

日本におけるシグナル管理活動のためのヒント

令和 7 年 8 月作成

編集 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
PV 部会 継続課題対応チーム 8

はじめに

シグナル管理活動は、収集した情報から医薬品に関連する新たなリスクの有無及び既知のリスクの変化の有無を決定するための一連の活動であり、医薬品安全性監視活動の中心を担います。また、医薬品リスク管理計画書においては、**GPSP** 省令に基づく試験や調査といった「追加の医薬品安全性監視活動」に該当しない「通常の医薬品安全性監視活動」に該当する活動でもあります。なお、市販後の通常の医薬品安全性監視活動は、自発報告を中心とする様々な情報の収集、検討、安全確保措置の立案、及び措置の実施からなります。欧米では規制当局のシグナル管理の考え方、実施手順等のガイドラインが公表されており、企業はこれらの情報を基にシグナル管理活動を行うことができます。一方日本では、企業におけるシグナル管理活動／安全管理情報の集積検討についての手法を具体的に示した規制はないため、各企業で活動状況及び手法が異なると考えられます。

そのため、継続課題対応チーム 8 では日本の企業がシグナル管理活動を行う際の参考となるよう、日米欧の規制当局のシグナル管理活動の概要、及びこれら規制当局等の活動を基に、基本的なシグナル管理の在り方を示すために本ホワイトブックを作成いたしました。各社でシグナル管理手順を定める際に本ホワイトブックがその一助になれば幸いです。

2025 年 8 月

医 薬 品 評 価 委 員 会		
ファーマコビジランス部会	副部長	大平 隆史
継続課題対応チーム 8	リーダー	大賀 圭子
	サブリーダー	佐藤 紀子

本書の使い方と留意点

- 本書は、国内のファーマコビジランス活動において集積評価を実施している人もしくはこれから実施される方が、シグナル管理活動を行う際の参考となるよう、日米欧の規制当局のシグナル管理活動の概要、及びこれら規制当局等の活動を基に、基本的なシグナル管理の在り方を示したものです。
- 本書を初めて読む方には、第 1 章及び第 2-5 章の当局のガイダンスから拝読いただくことをお勧めしますが、シグナル管理活動の全体像を簡潔に把握するには、第 6 章の概略から読み進めていただく方法もあります。
- シグナル管理活動に関して国際的に規制を調和させる活動 (ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)等)は行われていない為、本資料ではそれぞれの章において各一連の活動で行われる用語の定義を行っております。

- WHO の VigiBase、FDA の FAERS、EMA の EudraVigilance 等に代表される個別症例安全性報告のデータベースに含まれる情報はデータベースにより Adverse event や Suspected adverse reaction 等違いはあるが、本書では有害事象データベースと記載する。
- 資料内に使用されている略語は、最後にまとめて正式名称を記載している。用語の定義は各規制当局で異なるため、各章に用語の説明を記載している。
- 本書に記載する規制関連情報は 2025 年 2 月 28 日時点で有効なものである。規制は変化するものであり、いつでも新しい規制・ガイドライン等が発効され、また現在の規制文書が失効され得る。そのため、必要に応じて、新たな規制関連文書を確認することを推奨する。
- 本書に記載する URL は 2025 年 2 月 28 日時点で有効なものである。

目次

はじめに	2
本書の使い方と留意点	3
第1章 規制当局等のシグナル管理活動	6
1 規制当局等のシグナル管理活動	7
第2章 EMA	12
1 規制当局等のシグナル管理方法	13
1.1 シグナル管理のガイドラインとスコープ	13
1.2 シグナルの定義	14
1.3 シグナルの情報源	14
1.4 シグナル管理手順と考慮すべき事項	15
2 規制当局が公開するシグナル関連情報	18
2.1 PRAC meeting におけるシグナル評価結果公開の流れ	18
第3章 FDA	19
1 規制当局等のシグナル管理方法	20
1.1 序文	20
1.2 シグナル情報源	21
1.3 シグナル管理手順	21
1.4 シグナル検出方法	21
1.5 シグナル予備的評価	22
1.6 シグナル評価、優先順位付け、リスクの特定	22
2 規制当局が公開するシグナル関連情報	25
2.1 FAERS データベース由来の重大なリスクの潜在的なシグナル/新しい安全性情報	25
2.2 Drug Safety Communications	25
2.3 Sentinel System (Sentinel) で検出されたシグナル	25
第4章 PMDA	27
1 規制当局等のシグナル管理方法	28
1.1 シグナル管理のガイドラインとスコープ	28
1.2 シグナル情報源	28
1.3 シグナル検出方法（情報の評価及び1次スクリーニング）	28
1.4 シグナル検証（2次スクリーニング）	30
1.5 シグナル評価	30
1.6 リスクの特定	30
1.7 専門協議	31
1.8 安全対策措置の実施	32
2 規制当局が公開するシグナル関連情報	32
2.1 PMDA によるシグナル評価	32
2.2 PMDA によるシグナル・措置関連の公開情報	34
第5章 CIOMSⅧ	35
1 規制当局等のシグナル管理方法	36
1.1 シグナル管理活動の考え方・戦略とスコープ	36
1.2 シグナル情報源	40
1.3 シグナル管理手順	41
1.4 リスクの特定	44
1.5 シグナルの報告及びリスクコミュニケーション	45
1.6 リスクマネジメントプランへの期待	45

第6章 シグナル管理の考え方と手順の概略	46
1 シグナル管理及び本項目の趣旨	47
1.1 シグナル管理の関連用語の定義	47
1.2 シグナル手順の概要	51
1.3 シグナル管理活動の記録の保存	52
1.4 シグナル評価後の活動（リスク分類・措置実施）	52
【略語一覧】	53

第 1 章 規制当局等のシグナル管理活動

1 規制当局等のシグナル管理活動

CIOMS Working Group (WG) VIII は、シグナルを単一あるいは複数の情報源（観察及び実験）から得られた情報であり、それらは介入と事象の関係もしくは関連した組み合わせ、あるいは有害もしくは有用な事象の間に示唆された、新たな潜在的な因果関係や、すでに知られていた関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性があると判断されたもの、と定義している。

日本の企業が個社でのシグナル管理活動を検討する上で、規制当局等のシグナル管理活動がどのようなものかを知る必要がある。本章では、各企業がシグナル検出・管理手順とシグナル評価方法を構築する際の参考となるように、規制当局等のガイドラインの内容や公開情報をまとめた。詳細は各規制当局等の章をご確認いただきたい。

第2章～第4章で実際に EMA、FDA 及び PMDA が発行しているシグナル管理活動に関するガイドライン、及びそれぞれの規制当局が公開しているシグナル関連情報の種類及び公開サイトを示した後、第5章で CIOMS VIII 報告書で示されているシグナル管理活動の基本的な要素を示した。公開されているシグナルやその評価結果を知ることによりそれぞれの規制当局のシグナル管理活動やガイドラインの理解が深まると共に、実際に検出されたシグナルやその評価結果は企業がシグナル検出及び評価を行う上で参考になると考えられる。

< 規制当局等のシグナル管理活動に関する動き >

年	ガイドライン等	対象	規制当局等
2010 年	医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れについて（平成 22 年 2 月 10 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡）発出	製薬企業、PMDA、MHLW	PMDA
2010 年	CIOMS VIII が報告書（Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance）を発行	規制当局、製薬企業、国際的監視センター	CIOMS VIII
2012 年	GVP Module IX Signal management を発行	製薬企業、各国規制当局、EMA	EMA
2016 年	SCOPE が Signal Management Best Practice Guide を発行	各国規制当局	EMA
2020 年	CDER が Manual of Policies and Procedures (MAPPs) 4121.3、Collaborative Identification, Evaluation, and Resolution of a Newly Identified Safety Signal (NISS)を発行	CDER/CBER	FDA
2021 年	「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れ」について（令和 3 年 9 月 27 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課 事務連絡）発出	製薬企業、PMDA、MHLW	PMDA

CIOMS VIII : CIOMS Working Group on Signal Detection

SCOPE : Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe

CDER/CBER : Center for Drug Evaluation and Research/Center for Biologics Evaluation and Research

米国、EU、WHO 及び日本における各規制当局が行っている統計的シグナル検出を比較可能なように、それぞれの規制当局が使用している有害事象データベースの特徴と統計的シグナル検出方法をそれぞれ表 1-1 及び表 1-2 に示す。統計的手法の活用方法等の詳細は第 2 章～第 4 章の各規制当局のシグナル管理活動を参照いただきたい。

表 1-1 統計的シグナル検出に使用している有害事象データベースとその特徴

	米国	EU	WHO	日本
データベースの名称	FAERS (FDA 有害事象報告システム)	EudraVigilance (EU 医薬品規制当局安全性監視)	VigiBase (WHO 国際データベース)	JADER (PMDA「医薬品副作用データベース」)
	https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance	https://who-umc.org/vigibase/vigibase-services/	https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0004.html
収載されている副作用情報源	- 自発報告（文献情報を含む） - 非自発報告（臨床試験、臨床研究等）	- 自発報告（文献情報を含む） - 非自発報告（臨床試験、臨床研究等）	- 自発報告（文献情報を含む） - 非自発報告（臨床試験、臨床研究等）	- 自発報告（文献情報を含む） - 非自発報告（臨床試験、臨床研究等）
	製薬企業、医療従事者、消費者等からの報告	製薬企業、医療従事者、消費者等からの報告	製薬企業、医療従事者、消費者等からの報告	製薬企業、医療従事者等からの報告
収載されている医薬品	米国で承認されている医薬品	欧州経済地域（EEA）で認可された医薬品（中央審査方式、非中央審査方式）	国際医薬品モニタリングプログラム参加国で承認されている医薬品	日本で承認されている医薬品
	国内承認薬と同一の有効成分に関する外国での有害事象報告を含む	EEA 域内承認薬と同一の有効成分に関する EEA 域外での副作用報告を含む	150 を超える参加各国での国内データベースからの自発報告の公開データセットが含まれており、四半期毎又はそれ以上の頻度で報告されている	国内承認薬と同一の有効成分に関する外国での副作用報告は含まない

	米国	EU	WHO	日本
個別症例データセットの公開	FAERS の四半期毎のデータファイルダウンロード可能。アクセス・ダウンロードに、所属機関による制限なし。	EudraVigilance データへのアクセス可能なレベルは、製薬企業、EEA 内の規制当局、アカデミア、WHO-Uppsala Monitoring Centre (UMC)、EEA 外の規制当局毎に規定されている。	非公開 (購入可能)	毎月更新するデータセットをダウンロード可能。アクセス及びダウンロードに、所属機関による制限なし。
ラインリスト又は集計データの公開	FAERS データを、販売名/成分名、副作用名等で検索し、報告年、年齢層、性別、報告者、副作用別の集計症例数を算出可能。	EudraVigilance 収載データを販売名/成分名で検索し、年代、年齢層、性別、報告国、報告者、副作用別の集計症例数を算出可能。	VigiAccess により、成分毎の各副作用報告件数、地理、性別、年齢層の分布、年間レポート数の算出が可能。 https://www.vigiaccess.org	副作用が疑われる症例報告データを、販売名/一般名、副作用名で検索し、ラインリスト（個別症例報告）の表示、年次別の集計症例数の算出が可能。
閲覧可能な症例	当局に報告された個別症例（非重篤症例を含む）	当局に報告された個別症例（非重篤症例を含む）	当局を含む国際医薬品モニタリングプログラムのメンバーより提出された個別症例（非重篤症例を含む）	当局に報告された個別症例（原則重篤症例）

表 1-2 統計的シグナル検出の実施方法

	米国	EU*3	WHO	日本
シグナル検出	FAERS を用いたデータマイニング手法（不均衡解析）によるシグナル検出（受動的監視）。	EudraVigilance を活用し、中央承認薬については EMA、各国承認薬については各国規制当局が担当する（製薬企業も関与）。	UMC は VigiBase を定期的にスクリーニングし、データマイニングを実施している。	JADER を用いた解析、文献、外国規制当局からの情報をもとにシグナル検出を実施。死亡・未知重篤等の 15 日報告に相当する場合は、原則として翌執務日中に因果関係等の評価を行う。
シグナル検出の定量法*1	MGPS	ROR	BCPNN	非公開*4
不均衡報告/シグナルの定義として使われている基準	EB05 $\geq$ 2	全てのデータを使用する場合: ROR の 95%信頼区間 下限値 >1 and $N\geq 3$ or $N\geq 5$	IC025 (IC の 95%CI 下限値) >0	
計算実行間隔	- Periodic Safety Report (PSR) の受領と同時に計画・実施される（カテゴリーA） - 少なくとも年 1 回（カテゴリーC）*2	少なくとも 6 か月毎、製品によってはより高頻度にモニターすることが推奨されている。	3 か月	

*1：各定量法の算出方法に関する参考文献（渡邊裕之，他．重要な安全性情報を早期に検出する仕組み—シグナル検出の最近の手法について—．計量生物学．2004;25(1):37-60.）

*2：製品カテゴリー カテゴリー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、若しくは複雑な組成物又は製造工程を有する製品）、カテゴリーB（ホメオパシー及び調剤製品）、カテゴリーC（承認後 3 年を超えるカテゴリーA の製品。OTC 製品。カテゴリーA 又は B 以外の製品）

*3: EMA/849944/2016 Screening for adverse reactions in EudraVigilance

*4:「データマイニング手法の導入に関する検討結果報告書（平成 21 年 3 月）」が公開されているものの、活用実態について明確には示されていないため、「非公開」とした。

第 2 章 EMA

1 規制当局等のシグナル管理方法

1.1 シグナル管理のガイドラインとスコープ

EMA では Regulation (EC) No 726/2004、Directive 2001/83/EC、及び Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 (以下、REG、DIR、IR) に、EU におけるシグナル管理に関する規定 [DIR Art 107h、REG Art 28a、IR Chapter III] が定められており、シグナル管理のガイドラインとして、以下の製造販売後安全性監視指針 (Good Vigilance Practice (GVP) のモジュール) を発行している。

- GVP Module IX - Signal management (Rev. 1)
- GVP Module IX Addendum I - Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions

なお、シグナル検出の統計的側面に関するガイドラインは、GVP Module IX Addendum I - Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions に述べられている。

シグナル管理ガイドラインのスコープは以下の通りである。

- 承認手順 [中央審査方式や各国レベルでの承認 (相互承認方式や分散審査方式を含む)] にかかわらず、EU で承認されたヒト用医薬品に適用される。
- 特に明記しない限り、シグナル管理に関与するすべての組織 - すなわち医薬品の製造販売業者 (Marketing Authorization Holder、MAH)、各国所管当局 (National Competent Authority、NCA) 及び EMA - に適用される。

また、2012 年 6 月に、欧州における PV 規制を効果的に実施する目的で、当時の EU 加盟国の所官当局により the Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) が設立された。SCOPE は、実用的なツールとガイダンスを提供することを目的としており、8 つの個別の SCOPE ワークパッケージ (WP) のうち WP5 (シグナル管理) から、2016 年 6 月に EU 加盟国所管当局のネットワーク内でのシグナル管理活動を改善するために、Signal Management Best Practice Guide が発行されている。

この他に、EMA は以下の 2 つのガイダンスを公表している。

- Screening for adverse reactions in EudraVigilance (2016 年 12 月)
- Questions & answers on signal management (2021 年 1 月)

本項で使用される特徴的な用語の定義を表 1.1-1 に示す。

表 1.1-1 EMA のシグナル管理手順で用いられる特徴的な用語

略語	用語・意味
CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use (欧州ヒト用医薬品委員会) シグナル管理においては、EU で中央承認方式で販売承認を受けている医薬品について、PRAC の勧告を承認し、必要な場合には欧州委員会 (European commission) に EU における当該医薬品の製造販売承認の変更、又は販売の停止や回収を勧告する EMA の委員会
EV	EudraVigilance database EU 加盟国で臨床試験が実施されている、又は製造販売承認を取得している医薬品に対する副作用と疑われる事象を管理するデータベースで、EU の医薬品規制ネットワークに代わり、EMA がシステムを運営している。
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (医薬品安全性監視・リスク評価委員会) 医薬品の安全性の評価と監視を担当する EMA の委員会
SmPC	Summary of product characteristics EU で用いられる医薬品の特性と正式に承認された使用条件を説明する文書

1.2 シグナルの定義

EMA は、シグナルを以下の通り定義している。

- 単一あるいは複数の情報源（観察及び実験を含む）から得られた情報であり、(医学的) 介入と単一又は複数の事象との間の、新たな潜在的な因果関係や、すでに知られていた関連での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性があると判断されたものである。これには有害又は有用な場合いずれもありうる。
- 既知の関連での新たな側面には、副作用の頻度、分布（例：性別、年齢、国）、持続期間、重症度又は転帰等における変化がありうる。

シグナルは一般的に、配合剤を含め同一有効成分を含有するすべての医薬品に適用される。あるシグナルでは、特定の医薬品又は特定の適応症、含量、剤形若しくは投与経路にのみ適用する場合があり得る。一方で、一部のシグナルが医薬品のクラス全体に適用される場合もある。

1.3 シグナルの情報源

シグナルは多様な情報源から生じる。これらには、品質、非臨床、臨床（安全性監視活動から得られるデータ及び薬剤疫学データ）での医薬品の使用及び使用結果に関わるすべての科学情報が含まれる。一般的な情報源には、自発報告システム、積極的サーベイランスシステム、非介入試験、臨床試験、科学文献及びその他の情報源がある。

EMA の定めるシグナル検出では、副作用が疑われる事象のデータベース [例、製造販売業者保有のデータベース、各国のデータベース、EudraVigilance、WHO 国際医薬品モニタリング制度データベース (VigiBase)] の定期的なモニタリングに基づく場合が多く、その規模や権限は様々である。また、医療データベースからは、曝露患者の特性や医薬品の使用パターンに関する情報が得られることがある。

1.4 シグナル管理手順と考慮すべき事項

シグナル管理プロセスには、シグナル検出、シグナル検証、シグナル確定、シグナル分析及び優先順位付け、シグナル評価、及び措置の勧告の活動を含めること（Regulation (EU) No 520/2012 Article 21 Signal management process より）とされている。シグナル検出及び検証の担当機関は医薬品の承認・審査方法により異なる。EU 及びその加盟国では、EMA、加盟国所管当局及び製造販売業者が、シグナル検出・検証を行う責務がある。

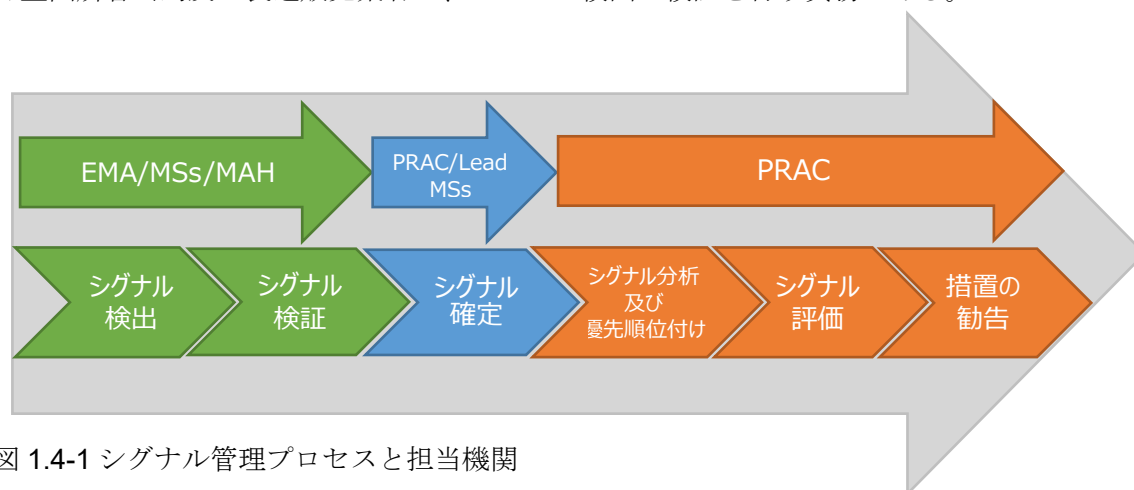


図 1.4-1 シグナル管理プロセスと担当機関

MSs: Member States（加盟国）

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

1.4.1 シグナル検出

シグナル検出を行う場合、以下の点に留意する必要がある。

- データの性質及び特性（例:販売期間、使用患者数、対象患者集団）、並びに当該医薬品の種類（例えば、ワクチンや生物学的製剤等）を考慮した方法に従うこと。この時、必ず臨床的判断を適用すること。
- データセットのサイズに応じて、個別症例報告、集積症例のレビュー、統計解析、又はその両方を含む場合がある。個別症例毎の評価が該当しない、又は実行不可能な場合（例えば、研究報告、医療情報から検出されたシグナル等）、集積データの評価を考慮すること。
- シグナル検出の確立された方法として、副作用が疑われる事象のデータベースのモニタリングが挙げられる。EU では副作用等に関する情報を管理及び分析するためのシステムとして EudraVigilance（EV）があり、EU におけるシグナル検出の大きな役割を担う。EMA、加盟国所管当局では EV を用いてシグナル検出が行われるが、製造販売業者はすべての情報源から得られた安全性情報に基づきシグナル検出を行う。
- シグナル検出のために EV の 2 つのツールが使用される。
 - ✓ EudraVigilance データ分析システム（EVDAS）
シグナル検出及び ICSR の評価を主なスコープとして、安全性監視活動を支援する。
EVDAS における PV 関連のアウトプットには、electronic Reaction Monitoring Report

(eRMR)、副作用が疑われる個別症例のラインリスト及び ICSR フォームがある。

✓ **electronic Reaction Monitoring Report (eRMR)**

EV からのシグナル検出データを要約した報告書で、EVDAS から出力される。

eRMR には有効成分/医薬品ごとに MedDRA の階層に従って分類された有害事象や不均衡計算値である Reporting Odds Ratio (ROR) 等の情報が含まれている。

1.4.2 シグナル検証・シグナル評価

シグナル検証中に実施する評価とそれ以降の段階で実施するシグナル評価の程度は、組織・機関毎の手順により異なる可能性がある。ICSR データのレビューに基づいたシグナル検証中の評価では、エビデンスの強さ、臨床的関連性及び背景、既知の関連性を考慮に入れる必要がある。また、医薬品と有害事象に新たな因果関係があること、既知の関連性の新しい側面を裏付ける、又は否定するエビデンスを示す可能性があり、シグナルとの関連性や各組織の情報入手可能性に応じて、更なるシグナル評価中に、追加の情報源（臨床試験データ、同種同効薬の情報、副作用や基礎疾患の疫学的情報、非臨床データ、他の大規模データベース、医療データベース、他の規制当局からの情報等）を用いて検討する必要性も考慮する。

検証されたシグナルは、利用可能な全てのデータに基づき評価を行い、新たなリスク又は既知のリスクの変化と判断された場合には、SmPC や Package leaflet（医薬品の包装ごとに添付される製品情報リーフレット）等の変更やその他のリスク最小化策を講じる必要がある。

1.4.3 シグナルの分析と優先順位付け

検証されたシグナルは EMAPRAC に報告され、中央承認の医薬品についてはラポーター（各国審査方式による承認薬についてはリード加盟国）によりシグナルが確定されるとともに、リスクの緊急性、公衆衛生への影響等に応じて優先順位付けがなされる。

シグナルに係る全ての組織、機関は、シグナル管理プロセスの全体を通して、シグナルが患者や公衆衛生、そして医薬品のリスク-ベネフィットバランスに重要な影響を及ぼすリスクを示唆しているかどうかを考慮する必要がある。評価に際しては、以下の点を考慮する必要がある。

- 副作用の重症度、重篤性、転帰、可逆性及び予防の可能性
- 使用患者数及び推定される副作用の発現頻度
- 適切であれば、配慮が必要とされる患者（小児、高齢者、妊産婦等）や異なる使用パターンでの集団における患者での使用
- 治療中の疾患に対する治療中止の影響及び他の治療選択肢の利用可能性
- 想定される規制当局の介入の程度（例：副作用の追加、警告、禁忌、追加のリスク最小化策、販売停止、製造販売承認の取消し）
- そのシグナルが同じ医薬品分類に属する他の物質にも当てはまる可能性

状況によっては、メディアの注目や一般市民の懸念（例、集団予防接種後の有害事象）を引

き起こす可能性のあるシグナルには特別な注意が必要な場合がある。

シグナル管理に要する時間は、シグナルの優先順位によって異なる。入手可能な情報から、予防又はリスク最小化をタイムリーに行う必要のあるリスクが存在する可能性が示唆される場合には、シグナル管理のいずれの段階においても適切な措置を検討すべきである。このような措置は、シグナルの正式な評価を結論付ける前に必要となる場合がある。工程全体を通して臨床的判断をもって柔軟に対応すること。

1.4.4 リスクの特定

潜在的なリスク及び特定されたリスクについては、GVP Module V - Risk management systems で説明されている。

1.4.5 シグナルの報告及びリスクコミュニケーション

PRAC からのシグナルに関する勧告は、優先順位付け後及びシグナル評価中の各回の全体会議後に実施される。勧告事項は、以下の結論のいずれか又は組み合わせとなる。

- 製造販売業者：シグナル評価のための追加データ提供；PSUR での追加データのレビュー、又は臨時の PSUR 提出；製造販売承認の条件の変更申請による製品情報の更新；RMP の提出又は更新；教育資料又は医療従事者向け情報提供文書（例、Dear Healthcare Professional Communication、DHPC）の配布等、追加のリスク最小化策の施行；製造販売後臨床試験の実施及び試験結果の提出
- 加盟国又は欧州委員会：適宜、Directive 2001/83/EC の Article 31 若しくは Article 107 i, 又は Regulation (EC) No 726/2004 の Article 20 に従った照会手続きの検討
- EMA 又は加盟国：追加情報（例、EU 規制ネットワークのファーマコビジランス非緊急情報システム経由）の収集、又は追加解析
- 他の EMA 科学委員会又は EMA 専門家グループへの相談
- 査察（当該医薬品の製造販売業者が Directive 2001/83/EC のタイトル IX 及び XI に規定された医薬品安全性監視要件を満たしていることを検証）
- 上記以外の適切な措置
- 現時点では、通常の医薬品安全性監視以外の措置は不要

PRAC が勧告にて製造販売業者に追加データの提供を求める場合は、当局より当該製品の製造販売業者に直接伝達される。また、PRAC が製造販売承認の条件の変更等の規制措置に関する勧告を出す場合、中央審査方式の医薬品が関与する場合は Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) に提出して公開前に承認を受ける。各国審査方式で承認されている医薬品の場合は Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures-Human (CMDh) に情報が伝達される。加盟国の所轄官庁は、その後、国レベルで適切な措置を講じるべきである。シグナルに関する PRAC の勧告は、EMA 当局のウェブサイトで公表されている。

2 規制当局が公開するシグナル関連情報

2.1 PRAC meeting におけるシグナル評価結果公開の流れ

EMA は、PRAC で協議されたシグナル及びその評価結果について、2012 年から EMA のウェブサイト上で公開を行っている。

確定されたシグナルについては PRAC meeting で評価され、CHMP で承認された措置に関する勧告等が公開される。当該製品の製造販売業者は勧告に則り、SmPC や Package leaflet、RMP の更新を行う。(図 2.1-1)

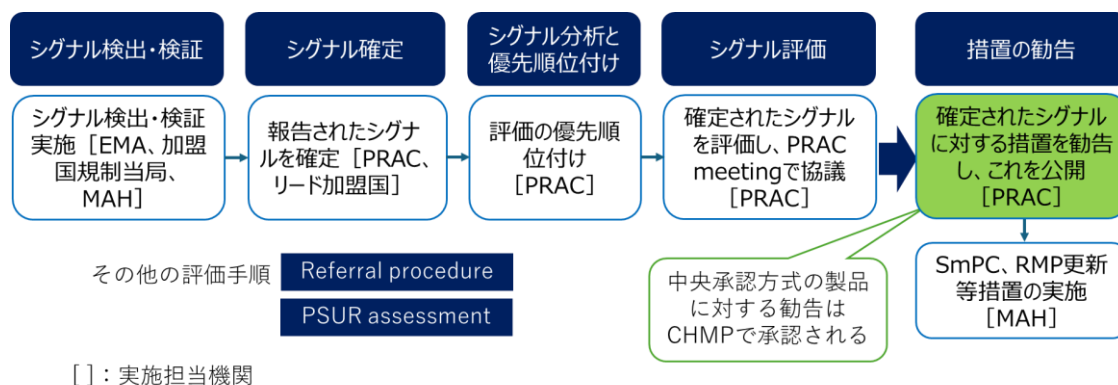


図 2.1-1 EMA におけるシグナル管理の役割と検討結果の公開

製造販売業者はこれらの勧告に従って対応することが求められ、これら情報を定期的にモニタリングし、自社製品に関する PRAC の勧告について常に把握しておく必要がある。

表 2.1-1 PRAC におけるシグナル評価と結果公開について

PRAC 活動	公開内容	時期	備考
1. Agenda 公開	PRAC meeting で議論されるシグナル*	PRAC meeting の開始前に EMA HP で公開 (月 1 回)	該当製品の MAH に事前に通知
2. PRAC meeting 開催	確定されたシグナルを含めた安全性関連の issues を協議*	1 回/月開催	
3. PRAC meeting Highlight 公開	Meeting のハイライト*	会議後の金曜日に公開	
4. PRAC meeting 勧告公開	議論されたシグナルに対する勧告事項**	会議後 1 か月以内に公開	公開日は事前に公表 SmPC 及び Package leaflet の更新に関して詳細に記載
5. PRAC meeting 議事録公開	Meeting における議論内容*	Minutes が委員会本会議で採択された後	PRAC で評価したデータの情報源/結論に至った理由/因果関係の判断/勧告の理由等をまとめ、CHMP 本会議で採択後、公開

*: PRAC meeting 関連 : <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights>

** : PRAC 勧告 : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

第 3 章 FDA

1 規制当局等のシグナル管理方法

1.1 序文

米国の食品医薬品庁（Food and Drug Administration: FDA）には市販後安全対策担当部として、医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation & Research: CDER）、生物製品評価研究センター（Center for Biologics Evaluation & Research: CBER）、及び医療機器・放射線保健センター（Center for Devices & Radiological Health: CDRH）がある。シグナル検出及び評価に関する手順書やガイダンスには、CDER と CBER のそれぞれの組織にのみ適用される文書と、両組織に適用される文書がある。Best Practices for FDA Staff in the Postmarketing Safety Surveillance of Human Drug and Biological Products は FDA 職員がシグナル検出及び評価の手順並びに解析の網羅的かつ詳細なガイダンスを提供しており、CDER 及び CBER の両組織に適用される。MAPP 4121.3 は市販後の医薬品のライフサイクル全体にわたり医薬品のベネフィットとリスクのプロファイルのバランスを確保することを目的として、医薬品のベネフィットとリスクを監視し、必要に応じて規制又はコンプライアンス措置を実行するために、新たに特定された安全性シグナル（Newly identified Safety Signal: NISS）の特定、評価、及び解決のための CDER のポリシーと手順を説明している。SOPP 8420 は CBER がシグナル検出を実施し、潜在的シグナルを決定するまでの手順を記載している。本項では CDER で行われる市販後医薬品に対するシグナル管理活動の概要を示す。

本項で使用される特徴的な用語の定義を表 1.1-1 に示す。

表 1.1-1 FDA のシグナル管理手順で用いられる特徴的な用語

用語・略語	定義・意味
Active Risk Identification and Analysis	電子医療記録データ及び分析ツールを持つシステム。市販後の医薬品のシグナル検出及び安全性に関する分析を行う。
コンプライアンス措置 (Compliance Action)	コンプライアンス措置には、警告レター、Untitled letter、差し止め、押収、リコール、規制当局との会議、及び企業に違反薬物に対処するための是正措置を行わせるその他の措置が含まれる。
データマイニング	医薬品安全性監視におけるデータマイニングとは、FAERS などの大規模データベースにおける関連性や予期せぬ事象のパターンを発見するために、統計的または数学的ツールを用いることである。
Emergency	Newly Identified Safety Signal（次の用語説明を参照のこと）、潜在的リスク又は重要な潜在的リスクのうち死に至ったものであり、多数の患者に影響を及ぼしうるもの、かつ速やかな措置の実施により生命を救える可能性がある又はその他の重大な健康被害が起こる可能性を低減できるもの
FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)	米国で市販されている医薬品を対象にした自発報告（文献情報を含む）、非自発報告（臨床試験、臨床研究等）の情報が集積されているデータベースである。
Newly Identified Safety Signal (NISS)	更なる評価及び／又は措置を必要とする新たな安全性シグナル ・ 重篤な有害事象、投与過誤、有効性の問題、医薬品品質由来の有害事象であり、因果関係又は既知の因果関係の新しい側

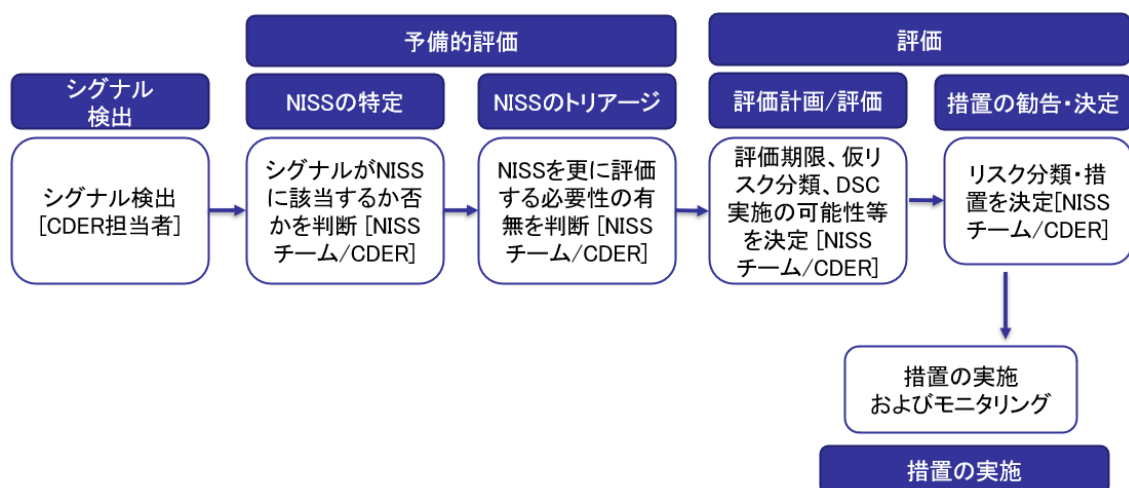
	面の有無を更に調査する必要があると考えられる安全性シグナルに関する情報 公衆衛生やベネフィット・リスクバランスに負の影響を及ぼす可能性がある、又は通常の手順で解決できない医薬品品質の問題
--	--

1.2 シグナル情報源

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) は米国で市販されている医薬品（同一成分を含む外国医薬品の情報を含む）を対象にした自発報告（文献情報を含む）、非自発報告（臨床試験、臨床研究等）の情報が集積されているデータベースである。FDA は FAERS、医学文献、他の情報（動物試験、in vitro 試験、臨床試験等）をスクリーニングすることにより安全性シグナル候補を見出す。

1.3 シグナル管理手順

検出されたシグナルは、予備的評価段階、評価段階、及び措置の実施段階の 3 つの段階で評価及び管理される。優先順位付けの段階はないが、評価段階の始めに行われる予備的なリスク分類に基づいて評価終了までの期限が設定される（図 1.3-1）。なお、措置の実施段階は本文書の対象外であるため詳細は記載しない。



[]: 実施担当機関、チーム

図 1.3-1 FDA のシグナル管理手順の概要

1.4 シグナル検出方法

● FAERS を用いたシグナル検出

FAERS の個別症例から個別報告単位及び累積的にスクリーニングを行う。個別報告単位のスクリーニングには、主として患者に発現した有害事象の詳細な記述情報等を含む質の高い個別報告が適している。累積的なスクリーニングでは、安全性情報をハイレベルに要約する（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）。これにより医薬品の市販後安全性プロファイルをよりよく理解することができる。また、統計学的手法を用いて関連性、又は予期せぬ発現のパターンを発見するために

FAERS によるデータマイニングも行う。

- 医学文献からのシグナル検出

個別症例としては提出されていない **emerging safety signal** を見出すために行う。リスクに基づき医薬品毎、事象毎に文献を検索する。

1.5 シグナル予備的評価

予備的評価の段階では、検出されたシグナルが **NISS** に該当するか否か、及び **NISS** を更に評価する必要があるか否かを判断する。まず始めに **NISS** を特定し、次に **NISS** のトリアージを行う。トリアージにおいて、予備的情報から更なる評価の必要性があると判断された **NISS** は次の評価段階へ進む。**NISS** ではない、又は更なる評価の必要性がないと判断された **NISS** の評価は終了される。

予備的評価及び次項 1.6 で示す評価は、**Best Practices for FDA Staff in the Postmarketing Safety Surveillance of Human Drug and Biological Products** を参考に実施することが求められている。予備的評価段階及び評価段階に完了する可能性のある活動の例を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1：予備的評価段階及び評価段階に実施する活動の例

予備的評価段階の活動	評価段階の活動
NISS が更なる評価を必要とするか否かの判定を補助する予備的活動	NISS が更なる評価を必要とすると判断された場合に実施する活動
- FAERS レポートの数の簡易検索 - 医薬品使用量の粗推定値の収集 - 有害事象報告又は発現の潜在的頻度を探すための初期の文献検索の完了 - 過去の申請時に品質問題が検討されたかどうかを明らかにするための類似の申請の検索の完了 - スポンサーへの情報提供依頼の送付 - 市販後の品質不良の初期評価（潜在的な範囲、報告頻度、及び傾向） - 既存の施設査察報告書のレビュー	- Active Risk Identification and Analysis*の依頼 - すべての FAERS レポートのレビューの完了 - 十分な文献レビューの完了 - 新たな施設査察の依頼 - 新たな医薬品検査の依頼 - 臨床試験データのレビュー *: Sentinal (本項の 2.3 参照) において用いられる、claim や電子医療記録データ及び分析ツールを持つシステム。市販後の医薬品のシグナル検出及び安全性に関する分析を行う。

1.6 シグナル評価、優先順位付け、リスクの特定

シグナル評価段階は、**NISS** の更なる評価の準備から、評価の実施、及び以下に示す決定を行うまでを範囲とする。

- ・ 関連性が確定されたリスク、不確定な (indetermined) リスク、否定されたリスクへの分類分け
- ・ 規制措置又はコンプライアンス措置を講じる必要性の有無
- ・ 公衆に伝える必要性の有無

本段階では、始めに **NISS** を潜在的リスク、重要な潜在的リスク、又は **Emergency** の 3 つに予備的に分類する。予備的分类分け時点で利用可能な情報によって、潜在的リスクが公衆衛生に負の影響を及ぼす、又は及ぼす可能性がある、あるいは医薬品のベネフィット・リス

クバランスに負の影響を及ぼすと示唆された場合は、重要な潜在的なリスクとみなされる。この分類に基づいて、評価期限が以下のように決定される。

- ・ 潜在的リスク：12 か月以内
- ・ 重要な潜在的リスク：6 か月以内
- ・ 緊急を要する問題：CDER のリーダーによって決定される期限

評価段階で行われる活動例を表 1.5-1 示す。評価においては以下の要素を考慮する。

- ・ 関連する分野の専門家からの追加質問及び必要なデータ
- ・ 入手可能となった追加の科学的又は規制上の知見が必要なその他の情報
- ・ 追加の公衆への通知又は外部の利害関係者からの情報の潜在的な必要性
- ・ 明らかなリスクを低減させると考えられる予備的又は最近の規制又はコンプライアンス措置
- ・ 期間内に包括的レビューを完了させることに対する潜在的な障害

評価時に、予備的リスク分類の見直し、すなわち潜在的リスクから重要な潜在的リスクへの再分類や、評価期限の延長（最長 6 か月）を行う場合がある。

次に、評価結果に基づいて NISS を、特定されたリスク、不確定のリスク、又は否定されたリスクの何れかへ分類する。更に特定されたリスク及び不確定のリスクに対しては講じうる規制又はコンプライアンス措置の勧告を行う。

上記措置の勧告を受けて、最終権限者は以下に示す事項に対する最終決定をくだす。

- ・ 特定されたリスク、不確定のリスク、又は否定されたリスクのリスク分類の決定
- ・ 規制又はコンプライアンス措置を講じるか否か
- ・ 公衆に伝達するか否か

最終決定に従って、措置が計画された場合は措置を実施する。措置が計画されていないが、特定されたリスク又は不確定なリスクに分類されたリスクに対しては、積極的にモニタリングすべきか否か、さらにモニタリング期間を決定する。積極的モニタリングの必要がないと判断した、又は否定されたリスクに分類した NISS に対しては、一連の作業を終了し、通常の医薬品安全性監視活動を行う。

評価の結果、結論及び勧告は記録する必要がある。

参考資料

- ・ MAPP (CDER's Manual of Policies and Procedures) MAPP 4121.3: Collaborative Identification, Evaluation, and Resolution of a Newly Identified Safety Signal (NISS) (Ver.1 4/30/2020)
- ・ SOPP (Standard Operating Procedures and Policies) 8420: FDAAA Section921: Posting of Potential

Signals of Serious Risk (Ver. 1. 2011, Ver. 2. 2019, Ver. 3. 2022)

- Best Practices for FDA Staff in the Postmarketing Safety Surveillance of Human Drug and Biological Products (January 2024)

2 規制当局が公開するシグナル関連情報

FDA が公開しているシグナルに関連する主な情報を以下、表 2.3-1、及び図 2.3-2 に示す。

2.1 FAERS データベース由来の重大なリスクの潜在的なシグナル／新しい安全性情報

Food and Drug Administration Amendments Act Title IX, Section 921 (2007) に従って、FDA は四半期毎に FAERS データベースを使用して特定された、又は FAERS のデータが特定に貢献した、重大なリスクの潜在的シグナル／新しい安全性情報を公開している（表 2.3-1）。公開された情報は FDA が潜在的な安全性の問題を特定したという意味であり、FDA がその医薬品とリスクとの因果関係を特定したという意味ではない。また、FDA による潜在的な安全性の問題の評価が行われている間、医療従事者がその医薬品を処方すべきではない、又はその医薬品を服用している患者が服用を中止すべきであると提案しているわけでもない。公開された潜在的シグナル／新たな安全性情報に関する情報は FDA が最初の措置を決定し、伝達するまでウェブサイトで更新される。FDA の措置には、医薬品がリスクと関連していないため規制措置は不要という判断が含まれる。医薬品がリスクと関連していると FDA が判断した場合には、医薬品のラベルの変更、Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) の作成、販売停止又は撤回、又はリスクを特徴付けるための追加データの収集の何れかの措置が取られる。

2.2 Drug Safety Communications

FDA は患者や医療従事者に、服用又は処方している医薬品に関して注意喚起を行うために Drug Safety Communication を公開している。患者や医療従事者が治療について、より情報に基づいた決定をくだせるように新たな安全性の問題について重要な情報を提供している。FAERS 由来のシグナルに対して Drug Safety Communication が公開された場合、表 2.3-1 のウェブサイトには追加情報として記載される。

2.3 Sentinel System (Sentinel) で検出されたシグナル

FDA は大量の電子医療データを使用して承認済み医薬品の安全性を監視するために、包括的な積極的監視システムである Sentinel を確立し、活用している。これは既存の市販後安全性監視活動を補完することを目的としている。Sentinel を用いたシグナルの特定は、The United States Food and Drug Administration Amendments Act (2007) の Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Section 505(k)(3) にて規定されており、活動状況及び結果は公開されている。Sentinel におけるシグナル特定とは、医薬品への曝露後に発生する多数の健康上の結果をスクリーニングすることにより、未知の健康上の転帰を特定すること、又はシグナル特定後に臨床レビュー及び/又は安全性疫学研究を行うことである。なお、Sentinel は医薬品申請の審査中、又は FDA が特定した医薬品の承認後の使用に関連する潜在的なリスクの調査等にも使用される。

表 2.3-1 FDA によるシグナル・措置関連の公開情報

情報種/情報源	サイト URL	公表頻度	備考
FAERS データベース を使用して特定された、又は FAERS データ が特定に貢献した、重 大なリスクの潜在的シ グナル/新しい安全性情 報 《2008 年より開始》	https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system	4 回/年	公開された評価結果の例 ● 評価中 ● 措置要 - 製品ラベル更新 - その他（承認取消、製品名変更、製品回収、包装表示変更、医療従事者等への Letter 発出等） ● 措置不要
Drug Safety Communications 《2010 年より開始》	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications	不定期	患者及び医療従事者に向けた追加 情報を含む
Signal Identification in the Sentinel System 《2008 年より開始》	https://www.sentinelinitiative.org/methods-data-tools/signal-identification-sentinel-system	不定期	

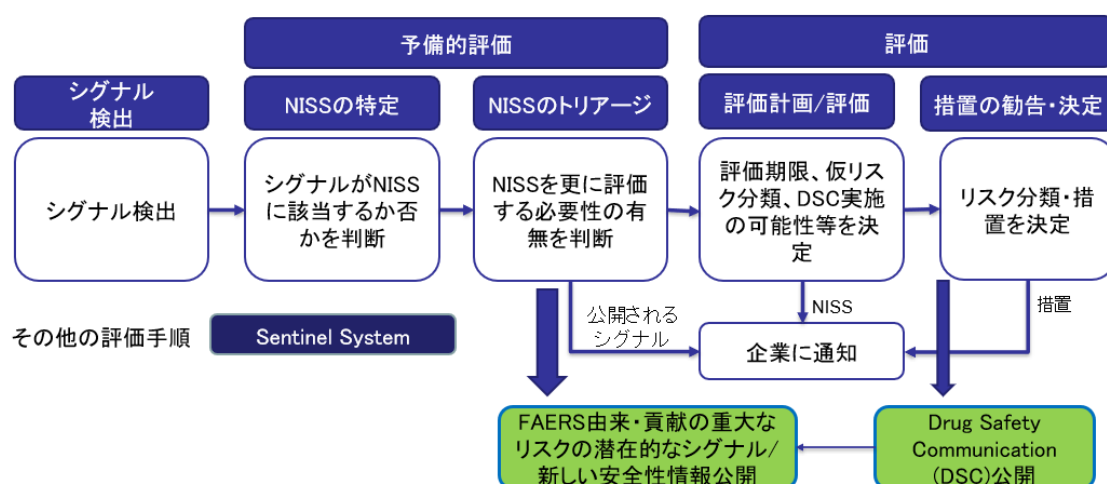


図.2.3-2 医薬品のシグナル管理手順の概要及び公開情報

参考资料

- MAPP (CDER's Manual of Policies and Procedures) MAPP 4121.3: Collaborative Identification, Evaluation, and Resolution of a Newly Identified Safety Signal (NISS) (Ver.1 4/30/2020)
- MAPP (CDER's Manual of Policies and Procedures) 6700.9: Policy and procedures, Office of Surveillance and epidemiology, FDA Posting of Potential Signals of Serious Risks Identified by the FDA Adverse Event Reporting System; (Ver.1 2011, Ver.2 9/9/2019)
- Postmarketing Studies and Clinical Trials – Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Guidance for Industry.

第 4 章 PMDA

1 規制当局等のシグナル管理方法

1.1 シグナル管理のガイドラインとスコープ

日本では、「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れ」（令和 3 年 9 月 27 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課 事務連絡）において、参考として、企業、PMDA、厚生労働省における電子添文改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れを示したものが公開されている。

PMDA では MID-NET 等でシグナル検討がされており、その情報は PMDA のウェブサイトに掲載されているものの、欧米当局が公表しているようなシグナル管理を網羅的に記載したガイダンス文書はなく、本項では上記通知として示されている手順の流れをまとめた。

なお、「データマイニング手法の導入に関する検討結果報告書（平成 21 年 3 月）」が公開されているものの、活用実態について明確には示されていないため、本書では取り扱わない。

1.2 シグナル情報源

医薬品等の安全性情報の収集にあたっては、広い範囲から、必要な情報を、必要なタイミングで収集することが重要である。

PMDA は、市販後の副作用・感染症や、開発段階で発生した副作用等に関する企業からの報告、また、医療機関からの安全性情報、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）等における国際的情報、医学・薬学に関する学会報告、研究報告等、必要な安全性情報を幅広く、一元的に収集している。

これら収集した情報のうち、個別症例報告を集積したものが、医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER）である。製造販売業者から報告された国内の副作用又は副反応報告、医療機関等から厚生労働省及び PMDA へ報告された国内の副作用又は副反応報告のうち、PMDA が調査を実施した報告が公開されている。なお、医薬品医療機器法第 68 条の 10 第 3 項の規定により PMDA にて調査を行った副作用救済給付又は感染救済給付の請求症例については公開対象には含まれていない。

1.3 シグナル検出方法（情報の評価及び 1 次スクリーニング）

PMDA は、以下の情報等を評価した上で、シグナル検出を行い、検出されたシグナルについて可及的速やかに対応する必要があるか確認する。

<個別症例報告等、個々に入手する情報>

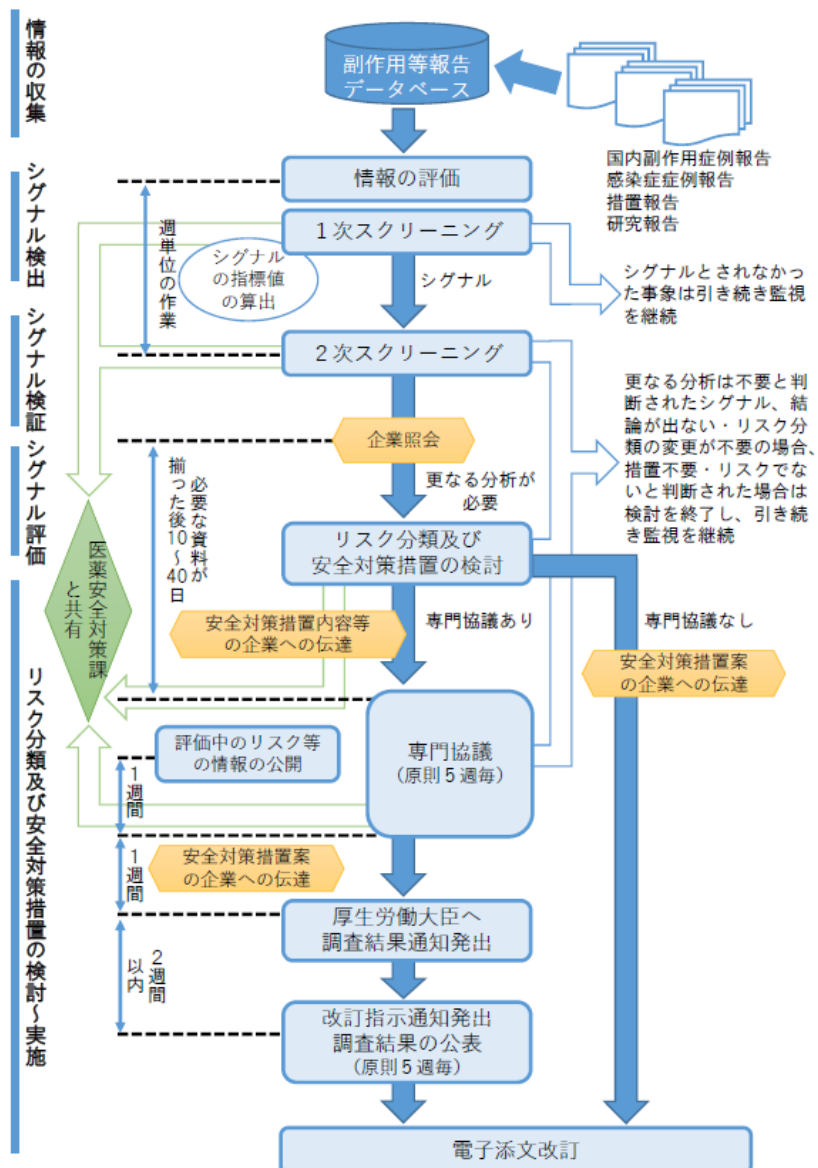
- ①国内副作用症例報告
- ②感染症症例報告
- ③措置報告
- ④研究報告
- ⑤安全性定期報告

⑥感染症定期報告

⑦PMDA が収集した情報

①～④については、評価結果を副作用等報告データベースに入力する。特に①のうち、死亡・未知重篤等の 15 日報告に相当する報告や②については、原則として、報告された翌営業日中に因果関係等の評価結果を副作用等報告データベースに入力する。①のうち、企業からの報告について、データマイニング手法によるシグナルの指標値を算出する。また、医療情報データベースを用いて得られた情報についてもシグナル検出に活用する。

PMDA は、シグナルが見つかった場合、以降の各段階を通じ、シグナルについて可及的速やかに対応する必要性、厚生労働省医薬安全対策課への共有の必要性等を検討する。PMDA は、シグナルとされなかった事象は、引き続きシグナル検出段階での監視を継続する。



(出典：厚生労働省：医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れ)

1.4 シグナル検証（2次スクリーニング）

PMDA は、原則として、1 週間に 1 回、担当チームにおいて、前項の 1 次スクリーニングで検出されたシグナルについて、関連情報（電子添文の記載状況等を含む医薬品の安全性プロファイル、関連報告の集積状況、シグナルの指標値、外国規制当局における状況、医療情報データベースを用いたシグナル検出・シグナル強化の結果等）を踏まえて、更なる分析（シグナル評価）の必要性を検討する。

- 情報の評価の各段階で、追加の情報が必要な場合は、企業に照会する。
- 更なる分析が必要と判断されたシグナルは、検証されたシグナル（シグナル評価が必要と判断されたもの）として、評価を進める。
- 更なる分析は不要と判断されたシグナルは検討を終了し、引き続きシグナル検出段階での監視を継続する。

1.5 シグナル評価

PMDA は、2 次スクリーニングの結果検証されたシグナルについて、以下のとおり、新規のリスクであるか等を評価する。

- PMDA は、企業に照会し、新規のリスクであるか否か、安全対策措置の必要性等について見解を求める（資料の提出を依頼する場合もある）。
- 企業は、原則として、PMDA から照会された内容について照会から 2 週間以内に見解を回答する。期限内の回答が困難である場合、企業は提出予定日について機構に連絡する。
- PMDA は、臨床及び非臨床のデータ、同一成分・類薬の状況、文献情報、外国規制当局における状況、提出された企業見解等を踏まえて検討する。また、必要に応じ、医療情報データベース等を用いて疫学的方法により検証を行った結果も踏まえて評価する。
- PMDA は、追加資料が必要と判断した場合は、提出期限を含め企業に連絡する。
 - PMDA は、検討に時間を要する場合は、企業からの資料提出後、原則 2 週間以内に検討状況を企業に連絡する。
 - PMDA は、以下のように判断した場合、企業に検討結果を伝達した上で、検討を終了し、引き続きシグナル検出段階での監視を継続する。
 - エビデンスが十分でなく、新規のリスクであるか、又はリスク分類の変更が必要か、結論が出ないシグナル
 - 新規のリスクではない、又はリスク分類の変更が不要なシグナル

1.6 リスクの特定

潜在的なリスク／特定されたリスク

1) リスク分類及び安全対策措置の検討

- PMDA は、シグナル評価によりリスクと判断された事象について、当該リスクの重

要性や、特定されたリスク又は潜在的なリスクか否かを判断する。

- 上記のリスク分類の結果、安全対策措置（医薬品リスク管理計画の改訂、リスク最小化のための電子添文の改訂、医薬関係者への情報提供等）が必要と判断した場合は、専門協議の要否、安全対策措置の内容（「使用上の注意改訂」の指示等の発出の有無等）及びこれらを実施する場合の時期等について検討し、その結果を、上記の判断に必要な資料が揃った後、原則として 2 週間以内に企業に伝達する。
- 専門協議を実施しない場合、PMDA の検討結果（電子添文の改訂内容等）を、必要な資料が揃った後、原則として 2 週間以内に企業に伝達する。

2) 評価中のリスク等の情報の公開

PMDA は、「医薬品に関する評価中のリスク等の情報について」として、PMDA 及び厚生労働省で評価中のリスク等の情報を PMDA のウェブサイトに掲載している。

- 使用上の注意の改訂等に繋がりうる注目しているリスク情報

副作用症例報告の一定の集積等において示唆されるリスク情報で、厚生労働省及び PMDA において、医薬品との関連性を評価中であるが、使用上の注意の改訂等につながるものとして注目しているもの

- 公開期間

- 「使用上の注意改訂」の指示通知につながる場合は当該発出日まで
- 上記以外の場合は調査結果を掲載後概ね 5 週間

- 必要に応じ、関連学会等に情報提供する。

- PMDA は当該情報を公開する前に厚生労働省医薬安全対策課と共有する。

出典：医薬品に関する評価中のリスク等の情報について（PMDA ウェブサイト）

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/risk-communications/0001.html>

1.7 専門協議

1) 専門協議の実施

- 機構は、シグナル評価結果及びリスク分類を踏まえた安全対策措置に関する機構の判断の適切性について、専門協議で外部専門家の意見を伺う。
- 機構は、原則として、必要となる資料が揃った後約 10 日から 40 日以内の直近の専門協議（概ね 5 週毎に開催）にて検討する。
- 機構は、必要となる資料が揃った段階で、直近の専門協議で検討することを企業に連絡する。

2) 専門協議結果の関係各所との共有

- 機構は、専門協議の結果を直ちに企業に連絡する（連絡すべき企業が多岐にわたる場合は、日本製薬団体連合会にも協力を依頼する）。
- 機構は、専門協議の結果を医薬安全対策課と共有する。

機構は、専門協議の結果、安全対策措置は不要と判断されたリスクやリスクでないと判断された場合については、検討を終了し、引き続きシグナル検出段階での監視を継続する。

1.8 安全対策措置の実施

厚生労働省医薬安全対策課は、原則として、PMDA からの調査結果通知の受理後約 2 週間以内に「使用上の注意改訂」の指示通知を発出し、同日、調査結果を PMDA ウェブサイト上で公表する。企業は、安全対策措置を電子添文に反映するための改訂を行う。

2 規制当局が公開するシグナル関連情報

2.1 PMDA によるシグナル評価

PMDA によるシグナル評価に当たっての対応は「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れ」が令和 3 年 9 月 27 日付事務連絡にて示されている。

図 2.1-1 は、上記事務連絡にて示されている作業の流れに加えて、他の資料で記載されている内容を補足し、全体像を示したものである。

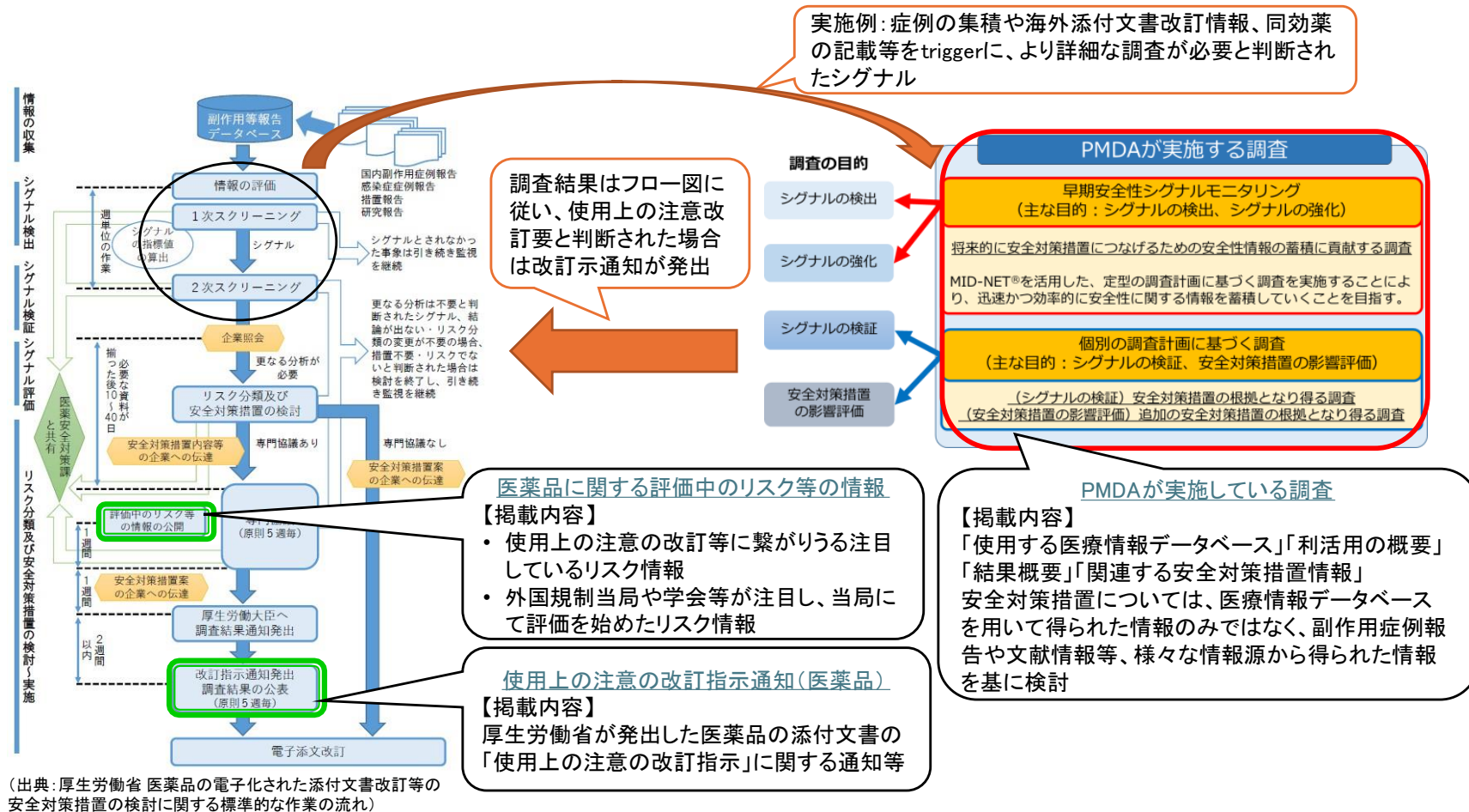


図 2.1-1 PMDA によるシグナル評価

2.2 PMDA によるシグナル・措置関連の公開情報

表 2.2-1 PMDA が実施しているシグナル・措置情報の公開情報

シグナル情報源	サイト URL	内容	備考
PMDA が実施している調査	https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0045.html	「使用する医療情報データベース」「利活用の概要」「結果概要」「関連する安全対策措置情報」を掲載	MID-NET や National database (NDB)を用いた調査
MIHARI Archive	https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0007.html	MIHARI Project で実施した調査結果の公表物（報告書、MIHARI Communication、学会発表、論文等）の関連する情報を集約して掲載	MIHARI Project で実施した調査
医薬品に関する評価中のリスク等の情報	https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/risk-communications/0001.html	以下に該当する情報を掲載 ・使用上の注意の改訂等に繋がりうる注目しているリスク情報 副作用報告の一定の集積、市販直後調査等において示唆されるリスク情報で、厚生労働省及び PMDA において、医薬品との関連性を評価中であるが、使用上の注意の改訂等につながるものとして注目しているもの ・外国規制当局や学会等が注目し、厚生労働省及び PMDA が評価を始めたリスク情報 研究論文等の結果に基づき、外国規制当局や学会等が注目しており、我が国で使用されている医薬品にも関連するリスク情報として、厚生労働省及び PMDA において評価を始めたもの	使用上の注意の改訂を行った場合には「使用上の注意の改訂指示」のページに掲載。 掲載期間：「使用上の注意改訂」の指示通知につながる場合は当該発出日まで。上記以外の場合は調査結果を掲載後概ね 5 週間。
使用上の注意の改訂指示通知	https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0001.html	厚生労働省が発出した医薬品の添付文書の「使用上の注意の改訂指示」に関する通知等を掲載	平成 10 年度以降の情報を掲載
(参考) 医薬品添付文書改訂相談に基づく添付文書改訂	https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-based-on-the-consultation/0001.html	PMDA の医薬品添付文書改訂相談(対面助言)を利用して、製造販売後臨床試験等の結果に基づき有効性・安全性に係る評価を行い、添付文書の改訂が可能と判断されたものの改訂概要及び新旧対照表を掲載	平成 10 年度以降の情報を掲載

第 5 章 CIOMSVIII

1 規制当局等のシグナル管理方法

1.1 シグナル管理活動の考え方・戦略とスコープ

CIOMS VIII とは

CIOMS Working Group (WG) VIII では、安全性情報のモニタリングに際してシグナル検出を適切に利用することを推奨するため、2006 年 9 月～2008 年 10 月まで検討が行われ、検討結果をまとめた **Report of CIOMS Working Group VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance** が 2010 年に発行された。本報告書は、製薬企業、規制当局、国際的な監視機関等に対して、医薬品の安全性シグナルの「ライフサイクル（シグナルの検出、優先順位付け、評価）」全体をより適切に管理するための体系的かつ全体的な戦略を立て、理解できるよう、考慮すべき点を提供することを目的としている。

なお、本報告書では、シグナルは「単一あるいは複数のデータソース（観察研究及び試験）から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害事象若しくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られている関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性がある」と判断されるもの。」と定義されている。

シグナル検出戦略を立てる上で重要なポイントを以下に示す。

ステークホルダーの視点

理想的なシグナル検出戦略を実行するために最適な PV システムを設計し、シグナル検出の実施状況を検討する上で、消費者、処方者、政府の規制当局等のステークホルダーが製薬企業（スポンサー）に何を期待しているかを考慮することは有益である。

規制要件及び国際的なガイダンス

多くの場合、PV 規則は医薬品の承認申請状況（承認前／承認後）に基づいて構成されている。シグナル管理活動について、製薬業界、規制当局、又は学会により合意された、医薬品のライフサイクル全体を通じて適用できるような基準等はほとんどないものの、以下に示す主要なガイダンスや規則を参照することにより多くの知見が得られる。

なお、ガイダンスは本書作成時のもので、更新されている場合があることに留意していただきたい。

＜承認前のシグナル評価＞

正確な曝露数（母数）の入手や GCP の管理下で 2 種類以上の集団での比較が可能

- CIOMS VI : Management of Safety Information from Clinical Trials
- CIOMS VII : Development Safety Update Report

＜承認後の安全性監視＞

- ICH ガイドライン E2C (R2) : 定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)
- ICH ガイドライン E2D : 承認後の安全性情報の取扱い : 緊急報告のための用語の定

義と報告の基準

- ICH ガイドライン E2E：医薬品安全性監視の計画
- EMA：GVP Module IX - Signal management (Rev. 1) (2017 年)、Module IX Addendum I - Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions (2017 年)
- FDA：Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment (2005 年)、Best Practices for FDA Staff in the Postmarketing Safety Surveillance of Human Drug and Biological Products (2024 年)

シグナル検出プログラムへの統計的手法導入により得られる付加価値

シグナル検出プログラムは、一般的にシグナルの検出、優先順位づけ及び評価と段階的な枠組みになっている。統計的手法をシグナル検出プログラムに導入する場合には運営目的を明確にし、必要に応じて組織変更や人的資源の追加を計画することが重要である。統計的データマイニング手法（以下、データマイニング手法）を用いた方がより早期にシグナルを検出できるかどうかの評価は一定ではなく、データマイニング手法の利点と欠点の両方を慎重に検討する必要がある。

実務的、技術的、戦略的に考慮すべき点

シグナル検出プログラムの設計・実行にあたり、実務的、技術的、戦略的側面から意思決定を行う際には以下の事項を考慮することが望ましい。

1) データの種類及び情報源の選択：

- 規制当局や国際的な監視機関により公開された自発報告データ：規制当局に直接提出された有害事象報告の同定、他社の同種同効薬との比較に用いる。
- 企業の自発報告データ：データマイニング手法を用いる場合には以下を考慮する。
 - データベースの規模が小さすぎる、又は特化しすぎている（ひとつの治療領域や特定の医薬品に特異的な有害事象の発現等）おそれ
 - 特定の医薬品と有害事象の組み合わせの報告頻度にバイアスが生じている（新発売直後や報道等で注目された場合等）おそれ
- 臨床試験データ：承認後は開発中に比べ重要度は低くなるが、特定の安全性エンドポイントを設定して実施する製販後臨床試験は RMP の一環と考えられる。
- その他の情報源：医療データソースを薬剤疫学研究や安全性監視に利用する場合は研究課題の検討に適した情報を保有しているか、十分なサンプルサイズが得られるか、倫理上の問題やプライバシーの問題があるか等を考慮する。

2) データ属性：シグナル検出プログラムを設計・実行する際には、使用するデータベ

ースや情報源について、選択したデータの利点・欠点を含めて十分に理解する必要がある。

- データ量（データセットサイズ）：データ量が多い場合にはデータマイニング手法を取り入れる。データマイニング手法では、報告率のばらつきや報告バイアスの影響を受ける場合や、層別化することによってシグナルが検出されなかったり、強調されたりする場合がある。
 - データの品質：個別症例報告に適した品質基準や構造のデータベースであっても、集積評価やデータマイニングに最適とは限らない。データクリーニングは不可欠である。
 - データ辞書・コーディング・クエリツール：データベースから一貫した方法でデータを抽出できることが重要である。
- 3) モニタリングする薬剤の属性：対象となる医薬品が安全性上の問題が知られている（疑われている）薬効分類や薬理学的分類に属する場合には関連症例を適時に同定・分析できるようにする必要がある。販売開始直後は治験由来のデータに依存するが、時間の経過に伴い承認後のデータの比重が大きくなる。長期間経過すると新規のシグナル検出の可能性は減少するが、まったくないわけではない。
- 4) モニタリングする患者集団の特性：対象となる事象が発現した患者集団の特性（背景及びリスク因子、人口統計）について考慮する必要がある。薬剤による治療によるものか、治療対象となる疾患によるものか。
- 5) 定量的シグナル検出のための検討項目の選択：定量的方法でシグナル検出プログラムを設計する場合には、以下を考慮する必要がある。
- 統計的手法の選択：シグナル検出のための統計的手法は特定のデータタイプに適応するように開発されることがあり、選択したデータ（情報源）に適した統計的手法を選択する必要がある。
 - 統計的手法及び関連する仮説に固有の限界：医薬品 **X** にて事象 **A** が高頻度で認められる場合、医薬品 **X** を対照群から除外することで事象 **A** が他剤のシグナルとして検出される感度が高くなる等。
 - データマイニング結果から選別するための閾値及びその他の規則：データマイニング手法で誤った正や負の結果が生じる頻度は、手法の感度や特異度、閾値等の選別ルールによる運用上の取り決めにより影響を受ける。
 - 分析の頻度：急速に情報量が増大している場合は高頻度の分析が必要。まれな事象や未知重篤の事象は個別症例報告で認識／一般的な事象は定期的に分析。安全性定期報告や試験の完了時等のマイルストーンに合わせる。
 - 患者曝露（分母）データの利用：自発報告の症例データを検討する場合、患者曝露データを用いることは有害事象報告の時間的傾向の評価に役立つが、症例数や母数（曝露）の限界を認識する必要がある。

運用モデル及び組織基盤

1) 基本方針

シグナル管理活動を実施できる体制を確立し、維持するため、以下の基本方針を考慮する必要がある。

- 患者の安全性保護のために迅速で十分な情報伝達・意思決定を促進する。
- シグナル検出及び評価を最適化するための手段及びプロセスを策定し、担当者に教育訓練を実施する。
- 製品ライフサイクルを通じて安全性監視を遂行できる組織基盤を構築する。
- 透明性があり、組織内に矛盾がなく、SOP 及び規制を遵守した PV 活動及び意思決定を行う。

2) データ管理システムのデザイン及び導入

- PV システムに対する規制上の要件

承認前後の安全性監視活動を実施する上での規制要件、データの信頼性及び保護のための規制要件を考慮する必要がある。

- リソース及びビジネス要件

安全性情報のボリューム及び複雑性、ビジネス要件を満たすためのリソース（システムの開発、導入、バリデーション及び維持に必要な財政的及び人的資源）等を考慮する必要がある。

- システムとユーザーとの関連

ユーザーがシステムのインターフェイスを利用できるよう最適化することが重要であり、使い方が簡単なシステムは受け入れられやすく、利用されやすい。

- システム仕様の選択肢

予想される作業量及びデータ量に対する処理能力に基づいてシステムを選択する。ソフト面、ハード面でシグナル検出のアルゴリズムの要求を満たし、現実的なスピードで処理でき、妥当な結果が得られるシステムが求められる。

- プロジェクト管理

システム構築に際しては、予期せぬ事態にあっても最小限の遅延で対応できるような厳密で詳細な計画に従ってプロジェクトを遂行する。

- テスト及びバリデーション

新規のアルゴリズムを採用する場合はシステムとアルゴリズムの両者について実施する。商用ソフトを購入した場合もバリデーションを実施する。

シグナル検出プログラムの信頼性保証

1) 基本方針

- データマイニング手法を適用することによって、シグナル検出をどの程度効果的／

効率的に行えるかはプログラム全体の中で評価する必要がある。統計学的データマイニング手法を採用する場合には他の手法や追加データの利用の可否を評価して決定する。

- シグナル検出プログラムの種々の要素や情報源がバリデーションされ、信頼性基準に合致していたとしても、シグナル検出プログラム全体としての信頼性を保証する必要がある。特に、以下の点に留意する。
 - プログラムに関連する信頼性及び教育訓練の記録
 - 関与する部署・メンバーの役割と責任
 - 解析・総括・決定の一貫した記録
 - 個別症例処理や安全性定期報告、リスク管理計画、安全対策等との関連性

2) 効果及び有効性の測定

効果・有効性：データマイニング手法を導入することにより、より早期に／より多くのシグナルを検出できたか、効率的にシグナル検出できたか。

効果や有効性を評価する上での課題の多くは検出手法自体の限界によるものである。データマイニング手法の導入の目的を明確にし、使用する手法だけでなく、解析するデータ、データ処理の詳細についても考慮して評価する必要がある。

3) コンプライアンス：法規制及び組織内の SOP 遵守

法規制や SOP を遵守していることを確認するために内部監査を実施することが望ましい。

1.2 シグナル情報源

シグナル検出には、ICH E2D ガイドライン（表 1.2-1）や CIOMS V の報告書に示された種々の情報源が用いられる。

表 1.2-1 ICH E2D に記載された承認後の臨床安全性データの情報源

個別症例報告の情報源	内容
I. Unsolicited sources 自発的な情報源	自発報告、文献、インターネット、その他の情報源（一般誌、他のメディア）
II. Solicited sources 依頼に基づく非自発的な情報源	系統的な方法で収集された情報（臨床試験、レジストリー、承認後に医師の要望に基づき製造販売業者が患者を登録した上で医薬品を提供するプログラム、患者支援・疾患管理プログラム、患者又は医療従事者に対する調査、有効性又は患者のコンプライアンスに関する情報収集を含む；これらはレコード・リンケージ*の場合もあり）
III. Contractual agreements 企業間の契約に基づく情報	企業間の安全性情報交換
IV. Regulatory authority sources 規制当局からの情報源	規制当局から入手した個別症例報告（ICSRs）等

*レコード・リンケージ：複数の異なるデータ源から得られた別々の情報（単独では個人に結びつかない情報）を個人レベルで連結させること。

例：健診データとがん登録患者データの記録を性別、生年月日、姓名等から照合し、データが一致する者をがん罹患患者とみなして、健診項目からがん罹患リスク等を検討する。

シグナル検出のために利用可能な既存のデータベースを表 1.2-2 に示した。これらは国際的又は国・地域単位の自発報告システム又はデータベースである。

表 1.2-2 承認後のシグナル検出に利用可能なデータベース

種類	例	利点	欠点
自発報告システムのデータベース	VigiBase (WHO) EudraVigilance (EMA) FAERS (US) Sentinel (UK)	国又は地域単位で、まれな有害事象を高感度に検出でき、比較的安価	報告者間の相違、バイアスの認識が必要(例: 過少報告、誇張された／過大な報告等、分母がない)
処方イベントモニタリングデータベース	Drug Safety Research Unit (UK) Intensive Medicines Monitoring Programme (ニュージーランド)	処方者への質問票を介し、詳細な有害事象情報を体系的で前向きに目標とする収集ができる	集団が小さい、リスク因子に関する情報が限定的、回収率の低さによるバイアス、追跡調査の方法がない、適切な比較対照がない、リソースを要する(高価)
大規模管理データベース(健康管理データベース等)	自動処方請求を包括した健康管理データベース(例: 米国では営利目的の Managed Care Organizations によって管理されているか、政府が出資している Medicare 及び Medicaid の場合もある)	大規模な患者集団、比較的長期の曝露、曝露期間中の発現率や事象の自然発生率が算出できる	医療情報の取り込みが不完全、無保険の人は含まれない、観察研究を中心に利用され、データマイニングでの使用例が少ない、データへの随時のアクセスが難しく(目的の事象の真の前向き検出のためのデータの随時アクセスが困難)、全データへのアクセスは可能だが、利用する場合は高価
電子的診療記録(EMR)データベース	General Practice Research Database (UK)	より完全で長期の患者情報であり、多様な変化量(例: BMI)やリスク因子(例: 喫煙、飲酒等)を含む	観察研究を中心に利用されるが、データマイニングでの使用例は少ない、データへの随時のアクセスが難しい、高価

1.3 シグナル管理手順

シグナル検出プログラムの枠組みの概念図(図 1.3-1)を以下に示す。一般的な枠組みは、シグナル検出、優先順位づけ及び評価という段階的なものであるが、データマイニング手法を追加する場合でも全体的な枠組みやプロセスの流れを変更する必要はない。

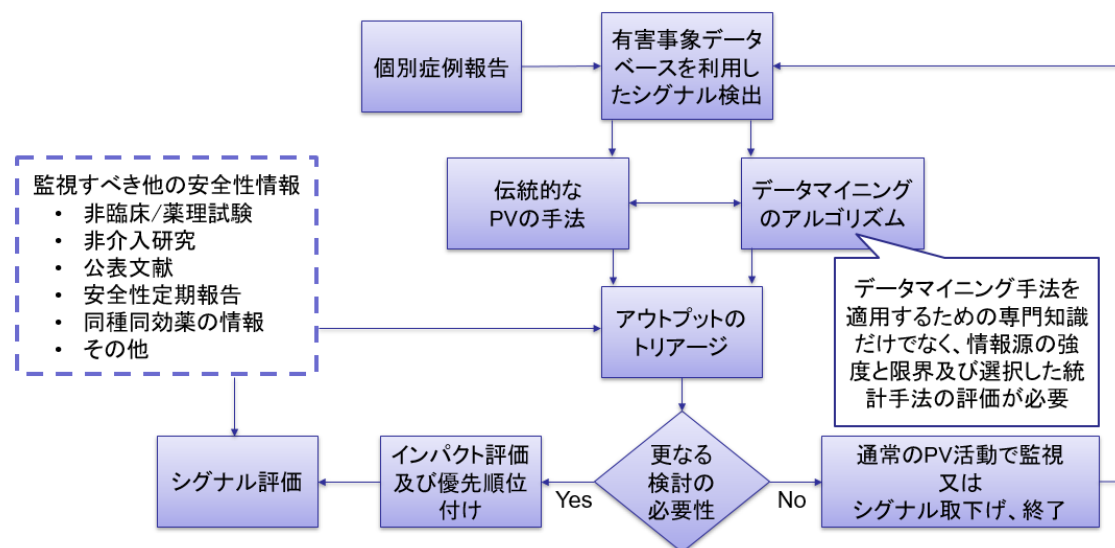


図 1.3-1 シグナル検出プログラムの枠組みの概念図

出典：Council for international Organizations of Medical Sciences. III Overview of approaches to signal detection. In: Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance-Report of CIOMS Working Group VIII. 2010.より Figure 1 を和訳

1.3.1 シグナル検出方法

シグナル検出方法は、定性的なものと定量的なものに大別され、歴史的観点では伝統的手法と高度な定量的、統計学的又は自動的シグナル検出手法に分類される。

伝統的手法

自発報告を解析するために従来から伝統的に用いられてきた手法（伝統的手法）には以下のものがある。伝統的手法は、特異的事象や稀な事象では特に重要な手法である。

- ・ 個別症例の評価
- ・ 安全性データベースに集積した症例の評価
- ・ 公表された医学・科学論文の評価
- ・ 症例数、単純な報告率又は曝露数で補正した報告率を用いた症例報告の集積評価

統計的手法

統計的手法は、自発報告の大規模データベースを用いて系統的にシグナル検出を行うために開発された。

データマイニング手法：一般に、背景データセットにて統合された、あるいは全体的な分布に対し不均衡である薬剤-事象の組み合わせを特定するものである。

- ・ 背景データセットはすべての薬剤-事象の組み合わせからなる
- ・ 多くが 2×2 分割表をベースとした不均衡分析による

不均衡分析の目的は、自発報告データベースにある薬剤と事象の組み合わせで統計的に目立った関連性があるかどうかを同定することであり、統計的に検出された関連性が必ずしも因果関係を意味するわけではない。

シグナル検出方法は、解析対象となるデータやデータ収集方法によって決まる。データ収集方法として、表 1.3.1-1 に示すような受動的アプローチと能動的アプローチの 2 つがある。

表 1.3.1-1 データ収集方法及びそれに応じたシグナル検出方法

データ収集方法		シグナル検出方法
受動的 アプローチ	日々の自発報告収集[例：米国 MedWatch 又はワクチン有害事象報告制度 (Vaccine Adverse Event Reporting System : VAERS)、英国 Yellow Card システム、 EEA EudraVigilance]	特定医学事象又は標的医学事象の評価 特筆すべき特徴をもつ報告事象の評価 (例：再投与による再発) 自発報告の定期的な集積評価 有害事象データベースの自動スクリー ニング又はデータマイニングにて、報告比 率の不均衡なパターンを検出
	標的収集及び医薬品曝露又は事象の転帰 に基づいた特定の種類の報告についての大規模な追跡調査 (例：水痘ワクチンの 妊婦登録、疾病対策センターの天然痘ワ クチン接種計画、バイオサーベイランス プログラム)	
能動的 アプローチ	処方医師や患者調査 [例：オランダのウ ェブベースの Lareb 集中監視プログラ ム、カナダの予防接種モニタリングプロ グラム (Immunization Monitoring Program Active : IMPACT)] からの安全 性情報の収集 (処方・イベントモニタリ ング等)	最大化逐次確率比検定 (maximized Sequential Probability Ratio Testing : maxSPRT 法) (特定の医学的事象が対 象) 相対リスクが上昇した広範囲な事象 (例： 国際疾病分類) に対する治療患者 vs 対照 患者、又は他の同様な統計データ (例：情 報コンポーネント) でのスクリーニング 分析
	医療費請求データ又は患者の電子記録を 含む大規模データベースへのアクセス	

1.3.2 シグナルの優先順位付け

1) インパクト評価

すべてのシグナルがリスクに相当するわけではないため、最初の優先順位付けとして、緊急な対応を要するものを決定する。最初の優先順位付けで考慮すべき点を以下に示す。

- ・ 新規の (報告されていない) 副作用
- ・ 重篤である
- ・ 医学的に重要 (例：重度、不可逆的、疾病率/死亡率の増加につながる、Critical terms/Designated Medical Events のリストに載っている)
- ・ 監視用語の薬剤特異的なリストに載っている
- ・ 不均衡性スコアの急速な増加
- ・ 公衆衛生への重要な影響 (例：幅広い使用、症例数、顕著な適応外使用、消費者プログラム)

- 容易に検索可能なデータ要素から薬剤との関連が示唆される（例：再投与で陽性、短期間での発現、症例集積に文献症例が含まれる）
- 事象の時間的クラスタリング

2) 更なる優先順位付け

第二段階の優先順位付けとして、どの程度早く詳細なシグナル評価を行うべきかを検討する。

- 特定の背景を有する集団での報告／観察（例：小児、妊婦、高齢者、精神障害のある者）
- 上市して最初の数年間での発生（新薬）
- メディアでの関心が高い薬剤
- 一般集団によるリスクの認知
- 複数の国からの報告
- 複数の情報源からハザードのエビデンスが示されている
- 政治的な責任（例：政府側の懸念）

1.3.3 シグナル評価

シグナル評価には多角的なアプローチが必要である。

1) すべての安全性の情報源に対して一貫したアプローチを確保する

評価する上で対象となる有害事象を規定するためにどの用語（一連の用語）を選択するかは重要な事項であり、文書化する際には検索に使用した辞書（MedDRA）とバージョン、データソースを示すべきである。

2) すぐに利用可能な情報源から得たエビデンスの強度を評価する

収集したエビデンスについて、特定の基準に照らして確認する。時間的関連性、交絡因子、再投与再発の有無により、薬剤に起因すると考えられる機序の生物学的妥当性が判断されると共に特定のシグナルに関連するエビデンスの強度が評価される。

1.4 リスクの特定

リスクは、予防可能性、重篤性／重症度、可逆性、公衆衛生への影響といった特徴と頻度の観点から評価すべきである。

潜在的なリスク／特定されたリスク

1) 潜在的なリスク

立証されなかったシグナルは潜在的なリスクである可能性があり、潜在的リスクの特徴を明らかにするための追加の活動が必要となる場合がある（重症度と頻度に関するリスクの定量化）。

2) 特定されたリスク

特定されたリスクは、利用可能な独立した情報源によって十分に立証され、確認さ

れたシグナルから明らかにされたもの。そのシグナルに関連するリスクは十分に定量化されている場合もあれば、定量化されていない場合もあるが、そのようなリスクが存在し、薬剤と関係があるという一般的なコンセンサスが得られている。

1.5 シグナルの報告及びリスクコミュニケーション

シグナルの報告

Marketing Authorization Holder (MAH) 又は規制当局がシグナル／リスクを報告することで、互いに薬剤のシグナル／リスクについて情報提供することになる。

リスクコミュニケーション（伝達）

MAH 又は規制当局はシグナル／リスクを伝達し、安全性に対する懸念について国民に知らせる。

1.6 リスクマネジメントプランへの期待

効果的なリスクマネジメントプランの目的には以下のようなものがある。

- 承認前の薬剤の安全性プロファイルとのギャップからリスクを特定し、承認後に関連するデータを体系的に収集するための計画を立てること
- 承認前の段階で検出又は疑われた特定の安全性の問題へ対応すること
- 不足している重要な情報も対象範囲である

個々の規制当局は製薬企業に対し、グローバルな安全性監視計画と一致したアクションを通して、問題に対処することを求めている。

第 6 章 シグナル管理の考え方と手順の概略

1 シグナル管理及び本項目の趣旨

シグナル管理の目的は、医薬品に関連する新たなリスクの有無及び既知のリスクの変化の有無を速やかに特定し、必要に応じて RMP の改訂や安全確保措置の立案・決定を行うことである。そのために企業はシグナル管理の対象となる市販後医薬品の特性、適応症、得られる情報量、さらに、企業の有害事象データベースのサイズや利用可能なリソースを考慮して企業において効果的かつ効率的なシグナル管理方法を定める必要がある。

本項では日米欧の当局のシグナル管理活動を基にしたシグナル管理の考え方、標準的なシグナル管理手順の流れ、及びシグナル管理活動終了後に行われる活動の概要を示す。準拠すべきシグナル管理手順を示すものではないことに留意いただきたい。

1.1 シグナル管理の関連用語の定義

シグナル管理に関して共通の認識を持つため、本書で用いる用語の定義を表 1.1-1 に示す。

表 1.1-1 用語の定義

用語	定義・意味	出典
シグナル	単一あるいは複数のデータソース（観察研究及び試験）から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害事象若しくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られている関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性があるとは判断されるもの。	CIOMS VIII、EMA GVP module IX、ICH E2C（R2）ガイドライン「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）」
シグナル検出	あらゆる情報源からのデータを使用してシグナルを検索及び/又は識別するプロセス。	EMA GVP Annex I
シグナル検証	利用可能な文書に新しい潜在的な因果関係の存在、又は既知の関連性の新しい側面を示す十分な証拠が含まれていることを検証するために、検出されたシグナルをサポートするデータを評価し、シグナルの更なる分析を正当化するプロセス。この評価では、エビデンスの強さ、臨床的関連性、及び関連性の認知度を考慮に入れる必要がある。	EMA GVP Annex I
検証されたシグナル	シグナル検証プロセスにより、入手可能な文書に、新たな潜在的因果関係の存在、あるいは既知の関連性の新たな側面を示す十分なエビデンスがあることが立証され、シグナルの追加的分析の妥当性が示されたシグナル。	EMA GVP Module IX
検証されなかったシグナル	シグナル検証プロセスにより、検証時に入手可能な文書に、新たな潜在的因果関係の存在、あるいは既知の関連性の新たな側面を示す十分なエビデンスが含まれておらず、シグナルの追加的分析は不要との結論が下されたシグナル。	EMA GVP Module IX
シグナル評価	すべてのエビデンスを考慮して検証されたシグナルを更に評価し、有効成分又は医薬品に因果関係がある新しいリスクがあるかどうか、又は既知のリスクが変化したかどうかを判断するプロセス。このプロセスには、非臨床データ及び臨床データが含まれる場合があり、情報源に関して可能な限り包括的である必要がある。	EMA GVP Annex I

用語	定義・意味	出典
特定医学事象 Designated Medical Event (DME)	● 本質的に深刻で、しばしば医薬品への曝露から生じることが知られている事象。 ● 発生がまれであり、深刻で、医薬品に大きく起因することが知られている事象。	EMA GVP Module IX addendum、CIOMS VIII
標的医学事象 Targeted Medical Event (TME)	特定の医薬品や患者の母集団について特に興味深い有害事象。	CIOMS VIII
リスク	患者の健康状態や公衆衛生に関して医薬品の品質、安全性又は有効性に関連する望ましくない結果、又は環境に関して望ましくない結果が発生する可能性。 ● リスクの概念には結果の影響の大きさ（例えば転帰の重症度）は含まれない。 ● リスクが存在する時間間隔を特定しなければならない。 ● 安全性のリスクレベルは、可能性×重症度と表わされる。	CIOMS VIII、CIOMS IX
特定されたリスク	対象となる医薬品との関連性を示す十分なエビデンスを伴う、好ましくない事象。 特定されたリスクの例: ● 臨床試験で十分に証明され、臨床データによって確認された副作用。 ● 適切にデザインされた臨床試験又は疫学研究において認められた副作用のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ又は実薬対照）との差が大きいことから、因果関係が示唆されるもの。 ● 適切に記述された多数の自発報告によって示唆され、時間的關係及び生物学的根拠によって因果関係が強く裏付けられる副作用（アナフィラキシー反応、適用部位反応等）	EMA GVP Annex I、ICH-E2F
潜在的リスク	対象となる医薬品との関連性を示唆する何らかの根拠は存在するが、その関連性が確認されていない好ましくない事象。 潜在的なリスクの例： ● 臨床試験で認められていないか解明されていない非臨床での安全性上の懸念	EMA GVP Annex I、ICH-E2F

用語	定義・意味	出典
	● 臨床試験又は疫学研究において認められた有害事象のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ、実薬対照又は無投与群）との差の大きさから因果関係が疑われるものの、その差が因果関係を示唆するほどではないもの ● 副作用自発報告制度を通じてもたらされたシグナル ● 同一系統の他の製品に関係することが知られている事象又は当該医薬品の特性から見て発現が予想される事象	
重要なリスク	ベネフィット・リスクバランス又は公衆衛生に影響を及ぼすおそれがあるリスク。	ICH-E2F

出典：国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業 「医薬品リスク管理計画制度の充実と効果の向上のための基盤研究」（平成 30 年度～令和 2 年度）研究報告書

1.2 シグナル手順の概要

シグナル管理の最初の段階はシグナル検出である。検出されたシグナルはシグナル検証さらにシグナル評価の段階で検討されるが、患者や公衆衛生及び/又はリスク・ベネフィットバランスに影響等があると判断される場合は適時措置が取られるよう優先順位を上げて行うことが求められる。この優先順位付けはシグナル管理手順を通じて継続的に行われる必要がある。シグナル管理の流れを以下に示す。なお、シグナル管理の目的は医薬品のリスク管理であるため、シグナル管理手順は実施組織の状況や製品のプロファイルを考慮して柔軟性を持って運用することが可能である。



● シグナルの情報源

シグナル検出には企業自らが収集する以下に示すような情報源が用いられる

- 自発報告
- 市販後調査
- 臨床試験・非臨床試験
- 文献
- その他のデータ（インターネット、デジタルメディア、医療情報等）

企業自らが収集する情報に加えて、外部からもたらされる情報からシグナルが見出される場合もある。

- 規制当局からの問い合わせ
- ライセンスパートナーからの情報
- 医療従事者からの問い合わせ

● シグナル検出

様々な種類の情報を定期的、又は随時検討することによって行われる。

● シグナル検証

検出されたシグナルに対して、更なる評価を行う必要があるか否かを検討する。EMA ではこの段階をシグナル検証（validation）と呼び、シグナル管理手順の 1 つのステップと位置付けている。FDA や WHO も同様の考え方を持つが、シグナル検証という段階を明確に設けてはいないため、すべての企業において本ステップを設けることは必須ではないと考えられる。一方で、ICH E2C (R2)ガイドライン「定期的ベネフィット・

リスク評価報告（PBRER）」では PBRER に記載するシグナルを” validated signal” としていることから、PBRER を作成する企業においては本ステップを設定することは有用であると考えられる。

- シグナル評価

入手可能なすべてのエビデンスを踏まえて検証されたシグナルの更なる評価を実施し、有効成分又は医薬品と因果関係のある新たなリスクの有無、あるいは既知のリスクの変化の有無を判断する。

- シグナルの優先順位付け

検出されたシグナルが患者や公衆衛生、リスク・ベネフィットバランスに影響があると判断される場合には、適時措置が取られるよう優先順位を上げて検討・評価を行う必要がある。この優先順位付けはシグナル管理のどの段階においても行われるものである。

1.3 シグナル管理活動の記録の保存

シグナル管理の過程で生じるすべての活動記録及び結果は文書化して保存することが求められる。

1.4 シグナル評価後の活動（リスク分類・措置実施）

シグナル評価により新たなリスクの有無、あるいは既知のリスクの変化の有無が判断される。リスクが特定された場合は、リスクの分類分け及び必要に応じてリスク最小化活動（CCDS、電子添文、医薬品リスク管理計画書の改訂等）や医薬品安全性監視活動が実施される。

- リスク分類

- 特定されたリスク・潜在的なリスク
- 重要なリスクか否か

【略語一覧】

略語	元の用語
Pharmacovigilance 関連	
ADR	Adverse Drug Reaction
AESI	Adverse Event of Special Interest
CCDS	Company Core Data Sheet
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DME	Designated Medical Event
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
ICSR	Individual Case Safety Report
IME	Important Medical Event
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NISS	Newly Identified Safety Signal
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PSR	Periodic Safety Report
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term
PV	Pharmacovigilance
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
RMP	Risk Management Plan
SMQ	Standardised MedDRA Queries
TME	Targeted Medical Event
国内外行政関連	
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures-Human
EMA	European Medicines Agency
EV	EudraVigilance
EVDAS	EudraVigilance Data Analysis System
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Food and Drug Administration
FDAAA	FDA Amendments Act
GCP	Good Clinical Practice
GPSP	Good Post-marketing Study Practice
GVP	Good Vigilance Practice
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IMPACT	Immunization Monitoring Program Active

略語	元の用語
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report database
MAPPs	Manual of Policies and Procedures
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
MID-NET	Medical Information Database Network
MS	Member States
NCA	National Competent Authority
NDB	National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
SCOPE	Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOPP	Standard Operating Policy and Procedure
UMC	Uppsala Monitoring Centre
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
WHO	World Health Organization
WG	Working Group
WP	Work Package
統計的手法関連	
BCPNN	Bayesian Confidence Propagation Neural Network
EB05	Lower 90% confidence limits for the Empirical Bayesian Geometric Mean
EBGM	Empirical Bayes Geometric Mean
eRMR	electronic Reaction Monitoring Report
IC	Information Component
maxSPRT	maximized Sequential Probability Ratio Testing
MGPS	Multi-item Gamma-Poisson Shriner
PRR	Proportional Reporting Ratio
ROR	Reporting Odds Ratio
一般用語	
BMI	Body Mass Index
EC	European Commission
EEA	European Economic Area
EMR	Electronic Medical Record
EU	European Union
MAH	Marketing Authorization Holder
NME	New Molecular Entity
OTC	Over The Counter
PD	Pharmacodynamics
PK	Pharmacokinetics

略語	元の用語
SOP	Standard Operating Procedure
UK	United Kingdom
US	United States

【改訂履歴】

作成・改訂日	版名	改訂箇所	改訂理由
2025 年 8 月	Ver1.0	-	初版

作成担当者（会社名五十音順）

■ファーマコピジランス部会 継続課題対応チーム8

〔日本におけるシグナル管理活動のためのヒント〕

◎☆	大賀 圭子	アステラス製薬株式会社
○☆	佐藤 紀子	住友ファーマ株式会社
△☆	居石 邦彦	第一三共株式会社
△	小関 拓磨	グラクソ・スミスクライン株式会社
△☆	鈴木 康予	中外製薬株式会社
△	馬渡 力	小野薬品工業株式会社
☆	小関 路加	アムジェン株式会社
☆	成澤 康宏 (~2025 年 3 月)	東レ株式会社
☆	片山 和茂	ロート製薬株式会社
☆	堀内 俊規	丸石製薬株式会社
☆	中能 ひとみ	大正製薬株式会社
	垣内 奈由	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
	江藤 悠希	KMバイオロジクス株式会社
☆	浅川 佳代子	持田製薬株式会社
☆	平泉 雅也 (~2025 年 4 月)	武田薬品工業株式会社
☆	蓮見 悠介	トーアエイヨー株式会社
●	大平 隆史	武田薬品工業株式会社

◎ : KT8 リーダー ○ : KT8 サブリーダー △ : 拡大幹事 ● : 担当副部長
☆ : WB 作成コアメンバー

本書の内容を無断で複写・転載
することを禁じます。

2025 年 8 月 発行

編集・発行 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
ファーマコビジランス部会継続課題対応チーム 8

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11
(日本橋ライフサイエンスビルディング)
TEL : 03-3241-0326 FAX : 03-3242-1767