

# 日本の製造販売後の規制改定に対する 業界対応

2017年4月～2018年3月の活動計画

2017年5月11日  
第2回 日本-韓国 シンポジウム  
製薬協 医薬品評価委員会  
PMS部会長 服部洋子（第一三共）

# 本日の内容

- 日本製薬工業協会（JPMA） Post Marketing Surveillance（PMS）部会の活動が目指すもの
- 製造販売後に関連する法規制
- JPMA PMS部会の組織体制
- 2017年3月から1年間の主な活動予定
  - 医療用医薬品の添付文書記載要領の改定
  - GPSP（Good Post-marketing Study Practice）の改定
  - アジア地域のPharmacovigilance領域での国際連携

# PMS部会は、

- 患者が安心して医薬品を使用するために活動  
します
- 法令を遵守し信頼性の確保に努めます
- 「政策提言」「標準化」を行います
- 成果物は積極的に発信します

# 日本の製造販売後

- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律
  - GVP省令：医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令
  - GPSP省令：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
- 医薬品の製造販売後の3本の柱
  - 副作用・感染症報告制度
  - 再審査制度
  - 再評価制度

# GVPとGPSPの関係

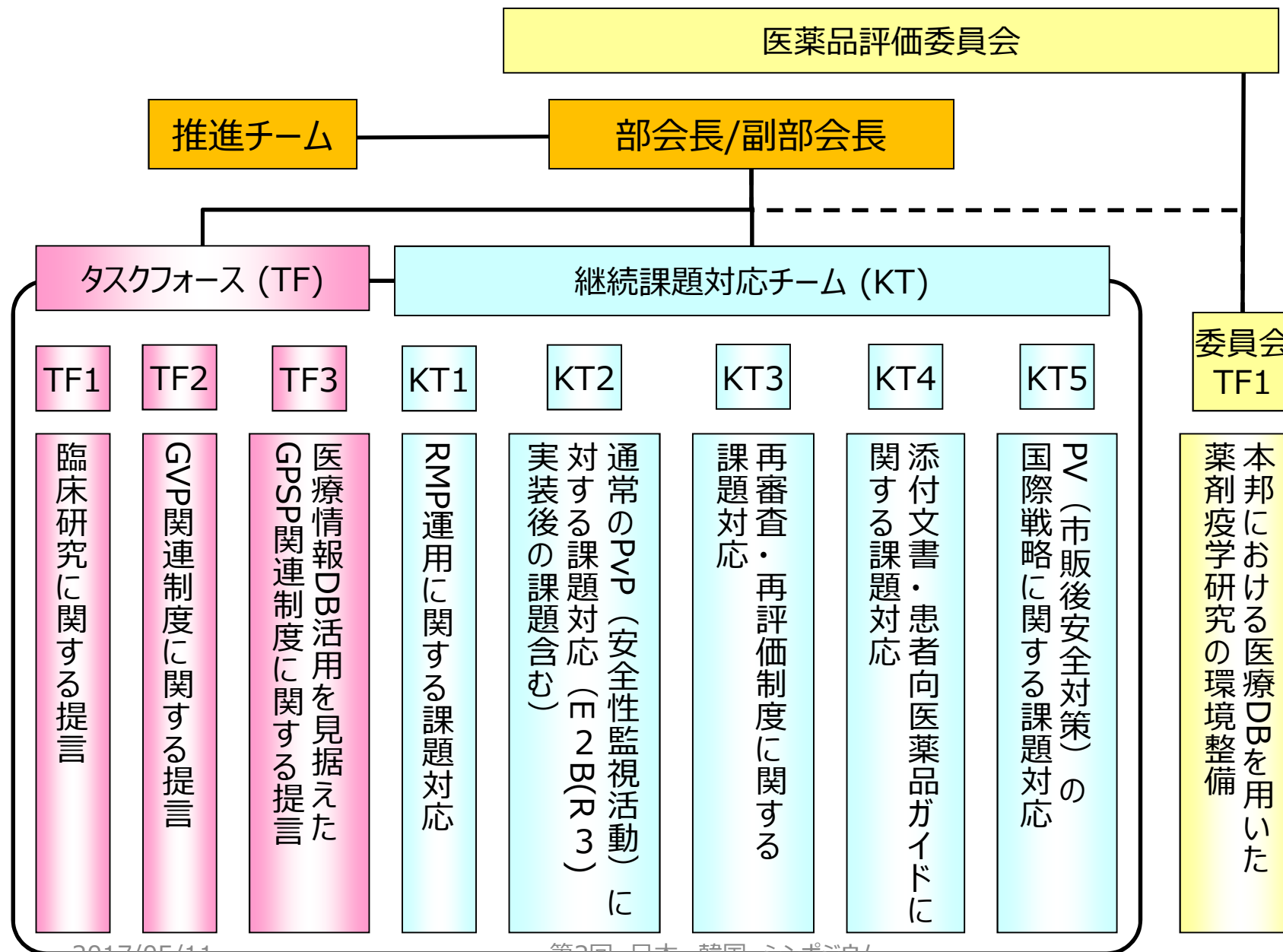
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構作成 「医薬品の製造販売後の現状と留意点」資料



# 2016年・2017年4月～3月のPMS部会 組織体制



製薬協



# 本日の内容についてのおことわり

現在、行政で検討中のことも含まれており、スケジュール等未定のことも多いことから、予測で記載しています。

今後、変更されることもあります。

## 2017年4月から2018年3月の主な活動計画



- 添付文書の新記載要領の改定通知対応
  - 2017年5月中に通知予定、施行は2019年4月を予定 猶予期間は十分とる予定
  - 現行添付文書を新記載要領に対応の参考資料を発行（当初50成分）
  - 添付文書は行政（PMDA）に届出る制度のため、PMDA届出システム構築への協力（様式はSGML⇒XMLに変更）
- Good Post-marketing Study Practice（GPSP）省令改定が2018年3月までに予定されていることから、その対応の検討
  - 製造販売後の調査としてデータベース研究が明確に示されることから、製薬企業として再審査申請のためのデータベース研究がどのような調査に利用できるのか検討
- 臨床研究法成立（2017年4月7日）1年以内の施行に向け検討
- アジア地域のPharmacovigilance領域での国際連携
  - アジア地域の2国間シンポジウム の協力
  - APAC-ATC Pharmacovigilance Seminar の協力
- RMPに対応した再審査品目の安全性定期報告・再審査申請資料の様式の検討



# 添付文書記載要領新様式 検討状況

# 添付文書記載要領改定スケジュール



- 2017年5月中に通知予定（未定）
- 2019年4月から施行
  - 猶予期間は2022年3月までの3年間か検討中（未定）
  - 通知から施行までの2年間にPMDAのシステム改修及びXML対応の検討
    - PMDAのXML様式による自動受理システムの構築
  - 2019年4月以降承認される新医薬品の対応
- 2017年5月から12月に基本的な50成分について旧様式の添付文書から新様式の添付文書への記載を検討
  - 各製薬企業の新様式改訂作業のための資料作成

# 主な改定内容

- 項目番号は固定とし、検索対応がしやすいように考慮（記載がない項目番号は記載しない）
- 基本的に各項目の重複記載は避ける
  - 必要に応じて参照する項目を記載
- 原則禁忌
  - 医療従事者の認識に差があり、禁忌と認識する人と注意することにより使用できると考える人が存在する⇒記載要領から削除し適切な項目に移動
- 慎重投与の廃止、主に特定の患者への投与の項に移行することを考慮し、必要に応じて的確な項目へ移動
- 特定の背景を有する患者に関する注意 を新設し、合併症を有する患者、腎機能障害を有する患者、妊婦、小児等の患者等について項目毎に記載

# 使用上の注意

2017年4月14日 日薬連説明会 PMDA安全第二部資料

## 【使用上の注意】

現

警告

禁忌

慎重投与

重要な基本的注意

相互作用

副作用

高齢者への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

小児等への投与

臨床検査結果に及ぼす影響

過量投与

適用上の注意

その他の注意

1. 警告

2. 禁忌

3. 組成・性状

4. 効能又は効果

5. 効能又は効果に関連する注意

6. 用法及び用量

7. 用法及び用量に関連する注意

8. 重要な基本的注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

10. 相互作用

11. 副作用

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

13. 過量投与

14. 適用上の注意

15. その他の注意

新

# 現行

警告

禁忌

原則禁忌

組成・性状

効能又は効果

・効能又は効果に関連する  
使用上の注意

用法及び用量

・用法及び用量に関連する  
使用上の注意

慎重投与

重要な基本的注意

相互作用

副作用

高齢者への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

小児等への投与

臨床検査結果に及ぼす影響

過量投与

適用上の注意

その他の注意

2017/05/11

# 案

## 添付文書の項目比較

2017年4月14日日薬連説明会 安全対策課資料

1. 警告
2. 禁忌
3. 組成・性状
4. 効能又は効果
5. 効能又は効果に関連する注意
6. 用法及び用量
7. 用法及び用量に関連する注意
8. 重要な基本的注意
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
  - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
    - 9.1.1 ●●の患者
    - 9.1.2 ▲▲の患者
  - 9.2 腎機能障害患者
  - 9.3 肝機能障害患者
  - 9.4 生殖能を有する者
  - 9.5 妊婦
  - 9.6 授乳婦
  - 9.7 小児等
  - 9.8 高齢者
10. 相互作用
11. 副作用
12. 臨床検査結果に及ぼす影響
13. 過量投与
14. 適用上の注意
15. その他の注意



製薬協

# 添付文書記載要領の検討～スケジュール

2017年4月14日 日薬連説明会 厚生労働省 安全対策課資料



製薬協

平成29年度早期

添付文書記載要領

通知発出

平成31年4月1日

新記載要領施行予定

十分な経過措置  
期間の対応

経過措置期間終了

現行の添付文書

- QAの検討、発出
- ワクチン製剤の記載要領  
(パブコメ後、通知発出)
- PMDAの添付文書届出  
システムの改修
- モデル添付文書の作成  
(WT2-SWT) → 公開

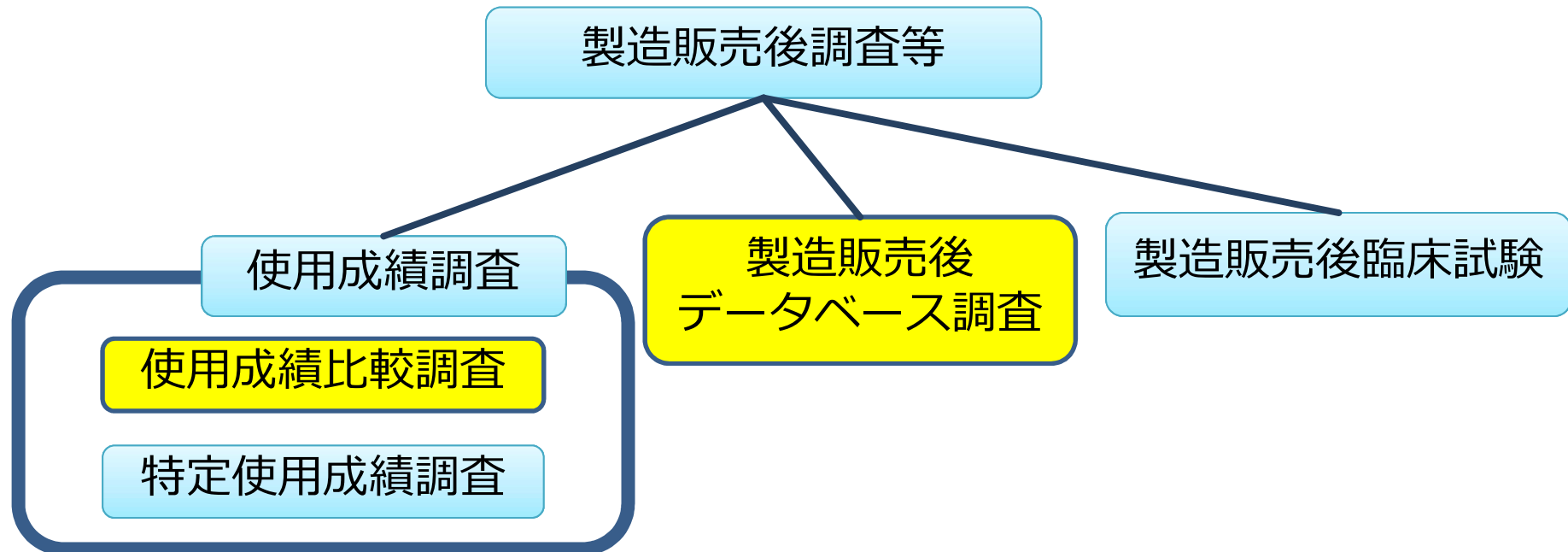
新記載要領に基づく  
添付文書

※31年4月1日以前の部分施行の予定なし。

Good Post-marketing Study Practice(GPSP)省令改定  
及び  
医療情報データベースの活用

# GPSP省令の構造案（未確定）

新たに定義する調査(黄色いセル)



製造販売後データベース調査：  
医療情報データベースを用いた調査を行えるようにするもの。

使用成績比較調査：  
使用成績調査で、「調査の対象薬剤を使用していない患者」の情報を集めることができる(比較対照をおける)ことを明示するもの。



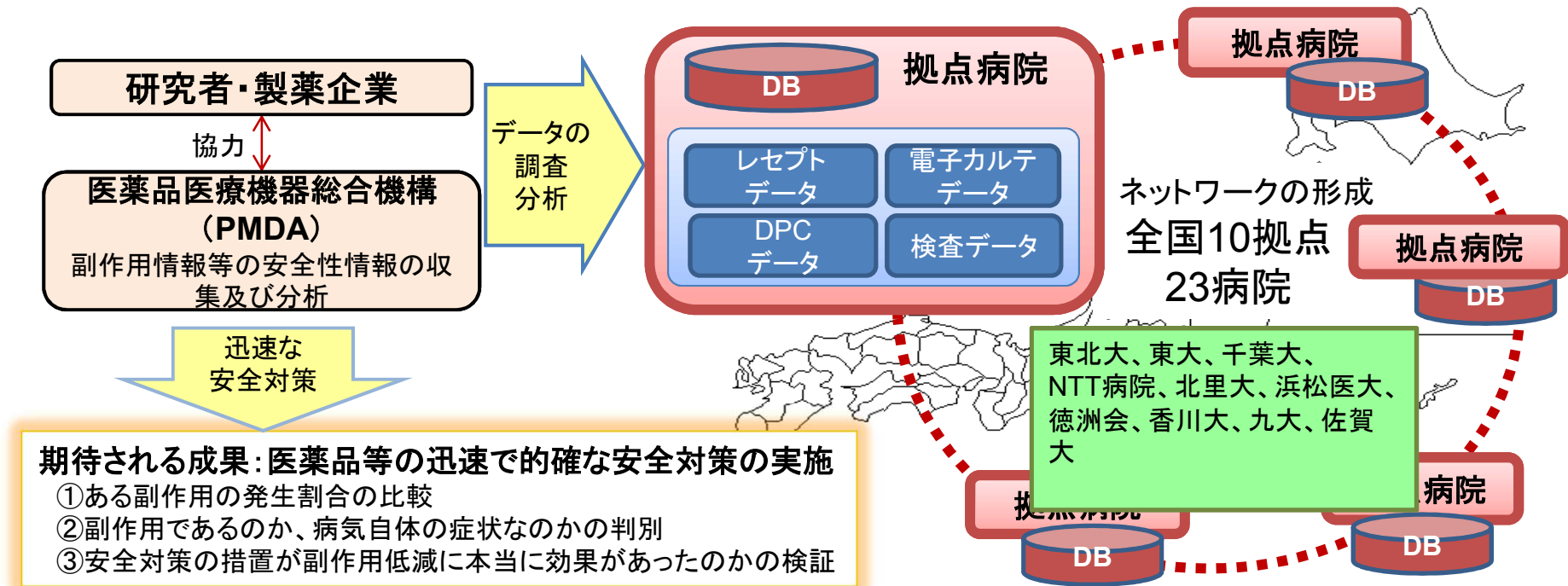
# 医療情報データベース (MID-NET) 推進事業

厚生労働省安全対策課 太田 美紀 課長補佐 日薬連DSU部会総会発表資料 (2017 4 19)



製薬協

- 医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進する。
- 大規模医療データを収集するための医療情報データベースを拠点病院に構築するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に情報分析システムを構築する事業を、実施中。(1000万人規模)



## 【これまでの経過と今後の予定】

- 2010年4月 :「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)」の公表
- 2011年4月～ :医療ビッグデータの活用により、現在の副作用報告制度の限界を補い、薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進することを目的として、本事業を開始。
- 2015年4月～ :集積したデータの正確性及び網羅性を保証するためのデータ検証(バリデーション)事業を開始。
- 2015年4月～ :行政、協力医療機関によるシステムの試行運用を開始。
- 2015年4月～ :本格運用に向けた利活用ルール、運営に係る費用負担の枠組み等を検討会において検討中。
- 2017/05/11 :システムを本格運用。製薬企業や研究者等による利活用も可能とする。

# 電子的医療情報利活用に向けた規制対応案

2017年5月9日レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム 厚生労働省 追う空く食品局 安全対策課長資料



従来の使用成績調査を電子的医療情報に基づく薬剤疫学的な調査に置き換えた場合に対応したデータの信頼性確保の基準や考え方について2018年3月を目途に省令・通知等が整備される予定。

- G P S P 省令の改正
  - 再審査申請資料として活用するための課題として、医療機関、DB事業者、製造販売業者の関係を整理。
- 医薬品製造販売後の安全対策における電子診療情報の活用に関する基本的考え方について
  - 利用可能な範囲・場合の基本的な考え方の取りまとめ
  - 使用成績調査とDBの特徴の整理、科学的な留意点
- 電子診療情報データベース等を用いた製造販売後調査におけるデータの信頼性担保に関する基本的考え方
  - 再審査申請資料として用いる場合の信頼性担保について、確認または保存すべき資料の範囲や留意点について

# アジア地域の医薬品評価委員 の国際連携

## 2017年4月～2018年3月の予定

### 日本と2国間のシンポジウム

- インド : 4月
- 韓国 : 5月
- インドネシア : 5月
- 台湾 : 調整中
- ベトナム : 調整中

# JPMAの成果物の発信

- 日本製薬工業協会作成の資料はJAPICで購入できます。（冊子の作成が必要なもの）
  - <https://www.japic.or.jp/booklist/>
- 医薬品評価委員会内の刊行物
  - 委員会、部会からの提言・資料
    - <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/tiken/expert/results.html>

# 参考資料

# 医薬品の市販後安全対策の概要①（情報収集・評価）

厚生労働省安全対策課 太田 美紀 課長補佐 日薬連DSU部会総会発表資料（2017 4 19）



- 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、医薬品の有効性・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
  - ・添付文書<sup>注)</sup>の改訂
  - ・承認事項の変更
  - ・承認の取消し
- 等

注) 添付文書：  
承認事項、使用上の注意等、医薬品の適正使用のための情報をまとめた文書。

# 品質管理、安全管理の責任者①

厚生労働省安全対策課 太田 美紀 課長補佐 日薬連DSU部会総会発表資料 (2017 4 19)



医薬品等の品質管理、安全管理を適正に行うために、製造販売業者に責任者として、「**製薬協** 製造販売責任者」、「品質保証責任者」及び「安全管理責任者」（いわゆる「三役」）の設置を義務づけ

医薬品の場合の  
体制

## 総括製造販売責任者（医薬品医療機器法第17条第1項） （品質管理及び製造販売後安全管理の総括的な責任を負う者）

- ①品質保証責任者、安全管理責任者を監督
- ②品質保証責任者、安全管理責任者の報告に基づき措置を決定
- ③決定した措置の実施を品質管理責任者等に指示
- ④必要があると認める場合、製造販売業者に対し意見を述べる

措置案の報告

指示

### 品質保証責任者

（GQP省令第4条第2項）

（品質管理業務について一義的に責任を有する者）

市場への出荷の管理

製造業者等との取決め

適正な製造管理及び品質管理の確保（製造所監査）

品質等に関する情報及び品質不良等の処理

相互に連携

指示

措置案の報告

### 安全管理責任者

（GVP省令第4条第2項）

（製造販売後安全管理業務について責任を有する者）

安全管理情報の収集・検討

- ・ 医療関係者からの情報
- ・ 学会報告、文献報告
- ・ 行政・海外当局からの情報

安全性確保措置の立案・実施

- ・ 廃棄、回収、販売の停止
- ・ 添付文書の改訂
- ・ 厚生労働大臣への報告

教育訓練の実施

自己点検の実施

業務の記録及び保管

※GQP省令：医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令





食品医薬品安全処

# 韓国の

## 製造販売後安全管理基準の概要



食品医薬品安全処・医薬品安全評価課

イ・スジョン課長

# Contents

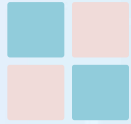
---

- I** 韓国の医薬品安全性監視(ファーマコビジランス)制度
- II** 韓国の医薬品安全性監視の主な現状
- III** 医薬品安全性監視における国際協力
- IV** 今後の計画



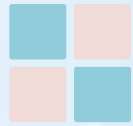


# I 韓国の医薬品安全性監視 (ファーマコビジランス)制度

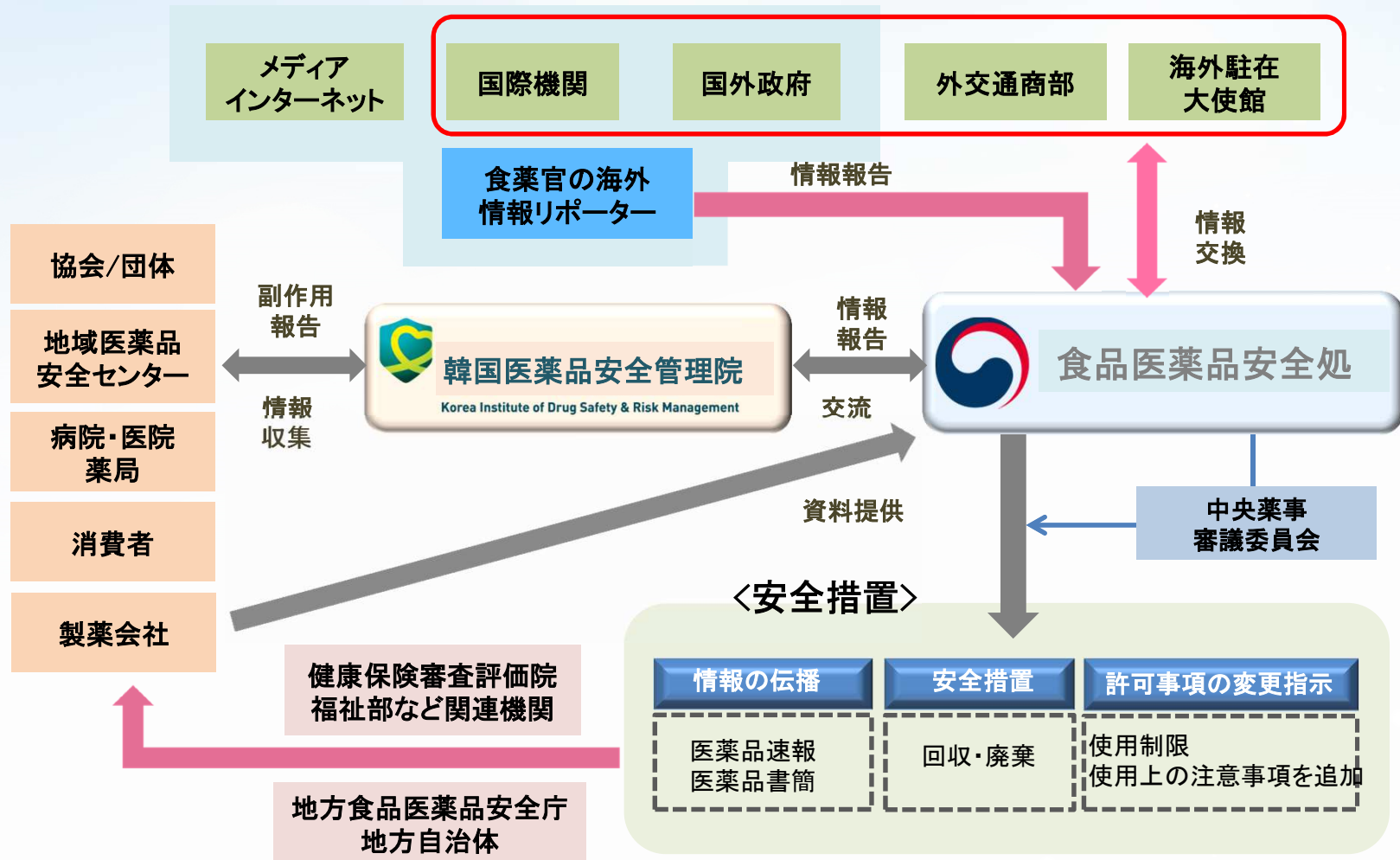


# 韓国のGVP制度の概要

- Good Pharmacovigilance Practice、GVP  
医薬品市販後の安全性を総合的に管理するシステム
  - 医薬品安全性監視計画の策定、医薬品リスク低減戦略、市販後の副作用モニター、副作用の定期報告、シグナル分析など医薬品の許可から使用段階まで全過程の安全性情報を体系的に収集・評価・管理する基準
  - 副作用の報告、新薬などの再審査、再評価、DUR(医薬品の適正使用情報)など、全般を包括する概念
  - 2016年10月\_関連規定を統合し、上位の法令規定を完了(総理令)



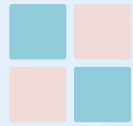
# 医薬品安全性情報管理システム



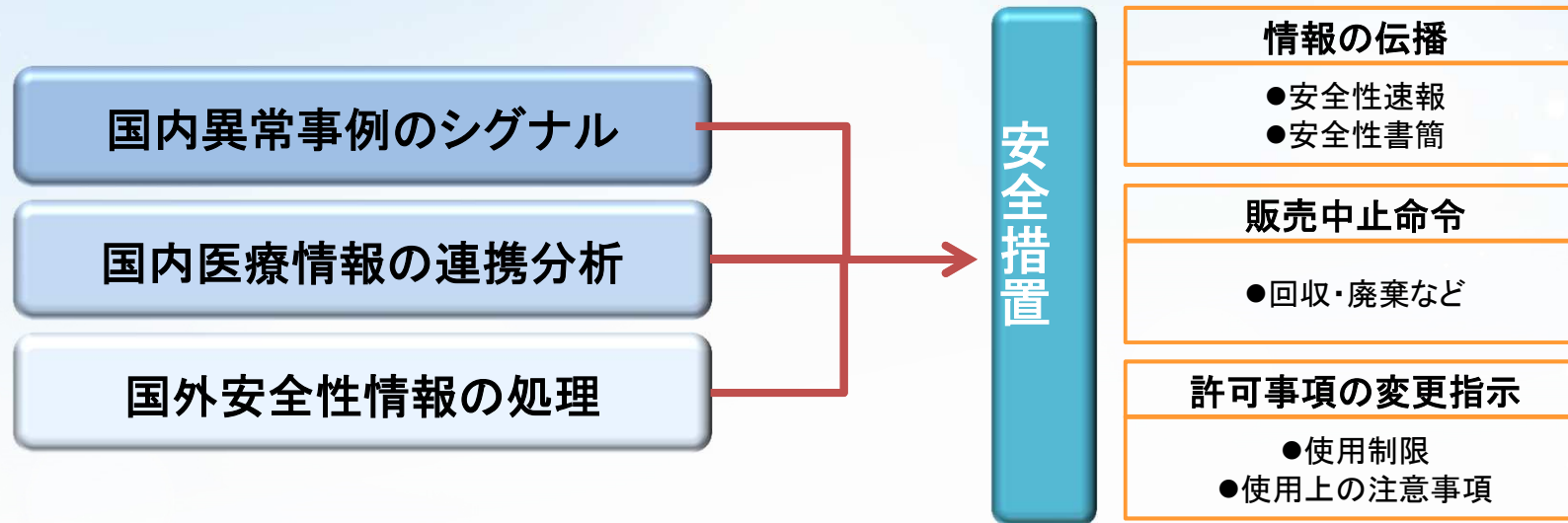


# 韓国の市販後安全管理制度



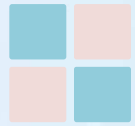


# 医薬品安全性情報の報告(1)



## 国内医薬品異常事例の報告・評価

- 国内で市販後、異常事例の報告資料を分析・評価して安全措置を実施
- (シグナル分析) 潜在的な安全 이슈について、迅速検知システムで毎年始めに異常事例の報告順位などを考慮し、対象薬剤を選定して分析を実施
- 毎年四半期毎にWHO-UMCに送付



## 医薬品安全性情報の報告(2)

### 国内医療情報の連携分析

- (国民健康保険公団、健康保険審査評価院) 機関間の協力システムにより、保険金請求資料を活用し、全国民を対象に副作用の現状を分析
- (医療機関HER) 医療機関の電子医療記録(EHR)から患者情報を詳しく分析し、信頼性の高い安全情報を生産

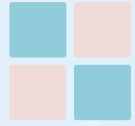


EHRの共通データモデル(CDM)構築を推進中(2016年～)

### 国外安全性情報の処理

- 外国規制当局の安全性情報について許可事項および異常事例の報告内容などを検討して安全措置などを実施





# 医薬品再評価制度



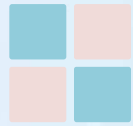
## 概念

- 既許可医薬品に対して、安全性・有効性を現在水準で再び評価して  
安全措置を取る



## 再評価の区分

- **(定期再評価)** 許可された全ての医薬品について、最新の安全性・有効性  
資料、海外の措置の現状など文献資料で評価
- **(特別再評価)** 社会的な問題提起により、再評価の必要性が提起された  
医薬品を対象として、臨床再評価などの形で実施



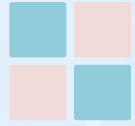
# 新薬などの再審査制度

## ◎ 概念

- 新薬または一部の処方せん医薬品について、許可後の使用初期に薬剤の使用様相を観察し、開発および許可過程で現れなかった薬品の異常事例などを調査・確認

## ◎ 適用対象

再審査期間	対象
6年	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 新薬</li><li>✓ 有効成分の種類または配合割合が異なる処方せん医薬品</li><li>✓ 有効成分は同じだが、投与経路が異なる処方せん医薬品</li></ul>
4年	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 有効成分および投与経路は同じだが、明らかに異なる効能・効果を追加した処方せん医薬品</li><li>✓ その他の再審査が必要だと認められた医薬品</li></ul>
10年	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 希少疾病用医薬品(希少疾病管理法第19条第4号)</li><li>✓ *希少疾病用医薬品の小児への適応を追加する場合、1年延長可能&lt;施行2016.12.30.&gt;</li></ul>



# リスク管理計画(RMP)(1)



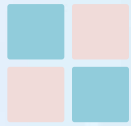
## 概念

- 医薬品の副作用を最小化するために、品目許可から安全性重点検討項目別にリスク管理計画を策定し、市販後には計画によって安全管理を実施



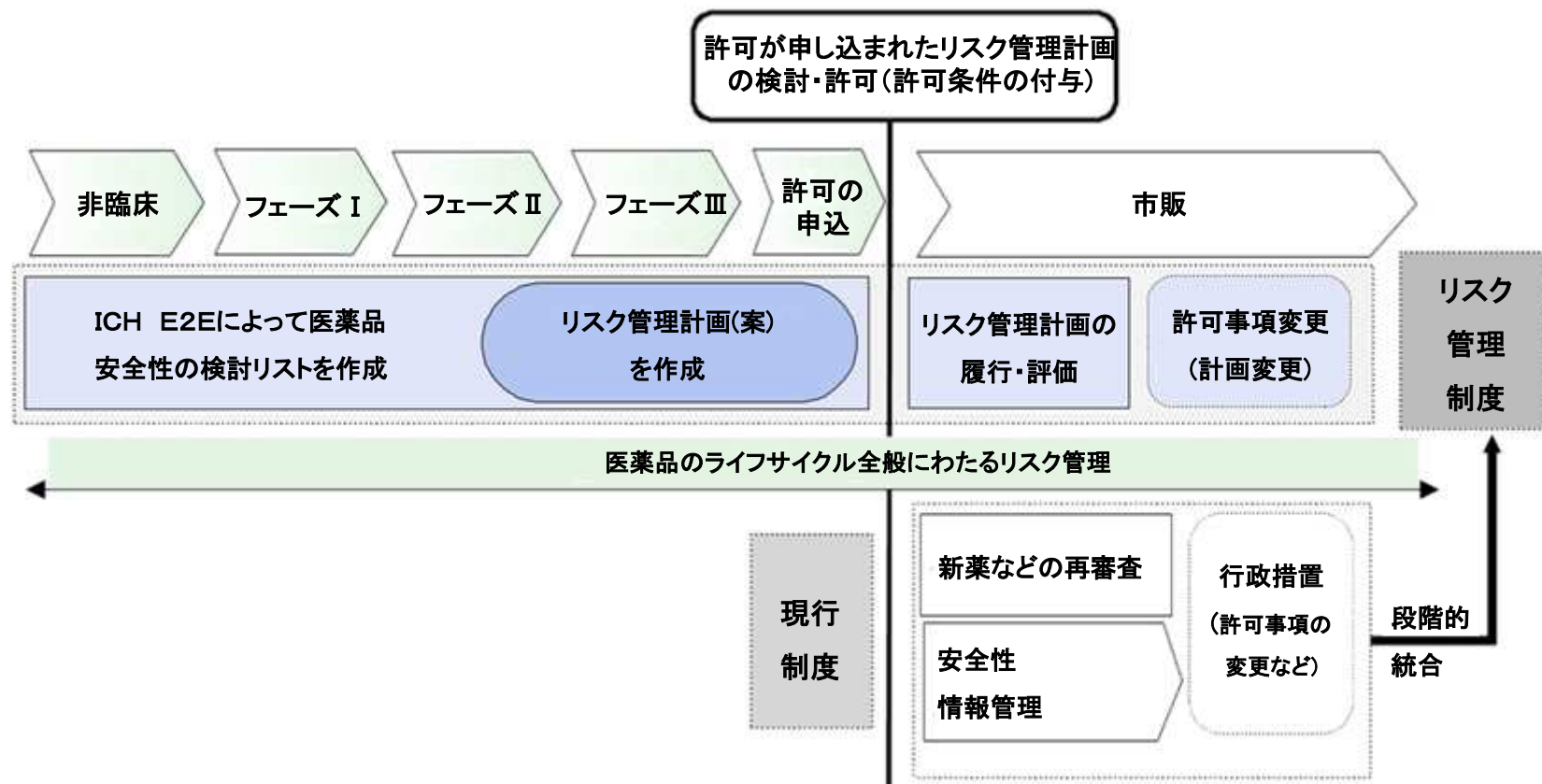
## RMP関連の監視方法

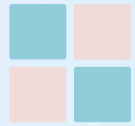
- 品目特性、適応症、治療対象の集団および安全性問題などを基に、最も適切で適用可能な監視方法を選び、能動的監視または比較観察研究の中で一つを取り入れて実施
- 受動的監視、能動的監視、分子標的治療の臨床試験研究、比較観察研究、技術的研究



# RMP制度(2)

## 医薬品リスク管理システム





# 医薬品の適正使用情報(DUR)(1)

## 🔄 概念

- 医師・薬剤師の処方・調剤時、発生可能な薬剤の誤用や乱用、副作用を予防するために、医薬品の成分別に禁忌情報または注意情報を提供

## 🔄 DURの区分

- (禁忌情報)計3種:併用禁忌、特定年齢禁忌、妊婦禁忌
- (注意情報)計6種:容量注意、投与期間注意、効能群の重複注意  
高齢者注意、分割注意、献血注意

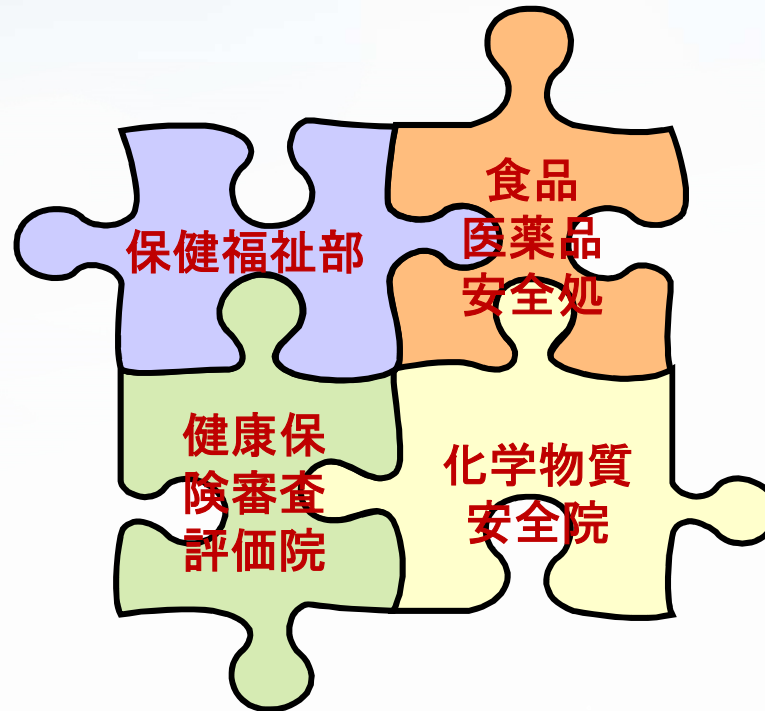


# 医薬品の適正使用情報(DUR) (2)

## ○ DUR管理システム

- **保健福祉部**  
:DUR政策に関与

- **全国DUR**  
:システム運営

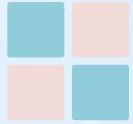


- **食品医薬品安全処**  
:併用、年齢禁忌などDUR情報の告示・公告

- **DUR情報の評価・開発**  
:併用、年齢禁忌などDUR情報の開発および拡大  
:DUR情報の開発基準およびシステム作り

## Ⅱ 韓国の医薬品安全性監視の主な現状





# 韓国のGVP制度の沿革

## GVP制度の導入・施行の沿革

1975

▶ 医薬品再評価制度を導入(第1段階:9,543品目)

1988

▶ 副作用報告制度を施行

1991  
1992

▶ 新薬などの再審査制度を導入  
▶ 医薬品再評価を拡大(第2段階:30,527品目)

2008

▶ 医薬品の適正使用情報(DUR)の確認に関する法的根拠の作成・施行

2012

▶ 韓国医薬品安全管理院を設立

2015  
2016

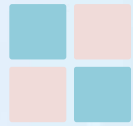
▶ リスク管理制度(RMP)を施行  
▶ 上位法令(総理令)にGVP規定を新設



食品医薬品安全処







# 地域医薬品安全センターの指定および運営

## ソウル(8)

カトリック大学・ソウル聖母病院  
高麗大学・九老病院  
サムスンソウル病院  
ソウル大学病院  
ソウルアサン病院  
延世大学・セブランス病院  
中央大学病院  
漢陽大学病院

## 仁川・京畿(4)

東国大学・一山病院  
亜洲大学病院  
仁荷大学病院  
翰林大学・誠心病院

## 大田・忠清(3)

檀国大学病院  
忠南大学病院  
忠北大学病院

## 光州・全羅(3)

全南大学病院  
全北大学病院  
朝鮮大学病院

## 中央(2)

国立中央医療院  
大韓薬師会

## 江原(1)

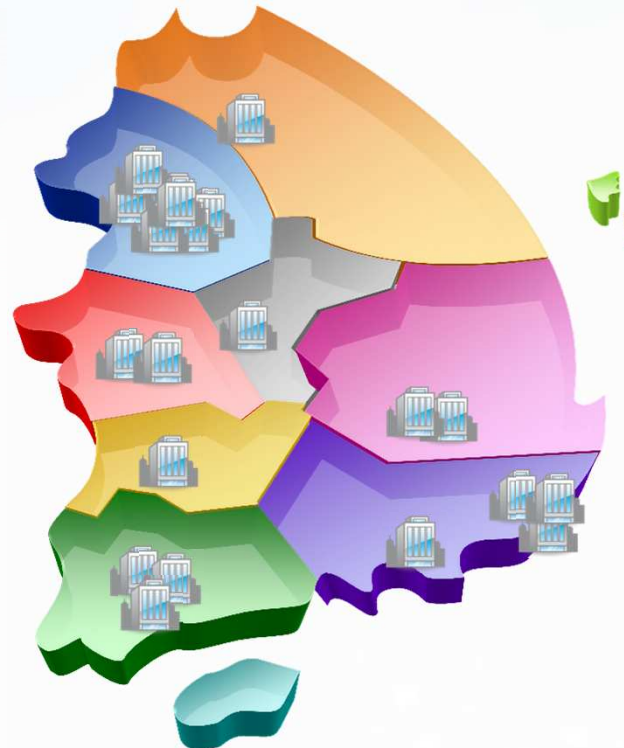
翰林大学・春川誠心病院

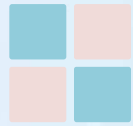
## 大邱・慶尚北道(2)

啓明大学・東山病院  
慶北大学病院

## 釜山・蔚山・慶尚南道(4)

慶尚大学病院  
東亜大学病院  
釜山大学病院  
仁済大学・釜山白病院

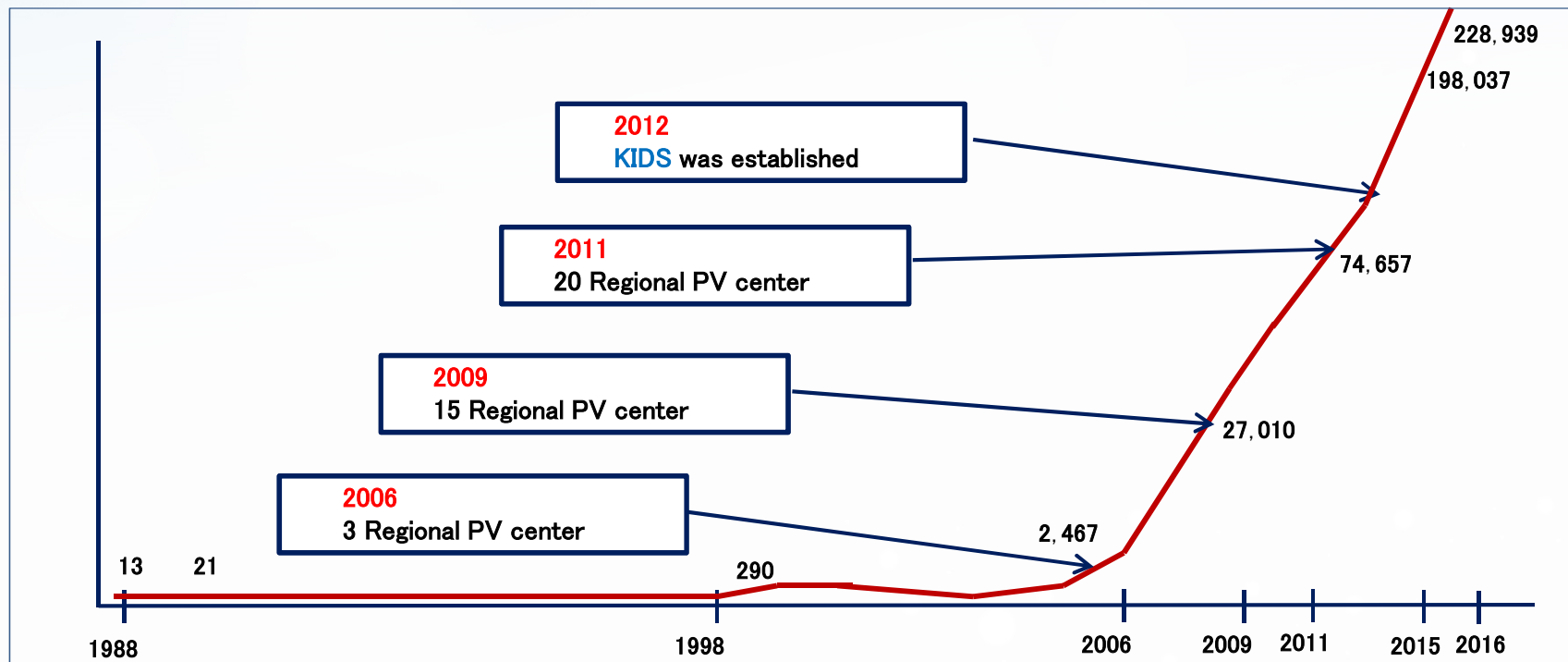


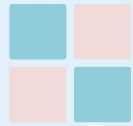


# 医薬品による副作用報告の現状

2016.12.31基準、出所：韓国医薬品安全管理院の異常事例報告システム(KAERS)

区分	～2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
報告件数	128,341	74,657	92,375	183,260	183,554	198,037	228,939
累積件数	128,341	202,998	295,373	478,633	662,187	860,224	1,089,163





# 医薬品の安全措置の現状

## 国内の安全性情報基盤措置（許可変更/モニタリング）

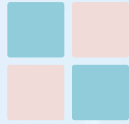
2016.12.31基準、出所：医薬品安全評価課

年度	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	合計
成分数	6	25	14	17	21	83

## 国外の安全性情報基盤措置（許可変更）

2016.12.31基準、出所：医薬品安全評価課

年度	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	合計
成分数	68	134	55	58	125	577



# シグナル分析・提供の現状(1)

## シグナル通知提供の現状

- 2014年: 8件 / 2015年: 13件 / 2016年: 16件

## シグナル通知の様式

KPSC 2017-1호  
실마리경보 알리미

실마리경보(Signal)란, 약물과 이상사례간 새로운 잠재적 인과관계 또는 알려진 관계의 새로운 측면을 제시하는 것으로 하나 이상의 보고 원으로부터 일어지는 분석할 만한 가치가 있는 정보이며 그 관계가 유해한 것에 국한하지 않습니다.

**아목시실린 단일제(경구)**

한국의약품안전관리원은 의약품이상사례보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)을 통해 제조업체, 지역약품안전센터, 의약품가 및 소비자 등으로부터 의약품 부작용 사례를 수집하여 데이터베이스로 관리하고 있습니다. 수집된 정보를 토대로 통계적 방법을 활용한 실마리경보 탐지, 개별보고자로 분석평가를 비롯한 국내의 허가정보 및 관련 문헌 등의 다각적 검토를 거쳐 안전정보를 생산하는 업무를 수행하고 있습니다. 실마리경보 알리미는 KAERS를 통해 새롭게 확인된 실마리경보가 유의한 안전정보로서 식품의약품안전처에 제공되어 후속 조치된 내용을 공유하기 위하여 마련된 소식지입니다.

**아목시실린 단일제(경구)의 허가사항에 새롭게 반영된 실마리경보 세부사항은 다음과 같습니다.**

국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989~2015년)를 토대로 실마리경보 분석 평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 피부 및 피하조직계 : 혈관부종, 반점구진발진, 생식기소양증
- 전신 및 표피부위 이상 : 눈주위부종, 구강부종
- 소화기계 : 위식도역류

KAERS 내 아목시실린 보고 현황은 아래 방법으로 확인할 수 있습니다.

한국의약품안전관리원은 KAERS를 통해 수집된 의약품 안전정보 보고현황을 시각화하여 제공하고 있으며 의약품안전정보포털(<http://open.drugsafe.or.kr>)에서 연도별, 성분, 연령대별 등 상세 보고 현황을 검색할 수 있습니다.

의약품안전정보포털 접속 후 로그인하여 이상사례 보고 조회를 클릭하시면 검색이 가능하며, FAQ 조회매뉴얼을 참고하실 수 있습니다. ATC 성분명은 '아목시실린 또는 Amoxicillin(J01CA04)'이며, 이상사례명은 '혈관부종 또는 Angioedema(0003)', '반점구진발진 또는 Rash Maculopapular (0030)', '생식기소양증 또는 Pruritus Genital (0026)', '눈주위부종 또는 Oedema Periorbital (1009)', '구강부종 또는 Oedema Mouth (1485)', '위식도역류 또는 Gastroesophageal Reflux (1149)'입니다.

※ KAERS 보고자료는 인과 관계와 관계없이 보고된 것으로 동 자료만으로 특정 약물에 의한 부작용으로 확립할 수 없으므로 해석에 주의가 필요합니다. 또한 ATC 성분명으로 검색 시 해당 성분의 모든 제형(경구제, 주사제 등)을 포함한 결과가 검색됩니다.

경기도 안성시 용인구 부흥로 147번길 30, 3층 식품의약품안전처장관실  
부서전화번호 : 0947-3444-4323  
대표전화 : 02-2172-4700  
홈페이지 : <http://www.drugsafe.or.kr>  
의약품 부작용이 발생하였거나 환자 사망이 있을 경우 환자(약물안전관리담당자)에게도 알려주어 주시기 바랍니다.

식품의약품안전처  
신약 관리과

1/3 페이지

©Korea Institute of Drug Safety & Risk Management, 2017. All Rights Reserved.

새롭게 반영된 이상사례는 어떠한 증상이 나타나나요?

**혈관부종** 피부 및 조직, 점막 등에 생기는 부종입니다. 두드러기와 비슷하지만 두드러기는 일반적으로 상피에서 발생합니다. 혈관부종이 발생할 경우 갑작스럽게 피부가 부어 오르며 눈가와 입술 주변 또는 손, 다리, 목 주변에 피 모양으로 나타나며 이 증상이 빠르게 진행되는 경우 기도가 막히거나 질식할 수 있으며 심할 경우 복부경련, 결막부종 등을 일으킬 수 있습니다.

**반점구진발진** 피부표면에 발생하는 것으로 각고 딱딱하게 솟아오른 구진과 그 주변을 둘러싼 편평하고 붉은색의 둥근 병변을 의미합니다.

**생식기소양증** 피부 가려움증이 생기기 주변(외음부, 질 등)에 발생한 경우를 의미합니다.

**눈주위부종** 안구를 감싸고 있는 눈꺼풀, 눈 밑 주변 세포 및 조직에 과도한 양의 수분이 축적되어 생기는 부종입니다.

**구강부종** 구강주변(입술, 입 주위, 구강 내 점막 등) 세포 및 조직에 과도한 양의 수분이 축적되어 생기는 부종입니다.

**위식도역류** 하루 식도 괄약근의 기능장애 혹은 위장관 운동 장애로 인해 산성 위액이 하루 식도로 역류하여 트림, 메스꺼움, 기침 또는 현 목속의 통증을 유발하여 만성적으로 상복부에 통증을 일으키는 질환입니다. 이는 식도염, 위궤양, 비염 식도 등의 질환으로 발전할 수 있습니다.

※ 국제의약품어(MedDRA), Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries(SMGQ) Ver. 20.0  
※ 의학용어사전 STEDMAN's Medical Dictionary for Health Professions and Nursing 7th ed.

**아목시실린이란 무엇인가?**

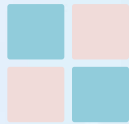
국내 허가사항 소개 - 아목시실린 단일제(경구) (입술제/경계/전조식합제)

<b>효능·효과</b>	<b>용법·용량</b>
○ 유효균증 - 연쇄구균, 폐렴연쇄구균, 포도구균, 임균, 인플루엔자균, 대장균, 효모태아우식취사균, 태아우식취사균	○ 성인 및 체중 20kg 이상인 소아 : 아목시실린으로서 1회 250~500mg(제과) /일 3회 경구투여한다.
○ 약용증 - 홍기, 용종, 연조직염, 농기진, 농피은, 창상 및 수술후 과다 감염, 인두 - 편도염, 인후 부종, 용기염, 임파선염, 부비염, 편두 후 감염 - 폐렴, 기관지염, 폐농양, 농흉 - 상용 및 세균성낭포충증 - 신우염, 방광염, 요도염, 임관태아도양 - 백막염, 간농양, 장티푸스 - 골수염 - 자궁내염	○ 체중 20kg 미만인 소아 : 1일 체중 kg당 20~40mg(제과)를 3회 분할 경구투여한다. 연령, 중량에 따라 적절히 조정한다.

※ 식품의약품안전처 온라인 의학도서관(<http://kdis.drug.or.kr/html/index.jsp>)에서 상세 의약품정보와 해당성분 특색현황을 검색할 수 있습니다.


**아목시실린 "피니실린" 계열의 항생제로서, 세균에 의한 감염질환을 치료하는 데 사용합니다.**  
일반적으로 8시간마다(하루 세 번) 복용합니다. 시간을 정해놓고 매일 같은 시간대에 복용하시기 바랍니다. 항생제를 복용하는 동안 임의적으로 약물복용을 중단 시 내성이 생길 수 있습니다.

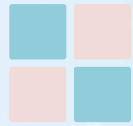




# シグナル分析・提供の現状(2)

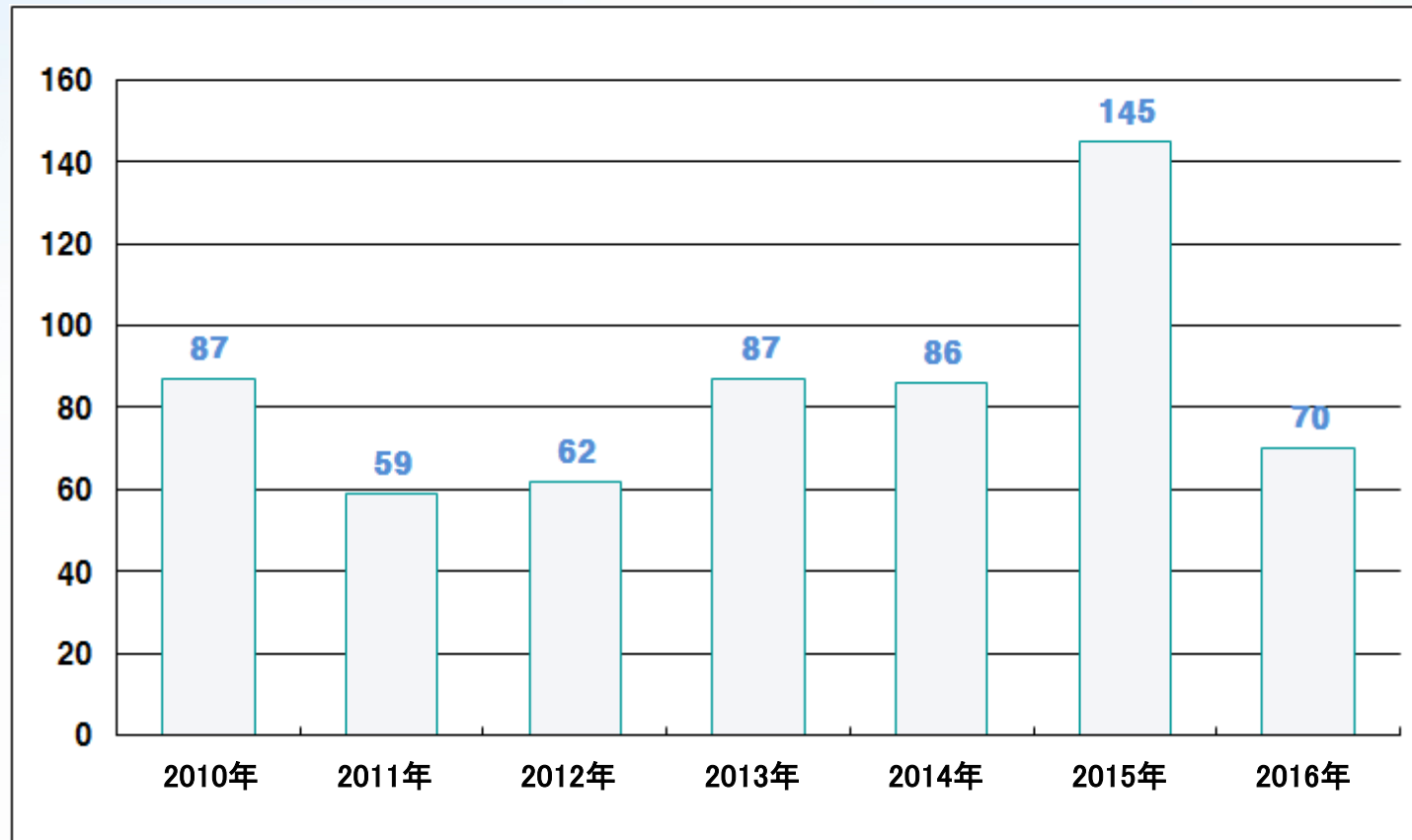
## WHOニュースレターに掲載された韓国のシグナル

 <p>WHO Pharmaceuticals World Health Organization NEWSLETTER 2016 No. 6</p> <p>The WHO Pharmaceuticals Newsletter provides you with the latest information on the safety of medicines</p> <p>WHO Vision for Medicines Safety</p>	<p><b>REGULATORY MATTERS</b></p> <p>excluded in two cases. The MHLW/PMDA have stated that cases of immune-mediated necrotizing myopathy have also been reported overseas.</p> <p><b>Reference:</b> Revision of Precautions, MHLW/PMDA, 19 October 2016 (<a href="http://www.pmda.go.jp/english">www.pmda.go.jp/english</a>)</p> <p><b>Interferon beta products</b> <b>Risk of pulmonary arterial hypertension</b></p> <p>Canada, Health Canada has updated the Canadian product</p> <p>limited to make any conclusions.</p> <p>Health Canada's safety review concluded that there was a possible link between the use of interferon beta products for multiple sclerosis and the risk of developing pulmonary arterial hypertension.</p> <p><b>Reference:</b> Summary Safety Review, Health Canada, 2 November 2016 (<a href="http://www.hc-sc.gc.ca">www.hc-sc.gc.ca</a>)</p> <p><b>Levetiracetam and methotrexate</b></p> <p>methotrexate. The review of these reports was limited by many factors such as pre-existing diseases, other medications taken, and lack of laboratory data (e.g. blood levels of methotrexate). Of these 13 reports, five noted that patients who were taking both levetiracetam and methotrexate at the same time had greater amounts of methotrexate in their blood.</p> <p>Health Canada's safety review concluded that there is a potentially greater risk of adverse effects when levetiracetam and methotrexate are taken together.</p> <p><b>Reference:</b> Summary Safety Review, Health Canada, 24 October 2016 (<a href="http://www.hc-sc.gc.ca">www.hc-sc.gc.ca</a>)</p>
<p><b>韓国の医薬品シグナル、WHOニュースレターに掲載</b></p> <p>ロラゼパム注射剤(Lorazepam injection)に起因した「記憶喪失」、「無呼吸」症状などシグナル分析結果を紹介</p>	<p><b>Lorazepam injection</b></p> <p><b>Risks of amnesia and apnoea</b></p> <p><b>Republic of Korea.</b> The Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) has announced that the package insert for lorazepam injection has been revised to include amnesia and apnoea as adverse reactions.</p> <p>Lorazepam injection is used as pre-anaesthetic medication, or treatment of anxiety before examinations such as endoscopy, or in other anxiety disorders which require immediate drug action.</p> <p>Through a review of adverse events reported in Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) from January 1989 to June 2015, the MFDS and the Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (KIDS) have identified a total of 11 cases associated with amnesia and three cases associated with apnoea.</p> <p>This recommendation announced by the MFDS was based on a signal analysis</p>
<p>The information is produced in the form of résumés in English, full texts of which may be obtained on request from:</p> <p>Safety and Vigilance: Medicines, EMP-HIS, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland, E-mail address: <a href="mailto:svsupport@who.int">svsupport@who.int</a></p> <p>This Newsletter is also available at: <a href="http://www.who.int/medicines">http://www.who.int/medicines</a></p> <p>prosperous year in 2017.</p> <p><b>Contents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regulatory matters</li> <li>Safety of medicines</li> <li>Signal</li> <li>Feature</li> </ul>	<p>there were two Canadian cases of pulmonary arterial hypertension that were possibly related to interferon beta use, and in both cases, the patients improved after treating the pulmonary arterial hypertension and stopping interferon beta use.</p> <p>Worldwide, there were 136 case reports of pulmonary arterial hypertension in patients who were using interferon beta (which includes the two Canadian cases). In 14 cases, the pulmonary arterial hypertension may have been related to interferon beta use. In the remaining cases, the information available was too</p> <p>effective. Methotrexate is used to treat cancer or to treat arthritis.</p> <p>Health Canada carried out a safety review after learning that the European Medicines Agency (EMA) was looking into a potential interaction between levetiracetam and methotrexate.</p> <p>At the time of the review, there were no reported cases in the Canada Vigilance Database of patients who had received levetiracetam and methotrexate at the same time.</p> <p>The manufacturer of levetiracetam provided 13 international reports of a potential interaction between levetiracetam and</p> <p>on has the product racetam products is information reaction, greater ketate in selling blood</p> <p>ould be patients drug at</p> <p>to have more</p> <p>WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2016 • 7</p>
<p>WHOニュースレター最新号の表紙</p>	<p>ロラゼパム(注射)の安全情報の掲載ページ</p>



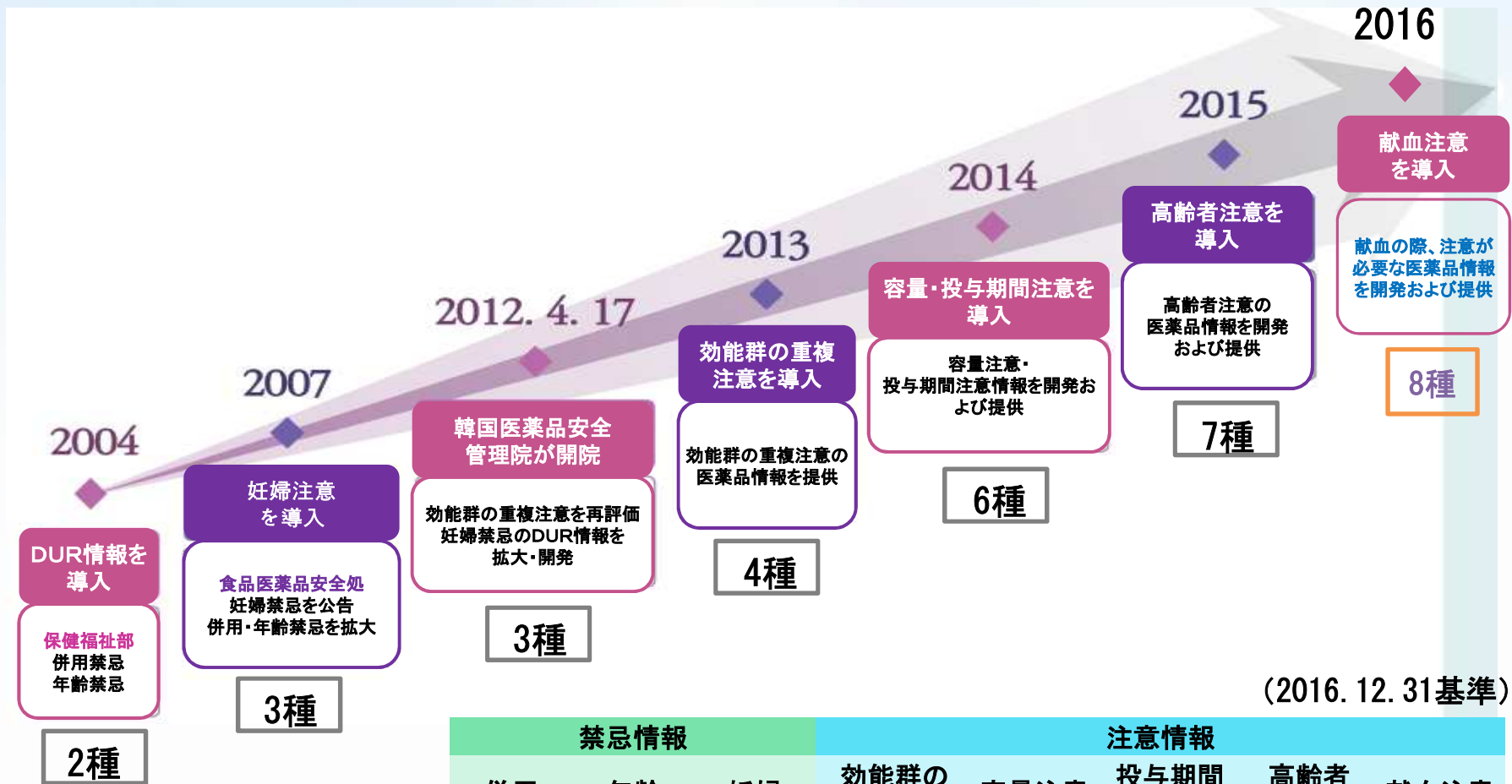
# 再審査実施の現状

## 年度別の再審査品目の現状





# 医薬品の適正使用情報(DUR)の開発・拡大

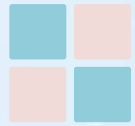


禁忌情報			注意情報				
併用	年齢	妊婦	効能群の重複注意	容量注意	投与期間注意	高齢者注意	献血注意
833	154	669	354	208	16	20	7



# Ⅲ 医薬品安全性監視における 国際協力

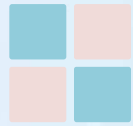




## ICH加盟国の活動

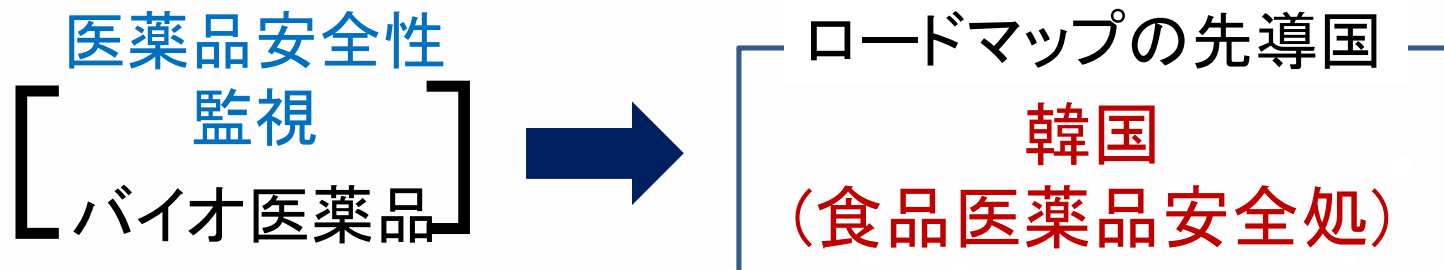
---

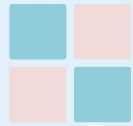
- 医薬品規制調和国際会議(ICH)に正会員として加盟(2016年11月)
- ICH規定と国内規定との調和を推進
- ICHワーキンググループ活動に参加



## APEC PV分野のロードマップの目標

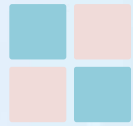
- 2020年までAPEC加盟国におけるPV活動の調和と発展を促進し、実質的なPV規制要件作成に貢献したい
- APEC加盟国における公共保健の向上に向けたPV基準の強化
- APEC加盟国間の信頼増進による相互理解を増進





# APEC PVロードマップの概要

段階	活動内容
第1段階 評価 (2013-2015)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪APEC RHSC加盟国(11ヶ国)の医薬品安全性監視の現状を調査</li><li>▪APECに加盟していない国の医薬品安全性監視の現状を調査</li><li>▪医薬品安全性監視の改善および規制調和に向けた教育プログラムモジュールに対する意見まとめ</li></ul>
第2段階 教育およびワーク ショップ (2014-2017)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ワーキンググループを構成</li><li>▪教育およびワークショッププログラムを開発</li><li>▪医薬品安全性監視のワークショップおよび教育を開催</li></ul>
第3段階 教育およびワーク ショップの評価 (2017-2018)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪医薬品安全性監視教育の効果・評価結果を共有</li><li>▪教育およびワークショッププログラムの内容を修正・補完</li><li>▪ワークショップを開催</li></ul>
第4段階 勧告事項の作成 (2019-2020)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪PV共同監視システムの計画を策定</li><li>▪PV規制調和のための勧告事項を提案</li><li>▪全ての加盟国は国際模範事例と調和する規制システムを構築</li></ul>



# APEC PVワークショップおよび教育(1)

2016年度: 2016年9月5~8日、ソウル・ノボテルアンバサダーホテル

## □APECワークショップ(1日)

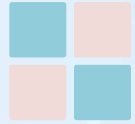
- 参加: 15ヶ国・178名、業界および規制当局
- 主要内容: 規制当局者や製薬業界の医薬品安全性監視活動、副作用の報告および収集・評価



## □ CoE教育(3日)

- 参加: 14ヶ国・86名の規制当局者
- 主要内容: 副作用の報告および収集、副作用の分析および評価、医薬品安全管理の政策決定およびコミュニケーション





# APEC PVワークショップおよび教育(2)

## 2017年度APEC PV分野のワークショップ計画

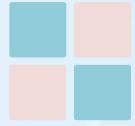
- 日程: 2017年9月11日～12日(2日間)
- 場所: 韓国・ソウル

## 2017年度APEC CoEの教育計画

- 日程: 2017年9月13日～14日(2日間)
- 場所: 韓国・ソウル

## IV 今後の計画





# 医薬品安全性監視の政策方向



## 市販後医薬品の定期的ベネフィット・リスクの分析・評価による積極的な安全管理強化

- 医薬品安全性監視計画の策定、医薬品リスク低減戦略、シグナル分析など医薬品の許可から使用に至るまでの全過程の医薬品安全性情報を体系的に管理する予定



## 信頼性が高く、韓国人の特性が反映された分析結果に基づき、安全性情報を提供し、独自で市販後医薬品の安全措置などを推進

- 病院、国民健康保険公団などが保有する診療記録、電算保険金請求資料、検診記録などを活用・分析するために、協業事業などを推進





# 国際規定調和の計画

- APECにおける医薬品安全性監視の規制調和策を作成するための研究事業を進行中(2017年～)
  - 研究結果に基づき、APEC PVロードマップを完結できる規制調和の勧告事項を作成する予定
- ICH E2B、E2C、E2EなどPV関連の規定調和を推進
  - 2021年までICH E2B導入を完了する予定





# THANK YOU



食品医藥品安全処

医藥品安全評価課

# Regulations on PV in Japan

**Yuka Iida**

**Office of Safety II, PMDA, Japan**

**11<sup>th</sup> May 2017**

# Today's Agenda

- ✓ **Japanese Regulatory Authorities**
- ✓ **Regulations on Pharmacovigilance in Japan**
- ✓ **New Challenge**

# Japanese Regulatory Authorities

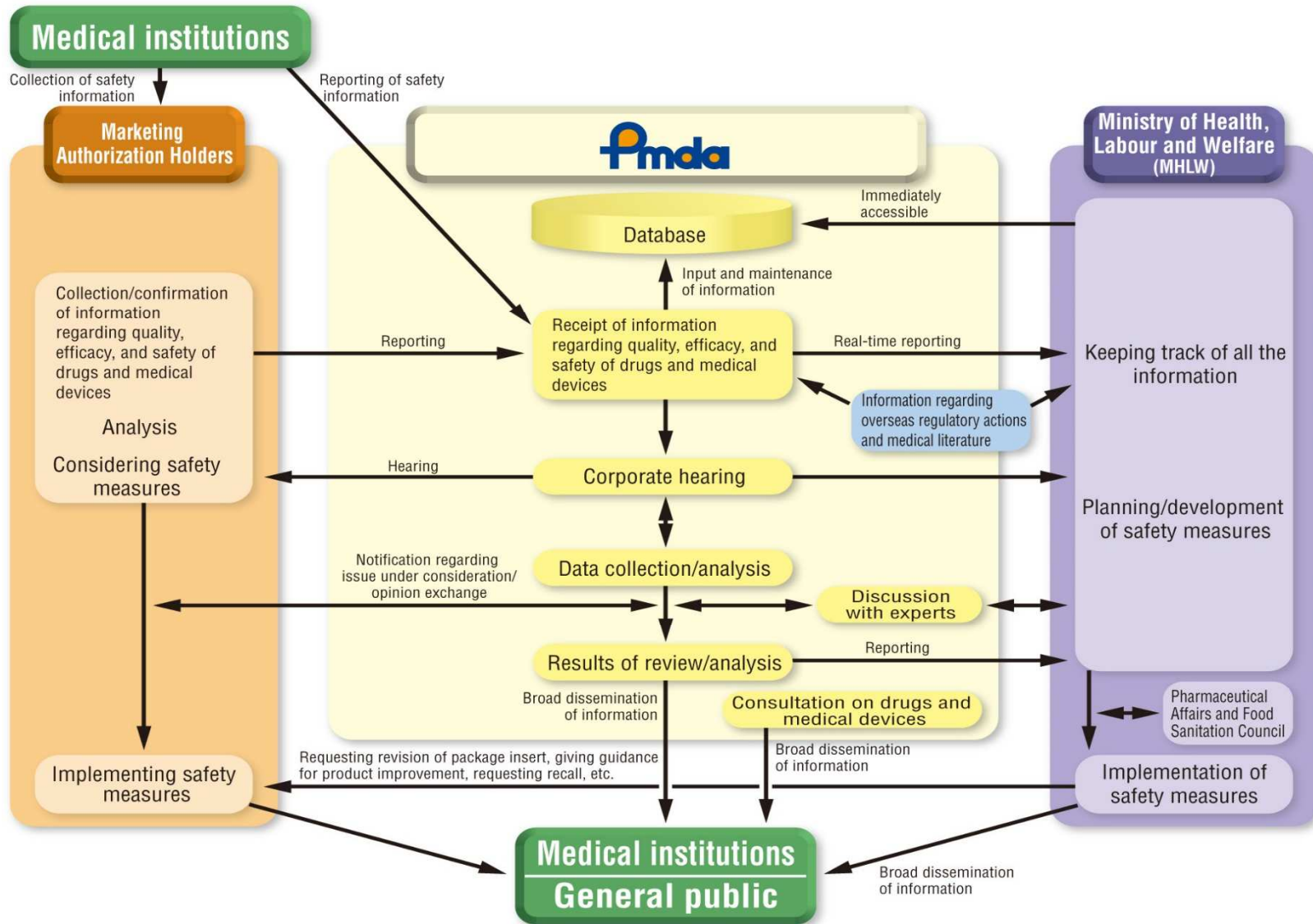
## Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW)

- MHLW is tasked with health-related policy development.
- MHLW's responsibilities in policies and administrative measures include:
  - Final judgments concerning approvals
  - Product withdrawal from the market

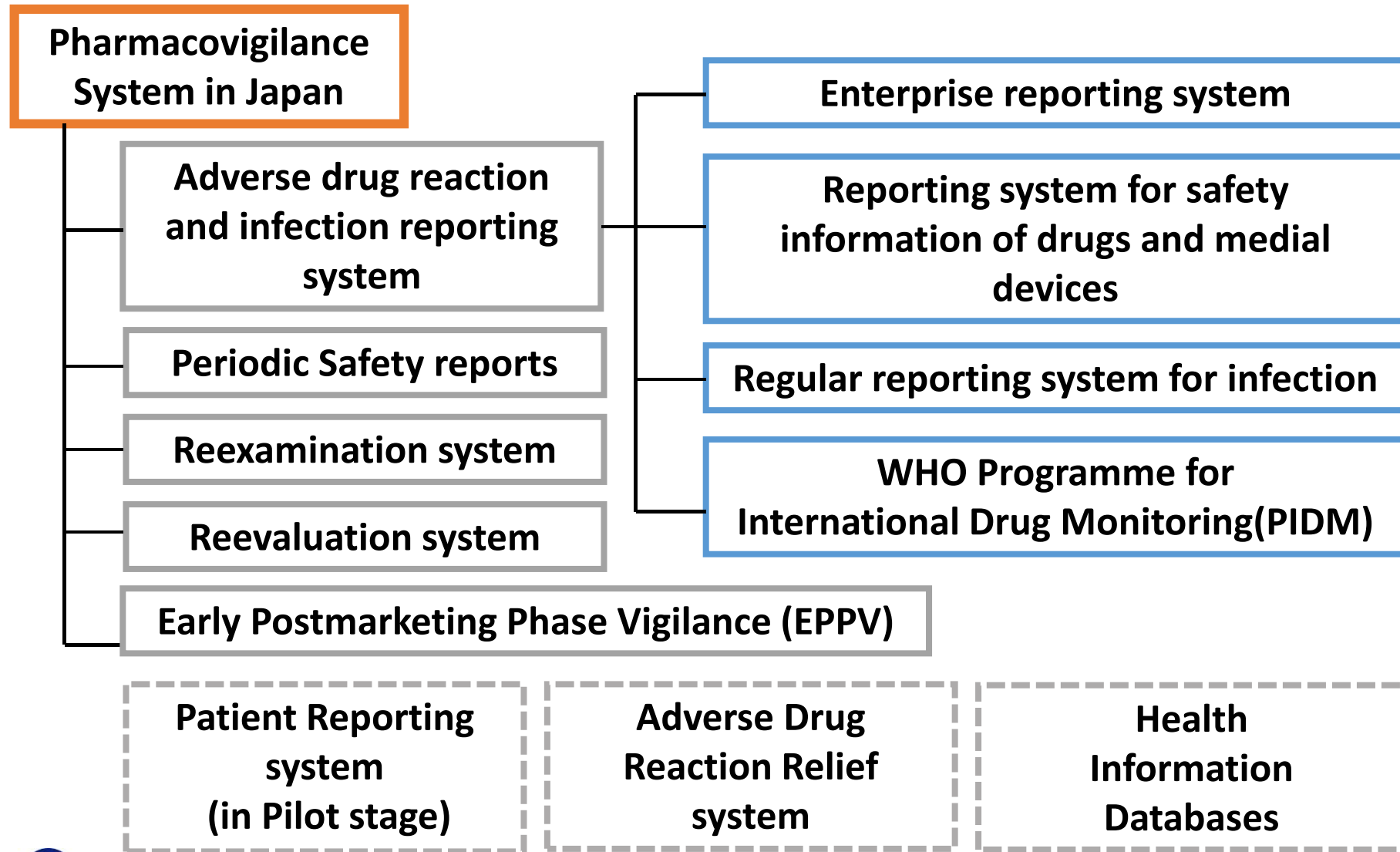
## Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

- PMDA is an agency that works with MHLW.
- PMDA's responsibilities in assisting MHLW measures include:
  - Approval review of drugs and medical devices
  - GCP/GMP/GLP inspection
  - Collection and analysis of adverse event data
  - Relief services for adverse health effects

# Vigilance Operation Flowchart

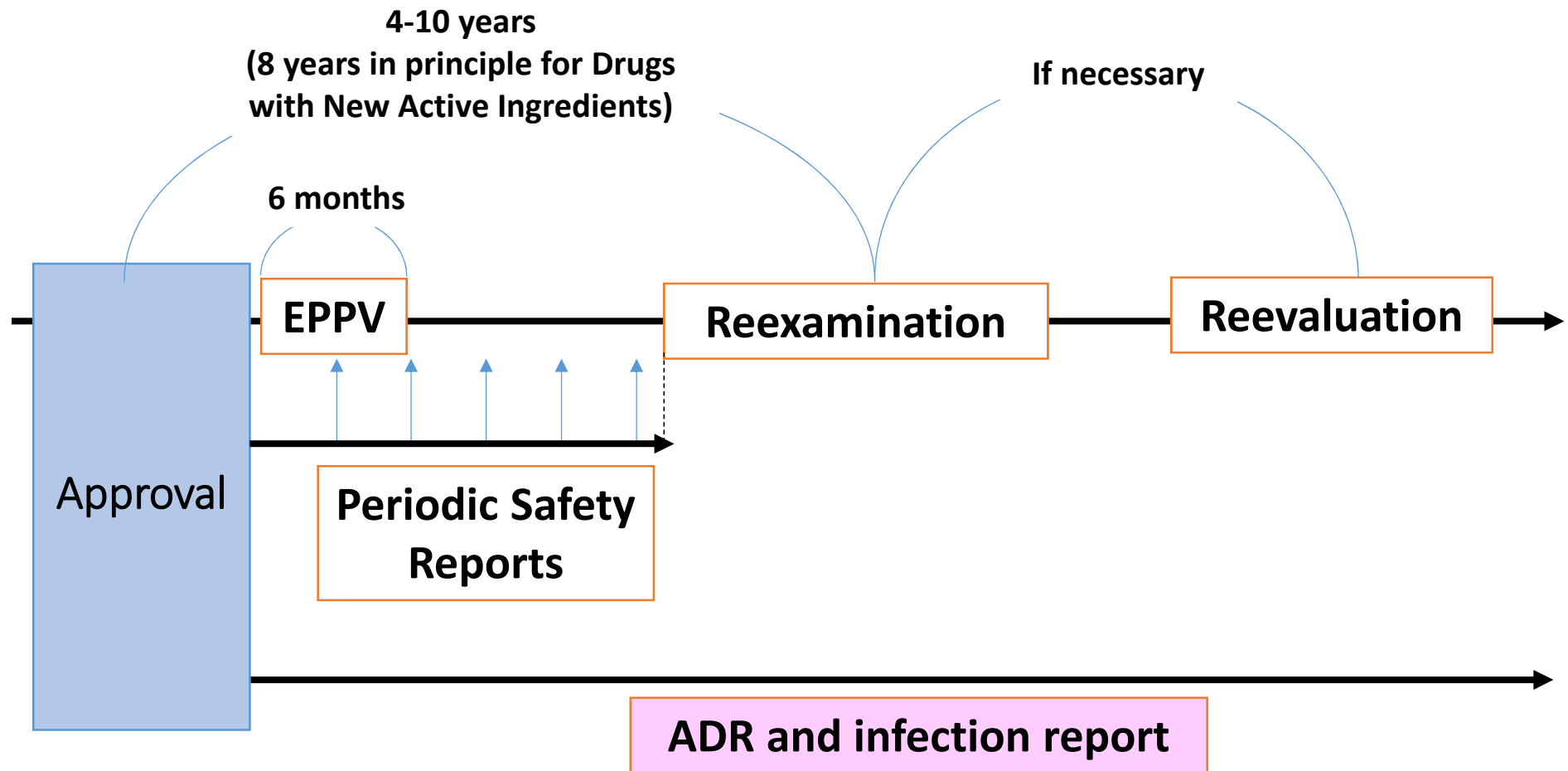


# Structure of PV System in Japan



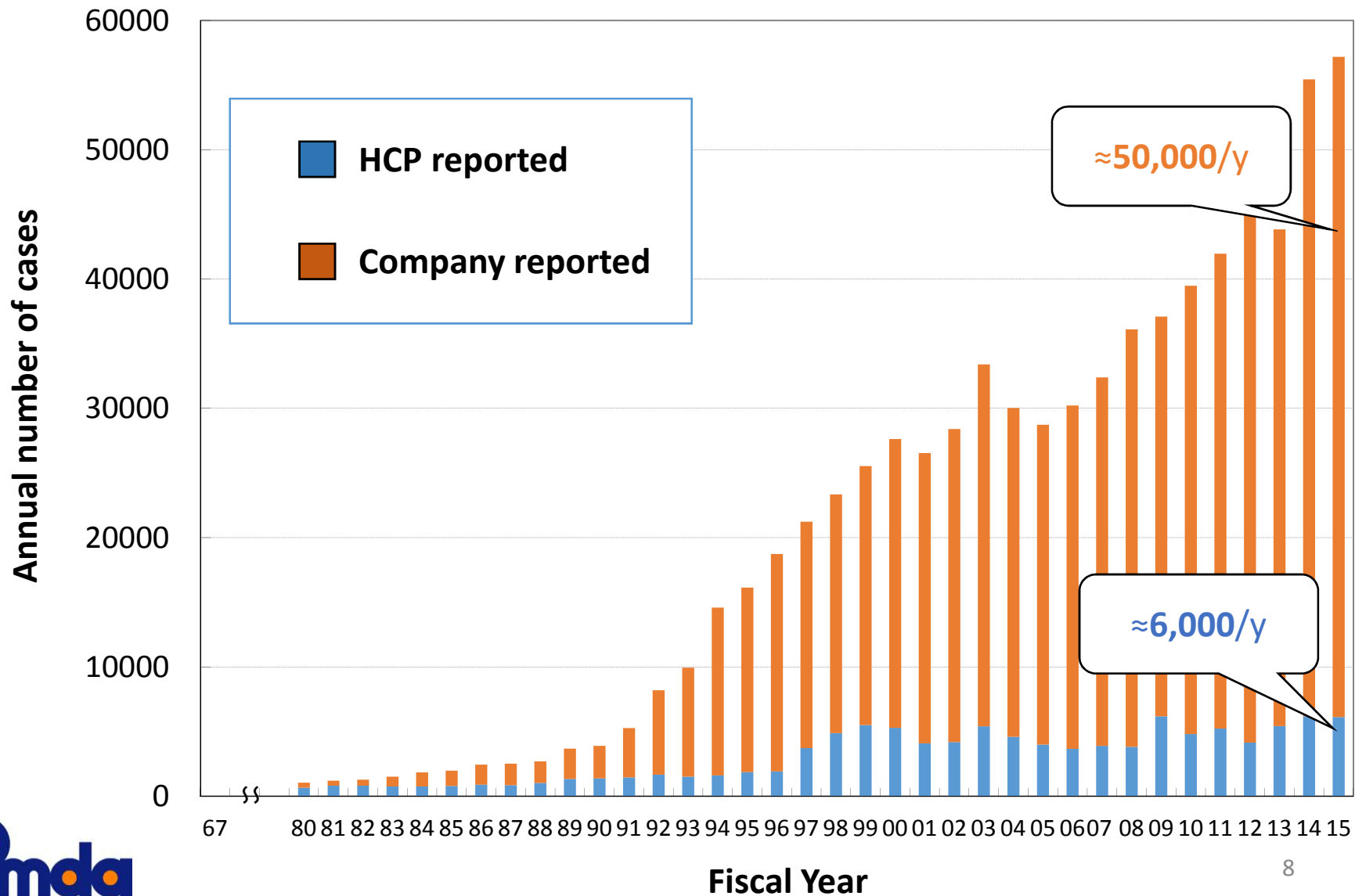
# ADR and infection reporting

# ADR and Infection Reporting

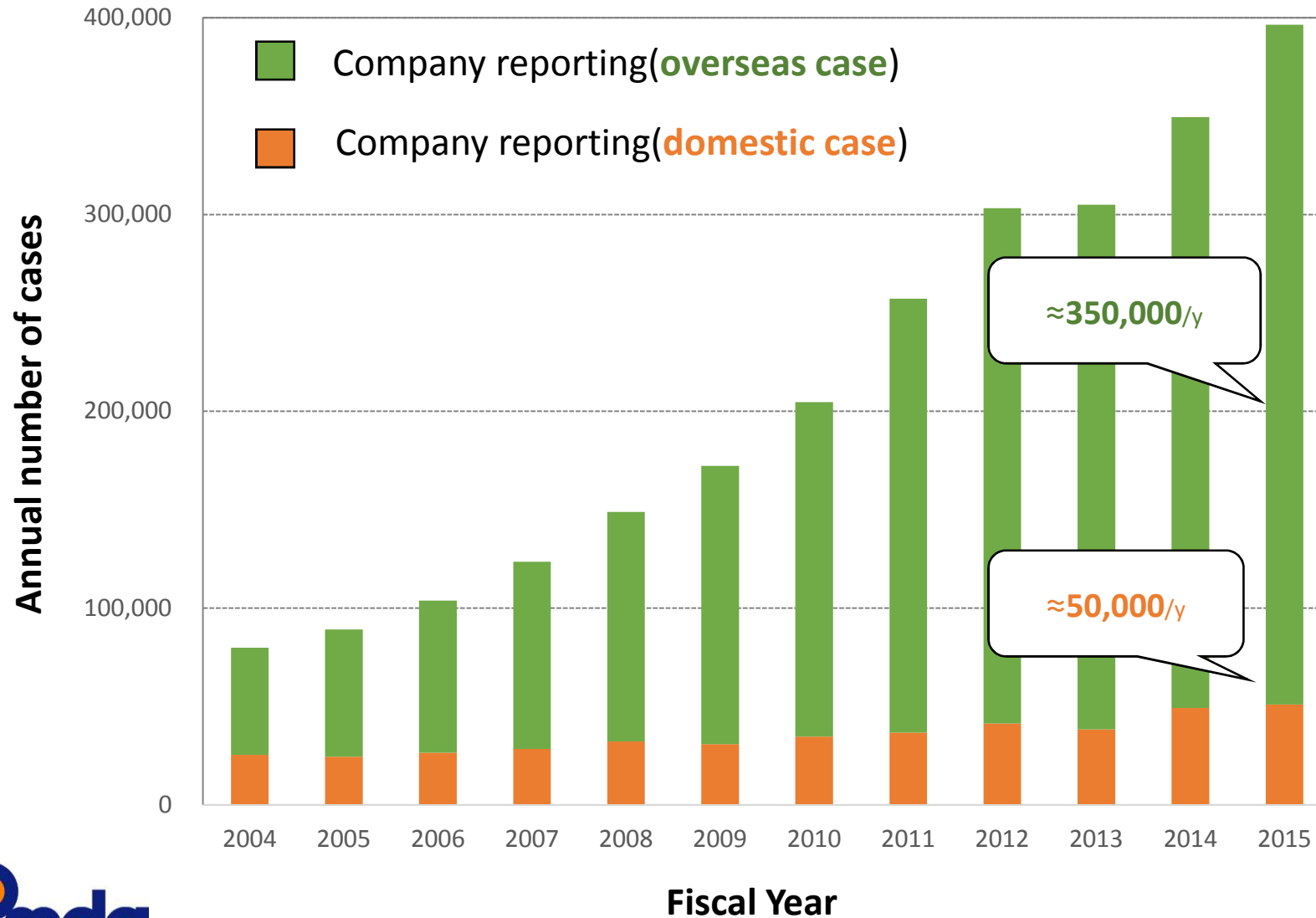




# Number of Domestic ADR Reports

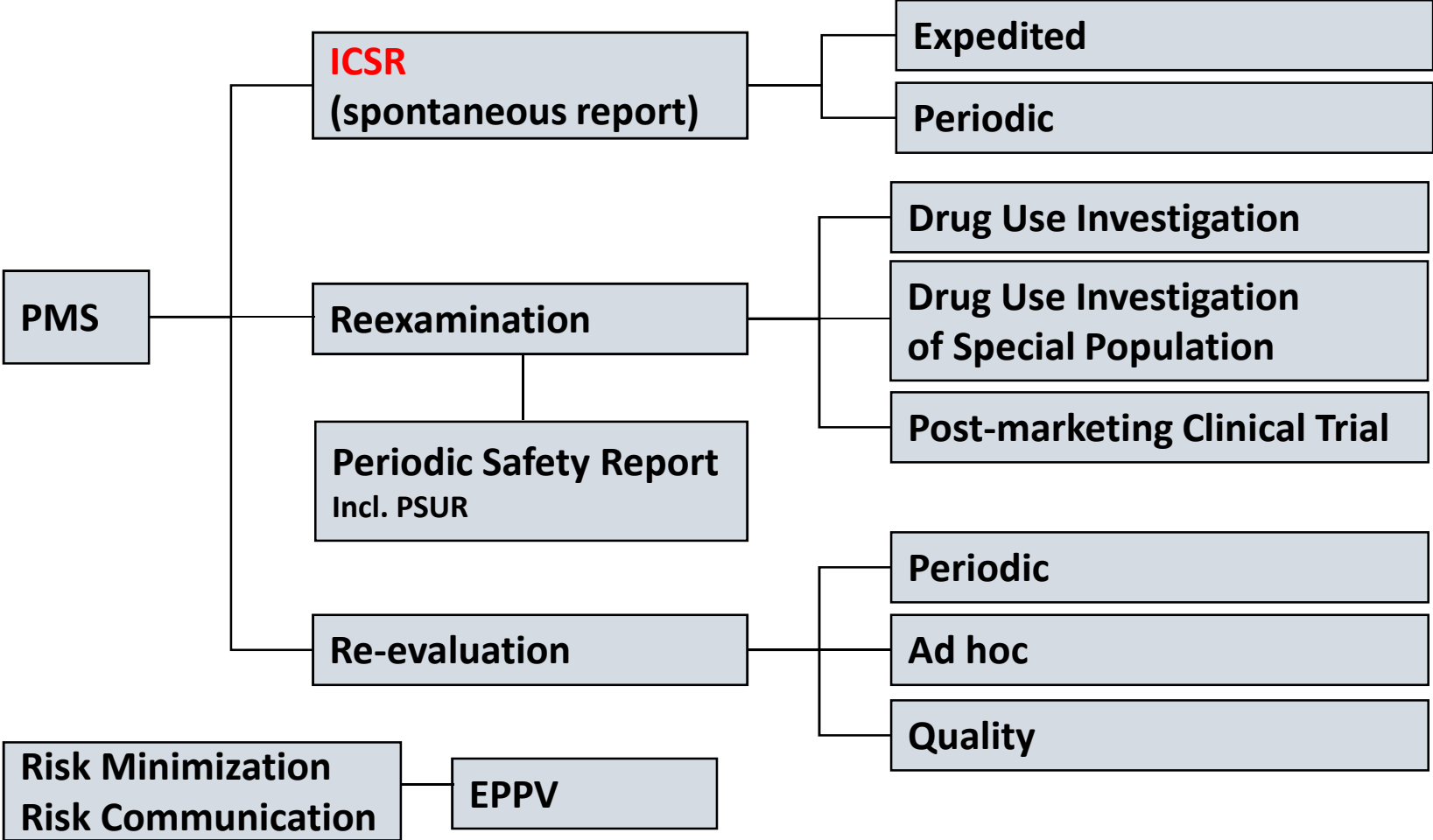


# Number of ADR Reports



# ADR and infection reporting - from MAH -

# Post-marketing Activities by MAH in Japan



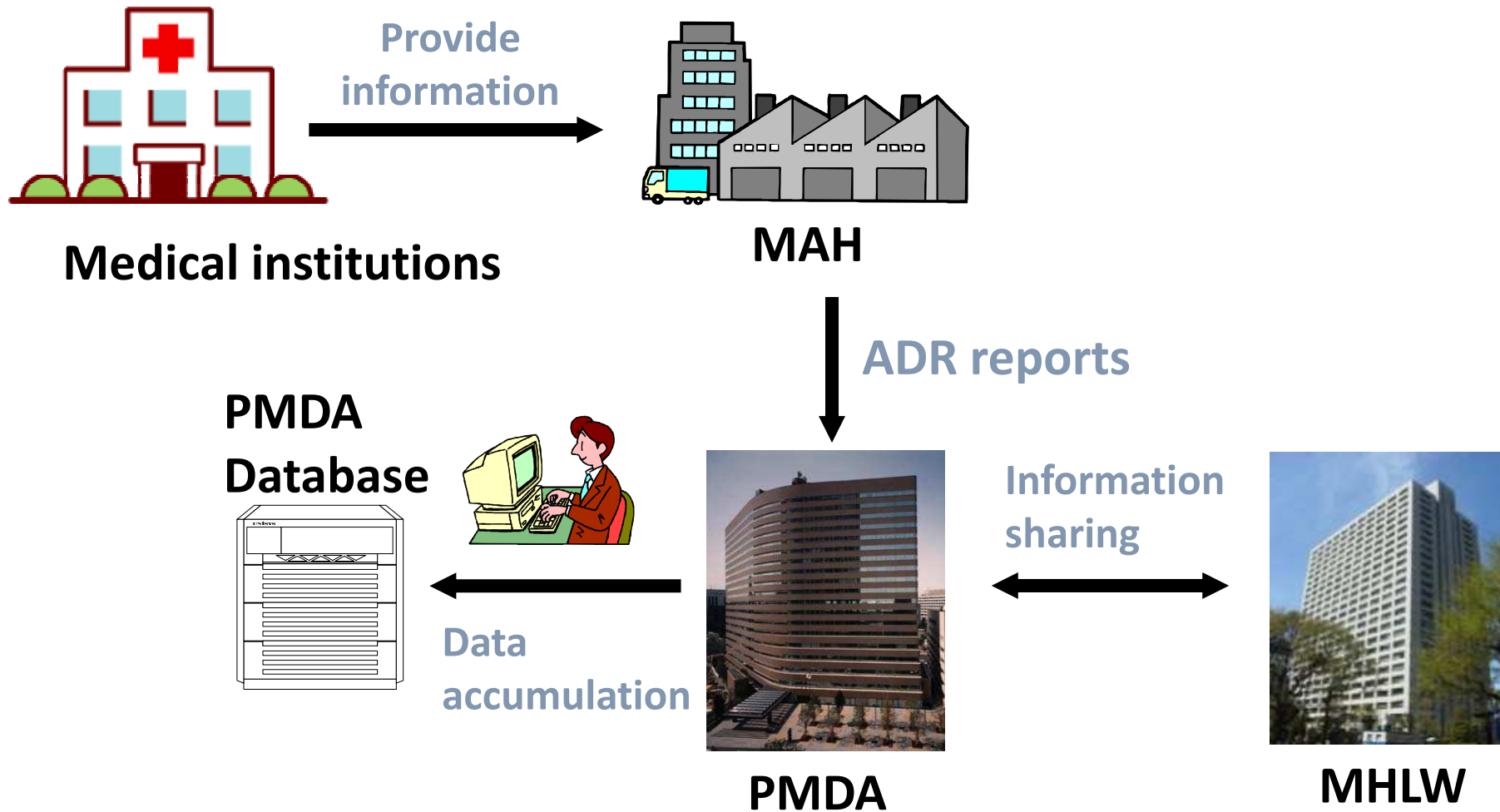
# Standards of ADR Reporting by MAHs

Severity	Predictability	Domestic	Foreign
Serious	Unpredictable	15 days	15 days
	Predictable	15 days (death)	-
		30 days*	-
Non-serious	Unpredictable	Annual Cumulative	-
	Predictable	-	-
Unexpected ADR occurrence trends		15 days	15 days
Case indicating health hazard by change of ADR occurrence trends		15 days	15 days

\* Except for death cases and

- ADRs by new drugs (new chemical entities) within 2 years after approval
- ADRs detected through EPPV

# Flow Chart Describing the HCPs ADR Reporting System - Investigated by MAHs



# **ADR and infection reporting - from Healthcare Professional -**

# Reports from HCP

## Publicity Poster

The poster features a central illustration of healthcare professionals (a doctor, a pharmacist, and a dentist) reporting to a central figure. A green arrow labeled '報告' (Report) points from the professionals to the central figure. Below this, a yellow arrow labeled '検討' (Review) points from the central figure to a document labeled '副作用・感染症・不具合' (Side effects, Infections, Malfunctions). A green arrow labeled '措置' (Action) points from the document to a family of three. The text '既知・因果関係不明でも報告してください' (Report even if known or cause is unknown) is prominently displayed. The poster also includes the PMDA logo and contact information for reporting.

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度

HOSPITAL  
Pharmacist  
Dentist  
報告

副作用・感染症・不具合  
既知・因果関係不明でも  
報告してください

検討  
措置

安全・安心な医療

① この報告は医療関係者の義務です (医薬品医療機器等法第88条の10第2項)  
② 再生医療等製品、医薬部外品、化粧品についても報告をお願いします

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 安全第一部 情報管理課に報告してください

●ファクスによる報告 0120-395-390  
●電話による報告 7704-077  
東京都千代田区千代田2-2-2  
薬務部薬事課  
●電子メールによる報告 eneral-hokoku@pmda.go.jp

報告用紙はインターネットで入手いただけます  
<http://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0002.html>  
なお、同様の報告が厚生労働省のホームページでも受け付けています。

Healthcare professionals (medical doctor, dentist, pharmacist etc.) should report information regarding the health damages, etc. encountered in daily clinical settings in association with the use of drugs and medical devices etc..



# ADRs Reporting from HCP

- **Reporting is an obligation for HCPs.**

- Reports are submitted directly to PMDA in accordance with the PMDA. Act.

- **Information to be reported**

- Information (cases) regarding the onset of ADRs, infections or malfunctions resulting from the use of drugs or medical devices for which reporting is deemed necessary from the point of view of preventing the occurrence or spread of hazards in public health

- **Reporting time limit is not defined**

# The Data Elements of HCP Report

## Reporter's information

Name, Medical institution name, Qualification, Address, Telephone number, FAX number

## Patient Characteristics

Initial, Sex, Height, Weight, Onset age, Gestation period, Primary disease, Complication, Medical history, Past ADRs history, Other relevant condition

## Reaction(s)/event(s)

Name of ADR, Outcome, Start date/ end date, Seriousness, Effects on fetus

## Laboratory test results

## Drug(s) information

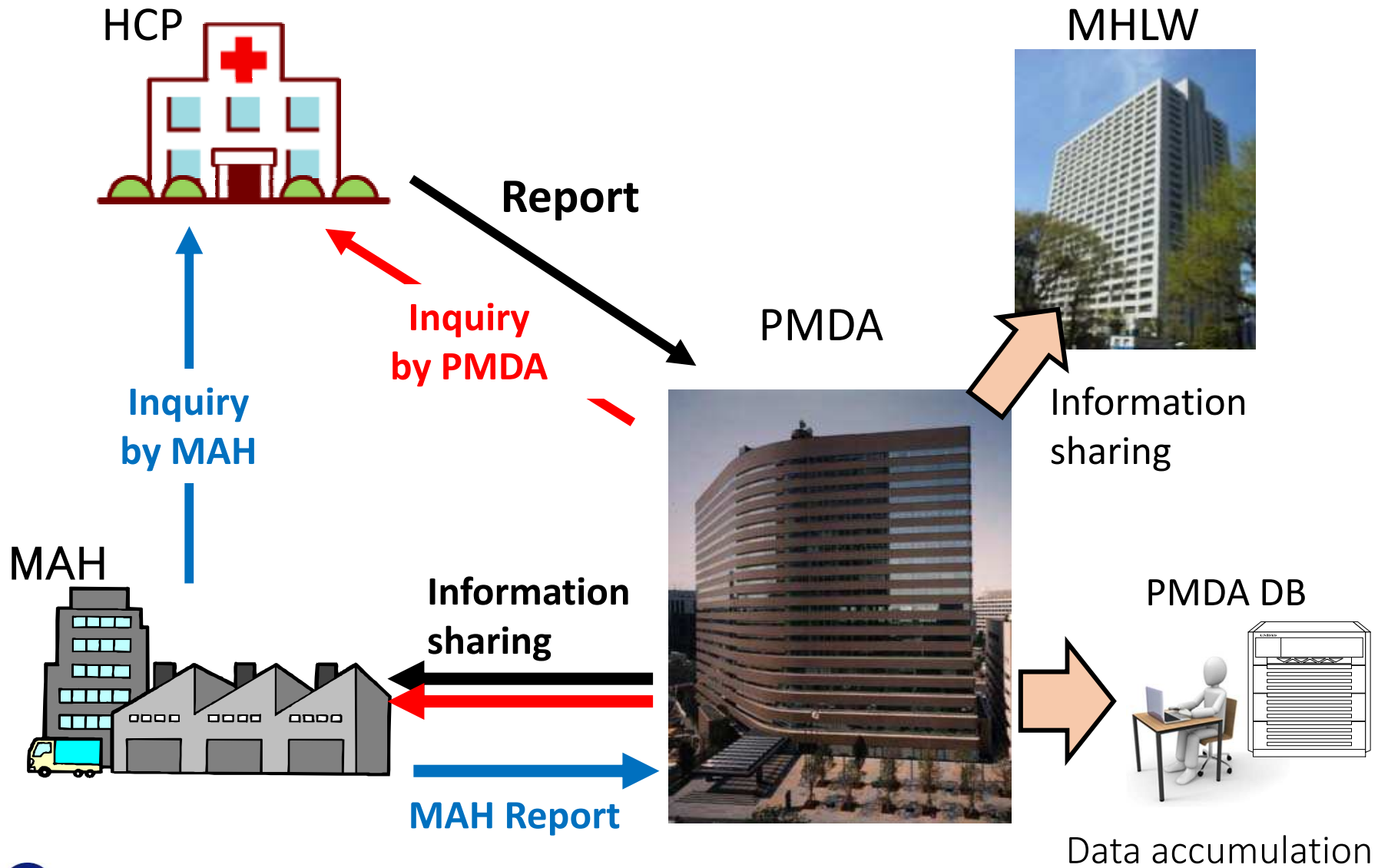
Suspected drug names, the MAH of the drugs, route of admin., start date/ end date, indication, concomitant drug names

## Narrative case summary and further information

Clinical course and therapeutic measures, relevant treatment, reporter comments

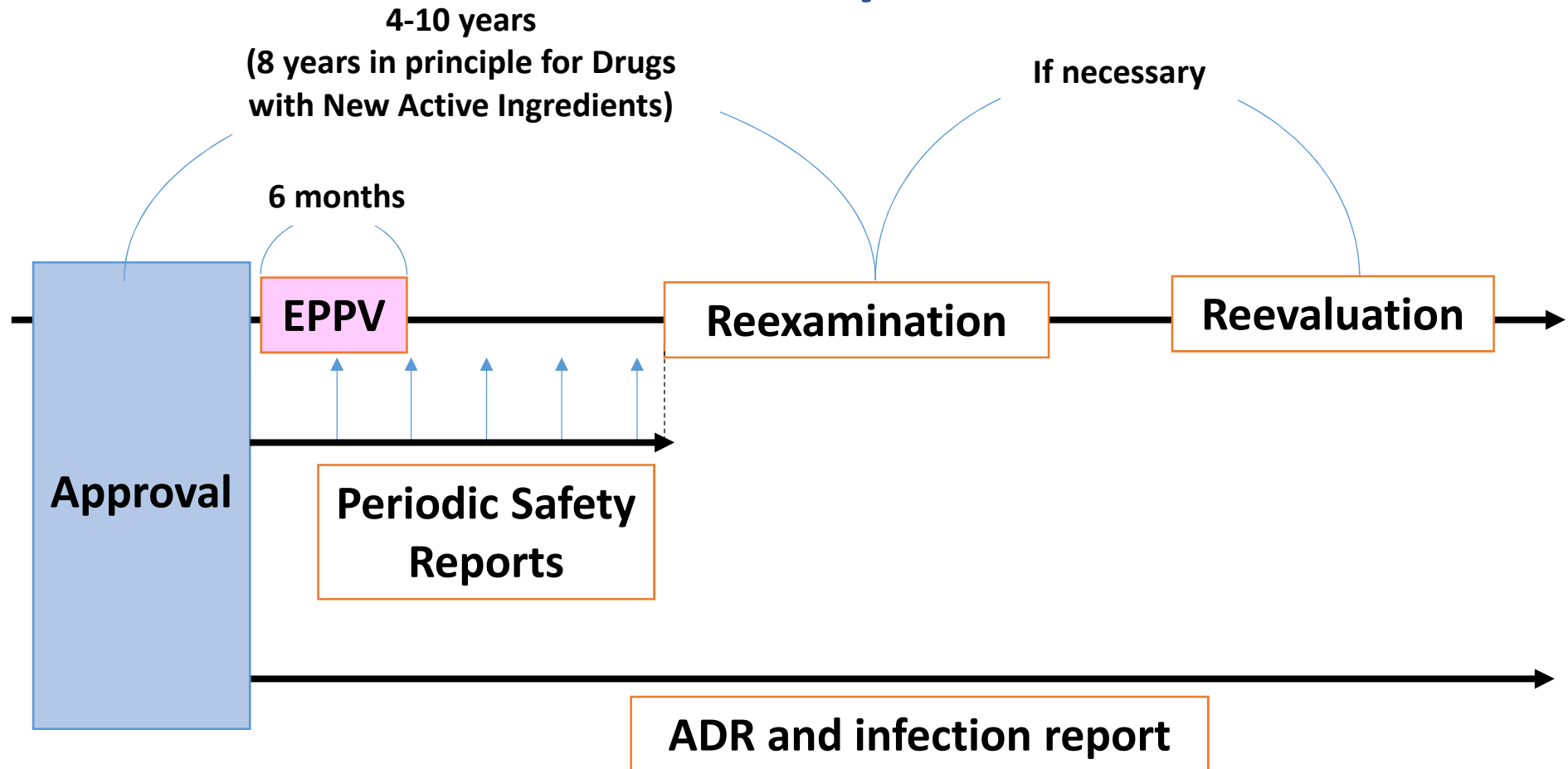
## Provision of case information to MAH

# Information Flow of HCP Reports



# Early Post-Marketing Phase Vigilance (EPPV)

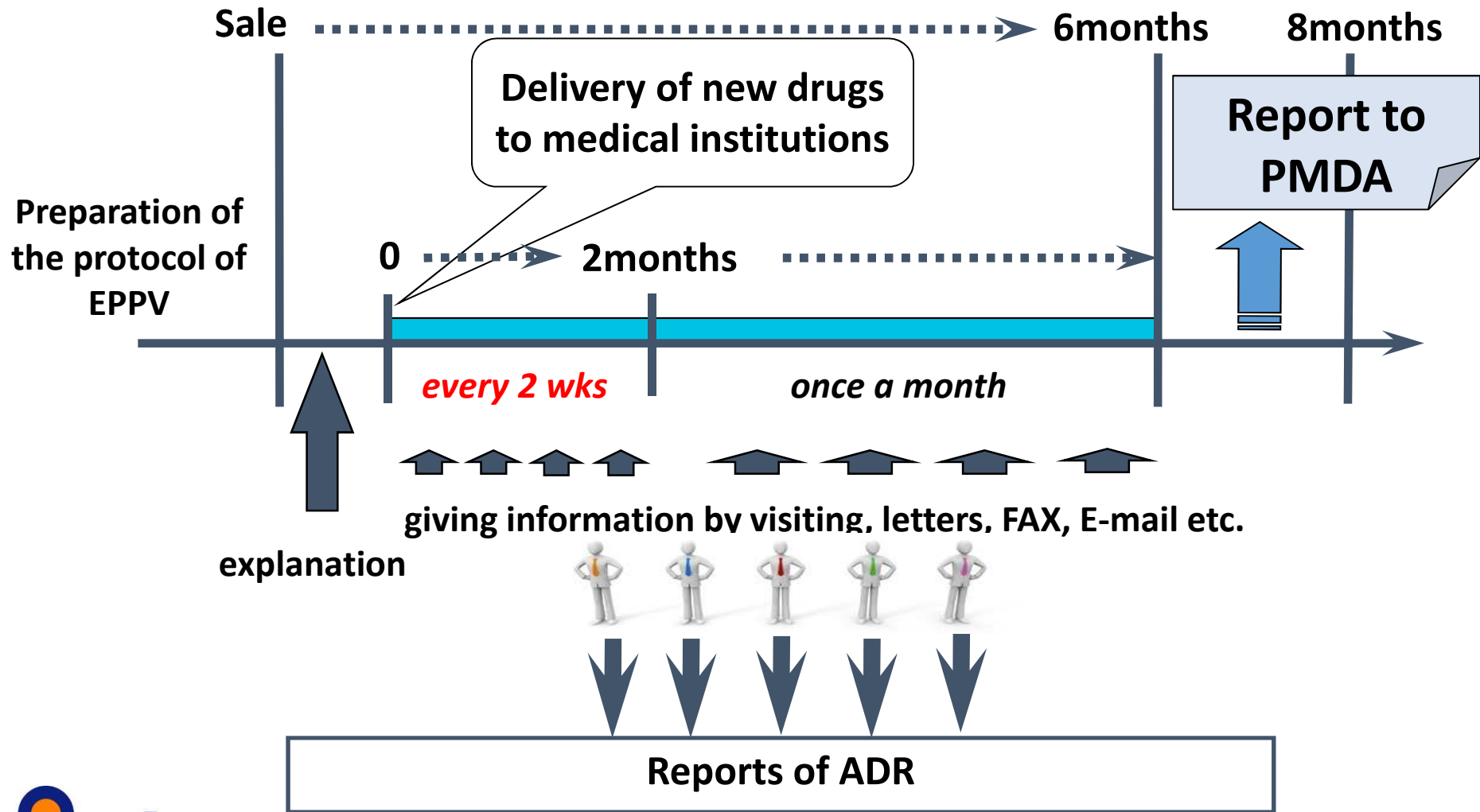
# Early Post-Marketing Phase Vigilance (EPPV)



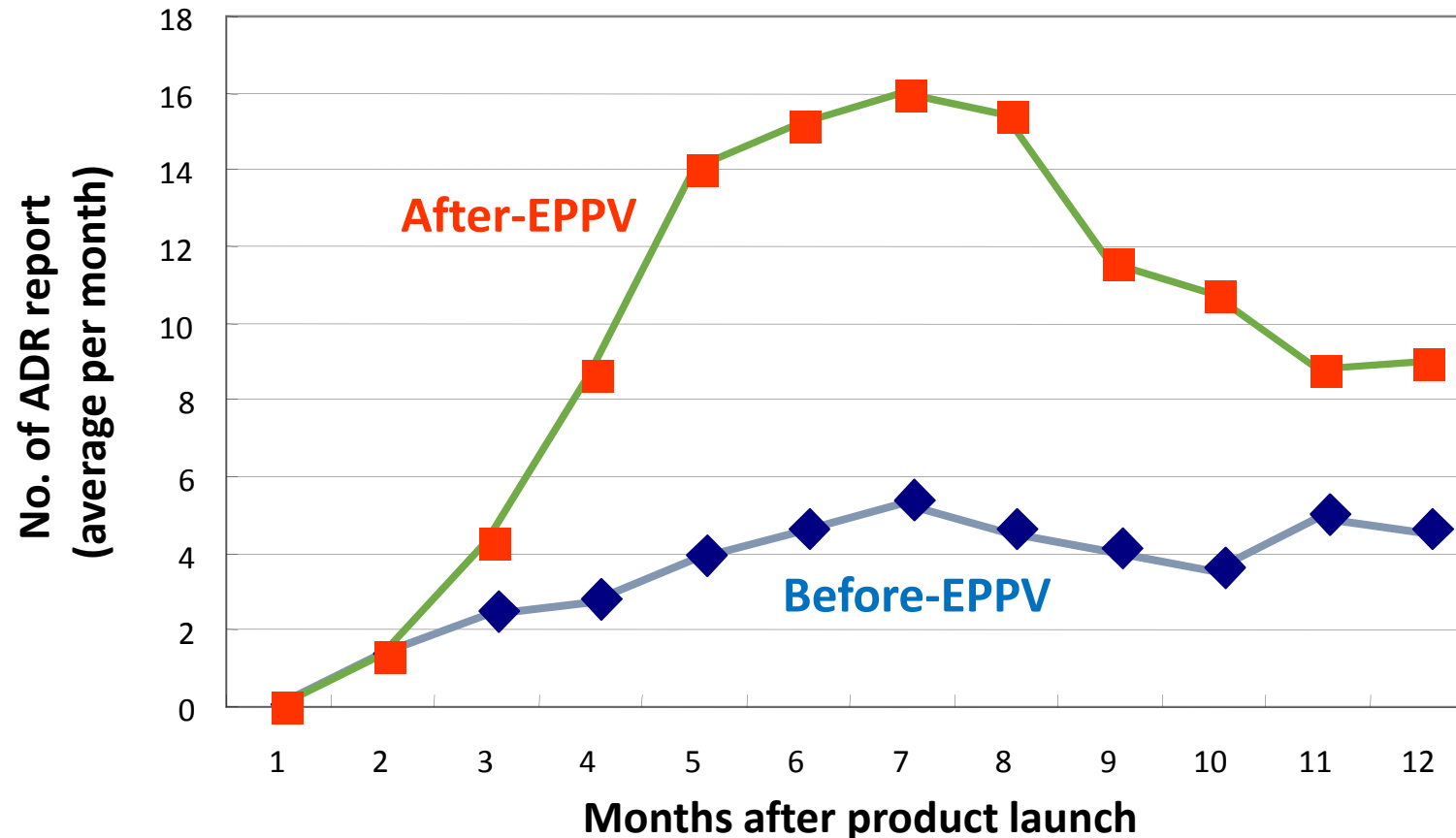
# Overview of EPPV

- EPPV is a requirement for most **New drugs**.
- EPPV involves a period of intensive vigilance spanning the **first six months** of marketing of New drugs.
- EPPV is performed
  - to promote proper use of drug in medical treatment (**risk minimization activity**)
  - to quickly identify the occurrence of serious adverse drug reaction (**Pharmacovigilance activity**)

# Flow of EPPV



# Number of reported ADRs of New Active Ingredients before and after the Introduction of EPPV

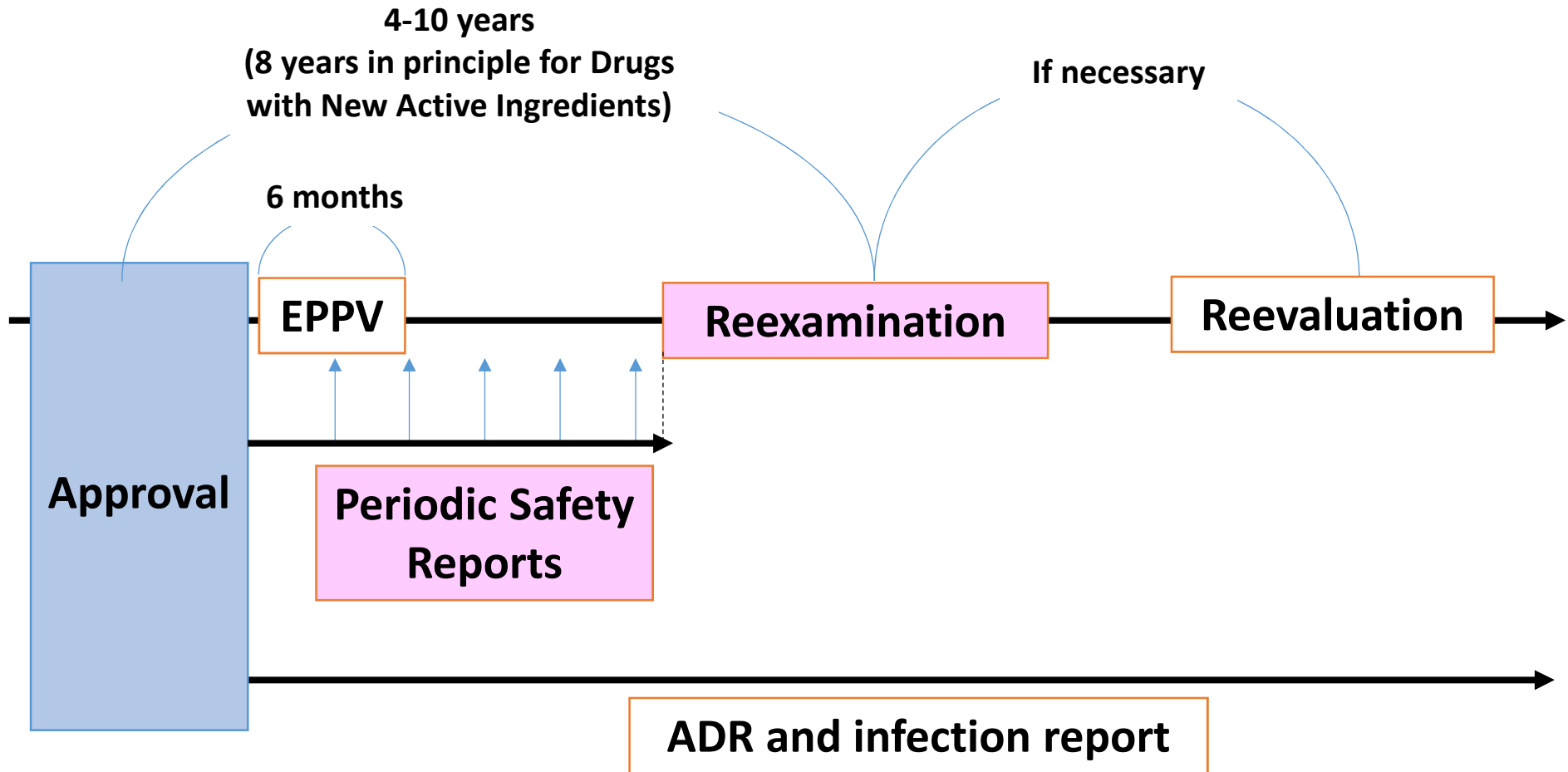


- EPPV was introduced in October 2001.
- Data of before-EPPV is based on 30 new active ingredients launched between Apr. 2000 and Mar. 2001.
- Data of after-EPPV is based on 22 new active ingredients launched between Oct. 2001 and Oct. 2002.



# Reexamination and Periodic Safety Reports

# Reexamination and Periodic Safety Reports



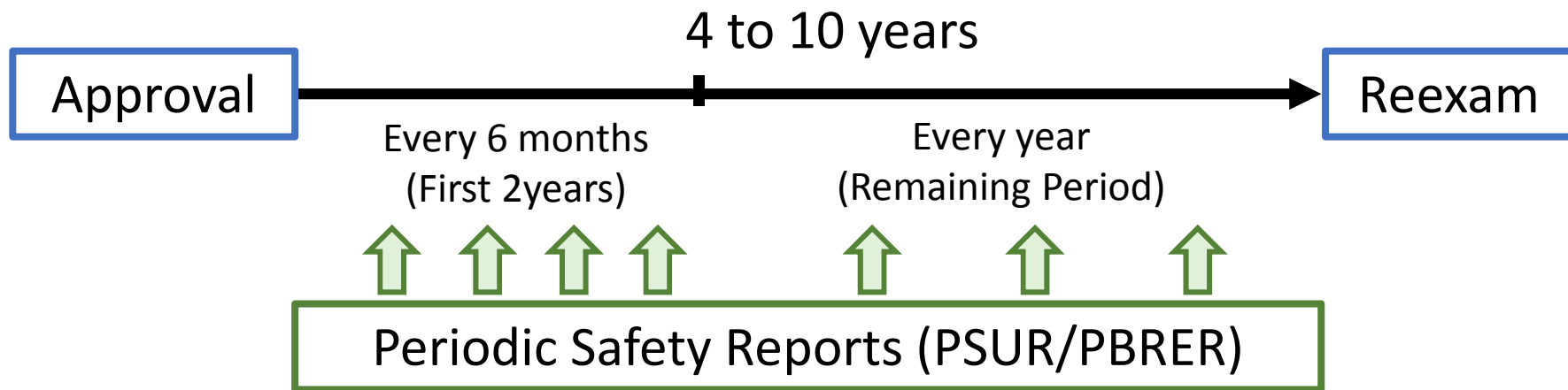
# Reexamination System

## Objective:

- To collect postmarketing information for a predetermined period
- To reconfirm the clinical usefulness of drugs after approval

Period	Type of new drug
10 years	(1) Orphan drug (2) Drugs requiring long-term pharmacoepidemiological investigation
8 years	(3) Drug containing a new active ingredient
6 years	(4) New ethical combination drug (5) Drug with new route of administration
4 years – 5 years 10 months	(6) Drug with new indication/new dosage and administration

# Process from Approval to Reexamination



## Contents of Periodic Safety Reports and Reexamination documentation:

- Reports of ADR/infection for the period
- Scientific Literature and Reports of actions taken Overseas
- The results of Postmarketing Studies ...etc

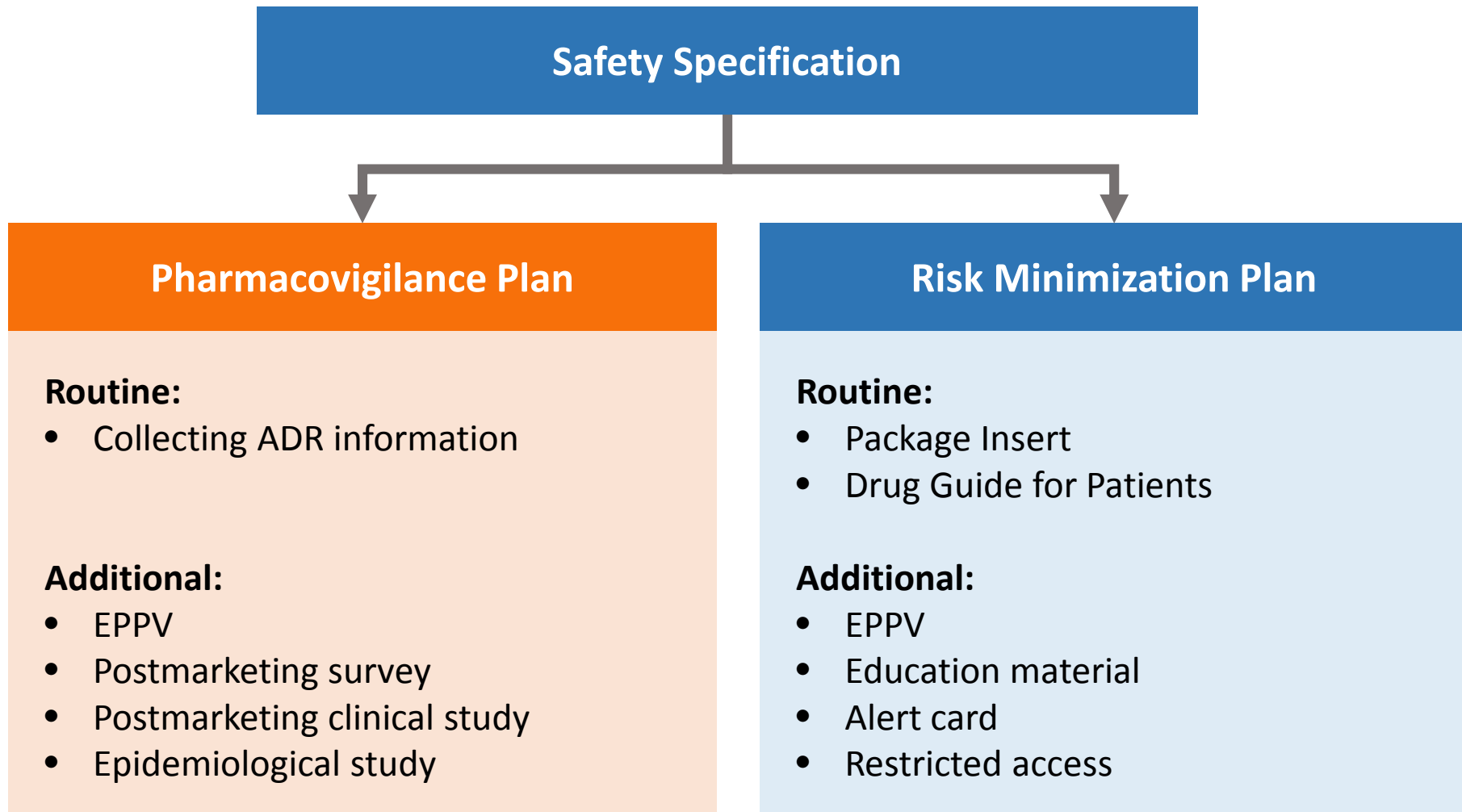
# Reexamination Results

Regulatory bodies (PMDA, MHLW) judge whether the marketing authorization should be maintained, varied, suspended or withdrawn according to the following three categories.

Category	Results	Decision on marketing authorization
Category 1	Usefulness is conformed	maintain
Category 2	Usefulness is conformed by a partial change in approval	vary
Category 3	Usefulness is not confirmed	suspend or withdraw

# Risk Management Plan

# Risk Management Plan



# New Challenge



# Limitations of Spontaneous Reporting

Spontaneous Reporting Limitations include:

- Underreporting
- Lack of Exposure Population
- difficult of detecting
  - delayed reactions
  - reactions with high background incidence
- Report Quality(important details often missing )
- Biases



Necessity of Drug Safety Analysis  
Using New Data Sources

# Patient Reporting system (in Pilot Stage)

# Direct Patient Reporting

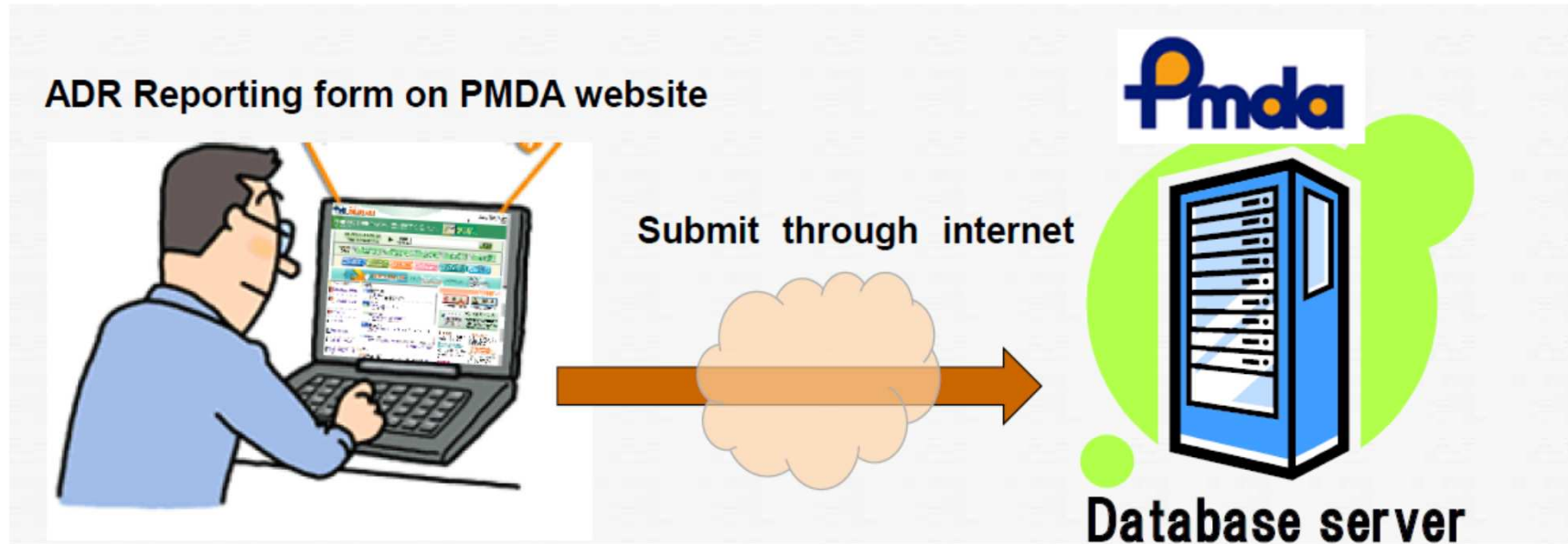
Patients may report...

- **different ADRs**
- **new ADRs**
- **ADRs more quickly** etc.

Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M et al (2007) Br J Clin Pharmacol63:148–156



# Patient Reporting in Japan



- ❑ The pilot program for Direct Patient Reporting started on 26 March 2012.
- ❑ The system will be officially launched following review and final adjustment.

# Reports from Patients

Required information

## 1. Reporter details

- ✓ Name, age, contact information (home address, mail address etc.)

## 2. Patient characteristics

- ✓ Relation to reporter, gender, age, etc.

## 3. Suspect reactions/events

- ✓ Reaction, start date of reaction, outcome, primary disease, etc.

## 4. Suspect medicines

- ✓ Name of the medicine, etc.

## 5. Medical institution information

- ✓ Whether any medical institution that PMDA can contact directly exists or not, permission to contact medical institution directly

## 6. Additional details

# Reports from Patients

## □ Status of reporting (As of March 2016)

- No. of reports: **583** cases (21 cases reporting patient mortality)

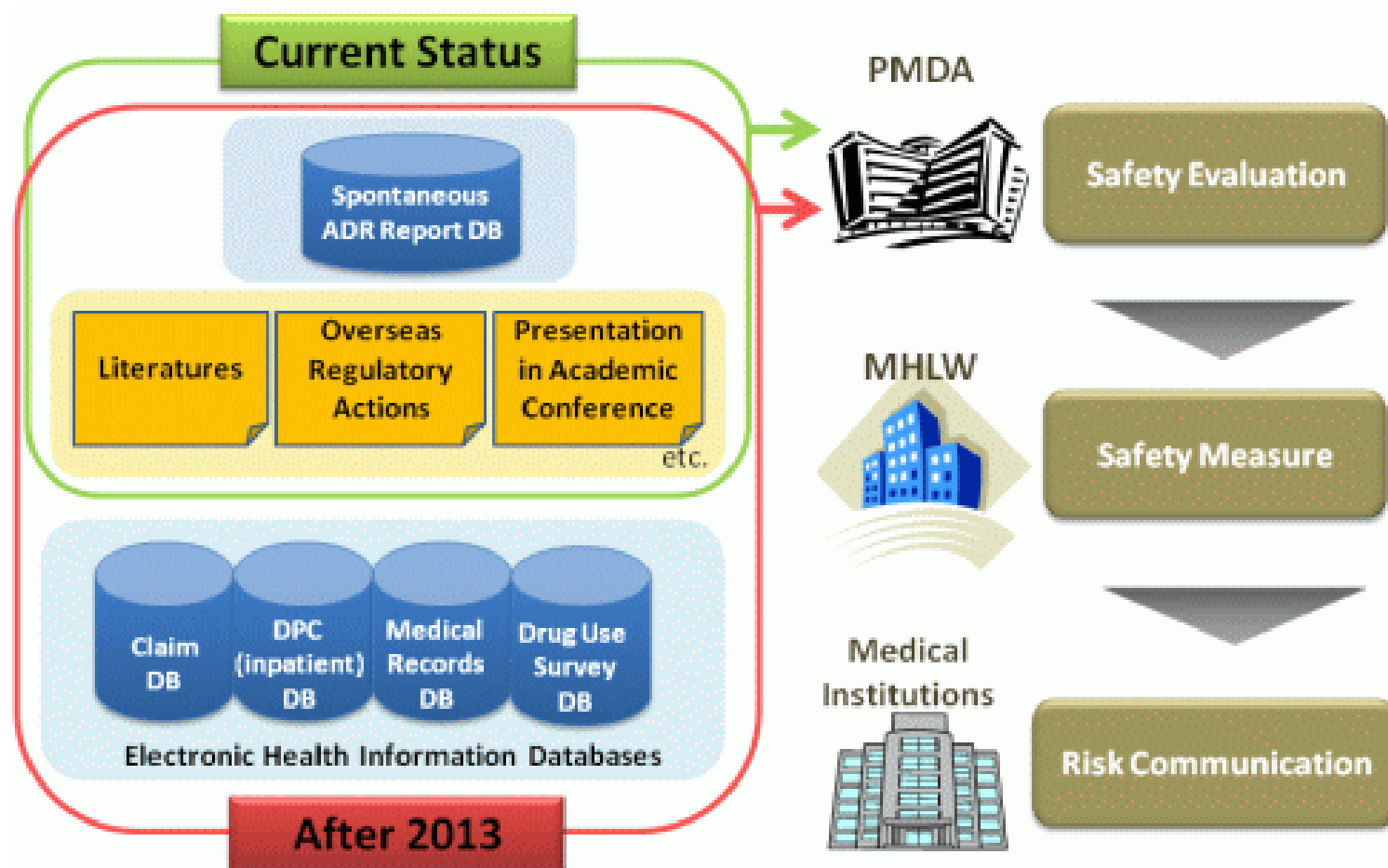
FY	2011	2012	2013	2014	2015
Report number	30	154	122	91	186

## □ Issues to be considered are...How to:

- Check and evaluate the reports?
- Access to detailed patient medical record?
- Balance transparency & personal information protection?
- Guide reported patient to ADR relief system?

# Health Information Databases

# Utilization of e-Health Information DBs

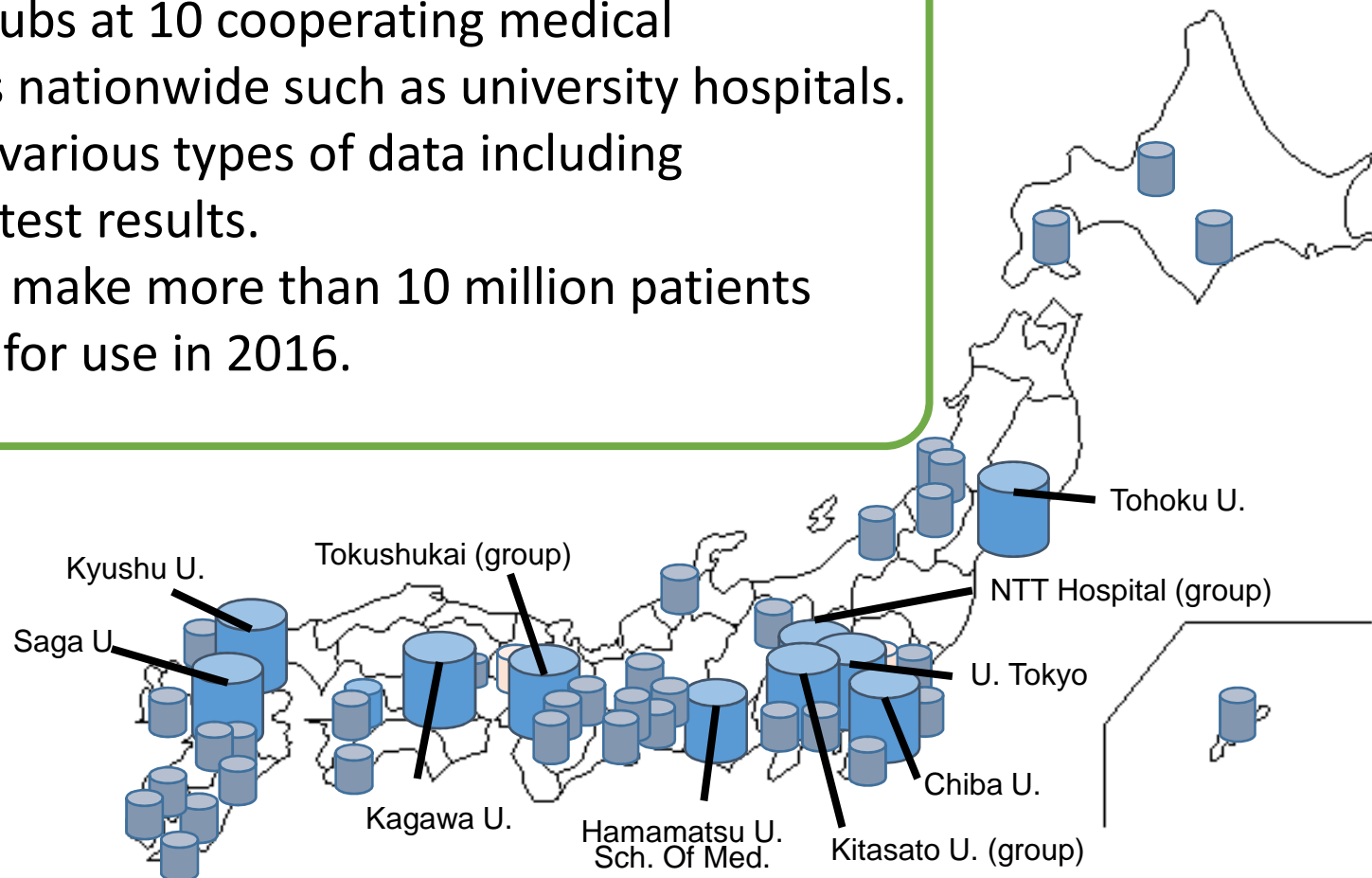




# Creation of New Database

## New Database (MID-NET)

- database hubs at 10 cooperating medical institutions nationwide such as university hospitals.
- It contains various types of data including laboratory test results.
- Target is to make more than 10 million patients data ready for use in 2016.



**Thank you for your  
attention!**



Passion for Innovation.  
Compassion for Patients.™



## 韓国の製薬会社における医薬品安全性監視 (ファーマコビジランス)システム

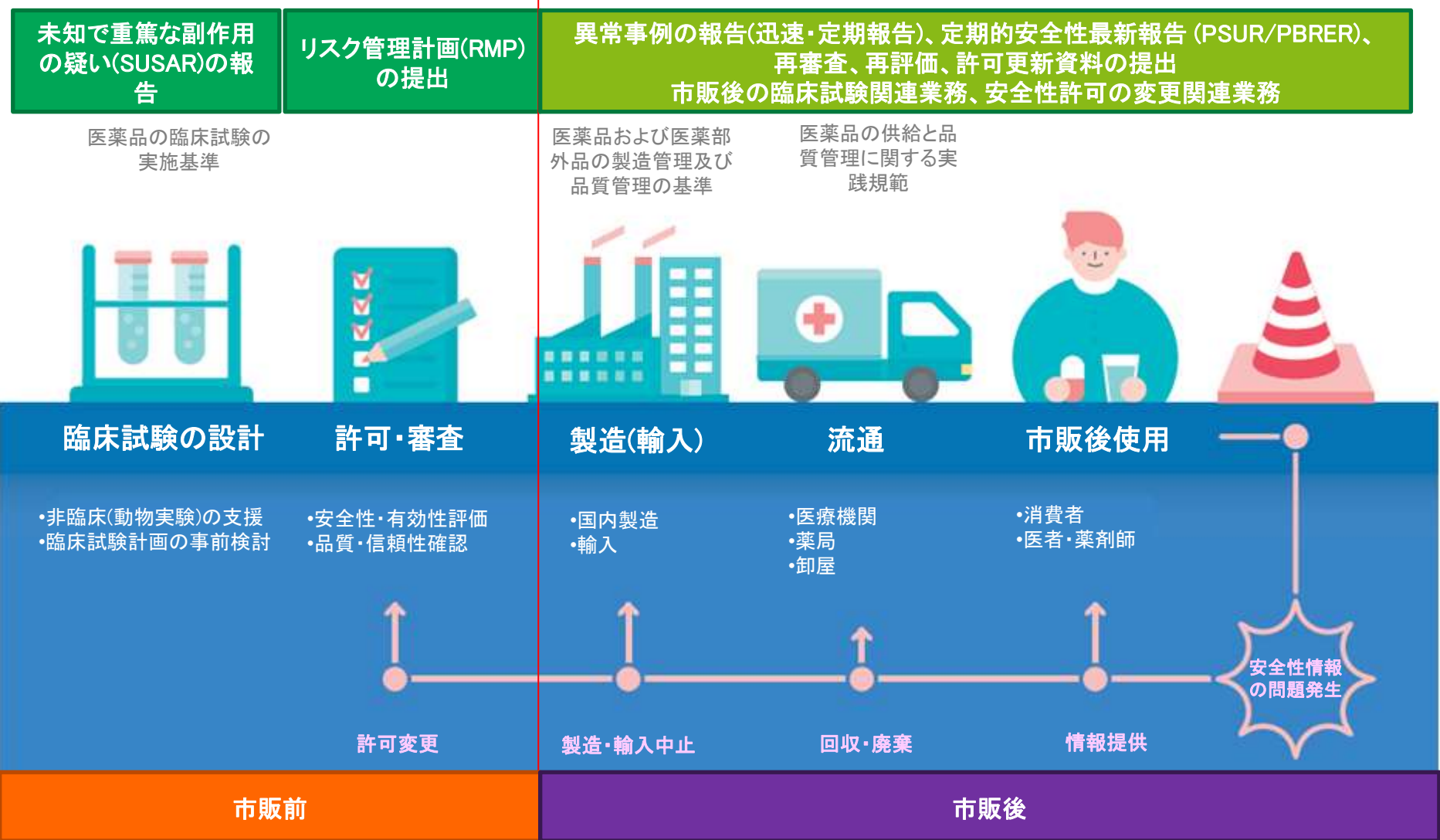
韓国第一三共

PVチーム オ・ウニョン

## 医薬品安全性監視(Pharmacovigilance)とは？

医薬品などによる異常事例または安全性関連問題の  
検出・評価・理解・予防に関する科学と活動

# 医薬品ライフサイクルの安全管理



- 副作用自発報告制度(1988～)
- 新薬などの再審査制度(1995～)
- SAEの15日以内の義務報告を新設(2004～)
- 製薬会社の安全管理責任者指定を義務化(2007～)
- 医薬品の異常事例報告システム(KAERS)で異常事例を報告(2012.10～)
- 国外発生 of 薬物異常反応報告を義務化(2014. 8～)
- 安全管理責任者の教育を義務化(2014.9～)
- リスク管理計画の提出を義務化(2015.7～)
- 医薬品製造販売後安全管理基準を上位の法令として規定: **KGVPを施行(2016. 10～)**
- 医薬品品目許可などの更新に関する規定を適用(2018～)

強化される規定に伴う製薬会社の対応が必要

# SOP (Standard Operating Procedure)

## 業務基準書

### 規定で求める業務基準書

- 1) 安全管理業務に従事する者の責務、安全性情報管理システム
- 2) 安全性情報の収集対象、方法および手続き
- 3) 安全性情報の分析および評価に関する手続き
- 4) リスク管理計画の作成・実施に関する事項
- 5) 安全管理措置の実施に関する事項
- 6) 安全性情報関連文書の保管に対する事項
- 7) 安全性情報管理業務に従事する者に対する教育・訓練の手続き
- 8) その他の安全管理業務の遂行上必要な事項

### SOPを備えていない場合

行政処分: 全品目販売停止1・3・6ヶ月、品目許可の取り消し

[別表4の3]医薬品製造販売後安全管理基準(KGVP)(新設:2016.10.28)

# 市販前の安全管理

## 臨床試験における安全管理

### ✓ 主要業務

- 未知で重篤な副作用の疑い(SUSAR)を食品医薬品安全処に報告
  - : 15日以内、
  - : 死亡・死亡の恐れ of 症例は7日以内、追跡報告は8日以内
- その他の安全性情報の報告

### ✓ 考慮事項

- Safety management plan: 個別事例収集の手続きおよび役割/責任を明確にするために必要
- 従来のオフライン報告→オンライン報告可能(2017年3月～)
- 業務の利便性および資料の効率的管理のために、オンライン報告(xml)様式が生成可能な手続きの作成を考慮



```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8" ?>
<report xmlns="http://www.fda.gov/oc/2011/01/14/2011-01-14-report.xml" >
  <reportHeader>
    <reportId>405-TEST-COMPANY-GC-CASE-30</reportId>
    <reportDate>20111220</reportDate>
    <reportTime>10:00</reportTime>
    <reportType>SUSAR</reportType>
  </reportHeader>
  <reportBody>
    <patient>
      <patientName>Patient Name</patientName>
      <patientAge>65</patientAge>
      <patientSex>M</patientSex>
      <patientWeight>70</patientWeight>
      <patientHeight>170</patientHeight>
      <patientBP>120/80</patientBP>
      <patientHR>70</patientHR>
      <patientRR>18</patientRR>
      <patientTemp>37.5</patientTemp>
      <patientPulse>70</patientPulse>
      <patientO2Sat>98</patientO2Sat>
      <patientECG>Normal</patientECG>
      <patientXray>Normal</patientXray>
      <patientLabTest>
        <labTestName>Lab Test Name</labTestName>
        <labTestResult>Lab Test Result</labTestResult>
      </patientLabTest>
      <patientTreatment>
        <drugName>Drug Name</drugName>
        <dosage>Dosage</dosage>
      </patientTreatment>
      <patientOutcome>
        <outcome>Outcome</outcome>
      </patientOutcome>
      <patientFollowUp>
        <followUpDate>Follow Up Date</followUpDate>
        <followUpStatus>Follow Up Status</followUpStatus>
      </patientFollowUp>
    </patient>
  </reportBody>
  <reportFooter>
    <reporterName>Reporter Name</reporterName>
    <reporterAddress>Reporter Address</reporterAddress>
    <reporterCountry>JP</reporterCountry>
    <reporterQualification>Reporter Qualification</reporterQualification>
  </reportFooter>
  <reportOrganization>
    <organizationName>Test Comp1</organizationName>
    <organizationCode>23121212</organizationCode>
    <organizationCountry>JP</organizationCountry>
    <organizationAddress>Organization Address</organizationAddress>
  </reportOrganization>
</report>
```

[別表4]医薬品の臨床試験の実施基準(KGCP)



## リスク管理計画(Risk management Plan、RMP)の提出による安全管理

- 提出資料

連番	構成項目	提出資料
1	<b>▶安全性重点検討項目</b> -非臨床/臨床における安全性のまとめ -継続検討が必要な重要安全性検討項目	○
2	<b>▶有効性重点検討項目</b> (有効性を確認するための調査または試験が行われる場合)	△ <sup>1)</sup>
3	<b>▶医薬品の監視計画<sup>2)</sup></b> 1)一般的な医薬品の監視活動 (安全性情報の迅速報告または定期報告)	○
	2)能動的監視または比較観察研究	○
	3)その他の医薬品監視計画	△
4	<b>▶リスク緩和措置の手法</b> 1)添付文書(案)	○
	2)患者向け使用説明書	△
	3)医者・薬剤師などの専門家向け説明資料	△
	4)安全使用保障措置(教育、安全管理システムの確保)	△

# 市販前の安全管理

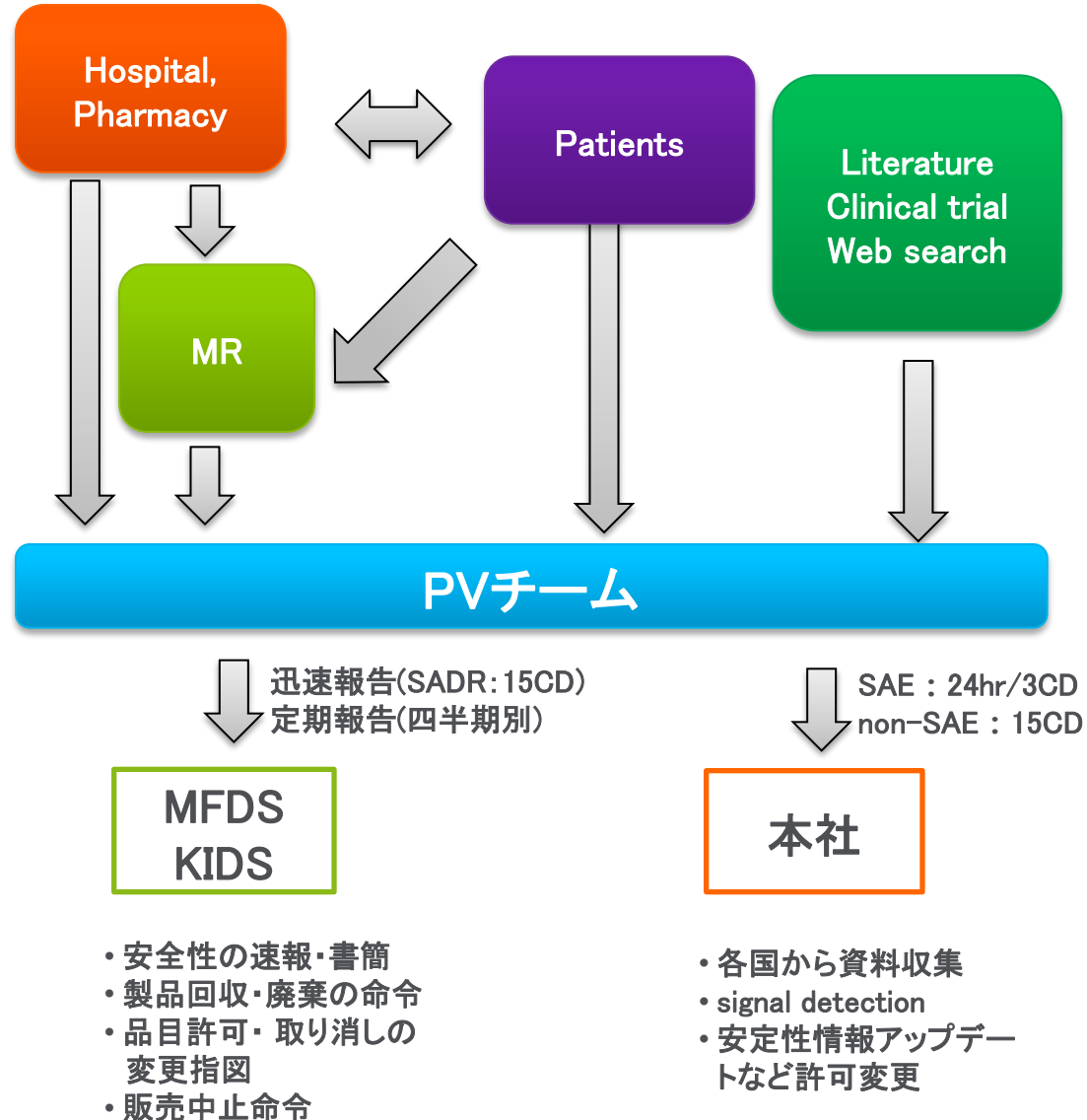
## リスク管理計画(Risk management Plan、RMP)の提出による安全管理

- 考慮事項

- ✓ 許可を受けた時点から関連部署と開発計画を共有
- ✓ 安全性/有効性の重点項目を選定時、非臨床/臨床部門と十分な議論が必要
- ✓ 医薬品安全性監視計画において、市販後の臨床などが行われる場合、関連部署との計画策定および資料受領が必要
- ✓ リスク緩和措置の手法で作られる資料に対して、関連部署の事前確認が必要
- ✓ グローバル製品でコアRMPがある場合、これに対する本社との開発日程確認および共通の管理計画についての議論が必要

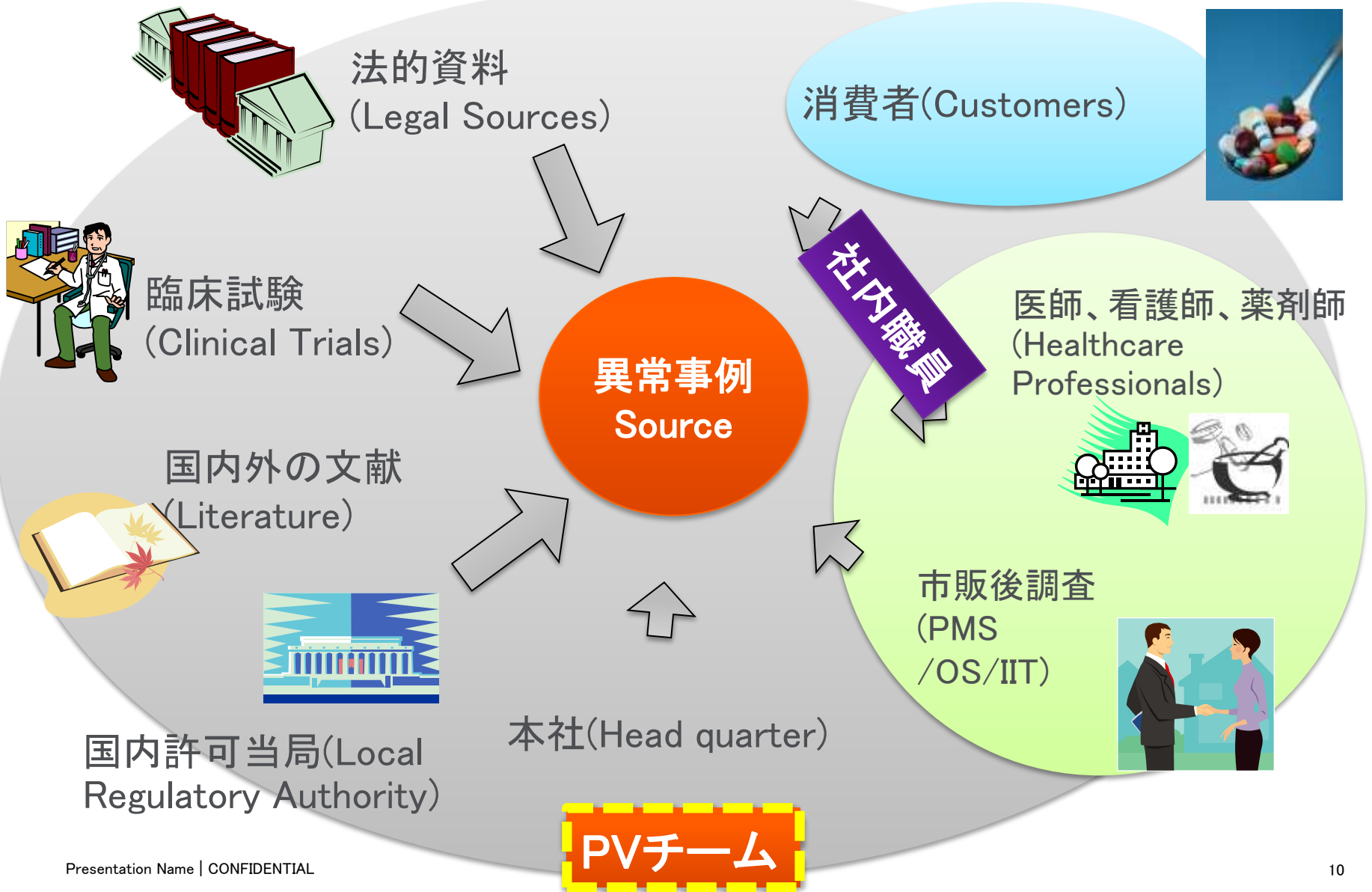
# 市販後の医薬品安全性監視業務フロー図

## 個別事例報告: Individual Case Safety Report(ICSR)



# 市販後の安全管理

## 個別事例報告: Individual Case Safety Report(ICSR)

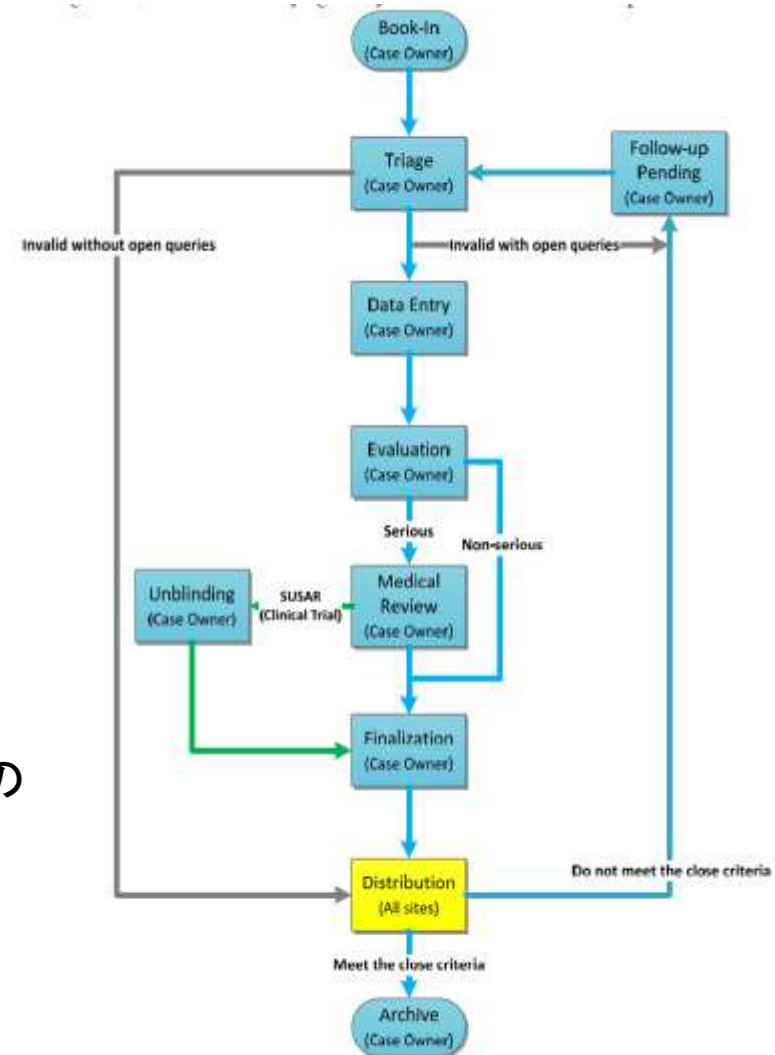


# 市販後の安全管理

## 個別事例報告: Individual Case Safety Report(ICSR)

- ✓ 考慮事項
  - 手続きの明確化が必要
    - ❖ SOP
    - ❖ Safety management plan
    - ❖ PV agreement
  - Timelineの管理
    - ❖ 報告期限管理: Eメール/携帯電話のアラーム
    - ❖ 休日管理
  - QC check / reconciliationが必要: 漏れやデータの不一致を確認

### RECONCILIATION

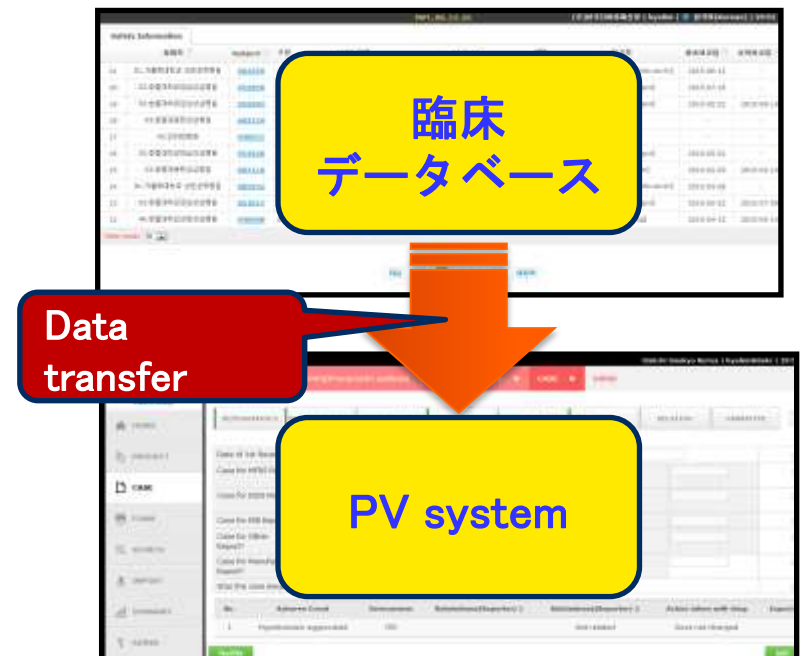


# 市販後の安全管理

## 個別事例報告: Individual Case Safety Report(ICSR)

### ✓ 考慮事項

- Head quarterおよび関係当局に報告時、報告要件の確認が必要
  - ❖ 言語: 韓国語vs.英語
  - ❖ 報告様式: 医薬品安全管理院(KIDS)/GCP様式vs. CIOMS、E2B(xml file)様式
  - ❖ 用語(異常事例dictionary): WHOART vs. MedDRA
  - ❖ 用語(医薬品dictionary): CDコード vs. ATCコード
- 報告業務の効率化が必要
  - ❖ PV database systemを利用
  - ❖ 国外の薬品異常反応についてxmlファイル受領
  - ❖ 臨床研究で異常事例システムに連動



# 市販後の安全管理

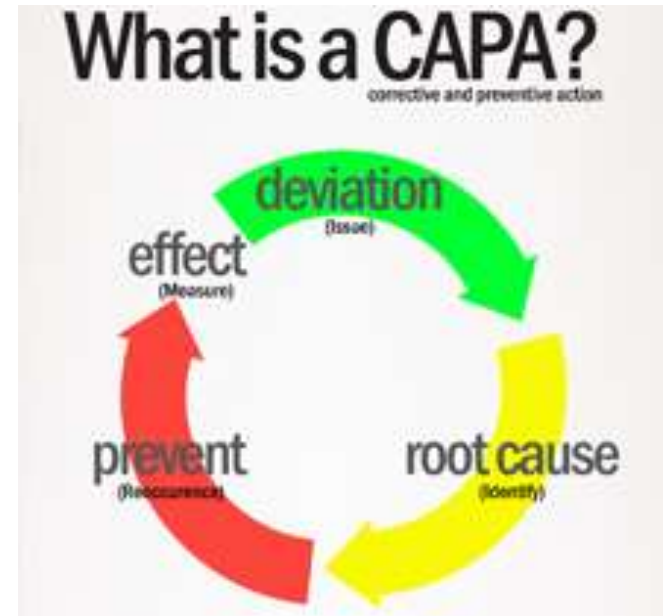
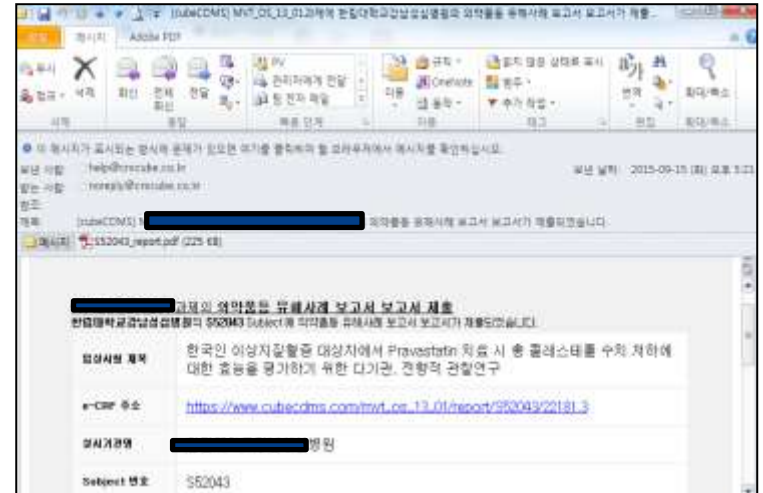
## 個別事例報告: Individual Case Safety Report(ICSR)

- ✓ **考慮事項**
- Timelineの管理が必要: アラーム機能を利用
- 不遵守の場合、CAPA(corrective action and preventive action)を作成して再発防止が必要
- 報告規定不遵守の場合、処罰強化

迅速報告(15日以内)の不遵守あるいは虚偽報告した場合:

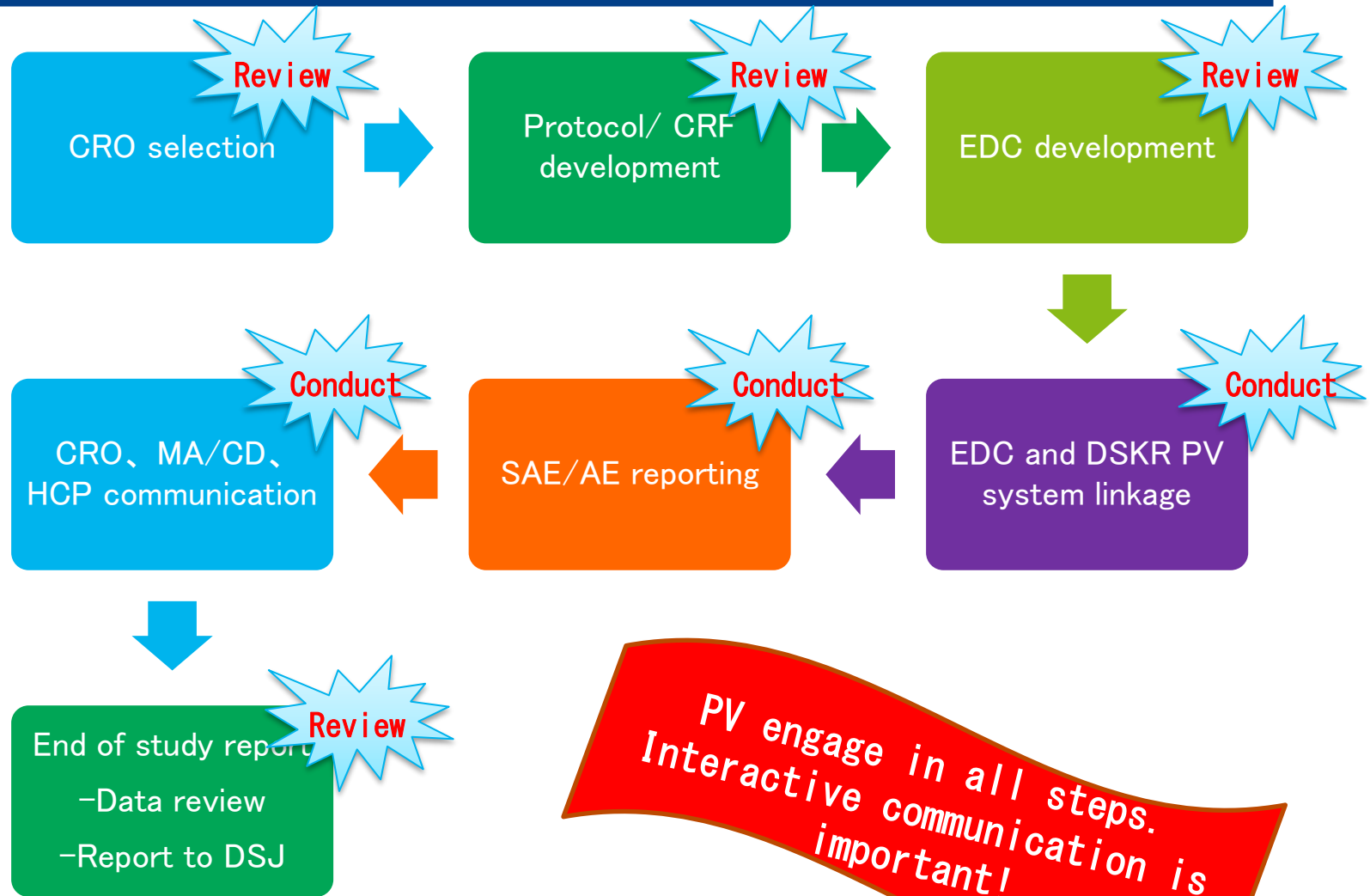
->行政処分: 該当品目の販売停止1・3・6・9ヶ月

[別表4の3]医薬品製造販売後安全管理基準(KGVP)(新設: 2016.10.28)



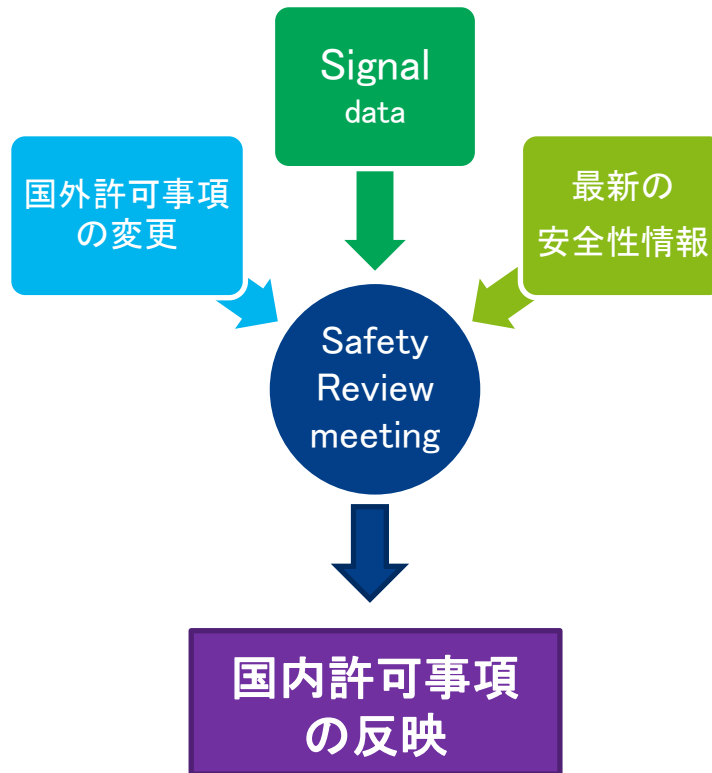
# 市販後の安全管理

## 市販後臨床試験における安全管理





### ✓ 安全性情報アップデート時の検討／意見提供



### ✓ Company Core Data Sheet(CCDS)管理

## 安全性交換契約(PV agreement)

### 1. 契約の種類

- ✓ライセンスのイン/アウト契約
  - ✓パートナー会社契約(co-marketing、co-promotion)
  - ✓供給/卸売契約
  - ✓その他の業務委任契約など
- 親契約の一部として含まれたり、別途の安全性情報交換契約を結んだりもする

### 2. 契約時の考慮事項

- ✓Scope
- ✓Definition
- ✓Regulation
- ✓Products
- ✓ICSR handling
- ✓Timeline/Format/language for mutual exchange
- ✓Data reconciliation
- ✓Product labeling
- ✓Request from authorities
- ✓Audit / Inspection



## 安全性教育(PV training)

### 1. PV業務従事者

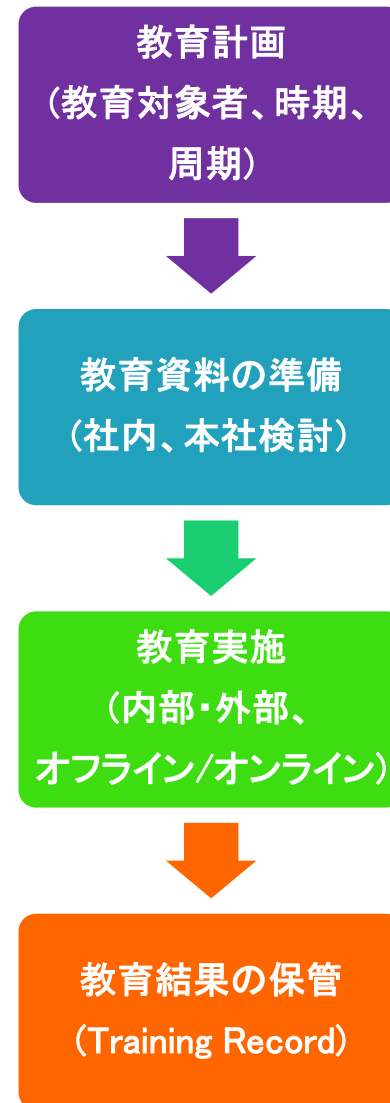
- ✓ 国内規定およびガイドライン
- ✓ 社内SOP/system
- ✓ 実務教育

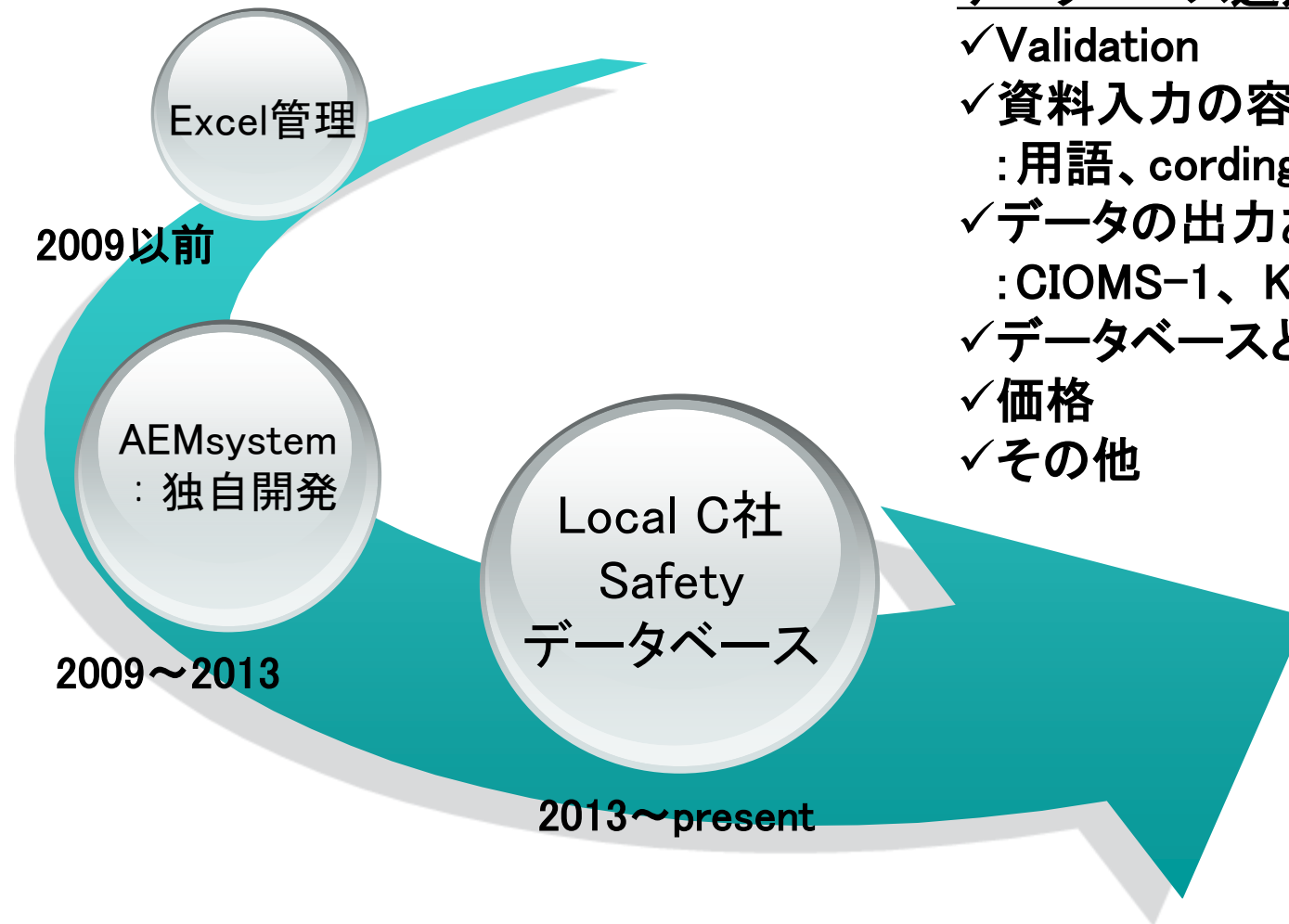
### 2. その他の会社従事者

- ✓ 新入社員教育
- ✓ 定期教育
- ✓ 特別主題(製品)教育

### 3. その他

- ✓ CROなどのvender
- ✓ パートナー会社





### データベース選定時の考慮する点

- ✓ Validation
- ✓ 資料入力の容易性
  - : 用語、coding
- ✓ データの出力および入力
  - : CIOMS-1、KIDS、E2B
- ✓ データベースとして資料保存
- ✓ 価格
- ✓ その他

# 市販後の安全管理

## 各種の安全性資料の提出

### 医薬品の定期的安全性最新報告 (Period Benefit Risk Evaluation Report、PBRER)

- ✓ リスク管理計画を提出した医薬品が対象
- ✓ シグナル分析など安全性評価またはベネフィット/リスク評価結果を定期的に報告
- ✓ (周期): 許可後2年間・6ヶ月ごとに、その後3年間・1年ごとに評価して2ヶ月以内に報告
- ✓ ICH PBRER作成法のガイドラインに従った英文報告書も制限的許容(国文要約、必要によって専門翻訳)

### 医薬品許可更新資料の提出

- ✓ 品目許可維持のために有効期間まで、5年ごとに要求資料の提出が必要
- ✓ 有効期間内に収集された安全管理資料および措置計画の提出

# 医薬品安全管理の重要性

- ✓ 医薬品の安全性情報の確保および提供
- ✓ 患者の保護および安全向上
- ✓ 規定の遵守
- ✓ 責任ある会社というイメージ確保



너와 나의  
심장을  
꼭게 하는  
회사를 만들겠습니다



日本 **N社**、副作用を発見しながらも、政府報告漏れ 2014.04.04 (00:55)

日本政府、**N社** 日本法人業務停止

抗がん剤の重篤副作用の報告漏れなどで15日予想

2015.02.23

2016-10-04 03:00:00 편집

한국방송 (KBS)

**H社** 副作用資料の提出遅れ疑惑

9月23日「副作用3人は新薬と関連あり」初報告・・・6日後に最終資料

**H社** 新薬でない新薬を作った不道德な企業か?

国内の製薬産業全体が埋没し、新薬開発の意志がそがれるのではないかと懸念広がる  
公示遅れと未公開情報漏れ、違法事実が確認されればH社が耐えるところだ



계약업계의 심장

업계 내 순환기 및 핵심영역의 리더로서, 각 치료영역에서 Sales No.1을 달성하고



고객의 심장

고객(환자)의 심장을 뛰게하는 순환기 제품 및 핵심영역의 제품을 제공하며 내부고객과 보건의료전문가를 포함한 모든 Stakeholder의 고객 감동을 실현함으로써



직원의 심장

일하고 싶은 회사, 직원들의 열정이 있는 회사를 만들고



사회의 심장

기업의 사회적 책임을 다함으로써 함께 하는 가슴 따뜻한 사회를 만들겠습니다.

- PVシステムの強化
  - 自発報告など従来業務のシステム化および強化
- 製薬会社ではRoutine PVからActive PVへの活動が必要
  - Risk management、signal detection、薬剤疫学研究
  - PV prevention: medication errorなど事前に予防的措置が必要
- 臨床開発から製品のライフサイクルに安全性管理が必要
  - 各部分との緊密なコミュニケーションが必要
- 社内に十分な人材およびシステム構築が必要
  - 経営陣の理解および支援が必要



ありがとうございました。