

医薬品の市販後安全対策に対する取り組み  
「新薬安全性情報の収集、  
評価、伝達についての実態」

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会  
PMS部会長 浅田和広

平成22年5月31日(月)  
岡山 三光荘 アトリウムホール

# はじめに

## 製薬協 P M S 部会について

P M S : Post Marketing Surveillance (市販後調査)

医薬品の市販後における、有効性・安全性に関わる諸問題について検討、提言、標準化を推進



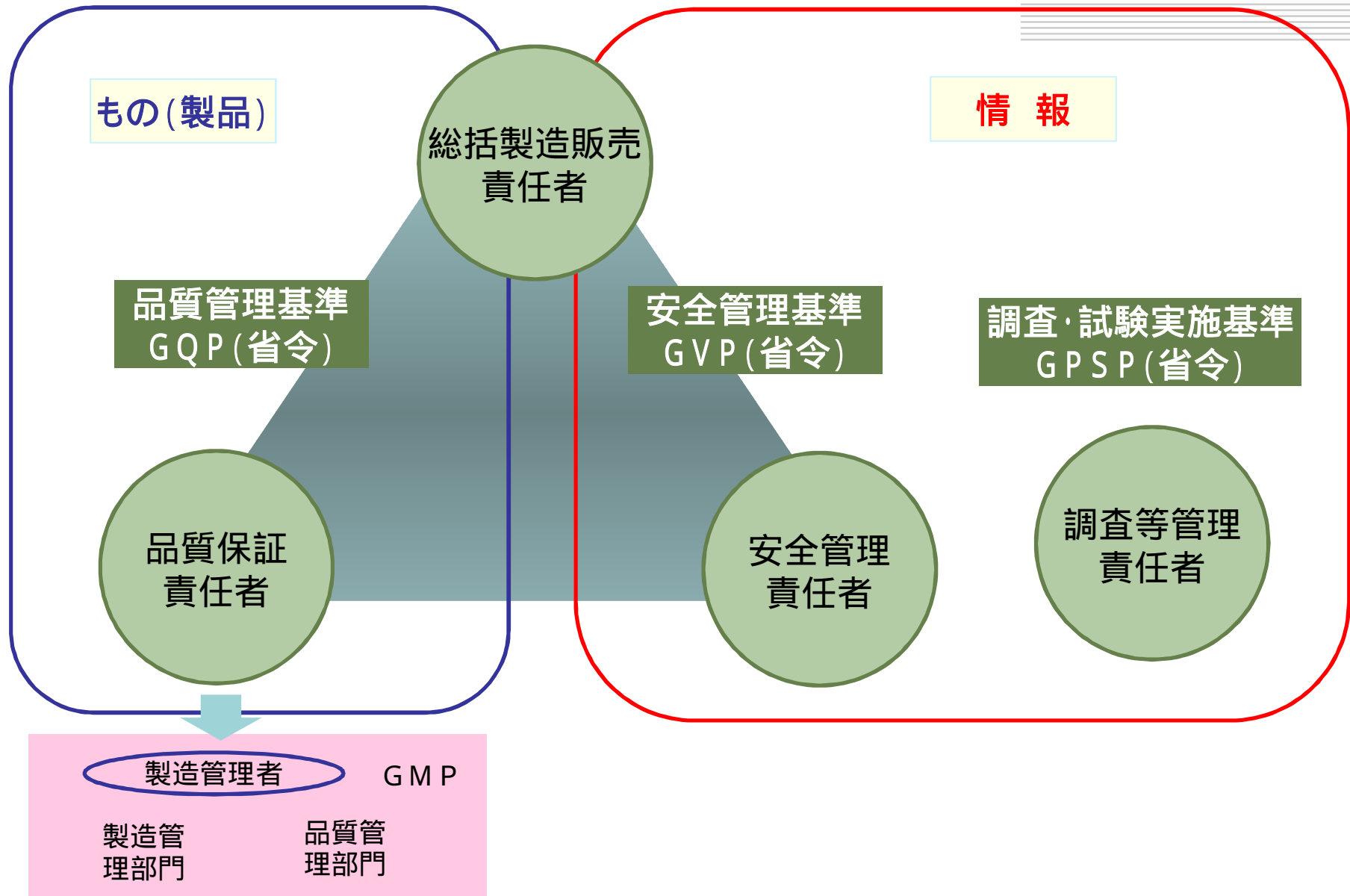
医薬品の適正使用を目指す

注：薬事法上は「製造販売後」ですが、本項では「市販後」と表記しています。

# 医薬品の適正使用

- 医薬品は、「もの」+「情報」によって成り立つ
  - 医薬品は、医薬品情報（有効性・安全性）に基づき「適正に使用」されて本来の目的が達成される
  - 医薬品の適正使用とは、まず、「的確な診断」に基づき「患者の状態に合った最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定」され、これに基づき「調剤」されること、次いで、「患者に薬剤についての説明が十分理解」され、「正確に使用」された後、その「効果や副作用が評価」され、「処方方にフィードバック」されるという一連のサイクル
- ル 「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の最終報告書（平成5年5月）より

# 医薬品製造販売業者

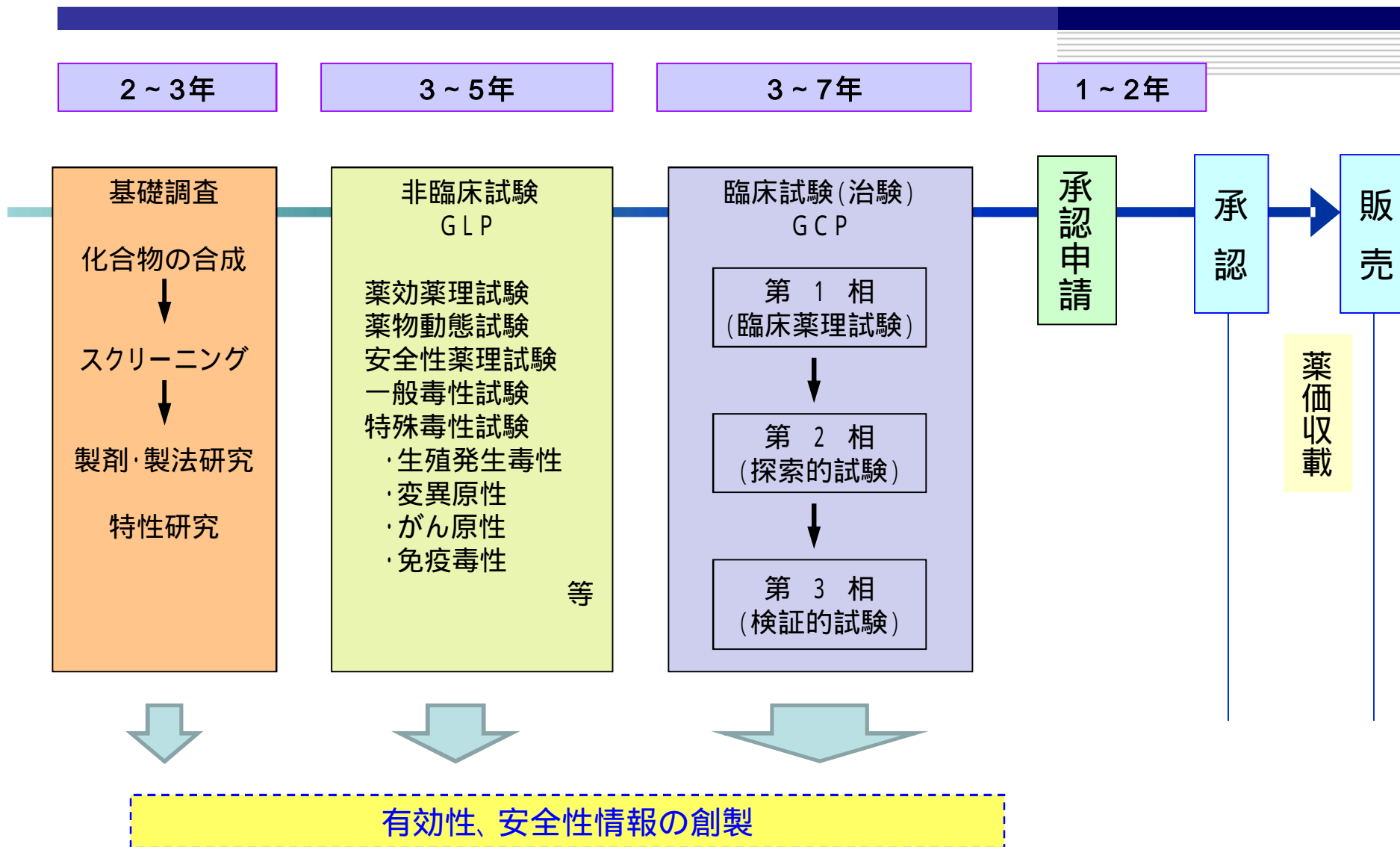




# 新薬における医薬品情報（安全性）の収集

-研究開発～市販後調査までのプロセスと情報創製-

# 開発時の有効性・安全性情報の創製（イメージ）





## 開発時だけではなく市販後も情報の収集が必要

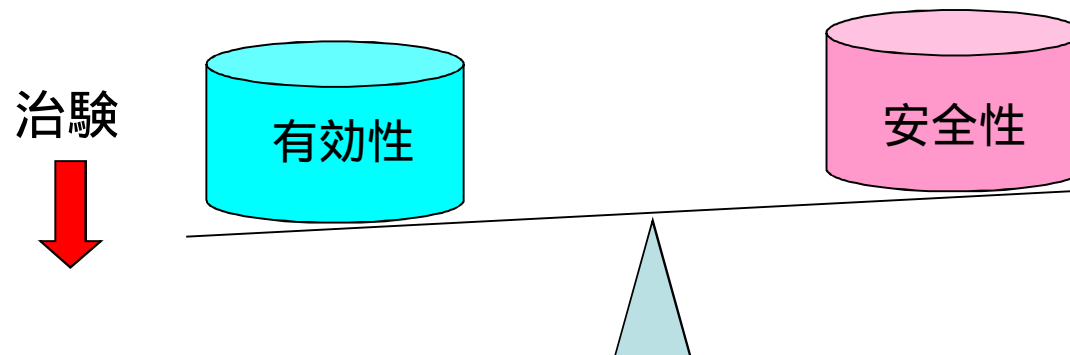
- 開発段階における臨床試験（治験）の限界
- 市販後に得られる安全性情報

# 治験時と市販後に収集する情報の違い

## ■ 承認前の治験

**有効性 > 安全性**

少数の平均的な被験者で有効性を証明して、  
新薬の早期承認を目指す





# 治験時と市販後に収集する情報の違い

## ■ 承認前の治験

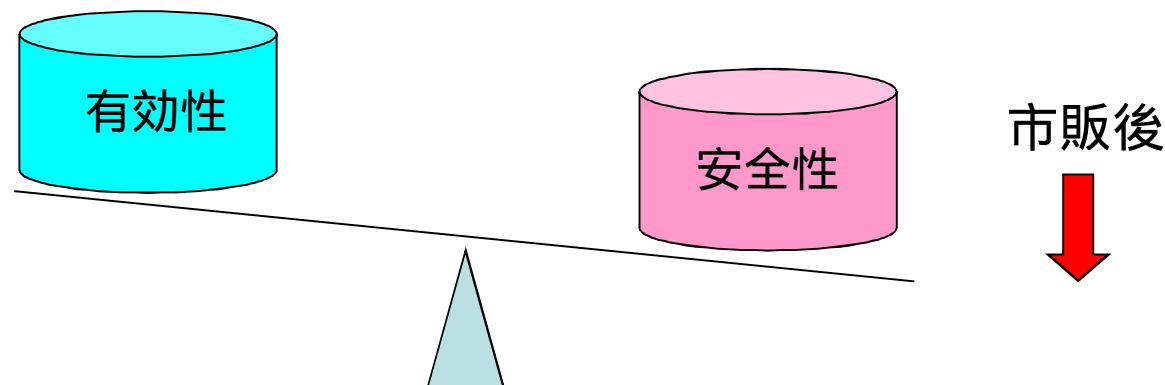
有効性 > 安全性

少数の平均的な被験者で有効性を証明して、  
新薬の早期承認を目指す

## ■ 市販後

有効性 < 安全性

稀な副作用や重篤な副作用は市販後に多数の患者に使用して、初めて検出されることが多い



## 臨床試験（治験）の限界

- 1．症例数が少ないため（1000例程度）、安全性評価に限界がある
- 2．診療の実態とは異なる条件設定
  - 成人主体で、小児、妊産婦、高齢者等は通常組み込まれない
  - 合併症や併用薬の制限
  - 投与期間が短い（長くても半年～1年程度）
- 3．代替指標による有効性評価
  - 抗高脂血症薬であれば脂質低下
  - 抗がん剤であれば腫瘍縮小効果
- 4．専門医による評価

## 市販後の調査や試験から得られる情報

- 1 . 症例数が多いため、未知あるいは重篤な副作用を検出可能
- 2 . 治験では対象にならない患者に投与小児、妊産婦、高齢者が含まれる  
肝・腎機能障害患者等の合併症のある患者にも使用されるため、併用薬も多彩  
投与期間が長い（数年～数十年投与もある）
- 3 . 真の指標による有効性評価  
抗高脂血症薬であれば心筋梗塞等の心血管イベントや死亡率  
抗がん剤であれば、QOL（Quality of Life：生活の質）や生存率
- 4 . 一般臨床医を含む評価



## 製薬企業における市販後の安全対策

- 医薬品情報（安全性）の収集と伝達

# 製薬企業における市販後の安全対策

## ■ 安全性情報の収集

➤ 自発報告の収集

➤ 調査・試験、研究報告等による収集

## ■ 安全性情報の分析・評価、対応策の検討

➤ 行政当局への報告

➤ 情報の集積・評価

## ■ 対応策の決定

➤ 行政の通知

➤ 企業自主

## ■ 安全対策の実施

➤ 医療関係者への情報

➤ 患者等への情報

# 市販後の有効性・安全性情報収集



## ■受動的収集

医療関係者（患者）からの自発報告（主に副作用）

## ■能動的収集

調査・試験（有効性・安全性の確認）

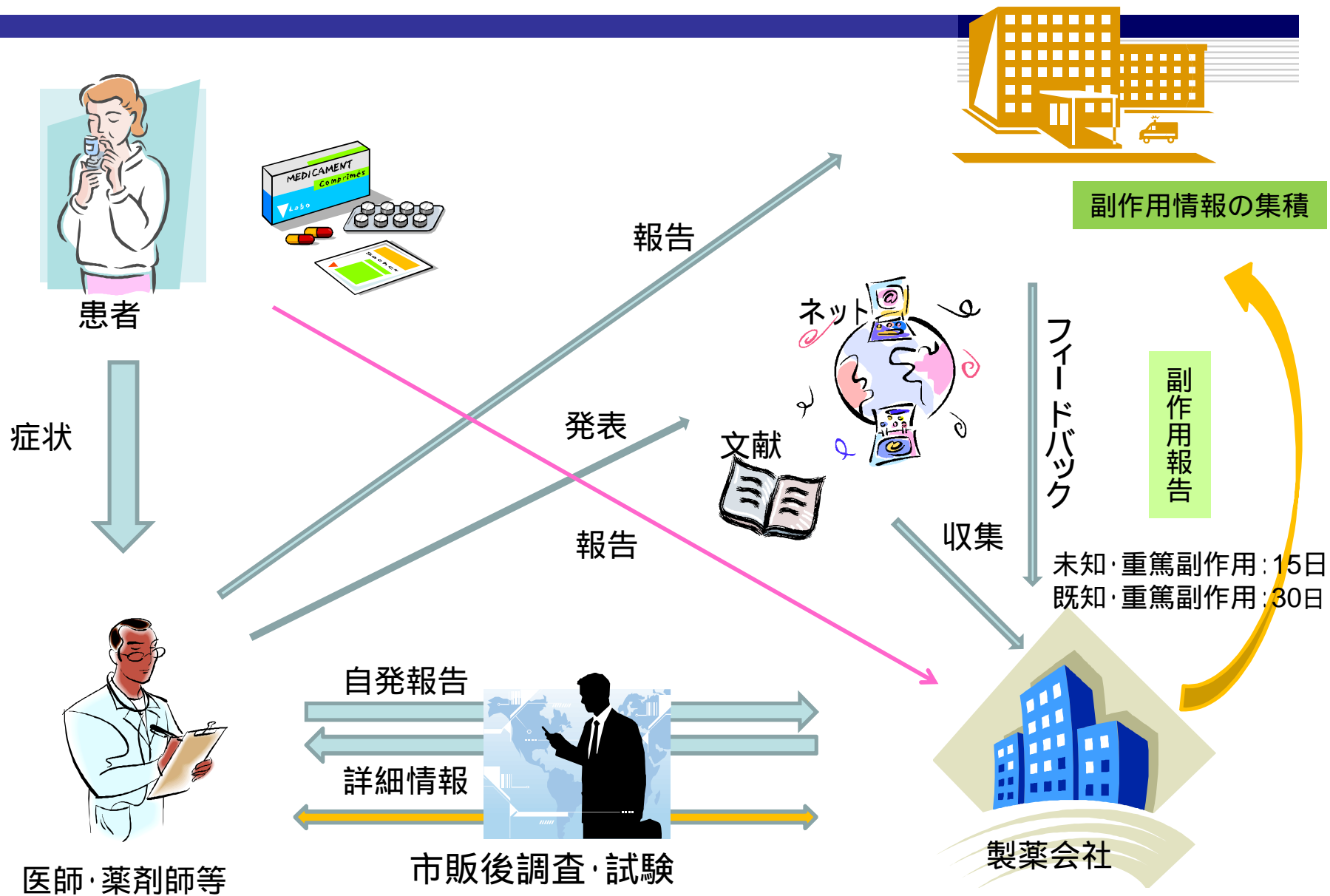
研究報告（国内外の学会・文献等）

海外企業等からの情報

海外規制当局による措置情報

# 市販後の情報の収集のイメージ

厚生労働省 / 総合機構



## 市販後の調査・試験

### ■ 使用成績調査

患者の条件を定めない、使用実態下の調査

副作用発現頻度、有効率（無効率）の検討

安全性・有効性に影響する因子（性・年齢、投与量、投与期間等）について集計・解析

（特定使用成績調査）

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝・腎機能障害患者）、長期投与における安全性・有効性の検討

### ■ 市販後臨床試験

治験の基準（GCP）を遵守し、日常診療、治験、使用成績調査等で得られた有効性、安全性等に関する情報の「検証」、診療において得られない適正使用情報を収集する



## 収集・集積情報の対応

### ■ 行政当局への報告（収集した副作用情報）

#### ➤ 個別症例

✓ 重篤性：重篤 / 非重篤

✓ 予測性：「使用上の注意」の記載の有無（既知 / 未知）

重篤性・予測性の基準で当局報告の時期が異なる

・ 死亡、未知・重篤：15日報告（死亡は + F A X）

・ 既知・重篤：30日報告

#### ➤ 集積情報 定期的報告

### ■ 適正使用の対応（使用上の注意の改訂、適正使用情報の提供）

#### ➤ 安全性情報の集積、調査・試験結果 評価、対応の検討、実施

# 市販後の安全対策の実際



## ■医療関係者への情報提供

- 市販直後の安全対策
- 添付文書「使用上の注意」改訂等による安全対策

# 市販直後の安全対策（新薬）

## 市販直後調査

### 1．目的

販売開始後6ヶ月間、診療において医薬品の適正使用を促し、未知・重篤な副作用を早期に発見・把握し、健康被害の拡大を防止する

### 2．方法

納入前：説明、協力依頼（医薬情報担当者）

納入後：協力依頼、注意喚起（医薬情報担当者）

納入後2か月間：概ね2週間以内に1回

その後の期間中：概ね1か月以内に1回



# 添付文書「使用上の注意」改訂等による安全対策

## 情報の提供

### 使用上の注意改訂

#### ■医薬食品局安全対策課長通知

- 緊急安全性情報
- その他通知

#### ■安全対策課より文書による指示

- 事務連絡

#### ■企業の自主改訂

### その他適正使用情報

# 添付文書「使用上の注意」改訂等による安全対策

## ■ 緊急安全性情報

### 1 . 目的

安全性に関する緊急かつ重要な情報について、「緊急安全性情報」を作成、配布し徹底を図る

### 2 . 配布の方法

医薬情報担当者が、原則として、直接、医療機関の医師、薬剤師等の医薬関係者に配布する

### 3 . 配布期間

緊急安全性情報の通知受理後4週間以内に完了する

緊急安全性情報の配布等に関するガイドライン  
(薬安第106号 平成元年10月2日)

# 添付文書「使用上の注意」改訂等による安全対策

## ■厚生労働省通知

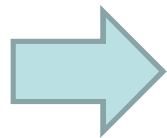
### ➤医薬食品局安全対策課長通知

（緊急安全性情報以外の通知）

### ➤安全対策課より文書による指示（事務連絡）

## ■企業の自主改訂

（医薬品医療機器総合機構に確認の後改訂）



医療関係者に伝達：（概ね）1ヶ月

## 「使用上の注意」改訂等による安全対策の手段



製薬企業は

MRによる直接医療関係者への情報の提供を主体に  
補完的な情報伝達手段として

DSU、ダイレクトメール、卸利用、専門誌掲載等  
を行い、徹底を図っている

# 「使用上の注意」改訂等による安全対策の手段

## DSU：医薬品安全対策情報 (DRUG SAFETY UPDATE)

- 編集・発行：日本製薬団体連合会安全対策情報部会  
監修：厚生労働省医薬食品局  
内容：参加製薬企業（約300社）の「使用上の注意」の改訂に関する情報のまとめ  
発行：年10回  
内容：重要度に応じて、最重要、重要、その他に分類されている  
送付部数：約23万軒の医療機関に直接郵送  
電子配信：PMDAの医薬品医療機器情報配信サービスにてメール配信



# DRUG SAFETY UPDATE

## 医薬品安全対策情報

### —医療用医薬品使用上の注意改訂のご案内—

編集・発行 日本製薬団体連合会

〒100-0022 東京都中央区日本橋本町34-3  
FAX 03-2801-3330

医薬品情報



No.186 (2010.2)以降、下記医薬品の「使用上の注意」が改訂されましたので、改訂内容及び参考文献等をお知らせします。詳細についてのお問い合わせは当該企業にお願いたします。

#### 重要

##### 血液凝固抑制薬 333

●ワルファリンカリウム 3

##### 他に分類されない中枢性鎮痛薬 300

●メトトレキサート (錠剤2mg、カプセル剤) 3

##### 代謝拮抗薬 422

●メトトレキサート (錠剤25mg) 4

●メトトレキサート (注射剤) 4

##### その他の鎮痛薬 420

●ボルネオスズ 6

#### その他

##### 抗てんかん薬 113

●カルバマゼピン 6

●トピナマート 6

##### 精神神経作用 117

●イミプラミン塩酸塩 6

●マプロチリン塩酸塩 7

##### その他の中枢神経系薬 110

●ナルブアップリン塩酸塩 8

●ナルブアップリン塩酸塩 8

##### 自律神経作用 123

●ベタネコール塩化物 8

●ベタネコール塩化物 8

##### 眼科薬 131

●フルゾタミド塩酸塩 9

##### 抗腫瘍薬 132

●ベタロメタゾンプロピオン酸エステル 9

(注射剤/吸入用液剤) 9

●ベタロメタゾンプロピオン酸エステル 9

(注射剤/吸入用液剤、鼻用カプセル剤) 9

##### 虫咬薬 214

●カンダサルタンシンキセチル 10

ヒドロクロロチアジド 10

●カンダサルタンシンキセチル 10

ヒドロクロロチアジド 10

●アルミサルタン-ヒドロクロロチアジド 10

●アルミサルタン-ヒドロクロロチアジド 10

●バルサルタン-ヒドロクロロチアジド 10

●バルサルタン-ヒドロクロロチアジド 10

##### 血管拡張薬 217

●アムロジピンベシル酸塩 (注射剤/錠剤) 11

(錠剤/ジェネリック薬品) 11

##### その他の循環器系薬 210

●風湿リウマチ薬 11

##### 栄養薬 225

●ベタロメタゾンプロピオン酸エステル 11

(注射剤/吸入用) 11

##### その他の呼吸器系薬 220

●オマリズマブ (遺伝子組換え) 12

●インフリキシマブ (遺伝子組換え) 13

##### その他の消化器系薬 230

●インフリキシマブ (遺伝子組換え) 13

##### 製剤のルモン錠 245

●ベタメタゾン 15

ド-ナロルフェニチンマレイン酸塩 15



重要

速やかに改訂添付文書を作成します

#### ワルファリンカリウム

333 血液凝固抑制薬

改訂箇所	改訂内容
【重要】(重要) (添付文書の注意) 薬剤	<p>〔血液凝固能検査(プロトロンビン時間及びトロンボテスト)等に基づき投与量を決定し、血液凝固能を適正範囲に行いつつ投与すること。〕</p> <p>〔プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は、男性(%)以外の表示方法として、一般的にINR (International Normalized Ratio: 国際標準化比)が用いられている。INRを用いる場合、国内外の空気のバイドライン等、最新の情報に基づき、年齢、性別及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。〕</p> <p>〔ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、投与量の高い患者が存在するため、テストとモニタリングのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。なお、初回投与量は、通常量での血液テスト、年齢、性別及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。〕</p>

ワルファリン錠 (重要) (重要)

ワルファリン錠 (10mg)

ワルファリン錠 (5mg)

ワルファリン錠 (2.5mg)

ワルファリン錠 (重要) (重要) (重要) (重要)

ワルファリン錠 (10mg) (重要)

ワルファリン錠 (5mg) (重要)

ワルファリン錠 (2.5mg) (重要) (重要) (重要) (重要)

#### メトトレキサート (錠剤2mg、カプセル剤)

388 他に分類されない中枢性鎮痛薬

改訂箇所	改訂内容
【重要な基本的注意】 薬剤	<p>〔日型又はC型肝臓ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝臓や腎臓の障害が報告されており、常に監視が認められている。また本剤投与終了後に日型肝臓ウイルスが陽性化することによる肝臓等の障害も報告されている。日型又はC型肝臓ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合は、投与前中及び投与終了後に経時的に肝臓検査や肝臓ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、日型又はC型肝臓ウイルス陽性の経過や症状の発現に注意すること。〕</p>
【副作用】の【重大な副作用】 一部改訂	<p>〔重症肝炎、肝不全、肝臓の壊死・繊維化、肝臓等の重篤な肝障害(日型又はC型肝臓ウイルスによるものを含む)があらわれることがあるので、投与ごとに肝臓検査を行うなど患者の状況を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〕</p>
	<p>〔副作用(重要副作用を含む)〕</p> <p>〔副作用(重要副作用を含む)があらわれることがあるので、患者の投与量に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〕</p>

メトトレキサートカプセル (10mg) (重要) (重要)

メトトレキサートカプセル (5mg) (重要)

メトトレキサート錠2mg (カプセル) (重要) (重要)

メトトレキサートカプセル (5mg) (重要)

メトトレキサートカプセル (10mg) (重要) (重要)

メトトレキサート錠2mg (重要)

ワルファリン錠 (重要)

ワルファリン錠 (重要)

# DSU配布先数、掲載数

区 分	DSU No.187 配布先数 (H22.3 発送)
病 院	8,687
診 療 所 (特別養護老人ホーム含む)	98,957
老人保健施設	3,599
歯科診療所	67,807
保 険 薬 局	51,973
合 計	231,023

年度	成分数	品目数
H17	651	2,001
H18	503	1,683
H19	503	1,665
H20	452	1,268
H21	658	1,674

# 市販後の安全対策の実際

## ■患者等への情報提供

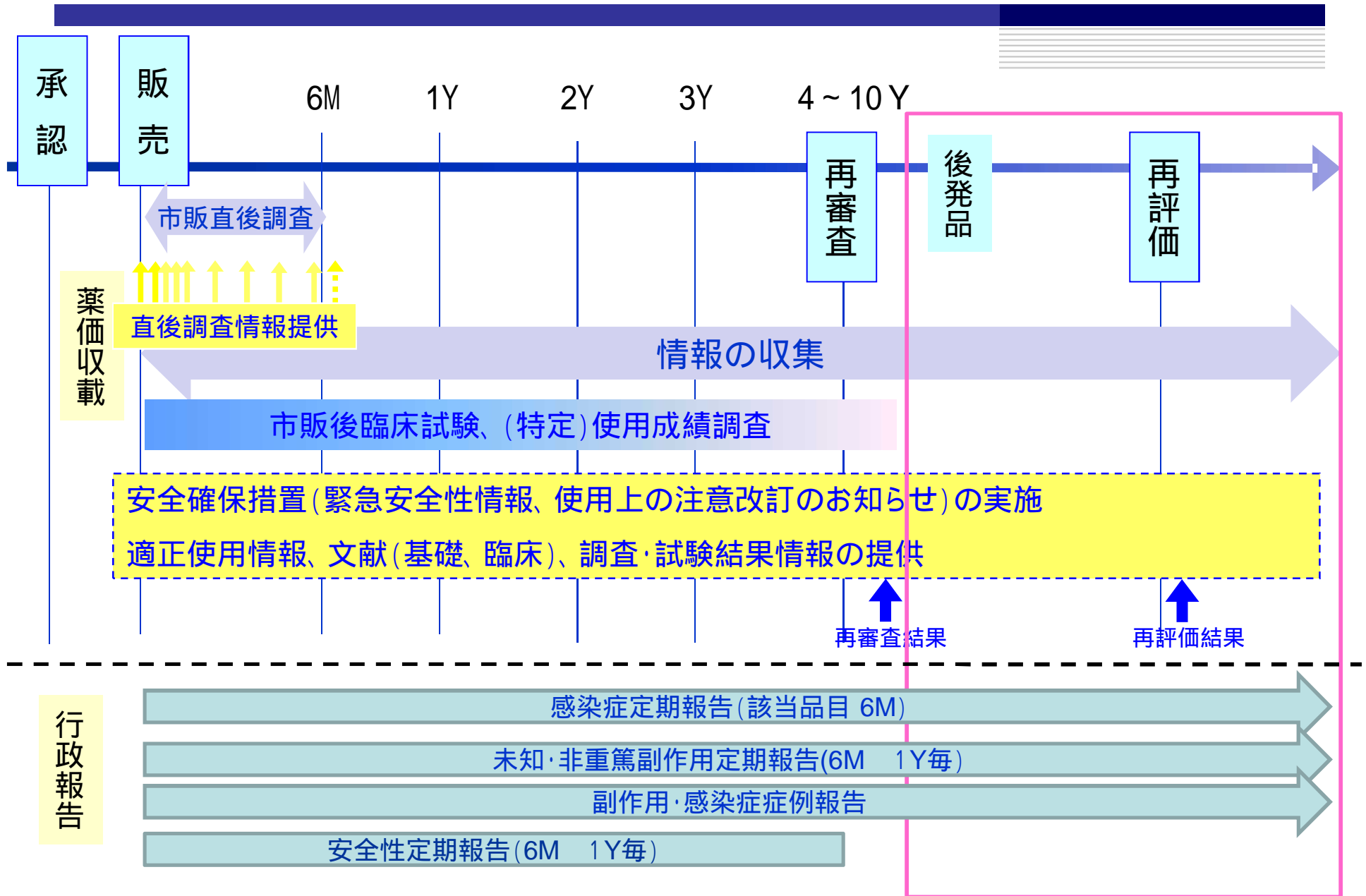
### ➤患者向医薬品ガイド

医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器  
情報提供HPで公開

### ➤くすりのしおり

くすりの適正使用協議会で公開

# 市販後の安全性（適正使用）情報の収集と伝達（イメージ）



# おわりに

- 医薬品製造販売業者はGVPに基づき安全対策（情報の収集・評価・措置）を行う
- 市販後の安全対策には先発・後発の区別はない（自社製品について責任を持って行う）

- 課題

医師が処方した医薬品と実際に処方された医薬品が同一製品ではない（先発・後発）場合、速やかにその情報が医師にフィードバックされる体制の整備が重要

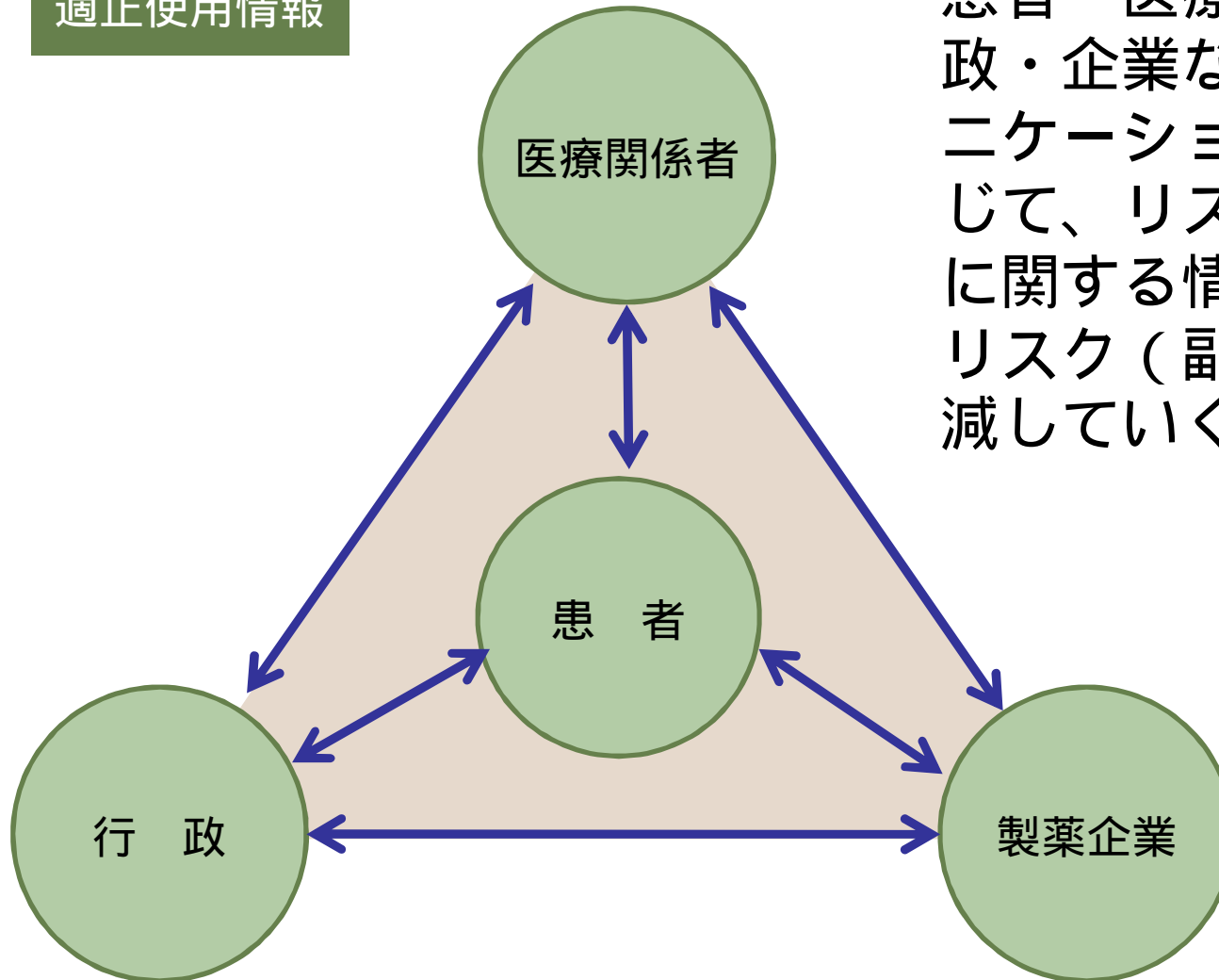
# 情報伝達の課題



- 迅速・網羅的な情報伝達  
先発・後発ともに対応  
医薬品医療機器総合機構の情報配信サービスの利用（現状登録が少ない）
- 適正使用情報の確実な提供  
Risk Communication

# 医薬品のRisk Communication

適正使用情報



患者・医療関係者・行政・企業などがコミュニケーション(対話)を通じて、リスク(副作用)に関する情報を共有し、リスク(副作用)を低減していく試み

ご静聴有り難うございました

