

【要約】

Study on efficiency improvement of drug safety measures on the basis of analysis characterizing revisions of drug package inserts at post-market stage

(市販後における添付文書改訂の特徴分析に基づく

医薬品安全対策の効率化に関する研究)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：宇山 佳明 教授)

平松 彩佳

【目的】

医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、副作用の自発報告、文献、海外規制当局による措置及び薬剤疫学データ等の情報に基づき、市販後の医薬品の安全性評価を実施している。また、厚生労働省は、PMDA による評価結果（調査結果報告書）に沿って、医薬品の添付文書の改訂指示等の措置を講じている。このような PMDA と厚生労働省が連携して実施している医薬品の安全対策として、年間 100 品目以上において添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項等の改訂が行われており、これらの安全対策は、医薬品の承認後すぐに行われるものや、実臨床で数十年の使用がなされたのちに行われるものまで様々である。

医薬品の市販後には、高齢者、合併症や併用薬を有する患者等、臨床試験では検討されていない多様な患者に医薬品が使用されることから、医薬品の安全性情報を継続的に収集・評価することが重要である。そこで、本研究は、医薬品の承認から添付文書改訂までの期間に着目し、その特徴を明らかにすることで、医薬品の安全対策の効率化に資することを目的とした。いくつかの先行研究において、一定期間に承認された医薬品について、市販後に実施された安全対策措置の特徴を検討した結果が報告されているが（*Pharmacoepidemiology and drug safety* 24, 166-75 (2015)、*Pharmaceutical medicine* 31, 317-27 (2017)、*Clinical pharmacology and therapeutics* 104, 390-400 (2018)）、本研究では、一定期間に執られた安全対策措置について、その特徴を検討する方法を採っており、これにより、先行研究では検討対象とされていない実臨床において相当の使用経験を有する医薬品を含む、承認後の様々な時期に実施された安全対策措置の特徴を評価することが可能と考えられた。

【方法】

2014 年度～2018 年度の 5 年間に安全対策措置が実施された医薬品の添付文書改訂について、PMDA のウェブサイト公表されている調査結果報告書に基づき調査した。当該期間において、計 250 報の調査結果報告書が公表されており（2014 年度：50 報、2015 年度：58 報、2016 年度：54 報、2017 年度：43 報、2018 年度：45 報）、計 650 品目の医薬品の添付文書改訂がなされていた（2014 年度：102 品目、2015 年度：84 品目、2016 年度：152 品目、2017 年度：218 品目、2018 年度：94 品目）。添付文書の「重大な副作用」の項への重大な副作用（CSAR）の追加を伴わない改訂には、既存の注意喚起の徹底又は削除に関連する改訂が多くを占めていたが、市販後に検出された新たな安全性のシグナルに基づき安全対策措置が実施されたものに着目しその特徴を検討するため、250 報のうち、少なくとも 1 つの CSAR の追加について言及された 204 報を選択した。1 報中に複数の CSAR の追加について言及されているものはそれぞれ 1 件として取り扱い、「重大な副作用」の同一項目に複数の CSAR が追加されたものはまとめて 1 件として取り扱った。また、同じ医薬品に対して異なる時期に複数の安全対策措置が実施された場合はそれぞれ 1 件として取り扱い、複数の医薬品に対して 1 つの安全対策措置が実施（クラスラベリング）された場合はまとめて 1 件として取り扱った。このようにして、226 件の添付文書への重大な副作用の追加を特定した。このうち、PMDA のウェブサイト公表されている医薬品インタビューフォーム若しくは審査報告書、又は製造販売業者のウェブサイトに掲載された情報に基づき、国内承認日及び国際誕生日が把握できた 209 件を本研究の対象とし、副作用又は医薬品の種類ごとに、国内承認から添付文書改訂までの期間、及び当該期間と国際誕生日から国内承認までの期間との関係を分析した。なお、国内承認日及び国際誕生日について、日付が特定されなかったが年又は月が把握できた場合

には、その年又は月の最初の日を用いることとし、複数の医薬品に対して1つの安全対策措置が実施されたものについては、そのうち国内で最も早く承認された医薬品の承認日及び国際誕生日を用いることとした。

【結果・考察】

本研究の調査対象とした209件のうち、追加された副作用の器官別大分類（SOC）別では、「皮膚および皮下組織障害」（16.3%）、「肝胆道系障害」（13.9%）が多く、医薬品の薬効分類別では、「腫瘍用薬」（20.1%）、「化学療法剤」（17.7%）、「その他の代謝性医薬品」（15.3%）が多かった。これらの結果は、先行研究での報告（*Pharmacoepidemiology and drug safety* 26, 1314-20 (2017)、*Iyakuhin Johogaku* 19, 17-23 (2017)）と類似していた。全体の国内承認から添付文書改訂までの期間の中央値、最小値及び最大値はそれぞれ6.29年（四分位範囲：2.68-15.53年）、0.16年及び59.69年であった。SOC別では、「皮膚および皮下組織障害」で長かった（中央値：8.37年）。薬効分類別では、「腫瘍用薬」、「その他の代謝性医薬品」では短く（中央値：それぞれ2.51年、4.55年）、「中枢神経型用薬」、「抗生物質製剤」、「循環器官用薬」では長かった（中央値：それぞれ8.61年、31.05年、13.85年）。Tamuraらの報告（*Pharmacoepidemiology and drug safety* 24, 166-75 (2015)）と比較して、「皮膚および皮下組織障害」では類似していたものの、「心臓障害」及び「免疫系障害」では異なっており、このような不一致は、対象とした期間等の差異に加えて、本研究では安全対策措置に着目し分析したこと等のデザインの違いによる可能性がある。また、全体の国際誕生から国内承認までの期間の中央値、最小値及び最大値はそれぞれ2.07年（四分位範囲：0-5.08年）、0年及び39.52年であった。

国内承認から添付文書改訂までの期間及び国際誕生から国内承認までの期間の関係を散布図に示したところ、分布がブロードであったことから、国内承認から改訂までの期間は本邦における一般的な再審査期間である8年、国際誕生から国内承認までの期間は本研究の調査対象の中央値である2.07年を基準として、4グループに分類して分析を行った。

「肝胆道系障害」（16/29, 55.2%）、「血液およびリンパ系障害」（10/15, 66.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（9/20, 45.0%）、「腫瘍用薬」（23/42, 54.8%）、「化学療法剤」（20/37, 54.1%）、「その他の代謝性医薬品」（21/32, 65.6%）は、グループA（ドラッグ・ラグがなく国内承認から早期の段階で措置）に多く属しており、これらの副作用や医薬品については、市販後早期の副作用発現状況を注視する必要があると考えられた。「腫瘍用薬」、「化学療法剤」、「その他の代謝性医薬品」は、国際共同治験により世界でほぼ同時期に承認されることが多いことを踏まえると（*Clinical and translational science* 11, 182-8 (2018)、*Clinical pharmacology and therapeutics* 95, 533-41 (2014)）、国際共同治験に基づき承認された医薬品については、「肝胆道系障害」、「血液およびリンパ系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」により注意を要する可能性が示唆された。また、「化学療法剤」でグループAに分類されたケースはいずれも抗ウイルス剤（主にC型肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬（DAA））であり、多くは高い医療上の必要性から優先審査のもとで承認された医薬品であった。DAAのような新たなクラスの医薬品では、当該医薬品の導入により治療戦略が劇的に変化し、幅広い患者が実臨床での投与対象となることにより、承認後早期に未知の安全性の問題が検出される可能性があることから、市販後に特別な安全性監視が必要となるかもしれない。

グループ B (ドラッグ・ラグがあるが国内承認から早期の段階で措置) には、約 1/3 の「皮膚および皮下組織障害」(10/34, 29.4%)、半数近くの「筋骨格系および結合組織障害」(6/15, 40.0%)、或いは約半数の「中枢神経系用薬」(12/27, 44.4%)、いくつかの「腫瘍用薬」(12/42, 28.6%) 及び「その他の代謝性医薬品」(7/32, 21.9%) が属しており、比較的高頻度に「中枢神経系用薬」に関連する「筋骨格系および結合組織障害」が認められた。グループ B に分類された「中枢神経系用薬」のうち約 3 分の 2 (7/12 件) は、国内症例の集積が契機となり措置が執られており、神経系の医薬品は本邦と米国で承認用量が異なることが多いとの報告がある (*Clinical pharmacology and therapeutics* 95, 542-9 (2014)、*Journal of clinical pharmacology* 51, 549-60 (2011)) ことも踏まえると、「筋骨格系および結合組織障害」、特に「中枢神経系用薬」に関連するものについては、民族的要因の影響をより慎重に考慮する必要があると考えられた。なお、「中枢神経系用薬」はグループ D (ドラッグ・ラグがあり再審査期間終了後に措置) にも多く (11/27, 40.7%) 属していた。

多くの「皮膚および皮下組織障害」(13/34, 38.2%) はグループ D (ドラッグ・ラグがあり再審査期間終了後に措置) に属しており、「神経系障害」は、グループ B (4/12, 33.3%) 又はグループ D (5/12, 41.7%) に分類される傾向があった。また、大部分の「抗生物質製剤」(12/18, 66.7%)、「循環器官用薬」(9/14, 64.3%) は、グループ D に属していた。「皮膚および皮下組織障害」は主に、「抗生物質製剤」に関連する「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」、「急性汎発性発疹性膿疱症」であり、これらの発現頻度は非常に低いことが知られている (*The New England journal of medicine* 333, 1600-7 (1995)、*Journal of clinical epidemiology* 49, 769-73 (1996)、*Journal of cutaneous pathology* 28, 113-9 (2001))。また、これらの措置の殆どは、企業中核データシート (CCDS) の改訂や海外規制当局による措置が契機となっており、発現頻度が稀な有害事象の安全対策を講じるためには、国内及び海外で相当の実臨床での使用経験を要することが示唆された。

グループ C (ドラッグ・ラグがなく再審査期間終了後に措置) には、約 1/4 の「免疫系障害」(5/19, 26.3%)、約 1/3 の「化学療法剤」(11/37, 29.7%) が属していた。「免疫系障害」の殆どは、様々な種類の医薬品によるアナフィラキシーに関連する事象であった。グループ D に属していた発現が稀なイベントと同様に、「免疫系障害」についても、安全対策を講じるまでに相当の実臨床での使用経験を要することが示唆された。

【結論】

近年、本邦では、ドラッグ・ラグの解消により世界でほぼ同時に承認となる医薬品が増えており、また、世界に先駆けて日本で申請される画期的新薬の開発・実用化を進めるための先駆け指定審査制度も整備された。このような状況下において、市販後の医薬品の安全対策の重要性は増すものと考えられ、適切な医薬品の安全対策を講じるための実臨床における使用経験を迅速に蓄積するためには、リアルワールドデータを活用したより積極的な市販後の医薬品安全性監視がより重要となると考えられる。

本研究では、本邦における添付文書への CSAR の追加の措置について、国内承認から改訂までの期間及び国際誕生から国内承認までの期間の関係は、副作用や医薬品の種類ごとに異なることを明らかとした。本研究で明らかとなった医薬品の添付文書の改訂に関する特徴を踏まえて、医薬品安全性監視計画等を策定することで、迅速かつ適切な安全対策措置につながることを期待される。