

製造販売後使用成績調査におけるデータ収集上の留意事項

日本製薬工業協会
データサイエンス部会
2018年度タスクフォース7「観察研究におけるデータマネジメント」

2020年10月

目次

略号一覧表	3
はじめに	4
1. 総論	6
2. 各論	10
2.1. 患者背景	10
2.2. 病歴（既往歴および合併症）	13
2.3. 調査対象薬の投与情報	17
2.4. 併用薬	20
2.5. 臨床検査	23
2.6. バイタルサイン／身長／体重／心電図	27
2.7. 有害事象	29
2.8. その他（前治療歴，服薬順守状況，ロット番号）	32
おわりに	36

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
CDASH	Clinical Data Acquisition Standards Harmonization
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CRC	Clinical Research Coordinator : クリニカルリサーチコーディネーター
CRF	Case Report Form : 症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450 : シトクロムP450
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
RQ	Research Question : リサーチ・クエスション

はじめに

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）」¹⁾（以後GPSP省令）が改正され、製造販売後調査に医療情報データベースを用いる手法が新たな選択肢として加わるなど、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った。改訂に先立つ平成30年1月に医薬品医療機器総合機構から発出された「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」²⁾においても「目的が不明瞭な調査を漫然と実施することのないように留意し、あらかじ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」ことが明記された。また、FDAでは2016年に開発段階後期または承認後の選択的データ収集に関するアプローチに関するガイダンス（Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-Stage Premarket and Postapproval Clinical Investigations）が発出され³⁾、これをもとに現在ICHではE19ガイドラインが検討（2020年3月現在ステップ3）されている。このような国際的な動きも、従来の画一的なデータ収集から、より目的に適ったデータ収集への移行を示すものと考えられる。

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の前身である統計・DM部会は、約10年前に「安全性データの収集と報告に関する提言」⁴⁾において臨床試験におけるデータ収集について議論し、部会として推奨する考え方を提示した。その中で、不必要あるいは冗長なデータ収集を避け、「解析に用いられるデータのみ収集する」ことを提言の一つの柱とした。この成果物は、日本臨床試験研究会の「臨床研究推進ガイドライン」⁵⁾において、「研究目的に応じて収集すべきデータを厳選し、不要、念のため、前例踏襲的なデータをあらかじめ排除することに留意すべきであり、この目的において有用」との評価を受けるなど、一定の支持を受けたものと考えられた。

一方、使用成績調査のデータ収集のあり方に特化した議論は、これまで統計・DM部会及びデータサイエンス部会を通じて十分になされてきたとは必ずしも言えない。先の「安全性データの収集と報告に関する提言」も、臨床試験を対象とした検討報告であった。そこで、今般のGPSP省令の改訂に伴い、改めて使用成績調査のデータ収集について、解析に用いられるか、慣習的に収集していないか、リサーチ・クエスチョンに回答できるデータ項目が設定されているか、使用成績調査という調査の性質を踏まえ収集可能ななどの観点から議論を行った。

使用成績調査に特化したデータ収集のあり方に関する検討報告である本書をまとめるにあたり、まず第一章として、使用成績調査という調査の性質を踏まえ、使用成績調査におけるデータ収集全般に関する留意事項を総論として述べた。次いで第二章で、どの使用成績調査でも従来は通常収集されてきた「患者背景」、「病歴」、「調査対象薬の投与情報」、「併用薬」、「臨床検査」、「バイタルサイン／身長／体重／心電図」、「有害事象」の各CRFページについて、データ収集の際に留意すべき事項を論じた。また、これらの

ページには含まれないものの、タスクフォースの検討過程で使用成績調査のデータを収集する際に留意すべきと思われた点を「その他」にまとめて記載した。各ページにおける収集項目の検討の際にはCDISC標準のClinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH) を意識しつつも、あくまで使用成績調査でのデータ収集のあり方に焦点を当てて議論し、CDASH標準に拘ることはしなかった。

データ収集はそれぞれの調査の実施計画に沿って検討されるべきもので、一律に決められるものではない。本書の目的はデータ収集マニュアルを提示することではなく、基本的な考え方を示すことにある。本文中にCRFページの事例を掲載したが、これも実際のイメージをわかりやすく表現するために掲載したのであって、本書をカタログ集とすることを意図している訳ではない。また、使用成績調査の評価では用いない本来GVPのために収集が必要な情報ではあるが、医師、依頼者の負担を考慮すると、別媒体でこれらの情報を収集するより、使用成績調査で用いられているCRFにて情報を収集するのが効率的と考え、そのような運用をしている企業もあることは承知の上で、あくまで「使用成績調査の目的のために必要なデータ」に焦点を当てて議論を行った。

新たな使用成績調査において、収集するデータの項目、カテゴリー、あるいは求めるデータの詳細度を検討する際に、本書を活用して社内の関係者と活発な議論をしていたければ幸いである。

1. 総論

使用成績調査は、製造販売承認後に実施する「医療機関から収集した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査」¹⁾である。通常、医薬品が製造販売承認に至るまでには相応の有効性及び安全性データが治験段階において収集され、行政当局による厳格な審査が実施されている。そのため、承認時までには得られている情報や評価結果をよく念頭において、当該使用成績調査において最終的に何をどのように報告書に記載するのか、さらにはその先にある利用現場に情報を届け、適正な使用にどのように貢献できるのか、そのためにどのような解析と帳票が必要なのかを十分検討した上で収集データ項目及びカテゴリーを決定することが重要である。

適切な収集データ項目及びカテゴリーを決定する土台となるのは明確なRQである。しかし、従来の定型化された使用成績調査では、その主な問題点の一つとして科学的なRQに基づいていないことが挙げられている⁶⁾。小宮山らは、「科学的な安全対策への転換をめざして(1)」⁷⁾という論文の中で、ある種の一般的な手引きを参照するがゆえに、「そのとおりやっていたら問題ないという思考停止に陥る危険性」について懸念を示している。

科学的、効率的、効果的な使用成績調査の第一歩は、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RQを明確にすることである。リサーチ・クエスションは研究の骨組みであり、明確にするには以下のようにPECOを用いて構造化することが効果的である⁸⁾。

- ・ **Patients** : 誰を対象とするか (標的母集団)
- ・ **Exposure** : どんな要因 (曝露) をとりあげるのか (説明変数)
- ・ **Comparison** : それを何と比較するのか (比較対照)
- ・ **Outcomes** : 何を主要なアウトカムとするのか

このようにして具体的にそのRQを構成する「Patients」、「Exposure」、「Comparison」、「Outcome」を定義して、そのRQに回答するために必要なデータ項目及びカテゴリーは何かを徹底的に突き詰めていくことが必要不可欠である。

国内での治験症例が極めて限られている等の理由により、有効性に関するデータを使用成績調査において収集する必要がある場合は少なからず存在する。このような場合に、通常診療下においても承認時の想定と同程度の有効性を発揮していると推定できるデータを収集することは極めて重要である。しかし、一般に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²⁾。よって、バイオ後続品において治験段階では対象としていなかった適応症に対する有効性データの収集などを除き、製造販売後に評価すべき具体的な検討事項が存在しない場合には、有効性評価にかかるデータを漫然と収集すべきではない。治験段階で得られた有効性データよりも強いエビデンスを持つデータを使用成績調査で得る

ことは一般に困難と考えられる。

一方、安全性データに関しては承認時では一般的には不足しており、製造販売後の更なる検討が通常必要となる。医薬品の製造販売に際しては、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を安全性検討事項として集約し、それを踏まえて医薬品安全性監視計画を立てることになるが⁹⁾、安全性検討事項に対する追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の内、使用成績調査が選択されることもある。

安全性検討事項分類	定義
重要な特定されたリスク	医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの
重要な潜在的リスク	医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの
重要な不足情報	医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なもの

(「医薬品リスク管理計画指針について」¹⁰⁾より抜粋，改変)

例えば、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者や肝機能障害者のように、安全性に対する配慮から臨床試験の段階では対象者として含まれなかった患者集団においても、承認後はベネフィットリスクバランスを考慮しながら使用されることが十分想定される。このような患者集団で調査を実施する場合、データ収集の観点からは、患者集団の特性、例えば肝機能障害や腎機能障害の程度を数量化して、それに対する安全性プロフィールの影響を評価できるようにしておく必要がある。

また「重要な特定されたリスク」については、製造販売後に明らかにすべき懸念事項の例としては、リスク因子の特定やその因子の影響などが挙げられる。例えば調査対象の医薬品がCYP3A4で代謝されるのであれば、CYP3A4阻害薬の併用時期や量などの情報は、副作用の発現に影響を与えるリスク因子の評価を行う上で大きな意義を持つ。

次いで、非介入試験という使用成績調査の性質から、データ収集に関する留意点を述べる。臨床試験ではあらかじめ定められた治験計画に従って検査、測定、観察、情報収集が行われるため、通常診療下では一般的に得られないデータを収集することも可能である。しかし使用成績調査では、通常診療下で得られる情報を医療機関から取得することになるため、通常診療で一般的に測定または記録しない項目や分類のデータの取得を試みても、多くの欠測値や不正確なデータを生むことに終わってしまうかもしれない。例えば、臨床検査値に関して、投与開始時のベースラインとして相応しい時期のデータがないことも十分に考えられる。このようなことを念頭にどのような臨床検査値を集めることが有用なのか、事前に検討することは科学的、効果的、効率的な調査の実施に役

立つものと考えられる。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」¹¹⁾（以後「GCP省令」と言う）は、第47条「症例報告書」において「治験責任医師等は、治験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成し、これに記名押印し、又は署名しなければならない」と症例報告を行う医師の法的義務を規定している。またGCP省令のガイダンスでは「治験責任医師は、症例報告書及びその他の全ての報告書のデータが、正確、完全で、読み易く、提出の時期が適切であること」と述べられている。一方、GPSP省令は、CRF作成に関する医師の法的義務は規定しておらず、症例報告は「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」¹²⁾第68条の2「情報の提供等」による医師の適正使用情報の収集への協力努力義務及び依頼者との委受託契約に基づいて行われる。また臨床試験では一般的となっているCRCによる支援も使用成績調査では限られた医療機関でのみ利用可能であると考えられる。多くの医療機関で医師自身が日常の診療の合間を縫ってCRFの記入をしているのが現実と思われる。また「公正競争規約施行規則」¹³⁾の第3条「症例報告に対する報酬等」において「症例報告の報酬の額は、合理的に算定された客観的な適正な額を超えてはならない」という基準が定められており、労力に対する対価として十分ではないと考えている医師も少なくないものと推察される。さらに、治験であれば負担軽減費のようなインセンティブも被検者にはあるが、使用成績調査の対象となる患者にはこのようなものはなく、調査対象薬及び併用薬の詳細などの記録を患者に求めることも期待できない。

使用成績調査は、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査であるが、Salsburgがその著書「Deming Principles Applied To Processing Data From Case Report Forms」¹⁴⁾で述べているように「起こりうる全ての安全性の懸念を評価するために必要になり得る全データ項目を一つの症例報告書で網羅するというのはおよそ不可能」であり、「過剰」なデータ収集が抱える問題とデータの質へのネガティブな影響についても使用成績調査という性質を踏まえ現実的に検討されるべきものである。例えば、先のCYP3A4の例では、CYP3A4阻害薬の併用時期や量などの情報の収集を意義あるものとしたが、調査期間に併用された全ての薬について同じ詳細さで情報が必要なわけでは必ずしもないであろう。画一的な調査は、併用治療や病歴等の詳細情報の記載が一律に求められることになり無駄が多く、医療機関側では大きな負担となっている⁹⁾。従来から医師の過労は社会問題にもなっており、「働き方改革」は重要な課題である。医師の負担も考えて不要なデータの収集は極力避けることがデータの質を確保する上でも重要である。

「ICH E19 安全性データ収集の最適化ガイドライン（案）」¹⁵⁾においても、収集を限定する又は止めることが適切となる可能性のある安全性データの種類として以下の項目が取りあげられている。

- ・ 非重篤な有害事象

- ルーチンの臨床検査
- 併用薬の情報
- 身体検査（バイタルサインを含む）
- 心電図

個々の使用成績調査の目的に応じて，選択的な安全性データの収集が適切な場合にはそれを採用することで過剰なデータの収集を控え，結果としてデータの品質，試験結果の品質に資するものと思われる。

2. 各論

2.1. 患者背景

使用成績調査における患者背景データとは、一般に患者の人口統計学的データ、患者または疾患の特性、あるいは患者の置かれている環境や状態などの情報を包含したものであり、以下のような情報が含まれ得る。

- ・ 人口統計学的データ（年齢/生年月日，性別，身長，体重）
- ・ 診断名，診断日
- ・ 病変範囲，重症度分類，遺伝子情報等の疾患特異的な背景情報
- ・ 診療区分（入院・外来等）
- ・ 家族歴
- ・ 前治療歴（治療薬、治療療法）
- ・ 嗜好品（飲酒，喫煙）
- ・ 就労状況
- ・ アレルギー歴
- ・ 全身症状（例，パフォーマンスステータス）
- ・ 妊娠の有無

個々の調査においては、これらの患者背景データの中から、対象となる薬の有効性、安全性の評価やリスクの特定やリスクの大きさなどを検討する上で有用となる情報を選択することになる。

この章では患者背景に属するデータのうち、タスクフォースで議論した種類のデータについてその収集上の留意点について論じる。

① 年齢/生年月日

「生年月日」は単独では個人を特定できないが、CRFに含まれる「性別」、「身長」、「体重」、「病歴」などの情報と組み合わせることで特定の個人を識別できる可能性がある。そのため個人情報保護の観点から「生年月日」を収集することは極力避けるべきと考える。特に希少疾患の場合には、個人が特定されるリスクが高いため生年月日を収集すべきではない。科学的な観点からは、一般に通常成人の調査であれば生年までの収集にとどめることでも調査の結論に影響は与えないと考えられる。また、小児を対象とした調査の場合でも、対象年齢を考慮して生年までとするか、あるいは生年月日までの収集にすることを検討すべきである。新生児を対象とした調査であっても、例えば日齢5日以下、10日以下などの必要な詳細度のカテゴリカルデータにして収集するなど個人情報に配慮すべきであり、この点は使用成績調査も治験も同様に考えることができる。一方、使用成績調査の特徴の一つとして、調査対象薬を投与された全例を登録してデータを収集する場合に、医療機関を選択できないことが挙げられる。医療機関によっては個人情報の保護の観点から生年の

提供を拒み、年齢のみの提供を許可するという場合があるかもしれない。年齢は計算値であり、一般に計算値を収集することはデータ収集の好ましい方法とは言えないが¹⁶⁾、年齢しか提供されない場合に対応できるようにCRFのデザインを工夫しておく必要があるだろう。その一方で、「生年」と「年齢」の両方を重複するようなデザインは、重複データを収集することになり、医療機関の負担増やデータマネジメント上のコスト増につながるだけでなくデータ間で情報が矛盾するリスクが発生するため厳に避けるべきである。

② 診療区分（入院・外来等）

診療区分については、旧再審査申請様式「再審査申請の手引き 別紙様式3」で出力が求められていたため、過去においては大半の企業がデータを収集していたものと推察される。そして新しい「別紙様式16 製造販売後調査等における症例概要」¹⁷⁾では求められなくなってからも、そのまま慣習的にデータを収集している企業があることもタスクフォースの議論のなかで判明した。

抗がん剤治療は、以前は入院環境で実施されることが多かったが、現在は経口剤も増えて外来による治療も増えてきている。治療環境の違いが薬効や患者の予後などのような影響を与えるかを検討することが必要な場合もあるだろうし、また患者のクオリティオブライフや医療費の観点から、導入期の入院期間に興味があることもあるだろう。しかしそうであれば治療開始時点での治療環境を「入院」または「外来」の分類で患者背景としてデータを収集するのではなく、入院治療または外来治療の時期がそれぞれ特定できるようにデータを収集すべきである。

③ 家族歴

この種のデータは遺伝性疾患、心血管系疾患、代謝性疾患などで収集されることが少なくないが、特定のものを除き通常診療下でデータが収集されることは一般的とは言えない。データとしては基本的には特定の疾患を持つ家族の有無の別を収集することになる。仮に「なし」という情報を医療機関から入手したとしても、そもそも調査対象者に兄弟などの家族がいないために「なし」なのか、祖父母の情報がないために「あり」とされなかったのか、正確性に疑問の余地を残すデータとなることが推察される。介入する治験であれば、データ収集の対象とする親、兄弟、祖父母、叔父叔母などをリストして、それらの存在と特定の疾患の有無を調べることができるが、それであっても兄弟や叔父叔母が何人いるかまでのデータを収集することは容易ではない。

家族歴データを収集する場合、そのデータの収集目的、即ち安全性の評価のためか有効性の評価のためか、並びにどのように解析するかを事前によく検討し収集するデータを決定するとともに、上述のようなことを考慮して両親・兄弟のみ等範囲

を限定して収集するなどの検討も必要である。

④ 嗜好品（喫煙・飲酒）

喫煙は、がんをはじめ、脳卒中や虚血性心疾患などの循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患や結核などの呼吸器疾患、2型糖尿病、歯周病など、多くの病気と関係していることは広く知られており、調査の対象者の調査期間の健康状態に影響に与える可能性があることは十分に考えられる。また、喫煙は代謝酵素のCYP1A2などを誘導するため、CYP1A2により代謝される医薬品の体内動態に影響を及ぼすことが知られている。しかし、喫煙歴のデータを患者背景として収集する際には、その目的とデータ収集の実現可能性を十分に事前に検討すべきである。

喫煙歴を収集する場合には、おおむね「喫煙者」、「元喫煙者」、「非喫煙者」などのカテゴリカルデータに加えて、必要と判断された場合には「1日あたりの本数」、「喫煙年数」など詳細情報が収集される。これらの情報が通常診療で収集されることもあるだろうが、収集されていない場合も少なくないだろう。「喫煙者」、「元喫煙者」、「非喫煙者」の定義自体も曖昧である。仮に喫煙による有効性、安全性、薬物動態に対する影響を検討したいのであれば、臨床試験によって患者背景としての喫煙歴ではなく、試験期間中の吸煙データを収集する必要があると思われる。

また大量の飲酒は、高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病、痛風などの生活習慣病のリスクを高めることはよく知られている。また、ある種の薬、例えばベンゾジアゼピン系薬、三環系抗うつ薬は、アルコールにより薬剤の血中濃度が高まり作用が増強し、副作用も発現する危険性があることも知られている。それ以外にも薬とアルコールの相互作用による中枢神経抑制、アルコール分解抑制、血管拡張などが広く知られている。

患者背景としての飲酒習慣のデータは飲酒習慣の有無に加えて、必要と判断された場合には1週間あたりに摂取しているアルコール飲料に含まれるアルコール量を重量でまたは特定の単位で収集されているような場合が多い。しかし、喫煙と同様にアルコールによる有効性、安全性、薬物動態に対する影響を検討したいのであれば、臨床試験によって患者背景としての飲酒習慣ではなく、試験期間中のアルコール摂取データを収集する必要があると思われる。

喫煙やアルコール摂取が薬剤の副作用のリスク因子となっていることがあることはよく知られている。例えば、間質性肺炎という副作用に対して喫煙がリスク因子となっていることは典型的な事例である。このように、安全性検討事項とされた副作用のリスクとして評価する必要があると考えられる場合には、慣習的に漫然と患者背景データとして収集するのではなく、評価方法並びにデータ収集の実現可能性を十分検討した上で、データ項目及びカテゴリー、収集時期等を決定すべきである。

2.2. 病歴（既往歴および合併症）

この章では使用成績調査の対象疾患以外の病歴（既往歴および合併症）に関する情報の収集に対する考え方を論じる。なお、合併症は本剤投与開始時に治療中または経過観察中の疾患または健康状態、既往歴は本剤投与開始時に治癒している疾患または健康状態と定義する。

治験における病歴データの収集の目的は、組み入れられた患者背景の把握とリスク因子の検討にあると言える。薬の有効性や安全性に影響を与える可能性がある特定の疾患または健康状態を有する患者集団において、実際の影響の大きさを評価することは、承認後の適正使用を図る上で極めて重要である。また、特定の有害事象が生じた患者がどのような病歴を有しているか、探索的に検討することは、RMPに記載したリスクのリスク因子の特定にも役立つ。しかし、治験段階では薬効評価の観点あるいは患者の安全性に対する配慮から、特定の病歴を有する患者を治験対象から除外することは一般的なことである。また、特定の病歴を有する患者を治験対象から除外しない場合であっても、国際共同治験等で国内の該当症例が少なく十分な情報を得られないこともある。このように治験で十分な情報が得られなかった特定の病歴が、薬の有効性や安全性に影響する場合、特定の病歴がRMPの検討事項に取り上げられることもあるだろう。そして、使用成績調査で収集した特定の病歴情報は、想定するリスク患者集団のサブセットを構成するための重要な役割を持つことになる。また、RMPに記載したリスクの事象であっても、そのリスク因子が特定されていない場合、リスク因子となる可能性がある疾患を特定し、使用成績調査でその特定の病歴情報を収集しリスク因子か否かを判別しリスク最小化に役立てることは重要である。

また、使用成績調査では他院での詳細情報は患者からの報告がない限り収集できず、病歴情報を収集する上でバイアスになりうる。従って、使用成績調査で収集する病歴を特定することは、バイアスを少なくする上でも有用であると考えられる。

上述の通り、使用成績調査では、注目すべき病歴を特定し、注目すべき病歴に限定して必要な情報を収集することに意義がある。しかし、タスクフォース参加メンバーの所属する会社も含め、多くの使用成績調査では漫然と全ての病歴が収集されている。

CRF例：全ての病歴を収集しているケース

既往歴・合併症の有無	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明
疾患名	既往歴・合併症		
	<input type="checkbox"/> 既往歴	<input type="checkbox"/> 合併症	

CRF例：一部の疾患を特定しているが全ての病歴を収集しているケース

既往歴・合併症の有無		<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明
疾患名		既往歴・合併症		
XX病	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	<input type="checkbox"/> 既往歴	<input type="checkbox"/> 合併症	
YY炎	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	<input type="checkbox"/> 既往歴	<input type="checkbox"/> 合併症	
		<input type="checkbox"/> 既往歴	<input type="checkbox"/> 合併症	

既往歴、合併症とも使用成績調査では漫然と全ての病歴を収集するのではなく、注目すべき病歴に限定して必要な情報を収集することを検討し、情報の詳細さの程度を調査の目的に合わせて特定することは、Fit-for-purposeなデータ収集を実践する上で重要である。また、CRFを記入する担当医師の負担を軽減する観点でも、データの詳細さを求めないことも検討されるべきである。

適切なデータ収集を行うための例を以下に示す。

- ① あらかじめ既往歴・合併症として判断する基準を実施計画書に定義しておき、その基準に対して医師が判断した結果を収集する。なお、医師に定義をご理解いただくために実施要綱またはCRF等に定義を記載することをお勧めする。

例えば、肝機能障害の程度による有害事象の発現状況を比較する場合、治験と同じ基準で臨床検査値等を収集することが理想ではあるが、非介入の使用成績調査では限界がある。そこで、あらかじめ実施計画書に「肝機能障害の程度」をChild-Pugh分類あるいはそれ以外の方法で臨床検査値や症状より定義し、実施計画書の定義を元に医師に「肝機能障害の程度」を判断いただき、結果のみをCRFに記入してもらう。ただし、程度の結果が検査値では軽度であったが、症状では中等度というように異なることも想定されるため、その際はどちらの程度をCRFに記入してもらうかを事前に規定し実施要綱またはCRF等に記載することをお勧めする。

あらかじめ実施計画書に定義した情報のみを収集とすることで、収集データ量を最小限にすることができ、医師に無駄な詳細を記載させる手間を省くとともに、企業側でのデータ処理解析の労力を削減できる。

実施計画書定義例：肝機能障害

肝機能障害の程度	軽度	中等度	高度
総ビリルビン(mg/dL)	1.6以上～3.0未満	3.0以上～10未満	10以上
AST又はALT(U/L)	50以上～100未満	100以上～500未満	500以上
ALP	402.5以上～805	805以上～1610	1610以上
γ-GTP	96以上	—	—
LDH	333以上	—	—
症状等	医師が軽度の肝機能障害と判断した症状	黄疸, 肝腫大, 右季肋部痛, 脂肪肝, 医師が中等度の肝機能障害と判断した症状	出血傾向, 意識障害等の肝不全症状(劇症肝炎), 肝硬変, 肝腫瘍, 6ヵ月以上遷延する黄疸, 医師が中等度の肝機能障害と判断した症状

CRF例：肝機能障害

肝機能障害の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり↓ <input type="checkbox"/> 不明	
疾患名	既往歴	合併症
肝機能障害	<input type="checkbox"/> 既往歴	<input type="checkbox"/> 合併症 → <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度

② 収集したい疾患名/健康状態をあらかじめプレプリントする。

例えば、心血管系疾患の内の高血圧がリスク因子となるのかを検討する場合

高血圧の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり↓ <input type="checkbox"/> 不明	
疾患名	既往歴	合併症
高血圧	<input type="checkbox"/> 既往歴	<input type="checkbox"/> 合併症

例えば、腎機能障害・肝機能障害を有する糖尿病を対象にした使用成績調査におけるリスク因子としての膵炎や胆嚢結石の既往歴の有無と薬効評価への影響を分析する場合

既往歴_膵炎や胆嚢結石の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり↓ <input type="checkbox"/> 不明
既往歴の詳細	<input type="checkbox"/> 膵炎 <input type="checkbox"/> 胆嚢結石

③ その他

病歴では疾患名と既往歴・合併症の区分等の最小限の項目を設定することを推奨するが、病勢や予後リスクを特定するために疾患の重症度や罹病期間といった情報の収集も必要となる場合も想定される。これらの情報も漫然とした情報収集ではなく、収集すべき情報を絞り込んで調査を実施すべきである。また、調査すべき疾患

名を限定しても、既往歴については、調査する対象期間を規定しておかないと、調査に多大な労力を要することになりかねないため、実施計画書やCRFに対象期間を明示することをおすすめする。

いずれにせよ、病歴を収集する際は、調査の目的に合った項目、対象、粒度を事前に十分検討することが、科学的でかつ効率的なデータを収集する上で不可欠である。そのためにはRMPに記載があるリスクに関連した病歴、解析の対象となる病歴についてよく整理し、収集する範囲、項目、データの詳細さの程度を決定してCRFに反映させるというプロセスを実践していくことが必須である。

2.3. 調査対象薬の投与情報

どのような薬物であろうと、またそれがどのような経路で投与されようと、ある薬物が身体に薬理的に作用することによって薬の効果が発揮される以上、薬剤の投与量や投与頻度が薬効評価の上で極めて重要な情報であることは言うまでもない。また薬の忍容性の観点から見た場合、リスクは薬物の曝露量と暴露時間に依存するため、調査対象となる薬剤の投与量と投与期間は使用成績調査において最も重要なデータのの一つである。さらに、承認された用量に幅がある場合で、使用成績調査において高用量を用いられた患者の組み入れが少ない場合、追加の安全性監視活動という観点から、更なる症例の集積が必要となることも考えられるだろう。このように調査対象薬の投与情報は、有効性、忍容性、安全監視活動の集積例数の評価などの点で、いずれの使用成績調査においても必要不可欠な情報と言える。

さて、投与情報のデータ収集の難しさは、剤型や用法用量等によってCRFにおいて収集するデータ項目が多種多様となり、例え同じ薬剤かつ同じ剤型であっても調査の目的によっては調査間で収集すべきデータが異なる場合もあるという点にある。例えば、有害事象データの収集では、調査対象薬の特性や実施計画に関わらず、様々な調査において標準的なCRFが利用できることが多い一方で、投与情報のデータ収集の検討においては、治療領域、剤型、患者集団、用法・用量等を十分に考慮し調査の目的に応じた項目をCRFをデザインする必要がある。一般に、投与情報の代表的なデータ項目は、「薬剤名」、「剤型」、「投与経路」、「開始日」、「開始時刻」、「終了日」、「終了時刻」、「1回投与量」、「投与単位」、「投与頻度」、「投与変更理由」等であるが、「薬剤名」、「剤型」、「投与経路」はCRFで収集するまでもなくその調査において特定されていることも多いだろう。一方でこれら一般的なデータ項目以外のデータが必要となる調査も多々存在する。よって、各調査の目的に応じたデータ項目を選択することで効果的かつ効率的なデータ収集を心がけることが肝要である。

以下に具体的な事例を交えながら、データ収集上考慮すべき点を説明する。

① 一定の投与速度及び時間で投与することが求められている薬剤の例

集中治療室で用いられる鎮静剤などでは、定められた投与速度で一定時間に初期負荷投与を行い、次いで定められた投与速度で維持投与を行うことが求められている場合もある。そのような場合で、承認された用法要領を順守した症例とそうでなかった症例の間で安全性の比較を行う場合には、投与速度、投与開始時刻、投与終了時刻も収集することになるだろう。

投与速度	投与開始日	投与開始時刻	投与終了日	投与終了時刻
μg/kg/時				

② 緩徐に投与することが求められている薬剤の例

発作に際して静脈内に投与される薬剤の場合、急速に投与することで生じる特定の副作用を避けるために、目安となる時間をかけて緩徐に投与することが求められることもある。そのような場合には、通常診療下における投与所要時間と当該副作用の発現割合の検討が必要と考えるかもしれない。しかし、その際、前述②のように「投与開始時刻」と「投与終了時刻」を収集しようとしても、診療録には記載されていないかもしれない。このようなことが危惧される場合には、「投与開始時刻」と「投与終了時刻」の代わりに「投与所要時間」を収集することでデータの欠損を防ぐことも可能と考えられる。

1回投与量	投与日	投与所要時間	同日内の投与回数
<input type="checkbox"/> 4mg <input type="checkbox"/> その他 (mg)			回目

③ 特定の複数のいずれかの部位への投与が可能な例

筋肉内注射のように特定の複数のいずれかの部位への投与が承認されている薬剤の場合で、部位別の有害事象、特に局所反応などの発現割合に興味がある場合など、部位を集めることになる。

1回投与量	投与頻度	投与開始日	投与終了日	投与部位
<input type="checkbox"/> 300mg <input type="checkbox"/> 400mg <input type="checkbox"/> その他 (mg)	<input type="checkbox"/> 1回/4週 <input type="checkbox"/> その他 ()			<input type="checkbox"/> 臀部筋肉 <input type="checkbox"/> 三角筋 <input type="checkbox"/> その他 ()

④ 点滴静注抗がん剤の例

抗がん剤の場合、投与サイクルの情報を収集することになるが、一般に使用成績調査では、治験でよく見られるような投与サイクルごとのデータ収集ではなく、ログ形式でデータが収集されることも少なくない。そのような場合には、投与サイクルを投与日と結び付けて収集することも、簡便なデータ収集方法の一つとして検討すべきである。

投与サイクル	投与日	1回投与量	投与量変更理由
		<input type="checkbox"/> 0.5mg/m ² <input type="checkbox"/> 0.8mg/m ²	<input type="checkbox"/> 有害事象 <input type="checkbox"/> その他

2.4. 併用薬

治験段階では調査対象薬との併用が禁止されていた、または制限されていた薬剤が、通常診療下では慎重な注意が払われながらも併用されることはある。よって、使用成績調査において併用薬データを収集することは、併用薬の調査対象薬の有効性や安全性に与える影響を検討する上で非常に有用である。また、治験段階では組み入れられていなかったかもしれない小児、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者等の患者集団における調査対象薬と併用薬との相互作用も使用成績調査における重要な検討課題である。

一般的に使用成績調査で収集されている併用薬情報としては、①薬剤名②投与開始日③投与終了日④投与量⑤投与理由⑥投与経路⑦剤型⑧投与頻度が挙げられる。先に述べたように、併用薬データを使用成績調査で収集することは有用ではあるが、一方で詳細なデータを使用成績調査で収集することは容易ではない。実際の医療においては、併用薬の飲み忘れや、休薬または不規則な投与パターンなどがあり得る。特に②～④のデータについては、患者に詳細かつ正確な情報を記録させることは現実的ではなく通常診療ではあり得ないだろう。また仮に詳細かつ正確なデータ得られていたとしても、医師が膨大なデータをCRFに転記するということが負担が大きく、データの記入間違いまたは記入漏れの原因になり得ると思われる。従って、使用成績調査では全ての併用薬について詳細な情報を漫然と収集するのではなく、注目すべき併用薬を特定して、その薬剤に関して必要な情報とその詳細さの程度を調査の目的に応じて決定することが極めて重要である。

一般に、使用成績調査において特に注目すべき併用薬の典型としては以下のものが挙げられる。

- A) 調査対象薬の投与対象となっている疾患に対する治療薬で、併用による安全性への影響が懸念される薬剤
- B) 調査対象薬の薬物動態に影響を与える薬剤

以下に上記A)およびB)に関する目的に応じたデータ収集の事例を紹介したい。

- A) 統合失調症治療薬では併用薬のクロルプロマジン（CP）換算値と副作用の発現状況を解析する場合がある。下の例は、調査対象薬である「薬剤A」以外の併用薬のCP換算値データが解析段階でどのように使われていたかを示したものである。

解析例

患者背景要因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 割合 (%)
薬剤A以外の CP換算値 (mg) ※薬剤A 初回投与時	600mg未満			
	600mg以上1000mg未満			
	1000mg以上1500mg未満			
	1500mg以上2000mg未満			
	2000mg以上			
薬剤A以外の CP換算値 (mg) ※薬剤A 最終投与時	600mg未満			
	600mg以上1000mg未満			
	1000mg以上1500mg未満			
	1500mg以上2000mg未満			
	2000mg以上			

上の事例のように特定の併用薬の用量に幅があり、それを解析に用いる場合には、それら特定の併用薬の用量の情報を収集することは調査の目的を満たすために必要となろう。

- B) RQが、「調査対象薬がCYP3A4阻害剤と併用するとCYP3A4阻害作用に基づいて副作用発現のリスクが増大するのではないか」というものであれば、CYP3A4阻害剤の併用の有無の情報は影響を検討する上で必須の情報となる。さらにその場合、薬剤同様あるいはそれ以上にCYP3A4阻害作用を有するグレープフルーツなどの食品があることも考慮して、RQにとって片手落ちとならないように収集するデータの範囲を考える必要がある。しかし、その場合でも、副作用発現とCYP3A4阻害剤用量との量的関係の評価しないのであれば、用量は調査の目的を果たすためには必要ではないということが言えるだろう。

なお、有害事象の原因となった薬剤名または有害事象の治療のために用いられた薬剤名だけを収集することが妥当と判断された場合には、あらためて併用薬のページを設けず、有害事象欄に治療に使用した薬剤名だけを記入するという方法も有用と思われる（CRF例は「2.6 有害事象」参照）。

本タスクフォースの参加企業9社で行った調査の結果によると、昨今では観察期間中に使用した全ての薬剤の情報を収集するのではなく、有害事象の処置のために用いられた薬剤または特定の薬剤に限定して収集する調査が増えてきているようである。詳細な情報のうち、薬剤名については必須の収集項目であるが、その他は必要な情報のみ収集していた。このうち、当局の指導により有害事象の処置のために用いられた

薬剤（薬剤名のみ情報収集）のみを情報収集した使用成績調査も存在した。以上の状況を踏まえると、常にRQの回答に合致する情報を収集することが重要であると結論づけて良いと考える。

2.5. 臨床検査

治験は、治験薬の安全性評価に必要と思われる臨床検査項目、検査方法ならびに検査時期をあらかじめ治験計画書で規定することによって、臨床検査データに対して前向きに介入することができる。決められた時点で実施された数の揃った検査データのため、ある時点における中央値などの要約統計量やベースラインからの中央値の変動などを集団として見る場合でも、科学的な評価をすることが容易である。

一方、非介入の使用成績調査においては、検査項目や検査実施時期を規定することは不可能であり、通常診療下で実施された検査のデータを収集し、解析することになる。検査項目と検査時期は医師の判断によることになり、バラツキ、バイアスまたは欠測が混入することにより集団としての評価は限定的である。

その背景として、臨床検査データを一つずつCRFに記入することは容易ではないことが挙げられる。CRFは通常、下記「CRF例1」のようなフォームになるが、医療機関の検査伝票上の検査項目の順番とCRF上の順番は異なっていることは想像に難しく、記入の手間のみならず、記入間違いも発生しやすい。

CRF例1

【臨床検査】

本剤投与開始時から本剤3回投与後又は観察終了時までの間に実施した臨床検査値を記入してください。

	本剤投与開始時～3回投与後又は観察終了時		
臨床検査実施の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		
検査日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
ヘモグロビン量			
単位	<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()
白血球数			
単位	<input type="checkbox"/> μL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> μL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> μL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()
リンパ球			
単位	<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()
アルブミン			
単位	<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()
CRP(定量)			
単位	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> その他↓ その他の単位()
CRP(定性/半定量)			

CRCが在籍しない医療機関も多数あり、かつ、通常使用成績調査では費用の観点からCRCがCRF記入の協力をすることは稀であることから、担当医師によるデータの記入間違いが医療機関側で自発的に修正される可能性は治験に比べて低いと考えられる。治験であれば、中央検査機関から電子的にデータを収集するというのも可能だが、使用成績調査の場合そのような手段を取ることに困難がある。また、測定値の施設間差が評価の上で偏りとなることもあるだろう。

そもそも、希少疾患などを除き多くの場合、承認申請をする段階までには、一般的な血液学的検査、生化学的検査、尿検査に加え、対象疾患または治験薬に特化した検査も含めて相当の臨床検査データが収集され、解析され、安全性、有効性に関する一定の評価が行われているはずである。

これらのことを前提に、使用成績調査にて臨床検査データを収集する意義について、事前に十分な議論がなされるべきである。即ち、「その調査でその項目の臨床検査を集めて、果たしてどのような新しい知見が得られるのか」を考えるべきである。また、項目として収集するとしても、調査の目的に応じてデータを収集する間隔を広げることが妥当な場合もあるだろう。

本タスクフォースの参加企業9社を対象にデータ収集項目についてアンケートを実施したところ、臨床検査値の収集については、RQの調査に必要と想定された臨床検査項目のみを厳選して収集している調査もあれば、治験段階の網羅的なデータ収集計画をそのまま踏襲して「有害事象の報告漏れがないか確認するために臨床検査結果を収集している」調査もみられた。本タスクフォースの議論の中でも、残念ながらひとつの企業内でも考え方が統一されていない事例があることが確認され、依然今後の課題であることが認識された。

企業独自の基準で臨床検査異常値または異常変動を取り上げ、医師に有害事象か否かの確認を求めるために問い合わせを行なっている事例があった。CTCAEのような基準がある場合には、基準に該当する有害事象の記入漏れを検出するために有効なこともあろう。しかし、医師は臨床検査結果を見た上で、有害事象の有無、程度、因果関係、継続の是非、治療の必要性等を判断して診療をしているため、この種の問い合わせに対しては「有害事象とはしない」という回答を得ることが多いと思われる。

治験で得られた臨床検査データは、「個々の臨床的に重要な異常」のように特定の基準を超えた値、特定の基準を超えた変動に対する検討や、「個々の患者の変化」のようなさまざまな評価が行われている¹⁸⁾。よって、使用成績調査の臨床検査の異常値から判明するような有害事象であれば、治験段階で把握されていると考えられる。

一方、臨床検査値の異常に関する有害事象が見られた場合に、当該検査項目の検査値を収集している事例があるが、重篤な有害事象など特殊なケースでは詳細情報としての価値はあるかもしれないが、ほとんどのケースで集計対象のデータとすることは困難である。このような場合には下の「CRF例2」のようなCRFに記入を依頼するこ

とになり、記入する医師の負荷と収集する価値を考え、このような特殊なケースにおける検査値の収集は、特定の検査項目や重篤な有害事象など特定の事象に限定することを十分に検討すべきであろう。

CRF例 2

【臨床検査値の推移（「臨床検査値の異常に関する有害事象」がある場合）】

本剤投与開始時から本剤投与開始12ヵ月後または投与中止時までの間に「臨床検査値の異常に関する有害事象」が発現し、関連する臨床検査結果がある場合には、臨床検査項目及び臨床検査値の推移を記入してください。

検査項目	
単位	
検査日 1	年 月 日
検査値 1	
検査日 2	年 月 日
検査値 2	
検査日 3	年 月 日
検査値 3	
検査日 4	年 月 日
検査値 4	
検査日 5	年 月 日
検査値 5	

臨床検査結果だけではなく、医療機関の検査基準範囲のデータを収集している場合もあるだろうが、検査基準範囲は医療機関側で時と共に変更されることがあり、ある臨床検査項目の基準範囲の適応時期を把握して基準範囲データを順次収集していくことは容易ではないか、または現実的に不可能と言えるため、このプラクティスも見直す必要があるだろう。「日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲 一解説と利用の手引き」¹⁹⁾では、臨床検査の標準化活動によって、主要な検査項目の測定値は国際的にもよく揃ってきたこと、一方、検査基準範囲が検査室毎に異なった値が採用されているため、共用基準範囲の利用が必要であることが述べられている。よって、臨床検査結果の評価に信用できる共用基準範囲を用いることは、「科学的、効果的、効果的な調査」という考え方と整合するものと思われる。

使用成績調査にて臨床検査値を収集する目的として、「当該薬剤が使用される際に、添付文書で定められた検査が実際に実施されていることを会社として確認したい」ということもあるだろうが、それが目的であればそれは適正使用の推進の活動の一部であって使用成績調査のためのデータ収集活動ではない。使用成績調査のデータ収集活動に適正使用活動を混在させるべきではない。

使用成績調査では、治験とは異なり調査対象となる患者に対して、選択・除外基準で制限をかけていることは少なく、治験では組み入れられない、特に重度の腎障害や肝障害を罹患している患者、高齢者が調査対象となるため、治験では顕在化しなかった臨床検査値異常が使用成績調査では認められる可能性がある。よってそのような対

象から必要なデータが収集できるように使用成績調査計画を検討しておく必要がある。

臨床検査値の収集については、使用成績調査の目的として、収集する意義、必要性を十分に検討し、Fit-for-purposeという意味を考慮し医療機関での臨床検査値を収集する労力を最小化することをもっと真剣に考えるべきである。

2.6. バイタルサイン／身長／体重／心電図

ここでは、ベースラインを除く観察期間中の設定項目について記述する。基本的な考え方（背景や前提）は「2.4. 臨床検査」と同様であり、使用成績調査においてこれら項目のデータを収集する意義について、データを収集する間隔とともに、以下に述べるように事前に十分な議論がなされたうえで調査項目として設定すべきである。

これらの項目の多くは、治験時の設定項目を踏襲しており、有害事象の報告漏れの確認あるいは担当医師に対する有害事象管理の周知などに使用されていて、使用成績調査の評価では用いられていない。また、安全性部門からの要望のみで設定されていることも散見され、現状では他の要因の有無別に推移等を評価することを目的として設定されていることは少ないと考えられる。

なお、有害事象に関連した検査項目として設定されている場合があるが、個別症例の評価には有用であっても使用成績調査の評価には用いられないことが非常に多い。

ただし、治療領域によっては、有効性評価や有用性の評価（例えば、ある臓器への影響がない又は少ない）に有用なこともある。

① バイタルサイン（Vital signs）

基本は、血圧、脈拍、呼吸、体温の4項目であり、瞳孔反射、尿量、意識レベル（意識スケール）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）が加わることがある。

血圧以外は設定されることは非常に稀であり、血圧も含めて設定された場合も、有害事象の報告漏れの確認のみに用いられていることが多い。例えば、瞳孔反射や尿量は情報がある場合が非常に少なく、有害事象の確認にも利用できないことが多いであろう。血圧（前項の臨床検査値も含む）では、開始時からの変化量（要約統計量）について、変化の有無（正常範囲内の変化であっても上昇または減少傾向が見られることがある）を有用性の面でも言及することが可能となる場合がある。

② 身長/体重

成長への影響が懸念される小児の調査、リスクとして体重増加や体重減少がある薬剤の調査、身長/体重が体内動態や何らかのスコアに影響がある薬剤の調査等において設定されているが、やはり、有害事象の報告漏れの確認のみに用いられていることが多い。

ただし、成長ホルモンなどの調査では有効性の指標として収集・評価可能であると考えられる。

③ 心電図

調査項目として設定されている場合の多くは、以下の事例に示すように「正常（臨床的に問題なし）／異常（臨床的に問題あり）／評価不能」の選択肢と「所

見」のフリーテキストのみである。正常／異常の判断が主観的で基準が不明確である可能性が高く、フリーテキスト情報の取り扱いも難しく、臨床現場に有用となる結果（例えば異常の程度）を導くことは困難である。また、「異常」とされたり、所見に有害事象を疑われる記載をされたりすることで有害事象の報告漏れの確認を行う必要性が生じる。

QTやQTc値を入手する場合でも、延長の有無のみではなく、延長の程度や発現時期も評価することが望ましいと考える。

有用な事例としては、検査結果ではないが、ある心疾患関連の事象が発現したと判断した診断根拠となる検査名としての情報入手が考えられる。

【心電図】（例）

	投与開始時	○ヵ月後
実施の有無	↓実施 <input type="checkbox"/> 実施せず	↓実施 <input type="checkbox"/> 実施せず
検査日	YYYY年MM月DD日	YYYY年MM月DD日
判定結果	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 <input type="checkbox"/> 評価不能	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 <input type="checkbox"/> 評価不能
所見		

いくつかのLimitation*はあるものの当該項目は臨床検査項目とともに報告事象とは別に評価することで、担当医師の報告バイアスを避けることができ、有用なこともある。また、治験で症例数が少ないなどの理由で見いだせなかった未知の副作用の検出や有用性の面で言及できることもあるであろう。このため、治療領域、薬剤特性、評価方法等を考慮して事前に必要性を検討すべきである。なお、考えもなく担当者や調査時期によって相違が発生することは避けるべきである。

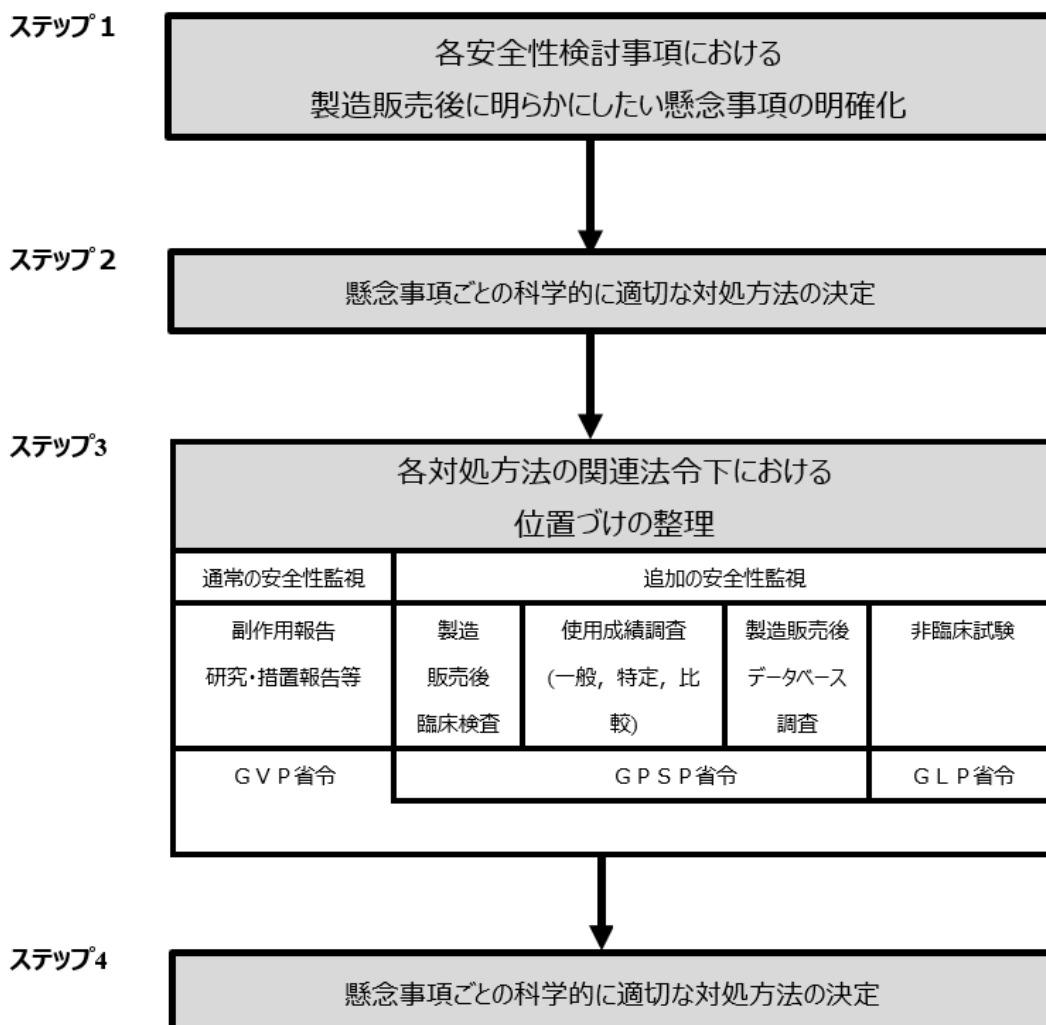
*：全ての症例で得られないこと、測定間隔が一定でないこと、前治療や併用治療等の患者背景を考慮した分析が難しいこと等が考えられる。

2.7. 有害事象

この章では使用成績調査における有害事象情報の収集について考察した結果を記載する。

市販薬の安全性プロファイルは承認時点である程度は把握されているとは言え、通常診療下では治験段階では併用禁止とされていた薬剤の併用や、除外されていた患者集団などでの使用が考えられ、製造販売後に引き続き安全性情報を収集し、そのプロファイルを確立させ、安全対策に利用していくことは極めて重要である。

しかし一方で、製造販売後に明らかにしたい懸念事項の特性によっては、副作用報告や研究・措置報告等の通常の安全性監視活動だけで十分な場合もあり、懸念事項の全てを必ずしも製造販売後調査における安全性データの収集によって対応する必要はないと考えられる。



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の策定に関する検討の進め方について」より)

ある「重要な特定されたリスク」について、製造販売後に明らかにすべき懸念事項がリスク因子の特定であり、かつ当該副作用発現症例が十分に見込めるならば、想定する因子の有無別の当該副作用の発現割合が得られる使用成績調査がその懸念に対する対処方法として選択することが妥当な場合はあるだろう。また、「重要な不足情報」が治験の段階で除外されていた患者集団における既知の副作用の発現割合であるならば、当該集団とその他の集団を含み、調査対象薬投与群と非投与群を持つデザインの使用成績比較調査を選択することもあるだろう。

しかし、その場合であっても、その他の有害事象についても当該調査で漫然と収集することが科学的と判断されない場合もある。事実、本タスクフォースメンバーの所属する複数の企業から、市販後成績調査の計画をPMDAと議論する過程で「調査では特定の有害事象のみを収集」という結論に至ったという事例があったことがタスクフォースの検討の中で共有された。

これらの事例は全て抗がん剤の市販後成績調査におけるものであったが、「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」で述べられているような「懸念事項ごとの科学的に適切な対処方法の決定」という方針が具現化されているものであり、今後さらにこの方針が他の治療領域の調査にも適用されていくものと思われた。明確なRQ設定し、科学的、効率的、効果的な調査の実施を心がけるべきである。

平成31年1月17日に発出された「医療用医薬品の添付文書等記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」²⁰において、「使用成績調査における副作用発生状況については、希少疾病用医薬品等の承認時までの臨床試験データが極めて限定的な医薬品や承認時までの臨床試験データが極めて限定的な特定の患者集団（小児等）などの特別な場合を除き、添付文書における記載は不要である。」とされているが、これにより短絡的に使用成績調査における安全性情報の収集の価値が軽視されるべきではない。製造販売後は、治験時に比べて使用患者数が急激に増加すると共に、使用患者の背景や投与状況も多様化する。治験で得られた安全性プロファイルが製造販売後において変わるか否かを確認するためには、課題や限界もあるものの、使用患者の背景割合や有害事象の発現割合が把握できる可能性のある使用成績調査が依然有効な追加の安全性監視活動であることを忘れてはならない。使用成績調査で新たに確認されたリスクは添付文書にて注意喚起され、使用成績調査の結果とともに適正使用推進に活用されるのである。

使用成績調査において有害事象として収集すべきデータ項目の検討では、データ項目自体は治験のそれと大きく変わるものではないと考えられた。すなわち、有害事象名、発現日、消失日、重篤性、因果関係、転帰、有害事象に対する調査対象薬の対応や有害事象に対する治療である。ただし、治験で一般的に収集されている「重症度」については、抗がん剤領域のCTCAE Gradeを除き、集計上の要件という観点から使用

成績調査においては通常収集する必要のない項目と思われた。

使用成績調査におけるデータ収集上の工夫という点では、併用薬ページにおいて特定の薬剤の情報しか収集しない場合、有害事象の治療のために使用された薬剤および有害事象の原因となったと考えられる薬剤について薬剤名を有害事象ページで収集することも効率的に必要な情報を収集する方法と考えられた。

末梢神経障害のカテゴリー		<input type="checkbox"/> ₁ 感覚ニューロパチー <input type="checkbox"/> ₂ 運動ニューロパチー <input type="checkbox"/> ₃ その他
症状		
発現日		年 月 日
CTCAE Grade (最悪値)		<input type="checkbox"/> ₁ Grade 1 <input type="checkbox"/> ₂ Grade 2 <input type="checkbox"/> ₃ Grade 3 <input type="checkbox"/> ₄ Grade 4 <input type="checkbox"/> ₅ Grade 5
[最悪Grade値の日]		[年 月 日]
重篤性		<input type="checkbox"/> ₁ 重篤↓(以下にご記入ください。) <input type="checkbox"/> ₂ 重篤ではない
重篤理由		<input type="checkbox"/> ₁ 死に至るもの(死亡)
重篤と判断された理由が複数ある場合には、該当するすべてを選択してください。		<input type="checkbox"/> ₂ 生命を脅かすもの(死亡のおそれ)
		<input type="checkbox"/> ₃ 入院又は入院期間の延長が必要となるもの(入院/入院延長)
		<input type="checkbox"/> ₄ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの(障害)
		<input type="checkbox"/> ₅ 1-4に準じて医学的に重大な状態
事象に対する処置	本剤の用法・用量の変更	<input type="checkbox"/> ₂ 本事象による変更なし
		<input type="checkbox"/> ₁ 本事象のため変更した
	薬剤治療	<input type="checkbox"/> ₁ 減量 <input type="checkbox"/> ₂ 休薬[投与延期] <input type="checkbox"/> ₃ 中止
		<input type="checkbox"/> ₂ なし <input type="checkbox"/> ₁ あり↓(以下に詳細をご記入ください)
		<薬剤名>
		<処置名>
その他の処置	<input type="checkbox"/> ₂ なし <input type="checkbox"/> ₁ あり↓(以下に詳細をご記入ください)	
	<処置名>	
転帰		転帰判定日: 年 月 日
転帰が「回復」,「回復したが後遺症あり」の場合には、転帰判定日に回復日をご記入ください。		<input type="checkbox"/> ₁ 回復
転帰が「死亡」の場合には、転帰判定日に死亡日をご記入ください。		<input type="checkbox"/> ₂ 軽快
上記以外の場合には、転帰判定日に転帰を判断した日をご記入ください。		<input type="checkbox"/> ₃ 未回復
		<input type="checkbox"/> ₄ 回復したが後遺症あり(後遺症:)
		<input type="checkbox"/> ₅ 死亡
		<input type="checkbox"/> ₆ 不明
因果関係		<input type="checkbox"/> ₁ 関連あり
		<input type="checkbox"/> ₂ 関連なし
		関連無しの判定根拠
		<input type="checkbox"/> ₁ 時間的な相関関係がない
		<input type="checkbox"/> ₂ 調査対象疾患によると考えられる
		<input type="checkbox"/> ₃ 合併症による(合併症名:)
		<input type="checkbox"/> ₄ 併用薬による(併用薬名:)
		<input type="checkbox"/> ₅ 併用処置による(処置名:)
		<input type="checkbox"/> ₆ その他(詳細:)

2.8. その他（前治療歴、服薬順守状況、ロット番号）

この章ではすでに詳述した使用成績調査における主となる情報収集項目以外のその他の情報の収集に対する考え方を論じる。基本的にはすでに製薬協から報告されている「安全性データの収集と報告に関する提言（平成21年10月：日本製薬工業協会医薬品評価委員会）」を踏襲することになるが、使用成績調査については、治験と比較してより実地医療に沿った柔軟な判断が求められる。

① 前治療歴（治療薬、治療療法）

使用成績調査における前治療薬・療法の収集目的は、通常診療下の治療実態を把握する目的に加えて既往歴と同様に「選択・除外基準にかかわる前治療歴の有無の確認」や「有効性や安全性の薬効評価に影響を及ぼす前治療歴の確認」等も考えられるが、使用成績調査は通常診療下における安全性の評価・確認を主目的とするものであることから、その主たる目的は前治療歴についても後者と想定される。

「有効性や安全性の薬効評価に影響を及ぼす前治療歴の確認」は、該当する前治療歴を有する患者が使用成績調査に組み込まれることは差し支えないが、前治療歴が薬効評価に及ぼす影響を評価する目的から行われるものである。例えば、癌領域、炎症性疾患領域における前治療レジメンの確認は、主に使用成績調査における有効性の確認や安全域の確認を視野に入れて収集する項目と考えられる。

なお、電子カルテが主流となっている今日では以前に院内の他の診療科で処方・処置された治療薬・治療方法については比較的容易にデータ収集が可能であり、他の医療機関にて過去に処方・処置された治療薬・治療方法を収集する事は患者が所持しているお薬手帳や紹介状（診療情報提供書）等からの収集は可能だが、更に踏み込んだ前院への診療情報提供依頼については、手間の観点から通常診療科にて担当医師に徹底する事を求めるのは困難と想定される。

どのような前治療歴が薬効評価に影響を及ぼすかは、使用成績調査段階では計画時に既にRMP等に特定されていることが想定される。なお、漫然とした情報収集ではなく、収集すべき情報項目を絞り込んで実施計画書およびCRF中に規定すべきである。

抗 TNF α 抗体治療歴	<input type="checkbox"/> あり↓	<input type="checkbox"/> なし
----------------------	------------------------------	-----------------------------

アダリムマブ治療歴	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
インフリキシマブ治療歴	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
ゴリムマブ治療歴	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし

前治療レジメン数		
他のプロテアソーム阻害薬	ボルテゾミブ	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり↓（以下にご記入ください。）

	を含む治療	投与終了： 年 月* 又は、 <input type="checkbox"/> ₁ 不明
		難治性： <input type="checkbox"/> ₁ はい <input type="checkbox"/> ₂ いいえ
	カルフィルゾミブを含む治療	<input type="checkbox"/> ₂ なし <input type="checkbox"/> ₁ あり↓（以下にご記入ください。）
		投与終了： 年 月* 又は、 <input type="checkbox"/> ₁ 不明
		難治性： <input type="checkbox"/> ₁ はい <input type="checkbox"/> ₂ いいえ

本剤投与開始 3カ月前から 本剤投与開始時までの MS 治療歴(複数選択可)	<input type="checkbox"/> ₂ なし <input type="checkbox"/> ₁ あり↓（以下にご記入ください。） <input type="checkbox"/> ₃ 不明	
	治療名	6カ月間以上使用の有無
	<input type="checkbox"/> ₁ ステロイド 静注	
	<input type="checkbox"/> ₁ ステロイド 経口	<input type="checkbox"/> ₁ あり
	<input type="checkbox"/> ₁ インターフェロン β-1a	<input type="checkbox"/> ₁ あり
	<input type="checkbox"/> ₁ インターフェロン β-1b	<input type="checkbox"/> ₁ あり
	<input type="checkbox"/> ₁ フィンゴリモド	<input type="checkbox"/> ₁ あり
	<input type="checkbox"/> ₁ ナタリズマブ	<input type="checkbox"/> ₁ あり
<input type="checkbox"/> ₁ その他 ()	<input type="checkbox"/> ₁ あり	

② 服薬順守状況

服薬順守（コンプライアンス）状況のデータ収集については、コンプライアンス不良が治療効果の減弱や副作用などの薬物有害作用を引き起こす原因の1つとされていることから治験時においても主に慢性疾患に対する経口剤の長期投与試験等にて収集されており、使用成績調査においても同様の疾患領域にてデータ収集されるケースが想定される。糖尿病、高血圧、高脂血症領域等の慢性疾患は自覚症状に乏しいことから、特に飲み忘れが生じやすく、加えて、急性疾患と異なり、服薬の効果も知覚されにくいことから、自己判断による服用中断や用法・用量の自己調節など、服薬不遵守も生じやすいことから収集したデータを基に解析時に層別解析にて有効性・安全性について評価が行われる事が想定される。

なお、使用成績調査における本データ収集方法については、以下に示すように疾患領域、薬剤特性、治験時の記入フォーム設定等に依存しており、タスクフォース各社の状況調査においても課題毎にバラバラであることが多く、治験時の解析データを根拠としたカテゴリー分類の推敲・再構築等を行われていないケースが多い。

また、再審査申請時における集計方法については、本項目を用いた層別解析や漫然と個別患者背景一覧表中にアウトプットされている程度であった。従って、使用成績調査においては治験時の解析データにて服薬順守状況に起因した有効性・安全性に関する懸念事項が認められないケースにおいては収集の必要性、収集する場合においても収集方法の簡略化について熟考すべきと考える。その際には、調査対象薬の投与量や服薬頻度の変更（総投与量やrelative dose intensity等）等の薬効や有害事象に影響を及ぼす可能性が潜在する項目を情報収集することの必要性についても併せて検討すべきである。

	投与開始時	1 カ月後
基準日(自動計算)	yyyy/mm/dd	yyyy/mm/dd
服薬遵守状況の確認	<input type="checkbox"/> 未実施	<input type="checkbox"/> 未実施
本剤の服薬遵守状況		<input type="checkbox"/> 100%服用
		<input type="checkbox"/> 95%以上～100%未満服用
		<input type="checkbox"/> 90%以上～95%未満服用
		<input type="checkbox"/> 85%以上～90%未満服用
		<input type="checkbox"/> 80%以上～85%未満服用
		<input type="checkbox"/> 75%以上～80%未満服用
		<input type="checkbox"/> 70%以上～75%未満服用
		<input type="checkbox"/> 65%以上～70%未満服用
		<input type="checkbox"/> 60%以上～65%未満服用
		<input type="checkbox"/> 55%以上～60%未満服用
		<input type="checkbox"/> 50%以上～55%未満服用
		<input type="checkbox"/> 45%以上～50%未満服用
		<input type="checkbox"/> 40%以上～45%未満服用
		<input type="checkbox"/> 35%以上～40%未満服用
		<input type="checkbox"/> 30%以上～35%未満服用
<input type="checkbox"/> 25%以上～30%未満服用		
<input type="checkbox"/> 20%以上～25%未満服用		
<input type="checkbox"/> 15%以上～20%未満服用		
<input type="checkbox"/> 10%以上～15%未満服用		
<input type="checkbox"/> 5%以上～10%未満服用		
<input type="checkbox"/> 0%～5%未満服用		
<input type="checkbox"/> 不明		

	6 カ月後	12 カ月後
基準日(自動計算)	yyyy/mm/dd	yyyy/mm/dd
本剤の服薬遵守状況*	<input type="checkbox"/> 未確認	<input type="checkbox"/> 未確認
	<input type="checkbox"/> 90%以上服用	<input type="checkbox"/> 90%以上服用
	<input type="checkbox"/> 70%以上服用	<input type="checkbox"/> 70%以上服用
	<input type="checkbox"/> 50%以上服用	<input type="checkbox"/> 50%以上服用
	<input type="checkbox"/> 50%未満服用	<input type="checkbox"/> 50%未満服用
	<input type="checkbox"/> 未服薬又は服薬遵守状況不明	<input type="checkbox"/> 未服薬又は服薬遵守状況不明

***服薬遵守状況の評価基準**

1. 90%以上の服薬（ほぼ処方どおりに服薬した。）
2. 70%以上の服薬（1週あたり5日以上は処方どおりに服薬した。）
3. 50%以上の服薬（1週あたり4日以上は処方どおりに服薬した。）
4. 50%未満の服薬（1週あたり1日以上～3日しか服薬しなかった。）
5. 未服薬又は服薬遵守状況不明

③ ロット番号

医薬品においては異物混入等のリスクが、生物由来製品では感染物質伝播のリスクがゼロとは言い切れない。特に注射剤の場合、重大なリスクに繋がるおそれがある。

重篤な副作用報告や、特定のロット番号による副作用報告が頻発した場合、ロット番号情報は副作用拡大の回避のための非常に重要な情報となる。

日本を含む各国の規制でも、本リスク回避のため、ロット番号情報収集を強く求めており、国内では薬生発0325第4号（平成28年3月25日）²¹⁾により医薬品・医療機器等安全性情報報告制度においてワクチンについてはロット番号情報を収集することが推奨されている。

使用成績調査についても国内20社の内、7社については生物学的製剤およびワクチンについて同情報をCRF等にて収集しており、この内、1社については通常の医薬品についてもリスクに応じてプロトコル毎に収集の是非を検討している状況である。

本データの収集方法については、CRFで収集：5社、再調査で確認：1社、その他：1社（登録票、CRFに記載）となっている。

CRFにて本データを収集するケースにおける該当記入フォームについては、本剤の投与状況フォーム（5社）、有害事象フォーム（2社）と投与状況フォーム中にてロット番号情報を収集する手順が主となっているが、投与回数の多寡によって有害事象が発生した場合に限って必要となる本情報に関する記入の手間や医師によるロット番号の事前確認作業が増える等、情報の収集方法について実務的な課題があるため、本データの収集の是非を含めて各社で更なる事例収集や最も適切と想定される情報収集方法の検討が必要と思われる。

	1回目	2回目	3回目
投与日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
1日投与量	<input type="checkbox"/> 300mg <input type="checkbox"/> その他↓	<input type="checkbox"/> 300mg <input type="checkbox"/> その他↓	<input type="checkbox"/> 300mg <input type="checkbox"/> その他↓
1日投与量（その他）	mg	mg	mg
ロット番号	<input type="checkbox"/> ロット番号入力↓ <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> ロット番号入力↓ <input type="checkbox"/> 変更なし <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> ロット番号入力↓ <input type="checkbox"/> 変更なし <input type="checkbox"/> 不明
ロット番号（詳細）	()	()	()

有害事象の発現の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり↓
------------	--

有害事象名	
発現日 （日が不明の場合にはUN を入力してください。）	年 月 日
該当薬剤の Lot 番号	
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤↓ <input type="checkbox"/> 重篤でない

おわりに

本書を読んだ読者諸氏の感想をタスクフォースメンバーは是非伺いたいと思っている。特に長年に渡り使用成績調査に取り組んでこられた方から、率直なご意見をお聞きしたいと思っている。「これは治験至上主義者の著作なのか?」、「著者らは市販後調査の実務経験があるのか?」、「何も考えずに慣習的に調査を行ってきたとでも思っているのか?」などの反応があることを想像している。

本タスクフォースメンバーは、「上から目線」でこの成果物を作成したのではない。メンバーは、皆、治験および使用成績調査の経験がある者であり、むしろ本書に記載した内容は時にタスクフォースメンバーにとって「自虐的」と感じられることすらあった。

「こういう成果物を世に問うて、果たして読者から好意的に受け止められるのか」というメンバーからの疑問が出る一方で、「社内に非常に保守的な人がいて、これまでのやり方をなかなか変えることができない。同様な悩みを持たれている人は他にもいるから、何とか考え方を世に問おう。」という声に支えられ議論を続けてきた。

「目的が不明瞭な調査を漫然と実施することのないように留意し、あらかじめ調査目的や必要性について十分に検討する」という文脈の中で、使用成績調査においてFit-for-purposeなデータを収集するために、現時点までのプラクティスを冷静に見つめ直して、敢えて「一石を投じる」つもりで本書を書き上げた。よって「安易に言い過ぎている」と感じられるところも少なくないのではないかと著者も自覚している。だからこそ、各社において議論するたたき台として本書を使っていただきたいのである。本書を読んで、喧々諤々、「そのデータが本当に必要なのか?」、「本当に収集できるのか?」、「収集してどのように解析するのだ?」、「収集しないとどういう問題が生じるのか?」などを議論していただきたいと思っている。

製造販売後データベース調査が製造販売後調査の選択肢に加わり、医療機関の医師からCRFを介してデータを収集する使用成績調査を軽視する雰囲気を感じている使用成績調査担当者もいるのではないだろうか。もしそうだとしたら、それこそ「調査目的や必要性について十分に検討する」という理念から離れている。使用成績調査でなくては回答できないRQがある以上、如何に効率的・効果的に調査を行うかを考え、実践するのが「プロフェッショナル」というものである。

本書が、各社におけるデータ収集に関する活発な議論の新たなきっかけとなり、さらに科学的、効率的かつ効果的な調査が本邦で実施されることに繋がり、もって薬の適正使用や患者における薬のベネフィットに少しでも貢献できることになるのであれば、執筆者一同喜んで読者諸氏からの批判を受ける覚悟である。

参考文献

- 1 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12月20日 厚生労働省令第171号）
- 2 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30年1月23日 医薬品医療機器総合機構）
- 3 FDA Guidance for Industry: Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-Stage Premarket and Postapproval Clinical Investigations (February 2016 Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration)
- 4 安全性データの収集と報告に関する提言(平成21年10月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会)
- 5 臨床研究推進ガイドライン Ver. 1.0 (1 July 2012 日本臨床試験研究会 臨床研究推進ワーキンググループ)
- 6 薬事温故知新 第66回 使用成績調査について（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol. 46 No. 6 (2015) 土井 脩)
- 7 科学的な安全対策への転換をめざして (1)（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol. 45 No. 1 (2014) 市販後・データサイエンスアドバイザーグループ 有志)
- 8 科学的な医薬品リスク管理計画（RMP）実践のための安全性検討事項・研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定 Ver 1.0（2014年8月 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1）
- 9 「医薬品安全性監視の計画について」（平成17年9月16日 薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）
- 10 医薬品リスク管理計画指針について（平成24年4月11日 薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長・厚生労働省医薬食品局審査管理課長連名通知）
- 11 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日 厚生省令第28号）
- 12 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（昭和35年8月10日法律第145号）
- 13 医療用医薬品製造販売業における景品類の提供の制限に関する公正競争規約施行規則（平成23年1月21日改訂 公正取引委員会・消費者庁長官承認）
- 14 David Salsburg, Deming Principles Applied To Processing Data From Case Report Forms, Drug Information Journal, Vol.36, p 135-141, 2002
- 15 ICH E19 安全性データ収集の最適化ガイドライン（案）（2019年4月3日 ICH プロセスのステップ2 における意見募集のための公開版）
- 16 Good Clinical Data Management Practices October 2013 Edition (Society for Clinical Data Management)

- 17 新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について 別紙様式16 製造販売後調査等における症例概要（平成29年11月28日 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）
- 18 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて（平成8年5月1日薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知）
- 19 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲 ー解説と利用の手引きー（2019/01/25 修正版 日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会 編）
- 20 医療用医薬品の等に関する質疑応答集（Q & A）について（平成31年1月17日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）
- 21 医療機関等からの医薬品、医療機器又は再生医療等製品についての副作用、感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について（平成28年3月25日薬生発0325 第4号）

タスクフォースメンバー

検討メンバー・執筆者

MSD製薬株式会社	柴田 康晴
グラクソ・スミスクライン株式会社	田畑 敬子
武田薬品工業株式会社	西村 邦彦
バイエル薬品株式会社	岡山 豊
ファイザーR&D合同会社	三沢 秀敏（リーダー）
Meiji Seika ファルマ株式会社	進藤 武之
ヤンセンファーマ株式会社	清水 美佳
ヤンセンファーマ株式会社	山岡 俊夫

検討メンバー

エーザイ株式会社	筆谷 律子
グラクソ・スミスクライン株式会社	内海 啓介
武田薬品工業株式会社	橋詰 あきお
日本イーライリリー株式会社	落合 祐子
日本ベーリンガーインゲルハイム	根岸 孝博
メルクバイオファーマ株式会社	草場 亮（2020年3月末まで）

レビュアー

エーザイ株式会社	酒井 弘憲
大日本住友製薬株式会社	兼山 達也

中外製薬株式会社
ヤンセンファーマ株式会社

山本 英晴
木村 友美