

置き換えが妥当であるとは限らない。厳密には、参照に関する情報を別途保有しておき、ファイルの更新処理に際してリンクに関する処理情報も明示的に指定することが必要と考えられる。現仕様には、リンクに関しては特に定義されておらず、次期改訂時の課題の一つと考えられる。

3. レビューツールのチュートリアル

大量の文書を、体系的に整理して表示するeCTDは、申請者側、審査当局側の両者にとって有益なツールとなる。eCTDインスタンスは、一つのテキストファイルにすぎず、ブラウザとスタイルシートがあれば、今日の標準的なパソコンで利用可能である。しかし、XML、インスタンス、スタイルシート、さらにPDFを扱うAcrobat等について、従来、なじみのない利用者にとっては、煩雑なところがある。

そこで、eCTDに関わる一通りの要素技術を、簡単に、わかりやすく説明するeCTDチュートリアルを作成している。まず、ごく簡単な例で、XMLインスタンスの意味とスタイルシートの機能、Acrobatの基本的機能を一通り説明し、eCTDの全体像が、短時間で把握できるようにしている。現場の利用者にとって、実際の利用手順を踏まえたわかり易いものにするためには、さらに改良する必要がある。

D. 考 察

国内においても、資料の電子化は、早い速度で進んでおり、eCTDの概念は、医薬品承認申請以外の領域でも、応用可能と考えられる。eCTDは、標準的なパソコンに備わっている機能だけで、簡単に動作することから、本格的な情報システムがない組織でも、運用の工夫で実務に利用することが可能である。しかし、書類の本格的電子化は、始まったばかりであり、長期的に運用する上では、検討すべき課題も多い。特に大きな改訂を要する問題については、どの時点で改訂をはかるのがよいか、必ずしも明らかではない。情報技術は、早い速度で進展しており、標準として定着させることと、改訂をはかり、さらに良い仕様とすることは、常に互いに相反する要件となっており、そのバランスを、

いかにはかるかが、もっとも重要なところと考えられる。

今後、国内においても書類の電子化が進むにつれ、電子化されたファイルは、紙の書類とは根本的に性質を異にするため、電子化にあたっての何らかの基準が必要と考えられる。FDAが1997年に公布した“Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11) Electronic Records; Electronic Signatures”では、電子記録、電子署名を使うときに満たすべき要件を定めている。21 CFR Part 11は2003年に、見直しをはかられている。国内では、「医薬品の承認申請に係る電子記録基準作成検討会」(座長：開原成允)が、平成15年に組織され、医薬品等の承認又は許可に係る申請に関する電子記録・電子署名利用のための指針(案)が作成されている。同案は、適用範囲の広い、一般的要件の記述である。今後、実際の適用にあたっては、具体的なガイダンスが必要と考えられる。

E. 結 論

ICHで策定されたeCTDの仕様に基づいて、申請資料が電子化され、これを長期的に利用管理していく場合に生じる問題点を検討した。eCTDは、標準的なパソコンに備わっている機能だけで、簡単に動作し、医薬品承認申請以外の領域でも、応用可能な優れた方法であると考えられる。しかし、大量の資料を電子化し、長期的に管理していく上では、様々な問題が予想される。机上の議論だけでは、実稼動に完全に耐える仕様の開発は、まず不可能である。今後、試行を重ねながら、仕様の改良を重ねていくことが不可欠と考えられる。ただし、頻繁な改訂は、標準仕様の定着を妨げることになるため、バランスを考えながら時期を判断して、改訂をはかることが必要と考えられる。

F. 研究発表

学会発表

- 1) Mihoko Okada, Kihira Tetsunari : Esubmission and eCTD- regulatory updates from Japan, DIA, EDM, Philadelphia, Feb., 2004.

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（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
平成15年度分担研究報告書

医薬品の市販後安全対策に関する国際協調

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、特に新医薬品の市販後早期の安全対策を進める上での諸問題とその実施法について検討した。併せて医薬品の市販後安全対策の国際協調について検討した。

新薬が承認される時点で得られている安全性データは限られているため、市販後早期に未知の安全性リスクを監視するpharmacovigilanceの適正な実施に向けての方法論を研究した。日本では市販後調査および市販直後調査の手続きについての規制はGPMSPとして策定されているが、pharmacovigilanceの方法論的なガイドラインは存在しない。一方、欧州および米国ではpharmacovigilanceの適正な実施に向けたガイドラインを策定しつつある。医薬品市場のグローバル化が進む中、pharmacovigilanceに関する国際協調は今や必要不可欠である。本研究では、①未知の重大な副作用、因果関係が確立されていない副作用、治験で試験対象としなかった患者集団における安全性など、未知のリスクの洗い出し、②それぞれのリスクに対するpharmacovigilance計画の策定、③市販後の非介入試験の実施法、という視点から、方法論並びに実施上の留意点について整理した。国際協調下でのpharmacovigilance活動を確立することにより、重大な副作用を早期に発見し安全対策を講ずることによって、副作用被害を最小限に抑えられると期待できる。

平成15年度のICH専門家会議は7月にBrusselsにて、11月に大阪で開催され、市販後安全対策に関する国際協調について討議した。その結果、“E2E: Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドライン素案を合意した。次年度は、市販後安全対策の合理的かつ科学的思考とその具体的方法論をガイドライン最終版へ適切に盛り込むためにさらに研究を深めることが必要である。

キーワード： pharmacovigilance、市販後調査、市販後安全対策、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、医薬品市場のグローバル化に伴い、市販後とくに市販後早期の安全対策が今まで以上に求められるようになってきた。すなわち、新薬の治験症例

は数百例～数千例規模であり、市販後の数万例～数十万例の使用規模に比べるとはるかに少ない。従って、新薬が承認される時点で得られている安全性データは限られており、未知の重大な副作用、因果関係が確立されていない副作用、治験で試験対象としなかった患者集団における安全性など、未知のリスクを有している。

そこで本研究では、市販後に未知の安全性リスクを

監視するpharmacovigilanceの適正な実施に向けての方法論を研究する。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。国際協調の下で、pharmacovigilanceを確立することにより、重大な副作用を早期に発見し、その安全対策を講ずることによって、副作用被害を最小限に抑えられると期待できる。

B. 研究方法

平成15年度のICH専門家会議は7月にBrussels、11月に大阪で開催され、市販後安全対策とpharmacovigilanceの実施に関する国際協調について討議した。また、それに向けて、国内の審査・規制当局担当者および製薬企業関係者間で、pharmacovigilanceの実施に関する諸問題を討議した。さらに、平成15年10月に日米欧三極の専門家による国際電話会議を2回実施し、議論を深めた。その結果、“E2E: Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドライン素案を日米欧三極で合意した。本報告書ではその内容を要約し、新しいICHガイドラインの骨子を報告する。

(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

市販後早期に未知の安全性リスクを監視するpharmacovigilanceの適正な実施に向けてのガイドライン案を下記に報告する。

1. 概要と背景

1.1 目的

このガイドラインは、pharmacovigilance活動、特に新医薬品の市販後早期における安全対策を実施する上で企業及び規制当局を支援することを意図したものである。

本ガイドラインは、医薬品の特定されたリスク、特定されていない重要な潜在的リスク及び承認前に検討されていない潜在的なリスク集団及びリスクを伴う状況を要約する方法について記述する。本ガイドラインは、pharmacovigilance計画の構成を提案し、非介入観察研究の計画及び実施に関する規範的な実施方法の原則を示す。図1にガイドラインの概念を示す。

1.2 背景

医薬品の承認の可否は、医薬品添付文書中に規定された条件下でのベネフィットとリスクのバランスに基づいて決定される。この決定は、承認時点における入手可能な情報に基づいて行われる。医薬品の安全性プロフィールに関連する知見は、適用患者の拡大及び使用症例数の増加に伴い、時間の経過とともに変化する。特に市販後早期においては、臨床試験とは異なる状況

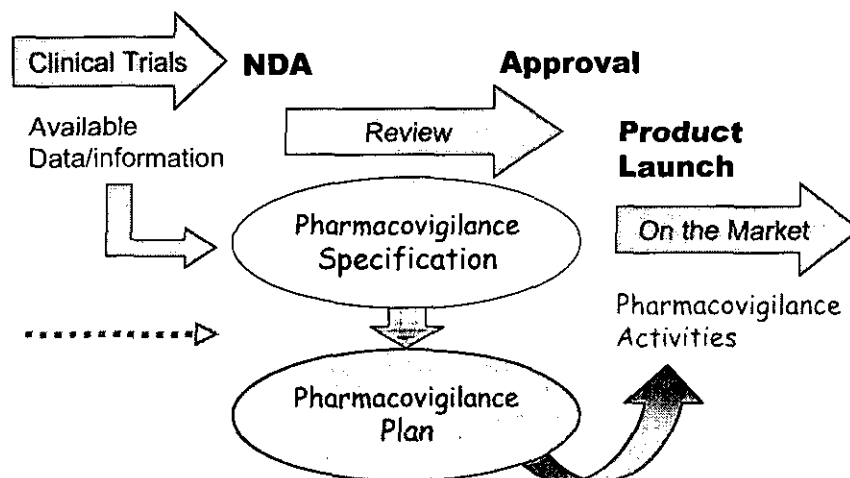


図1 E2E: Pharmacovigilance Planningガイドラインの概念

下で使用され、比較的短期間にはるかに大きな集団に使用される可能性がある。

医薬品が上市されると新たな情報が生まれ、それは医薬品のベネフィット又はリスクに影響し得る。安全性情報の評価は、規制当局との協議の下に行われる継続的なプロセスであるべきである。pharmacovigilance活動を通じて生み出された情報の詳細な評価は、すべての医薬品の安全な使用を保証するために必須である。医薬品使用者への時機を得た情報のフィードバックを可能にする効果的なpharmacovigilanceを通じて、患者のリスクを低減することによってベネフィットとリスクのバランスを改善することができる。

企業及び規制当局は、より優れた、より早期のpharmacovigilance活動の計画を承認前に作成する必要性を認識している。本ICHガイドラインは、調和と一貫性を促進し、作業の重複を回避するために作成され、世界各国において新医薬品の使用を考慮する際に有益である。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、新規化学物質及びバイオテクノロジー応用医薬品に対して最も有用であるだけでなく、既存医薬品における重要な変更（例えば、新剤型、新投与経路又はバイオテクノロジー応用医薬品における新製造方法）及び既存医薬品の新規集団への適用追加、又は重要な新しい適応疾患追加時に関しても同様に有用なものである。

本ガイドラインの目的は、pharmacovigilance計画の構成及び計画の中で取り上げるべき特定されたリスク及び潜在的リスクについて要約するpharmacovigilance課題を提案することにある。本ガイドラインは、以下の項目に分かれている：

- ・ pharmacovigilance課題
- ・ pharmacovigilance計画
- ・ pharmacovigilanceの方法

本ガイドラインは、承認申請の時点で提出される場合があるpharmacovigilance課題及びpharmacovigilance計画に主たる焦点を当てている。本ガイドラインは、独立した文書の作成を望む地域に対してはその作成の指針となり、あるいはpharmacovigilance課題及び

pharmacovigilance計画の要素をコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）に組み込むスポンサーのためのガイダンスを提供するためのものである。医薬品開発の初期段階から企業のpharmacovigilanceの専門家の参画が推奨され、計画及び規制当局との対話は、承認申請前から開始すべきである。pharmacovigilance課題及びpharmacovigilance計画は、既存医薬品（例えば、新規適応疾患又は重要な新たな安全性の懸念のあるもの）に対して作成することができる。本計画は、異なるICH3地域における規制当局とpharmacovigilance活動について協議する際の基礎となり得る。

特別な懸念がない医薬品では、通常のpharmacovigilance活動がpharmacovigilance計画として十分であると考えられる場合もある。

計画の種々の項目を実施する過程において、新たに得られたあらゆる重要なリスク情報について検討し、それを計画の改訂に用いる必要がある。

本ガイドラインは、以下の原則によって支えられている：

- ・ 医薬品のライフサイクルを通じた pharmacovigilance活動の計画
- ・ 科学的根拠に基づくリスクの文書化
- ・ 規制当局と企業との効果的な協力
- ・ pharmacovigilance計画のICH3極全てにおける適用可能性

2. Pharmacovigilance課題

Pharmacovigilance課題とは、医薬品の特定されたリスク、特定されていない重要な潜在的リスク及び十分に検討されていない潜在的なリスク集団及び状況を要約したものである。このpharmacovigilance課題は、企業及び規制当局が承認後における特定のデータ収集の必要性を明確にするのを支援し、且つまた、pharmacovigilance計画の作成を容易にすることを意図したものである。

コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）、特に安全性の概括評価 [2.5.5項]、ベネフィットとリスクに関する結論 [2.5.6項] 及び臨床的安全性の概要 [2.7.4項] の各項目は、医薬品の安全性に関連する情報を含んでいるので、pharmacovigilance課題で特定された安全性

問題の基礎とすべきである。企業は、pharmacovigilance課題の作成に際して、CTDの関連ページ又は他の関連文書を参照する必要がある。pharmacovigilance課題は、通常、pharmacovigilance計画と組み合わせて独立した文書とすることができるが、新医薬品又は一部変更された医薬品のCTDにその要素を組み込むこともできる。文書の長さは一般に医薬品及びその開発プログラムによって変わる。重要なリスク又は分析結果について、より詳細な説明を提供することが重要であると考えられる場合、付録を追加する。

2.1 安全性監視事項の要素

企業は、pharmacovigilance課題を取りまとめる際、以下に示された要素の構成に従うことが推奨される。ここに含まれるpharmacovigilance課題の要素は、あくまでもガイドである。pharmacovigilance課題には、当該医薬品の特性及び開発プログラムによって付加的な項目を含むことができる。逆に、既に市販されている医薬品に安全性の懸念が新たに生じた場合は、項目の一部のみが関連することもある。

Pharmacovigilance課題の焦点は、特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な得られていない情報に当てられるべきである。以下の要素を含むことを考慮すべきである。

2.1.1 非臨床

安全性監視事項の中で、この項では臨床データによって解決できなかった非臨床的な安全性の懸念について示す。例えば：

- ・ 毒性（反復投与毒性、生殖／発生毒性、遺伝毒性、がん原性等を含む）
- ・ 一般薬理（心血管系（QT間隔延長を含む）、神経系等）
- ・ 肝機能障害及び腎機能障害への影響
- ・ 薬物相互作用
- ・ 他の毒性関連情報又はデータ

医薬品が特別な集団に対する使用を意図したものである場合、特定の非臨床データの必要性があるかどうか考慮すべきである。

2.1.2 臨床

a. ヒトにおける安全性データベースの限界

ヒトにおける安全性データベースの限界（例えば、試験対象人口集団の規模、試験における被験者の選択／除外基準等に関する制約）を考慮する必要がある、市場における医薬品の安全性の予測に関するこのような限界が何を示すかは明確に議論すべきである。医療現場で使用されそうな人口集団については、特に検討する必要がある。世界的な販売経験について、以下の点について簡単に議論すべきである：

- ・ 世界における使用経験の程度
- ・ 新たに明らかとなった安全性上の問題点に関する特定されたあらゆる新たなあるいは異質の課題
- ・ 安全性のための規制上の措置（訳注：以上3行は既存のCTDの訳からとった）

b. 承認前の段階で検討されなかった集団

安全性監視事項では、承認前の段階でどの人口集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきである。市場における医薬品の安全性の予測について、前述のことが意味するものが、明確に記載されるべきである（CTD 2.5.5項）。考慮すべき集団として、次のようなものが含まれる（必ずしもこれらに限定されない）：

- ・ 小児
- ・ 高齢者
- ・ 妊婦又は授乳婦
- ・ 肝障害又は腎障害のある患者
- ・ 遺伝子多型に基づく部分集団
- ・ 民族的背景の異なる患者

c. 有害事象（AE）／副作用（ADR）

この項では、更なる特徴付け又は評価が必要な重要な特定されたリスク及び潜在的リスクを列挙する。どこに臨床的安全性データが示されているか、特定の参照先を評価者に知らせるべきである（例えば、CTD 2.5.5及び2.7.4の関連する項）。

更なる評価を必要とする安全性の課題

最も重要な特定された副作用に関するより詳細な情

報を含むべきであり、それには重篤又は高頻度で起こるもの及び医薬品のベネフィットとリスクのバランスに影響を及ぼすと考えられるものも含むべきである。この情報には、もし利用できれば因果関係、重症度、重篤性、頻度及びリスクを有する人口集団に関する証拠について含むべきである。リスク因子及び潜在的な機序について検討すべきである。これらの副作用には、通常、pharmacovigilance計画の一部として更なる評価が要求される（例えば、通常の使用状況での頻度、重症度、転帰及びリスクを有する人口集団等）。

更なる評価を必要とする潜在的リスク

重要な潜在的リスクは、この項で定義すべきである。潜在的リスクが存在するという結論に導かれた根拠について検討すべきである。いかなる重要な潜在的リスクについても、関連性を特徴付けるための更なる評価が行われるべきであると考えられる。

d. 特定された相互作用及び潜在的な相互作用（食物-薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む）

特定された及び潜在的な薬物動態学的及び薬力学的相互作用について検討すべきである。それぞれについて、相互作用を裏付ける証拠及び可能性のある機序を要約し、異なる適応疾患及び異なる集団に対する潜在的な健康リスクについて検討すべきである。

e. 適応疾患及び重要な有害事象の疫学的特徴

対象集団における適応疾患及び重要な有害事象の疫学的特徴を検討すべきである。この検討には発現率、有病率及び死亡率を含み、また、可能な限り、年齢、性別及び民族的背景による層別化を考慮すべきである。情報が得られる場合、異なる地域における疫学的な差について検討すべきである。

f. 薬効群共通の作用

Pharmacovigilance課題は、当該薬効群に共通すると考えられるリスクを特定すべきである。

2.2 要約-検討中の安全性に関する課題

Pharmacovigilance計画の特定の最後に、次の項目に

関する要約を示す必要がある：

- ・重要な特定されたリスク
- ・重要な潜在的リスク
- ・重要で未だ得られていない情報

3. Pharmacovigilance計画

3.1 目的

本項では、pharmacovigilance計画の構成に関するガイダンスを示す。pharmacovigilance計画は、pharmacovigilance課題に基づいて作成する。安全性監視事項及び計画は、同じ文書の2つの部分とすることが可能である。計画は、通常、企業が作成し、医薬品の開発中、新医薬品の承認前あるいは市販後に安全性の懸念が生じた場合に規制当局と協議することができる。独立した文書として作成することができるが、新医薬品又は一部変更（modified）された医薬品のCTDにその要素を組み込むこともできる。特別な懸念が生じていない医薬品では、通常のpharmacovigilanceが承認後の安全性のモニタリングとして十分であり、追加の安全対策（安全性試験等）は必要ないと考えられる場合がある。しかし、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な得られていない情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を考慮すべきである。

Pharmacovigilance計画は、重要な安全性に関する情報が得られた場合や安全対策の節目に達した時には改訂する必要がある。

3.2 Pharmacovigilance計画の構成

以下に示した概要は、pharmacovigilance計画の構成の参考例である。この構成は、当該医薬品及びpharmacovigilance課題において特定された問題点によって異なる可能性がある。

3.2.1 検討中の安全性に関する課題の要約

Pharmacovigilance計画の最初に、以下の点に関する要約を記載すべきである：

- ・重要な特定されたリスク
- ・重要な潜在的リスク
- ・重要で未だ得られていない情報

この要約は、pharmacovigilance計画がpharmacovigilance課題と別の文書になっている場合には特に重要である。

3.2.2 通常のpharmacovigilance活動

Pharmacovigilance計画の一環として追加の対策をとることが適当と考えられるかどうかに関係なく、通常のpharmacovigilanceはすべての医薬品に対して実施すべきである。この通常のpharmacovigilanceには、以下のようなものを含むべきである：

- ・当該企業の担当者に報告されたすべての疑わしい副作用情報が、利用可能なように収集され整理されていることを保証するシステム及びプロセス
 - ・規制当局に対する報告書の作成
 - ・副作用（ADR）の緊急報告
 - ・定期的安全性最新報告（PSURs）
 - ・既存医薬品の安全性プロフィールの継続したモニタリング（シグナルの検出、課題の評価、添付文書記載の更新及び規制当局との連絡を含む）
 - ・地域の規制当局により規定されたその他の要件
- 一部のICH地域では、pharmacovigilance計画の中に企業の組織とpharmacovigilance活動のための組織と活動の概要を提示することが規制上の要件となっている場合がある。

3.2.3 特定の課題／重要な得られていない情報に対する安全対策の計画

重要なリスクの問題点及び重要な得られていない情報それぞれに対する計画を以下の構成で根拠をもって示すべきである：

- ・リスクの課題又は得られていない情報
 - ・提案された安全対策の目的
 - ・提案された安全対策
 - ・提案された安全対策の論理的根拠
 - ・安全性の問題点及び提案された安全対策に対する企業内の管理
 - ・評価及び報告に関する節目となる予定日
- 特定の試験に対する実施計画書は、CTDの5.3.5.4項（その他の臨床試験報告書）又は適切と思われる他の項（例えば、非臨床試験の場合はモジュール4）に含

むことができる。

3.2.4 完了すべき安全対策（節目となる予定日を含む）の要約

ここでは、すべての個々のリスク及び得られていない情報に対する安全対策を統合した当該医薬品に対する統括的なpharmacovigilance計画を記載すべきである。

3.2.3項では、検討中の安全性の課題毎の安全対策計画の提示が推奨されているが、ここでは、当該医薬品に対するpharmacovigilance計画を、全体の安全対策とその節目となる予定日という形で整理する必要がある。この理由は、一つの提案された安全対策（例えば、前向き安全性コホート研究）により複数の特定された課題に対処できる場合があるからである。

研究及び他の評価の節目となる予定日及び安全性の結果の提出に関する節目となる予定日をpharmacovigilance計画に含めることを推奨する。これらの節目となる予定日を策定するにあたり、以下の点を考慮すべきである：

- ・当該医薬品の使用量（使用患者数）が、問題としている副作用を特定／特徴付けるあるいは特定の懸念がないことが確認できるために十分な水準にいつ達するか
- ・進行中又は提案された安全性試験の結果がいつ入手できるか

これらの節目となる予定日は、例えば、定期的安全性最新報告（PSURs）、年次毎の評価、承認更新のような規制の節目となる予定日と整合させることも考えられる。

3.3 Pharmacovigilanceの方法

Pharmacovigilanceで用いられる主要な方法の要約を別添に記載する。これは、企業がpharmacovigilance課題により特定された個々の問題に対処するための方法を検討する一助となるものである。特定の状況に取り組む最良の方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の人口集団及び取り組むべき課題によって異なる。また、選択すべき方法は、特定されたリスク、潜在的なリスクあるいは得られていない情報が課題となっているのか、あるいは、シグナル検出、評価あるいは安全性の

立証が研究の主目的であるのかによって異なる。

3.3.1 観察研究の計画及び実施

慎重に計画され実施された薬剤疫学研究、特に観察（非介入）研究は、pharmacovigilanceの重要な方法である。CIOMS V作業部会によれば、「観察研究は、通常の治療の範囲を超えてしまうような『管理』は行わず、研究者が継続している医療の結果を観察し、評価する非実験的研究とされることがある。」

Pharmacovigilance計画の一環としての観察研究を開始する前に、実施計画書を完成すべきである。実施計画書を策定するにあたり、薬剤疫学専門家に助言を求めることが望ましい。研究を開始する前に、規制当局と実施計画書について協議することが推奨される。また、研究を早期中止すべき状況についても規制当局と協議し、事前に文書化しておくことが提案される。完了後の研究報告書及び該当する場合、中間報告書は、pharmacovigilance計画における節目となる予定日に従って規制当局に提出されるべきである。

研究の実実施計画書には、最低限、研究の目標及び目的、使用する方法及び統計解析計画を含めるべきである。総括報告書には、研究の目的、方法、結果及び主研究者の所見の解釈を正確且つ完全に記載すべきである。

観察研究については、「Good epidemiological practice」（疫学研究の実施に関する基準）に従うべきである。また、スポンサーは、国際薬剤疫学会（ISPE）によって承認されたガイドライン等、国際的に受け入れられているガイドラインに従うことを推奨する。一部のICH地域では、地域の法律及びガイドラインが、観察研究の計画及び実施にも適用されるため、遵守すべきである。また、一部のICH地域では、介入的な市販後安全性研究については、GCPガイドライン（ICH E6）を遵守すべきとされている。

可能な限り最高水準の専門的な研究の実施及び秘密保持を常に維持し、個人情報保護に関する国内関連法規を遵守すべきである。

D. 考 察

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）などである。一方、販売中止に至らなくても市販後に安全性が問題となり使用量が激減した薬剤もある。例えば、ウインセフ（セフォセリス：第4世代セフェム）、ラジカット（エダラボン：脳梗塞時のラジカル消去）、パナルジン（チクロピジン：血小板凝集抑制薬）、ジプレキサ（オランザピン：抗精神病薬）、ガチフロ（ガチフロキサシン：抗菌薬）、イレッサ（ゲフィチニブ：抗がん剤）などが該当する。

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副作用被害に遭った。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、特定生物由来製剤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

日米欧三極の規制当局および製薬業界関係者により、市販後安全対策に関する国際協調について討議した。その結果、“E2E: Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドライン素案を合意した。次年度は、市販後安全対策の合理的かつ科学的思考とその具体的方

法論をガイドライン最終版へ適切に盛り込むためにさらに研究を深める必要がある。

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：医療安全における薬剤師の役割と専

門性、月刊薬事、45(8):1401-1403(2003).

2. 谷川原祐介：市販後安全(Pharmacovigilance), 月刊薬事別冊「ICH-6最前線」, pp. 149-153, じほう社, 2003.

2. 学会発表

1. Yusuke Tanigawara, *Pharmacovigilance Planning* (E2E), ICH Osaka Meetings, 2003.11.14. Osaka.

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書概要版

研究費の名称＝厚生労働科学研究費補助金

研究事業名＝医薬品等医療技術リスク評価研究事業

研究課題名＝医薬品の市販後安全対策に関する国際協調

研究期間（西暦）＝ 2001～2003

研究年度（西暦）＝2003

主任研究者名（所属機関）＝上田 慶二（東京都多摩老人医療センター）

分担研究者名（所属機関）＝谷川原祐介（慶應義塾大学医学部）

佐々木康綱（埼玉医科大学）

長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所）

藤田 利治（国立保健医療科学院）

研究目的＝ICHによる国際協調下での市販後安全対策の在り方について研究した。それを踏まえて、新しいICHガイドライン案を策定した。

研究方法＝新薬の重大な副作用や薬物相互作用に関する情報が治験中に得られず、市販後に顕在化したために、副作用被害が拡大した最近の事例を研究し、現在の制度的問題点を整理した。具体的には、横紋筋融解症のため全世界で販売中止となった高脂血症用薬セリバスタチンの事例、並びに日本が世界に先駆けて承認したゲフィチニブ（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した事例の研究を通じて、新薬の市販後早期の安全対策を講じる上で考慮すべき要因を考察した。

次に、日米欧三極の規制当局並びに製薬企業関係者により、医薬品の市販後安全対策を進める上での諸問題を議論し、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。

結果と考察＝市販後に医薬品の副作用被害が拡大した事例研究や日米欧三極の専門家による議論を通じて、①市販後早期に未知の安全性リスクを監視するpharmacovigilanceと迅速な安全対策が重要であること、②承認時点では、未知の重大な副作用、因果関係が確立されていない副作用、治験で試験対象としなかった患者集団における安全性など、未知のリスクを全て洗い出し、それぞれのリスクに対するpharmacovigilance計画を策定しておくことが必要との結論に至った。

それを受け、ICHによる国際協調下での市販後安全対策に関する新たなガイドライン策定を合意した。

結論＝本研究成果を背景に、“E2E: Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドライン素案を策定し三極での合意に至った。これにより、国際協調下で重大な副作用を早期に発見し安全対策を講ずることができれば、副作用被害を最小限に抑えられ、よって国民の医療と福祉に貢献できると期待される。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
平成15年度分担研究報告書

抗悪性腫瘍薬の治験および市販後調査で得られた情報の意義

分担研究者：佐々木康綱（埼玉医科大学・臨床腫瘍科 教授）

研究要旨

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®）の治験および市販後調査で得られた情報の意義について解析した。わが国で行われたTrastuzumabの市販後調査の結果について後ろ向きの検討を加えた。本剤が市販された平成13年6月より同年11月までの6ヶ月間に本剤を投与された1217例を調査対象とした。解析対象とした1142例の中で1131件の薬物有害反応が552例（48.3%）に発現した。この中でNCI-CTCによる薬物有害反応の程度は、Grade 3以上が8.5%を、Grade 2以下が38.3%を占めた。当初最も懸念された心毒性は、26例（2.3%）に認められた。このように市販後調査によって、治験では明らかにされなかった様々な薬物有害反応が報告された。

キーワード：トラスツマブ市販後調査、抗悪性腫瘍薬

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。また第Ⅲ相試験が行なわれない場合でも、規制当局による一定期間の市販後全例調査が要求されることがある。さらにICH-GCPに基づいて世界的に同一基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、新機構悪性腫瘍薬の治験、市販後調査を通じて抗悪性腫瘍薬の臨床効果や薬物有害反応をより的確に評価するための方法論を検討することにある。

2. 研究計画

本研究は、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すことを、目的とする。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HER2/neuに対す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、わが国における本剤の市販後調査の結果を解析し、わが国の治験の結果と比較した。

3. 研究成果

本市販後調査は、厚生労働省の指導に従って中外製薬（旧日本ロッシュ株式会社）によって実施された。本剤が市販された平成13年6月より同年11月までの6ヶ月間に本剤を投与された1217例を調査対象とした。この中で1142例の調査票の回収が可能であった。Trastuzumabの投与回数は中央値8回であった。また中央値96日にわたり経過観察がなされた。

解析対象とした1142例の中で1131件の薬物有害反応

が552例(48.3%)に発現した。この中でNCI-CTCによる薬物有害反応の程度は、Grade 3以上が8.5%を、Grade 2以下が38.3%を占めた。当初最も懸念された心毒性は、26例(2.3%)に認められた。心毒性としては具体的に、心筋障害、心膜浸出液、左室駆出率低下、心不全、心機能低下および不整脈が含まれた(表1、2)。また心・血管毒性として、高血圧、血圧低下もしくは低血圧、が報告された(表1、2)。消化器毒性としては、嘔気、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛などが認められた(表3、4)。骨髄毒性については、白血球減少を高頻度に認められたが、血小板減少、貧血を呈した症例も認められた(表5)。精神・神経症状は、治験の際には全く認められなかったものの、今回の調査では少数例ながら、不眠、不穏、鬱状態、眠気、幻覚不安を認めた(表6)。その他の有害反応としては、皮膚症状(表7)、筋・骨格系障害(表8)、神経障害(表9、10)、肝毒性(表11)、呼吸器毒性(表13)、泌尿器・生殖器毒性(表14)を認めた。

表3 Trastuzumab使用成績調査
消化器毒性

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
消化器障害	3(16.67)	128(11.03)	129(11.12)
胃潰瘍		2(0.18)	2(0.17)
イレウス		1(0.09)	1(0.09)
嘔気	2(11.11)	82(7.18)	84(7.24)
悪心		7(0.61)	7(0.60)
嘔吐	3(16.67)	74(6.48)	77(6.64)
口角炎		1(0.09)	1(0.09)
下痢		18(1.58)	18(1.55)
口内炎		5(0.44)	5(0.43)
出血性胃潰瘍		1(0.09)	1(0.09)
胃整腸		1(0.09)	1(0.09)

表4 Trastuzumab使用成績調査
消化器毒性

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
消化器障害(2)		12(1.03)	12(1.03)
食欲不振		1(0.09)	1(0.09)
吐血		3(0.26)	3(0.26)
腹痛		1(0.09)	1(0.09)
胃不快感		3(0.26)	3(0.26)
胃痛		1(0.09)	1(0.09)
上腹部痛		3(0.26)	3(0.26)
心窩部痛(心窩部の疼痛)		1(0.09)	1(0.09)
便秘		1(0.09)	1(0.09)
痔出血		1(0.09)	1(0.09)
消化管障害	1(5.56)		1(0.09)
腸炎		2(0.18)	2(0.17)
膵炎		1(0.09)	1(0.09)
消化器不快感		1(0.09)	1(0.09)
食欲低下	2(11.11)		2(0.17)

表1 Trastuzumab使用成績調査
心毒性

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
心・血管障害(一般)		29(2.54)	29(2.50)
高血圧		3(0.26)	3(0.26)
血圧上昇		3(0.26)	3(0.26)
心不全		3(0.26)	3(0.26)
うつ血性心不全		1(0.09)	1(0.09)
心機能低下		4(0.35)	4(0.34)
低血圧		9(0.79)	9(0.78)
血圧低下		6(0.53)	6(0.52)
心筋・心内臓・心膜・弁膜障害		4(0.35)	4(0.34)
心筋障害		1(0.09)	1(0.09)
心膜浸出液		1(0.09)	1(0.09)
左室駆出率低下		2(0.18)	2(0.17)

表5 Trastuzumab使用成績調査
骨髄毒性

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
骨髄障害	1(5.56)	11(0.95)	12(1.03)
貧血		1(0.09)	1(0.09)
白血球減少		4(0.35)	4(0.34)
血小板減少		1(0.09)	1(0.09)
中性球減少	1(5.56)	1(0.09)	2(0.17)
ヘマトクリット値減少		4(0.35)	4(0.34)
ヘモグロビン値減少	1(5.56)	8(0.71)	9(0.78)
白血球減少(症)		5(0.44)	5(0.43)
血小板減少		20(1.75)	20(1.72)
中性球減少(症)	1(5.56)		1(0.09)
白血球減少(症)		82(5.43)	82(5.34)
血小板減少(症)		4(0.35)	4(0.34)
貧血		1(0.09)	1(0.09)
貧血		1(0.09)	1(0.09)
血小板減少	1(5.56)	11(0.95)	12(1.03)
血小板増加		1(0.09)	1(0.09)
血小板減少(症)		7(0.61)	7(0.60)
貧血		1(0.09)	1(0.09)
鼻出血		2(0.18)	2(0.17)
出血		1(0.09)	1(0.09)
APTT延長	1(5.56)		1(0.09)
凝固性検査内野間凝集時間P-T延長	1(5.56)	1(0.09)	2(0.17)

表2 Trastuzumab使用成績調査
心・血管毒性

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
心拍数・心リズム障害	2(11.11)	18(1.40)	19(1.59)
心房性期外収縮		3(0.26)	3(0.26)
徐脈		1(0.09)	1(0.09)
洞性徐脈		1(0.09)	1(0.09)
心悸亢進		1(0.09)	1(0.09)
動悸		6(0.53)	6(0.52)
上室性不整脈		1(0.09)	1(0.09)
頻脈	2(11.11)	2(0.18)	4(0.34)
不整脈		2(0.18)	2(0.17)
血管(心臓外)障害		8(0.70)	8(0.69)
くも膜下出血		1(0.09)	1(0.09)
血管炎		2(0.18)	2(0.17)
発赤		2(0.18)	2(0.17)
肺梗塞		1(0.09)	1(0.09)
血管痛		1(0.09)	1(0.09)
腫瘍出血		1(0.09)	1(0.09)

表6 Trastuzumab使用成績調査
精神・神経症状

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
精神障害		9(0.78)	9(0.78)
眠気		1(0.09)	1(0.09)
幻覚		1(0.09)	1(0.09)
不安		1(0.09)	1(0.09)
不穏		2(0.18)	2(0.17)
不眠(症)		4(0.35)	4(0.34)
うつ状態		1(0.09)	1(0.09)

表7 Trastuzumab使用成績調査
皮膚症状

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
皮膚・皮膚付属器障害		30(2.63)	30(2.59)
脱毛		7(0.61)	7(0.60)
発疹		6(0.53)	6(0.52)
顔面紅斑		1(0.09)	1(0.09)
ざ瘡様発疹		1(0.09)	1(0.09)
痒疹		1(0.09)	1(0.09)
顔面湿疹		1(0.09)	1(0.09)
白癬		1(0.09)	1(0.09)
水疱		2(0.18)	2(0.17)
そう痒(症)		1(0.09)	1(0.09)
そう痒感		3(0.26)	3(0.26)
爪の寛化		2(0.18)	2(0.17)
汗疱		1(0.09)	1(0.09)
顔面皮膚疹		1(0.09)	1(0.09)
皮膚疹		5(0.44)	5(0.43)
皮膚乾燥		1(0.09)	1(0.09)
毛包炎(毛嚢炎)		1(0.09)	1(0.09)

表8 Trastuzumab使用成績調査
筋・骨格系障害

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
筋・骨格系障害	2(11.11)	21(1.84)	23(1.98)
関節炎		1(0.09)	1(0.09)
関節痛		6(0.53)	6(0.52)
筋(肉)痛	1(5.56)	4(0.35)	5(0.43)
骨(節)痛		3(0.26)	3(0.26)
腰痛		5(0.44)	5(0.43)
筋脱力		1(0.09)	1(0.09)
骨痛	1(5.56)	3(0.26)	4(0.34)
頸肩痛		1(0.09)	1(0.09)
圧迫骨折		1(0.09)	1(0.09)

表9 Trastuzumab使用成績調査
中枢・末梢神経系障害

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
中枢・末梢神経系障害	1(5.56)	32(2.69)	34(2.93)
健忘		1(0.09)	1(0.09)
頭暈		3(0.26)	3(0.26)
感覚障害		1(0.09)	1(0.09)
手足痺		1(0.09)	1(0.09)
神経痛		1(0.09)	1(0.09)
神経障害		1(0.09)	1(0.09)
感覚異常		1(0.09)	1(0.09)
手足麻痺		1(0.09)	1(0.09)
麻痺(器)		1(0.09)	1(0.09)
麻痺		1(0.09)	1(0.09)
感覚減退		1(0.09)	1(0.09)
下腿しびれ(器)		1(0.09)	1(0.09)
しびれ(器)		3(0.26)	3(0.26)
手麻しびれ(器)		5(0.44)	5(0.43)
上肢しびれ(器)		1(0.09)	1(0.09)
手足のしびれ(器)		6(0.53)	6(0.52)
麻痺神経痛		1(0.09)	1(0.09)
めまい		6(0.53)	6(0.52)
ふらつき(器)		1(0.09)	1(0.09)
文胸肩痛		2(0.18)	2(0.17)
鼻痛		1(0.09)	1(0.09)
文胸のしびれ	1(5.56)	1(0.09)	1(0.09)

表10 Trastuzumab使用成績調査
自律神経系障害

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
自律神経系障害		2(0.18)	2(0.17)
夜間発汗		1(0.09)	1(0.09)
発汗不登		1(0.09)	1(0.09)
視覚障害	1(5.56)	4(0.35)	5(0.43)
視視		1(0.09)	1(0.09)
眼出血		1(0.09)	1(0.09)
眼眩(眩)結膜炎		1(0.09)	1(0.09)
眼瞼疲労		1(0.09)	1(0.09)
目やに	1(5.56)	1(0.09)	1(0.09)
聴覚・前庭障害	1(5.56)	3(0.26)	4(0.34)
耳鳴	1(5.56)	1(0.09)	2(0.17)
聴力低下		1(0.09)	1(0.09)
耳痛		1(0.09)	1(0.09)
その他の特異感覚障害		3(0.26)	3(0.26)
味覚異常		3(0.26)	3(0.26)

表11 Trastuzumab使用成績調査
肝毒性

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
肝臓・胆管系障害	4(22.22)	37(3.24)	41(3.53)
肝機能異常		4(0.35)	4(0.34)
肝機能障害		7(0.61)	7(0.60)
肝障害		2(0.18)	2(0.17)
肝不全		1(0.09)	1(0.09)
GOT上昇	4(22.22)	19(1.66)	23(1.98)
GPT上昇	2(11.11)	15(1.31)	17(1.47)
ビリルビン増加		1(0.09)	1(0.09)
γ-GTP上昇	1(5.56)	6(0.53)	7(0.60)

表12 Trastuzumab使用成績調査
生化学・電解質異常

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
代謝・栄養障害	2(11.11)	18(1.58)	20(1.72)
AIP上昇		6(0.53)	6(0.69)
LDH上昇	2(11.11)	6(0.53)	8(0.52)
高カリウム血症		2(0.18)	2(0.17)
血清カリウム上昇		1(0.09)	1(0.09)
血中尿酸上昇		1(0.09)	1(0.09)
体重増加		2(0.18)	2(0.17)
血清総蛋白減少		2(0.18)	2(0.17)
低アルブミン血症		1(0.09)	1(0.09)
血清アルブミン低下		2(0.18)	2(0.17)
トリグリチド上昇	1(5.56)	1(0.09)	1(0.09)
AIP上昇		1(0.09)	1(0.09)

表13 Trastuzumab使用成績調査
呼吸器毒性

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
呼吸器系障害	1(5.56)	88(5.95)	89(5.95)
喘激増加		2(0.18)	2(0.17)
胸水		3(0.26)	3(0.26)
呼吸困難		42(3.68)	42(3.62)
息切れ		1(0.09)	1(0.09)
息苦しい		1(0.09)	1(0.09)
呼吸不全		2(0.18)	2(0.17)
咳		6(0.53)	6(0.52)
痰		6(0.53)	6(0.52)
喘激		1(0.09)	1(0.09)
喘激(症)		2(0.18)	2(0.17)
間質性肺炎		5(0.44)	5(0.43)
肺炎		1(0.09)	1(0.09)
肺乾燥		1(0.09)	1(0.09)
成人呼吸器不全症候群		1(0.09)	1(0.09)
放射性肺炎		1(0.09)	1(0.09)
異型肺炎		1(0.09)	1(0.09)
咳嗽増加	1(5.56)	1(0.09)	1(0.09)

表14 Trastuzumab使用成績調査
泌尿・生殖器系毒性

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査 2001.6.1~2002.3.31	合計
泌尿器系障害		11(0.96)	11(0.95)
血中クレアチニン上昇		2(0.18)	2(0.17)
血尿		3(0.26)	3(0.26)
出血性膀胱炎		1(0.09)	1(0.09)
腎盂腎炎		1(0.09)	1(0.09)
腎機能障害		1(0.09)	1(0.09)
蛋白尿		1(0.09)	1(0.09)
膀胱炎		1(0.09)	1(0.09)
膀胱炎		2(0.18)	2(0.17)
女性生殖(器)障害		2(0.18)	2(0.17)
陰門腫脹		1(0.09)	1(0.09)
乳腺炎		1(0.09)	1(0.09)

4. 考 察

今回の調査の結果により、治験では明らかにされなかった様々な薬物有害反応が判明した。既知未知を問

わず重篤な薬物有害反応(Grade3/4)を8.5%に認めた。しかしながら、多くの有害反応が化学療法剤とTrastuzumabとの併用下で発現しているため心毒性、骨髄抑制、消化器毒性、呼吸器毒性等については、Trastuzumab由来であるか否かは不明であった。また今回の調査では、長期毒性までは調査が行えなかった。企業主導による市販後調査は、全例調査であり医師からの自発的報告よりは質の高い観察研究であり、その意味では貴重な情報を与えるものである。しかしながら、「臨床試験(介入試験)」に基づく情報が最も高い質と信頼性および長期の毒性情報を与える、介入試験としての大規模第Ⅲ相試験の重要性が再認識される。わが国では残念ながらTrastuzumabを用いた転移・再発乳がんに対する製薬企業による第Ⅲ相試験は開始されていない。また、医師主導型市販後臨床試験に関してもその結果が行政に反映されず課題として残されている。

5. 倫理面への配慮

本研究は承認薬であるTrastuzumabを承認時の用法用量に従って投与し、成績を調査した。この調査は各施設の倫理審査委員会の承認の基に行なわれた。本市販後調査において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。

6. 結 論

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)の治験および市販後調査で得られた情報を比較検討した結果、治験では明らかにされなかった多様な薬物有害反応が明らかになった。今後この種の後ろ向き解析に加えて臨床研究に基づいた前向きの市販後評価が必要である。

7. 学会発表・論文

1. T. Tominaga, I. Adachi, Y. Sasaki, T. Tabei, T. Ikeda, Y. Takatsuka, M. Toi, T. Suwa and Y. Ohashi
Double-blind randomized trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 14: 62-70, 2003
2. Bruno Reiger, Toru Watanabe, Johannes Schiller, Helen Lucraft, Yasutsuna Sasaki, et, al. Pharmacokinetics of Capecitabine in Japanese and Caucasian patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 52: 193-2-1,2003

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
平成15年度分担研究報告書

非臨床データから臨床における副作用相互作用リスクの予測可能性

分担研究者：長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長）
研究協力者：浦野 勉（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第1室長）
研究協力者：齋藤 充生（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部主任研究官）
研究協力者：小泉 睦子（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部技術補助員）

研究要旨

スタチン系薬剤と他剤との併用による臨床薬物動態相互作用のデータを収集・整理・解析した上で、非臨床データから臨床での相互作用予測の可能性を考察した。その結果、非臨床データのうち、P450による代謝、MDR1及びOATP2などの薬剤トランスポータにおける相互作用の情報から、臨床での相互作用をかなり予測できると推定され、非臨床データの必要性が確認された。しかし、相互作用の程度についての予測は難しいと考えられた。なお、スタチン系薬剤の薬物動態相互作用には血中蛋白結合率、初回通過効果、疎水性／親水性、acidとlactoneの変換などの複雑な要素が含まれることから、最終的には非臨床データからの予測結果を臨床研究で確認する必要があると考えられた。

キーワード：薬物動態相互作用、薬物代謝相互作用、スタチン系薬剤

A. 研究目的

複数の医薬品を同時に投与または服用すると、思わぬ副作用の発現する場合がある。これは医薬品の生体内での相互作用によるもので、その原因は薬物動態相互作用と薬理学的相互作用の2つに大別される。前者は薬物代謝酵素の阻害や誘導、あるいは吸収や排泄に関わるトランスポータにおける相互作用などの結果として、一方の医薬品やその代謝物の血中濃度が増減するために生じる。本稿ではスタチンと他剤との相互作用についての臨床、非臨床データを解析した。スタチンはコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的に阻害し、血中のコレステロール濃度を減少させる目的で投与される薬剤である。スタチンによる重篤な毒性はまれに見られる横紋筋融解症で、時として死に至る。スタチンと他剤との併用により、この発現頻度の増加する場合のあることが知られており¹⁾、これはスタチンの血中濃度増加が

主な原因と考えられている。そこで、臨床薬物動態相互作用のデータを収集・整理・解析した上で、非臨床データから臨床での相互作用予測の可能性を考察した。

B. 研究方法

Medlineを用いて全Statin系薬剤の検索を行い、非臨床における薬物代謝及び他の薬剤との相互作用に関する情報、並びに臨床薬物動態相互作用に関する情報を収集した。これらの情報に基づき、非臨床情報からどの程度臨床薬物動態相互作用が予測できるかの推定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、文献情報の収集・評価・解析を行うもので、非臨床あるいは臨床実験を行わないため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 構造及び代謝特性¹⁾

現在までに市販され、治療薬として使用されてきたスタチンは6種ある。このうち、*Aspergillus terreus*由来のsimvastatin (SV)、lovastatin (LV) 及びpravastatin (PV) は共通構造を多く有しているが、合成品であるatorvastatin (AV)、fluvastatin (FV) 及びcerivastatin (CV) は一部を除き異なった構造をとっている。全てのスタチンの構造に共通しているのは3,5-dihydroxyheptanoic acid基を有することである。医薬品としての構造はSVとLVがlactone型として投与され、吸収されたのち体内でacid型となるが、他はacid型の塩として投与され、体内ではacid型とlactone型の相互変換がおこっている。Acid型が薬理作用を有しているが、lactone型の方がチトクロームP450 (CYP) などの代謝酵素への親和性は高いと考えられている。AV、SV及びLVはCYP3A4により、FVはCYP2C9により主として代謝され、CVはCYP3A4とCYP2C8の両酵素によって代謝されるが、PVはCYPによっては代謝されず、ほとんどが未変化体のまま主に胆汁中に排泄される。血液中ではスタチンはそのほとんどが蛋白質に結合した状態で存在しているが、PVは他のスタチンに比べて親水性が非常に高いため、その約50%は遊離型として存在し、また、その親水性のため、肝以外の組織への分布は少ない。

2. 薬物動態相互作用のデータ解析

CYP3A4で代謝されるAV、SV及びLVはその阻害剤との併用により顕著に血中濃度が増加した。AVについては最高でも4倍程度の増加であったが、SVとLVはAVより数倍感受性が高く、その血中濃度はitraconazoleとの併用により10-20倍に増加した。一方、グレープフルーツジュースを同時に多量摂取した際のスタチンのAUCは、itraconazoleを併用投与した場合と同様にCYP3A4で主として代謝されるAVで3倍、SV及びLVで10-15倍に増加した。しかしながら、血液中のHMG-CoA還元酵素阻害活性は、グレープフルーツジュースの多量摂取によっても最大で4倍程度の増加しか認められていない。これは、対照群（グレープフルーツジュース未摂取）ではかなり高濃度のスタチン酸化代謝物（HMG-CoA還元酵素阻害活性を有する）が

血液中に存在しているためであった。なお、CYP3A4で代謝されないFV、PV、CYP3A4とCYP2C8の両酵素で代謝されるCVの血中濃度はCYP3A4阻害剤併用投与の影響をほとんど受けなかった。

一方、臓器移植を行った患者には免疫抑制剤としてcyclosporineが投与されるが、臓器移植により通常は高脂血症が誘発されるため、スタチンを併用投与する機会が多い。この併用投与により、6種類すべてのスタチンの血中濃度が単独投与に比べて明確に高くなることが明らかとなった²⁾。CyclosporineはCYP3A4阻害作用のあることが知られているため、代謝の抑制による可能性が考えられたが、CYP3A4阻害剤の影響を受けないFV、PV及びCVでも同様の反応性を示したため、その機構は代謝阻害に加えて、血中から肝への取り込み阻害ではないかと考えられている。但し、PVに関する報告のうち、23倍に増加した例は不適切な試験計画のため、数値の信頼性は低いと考えられた³⁾。一方、digoxinは他の場合とは逆に、AV、SVの併用投与によってdigoxinの血中濃度が増加するが、FVやCVの併用による影響は全く受けなかった。なお、このdigoxinへの影響は軽微であり、臨床上の問題はないようである。FVはCYP2C9により代謝されるが、その阻害剤であるfluconazoleにより血中濃度が増加し、また、CYP2C9の基質であるdiclofenac等のクリアランスを低下させた。その他、gemfibrozilとの併用投与でLV、SV及びCVの血中濃度が増加するが、これはCYP3A4阻害以外での相互作用の結果と考えられている。

3. 非臨床での薬物相互作用

a) 薬物代謝酵素CYPについての解析

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種CYPに対する反応性を比較した結果が報告されている。Cohenら(2000)⁴⁾は各CYPの代表的基質を用いた反応系(CYP1A1/2: 7-ethoxyresorufin O-dealkylation, CYP2A6: coumarin 7-hydroxylation, CYP2C9: tolbutamide methylhydroxylation, CYP2C19: S-mephenytoin 4-hydroxylation, CYP2D6: bufuralolol 1'-hydroxylation, CYP2E1: aniline 4-hydroxylation, CYP3A4: nifedipine aromatization, CYP3A4: testosterone 6 β -hydroxylation) に対する6種スタチンのIC₅₀を測定したが、FVによるCYP2C9反応

に対する影響 (IC50: 4.3 μ M) 以外は特徴的な影響は認められなかった。同様に、Transonら (1996)⁵⁾ は CYP3A4 (midazolam 1'-hydroxylation)、CYP2D6 (dextromethorphan O-demethylation) 及び CYP2C9 (diclofenac 4'-hydroxylation) 反応に対するSV、LV、FV及びPVのKiを測定したが、CYP2C9に対するFVのKiが0.06-0.281 μ Mであった以外はいずれもKiは50 μ M以上であった。これらの結果が得られたのは、用いたスタチンがすべてacid型であったためと推定される。実際、Jacobsenら (1999)⁶⁾ はAVのCYP3A4による代謝の詳細な検討を行い、AV acidのKmは25-30 μ M、AV lactoneでは1.5-4.0 μ Mとlactone型の方がCYPに対して高い親和性のあることを示した。この両者を基質とした時の各種CYP阻害剤の影響については、AV acidによるAV lactoneの代謝抑制は弱いが、AV lactoneはAV acidの代謝を強く抑制した。一方、各種のCYP阻害剤のKiは両基質間でほとんど差が見られなかった。なお、抗レトロウイルス剤 (HIVプロテアーゼ阻害剤) のsaquinavirや抗真菌薬のitraconazoleによる抑制は強力で、その強さの程度は臨床での影響と良く一致していた。

スタチンのKm、mexazolam代謝に対するスタチンのKi、及びスタチン代謝に対する阻害剤のKiについては、CYP3A4で代謝されるAV、SV及びLVのlactoneのKmはほぼ同じ濃度範囲で、臨床での阻害剤に対する反応性の差異は認められなかった。一方、FV acidのCYP2C9による代謝は2相性を示し、低い方のKmは他のスタチンのKmよりも一桁低い値であった。PV acidについては、CYPで代謝されないため、CYP3A4に対するKmは非常に大きい値である。主にCYP3A4で代謝されるmexazolam (Km: 27-29 μ M) に対する6種すべてのスタチン (acidとlactone) による抑制試験の結果、lactoneのKiの方が明確に低い値であったが、臨床での相互作用を予測させるスタチン間の違いは認められなかった。CYP3A4の強力な阻害剤であるitraconazoleのKiは、AV及びSVに対して0.03-0.08 μ Mとかなり低い値であったが、臨床投与量を考慮しても、臨床で観察された両者の相互作用の大きな違いを説明できるものではなかった。さらに、itraconazoleよりも強い阻害剤のketoconazoleのLV acidに対するKiはむしろ高い値であ

った。FV acidの代謝は多くの薬剤によって抑制され、sulfaphenazoleのKiは \sim 0.25 μ Mであったが、その他ほとんどの阻害剤のKiは1 μ M以上であった⁷⁾。しかし、臨床的に相互作用の報告されているfluconazoleについては試験されていない。

b) 薬物トランスポータについての解析

CYP3A4に親和性のある薬剤は多剤トランスポータのMDR1 (P-glycoproteinとも呼ばれ、脳、肝、腎、小腸などに存在し、細胞外への薬剤輸送に関与) にも同様に親和性を示すことが知られている。Wangら (2001)⁸⁾ はMDR1を発現している3T3-G185細胞へのdaunorubicinの取り込みに対するスタチンのIC50は、AV (acid) で270 μ M、SV (lactone) で9 μ M、LV (lactone) で26 μ Mであったが、PV (acid) はその取り込みを抑制しないことを示した。これらの結果は臨床での薬物動態学的相互作用の一部にMDR1が関与している可能性を強く示している。また、Sakaedaら (2002)⁹⁾ はMDR1のcDNAをLLC-PK細胞に組み込んだ実験で、digoxinの排泄を100 μ MのSV (lactone) は41%、LV (acid) は25%抑制したが、PV (acid) は抑制しないことを明らかにした。この結果から、スタチンによるdigoxinの血中濃度の増加は、小腸粘膜におけるdigoxinのMDR1による腸管腔への排泄阻害の結果であると考えられている。

Smithら (1991)¹⁰⁾ は雌のラットに高用量のSV、LV及びPVを投与すると筋症が発現するが、cyclosporineとの併用投与により筋症の発現が中用量から生じることを示した。そこで、ラット肝ミクロソームを用いて、cyclosporineの10-200 μ M存在下でLV (lactone) 100 μ Mの代謝速度を測定したが、抑制は認められなかった。一方、ラットにcyclosporine (10mg/kg/day) とスタチンを4週間併用投与すると、血中及び筋組織中のスタチン活性はPV (100mg/kg) で約10倍、SV (50mg/kg) で1.5倍、LV (100mg/kg) で約10倍となった。これらの結果から、このスタチン活性の増加は代謝阻害ではなく、スタチンの血中からの排泄阻害のためと考えられた。その後、Hsiangら (1999)¹¹⁾ はヒト又はラットのOATP2 (主に肝細胞の基底膜上に存在して、血液からの取り込みに関与する有機アニオントランスポータ) のcDNAを組み込んだ293c18細胞を用いて、0.5 μ Mの

PV (acid) の取り込みに対する50 μMのスタチンによる阻害率を測定した結果、AV (acid)、SV (acid)、LV (acid) 及び2つのAVの代謝物はほぼ100%、PV (acid) は30%の抑制を示した。さらに、Shitaraら (2003) ¹²⁾ は、ヒト肝細胞においてcyclosporineがCV (acid) の取り込み(Km: 3-18 μM)を抑制すること(Ki: 0.3-0.7 μM)、また、OATP2を発現させたMDCKII細胞でも同様にCV (acid) の取り込みが抑制されること(Ki: 0.2 μM)を示した。なお、cyclosporineのCV (acid) 代謝に対するIC50は30 μM以上であった。これらの結果から、cyclosporineによるスタチンの血中濃度増加は、スタチンのOATP2による肝細胞への取り込み阻害の結果と考えられた。

c. スタチンとgemfibrozilとの相互作用

従来より、スタチンとgemfibrozilとの相互作用(スタチンの毒性発現頻度の増加)が問題となっていたが、CVとgemfibrozilとの併用により横紋筋融解症による死亡が多発したため、CVは市場撤退した。その後、Prucksaritanontら (2002) ¹³⁾ はこの原因に関連した非臨床研究の結果を報告した。Gemfibrozilを75mg/kg/dayで1日2回、5日間イヌに投与後、4mgのSVを投与

した結果、SV acidのAUCが4倍に増加した。ヒト肝ミクロソームを用いた実験では、CYP3A4の強い阻害剤であるketoconazole (1 μM) は、AV acid及びSV acidの酸化を80%以上、CV acidの酸化も50%程度抑制した。一方、gemfibrozilは、AV acid及びSV acidの酸化は軽微にしか抑制しなかったが、CV acidのM1及びM2代謝物への酸化は中等度に抑制した。また、AV acid及びSV acidのグルクロン酸抱合化はgemfibrozilにより軽度に抑制され、CV acidのグルクロン酸抱合化は中等度に抑制された。さらに、gemfibrozilを投与したイヌにSV acidを静注すると、その血中消失速度及びグルクロン酸抱合体の胆汁排泄が1/2~1/3に減少した。この様に、CV acidの酸化及びグルクロン酸抱合化のgemfibrozilによる抑制がAV acidやSV acidより強いことが、CVとgemfibrozilとの併用でより強く相互作用の発現した原因の一つと推定された。

4. 非臨床データから臨床での相互作用予測

非臨床データのうち、CYP代謝、MDR1及びOATP2に関する情報を用いて、臨床での相互作用の予測性を考察した(表-1 & -2)。

Table 1 Summary of drug interaction of statins in non-clinical studies

Statins	CYP isozymes	Results of non-clinical studies			
		Metabolic inhibition		Transport inhibition	
		By CYP3A4 inhibitors	By CYP2C9 inhibitors	By statins for MDR1 substrate	By OATP2 inhibitors
Atorvastatin	CYP3A4	○	—	△	○
Simvastatin	CYP3A4	○	—	○	○
Lovastatin	CYP3A4	○	—	○	○
Fluvastatin	CYP2C9	—	○	—	—
Pravastatin	Not metabolized	—	—	×	○
Cerivastatin	CYP3A4, CYP2C8	—	—	—	○

○ : Obvious inhibition, △ : Slight inhibition, × : No inhibition, — : No data

Table 2 Prediction and study data for clinical drug interaction of statins

Statins	Prediction of clinical drug interaction (Predicted change of statins' blood level)				Results of clinical studies on drug interactions (Change of statins' blood level)			
	CYP3A4 inhibitors	CYP2C9 inhibitors	Digo-xin*	Cyclo-sporine	CYP3A4 inhibitors	CYP2C9 inhibitors	Digo-xin*	Cyclo-sporine
Atorvastatin	↑	×	(↑)	↑	↑	—	(↑)	↑↑
Simvastatin	↑↑	×	↑	↑	↑↑↑	—	(↑)	↑
Lovastatin	↑↑	×	↑	↑	↑↑↑	—	—	↑↑
Fluvastatin	×	↑	×	—	×	(↑)	×	↑
Pravastatin	×	×	×	↑	×	×	—	↑↑
Cerivastatin	(↑)	×	(↑)	↑	(↑)	—	×	↑

*Change of digoxin's blood level

↑↑↑ : Extreme increase, ↑↑ : Marked increase, ↑ : Obvious increase, (↑) : Slight increase,

× : No change, — : No data

AVはCYP3A4で代謝され、その強い阻害剤で代謝が抑制される。MDR1における相互作用は弱い。OATP2における相互作用は明確である。以上の結果、AVはCYP3A4の阻害剤による代謝抑制で血中濃度の増加が予測される。また、cyclosporineとの併用投与により肝への取り込みが減少し、血中濃度の増加が予測される。臨床データでは、CYP3A4の阻害剤並びにcyclosporineによる血中濃度の増加が予測と一致していたが、その程度についての予測は不可能であった。

SVはCYP3A4で代謝され、その強い阻害剤で代謝が抑制される。MDR1における相互作用は明確に見られる。OATP2における相互作用も明確である。以上の結果、SVはCYP3A4の阻害剤による代謝抑制で血中濃度の増加が予測されるが、さらにMDR1におけるCYP3A4の阻害剤による輸送低下でさらなる血中濃度の増加が予測される。また、cyclosporineとの併用投与により肝への取り込みが減少し、血中濃度の増加が予測される。臨床データでは、CYP3A4の阻害剤による血中濃度の増加は予測と一致していたが、その程度についてはMDR1での阻害を含めても予測以上の増加であったと考えられる。なお、cyclosporineによる血中濃度の増加も予測通りであったが、その程度についての予測は不可能であると考えられた。

LVの非臨床データはSVに類似しており、予測性及び臨床結果もSVと同様であった。

FVはCYP2C9で代謝され、その阻害剤で代謝が抑制される一方で、CYP2C9の基質の代謝も強く抑制する。MDR1に対するデータはないが、CYP3A4への親和性が低いと推定される。OATP2に対する情報はない。以上の結果、FVはCYP2C9の阻害剤による代謝抑制で血中濃度の増加が、また、CYP2C9で代謝される薬剤の血中濃度の顕著な増加が予測される。また、cyclosporineとの併用投与による相互作用は予測できない。臨床データでは、CYP2C9阻害剤による血中濃度の増加、及びCYP2C9で代謝される薬剤の血中濃度の増加が認められたが、予測より増加の程度は軽度であった。なお、cyclosporineとの併用投与による明確な血中濃度の増加は予測できなかった。

PVはCYPでは代謝されないため、CYP阻害剤では影響を受けない。CYP3A4への親和性がないため、MDR1

における相互作用はない。OATP2の基質であり、明確な相互作用が推定される。臨床データでは、各種のCYP阻害剤による影響はほとんど受けず、予測通りであった。なお、cyclosporineによる血中濃度の増加も予測通りであったが、その程度についての予測は不可能であると考えられた。

CVはCYP3A4とCYP2C8で代謝されるため、それぞれの阻害剤単独での代謝阻害は低いと推定される。MDR1における相互作用の情報はない。OATP2とは明白な相互作用があるため、cyclosporineとの併用で血中濃度の増加が予測される。臨床データでは、CYP3A4阻害剤による血中濃度の増加は予測通り軽微であった。なお、cyclosporineによる血中濃度の増加は予測通りであったが、その程度についての予測は不可能であると考えられた。

このように、スタチンに関する非臨床データに基づけば、臨床での相互作用の可能性を高い確率で推定できるものと判断される。推定可能な事項として、主要な代謝酵素（CYP分子種）およびトランスポーターが明らかとなり、非臨床で強い阻害剤が明らかとなれば、その臨床でのスタチン血中濃度への影響の可能性が強く示唆されるが、その強さを推定することは難しい面が多い。しかし、CYP3A4で代謝されるmidazolam (Km: 7.46 μ M) に対する主要な阻害剤の実験結果で示されるように¹⁴⁾、同一条件で実験を行えば、その阻害強度を比較することにより臨床での相互作用の推定に重要な情報を提供できると考えられる。

最後に、グルクロン酸抱合化反応に関しては、Prueksaritanontら（2002）¹⁵⁾が肝ミクロソームを用いた実験で、1) AV、SV及びCVのacid型がグルクロン酸抱合化を受けること、2) グルクロン酸抱合化はヒト、イヌ、ラット間で著しく異なること、3) グルクロン酸抱合化はスタチンの種類により著しく異なることを示した。また、CV acidはAV acidやSV acidに比べ、gemfibrozilによるグルクロン酸抱合化反応の抑制が大きいことから¹³⁾、gemfibrozilとの相互作用では主にgemfibrozilによるグルクロン酸抱合化の抑制がCVとの相互作用で強く発現したものと考えられた。しかしながら、スタチンはPVを除いてCYPにより代謝された後主に胆汁中に排泄されると考えられており、グルク