

ファーマコビジランス

-薬剤疫学的手法について-

第20回薬害肝炎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
2010.1.18(月)

薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究班
東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学
津谷喜一郎

ファーマコビジランスとは

- Pharmaco vigilance

くすり 監視 (vigil: 徹夜, 不寝番, 通夜)
医薬品安全性監視, 医薬品監視, PV

- ICH-E2E

“pharmacovigilance planning” (PVP, 2004.11)

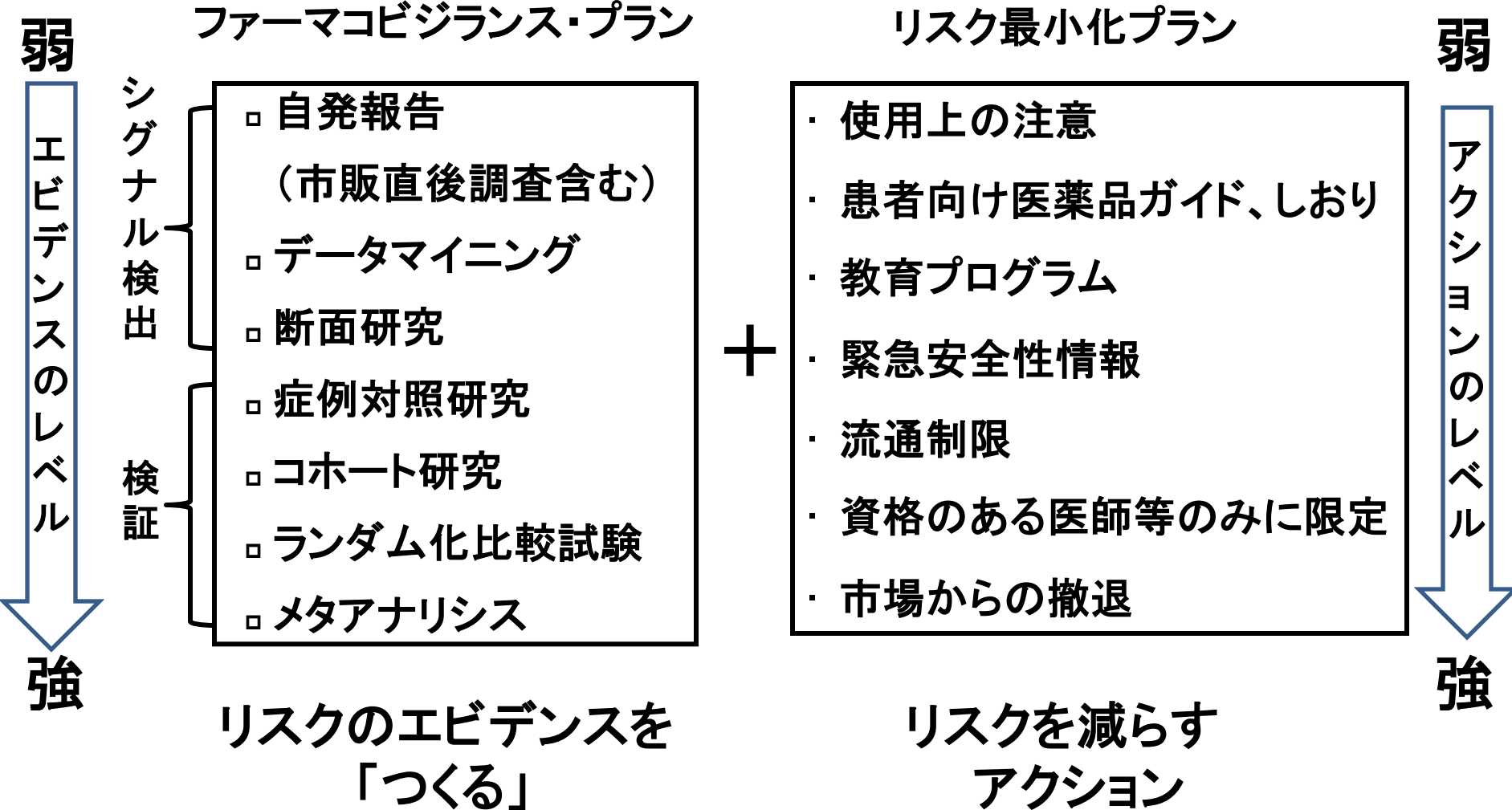
「医薬品安全性監視の計画」(2005.9)

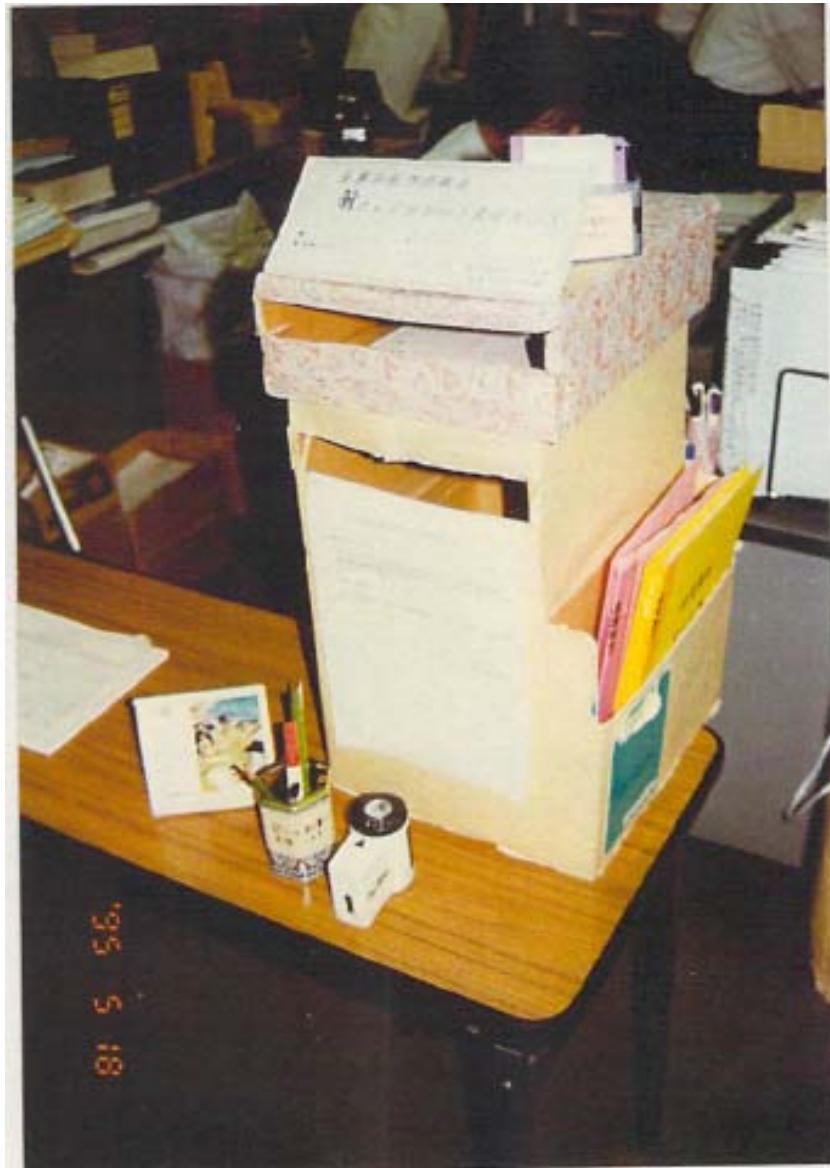
このガイドラインには、医薬品リスクの最小化の方法については何も書かれていない。

- 「副作用や他の医薬品関係の問題の、検出(detect)、評価、理解、防止に関係した科学と活動」

(The Importance of Pharmacovigilance, WHO, 2002)

医薬品のリスクマネジメントプラン(RMP)





厚生省薬務局安全課, 1995



厚生省薬務局安全課, 1995

Contents

1. 自発報告制度の進展

有害事象/副作用報告などの Single Point of Entry
(単一アクセスポイント)システム

2. ICH-E2E (医薬品安全性監視の計画)

リスクのエビデンスを「つくる」多様な方法

MedWatch (1993-)

医薬品, 生物学的製剤, 医療機器, 特別栄養サプリー, 化粧品, の有害事象報告に 共通フォーム を使うシステム

The front side of Form 3500 is a detailed reporting form. It includes sections for:

- A. Patient information:** Name, address, age, sex, date of birth, and date of report.
- B. Description of product problem:** Name of product, lot number, expiration date, and a detailed description of the problem.
- C. Suspect medication(s):** Name, strength, manufacturer, and date of use.
- D. Suspect medical device:** Name, model number, and date of use.
- E. Reporter:** Name, address, and contact information.

 The form also features checkboxes for 'Suspect medication(s)', 'Suspect medical device', and 'Other product regulated by FDA'. It includes a section for 'Additional information' and a footer with the FDA logo and contact information.

Form 3500 (front side)

The back side of Form 3500 provides instructions and important information for reporters. It includes:

- ADVICE ABOUT VOLUNTARY REPORTING:** A heading for the advisory text.
- Report experiences with:** A list of product types including medications, medical devices, special nutritional products, and other FDA-regulated products.
- Report SERIOUS adverse events:** A list of events such as death, life-threatening situations, hospitalization, disability, congenital anomaly, and required intervention.
- Report errors:** A list of errors including suspected contamination, questionable stability, defective components, and poor packaging.
- How to report:** Instructions on how to fill out the form, including using section C for all products except medical devices and attaching additional blank pages if needed.
- Important numbers:** A list of phone numbers for reporting, including 1-800-FDA-1088 for severe information and 1-800-422-7947 for recalls.
- Confidentiality:** A statement that the patient's identity is held in strict confidence by FDA and protected by law.
- Business Reply Mail:** A section for mailing the form, including a barcode and the address: MEDWATCH, The FDA Medical Products Reporting Program, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-0727.

Form 3500 (back side)

“Single Point of Entry”(単一アクセスポイント)

MedWatch Formの発展

B. ADVERSE EVENT, PRODUCT PROBLEM OR ERROR

Check all that apply:

1. Adverse Event Product Problem (e.g., defects/malfunctions)
 Product Use Error Problem with Different Manufacturer of Same Medicine



2000 “To err is human” 「人は誰でも間違える」



日本で「害」が起きた時のことばと 届け出先 (2010)

医薬品 副作用 厚生労働省/PMDA

医療機器 不具合 厚生労働省/PMDA

ワクチン 副反応 厚生労働省

健康食品 健康被害 保健所

どこへ届ける？

例1: インターネットで痩せる漢方薬を購入して害が起きた。

例2: 健康食品と医薬品の双方を服用して害が起きた。

MedWatch^{Plus}

- 2007のFDA 再生法に基づき、現在開発中。
- さらに、食品、ペットフード、ワクチンを含む。
- Web上で会話型(interactive)に入力

“Single Point of Entry”

Contents

1. 自発報告制度の進展:

有害事象/副作用報告などの Single Point of Entry
(単一アクセスポイント)システム

2. ICH-E2E (医薬品安全性監視の計画):

リスクのエビデンスを「つくる」多様な方法

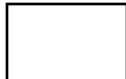
2007年に安全性が問題となった医薬品 と検証に用いられた研究デザイン

| | lumiracoxib/ 肝障害 (日本未発売) | aprotinin/ 死亡リスク (日本は異なる効 能効果) | 抗パーキンソン剤/ 心臓弁膜症 (日本では発売中) | rosiglitazone/ 心筋梗塞 (日本未発売) | スタチン系/ 筋委縮性側 索硬化症 (ALS) |
|---------------|--------------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 自発報告 | ① | — | ① | — | ① |
| データ マイニング | — | — | — | — | ② |
| 断面研究 | — | — | ② | — | — |
| 症例対照 研究 | — | — | ③ | — | ③ |
| コホート 研究 | — | ① | — | ③ | ④ |
| ランダム化 比較試験 | — | ② | — | ② | — |
| メタ アナリシス | — | — | — | ① | ⑤ |

低

エビデンスレベル

高



リスクなし



シグナル



リスクあり

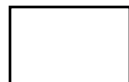
○番号内は時間順

Kokan A, 2009

研究の実施主体は、必ずしも企業のみではない。
 企業／アカデミア／規制当局が協力し合って実施すべき。

低
 エビデンスレベル
 高

| | lumiracoxib/ 肝障害 (日本未発売) | aprotinin/ 死亡リスク (日本は異なる効 能効果) | 抗パーキンソン剤/ 心臓弁膜症 (日本では発売中) | rosiglitazone/ 心筋梗塞 (日本未発売) | スタチン系/ 筋委縮性側 索硬化症 (ALS) |
|---------------|--------------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 自発報告 | 企業/規制当局 | — | アカデミア | — | WHO-UMC |
| データ マイニング | — | — | — | — | WHO/ FDA |
| 断面研究 | — | — | アカデミア | — | — |
| 症例対照 研究 | — | — | アカデミア | — | アカデミア |
| コホート 研究 | — | アカデミア | — | アカデミア | アカデミア |
| ランダム化 比較試験 | — | 企業/アカデミ ア | — | 企業/アカデ ミア | — |
| メタ アナリシス | — | — | — | アカデミア | US-FDA |



リスクなし



シグナル



リスクあり

○番号内は時間順

中間報告書における薬剤疫学関連の対策案 (p20,230)

＜安全性の検証＞

- 得られたシグナルについてさらなる検証を行うための最良な方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団と取組むべき課題によって異なる。それに応じて企業は最も適切な研究デザインを使用すべき。
- シグナル検出のためには、自発報告、データマイニング、自発報告の集積評価、断面研究
- 検証が必要な場合には、ケース・コントロール研究や、コントロール群を設置したコホート研究などの分析疫学
- さらにはランダム化比較試験(RCT)、メタアナリシス、large simple safety studyなどの方法も選択肢として考慮すべき。

中間報告書における薬剤疫学関連の対策案 (p20,230)

<検証体制>

- 研究は、企業だけがその主体ではなく、時には、公正性を期するためにも、アカデミア、行政自らが観察研究、RCT、メタアナリシスを実行しなければならない場合がありえる。
- 公的な独立した機関の設立が必要で、資金の流れも透明化しておくべき。
- PMDA 安全部での総合的な安全性評価の方法について徹底した教育がなされるべき。
- 人材が育成されるまでは場合によっては海外から専門家を招聘することも考えるべき。
- 再審査制度の名称はそのままにして、中身を「医薬品リスクマネジメント」に変えることが必要であろう。

日本でのファーマコビジランスの進展

-中間報告での提言を実現するために-

PMDAで安全性要因を増員しても薬剤疫学の遅れはしばらくは続くであろう

- 1.内外の薬剤疫学などの専門家によるPVP委員会を設立し、適切な医薬品安全性監視計画(PVP)の実施のアドバイスをする.**
- 2. 透明性と公平性を確保した外部PV実施機関設置.**
- 3. 薬剤疫学教育を6年制薬学教育の大学院教育に取り入れる.**

RMP実現に向けての全体像

⑥

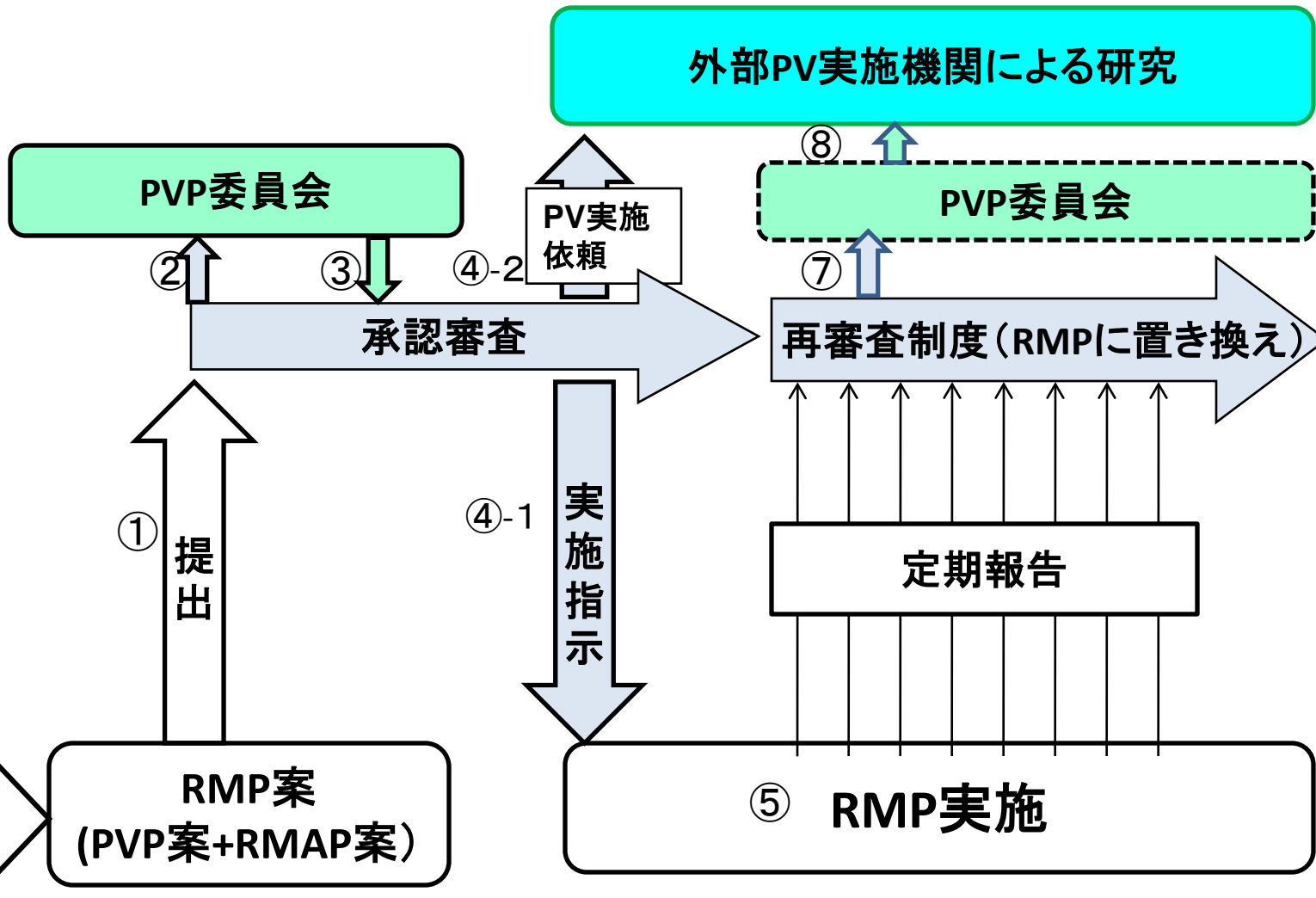
第三者機能を有する機関

外部

行政

企業

治験



1999-2001年に市場撤退した薬剤とその副作用

| 薬剤名 | 薬効名 | 撤退年 | 副作用 |
|---------------|--------------|------|---------------|
| ①アステミゾール | 抗ヒスタミン剤 | 1999 | 不整脈 |
| ②グレパフロキサシン | キノロン系抗生剤 | 1999 | 不整脈、QTc延長、TdP |
| ③アロセトロン | 過敏性腸症候群 | 2000 | 虚血性腸炎 |
| ④シサプリド | 夜間胸焼け | 2000 | 不整脈、QTc延長、突然死 |
| ⑤プマクタント | 肺の界面活性剤 | 2000 | 死亡率の増加 |
| ⑥フェニルプロパノルアミン | 鼻鬱血、体重調整 | 2000 | 出血性脳卒中 |
| ⑦トログリタゾン | 抗糖尿病薬 | 2000 | 肝毒性 |
| ⑧セリバスタチン | 抗脂血症薬 | 2001 | 横紋筋融解症 |
| ⑨ドロペリドール | 抗精神病薬 | 2001 | QTc延長、不整脈、突然死 |
| ⑩レバセチルメタノール | 長期間作用型抗麻薬依存症 | 2001 | 心室性不整脈 |
| ⑪ラパクロニウム | 麻酔時の筋弛緩薬 | 2001 | 気管支痙攣 |

撤退した原因となった副作用を検証した研究デザイン

| 研究デザイン | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ | ⑪ |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物実験 | | | | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ |
| 自発報告 | | ■ | ■ | ■ | | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 症例報告 | | | | | | | | | | | |
| ケースシリーズ | | | | | | | | | | | |
| 断面研究 | | | | | | | | | ■ | | |
| 症例対照研究 | | | | | | ■ | | | | | |
| コホート研究 | | | | | | | | | | | |
| 非RCT | | | | ■ | | | | | | ■ | |
| RCT | | | | | ■ | | | | ■ | | |
| その他 | | | ■ | | | | | | | | ■ |

研究デザイン用語について

| | |
|-----------|---|
| 自発報告 | 副作用を経験した医療関係者等から自発的に企業や行政に報告する制度で、サリドマイド事件を契機に1960年代から開始された。医療関係者の本制度に対する重要性の認識が重要であり、通常報告される割合はかなり低く、薬剤が使用されている人数も不明なため、発現率を求めることができない。 |
| データマイニング | 日本での副作用収集体数は年間約3万件にもなる。このような膨大な副作用情報の中から、因果関係のありそうな医薬品と副作用の組み合わせを選び出す方法である。たとえばPMDAに蓄積された副作用データベースで「副作用Aの総数：全体の副作用報告数」と「薬剤Bの副作用A：薬剤Bの全副作用数」を比較した場合、薬剤Bでは副作用Aが報告されている割合がより高いとシグナルの候補となる。それに応じて人が判断し、今後の対応を考える。 |
| 断面研究 | たとえばある一定の時期にパーキンソン症候群で受診した患者に連続的に心エコーをとり、心臓弁膜症と判定された患者群で特定の薬剤が使われていた割合と、心臓弁膜症と判定されなかった患者で特定の薬剤が使用されていた割合を比較する。この研究では心臓弁膜症がいつから発現していたかが不明であり、特定の薬剤投与前から心臓弁膜症が発症していた患者も含まれることとなるので、因果関係の検証には通常用いられない。 |
| 症例対照研究 | 事象を発生した個人(症例、ケース)の群と事象を発生しなかった個人(対照、コントロール)の群の設定がまず行われる。そして、両群に属する各人について、問題のリスク要因(たとえば特定の薬剤)への曝露が起こったか否かについて過去の状況が比較される。症例群に特定の薬剤を使用している割合が多ければ、関連性が疑われる。 |
| コホート研究 | ある薬剤に曝露(投与)している群と曝露されていない群をある期間追跡調査・比較する研究で、その間に事象が新たに発生するか否かを比較観察する。個人を曝露群(薬剤投与群など)か非曝露群(薬剤投与なし群など)に分類し、両群での事象発生頻度を比較する。 |
| ランダム化比較試験 | 研究に参加することに同意したある患者群(たとえば2型糖尿病の患者)を2群に割り付け、一方には治験薬を、もう一方にはプラセボなどを投与し、その効果、安全性を比較する。ランダムに割付けるため、両群とも同じ背景を有しているはずで、有効性や安全性を比較しやすい。 |
| メタアナリシス | 通常はランダム化比較試験をすべて統合して解析するもので、個々の研究では例数不足のために有意な結果が得られなかった場合も、統合することにより、より精度の高い結果を得ることが出来る。一般にはメタアナリシスは単独研究よりも信頼性が高いとされる、特に小規模な研究のメタアナリシスと大規模な研究の結論が異なる場合はどちらが正確であるかを慎重に評価する必要がある。 |