

薬剤の安全情報をガイドラインに盛り込むためのリスク管理計画書の分析

研究分担者 棟近雅彦 早稲田大学理工学術院 創造理工学部 経営システム工学科

研究要旨：社会的責任に応える医療の基盤として、診療ガイドラインの果たす役割は大きい。ガイドラインに盛り込まれるエビデンスの多くは、論文などの試験に関する情報を基にしている。2013 年から、医薬品リスク管理計画(RMP)として医薬品の安全な使用に関する情報がまとめられている。本研究では、医薬品リスク管理計画から、ガイドラインの改訂に役立つ情報を取得することが可能かどうか検討する。

MedDRA の標準用語集を使用することにより、RMP における重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報についての検討に加えて、黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインを対象として、RMP からリスク情報を抽出できるか、ガイドライン作成者にどのような情報を提供できるか、という視点でも分析した。

RMP からの抽出においては、本文に基づく自動抽出と目視に基づく抽出の差異に着目し、SOC に基づいて絞り込むことで目的の一部を達成できたが、抽出方法の精緻化が今後必要であることがわかった。また、黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインに基づく分析では、検討範囲の詳細化および追加の必要性や、RMP への追加候補と考えられるリスクも抽出できた他のガイドラインについても同様の分析を実施して、両者の関係を整理する必要があることがわかった。

A. 研究目的

社会的責任に応える医療の基盤として、診療ガイドラインの果たす役割は大きい。診療ガイドラインの構築において、診療での医薬品の適切な使用に関する情報は重要である。医薬品は、病気を治すなどの効能・効果を有する一方、健康を害するさまざまな副作用を発生させる。近年、医薬品をめぐる状況も大きく変化しており、治療効果が強い反面、副作用の発現率や重篤度の高い医薬品が開発・市販されてきている。

医薬品を安全かつ安心して使い続けるためには、製造販売後にそのリスクを最小化し、リスクとベネフィットのバランスを取ることが重要である。2013 年から、

医薬品リスク管理計画(RMP)として医薬品の安全な使用に関する情報がまとめられている。

ガイドラインに盛り込まれるエビデンスの多くは、論文などの試験に関する情報を基にしている。本研究では、医薬品リスク管理計画から、ガイドラインの改訂に役立つ情報を取得することが可能かどうか検討する。その際、MedDRA の標準用語集を使用することにより、RMP における重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報についての検討をする。さらに、黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインを対象として、RMP からリスク情報を抽出できるか、ガイドライン作成者にどのような情報を

提供できるかを検討することも目的とした。

B. 研究方法

医薬品リスク管理計画の安全性検討事項は、医薬品のベネフィット・リスクのバランスに影響を与える可能性のある重要なリスクや情報を全体的にまとめたものである。以下の3つの要素で構成される。

- ① 重要な特定されたリスク
- ② 重要な潜在的リスク
- ③ 重要な不足情報

この観点から、対象とする RMP について、下記の手順で分析する。

(1) 文章中の MedDRA 用語を抽出するためのツールである MedDRA Checker

(以下 MC) に RMP 本文を入力し、詳細なリスクを取得できるか検討した。その結果、詳細なリスクだけでなく、「検査」や「白血球」といった、リスクでない用語も抽出されることがわかった。これは、MedDRA 用語が臨床試験等のデータ入力、検索、評価、提示の用語を統一するために開発されたためである。したがって、MC に RMP 本文を入力するだけでは、詳細なリスクを抽出できない。

そこで、MC で MedDRA 用語を抽出したあとに、そこから詳細なリスクを特定する 2 種類の方法を検討した。まず、詳細なリスクはリスクの総称を詳細にしたものであるため、それらは同一分類の MedDRA 用語であると考えられる。そこで、MC に RMP 本文を入力し、MedDRA 用語一覧を参考にし、リスクと同一分類の MedDRA 用語を詳細なリスクとする。

これを方法①とする。

つぎに、RMP 本文を見ると、詳細なリスクの後には、リスクの発現率が記述されていることが多い。そのため、後に発現率が書かれている MedDRA 用語は、詳細なリスクである可能性が高いと考えられる。したがって、MC で抽出された用語のうち、後に数値が記載されているものを詳細なリスクとする。これを方法②とする。

(2) 2つの方法で詳細なリスクを抽出できるか確認するため、前立腺がんに関連のある4つの RMP に各方法を適用した。これらの本文には、多くの詳細なリスクが記載されている。特定されたリスクと潜在的リスクごとに適用する。

(3) 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインに関連する薬剤について、RMP が存在する場合には、ガイドラインに含まれるリスク表現との対応関係を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、公開されている文書のみを対象としているため、倫理面の問題はないと判断した。

C. 結果と考察

(1) 前立腺がんを対象とした方法の比較

2つの方法で詳細なリスクを抽出できるか確認するため、前立腺がんに関連のある4つの RMP に各方法を適用した。これらの本文には、多くの詳細なリスクが記載されている。たとえば、方法①に基づくと、リスクである間質性肺疾患は、器官別大分類 (System Organ Class, 以下

SOC) の分類が「呼吸」であることが分かる。つぎに、詳細なリスクだと考えられる SOC の分類が「呼吸」である用語を探す。すると、「急性呼吸症候群」、「肺疾患」、「肺浸潤」、「肺臓炎」、「呼吸窮迫」、「呼吸窮迫症候群」の 6 つが該当する。そこで、これらの用語を詳細なリスクとする。以上より、「リスクの分類と共通の分類である MedDRA 用語を詳細なリスクとする。

また、詳細なリスク以外の MedDRA 用語が抽出された。これらは、血液中の物質を表す用語や、状態を表す用語が多かった。これらの用語の MedDRA による分類について調査したところ、「臨検」や「全身」に分類される用語が多かった。そのため、これらに分類される MedDRA 用語は、詳細なリスクでないことが多いと考えられる。

特定されたリスクと潜在的リスクごとに適用した結果を、表 1 に示す。なお、各方法で詳細なリスクと判定した用語のうち、正しいものの割合を正当率、詳細なリスクで抽出できたものの割合を網羅率とする。

表 1 特定されたリスクと潜在的リスクに関する 2 つの抽出方法の適用結果

	特定されたリスク		潜在的リスク	
	方法①	方法②	方法①	方法②
A: 目視により確認した詳細なリスクの数	120		17	
B: 各方法で詳細なリスクと判定した数	129	113	8	8
C: Bの内、Aと一致した詳細なリスクの数	70	113	5	8
正当率(C/B)	54.30%	100.00%	62.50%	100.00%
網羅率(C/A)	58.30%	94.20%	29.40%	47.10%

表 1 より、特定されたリスクに関しては、正当率、網羅率ともに、方法②のほうが高くなった。一方、方法①は、リスクと同じ分類だが、詳細なリスクではない MedDRA 用語が多くあるため、正当率が低くなった。したがって、特定され

たリスクに対しては、方法②が適切と考えられる。また、潜在的リスクに関しては、方法②の正当率は高いが、網羅率が方法①、②ともに低くなった。これは、潜在的リスクは医薬品との因果関係が明らかでなく、発現率が書かれていない場合があるからだと考えられる。したがって、潜在的リスクに対しては、方法①、②以外を検討する必要がある。しかし、潜在的リスクに含まれる詳細なリスクは、特定されたリスクと比べて数が少ないため、目視による抽出も許容できると考えられる。

(2) 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン

注射に用いる薬剤で、RMP 発行済みのものは、アイリーアとマキュエイドであった。RMP 未発行のものとしては、マクジェンとルセンティスがあげられていた。ガイドラインおよび RMP 上におけるリスク表現を抽出し、MedDRA コード等で類似と考えられるものを対応づけて整理した結果を表 2 に示す。この結果から、ガイドラインに記載されている眼内炎というリスクについて、RMP 上では検討すべき範囲として、前房内細胞、前房のフレア、前房の炎症などと詳細化できるものがあつた。腸間膜動脈閉塞については追加のリスクとして考えることができ、胚・胎児毒性についても新たに検討する候補として考えられるものを抽出できた。

一方で、ガイドラインには存在した緑内障や結膜浮腫等について RMP のリスクとして追記すべきかどうかを検討することもできる。疾患の治療の際の副作用について記述しているため、薬剤に関連があるかどうかなどの検討は必要である

が、候補となるリスクを列挙するためにガイドラインを参照する際の分析方法を示すことができたと考えられる。

表 2 ガイドライン上のリスクと RMP 発行済み薬剤におけるリスク表現の比較

ガイドライン	アイリーア	マキュエイド
白内障	外傷性白内障	白内障、水晶体混濁
眼内炎	前房内細胞、前房のフレア、前房の炎症、房水のフィブリン、脈絡膜炎、毛様体炎、眼内炎、眼内感染、眼の炎症、前房蓄膿、中間部ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、非感染性眼内炎、偽眼内炎、網膜血管炎、ブドウ膜炎、硝子体細胞及び硝子体炎	眼内炎
眼圧上昇	眼圧上昇	眼圧上昇
虚血性脳卒中	脳卒中	
心筋梗塞	心筋梗塞	
網膜裂孔	網膜裂孔及び網膜剥離	
動脈血栓塞栓	動脈血栓塞栓 腸間膜動脈閉塞 胎・胎児毒性	
結膜浮腫		
緑内障		
結膜下出血		
水晶体損傷		

(3) 考察と今後の課題

前立腺がんを対象として RMP を分析したところ、RMP 文書内からリスクを抽出する方法を様々考えることができた。抽出すべくリスクをもとに検討したところ、方法によって、抽出されるリスクが変化すること、一部のリスク表現を補完することが可能であることが確認された。

薬剤を限定した検討した結果としては、表 3 に示すものがあげられる。表 3 では、特定すべき詳細なリスクに対して、方法の違いによって、抽出されるものが異なることが分かった。

表 3 イクスタンジカプセルに関する分析

薬品名	リスク	特定すべき詳細なリスク	リスクとの関連による検討で特定できたリスク(方法①)	発現率や発生件数による検討で特定できたリスク(方法②)
イクスタンジカプセル 40mg	痙攣発作	痙攣部分発作、失神	卒中、痙攣部分発作、痙攣、発作、部分発作、脳卒中、失神	
	血小板減少	血小板数減少、血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少症	Cl、CL ₂ 、P、リン、血小板数、血小板減少、血小板増加	
	QYP2C8阻害剤との相互作用			
	精神神経障害	健忘、認知障害、認知症、精神的機能障害、注意力障害、記憶障害、幻覚、幻視、悪夢、夜間覚醒		記憶障害、幻覚

RMP の量は膨大であるため、これらの方法を精緻化していきながら、形態素解析、tf-idf 値などを用いた追加の分析をす

ることによって、抽出すべきリスクを効率的に選定できるのではないかと考えられる。

また、「うつ病」が薬効の 4 つの RMP に、1)患者の副作用のモニタリング、2)副作用の原因薬剤調査という目的に対する結果の整理方法を適用した。1)の整理方法を適用した結果を表 4 に示す。

表 4 リスク情報一覧表(うつ病)

一般名	薬品名	リスク	
ベンラファキシン塩酸塩	イフェクサーSRカプセル37.5mg/75mg	セロトニン症候群	
		痙攣	
		離脱症候群	
		血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加	
		QT 延長/トルサードポアント(TdP)	
		脂質への影響	コレステロール増加 脂質代謝異常
		低ナトリウム血症/抗利尿ホルモン不適合症候群(SIADH)	
		皮膚粘膜眼症候群(SJS)/中毒性表皮壊死融解症(TEN)/多形紅斑	
		アナフィラキシー	
		尿閉	
アリピプラゾール	エビリファイ錠 3mg/6mg/12mg、エビリファイ散1%、エビリファイ内用液 0.1%、エビリファイOD錠 3mg/6mg/12mg/24mg、エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg/400mg、エビリファイ持続性水懸筋注用300mgシリンジ/400mgシリンジ	悪性症候群	
		錐体外路症状	遅発性ジスキネジア 嚥下性肺炎
		麻痺性イレウス	
		アナフィラキシー	
		横紋筋融解症	
		高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡	
		低血糖	
		痙攣	
		無顆粒球症、白血球減少	
		肺塞栓症、深部静脈血栓症	
肝機能障害			
デュロキセチン塩酸塩	サインバルタカプセル20mg/サインバルタカプセル30mg	セロトニン症候群	
		悪性症候群	
		抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)	
		痙攣・幻覚	
		肝障害	ランアミノトランスフェラーゼ上昇 肝炎 黄疸
		皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)	
		アナフィラキシー反応	
		高血圧クリーゼ	
		尿閉	
		痙攣	
エスタロブラムシウ酸塩	レクサプロ錠10mg	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群	
		セロトニン症候群	
		QT 延長、心室頻拍(torsades de	

表 4 から、異なる薬効でも整理方法を適用できることが確認できた。

また、もともとのリスクが MedDRA コードに該当しない場合の抽出も課題であ

るため、今後取り組んでいくことが必要であることも分かった。

さらに、複雑なガイドラインの分析による、分析方法の妥当性の評価およびガイドライン改訂に向けた提言の整理も必要である。そのためにも、本文に対するテキストマイニング手法などの分析手法の確立が不可欠である。

D. 健康危険情報

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

[1] 平成 25 年度の安全対策について(まとめ)

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/000051942.pdf>

[2] PMDA 医薬品医療機器総合機構ホームページ

http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html

[3] 医薬品リスク管理計画（RMP）策定の手引き

<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/rmp.pdf>

[4] 過去の薬害事件の教訓は如何に薬事制度に活かされたか

http://www.pmrj.jp/publications/02/shiryo_slides/yakugai_shiryo20121128-1.pdf

[5] 医薬品・医療機器の製造販売後対策
<http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/10-2/kousei-data/PDF/22010232.pdf>

[6] 医薬品の安全性検討事項ならびに医薬品安全性監視計画作成に関する自主ガ

イダンス

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/publishing_center/pdf/009.pdf

[7] 日本眼科学会，黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン

http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/macular_disease.pdf