

# 医薬品の製造販売後調査の 現状と留意点

# 本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
  - 2.1. GPSP実地調査における調査の視点
  - 2.2. 適合性書面調査における調査の視点
  - 2.3. (参考) 医薬品再審査適合性調査相談の現況
3. 適合性調査の効率化に向けて
  - 3.1. 安全性情報管理シートの任意提出と事前提出資料  
(実施手続き通知の改正)

# 本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
  - 2.1. GPSP実地調査における調査の視点
  - 2.2. 適合性書面調査における調査の視点
  - 2.3. (参考) 医薬品再審査適合性調査相談の現況
3. 適合性調査の効率化に向けて
  - 3.1. 安全性情報管理シートの任意提出と事前提出資料  
(実施手続き通知の改正)

# 医薬品の再審査に係る関連法規

## ～医薬品医療機器法(抄)～

### ○第14条の4(新医薬品等の再審査)

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

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

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

- イ 申請に係る医薬品(中略)が、その申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき。
- ロ 申請に係る医薬品(中略)が、その効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品又は医薬部外品として使用価値がないと認められるとき。
- ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品(中略)として不適當なものとして厚生労働省令で定める場合<sup>注)</sup>に該当するとき。

注) 性状又は品質が保健衛生上著しく不適當な場合

# 医薬品の再審査申請資料の構成

## ○第14条の4(新医薬品等の再審査)

第4項 第1項の申請は、申請書にその医薬品の使用成績に関する資料その他厚生労働省令で定める資料\*を添付してしなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、当該資料は、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。



※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 (平成18年03月13日 薬食審査発第0313010号)

1. 再審査申請資料概要
2. 再審査申請添付資料
  - 1) 使用成績調査に関する資料
  - 2) 特定使用成績調査に関する資料
  - 3) 製造販売後臨床試験に関する資料
  - 4) 副作用・感染症報告に関する資料
  - 5) 研究報告に関する資料
  - 6) 国内の措置に関する事項
  - 7) 国外の措置に関する事項
  - 8) 重篤な有害事象の発現に関する資料
3. 適合性調査資料
4. 参考資料

# 医薬品の再審査申請資料に対する調査の法的根拠

## ○第14条の4(新医薬品等の再審査)

第4項 (中略) 当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品

再掲 であるときは、当該資料は、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

第5項 (中略) 第1項各号に掲げる医薬品に係る申請内容及び前項前段に規定する資料に基づき、当該医薬品の品質、有効性及び安全性に関する調査を行うものとする。この場合において、第一項各号に掲げる医薬品が前項後段に規定する厚生労働省令で定める医薬品であるときは、あらかじめ、当該医薬品に係る資料が同項後段の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。

# 信頼性の基準～厚生労働省令で定める基準～

○医薬品医療機器法施行規則 第61条(第43条の準用)

法第14条の4第4項後段に規定する資料は、(中略)

**医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令**(平成16年 厚生労働省令第171号)、**医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令**(平成9年 厚生省令第21号)、及び**医薬品の臨床試験の実施に関する省令**(平成9年 厚生省令第28号)に定めるもののほか、次に掲げるところにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

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

正確性

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

網羅性

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

保存

# 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(GPSP)

## ➤ 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)

※医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令

(平成25年3月11日 厚生労働省令第26号)

※薬事法等の一部を改正する法律及び薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令(平成26年7月30日 厚生労働省令第87号)

※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等の一部を改正する省令(平成29年10月26日 厚生労働省令第116号)

GPSP	
第1条	(趣旨)
第2条	(定義)
第3条	(製造販売後調査等業務手順書)
第4条	(製造販売後調査等管理責任者)
第5条	(製造販売後調査等)
第6条	(使用成績調査)
第7条	(製造販売後臨床試験)
第8条	(自己点検)
第9条	(製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練)
第10条	(製造販売後調査等業務の委託)
第11条	(製造販売後調査等業務に係る記録の保存)
第12条	(製造販売後調査等に係る再審査等の資料の基準)

# 本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
  - 2.1. GPSP実地調査における調査の視点
  - 2.2. 適合性書面調査における調査の視点
  - 2.3. (参考) 医薬品再審査適合性調査相談の現況
3. 適合性調査の効率化に向けて
  - 3.1. 安全性情報管理シートの任意提出と事前提出資料  
(実施手続き通知の改正)

# 再審査申請後の標準的な流れ

調査前

① 事前情報の提出

「再審査資料適合性調査における事前情報の収集の依頼について」

② 日程調整、事前提出資料の提出

「GPSP実地調査及び書面調査の実施にあたり」の依頼

③ 実施通知書

「再審査資料適合性調査及び担当者について」

「医薬品再審査適合性書面調査実施通知書」

「医薬品GPSP実地調査実施通知書」

④ 準備資料の提出

「適合性調査(品目名)に関する準備資料について」

当日

⑤ 再審査申請資料適合性調査(GPSP実地調査・適合性書面調査)

調査実施(資料目録(GPSP実地調査・適合性書面調査))

調査後

⑥ 再審査申請資料適合性調査に係る照会

「GPSP実地調査及び適合性書面調査に係る照会事項について」

⑦ 結果通知書

「医薬品GPSP実地調査結果通知書」

「医薬品再審査適合性書面調査結果通知書」

# 再審査申請資料適合性調査の当日の流れ

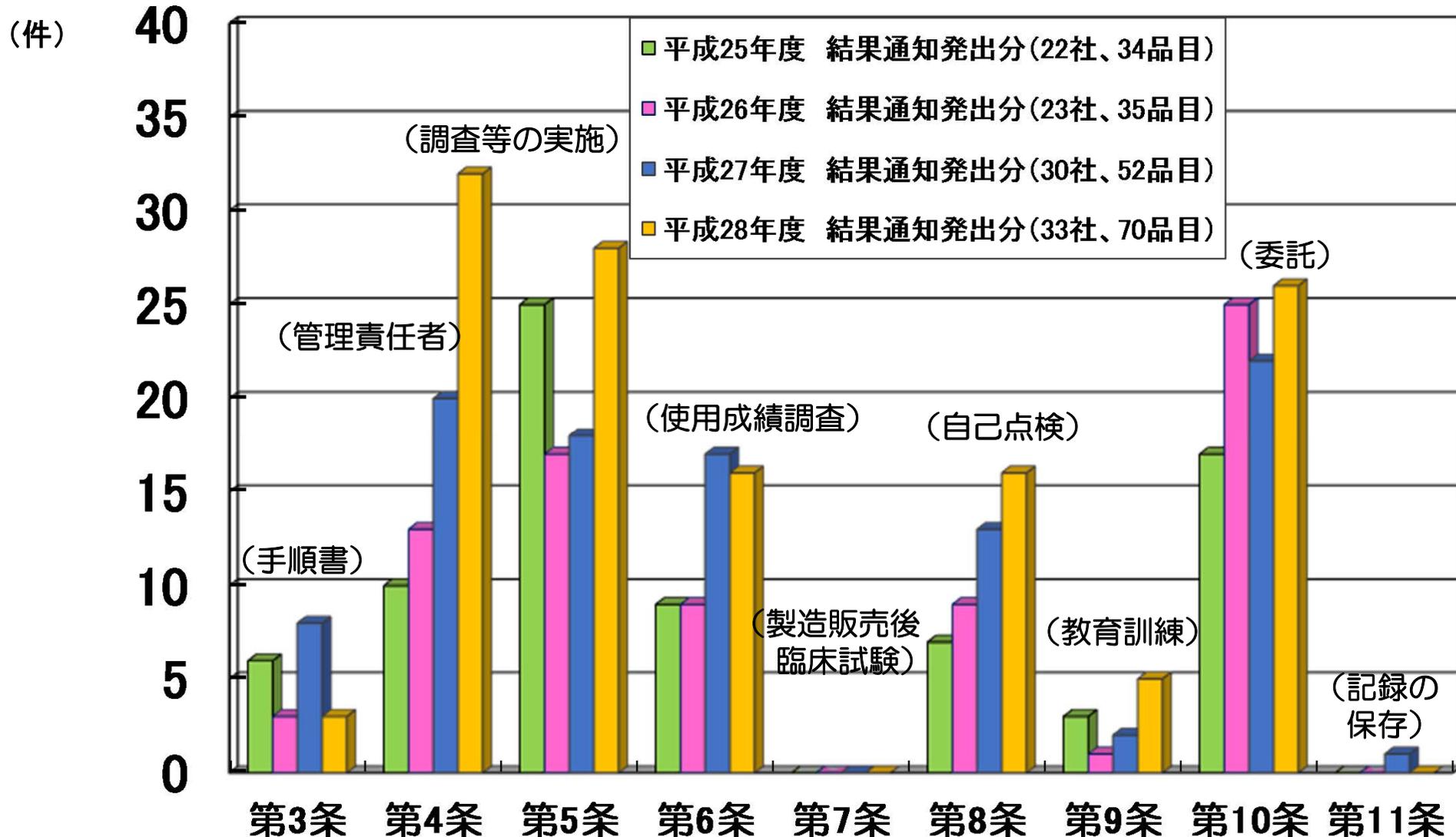
## 当日 ⑤ 再審査申請資料適合性調査(GPSP実地調査・適合性書面調査)

- 再審査申請資料作成の根拠となった資料の目録の受領
- 調査実施場所に実際に搬入した資料の目録の受領
- 会社概要及び組織体制の説明と確認
- チェックリストを用いた、省令の各条文に対する適合性の確認
- 製造販売後調査等の個別事例での確認
- 資料保管場所における資料保管状況の確認

※製造販売後臨床試験が再審査申請資料に含まれる場合には、併せて医療機関への実地調査を行う。

# GPSP実地調査における結果通知※の発出状況

## ～改善を要する事項～



※各年度4月～翌年3月末までに結果通知を発出した再審査医薬品を対象

# GPSP実地調査における最近の改善を要する事項(例)

## 「計画書の作成及び改訂の不備、版管理の不備」 (GPSP第4条第3項第2～4号)

- 製造販売後調査等実施計画書の作成・改訂について、製造販売後調査等管理責任者が確認した記録がなかった。
- 製造販売後調査等基本計画書・実施計画書の作成・改訂について、適切に管理されていなかった。

## 「使用成績調査における再調査の不備」 (GPSP第6条第1項)

- 重複症例の調査票間の記載齟齬について再調査がされていなかった。
- 同一患者における使用成績調査と特定使用成績調査に対するそれぞれの調査票間の記載齟齬について再調査がされていなかった。
- 登録・調査を一部委託した場合に、申請者と委託先とで再調査の基準が異なっていた。

- 手順等に定めた再調査基準での適切な実施
- 実施計画書に基づいた調査項目の適正かつ十分な確認

# GPSP実地調査における最近の改善を要する事項(例)

## 「自己点検結果の製造販売業者への報告の不備」(GPSP第8条第2項、第3項)

- 自己点検の結果が、製造販売後調査等管理責任者から製造販売業者へ文書により報告されていなかった
- 自己点検の結果を受けて講じた措置の記録が作成されていなかった

- 手順に定めた頻度での適切な実施と記録
- 漏れや遅延が判明した時点での遡及的対応
- 結果として改善を要した場合の措置と記録

## 「委託業務の確認の不備」(GPSP第10条第2項、第3項第1号)

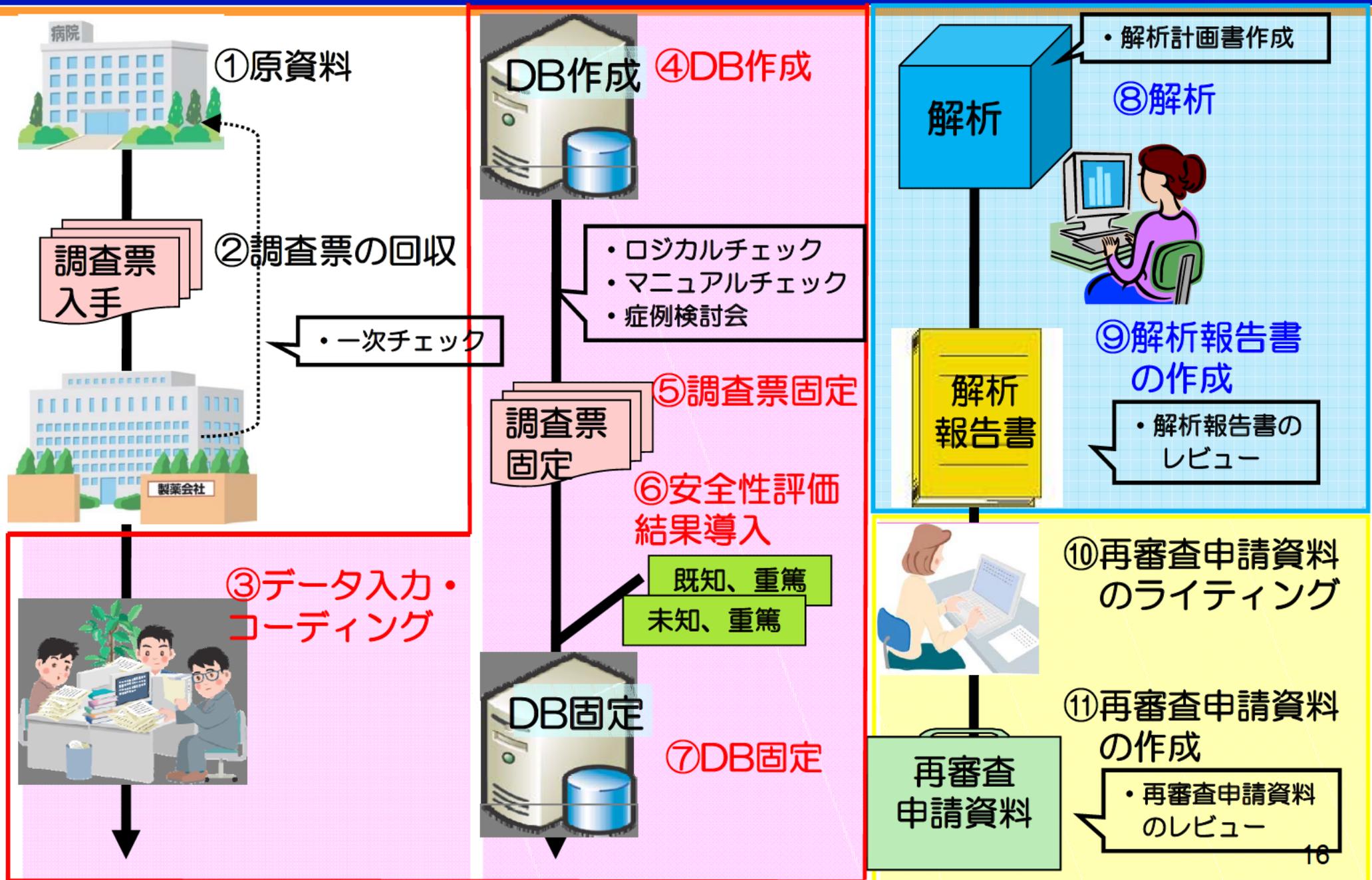
- 契約締結日以前に委託業務の一部が実施されていた
- 委託業務が適正かつ円滑に行われているか製造販売後調査等管理責任者が確認していなかった

- 進捗確認のみでなく、委託した業務の適性な実施の確認
- 進捗や結果の確認時期等を委託先と定めておくこと
- 契約および手順・計画書に準じた業務の委託

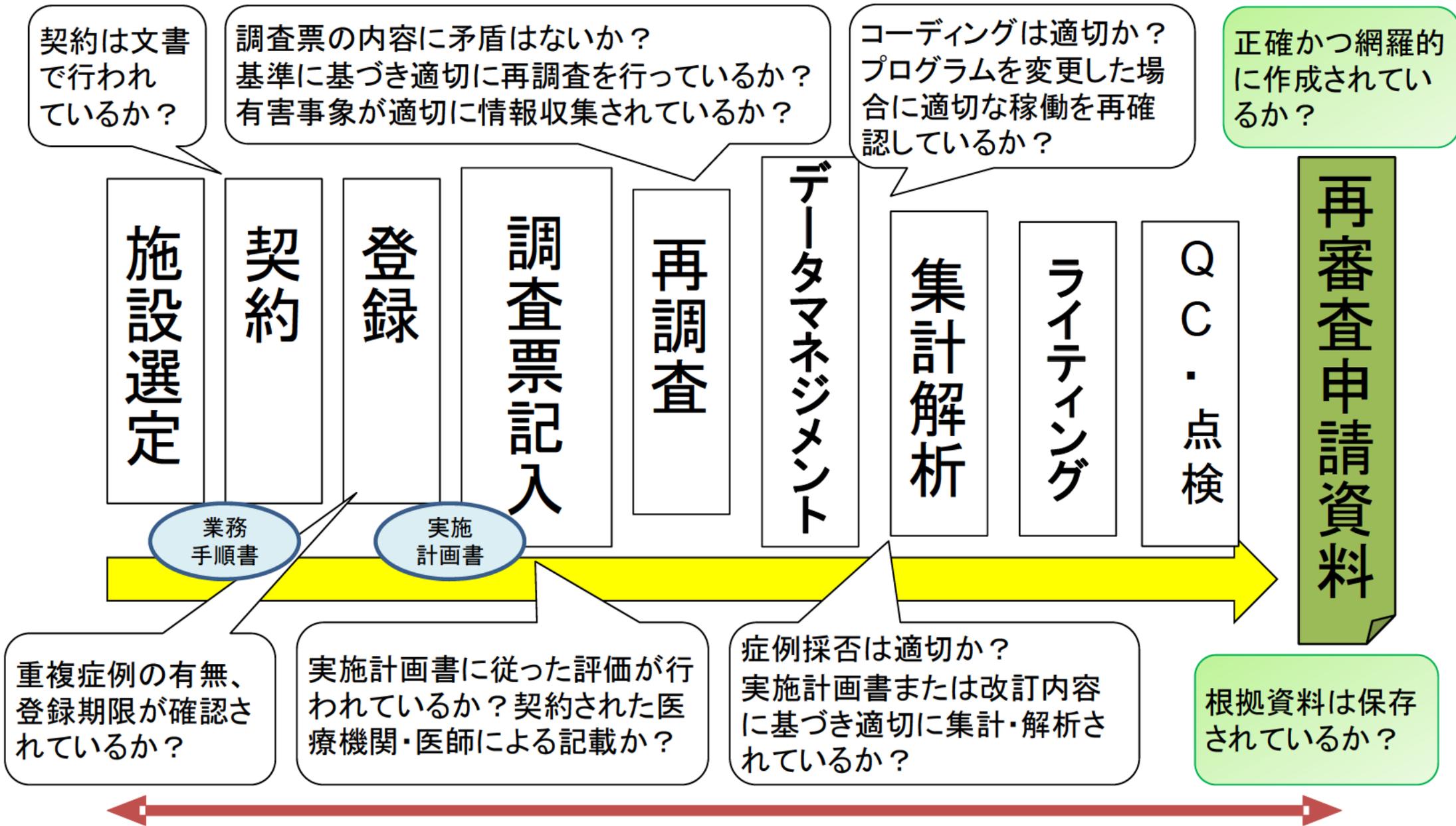
# 本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
  - 2.1. GPSP実地調査における調査の視点
  - 2.2. 適合性書面調査における調査の視点
  - 2.3. (参考) 医薬品再審査適合性調査相談の現況
3. 適合性調査の効率化に向けて
  - 3.1. 安全性情報管理シートの任意提出と事前提出資料  
(実施手続き通知の改正)

# 使用成績調査等再審査申請資料作成の流れ(例)

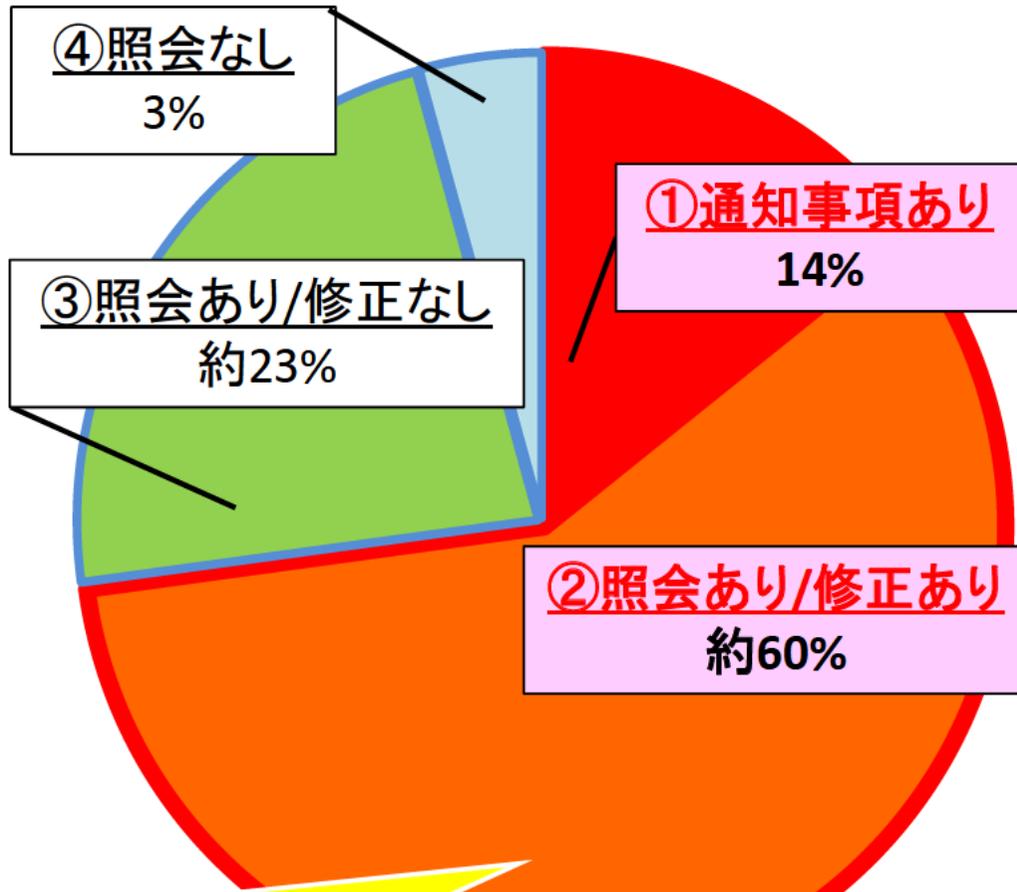


# 適合性書面調査の視点(使用成績調査)



根拠資料から申請資料までの適合性を保証する。

# 適合性書面調査における調査結果（H28年度）<sup>1)</sup>



約 75% において、再審査申請資料の修正・追記が必要となった。

## ① 通知事項あり(申請資料修正あり)

- 結果の信頼性に影響を及ぼす事項又は改善すべき事項ありとされた場合

## ② 照会あり<sup>2)</sup>/かつ申請資料修正あり

- 照会事項が発出され、回答にて再審査申請資料が一部修正された場合

## ③ 照会あり<sup>2)</sup>/申請資料修正なし

- 照会事項が発出されたが、再審査申請資料の修正は発生していない場合

## ④ 照会なし/申請資料修正なし

- 照会事項が発出されていない場合

通知事項なし

全70品目

1) 平成28年4月～平成29年3月に適合性書面調査の結果通知を発出した再審査医薬品を対象  
2) GPSP実地調査における照会も含む

# 適合性書面調査の視点(文献・学会・研究報告)

## 情報収集

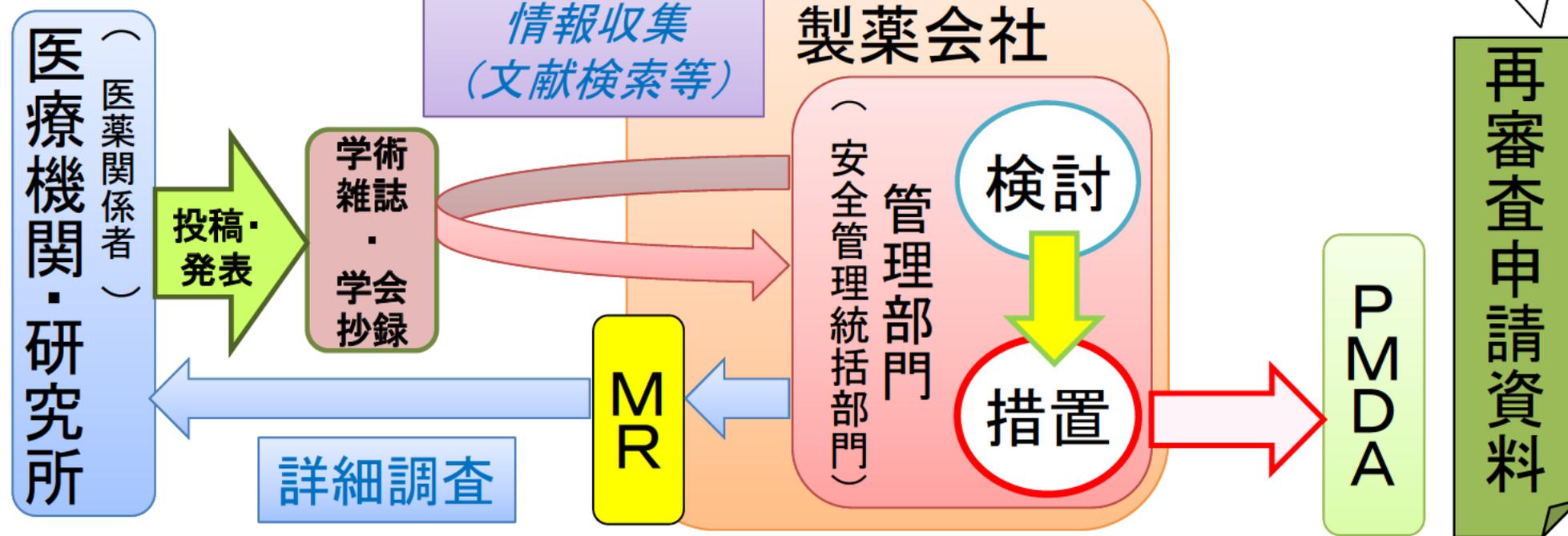
- 文献検索の条件は適切か？
- 必要な情報が適切に得られているか？

## 文献評価

- 症例報告か？
- 研究報告か？

## 資料の信頼性

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



根拠資料から申請資料までの適合性を保証する。

# 文献学会情報の収集に問題が認められた事項(例)

## 「検索条件(検索式)の不備」

- 検索条件(検索式)が適切に設定されていなかった。
  - 安全性(副作用等)に関するキーワードのみを設定しており、有効性に関するキーワードが含まれていなかった。
  - “clinical trial”や“human”に限定されていた等のため、疫学調査や動物等を用いた試験、物理的又は化学的試験等に関する研究報告が適切に収集されていなかった。

## 「遡及的な検索の不備」

- 適切な検索条件に変更した場合、適切な条件での遡及的な検索が行われておらず、結果として網羅的な情報収集がされていなかった。
  - 過去の適合性調査で指摘を受けて、新たに再審査申請対象となった医薬品に対して、再審査申請前に遡及的な検索をしなかった。
  - 再審査申請期間の途中で検索式を改善したが、改善前の期間について遡及的な検索をしなかった。

# (まとめ)再審査申請資料適合性調査の視点

- ☞ 製造販売後調査等がGPSPに従い適正かつ円滑に実施されるために必要なシステムが構築されているか？
  - 組織・体制
  - 製造販売後調査等業務手順書及び細則
- ☞ このシステムが手順書等に従い十分に機能し、維持されているか？
  - 製造販売後調査等基本計画書・実施計画書の作成及びそれに基づく調査等の実施
  - 製造販売後調査等業務の委託に関する契約及びその履行
  - 製造販売後調査等業務に係る文書・記録の保存
- ☞ このシステムの質の確保・向上のための方策がとられているか？
  - 自己点検、教育訓練の実施と結果を踏まえた是正措置
- ☞ 再審査申請資料は、得られた結果に基づき正確に作成されているか？
- ☞ 不都合なデータ等も含め、再審査申請資料が作成されているか？
- ☞ 再審査申請資料の根拠になった資料は、適切に保存されているか？

# 本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
  - 2.1. GPSP実地調査における調査の視点
  - 2.2. 適合性書面調査における調査の視点
  - 2.3. (参考) 医薬品再審査適合性調査相談の現況**
3. 適合性調査の効率化に向けて
  - 3.1. 安全性情報管理シートの任意提出と事前提出資料  
(実施手続き通知の改正)

# 医薬品再審査適合性調査相談とは

現在の医薬品再審査による適合性調査では、製造販売後臨床試験や使用成績調査が終了後数年経過していることから、適合性調査実施時には企業の担当者等が退職しているなど、当時の状況の事実確認等に時間を要することが問題となっている。

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

## メリット①

企業担当者が  
在職している  
ため事実確認  
が容易

## メリット②

問題点の早期  
発見・体制の  
立直しが可能

## メリット③

再審査申請後  
の適合性調査  
の負担軽減

# 平成28年7月21日より事前面談の受付を開始

## ※PMDAホームページ

ホーム > 審査関連業務 > 相談業務 > 対面助言・事前面談（治験相談・簡易相談）等 > 医薬品・医薬部外品 > 医薬品再審査適合性調査相談

<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0058.html>

## 実施状況（平成28年度実績）

◆ 申込数 8件

◆ 結果通知発出 5件

**医薬品再審査適合性調査相談**

1. 医薬品再審査適合性調査相談について

	概要	手数料額	評価
◆ 医薬品再審査適合性調査相談	医薬品の再審査申請時に添付する予定の資料のうち、既に終了した製造販売承認申請、使用成績調査、又は特定使用成績調査に関する資料について、信頼性基準への適合性に関する指導及び助言を行います。  ただし、相談時には、当該試験・調査実施当時のGSPP実施体制の確認及びデータマネジメント、製剤等の実施状況の確認も同時に実施します。	1,497,700 ＋付随料費	一実施要領 通知は5 5分

2. 相談の流れ（概要）

```

    graph LR
      A[申込書提出  
(0.5日)] --> B[資料提出  
(1.5日)]
      B --> C[相談  
(1.5日)]
      C --> D[結果通知  
(1.5日)]
      D --> E[結果通知  
(1.5日)]
  
```

＜！！ ご注意下さい！！＞  
申込書に記載される内容、特にご担当者の連絡先（電話番号・FAX番号）に間違いがないことを確認の上、各種書類をご提出くださいますようお願い申し上げます。

実施要領等	様式ダウンロード等
相談資料提出予定時期の1ヶ月前までに必ず事前面談を実施し、相談事項、提出資料の内容、相談実施予定時期、申込書提出予定日等について確認してください。 当該事前面談終了後、指導及び相談者において確認された事項について、「事前面談確認書」を発行します。併せて、資料輸入時に必要な資料を記載した「輸入資料一覧表」を発行します。 一実施要領等通知は5分	別添様式7-医薬品事前面談資料申請書 (0.5日)
【受付時間】一実施要領等通知は5分 月曜日～金曜日（国慶の日を除く）午前9時30分～正午（敬守）	

# 医薬品再審査適合性調査相談の内容

医薬品の再審査申請時に添付する予定の資料のうち、次のア又はイのいずれかについて、指導及び助言を行うもの。

ただし、ア又はイの相談時には、当該試験・調査実施当時のGPSP実施体制の確認及びデータマネージメント、解析等の実施状況の確認も同時に実施することとします。

ア 既に終了した製造販売後臨床試験に関する資料について、信頼性基準への適合性に関する事項

イ 既に終了した使用成績調査もしくは特定使用成績調査に関する資料について、信頼性基準への適合性に関する事項



平成29年3月23日「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)を改正

# 医薬品再審査適合性調査相談の通知の改正点

◆平成29年3月23日の主な改訂点：

・医薬品再審査適合性調査相談の対象範囲を拡大(内容の追加)

「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」

## 1. 医薬品再審査適合性調査相談の内容(別添20-2)

本実施要綱の対象とする対面助言の内容については、以下のとおりです。

医薬品の再審査申請時に添付する予定の資料のうち、次のア、イ又はウのいずれかについて、指導及び助言を行うもの。ただし、ア、イ又はウの相談時には、当該試験・調査実施当時のGPSP・GCP実施体制の確認及びデータマネジメント、解析等の実施状況の確認も同時に実施することとします。

ア、イ(略)

ウ 上記ア又はイに準ずるものとして、機構と合意した製造販売後臨床試験又は使用成績調査若しくは特定使用成績調査に関する資料について、信頼性基準への適合性に関する事項。

# 医薬品再審査適合性調査相談の通知の改正点(つづき)

## 9. その他

医薬品再審査適合性調査相談の対象となった資料について、医薬品の再審査申請資料として使用する場合には、提出した資料の内容を変更していない旨の陳述書を提出していただきます。1.ウに関する相談にあっては、提出した資料の内容を変更していない旨の陳述書と併せて、医薬品再審査適合性調査相談実施以降に更新された内容を示す資料を提出していただきます。(以下略)

新たに追加されたウの相談の場合、調査相談実施時は中間成績(機構と合意した製造販売後臨床試験又は使用成績調査若しくは特定使用成績調査)であるため、再審査申請時には、調査相談実施以降に更新された内容がわかるような資料を提出いただきます。

なお、医薬品再審査適合性調査相談記録は医薬品再審査申請資料の添付資料として提出いただきます。

# 医薬品再審査適合性調査相談の流れ(概要)

事前面談  
(必須)

手数料振り込み  
申込書提出  
資料搬入

相談の実施等  
のお知らせ

根拠資料提示  
再審査適合性  
調査相談  
の実施

照会・回答  
(必要に応じて)

相談記録の  
伝達

# 医薬品再審査適合性調査相談の留意点

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

# 本日の内容

1. 医薬品の再審査に係る関連法規
2. 医薬品の再審査申請資料の適合性調査
  - 2.1. GPSP実地調査における調査の視点
  - 2.2. 適合性書面調査における調査の視点
  - 2.3. (参考) 医薬品再審査適合性調査相談の現況
3. 適合性調査の効率化に向けて
  - 3.1. 安全性情報管理シートの任意提出と事前提出資料  
(実施手続き通知の改正)

# 安全性情報管理シート（案）を活用したパイロット調査

医薬品の再審査申請資料の適合性書面調査では、

- 製造販売業者等が行う**製造販売後安全管理情報に関する業務の手順**の確認において効率化等を目指す方法を検討
- 「安全性情報管理シート(案)」として、以下の項目を様式化
  - ・組織体制
  - ・市販後調査業務手順書やGVP手順書等
  - ・作業手順や業務フロー
  - ・記録の保存媒体
  - ・安全性データベース移行状況
  - ・安全性評価基準や文献学会情報(情報源と検索条件)



- 協力頂ける申請者の再審査対象品目において、「安全性情報管理シート(案)」を活用したパイロット調査を実施  
(平成25年6月～平成29年8月)



- シートを活用した適合性調査の効果等に関するアンケートの結果等をもとに、シート作成時間や重複項目などを考慮して省略可能な項目を検討。

# 安全性情報管理シートの任意提出と事前提出資料

- 平成29年8月末日でパイロット調査を終了



- 平成29年9月より安全性情報管理シートの提出を任意とした  
(調査対象品目あるいは運用手順の項目毎に任意で選択することが可能)
- 安全性情報管理シート(Ver.1.0)を機構ホームページに掲載

- 以下は、今後、事前提出資料として提出する安全性情報関連資料項目
  - ✓ 文献学会情報(情報源・検索条件等)  
⇒医薬品毎に収集情報が異なるため。
  - ✓ 安全性情報データベースの利用状況  
⇒データの移行漏れ等があった場合、再審査申請資料へ影響が出るため。

# 実施手続き通知の改正※(主な変更点)

※平成29年11月改正予定

## 別紙 2 医薬品GPSP実地調査に係る事前提出資料(抜粋)

### 1. 医薬品GPSP実地調査に係る資料

(中略)

- (14) 登録・調査票回収・データマネジメント・症例検討会・解析～再審査(又は再評価)申請資料作成のフロー図(必要に応じて安全管理統括部門との連携含む)、製造販売後調査等業務受託者の関与等の説明資料
- (15) 安全性データベース利用状況(安全性データベース移行状況に関する記録を含む)の説明資料
- ...
- (19) 文献・学会報告の情報源・検索条件等
- ...
- (23) 安全性情報管理シート(任意)(安全性情報管理シートは機構ホームページから入手して下さい。)

注

- (19)については、指定された期日までに電子媒体での提出をお願いします。
- (23)については、任意提出とします。提出する場合は、指定された期日までに電子媒体での提出をお願いします。

## 最後に

- 再審査資料業務の効率化のため、事前に提出された資料で調査票回収の流れやデータマネジメント等を確認いたします。
- ご対応にあたり、信頼性を担保する記録に基づいた資料の作成・保存をお願いします。
- 再審査申請資料を差し替える場合は、可能な限り速やかにお願いします。

ご静聴ありがとうございました。