

○医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて

(平成一二年一二月二七日)

(医薬発第一三二四号)

(各都道府県知事あて厚生省医薬安全局長通知)

医薬品の市販後安全対策については、平成八年の薬事法の一部を改正する法律(平成八年法律第一〇四号)等により、その充実を図ってきたところである。

今般、医薬品の市販後調査の基準に関する省令(平成一二年厚生省令第一五一号)の公布により「市販直後調査」を新設し、また、再審査に係る市販後調査の見直しを行ったところであるが、今回の措置の趣旨等については下記のとおりであるので、貴管下関係業者等に対し周知徹底方よろしく願います。また、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」(平成九年厚生省令第一〇号。以下「医薬品GPMSP」という。)に関する留意事項を別添「医薬品GPMSPの留意事項」としてとりまとめたので、貴職におかれても十分御了知の上、貴管下関係業者等に対し併せて周知徹底方よろしく願います。

記

## 第一 医薬品GPMSPの改正について

### 一 新医薬品の市販直後調査の新設について(第二条、第五条、第七条、第九条の二、第一六条関係)

(一) 承認前に治験等から得られる医薬品の安全性情報は、患者数、併用薬、合併症、年齢等の患者背景において限定されたものであり、新医薬品の市販後においては、その使用患者数が短期間に急激に増加し、使用患者の背景も多様化することから、承認前には予測できない重篤な副作用及び感染症(以下「副作用等」という。)が発現したり、予測できない頻度等で発現するおそれがある。このため、新医薬品については、特に製造業者等において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施していくことが重要であり、医療機関においてもこれらの情報をもとに副作用等の発生に留意しながら慎重に使用することが重要となる。

(二) これまでも、医薬品の安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用のために必要な情報については、薬事法(昭和三五年法律第一四五号。以下「法」という。)第七七条の三において、医薬品の製造業者等に対して収集等の努力を求めるとともに、医療関係者に対して収集への協力を求めてきたところであるが、今般、こうした状況を踏まえ、医薬品GPMSPの一部を改正し、「市販直後調査」を新設した。

(三) この「市販直後調査」は、①新医薬品を対象として、②販売開始直後の六か月間において、③当該医薬品の慎重な使用を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等が発生した場合、その情報を可能な限り網羅的に把握し、必要な安全対策を講じるというものである。

(四) これを適正かつ円滑に実施するため、市販直後調査の手順を記載した市販後調査業務手順書の作成及び保存、市販直後調査実施計画書の作成及び保存並びに同実施計画書に基づく実施等について規定したところである。

なお、市販直後調査の具体的な実施方法については、別途通知する予定である。

### 二 使用成績調査の改正について(第二条関係)

医薬品GPMSP第二条第三項に規定する「使用成績調査」については、従来、法第一四条の四第四項に規定する再審査のための使用成績に関する資料の作成のための調査とされていたが、再審査期間終了後にも実施される場合があることから、当該目的の限定について削除し、再審査のための調査に限定しないこととした。

### 三 外国措置情報の収集の強化について(第八条関係)

外国で使用されているものであって当該医薬品と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生により講じられ又はその発生を防止するために講じられた外国措置情報については、法第七七条の四の二の規定に基づく薬事法施行規則(昭和三六年厚生省令第一号)第六四条の五の二第一項第一号ハにより報告が義務付けられているところであるが、当該情報の迅速な収集、検討を一層促進するため、医薬品GPMSP第八条に規定する製造業者等が市販後調査業務手順書等に基づき収集すべき適正使用情報に、外国政府や外国法人から入手する措置情報等の情報が含まれることを明確化した。

### 四 施行日について

以上の医薬品GPMSPの一部改正は、平成一三年一〇月一日に施行する。

## 第二 再審査に係る市販後調査の見直しについて

### 一 見直しの趣旨

再審査申請の目的で実施される使用の成績等に関する調査の実施については、医薬品GPMSP等に基づき、使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験が行われてきているところであるが、再審査制度の充実を図るため、特別調査及び市販後臨床試験に重点をおいた仕組みへと変更を行う。

## 二 特別調査、市販後臨床試験の見直し

- (一) 治験等では十分な情報を収集することが困難な患者群(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等)に関する適正使用情報を市販後においてより重点的に収集するため、これらの患者群に関する特別調査及び市販後臨床試験において調査すべき事項を承認の時点で明示することとする。ただし、当該患者群に適用されないことが明らかな場合や当該患者群に関する適正使用情報が治験段階において得られている場合など合理的な理由があると認められる患者群については、この限りでない。
- (二) 特に、小児集団における使用経験の情報の集積を図るため、小児への使用が想定される医薬品について承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験(治験又は市販後臨床試験)を計画する場合には、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勘案し、再審査期間を一〇年を超えない範囲で一定期間延長することとする。なお、これに伴い、平成五年八月二五日薬発第七二五号厚生省薬務局長通知を第三のとおりに改正する。
- (三) 小児集団における使用経験の情報の集積に当たっては、平成一二年一二月一五日医薬審第一三三四号厚生省医薬安全局審査管理課長通知の別添「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」も踏まえて実施することとし、また、国際的な小児の臨床試験データの活用も図ることが望ましい。なお、特殊患者群の適正使用情報の収集及び臨床的な評価方法に関する方法論は、国際的な動向も踏まえ検討していく予定である。

## 三 使用成績調査の見直しの概要

使用成績調査については、これまで一律に三〇〇〇例について調査することを原則として運用してきたところであるが、副作用等に関する企業報告制度、安全性定期報告制度、治験規模の増大及び承認審査体制の強化等の安全対策上の諸制度の定着等の状況を踏まえ、一律に症例数を三〇〇〇例に限定するのではなく、特定の副作用に焦点を当てた安全性の把握、希少疾病用医薬品等治験の症例数の収集が困難な場合の安全性の把握等に重点を置いた仕組みに見直すこととする。

なお、使用成績調査の内容等については、承認審査の結果又は市販後の安全性情報に基づき、医薬品の特性に応じ個別に指示することとする。

## 第三 通知の改正

平成五年八月二五日薬発第七二五号厚生省薬務局長通知の記の第一の二の(三)中「法第一四条の二第二項」を「法第一四条の四第二項」に、「使用成績調査実施計画書等」を「市販後調査実施計画書(追加届)等」に改め、(五)を(六)とし、(四)を(五)とし、(三)の次に次のように加える。

- (四) 既に製造又は、輸入の承認を受けている医薬品が、承認後において、当該医薬品の特別調査又は市販後臨床試験の結果より小児に対する用法・用量設定に関する検証のための市販後臨床試験又は治験を行う必要があると認められるに至った場合は、法第一四条の四第二項の規定により、調査期間を一〇年を超えない範囲で延長できること。なお、調査期間の延長の必要性については、承認を受けた者から提出される市販後調査実施計画書(追加届)等に基づき判断するものであること。

(別添)

### 医薬品GPMSPの留意事項

#### 一 本基準が適用される医薬品について

本基準は、薬事法施行令(昭和三六年政令第一一号)第一条の五第一号口に規定する医療用医薬品(原体を含む。)のうち、体外診断薬とパッチテスト用医薬品以外のものに適用する。

ただし、平成九年三月三十一日以前に実施されている使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験に係る市販後調査基本計画書及び市販後調査管理表については、適用しない。

#### 二 本基準の趣旨

本基準は、薬事法(昭和三五年法律第一四五号。以下「法」という。)に規定する次の各条に基づく製造業者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人(以下「製造業者等」という。)の行う市販後調査業務の基準である。

##### (一) 製造業者等の遵守事項(法第一六条関係)

再審査申請、再評価申請及び副作用・感染症報告のための情報の収集など医薬品の品質、有効性及び安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用のために必要な情報の収集、検討並びにその結果に基づく適正使用等確保措置等に適用する。

##### (二) 再審査及び再評価の申請添付資料の適合性基準(法第一四条の四・第一四条の五関係)

再審査申請及び再評価申請のための添付資料の収集及び作成の基準として適用する。ただし、第二条第二項の市販直後調査及び第一三条の教育訓練の規定は適用しない。

なお、この他の再審査及び再評価の申請添付資料の適合性基準として「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する省令」(平成九年厚生省令第二一号)、「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」(平成九年厚生省令第二八号)及び薬事法施行規則(昭和三六年厚生省

令第一号) 第二条の三の三(再審査申請資料の信頼性の基準)及び第二条の五(医薬品及び医療用具の再評価の申請等)に規定される基準がある。

### 三 資料及び施設の調査・確認

#### (一) 製造業者等の遵守状況

厚生大臣及び都道府県知事は、製造業者等の本基準遵守状況を確認するため、製造業者等の市販後調査管理部門等、医薬品販売業者等に対し、法第六九条に基づき、当該職員を立入らせることができる。

#### (二) 再審査及び再評価の申請資料の適合性

厚生大臣及びその委託を受けた者が、再審査及び再評価の申請添付資料が収集、作成の基準に適合しているか書面による又は実地の調査を行う。

### 四 本基準又はその一部に適合しない場合の取扱い

再審査、再評価の申請添付資料が適合性基準に適合しない場合には、法第七四条の二の規定に基づき、承認の取消し、又は承認を与えた事項の一部変更を命ずることがある。

### 五 各条の留意事項

#### (一) 第二条関係

① 第一項の「品質に関する事項」とは、医薬品の品質に係る適正使用情報をいい、法第五六条に規定する不良品等「医薬品の製造管理及び品質管理規則」等に係るものは除く。

(原因が不明な段階における、健康被害に係る情報については、適正使用情報として取り扱う必要がある。)

② 第二項、第三項、第四項及び第五項の「診療において」とは、「日常の診療における医薬品の使用実態下において」という意味である。

③ 第五項の「市販後臨床試験」とは、治験若しくは承認後に実施された調査、試験等により得られた情報の評価・分析結果に基づき検出された当該医薬品の有効性、安全性及び品質に関する情報を検証するため、又は必要な追加の情報を入手するために実施する試験をいう。

ただし、法第一四条第六項の規定により承認事項の一部変更のために実施するものを除く。

#### (二) 第四条関係

① 第一項の「市販後調査業務」とは、市販後調査に関する業務の他、自己点検、教育訓練、業務委託及び保存の業務等市販後調査に関するすべての業務をいう。

② 第六項の「適切な規模の部門」とは、例えば市販後調査業務を以下のような部門において実施する場合に、当該市販後調査業務を適切に実施できる単位毎に市販後調査実施責任者を設けた部門をいう。

(例一) 適正使用情報の収集及び提供を営業部門の医薬情報担当者が行う場合

支店規模など医薬情報担当者が行う市販後調査を適切に実施させることができる単位毎に市販後調査実施責任者を設ける。

(例二) 市販後臨床試験を開発部門で実施する場合

複数の市販後臨床試験が同時に行われる場合にあつては、市販後調査を適切に実施させることができる試験毎に市販後調査実施責任者を設ける。

(例三) 製造業者等が市販後調査業務の一部を委託し、その受託者(市販後調査業務受託者)に市販後臨床試験を行わせる場合

第一四条の規定により、市販後調査業務受託者において市販後調査実施責任者を設ける。

なお、(例一)において医薬情報担当者が、市販後調査管理責任者からの依頼に基づく市販後調査実施責任者(支店長など)の指示により市販後調査を行う場合にあつては、当該医薬情報担当者の役割は製造業者等と医薬関係者との接点として極めて重要であり、医薬情報担当者の本来業務として市販後調査を実施することに留意しなければならない。

#### (三) 第五条関係

第一項第九号の「その他市販後調査を適正かつ円滑に実施するために必要な手順」としては、少なくとも次のものが該当する。

① 第四条第三項にいう「市販後調査管理部門とそれに関係する部門との相互の密接な連携を図る」ため、添付文書の作成に市販後調査管理部門が参画することの他、以下に掲げる事項を含んだ連携に必要な手順。

イ 市販後調査管理部門の市販前における役割

ロ 開発部門が市販後調査管理部門に引き継ぐ情報

ハ 市販後に講ずる品目ごとの安全性確保対策

② 再審査・再評価の申請添付資料の作成に関する手順

#### (四) 第六条関係

① 第一項各号は、市販後調査業務の管理に係る業務であり、市販後調査管理責任者が自ら行わなければならない、第一四条に規定する委託を行ってはならない。

② 第一項第二号の「市販後調査を行うために必要な事項」とは、市販後調査業務手順書の

細則として定めたもの(以下「市販後調査業務手順書細則」という。)をいう。

(五) 第七条関係

- ① 市販後調査管理責任者は、第一項及び第二項の業務に関しては、市販後調査管理部門に属するものうち市販後調査管理責任者が指定した者(以下「担当責任者」という。)に行わせることができる。ただし、担当責任者を定めた場合においても、当該業務にかかる責任は市販後調査管理責任者が負うことが必要である。
- ② 第四項第二号の「市販後調査を実施したときは、市販後調査業務手順書等に基づき、市販後調査管理責任者に文書により報告すること。」とは、調査、試験の実施、適正使用情報の収集及び提供など、実施する市販後調査の種類に応じ、それぞれ報告の方法、報告の期限等を定めた市販後調査業務手順書に基づき適正かつ円滑に報告を行うという趣旨であること。  
なお、報告の期限等については、報告される内容の緊急度、重要度などに応じて適切に設定されていることが必要である。

(六) 第八条関係

- ① 適正使用情報の収集の手順には、少なくとも次の事項が定められていなければならない。
  - イ 医薬関係者から製造業者等に対して行われる副作用・感染症自発報告
    - (イ) 調査票の様式及び調査票に盛り込むべき必須事項
    - (ロ) 調査依頼の手順
    - (ハ) 調査票に必要な事項が記載されていることの確認
  - ロ 学会報告、文献報告その他研究報告
    - (イ) 収集対象とする医学・薬学専門雑誌名及び学会名
    - (ロ) 調査の手順
  - ハ 外国政府、外国法人等からの情報
    - (イ) 情報収集の対象とする国名及び措置の範囲
    - (ロ) 対象国の企業から情報収集するための契約等に関する事項
  - ニ 他の製造業者等からの報告
    - 定期的安全性最新報告(PSUR)の入手に関する事項
- ② 外国措置情報が迅速かつ正確に収集できるよう外国の関係企業と契約等により適切な連絡体制の整備を図ることが必要である。
- ③ 報告すべき重要な使用上の注意の改訂などの外国措置情報には、ドクターレターのほか、我が国の使用上の注意から予測できない重篤な副作用等に係る使用上の注意の改訂が実施された場合も該当する。
- ④ 製造業者等は、医薬品に関する情報の収集に当たっては、医薬関係者に対し、必要に応じ法第七七条の三第二項の内容を説明し、情報収集への協力を求めなければならない。

(七) 第九条関係

- ① 適正使用情報の検討の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。
  - イ 収集した情報を検討するために必要な事項が調査されていることの確認
  - ロ 収集した情報の不備な点又は不明な点を明らかにするための再調査に関する事項
  - ハ 検討を行う際の基準
- ② 検討の結果に基づく措置の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。
  - イ 検討の結果に基づく措置に関する事項
  - ロ 厚生省からの指示に基づく措置に関する事項
  - ハ 収集された情報が自社の取扱う医薬品に関するものでなかった場合の措置に関する事項
- ③ 検討の結果に基づく適正使用情報の提供及び伝達の手順には、伝達に関し少なくとも次の事項を定めなければならない。
  - イ 伝達する情報の内容に応じた伝達の対象、媒体及び手段
  - ロ 伝達を完了すべき期限
  - ハ 伝達状況の記録

(八) 第九条の二関係

市販直後調査に関する手順には、次に掲げる事項を定めなければならない。

- イ 市販直後調査実施計画書の作成
- ロ 医薬情報担当者等による医療機関に対する適正使用情報の提供、協力依頼及び注意喚起の手順(頻度を含む。)

(九) 第一〇条関係

- ① 使用成績調査の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。
  - イ 使用成績調査実施計画書の作成
  - ロ 調査票の様式及び調査票に盛り込むべき事項
  - ハ 調査依頼の手順
  - ニ 調査票に必要な事項が記載されていることの確認

- ② 特別調査の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。
  - イ 特別調査実施計画書の作成
  - ロ 調査依頼の手順
  - ハ 調査票に必要事項が記載されていることの確認
- (一〇) 第一条関係
  - ① 市販後臨床試験の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。
    - イ 市販後臨床試験実施計画書の作成
    - ロ 試験依頼の手順
    - ハ 症例報告書に必要事項が記載されていることの確認
    - ニ その他「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」のうち市販後臨床試験の実施に当たって適用される事項に関すること。
- (一一) 第二条関係
  - ① 自己点検の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。
    - イ 対象となる市販後調査業務
    - ロ 当該市販後調査業務の自己点検を実施する者
    - ハ 定期的な自己点検の頻度
    - ニ 臨時に自己点検を行う必要がある場合の規定
  - ② 自己点検の対象となる市販後調査業務には少なくとも次のものが該当する。
    - イ 市販後臨床試験に関する医療機関に対するモニタリング及び監査
    - ロ 上記以外の適正使用情報の収集など市販後調査に関する自己点検
    - ハ 市販後調査以外の市販後調査業務に関する自己点検
  - ③ 自己点検を実施する者としては、対象となる市販後調査業務により異なると思われるが、例えば次の者が該当する。
    - イ 市販後調査管理責任者
    - ロ 市販後臨床試験に関する信頼性保証に係る部門
    - ハ 契約に基づき自己点検を受託した市販後調査業務受託者の市販後調査実施責任者
- (一二) 第三条関係
  - ① 市販後調査業務に従事する者に対する教育訓練の手順には、少なくとも次の事項を定めること。
    - イ 研修計画に関する事項
    - ロ 教育訓練の対象者及び内容に関する事項
    - ハ 教育訓練の結果の評価
  - ② 市販後調査業務に従事する者とは、市販後調査管理部門に属する者の他、医薬情報担当者など市販後調査実施部門に属する者である。
- (一三) 第四条関係
  - ① 市販後調査業務の委託の手順には、第四条第二項各号に掲げるものの他少なくとも受託者の能力の確認に関する事項を定めなければならない。
  - ② 「その管理に係るもの」とは、第六条第一項に規定する市販後調査管理責任者自らが行わなければならない業務である。
  - ③ 市販後調査業務を委託した場合においても、その最終的な責任は製造業者等にある。
  - ④ 第二項第六号の規定は、製造業者等と受託者間において、適正使用情報の提供が重要度に応じ迅速にかつ適正に行われることを確保することを目的としている。
- (一四) 第五条関係
  - ① 市販後調査業務に係る記録の保存の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。
    - イ 保存された記録の移管に関する事項
    - ロ 保存資料の信頼性の保証に関する事項
    - ハ 保存資料の廃棄に関する事項
  - ② 記録のうち、文書であることを求めているもの(電子媒体など)は、記録が改変された場合にはそれが記録されるなど、一定の事項を確実に保存することができる方法によることことができる。
- (一五) 第六条関係
  - 市販直後調査に係る規定は、法第四条の四第四項に規定する再審査の申請添付資料の適合性基準及び法第四条の五第四項に規定する再評価の申請添付資料の適合性基準として定めたものではないこと。(これらの規定を法第十九条の四及び第二三条において準用する場合を含む。)