

〔別紙2〕

審査の結果の要旨

氏名 山田 徹

山田徹は、新医薬品の副作用報告・安全性措置の発生と承認時の情報量、薬剤特性及び適用される規制等に係る要因がどのように関係しているかに関する探索的研究を行った。

医薬品は有効性・安全性に関して相応の不確実性が残る状態で承認され、上市される。市販後に発生する有害事象は、因果関係の検討を踏まえてそれが副作用と判定された場合には、当該症例に関するデータが医師・製薬企業等から規制当局へ報告される。報告された副作用の頻度・重篤度等を勘案の上、必要と判断された場合には、使用上の注意の改訂、その周知徹底（行政通知の発出）、処方に関する新たなルールの制定（用法・用量、効能・効果の変更等を含む）などの安全性関連措置が取られる。こうした措置を通じて医療現場での処方行動の低リスク化が図られる。上市後にこのようなサイクルが繰り返されることで医薬品使用の適正化を目指す監視・介入システムが稼働している。

このサイクルを通じて、より早期に、かつ、網羅的に副作用報告を収集し、迅速に医療上必要な措置を講じることが市販後安全対策の基本的な方向性である。しかし、海外の先行研究において市販後の副作用はその一部しか報告されていない（under-reporting）との結果が示すとおり、副作用報告数及び報告内容が種々の要因の影響を受けて変動している可能性がある。副作用報告を踏まえた安全性措置についても、新たな措置を追加的に講ずるか否かの判断は既存の情報・措置を踏まえた上での緊急性・危険性等に係る判断に基づくと考えられるが、それらが具体的に当事者によってどのように重みづけされ判断に織り込まれているかは明らかではない。医薬品開発や市販後データ収集のグローバル化が進展した今日では、承認時の情報量の国・地域間の偏在による日本人患者の健康への影響にも注目しなければならない。

本研究では、市販後の副作用報告件数及び安全性措置回数（行政による通知の発出件数）に着目した。市場における使用実態を反映した形で発生する副作用と、報告を踏まえた高次の判断に基づいて実施される安全性措置の性質の違いを念頭においた複数のモデルを構築して分析を行い、前者と後者について得られた結果を比較することで、副作用の発生・検出・報告から安全性措置に至るまでの判断に大きく影響を与えている要因は何か、その一連の流れの中で企業・当局は何に重きをおいた判断を行っているのかに関する実証的なエビデンスを得ることを目指した。その結果を踏まえて、現に稼働している日本の医薬品適正使用サイクルの中で起きているリスク・ベネフィットの判断の背景にあるメカニズムを推察し、グローバル化する医薬品開発・規制環境下でどのような施策が有用なのかを考察することとした。

1. 副作用報告件数及び安全性措置回数と関係する要因の探索と比較

2000年から2005年に日本で承認された新有効成分含有医薬品134品目を対象とし、承認後2年間の重篤な副作用報告件数（研究1）および承認後3年間の医薬食品局安全対策課長通知と緊急安全性情報の合計回数（研究2）を目的変数として、薬剤特性（例：薬効分類）、承認時の情報

量（例：日米の承認ラグ）、企業特性（例：医薬情報担当者（MR）数）、患者数、規制（例：全例調査の有無）の関係をカウントデータに対する負の二項分布モデルを用いて分析した。研究2では研究1の目的変数である副作用報告件数も説明変数に加えた分析を行った。

分析の結果、申請ラグの長い医薬品及び類薬が既に上市されている医薬品では副作用報告件数も措置回数も少ないことが分かった。海外使用実績や類薬の使用実績のある場合は、そうでない品目に比して、日本での承認時に過去の使用経験に基づく有効な安全性対策が取られている結果、報告対象となる副作用の発生自体が少ない可能性が示唆された。また、副作用報告件数を変数として加えた研究2においても申請ラグ及び類薬の負の関係は明確に検出されたことから、これらの変数が反映する上市時の情報量・使用実績は、副作用数を減らす効果に加えて、安全性措置をとるかどうかのリスク・ベネフィットの判断にも影響を与えている可能性が示された。

MR数及び市販直後調査の実施と副作用報告件数の正の関係は、副作用を収集するための企業の体制・注力が副作用報告数に影響を与えうることを示唆した。回帰分析の結果、抗がん剤と生物製剤の副作用報告件数は他の薬剤に比して高かったが、安全性措置に関してはこうした関係は（副作用報告件数を含まないモデルにおいても）見られなかった。限られた臨床試験結果に基づいて承認されることが多いオーファン薬では、副作用報告数は相対的に少ないものの安全性措置回数は多いことが分かった。オーファン薬では副作用報告数に応じた対応とは別に何らかの配慮が安全性措置に働いている可能性が示された。

全例調査の実施は副作用報告件数とは関係しなかったが、安全性措置とは負の関係を示した。全例調査の実施に伴う患者登録といった使用適正化につながるプロセスが、市販後に追加的に発生する重篤な副作用の発生自体を減少させているのではないかと考えられた。

2. 安全性措置の副作用報告件数への効果

特定の副作用について安全性措置がとられた後に当該副作用の発生（報告）が実際に抑えられるのかについて検討した。安全性措置がとられた19品目について、措置年とその前後の3年間の副作用報告件数を観察したところ、措置年の前後で副作用報告件数の総数は変わらなかったものの、措置の対象となった副作用報告は30%程度減少したことが明らかになった。副作用間の相対的な比較に基づく考察ではあるが、安全性措置がその後の副作用の発生を減少させている可能性が示された。

3. 本研究の意義

本研究の意義は、第一に、申請ラグや同種同効薬の有無を指標に、日本承認時までに蓄積された情報の国・地域間の偏在に着目して市販後の医薬品の安全性を解析した点にある。市販後安全性に関する従来研究では薬剤特性や特定の国の医療環境の特徴に着目するものが多い中で、医薬品が上市される地域間の時間的な差（申請ラグ期間、海外承認の有無）に着目した初めての研究として本研究の新規性は高いと考える。

第二の意義は、副作用報告件数と安全性措置回数という異なる性質の二つの安全性の指標を同時に目的変数として取り上げ、これらが異なる要因・メカニズムに従って決定されていること、及び、それぞれが関係する具体的なメカニズムと適正使用サイクル上の役割を明確にした点であ

る。例えば抗がん剤は副作用報告件数が多いが安全性措置回数は多くはないこと、また、一見類似した調査に思える全例調査と市販直後調査で、調査の目的・方法の違いから副作用報告件数と安全性措置回数への影響がそれぞれ異なることが示された。

第三の意義は、医薬品に関する規制・ルールを科学的に評価した点である。日本では過去の薬害・副作用被害等の問題への反省に基づき種々の規制が徐々に導入・整備されてきたが、規制導入後の効果が十分に評価されているとは言い難い。今回の研究結果により、企業が承認時のリスク管理計画を考える上で、あるいは今後の安全対策に係る新たな規制を考える上で有用な情報が得られたと考える。

新薬の世界同時開発により日本が世界に先駆けて販売を開始する品目も増えている状況下で、企業・当局がより効率的にグローバル開発環境に適応しつつ、一方で日本及び世界の患者が有効・安全な新薬の利益を享受するためには、現在の、そして今後の施策・ルールの特徴が正しく理解されている必要があるが、本研究はそのような議論に資する材料を提供したと考える。具体的には、リスク・ベネフィットの判断を可視化し今後の判断に活用する方策、副作用報告率を上げるためのインセンティブの与え方を考慮した副作用報告促進策に係る議論に寄与するものであり、さらに、副作用情報の早期収集と迅速な措置に貢献している市販直後調査を含む日本独自の制度を海外により積極的に提案するためのエビデンスにもなっている。

以上、山田徹は、グローバル化する新薬開発環境を踏まえた日本の医薬品の安全性対策に関して新たな研究の視点及び方法に基づいた評価を行い、また、その結果に基づいて今後の安全性確保のための具体的な方策に係る提案を行った。これらの成果は医薬品のレギュラトリーサイエンスの観点から価値が高いと考えられた。これらの業績は博士（薬学）の学位の取得に値する優れた研究と評価された。