

## 第24回日本医療薬学会年会

### 27-P2AM-022 C型肝炎治療における有害事象報告の調査

○上田 夏実<sup>1</sup>、梅津 亮彦<sup>1</sup>、鈴木 俊之<sup>1</sup>、中山 蓉子<sup>1</sup>、加藤 大和<sup>1</sup>、阿部 純子<sup>1,2</sup>、紀ノ定 保臣<sup>3</sup>、中村 光浩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岐阜薬科大学 実践薬学大講座 医薬品情報学研究室、

<sup>2</sup>メディカルデータベース(株)、<sup>3</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報学研究室

【目的】C型肝炎は持続感染を引き起こしやすく、肝硬変、肝がんへ進行する可能性がある。現在C型肝炎治療で用いられるインターフェロン(IFN)、リバビリン(RBV)およびテラプレビル(TPV)ではそれぞれ自殺企図、間質性肺炎、溶血性貧血および重篤な皮膚障害が注意喚起されている。米国FDAの大規模有害事象自発報告データベースFDA Adverse Event Reporting System (FDA-AERS)を用いてC型肝炎治療時の薬剤の併用状況による有害事象の傾向の調査を行った。

【方法】対象薬剤はPEG-IFN  $\alpha$ -2 $\alpha$ 、PEG-IFN  $\alpha$ -2b、RBVおよびTPVとした。FDA-AERSでのC型肝炎を処方意図とする有害事象報告のうちPEG-IFN単独療法、RBVを追加した2剤併用療法、さらにTPVを追加した3剤併用療法における有害事象の抽出を行った。有害事象名にはMedDRA/Jバージョン16.0記載のPT(Preferred Term)を用いた。各薬剤の一般名および商品名には薬物データベースDrugBank ver.4.0 (アルバータ大学、カナダ)を用いた。抽出時には医薬品名クリーニングを行った。

【結果】2004年1月から2013年3月までのFDA-AERSへの報告のうち性別および年齢記載のあるレコードは2,257,902件であり、C型肝炎を処方意図とする報告は291,795件であった。薬剤併用状況別報告数はPEG-IFNおよびRBNの2剤併用時が最も多かった。有害事象の傾向として、単独、2剤併用では貧血や白血球減少が上位を占めていたが、3剤併用では発疹の報告も多く見られた。

【考察】IFN、RBVおよびTPVそれぞれで注意喚起を行っている有害事象はさまざまであるため薬剤の併用状況により報告された有害事象の傾向が異なっていたと考えられる。

【結論】C型肝炎治療では患者背景により単独、併用を使い分けるため、多様な有害事象が起きやすく注意が必要である。

本研究はJSPS科研費24390126の助成で実施したものである。

### 27-P2AM-023 FDA-AERSを用いたACE阻害薬およびARBにおける血管浮腫の解析

○羽根 由基<sup>1</sup>、梅津 亮彦<sup>1</sup>、鈴木 俊之<sup>1</sup>、上田 夏実<sup>1</sup>、加藤 大和<sup>1</sup>、中山 蓉子<sup>1</sup>、松井 利亙<sup>1</sup>、阿部 純子<sup>1,2</sup>、紀ノ定 保臣<sup>3</sup>、中村 光浩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岐阜薬科大学 実践薬学大講座 医薬品情報学研究室、

<sup>2</sup>メディカルデータベース(株)、<sup>3</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

【目的】アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は、レニン-アンギオテンシン系に作用する降圧薬として広く臨床で使用されている。ACE阻害薬には重篤な副作用として血管浮腫がある。アンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)はACE阻害薬に比べ血管浮腫が少ないとされているが、有害事象報告における差異は不明である。今回我々はFDAが公開している大規模有害事象自発報告データベースFDA Adverse Event Reporting System (FDA-AERS)を用いて、ACE阻害薬およびARBと血管浮腫との関連性について検討した。

【方法】対象薬剤は、ACE阻害薬(エナラプリル、リシノプリルおよびベナゼプリル等)、ARB(ロサルタン、カンデサルタンおよびバルサルタン等)とした。解析には2004年1月から2013年3月までのFDA-AERSのデータを用いた。関連性を評価する有害事象は血管浮腫とし、有害事象名は、MedDRA/Jバージョン15.0の標準検索式を利用した。抽出に用いる各薬剤の一般名および商品名は、薬物データベースDrugBank ver. 4.0 (アルバータ大学、カナダ)に記載されている名称に準拠した。各薬剤と有害事象との関連性は報告件数、および報告割合を用いて評価した。

【結果】FDA-AERSの有害事象総報告数は4,746,890件であり、重複除外した総数は3,522,995件であり、そのうち血管浮腫に関する報告は266,420件であった。エナラプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、ロサルタン、カンデサルタンおよびバルサルタンに関する、各薬剤の有害事象自発報告件数に占める割合は11.8% (2,698/22,927件)、13.7% (10,792/78,847件)、14.0% (1,712/12,202件)、11.3% (3,410/30,226件)、9.3% (1,479/15,874件)および10.6% (3,753/35,413件)であった。

【考察および結論】血管浮腫の関連性について、ARBとACE阻害薬との間には差は認められず、ARBの使用においても血管浮腫の発症に留意して用いられるべきである。

本研究は、JSPS科研費24390126の助成で実施したものである。

### 27-P2AM-024 JADERを用いたアンジオテンシン受容体拮抗薬、サイアザイド系利尿薬併用療法における有害事象の解析

○野口 義紘<sup>1</sup>、江崎 宏樹<sup>1</sup>、浅野 祥子<sup>1</sup>、横井 貴文<sup>1</sup>、臼井 一将<sup>1</sup>、加藤 未紗<sup>1</sup>、齊藤 康介<sup>1</sup>、館 知也<sup>1</sup>、寺町 ひとみ<sup>1</sup>

岐阜薬科大学 実践薬学大講座 病院薬学研究室

【目的】高血圧治療においてアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)とサイアザイド系利尿薬の併用療法は、降圧効果を高めるだけでなく、ARBによる血中K上昇、サイアザイド系利尿薬による血中K低下のように併用薬剤の副作用を相殺することも期待できる。一方で血中Na低下のように副作用の増強も考えられる。そこでPMDAの大規模有害事象自発報告データベースであるJADERを利用し、ARBとサイアザイド系利尿薬の併用療法における有害事象シグナル検出を行い、代謝異常との関連性を解析した。

【方法】対象とした被疑薬は、ARB、サイアザイド系利尿薬およびARBとサイアザイド系利尿薬の配合薬(ARB/利尿薬 配合薬)とした。解析には2004年4月～2013年9月のJADERのデータを利用した。有害事象は高K血症、低K血症など代謝異常を対象とし、定量的シグナル指標としてReporting Odds Ratio (ROR)を算出し、評価を行った。

【結果】対象とした被疑薬のうちvalsartanとサイアザイド系利尿薬の各薬剤併用時のROR(95%信頼区間)は、高K血症:20.3 (38.1-10.8)であり、低K血症ではシグナル検出をしなかった。しかしその配合剤であるvalsartan/ hydrochlorothiazideでは、高K血症: 7.1 (13.2-3.9)、低K血症: 12.0 (20.5-7.0)とシグナルを検出した。他の被疑薬の有害事象についてもほぼは同様の傾向がみられた。

【考察】ARBとサイアザイド系利尿薬の各薬剤の併用時には高K血症のみシグナルが検出され、その一方でARB/利尿薬 配合薬の使用時には、高K血症、低K血症どちらのシグナルも検出されたことからARBとサイアザイド系利尿薬の併用療法において、特に配合薬の使用は血中K値のコントロールが難しいことが示唆された。

【結論】ARBとサイアザイド系利尿薬の併用療法において定期的に血中K値のモニタが必要であり、特にARB/利尿薬 配合薬を使用する場合は、高K血症だけでなく低K血症の発現にも注意が必要である。

### 27-P2AM-025

### JADERを用いた一般用医薬品の有害事象発生傾向の調査

○梅津 亮彦<sup>1</sup>、鈴木 俊之<sup>1</sup>、阿部 純子<sup>1,2</sup>、中山 蓉子<sup>1</sup>、上田 夏実<sup>1</sup>、加藤 大和<sup>1</sup>、紀ノ定 保臣<sup>3</sup>、中村 光浩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岐阜薬科大学 実践薬学大講座 医薬品情報学研究室、

<sup>2</sup>メディカルデータベース(株)、<sup>3</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報学研究室

【目的】セルフメディケーションの実施において一般用医薬品は重要な役割を担っており、登録販売者の配置等の施策により一般用医薬品の利用が推進されてきた。一方で、一般用医薬品でも医療用医薬品と同様に有害事象の報告が認められる。一般用医薬品が被疑薬とされる有害事象の把握は販売時の注意喚起に有効であり、医薬品安全性確保に貢献するものと考えられる。今回我々はPMDAが公開している有害事象自発報告データベースJapanese Adverse Drug Event Report database(JADER)を用いて、一般用医薬品使用時に発生した有害事象の内容を調査した。

【方法】平成16年4月から平成25年11月までのJADERデータのうち、一般用医薬品が被疑薬として記録された報告を対象とした。発生した有害事象の解析にはMedDRA/J 15.0のMedDRA標準検索式(SMQ)を利用した。重症皮膚副作用(SMQ20000020)、アナフィラキシー反応(SMQ20000021)、急性腎不全(SMQ20000003)、および薬剤に関連する肝障害(SMQ20000009、20000008、20000015)に関する報告を薬効分類ごとに集計し、当該薬効分類に関する報告のうち注目する有害事象が含まれる割合を算出した。

【結果および考察】解析対象期間のJADERへの有害事象総報告数は292,720件であり、このうち総合感冒剤は1,007件、また解熱鎮痛消炎剤は566件であった。両者に共通して重症皮膚副作用およびアナフィラキシー反応に関する報告が多数を占めており、重症皮膚副作用の割合は各々45.7% (460/1,007件)および39.0% (221/566件)、アナフィラキシー反応の割合は各々18.9% (190/1,007件)および23.9% (135/566件)であった。報告には第2類医薬品も含まれていたことから、リスク分類に関わらずこれらの有害事象が発現することが示唆された。

【結論】有害事象が疑われる初期症状の発現時に患者が速やかに受診できるように、薬剤師および登録販売者を介して有害事象の啓蒙活動を実施する必要があると考えられた。

### 27-P2AM-026

### 医薬品安全性情報の入手・伝達・活用における優良な取り組みの事例

○平松 彩佳<sup>1</sup>、中常 恵美<sup>1</sup>、飯村 康夫<sup>1</sup>、渡邊 伸一<sup>1</sup>、山本 弘史<sup>2</sup>

<sup>1</sup>独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第一部、

<sup>2</sup>独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

【目的】医薬品等の副作用等に関する最新の知見や、留意すべき安全対策措置に関する情報を、医療機関等において適切に入手し、活用することが求められている。独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) では、医療機関等における適切な情報伝達方策や活用などに資する情報を提供するため、医療機関及び薬局における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況に関する調査を平成22年度より実施してきた。これまでの調査結果からは、「施設の規模や実情に合わせた医薬品安全管理体制の構築」等、様々な課題が挙げられた。そこで、こうした課題への対応として、安全性情報の入手・伝達・活用に関して優良な取り組み事例等を調査し、要点をとりまとめることにより、他の医療機関等において事例を応用する際の参考情報を提供することを目的とした。

【方法】これまでの調査結果や、PMDAに設置した本調査に関する検討会等の意見を踏まえ、特定の特徴、規模及び地域に偏ることがないよう、調査対象を選定した。対象とした医療機関等の医薬品安全管理責任者や医薬品情報の担当者に対し、実地調査を実施した。

【結果】○取り扱う医薬品について発出される安全性情報に注意し、漏れなく収集するのみならず、採用時に、当該製品の安全性に関する情報等入手・評価し、院内リスクマネジメントを行う等を行う。○安全性情報を入手した際は、使用状況にあわせて緊急度・重要度を評価し、処方実態を把握した上で院内への伝達対象・方法の決定や、薬剤部及び関連診療科の協働での院内安全対策の立案を行う。○重要な情報については、病棟薬剤師等が対面で医師等に伝達し、必要に応じ継続的に注意が払われているかフォローアップを行う、等の取り組みが効果的であると考えられた。

【考察】本調査結果を参考に、各医療機関等において、安全性情報の入手・伝達・活用が一層適切になされ、安全使用が推進されることが望まれる。

### 27-P2AM-027

### 安全性速報(ブルーレーター)の情報を患者にどのように伝えるかー情報提供ツールとして活用が期待される患者向医薬品ガイドー

○岩崎 裕佳里<sup>1</sup>、五十嵐 崇子<sup>1</sup>、高松 昭司<sup>1</sup>

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第二部

【目的】平成23年7月、厚生労働省は「緊急安全性情報等の提供に関する指針」という通知を発出したが、その中では、国民向けの情報提供も促している。一方、患者への情報提供ツールとして「患者向医薬品ガイド」(以下、ガイド)があり、添付文書が改訂された場合は速やかにガイドに改訂内容が反映される。そこで今回我々は、ガイドの役割に着目し、患者への情報提供の適切性について検討する目的で安全性速報の情報と当該ガイドへの記載内容と比較した。

【方法】上記通知以降に発出された安全性速報(ブルーレーター)の注意喚起の内容を精査し、ガイドにおいて患者へ伝えるべき情報が抽出されているか、わかりやすく記載されているかという観点で安全性速報の情報とガイドの記載内容の比較を行った。

【結果】安全性速報は、併用禁忌薬の情報が2品目(ケラム錠、コルバット錠)、致死的な副作用の情報が3品目(プラザキサカプセル、ランマーク錠下錠、ヤーズ配合錠)、因果関係不明の死亡症例の情報が1品目(ゼプリオン水懸注射液)であった(平成26年4月末時点)。併用禁忌薬の情報は、ガイドでは薬の使用前に確認する事項として禁忌の根拠が記載された。致死的な副作用の情報は、ガイドでは薬の使用中の注意事項として、具体的な副作用症状及び体の部位毎に症状が記載された。さらに副作用を防ぐための検査や併用薬が必要な場合はその旨も記載された。一方、死亡症例の情報は既にガイドに記載済みの注意喚起を超える情報はないとの判断から、安全性速報の情報は反映されなかった。

【考察】安全性速報の情報に関し、ガイドでは患者へ伝達する必要性の判断がなされ、理解しやすい読み替えの工夫が行われていた。医療関係者にも安全性速報の情報を患者に説明する際のツールとして積極的にガイドを活用して頂きたい。