

医薬品の製造販売後調査の 現状と留意点

本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
 - 2.1. 医薬品再審査申請資料適合性調査の現況
 - 2.2. GPSP実地及び書面調査における問題事例
 - 2.3. 「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて」の一部改正について
3. 医薬品再審査適合性調査相談及び医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談

本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
 - 2.1. 医薬品再審査申請資料適合性調査の現況
 - 2.2. GPSP実地及び書面調査における問題事例
 - 2.3. 「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて」の一部改正について
3. 医薬品再審査適合性調査相談及び医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談

医薬品の再審査に係る関連法規

～医薬品医療機器法(抄)～

○第14条の4(新医薬品等の再審査)

第1項 次の各号に掲げる医薬品につき第十四条の承認を受けた者は、当該医薬品について、当該各号に定める期間内に申請して、厚生労働大臣の再審査を受けなければならない。

第3項 厚生労働大臣の再審査は、再審査を行う際に得られている知見に基づき、第一項各号に掲げる医薬品が第十四条第二項第三号イからハまでのいずれにも該当しないことを確認することにより行う。

○第14条第2項第3号(抄)(医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売の承認)

イ 申請に係る医薬品(中略)が、その申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき。
ロ 申請に係る医薬品(中略)が、その効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品又は医薬部外品として使用価値がないと認められるとき。

ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品(中略)として不適當なものとして厚生労働省令で定める場合^{注)}に該当するとき。

注) 性状又は品質が保健衛生上著しく不適當な場合

信頼性の基準～厚生労働省令で定める基準～

○医薬品医療機器法施行規則 第61条(第43条の準用)

法第14条の4第4項後段に規定する資料は、(中略)

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)、**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 厚生省令第21号)、及び**医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令**(平成9年 厚生省令第28号)に定めるもののほか、次に掲げるところにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

一 当該資料は、これを作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること

正確性

二 (中略)品質、有効性又は安全性を有することを疑わせる調査結果、試験成績等が得られた場合には、当該調査結果、試験成績等についても検討及び評価が行われ、その結果は当該資料に記載されていること

網羅性

三 当該資料の根拠になった資料は、法第14条の4第1項の再審査の終了の日まで保存されていること(以下略)

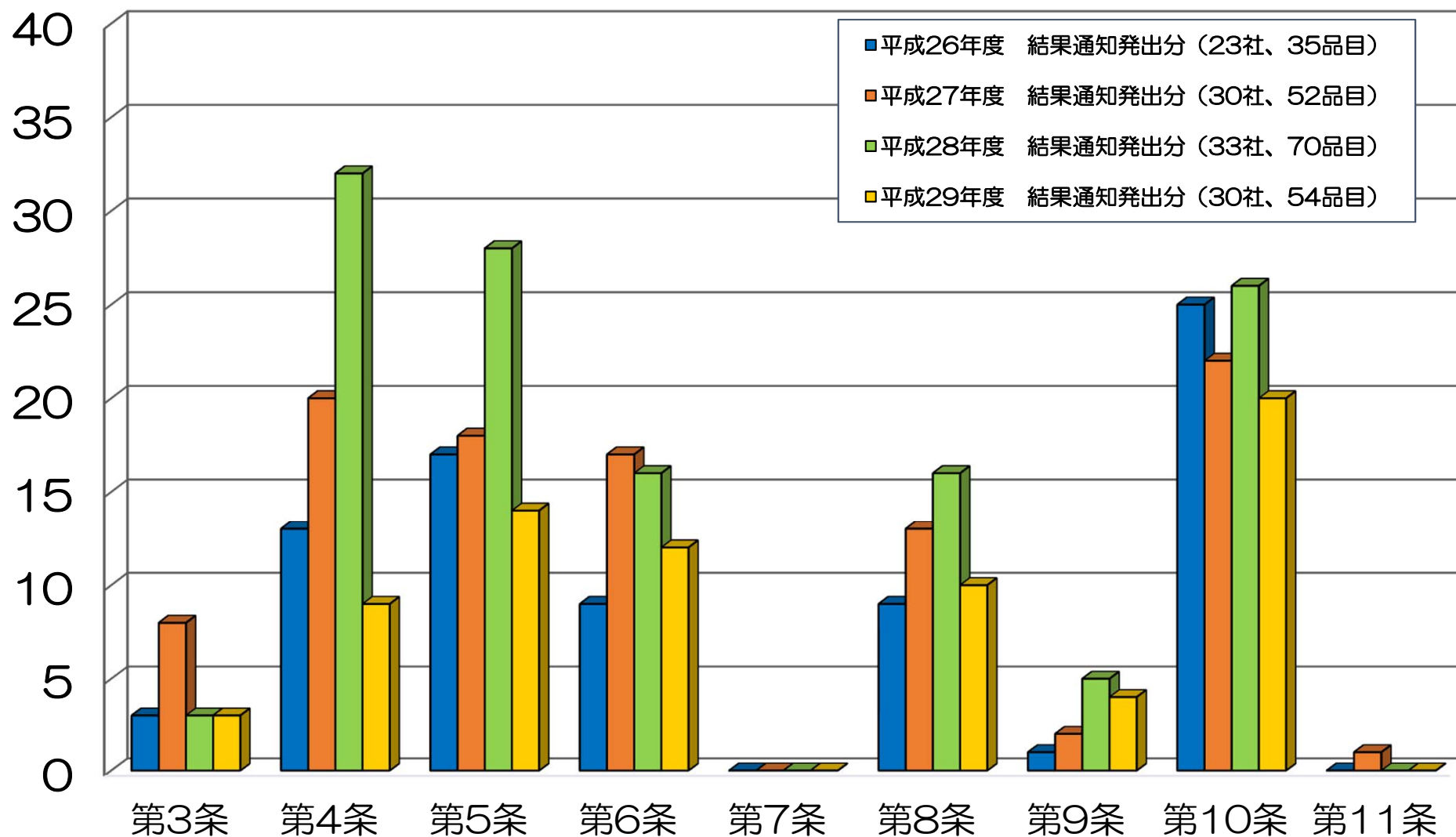
保存

本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. **医薬品の再審査申請資料の適合性調査**
 - 2.1. 医薬品再審査申請資料適合性調査の現況
 - 2.2. GPSP実地及び書面調査における問題事例
 - 2.3. 「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて」の一部改正について
3. 医薬品再審査適合性調査相談及び医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談

GPSP実地調査における結果通知※の発出状況

～改善を要する事項～



※各年度4月～翌年3月末までに結果通知を発出した再審査医薬品を対象

GPSP実地調査における最近の改善を要する事項(例)

「実施計画書の改訂不備」 (GPSP第4条第3項第3号)

- 実際に行っている登録手順が、製造販売後調査等実施計画書に記載／反映されていなかった。
- 製造販売後調査等基本計画書・実施計画書の改訂について、適切に管理されていなかった。

○ 適切な実施計画書の改訂の必要性

「使用成績調査の実施状況を把握するための記録保存の不備」

(GPSP第5条第2項)

- 進捗管理をWebシステムを用いて実施していたが、ある特定の期間進捗管理表が作成・保管されていなかった。

○ 症例登録の漏れや遅延等の問題点を適時適切に把握する仕組みの確立

GPSP実地調査における最近の改善を要する事項(例)

「使用成績調査における再調査の不備」 (GPSP第6条第1項)

- ある症例において、調査票とは別に併用薬が多数記入された医療機関発行の医薬品リストを入手したが、併用薬の投与理由について再調査を実施していなかった。
- 再調査基準が適切に設定されていること並びに当該基準に従って再調査が実施されていることを確認できなかった。

○ 再調査基準等を用いた適切な再調査の実施

「委託業務に関する製造販売業者への報告不備」 (GPSP第10条第4項)

- 受託者による自己点検の結果をもとに、委託者が改善指示を出し、改善報告を受領していたにもかかわらず、それらの内容が製造販売業者に文書により報告されていなかった。

○ 製造販売後調査等業務手順書に基づき、製造販売業者への報告が必要

適合性書面調査における最近の問題事例

「データマネジメントにおける不備」 (薬機法施行規則第61条)

- 症例採否基準への該当性について、一律の基準によらず担当者の差配で決定していた。

- 症例採否基準の再考及び作成
- 全調査票の記載事項及び契約情報等を再確認
- 新たな症例採否基準に基づき再解析を実施
- 再審査申請資料の大幅差換え
- 客観的基準による採否決定の重要性

本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
 - 2.1. 医薬品再審査申請資料適合性調査の現況
 - 2.2. GPSP実地及び書面調査における問題事例
 - 2.3. 「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて」の一部改正について
3. 医薬品再審査適合性調査相談及び医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談

再審査に係る省令の改正

GPSP省令の改正

(平成29年10月26日公布、平成30年4月1日から施行)

➡ 医療情報データベースを利用した際の再審査及び再評価の申請書に添付する資料の信頼性確保のため

主な改正内容

- GPSP省令第2条から第5条
 - 従来の使用成績調査に加え、製造販売後データベース調査に関する事項を追記
- GPSP省令第6条の2(新設)
 - 製造販売後データベース調査に関する条文の追加
 - 製造販売後データベース調査実施計画書に規定しなければならない事項の追記

再審査に係る通知の改正

「医薬品のGPSP実地調査に係る実施要領について」の一部改正について（平成30年9月13日付薬生薬審発0913第9号）及び「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて」の一部改正について（平成30年9月13日付薬機発第0913026号 独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知 以下、「手続き通知」）も改正

<手続き通知の主な改正箇所>

- 別紙 1 資料目録（根拠資料）
→ 製造販売後データベース調査に関する資料（新設）
- 別紙 2 医薬品GPSP実地調査に係る事前提出資料
→ EDC管理シート及び製造販売後データベース調査に関する資料（新設）
- 別紙 3 医薬品GPSP実地調査時準備資料（例示）
→ 製造販売後データベース調査関係（新設）

再審査に係る通知の改正

手続き通知 別紙2 1. 医薬品GPSP実地調査に係る資料 ※ 一部抜粋

(1)～(13) 略

(14) 登録・調査票回収(製造販売後データベース調査においては、医療情報データベース取扱事業者から提供された範囲の医療データの受領)・データマネジメント・症例検討会・解析～再審査(又は再評価)申請資料作成のフロー図(必要に応じて安全管理統括部門との連携含む)、製造販売後調査等業務受託者の関与等の説明資料

(15)～(23) 略

平成25年3月27日付薬機審長発第0327001号「EDCを利用した治験、製造販売後臨床試験および使用成績調査に係る適合性調査等の実施手続きについて」参照

(24) EDC(Electronic Data Capture)管理シート(製造販売後調査等で使用された場合に提出すること)

(25) 製造販売後データベース調査に関する資料

- ・ 医療情報データベース取扱事業者が外部に委託している業務の概要
- ・ 医療情報データベースに保存されている医療データのうち、申請者が閲覧できる範囲及び取得可能な範囲
- ・ 申請者が医療情報データベース取扱事業者に委託又は依頼する業務内容の範囲

 製造販売後データベース調査の内容を盛り込んだ医薬品GPSP適合性調査 チェックリスト改訂版を検討中

本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
 - 2.1. 医薬品再審査申請資料適合性調査の現況
 - 2.2. GPSP実地及び書面調査における問題事例
 - 2.3. 「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて」の一部改正について
3. 医薬品再審査適合性調査相談及び医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談

医薬品再審査適合性調査相談とは

製造販売後調査等は、再審査申請時点から数年前に終了していることが多い。そのため、再審査申請後に適合性調査を実施する際には、企業の担当者が既に退職していること等により、当時の状況の事実確認等に時間を要することが問題となっている。

本相談は、医薬品再審査のために行われる製造販売後調査等が終了した段階において、再審査申請資料として添付する予定の資料について、実質的な適合性調査（適合性書面調査およびGPSP実地調査）を行う。

メリット①

企業担当者が
在職している
ため事実確認
が容易

メリット②

問題点の早期
発見・体制の
立直しが可能

メリット③

再審査申請後
の適合性調査
の負担軽減

実施状況（平成29年度実績）

◆ 相談実施数 15件

○ 相談結果を添付文書改訂に利用することも可能

医薬品再審査適合性調査相談にかかる最近の改正

- 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」別添20-2の一部改正における主な改正点は以下の3点となります。詳細については実施要綱通知をご確認ください。

① 相談内容

「既に終了した製造販売後データベース調査に関する資料」を追加

② 事前面談の実施時期

資料提出予定時期の「2ヶ月程度前」までに変更

③ 医薬品再審査適合性調査相談に実施日時の調整

製造販売後臨床試験に関する資料の相談の場合

事前面談後、当該相談の申込みを機構と合意した日あるいは医療機関への訪問による確認の要否及び医療機関の選定に必要な資料の提出日のいずれか遅い時点以降

使用成績調査・製造販売後データベース調査に関する資料の相談の場合

事前面談後、当該相談の申込みを機構と合意した日以降

医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談とは

医薬品の添付文書の改訂の根拠となる臨床試験に関する資料に対し、信頼性基準に準じた資料の信頼性に関して、指導及び助言を行う。ただし、相談時には当該試験実施当時のGCP実施体制の確認及びデータマネジメント、解析等の実施状況の確認も実施する。

- 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」(以下、「実施要綱等通知」)の別添20-3により通知し、新設。
- 平成29年12月25日発出、平成30年1月4日から施行

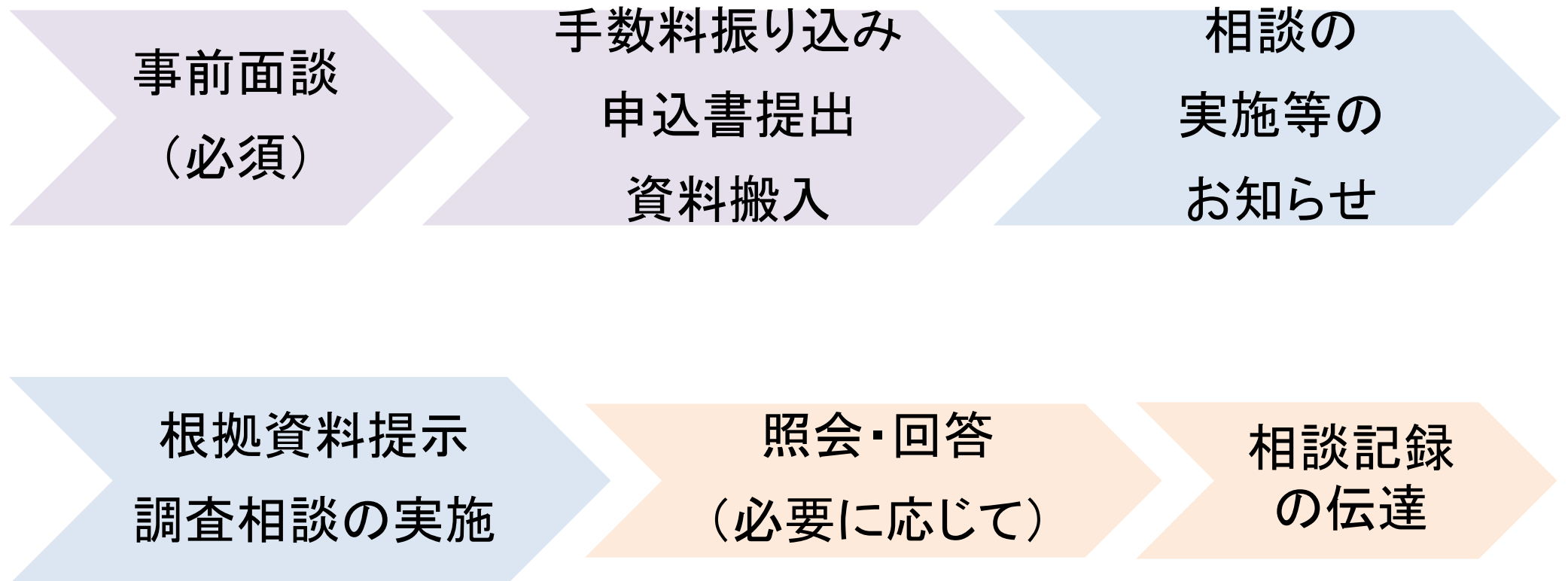
The screenshot shows the PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) website. The main navigation bar includes 'PMDAについて', '安全性情報', '添付文書等', '医療用医薬品', and '医療機器'. Below this, there are buttons for '一般の方向け', '医療従事者向け', 'アカデミア向け', and '企業向け'. The main content area is titled '医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談' and contains a table with columns for '相談区分', '概要', '手数料額', and '詳細'. The table lists '医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談' with a fee of 1,797,200 JPY and a note about the consultation process. Below the table, there is a section for '相談の流れ(概要)' and a progress indicator showing steps from '事前相談' to '相談記録'.

【医薬品医療機器総合機構ホームページ】

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0080.html>

- ホーム > 審査関連業務 > 相談業務
- > 対面助言・事前面談(治験相談・簡易相談)等
- > 医薬品・医薬部外品
- > 医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談

適合性調査相談の流れ(概要)



事前面談

- ・ 相談資料提出予定時期の2ヶ月程度前までに必ず事前面談を実施し、相談事項、提出資料の内容、相談実施希望時期、申込書提出予定日等について検討



事前面談終了後、機構及び相談者において確認された事項について「事前面談確認書」を発行

【受付】

- ・ 月曜日から金曜日(国民の休日を除く) 午前9時30分～正午(厳守)
- ・ 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」(平成30年4月2日 薬機発第0302070号)
別紙様式7: 医薬品事前面談質問申込書 (Word, PDF)にて受付

- ・ 事前面談時には、添付文書の改訂の根拠となる臨床試験に関して、以下に示す資料を提出してください。
 - 総括報告書
 - 臨床試験の実施計画書
 - 臨床試験の施設一覧及び症例一覧

※事前面談以降の詳細は実施要綱等通知を参照して下さい。

相談の申込み

・手数料を振り込んだ上で、「医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談申込書」に必要事項を記入し、下記4点と併せて、持参又は郵送によりお申込みください。

- ① 事前面談時に発行された確認書の写し
- ② 振込金受取書等の写し
- ③ 医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談に使用する資料目録
- ④ 添付文書改訂の根拠となる臨床試験に関する資料

日程調整

- 事前面談後、当該相談の申込みを機構と合意した日あるいは医療機関への訪問による確認要否及び医療機関の選定に必要な資料の提出日のいずれかの遅い時点から、機構の担当者が実施日時について調整を行います。
- 医療機関又は受託者への訪問による確認が必要な場合、機構からの連絡を受けた後に、相談者が医療機関又は受託者との日程の調整を行い、複数の候補日を機構に連絡してください。

実施の連絡

相談の実施等のお知らせ

機構の担当者が実施日時について調整をします。実施日時、場所等が確定した段階で、相談者の連絡先宛に郵送にてお知らせします。

根拠資料提示

根拠資料は、医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談当日に提示してください。

相談実施

医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談は、原則として、機構の担当者が企業へ訪問して行います。なお、機構の担当者が医療機関へ訪問して行うことがありますので、機構の担当者の指示に従ってください。

相談記録の伝達

相談記録の伝達

相談終了後には、相談者に内容を確認した上で、機構において記録を作成し、相談者、医療機関又は受託者に伝達します。

医薬品再審査適合性調査相談と 医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談の違い

	別添20-2 医薬品再審査適合性調査相談	別添20-3 医薬品添付文書改訂根拠資料 適合性調査相談
相談対象	使用成績調査、製造販売後データ ベース調査、製造販売後臨床試験 ⇒再審査申請時に添付予定の資料を確認 (実施体制(GPSP・GCP)を確認する)	臨床試験 ⇒添付文書改訂の根拠となる臨床試験に 関する資料を確認 (実施体制(GCP)を確認する)
申込時提出 資料	平成29年11月28日付け薬生薬審発1128第2号厚 生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 通知を準用し作成された、相談を申込む調査又 は試験に係わる再審査申請時に添付する予定の 資料 (平成26年11月21日付け薬機発第1121007号通知 (※平成30年9月13日付け薬機発0913026号にて一部改正) 別紙2に係る資料を含む)	添付文書改訂の根拠となる臨床試験に 関する資料 (平成26年11月21日付け薬機発第1121007号通知 (※平成30年9月13日付け薬機発0913026号にて一部改正) 別紙2 2.に係る資料を含む)
再審査申請 資料適合性 調査との関係	適合性調査相談において信頼性に問題の無かった内容については、再審査申請資料適 合性調査時に再度確認はしない。	

※ 各相談の特徴等を踏まえ、いずれの相談が適切かをご検討の上で申込みを行ってください。

医薬品再審査適合性調査相談の留意点

- 申込み前の事前面談時には、主に以下の内容について確認します。
 - ① 調査・試験の概要(背景、実施体制、相談経緯 等)
 - ② 適合性調査相談申込み時の申込資料
 - ③ 適合性調査相談申込み予定日
- 実質的な再審査申請の適合性調査(書面調査およびGPSP実地調査)の早期実施となりますので、資料の品質管理や信頼性の担保の説明については再審査申請時と同等にご準備いただきますよう、十分ご配慮ください。
- 新たに追加された「機構と合意した製造販売後臨床試験、使用成績調査又は製造販売後データベース調査」の場合は、再審査申請時には、調査相談実施以降に更新された内容がわかるような資料を提出いただきます。

相談の申込みは、必要書類が速やかに提示できるよう準備期間を考慮の上で行ってください。

医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談の留意点

- 申込み前の事前面談時には、添付文書の改訂の根拠となる臨床試験に関して、以下に示す資料を提出してください。
 - ① 総括報告書
 - ② 臨床試験の実施計画書
 - ③ 臨床試験の施設一覧及び症例一覧
- 事前面談以降の流れは概ね医薬品再審査適合性調査相談に準じます。詳細は実施要綱等通知を参照して下さい。
- 添付文書改訂を目的とした相談の場合、改訂概要は信頼性保証部又は新薬審査部のいずれかのうち、相談が後に終了した部署から相談結果と同時に送付します。

医薬品添付文書改訂相談に係る適合性調査相談の 免除について

(別添27)

対面助言のうち、医薬品の添付文書改訂に係る相談に関する実施要綱

1. 対面助言の区分及び内容

(2) 医薬品添付文書改訂相談

添付文書改訂に当たっては、医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談又は医薬品再審査適合性調査相談において、添付文書改訂の根拠となる製造販売後臨床試験等の資料について信頼性に影響を及ぼすと思われる事項がないことが確認されている必要がある。ただし、医薬品添付文書改訂事前確認相談にて医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談又は医薬品再審査適合性調査相談を実施する必要がないと判断された場合は、この限りでない。

7. 対面助言の資料に盛り込む内容

(1) 添付文書改訂事前確認相談

- ③ 改訂の根拠となる試験が海外試験であり、かつ医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談又は医薬品再審査適合性調査相談における調査の免除を希望する場合には、調査免除が可能と判断した根拠資料（海外規制当局による査察結果又は当該資料が海外規制当局により同様の調査等を受けたことを客観的に示す資料）

添付文書改訂の根拠資料に対する調査相談の免除の考え方

- 改訂の根拠となる試験が海外試験で、かつ海外規制当局による査察が行われた場合において適合性調査相談の要否を検討する。
 - ◆ 海外のみで実施された試験が対象
(国内の医療機関を含む試験は免除の対象とはならない)
- 調査相談の免除が可能と判断した根拠資料としては、単に査察が実施されたことだけでなく、試験が適切に実施されたことを示す資料を提示頂く必要がある。
 - 例) (※あくまで例であり、個々の状況に応じて変わります)
 - 相談の免除を希望する試験に対してGCP査察が実施され、大きな問題がなかったことを客観的に示す資料 (GCP査察の結果通知等)
 - 相談の免除を希望する試験を元に当該医薬品が承認されたことを示す資料
 - 相談の免除を希望する試験を元に当該医薬品の添付文書が改訂されたことを示す資料
- 調査相談が免除された試験が再審査申請の添付資料として提出された場合、再審査適合性調査において当該試験の調査は通常通り実施する。
(当該試験の適合性調査は省略しない)

国内及び海外の医療機関のいずれにおいても、医療機関への訪問によらず、再審査適合性調査時と同様に契約書等は調査時に確認いたします。

最後に

- 再審査資料の適合性調査業務の効率化のため、事前に提出された資料で調査票回収の流れやデータマネジメント等を確認いたします。
- 目的に合わせ、適合性調査相談をご活用ください。
- 再審査申請資料の差し替えが必要とされた場合は、可能な限り速やかにお願いいたします。