事　務　連　絡
令和３年９月 27 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会　御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れ」について

医薬品の添付文書改訂業務に当たっての作業の流れについては、平成 26 年 11 月 25 日付け事務連絡「「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れ」の改訂について」（以下「旧事務連絡」という。）において連絡しているところですが、今般、「医薬品リスク管理計画制度の充実と効果の向上のための基盤研究」（日本医療研究開発機構研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業、研究開発代表者 成川衛））において示された提言を踏まえ、別添の「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れ」のとおり整理しましたので、連絡します。

なお、別添は従来どおり医薬品（体外診断用医薬品は除く）に関する内容ですが、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品についても概ねこれに準じるものとします。

また、本事務連絡の発出に伴い、旧事務連絡を廃止します。

（別添）

医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れ

本資料は、医薬品の電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）改訂等の安全対策措置の検討に関して、製造販売業者（以下「企業」という。）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）及び厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（以下「医薬安全対策課」という。）における標準的な作業の流れを、参考として示したものである。緊急案件の場合は、迅速に処理する必要があるため、機構及び医薬安全対策課は、この標準的な作業の流れによらずに電子添文改訂等を指示する場合がある。

Ⅰ．機構での情報の収集、シグナル管理、リスク分類及び安全対策措置の検討・実施

１．情報の収集

・ 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に基づき企業から報告された情報、医薬関係者からの報告[1]、救済請求情報や患者からの報告は、機構の副作用等報告データベースに集積される。

・ 機構は、文献、外国規制当局からの情報、医療情報データベースを用いて得られた情報等、医薬品の安全性に関する情報を収集する。

２．シグナル検出

○ 情報の評価及び１次スクリーニング

機構は、以下の情報等を評価した上で、シグナル[2]の検出を行い、また、検出されたシグナルについて可及的速やかに対応する必要性を確認する。

① 国内副作用症例報告
② 感染症症例報告
③ 措置報告
④ 研究報告
⑤ 安全性定期報告
⑥ 感染症定期報告
⑦ 機構が収集した情報

機構は、①～④については、評価結果を副作用等報告データベースに入力する。特に①のうち、死亡・未知重篤等の15日報告に相当する報告や②については、原則とし

[1] 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のほか、予防接種法、臨床研究法に基づく報告を含む。
[2] 単一あるいは複数のデータソース（観察研究及び試験）から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害事象若しくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られている関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性があると判断されるもの。
引用：ICH E2C（R2）ガイドライン「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）」

て、報告された翌執務日中に因果関係等の評価結果を副作用等報告データベースに入力する。①のうち、企業からの報告について、データマイニング手法によるシグナルの指標値を算出する。また、医療情報データベースを用いて得られた情報についてもシグナル検出に活用する。

機構は、以降の各段階を通じ、シグナルについて可及的速やかに対応する必要性、医薬安全対策課への共有の必要性等を検討する。
機構は、シグナルとされなかった事象は、引き続きシグナル検出段階での監視を継続する。

３．　シグナル検証

○　２次スクリーニング

機構は、原則として、１週間に１回、担当チームにおいて、１次スクリーニングで検出されたシグナルについて、関連情報（電子添文の記載状況等を含む医薬品の安全性プロファイル、関連報告の集積状況、シグナルの指標値、外国規制当局における状況、医療情報データベースを用いたシグナル検出・シグナル強化の結果等）を踏まえて、更なる分析（シグナル評価）の必要性を検討する。

機構は、情報の評価の各段階で、追加の情報が必要な場合は、企業に照会する。
機構は、更なる分析が必要と判断されたシグナルは、検証されたシグナル（シグナル評価が必要と判断されたもの）として、評価を進める。
機構は、更なる分析は不要と判断されたシグナルは検討を終了し、引き続きシグナル検出段階での監視を継続する。

４．　シグナル評価

機構は、２次スクリーニングの結果、検証されたシグナルについては、以下のとおり、新規のリスク[3]であるか等を評価する。

- 機構は、企業に照会し、新規のリスクであるかや安全対策措置の必要性等について見解を求める（資料の提出を依頼する場合もある）。
- 企業は、原則として、機構から照会された内容について照会から２週間以内に見解を回答する。期限内の回答が困難である場合、企業は提出予定日について

[3] 患者の健康状態や公衆衛生あるいは環境に対する一切の望ましくない転帰に関連する医薬品の品質、安全性及び有効性に関係する望ましくない転帰を生じる可能性。
・ある望ましくない転帰を発現する可能性。リスクの概念には転帰の重症度を含まない。
・リスクが存在する時間間隔を特定しなければならない。
・安全性のリスクレベルは、可能性×重症度と表わされる。
（国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品リスク管理計画制度の充実と効果の向上のための基盤研究」（平成 30 年度～令和 2 年度）研究報告書より引用）

機構に連絡する。

- 機構は、臨床及び非臨床のデータ、同一成分・類薬の状況、文献情報、外国規制当局における状況、提出された企業見解等を踏まえて検討する。また、必要に応じ、機構は、医療情報データベース等を用いて疫学的方法により検証を行った結果も踏まえて評価する。
- 機構が、追加資料が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、検討に時間を要する場合は、企業からの資料提出後、原則２週間以内に検討状況を企業に連絡する。

機構は、この段階ではエビデンスが十分でなく新規のリスクであるか若しくはリスク分類の変更が必要か結論が出ないシグナル、又は新規のリスクではない若しくはリスク分類の変更が不要なシグナルと判断した場合、企業に検討結果を伝達した上で、検討を終了し、引き続きシグナル検出段階での監視を継続する。

５．リスク分類を踏まえた安全対策措置の検討

（１）リスク分類及び安全対策措置の検討

- 機構は、シグナル評価によりリスクと判断された事象について、当該リスクの重要性や、特定されたリスク又は潜在的なリスクかを判断する。
- 機構は、上記のリスク分類の結果、安全対策措置（医薬品リスク管理計画[4]の改訂、リスク最小化のための電子添文の改訂、医薬関係者への情報提供等）が必要と判断した場合は、専門協議の要否、安全対策措置の内容（「使用上の注意改訂」の指示等の発出の有無等）及びこれらを実施する場合の時期等について検討し、その結果を、上記の判断に必要な資料が揃った後、原則として２週間以内に企業に伝達する。
- 機構は、専門協議を実施しない場合、機構の検討結果（電子添文の改訂内容等）を、必要な資料が揃った後、原則として２週間以内に企業に伝達する。

（２）評価中のリスク等の情報の公開

- 機構は、副作用症例報告の一定の集積等において示唆されるリスク情報で、厚生労働省及び機構において、医薬品との関連性を評価中であるが、使用上の注意の改訂等につながるものとして注目しているもののうち重要なものについては、医薬関係者が安全性を確保するために、評価中のリスク等の情報として、機構ホームページ上で一定期間（「使用上の注意改訂」の指示通知につながる場合は当該発出日まで、それ以外の場合は調査結果を掲載後概ね５週間）公表する。また、必要に応じ、関連学会等に情報提供する。
- 機構は、評価中のリスク等の情報の公開の前に、当該情報について、医薬安全

[4] 「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 https://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf）参照。

対策課と共有する。

６． 専門協議

（１）専門協議の実施

- 機構は、シグナル評価結果及びリスク分類を踏まえた安全対策措置に関する機構の判断の適切性について、専門協議で外部専門家の意見を伺う。
- 機構は、原則として、必要となる資料が揃った後約10日から40日以内の直近の専門協議（概ね５週毎に開催）にて検討する。
- 機構は、必要となる資料が揃った段階で、直近の専門協議で検討することを企業に連絡する。

（２）専門協議結果の関係各所との共有

- 機構は、専門協議の結果を直ちに企業に連絡する（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する）。
- 機構は、専門協議の結果を医薬安全対策課と共有する。

機構は、専門協議の結果、安全対策措置は不要と判断されたリスクやリスクでないと判断された場合については、検討を終了し、引き続きシグナル検出段階での監視を継続する。

７． 安全対策措置の実施

機構が、専門協議の結果、安全対策措置が必要と判断した場合は、安全対策措置が実施される。電子添文の改訂の場合は、原則として、以下のとおりである。

（１）安全対策措置案の伝達

- 機構は、電子添文の届出に必要な「相談整理番号」を企業に伝達する。
- 機構は、「使用上の注意改訂」の指示通知が発出される場合は、安全対策措置案（「相談整理番号」を含む）を医薬安全対策課、企業及び日本製薬団体連合会に連絡する。

（２）機構からの調査結果通知の発出

- 機構は、原則として、専門協議終了（専門協議を踏まえた調査結果確定）後１週間以内に安全対策措置案を含む調査結果をとりまとめ、厚生労働大臣に通知する。

（３）安全対策措置の実施

- 医薬安全対策課は、原則として、機構からの調査結果通知の受理後約２週間以内に「使用上の注意改訂」の指示通知を発出する。
- 上記と同日、機構は、調査結果を機構ホームページ上で公表する。
- 企業は、安全対策措置を電子添文に反映するための改訂を行う。

機構が専門協議を実施しない場合は、必要に応じ安全対策措置が実施される。電子添文の改訂の場合は、以下のとおりである。

（１）安全対策措置案の伝達

・　機構は、電子添文の届出に必要な「相談整理番号」を企業に伝達する。

（２）安全対策措置の実施

・　企業は、安全対策措置案を電子添文に反映するための改訂を行う。

Ⅱ．企業が安全対策に関する相談が必要と考えた場合

（１）相談申込

・　企業は、医薬品の電子添文改訂等の安全対策に関する相談が必要と考えた場合は、「相談申込票（医薬品（体外診断用医薬品を除く）の添付文書改訂等）」を用いて、機構に電子メール又はFAXにて申し込むこと。その際、原則として、「企業が相談を行う際に必要な資料について」（別紙）に記載のある資料を作成し、申込み時に提出すること。なお、別紙に記載の１～９について、該当する資料がなく提出しない場合は、その旨を説明すること。

（２）受付

・　機構は、原則として、電子メール又はFAXを受理した翌執務日までに、企業に受理した旨を連絡する。

（３）安全対策措置の検討

・　機構は、相談内容について検討する。

・　以下、「Ⅰ．機構での情報の収集、シグナル管理、リスク分類及び安全対策措置の検討・実施　４．シグナル評価」以降と同じ。

Ⅲ．その他

（１）クラスラベリング[5]

機構が、クラスラベリングが必要と判断した場合は、関連企業に連絡し（日本製薬団体連合会に協力を依頼することもある）、必要に応じ、説明会を開催する。

（２）薬物相互作用の検討

原則として、関連企業間で対応案を調整してから機構に相談すること。企業間で調整がつかない場合、関連企業が多い場合、関連企業がわからない場合等は、機構に相談することができる。

（３）外国措置等の検討

研究論文等の結果に基づき、外国規制当局や学会等が注目しており、国内で使用されている医薬品にも関連するリスク情報として、厚生労働省及び機構において評価を始めたものは、必要に応じ、「Ⅰ．機構での情報の収集、シグナル管理、

[5] 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リスクに関して、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。

リスク分類及び安全対策措置の検討・実施　５．リスク分類を踏まえた安全対策措置の検討　（２）評価中のリスク等の情報の公開」に掲げる事項と同様に、機構ホームページ上で概要等を医薬関係者に情報提供する。

以上

（別紙）企業が相談を行う際に必要な資料について

1. 新旧対照表
2. 国内副作用の集積状況、ラインリスト
3. 必要に応じ海外副作用の集積状況、ラインリスト
4. 改訂されたCCDS（企業中核データシート）及び改訂箇所
5. CCDSの改訂の根拠資料
6. 海外添付文書及び記載状況
7. 外国規制当局の措置状況、外国規制当局への相談状況
8. 文献
9. 上記情報を総合的に考察した企業見解、国内で改訂が必要と考える具体的な理由
10. その他