



図1 ICH M2 EWGの活動の概要

本稿では国際的動向と国内における議論を視野に入れて、診療情報の標準化との関係の上で、ICHにおける電子標準の今後の方向性について考察する。

B. 研究方法

方法としては、以下の項目に関するICHガイドライン、電子標準に関する仕様書、その他関連文書を用いる。国内外の診療情報の標準化の動向を調査し、今後のICH標準の方向性について検討する。

1. ICH M2勧告
2. eCTDステップ5 ガイドライン
3. E2B (R2) ガイドライン
4. M5 Step2 ガイドライン

表1に、ICH M2による勧告 (recommendations) のタイトル一覧を示す。表1に示す勧告は、1996年までに制定されたものである。

表1 (旧) ICH M2勧告

General	General 1.1 Procedure for Recommendations
	General 1.2 ESTR1 Gateway
	General 1.3 Core Standards Set
Physical Media	Physical Media 2.1 Floppy Disks
	Physical Media 2.2 CD-ROM
Network	Network 3.1 - Messaging
Security	Security 4.1 Secure EDI Transmission over the Internet
Format	Format 5.1 Electronic Document Format
	Format 5.2 SGML DTD Electronic Format for the Exchange of Individual Case Safety Reports (E2B Message)
	Format 5.3 EDI Header Specification for the E2B Message

C. 研究結果

1. ICH M2勧告の改訂

ICH M2勧告については、すでに10年が経過していることから、2005年11月のICH会議にて改訂がなされた。主たる改訂として、旧勧告の「Security」は新勧告では「Information Transfer」となった。表2に新M2勧告一覧を示す。「Information Transfer」では情報伝達にIETF (Internet Engineering Task Force) の「EDIINT AS1」を基準とすることとしている。ただしIETFとはインターネットプロトコルの標準を定める組織で、その規格はRFC (Request For Comment) と呼ばれている。EDIINT (Electronic Data Interchange-Internet Integration) は、IETFのワーキンググループである。AS1 (Applicability Statement1) はEDIINTで提案されている規格の一つで、SMTP (Simple Mail Transfer Protocol) をベースとする。現在EDIINT AS1に準拠した製品は多数存在する。またEDIINTにはHTTP/HTTPSを使用するAS2があるが、AS2についてはICH M2勧告として今後、検討を行うこととしている。また旧勧告Format 5.2のSGML DTDとFormat 5.3のEDIヘッダは、E2BM仕様でカバーされるため廃止となった。新勧告では電子書式としてXMLが取り入れられた。

表2 (新) ICH M2勧告

General	Procedure
	ESTRI Gateway
Physical Media	DVD-RAM
	CD-R
	Floppy Disks
Network	Messaging
Information Transfer	EDIINT AS1
Format	XML
	PDF

2. eCTD仕様の改訂

電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (Electronic Common Technical Document: eCTD) は、申請に関わる資料をCTDに準じて、申請者から審査当局に電子的に提出する際の仕様を定めたものである。eCTDでは、文書は基本的にPDFファイルとして作成し、フォルダ (ディレクトリ) 構造で格納する。多くのファイルを整理してCTD目次との対応付けをするため、eCTDでは

XML (eXtensible Markup Language) とよばれる技術を用いている。XMLは平坦なテキストのみで情報構造を記述できるところに大きな利点がある。eCTDでは、XMLを用いてCTDの構造を表現し、資料の格納場所やファイルの属性を記述する。また記述の仕方の約束事は、eCTD DTD (Document Type Definition) で規定されている。

eCTDではStudy Tagging Files (STF) とよばれる補足的な仕様がある。STFは、第4部、第5部の試験ごとに関連ファイルをまとめ、eCTDで記述できない補足情報を記述する仕組みである。たとえば文書の種類 (pre-clinical-study-report、synopsis、study-report -body、protocol-or-amendment、sample-case-report-form) や、試験のタイトル、試験の識別コード、動物種 (mouse、rat、hamster、other-rodent、rabbit等)、投与経路 (oral、intravenous、intramuscular等)などを記述する。現在eCTDステップ5仕様を改訂して、STFの機能を取り込み、STF仕様を定めた補足的な仕様書は廃止することが検討されている。このためSTFの機能についてテストを行い、eCTD仕様v3.3の草案を用意することとなっている。

3. E2BおよびM5

2005年11月ICHにおいて、「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」(M5 EWG)のための電子仕様が新規に開発されることとなった。また個別症例安全性報告のガイドラインが改訂されることとなり、電子仕様の改訂と実証実験が実施されることとなった。E2B改訂ガイドラインではM5に基づいた記載が規程されている。たとえば「B.1.8 関連する過去の医薬品使用歴」では、第一次情報源により報告された医薬品名に基づき、M5で定義する医薬品識別子 (MedID) 又は製剤識別子 (PhPID) のいずれかのうち明確な方を用いている。M2は、これに対応する電子的仕様の開発・改訂を行うこととなっている。

4. M2プロセス

各種仕様の維持、および新規の仕様開発にあたり、ICH M2ではHL7やISO等のStandard Development Organizations (SDO) の関与が議論されている。

① HL7(Health Level Seven Standard)

HL7は医療施設内・医療施設間のデータ交換を目的とする標準を開発する組織で、1987年、米国医療情報システム提供者グループにより発足した。HL7は組織の名称であると同時に、策定される規格のことも表わしている。英国、カナダ、ドイツ、オーストラリア、オランダ、台湾、中国、韓国など世界19ヶ国に支部があり、日本では1998年7月に支部が発足している(事務局は保健医療福祉情報システム工業会: JAHIS)。HL7では、患者登録、入退院・転院、保険支払請求、臨床検査オーダー・結果報告、画像分析、薬剤オーダー、予約その他、病院情報システムで伝達される情報全般に渡りメッセージが規定されている。近年は臨床試験、医薬品・医療用具の有害性報告等にも展開しており、ICH個別症例安全性報告 (E2BM) も、HL7のメッセージとして実装されている。

② ICH標準と診療情報標準

ICHにおけるメッセージとしては、E2B、eCTD、M5(予定)の仕様がある。診療情報交換の国際的な規格としてはHL7がある。また用語については、ICHではMedDRA(国内ではMedDRA/J)があり、診療情報については、国内ではICD10対応標準病名集が代表的な標準となっている。国際的には米国臨床病理医協会(CAP:The College of American Pathologists)が開発したSNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine)がある。当初は病理用語集として開発されたが、現在では膨大な医療用語集の1つとなっている。米国ではHL7とSNOMEDが国家レベルで保健医療分野における標準として推進されている。

D. 考 察

eCTD仕様についてはSTFという補足的な仕様があるが、eCTD全体の仕様を不必要に煩雑なものにしており、好ましい形ではない。しかし、この問題の解消にはステップ5に達したeCTD仕様を改訂する必要があるため見送られていた。しかし現行のSTF仕様による運用の煩雑さと、eCTD仕様の改訂に伴う各地の負荷を比較し、eCTD仕様の改訂が検討されることとなった。大量の文書をXMLで体系的に管理し、関連を表現するeCTDの概念は優れたものであるが同様の応用は他に

例がなく、長期的な運用においては今後とも改訂時の判断は難しいものとなる。

近年の医薬品領域における標準化と、医療情報の標準化の関連についてはISOをはじめ国際的に議論となっている。医療情報分野では、診療機関を中心とした医療情報の標準開発が進んでおり、代表的な情報交換規格としてHL7がある。また医用画像と通信の標準規格としてDICOMがある。医療の情報化が急速に進む中、医薬品情報標準との相互の整合性が求められている。

本稿ではICHにおける標準と診療情報の標準の関係について検討した。ICHにおいては、標準開発組織との何らかの連携について議論がある。すなわち、ICHにおいては、すでに開発した仕様についても今後引き続き維持が必要であること、新規の課題について、新たな仕様の開発が必要となることから、ICH内の組織だけに頼るのではなく、標準開発を専門とする組織の力を導入することについての議論である。ICHでは、ごく限られた時間だけ、各極の様々なメンバが作業に従事しており、継続性・一貫性に欠ける。一方、ICHは医薬品規制調和を目的としたハーモナイゼーションのプロセスであり、参加6極の合意に基づいて標準が策定されるのに対し、標準化組織による開発では、最終決定は一般には投票に基づいている。診療情報と医薬品情報の標準の整合性、ハーモナイゼーションと投票、長期的な仕様維持の安定性などにより方向を見極めなければならない。

E. 結論

ICHにおける電子標準として、M2勧告、個別症例安全性報告、eCTD、および新規仕様としてM5がある。標準として各地に定着させることと、各種の変化に対応するため、またより優れた仕様とするため改訂をはかることは、互いに相容れない要件であるが、両者のバランスは、ICH標準に常に問われる課題である。

本稿ではICHにおける電子標準と診療情報の標準化について、国際的動向と国内における議論を視野に入れて、検討した。今後の診療情報の標準化の流れの中での医薬品情報の標準化、診療情報と医薬品情報の整合性という観点から、ICH電子的標準について検討することが必要である。

すでに開発した仕様についても今後引き続き、維持が必要であること、新規の課題について新たな仕様の開発が必要となることから、標準開発を専門とする組織との連携に関する議論がある。ICHのハーモナイゼーション・プロセスと標準化組織の投票の仕組み、長期的にみた場合の標準仕様の維持など、各要因についての比較検討の上で、方向性を見極める必要がある。

F. 研究発表

学会発表

1) 河本晃宏、岡田美保子、玉井恭子、内田昌宏、小出大介、開原成允: 電子副作用報告処理システムの開発- データモデルに基づいた検索機能を中心として、第25回医療情報学連合大会論文集、p.475-476,2005.

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・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成17年度総括分担研究報告書

医薬品安全性監視（Pharmacovigilance）の計画に関する国際協調

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性リスクを科学的且つ実効性ある方法で監視することが求められている。本研究では、平成17年度に通知された医薬品の市販後安全性に関する新しいガイドライン「E2E：医薬品安全性監視の計画（Pharmacovigilance Planning）」の実際の適用に関する留意点を研究するとともに、適用第1号となったロスバスタチンについて事例研究を行った。

ロスバスタチンは新たに開発されたHMG-CoA還元酵素阻害剤であり、海外臨床データを活用するブリッジングによって国内承認申請された。本薬の副作用リスクの一要因として高い血中濃度が挙げられ、日本人は欧米人に比べ同じ用量を投与しても血中濃度が約2倍になり、薬効も半量で同等のコレステロール低下作用を示すことから、日本における承認用量は欧米用量の半量と定められた。しかしながら、ブリッジングに基づいた申請であるため日本人の症例数は安全性を評価する上で十分ではなく、E2Eガイドラインに則って、市販直後から計画的に安全性データを収集する体制を敷いた。承認までの日本人投与症例はわずか202例であったが、市販後早期に約9,000例の日本人における安全性データを収集するとともに、日本人におけるPopulation Pharmacokinetic studyを実施している。このように市販後であっても販売拡大する前に、計画的かつ科学的な手法で安全性データを蓄積する取り組みは、もし仮に重大な副作用があっても早期に発見し速やかな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ることができると期待できる。

本研究を通じて、近年適応が進んでいるブリッジング開発時における安全性の懸念はE2Eガイドラインに則ったpharmacovigilanceの実施によって解決できることが示され、これからの医薬品開発のあり方を呈示した。分子標的薬剤など新しい作用機序を有し治療上の期待は大きいものの副作用が未知な画期的新薬が次々と登場してくる状況下で、臨床安全性研究の継続的な遂行は国民の福祉と医療安全のために今後ますます重要になると言える。

キーワード：pharmacovigilance、製造販売後調査、市販後安全対策、ロスバスタチン、E2E

A. 研究目的

新薬の治験で検討される症例数は限られており、市販後の数万～数十万例の使用規模に比べるとはるかに少ない。また、治験対象症例は種々の選択基準で絞り込まれるのに対し市販後ではより広範な患者層に用いられる。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（超高齢者、重症患者、併用療法等）における安全性など、未知のリスクを有している。

市販後早期に安全性が問題となった事例として、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(シサブリド: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)、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)、ジブレキサ(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(グフィチニブ:抗がん剤)が記憶に新しいが、米国においてもCOX2選択的阻害剤VioxxおよびBextraの心筋梗塞発生率上昇という副作用により市場から撤退する等、安全性に関する課題は今なお大きい。

医薬品安全性リスクの早期発見と適正使用の徹底は、患者を健康被害から守るのみならず、有用な医薬品の市場からの脱落を防ぐために必須である。ところが、新薬が承認される時点で得られている安全性データは上記のように限られているため、臨床使用での医薬品安全性を担保するには、治験から市販後を通じたシームレスな安全性監視システムの構築と、安全性の懸念が生じたときに速やかに各医療機関・各医師薬剤師へ情報を伝達することが必要である。

既に、本研究班の昨年度までの成果として、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たガイドライン「Pharmacovigilance Planning(医薬品安全性監視の計画)」がICH E2Eとして策定された。そこで本年は、E2Eガイドラインの実施上の留意点および本ガイドラインの有用性に関する調査を行った。

国際協調の下で、医薬品安全性監視を適正に遂行することにより、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止・防止することができると期待される。

B. 研究方法

平成16年11月に横浜で開催されたICH専門家会議および全体会議において、日米欧三極の規制当局および製薬業界団体は“E2E: Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドラインを最終合意した(ステップ4)。それを受けて、平成17年度に本ガイドラインの

邦訳を行い、平成17年9月16日付、厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名で通達され、国内規制に組み込まれることとなった。本報告書は新しいE2Eガイドラインの実際的適用に関する留意点を研究するとともに、適用第1号となったロスバスタチンのケースについて事例研究し、E2Eガイドラインの意義、並びにこれからの臨床開発に及ぼす影響について考察した。

(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. E2Eガイドラインの骨子

市販後の医薬品安全性リスクを監視するためのE2Eガイドラインの骨子を下記に示す。

本ガイドラインのキーワードは、Safety Specification(安全性検討事項)とPharmacovigilance Plan(医薬品安全性監視計画)である。前者は、市販までの非臨床・臨床試験で得られた安全性リスクの洗い出しと整理、治験で検討されなかった事項を指す。後者は、安全性検討事項に基づき、それを調査および評価するための計画の立案を意味する。製造販売後調査等基本計画書に両者を含め、新薬の承認申請の際に提出するのが望ましいとされている。

Safety Specificationとは、医薬品に関する①重要な特定されたリスク(Important identified risks)、②重要な潜在的リスク(Important potential risks)、③重要な不足情報(Important missing information)から構成される。ここで、重要な特定されたリスクとは、臨床試験あるいは類薬での安全性情報などから、既に明らかとされる安全性上の問題点であり、重要な潜在的リスクとは、臨床試験で確定されていないものの可能性が否定できない、あるいは非臨床試験や類薬での安全性情報から可能性を否定できず、市販後の使用を通じてデータを収集・調査する必要のある懸念を意味し、重要な不足情報とは、承認前の段階で試験されなかった集団あるいは限定的にしか試験されなかった集団に関する整理

である。

承認前の段階で検討されなかった集団とは、小児、高齢者（あるいは超高齢者）、妊婦又は授乳婦、安全性検討事項と関連のある合併症を有する患者（例えば、肝障害又は腎障害患者等）、罹患している疾患の重症度が臨床試験において検討された重症度とは異なる患者群、安全性検討事項との関連が既知もしくは予測される遺伝子多型を有する部分集団、人種・民族的要因の異なる患者などである。

医薬品安全性監視計画は下記から構成される。1）安全性に関する継続検討課題の要約、2）通常の医薬品安全性監視活動、3）安全性の課題に対する行動計画、4）完了すべき安全対策（節目となる予定日を含む）の要約。特別な懸念が生じていない医薬品では、通常の医薬品安全性監視（自発報告制度など）が市販後のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性研究等）は必要ないものと考えられる。これに対して、重要な特定されたリスク、重要な潜在的风险及び重要な不足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。

市販後の医薬品安全性監視の方法として観察研究の計画及び実施が重要な役割を占める。観察研究とは、通常の医療行為を超えてしまうような『管理』をすることなく、継続して行われている医療の結果を観察し評価する手法であり、GCP下で実施される介入試験（臨床試験）に比べ、市販後調査の手法として繁用される。併せて、薬剤疫学手法を活用することが推奨される。

2. 事例研究

ロスバスタチンは新たに開発されたHMG-CoA還元酵素阻害剤であり、海外臨床データを活用するブリッジングによって国内承認申請された薬剤である。外国の治験における投与患者数は12,472例であるのに対し、日本人被験者はわずか202例であった。

スタチン系薬剤のクラス効果として、横紋筋融解症などの筋肉毒性がリスクとして挙げられるが、加えて本薬では肝機能や腎機能への影響も懸念されてきた。副作用を引き起こすリスクの一要因として高い血中濃度が挙げられ、高用量には注意が必要である。また、

日本人は欧米人に比べて同じ用量を投与しても血中濃度が約2倍になり、薬効も半量で同等のコレステロール低下作用を示すことから、日本における承認用量は欧米用量の半量と定められた。同一投与量でも日本人は曝露量が高くなるにもかかわらず、ブリッジングに基づいた申請であるため日本人の症例数は安全性を評価する上で十分ではないことから、E2Eガイドライン適用第1号として市販直後から計画的に安全性データを収集する体制を敷くこととなった。

まず、E2Eに則って、Safety Specification（安全性検討事項）を整理する。

重要な特定されたリスクとは、筋・肝に対する影響（横紋筋融解症や肝機能障害など）である。重要な潜在的なリスクとは、腎に対する影響（蛋白尿）が相当する。重要な不足情報とは、

- ・日本人における安全性のデータ
- ・日本人における長期使用の安全性
- ・日本人における薬物動態

が該当する。日本人の薬物動態が欧米人と明らかに異なるにもかかわらず、日本人患者における薬物動態情報は治験で得られておらず、変動要因の解析もまったくなされていないことが未解決の課題として挙げられた。

安全性検討事項で洗い出された問題点に対して、Pharmacovigilance Plan（医薬品安全性監視計画）では具体的な計画を立案する。まず、日本人患者を対象とした大規模コホート研究で日本人の安全性を調査する。既知・未知を含めて各副作用の頻度・重篤度・転帰・患者背景・服用時の状況などについて詳細なデータを収集する。市場への慎重な導入を図るために、市販後早期は安全性データの収集に注力し、調査への協力が得られる施設にロスバスタチン製剤を供給するという方策を講じている。これは、安全性データ収集を最優先とし、販促活動は実施しないという経営トップの全社的指示で徹底を図った。目標として、1.5年から2年間で9,000例の質の高い安全性データを収集することを計画した。また併行して、日本人患者を対象としたPopulation Pharmacokinetic studyを実施し、日本人における薬物動態を解析すると共に、血中濃度と安全性との関係についても検討を加えることを計画した。

これらの市販後安全性監視活動は、新薬の“市場への慎重な導入”を反映するものである。副作用リスクの早期発見と速やかな安全対策が、副作用発現の最小化と被害拡大防止に有効であり、特に特徴を十分に解明しきれていない新薬を市場に導入する上では有効な方策となる。E2E適用第1号となったロスバスタチンの事例は、今後、未知の安全性リスクを有するものの治療上は必須の新薬を市場導入する上で大いに参考になると考えられた。

D. 考 察

日米欧3極ハーモナイゼーション（ICH）による新薬開発と承認の時代を迎え、ロスバスタチンのようにE5ガイドラインによる外国臨床試験成績の利用に基づくブリッジング開発が普及するなかで、安全性に関して系統的且つ実効性ある方法でデータを収集する必要性が生じている。ロスバスタチンの202例という例から分かるように、市販後に数万～数十万人に使われる薬剤であっても、治験では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。その場合、「承認された用法・用量がはたして日本人において本当に有効かつ安全か？」の検証はなされずに市販されることになる。そして、その検証は、宿題事項として、製造販売後調査や製造販売後臨床試験に委ねられるため、市販後安全対策の強化は承認を早めるために必須である。

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。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、日本で第1例目が発生するかもしれない未知の重大な副作用を、早期発見する仕組みが必要となっている。このように、現在の日本は、市販後の安全対策を、国際協調の下で、今後一層強化しなければならない状況に置かれている。

医薬品の有効性・安全性に関する民族差の研究はE5ガイドライン施行後、ブリッジング開発への注目と相まって本格的に検討されるようになった。例えば、非小細胞肺癌に対する分子標的薬ゲフィチニブ（イレッサ®）は日本が世界に先駆けて承認した抗がん剤である

が、その有効性と安全性の双方に明確な民族差が報告されている。

ゲフィチニブの有効性に関して、日本人における奏効率は25～30%であったのに対し、米国での奏効率は10%にとどまり、生存期間延長効果も認められなかった。また、ゲフィチニブが奏効しやすい集団として、adenocarcinoma、女性、非喫煙者、日本人が挙げられた。一方で、ゲノム薬理学研究によって、薬剤応答性と癌細胞のEGFR変異とが相関することが見出され、EGFR遺伝子変異を有する場合は薬剤応答性が良いこと、上記の集団はそれ以外の集団と比較して遺伝子変異を有する比率が高いことが見出された。

一方、安全性に関しても顕著な民族差が認められている。本薬の重篤な副作用は、急性肺障害・間質性肺炎であるが、日本人における発症率は5.8%あるのに対し、米国ではわずか0.3%であり、明確な人種差が存在する。同様に、抗リウマチ薬レフルノミドによる重篤な間質性肺炎発症率も日本人が高い。

したがって、たとえ欧米諸国で使用実績のある薬剤でも日本人に対する安全性は日本の医療環境下で調査をしなければならない。

ブリッジング開発・国際共同試験が進むなかで、医薬品の市販後安全対策に対する社会的要請は高まっている。E2Eガイドラインが通知され、市販後のpharmacovigilanceを科学的且つ実効性ある方法で実施することが保証されることとなり、よってE5による早期承認を補完することができる。ロスバスタチンの事例研究でも明らかのように、ICHの使命である医薬品の早期承認と市販後安全性の確保という両命題を達成する上でE2Eはきわめて重要な役割を担う。

本研究を通じて、今後の医薬品開発の方向性を明確に示すことができた点は今年度の成果と言える。今回の成果を踏まえて、次の課題である“臨床現場への情報伝達”を改善するためさらなる臨床安全性研究を継続的に遂行することが、国民の福祉と医療のために重要と考える。

E. 結 論

医薬品の市販後安全性に関する新しいガイドライン「E2E：医薬品安全性監視の計画（Pharmacovigilance

Planning)」の実際の適用に関する留意点を研究するとともに、適用第1号となったロスバスタチンについて事例研究を行った。その結果、近年適応が進んでいるブリッジング開発時における安全性の懸念はE2Eガイドラインに則ったpharmacovigilanceの実施によって解決しうることが示され、これからの医薬品開発のあり方を呈示している。

分子標的薬剤など新しい作用機序を有し治療上の期待は大きいものの副作用が未知な画期的新薬が次々と

登場してくる状況下で、臨床安全性研究の継続的な遂行は国民の福祉と医療安全のためにきわめて重要な位置付けにある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成17年度分担研究報告書

市販後の安全性研究について

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：鹿庭なほ子（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第3室長）

研究要旨

2005年に承認された新有効成分医薬品に対する市販後調査・研究の公約率は日本で88%、米国が79%、EUが78%であった。また、2002年～2005年の間に承認された新有効成分医薬品に関して、2極または3極で共通承認されている医薬品は51成分あり、そのうち日本による先行承認が2、米国先行が31、EU先行が10成分であった。

市販後の予期されない副作用として広範な医薬品による重篤皮膚疾患が知られているが、最近、HLA遺伝子多型と重篤皮膚疾患発症との間に強い相関性のあることが諸外国の研究により指摘された。そこで、我が国における重篤皮膚疾患に関する症例報告数を調査したところ、薬疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を発症する主要な薬剤は比較的共通しており、年間SJSでは500～800症例、TENでは約400症例の報告があった。こうしたことから、我が国においても、早急に重篤皮膚疾患とHLA遺伝子多型の関連性について調査・解析の研究を開始する必要があると考えられた。

キーワード：市販後調査・研究、日米欧3極比較、重篤薬疹

A. 研究目的

日・米・欧3極での新有効成分医薬品の承認状況並びに承認時に公約された市販後の調査・研究の最新状況を明らかにすると共に、3極で共通承認された新有効成分医薬品名、先行承認及び同時承認数等について比較解析する。また、市販後調査・研究の一環として、緊急安全性情報に関連した実験研究報告の収集、重篤皮膚疾患に関する情報の解析を行う。重篤皮膚疾患は主に薬剤性過敏症候群（発熱と発赤が主体で服薬を中止しても悪化）：Drug-induced hypersensitivity syndrome (DHS)、スティーブンス・ジョンソン症候群：Stevens-Johnson syndrome (SJS)（主として眼や唇のただれ）及び、中毒性表皮壊死融解症：toxic epidermal necrolysis (TEN)（全身の皮膚が剥離し、死亡率が20-30%）で、全薬剤の80%で報告があると言われている。そこで、重篤皮膚疾患の症例報告を解析すると共

に、それらの疾患発現を回避するための研究について検討する。

B. 研究方法

日本については、医薬品医療機器情報ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）の新薬の承認に関する情報から審査報告書を調査した。米国については、CDER New Molecular Entity 2005（<http://www.fda.gov/cder/rdmt/nmecy2005.htm>）のリストから新有効成分販売名を抽出し、Drugs@FDA（<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>）でapproval letterを調査した。また、EUについては、<http://pharmacos.eudra.org/F2/register/index.htm>で新有効成分販売名を抽出し、EMAのホームページ（<http://www.emea.eu.int/>）のHuman Medicinesで対象薬のscientific discussionを調査した。また、2極あるいは3極で共通して承認された医薬品に

についての解析を行った。英国については、UK medicine のホームページ (http://www.medicines.org.uk/mcupdates/) を検索し、承認医薬品及びその時期を明らかとした。また、その他の国での先行承認情報は、審査報告書で調査した。

市販後調査・研究の一環として、1997年以降に緊急安全性情報の発出された医薬品について、副作用の問題点を解決するために行われた実験研究報告について調査・解析した。また、医薬安全科学部では「重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究」を計画していることから、研究の基となる重篤皮膚疾患と遺伝子多型との相関性に関する文献情報の解析、及び医薬品医療機器情報ホームページでSJS、TEN及び薬疹の症例についての報告数を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、公開情報の調査・収集・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. 2005年に承認された新有効成分医薬品と市販後調査・研究

日本で2005年中に承認された新有効成分医薬品数は17で、殆どのものには有効性・安全性に関する市販後調査・研究が公約されており、公約のないものはルリコナゾールとフィナステリドの2成分であった。

表 1 2005年に日本で承認された新有効成分医薬品 (17)

一般名	承認月	疾患等	市販後調査・研究
エタネルセプト	1月	関節リュウマチ	有効性・安全性
ロスバスタテン	1月	高コレステロール	有効性・安全性
オキサリプラチン	1月	結腸・直腸癌	有効性・安全性、相互作用
エムトリンゲン	3月	HIV感染症	有効性・安全性、相互作用
ボセンタン	4月	肺高血圧	有効性・安全性
ルリコナゾール	4月	皮膚真菌	なし
タミバロテン	4月	白血病	有効性・安全性、相互作用
ボコナゾール	4月	真菌感染	有効性・安全性
フォリドピンベータ	4月	卵巣刺激	有効性・安全性
トシリズマブ	4月	キャッサルマン病	有効性・安全性
ドリベネム	7月	感染症	安全性・相互作用
フルデオキシグルコース ^(16F)	7月	腫瘍診断	安全性
ゲムツズマブオゾガマイシン	7月	白血病	安全性・有効性
イヌリン	10月	腎機能検査	有効性・安全性
フィナステリド	10月	脱毛症	なし
ミグリトール	10月	糖尿病	有効性・安全性
モキシフロキサシン	10月	感染症	安全性

米国では新有効成分医薬品数は14で、市販後調査・研究のないものがnepafenac, mecaseprin, hyaluronidase の3成分あり、また、Pediatric Research Equity Act (PREA) のもとでの小児に関する市販後調査・研究の公約が8成分に示されていた。

表 2 2005年にUS FDAで承認された新有効成分医薬品(14)

一般名	承認日	疾患等	市販後調査・研究
Pramlintide	16-Mar-05	Diabetes	S/E*, PK
Micafungin	16-Mar-05	Candida inf.	Pediatric
Entecavir	29-Mar-05	Hepatitis B	S/E*, PK
Exenatide	28-Apr-05	Diabetes	S/E*, PK, Interaction
Tigecycline	15-Jun-05	Skin inf.	Pediatric
Insulin Detemir	16-Jun-05	Diabetes	Pediatric
Tipranavir	22-Jun-05	HIV inf.	S/E*, PK, Interaction
Ramelteon	22-Jul-05	Insomnia	Pediatric
Nepafenac	19-Aug-05	Pain & inf.	None
Mecasermin	30-Aug-05	Growth def.	None
Hyaluronidase	25-Oct-05	Adjuvant	None
Nelarabine	25-Oct-05	Leukemia	Clinical benefit
Deferasirox	2-Nov-05	Fe Overload	S/E*, PK, Interaction
Galsulfase	31-May-05	MPS IV	S/E, Immunogenicity

EUでは新有効成分医薬品数は18と最も多く、市販後調査・研究のないものが4成分あった。そのうち、palonosetronについては申請時に小児試験が進行中であつた。

表 3 2005年にEUで承認された新有効成分医薬品 (18)

一般名	承認日	疾患等	市販後調査・研究
Bevacizumab	12-Jan-05	Cancer	None
Rasagiline	21-Feb-05	Parkinson	None
Nitisinone	21-Feb-05	Tyrosinemia	Safety
Ziconotide	21-Feb-05	Analgesics	S/E
Zonisamide	10-Mar-05	Epilepsy	Safety
Palonosetron	22-Mar-05	Emetic	None but Ongoing for pediatric
Zoledronic acid	15-Apr-05	Paget's	S/E
Alendronate	24-Aug-05	Osteoporosis	Efficacy
Colecalciferol	24-Aug-05	Osteoporosis	Efficacy
Erlotinib	19-Sep-05	Cancer	Safety, PK, Interaction
Gadofosveset	3-Oct-05	Use for MRA	None
Oxybate	13-Oct-05	Cataplexy	Safety
Tipranavir	25-Oct-05	HIV infection	Safety, PK, Interaction
Ivabradine	25-Oct-05	Angina pectoris	Safety
Palifermin	25-Oct-05	Oral mucositis	Efficacy
Posaconazole	25-Oct-05	Fungal infection	Safety, PK, Interaction
Omalizumab	25-Oct-05	Asthma	Safety
Sildenafil	28-Oct-05	Hypertension	Interaction

2. 市販後調査・研究の公約に関する日・米・欧の比較

2005年の市販後調査・研究の公約率は日本が88%に対して、米国が79%、EUが78%であった。なお、2002年から2005年までを総計すると、平均公約率は日本が

85%、米国が75%、EUが73%と日本が米国及びEUに比べて約10%高い公約率であった。公約された市販後調査・研究の中身は殆どが安全性・有効性に関するものであり、相互作用に関するものが20-30%と3極で類似していた。一方、特定のグループに対するPKについては日本が15%に対して、米国及びEUは34-35%と、およそ日本の倍の比率であった。

表4 2002年～2005年に承認された新有効成分含有医薬品の市販後調査・研究公約に関する日・米・欧の比較

	日本					US					EU				
	02	03	04	05	計	02	03	04	05	計	02	03	04	05	計
No. of NME	24	14	16	17	71	17	21	36	14	88	24	17	29	18	88
Committed No.	17	14	14	15	60	11	16	28	11	66	18	9	23	14	64
Ratio(%)	71	100	88	88	85	65	76	78	79	75	75	53	79	78	73
Details															
Safety/Efficacy	17	14	13	15	59	9	10	27	11	57	18	8	23	13	62
Interaction	2	4	3	4	13	4	5	5	5	19	1	4	7	4	16
PK	3	3	3	0	9	3	7	10	3	23	6	7	6	3	22
BE	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Others	0	0	0	0	0	0	1	4	1	6	0	0	1	0	1

3. 共通承認新有効成分医薬品と先行承認についての解析

2002-2005年までの間に日本で承認された新有効成分医薬品のうち、米国/EUで現在までに承認されている成分数は25あり、米国では全25成分が、EUでは僅かに12成分で共通承認されていた。一方、EUでは承認されていないものの、それ以外の英国を含めた諸国で承認されていた成分数は9あった。これら25成分中、日本で先行承認されたものはゲフィニチブとミカファンギンナトリウムの僅か2成分である。一方、米国での先行承認数は25成分中13成分で、その内2002年以前に承認されたものが8成分含まれていた。1940年に承認されたイヌリンについては、現在米国では使用されていない。なお、日本及び米国以外の先行承認数は10成分あり、EUとUKでの同時承認が2成分、その他の先行承認はUKが4成分、スイス、フランス、オーストラリア及びドイツがそれぞれ1成分であった。

表5 2002-2005年に日本とUSまたはEUで承認された新有効成分医薬品(25)

新有効成分名	日本	US	EU	UK & Others
クラドリン	01/2002	02/1993	04/2004	02/1995:UK
臭化水素酸エトトリブタン	04/2002	12/2002	none	02/2001:UK
ゲフィニチブ	07/2002	05/2003	none	none
ミカファンギンナトリウム	10/2002	03/2005	none	none
テリスロマイシン	10/2003	04/2004	07/2001	07/2001:UK
ベグインターフェロンアルファ-2a	10/2003	10/2002	06/2002	07/2001:Swiss
糖酸アタザナビル	12/2003	08/2003	03/2004	03/2004:UK
オルメサルタン メドキシミル	01/2004	04/2002	none	06/2002:Germany
フマル酸テノホビル	03/2004	10/2001	02/2002	02/2002:UK
塩酸バルデナフィル	04/2004	08/2003	03/2003	03/2002:UK
アデホビルピボキシル	10/2004	08/2002	03/2003	03/2003:UK
臭化チオトロピウム	10/2004	01/2004	none	05/2002:UK
ソレドロン酸	10/2004	08/2001	04/2005	03/2003:UK
ホスアンブレナビルカルシウム	12/2004	10/2003	07/2004	07/2004:UK
ロスバスタチンカルシウム	01/2005	08/2003	none	03/2003:UK
オキサリプラチン	03/2005	08/2003	none	04/1998:France
エムトリスチン	03/2005	07/2003	10/2003	10/2003:UK
ボセンタン	04/2005	11/2001	05/2002	05/2002:UK
ポリコナゾール	07/2005	05/2002	03/2002	03/2002:UK
フルデオキシグルコース(18F)	07/2005	1994	none	2002:UK
ゲムツマブゾガマイシン	07/2005	05/2000	none	none
イヌリン	10/2005	1940	none	none
フィナステリド	10/2005	06/1992	none	04/1992:Australia
ミグリトール	10/2005	12/1996	none	1996:Holand
塩酸モキシフロキサシン	10/2005	12/1999	none	06/1999:Germany

一方、2002-2005年までの間に米国とEUで共通して承認された成分数は26で、このうち英国でも承認された成分数は20であった。この26成分中、米国先行承認数は18成分あり、EU先行承認が8成分で、UKでも同時承認されたものは7成分であった。

表6 2002-2005年にUS、EUの双方で承認された新有効成分数と先行承認数(26)

New Molecular Entity	US	EU	UK
Nitisinone	01/2002	02/2005	-
Fulvestrant	04/2002	03/2004	03/2004
Oxybate	07/2002	10/2005	-
Aripiprazole	11/2002	06/2004	06/2004
Pegvisomant	03/2003	11/2002	11/2002
Enfuvirtide	03/2003	05/2003	05/2003
Aprepitant	03/2003	11/2003	11/2003
Bortezomib	05/2003	04/2004	04/2004
Miglustat	07/2003	11/2002	11/2002
Palonosetron hydrochloride	07/2003	03/2005	06/2005
Memantine hydrochloride	10/2003	05/2002	05/2002
Tadagrafil	11/2003	11/2002	11/2002
Bevacizumab	02/2004	01/2005	01/2005
Cetuximab	02/2004	06/2004	06/2004
Pemetrexed disodium	02/2004	09/2004	09/2004
Cinacalcet hydrochloride	03/2004	10/2004	10/2004
Insulin glulisine	04/2004	09/2004	-
Duloxetine hydrochloride	08/2004	12/2004	12/2004
Erlotinib	11/2004	09/2005	09/2005
Iloprost	12/2004	09/2003	09/2003
Pregabalin	12/2004	07/2004	07/2004
Darifenacin hydrobromide	12/2004	10/2004	-
Ziconotide	12/2004	02/2005	-
Palifermin	12/2004	10/2005	-
Insulin Detemir	06/2005	06/2004	06/2004
Tripanavir	06/2005	10/2005	10/2005

以上の全共通承認51成分中、日本先行が2、米国先行が31、EU先行が10、英国先行が13あり、このうちEUと英国での同時承認は9であった。また、表5及び表6においてEUと英国での共通承認は31成分あったが、承認日の異なるものは僅かに2成分であった。なお、承認日の違いが6ヶ月以内をほぼ同時承認とすると、

日本-US間では2004年と2005年に各1成分、日本-EU間では2003年が1成分、2004年が1成分と僅かであった。一方、US-EU間では2001年が1成分、2002年が2成分、2003年が4成分、2004年が7成分と増加が見られたが、2005年は1成分だけであった。

表7 2002-2005年に日本とUS/EU、またはUS、EUの双方で承認された新有効成分数と先行承認数

	日本先行	US先行	EU先行	欧州先行
	2/25成分	13/25成分	2/12成分	9/20成分

US承認年	US承認数	US先行承認数	EU先行承認数	UK承認数	UK先行承認数
2002年	4成分	4成分	0成分	2成分	0成分
2003年	8成分	4成分	4成分	8成分	4成分
2004年	12成分	9成分	3成分	8成分	2成分
2005年	2成分	1成分	1成分	2成分	1成分
合計	26成分	18成分	8成分	20成分	7成分

4. 重篤副作用に関する実験的研究報告

1997年以降に緊急安全性情報の発出された医薬品は13薬剤あり、そのうち10薬剤に関して、副作用に関連する実験的研究論文が発表されていた。報告論文総数は51件でそのうち、20件は自社の研究論文であった。また、troglitazoneについては29件の報告があるが、その全ては市場撤退後に発表されたものであった。

5. 重篤皮膚疾患と遺伝子多型に関する調査研究

①文献情報の解析

Chungら(2004)は、台湾での国家プロジェクト研究成果を発表した。漢民族を対象としたカルバマゼピンによるSJSの患者44人、未発症患者101人及び健常人93人の遺伝子解析の結果、薬物代謝関連遺伝子の多型157種とSJSとの相関は見られなかった。一方、HLA領域における多型と強い相関が示され、特にSJSを発症した44人は全てがB*1502を有しており、SJSを発症しなかった患者101人中でB*1502を有する患者は僅かに3%であることから、オッズ比が数千倍となった。

Martinら(2004)は逆転写酵素阻害剤のアバカビルによるDHS患者18人(European)のHLA型のタイピング(コントロール患者230人)を行った。DHS患者の94.4%はHLA-B*5701を有していたが未発症患者は僅か1.7%であった。また、そのオッズ比は960となった。

さらに、熱ショックタンパクのHsp70-HomのM493T多型(Hsp70のアリルの一種)とのハプロタイプで解析すると、そのオッズ比は3893になった。

Hungら(2005)は台湾での国家プロジェクト研究成果を発表した。漢民族を対象としたアロプリノールによる重症皮膚障害(severe cutaneous adverse reaction)患者51人及び未発症患者135人(台湾人)の遺伝子解析を行った。多型解析の領域はHLA領域の197種、免疫・薬物代謝関連遺伝子の626種とした。その結果、HLA領域内での多型と高い相関を示した。最大のオッズ比はB*5801で580倍であった。

以上のように、重篤皮膚疾患の発症とHLA領域内の遺伝子多型に強い相関性のあることが最近の報告で明らかとなった。

②重篤皮膚疾患の日本における症例報告調査

主な重篤皮膚疾患であるSJS及びTENについての過去6年間(年度単位)の症例報告を調査した。SJSの調査結果で6年間の合計症例数の多い10薬剤の症例数、総薬剤数、総報告症例数を表8に示した。表に示した薬剤では50症例以上の報告があり、カルバマゼピン、ジクロフェナク、アロプリノール、ロキソプロフェンでは約100症例であった。また、過去3年間の症例報告頻度には大きな変化は見られなかった。総薬剤数は452種類で、最近の4年間では年間500から800症例あり、6年の合計では約3000症例であった。

表8 スティーブンス・ジョンソン症候群症例報告数の年次推移

薬剤名	04	03	02	01	00	99	合計
カルバマゼピン	25	29	20	9	10	13	106
ジクロフェナク	21	22	14	27	11	5	100
アロプリノール	17	29	8	22	14	7	98
ロキソプロフェン	26	28	19	16	5	4	98
セファペンゾキシル	18	19	13	14	5	13	82
フェニトイン	19	23	7	4	6	8	67
非ピリン系感冒剤(4)	12	15	10	17	8	3	65
ゾニサミド	13	16	10	6	6	6	57
アジスロマイシン	17	6	10	10	10	0	53
レボフロキサシン	12	10	10	17	2	0	51
総薬剤数452種類	649	787	458	467	236	305	2902

TENに関する症例数の多い薬剤はジクロフェナク、非ピリン系感冒剤(4)、ロキソプロフェンで薬剤当たり合計約50症例以上であった。症例数の多い場合は年間薬剤当たり10~15症例程度であったが、症例数の薬剤

プロファイルは年ごとに異なっていた。総薬剤数は353種類で、最近の3年間では年間約400症例あり、6年の合計では約2000症例であった。

表9 中毒性表皮壊死融解症例報告数の年次推移

薬剤名	04	03	02	01	00	99	合計
ジクロフェナク	15	14	14	27	12	7	89
非ピリン系感冒剤(4)	15	7	15	5	11	3	56
ロキソプロフェン	8	11	11	10	5	2	47
ファモチジン	10	13	12	3	4	1	43
アロプリノール	6	13	16	4	1	1	41
フェノバルビタール	17	5	4	5	4	0	38
カルバマゼピン	4	4	1	11	11	5	36
セフジニル	7	2	11	9	4	2	35
レボフロキサシン	9	5	5	5	4	4	32
バルプロ酸	7	4	1	3	10	1	26
総薬剤数353種類	382	404	403	241	261	180	1817

2004年度の1年間について、薬疹（DHSに相当する分類がなかったため薬疹を採用）、SJS、TENの症例報告を合計し、上位10薬剤の結果を表10に示した。この結果から、重篤皮膚疾患を発現しやすい薬剤名は3種の重篤皮膚疾患に比較的共通していること及び年間症例合計は最大で薬剤当たり40-60例程度であることが判明した。また、薬疹とSJSはほぼ同数で、TENは概ね半数であった。

表10 2004年度の主な重篤皮膚疾患症例報告数

薬剤名	薬疹	SJS	TEN	合計
カルバマゼピン	26	25	14	65
ジクロフェナク	19	18	15	52
ロキソプロフェン	13	26	8	47
非ピリン系感冒剤(4)	13	12	15	40
フェニトイン	18	19	2	39
セフカペンピポキシル	14	18	6	38
アロプリノール	14	17	6	37
クラリスロマイシン	19	9	4	32
フェノバルビタール	7	6	17	30
レボフロキサシン	10	7	9	26

D. 考 察

2005年に承認された新有効成分医薬品に対する市販後調査・研究の公約率は3極ともに2002-2004年までと殆ど変わらず、公約率に大きな変化は見られなかった。市販後調査研究の内容としては、日本での特定集団におけるPK公約率がUSあるいはEUの場合の約半分であったが、審査時における行政側からの要求が少ないためではないかと推察される。一方、3極での共通承認

についての解析では、日本とUS又はEUとの同時承認と判断される成分数は4と少ないが、USとEUでは15成分であった。これは欧米で市販され、その有効性・安全性等を鑑みた上で、日本に導入される場合の多いことを示唆していると考えられる。なお、英国とEUでの承認日が同じ成分の多いことが目立っていたが、他のEU諸国についての調査は困難であり、不明であった。また、米国で新薬が先行承認され、米国民が最初にリスクに曝されているとの指摘があるが、本解析でそれが確認された。

重篤皮膚疾患とHLA遺伝子多型との強い相関性が台湾や欧州で明らかにされたが、台湾で指摘された遺伝子多型は日本人では頻度の低いことが知られている。しかし、日本における重篤皮膚疾患に関する症例報告数の調査では、薬疹、SJS、TENを発症する主な薬剤は比較的共通しており、年間SJSでは500～800症例、TENで約400症例報告されており、2004年度の3種の症例報告合計では最大で薬剤当たり65症例であった。この結果は重篤皮膚疾患が我が国においても相当数発症していることを示しており、早急に調査・解析の研究を開始する必要があると考えられる。重篤皮膚疾患を誘発する遺伝子多型が明らかとなれば、遺伝子多型検出法を開発することにより、より一層の医薬品の適正使用に貢献できることになる。

E. 結 論

新有効成分医薬品の2005年の市販後調査・研究の公約率は日本で88%、米国が79%、EUが78%であった。また、2極または3極共通承認医薬品は51成分で、日本先行が2、米国先行が31、EU先行が10成分であった。

最近、重篤皮膚疾患とHLA遺伝子多型との強い相関性が諸外国で指摘された。また、重篤皮膚疾患に関する症例報告数の調査では、薬疹、SJS、TENを発症する主な薬剤は比較的共通しており、年間SJSでは500～800症例、TENでは約400症例の報告があった。従って、我が国においても早急に調査・解析の研究を開始する必要があると考えられた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

日・米・欧3極での新有効成分医薬品に対する市販後調査・研究に関する情報解析結果を2006年の衛研報告に投稿する予定である。

2. 学会発表

なし。

H. 参考文献

Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, Carvalho F, Phillips E, Christiansen FT, Purcell AW, McCluskey J, Mallal S (2004) Predisposition to

abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 4180-4185.

Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT (2005) HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 4134-4139.

Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT (2004) Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, 428 (6982), 486.

市販後薬剤の有効性・安全性評価に関する薬剤疫学研究

分担研究者：久保田 潔（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）
研究協力者：佐藤 嗣道（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）
河邊 絵里（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）
大場 延浩（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）
折井 孝男（NTT東日本関東病院 薬剤部長）

研究要旨

旧来の使用成績調査などの製造販売後調査のあり方を吟味するとともに、わが国で可能なE2Eガイドラインに沿った比較観察研究の対象者の特定・デザイン・追跡方法を明らかにした。

使用成績調査など旧来の調査方法については、日本製薬工業協会作成の手引き、関係省令や通知、新薬承認時の「審査報告書」、E2Eガイドライン、欧米のガイドラインを検討し、調査の区分、研究計画の策定と解析について検討した。

調査の区分については、GPSP省令では製造販売後調査を大きく使用成績調査と製造販売後臨床試験に区分しているが、E2Eガイドラインで重要性が強調されている比較観察研究の実施を促す環境を整え、国際協調を推進する観点から、これらの調査・研究はE2Eガイドラインの「追加措置としての医薬品安全性監視活動」に区分し、企業にとって選択可能な複数のデザインの1つとして位置づけることが適切である。研究計画の策定については、最近の「審査報告書」を検討する限りでは、E2Eガイドラインが求める安全性検討事項の明確化については、わが国では既に相当程度実施されていると評価できる。今後は、そこで明確化された問題を検討するために比較観察研究をも候補の1つとして「最も適切なデザイン」が何かについて十分に検討して結論づける体制の強化が必要と考えられる。また、旧来の使用成績調査についても、その結果の解析について、E2Eや欧米のガイドラインを参考に「背景因子」の検討で背景発現率をレビューすること、重要な有害事象に関する「時間的関連性」の検討で有害事象の好発時期を明らかにすることなどの改善が可能と考えられた。

わが国で可能なE2Eガイドラインに沿った比較観察研究のあり方については、本分担研究者らが実施した一般住民ベースの症例対照研究において取得した一般住民コントロールから得られた使用薬剤のデータを検討し、一般住民コントロールを用いた症例対照研究が可能な薬剤は存在するが種類が限られていることを明らかにした。断面研究に関する曝露情報取得の手段として診療（調剤）報酬明細書作成などを作成するためのいわゆる「レセコン」や院内のコンピュータ上の記録を利用する可能性を909保険薬局、2753病院薬局へのアンケートで検討した。回答率はそれぞれ57.5%、55.5%で、回答のあった薬局のうち8割までは、調査の「前の月」に特定の医薬品を使った患者を検索することができると回答

し、今後この方法を製造販売後調査に利用することは十分可能であると判断された。比較群をもつコホート研究に関しては、上述のコンピュータ上の記録を利用して、比較対照される2つ以上の薬剤使用者を特定する方法のほか、特定の疾患をもつ患者群を特定する方法が有用と考えられる。

大規模データベースをもたないわが国で、比較的規模の大きな集団を対象とした比較観察研究を行う上では「ネステッド・ケース・コントロール研究」や「ケース・コホート研究」などの「ハイブリッド型」の研究デザインが「最も適切なデザイン」の候補となりうる。また、長期追跡調査における脱落を最小限に抑えるためには住民票照会が有用である。そのほか、対象患者が全国に散在していることが多い薬剤疫学研究において死亡診断書上の情報を利用するためには本籍地の役場に死亡診断書の閲覧を申し出るのが最も現実的と思われる。これらの方法には、本人からの同意が必須であり、また複数の薬の使用者を比較する比較観察研究を実施するためには、大学などの研究機関の積極的関与が有用であり、研究機関の積極的関与を可能とする仕組み作りが今後の重要な課題と考えられる。

キーワード：製造販売後調査、比較観察研究、薬剤疫学、ICH、E2Eガイドライン

本研究は大きく「1. 旧来の使用成績調査などに関する吟味（1. 「旧来の調査の吟味）」と「2. 我が国で可能なE2Eガイドラインに沿った比較観察研究のあり方（2. 「E2Eに沿った比較観察研究）」の2つから構成される。目的・方法・結果・考察では、この2つを順に記載する。

A. 研究目的

1. 「旧来の調査の吟味」：旧来の使用成績調査などについて、E2Eのガイドラインおよび関連する欧米のガイドラインに照らして、研究計画の策定方法を批判的に吟味する。
2. 「E2Eに沿った比較観察研究」：我が国で成立可能な①断面研究で不可欠な薬の使用（曝露の分布）に関する情報取得の条件、②一般住民ベースの症例対照研究の実施条件、③コホート研究に必要な対照群を含むコホート構築の方法と、脱落（自らの意志で通院を中止または医療機関を変更することによる追跡不能）を最小化する方法を明確にする。

B. 方法

1. 「旧来の調査の吟味」：日本製薬工業協会医薬品評価委員会による市販後調査基本計画書の作成の手引き¹⁾ および再審査申請の添付資料作成の手引き²⁾、

GPSP省令、関係通知、平成17年度の新薬承認時の「審査報告書」³⁾の一部からわが国における製造販売後調査における基本計画書作成・安全性検討事項の現状を明らかにした。これをE2Eガイドライン^{4, 5)}、FDAのリスクマネジメントプラン⁶⁻⁹⁾、EMAのガイドライン¹⁰⁾と比較し、①調査の区分と②研究計画の策定と解析方法についてわが国の旧来の製造販売後調査の現状と問題点を検討した。

2. 「E2Eに沿った比較観察研究」：

①断面研究：診療（調剤）報酬明細書作成のためのいわゆるレセコンや病院固有のコンピュータ上の記録から曝露情報（薬剤使用に関する記録）をリアルタイムで取得する方法を明らかにするために、全国の保険薬局・病院薬局にアンケート調査を実施した。保険薬局については日本版処方イベントモニタリング（J-PEM）に参加する全国の909薬局を対象とした。病院薬局については日本病院薬剤師会の協力を得て、日本病院薬剤師会の会員が所属する病床数20床以上の全病院（6755）のうち、ランダムに選択した13都道府県の病院（2753）を対象とした。使用頻度が高い7つの薬（【高脂血症治療薬】[1] アトルバスタチン [2] プラバスタチン【非ステロイド性抗炎症薬】[3] ロキソプロフェンナトリウム [4] ジクロフェナックナトリウム【抗菌薬】[5] レボフ

ロキサシン【抗アレルギー薬】〔6〕フマル酸ケトチフェン【抗不安薬】〔7〕エチゾラム)を示し、そのうち任意に選んだ1薬剤について、アンケートに回答した日の月の「前の月」にその薬を使用した患者一覧を〔1〕検索できるか?〔2〕プリントアウトできるか?〔3〕ファイルとして出力できるか?を質問した。

②一般住民ベースの症例対照研究：本分担研究者らが実施した非ステロイド消炎鎮痛薬(NSAIDs)と上部消化管出血に関する症例対照研究で、インタビュー実施時に一般住民コントロールが使用していた薬剤を集計し、一般住民コントロールを用いる症例対照研究の研究対象とすることが適切と考えられる比較的使用頻度の高い薬剤を明らかにし、この方法の有用性を検討した。

③コホート研究：文献調査¹¹⁾による事例の検討などにより、わが国で実施可能なコホートの特定方法を明らかにした。また、比較観察研究に利用可能な大規模データベースが存在しないわが国で、比較的規模の大きな集団を対象とした研究で特に有用と考えられる研究デザインの種類を文献的に検討した。また、脱落を最小化するための方法として住民票照会が果たす役割を日本版PEM(J-PEM)の長期調査の結果¹²⁾をもとに明らかにした。さらに、死亡診断書上の情報の利用方法を関係の行政機関への問い合わせにより検討した。

(倫理面への配慮)

以上のうち、2. ①と②については、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の審査を受け承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 「旧来の調査の吟味」:

①調査の区分について：GPSP省令では製造販売後調査を大きく<A1>使用成績調査(特定使用成績調査を含む)と<A2>製造販売後臨床試験に区分している。これに対し、E2Eガイドライン^{4, 5)}では、市販後の調査は<B1>通常の医薬品安全性監視活動と<B2

>追加措置としての医薬品安全性監視活動に区分されている。国際協調の観点からはE2Eガイドラインで重要性が強調されている薬剤疫学の手法をとりいれた比較観察研究の推進が望まれるが、企業にとって旧来の使用成績調査で用いられてきた比較群のない観察研究と新しいタイプの調査の両方を実施することは通常困難と考えられる。したがってA1、A2の使用成績調査と製造販売後臨床試験はいずれもB1ではなく、B2の追加的研究で採用可能な複数のデザインの1つと位置づけ、比較観察研究が製造販売後調査に採用される機会を増やし、国際協調を推進することが重要と考えられる。旧来の使用成績調査では不特定多数の「未知の副作用」の発見を調査の目的の1つとしてきたが、以下のC2③でふれる比較観察研究の1つである「ケース・コホート研究」など、複数のイベントと薬剤の関係の研究に適した比較観察研究の方法を選択することなどにより、旧来型の使用成績調査の実施を免除する可能性が検討されてもよいと考えられる。

②研究計画の策定と解析について：

i. 安全性検討事項(Safety Specification)と「医薬品安全性監視計画」の目的：

E2Eガイドライン^{4, 5)}では、安全性検討事項において〔1〕重要な特定されたリスク〔2〕重要な潜在的リスク〔3〕重要な不足情報を特定することを求めている。「医薬品安全性監視計画(Pharmacovigilance Plan, PVP)」の目的は、〔1〕〔2〕のリスクを明らかにすること、または〔3〕の不足情報を得ることである。安全性検討事項の明確化に関するわが国の現状を明らかにするために、「審査報告書」³⁾のうち平成17年10月承認分の10の新医薬品に関する承認時の有効性・安全性に関する審査当局側の指摘とこれに対する企業の対応を表1にまとめた。最近の少数の審査のみを検討しているため、断定的な結論には慎重でなければならないが、これら10品目のうち9品目では、製造販売後調査で明らかにすべき問題点が比較的細かく特定されており、E2Eガイドラインが求める安全性検討事項の明確化については、わが国では既に相当程度実施されていると評価できる。

表 1 平成17年10月に承認された医薬品に関する「安全性検討事項」

販売名	一般名	審査段階における安全性・有効性に関する指摘	製剤・名称などに関する指摘	企業側の回答
オーグメンチンES小児用ドライシロップ	クラブラン酸カリウム・アモキシシリン	低年齢小児において、副作用発現率が高い傾向が認められている。 便の性状の定義を明確にした下痢の発現状況についても調査対象とすべきである。	配合比の異なる2つのCVA/AMPC製剤が存在し、かつ2つの製剤の間で適応症が異なる事態となることから臨床現場に混乱が生じるのではないかといった懸念がある。 余剰分も含めたボトル渡しを前提とした製剤であることが誤用等の医療過誤の原因となる可能性	
イヌリン イヌリード注	イヌリン	高齢者や小児でのデータが十分ではない		使用実態下における副作用の発生状況とCinの有効性を把握するための使用成績調査を行う。 特定使用成績調査として、腎不全患者及び糖尿病患者における安全性及び有効性について検討する。 入院患者を対象に血清補体価及び補体成分への影響について検討する。
パピロクミン点眼液0.1%	シクロスポリン	治験症例が極めて限られていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 臨床試験において投与期間が8週間と設定されているが、難長期使用成績の調査が必要。 市販後は7歳未満の小児にも投与される可能性が高く、これら小児患者を対象とした調査も必要。 検討された症例数も少なく、一定数の症例が集積されるまでは眼科医に限定し、使用症例の全例を登録して調査を実施するよう申請者に求めた。		申請者は、全例調査を実施すると回答した。 6カ月の経過観察が記録できる調査票を用いる。
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	3000例調査は必要。 副反応の発現状況を把握する。 長期間にわたる抗体価の推移を確認することも重要。 2回目接種の有効性安全性の確認も重要。		特別調査を実施。1回目接種例2000例、2回目接種1000例合計3000例 心臓血管系疾患その他の基礎疾患を有する者、前回アレルギーを疑う症状を呈した者、けいれんの既往、過去の免疫不全の診断、本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのあるものに関する有無の調査欄へのチェックを医師に求める。
グルトパ注600万、グルトパ注1200万、グルトパ注2400万 アクチバシン注600万、アクチバシン注1200万、アクチバシン注2400万	アルテプラゼ	国内で実施された非盲検非対照単一用量試験から有効性安全性が明らかになったとは言いがたく、市販後臨床試験による臨床推用量の確認が必須。 一定の条件下でのみ本剤を使用すべき。市販後調査で一定数が収集されるまで実施する。		中央判定委員会が判定した「MRAで中大脳動脈に閉塞が確認される虚血性脳血管障害患者」を対象とする40-50例の臨床試験を行う。 全例調査を実施する。

販売名	一般名	審査段階における安全性・有効性に関する指摘	製剤・名称などに関する指摘	企業側の回答
ルボックス錠25、ルボックス錠50、 デプロメール錠25、デプロメール錠50	マレイン酸フルボキサミン	1年程度の長期特別調査を実施し、この中で、自殺及び自殺企図、消化管出血、心電図異常、循環器系等の副作用を十分検討するよう申請者に求めた。 社会不安障害について、より適切に認識し、本剤の適正な使用及び評価を推進するため、本調査においては、LSAS-Jに基づく有効性評価も実施するよう申請者に求めた。		社会不安障害患者2000例程度を登録して、53週間の投与症例としては500例以上を確保心電図についても定期的に測定する LSAS-J及びCGIに基づき本剤の有効性を定期的に評価する
プロプレス錠2、プロプレス錠4、プロプレス錠8	カンデサルタン シレキセチル	4mg/日あるいは8mg/日のいずれの用量が適切であるかの情報が不足している。 長期投与におけるデータを収集し、用法・用量の妥当性を確認すべき。 貧血に関連する有害事象についても詳細に把握できるような計画とすべき。 慢性心不全に対する効果についても調査できる計画とする。		ACE阻害薬の投与が適切でない慢性心不全患者を対象に本剤を用法・用量に従って長期投与した際の有効性・安全性について、特に用量増減との関係に着目して検討する。長期投与例についての特定使用成績調査において貧血を重点調査項目とする。
プロペシア錠1mg、プロペシア錠0.2mg	フィナステリド	海外の臨床試験における前立腺重量の減少、男性型乳がんのリスクに関して肝機能障害患者への投与が十分でない旨を添付文書に記載すべき。		
セイブル錠25mg、セイブル錠50mg、セイブル錠75mg	ミグリトール	臨床試験においては肝機能検査値異常が認められており、類薬において重篤な肝障害が報告されていることなどから、市販後に重点的に調査を実施することが必要。 高齢者への安全性に係る市販後調査に加え、肝機能障害または腎機能障害を合併する患者を対象に、これらの障害を合併しない糖尿病患者と比べたときに投与に伴うリスクが高くなっているか、市販後に重点的に調査を行うべきである。	類似名称を有する医薬品との取り違えが生じないように販売名を改める方向で再検討する	使用成績調査において肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者を含め広く本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集し適正使用情報を把握するとともに、肝機能障害患者に対しては特定使用成績調査を実施し、脂肪肝の有無別に安全性及び有効性に関する情報を収集する。

ii. デザイン：

「審査報告書」³⁾ から判断する限り、「安全性検討事項」の明確化とは対照的に、デザインについては、「全例調査を実施する」「使用成績調査で重点的に検討する」「製造販売後（市販後）臨床試験を実施する」などの簡単な記述が目立ち、旧来型の調査の実施を前提に質問票に特定の質問項目を追加することなどが提案されている。したがって、E2Eガイドライン^{4, 5)} が求める「比較観察研究を含む複数のデザインから『最も適切なデザイン』を選択する」との考え方は規制当局または企業のいずれの側においても現時点では十分とは考えられない。

iii. 研究の解析：

比較観察研究の解析方法については将来の課題であり、ここではE2Eガイドライン^{4, 5)} や米国・欧州のガイドライン⁶⁻¹⁰⁾ を参考に、旧来型の比較群をもたない使用成績調査などで得られた結果の解析方法のうち改善が可能な項目として以下の2点を取り上げる。

a. 背景因子：使用成績調査の解析では「背景因子別に層別化解析するなど、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討した結果」を記載することが求められている（参考文献2、P49参照）。この点に関連して、E2Eガイドライン⁶⁻⁹⁾ の2.1e (EMEAガイドライン¹⁰⁾ の4.5.2.5)「疫学的特徴」では「医薬品が適応となる患者におけるこれらの事象の発現率