

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基礎的研究
（H24-医薬-指定-015）

分担研究報告書

諸外国におけるリスク管理計画の実施状況に関する研究

分担研究者 青木良子（国立医薬品食品衛生研究所，安全情報部第一室）
研究協力者 天沼喜美子，太田有子（同研究所，同室）

研究要旨

リスク管理計画（RMP）を着実に効果的に実施するためには，医薬品のリスクを検出し，評価・明確化し，予防または最小化するための有効な安全性監視システムが必要である。EUでは，2012年より施行された新たなファーマコビジランス法のもとでEMAに設立されたPRACが，医薬品安全性監視活動をおこなう中心的な役割を担っている。EUで報告された医薬品有害反応はEudraVigilanceデータベースに収載され，安全性シグナルの検出が行われる。検出されたシグナルはPRAC会議で検討され，評価と優先順位付けがなされた後，必要な場合にはRMP改訂，製品情報（PI）の改訂が勧告される。また，EU全体で統一のとれた決定が必要な場合にはreferral手続きが請求され，医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスの科学的評価がおこなわれる。これらのシステムと組織の役割は，法律やガイドラインによって詳細に規定されている。これらのEUのリスク管理システムの現状について，EMAの活動報告などをもとに調査した。

EMAは透明性向上の一環として，PRAC会議で検討された安全性シグナルのリスト（2012.9～）とその評価にもとづく勧告の概要（2013.9～）を公表している。その資料およびPRAC議事録，EPARなどを調べたところ，PRACが検討した計192件のシグナルのうち，7件が重要なRMP改訂をPRACから勧告されていた。

A．研究目的

平成25年4月より適用が開始された我が国の「医薬品リスク管理計画」（RMP）を効果的に実施するために，先行して実施しているEUで，RMPを中心としたリスク管理システムがどのような組織，法律のもとでいかに運用されているか，さらに，実際の医薬品安全性監視からシグナルがいかに検出され検討されて，RMP改訂やPI改訂に至ったか，実例を調査する。

B．研究方法

1. EUの医薬品安全性監視システムの状況については，欧州医薬品庁（EMA）がウェブサイトを通して公開している情報にもとづき，調査を行った。
2. シグナル検出からRMP改訂に至った例については，2012年9月のファーマコビジランスリスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：PRAC）の創設時～2014年11月にPRACが検討したシグナルについて，「PRAC recommendations on signals」を主に使用し，重要なRMP改訂に至ったシグナルを拾った。重要なRMP改訂とは，PRAC

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、important missing potential RMP Risk management risk minimisation の6種類のキーワードを用いて検索(ただしは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、同時に出版している「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) ¹⁾

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 年以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 ²⁾

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を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³⁾

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⁴⁾

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 のウェブサイトですべて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、temozolomid(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⁵⁾。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かった(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かったシグナル 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⁶⁾。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/weekly11/18130829.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/weekly12/19140911.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 [‘Temodal’]	1999年1月 CAP	抗悪性腫瘍薬 ・再発退形成性星細胞腫 ・再発/初発膠芽腫	2013年3月	・肝不全	肝胆道系障害 IPR から IIR に区分替え	[‘Temodal’] 2006年9月
Filgrastim [‘Biograstim’]他 Pegfilgrastim [‘Neulasta’]	1991年 CAP 2002年8月	好中球減少症治療薬 G-CSF 製剤	2013年3月	・全身性毛細 血管漏出症 候群 ・サイトカイン 放出症候群	毛細血管漏出症候群 IIR に追加 サイトカイン放出症候 群 IPR に追加	[‘Gran’] 1991年12月 [‘G-Lasta’] 2014年11月
Lenograstim [‘Granocyte’]他	1993年 Non-CAP	好中球減少症治療薬 G-CSF 製剤	2013年11月	・全身性毛細 血管漏出症 候群	毛細血管漏出症候群 IIR に追加 サイトカイン放出症候 群 IPR に追加	[‘Neutrogin’] 1991年12月
Teriparatide [‘Forteo’]	2003年 Non-CAP	骨粗鬆症治療薬	2013年11月	・アナフィラキ シー	アナフィラキシー IIR に追加	[‘Forteo’] 2010年10月
Brentuximab vedtin [‘Adcetris’]	2012年10月 CAP	抗悪性腫瘍薬 微小管阻害薬 + 抗 CD30 モノクローナル抗体 ・CD30 ⁺ ホジキンリンパ腫 など	2013年8月	・間質性肺疾 患 ・肺胞出血 ・肺毒性	肺毒性 IPR に追加	[‘Adcetris’] 2014年
Interferon beta 1a [‘Avonex’] Interferon beta 1b	1997年3月 CAP	多発性硬化症治療薬 インターフェロン β-1a, 1b 製剤	2014年2月	・血栓性微小 血管症	血栓性微小血管症 IPR に追加	[‘Avonex’] 2006年11月
Ustekinumab [‘Stelara’]	2009年1月 CAP	局面型乾癬治療薬 IL-12/23p40 モノクロー ナル抗体	2014年2月	・剥脱性皮膚 炎	乾癬性紅皮症 IIR に追加	[‘Stelara’] 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 [‘Byetta’]他 Liraglutide [‘Victoza’]	2006年 2009年 CAP	2型糖尿病治療薬 GLP-1 アナログ	2013年1月	胃腸管の狭窄・閉塞	不明	[‘Byetta’] 2010年12月 [‘Victoza’] 2010年6月
Sugammadex [‘Bridion’]	2008年7月 CAP	筋弛緩回復剤 Rocuronium または vecuronium (筋弛緩剤) に よる筋弛緩状態からの回 復	2013年2月	過敏反応と無関係な呼 吸器症状 ・気管支痙攣 ・閉塞性イベント	不明	[‘Bridion’] 2010年4月
Tapentadol [‘Palexia’] [‘Yantil’]	2011年2月 Non-CAP	持続性癌疼痛治療薬	2014年1月	自殺念慮	不明	[‘Tapenta’] 2014年8月
Basiliximab [‘Simulect’]	1998年10月	腎移植時の急性拒絶反応 抑制薬 抗 CD25 モノクローナル 抗体	2014年2月	心臓移植での適応外使 用に伴う心血管不安定 による致死性的転帰	不明	[‘Simulect’] 2002年4月
Dimethyl fumarate [‘Tecfidera’]	2014年2月 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) Phase III
Leuprorelin [‘Prostap’]	2011年4月 Non-CAP	進行性前立腺癌治療薬 LR-RH 誘導体	2014年11月	投薬関連過誤 (薬剤使 用過程での誤った手技)	不明	[‘Leuplin’] 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 ¹		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 ²		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 ³	1
	Referral での検討 ⁴	2
	市販後研究の提出	1
	現段階では action の必要なし ⁵	30
	その他	3

¹ 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。

² 「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’

³ 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)。

⁴ 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。

⁵ 「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。

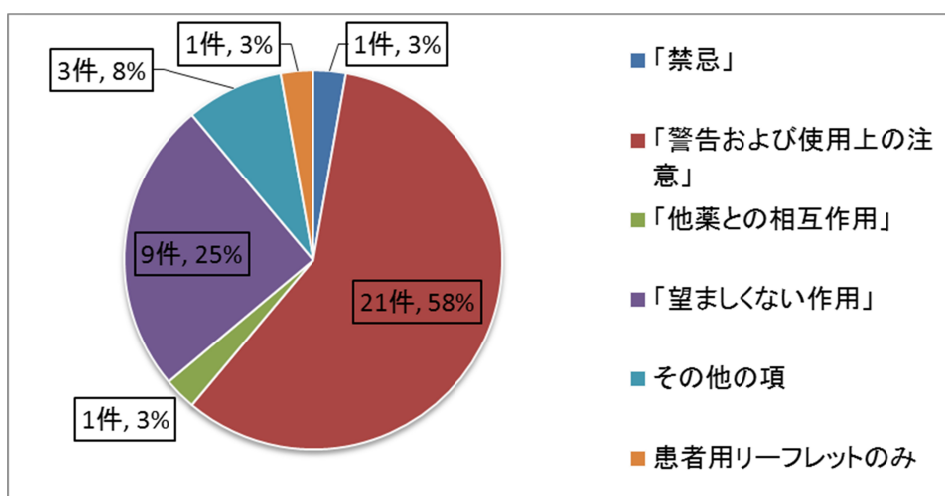


図 1：製品情報改訂の勧告の内訳

(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。)

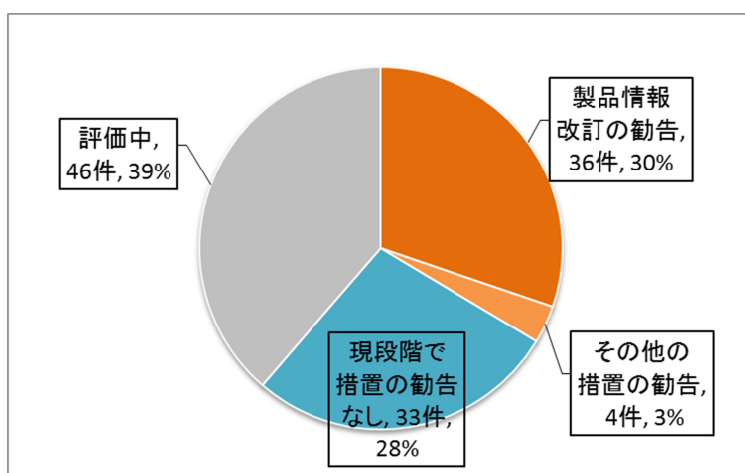


図 2：措置の勧告がなされたシグナルの割合

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。)