

2P-65

# 医薬品の安全性措置に関連する要因の定量的研究

東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座

山田徹、草間真紀子、平井由香、Frank Arnold  
杉山雄一、小野俊介

# 背景

- 医薬品の市販後において、未知の副作用等が発生すると安全性措置はとられる。
- 市販後の副作用や安全性措置の発生と、医薬品毎の諸要因との関係についての研究は欧米で実施されている\*。
- しかし、日本では医薬品の承認申請にかかわる規制、承認申請データパッケージ(ブリッジング戦略、海外臨床試験の利用等)や、承認時における状況(ドラッグラッグ等)に海外と違いがあり、欧米における先行研究の結果をそのまま日本に適用できない。

\*: 参考参照(下)

# 目的

日本における市販後の安全性措置の回数と

- 薬剤のプロファイル・市場性
  - 薬効分類、推定患者数
- 日本承認申請データ
  - 海外・国内臨床試験被験者数
- 承認時におけるデータ
  - 承認ラグ、類似薬
- 規制・審査に関連する情報
  - 審査区分、審査期間、承認条件
- 承認年

との関連について定量的に明らかにすること。

# 方法

2000年～2005年に承認された新医薬品(135品目)を対象として、4通りのモデルで負の二項回帰分析を行った。

## 構築したモデル

$$C_j = e^{\ln(E_j) + \beta_0 + \beta_1 \text{薬剤} + \beta_2 \text{市場性} + \beta_3 \text{申請時データ}}$$

↓  
•承認後3年間の  
安全性措置  
回数

目的変数

例:  
•薬効分類

例:  
•推定患者数  
•オーファン

例:  
•海外の臨床試験被験者数  
•国内の臨床試験被験者数

$$+ \beta_4 \text{他の情報} + \beta_5 \text{規制} + \beta_6 \text{承認年}$$

例:  
•承認ラグ  
•同様な作用機  
序薬剤の有無

例:  
•ブリッジング  
•審査期間  
•全例調査

説明変数

# 結果(回帰係数)

	Model A	Model B
会社属性		
薬剤の性質( <i>drug</i> )		
治療領域(8つのcategorical data)		
中枢神経系	-	-
心血管系	-	-
代謝性	-	-
抗生物質	-	-
抗ウイルス	-	-
抗悪性腫瘍	-	-
生物学的製剤	-	-
外用剤	-	-
市場性( <i>market</i> )		
推定患者数(in [million patients])	1.67(0.60) <sup>***</sup>	1.41(0.51) <sup>***</sup>
オーファン	0.08(0.53)	0.10(0.58)
国内申請時のデータ( <i>submisson</i> )		
海外の臨床試験被験者数 (/10000被験者)	-	-
国内の臨床試験被験者数 (/1000被験者)	-	-
他の情報( <i>information</i> )		
承認ラグ(平均:60ヶ月)	-1.29(0.65) <sup>**</sup>	-
承認ラグ(/100ヶ月)		-1.67(0.69) <sup>**</sup>
同様な作用機序医薬品の有無	-1.47(0.44) <sup>***</sup>	-1.08(0.45) <sup>**</sup>

Model A:  
Number of observations = 135

Model B:  
Number of observations = 90

**推定患者数**の多い品目ほど、安全性措置回数が多かった。

**承認ラグ**:平均以上の承認ラグのある品目は、そうでない品目よりも、安全性措置回数が、0.28倍だった。

**類似薬**:類似薬がある品目は、新作用機序の品目よりも、安全性措置回数が0.23倍だった

国内規制情報 (Regulatory)		
ブリッジング戦略	0.92(0.49)*	0.54(0.47)
審査期間(in [thousand days])	-0.16(0.37)	0.11(0.34)
全例調査	-1.41(1.13)	-15.3(1412.0)
承認年		
2005	-1.82(1.10)*	-15.7(1405.1)
2004	-1.83(1.10)*	-1.83(1.09)*
2003	-1.20(0.85)	-1.10(0.76)
2002	-0.51(0.57)	-1.03(0.60)*
2001	0.32(0.53)	-0.36(0.59)
constant	0.11(0.61)	-0.71(0.66)
Pseudo R2	0.19	0.23

Coefficient (SE) \*: P<0.1 \*\*: P<0.05 \*\*\*: P<0.01

**ブリッジング戦略**で開発した品目は、そうでない品目よりも、安全性措置回数が、2.5倍多かった。

**審査期間**と安全性措置回数とは有意な関連はみられなかった

Model C:  
Number of observations = 135

	Model C	Model D
薬剤の性質 (drug)		
治療領域(8つのcategorical data)		
中枢神経系	0.72(0.62)	-
心血管系	0.03(0.74)	-
代謝性	0.87(0.85)	-
抗生物質	0.42(0.78)	-
抗ウイルス	0.00(0.89)	-
抗悪性腫瘍	0.60(0.56)	-
生物学的製剤	-0.12(0.59)	-
外用剤	-16.19(2156.0)	-

Model D:  
Number of observations = 135

**代謝性、中枢神経系及び抗悪性腫瘍**は安全性措置回数が多い傾向にあった

市場性 (market)		
推定患者数(in [million patients])	1.49(0.62)**	0.87(0.76)
オーファン	-	0.42(0.60)
国内申請時のデータ (submission)		
海外の臨床試験被験者数 (/10000被験者)	-	1.08(0.94)
国内の臨床試験被験者数 (/1000被験者)	-	0.61(0.43)
他の情報 (information)		
承認ラグ (平均)	-1.33(0.64)**	-1.35(0.66)**
承認ラグ (/100ヶ月)		
同様な作用機序医薬品の有無	-1.14(0.43)***	-1.62(0.49)***
国内規制情報 (Regulatory)		
ブリッジング戦略	0.79(0.52)	1.12(0.57)**
審査期間(in [thousand days])		-0.21(0.38)
全例調査	-	-1.38(1.15)
承認年		
2005	-2.07(1.13)*	-1.68(1.12)
2004	-2.20(1.16)*	-1.75(1.11)
2003	-1.25(0.91)	-1.67(1.12)
2002	-0.39(0.64)	-0.46(0.58)
2001	0.39(0.56)	0.36(0.54)
constant	-0.54(0.56)	-0.43(0.68)
Pseudo R2	0.22	0.20

Coefficient (SE) \*: P<0.1 \*\*: P<0.05 \*\*\*: P<0.01

**臨床試験被験者数**と安全性措置回数とは有意な関連はみられなかった

**2004, 2005年の承認薬剤**は、それ以外の年に承認された品目よりも、安全性措置回数が少なかった。

# 考察1

- 承認ラグのある品目では、市販後の安全性措置が減少した。
  - ドラッグラグについて、患者のアクセスの遅れが議論されているが、一方で、外国で蓄積された安全性に関する豊富な情報を日本(企業・規制当局・国民)が享受している一面もあろう。
- 類似薬のある品目では、市販後の安全性措置が減少した。
  - 類似薬の添付文書の情報に基づいて、申請者が当該薬剤の初版添付文書を作成したり、規制側も審査していることを反映していると考える。
- ブリッジング戦略をとった品目では、市販後の安全性措置が増加した。
  - 明確な理由の特定は困難だが、ブリッジング戦略をとる品目では承認ラグが短くなることや、推定患者数が多いことに起因するかもしれない。



# 考察2

- 臨床試験被験者数と市販後の安全性措置には関連が見られなかった。
  - 日本承認申請データ量ではなく、むしろ海外の市販後のデータの蓄積、開発戦略、および類似薬の方が、安全性措置の回数へのインパクトがあると考える。

## 【まとめ】

- 今後、国際共同開発・同時申請へパラダイムシフトにおいて、日本では新規作用機序を持った新薬への早期アクセスが可能になることと引き換えに、世界初の安全性措置をとられる覚悟が必要であろう。
- 今まで日本は、いわば安全性情報の“ただ乗り”をしていたが、今後は市販後のエビデンス作りに貢献することが求められている。

# 参考：海外での先行研究

## 1. 市販後の安全性と審査期間との関係の研究

- 審査期間と安全性(ADR)はtrade-offの関係があること Olson (2008)
- 審査の期限が安全性のリスクを増大している Carpenter et al.(2008)  
→ FDA側からの反論(関係ない!) FDA(2008)
- 審査期間と市場撤退は「関係ない」 Friedman et al.(1999)
- PDUFAと市場撤退、black box warning は関係ない Berndt(2005), Begosh(2006)
- 審査期間が短いと副作用が「増える」 Olson(2002), Olson(2004b)
- 審査期間と副作用「関係ない」 Grabowski and Wang(2006b)
- 市場撤退率は90年代に減少し、2000年以降増加 Tufts (2005)

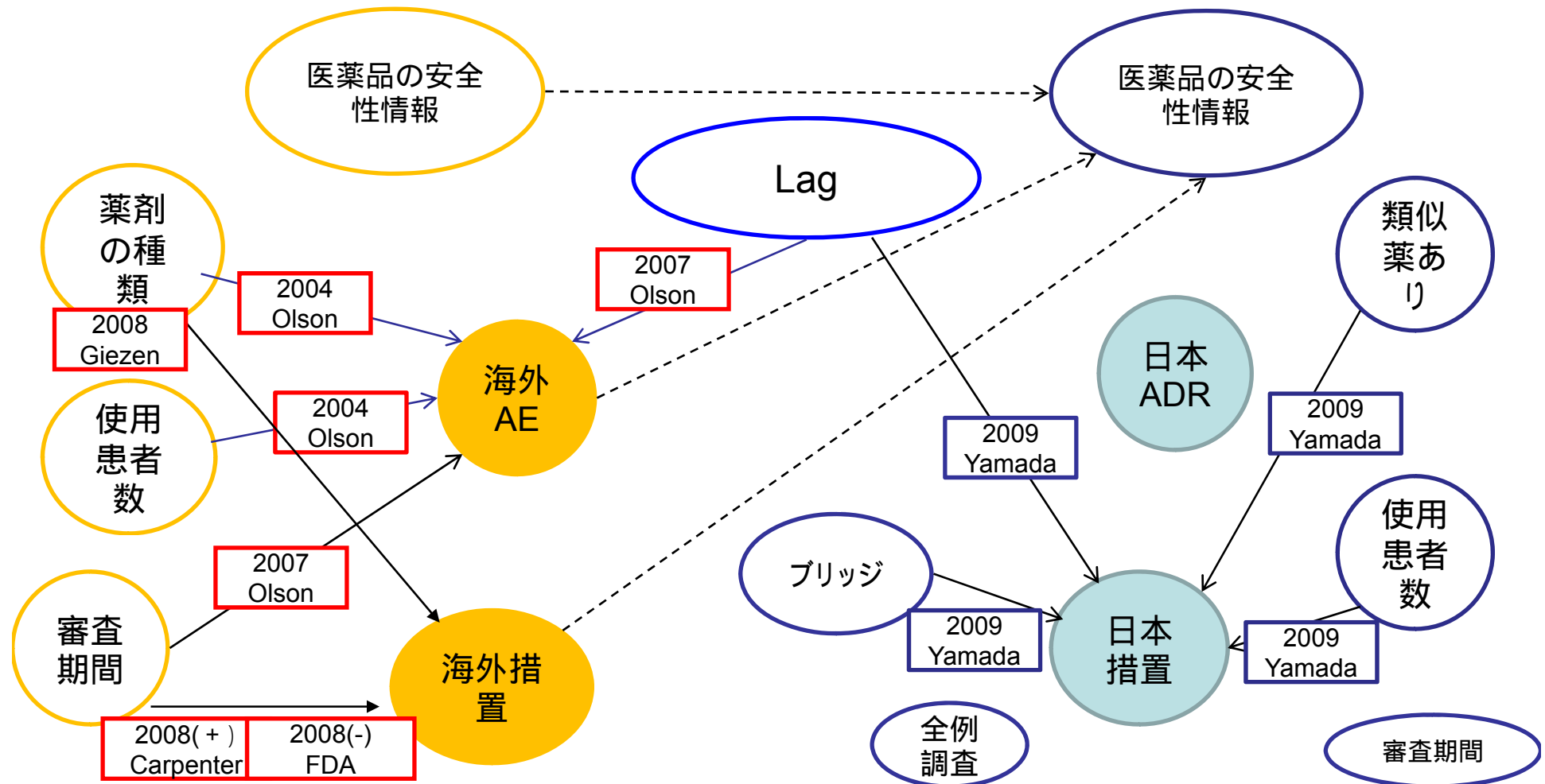
## 2. 市販後の安全性と品目との関係の研究

- 最近承認された薬剤は古い薬剤に比べ副作用のリスクが高い(Lasser, 2002)
- 新規の薬剤は新規でない薬剤に比べADRを増加させる。(Olson, 2004)
- 生物製剤における欧州と米国の市販後の安全対策の比較(Aukje, 2008)

# 参考：市販後の安全性(AE、措置)と他の要因との関係図

海外/先行研究

日本/今回の研究



# 参考：承認時の情報と市販後の副作用や措置との関係

