捗状況を適切に管理し、調査票回収の遅延等が認められた場合には製造販売後調査等実施部門に早期回収を促すなど、適切に対処すること。
- ☺ 製造販売後調査等管理部門による再調査事項の検討、依頼等は遅滞なく実施すること。



## 医薬品GPSP実地調査に関する問題事例と留意点 事例③

### GPSP第5条第1項第3号

#### 事例③ 使用成績調査 「調査結果の報告の不備」

- 調査終了後、中間集計時点での結果を製造販売業者に報告したが、最終集計実施後に改めて報告を行わなかった事例。
- 調査が終了したことについては製造販売業者に報告していたが、調査結果については報告を行っていなかった事例。

#### ➤ 留意点

- ☺ 製造販売業者への結果の報告にあたっては、終了したという事実だけでなく、その結果についても報告すること。
- ☺ 有効性、安全性に関して最終的な結果を報告すること。

## 医薬品GPSP実地調査に関する問題事例と留意点 事例④

### GPSP第6条第1項

#### 事例④ 使用成績調査 「再調査の不備」

- 以下の不整合について、再調査をしていなかった事例。
  - 重複症例間における登録票・調査票の不整合
  - 登録票と調査票との間における不整合
  - 複数の調査票の分冊間における不整合
- 再調査基準の不備に伴い基準を追加・改訂をしたが、改訂時にその基準に基づき遡及的に再調査の要否のチェックをしていなかったことから、再調査漏れが生じた事例。

#### ➤ 留意点

- ☺ 重複症例間、複数の調査票間における不整合についても確認すること。
- ☺ 再調査基準の不備により登録票・調査票の確認漏れが生じた場合には、遡及的に確認すること。

## 医薬品GPSP実地調査に関する問題事例と留意点 事例⑤

### GPSP第10条第3項第1号

#### 事例⑤ 「委託業務の確認の不備」

- 委託業務が委託先の手順書に従って実施されていたかの確認が行われていなかった事例。
- 委託先の自己点検結果の記録を適切に入手しておらず、委託先の業務が適正かつ円滑に行われているかの確認が行われていなかった事例。
- 委託先への改善指示に対し、委託先の履行状況の報告が不十分であったにもかかわらず、確認の結果了承していた事例。

#### ➤ 留意点

- ☺ 委託業務内容に応じ、委託業務が適正かつ円滑に行われているかの確認の方法及び確認の時期を適切に検討し、委託先と合意しておくこと。
- ☺ 委託先に改善指示を出した際は、問題点が改善されたかどうかの確認を行うこと。

## 医薬品GPSP実地調査に関する問題事例と留意点 事例⑥

### GPSP第10条第4項

#### 事例⑥ 「委託業務の確認の結果の報告の不備」

- 委託業務が適正かつ円滑に行われているかの確認の結果の製造販売業者への報告に関する以下の事例。
  - 文書で報告することが手順書に記載されていなかった事例。
  - 手順書において「必要に応じ」と規定されており、問題がなかった場合は製造販売業者へ報告をしていなかった事例。
  - 手順書等で報告頻度等が定められていなかった結果、適切な時期に製造販売業者へ報告をしていなかった事例。

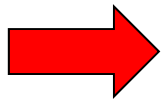
#### ➤ 留意点

- ☺ 委託業務の確認を実施した際は、その結果を文書により製造販売業者に報告すること。

## 2. 医薬品の再審査申請資料適合性調査

2.1. 実地調査

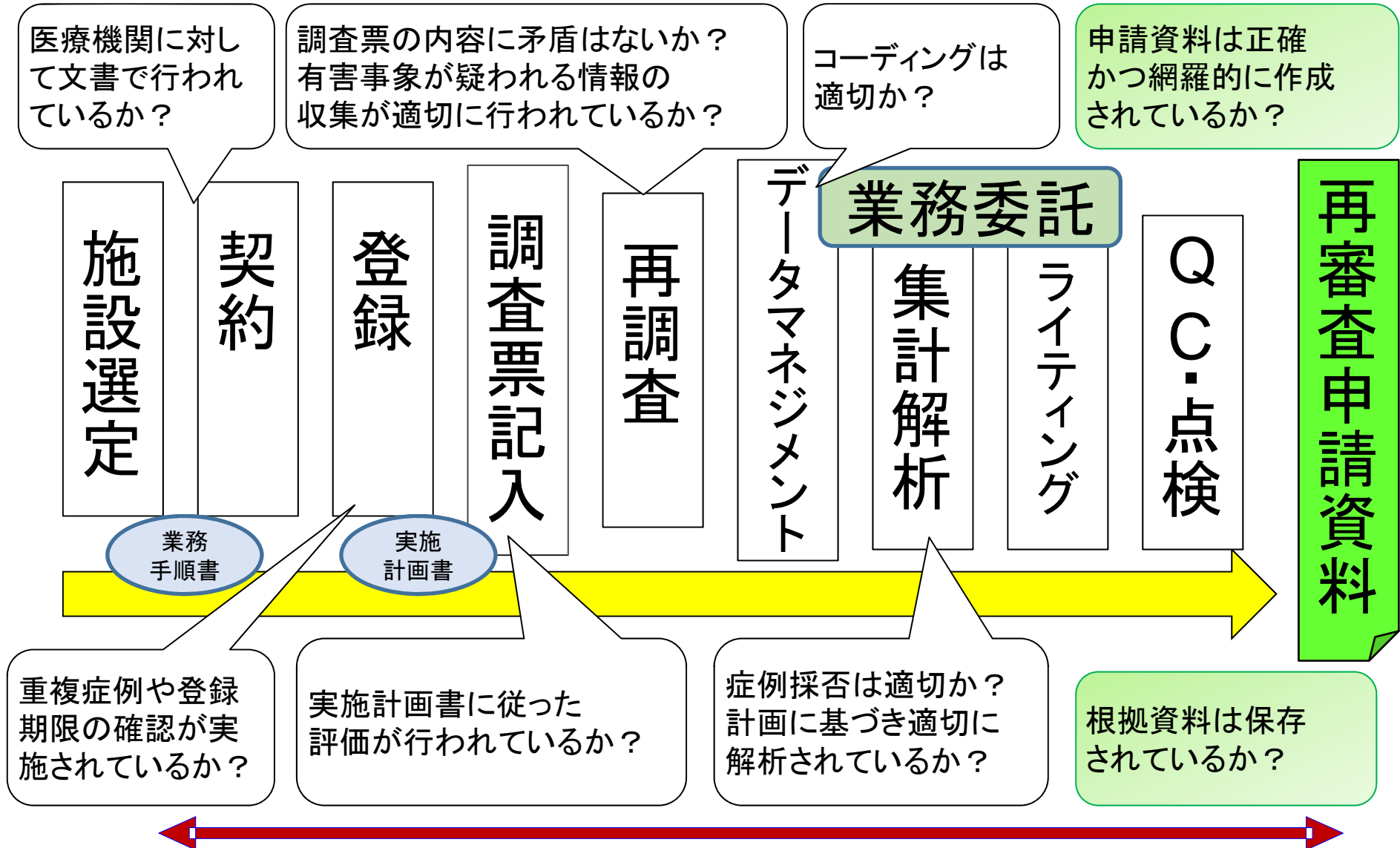
2.2. 書面調査



2.2.1 使用成績調査

2.2.2 文献・学会・研究報告

# 適合性書面調査の視点(使用成績調査)



根拠資料から申請資料までの適合性を保証する。

# 再審査申請資料作成の流れの確認

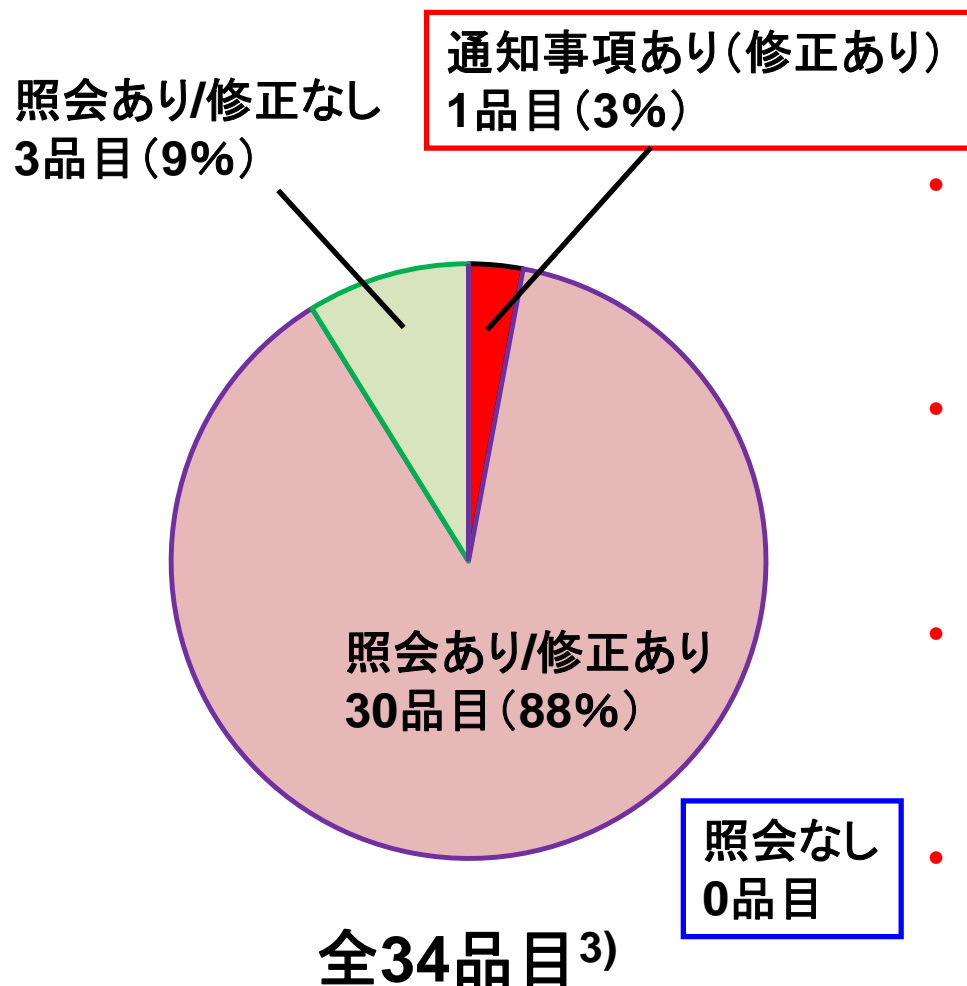
## 再審査申請資料作成のフロー図の作成

(様式の規定はなし)

### 調査時の確認事項

- 手順書等に従って行われていることを保証した記録の確認
- 各段階におけるバリデーションの方法の規定と実施の記録の確認  
(特にデータベースの転送、安全性データの導入時等)
- 解析計画書作成日、データ固定日等の確認
- 症例採否の規定及び検討記録(症例検討会等)の確認

# 適合性書面調査における調査結果（H25年度）<sup>1)</sup>



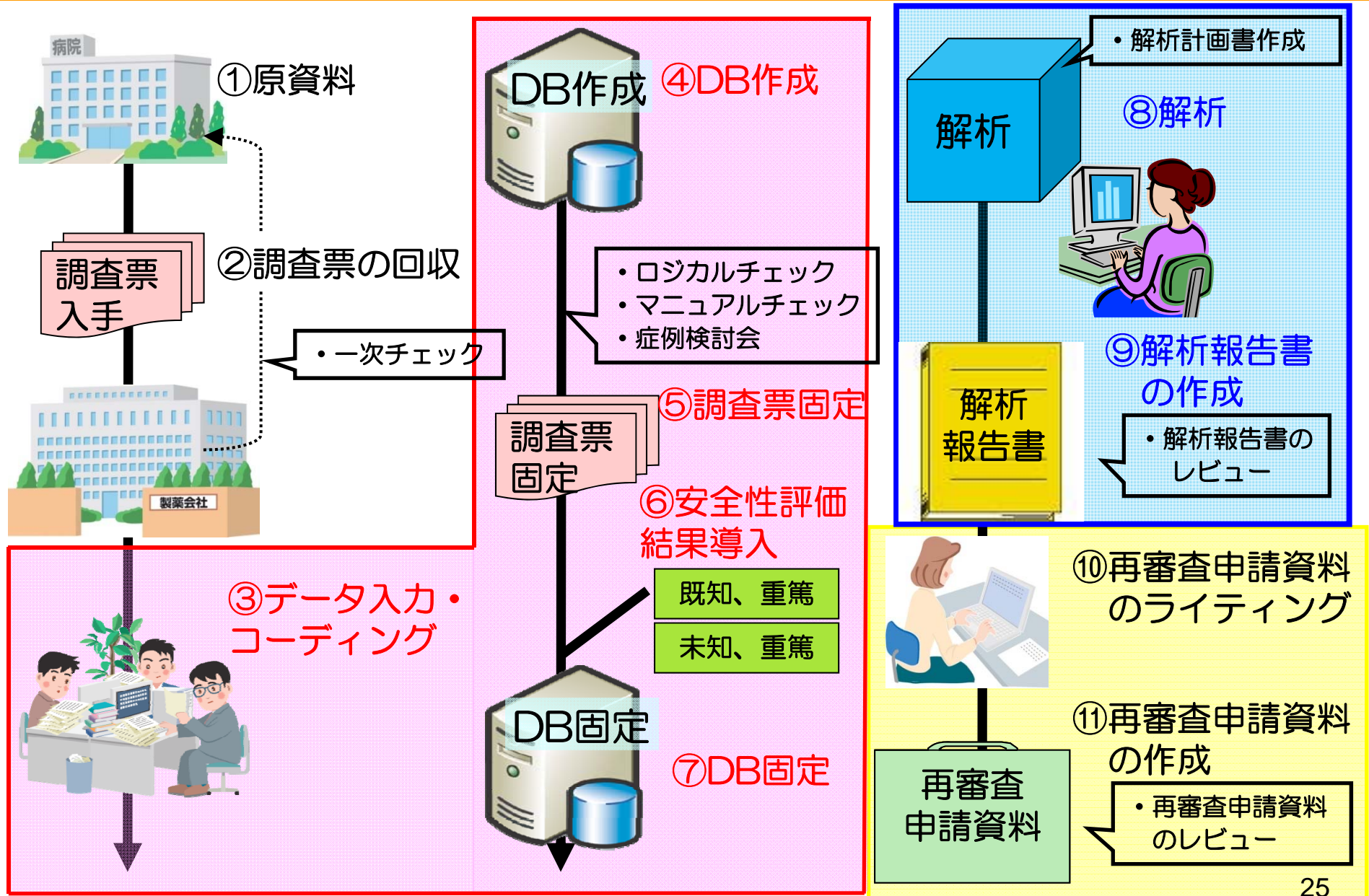
- **通知事項あり**
  - 結果の信頼性に影響を及ぼす事項又は改善すべき事項とされた場合
- **照会あり<sup>2)</sup>/修正あり**
  - 照会事項が発出され、回答にて承認申請資料が一部修正された場合
- **照会あり/修正なし**
  - 照会事項が発出されたが、承認申請資料の修正は発生していない場合
- **照会なし**
  - 照会事項が発出されていない場合

通知事項なし

- 1) H25年4月～H26年3月に適合性書面調査の結果通知を発出した再審査医薬品を対象
- 2) 実地調査照会事項も含む
- 3) 結果通知発出品目数



# 使用成績調査等における再審査申請資料作成の流れ(例)



# 解析に関する問題事例と留意点 事例①

## 事例① 使用成績調査「合併症の集計不備」

- 調査票の合併症欄に「心不全」「肝不全」「腎不全」と記載されていたが、再審査申請資料において、「心機能障害」「肝機能障害」「腎機能障害」を有する症例として取り扱われていなかった事例。

### ➤ 留意点

- ☺ 集計分類の基準を適切に設定し、分類にあたっては一貫性をもって集計すること。
- ☺ 必要に応じて、集計の分類方法について再審査申請資料に注釈等をつけること。

## 解析に関する問題事例と留意点 事例②

### 事例② 使用成績調査「集計プログラムの不備」

- 併用薬の算出方法、本剤使用期間の算出方法が適切に設定されていなかったことから、適切な集計解析が行なわれていなかった事例。

#### ➤ 留意点

- ☺ 医薬品の特性等も考慮し、適切な併用薬、使用期間の定義及び集計・解析プログラムを作成すること。

# ライティングに関する問題事例と留意点 事例

## 事例 使用成績調査「集計方法の記載不足」

- 投与期間の算出方法について、休薬期間の取扱いが明確ではない事例。

### ➤ 留意点

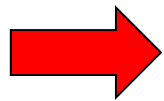
- ☺ 以下の場合などには、必要に応じて、再審査申請資料に注釈等をつけること。
  - 症例により例外等が発生する場合
  - 表間で算出方法が異なる場合
  - 再審査申請資料本文と別紙様式3で算出方法が異なる場合

## 2. 医薬品の再審査申請資料適合性調査

2.1. 実地調査

2.2. 書面調査

2.2.1 使用成績調査



2.2.2 文献・学会・研究報告

# 再審査資料適合性調査の視点(文献・学会・研究報告)

## 情報収集

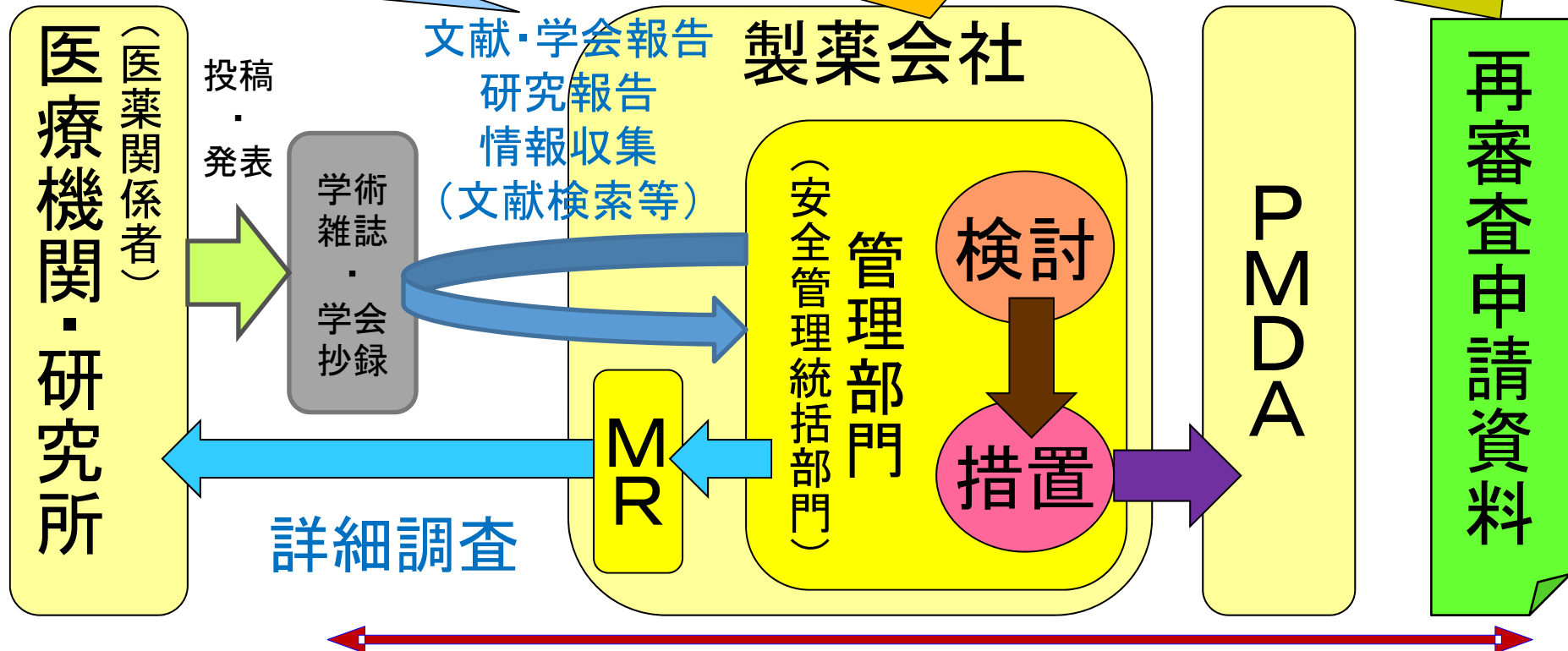
- **文献検索の条件**は適切か？
- 必要な情報が適切に得られているか？

## 文献評価

- 症例報告か？
- 研究報告か？

## 資料の信頼性

- 正確な記載内容か？
- 記載漏れはないか？
- 根拠となる資料が保存されているか？



原資料から申請資料までの適合性を保証する。

# 「医薬品製造販売業者におけるGVP省令の遵守について」

平成25年12月2日付薬食安発第2号 厚生労働省安全対策課課長通知

## 最近の適合性調査及びこれまでの安全対策業務において確認された事例

- GVP省令に抵触するおそれのある事例
- GVP省令上の改善を要する事例

1. 承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告の収集について
2. 外国法人からの迅速な情報収集について
3. 副作用報告の要否の検討について
4. データ処理システム改修時の管理について

# 適合性調査にて確認された 再審査申請資料に影響をおよぼすおそれのある事例

## 1. 承認を受けた効能・効果を有しないことを示す研究報告の収集

- ◆ 検索条件(検索式)として、安全性(副作用等)に関するキーワードのみを設定しており、**有効性に関するキーワードが含まれていない。**
- ◆ 検索条件(検索式)が適切に設定されていない(“clinical trial”や“human”に限定されている等)ため、**疫学調査や動物等を用いた試験、物理的又は化学的試験等に関する研究報告が適切に収集されていない。**
- ◆ 研究報告の収集を海外本社等で集約的に行っている場合、**海外本社等で収集された有効性欠如に関する研究報告の一部が以下のとおり日本に適切に伝達されていない。**
  - ア) 個別症例のみが伝達されている。
  - イ) PSURとして伝達されるため、入手時期が遅くなっている

 **再審査申請資料の網羅性が担保できないおそれ**



# まとめ



登録・調査票回収・データマネジメント・症例検討会・解析から再審査申請資料作成までの流れを重点的に確認しますので、調査時の説明及び信頼性を担保する記録の作成・保存をお願いします。