



医薬品の製造販売後の安全性確保 に関する行政施策と、関連するバイ オマーカーおよび薬剤疫学研究

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長

東北大学大学院薬学研究科 客員教授

齋藤 嘉朗

本日の講演

1. 概論(市販後安全対策の重要性)
2. 製造販売後(市販後)安全対策の概要
3. 個別の製造販売後安全対策(ガイドライン等)
 - a) 副作用報告制度と添付文書改訂等の行政措置
 - b) 製造販売後安全管理の基準に関する症例(GVP)
 - c) 製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(GPSP)
 - d) 医薬品リスク管理計画
 - e) 他の動き
4. 医療情報データベースを用いた研究紹介
5. 重篤副作用バイオマーカーに関する研究紹介

1. 概論

(市販後安全対策の重要性)

新薬開発

新薬開発は、**長い期間**、**多額の経費**をかけて、**安全性**を確認する試験を行い、**厳しい審査**を受けて、**安全と判断**された場合にのみ、**販売が承認**される。

一つの薬が販売に至るまで:

開発期間: 平均 9.2年

開発経費: 平均 484億円

承認に至る割合: 18%

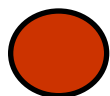
(2000~2008年: 国内製薬企業27社)



しかし.....

時として、承認・販売後に、**予期せぬ重大な副作用**が発覚することがあり、大きな**社会問題**に発展し、販売中止に至ることがある。

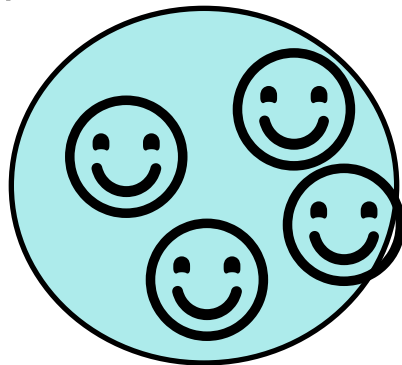
承認前と承認後の投与患者数と副作用検出



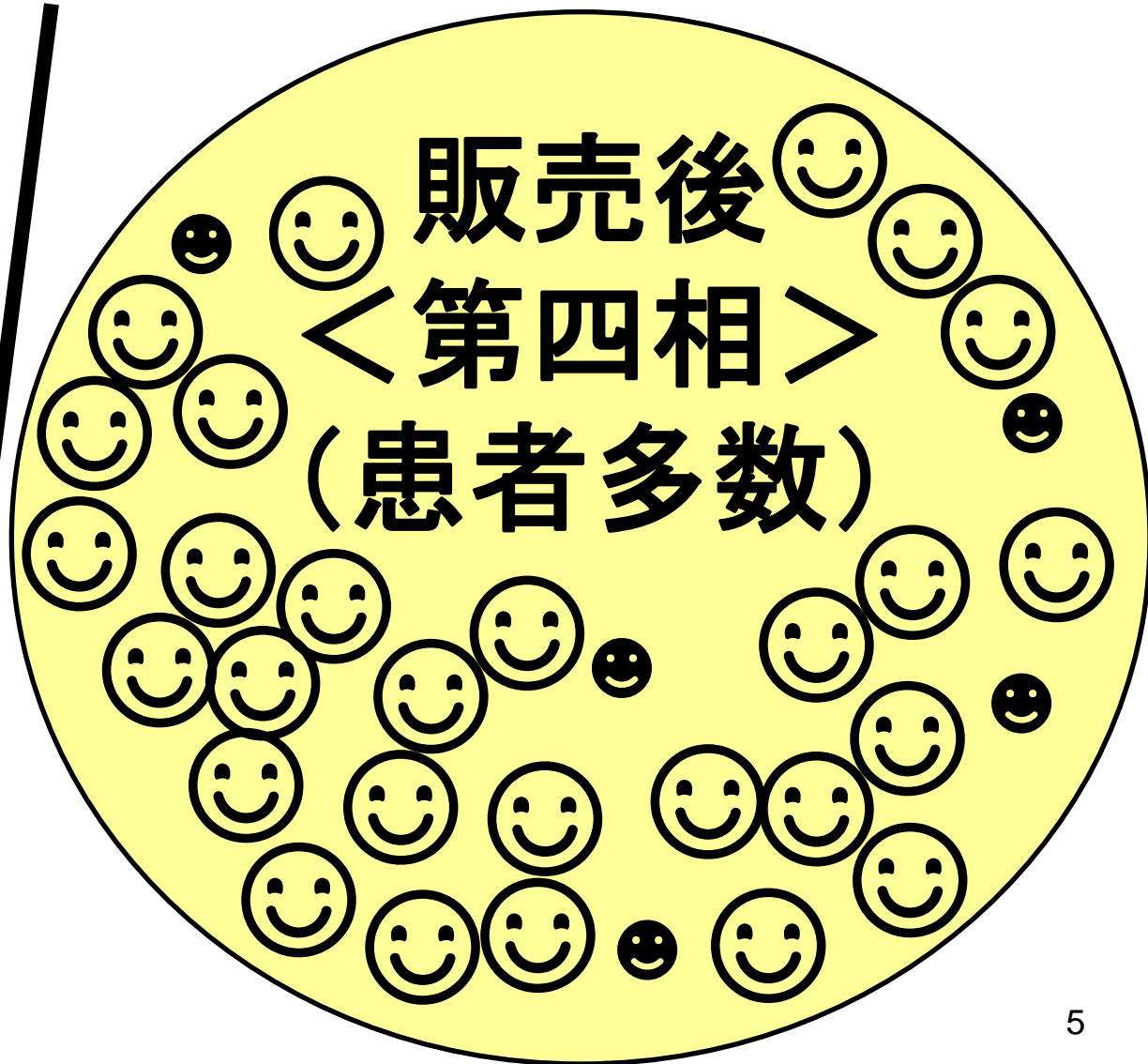
第一相試験
(健常人
約20人)
薬物動態
忍容性



第二相試験
(患者約50人)
用量反応性
用量設定



第三相試験
(患者100人以上)
有効性・安全性



承認前（臨床試験）データの限界

◆ 5つのToo

- Too few (患者症例数が少ない)
- Too simple (患者の病態が単純)
- Too narrow (適応範囲が狭い)
- Too median aged (年齢範囲が狭い)
- Too brief (投与期間が短い)

福島宏：くすりの適正使用協議会 RAD-AR News Vo. 11(1), 2001

他に

- 専門医が投与
- 国際共同治験等による日本人データの少数化

承認審査段階では限界がある安全性評価

臨床試験における安全性把握の限界

- ・ 限られた数の患者集団
- ・ 患者の選択 / 除外基準による、集団からはずれた患者の除外

承認・販売開始後の投薬患者の増加

- ・ 様々な背景を有する患者への投与
(遺伝的な体内タンパク質機能の違い、併用薬、
肝臓・腎臓障害、小児・高齢者、食事内容、喫煙や嗜好品、等)

承認前に検出されなかった副作用の発現！

サリドマイドの安全管理システム

2008年10月 新たな適用(多発性骨髄腫)で承認

サリドマイド製剤安全管理手順を遵守して使用

(TERMS: Thalidomide Education and Risk Management System)

- ✓ 処方医師、責任薬剤師、患者(薬剤管理者の情報を含む)の情報を登録
- ✓ 処方医師は日本血液学会の専門医等とし、製薬企業は事前に情報提供
- ✓ 処方医師は、患者と薬剤管理者に教育し、その理解度を確認
- ✓ 責任薬剤師も製薬企業より情報提供を受けると共に、調剤に際し、遵守状況等確認票を販売企業にFAX送信し、確認を受ける
- ✓ 患者は妊娠回避を徹底
- ✓ 本手順の遵守状況を、第三者評価機関により評価

副作用が強い薬でも、適正に使用すれば安全に服薬し薬効を期待できる

2. 製造販売後（市販後） 安全対策の概要

医薬品の審査・管理関係の組織図

厚生労働省

・医薬食品局

総務課

医薬品副作用被害
対策室

審査管理課

医療機器審査管理室
化学物質安全対策室

安全対策課

監視指導・麻薬対策課

血液対策課

食品安全部

・医政局

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

・新薬審査部(第1, 2, 3, 4, 5部)
再生医療製品等審査部、
ワクチン等審査部、
一般薬等審査部、
医療機器審査部(第1, 2, 3部)

・安全第1、2部、品質管理部

・健康被害救済部

国立医薬品食品衛生研究所

・薬品、生物薬品、生薬、遺伝子細胞医薬、
医療機器、有機化学
・医薬安全科学部、安全情報部
・毒性、薬理、病理、変異遺伝

製造販売後安全対策の概要

製造販売後安全対策制度

(PMS: Post-Marketing Surveillance)

① 副作用・感染症報告制度

個別の副作用症例に関し、発生毎に製造販売業者(製薬企業)または医療機関・薬局から厚生労働省宛に報告される。

② 再審査制度

新医薬品等に関し、製造販売承認後、一定期間(4~10年、原則8年)、使用の成績等に関する調査を行い、その結果に基づいて有効性・安全性の評価を再審査する制度

③ 再評価制度

既に承認された医薬品について、最新の医学・薬学の学問水準から有効性・安全性を見直す制度

再審査制度

新医薬品の再審査期間

新医薬品の種類	期間
希少疾患用医薬品(オーファンドラッグ)	10年
新有効成分含有医薬品	8年
新投与経路医薬品、新医療用配合剤	6年
新効能医薬品、新用法・新用量医薬品	4年

再審査期間中は、特許が失効していても、後発医薬品を販売することはできない

再審査申請のための資料

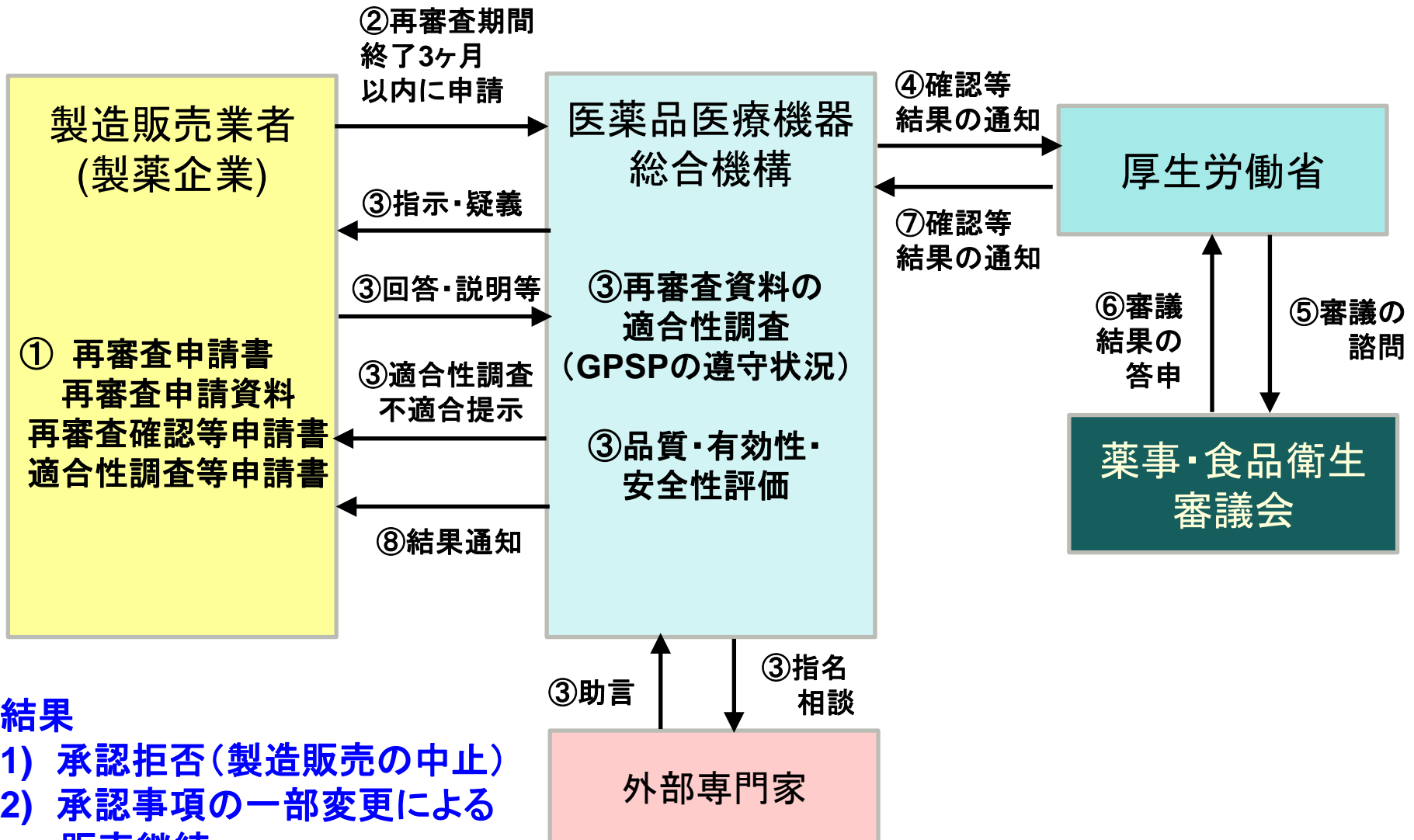
通常的安全性監視活動
(特定)使用成績調査
製造販売後臨床試験

リスクの内容、監視やリスク最小化の実施内容、組織体制等を記した**医薬品リスク管理計画書(旧製造販売後調査等基本計画書)**を、原則承認の1ヶ月前までに、医薬品医療機器総合機構(PMDA)に提出

 結果を、「**安全性定期報告**」としてPMDAに提出
(厚生労働大臣が承認時に指示した日から2年間は半年毎、以降は1年毎)

- ✓ 他に、同一成分製品の副作用情報、規制情報を「**定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER)**」として、同時に提出

再審査のフロー



結果

- 1) 承認拒否 (製造販売の中止)
- 2) 承認事項の一部変更による販売継続
- 3) いずれにも該当しない

再評価制度

既に承認された医薬品について、最新の医学・薬学の学問水準から有効性・安全性を見直す制度

① 定期的再評価

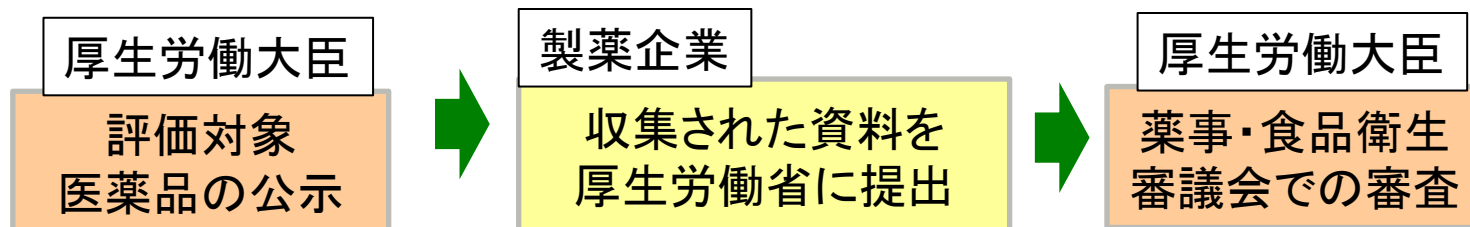
医療用医薬品を5グループに分け、5年ごとに1つのグループに関して再評価する。有効性・安全性に関して文献調査により、評価対象を決定。

② 臨時の再評価

緊急的な問題や薬効群全体としての問題が発生した場合等、当該医薬品(群)の有用性の観点から行う。

③ 品質再評価

溶出試験(決められた時間内に溶け出す有効成分の量をin vitro(試験管内)で測定する方法)の規格がなかった1995年以前の医療用医薬品に関して、当該試験を行い、品質の信頼性を確保する制度(ほぼ終了)



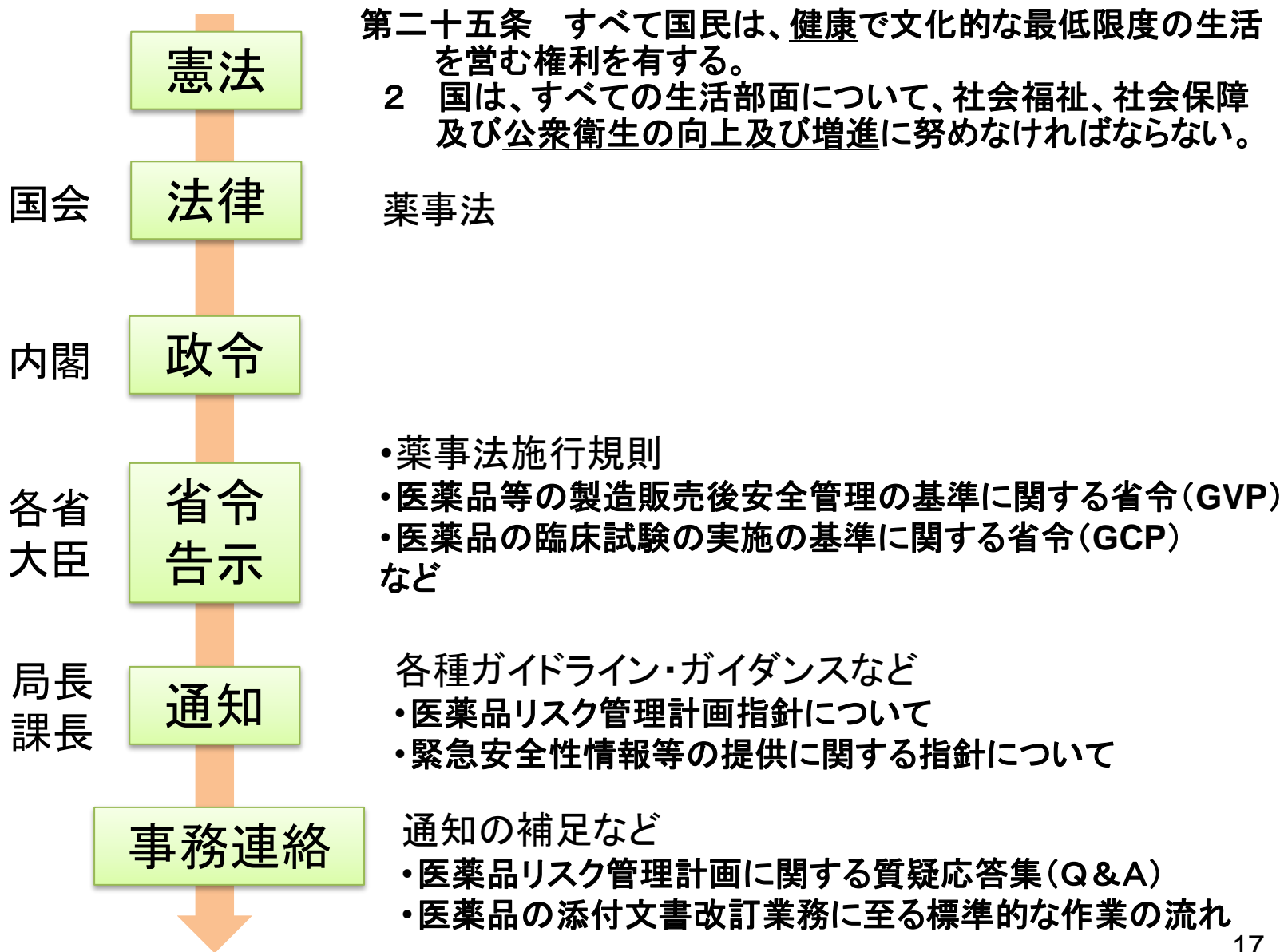
3. 個別の製造販売後安全対策 (ガイドライン等)

a) 副作用報告制度と添付文書改訂等の行政措置

法令・通知の構成

大枠

詳細



副作用・感染症報告制度

1. 企業報告制度

2. 感染症報告制度

ワクチンや動物細胞を用いた遺伝子組換え医薬品、輸血用血液製剤など、人や動物に由来するものを原材料として製造される生物由来製品に関し、感染症に関する種別発生状況や発生症例一覧、研究報告などを、製造販売業者がPMDA(法律上は厚生労働大臣)に6ヶ月毎に報告する制度。

3. 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度

4. WHO国際医薬品モニタリング制度

サリドマイド事件を契機に、世界保健機関(WHO)が1968年に開始した制度。各国が「WHO国際医薬品モニタリングセンター」に副作用情報を報告し、WHOはその情報を整理して各国に提供する。

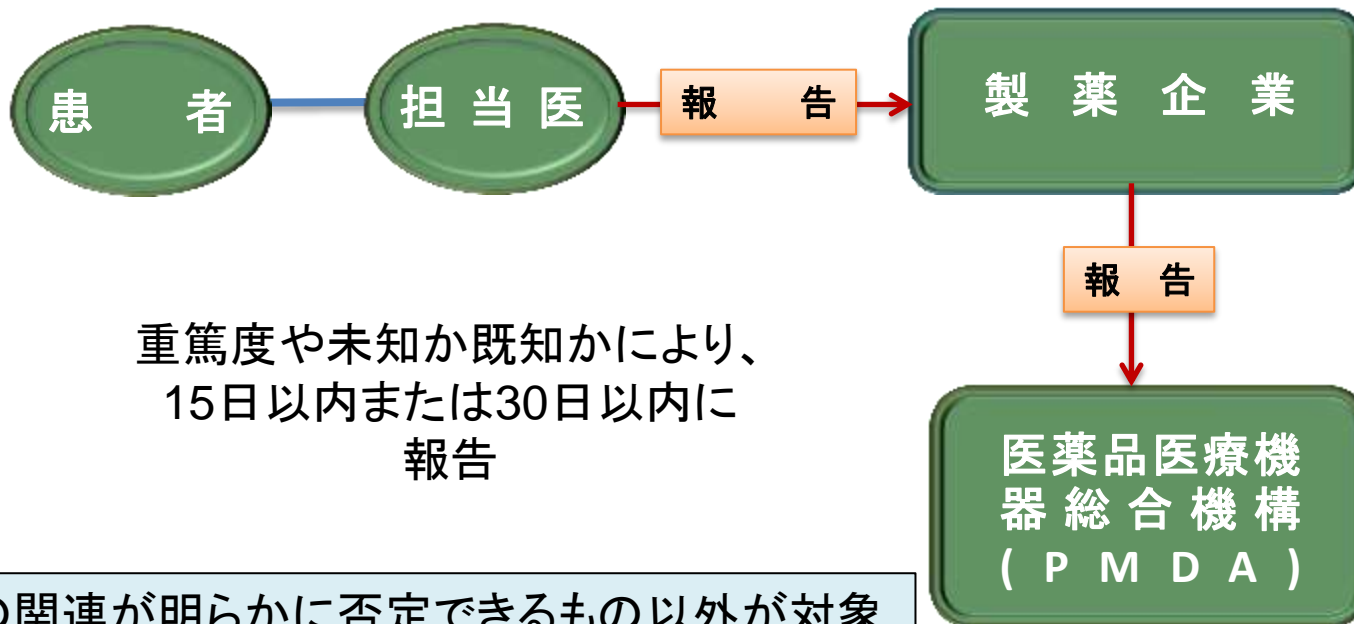
報告義務のある副作用(重篤副作用)とは

薬事法施行規則第253条及び第273条

- ①死亡
- ②障害
- ③死亡につながるおそれのある症例
- ④障害につながるおそれのある症例
- ⑤治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(施行規則第253条にあっては③又は④に掲げる事項を除く。)
- ⑥①から⑤までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- ⑦後世代における先天性の疾病又は異常

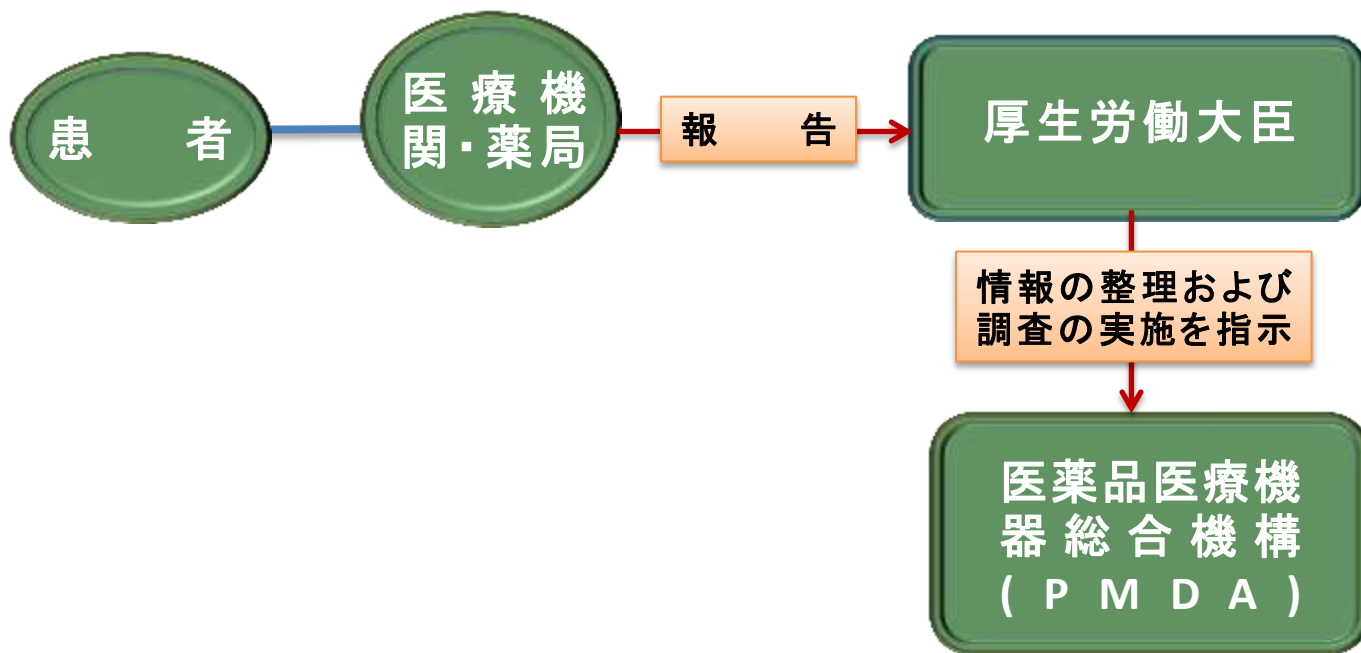
医薬品副作用報告制度（企業報告制度）

企業報告制度： 薬事法第77条4の2第1項の規定により、製薬会社（医薬品の製造販売業者）は、重篤副作用が起きたという情報を入手した場合には、一定期間内に（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）宛、報告しなければならない。



副作用報告制度(医薬品・医療機器等安全性情報報告制度)

医療機関報告制度： 薬事法第77条4の2第2項の規定により、全ての医療機関・薬局では、副作用等の発生を知った場合は、危害の発生または拡大防止が必要なものについて、厚生労働大臣宛、報告しなければならない。



医薬品副作用・感染症報告制度の報告期限

未知・既知	重篤性	医薬品副作用報告		感染症報告	
		国内	国外	国内	国外
未知 (添付文書に 未記載)	死亡	15日 + FAX等	15日	15日 + FAX等	15日 + FAX等
	重篤	15日	15日	15日 + FAX等	15日 + FAX等
	非重篤	定期報告	—	15日 + FAX等	—
既知 (添付文書に 記載)	死亡	15日	—	15日 + FAX等	15日 + FAX等
	重篤(承認 2年以内)	15日	—	15日 + FAX等	15日 + FAX等
	重篤 (上記以外)	30日	—	15日 + FAX等	15日 + FAX等
重篤な副作用の発生数、発生 頻度等の著しい変化		15日	15日	—	—
外国での行政措置報告(販売中 止や回収など)		—	15日 + FAX	—	15日
研究報告(死亡や重篤な副作用、 発生頻度の大幅な増加傾向など)		30日		30日	

添付文書

添付文書は、薬事法
第52～54条に規定
されている公的文書

製薬企業が医療関係者に情報を提供する媒体の中で最も基本的なもの

承認時
臨床試験の情報に基づき作成



市販後
副作用報告や使用成績調査
の情報を基に改訂していく

患者の安全を確保するために常に最新の安全性情報を記載する必要

作成・改訂年月日

貯法、取扱上の注意等

規制区分

薬効分類名

販売名

日本薬局方等の名称

一般的名称

欧文名

日本標準商品分類番号

承認番号

薬価基準収載年月

販売開始年月

再審査・再評価の公表年月

警告

禁忌

組成・性状

効能・効果

用法・用量

使用上の注意

慎重投与

重要な基本的注意

相互作用

併用禁忌

併用注意

副作用

重大な副作用

その他の副作用

高齢者への投与

妊産婦・授乳婦への投与

小児等への投与

臨床検査結果に及ぼす影響

過量投与

適応上の注意

その他の注意

薬物動態

臨床成績

薬効薬理

取り扱い上の注意

承認条件

包装

主要文献および請求先

抗インフルエンザウイルス剤
タミフルカプセル75
TAMIFLU[®]
 オセルタミビルリン酸塩カプセル

規制区分：処方せん医薬品^{（※）}
 貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示の使用期限
 限内に使用すること
 （7年）

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	Z1200AMY00238
薬価収載	2001年2月（治療） （薬価等一環決定適用）
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月
※ 再審査結果	2010年6月



抗インフルエンザ薬 タミフルの添付文書

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
 また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること。②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
 なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

販 売 名	タミフルカプセル75	
成 分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	オセルタミビルリン酸塩 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)
	添加物	内容物：部分アルファ化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディ	明るい灰色
剤 形	硬カプセル（2号）	
外 形		
長 径	約 17.8 mm	
平均質量	約 230 mg	

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
 特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
2. 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 (1) 高齢者（65歳以上）
 (2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
 (3) 代謝性疾患患者（糖尿病等）
 (4) 腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
3. 1歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性及び有効性は確立していない（「小児等への投与」の項参照）。
4. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。

※【用法・用量】

1. 治療に用いる場合
 通常、成人及び体重37.5 kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75 mgを1日2回、5日間経口投与する。
2. 予防に用いる場合
 (1) 成人
 通常、オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回、7～10日間経口投与する。
 (2) 体重37.5 kg以上の小児
 通常、オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回、10日間経口投与する。

＜参考＞

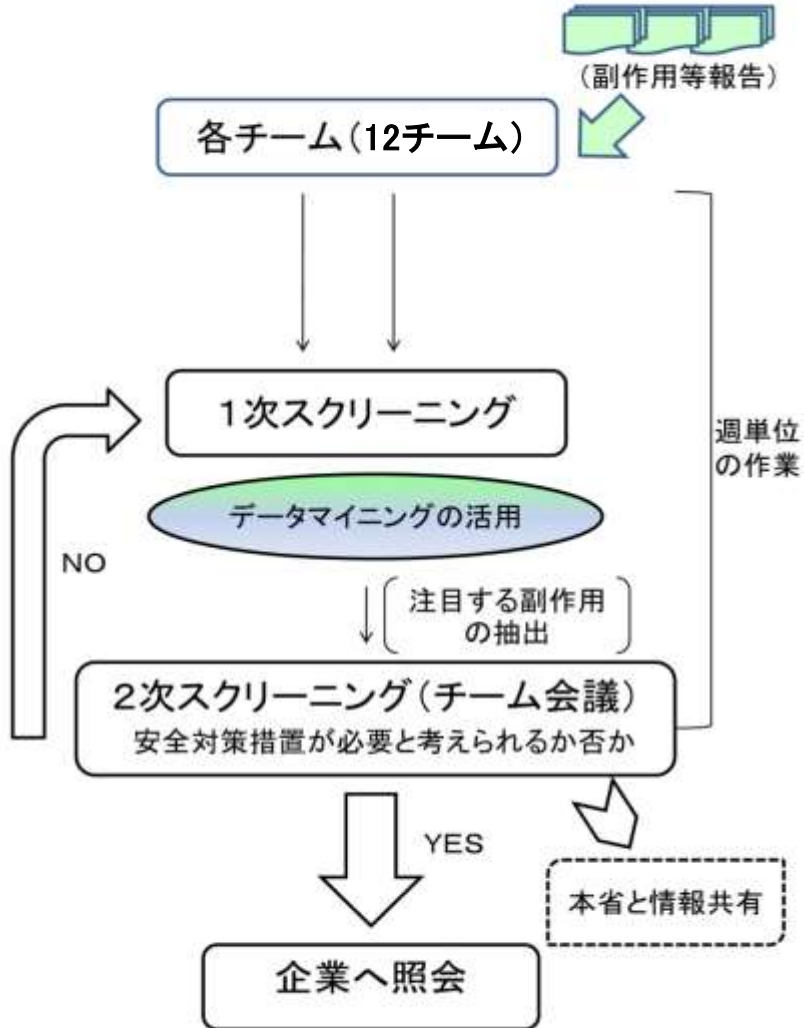
対 象	治療	予防	
	成人及び体重37.5 kg以上の小児	成人	体重37.5 kg以上の小児
投与法	1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	
投与期間	5日間経口投与	7～10日間経口投与	10日間経口投与

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

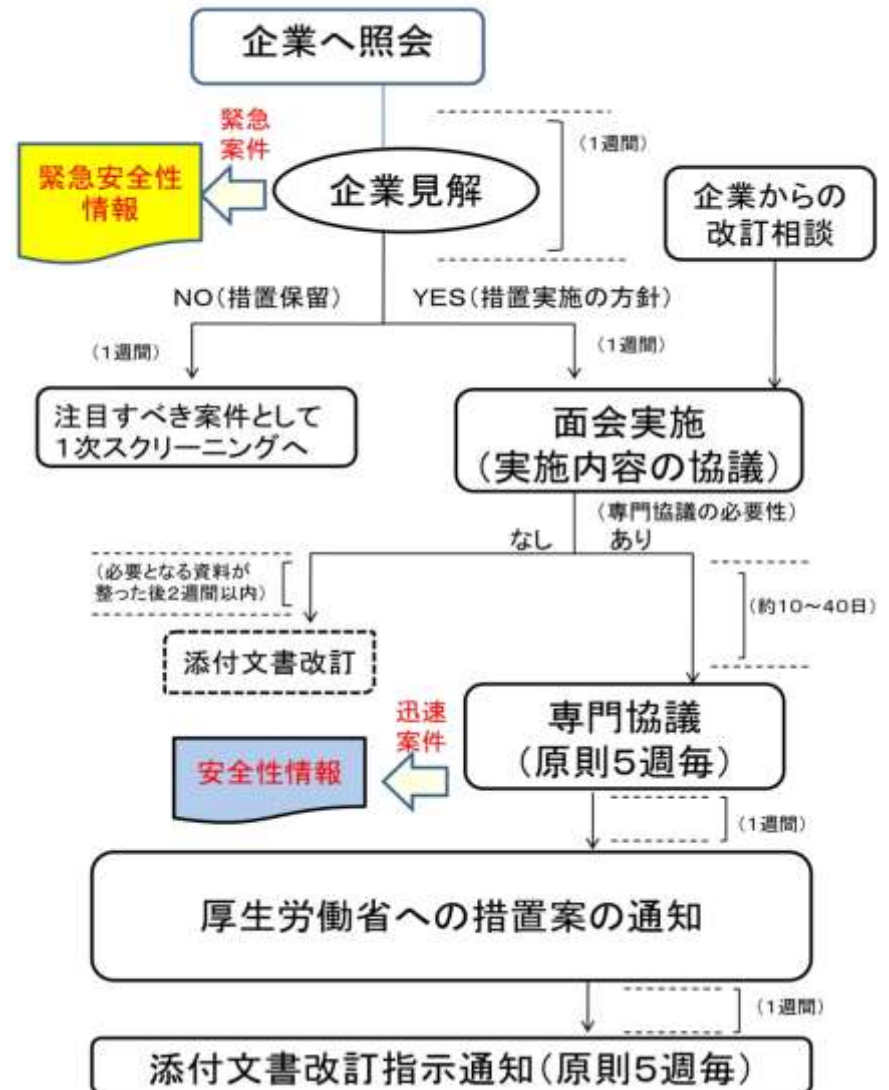
1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること（症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。

添付文書の改訂作業

添付文書改訂業務の標準処理手順<その1>



添付文書改訂業務の標準処理手順<その2>



副作用情報の伝達方法

文書名	内容	発行
緊急安全性情報 (イエローレター)	緊急に安全対策上の措置をとる必要がある場合。報道発表と共に、1ヶ月以内に医療機関に文書を配布。	製薬企業 (厚労省の指示)
安全性速報 (ブルーレター)	緊急安全性情報に準じ、一般的な使用上の注意の改訂情報よりも迅速な安全対策措置をとる場合に出される。	製薬企業 (厚労省の指示)
医薬品・医療機器 等安全性情報	毎月、添付文書の改訂や企業からの報告を掲載して発行。特に注目している事項の詳細も掲載。	厚生労働省
お知らせ文書	「使用上の注意」の改訂時に発行。	製薬企業
医薬品安全対策情 報 (Drug Safety Update)	「使用上の注意」の改訂に関し、毎月発行。	日本製薬団体連 合会

緊急安全性情報

重要

2007年3月
No.06-01

緊急安全性情報

タミフル服用後の異常行動について

抗インフルエンザウイルス剤、タミフルカプセル75、タミフルドライシロップ3%につきましても、今年2月に入り、タミフルを服用したとみられる10代のインフルエンザ患者様が、自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例があったことから、2月28日、厚生労働省は、医療関係者に注意喚起を行ったところです。弊社におきましても、インフルエンザ治療開始後の注意事項についてご説明いただくようお願いして参りました。

しかしながら、3月20日、タミフルの服用後に10代の患者様が2階から転落して骨折したとする症例が2例報告されたことから、本剤の使用に際しましては、特に下記の点に十分注意下さいようお願い申し上げます。

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

お問い合わせ先：中外製薬株式会社 医薬情報センター
TEL：0120-189706

3月20日に報告された2例を紹介いたします。

【異常行動】：国内報告

患者 性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用		転帰
			経過及び処置		
男 10代	B型インフルエンザウイルス感染症	150mg 1日間	投与前日 投与開始日	発熱発現。 医療機関でB型インフルエンザウイルス感染症と診断され、昼と夜に本剤内服。 深夜、1階で母親とともに就寝、約30分後、突然2階に駆け上がったが、母親が連れ戻す。その後、もう一度2階に駆け上がり、母親が追いかけたが間に合わず、ベランダから飛び降りる。 右足かかと骨折。その他の検査で異常なし。 受診時は、受け答えができる状態で、飛び降りた時の記憶はないとのこと。 解熱剤（アセトアミノフェン錠）が処方されていたが、服用の有無は確認できず。以前より、寝ぼけて歩き回ったり、意味のわからないことを言ったりすることが、年2-3回みられていた。 一昨年、かぜの高熱熱せんもう（部屋をうろつく、意味不明な発言）がみられた。	回復
併用薬：アセトアミノフェン					

【異常行動】：国内報告

患者 性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用		転帰
			経過及び処置		
男 10代	B型インフルエンザウイルス感染症	150mg 1日間	投与開始日 投与2日目 (投与中止日) 投与中止2日目 投与中止8日目	37.8℃の発熱発現。医療機関でB型インフルエンザウイルス感染症と診断され、本剤を昼と夜内服。 深夜、素足で外に出て50m程先の駐車場に向かって走り出す。父親が家に入れたが、そのまま2階に走って行き、窓を開けて飛び降りた。寝ぼけた様子で土の上に乗っており、応答ははっきりせず。 右膝蓋骨骨折。 入院後、インフルエンザ脳症の可能性を考慮し、治療開始。10時間後、独り言、突然笑い出すなどの症状が認められた。 意識清明を確認。 退院。 入院時及び回復期の頭部MRI。脳波では明確な所見認めず、回復も早いことから脳症の経過とは考えにくい。	回復
併用薬：プラノプロフェン、塩酸アンプロキシール					

安全性速報

重要

2013年5月
13-01号

安全性速報

抗リウマチ剤

ケアラム[®]錠 25mg/コルベット[®]錠 25mg(イグラチモド)と ワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について

今般、イグラチモド(ケアラム錠及びコルベット錠、以下「本剤」とワルファリンとの相互作用が疑われる肺出血による死亡例が報告されました。

2012年9月12日の販売開始から2013年5月17日までの間に、本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる出血又は血液凝固能検査値の異常変動(PT-INR 増加)が9例(うち、重篤3例(上記死亡例を含む))報告されています(販売開始以降の使用患者数2660人)。そのうち、専門家の評価により本剤とワルファリンの相互作用の可能性が否定できないとされた症例は6例(うち、重篤3例(上記死亡例を含む))とされています。

このような状況を考慮し、本剤とワルファリンとの併用を「禁忌」とすることにいたしました。

本剤の使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

1. 現在ワルファリンを併用している患者については、本剤の服用中止を検討してください。
2. ワルファリンの治療を必要とする患者には、本剤を投与しないでください。

服用上の注意の「禁忌」「相互作用(併用禁忌)」の項を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

お問い合わせ先につきましては4頁をご参照ください。

改訂内容(抜粋)

改訂後		改訂前																															
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔動物実験(ラット)で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている。〔6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕 2. 重篤な肝障害のある患者 〔副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕 3. 消化性潰瘍のある患者 〔副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある。〕 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 5. ワルファリンを投与中の患者 〔3.相互作用〕の項参照〕 		<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔動物実験(ラット)で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている。〔6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕 2. 重篤な肝障害のある患者 〔副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕 3. 消化性潰瘍のある患者 〔副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある。〕 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 																															
<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>薬理作用・併用方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ワルファリン (ワルファリン錠)</td> <td>本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強され、重篤な出血をきたした症例が報告されている。患者がワルファリンの血濃度を低下する場合は、ワルファリンの出血を悪化し、本剤を投与しないこと。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>薬理作用・併用方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛剤</td> <td>注意(併用注意)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>シメチジン</td> <td>注意(併用注意)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>フェニバルビタール</td> <td>注意(併用注意)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	薬理作用・併用方法	機序・危険因子	ワルファリン (ワルファリン錠)	本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強され、重篤な出血をきたした症例が報告されている。患者がワルファリンの血濃度を低下する場合は、ワルファリンの出血を悪化し、本剤を投与しないこと。	機序不明	薬剤名等	薬理作用・併用方法	機序・危険因子	非ステロイド性消炎鎮痛剤	注意(併用注意)		シメチジン	注意(併用注意)		フェニバルビタール	注意(併用注意)		<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>薬理作用・併用方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛剤</td> <td>注意(併用注意)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>シメチジン</td> <td>注意(併用注意)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>フェニバルビタール</td> <td>注意(併用注意)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	薬理作用・併用方法	機序・危険因子	非ステロイド性消炎鎮痛剤	注意(併用注意)		シメチジン	注意(併用注意)		フェニバルビタール	注意(併用注意)	
薬剤名等	薬理作用・併用方法	機序・危険因子																															
ワルファリン (ワルファリン錠)	本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強され、重篤な出血をきたした症例が報告されている。患者がワルファリンの血濃度を低下する場合は、ワルファリンの出血を悪化し、本剤を投与しないこと。	機序不明																															
薬剤名等	薬理作用・併用方法	機序・危険因子																															
非ステロイド性消炎鎮痛剤	注意(併用注意)																																
シメチジン	注意(併用注意)																																
フェニバルビタール	注意(併用注意)																																
薬剤名等	薬理作用・併用方法	機序・危険因子																															
非ステロイド性消炎鎮痛剤	注意(併用注意)																																
シメチジン	注意(併用注意)																																
フェニバルビタール	注意(併用注意)																																

()部:追加、()部:削除(平成25年5月17日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂)

お問い合わせ先

販売名	製造販売企業	電話番号
ケアラム錠 25mg	ユーザイ株式会社 お問い合わせ先: ユーザイ株式会社 bhc ホットライン	フリーダイヤル 0120-419-497 受付時間 9~18時 (土、日、祝日9~17時)
コルベット錠 25mg	富山化学工業株式会社 お問い合わせ先: 大正富山医薬品株式会社 お客様相談室	フリーダイヤル 0120-591-818 受付時間 8:30~17:00

医薬品・医療機器等安全性情報と 医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update)

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. 285

目次

1. ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症に係る安全対策について	3
2. カルバマゼピンによる重症薬疹と遺伝子多型について	6
3. 重要な副作用等に関する情報	11
■ アナストロゾール	11
■ テモゾロミド	14
■ リトドリン塩酸塩 (注射剤)	16
4. 使用上の注意の改訂について (その231) アトモキセチン塩酸塩他 (6件)	18
5. 市販直後調査の対象品目一覧	22

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成23年 (2011年) 11月
厚生労働省医薬食品局

●連絡先

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ 03-3595-2435 (直通)

☎ 03-5253-1111 (内線) 2755, 2754, 2751

(Fax) 03-3508-4364

2011.12

No. 205

厚生労働省医薬食品局監修

URL http://www.info.pmda.go.jp/dsu/dsu_index.html

DRUG SAFETY UPDATE

医薬品安全対策情報

—医療用医薬品使用上の注意改訂のご案内—

編集・発行 日本製薬団体連合会

〒103-0021 東京都中央区日本橋本町3-4-18
FAX 03-5201-3290

禁無断転載



No.204 (2011.11)以降、下記医薬品の「使用上の注意」が改訂されましたので、改訂内容及び参考文献等をお知らせします。詳細についてのお問い合わせは当該企業にお願いたします。

重要

その他の循環器官用薬 219	
■ エポプロステナールナトリウム	2
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬 259	
■ コハク酸ソリフェナシン	3
他に分類されない代謝性医薬品 399	
■ プレドロン酸水和物	3
■ ペミドロン酸二ナトリウム水和物	3

その他

催眠鎮静剤、抗不安剤 112	
■ ニトラゼパム	4
■ ニトラゼパム	4
抗てんかん薬 113	
■ トピラマート	4
精神神経用薬 117	
■ モダフィニル	5
その他の中枢神経系用薬 119	
■ ガランタミン臭化水素酸塩	6
■ メマンチン塩酸塩	6
耳鼻科用薬 132	
■ ツルチカゾンフランカルボン酸エステル	6
■ ツルチカゾンフランカルボン酸エステル	6
■ ツルチカゾンプロピオン酸エステル (点鼻液)	7
■ ツルチカゾンプロピオン酸エステル (点鼻液)	7

干渉薬用剤 212

■ プロパフェノン塩酸塩	7
--------------	---

利尿剤 213

■ アセタゾチミド	8
■ アセタゾチミド	8
■ アセタゾチミドナトリウム	8
■ アセタゾチミドナトリウム	8

血管収縮剤 216

■ ギルミトリブタン	9
------------	---

その他の循環器官用薬 219

■ アンプリゼンタン	9
■ エポプロステナールナトリウム	9

止しゃ薬、整腸剤 231

■ ロベラミド塩酸塩 (成人用)	10
■ ロベラミド塩酸塩 (小児用)	11
その他のホルモン剤 249	
■ オクトレオチド酢酸塩 (筋注用)	12
■ メチラゴン	13

その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬 259

■ コハク酸ソリフェナシン	14
---------------	----

眼科用眼科用薬 271

■ アミノ安息香酸エチル (眼科用)	15
■ アミノ安息香酸エチル・ナトラカイン塩酸塩・ジブカイン塩酸塩・ホモスルファミン	15
■ アミノ安息香酸エチル・塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル	15

行政措置の種類

種類	ケース
製造販売の中止・医療機関からの回収	副作用がきわめて重大なため、被害の拡大を早急に防止する必要がある場合。
承認取り消し	医薬品の効能・効果に比べ、副作用が有害なため、医薬品としての有用性が無いとされた場合。
効能・効果、用法・用量の変更・削除	特定の効能・効果、用法・用量で副作用が認められたり、有効性が示されない場合。重大な場合は、緊急安全性速報や安全性速報の配布。
使用上の注意の改訂	副作用・感染症報告、安全性定期報告などにより新たな副作用が認められた場合。重大な場合は、緊急安全性速報や安全性速報の配布。
追加の臨床試験や調査、動物実験の実施	例数が少ない重大な副作用の場合は、追加の副作用モニタリングや臨床試験が指示される。また、副作用や相互作用の発現機序を明らかにするため、動物実験が課される場合もある。

3. 個別の製造販売後安全対策

b) 製造販売後安全管理の基準に関する省令 (GVP)

改正GVP省令： 薬食発0311第7号
平成25年3月11日公布
(平成26年10月1日施行)

製造販売後安全管理の基準に関する省令

Good Vigilance Practice (GVP)

品質管理の基準(Good Quality Practice)と共に、
製造販売業の許可基準

趣旨(第一条)

薬事法第12条の2第2号(製造販売後安全管理)に規定する厚生労働省の省令対象は、医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品

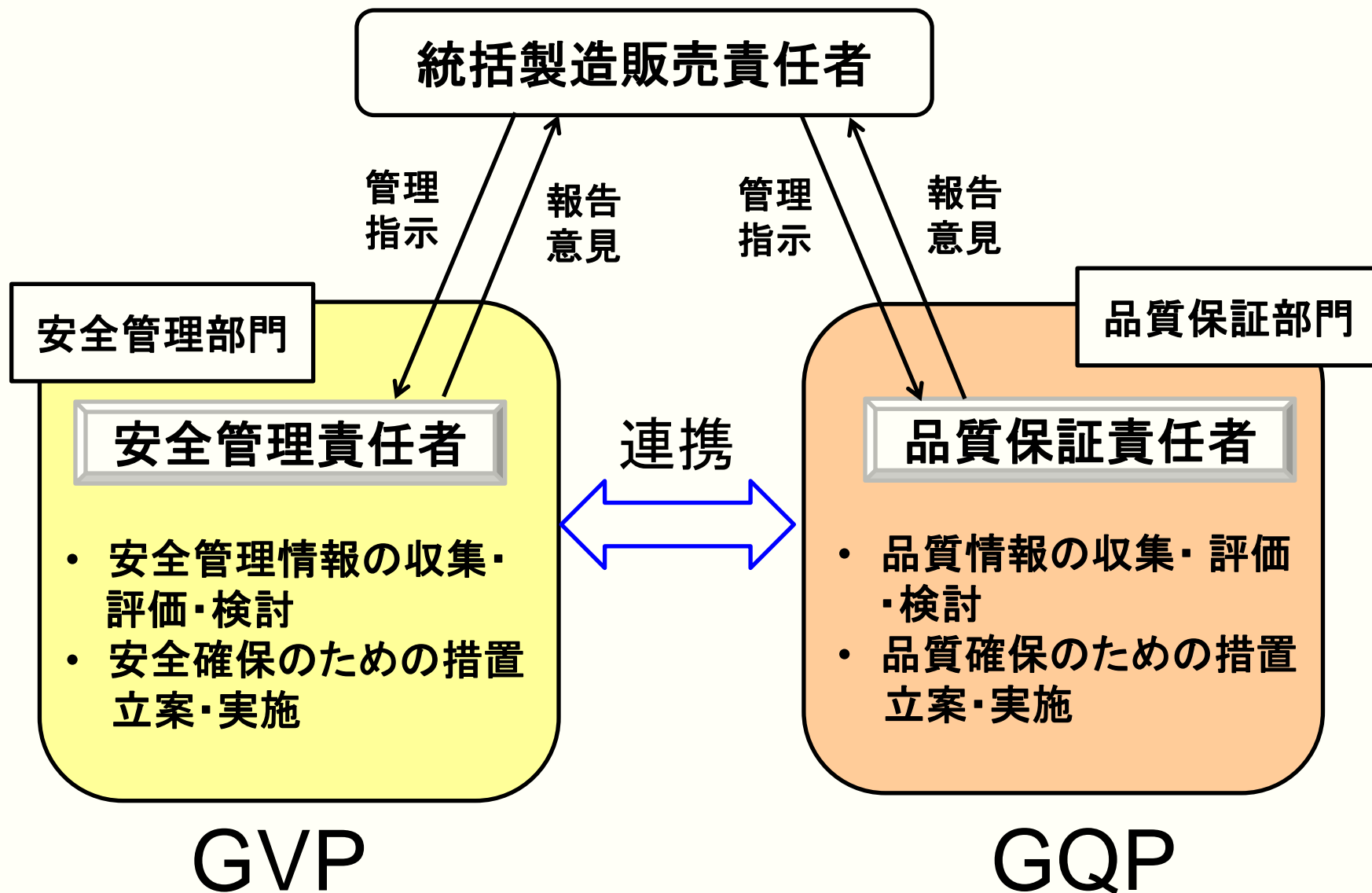
内容： 市販後の安全管理の体制を定めたもの

第1種製造販売業者： 処方箋医薬品、高度管理医療機器

第2種製造販売業者： 処方箋以外の医薬品、管理医療機器

第3種製造販売業者： 医薬部外品、化粧品、一般医療機器

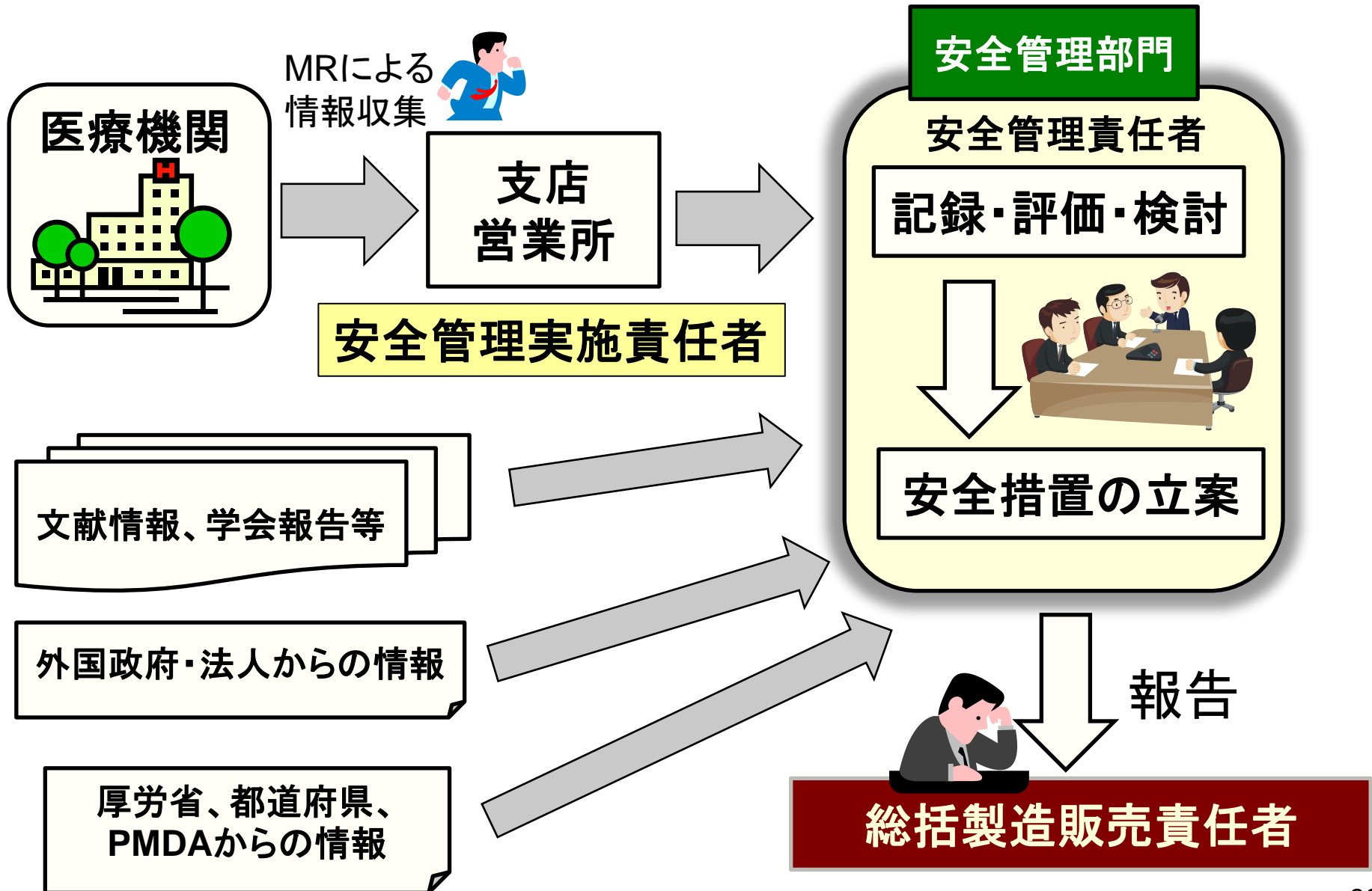
製造販売業者における市販後管理体制



GVP: 規定と許可の比較

許可区分	第1種 処方箋医薬品	第2種 処方箋以外医薬品	第3種 医薬部外品等
安全確保業務を担当する組織および職員	<ol style="list-style-type: none"> 1. 安全管理統括部門の設置。 2. 安全管理責任者の設置と資格要件(関連業務の3年以上の経験)。 3. 安全管理実施責任者の設置。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 安全管理責任者の設置(資格要件なし) 	<同左>
手順書	<p>製造販売後安全管理業務手順書の作成必要 (安全管理情報の収集、検討、措置の立案、実施、報告、自己点検等に関する)。</p>	<同左>	規定なし
自己点検教育訓練	<ol style="list-style-type: none"> 1. 定期的に自己点検し、記録・保存。総括責任者は改善を検討。 2. 定期的に教育訓練し、記録を作成・保存。 	<同左>	規定なし

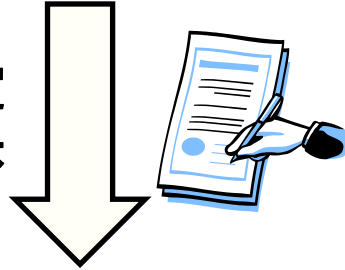
GVP: 手順書に基づいた安全情報の収集



GVP: 手順書に基づいた安全措置の実施

総括製造販売責任者

安全対策措置の決定
文書による指示



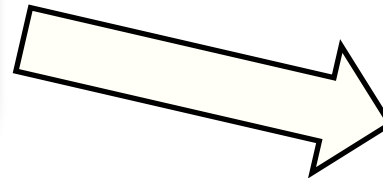
安全管理部門

安全管理責任者

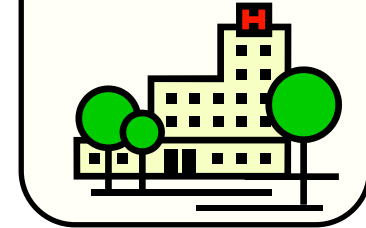
- 安全対策措置の記録
保存



安全対策措置
文書による指示



医療機関



MR等による
情報伝達

支店
営業所

安全管理実施責任者

- 安全対策措置の記録
保存

GVP：市販直後調査

**新薬の承認時に条件とされた場合に、
市販直後に6ヶ月間行われる調査**

目的：日本人の症例数が少ない場合など、実際の診療下で安全性の情報を収集

- 内容：**
- ① 医療機関に対し、医薬品に関する十分な情報提供、副作用に関する注意喚起を行う。**
 - ② 重篤な副作用などの発生情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用などの被害を最小限にする**

**市販直後調査は、、、
製造販売業者の情報提供および情報収集活動**

**統括製造販売責任者または安全管理責任者が、市販直後調査実施計画書を作成
安全管理責任者は、医薬品リスク管理計画書および市販直後調査実施計画書に
基づき、実施。**

3. 個別の製造販売後安全対策

- c) 製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(GPSP)

改正GPSP省令： 薬食発0311第7号
平成25年3月11日公布
(平成26年10月1日施行)

製造販売後の調査及び試験の実施の基準 に関する省令

Good Post-marketing Study Practice (GPSP)

趣旨(第一条)

薬事法第14条の4第4項および6第4項(医薬品・医療機器等の再審査、再評価)に規定する厚生労働省の省令
対象は、医薬品、医療機器

**内容： 市販後に実施する調査及び実験の実施基準
(再審査・再評価に関する資料の信頼性保証)**

- **使用成績調査**(副作用の種類別の発生状況、品質、有効性、安全性等の調査)
- **特定使用成績調査**(小児、高齢者、妊産婦など、特定の患者群における副作用の種類別の発現状況等の調査)
- **製造販売後臨床試験**(使用成績調査等の検討に基づく推定の検証や通常診療では得られない品質、有効性、安全性に関する情報を収集するため、承認条件(用法・用量など)に従って臨床試験を行うこと)

製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令

➤ 使用成績調査 (副作用の種類別の発現状況、品質、有効性、安全性等の調査)

調査対象

- ① 未知の副作用の把握 (重要な不足情報)
- ② 日常診療下における副作用発生状況の把握
(重要な特定されたリスク、重要な潜在的なリスク)
- ③ 安全性・有効性等に影響を与える要因の把握

➤ 製造販売後臨床試験 (使用成績調査等の検討に基づく推定の検証や通常診療では得られない品質、有効性、安全性に関する情報を収集するため、承認条件(用法・用量など)に従って臨床試験を行うこと)

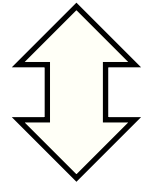
承認前に行う臨床試験の際に遵守しなければならない、
GCP (Good Clinical Practice、医薬品の臨床試験の実施の基準)を遵守して行う。

GCP: 被験者の人権と安全性の確保、臨床データの信頼性の確保をはかり、治験
(臨床試験)が倫理的な配慮のもとに科学的で適正に実施されるための基準

**製造販売後調査等管理責任者が、製造販売後調査等業務手順書
および医薬品リスク管理計画書に基づき、使用成績調査実施計画
書または製造販売後臨床試験実施計画書を作成**

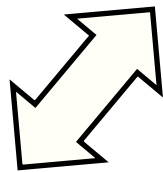
製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令

総括製造販売責任者



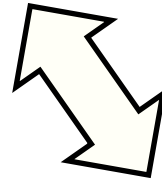
安全管理責任者 兼
製造販売後調査等管理責任者

使用成績調査等の実施計画書作成
調査の企画・立案、実施記録と保存、等



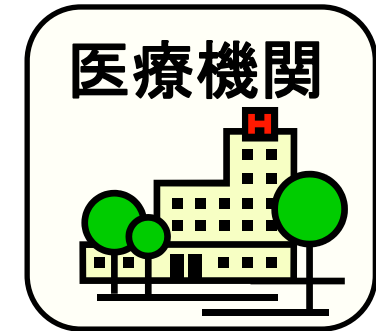
安全管理部門

GVP

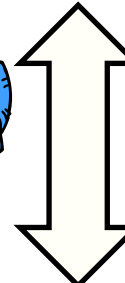


製造販売後調査管理部門

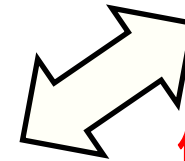
GPSP



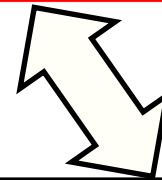
MR等による
情報収集



営業部門



使用成績調査
特定使用成績調査



開発部門

製造販売後臨床試験

再審査のための業務の流れ

1. 医薬品リスク管理計画書（旧製造販売後調査等基本計画書）の作成・提出
2. 調査毎の使用成績調査実施計画書または製造販売後臨床試験実施計画書の作成・提出
3. 各調査の実施を営業部門等に依頼・実施
4. 各調査の調査票データの集計・解析・報告書作成
5. （特定）使用成績調査や製造販売後臨床試験の結果、さらには副作用報告のまとめ等に基づき、規定の期間毎に安全性定期報告書（PBRRERを含む）の作成・提出
6. 再審査申請資料の作成・申請
7. GPSP適合性に関し、調査を受ける
8. 必要に応じて、再審査結果に基づく措置を実施

3. 個別の製造販売後安全対策

d) 医薬品リスク管理計画

医薬品リスク管理計画

医薬品リスク管理計画指針について

(平成24年4月11日、薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号)

目的：承認審査時や製造販売後に、安全性検討事項として示された
「重要な特定されたリスク」

臨床試験等で、因果関係が示された副作用など

「重要な潜在的リスク」

臨床試験等で発現した因果関係が疑われる有害事象、
非臨床データから懸念されたが、臨床試験では認められない事象、など

「重要な不足情報」

臨床試験から除外されている患者集団のうち、臨床現場での使用頻度が高い等、
安全性の検討の必要性が高い患者集団などにおいて必要となる安全性等の情報

への対応のため、製造販売業者で策定される追加的調査・試験

「医薬品安全性監視計画」

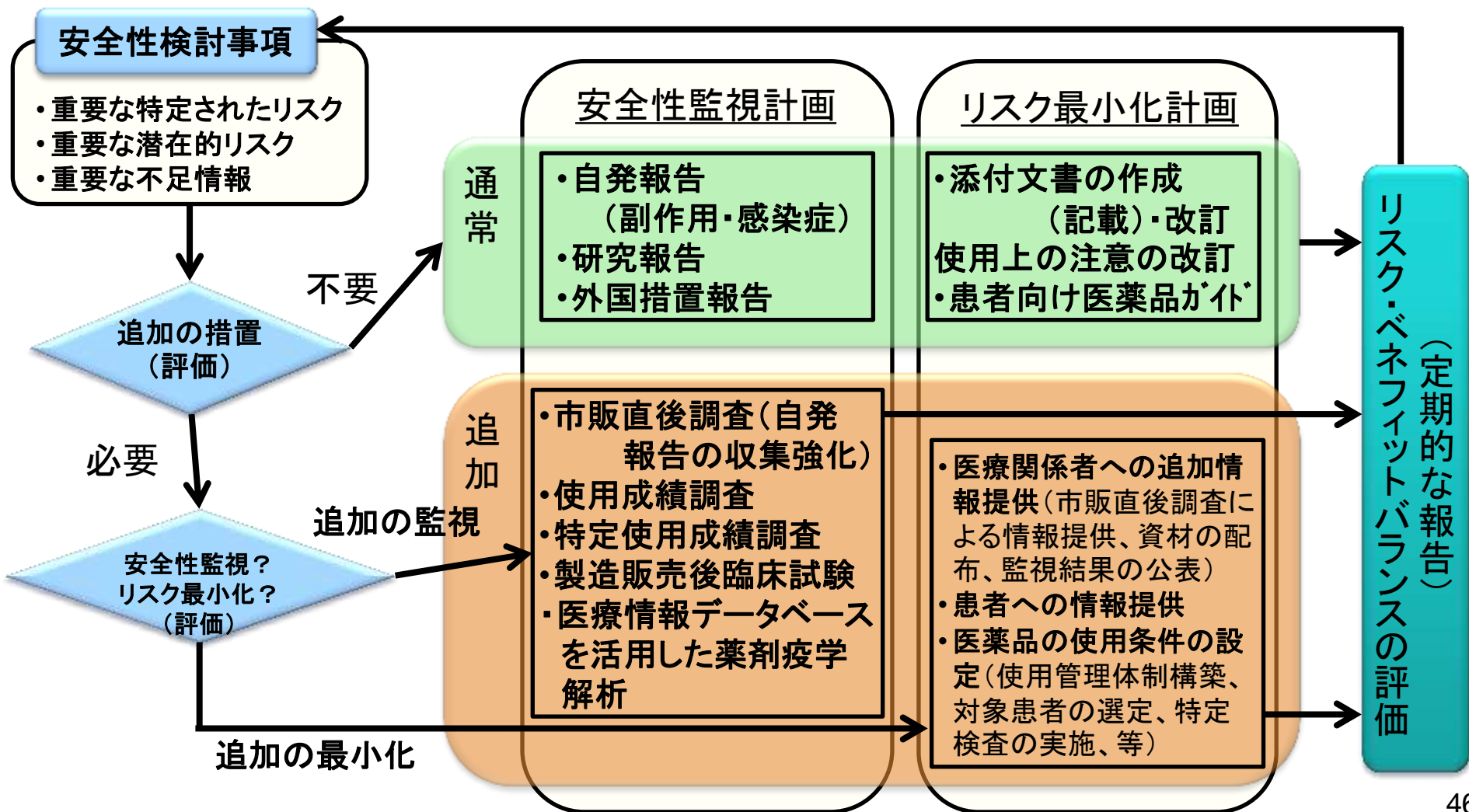
およびリスクを低減するための追加措置である

「リスク最小化策」

の計画に関する標準的なガイダンス(平成25年4月1日 施行)

医薬品リスク管理計画

医薬品リスク管理計画のイメージ



医薬品リスク管理計画

製造販売後調査等基本計画書の提出に代えて、
平成25年4月以降は、**医薬品リスク管理計画書**を提出

現状

有効性・安全性の確認計画

- ◆ 自発報告
- ◆ 使用成績調査(含・特定)
- ◆ 製造販売後臨床試験

見直し後

医薬品リスク管理計画

- 安全性監視計画
 - ◆ 自発報告等
 - ◆ リスク評価のための
使用成績調査等
(薬剤疫学研究を含む)
- リスク最小化策
 - ◆ 医師教育プログラム
 - ◆ 医薬品へのアクセス制限
 - ◆ 患者向け医薬品ガイド
 - ◆ 安全性監視結果の公表
 - ◆ 遺伝子多型など、
特定検査等の実施

科学的
合理性

ベネフィット
(有用性)

リスク
(安全性)

ベネフィットも評価

医薬品リスク管理計画

医薬品の安全対策について、医療関係者の一層の理解を得て、適正使用を推進する製造販売後の調査および試験を円滑に実施する

➡ **医薬品リスク管理計画書は公表** (薬食審査発0304第1号、薬食安発0304第1号、平成25年3月4日)

スチバーガ錠 40mg に係る 医薬品リスク管理計画書

VEGFR等のマルチキナーゼ阻害剤

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2013年3月25日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	22500AMX00886000
国際誕生日	2012年9月27日		
販売名	スチバーガ錠 40mg		
有効成分	<u>レゴラフェニブ水和物</u>		
含量及び剤型	1錠中、レゴラフェニブ 40mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49mg) を含有する。		
用法及び用量	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回 160mg を食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	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		
承認条件	なし		
備考	2013年8月20日に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得		

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14387）において、重篤な肝胆道系障害の発現が、有害事象として、レゴラフェニブ群の 5.4% (27/500 例) 及びプラセボ群の 3.6% (9/253 例) で報告されており、消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14874）では、レゴラフェニブ群の 2.3% (3/132 例) 及びプラセボ群の 1.5% (1/66 例) で報告されている。また死亡に至った症例も報告されたため。 マウス、ラット、イヌにおける反復投与毒性試験において、肝臓が標的臓器として特定されているため。 <p>なお、Global Pharmacovigilance (GPV) データベースのレゴラフェニブ投与被験者全例において、重症 DILI (Drug Induced Liver Injury) が 3/1,252 例で発現し、うち 2 例が日本人であった。いずれもレゴラフェニブ投与開始後 2 ヶ月以内に肝細胞障害型の肝機能障害が発現した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査 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（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害は、発現時に本剤の減量・休薬を検討することが副作用治療に有益であると考えられ、臨床試験において発現時に本剤の減量・休薬の頻度が高かった。製造販売後において、広く情報を収集し、肝機能障害の発現率・重篤度、減量・休薬の状況及び発現時期・好発時期をより詳細に検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布

医薬品リスク管理計画

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	販売開始時より実施中	販売開始8ヵ月後
治療切除不能な進行・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	200例/1,385例 (結腸・直腸癌患者1,250例、消化管間質腫瘍患者135例)	安全性定期報告時 販売開始6ヵ月後(中間解析の実施) ※目標症例数200例に未達の場合は、目標症例数に達成後に実施する。 調査終了時(全症例固定後)	販売開始時より実施中	販売開始9ヵ月後(中間解析結果公表時) ※目標症例数200例に未達の場合は、目標症例数に達成後に実施する。 販売開始4年6ヵ月後(最終解析結果公表時)
治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における製造販売後臨床試験	安全性解析対象集団：753例(レゴラフェニブ群500例、プラセボ群253例) [うち、日本人97例(レゴラフェニブ群65例、プラセボ群32例)]	安全性定期報告時 治験総括報告書の補遺作成時	承認時より継続中	最終症例の投与終了後
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	安全性解析対象集団：198例(レゴラフェニブ群132例、プラセボ群66例) [うち日本人17例(レゴラフェニブ群12例、プラセボ群5例)]	安全性定期報告時 治験総括報告書の補遺作成時	承認時より継続中	約160のOSイベントを確認した時点

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
治療切除不能な進行・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	200例/1,385例 (結腸・直腸癌患者1,250例、消化管間質腫瘍患者135例)	安全性定期報告時 販売開始6ヵ月後(中間解析の実施) ※目標症例数200例に未達の場合は、目標症例数に達成後に実施する。 調査終了時(全症例固定後)	販売開始時より実施中	販売開始9ヵ月後(中間解析結果公表時) ※目標症例数200例に未達の場合は、目標症例数に達成後に実施する。 販売開始4年6ヵ月後(最終解析結果公表時)
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	有効性解析対象(ITT)：199例(レゴラフェニブ群133例、プラセボ群66例)[うち日本人17例(レゴラフェニブ群12例、プラセボ群5例)]	安全性定期報告時 治験総括報告書の補遺作成時	承認時より継続中	約160のOSイベントを確認した時点

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、患者向医薬品ガイドの作成及びその改訂による注意喚起は、継続して施行		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中

3. 個別の製造販売後安全対策

e) 最近の動き

ICHとは

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)の略称

日本・米国・EUそれぞれの医薬品規制当局と
産業界代表で構成される。

目的:
各地域の規制当局(日本では厚生労働省)
による

- 1) 新薬承認審査の基準を国際的に統一
- 2) 臨床試験の実施方法や市販後安全対策の
ルール、提出書類のフォーマットを標準化

製薬企業による試験の不必要な繰り返し防止
医薬品開発・承認申請の非効率を防止

よりよい医薬品をより早く患者のもとへ



PMDAのホームページより

最近の動き： ① 国際調和

市販後安全対策に関するICHガイドライン

E2B(R3): 個別症例安全性報告(ICSUR)の電子的伝送に係る
実装ガイド

E2C(R2): 定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER)

E2D: 承認後の安全性情報の取扱い:

緊急報告のための用語の定義と報告の基準

例: 有害事象

医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候(例えば、臨床検査値の異常)、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない

副作用

医薬品と有害事象との間に、少なくとも合理的な因果関係の可能性のあるものをいう(因果関係が否定できないもの)

E2E: 医薬品安全性監視の計画

最近の動き： ②重篤副作用対応マニュアル

厚生労働省では、事後対応型から、予測・予防型の副作用対策への転換を目指して、重い副作用の症状、診断、治療に関するマニュアルを作成し公開している。2011年11月現在、以下の75種類に関して作成が完了している。

皮膚障害：スティーブンス・ジョンソン症候群、薬剤性過敏症症候群、中毒性表皮壊死症、接触皮膚炎、急性汎発性発疹性膿疱症、卵巣過剰刺激症候群、手足症候群

神経・筋骨格系障害：横紋筋融解症、白質脳症、末梢神経障害、痙攣・てんかん、ジスキネジア、頭痛、無菌性髄膜炎、薬剤性パーキンソニズム、急性散在性脳脊髄炎、運動失調、ギラン・バレー症候群（急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発根神経炎）、小児の急性脳症

肺障害：間質性肺炎、肺水腫、非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作、急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群、肺胞出血、胸膜炎、胸水貯留、急性好酸球性肺炎

腎臓障害：急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、腫瘍崩壊症候群、急性腎盂腎炎、腎性尿崩症

過敏症：アナフィラキシー、喉頭浮腫、血管性浮腫、非ステロイド性抗炎症薬による蕁麻疹/血管性浮腫

血液系障害：無顆粒球症、薬剤性貧血、血小板減少症、再生不良性貧血、播種性血管内凝固、**ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)**、出血傾向、血栓症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)

代謝内分泌系障害：偽アルドステロン症、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症、低血糖、高血糖

精神系障害：悪性症候群、薬剤惹起性うつ病、セロトニン症候群、新生児薬物離脱症候群、アカシジア

消化器系障害：偽膜性大腸炎、急性膵炎(薬剤性膵炎)、重度の下痢、消化性潰瘍、麻痺性イレウス

感覚器障害：網膜・視路障害、緑内障、角膜混濁、難聴

泌尿器系障害：出血性膀胱炎、尿閉・排尿困難

心臓・循環器系障害：うっ血性心不全、心室頻拍

骨障害：特発性大腿骨頭壊死症、骨粗鬆症

口腔障害：ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死、薬物性口内炎

肝臓障害：薬物性肝障害

最近の動き： ③ 医療情報データベースの活用

病院で普及した電子化した医療情報を利用して、薬の副作用対策に役立てる医療情報データシステムの構築が検討されている。

近年の情報通信技術(IT)の進歩は、医療分野にも大きく貢献

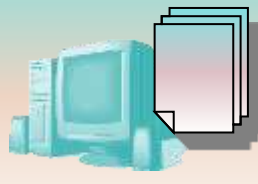


病院の医療情報データシステムを薬の副作用対策へ活用

レセプトデータ



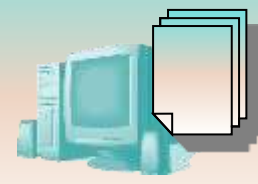
オーダーリングデータ



検査データ

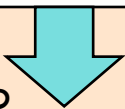


電子カルテデータ



病院で使用している様々な電子医療情報データ

これらの電子医療データから



いつでも必要な情報を取り出し



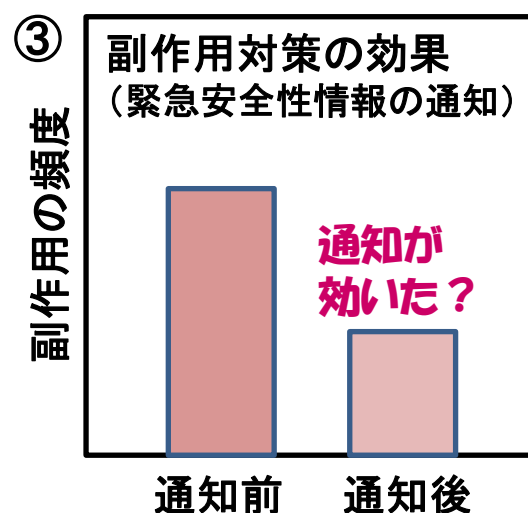
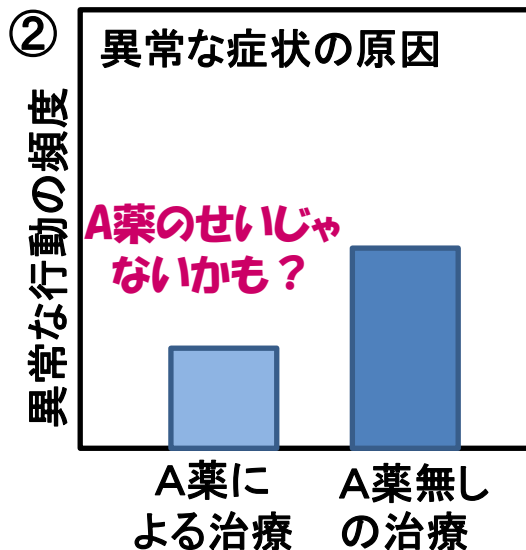
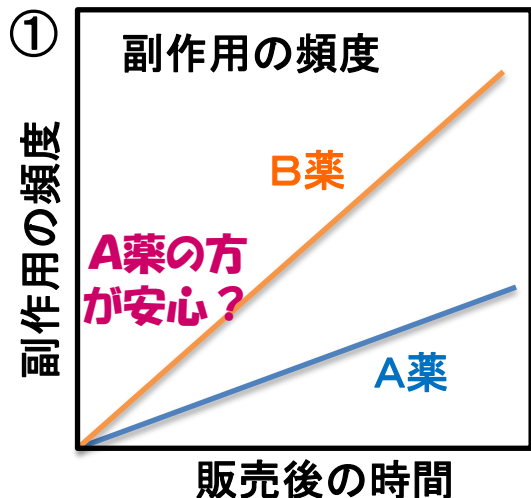
医療情報
データベース

- ・ 副作用の発生状況をモニターし、薬の安全対策に活用
- ・ 薬の安全性や効果を高めるための様々な研究に活用

最近の動き： ② 医療情報データベースの活用

活用の目的：

1. 副作用の発生を早期に見つけて、他の薬の副作用と比較
2. 異常な症状が本当に薬によるものかどうかを判別
3. 副作用対策が、実際に効果があったのかを確認



- ① 副作用の発生頻度を迅速に解析できる(投与患者数がわかるため)。他薬の副作用頻度との比較により、その薬の安全性を評価できる。
- ② 異常な症状が薬によるものか、病気の症状によるものかを判別できる。
- ③ 副作用を減らすための安全対策が、実際に効果があったのかを確認できる。

最近の動き： ② 医療情報データベースの活用

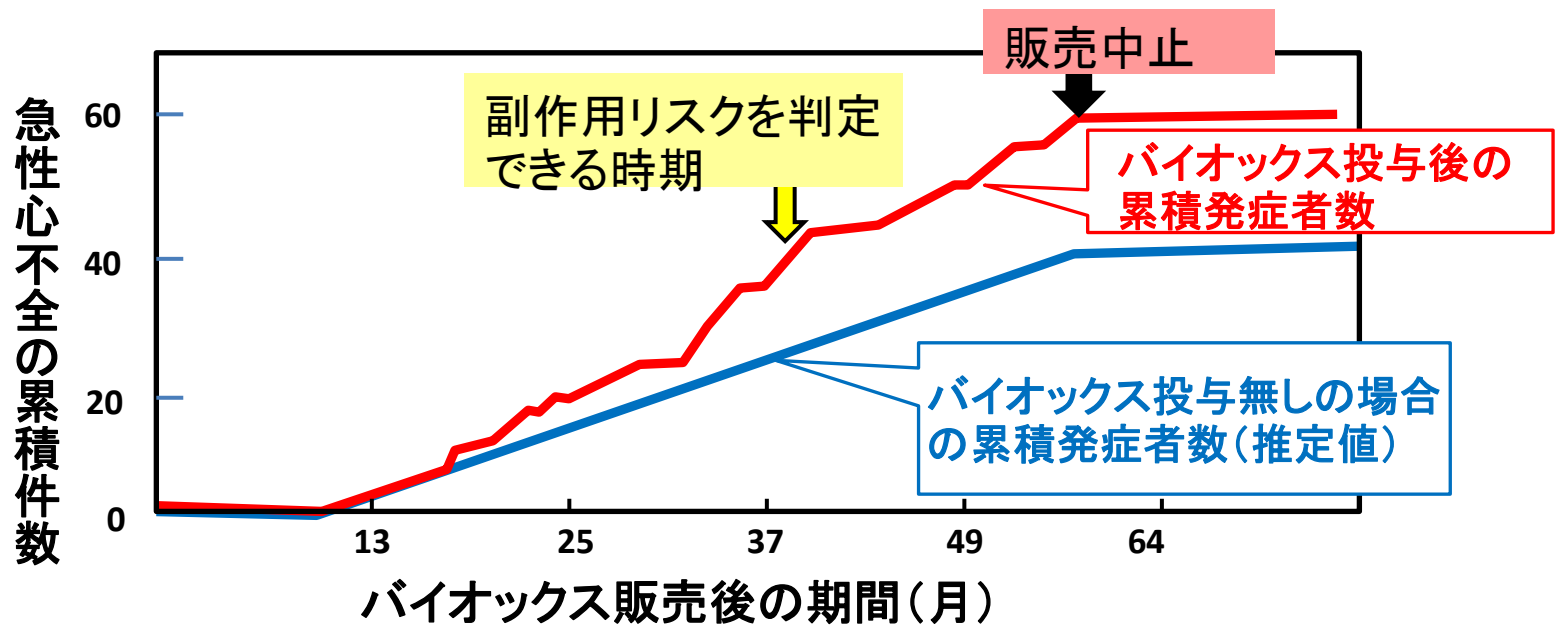
《バイオックス事件：医療情報データシステムを活用していたら回避できた？》

バイオックス(成分名ロフェコキシブ)：(日本では未販売)

関節炎などの治療に広く用いられていた抗炎症薬(COX-2阻害薬)。1999年5月より販売され、2004年までに全世界で8千万人が使用したと推定されている大型製品。

しかし、2004年9月、心臓発作、脳卒中など心血管系の副作用リスクが明らかとなり(米国では二千人以上の死亡者が出たと推定)、米国はじめ全世界での販売が中止された(しかも、その後、副作用リスクの隠ぺい問題が発覚、訴訟事件となり、大きな社会問題に発展した)。

最近の動き： ② 医療情報データベースの活用



9社の医療保険会社の保有する医療情報データを用いて、バイオックス販売後の急性心不全の累積発生件数と、バイオックスを投与しない場合の発生件数(推定値)との差を、月ごとに解析していくと、販売から39カ月目(販売中止時の25カ月前)に、統計学的に意味のある差が認められた。このことから、医療情報データを利用して、副作用の発生状況を常にモニターしていくことで、副作用リスクを早期に発見できることが示唆された。

下記文献を一部改変。

J.S. Brown et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2007; 16: 1275-1284

そこで、米国政府は、



全米の医療情報データベースをネットワークで結び、
副作用対策に活用する計画を決定しました



米国のセンチネル・イニシャティブ

(2012年に1億人の医療情報データベースを構築)

最近の動き： ② 医療情報データベースの活用

《薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて》

薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会

＜最終提言＞ 2010年4月

(抜粋)

電子レセプト等のデータベースの活用

.....副作用等の発生に関しての医薬品使用者母数の把握
や投薬情報と疾病(副作用等)発生情報の双方を含む頻度情報
や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を
進めるべきである。.....



医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会

「電子化された医療情報データベースの活用による
医薬品等の安全・安心に関する提言」(2010.8)



日本のセンチネル・プロジェクト

(2015年までに1000万人の医療情報データベースを構築)

最近の動き： ② 医療情報データベースの活用

医療情報データベース(MID-NET)の基盤整備事業

医療情報データベース拠点を全国10カ所の大学病院等に構築
2015年には、1000万人規模以上のデータを利用可能にする目標

大学等



拠点病院の医療情報DB



群病院

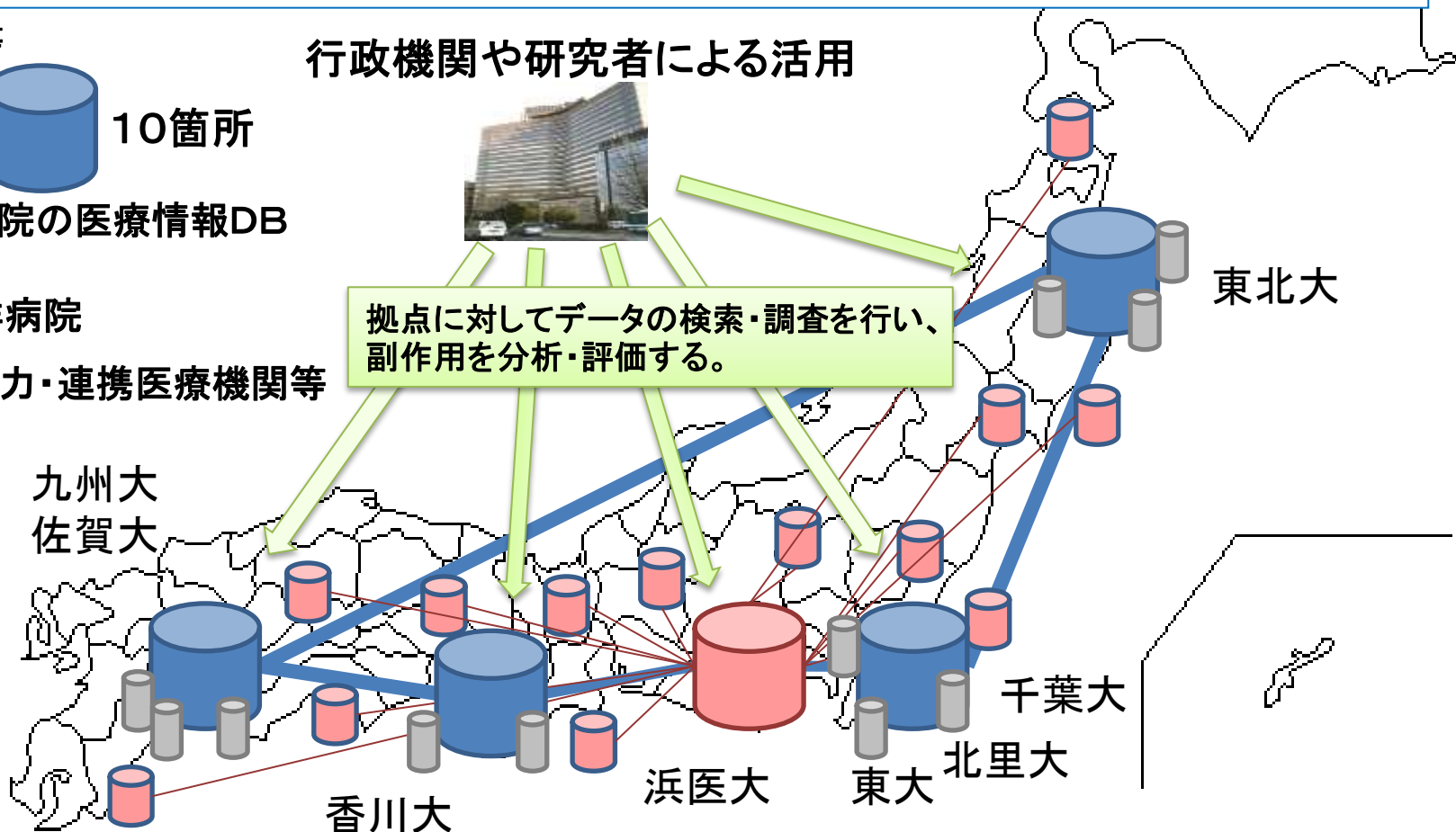


協力・連携医療機関等

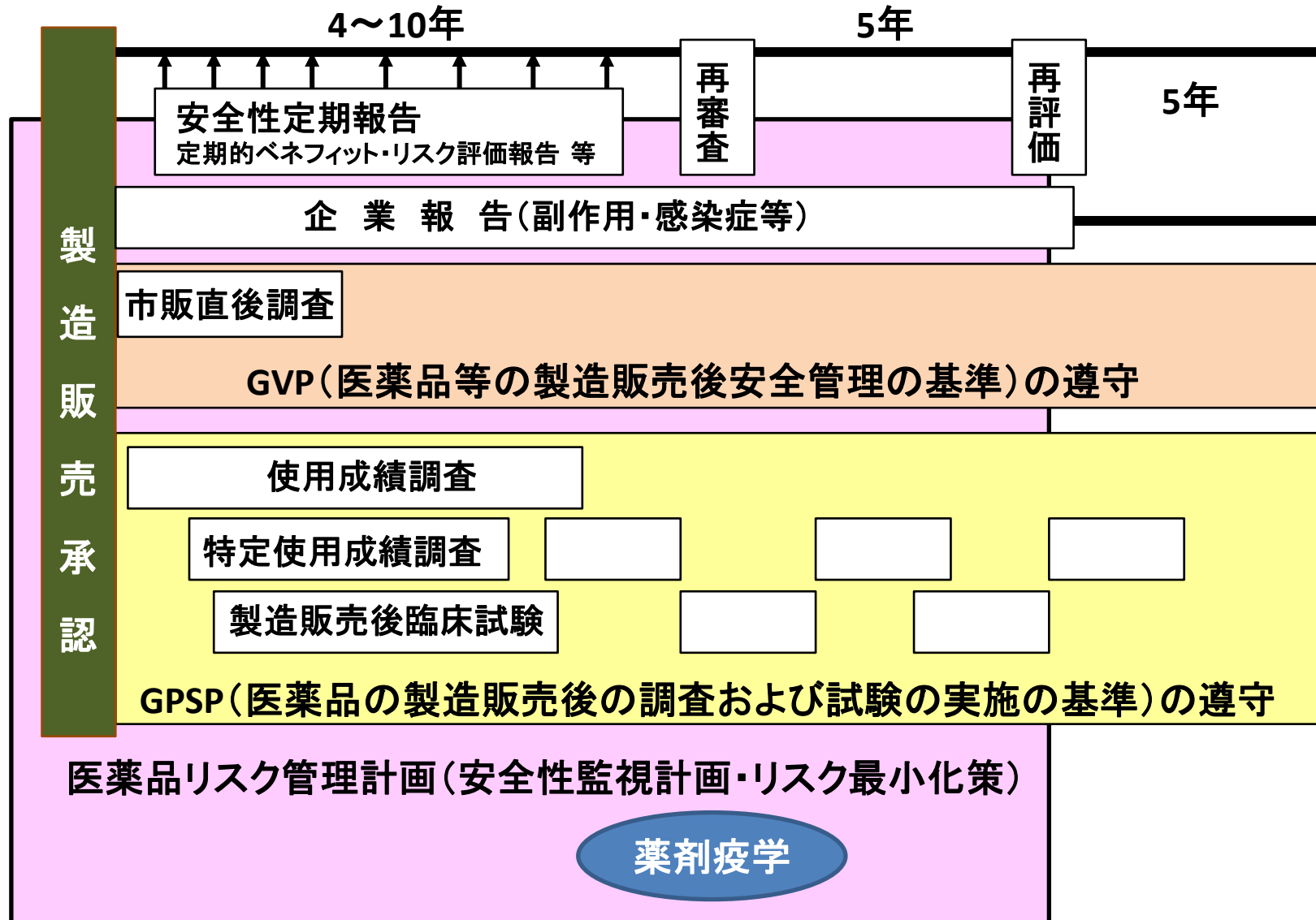
行政機関や研究者による活用



拠点に対してデータの検索・調査を行い、
副作用を分析・評価する。



市販後安全対策の概要まとめ



4. 病院医療データベースを用いた研究紹介

医療情報データベースを用いた、
ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の検索式
の確立と患者背景因子の探索

Hanatani T, et al. *J Clin Pharm Ther.* 38: 423-428 (2013)

HIT について

(厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル」より一部改変)

● タイプ分類

- Type I 型：ヘパリンによる軽度の血小板凝集作用による血小板減少
- Type II 型：一過性に出現するヘパリン依存性自己抗体が血小板を活性化するために引き起こされる血症板減少

* 重篤な合併症を引き起こすのはType II 型（以降 II 型をHITと呼ぶ）

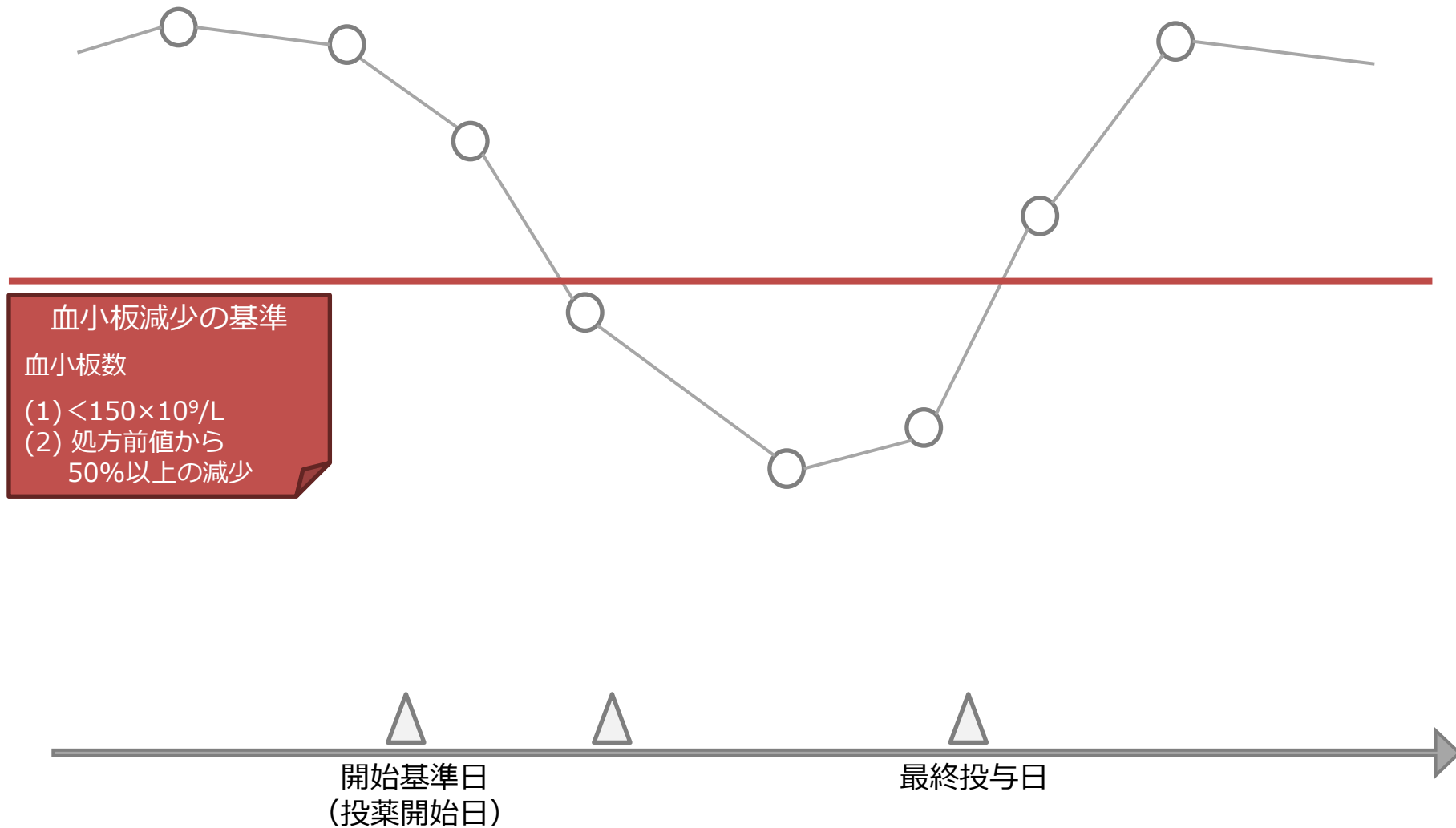
● HIT発症率

- ・ 約0～3.5%（内科領域）
- ・ 約2.7～5.0%（外科領域）
- HITの約26～50%に血栓塞栓症を伴う

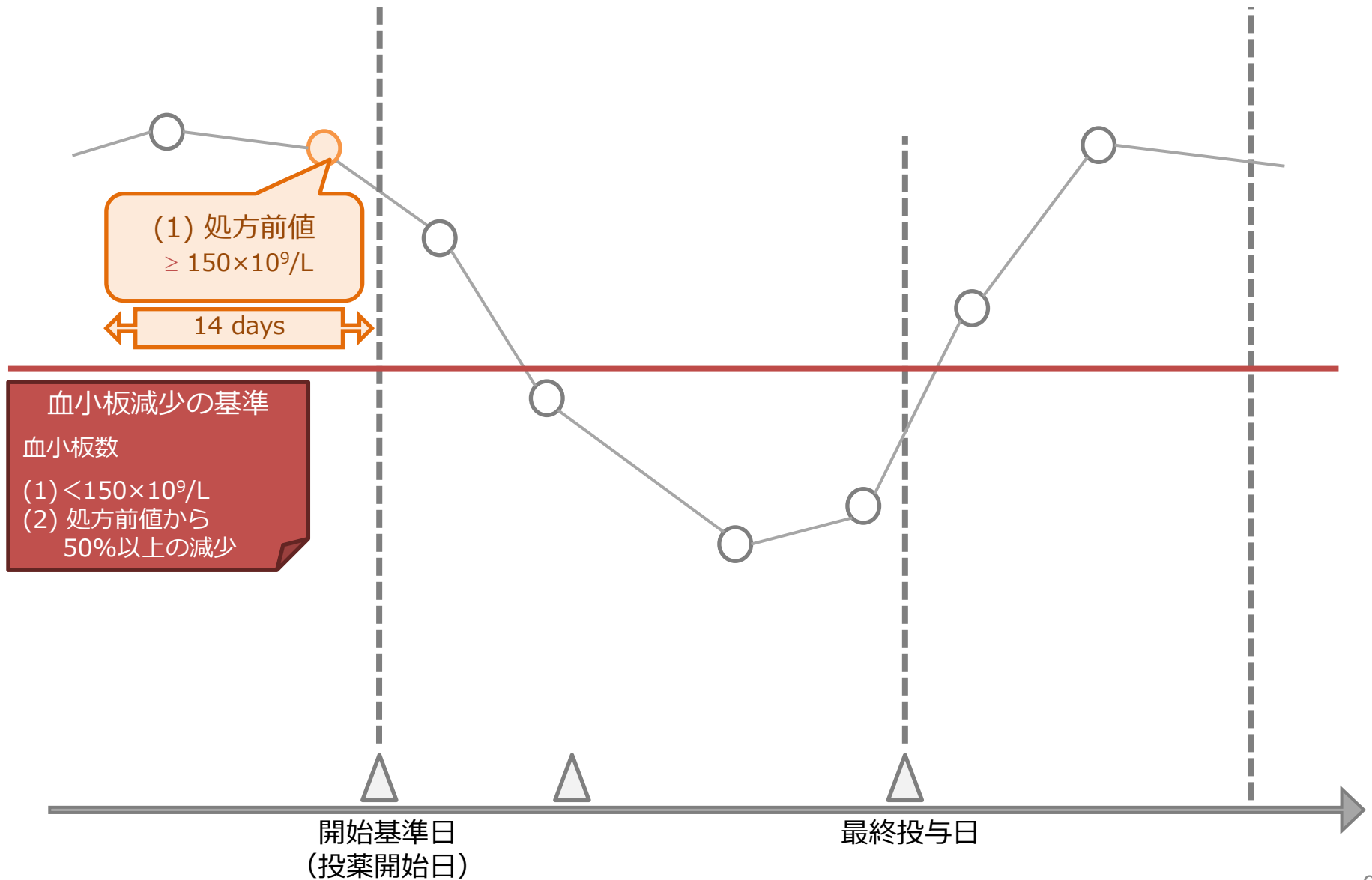
● HITの発症時期

- ・ 使用開始 5～14日後（通常の初回治療時）
- ・ 再使用后 24時間以内（過去100日以内にヘパリンを使用した場合）

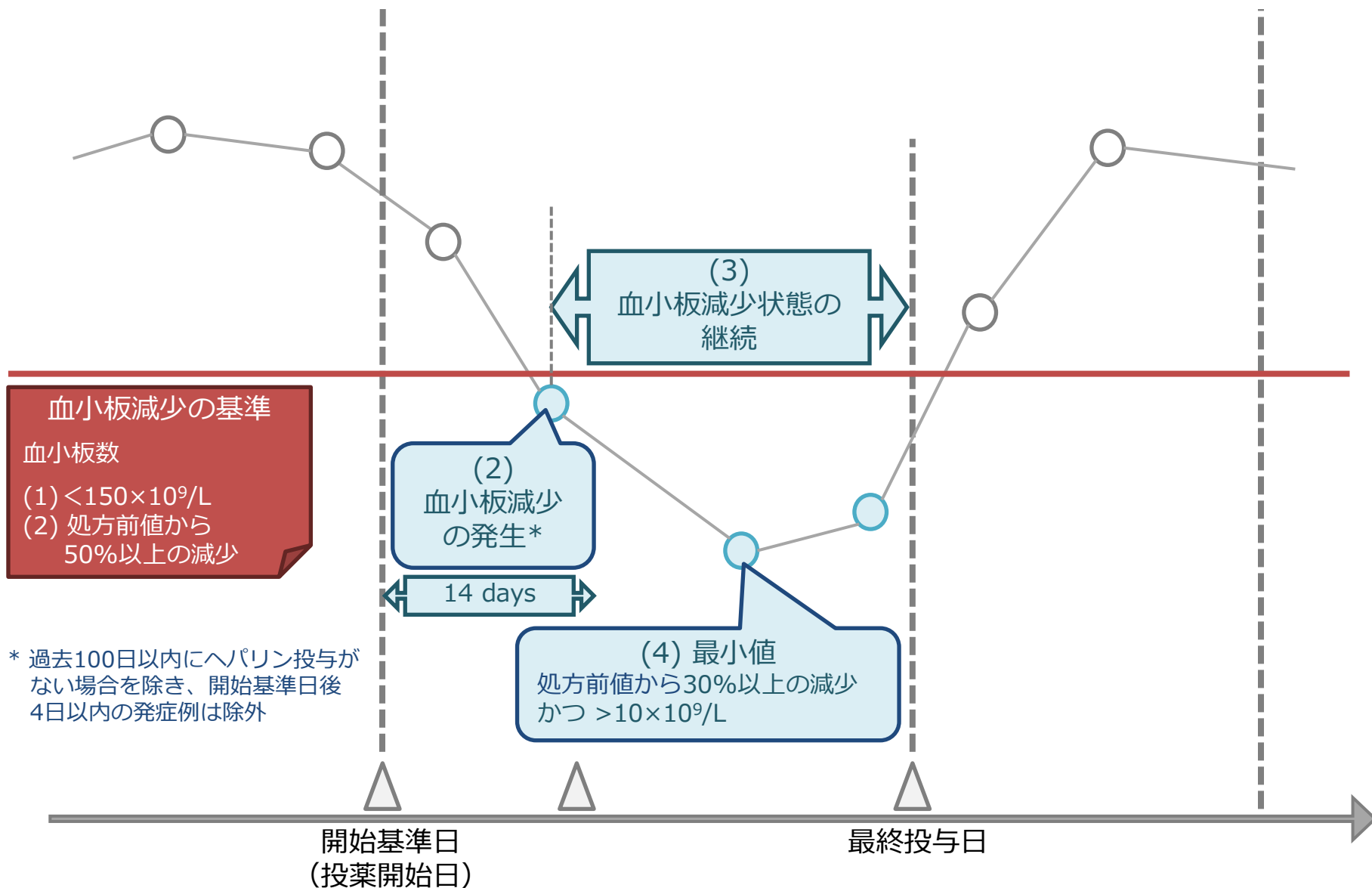
HIT検出アルゴリズム



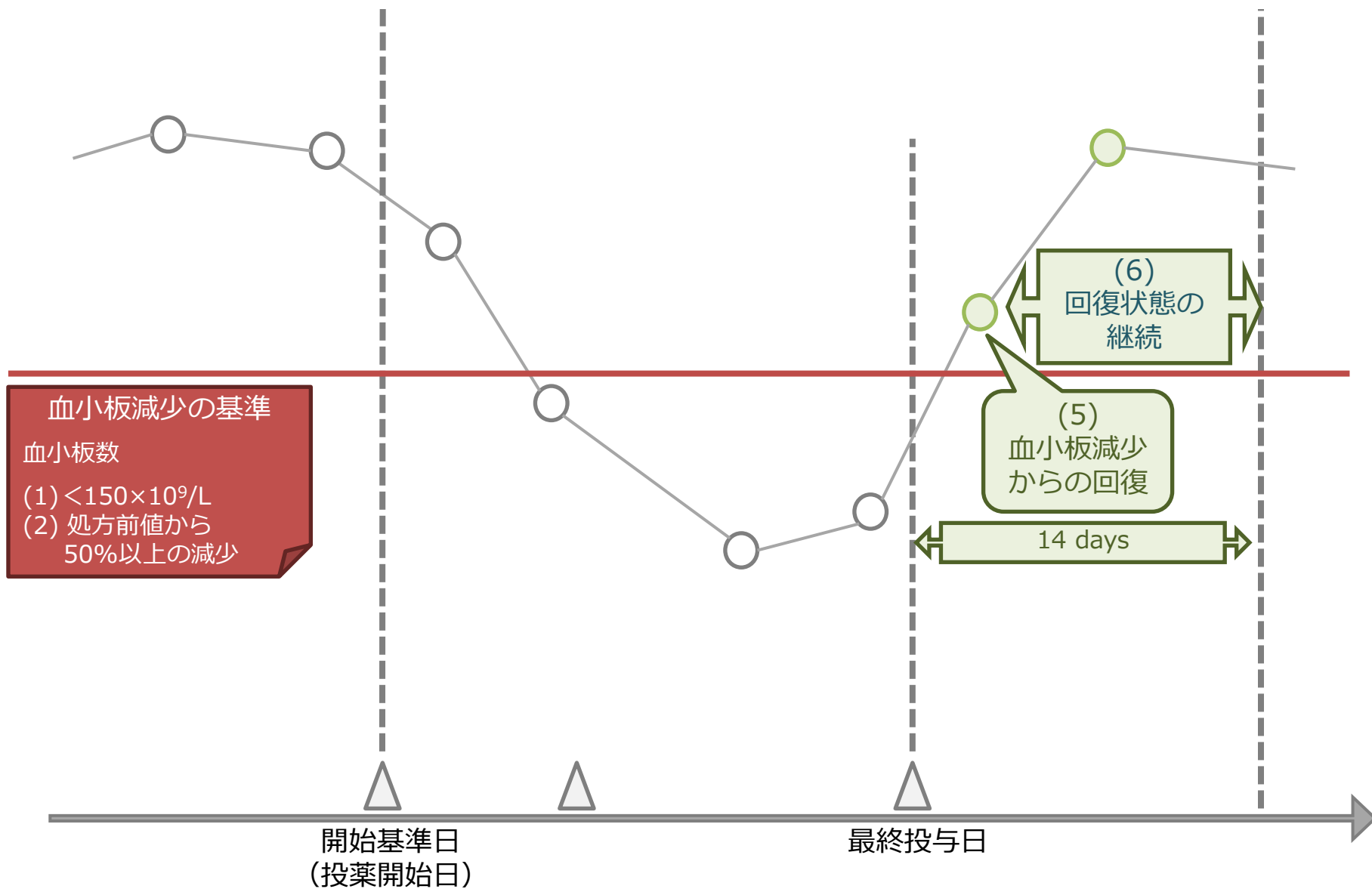
HIT検出アルゴリズム



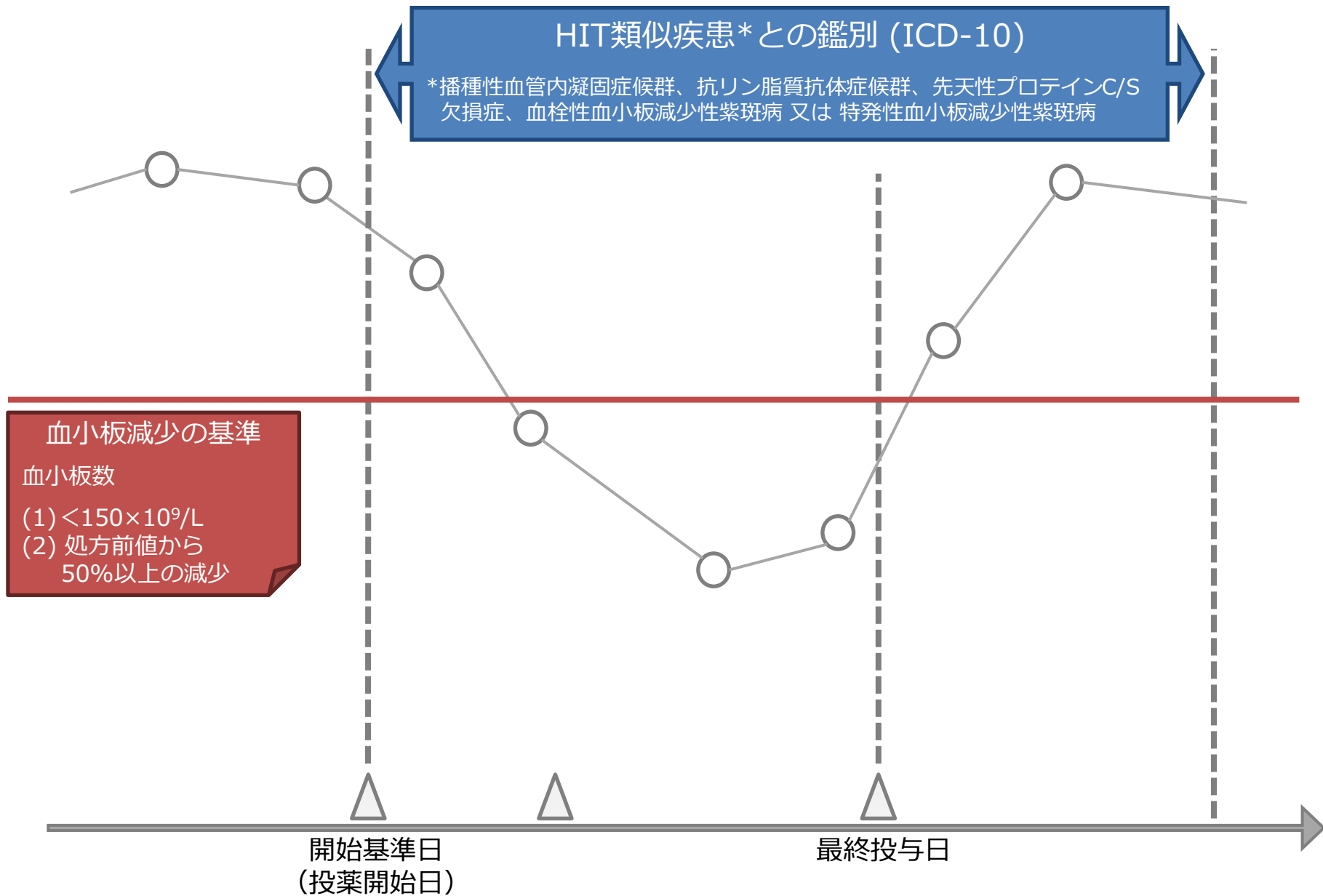
HIT検出アルゴリズム



HIT検出アルゴリズム



HIT検出アルゴリズム



HIT検出アルゴリズムの適用結果

- 対象データ：浜松医大病院 2008年4月から2012年3月末まで（4年間）
- 対象薬剤：未分画ヘパリン

検出アルゴリズム

(1) 対象患者

2,875



(2) 検査値による抽出患者

58 (2.0%)



(3) +病名による抽出患者

47 (1.6%)



(4) HIT確定患者

41 (1.4%)

- ① 対象薬の処方あり
- ② 投与前（開始基準日14日前以内）及び投与後の血小板値あり
- ③ 投与前4週の間抗腫瘍薬の投与なし

- ① 開始基準日14日前～開始基準日 【検査値 \geq 15万/mm³】
- ② 服用開始日～後4日目# 【検査値 $>$ 基準値*】
- ③ 服用開始日～後14日目 【イベント発生】
- ④ イベント発生日～最終投与日 【検査値 $<$ 基準値*】
- ⑤ イベント発生日～ 【1万/mm³ \leq 最低値 \leq 処方直前値 \times 30%】
- ⑥ 最終投与日～後14日目 【回復を確認】
- ⑦ 初回の回復日～最終投与後14日目 【検査値 $>$ 基準値*】

* 基準値；(1)15万/mm³ 又は (2)処方直前値の50%

前100日に投与歴がない場合

播種性血管内凝固症候群(DIC)、抗リン脂質抗体症候群(APS)、先天性プロテインC/S欠損症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)又は特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の「確定診断例」は除外

陽性的中率 87.2%

(95%信頼区間；74.8-94.0%)

医師
レビュー

HIT疑い症例・未検出症例別の背景比較

	単位	HIT疑い症例	HIT未検出症例	p値
症例数	人	41	2,834	
年齢 65歳以上	人 (%)	26 (63.4%)	1,539 (54.3%)	0.2449
女性	人 (%)	14 (34.2%)	1,190 (42.0%)	0.3121
100日前投与あり	人 (%)	6 (14.6%)	437 (15.4%)	0.8900
投与日数# 4日以上	人 (%)	34 (82.9%)	1,320 (46.6%)	<.0001
肝機能障害あり	人 (%)	4 (9.8%)	599 (21.1%)	0.0756
腎機能障害あり	人 (%)	14 (34.2%)	1,011 (35.7%)	0.8393
手術あり	人 (%)	15 (36.6%)	918 (32.4%)	0.5691

全症例における投与日数の中央値は3日

(注) 検定法はカイ二乗検定

(注) 肝機能障害とは開始基準日より前のALT、AST又は総ビリルビンの直近の検査値のいずれかが施設基準値上限の2倍以上に、腎機能障害とは開始基準日より前のクレアチニン又はBUNの直近の検査値のいずれかが施設基準値上限以上になった場合と定義

(注) 手術ありとは開始基準日の3日前から最終投与日の前日までに手術（医科点数表で手術を示すK）の記録があった場合と定義

HIT発症リスク因子の評価

アルゴリズムにより検出した未分画ヘパリン処方例におけるHIT疑い症例とリスク因子に関する多重ロジスティック回帰分析の結果

モデル式

アルゴリズム HIT検出 = 年齢 + 性別 + ヘパリン類100日前投与 + 投与日数 + 肝機能障害 + 腎機能障害 + 手術

リスク因子	ref.	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢 (65歳以上)	0-64歳	1.38	0.70 - 2.70	0.3565
性別 (女性)	男性	0.83	0.43 - 1.61	0.5830
100日前投与 あり	なし	1.00	0.41 - 2.42	0.9985
投与日数 4日以上	1-3日	5.38	2.35 - 12.3	<.0001
肝機能障害 あり	なし	0.44	0.16 - 1.26	0.1253
腎機能障害 あり	なし	0.82	0.42 - 1.63	0.5766
手術 あり	なし	0.95	0.49 - 1.82	0.8662

投与日数4日以上の患者では、それ未満の患者より、
HIT発症の確率が5.38倍高い

(n = 2,875)

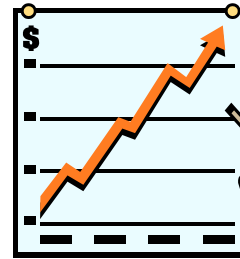
さらに今後は？

副作用の検出法(検索式)の開発

薬物性肝障害
横紋筋融解症
血小板減少症
低血糖
高血糖
重症薬疹
アナフィラキシー
.....



副作用を早期に見つけられるかを検証



抗がん剤で肝障害
増えてないかな？

リウマチ治療薬で肝炎が
再発してないかな？

コレステロール低下薬で
血小板が減ってないかな？

薬の「使用上の注意」が守られているかを調査

併用しちゃダメ！

子供に処方
しちゃダメ！

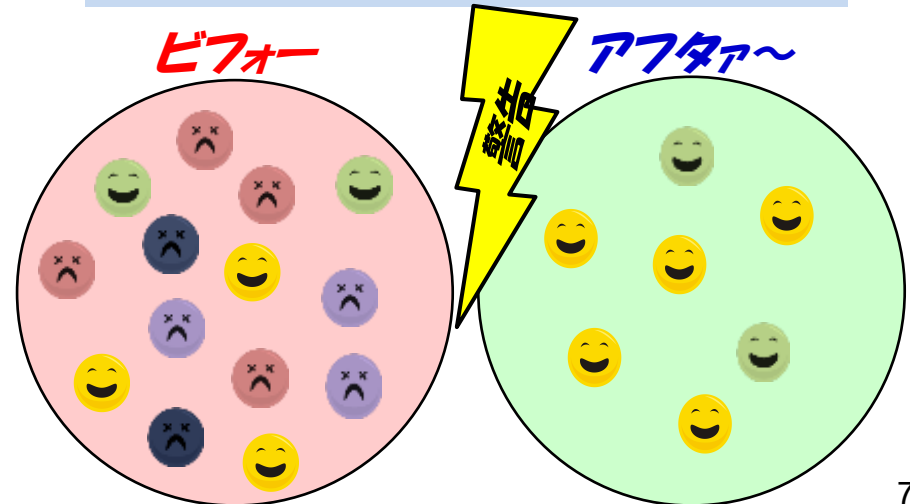
定期検査
やっとなるか！



副作用対策(「使用上の注意」 の通知)の効果を確認

ビフォー

アフター~



5. 重篤副作用バイオマーカー に関する研究紹介

重症薬疹に関する予測バイオマーカー
の探索

日本における重篤副作用件数

医薬品医療機器総合機構に報告された重篤副作用報告より集計

		2004	2005	平均
1	薬物性肝障害	2782	2366	2574
2	間質性肺障害	2002	1190	1596
3	アナフィラキシー(ショック、様ショック、反応、様反応)	1341	1248	1295
4	無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症を含む)	731	1463	1097
5	横紋筋融解症	583	408	496
6	出血傾向	520	458	489
7	薬剤性貧血(溶血性貧血、赤芽球癆を含む)	540	403	472
8	急性腎不全	482	374	428
9	重度の下痢	333 (2007)	515 (2008)	424
10	血小板減少症	379	461	420
12	再生不良性貧血(汎血球減少症を含む)	476	351	414
11	Stevens-Johnson 症候群	407	355	381
15	薬剤性過敏症症候群	223	184	204
16	中毒性表皮壊死症	194	203	199

医薬品副作用被害救済制度による救済件数

副作用の種類	2005 No. (%)	2006 No. (%)
救済件数 / 申請件数	529/642	869/1061
重症薬疹	185 (35.0)	288 (33.1)
薬物性肝障害	182 (34.4)	176 (20.3)
アナフィラキシーショック	87 (16.4)	83 (9.6)
骨髄抑制	33 (6.2)	79 (9.1)
腎不全	20 (3.8)	24 (2.8)
呼吸障害	14 (2.6)	56 (6.4)
他	229 (42.3)	167 (19.2)

(PMDAの発表データより)

Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症

● Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症

(SJS)

(TEN: Toxic epidermal necrolysis)

- 水疱、びらん等の表皮壊死、発熱(SJSでは、皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)、TENでは、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できること)
- **表皮の剥離・びらん・水疱面積**による分類
 - 体表面積の10%未満 → **Stevens-Johnson症候群(SJS)**
 - 体表面積の10%以上 → **中毒性表皮壊死症(TEN)**(10~30%の間をSJS/TEN重複型と呼ぶ場合もある)



重篤副作用対応
マニュアルより

● T cellが関与する遅延型アレルギーの一種

- 薬物の投与量や血中濃度に依存しない(PK非依存性)とされる
- 発生率は低い(人口100万人あたり、年間1~5人)
- 高い致死率(SJS: 1~5%、TEN: 20~30%)
- 入院による集中治療の必要性
- 視覚障害・肺機能低下などの後遺症



重篤副作用対応
マニュアルより

● 原因薬物

- 非常に多くの薬物がSJS/TENの原因となり得る

SJS/TENの主要被疑薬 (PMDAへの副作用報告数)

発生率： 約5人 / 年 / 100万人

須藤ら、国立医薬品食品衛生研究所報告 129: 111-117 (2011)を改変

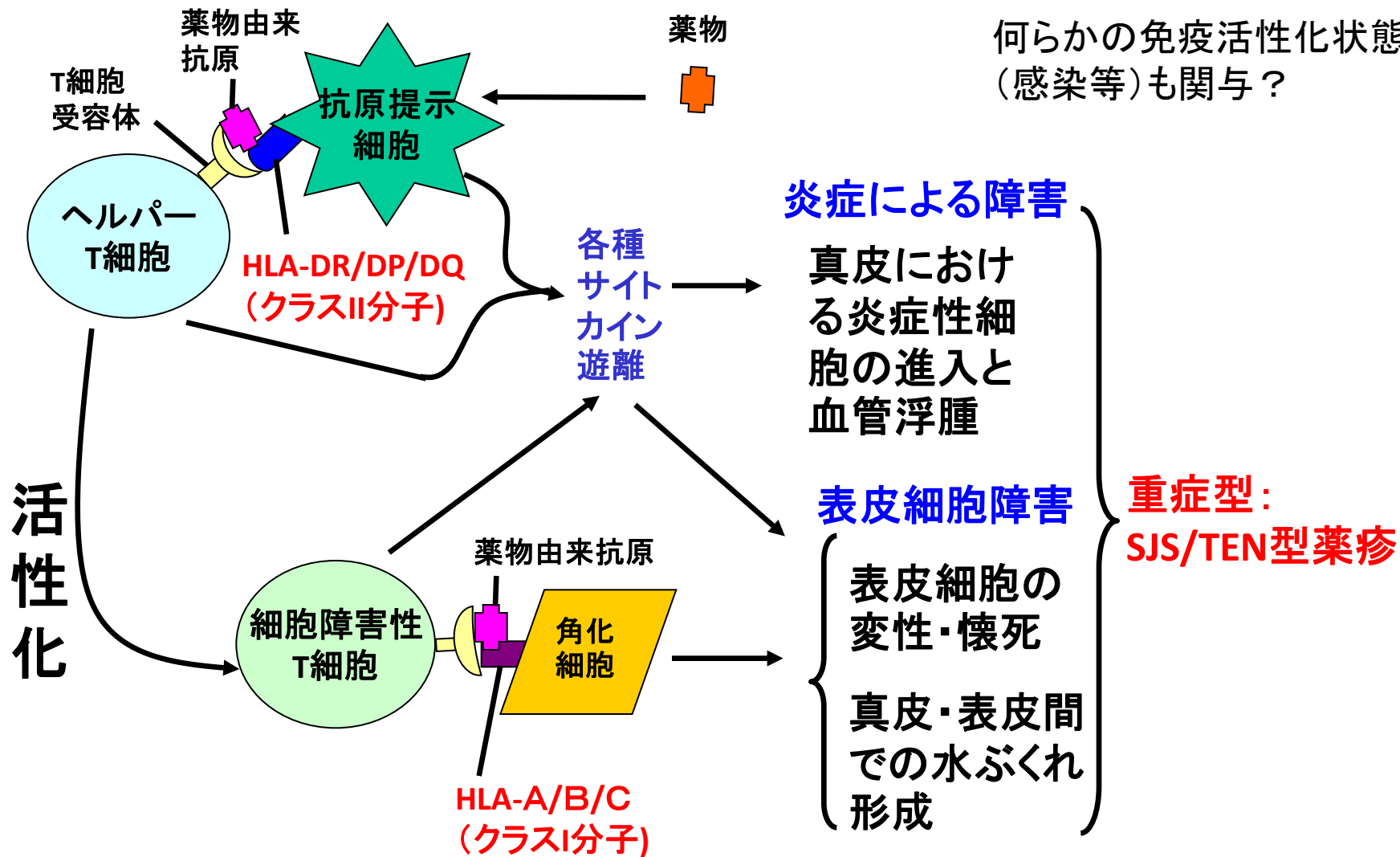
医薬品名		平成 24 ^a	23	22	21	20	19
ラモトリギン	抗てんかん薬	58	90	31	14	3	—
アロプリノール	痛風治療剤	27	62	45	19	63	28
カルバマゼピン	抗てんかん薬	21	28	39	38	44	34
アセトアミノフェン	解熱鎮痛消炎剤	19	24	21	10	8	21
ロキソプロフェン	解熱鎮痛消炎剤	14	16	20	25	24	20
テラプレビル	抗ウイルス剤	14	0	—	—	—	—
総合感冒薬	総合感冒剤	11	24	25	22	16	19
レボフロキサシン	合成抗菌剤	10	13	14	7	8	13
クラリスロマイシン	抗生物質	9	5	15	10	10	12
ランソプラゾール	消化性潰瘍用剤	8	5	13	5	5	7
解熱鎮痛消炎剤	解熱鎮痛消炎剤	7	10	14	22	11	8
カルボシステイン	去たん剤	7	7	14	10	5	7
ゾニサミド	抗てんかん薬	6	12	10	12	18	5

^{a)}「—」は未発売を示す

^{b)}平成24年度に関しては、平成24年4月1日～平成24年11月30日までの8ヶ月間の集計値

現在考えられているSJS/TENの発症経路とHLAの関与

(中川武正ら著「薬物アレルギーとその対処法」より引用・改変)



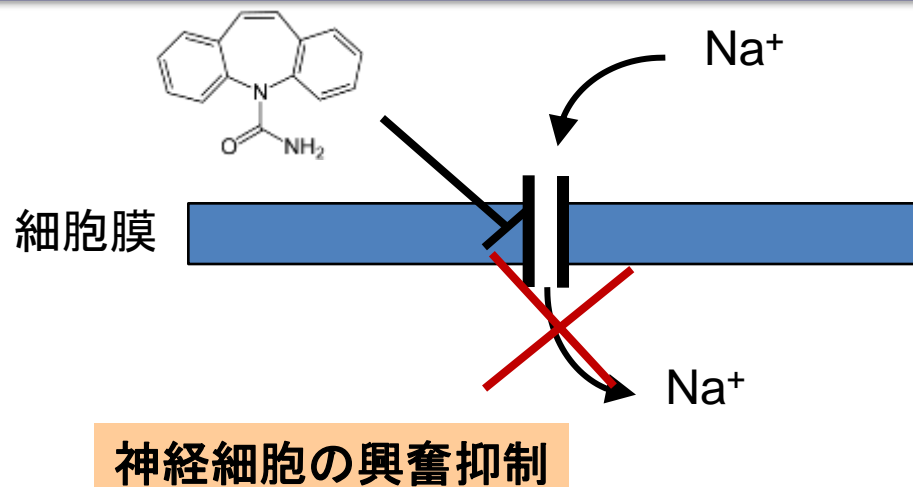
特定のHLAの型と発症に関連があり、薬物毎に異なる事が分かってきた

カルバマゼピン誘因性薬疹発症と関連するHLAのタイプ

カルバマゼピン:

てんかん(けいれん)と三叉神経痛(顔面けいれん)に有効。

神経伝達に関わるナトリウムチャンネルを阻害して、有効性を発揮するとされる。



HLA タイプ	日本人母集団		SJS/TEN症例		オッズ比 (95%信頼区間)	P値
	染色体別 頻度 (%)	保有率 (感度)	染色体別 頻度 (%)			
B*15:02	rare	0/21	0			
B*15:11	1	5/21 (23.8%)	11.9	12.2 (4.6-32.1)	0.0001	
A*31:01	7	9/21 (42.9%)	21.4	3.2 (1.5-6.7)	0.0029	

感度: 14/21=67% は2種のタイプで説明可能

カルバマゼピン誘因性SJS/TEN発症と関連するHLAタイプ

カルバマゼピン

HLA	民族	副作用	保有率(感度)	オッズ比	引用文献
B*15:02	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	59/60	1357	1
	漢民族 (香港)		4/4	-	2
	漢民族 (大陸)		16/17	152	3
	タイ人		9/9	114.8	4
	インド人		37/42	54.8	5
	マレー人		32/34	75.4	6
	白人		6/8	71.4	7
	日本人		12/16	16.15	8
	日本人		0/8	-	9
	日本人		0/14	-	10
	B*15:11		日本人	SJS/TEN	4/28 [#]
	韓国人	SJS	3/7	18.0	11

アレル頻度 (染色体別の解析)

これらは、同じ血清型であるHLA-B75に属する

1) Hung et al.: Pharmacogenet Genomics 16: 297-306 (2006). 2) Man et al., Epilepsia 48: 1015-1018 (2007). 3) Zhang et al., Eur J Clin Pharmacol 67: 885-887 (2011). 4) Wang et al., Seizure 20: 446-448 (2011). 5) Tassaneeyakul et al., Epilepsia 51: 926-930 (2010). 6) Kulkantrakorn et al., Pain Pract in press. 7) Mehta et al.: Indian J Dermatol Venereol Leprol 75: 579-582 (2009). 8) Chang et al., Int J Dermatol 50: 221-224 (2011). 9) Lonjou et al.: Pharmacogenomics J 6: 265-268 (2006). 10) Kaniwa et al., Epilepsia 51: 2461-2465 (2010). 11) Kim et al., Epilepsy Res 97: 190-197 (2011).

血清型HLA-B75のサブタイプ頻度における民族差とSJS/TEN患者の発生

各サブタイプの健常人における頻度

民族	HLA-B*15:02	HLA-B*15:08	HLA-B*15:11	HLA-B*15:15	HLA-B*15:21
日本人	0.001		0.004 – 0.008*		
韓国人	0.002-0.022*	0.000	0.000-0.020*	0.000	0.000
漢民族 (中国人)	0.019 - 0.124*	0.005 – 0.015	0.000 – 0.017	0.010	0.000 – 0.002
タイ人	0.082 – 0.085*		0.010*		0.007 – 0.010*
インド人	0.000 – 0.060*	0.005 – 0.033*			
アフリカ系米国人	0.000 – 0.002	0.000-0.001	0.000	0.000-0.002	0.000
白人系米国人	0.000	0.000	0.000	0.000-0.006	0.000

<http://www.allele frequencies.net/> (Middleton et al., 2003)

*SJS/TEN 発症患者で見出されたHLAタイプ(文献等)

マーカーとしては、それぞれの母集団における頻度がある程度必要

HLA-B75がカルバマゼピンによるSJS/TEN発症に関連

カルバマゼピン誘因性重症薬疹発症と相関するHLAタイプ

カルバマゼピン

HLA -B75 以外のHLAタイプとの関連性

HLA-A*31:01との相関が薬疹のタイプに依存せずに認められている
(オッズ比の値はSJS/TENで高い)

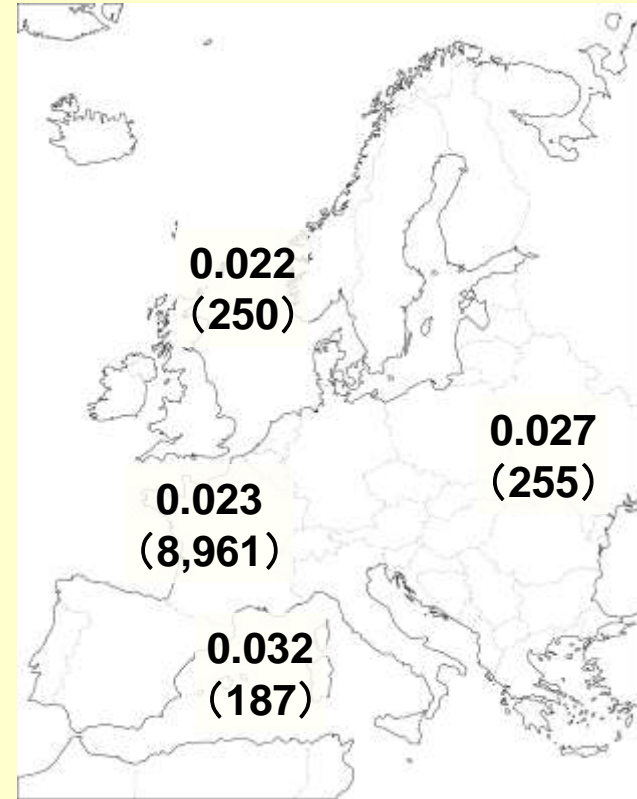
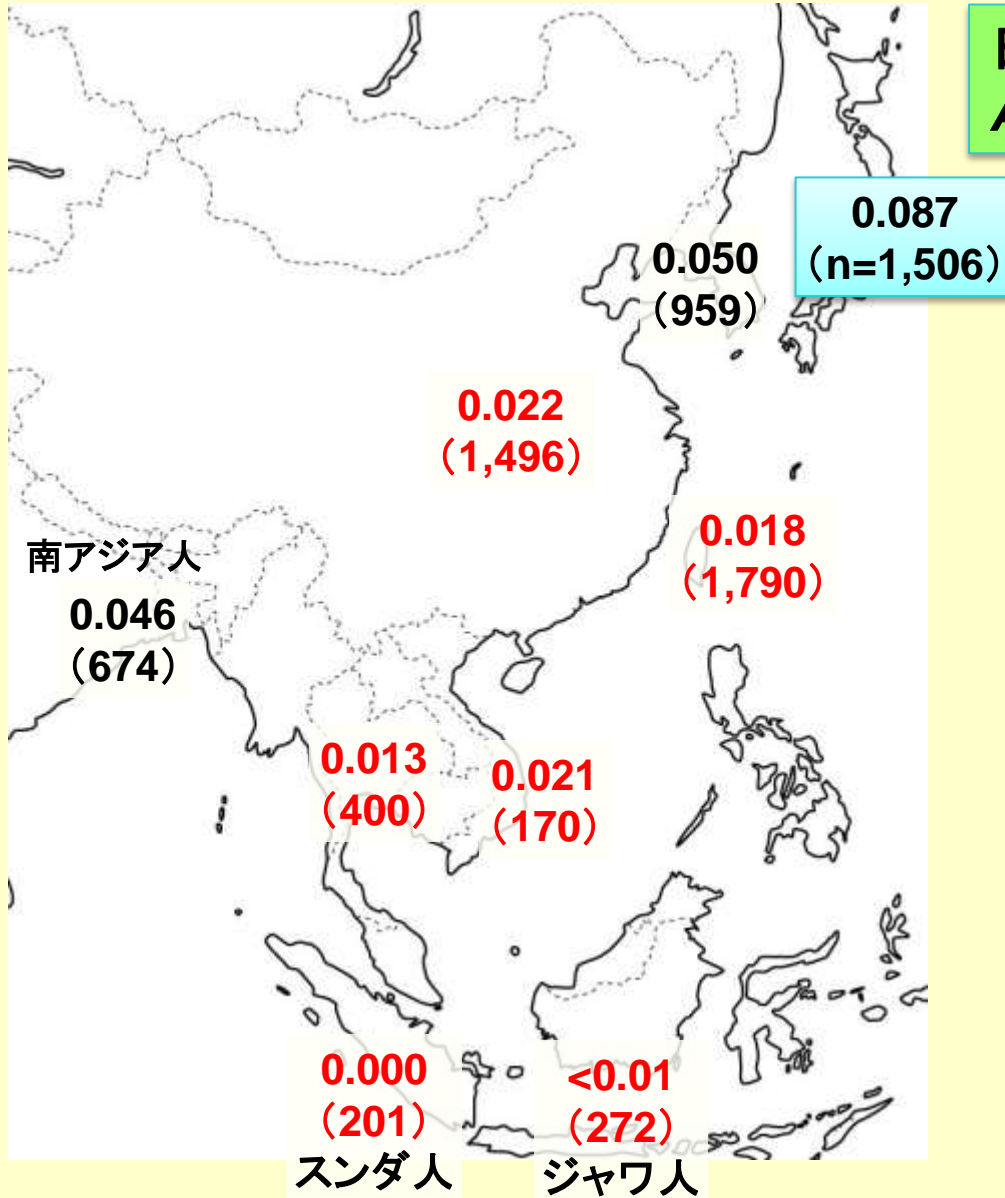
HLA	民族	副作用	保有率(感度)	オッズ比	引用文献
A*31:01	白人	HSS	10/27	12.4	1
		SJS/TEN	5/12	25.9	
		MPE	23/106	8.3	
	漢民族(台湾)	HSS	2/13	6.4	2
		MPE	6/18	17.5	
	韓国人	HSS	10/17	8.8	3
	日本人	DIHS	21/36	9.5	4
		SJS/TEN	5/6	33.9	
		重症薬疹	11/22	4.33 ^{&}	
A31	日本人	DIHS	8/9	-	6

&オッズ比はアレル頻度を用いて算出

1) McCormack et al., N Eng J Med 364: 1134-1143 (2011). 2) Hung et al.: Pharmacogenet Genomics 16: 297-306 (2006). 3) Kim et al., Epilepsy Res 97: 190-197 (2011). 4) Ozeki et al., Hum Mol Genet 20: 1034-1041 (2011). 5) Kashiwagi et al., J Dermatol 35: 683-685 (2008). 6) Niihara et al., J Dermatol in press.

HLA-A*31:01 頻度の民族差

日本では他のアジア諸国に比べて
A*31:01の頻度が高い(欧州より高い)



白人系米国人: 0.024 (8,427)
アフリカ系米国人: 0.010 (2,968)
ヒスパニック系米国人: 0.048 (1,992)

重症薬疹に関する添付文書記載と保険償還

医薬品	HLA タイプ	国・地域	添付文書への記載	保険償還
カルバマゼピン	HLA-B*15:02	米国	警告/リスクを有する民族については、投与前診断が必要	○ ^a
		カナダ	警告/リスクを有する民族については投与前診断を推奨	
		台湾	投与前診断が必要	
	HLA-A*31:01	日本/韓国 カナダ	注意喚起 警告/リスクを有する民族については投与前診断を推奨	
		米国	陽性患者ではリスクとベネフィットを勘案	
日本	注意喚起			
アロプリノール	HLA-B*58:01	台湾	投与前診断が必要	
		日本/韓国	注意喚起	
アバカビル	HLA-B*57:01	米国	警告/投与前診断を推奨	
		欧州	警告/投与前診断が必要	

^a前向き臨床試験の結果により、保険償還を承認

薬物性の肝障害あるいは筋障害の発症と関連する遺伝子(アレル)

原因医薬品	HLA型	病型	人種(国民)	ケース群 (保有者数/解析数)	コントロール群 (保有者数/解析数)	オッズ比	文献
フルクロキサシリン	<i>B*5701</i>	DILI	白人	43/51	4/64	80.6	a
ルミラコキシブ	<i>DRB1*1501</i>	DILI	主に白人	88/137	111/577	7.5	b
ルミラコキシブ	<i>DQB1*0602</i>	DILI	主に白人	85/137	111/577	6.9	b
ルミラコキシブ	<i>DRB5*0101</i>	DILI	主に白人	88/137	115/577	7.2	b
ルミラコキシブ	<i>DQA1*0102</i>	DILI	主に白人	101/137	178/577	6.3	b
チクロピジン	<i>A*3303</i>	DILI	日本人	22/15	12/85	13.0	c
アモキシシリン/クラ ブラン酸	<i>DRB1*1501- DRB5*0101- DQB1*0602</i>	DILI	ベルギー人	20/35	7/60*	10.1	d
ラパチニブ	<i>DQA1*0201</i>	DILI	主に白人	14/35 17/24	58/285 33/155	2.6 9.0	e
キシメラガトラン	<i>DRB1*07</i>	DILI	白人	35/74	22/130	4.4	f

原因医薬品	遺伝子・アレル	病型	人種(国民)	ケース群 (保有者数/解析数)	コントロール群 (保有者数/解析数)	オッズ比	文献
トログリタゾン	<i>GST M1 & T1 両欠損</i>	DILI	日本人	10/25	13/85	3.7	g
シンバスタチン	<i>SLCO1B1/ rs4149056</i>	myopathy	白人	56/85	20/90	4.5/16.9 [§]	h
アトルバスタチン	<i>CYP2D6*4</i>	myopathy	主に白人	37/75	52/188	2.5	i
セリバスタチン	<i>CYP2C8*5</i>	myopathy	日本人	1/1 [#]	-	-	j

DILI: 薬剤性肝障害, myopathy: 筋障害

* コントロールは健常人(無印は医薬品投与耐性患者)

§ ヘテロ接合体の場合4.5、ホモ接合体の場合16.9

#ホモ接合体として保有者

文献: a) Daly AK et al., Nat Genet 41:816-819 (2009). b) Singer JB et al., Nat Genet 42:711-714 (2010). c) Hirata K et al., Pharmacogenomics J 8:29-33 (2008). d) Hautekeete ML et al., Gastroenterology 117:1181-1186 (1999). e) Spraggs CF et al., J Clin Oncol 29:667-673 (2011). f) Kindmark A et al., Pharmacogenomics J 8:186-195 (2008). g) Watanabe I et al., Clin Pharmacol Ther 73:435-455 (2003). h) SEARCH Collaborative Group et al., N Engl J Med 359:789-799 (2008). i) Frudakis TN et al., Pharmacogenet Genomics 17:695-707 (2007). j) Ishikawa C et al., J Hum Genet 49:582-585 (2004).

講演のまとめ

- 1) 医薬品の適正使用では、ベネフィット>リスクとすることが大切
(厚生労働省の製造販売後に関する多くの施策は、そのために行っている)
- 2) そのためには、きちんとベネフィットとリスクを把握し、評価して、その結果を医療関係者に伝達することが重要
＜把握と評価＞
 - ✓ 医薬品リスク管理計画
 - ✓ 副作用の企業報告制度、市販直後調査、使用成績調査、製造販売後臨床試験など＜伝達＞
 - ✓ 緊急安全性情報、安全性速報、添付文書改定、重篤副作用マニュアルなど
- 3) ベネフィット・リスクの把握・評価の新しい施策としての、医療情報データベース(MID-NET)構築と薬剤疫学研究(副作用検出アルゴリズム構築など)
- 4) さらなる予測・予防型安全対策として、副作用発症回避にむけた重篤副作用に関するゲノムバイオマーカー探索

ご清聴有り難うございました