

分担研究報告書

諸外国における RMP の実施状況に関する研究

研究分担者 天沼喜美子(国立医薬品食品衛生研究所,安全情報部第一室,室長)
研究協力者 青木良子(国立医薬品食品衛生研究所,安全情報部第一室)

研究要旨

医薬品を安全にかつ有効に使用するためには,リスク最小化策を含んだリスク管理計画(RMP)の策定・実施が世界的に重要な課題となっている。欧米では我が国に先行して RMP が行われている。EU では,既に実施されている EU-RMP(2001年の指令および2004年の規則に基づく)をさらに推進するために,2012年から新たなファーマコビジランス法(2010)の施行が開始された。米国では,2007年のFDA改革法に基づき,米国のリスク最小化策であるリスク評価・軽減対策(REMS)が行われている。

欧米では,RMPに伴う透明性向上の一環として副作用疑い症例報告システム〔EudraVigilanceやFDA有害事象報告システム(FAERS)〕で検出されたシグナルに関する情報を,規制機関のウェブサイトを通じて公開している。FAERSについて調査すると,シグナルとして検出された副作用の多くが添付文書改訂などに繋がっており,市販後安全対策にとって重要な情報であることが明らかになった。

A. 研究目的

我が国での「医薬品リスク管理計画指針」の適用開始(平成25年4月)を前に,欧米で先行しているリスク管理計画(RMP)の状況について調査した。また,RMPにおいて副作用の特定に重要と考えられる「副作用疑い報告症例報告データベース」を用いたシグナル検出についても欧米での状況を調査した。

B. 研究方法

1. 欧州医薬品庁(EMA)および米国FDAでのRMPの状況については,各機関がウェブサイトを通して公開している情報に基づき,調査を行った。
2. 米国FDAにおける安全性検討事項の特定に関する現状調査については,米国FDAが定期的に公表している「FAERSから特定された

重篤なリスクのシグナル」および「市販後医薬品安全性評価の結果」の情報に基づき概要および対策と実際に規制措置が行われた事例を調査した。

C. 研究結果

1. EUの状況

(1-1)新たなファーマコビジランス法の施行開始

EUでは2005年に制定された法令に基づきEUリスク管理計画(EU-RMP)が開始され,2012年にはこのEU-RMPをさらに推進するための法令である新たなファーマコビジランス法(指令2010/84/EU,規則(EU)No1235/2010)の施行が開始された。新たな法令は,「医薬品の安全性とベネフィット/リスク・バランスをモニターするための欧州全体の既存システ

ムを強化することにより、公衆衛生を推進・保護することを目的とする」とされ、主要点としては以下の項目が挙げられている¹⁾。

- ・新たな科学委員会であるファーマコビジランス・リスク評価委員会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee:PRAC)の創設。
- ・欧州での医薬品の安全性・有効性モニタリングに関する全関係者の役割と責任の明確化と、協調を強めることによるEUの意思決定の強化・迅速化。
- ・患者および医療従事者の規制プロセスへの参画。例えば、消費者による医薬品との関連が疑われる有害事象の直接報告。
- ・医薬品に関する主要な情報の収集強化。例えば、リスクに応じて(risk-proportionate)課せられる市販後安全性・有効性研究を通じた収集。
- ・透明性および情報伝達の向上。例えば、PRACの議事予定や議事録の公開、および公聴会の開催。

この新たなファーマコビジランス法の開始に先立ち、運用面の詳細を規定した実施規則(EU) No 520/2012 が 2012 年 6 月 19 日付で公表され、これに基づいて医薬品安全性監視の基準(GVP: Good pharmacovigilance practices²⁾)が作成されている。GVPは、16のモジュールから成り、2012年1月の時点で10のモジュールについて最終版のガイダンスが公表されており、EMAは2013年中にはすべてのモジュールのガイダンスが揃うとしている。

(1-2) EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)

(1-2.1) PRACとは³⁾

EMAでは、市販後安全対策をこれまで担ってきたファーマコビジランス作業部会(PhVWP)が終了し、新たな法令のもとでPRACが創設された。PRACは、ヒト用医薬品のリスク管理をあらゆる面から評価することを責務とする委員会であり、この責務として、

有害反応のリスクの検出、評価、最小化、および情報伝達などを、医薬品の治療効果も考慮しつつ行い、市販後安全性研究のデザインおよび評価と、医薬品安全性監視の査察も担当するとされている。

またPRACの主な責務には、ヒト用医薬品の安全性監視活動に関わる問題についての勧告やリスク管理システムに関する勧告の作成、およびリスク管理システムの有効性のモニタリングも含まれる。

PRACは通常、作成した勧告を、CHMP(ヒト用医薬品委員会)、CMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)、EMA事務局、管理委員会、および欧州委員会(EC)へ適宜提出する。

(1-2.2) PRACの開催・議事録⁴⁾

PRAC創設の第1回会議は2012年7月に開催され、実際の活動は第2回(9月)会議から開始された。通常の間隔は月1回で、会議前には議事予定、会議の直後には重要点をまとめた会議のハイライト 約1か月後には詳細な議事録が公表されている。

議事録の項目は、表1の通り形式が決まっており、各項目について討議された情報が個々の医薬品ごとに記載されている。最新の2012年11月の議事録⁵⁾では、「項目3」ではreferralによって新たな安全性レビューが開始された4つの医薬品(almitrineなど)、「項目4」では新たにシグナルが検出された5つの医薬品(EudraVigilanceの項も参照)およびシグナルのフォローアップについて4つの医薬品、「項目5」リスク管理計画では承認後の21医薬品(abataceptなど)、「項目6」定期的安全性最新報告では20医薬品(apixabanなど)、「項目7」市販後安全性研究のプロトコルでは4つの医薬品(アンジオテンシン受容体拮抗薬など)について、背景、討議内容、結論の要約(助言・推奨など)など、個々の医薬品ごとにこ

れまで公にされて来なかった詳細な内容が掲載されている。

EMAは透明性向上の一環として、このほかにもウェブサイトを通じて様々な情報を公開するようになった(表2)。

表1 PRACの議事録の構成

1. Introduction
2. EU Referral procedures for safety reasons: Urgent EU procedures 安全性に関する付託(緊急のもの)
3. EU Referral procedures for safety reasons: Other EU referral procedures 同上(その他)
4. Signals assessment and prioritization シグナルの評価と優先順位づけ
5. Risk Management Plans (RMPs) リスク管理計画
6. Assessment of Periodic Safety Update Reports (PSURs) 定期的安全性最新報告の評価
7. Post-authorisation Safety Studies (PASS) (以下省略)

表2 最近EMAのウェブサイトで公開されるようになった情報

2011年3月	EU 臨床試験登録の運用開始 ⁶⁾
2011年11月	小児での臨床研究のデータベースの公開(2007年以前に完了のもの) ⁷⁾
2012年3月	評価中のヒト用新薬のリストの公表開始 ⁸⁾
2012年5月	EMAが副作用疑い症例報告をオンラインで公表開始 ⁹⁾

(1-2.3) PRACにおける医薬品安全性のレビュー

PRACでの安全性レビューは referral(付託)という手続きで行われる。Referralとは、医薬品の安全性やベネフィット/リスク・バランスに関する懸念などの問題を解決するために適用される手続きのことである。PRACによるレビューの状況は、EMAの”Referrals”のサイトでは医薬品名で検索することができ、referralされている医薬品についてレビューが現在どの段階にあるかを知ることができる(図1)。また、当該医薬品の安全性レビューに関連した様々な文書も公開されている。

(1-3) EudraVigilance¹⁰⁾

(1-3.1) EudraVigilanceで検出される安全性シグナルの評価結果の公表

EudraVigilanceはEUの副作用電子報告データベースシステムで、FDAの有害事象報告システム(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)に匹敵する規模の副作用疑い症例報告が集積されている。EMAやFDAでは、このようなデータベースを用いて市販後に医薬品の使用に伴い発生する有害事象のモニタリングを行い、安全性が懸念される有害事象を特定するために「シグナル検出」を行なっている。

今回PRACの発足に伴い、EudraVigilanceで検出されたシグナルを評価・検討した結果が公表されるようになった(表1の「項目4」シグナルの評価と優先順位づけ)。公表されている情報は、米国のFAERSで公開されている情報と比べてはるかに詳しい情報となっており、市販後の新たな情報として有用である。表3に、例として、抗うつ薬 agomelatine で検出された血管浮腫のシグナルに関する情報を示す。

EudraVigilanceで検出されたシグナルも、後述のFAERSで検出されたシグナルと同様に、市販後の安全性確保のために注目すべき重要な情報と考えられる。

表3 PRACで検討された「シグナルの評価と優先順位づけ」の例(11月会議の議事録より Agomelatineに関する情報の一部を示す)

Agomelatine: 製品名 Valdoxan, Thymanax
検出シグナル: 血管浮腫
背景
・適応: 大うつ病エピソード
・2009年に承認されてから2012年までの推定使用量 5,800,000(人・月)
・EudraVigilanceから28症例検出
討論
推奨の要約
・製造業者は agomelatine 含有医薬品の血管浮腫に関する累積レビューと製品情報改訂案を60日以内に提出すること

Diclofenac-containing medicines

Summary | Key facts | All documents

Procedure started → Under evaluation → PRAC recommendation → CMDh Position → European Commission final decision

Current status: Under evaluation

Review of diclofenac-containing medicines started

The European Medicines Agency has started a review of diclofenac-containing medicines to assess their cardiovascular safety.

Diclofenac is a widely used non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), a type of medicine used to relieve pain and inflammation. A recent review of scientific studies by the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessed the latest data on the risk of cardiovascular side effects (such as heart attack or stroke) with non-selective NSAIDs. It concluded that the latest available data provide further evidence on the known risk with these medicines. Overall, the studies consistently indicate a small increase in risk with diclofenac compared with other non-selective NSAIDs, similar to the risks of COX-2 inhibitors (another class of painkillers).

More information on diclofenac-containing medicines

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 -31 October 2012 (31/10/2012)
- European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs (19/10/2012)

Referrals

This is a search on **referrals** for human medicines.

A referral is a procedure used to resolve issues such as concerns over the safety of medicines. The medicine, or the class of medicines, is 'referred' to the European Commission for a harmonised position across the European Union.

For more information, see [referral procedures](#).

Keyword search | Browse by Article type | Browse by topic

Search for keyword/s.

Enter keywords

- Approved Name
- INN

図1 PRACによる安全性レビュー

- 左図：EMAでreferralにより安全性レビューが行われている医薬品のサイト（diclofenacの例）。レビューのステップがわかりやすく図示されており、diclofenacについては、アクセス時点で評価中であることがわかる。関連する文書（All documents）へのアクセスもできる。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing_medicines/human_referral_prac_000009.jsp&mid=WC0b01ac05805c516

- 右図：Referralが行われている医薬品は、医薬品名等で検索できる。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

European database of suspected adverse drug reaction reports

Home | About | Understanding reports | Search | Medicine safety

Online access to suspected side-effect reports

In this website you can view data on suspected side-effects also known as suspected adverse drug reactions for authorised medicines in the European Economic Area (EEA).

This data is presented in a format called a web report. Currently the data only relates to medicines approved through the authorisation procedure.

Search for a report

Search here for suspected adverse drug reaction reports

Choose a reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for ABLIFY (up to Dec 2012)

Reaction Groups

Nervous system disorders

Reported Suspected Reaction

Exaggerated startle response
 Extrapyramidal disorder
 Facial paresis
 Facial spasm
 Formication
 Freezing phenomenon
 Grand mal convulsion
 Grimacing
 Gross motor delay
 Guillain-Barre syndrome
 Haemorrhage intracranial
 Haemorrhagic stroke
 Head titubation
 Headache
 Hemianopia
 Hemiparesis
 Hemiplegia
 Horner's syndrome
 Hydrocephalus
 Hyperaesthesia
 Hyperkinesia
 Hyperreflexia
 Hypoaesthesia

Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome

Age Group & Sex

Age Group & Sex	Female	Male	Not Specified
Not Specified	0	0	0
0-1 Month	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0
3-11 Years	0	0	0
12-17 Years	0	0	0
18-64 Years	0	0	0
65-85 Years	0	0	0
More than 85 Years	0	0	0

Reporter Group

Reporter Group	Number of individual cases
Healthcare Professional	~160
Non Healthcare Professional	~10
Not Specified	~10

Outcome

Outcome	Number of individual cases
Fatal	~10
Not recovered/Not resolved	~10
Not Specified	~10
Recovered/Resolved	~10
Recovered/Resolved with sequelae	~10
Recovering/Resolving	~10
Unknown	~10

図2 EMAで公開された「医薬品との関連が疑われる副作用報告」の累計

- 左図：EudraVigilanceに集積された「医薬品との関連が疑われる個別症例安全性報告」のデータ検索サイト <http://www.adrreports.eu/EN/index.html>

- 右図：検索サイト内で、閲覧者は製品名または有効成分名を選択して、関連が疑われる個別症例の内訳（累積総数の年齢層別、性別、地域別の表示、副作用別の症例数など）を見ることができる。

(1-3.2) EudraVigilanceに集積された副作用疑い症例報告の公開

EMAは、2012年5月から新たなウェブサイトで、EudraVigilance に集積された医薬品との関連が疑われる副作用の報告の公表を開始した(図2)。今回公開されたのは、EEA(欧州経済地域)内で中央審査方式(EMAの管轄)で承認された約650種の医薬品および有効成分に関する情報である。EU各国で承認された医薬品(有効成分)についても公開される見込みである。ウェブサイト上の情報は、1つの医薬品(または有効成分)ごとに副作用疑い症例個別報告が集計され、年齢層別、性別、副作用の種別、転帰別に表示されており(図2)、頻繁に更新されている。

2. 米国FDAのリスク最小化策REMS

(2-1.1) REMSとは¹¹⁻¹³⁾

米国では、2007年に成立したFDA改革法により、市販後安全対策強化への大きな転換が図られた。この法令の規定に基づき、FDAには製薬企業にリスク評価・軽減対策(REMS)作成を求めることにより医薬品の安全性を強化する新たな権限が与えられた。REMSが要求されるのは、ある医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを確実にするため、添付文書の内容を超えてさらに安全対策の実施が必要であるとFDAが判断した場合である。つまりREMSは、添付文書だけでは不十分な安全対策を実施するためのリスク最小化策であると言える。REMSは、すべての新薬には義務づけられていない点で、EUや日本のRMP(すべての新薬は承認申請時にRMPを提出しなければならない)とは大きく異なる。

REMSは製薬企業が作成し、FDAがレビューして承認する。FDAは医薬品の承認前でも承認後でも、リスクが重篤でありベネフィットがリスクを上回るために必要な場合にはREMSを要求できる。

(2-1.2) REMSの構成と要素

表4にREMSの内容を示す。REMSは、目標(Goal)および目標を達成するためのいくつかの要素で構成されている。評価(REMS実施後に目標が達成されたか評価)提出のタイムテーブルは、新薬のREMSには必ず含まれている要素である。その他の要素については、ベネフィットがリスクを上回るためにどれが必要か、FDAが決定する。Medication Guide(薬剤の処方毎に患者に手渡される)だけのREMSもあれば、Communication Plan(医療従事者向けにREMS実施をサポートするためのレターの送付など)を含むもの、さらにはElements to Assure Safe Use(ETASU:安全な使用を確保するための要素)、および実施のためのImplementation Systemを含むものもある。これらの要素は処方者、薬剤師、患者の指針となることを目的としている。

表4 FDA リスク評価・軽減対策(REMS)の構成と要素

I. Goal (目標)
II. REMS ELEMENTS (REMSの要素)
• Medication Guide (患者向け医薬品ガイド)
• Communication Plan (情報伝達プラン)
• ETASU (Elements to Assure Safe Use: 安全な使用を確保するための要素)
• Implementation System (実施システム)
• Timetable for Submission of Assessments (評価提出のタイムテーブル)

ETASUの目的は、重篤なリスクのある医薬品を患者が安全に入手・使用できるようにすることであり、添付文書に記載された重篤なリスクを軽減するための重要な要素となっている。FDAがETASUの提出を企業に要求するのは、

- 有効性はあるが、重篤な有害事象と関連があり、ETASUを伴った場合のみ承認可能である場合(ETASUを伴わない場合は承認申請が取り下げられることになる)

- ・ ETASUなしで承認された場合，REMSの他の要素だけでは重篤なリスクを軽減するのに不十分である場合である。ETASUの要素としては下記のようなものがある。
- ・ 当該医薬品を処方する医療従事者での特別な訓練や実績についての認定。
- ・ 当該医薬品を調剤する薬局，開業医，医療従事者に対する特別な認定。
- ・ 医薬品の調剤を特定の医療機関に限定。
- ・ 処方される患者の限定。臨床検査結果などにより安全に使用できる状態であることが明らかな患者や特定のモニタリングを受けている患者，当該医薬品のベネフィット/リスクについてカウンセリングを受け，それを理解したことが確認できた患者など。
- ・ 患者を登録システムに登録。

(2-1.3)REMSの現状

2013年1月末の時点で承認されている個別のREMS(68件)のうち26件には，ETASUが含まれている¹⁴⁾。

REMSは個別の製品について承認されてきたが，最近では医療システム上の負担軽減等のため，医薬品クラスに共通の単一のREMS(Single Shared System REMS)が承認される場合も出てきた(表5)。

表5 2013年1月末の時点で承認されているSingle Shared System REMS

- ・ Extended-Release and Long-Acting (ER/LA) Opioid Analgesics (誤用，乱用による薬物依存や死亡などの重篤な有害転帰の低減)
- ・ Isotretinoin iPLEDGE (胎児への曝露防止など)
- ・ Mycophenolate (胎児への曝露防止など)
- ・ Transmucosal Immediate-Release Fentanyl (TIRF) Products (投薬過誤による薬物依存，過量投与などのリスクの低減)
- ・ Rosiglitazone (同薬のリスクについて理解している医療従事者や患者だけに使用を制限)

カッコ内にはREMSの目標(Goal)を略して記載

また，承認されたREMSの実施後，REMSが適切であるかの評価も行われており，評価後にREMSの内容が緩和される例も出てきている。Nplate(romiplostim)やPromacta(eltrombopag)については，2008年の承認時には使用実績が限られており，安全性への懸念からETASU(供給制限や新たな安全性データ収集)を含む厳しいREMSが要求されたが，市販後の使用に伴いETASUは不要と判断され，現在はCommunication PlanだけのREMSとなっている。

(2-2) 米国FDAでの透明性向上

FDAからはFDA改革法に基づき，FDAに報告された有害事象をまとめた2種類の報告が，年に4回，ウェブで公表されるようになった¹⁵⁾。

(2-2.1) FAERSで特定された重篤なリスクのシグナルに関する報告

1つはFDA有害事象報告システム(FAERS)で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報の公表である。FAERSは，既承認のすべての医薬品(生物製剤を含む)に関する電子情報データベースで，2011年の時点で400万件以上の自発報告を集積している。FDAはFAERSを用いて市販後での医薬品使用に伴い発生し得る新たな有害事象や投薬関連過誤のモニタリングを行い，四半期毎に検出されたシグナルを公表している¹⁶⁾。2008年の公表開始から2012年末までに(2012年第2四半期分まで)200件を超えるシグナルが公表された。これら検出されたシグナルの約70%で添付文書改訂などの対策が行われており(詳しくは後述)，市販後の安全性確保に重要な情報となっている。

(2-2.2)新薬の市販後医薬品安全性評価の報告

FDAから年に4回公表されるもう1つの情報は，新薬の市販後医薬品安全性評価の結果で

ある。この評価は2007年9月27日以降にFDAで承認された医薬品（生物製剤を含む）について承認から18カ月後または使用者が1万人に達した時点のいずれか遅い時点で行われる¹⁷⁾。製品が承認後に広く一般に使用された後に、製品開発段階では特定されなかった新たな重篤な有害事象や、既知であるが通常より報告数が多い副作用、および新たな安全性の懸念が生じていないかを明らかにすることを目的とする。2012年末までに公表された評価結果（2012年6月までに終了したもの）を集計してみると、133の新薬（ワクチンを除く）のうち大半（約80%）には対策の必要性はみられていないが、約15%では評価が継続され、添付文書改訂が行われた医薬品もいくつかあった（枠組み警告が改訂されたMultaq（Dronedarone）の他、警告や禁忌が改訂されたものが7件¹⁸⁾）。

3. 米国FDAにおける安全性検討事項の特定に関する現状調査

(3-1) 目的・方法 米国FDAでは、有害事象報告システム（FDA Adverse Event Reporting System：FAERS）を用いて定期的にシグナルの検出を行い、検出された「医薬品と副作用のシグナル（以下シグナル）」をウェブサイトに掲載している。本研究ではシグナルの有用性を検討するため、FDAが公表したシグナルがどの程度、その後の添付文書改訂などの措置に繋がったかを調査した。

シグナルが最初に公表された時点での情報（2008年の公表開始～2011年公表分。公表は4半期毎）と、2012年10月にウェブサイトで確認した最新情報（2012年8月時点の情報）をもとに、FDAの取った対策を比較した（詳細は表7）。

3-2) 結果・考察

2008年～2011年に208件のシグナルが公表された。これらのうち、最初にウェブに掲載

された時点で既に添付文書改訂が行われていたものは22（11%）件、措置が不要と判断されたものは8（4%）件、評価中のものは159件（76%）であった（表8、図3）。一方、2012年8月の時点でこれら208件のシグナルは、添付文書改訂等が行われていたもの143件（69%）、措置が不要との判断44（21%）件、評価中21件（10%）となり、対策が取られたものが大半を占めていた（表8、図3）。シグナルとして検出され、添付文書の枠組み警告に記載されたものを表9に示した。

以上の結果はシグナルとして検出された副作用の多くが、評価の結果、対策が必要と判断されて添付文書改訂等に繋がっていることを示しており、PowerとCookが2010年までのシグナルについて調査した結果¹⁹⁾と一貫性のある結果であった。このように、シグナル検出は、市販後における不足情報の収集に極めて重要であると考えられる。

D. 考察

1. EUでは、新たな法令の実施に伴い、これまで公開されて来なかった多くの情報が公開されるようになったことから、今後RMPの状況や市販後の安全性情報について多くの有用な情報が得られると期待される。

2. 米国FDAでは、2008年から開始されたREMSの制度が再評価される時期に来ていることから、今後の動きに注目していくことが有用と考えられる。

3. FAERSで検出されたシグナルは、その後の安全対策に繋がることの多い重要な情報であり、今後も活用していく必要がある。

EudraVigilanceで検出されたシグナルについても有用と考えられることから、公表されるようになったシグナルに注目し、今後も調査を行っていきたい。

表7 FAERAS 検出されたシグナルとその後の安全対策の調査方法
 (2009年4~6月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報の一部を例として示した。)

A. 製品名:一般名[‘販売名’]または薬剤クラス	B. 重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	C. ウェブサイトに最初に掲載された時点(2010年2月)での状況	D. 最近のウェブサイトでの状況(2012年8月時点の状況)
Bumetanide [‘Bumex’]	重篤な皮膚反応(ステーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症)	FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため, 本件の評価を継続している。	添付文書改訂(2010年1月)・「副作用」の項に, 重篤な皮膚反応を追加
Cisplatin [‘Platinol’]	白質脳症	FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため, 本件の評価を継続している。	現時点では措置不要と判断, 本件についてモニターを継続
Deferasirox [‘Exjade’]	死亡	2009年9月に安全性レビューが行われていることを早期伝達。FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため, 本件の評価を継続している。	添付文書改訂(2010年1月)・腎機能障害, 肝不機能障害, 胃腸出血に関する「枠組み警告」を追加, 「禁忌」の追加など
Gabapentin [‘Neurontin’]	DRESS症候群(好酸球増加と全身症状を伴う薬疹)	FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため, 本件の評価を継続している。	添付文書改訂(2011年8月)・「警告及び使用上の注意」を改訂
Imatinib mesylate [‘Gleevec’]	聴覚障害と難聴	FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため, 本件の評価を継続している。	現行の添付文書は適切であり現時点で追加の措置は不要と判断

ウェブサイトに最初に掲載された時点(2010年2月)では, 早期伝達が行われた1件を含めて5件全部について規制措置が必要かを判断するためレビュー中である。評価により措置が必要と判断された副作用シグナルでは, その後必要に応じて添付文書改訂やREMSの要求などの措置が行われている。

2012年10月時点でウェブサイトは更新されており, これらのシグナルの表には, 2012年8月時点での措置の状況(添付文書改訂が行われたもの, 措置不要と判断されたものなど)が掲載されている。

本研究では「C. ウェブサイトに最初に掲載された時点での状況」(シグナルが検出された直後の状況, 2008年~2011年までの公表分)と, これらのシグナルがその後の措置状況「D. 2012年8月時点の状況」を比較した。

表8 FAERSで2008年~2011年に検出されたシグナルとその後の安全対策

シグナル検出年	総件数(%)	ウェブサイトに最初に掲載された時点					2012年8月の時点		
		添付文書改訂など ^{*a}	措置不要 ^{*b}	その他 ^{*c}	評価中, 評価継続	不明 ^{*d}	添付文書改訂など ^{*a}	措置不要 ^{*b}	評価中, 評価継続
2008	63(100)	9(14)	4(6)	8	31(49)	11 ^{*d}	40(63)	20(32)	3(5)
2009	47(100)	8(17)	2(4)	0	37(79)	0	35(74)	11(13)	1(2)
2010	49(100)	1(2)	1(2)	0	47(96)	0	39(80)	8(16)	2(4)
2011	49(100)	4(8)	1(2)	0	44(90)	0	29(59)	5(10)	15(31)
計	208(100)	22(11)	8(4)	8(4)	159(76)	11(5)	143(69)	44(21)	21(10)

*a 自主回収, REMSの要求などを含む

*b 添付文書の記載は適切などを含む

*c 情報提供など。より重要な措置(添付文書改訂等)を行っているものはそちらでカウントし, 重複してカウントはしなかった。

*d 初めて検出シグナルが掲載された2008年第一4半期の記事では, その後の記事に記載のある措置状況が記載されていないため, 一部は当時の状況を添付文書等で確認したが, 確認できなかったものが11件あった。

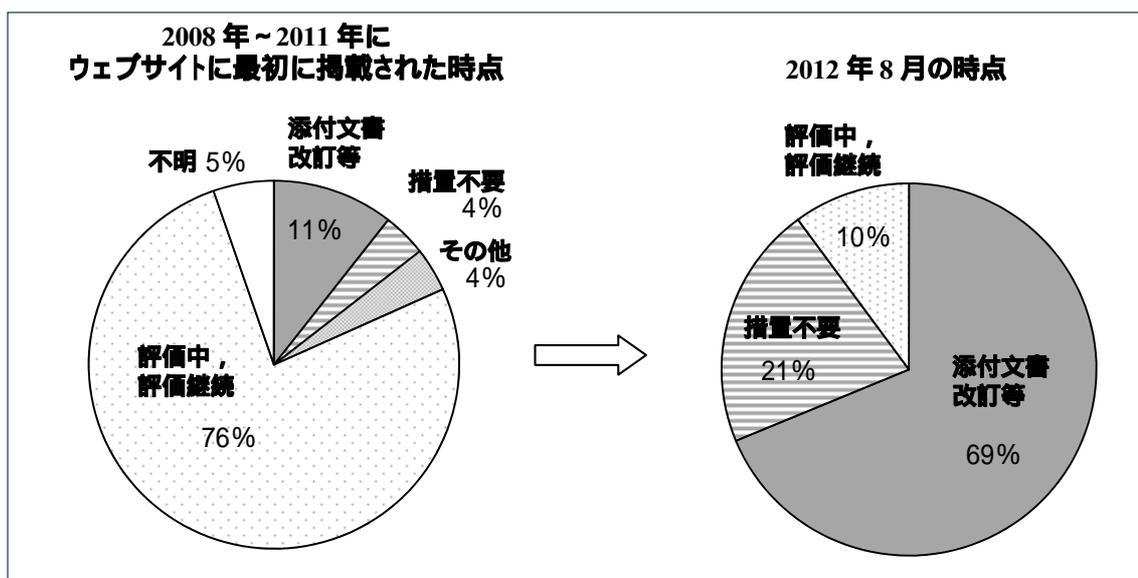


図3 FAERSで2008年～2011年に検出されたシグナルとその後の安全対策

表6のグラフ表示。2008年～2011年に、FAERSで検出されたシグナル全208件について、ウェブサイトに最初に掲載された時点での措置状況と、2012年8月の時点で措置状況比較した。

表9 2008年～2011年にFAERSで検出されたシグナルで枠組み警告の改訂が行われたもの

シグナル 掲載年	医薬品名	シグナルとして検出された副作用
枠組み警告に記載されたもの		
2008	Icodextrin [‘Extraneal’]	低血糖症
	Lapatinib [‘Tykerb’]	肝毒性
	Perflutren リピッドマイクロスフェア製剤 [‘Definity’]	心肺有害反応
	腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬	小児および若年成人の癌
	フルオロキノロン系抗菌薬	腱炎と腱断裂のリスク
	Propylthiouracil および Methimazole	肝毒性
	Testosterone ゲル [‘Androgel’], [‘Testim’]	意図しない曝露による有害事象
2009	Promethazine 注射剤	壊疽などの重度組織損傷
	Deferasirox [‘Exjade’]	死亡
2010	Trastuzumab [‘Herceptin’]	新生児の肺低形成
2011	Brentuximab vedotin [‘Adcetris’]	進行性多巣性白質脳症(PML)
	Rubidium Rb 82 generator [‘CardioGen-82’]	心筋造影後の意図しない放射線被曝(ストロンチウム同位体)

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

G . 研究発表

1) 米国 FDA において大規模副作用データベース (AERS) から検出されたシグナルとその後の安全対策

天沼喜美子 , 太田有子 , 丸野由利子 , 前田初代 , 大塚 文 , 青木良子 , 森川 馨 , 春日文子 日本薬学会第 133 年会 (横浜) 2013 年 3 月

2) 海外の医薬品安全性情報 (2012 年の「医薬品安全性情報」から)

太田有子 , 前田初代 , 丸野有利子 , 青木良子 , 天沼喜美子 , 春日文子 日本薬学会第 133 年会 (横浜) 2013 年 3 月

(参考資料)

1) EMA , 医薬品安全性情報 Vol.10 No.17
(2012/08/16)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/17120816.pdf>

2) EMA , 医薬品安全性情報 Vol.10 No.16
(2012/08/02)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/16120802.pdf>

3) EMA , PRAC:Overview .

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000538.jsp&mid=WC0b01ac058058cb19

4) EMA , PRAC: Agendas, minutes and highlights.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf

5) EMA , Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the Meeting – 26-29 November 2012.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/01/WC500137660.pdf

6) EMA , 医薬品安全性情報 Vol.9 No.13
(2011/06/23)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/13110623.pdf>

7) EMA , 医薬品安全性情報 Vol.9 No.24
(2011/11/24)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/24111124.pdf>

8) EMA , 医薬品安全性情報 Vol.10 No.07
(2012/03/27)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/07120327.pdf>

9) EMA , 医薬品安全性情報 Vol.10 No.14
(2012/07/05)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/14120705.pdf>

10) EMA, EudraVigilance-Pharmacovigilance in EEA.

<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp>

11) FDA, A Brief Overview of Risk Evaluation & Mitigation Strategies (REMS).

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM328784.pdf>

12) Nicholson SC, Peterson J, Yektashenas B, Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) , Educating the Prescriber. Drug Saf. 2012;35 (2) :91-104.

13) FDA , Guidance for industry: format and content of proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) , REMS assessments, and proposed REMS modifications: draft guidance. September 2009.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>

- 14) FDA, Risk Evaluation & Mitigation Strategies (REMS).
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>
- 15) FDA, Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM300946.pdf>
- 16) FDA, Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) .
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>
- 17) FDA, 医薬品安全性情報 Vol.9 No.01 (2011/01/07)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/01110107.pdf>
- 18) 筆者ら , 未発表
- 19) Powers A, Cook GE, Potential Safety Signals and Their Significance Arch Intern Med. 2012 ;172 (1) :72-3.