

市販後調査

薬剤の安全性の評価は開発中/臨床試験の期間だけではなく、市販後も継続すべきです。何故なら臨床試験中より多様な人々が服用するためです。妊婦や小児に対する影響も市販の時点ではわかっていません。特殊な病態下ではより副作用が出現しやすいかもしれません。また長期に服用した際の副作用についても販売直後の時点では判っていません。日本でも市場に出回った後、多くの副作用が出現し、販売が中止されたり、警告として通達されることもあります。よって臨床試験中のみでなく市販後も安全性の検討が必要なのです。また投薬の目的は死亡率を減らす、再発率を減らす、延命する、病気の発生を予防するなど様々ですが、長期に投与することによって患者さん自身が幸せを感じたり生活の質(quality of life: QOL)の改善も大切なエンドポイントの1つです。このような QOL の変化は市販後の方がより調査しやすいのも事実です。この章では市販後の副作用調査と QOL 評価について解説します。

市販後薬剤副作用調査の難しさ

市販後調査ではコントロールが無い、診断方法がまちまちである、数が少ないなど、きちんとデザインされた研究ではないので服薬がその副作用の原因であったかどうかの判定は難しいのが現状です。重度の副作用では休薬になることが多いのですが、軽度の副作用の場合投薬を続行することが多いため、副作用の頻度の中ではより増幅されて算定される点に注意しなくてはなりません。

例えばある非ステロイド系抗炎症剤が期間をあけて時折使用することによりアナフィラキシー反応を惹起したため最近市場から姿を消しました。またある抗精神病薬は1年以上使用したことにより錘体外路系の不随意運動を誘発するため販売が中止になりました。前者は早発型副作用、後者は遅発型副作用とみなすことができます。治療期間が同じであるか投与後2週間以内に認められるような早発型副作用では単純に prevalence で測定することも可能ですが、後者のような長期間使用の末副作用が出現するような場合 prevalence 測定だけでは実際の副作用を過小評価してしまいます。そのような場合 person time を分母とする測定方法が優れています。それが困難な状況では1回の処方では4-7日分の薬をだせるときなどは処方回数当りの副作用頻度で測定する方法もあります。しかし person time 方式を導入しても1年以上使用例に副作用発生が多くなるといった結論は下せません。このような場合には生存曲線と同様の原理を用いてグラフにすると理解しやすくなります。意味するところは基本的に同じですが、横軸に時間、縦軸に副作用発生率をとると hazard rate として表すことができます。

| 期間 (月) | 中間点 | 期間 | 対象人数 | 追跡不能人数 | 副作用数 | 追跡不能例を差し引いた対象人数 | 副作用の確率 Hazard (t) | 副作用を発生しない確率 | 累積副作用率 |
|-----------|------|----|------|--------|------|-----------------|----------------------|-------------|--------|
| 0-1 | 0.5 | 1 | 3000 | 1200 | 0 | 2400 | 0.0000 | 1.0 | 0.0000 |
| 1-2 | 1.5 | 1 | 1800 | 399 | 1 | 1600.5 | 0.0006 | 0.9994 | 0.0006 |
| 2-3 | 2.5 | 1 | 1400 | 400 | 0 | 1200 | 0.0000 | 1.0 | 0.0006 |
| 3-4 | 3.5 | 1 | 1000 | 98 | 2 | 951 | 0.0021 | 0.9979 | 0.0027 |
| 4-5 | 4.5 | 1 | 900 | 100 | 0 | 850 | 0.0000 | 1.0 | 0.0027 |
| 5-6 | 5.5 | 1 | 800 | 95 | 5 | 752.5 | 0.0066 | 0.9934 | 0.0094 |
| 6-7 | 6.5 | 1 | 700 | 92 | 8 | 654 | 0.0122 | 0.9878 | 0.0215 |
| 7-8 | 7.5 | 1 | 600 | 91 | 9 | 554.5 | 0.0162 | 0.9838 | 0.0374 |
| 8-9 | 8.5 | 1 | 500 | 98 | 2 | 451 | 0.0044 | 0.9956 | 0.0416 |
| 9-10 | 9.5 | 1 | 400 | 100 | 0 | 350 | 0.0000 | 1.0 | 0.0416 |
| 10-11 | 10.5 | 1 | 300 | 99 | 1 | 250.5 | 0.0040 | 0.9960 | 0.0454 |
| 11-12 | 11.5 | 1 | 200 | 0 | 2 | 200 | 0.0100 | 0.9900 | 0.055 |

0-1ヶ月の中間点は0.5ヶ月であり、期間は1ヶ月、対象人数は3000人、その間追跡不能になった人数が1200人とします。0ヶ月の時点で3000人、1ヶ月の時点で1800人にまで減ってしまっているということは、0-1ヶ月の間平均2400人について調べたと考えられます。そして0-1ヶ月において副作用は1人も認められなかったため副作用の確率は0.0、逆に副作用を発生しない確率は1.0、累積副作用率は0.0、1-2ヶ月の間に1人の副作用を認めていますので、副作用率は $1/1600.5 = 0.0006$ となります。この表より副作用の確率とその累積を図に示すことが多く、このことにより副作用発現

時期が理解しやすくなります。

副作用の発現パターン

例 1：ある新薬で発疹が観察されました。しかし 100%は服用開始後 1 ヶ月以内に認められ、2 ヶ月目以降の副作用発生は認められませんでした。このような場合 Hazard rate は 2 ヶ月以降 0 となります。

例 2：ある新薬を服用することにより光過敏性が誘発されます。このような場合、数ヶ月にわたって発疹をみます。このような場合 hazard rate は数ヶ月かけて徐々に 0 に到達します。

例 3：ある新薬を服用することにより胃潰瘍を発生するとします。しかし胃潰瘍発生までに少なくとも 1 ヶ月を要するとすると、胃潰瘍発生は 1 ヶ月まで少なく、それ以降増えて定常状態となります。

例 4：ある新薬を服用することにより蛋白尿を呈することがあります。この副作用は服用開始数ヶ月後にピークをむかえ以降減少します。副作用発現したものは服用を中止している場合もあるでしょうし(competing risks)、副作用が発現しても自然に軽快する場合もあります。

単発の副作用報告

ある症状が薬の副作用と思われた場合、診断した医師は規定の用紙に必要事項を記入して FDA に報告しなくてはなりません。このような報告は年間 4 万件を超えます。単発の副作用報告は過小評価、因果関係における不確実性、報告内容の不確実性など多くのバイアスを含む点、市場に新薬がでる前の臨床検査を大きく異なります。しかしこれらの報告効果は決して小さくなく、むしろ市販後副作用報告がきっかけで販売が中止になったり、効能を改定することも多いのです。特に希な副作用に関しては、貴重な情報提供の源となりえるのです。特にある薬の副作用が増えているとしたら要注意です。何故なら副作用の増加は臨床試験で観察した期間以上に長期服用すると副作用が発現する、もしくは臨床試験での対象患者と市販後の対象患者が異なりより副作用のリスクの高い患者に投与されている可能性があるからです。サリドマイドは鎮静剤として市販されました。臨床試験は成人を対照に行なわれたのですが、妊婦には行なわれませんでした。

製薬会社による市販後調査

製薬会社は新薬が市場にでて比較的早期に広域患者層を対象に調査をおこないます。

どのような患者層が投薬を受け、予想外の副作用が出現していないか等についてサーベイの形で調査します。1980年製薬会社は抗胃十二指腸潰瘍薬である Cimetidine について市販後、約1万人の患者を対象に調査しました。製薬会社は1200人以上の医師に1人10人の cimetidine 使用患者の症例報告を依頼したのです。質問用紙には患者さんの名前、生年月日、体重、身長、生、初診日、診断、cimetidine の投与開始および少量日と用量、治療結果、副作用、入院がありました。そして85%の医師より回答があり、4.4%の患者さんに副作用を認めたのです。そしてこの結果は臨床試験時のものとほぼ同一でした。しかし市販後のデータと臨床試験のデータを比較してよいものでしょうか？市販後サーベイでは真の副作用を過小評価してしまう可能性を含んでいることを常に念頭におかなくてはなりません。

Cyclobenzaprine (Flexeril)についても1-2週間使用患者を対象に市販後調査が行なわれました。医師2000人に対し1人5人ずつの患者について報告を求めました。サーベイ初期副作用は41%と非常に高かったのですが、時間が経過するとともに徐々に低下し全体で28%に落ち着きました。ここにバイアスが存在することは明らかで、医師がサーベイ初期特殊な患者を選択する傾向にあったか、副作用について過大評価する傾向にあったかかもしれません。

Case control study

通常 case control study は薬の副作用と思われる症状がたて続けに発生したような場合に向いています。特に重大な副作用自体希であることが多く、またしばしば多剤併用していることも多く、病院での研究には向いています。しかし retrospective study における control の選択の際にはバイアスを発生しやすく、prospective study で行なうことが推奨されます。例えばインフルエンザ罹患中ライ脳症が1名発生したら、ライ脳症を発生していない同姓、同年齢でインフルエンザ罹患中の近所に住む子供を選びます（マッチング）。そして症例数が十分に達したところで、解熱剤の使用率を比較します。どれくらいの症例数を集めるかに関しては、仮に $\alpha = 0.05$ (two sided), $\beta = 0.20$ の場合、以下の表が参考になります。

| Relative risk (RR) | Control 群における服用率 | | | | | |
|--------------------|------------------|------|------|------|------|------|
| | 0.01 | 0.05 | 0.10 | 0.15 | 0.20 | 0.25 |
| 1.5 | 7954 | 1687 | 910 | 656 | 534 | 465 |
| 2.0 | 2394 | 515 | 282 | 207 | 171 | 152 |
| 2.5 | 1245 | 271 | 151 | 112 | 94 | 84 |
| 3.0 | 803 | 176 | 99 | 75 | 63 | 58 |
| 3.5 | 579 | 129 | 73 | 56 | 48 | 44 |
| 4.0 | 448 | 100 | 58 | 44 | 38 | 36 |
| 4.5 | 363 | 82 | 48 | 37 | 32 | 30 |
| 5.0 | 304 | 69 | 41 | 32 | 28 | 26 |

市販後副作用調査に関する統計学的考察

R をある機関にみられる副作用の真の発生率とします。N を観察期間とします。すると少なくとも 1 つの副作用を認める確率 P は下記の公式によって表されます。

$$P = 1 - (1 - R)^N$$

この公式はいくつかの異なった方法に用いることができます。下の表は真の副作用発生率が R のとき、固定した期間内に N 人を対象とした場合、少なくとも 1 つの副作用が発生する確率を示しています。

| 調査対象 人数(N) | 真の副作用発生率(R) | | | | | | |
|---------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.05 | 0.10 | 0.15 | 0.20 |
| 1500 | 0.777 | 0.999 | 1.000 | | | | |
| 1000 | 0.632 | 0.993 | 1.000 | | | | |
| 950 | 0.613 | 0.991 | 1.000 | | | | |
| 900 | 0.594 | 0.989 | 1.000 | | | | |
| 850 | 0.573 | 0.986 | 1.000 | | | | |
| 800 | 0.551 | 0.982 | 1.000 | | | | |
| 750 | 0.528 | 0.977 | 0.999 | 1.000 | | | |
| 700 | 0.504 | 0.970 | 0.999 | 1.000 | | | |
| 650 | 0.478 | 0.962 | 0.999 | 1.000 | | | |
| 600 | 0.451 | 0.951 | 0.998 | 1.000 | | | |
| 550 | 0.423 | 0.937 | 0.996 | 1.000 | | | |
| 500 | 0.394 | 0.918 | 0.993 | 1.000 | | | |
| 450 | 0.363 | 0.895 | 0.989 | 1.000 | | | |
| 400 | 0.330 | 0.865 | 0.982 | 1.000 | | | |
| 350 | 0.295 | 0.827 | 0.970 | 1.000 | | | |
| 300 | 0.259 | 0.778 | 0.951 | 1.000 | | | |
| 250 | 0.221 | 0.714 | 0.919 | 1.000 | | | |
| 200 | 0.181 | 0.633 | 0.866 | 1.000 | | | |
| 150 | 0.139 | 0.529 | 0.779 | 1.000 | | | |
| 100 | 0.095 | 0.394 | 0.634 | 0.994 | 1.000 | | |
| 90 | 0.086 | 0.363 | 0.595 | 0.990 | 1.000 | | |
| 80 | 0.077 | 0.330 | 0.552 | 0.983 | 1.000 | | |
| 70 | 0.068 | 0.296 | 0.505 | 0.972 | 0.999 | 1.000 | |
| 60 | 0.058 | 0.260 | 0.453 | 0.954 | 0.998 | 1.000 | |
| 50 | 0.049 | 0.222 | 0.395 | 0.923 | 0.995 | 1.000 | |
| 40 | 0.039 | 0.182 | 0.331 | 0.871 | 0.985 | 0.998 | |
| 30 | 0.030 | 0.140 | 0.260 | 0.785 | 0.958 | 0.992 | 0.999 |
| 20 | 0.020 | 0.095 | 0.182 | 0.642 | 0.878 | 0.961 | 0.988 |
| 10 | 0.010 | 0.049 | 0.096 | 0.401 | 0.651 | 0.803 | 0.893 |

例えば月 0.005 の一定の頻度で副作用が発生する薬があります。最初 1000 人が服薬しはじめ 400 人は 1 ヶ月で中止したため、2 ヶ月目は 600 人が服薬、300 人が服薬をやめたため 3 ヶ月目は 300 人、200 人が服薬をやめよって 4 ヶ月目には 100 人が服薬しているとします。最初の 1 ヶ月 1000 人の中で少なくとも 1 人に副作用が発生する確率

は 99%、2 ヶ月目 600 人の中から 1 人の副作用が発生する確率は 95%、3 ヶ月目 300 人の中から少なくとも 1 人の副作用をだす確率は 78%、4 ヶ月目 100 人の中から少なくとも 1 人の副作用を認める確率は 39%となります。

次の表は、副作用が発生する真の確率が R のとき、少なくとも 1 回の副作用が発生を確率 P で検出するためには何人を対象に調査したらよいかを表しています。

| 副作用の発生する真の確率 | 検出信頼度 (確率 P) | | | | | | |
|--------------|--------------|------|------|------|------|------|------|
| | 0.99 | 0.95 | 0.90 | 0.80 | 0.70 | 0.60 | 0.50 |
| 0.001 | 4603 | 2994 | 2301 | 1609 | 1203 | 916 | 693 |
| 0.005 | 919 | 598 | 459 | 321 | 240 | 183 | 138 |
| 0.010 | 458 | 298 | 229 | 160 | 120 | 91 | 69 |
| 0.050 | 90 | 58 | 45 | 31 | 23 | 18 | 14 |
| 0.060 | 74 | 48 | 37 | 26 | 19 | 15 | 11 |
| 0.070 | 63 | 41 | 32 | 22 | 17 | 13 | 10 |
| 0.080 | 55 | 36 | 28 | 19 | 14 | 11 | 8 |
| 0.090 | 49 | 32 | 24 | 17 | 13 | 10 | 7 |
| 0.100 | 44 | 28 | 22 | 15 | 11 | 9 | 7 |
| 0.150 | 28 | 18 | 14 | 10 | 7 | 6 | 4 |
| 0.200 | 21 | 13 | 10 | 7 | 5 | 4 | 3 |
| 0.250 | 16 | 10 | 8 | 6 | 4 | 3 | 2 |

例えばある薬の副作用発生率が 1 ヶ月あたり 1%であるとすると、95%の信頼性を持って調査するのであれば 298 人を対象とする必要があります。

少なくとも 1 人の副作用発生を予測することも大切ですが、実際問題として 1 人の副作用が発生してもそれが服薬と関係あるかどうかを見極めるのは困難なわけですから、実用的ではありません。

例えば 2 種類の薬を比較するとします。薬 1 の副作用発生率は月当たり均一で $k_1 = 0.0002$, 薬 2 の副作用発生率は月当たり均一で $k_2 = 0.0006$, であるとします。そして副作用は対数的に増加すると仮定します。

薬 1 の 3 ヶ月後の副作用の頻度は

$$P_1(3) = 1 - e^{(-0.0002 \times 3)} = 0.0006$$

薬 2 の 3 ヶ月後の副作用の頻度は

$$P_2(3) = 1 - e^{(-0.0006 \times 3)} = 0.0018$$

3 ヶ月の時点で確率 0.0006 と 0.0018 の差を検出するには $\alpha = 0.05$, power = 0.80 (two sided) と設定して 12,194 例が必要となります (臨床試験: 必要対照人数の予測の項参照)

薬 1 の 6 ヶ月後の副作用の頻度は

$$P_1(6) = 1 - e^{(-0.0002 \times 6)} = 0.0012$$

薬 2 の 6 ヶ月後の副作用の頻度は

$$P_2(6) = 1 - e^{(-0.0006 \times 6)} = 0.0036$$

6ヶ月の時点で確率 0.0012 と 0.0036 の差を検出するには $\alpha = 0.05$, power = 0.80 (two sided) と設定して 4056 例が必要となります。同様に 9ヶ月の時点で確率 0.054 と 0.018 の差を検出するには $\alpha = 0.05$, power = 0.80 (two sided) と設定して 6090 例が必要となります。薬 1 と 2 では常に副作用頻度が 3 倍ですが、観察期間でそれぞれの発生頻度は異なっています。このように対数を用いた場合観察期間により必要対象人数が異なってきます。

エンドポイントとしての Quality of Life (QOL)

薬剤市場ではしばしば同類のものが競合します。もし効果が同じであれば副作用の少ないもの、高い quality of life (QOL) が得られるものが残ります。以下ハーバード大学 Testa MA らによる論文を中心に説明します。

1. Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL, Williams GH. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Eng J Med* 314:1657-64 1986.
2. Testa MA, Hollengerg NK, Anderson RB, Williams GH. Assessment of quality of life by patient and spouse during antihypertensive therapy with atenolol and nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am H Hypertens* 4:363-73,1991.
3. Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK. Quality of life and antihypertensive therapy in men. A comparison of captopril with enalapril. The quality-of-life hypertension study group. *N Eng J Med* 328:907-13,1993.
4. Testa MA, Turner RR, Simonson DC, Krafcik MB, Calvo C, Luque-Otero M. Quality of life and calcium channel blockade with nifedipine GITS versus amlodipine in hypertensive patients in Spain. *Gastrointestinal therapeutic system. J Hypertens* 16: 1839-47, 1998.
5. Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ, Cole BF, Coldhirsch A, Volberding PA, Testa MA. Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. The AIDS clinical trials group. *N Eng J Med* 330:738-43,1994.
6. Gelber RD, Lenderking WR, Cotton DJ, Cole BF, Fischl MA, Goldhirsch A, Testa MA. Quality-of-life evaluation in a clinical trial of zidovudine therapy in patients with mildly symptomatic HIV infection. The AIDS clinical trials group. *Am Intern Med* 116:961-6,1992.
7. Testa MA, Simpson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glyceimic control in patients with type2 diabetes mellitus: a

randomized, controlled, double-blind trial. JAMA 280:1490-6, 1998.

糖尿病患者さんにおいて良好な血糖コントロールは合併症を避け長期的健康を維持するのに重要なことは言うまでもありませんが、生活の質: Quality of Life (QOL) や経済に及ぼす影響についての調査は成されていません。そこで 2 型糖尿病患者さん 569 名を対象に glipizide gastrointestinal therapeutic system (GITS) あるいは placebo に double blind 多施設共同研究の形で分け、QOL, 空腹時血糖、そして HbA_{1c} を 4, 8, 12 週に測定しました。糖尿病患者さんは 30 歳以上で妊娠しており、食事療法あるいは食事療法 + sulfonylurea を最低 3 ヶ月継続しており、理想体重の 80% 以下あるいは 160% 以上は除外、過去インスリン療法を受けたものは除外、過去ケトアシドーシスをきたしたものは除外、他の合併症があるものは除外しました。その際試験は 4 つの phase に分けました。第 1 週は前投薬の血中濃度を下げ、1-3 週は single blind test で患者さんを慣れさせるために使用し、4 週-7 週までの間本格的な double blind test を施行、GITS 療法群では血糖が 115mg/dl に低下するまで 5mg より開始し 20mg まで上げ 8 週以降 15 週まで同量を維持しました。QOL の評価として、仕事のできた日数、健康上の問題で欠勤した日数、活動を制限された日数、医療機関受診回数、更には visual analog scales (VASs): perceived health; mental and emotional health; self-reported cognitive function; general health perceptions; and symptom distress) にて測定されました。HbA_{1c} は治療群で $7.5 \pm 0.1\%$, placebo 群で $9.3 \pm 0.1\%$ であり GITS は有効でした ($p < 0.001$)。一方 QOL に関しては、苦痛緩和 ($+0.59SD$, $p < 0.001$)、健康に関する自覚症状改善 ($+0.36$; $p = 0.004$)、視覚 (visual analog scale: VAS) ($+0.24SD$, $p = 0.04$) と GITS 群で有意に改善していました。また雇用率も 87% から 99% まで改善し ($p < 0.001$)、欠勤も減少し (月平均 115 ドルの減収から 24 ドルの減収に低下, $p < 0.001$)、治療によって生活の質のみでなく、経済効果もあることが示されました。

8. Testa MA, Simonson DC, Turner RR. Valuing quality of life and improvements in glycemic control in people with type 2 diabetes. Diabetes Care Suppl 3:C44-52, 1998.

最近、治療による健康の改善、更にこのことがどれくらい経済に影響を及ぼすかについて盛んに検討されるようになってきました。2 型糖尿病について Quality of Life (QOL) を調査してみました。そして 12 週最後の時点で 290 人の患者さんに糖尿病に関連する健康状態をどのように感じているか質問用紙を用い調査し、0 (死) から健康 (100) までの範囲で主観的に採点しました。

Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, Platt R. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs – do rates reported in

clinical trials reflect rates in primary care settings? N Eng J Med 332:1125-31,1995.

投薬中止は慢性疾患における治療成功の1つの目安となります。しかしながら臨床試験における投薬中止率は primary care と状況を異にします。我々は 1988 年から 1990 年にかけて 2 つの Health Maintenance Organization (HMO) で新たに抗高脂血症療法を開始した 2369 人に対してコンピュータ化された医療記録を基に cohort study を行ないました。Primary care における薬剤中止と 1975 年から 1993 年に行なわれた臨床試験の薬剤中止率に関して比較検討を行なったところ、HMO の患者の方が有意に薬剤中止率が高いことが判明しました。つまり、臨床試験のデータのみでなく市販後一般人口についてその薬剤の有効性と耐性について再検討することが重要と考えられました。