





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1 6 3 2 号	氏 名	星 野 優 子
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	松原 肇 岡田 信彦 尾鳥 達也 成川 衛	   
〔論文題目〕 A comparison of concordance on safety information on drug labeling and timing of safety related label changes in Japan and the United States (日米の添付文書で伝達される安全性情報の一致性と改訂時期の比較) 〔論文審査結果の要旨〕 添付文書は、医療従事者に対し医薬品の適正使用に関する情報を伝達するための第一義的な役割を果たす文書であり、その位置づけや期待される役割は、各国において共通である。医薬品開発のグローバル化に伴い重要な安全性情報が多地域から集積されるようになってきていることを踏まえると、添付文書の注意喚起内容は国際的に整合し、かつ同時に更新されることが期待されるが、これを具体的に分析した先行研究は存在しない。同一の医薬品について、添付文書により提供される安全性情報が国によって異なる、あるいは提供される時期に違いがある場合、最新の情報が提供されない国において医薬品の適正使用が行われず、患者に不利益をもたらす可能性がある。これらの実態を明らかにすることを目的に、星野氏は、日米で同時期に承認された新薬を対象として、先ず、承認後に講じられた添付文書改訂の一致性及び同時性を評価し、次いで調査対象医薬品を拡大し、その承認時の添付文書における注意喚起内容の一致性を評価した。これらの結果に基づき、添付文書を通じた医薬品に関する情報提供の最適化のための方策について考察した。 日米における添付文書改訂の一致性及び同時性に関する研究では、2014～2018年に日米で同時期に承認された新薬（新有効成分医薬品）を対象に、両国での重要な添付文書改訂の有無、内容及び時期を調査した。研究対象とした31の医薬品について計115件の重要な添付文書改訂が行われたが、このうち日米で一致して講じられた改訂は40件（34.8%）であり、添付文書改訂に関わる意思決定の一致性は低いことが示された。また、このうち同時改訂（改訂日の差が30日以内）は3件にとどまり、残り37件についてどちらの国の改訂が先行したかは半々であった。			

添付文書改訂の日米間のタイムラグの発生に影響する因子を分析した結果、いずれかの国の規制当局からの添付文書改訂指示の存在及び各国の副作用報告データベースにおける自国民の報告の存在が関連していることが示された。

日米における承認時の添付文書における注意喚起内容の一致性に関する研究では、2014～2020年に日米で同時期に承認された新薬（新有効成分医薬品）を対象に、承認時点の両国の添付文書における注意喚起事項を特定し、その一致性を評価するとともに、一致性に関連する要因の分析が行われた。また、警告欄による注意喚起事項に焦点を絞った一致性の評価も行われた。研究対象とした45の医薬品について、日米両国で注意喚起された事項の総数に占める一致した注意喚起事項の数の割合の平均は20.4%であり、日米両国を含む国際共同治験が行われた場合に一致割合が高くなる傾向が示唆された。警告欄の設定有無が日米で一致する医薬品は26製品（57.8%）であり、両国で警告欄が設定された9医薬品における、警告欄の注意喚起事項の総数に占める一致した注意喚起事項の数の割合の平均は32.9%であった。添付文書において、警告は、死亡又は極めて重大な事象につながる可能性がある場合など特に注意を喚起する必要がある場合に設定されるものであるが、警告欄に限定した評価でも注意喚起内容における両国間の不一致が確認された。

これらの研究結果を踏まえて、星野氏は、添付文書での注意喚起内容の日米での一致性は添付文書の記載要領の違いを考慮しても高くなく、各国特有に追加された情報が不一致の要因となっていること、さらに、その後の添付文書改訂においても一致性は低く、同じ内容の改訂でもタイムラグが生じていることを指摘した。そして、添付文書から得られる安全性情報とその時期が国によって大きく異なることに関する原因の究明及び効果的な対策の特定のためには、各国特有の添付文書作成プロセスを評価する必要があるが、注意喚起内容の決定や添付文書改訂に至る検討内容や判断結果は日米ともに公開されておらず、今後、添付文書内容の決定及び改訂に関する意思決定プロセスのさらなる透明化が必要であると結論している。

星野氏の研究は、医薬品の適正使用情報を関係者に伝達するための基本資材である添付文書について、日米で同時期に承認された新薬にベースを揃えて内容（初回承認時及びその後の改訂）を比較し、また、その一致・不一致に影響する要因を分析したものである。今後、グローバルな医薬品開発がますます進展する中、添付文書により提供される安全性情報の国際協調が推進されることが求められており、これについて検討していく上で重要な基礎的知見を提供する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に原著論文として投稿受理されている。

以上の研究成果は、今後の医薬品の実務的な安全対策に貢献することが期待され、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