

## 論文の内容の要旨

論文題目 米国の消費者による有害事象報告に関する探索研究

氏 名 土岐 忠史

### 【背景・目的】

近年、先駆け審査制度、迅速承認、条件付き承認の導入に加え、抗体製剤、CAR-Tなどの新規モダリティ、宿主免疫細胞を標的とするなどの新規メカニズムを有する薬剤が開発されており、市販後の有害事象検知の重要性が高まりつつある。

有害事象自発報告システムの理念は、市販後の安全な薬剤使用のため予期せぬ有害事象を検出することである。しかし報告者の自発性に依存したシステムであるという特性上、全ての有害事象、全ての項目が収集される訳ではないため情報の欠落が多数発生し、その結果、十分な背景情報を踏まえた副作用の検出・評価が困難になるという状況が生じうる。仮にすべての有害事象の報告を義務化する方針を当局がとったとしても、報告者が抱える具体的な負担・障害の実態を考慮しなければ現実的な解決策の提案には至らない。報告者の自発性に依存した現在のシステムの本質的な特性を維持しつつ、報告の効率を改善するには、医療従事者を含む報告者の献身的努力のみに期待するのではなく、実際の被害者である患者及び医療従事者が、それぞれに固有の知識・環境の下で適切な報告インセンティブを与えられるシステムに移行することが理想である。

各国の規制当局の振る舞いや、有害事象報告システムの認知度の差などにより、消費者による有害事象報告の成熟度は国ごとに異なるものの、世界中で消費者による有害事象報告が促進されつつある。消費者による有害事象報告の特徴は主として欧州で研究されており、報告システムの特徴や課題の理解が進みつつある。しかし、消費者による有害事象報告が最も浸透している米国での研究報告は少ない。本研究では、まず、米国の消費者報告の特徴を明らかとすることで、米国および他国の規制当局、有害事象報告システムを利用する研究者にとって有益な知見を提供することを目指した。さらに、米国の消費者による有害事象報告の特徴（項目の特徴的欠落）がどのような背景・機序で生じるのかを、特に報告者の薬剤に関する知識・情報環境の観点から分析することにより、適切な報告の質を備えた副作用報告システムを今後構築するための方策を考察した。

### 【方法】

データクレンジング（重複排除、薬剤名のマッピング等）済みの米国有害事象報告システムのデータを JAPIC との共同研究により入手した。既知副作用情報は、2015年11月にリリースされた添付文書の副作用データベース SIDER4.1 より入手した。SIDER4.1 を用いて有害事象の既知未知が判定可能である2016年の第1、2四半期の直接報告の25,814報告を解析対象とした。

消費者報告の特徴を調べるため報告者ごとに患者の性別、年齢分布、転帰、未知有害事象の割合（報告されている有害事象に占める未知の割合）、各項目の記入率、報告に要した時間について統計的に記述した。報告行動に影響を与える因子の探索のため、報告行動を表すと考えられる併用薬の記載有無、第二被疑薬の記載有無、患者体重の記載有無を目的変数とし、未知有害事象の割合などを含む候補因子を説明変数とした混合効果ロジスティック回帰モデルによって変数間の関係を解析した。第一被疑薬に関連する背景因子として、過去の添付文書改訂回数、承認後の年数、その他の背景因子として、患者年齢、患者性別、有害事象の転帰、有害事象発生から報告までの日数、有害事象数、有害事象の種類を説明変数とし、各々の目的変数との関係を解析した。治療領域、第一被疑薬固有の情報の影響をランダム効果で調整した。なお、消費者は共通書式、専用書式の2つの書式を利用可能であることから、両者を識別して分析を行った。

## 【結果】

### 消費者による有害事象報告の特徴の分析

消費者による有害事象報告では、医療従事者の有害事象報告と比べ、女性患者の有害事象報告、ICHガイドラインの重篤な転帰に分類される「disability（障害）」の報告が多かった。有害事象の種類としてめまい、痛みで代表される主観的症状の報告が多いという特徴が見られた。未知率が0.5を超える未知報告の割合は医療従事者と比べ消費者で高かった。併用薬の報告率は消費者報告で高いという特徴が観察された。有害事象が発生してから報告するまでに要した日数（中央値）は24日(消費者—共通書式)、18日(消費者—専用書式)であった。

### 有害事象報告の特徴（記載欠落）が生じる機序の分析

未知有害事象の割合が高まると併用薬、第二被疑薬の記載される傾向が観察された（順に $\beta=0.29$ 、 $0.46$ 、表1）。背景因子を調整した解析でも、消費者（共通書式）は薬剤師やその他の医療従事者と比べて患者体重を記載する傾向（順に $\beta=-2.5$ 、 $-1.6$ ）、消費者（共通書式）は薬剤師、医師、その他の医療従事者と比べ併用薬を記載する傾向（順に $\beta=-1.3$ 、 $-1.3$ 、 $-1.5$ ）が観察された。有害事象数が多いと患者体重と併用薬の記載率が高かった（順に $\beta=1.1$ 、 $0.42$ ）。

表1. ロジスティック回帰解析

説明変数	目的変数	患者体重記入の有無			併用薬記入の有無			第二被疑薬記入の有無		
		偏回帰係数（標準誤差） P値	偏回帰係数（標準誤差） P値	偏回帰係数（標準誤差） P値	偏回帰係数（標準誤差） P値	偏回帰係数（標準誤差） P値	偏回帰係数（標準誤差） P値			
報告者タイプ	消費者（専用書式）	（専用） 0.098(0.23)	0.18(0.14)	-0.21(0.22)						
（ペ-ス=共通	書式、UN）	0.66	0.19	0.35						
	薬剤師（PH）	-2.5(0.23)	-1.3(0.14)	0.49(0.22)						
		<0.001	<0.001	0.03						

書式、 CN)	医師 (MD)	0.65(0.31) 0.039	-1.3(0.18) <0.001	0.05(0.26) 0.85
	その他の医療従事者 (OT)	-1.6(0.25) <0.001	-1.5(0.17) <0.001	0.61(0.24) 0.013
患者タ イプ	年齢	-0.02(0.093) 0.83	0.059(0.06) 0.33	-0.18(0.09) 0.049
	性別、男性 (ベース=女 性)	0.4(0.087) <0.001	-0.4(0.057) <0.001	0.096(0.082) 0.24
第一被 疑薬の 安全性 情報	未知有害事象の割合	0.091(0.089) 0.31	0.29(0.061) <0.001	0.46(0.091) <0.001
	ラベル改訂経験有り (ベー ス=無し)	-0.76(0.17) <0.001	0.093(0.095) 0.33	-0.097(0.16) 0.54
	承認後 5 年以上 (ベース=5 年未満)	0.35(0.26) 0.18	-0.095(0.15) 0.53	-0.0012(0.24) 1
有害事 象の転 帰 (ベ ース=非 重篤)	死に至るもの	-0.047(0.19) 0.81	-0.48(0.13) <0.001	0.65(0.17) <0.001
	入院又は入院期間の延長が 必要なもの	1.3(0.11) <0.001	-0.1(0.071) 0.15	0.75(0.098) <0.001
	生命を脅かすもの	0.62(0.18) <0.001	0.12(0.1) 0.24	-0.21(0.14) 0.15
	治療が必要なもの	0.89(0.22) <0.001	-0.62(0.14) <0.001	-0.09(0.19) 0.63
	永続的又は顕著な障害・機 能不全に陥るもの	0.83(0.2) <0.001	0.61(0.1) <0.001	-0.18(0.17) 0.28
	先天異常を来すもの	-1.6(1.1) 0.15	-1.8(0.88) 0.039	0.79(1.2) 0.52
	その他の医学的に重大な状 態	0.36(0.1) <0.001	-0.0079(0.066) 0.9	-0.21(0.11) 0.052
その他 の背景 因子	報告に要した日数	0.27(0.087) 0.0023	0.022(0.058) 0.7	0.45(0.087) <0.001
	有害事象数	1.1(0.26) <0.001	0.42(0.13) 0.0012	-0.035(0.17) 0.84
定数項		2.3(0.38) <0.001	0.64(0.22) 0.004	-3.4(0.35) <0.001

第一被疑薬の種類 (ランダム効果)、有害事象の種類で調整。

### 【考察】

本研究により、米国の新制度として急激に拡大した消費者による有害事象報告の内容的特徴が初めて明らかになり、また、明らかになった特徴 (報告事項の欠落) を手掛かりにして、消費者及び医療従事者が有害事象を報告する際の行動に影響を与えうる情報・環境的要因が具体的に明らかになった。

消費者による有害事象報告で、重篤な転帰に分類される「disability (障害)」の報告や、めまい、痛みで代表される主観的症状の報告が顕著に多いという結果は、医療従事者と消費者で重視する症状が

異なることを示す。この結果は欧州の先行研究の結論と一致した。Desogestrel（経口避妊薬）による panic attack など、医療従事者による報告では検知されない有害事象が消費者報告で検知されたとの報告もある。世界の潮流は、消費者による有害事象報告の特徴を理解し有効活用する方向に向かっており、消費者報告が医療従事者の報告を補うのではなく、医療従事者が消費者の報告を補う時代に転換しつつあるかもしれない。

有害事象報告の際に、消費者も医療従事者と同様に、報告環境において得られる医薬品情報（添付文書情報、labeling）を参照している可能性が高いことも回帰分析の結果から明らかになった。消費者は、第一被疑薬の添付文書に記載されている既知有害事象を事前に調べ、それに根拠を得て自身（家族）が被った有害事象を報告していると考えられる。一方で、本研究の分析から、消費者からの報告には高い割合で未知の有害事象が含まれていることも明らかになっており、適切な情報・環境・インセンティブの下であれば消費者（患者）が有害事象報告システムの質的・量的改善に寄与しうることが示唆された。報告スピードの観点で見ると、医療従事者の報告に比べ消費者の報告は6-18日（中央値）遅かった。消費者が有害事象報告システムに慣れていない可能性もある。

報告の記載事項の欠落の分析結果から、医療従事者である薬剤師及び看護師等が有害事象を報告する際にも、体重、併用薬など、報告内容の分析（データマイニングを含む。）にきわめて重要な情報へのアクセスに現実的な制約が存在していることが浮き彫りとなった。一部の報告者が直面するこうした情報アクセスの困難さを低減・解消するためには、高い社会的コストが発生する医療情報システムそのものの改善に期待するよりもむしろ、消費者の協力をより容易に得るための方策を探るのが現実的かもしれない。消費者の効率的な協力は、有害事象全体の報告率の向上にも資すると予想される。

報告の際に使用する様式（フォーム）によって報告内容が異なるという結果は、米国の「消費者」が必ずしも同質・均質な集団ではないことを示唆する。消費者（患者）が置かれている情報環境及び医療環境が、消費者の潜在的な特性（背景疾患、情報リテラシー等）と関係している可能性がある。さらに、様式の特徴そのものが報告内容に影響を与えている可能性も否定できず、バイアスの軽減と報告効率の両観点からのさらなる改善が必要かもしれない。

#### 【結語】

本研究により、米国における消費者報告が、報告内容の独自性、併用薬、未知有害事象を多く報告するという点で、米国有害事象報告システムにおいて固有かつ重要な役割を果たしていることが明らかになった。継続的な啓蒙活動による有害事象報告システムの認知向上、患者情報の効率的な共有のメカニズム、報告書式の改善により、消費者報告は既存の報告システムにさらに質的な変化をもたらす可能性がある。本研究はさらに、この報告システムに蓄積したデータに基づくデータマイニングにおいては、報告者特性に由来する報告内容の異質性を考慮すべきことも示唆する。