

【目的】

医薬品副作用の地域特性を知ることは、各国でのファーマコビジランスにとって重要である。本邦の副作用報告の特徴を海外と比較して抽出することを目的として、UMC-WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoringに収集された、世界各国の副作用報告を利用したVigiPointという解析手法により、日本とその他の国々の副作用報告を比較した先行研究の結果、本邦では、海外と比較して、間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease; ILD) の副作用報告が突出して多いことが見出された (22PO-am358参照)。

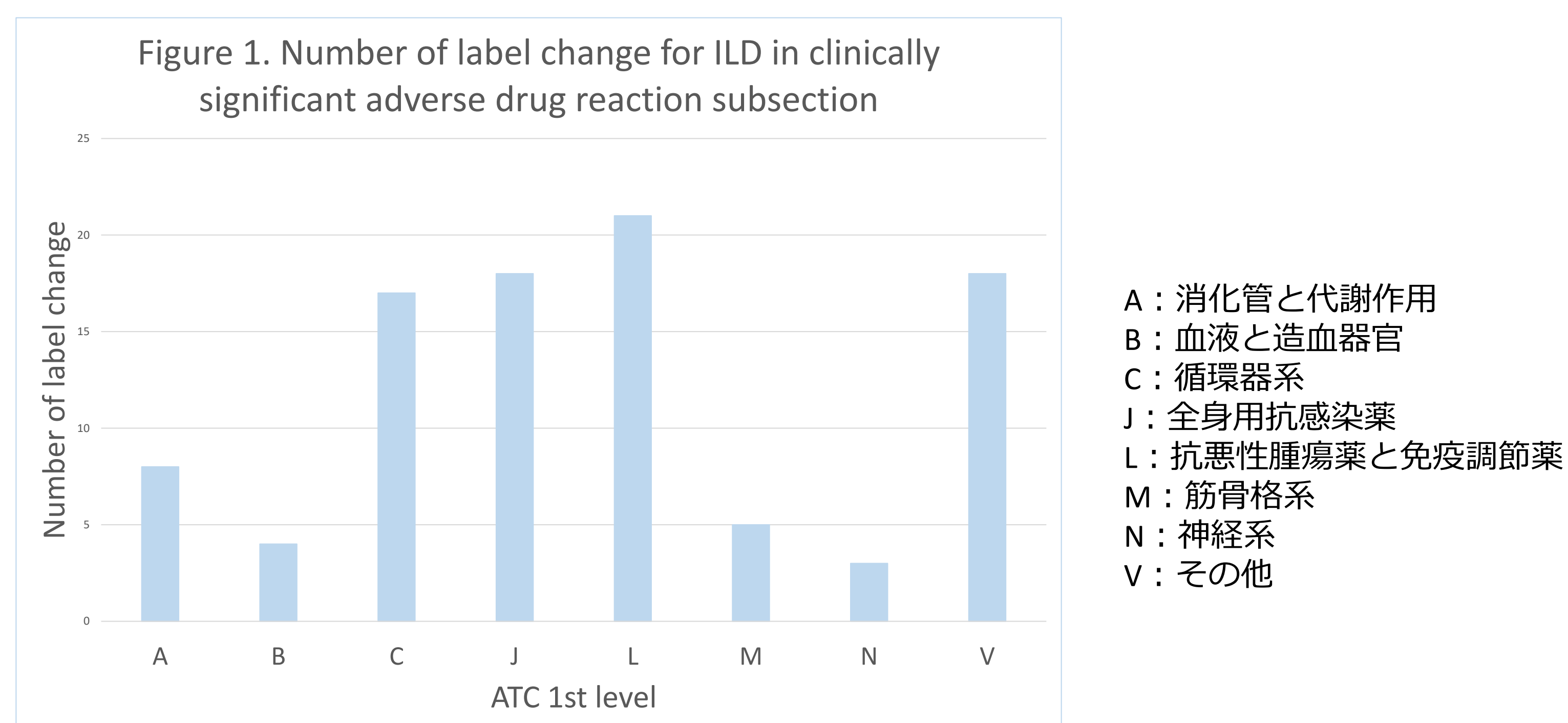
地域において、ある特定の副作用の報告が多いことには、遺伝的要因と社会的要因がある。本邦においてILDの副作用報告が多いことについては、これまでに複数報告がなされており、遺伝的要因としては、膀胱癌患者においてゲムシタピン/エルロチニブ誘発性のILDにHLA-B*15:01とDRB1*15:01が関連していること¹、社会的要因としては事象コーディングの習慣等が考えられてきた²が、報告数の多さには、他の要因も寄与する可能性がある。

本邦においてILDの副作用報告が多い原因を検討していくにあたり、まず、本報告では、国内のILDの副作用報告の性質を把握することを目的として、副作用報告の集積を根拠にすることの多い添付文書改訂の医薬品分類を確認し、次にILDの副作用報告の医薬品分類や、報告の多い医薬品の添付文書記載状況等を確認した。

【結果】

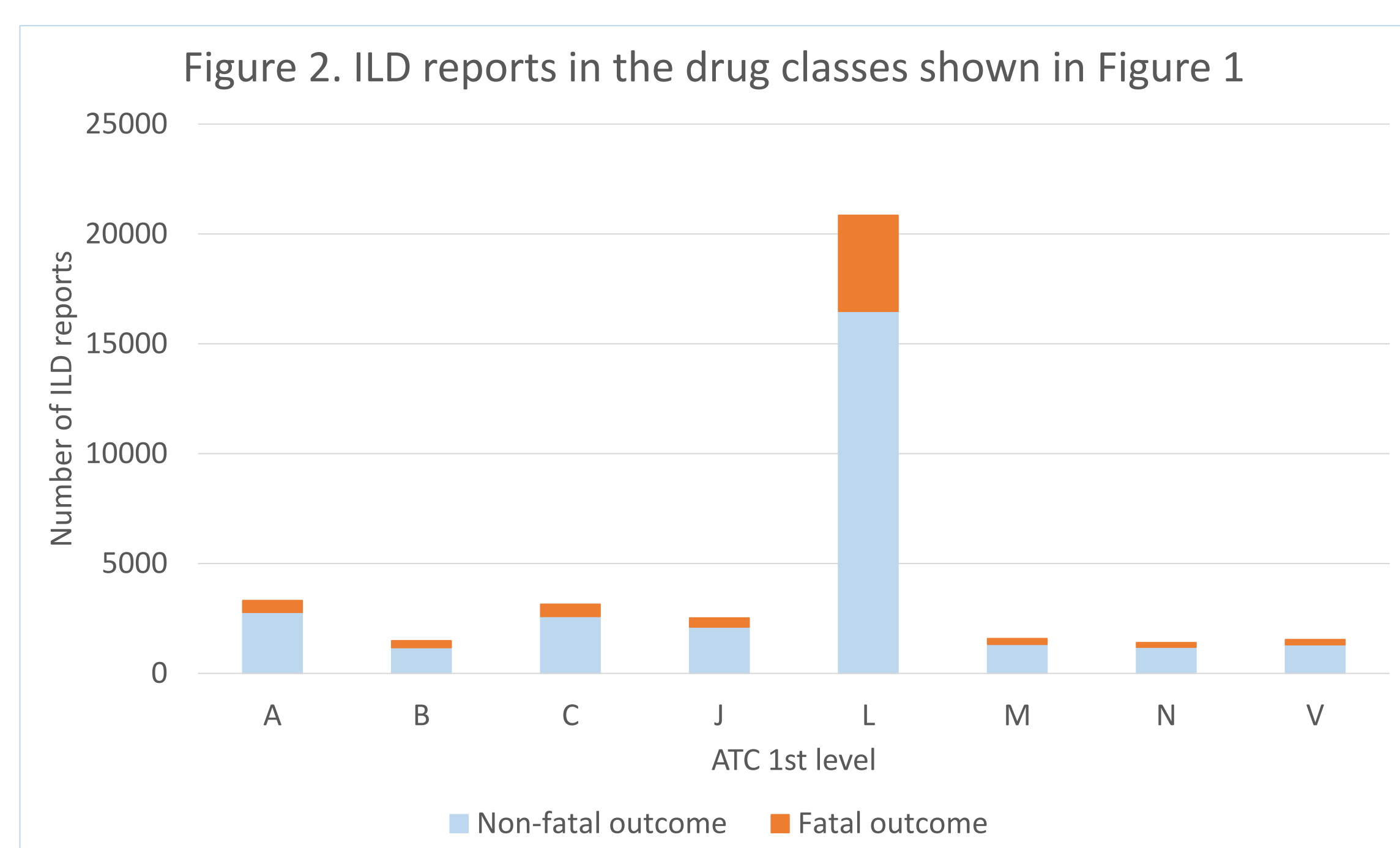
(1)

2002～2016年度に、添付文書の「重大な副作用」の項にILDが追記された医薬品は94品目であった。それらをATC大分類で集計した結果をFigure 1に示す。「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」(L)、「全身用抗感染薬」(J)、「その他」(V)、次いで「循環器系」(C)が多かった。Vの18件中17件が漢方製剤であった。



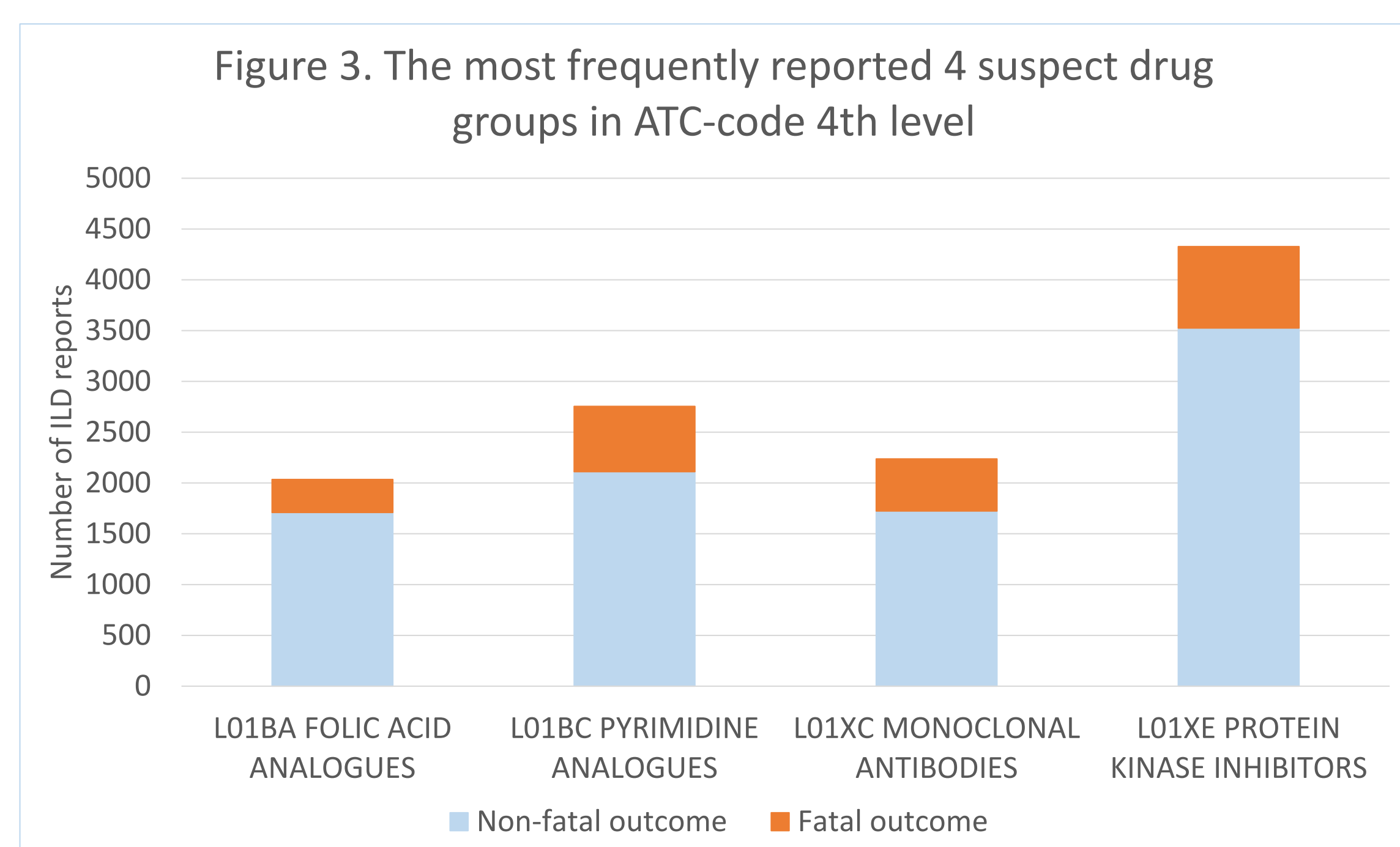
(2)

Figure 1Aで示したATC大分類について、ILDの副作用報告を集計した結果を、Figure 2に示す。転帰死亡 (■) とそれ以外 (■) で分けている。ATC大分類では、「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」(L) が突出して多かった。



(3-1)

「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」(L) のILDの副作用報告をATC細分類レベルで集計した結果、報告数の多かった4つのグループ、「葉酸類似体」(L01BA)、「ピリミジン類似体」(L01BC)、「モノクローナル抗体」(L01XC)、「プロテインキナーゼ阻害薬」(L01XE) をFigure 3に示す。なお、成分別では、メトトレキサートが最も報告数が多く、「葉酸類似体」(L01BA) のほとんどを占めていた (1705例)。



参考文献

- 1: Nishimura et al. Cancer Chemother Pharmacol. (2016) 77: 1165-1170
- 2: Koo et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. (2005); 14: 775-787
- 3: Ishiguro et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. (2017) 11: 1314-1320
- 4: White DA, et al. Am J Respir Crit Care Med 2010 ; 182 : 396-403

【方法】

<安全対策措置>

- 2002～2016年度に、ILDに関して添付文書改訂が講じられた医薬品については、改訂通知等の公表されている情報を参照した。
- 解剖治療化学分類 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification ; ATC) は、WHO Drug CRT Japanを参考に、本邦の効能・効果にあわせて紐づけた。なお、漢方薬は本研究では一律「その他」(V) に分類した。

<副作用報告>

- ILDの副作用報告は、PMDAホームページにて公表されている医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database ; JADER) (受付日: 2004年4月～2017年2月) を利用し、MedDRA PT「間質性肺疾患」の症例を抽出し、被疑薬のATCを紐づけた。
- ILDの副作用報告件数上位6品目および漢方薬 (全体) について、ILDに関する添付文書記載状況を確認した。

COI及び免責事項

開示すべきCOIはありません。また、この発表は、著者らの個人的見解を示すものであり、PMDA及びWHOの公式見解を示すものではありません。

(3-2)

Tableに、成分名単位で、ILDの副作用報告が多い上位6品目について、ILDの報告数及びILDに関する添付文書記載状況を示す。上位6品目のうち4品目は、「プロテインキナーゼ阻害薬」(L01XE) に属していた。また、上位6品目は「重大な副作用」の項だけでなく他の項にもILDに関する注意喚起が記載されていた。

Table. Number of ILD reports and ILD-related description in label in top 6 drugs in number of ILD reports and herbal drug

	Methotrexate	Gefitinib	Gemcitabine	Docetaxel	Everolims	Erolitinib	Herbal (all)
ATC class*	L01BA L04AX	L01XE	L01BC	L01CD	L01XE L04AA	L01XE	V
Total	1717	1157	1064	886	833	808	1177
Fatal case	241	362	187	231	29	230	88
Non-fatal case	1476	795	877	655	804	578	1089
Indication for lung cancer	-	+	+	+	-	+	-
Label description for ILD							
Warning	+ for RA - for cancer	+	+	-	+ for cancer	+	-
Careful administration	+ for RA - for cancer	+	+	+	+for cancer	+	-
Important Precautions	+ for RA - for cancer	+	+	-	+for cancer	+	-
clinically significant adverse reactions	+	+	+	+	+	+	(+)
(frequency)	(0.1~less than 5% for RA, unknown for cancer)	(1~less than 10%)	(unknown)	0.60%	(15.1% for cancer indication) 0.6% (organ transplantation)	4.4%	(unknown)

L01BA FOLIC ACID ANALOGUES L01CD TAXANES L04AA SELECTIVE IMMUNOSUPPRESSANTS
L01BC PYRIMIDINE ANALOGUES L01XE PROTEIN KINASE INHIBITORS L04AX OTHER IMMUNOSUPPRESSANTS

【考察】

(1) 「プロテインキナーゼ阻害薬」(L01XE) のうちEGFR阻害剤では、ILDはクラスエフェクトであると考えられている。ゲフィチニブ及びエルロチニブは、本邦承認の時点で使用上の注意にそれぞれ急性肺障害、ILDが記載された。その他、「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」(L) に属する医薬品では、承認時に使用上の注意にILDが記載されることが比較的多いものの、市販後の追記では21件で一番多かった (Figure 1)。このうち、「プロテインキナーゼ阻害薬」(L01XE) はイマチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブの3品目であり、後は「抗悪性腫瘍薬」(L01) ～「免疫抑制薬」(L04) で多岐に渡っていた。医薬品の販売データによると、ILDの添付文書改訂があった94の医薬品のうち30の医薬品が、2016年の売上高100億円以上の上位150の処方薬に含まれていた。ILDに限らず、市販後の添付文書改訂の多くが副作用報告の集積を根拠としている³。ILDが副作用として特定されるためには、その医薬品によるILDの起こしやすさが影響するが、ILDは稀な疾患であるため、販売データに示されるように市販後により多くの患者に使用され、副作用報告がなされることが、添付文書改訂につながる一因となっている可能性が考えられた。また、日本の地域特性としては、特に欧米諸国と異なり漢方製剤が使用されることが、副作用報告の集積及び添付文書改訂にもつながっていることが特徴として考えられた。

(2) ILDの報告は、「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」(L) で多いことが示された (Figure 2)。これは、他の分野の医薬品と比較して、ILDの発現頻度以外に、原疾患や患者の状態、ベネフィットリスクバランスから副作用を許容している一面等が影響していると考えられた。

(3) ILDの報告は、「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」(L) の中でも「プロテインキナーゼ阻害薬」(L01XE) で報告数が多かった (Figure 3)。また、成分名単位では、ILDの報告が多い上位6品目のうち、4品目が「プロテインキナーゼ阻害薬」(L01XE) に属していた。また、上位6品目では、「重大な副作用」の項だけでなく複数の項目でILDに関する注意喚起が記載されていた (Table)。

全体として、ILDの副作用報告の多さについて、日本はOECD加盟国中、人口100万人あたりのCT、MRI保有台数がトップであり、また国民皆保険という医療環境が、胸部画像検査のされやすさから、ILDの診断につながっている可能性も考えられた。また、日本においては、ゲフィチニブで緊急安全性情報が発出される等した経緯があり、ILDそのものに対する関心が高いと考えられた。

【総括】

ILDに関する国内の添付文書改訂、副作用報告について、特徴を確認することができた。添付文書改訂については、ATC大分類によって違いが見られ、特に漢方薬については日本の地域特性が示唆された。副作用報告は、抗悪性腫瘍薬が突出して多く、また、日本の医療環境が報告数の多さに寄与している可能性が示唆された。