

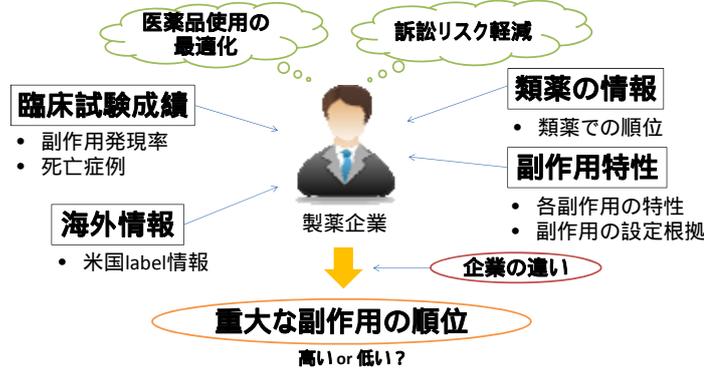
目的

- 重大な副作用の記載順位について、「内容からみて重要と考えられる事項については、記載順序として前の方に配列する」というルールはあるが、明確なものではない
- ゲフィチニブの訴訟では、間質性肺炎の記載順位について議論となった

新薬申請時の限られた情報から製薬企業が何を重要事項ととらえて「重大な副作用」の順位を決定しているのかを検討する

仮説

製薬企業は以下の情報を参照して、「重大な副作用」の順位を決定するだろう



方法

研究対象

- 2001年以降に承認された抗悪性腫瘍薬(薬効分類コード:421、422、423、424、429)のうち、新有効成分含有医薬品、かつ海外で承認されている29品目の初版の添付文書に記載されている重大な副作用(32種類)

解析方法

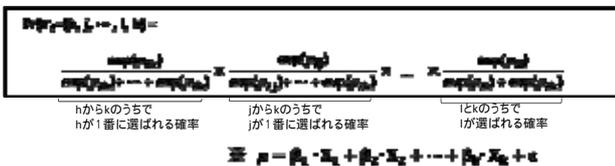
- 「重大な副作用」の延べ数を対象(N=201)
- 回帰分析: Rank-ordered logistic regression
- 目的変数: preference score

順位の上下情報を与える変数で、1品目の重大な副作用がN個のとき、1位から順にN, N-1, ..., 1 のようにつけたscore

品目	副作用	順位	ps*
品目A	出血	1	6
品目A	感染症	2	5
品目A
品目A	腎障害	6	1
品目B	感染症	1	8
品目B
品目B	肺障害	8	1

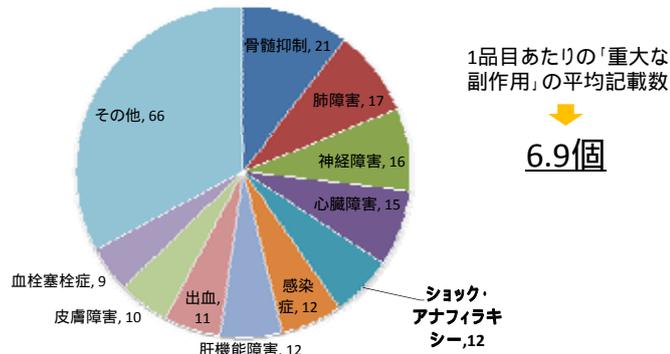
* ps = preference score

Ranking coefficient: $r_p(h) > r_p(j) > r_p(l)$ があるとき、以下の r_p が最大となるような副作用順位を最適順位によって求める



結果・考察

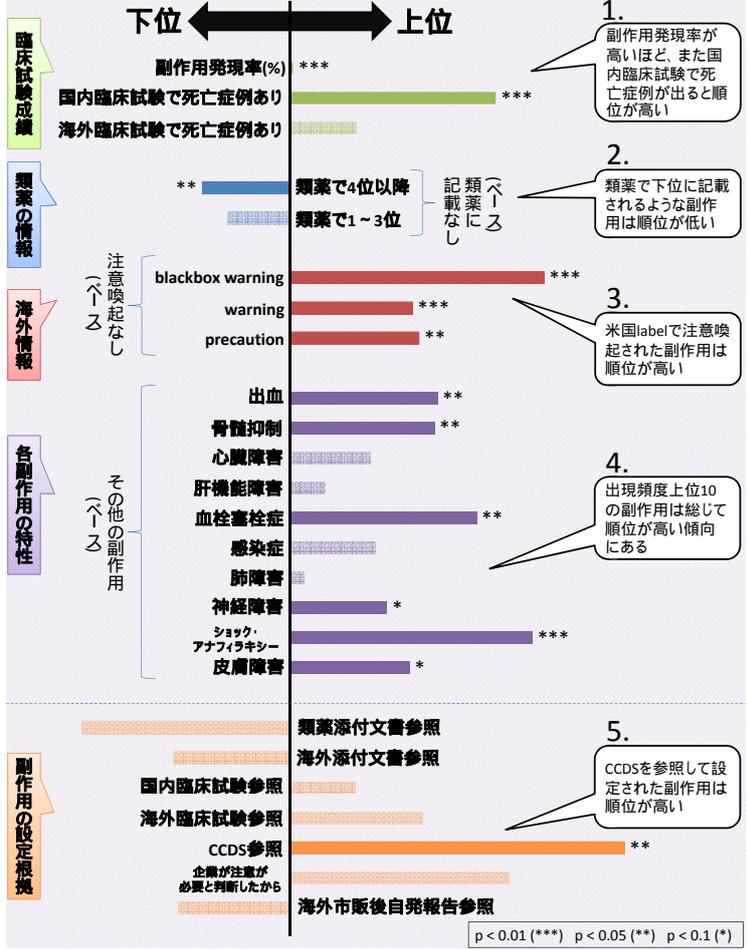
(1) 「重大な副作用」の延べ数(N=201)の内訳



結論

「重大な副作用」の記載順位の決定の際には、対象としている新薬の臨床試験成績だけでなく、申請時における市販類薬の情報や海外情報などが考慮されていることが示唆された

(2) 回帰分析の結果



1. 国内臨床試験 vs 海外臨床試験(死亡症例)

死亡症例数を比べると、国内14例、海外73例と国内の方が少なく、それゆえ国内臨床試験における死亡症例の方が順位に与える影響は大きいと考えられる

2. 類薬における副作用の順位との関係

類薬で下位に記載される副作用は順位が低くなる一方で、類薬で上位に記載される副作用は必ずしも順位が高くなるわけではなかった

3. 米国labelにおける注意喚起の強さの比較

注意喚起の強さは blackbox warning > warning > precaution であるが、回帰係数を比較するとwarningとprecautionは同程度であり、順位に与える影響は同程度であった

4. 各副作用の特性

他の要因で調整しても、「出血」、「骨髄抑制」、「血栓塞栓症」、「ショック・アナフィラキシー」といった副作用は、他の副作用と比較して特に順位が高くなる傾向が示された

5. 副作用の設定根拠

副作用を上位に記載する1つの根拠として、「自社情報であるCCDS(企業中核データシート)の参照」が考えられる

(3) 内資系企業と外資系企業の違いを検討

以下の交互作用項を加えてWald testを実行

「外資 × 臨床試験死亡症例(国内・海外);

「外資 × 米国labelの注意喚起」

$p > \chi^2 = 0.62$

今回の解析では、内資系企業と外資系企業で順位の決め方に違いは見られなかった