









最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1495 号	氏 名	渡 邊 達 也
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	吉山友二 本間 浩 松原 肇 成川 衛	   
<h2>成 績</h2> <h3>合 格</h3> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>論文審査担当者は、渡邊達也 氏に対し、学位論文内容及び関連事項に関し試問を行った結果、合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p>			

学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1495号	氏 名	渡 邊 達 也	
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授	吉山友二	
	(副査)	北里大学教授	本間 浩	
	(副査)	北里大学教授	松原 肇	
	(副査)	北里大学教授	成川 衛	
〔論文題目〕 Investigation toward improvement of postmarketing safety measures in Japan (使用成績調査の現状を踏まえた医薬品製造販売後安全対策の改善に向けた検討)				
〔論文審査結果の要旨〕 医薬品の安全性情報は承認前後を通じて継続的に収集され、承認後は日常診療の中で実施される観察研究や副作用自発報告に基づく情報収集が主体となる。 近年、日本人患者における臨床試験データが少ない状態で承認を受ける医薬品が多く存在すること、腫瘍用薬、化学療法薬および生物学的製剤など製造販売後の使用で重篤な副作用が懸念される医薬品が増加してきていることなどから、使用成績調査を含めた製造販売後安全対策の重要性が増してきている。しかしながら、これまで製造販売後に収集される安全性情報等の質を体系的に評価した研究は行われていない。 本研究では、承認前後で得られる医薬品の安全性情報プロファイルの違いを確認し、質の評価指標として一般に観察研究で発生すると言われている副作用の過少報告が使用成績調査でも発生しているかを確認するとともに、その原因が探求された。また、使用成績調査を実施する医療機関、情報を活用する医療従事者（薬剤師）および調査を依頼する製薬企業に対し調査を実施し、日本における使用成績調査の実態が把握された。研究概要を以下に述べる。 先ず、添付文書を基にした安全性情報の過少報告に関する研究である。 製造販売後調査等（Post Marketing Surveillance：以下、PMS）の結果に基づき添付文書が改訂された189品目の添付文書を研究の対象とした。承認時までの臨床試験での副作用発現率（ARR-NDA）、製造販売後の使用成績調査での副作用発現率（ARR-PMO）、製造販売後臨床試験での副作用発現率（ARR-PMI）のデータを検討した。 ほとんどの品目においてARR-NDAがARR-PROよりも高い傾向にあることが示された一方、ARR-NDAとARR-PMIには一方的な偏りは見られなかった。さらに、承認時までの臨床試験で最も発現頻度の高かった個別副作用について、承認前後の発現率の差と、全体副作用発現率				

の差の関係を分析したところ、両者に相関が見られた。

使用成績調査においても既知、頻度の高い副作用を中心に過少報告が発生しており、使用成績調査での副作用発現率は承認時までの臨床試験での副作用発現率と比べ低下することが示された。その原因として、使用成績調査で実際にデータ収集をする段階における医療機関内のサポート体制不足、そこから起因する使用成績調査そのものにおける調査票作成過程の不明瞭な点が示唆された。

副作用の過少報告の発生を防ぐためには、使用成績調査における調査対象項目や品目を絞り、重要な情報の収集にリソースを集中することが考えられる。併せて、他の手段（医療情報データベース、自発報告データベースなど）の充実とその積極的な利用を図っていくことも重要である。

次に、使用成績調査に関する医療機関および製薬企業への調査研究である。

薬剤師は使用成績調査での製造販売後の副作用発現率の情報を優先するという調査結果を得た事から、医療現場において過少報告により発現率の数値が低下傾向にある製造販売後の値が優先される危険性が示唆された。現行の添付文書の記載方法の問題点、医療従事者（薬剤師）が優先する情報の影響も考慮すると、添付文書のみを情報源に副作用情報を判定することの危険性が示されたと考えられる。

さらに、添付文書に記載された副作用情報の頻度の算出法に関する研究である。

189 品目中、添付文書の「重大な副作用」および「その他の副作用」に記載のある個別副作用について、① 治験での結果と使用成績調査での結果を合算したと記載がある品目は75品目、② 合算していると推察される品目は72品目、③ 承認前後でより数値の高い方を記載している品目は15品目、④ 判定不能（情報不足を含む）は27品目であった。

添付文書での個別副作用の発現頻度について、承認時までの臨床試験での数値と使用成績調査での数値を合算して記載している添付文書が多かったことから、より症例数が多くかつ発現頻度の低い使用成績調査から得られた情報に全体の副作用発現率の数値が引っ張られ、見かけ上、副作用頻度の低下（過小評価）につながる恐れも示唆された。

以上、添付文書を活用する側として、薬剤師も添付文書の数値のみにとらわれず、データソースを確認することや、承認時と再審査終了時で副作用発現率に大きな乖離のある医薬品はその再審査報告書等を確認するなど、情報を利用する側の意識の変革も求められている。

今後、医療機関、製薬企業の双方で製造販売後の安全対策について広く議論をし、使用成績調査という枠にとらわれず製造販売後の安全対策を検討すべきと考える。本研究内容の主要部分は英文雑誌（Springer Plus）等に投稿受理されている。

本研究の成果は、我が国における医薬品の製造販売後安全対策の改善に向けた大変有用なものである。よって、本研究の論文を提出した渡邊達也氏に、博士（医薬開発学）の学位を授与することは妥当であると判定した。