



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.16(2022/08/04)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- 医薬品安全性モニタリングおよびreferral手続き—2021年EMA年次報告書より.....2
- シグナル検出—2021年EudraVigilance報告書より.....13

#### 過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

#### 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

## 各国規制機関情報

Vol.20 (2022) No.16 (08/04) R01

### 【 EU EMA 】

● 医薬品の安全性モニタリングおよび referral 手続き—2021 年 EMA 年次報告書より

**Safety monitoring of medicines, Referral procedures (Annual Report 2021)**

**Annual Report**

通知日 : 2022/6/10

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2021-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2021-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf)

EMAの2021年の年次報告書から、ファーマコビジランスに関する部分(原文p.97~103)を抜粋して紹介する。 【医薬安全科学部】



(抜粋)

#### ◆ 医薬品の安全性モニタリング

EMAおよびEU加盟各国は、EU内での医薬品安全性モニタリング(ファーマコビジランス)活動を調整する責任を負っている。EMA、およびEU加盟各国の医薬品規制機関は、医薬品の安全性を常時モニタリングし、医薬品の承認後に安全性プロファイルやベネフィット・リスクバランスに変化の徴候がみられた場合、措置を講じることがある。EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)<sup>A</sup>は、医薬品の安全性モニタリングとリスク管理のあらゆる面に関わっているため、EUにおける医薬品安全性監視の中心的役割を担っている。

EMAが医薬品の安全性モニタリングにおいて担っている主要な責務は、欧州のファーマコビジランス・システムの調整・調和、ファーマコビジランスの基準およびガイドラインの策定、医薬品の安全・有効な使用に関する情報の提供、CAP(中央審査方式で承認された医薬品)<sup>B</sup>に関する新たな安全性問題の検出、評価手続き(PSUR<sup>C</sup>など)の管理、およびEudraVigilanceシステムの運用・管理である。

#### ◇ EudraVigilance

EMA、およびEU加盟各国の医薬品規制機関(NCA)<sup>D</sup>は、新たなリスクが見出されているか、既知のリスクに変化があるか、またそれらのリスクは医薬品の全体的なベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすかを判断するため、EudraVigilanceに報告された医薬品有害反応(ADR)<sup>E</sup>データを継

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>B</sup> centrally authorised product

<sup>C</sup> periodic safety update report (定期的安全性最新報告)

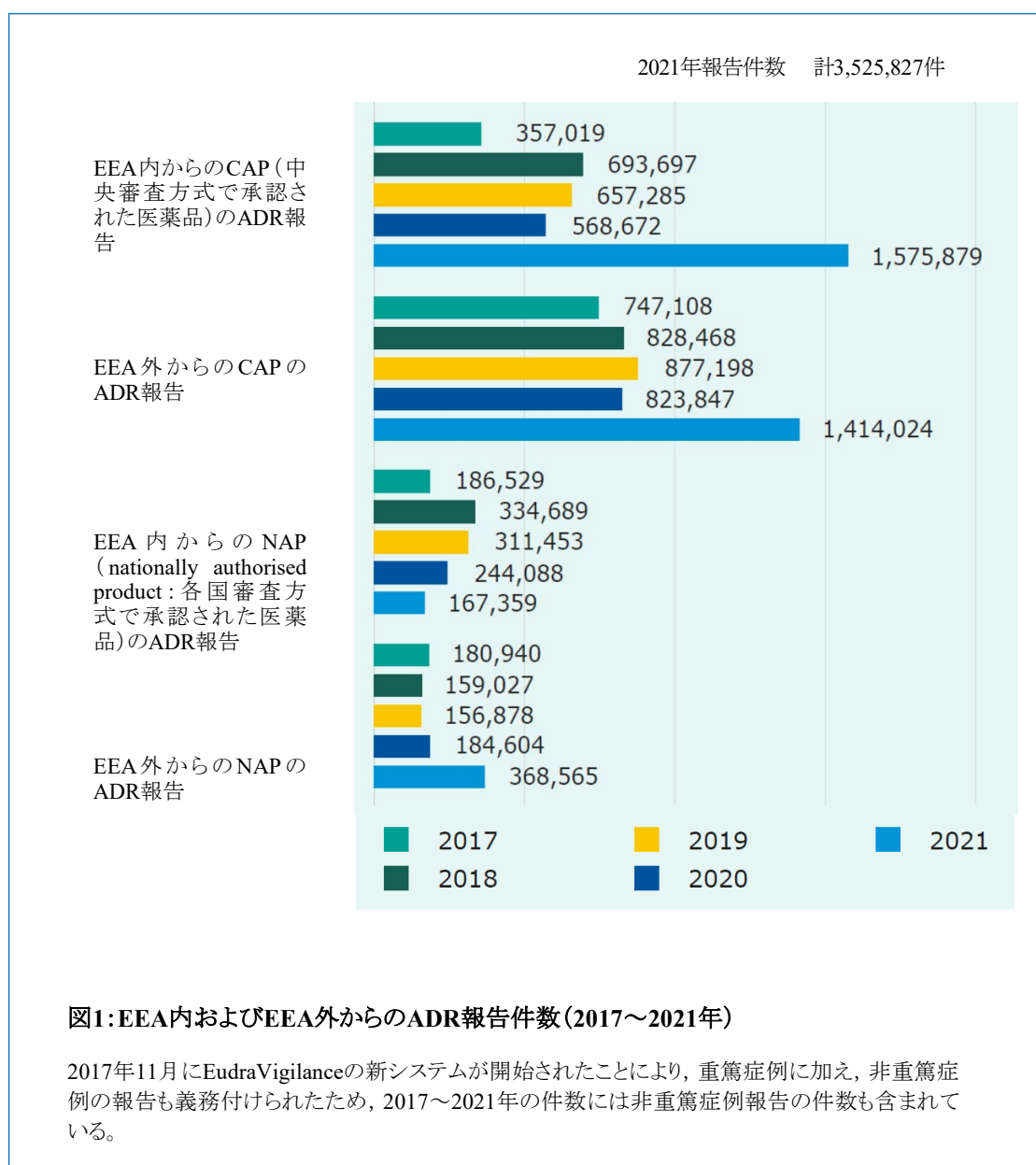
<sup>D</sup> National Competent Authority

<sup>E</sup> adverse drug reaction

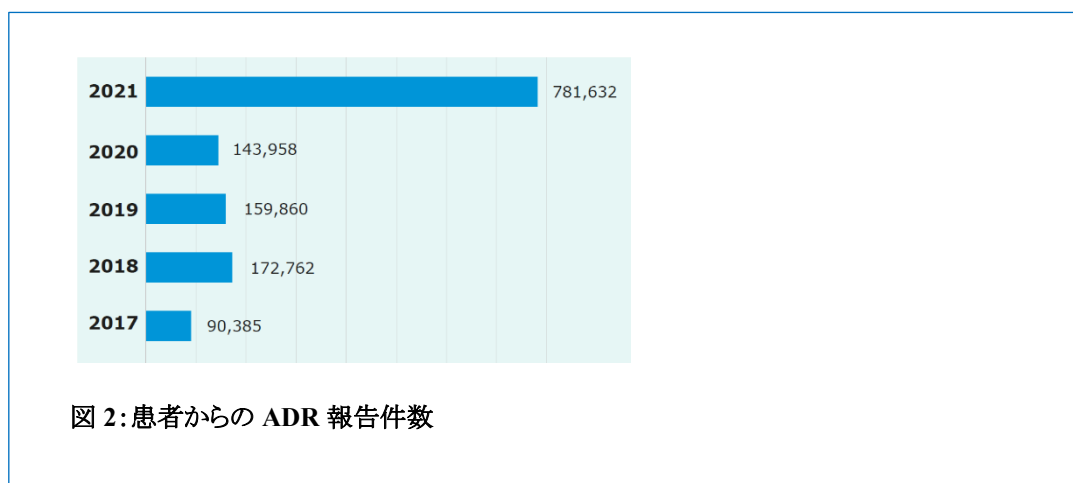
継続的にモニタリングするよう、法令により義務付けられている。

2021年には350万件以上のADRがEudraVigilanceに報告され、2020年に比べて94%の増加を示した(図1)。

EudraVigilance の全報告のうち、45%超が EEA<sup>F</sup>内からであった。欧州の患者・消費者から提出された報告数は前年の 5 倍となった(図 2)。この増加は、何億人もの欧州市民に対し COVID-19 ワクチン接種が展開されるという前例のない出来事があり、かつその欧州市民はこれまで医薬品の副作用をすべて規制機関に報告するよう奨励されていたためである。



<sup>F</sup> European Economic Area: 欧州経済領域

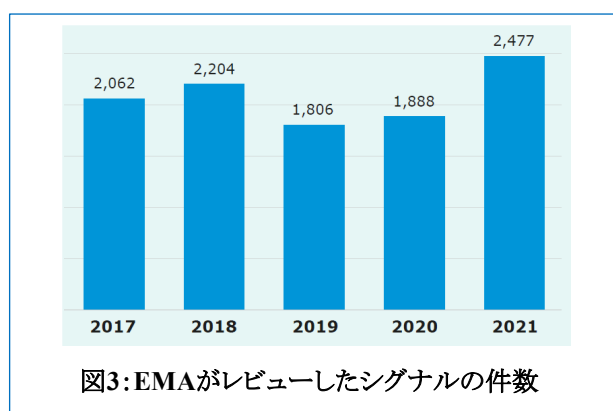


### ◇シグナル検出

医薬品との関連が疑われ、追加の調査・研究が必要とされるような未知または既知の有害事象が見出された場合、その有害事象に関する情報を「安全性シグナル(safety signal)」という。安全性シグナルは、医薬品との関連が疑われる有害反応の自発報告、臨床研究、学術文献など、さまざまな情報源から検出される。安全性シグナルの評価は、医薬品と、報告された有害事象との間に因果関係があるか否かを確定するための通常のファーマコビジランス活動(routine pharmacovigilance activity)である。

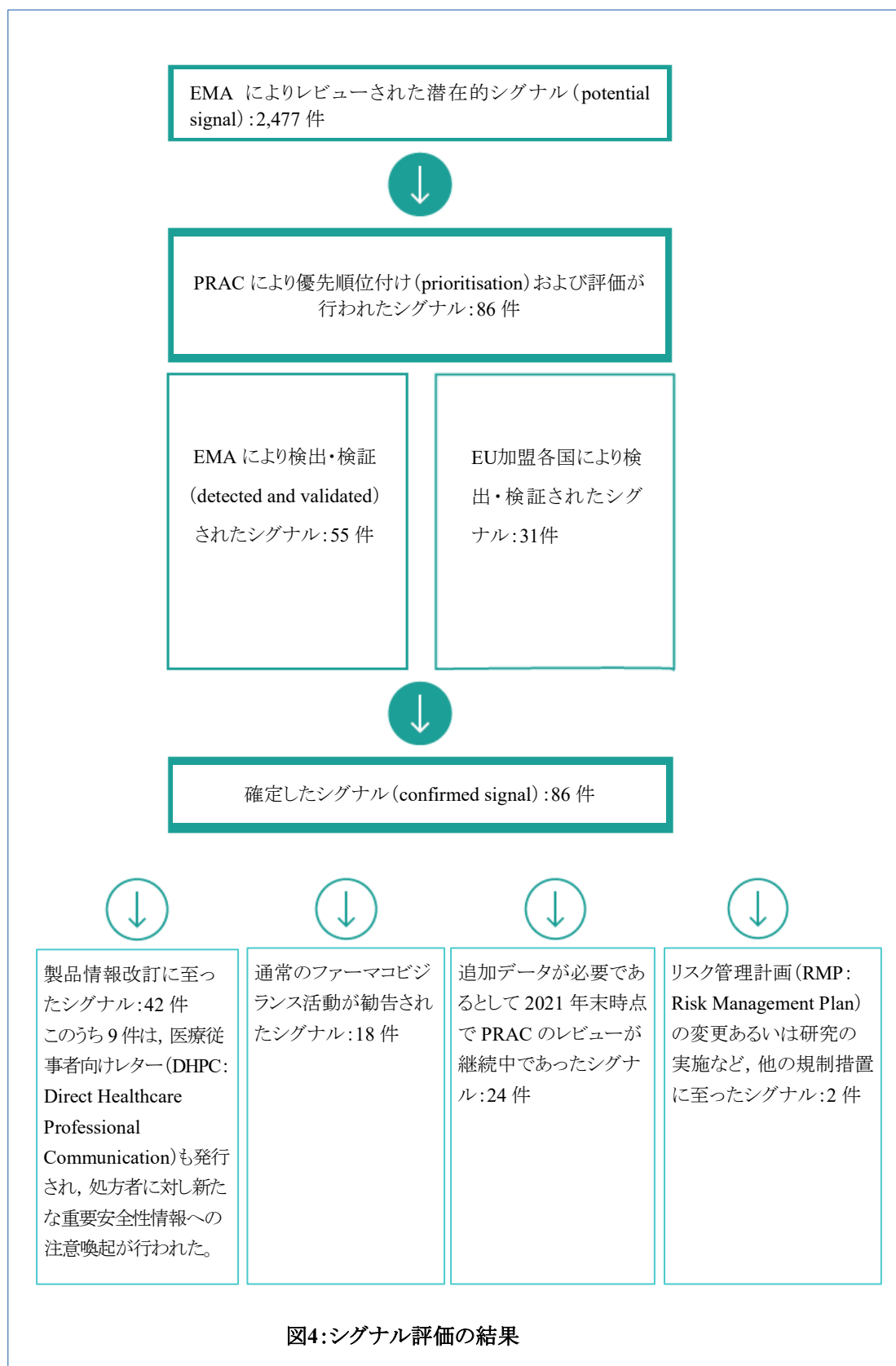
因果関係が確定したか、または因果関係が存在する可能性が高いと判断された場合には、規制措置が必要となることがある。規制措置としては多くの場合、患者向け添付文書(PL)<sup>G</sup>および処方者向け製品概要(SmPC)<sup>H</sup>の改訂が行われる。

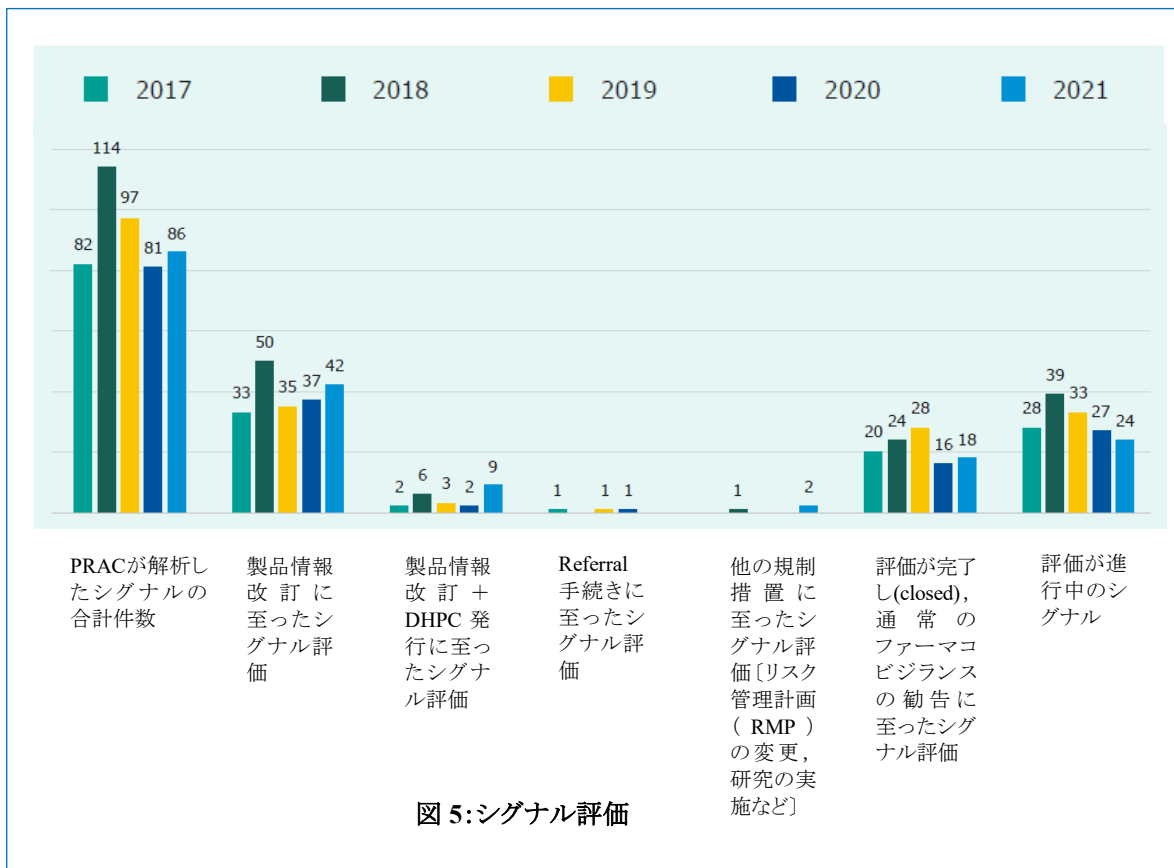
2021年に、EMAは2,477件の潜在的シグナル(potential signal)をレビューした。これは2020年と比較して31%の増加であった。そのうち約89%はEudraVigilanceデータベースのモニタリングにより検出されたものであり、EudraVigilanceが安全性モニタリングの中心となっていることを顕著に表している(図3、図4)。PRACが評価したシグナル86件のうち、EMAが検証を行ったものは55件であった。EU加盟国が検証し、PRACが評価したシグナル件数は大幅に減少した(2020年は42件であったのに対し、2021年は31件)。PRACレベルでのシグナル検出活動と評価に加え、NCA(EU加盟国それぞれの規制機関)の専門家も、EMAとの協力の下、シグナル検出法の開発や継続的なプロセス改善のために大きく貢献した。



<sup>G</sup> package leaflet

<sup>H</sup> summary of product characteristics





◇定期的安全性最新報告(PSUR)<sup>I</sup>

製造販売承認取得者(MAH)<sup>J</sup>は、医薬品の承認取得後、医薬品のベネフィット・リスクバランスの評価に関する報告書を予め規定された間隔で定期的に規制当局に提出するよう求められている。この報告書は、医薬品のベネフィットとリスクに関するデータを要約したものであり、当該医薬品を用いて行われたすべての研究(承認されている適応, 承認されていない適応のいずれについても)が検討に含められている。

EMAは、CAPのPSUR、および2カ国以上の加盟国で承認されているNAPのPSURの解析を支援する責任を負う。このPSURに対し、同一有効成分を含有する複数の医薬品を評価する手続きは、PSUSA〔統一評価(single assessment)にもとづく定期的安全性報告]<sup>K</sup>と呼ばれる。

2021年にPRACは、PSURとPSUSA合わせて890件の評価を開始したが、そのうち30%はNAPにのみ含有されている有効成分のPSUSAであった。これらのPSURおよびPSUSAの評価にもとづき、PRACは911件の勧告を行った。このうち31%は、NAPにのみ含有されている有効成分のPSUSAで

<sup>I</sup> periodic safety update report

<sup>J</sup> marketing authorisation holder

<sup>K</sup> periodic safety update single assessment

あった(表1)。

評価されたPSUR/PSUSAの半数近く<sup>L</sup>の製品情報が改訂され、患者および医療従事者が医薬品を最大限安全・有効に使用するため役立てられた(表2)。

表1:完了したPSURおよびPSUSAの件数

	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
完了した単独のPSUR (CAPのみ)	540	537	558	516	575
完了したPSUSA	302	364	270	258	336
CAP+NAP	39	43	48	49	49
NAPのみ	263	321	222	209	287
合計	842	901	828	774	911

表2:PRACによるPSURおよびPSUSAの評価の結果(件数)

	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
現状維持	680	735	655	630	748
NAPのみ	207	245	166	161	226
CAP/NAP, および CAPのみ	473	490	489	469	522
CHMP <sup>M</sup> による製品情報の改訂	162	166	173	144	163
NAPのみ	56	76	56	48	61
CAP/NAP, および CAPのみ	106	90	117	96	102
合計	842	901	828	774	911

#### ◇市販後安全性研究(PASS)<sup>N</sup>と市販後有効性研究(PAES)<sup>O</sup>

市販後安全性研究(PASS)は、医薬品の承認後に安全性に関する追加情報を得るため、あるいはリスク管理策(RMM)<sup>P</sup>の有効性を評価するために実施されることがある。PASSは承認後に遂行すべき義務の1つとしてMAHに課せられることがある。PRACは、この義務的PASS(imposed PASS)の

<sup>L</sup> 原文の通りであるが、表2によれば163/911(訳注)

<sup>M</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use(ヒト用医薬品委員会)

<sup>N</sup> post-authorisation safety study

<sup>O</sup> post-authorisation efficacy study

<sup>P</sup> risk-management measure

プロトコルおよび結果を評価する責任を負う。またPRACは、リスク管理計画(RMP)の枠組みの中で、多数の自主的に提出されたPASS(自主的PASS, non-imposed PASS)<sup>Q</sup>のプロトコルもレビューする。

2021年にPRACは、医薬品の安全性に関する追加情報を得るためMAHに要請していた義務的PASSのプロトコルを15件<sup>R</sup>評価した。これは2020年と並ぶ件数であった(表3)。さらにPRACは、自主的PASSのプロトコルを226件評価した。

また、PRACは11件の義務的PASSの結果の評価も開始した。これは2020年と比べて約3倍である。

表3:市販後安全性研究(PASS)

	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
義務的PASSのプロトコルの評価開始	6	17	12	17	22
義務的PASSのプロトコルの評価完了	5	9	13	13	23
自主的PASSのプロトコルの評価開始	333	195	144	158	143
自主的PASSのプロトコルの評価完了	265	196	180	167	226
PASSの修正	11(開始), 10(完了)	11(開始), 11(完了)	11(開始), 9(完了)	19(開始), 14(完了) + フォロー アップ修正 9(開始), 7(完了)	17(開始), 18(完了) + フォロー アップ修正 15(開始), 11(完了)
義務的PASSの結果の評価開始	6	8	6	4	11
義務的PASSの結果の評価完了	3	8	3	2	6
SAWP <sup>S</sup> を介したPASSへの科学的助言	0	3	3	1	1

市販後有効性研究(PAES)も、製造販売承認後に、承認された適応でのベネフィットのさまざまな側面についてデータの収集(上市後に初めて可能)を行うため実施されている。

<sup>Q</sup> voluntary PASSともいう。MAHが主導となって出資または実施するPASSで、リスク管理計画の中で要請されている自主的な研究も含まれる。(訳注)

<sup>R</sup> 表3では「23件」(訳注)

<sup>S</sup> Scientific Advice Working Party。CHMPにより設立された常設部会で、MAHに対して科学的助言およびプロトコルの支援を行う。詳しくは下記サイトを参照。(訳注)

<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advice-working-party>



CHMP (ヒト用医薬品委員会) は、患者が実生活で医薬品を使用する上でのベネフィットについてデータをさらに収集するために、企業に対して8件の義務的PAESを課した(表4)。

表4: 市販後有効性研究 (PAES)

	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
義務的PAES	19	4	9	8	8
自発的PAES	1	2	0	0	0

#### ◇販売中止の届け出

MAHは、患者の安全性に関わる理由からいずれかの加盟国で医薬品の販売を中止した場合、全加盟国の規制機関が同じ措置を取ることができるよう、販売中止を届け出ることが求められている。CAPに関しては、商業上の理由<sup>T</sup>による販売中止であっても、MAHはEMAに届け出る必要がある。EMAは、これらの規制措置についてEU全体で調整する責務がある。これらの届け出はEEA各国の規制機関すべてに伝えられる。販売中止となった製品のリストはEMAのウェブサイトで公表されている。

2021年の販売中止の届け出件数は、2020年に比べて17%増加した。

#### ◇他のファーマコビジランス活動

##### ◇モニタリング強化 (additional monitoring)

モニタリング強化は、主として、特定の種類の医薬品に関わるADR報告を促すことを目的としている。モニタリング強化対象医薬品リストは、毎月PRACがレビューし、EMAのウェブサイトで公表され、各NCAからも発表される。2021年には、372品目がモニタリング強化の対象となった(2020年と比べて8%の増加)(表5)。モニタリング強化対象の医薬品は、識別マークとして、パッケージに黒色の逆三角形<sup>U</sup>が記載されている。

##### ◇インシデント管理計画 (incident management plan)

EUのインシデント管理計画は、EMAが調整役を務めており、ヒト用医薬品に関わる事象または情報(「インシデント」と称する)が新たに生じた場合にEU内の関係組織が適切な対応を確実に実施することを目的としている。対象となるのは、CAP, NAP, ならびにDCP<sup>V</sup>およびMRP<sup>W</sup>によって承認された医薬品である。インシデント管理計画のオペレーションは、EMA, EC, および加盟各国の

<sup>T</sup> commercial reasons: 原因として医薬品の品質, 安全性, 有効性, あるいはベネフィット・リスクに関連していない理由 (訳注)

<sup>U</sup> 詳細は” What does the black triangle mean?”を参照。(訳注)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_en.pdf)

<sup>V</sup> decentralised procedure (分散審査方式)

<sup>W</sup> mutual-recognition procedure (相互認証方式)

規制機関からの代表が行う。2021年には、4件のインシデントが契機となってインシデント管理計画が作成された。この数年、安全性問題に関して招集されたインシデント評価ネットワーク(Incident Review Network, IRN)会議の件数は全体的に減少傾向にある。これはおそらく、ファーマコビジランス法の改正(ルーチンに行われる確立された方法により、多くのインシデントはIRNを経由せずに管理されるようになった)に伴い堅牢なツールやプロセスが導入されたことに関連している。

#### ◇欧州ファーマコビジランス課題追跡ツール(European pharmacovigilance issues tracking Tool: EPITT)

EPITTは、ファーマコビジランスおよびリスク管理上の課題に関するEMAと加盟国との協議を促進するため、EMAが開発したデータベースである。EPITTは、EEA内で承認を受けた医薬品の製品/有効成分の安全性に関する文書へのアクセスを提供している。EPITTは、EEAの医薬品規制機関およびEMAが、EUレベルでシグナルを追跡するのに役立つ。2021年には、2020年とほぼ同程度の20件のnon-urgent information(非緊急情報)またはrapid alert notification(緊急通報)がEPITTを介して提出された(表5)。

#### ◇科学文献および医学文献

科学文献および医学文献は、EUで承認を受けた医薬品との関連が疑われる有害反応を見出すための重要な情報源である。EMAは、医薬品の各種有効成分および主要な医学文献についてモニターし、EU内で承認を受けた医薬品との関連が疑われる有害反応を見出して、EudraVigilanceデータベースに関連情報を登録することを責務としている。2021年には、EMAの医学文献モニタリング(MLM)<sup>X</sup>サービスにより9,193件(2020年からやや減少)のICSR<sup>Y</sup>が見出された(表5)。

表5:他のファーマコビジランス活動

	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
モニタリング強化対象医薬品リストの医薬品数の累計	336	351	342	343	372
インシデント管理計画の契機となったインシデントの件数	4	11	3	6	4
EPITTを介して提出された非緊急情報または緊急通報の件数	61	44	43	15	20
外部からのEudraVigilance解析要請件数	32	17	13	15	30
MLMで見出されたICSRの件数	14,193	13,275	9,676	9,550	9,193

<sup>X</sup> medical literature monitoring

<sup>Y</sup> Individual Case Safety Report(個別症例安全性報告)

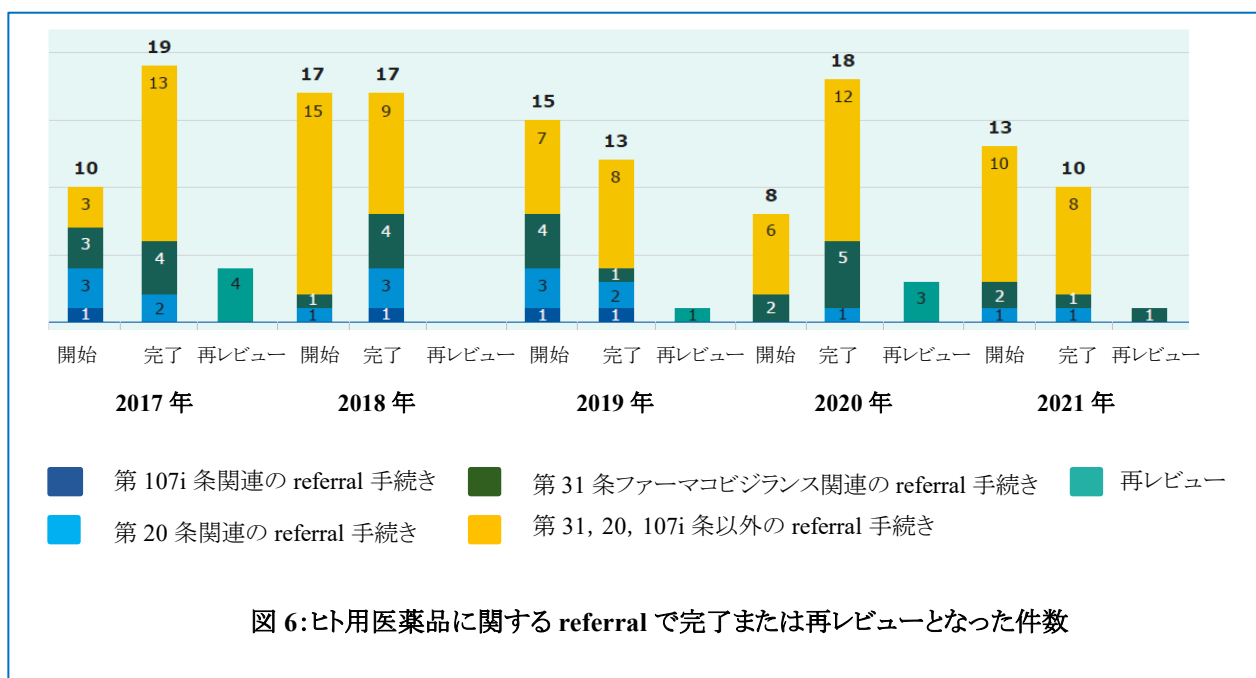
### ◆Referral手続き

Referral手続きは、医薬品の安全性またはベネフィット・リスクバランスに関して懸念がある場合、あるいは医薬品の使用に関して加盟国間で不調和がみられた場合に開始される。Referralにおいては、EUを代表してEMAが、ある特定の医薬品または医薬品クラスに関する科学的評価を実施して勧告を行うよう要請される。この勧告を受け、EC(欧州委員会)はEU全体で法的拘束力のある決定を行う。また頻度は低いものの、NAPのみが関わる場合は、CMDh<sup>2</sup>が決定を行う。CMDhの見解が多数決により採択されれば(必ずしも全会一致である必要はない)、EU全体に適用される最終決定をECが行う。

2021年には、10件のreferral手続きが完了した(図6)。そのうち2件は医薬品の安全性に関連しており、ファーマコビジランス法の第31条、第20条、または第107i条にもとづいて開始された。1件は製品情報改訂に至り、1件は販売承認の停止に至った。

ファーマコビジランス関連以外の8件のreferral手続きは、以下のいずれかの目的で開始された。

- ある医薬品の有効性または品質への懸念に対処するため
- EU全体で製品情報を調和させる必要性があるため
- 相互認証方式および分散審査方式において加盟国間で違いがあるため



### 参考情報

※同日付で、Annual Report 2021のホームページが開設されている。内容は2021年のEMAの活動全体の概要とトピックを紹介するもので、本稿で取り上げたPDF版の方が詳しい。

<sup>2</sup> Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

<https://www.ema.europa.eu/en/annual-report/2021/index.html>

※ EudraVigilance の詳細については、2022年3月17日付でEMAが発行した2021年度 EudraVigilance年次報告書を参照。

“2021 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission — Reporting period: 1 January to 31 December 2021”

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2021-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2021-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf) (シグナル検出に関する部分を抜粋して本号にR02として掲載)

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】

[Vol.19 No.20 \(2021/09/30\) R01](#)

『医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—2020年EMA年次報告書より』

[Vol.17 No.18 \(2019/09/05\) R01](#)

『医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—2018年EMA年次報告書より』

[Vol.16 No.13 \(2018/06/28\) R01](#)

『医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—2017年EMA年次報告書より』

[Vol.15 No.18 \(2017/09/07\) R02](#)

『医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—EMA年次報告書2016年より』

## Vol.20 (2022) No.16 (08/04) R02

## 【 EU EMA 】

## ●シグナル検出—2021年 EudraVigilance 報告書より

## 2021 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission — Reporting period: 1 January to 31 December 2021

## Annual Report

通知日:2022/3/17

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2021-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2021-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf)

EMAの2021年EudraVigilance報告書から、シグナル検出に関する部分(原文p.26～33)を抜粋して紹介する。 【医薬安全科学部】



(抜粋)

## ◇シグナル検出

シグナルとは、医薬品が原因として疑われる1件以上の有害反応に関する情報でさらなる調査を要するものをいう。2021年に、EMAのシグナル管理チーム<sup>A</sup>は、2,477件の潜在的シグナル(potential signal)<sup>B</sup>について詳細なレビューを行った。このなかには、COVID-19ワクチンに対するモニタリング強化計画の一環としてレビューされた潜在的シグナル992件が含まれている(詳細は後述)。このため、前年度と比較して約31%増加している(表6参照)。COVID-19ワクチン関連のシグナルを除くと(除外後の合計、n=1485)、レビューした潜在的シグナルは2020年と比べ21%減少したことがわかる。

表6:EMAがレビューした潜在的シグナル

レビューした潜在的シグナル	2021*	2020	2019	2018	2017	2016	2015
計	2477*	1888	1806	2204	2062	2076	2372
前年度との差	+589	+82	-398	+142	-14	-296	+342
差(%)	+31%	+4%	-18%	+7%	-1%	-12%	+17%

\*COVID-19ワクチン関連以外のシグナル1485件、COVID-19ワクチン関連のシグナル992件(わずかに重複の可能性のある2件のパイロットファイルについては個別に追跡した)。

COVID-19ワクチンに関しては特別なモニタリング戦略を策定し、各COVID-19ワクチン専用の

<sup>A</sup> signal management team

<sup>B</sup> EudraVigilance データベース, 医学文献, または他の規制機関から入手した情報等のスクリーニングから得られた医薬品と有害事象の組み合わせ。

eRMR<sup>C</sup>(週1回のモニタリング)を毎週作成した。特にCOVID-19ワクチンについてレビューを行った344件のシグナルの内訳は、eRMRから220件、eVPR<sup>D</sup>モニタリングから64件、文献モニタリングから26件、EU加盟国間(MS)の情報伝達から10件、および他の規制機関から3件であった。11件のシグナルはアドホック検索の一環として、10件のシグナルは妊娠モニタリングの一環としてレビューを実施した。ワクチン毎のeRMRに加え、各ワクチンについて「特に注目すべき有害事象(AESI)<sup>E</sup>」が常時モニターされた。2021年にCOVID-19ワクチンに関して継続的にレビューが行われたAESIは648件であった。

ワクチン以外の医薬品に関しても、EudraVigilance(EV)スクリーニングは引き続きEMAにとって潜在的シグナルの主要な情報源となり、2021年にレビューされた潜在的シグナルの89%はEVスクリーニングから特定された(2020年は81%)。科学文献スクリーニングから見出された潜在的シグナルは、2021年には全体の9%を占めた(2020年は18%)。さらに、WHO/UMC、FDA、日本のPMDA/厚労省、Health Canada、SwissMedicからの通知など、世界各国の規制当局との協働が潜在的シグナルの1%を占めた(2020年は0.4%)。残る1%は、MAHからの新規安全性情報<sup>F</sup>の報告やEMAの内部会議など、その他の情報源から得られたシグナルであった。EMAが手続きを開始した潜在的シグナルに対する評価活動の状況は毎年比較的一定しており、レビューされたシグナルの2~3%がPRACによりさらに優先順位付けおよび評価を受けるために検証された(表7)。

表7: 潜在的シグナル\*に対する評価活動の進捗状況の概要

評価活動の進捗状況	2021年度の潜在的シグナル		2020年度の潜在的シグナル		2019年度の潜在的シグナル	
	件数	%	件数	%	件数	%
検証の結果シグナルとして確定されず(終了)	1,157	77.9%	1,530	81.0%	1,436	79.5%
モニタリング実施	97	6.5%	138	7.3%	115	6.4%
評価活動進行中	193	13%	181	9.6%	205	11.4%
PRACにより優先順位付けおよび評価を実施	40	2.7%	39	2.1%	50	2.8%
計	1,485	100.0%	1,888	100.0%	1,806	100.0%

\*COVID-19ワクチンは除く

#### ◇PRACによるシグナルの優先順位付けと評価の概要

検出・検証されたシグナル[Rapporteur(担当者)または担当の加盟国(LMS<sup>G</sup>)により確定された

<sup>C</sup> electronic Reaction Monitoring Report 詳細は以下のEMA資料 SOP/J/3065を参照(訳注)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-signal-management\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-signal-management_en.pdf)

<sup>D</sup> excel Validation Perpetual Report

<sup>E</sup> adverse events of special interest

<sup>F</sup> emerging safety issues

<sup>G</sup> lead member state 2カ国以上のEU加盟国で国内承認された医薬品に含まれる有効成分について、他の加盟国を代表してEVのデータをモニターし、シグナルの検証および確定するよう指名された国を示す(訳注)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>

シグナル]はすべて、初回解析と優先順位付けおよび評価を受けるためPRACに送られる。2021年にPRACにより優先順位付けおよび評価が行われた確定シグナルの数は、2020年の81件に対して86件で、6%増加した<sup>H</sup>。2021年は、2014～2020年の年間評価シグナル数の平均に近かった。この86件のシグナルのうち、55件(COVID-19ワクチン関連15件、その他の医薬品40件)はEMAにより検証され、31件(COVID-19ワクチン関連6件、その他の医薬品25件)は加盟国により検証されたものであった。検証は、有害反応モニタリング報告、ADR報告、医学文献、およびその他の安全性データのスクリーニングによる継続的な安全性モニタリングの一環として行われた。情報源のうちEudraVigilanceデータから見出されたシグナルが全体の87%を占めていた(2020年は85%)。

評価されたシグナルのうちの42件(49%)で、製品情報(PI: product information)の改訂の勧告に至り、医薬品の安全かつ有効な使用に関する最新ガイダンスが提供されることとなった。このうち9件では、処方者に対して新たな重要安全性情報への注意を喚起するため、PRACはDHPC(Direct Healthcare Professional Communication)レター発行の勧告も行った。また、2件のシグナルでは、懸念事項を十分に調査・検討するためRMP<sup>I</sup>が改訂された。18件のシグナル(20%)については通常のパーマコビジランスの継続で十分であると判断された。2021年現在、24件のシグナル(28%)は評価が継続中である(17件はフォローアップのシグナル手続き、7件は今後のPSUR<sup>J</sup>/PSUSA<sup>K</sup>内で評価)。Referral手続きや市販後安全性研究(PASS)<sup>L</sup>に至ったシグナルはなかった。概要を図15に示す。

<sup>H</sup> 本号 R01 (p.5) の図 4 を参照(訳注)

<sup>I</sup> risk management plan: リスク管理計画

<sup>J</sup> periodic safety update report (定期的安全性最新報告) R01 記事を参照(訳注)

<sup>K</sup> periodic safety update single assessment [統一評価 (single assessment) にもとづく定期的安全性報告] R01 記事を参照(訳注)

<sup>L</sup> post-authorisation safety study

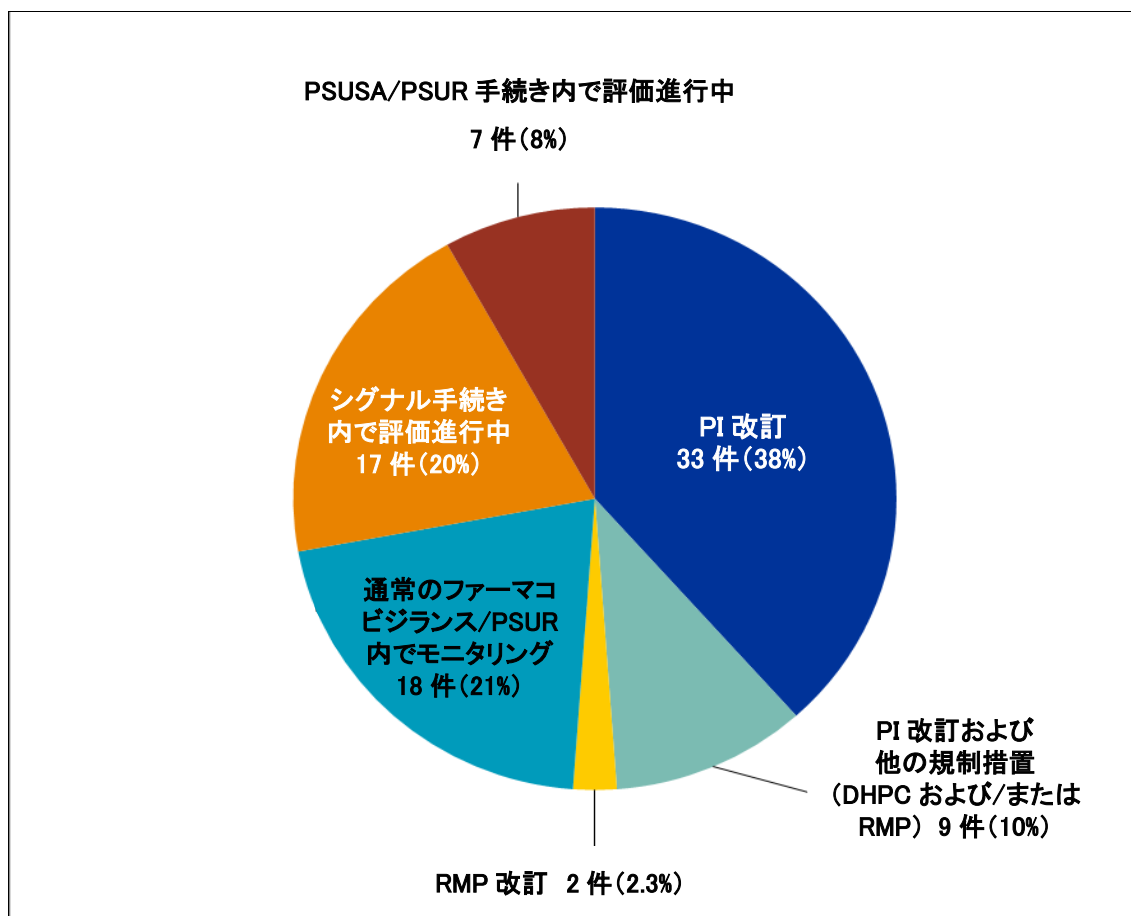


図15: PRACのシグナル評価の結果 (2021年)

表8: 2021年にPRACが優先順位付けおよび評価を行ったCOVID-19ワクチン関連の全シグナル

(2021年12月31日時点の進捗状況または結果をシグナルの時系列で記載)

COVID-19ワクチン	安全性問題/シグナル	進捗状況/結果
Vaxzevria (COVID-19 vaccine AZ)	アナフィラキシー反応	PIの改訂およびDHPC発行
Vaxzevria (COVID-19 vaccine AZ)	毛細血管漏出症候群	PIの改訂およびDHPC発行
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	皮膚充填剤注入歴のある被接種者での限局性腫脹	PIの改訂
Vaxzevria (COVID-19 vaccine AZ)	免疫性血小板減少症	PIおよびRMPの改訂, DHPC発行
Spikevax (Moderna)	免疫性血小板減少症	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内で)
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	免疫性血小板減少症	通常のファーマコビジランス/ PSUR 内でのモニタリング
Vaxzevria (COVID-19 vaccine AZ)	塞栓性/血栓性イベント	PIおよびRMPの改訂, DHPC発行
COVID-19 vaccine Janssen	塞栓性/血栓性イベント	PIおよびRMPの改訂, DHPC発行
Vaxzevria (COVID-19 vaccine AZ)	急性黄斑網膜外層症	RMPの改訂



Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	心筋炎および心膜炎	PIおよびRMPの改訂, DHPC発行
Spikevax (Moderna)	心筋炎および心膜炎	PIおよびRMPの改訂, DHPC発行
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	多形紅斑	PIの改訂
Spikevax (Moderna)	多形紅斑	PIの改訂
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	糸球体腎炎およびネフローゼ症候群	通常のパーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Spikevax (Moderna)	糸球体腎炎およびネフローゼ症候群	通常のパーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Comirnaty (BioNtech/Pfizer); Spikevax (Moderna); Vaxzevria (COVID-19 vaccine AZ); COVID-19 vaccine Janssen	多系統炎症性症候群	通常のパーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Spikevax (Moderna)	毛細血管漏出症候群	評価が進行中(シグナルとして)
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	心筋炎および心膜炎	PIの改訂
Spikevax (Moderna)	心筋炎および心膜炎	PIの改訂
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	自己免疫性肝炎	評価が進行中(シグナルとして)
Spikevax (Moderna)	自己免疫性肝炎	評価が進行中(シグナルとして)

表9:2021年にPRACが優先順位付けおよび評価を行ったワクチン以外の医薬品の全シグナル

(2021年12月31日時点の進捗状況または結果を医薬品一般名のアルファベット順に記載)

医薬品名	安全性問題/シグナル	進捗状況/結果
Atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin	水疱性類天疱瘡	通常のパーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Abatacept	急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)	評価が進行中(シグナルとして)
Adalimumab	異常体重増加	PIの改訂
Adalimumab	後天性血友病	通常のパーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Alemtuzumab	尋常性白斑	評価が進行中(シグナルとして)
Alemtuzumab	サルコイドーシス	PIの改訂
Alemtuzumab	自己免疫性脳炎	PIの改訂
Anakinra Canakinumab	好酸球増加と全身症状を伴 う薬物反応(DRESS)	PIの改訂
Anastrozole	抑うつ性気分障害	PIの改訂
Atezolizumab	視神経炎	評価が進行中(シグナルとして)
Atezolizumab	硬化性胆管炎	評価が進行中(PSUR/PSUSA内で)
Azathioprine	結節性紅斑	PIの改訂
Bupropion	急性汎発性発疹性膿疱症	PIの改訂

Canakinumab	間質性肺疾患 (ILD) および肺胞蛋白症	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Cannabidiol カルシニューリン阻害薬: ciclosporin, tacrolimus mTOR阻害薬 <sup>M</sup> : everolimus, sirolimus; temsirolimus	CannabidiolとmTOR阻害薬/ カルシニューリン阻害薬との薬物相互作用	評価が進行中 (シグナルとして)
Ceftriaxone	肝炎	PIの改訂
Clindamycin	急性腎不全	PIの改訂
Dabigatran	自己免疫性溶血性貧血	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Donepezil	心伝導障害 (QT延長およびトルサード ド ポイントを含む)	PIの改訂
Durvalumab	関節痛	評価が進行中 (シグナルとして)
Efavirenz	小頭症	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Eliglustat	勃起不全	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Enzalutamide	多形紅斑	評価が進行中 (シグナルとして)
Ertapenem	腎機能障害を有する患者での中毒性脳症	PIの改訂
Filgrastim	免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
フルオロキノロン系薬: ciprofloxacin; delafloxacin; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Hydrocortisone	副腎クレーゼ	PIの改訂およびDHPCの配布
Ibrutinib	臨床試験中における ibrutinib および併用薬アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の使用に伴う突然死/心臓死	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Ipilimumab	横断性脊髄炎	PIの改訂
Labetalol	乳頭痛および乳汁分泌抑制	PIの改訂
Lenvatinib	大腸炎	PIの改訂
Liraglutide	皮膚アミロイドーシス	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Lumacaftor/Ivacaftor	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS)	評価が進行中 (シグナルとして)

<sup>M</sup> mammalian target of rapamycin inhibitor

Methotrexate	進行性多巣性白質脳症 (PML)	PIの改訂
Obinutuzumab	非顕性播種性血管内凝固 (DIC)	評価が進行中(シグナルとして)
Octreotide	膵外分泌機能不全	PIの改訂
Olanzapine	心筋症	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Olaparib	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Olmesartan	自己免疫性肝炎	PIの改訂
Pembrolizumab	傍腫瘍性神経症候群	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Pembrolizumab	全身性強皮症	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab Avelumab Durvalumab Cemiplimab Ipilimumab	免疫介在性膀胱炎	PIの改訂
Piperacillin Piperacillin, tazobactam	血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)	PIの改訂
Ponatinib	脂肪織炎	PIの改訂
Prednisolone	徐脈	PIの改訂
Pregabalin	中毒性表皮壊死融解症	評価が進行中(シグナルとして)
Propylthiouracil	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS)	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Remdesivir	急性腎障害	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Remdesivir	洞性徐脈	PIの改訂
Rituximab	サルコイドーシス	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Romosozumab	不整脈	RMPの改訂
Romosozumab	腎機能障害	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Sacubitril Valsartan	血管麻痺症候群	評価が進行中(シグナルとして)
Secukinumab	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	PIの改訂
Secukinumab	顔面麻痺	通常 of フェアーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Sorafenib	腫瘍崩壊症候群	評価が進行中(シグナルとして)

Sulfamethoxazole/trimethoprim合剤 (co-trimoxazole) (ST合剤)	急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)	PIの改訂
Sulfametoxazole/trimethoprim	血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)	PIの改訂
Tocilizumab	サルコイドーシス	評価が進行中(シグナルとして)
Tofacitinib	臨床試験における主要有害心血管イベント(MACE) および悪性腫瘍[非黒色腫 皮膚癌(NMSC)を除く]	PIおよびRMPの改訂, DHPC発行
Tramadol	セロトニン症候群	PIの改訂
Trastuzumab emtansine	血管外漏出および表皮壊 死	PIの改訂
Vildagliptin	皮膚血管炎	評価が進行中(シグナルとして)
Warfarin	抗凝固薬関連腎症	PIの改訂

## ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】

[Vol.15 No.14\(2017/07/13\)R03](#)

『EudraVigilance—2016年度年次報告書(2016年1月1日～12月31日)』

[Vol.14 No.16\(2016/08/10\)R02](#)

『EudraVigilance—2015年度年次報告書(2015年1月1日～12月31日)』

[Vol.12 No.12\(2014/06/05\)R02](#)

『EudraVigilance—2013年度年次報告書』

以上

連絡先

医薬品安全科学部第一室：青木 良子