

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
分担研究報告

**薬剤性肺障害の疫学調査の立案・実行、
資料の回収・分析、遺伝子学的検討**

研究分担者 齋藤 嘉朗
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長
研究協力者 中村 亮介
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長
研究協力者 須藤 チエ
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 派遣研究員

研究要旨

本邦における薬剤性の間質性肺疾患の発生状況を明らかにする一法として、昨年度に引き続き、薬事法に基づくPMDAへの報告数が多い医薬品品目を、公開資料から集計した。過去10年間では、ゲフィチニブが最も多く、次いでメトトレキサート、エルロチニブの順であった。また2012年度に限定すると、メトトレキサート、ドセタキセル、エルロチニブ、ゲムシタビン、エベロリムスの順であった。また、間質性肺疾患患者の発生情報を全国から収集し、その被疑薬を集計した。報告数の最も多い品目は、ゲフィチニブであり、次いでアミオダロン、イマチニブ、アダリムマブの順であった。さらに同意が得られた患者よりゲノムDNA試料（累計で81例）を収集したが、これまでに収集数が多い品目は、パクリタキセル、ゲフィチニブ、ドセタキセル、テガフルの順であった。

A 研究目的

臨床試験段階では患者数が十分でない、患者背景が類似している等の理由から、比較的頻度の低い重篤副作用は検出されない可能性がある。重篤副作用のうち、間質性肺疾患は、肺胞の壁や周辺（間質）に炎症が起こり、ガス交換ができずに低酸素血症をきたし呼吸困難に陥るものである。症状が進行すると、肺線維症に至る場合があり、発生機序としては、主として抗腫瘍薬による細胞障害型と免疫反応に起因するアレルギー型が考えられている。従来の医薬品から新しい分子標的薬や抗体医薬まで、多くの医薬品が原因となりうる。さらに、ある種の医

薬品では、その発生頻度が白人等に比して、日本人で高いことも報告されている。従って、本邦における間質性肺疾患の発生状況を明らかにし、さらに関連する遺伝因子を見いだして発症しやすい患者を明らかにすることは重要である。

重篤副作用が発生すると、薬事法第77条4の2の規定に従い、製造販売業者は医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告する義務を有しており、PMDAはこれらをラインデータとして公開している。本研究では、上記PMDAが公開している間質性肺疾患が疑われる発症数を集計し、報告数が多い医薬品を明らかにする。また発症

予測バイオマーカーの探索のため、間質性肺疾患患者のゲノムDNAが必要である。国立衛研では、厚生労働省、PMDA、日本製薬団体連合会の協力の下、信州大学との共同研究として、全国より間質性肺疾患の資試料を収集した。その収集状況を報告する。

B. 研究方法

(1) PMDA公表資料の解析

PMDAのホームページ (http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp) 上で公開されている医薬品毎の集計値において、2012年度の集計数が5件以上の医薬品を選定し、当該医薬品に関して、2004年度以降の集計値を収集した。なお、2013年度は、2013年4月1日から2013年8月31日までの5ヶ月間の集計値である。表1に示した薬効分類は、日本標準商品分類番号の薬効分類番号に基づく。なお、PMDA より公開されている報告副作用数

は、1) 企業経由および医療機関経由など、重複して副作用が報告されるケースは重複してカウントされる可能性がある、2) 法律で義務づけられているものの、全ての副作用症例が報告されているとは確認されていない、3) 個別に医薬品と副作用との関連性を評価したものではなく、企業等からの報告数である、等の注意を要するものである。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

前述のように、重篤副作用が発生すると、薬事法第77条4の2の規定に従い、製造販売業者は医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に報告する義務を有しているが、本研究への協力を日本製薬団体連合会に依頼する厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、PMDAより症例毎に、協力を依頼するFAXを報告企業にしていた。各企業より国立衛研宛に症例発生

表1 薬事法に基づく間質性肺疾患症例のPMDAへの報告数

| 医薬品名 | 薬効分類(代表例) | 年度 ^{a)} | | | | | | | | | | 合計 |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 2013 ^{b)} | 2012 | 2011 | 2010 | 2009 | 2008 | 2007 | 2006 | 2005 | 2004 | |
| マトレキサート 内用薬(合算) | 代謝拮抗剤 | 31 | 81 | 65 | 50 | 61 | 74 | 78 | 93 | 111 | 124 | 768 |
| ドセタキセル水和物 注射薬 | 抗腫瘍性植物成分製剤 | 22 | 73 | 69 | 85 | 55 | 43 | 55 | 55 | 37 | 46 | 540 |
| エルテニブ塩酸塩 内用薬 | その他の腫瘍用剤 | 21 | 71 | 65 | 86 | 134 | 244 | 45 | - | - | - | 666 |
| ゲムシタビン塩酸塩 注射薬 | 代謝拮抗剤 | 23 | 68 | 66 | 51 | 60 | 57 | 68 | 53 | 70 | 58 | 594 |
| エベロリムス 内用薬 | 他に分類されないその他の代謝性医薬品 | 15 | 66 | 80 | 109 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | 271 |
| テムシロリムス 注射薬 | その他の腫瘍用剤 | 12 | 58 | 100 | 13 | - | - | - | - | - | - | 183 |
| アミオダロン塩酸塩 内用薬 | 不整脈用剤 | 27 | 44 | 48 | 43 | 40 | 50 | 33 | 53 | 35 | 40 | 411 |
| ゲフィチニブ 内用薬 | その他の腫瘍用剤 | 30 | 40 | 62 | 57 | 65 | 106 | 95 | 126 | 185 | 285 | 1051 |
| テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 内用薬 | 代謝拮抗剤 | 14 | 38 | 33 | 42 | 35 | 37 | 51 | 38 | 22 | 27 | 337 |
| ベシズマブ(遺伝子組換え) 注射薬 | その他の腫瘍用剤 | 16 | 36 | 19 | 25 | 13 | 24 | 10 | - | - | - | 143 |
| インフリキシマブ(遺伝子組換え) 注射薬 | その他の消化器用薬 | 11 | 33 | 24 | 19 | 12 | 18 | 15 | 18 | 13 | 16 | 177 |
| ベムトレキセドナトリウム水和物 注射薬 | 代謝拮抗剤 | 12 | 33 | 34 | 40 | 46 | 6 | 8 | 1 | - | - | 178 |
| クロピドグレル塩酸塩 内用薬 | その他の血液・体液用薬 | 1 | 27 | 13 | 15 | 21 | 26 | 7 | 1 | - | - | 111 |
| エタネルセプト(遺伝子組換え) 注射薬 | 他に分類されないその他の代謝性医薬品 | 9 | 26 | 29 | 37 | 34 | 27 | 35 | 42 | 35 | - | 274 |
| パニツマブ(遺伝子組換え) 注射薬 | その他の腫瘍用剤 | 9 | 26 | 42 | 36 | - | - | - | - | - | - | 113 |
| グリゾチニブ 内用薬 | その他の腫瘍用剤 | 17 | 24 | - | - | - | - | - | - | - | - | 41 |
| イリノテカン塩酸塩水和物 注射薬 | 抗腫瘍性植物成分製剤 | 10 | 21 | 27 | 29 | 24 | 38 | 15 | 24 | 19 | 15 | 222 |
| トシズマブ(遺伝子組換え) 注射薬 | その他の生物学的製剤 | 8 | 21 | 24 | 17 | 22 | 17 | 0 | 0 | 0 | - | 109 |
| アダリムマブ(遺伝子組換え) 注射薬 | 他に分類されないその他の代謝性医薬品 | 5 | 20 | 21 | 28 | 34 | 4 | - | - | - | - | 112 |
| オキサリプラチン 注射薬 | その他の腫瘍用剤 | 7 | 19 | 27 | 28 | 23 | 38 | 31 | 21 | 10 | - | 204 |
| シクロスポリン 内用薬 | 他に分類されないその他の代謝性医薬品 | 0 | 17 | 3 | 2 | 3 | 11 | 5 | 5 | 4 | 4 | 54 |
| セツキシマブ(遺伝子組換え) 注射薬 | その他の腫瘍用剤 | 10 | 17 | 14 | 15 | 55 | 10 | - | - | - | - | 121 |
| ダビガトランエチキシラートメタンサルホン酸塩 内用薬 | 血液凝固阻剤 | 5 | 17 | 18 | - | - | - | - | - | - | - | 40 |
| フルオロウラシル 注射薬 | 代謝拮抗剤 | 5 | 17 | 15 | 27 | 14 | 29 | 9 | 7 | 8 | 7 | 138 |
| イマテニブメシル酸塩 内用薬 | その他の腫瘍用剤 | 2 | 16 | 15 | 26 | 23 | 18 | 14 | 16 | 17 | 23 | 188 |
| カベンタピン 内用薬 | 代謝拮抗剤 | 7 | 16 | 9 | 9 | 5 | 5 | 2 | 1 | 5 | 5 | 64 |
| バクリタキセル 注射薬 | 抗腫瘍性植物成分製剤 | 5 | 16 | 17 | 31 | 30 | 29 | 29 | 26 | 46 | 34 | 263 |
| シタグリプチン塩酸塩水和物 内用薬 | 糖尿病薬 | 5 | 15 | 30 | 10 | 1 | - | - | - | - | - | 61 |
| ベグインターフェロン 2b(遺伝子組換え) 注射薬 | その他の生物学的製剤 | 2 | 15 | 6 | 13 | 18 | 18 | 20 | 40 | 15 | 0 | 147 |
| 柴芫湯 内用薬 | 漢方製剤 | 4 | 15 | 5 | 5 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 5 | 57 |

^{a)}「-」は未発表を示す

^{b)}2013年度に関しては、2013年4月1日～2013年8月31日までの5ヶ月間の集計値

本研究への協力を依頼する文書を返信し、各企業より副作用患者の担当医に協力依頼をして頂いている。担当医が同意された場合には、この段階で初めて医師の連絡先情報が国立衛研側に伝えられ、以後は国立衛研側の担当者が直接、担当医と連絡を取り、倫理申請、患者説明と同意の取得、採血、確定診断のためのケースカード（患者背景情報、投薬情報、副作用情報等を含む）への記入に関する説明をお願いしている。ケースカードに基づき、信州大学医学部内科学第一講座（呼吸器センター）の専門医師により確定診断がなされている。

（倫理面での配慮）

本研究は、匿名化されたヒト試料（血液より抽出したゲノムDNA）および患者情報を収集する研究であるため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づき、機関研究倫理審査委員会に申請し、承認を得た上で研究を遂行している（受付番号205、課題名：「間質性肺疾患の発症に関連するバイオマーカーの探索研究」）。

C. 研究結果

(1) PMDA公表資料の解析

自発報告の集計基準（2012年度の集計数が5件以上）に合致した71品目のうち、上位30品目を表1に示す。薬効別では上位30品目中、21品目を腫瘍用薬が占めている。2012年度の特徴としては、メトトレキサート、ドセタキセル、ゲムシタビン、アミオダロン等の従来から発生数が多かった医薬品に加え、ベバシズマブ等の抗体医薬品が7例、エルロチニブ等の低分子分子標的薬が4例と、近年の承認数・使用数の増加に伴い、上位を占めるようになってきている。

また、2004年度からの10年弱の累計では、以下の様な特徴が認められた。

1) 累計では、ゲフィチニブ（1,051件）、メトトレキサート（768件）、エルロチニブ（666

件）、ゲムシタビン（594件）、ドセタキセル（540件）の順で報告数が多い。

2) 2004年度に285件報告されたゲフィチニブはそれ以降減少傾向にあり、ここ4年間では40-65件となっている。また2008年度に244件報告されたエルロチニブも、2011年度に65件、2012年度に71件と最近では70件程度となっている。

3) 長期収載医薬品については、過去5年間で、メトトレキサートは50-81件、ドセタキセルは43-85件、ゲムシタビンでは51-86件と安定している。

4) 最近5年間では、テムシロリムス、パニツムマブ、クリゾチニブ、ダビガトラン、シタグリブチンリンが上位30品目に入るようになった。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

試料収集を開始した2011年9月27日から2013年12月31日までの約2年3ヶ月間について、当所での資試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬で、10件以上の上位16品目は、図1に示すとおりである。ゲフィチニブが突出しており、次いでアミオダロン、イマチニブ、アダリムマブ、エベロリムス、フルオロウラシル、ゲムシタビンの順となっている。

また、このうち、担当医が研究協力を承諾し、さらに患者の同意が得られて、ゲノムDNAおよび副作用等情報が収集されたものは、累計で81例となった（うち、2例は、被疑薬不明）。これまでに収集数が多い品目は、パクリタキセル、ゲフィチニブ、ドセタキセル、テガフル、イリノテカン、ゲムシタビンの順であった（図2に収集2例以上の被疑薬を示す）。

D. 考察

(1) PMDA公表資料の解析

薬事法に基づくPMDAへの報告数が直近で多い医薬品品目を、ホームページでの公開試料から集計した。抗体医薬品や低分子分子標的薬等が約40%を占めており、新たな被疑薬となっ

ていることが明らかとなった。販売当初、問題となったゲフィチニブを被疑薬とする報告は、ドセタキセルやゲムシタビン等の他の抗腫瘍薬と、近年は同程度となっており、緊急安全性情報や添付文書の改訂等の行政施策、および日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の安全対策が奏効していると考えられた。一方で、メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン等を被疑薬とする報告は依然として多く、各年度の数は安定しており、減少傾向は認められなかった。この結果は、添付文書の改訂等の従来からの事後対応型安全対策の限界を示唆しており、今後は、ゲノム等のバイオマーカーを活用して発症リスクを有する患者を特定し、同効の別種医薬品を投与するなどの予測・予防型安全対策が必要になると考えられる。薬剤性間質性肺疾患の重篤性を考慮した場合、発症予測バイオマーカーの同定は急務である。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

発症予測バイオマーカーの同定を目的とした間質性肺疾患の資試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬は、一部の例外を除き、上記薬事法に基づく報告数と、おおむね同様であった。一方で、ゲノムDNAを収集できた症例は、必ずしも報告数を反映した結果とはなっていない。多忙な医師の協力が得られるよう、CRCの雇用による同意取得の負担軽減等の対策を取る必要があると考えられる。

なお現在、これらのゲノムDNA試料に関し、イルミナ社2.5Mアレイによるゲノム網羅的遺伝子多型 (SNP) 測定を行っている。

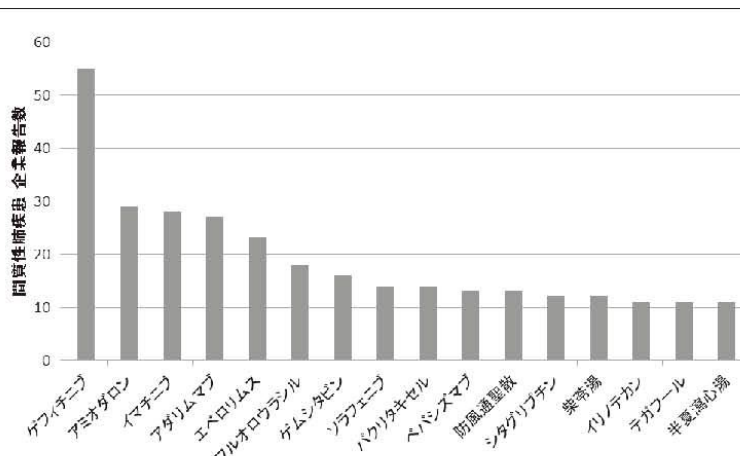


図1 2011/9/27～2013/12/31の企業報告における被疑薬別の集計結果。10件以上の品目を示す。1症例に被疑薬が複数ある場合は、それぞれカウントした。

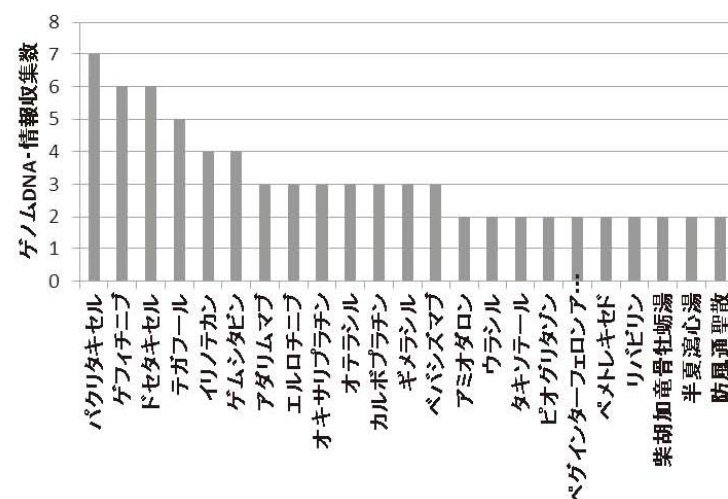


図2 2011/9/27～2013/12/31にゲノムDNAおよび副作用等情報を収集した症例の被疑薬別集計結果。10件以上の品目を示す。1症例に被疑薬が複数ある場合は、それぞれカウントした。

E. 結論

(1) PMDA公表資料の解析

直近で薬事法に基づくPMDAへの報告数が多い医薬品品目を、公開資料から集計した。近年、承認された、エルロチニブ、エベロリムス、テムシロリムス等の分子標的薬や、ベバシズマブ、インフリキシマブ、トシリズマブ等の抗体医薬品が多いものの、依然としてメトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン、テガフル等の従来から用いられている医薬品の報告数も多く、事後対応型から予

測・予防型の製造販売後安全対策への転換が求められる。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

発症予測バイオマーカーの同定を目的とした間質性肺疾患の資試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬の種類は、ゲフィチニブ、アミオダロン、イマチニブ、アダリムマブの順であった。さらに同意が得られた患者よりゲノムDNA試料（累計で81例）を収集したが、これまでに収集数が多い品目は、パクリタキセル、ゲフィチニブ、ドセタキセル、テガフルの順であった。

F. 健康危険情報：

該当無し

G. 研究発表：

1. 論文発表

- 1) 斎藤嘉朗, 前川京子, 田島陽子, 児玉進, 黒瀬光一:市販後安全性確保に係るバイオマーカーと診断. レギュラトリーサイエンス学会誌, 3: 43-55, 2013.

2. 学会発表

- 1) 斎藤嘉朗:重篤副作用安全対策と予測バイオマーカー研究。信州薬剤性肺障害研究会 (2014. 3、松本)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし