

この表の1)や2)の考え方では、もし民族的要因による地域差があったとしても、それをみいだすことが出来ないので、この様な考え方や計画は受け入れられないことは極めて明白なことであると思われる。3)の場合、統計学的に十分なサイズでなくとも、国内の症例だけでもある程度の比較検討が出来るサイズの症例数が要求されることは当然のことであろう。そして我国の成績を全体の成績と比較する事によって、地域差の問題の検討が可能になるとと思われる。一方、3)の②の場合のように、用量反応試験を我国で行わないで、外国での用量反応試験の成績から定まった一用量のみを用いて臨床試験を行う可能性が考えられるが、薬品によってはPKは類似していても、PDないし臨床的エンドポイントを用いた有効性のデータが、高用量群と低用量群とで、外国と我国での成績がかなりはつきりとクロス(交差)する場合があることが知られており、臨床試験の点推定、即ち一用量のみを使用した臨床試験の一つの成績のみからの判断だけではその薬の評価は不十分である可能性が心配されている。従って、もし3)の①の場合のように、先ず用量反応試験を我国で行ってから、国際的な大規模臨床試験を行うのが賢明な方法であると思われる。

D. 考 察

3極の規制当局の内でブリッジング試験の成績を基にかなり広範に外国臨床試験を受け入れて新薬を承認した経験を持っていたのは我国のみであった。従って我国における経験例はB5のガイドラインの真の評価に当たって非常に重要なものではあったが、我国においてもまだその様にして承認した薬についての遠隔成績が出ていないために、このガイドラインの真の評価にはまだ時間が必要であると思われる。

Q&Aによって3極の規制当局間のE5ガイドラインについての解釈のハーモナイゼーションを図ったことは、B5ガイドライン作成時のEWGのメンバーが殆ど交代してしまった現在、3極の製薬企業にとってのみならず、規制当局にとっても有益なことと思われる。

製薬企業において、最近特に関心が高まっているGlobalな同時遂行第Ⅲ相臨床試験を行う利点としては、①臨床試験の迅速化、②症例数の確保、および③大き

な宣伝効果などが考えられるが、承認を出来るだけ速やかに得るというだけの目的であれば、むしろ、用量反応試験を同一プロトコルで世界の各地域で同時に行い、もしそれらの成績でブリッジが架かることが明らかになったら、そのブリッジが架かる地域の第Ⅲ相試験の終了を待って、それを我国に持ち込む方が速いのではないと思われる。そして、もしも用量反応性が他の地域と異なるようなら、速やかに我国での第Ⅲ相臨床試験の遂行を考えるようにした方が能率的であるように思われる。しかし一方、承認申請に当たって、ブリッジング試験が外国臨床試験データの唯一の有効な利用法ではないと思われる。優れた、信頼性のある、海外臨床試験データはブリッジング試験がなくとも、承認申請資料としてあるいは承認申請参考資料として大いに利用することが出来るはずである。

国際的な大規模臨床試験を行うに当たって、表1の3)①のように行くとすると、無駄な重複した臨床試験を要求しているとして海外の製薬企業の間で余り評判の良くなかった、昭和60年に「外国臨床試験データの取り扱いについて」として出されたガイドラインの内容(表2)¹⁾と本質的には余り変わりが無いように思われ、規制側が国民の立場に立って、有効性・安全性について国民の利益を考えてガイドラインを作るとなると大体この辺に落ち着くもののように思われる。

表2 外国臨床試験データの取り扱いについて
(原則として国内で実施されたデータが必要)

- | |
|---|
| 1) 吸収・分布・代謝・排泄に関する試験
2) 投与量設定に関する試験
3) 比較臨床試験 |
|---|

E. 文 献

1) 外国で実施された医薬品等の臨床試験データの取扱いについて。昭和60年6月29日 薬発第660号

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 研究報告書 小児治験ガイドラインについての研究

研究協力者：中村 秀文（国立成育医療センター治験管理室長）

研究要旨

ICH E-11は実効となったものの、実際に治験を遂行する際には、対象年齢の設定、薬物動態試験の方法論、アセントのとりかた等、さまざまな問題点がある。本研究ではICH E-11の国内への啓蒙を行うと同時に、今年度は特に小児臨床試験の倫理面について検討した。ICH E-11導入当時は、日本ではアセントを取ることは難しい、アセントの導入により小児治験はますます進まなくなるという意見も聞かれたが、本邦においても実際にはアセントの取得率はかなり高く、また保護者からも好意的に受け入れられているという報告もあり、アセント取得は当初考えられていたほど、小児臨床試験の実行を難しくしていることはない、と考えられた。今後はその方法をどうするか、内容をどうするかの検討が必要であると考えられる。

キーワード：小児、ICH E-11、生命倫理、アセント

A. 研究目的

ICH E-11は「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第1334号）として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている。実際に治験を遂行する際には、対象年齢の設定、薬物動態試験の方法論、アセントのとりかた等、さまざまな問題点があると考えられる。本研究ではICH E-11の国内への啓蒙を行うと同時に、問題点の洗い出しを行い、その解決のために国内外の専門家との議論と解決策の模索を行った。

B. 研究方法

ICH E-11についての啓蒙活動を行うために、各種学会（日本臨床薬理学会、日本小児臨床薬理学会等）等において、紹介活動、情報収集を行い、またシンポジウム等で具体的な問題点についての議論を行った。また国内外の専門家と、ICH E-11遂行のための問題点の洗い出しを行い、特に今年度は米国より小児臨床試験

の生命倫理の専門家であり、アメリカ小児科学会の倫理委員会の委員長をつとめられた、フィラデルフィア小児病院のロバートネルソン準教授を招聘し、小児臨床試験の倫理面について、議論と解決策の模索を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者を対象とした研究でないことから、特段の配慮は必要ないと考えている。今年度は、倫理面の問題点について、特に重点的に検討を行ったが、今後患者とその保護者に対するアンケート調査なども必要と考えており、その際には各施設の倫理委員会に審査を諮りたい。

C. 研究結果

小児臨床試験における生命倫理については、米国においても施設間、地域間で考え方におおきな違いがある。ICH E-11のQ&Aにあるように、おおむね小学校就学児童以上に対してはインフォームドアセントをとら

ねばならないと考えられている。その内容については、保護者や成人への説明と異なり、実際に臨床試験に参加した場合にどのようなことが起きるか、例えば投薬の仕方、採血が何回くらいある、どのような処置があるなど、こどもに理解できる範囲で説明を行う、というのがネルソン教授の考え方であった。

平成14年の日本臨床薬理学会総会では、アセントに関連する発表が、シンポジウムで1題、ポスター発表で1題あった。アセントの取得率は80%以上ときわめて高く、またポスターでは、保護者に対するアンケート調査を行っているが、アセント取得については約80%が、好意的に受け止めているという結果であった。

D. 考 察

小児臨床試験における生命倫理、特にアセントについては、これまで具体的にどのようにやればよいか、どのような点に現場で気をつけるべきであるかという実戦的な議論を行うことがあまりなかった。ICH E-11の議論の際には、日本ではアセントを取ることは難しい、アセントの導入により小児治験はますます進まなくなるといった意見も聞かれた。

しかし、実際にはアセントの取得率はかなり高く、また保護者からも好意的に受け入れられていることが明らかとなった。アセント取得率が高い場合、説明内容が適切かどうかの議論も検討せねばならないが、少なくともアセントにより小児治験が難しくなることはないであろうという印象を受けた。今後さらに情報収集が必要であると考えられる。

E. 結 論

小児臨床試験の特に生命倫理、アセントについて問題点と解決策についてのpreliminaryな検討を行った。アセント取得は当初考えられていたほど、小児臨床試験の実行を難しくしていることはない、ということを示唆するデータが学会で発表されており、今後はその方法をどうするか、内容をどうするかの検討が必要であると考えられる。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・石川洋一、中村秀文：電子カルテを活用した治験業務。月刊薬事。2002 44(11):2099-2105
- ・中村秀文：治験責任医師から薬剤師への期待。月刊薬事。2002 44(6):1055-1058
- ・H. Nakamura, J.L. Blumer, M.D. Reed: Pemoline ingestion in children: a report of five cases and review of the literature. J Clin Pharmacol. 2002 42:275-82.
- ・中村秀文：小児用医薬品開発の留意点。医薬品研究 2002 33:248-255
- ・中村秀文：治療の原則。私はこう考える：適応外医薬品の使用。小児科診療。2002 65(suppl.):24-26.

2. 学会発表

- ・中村秀文：ICH E-11と小児臨床試験の現状。「小児臨床試験のあり方」。第4回臨床薬理試験研究会。アクトシティ浜松コンgresセンター、2002年6月22日
- ・中村秀文：小児臨床試験の現況。「エビデンス収集のための小児多施設共同臨床試験の推進」。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月19日
- ・中村秀文：治験責任医師の立場から。「治験責任医師の立場からみたグローバルプロトコールの問題点」。第7回医薬品開発基礎研究会学術集会。昭和大学上條講堂、2002年11月1日
- ・中村秀文：小児臨床試験の現況と国立成育医療センターを中心とした取り組み。「小児臨床試験の現況とこれから - 総論から各論へ -」。第23回日本臨床薬理学会年会。大阪国際会議場。2002年12月10日
- ・中村秀文：臨床試験の基盤整備をどうするか。第2回小児がん学術講演会。ホテル虎ノ門パストラル。2002年12月21日
- ・中村秀文：臨床試験における小児の特性。小児がん学術講演会 - 小児がん臨床試験 -。笹川記念会館。2002年6月29日
- ・中村秀文：小児における適応外使用解決の方法論。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月19日
- ・中村秀文：薬物中毒の初期治療。第10回小児集中治療ワークショップ。国立成育医療センター。2002年

10月5日

- ・中村秀文：新薬誕生を促進する治験コーディネーター：薬剤師としての職能を生かして。日本薬学会関東支部シンポジウム。2002年12月14日
- ・中村秀文：小児用医薬品適応外使用の現状と未来。第22回 Hongo Health Economic Forum 東京大学薬学図書館。2003年1月15日
- ・相良眞一、飯島道生、石川洋一、山口正和、吉野信次、中村秀文、榑田賢次、本村恭一：処方オーダーと治験管理システム。日本病院薬剤師会関東ブロック学術大会。2002年8月17日。
- ・石川洋一、中村秀文、清水裕子、相良眞一、本村恭一：国立成育医療センターにおける小児治験の電子化への取り組み。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日
- ・蟻川勝、花満裕、中村秀文、石川洋一：小児及び妊婦・授乳婦に対する医薬品情報。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日
- ・山口正和、石川洋一、中村秀文、加藤裕久、寺門宏之、渋谷昌彦、榑田賢次、岩崎利信：小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日

V. 分担研究報告（臨床安全性部門）

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 医薬品の市販後安全対策における諸問題

分担研究者：谷川原祐介（慶應義塾大学医学部 教授・薬剤部長）

研究要旨

医薬品の市販後安全対策に対する社会的要請の高まりを受け、医療機関からの副作用報告の義務化等改正薬事法においても市販後安全対策が強化されるに至っている。本研究は、このような社会的背景の下、医薬品の市販後安全対策を進める上での諸問題を検討し、併せて日米欧三極を中心とする国際的ハーモナイゼーションの必要性について検討した。折しも、癌の分子標的治療薬として優先審査の対象となり世界に先駆けて承認・発売に至ったゲフィチニブ（イレッサ）が、発売直後から急性肺障害、間質性肺炎の副作用報告が急増する事態が発生した。本事例の研究を通じて、画期的新薬の市販後安全対策を講じる上で考慮すべき要因を考察した。

平成14年度のICH専門家会議は9月にWashington D.C.にて、平成15年2月に東京で開催され、市販後安全対策に関する現状の課題が討議された。併せて、ICHによる国際協調下での市販後安全対策に関する今後の方向性についても検討した。本研究の成果を踏まえて、日本側からも積極的に提案し、その結果、今後ICHの枠組みにおいて、「Pharmacovigilance Planning 市販後薬剤のビジランス計画の策定について」という新たなガイドラインを策定することを合意した。さらにガイドラインの基本構想をまとめた。次年度は、市販後安全対策の合理的かつ科学的な方法論を新しいICHガイドラインへ盛り込むための研究をさらに推進する必要がある。

キーワード： pharmacovigilance、市販後調査、市販後臨床試験、pharmacoepidemiology

A. 研究目的

日米欧三極の規制当局と製薬団体の協力により、新医薬品の治験並びに承認申請要件がハーモナイズされ、新薬開発期間の短縮と地球規模でのリソースの効率的運用が可能となった点はICHの大きな成果とされる。しかしながら、一方で、発売後の市販後安全対策が今まで以上に求められるようになってきている。医薬品の市販後安全対策に対する社会的要請の高まりを受け、医療機関からの副作用報告の義務化等、改正薬事法においても市販後安全対策が強化されている。

本研究では、市販後に顕在化する安全性情報に関する問題点を整理し、医薬品の市販後安全対策を進め

る上での課題を検討した。併せて日米欧三極を中心とする国際的ハーモナイゼーションの必要性についても検討した。

B. 研究方法

癌の分子標的治療薬として優先審査の対象となり世界に先駆けて承認・発売に至ったイレッサが、発売直後から急性肺障害、間質性肺炎の副作用報告が急増する事態が発生した。本事例の研究を通じて問題点を抽出し、画期的ではあるが未知の部分も多い新薬の市販後安全対策を講じる上で考慮すべき要因について考察した。

平成14年度のICH専門家会議は、平成14年9月にWashington D.C.および平成15年2月に東京で開催され、市販後安全対策に関する現状の課題が討議された。併せて、ICHによる国際協調下での市販後安全対策に関する今後の方向性についても検討した。本稿ではその検討内容を要約し、新しいICHガイドライン策定のための基本概念を報告する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、患者の個人情報、血液あるいは組織等のヒト生体試料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮は該当しない。

C. 研究結果

1. イレッサの事例研究

市販後に発生した重大な副作用の事例研究として、最近問題となったイレッサの事例を研究材料として取り上げた。

日本における抗がん剤の承認は後期第Ⅱ相試験で癌の縮小効果が確認できた段階で申請でき承認される。延命効果など臨床的検証試験となる第Ⅲ相臨床試験は市販後に実施することになる。一方、欧米では第Ⅲ相臨床試験で有効性が確認できて初めて承認申請できるため、イレッサのように日米欧で同時に開発された新規抗がん剤は承認要件の違いにより日本が世界に先駆けて承認・発売できる可能性が高い。

イレッサは、固形癌細胞に発現するEGFレセプターのチロシンキナーゼを選択的に阻害し、癌細胞の増殖を阻害する分子標的薬として大きな期待を集めて登場した。しかしながら、それ故、発売後短期間に、投与患者数が爆発的に伸長し、副作用や死亡例報告も過去に例を見ない程、短期間に急増した。全く新規な作用機序に基づく新薬で、未知な点が数多く残されていたにもかかわらず、国内治験症例数はわずか256例と少ない上に、平成14年7月16日に発売された時点では、販売会社による市販後安全対策はルーチン的内容のみで特段の方策は講じられておらず、行政の対応も後手に回った。

因果関係が否定できない急性肺障害・間質性肺炎を含む肺障害の副作用例は、治験では256例中5例、うち

死亡2例であったが、2002年10月15日に緊急安全性情報を発した時点では、予想投与患者数7,000例中、急性肺障害26例、うち死亡13例、10日後の10月25日時点では、14,000例中肺障害125例、うち死亡39例、1ヶ月後の11月25日時点では、17,500例中、肺障害291例、うち死亡81例と、副作用並びに死亡数報告が短期間に急増した。平成15年1月31日現在での推定投与患者数は23,500人、急性肺障害の副作用報告は473例、うち死亡173例、肺障害以外の死亡は10例となった。

イレッサの事例より教訓として得られることを以下に列記する。

- 1) 画期的新薬や臨床ニーズの高い新薬は少ない症例数の治験成績で承認される機会が多いが、安全性に関する情報は得られていないことを認識すべきである。とくに、分子標的薬は作用に関して未知の部分が多いため、過度の期待に流されることなく、安全性に関する慎重な対応が必要である。
- 2) 発売前の治験や前臨床試験から示唆される安全性の問題、あるいは徴候があっても因果関係が十分に確認されていない副作用、さらには治験では検討できなかった問題などを新薬承認審査の段階で明確にしておく。
- 3) 前項でリストアップされた各問題点に関して、具体的にどのようなプランで市販後調査あるいは市販後臨床試験を実施するのかを詳細に且つ具体的に計画し、その実施計画書を規制当局と販売会社間で、当該薬剤が承認されるまでに合意し、発売後は直ちに取られるようにする。
- 4) 科学的で質の高い市販後調査を実施し、且つ実効性のある市販後安全対策を講じるために、定期的に規制当局へ報告し、且つ中間成績を随時情報公開するなどの方策が必要である。
- 5) 未知なる安全性の問題のため、特段の注意を要する薬剤に関しては、発売後一定期間は納入する医療機関や使用する医師を限定し、全例調査を実施する等の方策も有用である。
- 6) 情報開示は正確に且つタイムリーに行う必要がある。ともすれば副作用等のネガティブな情報を隠したがる傾向にあるが、評価が定まっていない新薬に関してはとくに安全性情報を開示し、医師へ

の情報提供に努めると共に、患者の自己決定権を尊重すべきである。

2. ICH専門家会議における市販後安全対策に関する議論

市販後早期の安全対策を国際協調の下で進めるために、Pharmacovigilance Planning（市販後薬剤のビジランス計画の策定について）というICHガイドラインを作成することを合意した。以下にその基本構想を概説する。

Pharmacovigilanceとは、薬剤の副作用および薬剤関連有害反応を検出し、評価し、理解し、そして回避するための科学的な活動を意味する。これには薬剤疫学的手法も含まれる。本ガイドラインは、pharmacovigilanceを科学的且つ実効性のあるものとして実施する上での包括的概念を述べるものである。その基本構造は、

- 1) pharmacovigilance specification
- 2) pharmacovigilance plan
- 3) post-approval safety studies

の3要素から構成される。

Pharmacovigilance specificationとは、各薬剤について安全性リスク等の問題点を明らかにすることである。これには、

- ・ 治験や前臨床試験で明らかにされた問題
- ・ あるいは示唆された安全性の問題
- ・ 前臨床試験で検討していない問題
- ・ 徴候があっても因果関係が十分に確認されていない副作用
- ・ 治験という限られた症例数では確認できない副作用
- ・ 治験で対象としなかった特殊な集団
- ・ 薬物相互作用
- ・ クラス効果など

が挙げられる。

Pharmacovigilance planとは、上記のspecificationで抽出された各問題点について、いかなる手法で市販後に検討するかの計画を明示する。このplanは、申請企業と規制当局間で議論し両者の合意を得なければならない。この計画の議論は新薬承認審査時と併行して行われ、承認・発売の前に策定される。

Post-approval safety studiesとは、市販後に実施される調査研究、臨床試験の計画と実施に関する示唆を与える。例えば、non-interventional studiesに関する助言も含まれる。

日本は既にGPMSPを法制化し、独自の市販直後調査を課すなど欧米に比べて行政的規制が進んでいる。一方、欧州および米国は現在それぞれ独立して市販後安全対策に関する規制を策定する状況にある。従って、現時点で日米欧間の市販後安全対策に関する規制を調和することは重要な意義を有し、その意味でもICHガイドラインの必要性は高いものとされた。

D. 考 察

日米欧三極の規制当局と製薬団体の協力により、新医薬品の治験並びに承認申請要件がハーモナイズされ、新薬開発期間の短縮と地球規模でのリソースの効率的運用が可能となった点はICHの大きな成果とされる。しかしながら、一方で、発売後の市販後安全対策が今まで以上に求められるようになってきた。具体的には、

- 1) 外国臨床試験成績の相互利用が促進され、国内では従来に比べはるかに少ない症例数で承認が与えられる機会が増えている。ブリッジング試験としては用量反応試験を組む場合が多く、その試験は有効性をエンドポイントとして計画され必要症例数が設定されている。従って、ブリッジング試験では有効性は謳えても安全性を保証するものではない。第Ⅲ相検証試験を国内で実施せず、外国臨床試験データで代用する場合は、「当該薬剤並びに承認された用法・用量がはたして日本人および日本の医療環境下での使用において本当に安全であるか？」の検証はなされておらず、市販後調査や市販後臨床試験に委ねられる。したがって、科学的且つ実効性のあるpharmacovigilanceの推進を図り、特に発売早期の市販後安全対策を強化する必要がある。
- 2) ICHの枠組みの下、世界同時開発・同時発売という状況が現実のこととなりつつある。また、ゲフィチニブ（イレッサ）のようにわが国が世界に先駆けて承認・発売することもありえる。従来の多くの場合のように欧米先行であれば、諸外国の

臨床使用成績から副作用等の安全性情報を国内発売前に得て、その対策を事前に講じることができた。しかしながら、世界同時発売の時代を迎え、重大な副作用を早期発見する仕組みが必要となってきた。世界に先駆けて日本で承認・発売したところ、市販後に安全性問題が持ち上がり新薬を適正に使用できないならば、日本のシステムは不完全であると言え、改善に向けての研究と努力が必要である。

3) 市販後に安全性が問題となり販売中止・回収に至った薬剤は多い。例えば、ユースビル（ソリブジン：抗ウイルス薬）、トリルダン（テルフェナジン：抗アレルギー薬）、アセナリン（シサプリド：逆流性食道炎）、ノスカール（トログリタゾン：インスリン抵抗性改善剤）、バイコール（セリバスタチン：抗脂血症薬）などは記憶に新しい。いずれも重大な副作用や相互作用など潜在的安全性情報が治験中に得られず、市販後に顕在化したために多くの患者が被害に遭った。もしも、より早期に安全性に関する問題点が抽出され、副作用回避のための方策が講じられていれば、副作用被害は拡大せず、よって治療上有用であったかもしれない薬剤の市場から脱落という事態は避けられたかもしれない。すなわち、市販後安全対策は、患者を健康被害から守るのみならず、有用な薬剤を守る役割をも有している。

このように、医薬品の市販後安全対策に対する社会的要請の高まりを受け、国内では、薬事法改正により、医療機関からの副作用報告の義務化、特定生物由来製品の使用記録の保管など、市販後安全対策が強化されている。一方、国際的には、日米欧三極を中心として市販後安全対策に関する国際的ハーモナイゼーションの機運が高まっている。日本はGPMSPや市販直後調査など諸外国にない経験を有しているため、本研究課題についてさらなる研究を進め、ICHの協議の場へ積極的に提案していくことが、国民の福祉と医療のために重要な責務と考える。

E. 結 論

本研究の成果を踏まえて、ICH専門家会議において、日本側から市販後安全対策の重要性について積極的に提案した。その結果、今後ICHの枠組みにおいて、「Pharmacovigilance Planning 市販後薬剤のビジランス計画の策定について」という新たなガイドラインを策定することを合意した。さらに、同会議においてガイドラインの基本構想をまとめた。

次年度は、市販後安全対策の合理的かつ科学的な方法論を新しいICHガイドラインへ盛り込むための研究をさらに推進する必要がある。

F. 健康危険情報： 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 谷川原祐介：e 添付文書、日本病院薬剤師会雑誌 38:25-28 (2002).
2. 谷川原祐介：医薬品の市販後安全対策をどう進めるべきか、“21世紀の医療と創薬”、pp. 125-130、じほう社、2002.

2. 学会発表

1. 谷川原祐介、医薬品情報提供のあり方に関する今後の展望、(財)日本公定書協会、2002.1.24. 東京、2002.1.29. 大阪
2. 谷川原祐介、添付文書等による医薬品情報の構造化と医療機関における活用、(財)日本医薬情報センター、2002.3.6. 東京
3. 谷川原祐介、医薬品情報と市販後安全対策、全国済生会病院薬剤師部会、2002.10.18. 福岡
4. 谷川原祐介、これからの医薬品情報のあり方、(財)日本医薬情報センター創立30周年記念講演会、2002.11.15 東京
5. 谷川原祐介、これからの市販後安全対策と医薬品情報提供のあり方、医薬品企業法務研究会、2003.1.21. 東京

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書

抗悪性腫瘍薬の治験および市販後調査で得られる情報の意義

分担研究者：佐々木康綱（埼玉医科大学・臨床腫瘍科教授）

1. 研究の背景と目的

抗悪性腫瘍薬の中でも化学療法薬（抗がん剤）は、至適投与量が最大耐量近傍に設定されるために薬理作用、中毒作用および致死傷を示す血中薬物濃度および投与量が近接しているため、その使用に当たっては、十分な経験を有する専門医が用いなくてはならない。わが国では、比較的小規模の第Ⅱ相試験の結果によって抗悪性腫瘍薬の製造承認が得られるとともに、その後の大規模な第Ⅲ相試験が市販後に実施されるため、効果および薬物有害反応を的確に把握する市販後調査の重要性が認識されている。さらにICH-GCPのに基づいて世界的に同一基準水準での治験が実施されることにより、海外での信頼しうる治療成績や薬物有害反応の情報が入手可能となっている。

本研究では、抗悪性腫瘍薬の臨床効果や薬物有害反応をよりの確に評価するための治験および市販後調査の方法論を検討することにある。

2. 研究計画

本研究では、抗悪性腫瘍薬の治験および市販後調査を通じて得られた臨床成績について後ろ向き調査を行うことにより海外情報との整合性の有無を検討しわが国での本領域における市販後調査の質的向上を目指している。わが国での治験および市販後調査資料に加えて海外からの膨大な成績が入手可能な薬剤として乳がん治療薬であるヒト化単クローン抗体のTrastuzumab（ハーセプチン）の解析に着手した。本年度は、わが国で行われた治験と海外での治験で得られた成果について後ろ向きの比較解析を行った。次年度では、さらにわが国で行われたTrastuzumabの市販後調査の結果についても検討を加える予定である。

3. 研究成果

わが国で行われたtrastuzumab単剤の第Ⅰ相試験は、18例のHer2強陽性乳がん症例を対象に行われ血中薬物動態および抗腫瘍活性・薬物有害反応出現頻度をもとに米国と同様に初回投与量を4mg/kgに、また2回目以降の維持投与量を2mg/kgと決定した。すなわち4mg/kg以上の投与量では、in vitroにおける最低有効血中濃度である10μg/ml以上のtrough値が得られた。第Ⅰ相試験に登録された18例のうち1例がCR、他の1例がPRを示した。薬物有害反応としては、Grade 2およびGrade 3の発熱をそれぞれ5例と1例に、Grade 2の悪心嘔吐を2例に、Grade 2およびGrade 3の腫瘍部疼痛をそれぞれ1例づつ認めた（表1）。さらに2回目以降の本剤の投与では、薬物有害反応の頻度およびその程度は激減した。一方、米国で行われたTrastuzumabの第Ⅱ相試験でもCRは、2.3%、PRは、9.3%であり全奏効率率は、11.6%とわが国と同様の腫瘍縮小効果が示された（表2）。有害反応としては、初回投与時に高頻度で出現するいわゆる“infusion-associated symptom”をわが国の治験と類似した頻度で認めた（図1、2）。さらに米国ではその後、化学療法剤であるPaclitaxelもしくはAdriamycin+Cyclophosphamideの化学療法に対して本剤の追加効果を検証すべく大規模第Ⅲ相試験が実施され、化学療法剤にTrastuzumabを併用することでHer2を強発現している転移・再発乳がんの予後を改善することが証明された（図3）。わが国ではこの種の大規模比較試験を治験レベルで実施することは困難である。米国での大規模試験の情報は、わが国で本剤の評価を行ううえで有益であった。わが国での化学療法剤との併用試験は、PaclitaxelもしくはDocetaxelとの併用下それぞれ13例を対象として行われた。この治験における薬物有害反応には、白血球減少、好中球減少、脱毛、消耗、発熱、食欲低下、末梢神経毒性、肝障害、貧血、

悪心嘔吐が含まれた (表 3、4)。しかしながらこれらの事象の多くは、主としてPaclitaxelもしくはDocetaxelに由来すると考えられた。さらに、Trastuzumabを含む併用化学療法において治療前後における心機能をモニターした結果、治療中に有意にejection fractionの低下を認めた症例が存在した。しかしながらこれらの症例における心機能は1例を除いては前例前値に服していることが明らかにされた (図 4)。

表1 Trastuzumab

Results of Phase I Conducted in Japan	
• Clinical response	• Toxicity
—18 pts entered	—Fever G2:5, G3:1
• 1CR	—NV G2:3
• 1PR	—Tumor pain
	G2:1, G3:1
	—Gastrointestinal
	G3:1

表2 Phase II of Trastuzumab Result of Monotherapy (H0551g)

Response	# Patients	RR (%)
Over all	5	11.6
CR		2.3
PR		9.3
MR	2	4.6
SD	14	32.6
PD	22	51.2

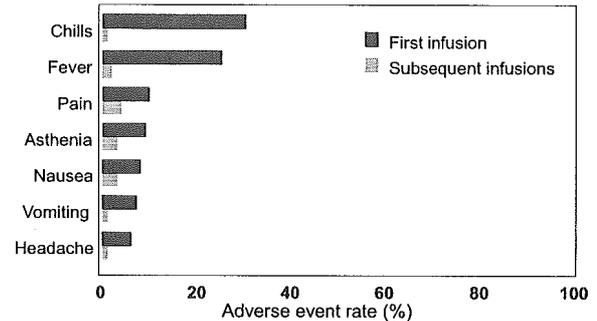
(Baselga J et al. J Clin Oncol 1996;14:737-44)

表3 Trastuzumab: Japanese Trial Toxicities

Adverse Event	T + P(n=13)		T + D(n=16)	
	Total	G3/4	Total	G3/4
Neutropenia	12(92.3)	12(92.3)	15(93.8)	13(81.3)
Leukopenia	12(92.3)	8(61.5)	15(93.8)	14(87.5)
Alopecia	12(92.3)	0	14(87.5)	0
Malaise	5(38.5)	0	13(81.3)	0
Fever	6(46.2)	1(7.7)	12(75.0)	0
Anorexia	6(46.2)	0	12(75.0)	0
Peripheral Neuropathy	12(92.3)	0	3(18.8)	0

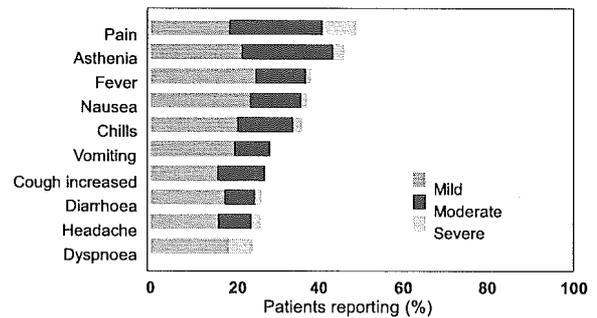
表4 Trastuzumab: Japanese Trial Toxicities

Adverse Event	T + P(n=13)		T + D(n=16)	
	Total	G3/4	Total	G3/4
Anemia	7(53.8)	0	6(37.5)	0
Diarrhea	3(23.1)	2(15.4)	11(68.8)	2(12.5)
Decreased EF*	7(53.8)	0	6(37.5)	0
Dermatitis	6(46.2)	0	6(37.5)	0
Increased ALT	6(46.2)	0	5(31.3)	0
Nausea	6(46.2)	0	10(62.5)	1(6.3)
Vomiting	4(30.8)	0	5(31.3)	1(6.3)



(Cobleigh MA et al. J Clin Oncol 1999;17:2639-48)

図1 Trastuzumab Monotherapy Infusion-Associated Symptoms (H0649g)



(Cobleigh MA et al. J Clin Oncol 1999;17:2639-48)
Cobleigh MA et al. J Clin Oncol 1999;17:2639-48

図2 Trastuzumab Monotherapy Toxicity (H0649g)

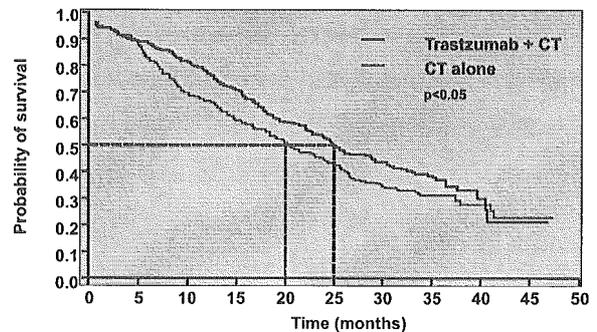


図3 Pivotal Trastuzumab Trial Overall Survival (H0648g)

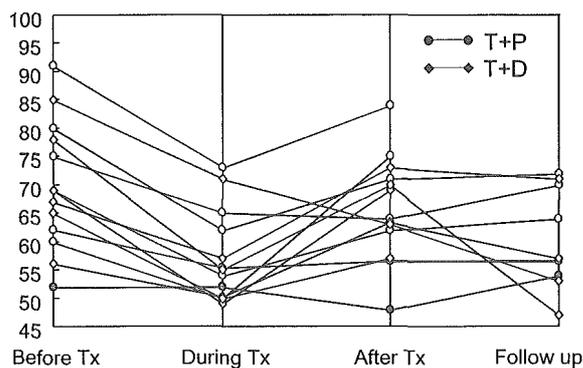


図4 Trastuzumab: Japanese Trial
Δ Ejection Fraction

以上より、治験として行われたTrastuzumabのわが国と米国との臨床試験の結果を比較したところ、薬物有害反応については、ほぼ一致した所見が得られた。換言するならば、先行した大規模の米国での臨床試験成績に対して、追試として行われたわが国での小規模臨

床試験としての治験では、一過性の可逆的な心機能低下を観察したこと以外には新たな知見を得ることはできなかった。

4. 倫理面への配慮

本研究に用いる治験は、ICH-GCPに基づいて実施されたものであり、施設の治験審査委員会により承認された実施計画書を遵守して施行された。さらに実施に当たっては開示文書を用いた説明の後患者本人から署名による同意が得られている。一方本研究で解析する市販後調査は、厚生労働省の指導の下に製薬企業が実施した。抗がん剤は、主治医の判断で適応疾患に対して実地医療として投与された。治験および市販後調査のいずれにおいても資料の解析に当たっては患者個人が特定されない形で行われた。