

新医薬品の臨床試験で観察された有害事象の民族差

○小西 康司, 草間真紀子, 小野 俊介, 杉山 雄一
 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学

目的

日米欧以外の国や地域で実施された臨床試験データを含む申請が近年増加傾向にあることから、PMDAのみならずFDAやEMAも民族差に注目し始めている。しかし、代謝酵素の遺伝子多型のような内因性の民族差や、特定の医薬品における議論はあるものの、多くの医薬品を対象とした横断的な議論や、外因性の民族差に関する情報は少ないのが現状である。

本研究では、国内・海外の治験で見られた新薬の有害事象プロファイルに着目し、日本人と欧米人の民族差の実態を調査することとした。

方法

1) 対象

2001-2009年に日本で承認された新有効成分含有医薬品(経口剤)において、個別有害事象の発現率情報を収集した。

項目	内容
データソース	申請資料概要(PMDAのウェブサイトより)
対象品目	2001-2009年に日本で承認された新有効成分含有医薬品(経口剤)のうち、国内・海外の臨床試験での個々の有害事象発現率が収集可能なもの(62品目)
収集項目	有害事象発現率 国内と海外で比較可能と判断された臨床試験から収集

2) リスク比

多くの品目で報告されている有害事象に着目し、被験薬投与群、プラセボ投与群それぞれにおいて、有害事象発現率の国内外比(海外/国内)を計算した。

3) クラスタ分析

報告頻度の高かった18の個別有害事象の被験薬群における発現率を変数として、階層的クラスタ分析を行った。国内と海外の発現率それぞれについて分析した。

二点間の距離はWard法を用いて求めた。解析ソフトウェアとしてはJMP(ver 8.0.2)を用いた。

結果・考察

1) 対象

対象となった品目は循環器官用薬、中枢神経系用薬、腫瘍用薬が多かった。

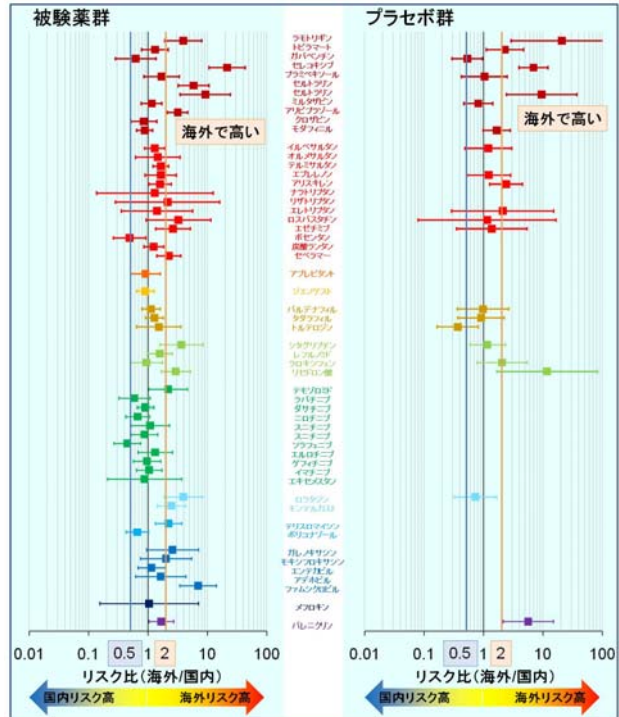
多く報告されていた有害事象は頭痛、下痢などであった。

対象品目		上位20以内に報告が多い有害事象			
薬効中分類	N	国内臨床試験		海外臨床試験	
		有害事象名	頻度	有害事象名	頻度
中枢神経系用薬	12	頭痛	53	頭痛	56
循環器官用薬	14	下痢	50	下痢	49
消化器官用薬	1	鼻咽頭炎	47	浮動性めまい	41
ホルモン剤		便秘	39	鼻咽頭炎	39
(抗ホルモン剤を含む)	2	浮動性めまい	34	疲労	37
泌尿生殖器官及び肛門用薬	4	悪心	30	腹痛	36
その他の代謝性医薬品	5	倦怠感	27	悪心	34
腫瘍用薬	12	嘔吐	27	嘔吐	33
アレルギー用薬	2	腹痛	25	便秘	30
抗生物質製剤	2	背部痛	25	消化不良	28
化学療法剤	2	発熱	23	嘔気	25
化学療法剤	5	食欲不振	18	背部痛	25
寄生動物に対する薬	2	傾眠	18	咳嗽	23
その他の治療を主目的としない医薬品	1	発疹	17	上気道感染	22
計	62	嘔気	17	不眠症	19
		咳嗽	16	傾眠	17
		不眠症	15	発熱	16

2) リスク比(頭痛の例)

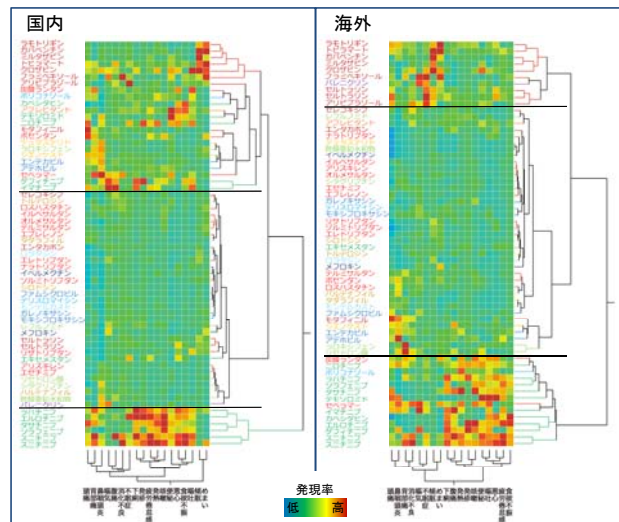
被験薬群において、頭痛の発現率は全体的に海外で高く、この傾向はプラセボ群においても同様であった。治療に主観が入りやすいと考えられる**中枢神経系用薬**において顕著に海外の発現率が高かった。このほかに傾眠の発現率が国内で高く、不眠症の発現率が海外で高いという結果も得ている。

この結果から、国内外差を生じさせているのは被験薬の作用だけではなく、医療環境や患者・医師の判断の差といった外因性の要因が存在するものと考えられる。



3) クラスタ分析

クラスタ分析の結果、国内と海外いずれにおいても、**中枢神経系用薬**と**腫瘍用薬**はほぼ同じクラスターに分類された。この結果から、有害事象プロファイルは国ごとに特徴があると考えられる。



結論

頭痛の発現率は被験薬群、プラセボ群ともに海外で高く、中枢神経系用薬において顕著であった。被験薬の影響だけでなく、医療環境などの外因性の要因が存在するものと考えられる。

クラスタ分析の結果、中枢神経系用薬や腫瘍用薬は同じクラスターに分類された。有害事象プロファイルは国ごとに特徴があると考えられる。