

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）

氏名：星野 優子 印

【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）

【背景・目的】

医薬品に付随して提供される「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ものであり、医薬品のライフサイクルを通じて更新され、常に最新の情報が反映される。添付文書の位置づけや期待される役割は、日本・米国・欧州などの医薬品に関する規制が整備された国において共通である。現在、新薬開発の多くは、世界の多地域で同時期に臨床試験や規制当局への承認申請を行う、いわゆるグローバル開発により行われており、承認取得後の流通や安全性情報の収集・評価もグローバルに行われている。

医薬品の承認時までには得られる臨床試験からの情報には限りがあるため、製造販売後も継続的に安全性のモニタリングを行うこと、薬物治療に関する意思決定が適切に行われるよう医療従事者や患者にタイムリーに情報を提供することは重要である。さらに、新規医薬品へより早期のアクセスを可能とすることを目的に、迅速承認制度などの薬事規制の多様化が進んでおり、限られた臨床試験情報に基づき医薬品が承認される事例も増加傾向にある。この場合、臨床試験中にはわからなかった情報が製造販売後に初めて明らかになることも想定される。したがって、製造販売後の安全性モニタリング、ならびにそこで得られた情報をタイムリーに全世界で共有することの重要性は一層高まっていると考えられる。

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ふまえ、添付文書の注意喚起内容は国際的に整合（一致性）し、かつ同時に更新される（同時性）ことが期待される。しかしながら、注意喚起内容の一致性に関する先行研究では、添付文書上の文字数を国際的に比較するにとどまっている。また、各国規制当局が医薬品の適正使用に関して発出する safety advisory に着目した別の先行研究では、注意喚起内容の国際的な不一致が示唆されているものの、対象医薬品が一部の国で未承認であった可能性や、各国で承認時に利用可能であった安全性情報の違いが考慮されておらず、注意喚起内容の不一致を結論づけるには限界があった。

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、また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。したがって、これらの実態を明らかにすることを目的に、日米で同時期に承認された新薬を対象に、添付文書による注意喚起内容の比較分析を行うこととした。まず、承認後に講じられた添付文書改訂の一致性および同時性を評価した（研究1）。研究1から添付文書改訂の不一致がみられたことから、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（研究2）。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。

【方法】

研究1

研究コホート特定：2014～2018年に日本で新有効成分医薬品として承認された医薬品のうち、米国でも同時期に承認された医薬品（日米での承認日の差が180日未満と定義）を研究対象とした。

添付文書改訂内容のレビュー・収集：研究対象となった医薬品について、公開されている添付文書データベースを用いて、日米における承認日から本研究のデータカットオフ日（2020年1月31日）までに講じられた添付文書改訂を特定した。安全性に関連する注意喚起が新たに加えられた場合、その内容および

改訂日を収集した。新たな注意喚起が添付文書の特定のセクションに加えられた場合、その注意喚起を特に「重要な添付文書改訂」と定義した。

添付文書改訂内容の一致性評価：一致性評価の客観性を担保する目的で、新たな注意喚起事項は Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.0 を用いて基本語 (PT) に読み替えた。同一医薬品について追記された注意喚起の MedDRA PT が日米で一致する場合、それらを日米で一致して講じられた添付文書改訂と判断した。

添付文書改訂の同時性評価：重要かつ日米で一致して講じられた添付文書改訂について、日米における改訂日の差を算出した。改訂日の差が 30 日以内であった場合を同時改訂、30 日超の場合をタイムラグありと定義し、全体の件数に占める同時改訂となった件数の割合を算出した。次いで、添付文書改訂のタイムラグの発生に関連する可能性がある因子として、(1)日米両国を含む国際共同治験の有無、(2)規制当局からの添付文書改訂指示の有無、(3)日本の副作用報告データベース JADER における日本国内症例報告の有無、(4)米国の副作用報告データベース FAERS における米国国内症例報告の有無、(5)各国における製造販売業者 (MAH) の一致・不一致、(6)ATC 分類 (抗悪性腫瘍薬/その他) の 6 つを選択し、(1)30 日を超える改訂日の差、(2)日本での添付文書改訂の著しい遅れ (90 日以上)、(3)米国での添付文書改訂の著しい遅れに対する影響を分析した。(Fisher の正確確率検定、有意水準は $p=0.1$)

研究 2

研究コホート特定：研究 1 から対象を拡大し、2014~2020 年に日本で新有効成分医薬品として承認された医薬品のうち、米国でも同時期に承認された医薬品とした。

承認時添付文書における注意喚起事項のレビュー・収集：研究対象となった医薬品について、公開されている添付文書データベースを用いて、承認時点の日米の添付文書における注意喚起事項を特定した。

添付文書注意喚起事項の一致性評価：研究 1 と同様に、注意喚起事項は MedDRA を用いてコーディングし、同一医薬品で MedDRA 基本語が日米で一致する場合、それらを日米で一致する注意喚起と判断した。一致率は、両国で一致する注意喚起 (基本語) 数を両国で注意喚起された基本語の総数で除することで算出した。次いで、4 つの要因別 [(1)日米両国を含む国際共同治験の有無、(2)ATC 分類 (抗悪性腫瘍薬/その他)、(3)画期的医薬品 (First-in-Class, FIC) であるか否か、(4)承認が先行した国別、(5)MAH の一致・不一致] に一致率の分布の異同を評価した。(Mann-Whitney U test, 有意水準は $p=0.1$)

警告欄注意喚起事項の一致性評価：研究対象となった医薬品の添付文書における警告欄の設定の有無を特定し、両国での一致を評価した。両国ともに警告欄の設定がある場合、注意喚起事項を MedDRA でコーディングし、同様に一致性を評価した。また、少なくとも 1 ヶ国で注意喚起された事項を対象に、警告の状況 (両国で警告、日本のみで警告、米国のみで警告) を特定し、警告欄における注意喚起の日米での一致性を評価した。また、欧州規制当局が発行している Important Medical Event List を参照し、製造販売後の安全性監視活動において特に注目すべきとされている事象に限定して同様の評価を行った。

【結果】

研究 1

31 医薬品が研究対象となった。データカットオフ日時点で、31 医薬品について計 115 件の重要な添付文書改訂があり、このうち日米で一致して講じられた改訂は 40 件 (40/115, 34.8%)、一方の国でのみ講じられた改訂は 75 件 (75/115, 65.2%) 確認された。75 件の不一致の内訳は、他方の国で承認時からすでに注意喚起があったものが 32 件、データカットオフ日まで他方の国で注意喚起がないものが 43 件であった。日米で一致した 40 件の添付文書改訂のうち、同時改訂は 3 件 (7.5%) であった。タイムラグありの 37 件のうち、17 件は米国での改訂が先行し、20 件は日本での改訂が先行した (Fig 1)。40 件の改訂日の差の中央値は 141 日 (最小~最大: 2~1217 日) で、4 件で 2 年超であった。添付文書改訂のタイムラグの発生に影響する因子を分析した結果、日本の規制当局からの添付文書改訂指示の有無と、JADER における国内症例報告の有無は 30 日を超える日米の改訂日の差の発生に有意に関連していた (それぞれ $p=0.0489$, $p=0.0176$)。日本における改訂の著しい遅れと JADER における国内症例報告がないことは有意に関連していた ($p=0.0786$)。また、米国における改訂の著しい遅れは米国の規制当局からの改訂指示がないこと、FAERS における国内症例報告がないことと有意に関連していた (それぞれ

p=0.0743, p=0.0958)。

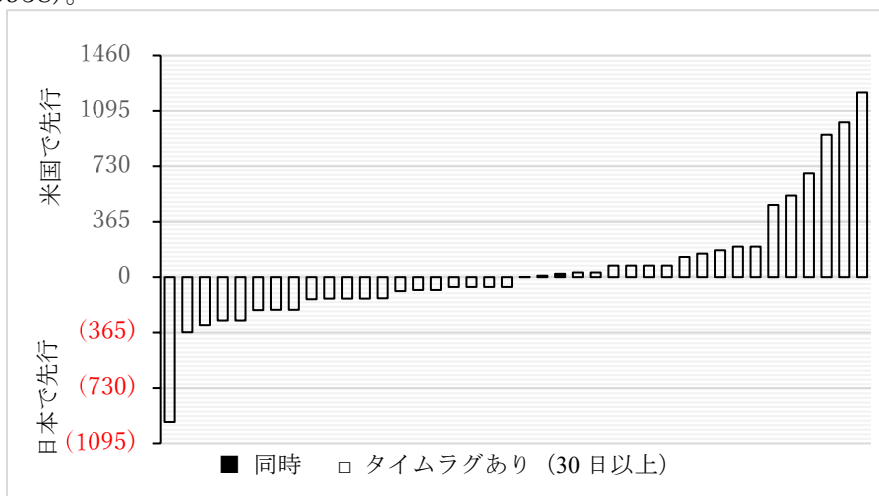
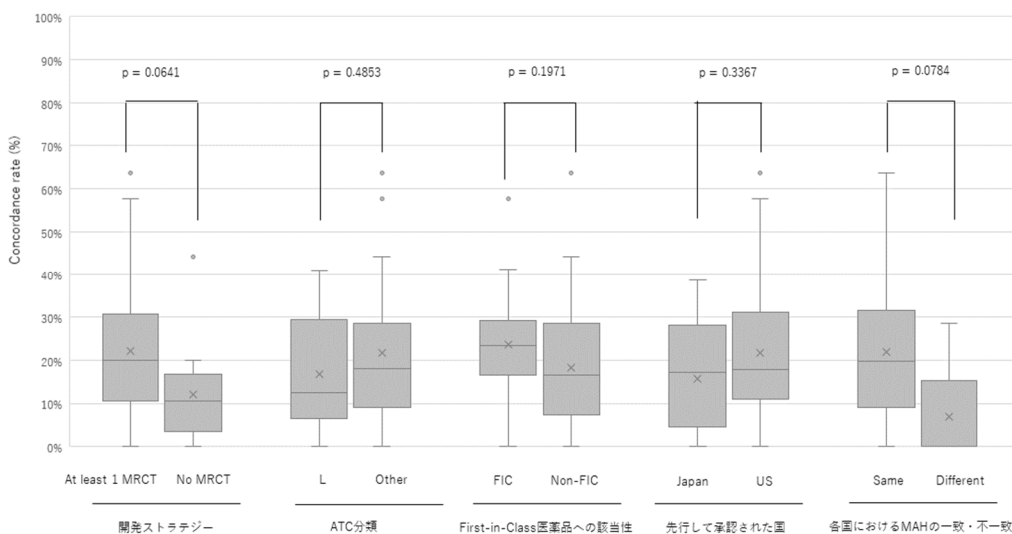


Fig 1. 日米で共通して講じられた 40 件の添付文書改訂における改訂日の差

研究 2

45 医薬品が研究対象となった。各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を算出した結果、平均は 20.4%であった (最小~最大: 0~63.6%)。日米両国を含む国際共同治験がない場合および両国で MAH が不一致の場合に一致する注意喚起事項の割合がより低くなる傾向が示唆された (それぞれ $p=0.0641$ および 0.0784 , Fig2)。45 医薬品のうち、警告枠の設定有無が日米で一致する医薬品は 26 製品 (57.8%), 両国で警告枠の設定有無が異なるものは 19 製品 (42.2%)であった (Table 1)。両国で警告枠が設定された 9 医薬品について、警告欄の注意喚起事項の総数に占める日米で一致した注意喚起事項の数の割合を算出した結果、平均は 32.9%であった (最小~最大: 0~66.7%)。少なくとも 1 ヶ国の警告欄で注意喚起された事項 81 件について、各国での注意喚起の有無の組み合わせを評価した結果、両国で一致して警告欄で注意喚起された事象は 15 件 (18.5%) にとどまり、安全性監視活動で重視すべきとされる Important Medical Event list に掲載のある事項 45 件に限定した場合も傾向は同様であった (9/45 件, 20.0%)。



MRCT: 日米両国を含む国際共同治験, ATC 分類 L: 抗悪性腫瘍薬, FIC: first-in-class, MAH: 製造販売業者

Fig 2. 承認時添付文書注意喚起事項における日米で一致した注意喚起事項の数の割合

Table 1 日米の警告欄設定有無の分布 (45 医薬品)

		米国	
		警告設定あり	警告設定なし
日本	警告設定あり	9	14
	警告設定なし	5	17

【考察】

医薬品の製造販売業者は、個別の医薬品に対して、その使用にかかる重要な安全性情報である企業中核安全性情報 (CCSI) を決定し、当該製品を販売しているすべての国において CCSI を伝達することが推奨されている (各国の規制当局が特に修正を要求する場合を除く)。このように、各国における添付文書は、CCSI を基とし、これに各国の規制要件や規制当局との協議などに基づく情報を含めて作成される。

研究 1 より、医療環境や薬事規制が類似し、規制当局間の連携も緊密であると考えられる日本と米国の 2 国間においても、両国で一致した添付文書改訂は、31 製品に講じられた全改訂のうち 34.8%にとどまり、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。この結果は、国によって伝達される医薬品の安全性情報に違いがあることを示し、規制当局の safety advisory の国際比較を行った先行研究での報告とも整合する。また、同じ内容の改訂が講じられた場合でも同時改訂の割合は 7.5%と低く、2 年を超えるタイムラグを有する事例も確認された。添付文書改訂を行うべきであるとの結論が一致するのであれば、改訂までのタイムラグはより短いことが望ましい。タイムラグの発生に影響する要因を利用可能な公開情報に基づき検討した結果、規制当局からの添付文書改訂指示の存在およ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。

研究 2 より、承認時添付文書における注意喚起事項のうち日米で共通する事項の割合は、45 製品の平均で 20.4%であり、同時期に承認された新薬であっても注意喚起内容の不一致が承認時からすでに存在していることが明らかになった。日米で共通する注意喚起事項の割合は日米両国を含む国際共同治験がない場合により低くなる傾向が示されたことから、各国での添付文書の注意喚起は、各国の規制当局に提出された申請資料に含まれる範囲の情報に基づき決定されている可能性が考えられた。また、両国で MAH が異なることが一致性の低さと関連していたことから、添付文書に関する意思決定は 1 社内で行われ、同一の医薬品を販売する企業間での共有が十分でない可能性が示唆された。添付文書において警告は、死亡または極めて重大な事象につながる可能性がある場合等、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、この警告欄に限定した評価においても同様に注意喚起内容の不一致が確認された。さらに安全性監視上注目すべきであるとされる事象に限定した場合も、依然として一致性は低かった。

上述のとおり、各国における添付文書を構成する情報は、CCSI と、各国特有に追加された情報に大別される。本研究から、添付文書における注意喚起の内容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添付文書の不一致の要因となっていることが示唆された。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が示された。本研究の新規性は、同時期に承認された新規有効成分医薬品を対象に、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「安全性情報アクセスギャップ」を指摘した点にある。安全性情報アクセスギャップの原因の究明およ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両国ともに公開されていない。このギャップの原因の特定および解消のために、添付文書内容の決定および改訂に関する意思決定プロセスのさらなる透明化が望まれる。今後、迅速承認制度などにより、限定的なデータに基づく薬事承認の事例の増加が見込まれ、医薬品の適正使用のために、医薬品のライフサイクルを通じたグローバルな情報収集ならびにタイムリーな情報提供の重要性は一層高まることが想定される。医薬品は、それがどんなに有効性の高い医薬品であっても、適正使用されるための情報が備わっていなければ医療に貢献することができないとされる。したがって、添付文書内容の決定プロセスの透

明化を通じ、添付文書により提供される安全性情報の国際協調を推進すべきであると考え。これにより、医療従事者から患者への情報提供が最新の知見に基づいて行われることが保証され、各国の医療者が患者の最善の意思決定を支援することが可能になり、居住国によらず患者の利益が最大化されるものと考え。

以上