

(2) 製造販売後の安全性確保のための各種調査の整合性の確保

勸 告	説明図表番号
<p><b>【制度の概要等】</b></p> <p>① 医薬品又は医療機器の製造販売の承認を受けた者は、薬事法第 14 条の 4 第 1 項の規定により、承認後、同項第 1 号に規定する一定期間（以下「再審査期間」という。）を経過した日から起算して三月以内の期間又は厚生労働大臣が指示す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とされている。また、具体的に再審査が必要な品目や、再審査期間については、承認に際して厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定することとされている。</p> <p>再審査においては、厚生労働大臣により薬事・食品衛生審議会の意見を聴いた上で、i) 薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないもの（有用性が認められるもの）、ii) 製造等の承認事項の一部を変更すれば同法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないもの、iii) 同法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれかに該当するもの（有用性が認められないもの）のいずれかの評価がなされ、その結果は公示される。</p> <p>また、薬事法第 14 条の 4 第 4 項の規定により、再審査申請には使用の成績に関する調査資料を添付しなければならないとされており、この資料は、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）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（平成 17 年厚生労働省令第 38 号）に従って調査・収集され、作成されなければならないとされている。これらの省令には、調査の種類として、i) 日常の診療下において医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、有効性、安全性等を調査する使用成績調査、ii) 使用成績調査のうち小児、高齢者、妊産婦等使用する条件が定められた患者を対象とする特定使用成績調査、iii) 日常の診療においては得られない有効性、安全性等の臨床データを把握するため、治験に準じたものとして患者の同意を得て実施される製造販売後臨床試験（以下これらを総称して「製造販売後調査等」という。）が定められている。再審査期間中にどの調査を行うのが適切であるかは、PMDA による承認審査の際に検討され、厚生労働大臣が行う薬事法第 14 条第 1 項の規定に基づく承認に併せて薬事・食品衛生審議会の意見を聴き指定することが一般的である。なお、薬事法第 79 条第 1 項の規定に基づき、特定使用成績調査や製造販売後臨床試験の実施を承認条件とする場合もある。</p> <p>医薬品の使用成績調査及び特定使用成績調査については、承認条件として、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は全症例を対象に調査（以下「全例調査」という。）を実施するよう指示される場合がある。「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査及び市販直後調査に関する Q</p>	<p>図表 3-(2)-①</p> <p>図表 3-(2)-②</p> <p>図表 3-(2)-③</p> <p>図表 3-(2)-④</p>

& Aについて」(平成 21 年 9 月 7 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長事務連絡)では、全例調査が承認条件として付される場合として、国内治験症例が少ないか又はない場合や、重篤な副作用等の発現が懸念される場合等がこれに該当するとされている。また、再審査期間よりも早く症例数が確保され一定の分析・評価が可能である場合には、同期間の満了を待たずに厚生労働大臣に承認条件の解除に関する要望書を提出することができる」とされている。当該手続は、PMDA に対し承認条件解除の要望書(案)を提出し、事前の評価を受けた上で、厚生労働大臣に正式な要望書を提出し、薬事・食品衛生審議会の了承を受け、解除の可否が決定されるものとなっている。

なお、これらの条件は、薬事法第 79 条第 2 項の規定により、保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な最小限度のものに限り、承認等を受ける者に対し不当な義務を課することとなるものであってはならないとされている。

厚生労働大臣は、再審査に係る申請、有用性が認められるか否かの確認等については、同法第 14 条の 5 第 1 項の規定に基づき PMDA に行わせている。

- ② 医薬品又は医療機器の製造販売の承認を受けている者は、薬事法第 14 条の 6 第 1 項の規定により、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて医薬品又は医療機器の範囲を指定して再評価を受けべき旨を公示したときは、厚生労働大臣による再評価を受けなければならないとされている。再評価は、同条第 2 項の規定により、再評価を行う際に得られている知見に基づき、品質、有効性及び安全性を確認することにより行うこととされており、同条第 3 項の規定により再評価を受けべき者が提出すべき資料及びその提出期限は、公示の際に厚生労働大臣が指示することとされている。

再評価の手続等は、再審査と同様である。

また、再評価に係る有用性が認められるか否かの確認等については、薬事法第 14 条の 7 の規定に基づき PMDA に行わせている。

なお、再評価制度は、昭和 46 年度から開始され、当初(第一次再評価)は、昭和 42 年 9 月までに承認された医薬品全てを対象とし、続いて 54 年度から開始されたもの(第二次再評価)では、42 年 10 月から 55 年 3 月までに承認を受けた医薬品全てを対象として実施されており、現行の全ての医薬品を対象とする制度となったのは、63 年 5 月からである。また、医療機器は、薬事法の改正により平成 6 年度から再評価制度が導入されている。

#### 【調査結果】

今回、厚生労働省における医薬品及び医療機器の承認時の承認条件の付与状況、再審査及び再評価の実施状況、PMDA における承認時の審査状況、再審

図表 3-(2)-⑤

査及び再評価申請に係る確認状況並びに 39 医薬品等製造販売業者（23 医薬品製造販売業者、16 医療機器製造販売業者）における再審査のための製造販売後調査等の実施状況等を調査した結果、以下のような状況がみられた。

#### ア 製造販売後調査等の実施状況

① 調査した 39 医薬品等製造販売業者のうち、平成 20 年 4 月から 23 年 9 月までに使用成績調査又は特定使用成績調査を実施した 16 業者におけるこれらの調査の実施状況（使用成績調査：計 72 件、特定使用成績調査：計 128 件）についてみたところ、使用成績調査に治験並みの調査項目が含まれたことからデータの収集が困難となっているとするものが 4 事例（3 業者）みられた。これに関し、調査した医薬品等製造販売業者では、当初から製造販売後臨床試験として行うことが妥当と考えていたものの、PMDA による承認審査の過程で使用成績調査が適切とされ、同調査の評価項目・検査方法に使用実態下で把握することが極めて困難なものが含まれていたこと等から医療機関への調査依頼時に協力が得られなかったり、調査途上において協力を辞退されるなどの支障が生じたりしたとしている。このため、使用成績調査で調査項目を設定する際には、同調査で必要なデータの把握が可能であるかどうかを十分に検討した上で設定し、把握困難な項目を含むと認められる場合には、製造販売後臨床試験として実施する必要があると考えられる。

図表 3-(2)-⑥

② 製造販売後調査等において必要とされる症例数（以下「目標症例数」という。）については、医薬品等製造販売業者においてあらかじめ製造販売後調査等実施計画書（以下「実施計画書」という。）にその根拠とともに記載し、薬事法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 40 条第 1 項の規定に基づく製造販売承認申請時の添付資料（臨床試験等の試験成績に関する資料）として実施計画書（案）を提出し、PMDA の審査を受けることとされている。

図表 3-(2)-⑦

調査した 39 医薬品等製造販売業者のうち、平成 20 年 4 月から 23 年 9 月までに製造販売後調査等を実施した実績のある 18 業者における目標症例数の設定状況を把握したところ、5 業者において、明確な説明がないまま承認直前に業者が実施計画書（案）に設定していた症例数からの大幅な引上げを PMDA から指示され、その結果、i) 再審査期間を超えても目標症例数を確保できずに苦慮した、ii) 当初予定に比べて多大な費用負担が生じた等として、いずれも目標症例数の設定の見直しやその根拠を明確に示してほしいとする意見が聴かれた。このように、審査の過程における指導等により目標症例数を申請者側が設定した数より引き上げて設定する必要がある場合には、明確な根拠及び合理的な理由に基づき行われる必要があると考えられる。

図表 3-(2)-⑧

③ 薬事法第 14 条の 4 第 1 項第 1 号ロに該当する新医療機器の再審査期間は、同規定により、4 年に満たない範囲内とされている。また、医療機器の場合、体内に埋め込み、長期に使用するような場合があることから、このような医療機器について安全性等の確認が必要な場合には、再審査期間とは別に承認条件として長期予後に関する経年解析（注 1）結果の報告とこれに必要な調査期間が指示される。

調査した 16 医療機器製造販売業者のうち平成 20 年 4 月から 23 年 9 月までに新医療機器の承認実績のある 4 業者の中には、再審査期間が 3 年であるのに対し使用成績調査の調査期間がそれを超える 5 年と設定された結果、再審査申請後速やかに審査が受けられないことに加え、調査に係るデータ解析を二度行うことによる負担も強いられたいとして、運用の見直しを求める意見が聴かれた（2 業者）。

これに関し、薬事法第 14 条の 4 第 1 項第 1 号ロに該当する新医療機器については、同規定により 4 年に満たない再審査期間を指定することとされていることから、前述のような例にあつては、再審査期間内に使用成績調査の調査期間が終了するように期間を設定するなど、期間間の整合性を図る必要があると認められる。

（注 1）体内に埋め込んだ医療機器等について、その後の不具合や体に与える影響等を把握し、分析するもの。

図表 3-(2)-⑨

#### イ 承認条件の解除の実施状況

調査した 23 医薬品製造販売業者のうち、平成 20 年 4 月から 23 年 9 月までに全例調査の実績のある 8 業者における全例調査の目標達成に伴う承認条件の解除に係る期間等についてみたところ、前述の全例調査の解除に係る事務連絡が発出された 21 年 9 月以降に承認条件解除要望書（案）を PMDA へ提出してから、厚生労働大臣により正式に解除が決定されるまでの間に 1 年半以上を要しているものがみられた。本事例では、PMDA への承認条件解除要望書（案）を提出した後、承認条件解除要望書を厚生労働省に提出するまで約 1 年 3 か月を要しており、この間 10 か月程度 PMDA からの照会を待った期間が生じている。全例調査については、運用上、目標症例数達成後も、解除の手続が終わるまでは、医療機関に対し症例登録を引き続き依頼することが必要とされていることから、4 業者からは、解除までの期間が長引いた場合、i) 費用面及び作業面での負担が大きいこと、また、ii) 手続に時間を要することにより、全例調査としての結果に基づくより精度の高い副作用情報の分析やガイドラインの作成等の対応が遅れかねないことから標準審査期間の明確化や手続の透明化、迅速化を求める意見が聴かれた。また、2 医療機関からは、目標症例数が達成された後の使用成績調査の継続実施に関し、負担軽減を求める意見があった。

承認条件については、薬事法第 79 条第 2 項では保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な最小限度のものに限るとされていることからみても、

図表 3-(2)-⑩

承認条件の解除に係る手続においても、製造販売業者の負担を最小限にする観点から、承認条件解除要望書（案）の提出から解除までの手続に関し、標準処理期間を明確にし、これに基づき速やかに手続を進めることが必要であると考えられる。

## ウ 再審査及び再評価の実施状況

### (7) 再審査の実施状況

平成21年度から23年度までにおいて再審査の結果が公示された全ての医薬品及び医療機器について、再審査申請から結果の公示までの期間の平均をみたところ、i) 医薬品の場合、平成21年度1,401.0日（公示品目数は164品目）、22年度681.5日（同115品目）、23年度780.7日（同81品目）、ii) 医療機器の場合、22年度2,262.9日（同11品目）、23年度3,753.9日（同24品目）となっており、特に医療機器が長期を要している状況となっている（注2）。

図表3-(2)-⑪

図表3-(2)-⑫

一方、厚生労働大臣に対し再審査申請がなされている全ての品目のうち、再審査申請から3年以上を経過しているものは、医薬品で283品目中45品目（15.9%、平成24年6月1日現在）、医療機器で80品目中48品目（60.0%、同年3月31日現在）あり、このうち10年以上経過しているものも医薬品で11品目（3.9%）、医療機器で9品目（11.3%）みられ、中には再審査申請から17年を経過しているものもある。

図表3-(2)-⑬

このように再審査が長期化している品目が存在している理由について、厚生労働省は、試験結果が承認条件を満たしているか慎重に確認しているため等としている。しかし、再審査にかかる期間についての標準的な期間の定めや審査スケジュールの管理に関する対応方針等はなく、また、調査した医薬品等製造販売業者からも、再審査の進捗状況が不透明であり、再審査の申請から結果通知まで長期化した結果、申請当時の医薬品等製造販売業者の担当者や組織の変更、企業の統合などにより照会への明確な回答ができなくなる危惧もあるとして、審査状況の透明化や再審査の標準審査期間の明確化を求める意見が聴かれた。さらに、再審査が医薬品及び医療機器の安全性等を確保する観点から行われていることに鑑みれば、審査が長期化し、その結果の公示が遅れることはその後の安全対策の遅れにつながりかねないといえる。

（注2） 医療機器については、平成21年度は再審査が終了した品目はない。

### (4) 再評価の実施状況

厚生労働大臣による医薬品又は医療機器の再評価の指定状況についてみると、平成19年度以降に指定された医薬品は2成分のみ（いずれも23年度に指定）であり、医療機器については制度創設の平成6年度以降指定の実績がない。また、この2成分以外に平成24年7月5日現在で再評価実施中の医薬品は、15処方・7成分（3薬効群）となっている（注3）。こ

図表3-(2)-⑭

のうち、7処方（1薬効群）については平成3年2月、残りの8処方・7成分（2薬効群）については7年5月にそれぞれ再評価の指定が行われたものであり、いずれも指定後15年以上が経過しているものの再評価の結果が出されていない。

これらの医薬品の再評価手続が長期化している理由について、厚生労働省は、処方に含まれる成分が多数あることから評価に時間を要すること、また、技術の進歩に基づき新たな医療上の位置付け等が明らかになったことから、提出された資料だけでは十分な評価が行えず再度情報を整理する必要があるためとしており、再評価品目として指定された当時から必ずしも効能効果等の変更を意図していた品目ではなく、現状でも医療上の一定の役割を果たしているとして早期に結果を出す必要性に乏しいとしている。

しかし、現在再評価中の医薬品については、有効性及び安全性の観点から再評価の指定をされていることから、極めて長期にわたって再評価結果の決定がなされていない前述の医薬品に対して、速やかに評価を進め、その評価結果を公示する必要があるものと認められる。

（注3） 医薬品の場合、再評価の指定は、処方名又は成分名で行われ、該当する処方又は成分を含有した医薬品の承認を持つ医薬品製造販売業者が再評価申請を行う仕組みとなっている。

#### 【所見】

したがって、厚生労働省は、医薬品及び医療機器の製造販売後における安全性の確保の的確、効果的かつ効率的な実施の観点から、以下の措置を講ずる必要がある。

- ① 製造販売承認申請時の審査において、次の措置を講ずること。
  - i) 使用成績調査の調査項目について、同調査で把握可能かどうかを十分検討した上で設定し、使用成績調査で把握困難な項目を含むと認められる場合には、製造販売後臨床試験とすること。
  - ii) 製造販売後調査等の目標症例数の設定について、その根拠を申請者に対して明確に示すこと。また、医療機器に関して、再審査期間と使用成績調査の調査期間について、その整合性を図ること。
- ② 全例調査の解除手続に関し、標準処理期間を明確化するとともに、これに基づきPMDAに対し適切な進行管理をさせること。
- ③ 再審査及び再評価に長期を要しているものについて、PMDAに対し、速やかに審査を終えさせること。

また、再審査及び再評価の標準審査期間を明確化するとともに、PMDAに対し当該標準審査期間に基づいた適切な進行管理の徹底を図らせること。

図表 3 - (2) - ① 再審査に関する規定

○ 薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）（抄）

（新医薬品、新医療機器等の再審査）

第 14 条の 4 次の各号に掲げる医薬品又は医療機器につき第 14 条の規定による製造販売の承認を受けた者は、当該医薬品又は医療機器について、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。

一 既に製造販売の承認を与えられている医薬品又は医療機器と、医薬品にあつては有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が、医療機器にあつては構造、使用方法、効能、効果、性能等が明らかに異なる医薬品又は医療機器として厚生労働大臣がその製造販売の承認の際指示したもの（以下医薬品にあつては「新医薬品」と、医療機器にあつては「新医療機器」という。） 次に掲げる期間（以下この条において「調査期間」という。）を経過した日から起算して 3 月以内の期間（次号において「申請期間」という。）

イ 希少疾病用医薬品その他厚生労働省令で定める医薬品又は希少疾病用医療機器その他厚生労働省令で定める医療機器として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものについては、その製造販売の承認のあつた日後 6 年を超え 10 年を超えない範囲内（希少疾病用医療機器その他厚生労働省令で定める医療機器にあつては、4 年を超え 7 年を超えない範囲内）において厚生労働大臣の指定する期間

ロ 既に製造販売の承認を与えられている医薬品又は医療機器と効能又は効果のみが明らかに異なる医薬品又は医療機器（イに掲げる医薬品及び医療機器を除く。）その他厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものについては、その製造販売の承認のあつた日後 6 年（医療機器にあつては、4 年）に満たない範囲内において厚生労働大臣の指定する期間

ハ イ又はロに掲げる医薬品又は医療機器以外の医薬品又は医療機器については、その製造販売の承認のあつた日後 6 年（医療機器にあつては、4 年）

二 新医薬品又は新医療機器（その製造販売の承認のあつた日後調査期間（次項の規定による延長が行われたときは、その延長後の期間）を経過しているものを除く。）と、医薬品にあつては有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が、医療機器にあつては構造、使用方法、効能、効果、性能等が同一性を有すると認められる医薬品又は医療機器として厚生労働大臣がその製造販売の承認の際指示したもの 申請期間（次項の規定による調査期間の延長が行われたときは、その延長後の期間に基づいて定められる申請期間）に合致するように厚生労働大臣が指示する期間

2 厚生労働大臣は、新医薬品又は新医療機器の再審査を適正に行うため特に必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、調査期間を、その製造販売の承認のあつた日後 10 年（新医療機器にあつては、7 年）を超えない範囲内において延長することができる。

3 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 1 項各号に掲げる医薬品又は医療機器が第 14 条第 2 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。

4 第 1 項の申請は、申請書にその医薬品又は医療機器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又は医療機器が厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の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。

5 （略）

6 第 1 項各号に掲げる医薬品又は医療機器につき第 14 条の規定による製造販売の承認を受けた者は、厚生労働省令で定めるところにより、当該医薬品又は医療機器の使用の成績等に関する調査を行い、その結果を厚生労働大臣に報告しなければならない。

7 （略）

（準用）

第 14 条の 5 医薬品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。）又は医療機器（専ら動物のために使用されることが目的とされて

いるものを除く。以下この条において同じ。)のうち政令で定めるものについての前条第1項の申請、同条第3項の規定による確認及び同条第5項の規定による調査については、第14条第11項及び第14条の2の規定を準用する。この場合において、必要な技術的読替えは、政令で定める。

2 (略)

(許可等の条件)

第79条 この法律に規定する許可、認定又は承認には、条件又は期限を付し、及びこれを変更することができる。

2 前項の条件又は期限は、保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な最小限度のものに限り、かつ、許可、認定又は承認を受ける者に対し不当な義務を課することとなるものであってはならない。

図表3-(2)-② 再審査を行う際に確認する製造販売の承認要件に関する規定

○ 薬事法(昭和35年法律第145号)(抄)

(医薬品等の製造販売の承認)

第14条 医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。)、医薬部外品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器(一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。)の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

2 次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。

一・二 (略)

三 申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の名称、成分、分量、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次のイからハまでのいずれかに該当するとき。

イ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。

ロ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療機器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、医薬部外品、化粧品又は医療機器として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

四 (略)

3~11 (略)

図表3-(2)-③ 薬事法第14条の4第4項等に基づき定める医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する基準

○ 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)(抄)

(定義)

第2条 この省令において「製造販売後調査等」とは、医薬品の製造販売業者又は外国特例承認取得者(以下「製造販売業者等」という。)が、医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う使用成績調査又は製造販売後臨床試験をいう。

2 この省令において「使用成績調査」とは、製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、診療において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、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を行う調査をいう。

- 3 この省令において「特定使用成績調査」とは、使用成績調査のうち、製造販売業者等が、診療において、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、医薬品を長期に使用する患者その他医薬品を使用する条件が定められた患者における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を行う調査をいう。
- 4 この省令において「製造販売後臨床試験」とは、製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、治験若しくは使用成績調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない品質、有効性及び安全性に関する情報を収集するため、当該医薬品について法第 14 条又は法第 19 条の 2 の承認に係る用法、用量、効能及び効果に従い行う試験をいう。

### ○ 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（平成 17 年厚生労働省令第 38 号）（抄）

（定義）

第 2 条 この省令において「製造販売後調査等」とは、医療機器の製造販売業者又は外国特例承認取得者（以下「製造販売業者等」という。）が、医療機器の品質、有効性及び安全性等に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う使用成績調査又は製造販売後臨床試験をいう。

- 2 この省令において「使用成績調査」とは、製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、医療機器を使用する者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性等に関する情報の検出又は確認を行う調査をいう。
- 3 この省令において「特定使用成績調査」とは、使用成績調査のうち、製造販売業者等が、小児、高齢者、妊産婦、医療機器を長期に使用する者その他医療機器を使用する条件が定められた者における副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性等に関する情報の検出又は確認を行う調査をいう。
- 4 この省令において「製造販売後臨床試験」とは、製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、治験若しくは使用成績調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない有効性及び安全性等に関する情報を収集するため、当該医療機器について法第 14 条又は法第 19 条の 2 の承認に係る性能、使用目的、効能及び効果に従い行う試験をいう。

図表 3 - (2) - ④ 承認条件として全例調査を付与する場合の考え方及び承認条件の解除に関する手続等の規定

### ○ 医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査及び市販直後調査に関する Q & A（平成 21 年 9 月 7 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長事務連絡）（抄）

< 全例調査 >

Q 1：どのような医薬品に全例調査の承認条件を付与するのでしょうか。

A 1：承認条件による全例調査は、一定症例数にかかるデータが集積されるまで製造販売後にすべての使用患者を対象とした使用成績調査により使用患者の背景情報並びに安全性や有効性に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、承認内容の再確認や適正使用に必要な情報収集を早期に行うことが必要と判断された品目などが該当する。

例えば、国内治験症例が少ない／ない場合、重篤な副作用等の発現が懸念される医薬品の場合、承認条件で個々に全例調査の実施を求めることがある。実施の必要性については、総合機構で検討の上、薬事・食品衛生審議会の審議を経て、厚生労働省において決定される。

Q 2～5 （略）

Q 6：全例調査は、計画書に記載の目標症例数に到達した時点で、調査としての症例登録、

医療機関への調査票の新規記入依頼等は終了してよいでしょうか。

A 6：全例調査に係る計画書に記載の目標症例数に到達した以降、医療機関への調査票の新規記入依頼等は終了して差し支えないが、承認条件の解除される部会報告了承までの間は、患者の登録は継続し、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持すること。また、現在実施中の承認条件の全例調査の対応については、総合機構に相談すること。

Q 7：全例調査の実施を求める承認条件を解除するための条件、手続き及びタイムラインを教えてください。

A 7：再審査申請を待たずに、一定の解析・評価が可能であるものについて、承認条件を解除したい場合は、厚生労働省に承認条件の解除に関する要望書を提出することができる。要望を受けて、調査内容に関する総合機構での評価及び協議を経て、薬事・食品衛生審議会の了承のうえ、厚生労働省において解除の可否が決定される。

タイムラインは、個々の品目により異なるので、要望書提出後の早い段階で総合機構が企業に対してタイムラインを示すように努める。

なお、要望書提出前に提出内容を総合機構に連絡すること。

Q 8～15（略）

図表 3 - (2) - ⑤ 再評価に関する規定

#### ○ 薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）（抄）

（医薬品及び医療機器の再評価）

第 14 条の 6 第 14 条の規定による医薬品又は医療機器の製造販売の承認を受けている者は、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて医薬品又は医療機器の範囲を指定して再評価を受けるべき旨を公示したときは、その指定に係る医薬品又は医療機器について、厚生労働大臣の再評価を受けなければならない。

2 厚生労働大臣の再評価は、再評価を行う際に得られている知見に基づき、前項の指定に係る医薬品又は医療機器が第 14 条第 2 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。

3 第 1 項の公示は、再評価を受けるべき者が提出すべき資料及びその提出期限を併せ行うものとする。

4 第 1 項の指定に係る医薬品又は医療機器が厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、再評価を受けるべき者が提出する資料は、厚生労働大臣の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。

5・6（略）

（準用）

第 14 条の 7 医薬品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。）又は医療機器（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。）のうち政令で定めるものについての前条第 2 項の規定による確認及び同条第 5 項の規定による調査については、第 14 条の 2 の規定を準用する。この場合において、必要な技術的読替えは、政令で定める。

2 前項において準用する第 14 条の 2 第 1 項の規定により機構に前条第 2 項の確認を行わせることとしたときは、前項において準用する第 14 条の 2 第 1 項の政令で定める医薬品又は医療機器についての前条第 4 項の資料の提出をしようとする者は、同項の規定にかかわらず、機構に提出をしなければならない。

図表 3 - (2) - ⑥ 使用成績調査の評価項目・検査方法に関する主な意見

意見の概要
<p>製造販売承認審査において前例（既に別の製造販売業者が同一品目の承認を得て使用成績調査を実施）に基づき使用成績調査とされた結果、医療機関から協力を得られなかったり、協力を得られても調査途上で調査への参加が辞退されたりするなどの支障が生じた例があった。使用成績調査にするか製造販売後臨床試験にするかは、前例にとらわれず、必要な評価項目によって判断してほしい。（医療機器製造販売業者）</p>
<p>製造販売承認審査時のPMD Aからの指導により、安全性・有効性の評価に関する項目として、治験時に使用した検査や評価項目を使用成績調査の項目としたが、製造販売後の使用実態下においては、臨床上、検査・評価されるケースでは極めて稀であり、データの集積は難しい例があった。（医薬品製造販売業者）</p>

（注）当省の調査結果による。

図表 3 - (2) - ⑦ 製造販売承認申請の際の添付資料に関する規定

<p><b>○ 薬事法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）（抄）</b></p> <p>（承認申請書に添付すべき資料等）</p> <p>第 40 条 法第 14 条第 3 項（同条第 9 項において準用する場合を含む。）の規定により、第 38 条又は第 46 条の申請書に添付しなければならない資料は、次の各号に掲げる承認の区分及び申請に係る医薬品等の有効成分の種類、投与経路、剤型、構造、性能等に応じ、当該各号に掲げる資料とする。</p> <p>一 医薬品（体外診断用医薬品を除く。）についての承認 次に掲げる資料</p> <p>イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料</p> <p>ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料</p> <p>ハ 安定性に関する資料</p> <p>ニ 薬理作用に関する資料</p> <p>ホ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料</p> <p>ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料</p> <p>ト 臨床試験等の試験成績に関する資料</p> <p>二～四 （略）</p> <p>五 医療機器についての承認 次に掲げる資料</p> <p>イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料</p> <p>ロ 仕様の設定に関する資料</p> <p>ハ 安定性及び耐久性に関する資料</p> <p>ニ 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料</p> <p>ホ 性能に関する資料</p> <p>ヘ リスク分析に関する資料</p> <p>ト 製造方法に関する資料</p> <p>チ 臨床試験の試験成績に関する資料</p> <p>2～5 （略）</p>
--

図表 3 - (2) - ⑧ 調査対象医薬品等製造販売業者における目標症例数の設定に関する主な意見

意見の概要
<p>当初より症例の確保が難しいと考え、それを踏まえた目標症例数を設定しようとしたものの、PMDAからの指導により当初予定よりも大幅に多い症例数を設定することとなった結果、再審査期間を超えても目標症例数を確保できない例があった。目標症例数の設定に当たっては前例に基づく傾向が強く、個々の薬剤のプロフィールやリスクマネジメントプランから評価した科学的な根拠に基づく判断がなされていない。また、目標症例数を含めた製造販売後調査のデザインについて議論する時間は非常に限られており、承認申請後の早い段階から、安全対策及び適正使用のための十分な議論の時間と機会を要望する。(医薬品製造販売業者)</p>
<p>承認時における使用成績調査の目標症例数について、PMDAからの明確な説明がないまま、承認直前に当社が設定していた症例数から大幅に引き上げられた例があり、これによって、費用及び人員の負担増が生じた。両者が納得を得られるよう科学的、論理的根拠を互いに提示する必要があると思われる。(医薬品製造販売業者)</p>

(注) 当省の調査結果による。

図表 3 - (2) - ⑨ 調査対象医療機器製造販売業者における再審査期間と使用成績調査の調査期間の設定に関する主な意見

意見の概要
<p>再審査期間が3年、使用成績調査の調査期間が5年と設定された医療機器について、再審査期間を終了して申請書に使用成績調査に係るデータを添付し、再審査申請を行ったが、申請時点でのデータのみでは再審査の手続きは進められていない。そのため、再審査申請後速やかに審査を受けられないことに加え、調査に係るデータ解析(外注)を二度行うことによる余分な費用負担も強いられている。</p> <p>再審査期間の設定は、使用成績調査の内容(実施期間等)を踏まえた上で適切に設定する必要がある。(医療機器製造販売業者)</p>

(注) 当省の調査結果による。

図表 3 - (2) - ⑩ 調査対象医薬品等製造販売業者において目標症例数が達成された後の使用成績調査の継続実施に関し、負担軽減を求める主な意見

意見の概要
<p>全例調査については、承認条件解除の手続きが終わるまでの間は症例登録が必要となっているが、承認条件解除の申請から解除までに1年半以上を要している事例もあり、この間、データ作成には利用しない症例の登録が相当数行われることになるので、医薬品製造販売業者及び医療機関の負担が大きい。また全例調査の結果については速やかに医療機関に提供する必要があると考えられることから、この解除の手続きを速やかに進めてほしい。必要な症例数は、調査当初の段階で設定されているため、承認条件解除申請から解除までのタイムラインは提示可能と思われる。(医薬品製造販売業者)</p>
<p>全例調査については、目標症例数達成後も承認条件の解除まで引き続き、医療機関に対し症例登録を依頼する必要がある。これは医薬品製造販売事業者、医療機関双方の負担となっている。また、このような負担があるにもかかわらず、承認条件の解除の申請から承認まで少なくとも半年を要していることから手続きを迅速に進めるべきである。(医薬品製造販売業者)</p>
<p>全例調査については、契約症例数どおりの報告書の記入が終了した後も承認条件が解除されるまでは医薬品製造販売業者からの症例登録を依頼され、その終了時期も未定であることから負担が大きい。調査の終了時期を明確にしてほしい。(医療機関)</p>

(注) 当省の調査結果による

図表 3-(2)-⑪ 医薬品における再審査申請から結果の公示までの期間及び審査結果の推移

(単位：品目、日)

年度	公示品目数	再審査申請から結果の公示までの日数	
		平均日数	最長日数
21	164	1,401.0	4,115
22	115	681.5	3,655
23	81	780.7	3,931

(注) 当省の調査結果による。

図表 3-(2)-⑫ 医療機器における再審査申請から結果の公示までの期間

(単位：品目、日)

年度	公示件数	再審査申請から結果の公示までの日数	
		平均日数	最長日数
21	0	0	0
22	11	2,262.9 (6年2か月)	4,089 (11年2か月)
23	24	3,753.9 (10年3か月)	4,823 (13年2か月)

(注) 当省の調査結果による。

図表 3-(2)-⑬ 医薬品及び医療機器における再審査の実施状況

(単位：品目、%)

区分	再審査申請中の品目数	左のうち申請から3年以上要している品目				最長日数
		3年以上5年未満	5年以上10年未満	10年以上	小計	
医薬品	283	14(4.9)	20(7.1)	11(3.9)	45(15.9)	6,374日 (17年5か月)
医療機器	80	25(31.3)	14(17.5)	9(11.3)	48(60.0)	4,904日 (13年5か月)

(注) 1 当省の調査結果による。

2 医薬品は平成24年6月1日現在、医療機器は24年3月31日現在の数値である。

図表 3-(2)-⑭ 再評価の指定状況

薬効群	成分数・処方数	再評価指定年月日	提出期限
漢方エキス製剤	7処方	平成3年2月1日	平成3年6月1日
ステロイド性消炎鎮痛剤(配合剤)	7処方	平成7年5月8日	平成7年9月8日
代謝拮抗剤	7成分、1処方	平成7年5月8日	平成7年9月8日
消炎酵素製剤	2成分	平成24年1月20日	平成27年5月31日

(注) 1 当省の調査結果による。

2 再評価の指定は、成分名又は処方名で指定が行われることから、成分数及び処方数を計上している。また、指定された成分又は処方の承認を持つ複数の企業がそれぞれ再評価の申請を行い、申請年月日は企業により異なることから、提出期限を記載している。