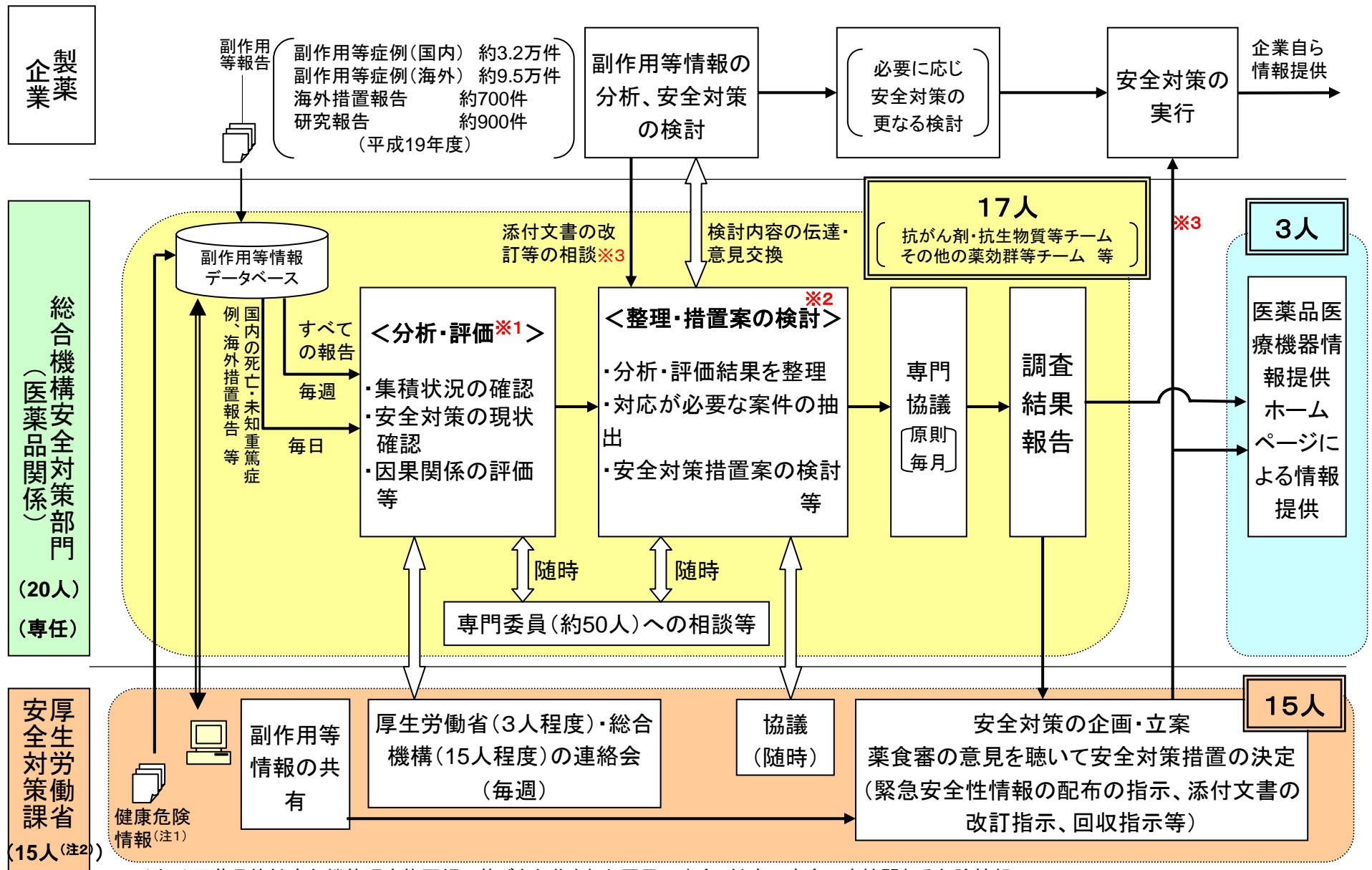


前回御指摘事項等

資料1

副作用等情報の分析・評価及び安全対策措置の実施プロセス(第1回資料2:9ページ関連資料)	・・・	1
企業からの副作用・感染症症例報告の例	・・・	3
医療機関からの副作用等の報告様式	・・・	8
副作用等症例報告件数等と人員の国際比較(第1回資料2:12ページ関連資料)	・・・	10
我が国の市販後安全対策の組織	・・・	11
米国食品医薬品庁(FDA)組織図	・・・	12
米国FDA・医薬品評価研究センター(CDER)組織図	・・・	13
米国FDA・CDERの医薬品市販後安全対策組織	・・・	14
欧州医薬品庁組織図	・・・	15
欧州医薬品庁(EMA)の医薬品市販後安全対策組織	・・・	16
米国のリスクコミュニケーション諮問委員会について(第1回資料2:14ページ関連資料)	・・・	17
第一次再評価(薬効再評価)について(第1回委員提出資料関連資料)	・・・	18
医薬品医療機器総合機構の技術系職員の専門職種別の人数	・・・	19
医薬品の副作用被害等に係る訴訟の事例と対応	・・・	20

副作用等情報の分析・評価及び安全対策措置の実施プロセス



(注1) 医薬品等健康危機管理実施要領に基づき収集された国民の生命、健康の安全に直接関わる危険情報。
(注2) 本図に示すプロセスに直接かかわらない国の事業や研究費等の医薬品安全対策業務に携わる者を含む。

※1～※3については次ページ参照。

※1 副作用等情報の分析・評価について

一日あたりの受付件数(年間報告件数から算出した平均的な値)

副作用等症例(国内) 約130件、副作用等症例(海外) 約380件、海外措置報告・研究報告 6~7件

- ・副作用等症例(国内)の死亡・未知重篤症例など約40件については、毎日、症例票を個別に精査(新薬については特に注視)。
- ・その他の副作用等症例については、医薬品名、副作用名、副作用の集積状況等を一覧表の形式に整理し、週単位で確認を行い、必要に応じて症例票を個別に精査(新薬については特に注視)。

<副作用等症例を精査する際のポイント>

- ・症状発現と薬剤投与との時間的關係
- ・薬理作用
- ・原疾患等他の要因
- ・国内外の添付文書の記載状況
- ・類似薬の副作用
- ・高齢者、小児、妊婦・授乳婦等に対する影響
- ・副作用と関連する文献情報 等

- ・海外措置報告及び研究報告については、全て、毎日個別に精査。

※2 整理・措置案の検討について

- ・副作用の集積状況、副作用等症例における因果關係の評価結果、海外における対応等を総合的に考慮の上、緊急安全性情報の配布の指示、添付文書の改訂指示等、必要な安全対策措置案を作成。

※3 安全対策の実績について(平成19年度)

- ・添付文書の改訂指示 約130件
- ・企業による添付文書の自主改訂、市販後調査の結果等の相談 約350件
- ・そのほか、市販直後調査のフォローアップ、研究報告等の内容の医療機関への情報提供等の相談等を実施。

企業からの副作用・感染症症例報告の例 -以下7ページまで-

(様式第2 (一))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国)

識別番号・報告回数		第2報	関連報告番号		重篤	医学的確認	死亡日		機構処理欄	
最新情報入手日			第一報入手日		◎ 死に至るもの 生命を脅かすもの 入院又は入院期間の延長が必要なもの 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 先天異常を来すもの その他の医学的に重要な状態		報告された死因 (死亡の場合)		新医薬品等の区分 該当なし	
副作用	30日	身長 cm	過去の副作用歴							
発現国 (情報源)	日本 (日本)									
患者略名		体重 kg	原疾患・合併症・既往歴							
性別				高血圧 高脂血症 アレルギー性皮膚炎 うつ病 非喫煙者						
年齢			曝露時の妊娠期間							
医薬品情報										
販売名		一般名			被疑薬	経路	剤型	投与量 投与量/回 回数	投与期間 開始日 終了日	医薬品使用理由
					S	経口	TAB			高脂血症
					S	経口	TAB			高血圧
					S	経口	TAB			高血圧
					O	経口	TAB			抑うつ気分
					O	経口	TAB			抑うつ気分
					O	経口	TAB			筋骨格硬直
					O	経口	POR			抑うつ気分
					O	経口	TAB			過敏症
					O	経口	TAB			過敏症
					O	経口	TAB			過敏症
副作用/有害事象										
重篤性	副作用/有害事象名 (MedDRA-PT)		副作用/有害事象名 (MedDRA-LLT)		持続期間	発現日	転帰日	投与開始からの時間間隔	最終投与からの時間間隔	転帰
重	横紋筋融解 (横紋筋融解症)		横紋筋融解		7日			82日		回
重	高血糖 (高血糖)		高血糖					82日		経
副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過										
に測定した随時血糖値より耐糖能異常が示唆される (糖尿病に特徴的な臨床症状は認めず)。食後血糖値 134~163mg/DL。										
								MedDRA	Version (11.0)	

(様式第2(一))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国)

識別番号・報告回数	第2報	関連報告番号	重篤	医学的確認	死亡日	機構処理欄
副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過						
<p>高脂血症に対し、投与開始。</p> <p>夜後血糖値 292mg/DL。</p> <p>ふくらはぎの筋肉痛を認める（運動によって生じたものではない）。</p> <p>高血糖による意識低下を認め、Aクリニック受診。脳梗塞疑いにて、当院（B病院）紹介。脳MRI異常なし。血糖 1439mg/DL、CK 518 IU/L、Cr 1.44mg/DL、BUN 48.0mg/DL。血ガスpH 7.332、CO2 40.7mmHg、O2 63.1%、JCS 10点。高血糖のため入院。中止。</p> <p>（入院中に体重の変化等は計測せず。）</p> <p>13:00 500ML点滴。血糖値 510mg/DL。</p> <p>14:00 12単位静注。血糖値 517mg/DL。</p> <p>15:00 12単位静注。血糖値 499mg/DL。 500ML中に 16単位。</p> <p>16:00 10単位静注。血糖値 517mg/DL。 中にさらに 14単位追加。</p> <p>17:00 血糖値 474mg/DL。</p> <p>17:30 18単位静注。</p> <p>18:00 血糖値 443mg/DL。</p> <p>18:30 にさらに 10単位追加。 12単位静注。</p> <p>19:30 にさらに 16単位追加。 10単位静注。</p> <p>21:30 血糖値 269mg/DL。</p> <p>0:00 500ML (40単位を含む) を点滴。血糖値 300mg/DL。</p> <p>1:00 血糖値 164mg/DL。</p> <p>3:00 血糖値 125mg/DL。</p> <p>夜間尿量減少し、乏尿となる。CK 11067IU/L、Cr 3.50mg/DL、BUN 75.0mg/DL、HbA1c 11.8%。急性腎不全となる。による治療にて尿量増加。</p> <p>12:00 6単位静注。</p> <p>17:00 6単位静注。</p> <p>19:00 8単位静注。</p> <p>21:00 6単位静注。</p> <p>23:00 6単位静注。</p> <p>3:00 6単位静注。</p> <p>その後、生理食塩水 (30単位を含む) を点滴し、随時 4単位の静注を実施した (計 4回)。</p> <p>CK 1538IU/L、CK-MB 1%、CK-MN 99%、Cr 1.29mg/DL、BUN 43.0mg/DL、血中ミオグロビン 263ng/mL、尿中ミオグロビン 121ng/mL。</p> <p>高血糖に対し、0.2mg、 1mg投与開始。CK 148mg/DL、横紋筋融解症 回復。</p> <p>2mgに増量。</p> <p>1錠を追加。</p>						
					MedDRA	Version (11.0)

(様式第2(一))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国)

識別番号・報告回数	第2報	関連報告番号	重篤	医学的確認	死亡日	機構処理欄
副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過						
食後血糖値 254mg/DL、CK 68IU/L、Cr 0.63mg/DL、BUN 730mg/DL。 2錠に増量。 0.3mgに増量。 1mgに減量。 中止、1錠に減量。退院。 外来時、血糖値 119mg/DL、中止。0.3mgのみ服用。体重70.6kg。運動療法および薬剤の服用により血糖をコントロールしている。						
					MedDRA	Version (11.0)

(様式第2 (二))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国)

識別番号・報告回数	第2報	一般的名称	該当なし
担当医等の意見		報告企業等の意見	
<p>【治療医 (B病院)】 高血糖はにより生じたとは考えていない。しかし副腎のCT所見でも異常を認めておらず、内分泌系の異常 (クッシング症候群・褐色細胞腫等) も考えにくい。の血糖値の上昇傾向からこの時点で何かがあったとも考えられるが、原因は不明である。血液ガス分析から高浸透圧性高血糖症候群と考える。耐糖能異常に何らかのきっかけが加わり、糖毒性が発現した可能性は考えられる。のHbA1c値から、以前から血糖コントロールが良くなった事が推定される。</p> <p>による横紋筋融解症の報告がある事、本剤服用開始数ヶ月後に発現している事より横紋筋融解症はによって引き起こされたと考えている。及びについては服用期間より因果関係を否定できない。抗うつ剤は長期に服用されている事から因果関係はないと考える。ただし、高血糖により横紋筋融解症が発症した可能性も考えられる。急性腎不全は横紋筋融解症の結果生じたものであると考えられるが、高血糖により引き起こされたものである可能性も否定できない。</p> <p>横紋筋融解症：程度 重篤、因果関係 可能性大 高血糖：程度 重篤、因果関係 不明</p>		<p>高血糖は、本剤服用後に発現し中止後軽快していることから本剤との因果関係を否定はできないと考えるが、処方医から直接情報を得ることができなかったこともあり、高血糖発現直前 (入院直前) に血糖値を急激に上昇させるイベントがあったかどうか等が不明であり評価困難な症例である。本患者は本剤投与前から耐糖能異常があり、患者素因の影響や、血糖上昇の副作用が知られている併用薬による高血糖の可能性も考えられる。なお、本症例の高血糖は、アシドシスはなかったが尿ケトン体2+、意識障害を伴っていること、ヘマトクリット値が50.1%から57.4%になり脱水があったものと推測できることより、担当医の意見にもあるように糖尿病の急性合併症である非ケトン性高浸透圧状態を来していたものと考えられる。</p> <p>また、横紋筋融解症についてはインスリン欠乏あるいはインスリン抵抗性による筋肉での糖利用不全により発症したものと考えられ 1) 2)、急性腎不全については横紋筋融解症により筋肉から逸脱したミオグロビンにより発症したものと考える。</p> <p>横紋筋融解症：既知・重篤/30日報告対象 高血糖：既知・重篤/30日報告対象</p>	
今後の対応			
横紋筋融解症および高血糖は既知事象である。今後も重篤な事象の発現状況に留意する。			
送信者による診断名/症候群及び/又は副作用/有害事象の再分類		第一次情報源により報告された副作用/有害事象	
		横紋筋融解症、 高血糖	
累積報告件数・使用上の注意記載状況等			
<p>【参考事項】 本症例は自発報告により収集された。 【使用上の注意の記載状況】 ：横紋筋融解症、高血糖、グルコース上昇 ：高血糖 ：血糖値上昇 他剤：記載なし</p> <p>【参考文献】 1) Eugene Braunwald et al: Harrison's Principles of Internal Medicine-15th ed.: 2001:212/ 2) 高久史彦 他 監修、新臨床内科学 (第8版)、2002、1010</p>			
引用文献		資料一覧	
MedDRA		Version (11.0)	

(様式第2(三))

医薬品 副作用・感染症 症例票(国内・外国)

検査及び処置の結果

検査	単位	正常範囲 低値	正常範囲 高値	第2報	一般的名称	該当なし							
白血球数	/mm ³	4000	8000	7720	6240	6900	6600	6640	9960	8640	8640		6570
赤血球数	×10 ⁴	410	570	479	454	677	464	463	472	470	475		490
ヘモグロビン	g/DL	12.0	14.0	15.1	13.8	14.5	14.2	14.0	14.7	14.3	14.0		14.4
ヘマトクリット	%	39.0	50.0	43.0	39.8	41.7	41.7	40.2	41.4	43.6	41.7		42.0
平均赤血球容積	fL	84.0	93.0	90.0	88.0	87.0	90.0	87.0	88.0	89.0	87.0		86.0
平均赤血球血色素	pg	30.0	38.0	31.5	30.4	30.4	30.6	30.2	31.1	30.4	29.5		29.4
平均赤血球血色素濃度	%	32.0	35.0	35.1	34.7	34.8	34.1	34.8	35.5	34.4	34.0		34.3
血小板数	×10 ⁴	12.0	40.0	27.7	26.1	30.3	28.1	26.4	31.7	32.2	33.6		27.6
好塩基球	%	0.0	3.0	0.9	1.0	0.9	1.6		0.2	1.3	1.2		0.9
好酸球	%	0.0	6.0	2.8	2.2	3.3	3.0		2.8	3.7	2.3		2.1
好中球	%	45.0	74.0	55.9	59.4	62.1	55.3		72.4	63.5	69.6		65.2
リンパ球	%	20.0	45.0	35.5	30.0	29.9	33.4		20.7	26.6	24.4		27.7
単球	%	2.0	8.0	4.9	7.4	3.8	6.2		3.9	4.9	2.5		4.1
血清総蛋白	g/DL	6.5	8.0	7.6	7.2	7.2	7.1		7.6	7.0	7.4		7.2
アルブミン	g/DL	3.7	6.2	4.4	4.2	4.3	4.3		4.3	4.0	4.2		4.4
総ビリルビン	mg/DL	0.2	1.2	1.0	0.8	0.7	0.8		0.7	0.7	0.8		0.9
直接型ビリルビン	mg/DL	0.1	0.6	0.2	0.2	0.2	0.1		0.2	0.1	0.1		0.2
AST	IU/L		38	17	18	23	20	16	25	17	25		30
ALT	IU/L		56	13	18	25	18	14	31	16	28		42
ALP	IU/L	105	330	193	268	306	282	261	419	334	378		365
LDH	IU/L	210	400	321	359	350	368		465	323	357		215
γ-GTP	IU/L	4	65	19	53	81	36	38	140	39	140		132
クレアチンホスホキナーゼ	IU/L	50	228	98	122	126	120		108	95	105	80	140
総コレステロール	mg/DL	130	220	219	198	250	256	213	272	266	268	186	208
TG	mg/DL	30	149	174	140	212	345	139	320	241	278		271
尿酸	mg/DL	2.0	7.0	3.8	4.8	4.1	4.8		5.5	4.9	4.8		5.1
BUN(尿素窒素)	mg/DL	8.0	20.0	10.6	20.2	13.9	16.8		15.7	15.5	16.3		18.6
クレアチニン	mg/DL	0.61	1.04	0.90	0.60	0.80	0.80		0.9	0.8	0.9		0.56
血中ナトリウム	mEq/L	137	147	140	141	142	142		142	140	141		139
血中カリウム	mEq/L	3.5	5.0	4.0	3.8	4.0	4.0		3.8	3.7	4.0		3.7

ModDRA

Version (11.0)

※検査及び処置の結果について以下省略

医療機関からの副作用等の報告様式 ー以下9ページまでー

医療用医薬品 一般用医薬品 化粧品・部外品	医薬品安全性情報報告書 <small>☆記入前に裏面の「報告に際してのご注意」を参照してください。</small>		<small>健康食品等の使用によると認められる健康被害の報告については、この様式を用いず、最寄りの保健所へご連絡下さい。</small>		
患者イニシャル	性別 男・女	副作用等発現年齢 歳	身長 cm	体重 kg	紅斑 加・有(紅斑 満)・不明
原疾患・合併症 1. 2.	既往歴 1. 2.	過去の副作用歴(加・有・不明) 医薬品名: 副作用名:		その他特記すべき事項 <input type="checkbox"/> 飲酒() <input type="checkbox"/> 喫煙() <input type="checkbox"/> アルコール() <input type="checkbox"/> その他()	
副作用等の症状・異常所見 1. (発現日: 年 月 日) 2. (発現日: 年 月 日)					
副作用等の転帰(転帰日 年 月 日) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症有り(症状) <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明 胎児について <input type="checkbox"/> 胎児に影響あり <input type="checkbox"/> 胎児死亡			副作用等の重篤度について <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 死亡又は障害につながるおそれ <input type="checkbox"/> 治療のために入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤である <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> その他		
被疑薬(商品名でも可) 最も関係が疑われる被疑薬に○	製造販売業者 の名称	投与経路	一日投与量 (1回量×回数)	投与期間 (開始日～終了日)	使用理由
				～ ～ ～ ～	
その他使用医薬品(商品名でも可)					
副作用等の発生及び処置等の経過 年 月 日					
影響を及ぼすと考えられる上記以外の処置・診断: 加・有 有りの場合 → (<input type="checkbox"/> 放射線療法 <input type="checkbox"/> 輸血 <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 麻酔 <input type="checkbox"/> その他【 】)					
再投与: 加・有 有りの場合→再発: 加・有					
報告日: 平成 年 月 日 (受領書を送るのに必要ですので住所をご記入ください。)					
報告者 氏名: (職種:)		施設名: 住所: 電話:		FAX:	
○報告者が処方医以外の場合 → 処方医との情報共有: 有・無 ○最も関連の疑われる被疑薬の製造販売業者への情報提供: 有・無					

○ファックスでの報告は、下記のとおりまでお願いします。両面ともお送りください。
(FAX: 03-3508-4364 厚生労働省医薬食品局安全対策課)

報告者意見

検査値（副作用と関係のある検査値等）

検査項目	検査日					
	(投与前値)	/	/	/	/	/

折り目線

11008916

東京都千代田区霞が関一丁目二番二号
第五合同庁舎内

厚生労働省医薬食品局
安全対策課 行

80円切手を
貼ってください

(医薬品安全性情報報告書在中)

折り目線

【報告に際しての注意】

- この報告制度は、薬事法に基づいて、医薬品による副作用及び感染症によると疑われる症例について、医薬関係者が保健衛生上の危害発生の防止等のために必要があると認めた場合に、ご報告いただくもので、医薬品との因果関係が必ずしも明確でないものであってもご報告ください。
- 報告された情報のうち重篤な症例については、原則として厚生労働省から独立行政法人医薬品医療機器総合機構を通じて当該製品を供給する製造販売業者へ情報提供させていただきますので、当該業者から詳細調査のための連絡が行く場合があります。
- 報告された情報について、安全対策の一環として広く情報を公表することがありますが、その場合には、施設名及び患者のプライバシー等に関する部分は除きます。
- 医薬部外品、化粧品による疑いのある健康被害についても本報告用紙によりご報告ください。
- 健康食品・無承認無許可医薬品による疑いのある健康被害については最寄りの保健所へご連絡ください。
- 記入欄が不足する場合は、別紙に記載し、報告書に添付願います。(検査値は裏面にご記入ください。)
- ファックス又は郵送によりご報告いただく場合には、所定の報告用紙のコピーを使用されても構いません。インターネットでの入手も可能です。
<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>
- また、電子的にご報告いただく場合は「e-Gov 電子申請システム」を使用できます。
(<http://shinsei.e-gov.go.jp/menu/precheck.html>)
なお、報告に際しては、事前に電子証明書が必要です。
- 医薬品の副作用等による健康被害については、副作用又は感染等被害救済制度があります。詳しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>) をご覧ください。また、報告される副作用等がこれらの制度の対象となると思われるときには、その患者にこれらの制度を紹介願います。

副作用等症例報告件数等と人員の国際比較

	日本	米国	欧州
副作用等の報告件数 <small>(注)日本では1症例を1件と集計しているのに対し、欧米では報告数(同一症例について追加報告があった場合にはそれぞれを1件としてカウント)を集計していることや、報告対象となる副作用症例の範囲が異なることから、数の大小を単純に比較することは困難である。</small>	約13万件 (国内重篤症例 約3.2万件 [うち医療機関報告 0.4万件]) (海外未知重篤症例 約9.5万件) [2007年度]	約47万報告^(注1) (未知重篤症例 約22万報告 重篤でない症例等 約23万報告 医療機関等報告 約2万報告) [2006年]	約38万報告^(注2) (域内重篤症例 約15.5万報告 域外未知重篤症例 約22.5万報告) [2007年]
審査・安全対策関係人員^(注3)	(審査関係) 310人 → 483人 (2009年までの増員後) (安全対策関係) 66人 [2008年4月]	約2,900人 (審査・安全対策関係人員の合計) [2007年]	約3,540人 (欧州医薬品庁及び主なEU加盟規制当局の審査・安全対策関係人員の合計) (欧州医薬品庁 約440人、 英 約700人、仏 約900人、 独 約1,100人、スウェーデン約400人) [2007年]
医療用医薬品の承認件数 ^(注4) (新有効成分医薬品)	20 成分 [2005年] 22 成分 [2006年] 35 成分 [2007年]	20 成分 [2005年] 22 成分 [2006年] 19 成分 [2007年]	(24 品目 [2005年]) (51 品目 [2006年]) (58 品目 [2007年])
(参考)人口	約1.3億人	約3億人	約5億人

(注1)米国では国内・海外別の内訳は公表されていない。なお、米国の報告数には「重篤でない症例等」の数が含まれる。

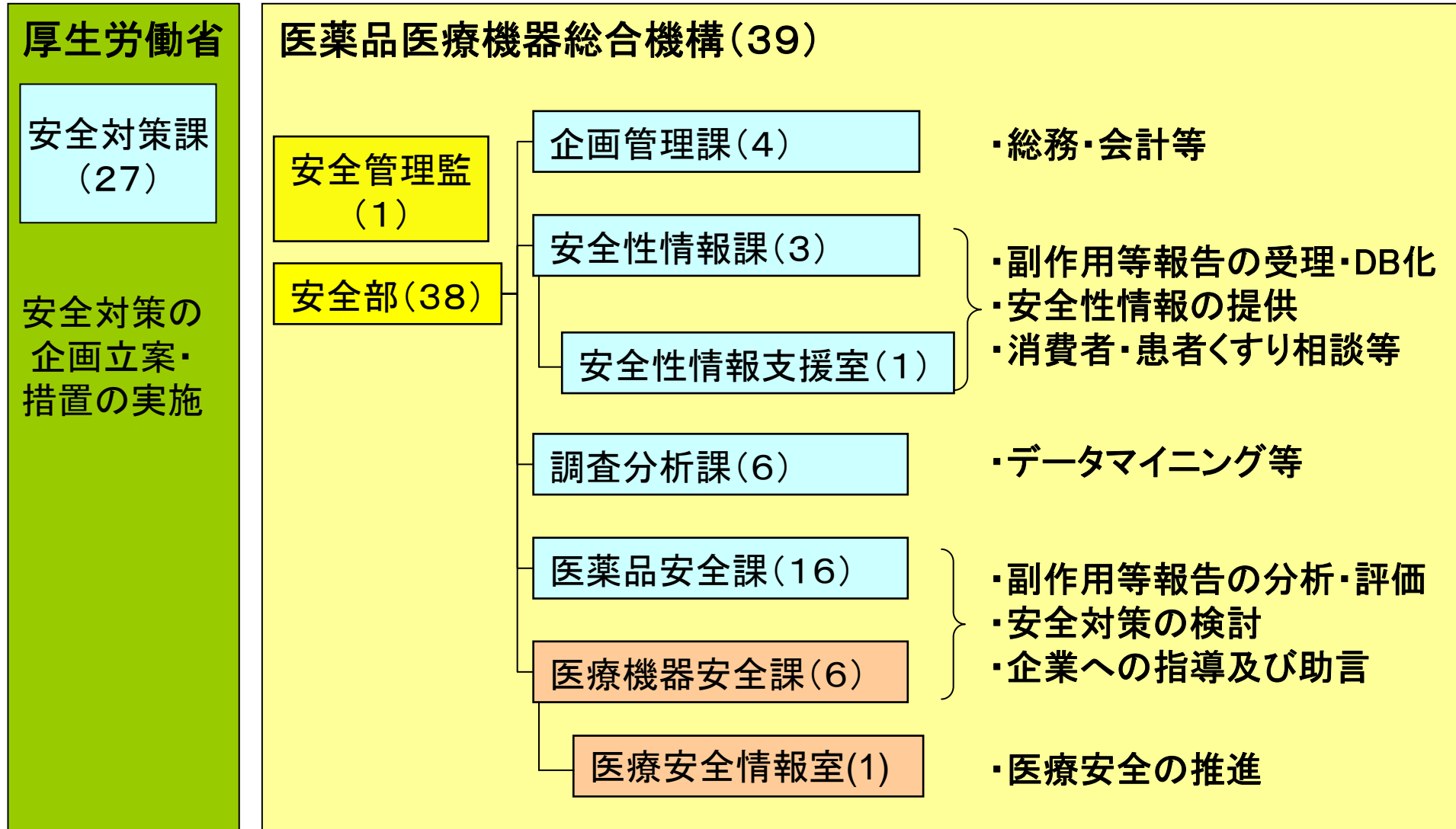
(注2) EMEA年次報告書(2006)によれば、欧州では電子報告の義務化に伴い2006年から新たな集計方法を導入しており、2005年の報告数(約15万報告)と比較して2007年では倍以上の件数を計上している。

(注3)日本における審査関係とは、医薬品、医療機器等の承認審査、治験相談及び申請資料の信頼性調査であり、人員は、本省審査管理課及び(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査部門の合計である。安全対策関係とは、医薬品、医療機器等の市販後安全対策であり、人員は本省安全対策課及びPMDAの安全対策部門の合計である。

(注4)我が国及び米国は新有効成分としての成分数、欧州は欧州医薬品庁で承認されたものであり、新有効成分の他、欧州域内全域で販売する後発品等を含む。なお、我が国における承認申請件数としては、医療用医薬品(後発品を含む)及び一般用医薬品の合計で5,493件(平成19年度実績)。

我が国の市販後安全対策の組織

※()内は平成20年4月1日現在の職員数



米国食品医薬品庁 (FDA)

約10,000人

長官事務局

CDER

(医薬品評価
研究センター)
約2,500人

CBER

(生物製品評価
研究センター)
約1,100人

CDRH

(医療機器・放射線
保健センター)
約1,300人

CFSAN
(食品安全・
応用栄養セ
ンター)

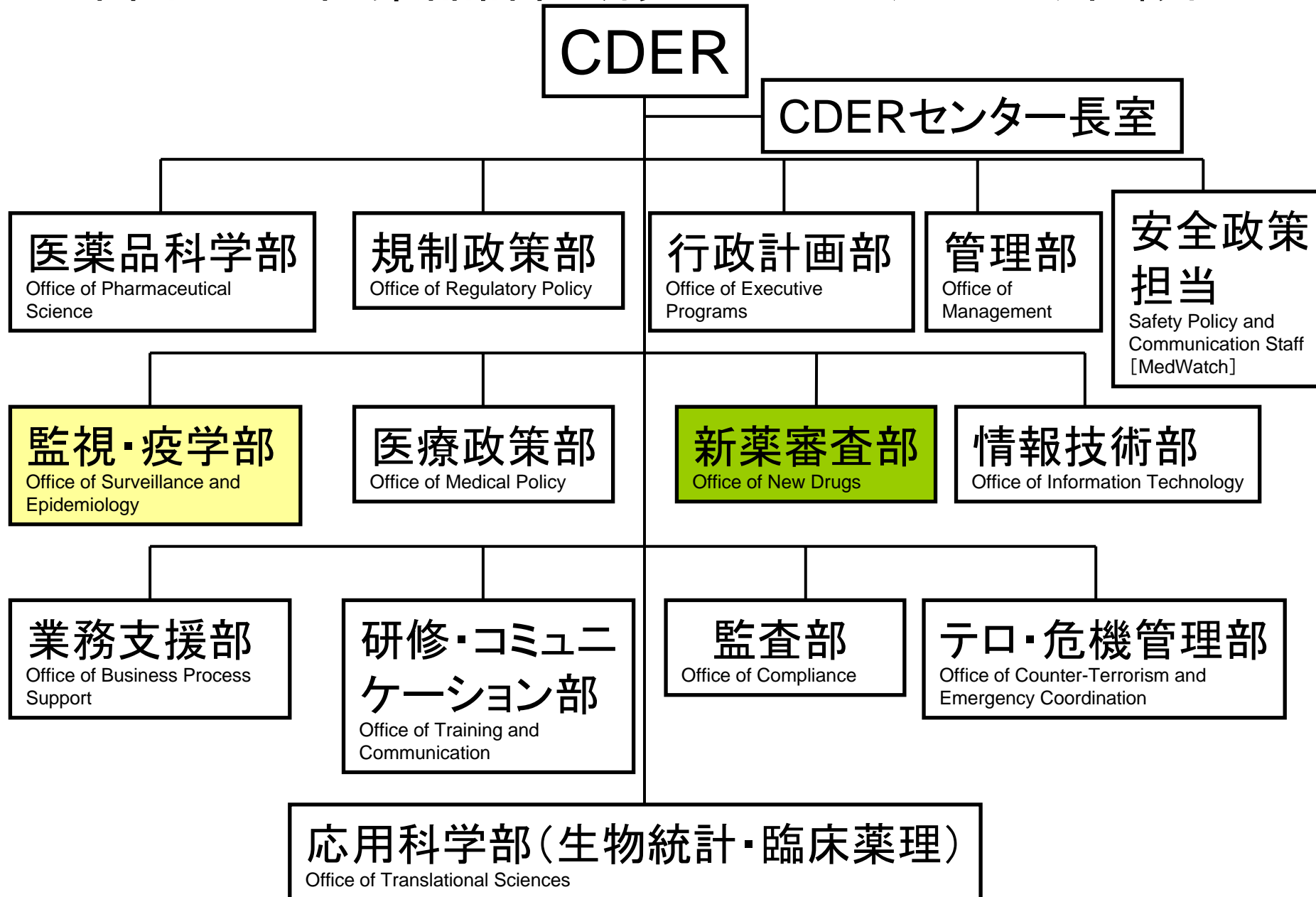
CV
(動物用医
薬品セン
ター)

NCTR
(国立毒性
研究所)

うちFDA本庁(ワシントンDC)の医薬品等の審査・安全対策の人員
約2,900人

(注)FDAでは多くの担当官が審査・安全対策業務を兼務

米国FDA・医薬品評価研究センター(CDER)組織図



米国FDA・CDER^(注)の医薬品市販後安全対策組織

監視・疫学部 安全性情報の収集・分析

(Office of Surveillance and Epidemiology)

部長・次長ほか

事務管理・IT担当 (Business Process Improvement Staff)

進行管理・内部調整担当 (Review Management Staff)

企業がイタンス・外部調整担当 (Regulatory Policy Staff)

リスクマネジメント課
(Division of Risk Management)

リスク・マネジメントプランの作成指導・評価

疫学課
(Division of Epidemiology)

患者DB等を利用した疫学的分析、市販後試験・調査の評価

有害事象分析第一課
(Div. of Adverse Event Analysis I)

副作用報告の症例分析、データマイニングによるシグナル症例の評価

有害事象分析第二課
(Div. of Adverse Event Analysis II)

医療安全課
(Div. of Medication Error Prevention)

医薬品の名称類似や表示不備等による医療事故の防止

新薬審査部

(Office of New Drugs)

添付文書改訂等の安全対策措置の実施

審査第一部

(Office of Drug Evaluation I)

審査第二部

(Office of Drug Evaluation II)

審査第三部

(Office of Drug Evaluation III)

抗生物質部

(Office of Antimicrobial Products)

非処方箋薬部

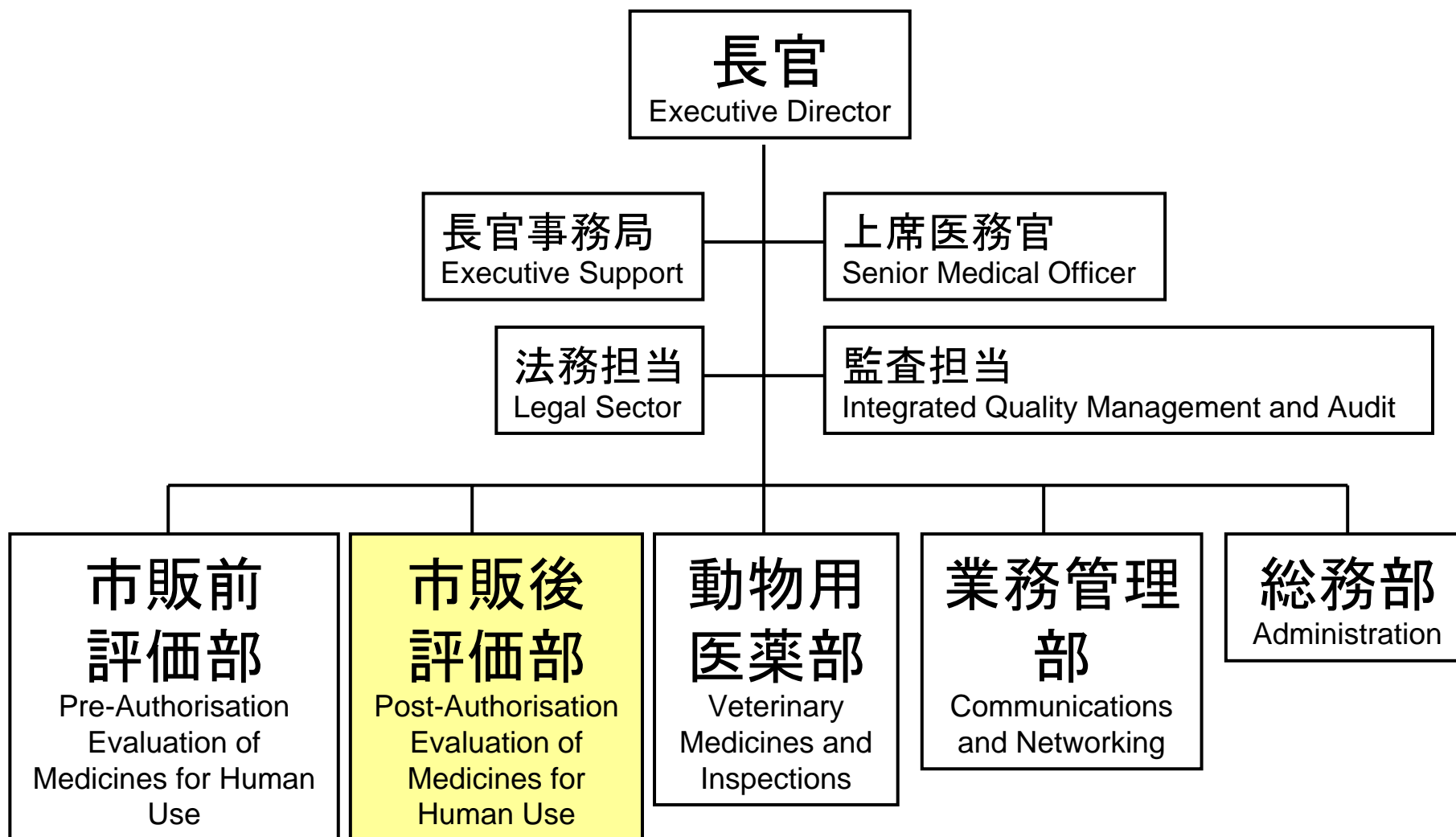
(Office of Nonprescription Drugs I)

抗悪性腫瘍剤部

(Office of Oncology Drug Products)

(注) CDER(医薬品評価研究センター)のほか、CBER(生物製品評価研究センター)で生物製剤、CDRH(医療機器・放射線保健センター)で医療機器の市販後安全対策を実施

欧州医薬品庁(EMA)組織図



欧州医薬品庁(EMA)の医薬品市販後安全対策組織

市販後評価部 (Post-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use)

市販後安全対策及び有効性評価(承認事項の変更)を担当

法務及び組織支援課
(Regulatory Affairs and Organisational Support Sector)

法解釈及び審議会等の事務運営
及びEU域内の流通規制を担当

安全性監視及び市販後安全性・有効性課
(Pharmacovigilance and Post-Authorisation
Safety and Efficacy of Medicines Sector)

市販後の安全性・有効性評価

分野別評価室
(Specialised groups)

承認更新・効能追加・添付文書改訂等の
市販後の安全性・有効性評価

欧州連合安全性監視調整室
(Coordination of EU PhV)

データベース管理・データの評価・活用
リスクマネジメントプラン評価

医療情報課
(Medical Information Sector)

患者・医療関係者向け情報提供

米国のリスクコミュニケーション諮問委員会について

1. 概要

- ・ FDA改革法に基づき、2007年6月に設置。
- ・ 15名の委員で構成。
 - 生命倫理及び社会学等の専門家。患者、医療従事者及び報道関係者等の代表者など。
 - 公募により選定。
- ・ 検討期間は、2年間を予定。

2. 役割

- ・ FDAが規制の対象としている製品のリスクを効果的に伝達する手段について、FDA長官に助言すること。

第一次再評価(薬効再評価)について

第一次再評価とは

- 昭和46年12月から行政指導として開始。
- 昭和42年10月以前に承認された医薬品*を対象。

* 医薬品の製造承認について基本方針を明確化した昭和42年10月以前に承認した医薬品を対象。

※ 昭和51年1月までの指定に加え、行政監察の勧告や国会審議等を踏まえ、昭和53年10月までに、X線造影剤、放射性医薬品、血液製剤の一部及び検査用薬を追加指定。

第一次再評価の指定(約2万品目)

昭和42年10月以前に承認された医薬品。
(医療用配合剤を除く。)

第一次再評価

第一次再評価の結果

有用性が認められるもの
約11,000品目

(56%)

効能、効果の一部変更等による有用性が認められるもの 約7,300品目 (37%)

有用性が認められないもの又は、申請者が承認整理したもの 約1,400品目 (7%)

【例外】

- 効果は明らかであることなどの理由により、以下の成分については、専門家の意見を踏まえ、第一次再評価指定の対象外とされた。

麻薬・覚せい剤、ワクチン、生薬類、血液製剤の一部(保存血液、人赤血球濃厚液等7成分)

(参考)

○ 保存血液、人赤血球濃厚液等7成分のうち、現在、3成分は承認整理済み。残りの4成分については、例えば、平成11年に全血製剤についてNAT(核酸増幅検査)を導入するなど、いずれも生物学的製剤基準などを通じ、安全対策等の必要な措置を実施。

○ 行政指導で行われた第一次再評価は、行政の恣意性を排除し公正性と透明性を確保すべく、対象となる医薬品を特定するにあたり、承認日をもって画一的に対応した。フィブリノゲン製剤については、昭和51年4月に名称変更に伴い、新規承認されたことから、第一次再評価の対象外とされた。

なお、生物学的製剤基準の名称変更に伴う同様の事例の報告はない(調査結果)。

また、昭和55年4月、再評価制度が法制度化され、承認時点ではなく、成分で指定する方法に変更済み。

医薬品医療機器総合機構の技術系職員 の専門職種別の人数

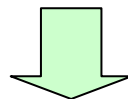
(20年4月1日現在)

	薬学	医学・ 歯学	工学	獣医・ 毒性学	生物 統計学	その他 (理学、 農学等)	合計
人数	222	25	23	14	10	37	331

医薬品の副作用被害等に係る訴訟の事例（和解に至るもの）

昭和49年10月	サリドマイド訴訟和解成立
昭和54年 9月	スモン訴訟和解成立
～昭和58～61年～	HIV事件（血友病の治療に用いる第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の原料血漿にエイズウイルスが混入したもの）＜平成元年訴訟提起＞
平成 8年 3月	HIV訴訟和解成立
11月	ヤコブ病訴訟提起
平成14年 3月	ヤコブ病訴訟和解成立
10月	薬害肝炎訴訟提起
平成20年 2月～	薬害肝炎訴訟和解成立

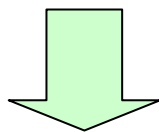
事件名 (和解までの判決 の状況)	事案の概要	提訴日及び 和解成立日	和解人数
サリドマイド訴訟 (判決前の和解)	昭和30年代、サリドマイド剤（鎮静催眠剤等）を妊娠初期に服用した母親からサリドマイド胎芽症と呼ばれる四肢、顔面、内臓等に重い障害を受けた子供が出生。 (主な経過) S32.10 製造許可 S36.11 レンツ博士の警告（西独で当時多発していた重症四肢奇形児はサリドマイドの服用によると考えられることを指摘） S37.5 出荷停止 S37.9 回収	(提訴) S38. 6. 17 (和解) S49. 10. 26	309人 (和解時 62人)



対 応

- 従来慣行的に行われてきた承認審査の方針を明確化するなど「医薬品の製造承認等の基本方針」を通知（昭和42年）
 - ・ 承認申請に必要な資料の範囲を明示（妊娠動物による試験の資料などの添付の義務化）
 - ※ サリドマイド剤については催奇形性に関する安全性の確認はなされていなかった
 - ・ 医療用医薬品と一般用医薬品を区分し、それぞれの性格を考慮した承認審査を実施 等
- 医薬品副作用報告制度開始（昭和42年）
 - ・ 行政指導による、企業から厚生労働省への副作用報告制度を開始
 - ※ 当初は新医薬品のみ、昭和46年に既存医薬品にも拡大
 - ・ モニター医療機関による医薬品副作用モニター制度を開始 等

事件名 (和解までの判決 の状況)	事案の概要	提訴日及び 和解成立日	和解人数
スモン訴訟 (9地裁中8地裁 で国全部敗訴(一 つは一部敗訴))	<p>キノホルム剤(整腸剤(※1))を服用したことにより、亜急性脊髄視神経症(スモン(Subacute Myelo-Optico-Neuropathy)(※2))に罹患。</p> <p>(※1)アメーバ赤痢の治療薬から、次第に適応を拡大</p> <p>(※2)下痢、腹痛等の腹部症状の後に神経症状が発生し、しびれ、異常知覚が両側下肢の末端から始まり、次第に上向して、麻痺状態となり歩行困難、起立不能等に陥り、また視力障害を伴うなど、患者に耐え難い苦痛を与える難治性疾患。</p> <p>(主な経過)</p> <p>S28.6～ 製造許可</p> <p>S30頃～ 腸疾患加療中に症状を生じた患者が出始め、原因不明のまま全国的社会問題化</p> <p>S44.9 厚生省に「スモン調査研究協議会」を組織。この年、年間発生数が最大</p> <p>S45.8 キノホルム使用量とスモン発病率の相関関係について大学教授が発表</p> <p>S45.9 キノホルム剤の販売中止等の措置。この後、患者発生は激減し、實際上終熄</p>	(提訴) S46.5.28 (和解) S54.9.15	6,490人 (和解時 4,819人)



対 応

○ 昭和54年 薬事法改正

- ・ 薬事法の目的に、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを明示
- ・ 新医薬品について、承認から一定期間経過後に国が有効性等を再度確認する再審査制度を新設
- ・ 既存の医薬品について、行政指導で行われていた、医学薬学の進歩に応じて、有効性、安全性、品質を国が再度見直す再評価制度を規定
- ・ 行政指導で行われていた、企業の副作用報告を義務化
- ・ 緊急命令、回収命令規定を新設
- ・ 企業から販売業者等に対する情報提供努力義務を規定

○ 昭和54年 医薬品副作用被害救済基金法制定

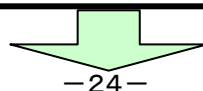
： 医薬品副作用被害救済制度の開始

医薬品の副作用による健康被害を迅速に救済するため、医療費、障害年金、遺族年金等の救済給付を支給することとし、それを担当する医薬品副作用被害救済基金を設立（同年10月1日）

救済制度の対象となるのは、昭和55年5月1日以降に使用された医薬品

- ・ 医薬品製造業者の拠出により救済給付を行う。
- ・ がん等の特殊な疾病に使用される医薬品であって、重篤な副作用の発生頻度が高いものを救済の対象から除く（例：抗がん剤）。
- ・ 原料にウイルス等が混入したことによる感染被害は「副作用」ではない。

事件名 (和解までの判決の状況)	事案の概要	提訴日及び 和解成立日	和解人数
HIV訴訟 (判決前の和解)	<p>米国で採血された血液を原料として製造された非加熱の血液凝固因子製剤の投与を受けたことで、血友病治療中の患者等が、これに混入していたHIVに感染。</p> <p>(主な経過)</p> <p>S56.6 米国でエイズ患者の最初の症例報告</p> <p>S57.7 米国で血友病のエイズ患者の最初の症例報告</p> <p>S58.3 米国で初の加熱第Ⅷ因子製剤承認 (B型肝炎対策のため) (第Ⅸは59.10)</p> <p>S58.6 厚生省が「エイズ研究班」設置</p> <p>S59.5 米国でエイズウイルスの同定</p> <p>S60.7 加熱第Ⅷ因子製剤の承認 (63.4までに非加熱製剤を回収)</p> <p>S60.12 加熱第Ⅸ因子製剤の承認 (63.7までに非加熱製剤を回収)</p>	<p>(提訴) H元. 5. 8</p> <p>(和解) H8. 3. 29</p>	<p>1, 382人 (和解時 120人)</p>
CJD (クロイツフェルト・ヤコブ病) 訴訟 (判決前の和解)	<p>脳外科手術において、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の病原体に汚染されたヒト乾燥硬膜の移植を受けた患者が、その後CJDを発症。硬膜は独からの輸入品。</p> <p>(主な経過)</p> <p>S62.2 米国疾病予防センター(CDC)の週報 (MMWR) に第一症例報告掲載。FDAは4月に安全警告※。製造業者は5月に製造方法を変更、不活化処理を導入。 ※米国内医療機関に同一バッチ製品の廃棄を勧告。</p> <p>H8.6 緊急全国調査で硬膜とCJDの疫学的関係が判明 中薬審で、現時点で流通している不活化処理された硬膜の安全性を評価し、臨床的には安全との結論 医療機関在庫の未処理品を回収指示</p> <p>H9.3 WHOが硬膜を使用しないよう勧告したことを受け、国において回収命令</p>	<p>(提訴) H8. 11. 20</p> <p>(和解) H14. 3. 25</p>	<p>106人 (和解時 44人)</p>



対 応

○ 平成8年 薬事法改正

- ・ 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守を義務化
- ・ 承認申請資料は、基準（GCP等）に従って収集・作成されたものでなければならない旨を規定
- ・ 医薬品等による副作用報告を法律に明記することに加え、感染症等の発生報告を義務化
- ・ 外国で保健衛生上の危害の発生等の防止措置（製造・販売の中止、回収等）がとられた場合の報告を義務化

* 平成5年に、帯状疱疹の治療薬であるソリブジンと抗ガン剤との併用による重篤な副作用問題が発生。平成6年から医薬品安全性確保対策検討会及び中央薬事審議会において医薬品の安全性確保に関して議論され、その結果も踏まえて法改正が行われた。

○ 平成14年 薬事法・血液法（安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律）改正 （別紙参照）

○ 平成14年 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法制定

：生物由来製品感染等被害救済制度の開始（施行は平成16年4月1日）

国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構及び財団法人医療機器センターの一部の業務を統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構を設立（平成16年4月1日）

血液製剤等に係る安全対策等

平成14年の薬事法・血液法の改正において、新たに「特定生物由来製品」の
カテゴリーを設け、製造から販売、使用に至る体系的な安全対策を整備・強化

「特定生物由来製品」とは・・・人その他の生物（植物を除く。）に由来するものを原料又は材料として
製造される製品であって、市販後に保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずるこ
とが必要なもの（例）血液製剤

薬事法の改正	製造 ・ 販売	生物由来としての特性から高度な製造工程管理が必要とされることを踏まえ、製造所の構造設備や製造・品質管理の方法について、上乘せ基準を義務付け
	使用	容器等に特定生物由来製品である旨を表示することや、添付文書等に生物由来としての特性に応じて注意を促すための必要事項等を記載しなければならないことを義務付け
	市販後の安全対策	特定生物由来製品の特性を踏まえ、製剤のリスクとベネフィットについて患者に説明を行い、理解を得るよう努めること（インフォームド・コンセント）を医療関係者に義務付け
	市販後の安全対策	生物由来としての特性を踏まえ、最新の科学的知見を安全対策に反映させるため、製薬会社に、最新の論文等により得られる知見に基づく製剤の評価、厚生労働大臣への定期的な報告を義務付け [感染症定期報告]
血液法の改正	市販後の安全対策	感染症等が発生した場合の遡及調査のため、特定生物由来製品に係る記録の保存を義務付け ・ いつ、誰に、どの様な製剤が投与されたかの記録の20年間保存（医療関係者） ・ 製剤の製造記録や製剤の提供先等に関する記録の30年間保存（製薬会社）
	市販後の安全対策	すべての医薬品について、薬局・医療機関の開設者、医療関係者に、医薬品の副作用等や感染症の発生を知った場合に、必要があると認めるときの厚生労働大臣への報告を義務付け
血液法の改正		血液製剤の安全性の向上、献血による国内自給の原則と安定供給の確保、適正使用の推進等を法の基本理念として掲げ、これらに係る関係者の責務等について新たに規定

* 平成14年に成立した（独）医薬品医療機器総合機構法により、血液製剤等を介した感染等の健康被害が発生した方
に対しては、平成16年4月より、生物由来製品感染等被害救済制度による救済給付が行われている