

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

岩崎 麻美

【題目】 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）

【背景・目的】

かつて日本での新薬の承認は欧米に比べて遅れていた。視点を変えると、これにより、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。

新薬の適正かつ安全な使用のために、企業及び規制当局は、上市後も安全性及び有効性情報を収集し、それらに基づいてベネフィットとリスクを評価した上で、臨床現場に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。SC は、重要な特定されたリスク、潜在的リスク、不足情報に分けられ、PV は、通常 PV（有害事象の自発報告等）と追加的 PV（介入・観察研究等）から成る。通常 PV はすべての SC に対して実施されるが、追加的 PV は SC の特性によって必要と判断された場合にのみ実施される（図 1）。

他方、日本の承認後の安全性情報の収集は GPSP 省令（医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令）によって制度化されており、PV の手法としては使用成績調査及び製造販売後臨床試験のみが規定

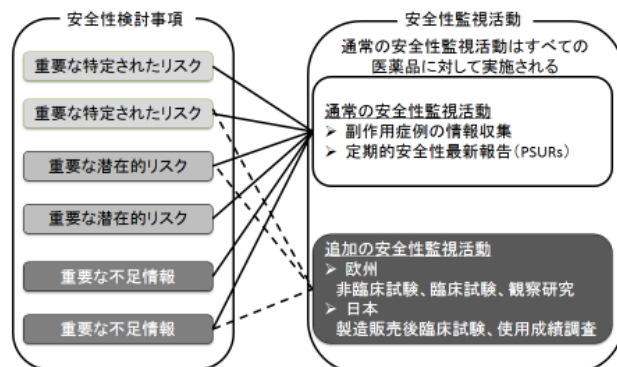


図 1：SC と PV の関係

されている。このため、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。

そこで本研究では、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する。

【方法】

(1) 欧州における市販後安全対策の特性分析

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。EMA（欧州医薬品庁）のウェブサイトから各薬剤の審査報告書を入手し、そこからRMPのSC及びPVに関する情報を抽出した。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）に分類した。これらに基づき、薬剤特性、SC及びPVの関係を分析した。

(2) 日欧のSC及びPVの比較分析

(1)で対象とした薬剤のうち、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、PMDA（医薬品医療機器総合機構）のウェブサイトから入手した各薬剤のRMPに基づき、SC及びPVに関する情報を抽出した。これらについて、(1)と同様の方法で、日本のRMPに係る薬剤特性、SC及びPVの関係を分析した。その上で、これら日欧での共通した品目同士で日欧のRMPの内容を比較検討し、それらの特徴を分析した。

【結果】

(1) 欧州における市販後安全対策の特性分析

欧州のRMPにおける1品目あたりのSC数の中央値は17.0であり、ATC分類のL（抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬）及びN（神経系）の品目で多かった。SCの総数は813で、その内訳は重要な特定されたリスク206（25.3%）、潜在的リスク287（35.3%）、不足情報320（39.4%）であった。特定された又は潜在的リスクの多くが「特定の有害事象のリスク」であったのに対し、不足情報のほとんどは「使用状況のリスク」であった。追加的PVの総数は300であり、その内訳は臨床試験143（47.7%）、観察研究73（24.3%）、非臨床試験72（24.0%）であった。

SC と追加的 PV の関係を分析すると、総数 813 の SC のうち約半数に追加的 PV が実施されていた。重要な潜在的リスクの 57.5% に追加的 PV が実施されているのに対し、特定されたリスクにおいては 38.8% に過ぎなかった。薬物相互作用、催奇形性については非臨床試験が、長期投与時の安全性については臨床試験（承認申請資料となった臨床試験の期間延長など）が、投薬過誤、適応外使用については観察研究が多く実施されていることが明らかになった。

(2) 日欧の SC 及び PV の比較分析

同一品目間の比較において、日本の RMP における SC の総数は欧州の約 6 割であった。重要な特定されたリスク数には大きな差はなく、潜在的リスク数については欧州が日本の約 2 倍、不足情報数については欧州が日本の約 4 倍であった。図 2 に日欧の SC の内訳を示した。日本の SC の約 7 割が「特定の有害事象」のリスクであるのに対し、欧州は「特定の有害事象」と「使用状況」のリスクがほぼ半数ずつであった。また、日本では約 8 割の SC に対して追加的 PV が実施されており、重要な特定されたリスクについては約 9 割に実施されていた。さらに、1 つの追加的 PV あたりの SC 数の中央値は、欧州が 1.0（四分位範囲 1.0-2.0）であるのに対し、日本は 7.0（同 2.8-14.0）であった。

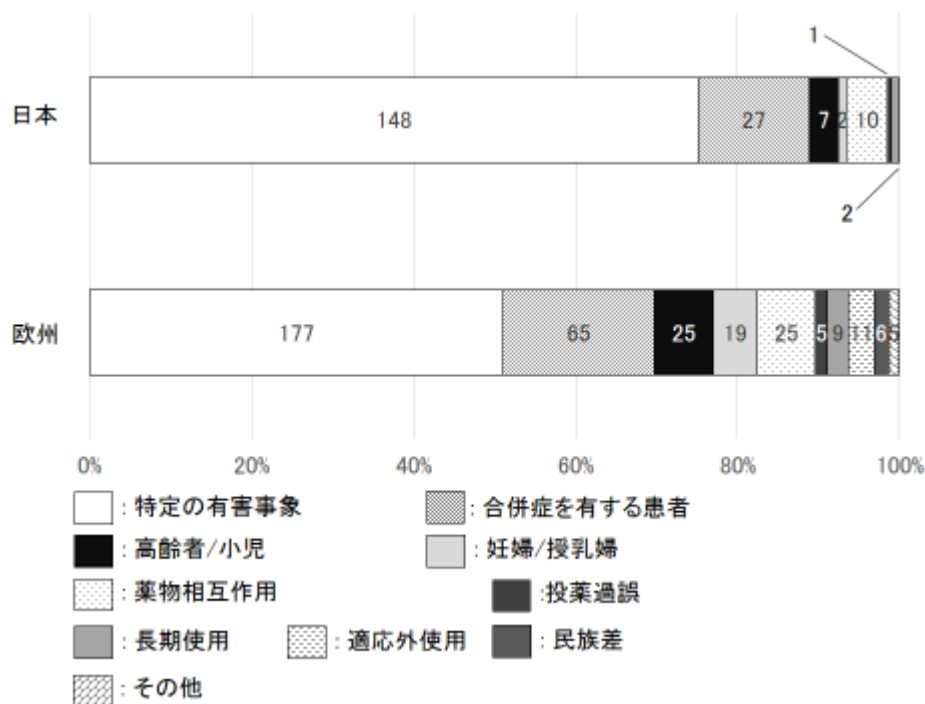


図 2：日本及び欧州の SC の内訳

【考察】

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と考えられた。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ていることが明らかとなった。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 を使い分けている状況が認められた。

これらを踏まえると、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により、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できるようになると考える。また、医薬品の世界同時開発が増加していることから、SC 及び PV の国際的な整合化の検討も必要となろう。

科学の進歩によって病態の解明が進み、さまざまな作用機序を持つ新薬が上市されるにつれ、迅速かつ多様な安全対策が求められてきている。医薬品の販売開始時に得られている安全性情報は限られており、欧米と日本の医療現場では併用薬の使用状況等も異なることから、既知の有害事象について日本でさらなる情報を収集し、評価することは重要な安全対策のひとつである。しかしながら、欧米とほぼ同時期に販売を開始する新薬が増加し RMP が導入されたこと、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、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ほうがより重要な安全対策に位置づけられると考える。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えられる。