



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.13 (2023/06/22)

### 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—2022年EMA年次報告書より.....2
- シグナル検出—2022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<https://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.21 (2023) No.13 (06/22) R01

### 【 EU EMA 】

● 医薬品の安全性モニタリングおよび referral 手続き—2022 年 EMA 年次報告書より

**Safety monitoring of medicines, Referral procedures (Annual Report 2022)**

**Annual Report**

通知日 : 2023/05/15

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2022-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2022-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf)

EMAの2022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.70~77)を抜粋して紹介する。 【 医薬安全科学部 】



(抜粋・要約)

#### ◆ 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活動(ファーマコビジランス)の調整役の役割を担っている。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)

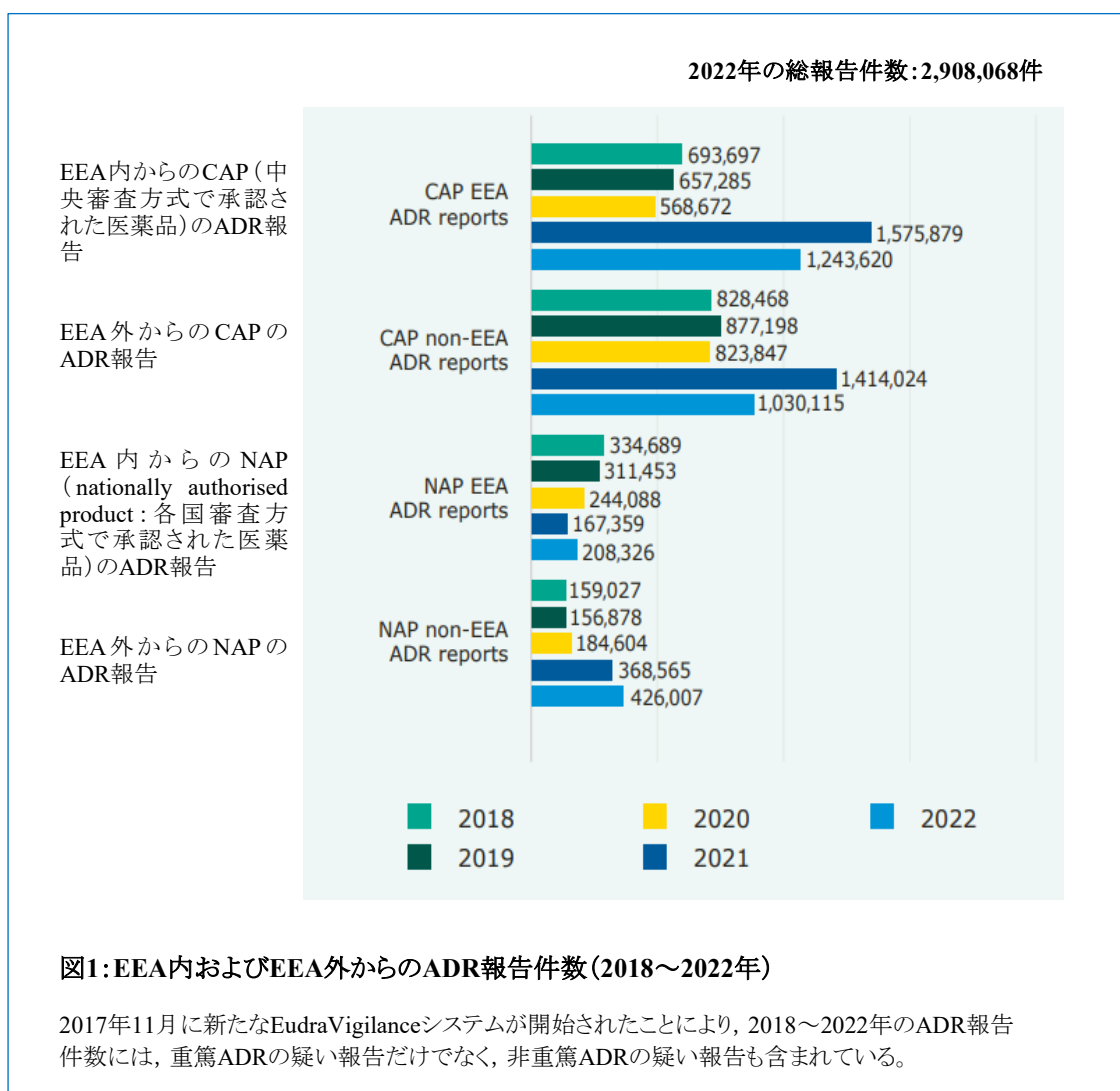
<sup>D</sup> National Competent Authority

<sup>E</sup> adverse drug reaction

続的にモニタリングする法的義務を負っている。

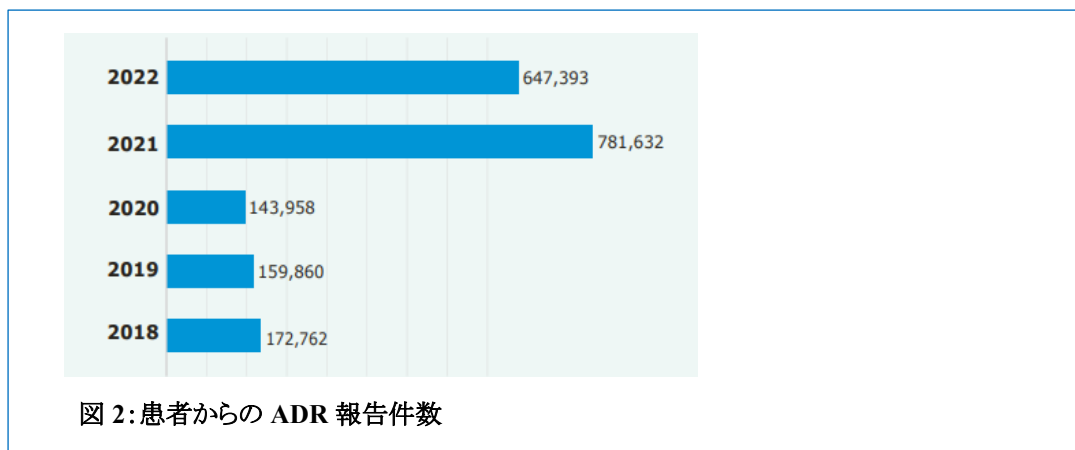
2022年には290万件以上のADR報告がEudraVigilanceに登録され、2021年に比べて少し減少(17%)した(図1)。しかしながら、2021年より以前と比較すると、依然として大幅な増加となっている。

EudraVigilance の全報告のうち、50%超がEEA<sup>F</sup>内からであった。その中で欧州の患者・消費者からの報告が占める割合は、昨年から既にみとめられたように、2021年より以前と比較して増加している(図2)。この増加は、何億人もの欧州市民に対しCOVID-19 ワクチン接種が前例のない規模で展開され、かつその欧州市民はこれまで医薬品の副作用疑い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。2022年に、欧州の患者および消費者からNCA および製造販売承認取得者(MAH)<sup>G</sup>を介して提出されたADR報告647,393件のうち、551,716件(85%)がCOVID-19 ワクチン関連の報告であった。



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

<sup>G</sup> marketing authorisation holder

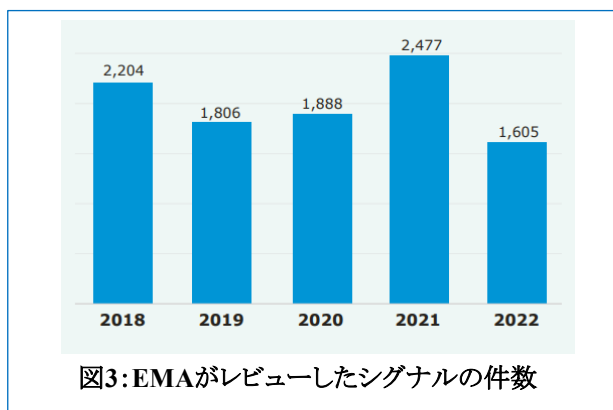


#### ◇シグナル検出

医薬品との関連が疑われ、詳細な調査・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)の一環として行われている。

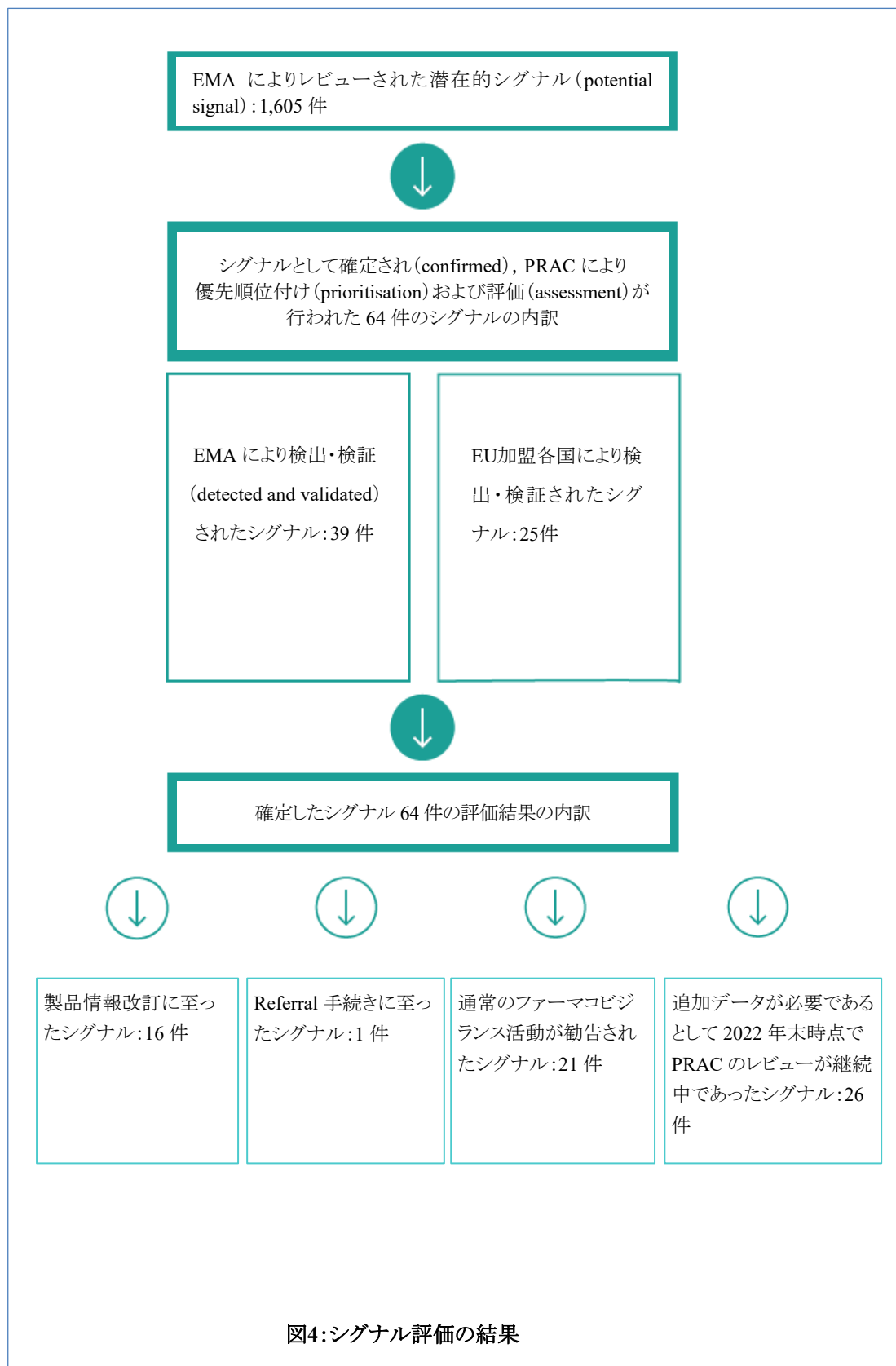
因果関係が確定したか、または因果関係が存在する可能性が高いと判断された場合には、規制措置が必要となることがある。規制措置としては多くの場合、患者向け添付文書(PL)<sup>H</sup>および処方者向け製品概要(SmPC)<sup>I</sup>の改訂が行われる。

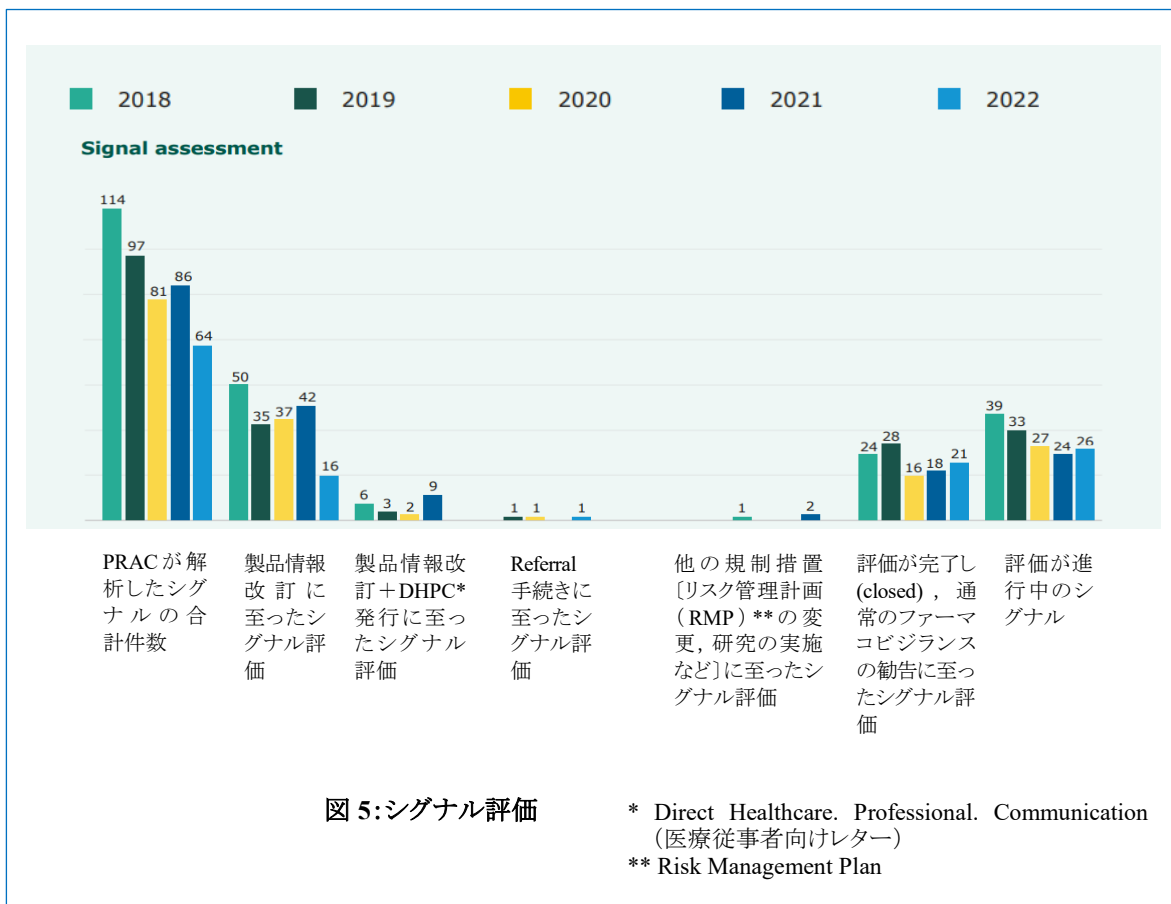
2022年に、EMAは1,605件の潜在的シグナル(potential signal)をレビューした(図3, 図4)。これは2021年と比較して35%の減少であった。そのうち約83%はEudraVigilanceデータベースのモニタリングにより検出されたものであり、EudraVigilanceが安全性モニタリングにおいて中心的役割を果たしていることが顕著に表れている。PRACが評価したシグナル64件のうち、EMAが検証を行ったものは39件であった(図4)。EU加盟国が検証し、PRACが評価したシグナル件数は、2021年に31件であったのに対し、2022年は25件に減少した。PRACレベルでのシグナル検出活動と評価に加え、NCA<sup>D</sup>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>H</sup> package leaflet

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





◇定期的安全性最新報告(PSUR)<sup>J</sup>

製造販売承認取得者(MAH)<sup>G</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)が検討に含まれている。

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2種類以上の医薬品を評価する手続きは、PSUSA<sup>K</sup>と呼ばれる。

2022年にPRACは、PSURとPSUSA合わせて873件の評価を開始したが、そのうち31%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860件の勧告を行った。このうち32%は、NAPにのみ含有されている有効成分のPSUSAであった(表1)。

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

<sup>K</sup> periodic safety update single assessment (統一評価にもとづく定期的安全性最新報告)

これらの評価のうち半数近く<sup>L</sup>が製品情報の改訂に至り、患者および医療従事者による医薬品の安全で有効な使用の最適化が図られた(表2)。

表1:評価が完了したPSURおよびPSUSAの件数

	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
単独の(standalone) PSUR(CAPのみ)	537	558	516	575	542
PSUSA	364	270	258	336	318
CAP+NAP	43	48	49	49	46
NAPのみ	321	222	209	287	272
合計	901	828	774	911	860

表2:PRACによるPSURおよびPSUSAの評価の結果(件数)

	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
現状維持	735	655	630	748	720
NAPのみ	245	166	161	226	216
CAP/NAP, および CAPのみ	490	489	469	522	504
CHMP <sup>M</sup> による製品情報の改訂	166	173	144	163	140
NAPのみ	76	56	48	61	56
CAP/NAP, および CAPのみ	90	117	96	102	84
合計	901	828	774	911	860

#### ◇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。EMAは、承認後に遂行すべき義務の1つとしてMAHにPASSを課すことがある。PRACは、この義務的PASS(imposed PASS)の Protokol 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

<sup>L</sup> 原文の通りであるが、表2によれば140/860(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

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 Protokol もレビューする。

2022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Protokolを11件<sup>R</sup>評価した。これは2021年と同程度であった(表3)。さらにPRACは、自主的PASSのProtokolを233件評価した(表3)。

また、PRACは2件の義務的PASSの結果の評価も開始した。これは2021年と比べて約5分の1の件数である(表3)。

表3: 市販後安全性研究(PASS)

	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
義務的PASSのProtokolの評価開始	17	12	17	22	17
義務的PASSのProtokolの評価完了	9	13	13	23	16
自主的PASSのProtokolの評価開始	195	144	158	143	217
自主的PASSのProtokolの評価完了	196	180	167	226	233
PASSの修正	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)	20(開始), 18(完了) + フォロー アップ修正 12(開始), 14(完了)
義務的PASSの結果の評価開始	8	3	4	11	2
義務的PASSの結果の評価完了	8	3	2	6	5
SAWPs <sup>S</sup> を介したPASSへの科学的助言	3	3	1	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> 原文の通りであるが、表3によれば16件であると思われる。(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Protokol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、患者が医薬品を使用した実体験にもとづくベネフィットについてデータをさらに収集するため、企業に対して10件の義務的PAESを課した(表4)。

表4: 市販後有効性研究 (PAES)

	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
義務的PAES	4	9	8	8	10
自主的PAES	2	0	0	0	0

#### ◇販売中止 (withdrawal) 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、商業的理由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。また、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開されている。

販売中止の届け出件数は、2021年の597件から2022年の285件へとほぼ半減した。

#### ◇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開され、各NCAからも公開される。2022年には、ここ数年と同程度の365品目がモニタリング強化の対象となった(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>T</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新たな事象または情報(「インシデント」と称する)が生じた場合に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>U</sup>およびMRP<sup>V</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遂行は、EMA, EC, および加盟各国の規制機関からの代表が担当する。2022年には、2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

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

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

成された。この数年、安全性問題に関連したインシデント評価ネットワーク (Incident Review Network, IRN) 会議の回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に伴い堅牢なツールやプロセスが導入され、インシデントの多くがルーチンに行われる確立された方法によって管理されるようになったためと考えられる。

#### ◇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/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。2022年には30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、2021年と比べて10件増加した (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、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特定するため、さまざまな有効成分および主要な医学文献をモニターし、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。2022年には、EMAの医学文献モニタリング (MLM)<sup>W</sup> サービスにより8,278件 (2021年と比べて10%減少) のICSR<sup>X</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

	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
モニタリング強化対象医薬品リストの品目数の累計	351	342	343	372	365
開始されたインシデント管理計画の件数	11	3	6	4	2
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	44	43	15	20	30
外部からのEudraVigilance解析要請件数	17	13	15	30	16
MLMで見出されたICSRの件数	13,275	9,676	9,550	9,193	8,278

<sup>W</sup> medical literature monitoring

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

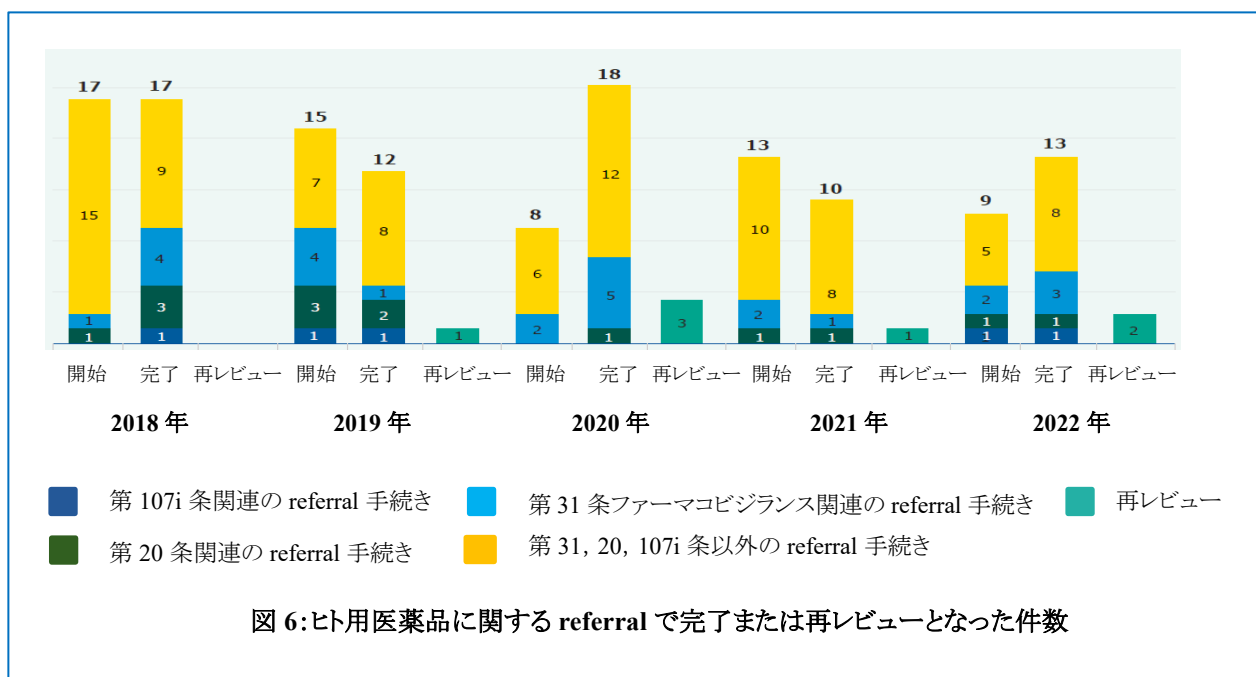
◆Referral手続き

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<sup>Y</sup>。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、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>Z</sup>が決定を行う。CMDhの見解が多数決により採択されれば(全会一致ではなく)<sup>AA</sup>、ECがEU全体に適用される最終決定を行う。

2022年には、13件のreferral手続きが完了した(図6)。そのうち5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。3件は製品情報改訂に至った。

それ以外の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



<sup>Y</sup> Referral procedure やファーマコビジランス法の第31条、第20条または第107i条に関しては、[医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.24\(2012/11/22\)](#) (11 ページ)を参照。(訳注)

<sup>Z</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)

<sup>AA</sup> 全会一致で採択された場合はそのままEU全体に適用される。(訳注)

---

## 参考情報

※同日付で、Annual Report 2022のホームページが開設されている。内容は2022年のEMAの活動全体の概要とトピックを紹介している。本稿で取り上げたPDF版はより詳細である。

<https://www.ema.europa.eu/en/annual-report/2022/index.html>

※EudraVigilanceの詳細については、2023年3月20日付でEMAが発行した2022年EudraVigilance年次報告書を参照。

“2022 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission — Reporting period: 1 January to 31 December 2022”

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf)

NIHS医薬品安全性情報の本号Vol.21 No.13 (2023/06/22) R02で一部抜粋して紹介。

## ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】

[Vol.20 No.16 \(2022/08/04\) R01](#)

『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』

[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.21 (2023) No.13 (06/22) R02

【 EU EMA 】

●シグナル検出—2022年 EudraVigilance 報告書より

**2022 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission — Reporting period: 1 January to 31 December 2022**

**Annual Report**

通知日:2023/3/20

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf)

EMAの2022年EudraVigilance報告書から、シグナル検出に関する部分(原文p.27～33)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。2022年に、EMAのシグナル管理チーム<sup>A</sup>は、1,605件の潜在的シグナル(potential signal)<sup>B</sup>に関する情報を詳細にレビューした。この中には、COVID-19ワクチンに対するモニタリング強化計画の中でレビューされた潜在的シグナル230件が含まれている(詳細は後述)。これは前年度と比較して、約12%の減少となっている(表6参照)。1,605件の潜在的シグナルに加え、COVID-19ワクチンについて405件のvTME<sup>C</sup>が2022年も継続的にレビューされた。COVID-19ワクチン関連の潜在的シグナルを除外した場合(COVID-19ワクチン以外の潜在的シグナルは計1,375件)、レビューされた潜在的シグナルの件数は2021年と比べ7%の減少となっている。

---

<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見出された, 関連が疑われる医薬品と有害事象との組み合わせ。

<sup>C</sup> vaccine Targeted Medical Events: COVID-19ワクチンについて継続的にモニターされている「特に注目すべき副反応(adverse reactions of special interest)」のリスト

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	2022**	2021*	2020	2019	2018	2017	2016	2015
計	1,605**	1,829*	1,888	1,806	2,204	2,062	2,076	2,372
前年度との差(件数)	-224	-59	+82	-398	+142	-14	-296	+342
前年度との差(%)	-12%	-3%	+4%	-18%	+7%	-1%	-12%	+17%

\*COVID-19ワクチン以外のシグナル1,485件, COVID-19ワクチン関連のシグナル344件(2021年のEudraVigilance年次報告書ではvTMEの648件を除外していなかったため, 累計2,477件と記載されていた)。

\*\*COVID-19ワクチン以外のシグナル1,375件, COVID-19ワクチン関連のシグナル230件(vTMEの405件は除外)。

2021年には特にCOVID-19ワクチンに関するモニタリング戦略を策定し, 2022年も若干の修正を加えつつこれを継続した。ワクチンの安全性について自発報告が蓄積されてきたことから, COVID-19ワクチンそれぞれについて作成されたeRMR<sup>D</sup>は週1回のモニタリングから隔週となり, 最終的には2022年の第3四半期に月1回に変更された。COVID-19ワクチンに特化した検討では230件のシグナルのレビューを行い, シグナル管理チームが結論を出している(2021年は344件)。内訳は, eRMRから151件, eVPR<sup>E</sup>モニタリングから42件, 文献モニタリングから27件, EU加盟国間(MS)の情報伝達から4件, および他の規制機関から3件, 妊娠モニタリングの中から3件であった(したがって, レビューの対象となったCOVID-19ワクチン関連シグナルの83%はEudraVigilanceから由来していたが, 文献などから得られた他のすべてのシグナルもEudraVigilanceのデータによって裏付けを得ていた)。ワクチンのeRMRに加え, ワクチンに関連する可能性が高い重篤有害事象, すなわちvTMEは各ワクチンについて常時モニターされている。2022年にCOVID-19ワクチンに関して継続的レビューが行われたvTMEは405件であった(2021年は648件)。

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, 2022年にレビューされた潜在的シグナルの83%はEVスクリーニングから特定された(2021年は89%)。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, 2022<sup>F</sup>年には全体の14.8%を占めた(2021<sup>F</sup>年は9%)。さらに, WHO/UMC<sup>G</sup>, 米国のFDA, 日本のPMDA/厚生労働省, Health Canadaからの通知など, 世界各国の規制当局との協働活動で得られたものが潜在的シグナルの1.5%を占めた(2021<sup>F</sup>年は1%)。残る0.7%は, MAHからの報告や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。潜在的シグナルについてEMAが講じた措置の内訳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%が検証さ

<sup>D</sup> electronic Reaction Monitoring Report: 有害反応モニタリング電子報告。

[EudraVigilance から抽出したデータで, 一定期間分の個別症例の概要がわかる。以下のEMA資料Standard operating procedure(文書no. SOP/H/3065)を参照。(訳注)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Standard\\_Operating\\_Procedure\\_-\\_SOP/2009/09/WC5000029\\_62.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC5000029_62.pdf)

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

<sup>F</sup> 原文の数字は1年前のものであるが, 誤りと考えられるため修正した。(訳注)

<sup>G</sup> Uppsala Monitoring Centre

れた後にPRACによる詳細な評価を受けた(表7)。

表7:潜在的シグナルに対して行われた対応の概要

対応	2022年の潜在的シグナル		2021年の潜在的シグナル		2020年の潜在的シグナル	
	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)	1,103	80.2%	1,157	77.9%	1,530	81.0%
モニタリング実施	89	6.5%	97	6.5%	138	7.3%
評価活動進行中	152	11.1%	193	13%	181	9.6%
PRACにより優先順位付けおよび評価を実施	31* (計39件)	2.3%	40* (計55件)	2.7%	39	2.1%
計	1,375	100.0%	1,485	100.0%	1,888	100.0%

\*COVID-19ワクチンを除く。()内の数字は、EMAが検証したシグナルの総数(COVID-19ワクチンと他の医薬品の合計)を示す。

#### ◇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>H</sup>)により確定されたシグナル]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。2022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、2021年の86件に対して64件で、26%減少した<sup>I</sup>。この64件の確定シグナルのうち、39件(COVID-19ワクチン関連8件、その他の医薬品31件)はEMAにより検証され、25件(COVID-19ワクチン関連8件、その他の医薬品17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中で行われた。これらの情報源のうちEudraVigilanceからのデータが含まれているシグナルが全体の86%を占めていた(2021年は87%)。

評価されたシグナルのうちの16件(25%)は製品情報(PI: product information)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。21件のシグナル(33%)は、通常ファーマコビジランスの継続で十分であると判断された。2022年現在、26件のシグナル(41%)についての評価が継続中である(16件はフォローアップのシグナル手続き、10件は今後のPSUR<sup>J</sup>/PSUSA<sup>K</sup>内で評価)。Referral手続きに至ったシグナルは1件で、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、2022年12月31日時点における全シグナルの最新状況または結果を表8および表9に示す。

<sup>H</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、シグナルを検証および確定するよう指名された国(訳注)

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

<sup>I</sup> 本号R01の図4を参照(訳注)

<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最新報告]: R01記事を参照(訳注)

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

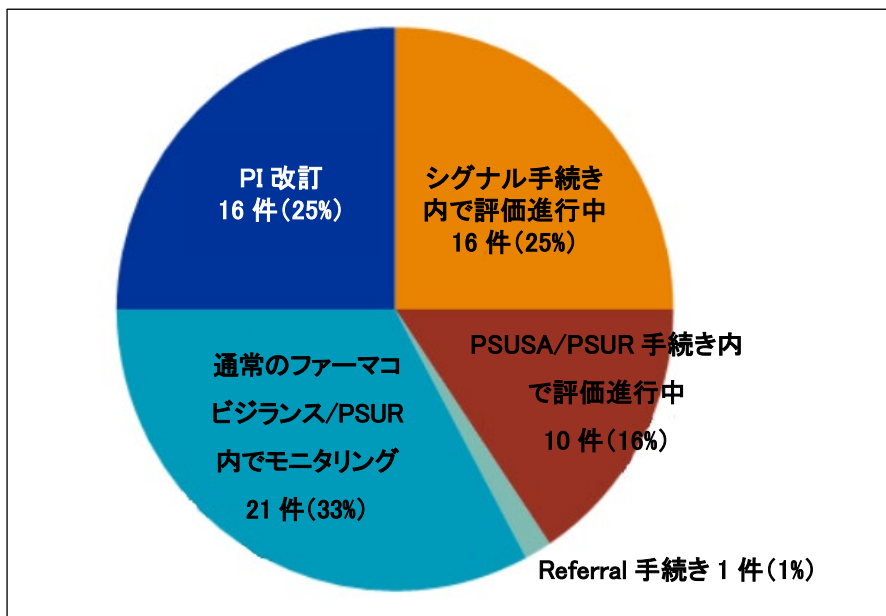


図15: PRACのシグナル評価の結果 (2022年)

表8: 2022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

(2022年12月31日時点の最新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	最新状況/結果
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	毛細血管漏出症候群	通常 of ファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Spikevax (Moderna)	毛細血管漏出症候群	PIの改訂
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	自己免疫性肝炎	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Spikevax (Moderna)	自己免疫性肝炎	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	無月経	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Spikevax (Moderna)	無月経	評価が進行中 (PSUR/PSUSA 内)
Vaxzevria (COVID-19 vaccine AZ)	角膜移植片拒絶反応	通常 of ファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	角膜移植片拒絶反応	通常 of ファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Spikevax (Moderna)	角膜移植片拒絶反応	通常 of ファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	組織球性壊死性リンパ節炎	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内)
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	女性外陰部潰瘍	評価が進行中 (シグナルとして)
Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	重度月経出血	PIの改訂
Spikevax (Moderna)	重度月経出血	PIの改訂
Vaxzevria (COVID-19 vaccine AZ)	天疱瘡および類天疱瘡	評価が進行中 (シグナルとして)



Comirnaty (BioNtech/Pfizer)	天疱瘡および類天疱瘡	評価が進行中(シグナルとして)
Spikevax (Moderna)	天疱瘡および類天疱瘡	評価が進行中(シグナルとして)

表9: 2022<sup>F</sup>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(2022<sup>F</sup>年12月31日時点の最新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	最新状況/結果
HMG-CoA <sup>M</sup> 還元酵素阻害薬 (スタチン系薬): atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin および 他の関連する固定用量配合剤; pravastatin/fenofibrate; simvastatin/fenofibrate	重症筋無力症	評価が進行中(シグナルとして)
Abatacept	急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)	通常 of ファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Adalimumab; etanercept; infliximab	月経障害	評価が進行中(シグナルとして)
Alemtuzumab	尋常性白斑	PIの改訂
Apixaban	後天性血友病の隠蔽 (masking)	通常 of ファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Atezolizumab	視神経炎	通常 of ファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Bosutinib	間質性肺疾患	評価が進行中(シグナルとして)
Cabozantinib	腫瘍崩壊症候群	評価が進行中(PSUR/PSUSA内で)
Cannabidiol, カルシニューリン阻害薬: ciclosporin, tacrolimus, mTOR <sup>N</sup> 阻害薬: everolimus, sirolimus; temsirolimus	Cannabidiolとの薬物相互作用によりカルシニューリン阻害薬およびmTOR阻害薬の血清濃度が上昇し毒性が発現するシグナル	PIの改訂
Ceftriaxone	第V因子抑制のリスク	評価が進行中(シグナルとして)

<sup>M</sup> 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A<sup>N</sup> Mammalian target of rapamycin

Cetuximab	ネフローゼ症候群	通常 of フェーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
CGRP拮抗薬: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab	レイノー現象	通常 of フェーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Codeine, ibuprofen	腎尿細管性アシドーシス および低カリウム血症	PIの改訂
Colistin <sup>o</sup> /colistimethate sodium (静注用)	偽性バクター症候群	評価が進行中(シグナルとして)
Dabrafenib; trametinib	血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)	評価が進行中(シグナルとして)
ジフテリア・破傷風・百日咳(無細胞性, コンポーネント)・ポリオ(不活化)の4種混合ワクチン(沈降精製); ジフテリア・破傷風・百日咳(無細胞性, コンポーネント)・ポリオ(不活化)の4種混合ワクチン(沈降精製, 低抗原量)	免疫性血小板減少症	通常 of フェーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Durvalumab	関節痛	PIの改訂
Durvalumab	横断性脊髄炎	PIの改訂
Enfortumab vedotin	間質性肺疾患	評価が進行中(PSUR/PSUSA内で)
Enzalutamide	多形紅斑	PIの改訂
Evolocumab	体重増加および異常体重増加	評価が進行中(シグナルとして)
Gemtuzumab ozogamicin	非定型溶血反応	通常 of フェーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
人免疫グロブリン	血小板減少症	通常 of フェーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Ipilimumab; nivolumab	赤芽球癆および再生不良性貧血	通常 of フェーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Nivolumab	モルフェア	評価が進行中(シグナルとして)
Obinutuzumab	非顕性播種性血管内凝固(DIC)	PIの改訂
Olaparib	肝細胞損傷および肝炎	評価が進行中(シグナルとして)
Osimertinib	再生不良性貧血	PIの改訂

<sup>o</sup> 別名: ポリミキシンE(訳注)

23価肺炎球菌多糖体ワクチン	ワクチンを接種した肢の広汎性腫脹	PIの改訂
Pregabalin	中毒性表皮壊死融解症	PIの改訂
Propofol	生命を脅かす/致死性の症例に進行する可能性がある投薬関連過誤	評価が進行中(シグナルとして)
Regorafenib	血栓性微小血管症	評価が進行中(シグナルとして)
Rivaroxaban	類天疱瘡	通常 of フェアーマコビジュランス/PSUR 内でのモニタリング
Roxadustat	中枢性甲状腺機能低下症	PIの改訂
Sacubitril Valsartan	血管麻痺症候群	通常 of フェアーマコビジュランス/PSUR 内でのモニタリング
選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI) <sup>P</sup> citalopram; escitalopram; fluoxetine; fluvoxamine; paroxetine; sertraline; および セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRI) <sup>Q</sup> : desvenlafaxine; duloxetine; milnacipran; venlafaxine; および mirtazapine <sup>R</sup> ; vortioxetine <sup>S</sup>	肺高血圧症	通常 of フェアーマコビジュランス/PSUR 内でのモニタリング
Selpercatinib	甲状腺機能低下症	評価が進行中(PSUR/PSUSA内)
Sorafenib	腫瘍崩壊症候群	PIの改訂
Temozolomide	進行性多巣性白質脳症(PML)	通常 of フェアーマコビジュランス/PSUR 内でのモニタリング
Tildrakizumab	帯状疱疹	通常 of フェアーマコビジュランス/PSUR 内でのモニタリング
Tocilizumab	膵炎	評価が進行中(PSUR/PSUSA内)
Tocilizumab	サルコイドーシス	通常 of フェアーマコビジュランス/PSUR 内でのモニタリング

<sup>P</sup> selective serotonin reuptake inhibitor<sup>Q</sup> serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor<sup>R</sup> ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬(訳注)<sup>S</sup> セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬(訳注)

Tocilizumab	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS 症候群)	通常のファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Tocilizumab	可逆性後白質脳症症候群 (PRES)を含む脳症	通常のファーマコビジランス/PSUR 内でのモニタリング
Topiramate	子宮内曝露による神経発達障害	Referral手続き中
Tranexamic acid	誤った投与経路	PIの改訂
Voriconazole	Flucloxacillinとの薬物相互作用によりvoriconazoleの濃度が治療量以下に低下	評価が進行中(シグナルとして)
Voxelotor	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS 症候群)	評価が進行中 (PSUR/PSUSA内で)

## ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

## 【EU EMA】

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

『シグナル検出—2021年EudraVigilance報告書より』

[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

医薬安全科学部第一室：青木 良子