

医薬品開発過程における安全性情報の管理に関する 臨床薬理学的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/16555

氏名	古川裕之
生年月日	
本籍	福井県
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第561号
学位授与の日付	2003年3月25日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	医薬品開発過程における安全性情報の管理に関する臨床薬理学的研究
論文審査委員(主査)	辻 彰(薬学部・教授)
論文審査委員(副査)	宮本 謙一(医学部附属病院・教授) 山田 清文(薬学部・教授) 横川 弘一(医学部附属病院・教授) 松下 良(研究科・助教授)

学位論文要旨

Abstract

The information about safety affects a subject's decision-making to participate clinical trial. However, it is very difficult to manage information about adverse events which happened in clinical trial. The major reason is that there is much amount of information and the causal relationship with investigational drug administration is indefinite in many cases.

About the adverse event reported by sponsors, the method for evaluating clinical significance effectively and the method of managing information efficiently were investigated.

It analyzed by classifying the adverse events based on evaluation of the grade of health hazard, a generating situation (a generating place, known or unknown, clinical trial phase or post marketing phase), and causal relationship with investigational drug, which were reported to our institution from sponsors in period between September of 1999 and December of 2001.

Based on the results of the this analysis and the questionnaire survey to sponsors, the transmission method of information about adverse events to each trial site from sponsors was investigated. As a result, to classify adverse events in three classes based on the generating situation and the evaluation of causal relationship, to standardize of information item to transmit, and to transmit the standard information by electronic media were proposed.

" Immediate post-marketing surveillance (IPMS) " is a new and characteristic safety management system in Japan. The major problem found in the new IPMS operation is the lack of cooperation from the medical institutions. In order to solve the problem, a model was created based on the contract between the pharmaceutical company and the medical institution. This model is characterized by the clear distinction of a pharmacist's role for effective operation of IPMS.

The consistent safety management from a development stage to Immediate post-marketing phase is required to prevent missing of newly developed medicines, which was put on the market by huge expense, huge time and cooperation of subjects, without sufficient contribution for healthy maintenance.

緒言

画期的な新薬は人類全体の宝であり、新薬の開発は人類の健康維持に大きく貢献する。新薬の開発は、候補化合物の探索、動物での前臨床試験、そして、ヒトでの臨床試験（治験）の順に進められる。

アメリカ合衆国、ヨーロッパ連合、そして日本の3極合意に基づく新しい臨床試験実施に関する基準（Good Clinical Practice : GCP）の完全実施（1998年4月）以後、その基本理念である「倫理性」、「科学性」と「信頼性」を確保するために、治験事務局の設置、業務手順書の作成、審査委員会の設置と機能の充実、治験支援スタッフの配置など臨床試験の実施環境の整備が急速に進められてきた。

同時に、市販後医薬品の有効性と安全性を追跡する市販後調査の実施に関する新しい基準（Good Post-Marketing Surveillance Practice : GPMSP）も実施された。そして、2001年10月からは、薬事法改正を受けて、特に医薬品の市販直後における安全性情報の収集を目的とした「市販直後調査」が導入され、市販後における医薬品の治療的使用時の安全対策の強化が図られた。

また、優れた新薬を少しでも早く臨床使用ができるように、2002年4月に診療報酬の改定（特定療養費制度の拡大）を行い、製造承認もしくは輸入承認後から薬価収載までの期間に限定して、医薬品費を個人負担することにより薬価収載前（市販前）の医薬品の処方を受けられることになった。しかしながら、その適用第1号となった小細胞肺癌治療剤ゲフィチニブ服用患者で、わずか3カ月のうちに39人の死亡例が報告され、その後、死亡症例が81人に増加している

報道されるなど、市販前と市販直後の安全性については嚴重な監視が必要である。さらに、2002年7月に薬事法改正が行われ、厚生労働省の医薬品産業ビジョンに基づいた大規模治験ネットワーク事業（医師主導の治験実施も含む）が2003年4月より開始されることになっており、これまで以上に安全性に関する注意深い監視が求められる。

医薬品の安全性に関する情報は、治験段階では「有害事象」情報として治験依頼者から治験実施医療機関へ、市販後は「副作用」情報として製薬企業から医療機関へと提供される。しかしながら、すでに国内外で市販されている医薬品の国内での承認申請や適応拡大目的の治験においては、因果関係評価が不十分なままに膨大な市販後の副作用情報が治験依頼者に届き、また、十分に評価されないまま治験依頼者から治験実施医療機関に提供されるため、治験依頼者と治験実施医療機関の双方で情報管理面で大きな問題が生じている。

本研究では、医薬品の開発段階から市販直後までの一連のプロセスにおける安全性に関する情報管理方法に関して、問題点の分析と解決策について検討を行った。

1. 臨床試験における有害事象報告の問題点の分析

治験依頼者から本院に報告された有害事象について、その件数と症例数、治験責任医師による情報評価の実態を調査し、有害事象に関する情報の管理、評価、被験者への提供における問題点の分析を試みた。1999年4月から2000年11月に本院に報告された有害事象症例の合計は1907症例であった。これらを発生状況別に分類すると、全体の約70%が市販後に発生していること、全体の約50%が未知の事象であること、全体の80%以上が海外において発生していること、また、全体の約50%が治験薬投与との因果関係が不明であることがわかった。報告された事象を「新規性（未知と既知の区分）」、「健康被害の程度」および「因果関係の評価」で分類すると、治験参加あるいは継続参加への意思に影響すると考えられる「未知」で「死亡もしくは生命の危機がある」かつ「治験薬投与との因果関係が明らかもしくは否定できない」という症例が全体の約22%であった。これらの報告について、治験責任医師に評価を求めたが、評価を行うためには報告情報の内容が不十分であり、その半数が「意思決定」に影響しないとの結果が得られた。

治験依頼者から提供される治験薬の有害事象に関する情報管理においては、提供される情報量が多いこと、また、治験との因果関係が不明の症例が多いことが

大きな問題点としてあげられ、依頼者における因果関係の評価体制の実態と膨大な情報の管理体制の実態について検討を進める必要が生じた。

2. 治験依頼者における有害事象の管理体制に関する調査

有害事象の情報管理上の問題点解決に向けて、治験依頼者における有害事象情報の因果関係評価体制と膨大な情報の管理体制について調査を行い、情報技術の応用も考慮した治験依頼者と治験実施医療機関間の情報伝達方法についての検討を行った。

治験薬と有害事象の因果関係に対する評価基準を持っていたのは全体の64%であり、すべての治験依頼者が因果関係について評価基準を必ずしも有していないこと、そして、評価基準を持つ依頼者の84%が「社内独自基準」を使用しており、全依頼者に共通した因果関係の評価基準が存在しないことがわかった。また、有害事象の因果関係を評価する医師の常駐が依頼者全体の約55%であり、外資系上位10企業では全社で医師が常駐していたのに対し、国内上位10企業では2社に医師が常駐していなかった。また、評価委員会の開催頻度も、国内企業では少なかった。

迅速で正確な情報提供のために有害事象情報のデータベース化については、全体の約90%が有用であると判断していること、情報提供方法として、インターネットや電子媒体（フロッピー・ディスク、CD-R）による提供をあげた治験依頼者が80%であり、有害情報の電子的伝達に対して抵抗がないことがわかった。

3. 臨床試験における有害事象情報の効率的な提供システムの構築

有害事象情報の効率的な管理と伝達における問題点を解決するために、情報技術の利用を前提として、医療機関と治験依頼者の双方が合意できる効率的な情報管理方法と情報伝達方法について検討した。

本院で1997年から始めた有害事象情報のデータベース化の試みから、膨大な有害事象情報の効率的な管理、治験審査委員会での効率的な審議、あるいは、被験者と治験責任医師からの情報提供への迅速な対応のためには、一般的な表計算ソフト（MS-Excel）を用いた治験依頼者からの情報伝達が有効であることがわかった。また、有害事象情報を分類において、「新規性（未知と既知の区分）」、「健康被害の程度」および「因果関係の評価」の3要素に「発生場所（国内・海外の区分）」と「治験中と市販後の区分」を加えることが、有害事象の情報評価と情報

管理において効果的であることがわかった。以上の知見に基づいて、新しい有害事象症例の分類案を作成した。この新しい分類法に従い、1999年9月から2001年12月の28カ月間に依頼者から報告された有害事象4,185症例について分類を行った。その結果、全体の約90%が国外で発生していること、国内で発生した有害事象の約80%および海外で発生した有害事象の約65%が市販後に発生していること、因果関係不明の有害事象が治験中では13%であるのに対し、市販後では55%と約4倍であることが明らかになった。また、全体の約1/3が海外において市販後に検出された因果関係不明の有害事象であることがわかった。

これらの知見に基づいて、「有害事象症例の分類案」と「伝達する情報項目の標準化と電子媒体を用いた伝達方法案」を新規に考案した。分類案の特徴は、臨床的に重要性の高いものを「一例報告A（直ちに報告）」、「一例報告B（1カ月以内報告）」およびラインリストによる「集積情報（3カ月毎に報告）」の3つに分類したことにある（Fig. 1）。また、電子媒体を用いた全依頼者共通様式により有害事象情報を医療機関に提供することにある。この提案についての日本製薬工業協会（以下、製薬協）との合意に向けて1年間の時間をかけて意見交換を進めた結果、製薬協の合意が得られ、その合意案について厚生労働省関係部局との意見調整も行った。そして、最終手続きとして、第23回日本臨床薬理学会（2002年12月、大阪）のシンポジウム「治験中に報告される有害事象の取り扱い」において、医療機関と製薬協の両者の立場から①有害事象症例の分類案と②伝達する情報項目の標準化と電子媒体を用いた伝達方法案を提案した。提示した案についての反対がなかったことから、製薬協内の周知を図り、2003年からこの方法に基づいて、依頼者から治験実施機関への有害事象情報の伝達が行われる。

4. 市販直後における安全性情報の管理

「市販直後調査」は世界に類を見ない我が国独自の安全対策であり、重篤な副作用による健康被害を最小限に防止するために本制度の効果的な実施が望まれる。しかしながら、本制度は、製薬企業から医療機関への調査協力依頼に基づいているため、十分機能するかどうかは医療機関側の副作用情報収集への協力体制により左右される。そこで、モデル医薬品を用いた試験的調査を実施すると同時に、企業に対して「市販直後調査」の取り組み状況と医療機関側（薬剤師）の「市販直後調査」に対する認識度について調査を行い、「市販直後調査」実施上の問題点の分析とその対策を考察することにより、「市販直後調査」の効果的な実施方法について検討を行った。

モデル医薬品を用いた試験的調査により、調査対象薬剤を処方した医師をMRが十分に特定できないこと、医師の本制度への認識が低いことがわかった。また、企業の「市販直後調査」の取り組みにおいては、全体の80%が医療機関側のサポートがどれだけ得られるかについて不安を持っていること、また、全体の約95%が「処方実績に関する情報提供」と「薬剤師の臨床業務を通じた副作用発現状況チェック」など薬剤師のサポートを必要としていることがわかった。また、医療機関へのMRの訪問規制も本制度を実施する上で障害となっていることがわかった。

「市販直後調査」に対する薬剤師の認識度は、本制度の基本5事項（①調査開始時期、②調査期間、③調査対象施設、④調査のための訪問間隔、⑤企業側の調査担当者）について調査したが、本制度導入後約1年が経過したのにもかかわらず、2調査において「正解なし」が全体の約30~39%を占めた。このことは、医薬品の安全性モニターに役割を果たすべき薬剤師においても、本制度に対する認識が非常に低いことを示している。

企業側が医療機関のサポートに期待しているにもかかわらず本制度に対する医療機関側の認識度がかなり低いことは、本制度が十分に機能していないことを示している。本制度を効果的に機能させるためには、薬剤部を中心とした情報収集体制の整備が必要であり、医薬品情報室を中心としたモデルを作成した(Fig. 2)。このモデルは、本制度で調査対象施設に含まれていない保険薬局との緊密な連携を考慮している点と病棟担当薬剤師の病棟での副作用モニターと保険薬局薬剤師の副作用モニターを重要視している点に特徴がある。

まとめ

本研究により、治験における有害事象の情報管理における問題点は、情報量の多さと因果関係評価の不十分さがあげられた。このうち、膨大な情報の管理に対する対策として、有害事象情報を①発生場所（国内・海外）、②新規性（未知・既知）、③健康被害の程度、④発生段階（治験中・市販後）、そして、⑤因果関係の評価により分類することが有効であると考えられた。また、分類後の情報を電子データとして伝達する方法が情報管理の上で有効なことがわかった。これらの方法を用いた有害事象の情報伝達は、製薬協との合意が得られ、国内の標準的方法として2003年より開始される。

また、市販前の薬剤使用と市販直後における安全性の監視強化のために、薬剤師を中心とした安全性情報の管理体制モデルを作成した。このようなモデルを有

効に実施し、医薬品の開発段階から市販直後までの一連のプロセスにおける安全性の管理を十分に行うことは、人類を医薬品による健康被害から守るために、そして、優れた新薬を失わないためにも重要である。

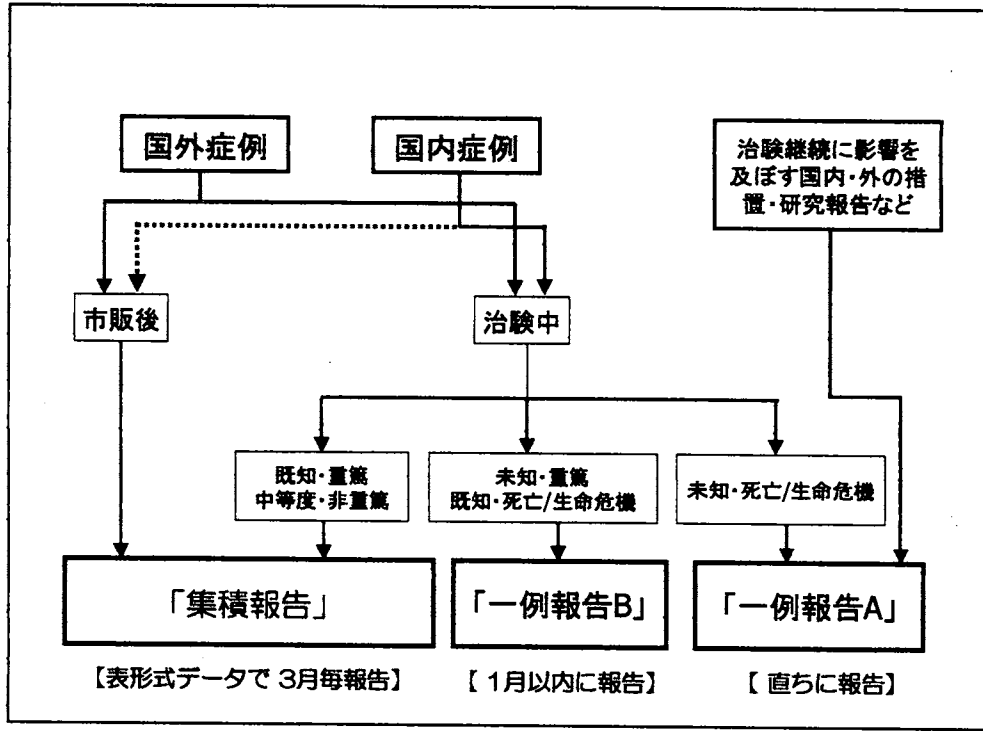


Fig.1 本研究で考案した有害事象情報の分類モデル

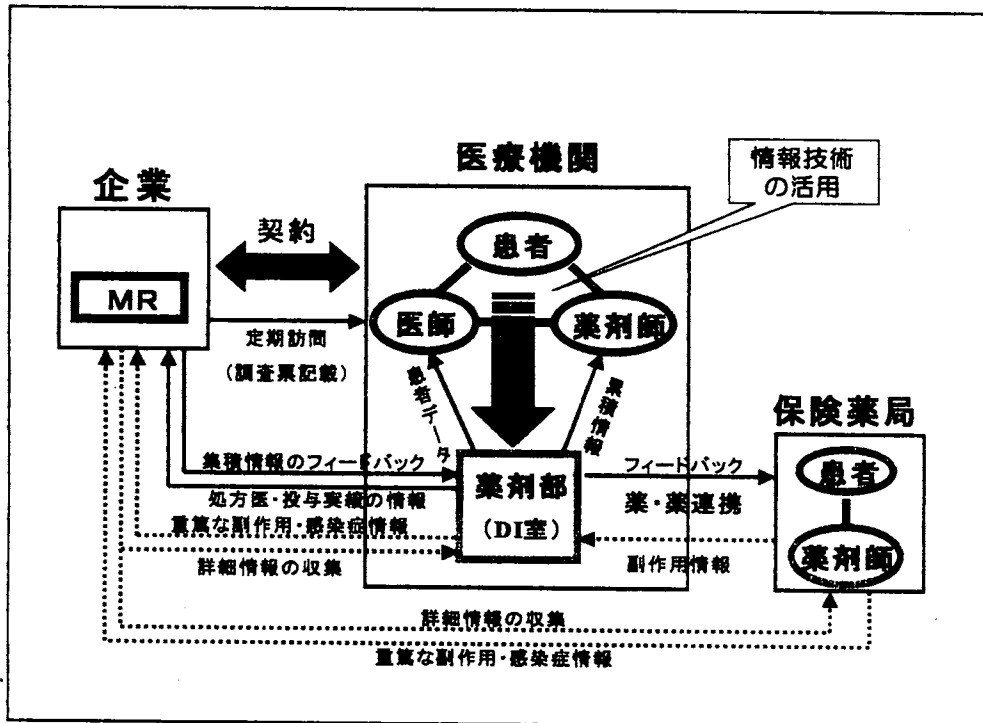


Fig.2 本研究で考案した副作用情報の検出&フィードバック・モデル

学位論文審査結果の要旨

医薬品の安全性に関する情報は、開発臨床試験（治験）段階では「有害事象」情報として、市販後は「副作用」情報として製薬企業から医療機関へと提供される。しかしながら、すでに国内外で市販されている医薬品の国内での承認申請や適応拡大目的の治験においては、膨大な市販後の副作用情報が因果関係評価の不十分なまま企業に届き、それが十分に評価されないまま医療機関に提供されるため、企業と医療機関の双方で情報管理面で大きな問題が生じている。

本研究は、医薬品の開発段階から市販直後までの一連のプロセスにおける医薬品の安全性に関する情報管理方法についての問題点の分析と解決策の検討を行い、以下のような成果を得た。

1. 有害事象報告に対して、企業側に共通した評価基準がないこと、また、その評価体制は、外資系企業に比較して国内企業では遅れていた。さらに、医療機関（金沢大学医学部附属病院）へ報告される有害事象症例の約50%が治験との因果関係が不明とされていることを示した。また、提供される情報量が激増していることから、情報伝達と情報管理の効率化のため、日本製薬工業協会と協議のうえ、「有害事象症例の分類」と「伝達する情報項目の標準化と電子媒体を用いた伝達方法」を考案した。

2. 市販直後調査に関しては、企業および薬剤師を対象に調査した結果、企業側が医療機関のサポートを期待しているにもかかわらず、本制度に対する医療機関側の認識度がかなり低いことが明らかになった。そこで、本制度を効果的に機能させるためには、病院薬剤部の医薬品情報室を中心とした情報収集体制の整備が必要であり、本制度で調査対象に含まれていない保険薬局との連携も考慮した「市販直後副作用情報の検出モデル」を提案した。

治験の実施にあたり、治験薬の有害反応から被験者を守ることが重要であり、本研究は、今後の治験の推進に大いに貢献するものと評価される。よって、本論文は、博士（薬学）に値するものと判定した。