

図3 国際規格ISの制定に要する期間

ISOにはISの他に、一般仕様書（PAS：Publicly Available Specification）、技術仕様書（TS：Technical Specification）、技術報告書（TR：Technical Report）などがある。これらはIS発行以前に、急ぎ文書化すべき事項や、ISには至らないまでも文書化が必要な事項等を取り纏めたもので、「技術文書」とよばれる。

3) TC215「保健医療情報」

ISOには、1998年に「保健医療情報」の専門委員会であるTC215が設置された。そのスコープは「システム間の互換性と相互運用性を達成するため、保健医療における情報および通信技術の標準化を図る。比較統計（分類等）のためのデータの互換性を保証し、開発作業の重複や冗長性を避けるため標準化を図る。」等となっている。Pメンバとして25カ国（うちEU 11カ国）が参加している。TC215には8つの作業グループがあり、そのうちの 하나가「WG 6：Pharmacy and medicines business」である。

国内ではISO/TC215国内対策委員会が組織され、事務局は（財）医療情報システム開発センターが担っている。日本では日本工業標準調査会（JISC）がISO会員団体であり、日本からの投票はJISCを通じて行われている。JISCは経済産業省に設置されている審議会であり、日本の国家規格である日本工業規格（Japanese Industrial Standards：JIS）の制定や改訂の審議を行う。事務局は経済産業省産業技術局基準認証ユニットに置かれている。JISの開発は主務大臣が業界団体に委託するか、業界団体が自主的に原案を作成してJISCにはかる。JISCでは標準部会の下に技術専門委員会を設置しているが、「医療情報」の専門委員会はない。

2. CEN TC251「保健医療情報」

欧州標準化委員会（CEN：European Committee for Standardization）は欧州各国の標準化団体が参加して組織されている。CENで制定された規格は、欧州規格（EN）とよばれ、欧州各国は原則としてENを自国規

格として採用する。CEN TC251は「保健医療情報」を専門とする委員会で、近年EHR関連の規格開発を強力に推進している。ISOとCENの間には、ウィーン協定（ISO/CEN技術協力協定、1991）があり、ISOとCENで重複した規格の開発がある場合は、原則としてCENはISOに委ねること、ただし一定条件の下ではCENで規格を開発した後に、ISOの迅速手続にかけることができる等が取り決められている。

3. HL7（Health Level Seven Standard）

HL7は医療施設内・施設間のデータ交換を目的とする標準開発団体で、米国医療情報システム提供者グループにより1987年に発足した。世界23ヶ国に公式支部があり、日本支部は1998年に発足した（事務局は保健医療福祉情報システム工業会）。HL7にはRCRIM（Regulated Clinical Research Information Management）とよばれる医薬品情報専門の委員会がある。また、近年は治験データの標準化を進めている民間組織であるCDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）との連携がなされている。

米国では“The Consolidated Health Informatics（CHI）initiative”とよばれる政府の取り組みにおいて、連邦政府機関の医療情報の相互運用性を構築するため、診療情報のボキャブラリとメッセージに関し、使用すべき標準を順次制定しており、HL7はその一つとして採用されている。

4. ICHにおけるSDOプロセス

ICHにおける電子仕様の開発にあたり、標準開発団体（SDO）との連携が議論されている。医療情報の標準開発団体としてはISO TC215、CEN TC251、HL7などがある。ISOとCENにはウィーン協定があり、HL7とCEN TC251は従来、密接な交流がある。さらにISO TC215、CEN TC251、HL7の各理事会は相互に協力体制をとっていくことを表明している（2006年11月）。

ICHは標準開発団体ではなく、SDOと連携しての仕様策定手順は必ずしも単純ではないため、綿密な検討が続いている。EUにおいては医薬品規制情報メッセージとしてCEN規格を用いること、米国ではHL7を用いることが、それぞれ行政上の要件となっており、これを背景として「ICH、ISO、HL7、CEN」でコンソーシアムを形成することが提案され（図4）、詳細は未定で

あるが、図5に示すプロセスをパイロットとして検討・評価することとなっている。

手順としては、ICHからISOに新作業項目の提案（NP）を行う。NPの承認後に、コンソーシウム・プロジェクトとしてISOで要件（requirements）を確定する。具体的な規格開発はHL7で行い、規格（案）を受けてICH、ISO、HL7、CENでそれぞれ正式に規格として採択するというものである。パイロットにあたり、「医薬品安全性報告の改訂版（E2BR）」および「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（ICH M5）」に関わる作業項目が対象となることが想定される。

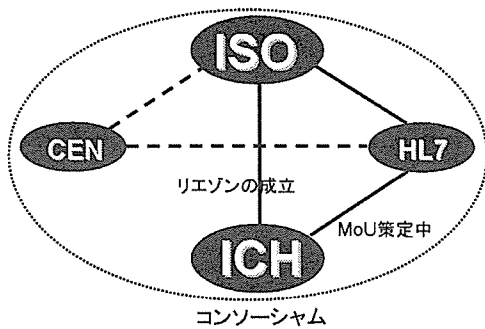


図4 コンソーシウムの概念図

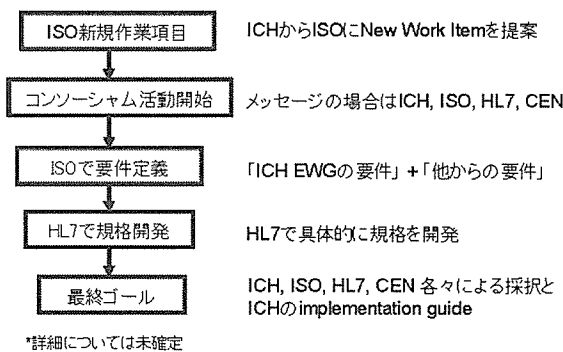


図5 SDOプロセス（案）の概要

D. 考察

ICHのSDOプロセスにおいては、多くの課題がある。仕様策定にあたって、従来ICHでは当該EWGが要件定義を行い、これに基づいて電子仕様が策定された。しかしSDOの世界では、ICH以外の様々な団体の要件が導入される。ISOで定めた要件定義に基づいて規格を開発した場合、ICHの要件に基づいたICHガイドラインを作成するという考え方があるが、ICH内でも地域によってはISO規格を採用する必要があるなど要件が異

なっている。国内においても、ISO規格は医療分野を網羅する任意規格となるが、ICHガイドライン、ISO規格、それぞれの国内での位置づけがまだ明らかでない。

またSDOプロセスはコンソーシウムを構成する、すべての組織で規格を採択することを想定しているが、ICHのプロセスとSDOのプロセスをいかにシンクロナイズできるか、また多数の利害関係組織が関わる中で、コンソーシウムのプロジェクトとしてどう進捗管理をはかるのか緻密な検討が必要となっている。

米国では医療情報分野のANSI認定標準化団体（SDO）として、HL7、IEEE（Institute of Electrical and Electronic Engineers）、DICOM（Digital Image Communications）、ASTM（American Society for Testing and Materials）などがある。具体的な規格開発はSDOが行っており、SDO規格をANSI規格として申請するかどうかはSDOの判断による。我が国では「医療情報」の標準化は、日本医療情報学会、保健医療福祉情報システム工業会、（財）医療情報システム開発センタなどが貢献している。一方、ISOの参加団体はJISCであるが、JISCには「医療情報」の専門委員会がない。国際標準への対応にあたり国の窓口としての「医療情報専門委員会」が必要と考えられる。

E. 結論

本分担研究報告では、医療情報の標準化の国際的動向を調査し、ICHにおけるSDOとの連携について考察した。国の内外で、診療録等の医療記録の電子化が進み、近年は特に医療福祉分野を広く視野に入れた、生涯にわたり継続可能な医療記録が目標となっている。個々の施設内で独自に医療記録の電子化を進めた場合には共通利用性が損なわれ、「医療情報」の標準化が重要であることは言うまでもない。また各国においては行政機関で横断的に医療情報を共有する必要から、国家レベルの規格を採用する方向にあり、EUではCEN規格が、米国ではHL7が行政上の要件として指定されている。医療情報の標準化の流れの中で、診療情報、医薬品情報を含めて医療全体にわたる一貫した標準が求められており、医薬品規制ハーモナイゼーションにおける仕様の要件と調和のとれたSDOプロセスを構築していかなければならない。

V. 分担研究報告（臨床安全性部門）

医薬品安全性監視（Pharmacovigilance）の有用性について — 経済効果分析 —

分担研究者：谷川原祐介（慶應義塾大学医学部）

研究協力者：湧永 裕子（慶應義塾大学医学研究科）

研究要旨

新医薬品の患者への迅速な提供を図ることを目的に、1998年のICH E5ガイドライン施行後、外国臨床データを利用するbridging手法による医薬品開発が可能になった。2005年には新医薬品の市販後早期の安全性を科学的且つ実効性ある方法で監視する要請の高まりを受け、ICH E2Eガイドライン「Pharmacovigilance Planning」が施行された。本研究では、国内初のBridging+Pharmacovigilance法で開発・上市されたHMG-CoA還元酵素阻害剤クレストール®（ロスバスタチン）の事例を取り上げ、bridging手法により開発し承認後に重点的なpharmacovigilanceを行った開発方法と、第Ⅰ相から第Ⅲ相臨床試験までを国内で実施する従来型開発方法とでは、具体的にどのくらい経済効果に差が生じるかを算出した。分析手法として、開発企業の視点で開発方法を選択する場合に有用な判断基準となる①臨床試験費総額、②物質特許期間内（2017年まで）の売上高総額、③フリーキャッシュフロー総額、④事業価値を比較した。

経済分析の結果、クレストールはBridging+Pharmacovigilance法で開発したことによって、市販後1.5年間のpharmacovigilance期間は販売先・販売量が制限されたにもかかわらず、従来法（ストロングスタチンを対照薬とした場合）と比較して、①臨床試験費総額は37億円減、②物質特許期間内の売上高総額は883億円増、③フリーキャッシュフロー総額は216億円増、④事業価値は割引率（利子率）10%で61億円増（永続価値を除く）のベネフィットを生じたことがわかった。さらに、④事業価値について「開発期間の短縮」と「開発費用の圧縮」のどちらが影響するかを感度分析したところ、「開発期間の短縮」の方が事業価値増大に大きく寄与することがわかった。Bridging法で上市された新医薬品の開発期間（第Ⅱ相から申請まで）は従来法に比べ平均約2年短縮されていることから、その開発期間短縮によって事業価値は増大するため、安全性データを補完するために特段のpharmacovigilanceを実施したとしてもメリットの方がはるかに大きい。今回の経済分析手法は医薬品開発戦略選択の意思決定に役立つものと考えられる。

以上、結論として、市販直後の重点的なpharmacovigilanceは新医薬品の安全性を担保するという公共の利益に加えて、開発企業にとっても経済的にきわめて有利であることを検証した。クレストールのケースは今後の新薬承認・安全な市場導入のモデルケースになると考えられる。

キーワード：pharmacovigilance、E2E、市販後安全対策、ロスバスタチン

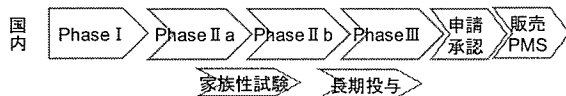
A. 研究目的

患者への迅速な新薬提供を目的に、医薬品臨床開発過程において外国臨床データを受け入れるBridgingの手法がICHの合意により可能になったが、その経済面のベネフィットを分析した研究はなかった。

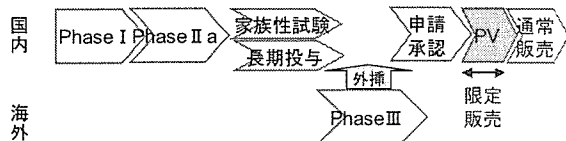
Bridgingは、1998年、ICH E5ガイドライン「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱いについて」が合意されたことにより可能となった。さらに2005年、ICH E2Bガイドライン「医薬品安全性監視の計画(Pharmacovigilance Planning)」が合意されたことにより、新薬の発売後早期における安全性監視活動が提案されることとなった。同ガイドラインは、承認申請時点での重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、承認前に検討されていない潜在的なリスク集団、使用される可能性のある状況等の重要な不足情報の取り扱いや、国内で市販後の安全性監視計画を実施する際の原則を示したものである。

HMG-CoA還元酵素阻害剤「クレストール[®] (ロスバスタチンカルシウム、アストラゼネカ)」はbridging法を導入し、発売直後の一定期間、pharmacovigilance planningにもとづく安全性確認のためのデータを蓄積・分析する販売制限期間がもうけられて開発・上市された本邦初の事例である。

従来の開発法



Bridgingを使用した開発法



クレストール[®]は承認時に、日本人202例を含む1万2000例以上の海外臨床試験データをもとに安全性が評価されており、さらに海外での市販後の安全性データも含めて安全性が他のスタチンと同様であることが確認されていた。しかし日本市場に導入するにあたり、日本人での症例数が限られたものであったことから、日本人での安全性の確認を最優先に考え、

pharmacovigilance を実施することとなったという経緯がある。同剤は2005年1月に高コレステロール血症の適応症で承認を取得、4月から約1.5年は医療機関を限定して販売され、約9000例以上の日本人症例データが収集された。翌年9月、データの間中解析を行い、日本人での安全性が海外での安全性データと同程度との結果が確認されたことにより医療機関を限定しない通常販売に切り換わった。

本研究ではクレストール[®]の事例を用い、外国臨床データを使用したbridging開発に市販直後のPharmacovigilanceを加えたケースと、国内で全ての臨床試験を行う従来型開発のケース(従来法)を比較することで、新手法導入の経済効果を検討した。臨床試験方法のちがいによる経済効果の分析は、今後、医薬品の開発方法を選択する際に重要な指針となる。

B. 研究方法

クレストール[®]を「Bridging+Pharmacovigilance法」(実際)と「従来法」(シミュレーション)で開発した場合の臨床試験費用、売上高、フリーキャッシュフロー、事業価値を比較した。

尚、従来法の臨床試験プロセスは2通りに設定した。ストロングスタチンかレギュラースタチンのどちらの市場を狙うかによってPhase IIIの症例数が異なる設計になるからである。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法で臨床試験を行った場合、治験症例数295人、pharmacovigilance例数10000人となる。

【B-1】 ストロングスタチンを対照薬として従来法で臨床試験を行った場合、治験症例数1495人、製造販売後調査(Post Marketing Surveillance、PMS)症例数3000人となる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬として従来法で臨床試験を行った場合、治験症例数995人、PMS症例数3000人となる。

1. 臨床試験費

開発方法のちがいによる費用の差を検証するために「臨床試験費」を比較した。臨床試験費は臨床試験開始年から終了年までにかかった費用を合計した。ここ

という臨床試験とは、臨床試験に直接かかわる費用であり、症例費、対照薬の薬剤購入費、治験モニタリング担当者人件費、社内の専任担当者の人件費、厚生労働省への申請費をさす。各開発法によって以下のちがいがでる。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、Phase I、Phase II、家族性高脂血症長期試験の一部を日本国内で行う費用がかかる。Phase III、長期投与試験は海外データを外挿したため費用はかからない。発売後はpharmacovigilance実施のため日本人10000症例分の費用が必要となる。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、臨床試験の全プロセスを日本国内で実施する費用がかかる。Phase IIIの症例費が900人分、対照薬購入費、発売後のPMSのため日3000症例分の費用が必要となる。

【B-2】 レギュラーアチンを対照薬とした従来法の場合、臨床試験の全プロセスを日本国内で実施する費用がかかる。Phase IIIの症例費が400人分、対照薬購入費、発売後のPMSのため3000症例分の費用が必要となる。

2. 売上高

収入の差を検証するために「売上高」を比較した。医療用医薬品という知的財産権を保護されている製品である性質上、特許によって守られた排他的販売期間内の売上高総額を比較することにした。日本国内における Crestor[®]の物質特許終了年は2017年であるため、発売年（各開発法によって異なる）から特許終了年までの売上推移を予測し合算した。

- ・売上高は国内販売元のアストラゼネカと塩野義の2社合計分とした。
- ・売上高ピーク年を発売9年目とした（中央社会保険医療協議会資料より）。
- ・売上推移は、同種同効薬のリピトール[®]の売上曲線をあてはめた。

各開発法について以下の条件で計算した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、2005年に発売、その後1.5年間は販売制限期間となる。初年度の売上高を6億円、2年目を51億円、発売

後9年目を477億円（中央社会保険医療協議会資料より）とした。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、2007年8月発売となる。最大売上高は【A】の95%とした。Pharmacovigilanceで得た日本人による安全性確認データがないため、売上高が【A】よりも少なくなると仮定した。

【B-2】 レギュラーアチンを対照薬とした従来法の場合、2007年5月発売となる。最大売上高は【B-1】の90%とした。同市場は縮小傾向にあるからである。

3. フリーキャッシュフロー

利益の差を検証するために物質特許期間内の「フリーキャッシュフロー」を比較した。フリーキャッシュフローとは企業が「営業活動で得たキャッシュフロー」から「事業維持や投資のために支出したキャッシュフロー」を差し引いたものである。

各年のフリーキャッシュフロー ＝事業活動キャッシュフロー－投資キャッシュフロー ＝税引前営業利益×（1－税率）＋減価償却費－設備投資額－運転資本増加額

アストラゼネカ英国本社公表の決算資料をもとに、以下の仮定をおいて計算した。

- ・営業利益率は1990～1994年平均の営業利益率14.2%を用いた。
 - ・実効税率は1990～1994年平均の実効税率27.3%を用いた。
 - ・設備投資額は包装設備を発売前年に5億円を投資したとした。
 - ・MR人件費は、1,500万円/年とし、年間平均ディールリング率を30%とした。
- 各開発法について以下の条件で計算した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、1995～2002年までが臨床試験、2005年4月に発売となる。発売年よりMR人件費がかかるが、2005年4月～2006年9月までは販売制限期間であるため2005年4月～2006年9月までは500名分、10月から2700名分となる。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、1995～2004年までが臨床試験、2007年8月に発売となる。販売制限がないため発売月からMR人件費が2700名分かかる。

【B-2】 レギュラーアチンを対照薬とした従来法の場合、1995～2004年までが臨床試験、2007年5月に発売となる。販売制限がないため発売月からMR人件費が2700名分かかる。

4. 事業価値

最後に、開発方法のちがいによる事業の生み出す価値の差を検証するために物質特許期間内の「事業価値」を比較した（永続価値は除いた）。

財務分析における事業価値算出方法には数種類あるが、本研究では、最も一般的に使われるDiscounted Cash Flow法のNet Present Valueルールを用いた。これはフリーキャッシュフロー計算に時間概念（利子概念）を加えたものである。

Discounted Cash Flow法とは事業が将来にわたって生み出すフリーキャッシュフローを予測し、一定の利子率で割り引いて現在価値に揃えた額の合計で事業価値を評価する方法である。経営者や投資家にとって、数多くの事業を同一時点（現在）の価値に揃えて評価することで、それらの価値が比較可能になる。通常、割引率（利子率）には、各企業又は事業の資本コストを用いるが、本研究では、便宜上、10%で計算した。

C. 研究結果

1. 臨床試験費

臨床試験費総額の差を比較した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、総額16億円となった。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、総額53億円となる。【A】と比較して37億円の費用増となる。

【B-2】 レギュラーアチンを対照薬とした従来法の場合、総額37億円となる。【A】と比較して21億円の費用増となる。

また臨床試験費を「固定費」と「変動費」に分けると、変動費の割合が大きいことがわかった。固定費と

は、いずれの開発方法でも共通にかかる費用であり、社内担当者の人件費、申請費をさす。変動費は、開発試験の規模によって変動する費用であり、症例費、CRA費、対照薬購入費をさす。クレストール®の事例では、臨床試験費のうちの固定費は約1.2億円であり、残りは変動費であった。変動費は症例数に比例することがわかった。

2. 売上高

物質特許期間内の売上高総額の差を比較した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、販売制限期間があるため初年度の売上高は少額にとどまるが、総額4,870億円となる。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、販売制限期間はないが【A】よりも約2年間物質特許期間内の販売期間が短くなるため、総額3,986億円となる。【A】と比較して883億円減となる。

【B-2】 レギュラーアチンを対照薬とした従来法の場合、総額3,611億円となる。【A】と比較して1,259億円減となる。

参考までに両開発方法とも、ピーク年の売上が同額（477億円）で全く同一の売上曲線を描くとする場合、物質特許期間内の売上高は、【A】4,870億円、【B-1】4,157億円（【A】との差713億円）、【B-2】4,183億円（【A】との差687億円）となる。すなわちBridging+Pharmacovigilance法を採用することで、従来法よりも上市年が約2年早くなるため、pharmacovigilance期間の販売制限があっても、開発期間が短縮された分、売上高総額が大幅に増額するのである。

3. フリーキャッシュフロー

物質特許期間内のフリーキャッシュフロー総額の差を比較した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、総額604億円となる。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、総額389億円となった。【A】と比較して216億円減となる。

【B-2】 レギュラーアチンを対照薬とした従来法の

場合、総額240億円となった。【A】と比較して364億円減となる。

4. 事業価値

物質特許期間内の事業価値（永続価値は除く）の差を比較した。割引率は10%で計算した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、109億円となった。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、47億円となった。【A】と比較して61億円減となる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬とした従来法の場合、22億円となった。【A】と比較して86億円減となる。

また物質特許期間内の事業価値に対する「開発期間の短縮」と「臨床試験費の圧縮」の影響力を感度分析したところ、前者の方が事業価値を増大させる割合の方が大きいことがわかった。Bridging + Pharmacovigilance法で開発した事業価値を100%とした場合、開発期間が-3年～+3年と変化すると事業価値は61～148%変動する。同様に臨床試験費が1/4から5倍へと変化すると事業価値が70～106%変動する。

D. 考察

クレストール[®]はbridging法で開発され発売後にはpharmacovigilance planningにもとづく安全性監視期間があったが、従来法で開発された場合と比較すると販売制限期間があっても多大な費用削減と利益増大を実現していることが明らかになった。

また同剤の事例において「開発期間の短縮」と「臨床試験費の圧縮」の事業価値に与える影響力を感度分析したところ、開発期間短縮による経済効果の方がインパクトは大きいことがわかった。このことから、海外でブロックバスターとして売れている医薬品や、高脂血症治療薬のように日本国内でも売上高が大きく見

込める医薬品にとって、bridging法の導入による「開発期間の短縮」の経済効果は多大であるといえる。今回研究対象としたクレストール[®]のように、開発期間短縮によって事業価値は増大するため、安全性データを補完するために市販後に特段のpharmacovigilanceを実施したとしてもメリットの方がはるかに大きい。

1999年以降日本で上市された医薬品のうちbridging法で開発された医薬品群の開発期間（Phase II～申請まで）は約2.9年、従来法の群は約4.8年と、約2.0年短縮されていることから、「開発期間の短縮」のベネフィットを多大にうけている医薬品は多いといえる。

一方、年間売上予測が数億円規模のオーファンドラッグのような医薬品にとっては、「臨床試験費の圧縮」というコスト削減のベネフィットは大きい。

E. 結論

クレストール[®]の事例を取り上げ、開発方法の違いによる経済効果を検証した。医薬品開発におけるbridging+pharmacovigilance法と従来法の臨床試験費用、売上高、フリーキャッシュフロー、事業価値を具体的に比較し、新手法の導入効果を経済性から明らかにした。今回の経済分析手法は医薬品開発戦略選択の意思決定に役立つものと考えられる。

市販直後の重点的なpharmacovigilanceは新医薬品の安全性を担保するという公共の利益に加えて、開発企業にとっても経済的にきわめて有利であることを検証した。クレストールのケースは今後の新薬承認・安全な市場導入のモデルケースになると考えられる。

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18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

新有効成分含有医薬品の2003～2006年までの市販後調査・研究の公約率は日本で91%、米国で81%、EUで72%であった。また、2005年～2006年に2極または3極で共通して承認された新有効成分含有医薬品の一部について市販後調査・研究の内容を比較したところ、共通した内容は少なかった。

重篤皮膚疾患と遺伝子多型に関する調査では、新規の研究報告としてSJS/TENとHLA-B遺伝子多型との強い相関性が台湾人で再確認された一方で、白人では同様の相関性はないことが報告された。日本人での解析ではむしろHLA-A遺伝子多型との相関性が報告された。一方、日本での新規のSJS/TEN患者を用いる研究では、厚生労働省及び製薬企業の協力を得て症例報告に係わる患者集積システムが構築され、機能しつつある。今後の研究の発展が期待される。

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2005年に承認された新有効成分含有医薬品に対して公約された市販後の調査・研究の内容、並びに2006年に承認された新有効成分含有医薬品に対して公約された市販後の調査・研究の種類を調査すると共に、この間に2または3極で共通承認された新有効成分含有医薬品の一部については市販後調査・研究内容を比較解析する。また、市販後調査・研究の一環として、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%）に関する研究についての進捗状況を整理する。

B. 研究方法

日本の新薬承認及び市販後調査・研究については、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 2006（<http://www.fda.gov/cder/rdmt/nmecy2006.htm>）のリストから新有効成分名を抽出し、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、承認新薬のEU Register Numberのページ（<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/register.htm>）で新医薬品販売名を抽出し、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。公約された市販後の調査・研究内容については、対応部分を収集したのち、概略をまとめた。また、2006年に日本で承認された新有効成分については、他極での承認状況についての比較・解析を行った。

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」を平成18年度か

ら実施している。この研究の背景、現在の進捗状況についてまとめた。

(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3極で承認された新有効成分含有医薬品の市販後調査・研究の内容

日本で2005年中に承認された新有効成分は17成分で、そのうち新成分を含有する8医薬品については、承認条件として全例調査による有効性・安全性に関する市販後調査・研究が公約されていた。他剤との相互作用に関係した試験等が3医薬品に、PK試験が1医薬品に記載されていた。なお、公約のないものはルリコナゾールとフィナスチリドを含有する2医薬品であった。

表1 2005年に日本で承認された新有効成分含有医薬品(17)の市販後調査・研究

成分名	市販後研究・調査の内容
エタネルセプト	承認条件:全例調査、有効性・安全性確認のための二重盲検臨床試験、長期使用の安全性、感染症調査
ロスバスタチンカルシウム	長期使用の安全性、特定疾患を対象とした臨床試験
オキサリプラチン	承認条件:全例調査、併用療法のための臨床試験
エムトリシタピン	承認条件:全例調査
ボセンタン水和物	承認条件:全例調査
ルリコナゾール	市販後調査・研究なし
タミバロテン	承認条件:全例調査、他剤との相互作用
ボリコナゾール	承認条件: PK試験
フォリトロピンベータ	有効性・安全性関連及び抗体産生情報、出生児に関する情報
トシリズマブ	承認条件:全例調査
ドリベネム	重症患者臨床試験、併用薬の影響調査
¹⁸ F-デオキシグルコース	心筋バイアビリティ臨床試験
ゲムツズマブオゾガマイシン	承認条件:全例登録による使用成績調査
イヌリン	使用実態の把握、補体系への影響
フィナスチリド	市販後調査・研究なし
ミグリトール	肝・腎障害者及び高齢者での安全性情報、脂肪肝との相関性
塩酸モキシフロキサシン	安全性の詳細調査

米国では新有効成分は20成分で、その含有医薬品に対する市販後調査・研究の公約のないものがnepafenac、mecasermin、牛精巢由来及びヒト由来のhyaluronidase、mecasermin rinfabateの5成分あった。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10医薬品に対して示されていた。

表2 2005年に米国で承認された新有効成分含有医薬品(20)の市販後調査・研究

成分名	市販後調査・研究
Pramlintide Acetate	PK・PD試験(PREA)、多施設でのオープンラベル観察研究
Micafungin Sodium	移植患者での予防実施(PREA)、食道カンジダ症治療(PREA)
Entecavir	PK (PREA)、有効性・安全性試験など8種の試験
Exenatide	PK・PD試験(PREA)、経口避妊薬との相互作用
Tigecycline	小児治療研究(PREA)
Insulin Detemir	小児治療研究(PREA)
Tipranavir	小児治療研究(PREA)、他剤相互作用など13種の試験
Ramelteon	不眠症治療研究(PREA)
Nepafenac	市販後調査・研究なし
Mecasermin	市販後調査・研究なし
Hyaluronidase (bovine testicular)	市販後調査・研究なし
Nelarabine	小児がんグループにおける臨床ベネフィット試験
Deferasirox	安全性・有効性試験、他剤との相互作用研究など6種の試験
Hyaluronidase Human	市販後調査・研究なし
Mecasermin Rinfabate	市販後調査・研究なし
Sorafenib Tosylate	総生存率の最終統計解析、投与計画決定のための分析
Lenalidomide	腎障害患者でのPK試験、妊婦暴露の追跡調査
Conivaptan Hydrochloride	治療研究(PREA)、相互作用、肝・腎障害者研究など6種の試験
Galsulfase	中和抗体の解析、PK分析、治療効果解析
Abatacept	治療研究(PREA)、入院及び長期リスクを評価する研究

EUでは新有効成分含有医薬品数は16で、alendronate sodiumとcolecalfiferolとの配合剤があったため、成分数としては17成分である。市販後調査・研究の公約のな

いものが4医薬品あった。このうちのpalonosetron hydrochlorideについては承認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(16)の市販後調査・研究

成分名	市販後調査・研究・監視
Bevacizumab	市販後調査・研究なし
Rasagiline mesilate	市販後調査・研究なし
Nitisinone	肝、腎、血液、神経及び目の状態の臨床特別監視
Ziconotide acetate	長期有効性と安全性を評価する観察研究
Zonisamide	高齢者での神経系への影響調査、重篤副作用の監視
Palonosetron hydrochloride	市販後調査・研究なし
Zoledronic acid	2~3年の治療追跡調査、腎障害・顎顔面の骨壊死の特別監視
Alendronate sodium / Colecalciferol	二重盲検法による24週の有効性と安全性のデータ取得
Erlotinib	肝障害患者での研究、喫煙者でのPK相互作用、投与量変更研究
Gadofosveset trisodium	市販後調査・研究なし
Sodium oxybate	呼吸抑制や不適切使用リスク等の安全性監視計画の実施
Tipranavir	Ritonavir又はefavirenzと相互作用解析など9種の試験
Ivabradine	免疫機能変化の監視
Palifermin	ヘパリンとの薬剤相互作用評価研究
Posaconazole	PK評価研究、他剤との相互作用など5種類の試験
Omalizumab	新規投与計画の探索、妊娠登録及び特定有害影響の監視

2. 市販後調査・研究の内容に関する日・米・欧の比較
 3 極で2005年中に承認された新有効成分含有医薬品のうち、共通承認は僅かにHIVプロテアーゼインヒビターのtipranavirだけで、米国では6月に、EUでは10月に承認されていた。その概略を表4に示したが、両極で多くの市販後調査・研究の公約があり、小児での情報、他剤との相互作用、心毒性作用に関する試験としては共通性が見られた。しかし、QT延長間隔試験を除けば、米国での小児試験は2～18歳の患者における2

つの規定外用量でのPK及び安全性試験、抗ウイルス活性の評価、2週間から2歳児のHIV-1患者での用量必要性と安全性の評価であるのに対して、EUでは小児での有効性に関するデータが不十分であることからそれを市販後に提供するように求めている。また、相互作用に関しても、米国での対象薬は atazanavir、buprenorphine/naloxone、carbamazepine、tadalafil、ribavirin/pegylated IFN alpha 2a、methadoneに対してEUではefavirenz、pravastatinと共通性は見られない。

表4 Tipranavir (HIV Protease Inhibitor) の公約記載比較 (Ritonavirと併用でHIV治療)

US (2005)	EU (2005)
1. 小児でのPK、PD、安全性	1. 肝障害患者での用量設定評価試験
2. 小児での用量と安全性	2. 小児での有効性
3. 以下の薬剤との相互作用 atazanavir、buprenorphine/naloxone、carbamazepine、tadalafil、ribavirin/pegylated FN alpha 2a、methadone	3. 以下の薬剤との相互作用 efavirenz、pravastatin
4. 長期安全性	4. 発疹についての調査
5. 民族と性別の安全性	5. QT間隔延長試験
6. HBV又はHCV同時感染者での安全性	
7. QT延長間隔試験	

次に、米国で2005年中に承認された新有効成分含有医薬品から、2006年中にEUまたは日本で承認された3医薬品に対する市販後の調査・研究の内容を比較した。表5に示したdeferasiroxは、米国では2005年11月、EUは2006年8月に承認された医薬品で、輸血による慢性鉄過負荷の治療薬として用いられる鉄キレート剤であ

る。米国での公約の中には、①クレアチニンが2倍以上に増加した患者での本剤の安全性と有効性のデータ収集、②CYP3A4抑制の可能性を評価するためにmidazolamとの薬剤相互作用研究があるが、この2つについては、EUの公約とほぼ同じと考えられた。

表5 Deferasirox (鉄キレート剤) の公約記載比較

US (2005)	EU (2006)
1. 小児5年間追跡調査	1. 腎障害の可能性探索研究
2. 腎障害患者での安全性と有効性	2. midazolamのPKへの影響研究
3. 肝障害患者でのPK	3. 心機能影響研究
4. midazolamとの相互作用	
5. 骨髄異形症候群での安全性と有効性	
6. 眼科学的安全性の追跡調査	

VI型ムコ多糖症の治療のためのgalsulfaseは、米国では2005年5月、EUでは2006年1月に承認された新有効成分で、遺伝子組み換えによって製造された*N*-acetyl

galactosamine 4-sulfataseである（表6）。それぞれ4種の公約がなされていたが、免疫応答に関する事項を除けば、必ずしも共通した公約内容ではなかった。

表6 Galsulfase（遺伝子組み換えsulfase）の公約記載比較

US (2005)	EU (2006)
1. 抗体産生の解析	1. 治療効果の予知因子研究
2. 血中濃度分析	2. 有効性評価の二重盲検試験
3. 長期の安全性と有効性	3. 免疫反応の追跡調査
4. 小児骨格形成不全の治療効果	4. 肝機能の追跡調査

B型肝炎治療薬であるエンテカビルは、米国では2005年3月に、EUでは2006年6月、日本でも2006年7月に承認されている。米国と日本での併用療法におけ

る有用性、EUと日本での他剤からの切り替えによる影響についてはある程度共通性が見られたものの、他は実質的に異なる公約内容であると考えられた。

表7 Entecavir（ゲアノシン類似体）の公約記載比較

US (2005)	EU (2006)	Japan (2006)
1. 小児患者のPK、小児の有効性・安全性	1. ヌクレオチド類似体との併用効果	1. 長期投与による耐性発現率
2. 大規模安全性試験	2. 他剤からの切り替えによる有効性	2. 他剤からの切り替え再燃
3. 移植患者での有効性・安全性		3. 肝硬変患者での有効性・安全性
4. HIV/HBV同時感染患者での安全性		4. 併用療法の有効性・安全性
5. lamivudineとの比較試験		5. 遺伝型による有効性・安全性
6. 併用療法の有用性		
7. 少数民族における治療効果		

3. 2006年に3極で承認された新有効成分含有医薬品と市販後調査・研究の種類

2006年に日本で承認された新有効成分は20成分（表8）あり、それを含有する殆どの医薬品に対して有効性・安全性の調査・試験が公約されていた。唯一公約のない新有効成分はレミフェンタニル塩酸塩で、 μ -

オピオイド受容体アゴニストとして全身麻酔の導入及び維持における鎮痛の目的で使用される。市販後の活動としては、通常の使用成績調査の中で各種の有効性及び安全性に係わる情報の収集・整理を行うことになっている。なお、同年での他極との共通承認成分は、EUとの共通でエルテカビルだけであった。

表 8 2006年に日本で承認された新有効成分医薬品 (20)

成分名	承認月	対象疾患等	市販後調査・研究
アリピプラゾール	1月	総合失調症	安全性
シロドシン	1月	排尿障害	有効性・安全性、相互作用
レトロゾール	1月	閉経後乳癌	有効性・安全性
硫酸クロピドグレル	1月	脳血管障害	安全性
ホリトロピンアルファ	1月	男性機能低下症	有効性・安全性
酢酸セトロレリクス	4月	早発排卵防止	有効性・安全性
酒石酸トルテロジン	4月	尿失禁	有効性・安全性
塩酸セルトラリン	4月	うつ病・うつ状態	安全性
コハク酸ソリフェナジン	4月	尿失禁	有効性・安全性、相互作用
ガバベンチ	7月	てんかん発作	有効性・安全性、相互作用
塩酸モザバプタン	7月	低ナトリウム血症	有効性・安全性
テモゾロミド	7月	悪性神経膠腫	有効性・安全性
インターフェロン ベータ-1a	7月	多発性硬化症	安全性・有効性
エンテカビル	7月	B型肝炎	有効性・安全性
ボルテゾミブ	10月	多発性骨髄腫	有効性・安全性
塩酸ロピニロール	10月	パーキンソン病	未掲載
レミフェンタニル塩酸塩	10月	全身麻酔	なし
ペルフルブタン	10月	肝臓の腫瘍診断	有効性・安全性
アガルシダーゼ アルファ	10月	ファブリー病	有効性・安全性
ラロニダーゼ	10月	ムコ多糖症 I 型	有効性・安全性

米国で承認された新有効成分は24成分（表 8）あったが、このうち日焼け止め配合剤として avobenzene/ecamsule/octocrylene が含まれるため、新有効成分含有医薬品数としては22である。殆どの新有効成分含有医薬品に有効性・安全性 (S/E) の調査・試験が公約され

ており、公約のない成分は骨髄異形成症候群の治療薬である decitabine だけであった。なお、日本との共通承認成分はなかったが、EUとの共通成分は sunitinib、varenicline、desatinib の3成分であった。

表 9 2006年にUS FDAで承認された新有効成分医薬品 (24)

成分名	承認日	対象疾患等	市販後調査・研究
Sunitinib malate	26-Jan-06	GI stromal tumor	S/E, PK
Ranolazine	27-Jan-06	Chronic angina	PK
Lubiprostone	31-Jan-06	Constipation	S/E
Anidulafungin	17-Feb-06	Esophageal Inf.	S/E
Decitabine	2-May-06	Myelodysplasia	None
Varenicline	10-May-06	Smoking cessation	S/E, PK
Rasagiline mesylate	16-May-06	Parkinson's	S/E, PK, Interaction
Darunavir	23-Jun-06	HIV inf.	S/E, PK, Interaction
Dasatinib	28-Jun-06	Myeloid leukemia	S/E, PK, Interaction
Avobenzene/ Ecamsule/ Octocrylene	21-Jul-06	Sunburn	S/E
Posaconazole	15-Sep-06	Prophylaxis	S/E
Bismacitrate	28-Sep-06	H.pylori inf.	S/E
Vorinostat	6-Oct-06	T-cell lymphoma	S/E, PK, Interaction
Sitagliptin phosphate	16-Oct-06	Diabetes	S/E
Ciclesonide	20-Oct-06	Rhinitis	S/E
Telbivudine	25-Oct-06	Chronic hepatitis B	S/E, PK
Kunecatechins	31-Oct-06	Perianal warts	PK
Paliperidone	19-Dec-06	Schizophrenia	S/E
Alglucosidase alfa	28-Apr-06	Pompe disease	S/E, PK
Ranibizumab	30-Jun-06	Macular degeneration	S/E
Idursulfase	24-Jul-06	Hunter syndrome	S/E, PK
Panitumumab	27-Sep-06	Colorectal carcinoma	S/E, PK, Interaction

EUで承認された新有効成分は25成分（表10）あったが、timolol maleateはtrapoprostとの配合剤で高眼圧治療に、glimepirideはrosiglitazoneとの配合剤で糖尿病治療に、さらに buprenorphine hydrochloride と naloxone hydrochloride dihydrateは麻薬中毒患者治療の配合剤で

ある。したがって、新有効成分含有医薬品数としては24となる。このうち公約のないものが6医薬品で、安全性に関係した調査・研究が公約されていたものが、16医薬品であった。

表10 2006年にEUで承認された新有効成分医薬品 (25)

成分名	承認日	対象疾患等	市販後調査・研究
Daptomycin	19-Jan-06	Complicated infections	S/E, PK
Human normal Ig	19-Jan-06	High risk for infections	None
Galsulfase	24-Jan-06	Mucopolysaccharidosis VI	Safety
Fentanyl	24-Jan-06	Control pain	S/E, PK
Pegaptanib sodium	31-Jan-06	Macular degeneration	S/E
Rotigotine	16-Feb-06	Parkinson's disease	None
Alglucosidase alpha	29-Mar-06	Pompe disease	S/E
Somatotropin	12-Apr-06	Growth hormone deficiency	Safety
Tigecycline	24-Apr-06	Infections	None
Timolol maleate	24-Apr-06	Intraocular high pressure	None
Parathyroid hormone	24-Apr-06	Osteoporosis	Safety
Clofarabine	29-May-06	Lymphoblastic leukaemia	Safety
Rimonabant	19-Jun-06	Diabetes	S/E, PK
Entecavir	26-Jun-06	Chronic hepatitis B	S/E, Interaction
Glimepiride	27-Jun-06	Diabetes	S/E
Natalizumab	27-Jun-06	Multiple sclerosis	Safety, PK
Sorafenib	19-Jul-06	Renal cell carcinoma	Safety
Sunitinib	19-Jul-06	GI stromal tumour	Safety, Interaction
Dexrazoxane	28-Jul-06	Anthracycline extravasation	None
Antithrombin aifa	28-Jul-06	Venous thromboembolism	None
Sitaxentan sodium	10-Aug-06	Pulmonary hypertension	Interaction
Deferasirox	28-Aug-06	Chronic iron overload	S/E
Buprenorphine/ Naloxone	26-Sep-06	Opioid drug dependence	Efficacy
Varennicline	26-Sep-06	Smoking cessation	S/E, PK

3極で承認された新有効成分含有医薬品の市販後調査・研究の公約率及び公約の種類に関する調査は2002年から行ってきたが、今回は2006年分を追加するに当たり、スペースの関係から2002年を削除して表11にまとめた。前年に比べて大きな違いは、米国での公約率が非常

に高かったこと、特に公約の種類についてはPKが多いことであった。日本とEUについては、以前と大きな違いはなかった。結果として、昨年までの公約率が日本：85%、米国：75%、EU：73%に対して、今回の解析分では日本：91%、米国：81%、EU：72%となった。

表11 2003年～2006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（率）に関する日・米・EUの比較

	日本					US					EU				
	03	04	05	06	計	03	04	05	06	計	03	04	05	06	計
新有効成分数	14	16	17	20	67	21	36	20	24	101	17	29	18	25	89
公約成分数	14	14	15	18	61	16	28	15	23	82	9	23	14	19	64
公約率(%)	100	88	88	90	91	76	78	75	96	81	53	79	78	76	72
調査・研究の種類															
有効性/安全性	14	13	15	18	59	10	27	15	21	73	8	23	13	17	61
相互作用	4	3	3	3	13	5	5	8	5	23	4	7	4	3	18
薬物動態試験	3	3	1	0	7	7	10	4	13	34	7	6	3	5	21
生物同等性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	1	4	2	0	7	0	1	0	0	1

最後に、2006年に日本で承認された新有効成分について、米国、EUあるいは他の国での承認時期を調査し、先行承認状況を比較した。全20成分中、シロドシン、モザバプタン、ペルフルブタンについては海外での承認はなかったが、シロドシンについては現在海外で治験中とのことである。一方、米国での承認は16成分あ

り、そのうち米国で先行承認されたものが8成分（40%）であった。EUは10成分で4成分（20%）が先行承認であった。その他の先行承認は英国が3成分、スウェーデンが1成分、ドイツで1成分であった。なお、全20成分中、2000年以前に海外で承認されていたものが11成分（55%）であった。

表12 2006年に日本で承認された新有効成分(20)の他極等での承認状況

新有効成分名	日本	US	EU	UK、その他
アリピプラゾール	01/2006	11/2002	06/2004	06/2004:UK
シロドシン	01/2006	none	none	none
レトロゾール	01/2006	07/1997	none	11/1996:UK
硫酸クロピドグレル	01/2006	11/1997	07/1998	07/1998:UK
ホリトロピンアルファ	01/2006	09/1997	10/1995	01/2001:UK
酢酸セトロレリクス	04/2006	08/2000	04/1999	04/1999:UK
酒石酸トルテロジン	04/2006	03/1998	None	09/1997:Sweden
塩酸セルトラリン	04/2006	12/1991	none	none
コハク酸ソリフェナシン	04/2006	11/2004	none	09/2004:UK
ガバベンチン	07/2006	12/1993	none	11/2005:UK
塩酸モザバプタン	07/2006	none	none	none
テモゾロミド	07/2006	08/1999	01/1999	01/1999:UK
インターフェロン ベータ-1a	07/2006	05/1995	05/1998	03/1997:UK
エンテカビル水和物	07/2006	03/2005	06/2006	06/2006:UK
ボルテゾミブ	10/2006	05/2003	04/2004	04/2004:UK
塩酸ロピニロール	10/2006	09/1997	none	07/1996:UK
レミフェンタニル塩酸塩	10/2006	07/1996	none	05/1996:Germany
ペルフルブタン	10/2006	none	none	none
アガルシダーゼ アルファ	10/2006	none	08/2001	08/2001:UK
ラロニダーゼ	10/2006	04/2003	06/2003	06/2003:UK

4. 重篤皮膚疾患と遺伝子多型に関する調査研究

①新規文献情報の解析

2006年に専門誌に掲載された本課題に関連する文献の要旨を以下にまとめる。

Lonjouら（2006）はカルバマゼピンによるSJS/TEN発症患者12名について、HLA-Bの型を、PCR-SSP法により解析した。患者はフランス人（9名）、ドイツ人（3名）であったが、このうち4名はアジア人起源（中国、ベトナム、カンボジア、レユニオン島）で、この4名だけがHLA-B*1502を有していた。白人である残りの8名間で共通するHLA-Bアレルは見いだせなかった。

Hungら（2006）はカルバマゼピン-SJS/TEN患者について、前回解析の44名に16名を加えて60名として追加解析を行った。対照数は144名で、平均投与量は患者群が333mg/dayに対して対照群で794mg/dayであった。個々のHLA-A、B、C、DRB-1、MICA allelesの遺伝子解

析をしたところ、HLA-B*1502 alleleの存在は患者で98.3%（59/60）、対照で4.2%（6/144）であり、オッズ比は1357であった。また、HLA-B*1502側のHLA-Cw*0801及びMICA*019 alleleはHLA-B*1502と強い連鎖不平衡を示した。ハプロタイプ解析ではA*1101-Cw*0801-HLABC-CA*119-rs3130690T-B*1502-MICA*019-DRB1*1202と強い相関性を示した。組み換えマップを作成した結果、4MbのMHC領域のB*1502遺伝子近傍の2つのSNPsの内側で、86kb内に感受性領域があることが明らかとなった。この領域には遺伝子はHLA-Bだけしかなく、HLA-B locusの付近の一つ以上のalleles、特にB*1502自身がSJS/TENの病因に関与していると推定された。

Alfirevicら（2006）はカルバマゼピンによる皮膚過敏症発症患者61名、対照患者44名、及び健康人172名を対象に、MHC-class III領域のHSP70遺伝子座をシーケ

ンス配列解析により遺伝子多型を同定し、連鎖不平衡解析およびハプロタイプ解析も行った。3種のHSP70遺伝子で計25種の一塩基多型を同定したが、明確な結果は得られなかった。

大日ら（2006）は、薬疹とHLA拘束性に関して、アロプリノールによるSJS、DIHSの二人の日本人患者でHLA-B*5801を有していることを報告した。

Uetaら（2007）は40人の日本人SJS/TEN患者のHLAを113人の健常者を対象に解析したところ、HLA-A*0206でオッズ比5.1と強い相関性があり、HLA-A*1101とは逆の相関性があること、HLA-B、HLA-C及び他のHLA-Aアレルとは有意な相関性のないことを報告した。

②SJS/TENの患者集積方法の検討と現状

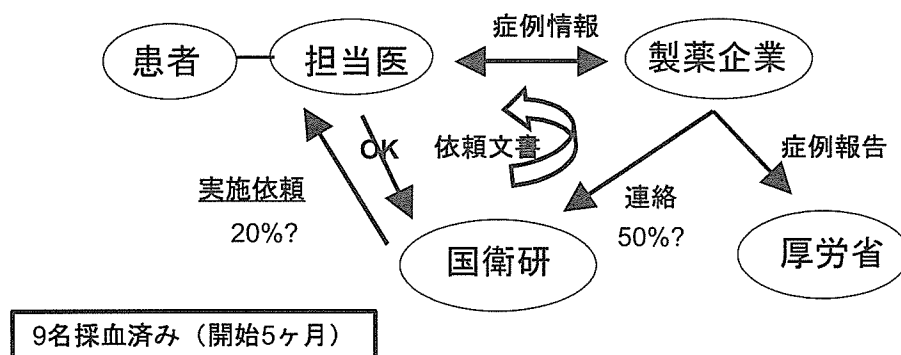
昨年度の報告で、総合機構ホームページでの平成16年度以前の旧様式による副作用症例に関する掲載では、

それまでのSJSを引き起こした報告のある総薬剤数は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症例という結果であった。同様にTENの場合も総薬剤数は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。

しかしながら、その後の医薬品等安全対策部会での報告件数や総合機構の新様式による掲載の解析から、最近の年間実質症例数はSJSで約250症例、TENで約130症例であることが明らかとなった。すなわち、昨年度の解析結果は不正確で、実際にはその約3分の1程度であることが明らかとなった。これはSJS/TENとしては多くても年間400例程度と推定され、遺伝子多型の解析のために血液提供の協力を頂くことに相当の困難が予想された。そこで、製薬企業の市販後安全性管理の実施者の協力を得て、最も症例をたくさん集める方法として、表13の様な方法を構築した。

表13 SJS/TEN発症患者の遺伝子多型解析研究

- ・ SJS/TENは推定年間400例程度発症
- ・ 症状が重篤で死亡率が高い（TENでは30%程度）
- ・ 研究協力依頼システムの構築



SJS/TENを発症した患者情報をなるべく多く入手するために、製薬企業が患者発生情報を入手した際に、厚労省への症例報告とともに国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部に患者発生旨の連絡を頂く。折返し担当医宛の研究協力依頼文を送付し、それを製薬企業のMR等から担当医に渡して頂き、協力の意志がある場合は国衛研から直接担当医に連絡することの承諾

を頂く。承諾を頂いた場合には、担当医に研究の詳細な説明をお送りすると共に、担当医及び患者に協力の依頼を行うというものである。これは、厚生労働省安全対策課長名で平成18年6月15日に研究協力依頼としての通知が出され、開始した。実際の採血には基本的には病院の倫理委員会の承認が必要であり、迅速に進行しているわけではないが、開始5ヶ月の時点で9名

の患者からの採血が終了している。今後、約2年間で約80名の採血を期待している。

D. 考 察

2005年に承認された新有効成分含有医薬品に対する市販後調査・研究の公約内容の解析では、個々で相当の違いがあり、容易に評価出来なかった。そこで、2ないし3極で共通して承認された医薬品について比較・検討したところ、公約内容の共通性はあまり高いものではなかった。これはそれぞれの行政側の考え方と立場の違いに依存しているものと考えられた。但し、報告書等から、先行承認された公約内容が、後で承認される際の公約に反映されているかどうかの判断は出来なかった。少なくとも、それが明確に記載されている事例は見つけられなかった。今回は主に2005年の公約内容を整理したが、今後、E2Eが充分活用されて、市販後調査・研究の内容に製薬企業側の意見が事前に十分反映されれば、後承認の場合にそれが生かされるのではないかと考えられる。

重篤皮膚疾患とHLA遺伝子多型との相関性に関する研究報告では、台湾漢民族でのさらなる確認研究の報告と欧州での研究で、台湾での研究結果は白人と共通性のないとことが明らかとなった。一方、日本人のSJS/TEN患者の解析では台湾人の場合と異なり、HLA-Aの多型に相関性が見出されている。ただ、台湾での研究は特定の薬剤単位で解析が行われているが、日本人を対象として研究では原因薬剤名は示されていない。これは、例えば、台湾人での相関遺伝子であるHLA-B*5801またはHLA-B*1502の頻度がそれぞれ15%または8%と非常に高いのに比べて、日本人では0.6%または希であるため、特定の薬剤と特定の遺伝子変異を解析することが大変に難しいためと考えられる。

現在は、厚生労働省安全対策課の協力を得て、新規にSJS/TENを発症した患者から血液の提供を受けるシステムが構築され、血液が集まりつつある状況である。今後の研究の発展が期待される。

E. 結 論

新有効成分含有医薬品の2003～2006年までの市販後調査・研究の公約率は日本で91%、米国で81%、EUで

72%であった。また、2極または3極で共通して承認された新有効成分含有医薬品の市販後調査・研究の内容にあまり共通性は見られなかった。

SJS/TENとHLA-B遺伝子多型との強い相関性が台湾人で確認される一方、白人では同様の相関性はないことが報告された。日本人での解析ではむしろHLA-A遺伝子多型との相関性が報告された。一方、日本での新規のSJS/TEN患者を用いた研究では、製薬企業の協力を得て患者集積システムが構築され、機能しつつある。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

齋藤充生、平田睦子、三宅真二、長谷川隆一 (2006) 日米EU3極における新有効成分医薬品の2005年承認状況と過去4年間の共通承認並びに先行承認の解析。国立医薬品食品衛生研究所報告、124、80-82。

2. 学会発表

なし。

H. 参考文献

Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, Graf E, Schumacher M, Hovnanian A, Mockenhaupt M, Roujeau JC (2006) A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*, 6, 265-268.

Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, Hu SL, Wu MT, Chen GS, Wong TW, Hsiao PF, Chen WH, Shih HY, Fang WH, Wei CY, Lou YH, Huang YL, Lin JJ, Chen YT (2006) Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*, 16, 297-306.

Alfirevic A, Mills T, Harrington P, Pintel T, Sherwood J, Jawaid A, Smith JC, March RE, Barratt BJ, Chadwick DW, Kevin Park B, Pirmohamed M. (2006) Serious carbamazepine-induced hypersensitivity reactions associated with the HSP70 gene cluster. *Pharmacogenet*

Genomics, 16, 287-296.

大日輝記、師井洋一、古江増隆 (2006) 薬疹の原因
薬物と特徴。臨床と研究、83、1105-1109。

Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S

(2007) Strong association between HLA-A*0206 and
Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. Am J
Ophthalmol, 143(2), 367-368.

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18年度分担研究報告書

市販後薬剤の安全性と有効性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）
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）
石本 敬三（山口大学医学部附属病院）
萱野雄一郎（福井大学医学部附属病院）
下堂 菌権洋（鹿児島大学医学部歯学部大学病院）
田中 照夫（高知医療センター）
松井 研一*（シミック株式会社 疫学・生物統計部）
西 利道*（大鵬薬品工業株式会社 臨床研究部調査管理課）
古閑 晃*（日本イーライリリー株式会社 信頼性保証本部）
上原 博己*（エーザイ株式会社 市販後臨床部）
今井 啓之*（ファイザー株式会社 統計・解析部 第一統計グループ）
丸井 裕子*（中外製薬株式会社 安全性コンプライアンス部
PMSマネジメントグループ）
楠 正*（日本薬剤疫学会 事務局長）
*日本薬剤疫学会「製薬企業と薬剤疫学」タスクフォースのメンバー

研究要旨

平成18年度の本研究では、平成17年度の本分担研究で、「わが国において特に有用」と結論したE2Eガイドラインに沿った比較観察研究デザインのうち、「ハイブリッド型」のデザインに区分される「ケース・コホート研究」のデザインを用いたスタチン製剤の安全性と有効性に関するモデル研究のプロトコルの骨子を作成した。さらに、モデル研究を開始し、平成19年度以後に行うパイロット研究および本研究につなげることを意図している。

また本報告書では、平成17年度研究のうち、平成17年度研究報告書作成後に明確になった事項についても、平成18年度研究と直接関係する事項を中心に報告する。

キーワード：製造販売後調査、薬剤疫学、ケース・コホート研究、ICH、E2Eガイドライン

A. 研究目的

1. スタチン製剤の有効性と安全性に関する比較観察研究を、E2Eガイドラインにおいて重要な位置を占める「比較観察研究」のモデル研究としてデザインし、実施につなげる。

B. 方法

1. 日本で可能なE2Eに沿った比較観察研究の方法論の検討（平成17年度研究の続き）
平成17年度研究において、全国の保険薬局・病院薬局にアンケートにより平成18年3月末日までに得たデ