

製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方について

第 7 回 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会

令和 5 年 1 月 12 日

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方について及びリアルワールドデータの活用のあり方について（概要）

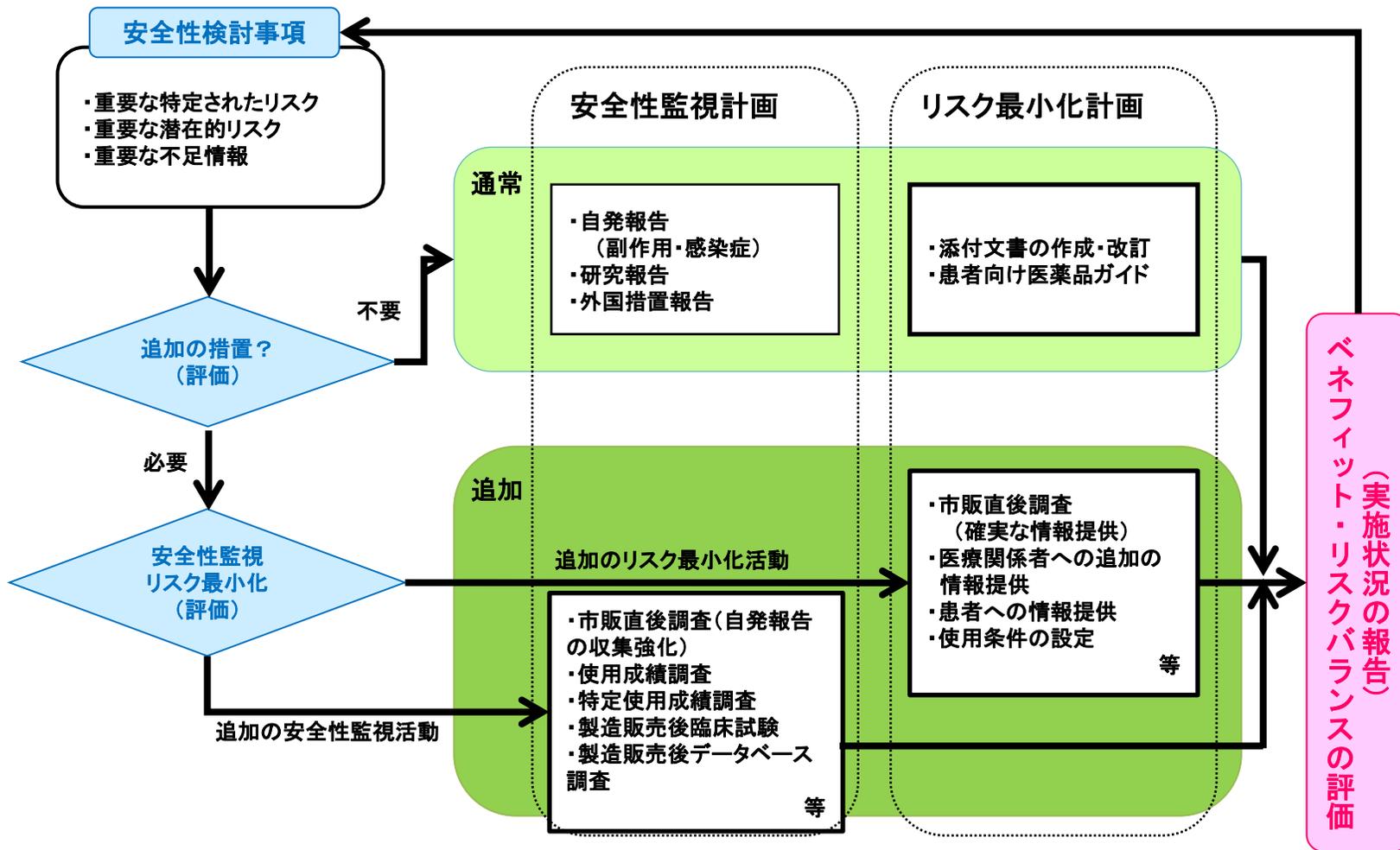
背景

- 新薬の承認審査においては、承認申請時までには得られた治験等の情報には限りがあり、製造販売後の当該医薬品の使用患者層の広がり（高齢者等）や、類薬で知られている副作用の発現等、継続的な情報収集が必要な場合が多い。
- これらの情報収集については、承認条件として医薬品リスク管理計画の策定が義務づけられた上で、追加の安全性監視活動として調査が計画・実施され、再審査時に当該調査結果を含めた再審査申請資料の審査の結果、RMPの策定・実施に係る承認条件が解除される場合が多い。
- 追加の安全性監視の方法としては、市販直後調査（自発報告の収集強化）に加えて、使用成績調査（全例調査を含む）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験などがあるが、従来、我が国で承認される新薬においては、使用成績調査が中心に実施されてきた。
- これらの調査については、
 - 再審査のために本来必要のない使用成績調査が課されているのではないかと
 - 使用成績調査について、海外では日本ほど多く活用されておらず、製薬企業や医療機関にとっての負担が大きいのではないかと
 - 全例調査について、医療機関にとっての負担が大きい一方で、有効性や安全性に係る迅速な情報の収集に資するものになっていないのではないかと
 - 製造販売後データベース調査の利用を促進すべきではないかと等の課題を指摘されている。
- このため、使用成績調査を含めた製造販売後の追加の安全管理のあり方を検討し、それぞれの医薬品の特徴に根ざした合理的な調査計画の策定が可能となる方策について検討したい。

製造販売後に実施する安全性監視活動の例

- 副作用情報の自発報告
 - **使用成績調査（全例調査含む。）**
 - データベース調査
 - 臨床試験
- ↓
- **再審査のために本来必要のない使用成績調査が課されているのでは**
 - **海外では日本ほど多く活用されておらず、製薬企業や医療機関の負担大**
 - **全例調査は、医療機関の負担大。一方、迅速な情報収集にも資さないのでは**
 - **DB調査の利用を促進すべき**
- といった課題が指摘されている

(参考) 医薬品リスク管理計画のイメージ



医薬品の市販後安全対策の概要（情報収集・評価）

- 医薬品の承認時の有効性・安全性等の評価は、患者数や患者背景（併用薬、年齢等）が限定された状況下での治験等による限られた情報によるもの。
- 市販後は、使用患者数が急増し、患者背景も多様化するため、承認時に判明しなかった副作用が顕在化することがある。

→市販後に、医薬品の安全性等の情報の収集・評価が必要。

情報収集・評価の3つの基本的な柱

①副作用等報告制度＜常に収集＞

全ての医薬品について、製薬企業や医師、薬剤師等の医薬関係者から副作用等が疑われる症例を収集し、随時評価（自発報告）。

＜市販直後調査＞新医薬品については、販売開始から6か月間、医療機関に対して、適正な使用を繰り返し促すとともに、副作用等の情報収集体制を強化することを義務づけ。

②再審査＜4～10年後に確認＞

新医薬品について、市販後、使用の成績等の調査を求め、一定期間後（通常8年後）に有効性・安全性を改めて確認。

③再評価＜必要に応じ確認＞

使用経験の長い医薬品について、現在の科学水準等に照らして、有効性・安全性等を見直し。

評価・検討

必要な措置を実施

- ・追加の注意喚起
- ・注意事項等情報の改訂
- ・承認事項の変更
- ・承認の取消し

等

製造販売後調査に係るこれまでの取扱い

- 製造販売後調査の計画策定については、「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」
（（PMS通知）平成31年3月14日薬生薬審発0314第4号薬生安発0314第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長連名通知）により、考え方が示されている。
- PMS通知においては、**製造販売後調査等を実施する場合には、リサーチ・クエスチョンを明確にすることが重要であること**、また、**リサーチ・クエスチョンとは、具体的かつ明確な調査・試験の課題のこと**であり、対象集団、主たる検討対象の薬剤、比較対照、対象とする有効性・安全性検討事項及び対象期間の要素が含まれることなどが示されている。

- その上で、具体的には、右図のとおり、4つのステップにより計画を策定することとされている。

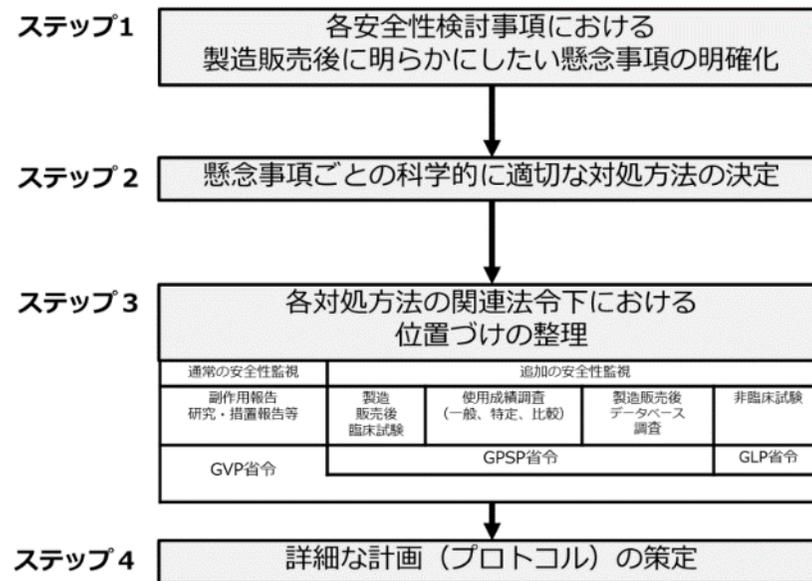


図. 安全性監視計画策定の検討の進め方

※このほか、「医薬品安全性監視の計画について」（（ICH E2Eガイドライン）平成17年9月16日薬食審査発第0916001号薬食安発第0916001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）において、医薬品安全性監視の方法が網羅的に示されている。

(参考) 医薬品安全性監視の計画について (ICH E2Eガイドライン) 概要

ガイドラインの目的/対象

- 新医薬品の市販後早期における医薬品安全性監視 (pharmacovigilance) 活動の計画の立案を支援
- このうち、安全性検討事項 (Safety Specification) 及び 医薬品安全性監視計画 (Pharmacovigilance Plan) を対象とする。

ガイドラインの概要

- 安全性検討事項は、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報の3つに整理し、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を医薬品安全性監視計画に含めるべき。一方、特別な懸念がない医薬品については、通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置 (安全性に関する試験又は調査等) は必要ないものと考えられる。
- 特定の状況における安全性監視に取り組む最良の方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団及び取り組むべき課題によって異なる。安全性の課題に対処するための方法を選択する際には、企業は最も適切なデザインを使用すべきである。

別添 – 医薬品安全性監視の方法

1. 受動的サーベイランス (Passive Surveillance)
 - 自発報告 (Spontaneous reports): 医療関係者又は一般使用者からの患者毎の副作用発生に関する自発的な症例報告
 - 症例集積検討 (Case series): 一連の症例報告により、薬剤使用とその結果の関連性の仮説を立てる
2. 自発報告の強化 (Stimulated reporting): 市販後早期等に、積極的な安全性情報の提供や自発報告の提出を促す
3. 積極的サーベイランス (Active Surveillance)
 - 拠点医療機関 (Sentinel sites): サンプルの拠点医療機関において、網羅的に報告を収集
 - 薬剤イベントモニタリング (Drug event monitoring): 特定された患者に関して質問票を介して情報を収集
 - 登録制度 (Registries): 同一の特性を呈する患者のリストを利用して、質問票等を用いることにより情報を収集
4. 比較観察研究 (Comparative Observational Studies)
 - 横断研究 (調査) (Cross-sectional study (survey)): 単一の時点で患者集団から収集されたデータを活用
 - 症例対照研究 (Case-control study): 同一集団内で、疾患等を有する症例に対して、有さない症例を選択し、比較評価する
 - コホート研究 (Cohort study): 疾患又は事象のリスク集団において、その発現を経時的に追跡
5. 標的臨床研究 (Targeted Clinical Investigations): 副作用の作用機序等を評価するための臨床試験の実施
6. 記述的研究 (Descriptive studies)
 - 疾病の自然史 (Natural history of disease): 興味の対象となる有害事象に対する自然発生率や危険因子等を調査
 - 医薬品使用実態研究 (Drug utilization study): 医薬品の販売、使用等を調査し、年齢・性別等で層別集計することで、副作用発現の分母データ等に利用

医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について (通知抜粋)

■ 「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」 (平成31年3月14日薬生薬審発0314第4号薬生安発0314第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長連名通知)

ステップ1) 各安全性検討事項における製造販売後に明らかにしたい懸念事項の明確化

まずは、承認審査の結果等に基づき設定された各安全性検討事項について、**製造販売後の具体的な懸念事項（それぞれ何が明らかになればよいのか、懸念に対する対応策の要否及び内容を判断する材料として十分な情報とは何か）を明確化**する。

安全性検討事項のうち「重要な特定されたリスク」については、医薬品と有害事象との因果関係が特定されており、製造販売後に明らかにすべき懸念事項の例としては、リスク因子の特定等が考えられる。

安全性検討事項のうち「重要な潜在的リスク」については、医薬品と有害事象との因果関係が特定されておらず、基本的には、医薬品と有害事象との因果関係が製造販売後に明らかにすべき懸念事項となる。

安全性検討事項のうち「重要な不足情報」については、例えば、臨床試験の対象には含まれなかったものの、製造販売後に当該医薬品の使用が想定される集団において、既知の副作用の発現状況が他の集団とは異なる可能性等が、製造販売後に明らかにすべき懸念事項となりうる。

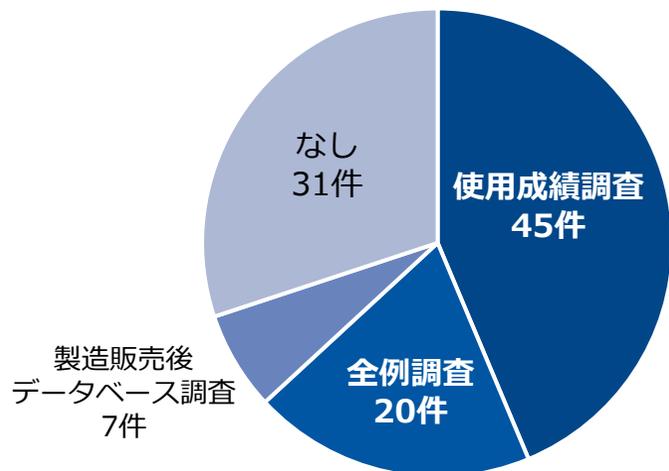
ステップ2) 懸念事項ごとの科学的に適切な対処方法の決定

ステップ1で明確にされた懸念事項の特性に応じて、科学的に最も適切と考えられる対処方法を決定する。具体的には、ICH E2E ガイドライン通知の別添等を参照し、懸念事項ごとに検討する。**懸念事項の特性によっては、副作用報告及び文献の分析等の受動的サーベイランスのみが選択される場合もあり、必ずしも全ての懸念事項に対して調査又は試験を実施する必要はない**。調査又は試験を実施する場合には、個々の懸念事項の内容に応じたリサーチ・クエスチョンとして、対象集団、主たる検討対象の薬剤、比較対照、対象とする安全性検討事項及び対象期間を設定した上で、調査・試験デザイン、最終的に評価する指標値及び情報の取得方法等について、吟味する必要がある。

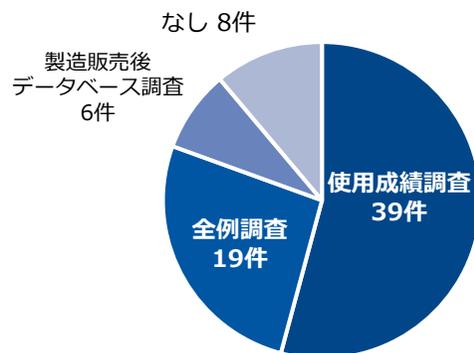
令和4年度の新薬における製販後調査の状況

- 令和4年度に承認された新薬（特例承認、緊急承認、公知申請のものを除く。）において、審査報告書において実施することとされた製造販売後調査の状況は、以下のグラフのとおりであった。
- 新薬全体としては、全体の7割程度で製造販売後調査が実施されており、その多くで使用成績調査や全例調査が行われていた。
- 新有効成分含有医薬品に限定すると、2件を除き何らかの調査が行われていた。なお、「なし」の2件は、メンクアッドフィ及びバクニュバンスであり、いずれも従来品において安全性に係る情報が得られているものであった。
 - ※ メンクアッドフィ：破傷風トキソイドに結合させた4価髄膜炎菌ワクチン。従来はジフテリアトキソイドに結合させた4価髄膜炎菌ワクチンであるメナクトラが流通していた。
 - ※ バクニュバンス：15価の肺炎球菌ワクチン。現在は13価の肺炎球菌ワクチンであるプレベナー13が流通している。
- 再審査期間が新たに付与された品目においても、8件を除き何らかの調査が行われていた。

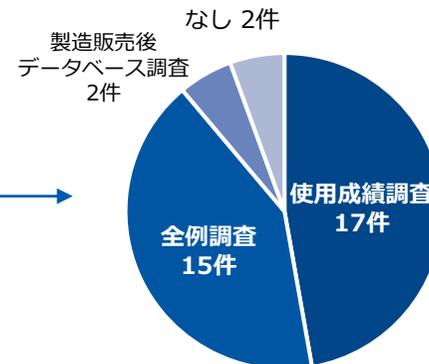
令和4年度新薬（103件）の製造販売後調査の状況



再審査期間の新規付与あり（72件）



新有効成分含有医薬品（36件）



製販後調査の実施理由

- 製造販売後調査を実施することとされた理由や考え方について、PMDAの審査報告書における評価の例は以下のとおり。
- リサーチクエスチョンの設定の仕方には幅があり、①具体的に収集する情報が明確化されている場合、②収集する情報は明確化されていないもののその対象は具体化されている場合、③治験における情報が限られていることから幅広い情報収集が目的とされた場合、といった例があった。

■ エパデールEMカプセル（高脂血症）

- 申請者は、使用実態下における出血関連事象の発現状況を既承認の本薬製剤（既存品及び本薬の後発医薬品、以下同様）と比較することを目的とした製造販売後データベース調査を実施すると説明。機構は、使用実態下における本剤の出血関連事象の発現状況を既承認の本薬製剤と比較するための製造販売後データベース調査を実施することは有用とした。

■ ネキソブリッド外用ゲル（深達性 II 度又は III 度熱傷における壊死組織の除去）

- 機構は、国内第 III 相試験の症例数は限られており、特に以下の集団は海外第 III 相試験においても症例数が少ないことから、製造販売後調査において確認する必要があると考える。
 - ・ 熱傷面積が広範囲（15% TBSA超）の症例
 - ・ 低年齢の小児

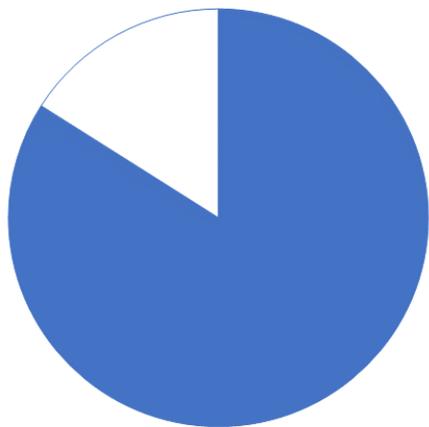
■ パリンジック皮下注（フェニルケトン尿症）

- 機構は、本剤の臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られること等から、本剤が投与された全症例を対象として、本剤の長期使用時の安全性及び有効性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施することは適切とした。

- 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会

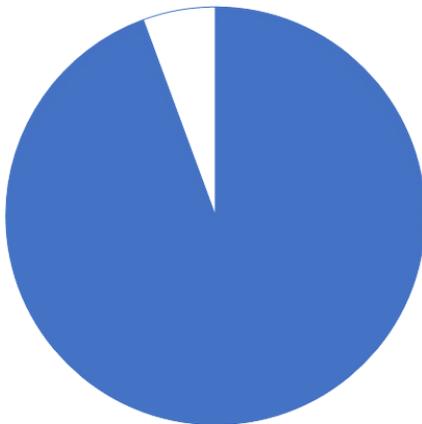
適切な「通常の医薬品安全性監視活動」は、安全対策に寄与する

2012年の日本の添付文書改訂144件のうち84%が**自発報告**を根拠としている



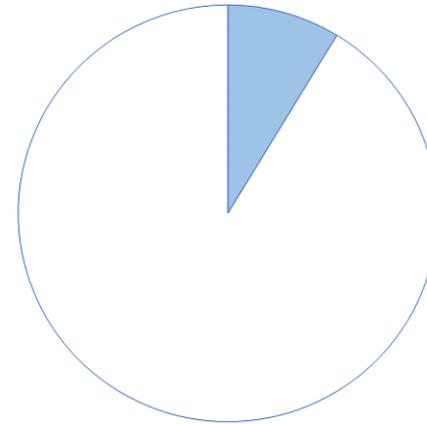
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.4252>

2012-2016年にEUにて市場撤退となった医薬品の94.4%にて**自発報告**が契機となっていた



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362275/>

2009-2012年に再審査報告書が公表された医薬品150製品のうち**製造販売後調査**の結果より添付文書改訂が行われたのは8.7% (13件)



https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2013/134041/201328027A_upload/201328027A0004.pdf

- (日本での研究) PMS業務を負担と考える医師の割合が高く、一方で使用成績調査から得られる結果に満足していない。
<https://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/2328>
- (ドイツでの研究) 使用成績調査型の調査・研究は患者さんに向けて測定可能な利益をもたらしておらず、より効果的なPVシステムへのリソースを奪っている可能性がある。
<https://www.bmj.com/content/bmj/356/bmj.j337.full.pdf>

欧米との本邦での追加の安全性監視計画の比較

EUでの2019年の新規承認品目（後発品を・バイオシミラー除く）で米国及び日本でも承認されている品目から、主な製造販売後調査・試験の内容を記載しカテゴリ毎に分類した。

一般名	EMA RMP		FDA PMR/PMC		Japan RMP
ベオビュ	なし		なし		特定使用成績調査（眼内炎症、眼内炎、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離及び網膜裂孔、網膜動脈塞栓事象、眼以外の動脈血栓塞栓事象、網膜血管炎及び網膜血管閉塞）
セミプリマブ	なし		なし		特定使用成績調査（Infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、間質性肺疾患、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、肺炎、ぶどう膜炎）
ホスタマチニブ	なし		なし		特定使用成績調査（全例調査）（長期投与時の安全性（重度の下痢、高血圧、肝機能障害、好中球減少、感染症）及び有効性）
ボラツズマブ ベドチン	Phase Ib/IIの2試験の完了データ提出		PIb/IIの2試験の完了データ提出		一般使用成績調査（全例調査）骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、感染症、Infusion reaction、重要な潜在的リスク：進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害
レレバクタム水和物/イミベネム水和物/シラスタチンナトリウム	なし		小児開発要請：単群試験とRCT	5年間のサーベイランス調査	一般使用成績調査（全例調査）中枢神経症状、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、「重篤な肝障害」、「気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群」、「重篤な血液障害」、「重篤な腎障害」、「偽膜性大腸炎」及び「血栓性静脈炎」
ラブリズマブ	安全性評価（レジストリ活用）	PIIIの完了データの提出	PIIIの完了データの提出		特定使用成績調査（全例調査）（発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型型溶血性尿毒症症候群、視神経脊髄炎スペクトラム障害の安全性）
オシドロスタット	長期投与における安全性		PIIIの完了データの提出		PIIIの完了データの提出
ギルテリチニブ	専門医師への調査	PK試験	統合解析の提出	Invitro試験	一般使用成績調査（全例調査）（PRES、QT 間隔延長、心不全、心膜炎及び
アバトロンボバグ	特定集団での安全性評価（2試験）		小児での安全性・有効性評価試験	非臨床試験	製造販売後データベース調査（血栓症/血栓塞栓症、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における安全性、再投与時の安全性）
ロモソズマブ	リスク最小化活動のアドヒアランス評価	2つの観察研究（重篤な心疾患リスク、重篤な感染症リスク）	CV評価の観察研究のためのフィジビリティ調査		製造販売後データベース調査2つ（低カルシウム血症、腎機能障害患者）（重篤な心血管系事象、腎機能障害患者）
リサンクズマブ	妊産婦のアウトカム評価	長期前向きコホート研究	妊産婦評価	比較観察研究（アウトカム:悪性腫瘍）	製造販売後データベース調査（他の生物学的製剤との重篤な感染症発現率を比較）
フレマネズマブ	妊産婦のアウトカム評価	長期投与における安全性	妊産婦のアウトカム評価2試験	小児のRCT試験	特定使用成績調査（心血管系事象、長期投与における安全性）
シボニモド	妊産婦のアウトカム評価/リスク最小化活動評価	長期継続試験	重篤なリスク評価（肺毒性）+妊産婦への曝露評価	小児開発要請：単群試験とRCT	特定使用成績調査（全例調査）（リンパ球数減少、感染症、投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）、QT 延長、黄斑浮腫、血栓塞栓症、悪性腫瘍、可逆性後白質脳症症候群重要、他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性及び有効性）
ダコミチニブ	観察研究（使用実態/アウトカム）		PK試験		特定使用成績調査（間質性肺疾患のリスク要因の検討）
ツロクトコグアルファベゴル	長期安全性（レジストリ活用）	長期投与における安全性	PIII：長期安全性		一般使用成績調査（インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー、不適切な試薬を用いた血液凝固第 VIII 因子活性測定に起因する過量投与）
ベグバリアーゼ	妊産婦の評価+安全性の観察研究	炎症関連の検査値についての研究	妊産婦評価+観察研究（長期安全性、免疫介在反応）	免疫寛容導入レジメンの試験	特定使用成績調査（アナフィラキシーを含む過敏症反応、低フェニルアラニン血症関節痛、注射部位反応、免疫複合体疾患等の免疫複合体介在性の終末器障害、胚・胎児毒性、PEG を含有する注射剤と併用した際の過敏症反応の増加、重要な不足情報：長期投与時の安全）
ウバダシチニブ	長期投与における安全性	MACEの評価対照あり観察研究	長期投与における安全性	小児開発要請：単群試験とRCT	特定使用成績調査（長期安全性、小児）
ラロトレクチニブ	安全性評価（レジストリ活用）		小児の臨床試験	PK 試験	特定使用成績調査（成人+小児）
アンデキサネット アルファ	小児患者のPK試験	PIIIb/IV相試験（血栓症および血栓塞栓症リスク）	P IV試験		特定使用成績調査（血栓性事象、Infusion reaction、再出血）
ロルラチニブ	有効性評価の臨床試験	肝障害患者の臨床試験+PIII完了データ提出	PK 試験	RCT試験の実施+PIII完了データ提出	特定使用成績調査（中枢神経系障害、CYP3A4 誘導剤との併用時の安全性）

追加の安全性監視がない	治験の最終結果の提出等
非臨床、薬物動態、その他の観察研究(部分集団/特定のアウトカム)	
介入なし:観察研究を実施(単群)	
介入なし:観察研究を実施(対照群あり)	
介入あり:CT(単群)	
介入あり:CT(対照群あり)	

カテゴリ分類

医薬品副作用・感染症報告件数の推移

件数

140000

120000

100000

80000

60000

40000

20000

0

年度	企業報告数	医療機関報告数
2018	62,110	9,931
2019	60,477	9,537
2020	51,429	10,985
2021	82,308	40,374
2022	71,231	11,819

■ 企業報告数

■ 医療機関報告数

新型コロナ
ワクチン接種開始

感染症報告義務化
モニター病院制度廃止し、
全医療機関・薬局に拡大

医療機関報告義務化

行政指導による企業報告開始
モニター病院制度開始

モニター病院の拡大

企業報告義務化

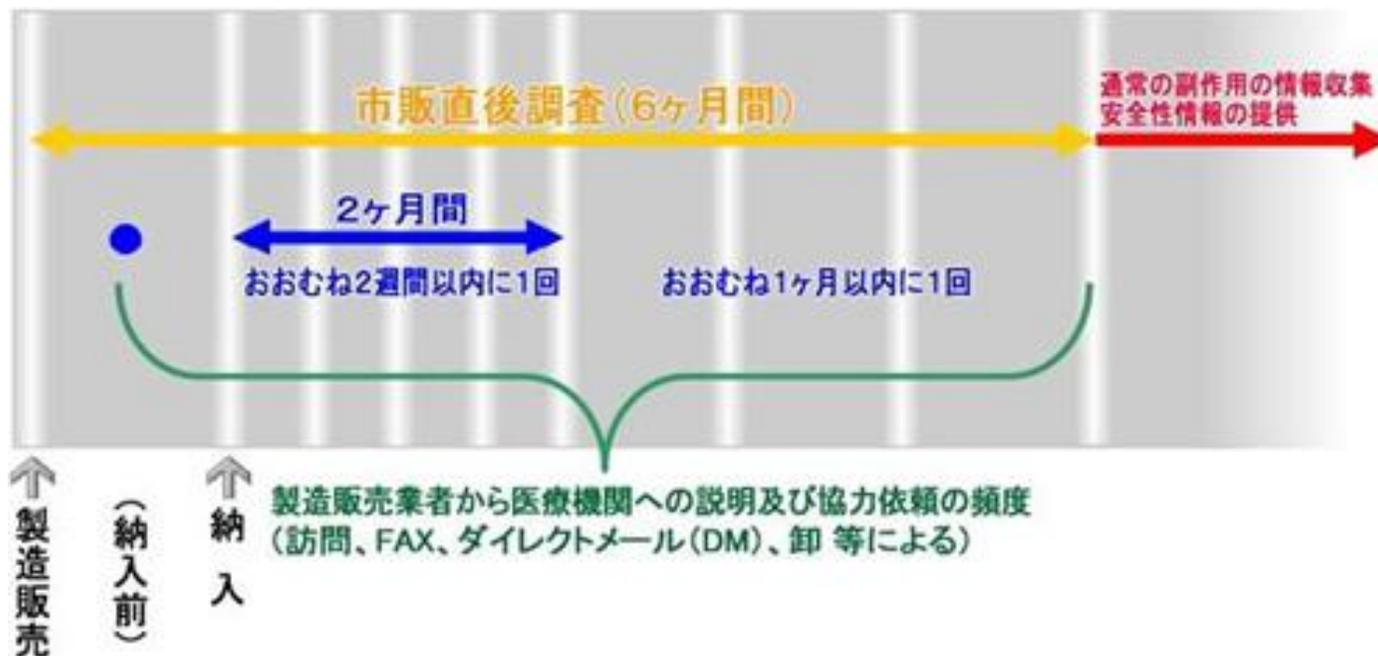
67 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

年度

市販直後調査

制度概要

- 「市販直後調査」は、新医薬品の販売開始後（効能・効果の追加時等は承認後）6ヶ月間、診療において当該医薬品の適正使用を促し、必要な副作用等に関する情報を迅速に把握するために、医薬品リスク管理として製造販売業者が実施するものであり、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第135号）」にて定められた調査。新医薬品の承認審査の過程において市販直後調査が必要であると判断された場合、個々の医薬品の承認の条件として付される。
- 市販直後調査は、使用成績調査、製造販売後臨床試験等のように、症例の登録を行い予め決められた事項について実施する調査ではなく、適正使用情報の収集・提供等の活動の一環として行われる。



全例調査の実施状況と実施意義

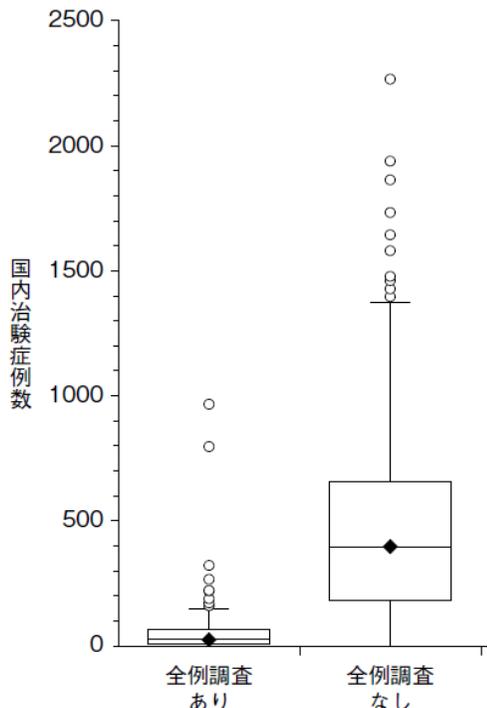


Figure 3 全例調査の有無による国内治験症例数

表4 全例調査だから達成できたこと（主なもの）

項目	主な内容
安全性監視の観点	<ul style="list-style-type: none"> 全ての使用症例における安全性情報が収集できた。 患者数が非常に少ない中で多くの症例情報が収集できた。 バイアスのない実臨床データを収集し、医療現場にフィードバックできた。 適応外使用情報の把握ができた。
リスク最小化の観点	<ul style="list-style-type: none"> 納入施設、処方医師の適格性が確認できた。 投与患者の適格性が確認できた。 医師等に副作用情報が確実に提供できた。

※製薬企業の意見として製薬企業から回答を得たもの

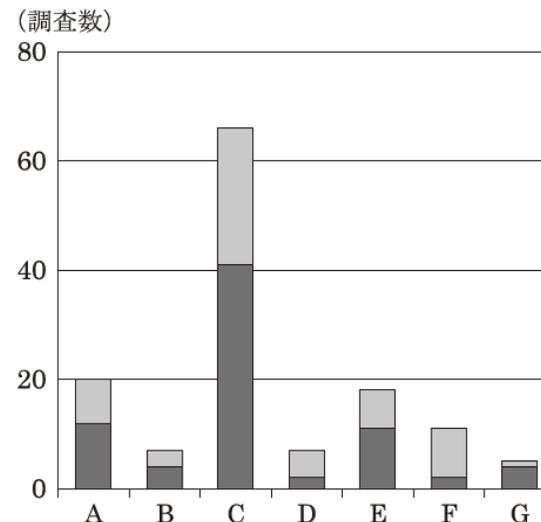


図6-2 全例調査の意義（一番重要と考えるもの）

- A：症例登録時のバイアスがない
- B：安全性情報を迅速に把握できる
- C：安全性情報を確実に把握できる
- D：適切な施設のみ医薬品を納入できる
- E：医師等に適正使用のための情報提供等が確実にできる
- F：投与患者の適格性の確認等が慎重に行える
- G：その他

※製薬企業の意見として製薬企業から回答を得たもの

全例調査は、追加の安全監視に加え、追加のリスク最小化の効果も期待して実施されている

全例調査に対する医療従事者の負担

表5 全例調査に対する医療関係者の反応（主なもの）

大項目	主な内容
全例調査の意義・目的	<ul style="list-style-type: none"> ・調査の目的が明確でない。 ・調査の意義・必要性に疑問がある。
調査票記入等の負担，調査票の簡素化・合理化等	<ul style="list-style-type: none"> ・調査票記入の負担が大きい。 ・調査項目が多すぎる，調査票が複雑すぎる。 ・調査票の記載様式を企業間で統一してほしい。
多忙な医師等の協力が得にくいとの意見	<ul style="list-style-type: none"> ・多忙な医療現場の状況を考慮してほしい。 ・非協力的な医師への対応に苦慮した。 ・多忙を理由に調査に協力してもらえなかった。
契約締結，患者登録，医薬品の使用手続きの煩雑さ	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品使用前の契約手続きが煩わしい。 ・患者登録が負担である。 ・医師の処方権の侵害である。
その他全般的な負担感	<ul style="list-style-type: none"> ・長期間の調査は負担が大きい。 ・転院例の調査は難しい。
調査終了の時期や手続き	<ul style="list-style-type: none"> ・予定症例達成後も何故調査を継続しなければならないのか。 ・登録のみを継続することの必要性が理解できない。
調査の協力が得られたとの意見	<ul style="list-style-type: none"> ・希少疾病等のため調査に協力が得られた。 ・全例調査であったために協力が得られた。

※調査実施医療機関の意見として製薬企業から回答を得たもの

医薬品の安全対策における大規模医療情報データベースの必要性

- 平成22年4月 厚生労働省医薬食品局 検討会「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」
- 平成22年8月 厚生労働省医薬食品局 懇談会「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言）」
- 平成26年7月 厚生労働省医薬食品局 検討会「医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会報告書」

副作用疑いの自発報告、使用成績調査等を中心とした従来の安全対策の限界を補う

より科学的な根拠に基づく安全対策を実施するため、

大規模な医療情報データベースを用いた安全対策の推進が必要

<従来の安全対策の限界例>

・自発報告

- ①全ての副作用が報告されるわけではない（報告バイアス）
- ②医薬品が投与された人数（分母）が分からないため、副作用の発現頻度（リスク）が算出不可

・使用成績調査

一般的に自社製品が投与された集団を対象とし、他剤との比較が困難



副作用Xのリスクは薬剤Bの方が高い？
薬剤Bの方が使用患者数が多いため、
報告件数が多いだけかもしれない！

MID-NETの概要

- ◆ **MID-NETは、ビッグデータの活用による医薬品等の安全対策の高度化の推進**を目的として、電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う医療情報データベースとしてPMDAに構築し、**安全対策業務の一環としてPMDAが管理運営**している。
- ◆ 平成30年度よりMID-NETの本格運用が開始されたことにより、**行政・製薬企業・アカデミアによる利活用**が行われ、**安全対策措置を検討する上で利活用結果が活用**されている。

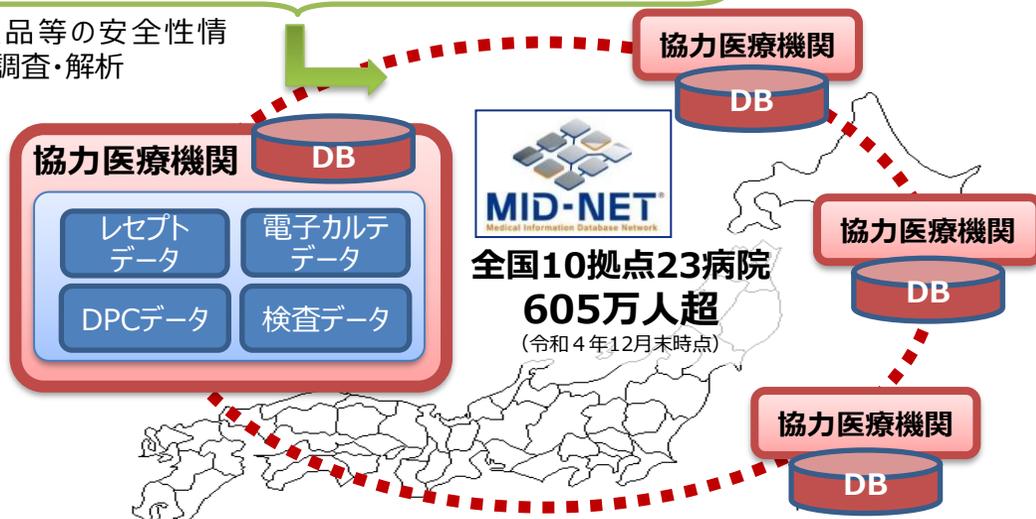
○ MID-NETによる医薬品等の安全対策

行政 (PMDA)

製薬企業

アカデミア

医薬品等の安全性情報の調査・解析



- 副作用の発現頻度を把握し、他剤との比較が可能
 - 副作用情報・投与実態等の能動的な収集が可能
- ⇒ 医薬品等の安全対策の高度化が期待

○ MID-NETの特徴

大規模・迅速な解析

605万人超のビッグデータを一齐に解析可能

多様なデータソース

電子カルテデータ（オーダリング、検査結果等）に加え、レセプト及びDPCデータ等の電子診療情報も格納

高いリアルタイム性

定期的なデータ自動更新を行い、リアルタイムな情報の利活用が可能

データの信頼性

継続的かつ網羅的な品質管理によりデータ信頼性を確保

安全対策へのMID-NETの活用事例

MID-NETを活用し、これまでの製造販売後調査、副作用症例報告では困難であった複数薬剤使用時の副作用発現の原因薬剤の分析を行った。

○抗がん剤とG-CSF製剤の併用により血小板が減少した事例

がん患者 (抗がん剤とG-CSF製剤の両方を投与)

抗がん剤：血球（赤血球、好中球、血小板など）を減らす副作用がある、血球が減らされると感染症のリスクが上昇する。

G-CSF製剤：好中球を増やすために投与

しかし・・・

血小板数

投与前 投与後

抗がん剤とG-CSF製剤の両方を投与した患者で血小板数減少の副作用報告が多かった。

→副作用報告だけでは血小板減少の原因が抗がん剤 and/or G-CSF製剤か判断できない。

MID-NETによる分析

MID-NETによる調査も踏まえ、一部のG-CSF製剤において、添付文書の改訂を行い、医療現場に注意を行った。

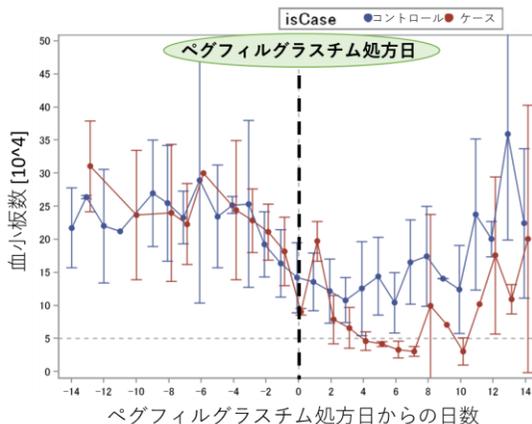
MID-NETを活用した疫学調査による安全対策の推進・強化

- きめ細かい安全対策の実現
- 安全対策措置の早期化
- 国民の安全・安心の確保

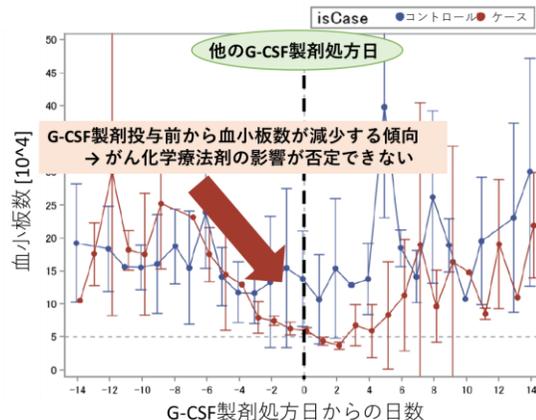


曝露区分	ケース n = 733	コントロール n = 5,592	粗オッズ比 † (95%信頼区間)	調整オッズ比 † (95%信頼区間)	0.1	1	10	100
G-CSF 製剤処方なし	586	5,254	1 (reference)	1 (reference)				
G-CSF 製剤いずれか処方	147	338	5.89 (4.48-7.74)	5.68 (4.32-7.47)				
index date †当日に処方*	100	91	18.7 (12.4-28.3)	18.1 (12.0-27.4)				
前日～7日前に処方	32	155	2.73 (1.73-4.31)	2.64 (1.68-4.17)				
8日前～30日前に処方	15	92	1.70 (0.93-3.12)	1.67 (0.91-3.05)				
前日に処方	10	26	4.95 (2.23-11.0)	4.86 (2.18-10.8)				
2日前～7日前に処方	22	129	2.21 (1.29-3.77)	2.12 (1.24-3.63)				
8日前～14日前に処方	<10	50	1.90 (0.84-4.30)	1.83 (0.81-4.13)				
15日前～21日前に処方	<10	25	0.45 (0.06-3.35)	0.45 (0.06-3.39)				
22日前～28日前に処方	<10	<20	2.31 (0.74-7.28)	2.20 (0.70-6.93)				
29日前～30日前に処方	<10	<10	11.0 (0.97-123.1)	11.7 (1.03-132.2)				

ベグフィルグラスチム処方前後における血小板数の平均値及び標準偏差の推移
(解析対象：Index Date2日前～7日前に曝露のあるケース<10例 コントロール38例)



ベグフィルグラスチム以外のG-CSF製剤処方前後における血小板数の平均値及び標準偏差の推移
(解析対象：Index Date前日に曝露のあるケース10例 コントロール23例)



安全対策へのMID-NETの活用事例②

ビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価

背景・目的

- ビスホスホネート製剤は、閉経後の早期骨粗鬆症以外の骨粗鬆症の第一選択薬として広く使用されているが、腎機能障害患者での使用経験がないこと、腎排泄型であること等を理由に、腎機能障害患者への使用については注意事項等情報の「禁忌」や「慎重投与」の項で注意喚起がされている。
- 使用成績調査や副作用報告においては、腎機能障害患者へのビスホスホネート製剤の投与時に、低カルシウム（Ca）血症の発現が報告されている。
- 低Ca血症は、薬理学的作用機序からビスホスホネート製剤に共通する副作用と想定されるが、腎機能障害患者に投与した際の安全性についてこれまで明確にされていない。

低Ca血症の発現を指標として、ビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における安全性について検討する

結果

腎機能区分	患者数 (人)	低Ca血症発現数 (人)	調整ハザード比 (95%信頼区間)
正常	2,601	< 10†	1 (reference)
軽度	7,613	27	1.85 (0.75 - 4.57)
中等度	3,919	16	2.30 (0.86 - 6.21)
高度	418	16	22.74 (8.37 - 61.78)

<https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf>

今般のMID-NET®を用いた調査により、次の点が示された。

- 腎機能が正常な患者と比較して、腎機能障害患者では低Ca血症のリスクが高く、腎機能障害の程度が重いほどリスクが上昇する傾向があること。
- 成分別の解析においても全体集団と同様の傾向が認められ、腎機能障害患者における低Ca血症の発現リスクはビスホスホネート全体に共通のリスクであると考えられること。
- 年齢区分別の解析においても同様であり、低Ca血症のリスクは年齢によらず腎機能障害の程度による影響が大きいと考えられること。

骨粗鬆症の適応を有するビスホスホネート製剤に関し、クラスエフェクトとして、腎機能障害患者への投与時、特に高度な腎機能障害患者では低Ca血症の発現リスクが増加する可能性があるため、医療現場へ注意喚起することが必要と判断

特定の背景を有する患者への注意喚起として、MID-NETでの結果を9項へ追記

安全対策へのNDBの活用事例

NDBを活用し、高尿酸血症治療薬と心血管系リスクの分析を行った。

- 背景：海外市販後臨床試験でフェブキソスタットによる有意な心血管系リスクの上昇が示唆され、米国で添付文書が改訂
- 日本人での心血管系イベント発現リスクは欧米人より低く、民族的要因の影響も考えられることから、さらなる検討が必要



表1 フェブキソスタット又はトピロキソスタット処方後の
心血管系イベント発現に関するアロプリノールとの比較

	アウトカム 発現数	発現率 (/人年)	発現率比	粗ハザード比 [95%CI*]	調整ハザード比† [95%CI*]
フェブキソスタット群 (N=1,357,671)	23,043	0.013	1.05	1.04 [1.02-1.06]	0.97 [0.95-0.98]
トピロキソスタット群 (N=83,683)	708	0.011	0.86	0.80 [0.74-0.86]	0.84 [0.78-0.90]
アロプリノール群 (N=1,273,211)	23,062	0.012	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)

アロプリノールとの比較で、リスク上昇は認められなかった。

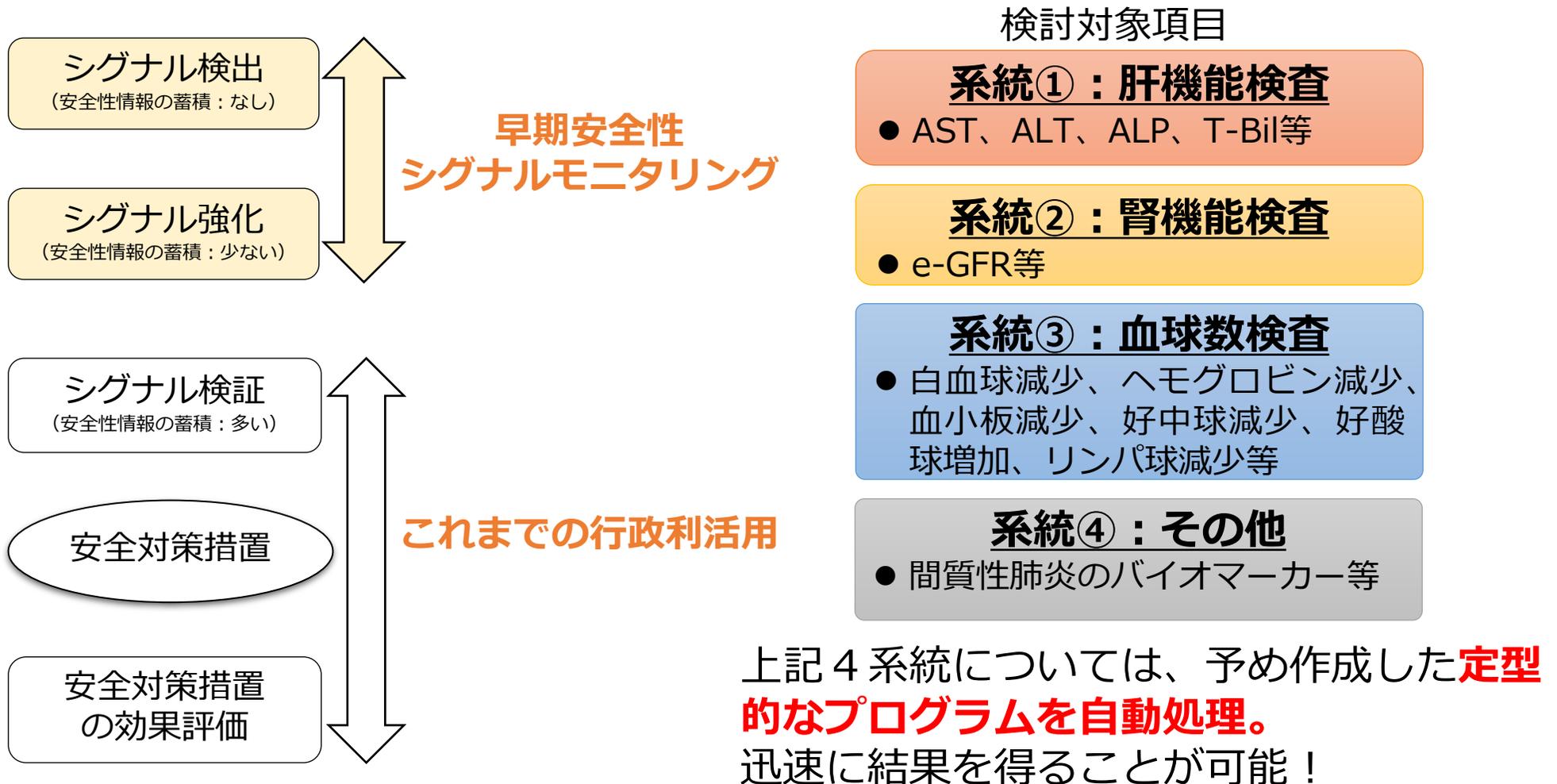
*:Confidence Interval、†:調整した因子：年齢階級グループ、性別、ベースラインにおける次の疾患の有無（急性冠症候群、脳卒中、心不全、末梢血管疾患、肝疾患、脂質異常症、糖尿病、高血圧、不整脈、痛風）、ベースラインにおける次の医薬品の処方の有無（抗血小板薬、抗凝固薬、コルヒチン）

イベント：急性冠症候群、脳梗塞及び脳出血を対象に、傷病名、検査及び処置を組み合わせで定義

行政利活用におけるリスクに応じた対応（早期安全性シグナルモニタリングの導入）

情報量が少ない段階（発売初期段階）は、**自動処理**で定型的な解析を実施（シグナル検出やシグナル強化）。

情報が蓄積し、懸念事項がなければそのまま終了。懸念事項が考えられる場合には、従前の解析を実施（シグナル検証）。

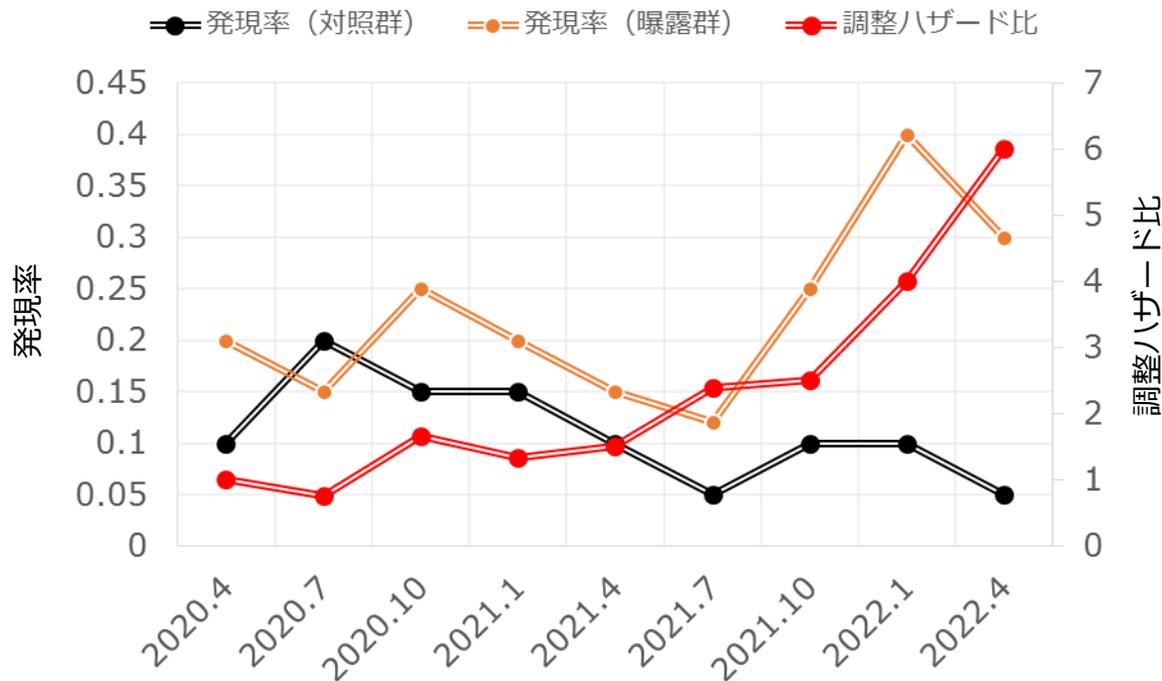


早期安全性シグナルモニタリング：結果イメージ

定型のアウトカム定義とすることで、シグナルの有無について迅速に解析結果を得る。

	曝露群 (N=●)	対照群 (N=●)
アウトカム発現数 (N)	●	●
アウトカム発現率 (/人年)	●	●
粗ハザード比 (95% CI)	● [● - ●]	1.00 (reference)
性・年齢調整ハザード比 (95% CI)	● [● - ●]	1.00 (reference)

- シグナル検出では、同様の解析を定期的を実施
- その推移等から、シグナルの早期発見を目指す！



MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）（エバシールド）に関するシグナル検出※

調査の条件

【データ期間】 解析1回目：2016/1/1～2022/12/31、解析2回目：2016/1/1～2023/2/28、解析3回目：2016/1/1～2023/5/10
解析4回目：2016/1/1～2023/6/30、解析5回目：2016/1/1～2023/8/31

【比較対照薬】 ①イムデビマブ（遺伝子組換え）・カシリビマブ（遺伝子組換え）（ロナプリーブ）、②ペラミビル水和物（ラピアクタ）

結果の要約

- ・ 前回の部会報告時点（解析3回目の時点）から患者数に大きな変化は認められなかった。（エバシールド処方患者数全体で1013人→1104人）
- ・ このため、ラピアクタを対照とした5回目の解析時点においても、前回の部会報告時点（解析3回目の時点）で報告した白血球減少及び血小板数減少（図1（a）及び（b））以外の新たなシグナルは認められなかった。
- ・ ロナプリーブを対照とした解析においても、血小板数減少以外の新たなシグナルは認められなかった。

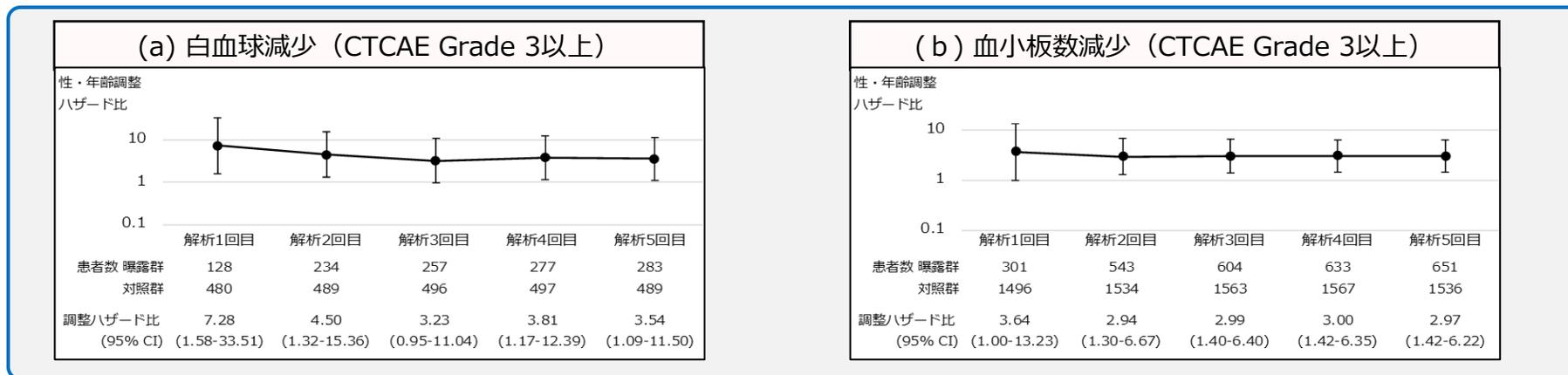


図1. 性・年齢調整ハザード比の推移（解析対象集団：ベースライン検査値が基準範囲内）

今後の対応について

- ・ 本調査は患者背景の調整を厳密に実施していない探索的な目的で実施される調査であり、本調査で認められたシグナルは、必ずしもリスク（医薬品の副作用）を示すものではない。
- ・ また、今回は中間的な評価であり、十分な安全性情報が集積されているわけではなく、治験での結果、副作用報告等の他の安全性情報を踏まえると、現時点で安全対策措置は不要と考えているが、引き続き安全性情報の収集に努める。
- ・ 本調査は引き続き継続し、各アウトカムの発現状況等を注視する予定であり、R5年度に本調査とは別に、MID-NETを用いて実施予定の薬剤疫学調査においても、エバシールドの安全性について検討を行う予定である。

※解析5回目のデータについては前回の部会報告時に解析対象であった22病院のうち1病院のデータが集計に含まれていないため暫定の速報となる。このため調査結果概要は作成していない。

MID-NET®を用いたエンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ）のシグナル検出※

調査の条件

【データ期間】 解析1回目：2016/1/1～2023/1/31、解析2回目：2016/1/1～2023/2/28、解析3回目：2016/1/1～2023/5/10、
解析4回目：2016/1/1～2023/6/30、解析5回目：2016/1/1～2023/8/31
【比較対照薬】 ①モルヌピラビル（ラゲブリオ）、②オセルタミビルリン酸塩（タミフル）

結果の要約

- ・ ゾコーバ処方患者群は、全体で80人（前回部会報告時点（解析3回目の時点）は12人）であった。
- ・ ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測であった患者を対象とした5回目の解析時点において、ゾコーバ処方患者群に認められたアウトカムは「eGFR低下（60未満）」及び「ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2以上）」であった。いずれのアウトカムについても、ゾコーバ群の症例数は限定的であり信頼区間も広がったことから、今後の推移を確認することが重要と考える。
- ・ 参考として、アウトカム発現が認められた「eGFR低下（60未満）」及び「ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2以上）」に関する性・年齢調整ハザード比は表1（a）及び（b）のとおり。

表1. 5回目の解析時点における「eGFR低下（60未満）」及び「ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2以上）」に関する性・年齢調整ハザード比

(a) ラゲブリオを比較対照とした調査

アウトカム	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測であった患者を対象とした解析			ベースライン検査値が基準範囲内であった患者を対象とした解析		
	ゾコーバ群患者数	ラゲブリオ群患者数	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	ゾコーバ群患者数	ラゲブリオ群患者数	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)
eGFR低下（60未満）	74人	2,813人	0.62 (0.09 - 4.42)	22人	1,374人	0.97 (0.14-6.94)
ヘモグロビン低下 (CTCAE Grade2以上)	71人	2,667人	2.99 (0.41 - 21.95)	19人	1,223人	0 ※ゾコーバ群のアウトカム発現なし

(b) タミフルを比較対照とした調査

アウトカム	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測であった患者を対象とした解析			ベースライン検査値が基準範囲内であった患者を対象とした解析		
	ゾコーバ群患者数	タミフル群患者数	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	ゾコーバ群患者数	タミフル群患者数	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)
eGFR低下（60未満）	72人	52,780人	1.65 (0.23 - 11.75)	22人	10,228人	1.38 (0.19-9.84)
ヘモグロビン低下 (CTCAE Grade2以上)	69人	49,011人	6.39 (0.90 - 45.63)	19人	7,618人	0 ※ゾコーバ群のアウトカム発現なし

今後の対応について

引き続き本調査を継続して、ゾコーバの安全性情報の収集に努める。

※ 解析5回目のデータについては前回の部会報告時に解析対象であった22病院のうち1病院のデータが集計に含まれていないため暫定の速報となる。このため調査結果概要は作成していない。

製造販売後DB調査を利用した調査結果に係る電子化された添付文書への記載要領の改正等について

薬生発 0217 第 1 号
令和 5 年 2 月 17 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

医療情報データベースを利用した調査結果に係る
電子化された添付文書への記載要領の改正について

製造販売後の安全性監視における医療情報データベースの利用については、「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」(平成 29 年 6 月 9 日付け薬生薬審発 0609 第 8 号・薬生安発 0609 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び安全対策課長連名通知。以下「連名通知」という。)等により周知してきたところです。

医薬品等の適正使用の観点から、医療情報データベースを利用した調査に関し、連名通知に示した特徴を生かし、電子化された添付文書(以下「電子添文」という。)による情報提供を充実させる取組が望まれます。特に、医療用医薬品の電子添文の「9. 特定の背景を有する患者」に該当する患者群のうち、十分な安全性データが得られていない患者群については、この取組の意義が高いと考えられます。

これを踏まえ、今般、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)の一部を下記新旧対照表のとおり改正しますので、御了知の上、貴管下関係事業者等に対し周知徹底を図るようお願いいたします。

なお、本通知の写しを別記の関係各団体の長宛てに発出することとしているので申し添えます。

記

「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)の別添を以下

薬生安発 0217 第 1 号
令和 5 年 2 月 17 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

医療情報データベースを利用した調査結果を
電子化された添付文書に記載する場合の留意事項について

標記については、令和 5 年 2 月 17 日付け薬生発 0217 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療情報データベースを利用した調査結果に係る電子化された添付文書への記載要領の改正について」により通知したところですが、電子化された添付文書(以下「電子添文」という。)の記載要領関連通知を見直すとともに、その運用に当たって留意すべき事項を下記のとおりまとめましたので、御了知の上、貴管下関係事業者等に対し周知徹底を図るようお願いいたします。

なお、本通知の写しを別記の関係各団体の長宛てに発出することとしているので申し添えます。

記

1. 電子化された添付文書の記載要領関連通知の一部改正について
(1) 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」(平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知)の別添を以下の新旧対照表のとおり一部改正する。

(下線部分は改正部分)

改正後	現行
第 1 (略)	第 1 (略)
第 2 各項目に関する留意事項	第 2 各項目に関する留意事項
ア. ～キ. (略)	ア. ～キ. (略)
1. ～16. (略)	1. ～16. (略)

製造販売後DB調査を利用した調査結果に係る電子化された添付文書への記載要領の改正のポイント

<局長通知>

電子化された添付文書に「17.2 製造販売後調査等」の項を新設

特定の背景を有する患者での医療情報データベースを利用した調査の情報を提供

<課長通知>

DB調査計画については、事前にPMDAとの相談合意を推奨

(その他の安全対策計画に関する相談を利用)

PMDAとの事前合意なく実施する場合は、査読付き学術雑誌での発表

対照群と比較する調査を基本とするが、希少疾病については単群による調査でも差し支えない

信頼性については再審査又は再評価に係るもの以外はDB 調査を実施する者自らによる自主担保

<Q&A>

記載例として、小児と成人での検査値異常の発現率比の情報提供

「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」について

事務連絡

令和5年6月9日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」 について

医薬品製造販売業者が製造販売後の医薬品安全性監視において医療情報データベースを利用する上での基本的な考え方については、「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」（平成29年6月9日付け薬生審発0609第8号、薬生安発0609第4号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び安全対策課長連名通知）において示してきたところです。

製造販売後の医薬品安全性監視において、医療情報データベースの活用は、再審査及び再評価のための製造販売後調査だけに限られるものではなく、様々な活用方法が期待されているところです。今般、製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースのさらなる活用を促進するため、これまでの活用事例等を踏まえ、「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」を下記のとおり取りまとめましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し周知方ご協力をお願いします。

具体的な活用事例

	事例1：医薬品の処方実態の確認	事例2：医薬品と未知の事象に関する確認（シグナル検出）	事例3：医薬品と特定の事象に関する検証的な確認（シグナル検証）	事例4：安全対策措置の効果の評価	事例5：実施すべきリスク最小化活動の内容に関する確認
実施背景	市販の一部のバルサルタン錠の原薬で発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミンが検出	フルオロキノロン系抗菌薬と網膜剥離との因果関係は不明であり、本邦での症例報告はない	G-CSF（Granulocyte-colony stimulating factor: 顆粒球コロニー形成刺激因子）製剤による血小板減少関連の副作用報告が複数集積されているが、抗悪性腫瘍薬等の影響も考えられ、症例報告のみで因果関係を評価することは困難	製造販売後にデノスマブ処方患者で重篤な低カルシウム血症の症例が報告され、安全性速報（ブルーレター）発出等の安全対策措置が講じられたが、効果について定量的な確認が必要	チアマゾール処方時には定期的な血液検査を実施するよう注意喚起されているものの、処方後の重篤な顆粒球減少の症例報告は依然として一定数存在
目的	健康影響評価のため、バルサルタン錠の処方実態を確認	フルオロキノロン系抗菌薬及び網膜剥離の関連性を探索的に確認	抗悪性腫瘍薬を処方中の患者を対象に、血小板減少の発現状況を G-CSF 製剤の有無で比較し、G-CSF 製剤と血小板減少との関連性を確認	デノスマブ処方患者における重篤な低カルシウム血症の発現状況等を安全対策措置の前後で比較し、安全対策措置の効果を評価	チアマゾールによる顆粒球減少に関するリスク因子を探索
データベースとその選択理由	レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）：異なる医療機関での処方でも把握可能で、悉皆性が高く症例規模を考慮して選択	レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）：対象とするアウトカムの発現率が低く、異なる医療機関での処方でも把握可能で、悉皆性が高く症例規模を考慮して選択	MID-NET：臨床検査結果を指標として評価するために選択	MID-NET：臨床検査結果を指標として評価するために選択	MID-NET：臨床検査結果を指標として評価するために選択
方法	バルサルタン錠の処方患者を対象に、各処方における1日あたりの使用量と処方期間から、患者ごとに累積処方量等を算出	自己対照デザインである Sequence Symmetry Analysis を用いて、フルオロキノロン系抗菌薬の処方があり、かつ網膜剥離を生じた患者を対象に、順序比（フルオロキノロン系抗菌薬の処方日が網膜剥離の発現日よりも先行する患者／網膜剥離の発現日がフルオロキノロン系抗菌薬の処方日よりも先行する患者）等を算出	Nested case-control デザインに基づき、同一の抗悪性腫瘍薬が処方されている患者における血小板減少の発現に着目し、G-CSF 製剤の有無で比較して調整オッズ比等を算出	Interrupted Time Series デザイン等に基づき、低カルシウム血症の発現割合を安全対策措置の前後で比較	Nested case-control デザインに基づき、抗甲状腺剤で治療中の甲状腺機能亢進症患者における顆粒球減少の有無に着目し、チアマゾールと顆粒球減少との関連を評価した上で、想定される効果修飾因子の有無別で顆粒球減少の調整オッズ比等を算出

- 実態上、ほとんどの品目で使用成績調査（全例調査を含む）が実施されている点について、品目毎の

- ・ 重要な特定されたリスク
- ・ 重要な潜在的リスク
- ・ 重要な不足情報

を、どのように設定するべきか。また、（要否も含めて）臨床上有用なリサーチクエスチョンやそのリサーチクエスチョンに基づく、適切な方法の調査に結びつけるには、どのように検討を進めるのがよいか。検討の結果、製造販売後データベース調査など、より効率的で客観的なデータが入手可能と考えられる他の調査方法を活用することが適切と考えられるのはどのような場面か。

- 例えば、「治験の症例数が少なく、有効性・安全性に関する情報が限られている」「一部の患者集団における情報が不足しており、治験における患者集団と異なる安全性プロファイルが明らかになる可能性がある」といった事由は、製造販売後調査を実施すべきリサーチクエスチョンになりうるか。この場合の「製造販売後の具体的な懸念事項」とは何か。
- 製造販売直後に、製造販売後の具体的な懸念事項が存在しない場合に使用成績調査を実施する必要はない。一方で、
 - ・ 情報が限られているような場合に行うべき広範なシグナル検出については、通常行われている市販直後調査や、自発報告により対応可能か。また、加えて、データベース調査を活用すべきと考えられるか。
 - ・ 新有効成分等で製造販売後、比較的早期に副作用の発現状況を把握することが期待される場合に、自発報告に加えて、MID-NETにおいて行われている早期安全性シグナルモニタリングのようなデータベース調査によるシグナル検出手法を用いることも想定されるのではないか。
- 承認条件として全例調査が必要とされる場合の条件を明確化するとともに、効率的な調査のあり方を示すべきではないか。特に全例調査を通じた適正使用の推進については、調査とは目的が異なるため、別の方策で手当をすべきではないか。