

論文の内容の要旨

論文題目 日本の医薬品の副作用報告及び安全性措置に関する研究

氏名 山田 徹

【背景・目的】

医薬品は有効性及び安全性に関する不確実性の残る状態で承認され、上市される。市販後に発生する有害事象については、因果関係の考慮から副作用と判定された場合には、当該症例に関するデータが医師・製薬企業等から規制当局へ報告される。報告された副作用の頻度・重篤性等を勘案の上、必要な時には使用上の注意の改訂、その周知徹底（行政通知の発出）、処方に関する新たなルールの制定（用法・用量、効能・効果の変更等を含む）などの安全性関連措置が取られる。このような措置が期待する効果を生んだ場合には、医療現場での処方行動の低リスク化が図られることになる。現在の医薬品規制システムでは、このように医薬品の適正使用サイクルが繰り返される（図1）。

このサイクルにおいては、早期に副作用報告を収集し、迅速に必要な措置を講じ、措置を講じることにより処方行動の低リスク化を促すことが市販後安全対策の基本的な方向性である。

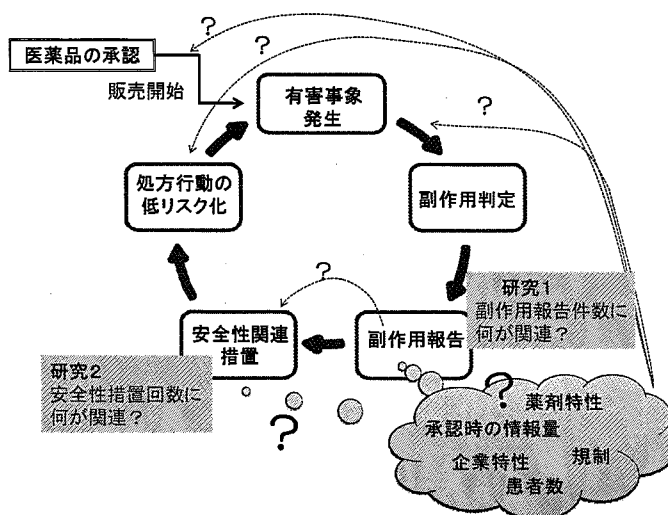


図1 医薬品適正使用サイクルと本研究の枠組み

しかし、数多くの先行研究によって市販後の副作用はその一部しか報告されていないこと（**under-reporting**）等が示されており、医薬品市場全体を念頭においてこのサイクルを俯瞰し、それが現実にもどのようなメカニズムに従って動いているのかの分析はない。さらに、医薬品開発や市販後データ収集のグローバル化による国・地域間の情報の交換、日本と世界との関係、承認時に有する情報量の地域毎の違いに注目した研究は従来行われていない。

そこで本研究では、市販後の副作用報告件数及び安全性措置回数（行政による通知の発出件数）に着目した。特に、市場における使用実態を反映した形で発生する「副作用」と、報告を踏まえた高次の判断に基づいて実施される「安全性措置」の性質の違いを念頭においたモデルで分析を行い、前者と後者について得られた結果を比較することで、「副作用（の発生、検出、報告）」から「安全性措置」に至るまでの判断に大きく影響を与えている要因は何か、そうした一連の流れの中で企業・当局は何に重きをおいた判断を行っているのかなどに関する実証的なエビデンスを得ることを目指した。その結果、日本の医薬品適正使用サイクルが現に働いているメカニズムを解析し、グローバル化する医薬品開発環境や規制下にどのような施策が有用なのかを考察することとした。

【方法・結果】

2000年から2005年に日本で承認された新有効成分含有医薬品134品目を対象とし、承認後2年間の重篤な副作用報告件数（研究1）および承認後3年間の医薬食品局安全対策課長通知と緊急安全性情報の合計回数（研究2）を目的変数として、薬剤特性（例：薬効分類）、承認時の情報量（例：日米の承認ラグ）、企業特性（例：医薬情報担当者（MR）数）、患者数、それに規制（例：全例調査の有無）との関係を回帰分析（カウントデータに対する負の二項分布モデル）によって解析した。研究2には重篤な副作用報告件数の変数に加えた。副作用報告件数及び安全性措置の回数の平均はそれぞれ191件、0.3回であった。

分析の結果（表1）、承認ラグの長い医薬品及び類薬が既に上市されている医薬品では副作用報告件数も措置回数も少なかったが、副作用報告件数よりも安全性措置回数への影響度の方が大きかった。これは、海外使用実績や類薬の使用実績情報のある場合は、そうでない品目に比して不確実性が少なく、日本承認時には有効な安全性対策が取られている結果有害事象の発生を少ないことを示唆する（図1の処方行動の低リスク化⇒有害事象の発生に関与）。申請ラグや同種同効薬での発生率比の大きさを比較すると、副作用報告件数よりも安全性措置回数への負の影響度の方が大きかったことから、海外の使用経験や同種同効薬の使用経験は、副作用の総数を減らすのみならず、予期せぬ重大な副作用の追加的な発生をより強く抑えている可能性、あるいは安全性措置に係るリスク・ベネフィットの判断に影響を与えている可能性が示唆された。MR数及び市販直後調査の実施と副作用報告件数の正の関係は、副作用を収集するための企業の体制・注力が副作用報告数に影響を与える現状を反映しているものと考えた（図1の副作用判定⇒副作用報告に影響）。抗がん剤と生物製剤の副作用報告件数が他の薬効分類の薬剤に比して高かったが、安全性措置回数では同程度であり、有害事象の発生は多いものの、安全性措置に特別な配慮はないと考えられた。オーファン薬については副作用報告が少ないものの、安全性措置回数は多いことから、副作用に敏感に反応している可能性が考えられた。全例調査は副作用件数が変わらないものの、安全性措置は低かった。全例調査は副作用の報告を促すものの、患者登録

といった使用適正化につながるプロセスにより重篤な副作用の発生自体を減少させる可能性があるものとする（図1の処方行動の低リスク化に関与）。

表1: 研究1と研究2の比較¹（複数回帰モデルのIRR²のレンジを記載）

変数	研究1 副作用報告件数	研究2 安全性措置回数	想定されるメカニズム	
副作用報告件数	—	1.2***		
使用量 ³	1.0***	1.0		
薬剤 特性	抗がん剤	4.3-10.7***	0.5-2.4	品目特性として副作用報告は多いものの、安全性措置へつながる副作用でなく特別な判断もない。
	生物製剤	2.2-2.8***	0.8-2.1	
	オーファン薬	0.2-0.4***	0.7-2.7*	処方量が少ないことから副作用報告件数は少ないが、安全性措置へつながる副作用報告で特別な判断もあり。
承認時 の 情報量	承認ラグ(>5年)	0.7-0.8	0.19**	処方行動が低リスク化しているため副作用報告は少なく、予想できない重大な副作用の発生をより強く抑え、安全性措置の回数がより少ない。
	類薬あり	0.5-1.0**	0.3-0.4**	
	米国承認済	2.5-2.9***	2.4-2.7*	米国未承認品目は外用薬等の低リスク品が多かったことから、米国承認済品目は、情報量が豊富であるが品目特性として高リスク薬が多い。
会社 特性	MR ⁴ 数	1.5-1.6**	1.4-1.7	企業の体制・注力による副作用報告の増加。
	全例調査	1.0-1.5	0.0-0.5***	医療機関の患者選択等の処方行動の低リスク化による安全性措置の減少。
規制	市販直後調査	1.6-2.1*	1.5-4.1**	企業の体制・注力による副作用報告の増加、安全性措置回数も増加。

¹ 研究1(目的変数は副作用報告件数)と研究2(目的変数は安全性措置回数)においてそれぞれ4組の変数にて回帰分析し、有意になった変数を抜粋。研究2では副作用報告件数も変数に加えた。

²IRR: 発生率比 (incident rate ratio)。exp(回帰係数)で算出。

³使用量は 売上/一日薬価 で算出。

⁴MR: 医薬情報担当者。

***: p<0.01、**: p<0.05、*: p<0.01 (複数モデルについては最小 p 値で表示)

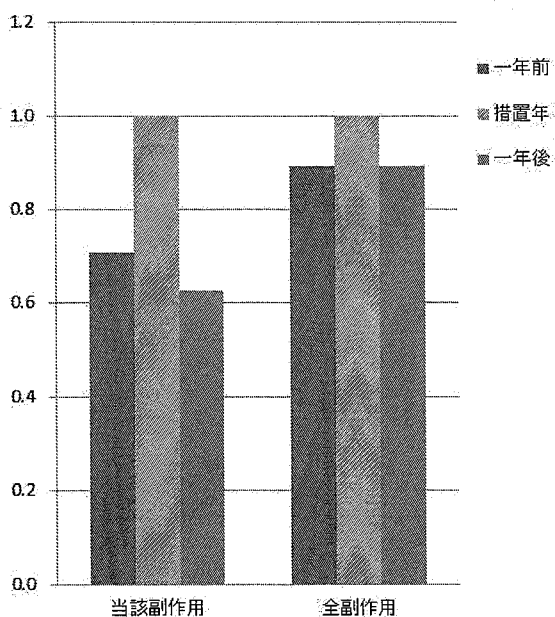


図2 措置年を1としたときの推移 (19品目の平均)

最後に、安全性措置の副作用報告への影響について検討した。措置の起こった19品目について、措置年とその前後の3年間の副作用報告件数を調査した（図2）。措置後に、報告対象は重篤な副作用であり、全副作用報告件数は変わらなかったものの、措置の対象となった副作用報告は30%程度減少したことから、安全性措置の効果により副作用が減少したと考えられた。

【考察】

本研究の意義は、第一に、申請ラグや同種同

効薬の有無を指標にした日本承認時まで蓄積された情報量に着目して市販後の医薬品の安全性を解析した点である。市販後安全性に関する研究では、薬剤特性や承認審査環境の特徴に着目しているものが多い中で、医薬品の上市される地域間の時間的な差（申請ラグ期間、海外承認の有無）に初めて着目した研究として本研究の新規性は高いと考える。

第二の意義は、副作用報告件数と安全性措置回数という異なる性質の二つの安全性の指標を同時に目的変数として取り上げ、これらが異なる要因（薬剤特性、承認時の情報量、企業特性、規制）・メカニズムに従って変動していること、及び、それぞれの具体的なメカニズムと適正使用サイクル上の役割を明確にしたことである。例えば抗がん剤は副作用報告件数が多いが安全性措置回数は多くはないこと、また、一見類似の調査に思える全例調査と市販直後調査では、調査の目的・方法の違いから、副作用報告件数・安全性措置回数への影響が異なることが示された。

第三の意義は、医薬品に関する規制・ルールを科学的に評価した点である。日本では過去の薬害・副作用被害等の安全性の問題の反省に基づき規制が整備されてきたが、規制が実施された後の評価は十分に行われないことが多い。今回の研究結果により、承認時のリスク管理計画を考える上で、あるいは今後の安全対策に係る新たな規制を考える上で参考となる有用な情報が得られたと考える。副作用報告から安全性措置に至るプロセスは単純な一本道ではなく、多くのプレイヤーや規制が複雑に関与している。世界同時開発により日本が世界に先駆けて販売を開始する品目も増えている。こうした環境に企業・当局がより早く、より効率的に適応しつつ、一方で日本及び世界の患者が有効で安全な薬剤からの利益を享受するためには、現在実施されている（今後実施される）政策やルールの長所・短所を我々国民が正しく理解している必要がある。

本研究を通じて得られた医薬品適正使用サイクルにおける安全性措置・副作用報告と各種要因の関係は、リスク・ベネフィットの判断を可視化し今後の判断に活用する方策や、副作用の報告率を上げるためのインセンティブの付け方を考慮した副作用報告促進策を支持するものである。さらに、副作用報告の早期収集と迅速な措置に貢献している市販直後調査を含む日本独自の制度を、海外により積極的に提案するためのエビデンスを構築することができたと考える。

【参考文献】

- 1) Yamada, T., Kusama, M., Hirai, Y., Arnold, F., Sugiyama, Y. & Ono, S. Analysis of pharmaceutical safety-related regulatory actions in Japan: do tradeoffs exist between safer drugs and launch delay? *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1976-85.
- 2) Yamada, T., Watanabe, Y., Kusama, M., Sugiyama, Y. & Ono, S. Factors associated with spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 468-76.