

検討項目⑤  
「添付文書等に常に最新の  
状況が反映されるような  
措置の導入」  
について

## 医薬品の添付文書改訂に至る標準的な作業の流れ

### I. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構における情報の収集、整理業務

#### 1. 情報収集

- ・ 薬事法に基づき製造販売業者（以下「企業」という。）から報告された情報は、データベースに集積される。
- ・ 医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は自ら文献等、医薬品の安全性に関する情報を収集する。

#### 2. 情報の整理

##### (1) 機構安全第二部の評価チームでの情報の整理

###### ① 国内副作用報告の個別評価

- ・ 副作用報告（死亡・未知重篤等の 15 日報告）は、原則として、報告された翌営業日中に因果関係等の個別評価をデータベースに入力する。その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。
- ・ 副作用報告（既知重篤の 30 日報告を含む）のうち、注目すべき案件については、報告内容の確認を行い、確認結果をデータベースに入力する。その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。
- ・ 1 週間分の副作用報告のラインリスト（既知重篤の 30 日報告を含む）を作成し、その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。
- ・ 上記の情報を基に緊急案件に該当するか否かの判断を行う。

###### ② 感染症報告・措置報告・研究報告の評価

- ・ 感染症報告・措置報告・研究報告は、報告毎に、緊急案件に該当するか否かの判断を行った後、データベースに対応を入力する。その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。

###### ③ 感染症定期報告の評価

- ・ 報告内容を検討し、緊急案件に該当するか否かの判断を行った後、その結果を記録する。その情報を基にデータベースの 1 次スクリーニングを行う。

###### ④ 機構が自ら収集した情報の評価

- ・ 収集した情報毎に、緊急案件に該当しないか否かの判断を行う。

##### (2) データベースの 1 次スクリーニング（毎日）

- ・ (1) で整理した情報に関し、データベースにおいて、同様の報告の集積状況を確認し、シグナル（注目する副作用をいう。以下同じ。）の検出を行う。
- ・ データマイニング手法を利用して一定条件を満たす案件について、機械的にシ

ゲナルの検出を行う。

### (3) 2次スクリーニング

- ① 原則として、1週間に1回、チームにおいて、1次スクリーニングで検出されたシグナルについて、安全対策措置の検討を進めるため、関係企業への照会、面会の必要性について検討する。例えば、死亡との関連の可能性がある場合、未知重篤症例が集積している場合、外国でも措置が実施されている場合等がこれに当たると考えられる。その際、未知非重篤定期報告、安全性定期報告、外国副作用報告、データマイニング結果等も参考とする。
- ② 2次スクリーニングの結果は厚生労働省医薬食品局安全対策課（以下「安全対策課」という。）と共有する。

なお、情報の整理の各段階で、検討のために情報が必要な場合は、企業に照会する。

## II. 安全対策上の措置を行う場合

### 1. 機構が安全対策措置の検討が必要と考えた場合

#### (1) 企業への照会等

- ・ 2次スクリーニングで安全対策措置の検討を進める案件については、機構から関連企業に照会し、安全対策の必要性について見解を求める（面会要否の連絡および資料の提出指示を含む場合もある）。
- ・ 関連企業は、原則として、機構連絡から1週間以内に照会された内容についての見解を回答する。ただし、期限内の回答が困難となった場合、企業は提出予定日について機構に連絡する。

#### (2) 面会の実施

##### ① 面会を実施する場合

- ・ 機構は、あらかじめ提出された企業見解を踏まえた検討を行い、企業との面会が必要な場合、原則として、回答の受領後1週間以内に、関連企業に連絡する。
- ・ 企業は、面会する際には、「面会相談を行う際の必要な書類について」（別紙）を参考にして、面会時に提示できる資料を作成する。
- ・ 企業は、提示された期限までに面会時に提出するように指示された資料を提示する。
- ・ 機構が追加資料を必要と判断した場合は、提出期限を含め企業に連絡する。
- ・ 機構は、面会における企業見解を踏まえた検討を行い措置の必要性がある場合、専門協議の要否及び「使用上の注意改訂」の指示等の発出の有無、実施の場合各々の時期等について、原則として、面会から1週間以内に企業に伝える。
- ・ 機構は、面会における企業見解を踏まえた検討を行い、この段階では措置の

必要性がないとした場合、機構において注目すべき案件として、1次スクリーニングの対象とする。

② 面会を実施しない場合

- ・ 機構はあらかじめ提出された企業見解を踏まえた検討を行い、この段階では、措置の必要がない場合、原則として、回答の受領後1週間以内に企業に機構での検討結果、面会不要の連絡を行うとともに、機構において注目すべき案件として、1次スクリーニングの対象とする。

(3) 調査及び専門協議

① 専門協議の必要がない場合（軽微なもの 例：「その他の副作用」「併用注意」の追記）

- ・ 必要となる資料が整った後、原則として、2週間以内に企業にその安全対策の措置内容(例：添付文書の改訂内容)を伝える。
- ・ 企業は伝達された措置内容に基づき、添付文書の改訂を行う。

② 専門協議を実施する場合

- ・ 必要となる資料が整った後、原則として、直近の専門協議（概ね5週毎に開催）にて検討する（必要となる資料が整った後約10日から40日以内）。
- ・ 必要となる資料が整った段階で、機構から専門協議の日程を企業に連絡する。
- ・ 専門協議を実施する場合に時間を要する場合は、機構は、随時検討状況に関連企業に連絡する。
- ・ 機構が専門協議の結果を、原則として、専門協議当日中に企業に連絡する。安全対策課も専門協議の結果を当日中に共有する。（連絡すべき企業が多岐にわたる場合は、日本製薬団体連合会にも協力を依頼。）

(4) 機構からの措置案の通知

- ・ 機構は、専門協議実施日より、原則として、1週間以内に措置案をとりまとめ調査結果を厚生労働省に通知する。

(5) 措置の実施

- ・ 安全対策課は専門協議実施後、原則として、専門協議実施日より約2週間後の火曜日（3週目）に措置に関する通知を発出する。

\*なお、検討に時間を要する場合は、機構は、随時、検討状況を企業に連絡する。

2. 企業が安全対策措置の検討が必要と考えた場合

(1) 面会申込

- ・ 企業は、医薬品の添付文書改訂等の安全対策に関する相談が必要と考えた場合は、規定の用紙を用いて、機構にFAXにて申し込みを行う。

(2) 面会日設定

- ・ 機構は原則として、FAX を受理した翌営業日までに企業に日程調整の連絡を行う。

### (3) 事前調査

- ・ 機構は、面会内容について、事前に関連する調査を行う。

以下「機構が安全対策措置の検討が必要と考えた場合(2)面会の実施」以降と同じ。

## 3. その他

### (1) クラスラベリングの場合

上記の検討のいずれかの段階でクラスラベリング\*が必要と判断された場合は、以下によることとする。調査等については、通常の案件と同様の手順で行う。

- ・ 機構は必要に応じ、関係企業に連絡し（日本製薬団体連合会にも協力を依頼）、説明会を開催する。

\*クラスラベリング： ある特定の薬理作用を有する医薬品、同一の薬効群の医薬品等に共通すると思われる副作用に関して、それらに該当する複数の成分の添付文書を合わせて検討すること

### (2) 相互作用の検討

原則として、関係企業同士で対応を検討するが、必要に応じて、機構に相談することができる。なお、「必要に応じて」とは、企業間で調整が見つからない場合、関連企業が多い場合、関連企業がわからない場合等である。

### (3) 緊急案件の場合

緊急案件の場合は、迅速に処理する必要があるため、機構及び安全対策課は、標準的な作業の流れによらずに添付文書改訂を行う。

以上

(別紙)

## 面会相談を行う際の必要な書類について

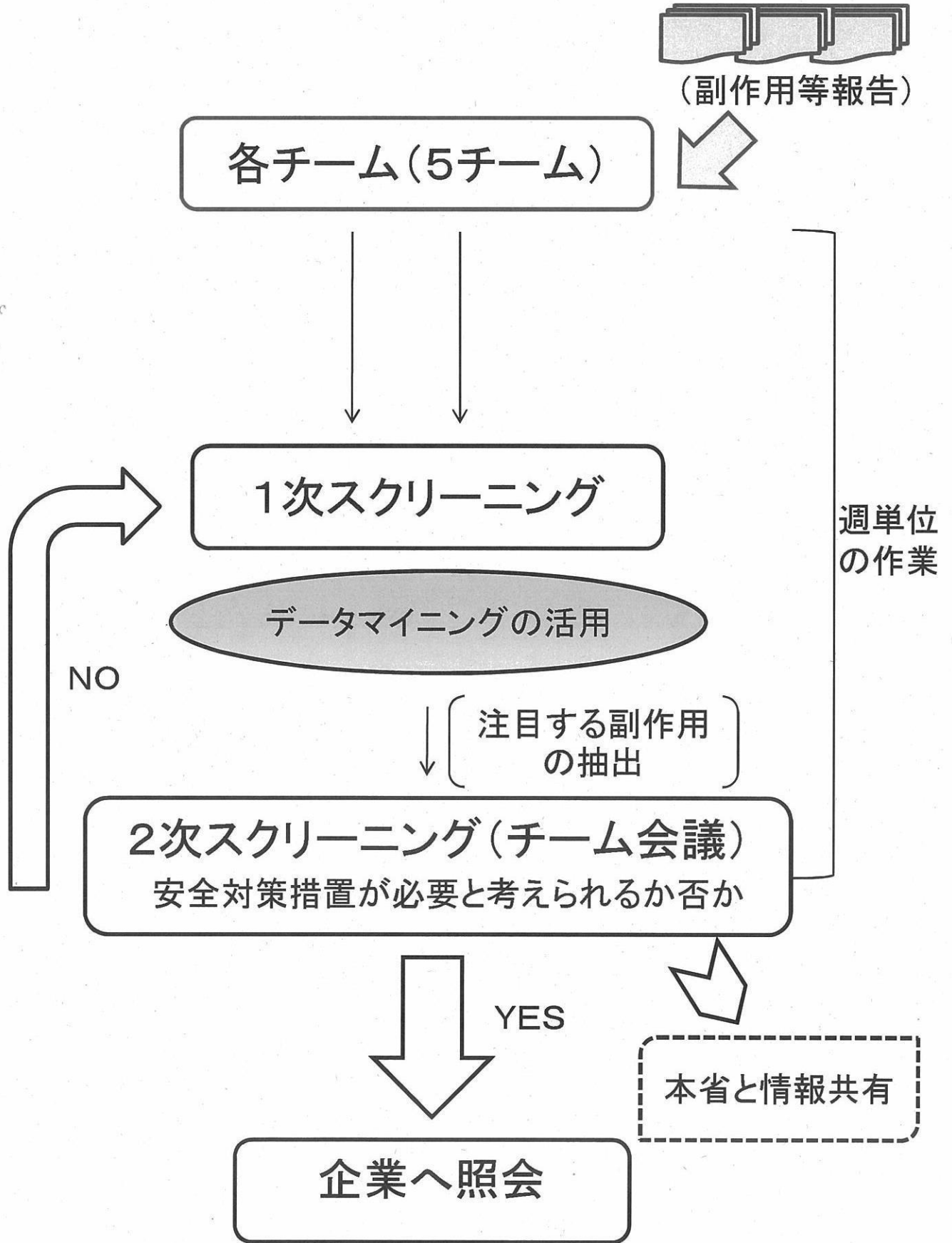
「使用上の注意改訂」の相談を行う際に、改訂の根拠として用意する標準的書類

(例)

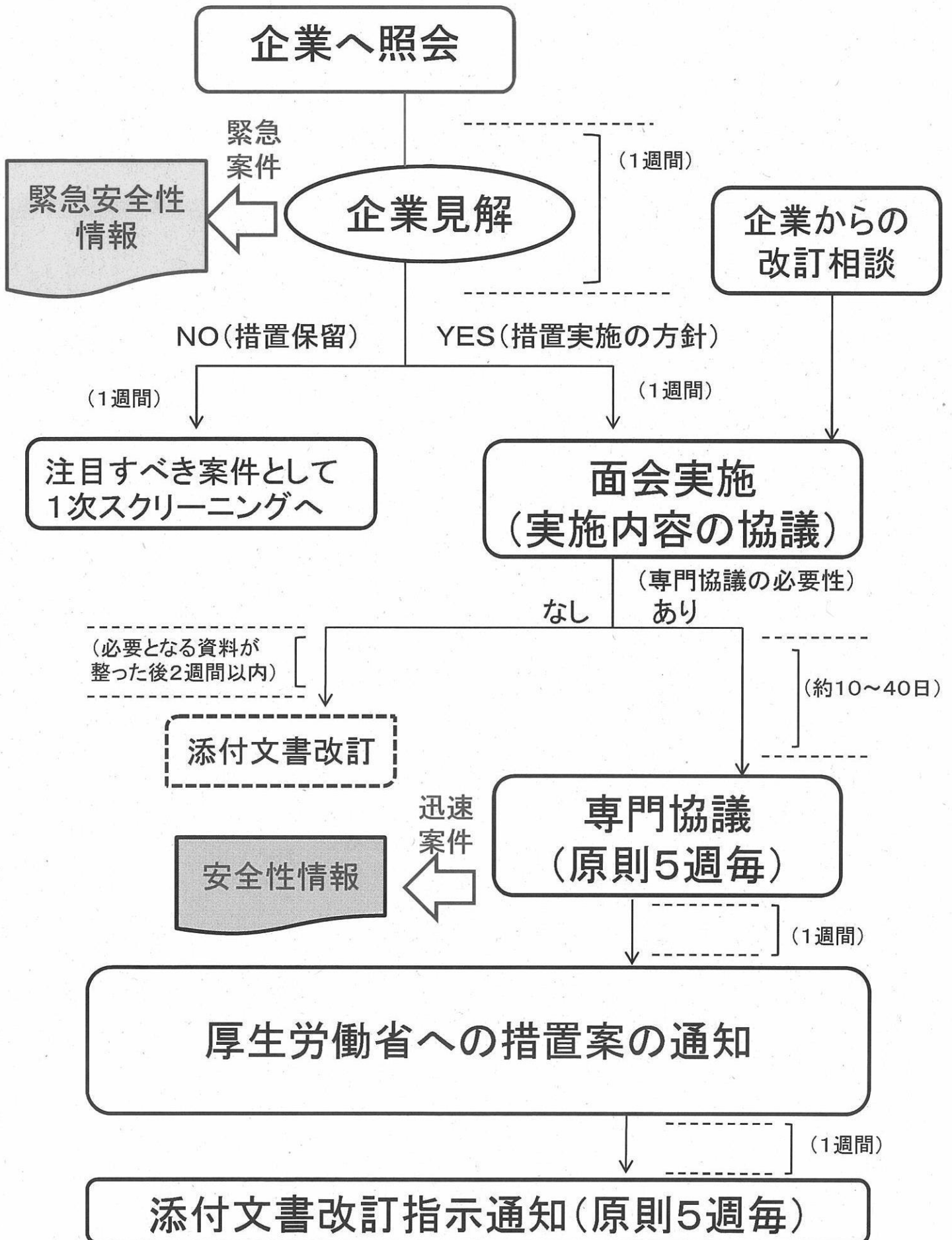
- ・ 新旧対照表
- ・ 国内の副作用の集積状況、ラインリスト  
    必要に応じ海外副作用の集積状況（ラインリスト）
- ・ 改訂された CDS（改訂箇所）  
    必要に応じ CDS（企業中核データシート）の改訂の根拠資料
- ・ 海外添付文書（海外で添付文書の改訂があった場合）
- ・ 海外規制当局の措置状況（海外で措置のあった場合）
- ・ 文献

等

# 添付文書改訂業務の標準処理手順<その1>



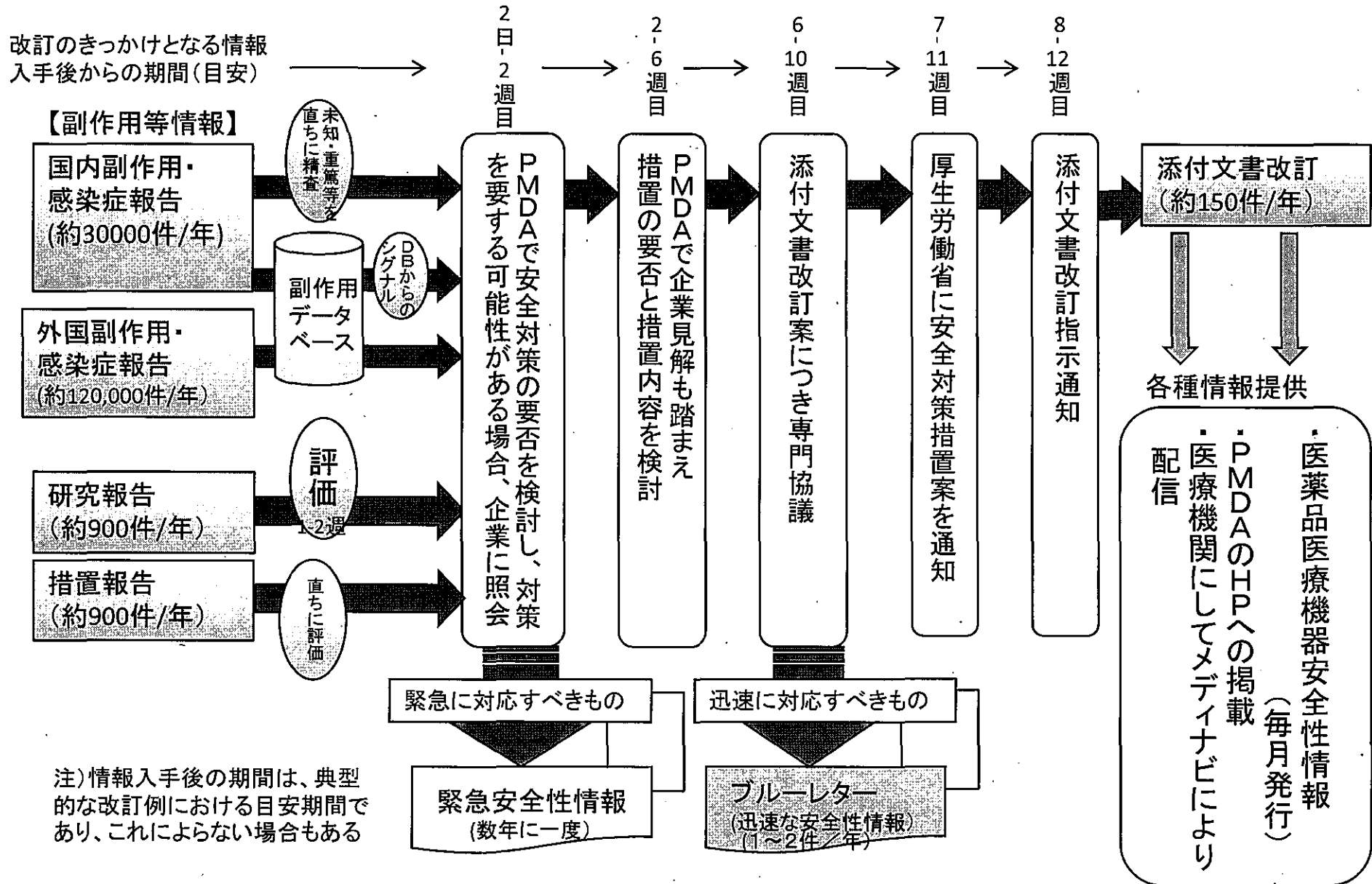
# 添付文書改訂業務の標準処理手順<その2>





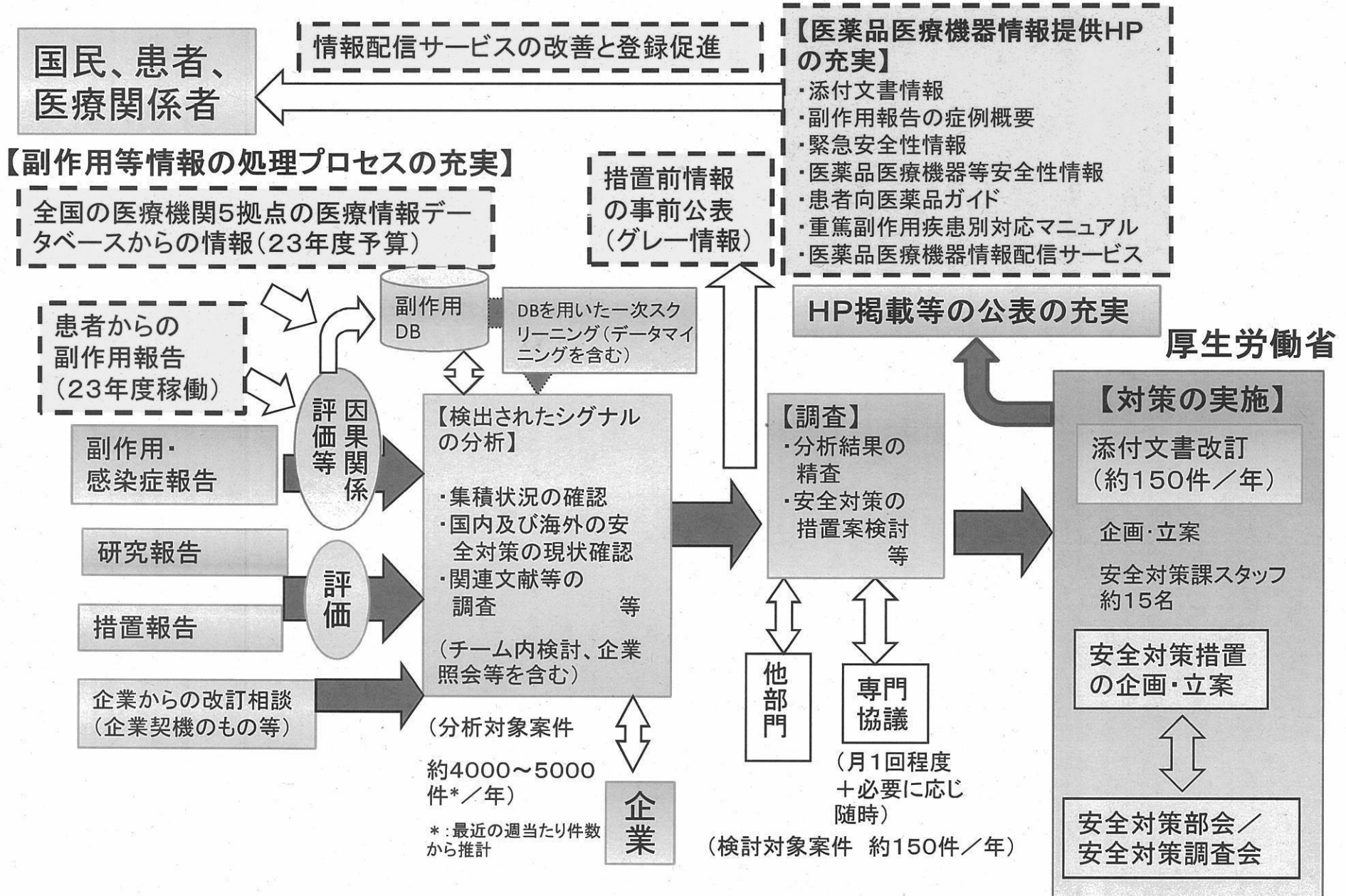
# 医薬品安全対策業務の流れ

(添付文書改訂ケースを中心に)



# 市販後安全対策の透明化と医療関係者・国民向け情報提供の強化

## 医薬品医療機器総合機構



# 添付文書改訂等の件数の推移

## 添付文書改訂等の措置についてPMDAから厚生労働省に調査結果を報告した件数

	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度
医薬品	240件	131件	204件	151件	261件
医療機器	18件	4件	10件	37件	62件
医療安全	2件	2件	1件	4件	4件

## PMDAからの報告に基づき厚生労働省がとった安全対策措置の件数

		平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度
医薬品	使用上の注意改訂等の指示	212件	131件	202件	141件	261件
	医薬品・医療機器等安全性情報への記事、症例の掲載	26件	24件	86件	20件	29件
医療機器	使用上の注意改訂の指示または自主点検通知等の発出	7件	0件	8件	4件	4件
	医薬品・医療機器等安全性情報への記事の掲載	7件	0件	3件	2件	5件

# 日・米・欧における添付文書改訂の比較

	日本	欧州連合(EU)	米国
法的な位置づけ	薬事法に添付文書を規定し、通知で個々の事項を規定(薬事法第52条, 54条, 68条の4 H9年通知)	欧州指令に添付文書の記載事項を規定(欧州指令 2001/83/EC Article 11)	米国連邦規則に添付文書の記載事項を規定(21 CFR 201.100(d))
行政の確認の位置づけ(承認時)	行政指導により、 ・ 承認申請資料の一部として承認と同時に確認 (ただし不適切な添付文書については排除する権限第55条、70条)	欧州薬事法の規定により、 ・ 承認申請資料の一部として承認と同時に確認 ※ 承認= marketing authorisation 確認= approval (Regulation 726/2004 Article 6 及び 1234/2008)	薬事法(FDCA)の規定により、 ・ 承認申請資料の一部として承認 (approval) (FDCA Sec 505(b)(1) 21 CFR 314.50) ※ 米国では医薬品の承認も添付文書の承認も同じapproval
行政の確認の位置づけ(市販後)	行政指導により、市販後に製販業者との相談に基づき、内容を行政が確認し、改訂を指示(通知)	欧州薬事法の規定により ・ 市販後に製販業者の申請により、行政が確認 (Regulation 1234/2008) ※ 内容により、事後届出、年次報告等の簡略手続きがある	米国連邦規則により、 ・ 市販後に製販業者の申請により行政が承認 (21 CFR 314.70) ※ 内容により、事後届出、年次報告等の簡略手続きがある
行政が、改訂時に評価する資料	副作用報告、その他報告が義務づけられているもの	安全性定期報告その他改訂の根拠となる資料。ただし、簡略手続きにおいては資料は必要ない。	法令上は、原則、承認審査と同様の根拠資料が必要。
当局の指示による改訂	行政指導により、行政が改訂を指示(通知)	欧州薬事法の規定により ・ 製販業者に改訂を勧告する通知。その後、改訂内容を申請し、行政が確認。 (Regulation 726/2004 Article 9)	薬事法により、行政が製販業者に改訂のための手続きを行わせることができる。 (FDCA Sec 505(o)(4))