

論文内容要旨

論文題目

Post-approval appending of CSARs to drug package inserts: an analysis of the types of adverse reactions and time to addition

(医薬品の製造販売後における添付文書への重大な副作用の追記について -副作用の種類とその追記時期に関する解析-)

所属部門： 社会環境予防医学 部門

所属講座： 医薬品医療機器評価学 講座

氏 名： 田 村 典 朗

【内容要旨】(1,200 字以内)

目的：

安全対策措置 (safety-related regulatory action: SRRA) の指標として医薬品の製造販売承認 (以下、「承認」という。) 後における添付文書に重大な副作用 (clinically significant adverse reaction: CSAR) として追記される副作用の種類を定量的に分析するとともに、追記までに要する期間についても検討した。

方法：

医薬品については、2001 年から 2010 年までに日本で承認された新有効成分含有医薬品を、CSAR については初版の添付文書並びに厚生労働省が 2011 年末までに発出した通知により追記されたものを解析対象とした。承認後における CSAR 追記の相対リスクは国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) の区分により検討した。また承認後における CSAR 追記までの期間については箱ひげ図により比較した。

結果：

器官別大分類 (System Organ Class: SOC) で分類した場合、「肝胆道系障害」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」では承認後に追記されるリスクが高く、反対に「心臓障害」では低かった。基本語 (Preferred Term: PT) で分類した場合、「肝機能異常」、「黄疸」、「間質性肺疾患」、「皮膚粘膜眼症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」、「多形紅斑」、「急性腎不全」で承認後に追記されるリスクが高かった。追記タイミングに関しては「皮膚および皮下組織障害」が最も遅かった。

結論：

CSAR を SRRA の指標として、日本において承認後に検出される副作用の特徴について定量的に分析した結果、承認時までには検出されにくい CSAR があること、また追記までに要する期間についてはその種類により多様であることが明らかとなった。本結果からも承認後における継続的な医薬品の安全性監視の実施が重要であると考えられた。

以上

平成 26年 1月 15日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 田村 典朗

論文題目： Post-approval appending of CSARs to drug package inserts
: an analysis of the types of adverse reactions and time to addition

審査委員：主審査委員

松田 勉



副審査委員

白石 正



副審査委員

鈴木 民夫



審査終了日：平成 26年 1月 15日

【 論文審査結果要旨 】

近年、医薬品のライフサイクルマネジメントの重要性が認識され、リスクを早期に検出し適切な安全対策を講じていくために「リスク管理計画」制度が各国で導入されている。その際、既承認の医薬品におけるリスク発現に関する知見を、新たなリスク検出に活かしていくことは重要で、これまで、医薬品の回収、警告の追記、Dear Health Professional Letters の発出等を対象とした解析が試みられてきた。

そこで、本研究では、添付文書の重大な副作用（clinically significant adverse reaction: CSAR）の記載を、未知のリスクに対する安全対策措置の指標として、承認時に比べ承認後に追記されやすい重大な副作用及び承認後に重大な副作用として追記されるまでに要する期間を明らかにすべく分析を行った。

対象医薬品は、2001～2010年に日本で承認された新有効成分含有医薬品とし、CSARについては対象医薬品の初版の添付文書並びに厚生労働省が2011年末までに発出した通知により追記された重大な副作用を解析対象とした。

その結果、CSARを国際医薬用語集の器官別大分類で分類し、承認後のCSAR追記の相対リスクを求めたところ、「肝胆道系障害」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」では承認後に追記されるリスクが高く、反対に「心臓障害」では低かった。基本語で分類した場合、「肝機能異常」、「黄疸」、「間質性肺疾患」、「皮膚粘膜眼症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」、「多形紅斑」、「急性腎不全」で承認後に追記されるリスクが高かった。追記期間に関しては「皮膚および皮下組織障害」が最も遅かった。

以上のことから、承認時までには検出されにくいCSARや追記までに時間を要するCSARが明らかとなるなど、CSARの検出状況は多岐にわたることが明らかとなり、こうした情報を踏まえて承認後も継続的に安全監視を行うことが必要と指摘している。

本研究は、CSAR検出の特徴を副作用毎に明らかとしたもので、今後の新医薬品の「リスク管理計画」を実施していく上で有用な知見であると考えられる。従って、委員会では本研究が博士（医科学）の学位論文に十分値するものと判断し合格とした。

(1, 200字以内)