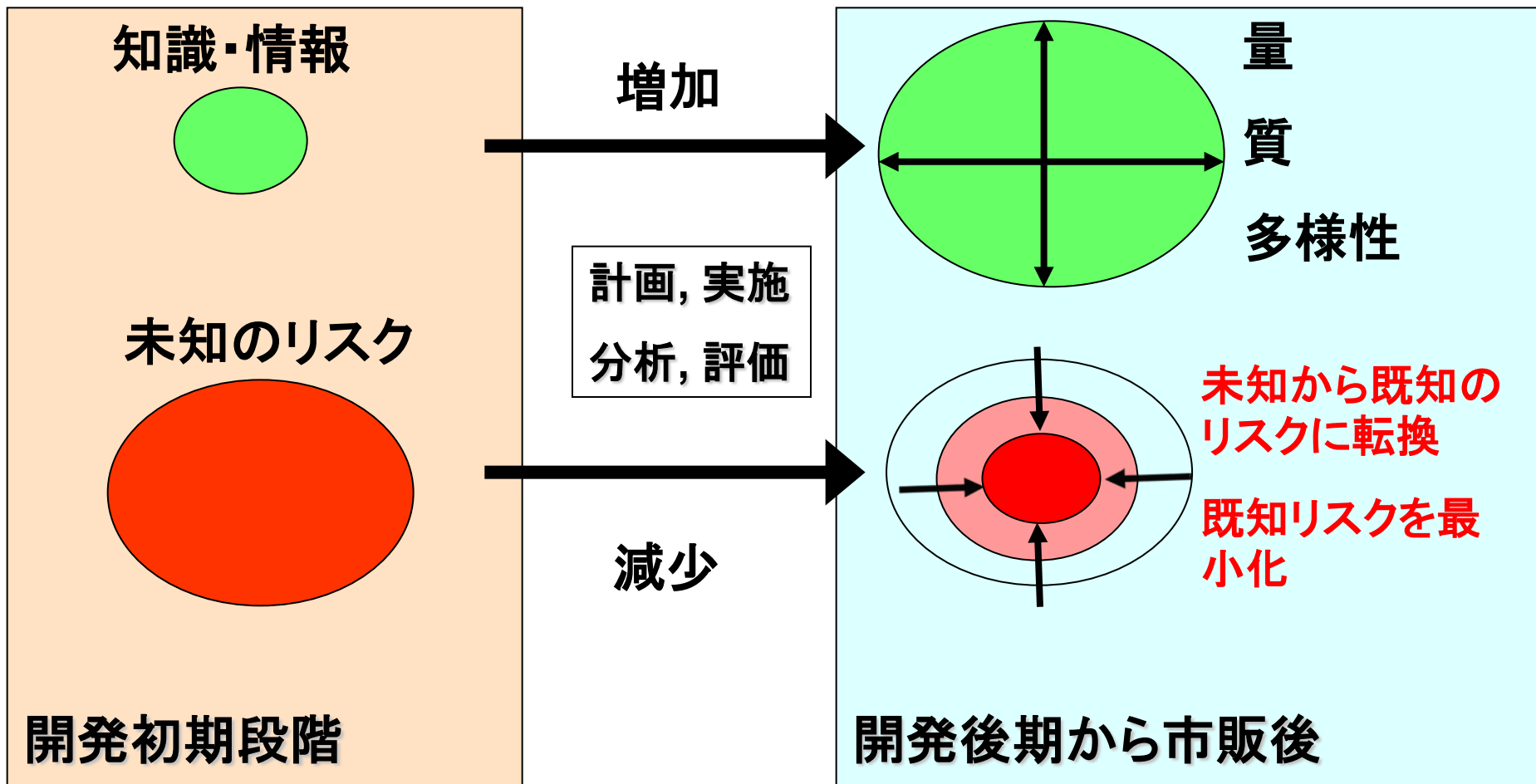


# 新薬の開発・審査・市販後安全対策 のつながりについて (主として安全性評価の観点から)

安全管理監

森 和彦

# 医薬品のライフサイクルを通じた 未知のリスクと既知のリスクへの対応



# 未知の副作用に関する警告 (イエローレター)

平成14年10月  
No.02-03

## 緊急安全性情報

### イレッサ<sup>®</sup>錠 250 (ゲフィチニブ) による 急性肺障害、間質性肺炎について

本年7月16日の発売以降10月11日まで(推定使用患者数およそ7000人以上)に本剤との関連性を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が22例(うち本剤との関連性を否定できない死亡例が11例)報告されています。これらの症例の中には服薬開始後早期(7日未満:5例、7日~14日:7例)に症状が発現し、急速に進行する症例がみられました。間質性肺炎につきましては、治験段階でも本剤との因果関係を否定できない症例が報告されていることから、既に「使用上の注意; 重大な副作用の項」欄に記載し、本副作用について注意を喚起しておりましたが、この度あらためて警告欄等に記載し注意喚起を行うことと致しました。本剤の使用にあたっては、下記の点に十分ご注意ください。また、本剤によると思われる急性肺障害、間質性肺炎の発現が疑われた場合には、弊社医薬情報担当者にご連絡ください。

# 市販後に遭遇する重篤で稀な副作用

- 重篤な副作用を警告するイエローレターを配布した医薬品のうち、その時点における使用患者数が公表されていた下記7品目について検討

- ラジカット
- セロクエル
- ガチフロ
- イレッサ
- ジプレキサ
- アクトス
- ノスカール

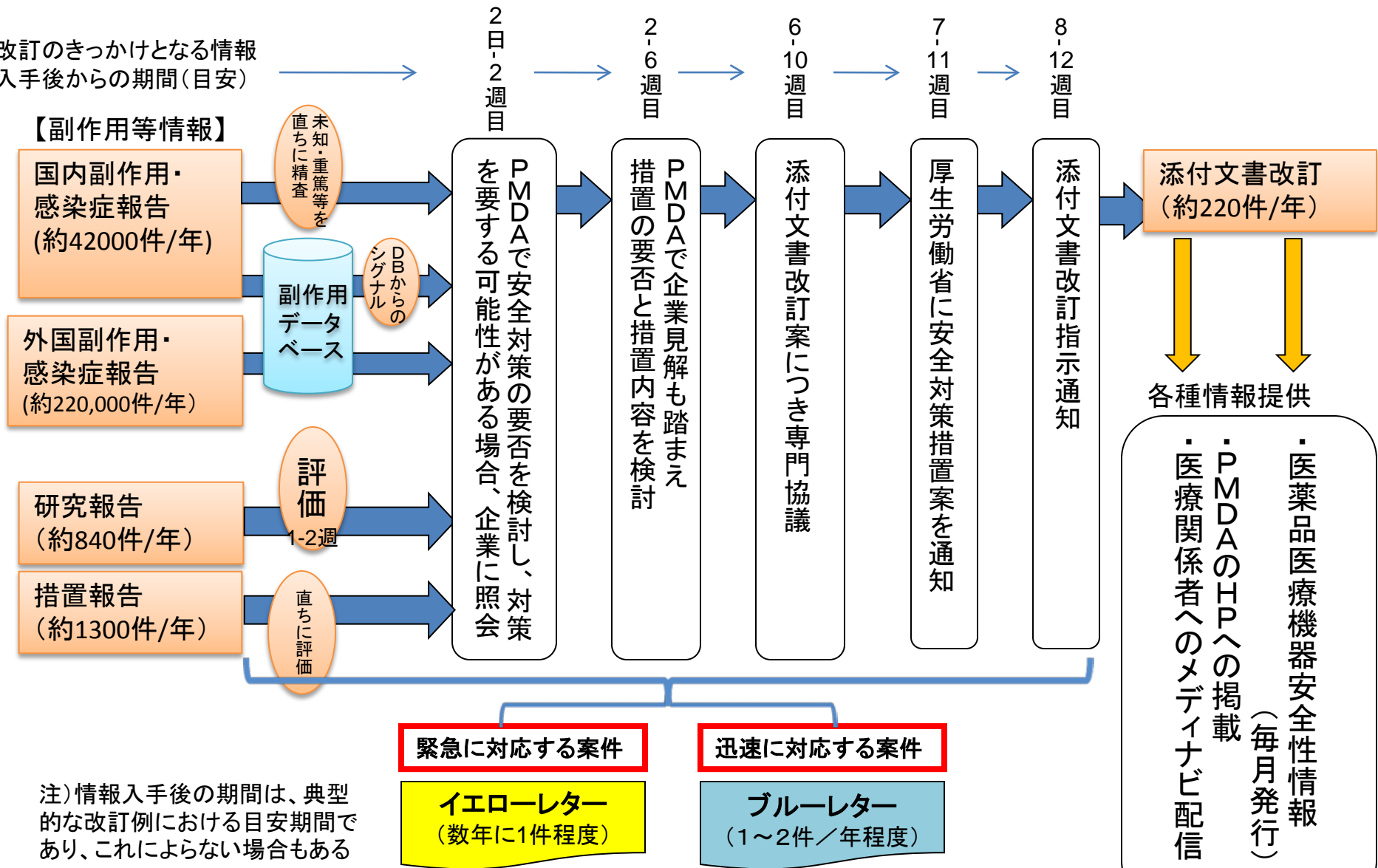
副作用1例あたりの平均使用患者数  
269～47,191例  
**平均: 15,322例**  
(抗がん剤イレッサの269例を除いた  
平均: 17,831例)

開発時の治験における症例数  
(数百～数千例)では、検出困難

# 医薬品市販後安全対策業務の流れ

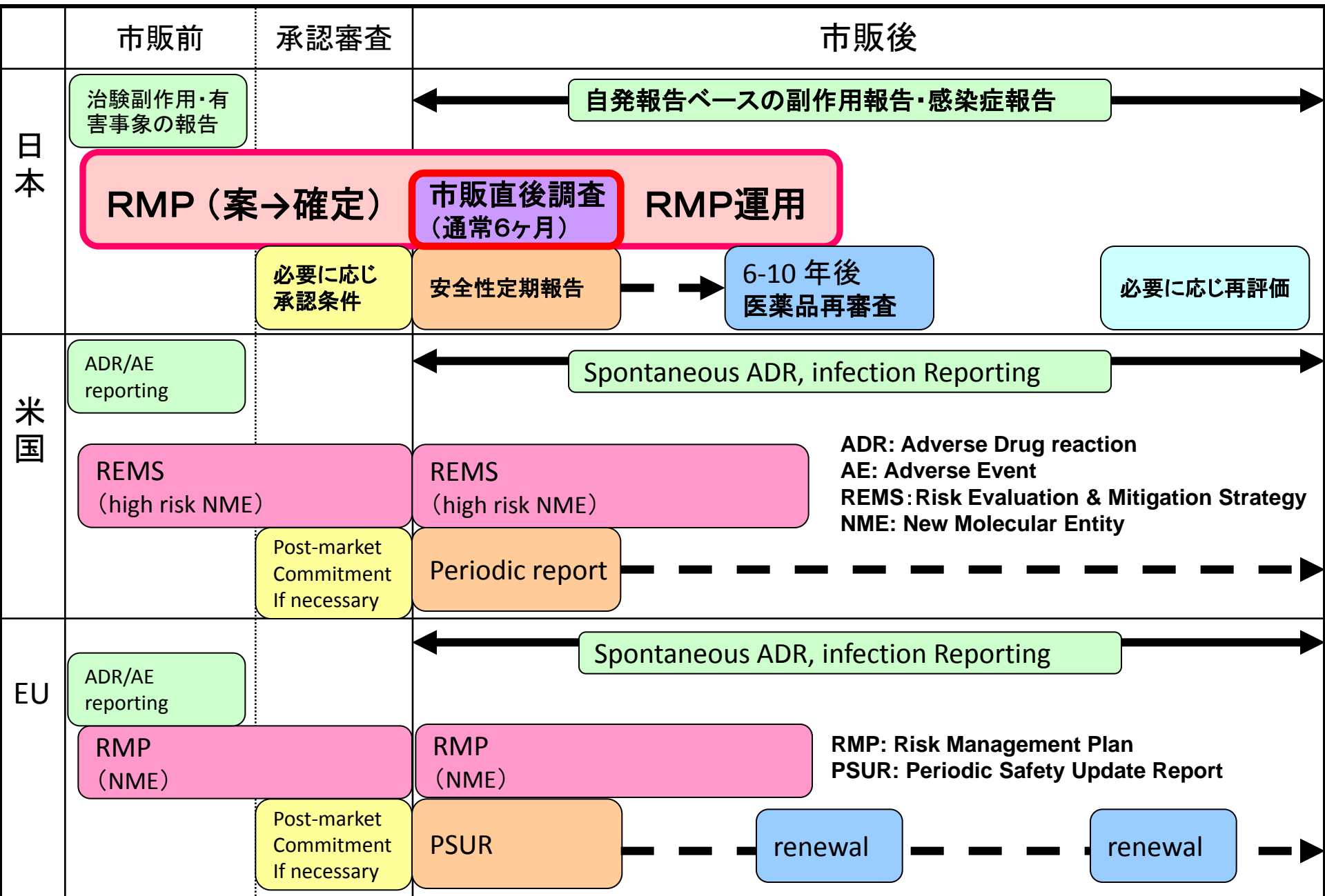
(添付文書改訂ケースを中心に)

改訂のきっかけとなる情報  
入手後からの期間(目安)



注) 情報入手後の期間は、典型的な改訂例における目安期間であり、これによらない場合もある

# 日・米・EU三極のファーマコビジランス制度の比較



臨床データ

治験開始

申請

承認・発売

市販前

市販後

非臨床データ

未知の副作用！！

未知の副作用？

？

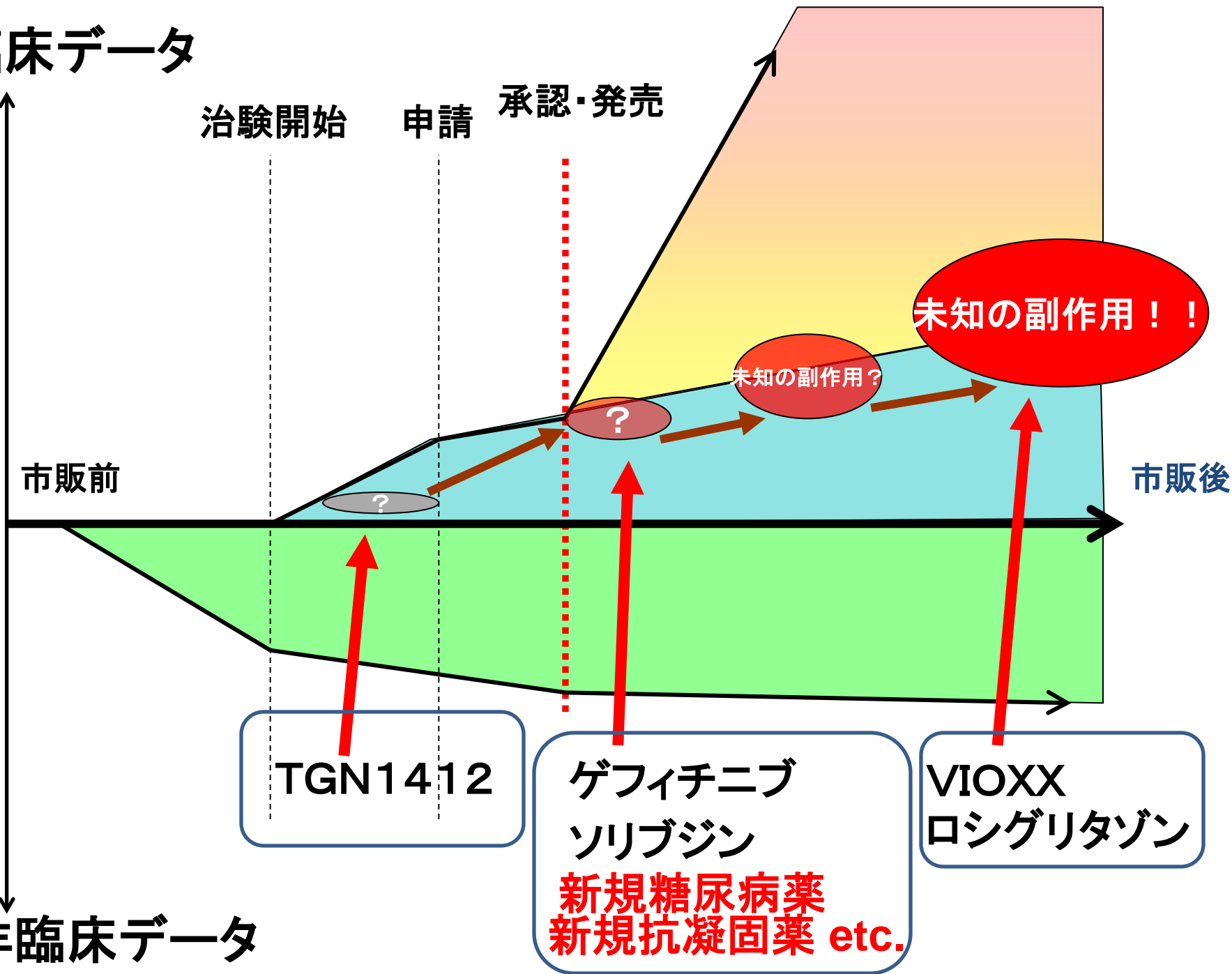
？

TGN1412

ゲフィチニブ  
ソリブジン

新規糖尿病薬  
新規抗凝固薬 etc.


VIOXX  
ロシグリタゾン



# 治験薬TGN1412投与によるサイトカインストーム事故 (2006. 3. 13)

TGN1412: CD28に対するスーパーアゴニスト抗体

Saturday 25 March 2006



## Learning from the TGN1412 trial

*This experience should foster an open culture in medical research*

**E**arlier this month eight healthy volunteers in a phase I trial received a T cell agonist at Parexel's clinical pharmacology research unit at Northwick Park Hospital, London.<sup>1</sup> The six men who received the active component rapidly developed catastrophic multisystem failure; the remaining two, who received a placebo, were unharmed. At the time of going to press, two remained in a critical condition. This was the first human trial of TeGenero's TGN1412, a new humanised monoclonal super-agonist of the CD28 T cell surface receptor,<sup>2</sup> designed to mitigate autoimmune and immunodeficiency disease.

Why was the drug tested on healthy volunteers rather than patients? Phase I trials in healthy volunteers raise special ethical issues when the benefits are non-existent and the risks are high. This was especially important in this trial, in which an agonist drug targeted at compromised immune systems was given to individuals with intact immune systems. The potential for the sort of cytokine storm described by the company on its website ([www.tegenero.com](http://www.tegenero.com)) is of more than theoretical interest.

Why were all eight volunteers given the drug at the same time? Several observers have asked whether minimal standards should include observing a single dose in

unclear. Thomas Hanke, TeGenero's Chief Scientific Officer, told *The Lancet* that the protocol stated that the order and timing of drug administration was at the discretion of the principal investigator from Parexel. Both the MHRA and TeGenero denied our request to see the protocol, stating it is "commercially sensitive", but did tell us that the first dose given "was at least 500 times lower than the dose administered in animal trials that showed no adverse effect". Preclinical tests were done in rabbits and in 20 monkeys, two of which had a transient increase in lymph-node size.

Until the MHRA and police investigations are complete, it is unclear whether there was a fault with the quality of the drug, contamination, a deviation from the protocol, or whether this was an unpredicted adverse event. Although most first-in-man trials are not associated with such dreadful events, the fact that they have occurred should lead to maximum transparency to reaffirm trust in clinical trials and their regulation. Commercial confidentiality should not obstruct independent scrutiny of the TGN1412 protocol and trial conduct. ■ *The Lancet*

**SuperMAB on trial**

A phase I trial has resulted in six men becoming seriously ill in Northwick Park Hospital, London, UK. On March 13, six volunteers received the test drug and two were given placebo in a first-in-man trial of TeGenero's TGN1412, an immunomodulatory humanised agonistic CD28 monoclonal antibody that was being developed for treatment of leukaemia, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis. Within hours of receiving the test drug, all six men were admitted to intensive care with a severe inflammatory reaction and multi-organ failure. Two remain critically ill. The two men who received placebo described how their co-volunteers "went down like dominoes".

The trial was run by Parexel, a contract research organisation. TeGenero has stated that all regulatory and clinical guidelines were followed, that TGN1412 had been shown to be safe in preclinical studies, and that these adverse events were completely unexpected. The trial had been authorised by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) and by Brent ethics committee. However, whether TGN1412 was given at 2 h intervals as apparently specified in the trial protocol is

© 2006 BMJ Group

Rights were not granted to include this image in electronic media. Please refer to the printed journal

See Online Comment  
DOI:10.1136/0959-4736.046683.956.7



## Perspective

MAY 4, 2006

### Injury to Research Volunteers — The Clinical-Research Nightmare

Alastair J.J. Wood, M.D., and Janet Darbyshire, M.B., Ch.B.

A +8 a.m. on Monday, March 13, 2006, eight Kingdom Medicines and Health

### Drugs tests on trial

Britain's clinical-trial regulator has no good options.

**F**ollowing an alarming episode in London last month, in which six drug-trial participants needed emergency treatment, the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) says it will change the way it regulates clinical trials, at least temporarily. But this may prove more easily said than done.

In the trial on 13 March, six healthy subjects suffered violent reactions within minutes of ingesting an antibody drug candidate, TGN1412, which was being developed to treat autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis. Initial investigations suggest that the antibody itself was responsible for the side effects (see *Nature* 440, 855–856; 2006). On 5 April, the MHRA said it will seek advice from outside experts in determining whether drug candidates with novel modes of action should be allowed to enter clinical trials.

The incident at London's Northwick Park Hospital has drawn attention to the limitations of preclinical animal trials in determining the safety of drugs in humans, especially for 'humanized' antibody drugs that are targeted at mimicking human biological processes. It has also sparked some debate about whether the participants were sufficiently aware of the dangers they faced.

For the regulator, the immediate question is whether the existing rules strike the right balance between safeguarding trial participants

and promoting the study of potentially valuable cures. Previously, the MHRA allowed initial, small-scale human safety trials to go ahead on the basis of successful animal trials and a description of how the compound works.

Now the agency says it will allow such trials to proceed only after review by a panel of outside experts. However, companies that have drug candidates up their sleeves don't want information on them to be shared, and any outside panel worth its salt is bound to contain people who work with rival companies. So such a provision could lead drug developers to turn their backs on Britain as a location for early-stage clinical trials.

The best approach is probably that practised by the US Food and Drug Administration (FDA), the only drug regulator in the world with the in-house expertise to conduct such reviews by itself in strict confidence. The FDA, which is partly supported by fees levied on drug-makers eager to enter the lucrative US market, has 9,000 staff compared with the MHRA's 800 (although the FDA does handle food as well as drug safety).

One theoretical option would be a Europe-wide body set up to regulate and approve clinical trials, but the practical problems of constructing and operating such an agency would be daunting. In the interim, the MHRA may struggle to perform additional screening while satisfying confidentiality requirements. ■

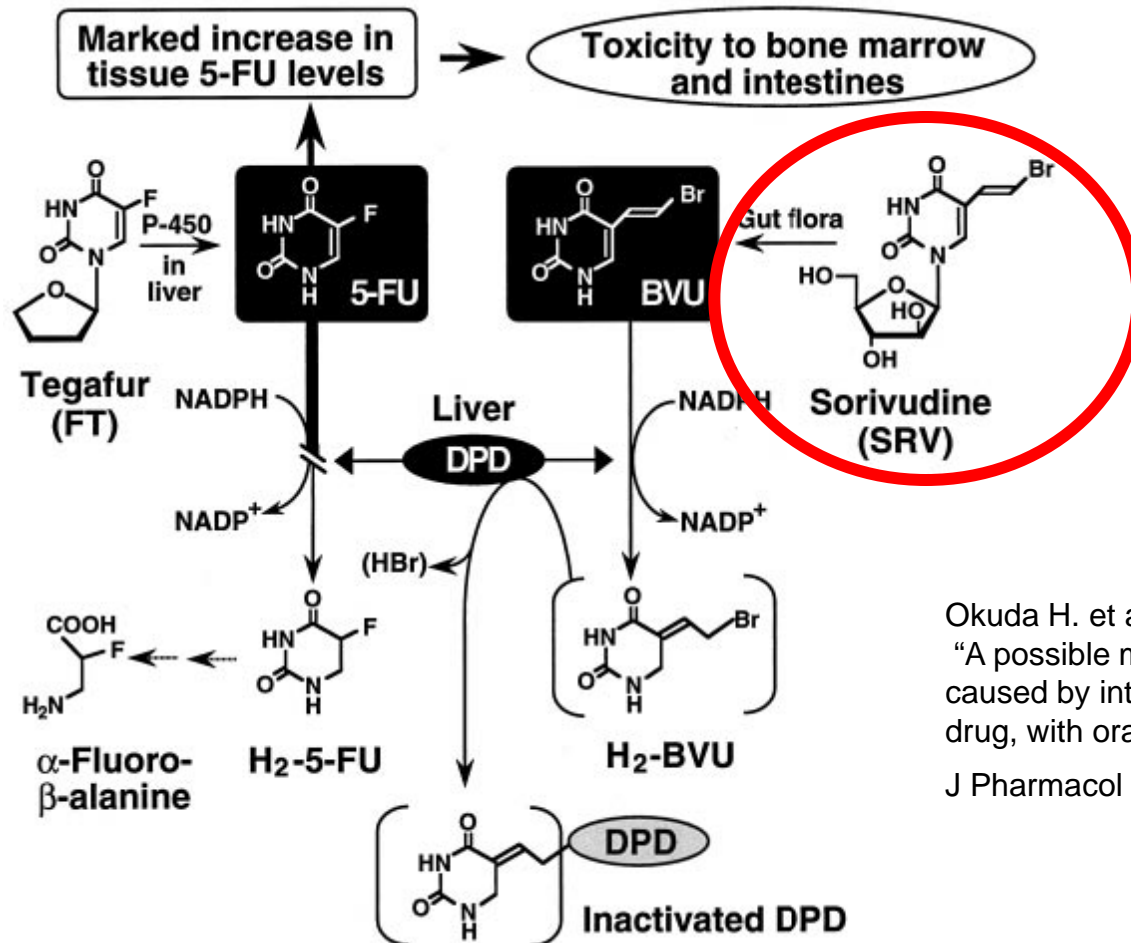
**"The incident has drawn attention to the limitations of preclinical animal trials in determining the safety of drugs in humans."**



# 抗ウイルス薬ソリブジンの問題 (発売1ヶ月後の1993年10月)

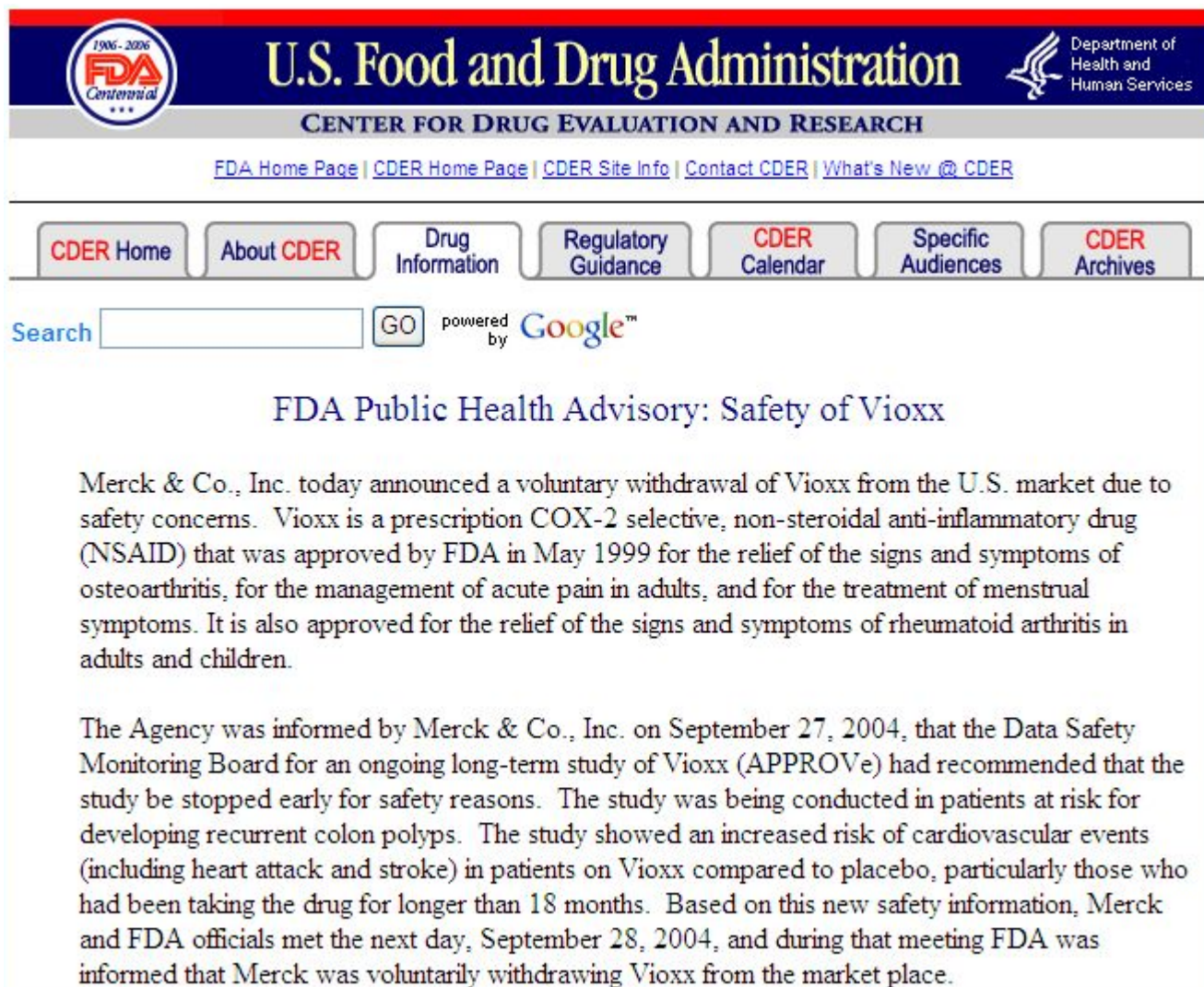
- 23例の併用副作用例(うち15例が死亡)
- 大学病院、皮膚科診療所等1ヶ月で1万を超える施設に納入
- 主な問題：
  - － 治験中に発生していたフルオロウラシル系抗がん剤との併用による副作用死亡例に気づかなかった(症例の類似性、動物実験との関連性、現場での併用可能性に気づかず)
  - － 添付文書に記載した「併用を避ける」注意が守られなかった

# Lethal drug interaction caused by antiviral drug, sorivudine



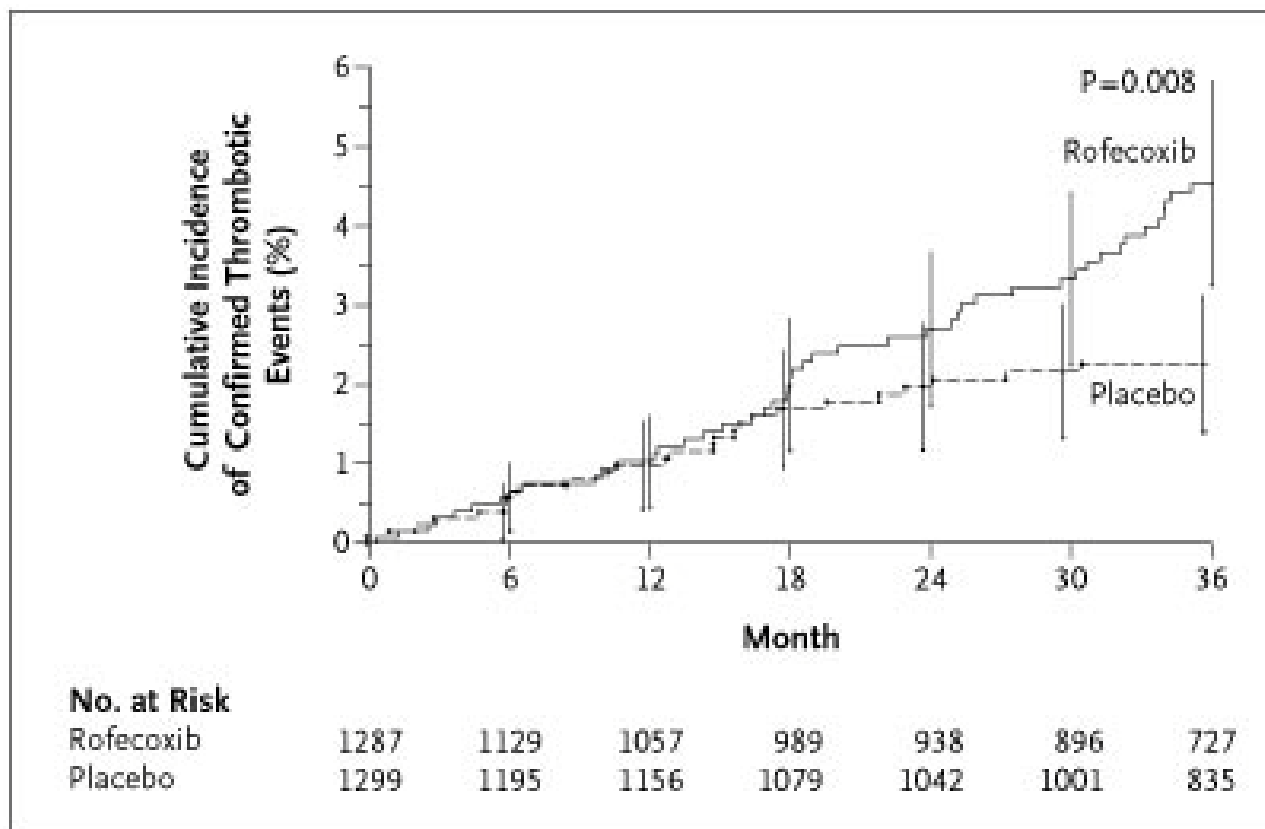
Okuda H. et al.  
 "A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs"  
 J Pharmacol Exp Ther. **1998 Nov;287(2):791-9.**

# VIOXXの副作用による自主回収 (2004年9月回収発表)



The image is a screenshot of the U.S. Food and Drug Administration (FDA) website. At the top, there is a red banner with the FDA logo on the left, which includes the text "1906-2006 FDA Centennial". In the center of the banner is the text "U.S. Food and Drug Administration" in a large, serif font. To the right of the banner is the Department of Health and Human Services logo. Below the banner is a grey bar with the text "CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH". Underneath this bar is a navigation menu with links: "FDA Home Page", "CDER Home Page", "CDER Site Info", "Contact CDER", and "What's New @ CDER". Below the navigation menu is a row of buttons: "CDER Home", "About CDER", "Drug Information", "Regulatory Guidance", "CDER Calendar", "Specific Audiences", and "CDER Archives". Below the buttons is a search bar with the text "Search" and a "GO" button, followed by the text "powered by Google™". The main content area is titled "FDA Public Health Advisory: Safety of Vioxx". The text below the title reads: "Merck & Co., Inc. today announced a voluntary withdrawal of Vioxx from the U.S. market due to safety concerns. Vioxx is a prescription COX-2 selective, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that was approved by FDA in May 1999 for the relief of the signs and symptoms of osteoarthritis, for the management of acute pain in adults, and for the treatment of menstrual symptoms. It is also approved for the relief of the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in adults and children." Below this paragraph is another paragraph: "The Agency was informed by Merck & Co., Inc. on September 27, 2004, that the Data Safety Monitoring Board for an ongoing long-term study of Vioxx (APPROVe) had recommended that the study be stopped early for safety reasons. The study was being conducted in patients at risk for developing recurrent colon polyps. The study showed an increased risk of cardiovascular events (including heart attack and stroke) in patients on Vioxx compared to placebo, particularly those who had been taking the drug for longer than 18 months. Based on this new safety information, Merck and FDA officials met the next day, September 28, 2004, and during that meeting FDA was informed that Merck was voluntarily withdrawing Vioxx from the market place."

# FDA承認から5年も経って判明した危険性



Bresalier, R. S. et al. N Engl J Med 2005;352:1092-1102

# 振り返るとリスクの兆候はあった！ (2000年11月に論文掲載)

The New England Journal of Medicine

## COMPARISON OF UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB AND NAPROXEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

CLAIRE BOMBARDIER, M.D., LOREN LAINE, M.D., ALISE REICIN, M.D., DEBORAH SHAPIRO, DR.P.H., RUBEN BURGOS-VARGAS, M.D., BARRY DAVIS, M.D., PH.D., RICHARD DAY, M.D., MARCOS BOSI FERRAZ, M.D., PH.D., CHRISTOPHER J. HAWKEY, M.D., MARC C. HOCHBERG, M.D., TORE K. KVJEN, M.D., AND THOMAS J. SCHNITZER, M.D., PH.D., FOR THE VIGOR STUDY GROUP

### ABSTRACT

**Background** Each year, clinical upper gastrointestinal events occur in 2 to 4 percent of patients who are taking nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). We assessed whether rofecoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, would be associated with a lower incidence of clinically important upper gastrointestinal events than is the nonselective NSAID naproxen among patients with rheumatoid arthritis.

**Methods** We randomly assigned 8076 patients who were at least 50 years of age (or at least 40 years of age and receiving long-term glucocorticoid therapy)

**N**ONSTEROIDAL antiinflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used medications in the United States, a factor limiting their use is their potential for gastric or duodenal ulcers develop in 10 to 20 percent of patients who regularly take NSAIDs. Clinically important gastrointestinal events such as bleeding. It has been estimated that approximately 100,000 patients are hospitalized each year in the United States as a result of upper gastrointestinal events.<sup>3,4</sup>

The overall mortality rate was similar in the two groups, as were the rates of death from gastrointestinal events and from cardiovascular causes. The rate of myocardial infarction was significantly lower in the naproxen group than in the rofecoxib group (0.1 percent vs. 0.4 percent). This difference was primarily accounted for by the high rate of myocardial infarction among the 4 percent of the study population with the highest risk of a myocardial infarction, for whom low-dose aspirin is indicated.<sup>22</sup> The difference in the rates of myocardial infarction between the rofecoxib and naproxen groups was not significant among the patients without indications for aspirin therapy as secondary prophylaxis.

N Engl J Med 2000;343:1520-8.

# 久々の画期的糖尿病新薬の登場

Approved Antidiabetes Medications in the United States.			
Medication*	Route of Administration	Year of Introduction or FDA Approval	Efficacy as Monotherapy, Measured as a Reduction in the Glycated Hemoglobin Concentration <i>percentage points</i>
Insulin	Parenteral	1921	≥2.5
Inhaled insulin	Pulmonary	2006	1.5
Sulfonylureas	Oral	1946	1.5
Biguanides	Oral	1957	
Metformin†	Oral	1995	1.5
Alpha-glycosidase inhibitors	Oral	1995	0.5–0.8
Thiazolidinediones	Oral		0.8–1.0
Troglitazone‡	Oral	1997	
Rosiglitazone	Oral	1999	
Pioglitazone	Oral	1999	
Glinides	Oral	1997	1.0–1.5
GLP analogues	Parenteral	2005	0.6
Amylin analogues	Parenteral	2005	0.6
DPP-IV inhibitors	Oral	2006 (日本は2009に承認)	0.5–0.9

\* GLP denotes glucagon-like peptide, and DPP-IV dipeptidyl peptidase IV.

† Metformin has been available in other countries since 1957 but was approved in the United States in 1995.

‡ Troglitazone was approved in 1997 but was withdrawn from the market in 2000 because of hepatotoxicity.

**Nathan DM. N Engl J Med 2007;356:437-440.**

# 市販後にSU薬との相互作用(低血糖)問題が顕在化した

関係各位殿

「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」  
京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学  
神戸市立医療センター中央市民病院  
東京女子医科大学糖尿病センター  
東京大学大学院医学研究科 糖尿病・代謝内科  
神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 細胞分子医学  
関西電力病院

稲垣 暢也  
岩倉 敏夫  
岩本 安彦  
門脇 孝  
清野 進裕  
清野 裕

2010年4月 7日 作成

2010年4月19日 修正

国内の臨床試験ではシタグリプチンとSU薬との併用で臨床上問題となる重篤な副作用は1例もなかった。

しかし昨年12月にシタグリプチン発売後、SU薬にシタグリプチンを追加投与後に重篤な低血糖による意識障害を起こす症例報告が後を絶たない。その原因究明と対策をたてるために「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」を発足し、以下の様に検討され対策案がまとまった。

その後の症例蓄積及び解析の結果により、4月7日付けRecommendationの内容を一部修正した。

尚、今後も、症例蓄積及び解析の結果を踏まえてRecommendationの追加修正を適宜行うものとする。

新規のビルダグリプチンについても、作用機序から同様の事象が生ずると考えられるため、同じような取り扱いが必要と思われる。

**\* 重篤な低血糖を起こすケースには以下の特徴を認めた。**

- 1) 高齢者
- 2) 軽度腎機能低下
- 3) SU薬の高用量内服
- 4) SU薬ベースで他剤併用
- 5) シタグリプチン内服追加後早期に低血糖が出現

日本糖尿病学会のRecommendation(学会HPより抜粋)

[http://www.jds.or.jp/jds\\_or\\_jp0/uploads/photos/595.pdf](http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/595.pdf)

# 市販直後調査期間中の迅速な安全対策

## 2010年4月に注意喚起文書の配布指示

小野薬品工業HPより抜粋

市販直後調査

平成21年12月～平成22年6月

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

シタグリプチンリン酸塩水和物錠（グラクティブ錠、ジャヌビア錠）  
による低血糖症の副作用について

シタグリプチンリン酸塩水和物錠安全性情報

2010年4月20日

これに加えて、

- ・重篤な低血糖28症例のラインリスト
- ・学会のステートメント

を添付して情報提供

さて、発売開始から約4ヵ月を経過した時点（製造販売承認日2009年10月16日～2010年4月14日）におきまして、低血糖症の副作用例数が94例、そのうち重篤な低血糖症の副作用例数が28例確認されています。それら報告症例において着目すべき特徴といたしましては、94例中65例（非重篤例：66例中39例、重篤例：28例中26例。重篤例の詳細は別添資料を参照下さい。）はスルホニルウレア剤に本剤が併用されていること、また、高齢者が94例のうち年齢情報（65歳以上・未満の別）が確認できた例数77例中60例（非重篤：50例中35例、重篤：27例中25例）と多いことが挙げられ（別添参照）、意識消失を伴う事例も8例報告されています。



重要

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

安全性速報

ブラザキサ®カプセル 75mg  
ブラザキサ®カプセル 110mg による重篤な出血について

2011年8月  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本剤の発売の2011年3月14日から2011年8月11日までの間に、重篤な出血性の副作用が否定され約6万ること

ワルファリン以来の画期的な抗血液凝固薬  
(2011年8月にブルーレター配布指示)

● 投与

し、本剤の投与の適否を慎重に判断してください。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察し、これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意してください。

● 患者には、出血があった場合は直ちに医師に連絡するよう指導してください

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導してください。

● 必ず腎機能を確認してください

本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認してください。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮してください。

注) 2011年8月11日までに当局報告した症例数を記載しています。

本剤との因果関係が否定できないとされる重篤な出血性の副作用を発生した死亡症例 (5例)

No	性別	年齢	本剤および併用薬	1日投与量	1日投与回数	医薬品に対してとられた処置	消化管出血の既往	疾患区分	疾患PT名	重篤な副作用PT名	投与開始から終了までの日数	投与開始から発現までの日数	身長 (cm)	体重 (kg)	投与前 Cr (mg/dL)	発現時 Cr (mg/dL)	発現時 aPTT (秒)
1	女性	80歳代	ブラザキサカプセル ジゴキシン ロサルタンカリウム ジルチアゼム塩酸塩 ミグリオール ウルソデオキシコール酸 フロセミド イブプロフェン	220mg	2回	中止	無	原疾患合併症 慢性肝炎 糖尿病 腎不全 高血圧 狭心症 心不全 虚脱	心房細動 慢性肝炎 糖尿病 腎不全 高血圧 狭心症 心不全 虚脱	咳血 呼吸不全 貧血 肺動脈出血 丸ナ	15日 15日 15日 15日	12日 15日 15日 15日	154	38.9	2.21	4.2	80超
3	男性	70歳代	スピロラクトン ブラザキサカプセル アスピリン ランソプラゾール アプロノール ラガシン プロチノラム ニトリンジピン	220mg	2回	中止・	無	原疾患合併症	心房細動 慢性腎不全	皮下血腫・出血 出血性ショック	5日 9日	5日 9日	不明	不明	1.2	不明	94.6
4	女性	80歳代	ブラザキサカプセル アスピリン	220mg	不明	不明・	無	原疾患	心房細動	出血性貧血 丸ナ 胃腸出血 出血性ショック	不明	11日 11日 13日 12日	不明	不明	1.15	不明	測定不可
5	女性	80歳代	ブラザキサカプセル オメガブノー ニコラジ スピロラクトン フロセミド リマブストアルファデクス ウルソデオキシコール酸 ジゴキシン	220mg	不明	中止・	無	原疾患合併症 大腸骨頭部骨折 C型肝炎 深部静脈血栓症 胸水 腎障害 治療歴	心房細動 大腸骨頭部骨折 C型肝炎 深部静脈血栓症 胸水 腎障害 足部手術	失血	10日 12日	12日 12日	160	50	1.19 (eGFRの計算値)	不明	約75



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 November 2011  
EMA/CHMP/903767/2011  
Press Office

Press release

European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa

The European Medicines Agency is providing an update on the safety of the anticoagulant medicine

## Pharmacovigilance

**On August 12, 2011**, the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan required Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd. to include a new boxed warning and to revise precautions of the package insert, because several fatal cases resulting from severe haemorrhagic adverse effects, including gastrointestinal haemorrhages, had been reported in patients treated with Praxaxa.<sup>[64]</sup>

**On December 7, 2011**, the FDA initiated an investigation into serious bleeding events associated with dabigatran, stating, "[the] FDA is working to determine whether the reports of bleeding in patients taking Pradaxa are occurring more commonly than would be expected, based on observations in the large clinical trial that supported the approval of Pradaxa [RE-LY trial]." In November 2011, Boehringer Ingelheim confirmed 260 fatal bleeding events worldwide between March 2008 and October 2011<sup>[65]</sup> of which 20 in Europe.

Wikipedia (英語版)におけるDabigatranに関する記述より抜粋

日本の動きが一番早かった  
→日本は8月  
EUは10月  
FDAは12月に注意喚起

# 開発段階から市販後を見通した計画を策定

## 医薬品リスク管理計画(RMP)に基づくライフサイクルマネージメント

