

FDA スタッフのための医薬品及び生物由来製品の市販後  
安全性サーベイランスのベストプラクティス

ドラフト

# 目次

1. エグゼクティブ・サマリー .....	4
2. イントロダクション .....	5
2.1. 薬事的歴史 .....	5
2.2. 本文書のスコープとゴール .....	5
2.3. 関連文書 .....	6
2.4. 本文書で用いられている用語 .....	6
3. FDA の有害事象報告システム .....	7
4. 医薬品安全性サーベイランスへのリスクベースアプローチ .....	8
5. 医薬品及び生物由来製品の安全性サーベイランスにおける Special Topics .....	10
5.1. 生物由来製品 .....	10
5.1.1. バイオシミラー .....	11
5.2. 後発医薬品 .....	11
5.3. OTC 医薬品 .....	12
5.4. 希少疾病用医薬品 .....	12
5.5. 調剤医薬品 .....	13
5.6. ホメオパシー製品 .....	14
5.7. コンビネーション製品 .....	14
5.8 投薬過誤 .....	14

5.9. 特定の患者集団 .....	15
5.9.1. 妊娠中の集団 .....	15
5.9.2. 小児集団 .....	16
5.9.3. 高齢者集団 .....	17
5.10. 誤用、乱用、嗜癖、過量投与 .....	18
5.11. 製品品質の問題 .....	18
6. 安全性シグナルの特定 .....	20
6.1. データソース .....	20
6.1.1. FAERS と VAERS .....	20
6.1.2. データマイニング .....	21
6.1.3. 医学的文献 .....	22
6.1.4. その他の情報源 .....	22
6.2. スクリーニング範囲及び頻度 .....	23
6.3. シグナルの優先順位 .....	24
7. シグナルの評価と記録 .....	24
7.1. FAERS、VAERS および医学文献 .....	24
7.1.1. ICSR の検索 .....	24
7.1.2. 症例定義 .....	24
7.1.3. ICSR の因果関係評価 .....	25

7.1.4. ケースシリーズ	25
7.2. 製品の使用実態	25
7.3. 報告割合	26
7.4. 疫学的評価	26
8. 製品と AE の因果関係	27
9. 措置	28
9.1. 製品ラベリングの変更	28
9.2. 安全性についてのコミュニケーション	28
9.3. 市販後研究及び市販後臨床試験	28
9.4. ファーマコビジランスの強化	29
9.5. 潜在的な安全性シグナルの Web 掲載	29
9.6. リスク評価・リスク緩和戦略	29
10. 新たなアプローチの探索	30
11. Acronyms	30

注：原文にできるだけ忠実な翻訳を試みましたが、逐語訳では意味が曖昧となる箇所については意訳していることをご了解ください。

## 1. エグゼクティブ・サマリー

本文書「FDA スタッフのための医薬品及び生物由来製品の市販後安全性サーベイランスのベストプラクティス」は、the Food and Drug Administration (FDA or Agency) が現在行っている医薬品及び生物由来製品の市販後安全性サーベイランスのリスクベースの原則を説明している。本文書が解説している主なポイントは以下のとおりである。

- ・医薬品及び生物由来製品の安全性管理に対する複数の領域にわたるライフサイクルアプローチ
- ・システムティックな医薬品及び生物由来製品の安全性モニタリングの頻度及び程度に関する一般的考察（セクション 4）
- ・特定の製品タイプ及び患者ポピュレーションに基づく追加的考察（セクション 5）
- ・安全性シグナル特定は、有害事象（AE）報告システム及びその他のデータソース（特定されたシグナルの優先順位付け、これらのデータソースの頻度や範囲に対する一般的な基準を含む）のスクリーニング及びデータマイニングに基づく（セクション 6）
- ・全ての利用可能なデータから収集した集積データを統合し、特定された安全性シグナルの複数の領域にわたる、包括的な評価（セクション 7）
- ・特定された AE と製品の因果関係の評価（セクション 8）
- ・特定された安全性シグナルに対応して取られた薬事及びその他のアクションの概括（セクション 9）

## 2. イントロダクション

### 2.1. 薬事的歴史

2007年 the Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) のタイトル IX、セクション 915 は、the Federal Food、Drug、and Cosmetic Act (FD&C Act) に新たにセクション 505(r) を追加し、FDA に以下を準備することを求めた。

医薬品の承認後 18 ヶ月後、あるいは 10、000 人の使用後のいずれか遅い方の時点で、副作用 (ADR) の分析概要を作成すること。それには新しいリスクの特定、潜在的な新しいリスク、報告数の異常に多い既知のリスクを含む。

FDAAA はまた、セクション 505 に新たな (k) (5) を追加し、FDA に以下を求めた。

AE 報告システムデータベースの定期的な隔週のスクリーニングの実践と、新しい安全性情報あるいは AE 報告システムで特定された重篤なリスクの潜在的シグナルに関する 4 半期ごとのレポートの AE 報告システム Web site への掲載。

21 世紀キアアクトは 2016 年 12 月 13 日に施行された。その目標は医薬品のイノベーションの促進及び患者の安全かつ効果的な治療への迅速アクセスの確保であった。キアアクトセクション 3075 は FD&C Act セクション 505(r)(2)(D)を改訂し、FDAAA によって求められていた分析概要を廃止した。その代わりに、セクション 3075 は FD&C Act セクション 505(r)(2)(D)を改訂し、FDA が「このセクション又はパブリックヘルスサービスアクトのセクション 351 の下に承認された医薬品の安全性サーベイランスの最善の実践基準」をインターネットウェブサイトで公開しなければならないことを規定した。

キアアクトセクション 3075 は FD&C Act セクション(k)(5)を改訂し、FDAAA で要求されていた「隔週のスクリーニング」を削除し「スクリーニング」を追加した。また以下のものを FDA がインターネット上で公開することとした。

(i) 医薬品の安全性と有効性を評価する科学的トレーニングと経験を積んだ専門家の意見を取り入れて作成された、AE 報告システムを活用した医薬品安全性サーベイランスの詳細な最善の実践基準を記述したガイドライン

(ii) AE シグナルを公開するクライテリア

### 2.2. 本文書のスコープとゴール

最も重要なことは、本文書は、FDA が現在行っている医薬品及び生物由来製品の市販後の安全性サーベイランスに適用しているリスクベースの原理を説明するものであることであり、それはキアアクトにおける、医薬品安全性サーベイランスに関連する最善の実践基準及びガイドラインを作成し公開しなければならないという要求に応えるものである。キアアクトセクション 3075 は FD&C Act セクション 505 又はパブリックヘルスサービスアクト(PHS Act)セクション 351 の下で承認された医薬品しか触れていないが、本文書では OTC、調剤製品やホメオパシー製品も追加的に取り扱っている。また他のデータソース、ツール、メソッド、AE 報告システム (及び後継システム) を超えた医薬品安全性サーベイランス活動のハイレベルな概要も含む。これらの追加のトピックスは FDA の安全性サーベイランスプロセスの文脈及び一般的概要を説明する。

本文書で詳述した医薬品安全性サーベイランスの原理及び最善の実践基準は、FD&C Act セクション 505 (r) の下で以前要求されていた副作用レポートの分析概要を準備し、公開する際に得られた教訓を基に作成されている。FDA は薬事アクションにおけるこれらの分析概要のインパクトについて評価する研究を行った。この研究から明らかになったことは、これらの分析概要は FDAAA が施行された時点のサーベイランス基準と大いに重複しており、FDA のリソースを効率よく活用していないということだった。さらに、多くの希少疾病を対象とした医薬品と生物由来製品は、10、000 回の個人使用の閾値に達していなかった。

## 2.3. 関連文書

The Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 及び the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) は医薬品の評価のための様々な内部の基準に関する手順書を維持している（例えば、CDER の Manual of Policies and Procedures (MAPP)、CDER の Standard Operating Procedures、CBER の Standard Operating Procedures and Policies (SOPPs) ）。FDA も多くの業界に対するガイダンスを発行しており、FDA のウェブサイトで公開している。すなわち、FDA は医薬品に特定の手順書を掲載したウェブページを維持している。

FDA はまたこの最善の実践基準の文書の中の原則の実践をガイドする内部のサポートテクニカル文書も作成している。

## 2.4. 本文書で用いられている用語

Adverse drug experienceとは、ヒトにおける医薬品の使用と関連のあるあらゆるAEであり、因果関係の有無に関わらない。以下を含む。専門家の診療における医薬品使用の過程で発生するAE、意図的及び偶発的過量投与、乱用（中毒）、中止に伴うAE、薬理作用の欠如。

FDA はまた、投薬過誤を検出するためにAE報告をモニターしている。AEサーベイランスの戦略は概して投薬過誤のファーマコビジランスと同じである。この文書の中で例外について記載している。これらの例外を除くと、AEに対する全ての言及は投薬過誤を含んでいる。

「AE of interest」という用語は、レビューアが、サーベイランス中に、生物学的妥当性、既知のクラスエフェクト、注意深いモニタリングが必要とされる評価に基づくあらゆる情報源から特定されたシグナルに基づき、注意深くモニターするAEを表すために使用される。

FDA は、「シグナル」という用語はひとつあるいは複数の情報源（観察及び実験）から上がってくる情報として用いる。それは新しい潜在的な因果関係であり、既に知られている関係の新しい側面であり、治療とひとつの事象あるいは関連事象との間の関連性であり、好ましくない事象も好ましい事象も含み、さらなる検証の必要性を正当化するのに十分と判断されるものである。本文書では安全性サーベイランスにフォーカスしているので、「シグナル」とは好ましくない事象という意味で用いる。

頭字語は初出で定義し、セクション 11 に一覧にしている。

### 3. FDA の有害事象報告システム

FDA の有害事象報告システムは医薬品及び生物由来製品の市販後安全性サーベイランスプログラムを支援するためにデザインされている。

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) は有害事象の個別症例安全性報告 (ICSR) を含むデータベースで、FAERS データベースの ICSR は FDA に市販後の製品安全性サーベイランス実施中に重要な情報を提供する。

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) は、米国で認可されたワクチンの安全性をモニターするために、米国疾病管理予防センター (CDC) と FDA が共同で管理する国家プログラムを支える類似のデータベースで、ワクチン接種後に発生した AE を受領し CDC と FDA が分析する。The National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA) (42 U.S.C. 300aa-25) は医療従事者及びワクチン製造者に対して、ワクチンに特定された AE 及びラベリングに禁忌と記載されているあらゆるイベントを報告するよう義務付けている。

FDA は規制を受ける業界及び公衆の 2 つの主なソースから ICSR を受領する。業界からの ICSR は市販後安全性報告に関する FDA の要件の対象となる申請者、認可製造業者、包装業者、販売業者および責任者から強制的に送信される。

医療従事者、患者、消費者及び家族を含む一般市民は有害事象を自発的に報告する 2 つの手段がある。つまり申請者に報告するか、あるいは FDA (またはワクチンの場合には VEARS プログラム) に直接報告する方法である。一般公衆が申請者に有害事象を報告した場合、申請者は規制要件に従い FDA に報告しなければならない。



## 4. 医薬品安全性サーベイランスへのリスクベースアプローチ

公衆衛生を保護し前進させるという使命と一貫して、FDA は製品のライフサイクル全体にわたるベネフィット・リスクバランスをモニターし、必要に応じて規制措置を講じる。FDA の安全性サーベイランスは、FDA の承認に至るレビュープロセスの一環として、製品のライフサイクルの初期に開始される。製品の販売申請が提出されると、複数の領域にわたる専門家チーム（multidisciplinary team）が編成され、FDA の承認を得た場合にいつでも製品の安全性を評価し続けるための適切な手段を検討するなど、申請資料を評価する。専門家チームメンバーは、医学、薬理学、疫学、安全性サーベイランス、投薬過誤防止、リスク管理、製品品質および統計の専門知識を有している。

製品開発の一環として実施される臨床試験中に、製品のすべてのリスクを特定することは不可能である。製品が承認されて販売されると、製品の安全性に関する新しい情報が得られることがある。たとえば承認販売後に、より多くの患者が製品に曝露され、これには合併症や併用される医療製品を使用している患者が含まれ、より多くの情報が得られる。FDA の専門家チームは、リスクベースアプローチを用いて、製品ごとに市販後調査の戦略と活動を決定する。またチームは申請者が市販後期間に実施しなければならない追加活動を特定するための専門的なインプットを提供する。

FDA が製品を承認すると、リスクベースの市販後安全性サーベイランスフェーズが開始され、製品の寿命の間、継続する。リスクベースの市販後安全性サーベイランスの原則には、体系的なモニタリングの頻度と範囲を知らせる方法と製品の特性が含まれる。一般に、より広範なモニタリングの対象となる製品には次のものがある。

- 承認申請された新規化合物
- 新たな生物学的製剤承認申請(BLAs)
- バイオシミラー生物由来製品
- ファースト・イン・クラス（画期的新薬）
- 新剤形
- 新効能
- 新しい患者集団への拡大
- 複雑な薬物動態又は薬力学の特性を有する製品
- 複雑な配合又は製造工程を有する製品

レビューアーは、ホメオパシー製品と同様に FDA の市販前の審査と承認の対象ではないにもかかわらず、調剤製品の安全性も監視する。

レビューアーは、サーベイランスを実施する際、評価中の製品について、安全性のシグナルを示唆する情報、または安全性の懸念（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、および重要な不足情報）を幅広く説明する情報に焦点を合わせる。監視中のレビューアーが関心を持つ安全情報には、以下が含まれる。

- 承認時又は承認後に認識される重要な潜在的リスク
- 既知の AE 報告の重症度又は頻度の明らかな増加
- 死亡、特に死亡が予想されない適応症のために製品を使用している集団及び患者の死亡
- 製品の既知の薬理作用に基づき製品との因果関係が生物学的に妥当性のある AE
- 未知の重篤な AE の報告
- 一般集団ではまれと考えられ、製品に起因するリスクが高い重篤な AE
- 異なる製品間の相互作用（例：薬物-薬物、薬物-医療機器、薬物-食品、薬物-栄養補助食品）
- 有効性または効果の低下の報告

- 製品名、ラベリング、包装又は使用に関する混乱から生じる投薬過誤
- 適応外使用、誤用、乱用、および FDA に承認されたラベリングと矛盾する方法でのその他の意図的な使用
- 特定の患者集団で報告または観察された AE
- リスク評価・リスク緩和戦略（REMS）がリスクを軽減することを目的としている AE

## 5. 医薬品及び生物由来製品の安全性サーベイランスにおける Special Topics

### 5.1. 生物由来製品

生物由来製品には、ヒト、動物、微生物など様々な天然源から分離された製品が含まれる。生物由来製品の例として、ワクチン、遺伝子治療、アレルゲン抽出物、細胞療法、血液由来及び遺伝子組換え治療用生物由来製品（モノクローナル抗体、免疫グロブリン、凝固因子、酵素補充タンパクなど）がある。FDA により承認された生物由来製品とバイオシミラー又は同等であることが示されている生物由来製品については、以下の 5.1.1 項で説明する。

公衆衛生法の Section 351 に基づいて認可された生物由来製品（ワクチンを含む）に関する有害事象報告の基準及び規制は、FD&C 法の Section 505 に基づいて承認された薬剤に関するものと同様であり、本文書で説明する医薬品安全性監視活動は一般に、生物由来製品にも適用される。しかし、市販後の安全性をモニタリングする際には、生物由来製品に特有の問題に対応する必要がある。これらの問題には、免疫原性、製品の製造におけるばらつき、感染因子による製品の汚染のリスクなどがある。

#### 治療用の生物由来製品における安全性の懸念としての免疫原性

ほとんどの生物由来製品は、ヒトへの投与後にある程度の免疫反応を誘発し、低分子薬では一般的にみられない特有の有害事象が生じる可能性がある。以下の免疫学的な問題は、特に生物由来製品の安全性サーベイランスにおいてモニタリングされている。

- アナフィラキシー及びその他の過敏症反応 — 治療用生物由来製品によりアレルギー反応が発現する可能性があるが、その頻度は市販前の開発で検出するには不十分である。定期的（routine）及び集積で行う各製品の市販後安全性評価の解析には、通常、アナフィラキシー又はその他のアレルギー反応を示す有害事象用語のモニタリングが含まれる。
- 免疫複合体病 — 治療用生物由来製品の免疫原性により、治療用生物由来製品が抗体と結合して大きな複合体を形成することがあり、免疫複合体病として知られる疾患に至ることがある。これらの複合体は臓器に蓄積し、その結果、臓器の機能障害に至ることがある。
- 効果の減弱 — 治療用生物由来製品は、抗薬物抗体の産生を通して当該生物由来製品自体に対する免疫反応を刺激することがあり、この免疫反応は、時間の経過とともに治療効果を減弱させる可能性がある。
- ヒトタンパクアナログ — まれに、ヒトタンパクと類似した治療用生物由来製品の投与により、免疫寛容の破綻に至ることがある。すなわち、このような製品を投与された患者の中には、天然のヒトタンパクに対する免疫反応が起こり、その結果、当該タンパクの機能が持続的に喪失し、その喪失が当該治療用生物由来製品の投与を中止した後であっても続く場合がある。
- 標的外（off-target）結合 — まれに、治療用生物由来製品が意図する作用部位に加えて他の組織に結合することがあり、不適切な免疫反応の刺激による有害事象を起こす可能性がある。

#### 製品の製造におけるばらつき

通常、生物由来製品の構造は、他の薬剤よりも大きくかつ複雑であり、製造工程も一般的に複雑である。さらに、生物由来原料により製造された原材料があるため、製品のバッチごとに、これらの原材料の特性に自然発生するばらつきが存在する可能性がある。製造業者はリスクを管理し、製品のばらつきを最小限に抑えるために工程を制御しているが、製品品質の問題（PQI）が発生する可能性は依然として存在する。したがって、市販後サーベイランスでロット情報が得られれば、潜在的な製造の問題を特定し、ロット番号ごとに有害事象を解析する上で、有用である。

#### 製品の汚染

生物由来製品のもう一つの複雑さは、製造に生物学的システムが含まれる場合があることである。ある場合においては、原材料等が感染因子で汚染される可能性があり、通常のモニタリングの一環として感染症のサーベイランスが適切な場合もある。そのた

め、これらの製品の安全性モニタリングには感染症のサーベイランスを通常の活動として含めるべきである。

### 5.1.1. バイオシミラー

2009年のBiologics Price Competition and Innovation Actでは、Public Health Service Act及び他の法律が改正され、FDAに認可された生物由来製品のバイオシミラーであることまたは同等/同質であることが示されている生物由来製品について、Public Health Service Actの351(k)項に簡略された承認過程が設定された。FDAは、NMEやPublic Health Service Actの351(a)項に基づき“stand-alone”生物学的製剤承認申請(BLA)で認可されている先発の生物由来製品を対象としたサーベイランスの原則をバイオシミラーについても適用する。製品固有の基準に基づき、レビューアーはバイオシミラーの安全性プロファイル、製品特性、製造工程および認可された使用条件を考慮する。これは、NME及びPublic Health Service Actの351(a)項に基づき認可された生物由来製品の場合と同様である。

新たに特定された重篤な有害事象は、特定のバイオシミラーに特異的であるか、または共通の生物学的標的又は効果を持つ生物由来製品のクラスに関連している可能性がある。そのため、レビューアーはAE評価の一環として先発品に関するデータのレビューを行い、AEが製品のクラスではなく特定のバイオシミラーに関連しているか否かを判断するのに役立てる。報告レベルの解析は、ラベリングに記載された有害事象のまれな又は固有の臨床症状を特定するために実施される。バイオシミラーで報告された臨床症状のうち先発の生物由来製品の安全性プロファイルと一致しない臨床症状については、(シグナル候補としての)高い疑いがもたれる。バイオシミラー及び先発品に関するFAERS報告のデータマイニングは、バイオシミラーに関して過度に報告される潜在的なシグナルや有害事象を特定するための別のアプローチである。

バイオシミラーに関連する有害事象は、販売名又は一般名でFDAへ報告してもよい。報告者はバイオシミラーを特定するために、不注意から先発の生物学的製品の販売名又は一般名を使用することがある。

レビューアーは、報告されたAEの誤った帰属を避けるため、これらの潜在的な報告の限界を心に留めておく必要がある。報告された製品のアイデンティティーについてより多くの情報が含まれている可能性があるため、レビューアーはNarrativeをレビューすることが推奨される。

## 5.2. 後発医薬品

FDAは厳格な審査プロセスに従い、基準となるリストに記載された医薬品(販売名又はイノベーター)と比較して、後発医薬品が、限定的に許容される例外はあるが、有効成分、含量、剤型(錠剤、カプセル、又は液剤など)、投与経路(経口、局所、又は注射など)、ラベリング、及び使用条件が同じであることを確認する。後発医薬品のサーベイランスは、利用可能な市販後すべての有害事象の安全性データのモニタリングと解析において継続的なコラボレーションが基本となる学際的な(multidisciplinary)プロセスに従っている。

先発医薬品と後発医薬品は、有効成分は同一であるが、先発医薬品と後発医薬品の間では、処方、添加物、放出技術、医療機器の構成要素等に若干の差異があるため、ファーマコビジランス活動において独特の課題をもたらす可能性がある。このように、後発医薬品の安全性サーベイランスには、添加物による可能性がある有害事象や先発医薬品と後発医薬品との品質の違いによる有害事象、並びに大規模かつ潜在的に多様な患者集団において有効成分(先発医薬品及び後発医薬品)への曝露の増加に伴い明らかになるその他の予期しない事象やまれな事象を検出するプロセスが含まれる。

薬剤のブランド名に親しんでいるため、一般市民が後発医薬品の使用によるAEを報告する際、ブランド名の薬剤を記載した報告書をFDAに提出するか、又は、事象を先発医薬品の製造業者に直接報告することが多い。さらに、市販されている後発医薬品が複数ある場合、報告者はどの後発医薬品が含まれているかを把握していない可能性があるため、先発医薬品を報告書に記載する。報告された情報に基づき、レビューアーは使用された薬剤が先発医薬品か後発医薬品かを判断するのは非常に困難であるかもしれない。ICSRの品質におけるこれらの欠点は、後発医薬品のAEを先発医薬品によるAEと誤って関連づけさせる可能性があり、レビューアーが報告されたAEを該当する医薬品に正しく紐づけるには限界がある。

すべての製品に関するひとつの懸念は、治療の失敗である。加えて、後発医薬品がその先発医薬品と治療上同等でないという報告は、後発医薬品にとっても問題である。患者が先発医薬品から後発医薬品、又はある後発医薬品から他の後発医薬品に切り替えられた際に、治療効果の増強又は減弱が認められる場合、治療的同等性が欠如している可能性がある。レビューアー

は、単一の後発医薬品が、その対象となる収載医薬品と治療的に同等ではない可能性があること、特定の後発医薬品の流通に比例して報告数が過多である可能性があること、又は後発医薬品が投薬過誤を含む臨床的に重大な影響を及ぼさないことを示す証拠がないかを確認する。

他の懸念として、後発医薬品の複雑性や先発医薬品と比較したユーザーインターフェースの相違に伴うリスクに関する懸念がある。レビュアーは徐放性メカニズムを有する固形経口剤、薬物-医療機器コンビネーション製品（注射剤、デポ剤、経皮吸収剤など）、治療域の狭い製品、及び PK-PD の相関が高い成分を含有する製品に、後発医薬品のサーベイランスを集中することができる。後発医薬品の潜在的な品質問題を示唆するシグナルは、FDA の他のオフィスとの共同プロセスにおいて、また、製品の流通データやフィールドアラートレポートを含む（ただし、これらに限定されない）他に利用可能なデータに照らして評価される。レビュアーはバイオアベイラビリティ試験/生物学的同等性試験の緊急安全性報告からの重篤な有害事象も評価する。これらの重要な緊急安全性報告は、後発医薬品の製剤処方、被験者の選択/除外基準、又は試験デザインのその他の側面に関する問題を反映している可能性がある。レビュアーはこれらの初回及び追加の緊急安全性報告を評価し、必要に応じて報告者に追加情報を依頼し、被験者に対する治験に関係するリスクの可能性を判断し、適切な措置を講じる。

### 5.3. OTC 医薬品

米国では一般に、OTC 医薬品はモノグラフシステム、新薬承認申請（NDA）または簡略薬承認申請（ANDA）の下で販売されることになる。NDA あるいは ANDA の下で販売される OTC については、製造業者は、規制上、定期安全報告書（PSRs）を含めて AE 報告を FDA へ提出する必要がある。PSR により、OTC 医薬品の曝露量データの推定および AE 報告の傾向を特定するために有用な情報が得られる。モノグラフシステムの下で販売されるものを含めて承認過程を経ない OTC 医薬品には、重篤 AE の報告義務はあるものの、相応する（NDA/ANDA を経て承認された OTC で求められるような）定期報告の必要はない。

処方箋医薬品にも含有される有効成分を持つ OTC 医薬品のサーベイランスでは、これらの医薬品を規制監視する他の部門の参画が必要となる。OTC 医薬品の安全性シグナルが特定された場合、必要に応じて OTC 製品ラベリングの変更およびその他の規制措置を検討するため、学際的プロセスに進められる。

### 5.4. 希少疾病用医薬品

希少疾病医薬品法 Orphan Drug Act は、希少疾患あるいは病態の治療目的に用いられる医薬品または生物由来製品の希少医薬品指定を付与するものである。希少疾患・病態とは、米国内で 20 万人未満に影響を及ぼす疾患・病態、あるいは米国内で 20 万人超に影響を及ぼすものであっても治療薬の開発および販売にかかる費用を回収できる合理的な見込みのない疾患・病態と定義される。すべての医薬品および生物由来製品の承認は、一希少病態であれ一般的な病態であれ一有効性および良好なベネフィット・リスクバランスについて十分なエビデンスの提示に基づく必要があるが、一般的な疾患では実行可能な製品開発が希少疾患では実行可能でない可能性があること FDA は考えている。希少疾患の多くは承認された治療薬のない重篤な病態であり、それゆえ患者にとって、unmet medical needs は大きい。FDA は、医薬品の種類および使用目的が多いことから、医薬品承認のための法規制の適用には柔軟性を持たせている。この柔軟性は、販売承認を支持する有効性および安全性を示すのに必要な、開発初期相から十分かつ適切に管理された臨床試験デザインに至るまで、広く適用される。

医薬品開発における安全性評価のゴールは、医薬品の使用目的に応じて、合理的な期間で合理的な患者数における医薬品の安全性の特性を明らかにすることにある。希少疾患での「合理的」「Reasonable」については、罹患患者数が限られることによる限界（実現可能性の課題）を考慮する必要がある。臨床試験の限られた被検者数を考慮すると、希少疾患のために開発される医薬品では一般的な疾患に開発される医薬品に比べて、承認時の安全性情報の情報量は少ない。曝露される患者数が時間とともにゆっくり増加することにより、あるいは市販後の特定の要求事項またはコミットメントを通して、市販後の時期に安全性情報が追加される場合が多い。安全性シグナルが特定された場合、必要に応じて製品ラベリングの変更およびその他の規制措置を検討するため、学際的プロセスに進められる。

## 5.5. 調剤医薬品

薬剤の調合（Compounding）とは、一般に資格を持った薬剤師・医師、あるいは委託施設の場合、資格を持った薬剤師の監督の下で担当者が、個々の患者の必要性に応じた医薬品を調製するために、医薬品の有効成分を組み合わせ、混合または変更する行為を指す。調合された医薬品は FDA により承認されたものではない。

FD&C Act の 503A 項の下、一定の条件を満たした調剤医薬品は、有効な処方箋に基づき特定に患者のためにその薬剤が調合される場合、上市前の承認に係る FD&C Act の各項、現行の製造管理に関する基準（CGMP）および十分な使用方法を記載したラベリングの義務を免除される。こうした行為は、伝統的な配合と称されることもある。FDA は州認可薬局の調査および特別査察を行うが、一義的には、州政府薬局委員会が、503A 項の規定に則り、医薬品を調合する州認可薬局を監視する責任を負う。503A 項には特段 AE 報告要件を規定していない。

2013年に合衆国議会は新たな調合に係る法律を制定した。この法律は、医薬品品質監視法（DQSA）として知られており、FD&C Act に 503B 項を追記し、委託施設として呼ばれる調合業者という新しいカテゴリーを設けた。委託施設は個々の特定の患者に向けた処方箋を受け取ることなしに医薬品を調合し販売することができるが、特に、CGMP 要求事項、リスクベースで FDA による査察および製品に伴う有害事象の報告が適用される。FD&C Act の 503B (b)(5)項の下、委託施設は調合した医薬品産物の使用に伴う有害事象経験を報告することが求められている。FDA は、自発報告に加えて、委託施設による提出を義務付けられた調剤製品に係る有害事象報告を受け取ることになる。そして FDA は安全性および品質上の潜在的な懸念事項を特定すべく、調剤製品に関連した FAERS 報告をスクリーニングすることとなる。FDA 職員は受領した報告につき、部門横断的に共同してレビューおよび調査にあたる。

## 5.6. ホメオパシー製品

ホメオパシーは、一般的に下記の 2 つの主要な原則に基づいた代替医療行為である。

(1) 健康な人に症状を引き起こす物質を希釈した形で使用して、症状や病気を治療できること（「毒をもって毒を制す (like-cures-like)」として知られている）。

(2) 物質をより希釈すると、より強力になる（「無限小の法則 (law of infinitesimals)」として知られている）。

すべてのホメオパシー製品は非常に希釈されており、一般に「天然」の成分で構成されているため、害を及ぼすことはないと広く誤解されている。しかし、すべての薬剤と同様に、ホメオパシー製品の安全性は、製品の使用目的、剤形、使用頻度、製造品質、対象患者、成分の量と組み合わせなど、多くの要因に左右される。

FD&C 法に含まれる医薬品の定義には、公式の米国薬局方、米国の公式のホメオパシー薬局方、公式の国民医薬品集、又はそれらの補遺で認められた製品が含まれている。現在、FDA によって承認されたホメオパシー製品はない。容易に識別できる既知の有効成分を持つ FDA 承認医薬品とは異なり、ホメオパシー製品の有効成分は、ベラドンナやメクスボミカなどの潜在的な毒性効果をもたらすものを含む植物由来の抽出物として存在することが多い。さらに、多くのホメオパシー製品のラベルは、希釈として表される有効成分の強度を示しているが、そうでないものもある。

自発報告は、ホメオパシー製品のサーベイランスのための主要なツールである。報告者がその報告の対象がホメオパシー製品であることを知ることが困難な場合がある。さらに、ホメオパシー製品の成分がラベルされている場合でも、自発報告では製品成分に関する詳細が欠けていることが多いため、レビューアーが製品を適切に識別するには限界がある。これらの理由により、FDA がホメオパシー製品に起因する症例を特定することは困難である。安全性の知見は特に重要であり、製造業者に対する重要かつ迅速な規制措置の理由となる可能性がある。改訂されたガイダンス案 36 では、FDA は、リスクベースアプローチを用いて、ホメオパシー製品の施行と規制措置に優先順位を付ける方針を説明している。

## 5.7. コンビネーション製品

21 CFR Part 3 に規定されているように、コンビネーション製品は、2 つ以上の異なるタイプの医療製品で構成される製品である（すなわち、医薬品、医療機器、及び/又は生物由来製品の相互の組み合わせ）<sup>38</sup>。コンビネーション製品に含まれる医薬品、医療機器及び生物由来製品は、コンビネーション製品の構成成分 (constituent parts) と呼ばれている。コンビネーション製品には、医薬品、医療機器、及び生物由来製品という 3 つの潜在的な作用機序がある。コンビネーション製品には通常、複数の識別可能な作用機序がある。レビューアーは、コンビネーション製品の AE 報告を評価する際に、各構成成分と製品全体を考慮する。特定された安全性の問題に対処するために、学際的プロセスに従う。

## 5.8 投薬過誤

以下の不足により投薬過誤のサーベイランスは困難である：(1) 申請者が投薬過誤を報告するための規制、(2) 投薬過誤について広く受け入れられている定義、及び(3) 過誤の原因（又は過誤が発生したこと）を特定するための ICSR の詳細情報。医療提供者、患者、消費者の管理下にある間に、不適切な薬物使用又は患者への危害を引き起こす又はそれらにつながる可能性のある予防可能なイベントを投薬過誤であると、FDA は判断している。これは、投薬過誤の報告と予防のための全国調整協議会 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) が述べた定義に基づいている。適応外使用、誤用、乱用、及びその他の計画的又は意図的な医薬品使用で FDA が定めたラベリングと一致しないものは、一般的に投薬過誤とはみなされない。

FDA は、医薬品及び生物由来製品の命名、ラベリング、包装、及び設計に関連する投薬過誤の最小化に取り組む学際的な (multidisciplinary) スタッフを擁している。FDA は、投薬過誤を防止するための具体的な審査活動を含む、医薬品及び生物由来製品の厳格な承認前審査プロセスに従う。製品名の混同に関連する投薬過誤を最小限に抑えるために、提案された商標名を審査し、承認している。FDA は投薬過誤の原因となる危険性を最小化又は排除するため、提案された容器ラベル、カートラベリング、包装、製品設計、処方情報、使用説明書、及び人的要因の研究について審査し、フィードバックを提供してい

る。承認前の期間中に実施された審査活動は、製造販売承認後の投薬過誤に関するモニタリングのアプローチに情報を提供する。同様に、承認後に報告された投薬過誤のモニタリング及び分析から得られた情報は、承認前の審査プロセスを改善するために使用される。

承認後の期間を通して、FDA は投薬過誤の体系的なモニタリングを実施する。このアプローチにはいくつかの理由がある。第 1 に、製品が承認された時点で、投薬過誤の安全性プロファイルが不完全であり、不明なことがある。承認前の段階で実施される臨床試験には、限られた数の患者と医療提供者が関与している。臨床試験では、製造販売承認を受けたラベリング及び包装を使用しない場合がある。また、試験では、電子処方、保管条件、又は実際の環境で一般的に使用されるバーコード支援管理システムなど、薬物使用システム全体が含まれない場合がある。第 2 に、投薬過誤は重大な公衆衛生上の負担と関連している。44. モニタリングによる早期発見により、FDA は製品がより広く流通する前に投薬過誤に対処することができる。第 3 に、技術の進歩、新しい治療用途、新たな医薬品及び生物由来製品の承認、ジェネリック医薬品及びバイオシミラー製品の市場参入により、処方基準市場は絶えず変化している。第 4 に、OTC モノグラフ製品などの一部の製品は、処方用医薬品及び生物由来製品が販売前に対象となる製品固有の承認前審査プロセスを受けない場合がある。

FDA は、投薬過誤のモニタリングに以下のような複数の情報源を使用している：FAERS 及び VAERS、パートナー及び患者の安全性に係る組織（patient safety organizations）、並びに PSR の提出。レビューアーは ICSR を定期的にレビューし、投薬過誤の可能性の記述があるか慎重に検討している。有害事象に至ったかどうか、転帰が重篤であるかどうかに関わらず、投薬過誤のすべての報告が精査されている。このアプローチは、命名、ラベリング、包装、及び設計における新たな安全性の問題を検出するために使用されている。

FDA は、投薬過誤情報を共有するために、連邦政府及び連邦政府以外のパートナー及び患者の安全性に係る組織との協力協定を確立している。これらの協力協定の下で、FDA は、起こりうる新たな投薬過誤の問題について注意喚起を受けている。投薬過誤は特に過少報告されており、協力協定は投薬過誤のモニタリングと対処に役立つ効果的な方法であることが証明されている。

申請者が提出する PSR、特に定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）は投薬過誤の全体的なモニタリングにおいて有用である。PBRER には、投薬過誤の累積集計表と、AE に関連していない場合でも、投薬過誤のパターンと潜在的な投薬過誤に関する情報を要約した特定のセクションが含まれている。レビューアーによるレビューのために PBRER が利用できることは、投薬過誤のモニタリングにとって非常に有益である。

## 5.9. 特定の患者集団

### 5.9.1. 妊娠中の集団

ほとんどの製品の臨床開発中において、妊娠中の女性は歴史的に臨床試験から除外されてきた。そのため、市販前に妊娠中に使用される際の製品の安全性プロファイルに関する情報は限られている。FDA は、妊婦に対する医薬品の安全性サーベイランスを一般集団に対する医薬品の安全性調査と同様に実施しているが、特に医薬品による胎児への影響の検出を重視している。製剤によって誘発される発生に対する有害作用は予防できる可能性があるため、催奇形性を含む発育に対する有害作用の可能性を特定することは特に重要である。

治験薬への曝露に関連する有害作用の検出及び特性評価を最適化するために、FDA スタッフは FDA 全体で協力し、入手可能なすべての市販後調査データソースを使用する。データは、プロスペクティブ妊娠登録試験から市販後の要件又はコミットメント（PMR/PMC）として収集される場合がある。データは、患者又は医療従事者から提出された有害事象報告、又は疫学研究を含む他の医薬品安全性監視戦略からデータが得られることもある。レビューアーは、レビュー全体を通して各データソースの妊婦及び胎児に対する副作用を評価するための長所と限界を考慮する。

Pregnancy exposure registry（妊娠曝露レジストリ）は、妊娠中の医薬品への曝露とそれに関連する妊娠転帰に関する情報を積極的に収集する前向き観察研究である。レジストリの利点の 1 つは、レトロスペクティブな報告に依存する試験に固有



のバイアスを避けることができることである。レジストリに登録している曝露した女性からのデータを有害事象の発現前に前向きに収集することで、研究者はさまざまな有害事象のリスクを推定することができる。適切に実施され、十分な検出力がある場合、レジストリベースに基づく研究から得られた所見は薬剤が催奇形性を有するか否かの情報が得られることがある。しかし、レジストリは妊婦の登録数が限られているため、背景集団で高頻度に見られる先天異常のわずかなリスク増加を検出できない可能性がある。さらに、妊娠レジストリは、市販後において妊娠に関連した情報を収集するために最も一般的に使用されている方法であるが、レジストリには選択バイアス、交絡及び登録数の少なさもあり、そのいずれもレジストリ結果の解釈を複雑にする可能性がある。

妊娠中の医薬品の使用に関連する特定の医薬品安全性シグナルを評価するための追加の潜在的データソースには、症例対照研究、集団ベースの調査、国内登録、電子レセプト、医療記録データベースなどの観察研究がある。そうした情報源は多くの場合レトロスペクティブであり、通常は特定の仮説を検討するために計画されている。これらの研究は一般にレジストリ研究よりも規模が大きく、特に電子医療データベースや各国の登録データを利用している研究は規模が大きい。このような研究では、人口統計学的データ、臨床データ、pharmacy データ及び vital statistics データを含む複数の種類の情報源のリンケージを利用することが多い。しかし、レトロスペクティブ研究には限界がある。レトロスペクティブ研究は、研究のアウトカムを特定するために未バリデーションの診断、処置コードに依存するかもしれないし、処方された妊婦が実際に服用したかどうか確認することのできない電子薬局データに依存するかもしれない。その他の限界として、妊娠期間の推定の誤りや、妊婦が治療を受けた状態による交絡が考えられる。最後に、レトロスペクティブ研究の多くの情報源は試験対象集団を生児出生集団のみに限定している。安全性の問題が生児出生と一致しない転帰に関連している場合（例えば、死産、高頻度では生児出生に至らない重度の奇形）、これらの試験結果は、少なくとも一般化可能性を欠いているか、選択バイアスを受けている可能性がある。

ICSR は、妊娠中の特定の医薬品の安全性に関する懸念を評価するために使用される可能性のある、別の情報源となる。まれな場合ではあるが、一つの ICSR から催奇形性の評価において因果関係について合理的な推論を行うために必要十分な情報が得られる場合があるが、明確な異常もしくは類似異常の集団に関する一連の報告書は、強い関連性を確立するもしくは潜在的风险を評価するためのフォローアップの必要性を示唆することができる。いくつかの十分に確立された催奇形物質が、症例報告又はケースシリーズによって最初に特定された。潜在的な先天異常を報告する ICSR を評価する際には、いくつかの考慮すべき要因がある。

これらには、(1) 製品の物理的及び化学的性質；(2) 投与量、投与期間、投与頻度及び投与経路；(3) 妊娠時期；(4) 併用薬及び合併症；(5) 妊娠の副作用の背景発現率；(6) 先天異常の発現率の合計と各被験者の発現率の比較；(7) 重大な先天性欠損と軽微な先天性欠損、が含まれる。レトロスペクティブに収集されたデータにはバイアスが生じる可能性があることはよく知られている。子宮内曝露後の有害転帰に関するデータを解析する場合、レビューアがプロスペクティブレポート（報告時点で妊娠の転帰が分かっていた報告）を、レトロスペクティブレポート（曝露後ではあるが妊娠の転帰を知る前に患者に関する情報を収集した報告）とは別に評価することが重要である。

### 5.9.2. 小児集団

成人を対象とした臨床試験及び動物モデルから得られた安全性情報は、小児集団で予測される医薬品の安全性プロファイルに関する予備的な情報を得られる可能性があるが、小児での医薬品の安全性プロファイルを十分に評価するためには、一般的に小児への医薬品投与から得られる安全性情報が必要となる。小児の用法・用量及び安全性の両方に影響を与える可能性のある、薬物の吸収・分布・代謝及び排泄には年齢特有の変化があることはよく知られている。特に乳児や低年齢の小児に使用される医薬品については、小児に使用した場合の長期的な安全性を十分に評価するため、長期追跡調査試験を実施する必要があると考えられる。

小児への使用が承認されている医薬品及び生物由来製品の利用可能性を改善する法律が可決された。The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) と the Pediatric Research Equity Act (PREA) は小児特有の安全性及び有効性情報の収集のため（それぞれ）インセンティブと規制要件の両方を定める。BPCA では、FDA は小児に健康上の利益をもたらす可能性のある医薬品に対し書面により小児試験を要請することができる。要請は承認および未承認の効能いず

れにも可能である。スポンサーは要求された試験を拒否することができる。PREA では、特定の状況下で小児試験が要求されることがある。製品ラベリングは PREA (505B 項 (g)) 及び BPCA (505A (i) 及び (j)) に基づいて実施された試験結果を反映するために更新される。

製品ラベリングの小児情報更新日から 18 ヶ月後、専門家チームが小児有害事象報告の累積安全性要約解析を実施し、外部専門家への助言を得るため小児諮問委員会 (PAC) へ照会した。PAC メンバーは解析結果をレビューし追加の措置を FDA に勧告できる。

重要なことは、BPCA 及び PREA は、小児集団に使用される全ての製品又は申請に適用されるわけではない。また、小児集団で検討されていない医薬品の小児使用は継続する。小児集団における研究が実施されていない医薬品の安全性監視を行うレビューアーは生理学的に増大する作用で明らかになる意図しない過量投与に関する使用及びそれを考慮した評価を含める。

小児集団の ICSR を解析する際、特定の年齢群の報告を解析することが必要となる場合が多い。慢性疾患は長期治療を必要とすることがあり、潜在的な有害事象は医薬品使用開始時の年齢、成長段階、患者の発達段階によって違いがある。そのため、レビューアーは、分泌機能障害及び生殖への影響、神経発達への影響、成長遅延及び思春期の遅延又は加速を含むすべての潜在的な有害事象について報告書をモニターする。

レビューアーは、さまざまな原因による偶発的曝露 (チャイルドレジスタント包装の不良又は欠陥、不適切に廃棄された製品など) について記述している有害事象報告を慎重にスクリーニングする。ドラッグデリバリーの特殊な側面及び本集団のために特殊な製剤を準備する際の潜在的な過誤 (希釈過誤など) に関連する過量投与の報告もスクリーニングする。

### 5.9.3. 高齢者集団

製品の承認時点では通常、高齢者集団における効果に関するデータは多くの場合限られており、市販後の使用経験は重要であるため、高齢患者集団における有害事象が記載された ICSR は、レビューアーによる特別な考慮を要する。

加齢は、薬物動態や医薬品の安全性プロファイルに影響する臓器機能 (腎機能など) の明らかな変化と関連している。更に、高齢者集団では慢性疾患の頻度が増加するだけでなく、複数薬剤の併用 (多剤併用) も増える。これにより重篤な有害事象の可能性を引き起こし、一般的な高齢者集団の 5~10% でその発現が報告されている。医薬品の有害事象による入院の際、当集団では院内死亡率は 10% に達する。

生体内の変化にも関わらず、さまざまなレベルの活性を維持する親薬物および特定の代謝物の蓄積により、腎機能障害は薬物毒性の一因となることがある。加齢に伴う自然な腎機能の損失及び併存疾患により、慢性腎疾患の有病率は加齢に伴い増加する。これに関連して、血清クレアチニンは、その産生部位である筋肉量が主に加齢により減少するため、腎機能を過小評価している可能性がある。

標準化された計算式を用いた糸球体濾過量 (GFR) の推定は、腎機能をより適切に定義する方法である。ただし、現行の計算式のほとんどは元来若年集団で検証されたものであり、高齢者では比較的精度が低い。実際の GFR は正常な成人レベルからの大幅な低下を反映しているため、一部の臨床医は 高齢患者の「正常」腎機能を仮定する可能性がある。最も正確な GFR 測定法は 24 時間クレアチニン・クリアランス法であるが高齢者では、24 時間の尿検体を正確に収集することが困難であることが大きな限界である。腎排泄される製品の有害事象報告をレビューする時は、過剰な薬力学的作用が生じた状況で認識されていない腎機能障害が潜在的に存在していることを考慮することが賢明である。

多剤併用療法及び薬物相互作用の可能性は、高齢者集団におけるもうひとつの重要な懸案事項である。65 歳以上の患者の

40%が5剤以上の薬剤を慢性的に服用していると報告されている。高齢者では有害事象による入院の可能性ははるかに高い。更に、一部の薬物相互作用により、予測可能な薬力学的作用、薬物動態学的作用の変化、又は新規活性代謝物の出現による予期せぬ作用をもたらす。高齢者集団のための良好な医薬品安全性監視には、予測可能な有害事象及び新規の有害事象の両方につながる、以前は認識されていなかった薬物相互作用を検討することが含まれる。

## 5.10. 誤用、乱用、嗜癖、過量投与

多くの製品が、誤用、乱用、嗜癖、過量投与（致命的なものを含む）の対象となる。本文書の目的において、乱用という用語は、望ましい心理的又は生理的効果を得るために、たとえ一度であっても薬物あるいは物質を意図的に治療目的以外に使用することと定義される。乱用は誤用と同じではない。誤用は、不適切な方法で薬物を意図的に治療目的で使用することであり、乱用の定義からは明確に除外される。FDAのレビュアーは、製品の最大推奨用量を超える量の投与を過量投与と見なす。

誤用と過量投与の報告を評価する際、レビュアーは可能な限り意図をもって分類する。レビュアーは、誤用および乱用のリスク因子としての特定の製品特性の役割の理解を深めるために、必要に応じて特定の製品の情報を検証する。誤用や過量投与との関連性が認められた製品は、ラベリング（効能・効果、用法・用量、包装）の変更の必要性について評価する。

薬剤の乱用を評価するために使用される情報は、FAERSレポート、全国調査、中毒事故管理センターセンターへの電話連絡、物質使用障害の治療中または評価中の個人の調査および全国死亡率データなど、様々な情報源から取得できる。それぞれのデータが独自の長所と限界を持っているため、レビュアーは、これらのデータソースを全て利用する。AE報告を評価する際、レビュアーは、AEを経験した人がどのように製品を入手したかを説明する情報を持っていない場合がある。製品を入手する最も明白な手段は、合法的な使用であろうと意図的な乱用であろうと処方箋を処方される人の場合である。ただし、一般的に、乱用によるAEは、製品を処方されていない可能性のある人に発現する。

製品の誤用と乱用に起因するAEの評価は困難である。なぜなら、

- (1) 誤用と乱用に関連するAEはヘルスケアシステムの外で発生する可能性があり、FDAに報告されない可能性がある
  - (2) どの製品においても、乱用のレベル、傾向、方法に相当な地理的ばらつきがある
  - (3) 重要な情報（製品、頻度、乱用の方法、等）は、薬物を乱用している個人からのみ収集できており、通常は検証できない
  - (4) 多くの医療専門家は、誤用および／または乱用に関連する行動を正確に記録していないか、認識していない
- これらの課題にも関わらず、レビュアーはスクリーニングプロセスにおいて、誤用および乱用による傾向と潜在的被害を評価する。

処方が必要なオピオイド鎮痛薬は、不適切な処方、誤用、乱用の問題から生じる可能性のある過量投与、嗜癖および死亡に関連していることがよく知られている。最近の米国保健福祉省（HHS）のレポート「米国における処方薬の乱用への対処：現在の活動と将来の機会」は、公衆衛生の危機と、この深刻な流行への対処に役立つ措置の両方について論じている。オピオイド以外の製品（処方を必要としないものも含む）も、HHSレポートで強調されている同じ問題の対象となることに注意することが重要である。非オピオイド製品に関連する問題は学界やメディアから同等の注意を払われないが、レビュアーは医薬品安全性サーベイランスを実施する際にそれらを念頭に置く必要がある。

## 5.11. 製品品質の問題

本文書の目的において、FDAは、製品品質の問題（PQIs）を、製品の品質、安全性および有効性についての必要な水準を確保するために設計された同一性、力価、純度およびその他の特性に関して、簡略承認申請（A/NDA）あるいは生物学的製剤承認申請（BLA）の規格からの逸脱であると見なす。

レビュアーは、PQI をモニターする。PQI は、製品の品質、信頼性、性能又は安全性に懸念がある場合に FDA に報告されることがある。PQI は、物理的な製品の問題（例：もろい錠剤、変色）または PQI の兆候（例：製品の無効、疾患進行）として報告される場合がある。PQI の報告書は FDA の製品品質専門家がレビューする。FAERS の PQI に関する検討事項には、製造業者、ロット番号または国家医薬品コード（NDC）による経時的なトレンドの評価が含まれる。

PQI を示唆する FAERS からのシグナルは、複数の FDA オフィスによって、他の利用可能なデータストリーム（例：Field Alert Reports、Biological Product Deviation Reports、製造所査察データ、製品流通、生物学的同等性データ、さらに、最近の化学、製造、あるいは管理変更）に照らして評価される。これらのシグナルは、査察や製品評価（化学および微生物のサンプル分析、等）を含むさらなる調査につながる可能性がある。

## 6. 安全性シグナルの特定

本文書においては、シグナルの特定という用語は適用範囲が広い。

潜在的な安全性シグナルを特定するための、FAERS、VAERS、及び医学文献のスクリーニング、並びに他の情報源へのアクセスによる活動が含まれる。特定されたシグナルは、より広範に評価するために優先順位付けされる。

### 6.1. データソース

FAERS と VAERS データベースの両方で安全性シグナルを特定するために複数の方法及びツールが使用されている。レビューアーは、ICSR の個別報告書レベルで日常的にスクリーニングを行い、また累積情報としてもスクリーニングを行う。さらに、系統的、かつ自動化された技術が日常的に用いられ、データベースのスクリーニングが効率的に行われている。これらのアプローチは互いに補完しており、次のセクションで説明する。複数の方法を用いることにより、FDA は FAERS と VAERS データベースに蓄積される ICSR の件数を管理し、潜在的な安全性シグナルを効率的に特定し、潜在的な安全性の問題の優先順位付けを促進することができる。

後述の項で考察するそれぞれのデータベーススクリーニングの代表的な頻度を 6.2 項のサマリーテーブルに示す。

#### 6.1.1. FAERS と VAERS

##### ICSR のスクリーニング

AE データベース内の ICSR のスクリーニングは、「4. リスクベースに基づく医薬品安全性サーベイランス」で述べたリスクの考察に基づいて、製品又は有害事象を選択することから始まる。リスクベースの原則に基づき、最初に潜在的シグナルを特定するためにレビューアーはスクリーニングツールを使用する。より多くの厳密なレビューは、レポート分析の過程の後半に実施される。

ICSR から得られる情報の質には大きなばらつきがある。製品と有害事象の関連を最適に評価するためには、ICSR の品質が高いことが重要である。最も有用な ICSR には、患者に発現した有害事象の詳細な記述情報がナラティブに記載されている。レビューアーは、ICSR のナラティブ及び他の項に記載されている情報を用いて、製品の投与と有害事象発現との時間的関係を確立し、潜在的な安全性シグナルのさらなる評価のための十分な裏付けがあるか判断するよう努める。

因果関係に関する ICSR の評価に関する詳細は、7.1.3 項を参照のこと。

ICSR に製品と有害事象との因果関係を評価するのに十分な情報が含まれていない場合、レビューアーは、症例評価に必要な追加情報を得るために、申請者又は報告者に追加調査（フォローアップ）を行うことができる。

また、レビューアーは、有害事象に関する追加の情報と、有害事象がどのように回復したのかについて情報を得ようと努める。

有害事象が発現したときの状況、及び他の考えられる寄与因子、又は交絡因子（例、他の併用薬、関連する病歴）について、より多くの情報を収集する。また、剖検結果報告書、及び臨床検査結果、診断に関する検査所見を入手した場合、データベースに追加される。

##### 「累積検討によるスクリーニング」

レビューアーは、有害事象データベースの累積検討によるスクリーニングを実施し、報告された市販後の安全性情報をハイレベルに要約（例：臨床的に関連のある有害事象、重篤な転帰、年間の発現状況、又は注目される人口統計学的変数）する。

複数の情報源（例：医療従事者、消費者、医学文献）、及び重篤・非重篤な事象転帰の累積有害事象報告の累積スクリーニングは、製品の市販後安全性プロファイルをよりよく理解するための一つのアプローチである。

評価対象の製品の累積 ICSR スクリーニング方法は、（1）すべての報告、（2）重篤な転帰を含む報告、（3）注目すべき

有害事象を含む報告、及び（４）特定の集団に関する報告（例：妊娠、小児の曝露及び転帰情報）の中で最も頻度が高く報告された有害事象用語の解析を含むことができる。

このスクリーニング方法には、新たな安全性シグナル又は懸念に関する PSRs（安全性定期報告）のレビューも含まれる。このリスクベースに基づくサーベイランスプロセスの目的は、重篤な未知の（Label に記載されていない）有害事象、よく知られた有害事象が通常ではない件数で報告された場合、又は他の新たな潜在的な安全性の懸念に関して、概要を作成することである。

累積スクリーニングの過程において、レビューアーは、一つ又は1つ以上の有害事象を特定した場合、有害事象を発現したすべての ICSR の詳細を読むことになるであろう。

ICSR の定期的な、累積スクリーニングは、個別報告レベルにおける継続的なスクリーニングを補完し、完全なものにする。

### 6.1.2. データマイニング

医薬品安全性サーベイランスにおけるデータマイニングとは、統計的又は数学的ツールを使用し、FAERS、VAERS などの大規模データベースでの関連性又は予期せぬ発現のパターンを発見するために使用される。それは、データベースにおいて、報告された AE の体系的検討を行い、ある製品において、他の製品と比較して過剰に報告された有害事象の存在を示す情報を提供することである（不均衡性）。データマイニングの結果は仮説が立てられたとみなされるが、それら自体により因果関係を証明するものではない。

データマイニングの手法を使用することによって、FDA は追加調査を必要とする通常とは異なる又は予期しない製品-事象の組み合わせを特定できる可能性がある。FDA のレビューアーはデータマイニングを用いて薬物相互作用に関連するパターンを評価し、それらに特有の有害事象を特定する。レビューアーは選択された方法において感度と精度の両方を考慮する。予測できないほど高い因果関係（特定の期間で特定の製品と事象の組み合わせが 2 倍になることなど）が報告されると、その有害事象と製品との間に関連性があるかもしれないという仮説が立てられる。しかし、不均衡が認められないからと言って、安全性シグナルはないと裏付けることや、他の方法で検出されたシグナルを否定することはできない。

AE の重症度、当該医薬品が使用されている状態の重症度、及び当該医薬品の確立された安全性プロファイルを考慮して、シグナル閾値を調整する必要がある。例えば、重篤な有害事象（進行性多巣性白質脳症など）や安全性プロファイルがあまり知られていない医薬品の場合、シグナルの閾値をより低くすることを検討してもよい。シグナル閾値を低くするのが適切であると考えられる製品や有害事象については、「4.リスクベースに基づく医薬品安全性サーベイランス」で考察する。さらに、潜在的なシグナルを特定するために、様々な特性（小児の報告や重篤な転帰など）によってデータベースをフィルタリングすることができる。

### 6.1.3. 医学的文献

FDA レビューアーは、FDA に ICSR として提出されない緊急の安全性シグナルを同定するために、定期的に医学文献のスクリーニングを行う。スクリーニングは、医学文献を製品別又は AE 別に検索することにより実施する。レビューアーが製品及び有害事象を選択する基本的な方法については、「4.リスクベースに基づく医薬品安全性サーベイランス」に述べた。

レビューアーは、公表された AE 症例報告のスクリーニングを、FDA 以外の学術機関又は他の研究者により完了した試験、他の政府機関により実施され FDA にコメントを求めた試験、及び FDA が認識した他の試験などの追加データソースにより補足している。これらはピアレビュー論文やオンライン誌に発表されたり、学会抄録として発表されたりすることがある。これらの情報は、臨床試験の有害事象及び市販後安全性データの医療従事者による解釈を含む様々な形態で利用可能である。レビューアーは、患者レジストリ試験、観察研究、薬剤疫学研究、メタアナリシス、及び無作為化比較対照臨床試験から得られた所見にもアクセス可能である。

### 6.1.4. その他の情報源

体系的なスクリーニング、FAERS と VAERS のデータベースのデータマイニング及び医学文献のモニタリングに加えて、レビューアーはシグナルを検出する可能性がある他の情報源を利用している。安全性シグナルは、動物試験、in vitro 試験、又は承認時点で ADR とは考えられていなかった臨床試験における安全性所見の不均衡など、製品開発の一環として実施される試験中に検出される可能性がある。承認審査の過程において、レビューアーにより特定された潜在的シグナル、特に第 II 相及び第 III 相臨床試験において発生したシグナルは、どのような市販後活動が必要かを決定するために多くの専門分野の観点からの議論につながる。

申請者は必要な PSR を FDA に定期的に提出し、レビューを受ける。PSR は申請者から要約情報を直接提供しており、これらには臨床試験及び非臨床試験の報告及び市販製品のベネフィット・リスクプロファイルに関する申請者の評価が含まれる。PSR は、レビューアーが潜在的な安全性シグナルを特定するために利用可能な自発報告を補足し、市販製品のベネフィット・リスクプロファイルの潜在的変化に関する知見を補完する。FDA の規制で規定されている PSR に加えて、FDA は ICH E2C ガイドラインに従って作成された PSR を受け入れる。ICH フォーマットを用いて提出された PSR は、FDA の規制で要求されている追加データと情報を提供し、安全性レビュープロセスに大きく役立つ。PSR のレビューでは、レビューアーは最近承認された新しい適応症を有する製品、又は新たに出現した安全性シグナルを示唆する可能性のある所見に関して世界的な安全性データに対して特別な注意を払う。

REMS 評価には、重要な特定されたリスクに関する有用な情報を含めることができる。FDA が、医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを保証するために、承認されたラベリングを超えるリスク評価・リスク緩和戦略が必要であると判断した場合、FDA は REMS を要求できる。通常、REMS には、REMS 評価の提出に関する予定が記載されていなければならない。予定には、REMS の初回承認から 18 ヶ月後と 3 年後までの評価、及び REMS 承認から 7 年目の評価、又は REMS にその他に規定された頻度が記載されていなければならない。REMS については、Section 9 の Actions の項で詳細に考察されている。

医薬品リスク管理計画書 (RMP) は、申請者が作成した文書であり、当該製品の安全性プロファイル (重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報)、これらの安全性の懸念に対する計画された医薬品安全性監視及び試験、並びに当該製品に関連する既知のリスクをどのように管理するかを記述する。米国の規制では承認条件として RMP の提出は求められていないが、他の一部の規制当局では求められる。申請者は別の当局向けに作成された RMP を FDA に提出することができ、その場合、RMP は追加の安全性情報源となる可能性がある。

シグナルに関するさまざまな追加情報源は、通常、アドホックに入手される。それらは、承認後の安全性関連のラベリングの変更を目的とした一部変更申請による資料提出を含む。事実に基づく又は法的根拠に基づく措置を取るよう FDA に要請する市民か

らの要請を受領した時にもシグナルを特定できる。FDA は国際規制当局と連絡を取り続けており、それはシグナルの特定につながる可能性がある。さらに、FDA はメディアの問い合わせや報道を通じて医薬品安全性の問題を認識するようになる可能性がある。

## 6.2. スクリーニング範囲及び頻度

FDA AE データベースおよび医学文献のスクリーニングの範囲および頻度は、製品の種類によって異なる。製品は参照しやすいように 3 つのカテゴリに分類される; FDA AE データベースを製品カテゴリ別にスクリーニングするための要約を以下の表に示し、以下のパラグラフで詳細に説明する。

### カテゴリ A

一般に、レビューアーは毎週、承認後最初の 3 年間の製品について新規に受領した ICSR をスクリーニングする。これらの製品には、(1)NME(2)先発の生物由来製品(3)バイオシミラー(4)NME の指定を受けていないが、新たに承認された剤型、新たに承認された適応症、新たな患者集団への拡大、複雑な PK 又は PD 特性、又は複雑な組成物若しくは製造工程を有する製品が含まれる。

さらに、レビューアーは、データマイニングを含む、これらの製品の FDA AE データベースに累積されたデータに基づいて定期的にスクリーニングを実施する。

多くの場合、これらのスクリーニングは、リソースを活用して効率を最適化するために、PSR の受領と同時に計画される。PSR の提出物は累積ベースでの製造業者の分析が含まれ、全体的なレビュー結果を知らせる。このカテゴリの製品で承認後 3 年を超えるものは、カテゴリ C に記載されているとおりにスクリーニングされる。

### カテゴリ B

通常、レビューアーは、新規に受け取ったホメオパシーおよび調剤製品に関する ICSR および医学文献を毎週スクリーニングする。

### カテゴリ C

レビューアーは通常、(1) 承認後 3 年を超えるカテゴリ A の製品、(2) OTC 製品 (3) カテゴリ A または B 以外の製品の注目すべき AE が報告された新規に受領した ICSR について、毎週データベースをスクリーニングする。さらに、レビューアーは通常、カテゴリ C 製品のデータマイニングを少なくとも年 1 回実行する。

**表: スクリーニング範囲及び頻度**

スクリーニングカテゴリ	FDA AE データベース
<b>A</b>	毎週、新規に受領した ICSR をスクリーニング
	承認後、PSR の受領の間隔にてすべての ICSR をスクリーニング、データマイニングも含む
<b>B</b>	毎週、新規に受領した ICSR をスクリーニング
<b>C</b>	毎週、注目すべき AE の新規に受領した ICSR をスクリーニング
	承認後、少なくとも年 1 回、すべての ICSR をデータマイニング
A - 承認後最初の 3 年間: NME; 先発の生物由来製品; バイオシミラー; NME の指定を受けていないが、新たに承認された剤型、新たに承認された適応症、新たな患者集団への拡大、複雑な PK 又は PD 特性、又は複雑な組成物若しくは製造工程を有する製品。	
B - ホメオパシーおよび調剤製品	
C - 承認後 3 年を超えるカテゴリ A の製品。OTC 製品。カテゴリ A または B 以外の製品。	



## 6.3. シグナルの優先順位

特定されたシグナルは、製品内および製品間の両方で優先順位付けされる。優先順位付けは、有害事象の性質、転帰の重篤性、個人への影響、公衆衛生への影響に基づいて行われる。製品のベネフィット・リスク特性を変化させる可能性のある新たな情報が得られた場合、シグナルは再評価され、優先順位が付け直される。

AE の調査では、レビューアーはシグナルが重篤な AE であるか（すなわち、死に至るもの、生命を脅かす AE、入院または入院期間の延長、永続的又は顕著な障害・機能不全、先天異常、またはその他の医学的に重要な状態と判断される事象）どうかを決定する。

レビューアーはまた、個々の患者が治療を受けている疾患に関連した AE の重症度、ならびに介入がない場合の個々の患者に対する AE の影響も考慮する。

さらに、レビューアーは、全ての治療患者集団の健康における AE の影響、および公衆衛生へのより広範な影響を考慮する。シグナルの優先順位付けにより、評価、タイムライン、決定、規制措置と計画を含む効果的なシグナル管理が可能となる。

## 7. シグナルの評価と記録

複数の領域にわたる専門家チームは、優先順位付けされたシグナルを統合的かつ包括的に評価し、規制上の措置が必要かどうか、また、必要であればどのような措置が必要かを判断する。チームは、FAERS および VAERS に提出された ICSR、医学文献症例報告、製品使用実態データ（product utilization data）、報告割合および疫学的評価を含む、利用可能なすべての情報源から収集した累積データを統合する。

### 7.1. FAERS、VAERS および医学文献

#### 7.1.1. ICSR の検索

ICSR を検索する準備にあたり、レビューアーは評価すべきシグナルを考慮し、広域の検索（感度）と狭域の検索（特異度）のどちらを行うかを判断する。例えば、広域の検索では特定の製品または製品クラス的全 ICSR を検索でき、一方、狭域の検索では特定の製造販売業者の製品および特定の期間の ICSR を検索することができる。広域の検索は、データベースの探索的検索や新しい特徴を持つシグナルの評価に最も役立つ。より狭域の検索は、既知のリスクの特定の側面を検討する場合に、より適切である。FAERS の検索におけるレビューアーの最善の実践基準は内部文書に記載されており、検索結果の感度と特異度を最適化するための製品および AE 用語の選択に関する考慮事項が含まれている。

#### 7.1.2. 症例定義

症例定義とは、特定の疾患、傷害、またはその他の健康状態を有する者を特定するために一律に適用される基準である。それは、医学文献および現在の専門臨床診療ガイドラインに基づき、複数の領域にわたる専門家チームにより開発された。症例定義は、具体的な、徴候、症状および検査結果の組み合わせで構成される。保守的なアプローチとして、適切なトレーニングを受けた医師または他の医療提供者によって裏付けられた報告は、診断基準がすべて明確に含まれていない場合でも、一般に症例定義を満たしているときみなされる。診断の複雑さとその設定に応じて、レビューアーはケースシリーズに報告を含める、あるいは含めないという根拠をレビューの中で考察する必要がある。

自発 AE 報告からシグナルが得られた場合、市販後安全性シグナルの包括的評価において症例定義の使用が必要になることがよくある。レビューアーは、イベントの症例定義を参照として用いて、個々の ICSR を評価し、類似した症例の集合（7.1.4 項、ケースシリーズ）に組み入れる必要があるかどうかを評価する。症例定義は、個々の報告がケースシリーズに属するか否かを判断するための事前に規定された基準で構成される。利用可能な場合、レビューアーは既存の症例定義を使用することが望ましい。ただし、特定の AE と特定の製品による複合的な特徴の場合、既存の症例定義の変更が必要となる場合がある。症例定義の使

用には、因果関係を評価することや患者を管理するための基準を確立することは含まれず、製品への曝露のエビデンスも必要ないことに注意することが重要である。

### 7.1.3. ICSR の因果関係評価

市販後の有害事象は、市販後の使用経験、製造販売後臨床試験、医学文献、医療従事者および消費者からの直接報告を含む様々な情報源から報告される。ひとつの AE とひとつの製品との因果関係の可能性を評価するプロセスは、レビューアーや安全性サーベイランスに関わる他のスタッフに多くの課題をもたらす。因果関係評価のプロセスを標準化する様々な方法が開発されてきたが、検証された方法はない。因果関係の評価は、ICSR レベルおよび製品全般 – AE レベルで実施される。ICSR レベルでの因果関係評価に関する考慮事項を以下に示すが、8 項では製品 – AE レベルでの考慮事項を示す。

一例の ICSR の因果関係を評価する際、レビューアーは、ICSR に記載された個々の患者が使用した製品との AE の関連性を評価することに重点を置く。レビューアーは 5 つの大きなカテゴリーに分類可能な多くの特徴を評価する。(1)時系列データ (例: 妥当な時系列情報配列、投与中止、再投与)、(2)前例 (例: 同一品目または関連製品の類似 AE)、(3)生物学的または薬理学的妥当性(例: 体液中の毒性薬物濃度、認知された薬力学的現象の発現)、(4)情報の質、(5)他の病因 (別の可能性) : 合併症または症状、併用薬。8 項に概略を示すように、これらの特徴のいくつかは、製品 – AE レベルでの因果評価中にも考慮される (例えば、前例、生物学的または薬理学的妥当性)。

上述の ICSR の特徴が評価されたら、レビューアーは二値分類システム (すなわち、関連性あり、あるいは関連なし) を用いて ICSR を分類する。例えば、妥当な時間的關係があり、他の要因がない症例は関連ありの症例とみなす。一方、時間的關係がなく、(AE 発現に) 寄与または交絡する別の病因が記載されている症例は、関連なしと判断される。

自発報告制度からの情報は、通常、製品と AE との因果関係に関する確定的な回答を提供することはできない。しかし、十分に記録された稀な AE の報告は、通常は薬剤と関連がある。あるいは、十分に記録された再投与陽性の報告は、因果関係を強く示唆、または確立するのに十分である。

### 7.1.4. ケースシリーズ

症例を検索し、症例定義を適用し、重複報告を処理した後に、レビューアーは複数の ICSR の因果関係を評価し、すべての基準を満たすケースシリーズを組み上げる。レビュー文書には、ICSR をケースシリーズに組み入れる際の考慮事項または根拠の要約、ならびに症例全体の AE のパターンや傾向など、ケースシリーズを特徴付ける記述的臨床情報が含まれる。さらに、最も情報が得られる ICSR またはシリーズ内の症例を最もよく表す ICSR の要約を詳細に検討する。

## 7.2. 製品の使用実態

米国母集団における医療用製品の使用実態を定量化して評価するために、薬剤使用実態分析が行われる。これらの分析は、FDA の規制上の意思決定に際し、医薬品の安全性シグナルの対処法について情報を提供する。使用されるデータソースによって、これらの分析は、患者の人口統計、処方者の専門、患者の診察に関する診断と手順、使用方法、処方量、剤形または投与経路、製品の使用期間、同時使用した製品、および妊娠中の投与に関する重要な情報を提供することができる。

薬局での基準、ヘルスケアデリバリー、および薬剤疫学の原則は、米国における製品使用実態と治療パターンを特徴付けるために、電子的ヘルスケアデータと一緒にこれらのデータを評価し解釈することに用いられる。

FDA では、販売流通データ、外来患者処方データ、患者レベルデータ、退院請求データ、診療所調査データ、長期医療保険請求レベルデータなど、いくつかのタイプの独自の製品使用実態データが利用されている。

製品メーカーから入手したデータも評価に使用することができる。

製品使用実態分析に使われる特定のデータソースや方法は、シグナルの特性 (例えば、AE、特定の患者集団、治療状況) および使用パターンの特徴に基づいて選択される。

なぜなら米国国民の治療に関するすべてのデータを利用することはできないので、製品使用実態に関する国家的な評価を行うに

は、複数のデータストリームが必要になることがある。

患者および処方レベルの製品使用実態分析は、注意すべき患者集団や、AE または他の安全性問題に関連する治療の設定を特徴付けるために、製品が調剤または投与される際に実施される。

これらの分析は、患者の曝露の程度に関する情報、および患者の特徴や使用パターンについても情報を提供する。

全体として、製品使用実態分析は、医薬品安全性監視活動の背景を提供し、実際の使用状況を明らかにすることができる。

### 7.3. 報告割合

FAERS または VAERS からシグナルが特定されると、報告割合（「reporting rate (報告率)」と呼ばれることもある）を調べることでシグナル評価に役立つ。

報告割合は発生率ではないが、背景を提供し仮説を立てることができる。

報告割合は医薬品の使用状況に基づくものであり、使用患者数、処方量、または卸での販売量の単位で測定できる。

分子は、特定の期間に FAERS または VAERS に報告された対象薬剤に関連する ICSR のカウントから算出される。

報告割合の算出する際、FDA では通常、分母として処方数を使用するが、これは特定の期間における人口の薬物曝露の代替測定値として用いる。

処方数は、セクション 7.2「製品の使用実態」で説明した独自の薬物利用データベースから推定される。

報告割合はシグナル評価に役立つが、それらには限界がある。

分子（ICSR の数を表す）と分母（製品使用データから算出）は、異なるデータソースから得られる。

不確実性をもたらす更なる要因がある。

例えば、AE の過少報告は一般的であり、製品使用データは実際のカウントではなく国の推定に基づいている。

指示され実行可能であるならば、これらの計算に続いて、人口または疾患ベースのデータソースでの厳密な市販後調査を用いた正式な推論分析が行われる。

報告割合は単独では考慮されない。レビューアーは、利用可能なすべてのデータとそのデータの強度を考慮する必要がある。

報告割合は、ケースシリーズを作成する前に（すなわち、case definition を適用して因果関係を評価する前に）計算することができる。この状況では、報告割合は対象の薬物と AE の組み合わせの総レポート数に基づくものであり、報告割合は、ケースシリーズの作成後に算出することもできる。この場合、重複したレポートやその他の要因が考慮する（セクション 7.1.4、ケースシリーズ）。

ケースシリーズの作成前または作成後に計算されたかどうかにかかわらず、報告割合はおおよその見積りにすぎない。

これらは、背景を提供し、各データソースからの固有の制限を考慮した範囲で仮説を立てることに役立つ（例えば、分子と分母は、日付、期間、適用、治療方法、およびレポーティングルールの条件によって調整される）。

### 7.4. 疫学的評価

疫学的評価はしばしばシグナル評価プロセスの不可欠な部分である。

事前に、他の研究者がシグナルを以前に特定または評価したかどうか、また未回答の質問が残っているかどうかを判断するために、医学文献の徹底的なレビューが実施される。

さらに、申請者、専門家 FDA チーム、またはその両方は、市販後期間中に利用可能な医薬品（または医薬品クラス）の臨床試験データを再評価できる。

Sentinel Initiative を通じて、FDA は、電子健康記録、保険金請求データ、レジストリなどの大規模な電子医療データベースの情報にアクセスする。

これらのヘルスケアデータベースは、FDA による市販製品の安全性に関する情報を積極的に収集（アクティブサーベイランス）することを可能にする分散データシステムによって、データパートナーの多様なグループが利用可能となる。

探索的分析は、ヘルスアウトカムを特徴づけるために行われ、医療製品の使用を調査し、より詳細な評価を実施する可能性を探るために行われます。

自動化されたデザインツールおよび交絡因子を制御する統計的手法を用いて、FDA はこれまでの研究に基づいて医薬品とアウトカムの関連性を正式に評価するための追加解析を実施する場合がある。

## 8. 製品と AE の因果関係

製品と AE の間に因果関係があるかどうかは、レビュー中の製品のデータ全体からエビデンスの強さに基づき判断する。

ICSR レベル（セクション 7.1.3）でなされる因果関係評価は、AE を経験した個々の患者を反映している。

集積データの評価では、ケースシリーズで十分に裏付けられた症例の数、データの一貫性、因果関係評価に用いた特徴、特に生物学的および薬理学的妥当性の存在など、いくつかの異なる条件が考慮される。

さらに、同一製品または類似製品での類似の AE の前例（例えば、薬剤クラス）も考慮する。

生物学的および薬理学的妥当性の評価は、因果関係評価の重要な要素であり、妥当性が不明確または不足している場合は、更なる評価が必要である。

FDA は、薬物または生物由来製品の毒性の根底にある機序をよりよく理解するとともに、薬物の化学構造と AE を誘発する可能性との関連性に関する洞察を深めるために、このような評価を実施する。

特に報告された症例数が限られている場合には、薬物の作用機序または化学構造活性相関に関連する計算ツールと予測モデリングを使用して、薬物と AE との因果関係のエビデンスを強化することができる。

PK または PD モデリングおよびその他の薬理学的または毒物学的評価は、class effect を含む妥当性に関する更なる知見が得られる場合がある。

前述の評価に加えて、製品と AE の因果関係の判定には、医学文献や市販前開発プログラム（臨床研究、臨床試験、毒性学的データなど）を含む他のすべての利用可能な情報の包括的なレビューが必要になる場合がある。

製品の使用実態、報告割合（または 報告率）、疫学研究、市販後研究または試験の結果などの他のデータも、エビデンスを強化する。

## 9. 措置

包括的な検討の結果、複数の領域にわたる専門家チームにより、その後の対応が必要と判断されることがある。可能性がある措置としては、申請者に対する製品ラベリングの変更の指示、医薬品の安全性に関するコミュニケーション（drug safety communication）の発出、リスクの特性をより明確にすることを目的とした市販後研究（study）又は市販後臨床試験（trial）の実施を指示することによる追加データの収集、リスクをさらに低減するための新たな REMS の発行又は承認された REMS の修正の指示などがある。

当該医薬品と有害事象との因果関係を裏付けるエビデンスが不十分な場合は、当該有害事象を注目すべき有害事象として綿密なモニタリングを継続することがある。規制上の措置が取られたか否かに係らず、FDA は、判断に影響を及ぼす可能性のある新たな安全性情報に対する監視を継続する。

### 9.1. 製品ラベリングの変更

FDA により承認された医療従事者向け製品ラベリングは、製品の安全性及び有効性に関する最も重要な情報源である。ラベリングには、当該製品を安全かつ有効に使用するために必要不可欠な科学的情報がまとめられている。

FDA は、医薬品又は生物由来製品の承認後に得られた新たな安全性情報に基づき、当該医薬品又は生物由来製品の申請者（Application Holder）に安全性に関連するラベリングの変更を指示する権限を有している。

FDA ガイダンス文書には、このようなラベリングの変更（ラベリングのどの項を変更すべきかを含む）に対する FDA のアプローチが記載されている。

### 9.2. 安全性についてのコミュニケーション

FDA は、新たに浮上した（emerging）医薬品安全性情報を含め、重要な医薬品の安全性に関する問題について情報を作成し、一般市民に伝達する。重要な医薬品安全性情報を速やかに伝達することにより、医療従事者、患者、消費者及びその他の関係者は、市販されている医薬品の潜在的なリスクとベネフィットに関する最新の情報にアクセスすることができ、より多くの情報に基づき治療を選択することができるようになる。Drug Safety Communication（DSC）は、市販されている医薬品で新たに認められた又は浮上した（emerging）重要な安全性情報を医療従事者及び患者に伝達するために、FDA が使用するツールである。

FDA は、伝達された情報が処方決定に役立つか、患者が当該医薬品を使用する判断に影響を及ぼすか、害（harm）を回避、防止、又は最小化するための措置を講じることができるかを検討した上で、DSC を発行する。DSC では、重篤又は生命を脅かす可能性のあるリスク又は有害事象を引き起こす新たに浮上した（emerging）安全性懸念がハイライトされ、今まで知られていなかった相互作用、投薬過誤の可能性、既知の有害事象に関する情報の更新などに関連する内容が含まれる。通常、DSC は以下に関する情報を伝達する。

- 安全性の問題点と伝達されるリスクの性質。
- 当該製品の承認された適応症又は使用。
- 確立されたベネフィット、又は、当該製品で検討されているベネフィット。
- 必要に応じて、医療従事者及び患者に対して推奨される措置。
- FDA がレビュー済み又はレビュー中のデータの要約。

FDA が発出したコミュニケーションに加えて、申請者は、重大な健康被害に関する情報の伝達、処方情報の重要な変更の伝達、処方薬の広告や処方情報の訂正の強調などを目的として、Dear Health Care Provider letter の発行を FDA に要求又は指示されることがある。

### 9.3. 市販後研究及び市販後臨床試験

FDA は、承認された NDA 及び BLA を保有する申請者に対し、特定の状況下で追加の研究（studies）又は臨床試験

(clinical trials) の実施を指示する権限を有する。FDA は、Section 505(o)(3)(D)(i)に基づき、市販後研究を指示する前に、FD&C 法の Section 505(k)(1)に基づく AE 報告及び同法の Section 505(k)(3) に基づき確立された active postmarket risk identification and analysis system が、Section 505(o)(3)(B) に記載された目的を達成するために十分ではないことを確認しなければならない。また、FDA は、Section 505(o)(3)(D)(ii) に基づき、市販後臨床試験を指示する前に、市販後研究が Section 505(o)(3)(B) に記載された目的を達成するために十分ではないことを確認しなければならない。

#### 9.4. ファーマコビジランスの強化

注目すべき有害事象の安全性サーベイランスに対する FDA による実行性を高めるため、FDA は申請者に以下を要求することができる。

- 対象となるデータ収集ツールを使用した、当該製品及び注目すべき有害事象に特有の詳細な症例情報の収集
- 最低限の報告要件を超えた、注目すべき既知の (Labeled) 有害事象に関する緊急報告の提出
- FDA が規定した頻度での、注目すべき有害事象の要約及び評価 (例: PSR 又はその他の形式)

#### 9.5. 潜在的な安全性シグナルの Web 掲載

法的要件と確立されたポリシー及び手続きに従って、FDA は定期的に、利用可能なデータソースから特定された潜在的なシグナルを掲載する。FAERS から特定された、又は FAERS のデータが寄与した重篤なリスクあるいは新規の安全性情報の潜在的なシグナルは、FDA インターネット website に掲載される。

最新の報告書は四半期毎に入手できる。前の四半期からの情報が website 上で更新され、FDA の薬事アクションがとられるまで、あるいは FDA がこれ以上薬事アクションが必要ないと決定するまで入手できる。FDA は、リスクと関連がありそうな製品に対し、ひとつあるいは複数の次にあげるアクションが必要だと決定する; ラベリング改訂、リスクを特徴づけるための追加データの収集、REMS、またはベネフィットがリスクを上回ることを確保するための REMS の修正、承認の一時停止や取り下げ。FDA が四半期毎の報告書上でそれぞれの問題に対して薬事アクションをとるか、薬事アクションが必要ないと決定した後、追加の更新はなくなり、四半期毎の報告書は保管 (アーカイブ) される。

四半期毎の報告書に加え、別の掲載 website はセンチネルプログラムで評価されたシグナルを含む。センチネル website に掲載された情報は、センチネルシステムで得られたナレッジをすみやかに公共のドメインで入手できる状態にしなければならないという FDA のコミットメントの一部として提供される。

これらの掲載は、リスト上に製品が記載されていることが、製品と AE の関連性があると FDA が結論づけたということを意味するものではない。FDA が、製品と AE に関連性があると結論づけたと明確に宣言しない限り、例えば関連性があることをラベルに反映したと掲載しない限り、それは、FDA がさらなる評価が必要な潜在的な安全性シグナルを特定したという意味である。

#### 9.6. リスク評価・リスク緩和戦略

FDAAA は FD&C 法を改訂し、薬剤のベネフィットがリスクを上回ることが確保できるように REMS が必要と FDA が決定した場合に、FDA が REMS を要求できるように、FDA に権限を与えた。REMS はそれゆえ、ラベリング以上の追加のリスク緩和策を提供し、その REMS がなければ入手できないような、既知の重篤なリスクを有する製品 (NDA、BLA あるいは ANDA によって承認された) に、患者が安全にアクセスできるようにする。企業向けガイダンスに、ベネフィットがリスクを上回ることを確保するために REMS がいつ必要か決定するための要素を FDA がどのように提供するかについて、明記している。

いったん、REMS が必要と結論が出たら、FDA は REMS が意図するゴール及びゴールを達成するための特別な戦略を検討する。REMS には Medikation ガイド、コミュニケーションプラン、安全な使用方法を確保するための要素 (ETASU)、実行システム、REMS の評価のタイムテーブル等が含まれる。REMS の要件について医療従事者に情報を伝達したり、メディカルモニタリングから定期的な臨床検査までなど安全性に関するプロトコルを説明するため、コミュニケーションプランが REMS の実装に有用と FDA

が決定した場合、医療関係者へのコミュニケーションプランは要求される。

REMS に ETASU がいない場合、その薬剤が承認されないか、取り下げになるような、ラベリングに記載されている特別で重篤なリスクを緩和するため、FDA は REMS の一部として ETASU を要求することができる。ETASU を含む REMS は例えば以下のような要件から成り立つ；薬剤を処方する医療従事者は特別なトレーニング又は経験を有する、薬剤を使用する患者はモニタリングされる、薬剤を安全に使うためのエビデンス又は他の文書と一緒に薬剤が渡される。

薬剤のベネフィットがリスクを常に上回ることを確保するためそのような戦略が必要と示唆する情報が得られた場合、新薬の承認条件として又は承認済みの製品に対して、REMS は要求される。新たな情報とは、製品承認、REMS 付与あるいは REMS の最終評価以降に FDA が知った、製品の使用と関連のある重篤なリスクである。申請者は定期的に REMS を評価し、プログラムがそのゴールを満たしているか、さもなければ修正されるべきかについての評価を FDA に提出しなければならない。申請者は FDA と協力して製品のライフサイクルを通じて、新たな情報を得た場合は、REMS を修正する。FDA は全ての REMS 評価をレビューする。承認された REMS の評価は、レビューアーのための価値ある情報源であり、製品が安全に使用されていることを保証する安全性サーベイランスツールでもある。

## 10. 新たなアプローチの探索

公衆衛生を守り改善し、製品の安全性を促進する点における実行性をさらに増強するために、FDA は薬剤安全性サーベイランスに関する新たなアプローチを模索し続けている。さらに、パートナーシップや契約を通して、FDA は新たなデータシステム、サーベイランスのインフラ整備、既存のリソースを補完する新たな方法のツールのサポートとさらなる開発を目指している。

## 11. Acronyms

AE	adverse event
ANDA	abbreviated new drug application
ARIA	active risk identification and analysis system
BLA	biologics license application
BPCA	Best Pharmaceuticals for Children Act
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CGMP	current good manufacturing practice
DQSA	Drug Quality and Security Act
ETASU	element to assure safe use
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Food and Drug Administration
FDAAA	Food and Drug Administration Amendments Act
FD&C	Act Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
GFR	glomerular filtration rate
ICH	International Council for Harmonisation
ICSR	individual case safety report
MAPP	Manual of Policies and Procedures
NCVIA	National Childhood Vaccine Injury Act
NDA	new drug application
NDC	national drug code

NME	new molecular entity
OTC	over the counter
PAC	Pediatric Advisory Committee
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PD	pharmacodynamic
PHS	Act Public Health Service Act
PK	pharmacokinetic
PMR	postmarketing requirement
PQI	product quality issue
PREA	Pediatric Research Equity Act
PSR	periodic safety report
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
RMP	risk management plan
SOPP	Manual of Standard Operating Procedures and Policies
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System



米国研究製薬工業協会 (PhRMA Japan)  
技術委員会 Science and Regulatory Committee  
Safety Sub-committee

2020 年 FDA スタッフのための医薬品及び生物由来製品の市販後安全性サーベイランスのベストプラクティス検討メンバー

- ◎ 前田 玲 日本イーライリリー株式会社
- 中村 仁子 日本イーライリリー株式会社
- 前田 敦 アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
- 高倉 知子 アムジェン株式会社
- シン ナターリャ ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
- 橋本 麻子 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
- 守屋 佳世子 セルジーン株式会社
- 室井 宏美 ギリアド・サイエンシズ株式会社
- 横山 隆 ギリアド・サイエンシズ株式会社
- 武部 恭子 ヤンセンファーマ株式会社
- 川口 源太 ヤンセンファーマ株式会社
- 佐藤 千鶴子 MSD 株式会社
- 手島 喜浩 MSD 株式会社
- 中井 高洋 MSD 株式会社
- 慶徳 一浩 ファイザー株式会社
  
- 池田 晶子 ヤンセンファーマ株式会社

◎ リーダー ○サブリーダー □事務局 ■アドバイザー  
所属は本文書の翻訳時の企業名を記載しました。