

背景

- 海外では、安全性措置や市販後副作用件数と、薬剤の特性や審査期間等との関連性が研究されている¹⁾。
- 日本では、承認時の状況(ラグ期間に代表される海外エビデンス蓄積量、データパッケージなど)、制度(直後調査等)、さらに会社特性(MR数の多寡等)が海外と異なるため、海外の結果を本邦に適用するのは相応しくない。
- 我々の先行研究では、本邦における市販後安全性措置の要因として、承認時における国内エビデンス量よりも、ラグ期間に代表される市販後の海外エビデンス量が重要である可能性を示してきた²⁾。しかし、副作用報告件数とエビデンス等の関連について検討していない。

目的

- 市販後の副作用発現状況の特徴を見つけ出すために、日本における市販後の重篤な副作用報告件数(SADR)³⁾と、以下の要因との関連を定量的に明らかにする:

- ・医薬品の特性
- ・患者数
- ・承認時における情報量(国内、海外の臨床試験被験者数、ラグ期間)
- ・副作用情報集積力(販売会社のMR数、売上高)
- ・規制(全例調査、直後調査)

3) http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html

方法

2000年-2005年に承認された新医薬品134品目を対象として、国内の副作用報告件数を目的変数として、負の二項回帰分析を行った。

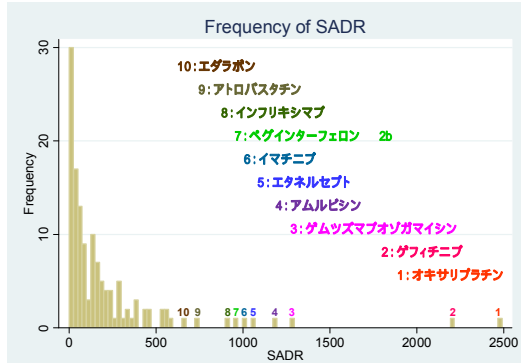
構築したモデル

$$C_j = e^{\ln(E) + \theta_0 + \theta_1 \text{薬剤} + \theta_2 \text{患者数} + \theta_3 \text{情報量} + \theta_4 \text{集積力} + \theta_5 \text{規制} + \theta_6 \text{承認年}}$$

例: 薬剤分類: 薬効分類, 患者数: オープン, 承認ラグ: 類似薬, 集積力: 会社の規模, MR数, 当該品目の売上比率

例: 規制: プリッジング, 審査期間, 全例調査

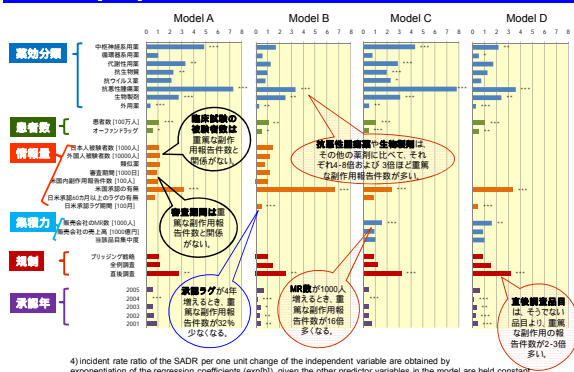
結果(1) 承認後3年間の重篤な副作用(SADR)報告件数の分布



結果(2) 記述統計

変数	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
副作用報告件数(市販後3年間の副作用報告件数)	134	217.82	382.82	0	2492
説明変数					
薬剤					
中核特長(中核特長用薬名)	134	0.09	0.29	0	1
特長(特長用薬名)	134	0.07	0.25	0	1
特長(特長用薬名)	134	0.10	0.30	0	1
特長(特長用薬名)	134	0.08	0.28	0	1
特長(特長用薬名)	134	0.14	0.35	0	1
特長(特長用薬名)	134	0.10	0.28	0	1
特長(特長用薬名)	134	0.07	0.25	0	1
患者数					
患者数(経路のべ報告患者数(100万人))	134	2.93	5.87	0.000003	44.648
オープン(オープンドラッグ名)	134	0.19	0.39	0	1
情報量					
日本人被験者数(承認時の臨床試験の被験者数(千人))	134	0.57	0.64	0.00	3.07
外国人被験者数(承認時の臨床試験の被験者数(1万人))	134	0.10	0.19	0.00	1.55
ラグ期間(6か月以内のデータ)	134	0.25	0.43	0	1
ラグ期間(7-10か月)	90	0.60	0.49	-0.25	1.56
承認年(情報量のある年のみ)	134	0.89	0.46	0	1
承認年(承認期間(100日))	134	0.83	0.40	0.00	3.10
承認年(承認期間(100日))	134	0.87	0.47	0	1
承認年(承認期間(100日))	134	0.98	0.12	0.00	36.82
集積力					
MR数(MR数(100人))	134	1.93	1.63	0.05	8.30
売上高(会社の売上(1000億円))	134	2.33	2.24	0.00	9.215
特長(特長用薬名)	134	1.27	0.82	0.00	4.889
規制					
プリッジング(プリッジング用薬名)	134	0.20	0.40	0	1
全例調査(全例調査用薬名)	134	0.13	0.33	0	1
直後調査(直後調査用薬名)	134	0.85	0.42	0	1
承認年					
2005	134	0.15	0.36	0	1
2004	134	0.12	0.33	0	1
2003	134	0.11	0.32	0	1
2002	134	0.17	0.38	0	1
2001	134	0.16	0.36	0	1

結果(3) 回帰結果 (incidence rate ratio⁴⁾として表示)



まとめ

- 副作用報告件数は、承認ラグが長いと少なかったが、臨床試験被験者数とは関係がなかった。
 - 市販後の副作用件数については、臨床試験のエビデンス量に比べ市販後の情報量の蓄積の影響がはるかに大きい可能性がある。
- 副作用報告件数は販売企業のMR数と正の関係にあった。
 - MR数が多いと医療機関から副作用症例情報を検出しやすい。このような企業の体制も副作用報告件数と関連していると考えられる。
- 副作用報告件数は、直後調査が実施される薬剤が多かった。
 - 直後調査といった制度が日本における副作用の集積に寄与していると考えられる。
- 副作用報告件数は、中枢神経系薬、抗悪性腫瘍薬、生物製剤では多く、外用剤では少なかった。
 - 一般的な経験則と合致。

結論

副作用報告件数は、医薬品の特性のみならず、承認ラグや制度、さらに企業の特長とも関連していた。医薬品副作用自発報告に対応するシステムを構築する際には、単に報告件数のシグナルをどう処理するかにだけ注目するのではなく、副作用発現から報告に至るメカニズムをも考慮する必要がある。

参考1: 海外の先行研究

- 副作用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 Tutts(2005)
- 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2: 副作用報告、情報及びplayerとの関係

