

医薬品等の市販後安全対策について

厚生労働省 医薬・生活衛生局
医薬安全対策課

薬機法の規制の体系

- 医薬品・医療機器等は、効能・効果と副作用を併せ持つため、品質、有効性及び安全性の確保が必要
- このため、**医薬品医療機器法（旧薬事法）**に基づき、「開発」「承認」「製造」「流通」「使用」の各段階で**必要な規制**を行っている

開発・治験

- 医薬品等の品質、有効性、安全性を確保するための臨床試験の方法やデータの集め方等について規制

承認審査

- 医薬品医療機器総合機構(PMDA)が品質、有効性及び安全性を審査
- 薬事・食品衛生審議会からの答申を受け、厚生労働大臣が承認

製造

- 品質確保の観点から、製造業、製造販売業を規制

販売規制

- 医薬品等の流通経路(薬局、店舗販売業等)を規制
- 医薬品等の表示(ラベルや外箱、添付文書)を規制

市販後安全対策

- 副作用等の情報収集
- 副作用の拡大を防ぐための安全対策(添付文書の改訂等)の実施

監視指導

- 無承認・無許可医薬品の監視指導
- 不良医薬品等の取締り

副作用被害の救済

- 医薬品副作用被害救済制度等による給付

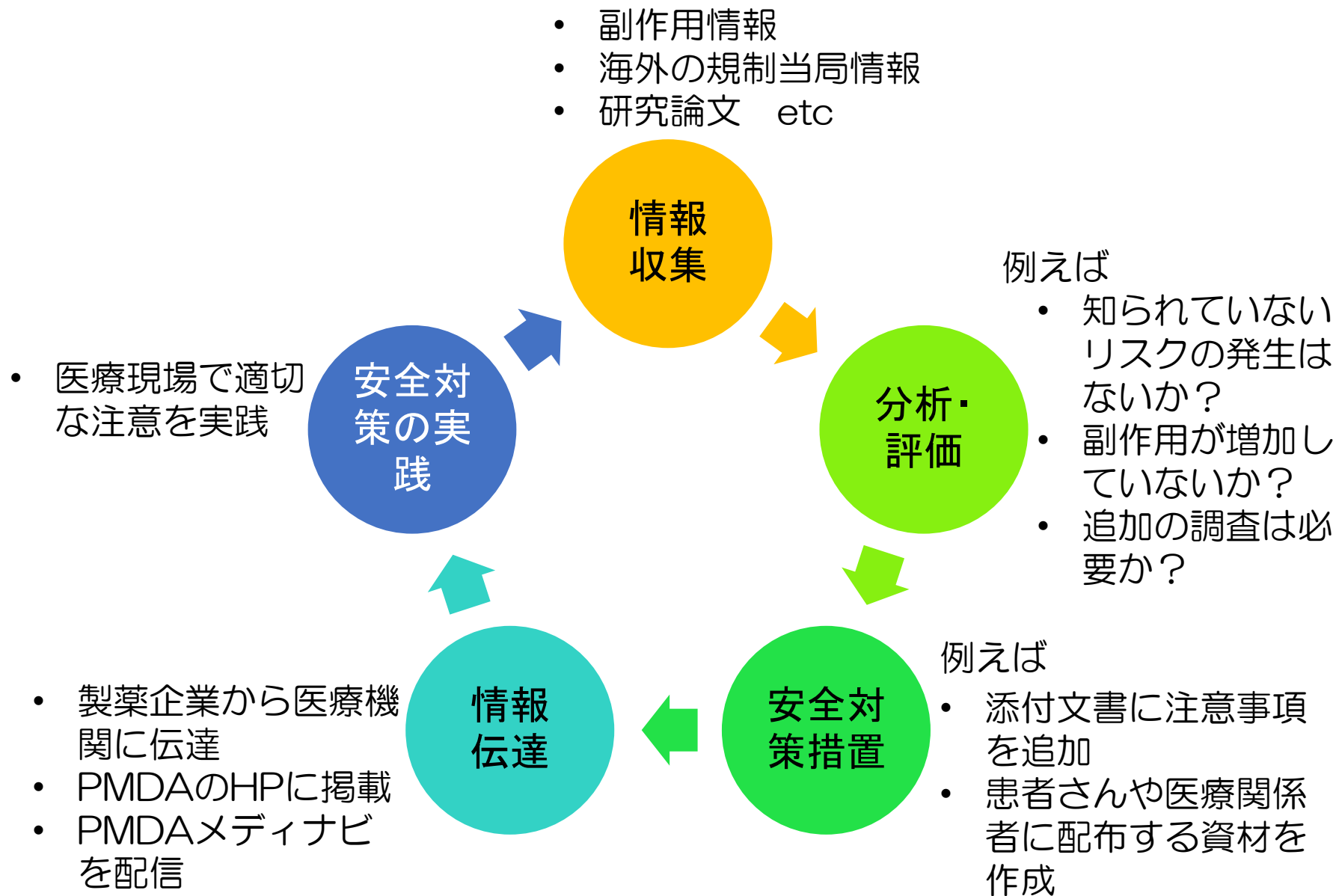
医薬品医療機器法で規定

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) (平成16年4月1日～)

- 治験相談、承認審査業務
- 副作用報告の受理、情報収集、提供業務
- 救済給付申請受付、給付、拠出金徴収業務

(独)医薬品医療機器総合機構法で規定

市販後安全対策のサイクル



医薬品の市販後安全対策の概要（情報収集・評価）

- 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^{注)}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。

医薬品の市販後安全対策の概要（情報提供）

情報の評価の結果を踏まえ、必要な情報を適時・適切に提供

添付文書の改訂指示等

<厚生労働省、PMDAが関わる情報提供>

■ 緊急安全性情報（イエローレター）、 安全性速報（ブルーレター）

緊急又は迅速に安全対策措置が必要な場合、厚生労働省が企業に作成を指示。企業は作成後、速やかに医療機関に配布。

■ 通知発出

関連学会等に必要に応じて通知を発出。

■ メールによる即時配信（PMDAメディナビ）

医薬品等の安全性に関する特に重要な情報が発出された際にPMDAからメールでタイムリーにその情報を発信。

<企業が主体となる情報提供>

■ 適正使用のための資材

適正使用を周知するために企業が作成し、医薬関係者に配布。

※その他、「医薬品安全対策情報」（日本製薬団体連合会が作成）、インタビューフォーム（企業が作成）等でも情報提供が行われている（PMDAのHPでも掲載）。

<その他市販後安全対策のための情報提供>

医薬品・医療機器等安全性情報

添付文書の改訂のうち重要なものについて、厚生労働省が解説記事を作成（年10回発行）。

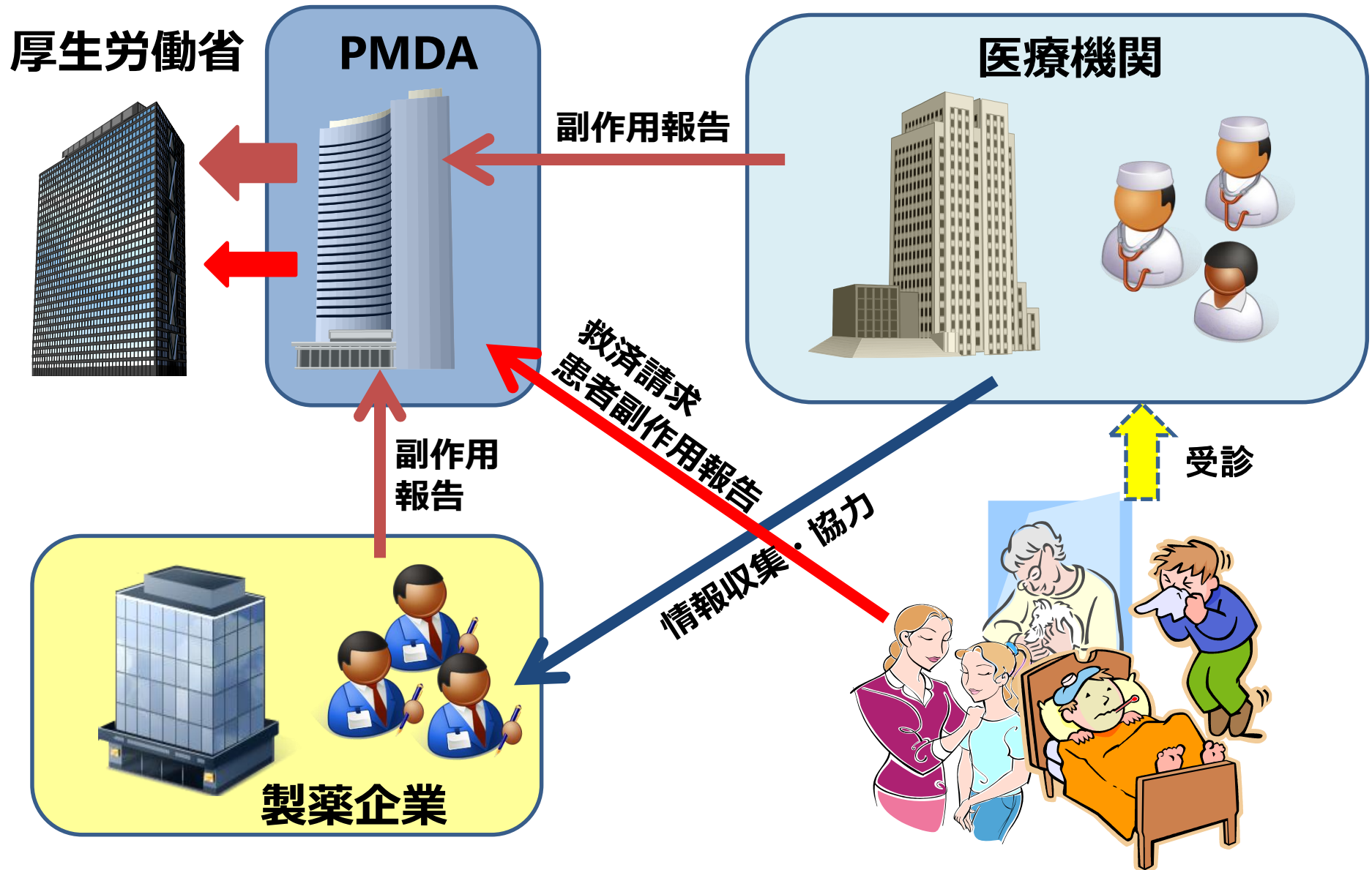
重篤副作用疾患別対応マニュアル

患者、医師、薬剤師等が副作用の早期発見・早期対応に活用できるよう、重篤な副作用の治療法、判別法等をまとめたマニュアルを作成。

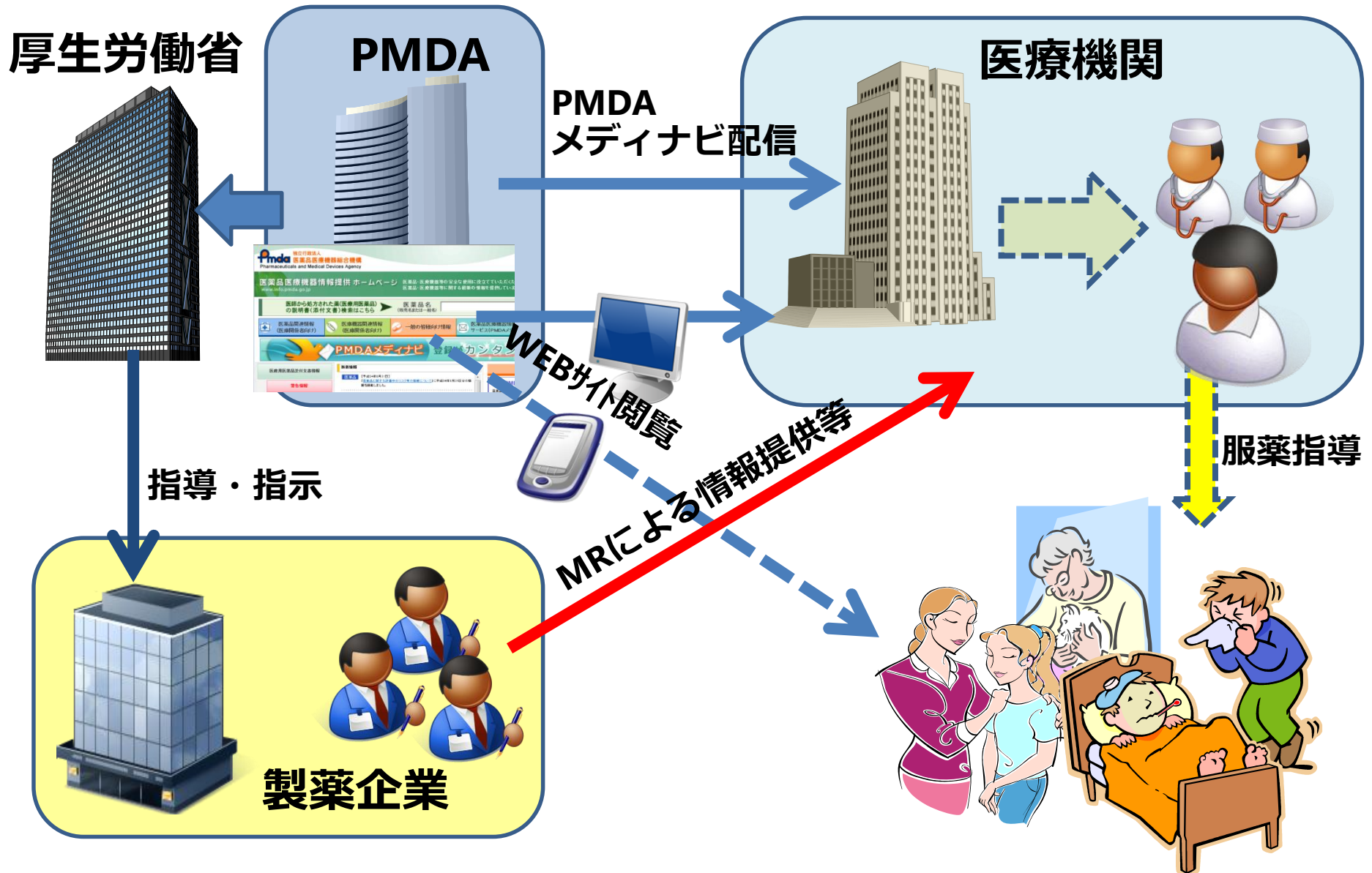
患者向医薬品ガイド

患者やその家族向けに添付文書を基に、医薬品を使用するときに特に知ってほしいことをわかりやすく記載。

安全性情報の収集・報告



安全性情報の提供

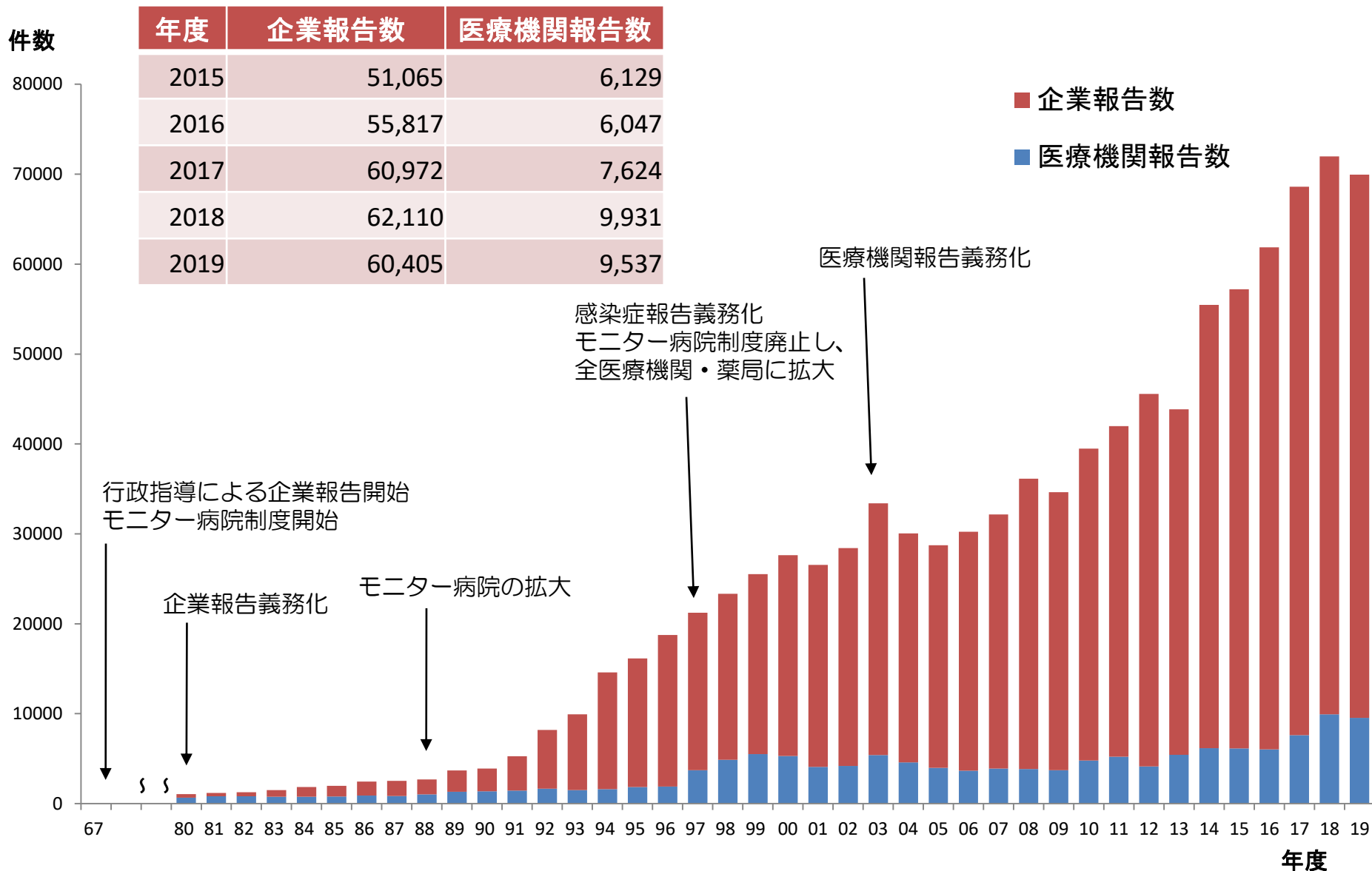


副作用等症例の規制当局への報告規定

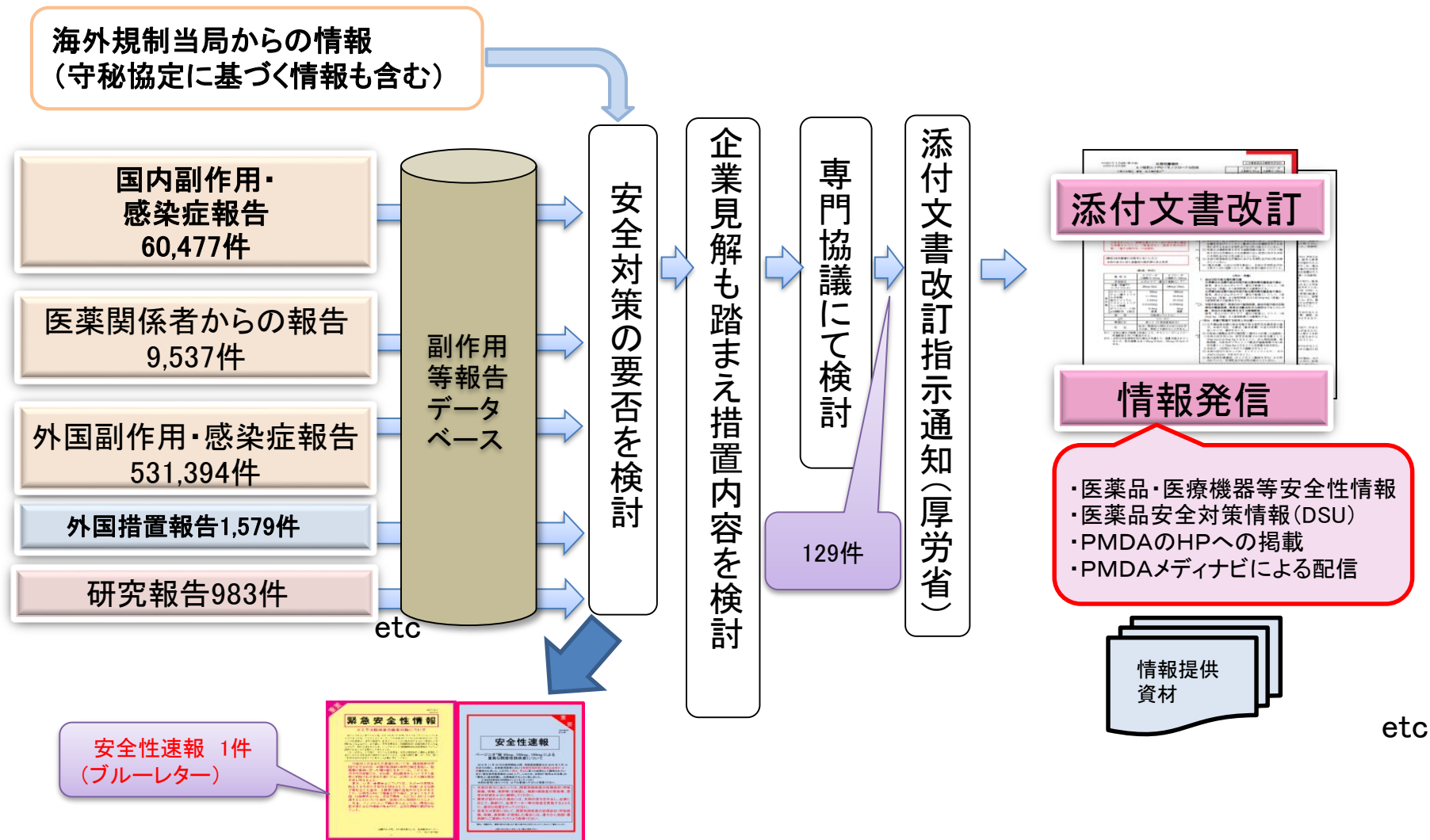
企業が規制当局へ報告する副作用感染症症例については、施行規則第228条により規定されている。

		重篤性	国内症例	外国症例	
副作用 症例の 発生	使用上の注意から予想できない	死亡	15日以内	15日以内	
		重篤	15日以内	15日以内	
		非重篤	定期(6ヶ月又は1年等)	—	
	使用上の注意から予想できる	死亡	15日以内	—	
		重篤	既承認医薬品と有効成分が異なる医薬品で承認後2年以内	15日以内	—
			市販直後調査により得られたもの	15日以内	—
			上記以外	30日以内	—
		非重篤	—	—	
	発生傾向が使用上の注意から予測することができないもの	重篤(死亡を含む)	15日以内	15日以内	
	発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの	重篤(死亡を含む)	15日以内	15日以内	
感染症 症例の 発生	使用上の注意から予測できない	重篤(死亡を含む)	15日以内	15日以内	
		非重篤	15日以内	—	
	使用上の注意から予測できる	重篤(死亡を含む)	15日以内	15日以内	
		非重篤	—	—	

医薬品副作用・感染症報告件数の推移



令和元年度 医薬品安全対策関係の主な実績

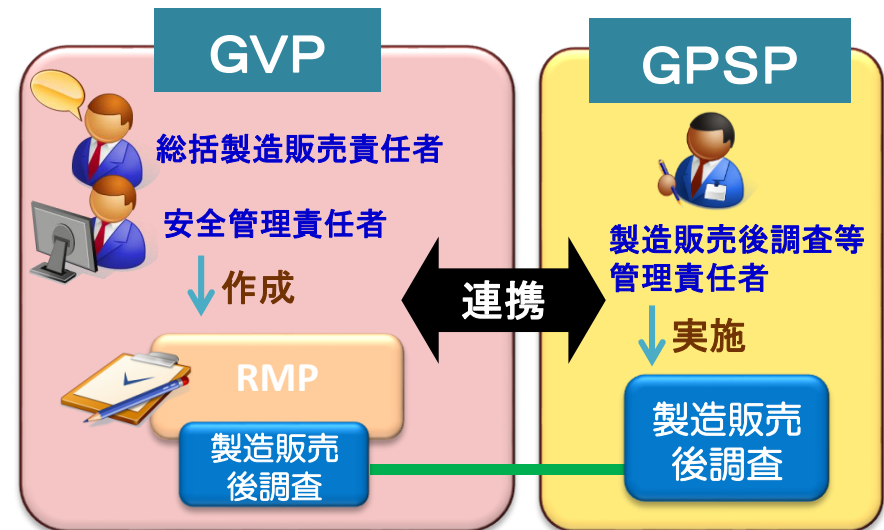


医薬品リスク管理計画（RMP）

- 医薬品のリスクを最小に管理するため、
 - **安全性検討事項**：医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報を要約したもの
 - **安全性監視活動**：市販後に実施する情報収集・調査・試験
 - **リスク最小化活動**：リスクを最小化するための対策
- を「医薬品リスク管理計画」（RMP）として明らかにし、開発から市販後まで一貫したリスク管理を行い、安全対策の充実強化を図る。

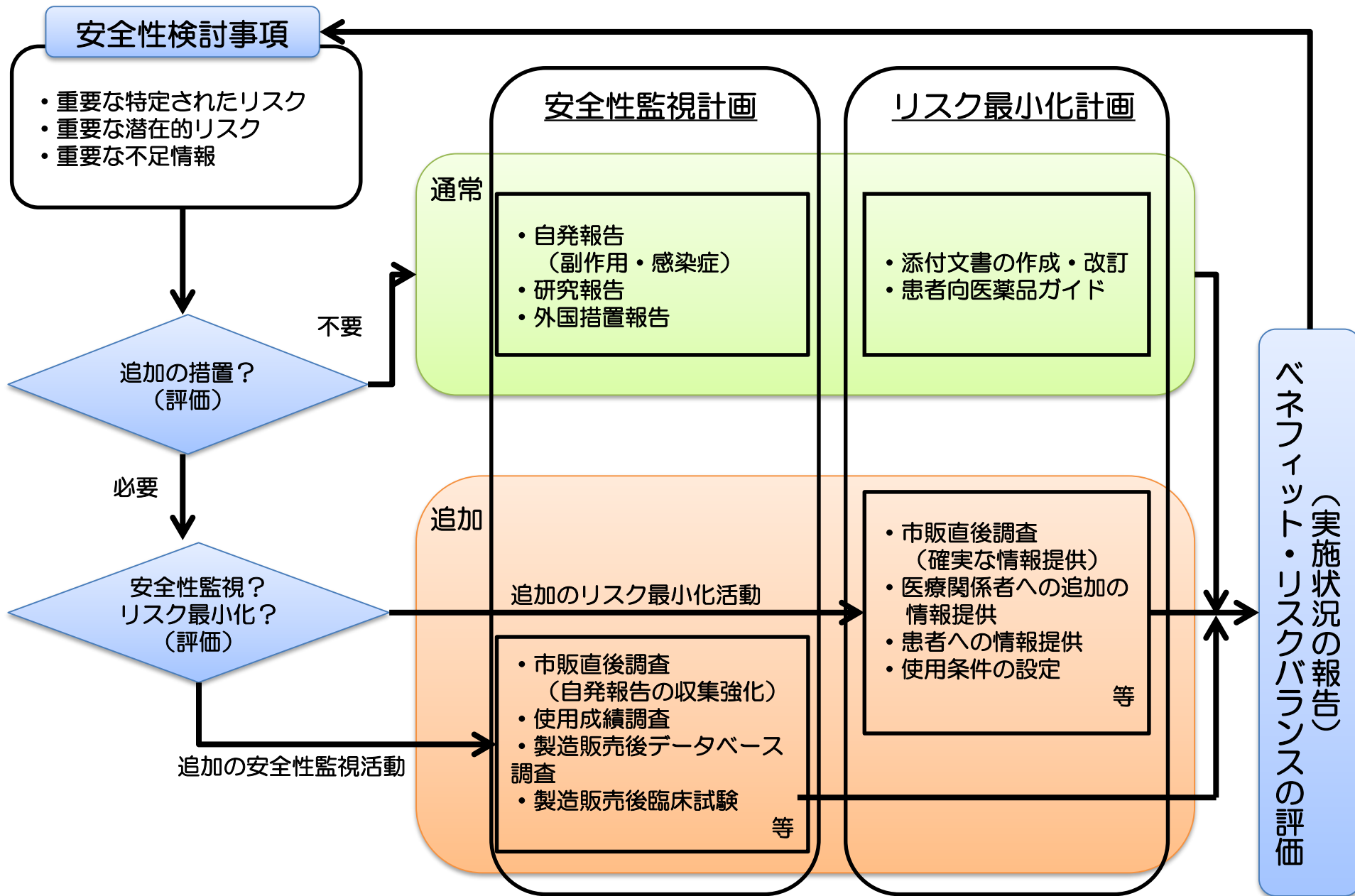
RMPの策定及び実施が確実に履行されるために

- **GVP・GPSP省令の改正（平成25年3月11日）**
 - RMPをGVPに位置づけ
⇒ 総括製造販売責任者又は安全管理責任者が作成
 - RMPの作成者（総括製造販売責任者又は安全管理責任者）と調査の実施者（製造販売後調査等管理責任者）との連携をGVP・GPSPに規定
 - 平成26年10月施行



※) GVP：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
GPSP：医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準

医薬品リスク管理計画（RMP）のイメージ



医薬品リスク管理計画（RMP）のイメージ

ABC錠1mg他に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ABC錠1mg、ABC錠2mg、 ABC錠3mg、ABC OD錠 1mg、ABC OD錠2mg、 ABC OD錠3mg	有効成分	DEF塩酸塩
製造販売業者	○○○○株式会社	薬効分類	87***
提出年月	平成○年○月		

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
過敏症関連事象	3	悪性腫瘍	6	該当なし	
感染症	3	白血球減少	6		
高血圧	4				
肝障害	5				

1.2. 有効性に関する検討事項

××の改善に対する有効性	8		
------------------------------	---	--	--

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	9
一般使用成績調査	9
製造販売後データベース調査〔白血球減少〕	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
製造販売後臨床試験	12

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	13
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	13
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（効能A、効能B）	13
患者向け資材（ABC錠による治療を受ける患者さんへ）の作成と提供（効能A、効能B）	13

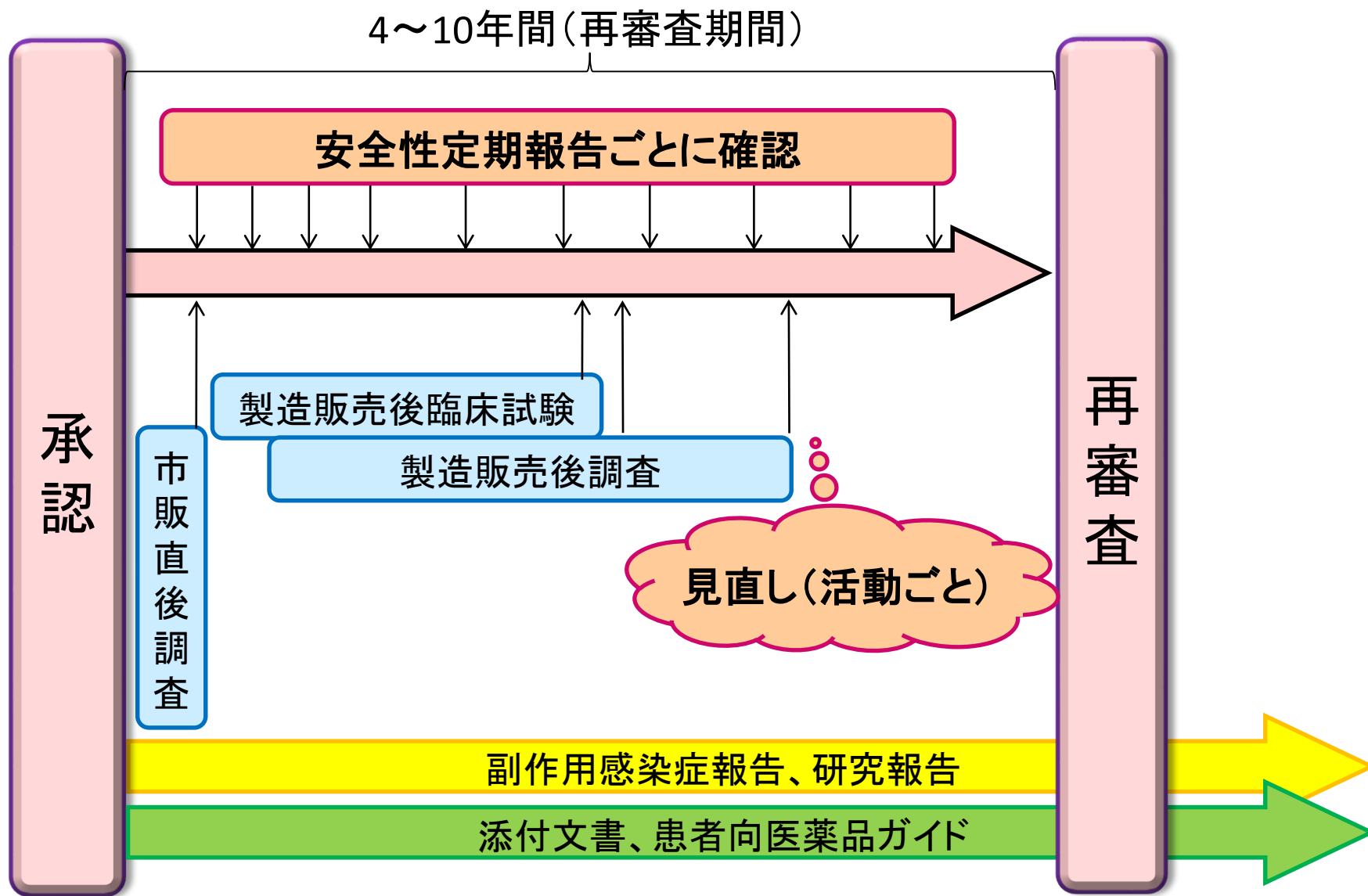
各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

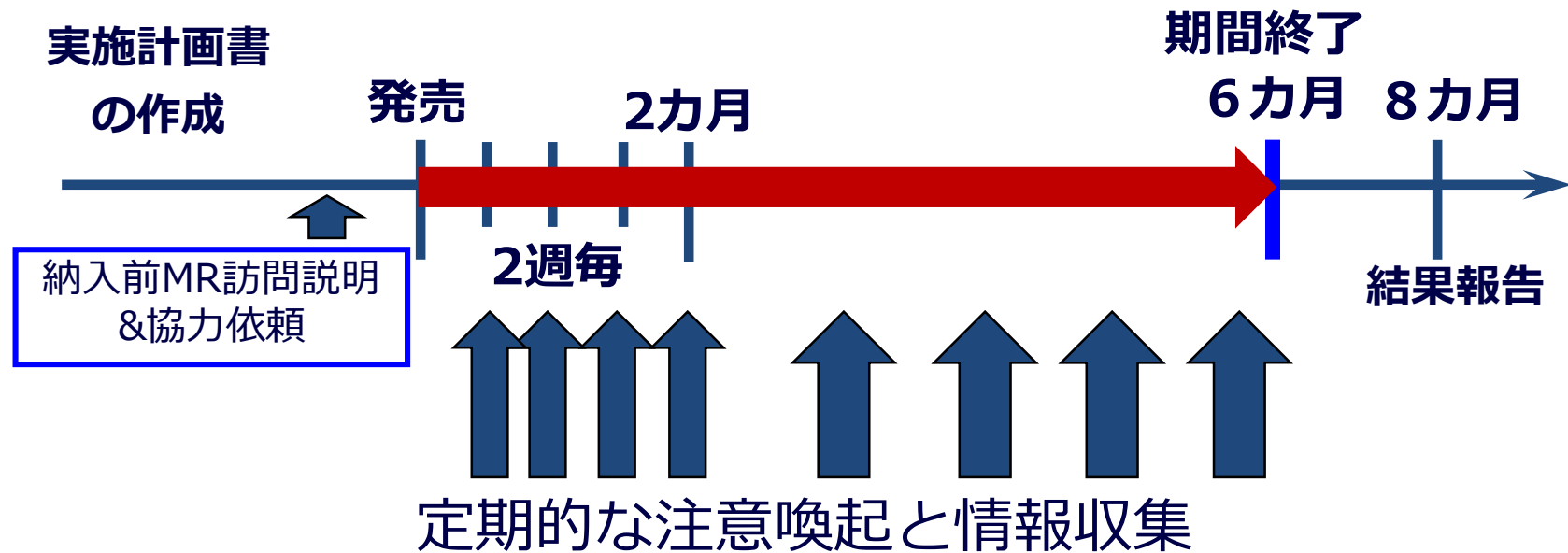
重要な特定されたリスク	
過敏症関連事象	
重要な特定されたリスクとした理由：	国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合した成績において、過敏症関連の有害事象の発現割合はプラセボ群▲%（■/■例）に比べて本剤群△%（□/□例）で高く、アナフィラキシーショックなどの重篤な例も複数報告されている。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による過敏症関連事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、患者向け資材の作成、配布を行う。 【選択理由】 過敏症関連事象の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、過敏症関連事象の初期症状及び具体的な処置内容を患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。
感染症	
重要な特定されたリスクとした理由：	国際共同第Ⅱ相試験（××試験）及び海外第Ⅲ相試験（○○試験）の本剤群において、敗血症等を含む重篤な感染症の有害事象の発現割合は、それぞれ▼%（◆/●●例）及び◆%（▼/▲▲例）であり、本剤の免疫抑制作用からも発症が予測される。また、海外製造販売後においても重篤な感染症の報告がある。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】

RMPの継続的な確認と改訂のタイミング



市販直後調査

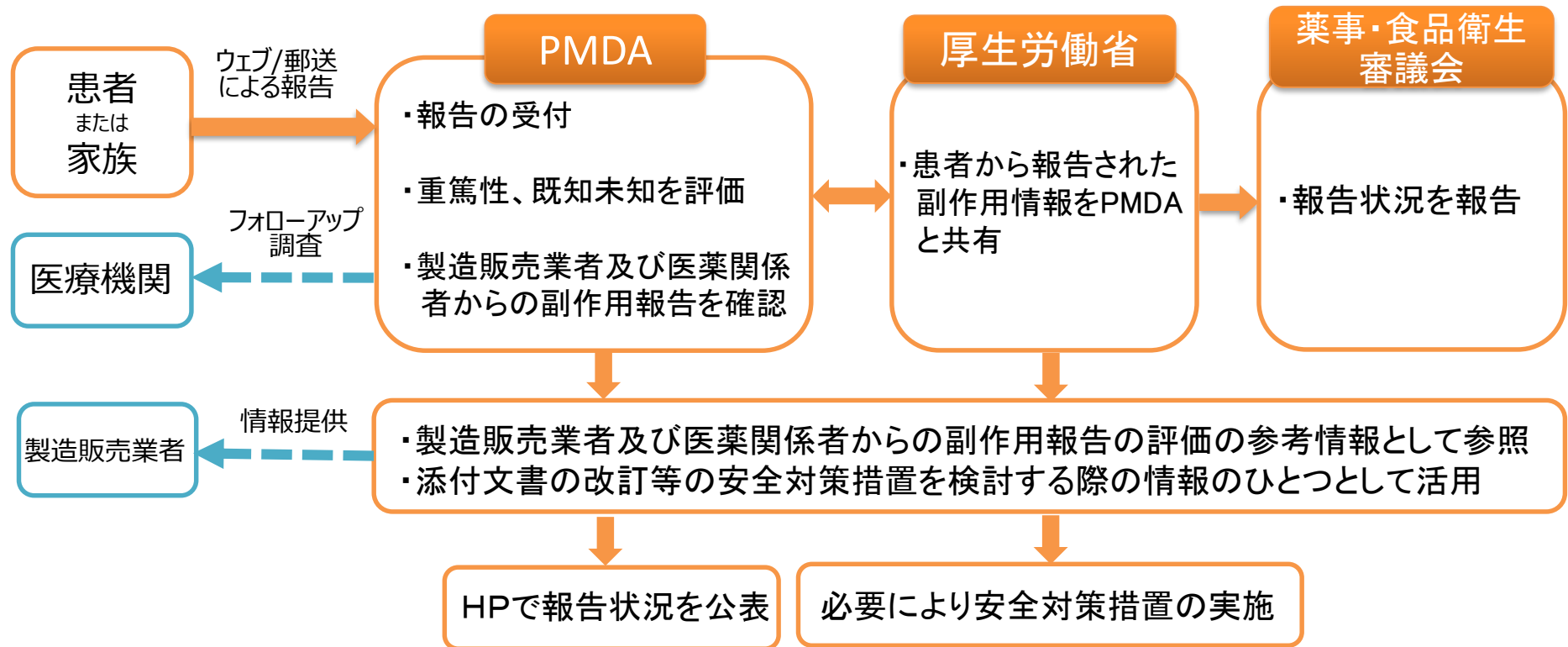
- 新医薬品の販売開始後6ヶ月間、診療において当該**医薬品の適正使用を促し**、必要な**副作用等に関する情報を迅速に把握**するために行うもの。（医薬品ごとに承認条件として付される）



医療用医薬品の市販直後調査の実施方法等について
(平成18年3月24日付け 薬食安発第0324001号)

患者からの医薬品副作用報告

- 医薬品による副作用が疑われる症例についての情報を、患者又はその家族から直接収集。
- 平成24年3月からの試行期間を経て、平成31年3月26日より、患者からの副作用報告の受付を開始。
(試行期間中の報告数：790件)



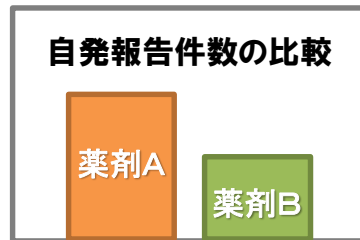
PMDA「患者の皆様からの医薬品副作用報告」ウェブサイト
<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/patients/0004.html>

医療情報データベース推進事業の概要

- ◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う**医療情報データベース（MID-NET）**をPMDAに構築。ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**する。
- ◆ 平成30年度よりMID-NETの本格運用が開始されたことにより、**行政・製薬企業・アカデミアによる利活用**が行われ、**安全対策措置を検討する上で利活用結果が活用**されている。

従来の安全対策の限界

- 全ての副作用が報告されるには限らない（**報告バイアス**）
- 分母（投与数）が不明で、**副作用頻度を算出できない**
- 企業が医療機関から個別に情報収集するため、**高コスト**



※ 薬剤Aの報告件数が多いのは、投与患者総数が多いだけかもしれない。

海外でのデータベースの活用

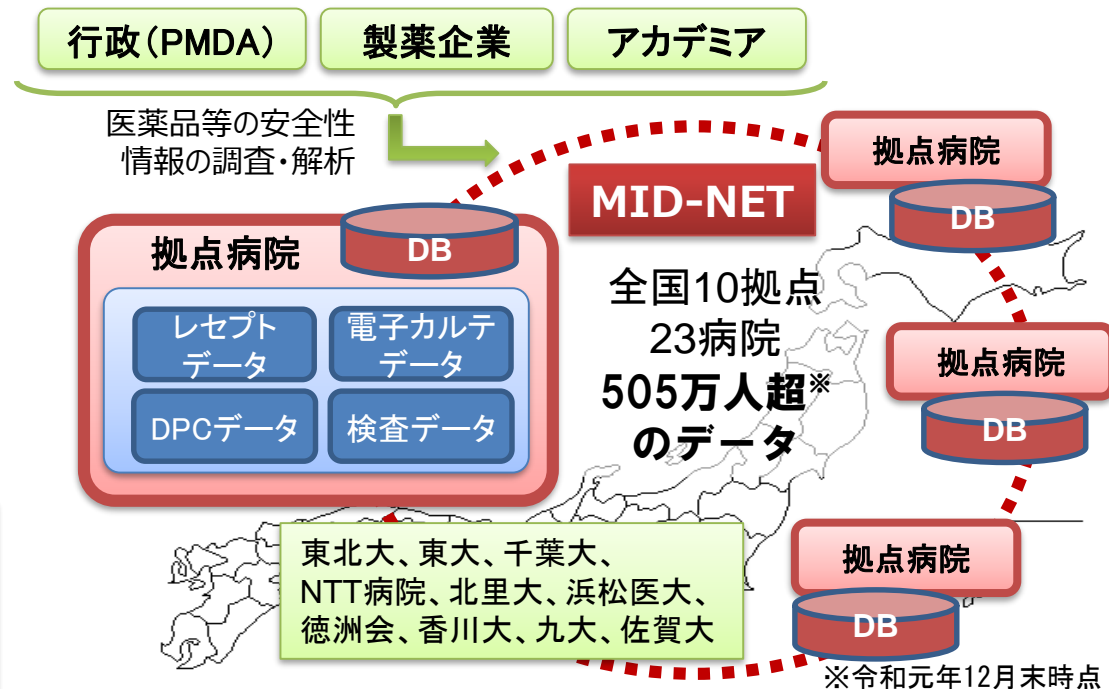
- 欧米では、既に1千万～億人規模のデータベースを安全対策に積極的に活用

米国：センチネル・イニシアティブ

- 2007年FDA改正法に基づき構築
- 既存DBと接続し、約2億人の医療情報（レセプト、投薬情報など）を解析
- FDAの安全対策の意思決定に活用



MID-NETによる医薬品等の安全対策



- **副作用の発現頻度を把握**し、他剤との比較が可能
 - 副作用情報・投与実態等の**能動的な収集**が可能
- ⇒ **医薬品等の安全対策の高度化が期待**

MID-NETの特徴と今後の展開

MID-NETの特徴

大規模・迅速な解析

505万人超のビッグデータを
一斉に解析可能

多様なデータソース

電子カルテデータ（オーダリング、検査
結果等）に加え、レセプト及びDPC
データ等の電子診療情報も格納

高いリアルタイム性

定期的なデータ自動更新を行い、
リアルタイムな情報の利活用が可能

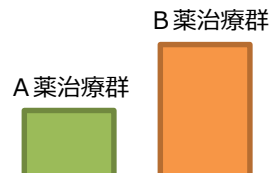
データの信頼性

継続的かつ網羅的な品質管理により
データ信頼性を確保

MID-NETの活用イメージ

他剤との比較

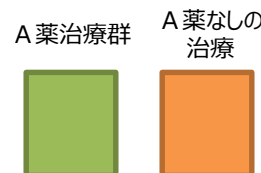
副作用の発現割合
(副作用/使用患者数)



同種同効薬との副作用
発現頻度の比較できる

原疾患による症 状との比較

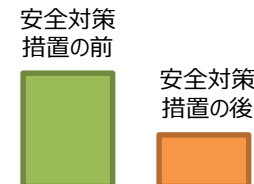
症状の発生割合
(症状/使用患者数)



ある症状の発生が、医薬
品の投与により増えている
か検証できる

安全対策の効 果の検証

副作用の発現割合
(症状/使用患者数)

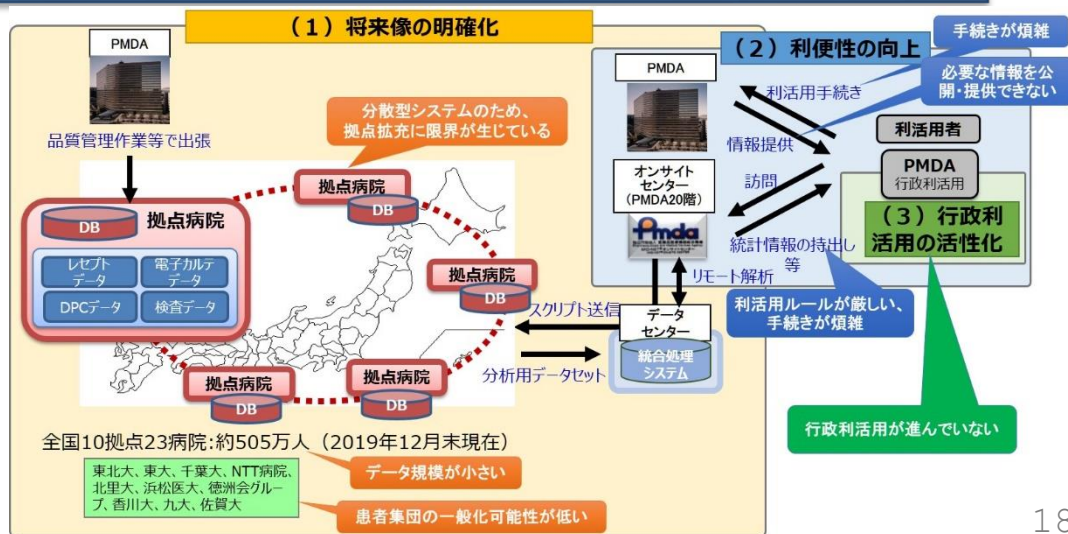


安全対策措置の実施に
よって、実際の副作用頻度
が変化したか比較できる

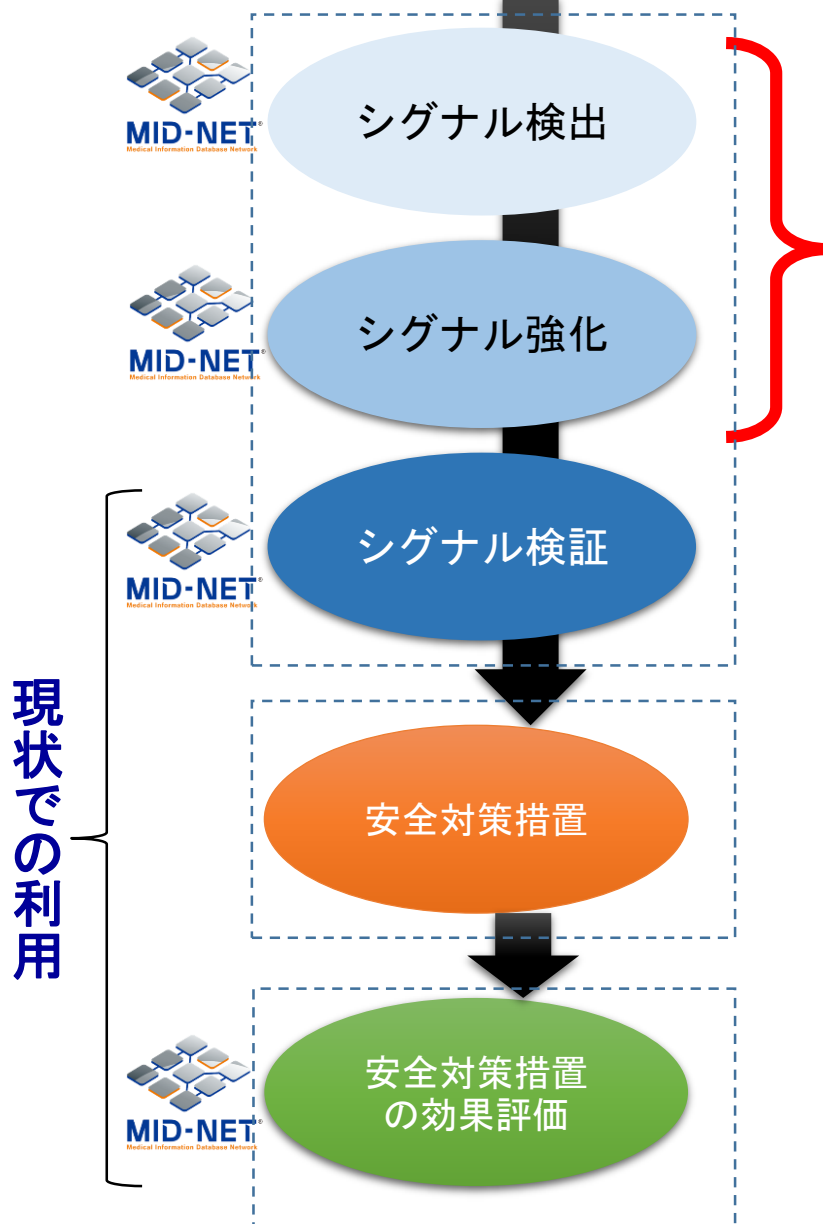
今後の展開 (MID-NET改善策の3本柱)

<MID-NET改善策の3本柱>

- (1) 将来像の明確化
データ規模拡大のためのロードマップ策定と要件の検討
- (2) 利便性の向上
MID-NETの利活用に関するガイドラインの改定をはじめとした制度面の改善
- (3) 行政利活用の活性化
安全対策におけるDB利用スキームの明確化と実績創出



行政利活用： 早期安全性シグナルモニタリングへのMID-NETの利用



MID-NET[®]を活用した 早期安全性シグナルモニタリング

医薬品承認後早期の段階から、臨床検査結果を指標として、医薬品によるリスクの発現状況をモニタリング

検討中の検査項目

肝機能パネル

AST、ALT、ALP、T-Bil

腎機能パネル

クレアチニン、e-GFR

血球系パネル

白血球、赤血球、血小板

その他パネル

間質性肺炎マーカ(SP-A, SP-D, KL-6) 等

PMDAにおける医薬品の 安全対策業務について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
安全性情報・企画管理部
医薬品安全対策第一部
医薬品安全対策第二部
医療情報活用部

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の概要

1. **設立**:平成16年4月1日

2. **独立行政法人の分類**:中期目標管理法

中期目標期間:5年間

(第4期:平成31年4月1日～令和6年3月31日)

3. **機構の目的**

許可医薬品等の副作用又は許可生物由来製品等を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図り、並びに医薬品等の品質、有効性及び安全性の向上に資する審査等の業務を行い、もって国民保健の向上に資することを目的とする。

4. **機構の3大業務**

○**医薬品等の副作用・感染による健康被害の救済**

- ・ 医療費、障害年金、遺族一時金等の支給
- ・ スモン患者、血液製剤によるHIV感染者等への健康管理手当等の支給
- ・ 特定C型肝炎感染被害者への給付金の支給

○**医薬品・医療機器等の有効性・安全性・品質の審査・調査**

- ・ 治験相談・簡易相談、RS総合相談・RS戦略相談
- ・ 有効性・安全性・品質の審査
- ・ 承認申請の信頼性調査

○**医薬品・医療機器等の安全対策**

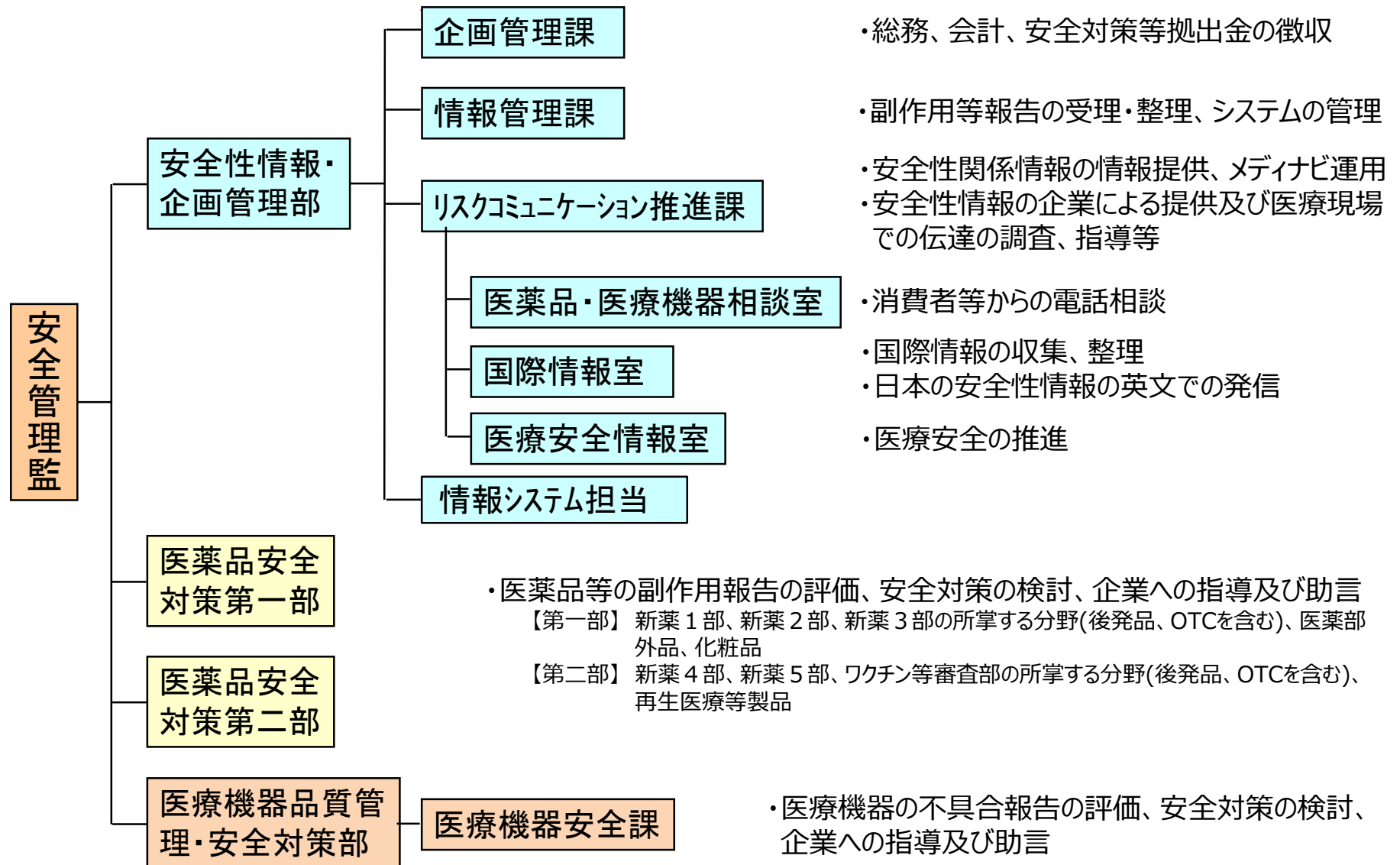
- ・ 安全性情報の一元的収集(データベース)
- ・ 安全性情報の科学的評価分析、調査検討
- ・ 情報の提供・消費者くすり相談

5. **常勤役職員数**(令和2年4月1日現在)

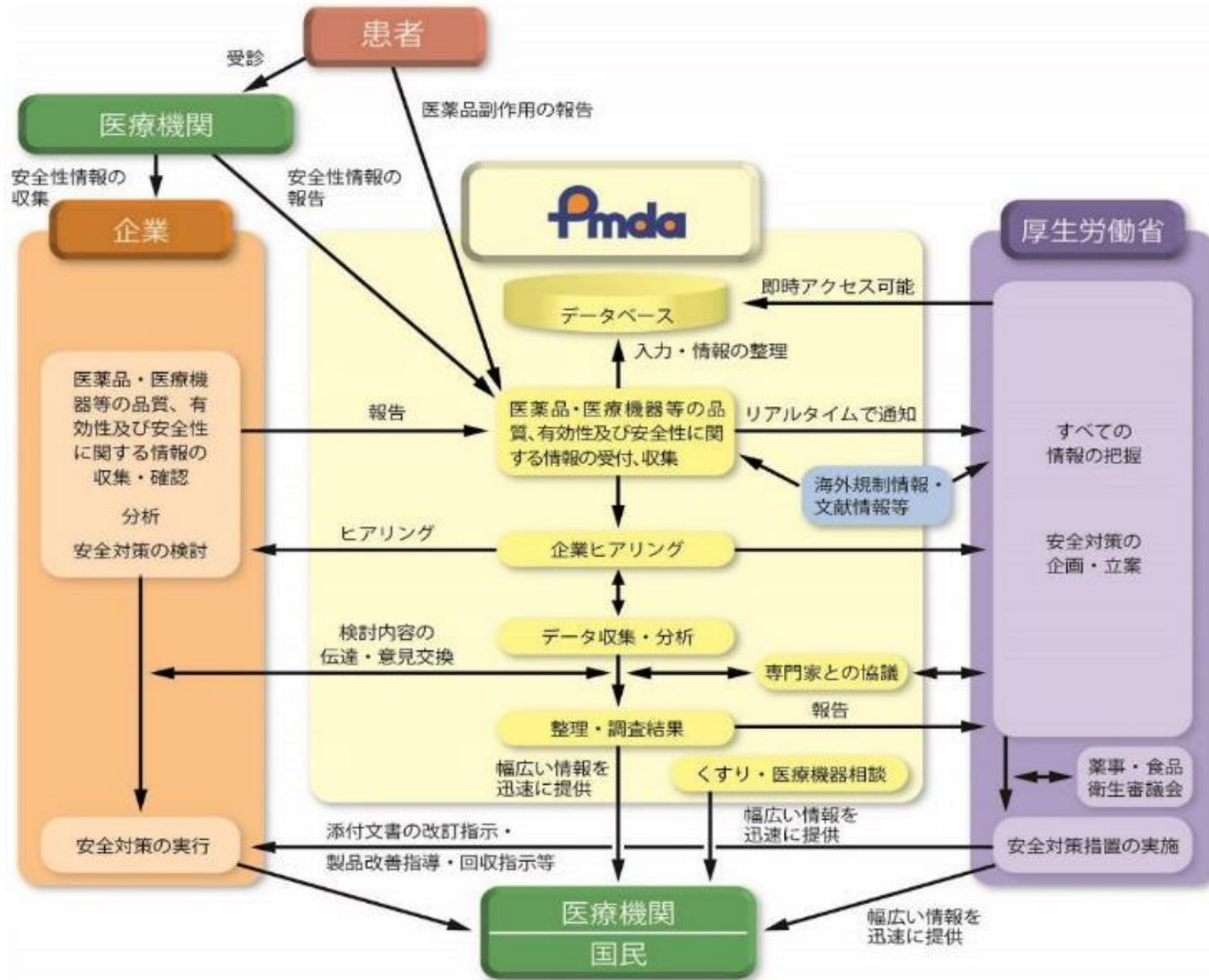
役員数:6人(うち非常勤監事1人)

職員数:961人

安全部門の組織体制(2019年1月～)

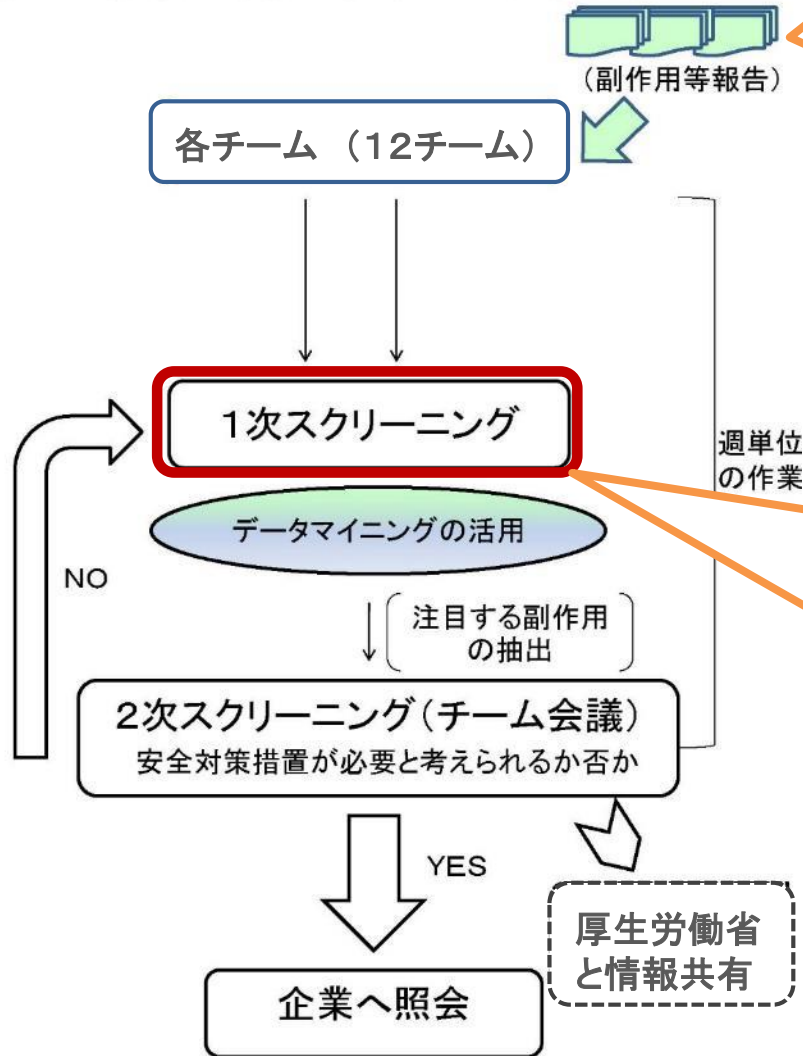


医薬品に係る安全対策業務の流れ



添付文書改訂業務の標準処理手順 ①

添付文書改訂業務の標準処理手順<その1>



評価する情報

- ・副作用報告、感染症報告
- ・海外措置報告
- ・研究報告
- ・海外規制当局からの情報（守秘協定に基づく情報も含む）他

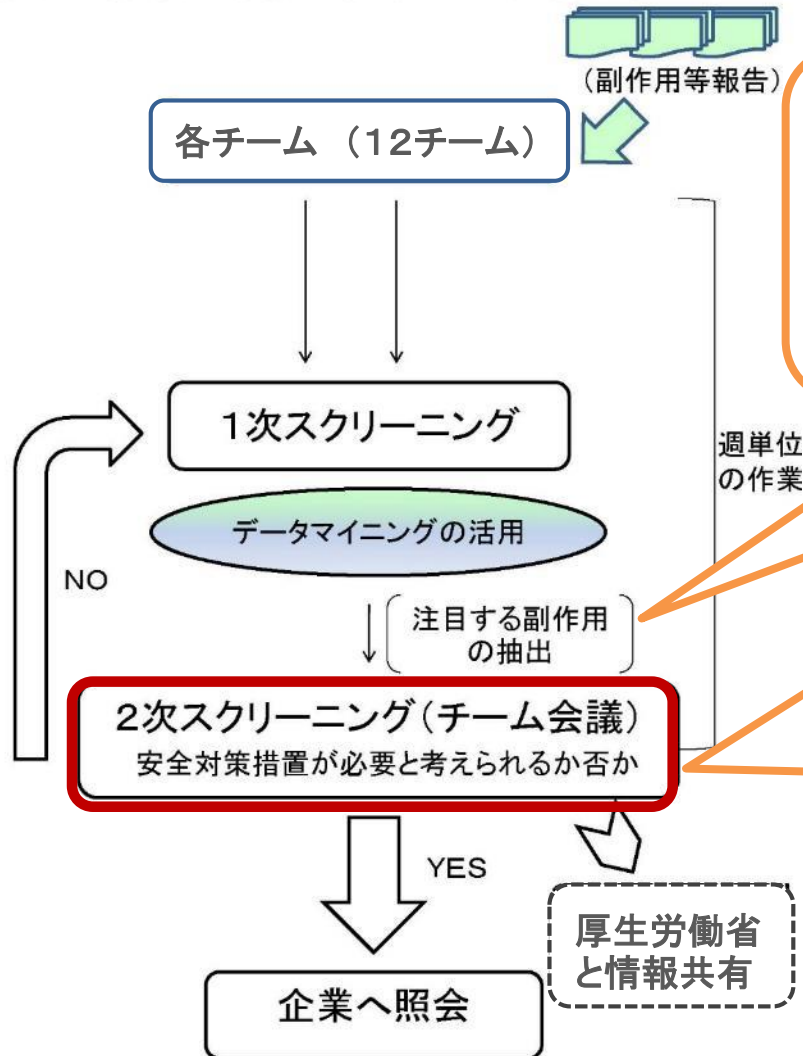
個別副作用報告の評価 医学・薬学等の観点

- ・患者背景
- ・副作用の診断情報
- ・臨床症状
- ・時間的関連性
- ・再投与再発の有無
- ・医薬品の作用機序

他

添付文書改訂業務の標準処理手順 ②

添付文書改訂業務の標準処理手順<その1>



副作用等報告データベース(安全対策システム)の評価

- ・症例集積状況

他

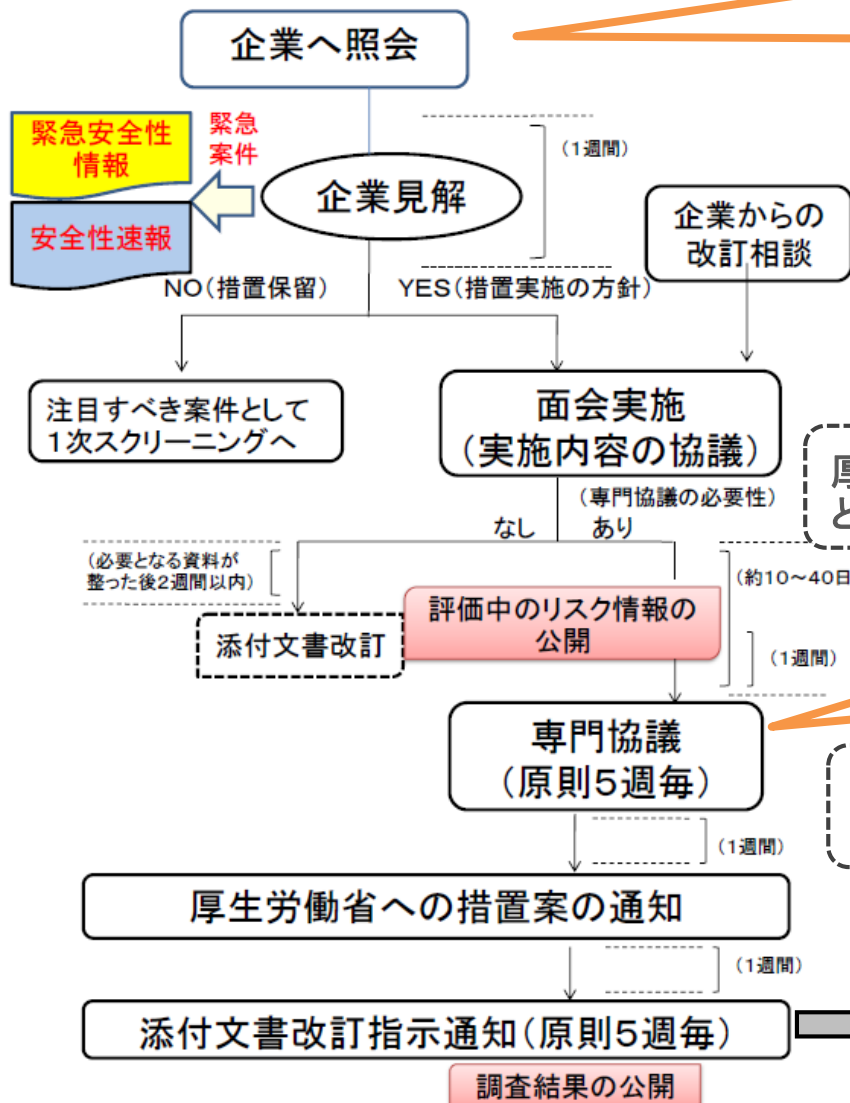
関連情報も含めて評価

- ・文献報告
- ・諸外国の措置状況
- ・類薬の情報
- ・製造販売後臨床試験
- ・製造販売後調査

他

添付文書改訂業務の標準処理手順 ③

添付文書改訂業務の標準処理手順<その2>



被疑薬の製造販売業者の見解も参考に検討

機構外部の医学・薬学等の専門家(専門委員)による検討

添付文書改訂
医薬品・医療機器等安全性情報
・改訂根拠症例概要等の掲載

機構HPにおける安全性情報の提供

The screenshot shows the PMDA website interface. At the top left is the PMDA logo and name: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). On the right, there are language options (日本語, English), font size settings (標準, 大, 特大), and a site map button. Below this is a search bar and a 'よくみるページ一覧' (Popular pages) button. A red box highlights a menu item '安全性情報 回収情報 等' (Safety information, recall information, etc.) with a warning icon. A yellow callout box points to this menu item with the text '添付文書等検索ページへのリンク' (Link to the search page for attached documents, etc.). Another yellow callout box points to a list of safety information links with the text '安全性情報等へのリンク' (Link to safety information, etc.). The list includes: 緊急安全性情報、安全性速報 (Emergency safety information, safety alerts), 使用上の注意改訂指示 (Instructions for revision of instructions for use), 医薬品医療機器等安全性情報 (Safety information for pharmaceuticals, medical devices, etc.), DSU (Drug Safety Update), PMDA医療安全情報 (PMDA medical safety information), 医薬品の適正使用等に関するお知らせ (Notice regarding proper use of pharmaceuticals, etc.), and リスク管理計画(RMP) 等々 (Risk management plan (RMP), etc.).

添付文書等検索

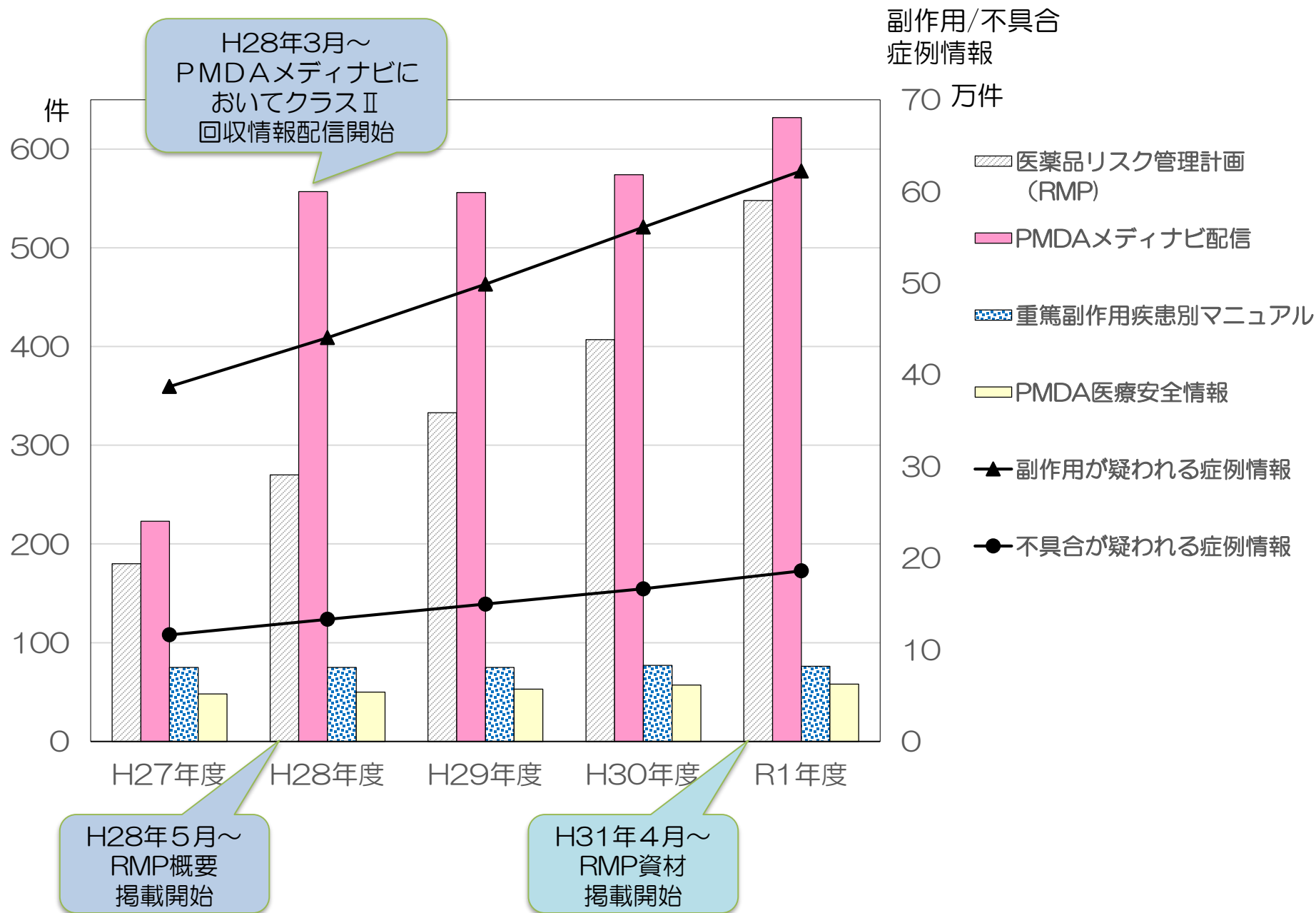
医療用医薬品 医療機器
一般用・要指導医薬品 体外診断用医薬品

添付文書等検索ページへのリンク

安全性情報等へのリンク

- ・緊急安全性情報、安全性速報
- ・使用上の注意改訂指示
- ・医薬品医療機器等安全性情報
- ・DSU
- ・PMDA医療安全情報
- ・医薬品の適正使用等に関するお知らせ
- ・リスク管理計画(RMP) 等々

主な情報のホームページ掲載件数の推移



PMDAメディナビ

登録件数18万4千件
(2020年3月末時点)

PMDAメディナビ※は、PMDAホームページと医療関係者の皆様との橋渡し

医療機関
製造販売業者など

PMDA

情報提供元

1 メールアドレス
登録

PMDAホームページ

厚生労働省
製造販売業者
PMDA

など
NEW!

新着情報

最新情報※
発出

2

すぐに
メール配信!

3

4 メールで概要確認

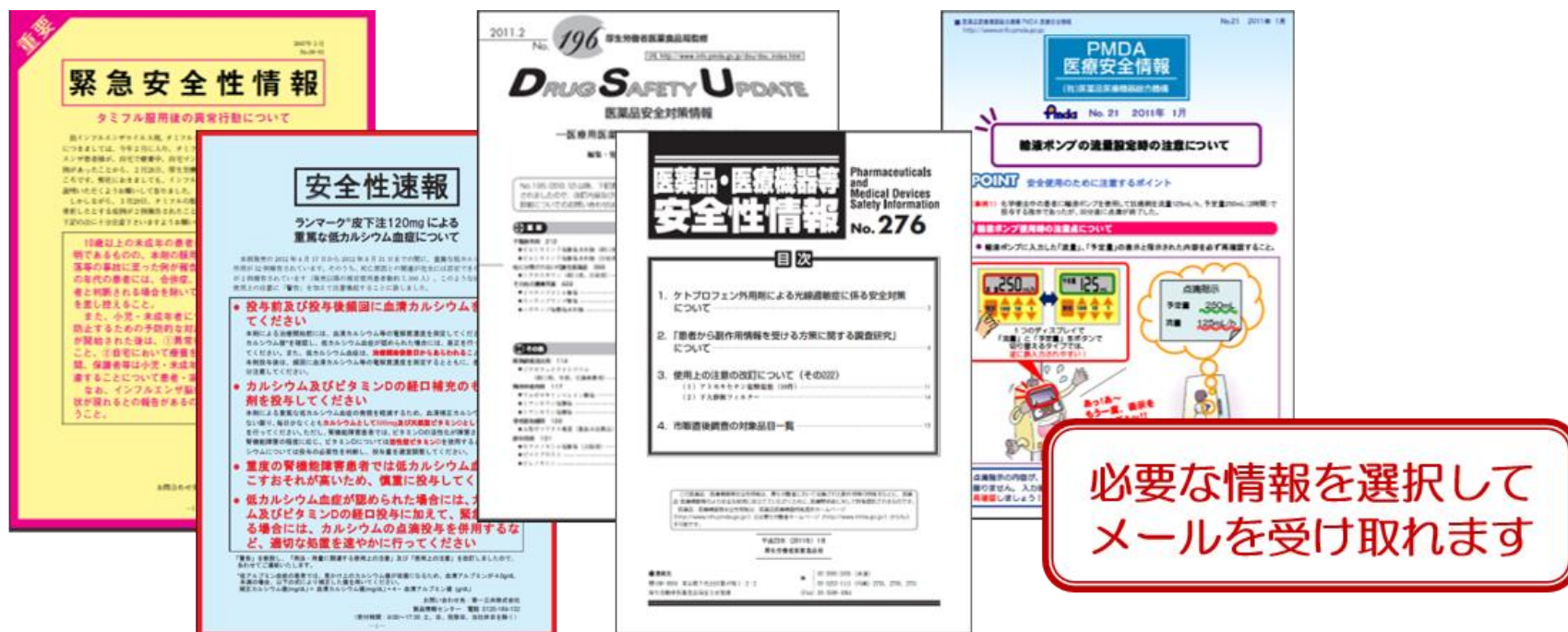
5

ホームページで
詳細確認

※例えば、以下のような情報
○緊急安全性情報
○安全性速報
○使用上の注意の改訂指示通知
○DSU

PMDAメディナビにより提供される情報

医薬品や医療機器等の安全性に関する重要な情報（緊急安全性情報、安全性速報、使用上の注意の改訂、回収等）が発出された際に、登録者へのメール配信により、迅速に情報提供



- 回収情報（クラスI、クラスII）
- 使用上の注意の改訂指示通知
- 承認情報（審査報告書）

- その他の重要情報
 - ・厚生労働省発表資料
 - ・医薬品適正使用のお知らせ
 - ・保険適用される医薬品のお知らせ 等