

201328047A

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

薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究

平成 25 年度 研究報告書

主任研究者 祖父江友孝

平成 26(2014)年 4 月

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

薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究

平成 25 年度 研究報告書

主任研究者 祖父江友孝

平成 26(2014)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

- 薬剤疫学的安全性情報の 情報収集 に関する調査研究…………… 1
祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

II. 分担研究報告

1. 薬剤疫学的安全性情報の 情報収集 に関する調査研究…………… 8
長谷川好規 名古屋大学大学院医学研究科
安藤 昌彦 名古屋大学大学院医学研究科
長谷 哲成 名古屋大学大学院医学研究科

2. 有害事象の発生頻度に関する基礎的データの収集…………… 17
松村泰志 大阪大学大学院医学系研究科医療情報学教授

3. 国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査
ー使用成績調査結果を活用した安全性情報の調査ー…………… 57
松田 勉 山形大学大学院医学系研究科教授
豊島 聰 武蔵野大学薬学部特任教授
關野 一石 武蔵野大学薬学部特任講師
鎮目 裕也 武蔵野大学大学院薬科学研究科修士課程
野口 敦 山形大学大学院医学系研究科助教

4. 院内がん登録による薬物療法症例の抽出の可用性について…………… 89
西本寛 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部
石川ベツジミン光一 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部

5. 薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発…………… 94
祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

6. 国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査
ー米国における医薬品のリスクマネジメントの現状に関する調査ー……………100
松田 勉 山形大学大学院医学系研究科 教授
豊島 聰 武蔵野大学薬学部特任教授
關野 一石 武蔵野大学薬学部特任講師
稲谷 有紀 武蔵野大学薬学部学生

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

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）
総括研究報告書

薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究

研究代表者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

研究要旨

薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発を目的として、抗がん剤を例として、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて検討した。抗がん剤使用後の重篤な有害事象の発生頻度を網羅的に測定するには、断片的に存在するデータを利用して全国の実態を推定する必要がある。すなわち、臓器別・ステージ別・新規再発別に、抗がん剤使用者数を推計し、それぞれにおける有害事象発生率を当てはめて、全国の件数を推定する必要がある。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、及び③患者数の3つを計測すべき指標として想定した。

有害事象発生頻度については、モデルとして限られた施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集の方法論を、名古屋大学および大阪大学において検討した。もう1つの情報源として、製薬企業により実施された使用成績調査等の安全性データ（公開情報）を用いて、安全性データの全国値を推定するために考慮すべき因子を検討した。抗がん剤使用頻度については、2011年の拠点病院院内がん登録全国集計の情報を用いて、ステージ別に化学療法が初回治療として施行された件数を検討した。患者数については、罹患数（地域がん登録全国集計）、死亡数（厚労省人口動態統計）を利用して推定した。さらに、米国食品医薬品局（FDA）リスク評価・リスク緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategies; REMS）の最近の実施状況に関して調査を行った。

これらを通じて、数理モデルの作成などを行ったが、更に多数の症例で妥当性を検討する必要がある。また、様々な因子が安全性データの全国値を推計するために考慮すべき因子として挙げられたため、最終的に有害事象を推計するに当たって、どのように利用するかは今後の検討課題である。

研究分担者氏名・所属機関名・職名

長谷川 好規

名古屋大学大学院医学研究科 教授

松田 勉

山形大学大学院医学系研究科 教授

西本 寛

国立がん研究センターがん対策情報センタ

一がん統計研究 部長

松村泰志

大阪大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発するため、抗がん剤を例と

して、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて検討する。さらに、我が国における抗がん剤使用の実態とそれに関連する有害事象の発生頻度を明らかにすることを目的とする。これを受けて、今後、製造販売業者が実施する医薬品の市販後調査等において、薬剤疫学的に意味のある情報を効果的かつ効率的に収集し、よりの確な安全対策につながるような調査手法や調査計画の作成方法の立案に活用できることが期待される。

これまでの研究により、臓器別・ステージ別・新規再発別に、抗がん剤使用者数を推計し、それぞれにおける有害事象発生率を当てはめて、全国の件数を推定するためには、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、及び③患者数の3つを計測すべき指標として想定しており、これら指標の計測について具体的な検討を行う。

B. 研究方法

我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて、関係する既存資料・情報を収集しつつ、班会議等において関係する専門家・研究者間で方法論について議論・検討した。

このうち、有害事象発生頻度については、モデルとして限られた施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集の方法論を名古屋大学および大阪大学において検討した。

名古屋大学においては、電子カルテを含む医療情報データベースを利用して、汎用される2種類の抗がん剤治療における基礎的データの収集を行った。その結果と他の共同研究者からのデータを総合して薬剤疫学

的な検討を行い、有効性・安全性に関するベースライン情報等を明らかにするために必要な調査の項目や方法に関して討議を実施した。また、大阪大学においては、医学部附属病院のシステムに蓄積されているデータから、各抗がん剤の血液毒性の推定副作用発生率を求める数理モデルを検討した。有害事象発生頻度については、更に製薬企業が実施した使用成績調査等の安全性データ（公開情報）を用いて、安全性データの全国値を推定するために考慮すべき因子の検討を行った。本年度は抗がん剤では「タルセバ錠」、「スーテントカプセル」及び「スプリセル錠」の3剤を対象とし、また、比較検討を行うために全例調査がしばしば実施されている関節リウマチ領域の薬剤から「アクテムラ点滴静注」、「ヒュミラ皮下注」及び「オレンシア点滴静注」の3剤を対象とした。

次に、抗がん剤使用頻度について、拠点病院全国集計（2011年）のデータを元に、施設別に初回治療として行われた化学療法数をカウントし、がん種別ステージ別・年齢別に化学療法の行われた割合を算出した。また、患者数については、罹患数（地域がん登録全国集計）、死亡数（厚労省人口動態統計）を利用して、患者調査（厚労省）に基づき、初回治療入院患者数、非初回治療入院患者数、外来患者数を、部位別・年齢別に推定した。

さらに、薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法を開発する観点から、今後の医薬品リスク管理計画の検討に当たって、米国の現状把握は有益であると考えたことから、米国食品医薬品局（FDA）リスク評価・リスク緩和戦略（Risk Evaluation

and Mitigation Strategies; REMS) の最近の実施状況に関して調査を行った。具体的には、2011年から2013年に米国FDAによりREMS指定された品目の分野について検討及び考察を行った。

C. 研究結果

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科にて、2011年1月1日から2013年12月31日までに、抗がん剤治療を受けた患者を対象に、電子カルテを含む医療情報データベースを利用して、汎用される2種類（ペメトレキセド、アムルビシン）の抗がん剤治療における基礎的データの収集を行った。

ペメトレキセド(64例)については、プラチナ製剤併用は初回治療を中心に使用され、単剤で使用する場合には、2次治療以降で使用される。Grade 3以上の非血液毒性は少なく、発熱性好中球減少の発生はなかった。Grade 3以上の血液毒性が発生しても、生命予後への悪影響はみられなかった。一方、アムルビシン(14例)は、ほとんどが2次治療以降に単剤投与で用いられており、限局型と進展型のどちらにも使用されている。Grade 3以上の非血液毒性30~40%ほどで発生する（薬剤性肺障害、発熱性好中球減少症）。治療中止につながる血液毒性については、その80%に発熱性好中球減少の合併を認めた。Grade 3以上の非血液毒性が、抗がん剤の直接的影響か、もしくは抗がん剤の中止により生命予後へ悪影響をもたらす可能性が推測される。

大阪大学においては、抗がん剤の副作用発生率を推定する数理モデルの検討に当たって、複数の抗がん剤を組み合わせで投与される場合に、単純な有害事象発生率から計算

すると、有害事象を重複して数えることになるので、有害事象に対して各抗がん剤の寄与度の概念を導入し、そこから各抗がん剤の副作用発生率を推定する数理モデルを考案した。本数理モデルを適用し、大阪大学医学部附属病院の院内がん登録のデータを用いて、抗がん剤の血液毒性の推定副作用発生率を求めることにより、数理モデルの検討を行った。また、副作用発生率の推定精度を高めるため、複数病院からデータを集積して処理することを目指し、各病院内で一定の処理をし、その出力データをセンターに集積して副作用発生率を算出するシステムのアルゴリズムを考案し、そのコア部分のシステムを作成した。

安全性データの全国値を推定するために考慮すべき因子について、抗がん剤では「タルセバ錠」、「スーテントカプセル」及び「スプリセル錠」の3剤の使用成績調査のデータを対象として検討を行い、また、比較検討のために関節リウマチ領域の薬剤として「アクテムラ点滴静注」、「ヒュミラ皮下注」及び「オレンシア点滴静注」の3剤の使用成績調査のデータを対象として検討したところ、安全性データの全国値をある程度精度を担保しながら推定するためには、少なくとも「対象疾患」、「性別」、「年齢」、「体重」、「体表面積」、「喫煙歴」、「合併症」、「既往歴」、「原疾患」、「前治療歴（薬物治療）」、「既往歴」、「併用療法（薬物）・併用薬」、「併用療法（非薬物療法）」、「Performance Status（開始時）」、「投与量」、「転移の有無」などの情報について検討が必要と考えられた。また、間質性肺疾患等の副作用発現頻度が低いことが想定される事象の全国値を正確に推定するためには、ある程度大きな

サンプルサイズの標本が必要となると考えられた。また、今回の調査でみられた間質性肺疾患のように発現時期が一様でない事象の安全性データの全国値を推計する際には、標本の観察期間（最終投与後の期間も含む）が適切に設定されているか否かを十分に確認する必要があると考えられた。

抗がん剤使用頻度について、院内がん登録全国集計データを用いて、血液腫瘍、肺、大腸、胃、乳房について、病期（ステージ）別に化学療法施行例を集計した。それぞれ全体の施行率は、血液腫瘍 70.4%、肺がん 46.8%、大腸がん 27.2%、胃がん 25.9%、乳がん 36.8%と、実施率そのものに差異を認めた。ステージ別の施行率のパターンもがん種によって異なっていた。さらに、がん種別・年齢別の化学療法施行割合（施行率）の分布も検討した。

がん患者数について、2005年における一年当たりの罹患数は、男 379,436 人、女 267,366 人、一日当たりの患者数は、男 159,000 人（外来 75,200 人、入院 83,800 人）、女 126,400 人（外来 65,200 人、入院 61,200 人）であった。外来入院比は、男女合計で 0.97 とほぼ 1 に近かった。部位別に外来入院比をみると、概ね、予後の良いがんで高く、悪いがんで低い傾向があった。一方、一日当たりの初回治療入院患者数は、男 36,679 人、女 26,737 人、非初回治療入院患者数は、男 47,121 人、女 34,463 人で、初回／非初回比は、男 0.78、女 0.78 であった。部位別に、初回／非初回比をみると、外来入院比に比べて予後との関連は明らかでなく、予後以外の種々の要因の関与が示唆された。

また、米国 FDA の REMS に関する調査結

果として、2011 年から 2013 年に REMS が課された品目は、循環器器管用薬 8 品目、精神神経用薬 7 品目、抗悪性腫瘍薬 5 品目、代謝・内分泌・リウマチ用薬 5 品目の順であった。当該期間に米国で承認された新有効成分含有医薬品では、循環器器管用薬が 10 品目中 7 品目 (70.0%) と高確率で REMS が課されていた。また、新有効成分含医薬品に課される REMS と新有効成分含有医薬品以外に課される REMS では多少異なる傾向がみられた。今回の調査では 2011 年から 2013 年の限られた期間に課された REMS についての調査であり、今後も米国 FDA により REMS 指定された薬剤について調査が必要と考えられた。

D. 考察

名大病院を事例とする今回の診療データに基づく検討により、日常臨床で得られる情報に基づいて、重篤な有害事象の発生によりどの程度の生命予後損失が起り得るかについて、各症例における事後的な因果関係有無の判断を行うことなく推定することが可能性であることが示されるとともに、使用する抗がん剤によって、同じ重症度の血液毒性がみられた場合でも生命予後への影響が異なる可能性が示唆された。しかしその解釈については注意が必要であり、さらなる検討が必要である。とくに、アムルビシンについてはイベント数が少なく、より大きなデータベースでの検討が必要である。

大阪大学で開発した数理モデルの推定精度を高めるためには多数の症例データの集積が望ましい。しかし、各病院から推定に必要な全てのデータを 1 カ所に集積すること

は難しい。そこで、各病院内で処理をして、処理後のデータを集積することで推定副作用発生率を算出するシステムのアルゴリズムを考案し、そのコア部分のシステムを作成した。今後、このシステムについて検討を進めたい。

がん診療連携拠点病院においては、化学療法の施行実績において、標準的治療が普及しており、全国データでは標準治療が施行されることが多いという実態がうかがえた。年齢によるもの、ステージ（病期）によるもの、いくつかの要因がそれらに影響を与えると考えられことから、要因やその頻度の評価を併行しながら、薬剤使用に関する疫学的研究を進める必要がある。

患者調査データ、地域がん登録データを用いて、初回／非初回別に入院患者数の推定を試みたところ、一日当たりの初回治療入院患者数は、男 36,679 人、女 26,737 人、非初回治療入院患者数は、男 47,121 人、女 34,463 人で、初回／非初回比は、男 0.78、女 0.78 であった。部位別に、初回／非初回比をみると、外来入院比に比べて予後との関連は明らかでなく、予後以外の種々の要因の関与が示唆された。

E. 結論

抗がん剤使用後の重篤な有害事象の発生頻度を全国値として把握するためには、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数について、存在するデータを用いて推定する必要があり、データを収集する仕組みと、現状における実データの収集を行った。今後、多数症例での検討が必要である部分について、更に検討を進める必要がある。また、抗がん剤使用後の重篤な有害

事象の発生頻度を計算するためには、上記①、②及び③を掛け合わせる必要があるが、その際に考慮すべき要因について、本研究で得られた要因などをどのように考慮するかは今後の検討課題である。

なお、これらを通じて、抗がん剤による有害事象の発生件数を推定することで、「抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会」の報告書において、今後の課題とされた「基礎的なデータ」を提供することも可能であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Katanoda K, Kamo K, Saika K, Matsuda T, Shibata A, Matsuda A, Nishino Y, Hattori M, Soda M, Ioka A, Sobue T, Nishimoto H. Short-term projection of cancer incidence in Japan using an age-period interaction model with spline smoothing. *Jpn J Clin Oncol.* 2014 Jan;44(1):36-41.
2. Katanoda K, Matsuda T, Matsuda A, Shibata A, Nishino Y, Fujita M, Soda M, Ioka A, Sobue T, Nishimoto H. An updated report of the trends in cancer incidence and mortality in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(5):492-507.
3. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in

- Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(3):328-36.
4. Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. Shindo Y, Ito R, Hasegawa Y et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, 188(8):985-95.
 5. Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in older people. Okachi S, Imai N, Imaizumi K, Hase T, Shindo Y, Sakamoto K, Aso H, Wakahara K, Hashimoto I, Ito S, Hashimoto N, Sato M, Kondo M, Hasegawa Y. *Geriatr Gerontol Int.* 2013, 13(4):986-92.
 6. EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented by in combination with HDAC inhibition. Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, Yano S. *Cancer Res.* 2013, 73(8):2428-34.
 7. TIMELESS is overexpressed in lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. Yoshida K, Sato M, Hase T, Elshazley M, Yamashita R, Usami N, Taniguchi T, Yokoi K, Nakamura S, Kondo M, Girard L, Minna JD, Hasegawa Y. *Cancer Sci.* 2013, 104(2):171-7.
 8. Efficacy of Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, Kondo M, Hasegawa Y. *Respiration.* 2013, 85:326-31.
 9. Genetic polymorphisms associated with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in Japanese patients with colorectal cancer. Oguri T, Mitsuma A, Inada-Inoue M, Morita S, Shibata T, Shimokata T, Sugishita M, Nakayama G, Uehara K, Hasegawa Y, Ando Y. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013, 51(6):475-81.
 10. Involvement of TGF β -Induced Phosphorylation of the PTEN C-Terminus on TGF β -Induced Acquisition of Malignant Phenotypes in Lung Cancer Cells. Aoyama D, Hashimoto N, Sakamoto K, Kohnoh T, Kusunose M, Kimura M, Ogata R, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y. *PLoS One.* 2013 Nov 22;8(11):e811133.
 11. RASSF3 downregulation increases malignant phenotypes of non-small cell lung cancer. Fukatsu A, Ishiguro F, Tanaka I, Kudo T, Nakagawa K, Shinjo K, Kondo Y, Fujii M, Hasegawa Y, Tomizawa K, Mitsudomi T, Osada H, Hata Y, Sekido Y. *Lung Cancer.* 2014 Jan;83(1):23-9.
 12. 西本寛：がん登録法制化の意義と今後の展開、腫瘍内科、第13巻第4号, p488-492, 2014
 13. in printing
A. Matsuda, H. Nishimoto, et al : Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2008: A Study of 25 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project、*Jpn. J. Clin.*

Oncol. (2014) 44(4): 388-39.

14. 2011 年がん診療連携拠点病院院内
がん登録全国集計報告書 国立がん研究
センター がん対策情報センター、
2013. 8

2. 学会発表

1. 祖父江友孝：最近のがん登録制度の進
展. 第 43 回日本人工関節学会 2013.2.22
京都

2. 祖父江友孝：がん登録に関する最近の
動向について. 第 52 回日本消化器がん検診
学会総会 2013.6.7 仙台

3. T.Sobue :Sequential surveys for
activities of population-based cancer
registries in Japan,2004-2013. IACR
2013.10.22-24 Benos Aires

4. T.Sobue,K.Saika :Chronological
changing pattern of cancer Epidemics in
Japan. 2013.11.13-15 Tokyo 44th Int
Symp of Princess Takamatsu Canser
Reserch

5. 鎮目裕也、關野一石、野口敦、豊島聰、
松田勉

タルセバ錠の製造販売後調査結果を用いた
的確な安全対策を見据えた情報の収集およ
び調査方法の検討 (2014 年 3 月, 日本薬学
会第 134 年会, 熊本)

6. 江森佳子、西本寛 他：がん診療連携拠
点病院院内がん登録における主要 5 部位以
外の UICC 病期分類の精度評価、第 39 回日
本診療情報管理学会、2013. 9

7. 中野かおり、西本寛 他：院内がん登録
全国集計の品質管理・がん診療連携拠点病
院と拠点病院以外の施設の比較、第 39 回日
本診療情報管理学会、2013. 9

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を 含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

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)
分担研究報告書

薬剤疫学的安全性情報の 情報収集 に関する調査研究

研究分担者 長谷川好規 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
安藤 昌彦 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授
長谷 哲成 名古屋大学大学院医学系研究科・助教

研究要旨：安全で質の高いがん化学療法を実施するためには、効果的かつ効率的に薬剤疫学的な安全性に関する情報を収集し、評価する必要があるが、我が国においてはそのシステムが確立されていない。本分担研究では、モデルとして限られた施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集の方法論を検討することである。本年度は、名古屋大学における電子カルテを含む医療情報データベースを利用して、汎用される2種類の抗がん剤治療における基礎的データの収集を行った。その結果と他の共同研究者からのデータを総合して薬剤疫学的な検討を行い、有効性・安全性に関するベースライン情報等を明らかにするために必要な調査の項目や方法に関して討議を実施した。その結果、抗がん剤毎に副作用特性が異なることから、市販後調査データの解析を義務づけ、その上で薬剤毎のリスク評価一覧の作成が必要であること、本年度のデータの充実のためにモデル施設を追加して検討することが結論とされた。

A. 研究目的

抗がん剤は既存の複数の薬剤を組み合わせた併用療法が標準治療となることが多く、各薬剤のリスク・ベネフィットと併用のリスク・ベネフィットを評価することは重要である。昨年度の報告では、研究者主導のオンコロジーグループである西日本がん研究機構の所有するゲフィチニブ投与約1,600症例のデータベースを用い、重篤な有害事象である急性肺傷害によりどの程度の生命予後損失が起こり得るかを、各症例における事後的な因果関係有無の判断を行うことなく、ハザード比による相対リスクの形で推定した。

本年度は、名古屋大学医学部附属病院の電子カルテを含む医療情報データベースを利用して抗がん剤治療における有害事象をふくめた基礎的データの収集を行うとともに、肺がんに対して頻用される抗がん剤であるペメトレキセドならびにアムルビシンについて検討した。ペメトレキセドは進行再発非小細胞肺癌・悪性胸膜中皮腫に対して使用され、特徴的な副作用はとくにない。またアムルビシンは非小細胞肺癌・小細胞肺癌に対して使用されており、発熱性好中球減少が特徴的な副作用として挙げられる。名古屋大学医学部附属病院のデータを用い、ペメトレキセドあるいはアムルビシン投与を受け

た肺がん症例における血液毒性・発熱性好中球減少(いずれもグレード3以上)の発生頻

度を調べるとともに、それらの有害事象が生命予後へ及ぼす影響について評価した。

B. 研究方法

1. 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科にて、2011年1月1日から2013年12月31日までに、抗がん剤治療を受けた患者に対し、年齢、性別、喫煙歴、組織型、病期、performance status、合併症(Charlson index)、化学療法レジメンの内容・用量・コース数、疾患特異的体細胞遺伝子変異の有無、全生存期間、化学療法の有害事象、化学療法レジメン中止理由を調査した。

2. 背景要因・有害事象の発生状況を中心とする抗がん剤安全性情報を収集し、臨床的に意味があると考えられる有害事象、特にCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver4.0における非血液毒性の発生が、生命予後に及ぼす影響について、相対危険(ハザード比)を用いた推定を試みた。

3. 対象とする抗がん剤はペメトレキセドとアムルビシンとした。

4. 名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認の下に研究を実施した(課題番号2013-0269、研究課題名:薬剤疫学的安全性情報の情報

収集に関する調査研究)。被験者等に対するインフォームド・コンセントについては、疫学研究に関する倫理指針にあるように、「研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない」と本指針は定めており、本研究においてはホームページ上で公開することとした。個人情報保護の方法については、連結不能匿名化を実施した。

C. 結果

1. ペメトレキセド

1) 患者背景

対象患者数は 68 例で、術前化学療法、IA-IIIB 期の 4 例を除く 64 例で解析を実施した (表 1)。44%は単剤で使用され、56%が併用で用いられていた。

表1 ペメトレキセド投与症例

➢ 投与された患者: 68例、うち赤字で示した症例を除く64例で解析

➢ 化学療法内容
 ■ 化学療法単独 64例
 ■ 術前化学療法 1例
 ■ 記載なし 3例

➢ 臨床病期
 ■ IA-IIIB 3例
 ■ IIIA 5例
 ■ IIIB 5例
 ■ IV 39例
 ■ 術後再発 16例

 CAMCR Center for Advanced Medical and Clinical Research, Nagoya University Hospital

併用群と単剤群の間には背景因子分布にある程度の違いがみられ、女性の割合は併用群で 27.8%、単剤群で 40.7%、年齢中央値は併用群で 62.0 歳 (範囲: 27-75)、単剤群で 66.5 歳 (48-78)、IV 期症例の割合は併用群で 66.7%、単剤群で 50.0%、PS 0 症例の割合は併用群で 50.0%、単剤群で 39.3%、腺癌症例の割合は併用群で 94.4%、単剤群で 78.6%、EGFR 遺伝子変異陰性症例の割合は併用群で 63.9%、単剤群で 57.1%、初回治療症例の割合は併用群で 72.2%、単剤群で 3.6%であった。カルボプラチンとの併用が 39%と最も汎用される組み合わせであった。

2) 有害事象

Grade 3 以上の非血液毒性は 1 例 (1.6%) であり、嘔吐・食欲不振であった。一方、Grade 3 以上の血液毒性は 7 例 (好中球減少 6 例、血小板減少 1 例) であり、いずれも頻度の低いものであった。

3) 相対危険

治療開始後の生存期間中央値は、全体で 816 日間 (95%信頼区間: 350-未確定) であった。非血液毒性は 1 例のみであったことから今回は解析対象とせず、血液毒性についてのみ、その発生が生命予後へ及ぼす影響を Cox 比例ハザードモデルにより検討した。血液毒性のみを時間依存性の説明変数とする単変量解析においては、血液毒性のハザード比は 0.95 (95%信頼区間: 0.22-4.04) となった。多変量解析においては、併用群と単剤群の間で背景因子分布が同じとは言えないと考えられたため、性別・年齢・臨床病期・組織型・EGFR 遺伝子変異有無・ALK 遺伝子変異有無・PS・治療ラインに基づいて算出した傾向スコアを、治療レジメン (併用 vs 単剤) とともに共変量として Cox 比例ハザードモデルへ追加した。その結果、血液毒性のハザード比は 0.79 (95%信頼区間: 0.18-4.04) となり、ペメトレキセドを含む化学療法において血液毒性発現の有無が生命予後に悪影響を及ぼすとの結果は示されなかった。

2. アムルピシシ

1) 患者背景

対象患者数は 14 例で、すべて小細胞肺癌症例であった。すべての症例が単剤で使用されていた (表 2)。病期は、限局型 10 例、進展型 4 例、男性 11 例、女性 3 例であった。PS は 0・1・2 が各々 6・6・2 例、治療ラインは 1st・2nd・4th が 1・11・1 例であった。

表2 アムルピシシ投与症例

➢ 投与された患者: 14例
 ■ 全て小細胞肺癌症例

➢ レジメン
 ■ 全て単剤投与

➢ 性別
 ■ 女性 3例、男性 11例

➢ 臨床病期
 ■ Limited Disease (LD): 10例
 ■ Extensive Disease (ED): 4例

 CAMCR Center for Advanced Medical and Clinical Research, Nagoya University Hospital

2) 有害事象

Grade 3 以上の非血液毒性は 5 例 (36%) であり、その中で 2 例が薬剤性肺障害を呈した。治療中止につながる血液毒性は 4 例にみられ、Grade 4 好中球減少が 4 例、Grade 4 血小板減少が 1 例であった。

3) 相対危険

治療開始後の生存期間中央値は、全体で235日間（95%信頼区間：117-461）であった。アムルピシンについては全て単剤投与例であり、また症例数も少ないことから、血液毒性もしくは非血液毒性（発熱性好中球減少）のみを時間依存性の説明変数とする単変量解析のみを実施した。血液毒性のハザード比は5.98（95%信頼区間：1.30-27.58）、発熱性好中球減少のハザード比は15.97（95%信頼区間：1.73-147.92）、となり、アムルピシン投与例において血液毒性・発熱性好中球減少の発現は、生命予後不良と関連する可能性が示唆された。

D. 考察と結論

ペメトレキセドについては、プラチナ製剤併用は初回治療を中心に使用され、単剤で使用する場合には、2次治療以降で使用される。Grade 3以上の非血液毒性は少なく、発熱性好中球減少の発生はなかった。Grade 3以上の血液毒性が発生しても、生命予後への悪影響はみられなかった。一方、アムルピシンは、ほとんどが2次治療以降に単剤投与で用いられており、限局型と進展型のどちらにも使用されている。Grade 3以上の非血液毒性30～40%ほどで発生する（薬剤性肺障害、発熱性好中球減少症）。治療中止につながる血液毒性については、その80%に発熱性好中球減少の合併を認めた。Grade 3以上の非血液毒性が、抗がん剤の直接的影響か、もしくは抗がん剤の中止により生命予後へ悪影響をもたらす可能性が推測される。

名大病院を事例とする今回の診療データに基づく検討により、日常臨床で得られる情報に基づいて、重篤な有害事象の発生によりどの程度の生命予後損失が起こり得るのかについて、各症例における事後的な因果関係有無の判断を行うことなく推定することが可能であることが示されるとともに、使用する抗がん剤によって、同じ重症度の血液毒性がみられた場合でも生命予後への影響が異なる可能性が示唆された。しかしその解釈については注意が必要であり、さらなる検討が必要である。とくに、アムルピシンについてはイベント数が少なく、より大きなデータベースでの検討が必要である。

今回の検討から、抗がん剤毎に副作用特性が全く異なることから、市販後調査データの解析を義務づけることにより薬剤毎のリスク評価一覧の作成が必要であることが提言

として議論された。このデータにより、副作用被害救済制度を検討する上での財務基盤計算の基礎情報とすることが可能であろう。アムルピシンについては、今後、研究コホートを拡大してデータ集積を計画したい。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. Shindo Y, Ito R, Hasegawa Y et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, 188(8):985-95.
2. Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in older people. Okachi S, Imai N, Imaizumi K, Hase T, Shindo Y, Sakamoto K, Aso H, Wakahara K, Hashimoto I, Ito S, Hashimoto N, Sato M, Kondo M, Hasegawa Y. *Geriatr Gerontol Int.* 2013, 13(4):986-92.
3. EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented by in combination with HDAC inhibition. Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, Yano S. *Cancer Res.* 2013, 73(8):2428-34.
4. TIMELESS is overexpressed in lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. Yoshida K, Sato M, Hase T, Elshazley M, Yamashita R, Usami N, Taniguchi T, Yokoi K, Nakamura S, Kondo M, Girard L, Minna JD, Hasegawa Y. *Cancer Sci.* 2013, 104(2):171-7.
5. Efficacy of Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, Kondo M, Hasegawa Y. *Respiration.* 2013, 85:326-31.
6. Genetic polymorphisms associated with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in Japanese patients with colorectal cancer. Oguri T, Mitsuma A, Inada-Inoue M, Morita S, Shibata T, Shimokata T, Sugishita M, Nakayama G, Uehara K, Hasegawa

- Y, Ando Y. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013, 51(6):475-81.
7. Involvement of TGF β -Induced Phosphorylation of the PTEN C-Terminus on TGF β -Induced Acquisition of Malignant Phenotypes in Lung Cancer Cells. Aoyama D, Hashimoto N, Sakamoto K, Kohnoh T, Kusunose M, Kimura M, Ogata R, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y. *PLoS One.* 2013 Nov 22;8(11):e81133.
8. RASSF3 downregulation increases malignant phenotypes of non-small cell lung cancer. Fukatsu A, Ishiguro F, Tanaka I, Kudo T, Nakagawa K, Shinjo K, Kondo Y, Fujii M, Hasegawa Y, Tomizawa K, Mitsudomi T, Osada H, Hata Y, Sekido Y. *Lung Cancer.* 2014 Jan;83(1):23-9.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

H. 添付資料
研究計画書

薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究

研究計画書

(疫学研究)

研究代表者：呼吸器内科 教授 長谷川好規

研究事務局：名古屋大学医学部呼吸器内科

466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL：052-744-2167 FAX：052-744-2176

平成 25 年 12 月 2 日 作成 Ver.1

平成 26 年 1 月 15 日 Ver.1.1

平成 26 年 2 月 13 日 Ver.1.2

研究計画書（疫学研究）

I 課題名

薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究

II 研究組織

1 研究責任者（所属・職名・氏名）

呼吸器内科 教授 長谷川好規

2 研究分担者（所属・職名・氏名）

呼吸器内科 准教授 近藤征史

同 講師 佐藤光夫

同 助教 長谷哲成

先端医療・臨床研究支援センター 准教授 安藤昌彦

3 共同研究者（所属・職名・氏名）

大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学 教授 祖父江友孝

山形大学大学院医学系研究科 教授 松田 勉

国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部 医療情報学 部長 西本 寛

大阪大学医学系研究科 教授 松村 泰志

III 研究等の概要

<研究の目的・意義・背景>

2012年4月に医薬品リスク管理計画指針（以下「RMP指針」という。）が公表され、制度と

しての導入が始まる。RMP指針では、安全性検討事項に立脚し、医薬品の開発段階、承認審査時から製造販売後のすべての期間において、ベネフィットとリスクを評価し、これに基づいて必要な安全対策を実施することで、製造販売後の安全性の確保を図ることを目的とされている。すなわち、この指針の導入に伴い、安全性に関する情報を効率的に収集し、他の治療法との比較や治療のアウトカムを含む薬剤疫学的な評価が求められることになる。

また、RMP指針は既に市販されている医療用医薬品への適応も視野に入れられており、今後は新薬のみならず、既に市販されて時間の経過している医薬品についても、その対応が必要となってくる。特に、このような医薬品については、既存の複数の薬剤を組み合わせた使用法が新たに開発されるなど、承認時と比較して使用の状況や安全性のプロファイルに変化が生じている。

現在でも医薬品の製造販売業者により、いわゆる全例調査等を含む調査等が行われてきているが、このような状況を踏まえ、今後は、他の治療法や併用薬の有害事象のベースラインを考慮し、より効果的かつ効率的に薬剤疫学的な安全性に関する情報を収集し、評価するための手法等の開発が必要である。また、ベネフィット・リスクバランスの評価を行うためには、必要に応じて有効性に関する情報を収集しなければならないため、これについても一定の手当を行う必要がある。

こうした背景を元に、厚生労働科学研究「薬剤疫学的安全性情報の収集方法に関する調査研究」（研究代表者 祖父江友孝）が開始された。この研究は、安全性検討事項に立脚した医薬品のリスク管理を行うために必要とされる、薬剤疫学的に意味のある安全性情報を効果的かつ効果的に収集・評価するための手法を開発することを目的とする。すなわち、効果的な安全性に関する情報を収集し、他の治療法との比較や治療のアウトカムを含む薬剤疫学的な評価を行うための手法を探求することである。

本研究において、抗がん剤は既存の複数の薬剤を組み合わせた使用法が新たに開発・検討され、併用療法が標準となる可能性があり、これらのリスク・ベネフィットを評価することは重要であるため、抗がん剤をその対象とした。

本研究における当院の役割としては、電子カルテを含む医療情報データベースを利用して抗がん剤治療における基礎的データの収集を行うことである。その後、他の共同研究者からのデータ（拠点病院院内がん登録やDPCからの基礎的データ収集：西本、国内外における安全性情報に関する薬剤疫学的手法の導入状況についての調査：松田）とあわせて情報薬剤疫学的な検討を行い（祖父江、松村）、有効性・安全性に関するベースライン情報等を明らかにするために必要な調査の項目や方法についての吟味を行う。

<研究の対象>

1 対象者の選択基準

1) 2011年1月1日から2013年12月31日までに、名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科にて抗がん剤治療を受けた患者400例。

2 除外基準

除外基準は特に設けない

3 採取する試料等

病理材料（対象臓器名 ） 生検材料（対象臓器名 ）

血液材料 遊離細胞 その他（診療情報） 健診データ

アンケート情報

・上記材料の採取期間 西暦 2011 年 1 月～ 西暦 2013 年 12 月

・採取の方法（侵襲性の有無）侵襲性なし

・材料の数量等 特に設けない。

・試料の保管場所（ 名古屋大学医学部呼吸器内科）

・新規採取試料か、既存試料か：既存試料

既存試料の利用の場合、既存試料の利用項目を記載する。

4 使用する診療情報

年齢、性別、喫煙歴、組織型、病期、performance status、合併症（Charlson index）、化学療法レジメンの内容・用量・コース数、疾患特異的体細胞遺伝子変異の有無、全生存期間、化学療法の有害事象、化学療法レジメン中止理由

<研究期間>

承認日～2015 年 3 月 31 日

<研究方法>

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科にて、2011 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までに、抗がん剤治療を受けた患者

上記患者の背景要因・有害事象の発生状況を中心とする抗がん剤安全性情報を収集し、臨床的に意味があると考えられる有害事象、特に Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver4.0 における非血液毒性の発生が、生命予後に及ぼす影響について、下記指標を用いた推定を試みる。

- ・相対危険（ハザード比）
- ・寄与危険（集団寄与危険割合）

<使用する研究費>

運営交付金 科学研究費 厚生労働科学研究費

その他公的研究費（ ）

寄附金・研究助成金 共同研究費（ ）、 受託研究費（ ）

その他（ ）

<共同研究機関>

大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学 教授 祖父江友孝

<外部委託>

無

IV 研究の実施場所

名古屋大学医学部呼吸器内科、先端医療・臨床研究支援センター

V 実施に際しての倫理的配慮について

V-1 <インフォームド・コンセントについて>

疫学研究に関する倫理指針（平成16年6月17日制定、平成19年8月16日全部改正）では、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない」と本指針は定めており、当院においてはホームページ上で公開することとする。

本研究は、診療情報を用いた研究であるため、研究対象者に対して危険や不利益はない。また、連結不可能匿名化を行うため、個人情報の流出などの危険もない。

研究情報の公開の有無 有

V-2 <個人情報の取り扱いについて>

1 個人保護の具体的方法

連結不可能匿名化を行う。

2 個人情報管理者が必要な場合 不要

V-3 <同意の撤回>

ホームページ等での情報開示に対して、事前に研究参加拒否の連絡があった場合は、当該患者は本研究に含まないこととする。研究解析後の申し出に対しては連結不可能匿名化されており、対応できない。

V-4 <対象者が未成年、成人でも十分な判断力がないと考えられる場合>

A 下記特例を対象にしない（対処方法の記載の必要がない）

B 未成年者

C 十分な判断力がない成年者

D 意識のない成年者

E 病名に対する配慮が必要な成年者

F その他（理由：）

V-5 <分析結果の開示>

研究結果の分析結果（個人の検査結果等）の開示予定について記載する。開示しない場合に