

表8 抗がん剤使用による有害事象(ビリルビン増加)の全国推計件数

薬剤名	ビリルビン増加			
	有害事象発生率 P	症例数 N	有害事象件数 P×N	有害事象件数(全国推計) P×N/A
ソラフェニブトシル酸塩	0.1304	3,951	515	1,997
放射線治療	0.0652	-	-	-
ウラシル テガフル	0.0649	4,457	289	1,122
ゲムシタビン塩酸塩	0.0432	43,408	1,874	7,265
エキセメスタン	0.0385	1,132	44	169
Ｌ-アスパラギナーゼ	0.0335	1,620	54	210
オテラシルカリウム ギメラシル テガフル	0.0241	36,663	882	3,418
ベバシズマブ(遺伝子組換え)	0.0194	48,435	940	3,644
イリノテカン塩酸塩水和物	0.0143	50,728	728	2,821
メルカプトプリン水和物	0.0137	2,650	36	141
メトレキサート	0.0132	15,364	203	789
リツキシマブ(遺伝子組換え)	0.0118	26,371	312	1,211
テモゾロミド	0.0116	3,144	37	142
カペシタビン	0.0109	11,801	129	501
シタラビン	0.0095	16,159	154	596
ネダプラチン	0.0058	9,995	58	226
パクリタキセル	0.0058	66,006	381	1,478
ピンクリスチン硫酸塩	0.0054	28,616	156	603
フルベストラント	0.0052	622	3	13
エトポシド	0.0042	27,925	119	459
ビラルビシン	0.0034	17,368	60	231
ドキシソルビシン塩酸塩	0.0026	27,272	70	271
カルボプラチン	0.0018	87,758	159	618
ドセタキセル水和物	0.0017	44,227	75	291
フルオロウラシル	0.0012	99,268	118	458
シスプラチン	0.0008	126,439	101	390
イホスファミド	0.0000	6,448	0	0
フルダラビンリン酸エステル	0.0000	1,649	0	0
ダカルバジン	0.0000	4,610	0	0
オキサリプラチン	0.0000	40,571	0	0
メルファラン	0.0000	3,366	0	0
エルロチニブ塩酸塩	0.0000	4,794	0	0
シクロホスファミド水和物	0.0000	46,558	0	0
タモキシフェンクエン酸塩	0.0000	2,441	0	0
アナストロゾール	0.0000	3,743	0	0
ピカルタミド	0.0000	12,202	0	0
トラスツズマブ(遺伝子組換え)	0.0000	10,780	0	0
ビノレルビン酒石酸塩	0.0000	9,260	0	0
計				29,065

表9 抗がん剤使用による有害事象(間質性肺炎)の全国推計件数

薬剤名	間質性肺炎			
	有害事象発生率 P	症例数 N	有害事象件数 P×N	有害事象件数(全国推計) P×N/A
メトトレキサート	0.0294	15,364	452	1,751
リツキシマブ(遺伝子組換え)	0.0178	26,371	469	1,819
シクロホスファミド水和物	0.0169	46,558	789	3,059
ピラルビシン	0.0154	17,368	267	1,036
カペシタビン	0.0142	11,801	167	649
ビンクリスチン硫酸塩	0.0125	28,616	358	1,389
ゲムシタビン塩酸塩	0.0123	43,408	533	2,064
アナストロゾール	0.0114	3,743	43	166
パクリタキセル	0.0100	66,006	663	2,569
ドセタキセル水和物	0.0084	44,227	372	1,442
トラスツズマブ(遺伝子組換え)	0.0075	10,780	81	313
ベバシズマブ(遺伝子組換え)	0.0068	48,435	328	1,270
エトボシド	0.0067	27,925	187	726
メトトレキサート	0.0058	15,364	90	348
レトロゾール	0.0053	2,861	15	59
オテラシルカリウム ギメラシル テガフル	0.0050	36,663	182	707
エルロチニブ塩酸塩	0.0047	4,794	22	87
放射線治療	0.0008	-	-	-
シスプラチン	0.0000	126,439	0	1
カルボプラチン	0.0000	87,758	0	0
ドキシソルビシン塩酸塩	0.0000	27,272	0	0
ヒドロキシカルバミド	0.0000	2,238	0	0
シクロホスファミド水和物	0.0000	46,558	0	0
オキサリプラチン	0.0000	40,571	0	0
イリノテカン塩酸塩水和物	0.0000	50,728	0	0
エピルビシン塩酸塩	0.0000	32,510	0	0
計				19,456

表10 抗がん剤使用による有害事象の全国推計件数

副作用種類	全国推計件数 $\Sigma(P \times N/A)$
白血球減少	693,019
好中球減少	458,788
血小板数減少	252,336
Cr増加	11,908
CPK増加	11,138
ALT増加	101,614
AST増加	71,362
血中ビリルビン増加	29,065
間質性肺炎	19,456
合計	1,648,686
	(A=0.258)

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

日米 EU における医薬品のリスクマネジメントの状況に関する調査

研究分担者 松田 勉 山形大学大学院医学研究科非常勤講師

**研究要旨**

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発段階から製造販売後に至るまで常に治験薬・医薬品のリスクを適正に管理する方策を検討することが重要となる。特に、新医薬品の製造販売後早期における医薬品安全性監視活動については、その計画の立案を支援することを意図して、2005年9月に「医薬品安全性監視の計画について」として ICH-E2E ガイドラインが示され、さらに、医薬品リスク管理計画の制度が新医薬品等を対象に 2013 年から適用されるようになった。

一方、欧米に関して、米国では、2008 年から、FDA が必要とする医薬品についてリスク評価・リスク緩和戦略 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy; REMS) を作成する対応が行われ、EU では、2005 年から医薬品リスク管理計画が導入され、2012 年 7 月以降、全ての医薬品について医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan; RMP) を提出することとされている。

そこで、昨年度の米国 REMS の調査を踏まえ、本年度は、抗悪性腫瘍薬に関して、日米 EU での最近の製造販売後の対応について調査を行った。

**研究協力者**

渡邊 伸一 平成帝京大学薬学部教授  
益山 光一 東京薬科大学薬学部教授

造販売承認申請する品目から適用されるようになった。

海外においては、米国では、FDA Amendment Act 2007 が 2008 年 3 月に施行され、米国食品医薬品局 (FDA) が必要と判断した場合、企業に対してリスク評価・リスク緩和戦略の提出と実施を求めることが可能となっている。また、欧州では、2005 年から医薬品リスク管理計画が導入され、2012 年 7 月以降、申請者は全ての医薬品の承認申請時に医薬品リスク管理計画を提出することとされている。

このような動きの中で、昨年度の研究では、米国でどのような医薬品に対し、どのような REMS が課されているかについて調査した。

今年度は、日米 EU での製造販売後の医薬品のリスクマネジメントの状況について、品目別

**A. 研究目的**

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発段階から製造販売後に至るまで常に治験薬・医薬品のリスクを適正に管理する方策を検討することが重要となる。特に、新医薬品の製造販売後早期における医薬品安全性監視活動については、その計画の立案を支援することを意図して、2005 年 9 月に「医薬品安全性監視の計画について」として ICH-E2E ガイドラインが示され、さらに、医薬品リスク管理計画の制度が新医薬品等を対象に、2013 年 4 月 1 日以降製

に調査を行った。

## B. 研究方法

日米 EU での製造販売後の医薬品のリスクマネジメントの状況についての調査は、公表されている資料をもとに、同一の医薬品について調査した。

対象となる医薬品は、日米 EU で近年に承認された抗悪性腫瘍薬から選定した。

昨年度の調査結果を踏まえ、米国で 2011 年から 2013 年に承認された抗悪性腫瘍薬のうち REMS の対象となった 3 品目について、日本での承認状況を確認したが、これらはすべて、日本で未承認（2014 年 12 月現在）であったため対象としなかった。

次に、EU で 2013 年に承認された抗悪性腫瘍薬 16 品目のうち、後発医薬品を除く 12 品目について、日本での承認状況と RMP の有無の確認を行ったところ、3 品目（レゴラフェニブ、エンザルタミド及びボスチニブ）は RMP が作成されていた。

これら 3 品目について、日本では公表されている医薬品リスク管理計画<sup>1)</sup>、EU では欧州公開評価報告書（European public assessment report; EPAR）<sup>2)</sup> 中の医薬品リスク管理計画の記載について調査した。米国では、これらの 3 品目について、REMS は課せられていないが、製造販売後に対応すべき内容が PMR and PMC（Postmarketing Requirements and Commitments）として審査報告書等<sup>3)</sup>に記載されていることから、その内容について調査した。

## C. 結果

### 第1 レゴラフェニブ

#### 1. 日本の状況

2014 年 2 月 18 日付の医薬品リスク管理計画

書を確認した結果は次のとおり。

#### (1) 承認年月日等

##### ①承認年月日

2013 年 3 月 25 日

##### ②効能・効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

##### ③用法・用量

160mg を 1 日 1 回、3 週間連日経口投与。その後 1 週間休薬。

#### (2) 安全性検討事項

##### ①重要な特定されたリスク

次の 10 項目が重要な特定されたリスクとされていた。

肝機能障害、血栓塞栓症、高血圧・高血圧クリーゼ、出血、手足症候群、可逆性後白質脳症症候群、消化管穿孔及び瘻、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）／中毒性表皮壊死融解症／多形紅斑、血小板減少、間質性肺疾患（注）

（注）承認後に、国内で症例が集積したことから、間質性肺疾患は、重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更された。

##### ②重要な潜在的リスク

次の 1 項目が重要な潜在的リスクとされていた。

創傷治癒障害

##### ③重要な不足情報

該当なし

#### (3) 医薬品安全性監視計画

次の 3 項目が追加の医薬品安全性監視活動とされていた。

・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患

者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査

- ・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における製造販売後臨床試験
- ・がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における製造販売後臨床試験

(注) 今回の調査時点で、市販直後調査は終了しているため、医薬品安全性監視計画から削除されている。

## 2. EUの状況

2013年6月27日付のEPAR中の記載を確認した結果は次のとおり。

(1) 承認年月日等

### ①承認年月日

2013年8月26日

### ②効能・効果

次の癌を有する成人患者の治療

- ・フルオロピリミジン系化学療法、抗VEGF療法及び抗EGFR療法を含む治療歴を有する又はこれらの治療の対象とならない転移性結腸・直腸癌
- ・増悪した又はイマチニブ及びスニチニブ治療に不耐用の、切除不能又は転移性消化管間質腫瘍

### ③用法・用量

160mgを1日1回、3週間連日経口投与。その後1週間休薬。

(1) 安全性検討事項

#### ①重要な特定されたリスク

次の8項目が重要な特定されたリスクとされていた。

重篤な薬剤性肝障害、虚血性心イベント、高血圧・高血圧クリーゼ、出血、手足皮膚反応(HFSR)、可逆性後白質脳症候群(PRES)、

消化管穿孔及び瘻、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS) / 中毒性表皮壊死融解症(TEN)

#### ②重要な潜在的リスク

次の6項目が重要な潜在的リスクとされていた。

創傷治癒障害、間質性肺疾患(ILD)、心房細動、生殖発生毒性、腎不全、光毒性

#### ③重要な不足情報

次の7項目が重要な不足情報とされていた。

重篤な肝障害患者の安全性、小児の安全性、心臓の病歴を有する患者の安全性、重篤な腎障害患者の安全性、抗生物質との相互作用、BCRP (Brest Cancer Resistant Protein) 基質との相互作用、KRAS 変異癌又は他のバイオマーカーを特徴とする癌のサブタイプにおける効果

(3) 医薬品安全性監視計画

安全性検討事項との対応は記載されていないが、次の6項目が医薬品安全性監視計画とされていた。

・標準治療後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者におけるレゴラフェニブの非盲検第Ⅲb相試験

・標準治療後に増悪した転移性結腸・直腸癌を有するアジア人患者におけるレゴラフェニブとベスト・サポーティブ・ケア(BSC)治療対プラセボとBSC治療の無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

・健常ボランティアにおけるレゴラフェニブの薬物動態に及ぼす抗生物質前治療の影響

・癌患者におけるBCRP基質の薬物動態に及ぼすレゴラフェニブ反復投与の影響

・進行性固形癌を有する患者における心血管

安全性パラメーター、認容性、薬物動態及び抗腫瘍活性を評価するレゴラフェニブの非盲検非無作為化第Ⅰ相試験

・肝転移の根治療法後のステージⅣ結腸・直腸癌を有する患者へのレゴラフェニブのアジュバント療法対プラセボの無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

### 3. 米国の状況

2012年9月27日付及び2013年2月25日付の審査報告関係（Approval letter等）の記載を確認した結果は次のとおり。

#### （1）承認年月日等

##### ①承認年月日

2012年9月27日、2013年2月25日（効能追加）

##### ②効能・効果

- ・フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを用いた化学療法、抗VEGF抗体療法及びKRAS野生型である場合は抗EGFR抗体療法による治療歴のある転移性結腸・直腸癌（CRC）患者の治療、
- ・イマチニブメシル酸塩およびスニチニブリンゴ酸塩による治療歴のある局所進行性、切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍（GIST）患者

##### ③用法・用量

1日1回160mg（40mg錠を4錠）を、28日間を1サイクルとして最初の21日間連続経口投与する。

#### （2）安全性検討事項

FDAでは、副作用については、既承認品目との類似しておりREMSは必要ないとしている。特定されたリスクとしては、重篤な薬剤性肝障害、虚血性心イベント、高血圧、出血、手足皮

膚反応）、可逆性後白質脳症症候群、消化管穿孔及び瘻で、潜在的リスクとしては、創傷治癒障害（他にもあったが非公開）であった。

（3）PMR and PMC（Postmarketing Requirements and Commitments、市販後要求と条件）

PMRとして以下のとおり。

- ・QT/QTc間隔延長について、レゴラフェニブの可能性を評価できる臨床試験の実施
- ・CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19基質の薬物動態について、160mg反復投与の影響を評価する臨床試験の実施
- ・高度の腎臓障害患者での投与量を決定するための臨床試験計画

PMCとして以下のとおり。

- ・レゴラフィニブと活性代謝物（M2M5）の薬物動態に関して、固有かつ外部ファクターの影響を評価するための、統合PPK（population pharmacokinetic）解析報告書の提出
- ・CRRECT試験（14387試験）から、標準治療で進行した転移性結腸直腸がんの患者について、効果と毒性のデータを測定し、レゴラフィニブとM2M5についての暴露反応分析の提出

なお、効能追加の際のPMCは以下のとおり。

- ・14874試験について、全体的な生存率の最終的な分析に基づく成績を提出
- ・レゴラフェニブ、主要代謝物（M2M5）に関する患者の暴露反応分析の提出
- ・微生物純度テストの追加を製剤仕様として含むCMC CBE-30補助剤の提出

## 第2 エンザルタミド

### 1. 日本の状況

2014年10月24日付の医薬品リスク管理計画書を確認した結果は以下のとおり。

(1) 承認年月日等

①承認年月日

2014年3月24日

②効能・効果

去勢抵抗性前立腺癌

③用法・用量

160mgを1日1回経口投与

(2) 安全性検討事項

①重要な特定されたリスク

次の3項目が重要な特定されたリスクとされていた。

痙攣発作、血小板減少、CYP2C8阻害剤との相互作用

②重要な潜在的リスク

次の1項目が重要な潜在的リスクとされていた。

精神神経障害

③重要な不足情報

次の1項目が重要な不足情報とされていた。

肝機能障害患者への投与

(3) 医薬品安全性監視計画

次の4項目が追加の医薬品安全性監視計画とされていた。

- ・市販直後調査
- ・長期特定使用成績調査
- ・去勢抵抗性前立腺患者を対象とした製造販売後臨床試験(国内第I/II相試験[CL-0111]の試験継続)
- ・去勢抵抗性前立腺患者を対象とした製造販売後臨床試験(国際共同第III相試験[CL-0231]の試験継続)

2. EUの状況

2013年4月25日付のEPARを確認した結果は以下のとおり。

(1) 承認年月日等

①承認年月日

2013年6月21日

②効能・効果

進行性又はドセタキセル治療後の転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する成人男性の治療

③用法・用量

160mgを1日1回経口投与

(2) 安全性検討事項

①重要な特定されたリスク

次の8項目が重要な特定されたリスクとされていた。

痙攣発作、高血圧、転倒、幻覚、好中球数減少、非病的骨折、CYP2C8の強力な阻害剤又は誘導剤との相互作用、CYP3A4、CYP2C9又はCYP2C19の基質となる医薬品との相互作用

②重要な潜在的リスク

次の1項目が重要な潜在的リスクとされていた。

認知/記憶障害

③重要な不足情報

次の7項目が重要な不足情報とされていた。

重度の腎機能障害患者、中等度又は重度の肝機能障害患者、生殖/受胎能、非白色人種患者、ECOGのPSが2以上の患者、重度の心血管疾患を有する患者、脳転移又は痙攣発作を起こしやすい要因を有する患者

さらに、CHMP (Committee for Human Medicinal Products、ヒト用医薬品委員会)



は、次の1項目を重要な不足情報に追加するよう指示していた。

アピラテロン酢酸エステルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者

### (3) 医薬品安全性監視計画

痙攣発作、重度の肝機能障害患者及び中等度の肝機能障害患者の3つの安全性検討事項に対応して、それぞれ、次の項目が、医薬品安全性監視計画とされていた。

- ・痙攣発作リスクの高い転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対するエンザルタミド1日160mg投与における痙攣発作のリスクを評価するための承認後安全性試験。
- ・正常な肝機能及び重度の肝機能障害を有する患者を対象とした、エンザルタミド及びN-脱メチルエンザルタミドの薬物動態に対する重度肝機能障害の影響を評価する臨床試験。
- ・正常な肝機能及び中等度の肝機能障害を有する患者を対象とした、エンザルタミド及びN-脱メチルエンザルタミドの薬物動態に対する中等度肝機能障害の影響を評価する臨床試験。

さらに、CHMPは、「アピラテロン酢酸エステルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者」の安全性検討事項（重要な不足情報）に対応して、次の1項目を医薬品安全性監視計画に追加するよう指示していた。

- ・アピラテロン酢酸エステルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者におけるエンザルタミドの有効性データの収集。

### 3. 米国の状況

2012年8月31日付の審査報告関係(Approval letter等)の記載を確認した結果

は次のとおり。

#### (1) 承認年月日等

##### ①承認年月日

2012年8月31日

##### ②効能・効果

ドセタキセルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の治療

##### ③用法・用量

160mgを1日1回経口投与

#### (2) 安全性検討事項

米国はREMS不要となっており、重要なリスク等の特定はされていないが、審査報告書で特記されているリスクとしては、痙攣発作、転倒、骨折であった。

#### (3) PMR（市販後要求）

- ・N-脱メチルエンザルタミドが主要なヒトCYP450酵素で代謝されるかどうかについて、*in vitro*スクリーニングの実施。（なお、結果に応じ必要あれば、臨床薬物相互作用試験の実施）
- ・350人以上の発作の危険性の高い去勢抵抗性前立腺癌患者でエンザルタミド160mg/日で発作の危険性を評価する安全性試験
- ・正常な肝機能及び重度の肝機能障害を有する患者を対象とした、エンザルタミド及びN-脱メチルエンザルタミドの薬物動態に対する重度肝機能障害の影響を評価する臨床試験
- ・エンザルタミド及びN-脱メチルエンザルタミドの薬物動態における、リファンピン（CYP3A及びCYP2C8誘導剤）の影響をみる薬物相互作用試験
- ・エンザルタミドとCYP2D6基質との薬物動態

学的相互作用試験

- ・エンザルタミドと CYP1A2 基質との薬物動態学的相互作用試験

### 第3 ボスチニブ

#### 1. 日本の状況

2014年11月6日付の医薬品リスク管理計画書を確認した結果は次のとおり。

(1) 承認年月日等

##### ①承認年月日

2014年9月26日

##### ②効能・効果

前治療薬に抵抗性又は不耐用の慢性骨髄性白血病

##### ③用法・用量

500mg を1日1回経口投与

(2) 安全性検討事項

##### ①重要な特定されたリスク

次の12項目が重要な特定されたリスクとされていた。

肝毒性、胃腸毒性、アナフィラキシーを含む過敏症、体液貯留、骨髄抑制、心臓障害、感染症、出血、発疹、膵炎／リパーゼ増加、腎障害、間質性肺疾患

##### ②重要な潜在的リスク

次の5項目が重要な潜在的リスクとされていた。

腫瘍崩壊症候群、骨代謝異常、肺高血圧症、腎機能障害患者での使用、肝機能障害患者での使用

##### ③重要な不足情報

該当なし

(3) 医薬品安全性監視計画

次の4項目が追加の医薬品安全性監視活動

とされていた。

- ・市販直後調査
- ・使用成績調査
- ・フィラデルフィア染色体陽性日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験(国内第I／II相試験を製造販売後臨床試験と読み替え、上市まで試験期間を継続)
- ・CML患者を対象とした製造販売後臨床試験(延長試験)(国際共同非盲検延長試験を製造販売承認後も継続)

#### 2. EUの状況

2013年1月17日付のEPARを確認した結果は次のとおり。

(1) 承認年月日等

##### ①承認年月日

2013年3月27日

##### ②効能・効果

1つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有し、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブが適切な治療選択肢とされない、慢性期、移行期及び急性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病(Ph+CML)を有する成人患者の治療

##### ③用法・用量

500mg を1日1回経口投与

(2) 安全性検討事項

##### ①重要な特定されたリスク

次の10項目が重要な特定されたリスクとされていた。

肝毒性、胃腸毒性、アナフィラキシーを含む過敏症、体液貯留、骨髄抑制、QT延長、気道感染症、出血、発疹、膵炎／リパーゼ増加

##### ②重要な潜在的リスク

次の6項目が重要な潜在的リスクとされ

ていた。

腫瘍崩壊症候群、骨代謝への影響／骨ミネラル代謝異常、心毒性（QT 延長を除く）、間質性肺疾患、甲状腺機能異常、免疫毒性

### ③重要な不足情報

次の 13 項目が重要な不足情報とされていた。

小児の安全性、高齢患者における安全性、非白人及び非アジア人患者における安全性、腎機能障害、肝機能障害を有する患者における安全性、心機能障害を有する患者における安全性、直近に又は継続して臨床的意義のある胃腸障害を有する患者における安全性、妊娠及び授乳、発がん性、長期安全性、ボスチニブと P-gp 基質との相互作用、基礎疾患を有する患者における安全性、申請効能における有効性及び安全性情報

### (3) 医薬品安全性監視計画

重要な潜在的リスクに対しては、通常の医薬品安全性監視計画のみで追加の医薬品安全性監視計画はなかったが、重要な特定されたリスク及び重要な不足情報のいくつかの項目に対応して、次の項目が追加の医薬品安全性監視計画とされていた。なお、これらには、通常の医薬品安全性監視計画に含むとされた項目を除いている。

- ・承認後に市販製剤に移行した試験対象患者における下痢の発現率の事後解析
- ・小児を対象とした試験
- ・腎不全を有する患者を対象とした進行中の試験 (B1871020) は臨床的に完了しており、試験報告は準備中で、準備でき次第提出される予定
- ・ボスチニブの発がん性試験が進行中
- ・P-gp 阻害に関する臨床薬物相互作用試験

・単群非盲検複数施設の 1 つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有し、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブが適切な治療選択肢とされないフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph+CML) 患者におけるボスチニブの有効性及び安全性試験

・市販製剤を使用した食事下の健康ボランティアにおける絶対的バイオアベイラビリティの臨床試験

### 3. 米国の状況

2012 年 9 月 4 日付の審査報告関係 (Approval letter 等) の記載を確認した結果は次のとおり。

(1) 承認年月日等

#### ①承認年月日

2012 年 9 月 4 日

#### ②効能・効果

前治療に抵抗性または不耐容の慢性期, 移行期もしくは急性転化期のフィラデルフィア染色体陽性 (Ph+) 慢性骨髄性白血病 (CML) 成人患者の治療

#### ③用法・用量

1 日 1 回 500 mg の食後経口投与

(2) 安全性検討事項

一般的な有害事象は、血液、胃腸、皮膚、疲労であるとし、REMS は通常の市販後調査でよいとしている。

(3) PMR (市販後要求)

- ・ボスチニブの薬物動態について、中等度の CYP3A4 抑制剤 (例えば エリスロマイシン) の作用を評価するための、薬物相互作用試験
- ・患者の 2 年間のフォローアップ調査を行い、200-WW 試験への登録を継続し、2013 年 3 月

28日までのデータを最低限含む最終報告の提出

#### D. 考察

今回調査対象とした3品目の抗悪性腫瘍薬において、日本とEUのRMPの内容を確認したところ、特に、安全性検討事項の重要な不足情報について、日本よりもEUにおいて、多くの項目が設定されていた。EUでは、3品目中2品目において、「小児の安全性」が重要な不足情報に設定されていたが、これは、EUにおいて、小児用医薬品の開発及びアクセスのしやすさを促進させるための小児用医薬品規制(Paediatrics Regulation)が2007年に施行されていることが影響していると考えられた。また、品目によっては、「非白色人種患者」、「非白人及び非アジア人患者における安全性」といった日本で承認される医薬品では設定されることはない項目もEUでは重要な不足情報に設定されていた。これら3品目の日本及びEUにおける安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は同一ではなかったが、それが、品目固有の理由によるものであるのか、それとも、日本とEUの医薬品リスク管理計画に対する考え方の相違、上述のような日本とEUにおける医薬品規制の背景が異なることなど、日本とEUのRMPについて一般的に言えるものであるかについては、今後、調査対象品目を増やして確認する必要があると考えられた。

なお、米国ではREMSを適応している品目は、日本及びEUでRMPが作成されている品目に比して非常に少なく、今回の3品目についてはREMSは作成されていなかったが、不足情報等について、Postmarketing Requirements (PMR) や Postmarketing Commitments (PMC) によって、製造販売後臨床試験等の要求を行っており、

PMRやPMCがApproval letter等に記載されていた。これら3品目は、いずれも、薬物相互作用に関する事項が要求されていた点が特徴的であった。これは、これら3品目の抗悪性腫瘍薬を世界で最初に承認するにあたっての不足情報としての指示であるようにも考えられる。また、日本と米国では承認日が2年以上離れているものもあり、審査の時期や承認時に得られているデータ量の違いが製造販売後の対応の違いに影響している可能性も否定できない。

日本では、2013年4月以降に製造販売承認申請する新医薬品等は承認申請時にRMP案を提出することとされたばかりであり、新医薬品の承認審査期間は約1年であることから、申請された品目が承認されRMPが公開されている品目は限られ、今回の調査で、日米EUにおいて同一品目で製造販売後のリスクマネジメントの状況について確認可能な抗悪性腫瘍薬は3品目のみとなり、限られた範囲での調査となった。

今後、日米EUで承認時期の近い同一品目について、調査対象品目を増やして確認する必要がある。

#### E. 結論

今回の研究では、日米EUにおける医薬品のリスクマネジメントの状況に関して、2013年にEUにおいて承認された抗悪性腫瘍薬のうち、日本において承認されRMPが作成されている3品目について検討を行った。

これら3品目について日米EUの安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画を確認した結果、その内容は必ずしも同一ではない状況が見られた。

今後、日本で承認される新医薬品は、ほぼ全ての品目についてRMPが公開され、医薬品のリ

スクマネジメントの状況について確認するために資料を入手できる環境が整っていくことから、今後も、我が国の医薬品リスクマネジメントをより良いものとするため、日米 EU における医薬品のリスクマネジメントの状況の比較を行い、違いがあるとすればその理由を明らかとするとともに、リスクマネジメントの内容が適切であったか検証していくことも必要と考えられた。

3. その他  
なし

※分担研究者の松田勉は、現在、興和株式会社に所属

## F. 参考文献

1. 医薬品医療機器情報提供ホームページ  
医薬品リスク管理計画について  
[http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html)
2. European Medicines Agency, European public assessment reports  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
3. Drugs@FDA  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimai Y, Takeda T, Manabe S, Teramoto K, Mihara N, Matsumura Y.	Development of a database and processing method for detecting hematotoxicity adverse drug events.	Stud Health Technol Inform.			2015 in press



