





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1570号	氏 名	池田 純司
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	竹内 正弘 岡田 信彦 鈴木 幸男 成川 衛	   
〔論文題目〕 Postmarketing Risk Evaluation of First-in-class Drugs in the U.S. based on Analyses of Postmarketing Safety Regulatory Actions (製造販売後安全性措置の分析に基づいた米国ファーストインクラス薬剤の製造販売後のリスク評価)			
〔論文審査結果の要旨〕 近年の創薬技術の進歩と手法の変化とともに、既存の医薬品とは異なる新たな作用機序を有する新薬 (First-in-class (FIC) 新薬) が世界的に数多く上市されている。このような FIC 新薬は、病に苦しむ患者に対して新たな治療を提供する一方で、先行する既存薬の安全性情報を十分に適用することが難しいことから、市販後に明らかになる副作用等のリスクが、同種同効薬が存在する新薬に比較して高い可能性がある。現在、多くの新薬について最初に臨床開発が行われ、最初に承認・上市されるのは米国であるが、米国で承認された新薬を対象として、FIC 新薬と市販後の副作用リスクの関係を評価した研究はない。新薬の上市後に重大な副作用等の問題が生じた場合、規制当局により製造販売後安全性措置 (Postmarketing Safety Regulatory Actions: PSRAs) が講じられ、これは新薬の市販後のリスクを評価するための指標の一つとして用いることができる。これらを背景として、池田氏は、近年米国で承認された新薬を対象に、PSRAs を指標として FIC 新薬の市販後の副作用リスクについて分析するとともに、今後必要となる対応について考察した。 本研究では、先ず、2003 年から 2013 年の 11 年間に米国で承認された新薬を対象として、FIC 新薬において PSRAs が講じられる確率をその他の新薬と比較した。その結果、薬剤特異的 PSRAs が講じられる確率は、FIC 新薬ではその他の新薬の約 2 倍であることが示された。一方、薬剤特			

異的 PSRAs と関連する副作用（有害事象）の内容は多岐に渡っており一定の傾向は示されず、MedDRA（国際医薬用語集）による基本語グループでの副作用の発現状況にも差はないとの結果であった。次いで、PSRAs への影響が示唆される種々の要因及び FIC 新薬に該当するか否かを説明変数に設定し、多変量ロジスティック回帰分析により PSRAs に与えるこれらの要因の影響を分析・評価した。その結果、薬効分類（ATC 分類）の抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬に属する医薬品及び FIC 新薬であることが薬剤特異的 PSRAs に関連する統計学的に有意な因子として特定された。また、Cox 比例ハザードモデルによる分析の結果、承認後初回の薬剤特異的 PSRAs が講じられるまでの時間は、抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬、FIC 新薬及び審査期間が 1 年未満であった新薬において有意に短いとの結果が得られた。


これらの結果を踏まえて、池田氏は、FIC 新薬を開発する際には、リスクが高いことを念頭により慎重に安全性評価を行う必要があり、薬剤プロファイル、治療域、対象疾患に応じた適正なリスク最小化計画の作成と、より早期の製造販売後の安全性監視体制の構築（医療情報データベースなどを有効活用した薬剤疫学的アプローチを含め）が重要であるとしている。これまでに新薬と市販後のリスクの関係を論じた研究はいくつか公表されているが、本研究では、（1）多くの新薬が最初に承認・上市される米国での新薬を対象とし、FIC 新薬に着目した分析を行ったこと、（2）PSRAs としての網羅性を高めるために医薬品の市場撤退とラベル（添付文書）への黒枠警告の表示のみならず警告表示を含めたこと、（3）アウトカム指標としての PSRAs について、当該新薬が直接の原因となった薬剤特異的 PSRAs と、他の薬剤で認められたクラスイフェクトに関連する PSRAs 並びに薬剤性アレルギー及び薬剤性肝障害に関連する PSRAs とを区別して分析したこと等の特徴を有する。

今後の新薬開発は、ペプチドや抗体医薬といったタンパク質医薬、核酸医薬を含めてモダリティが多様化していくことが想定され、それに伴い、新規で多様な作用機序を有する医薬品が多数上市されていくことになることが想定される。新薬承認タイミングの相対的な早期化の動きとも相俟って、医薬品市販後のリスク管理（安全性監視、リスク最小化）の活動がますます重要となってくる。池田氏の研究成果は、今後開発・上市される新薬の開発及び市販後のリスク管理の活動を計画し実践する際に重要な知見を提供する、実際的かつ有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌（Pharmacoepidemiology and Drug Safety）に原著論文として投稿受理されている。

以上のことから、池田氏の本研究は博士（医薬開発学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1570号	氏 名	池田 純司
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	竹内 正弘 岡田 信彦 鈴木 幸男 成川 衛	
<h2>成 績</h2> <h3>合 格</h3> 〔試験結果の要旨〕 <p>論文審査担当者は、2019年1月21日に審査委員会を開催し、池田純司氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、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>			