

★ある医薬品の添付文書に次のような記載があったと仮定します。

薬剤 X の添付文書

<副作用>

承認時までの臨床試験 70 例において、副作用は 35 例(50.0%)に認められた。主な副作用は、嘔吐 17 件(24.3%)等であった。

製造販売後の調査 2,814 例において、副作用は 161 例(5.7%)に認められた。主な副作用は、嘔吐 40 件(1.4%)等であった。

(1) 重大な副作用

--- 略 ---

(2) その他の副作用

嘔吐 (2.0%)

(但し、発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した)

Q7. 医師より上記薬剤 X の「嘔吐」の副作用発現頻度について問い合わせがありました。

Q7-1. どの値を副作用の発現頻度として回答しますか？（複数回答可）

- 承認時の値「17 件(24.3%)」
- 製造販売後の調査の値「嘔吐 40 件(1.4%)」
- その他の副作用として記載のあった「嘔吐 (2.0%)」

Q7-2. 薬剤師としてどの値が最も信頼できる値だと考えますか？一つだけ選択ください。

また、その理由を教えてください。

① 承認時の値「17 件(24.3%)」

その理由（複数回答可）

- ↳ 副作用発現頻度が最も大きかったから
- その他（)

② 製造販売後の調査の値「嘔吐 40 件(1.4%)」

その理由（複数回答可）

- ↳ 調査対象症例数（母数）が最も多かったから
- その他（)

③ その他の副作用として記載のあった「嘔吐 (2.0%)」

その理由（複数回答可）

- ↳ 承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせた結果だったから
- その他（)

Q8. 添付文書の副作用情報は、承認時（治験時）までに得られた情報と、市販後の使用成績調査等から得られた情報を基に記載されています。

Q8-1. 添付文書を参照する際、副作用が「治験から得られた情報なのか？」「市販後に得られた情報なのか？」「両者を合わせた情報なのか？」など「データソースの違い」を意識していますか？

- ① かなり意識している
- ② ある程度は意識している
- ③ あまり意識していない
- ④ まったく意識していない

Q8-2. 一般的に承認時（治験時）までに得られた情報と、市販後に追加された情報（使用成績調査等）の両方の記載があった場合、どちらの情報を優先しますか？

- ① 承認時までの情報
- ② 市販後に追加された情報（使用成績調査・自発報告等）

Q9. 医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）についてお伺いします。

Q9-1. 医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）についてご存じですか？

- ① よく知っている
- ② ある程度は知っている
- ③ あまり知らない
- ④ まったく知らない

Q9-2. PMDA（医薬品医療機器総合機構）のホームページにて個別医薬品の「医薬品リスク管理計画書」の公表が開始されましたが、そのことをご存じでしたか？

- ① 知っていた
- ② 知らなかった

Q10. 添付文書の副作用情報の記載や RMP に関してご意見等がございましたら下記にご記入ください。

[

以上、ご協力ありがとうございました。]

「全例調査の実施状況及び意義に関するアンケート調査」報告書

2014年3月

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究
研究代表者 成川 衛(北里大学大学院薬学研究科)

1. はじめに

新薬の製造販売の承認に際し、製造販売後に全症例を対象とした使用成績調査を実施することが条件として付されることがある。これは「全例調査」と呼ばれ、希少疾病用医薬品など国内治験症例が少ない場合や重篤な副作用等の発現が懸念される医薬品の場合¹⁾に実施が求められることが多い。方法論的に見ると、この全例調査は調査対象症例の選択バイアスがないというメリットがある。一方で、製造販売企業側、医療機関側の双方において、その準備を含めて、調査に係るリソースの負担が大きいとの声が聞かれる。

「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」（厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業））では、2013年4月より施行された「医薬品リスク管理計画指針」に基づいて医薬品のリスク管理が着実かつ効果的に実施されるための検討課題を明らかにし、その改善に向けた検討・提案を行うことを目的とした研究活動を行っている。今般、市販後の使用成績調査の一形態として従来より我が国で行われてきた「全例調査」について、その実施状況や問題点を把握するため、製薬企業の協力を得てアンケート調査を実施したので、その結果を取りまとめて報告するものである。

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課. 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 について（2009 年年 9 月 7 日）

2. 方法

2.1 調査手続き

2001 年（平成 13 年）4 月から 2013 年（平成 25 年）3 月の間に製造販売承認がなされた新医薬品（新有効成分含有医薬品及び効能追加等の承認で再審査期間が付された医薬品）であって、承認時に「全例調査の実施」の条件が付されたものを調査対象医薬品とした。そして、これらの医薬品について実施された又は実施中の全例調査について情報を収集した。

調査では、調査対象医薬品及びその製造販売企業をあらかじめ特定し、対象企業の製造販売後調査等管理責任者宛てに、当該企業の調査対象医薬品のリストとともに調査票を郵送した（別添 1：各社製造販売後調査等管理者宛ての依頼状）。調査票は、1 医薬品に係る全例調査 1 件について 1 枚を記入していただく方法とした。回答期間は 1 か月間（2013 年 9 月）とし、調査票は郵送又は電子メールにより回収した。

回収した調査票の情報については、北里大学大学院薬学研究科医薬開発学研究室において、個別の医薬品名・企業名をマスクした上で集計・解析を行った。記載内容に疑義がある場合には、あらかじめ個別回答企業に対して照会を行い、情報の整理・追加等を行った上で集計・解析に供した。

2.2 調査項目

調査項目として表 1 に示す項目を設定した（別添 2：調査票）。項目 1～8 は該当する選択肢をチェックしていただく（必要に応じてコメントを記載）、9、10 は自由記載していただく設問である。

表 1 調査項目の概要

- | |
|--|
| 1. 調査の背景・目的 |
| 2. 調査症例数 |
| 3. 調査期間 |
| 4. 症例の登録 |
| 5. 症例データの収集方法 |
| 6. 予定症例数（期間）に到達した後の対応 |
| 7. 当該全例調査に要したリソース |
| 8. 当該全例調査の意義 |
| 9. 当該全例調査に対する医療関係者の反応 [自由記載] |
| 10. その他、リスク管理の観点からみた当該全例調査の意義、調査の実施・運用上の問題点など [自由記載] |

3. 結果

144 の調査対象医薬品の製造販売企業 51 社に調査票を送付し、132 の医薬品（回収率 91.7%）について実施された又は実施中の計 134 の全例調査に関する回答を受領した。なお、1 医薬品について効能等毎に複数の全例調査を実施した医薬品が 2 あり、また、全例調査の実施が承認条件という形で明確に規定されていなかった医薬品が 2 あった。以下、特に断らない場合は、これらを含めて、医薬品ベースの集計では 132 医薬品を、調査ベースの集計では 134 調査を対象とした集計・分析結果を示す。

医薬品の内訳は、新有効成分を含有する医薬品が 89、それ以外の新薬（効能追加等）が 43 であった。これら 132 医薬品の WHO ATC 分類による薬効分野の内訳を表 2 に示す。

表 2 WHO ATC 分類による医薬品の内訳

	分類	数
A	消化管と代謝作用	5
B	血液と造血器官	9
C	循環器系	5
D	皮膚科用薬	0
G	泌尿生殖器系と性ホルモン	3
H	全身ホルモン製剤（性ホルモンとインスリンを除く）	1
J	全身用抗感染薬	21
L	抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬	64

M	筋骨格系	7
N	神経系	5
P	抗寄生虫薬、殺虫剤と防虫剤	1
R	呼吸器系	1
S	感覚器	5
V	その他	5
	合計	132

3.1 調査の背景・目的

調査の背景・目的として「国内での治験症例数が少ない／ない」を挙げた医薬品が 114、「懸念される特定の副作用がある」を挙げた医薬品が 17 あった。これを希少疾病用医薬品とそれ以外の医薬品で分けて図 1 に示した。希少疾病用医薬品以外の医薬品において「懸念される特定の副作用がある」を挙げた医薬品が相対的に多かった。

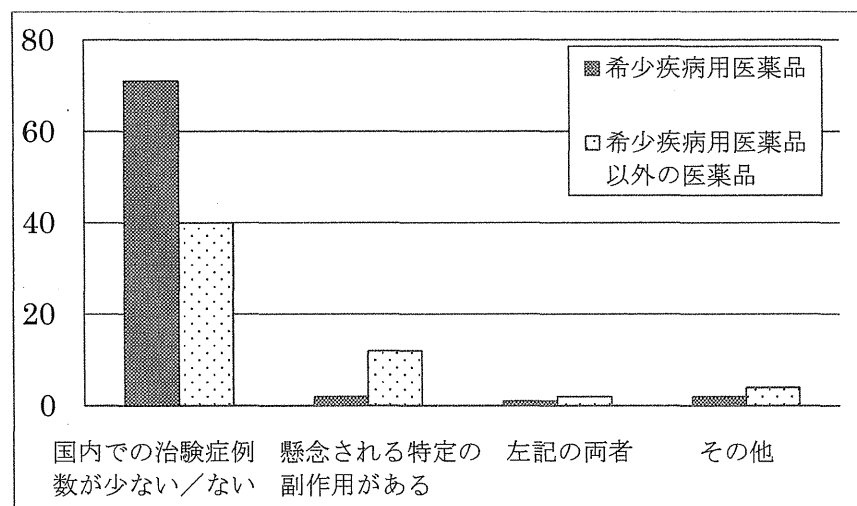


図 1 全例調査の背景・目的

「懸念される特定の副作用がある」と回答した医薬品の ATC 分類は、B（血液と造血器官）が 1、J（全身用抗感染薬）が 1、L（抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬）が 12、M（筋骨格系）が 3 であった。

3.2 調査症例数

134 の全例調査のうち、予定症例数があらかじめ定められていた調査が 72 あった。これらにおける予定の症例数の分布を希少疾病用医薬品とそれ以外の医薬品で分けて表 3 に示す。

表 3 全例調査の予定症例数

	～100 例	101～ 500 例	501～ 1,000 例	1001～ 3,000 例	3,000 例超
希少疾病用医薬品	5	22	7	2	2
希少疾病用医薬品以外	4	9	7	12	2
合計	9	31	14	14	4

既に終了した調査について、予定の症例数と実際の症例数の関係を図 2 に示す。予定の症例数に比べて実際の症例数の方が多くなった調査が多かった。

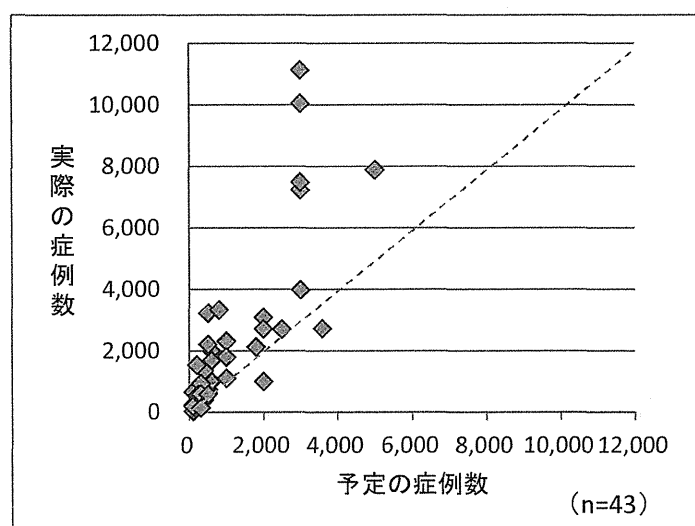


図 2 全例調査の予定症例数と実際の症例数の関係

3.3 調査期間

既に終了した調査について、実際の調査期間の分布を図 3 に示す。3 年間前後の調査と 8 年間程度の調査の件数が比較的多く見られた。

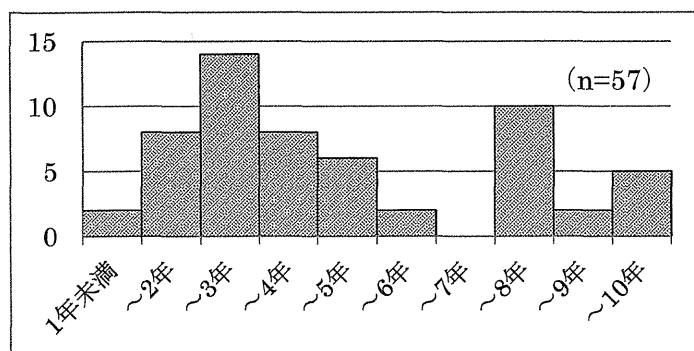


図 3 全例調査の実際の調査期間

3.4 症例の登録

調査における症例の登録方法は表 4 に示すとおりであった。FAX により症例登録が行われた調査が 6 割以上を占めた。

表 4 症例登録の方法

方法	件数
EDC (FAX 併用を含む)	20 (14.9%)
FAX	83 (61.9%)
郵送	9 (6.7%)
MR	6 (4.5%)
登録は行わず	8 (6.0%)
その他	8 (6.0%)

症例登録のタイミングは表 5 に示すとおりであった。9 割以上の調査で、事前又は事後に症例の登録が行われていた。

表 5 症例登録のタイミング

方法	件数
各患者への医薬品投与開始前	37 (27.6%)
各患者への医薬品投与開始後	69 (51.5%)
どちらでも可	19 (14.2%)
その他	9 (6.7%)

3.5 症例データの収集方法

症例データの収集方法について、紙の調査票が用いられた調査が 113、EDC によるものが 9、紙と EDC の併用が 11 であった。

3.6 予定症例数（期間）に到達した後の対応

調査の予定症例数（期間）に到達した後、調査を終了したものが 17、調査を継続したものが 20、患者登録のみを継続したものが 33 であった。

3.7 当該全例調査に要したリソース

調査対象とした全例調査に要したリソース（直接費用・間接費用）について、仮に同じ医薬品について通常の調査を行った場合のおよそ何倍にあたるかという設問で選択肢形式により回答を求めたところ、図 4 に示すとおり、「あまり変わらない」との回答から「5 倍以上」とするものまで様々であった。

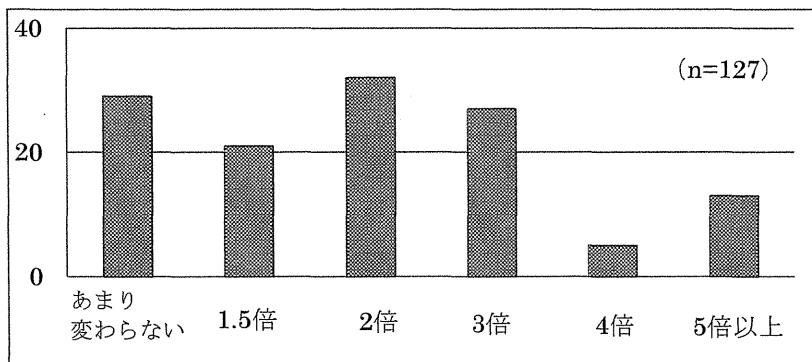


図4 通常の調査と比べた場合の全例調査に要したリソース（直接・間接費用）

調査対象とした全例調査において、医療機関に支払った1症例あたりの報酬総額（調査票の作成費用を含む）を選択肢形式により回答を求めたところ、図5に示すとおり、使用成績調査の標準的な額とされる3万円前後から7万円超に至るまで様々であった。（1調査票あたりの額による回答は集計から除外）

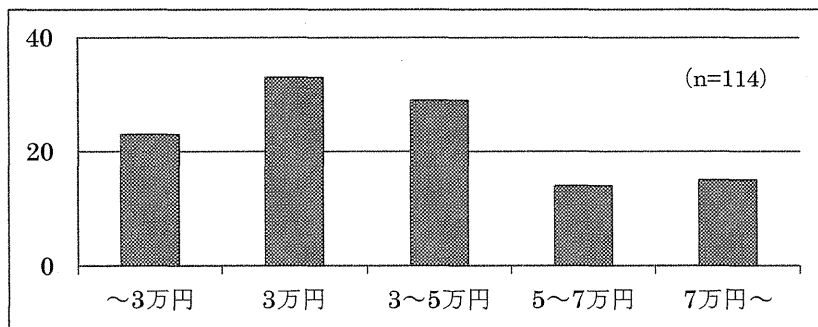


図5 医療機関に支払った1症例あたりの報酬額

3.8 当該全例調査の意義

調査対象とした全例調査の意義について、複数回答可として、選択肢形式により回答を求めた結果を希少疾病用医薬品とそれ以外の医薬品で分けて図6-1に示す。さらに、これらの回答項目の中から一番重要と考えるものを一つ選んでいただいた結果を同様に図6-2に示す。

調査の意義のうち一番重要と考えるものとして「安全性情報を確実に把握できる」を挙げた調査が最も多く、次いで「症例登録時のバイアスがない」、「医師等に適正使用のための情報提供等が確実にできる」、「投与患者の適格性の確認等が慎重に行える」であった。希少疾病用医薬品以外の医薬品においては、絶対的な件数は低いものの「適切な施設のみ医薬品を納入できる」、「投与患者の適格性の確認等が慎重に行える」を一番重要と考えるとした回答が相対的に多く見られた。

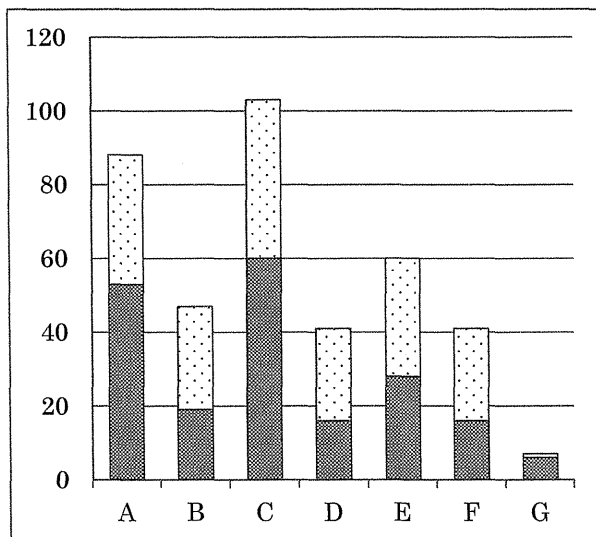


図 6-1 全例調査の意義 (複数回答可)

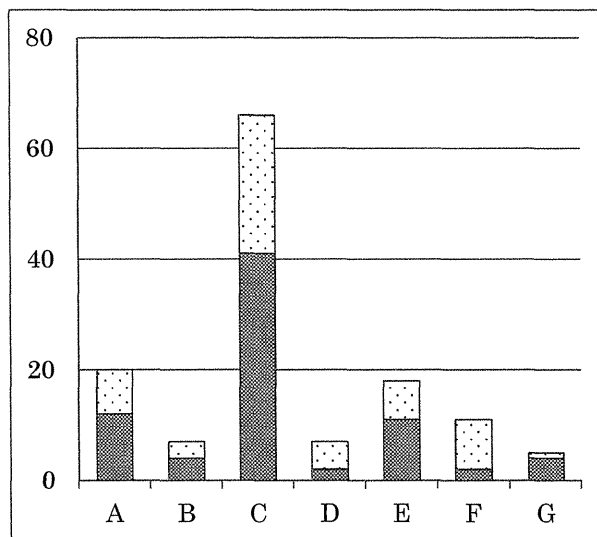
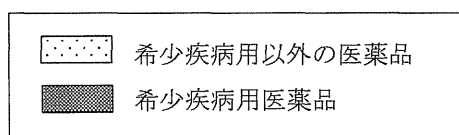


図 6-2 全例調査の意義 (一番重要と考えるもの)



- 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

(3) 全例調査だから達成できたこと

「全例調査という手法をとったために達成できた (他の手法であれば達成できなかった) と考えられるリスク管理があるか否か」を尋ねたところ、66 調査について何らかの回答が得られた。一方、62 調査については「なし」との回答であった。

得られた回答の主な内容は表 6 のとおりである。

表 6 全例調査だから達成できたこと

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。

3.9 当該全例調査に対する医療関係者の反応

調査対象とした全例調査に対して調査実施医療機関の関係者から示された意見等について、自由記載により回答を求めた。得られた回答の主な内容を表7に整理した。（個々の意見は別紙1を参照）

表7 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。

3.10 その他、医薬品のリスク管理の観点からみた当該全例調査の意義、調査の実施・運用上の問題点などに関する意見

医薬品のリスク管理の観点からみた、調査対象全例調査の意義や問題点について自由記載により回答を求めた。得られた回答の主な内容を表8に整理した。（個々の意見は別紙2を参照）

表 8 全例調査に対する全般的な意見（主なもの）

大項目	主な内容
全例調査の全般的な意義	<ul style="list-style-type: none"> • 全く新しい作用機序の薬剤であれば意義がある。 • 重大なリスクがある場合には有意義である。 • オーフアンドラッグの全例調査と、安全性上の懸念からの全例調査ではその進め方が異なる。 • 全例調査の定義、法的位置づけ明確でない。 • MR の対応を含め、間接的なリソース負荷が大きい。
安全性監視の観点からの全例調査の意義	<ul style="list-style-type: none"> • バイアスのない安全性データを収集し、解析・検討できる。 • 安全性情報が迅速、確実に把握できる。
リスク最小化の観点からの全例調査の意義	<ul style="list-style-type: none"> • 医薬品の納入制限、登録症例の適格性確認、注意喚起によりリスクを低下できる。 • 全ての患者に公平、迅速に治療を提供できない場合がある。
全例調査であることの保証	<ul style="list-style-type: none"> • 効能追加時の全例調査について運用面の検討が必要である。
医療機関の協力	<ul style="list-style-type: none"> • 調査に協力的でない医療機関への対応が課題である。
契約締結、納入制限	<ul style="list-style-type: none"> • 契約締結手続きや医薬品の納入制限により、医療機関、企業、患者に負担がかかる。
調査終了の手続き	<ul style="list-style-type: none"> • 全例調査の終了の基準、手続き等を明確にしてほしい。 • 目標症例到達後、患者の登録のみを継続することの意義・必要性に疑問がある。
希少疾病等における全例調査	<ul style="list-style-type: none"> • 承認までの国内使用例が少なかったことから、安全性、有効性の検討に役立つ。
抗 HIV 薬の共同調査	<ul style="list-style-type: none"> • 共同調査の手法は実情に合わせて変化してきているが、運用についてまだ改善の余地がある。 •
他の選択肢の検討	<ul style="list-style-type: none"> • 必要な安全性情報が収集できるのであれば、全例調査以外の手法も検討されるべきである。 • 市販直後調査で代用可能な部分もある。 • 医薬品の流通制限の発生、調査に非協力的な施設の存在を考慮すると、他の選択肢についても検討すべきである。

4. 考察

本調査では、従来、市販後の使用成績調査の一形態として我が国で行われてきた「全例調査」について、その実施状況や問題点を把握するため、製薬企業に対してアンケート調査を行い、その結果を整理・分析した。アンケート調査の回収率は9割を超え、我が国で近年実施されてきた全例調査の実態を概ね的確に把握することができたものとする。

調査結果からみると、全例調査の承認条件が付された医薬品の薬効分野は、WHO ATC 分類でいう「全身用抗感染薬 (J)」、「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬 (L)」が全体の6割以上を占め、偏りが見られた。見方を変えると、これは医療機関の特定の診療科において全例調査が多く行われていることを意味し、医療関係者からの負担感の声に表れているものと考えられる。全例調査の背景・目的としては、「国内での治験症例数が少ない／ない」を挙げた医薬品が9割近くを占めたが、これは希少疾病用医薬品に限られるものではなかった。

調査症例数については、予定症例数があらかじめ定められていた調査は全体の約半数であった。予定の症例数と実際の症例数の関係を見ると、実際の症例数が予定の症例数を大きく上回る調査が多く認められ、これは予定症例数(期間)に到達した後にも調査を継続したとの回答が比較的多くあったこととも合致する。全例調査を計画する際に症例数をあらかじめ定めることの難しさ、いったん開始した調査を終了するタイミングの見極めの難しさを表しているものとする。調査の目的自体が明確に定まっていないこととも関係するのではないかと考えられる。

全例調査を行う場合の企業側の負担について情報を収集するため、全例調査に要したリソース(直接費用・間接費用)について、通常の使用成績調査を行ったと仮定した場合との相対的な数値(比)として回答を求めたところ、「あまり変わらない」との回答が4分の1程度得られた一方で、全体の4分の3程度の調査では、通常調査よりも多くのリソースを要したとの回答であった。また、医療機関に支払った1症例あたりの報酬額も、通常調査で標準的に支払われる額を上回る調査が多かった。これらを合わせ考えると、全例調査には通常調査を上回るリソースが必要とされているものと判断できる。今後、コストに見合ったパフォーマンスが得られているか否かといった観点からの評価も必要ではないかと考える。

全例調査の意義として「安全性情報の確実な把握」を一番重要と考えるものとして挙げた調査が著しく多かった。これは、多くの調査が国内での治験症例数が少ない又はないことを背景としており、市販後の使用全例において安全性情報を収集することが目的とされていることと整合する。次いで「症例登録時のバイアスがない」が多かった。これら2項目が医薬品の安全性監視の観点からの意義であるのに対し、「医師等に適正使用のための情報提供等が確実にできる」、「投与患者の適格性の確認等が慎重に行える」など、リスク最小化の観点からの意義と考えられる項目を選択した回答もみられた。個別の医薬品ごとに、安全性監視又はリスク最小化が主な目的として捉えられていることを示すものとする。質問8(3)「全例調査だから達成できたこと」で得られた回答でも、このことが確認できる。

調査対象とした全例調査に対して調査実施医療機関の関係者から示された反応(質問9)には様々なものがあった。希少疾病用医薬品であること等から調査に協力が得られたとの肯定的

な意見もあった一方で、全例調査の意義・目的への疑問、調査票記入に対する負担感、調査実施の契約手続きや患者登録、医薬品の使用手続きの煩雑さ、調査終了時期を巡る事項等について不満や疑問が呈された回答が多く見られた。全例調査に対する全般的な意見（質問 10）においても、新規作用機序の医薬品や患者数の少ない医薬品における全例調査の意義について肯定的・好意的な回答が多数得られた。他方、効能追加時の全例調査において如何に使用全例の情報を把握するかといった実際的な手続き論、全例調査終了の基準や手続きの明確化の要望、他の選択肢の検討の提案等の意見が得られた。

全例調査と通常の使用成績調査の手法としての大きな違いは、それが全数調査であるか抽出調査であるかという点である。全数調査では抽出調査に比べて要するリソースが大きくなるのは当然のことであり、目的の達成のために相応のリソースを注ぐ意義があるか否かについて慎重な検討が求められる。患者数が少ない疾患に対する医薬品であり、承認までに得られた臨床試験情報に著しい制限があるようなケースでは、全数調査の実施が正当化されることが多いと考えられる。一方、安全性監視よりもリスク最小化（医薬品の適正使用）に重きを置くべき状況では、「全例調査」という形ではなく、適正使用を確保し得る医療機関に対してのみ医薬品を納入することや医師等に投与患者の適格性の厳格な確認を求めることなどを必要に応じて製造販売業者に対する承認条件として規定する方が、適正使用に対する医療従事者の意識を高め、リスク最小化の実効性を高めることになるのではないかと考える。

調査の運用に関しては、調査票の簡素化や調査事項の絞り込みを求める意見、全例調査の終了の基準や手続きの明確化を求める意見が多く得られた。これらを含め、今後、本アンケート調査で得られた情報を有効に活用しながら、真に必要なケースにおいて全例調査の実効性を高めるための方策について今後さらに検討していく所存である。

謝辞

調査にご協力いただいた製薬企業各社（別紙 3）の皆様に深く感謝申し上げます。

本調査は、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」の一環として実施した。

調査項目 9. に対していただいた意見

9. 当該全例調査に対する医療関係者の反応

(原則として原文のままとしたが、品目が特定されるような記載については一部変更又は省略した。また、同一又は類似の記載は一つにまとめるなどの処理を行った。)

(1) 全例調査の意義・目的に対する意見

- 調査目的が不明確。
- 全例調査を承認条件とした当局の説明が不十分との声があった。
- 既に他の適応で安全性が確立しているのに、100 例程度の全例調査をする意味があるのか？
- 同種同効薬で実施しているのに、必要なのか？
- 全例調査が多すぎる。
- 全例調査であっても、医療機関側には協力しなければならない法的な根拠はないのでは？と言われた。
- 共同調査の全例のため医師から目的を明確にして欲しいと要望された。
- 手間がかかる割に報酬が少ない。全例を担保する資料の提供が本当に必要であるか疑問を感じる。

(2) 調査票記入等の負担、調査票の簡素化・合理化等に関連する意見

- 調査票作成・入力負担である。
- 調査内容が複雑である。調査票の記入内容が多い。
- 調査項目が多いため記載に時間がかかる。
- 紙の調査票で枚数が多い、調査項目が多すぎる
- 調査票の記載とその再調査は非常に負担。CRC の導入等対策が必要。
- 使用成績調査として、調査票の記入すべき事項が多複雑であり、改善を求められた。
- 通常の使用成績調査と比べて、調査期間が長すぎる。調査票の枚数が多く、形式が理解しづらいという指摘があった。
- 調査項目が多い。詳細すぎる。医学的な意味を吟味した情報収集にシボるべき。
- 医療機関の負荷が大きいため、CRF 等なるべく簡素にして欲しい。
- 調査担当医師より、「調査項目 (調査で収集する情報) を少なくしたらどうか」とのご意見をいただいた。
- 全例調査の意義については理解できるが、臨床現場では、詳細な調査票を記入する時間がなかなか取れない。特に当該調査は治験レベルの調査内容であり、調査に十分に協力できない事がある。

- 多忙な中での全例の調査票記載は、かなりの負担となる。通常の調査とは区別して、それなりの支援をお願いしたい。
- 調査薬剤に関連する製薬各社の使用成績調査で、異なった形式で同様の設問が多く、調査票にそれぞれ対応しなくてはならず、記載の手間がかかりすぎる。調査実施各社で、統一的に調査票の記載形式を定めてほしい。
- 同種同効薬と同時期に調査を実施していることが煩わしい。一緒にできないのか？

(3) 多忙な医師等の協力が得にくいという意見

- 限られた医師に患者さんが集中することも多く、調査の大切さや協力することはご理解いただいていたが、多忙により迅速にご対応をいただくことは難しいときもあった。
- 大半の医療機関は協力的であった。しかし、調査票の煩雑さもあり、非協力的な医師に対して苦慮した。
- 承認条件はメーカーに課されたもので、医師としては協力義務はない。日常診療で多忙のため、協力できない、MRが十分な知識を持ち合わせておらず情報提供が不十分。
- 調査の実施にあたり、多忙な医療現場の状況も考慮してほしい。とのご意見がありました。
- 症例登録はしていただいたが、それ以降のプロセスである CRF 回収等には応じて頂けない施設があった。
- 特定の施設、Dr に他社も含めた全例調査が集中するため、当該医師、医療機関の負担感が大きい。お断りしたものの、CRC 経費を要求する Dr もいた。
- 医療機関（調査担当医師）より「癌領域は実施される調査数も多く非常に多忙で、調査票記載に時間を割くことができない。実態に即していない」とのご指摘を多数いただいた。
- 医師多忙につき協力の得られない施設がある。また、協力が得られても CRF 記載が大きな負担となっている。
- 多忙な医療現場の状況を考慮してほしい。
- 多忙のため、調査票記入に協力頂けないケースがみられた。
- 超希少疾患であるにも関わらず、調査をやりたくないと言われ、協力が得られなかった。

(4) 契約締結、患者登録、医薬品の使用手続きの煩雑さに関する意見

- 契約手続きを完了しないと患者に投与できない。
- 全例調査のため発売開始、即、登録せざるを得ず契約手続きを急ぐ面倒さがある。
- 調査契約に関して複数の施設の契約担当者から、各社で対応にばらつきがあるため業界で統一してほしいという要望を受けた(登録のみに移行した場合の GPSP 契約の要否、GPSP 外契約の要否)。また、可能であれば契約書のフォームも統一してほしいとの要望を一部の施設から受けた。
- 既に別疾患で薬剤が採用されているのにも関わらず、契約締結後から使用しなければならないことが煩わしい。
- 全例調査の契約が締結されないと納品されない。

- 契約締結後の薬剤納入となったため、治療開始のタイミングに影響が出るとの指摘があった。
- 全例登録の確認が負担になる。適格で効率の良い全例把握の方法を検討して欲しい。
- 全例登録が面倒である。
- 登録のみであっても負担が大きすぎる。全例登録の担保書類が煩雑。
- 手続きや症例登録手順が煩雑で医療機関の負担が大きい。
- 契約、症例登録および注意喚起の煩雑さ等。
- 医師選定基準が厳しい。致命的疾患に使用する薬剤であるにも関わらず、納入制限が厳しくないか？
- 納入制限のため、事前の Web 登録が手間がかかる。
- 納入制限をかけた事により、処方権の侵害と言われた。
- 全例調査に伴う納入制限により、薬剤が使いにくいとの意見があった。
- 全例調査が終了するまで処方を控える医師がいる。適応外使用を避ける意識が強かった。
- 施設要件、医師要件、登録条件に合致しない場合、投与できないことがあり、医師の処方権の侵害にあたる可能性があると言われた。
- 全例調査実施にあたり納入制限を実施している。施設要件および医師要件を設定して処方できる医師を限定したこと、全例調査に協力（契約）頂けない施設には薬剤を納品できないことに対し、一部の医療機関から処方権の侵害、患者様の不利益に繋がると抗議があった。
- 納入管理が厳しく、クレームが入ることがあるようだ。
- 適応外の症例に使用した際は、調査票記入を拒否する。

(5) その他全般的な負担が大きいとの意見

- 医療機関、医師の負担が増える。（契約手続き、調査票の記載項目が多く手間がかかる、再調査が多いなどを含めて）
- 当初の想定より患者数が多くなり（疾患の認知度が高まった）、患者数の多い施設から、数が多く、調査期間も長いので、負担が大きいとクレームがあった。他のメーカーからも全例調査を依頼されていて手が回らないとクレームがあった。
- 調査票回収から固定までの期間が長い。
- 全例かつ長期間（2年間）の調査であり、負担が大きい。
- 6分冊、観察期間3年ということもあり、もともと重症ながん患者で非重篤性や併用薬まで網羅的に調査することはあまりにも分量が膨大となり、メーカーへのクレームのみならず規制当局関係者への直訴にもなりました。
- 転院例の場合、複数の施設で手続きを行ない、調査票を別々に収集することは負担が大きい。どちらかで情報を収集し、負担のかからない方法を考えて欲しい。
- 転院例の情報提供が個人情報保護の観点から控えざるを得ない。
- 経口剤であり、発売1年間は2週間処方しかできず、専門病院から遠い患者さんの場合、

患者さんの近隣の施設で処方される（専門病院から指示された通りの処方のみ）。そのような施設から、「専門病院で一括対応してもらえないのか」との意見があった。

- 臨時採用や、一時的な入院等で緊急で短期間処方された場合、利用データは限られる割に、契約、登録、回収の負担は変わらないので、免除軽減を考慮して欲しい。
- 契約期間が最長 5 年の全例調査は、契約の変更（医師、例数、期間等）が発生し、負担が大きい。調査薬剤の疾患領域については専門外であり、詳細な全例調査票への記載は難しいことがある。
- 類薬の全例調査で苦しめられたため、なるべく負荷がかからないように設計してほしい。
- 調査が義務になっていることに対する負担が大きい。
- 医療機関の負担が増す。

(6) 調査終了の時期や手続きに関する意見

- 承認条件が解除されないと調査を終了できないため、目標症例数を十分に達成しているにも関わらず、なぜ調査を終了できないのかというご意見やその施設での調査票の回収は全て終了しているが契約の継続をし続けなくてはならない手間への不満等のご意見があります。
- 十分な症例数を収集しているにも関わらず、なぜ継続が必要なのか。
- 日常診療が多忙であり、調査への協力が困難。特に登録のみ継続は協力出来ないという意見がある。
- 登録のみを何故続ける必要があるのか納得できない。
- 予定症例数を大幅に超過しての調査継続への疑問等。

(7) 調査の協力が得られたという意見

- 国内治験症例がなく、〇〇患者は限られているため、全例調査に対して否定的な意見はない。
- 当該疾病に対する使用情報が少ない為、調査に対しては協力が得られた。
- 希少疾病に対する全例調査のため、医療機関の協力は比較的得られている。
- 特殊な症例での調査で、国内のエビデンスに乏しいことから、重要な調査である。
- 全例調査ならば調査に協力する。
- 〇〇（疾患名）の症例を全例集めようとする企業姿勢は評価する。
- 他施設を含めたデータが集約されていることから参考になるが、調査であるが故の限界を感じる。（調査項目等）
- 全例調査の参加が薬剤処方の条件となっていたため仕方なく協力頂けたと思われる。

(8) その他

- 全例調査（使用経験の少ない薬剤）なので、他施設での使用情報（投与方法等）、発現 AE についての提供を求められる事がある。

調査項目 10. に対していただいた意見

10. その他、医薬品のリスク管理の観点からみた当該全例調査の意義、調査の実施・運用上の問題点などに関するご意見があればお書きください。

(原則として原文のままとしたが、品目が特定されるような記載については一部変更又は省略した。また、同一又は類似の記載は一つにまとめるなどの処理を行った。)

(1) 全例調査の全般的な意義

- 全く新しい作用機序の薬剤であれば意義があると考ええる。
- 市販後の使用実態下での全症例の有害事象の把握と投与状況が把握できる。また、適正使用の情報伝達を適切に行える。しかし、医療機関側、企業側の負担がかなり多くなり、必要性和負担等を考慮して実施を考える必要がある。
- 全例調査であるが故、小児においても一定例数の収集が可能であった。転院症例の追跡方法、仕組み作りに苦慮した。
- ○○への初めての治療薬のリスク管理としては奏功していたと思われるが、安全性プロファイルの把握という観点では 100・150 例程度でも 900 例でも大きな差異はなかった。その意味では、医師、医療機関に必要以上の負担をかけたのではないか、本剤を本当に必要とする患者さんへ本剤が届かなかったのではないかと思う。
- 安全管理上、製品プロファイルとして重大なリスクがある場合は、適正使用のための情報収集できるので、有意義だと思います。一方、あまりリスクの少ない製品については、企業や医療機関の負担ばかりが大きいに思います。
- 全例調査ということで、製造販売後調査に非協力的な施設でも調査施設として組み込まれることにより、幅広く情報が収集出来る一方で、もともと非協力的な施設ということもあり、早急な調査票回収が困難な施設もある。また、承認条件解除の基準が不明確であり、目標症例数に意味がない。
- 選択バイアスの排除、迅速な安全性情報の収集など一定の意義はあったと思われるが、当該薬剤の場合は市販直後調査も販売後より行われており全例調査を販売直後より開始する必要があったのかという疑問もある。
- リスクの懸念される医薬品には有用と考えます。その一方、実施は企業の意見を聞くなど、より慎重であるべきと考えます。医療機関の負荷は、かなりのものと考えられます。
- オープンであるがための全例調査と安全性上の懸念からの全例調査では、その進め方は異なるものと理解しております。その目的に沿った全例調査を企画する必要があり、いたずらに医療関係者に負担が掛かることのないように配慮する必要があると思っております。
- 全例調査の定義が曖昧である。GPSP 上の使用成績調査は理解できるが、流通制限や医療機関を限定する法的位置づけが不明確。したがって企業が医療機関に説明しきれない。

- オーフアンドラッグについては科学的妥当性が明確でないまま、承認時の約束事として、手間とコストのかかる調査を当局に要求され、10年間継続することに関して矛盾を感じます。
- 本剤の安全性検討事項、薬理作用、同じ pharmacological effect class の薬剤（こちらは全例調査）の先行調査の結果より、本当に全例調査が必要であったかどうか、はなはだ疑問である。
- 全例収集することが原則とはいえ、メーカーの立場だけでは医療機関への説明が困難なこともある。行政からのサポートも必要では？再審査期間中の全例収集ではなく、到達目標例数ありきの調査の方が better では？本調査では 3,000 例近くを収集することになるが、当初目的としていた情報収集のために、ここまでの例数は不要と考えた。
- 調査対象疾患患者数が少ない（オーファン）場合、規制当局より可能な限り再審査期間終了まで調査の実施を求められることがあるが、調査期間が長くなればなるほど、医療現場、製薬企業ともに負荷が増加する割には得られるものが少ないと考える。
- 査票回収不能施設に対する対応が課題。
- 複数の診療科をまたがる調査の推進は非常に難しいので、運用面の検討が必要である。
- 転院症例も確実に追跡したため、仕組みづくり、医師の理解を得るのに苦慮した。
- 病診連携（基幹病院と患者様のかかりつけ医）している場合、それぞれの施設で調査が必要となり、患者様の個人情報取扱いに苦慮
- 調査にご協力いただく施設の確認に時間を要し、施設や医薬情報担当者の負担が大きい。
- MR の施設対応を含め、間接的なリソースの負荷が大きい。医師会、薬剤師会、学会等への説明と協力が不可欠。納入制限では、卸や薬局を含めた医療機関の負荷も存在する。
- 医療機関、製薬会社共に負担がかかりすぎない運用を考えると感じています。
- オーフアンとはいえ、RMP があるのだから、目的をもった全例の調査をしてもよいと思う。
- 直後調査と期間が重複しているため、直後調査で入手した有害事象情報と、全例調査で入手した情報との整合性をとる手間がかかる。
- 想定使用患者数の多い場合の症例数の設定等が難しい。
- 今後は前例に拘らず、製品のリスクに応じて最小限適応されることを望む。
- 専門病院から指示された通りの処方を行う患者の近隣施設を調査対象にしない場合の行政側の見解が必要と考える。

(2) 安全性監視の観点からの全例調査の意義

- 販売直後から包括的な安全性情報の収集が可能である点においては意義があると考える。
- 当該調査は患者様を最大 8 年間追跡するためリスク管理の観点からみれば、開発時に発現した副作用以外に長期間投与した場合の副作用情報が得られる。
- バイアスのない安全性データを収集し、解析、検討でき、この情報を医療機関へフィードバック出来る。
- 全例登録とすることにより、より短期間で必要な例数を確保することができ、安全性に関する情報をより早く収集することができた。