





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 <b>1513</b> 号	氏 名	岩 崎 麻 美
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	   
<p>[論文題目]</p> <p>Research for Effective Pharmacovigilance Activities based on Comparisons of Risk Management Plan between Japan and EU          (日本と欧州のリスク管理計画の比較に基づく医薬品の安全性監視活動の効果的な実施のための研究)</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>かつて日本での新薬の承認は欧米に比べて遅れていたことにより、日本での販売開始にあたり欧米で先行して集積された安全性情報を利用可能であった。近年は医薬品の世界同時開発が増加し、日本・米国・欧州ではほぼ同時期に承認される新薬が増加しており、日本における新薬の市販後安全対策の重要性は格段に高まっている。</p> <p>新薬の適正かつ安全な使用のために、上市後も安全性及び有効性情報を収集し、必要な情報を提供しなければならない。このためのツールとして、欧州では 2005 年から、日本では 2013 年から、医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan : 以下、RMP) の制度が導入され、現在はすべての新薬に RMP が定められている。RMP とは、各医薬品の承認時にその想定される重要なリスク (Safety Concern : 以下、SC) を特定し、それを踏まえて市販後の安全性監視活動 (Pharmacovigilance : 以下、PV) とリスク最小化活動の計画を策定するものである。</p> <p>日本では、RMP において特定されているさまざまな SC について、その特性に応じた適切な手法によって情報が収集される必要があるにもかかわらず、画一的な PV が実施されている状況にある。しかしながら、これまで個々の SC の特性に応じた PV のあり方に関する研究はなされていない。</p> <p>本研究では、日本に先行して RMP 制度を導入した欧州における RMP の SC 及び PV を調査し、PV の根拠となる要因を検討するとともに、最近の日欧の共通承認品目に係る SC 及び PV を比較検討した。得られた結果に基づき、日本における新薬の安全対策のさらなる充実を目指した PV の効果的な実施について考察されている。</p>			





2013年及び2014年に欧州で中央承認された新有効成分含有医薬品49品目のRMPを研究対象とした。各薬剤について掲げられている重要なリスク(SC)を、先行論文に基づき「特定の有害事象のリスク」と「使用状況のリスク」(高齢者・小児・妊産婦等、合併症を有する患者、薬物相互作用、長期使用時の安全性など)に分類し、また、安全性監視活動(PV)の内容を非臨床試験、臨床試験(介入研究)、観察研究(非介入臨床研究)に分類し、薬剤特性、SC及びPVの関係を分析した。さらに、欧州の特性分析薬剤のうち、2016年8月までに日本で同じ効能で承認された医薬品20品目を研究対象とし、同様の方法で、日本のRMPに係る薬剤特性、SC及びPVの関係を分析し、欧州のSC及びPVとの比較を行った。

欧州における市販後安全対策の特性分析並びに日欧のSC及びPVの比較分析の結果、日本のSCでは承認時までにある程度明らかにされている特定の有害事象(特定されたリスク又は潜在的リスク)に焦点が当てられているのに対し、欧州のSCは臨床現場で必要となる情報を広く挙げていることが浮き彫りとなった。また、欧州では追加的PVを実施するSCが全体では約半数に過ぎず、既知の(特定された)SCにおいては4割にも満たなかったのに対し、日本ではSC全体の8割、既知のSCの9割に実施されており、追加的PVを既知の有害事象に関する追加情報の収集に利用した。さらに、欧州では一つ一つの追加的PVによって評価対象とされるSC数が少なく、薬物相互作用、催奇形性に対しては非臨床試験、長期投与時の安全性に対しては実施中の臨床試験の期間延長、適応外使用や感染症に対しては観察研究が多く実施されるなど、SCの各々に対し、その特性に応じて多様な追加的PVを使い分けていた。

以上の結果から、日本においても、(1)臨床現場での使用を想定し、「特定の有害事象」のリスクに偏らずにSCを挙げ、必要な安全性情報を継続的に収集すること、(2)追加的PVの必要性そのものを検討し、通常のPVのみで情報収集が可能なSCに対しては追加的PVを実施しないこと、(3)非臨床試験や種々のタイプの観察研究も追加的PVとして位置付けてこれを利用することを提案し、個々の医薬品において設定されたSCに基づいたリサーチクエッションを立て、さまざまな角度から安全性情報を収集する必要性を指摘した。また、RMPでの安全対策には安全性情報収集・評価のみならず、評価された情報を活用し医療現場のリスクを最小化することまで含まれることを踏まえると、既知の有害事象に関しては、更なる情報収集よりも、既に得られている情報に基づいたリスク最小化策の充実の方がより重要な安全対策に位置づけられるとしている。さらに、医療機関及び企業のリソースには一定の制約があることから、追加的PVによる情報収集活動は既知の有害事象ではなく、未知のリスク検出や特定の使用状況に焦点を当て、これらに即した手法の追加的PVを組み合わせることにより、幅広い情報を効率的に収集し、リスク最小化策をさらに充実させることが必要であると考察している。

本研究の成果は、我が国における医薬品の安全性監視活動の効果的な実施に大変有用なものであり、その主要部分は英文雑誌(Pharmaceutical Medicine)に投稿受理されている。よって、本研究の論文を提出した岩崎麻美氏に、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。

# 最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 <b>1513</b> 号	氏 名	岩 崎 麻 美
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	
<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、平成29年6月20日に審査委員会を開催し、岩崎麻美 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、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p>			