GPSP: 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準

熊野 伸策

要約: GPSP は、薬事法 14 条の 4 または 6 に基づく再審査または再評価の申請に用いる製造販売後調査等の実施基準であり、平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号「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」で規定されている。GPSP およびその対象となる再審査制度および製造販売後調査等について目的と内容を紹介するとともに今後のあり方について考察した。

はじめに

GPSP は Good Post-Marketing Study Practice の略であり、「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 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号)(以下、GPSP 省令)で規定された再審査または再評価の申請資料の作成のために実施する製造販売後の調査・試験の基準である。

薬事法(1)(以下、法)に基づく省令で規定された実施基準は以下の 6 種がある。

【医薬品の製造販売承認の基準(法 14 条関連)】

GMP: 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準(2)

GLP: 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準(3)

GCP: 医薬品の臨床試験の実施の基準(4)

GPSP: 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準(5)

【医薬品製造販売業許可の基準(法 12 条関連)】

GQP: 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準(6)

GVP: 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(7)

再審査及び再評価は、法 14 条の 4 及び 6 に規定された承認時に示された医薬品の安全性、有効性を再確認する制度であり、GPSP はこれらの申請資料の基と

なる製造販売後の調査・試験(以下、製造販売後調査等)の実施基準である。

再審査制度と製造販売後調査等を紹介した後、GPSP の目的と内容について紹介する。

1. 再審査制度と GPSP について

昭和 55 年に施行された改正薬事法により、再審査制度、再評価制度、副作用報告制度が導入され、以降 30 年以上にわたり日本の医薬品の安全対策の 3 本柱として運用されている。

新医薬品は、動物等を用いた基礎試験に引き続き、患者等のヒトを対象とした臨床試験(治験)により有効性ならびに安全性を厳格に確認・検証した成績に基づき製造販売承認を申請し、厚生労働大臣により製造販売の承認を受け医療の場に供される。

治験は有効性を正確に早期に把握するために、患者と使用方法が限定されている(①症例数が少ない、②合併症・併用薬がない、③小児・高齢者を除外、④プロトコル通りの適用、⑤投与期間が短い)。

一方、製造販売承認後の医薬品は、日常医療の使用実態下において、多くの患者に対して、投与量・投与方法・長期投与・併用薬等について多様な使われ方がなされる。その結果、予期しない副作用や重篤な副作用の発現、承認の効能・効果、用法・用量に有効性が認められないなどの事態が生じる。

再審査とは、製造販売承認から 4~10 年間の再審査期間において、新医薬品の使用実態における品質、有効性、安全性を調査し、再審査期間終了後 3 ヶ月以内にこれらの成績をまとめて申請し、厚生労働大臣によって再確認を受ける制度である(図 1)。

1) 再審査申請のために行う調査・試験

法 14 条の 4 第 4 項において以下の規定がある。

「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な

キーワード: GPSP, 再審査, 製造販売後調査

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会 副部会長 (〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル)

E-mail: kumano.sb@om.asahi-kasei.co.jp 原稿受領日: 2012 年 5 月 22 日, 依頼原稿

Title: GPSP: Good Post-Marketing Study Practice. Author: Shinsaku Kumano

図1 新医薬品の製造販売後の安全対策と再審査制度

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。」

「使用成績に関する資料」は、製造販売後調査等に基づき作成される。また、「厚生労働大臣の定める基準」がGPSPである。

再審査申請のための製造販売後調査等は、再審査制度発足当時は0.01%で発現する副作用を把握するため10,000例を「使用成績調査」として実施することとされた。その後、製造販売後調査等に関するガイドライン(8)が示され、現在では、「使用成績調査」「特定使用成績調査」「製造販売後臨床試験」に分類され医薬品の特性、目的に応じた調査・試験が実施されている。

2) 製造販売後調査等基本計画書

再審査が指定された医薬品・医療機器（以下、新医薬品等）は、販売開始予定時期の1ヵ月前までに「製造販売後調査等基本計画書」（以下、基本計画書）を作成し医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に提出する。この「基本計画書」には、その医薬品の開発時、海外、同類薬などの安全性に関する問題点を分析し、再審査期間に実施する製造販売後調査等の概要を列挙する。

さらに、個々の製造販売後調査等の実施に際しては、それぞれの「実施計画書」を策定し、「基本計画書」の追加届として、調査・試験の開始1ヵ月前までに提出し、PMDAの了承を受ける。

3) 安全性定期報告

法14条の4第6項の規定「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。」に基づき、一定期間毎（製造販売承認から2年間は6ヵ月毎、それ以降は1年間毎）に、副作用等の発現状況や実施した安全対策について調査単位期間の満了の2又は3ヵ月後までにPMDAに「安全性定期報告」として報告しなければならない。「安全性定期報告」は、再審査に基づく制度であると同時に、日・米・EU医薬品規制調和国際会議（ICH）のE2Cガイドラインとして合意されたPSUR（定期的安全性最新報告）を日本にStep5（各国の法規制に定めること）として導入したものでもある(9)。

4) 再審査申請

再審査申請書および申請資料は施行規則(10)で定められており、製造販売後調査等の成績、副作用・感染症報告一覧、研究報告・海外措置報告、使用上の注意の改訂経緯等を記載し、市販後の使用実態下での有効性及び安全性について記載し厚生労働大臣に申請する。実際の申請は、PMDAに行う。

5) 再審査適合性調査

再審査申請資料の信頼性を確保するために、PMDA信頼性保証部においてGPSP適合性実地調査と書面調査が行われる。

実地調査は、申請企業がGPSP省令に基づき、社内体制を有し製造販売後調査等管理責任者を設置しているか、GPSP業務手順書を策定しているかなど、主に社内組織体制と業務手順について調査される。

書面調査は、再審査資料に用いられた製造販売後調査等の資料が、GPSP手順に従って収集され、その結果が申請資料に正しく反映されているかを原資料に遡って確認される。具体的には、実施計画書が策定されているか、医療機関との調査契約書は正しいか、調査票の記載は正しいか、調査結果の集計・解析は正しい

か、その結果は申請資料に間違いなく記載されているかなどが調査される。

再審査適合性調査により適合と判断された後、再審査申請資料の科学的審査が行われる。すなわち、GPSP に不適な事例が発見された場合、該当する症例あるいは調査施設を除外した再集計の実施、最悪の場合には再審査申請の受理拒否も起こり得る。

6) 再審査の審査と結果通知

PMDA の審査部門では、信頼性保証部による適合性調査で信頼性が確認された資料について、有効性・安全性の審査がなされる。審査結果は、薬事・食品衛生審議会に報告あるいは審議され、厚生労働大臣より法 14 条の 4 の規定に基づく結果が通知される。再審査結果の通知は以下の 3 つに分かれる。

- ・ カテゴリー 1：承認された効能・効果，用法・用量で有効性・安全性が認められる。
- ・ カテゴリー 2：承認された効能・効果，用法・用量の一部を変更すれば有効性・安全性が認められる。
- ・ カテゴリー 3：承認された効能・効果，用法・用量での有効性・安全性が認められない。

カテゴリー 2 の場合は、再審査結果通知から 2 週間以内に承認事項の一部変更を申請する。また、カテゴリー 3 の場合は、直ちに、市場から当該医薬品を回収する。

再審査は、新薬承認と同じ法 14 条に属するが、すでに市販され企業に収益をもたらしている医薬品の存続に関与する点が大きく異なる。再審査の審査と結果通知の内容によっては当該企業にとって大きな痛手となるばかりか、その医薬品で治療している医師や患者さんにとっても多大な影響を及ぼすことになる。

この重要な再審査申請資料の信頼性を確保するための基準として、GPSP が制定された。なお、再審査のための市販後調査の実施基準は、平成 3 年に GPMS「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」として制定されたが、平成 17 年施行の薬事法により、GVP と GPSP に分かれた。GVP については他稿で述べられるので、以下 GPSP について述べる。

2. GPSP 省令の内容

GPSP は、平成 16 年 12 月 20 日に厚生労働省令第 171 号として発令され平成 17 年 4 月 1 日より施行された。GPSP は 12 条からなっている（表 1）。

GPSP(5) は、製薬企業における製造販売後調査等業務の社内実施体制、責任者及び業務手順書に対する基準であると共に、医療機関への製造販売後調査等の依頼・契約の基準、さらには、当局による再審査申請資料の受入れの基準でもある。製薬企業における日常の

表 1 GPSP 省令の構成

第 1 条	趣旨
第 2 条	定義
第 3 条	製造販売後調査等業務手順書
第 4 条	製造販売後調査等管理責任者
第 5 条	製造販売後調査等
第 6 条	使用成績調査
第 7 条	製造販売後臨床試験
第 8 条	自己点検
第 9 条	製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練
第 10 条	製造販売後調査等業務の委託
第 11 条	製造販売後調査等業務に係る記録の保存
第 12 条	製造販売後調査等に係る再審査等の資料の基準

信頼性は、従事者の教育訓練、業務の自己点検等により確保されている。

1) 製造販売後調査等業務手順書の作成

製造販売業者等は、製造販売後調査等を適正かつ円滑に行うため、製造販売後調査等業務手順書を作成しなければならない。

- ①使用成績調査に関する手順
- ②製販売後臨床試験に関する手順
- ③自己点検に関する手順
- ④製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練に関する手順
- ⑤製造販売後調査等業務の委託に関する手順
- ⑥製造販売後調査等業務に係る記録の保存に関する手順
- ⑦その他製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

2) 製造販売後調査等の実施に係る組織体制

製造販売業者等は、製造販売後調査等を統括するために製造販売後調査等管理責任者を置かなければならない。製造販売後調査等管理責任者は、販売に係る部門（営業本部等）に属するものであってはならない。製造販売業者等は、製造販売調査等管理責任者が述べる意見を尊重するとともに、調査等の業務の遂行にあたって支障が生じることがないように求められている。

3) 製造販売後調査等の種類

製造販売後調査等とは、製造販売業者が医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、検出、確認または検証のために行う使用成績調査、特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験を総じて称する。各調査・試験は以下の通り定義される。

- ①使用成績調査：製造販売後調査等のうち、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
- ②特定使用成績調査：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

- ③製造販売後臨床試験：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、承認に係る用法、用量、効能及び効果に従い行う試験

4) 製造販売後調査等の実施手順

- ①使用成績調査（特定使用成績調査を含む）の手順
使用成績調査は、以下の内容に留意して実施する必要がある。
- ・使用成績調査の目的を十分果たし得る医療機関に対し、契約を文書により行い保存する。
 - ・使用成績調査の医療機関との契約は電磁的方法によっても可能である。
 - ・使用成績調査実施計画書には、調査の目的、予定症例数、調査対象患者、調査の方法や期間等を記載する。
- ②製造販売後臨床試験の手順
再審査及び再評価に係る製造販売後臨床試験は、GPSPだけでなくGCPに従って実施する必要がある。
- ③その他の手順
製造販売後調査等に関する業務の自己点検、業務に従事する者の教育訓練、業務の委託及び業務に係る記録の保存について手順を定めなければならない。

3. 今後の日本の安全対策と GPSP

日本では、昭和55年に始まった再審査制度により、新医薬品に対しては一定期間の安全性確認と安全対策がなされてきた。

しかし近年、ICHが組織され、平成9年のE2CガイドラインによるPSURの導入(9)、平成17年のE2Eガイドラインによるファーマコビジランス計画の導入(11)など医薬品の安全対策が世界的に協調されてきた。さらに、欧州における医薬品リスク管理計画(Risk Management Plan: RMP)の導入、米国における副作用管理・軽減計画(Risk Evaluation and Mitigation Strategy: REMS)、Post-Marketing Requirement (PMR)の導入など、医薬品に関する安全性監視だけでなく、リスク分析とリスク最小化策による予測・予防型の安全対策に移行してきている。

日本においても、平成22年4月の「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討会」の最終提言(12)を踏まえて厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会が設置され、ここで検討した事項

をとりまとめた「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」(13)が平成24年1月公表された。この中で、市販後安全対策の充実強化を目的に、市販後調査の充実と医薬品リスク管理制度の整備を行うべき等、関連する事項の検討を行うことが提言された。これにより、平成24年4月に「医薬品リスク管理計画ガイダンス」および「様式、提出等の取り扱い」が通知され(14, 15)、平成25年4月以降本格施行される予定である。

この日本版RMPは、現行の製造販売後調査等基本計画書、安全性定期報告書、再審査申請の再審査制度を骨格としており、基本となる考え方は今までとほぼ同じである。今後も使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験は安全性監視計画の大きな柱であり、実施に当たっては一層の科学性が求められる。その実施基準であるGPSPは、RMPの要素も取り入れた上で遵守が求められていくものである。

文 献

- 1) 薬事法(昭和35年8月10日法律第145号)：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>
- 2) 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年12月24日厚生労働省令第179号)：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000179.html>
- 3) 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月26日厚生省令第21号)：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000021.html>
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号)：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>
- 5) 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12月20日厚生労働省令第171号)：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000171.html>
- 6) 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(平成16年9月22日厚生労働省令第136号)：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000136.html>
- 7) 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9月22日厚生労働省令第135号)：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000135.html>
- 8) 平成17年10月27日付、薬食審査発第1027001号「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」
- 9) 平成9年3月27日付、薬安第32号「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(PSUR)について」
- 10) 平成17年10月27日付、薬食審査発第1027004号「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について」
- 11) 平成17年9月16日付、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・安全対策課長通知「医薬品安全性監視の計画について」
- 12) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会「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4月28日)：
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html>
(平成24年2月10日access)
- 13) 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」(平成24年1月24日)：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020uxm.html>
(平成24年2月10日access)
- 14) 平成24年4月11日付、薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号「医薬品リスク管理計画指針について」
- 15) 平成24年4月26日付、薬食審査発0426第2号・薬食安発0426第1号「医薬品リスク管理計画の策定について」