

# 添付文書の初回改訂に影響を与える要因の分析



熊澤景介 高本幹大 草間真紀子 松木則夫 小野俊介  
 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座

## 目的

- 市販後の国内安全性情報、海外安全性情報、承認時点において蓄積された安全性エビデンスを軸に添付文書の初回改訂に影響を与える要因を明らかにする。

## 方法

対象

- 新有効成分含有医薬品131品目(2000年~2006年に承認)
- 解析
- 添付文書の初回改訂をイベントとした生存時間分析(観察期間は2010年まで)
- Cox比例ハザードモデルにより、添付文書の改訂されやすさをハザード比で表示(「 $\times$ 倍改訂されやすい」という解釈)

$$h_1(t) = h_0(t) \exp(\sum \beta_i X_i)$$

$h_1(t)$ : 添付文書が初めて改訂される確率(ハザード)  $X_i$ : 説明変数  
 $h_0(t)$ : ベースラインハザード

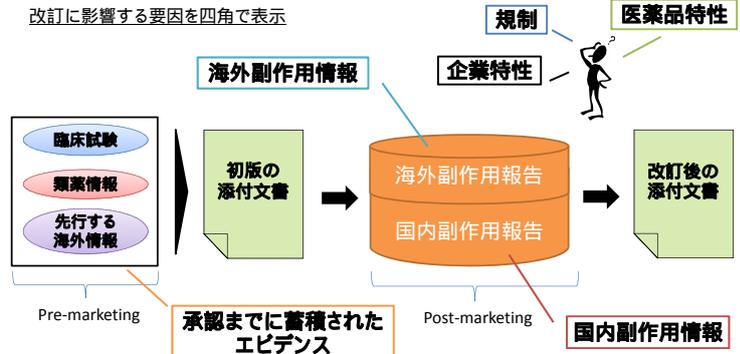
モデル

- モデルA**: 全ての改訂を対象
- モデルB**: サブグループ解析

改訂対象の副作用が既知か未知かで分類

## 研究の概観

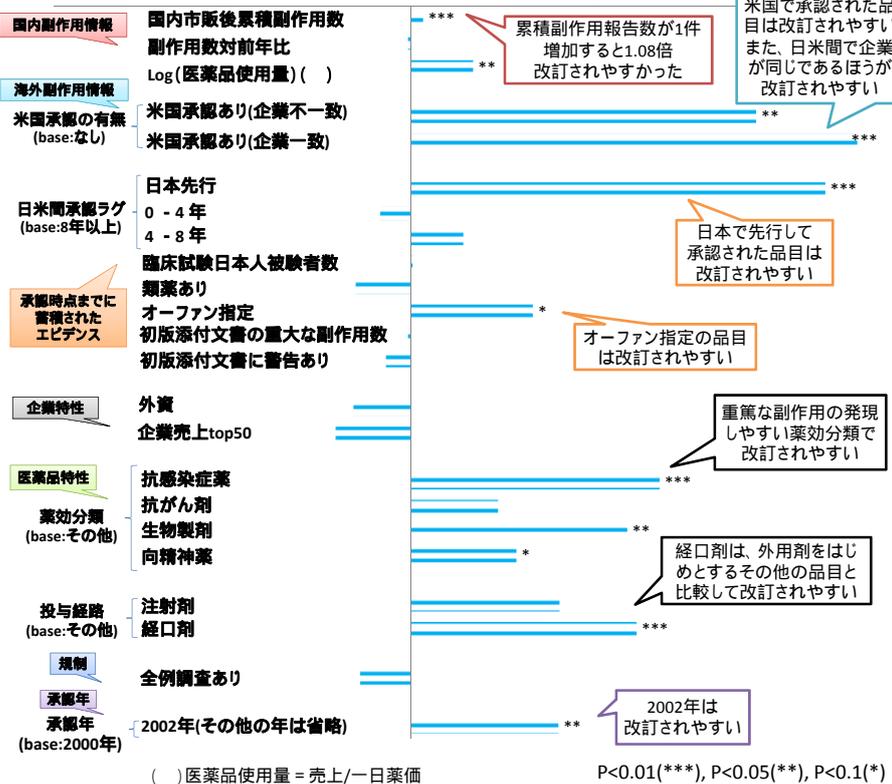
改訂に影響する要因を四角で表示



## 結果・考察

### モデルA

ハザード比  
 ← 改訂されにくい 1 改訂されやすい →



### 国内副作用情報

国内市販後副作用報告数について、前年度からの増加具合といったトレンドではなく、一定数の蓄積によって改訂が起こることが示唆された。

### 海外副作用情報

米国の副作用情報が日本の添付文書の改訂に影響していることが分かった。また、日米間で企業が一致している方が改訂されやすく、海外との副作用情報の共有が重要であることが示唆された。

### 承認までに蓄積されたエビデンス

- 日本で先行して承認された品目は、先行する海外の安全性情報を利用できない分、初版の添付文書の記載が不十分であり、市販後に新たな安全性情報が追加されやすい可能性がある。
- オーファン指定の医薬品は、承認時の安全性情報が少なく、また市販後に未知の副作用が発現しやすいために改訂が起こりやすい。

### 承認年

- 市販直後調査のルール変更直後の2002年は、副作用報告活動が積極的になった可能性がある。

## 結論

本研究は、医薬品開発環境の変化に対して今後どのような安全対策が必要になるかを予測し、多様化する安全性情報を効率的に収集、利用するための制度設計を行うのに有用だろう。

## 提言

- 今後、臨床開発のグローバル化により日本人データが減少する可能性がある。
  - 市販後の積極的な日本人データの収集が必要
    - 副作用未報告の問題を要改善
  - 必要に応じて積極的な海外情報の利用が必要
    - 日本と海外の企業間での情報共有が重要
- 改訂は、必ずしも報告数の蓄積によって起こっているわけではない。(現行のデータマイニングは、報告数の多い副作用を機械的に検出)
  - 未知の副作用の改訂の判断に必要な材料を適切に提供しうる新たな手法が必要

### モデルB

有意になった説明変数のみを抜粋(それ以外の変数は調整済み)

|              | 既知の副作用の改訂<br>(初版に記載された副作用の格上げ) | VS | 未知の副作用の改訂<br>(新たな副作用の追加)                              |
|--------------|--------------------------------|----|---|
| 国内市販後蓄積副作用数  | +                              | NS | 量的な要因ではなく、未知の副作用という突発的で質的な要因によって改訂が起こる。               |
| 医薬品使用量       | NS                             | +  | 医薬品使用量が増加するほど、未知の副作用が検出されやすくなる。                       |
| 臨床試験中日本人被験者数 | +                              | NS | 被験者数が多いほど、臨床試験で多くの副作用が検出されるため、その分だけ市販後に既知である副作用は増加する。 |
| オーファン指定      | NS                             | +  | オーファン指定の医薬品は、未知の副作用が発現しやすい。                           |