

平成25年度医薬品医療機器総合機構委託

医薬品・医療機器等の安全性情報の入手・伝達・活用状況等についての調査

---

海外の規制当局及び製薬企業等からの情報提供体制等の  
状況及び海外の医療機関における医薬品安全性情報の  
入手・伝達・活用の状況に関する調査

報告書

---

平成26年3月

委託先 みずほ情報総研株式会社



## 目次

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 1. 実施概要 .....                                               | 1  |
| 2. 各国の概況 .....                                              | 2  |
| 3. 各国別の状況.....                                              | 4  |
| 1) 米国.....                                                  | 4  |
| (1) 規制当局の取組み .....                                          | 4  |
| (2) KAISER PERMANENTE®の取組 .....                             | 6  |
| (3) American Society of Health-System Pharmacists®の取組 ..... | 8  |
| 2) EUの状況.....                                               | 10 |
| ① 英国 .....                                                  | 11 |
| ② フランス .....                                                | 13 |
| ③ ドイツ .....                                                 | 14 |

別添



## 1. 実施概要

本調査では、米国、欧州（英・仏・独・EU）を対象として、平成 26 年 1 月 13 日（月）～1 月 21 日（火）の期間に訪問調査を実施した。

《米国》

1 月 13 日：KAISER PERMANENTE, Drug Information Services

1 月 15 日：American Society of Health-System Pharmacists® (ASHP)

《英国》

1 月 16 日：King's College Hospital  
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

《EU》

1 月 17 日：The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations  
Pharmaceutical Group of the European Union

《フランス》

1 月 20 日：Conseil National de l'Ordre des pharmaciens

《ドイツ》

1 月 21 日：Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Universitätsklinikum Köln

## 2. 各国の概況

| 調査項目               | 米国                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 英国                                                                                                                                                                                                                                                    | フランス                                                                                                                                                                                                                      | ドイツ                                                                                                                                                                                |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>安全性情報の収集・提供</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                    |
| 制度の概要・動向           | <ul style="list-style-type: none"> <li>米国では、2007年のFDA Amendment Act 成立によりリスクコミュニケーションの取組が進む（⇒ Early Communication の制度化）</li> <li>2009年にFDA's Strategic Plan for Risk Communication が発表される</li> <li>2010年以降、FDA が提供している各種安全性情報を包含する情報として Drug Safety Communications の提供が開始される。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>英国では1964年におきたサリドマイドによる薬害をきっかけに、独自の副作用報告システムである Yellow Card Scheme がスタートしている。</li> <li>Yellow Card Scheme は、従来は医療従事者が使用するためのものであったが、2005年からは報告者を患者本人とその介護者に対しても開放している。</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>フランスでは、米国や英国のような規制当局による IT プラットホームを用いた医薬品安全性情報の提供制度は稼働しておらず、2012年以降構築中である。</li> <li>2011年の医療従事者（医師・歯科医師・薬剤師・助産師）及び製薬メーカーに報告義務が課され、その他の医療従事者や患者団体も自発的に報告を行うことができるようになった。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ドイツでは、医師、薬剤師、患者、及び被害患者の弁護士から、製薬メーカーや医師会・歯科医師会・薬剤師会の医薬品委員会を経由し、もしくは直接に BfArM が情報を収集し、BfArM から EMA・WHO や各情報源に対して情報提供している。</li> </ul>          |
| 規制当局による収集状況        | <p><u>MedWatch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>約130の関連団体や組織から、FDA への有害事象報告を受けるシステム</li> </ul>                                                                                                                                                                             | <p><u>Yellow Card Scheme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者、患者本人及び介護者から MHRA への有害事象報告を受けるシステム</li> </ul>                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>国内に31ある ANSM の地方支局において統一書式（紙）で報告を行う。電子報告システムは現在構築中である。</li> </ul>                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                    |
| 規制当局・関係団体等からの提供状況  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Medication Guides</li> <li>MedWatch</li> <li>CDER Drug Recalls</li> <li>CBER Drug Recalls</li> <li>ISMP</li> <li>ISMP QuarterWatch</li> <li>ASHP</li> <li>ACCP</li> <li>その他、安全性医薬品情報を提供する民間医薬品データベース企業が数多く存在する。</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>MHRA では EMA の情報や、Yellow Card Scheme に基づき、Safety Alert Broadcasing System によって、各 NHS 病院の安全担当部署等に対して医薬品安全性情報を E-mail にて発信している（月2～3回程度）。</li> <li>但し、Community Pharmacist は NHS England 経由で情報が提供されている。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ANSM は上記情報や EMA の情報について、医師に対するレターの送付や WEB サイトでの情報閲覧を求めていることにとどまっており、医師に対するリアルタイムの情報提供は達成できていない。</li> </ul>                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>BfArM とポールエーリッヒ研究所との共同開発によるオンライン登録システムが稼働している。集約されたデータベースの86%は製薬企業からの情報である。</li> <li>このデータベースは2013年3月から UAW-Databank として公表されている。</li> </ul> |

| 調査項目                  | 米国                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 英国                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | フランス | ドイツ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>安全性情報の入手・伝達・活用</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 院内での伝達・活用等状況          | <p><u>KAISER PERMANENTE</u>®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug Information Service を設置し、医薬品安全性情報への対応を行っている。</li> <li>• FDA から1週間に1件程度の頻度で E-mail によって医薬品安全性情報を受け、当該情報による影響評価を行い、重要な情報については対応方針、情報伝達に係る戦略を立てる。</li> <li>• Drug Information Service では、上記情報を FDA MEDWATCH ALERT WORKSHEET に落とし込み、医療従事者に連絡。伝達手段は紙もしくは E-mail。</li> <li>• なお、電子カルテによって該当する医薬品の処方医を抽出できるため、対象医師数によっては当該医師に対して E-mail にて直接情報提供を行う場合もある</li> </ul> | <p><u>キングスカレッジ病院</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 薬剤部において、薬剤師の専門に応じてチーム編成がなされており、それぞれに対応する医師に対して情報伝達している。</li> <li>• 伝達方法は E-mail、紙媒体、院内研修会である。</li> <li>• 院内に医薬品に関する小委員会が設けており、その委員会での検討によって、より安全性を確保するための方策がとられている。</li> <li>• Sure Med というシステムによって、院内の医療従事者や近隣の NHS 病院とも情報共有している。</li> </ul> | -    | <p><u>ケルン大学病院</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 薬剤部では、医薬品安全性情報を E-mail で全従事者に配信している。しかし、全員に情報が確実に伝わる保証はないため、緊急情報については、別にリーフレット (AIDA) を作成して E-mail 配信をしたり、カートで紙を配りながら周知を図っている。</li> <li>• AIDA の情報源としては、ハイデルブルグ大学医学部付属病院で開発された AiDKlink を活用している。</li> <li>• UAW-Databank は、医師からの問い合わせの際に最初に検索しているデータベースとして活用している。</li> </ul> |
| 医療機関・薬局の連携状況          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 電子カルテシステム、及び薬局調剤システムによって抽出される交付患者に対して、受診勧奨を目的とする簡易な手紙を郵送する場合もある</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 特になし</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        | -    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 特になし</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 院内での活用等に関する課題         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FDA からの医薬品安全性情報の発信が非常に煩瑣であり医療関係者の利便性に優れてないとの指摘あり。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 特になし</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        | -    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BfArM の医薬品安全性情報は理論的に過ぎるため、より現場に即した独自のガイドラインを作成している。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     |

### 3. 各国別の状況

#### 1) 米国

##### (1) 規制当局の取組み

- ◇FDA (Food and Drug Administration) によるリスクコミュニケーションの取組みの強化は、2004年のCOX-2阻害薬の心血管系リスクによる回収に端を発する。2005年2月にはCDER (Center of Drug Evaluation of Research) 内に医薬品安全性監視委員会が設置された。
- ◇IOM (Institute of Medicine of the National Academies) はFDAの要請により、2006年9月に医薬品の安全性強化に向けた改革を提言した。これを受けて、2007年に「FDA改革法 (FDA Amendment Act)」が立法化され、医薬品のリスクコミュニケーションについて新たな諮問委員会が設置された。
- ◇さらに、国民がFDAの規制製品の使用に際して必要な情報が提供された上での決定ができるよう、リスク及びベネフィットについての双方向的な推進のため、2007年に「医薬品安全性情報ガイダンス—FDAの公衆へ向けたコミュニケーション“Guidance Drug Safety Information - FDA’s Communication to the Public”」が発表された。このガイダンスは、「重要な安全性問題“important drug safety issue”」や「新規に安全性情報“emerging drug safety information”」の提供に際し、FDAの基本的な取組み、並びに医薬品安全性情報の種類やそれを提供するタイミングに影響を与える要因等について提示したものである。
- ◇このガイダンスにおいて、FDAは医薬品の安全性に重要な影響をもたらし得る新たな情報を認識した場合は、その情報がまだ評価段階であっても患者及び専門家に知らせるべきであるとの見解を示した。また、新規の医薬品安全性情報に関しても、早い段階で医療専門家や患者がそのような情報を考慮し、データに不確実性がある状況下であっても医療に関する意思決定が下せるよう導くことを目標とした。
- ◇FDAは2009年9月に「リスクコミュニケーション戦略計画 2009“FDA’s Strategic Plan for Risk Communication”」を発表した。これは医薬品安全性情報ガイダンスの方針に沿ったものであるが、医薬品を含めてFDAを規制する全ての製品を対象としたリスクコミュニケーションを推進するための政策、科学、能力の向上を基軸した実施計画書である。
- ◇また、医薬品安全性情報の提供については、2007年のFDA改革法に基づく、安全性レビューに関して早期に情報提供を行うためのEarly Communicationの制度が設けられた。



◇ 2010年1月以降、従来の“Early Communication”、“Follow-UP Early Communications”、“Information for Healthcare for Professional sheets”、“Public Health Advisories”を包含する情報として“Drug Safety Communications”の提供が開始されている。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>

◇ Drug Safety Communications は、安全声明 (Safety Announcement)、患者への追加情報 (Additional Information for Patients)、医療専門家への追加情報 (Additional Information for Patients)、データ概要 (Data Summary) の情報を含み、医療関係者、患者、その他の利害関係者が情報を共有できるように意図されている。

The screenshot shows the FDA website's "Drugs" section. The main heading is "FDA Drug Safety Communication: Safety Review update of Abacavir and possible increased risk of heart attack". The page is divided into several sections: "Safety Announcement", "Additional Information for Patients", "Additional Information for Healthcare Professionals", and "Data Summary". The "Safety Announcement" section includes a "02-01-2011" update stating that the FDA is updating the public about its ongoing safety review of abacavir and a possible increased risk of heart attack. It mentions that abacavir is an antiviral medication used in combination with other antiretroviral drugs for the treatment of HIV-1 infection. The "Additional Information for Patients" section includes bullet points: "Do not stop taking abacavir without talking to your healthcare professional", "Discuss any questions or concerns about abacavir with your healthcare professional", and "Report any side effects you experience to the FDA MedWatch program using the information in the 'Contact Us' box at the bottom of the page." The "Additional Information for Healthcare Professionals" section includes bullet points: "Continue to prescribe abacavir according to the professional label", "Be aware there are conflicting data on whether abacavir treatment increases the risk of MI. However, the FDA's recent meta-analysis of 26 RCTs found no statistically significant difference in MI events between patients who received abacavir and those who did not.", and "Report adverse events involving abacavir to the FDA MedWatch program, using the information in the 'Contact Us' box at the bottom of the page." The "Data Summary" section states that the FDA's primary objective was to explore the association of abacavir with MI. A literature search was conducted among four databases (International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Index Medicus and Scopus) for all clinical trials that included a randomized abacavir treatment arm. The FDA manually reviewed the results of the search to identify RCTs that met the following criteria: conducted in adults, sample size greater than 50 subjects, trial status completed, not a pharmacokinetic trial, and not conducted in Africa. FDA excluded trials conducted in Africa because the primary interest was in MI events and it was thought that HIV disease status, concomitant risk factors, expected lifespan and access to medical care were likely to be different in the African clinical trial populations compared to populations in trials from studies conducted elsewhere. The Mantel-Haenszel method, with risk

◇ また、MedWatch (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>) は医薬品安全性情報のポータルサイトであり、約 130 の関連団体や組織と連携し、FDA への有害事象報告を受けるシステムを有している他、医療従事者や患者に対して医療製品の安全性情報を提供する役割を担っている。



◇また、患者向け医薬品情報としては下記の3つがある。

- ・ 薬局が自主的に提供している説明文書（Consumer Medication Information）
- ・ 患者用の添付文書（Patient Package Insert）
- ・ FDAの基準に従い作成される Medikationガイド（Medication Guide）

◇ただし、上記のそれぞれの内容が異なり理解しにくいという指摘もあり、それぞれの情報を1つの集約する方向性が検討されている。

## (2) KAISER PERMANENTE®の取組

◇KAISER PERMANENTE®（以下「KP」という）は500万人以上の加入者を擁する米国有数の民間保険会社であるとともに、37の病院、611の診療所を有している。また、1万6,000人以上の医師を雇用している。

◇KPはDrug Information Service（以下「DIS」という）を設置し、医薬品安全性情報への対応を行っている。

◇DISは14人の薬剤師のチーム（各自が専門分野を有する。例えば一般薬事、心臓系疾患、精神科疾患、糖尿病等）が運営しており、医薬品の安全性情報等について下記のサイトを確認している。

【週単位の確認】

- ・ Medication Guides <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>
- ・ Kaiser Drug Shortage Site

## 【日単位の確認】

- MedWatch
- CDER Drug Recalls <http://www.fda.gov/opacom/7alerts.html>
- CBER Drug Recalls <http://www.fda.gov/cber/recalls.htm>
- ISMP (Institute For Safe Medication Practices) <https://www.ismp.org/>
- ISMP QuarterWatch <https://www.ismp.org/quarterwatch/>
- ASHP <http://www.ashp.org/>
- ACCP (American College of Clinical Pharmacy) <http://www.accp.com/>

◇その他、下記の一般紙・専門紙の記事も確認している。

- Wall Street Journal
- Reuters
- Bloomberg
- NY Times
- Associated Press
- Fierce Pharma

◇DIS は、FDA から 1 週間に 1 件程度の頻度で E-mail によって医薬品安全性情報を受ける。

◇DIS では当該情報による KP に与える影響評価（一次評価）を行い、重要な情報については対応方針、情報伝達に係る戦略を立てる（何の対処を取らないものは稀である）。また、その過程において、製薬企業や専門家集団の動向についても確認（各企業・団体のサイトに掲載される情報）をとる。また、医療図書館員（Medical Librarian の修士号取得者）が情報検索を行う。

◇収集整理した情報を FDA MEDWATCH ALERT WORKSHEET（別添参照）に落とし込み、医療従事者（KP の医療機関に従事する医師、看護師、安全担当者、広報担当者）に連絡する。伝達手段は紙もしくは E-mail である。ここまでの作業を FDA から情報を得てから 2～3 日以内に終わらせているようにしている。

◇FDA MEDWATCH ALERT WORKSHEET には下記の情報が含まれる。

- FDA からの MedWatch 情報（警告内容、背景情報、FDA の推奨内容）
- DIS からの補足情報

※FDA からフォローアップを依頼された場合は、結果を 1 カ月以内に FDA に提出する必要がある。その場合はフォローアップが必要である旨の情報を記載する。

- ・ KP への影響（当該情報によって影響を受ける KP の患者数）
  - ・ FDA からの情報の変遷（当初内容からの変更履歴）
  - ・ 製薬企業からの情報
  - ・ 専門家集団からの情報
  - ・ PubMed（国立医学図書館（US National Library of Medicine）の国立生物工学情報センター（The National Center for Biotechnology Information）が運営する医学・生物学分野の学術文献検索サービス）からの情報
  - ・ EMBASE（ELSEVIER 社による医薬関連文献データベース）からの情報
  - ・ Reactions（副作用情報に関するデータベース）からの情報
- ◇KP の電子カルテシステム（自社開発）によって、医薬品安全性情報が発生した医薬品を処方した医師を抽出することができる。対象となる医師の人数が少ない場合は、当該医師に対して E-mail にて直接情報提供を行う。この情報において、処方変更等の対処策（action plan）が提案される。対象医師の人数が多い場合は紙媒体を郵送している。
- ◇さらに、電子カルテシステム及び薬局調剤システムによって抽出される交付患者に対して、受診勧奨を目的とする簡易な手紙を郵送する場合もある（患者に送付するのは年間に 10 件程度）。なお、薬局調剤システムによって、当該患者が処方された医薬品を持ち帰ったかどうかについて確認をする。
- ◇また、医師が患者に対してどのように情報提供したらよいかについての FAQ も提供している。
- ◇KP の電子カルテシステムに民間の医薬品データベース企業である First Data Bank 社（<http://www.fdbhealth.com/>）のデータベースに接続し、医師の処方時に Alert を発信する。
- ◇米国では、First Data Bank 社のように民間の医薬品データベース企業が数多くある。これは、FDA からの医薬品情報の発信が非常に煩瑣であり医療関係者の利便性に優れてないことに起因する。American Society of Health-System Pharmacists®においても、FDA の情報を整理したデータベースを作成し、医療機関に有償提供している。

### **(3) American Society of Health-System Pharmacists®の取組**

- ◇American Society of Health-System Pharmacists®（以下「ASHP」という）は約 43,000 人の主に病院薬剤師から構成される職能団体である（米国には薬剤師の団体は 10 以上存在する）。
- ◇FDA の情報発信サイトが多岐に分かれているため、統合したポータルサイトを ASHP のホームページで提供している（ASHP としての情報を付加する場合もある）。また、会員に対して E-mail も送付している。

- ◇AHFS Drug Information というデータベースも会員に提供している（発行媒体は紙・電子）。
- ◇ASHP の主張では、米国の医療機関や薬局は FDA からの医薬品安全性情報よりも、ASHP や民間の医薬品データベース企業からの情報を利用しているとのこと。

## 2) EUの状況

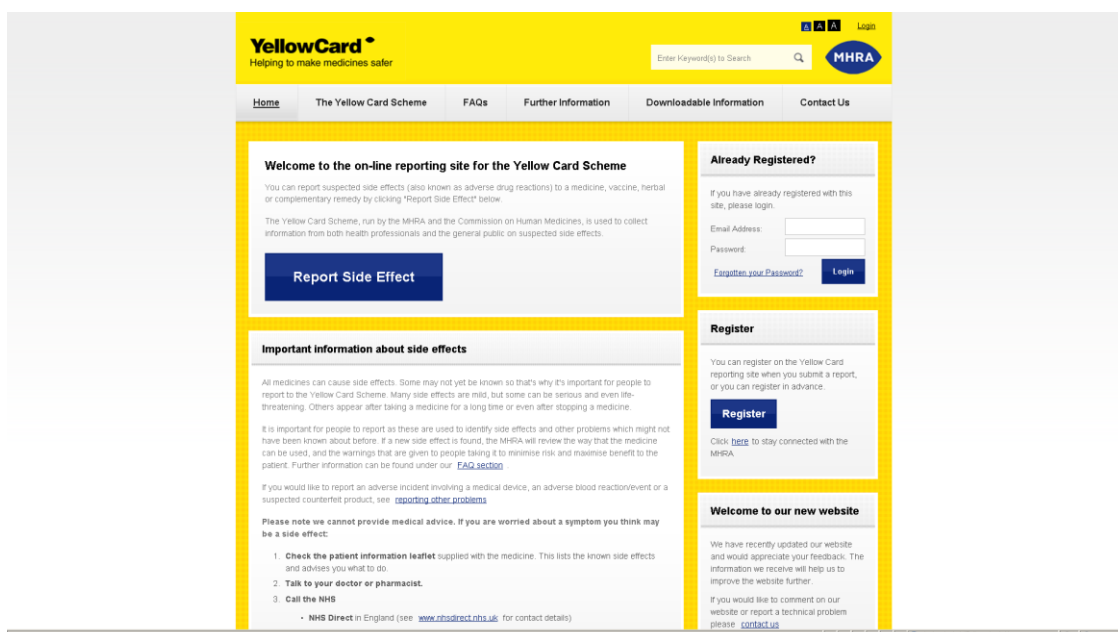
- ◇欧州では 2011 年 1 月に今後 5 年間の EMA (European Medical Agency) の活動の方向性を示すロードマップ “Road map to 2015” が公表され、医薬品の安全性及び透明性の確保の推進が柱の 1 つとされた。
- ◇2012 年 7 月に New Pharmacovigilance Legislation に発効され、リスクコミュニケーションに関する強化と透明性の向上が明確化され、患者・消費者に係わるリスクコミュニケーションとしては、医薬品のベネフィット・リスクに関する情報入手の向上、患者からの副作用報告制度の導入、医薬品の安全性に関する Web サイトの構築や医薬品の安全性に関する情報提供、安全性モニタリング対象の医薬品のリストの公表等が含まれている。
- ◇現在「Good Pharmacovigilance Practice (GVP) ガイドライン」(2013 年 7 月現在、EU の GVP ガイドラインは 15 の Module で構成され、そのうちの 11 の Module が最終化) が施行されており、これを受けて加盟各国において国内体制の整備を進めているところである。
- ◇EMA (European Medical Agency) では、2010 年 7 月に WEB サイト (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) を更新し、利用者(患者、医療関係者、規制当局者等)の医薬品に関する情報へのアクセシビリティを高めている。この WEB サイトでは下記の情報を提供している。
  - ・ 欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR : European Public Assessment Reports)
  - ・ 一般向け EPAR 概要 (EPAR summary for the public)
  - ・ 製品概要 (SmPC : summary of Product Characteristics)
  - ・ 承認要件 (Labelling)
  - ・ 患者用情報 (PL : Package Leaflet) 等

## ① 英国

《規制当局の取組み》

◇英国ではイエローカード副作用報告システム（Yellow Card Scheme）という独自の副作用報告システムがある。この Yellow Card Scheme は、従来は医療従事者が使用するためのものであったが、2005 年からは報告者を患者本人とその介護者に対しても開放されている。

<https://yellowcard.mhra.gov.uk/>



◇MHRA では EMA から提供される情報（中央審査方式によるもののみならず相互認証方式によるものも含む）や、イエローカード副作用報告システム等に基づき、各医療機関に対して医薬品安全性情報（Yellow Alert）を発信している（月2～3回程度）。ただし、地域の薬局薬剤師（Community Pharmacist）は NHS England から情報を提供されている。

◇Safety Alert Broadcasing System により各 NHS 病院の安全担当部署 (risk office) や医療従事者に E-mail にて連絡がなされる。

Level 1 : immediate action（薬剤の安全性に関わるもの）

Level 2 : 48 時間以内の対応（患者レベルのリコールは不要な場合もある）

Level 3 : 在庫を差し押さえる（リコールのレベルではない）

Level 4 : 添付文書にミスプリントがある場合等（後発医薬品に多い）

◇また、NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）は、診療ガイドライン（NICE Guideline）を作成し、Web 上で無料公開している。このガイドラインでは、新薬等の費用対効果を踏まえて、保険償還対象にするか

どうかについて分析を行っている。このガイドラインは様々な協力機関・専門家と共同作成されており、日常診療への拘束力はないが、NHS 中での影響は非常に大きい。なお、ガイドライン作成過程の透明性を担保するため、作成中のガイドラインを閲覧することができる。

◇現在公開されているガイドラインは以下の7種類である。

- Cancer service guidance
- Clinical guidelines
- Diagnostics guidance
- Interventional procedures guidance
- Medical technologies guidance
- Public health guidance
- Technology appraisals

《キングスカレッジ病院の取組み》

◇キングスカレッジ病院（ロンドン市内の NHS 病院、約 100 床）の薬剤部では 50 名程度の薬剤師が勤務しており、薬剤師は専門によりチーム編成がなされており、それぞれに対応する医師に対して上記情報を連絡している。伝達方法は E-mail、紙媒体、院内研修会である。



◇インシデントについては、Nationa Report & Learnig System において NHS 病院間で共有される。NHS 病院の誰かが報告をすると、NHS 病院の担当者間で情報共有される。なお、Safety Alert Broadcasing System と Nationa Report & Learnig System は一部共有されている。

◇キングスカレッジ病院では、院内に医薬品に関する小委員会（上級医師が委員長を務め、多職種が参加する委員会）が設けており、その委員会での検討によって、より安全性を確保するために方策がとれられる。また、Sure Med というシステムによって、院内の医療従事者や近隣の NHS 病院とも情報共有している。

◇なお、キングスカレッジ病院では Global Trigger Tool（米国の Institute for Healthcare Improvement で考案されたもので、有害事象を簡便に把握できる手法として開発されたもの。）を活用し、副作用の危険性の高い処方内容について毎日確認を行っている



## ② フランス

《規制当局の取組み》

- ◇フランスには米国や英国のように、規制当局による IT プラットホームを用いた医薬品安全性情報の提供制度は構築中である。
- ◇2011 年の公衆衛生法典の改正により、ファーマコビジランスについて医療従事者（医師・歯科医師・薬剤師・助産師）及び製薬メーカーに報告義務（新薬やバイオ医薬品等を監視対象医薬品として指定）があり、その他の医療従事者や患者団体も自発的に報告を行うことができるようになった。
- ◇副作用情報等の報告にあたって、報告者は国内に 31 ある地方支局において統一書式で報告を行い、ANSM（L' Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé）が集約を行う。電子報告システムの構築については現在計画中である。
- ◇ANSM はこれらの情報や EMA から提供される情報（中央審査方式によるもののみならず相互認証方式によるものも含む）について、医師に対するレターの送付（稀である）や WEB サイト（<http://www.vidal.fr/>）での情報閲覧を求めていることにとどまっており、医師に対するリアルタイムの情報提供は達成できていない。
- ◇ただし、2012 年から、国内の薬剤師（病院薬剤師、薬局薬剤師等）や医師（病院）に対する医薬品安全性情報等の電子配信システムの構築に着手している。現在は国内の薬剤師に対するリアルタイムの情報提供体制を整備する予定である。2012 年からリコール情報の配信を開始し、現在は医薬品の供給不足に関する情報について導入を進めている。今後は、医薬品のトラッキングシステムの構築を検討している。

### ③ ドイツ

《規制当局の取組み》

- ◇ドイツでは、医薬品安全性情報（特に副作用情報）は医師、薬剤師、患者、及び被害患者の弁護士から、製薬メーカーや医師会・歯科医師会・薬剤師会の医薬品委員会を經由し、もしくは直接に BfArM（Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte）へ報告がなされ、BfArM から EMA・WHO（Drug Monitoring Program）や各情報源に対して情報提供している。なお、BfArM とポールエーリッヒ研究所との共同開発によるオンライン登録システム（医療従事者用・患者用）が稼働している。ただし、集約されたデータベースの 86%は製薬企業からの情報である。
- ◇このデータベースは 2013 年 3 月から UAW-Databank として公表されている。このデータベースはあくまでもローデータであり分析は行っていない。利用率は公表当初は高かったが、最近は低下傾向にある（ただし、ヒット件数は個人情報保護の観点から把握していない）。

The screenshot shows the BfArM UAW-Datenbank website. The main content area is titled "UAW-Datenbank" and includes the following text:

**Erstellt:** 23.04.2013 **Aktualisiert:** 18.06.2013

Recherchemöglichkeit in der Datenbank unerwünschter Arzneimittelwirkungen („UAW-Datenbank“)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bietet einen öffentlichen Zugang zur Datenbank unerwünschter Arzneimittelwirkungen („UAW-Datenbank“). Mit einer Filterfunktion können Verdachtsfälle zu einzelnen Nebenwirkungsbegriffen, Wirkstoffen, Zeiträumen und Altersgruppen gesucht werden. Auf diese Weise können sich Ärzte, Patienten und andere interessierte Bürger vertieft über Arzneimittelrisiken informieren. Die Datenbank umfasst alle dem BfArM seit 1995 gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) aus Deutschland (außer Verdachtsfälle aus klinischen Prüfungen und solchen, die in der wissenschaftlichen Literatur publiziert worden sind). Diese Verdachtsfälle beziehen sich auf unerwünschte Ereignisse beim Patienten, die nach der Einnahme von Arzneimitteln eingetreten sind und dem BfArM mit dem Verdacht auf einen ursächlichen Zusammenhang mit diesem Arzneimittel gemeldet wurden. Die Rechercheergebnisse bedürfen einer medizinischen Interpretation und dürfen keinesfalls als Ersatz für eine ärztliche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen eines Arzneimittels betrachtet werden. Aus Datenschutzgründen lassen die dargestellten Verdachtsfälle keine Rückschlüsse auf den Patienten oder die meldende Person bzw. Institution zu.

Weitere Informationen und Zugang zur Datenbank unter:

[Link zur Datenbank](#)

- ◇BfArM では、EMA から提供される情報（中央審査方式によるもののみならず相互認証方式によるものも含む）について医療機関へ E-mail 配信している。また、その他には、EMA のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) の分析結果や、ポールエーリッヒ研究所との共同研究結果を公報として出版している。

《ケルン大学病院の取組み》

- ◇ケルン大学病院（1600床＋外来部門、薬剤部は50名（そのうち薬剤師は20名程度））は現在改築中であり、それに合わせて、IT機器を整備し医薬品情報システムを構築中である。なお、医師は1200名、看護師は2500名である。
- ◇現在、医薬品の院内分配だけではなく、医薬品の在庫不足に伴う院内製剤が薬剤部の重要な役割となってきた。
- ◇また、医薬品安全性情報を医療従事者、患者に対して確実に伝えることも重要な役割として認識されており、薬剤部では、医薬品安全性情報をE-mailで全従事者に配信している。しかし、全員に情報が確実に伝わる保証はない。そのため、緊急情報については、別にAIDA（別添資料参照）を作成してPDFでE-mail配信をして、カートで紙を配りながら周知を図っている。AIDAではred hand letterの情報に加えて代替剤の提案をしている。
- ◇AIDAの情報源としては、ハイデルブルグ大学医学部附属病院で開発されたAiDKlink（医薬品安全性情報のデータベース、ケルン大学病院で採用している医薬品をリストから選択する）を活用している。データの更新はハイデルブルグ大学が行っている。
- ◇AiDKlinkによる医薬品安全性情報の認知状況について従事者を対象とした独自アンケートをしたところ、「知っている」と回答したのは65%であったため、AiDKlinkへのアクセス環境の改善や、院内研修等による周知徹底を図っているところである。また、AiDKlinkのアプリ（スマートフォン）を作成し従事者に配布するなどして利用率を上げることも検討中である。
- ◇BfArMの作成する医薬品安全性情報に関するガイドラインはあくまでも理論であるため、より現場に即した大学独自のガイドライン（抗生剤）を作成した。
- ◇UAW-Databankは、医師から「今日診察した患者に～のような症状が出ているが何か知っているか」と尋ねられた時に最初に検索している。
- ◇ADKA databank（病院薬局連盟で作成しているデータベース）も活用している。このデータベースは質問に対して回答を提供してくれるものである。
- ◇薬剤師の役割として、患者の持参薬を整理し、病院で採用している医薬品にどう代替させるかを検討することも重要になっている。



**MedSafety Alert Worksheet: California Regions Drug Information Services**

|                                      |                                                                                                                             |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Medication Name or AHFS Class</b> | <b>FDA MedWatch Alert for:</b> Iclusig (ponatinib)<br><b>Class:</b> <i>Antineoplastic Agent – Tyrosine Kinase Inhibitor</i> |
| <b>Date of Alert:</b>                | 10/11/2013                                                                                                                  |

**First Alert or Update:** First Alert (10/11/2013)

**Previous Alerts (dates, links):** FDA follow-up expected, no ETA for follow-up at this time.

**Summary of Current MedSafety Alert:**
**FDA MedWatch Alert:**

**Issue:** FDA is investigating an increasing frequency of reports of serious blood clots and severe narrowing in arteries and veins associated with the oral chemotherapy drug, Iclusig (ponatinib). These adverse drug effects are not new and are noted in the current product labeling, specifically in the “Boxed Warning” and “Warnings and Precautions” sections (see below for more details).

**Background:**

- Iclusig is an oral antineoplastic agent, which was approved in December 2012.
- Iclusig is indicated for treatment of select patients suffering from chronic myelogenous leukemia or lymphoblastic leukemia (refer to the product prescribing information for additional details regarding the appropriate indications for Iclusig).
- Data from clinical trials and postmarket adverse event reports show that serious adverse events have occurred in patients treated with Iclusig, including narrowing of large arteries of the brain and peripheral blood vessels, worsening coronary artery disease, heart attacks, stroke, and even death.
- In clinical trials conducted **before approval**, serious arterial blood clots occurred in **8 percent** of Iclusig-treated patients, and blood clots in the veins occurred in **3 percent** of Iclusig-treated patients. In the **most recent clinical trial data submitted by the manufacturer to FDA**, at least **20 percent** of all participants treated with Iclusig have developed blood clots or narrowing of blood vessels.

**FDA Recommendation:**

- Health care professionals should consider on a patient to patient basis, whether the benefits of Iclusig treatment are likely to exceed the risks of treatment.
- Patients taking Iclusig should seek immediate medical attention if they experience symptoms suggesting a heart attack such as chest pain or pressure, pain in their arms, back, neck or jaw, or shortness of breath; or symptoms of a stroke such as numbness or weakness on one side of the body, trouble talking, severe headache, or dizziness.

**TPMG, SCPMG Chiefs of Oncology Recommendation:**

- PMG Chiefs of Oncology are being made aware of this alert. If KP-specific recommendations are issued, they will be disseminated in a subsequent alert “update.”

**Clarification regarding whether additional information or data are pending (and if so, an estimate of when additional data or follow-up by FDA is expected).**

FDA is providing this information to patients and health care professionals while it continues its investigation. There is currently no ETA as to when additional follow-up will be disseminated or be made available by the FDA.

**Impact on KP California Regions**

Iclusig is a low-volume specialty drug; 21 prescriptions have been filled in the NCAL Region and 255 in the SCAL Region between its approval in December 2012 and the present (10/14/2013).

**Background:**

- **Details found in the current package insert(s) relating to this MedSafety Alert.**

**Iclusig (ponatinib) Package Insert**

**Boxed Warnings Section:**

- **Arterial Thrombosis:** Cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular thrombosis, including fatal myocardial infarction and stroke have occurred in Iclusig-treated patients. In clinical trials, serious arterial thrombosis occurred in 8% of Iclusig-treated patients. Interrupt and consider discontinuation of Iclusig in patients who develop arterial thrombotic events

**Warning and Precautions Section:**

- **Arterial Thrombosis:** Cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular thrombosis, including fatal myocardial infarction and stroke have occurred in Iclusig-treated patients including serious arterial thrombosis (8%), myocardial infarction or worsening coronary artery disease (5%), serious cerebrovascular events (2%), and serious peripheral arterial events (2%). Thirty of 34 Iclusig patients who experienced a serious arterial thrombosis event had one or more cardiovascular risk factors (e.g., myocardial infarction, coronary artery disease, angina, stroke, transient ischemic attack, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and smoking). Patients with cardiovascular risk factors are at increased risk for arterial thrombosis with Iclusig. Interrupt and consider discontinuation of Iclusig in patients who develop arterial thrombotic
- **Venous Thromboembolism:** Venous thromboembolic events occurred in 3% of Iclusig-treated patients, including deep venous thrombosis (9 patients), pulmonary embolism (4 patients), and 1 case each of portal vein thrombosis, and retinal vein thrombosis. Consider dose modification or discontinuation of Iclusig in patients who develop serious venous thromboembolism
- **Hemorrhage:** Serious bleeding events, occurred in 5% (22/449) of patients treated with Iclusig, including fatalities. Hemorrhagic events occurred in 24% of patients. The incidence of serious bleeding events was higher in patients with AP-CML, BP-CML, and Ph+ALL. Cerebral hemorrhage and gastrointestinal hemorrhage were the most commonly reported serious bleeding events. Most hemorrhagic events occurred in patients with grade 4 thrombocytopenia

**Patient Counseling Information Section:**

- **Thrombosis and thromboembolism:** Inform patients that serious arterial thromboses (including arterial stenosis sometimes requiring revascularization) and venous thromboembolism events have occurred. Advise patients to immediately contact their health care provider with any symptoms suggestive of a blood clot such as chest pain, shortness of breath, weakness on one side of the body, speech problems, leg pain, or leg swelling [see Warnings and Precautions].

- **Manufacturer's statement or current information relating to this MedSafety Alert.**

Ariad Pharmaceuticals was contacted and asked whether they have any additional statements or information to share about this issue. The manufacturer is working with the FDA to revise the Iclusig prescribing label but had no additional statements or information to share.

- **Response to alert by professional societies (e.g. white paper, editorial response, etc. American Heart Society, CDC; e.g.)?**

As of 10/14/2013, the National Cancer Institute (NCI), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Cancer Society (ACS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American College of Clinical Pharmacy (ACCP), and American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) did not have any mention of this issue or any statement regarding this issue on their websites.

The Institute for Safe Medication Practices (ISMP) summarized the FDA MedWatch alert on their website, but they did not provide any formal comments or additional information.

- **Summary of data found in PubMed (pertinent search results attached as appendix)**

Only one pertinent abstract was identified in a PubMed search. The citation and abstract are provided below. It appears the focus of this article was the efficacy of ponatinib in treating leukemias; however, ADRs, including the ADRs warned about in the FDA alert, are apparently highlighted in this article.

Price KE., et al. Potential of ponatinib to treat chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets Ther* 2013; 20(6):1111-8.

The authors have shown that ponatinib improved outcomes for patients diagnosed with chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. However, Serious adverse events included arterial thrombosis, hepatotoxicity, cardiovascular risks, pancreatitis, hemorrhage, fluid retention, myelosuppression, rash, abdominal pain, and embryo-fetal toxicity. Due to the risk of these adverse events and potential drug interactions, the use of ponatinib must be carefully weighed against the benefits in treating patients who have limited treatment options.

- **Summary of data found in EMBASE (Europe's equivalent to PubMed; pertinent search results attached as appendix)**

A search conducted in EMBASE identified 49 articles (19 of which were review articles). The majority of the original studies identified in the search investigated the efficacy of ponatinib and it does not appear that ADRs are the major focus of any study. Some studies compare ponatinib to other tyrosine kinase inhibitors (such as imatinib, nilotinib, or dasatinib) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-positive ALL). The adverse events (which were the focus of the FDA MedWatch alert) appear to only be a minor focus of most of the articles identified in EMBASE.

- **Summary of data found in Reactions (database dedicated to adverse effects of drugs; pertinent search results attached as appendix)**

No citations were found in the Reactions database related to ponatinib and the adverse drug reactions discussed in the FDA's alert.

Prepared by:  
Drug Information Services – California Region  
Date: 10/14/2013







# AIDA

Köln, 01.08.2013

## Arzneimittel Information der Apotheke

### Die Apotheke der Uniklinik Köln informiert über folgenden Herstellerhinweis:

bitte beachten Sie die wichtigen Informationen zu folgendem **Arzneimittel**:

### **Ruhen der Zulassung aller Tetrazepam-haltigen Arzneimittel zum 01.08.2013 [HEUTE]**

Das BfArM hat das Ruhen der Zulassung aller Tetrazepam-haltigen Arzneimittel zum 01. August 2013 angeordnet. Hintergrund für diese Maßnahme sind die Ergebnisse des europäischen Risikobewertungsverfahrens der EMA zu Tetrazepam-haltigen Arzneimitteln. Das Ruhen der Zulassung basiert auf dem **erhöhten Risiko von seltenen aber schwerwiegenden Hautreaktionen** unter Tetrazepam.

### Hieraus ergeben sich folgende Konsequenzen:

- Tetrazepam-haltige Präparate können nach dem 01.08.2013 nicht mehr neu verschrieben werden.
- Die Ärzte werden gebeten, eine bestehende Tetrazepamtherapie zu beenden und eine Alternativtherapie zu erwägen.
- Bei Absetzen der Therapie mit Tetrazepam sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.

Bei uns im Haus gelistet ist folgendes Präparat mit der SAP-Nr.: 102028



**Bitte senden Sie uns nicht verbrauchte Packungen an Tetrazepam 50mg Filmtabletten zur Gutschrift an die Apotheke zurück.**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.  
Mit freundlichen Grüßen gez. i.A. [REDACTED]

Erreichbarkeit der Apotheke:  
Mo, Di, Mi, Fr: 8.00-16.00 Uhr  
Donnerstag: 8.00-14.00 Uhr  
Notdienst an Samstagen 9.00-12.00 Uhr  
Arzneimittel-Information: Tel. 88480  
Arzneimittel-Ausgabe: Tel. 88450