

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)

渡邊 達也



【題目】

Investigation toward improvement of postmarketing safety measures in Japan

(使用成績調査の現状を踏まえた医薬品製造販売後安全対策の改善に向けた検討)

【背景・目的】

医薬品の安全性情報は承認前後を通じて継続的に収集される。承認前は特定された集団に対する介入研究である「臨床試験 (Phase1、2、3)」において精度の高い情報が得られる一方、承認後は日常診療の中で実施される観察研究や副作用自発報告に基づく情報収集が主体となる。

日本では製造販売後の安全性情報等を収集するため「製造販売後調査等 (Post Marketing Surveillance: 以下、PMS)」が制度化されている。PMS には、観察研究である使用成績調査と介入研究である製造販売後臨床試験の 2 種類があるが、特に使用成績調査はほとんど全ての新薬 (効能追加承認等を含む) において、実臨床での安全性情報の収集を目的に、製薬企業と医療機関の契約を基に実施されている。その背景として、日本における「再審査制度」の存在がある。再審査制度とは、新薬の製造販売承認から一定期間後 (通常は 8 年後) に、使用成績調査や副作用自発報告による情報等に基づいて、その安全性、有効性等の再確認を受ける制度であり、使用成績調査の情報は再審査申請資料の重要な要素となる。

近年、日本人患者における臨床試験データが少ない状態で承認を受ける医薬品が多く存在すること、腫瘍用薬、化学療法薬および生物学的製剤など製造販売後の使用で重篤な副作用が懸念される医薬品が増加してきていることなどから、使用成績調査を含めた製造販売後安全対策の重要性が増してきている。しかしながら、これまで製造販売後に収集される安全性情報等の質を体系的に評価した研究は行われていない。

そこで本研究では、承認前後で得られる医薬品の安全性情報プロファイルの違いを確認し、質の評価指標として一般に観察研究で発生するとされている副作用のアンダーレポーターティング (過少報告) が使用成績調査でも発生しているかを確認するとともに、その原因を探求することとした。また、使用成績調査を実施する医療機関、情報を活用する医療従事者 (薬剤師) および調査を依頼する製薬企業に対し調査を実施し、日本における使用成績調査の実態を把握した。そして、これらに基づき、我が国における医薬品の製造販売後安全対策の改善策を検討した。

【方法】

1 添付文書を基にした安全性情報の過少報告に関する研究

2009年1月～2014年12月までに再審査が終了し、PMSの結果に基づき添付文書が改訂された189品目の添付文書を研究の対象とした。ここから、承認時までの臨床試験での副作用発現率（ARR・NDA）、製造販売後の使用成績調査での副作用発現率（ARR・PMO）、製造販売後臨床試験での副作用発現率（ARR・PMI）のデータを抽出した。また、承認時までの臨床試験で最も発現頻度の高かった個別副作用の発現率、同副作用の使用成績調査時の発現率を抽出した。

ARR・NDAとARR・PMOおよびARR・NDAとARR・PMIの比較を行い、承認前後の副作用発現率と研究デザインに関連性を分析した。また、承認時までの臨床試験で最も発現頻度の高かった個別副作用について、承認前後の発現率の差をとり、全体副作用発現率の承認前後の差との関係を分析した。

2 使用成績調査に関する医療機関および製薬企業への調査

1) 医療機関・薬剤部門への調査

東京都病院薬剤師会に所属する599医療機関を対象に「薬剤部門の使用成績調査への関与」等についてアンケート調査を実施した。

2) 医療機関・薬剤師への調査

同上の599医療機関に所属する薬剤師を対象に「副作用情報の記載」や「添付文書の記載」等についてアンケート調査を実施した。

3) 製薬企業・医薬情報担当者（MR）への調査

北里大学北里研究所病院の担当MRおよびその同僚に対して、Webアンケート形式で「使用成績調査の質」等について調査を実施した。

3 添付文書に記載された副作用情報の頻度の算出法に関する研究

1と同様の189品目を対象とし、添付文書の「重大な副作用」および「その他の副作用」に記載のある個別副作用について、その頻度の算出方法を添付文書およびインタビューフォームを基に調査し、次の通り分類した。① 治験での結果と使用成績調査での結果を合算したと記載がある品目、② 合算していると推察される品目、③ 承認前後でより数値の高い方を記載している品目、④ 判定不能（情報不足を含む）。

【結果】

1 添付文書を基にした安全性情報の過少報告に関する研究

189品目のうち、承認時までの臨床試験での副作用発現率（ARR・NDA）と使用成績調査での副作用発現率（ARR・PMO）の記載がある176品目206組の情報を散布図に示し、両者の関係を分析した（Fig.1）。同様に、承認時までの臨床試験での副作用発現率（ARR・NDA）

と製造販売後臨床試験での副作用発現率 (ARR-PMI) について、比較可能な 45 品目 48 組の情報を散布図に示した (Fig.2)。その結果、ほとんどの品目において ARR-NDA が ARR-PRO よりも高い傾向にあることが示された一方、ARR-NDA と ARR-PMI には一方的な偏りは見られなかった。

さらに、承認時までの臨床試験で最も発現頻度の高かった個別副作用について、承認前後の発現率の差と、全体副作用発現率の差の関係を分析したところ、両者に相関が見られた (Fig 3 : $R^2 = 0.5708$, $p < .0001$)。

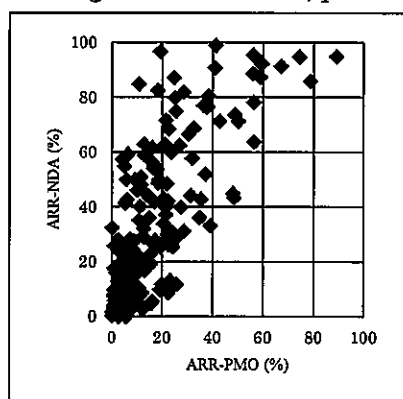


Fig. 1 承認時までの臨床試験での副作用発現率 (縦: ARR-NDA) と使用成績調査での副作用発現率 (横: ARR-PMO)
[176 品目, 206 組]

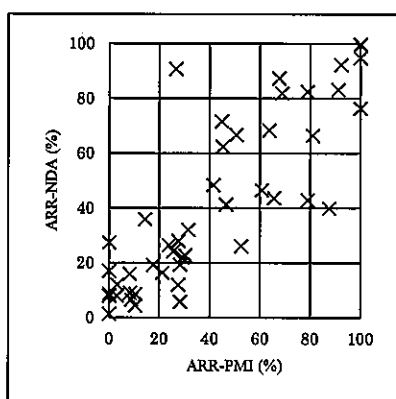


Fig. 2 承認時までの臨床試験での副作用発現率 (縦: ARR-NDA) と製造販売後臨床試験での副作用発現率 (横: ARR-PMI)
[45 品目, 48 組]

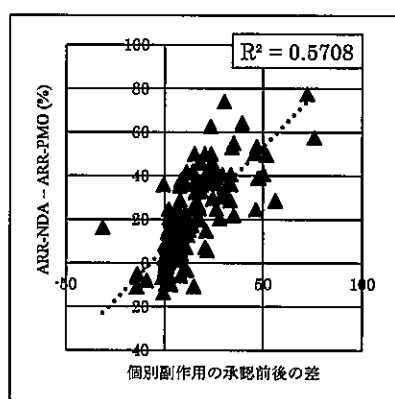


Fig. 3 全体副作用の承認前後の差 (縦: ARR-NDA - ARR-PMO) と個別副作用の承認前後の差 (横)
[162 品目, 192 組]

2 使用成績調査に関する医療機関および製薬企業への調査

1) 医療機関・薬剤部門への調査

164 施設からの回答を集計した結果、「使用成績調査の関与部門」では 77 施設 (47.0%) で薬剤部門が関与しているが、主な関与内容は医師や MR との相談窓口、契約手続きであり、調査票の記載や再調査への対応といったデータに直接関与する業務への関与は低かった。

2) 医療機関・薬剤師への調査

166 施設、409 名の薬剤師からの回答を集計し、治験業務への関与 (以下、治験経験) で層別したところ、いずれの群でも副作用情報を収集するために添付文書を最も頻繁に活用することが示された。また、添付文書に承認時までの臨床試験での副作用発現率と使用成績調査等での副作用発現率の記載があった場合、治験経験の有無に関わらず使用成績調査等での副作用発現率を優先することが示された。

3) 製薬企業・医薬情報担当者 (MR) への調査

203 名の MR より回答を得た。使用成績調査のスピードには不満であるとする回答が多い一方、質には満足であるという回答が多かった。調査票の記載に関しては、副作用情報の過少報告が発生していると感じる割合が高く、主に既知/軽症の有害事象が発生したときに報告されないという回答が多い等、調査票作成過程に一部不明瞭な点が示唆された。

3 添付文書に記載された副作用情報の頻度の算出法に関する研究

189 品目中、① 合算したと記載がある品目は 75 品目、② 合算していると推察される品目は 72 品目、③ 承認前後でより数値の高い方を記載している品目は 15 品目、④ 判定不能なものは 27 品目であった。

【考察】

本研究より、使用成績調査においても既知、頻度の高い副作用を中心に過少報告が発生しており、使用成績調査での副作用発現率は承認時までの臨床試験での副作用発現率と比べ低下することが示された。その原因として、使用成績調査で実際にデータ収集をする段階における医療機関内のサポート体制不足、そこから起因する使用成績調査そのものにおける調査票作成過程の不明瞭な点が示唆された。また、薬剤師は使用成績調査等から得られる製造販売後の副作用発現率の情報を優先するという調査結果を得たことから、医療現場において過少報告により発現率の数値が低下傾向にある製造販売後の値が優先される危険性が示唆された。他方、添付文書での個別副作用の発現頻度について、承認時までの臨床試験での数値と使用成績調査での数値を合算して記載している添付文書が多かったことから、より症例数が多くかつ発現頻度の低い使用成績調査から得られた情報に全体の副作用発現率の数値が引っ張られ、見かけ上、副作用頻度の低下（過小評価）につながる恐れも示唆された。

本研究で得られた知見は、一般的な観察研究と同様、再審査／再評価に使用されるデータを収集するために実施される使用成績調査においても、副作用の過少報告の影響が排除できていないことを示している。一方、現行の添付文書の記載方法の問題点、医療従事者（薬剤師）が優先する情報の影響も考慮すると、添付文書のみを情報源に副作用情報を判定することの危険性が示されたと考えられる。

この解決策として、まず、副作用の過少報告の発生を防ぐためには、使用成績調査における調査対象項目や品目を絞り、重要な情報の収集にリソースを集中することが考えられる。併せて、他の手段（医療情報データベース、自発報告データベースなど）の充実とその積極的な利用を図っていくことも重要である。また、使用成績調査に対する医療機関側の実施体制の充実も挙げられるが、一方で医療機関側のリソースにも限度があることから、上述のような調査対象項目の絞り込みや調査実施品目の選定も併せて検討していく必要があるであろう。添付文書を活用する側として、薬剤師も添付文書の数値のみにとらわれず、データソースを確認することや、承認時と再審査終了時で副作用発現率に大きな乖離のある医薬品はその再審査報告書等を確認するなど、情報を利用する側の意識の変革も求められていると考える。

今後、医療機関、製薬企業の双方で製造販売後の安全対策について広く議論をし、使用成績調査という枠にとらわれず製造販売後の安全対策を検討すべきと考える。