

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）

氏名： 池田 純司

【題目】

Postmarketing Risk Evaluation of First-in-class Drugs in the U.S. based on Analyses of Postmarketing Safety Regulatory Actions

（製造販売後安全性措置の分析に基づいた米国ファーストインクラス薬剤の製造販売後のリスク評価）

【背景・目的】

新薬の開発段階では、薬剤に曝露される被験者の数は限られており、製造販売後に重大な安全性上の問題が生じる懸念がある。新たな作用機序を有する First-in-class (FIC) 新薬は有効な治療法を提供する一方で、既存薬の安全性情報を十分に適用できないことから、製造販売後の安全性上のリスクは同種同効薬が存在する新薬に比較して高い可能性がある。新薬の製造販売後に重大な安全性上の問題が生じた場合、製造販売後安全性措置 (Postmarketing Safety Regulatory Actions: PSRAs) が講じられるため、製造販売後のリスク評価の指標の一つとされているが、多くの FIC 新薬が世界で最初に承認される米国の新薬を対象として、FIC 新薬と PSRAs との関係を評価した研究はない。そこで本研究は、米国の新薬を対象に、PSRAs を指標として FIC 新薬の製造販売後の安全性上のリスク評価を行うことを目的に実施した。

本研究は二つのパートからなる。第一パートでは、FIC 新薬における PSRAs が講じられる確率をその他の新薬と比較し、FIC 新薬と PSRAs との関連性を探索した。第一パートでこの関連性が示唆されたことから、第二パートでは、PSRAs への影響が示唆される種々の要因と FIC 新薬を説明変数に設定し、多変量解析により PSRAs に与えるこれらの要因の影響を分析・評価した。

【方法】

1. 対象薬剤及び PSRAs（第一パート、第二パート共通）

2003 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日の間に米国で承認された診断薬、ワクチン等を除く新規化合物（低分子）及び新規生物製剤を対象とした。本研究では、承認時に新しい作用機序を有していた新薬を FIC 新薬と定義した。PSRAs は市場からの撤退、添付文書における黒枠の警告 (Black Box Warnings) 若しくは警告 (Warnings) の新規設定あるいは追加と定義した。Drugs@FDA にリンクされている添付文書の変更履歴より関連する有害反応を特定し、非特異的有害反応（クラスイフェクト、薬剤アレルギー・薬剤性肝障害）に関連する PSRAs を除外し、薬剤特異的 PSRAs を抽出した。

2. 試験デザイン及び方法

第一パートは後方視的 2 コホートデザインで実施した。FIC 新薬を FIC コホート、その他の新薬を対照

コホートと設定し、薬剤特異的 PSRA が講じられた薬剤の割合をコホート間で比較した。薬剤特異的 PSRA と関連する有害反応は MedDRA*で器官別大分類及び基本語にコーディングし集計した。基本語は 6 つのグループに分類し、各基本語グループの有害反応の発現状況（各基本語グループに含まれる有害反応が認められた薬剤の割合）をコホート間で比較した。

第二パートは、多変量ロジスティック回帰分析を用いて薬剤特異的 PSRA に影響する因子を分析した。従属変数を薬剤特異的 PSRA と設定し、説明変数は FIC 新薬（FIC 新薬/その他の新薬）、ATC 分類（抗がん剤・免疫調整剤[ATC-L]/その他新薬）、薬剤タイプ（新規化合物/新規生物製剤）、審査タイプ（優先/標準）、承認タイプ（迅速承認/その他）、オーファン指定（オーファン指定あり/なし）、その他の指定（迅速審査/その他）、承認時黒枠の警告の設定（あり/なし）、審査期間（1 年以内/1 年超）及び承認年（2008 年以前/2008 年以降）とした。また、初回の薬剤特異的 PSRA が講じられるまでの時間を目的変数として、Cox 比例ハザード分析及び Kaplan-Meier 推定により因子と時間との関係を検討した。

【結果】

研究対象となった薬剤数は 264 品目で、84 品目が FIC コホートに、180 品目が対照コホートに分類された。新規生物製剤は 43 品目（FIC コホート: 25 [29.8%], 対照コホート:18 [10.0%]）、ATC-L は 65 品目（FIC コホート: 22 [26.2%], 対照コホート:43 [23.9%]）、オーファン指定薬は 83 品目（FIC コホート: 34 [40.9%], 対照コホート: 49 [27.2%]）で、FIC コホートにおける新規生物製剤及びオーファン指定薬の比率は対照コホートより高かった。264 品目のうち 137 品目（FIC コホート: 43, 対照コホート:94）で PSRA が講じられていた。137 品目のうち 53 品目（FIC コホート:7, 対照コホート:46）は、クラスイフェクトもしくは薬剤アレルギー・薬剤性肝障害により講じられた PSRA で、これら 53 品目を除外した 84 品目（FIC コホート: 36, 対照コホート: 48）で薬剤特異的 PSRA が講じられていた。

1. 薬剤特異的 PSRA が講じられる確率と関連した有害反応

FIC コホートの対照コホートに対する薬剤特異的 PSRA のオッズ比 2.06 (95%CI†: 1.20-3.55, p=0.0091) で有意であり、FIC 新薬では薬剤特異的 PSRA が講じられる確率がその他の新薬の約 2 倍であった。薬剤特異的 PSRA と関連する有害反応の基本語、器官別大分類はいずれも多岐に渡り、一定の傾向は示さず、基本語グループの有害反応の発現状況も差はなかった。承認時の特性ごとに基本語グループの有害反応の発現状況比較した結果、新規生物製剤は新規化合物に比較して免疫・感染症の基本語グループの有害反応が認められた薬剤の割合が 10%以上高かった。また、ATC-L は、その他新薬と比較して心血管・腎・呼吸及び血液・内分泌・代謝の基本語グループで 10%以上高かった。（表 1）。

* Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (version 20.1)

† 薬剤アレルギー・薬剤性肝障害、心血管・腎・呼吸、精神・神経、感染症・免疫系、血液・内分泌・代謝、その他

‡ Confidence interval: 信頼区間

表 1 基本語 (MedDRA 基本語) グループごとの発現状況 (有害反応が認められた薬剤の割合)

基本語グループ	ALL (n=264)	%	Bio ^{a)} (n=43)	%	Chem ^{b)} (N=211)	%	ATC L ^{c)} (n=65)	%	他新薬 (n=199)	%	希少 ^{d)} (n=83)	%	他新薬 (n=181)	%
心血管・腎・呼吸	59	22.3	8	18.6	59	22.3	28	43.1	59	22.3	20	24.1	39	21.5
免疫・感染症	13	4.9	8	18.6	13	4.9	8	12.3	13	4.9	6	7.2	7	3.9
精神・神経	18	6.8	2	4.7	18	6.8	5	7.7	18	6.8	4	4.8	14	7.7
血液, 分泌, 代謝	11	4.2	1	2.3	11	4.2	8	12.3	11	4.2	6	7.2	5	2.8
その他	58	22.0	13	30.2	58	22.0	22	33.8	58	22.0	26	31.3	32	17.7
Total	159		32		159		71		159		62		97	

a) Bio: 新規生物製剤 b) Chem: 新規化合物 c) ATC L: 悪性新生物, 免疫調整剤 d) 希少: オープン指定

2. 薬剤特異的 PSRAs に影響を与える因子 (第二パート)

薬剤特異的 PSRAs に関連する因子を多変量ロジスティック回帰分析により検討した結果, ATC-L のオッズ比は 2.29 (95% CI: 1.22, 4.31, p=0.0009), FIC のオッズ比は 1.81 (95% CI: 1.03, 3.22, p=0.0408) で, 統計学的に有意であった (表 2)。

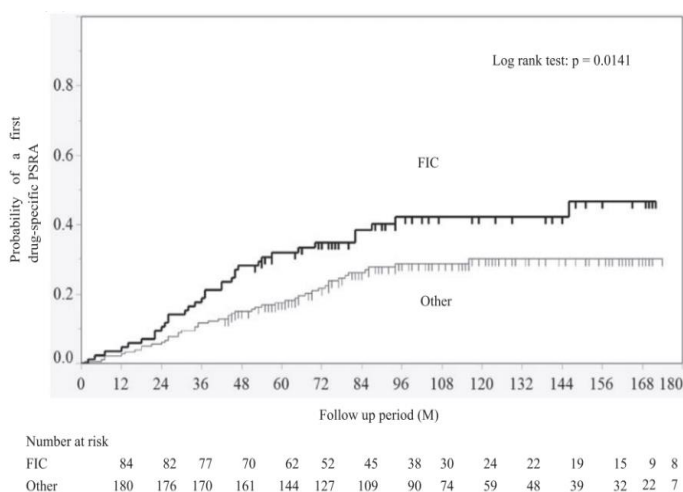
表 2 多変量ロジスティック回帰分析による薬剤特異的 PSRAs

因子	分類	オッズ比	95% CI	p Value
ATC 分類	その他新薬	1		
	ATC L*	2.15	1.12 - 4.11	0.0203
FIC	その他新薬	1		
	FIC 新薬	1.87	1.06 - 3.31	0.0309
審査期間	> 1 year	1		
	≤ 1 year	1.56	0.84 - 2.93	0.1548
迅速承認	標準承認	1		
	迅速承認	1.73	0.75 - 4.02	0.1971

*ATL L: 抗がん剤, 免疫調整剤

3. 承認後の最初の薬剤特異的 PSRAs が講じられるまでの時間との関係 (第二パート)

Cox 比例ハザードモデルにより, 承認後の初回の薬剤特異的 PSRAs が講じられるまでの時間との関係を検討した結果, ATC-L の相対危険度は 1.90 (95% CI: 1.17, 3.04, p = 0.0092), FIC 新薬の相対危険度は



1.59 (95% CI: 1.01, 2.46, p = 0.0434), 審査期間 1 年未満の相対危険度は 1.85 (95% CI: 1.10, 3.24, p = 0.0198) で, 承認後の最初の薬剤特異的 PSRAs が講じられるまでの時間にこれらの因子が関係することが示唆された。この 3 つの因子の生存分析を行った結果, ATC L (p<0.0001), 審査期間 1 年未満 (p<0.0023) 及び FIC 新薬 (p=0.0141) は, 承認から薬剤特異的 PSRAs が講じられるまでの期間が統計学的に有意に短かった (図 1)。

図 1 承認後初回の薬剤特異的 PSRAs までの Kaplan-Meier 推定 (FIC 新薬のみ提示)

【考察】

薬剤特異的 PSRA の講じられる確率は、その他の新薬に比較して FIC 新薬で高いことが明らかになった。先行研究では市場からの撤退と黒枠の警告を PSRA と定義しているが、製造販売後に発現した新たな有害反応に関する安全性情報は原則的に警告に追加される。そこで、本研究ではより網羅性を高めるために PSRA の範囲を警告まで広げた。先行研究ではアウトカム指標の PSRA を詳細に分類していないが、本研究は製造販売後において安全性上問題となった ADRs に関連した PSRA 着目し、他の薬剤で認められたクラスイフェクトの ADRs に関連する PSRA と、自発報告等により明らかになった ADRs に関連する PSRA を区別した。また、用量に依存せず薬剤との関連の分析が困難な薬剤性アレルギー及び薬剤性肝障害の ADRs と関連する PSRA と、薬剤特異的な ADRs に関連する PSRA を区別し、自発報告等による薬剤特異的な ADRs に関連する PSRA を選択し、アウトカム指標とした。このアプローチにより、最終的な多変量解析において FIC 新薬が薬剤特異的 PSRA に強く関連すること、FIC 新薬は他の新薬に比較して製造販売後より早期に薬剤特異的 PSRA が講じられることを明らかにすることができた。

この結果から、FIC 新薬は他の新薬に比較して製造販売後のリスクが高く、FIC 新薬の開発においては前臨床から製造販売後に至るまで、より慎重な安全性評価を行う必要がある。具体的対策として、新しい作用機序を有する FIC 新薬は新たな標的に作用することから、1) オンターゲット毒性及びオフターゲット毒性を適切に検出できるような前臨床試験プログラムを作成すること、2) 安全性評価のためのバイオマーカーを前臨床段階で特定し、臨床移行後も継続的に用いることなどが挙げられる。そして、前臨床試験から承認申請まで一貫した安全性評価を実施し、開発段階で製造販売後のリスクの軽減を目指すべきである。さらに、FIC 新薬では他の新薬以上に製造販売後安全性監視体制をより早い段階で構築し、薬剤プロファイル、治療域、対象疾患考慮したリスク最小化計画を策定し、医療データベースなどを有効活用した薬剤疫学的アプローチを積極的に取り入れることも重要である。

以上、FIC 新薬はその他の新薬に比較して製造販売後の安全性リスクが高いことが示唆された。FIC 新薬を開発する際には、リスクが高いことを念頭により慎重に安全性評価を行い、薬剤プロファイル、治療域、対象疾患に応じた適正なリスク最小化計画の作成とより早期の製造販売後の監視体制の構築が必要である。

以上