

が、そのシグナルを「important identified risk (IIR; 重要な特定されたリスク)」または「important potential risk (IPR; 重要な潜在的リスク)」または「missing information (MI; 不足情報)」として特定し、RMP を改訂するよう勧告した場合とした。具体的な手順は以下のとおりである。

・毎月発行される“PRAC recommendations on signals”と PRAC 会議議事録の PDF ファイルについて、①important ②missing③potential ④RMP⑤Risk management⑥risk minimisation の 6 種類のキーワードを用いて検索（ただし⑥は 2014 年 6 月分からのみ実施）し、該当箇所にマーカーを引き、RMP 改訂の記述を特定した。

・EMA が公表している“List of signals discussed at PRAC since Sep 2012”（Excel ファイル）に、重要な RMP 改訂勧告（IIR, IPR の追加）、および、その他の RMP 改訂勧告について書き込んだ。

・毎月、新しい“PRAC recommendations on signals”の発行時に、記載されているシグナルを、同時に出ている「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」で検索して一行まるごと「RMP 書き込み用の List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」にコピーした。RMP 改訂があれば書き込んだ。

PRAC が 2012 年 9 月 (PRAC 創設時)～2014 年 12 月に検討したシグナルの合計数を、「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」の最新版 (2014 年 11 月 25 日版) で確認した (医薬品一有害事象の組み合わせを 1 件として数え、ワクチンも含めた)。

さらに、重要な RMP 改訂の内容（特にリスク最小化策）がわかる資料を探すため、EMA のウェブサイトを探した。

3. シグナル検出から製品情報 (PI) 改訂に至った例については、PRAC 創設時以降に検討したシグナルのうち、2013 年 9 月～2014

年 11 月に検討したシグナルについて、

「PRAC recommendations on signals」を主に使用し、製品情報の改訂に至ったシグナルを拾った。

製品情報の改訂とは、PRAC が、直近の会議で、そのシグナルについて製品概要 (SmPC) 改訂、表示 (Labelling) 改訂、患者向け添付文書 (Package leaflet) 改訂、情報伝達手段の追加 [医療従事者向け情報 (DHPC) の配布、Communication plan 案作成] のうちいずれかまたは複数の勧告を行った場合とした。具体的な手順は以下のとおり。

・「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」の最新版（この調査では 2014 年 11 月 25 日版）で、直近の PRAC 会議において製品情報改訂の勧告が「Yes」となっているものをチェックする。チェックした各シグナルについて、「PRAC recommendations on signals」の該当部分を印刷し、改訂の内容（「SmPC4.4 項」など）を紙の下部に書く。「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」（Excel ファイル）に改訂内容を書き足していく。

・製品情報改訂の勧告が「No」のシグナルについて：PRAC signals 中に記載されている 3 区分：「2.Recommendations for submission of supplementary information」、 「3.Other recommendations」のうちどの区分か、およびその内容を、「List of signals discussed at PRAC since Sep 2012」（Excel ファイル）に改訂内容を書き足していく。

→「PRAC recommendations on signals」の情報では不足の場合、EMA の HP の種々のサイトを参照した。

・EPAR のサイトに公開されている資料（主に SmPC, その他に「Procedural steps taken and scientific information after authorisation」等）

・Referral での検討となったシグナルについては、Referral のサイト

PRAC が 2013 年 9 月～2014 年 11 月に検討したシグナルの合計数を、List of signals discussed at PRAC since September 2012 の最新版（2014 年 11 月 25 日版）で確認した。

## C. 研究結果

### 1. EU のファーマコビジランスシステムの現状

#### (1-1) EU の法律と組織

##### (1-1.1) 新ファーマコビジランス法 (EU 新 PV 法) <sup>1)</sup>

EMA が、EU 加盟国および EC（欧州委員会）と協力し、2012 年 7 月、ファーマコビジランスに関する新たな法令が導入され、法的枠組みの変更がもたらされた。PRAC が創設され、従来の CMDh（相互認証方式および分散審査方式の調整グループ）の権限を変更し、ファーマコビジランスにおける CMDh の役割が強化された。

EMA は 2012 年に、中央審査方式（CAP）または各国審査方式（non-CAP）で承認された医薬品に関する安全性問題について、EU として新たな手続きの運用を開始した。EMA は、まず CAP のみを対象とし、2012 年内に市販後安全性研究のプロトコルの承認および結果管理の手続きを実行に移し、ファーマコビジランス査察を協力して行う手順を改正した。このシグナル検出に関する新たな手順は、CAP について 2012 年 7 月から開始され、各国承認の製品については EU 加盟国に詳細なデータを提供して手順の改正を支援した。

新たな法令のもとで、EU 加盟国では患者が自国の規制機関に医薬品との関連が疑われる有害反応を報告することができるようになった。

新たな法令により、EMA および EU 加盟国のファーマコビジランスのあらゆる活動について透明性が大幅に強化された。EMA は、PRAC、CMDh、CHMP（医薬品委員会）などの科学委員会からの議事予定の一覧、推奨、

見解、議事録を公表することにより、ファーマコビジランスのプロセスや手続きの透明性を強化した。

また EMA は、EU におけるファーマコビジランスを促進するため策定された一連の基準として GVP (good pharmacovigilance practice) モジュールを公表した。

#### (1-1.2) GVP モジュール I～XVI

GVP のガイドラインは 16 のモジュールに分かれており、いずれもファーマコビジランスの主要なプロセスを対象としている。

GVP のモジュールは、2012 年 6 月に EC（欧州委員会）が公表した法的拘束力のある implementing regulation（実施規則）にもとづいて作成された。この implementation regulation は、ファーマコビジランス法の運用面の詳細を規定している。

GVP は、医薬品製造販売承認取得者、EMA、および EU 加盟国の医薬品規制機関に適用され、EU 全体でファーマコビジランスを強化することにより患者の安全性向上を目的としている。GVP は、CAP、non-CAP の双方を対象とする。

#### (1-2) EMA および関連の組織の役割

##### (1-2.1) シグナル検出における EudraVigilance の役割 <sup>2)</sup>

EudraVigilance は、医薬品の副作用疑い報告を収集、管理、解析する web ベースの情報システムである。このデータベースに含まれるデータは、EMA および EU 加盟国による医薬品の継続的な安全性モニタリングを確実に行う上で重要な一要素である。

EudraVigilance への報告は、データ処理後に EMA および加盟国の医薬品規制当局によるシグナル検出やデータ解析に供され、その後、必要であれば規制措置が取られる。2013 年には、PRAC は 100 件のシグナルの優先順位付けと評価を行い、これらのうち 43 件は

EMA, 57件はEU加盟国により検出・検証されたシグナルであった。

EudraVigilanceの利用については、シグナル管理への利用に加え、ファーマコビジランス関連の referral 手続き（緊急手続きを含む）のサポート、つまり referral における当該医薬品の安全性データの提供と解析にも力点が置かれている。Referral 手続きとは、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスへの懸念や、医薬品の使用に関する加盟国間の不一致を解消するために適用される手続きである。

#### (1-2.2) シグナル評価における PRAC の役割<sup>3)</sup>

2013年に、レビューしたシグナルの総数は2012年と比較して約11%増加した。

全体として、潜在的シグナルの91%がEudraVigilanceからのものであり、他のソースとしては、5%が科学文献、3%が世界各国の他の規制機関から通知を受けたもの（日本の厚生労働省・PMDAから52件、FDAから15件、WHOから5件、EMCDDA (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) から4件）、その他が1%であった。

2013年に、計2,449件の潜在的シグナルがEMAのレビューを受けた。2013年中に、新たな安全性シグナルとして特定されてEMAから rapporteur（担当者）に通知された43件のシグナルについて、PRACが優先順位付けと解析を行った。これらのシグナルのうち、2件は2012年にEMAのシグナル検証チームのモニタリングを受けており、8件は科学文献から、5件は他の規制当局から受けた情報によるシグナルであった（2012年はそれぞれ3, 5, 6件）。

本報告の時点では、43件のシグナルのうち、約半数（21件）はPRACが対処し、直接（7件）または累積的レビューの後（14件）、製品情報（PI）改訂の勧告に至り、患者および医療従事者向けにこれらの製品の安全使用に

関する情報を提供した。4件のシグナルについては、新たな安全性情報に対する周知度を高めるために医療従事者向け情報（DHPC）の配布も行った。累積的レビューを勧告した後の14件のシグナルについては、現時点で評価中である。7件のシグナルは、今後の規制措置の必要はなく、これらのシグナルのフォローアップとしては通常のファーマコビジランス活動で十分であるとして、評価終了となった。1件のシグナルは、第31条 referral によりベネフィット/リスク・バランスの正式な評価を行うこととなった。

#### (1-2.3) PAS register としての ENCePP の役割<sup>4)</sup>

ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) は、EMAが欧州での医薬品市販後監視強化を目的として2006年に設立した、薬剤疫学とファーマコビジランス分野の研究ネットワークである。安全性とベネフィット/リスク・バランスを重要視した多施設共同研究を独立した立場で実施できるよう、欧州で利用可能な研究リソースを活用するための支援を行っている。また、ENCePPの研究リソースと研究登録データベースはウェブ上で公開され、研究登録データベースは事実上のEU PAS Register (欧州市販後研究登録) となっている。MAH (製造販売承認取得者) は、医薬品に関して行った非介入市販後安全性研究をすべて ENCePP の E-Register of Studies に登録することとされている。

ENCePPのウェブサイトには、PRACが討議した最新のシグナルを ENCePP パートナーに通知することにより新たなデータ解析や研究についての情報を提供するため、「安全性シグナルに関する PRAC 勧告リスト」へのリンクが張られている。この勧告リストはEMAのウェブサイトで毎月公表されている。

2013年12月末時点で、ENCePP データベースに登録されたセンターおよび既存ネット

ワークは、それぞれ 129 カ所（2012 年末時点では 115 カ所）、22（17）ネットワークであり、欧州の 19（18）カ国に達した。データソースは 49（28）に及んでいる。

ENCePP の E-Register of Studies に登録された研究の数は、2013 年 1 月の 72 報から 2013 年 12 月の 203 報へと大幅に増加している。合計 23 の研究に ENCePP Study Seal が授与されている。ENCePP Study Seal は、透明性、科学的独立性、および質の高い方法論的基準という ENCePP の指針に沿って実施された研究を示すマークで、Study Seal が授与された研究であることが一目で識別できるよう研究タイトルの隣に表示される。

登録研究数が急増（約 180%増）した理由は、「Good Pharmacovigilance Practices (GVP) ガイドラインモジュール VIII」VIII.B.4 章にあるように、E-Register of Studies が現在“EU PAS Register”の役目を果たしていることが大きく寄与していると考えられる。

## 2. EU EMA および EU 各国規制機関が検討した安全性シグナルが、どの程度 RMP 改訂に至っているかに関する調査

### (2-1) シグナルから RMP 改訂に至った件数に関する調査結果

EU では、Eudravigilance 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—有害事象シグナル（以下シグナル）」を PRAC が検討し、その結果を毎月 EMA のウェブサイトに掲載している。2013 年に EMA がレビューした潜在的シグナルは 2,449 件あり、うち 91%が EudraVigilance からのシグナル、5%が科学文献、3%が世界各国の他の規制機関から通知を受けたもの、その他が 1%であった。（EudraVigilance—2013 年度年次報告書より）今回、シグナルの有用性を検討するため、PRAC が公表したシグナルがどの程度、その後の添付文書改訂や RMP 改訂の措置に至ったかを調査した。

2012 年 9 月～2014 年 11 月に PRAC が検討したシグナルは計 192 件（ワクチンのシグナルを含む）であり、そのうち 7 件が重要な RMP 改訂を PRAC から勧告されていた（表 1）。また、内容は不明であるが改訂を勧告されたシグナルが 6 件あった（表 2）。これらのシグナルはいずれも通常の安全性監視活動により検出されており、追加の安全性監視活動から発見されたリスクではなかった。

### (2-2) 重要な RMP 改訂の内容の調査

EPAR の製品概要 (SmPC)、Annex II、PRAC recommendations on signals、PRAC 会議議事録、Public assessment report を調べた。

承認時の Public assessment report と、その後の適応拡大等の変更申請時の Public assessment report に記載されている RMP summary（一般向けの要約）を比較すると、改訂された部分の内容が簡単ではあるがわかった（ustekinumab の例など：表 1）。ただし、医薬品により Public assessment report が公表されていないこともあった（承認時のみある場合や、変更時のみある場合等）。

### (2-3) RMP 改訂内容を調査する際の問題点

EU では RMP の全文は公開されていない。各製品の EPAR をみると、Annex II D.

「Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product」に、「Risk Management Plan (RMP)」の項があり、RMP の概要が書かれているが、市販後の RMP 改訂には対応していないように思われる（改訂していないようにみえる）。シグナルとなった有害事象について、その医薬品の EPAR の初回承認以降の変更「Procedural steps taken and scientific information after the authorisation」に記載されているものの中には、関係する製品情報として SmPC 等の他に Annex II が入っている場合があったが、その場合でも、SmPC 改訂はされていても Annex II

は改訂されていないと思われる。例として、temozolomide(肝不全を ipr から iir に再区分), brentuximab vedotin (肺毒性を ipr に追加) などがある。

SmPC には、重要な RMP 改訂のあった当該シグナルについて 4.4 項, 4.8 項などに記載される。しかし RMP 改訂の内容 (特にリスク最小化策) は記載されていない。

「PRAC recommendations on signals」には、RMP 改訂の内容 (特にリスク最小化策) は記載されていない。SmPC の具体的な改訂内容は記載されている。

なお、EMA による 2014 年 3 月通知では、2014 年に中央審査方式で新たに承認される全医薬品について、RMP summary の試験的公表が始まっている。過去に承認された医薬品についても、今後 RMP summary を公表する予定とされている<sup>5)</sup>。RMP 改訂内容を、ここで確認できるようになるかもしれない。

### 3. EU EMA および EU 各国規制機関が検討した安全性シグナルが、どの程度製品情報 (PI) 改訂に至っているかに関する調査

#### (3-1) シグナルから製品情報 (PI) 改訂に至った件数に関する調査結果

PRAC が創設時以降に検討したシグナルのうち、2013 年 9 月～2014 年 11 月に検討したシグナルについて、PRAC recommendations on signals (以下 PRAC signals) を主に使用し、製品情報の改訂に至ったシグナルを拾った。PRAC 創設時 (2012 年 9 月)～2013 年 8 月に検討されたシグナルについては、「PRAC recommendations on signals」が公表されておらず情報が少ないため、これ以降のシグナルを検討対象とした。

PRAC が検討した計 119 件のシグナル (製品数 102 品目) のうち、2014 年 12 月時点で 36 件が製品情報の改訂を PRAC から勧告されていた。残りの 83 件は製品情報改訂勧告がなされていない (表 3)。

<製品情報改訂勧告がされていたシグナル 36 件の内訳> (図 1)

製品概要 (SmPC) の改訂勧告: 4.3 項「禁忌」が 1 件, 4.4 項「警告および使用上の注意」が 21 件, 4.5 項「他医薬品等との相互作用」が 1 件, 4.8 項「望ましくない作用」が 9 件, SmPC のその他の項が 3 件, 患者用リーフレットが 1 件。

\* 複数の項目にまたがっている場合は、より重要な項目で数えた。

\* SmPC 以外、つまり患者用リーフレット (PL), Labelling, 医療従事者向けドクターレター (DHPC) については、SmPC が改訂されていない場合のみカウントした。(これらの製品情報は、PRAC signals に記載されていなくても SmPC 改訂勧告に伴って勧告が出ていることも多いと考えられるが、このようなケースはここではカウントしていない。)

<製品情報改訂勧告がされていないシグナル 83 件の内訳> (図 2)

「2. 評価中」が 46 件, 「3. その他の勧告」が 37 件であった。

「2.」の内訳は、「補足情報 (追加データ) の提出」が 22 件, 「今回または次回の PSUR で評価」が 22 件, 「関連の科学文献について PSUR に記載; 補足情報 (追加データ) の提出」が 2 件であった。

「3.」の内訳は、「RMP の改訂」1 件, 「Referral での検討」2 件, 「市販後研究の提出」1 件があった他に、「現段階では action の必要なし」30 件, 「その他」3 件であった。

\* 区分「3.」の「現段階では action の必要なし」とされていても、そのシグナルが closed になったことを意味するとは限らないようである。たとえば paracetamol と薬剤性 SJS, TEN, AGEP のシグナルでは、2013 年 11 月には PRAC による勧告が区分「3.」(「MAH による対処の必要なし (No action for MAH)」) であったが、2014 年 2 月会議では製品情報改訂勧告ありとなっている。

#### 4. 文献調査

特に重要なリスクのある医薬品において実施される「追加のリスク最小化策」がリスク軽減に本当に役立っているかを評価することは、RMP を効果的に実施するために重要である。RMP が実施されている欧米での先行例として、「追加の」リスク最小化策の有効性を、電子的医療データベースを用いて評価することが可能か調査した論文 (Zomerdijk ら), および、リスク最小化策の有効性を評価するさまざまな方法の特徴と問題点について調査した論文について、翻訳を行った。

• Additional risk minimisation measures in the EU - are they eligible for assessment?

Zomerdijk IM, Trifirò G, Sayed-Tabatabaei FA, Sturkenboom MC, Straus SM.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013

Oct;22(10):1046-53.

• Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation.

Banerjee AK, Zomerdijk IM, Wooder S, Ingate S, Mayall SJ.

Drug Saf. 2014 Jan;37(1):33-42.

#### D. 考察

PRAC で検討されたシグナル192件のうち、重要な RMP 改訂に至ったシグナルは7件であった。数は少ないが、頑健な情報であると判断してよいと考えられる。追加的な安全性監視活動から発見されたリスクはなく、すべてルーチンな活動に由来するものであったことは、通常のシグナル検出が安全性検討事項特定のために有効であることを示していると考えられる。

今回、EMA のウェブサイト上でみられる情報だけを用いて、シグナルから RMP 改訂および PI 改訂に至った例を調査した。一方、

Pacurariu らのグループ (EMA に所属するメンバーを含む) は、PRAC 発足以来 18 カ月間に PRAC が検討したシグナルの特徴について *Drug Safety* 誌 2014 年 12 月号に発表している<sup>6)</sup>。それによると、2012 年 7 月～2013 年 12 月の 18 カ月間に、125 件のシグナル (96 品目の医薬品) が PRAC により検討された。シグナルの大半は、自発報告にもとづいて見出されていた (62%, 自発報告と文献報告にもとづいたものを含めると 72%)。検討したシグナルに関して PRAC が決定した勧告の内容を見ると、SmPC (製品概要) 改訂が 51 件、通常のファーマコビジランス活動が 33 件、Referral (付託) 開始が 9 件、医療従事者向け情報 (ドクターレター) 配布が 7 件、RMP 改訂が 7 件であった (現在評価中のシグナルは除外)。今回の調査対象期間は Pacurariu らとは異なるが (PI 改訂が 2013 年 9 月～2014 年 11 月、RMP 改訂が 2012 年 9 月～2014 年 11 月)、改訂に至ったシグナルの数はほぼ同程度であり、EMA がウェブサイト上で公開している情報だけでも EMA 内部のメンバーの調査結果と同等の結果が得られることを確認することができた。

Pacurariu らは、承認からの期間が短い医薬品ほどシグナルが生じる頻度が高いこと、また、市販されて 50 年以上経って安全性問題が明らかになることもあることを示していて興味深い。PRAC 会議で検討されてから決定に至るまでの期間は平均 75 日 (中央値は 3 日、範囲は 0～273 日) であり、全決定の 43% が初回会議で決定に至っていた。

#### E. 結論

我が国より先行して RMP が実施されている (2005 年末～) EU のファーマコビジランスシステムについて、主に EMA が公表しているウェブサイト上の情報と医学文献情報をもとに調査した。2012 年 7 月から施行された新ファーマコビジランス法による体制強化に

より、特に新たに設置された PRAC が中心となって医薬品の安全性監視が体系的におこなわれていた。EU では透明性強化を推進するための情報公開が進んでおり、医薬品安全性シグナルの検出・検討・優先付け・規制対策に至る過程を公開情報から追うことが可能であった。これらの情報は、我が国の RMP をはじめとする安全性監視活動を効率的に実施する際に大いに参考になると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

(参考資料)

- 1) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.11 No.11 (2013/05/23)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/11130523.pdf>
- 2) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.12 No.12 (2014/06/05)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/12140605.pdf>
- 3) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.11 No.18 (2013/08/29)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/11130829.pdf>
- 4) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.12 No.19 (2014/09/11)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/12140911.pdf>
- 5) EMA, 医薬品安全性情報 Vol.12 No.08 (2014/04/10)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/08140410.pdf>
- 6) A Description of Signals During the First 18 Months of the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Pacurariu AC, Coloma PM, van Haren A, Genov G, Sturkenboom MC, Straus SM. *Drug Saf.* 2014 Dec;37(12):1059-66.

表1：PRACによりシグナルが検討され、重要なRMP改訂が勧告された医薬品7品目  
(2012.9～2014.11に検討されたシグナル全192件のうち)

| INN[‘販売名’]   | 初回承認                    | 薬効・適応  | PRAC 勧告  | 特定された AE シグナル                             | PRAC の RMP 改訂 勧告内容                               | 日本での販売  |
|--|-------------------------|--|----------|---|--|---|
| Temozolomide<br>[‘Temodal’]                                    | 1999年1月<br>CAP          | 抗悪性腫瘍薬<br>・再発退形成性星細胞腫<br>・再発/初発膠芽腫                           | 2013年3月  | ・肝不全                                      | 肝胆道系障害→IPR<br>から IIR に区分替え                       | [‘Temodal’]<br>2006年9月                          |
| Filgrastim<br>[‘Biograstim’]他<br>Pegfilgrastim<br>[‘Neulasta’] | 1991年<br>CAP<br>2002年8月 | 好中球減少症治療薬<br>G-CSF 製剤  | 2013年3月  | ・全身性毛細<br>血管漏出症<br>候群<br>・サイトカイン<br>放出症候群 | 毛細血管漏出症候群<br>→IIR に追加<br>サイトカイン放出症候<br>群→IPR に追加 | [‘Gran’]<br>1991年12月<br>[‘G-Lasta’]<br>2014年11月 |
| Lenograstim<br>[‘Granocyte’]他                                  | 1993年<br>Non-CAP        | 好中球減少症治療薬<br>G-CSF 製剤  | 2013年11月 | ・全身性毛細<br>血管漏出症<br>候群                     | 毛細血管漏出症候群<br>→IIR に追加<br>サイトカイン放出症候<br>群→IPR に追加 | [‘Neutrogin’]<br>1991年12月                       |
| Teriparatide<br>[‘Forteo’]                                     | 2003年<br>Non-CAP        | 骨粗鬆症治療薬  | 2013年11月 | ・アナフィラキ<br>シー                             | アナフィラキシー→IIR<br>に追加                              | [‘Forteo’]<br>2010年10月                          |
| Brentuximab<br>vedtin<br>[‘Adcetris’]                          | 2012年10月<br>CAP         | 抗悪性腫瘍薬<br>微小管阻害薬+抗 CD30<br>モノクローナル抗体<br>・CD30+ホジキンリンパ腫<br>など | 2013年8月  | ・間質性肺炎<br>患<br>・肺泡出血<br>・肺毒性              | 肺毒性→IPR に追加                                      | [‘Adcetris’]<br>2014年                           |
| Interferon beta 1a<br>[‘Avonex’]<br>Interferon beta 1b         | 1997年3月<br>CAP          | 多発性硬化症治療薬<br>インターフェロン β-1a,<br>1b 製剤                         | 2014年2月  | ・血栓性微小<br>血管症                             | 血栓性微小血管症→<br>IPR に追加                             | [‘Avonex’]<br>2006年11月                          |
| Ustekinumab<br>[‘Stelara’]                                     | 2009年1月<br>CAP          | 局面型乾癬治療薬<br>IL-12/23p40 モノクロー<br>ナル抗体                        | 2014年2月  | ・剥脱性皮膚<br>炎                               | 乾癬性紅皮症→IIR<br>に追加                                | [‘Stelara’]<br>2011年3月                          |

表2：PRACによりRMP改訂が勧告されたが、改訂内容が不明な医薬品6品目のシグナル  
(2012.9～2014.11に検討されたシグナル全192件のうち)

| INN[‘販売名’]   | 初回承認                  | 薬効・適応   | PRAC 勧告  | 特定された AE シグナル                            | RMP 改訂 勧告内容 | 日本での販売   |
|--|-----------------------|---|----------|--|-------------|--|
| Exenatide<br>[‘Byetta’]他<br>Liraglutide<br>[‘Victoza’] | 2006年<br>2009年<br>CAP | 2型糖尿病治療薬<br>GLP-1 アナログ  | 2013年1月  | 胃腸管の狭窄・閉塞                                | 不明          | [‘Byetta’]<br>2010年12月<br>[‘Victoza’]<br>2010年6月 |
| Sugammadex<br>[‘Bridion’]                              | 2008年7月<br>CAP        | 筋弛緩回復剤<br>Rocuronium または<br>vecuronium (筋弛緩剤) に<br>よる筋弛緩状態からの回<br>復 | 2013年2月  | 過敏反応と無関係な呼<br>吸器症状<br>・気管支痙攣<br>・閉塞性イベント | 不明          | [‘Bridion’]<br>2010年4月                           |
| Tapentadol<br>[‘Palexia’]<br>[‘Yantil’]                | 2011年2月<br>Non-CAP    | 持続性癌疼痛治療薬   | 2014年1月  | 自殺念慮                                     | 不明          | [‘Tapenta’]<br>2014年8月                           |
| Basiliximab<br>[‘Simulect’]                            | 1998年10月              | 腎移植時の急性拒絶反応<br>抑制薬<br>抗 CD25 モノクローナル<br>抗体                          | 2014年2月  | 心臓移植での適応外使<br>用に伴う心血管不安定<br>による致命的転帰     | 不明          | [‘Simulect’]<br>2002年4月                          |
| Dimethyl<br>fumarate<br>[‘Tecfidera’]                  | 2014年2月<br>CAP        | 多発性硬化症治療薬   | 2014年11月 | 進行性多巣性白質脳症                               | 不明          | (BG-12)<br>Phase III                             |
| Leuprorelin<br>[‘Prostap’]                             | 2011年4月<br>Non-CAP    | 進行性前立腺癌治療薬<br>LR-RH 誘導体   | 2014年11月 | 投薬関連過誤(薬剤使<br>用過程での誤った手技)                | 不明          | [‘Leuplin’]<br>2002年8月                           |



表3：PRACが2013年9月～2014年11月に検討したシグナル（計119件）：勧告の内訳

|                         |                                     |     |
|-------------------------|-------------------------------------|-----|
| 製品情報改訂勧告あり <sup>1</sup> |                                     | 36件 |
| 製品概要(SmPC) 4.3項「禁忌」     |                                     | 1   |
| 4.4項「警告および使用上の注意」       |                                     | 22  |
| 4.5項「他医薬品等との相互作用」       |                                     | 5   |
| 4.8項「望ましくない作用」          |                                     | 22  |
| SmPC その他の項              |                                     | 4   |
| SmPC 詳細不明               |                                     | 2   |
| 患者用リーフレットのみ             |                                     | 1   |
| 製品情報改訂勧告なし <sup>2</sup> |                                     | 83件 |
| 評価中                     | 補足情報(追加データ)の提出                      | 22  |
|                         | 今回または次回 PSUR で評価                    | 22  |
|                         | 関連の科学文献について PSUR に記載;補足情報(追加データ)の提出 | 2   |
| その他の勧告                  | RMP の改訂 <sup>3</sup>                | 1   |
|                         | Referral での検討 <sup>4</sup>          | 2   |
|                         | 市販後研究の提出                            | 1   |
|                         | 現段階では action の必要なし <sup>5</sup>     | 30  |
|                         | その他                                 | 3   |

<sup>1</sup> 1件のシグナルに2項目以上の改訂がなされている場合があるため、合計数は36件ではない。

<sup>2</sup> 「評価中」および「その他の勧告」の内訳は、原文では様々な文言が用いられているが、およその区分として8区分を考え、いずれかに分類した。以下に、各区分とそこに分類した文言(原文)を示す。

- ・補足情報(追加データ)の提出—‘Additional data requested,’ ‘Supplementary information requested’
- ・今回または次回のPSURで評価—‘Assess in on-going PSUR,’ ‘Assess in the next PSUR,’ ‘Assess in the PSUR’
- ・関連の科学文献についてPSURに記載;補足情報の提出—‘Comment in the ongoing PSUR on the scientific literature related to the signal and provide additional data on the use of the product’
- ・RMPの改訂—‘Update of the Risk Management Plan’
- ・Referralでの検討—‘Under consideration’ (Referralに移行したことが別記されている)
- ・市販後研究の提出—‘Post-Authorisation Safety Study to be submitted’
- ・現段階ではactionの必要なし—‘Routine pharmacovigilance,’ ‘Monitor hypersensitivity reactions through routine pharmacovigilance,’ ‘Monitor in PSUR,’ ‘The available evidence does not support a causal association; the PRAC recommended review through the PSURs,’ ‘No action at this stage,’ ‘No further action at this stage,’ ‘The available evidence does not support a causal association; no action for MAH,’ ‘The available evidence does not support causal association and the currently approved product information covers the issue in a sufficient manner; no further regulatory action required.’
- ・その他—‘To be determined in the context of the on-going PSUR assessment,’ ‘Follow-up on the outcome of the initiated variation procedure,’ ‘Recommendation for product information change to be addressed in the PSUR work-sharing procedure’

<sup>3</sup> RMP改訂が勧告された1件は鎮痛薬 tapentadol (自殺念慮のリスク)である(RMP改訂に関する別調査を参照)。

<sup>4</sup> Referralとは、ある薬剤クラスに対する安全性の懸念や、医薬品使用に関するEU加盟国間での意見の不一致などさまざまな問題について、欧州で一致した見解を打ち出すためにEMAが行う検討の一形式をいう。EMAがEU各国からそれらの問題を付託(refer)される形で開始される。

表中のシグナルのうち referral で検討された2件とは、ivabradine (心血管リスクの可能性)、testosterone (心血管イベントを示唆する公表物あり)である。ReferralでのPRACによる勧告内容は、ivabradine ではリスク最小化策(医療従事者向けドクターレターの配布、2014年11月6日勧告)、testosterone では variation (製品情報に最新のエビデンスを記載すること、2014年10月9日勧告)であった。

<sup>5</sup> 「PSURでのレビュー(モニタリング)」が勧告されたシグナル11件を含む。

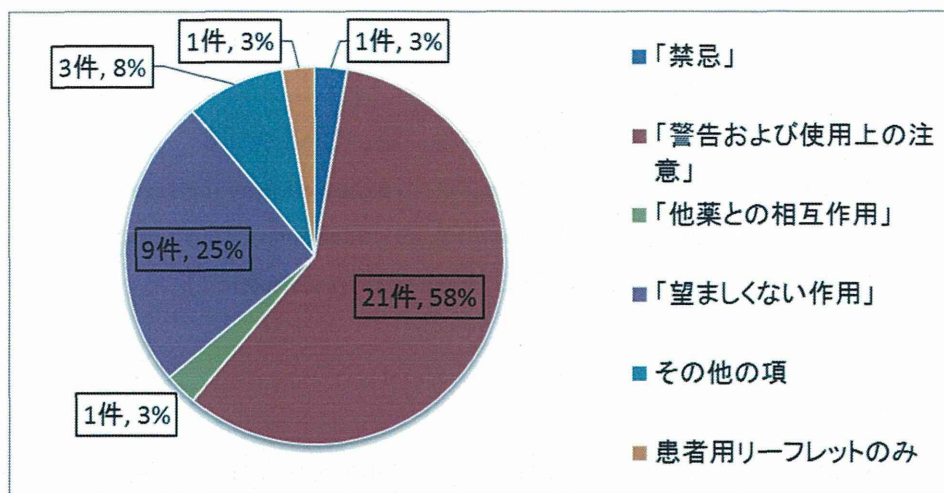


図1：製品情報改訂の勧告の内訳

(複数の項目にまたがっている場合は、より重要な項目「禁忌」や「警告および使用上の注意」に分類した。)

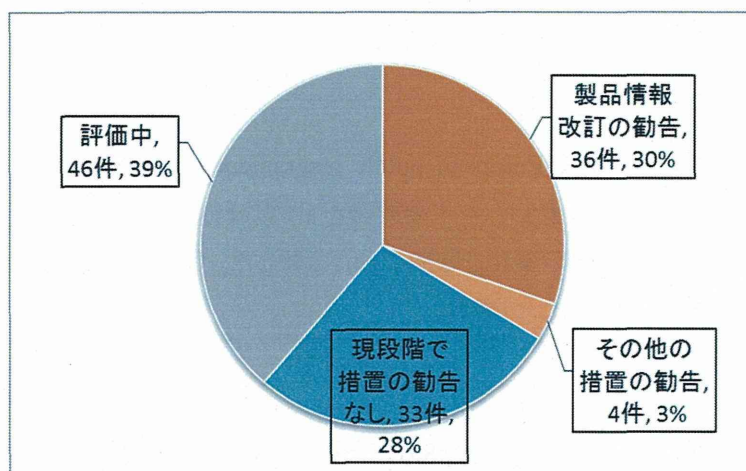


図2：措置の勧告がなされたシグナルの割合

何らかの措置（製品情報改訂、市販後研究の実施、RMP改訂、referralでの検討）が勧告されたシグナルが、約3分の1あった。

(また、本調査時点でPRACが評価中であったシグナル（46件）については、今後かなりの割合で措置の勧告に至ると考えられる。)

『EUの追加のリスク最小化策—評価に適しているか?』

**Additional risk minimisation measures in the EU— are they eligible for assessment?**

Zomerdijk IM1, Trifirò G, Sayed-Tabatabaei FA, Sturkenboom MC, Straus SM

**【Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Oct;22(10):1046-53】**

◇要 約

◇目 的

「追加の」リスク最小化策 (aRMM)<sup>A</sup>が、医薬品のベネフィット/リスク・バランスの最適化に必要となる場合がある。追加のリスク最小化策の有効性を評価することが、2012年7月に発効したEUの新たなファーマコビジランス法により義務付けられた。本研究の目的は、EUのaRMMの有効性を既存の電子的医療データベース (electronic healthcare database: EHD)<sup>B</sup>を用いて解析できるかに特に着目してaRMMを分類することである。

◇方 法

EMAの欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR: European public assessment report) をレビューし、aRMMの主要要素 (key element) を特定した (表1)。各主要要素を目的 (objective) (知識の変化、または行動の変化) にもとづいて分類し、行動の変化をさらに下位分類した。各主要要素について、既存のEHDでの解析に適しているか否かを評価した (表2)。

◇結 果

aRMMが講じられた医薬品68品目の主要要素は合計801であり、そのうち57%は行動の変化を目的としていた (表3)。全主要要素のうち22% (すべて行動の変化が目的) が、既存のEHDでの解析に適していると評価された。これらは主として、医薬品の処方に関する医療従事者向け推奨 (例えば、用量・禁忌についての推奨や、モニタリングを要する患者の臨床検査値についての推奨など) に関する主要要素であった (表4)。

◇結 論

EHDのデータソースにより必要なデータをすべて収集することができるわけではないため、既存のEHDでモニター可能であったのはaRMMの主要要素のうち一部のみであった。既存のEHDは互いに異なっているため、利用可能なすべてのEHDがどの医薬品やaRMMに関しても適切であるとは限らない。aRMMの実施を迅速に評価し、適切なタイミングで調整を行うには、製薬業界と規

<sup>A</sup> "Additional" risk minimisation measure

<sup>B</sup> 本研究で用いた EHD は、Danish Medical Registries, GPRD, THIN, HealthSearch, IMS Lifelink Health Plan US, IMS Lifelink EMR FR, IPCI など。

制機関は合意の上、aRMMが対象としている医療従事者や患者に対して曖昧さのない対策を取ることができるように、aRMMの主要要素の明確な定義付けを行うべきである。

表 1:追加のリスク最小化策 (aRMM)の主要要素の分類 (目的および対象で分類)

| 分類                             | 説明  |
|--------------------------------|---|
| 知識の変化<br>対象:患者<br>対象:医療従事者     | 医薬品に伴うリスクについて患者または医療従事者の理解と意識を高めるための情報の提供。例えば、作用機序、安全性懸念のリスク因子、ADRの徴候・症状、リスク頻度など。                             |
| 行動の変化<br>対象:患者                 |   |
| ・治療中に遵守すべき推奨行為                 | 治療薬の使用に関し、患者が遵守または回避することが推奨されている行為または行動。例えば、自己注射に関する指示、相互作用リスクのためグレープフルーツジュースを避ける、薬剤を他の人に与えない、など。             |
| ・ADRの早期検出やADRの早期の治療/解消のための推奨行為 | ADRまたはADRの症状が発現した場合に患者が取るべき推奨行為。例えば、担当医に連絡する、など。  |
| 対象:医療従事者                       |   |
| ・薬剤の処方に関する推奨行為                 | 禁忌、他剤との併用、用量と使用期間、患者の治療適格性に関するガイダンス。  |
| ・薬剤の投与に関する推奨行為                 | 薬剤の調製、投与、調剤に関する推奨。例えば、資格要件を満たした医療従事者または施設のみが処方する、医療従事者は患者が薬剤を受け取った後、予め規定された期間、患者(または特定の患者集団)を直接モニターすべきである、など。 |
| ・診察・臨床検査の実施に関する推奨行為            | 医療従事者は以下を行うべきである:<br>- 不適切な使用を除外するため予め規定された評価を処方前に実施。例えば、妊娠検査、結核検査など。<br>- ADRを早期に検出するため、患者を頻回に診察/検査。         |
| ・ADRの治療/解消に関する推奨行為             | ADRが発現した場合にリスク管理のため取るべき推奨行為。例えば、治療を中止する、用量を減量する、薬剤を変える、処方者や専門医に連絡する、など。                                       |
| その他                            |   |
| ファーマコビジランスに関する指示               | 市販後安全性データの収集を促進するため、自発報告やその他の要求事項に関して行う指示。  |
| 分類不能                           | 医薬品の特定や追跡管理を行う施設に関する推奨、市販後評価やコンプライアンスの評価の必要性、包装の違いなど。   |

ADR = 有害反応

#### ◇表の説明(方法より抜粋)

各主要要素について、目的を「知識の変化」か「行動の変化」に分類。さらに、対象とするグループを「医療従事者」か「患者」に分類。

患者の行動の変化を目的とした主要要素をさらに、「治療中に遵守すべき推奨行為」(患者は日光への曝露を避けるべきである、など)と「ADRの早期検出やADRの早期の治療/解消のための推奨行為」(症状が発現した場合、患者は担当医に連絡すべきである、など)に下位分類した。

医療従事者の行動の変化を目的とした主要要素は、「薬剤の処方に関する推奨行為」(禁忌、用量に関する推奨など)、「薬剤の投与に関する推奨行為」(注射中、患者は横臥すべきである、など)、「診察・臨床検査実施に関する推奨行為」(血液検査を毎月実施など)、および「ADRの治療/解消に関する推奨行為」(出血が起こった場合、



医療従事者は治療を中止すべきである、など)に下位分類した。

どのカテゴリーにも分類できなかった主要要素は、「その他」(有害事象を直ちに報告することという指示など)に分類した。

表2:「EHDでの解析に適しているか」に関する分類の説明

| EHD*での解析に適している可能性がある  | より明確な定義付けがなければEHDでの解析に適していない   | EHDでの解析に適していない  | 解析に全く適していない   |
|---|--|---|---|
| 主要要素の望まれる効果(主要要素により推奨された行為)を反映したデータがEHDから検索可能と考えられる。 <sup>†</sup> | 主要要素が曖昧、または定義が不明確と考えられたため、目的(object)が不明瞭であった。主要要素がより明確に定義されていたら、主要要素の望まれる効果(主要要素により推奨された行為)を反映したデータを、EHDから検索することが可能と予想される。 | 主要要素の望まれる効果を反映したデータがEHDから検索できなかった。調査(質問票または面接)による前向きデータの収集、患者のカルテのレビュー、その他の方法による新たな情報の収集が解析には必要である。 | 薬剤関連リスクを最小化するための目的が不明確または目的として適切でない。リスク最小化に関して何の効果も上げられないと考えられるため、これらの主要要素は解析に全く適していないと考えられた。 |

\*EHD=electronic healthcare databases(電子的医療データベース)。日常的に収集されている医療情報のデータベースで、薬剤疫学研究やファーマコビジランス研究によく利用されている。薬剤処方、診断、およびイベントに関するデータが記載されている。

<sup>†</sup>新たに収集されるデータによる解析にも、適している。

表3:有効成分の主要要素の数

|                              | 合計 (%)    | 主要要素数の中央値 (範囲) | 各カテゴリーに少なくとも1つの主要要素のある有効成分 |
|------------------------------|-----------|----------------|----------------------------|
| 合計                           | 801 (100) | 9.5 (1-68)     | 68                         |
| <b>主要要素の分類</b>               |           |                |                            |
| 知識の変化                        | 287 (36)  | 3 (0-23)       | 59                         |
| 行動の変化                        | 459 (57)  | 4 (0-42)       | 61                         |
| その他                          | 55 (7)    | 0 (0-5)        | 25                         |
| <b>解析の適格性</b>                |           |                |                            |
| EHDでの解析に適している可能性がある          | 175 (22)  | 2 (0-13)       | 49                         |
| より明確な定義付けがなければEHDでの解析に適していない | 87 (11)   | 1 (0-5)        | 40                         |
| EHDでの解析に適していない               | 521 (65)  | 5 (0-59)       | 63                         |
| 解析に全く適していない                  | 18 (2)    | 0 (0-3)        | 13                         |

EHD=electronic healthcare databases(電子的医療データベース)。

表4:2011年4月1日時点で承認されている有効成分(aRMMを伴うもの)における  
aRMMの主要要素の分類

| 分類   | 主要要素の数                 |   |  |  |   | 有効成分の数 |   |
|--|------------------------|---|--|--|---|--------|---|
|  | 合計<br>(%) <sup>*</sup> | EHDでの<br>解析に適<br>している<br>可能性が<br>ある(%) <sup>†</sup> | より明確な<br>定義付けが<br>なければ<br>EHDでの解<br>析に適して<br>いない(%) <sup>†</sup> | EHDで<br>の解析<br>に適し<br>ていな<br>い(%) <sup>†</sup> | 解析に<br>全く適し<br>ていな<br>い(%) <sup>†</sup> | 合計     | 主要要素<br>がEHDで<br>の解析に<br>適してい<br>る <sup>‡</sup> |
| 合計   | 801<br>(100)           | 175 (22)  | 87 (11)  | 521 (65)                                       | 18 (2)                                  | 68     | 49  |
| <b>知識の変化</b>                                   |                        |   |  |  |   |        |   |
| 対象:患者  | 95 (12)                | 0 (0)   | 0 (0)  | 95 (100)                                       | 0 (0)                                   | 31     | 0   |
| 対象:医療従事者                                       | 192 (24)               | 0 (0)   | 15 (8)   | 177 (92)                                       | 0 (0)                                   | 56     | 0   |
| <b>行動の変化</b>                                   |                        |   |  |  |   |        |   |
| 対象:患者  |                        |   |  |  |   |        |   |
| 治療中に従うべき<br>推奨行為                               | 112 (14)               | 4 (4)   | 0 (0)  | 108 (96)                                       | 0 (0)                                   | 23     | 3   |
| ・ADRの早期検<br>出やADRの早<br>期の治療/解消<br>に関する推奨行<br>為 | 10 (1)                 | 0 (0)   | 0 (0)  | 10 (100)                                       | 0 (0)                                   | 8      | 0   |
| ・対象:医療従事者                                      |                        |   |  |  |   |        |   |
| 薬剤の処方に関す<br>る推奨行為                              | 136 (17)               | 88 (65)   | 48 (35)  | 0 (0)  | 0 (0)                                   | 46     | 38  |
| ・薬剤の投与に関<br>する推奨行為                             | 94 (12)                | 3 (3)   | 6 (6)  | 85 (90)  | 0 (0)                                   | 38     | 3   |
| ・診察・臨床検査の<br>実施に関する推<br>奨行為                    | 73 (9)                 | 58 (80)   | 8 (11)   | 7 (10)   | 0 (0)                                   | 34     | 28  |
| ・ADRの治療/解消<br>に関する推奨行<br>為                     | 34 (4)                 | 19 (56)   | 10 (29)  | 5(15)  | 0 (0)                                   | 19     | 11  |
| ・その他   |                        |   |  |  |   |        |   |
| PhVに関する指示                                      | 44 (5)                 | 3 (7)   | 0 (0)  | 26 (59)  | 15 (34)                                 | 22     | 3   |
| 分類不能   | 11 (1)                 | 0 (0)   | 0 (0)  | 8 (73)   | 3 (27)                                  |        |   |

\* 縦一列の()内はパーセンテージ。

† 横一列の()内は、主要要素数の合計に占める「EHDでの解析に適しているか」の各分類のパーセンテージ。

‡ 1つの有効成分に、分類の異なる複数の主要要素が含まれることがある。

ADR=adverse drug reaction(有害反応), EHD=electronic healthcare database(電子的医療データベース),  
PhV=pharmacovigilance(ファーマコビジランス)

#### ◇要点

- 「追加の」リスク最小化策 (aRMM) の有効性の評価は、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを継続的に評価する上で不可欠であり、先頃EUでは法律により要求されることになった。
- 早い段階でaRMMを修正して実施を改善し、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを最適化するためには、aRMMの迅速な評価が必要である。
- 電子的医療データベースは薬剤疫学で幅広く利用されてきており、これを用いることによりaRMMの実施と有効性の迅速な調査が行える可能性がある。
- しかし、現時点で、aRMMの大半は電子的医療データベースでの評価には適していないと考えられ、これらのaRMMを効率的に、適切な方法で解析することは依然として課題である。
- aRMMを迅速に評価し、適切なタイミングで調整を行うには、aRMMの主要要素に関し製薬業界と規制機関が合意の上で明確に定義付けすることで、aRMMが対象としている医療従事者や患者に対して曖昧さのない対策を取ることが何よりも重要である。



#### ◇緒言

リスク最小化策 (RMM) は、医薬品のライフサイクル管理で重要な位置を占めている。RMMの意図は、医薬品による有害反応 (ADR)<sup>C</sup> の発生を低減すること、または万一発生した場合にその重症度を低減することである<sup>1)</sup>。すべての医薬品について求められている通常のRMMは、製品概要 (summary of product characteristics)、製品表示 (labelling)、患者用リーフレット (package leaflet)、包装のサイズ (pack size)、およびその医薬品の法律上の位置付け (legal status) である<sup>1)</sup>。場合により、医薬品のベネフィット/リスク・バランスを最適化するため、「追加の」RMM (aRMM) が必要となることがある。aRMMとは、通常要求されている対策を超えたもので、通常のRMMのみでは十分最小化できない特定の重要な安全性問題にのみを扱うべきものである<sup>2)</sup>。EUでは、2005年末以降に販売承認申請に含めることが義務付けられたリスク管理計画<sup>D</sup> (EU-RMP) に、aRMMが記載されている<sup>1,3)</sup>。aRMMの例としては、医療従事者および患者を対象とした追加の教育、妊娠回避プログラム、患者のスクリーニングなどがある。aRMMにより医療システムに追加の負担が課せられるため、慎重に妥当性を示し、立案し、モニターすべきであり、付加価値が見込まれる場合にのみ要求すべきである。医薬品の使用によって生ずる有害作用は最小限に止めるとともにベネフィットは最大限得られること、また不必要で効果のない対策は避けることが、患者、医療従事者、製薬業界、および規制機関の利益にかなっている。

2012年7月に発効した欧州の新たなファーマコビジランス法には、医薬品のライフサイクル全体

<sup>C</sup> adverse drug reaction

<sup>D</sup> Risk Management Plan

にわたる能動的でリスクに見合ったファーマコビジランスがしっかりと組み込まれており、規制機関および製造販売承認取得者(MAH)<sup>E</sup>はRMMのアウトカムをモニターするよう義務付けられた<sup>4,6)</sup>。RMMのアウトカムは医薬品のベネフィット/リスク・バランスに影響を及ぼし得るため、aRMMを評価することは医薬品のベネフィット/リスク・バランスを継続して評価する上で不可欠である。aRMMが日常診療における医薬品のベネフィット/リスク・プロファイルの改善に役立つか否かを評価するには、診療の場で実際に実施されたaRMMの評価が必要である。実際に実施されたaRMMの評価は、患者および医療従事者の臨床知識にaRMMがもたらした効果の評価、医療従事者や患者の行動の望ましい変化に関する評価など、さまざまな要素からなる。

aRMMを早い段階で調整できるよう、aRMMの実施と有効性について、迅速な評価と適切なタイミングでのフィードバックが必要である。前向きなデータ収集(調査などによる)は長期間を要するため、aRMMの評価を不必要に遅延させる可能性がある。既存の電子的医療データベース(EHD)では医薬品と有害事象との関連の迅速な調査が可能であるため<sup>7,8)</sup>、aRMMの実施と有効性の調査にEHDのリソースが利用できるかどうかの検討には意義がある。しかし、現時点で、aRMMをどうすれば評価できるか、またaRMMの有効性の評価に利用できるデータソースについては限られた知見しかない<sup>9,10)</sup>。

したがって、本研究の目的は、EUで承認された医薬品のaRMMについて、既存のEHDでaRMMの有効性を解析できるか否かに特に重点を置いて、分類することとした。

## 文 献 (抜粋)

- 1) European Medicine Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems. 2012 [cited 2012 15 August]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf).
- 2) Zomerdijk IM, Sayed-Tabatabaei FA, Trifiro G, Blackburn SC, Sturkenboom MC, Straus SM. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU: a descriptive study. *Drug Saf* 2012; 35(4): 299–314. Epub 2012/02/22.
- 3) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: pharmacovigilance planning (E2E). 2004; Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>.
- 4) European Commission. Directive 2010/84/EU of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. [online] [cited 2011 30 May]; Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>.
- 5) European Commission. Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the

---

<sup>E</sup> marketing authorisation holder



European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. September 2008 [online] [cited 2010 24 May]; Available from:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)

- 6) Waller P. Getting to grips with the new European Union pharmacovigilance legislation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(5): 544–9.
- 7) European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. What is ENCePP. [cited 2012 1 May]; Available from: <http://www.encepp.eu/structure/index.shtml>.
- 8) Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(4): 323–37. Epub 2005/05/03.
- 9) Prieto L, Spooner A, Hidalgo-Simon A, Rubino A, Kurz X, Arlett P. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 21(8): 896–9.
- 10) US Food and Drug Agency. Draft Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications. 2009 [cited 2012 12 May]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>.

APPENDIX I 調査した活性成分と追加のリスク最小化策に含まれる主要要素の数

| 活性成分  | 主要要素<br>の数 |
|---|------------|
| 5-aminolevulinic acid hydrochloride   | 15         |
| abatacept   | 1          |
| adalimumab  | 5          |
| agomelatine   | 7          |
| alemtuzumab   | 7          |
| ambrisentan   | 47         |
| anidulafungin   | 7          |
| besilesomab   | 1          |
| bosentan  | 23         |
| caffeine  | 12         |
| canakinumab   | 10         |
| capsaicin   | 6          |
| certolizumab pegol  | 5          |
| characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins.(ChondroCelect®) | 11         |
| collagenase clostridium histolyticum  | 7          |
| conestat alfa   | 21         |
| deferasirox   | 18         |
| degarelix   | 4          |
| dexamethasone   | 10         |
| dronedarone   | 12         |
| eculizumab  | 4          |
| efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil  | 1          |
| eltrombopag   | 27         |
| epoetin alpha   | 5          |
| eptacog alfa (activated)  | 9          |
| eptotermin alfa   | 10         |
| fentanyl (buccal tablets)   | 17         |
| fentanyl (nasal spray)  | 19         |
| fingolimod  | 17         |
| gadoversetamide   | 3          |
| golimumab   | 5          |
| hydroxycarbamide  | 14         |
| indacaterol   | 3          |
| infliximab  | 6          |

| 活性成分  | 主要要素<br>の数 |
|---|------------|
| lasofoxifene  | 7          |
| leflunomide   | 6          |
| lenalidomide  | 52         |
| mecasermin  | 16         |
| methoxy polyethylene glycol-epoetin beta                            | 6          |
| micafungin  | 9          |
| moroctocog alfa   | 16         |
| natalizumab   | 13         |
| nilotinib   | 11         |
| nonacog alfa  | 10         |
| olanzapine  | 15         |
| pandemic influenza vaccine (Focetria®)                              | 5          |
| pandemic influenza vaccine (H1N1) (Humenza®)                        | 5          |
| pandemic influenza vaccine (H5N1) (Celvapan®)                       | 5          |
| pandemic influenza vaccine (H5N1) (Pandemrix®)                      | 5          |
| pegaptanib  | 13         |
| pirfenidone   | 8          |
| pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) | 2          |
| porfimer  | 27         |
| prasugrel   | 5          |
| ranibizumab   | 10         |
| ranolazine  | 14         |
| retigabine  | 4          |
| rilonacept  | 11         |
| roflumilast   | 17         |
| romiplostim   | 12         |
| sevelamer   | 3          |
| sildenafil  | 3          |
| silodosin   | 5          |
| thalidomide   | 68         |
| tocilizumab   | 13         |
| ustekinumab   | 9          |
| vernakalant   | 15         |
| zoledronic acid   | 12         |

-----  
『市販後におけるリスク最小化策の有効性の評価:方法, 課題, および解釈』

**Post-Approval Evaluation of Effectiveness of Risk Minimisation:**

**Methods, Challenges and Interpretation**

Banerjee AK, Zomerdijk IM, Wooder S, Ingate S, Mayall S

**【Drug Saf. 2014 Jan;37(1):33-42】**

◇要約

医薬品のリスク最小化策の有効性評価は、米国のリスク評価・軽減対策(REMS), EUのリスク管理計画(EU-RMP)のいずれにおいても、義務付けられている。この評価の目的は、リスク最小化策が医療従事者や患者の知識, 態度, 行動や, 安全性懸念事項(safety concerns)の発生に及ぼした影響, および全体的なベネフィット/リスク・バランスに及ぼした効果を評価することである。有効性の評価に利用できるモデルや方法は数多いが, 規制機関のガイダンスや政策はまだ策定中にある。本稿では, 評価戦略, 市販後のリスク最小化策を評価する際の課題, 考えられるアウトカム(outcome measures)とそれらの解釈, および起こり得る新たな規制政策上の問題について, 考察する。特に課題となるのは, 適切なデータの収集, 診療現場で評価を実施する上で想定される負担と実際の負担, 比較する対照がないことやベンチマーク設定ができていないこと, および最良のアウトカムに関する不確実性などである。

◇ ◇ ◇

## 2 有効性評価モデル

Prietoら<sup>8)</sup>は、RMM<sup>A</sup>とその実施(プロセス指標)を評価するモデルについて説明しているが、その中で、ツールの配布、ツール対象者が得た臨床知識、その結果として取られた臨床行動の評価等について述べている。リスク最小化策全体としての有効性は、ADR発生の減少や重症度の軽減を立証することで評価することができる(図2)。プログラムの中には、ベネフィット/リスク・バランスを最大化するため適切な患者を選択することを主要目的としたものがある。適切な患者の選択により、高リスク患者を治療から除外したり、ベネフィットを最大化することでアウトカムを最適化できる(ADRの発生や重症度が変わらなくても)という可能性がある。

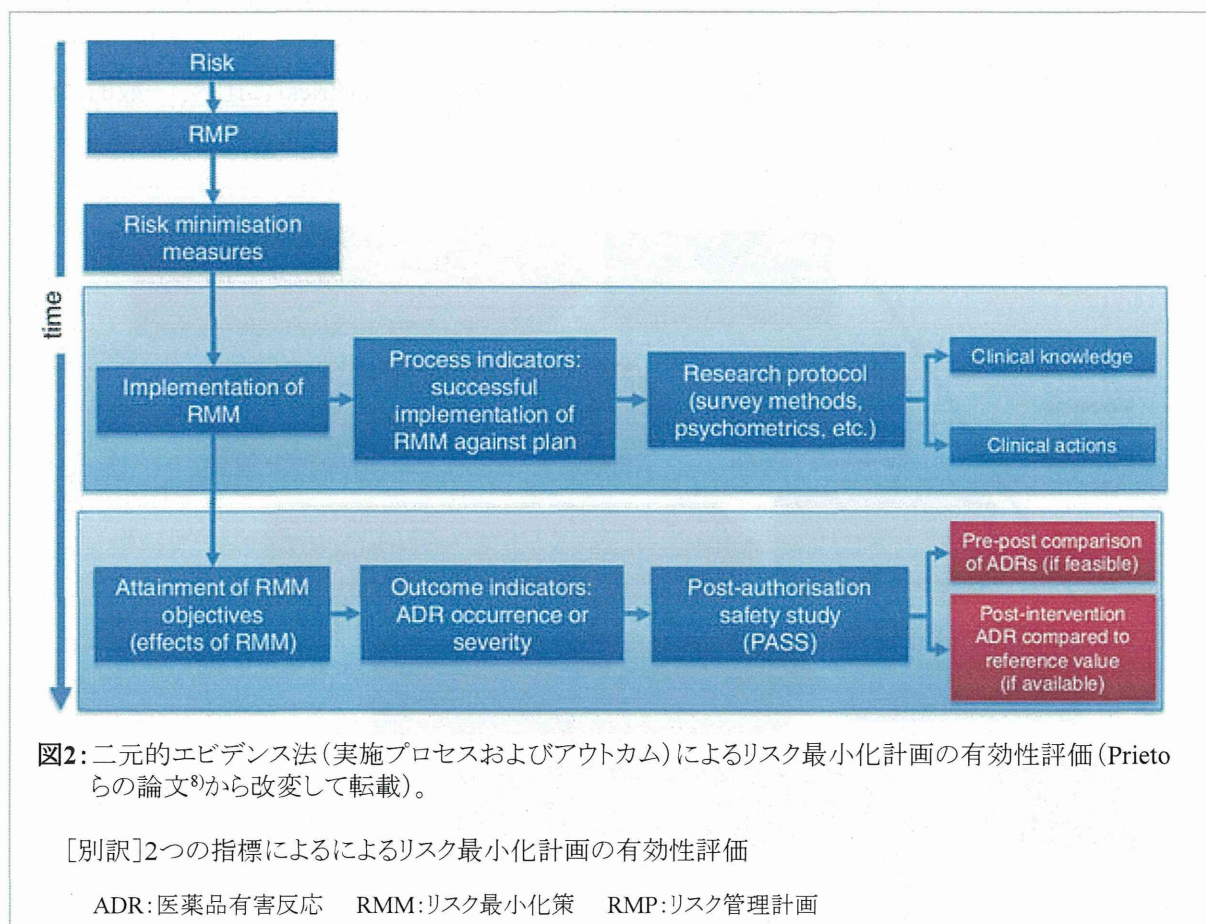


図2: 二元的エビデンス法(実施プロセスおよびアウトカム)によるリスク最小化計画の有効性評価(Prietoらの論文<sup>8)</sup>から改変して転載)。

[別訳]2つの指標によるリスク最小化計画の有効性評価

ADR: 医薬品有害反応 RMM: リスク最小化策 RMP: リスク管理計画

<sup>A</sup> risk-minimisation measure