

# 医薬品安全性情報 Vol.12 No.19 (2014/09/11)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

### 各国規制機関情報

#### 【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- 2013年12月31日時点でのFDA有害事象報告システム (FAERS) の集計 ..... 2
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要 (2014年7月) ..... 6

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2013年 ENCePP 活動報告—要旨およびインパクト評価 ..... 11
- 薬剤疫学の方法論的基準に関する ENCePP の指針に, ゲノム薬理学研究を追加 ..... 17

#### 【WHO (World Health Organization)】

- Uppsala Report 66, July 2014
  - VigiBaseの個別症例安全性報告が900万件を超える ..... 19

注1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注2) 医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用。

## I. 各国規制機関情報

Vol.12 (2014) No.19 (09/11) R01

【 米FDA 】

●2013年12月31日時点でのFDA有害事象報告システム(FAERS)の集計

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Statistics

Surveillance

通知日:2014/08/06

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>

FDA 有害事象報告システム(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)には、900 万件以上の有害事象報告が含まれており、1969 年から現在までのデータを反映している。FDA は 2012 年 8 月 28 日に、長年使用してきた旧システム(AERS)からデータを移行した。

本記事では、FAERS からのデータの概要を集計して示す。この概要は最近 10 年間に受領したデータを対象としている。これらのデータは、個々の報告単位で提示されている。したがって報告数には、1 つの症例について複数の追跡調査報告が行われた場合や、同一患者の症例を複数の人が報告した場合等による重複報告が含まれている。FDA では四半期ごとにこれらのデータを更新する。このため、最新の年度には一部のデータのみが含まれている場合がある。

### ◇年次別の受領報告数と FAERS 登録報告数

図 1 は、医薬品と治療用生物製剤に関して受領した総報告件数と、FAERS データベースに登録された件数を示す。FDA が医薬品と治療用生物製剤に関して受領した報告のすべてが、FAERS データベースに登録されるわけではない。現在、下記の種類の報告が入力されている。

- 直接 FDA に報告されるもの(製造業者を介さないもの)
- 製造業者によって書式 3500A(または CIOMS)で報告されるもので、3 つのカテゴリーがある。
  - ・ 緊急報告
  - ・ 重篤な有害事象の非緊急報告
  - ・ 新有効成分含有医薬品(FDA 承認から 3 年以内の製品)についての非重篤かつ非緊急の報告
- 製造業者から電子媒体によって報告されるもの(上記のカテゴリーを問わない)

製造業者からの緊急報告には、現在の添付文書に記載がなく、患者の転帰が重篤であった事象が少なくとも 1 件含まれている。製造業者からの非緊急報告とは、緊急報告の基準に該当しなかった報告である。製造業者は、新医薬品(FDA 承認後 3 年以内のもの)では年 4 回、それ以降は年 1 回、非緊急報告を提出する。

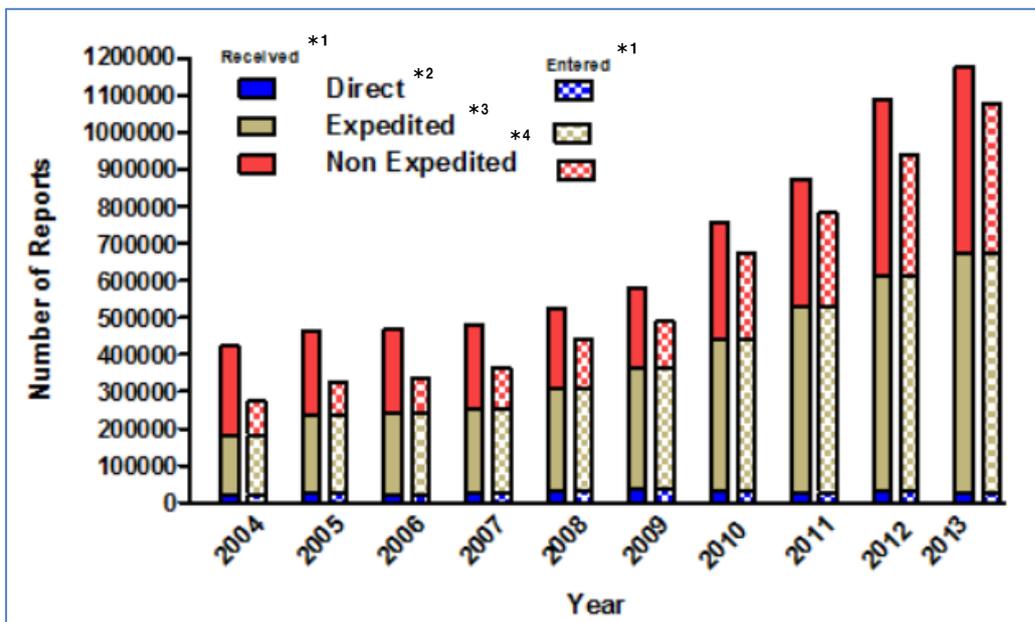


図 1: 種類別報告数 (2004~2013 年)

- \*1 Received : 受領した報告数, Entered : FAERS に登録した報告数
- \*2 製造業者を介さず FDA に直接報告されたもの
- \*3 製造業者からの緊急報告
- \*4 製造業者からの非緊急報告

◇年次別の米国内および米国外からの登録数

図 2 の国内 (Domestic) は米国内からの報告, 国外 (Foreign) は米国以外からの報告を示す。不明 (Unknown) は, 報告元の国名の記載がなかったものである。

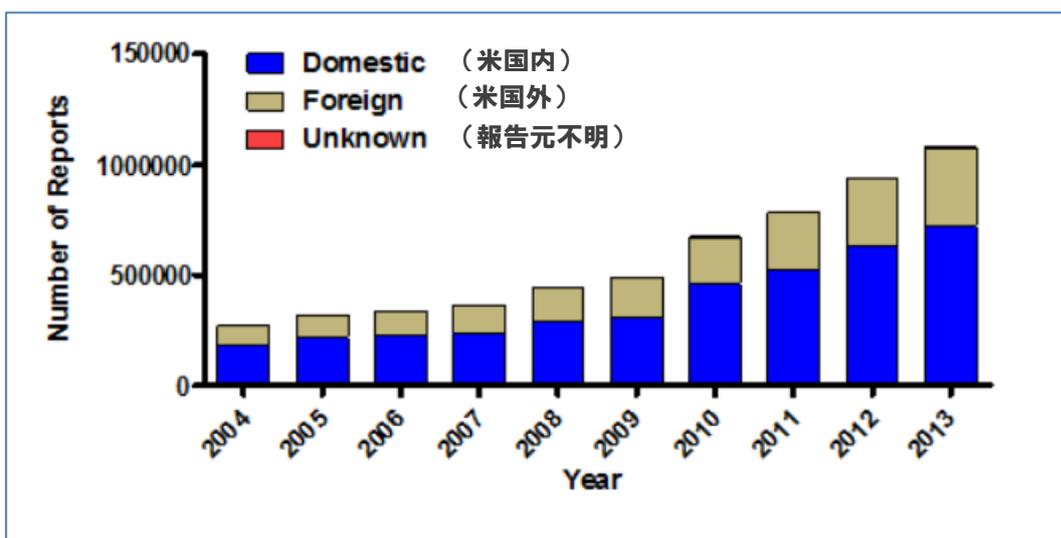


図 2: FAERS に登録された米国内および米国外からの報告数 (2004~2013 年)

◇年次別の報告者別登録数

図 3 は、FDA への報告者の内訳である。報告者とは FDA に報告した人、あるいは製造業者に報告した人(その製造業者から FDA に報告が送られる)である。医療従事者(HCP, healthcare provider)からの報告では、医師や薬剤師によるものが最も多い。その他の医療従事者としては、看護師、歯科医などが含まれる。消費者(Consumer)とは、報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者のことを指す。図 3 では報告者情報が明らかであったデータのみ集計しており、1つの有害事象報告を複数の報告者が行っている場合もある。

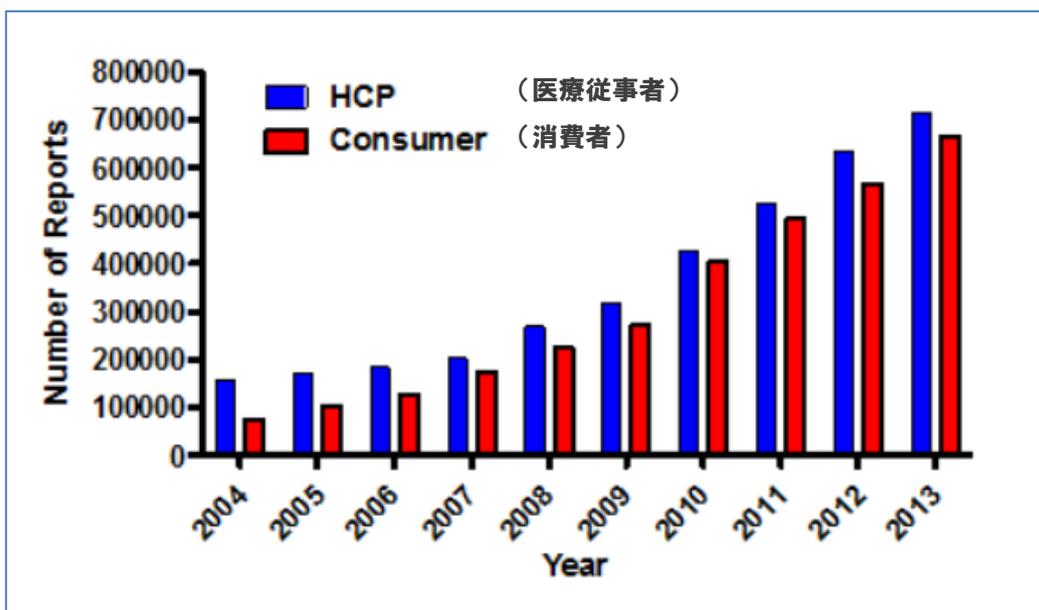


図3:FDAへの報告者の内訳(2004~2013年)

◇年次別の患者転帰別登録数

図 4 は、米国報告規則(U.S. reporting regulations, 21 CFR 310.305, 314.80, 314.98, 600.80)およびFDAの書式 3500, 3500A(MedWatch 書式)において規定された患者転帰の報告数を示す。重篤(Serious)は、報告の中に以下に述べる転帰、すなわち死亡、入院、生命を脅かすもの、重大な障害や機能不全、先天異常、およびまたは他の重篤な転帰が1つ以上記載されていることを示す。報告書にこれらの転帰が記載されていても、被疑薬として記載されている製品が必ずしもその転帰の原因とは限らない。

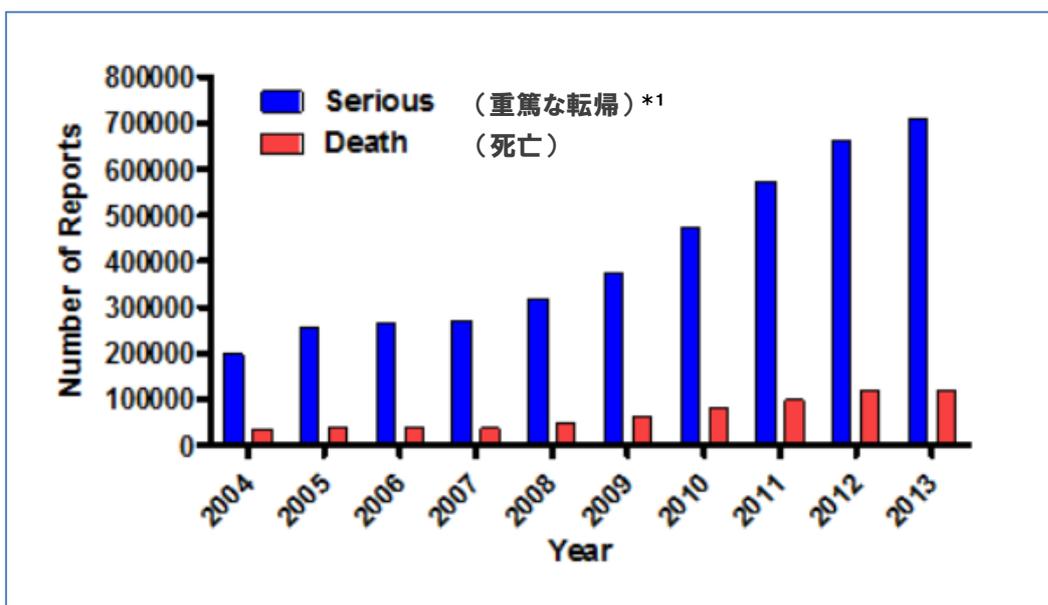


図4:FAERS に登録された重篤な転帰(Serious)数および死亡(Death)数(2004~2013年)

\*1 死亡,入院,生命を脅かすもの,重大な障害や機能不全,先天異常および/または他の重篤な転帰を指す。

---

#### 参考情報

※FDA の原報には各図に対応した集計表が掲載されているが,ここでは省略した。

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.15(2013/07/18)

Vol.12 (2014) No.19 (09/11) R02

【 米 FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2014 年 7 月)

2014 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—July

FDA MedWatch

通知日: 2014/08/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm409189.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報  
の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版<sup>A</sup>には改訂され  
た項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されてい  
る。

略号: BW (boxed warning) : 枠組み警告, C (contraindications) : 禁忌, W (warnings) : 警告,

P (precautions) : 使用上の注意, AR (adverse reactions) : 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide), PI (Patient Information) : 患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information) : 患者カウンセリング情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Arixtra (fondaparinux sodium) Solution for Injection	○		○	○		
Linzess (linaclotide) capsules	○	○	○	○		PCI
Afinitor (everolimus) tablets for oral administration			○	○	○	
Afinitor Disperz (everolimus tablets for oral suspension)			○	○	○	
Anafranil (clomipramine) Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Aptryxol (desvenlafaxine) extended-release Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Aristocort Forte (Triamcinolone Diacetate, USP) Injectable Suspension <i>* risk of serious neurologic adverse reactions with epidural administration</i>			○			

<sup>A</sup> FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目や、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。表中の\*は、複数の製品で同じ表示改訂があったことを示す。(訳注)

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Aristospan (triamcinolone hexacetonide) Injection Suspension <i>* risk of serious neurologic adverse reactions with epidural administration</i>			○			
Brintellix (vortioxetine) Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Celestone Soluspan (betamethasone sodium phosphate and betamethasone acetate) Injection Suspension <i>* risk of serious neurologic adverse reactions with epidural administration</i>			○			
Celexa (citalopram hydrobromide) Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
DEPO-MEDROL (methylprednisolone acetate injectable suspension, USP) <i>* risk of serious neurologic adverse reactions with epidural administration</i>			○			
Desvenlafaxine Fumarate Extended-Release Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Desyrel (trazodone hydrochloride) Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Docetaxel Injection			○	○	○	PCI
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Fetzima (levomilnacipran) extended-release capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Fortical (calcitonin-salmon [rDNA origin]) Nasal Spray for Intranasal Use			○	○	○	
Flomax (tamsulosin hydrochloride) Capsules			○	○	○	
Fluoxetine Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Forfivo XL (bupropion hydrochloride) Extended-Release Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Hexadrol (dexamethasone sodium phosphate) Injection <i>* risk of serious neurologic adverse reactions with epidural administration</i>			○			
Humatrope (somatropin [rDNA origin] for injection)			○	○		
Jakafi (ruxolitinib phosphate) Tablets			○	○		
Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine) for injection, for intravenous Use			○	○	○	
Kenalog Injection (triamcinolone acetonide injectable suspension) <i>* risk of serious neurologic adverse reactions with epidural administration</i>			○			
Khedeza (desvenlafaxine base extended-release) Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Lexapro (escitalopram oxalate) Tablets and Oral Solution <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Luvox (fluvoxamine maleate) Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Luvox CR (fluvoxamine maleate) Extended-Release Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Norpramin (desipramine hydrochloride tablets USP) <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Oleptro (trazodone hydrochloride) extended-release tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Pamelor (nortriptyline HCl) Solution Pamelor (nortriptyline HCl) Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Paxil (paroxetine hydrochloride) tablets, oral suspension and controlled-release tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Pexeva (paroxetine mesylate) Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Pristiq (desvenlafaxine) Extended-Release Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Prozac (fluoxetine hydrochloride) Delayed Release Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Prozac (fluoxetine hydrochloride) Pulvules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Remeron (mirtazapine) Tablets Remeron SolTab orally disintegrating tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Sinequan (doxepin hydrochloride) Capsules and Oral Concentrate <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Solu-Cortef (hydrocortisone sodium succinate) Injection and Sterile Powder for Injection <i>* risk of serious neurologic adverse reactions with epidural administration</i>			○			
Solu-Medrol (methylprednisolone sodium succinate) Sterile Powder for Injection <i>* risk of serious neurologic adverse reactions with epidural administration</i>			○			
Surmontil (Trimipramine Maleate) Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Symbyax (olanzapine and fluoxetine hydrochloride) Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Tofranil-PM (imipramine pamoate) Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Trelstar (triptorelin pamoate for injectable suspension) Intramuscular use			○	○		
Trileptal (oxcarbazepine) film-coated tablets and oral suspension for oral administration			○	○		
Vantas (histrelin acetate) subcutaneous implant			○	○		
Venlafaxine Hydrochloride Extended-Release Capsules <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Vitreolis (boceprevir) Capsules			○	○		MG
Viibryd (vilazodone hydrochloride) Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Vivactil (protriptyline HCL) Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Wellbutrin (bupropion hydrochloride) Wellbutrin SR and Wellbutrin XL Sustained-Release Tablets <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Zelapar (selegiline hydrochloride) Orally Disintegrating Tablets			○	○		
Zoloft (sertraline hydrochloride) Tablets and Oral Concentrate <i>* risk of angle-closure glaucoma</i>			○	○	○	MG
Azor (amlodipine and olmesartan medoxomil) tablets, for oral use				○		
Edarbi (azilsartan medoxomil) Tablets				○		
Edarbyclor (azilsartan medoxomil/chlorthalidone) Tablets				○		
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release tablets				○		
Excedrin Migraine (acetaminophen and caffeine) Tablets, Caplets and Geltabs				○		
Lupron (leuprolide acetate) Injection				○		
Namenda XR (Memantine Hydrochloride Extended-Release) Capsules				○		
Teveten (eprosartan mesylate)				○		
Teveten HCT (eprosartan mesylate/hydrochlorothiazide) Tablets				○		
Adderall XR (dextroamphetamine mixed salts of a single entity amphetamine product) Capsules					○	
Biaxin Filmtabs (clarithromycin tablets, USP) Biaxin Granules (clarithromycin for oral suspension USP) Biaxin XL Filmtabs (clarithromycin extended release tablets)					○	
Cardene (nicardipine hydrochloride) Injection					○	
Crestor (rosuvastatin calcium) tablets					○	
Crixivan (indinavir sulfate)					○	PI
Implanon (etonogestrel implant), For Subdermal Use					○	
Nexplanon (etonogestrel implant), Radiopaque, Subdermal Use Only					○	
Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate) Capsules					○	

Vol.12 (2014) No.19 (09/11) R03

【 EU EMA 】

●2013年 ENCePP 活動報告—要旨およびインパクト評価

ENCePP activity report 2013—Executive summary & Impact evaluation

通知日:2014/01/20

<http://www.encepp.eu/publications/documents/ENCePPActivities2013.pdf>

ENCePP<sup>A</sup>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<sup>B</sup>と研究登録データベース<sup>C</sup>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<sup>D</sup>となっている。本稿では、2013 年 ENCePP 活動報告から概要を抜粋して紹介する。【安全情報部】



(抜粋)

◆マイルストーン

2013～2014年のENCePPの活動は、ファーマコビジランスおよび薬剤疫学の重要なリソースとして引き続きネットワークの基盤固めを行いながら、ENCePP作業計画で示したように、能力強化、リソースの効率化、および規制機関の意思決定へのサポートを継続的に行うなど、ENCePPの最適化に重点を置いている。

2013年には、これらの目標実現に向けたマイルストーンの多くを達成した。本文書では、EU全体での医薬品のベネフィット/リスク評価の強化におけるENCePPのインパクトの評価について要約を示す。

- 「ENCePP Guide of Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (薬剤疫学的方法論的基準に関するENCePPの指針)」の2回目の年次レビューが2013年6月に完了し、最新版に、「Comparative effectiveness research (有効性比較研究)」<sup>E</sup>の章と、「Vaccine safety and effectiveness (ワクチンの安全性・有効性)」<sup>F</sup>の章が新たに追加されている。今回の改訂版<sup>G</sup>は、

<sup>A</sup> European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: 薬剤疫学・ファーマコビジランスセンターの欧州ネットワーク

<sup>B</sup> ENCePP Database of Research Resources: <http://www.encepp.eu/encepp/resourcesDatabase.jsp>

<sup>C</sup> E-Register of Studies: <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>

<sup>D</sup> 欧州市販後研究 (post-authorisation study: PAS) 登録: MAH (製造販売承認取得者) は、医薬品に関して行ったすべての非介入の市販後安全性研究を ENCePP の E-Register of Studies に登録することになっている。(訳注)

<sup>E</sup> [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide9\\_1.shtml](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide9_1.shtml)

<sup>F</sup> [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide9\\_2.shtml](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide9_2.shtml)

<sup>G</sup> [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide.shtml](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml)

ENCePPのウェブサイト上で各章にアクセスできるユーザー・フレンドリーなHTML形式で公開されている。同指針は依然としてENCePPのウェブサイトダウンロード回数の最も多い文書となっており、2013年には約25,000回ダウンロードされた。

- **企業との対話**の強化を図るため、またENCePP Study Seal<sup>H</sup>への企業の理解がなかなか進まないことから、2013年5月にENCePPの運営グループ(SG)<sup>I</sup>と企業団体との会合<sup>J</sup>が開かれた。同会合で重要な議題となったのは、透明性があり、科学的に独立した方法で方法論的に頑健な市販後研究を企業が実施するために、ENCePPのアウトプットの利用をいかにして促進するか、その方法を検討することであった。会議に先立ち、ENCePPに対する企業の認識とENCePPのアウトプットの利用に関する企業のフィードバックを得るため、企業団体への調査が実施された。会議では、運営グループが今後取り組むべき重要な事項がいくつか指摘された。
- 2012年10月の全体会議で、「特別な集団—妊娠」というテーマに絞った分科会が開かれ、成功裡に終わった。出席者は、「妊娠中に使用される医薬品のベネフィット/リスク」に関する協力作業と情報共有(研究計画, データ, シグナル評価など)に関心を表明した。この分科会の後、ENCePP内にこのテーマに関する専門部会(SIG)が設けられた。SIGの創立会議が2013年6月の全体会議の場を利用して開かれた。SIGは主にバーチャル方式(オンライン方式)で活動する予定である。
- ENCePPの「Data sources and multi-source studies(データソースおよびマルチ・ソース研究)」に関するワーキンググループの最も重要な成果物の1つは、個人データの処理に際して機密保持を確保しつつ、多国間共同研究の実施を支援する手法の開発である。この開発を進めるため、各EU加盟国でデータの機密性に関する規定の現状を確認することが合意された。この結果、**EU加盟国調査(survey of EU Member States)**が実施され、13カ国から回答が得られた。この回答をまとめた報告書<sup>K</sup>が2013年7月にENCePPのウェブサイトで公表された。
- バーチャル方式の「**Enpr-EMA/ENCePP working group on paediatric pharmacovigilance (小児用医薬品安全性監視に関するEnpr-EMA/ENCePP合同ワーキンググループ)**」が2013年10月に創設され、2014年初めから任務を開始することになっている。European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency(Enpr-EMA:EMA欧州小児対象研究ネットワーク)<sup>L</sup>は、小児対象の臨床試験の実施に関する専門知識を有すると認められた研究ネットワーク、研究者、およびセンターからなるネットワークである。このバーチャルなワーキング

<sup>H</sup> ENCePP Study Sealとは、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、研究タイトルの隣に表示され、Study Sealが授与された研究であることが一目で識別できる。詳しくは次のサイトを参照：[http://www.encepp.eu/encepp\\_studies/index.shtml](http://www.encepp.eu/encepp_studies/index.shtml)

<sup>I</sup> Steering Group

<sup>J</sup> [http://www.encepp.eu/publications/documents/Report\\_ENCePPSGandindustryassociations\\_22May13.pdf](http://www.encepp.eu/publications/documents/Report_ENCePPSGandindustryassociations_22May13.pdf)

<sup>K</sup> [http://www.encepp.eu/structure/documents/PhVWP\\_WG3\\_survey\\_responses.pdf](http://www.encepp.eu/structure/documents/PhVWP_WG3_survey_responses.pdf)

<sup>L</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000303.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a)

グループは、小児用医薬品安全性監視ガイドラインの改訂計画を支援する予定である。

- 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、ENCePPのウェブサイトには「**安全性シグナルに関するPRAC勧告リスト**」<sup>M</sup>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公表されている。
- ENCePPにとって優先度の高い業務は、利用可能な専門知識を活用して能力を育成すること、特にEU加盟国間での多施設共同研究を実施する能力を育成し、研究結果の一般化を促進することである。この件に関し、2013年にENCePPは引き続き以下のようなさまざまな方法で**医薬品安全性問題**について情報を提供し、規制機関の意思決定を支援した。
  - 「European Commission Seventh Framework Programme (FP7:欧州委員会第7次枠組み計画)」からの出資による医薬品安全性研究コンソーシアムの大半について、ENCePPパートナーが調整を行った。
  - 特定の安全性問題に関する臨時の専門家会議を各パートナーが個別に開催した。
  - 情報提供の要望に応じて、関連する公表・非公表データを提供した。
  - 最終的な研究結果が規制機関の正式な措置に取り入れられた。
- 2013年11月の全体会議で、ENCePPから代表者が選出され、**新たなENCePPの運営グループ(SG)**<sup>N</sup>が設立された。新SGの任期は、今年初めに採択されたSGの最新の規定にもとづき、3年である。

#### ◆ENCePPの定性的なインパクト評価

2013年に発行された査読誌で、多くの論文がENCePPに言及していた。例えば、対象研究にENCePPのStudy Sealが授与されたこととその意義を述べたもの<sup>1)</sup>から、ENCePPの行動規範<sup>0</sup>の実践<sup>2)</sup>、ENCePPがより厳格な市販後安全性調査を目的とした規制に関するイニシアティブであること<sup>3)</sup>など、さまざまであった。ある研究で、ENCePPのウェブサイトを検索することで、特定の医薬品の長期的な安全性評価に関する潜在的データベースが特定されたことは意義深い<sup>4)</sup>。また、規制<sup>5,6)</sup>、臨床<sup>7)</sup>、および薬剤疫学に関する<sup>8)</sup>多くのガイダンスで、ENCePPのガイダンスに言及していた。さらに、企業やCROの出版物<sup>9,10)</sup>の多くでも、ENCePPの現在の活動内容が引用されている。

#### ◆ENCePPの定量的なインパクト評価（抜粋）

ENCePP事務局は、最新の研究活動や規制機関の活動に対してENCePPが及ぼしている影響を、継続的にモニターしている。

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

<sup>M</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp&id=WC0b01ac0580727d1c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&id=WC0b01ac0580727d1c)

<sup>N</sup> [http://www.encepp.eu/structure/structure\\_steeringGroup.shtml](http://www.encepp.eu/structure/structure_steeringGroup.shtml)

<sup>O</sup> ENCePP Code of Conduct

達した。データソースは49 (28) に及んだ。データベースに登録された129カ所のENCePPセンターの特徴を図1, 3に示す。

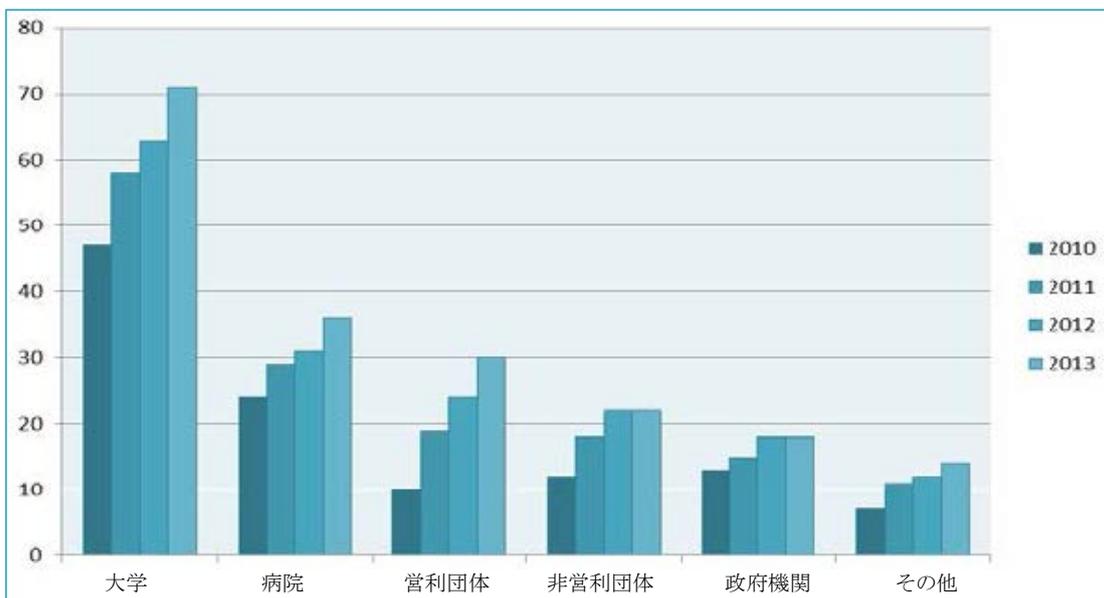


図1: 研究センターの分類

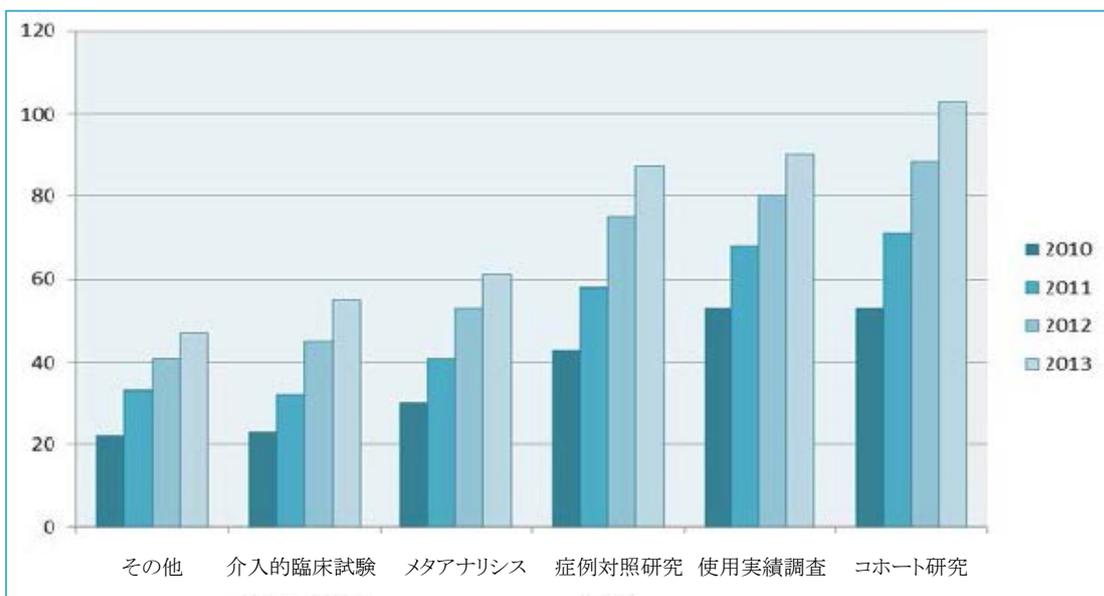


図3: 研究デザインごとの内訳

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た。合計23の研究にENCePP Study Sealが授与されている。

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<sup>P</sup>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で、一部説明がつく。しかしながら、ENCePPパートナーが自主的に登録した研究数も、大幅に増加している。

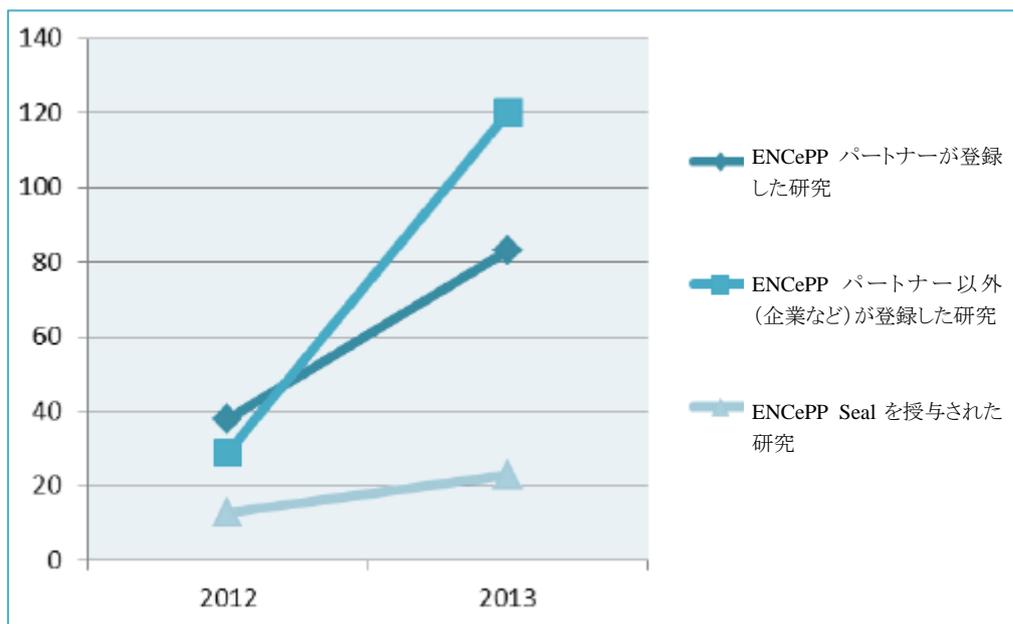
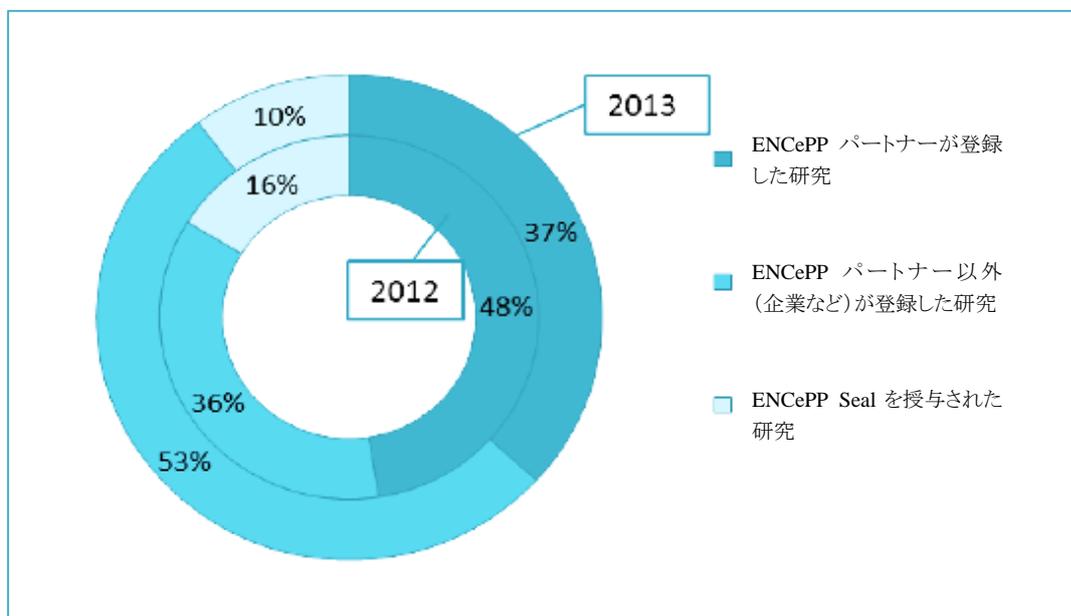


図6&7: E-Register of Studies/EU PAS Registerに登録された研究

<sup>P</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf)

## 文献

- 1) What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis? (Swart JF, de Roock S, Wulffraat NM. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:213 doi:10.1186/ar4213 - 24 May 2013)
- 2) Tilson H, et al. Methodological challenges in monitoring new treatments for rare diseases: lessons from the cryopyrin-associated periodic syndrome registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:139
- 3) Breckenridge A, Eichler H-G. Towards a prevention model of health care. *Nature Reviews – Drug Discovery* 2013; 12:563-564 – published August 2013.
- 4) Murray ML, Suppachai I, et al. An inventory of European data sources for the long-term safety evaluation of methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 22: 605–618. Published online 2013 March 19. doi: 10.1007/s00787-013-0386-x
- 5) Introduction to Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User’s Guide (Scott R. Smith, Ph.D. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) , Rockville, MD)
- 6) Reference to ENCePP checklist and Guide under Background/Prior guidelines and guidance documents (p6), Guidance for Industry and FDA Staff “Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data”, May 2013
- 7) Reference to ENCePP E-Register Studies Guide in EUCERD (EU Committee of Experts on rare Diseases) core recommendations on rare disease patient registration and data collection to the European Commission, Member States and all Stakeholders, June 2013
- 8) International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) Statement on American Society of Clinical Oncology’s New Policy for Relationships with Companies  
<https://www.pharmacoepi.org/pub/B7FA6BE8-BFDF-EB39-2CC7-C54EAC1DD9B2>
- 9) Post-approval safety studies: an industry perspective of current EU climate (*PRM Newsletter* – Issue 13, January 2013)
- 10) International Clinical trials: Priority PASS  
<http://www.samedanltd.com/magazine/13/issue/191/article/3456>

---

### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.11 (2013/05/23), Vol.8 No.18 (2010/09/02)

Vol.12 (2014) No.19 (09/11) R04

【 EU EMA 】

●薬剤疫学の方法論的基準に関する ENCePP の指針に、ゲノム薬理学研究を追加

**Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology revised to include pharmacogenetic studies**

News

通知日:2014/07/14

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/07/news\\_detail\\_002140.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002140.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMAが調整役を務めるENCePP(薬剤疫学・ファーマコビジランスセンターの欧州ネットワーク)<sup>A</sup>は、「薬剤疫学の方法論的基準に関する指針」<sup>B</sup>を改訂し、ゲノム薬理学研究のデザインと解析に関する新たな章<sup>C</sup>を指針に追加した。

ゲノム薬理学研究の目的は、個人の遺伝的多様性が医薬品への反応にどのように影響するかを、治療効果と副作用の両面から研究することである。この研究は、治療への反応の予測を最適化するために役立ち、医薬品のより良い使用につながるものである。

ゲノム薬理学研究に関する新たな章では、遺伝子変異の同定から、研究デザイン、データ収集、解析、および報告に至るまで、ゲノム薬理学研究の実施に関するすべての方法論的ガイダンスについて、包括的な概要が示されている。

同指針の他のセクションと同様、この章でも、国際的に合意された推奨、重要なガイドラインの要点、公表された論文やテキストブックなどへのリンクが記載されている。また、ゲノム薬理学研究の実施に関する基準(good practice guidance)も明確に示している。

ENCePPは、170以上の研究センター、既存のネットワーク、および保健医療データの提供機関からなるネットワークであり、安全性およびベネフィット/リスク・バランスを重視し、独立した立場での科学的に頑健な多施設共同研究を促進することによって、医薬品の市販後監視を強化することを目的としている。

ENCePPの指針は、薬剤疫学とファーマコビジランスの研究者に、すべての方法論的ガイダンスを単一の包括的概要として提供することで、質の高い市販後研究を支援する重要なツールとなっている。

同指針は、それぞれの章と節へのリンクが張られているHTML版をウェブサイト<sup>B</sup>で閲覧すること

<sup>A</sup> European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance 詳しくは下記サイトおよび医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)を参照。

<http://www.encepp.eu/>

<sup>B</sup> ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology 詳しくは下記サイトを参照。

[http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide.shtml](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml)

<sup>C</sup> Section 9.3. Design and analysis of pharmacogenetic studies が追加された。(訳注)

[http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide9\\_3.shtml](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide9_3.shtml)

が可能であり、また連結されたPDFファイル<sup>D</sup>としてダウンロードすることもできる。  
本指針は、この分野でのいかなる進展をも盛り込むよう、毎年更新されている。

#### 関連情報

- EMAと協力関係にあるネットワークへのリンクは下記を参照。  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000469.jsp&mid=WC0b01ac05801df583](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000469.jsp&mid=WC0b01ac05801df583)
- ゲノム薬理学と個別化医療 (personalised medicine) については下記を参照。  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000347.jsp&mid=WC0b01ac05800baeda](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000347.jsp&mid=WC0b01ac05800baeda)

---

#### ◆ 関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)

---

<sup>D</sup> [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/documents/ENCePPGuideMethStandardsPE\\_Rev3.pdf](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideMethStandardsPE_Rev3.pdf)

Vol.12 (2014) No.19 (09/11) R05

【WHO】

●VigiBase の個別症例安全性報告が 900 万件を超える

VigiBase hits 9 million

Uppsala Report 66, July 2014

通知日:2014/07/21

<http://www.who-umc.org/graphics/28197.pdf>

6月に、WHOの国際的な個別症例安全性報告(ICSR)<sup>A</sup>データベースであるVigiBaseに収録されたICSRが900万件の万台に達した。報告数が初めて100万件に達するのに約25年を要したが、最近5年間に急速に増加した。ほぼ毎年、100万件ずつ増加している。これはすなわち、VigiBaseの半数以上が最近5年間の報告で占められていることを意味する。



◇データ分布

しかし、WHOは、HIC(高所得国)<sup>B</sup>とLMIC(低・中所得国)<sup>C</sup>とのデータ数の格差には依然として満足していない。LMICから報告されたICSRは、VigiBaseのごくわずかである。ただ、LMICから報告されるICSRが全体に占める割合は着実に増加しており(2009年は0.4%、2014年は1.8%)、報告数増大が見込まれるLMICが数カ国あるため、ICSRが1,000万件に達する頃には、分布状況がさらに変わっていることが期待される。

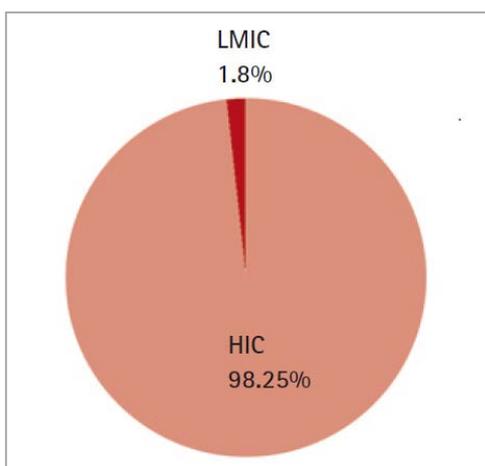


図1:900万件のICSR

HIC = 高位中所得国および高所得国(世界銀行の2013年国別分類による)

LMIC = 低所得国および低位中所得国

<sup>A</sup> Individual Case Safety Report

<sup>B</sup> high income countries

<sup>C</sup> low and middle income countries

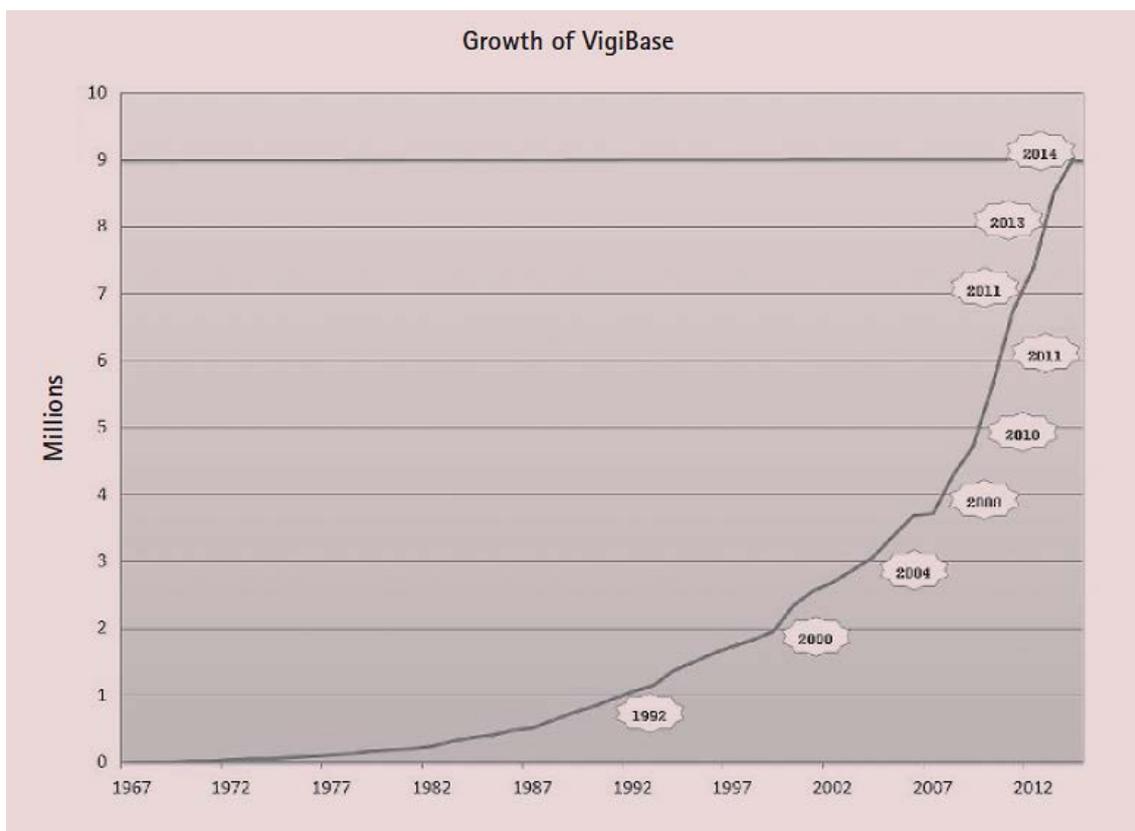


図2: VigiBaseの報告数増加

#### ◇患者からの報告

各国のセンターから提供された情報によれば、VigiBase収載のICSRのうち約130万件が、患者または非医療従事者からの報告として分類されている。これらの多くは米国からの報告である。

直近の四半期には、2007年以来初めてフランスからICSRが提出された。6月26日に、その一部である900件強のICSRがフランス医薬品規制機関(ANSM)<sup>D</sup>から送られてきた。ANSMとUMC<sup>E</sup>は、この7年間報告送付の障害となっていた技術的問題の解決に共同で取り組んできた。中断期間が長かったにもかかわらず、フランスはVigiBaseのICSR件数で上位10カ国に入っている。

[執筆者: Sara-Lisa Fors]

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.12 No.16(2014/07/31) (VigiBaseで特定された安全性シグナル)ほか

<sup>D</sup> L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

<sup>E</sup> Uppsala Monitoring Centre

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子