

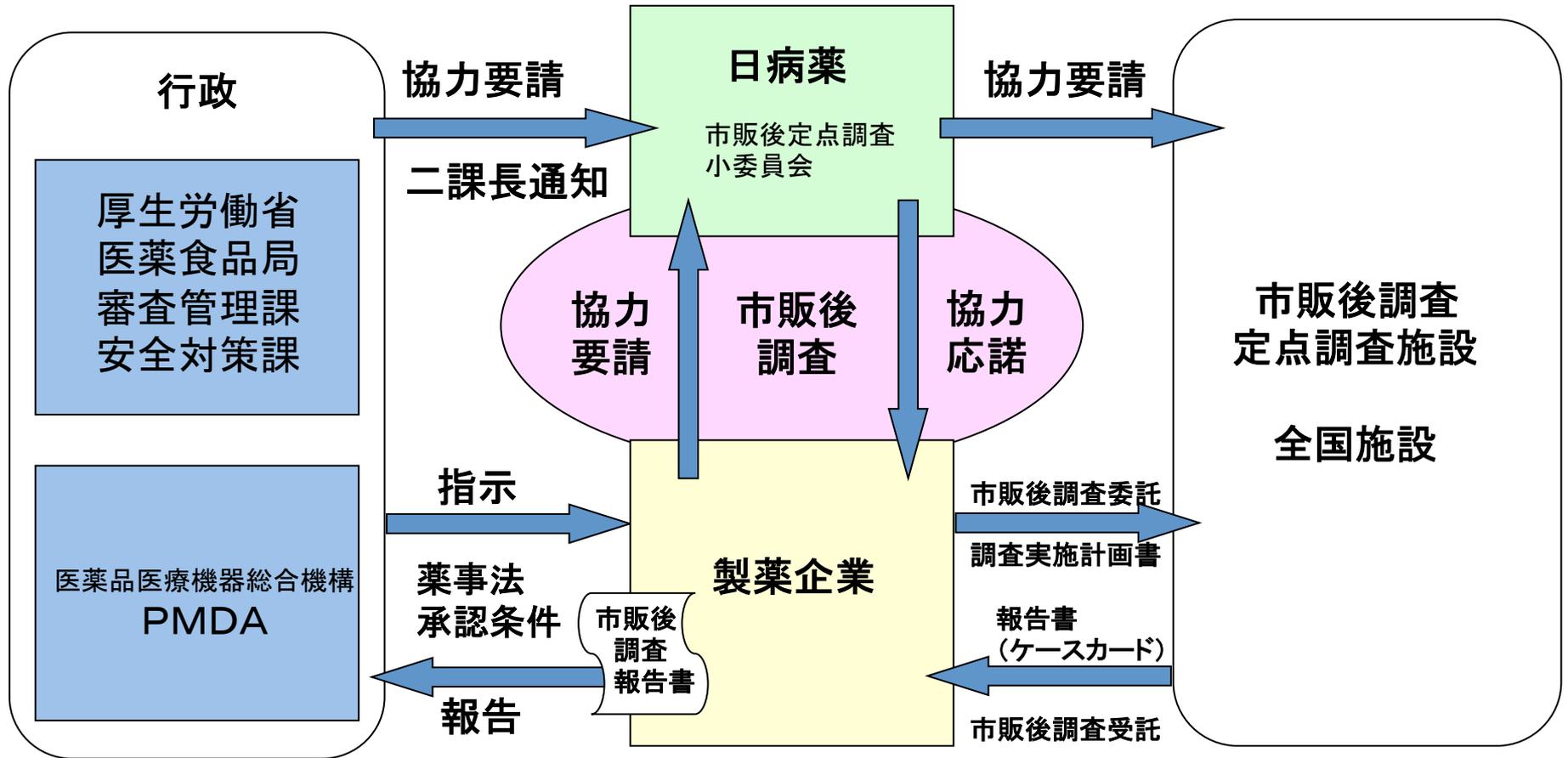
製造販売後調査と 日本病院薬剤師会の 新たな取り組み

～ 高用量アセトアミノフェン製剤の肝機能への影響 ～

日本病院薬剤師会の新たな取り組み

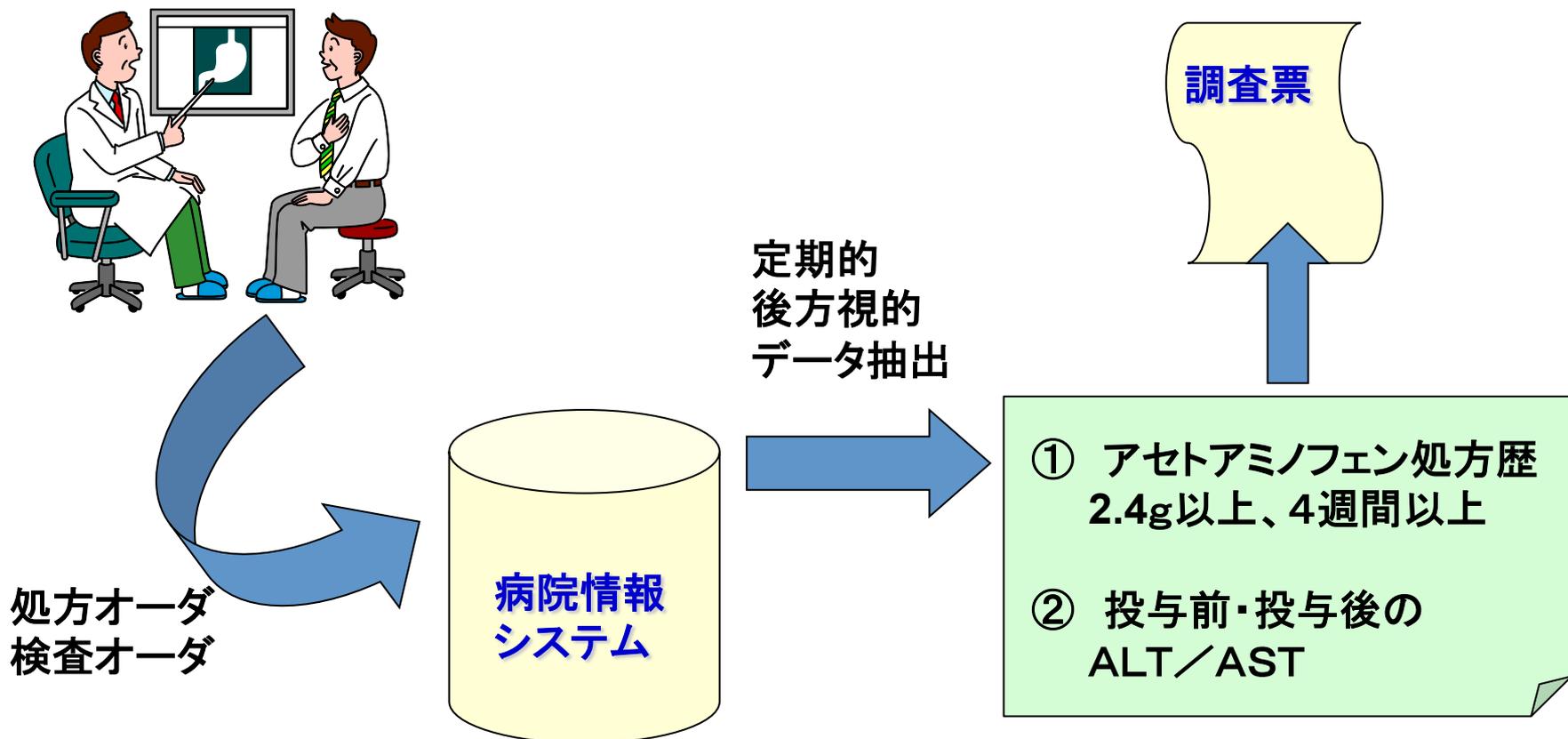
- 公知申請と承認という新しい枠組みにおいては、申請に使用する論文や教科書の記載根拠となるデータによっては、有効性と安全性に関する人種差要因等に関する追加調査が必要となる場合が想定される。
- 我が国の医療における適正使用の根拠情報を、より正確かつ適正なものとするためには、追加情報が必要であり承認条件として指示されることがある。
- 一方、公知申請が必要とされる背景を考慮すると、医療としても製薬企業としても多くのリソースや時間を費やすことができないという制約がある。
- 医療現場に勤務し、医師と共に薬物療法の最適化に関与し、院内における適正使用を担う薬剤師として、何らかの社会貢献ができないか前向きな検討が行われた。

公知申請等による市販後調査(使用調査等)に関する日病薬のかかわり



日病薬の協力内容 : ①市販後調査実施計画への助言、②調査目的に適合する定点調査施設の調査・推薦
 ③定点調査施設への説明会の運営補助、④解析への薬学的助言、⑤その他

アセトアミノフェン高用量の適正使用事例を 病院情報システムから全例抽出



新たな効率的市販後調査手法の導入

従来の全例調査

- 企業担当者が医師と面談
- 病院と企業が市販後調査の契約
- 医師が処方した後にケースカード作成

疫学的手法を活用した全例調査

- 定点調査施設担当者が合同説明会に参加
- 病院と企業が市販後調査の契約
- 病院情報システムから該当症例を全例抽出
(主に薬剤部)
- ケースカード作成
(調査受け入れチーム)
イベント発現症例のみ医師がコメント記入

アセトアミノフェン製剤特定使用成績調査

昭和薬品化工株式会社(本調査代表会社)
株式会社三和化学研究所
テバ製薬株式会社
長生堂製薬株式会社
マイラン製薬株式会社

調査協力機関 一般社団法人 日本病院薬剤師会

調査背景

アセトアミノフェン製剤については、公知申請により**2011年1月21日**に「**1回量を1000mg、1日最大投与量を4000mgまで**」とする最大用量の増加、及び「**変形性関節症**」の効能・効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更が承認された。

その際、以下の承認条件が付与されたため、今回、特定使用成績調査が実施された。

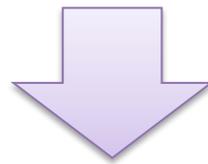
【承認条件】

「本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた高用量で長期投与を行う医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。」

契約締結

日本病院薬剤師会の協力にて
多施設合同説明会開催

2011年7月、8月

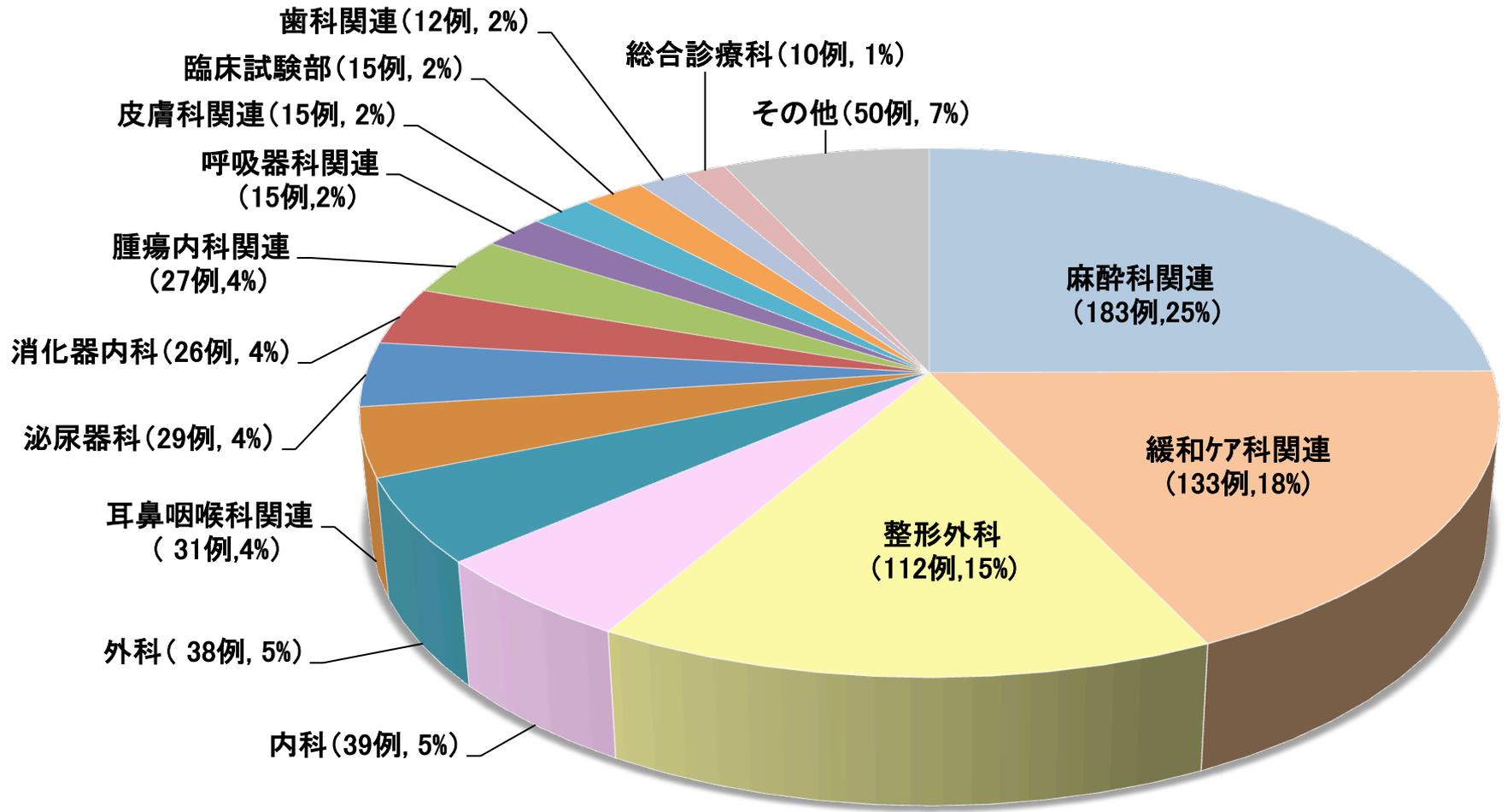


本調査契約締結施設 97科施設
(科ごと契約を含む)

本調査参画施設一覧 97科施設

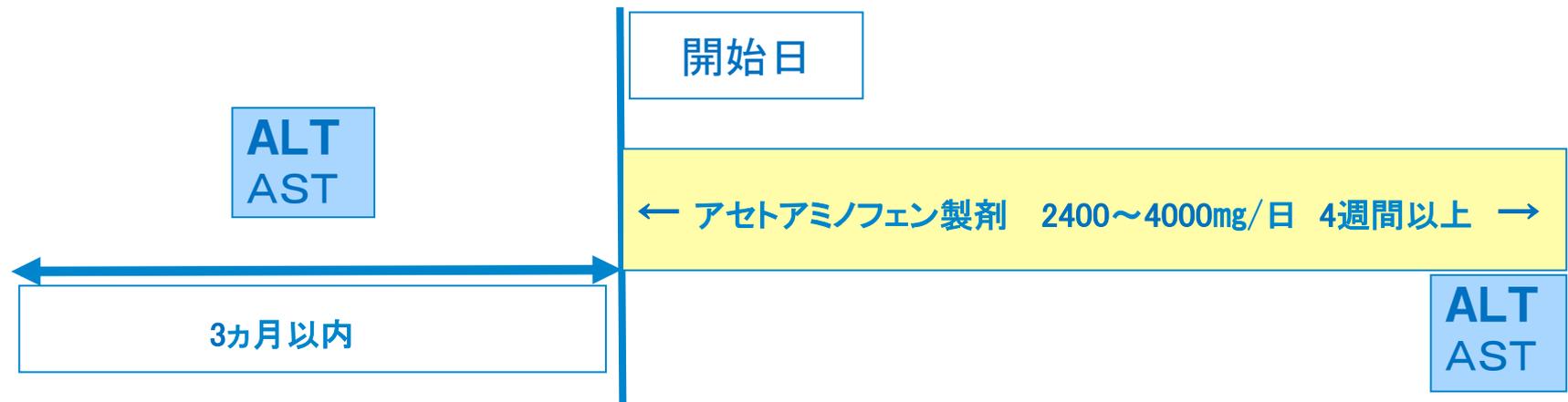
| No | 施設名 | No | 施設名 | No | 施設名 | No | 施設名 |
|----|-------------------|----|--------------|----|-------------------------------|----|--------------------------------------|
| 1 | 北海道大学病院 | 26 | 練馬総合病院 | 51 | 岐阜大学医学部附属病院 (麻酔科・疼痛治療科) | 76 | 鳥取大学医学部附属病院 |
| 2 | 旭川医科大学病院 | 27 | 三井記念病院 | 52 | 岐阜大学医学部附属病院 (歯科口腔外科) | 77 | 倉敷中央病院 |
| 3 | 市立旭川病院 | 28 | 東京逓信病院 | 53 | 浜松医科大学医学部附属病院 | 78 | 岡山大学病院 |
| 4 | 北海道がんセンター | 29 | 亀田総合病院 | 54 | 聖隷浜松病院 | 79 | 島根大学医学部附属病院 |
| 5 | 市立札幌病院 | 30 | 千葉大学医学部附属病院 | 55 | 社会保険中京病院 | 80 | 鹿児島徳洲会病院 |
| 6 | 札幌東徳洲会病院 | 31 | 共立習志野台病院 | 56 | 大阪赤十字病院 | 81 | 山川病院 |
| 7 | 札幌医科大学附属病院 | 32 | 日本医科大学千葉北総病院 | 57 | 神戸市立医療センター中央市民病院 | 82 | 九州大学病院 |
| 8 | 函館五稜郭病院 | 33 | 北里大学東病院 | 58 | 神戸大学医学部附属病院 | 83 | 福岡大学病院 |
| 9 | 岩手医科大学附属病院 | 34 | 大和徳洲会病院 | 59 | 阪南中央病院 | 84 | 九州がんセンター(泌尿器科) |
| 10 | 東北労災病院 | 35 | 湘南鎌倉総合病院 | 60 | 京都大学医学部附属病院 | 85 | 九州がんセンター(消化管・腫瘍内科) |
| 11 | 貢川整形外科病院 | 36 | 柏市立柏病院 | 61 | 京都府立医科大学附属病院 | 86 | 九州がんセンター(呼吸器科) |
| 12 | 山梨大学医学部附属病院 | 37 | 相模原中央病院 | 62 | 京都第一赤十字病院(整形外科) | 87 | 福岡徳洲会病院 |
| 13 | 東邦大学医療センター大橋病院 | 38 | 春日部中央総合病院 | 63 | 京都第一赤十字病院 (糖尿病・内分泌・リウマチ内科) | 88 | 飯塚病院 |
| 14 | 国立国際医療研究センター | 39 | 群馬大学医学部附属病院 | 64 | 京都第二赤十字病院 | 89 | 小倉医療センター |
| 15 | 北里大学北里研究所病院 | 40 | 埼玉県立がんセンター | 65 | 滋賀医科大学医学部附属病院 | 90 | 製鉄記念八幡病院 |
| 16 | 池上総合病院 | 41 | 朝霞台中央総合病院 | 66 | 宇治徳洲会病院 | 91 | 東熊本第二病院 |
| 17 | 東京医療センター | 42 | 海老名総合病院 | 67 | 大阪労災病院 | 92 | 長崎大学病院 |
| 18 | がん研究有明病院 | 43 | 筑波大学附属病院 | 68 | 八尾徳洲会総合病院 | 93 | 佐賀大学医学部附属病院 |
| 19 | 国立がん研究センター中央病院 | 44 | 獨協医科大学越谷病院 | 69 | 広島大学病院(内分泌・糖尿病内科) | 94 | 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 (呼吸器・ストレスケアセンター) |
| 20 | NTT東日本関東病院 | 45 | 獨協医科大学病院 | 70 | 広島大学病院(顎・口腔外科) | 95 | 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 (感覚器センター) |
| 21 | 帝京大学医学部附属病院 | 46 | 金沢大学附属病院 | 71 | 山口大学医学部附属病院 | 96 | 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 (消化器センター) |
| 22 | 聖路加国際病院 | 47 | 加賀市民病院 | 72 | 山口県立総合医療センター | 97 | 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 (女性診療センター産科婦人科) |
| 23 | 東京大学医学部附属病院(麻酔科) | 48 | 映寿会みらい病院 | 73 | 高知大学医学部附属病院 | | |
| 24 | 東京大学医学部附属病院(整形外科) | 49 | 整形外科米澤病院 | 74 | 愛媛大学医学部附属病院 | | |
| 25 | 日本医科大学附属病院 | 50 | 福井大学医学部附属病院 | 75 | 県立広島病院 | | |

診療科別内訳



調査方法

- 病院情報システムを利用したレトロスペクティブ調査で、以下の患者を対象とした
- 2011年1月21日～2013年4月30日(症例対象期間)に、アセトアミノフェンの投与を新たに開始した患者
- 症例対象期間に、アセトアミノフェンとして2400～4000mg/日の用量で4週間以上継続して投与した患者
- アセトアミノフェンの投与が開始される前の3ヵ月以内にALT及びAST値が測定され、投与後かつ症例対象期間内に1回以上ALT及びAST値が測定された患者
- アセトアミノフェン投与前のALT及びAST値が施設基準値上限を超えなかった患者



肝機能検査・肝機能異常

- ✓ ALTが施設基準値の3倍を超えて上昇
- ✓ 臨床症状の有無
- ✓ 上記に関する医師のコメント

症例構成

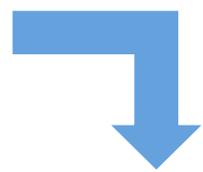
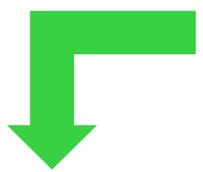
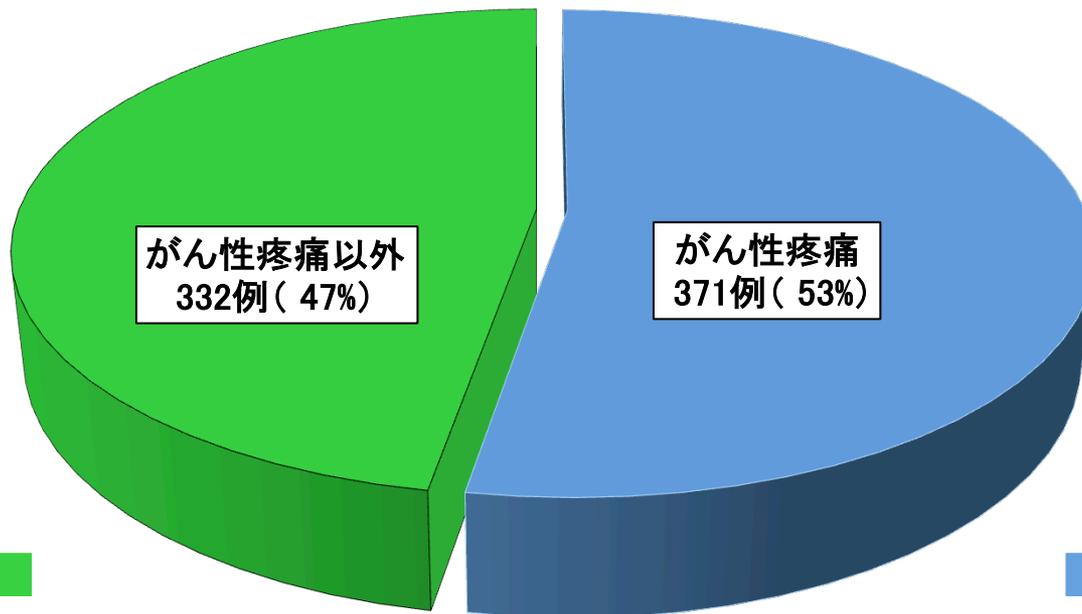
調査票収集症例数
735例

安全性解析対象症例数
703例

| | |
|-----------------------------------|-----|
| 安全性解析除外症例数 | 32例 |
| 1) 本剤使用開始日が症例対象期間外 | 6例 |
| 2) 本剤使用前のALT及びAST値が施設基準値の上限を超えている | 9例 |
| 3) 本剤使用期間（症例対象期間内）が4週未満 | 6例 |
| 4) 本剤使用後のALT及びAST値が症例対象期間内でない | 17例 |
| 5) 重複症例 | 2例 |

患者背景

【原疾患の内訳】



| | | |
|-------------|-----|---------|
| 腰痛症 | 74 | (10.53) |
| 腰痛症及び変形性関節症 | 3 | (0.43) |
| 腰痛症及びその他 | 11 | (1.56) |
| 変形性関節症 | 42 | (5.97) |
| 変形性関節症及びその他 | 2 | (0.28) |
| その他 | 200 | (28.45) |

| | | |
|-----------------|-----|---------|
| がん性疼痛 | 357 | (50.78) |
| がん性疼痛及び腰痛症 | 6 | (0.85) |
| がん性疼痛及び腰痛症及びその他 | 1 | (0.14) |
| がん性疼痛及び変形性関節症 | 1 | (0.14) |
| がん性疼痛及びその他 | 6 | (0.85) |

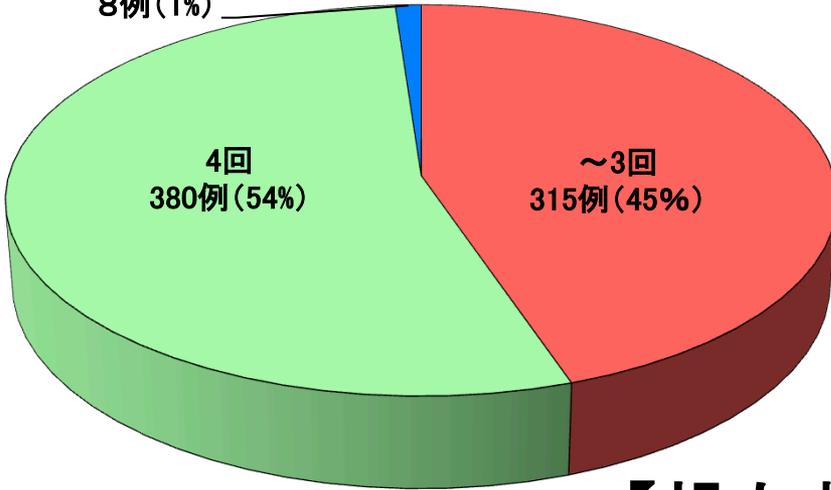
患者背景

【投与回数】

5回～
8例(1%)

4回
380例(54%)

～3回
315例(45%)



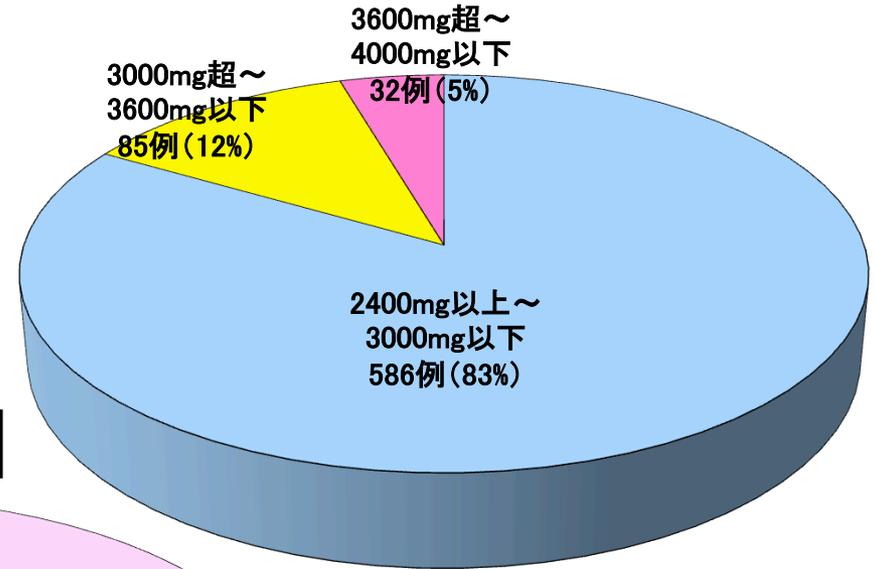
【平均投与量】

3600mg超～
4000mg以下

32例(5%)

3000mg超～
3600mg以下
85例(12%)

2400mg以上～
3000mg以下
586例(83%)

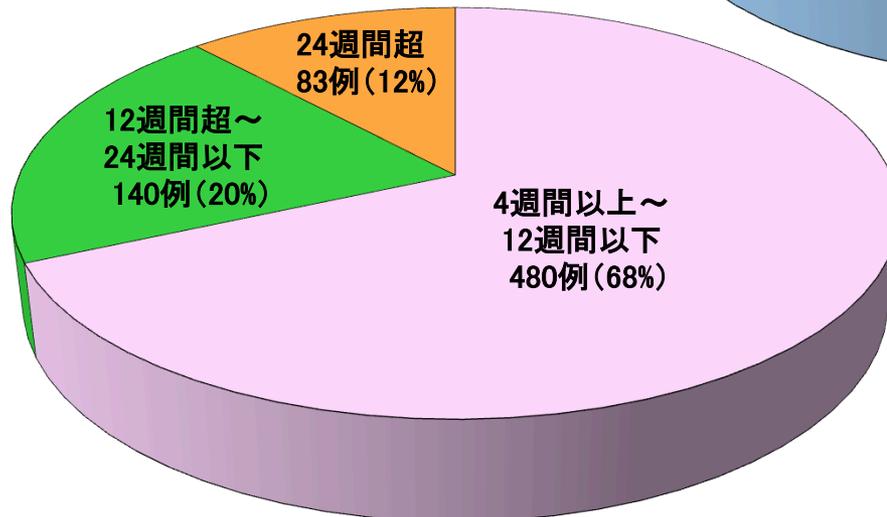


【投与期間】

24週間超
83例(12%)

12週間超～
24週間以下
140例(20%)

4週間以上～
12週間以下
480例(68%)



ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の発現率

解析対象症例数 703例

がん性疼痛 371例 (53%)

がん性疼痛以外 332例 (47%)

ALT値施設基準値上限3倍超え
15例

ALT値施設基準値上限3倍超え
7例

本剤との因果関係：
否定できない
4例(1%)

本剤との因果関係：
関連なし 11例

本剤との因果関係：
否定できない
3例(0.9%)

本剤との因果関係：
関連なし 4例

<因果関係>

・明らかに関連あり ・おそらく関連あり ・関連があるかも知れない ・関連なし

海外データとの比較

| | がん性疼痛以外の症例 | ALT3倍超え症例 | 本剤と因果関係が否定できない症例 |
|-----------------------|------------|-----------------|------------------|
| 本調査 | 332症例 | 7症例 (2.11%) | 3症例 (0.90%) |
| Kuffner文献 (変形性関節症) | 1039症例 | 10症例 (0.96%) | 7症例 (0.67%) |

- Kuffnerらは、ALT値が基準値上限の3倍を超えた症例は、1039例中10例(0.96%)に認められ、そのうち7例(0.67%)は、因果関係が否定できなかったと報告している
- 本調査のがん性疼痛以外の症例にて、ALT値が基準値上限の3倍を超えた症例で、因果関係が否定できなかった症例は、332例中3例(0.90%)であり、Kuffnerらの報告と発現状況に大きな差は認められなかった

肝機能異常の発現状況「臨床症状」

| | |
|----------------------|------------|
| 解析対象症例数 | 703例 |
| 重篤な臨床症状がある症例 | 6例 (0.85%) |
| 上記の症例で、因果関係が否定できない症例 | 0例 |

- 重篤な臨床症状がある症例は、703例中6例に認められたが、全例で本剤との因果関係は否定された
- 因果関係が否定された理由は、「原疾患である悪性腫瘍」、「併用薬」であった

ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の回復

| 症例数 | 未回復症例 | 回復症例 | ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例数及び回復までの日数 | | | | |
|-----|-----------|------------|---------------------------------|-----------|------------|-------------|----------|
| | | | ≦2週間 | 2週間< ≦4週間 | 4週間< ≦12週間 | 12週間< ≦24週間 | 24週間< |
| | 症例数 (%) | 症例数 (%) | 症例数 (%) | 症例数 (%) | 症例数 (%) | 症例数 (%) | 症例数 (%) |
| 22 | 4 (18.18) | 18 (81.82) | 11 (50.00) | 2 (9.09) | 4 (18.18) | 1 (4.55) | 0 (0.00) |

「回復日」:一番最後に「ALT値施設基準値上限3倍超」発現日以降に「ALT値施設基準値上限3倍未満」となった日

- 未回復症例4症例は原疾患あるいは合併症により死亡に至ったため未回復としている
- その他18例は全例で回復している

ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の 患者背景因子別発現状況

| 背景因子 | | 症例数 (%) | ALT値が施設基準値 上限の3倍を超えた症例 | 検定* | | |
|--------------|-----------------------------|-------------|---------------------------|------------------|----------|---|
| | | | 発現症例数 (%) | χ^2 /Fisher | U検定 | |
| 安全性解析対象症例 | | 703 | — | 22 (3.13) | — | — |
| 本剤投与期間 | 4週間 \leq \leq 12週間 | 480 (68.28) | 11 (2.29) | p=0.1188 | p=0.0930 | |
| | 12週間 $<$ \leq 24週間 | 140 (19.91) | 8 (5.71) | | | |
| | 24週間 $<$ | 83 (11.81) | 3 (3.61) | | | |
| 本剤1日投与量 (平均) | 2400mg \leq \leq 3000mg | 586 (83.36) | 17 (2.90) | p=0.5561 | p=0.4034 | |
| | 3000mg $<$ \leq 3600mg | 85 (12.09) | 3 (3.53) | | | |
| | 3600mg $<$ \leq 4000mg | 32 (4.55) | 2 (6.25) | | | |
| 最大投与量 (1回量) | \leq 600mg | 256 (36.42) | 8 (3.13) | p=0.9509 | p=0.8518 | |
| | 600mg $<$ \leq 800mg | 172 (24.47) | 6 (3.49) | | | |
| | 800mg $<$ \leq 1000mg | 267 (37.98) | 8 (3.00) | | | |
| | 1000mg $<$ | 8 (1.14) | 0 (0.00) | | | |

* Fisher：2カテゴリーの場合はFisherの直接確率法（両側検定）を用いる。

χ^2 ：順序データ以外で、かつ3カテゴリー以上の場合は χ^2 検定（両側検定）を用いる。

U検定：順序データで、かつ3カテゴリー以上の場合は、U検定（両側検定）も実施する。

- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇の発現と本剤投与期間との関連については明確な傾向は認められなかった
- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇の発現と平均1日量及び1回最大投与量との関連については明確な傾向は認められなかった

ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の 発現時期

| 患者背景項目 | | 症例数 (%) | ALT値が施設基準値 上限の3倍を超えた症例 | ALT値が施設基準値 上限の3倍を超え、 かつ因果関係が 否定できなかった症例 |
|-----------------------|-------------|--------------|---------------------------|--|
| | | | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 安全性解析対象症例 | | 703 – | 22 (3.13) | 7 (1.00) |
| 発現時期 (本剤投与開始からの日数) | ≤2週間 | 703 (100.00) | 3 (0.43) | 0 (0.00) |
| | 2週間< ≤4週間 | 703 (100.00) | 4 (0.57) | 1 (0.14) |
| | 4週間< ≤12週間 | 663 (94.31) | 8 (1.21) | 6 (0.90) |
| | 12週間< ≤24週間 | 223 (31.72) | 5 (2.24) | 0 (0.00) |
| | 24週間< | 83 (11.81) | 2 (2.41) | 0 (0.00) |

注) 発現症例数の母数は、本剤使用期間毎に観察していた症例数とした。

- 発現時期に明確な傾向は認められなかった

肝機能異常以外の副作用・感染症発現状況

| | | |
|---------------|------------|-------|
| 調査施設及び副作用発現症例 | 調査施設数 | 87 |
| | 調査症例数 | 703 |
| | 副作用等の発現症例数 | 16 |
| | 副作用等の発現件数 | 17 |
| | 副作用等の発現症例率 | 2.28% |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数 (%) |
|------------------|------------------|
| 血液及びリンパ系障害 | 2 (0.28) |
| * 汎血球減少症 | 2 (0.28) |
| 代謝及び栄養障害 | 1 (0.14) |
| * 低ナトリウム血症 | 1 (0.14) |
| 精神障害 | 1 (0.14) |
| * 不眠症 | 1 (0.14) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 1 (0.14) |
| * 間質性肺疾患 | 1 (0.14) |
| 胃腸障害 | 6 (0.85) |
| * 腹部不快感 | 1 (0.14) |
| * 便秘 | 1 (0.14) |
| * 下痢 | 1 (0.14) |
| * 胃潰瘍 | 1 (0.14) |
| * 胃腸障害 | 1 (0.14) |
| 悪心 | 1 (0.14) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 1 (0.14) |
| * 発熱 | 1 (0.14) |
| 臨床検査 | 5 (0.71) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (0.43) |
| * 血中ナトリウム減少 | 1 (0.14) |
| 血中尿素増加 | 1 (0.14) |

*: 使用上の注意から予測できない副作用・感染症(未知の副作用)

まとめ

- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇は、703例中22例(3%)の症例に認められ、アセトアミノフェンとの因果関係が否定されない症例は7例(1%)であった。
- がん性疼痛以外の疾患でアセトアミノフェンとの因果関係が否定されない症例は3例(0.9%)であり、変形性関節症を対象としたKuffnerらの報告と発現率において大きな差は認められなかった。
- 重篤な臨床症状は6例に認められたが、アセトアミノフェンとの因果関係は全ての症例で否定された。

調査結果に基づく適正使用のお願い

本調査結果より、他のアセトアミノフェン含有製剤の併用例が703例中25例認められたため、添付文書の「重要な基本的注意」の項に下記事項が追記された。

「本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、特に総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤を併用する場合は、アセトアミノフェンが含まれていないか確認し、含まれている場合は併用を避けること。また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。（「警告」及び「過量投与」の項参照）」

薬食安発1021第1号 平成26年10月21日付
厚生労働省医薬食品局安全対策課長

アセトアミノフェン製剤の適正使用のお願い

本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを越す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与してください。また、高用量で投与する場合は特に患者さんの状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講じてください。

本剤とアセトアミノフェンを含む他の製剤（総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けてください。

本剤と他のアセトアミノフェンを含む製剤との併用及び併用による過量投与を避けるために、アセトアミノフェンを含む製剤が併用（処方）されていないかご確認ください。また、アセトアミノフェンを含む製剤を併用しないよう患者さんにご指導ください。

アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がありますので、本剤との併用に注意してください。

適正使用情報の「創出」と「利活用」

- 治験では、限られた人数、限られた患者集団における有効性と安全性が確認される。重症度の異なる患者、合併症を有する患者、高齢者・小児・妊婦等における安全性、有効性の評価は市販後に委ねられている。
- 更に、公知申請等の新たな承認の枠組みでは医薬品の安全性、有効性に及ぼす人種差等の要因に関し限られた情報しか得られないことが多い。
- 病院・診療所勤務薬剤師は、チーム医療に参加して薬物療法の安全性・有効性の向上に寄与することが浸透した。今回の市販後定点調査検討会の活動と、定点医療機関における薬剤師の市販後調査実践は、適正使用情報の収集・解析・評価において「副作用の発現頻度」を効率的に解析可能としたという点で新たな時代を切り開いた。
- 本事業にかかわられた全ての方のご努力に感謝するとともに、今後の市販後定点調査の進展が新たな薬剤師職能の成果として定着し国民の健康に寄与することを期待したい。