

市販直後調査の臨床的評価 市販直後調査より報告された副作用シグナルの特徴

谷 大輔¹, 後藤伸之^{*2}, 萱野勇一郎², 青野浩直², 塚本 仁², 矢野良一²,
渡辺享平², 白波瀬正樹², 脇屋義文², 前田定秋¹, 政田幹夫²

摂南大学薬学部¹

福井大学医学部附属病院薬剤部²

Clinical Evaluation of Early Post-Marketing Phase Vigilance —Features of Adverse Events Noted in Early Post-marketing Phase Vigilance—

Daisuke Tani¹, Nobuyuki Goto^{*2}, Yuichiro Kayano², Hironao Aono², Hitoshi Tsukamoto²,

Ryoichi Yano², Kyohei Watanabe², Masaki Shirahase², Yoshifumi Wakiya²,

Sadaaki Maeda¹ and Mikio Masada²

Faculty of Pharmacy, Setsunan University¹

Department of Hospital Pharmacy, University of Fukui Hospital²

[Received October 23, 2004]
[Accepted May 29, 2005]

We examined differences in adverse drug reactions reported in trials for new drug applications and those reported in early post-marketing phase vigilance (EPPV) for drugs approved between October, 2001 and July, 2003. In EPPV reports, we found that the proportion of adverse drug reactions noted from blood tests (e.g. drug-induced hepatitis, hematology adverse reactions, electrolyte metabolism disorders, and renal dysfunction) was less than that of other adverse drug reactions. We consider that this was because blood tests were not conducted regularly enough and the reason that such reactions are severe when discovered.

Since EPPV is considered as phase IV of drug testing, regular blood tests are still required and we feel that it is necessary to carry out pharmacovigilance more thoroughly to ensure the safety of drugs after they have been marketed.

Key words — early post-marketing phase vigilance, serious adverse drug reactions, package insert, pharmacovigilance

緒 言

治験時には、ある特定の極めて限定された患者集団からデータを得るため、その情報には限界があり、5つのToo+1つのOnly(too few(あまりに症例数が少ない), too simple(あまりに患者の構成が単純), too median aged(あまりに成人層に偏っている), too narrow(試験の組み入れ基準が厳密で適応症が狭い), too brief(試験期間があまりに短い), Only specialist(専門医により治験が実施))が指摘されている。このため医薬品が市販された後は、患者背景の多様化や、使用患者数の

急激な増加に伴い、治験時には発現のなかった未知の副作用が発症する可能性がある¹⁾。

したがって、新医薬品の市販直後における十分な安全性確保はわが国だけでなく各国の共通の課題であるため、わが国における市販直後調査制度は、検討の初期段階から欧米の医薬品規制当局や製薬団体の関心呼び、その成果が注目されている²⁾。本制度は2001年10月より施行されており、当初から調査結果をいかに有効な方法で医療機関へフィードバックし安全対策を徹底させるかが重要となっていた。

しかし、市販直後調査は自発報告であり、また収集方法や報告する副作用内容等に対する認識に製薬企業や医

¹ 大阪府枚方市長尾峠町45-1; 45-1, Nagaotouge-cho, Hirakata-shi, Osaka, 573-0101 Japan

² 福井県吉田郡松岡町下合月23; 23, Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui, 910-1193 Japan

療機関間で違いがみられることから、これまでに得られた副作用情報が、臨床の現場で利用できるものであったか検討する必要がある。

そこで今回われわれは、市販直後調査の対象となった医薬品の承認時における副作用情報と市販直後調査の副作用情報を比較し、その副作用シグナルに焦点をあてて調査・解析を行った。また、医薬品添付文書の「重大な副作用」の項目に追記された副作用に関して、市販直後調査結果の成果が反映されているかについても調査したので報告する。

方 法

1. 調査対象

2001年10月から2003年7月までに承認・発売され、市販直後調査が義務付けられた医薬品を調査対象とした。

2. 調査方法

承認時の副作用情報(以下、治験時調査と略す)としては、発売時に作成された各医薬品インタビューフォームの「項目別副作用発現及び臨床検査値異常の一覧」に記載されている承認時の自他覚症状及び臨床検査値異常の副作用名、副作用件数と国内治験での全副作用発現率を集計した。一方、市販直後調査では、製薬企業から医療機関向けに最終的に作成された市販直後調査報告書より副作用名、副作用件数、重篤度の分類を集計した。

①治験時調査と市販直後調査より見いだされる副作用発現率の比較

調査対象医薬品について治験時調査と市販直後調査において報告されたすべての副作用を集計し、厚生労働省の医薬品副作用重篤度分類に準じて発生部位別に分類した。ただし、分類できない副作用のうち、件数の多い「頭痛」、「発熱」、「倦怠感」はそれぞれ単独の副作用として分類し、全副作用の報告状況を比較検討した。さらに、市販直後調査報告の集計結果より、発生部位別に分類した副作用毎に、全調査対象医薬品の合計副作用件数に占める重篤症例の割合を調べた。

次に、市販直後調査報告書に推定使用患者数の記載がある医薬品について、副作用発現率を市販直後調査(市販直後調査時の全副作用報告例数/推定使用患者数)結果より算出し、また、治験時調査における副作用発現率は発売時のインタビューフォームを参照し、両者を比較した。

②重大な副作用の追記に及ぼす市販直後調査の有用性

市販直後調査の結果が医薬品添付文書の「重大な副作用」項目の追記に及ぼす影響を調査した。各医薬品の添付文書に記載されている「重大な副作用」の項目に関し、発売時から記載されている副作用と市販後に追記された

副作用に分類し、市販後に追記された「重大な副作用」の割合を調べた。さらに市販後に追記された副作用について市販直後調査報告結果に重篤な副作用症例報告として記述されていたか否かを調査した。

また、調査対象医薬品を日本標準商品分類番号薬効分類コードを用いて分類し、薬効群別に重大な副作用の追記に及ぼす市販直後調査の影響について調査した。

なお、「重大な副作用」の現状は、医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)の“添付文書情報”2004年4月現在の情報を基に集計した。

「重大な副作用」項目の追記状況は、同ホームページの“使用上の注意の改訂情報”の2001年10月1日から2004年4月1日までの情報を調査した。

結 果

2001年10月から2003年7月までに承認・発売され市販直後調査が義務付けられた医薬品で、2004年4月で市販直後調査が終了した医薬品は65品目であった。この内、市販直後調査の最終報告書が未完成の8品目と、原料不足により市販直後十分に医薬品が供給できなかったメサラジン、厚生労働省により未実施が指摘され、のちに調査が行われたミコフェノール酸モフェチル(効能追加：心移植・肝移植・肺移植における拒絶反応の抑制)は調査対象外とし、調査対象医薬品は55品目とした。

調査対象医薬品の承認区分別の内訳は、新規化合物医薬品が34品目、剤形・効能追加医薬品が21品目であった。また、剤形別の内訳は、内用剤24品目、注射剤20品目、外用剤が11品目であった(Table 1)。

1. 治験時調査と市販直後調査の副作用発現率の比較

調査対象医薬品55品目における、治験時の副作用報告件数の総合計は、24,714件であった。一方、市販直後調査の副作用報告件数の総合計は、11,735件であり、治験時における副作用件数の半分以下しか報告されていなかった。

次に、全副作用件数に対する発生部位別副作用件数の割合(%)を求め治験時調査と市販直後調査より見出され

Table 1. 調査対象医薬品の内訳

	内服剤	注射剤	外用剤	計
新規化合物 医薬品	17	15	2	34
剤形・効能追加 医薬品	7	5	9	21
計	24	20	11	55

(調査期間：2001年10月～2003年7月)

る副作用シグナルの違いを Fig. 1 に示した。治験時調査と比較して市販直後調査で副作用割合が低下した部位(症状)は、肝臓、血液、代謝-電解質異常、筋肉、腎臓であった。一方、市販直後調査が治験時調査より高い割合を示した副作用は、過敏症、呼吸器、発熱、消化器、循環器であった。

さらに、市販直後調査において報告された全副作用件数に対する重篤症例件数の割合を調査した。市販直後調査の副作用総件数11,735件のうち、重篤症例が2,390件(20%)、非重篤症例が7,843件(67%)であり、重篤度分類がなされていないものが1,502件(13%)であった。

Table 2 に市販直後調査報告で重篤度分類されていた48品目について副作用分類別の重篤な副作用の割合を示したが、呼吸器を除き、血液、肝臓、腎臓、代謝-電解質は発見の端緒が臨床検査値となりやすい副作用で、重篤化した症例が多かった。

市販直後調査報告書に推定使用患者数が記載されていた医薬品は55品目中19品目(35%)であった。この19品目の医薬品における副作用発現率は、治験時調査では2~100%であるのに対し、市販直後調査では0.03~16.6%であり、市販直後調査における副作用発現率は、すべての医薬品で治験時調査のより大幅に低下しており両者には大きな解離がみられた(Table 3)。

市販直後調査報告で重篤度分類されていた48品目において、代表的な重篤な副作用である“アナフィラキシーショック”、“スティーブンス・ジョンソン症候群”、“無顆粒球症”について治験時と市販直後調査時のおのこの報告件数を Table 4 に示した。治験時の安全性情報では、代表的な重篤な副作用においても把握することが難

しく、市販直後調査により初めて報告されていた。

2. 重大な副作用の追記に及ぼす市販直後調査の影響

調査対象医薬品55品目の医薬品添付文書の「重大な副作用」の項目に記載されている副作用合計は223種であった。そのうち発売時から記載されていたものは165種であり、発売後に追記されたのは58種であった。

さらに、2004年4月現在の添付文書情報を基に、承認の区分により新規化合物医薬品(34品目、販売平均期間18.3カ月)と剤形・効能追加医薬品(21品目、販売平均期間17.9カ月)に分け調査した(Fig. 2)。新規化合物医薬品では、全体で156種の重大な副作用のうち発売時から添付文書に記載されていた重大な副作用は105種(67%)で、発売時以後に追記指示されたものは51種(33%)であった。この追記指示された51種の副作用のうち市販直後調査で重篤症例が報告されていたものは39種(76%)であった。

一方、剤形・効能追加医薬品では、67種の重大な副作用のうち60種(90%)が発売時に記載されており、発売後に追記指示された副作用は7種(10%)であった。このうち市販直後調査で重篤症例の報告があった副作用は2種であり、新規化合物とは異なるシグナルを示していた。

また、対象医薬品を薬効群別に分類し、重大な副作用の追記に及ぼす市販直後調査の影響について調査した結

Table 2. 副作用発生部位別の市販直後調査報告での重篤な副作用の割合

(調査対象：重篤度分類されていた48品目)

副作用分類	重篤(件数)	非重篤(件数)	重篤の割合(%)
呼吸器 (ゲフィチニブを除く)	567 (97)	106 (106)	84.2 (47.8)
血液	687	894	43.5
腎臓	46	94	32.9
肝臓	164	371	30.7
代謝-電解質異常	33	77	30.0
循環器	105	334	23.9
精神神経系	156	660	19.1
泌尿器・生殖器	9	41	18.0
過敏症	148	1027	12.6
消化器	205	1525	11.8
眼科	19	167	10.2
口腔	22	217	9.2
筋肉	11	112	8.9
耳鼻	17	205	7.7
皮膚	11	153	6.7
倦怠感	15	252	5.6
発熱	32	651	4.7
頭痛	6	226	2.6
その他	137	729	15.8

重篤度の割合(%)=重篤/(重篤+非重篤)

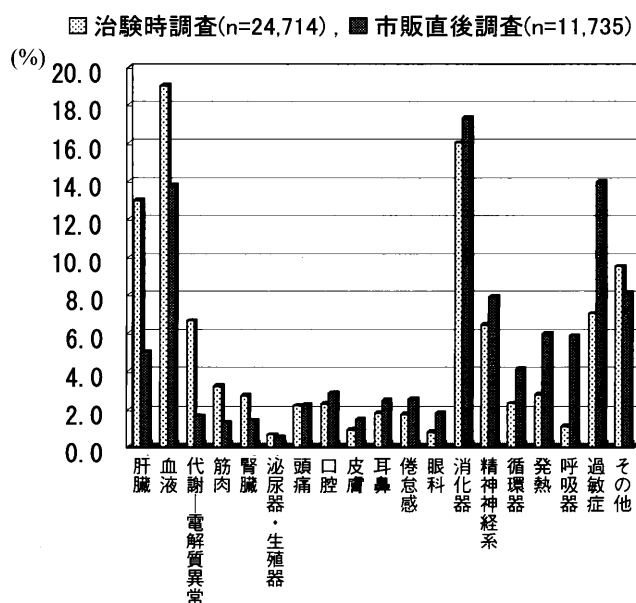


Fig. 1. 治験時調査と市販直後調査より報告された副作用シグナルの比較

Table 3. 治験時調査と市販直後調査の副作用発現率

一般名	薬効	治験時調査の副作用発現率		市販直後調査の副作用発現率	
メシル酸イマチニブ	抗悪性腫瘍剤	70/70	100%	498/3000	16.60%
ゲフィチニブ	抗悪性腫瘍剤	50/51	98.0%	577/22000	2.62%
バシリキシマブ	急性拒絶反応抑制剤	25/31 * 1	80.7%	11/267	4.12%
酢酸ゴセレリン	GnRHアゴニスト	27/40	67.5%	4/12600	0.03%
インフリキシマブ	抗ヒトTNF α モノクローナル抗体	9/24 * 1	37.5%	105/1000	10.50%
リセドロン酸ナトリウム水和物 (アクトネル錠)	骨粗鬆症治療剤	64/234 * 1	27.4%	259/62000	0.42%
リセドロン酸ナトリウム水和物 (ベネット錠)	骨粗鬆症治療剤	64/234 * 1	27.4%	431/96000	0.45%
イコデキストリン	腹膜透析液	135/537	25.1%	75/2252	3.33%
テイコプラニン	グリコペプチド系抗生物質製剤	50/218	22.9%	5/9449	0.05%
酢酸リュープロレリン	LH-RH誘導体	12/61 * 1	19.7%	39/20000	0.20%
ミカファンギンナトリウム	キャンディン系抗真菌剤	12/67 * 1	17.9%	66/14169	0.47%
臭化水素酸エトレリプタン	片頭痛治療剤	13/80 * 1	16.3%	78/213000	0.04%
シベレスタットナトリウム水和物	好中球エラスターゼ阻害剤	93/580	16.0%	61/11000	0.55%
塩酸ランジオロール	短時間作用型 β 1選択的遮断剤	80/513	15.6%	11/11000	0.10%
アゼルニジピン	Ca拮抗剤	159/1103 * 1	14.4%	153/29000	0.53%
パリーブズマブ	抗ウイルス剤	109/1002 * 1*2	10.9%	0/683	-
プルリフロキサシン	広範囲経口抗菌製剤	131/2936 * 1	4.46%	107/393600	0.03%
ピアベネム	カルバペネム系抗生物質製剤	57/2323 * 1	2.45%	19/24800	0.08%
イベルメクチン	駆虫剤	1/50 * 1	2.00%	1/2400	0.04%

* 1 自他覚症状のみ

* 2 海外のデータ

Table 4. 市販直後調査により初めて重篤な副作用が報告された例

副作用名	治験時調査(件数)	市販直後調査(件数)
アナフィラキシーショック	0	6
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	5
無顆粒球症	0	7

(市販直後調査報告で重篤度分類されていた48品目において)

果, 化学療法剤(内訳: ニューキノロン剤3品目, 抗ウイルス剤3品目)で31種の重大な副作用が追記指示されており, その内21種において市販直後調査で重篤症例が報告されていた. 他に生物学的製剤で9種, 腫瘍用薬と抗生物質製剤でそれぞれ6種の副作用が「重大な副作用」の項目に追記指示されていた(Table 5).

考 察

市販直後調査は, 調査期間内のすべての使用患者における重篤な副作用等の発症の有無を網羅的に把握するためのものと定義されているので, 重篤な副作用のみの収集伝達システムとする傾向があるが, 決してその他の副作用等を収集しなくてもよいわけではなく, 薬事法では市販直後調査の対象の有無に関らず, 製薬企業に対し医薬品の有効性・安全性に関する事項, その他医薬品の適正な使用のために必要な情報の収集について努力義務規定がある. 施行されて2年余り経った市販直後調査であるが, 製薬企業の実施方法の違い, 医療機関における認知の低さや消極的な協力姿勢により十分に機能していないことが報告されている^{3,4)}. 市販直後調査は有害事象の自発報告強化であり中等度または軽度でかつ比較的頻度の高い副作用や有効性に関する情報は入手できなくなる可能性も懸念されている⁵⁾.

今回の調査対象医薬品においても治験時の副作用報告

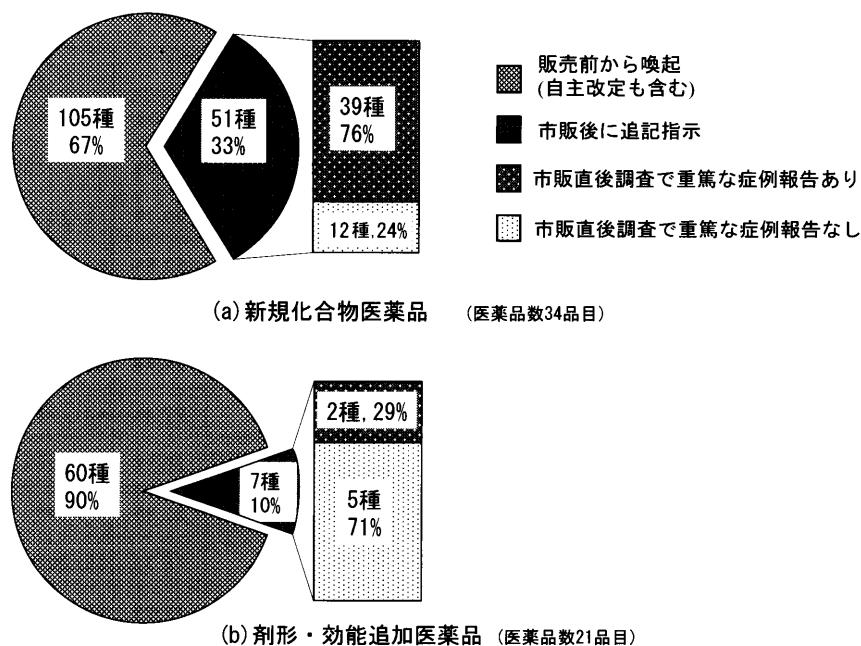


Fig. 2. 重大な副作用の追記に及ぼす市販直後調査の影響(承認区分別)

Table 5. 重大な副作用の追記に及ぼす市販直後調査の影響(薬効分類別)

薬効分類[医薬品数]	重大な副作用 (種)	
	販売前から記載	販売後追記指示*1
化学療法剤[6]	25	31 (21)
生物学的製剤[3]	10	9 (5)
腫瘍用薬[7]	24	6 (5)
抗生物質製剤[5]	25	6 (4)
その他の代謝性医薬品[5]	15	3 (3)
循環器官用薬[8]	23	2 (2)
呼吸器官用薬[4]	2	1 (1)

*1 ()→販売後追記指示された重大な副作用のうち、市販直後調査で重篤な症例報告があった副作用

件数の総合計が24,714件であるのに対し、全市販直後調査副作用報告件数の総合計は医薬品が市販されることにより使用患者数は急増するにもかかわらず11,735件と治験時調査の47%の報告しか収集されていなかった。また、Table 3 に示したように各医薬品の総副作用発現率を治験時調査と市販直後調査と比較しても市販直後調査においては著しく発現率が低く、現状の市販直後調査の実施方法では網羅的に副作用が収集されていない可能性が示唆された。

治験時調査はプロトコールの中に安全性を確認する意味で画一的かつ定期的な臨床検査や診察が厳格に組み込まれ実施されているのに対し、市販直後調査が実施される一般臨床現場においては個々の患者の状態に応じ各医師の医学的判断で診察や検査が実施されることになり、両者の医療環境は大いに異なる。そこで、収集した副作

用報告数を発生部位別に治験時調査と市販直後調査の間で比較することにより、市販直後調査で見出されやすい副作用や見つかりにくい副作用が考察できる。

塩酸チクロピジンの血液障害(無顆粒球症、血栓性血小板減少性紫斑病)、重篤な肝障害は、9割以上が投与開始から2カ月以内に主に発現し、死亡例も多く報告されている。これらの副作用は、患者の訴えからのみで把握することが難しく厚生労働省は医療機関に対し定期的な血液検査を実施し、これらの副作用の早期発見に努めるよう注意喚起した。しかしその後も、重篤な血液障害や肝障害の発現の副作用報告は減少せず、最終的に緊急安全性情報を出し、添付文書の警告欄に投与後2カ月間は定期的に血液検査の実施ならびに処方期間も2週間以内と明記されるに至った。このように臨床検査が副作用の発見の端緒になりやすい副作用は肝臓、血液、代謝-電解質異常、腎臓と考えられる。Fig. 1 が示すように血液検査などの臨床検査データが発見の端緒になりやすい血液、代謝-電解質異常、肝臓、腎臓などにおける副作用の全体に対する割合は治験時調査に比べ市販直後調査で低く、画一的に定期的な臨床検査が実施されない市販直後調査では収集されにくい傾向がみられた。また、Table 2 から呼吸器を除き、発見の端緒が臨床検査値となりやすい血液、腎臓、肝臓、代謝-電解質の副作用で重篤化した症例が多い傾向がみられ、市販直後調査では血液検査が治験時ほど頻回に実施されず副作用の発見が遅れ重篤化した可能性も否定できない。なお、ゲフィチニブについては、市販直後調査期間中に“ゲフィチニブ

による急性肺障害、間質性肺炎について”の「緊急安全性情報」も発出され、呼吸器の重篤な副作用の報告が多くなった。

治験時調査では、通常、副作用の重篤度を分類、公開していないが、市販直後調査を実施する上で、重篤な副作用の初期症状などを把握するためにも治験時調査において副作用の重篤度を公開することが必要であると考えられる。

治験時の安全性情報では、“アナフィラキシーショック”、“スティーブンス・ジョンソン症候群”、“無顆粒球症”などの代表的な重篤な副作用でも把握することが難しく市販直後調査により初めて報告されていることから、あらためて市販直後調査期間は第Ⅳ相試験(市販後臨床試験)であると再認識し、その市販後監視を強化する必要がある。

一方、市販直後調査で報告された副作用が医薬品添付文書の「重大な副作用」の項目の追記に影響を及ぼすか否かを解析したところ、新規化合物医薬品(34品目)では追記指示された副作用のうち、市販直後調査で重篤な症例報告があった副作用は22種(76%)を占めており、市販直後調査結果が添付文書の追記の端緒になっていることが示唆された。残りの12種(24%)については海外のデータや類似薬の情報が端緒となり追記にいたったと推察した。剤形・効能追加医薬品(21品目)では以前から別の剤形や効能効果で承認されており、有効成分に関する安全性情報がすでに蓄積していると推測されるにもかかわらず、市販後に7種の重大な副作用が追記指示されていることが明らかとなった。さらに、市販後に重大な副作用が追記指示される頻度が高い薬効群としては、化学療法剤と生物学的製剤があった。このように、治験時の副作用情報だけでは十分な安全性が得られがたい薬効群がある可能性も示唆される。さらに検討する必要があるが治験時に重大な副作用のシグナルがつかみにくい薬効群がわかれば、より適切な市販後調査を計画することも可能になると考えられる。

最後に適応外使用通知⁹⁾により治験を実施せずに効能追加が承認される場合があるが、この場合の多くは厚生

労働省より市販直後調査の実施が指示されておらず、医療現場が活用しやすい形での安全性情報が提供されないことになる。そこで、適応外使用通知による効能追加の承認時も含めて、どのような状況下で市販直後調査を実施すべきかという選択基準を明確にすることが必要であり十分な検討を要すると思われる。

市販直後調査期間は、第Ⅳ相試験(市販後臨床試験)と考え、市販後においても定期的な血液検査等が実施される医療環境を作り上げることが必要であろう。今後さらに市販後の医薬品の安全性を確保するためにファーマコビジランスの体制を確立し、副作用を十分に収集できる環境作りが必要である。このためにも、製薬企業は市販直後調査の実施体制の標準化や収集した副作用の治験時との質的・量的の乖離の原因追求を行い、解析した情報を確実に医療機関にフィードバックする体制を整えることが不可欠と考える。医療機関としても市販直後調査の重要性をより認識し、報告方法の見直しを行うことにより市販直後調査をさらに充実した制度にする必要がある。

引用文献

- 1) A.S. Rogers, Adverse drug events: identification and attribution, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **21**, 915-920 (1987).
- 2) 土井脩, 日本のPMS—市販直後調査を中心に, 臨床評価, **29**, 33-41 (2001).
- 3) 古川弘之, 野村守弘, 井草千鶴, 長谷川満吉, 坂上瑠璃子, 神谷晃, 市販直後調査の理解度と浸透度に関する調査報告, 日本病院薬剤師会雑誌, **38**, 1559-1562 (2002).
- 4) 神谷晃, 新発売医薬品の市販直後調査について, 日本病院薬剤師会雑誌, **38**, 133-136 (2002).
- 5) 大橋靖雄, 特集／わが国におけるPMSの今後のあり方, PMS検討会の1年(経過報告), 薬剤疫学, **8**, 1-36 (2003).
- 6) 厚生省健康政策局研究開発振興課長, 適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて, 医薬審第104号 (1999).