

論文内容要旨

論文題目

医療用医薬品の承認審査時の副作用に対する懸念と承認後の添付文書の重大な副作用への追記の関係に関する研究

所属部門：社会環境予防医学部門部門
所属講座：医薬品医療機器評価学講座
氏名：渡辺 孝

【内容要旨】(1,200字以内)

多くの国で医薬品の安全性監視は、2004年9月に合意されたICH-E2Eガイドライン「医薬品安全性監視の計画」を踏まえて実施されている。我が国においては、同ガイドラインは2005年9月に通知されたが、本格的に導入されたのは「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」が施行された2013年4月以降であり、新医薬品とバイオ後発品で、同ガイドラインを反映した「医薬品安全性監視計画」と「リスク最小化計画」の実施が義務付けられている。

医療用医薬品の開発から承認後の全ての期間で継続的にベネフィット・リスクバランスを良好に保つためにRMPはその根幹をなす制度であり、RMPが有効な制度として運用されるためには「安全性監視計画」及び「リスク最小化計画」立案の元となる「安全性検討事項」として「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的なリスク」、及び「重要な不足情報」の特定が重要である。本研究では、我が国の承認審査において「安全性検討事項」が適切に検討されているか評価することが、今後のRMPをより効果的なものにするための有益な示唆を与えると考え、承認時の添付文書の重大な副作用の項に記載されていない副作用に関する新医薬品の承認審査時の評価と、承認後に重大な副作用の項に追記された副作用の関係を調査することとした。具体的には、添付文書の重大な副作用の項に記載はないものの、PMDAが公開している審査報告書等で注目された副作用を承認審査時に懸念「あり」のリスクとして、また注目されなかった副作用を懸念「なし」のリスクとして抽出し、これらのリスクについての承認後の重大な副作用への追記の有無を集計、解析することで今後の「安全性検討事項」の設定に有益な知見が得られると考え研究を実施した。

その結果、調査対象の全126医薬品を対象とした分析では、全副作用における陽性的中率は20.6%、陰性的中率は96.3%、オッズ比（[95%信頼区間]、p値）は6.78（[4.90, 9.39]、<0.001）で、審査の段階で懸念「あり」とされた副作用が承認後に重大な副作用として追記される可能性が有意に高いという結果であり、PMDAが申請データパッケージという限られたデータの中で適切に安全性情報の評価を行っていることを示唆していると思われた。

一方で、懸念「なし」で重大な副作用として追記された医薬品も懸念「あり」で追加された医薬品と同数近くあり、陰性的中率が低い副作用、薬効群も認められ、今後はこれらを含め従来の臨床試験、非臨床試験での安全性評価に加えて最新の手法を用いた安全性評価を取り入れ、個々の医薬品のリスクをより早期に検出する努力が重要と考えられた。

また、今後2013年4月以降に医薬品リスク管理計画（RMP）が適用された医薬品で「安全性検討事項」が適切に検討されたかを継続的に評価し、RMPが真に医薬品の安全対策に有益であるかを検討していくことが重要であると考えられる。

平成 29 年 1 月 12 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： 渡辺 孝

論文題目：医療用医薬品の承認審査時の副作用に対する懸念と承認後の添付文書の重大な副作用への追記の関係に関する研究

審査委員：主審査委員

村上 正泰

副審査委員

白石 正

副審査委員

石澤 賢一



審査終了日：平成 29 年 1 月 6 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

我が国では 2013 年 4 月以降、「医薬品リスク管理計画 (RMP)」が施行され、新医薬品とパイオ後発品で「医薬品安全性監視計画」と「リスク最小化計画」の実施が義務付けられているが、医療用医薬品の開発から承認後の全ての期間で継続的にベネフィット・リスクバランスを良好に保つために RMP は根幹をなす制度であり、「安全性検討事項」として「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的なリスク」「重要な不足情報」の特定が重要である。本研究は、承認時の添付文書の重大な副作用の項に記載されていない副作用に関する新医薬品の承認時の評価と、承認後に重大な副作用の項に追加された副作用の関係を調査し、我が国の承認審査において「安全性検討事項」が適切に検討されているか評価することを目的としたものである。

2004 年 4 月から 2009 年 3 月までに「新規有効成分含有医薬品」として申請され、2010 年 3 月までに承認された医療用医薬品 126 品目を対象とし、添付文書の重大な副作用の項に記載はないものの、PMDA が公開している審査報告書等で注目された副作用を承認審査時に懸念「あり」のリスクとして、また注目されなかった副作用を懸念「なし」のリスクとして抽出し、これらのリスクについて承認後の重大な副作用への追記の有無を集計、解析したところ、調査対象の全品目を対象とした分析では、審査の段階で懸念「あり」とされた副作用が承認後に重大な副作用として追記される可能性が有意に高いという結果が示された。これは、PMDA が申請データパッケージという限られたデータの中で適切に安全性情報の評価を行っていることを示唆している。一方、懸念「なし」で重大な副作用として追記された医薬品も懸念「あり」で追加された医薬品と同数近くあり、副作用別、薬効別に見ると、陰性的中率が低い副作用、薬効群も認められることが明らかとなった。今後は従来の臨床試験、非臨床試験での安全性評価に加えて最新の手法を用いた安全性評価を取り入れ、個々の医薬品のリスクをより早期に検出するよう努力することや、2013 年 4 月以降に RMP が適用された医薬品で「安全性検討事項」が適切に検討されたかを継続的に評価し、真に医薬品の安全性対策に有益であるかを検討していくことが重要である。

本研究は、医薬品承認時の審査報告書と添付文書の解析を通じて、我が国の承認審査における「安全性検討事項」の評価の現状と課題を定量的に明らかにすることにより、今後の RMP をより効果的なものにする上で「安全性検討事項」の設定に有益な示唆を与える研究と考えられる。審査委員会では本研究が博士 (医科学) の学位論文にふさわしいと判断した。

(1, 200 字以内)