

20142703PB

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
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

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～26 年度 総合研究報告書

主任研究者 祖父江友孝

平成 27(2015)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
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

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～26 年度 総合研究報告書

主任研究者 祖父江友孝

平成 27(2015)年 4 月

目 次

I. 総合研究報告

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

平成 25 年度総括研究報告書…………… 9

平成 26 年度総括研究報告書…………… 14

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総合研究報告

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
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業))

総合研究報告書

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

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。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、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、再審査期間中に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。

有害事象発生件数の全国値を、上記3つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、有害事象発生頻度に関するデータが不足しており、限られた施設における少数データに基づく推定値であるために、信頼性には限界がある。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。

研究分担者氏名・所属機関名・職名
長谷川 好規(平成 25-26 年度)
名古屋大学大学院医学研究科 教授
松田 勉(平成 25-26 年度)
山形大学大学院医学系研究科 教授
西本 寛(平成 25 年度)
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 部長
石川 ベンジャミン 光一(平成 26 年度)

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 室長
松村泰志(平成 25-26 年度)
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。このことを通じ、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。

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。

抗がん剤を例として、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の具体的方法を検討した。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを、計測すべき指標として想定した。

大阪大学医学部附属病院（阪大病院）と名古屋大学医学部附属病院（名大病院）において、単剤あたりの有害事象発生頻度の測定を試みた。有害事象の指標としては、血液毒性と間質性肺炎を取り上げた。対象データの特性は以下のとおりである（阪大病院：対象患者数：4210人、注射薬：64種 内服薬：43種 放射線治療、計108種の治療、総投与のべ数：620047件、1症例当たり平均投与数：147回、名大病院：対象患者数：5054人、注射薬：57種 内服薬：32種 放射線治療、計90種の治療、総投

与頻度：668908件、1症例当たり平均投与数：132回）。また、重篤な有害事象として、死亡イベントに対する抗がん剤投与の調査を行った。

有害事象発生頻度について、もう1つの情報源として、再審査期間中に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）を用い検討した。本年度は、条件①：2001年度～2012年度に本邦で承認された抗がん剤であること、条件②：本邦での承認時に承認条件として全例調査の実施が付され、調査時点で全例調査結果（中間解析結果を含む）が公開されている品目であること、を満たす薬剤3剤（平成25年度）および16品目18個（平成26年度）の全例調査結果を調査対象とした。全例調査で収集している情報を用いて、①観察期間について、②抗がん剤の副作用発現頻度に影響を及ぼす因子について、③前治療について、④副作用発現時期について、⑤間質性肺疾患について、検討した。

さらに、今後の医薬品リスク管理計画の検討に際し米国の現状把握は有益であることから、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

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。

大阪大学病院および名古屋大学病院において使用抗がん剤別に計測された有害事象発生率（白血球減少、好中球減少、血小板減

少、クレアチニン増加、CPK 増加、ALT 増加、AST 増加、ビリルビン増加、および、間質性肺炎)を用いて、DPC 施設における当該抗がん剤使用症例数を乗じ、患者調査におけるがん患者数と DPC 施設のがん患者数との割合を用いて換算することにより、有害事象件数(全国推計値)を推定した。また、抗がん剤治療に関連する死亡数の全国値についても同様の方法を用いて推計した。

C. 研究結果

阪大病院また名大病院で使用された抗がん剤全てについて有害事象発生率を求めた。総投与数が少ない場合には信頼性が低いので、阪大病院と名大病院の投与数の総計が 50 以上の薬剤についての結果を報告した。使用抗がん剤別にみた有害事象発生率は、白血球減少、好中球減少、血小板減少については、頻度の高い薬剤における 46.52%、46.85%、47.13%から 0.0%に分布、クレアチニン、CPK については、2.2%、3.2%から 0.0%に分布、ALT、AST、ビリルビンについては、28.70%、16.85%、13.04%から 0.0%に分布しており、クレアチニン、CPK で低い頻度であった。

阪大病院と名大病院で単剤当たり暫定有害事象発生率を比較すると、発生率の値は必ずしも一致しないが、全体の相関係数は 0.90 と高い値であった。

年齢、性別に有害事象発生率を比較すると、間質性肺炎は高齢者で、血小板減少、ALT 増加は、男性で高かった。

DPC 施設における抗がん剤使用症例数(N)は、シスプラチンで 126,439 例、フルオロウラシルで 99,268 例、カルボプラチンで

87,758 例、パクリタキセルで 66,006 例、イリノテカン塩酸塩水和物で 50,728 例と例数が多かった。

有害事象の指標ごとに全使用抗がん剤について合計した有害事象件数(全国推計)は、白血球減少 633,019 件、好中球減少 458,788 件、血小板数減少 252,336 件、Cr 増加 11,908 件、CPK 増加 11,138 件、ALT 増加 101,614 件、AST 増加 71,362 件、ビリルビン増加 29,065 件、間質性肺炎 19,456 件であった。個々の症例としてはそれぞれに重なりはあるものの、有害事象の延べ件数は、1,648,686 件であった。さらに、抗がん剤治療に関連する死亡数の全国値推計としては、56,877 例×(7.8%~54.5%) = 4,400 例~31,000 例と推定された。

企業の使用成績調査等の安全性データを用いて、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、有害事象情報の頻度は、「性別」、「年齢」、「入院・外来」、「体表面積」、「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（初回・1日平均・累積・最終1日）」、「総投与サイクル」、「投与期間」、「転移の有無」、「病期」、「分類」、「治療歴」、「アレルギー歴」、「適正使用基準の適合」、「肝機能障害」、「腎機能障害」、「罹病期間」など影響を受けることが示唆された。また、前治療が行われていることが明らかな品目については、前治療の内容や前治療終了からの期間などの情報を集積しておくことが重要と考えられた。間質性肺疾患等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、全例調査結果はその推定に有益な情報となると考えられた。

阪大病院で入院中に抗がん剤が投与され、その入院中に死亡した症例は2年間で82例あり、抗がん剤投与の死亡との因果関係があることが疑われる症例は、このうち5例（6%）であった。死亡日より遡って30日以内に抗がん剤が投与された患者が51例であり、この数字を基準にすると9.8%であった。

D. 考察

有害事象発生件数の全国値を、上記3つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、有害事象発生頻度に関

するデータは、2施設の大学病院からのものであり、代表性に問題があるとともに、例数としても十分なものではない。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。一方、抗がん剤使用頻度については、現状においてはDPCが最も症例数が多く標準化されたデータソースと考えられるが、今後はNational Receipt Database等の整備が進めば、より広い範囲をカバーできる可能性がある。また、全国のがん患者数については、患者調査とともに、全国がん登録などの活用も考えられる。

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。

E. 結論

有害事象発生件数の全国値を、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、①の有害事象発生頻度に関するデータが不足しており、限られた施設における少数データに基づく推定値であるために、信頼性には限界がある。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。

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):e81133.
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
 15. 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
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 Cancer 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
 8. 松村泰志、村田泰三、武田理宏、島井良重、寺本圭、真鍋史朗、三原直樹. 複数薬剤同時投与データから個別薬剤の副作用発生率を推定するアルゴリズムの提案. 第 34 回日本医療情報学連合大会 2014 年 11 月 (医療情報学 vol34,706-709)
 9. 寺本圭、武田理宏、村田泰三、島井良重、桑田成規、近藤博史、三原直樹、松村泰志. 推定服薬歴 DB による薬剤性肝障害の抽出. 第 34 回日本医療情報学連合大会 2014 年 11 月 (医療情報学

vol34,756-759)

10. 島井良重、武田理宏、真鍋史朗、寺本圭、三原直樹、松村泰志. 電子カルテデータを用いた間質性肺炎の推測－薬剤有害事象発生の把握を目的として－. 第 34 回日本医療情報学連合大会 2014 年 11 月 (医療情報学 vol34,558-561)
11. 武田理宏, 村田泰三、島井良重、真鍋史朗、三原直樹、白鳥義宗、松村泰志. 電子カルテデータを用いたがん治療の有害事象発生状況の網羅的解析. 第 19 回日本医療情報学会春季学術大会 2015 年 6 月予定
12. 島井良重、武田理宏、真鍋史朗、寺本圭、三原直樹、松村泰志. 電子カルテ蓄積データを用いた薬剤性間質性肺炎の発生事例の検出法. 第 19 回日本医療情報学会春季学術大会 2015 年 6 月予定
13. 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. MIE 2015 May, 2015

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

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収集方法に関する調査研究

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、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、再審査期間中に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（厚生省人口動態統計）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、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。

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。このことを通じ、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。

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。

抗がん剤を例として、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の具体的方法を検討した。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを、計測すべき指標として想定した。

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。

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た。その際、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てこの問題を解決した。

有害事象発生頻度について、もう1つの情報源として、再審査期間中に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）を用い検討した。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。

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。

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、今後の医薬品リスク管理計画の検

討に際し米国の現状把握は有益であることから、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

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、アムルピシン）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、アムルピシン(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、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てこの問題を解決した。

本数理モデルを適用し、大阪大学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た。

大阪大学医学部附属病院（阪大病院）の院内がん登録のデータにおいて2010年1月1日~2011年12月31日の期間にがんと診断された患者6676例を対象として、数理モデルの検討を行った。更に、推定精度を高めるために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プローチを考案し、そのコア部分のシステムを作成した。

企業の使用成績調査等の安全性データを用いて、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樣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。

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。

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 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

2011 年から 2013 年に米国 FDA により REMS 指定された品目について検討を行った。当該期間に 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、新有効成分含有医薬品に課される 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。

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。

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 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、これらは、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。

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
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
3. その他
なし

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

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。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、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、再審査期間中に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)を用い検討した。抗がん剤使用頻度については、DPC施設データを用いて検討した。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。

有害事象発生件数の全国値を、上記3つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、有害事象発生頻度に関するデータが不足しており、限られた施設における少数データに基づく推定値であるために、信頼性には限界がある。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。

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

石川 ベンジャミン 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 室長

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。このことを通じ、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。

B. 研究方法

昨年度に引き続き、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。抗がん剤を例として、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の具体的方法を検討した。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを、計測すべき指標として想定した。

大阪大学医学部附属病院（阪大病院）と名古屋大学医学部附属病院（名大病院）において、単剤あたりの有害事象発生頻度の測定を試みた。有害事象の指標としては、血液毒性と間質性肺炎を取り上げた。対象データの特性は以下のとおりである（阪大病院：対象患者数：4210人、注射薬：64種、内服薬：43種、放射線治療、計108種の治療、総投与のべ数：620047件、1症例当たり平均投与数：147回、名大病院：対象患者数：5054人、注射薬：57種、内服薬：32種、放射線治療、計90種の治療、総投与頻度：668908件、1症例当たり平均投与数：132回）。また、重篤な有害事象として、死亡イベントに対する抗がん剤投与の調査を行った。

有害事象発生頻度について、もう1つの情報源として、再審査期間中に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）を用い検討した。本年度は、条件①：2001年度～2012年度に本邦で承認された抗がん剤であること、条件②：本邦での承認時に承認条件として全例調査の実施が付され、調査時点で全例調査結果（中間解析結果を含む）が公開されている品目であること、を満たす薬剤16品目（「カルセド注射用」1）、「マイロターゲット注射用」2）、「ベルケイド注射用」3）、「アリムタ注射用」4）、「メタストロン注」5）、「タルセバ錠」6,7）、「ネクサバル錠」8）、「ゼヴァリン静注用セット」9）、「スーテントカプセル」10）、「サレドカプセル」11,12）、「タシグナカプセル」13）、「スプリセル錠」14）、「タイケルブ錠」15）、「ベクティビックス点滴静注」16）、「トレアキシ点滴静注用」17）及び「ビダーザ注射用」18）18個の全例調査結果を調査対象とした。全例調査で収集している情報を用いて、①観察期間について、②抗がん剤の副作用発現頻度に影響を及ぼす因子について、③前治療について、④副作用発現時期について、⑤間質性肺疾患について、検討した。

大阪大学病院および名古屋大学病院において使用抗がん剤別に計測された有害事象発生率（白血球減少、好中球減少、血小板減少、クレアチニン増加、CPK増加、ALT増加、AST増加、ビリルビン増加、および、間質性肺炎）を用いて、DPC施設における当該抗がん剤使用症例数を乗じ、患者調査におけるがん患者数とDPC施設のがん患者数との割合を用いて換算することにより、有害事象件数（全国推計値）を推定した。また、抗がん剤治療に関連する死亡数の全国値についても同様の方法を用いて推計した。

米国食品医薬品局（FDA）リスク緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategies; REMS）に関しては、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、3 品目（レゴラフェニブ、エンザルタミド及びボスチニブ）を対象に調査を行った。

C. 研究結果

阪大病院また名大病院で使用された抗がん剤全てについて有害事象発生率を求めた。総投与数が少ない場合には信頼性が低いので、阪大病院と名大病院の投与数の総計が 50 以上の薬剤についての結果を報告した。使用抗がん剤別にみた有害事象発生率は、白血球減少、好中球減少、血小板減少については、頻度の高い薬剤における 46.52%、46.85%、47.13%から 0.0%に分布、クレアチニン、CPK については、2.2%、3.2%から 0.0%に分布、ALT、AST、ビリルビンについては、28.70%、16.85%、13.04%から 0.0%に分布しており、クレアチニン、CPK で低い頻度であった。

阪大病院と名大病院で単剤当たり暫定有害事象発生率を比較すると、発生率の値は必ずしも一致しないが、全体の相関係数は 0.90 と高い値であった。

年齢、性別に有害事象発生率を比較すると、間質性肺炎は高齢者で、血小板減少、ALT 増加は、男性で高かった。

阪大病院で入院中に抗がん剤が投与され、その入院中に死亡した症例は 2 年間で 82 例あり、抗がん剤投与の死亡との因果関係があることが疑われる症例は、このうち 5 例(6%)であった。死亡日より遡って 30 日以内に抗がん剤が投与された患者が 51 例であり、この数字を基準

にすると 9.8%であった。

DPC 施設における抗がん剤使用症例数(N)は、シスプラチンで 126,439 例、フルオロウラシルで 99,268 例、カルボプラチンで 87,758 例、パクリタキセルで 66,006 例、イリノテカン塩酸塩水和物で 50,728 例と例数が多かった。

有害事象の指標ごとに全使用抗がん剤について合計した有害事象件数(全国推計)は、白血球減少 633,019 件、好中球減少 458,788 件、血小板数減少 252,336 件、Cr 増加 11,908 件、CPK 増加 11,138 件、ALT 増加 101,614 件、AST 増加 71,362 件、ビリルビン増加 29,065 件、間質性肺炎 19,456 件であった。個々の症例としてはそれぞれに重なりはあるものの、有害事象の延べ件数は、1,648,686 件であった。さらに、抗がん剤治療に関連する死亡数の全国値推計としては、 $56,877 \text{ 例} \times (7.8\% \sim 54.5\%) = 4,400 \text{ 例} \sim 31,000 \text{ 例}$ と推定された。

再審査期間中に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)を用いた検討では、有害事象情報の頻度は、「性別」、「年齢」、「入院・外来」、「体表面積」、「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(初回・1日平均・累積・最終1日)」、「総投与サイクル」、「投与期間」、「転移の有無」、「病期」、「分類」、「治療歴」、「アレルギー歴」、「適正使用基準の適合」、「肝機能障害」、「腎機能障害」、「罹病期間」など影響を受けることが示唆された。また、前治療が行われていることが明らかでない品目については、前治療の内容や前治療終了からの期間などの情報を集積しておく

ことが重要と考えられた。間質性肺疾患等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、全例調査結果はその推定に有益な情報となると考えられた。

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。

D. 考察

有害事象発生件数の全国値を、上記 3 つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、有害事象発生頻度に関するデータは、2 施設の大学病院からのものであり、代表性に問題があると同時に、例数としても十分なものではない。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。一方、抗がん剤使用頻度については、現状においては DPC が最も症例数が多く標準化されたデータソースと考えられるが、今後は National Receipt Database 等の整備が進めば、より広い範囲をカバーできる可能性がある。また、全国のがん患者数については、患者調査とともに、全国がん登録などの活用も考えられる。

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。

E. 結論

有害事象発生件数の全国値を、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の 3 つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、①の有害事象発生頻度に関するデータが不足しており、限られた施設における少数データに基づく推定値であるために、信頼性には限界がある。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。

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
3. その他
なし