

製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について

医薬品医療機器総合機構

平成 30 年 4 月に「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（平成 16 年厚生労働省令第 171 号）」が改正され、製造販売後調査等の手法として医療情報データベースを用いた製造販売後の調査の位置づけが明確になることから、個々の調査目的に応じて科学的に最適な手法を選択して効率的、効果的な調査を実施することが、より求められるようになる。そこで今般、製造販売後調査等の実施計画の策定に関し、基本的な検討の進め方を下記に取りまとめた。

記

製造販売後調査等の実施計画は、製造販売後に追加で検討が必要な場合の有効性に関する調査・試験計画と、安全性監視計画から構成される。製造販売後調査等を実施する場合には、治験等の情報及び対象となる疾患や医薬品の特性も踏まえ、リサーチ・クエスチョンを明確にした上で、過不足なく適正に実施することが重要である。またそれと同時に、目的が不明瞭な調査を漫然と実施することがないよう留意し、予め調査目的や必要性について十分に検討する必要がある。ここで示すリサーチ・クエスチョンとは、具体的かつ明確な調査の課題のことであり、対象集団、当該薬剤、比較対照、対象とする有効性・安全性検討事項、対象期間の要素が含まれる。この設定された課題に従って、調査・試験デザイン、最終的に評価する指標値、情報の取得方法等について十分な検討を行う。

一般的に、製造販売承認（以下、「承認」という。）に足る有効性に関する情報は、承認時に評価された治験により収集されており、承認時に有効性にかかる一定の検証がなされている。したがって、承認審査の過程や製造販売後に生じた評価すべき具体的な検討事項が存在しない場合は、製造販売後の有効性評価については、文献の分析等の製造販売後調査等によらない方法で検討することでよい。一方、承認審査の過程や製造販売後に、有効性に関する具体的な検討事項が生じた場合は、当該事項を科学的に確認することが可能となる製造販売後調査等を実施する必要がある。

安全性検討事項は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき設定されるが、安全性監視計画の具体化については、科学的な観点及び現行の承認審査の過程を考慮すると、1) 各安全性検討事項における製造販売後に明らかにしたい懸念事項の明確化、2) 懸念事項ごとの科学的に適切な対処方法の決定、3) 各対処方法の関連法令下における位置づけの整理、4) 詳細な調査計画（プロトコル）の策定、の大きく 4 ステップ（図参照）に分けることができ、原則として承認時までにはステップ 3 までは PMDA と申請者間で合意される必要がある。それぞれのステップにおける特徴と留意点を以下に示す。また、これらの検討にあたっては、下記通知（以下、「安全性監視関連通知」という。）も参

照すること。

- ICH E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画について」平成 17 年 9 月 16 日付薬食審査発 0916001 号及び薬食安発 0916001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長連名通知)
- 「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」(平成 29 年 6 月 9 日付薬生薬審発 0609 第 8 号及び薬生安発 0609 第 4 号)

なお、市販直後調査は、「医療用医薬品の市販直後調査の実施方法等について」(薬食安発第 0324001 号 平成 18 年 3 月 24 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知) 及び「医療用医薬品の市販直後調査に関する Q&A について」(平成 18 年 3 月 24 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡) において、その実施は医薬品ごとに検討されるべきものと位置づけられていることから、本検討の対象には含めない。

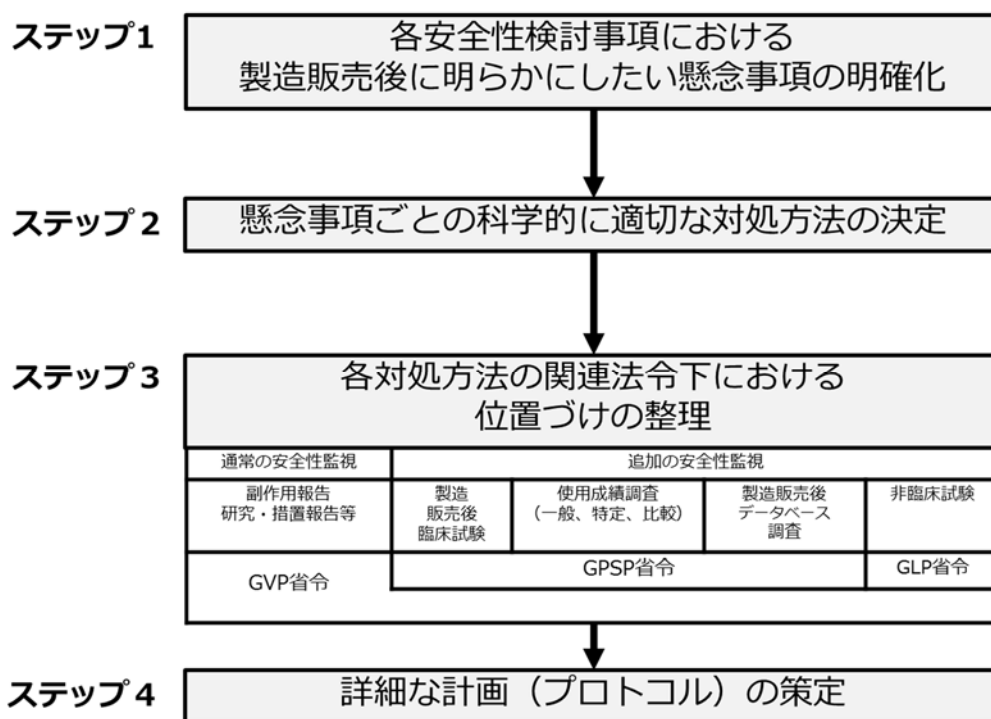


図. 安全性監視計画策定の検討の進め方

ステップ 1) 各安全性検討事項における製造販売後に明らかにしたい懸念事項の明確化

まずは、承認審査の結果等に基づき設定された各安全性検討事項について、製造販売後の具体的な懸念事項 (それぞれ何が明らかになればよいのか、懸念に対する対応策の可否や内容を判断する材料として十分な情報とは何か) を明確化する。

安全性検討事項のうち「重要な特定されたリスク」については、医薬品と有害事象との因果関係が特定されているため、製造販売後に明らかにすべき懸念事項の例としては、リスク因子の特定等が考えられる。

安全性検討事項のうち「重要な潜在的リスク」については、医薬品と有害事象との因果関係が特定されていないため、基本的には、医薬品と有害事象との因果関係が製造販売後に明らかにすべき懸念事項となる。

安全性検討事項のうち「重要な不足情報」については、例えば、臨床試験の対象者としては含まれなかったものの、製造販売後に当該医薬品の使用が想定される集団において、既知の副作用の発現状況が他の集団とは異なる可能性等が、製造販売後に明らかにすべき懸念事項となりうる。

ステップ2) 懸念事項ごとの科学的に適切な対処方法の決定

ステップ1で明確にされた懸念事項の特性に応じて、科学的に最も適切と考えられる対処方法を決定する。具体的には、ICH E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画について」（平成17年9月16日付薬食審査発0916001号及び薬食安発0916001号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長連名通知）の別添等を参照し、懸念事項ごとに検討する。懸念事項の特性によっては、副作用報告や文献の分析等の受動的サーベイランスのみが選択される場合もあり、必ずしも全ての懸念事項に対して調査、試験を実施する必要はない。調査、試験を実施する場合には、個々の懸念事項の内容に応じたリサーチ・クエスチョンとして、対象集団、当該薬剤、比較対照、対象とする安全性検討事項、対象期間を設定した上で、調査・試験デザイン、最終的に評価する指標値、情報の取得方法等について、吟味する必要がある。

ステップ3) 各対処方法の関連法令下における位置づけの整理

ステップ2で決定した対処方法について関連法令下での位置づけを明確にする。副作用報告や文献の収集等は「通常的安全性監視」として「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」（平成16年9月22日厚生労働省令第135号）（GVP省令）に基づいて実施される。一方、「追加的安全性監視」として実施される製造販売後調査等は、GVP省令に加えて、「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」（以下「GPSP省令」という。）の適用を受ける。GPSP省令に基づく「追加的安全性監視」の枠組みとしては、製造販売後臨床試験、使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査又は使用成績比較調査）及び製造販売後データベース調査があり、一般的には、以下のように位置づけられる。

- 通常診療下で得られる情報を医療機関から直接取得する場合には、使用成績調査として位置づけられる。
- 医療情報データベースから情報を取得する場合には製造販売後データベース調査として位置づけられる。
- 通常診療下で得られない、特異な検査の実施等の情報を取得する場合等（介入する場合）には製造販売後臨床試験として位置づけられる。

また、「追加的安全性監視」として非臨床試験が実施される場合には、GVP省令に加えて、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月26日厚生省令第21号）（GLP省令）の適用を受ける。

なお、一つのリサーチ・クエスチョンに対しては、GPSP省令に基づく追加的安全性監視として、原則、複数の枠組みの調査（例：使用成績調査と製造販売後データベース調査）が並行して実施されることはない。

また、一品目で複数のリサーチ・クエスチョンが存在する際には、それぞれの対処方法に応じた調査等が選択される。その時に、それらの調査等を併せて実施する際の実現可能性を吟味し、必要に応じて複数のリサーチ・クエスチョンに対応して実施可能な調査を検討することもある。

ステップ4) 詳細な計画（プロトコル）の策定

ステップ3で位置づけを明らかにした各対処方法に対して具体的な計画（プロトコル）を策定する。プロトコルの作成にあたってはリサーチ・クエスチョンに照らし合わせて、科学的な観点から、対象集団の適格基準、曝露（薬剤服用）の定義、アウトカム定義、対象症例数、解析方法等を含めて詳細な検討を行う。プロトコルの詳細については、PMDAが実施している対面助言制度「医薬品製造販売後臨床試験等計画相談」、「医薬品疫学調査計画相談」等を利用して検討することも可能である。

なお、製造販売後データベース調査の計画にあたっては、安全性監視関連通知の他、PMDA ホームページに掲載している「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」（平成26年3月31日付公表）及び「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（平成30年1月23日付公表）」等を参照されたい。

以上