

「医薬品の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」
に従った安全性監視計画策定の検討に向けて

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会・ファーマコビジランス部会
継続課題対応チーム 6

2020 年 2 月作成

目次

1. はじめに	1
1.1. アンケート対象となった医薬品	2
1.2. ディシジョンツリー文書の企業内活用状況	4
2. ディシジョンツリー文書に即した検討に向けて	6
2.1. ステップ0：安全性検討事項の設定	6
1) ステップ0に関する照会事項（アンケート結果）	6
2) 「重要なリスク」の考え方	9
2.2. 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	11
1) ステップ1に関する照会事項（アンケート結果）	11
2) 安全性検討事項と具体的な懸念の関係性	13
2.3. 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	16
1) ステップ2に関する照会事項（アンケート結果）	17
2) 追加の安全性監視活動の必要性の検討	19
2)-1. 申請時の安全性監視活動に関する最近の傾向（アンケート結果）	19
2)-2. 追加の安全性監視活動に関する審査状況（アンケート結果）	20
3) 追加の安全性監視活動として調査・試験を実施する場合	20
3)-1. リサーチクエスションの設定	21
3)-2. 科学的に適切な手法の検討	21
4) 製造販売後データベース調査実施を検討する場合	22
4)-1. 医療情報データベース選択に関する通知の内容	22
4)-2. 製造販売後データベース調査の実現可能性検討と判断時期	23
4)-3. 製造販売後データベース調査における信頼性担保	23
2.4. 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	24
1) ステップ3に関する照会事項（アンケート結果）	24
2) ステップ3を検討する際の注意点	26
2)-1. 各対処方法を関連法令下の活動に落とし込む際のひずみ	27
2)-2. ステップ1・2の検討との齟齬	29
2)-3. ディシジョンツリー文書とコンフリクトする法令・通知等の存在	30
① HIV感染症治療薬の使用成績調査	30
② 全例調査	32
③ バイオ後続品の使用成績調査	35
④ 薬機法（再審査関連）	37
3) 通常の安全性監視活動で実施できること	39
2.5. ステップ4：詳細な計画（プロトコル）の策定	40
1) ステップ4に関する照会事項（アンケート結果）	40
2) プロトコル作成に先立つ準備（製造販売後データベース調査の場合）	42

2)-1. 製造販売後データベース調査のフィージビリティ検討.....	42
2)-2. 製造販売後データベース調査に対するバリデーション研究	45
3. 審査全般への考察	50
3.1. 選択された安全性監視活動の審査中の変遷.....	50
3.2. 申請する医薬品の性質・特徴が安全性監視活動の選択に与える影響.....	51
3.3. 承認審査プロセスを円滑にするヒント	53
4. おわりに	57
5. 有用情報のリンク集&通知一覧.....	58

本書における略語

略語	定義
RMP	Risk Management Plan 医薬品リスク管理計画
GPSP	Good Post-Marketing Study Practice 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
PV	Pharmacovigilance 医薬品安全性監視
KT-6	継続課題対応チーム 6
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 医薬品医療機器総合機構
CTD	Common Technical Document コモン・テクニカル・ドキュメント（医薬品の承認申請のための国際共通化資料）
薬機法	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
E2E ガイド ライン通知	医薬品安全性監視の計画について（平成 17 年 9 月 16 日付 薬食審査発第 0916001 号、 薬食安発第 0916001 号）

1. はじめに

2018 年 4 月の GPSP 省令の改正施行と共に、製造販売後の医薬品安全性監視活動（以下、安全性監視活動）は新たなフェーズを迎えたといっても過言ではありません。それを象徴する文書の 1 つに、本書で取り扱う「医薬品の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（平成 31 年 3 月 14 日付 薬生薬審発 0314 第 4 号、薬生安発 0314 第 4 号）」¹（以下、ディシジョンツリー文書）があります。ディシジョンツリー文書は平成 30 年 1 月 23 日に PMDA より公開され、その後厚生労働省により平成 31 年 3 月 14 日に通知化されたという経緯があります。ディシジョンツリー文書では、目的に応じて科学的に最適な手法を選択して、効率的かつ効果的な調査又は試験を実施することの重要性を説き、その検討の進め方を大きく 4 つのステップに分け紹介しています（図 1-1）。

PV 部会継続課題対応チーム 6（KT-6）では、ディシジョンツリー文書の重要性に鑑み、企業における実運用上の問題点を議論してきました。そこでは、ディシジョンツリー文書に基づき検討した経験のない企業からは具体的検討方法等の疑問が、検討した経験のある企業からは実検討の困難さが報告されました。そこで、当該文書の行間を埋めるような参考資料として本書をまとめました。

本書を参考の上、ディシジョンツリー文書上の各ステップを検討することにより、十分なディスカッションが規制当局と製薬企業の間で実施され、最終的には患者さんのために資する質の高い安全性監視活動そして医薬品リスク管理計画を立案する際の一助となりましたら幸いです。

本書の作成にあたっては、アンケートを実施することにより KT-6 メンバーから照会事項の事例を可能な範囲で収集し、その情報に基づき各ステップを検討・紹介しています。また、製造販売後の安全性監視活動のベストプラクティスは常に進化していくものです。つまり、本書は限られた事例に基づいた検討であること、そして既に最新の情報ではない可能性があることに、予めご留意ください。

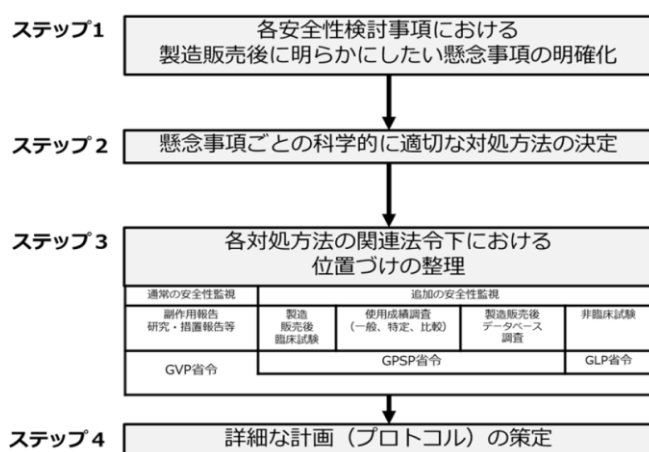


図 1-1. 安全性監視計画策定の検討の進め方

（「医薬品の製造販売後調査等の実施計画策定に関する検討の進め方について」¹より抜粋）

¹ 厚生労働省、「医薬品の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（平成 31 年 3 月 14 日付 薬生薬審発 0314 第 4 号、薬生安発 0314 第 4 号）」2019/3/14. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000228612.pdf>. [アクセス日: 2019/10/2]

1.1. アンケート対象となった医薬品

KT-6 では、ディシジョンツリー文書が審査中のディスカッションにどのような影響を与えているのか確認するために、以下の医薬品を対象として、KT-6 参画企業にアンケートを実施しました。

【対象とした医薬品】

1. ディシジョンツリー文書の公開日（2018 年 1 月 23 日）以降に申請した製品
2. ディシジョンツリー文書の公開日（2018 年 1 月 23 日）より前に申請したものの、承認申請審査の期間において、改正 GPSP 省令やディシジョンツリー文書に関連する照会事項を受領した製品

【実施時期】2019 年 4 月～2019 年 5 月

その結果、KT-6 参画企業の 16 社より 50 の事例（上記 1 の該当事例：37、上記 2 の該当事例：13）について回答いただきました。各社からの事例報告数は 1 社あたり 1 事例から 10 事例まであり、回答いただいた企業間でもその経験数にばらつきがありました（表 1）。

表 1.1 社あたりの事例数

事例数	企業数
1 事例	3
2 事例	6
3 事例	3
4 事例	1
5 事例	0
6 事例	2
10 事例	1

以下、回答いただいた 16 社 50 事例の承認申請区分、担当審査部の内訳を紹介します。KT-6 メンバーからのアンケート回答に基づき収集した情報であり、網羅的に収集したものでは無い点、ご注意ください。なお、アンケートの詳細な回答結果は、解説等と共に次章以降にてお示ししていますので、各章を参照ください。

【承認申請区分】

50 事例の承認申請区分は、27 事例（約 50%）が新有効成分含有医薬品、14 事例（約 30%）が新効能医薬品、7 事例が新配合・剤形・用量・投与経路等の申請であり、2 事例がバイオ後続品でした（表 2）。なお、このうち 6 申請が希少疾病用医薬品（オーファン）の指定を受けた医薬品でした。

表 2. 承認申請区分別事例数

申請区分		事例数	割合
新有効成分含有医薬品		27	54%
新効能医薬品		14	28%
新配合・剤形・用量・投与経路系	新医療用配合剤	4	8%
	新剤形医薬品	1	2%
	新投与経路医薬品	1	2%
	新用量医薬品	1	2%
バイオ後続品		2	4%
計		50	100%

【担当審査部】

担当審査部は、表 3 のとおりであり、ばらつきはあるものの各審査部からの事例が報告されました。なお、審査部間での対応の違い等は本アンケート上、明確にはありませんでした。

表 3. 担当審査部別事例数

担当審査部	担当分野	事例数	割合
新薬審査第一部	第 1 分野	1	2%
	第 6 分野の 2	1	2%
新薬審査第二部	第 2 分野	5	10%
	第 5 分野	3	6%
新薬審査第三部	第 3 分野の 1	8	16%
新薬審査第四部	第 4 分野	10	20%
	第 6 分野の 1	7	14%
新薬審査第五部	抗悪性腫瘍剤分野	12	24%
ワクチン等審査部	ワクチン分野	1	2%
再生医療製品等審査部	バイオ品質分野	2	4%
計		50	100%

1.2. ディシジョンツリー文書の企業内活用状況

ディシジョンツリー文書の公開（平成 30 年 1 月 23 日）後に承認申請を行った 37 事例のうち、33 事例がディシジョンツリー文書に基づき、企業内で検討していました。その他の 4 事例は、承認申請はディシジョンツリー文書公開後であったものの、安全性検討事項・安全性監視活動の企業内検討時期がディシジョンツリー文書公開前であったなど、時期的にディシジョンツリー文書の活用が難しかった事例でした。これらを踏まえると、ディシジョンツリー文書の公開以降、活用可能な場合は全ての承認申請医薬品においてディシジョンツリー文書が活用されているという結果ととらえることができると考えています。

また、37 事例の承認申請時の安全性監視活動（ただし、市販直後調査や治験からの継続となる製造販売後臨床試験は除く）の設定状況を確認したところ、通常的安全性監視活動のみで申請した医薬品が 17 事例、通常的安全性監視活動に加え製造販売後データベース調査を提案した医薬品が 5 事例、一般使用成績調査あるいは特定使用成績調査を提案した医薬品が 15 事例でした（表 4）。

表 4. 申請時の安全性監視活動の設定状況

ディシジョンツリー文書公表後の申請時安全性監視活動の提案状況		事例数	割合
通常的安全性監視活動のみ		17	46%
通常的安全性監視活動＋製造販売後データベース調査		5	14%
通常的安全性監視活動＋使用成績調査*	通常的安全性監視活動＋一般使用成績調査	10	27%
	通常的安全性監視活動＋特定使用成績調査	5	14%
計		37	100%

*使用成績調査の複数実施や、有効性評価のための使用成績調査の実施なども含む

この結果もまた、ディシジョンツリー文書の企業内での活用を示すものと考えています。従来、承認申請時には、通常的安全性監視活動に加え一般使用成績調査あるいは特定使用成績調査を提案する機会が多かったのではないのでしょうか。医療情報データベースの活用を念頭にディシジョンツリー文書を用いて検討する場合には、図 1-2 の PMDA 発表資料「安全性監視計画策定の検討の進め方（「医療情報データベースを活用した医薬品の製造販売後調査について」²より抜粋）」において「一般使用成績調査あるいは特定使用成績調査」が示されていないことより、これらの調査が選択される機会が限定的になる可能性があると考えています。

² 医薬品医療機器総合機構、「医療情報データベースを活用した医薬品の製造販売後調査について、」2018/9/29. [オンライン]. Available: <http://www.pmda.go.jp/files/000226165.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

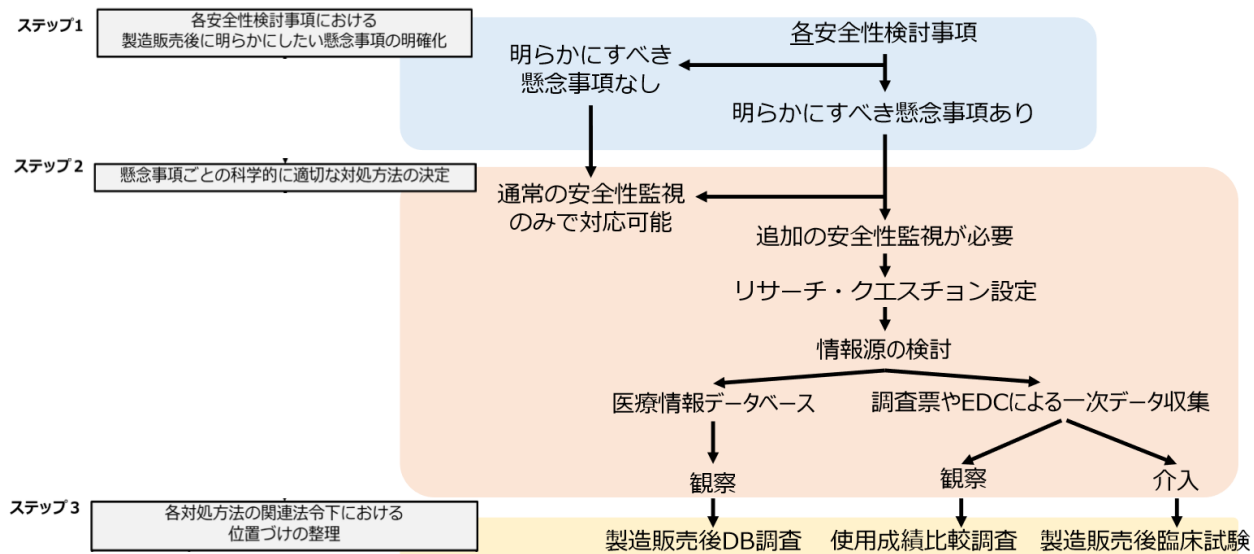


図 1-2. 安全性監視計画策定の検討の進め方 (「医療情報データベースを活用した医薬品の製造販売後調査について」²より抜粋)

2. ディシジョンツリー文書に即した検討に向けて

2.1. ステップ0：安全性検討事項の設定

(解説)

「ステップ0：安全性検討事項の設定」は、ディシジョンツリー文書には記載されていませんが、医薬品リスク管理計画書における追加の安全性監視活動を検討するための最初の段階の位置づけです。ステップ1以降を検討する際の土台となるため、安全性検討事項の設定理由が不明確な場合は、適切な追加の安全性監視活動の検討が困難になります。スタート段階として非常に重要なステップです。

1) ステップ0に関する照会事項（アンケート結果）

ステップ0（安全性検討事項の設定）に関する照会事項についてのアンケート結果を紹介します。

42事例中（50事例からアンケート実施時点で照会事項未入手であった8事例を除いた）、27事例（64%）で安全性検討事項の設定に関する照会事項が発出されていました（図2）。

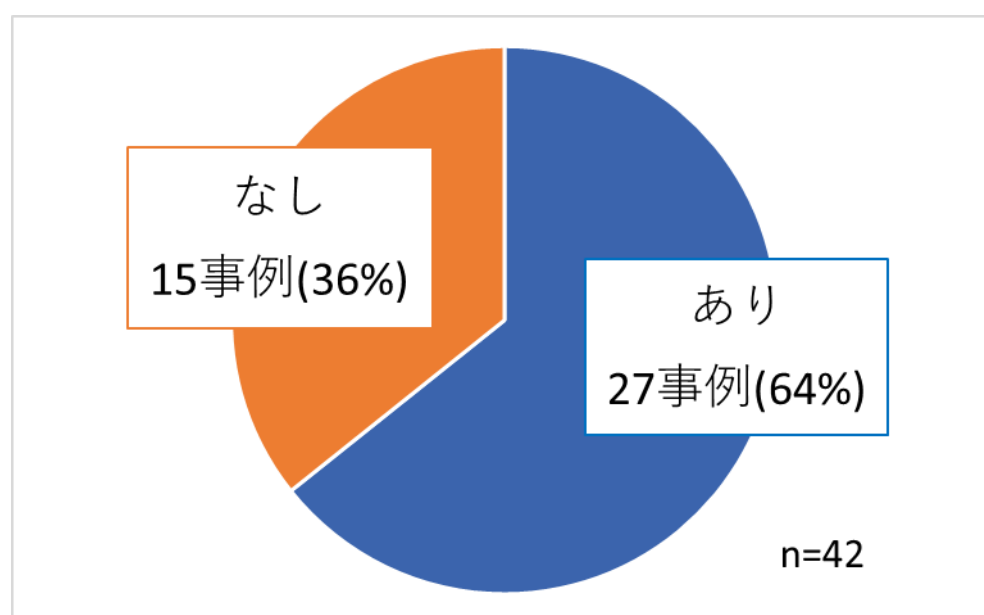


図 2. ステップ0に関する照会の有無

ステップ0に関する照会事項を受領した27事例の照会事項発出時期は、専門協議前に発出された事例が大半を占めていましたが専門協議後に発出された事例も11%（3/27）ありました。照会事項の発出時期について、「検討時間が十分だったか」を確認したところ「はい」が52%（14/27）、「いいえ」が48%（13/27）で、ほぼ同様の割合でした（図3）。検討時間が十分ではなかったという回答が複数みられますので、予め企業内で安全性検討事項の設定についてしっかりと検討しておくことをお勧めします。

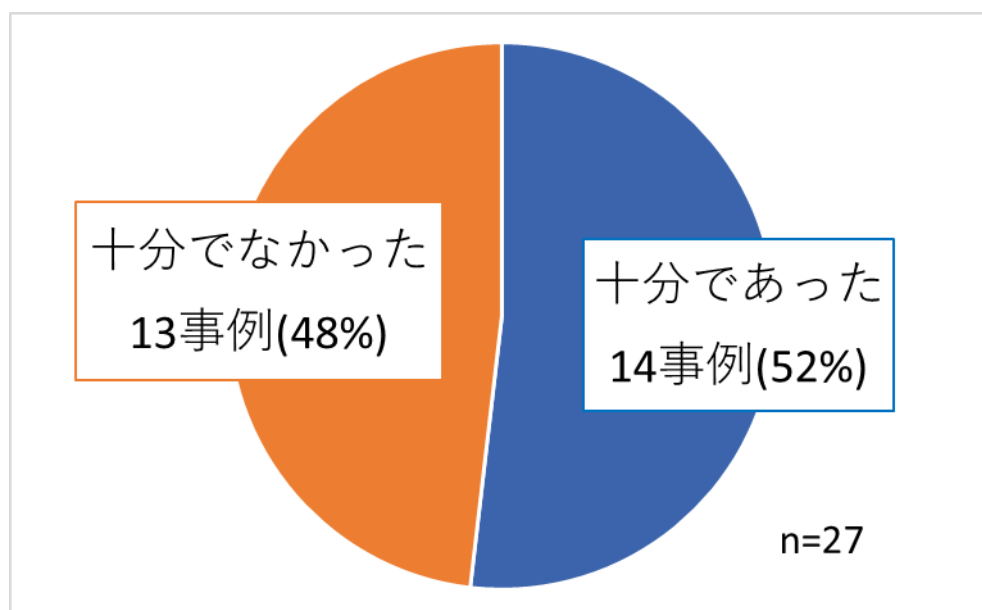


図 3. ステップ 0 に関する照会の検討時間が十分であったか

なお、照会事項発出時期の具体的な事例として、以下のような報告がありました。

【照会事項発出時期の具体的な事例】

- 初回面談後照会事項回答で安全性検討事項に設定しない理由を回答し、それ以降特に追加照会はなかったが、専門協議後に安全性検討事項に設定するよう指示があった。
- 初回面談後照会事項（安全性検討事項の設定理由）については回答提出までに十分な時間が与えられた。一方、その後の専門協議前照会事項及び専門協議後照会事項で新たに安全性検討事項への設定検討や設定を指示されたものは、十分な検討の時間や余地がなかった。特に専門協議後照会事項では、これまでの照会事項や専門協議後面談等で何も触れられないままの追加指示であった。
- 部会まで1ヵ月のタイミングであり、社内調整の時間が確保できなかった。

（アンケートコメントより抜粋）

検討時間が十分でない理由として共通していたのは、回答期限が短く、検討のために十分な時間が確保できないというものです。特に専門協議前後もしくはそれ以降のタイミングで入手する照会事項については、回答までの時間が限られているため、想定される照会事項に関しては、事前に回答方針を企業内で十分に検討して備えておく必要があります。なお、安全性検討事項の設定に関して規制当局と企業間で見解が異なる場合は、審査過程のより早期の段階で議論を開始することが重要です。十分な検討時間を確保するため、照会事項の発出を待たずに、積極的に規制当局と議論することが必要な場合もあります。

「規制当局の考え方が明らかになる照会事項であったか」について、「はい」が 59% (16/27)、「い

いえ」が 41% (11/27) でした (図 4)。「いいえ」の場合、その後のやりとりで規制当局の見解が示されたのは 73% (8/11) でした。

規制当局の考えが明らかではない照会事項の場合は、積極的に確認することにより、規制当局の見解が示される事も多いようです。

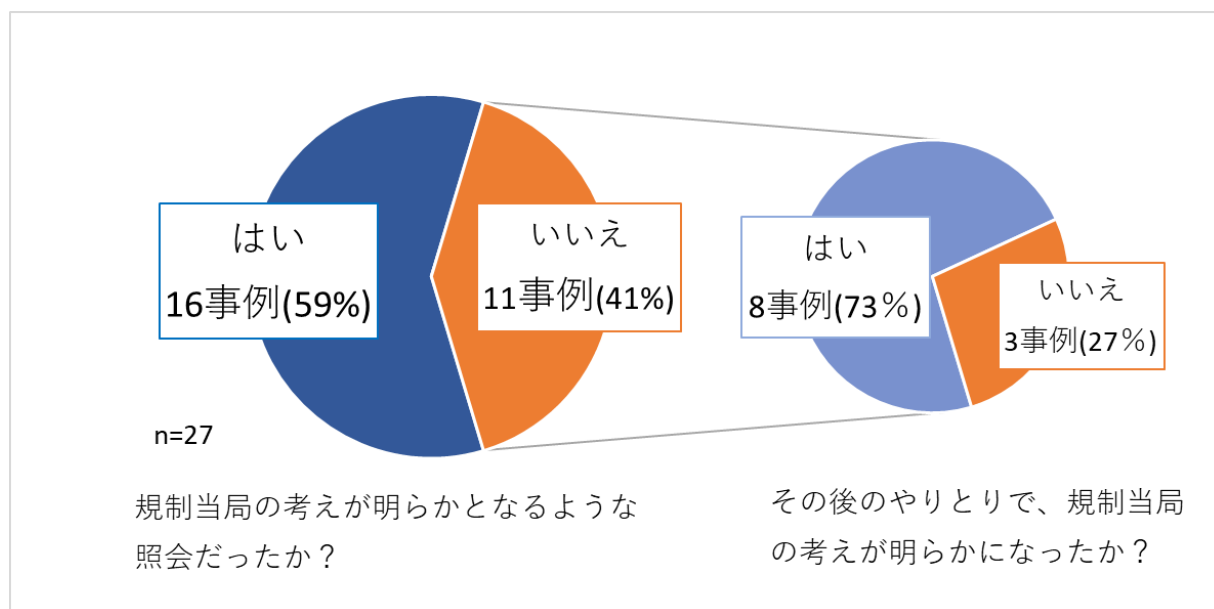


図 4. 規制当局の考えが明らかとなる照会事項であったか

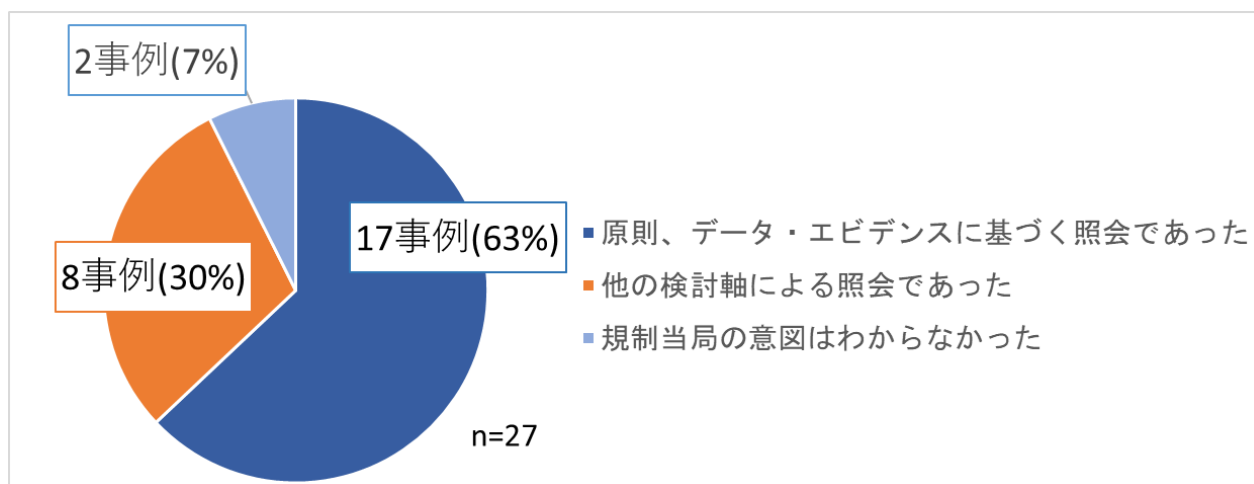


図 5. 「医薬品安全性監視の計画について」等を示されたエビデンス・重要性の考え方に基づくものだったか

「照会事項の内容は、ICH E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画について」等を示されたエビデンス・重要性の考え方に基づくものだったか」を確認したところ、「原則、データ・エビデンスに基づく照会であった」が 63% (17/27) と最も多く、次に「他の検討軸による照会であった」が 30% (8/27)、「規制当局の意図が伝えられることは無かった」が 7% (2/27) でした (図 5)。

「原則、データ・エビデンスに基づく照会であった」の回答が過半数以上を占めており、規制当局と企業間でデータ・エビデンスに基づいて安全性検討事項の議論が行われている望ましい状況であることがわかりました。

一方で、「他の検討軸による照会であった」場合として、以下のような事例が報告されました。

【他の検討軸による照会であった場合の事例】

- 自社同一成分医薬品との横並び
- 先行品の添付文書の「重大な副作用」との整合性
- 類薬で設定されているため
- 添付文書（類薬含む）の重大な副作用の項や EU-RMP とのアライン
- 管轄学会の影響

（アンケートコメントより抜粋）

2) 「重要なリスク」の考え方

医薬品リスク管理計画書における「重要なリスク」の考え方については、「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）」³において、以下のように記載されています。

『安全性検討事項の特定は、その医薬品における特定されたリスク、潜在的リスク及び不足情報のうち、ヒトにおいて発現した場合に重篤である、又は高頻度に発現する等の理由から、当該医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれがあるような重要なものについて、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報として要約した安全性検討事項を特定することが求められる。安全性検討事項の特定については、ICH E2E ガイドラインを参照すること』

当該通知の記載内容を踏まえると、今回のアンケートで、類薬あるいは添付文書の記載内容との整合性（横並び）という目的で安全性検討事項の設定を指示された事例が報告されたことは、医薬品リスク管理計画書における「重要なリスク」について、規制当局と企業間で十分な議論ができていない可能性が示唆されます。従って、重要と考える理由について事前に企業内でしっかり検討し、規制当局と詳細に議論できるように準備しておくことが必要です。なお、安全性検討事項を特定するため

³ 厚生労働省、「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）」2012/4/11. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

に、担当者がいつ、何をどのようにすればよいかを、より実務的に検討するための解説書として、医薬品リスク管理計画の策定 入門編（日本製薬工業協会、2016 年）⁴が作成されていますので、参考にしてください。

また、最新の EU-GVP Module V rev2 では、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化策が不要の場合は安全性検討事項に設定しない方針も示されています。以下に、EU-GVP module V の考え方に関するフロー図を示します（図 6. EU-GVP module V の考え方に関するフロー図）。

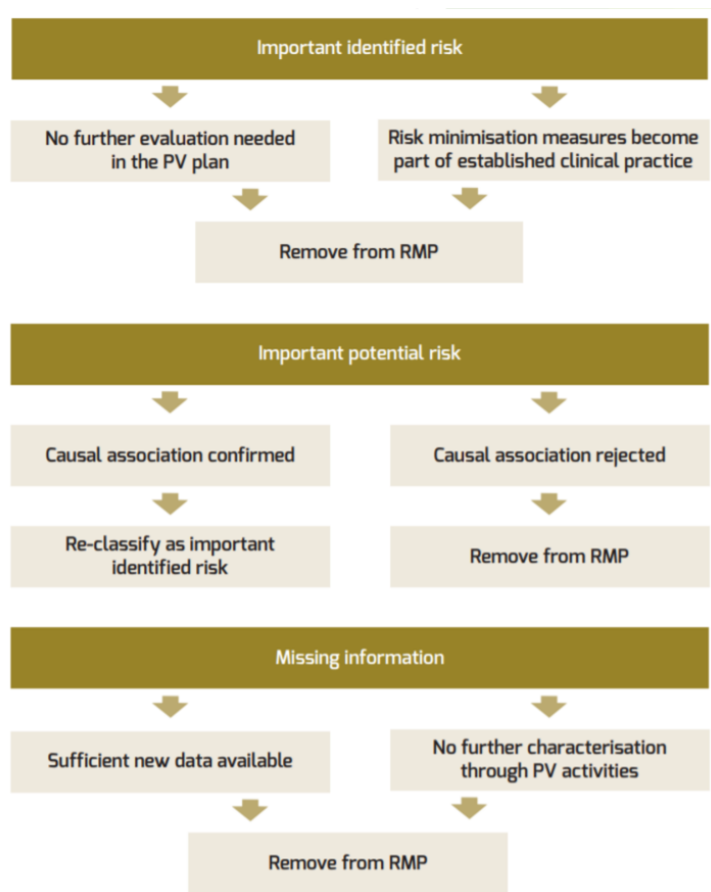


図 6. EU-GVP module V の考え方に関するフロー図⁵

最新の EU-GVP Module V rev2 では、科学的に妥当であり重要な安全性検討事項の設定を必要としています。本邦においても、規制当局と企業間で十分に検討の上、当該医薬品のベネフィット・リス

⁴ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会、“医薬品リスク管理計画の策定 入門編、”2016. [オンライン]. Available: http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rmp_3.pdf. [アクセス日: 2020/1/24]

⁵ T von Bruchhausen、S Schirp、“EMA releases the revised Good Pharmacovigilance Practices Module V、” Medical Writing. 2017;26(3):48-51.

クバランスに影響を及ぼしうる、重要な安全性検討事項を科学的に設定する必要があります。また、十分に検討されない状況で日本の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項が設定された場合、今後、日本と EU の医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項の乖離が拡大するおそれもあります。医薬品リスク管理計画書における「重要なリスク」の考え方及びその設定については、規制当局と企業間で慎重に検討・議論を行い、適切な追加の安全性監視活動につなげていく必要があります。

2.2. 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

(解説)

ステップ 1 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要否及び内容を判断する材料として十分な情報とは何か）を明確化します。

1) ステップ 1 に関する照会事項（アンケート結果）

ステップ 1（懸念事項の明確化）に関する照会事項についてのアンケート結果を紹介します。

41 事例で回答があり、23 事例で「懸念事項の明確化」に関する照会事項が発出されていました（図 7）。

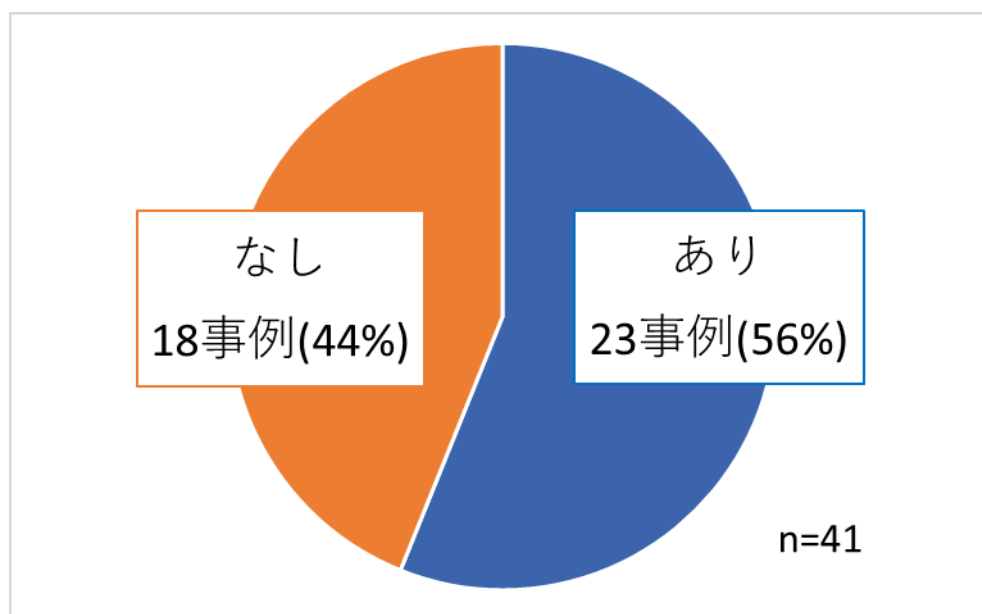


図 7. ステップ 1 に関する照会の有無

ステップ 1 に関する照会は全ての事例で専門協議までに発出されており、検討時間が十分であったという回答が過半数でした（図 8）。しかし、不十分であったという回答も複数みられていますので、予め企業内で懸念事項の明確化について検討しておく方がよいと考えられます。

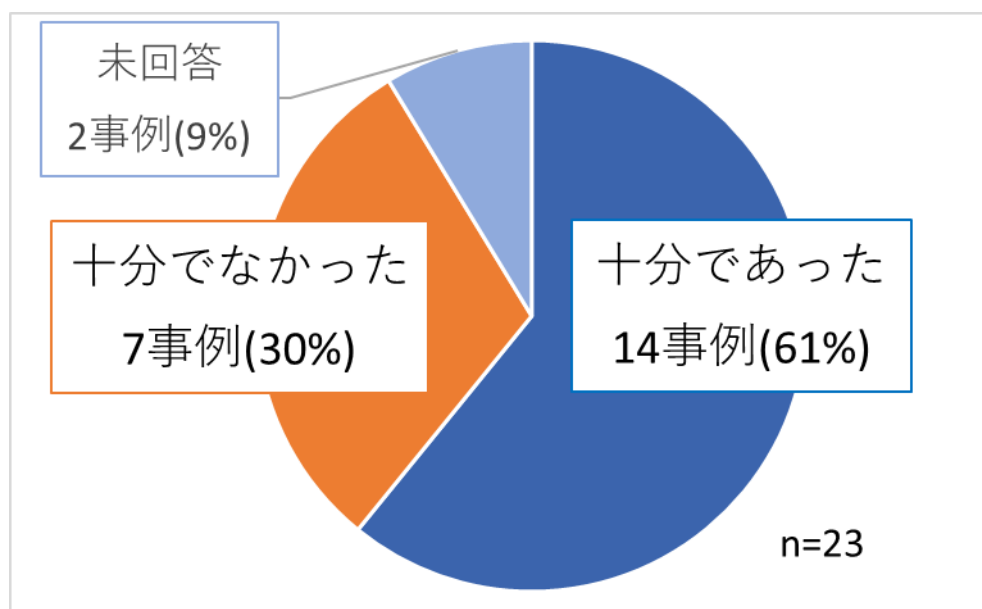


図 8. ステップ 1 に関する照会の検討時間が十分であったか

ステップ 1「懸念事項の明確化」の考え方において、規制当局と違いを感じていると回答したのは 10 事例に上ります（図 9）。

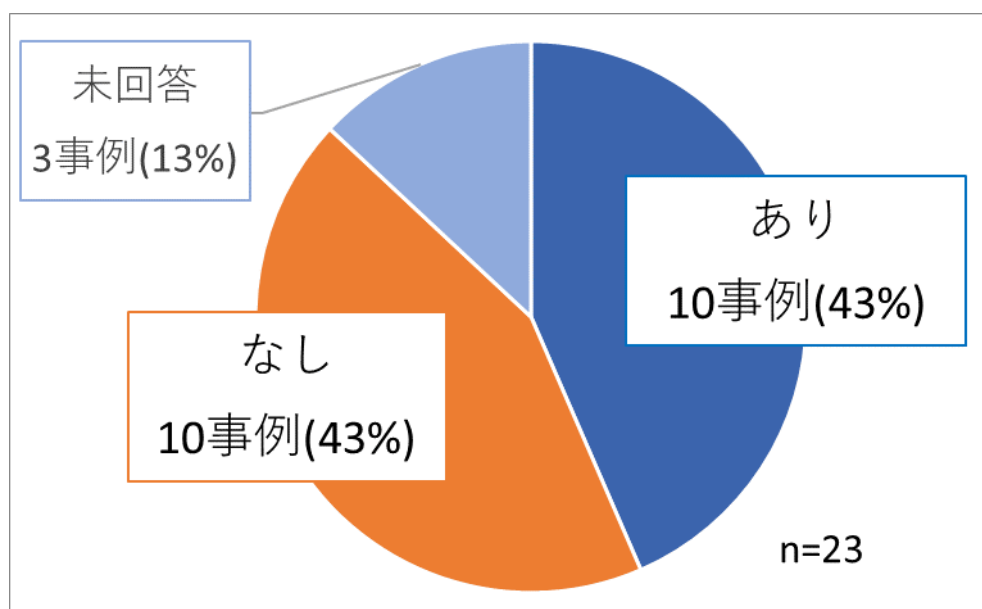


図 9. ステップ 1 に関する規制当局との考え方の違いの有無

その中には、次の様な事例が報告されていました。

【懸念事項の明確化における規制当局との考え方が違う事例】

- 「再審査期間が付与される限り、追加の安全性監視活動は必須であるという当局の見解」
- 「当局がディシジョンツリー文書を踏まえた考え方をしているとは考えられなかった」
- 「バイオシミラー品の場合、当局は懸念がなくても広く情報収集を求めている（明確な RQ なし）
（アンケートコメントより抜粋）」

これまで、再審査期間が付与される限り、追加の安全性監視活動が必要といった考えが主流でしたが、2018 年 4 月の GPSP 省令改正以降、公開された RMP を確認していくと、再審査期間が付与された医薬品においても、一定の条件の下で安全性検討事項に対する追加の安全性監視活動がなくても受け入れられたケースが見られます（ダフクリア錠、スピラマイシン錠、ロソーゼット配合錠、ボノサップパック等）。これらの事例のなかでは、対象疾患や日本人での安全性及び有効性の懸念事項を明確化して追加の安全性監視活動の要否が検討されたこと、また、配合剤についてはその有効成分が過去に検討された内容を根拠として、追加の安全性監視活動が不要と判断されたことなどが審査報告書から読み取れます。このようにステップ 1 に従って懸念事項を明確化して検討することで、必ずしも使用成績調査等の追加の安全性監視活動が必要とは解釈しなくてもよいことが伺われます。再審査と使用成績調査の関連についての詳細は、ステップ 3 の 2)-3.④薬機法（再審査関連）を参照ください。

E2E ガイドライン通知においては、特別な懸念が生じていない医薬品では、通常の医薬品安全性監視が製造販売後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性研究等）は必要ないと考えられる旨が記載されています。E2E ガイドライン通知の考え方とともにディシジョンツリー文書のステップ 1 に従い、懸念事項を明確化し、目的が不明瞭な調査を漫然と実施することがないように留意することで、効果的かつ効率的な安全性監視活動に繋がっていくと考えられます。

また、ディシジョンツリー文書を踏まえた場合、設定した安全性検討事項ごとに具体的な懸念を検討していくこととなりますが、安全性検討事項として設定していない事象等に対する追加の安全性監視活動について照会事項を入手することもあるため、当該事象等をそもそも安全性検討事項とすべきか、ステップを 1 つ遡った上で検討・議論を展開することが必要になることもあります。

2) 安全性検討事項と具体的な懸念の関係性

ディシジョンツリー文書のステップ 1 においては、安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」、又は「重要な不足情報」について、製造販売後に明らかにすべき懸念事項の例が示されています。とくに、「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おり、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旨がステップ 1 に明記されています。しかし、ステップ 1 に関連するアンケートでは

以下のコメントもあり、ディシジョンツリー文書の記載方針との違いが見受けられます。

【他の検討軸による照会であった場合の事例】

- 企業としては、現在までの使用経験（別投与経路）から既に因果関係が明らかになっていると考える事象について、因果関係を明らかにするための追加の安全性監視活動を行うよう指示があった。

（アンケートコメントより抜粋）

また、公開された RMP から製造販売後データベース調査の計画を確認したところ、2019 年 10 月現在、24 医薬品で合計 44 調査が計画されていました（表 5）。そのうち 42 調査が安全性に関するもの、2 調査が有効性に関するものです。安全性に関するもののうち「重要な特定されたリスク」に関する調査が多く、30 調査を超えています。これらの調査の 2 割にあたる 6 調査において、医薬品と有害事象との因果関係が特定されている「重要な特定されたリスク」であるにも関わらず、因果関係の確認が目的となっているケースがあります。当初は「重要な潜在的なリスク」に対する安全性監視活動を提案していたが、審査の過程で「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更され、安全性監視活動がそのまま残っているようなケースがあるかもしれません。その他様々な事象が想定されますが、少なくともすべての調査においてディシジョンツリー文書に従った安全性監視活動が選択されているわけではないことが読み取れます。

表 5. 製造販売後 DB 調査の計画が RMP において公表されている製品

製品名	安全性検討事項 製造販売後データベース調査項目	目的
プラリア皮下注	低カルシウム血症(I)	対照と関連の強弱
オルミエント錠	重篤な感染症(I)	因果関係
	悪性腫瘍(P)	因果関係
アトーゼット配合錠	横紋筋融解症/ミオパチー(I)	安全性検討
	肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸(I)	安全性検討
	高血糖、糖尿病等(I)	安全性検討
	肝機能障害患者(M)	安全性検討
イブランスカプセル (*)	骨髄抑制（好中球減少）(I)	リスク因子の探索
	間質性肺疾患(I)	リスク因子の探索
	肝機能障害患者での使用(P)	安全性検討
レキサルティ錠	錐体外路症状・遅発性ジスキネジア(I)	因果関係
	脂質異常症(I)	因果関係
	高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡(I)	因果関係
	無顆粒球症・白血球減少(I)	因果関係
	低血糖(P)	因果関係

製品名	安全性検討事項 製造販売後データベース調査項目	目的
ネイリンカプセル	肝機能障害(I)	因果関係
シベクトロ錠・点滴静注用	骨髄抑制(I)	対照と関連の強弱
	末梢性ニューロパチー及び視神経障害(I)	対照と関連の強弱（探索）
	乳酸アシドーシス(I)	対照と関連の強弱（探索）
インフリキシマブ BS 点滴静注用	重篤な感染症（肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染等）(I)、結核(I)、重篤な血液障害(I)、間質性肺炎(I)、悪性腫瘍(P)	発現状況を先行バイオ医薬品と比較
スピラマイシン錠	(使用実態下における有効性)	有効性検討
ページニオ錠（＊）	間質性肺疾患(I)	リスク因子の探索
トラスツズマブ BS 点滴静注用	心障害(I)	発現リスクを先行バイオ医薬品と比較
	Infusion Reaction(I)	発現リスクを先行バイオ医薬品と比較
	間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、腎障害、感染症(I)	発現頻度を先行バイオ医薬品と比較
テセントリク点滴静注	カルボプラチン・パクリタキセル・ベバシズマブ併用 血液毒性（発熱性好中球減少症）(P)	因果関係：本剤との関連を検討
	カルボプラチン・エトポシド併用 血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）(P)	好中球減少のプロファイルを、対照治療との比較によって明らかにする
スーグラ錠	低血糖(I)	対照と関連の強弱：発症率を定量化して評価
	ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響(I)	対照と関連の強弱：発症率を定量化して評価
イベニティ皮下注	低カルシウム血症(I)、腎機能障害患者（M）	低カルシウム血症のリスク因子の探索、腎機能障害と低カルシウム血症発現との関連性
	重篤な心血管系事象(P)、腎機能障害患者（M）	重篤な心血管系事象の発現との関連を評価、腎機能障害と重篤な心血管系事象発現との関連性
ミネプロ錠	高カリウム血症(I)	適正使用の遵守状況、高カリウム血症の発現状況確認
タリージェ錠	心不全、肺水腫(P)	因果関係
フォシーガ錠	ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス（I）	対照と関連の強弱：本剤非投与群との発現頻度を比較
テリルジー100 エリプタ	肺炎(I)	対照と関連の強弱：発現状況を比較
アクテムラ皮下注・点滴静注用	（腫瘍特異的 T 細胞輸注後にサイトカイン放出症候群患者に対する有効性）	有効性検討
スマイラフ錠	重篤な感染症(I)	本剤との関連性を評価、リスク因子
	悪性腫瘍(P)	因果関係：発現の関連を評価
ビベスビエアロスフィア	心血管系事象(I)	発現状況を類薬と比較：相対リスクを推定

製品名	安全性検討事項 製造販売後データベース調査項目	目的
ビレーズトリエア ロスフィア	心血管系事象(I)	発現状況を類薬と比較：相対リスクを推定
ゾルトファイ配合 注	GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む） から本剤切替え時の安全性(M)	切替え時の安全性検討
ポートラーザ点滴 静注	動脈血栓塞栓症(I)	発現リスク評価
	静脈血栓塞栓症(I)	発現リスク評価
	低マグネシウム血症(I)	マグネシウム製剤の予防投与・治療投与の実施 状況、低マグネシウム血症の発現状況の把握

I： Important identified risks（重要な特定されたリスク）

P： Important potential risks（重要な潜在的リスク）

M： Important missing information（重要な不足情報）

*：間質性肺疾患を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更したことに伴い、製造販売後データベース調査の目的も間質性肺疾患と本剤との関連を評価することからリスク因子の探索に変更

一方、ベージニオ錠やイブランスカプセルの製造販売後データベース調査では、当初は「重要な潜在的リスク」とされた安全性検討事項と医薬品との因果関係を確認することがリサーチクエスチョンとされていましたが、自発報告などにおいて因果関係が明確となり「重要な特定されたリスク」となった結果、リサーチクエスチョンをリスク因子の探索に切り替えた品目もあります。このように通常の安全性監視活動の結果などを踏まえて柔軟に対応していくことが、より適切な安全性監視活動に繋がっていくものと考えられます。

2.3. 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

（解説）

ステップ2は、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段階です。ここでいう対処方法とは、医薬品安全性監視の方法であり、具体的な方法はE2Eガイドライン通知の別添を参考にします。E2Eガイドライン通知の別添では、医薬品安全監視の方法は大きく「受動的サーベイランス」、「自発報告の強化」、「積極的サーベイランス」、「比較観察研究」、「標的臨床研究」及び「記述的研究」に分類されています。

例えば、受動的サーベイランスが適するケースとしては、安全性シグナルの特定・検出が考えられます。一方、検出されたシグナルの評価・検証を行うため背景発現率と比較したい場合や、既存類薬との間で発現率やリスク因子を比較したい場合には、対照群をおいた比較観察研究を選択することが考えられます。漠然と情報を収集するのではなく、目的に応じて適切な方法を選択することが重要です。

1) ステップ2に関する照会事項（アンケート結果）

ステップ2（科学的に適切な対処方法の決定）に関する照会事項についてのアンケート結果を紹介します。

40 事例で回答があり、そのうち 20 事例（50%）で「科学的に適切な対処方法の決定」に関する照会事項が発出されていました（図 10）。ステップ2に関する照会事項発出時期は、専門協議までの期間が大半を占めていましたが、専門協議後に発出されたケースも報告されています。検討時間が十分ではなかったという回答が半数にみられましたので（図 11）、予め企業内で科学的に適切な対処方法について検討しておくことをお勧めします。

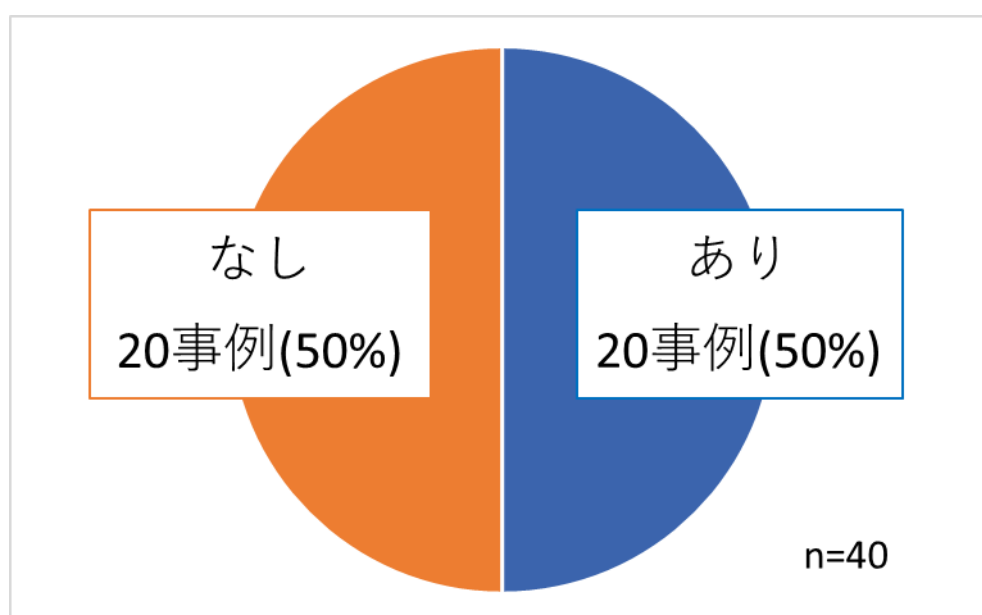


図 10. ステップ2に関する照会の有無

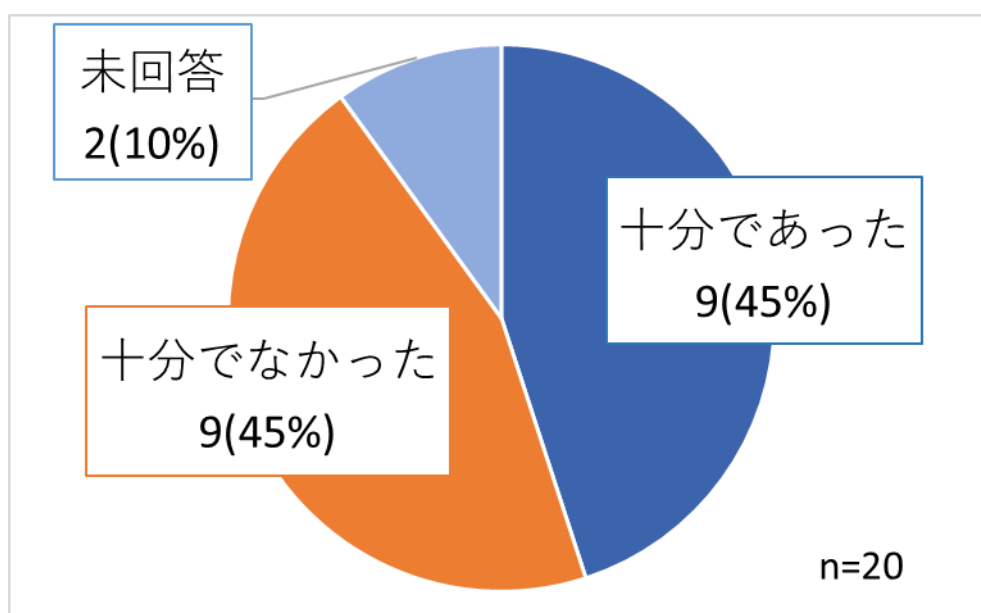


図 11. ステップ2に関する照会の検討時間が十分であったか

また、アンケートでは、以下のように早い時期から規制当局と情報収集の手法を議論した事例が複数ありました。対象とする医薬品や安全性検討事項によっては、医療情報データベースを用いた調査が適さないケースも多くあるので、情報収集の枠組みについては予めしっかり検討し、規制当局に企業の考えを伝えることが重要です。

【早期から規制当局と情報収集の手法を議論した事例】

- 部会前に製造販売後データベース調査の実施可能性を当局と議論した。
- 初回面談後すぐに、広く使われる医薬品ではないためデータベースにデータが収集されるには時間がかかりすぎる旨を説明した。
- データベースが適切ではないとの企業意見を文書化し、CTD に添付した。

(アンケートコメントより抜粋)

ステップ 2 (科学的に適切な対処方法の決定) に関し、規制当局から適切な手法が審査の中で提案された事例は 45%あり (図 12)、「科学的に適切な対処方法の決定」の考え方において、「規制当局との違いを感じる点があった」という回答が多くみられました (図 13)。

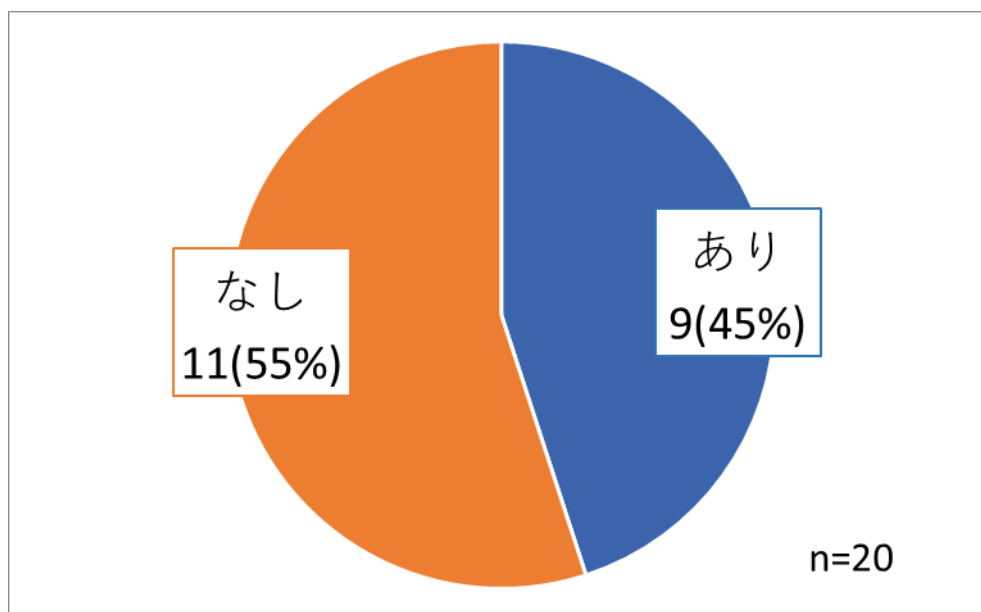


図 12. ステップ 2 に関する規制当局からの適切な手法の提案の有無

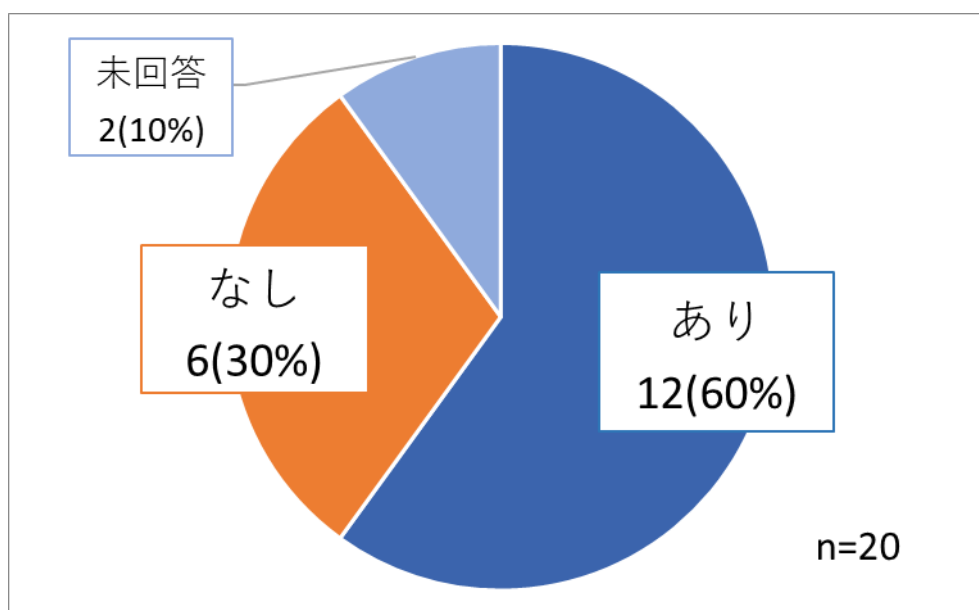


図 13. ステップ 2 に関する規制当局との考え方の違いの有無

具体的に規制当局との違いを感じる点として、医療情報データベースの追跡性や製造販売後データベース調査の実現性に関する考え方、通常的安全性監視活動に関する考え方等、科学的な視点が挙げられました。一方で、再審査のためには何らかの調査が必要と言われたケース、使用成績調査の実施ありきの話をされたケースもありましたので、アンケート実施時点ではディシジョンツリー文書に基づく検討が規制当局の中にも完全には浸透していない可能性も考えられました。

2) 追加の安全性監視活動の必要性の検討

新医薬品には再審査が義務付けられており、再審査申請には当該医薬品の使用成績に関する資料が必要となることから、従来は再審査申請のために何らかの調査又は試験（追加の安全性監視活動）を実施しなければならないとの考えが主流でした。しかし、ステップ 2 には、「懸念事項の特性によっては、副作用報告及び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又は試験を実施する必要はない。」と記載されています。

2)-1. 申請時の安全性監視活動に関する最近の傾向（アンケート結果）

アンケートでは、申請時に追加の安全性監視活動（ただし、市販直後調査や治験からの継続となる製造販売後臨床試験は除く）を設定せず「受動的サーベイランス」（いわゆる通常的安全性監視活動）のみで RMP を提出した事例は約 46%（17 事例）ありました（1.2. 表 4）。17 事例の申請区分は、新有効成分含有医薬品が 6 事例、新効能医薬品が 8 事例、医療用配合剤が 1 事例、新剤形医薬品 1 事例及び新用量医薬品が 1 事例でした。

申請時期別での RMP の安全性監視活動の状況を図 14 に示します。改正 GPSP 公布前は 100 % が使用成績調査（特定使用成績調査を含む）でしたが、改正 GPSP 交付後には製造販売後データベース調査が増えました。また、ディシジョンツリー文書通知化後には通常的安全性監視活動のみで申請し

た事例が増えており、企業が改正 GPSP やディンジョンツリー文書の考え方を RMP に反映して申請していることがうかがえます。

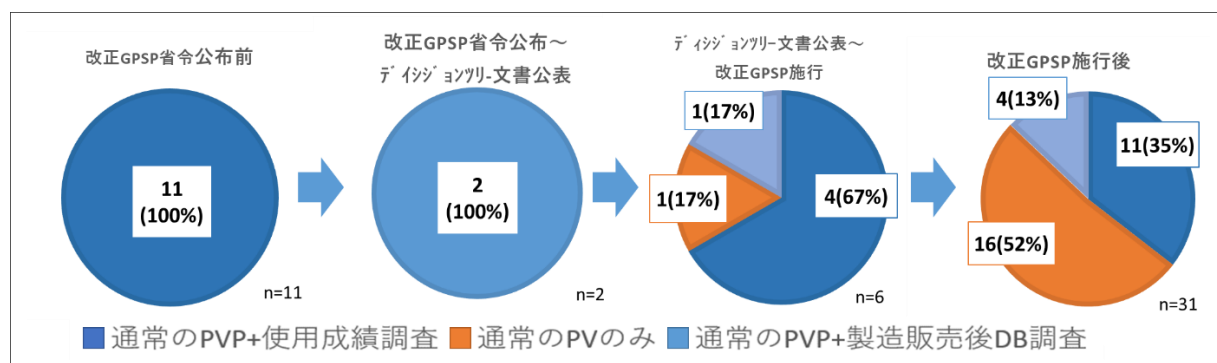


図 14. 申請の時期別申請時安全性監視活動の状況

2)-2. 追加の安全性監視活動に関する審査状況（アンケート結果）

通常の安全性監視活動のみで承認された配合剤の事例では、「各成分について再審査期間が終了し、重要な特定されたリスクについて併用による特段の懸念がみられていない」という理由で追加の安全性監視活動が設定されませんでした。当該事例は申請時に追加の安全性監視活動として製造販売後データベース調査が設定されていましたが、審査の過程で規制当局と企業が合意の上、追加の安全性監視活動が削除されました。審査中にステップ 2 に従った科学的に適切な判断がされた事例と考えられます。

通常の安全性監視活動のみで承認される事例が出てきた一方で、以下のアンケートコメントに代表されるように、何らかの追加の安全性監視活動を規制当局から要求されたという事例もありました。企業が通常の安全性監視活動のみで対応することが科学的に適切であると考える場合は、照会回答や面談の場で都度規制当局に主張することが重要です。

- 企業としては通常の安全性監視活動での対応で十分と考える事象に対し、追加の安全性監視活動を実施することとし、データベース利用の可能性を検討するよう照会があった。
- 科学的というより、小規模でよいのでなんらかの調査は実施してくださいという感じではあった。

（アンケートコメントより抜粋）

3) 追加の安全性監視活動として調査・試験を実施する場合

ステップ 2 には、「調査又は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りサーチクエスションとして、対象集団、主たる検討対象の医薬品、比較対照、対象とする安全性検討事項及び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及び情報の取得方法等について、吟味する必要がある。」と記載されています。

3)-1. リサーチクエスションの設定

追加の安全性監視活動を実施する場合、まずはリサーチクエスションを設定することになります。ここでいうリサーチクエスションは調査・試験の目的であり、「何のために調査・試験を行うのか」ということです。

「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）」⁶では、「リサーチクエスションは、PICOT（Patient：調査の対象集団、Intervention / Exposure：調査の対象となる曝露、Comparison：比較対照、Outcome：対象とする安全性検討事項、Timing：調査の対象期間（データ期間））の要素を含めて記載すること」とリサーチクエスションを構造化して設定するよう記載されていますが、製造販売後データベース調査に限らず製造販売後調査等においてはリサーチクエスションを明確にする必要があります。

リサーチクエスションを明確に設定することは、目的が不明瞭な調査を漠然と実施しないための手段と考えられます。

3)-2. 科学的に適切な手法の検討

リサーチクエスションの設定後、その対処法としてどのような手法が科学的に適切かを検討することになります。例えば、安全性シグナルの特定・検出がリサーチクエスションの場合は受動的サーベイランスや一般使用成績調査あるいは特定使用成績調査が適切な手法と考えられますし、背景発現率との比較や、既存類薬との間で発現率やリスク因子の比較に関するリサーチクエスションの場合には、対照群をおいた比較観察研究が適切と考えられます。比較観察研究の情報源として医療情報データベースが適している場合は製造販売後データベース調査、一次データ収集として新たに情報を収集することが適している場合は使用成績比較調査が手法として選択されることとなります。希少疾病の中でも患者数が特に少ない疾患を対象とするウルトラオーファン医薬品の場合は、承認時の安全性・有効性についての検証が十分でないことから、患者情報を可能な限り多く収集し安全性シグナルを特定・検出するために、全例調査や疾患レジストリを用いた情報収集を検討することも考えられます。

しかしながら、ステップ 2 で一つの手法を選ぶことが難しい状況も考えられます。例えば、製造販売後データベース調査を考える場合、評価するアウトカムがこの時点ではまだ確定していないことや、適切な調査の方法論が確立されていないこと、選択できる医療情報データベースが限られていることなど、様々な要因によりステップ 2 の時点では科学的に判断できる状況にない場合があるためです。実際のケースでは、ステップ 2 において複数の手法を同時に検討し、バックアップとしてもっておく場合や、ステップ 4 まで検討して場合により再度ステップ 2 に戻る場合も考えられます。

⁶ 医薬品医療機器総合機構、「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）」2018. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000222302.pdf> [アクセス日: 2020/1/24]

4) 製造販売後データベース調査実施を検討する場合

追加の安全性監視活動として製造販売後データベース調査の実施を検討する場合、まずは、リサーチクエスチョンにふさわしい医療情報データベースは何かを考えなければなりません。例えば、健康保険組合等のレセプトデータは、医療機関をまたがって患者が追跡できるという長所がある一方、検査値データがない、高齢者データが少ない等の欠点があります。病院の診療データベースは、入院中の情報や検査値データ等が取得できるという利点がある一方、医療機関をまたがって行われた治療内容は把握できない、転院した患者は追跡できない等の欠点があります。医療情報データベースの特徴をよく把握したうえで、リサーチクエスチョンに照らしてどの医療情報データベースが適切かを考えて選択することが重要です。ここからは、製造販売後データベース調査の実施を検討する場合の医療情報データベース選択について述べていきます。

4)-1. 医療情報データベース選択に関する通知の内容

「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（初版：平成 26 年 3 月 31 日）」⁷では「研究目的や仮説に対して適切なデータソースを選択し、かつ、データが生成された背景をよく理解し、その背景がデータ特性にどのように影響しているのかを把握した上で利用することが重要である」と記載されています。また、「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）」⁶では、「調査の目的（リサーチクエスチョン）に照らして、そのデータベース及びデータ期間の使用がどのような点で適切であるかを記述すること。特に、本品目や対照薬の推定使用患者数や、本品目の適応疾患の全国患者数等の疫学情報を考慮し、そのデータベース及びデータ期間が目的とする解析に耐えうる根拠を示すこと。」「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（平成 29 年 6 月 9 日付 薬生薬審発 0609 第 8 号、薬生安発 0609 第 4 号）」⁸では「医療情報データベースの選択にあたっては、データの信頼性が担保されていることを確認するとともに、データベースの保有者、集積されているデータの期間、調査対象となる集団の例数並びに集団の特徴、追跡可能性、調査可能な医薬品の範囲、調査可能な有害事象及びデータの入手手続き等のデータベースの特徴について、あらかじめ十分な調査を行うこと。」と記載されています。

これらの通知はすべての場合を網羅することと一般性を確保する目的から、定型的に理想的な方法論が述べられているものと考えています。医療情報データベースを十分に調査し各項目を検討したうえで医療情報データベースを選択する内容となっていますが、現状本邦では検討対象となる医療情報データベースは少なく選択肢はあまりない状況です。現在は製造販売後データベース調査の発展途上であるため、やむを得ないと考えますが、各項目の適切性を完全に満足できない場合にはど

⁷ 医薬品医療機器総合機構、「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（初版：平成 26 年 3 月 31 日）」2014/3/31. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

⁸ 厚生労働省、「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、薬生安発 0609 第 4 号）」2017/6/9. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000218531.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

こまで許容できるか、また代替策を講じることができるか等、規制当局と議論しながら方法と実績を蓄積することが重要と考えます。

4)-2. 製造販売後データベース調査の実現可能性検討と判断時期

同種同効薬や対象疾患数等の情報から、製造販売後データベース調査実現の可否は承認前にある程度推測できるものの、「あらかじめ十分な調査を行うこと」とされている情報の中には、調査対象となる集団の例数など製造販売開始からある程度の期間を経なければ入手できない情報もあります。そのため、調査の実現可能性の詳細な検討（いわゆるフィージビリティ検討）は、当該医薬品の製造販売開始後に実施することが多くなるのではないかと考えられます。実際、承認時の RMP に追加の安全性監視活動として「製造販売後データベース調査」を記載し、使用する医療情報データベースは「未定」とされているケースもみられます。フィージビリティ検討（MID-NET での基礎的検討を含む）については 2.5 2)-1 で述べることにします。

なお、データベース研究入門（日本製薬工業協会、2015 年）⁹にはデータベースの適切性の確認項目として、「選択の一助となるチェックリスト」（表 6）が記載されていますので参考に掲載します。

表 6. データベース選択の一助となるチェックリスト

Table 1-2 DB 選択の一助となるチェックリスト

チェック項目	確認済み	DB ペンダに 確認が必要
対象集団はカバーされているか：患者数、網羅性、代表性		
研究に必要な変数が含まれているか：曝露、アウトカム、他の変数が、十分に詳細に、偏りなく含まれており、かつ研究に利用可能であるか		
継続的に、一貫性を保ってデータが収拾されているか：個々人で、またデータ全体として、データ収集が途切れる期間がないか。データ収集や診断・治療基準、保険償還の規定やコーディングの方法が途中で変更されていないか		
追跡期間と最新データ取得の時期：平均追跡期間や曝露が起こってから調査までの期間は、対象となるアウトカムが起こるのに十分に長い期間であるか？		
データベースごとの専門性：そのデータベースを利用するに当たり、社内または社外で専門家が必要か		

（データベース研究入門 製薬協データサイエンス部会 2015 年より引用）

4)-3. 製造販売後データベース調査における信頼性担保

ここまで、リサーチクエスチョンにふさわしい医療情報データベースの選択について述べてきま

⁹ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会、“データベース研究入門 Ver.1.1、”2015. [オンライン]. Available: <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

したが、製造販売後データベース調査の結果を再審査申請に用いることを考慮すると、使用する医療情報データベースを選択する際には、その「信頼性」を担保することも非常に重要となります。

「信頼性担保」について現状では、「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について（平成 30 年 2 月 21 日付 薬生薬審発 0221 第 1 号）」¹⁰及び「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑応答集（Q & A）について（令和元年 6 月 19 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）」¹¹を参照することになります。しかしながら、具体的な基準は未だ見えてきておらず、それぞれの使用予定者、医療情報データベース保有者が検討している状態です。今後、規制当局との議論をとおして、個々の医療情報データベースの特性も踏まえた信頼性担保基準が具体化されることが望まれます。

2.4. 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

（解説）

ステップ 3 は、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します。一見非常に簡単なステップに感じられますが、原則として承認時まで合意しておくべき最後のステップであり、またステップ 1 から 2 までの検討を活かすための非常に重要で難しいステップです。

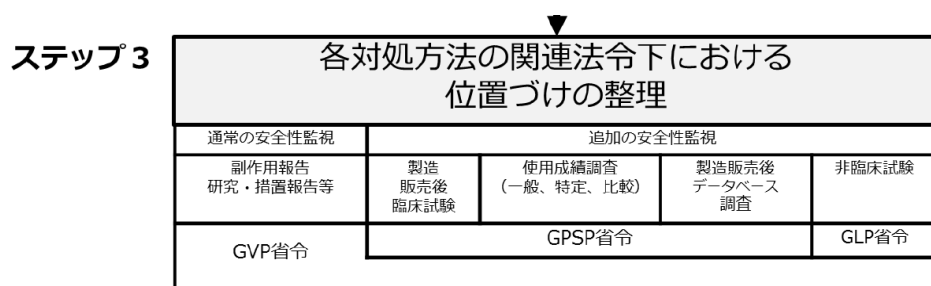


図 1-1.安全性監視計画策定の検討の進め方（「医薬品の製造販売後調査等の実施計画策定に関する検討の進め方について」¹より抜粋）のステップ 3 部分再掲

1) ステップ 3 に関する照会事項（アンケート結果）

ステップ 3（関連法令下における位置づけの整理）に関する照会事項についてのアンケート結果を紹介します。

¹⁰ 厚生労働省、“医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について（平成 30 年 2 月 21 日付 薬生薬審発 0221 第 1 号）、” 2018/2/21. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

¹¹ 厚生労働省、“医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑応答集（Q & A）について（令和元年 6 月 19 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、” 2019/6/19. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000230134.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

39 事例で回答があり、そのうち 16 事例（41％）で「関連法令下における位置づけの整理」に関する照会事項が発出されていました（図 15）。ステップ 3 に関する照会は全ての事例で専門協議までに発出されており、検討時間が十分であったという回答が過半数でした（図 16）。しかし、検討時間が不十分であったという回答も複数みられていますので、予め企業内で懸念事項の明確化について検討しておく方がよいと考えられます。

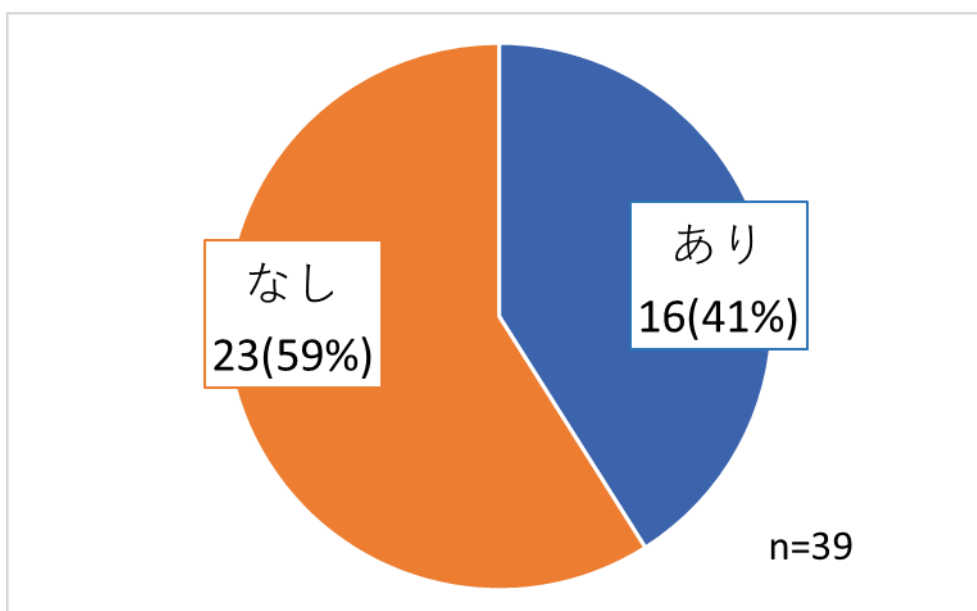


図 15. ステップ 3 に関する照会の有無

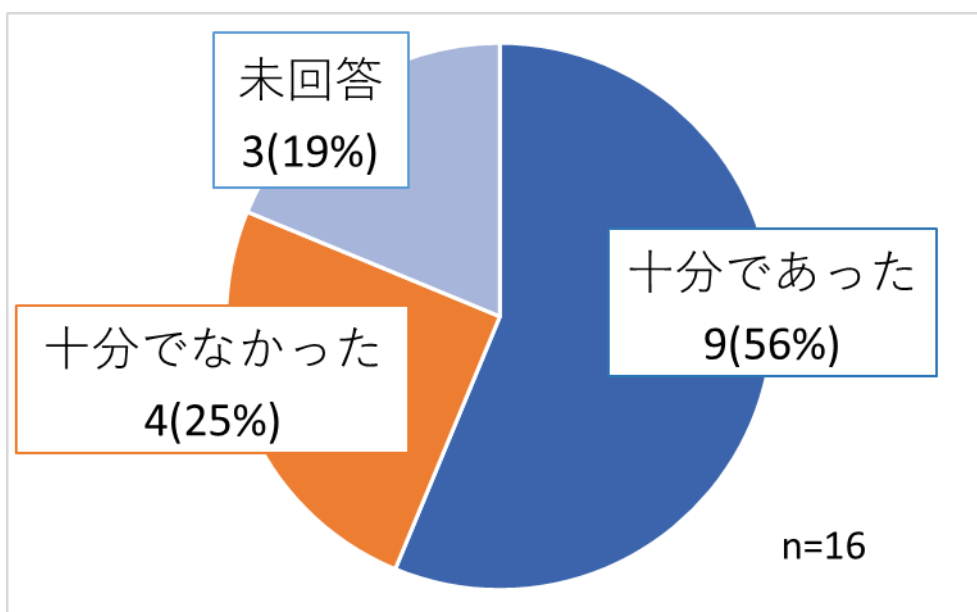


図 16. ステップ 3 に関する照会の検討時間が十分であったか

「関連法令下における位置づけ整理」に関し、規制当局から彼らの考えが提案された事例は 6 事

例（38%）と少なく（図 17）、「関連法令下における位置づけ整理」の考え方において、規制当局との違いを感じる点があった」という回答は 5 事例（31%）にみられました（図 18）。

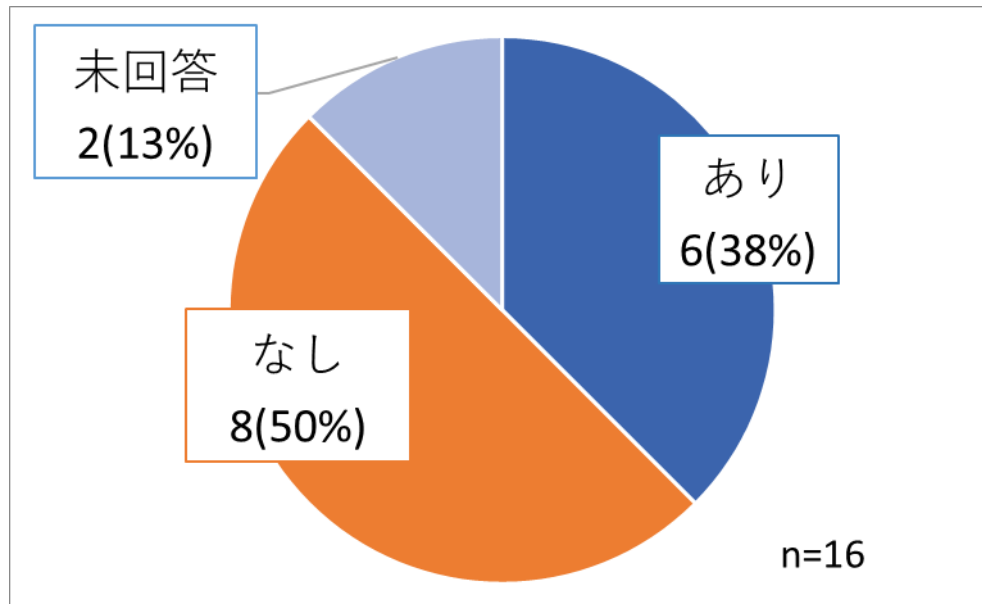


図 17. ステップ 3 に関する規制当局からの提案の有無

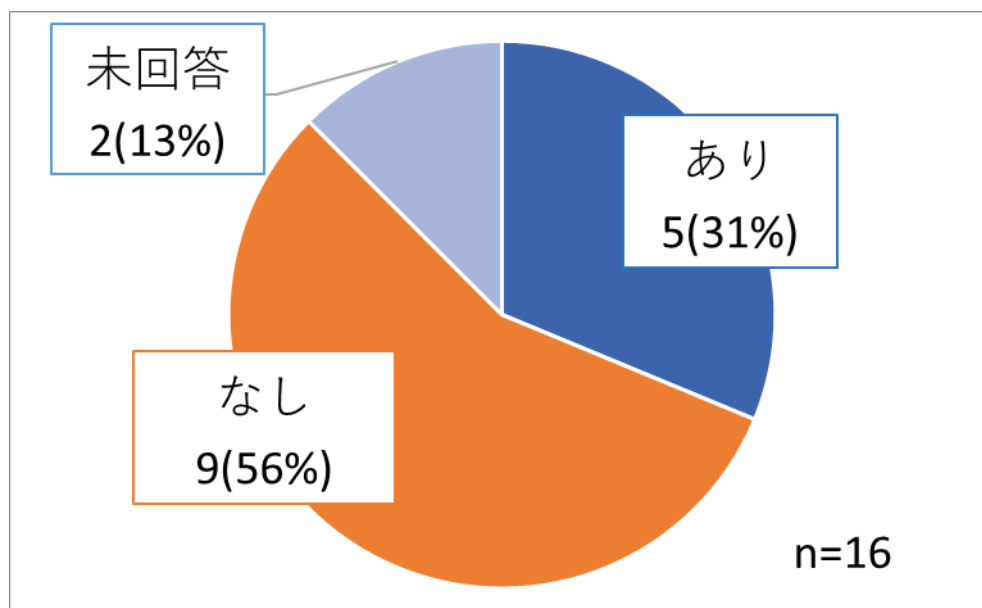


図 18. ステップ 3 に関する規制当局との考え方の違いの有無

2) ステップ 3 を検討する際の注意点

ここでは、アンケートの結果から感じた気を付けるべき点を 3 点紹介します。

2)-1. 各対処方法を関連法令下の活動に落とし込む際のひずみ

自社の検討において、各対処方法を関連法令下の活動に落とし込む際、ひずみが生じていないかを注意しなければなりません。

ステップ 2 で参照している E2E ガイドライン通知の別添と、ステップ 3 で記載されている関連法令下の活動のうち、関係性が明確だと考えられたものを次にまとめました（表 7）。

表 7. ICH E2E 上の活動と関連法令化の活動の関係

(ステップ 2) ICH E2E 上の活動		(ステップ 3) 関連法令下の活動	
受動的サーベイランス	自発報告	GVP	通常の安全性監視活動
	症例集積検討		
自発報告の強化		GVP	市販直後調査*
積極的サーベイランス	拠点医療機関		
	薬剤イベントモニタリング		
	登録制度	GPSP	製造販売後データベース調査（レジストリ）
比較研究	横断研究（調査）	GPSP	製造販売後データベース調査 or 使用成績比較調査
	症例対照研究		
	コホート研究		
標的臨床研究	臨床試験の実施	GPSP	製造販売後臨床試験
	薬力学的試験や薬物動態学的試験など	GLP	非臨床試験
記述的研究	疾病の自然史		
	医薬品使用実態研究		

*ディシジョンツリー文書は、市販直後調査は追加の安全性監視活動の対象とはしていない

表 7 より、ステップ 2 で検討した E2E ガイドライン通知の別添上の活動と関連法令下の活動との対応関係は必ずしも明確ではないことが分かります。例えば、ステップ 2 において積極的サーベイランスや記述的研究を選択することが適切と考えた場合には、ここで立ち止まってしまう可能性があります。

このような場合には、従来実施してきた関連法令下の活動の中から改めて選択しなおすのではなく、ディシジョンツリー文書に基づきステップ 2 までに検討したことに従い、関連法令下に定められた活動に”落とし込むための工夫”を検討し、積極的に規制当局と議論することが重要だと考えられます。

アンケートでは、以下のような事例が報告されました。

【ステップ2から3で立ち止まった場合の対応事例】

- 承認申請資料 CTD1.11 の添付資料として、ディシジョンツリーに基づく社内検討状況（懸念）を記載の上、規制当局に示す。
- 「医薬品使用実態研究を目的とした製造販売後データベース調査」を安全性監視活動として医薬品リスク管理計画に記載する。

（アンケートコメントより抜粋）

この様に、「法規制上の製造販売後データベース調査は比較を前提とするもののため医薬品使用実態研究では選択ができない」といった考え方ではなく、「我々が実施すべきと考える記述的研究は、製造販売後データベース調査の枠組みで実施できる法規制上の解釈が成り立つのではないか？」と考え可能性を模索することが重要で、それを医薬品リスク管理計画あるいは承認申請資料の添付資料等で規制当局に示すことで適切な議論の早期に展開することができるのではないのでしょうか。

なお、表7に一般・特定使用成績調査は記載されていません。一般・特定使用成績調査はE2Eガイドライン通知の分類に当てはめることは難しく、意見の分かれるところです。契約した医療機関における診療記録の情報や医師のコメントを収集することで有害事象に関する情報を収集するという観点では「積極的サーベイランス（拠点医療機関あるいは薬剤イベントモニタリング）（日本製薬工業協会、2008年）」¹²、医薬品が使用される患者集団の特性や医薬品の使用状況、有害事象等の情報を得る記述的研究という観点では「医薬品使用実態研究（日本製薬工業協会、2007年）」¹³、また一方で「一群のコホート研究」という考え方もできます。

「積極的サーベイランス」「記述的研究」を、医療情報データベースを活用せず実施することを検討している場合には、一般・特定使用成績調査のプロトコルを工夫することで、ステップ2で検討したコンセプトを保ったまま、目的の活動を関連法令下の活動として落とし込むことができる可能性もあります。

最後に、現状ステップ2で検討したE2Eガイドライン通知の別添上の活動と関連法令下の活動との対応関係は一義に決定することは難しいため、その行間を埋める検討が企業・規制当局、アカデミ

¹² 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会、“患者さんを守る。その薬を守る。～安全性情報の自動蓄積とその利用～、”2008. [オンライン]. Available: http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/publishing_center/pdf/008.pdf. [アクセス日: 2020/1/24]

¹³ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会、“ファーマコビジランスプラン解説書、”2007. [オンライン]. Available: http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/publishing_center/pdf/006.pdf. [アクセス日: 2020/1/24]

アも含め今後更に展開され整理されていくことも重要なことと考えます。

2)-2. ステップ 1・2 の検討との齟齬

ステップ 3 は、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作業です。しかし既にいくつか紹介したとおり、照会事項対応のなかでは、以下のアンケートの事例の様にステップ 1 やステップ 2 の議論が不明確なままステップ 3 の検討が必要となる場合があります。

【前段階の議論が不明確でステップ 3 の検討が必要となった事例】

- 薬機法を根拠として「再審査のために何かしらの調査が必要」との言及があった。
- リサーチクエストが明確ではないなかで、広く情報収集するために使用成績調査が提案されることがあった。
- バイオシミラー品では、安全性上の懸念がなくても（もちろんリサーチクエストもなくても）規制当局は広く情報収集を求めている。
- 科学的というより、小規模でよいのでなんらかの調査は実施してくださいという感じがあった。

(アンケートコメントより抜粋)

このような場合には、目の前の照会事項の回答を検討する前に、規制当局がそのステップ 3 に至った議論の背景（彼らの考えるステップ 1 と 2）を明らかにし、自分たちが考えているものとどの部分に差異があるのか可能な限り明確にすることが重要だと考えられます。自分たちが考えるステップ 1 と 2 の検討と齟齬が生じていないか確認したうえで照会対応を行うことを心掛けることが大切です。

また、このような状況となってしまう背景には、他の法規制や通知とのコンフリクト（詳細は 2)-3. で述べます）に加え、「検討時間が十分でない状態」であることが 1 つの要因として考えられました。アンケートの中には「追加の安全性監視活動の変更を専門協議の直前に示された」といった事例もあり、非常に注意が必要です。この段階で詳細な議論をかわすことは非常に難しいと思われます。このような状況を回避するためにも、ステップ 1 と 2 の目線合わせを企業内、そして当局と企業の間で早めに完了させることが重要だと思われます。実際にアンケートでは以下のような事例も報告されています。

【追加の安全性監視活動の変更を専門協議直前に指示された事例】

- 重要な特定されたリスクに対し「追加の安全性監視活動を実施してリスク因子を探索し、リスク最小化につなげたい」と考えていたが、規制当局より「現時点で懸念されるリスク集団がないのであれば、まずは通常の安全性監視活動でよい」と追加の安全性監視活動を削除する指示がされた。

(アンケートコメントより抜粋)

2)-3. ディシジョンツリー文書とコンフリクトする法令・通知等の存在

医薬品の種類によっては、製造販売後調査の実施に関し特別な法令・通知等が適用される場合があります。アンケートでは、これらの法令・通知等を考慮して、企業内においてディシジョンツリー文書に基づく検討を断念しているケース、あるいはそのような照会事項を受領したケースがみられました。ここでは、これらの法令・通知等について紹介します。

① HIV 感染症治療薬の使用成績調査

HIV 感染症治療薬は、希少疾病用医薬品に該当し、かつ早期に患者に治療薬を提供する目的から国内治験を行うことなく、外国での承認申請に添付される資料を基にした国内の迅速審査により申請及び承認取得が可能だという、非常に特殊な状況下にあります。また、HIV 感染症治療には通常複数の医薬品が併用されるため、一般的な使用成績調査を実施し、各社の医薬品について個別に調査票を記載することは、調査に協力いただく専門医にとって多大な負担となる可能性がありました。このような背景から、使用成績調査を共同で実施する枠組みが示されています¹⁴（平成 9 年 6 月 26 日付薬研第 38 号）。

本通知による使用成績調査は、開始当時は全症例を対象とした調査であったものの、医師及び承認取得者の努力にもかかわらず、医療現場で求められる情報の収集に必ずしも結び付かないことがある点を理由に、対象施設を限定した調査に変更されると共に調査項目の簡素化がなされました。その際、HIV 感染症治療薬に共通した副作用等自発報告連絡票を、HIV 感染症治療薬を使用するすべての医療機関に配布し、安全性情報の収集を併せて行うこととなりました¹⁵（平成 11 年 12 月 13 日付医薬審第 1746 号）。なお、調査効率化を目的とした変更は、調査対象症例数の急激な増加に伴い再度見なおされ現在に至ります¹⁶（平成 17 年 10 月 7 日付 薬食審査発第 1007001 号）。

効率的な調査の重要性を考慮している点において、これらの通知とディシジョンツリー文書は一致するところがありますが、例えば以下のような点を中心に、この 2 つの通知の行間を理解する必要がありますかもしれません。

【ディシジョンツリー文書からみた共同調査】

✓ 安全性検討事項ごとに懸念事項を明確にした上で、その検討に基づき収集すべき情報を選択で

¹⁴ 厚生省（現 厚生労働省）、“HIV 感染症治療薬の再審査期間における共同使用成績調査について（平成 9 年 6 月 26 日付 薬研第 38 号）、”1997/6/26.

¹⁵ 厚生省（現 厚生労働省）、“HIV 感染症治療薬の市販後調査の取扱いについて（平成 11 年 12 月 13 日付 医薬審第 1746 号）、”1999/12/13.

¹⁶ 厚生省（現 厚生労働省）、“HIV 感染症治療薬の製造販売後調査等の取扱いの変更について（平成 17 年 10 月 7 日付 薬食審査発第 1007001 号）、”2005/10/7.

きないか

- ✓ 医療情報データベースを含めた新たなデータソース活用の余地が無いか。

ただし、有効性を懸念事項と考える場合においては、共同調査において収集している HIV RNA 量や CD4 リンパ球数といった情報が重要となります。現在使用可能とされている医療情報データベースにおいて、これらの情報が活用可能なものは知られていませんし、また HIV はオープン対象疾患であり症例数の問題にも留意する必要があると思われます。

【参考】

➤ CD4 陽性 T リンパ球数

CD4 数は、HIV 感染症により障害を受けた患者の免疫力を反映する重要な指標となる。健康者の CD4 数は 500～1000/μl で、感染患者において 200/μl 未満となると日和見疾患のリスクが高まる。測定ごとの変動が大きいので複数回（通常は 2、3 回）の検査での判定が必要となる。

➤ 血中 HIV RNA 量

抗 HIV 療法を行う際には、血中 HIV RNA 量が治療効果判定のための最も重要な指標となる。また、血中 HIV RNA 量は HIV 感染症の進行の早さ、すなわち CD4 数の減少速度とある程度の相関関係があることが分かっている。

【HIV 感染症治療薬の事例から考える安全性監視活動の在り方】

- ✓ 処方医等医療関係者の負担と得られる情報の質を考慮した安全性監視活動の選択

情報を直接収集するデザインであれば確実にデータを収集できると考えられがちですが、関係者の努力にもかかわらず医療現場で求められる情報の収集に必ずしも結びつかないことがある点、更にその背景として処方医等医療関係者の負担のもとに活動が成り立っている点は、他の医薬品において直接情報を収集するデザインを選択する場合にも留意しなければいけない重要な点と考えられます。

- ✓ 使用成績調査の役割を自発報告にゆだねられないか

使用成績調査等が導入された当時は、使用成績調査等には自発報告を補完する目的がありました。その後、企業報告義務化、市販直後調査等の導入を通じ自発報告の件数は当時とは比較にならない件数となっています。そのような背景も踏まえると、HIV 感染症治療薬の通知において使用成績調査の範囲を限定し自発報告での監視に変更したように、他の医薬品においても、従来使用成績調査で実施していた「広い情報収集」は自発報告にて達成できる可能性があります。

- ✓ 行政による審査業務の効率化の可能性

また、HIV 感染症治療薬が有する背景には留意しないといけませんが、HIV 感染症治療薬において市場撤退あるいはイエローレターやブルーレターといった安全対策の実施例が無いことを考慮すると、外国の審査当局に対する承認申請に添付される資料を基にした国内審査（承認）が実施可能であることを、事例をもって示しているといえます。行政の世界的効率化を考慮した場合においては、目指すべき未来の 1 つである可能性があります。

② 全例調査

ディシジョンツリー文書では、ステップ 3 の段階で、ステップ 2 で決定した対処法について関連法令下での位置づけを明確にすることになっています。承認時のデータが大変限られており、着目すべきリスクを特定できないほど、安全性についての検証が十分ではなく、当該医薬品の安全性プロファイルがほぼ確立していないような場合は、製造販売後に一定数の症例についてまずは情報を収集することが必要（その手法として全例調査を選択）とのアプローチが科学的である場合もあります。しかし、単に類薬の傾向やオーファンドラッグであるとの理由で全例調査方式の調査（以下、全例調査）の実施が承認条件として課されることが想定される品目の場合、初めからステップ 3 の項目が決まっている状態となってしまう、ディシジョンツリー文書で示された検討ステップの順で安全性監視活動計画を検討することができません。

全例調査が承認条件として付与されるか否か、その判断は審査過程で行われます。しかし、製造販売後の安全性監視計画は新薬申請前に検討する必要があります。そのため、類薬の傾向やオーファン指定か否かなどを考慮し、全例調査を覚悟してあらかじめ全例調査を計画して臨む場合や、非全例で計画するが全例と言われても対応できる計画内容にしておくなど、全例調査ありきで各社製造販売後の安全性監視活動計画を検討するかと思います。このように、「少しでも全例調査の可能性がある」となった場合、ディシジョンツリー文書だけで検討をすると、適切な安全監視活動計画の設定が難しくなる可能性があります。

一方、どのような製品に対して全例調査を求めるのかについては、「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q&A について（令和元年 8 月 8 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）」¹⁷（以下、全例調査の Q&A）により、一定の回答は提示されています。

¹⁷ 厚生労働省、「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q&A について（令和元年 8 月 8 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）」2019/8/8. [オンライン]. Available: <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190814I0010.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

Q 1

どのような医薬品に全例調査の承認条件を付与するのか。

A 1

承認条件による全例調査は、一定症例数にかかるデータが集積されるまで製造販売後にすべての使用患者を対象とした使用成績調査により使用患者の背景情報並びに安全性や有効性に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、承認内容の再確認や適正使用に必要な情報収集を早期に行うことが必要と判断された品目などが該当する。

例えば、国内治験症例が少ない／ない場合、重篤な副作用等の発現が懸念される医薬品の場合、承認条件で個々に全例調査の実施を求めることがある。実施の必要性については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という）で検討の上、薬事・食品衛生審議会の審議を経て、厚生労働省において決定される。

全例調査の Q&A を踏まえると、日本人症例が少ないから、重篤な副作用等の発現が懸念されるから、あるいは類薬で全例調査を求められたから、などの理由で全例調査を考慮せざるを得ない状況が想定されます。この全例調査の Q&A とディシジョンツリー文書では、どちらの方が上位にくるのでしょうか。当局からの指示事項（承認条件）として付与される全例調査においては、ディシジョンツリー文書よりも全例調査 Q&A の方が上位にくると想定されますが、この 2 つの通知の狭間で悩んでしまう企業は少なくないと考えられます。

この狭間の緩和につながると考えられる 3 つの提言を以下に記載します。

提言 1：申請前に承認条件として全例調査が付与される可能性を当局に確認する。

全例調査か否かであることが、製造販売後の安全性監視活動の検討において大きく影響します。全例調査 Q&A に記載されているように、最終的には審査での検討を経て決定されるため、申請前には再生医療等製品などのレジストリによる全例調査の実施が必要であると明確な医薬品以外は、全例調査を課されるケースと課されなかったケースを想定しながら追加の安全性監視活動を検討することになります。そのため、議論の軸を定めることが難しく、何が正解なのか議論が進まないことも想定されます。もし、事前に全例調査が必要であることが明確になっていれば、全例調査の Q&A がディシジョンツリー文書よりも上位に来るケースとして、申請前の追加の安全性監視活動の検討が建設的なものとなります。また、発売すぐの実施が求められる全例調査において、円滑な社内体制の構築や調査の実施につながります。各社製品ごとの申請戦略に依存しますが、例えば申請前の当局との審査事前面談等で当局が全例調査の必要性を判断するために必要と考えられる情報を提示し、全例調査の要否を確認することで、どっちつかずの状況を少しでも打開できるかもしれません。あるいは、どのような疾患のどのような医薬品については全例調査を求めるのかを当局より予め示して頂けると対応しやすくなるのではないかと考えます。

提言 2：可能な範囲でディシジョンツリー文書に従った検討を行う。

全例調査を計画する場合でも、可能な限りディシジョンツリー文書に従った検討が求められると考えられます。例えば、全例調査により RMP で設定された全ての安全性検討事項について評価すると計画するのではなく、特に製造販売後に懸念されるものや評価可能であるものに限定することや、調査の目的や評価方法を明確にすることは可能であると考えられます。例えば、条件が揃えば、全例調査でもレジストリからのヒストリカルデータの活用による対照群を設定した調査デザインの検討が可能かもしれません。また、全例調査が求められる状況でも、医療情報データベースから情報収集ができる場合は、比較群を設定した製造販売後データベース調査の方がより科学的なアプローチとしてオプションになり得る可能性があります。このように、従来の全例調査の考え方を変えていく必要もあるかもしれません。

提言 3：全例調査の必要性について、企業の見解を規制当局に示す。

ここで、全例調査の必要性に関する社内検討の参考として、全例調査の Q&A で事例として示されている (i) 国内治験症例が少ない又は無い場合、(ii) 重篤な副作用等の発現が懸念される医薬品の場合について考えていきます。このような社内検討を通じて得た企業の見解を規制当局に示し、議論していくことが重要と考えます。

(i) 国内治験症例が少ない又は無い場合：国内治験症例が少ない又は無い場合として、ウルトラオーファンなどそもそも対象患者が少ない場合は、自ずと治験症例が少なくなるため、新薬申請時のデータでは安全性・有効性に関する情報が十分ではなく、安全性 Profile の確立そのものが必要と考えられます。そのような場合であれば、全例調査を行い、可能な限りの情報を収集することには一定の意義があると考えられます。この場合、安全性検討事項自体の確立が十分にできていない状態であると考えられるため、安全性検討事項ごとに安全性監視活動を検討するディシジョンツリー文書に従うことが難しいと思われます。一方、近年は国内第Ⅲ相試験を行わず、評価試験としては国際共同試験データのみで申請するケースは珍しくないと思います。この場合、日本人の治験症例は限られたものになりますが、承認申請が受け入れられていることから製品としての安全性 Profile は一定程度確立された状態と考えられ、とにかく可能な限りの情報を集める全例調査方式を選択する意義が見当たりません。

(ii) 重篤な副作用等の発現が懸念される医薬品：重篤な副作用の発現が懸念されるのであれば、全例調査により情報を収集することよりも、実施すべきはその重篤な副作用に対するリスク最小化策による対応であり、全例調査が求められる理由として十分ではないように思われます。例えば、広く使用されることが想定されている医薬品で重篤な副作用が懸念されることを理由に、全例調査を行うのは非現実的です。

全例調査とディシジョンツリー文書の併存については、今後、議論を重ねる必要があると考えます。どのような場合にどのような全例調査が必要なのか、日本人の治験症例数や前例や類薬に縛られず、必要性に根差して議論していくことが必要だと考えます。

③ バイオ後続品の使用成績調査

バイオ後続品については、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（平成 21 年 3 月 4 日付 薬食審査発 第 0304007 号）」¹⁸に基づき、使用成績調査が計画されてきましたが、本指針発出後に蓄積された知見や明らかになった運用上の課題、近年の国際動向等を踏まえ、AMED 医薬品等規制調和・評価事業（平成 30 年度～平成 32 年度）「バイオ医薬品等の品質管理・安全性評価とガイドライン策定に関する研究」より、指針の見直しが検討されています。

2019 年 6 月 28 日付で「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（改正案）¹⁹が揭示され、パブリックコメントの意見募集が行われました。その指針改正案において、「6.4 臨床試験を実施しなかった効能・効果の付与（外挿）」があり、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等であり、安全性プロファイルについても差異がないと判断された場合、臨床試験を実施していない、その他の効能・効果についても一定の条件を満たせば付与することが可能である旨、記載されています。また、「7. 製造販売後におけるリスク管理」には、開発段階において先行バイオ医薬品との同等性/同質性評価で十分に評価できなかった事項を考慮し、製造販売後に収集すべき情報の有無とその内容を明確にすると共に、適切な医薬品管理計画を立案する必要がある旨、記載されています。

例えば、臨床試験を実施しなかった効能・効果について、使用成績調査により、有効性に係る情報を収集する必要があるか議論の分かれるところです。指針に従えば、同等性/同質性評価で十分に評価できなかった事項に該当するとも考えられます。しかし、承認審査において先行バイオ医薬品との同等性・同質性が認められ、先行バイオ医薬品と安全性・有効性が同程度であると判断され承認されていることを考慮すると、使用成績調査で有効性に係る情報を収集することに意味があることなのか疑問が残ります。この点に関しては、2018 年から 2019 年にかけて承認された医薬品の審査報告書からも窺われます。

例えば、2018 年に承認を取得したトラスツズマブ BS「第一三共」の審査報告書²⁰には、「機構は、

¹⁸ 厚生労働省、“バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（平成 21 年 3 月 4 日付 薬食審査発 第 0304007 号）”2009/3/4. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000206248.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

¹⁹ 厚生労働省、“バイオ後続品の品質・安全性・有効確保ため指針（改正案）（2019 年 6 月 28 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）”2019/6/28. [オンライン]. Available: <https://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000188978>. [アクセス日: 2020/1/24]

²⁰ 医薬品医療機器総合機構、“トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「第一三共」／トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「第一三共」審査報告書（平成 30 年 7 月 18 日）”2018/9/21. [オンライン]. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181017001/430574000_23000AMX00802_A100_2.pdf. [アクセス日: 2020/1/24]

審査報告 (1)に記載したように、臨床試験が実施されていない HER2 陽性進行・再発胃癌については、製造販売後調査等により臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を収集する必要があると考えている。特定の安全性検討事項に関する情報収集を行う製造販売後データベース調査ではこの目的を達成することは困難と考えられたことから、申請者に対し、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした使用成績調査を含め、医薬品リスク計画の再検討を求めた。」と記載されており、臨床試験が実施されていない効能・効果の安全性及び有効性の情報を収集する必要があると読み取れます。

また、同年に承認を取得したトラスツズマブ BS「ファイザー」においても審査報告書²¹には、「機構は、現時点において、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、現時点までに得られている情報は限定的であり、また HER2 陽性進行・再発胃癌について本剤を用いた臨床試験は実施されていないことから、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を収集することが重要と考える。」と記載されており、臨床試験が実施されていない効能・効果の安全性及び有効性の情報を収集する必要があると読み取れます。

一方、その翌年の 2019 年に承認を取得したベバシズマブ BS「ファイザー」の審査報告書²²においては、「機構は、本剤の製造販売後調査等に関して、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における臨床試験は実施されていないことから、臨床使用実態下における本剤の安全性に関する情報については広く収集する必要があると考えた。一方、B7391003 試験において本剤と先行バイオ医薬品との有効性の同等性が認められていること、ベバシズマブの作用機序は NSCLC と結腸・直腸癌で同様であること、品質特性に類似性が認められていること等を考慮し、結腸・直腸癌における有効性に係る調査は不要と判断した。」と記載されており、臨床試験が実施されていない効能・効果の安全性の情報を収集する必要があるが、有効性については不要と判断しています。

以上のとおり、臨床試験が実施されていない効能・効果の有効性に関しては、承認年度により若干の相違が認められましたが、承認取得する場合に一つの効能・効果の実施のみで外挿して取得した効能・効果に関して、有効性の同等性・品質特性の類似性等が認められていることを考慮し、使用成績調査を含めた追加の安全性監視活動を実施しない方向に向かうものと思われます。このような考え

²¹ 医薬品医療機器総合機構、「トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「ファイザー」／トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「ファイザー」 審査報告書（平成 30 年 8 月 9 日）、”2018/9/21.[オンライン]. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181012001/671450000_23000AMX00800_A100_1.pdf. [アクセス日: 2020/1/24]

²² 医薬品医療機器総合機構、「ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg「ファイザー」／ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg「ファイザー」 審査報告書（平成 31 年 4 月 3 日）、”2019/6/18.[オンライン]. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190524001/671450000_30100AMX00023_A100_2.pdf. [アクセス日: 2020/1/24]

方は、ディシジョンツリー文書概念「目的に応じて科学的に最適な手法を選択して、効率的かつ効果的な調査又は試験が実施されること」あるいは「製造販売承認（以下、「承認」という。）に足る有効性に係る情報は、承認時に有効性に係る一定の検証がなされている。」に一致するものと考えます。

④ 薬機法（再審査関連）

薬機法をはじめ、再審査申請に関連した法令・通知等においてもディシジョンツリー文書との整合性について苦慮する箇所があります。どの法令・通知等を基準にするかの判断基準が不明確であると、各企業における安全性監視活動の検討が十分にできず、結果的に承認申請又は審査過程に大きく影響することが懸念されます。

ディシジョンツリー文書では安全性に関する懸念事項について、ステップ 2 で「懸念事項の特性によっては、副作用報告及び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又は試験を実施する必要はない。」と記載されています。また有効性については、通知序文にて「承認審査の過程及び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、製造販売後調査等によらない、文献の分析等による方法で検討することで差し支えない。」とされています。

一方、薬機法の第十四条の四第六項では「第一項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、厚生労働省令で定めるところにより、当該医薬品の使用の成績に関する調査その他厚生労働省令で定める調査を行い、その結果を厚生労働大臣に報告しなければならない。」と定められています。つまり、再審査期間が付与される医薬品については「使用の成績に関する調査」が必要と解釈されることがあります。この使用の成績に関する調査は必ずしも使用成績調査ではないと考えられるものの、使用成績調査が必要という解釈にもつながりかねません。

次に、薬機法とディシジョンツリー文書のコンフリクトに直面した企業の実情を「アンケート結果」及び「公開された RMP」から紹介します。

【アンケート結果より】

アンケートでは、医薬品の承認審査の課程において「薬機法を根拠として『再審査のために何かしらの調査が必要』との言及があった。」という回答が複数あり、追加の医薬品安全性監視計画として製造販売後調査等の必要性を考える根拠とする通知が、審査側と申請者である企業側で合致していない現状がみられます。このことは、規制当局側でもディシジョンツリー文書に従った検討が浸透していない結果の発言と受け止められるばかりでなく、企業側のディシジョンツリー文書の浸透を阻害することにもなります。

しかし、この内容の多くは安全性に関する懸念事項であると思われ、有効性についてはディシジョンツリー文書に沿った検討をすることで問題がないと考えられます。実際アンケートの結果、ディシジョンツリー文書発出後には、有効性に関する追加の活動を設定しない事例が増えています（図 19）。

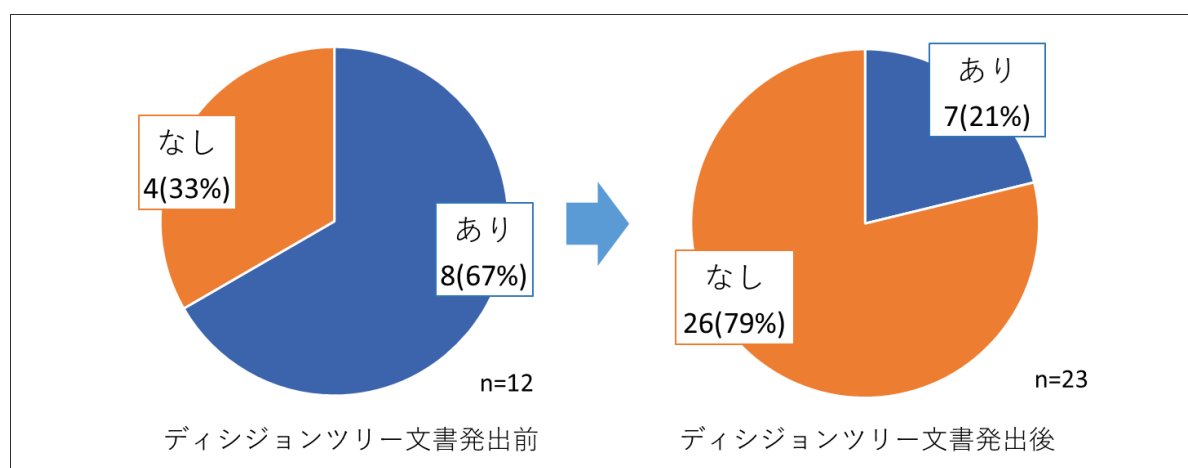


図 19. 有効性に関する追加の活動の設定有無（未回答 5 事例を除く）

【公開された RMP より】

2019 年 3 月に承認されたロソーゼット®配合錠²³は再審査期間が 4 年付与された新医療用配合剤ですが、追加の安全性監視活動、つまり製造販売後調査等の実施はなく承認に至っています。

審査報告書によると、その理由としては主に下記の通りです。

- 本剤の効能・効果及び用法・用量は、本剤の有効成分であるエゼチミブ及びロスバスタチンカルシウム各単剤の承認効能・効果及び用法・用量の範囲内であること。
- 本剤の有効成分であるエゼチミブ及びロスバスタチンカルシウムの併用は、国内外のガイドラインで推奨される併用療法の選択肢の一つとして広く使用されており、既に国内での使用経験が豊富にあると判断できること。
- エゼチミブ及びロスバスタチンカルシウム各単剤の承認後に実施された使用成績調査において、エゼチミブとロスバスタチンカルシウムの併用例に関する情報も収集されており、当該情報も含む各単剤の再審査において特段の問題は認められていないこと。
- P832 及び P833 試験において、エゼチミブ及びロスバスタチンカルシウム併用投与時のリスクは各有効成分単独投与時に認められたリスクと同様と判断でき、両成分の併用投与による新たな懸念は示されなかったこと。

ロソーゼットは配合剤であり、有効成分の再審査が終了しているという状況ではあるものの、ディシジョンツリー文書に従って企業と規制当局が適切な検討を行った結果「追加の医薬品安全性監視計画を実施しない」との合意がなされ、再審査期間も付与された事例となります。

²³ 医薬品医療機器総合機構、“ロソーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD 審議結果報告書（平成 31 年 2 月 26 日）、” 2019/2/26. [オンライン]. Available: https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190325001/170050000_23100AMX00300_A100_1.pdf. [アクセス日: 2020/1/24]

3) 通常の安全性監視活動で実施できること

前述のように、いわゆる新薬で通常の安全性監視活動だけを実施するものは現在のところ限定的です。しかし、追加の安全性監視活動とは医薬品の適正使用を推進するためにもリスク因子の特定やリスクと医薬品の因果関係の明確化が必要な場合に実施するものなので、新薬であっても実施の必要性を十分議論し、追加の安全性監視活動を設定しない事例がもっとでてきてもよいのではないのでしょうか。このように、追加の安全性監視活動ありきの考え方の修正を図るためには、使用成績調査で実施できたことが通常の安全性監視活動で十分に実施可能であることを内外に積極的に提示していくことが重要となります。

製造販売承認を取得の医薬品の使用実態を規制当局への報告をする上で、製造販売後調査の結果を用いているのは、主に安全性定期報告時と再審査申請時です。安全性定期報告又は再審査申請の際に、製造販売後調査以外の方法で求められている検討ができれば、通常の安全性監視活動で十分であると主張ができるかもしれません。安全性定期報告と再審査申請において各通知で報告が求められている項目は大きく分類すると表8のようになります。

表 8. 安全性定期報告及び再審査申請資料における記載項目

	安全性定期報告	再審査申請
RMP の実施状況報告	○	○
使用患者の把握	×	△
副作用発現状況	○	○
副作用要因分析	△	○
特別な患者背景での副作用	△	○
有効性	△	○
有効性に関する検討	×	○
RMP 変更要否	×	○

○：記載必要。△：記載が必須ではないが情報があれば記載する。×：記載不要。

「使用背景の把握」については医療情報データベース等を用いることで患者背景項目を入手できるかもしれません。「副作用発現状況」については通常の安全性監視活動の自発報告で把握ができる場合があります。「特別な患者背景での副作用」については安全性検討事項に基づく懸念事項がなければ自発報告で代替が可能と考えられます。また「有効性」については、前述のとおりディシジョンツリー文書序文にあるように文献・学会報告で代替が可能です。

一方「副作用の要因分析」「有効性に関する検討」については、審査過程においてリスク因子の特定や因果関係の明確化という観点で必要性が求められた場合には製造販売後調査が必要となりますが、治験時に症例数が少ないという理由であれば、製造販売後調査以外の方法（医薬品副作用データベース（JADER）の利用、文献・学会報告、海外市販後データ等）で代替が可能かもしれません。

このように審査過程においてリスク因子の特定や因果関係の明確化といった具体的なリサーチクエスションがなければ、多くの項目で通常の安全性監視活動で対応できる可能性があります。しかし、その為には通常の安全性監視活動そのものが安全性定期報告と再審査申請のデータ創出に耐えうるだけの活動となっている必要があります、各企業では今後通常の安全性監視活動の充実を図っていかねばならないかもしれません。この考え方が進めば、「使用の成績に関する調査」が必ずしも「使用成績調査」ではないという認識が一般的になり、ディシジョンツリー文書に従った検討の浸透がより図れるかもしれません。なお、通常の安全性監視活動の充実に関しては、EMA の「Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX (シグナルマネジメント)」²⁴が参考になります。

現状ではディシジョンツリー文書と各文書間の整合性をとるような行政通知等はありませんが、ロソーゼット®配合錠のように、承認申請時に懸念事項がなければ、通常の安全性監視活動のみで十分となるケースはあります。各企業は、通常の安全性監視活動としてどこまで実施できるのかを十分に検討した上で、あくまでもディシジョンツリー文書に従って検討を実施し、追加の安全性監視活動なしという事例を増やしていくことで、審査側の基準が明確化してくることが一つの対応策かもしれません。

2.5. ステップ 4：詳細な計画（プロトコル）の策定

（解説）

ステップ 4 では、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）を策定します。プロトコルの作成にあたってはリサーチクエスシ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（医薬品服用）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います。

1) ステップ 4 に関する照会事項（アンケート結果）

ステップ 4（詳細な計画（プロトコル）の策定）に関する照会事項についてのアンケート結果を紹介します。

39 事例で回答があり、そのうち 25 事例（64%）で「詳細な計画の策定」に関する照会事項が発出されていました（図 20）。ステップ 4 に関する照会は専門協議直前や専門協議後に発出されることがあり、検討時間が十分でなかったという回答が過半数でした（図 21）。専門協議後の照会事項回答期限は一般的に 1 週間程度と短く、回答期限が 1 日だったという報告もあるので注意が必要です。規制当局との交渉により回答期限超過が許容されたというケースもあるため、期限内での回答が難しい場合は交渉してみることをお勧めします。

²⁴ European Medicines Agency. “Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1).” Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf Accessed 24 Jan 2020.

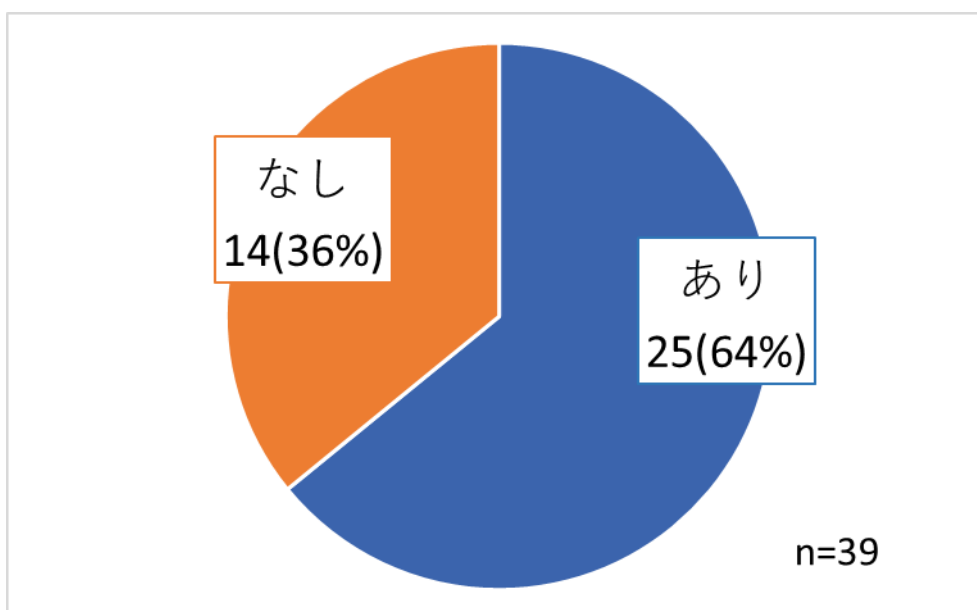


図 20. ステップ 4 に関する照会の有無

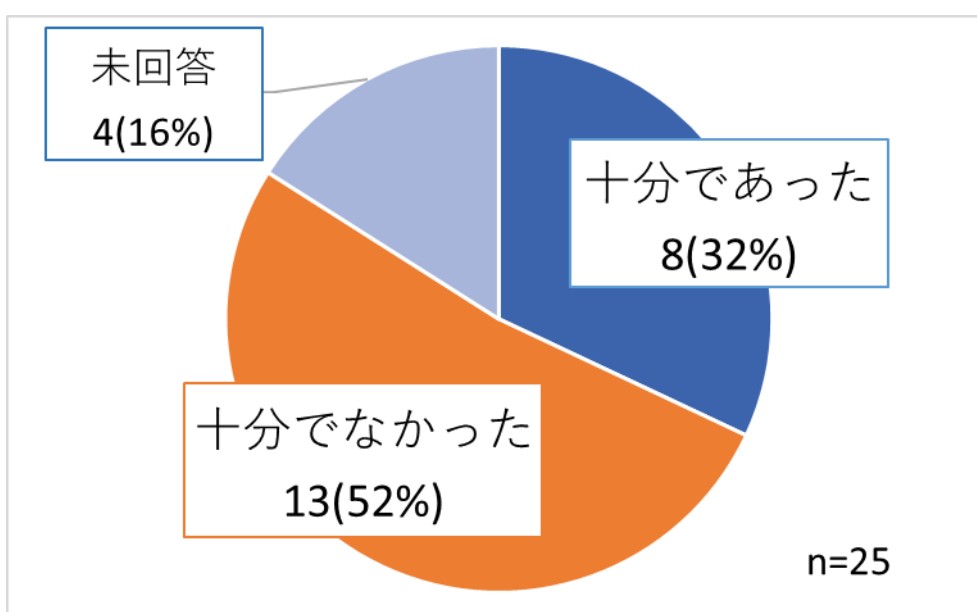


図 21. ステップ 4 に関する照会の検討時間が十分だったか

「詳細な計画の策定」に関し、規制当局から彼らの考えが提案された事例は 17 事例（68%）あり（図 22）、調査計画に関しては規制当局が彼らの考えを明らかにするケースが多いことがわかりました。なお、「詳細な計画の策定」の考え方において、規制当局との違いを感じる点があった」という回答は 9 事例（36%）にみられました（図 23）。具体的には、「懸念事項と考えているリスク以外でも、調査の中で対象とすることを求められた。また、有効性についても追加を求められた」「RMP の安全性検討事項に未設定の項目を調査の重点調査項目に設定する考えを示された」など、ディシジョンツリー文書と矛盾するような考えが規制当局から提示されたケースもあり、アンケート実施時点ではディシジョンツリー文書に基づく検討が規制当局の中にも完全には浸透していない可能性も

考えられました。

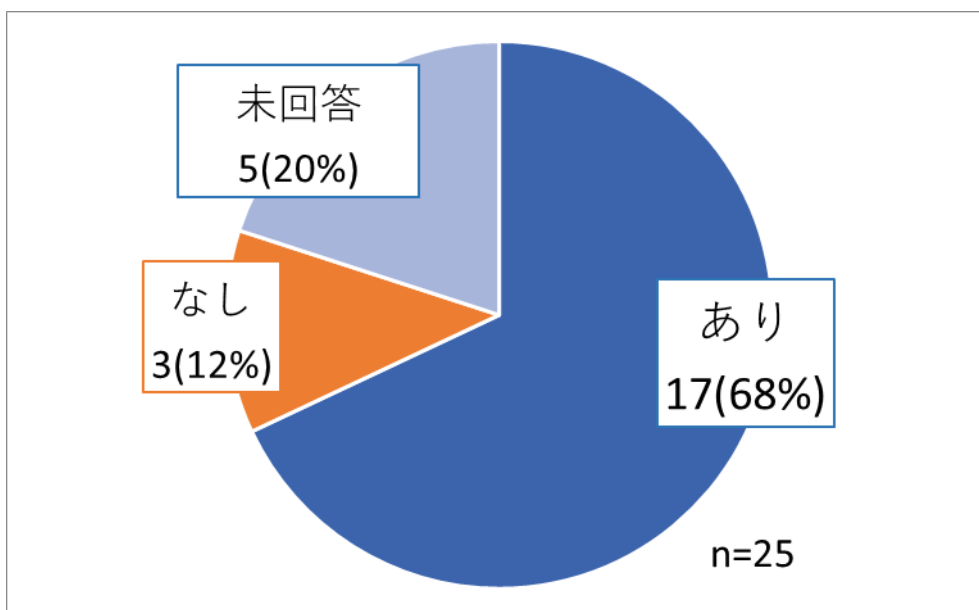


図 22. ステップ 4 に関する規制当局からの提案の有無

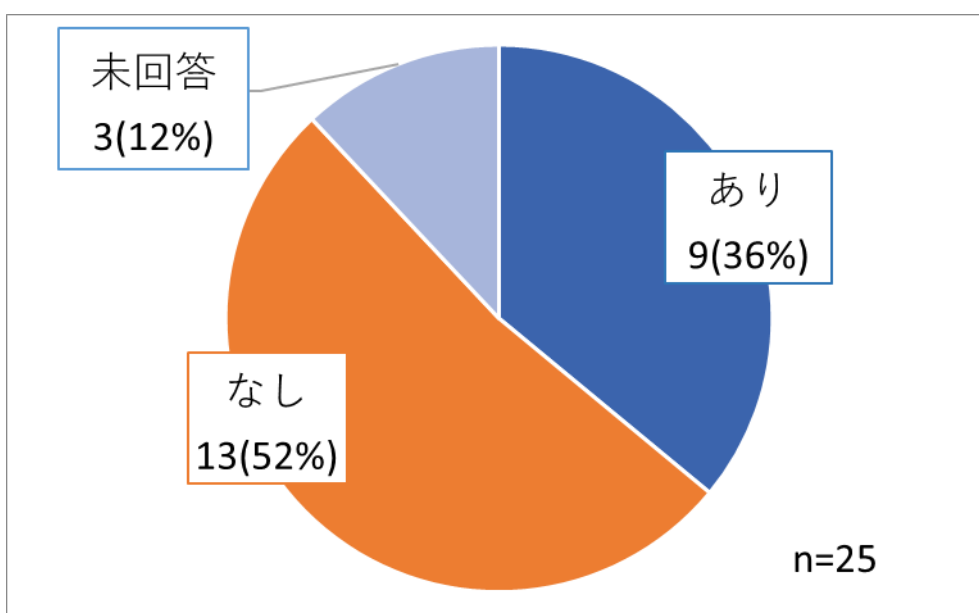


図 23. ステップ 4 に関する規制当局との考え方の違いの有無

2) プロトコル作成に先立つ準備（製造販売後データベース調査の場合）

ここからは製造販売後データベース調査を計画する場合に焦点をあて、プロトコル作成に先立ち実施するフィージビリティの検討及び調査を実施していく上での懸念事項であるバリデーション研究について述べます。

2)-1. 製造販売後データベース調査のフィージビリティ検討

製造販売後データベース調査の実施を計画する際には、まず対象患者の取得可能性、曝露データの取得可能性、アウトカムデータの取得可能性等、調査の実施可能性（フィージビリティ）を検討しま

す。

「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）⁸では、「医療情報データベースの選択について」の章で「データベースの特徴についてあらかじめ十分な調査をおこなうこと」、その後「医療情報データベースを利用した調査の計画の策定について」の章で「フィージビリティ調査を実施する場合は・・・」との記載があります。また、「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領」では、「調査に用いる医療情報データベースの概要」の章で「データベースが目的とする解析に耐えうる根拠を示すこと」との記載があり、実施計画書の付録に「フィージビリティスタディ実施計画書」の記載があります。各文書では、「フィージビリティスタディ」「フィージビリティ調査」という用語が使用されていますが、これらの用語の定義はありません。本稿では、調査の実施可能性の検討として「フィージビリティ検討」という言葉を用いることとします。

実際の製造販売後データベース調査実施のプロセスでは、データベースを選択した後にプロトコルを作成することになります。フィージビリティ検討は目的とする患者集団のサンプルサイズを確認したうえでデータベースを選択する第 1 段階と、曝露群・対照群候補コホートを明確化しアウトカム定義及び交絡因子等を決定しプロトコルを作成する第 2 段階に分けられると考えられます。現実的にはベンダーからの公開情報等を用いて第 1 段階を実施、第 2 段階はフィージビリティ検討のための実施計画書を作成して実施することになると思われますが、データベースの種類や計画によってその境界はまちまちです。

MID-NET の場合、利活用を検討するための基本情報が PMDA のホームページで公開されています。また、MID-NET の利活用について機構と協議を開始している製造販売業者等は、PMDA に依頼することで基本情報に含まれない詳細な情報を取得することができます。さらに、MID-NET には、フィージビリティを検討するための「基礎的検討」という仕組みがあります。「MID-NET の利活用の初期段階における基礎的検討の実施要綱」では、「基礎的検討とは、利活用の初期段階において、一定範囲での抽出・集計条件に限った集計表を利活用することにより、必要とする情報が統合データソースに十分に蓄積されているか確認し、利活用の継続の可否、調査・研究計画の具体化に向けた検討等を行うことをいう。」と定義されており、基礎的検討を実施したうえで MID-NET 本格利用の Go/No go 判断をするプロセスが想定されます。基礎的検討は、MID-NET 利活用費用の一部を前払いすることで実施することができ、実施できる集計の種類は表 9（利活用申請前研修資料 2020 年 2 月より抜粋）のとおりです。なお、2020 年 4 月より MID-NET 運用改善の一環として、基礎的検討の集計内容が MID-NET 利活用契約前の詳細情報として提供されることとなりました。

表 9. MID-NET 基礎的検討で実施できる集計の種類

➤ 基礎的検討では以下に示す複数の設定区分に係る集計を実施できる。

集計条件の設定区分		集計の内容※
対象集団の確認を目的とするもの	設定区分①	【医薬品A】を処方された患者人数及び【医薬品A】を新規に処方された患者人数
	設定区分②	【傷病A】と診断された患者人数及び【傷病A】と新規に診断された患者人数
		【傷病A】と診断された患者の連続通院期間
	設定区分③	【傷病A】と診断された患者のうち、【医薬品A】を処方された患者人数（処方と診断の時間的前後関係は問わない） 【傷病A】と最も早く診断された日以降に、【医薬品A】を処方された患者人数及び【医薬品A】を新規に処方された患者人数
アウトカムの背景発現割合の確認を目的とするもの	設定区分④	【傷病A】と診断された患者のうち、【傷病B】と診断された患者人数（各傷病の診断の時間的前後関係は問わない）
		【傷病A】と最も早く診断された日以降に【傷病B】と診断された患者人数及び【傷病B】と新規に診断された患者人数
臨床検査項目の利用可能性の確認を目的とするもの	設定区分⑤	【傷病A】と診断された患者のうち、【検査A】を実施された患者人数及び【検査A】の実施件数（診断と検査の時間的前後関係は問わない）
		【傷病A】と最も早く診断された日以降に【検査A】を実施された患者人数及び【検査A】の実施件数

※【医薬品A】利活用の対象医薬品 【傷病A】対象医薬品の適応疾患
【検査A】アウトカムに用いる予定の検査 【傷病B】アウトカムに係る疾患

基礎的検討で実施できる集計は、2020 年 4 月より条件が柔軟になり、医薬品 A では対象となる自社のほかに同種同効薬を指定でき、傷病 A においてもリスク因子・合併症といった患者背景なども指定することが可能になるといわれています。そのため、利活用者の視点としては集計情報依頼時に各定義を上手に設定することが重要です。一方で、傷病 A×医薬品 A、傷病 A×傷病 B 等複数の条件を組み合わせた例数や、Lookback period を十分に考慮した例数は引き続き確認できないと考えられます。「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）⁸では、「医療情報データベースの選択にあたっては・・・調査対象となる集団の例数並びに集団の特徴、追跡可能性、調査可能な医薬品の範囲、調査可能な有害事象及びデータの入手手続き等のデータベースの特徴について、あらかじめ十分な調査を行うこと」とされています。データベースを選択する第一段階のフィージビリティ検討が十分に実施できないことは、MID-NET 利用のハードルを高くしてしまうと懸念されます。

そのため、プロトコルを作成する第二段階のフィージビリティ検討のために様々な条件での集計を確認したい場合、現状では MID-NET 本格利用として契約する必要がうまれます。Go/No go の判断前に本格利用の対価が必要になることは、MID-NET 利用が敬遠される一因になるのではないかと危惧します。医療情報データベースを選択する第一段階に加え、プロトコルを作成する第二段階も網羅できる自由度の高い集計結果が得られることが理想的な基礎的検討の在り方と考えます。また、現在、MID-NET の基礎的検討は製造販売承認取得後に利活用申請を行い実施されていますが、承認前の段階でも自由度高く利用したいという声もきかれます。MID-NET はデータ及びシステムの信頼性が高いレベルで確保されており、再審査申請のために厳しい信頼性基準が求められる製造販売後調査に適した医療情報データベースと考えられます。MID-NET がもっと製造販売後調査に利用されるようになるためには、さらなる基礎的検討（詳細情報）の内容充実が望まれます。

現在、PMDA は MID-NET 利活用者の意見を聞きながら利活用方法の改善を進めています。MID-NET の利活用に関し疑問がある場合、まずは PMDA 医療情報活用部 MID-NET 運営課に相談してみましょう。利活用者の声が反映され、今後さらに利活用しやすい MID-NET に改善されていくことを期待します。

2)-2. 製造販売後データベース調査に対するバリデーション研究

製造販売後データベース調査を実施していく上での懸念事項の 1 つが、製造販売後データベース調査に対するバリデーション研究です。このバリデーションとの用語は、Computer System Validation、Data Management Validation 等、様々な分野で用いられていますが、「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」では、薬剤疫学研究を行う際の定義：①研究対象集団、②曝露、③アウトカム、④交絡因子について「より真に近いと考えられる情報（ゴールドスタンダード）と比べて妥当性を確認すること」が、バリデーションとされています。

【バリデーションとは】

バリデーション(validation)は「妥当性(validity)の確認」を意味する。医療情報データベースを用いて薬剤疫学研究を行う際には、研究対象集団・曝露・アウトカム・交絡因子をデータベースから得られる情報（入力された傷病名、処置名、処方内容、検査結果など）を用いて定義する必要がある。本タスクフォースではこの定義を「より真に近いと考えられる情報（ゴールドスタンダード）と比べて妥当性を確認すること」をバリデーションとし、そのために行う研究をバリデーション研究と呼ぶ。

参照：「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」報告書²⁵

バリデーション研究の必要性については、「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、薬生安発 0609 第 4 号）」⁸の留意点の 1 つとして「調査の実施にあたっては、臨床的意義も踏まえてアウトカム定義を慎重に検討するとともに、既存のバリデーション研究の結果等に基づいて、評価の対象とするアウトカムがデータから高い確度で特定できることをあらかじめ確認しておく必要がある。確度の不明なアウトカム定義を用いる場合には、バリデーションをあらかじめ実施しておく必要がある。」とされており、4 つの定義のうちアウトカムについてバリデーションの必要性が述べられています。

「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

²⁵ 岩上将夫、青木事成、赤沢学 他 “日本薬剤疫学会 活動報告「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」報告書”[オンライン]. Available: <http://www.jspe.jp/committee/pdf/validationtr120180528.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

ガイドライン（初版：平成 26 年 3 月 31 日）」⁷では、研究実施計画書の作成の項で、実施計画書の中でバリデーション研究の実施の有無及びその理由について述べるよう記載されています。また、バリデーションの項にて「医療情報のデータを二次利用する場合に、研究に用いる曝露やアウトカム等の定義の正確性を評価するために、バリデーションスタディを実施することを推奨する。特に請求書データの傷病名コードのみでアウトカムを定義する場合には、バリデーションスタディが必要となることがある。」とされており、原則としてバリデーション研究は推奨されること、特に傷病名コードのみのアウトカム定義にはバリデーション研究が必要であるとされています。

【研究実施計画書におけるバリデーションの記載について①】

対象集団、曝露、アウトカム、または共変量等の各種定義に対するバリデーションスタディについて予定も含めて実施の有無と、実施する場合はそのスタディの計画等を添付する。実施しない場合は、その理由を記載する。また、既存のバリデーションスタディの結果を利用して定義する場合には、そのバリデーションスタディの結果を利用することが適切な理由を記載し、参考とした資料を研究実施計画書に添付する。

参照：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（初版：平成 26 年 3 月 31 日）⁷

そして「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）」⁶のバリデーションの記載要領では、製造販売後データベース調査実施計画書においてバリデーション研究の実施の有無及びその理由を記載する他、バリデーション研究を実施する場合はバリデーション研究実施計画書もしくはその概要を添付するよう述べられています。

【研究実施計画書におけるバリデーションの記載について②】

- 調査で設定した全ての定義について、バリデーションスタディに関する既存の研究報告の有無及びその概要、及びバリデーションスタディ実施予定の有無を記載すること。
- バリデーションスタディが求められる対象として、対象集団の定義、曝露の定義、アウトカムの定義、共変量等が挙げられるが、特にアウトカムの定義については、既存の研究報告の有無及びバリデーションスタディの実施の有無について明記すること。
- バリデーションスタディを実施する場合は、計画の概要を記載するか、実施計画書等を付録とすること。付録とする場合、本章にはその旨を記載すること。
- バリデーションスタディを実施しない場合は、実施しない場合であっても適切な調査が実施可能と判断した理由を記載すること。
- 既存のバリデーションスタディの結果を利用してアウトカム等を定義する場合には、そのバリデーションスタディの結果を利用することが適切な理由及びバリデーションスタディの結果を記載するとともに、参考とした資料を付録とすること。

参照：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）⁶

このようにレギュレーション関連文書でバリデーションスタディの重要性が説明されていますし、研究のサイエンスレベルを上げるためにもバリデーションスタディは重要です。また、これら

のレギュレーション関連文書の記載に特段の不整合はありませんが、アウトカムの特定については「高い確度」等の表現で示されており、製薬企業の担当者にとって、どのような場合にアウトカムの確度が高く、どのような場合にアウトカムの確度が不明とされるのか、その判断基準は明確ではありません。ただ、本邦におけるバリデーション研究の報告数は非常に少ないこと、MID-NETにおけるバリデーション研究の結果について詳細情報提供にて入手可能な項目も未だ少ない（表 10）ことを鑑みると、製造販売後データベース調査においてアウトカムのバリデーション研究が要求される可能性は考えておかなければなりません。

一方、研究対象集団、曝露、アウトカム、交絡因子については、バリデーションの定義に含まれるものの、GPSP 省令に基づくデータベース調査の中でどのようにして妥当性を確認する必要があるか、明確な判断基準がないのが現状です。また、医療情報データベースが収集している情報がある一部に限定されていることを考慮すると、標的集団の代表性にも留意する必要があります。なお、GPSP 省令に基づく製造販売後データベース調査におけるバリデーション研究は、非 GPSP 省令下で実施されます。

表 10. MID-NET バリデーション研究 検討対象のアウトカム一覧

#	調査対象のアウトカム*	調査の進捗	詳細情報提供
1	アナフィラキシー・アナフィラキシーショック	2 施設：調査終了 2 施設：調査中	
2	治療を要する間質性肺炎（ただし、放射線肺炎、放射線性肺線維症は除く）	調査中	
3	治療を要する心不全	2 施設：調査終了 2 施設：調査中	○
4	入院にて治療を行った急性肺血栓塞栓症	調査中	
5	深部静脈血栓症	調査終了	-
6	入院にて治療を行った急性脾炎	1 施設：調査終了 2 施設：調査中	
7	心室性不整脈	調査終了	-
8	上室性不整脈	調査終了	-
9	徐脈性不整脈	調査終了	-
10	入院にて薬物治療を行った消化管穿孔（ただし、食道穿孔及び虫垂穿孔は除く）	調査終了	○
11	入院にて保存的治療を行った腸閉塞	調査終了	○
12	好中球数減少・好中球減少症	調査終了	○
13	横紋筋融解症/CK 上昇を呈するミオパチー（ただし、慢性的に CK 上昇を呈する筋疾患は除く）	調査中	
14	入院にて治療を行った急性期脳梗塞	調査中	
15	入院を要する急性期脳出血	調査終了	○
16	入院にて医療的処置を要した急性冠症候群	調査中	
17	入院にて治療を行った急性肝不全及び遅発性肝不全	調査中	
18	悪性腫瘍	調査中	

* 深部静脈血栓症、心室性不整脈、上室性不整脈、徐脈性不整脈については、現時点では MID-NET に格納されているデータ項目を

用いた適切なアウトカム定義の同定は困難であったため、バリデーションスタディは実施せずに調査を終了しています。

参照：PMDA HP（2019 年 12 月時点）

令和元年 6 月 26 日から 7 月 26 日まで、PMDA より「製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方」のパブリックコメントが募集されました（このドキュメントは、本書原稿作成時で正式版がリリースされておらず、今後の取り扱い是不明で

す。)。パブリックコメント版で想定された検討プロセスは図 24 の通りであり、「製販後データベース調査で用いるアウトカム定義の選択にあたっては、バリデーション結果についても十分考慮すべきであるため、アウトカム定義のバリデーションは、原則、製販後データベース調査を開始する前に実施すべきである」と述べられています。この「製販後データベース調査を開始する前」が具体的にどの時点を指すかは不明ですが、理想的には医薬品リスク管理計画書の安全性監視計画の設定時には、既にバリデーション研究が完了しており、バリデーション結果に基づき、製販後データベース調査の実施可能性、データベース選択、アウトカム定義を検討することです。ただ、バリデーション研究は医療機関及び医療従事者の協力が必須であるため、現実的には困難な状況が想像されます。また、バリデーションが必要な場合として「評価結果の主たる根拠となる検証的な位置づけでの調査で用いるアウトカム定義」と述べられていますが、どのような場合が検証的な位置づけに該当するかは未だ明確にはされていません。探索的あるいはシグナルの強化を目的とするデータベース調査も考えられるため、バリデーションの要否の議論を進める必要があります。

なお、医薬品リスク管理計画書の作成時にバリデーション結果が不明である場合、再審査期間中のバリデーション研究結果により、当該リスクのアウトカム定義は困難であることから製販後データベース調査には不適と判断される可能性も否定できません。

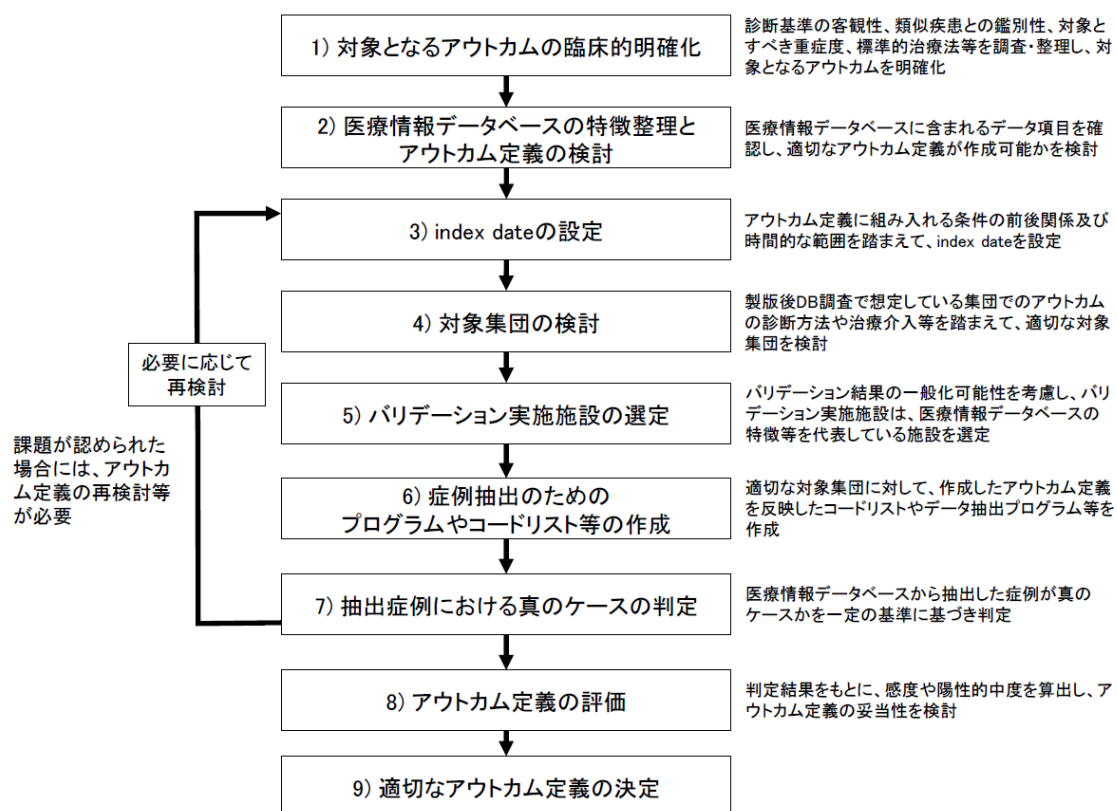


図 24. アウトカム定義のバリデーションにおける検討プロセス

参照：製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方（パブリックコメント募集時）

以上、様々な通知、ガイドライン等から、バリデーション研究に関する懸念を述べてきました。本

邦においてはバリデーションの議論は合意が形成されていないばかりか、経験、知識も乏しい状況です。今後、製薬企業、規制当局、アカデミアが共に経験・知識を積み重ねながら、議論を深めていくことでバリデーション研究の適切な形がみえてくると期待しています。

3. 審査全般への考察

前章までは、ディシジョンツリー文書におけるステップごとの留意点等を解説してきましたが、ここではディシジョンツリー文書に従い検討・合意するための審査全般における留意点を紹介します。

3.1. 選択された安全性監視活動の審査中の変遷

アンケートの回答時点で承認まで進んでいた 28 事例における承認申請時の安全性監視活動の選択状況と、それらが審査においてどのように変遷したか以下にまとめました（図 25）。

申請時の安全性監視活動		承認時安全性監視活動
通常の安全性監視活動 ＋一般（特定）使用成績調査 （16 事例）	⇒	通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査（10 事例）
	⇒	通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査 ＋製造販売後データベース調査（2 事例）
	⇒	通常の安全性監視活動＋製造販売後データベース調査（4 事例）
		通常の安全性監視活動のみ（0 事例）
通常の安全性監視活動 ＋製造販売後データベース調査 （4 事例）	⇒	通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査（0 事例）
	⇒	通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査 ＋製造販売後データベース調査（1 事例）
	⇒	通常の安全性監視活動＋製造販売後データベース調査（2 事例）
	⇒	通常の安全性監視活動のみ（1 事例）
通常の安全性監視活動のみ （8 事例）	⇒	通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査（3 事例）
		通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査 ＋製造販売後データベース調査（0 事例）
	⇒	通常の安全性監視活動＋製造販売後データベース調査（2 事例）
	⇒	通常の安全性監視活動のみ（3 事例）

図 25. アンケートの回答時点で承認まで進んでいた 28 事例における承認申請時の安全性監視活動の選択状況

15 事例が申請時の安全性監視活動の枠組みの中で承認されていました。一方で、審査中に安全性監視活動が変更されたものは 13 事例ありました。そのうち 8 事例では、通常の安全性監視活動や一般使用成績調査などのリサーチクエストが具体的では無い活動の提案に対し製造販売後データベース調査が加わっており、審査期間中にステップ 1（明らかにしたい懸念事項を明確化）から再度検討していることが予測されます。また、承認申請時に「通常の安全性監視活動＋製造販売後データベース調査」を選択した事例においては、「通常の安全性監視活動のみ」で承認された医薬

品が1事例あり、企業で設定したリサーチクエスチョンが本当に明らかにすべき程度の懸念事項なのか、審査期間中に規制当局と再度検討したものと予測されます。

このように、使用成績調査という安全性監視活動の選択に対し照会事項が発出されることが多くは無かった従来との対比において、現在の審査過程は非常にダイナミックであることに留意する必要があります。また、総じて一定の傾向がみえないことから、製品におかれている状況を考慮しながら、ディシジョンツリー文書に従い、明らかにしたい懸念事項を明確にし、それに沿った規制上の活動を選択することが重要だと考えられます。

3.2. 申請する医薬品の性質・特徴が安全性監視活動の選択に与える影響

・製造販売後の日本人データの有無

承認申請時において同一成分等が日本において既に販売されている（一定の日本人の製造販売後の成績がある）医薬品の事例はアンケート上25事例報告されていましたが、そのうち12事例（48%）は承認申請時の安全性監視活動として「通常の安全性監視活動のみ」を選択していました（表11）。

表 11. 申請時 RMP の提案状況（製造販売後の日本人データ有無別）

申請時の安全性監視活動の提案状況	製造販売後の日本人データ			
	あり		なし	
通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査	9	36%	17	68%
通常の安全性監視活動＋製造販売後データベース調査	4	16%	3	12%
通常の安全性監視活動のみ	12	48%	5	20%
計	25	100%	25	100%

アンケートの回答時点で承認まで進んでいた28事例における承認時の安全性監視活動の状況は表12のとおりで、承認時のRMPが通常の安全性監視活動のみの事例は4事例ありました。

表 12. 承認時 RMP の状況（製造販売後の日本人データ有無別）

承認時の安全性監視活動の状況	製造販売後の日本人データ			
	あり		なし	
通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査	7	50%	6	43%
通常の安全性監視活動＋一般（特定）使用成績調査 ＋製造販売後データベース調査	0	0%	3	21%
通常の安全性監視活動＋製造販売後データベース調査	4	29%	4	29%
通常の安全性監視活動のみ	3	21%	1	7%
計	14	100%	14	100.0%

4事例の内訳は、新有効成分含有医薬品が1事例、医療用配合剤が1事例、新効能医薬品が2事例

でした。配合剤と新効能医薬品に関しては、成分として製造販売後の日本人データがあるため国内での安全性プロファイルが既にわかっており、追加の安全性監視活動を要する懸念事項がなかったと考えられます。一方、国内での製造販売後使用実績のない新有効成分含有医薬品でも通常安全性監視活動のみで承認された事例があるということは、興味深いことです。当該事例の安全性検討事項をRMPで確認したところ、重要な特定されたリスク・重要な潜在的リスクともに「臨床試験での発現頻度が低いため通常の安全性監視活動で発現状況等の知見を収集する」との記載がありました。まずは、通常の安全性監視活動で自発報告の評価及び症例集積検討を行い、シグナルの特定・検出を行うことが適していると判断されたものと思われます。ただし、本事例は治験からの継続となる製造販売後臨床試験が計画されていることが、追加の安全性監視活動が設定されなかったことに影響した可能性も考えられます。

このように、一定の日本人の製造販売後の成績の有無が、企業側の追加の安全性監視活動の選択そして審査中の検討に影響を与えている可能性がある点は留意が必要だと考えます。アンケートのコメントにおいても、今までの承認審査での経験をふまえ、日本人データの有無を自主的に（付度を含め）安全性監視活動等の選択における基準としている例、規制当局よりその旨照会事項で示される例が報告されています。

ただし、ICH E17 ガイドライン「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則；General Principles for Planning and Design of. Multi-Regional Clinical Trials（平成30年6月12日付 薬生薬審発0612第1号）」²⁶に代表されるとおり、治験においては必ずしも日本人データへのこだわりが薄くなりつつある中で、製造販売後でそのこだわりが継続しているのであれば、今後展開されるICH E19等の議論を含め、国際標準に日本が適合しなくなる可能性があり、そのような視点も見据えながら注視していく必要があるかもしれません。

・オーファン指定、バイオシミラー製品

アンケートにおいてはオーファン指定製品6事例、バイオシミラー製品2事例と事例数が十分ではない可能性があります。オーファン指定製品では1事例を除き全ての医薬品で一般（特定）使用成績調査が、バイオシミラー製品では2事例とも製造販売後データベース調査が提案されています。

オーファン指定製品では、患者数の観点から医療情報データベースを活用することに対して限界がある可能性があります。追加の安全性監視活動の選択の幅を広げるという観点では、医療情報データベースの更なる広がりには今後期待したいところです。ただし、一般（特定）使用成績調査を選択しなかった1医薬品では、有効性を目的としたデータベース調査を提案・承認されています。

²⁶ 厚生労働省、“国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて（平成30年6月12日付 薬生薬審発0612第1号）、”2018/6/12. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000224557.pdf>. [アクセス日: 2020/1/24]

また、疾患レジストリのような、その疾患に注目して収集を行うデータベースであれば患者数等が担保される可能性があるので、利用可能なレジストリ等の二次データソースを探索することは、追加の安全性監視活動を検討する際に留意すべきことだと考えられます。

バイオシミラー製品では、先行バイオ医薬品の患者数を各医療情報データベースで確認できることから、他の医薬品と比較しても製造販売後データベース調査との相性が良い可能性があります。しかしながら、先行バイオ医薬品があるなかで追加の安全性監視活動を実施すべきリサーチクエスチョンを特定することは通常難しく、本当に追加の安全性監視活動が必要であるのか慎重に議論する必要があるように思われます。

・医薬品の適応疾患（審査部）

アンケート結果では、1例と事例数が少なかったワクチン等審査部を除いて、全ての審査部において、「製造販売後データベース調査」や「通常の安全性監視活動のみ」等の従来とは異なる活動で医薬品を承認する事例が報告されており、申請する医薬品の適応疾患あるいは審査部間での偏りは必ずしも明確ではありませんでした。以下のようなコメントをアンケートにおいては受領しており注意は必要であるものの、まずは自社における検討を製品におかれている状況・適応疾患を考慮しながら、しっかりと規制当局と議論を行うことが重要だと考えられます。

【審査部の考えに対する所感の例】

- 審査部の考えに一貫性がなく、企業にも一貫性のない対応をつと調査毎に求められているように感じる。

(アンケートコメントより抜粋)

3.3. 承認審査プロセスを円滑にするヒント

ディシジョンツリー文書に従った検討は、例えば以下のアンケートコメントが示すように、より透明性が確保された審査につながっているものと思われます。一方で、承認審査をより円滑に充実したものするためのヒントもいくつかみえてきたので最後にそれらの点を紹介します。

【ディシジョンツリー文書に沿った照会事項が審査の透明性確保につながった事例】

- これまでの照会事項に比べ、ディシジョンツリー文書に沿った形で照会事項が発出されたため、ディシジョンツリーという大きな軸が見えて全体的には社内検討も回答もしやすくなったと感じている。

(アンケートコメントより抜粋)

・各ステップの検討時間

各ステップに対し、検討時間が十分であったかアンケートしたところ、全体の 41.8%で「十分でなかった」との回答となり、現状の照会事項のタイミングでは検討時間が十分ではなく各社困惑しているケースが少なくないように感じられます（表 13）。

表 13. 各ステップの検討時間が十分であったか

	STEP0	STEP1	STEP2	STEP3	TOTAL
十分だった	14 (52%)	14 (67%)	9 (50%)	9 (69%)	46
十分でなかった	13 (48%)	7 (33%)	9 (50%)	4 (31%)	33
合計	27	21	18	13	79

いずれも重要なステップですが、様々なデータに基づき検討を行うステップ 0 や、監視活動のデザインを検討するステップ 2 で特にその傾向が強いように感じられました。アンケートでは、ステップ 2 において「データベースベンダーに問い合わせをしなければ回答できない事例」も報告されていました。

各ステップでも紹介した通り、このような経験を参考に、審査中の照会事項を含めたスケジュール管理が重要な要素になってくると考えられます。

・各ステップの検討内容

各ステップに対し、規制当局の考え/見解が十分に示されたかアンケートしたところ、全体の 37.3%で「示されなかった」との回答となり、特にディシジョンツリー文書の後半ステップ 2 とステップ 3 でその傾向が強いように感じられました（表 14）。

表 14. 各ステップに対し、規制当局の考え/見解が十分に示されたか

	STEP0	STEP1	STEP2	STEP3	TOTAL
示された	24 (89%)	13 (59%)	9 (45%)	6 (43%)	52
示されなかった	3 (11%)	9 (41%)	11 (55%)	8 (57%)	31
合計	27	22	20	14	83

また、ステップ 2 では、その考え方において規制当局と違いを感じたケースが多く（20 事例中 12 事例）、両者間で合意し患者さんにとって適切な安全対策を選択するためには、次のアンケート回答にもあるように、規制当局により具体的に考え/見解を示してもらうことを含め前向きに準備をするとともに、詳細な議論をしていくことが重要だと考えられます。

【規制当局との見解の相違を感じた事例】

- 部会前に、データベース調査の実現可能性について確認したいと面談の機会を設定された。当局はデータベース調査の実施が困難では（使用成績調査の実施が必要では）と考えていたが、面談にて双方の見解を確認した結果、当局の考えるリサーチクエスションと企業の考えるリサーチクエスションの細かな部分で齟齬があったこと、及び企業見解が妥当であることを確認出来た。
- 会社側から面談を希望しなければ専門協議まで照会がなかったことが予想される
(アンケートコメントより抜粋)

・専門協議/部会後あるいは承認後の議論への留意

アンケートでは、専門協議あるいは部会の検討がディシジョンツリー文書に従った議論であったのか不明であることへの懸念を示すものが、以下のように散見されました。

【ディシジョンツリー文書に従った議論であったか不明であった事例】

- 初回面談後照会事項回答で安全性検討事項としなかった理由について回答し、それ以降特に追加照会がなかったにもかかわらず、専門協議後に安全性検討事項に設定することを指示された。
- 専門協議後照会事項では、これまでの照会事項や専門協議後面談等で何も触れられないまま追加指示が出された。
- 専門協議後には、重要なリスクではない事象に対して「製造販売後に明らかにすべき懸念事項」が示され、追加の安全性監視活動を行うよう指示があった。
- 専門協議/部会等の直前で異なる手法（例：使用成績調査⇔データベース調査）の指示があると混乱する。
- 有効性に関する調査は最終的に専門協議後に指示として発出された。
(アンケートコメントより抜粋)

このタイミングで示された照会事項は検討時間も非常に限られ、また専門協議等の性質上検討の余地も十分には無い難しい状況です。それまでの審査中の議論を活用し、科学的に最適な手法を実施すべく、専門協議あるいは部会においてもディシジョンツリー文書に従った合意形成がなされることを期待するしかないところですが、以下のアンケートコメントの様に、専門協議後あるいは承認後においてもステップ 0-3 の議論を継続している事例もあります。そのような点を踏まえると、承認後にも議論を継続させることを前提として、専門協議あるいは部会における検討結果をディシジョンツリー文書に照らし合わせて規制当局としっかりと議論することも 1 つのオプションかもしれません。

【専門協議後または承認後において議論を継続した事例】

- 専門協議後に提案があり、元々提案していた製販後臨床試験との併記に関してやり取りがあった。
- 製造販売後（承認後）に安全部から「コメント」という形で、RMP や調査の内容に関する指示等の実質的には照会事項と同じものを受領することがあった。

（アンケートコメントより抜粋）

4. おわりに

本書では、ディシジョンツリー文書上のステップ毎にアンケート結果を示しながら、規制当局とのディスカッションを効率的に進め、科学的に適切な質の高い安全性監視活動に繋げるための方策を考察しました。

安全性監視活動をディシジョンツリーに従って検討し、リサーチクエスションを明確にすれば、目的が不明瞭な調査は淘汰されていきます。実際、アンケート結果からディシジョンツリー文書発出後には有効性の項目を設定した調査が減少し、安全性検討事項の特性に応じた調査が計画されていることがわかりました。また、追加の安全性監視活動を設定せずに「受動的サーベイランス」（いわゆる通常の安全性監視活動）のみで承認された事例もみられ、今後このような事例は増えていくと考えられます。受動的サーベイランスといえば、ルーチンの副作用収集や副作用報告のみと考えがちですが、医薬品の特性や安全性検討事項によっては、データマイニング手法の導入や市販直後調査のような自発報告の強化を検討すべきケースがあるかもしれません。医薬品の特性に応じた安全対策が速やかにとれるよう、各企業での今後の通常の安全性監視活動の充実が期待されます。

さらにアンケートでは、改正 GPSP 施行後、追加の安全性監視活動として製造販売後データベース調査が数多く計画されていることもわかりました。安全性監視活動の選択肢に製造販売後データベース調査が加わり、科学的なアプローチに基づく医薬品の安全性を監視する環境が整いつつある状況は、製薬企業にとっても好ましい状況であることは間違いありません。しかし、現存する医療情報データベースには長所・短所があり、調査のニーズを完全に満たす医療情報データベースは存在しません。また、フィージビリティ検討やバリデーション等、製造販売後データベース調査に関する課題は山積みです。現在は未だ手探りの状況ではありますが、今後、実績と経験を積み重ねながら議論を深め、適切な製造販売後データベース調査の在り方を規制当局とともに確立していくことが重要であると考えています。

科学的に適切な質の高い安全性監視活動を計画することは、製薬企業、医療機関及び規制当局にとって効率的・効果的であるだけでなく、安全対策の質を高めることにより国民の健康への寄与にも繋がるものと考えます。本書がそのための布石となることができれば幸いです。

5. 有用情報のリンク集&通知一覧（2019年12月時点）

No	文書名	発出者	通知番号等	発出日	URL	備考	key word 1	key word 2
1	医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長	薬生薬審発0221第1号	2018/2/21	https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf		DB調査	信頼性
2	製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領	医薬品医療機器総合機構	-	2018/1/23	https://www.pmda.go.jp/files/000222302.pdf		DB調査	実施計画書
3	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	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 医薬・生活衛生局安全対策課長	薬生薬審発0609 第8号 薬生安発0609 第4号	2017/6/9	https://www.pmda.go.jp/files/000218531.pdf		DB調査	考え方
4	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初版	医薬品医療機器総合機構	-	2014/3/31	https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf		DB	実施GL
5	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	-	2018/1/23	https://www.pmda.go.jp/files/000222291.pdf	(53) 通知化	製造販売後調査	実施計画書
6	平成31年度における医薬品の疫学調査相談制度試行に係る日程調整依頼書の受付方法等について	医薬品医療機器総合機構 審査センター長	薬機審長発第1120014号	2018/11/20	https://www.pmda.go.jp/files/000226872.pdf		疫学調査相談	日程調整
7	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	医薬品医療機器総合機構 理事長	薬機発第0302070号	2012/3/2 2019/7/1（改正）	https://www.pmda.go.jp/files/000219237.pdf	医薬品の疫学調査相談について	疫学調査相談	実施要綱
8	MID-NETの利活用者を対象とした研修の取扱いについて	医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンスセンター長	薬機レギ長発第0401002 号	2018/4/1	https://www.pmda.go.jp/files/000222797.pdf	MID-NET	MID-NET	研修
9	MID-NET® 協力医療機関一覧	医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 MID-NET 運営課	-	2018/4/1	https://www.pmda.go.jp/files/000220624.pdf	MID-NET	MID-NET	医療機関
10	MID-NET®の利活用申出前研修～イントロダクション～	医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部	-	2019/9/4	https://www.pmda.go.jp/files/000224294.pdf	MID-NET	MID-NET	研修
11	MID-NET®の利活用ルールと手続き	医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部	-	2019/9/4	https://www.pmda.go.jp/files/000224295.pdf	MID-NET	MID-NET	利活用
12	MID-NET®の信頼性とGPSP基準への対応	医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部	-	2019/9/4	https://www.pmda.go.jp/files/000224296.pdf	MID-NET	MID-NET	信頼性
13	MID-NET®の利活用（基礎編）・試行的調査を基にした利活用の流れ	医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部	-	2019/9/4	https://www.pmda.go.jp/files/000224297.pdf	MID-NET	MID-NET	利活用
14	MID-NETの利活用に係る申出等の事務処理手続の取扱いについて	医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンスセンター長	薬機レギ長発第0401001 号 一部改正 薬機レギ長発第0629001 号 一部改正 薬機レギ長発第0507001 号	2018/4/1 2018/6/29（改正） 2019/5/7（改正）	https://www.pmda.go.jp/files/000222795.pdf	MID-NET	MID-NET	事務処理
15	MID-NETの利活用の初期段階における基礎的検討の実施要綱について	医薬品医療機器総合機構 理事長	薬機発第0401004 号 一部改正 薬機発第0629050 号	2018/4/1 2018/6/29（改正）	https://www.pmda.go.jp/files/000222796.pdf	MID-NET	MID-NET	実施要綱
16	MID-NETの本格運用開始及びMID-NETの利活用に関するガイドラインの策定について	医薬品医療機器総合機構 理事長	薬機発第0401003 号	2018/4/1	https://www.pmda.go.jp/files/000222794.pdf	MID-NET	MID-NET	利活用
17	MID-NETの利活用に係る利用料について	医薬品医療機器総合機構 理事長	薬機発第0401005号 一部改正 薬機発第0629050 号	2018/4/1 2018/6/29（改正）	https://www.pmda.go.jp/files/000223622.pdf	MID-NET	MID-NET	利用料
18	オンサイトセンター利用マニュアル-共通編-初版第2版	医薬品医療機器総合機構	-	"2019/8"	https://www.pmda.go.jp/files/000224736.pdf	MID-NET	MID-NET	オンサイトセンター
19	オンサイトセンター利用マニュアル-PMDA MID-NET オンサイトセンター編- 第2版	医薬品医療機器総合機構	-	"2019/8"	https://www.pmda.go.jp/files/000224737.pdf	MID-NET	MID-NET	オンサイトセンター
20	「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」報告書	日本薬剤疫学会	-	2018/5/23	http://www.jspe.jp/committee/pdf/validationtrr120180528.pdf		レセプトDB	アウトカムバリデーション

No	文書名	発出者	通知番号等	発出日	URL	備考	key word 1	key word 2
21	データベース研究入門「Real World Data の活用」	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2015年度タスクフォース3	-	"2015/11"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd.pdf		DB	研究の進め方
22	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26および別紙10のみ抜粋）	医薬品医療機器総合機構 理事長	薬機発第0302070号	2012/3/2 2019/7/1（改正）	https://www.pmda.go.jp/files/000229267.pdf	（別添26）対面助言 のうち、医薬品の疫学調査相談に関する実施要綱 医薬品疫学調査手続相談 詳細	疫学調査相談	実施要綱
23	「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」新旧対照表	医薬品医療機器総合機構 理事長	-	2019/7/1（改正）	https://www.pmda.go.jp/files/000219238.pdf		疫学調査相談	実施要綱
24	「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」の 一部改正について	医薬品医療機器総合機構理事長	薬機発第0930061号	2019/9/30	https://www.pmda.go.jp/files/000231721.pdf	別紙として「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について 新旧対照表」，続いて別記として「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について（薬機発第1121002号、発出日2014年11月21日／2019年10月1日改正）」が添付されている。	疫学調査相談	手数料
25	MID-NETの利用料の区分	-	-	-	https://www.pmda.go.jp/files/000223623.pdf	利用料の納付	MID-NET	利用料の区分
26	「MID-NETの利活用における予備的調査の実施要綱について」等の一部改正について	医薬品医療機器総合機構 理事長	薬機発第0629050号	2018/6/29	https://www.pmda.go.jp/files/000224825.pdf	MID-NET	MID-NET	実施要綱
27	電子診療情報データベースの一般的な特性について	医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 MID-NET 運営課		2018/4/1	https://www.pmda.go.jp/files/000220626.pdf		DB	特徴
28	医療情報データベース基盤整備事業 協力医療機関の選定結果について	厚生労働省 医薬食品局安全対策課		2011/5/26	https://www.pmda.go.jp/files/000148367.pdf		MID-NET	協力医療機関
29	日本における臨床疫学・薬剤疫学に应用可能なデータベース調査	日本薬剤疫学会		2019/9/25	http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_1.pdf	日本で薬剤疫学研究に利用可能なデータベース（学会のアンケートにご回答いただいた方からの2019年8月時点の情報を記載しています）一覧表	DB	一覧表
30	Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research.			2011/7/19	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pds.2229	Accepted 19 July 2011	DB	選択GL
31	ENCEPP（European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance）	-	-	-	http://www.encepp.eu/	プロトコルのチェックリストや各デザインの詳細な説明・事例	疫学	EMA
32	製造販売後データベース調査実施計画書の記載事例集	製薬協医薬品評価委員会 PMS 部会 TF-3 （2018 年度よりファーマコビジランス部会に改称）		"2018/8"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/db_inspect.pdf		DB調査	実施計画書
33	E2B（R3）実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用報告に関するQ & Aについて	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 医薬・生活衛生局医薬安全対策課	事務連絡	2015/9/28 2019/7/10（改定）	https://www.pmda.go.jp/files/000230486.pdf	元の医療情報との照合を可能にする対応表が存在しない医療情報データベースから得られた情報については、個別の症例ごとの副作用等・感染症を報告する必要がない	副作用報告義務	QA
34	医薬品リスク管理計画の策定について	厚生労働省 医薬食品局安全対策課長 医薬食品局審査管理課長	薬食審査発0426第2号 薬食安発0426第1号	2012/4/26	https://www.pmda.go.jp/files/000221116.pdf	2013年3月4日付け薬食審査発0304第1号・薬食安発0304第1号通知、2017年12月5日付け薬生薬審査発1205第1号・薬生安発1205第1号通知 により一部改正（64）改正内容	RMP	策定
35	Real World Data解析の実際 RWDに触れてみよう「Real World Dataの活用」	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2015 年度タスクフォース 3	-	"2017/3"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/real_world_data.pdf		DB	扱いの注意点
36	RWD：「データの質」に関する考察「Real World Dataの活用」	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2015 年度タスクフォース 3	-	"2016/2"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd_quality.pdf		DB	データの質
37	観察研究における感度分析の勧め 入門編－観察研究に基づく意思決定に関わる全ての方へー	日本製薬工業協会 データサイエンス部会 タスクフォース2	-	"2017/10"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/sensitivity_analysis.pdf		観察研究	感度分析

No	文書名	発出者	通知番号等	発出日	URL	備考	key word 1	key word 2
38	医薬品リスク管理計画書記載事例（新医薬品・バイオ後続品の記載事例）	医薬品医療機器総合機構	-	2017/12/22	https://www.pmda.go.jp/files/000221872.pdf		RMP	記載事例
39	観察研究における感度分析の勧め 実践編・・・観察研究に基づく意思決定に関わる全ての方へ・・・	日本製薬工業協会 データサイエンス部会 2016 年度タスクフォース2	-	"2019/4"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/sensitivity_analysis_practice.html	観察研究における感度分析の勧め 実践編 Excel Tool ESATJ	観察研究	感度分析
40	医薬品リスク管理計画書記載事例（後発医薬品の記載事例）	医薬品医療機器総合機構	-	-	http://www.pmda.go.jp/files/000223475.pdf		RMP	記載事例
41	医薬品開発における疾患レジストリの現状分析と展望	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会	-	"2019/6"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/disease_registry_analysis.pdf		レジストリ	分析
42	製薬企業における医療ビッグデータ活用に向けてーアカデミアとの協力による人材育成と確保ー	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 2	-	"2019/5"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/human_resource.pdf		DB	人材
43	既存の国内リアルワールドデータを医薬品開発にどこまで活用できるか	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 2	-	"2019/4"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd2.pdf		DB	活用促進
44	e-RMP Update（RMP情報提供サービス）	株式会社CACクロア	-	-	https://www.croit.com/service/erm_p/	製造販売後データベース調査・製品一覧	RMP	情報提供
45	「製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方」に関するご意見の募集について〔意見提出期限：7月26日（金）必着〕	医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部疫学課	-	2019/6/26	https://www.pmda.go.jp/safety/pub-comments/0019.html		DB調査	アウトカムバリデーション
46	製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方（案）	医薬品医療機器総合機構	-	-	https://www.pmda.go.jp/files/000230131.pdf	Version 0.1	DB調査	アウトカムバリデーション
47	医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑応答集（Q & A）について	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課	事務連絡	2019/6/19	https://www.pmda.go.jp/files/000230134.pdf		DB調査	信頼性
48	医療機器の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について	厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課長	薬生機審発1219第4号	2018/12/19	https://www.pmda.go.jp/files/000229088.pdf	医療機器の製造販売後データベース調査	DB調査	信頼性
49	（別添 3 0－2） 医薬品/再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談に関する実施要綱	-	-	-	https://www.pmda.go.jp/files/000229259.pdf		レジストリ	信頼性相談
50	平成 3 1 年度における医薬品/再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談試行に係る実施依頼書の受付方法等について	医薬品医療機器総合機構 審査センター長	薬機審長発第 0426001 号	2019/4/26	https://www.pmda.go.jp/files/000229260.pdf		レジストリ	信頼性相談
51	（別添 2 9－2） 医薬品/再生医療等製品レジストリ活用相談に関する実施要綱	-	-	-	https://www.pmda.go.jp/files/000229252.pdf		レジストリ	活用相談
52	平成 3 1 年度における医薬品/医療機器/再生医療等製品レジストリ活用相談試行に係る日程調整依頼書の受付方法等について	医薬品医療機器総合機構 審査センター長	薬機審長発第 0426004 号	2019/4/26	https://www.pmda.go.jp/files/000228809.pdf		レジストリ	活用相談
53	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	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 医薬・生活衛生局医薬安全対策課長	薬生薬審発0314 第4号 薬生安発0314 第4号	2019/3/14	https://www.pmda.go.jp/files/000228612.pdf	2018/1/23の文書が通知化されたもの（5）	製造販売後調査	実施計画
54	医薬品リスク管理計画指針について	厚生労働省 医薬食品局安全対策課長 医薬食品局審査管理課長	薬食安発 0411 第 1 号 薬食審査発 0411 第 2 号	2012/4/11	http://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf		RMP	指針
55	医薬品安全性監視の計画について	厚生労働省 医薬食品局審査管理課長 医薬食品局安全対策課長	薬食審査発第0916001号 薬食安発第0916001号	2005/9/16	https://www.pmda.go.jp/files/000156059.pdf	ICH-E2E	ICH	E2E
56	医薬品リスク管理計画の策定 入門編ー企業と PMDA とのコミュニケーションのための、必要最低限の準備ー	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会・PMS 部会 継続課題対応チーム1	-	"2016/12"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rmp_3.pdf	WBの形として最も近いもの	RMP	入門
57	医薬品リスク管理計画（RMP）策定の手引き -暫定版（平成26年8月改訂版）-	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会 タスクフォース 1 臨床評価部会 継続課題対応チーム4	-	"2014/8"	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rmp.pdf	RMP 入門編	RMP	策定
58	定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）について	厚生労働省 医薬食品局審査管理課長	薬食審査発 0517 第 1 号	2013/5/17	https://www.pmda.go.jp/files/000156873.pdf	RMP 入門編	ICH	E2C

No	文書名	発出者	通知番号等	発出日	URL	備考	key word 1	key word 2
59	治験安全性最新報告について	厚生労働省 医薬食品局審査管理課長	薬食審査発1228第1号	2012/12/28	https://www.pmda.go.jp/files/000156366.pdf	RMP 入門編	ICH	E2F
60	E2B（R3）実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関するQ&A（別紙）	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 医薬・生活衛生局医薬安全対策課	事務連絡	2019/7/10	https://www.pmda.go.jp/files/000230487.pdf	（33）の別紙	副作用報告義務	QA
61	「医薬品リスク管理計画の策定について」の一部改正について	厚生労働省 医薬生活衛生局医薬品審査管理課長 医薬生活衛生局医薬安全対策課長	薬生薬審発 1205 第1号 薬生安発1205第1号	2017/12/5	https://www.pmda.go.jp/files/000221115.pdf	（34）の改正一覧	RMP	策定

【作成担当】

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 P V部会 継続課題対応チーム 6 ホワイトブック作成班（2019 年度）

リーダー	小野薬品工業株式会社	濱野 仁志		塩野義製薬株式会社	宮内 秀之
サブリーダー	サノフィ株式会社	北郷 次郎		第一三共株式会社	佐川 慶
	アストラゼネカ株式会社	岡田 典久	拡大幹事	大日本住友製薬株式会社	土森 紀美子
	EA ファーマ株式会社	藤牧 巳央		株式会社ツムラ	鈴木 康之
拡大幹事	MSD 株式会社	宮崎 真		日本イーライリリー株式会社	木戸 啓司
	杏林製薬株式会社	齋藤 達洋		ノバルティス ファーマ株式会社	谷口 知子
		土田 尚利		バイエル薬品株式会社	高橋 法子
	グラクソ・スミスクライン株式会社	大竹 理恵			岩井 孝一
	興和株式会社	郡司 良治		ファイザー株式会社	柴田 篤
	参天製薬株式会社	大寄 浩孝		ヤンセンファーマ株式会社	川口 源太
担当副部長	第一三共株式会社	丹羽 新平			

「医薬品の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」
に従った安全性監視計画策定の検討に向けて

2020 年 2 月発行

編集

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

ファーマコビジランス部会 継続課題対応チーム 6

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11（日本橋ライフサイエンスビルディング）