

Title	新医薬品の適正使用に向けた有効性及び安全性の評価と情報提供に関する考察
Author(s)	紀平, 哲也
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44641">https://hdl.handle.net/11094/44641</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	紀平哲也
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第18881号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	新医薬品の適正使用に向けた有効性及び安全性の評価と情報提供に関する考察
論文審査委員	(主査) 教授 真弓 忠範
	(副査) 教授 馬場 明道 教授 東 純一 教授 那須 正夫

#### 論文内容の要旨

抗菌薬を例に医薬品の用法・用量、効能・効果の設定に関する調査・考察を行うとともに、これまでの新医薬品の承認時や市販後に懸案となった事項について調査を行い、根拠に基づいた医薬品の使用に向けた情報提供のあり方について考察を行った。

ニューキノロン系抗菌薬の用量設定根拠に関する調査の結果、承認された用法・用量としては、効能・効果とされている適応すべてに対応するための用量範囲の幅が設定されているものの、二重盲検比較試験によって有効性が検証されているのは承認用量範囲の比較的高用量域であり、低用量域については単純性尿路感染症(単純性膀胱炎)を対象とした比較試験または一部の疾患を対象とした一般臨床試験の結果をもとに設定されていることが明らかとなった。したがって、医療現場において承認用量のみから判断して低用量から用いた場合には、疾患によっては投与量が不十分なために有効性が発揮されないおそれがあることが示唆された。そこで、著者が審査を担当したニューキノロン系抗菌薬においては、比較臨床試験において有効性が検証された用量を通常用量として設定することを基本的な考え方とすることとした。

炭疽適応が承認されたニューキノロン系抗菌薬について、PK/PDによる有効性評価を行い、その用量の妥当性について検討した結果、シプロフロキサシンの米国承認用量と同様に、日本の承認用量においても、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、スパルフロキサシン及びトスフロキサシンでは、アカゲザルを用いた炭疽菌吸入曝露発症抑制試験におけるシプロフロキサシンの  $C_{max}/MIC$  及び  $AUC_{24}/MIC$  を上回ることから、それぞれ有効性が期待されると推測された。

一方、ニューキノロン系抗菌薬について、各薬剤で承認されている1日当たりの通常投与量を本邦と米国とで比較すると、米国の用量の方が高い傾向であった。今後は、用法・用量の設定根拠についての情報提供を進める他、適応症毎に用量や投与期間をきめ細かく設定する等、臨床現場で根拠に基づいた使用がなされるための情報提供を行う必要があるものと考えられる。

これまでに承認された新医薬品における承認条件に関して調査を行った結果、審査における市販後調査計画の検討の重要性の増大と併せ、単に有効性・安全性を評価して承認することだけではなく、その薬剤にとって臨床現場で使用するにあたってどのような情報が不足しているかについて、より詳細に審査において検討するようになってきていることが推測された。

緊急安全性情報について調査を行った結果、緊急安全性情報が出された時期については、販売開始後1年以内が5件、2年以内が2件であり、販売開始後に臨床試験と比較して広い患者層に投与されることにより、新たな副作用情報が得られるケースが多いことが示唆された。また、ゲフィチニブにおける間質性肺炎等の発生は、投与された患者数の増加に伴って増加したと思われるものの、緊急安全性情報の発出により間質性肺炎の発生に関する情報提供が強化された結果、間質性肺炎等による死亡数が減少したと思われること、また、投与後の入院管理や使用時の注意の徹底により副作用の発生頻度が低下したことが示唆された。

近年の創薬技術の発達により、分子標的薬と呼ばれる医薬品や抗体製剤等のように切れ味鋭い医薬品が開発されるようになってきたが、これらの医薬品では得てしてベネフィットのみならずリスクも高いものが多い。そのため、これらの医薬品では、リスク・ベネフィットに関する医師及び患者に対する情報提供や、市販後調査の充実、使用する医師の限定等の徹底が承認審査における重要な要素となっている。そこで今後は、より積極的な適正使用の推進と、副作用も含めた使用実態に関する調査の推進のための方策が必要となるものと考えられる。そのためには、リスクコミュニケーションが適正使用の推進において大きな役割を示すものと思われる。特に、インターネット等を利用した情報の電子化は、up to dateな情報が提供できる手段として非常に有用であり、早期に検討すべき課題であると考えられる。また、臨床現場で必要な情報を臨床試験段階において得られるよう、臨床開発において、その医薬品の有効性を科学的に示すことだけでなく、どのような臨床的位置付けとして臨床現場に提供されるべきであるかを検討し、そのエビデンスを得るための臨床開発計画を立てることが重要となる。

以上のことから、臨床現場にその薬剤を提供するために必要な情報を見極めて効率的にエビデンスを収集するだけでなく、それまでに得られた結果と予測されるリスク・ベネフィットを勘案して、それぞれの薬剤に応じた薬剤提供体制と有効性・安全性に関するモニタリング体制を構築すること、そして、得られた情報を随時臨床現場にフィードバックしていく仕組みを構築することにより、有用な医薬品をより早く医療現場に提供することが可能になると考える。今後はさらに、遺伝子多型等も含め、患者個人におけるリスク・ベネフィットの評価を行うための情報収集が求められるようになっていくものと思われる。

また、リスクが高い医薬品では、患者に対する情報提供とインフォームド・コンセントが重要となる。治験で得られた有効性・安全性に関する情報は、医療関係者だけでなく患者に対してもわかりやすい形で提供することが必要であり、それによって、医師をはじめとする医療関係者と患者がリスク・ベネフィットに関する情報を共有した上で、適切に医薬品が選択されるような医療環境を構築していくことが、医薬品を適正に使用するために望まれることであると考える。

## 論文審査の結果の要旨

薬事法において「医薬品」とは、「疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされているもの」または「身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされているもの」と定義されている。しかし、医薬品を人体に投与した場合には、必ずしも目的としている作用のみではなく、望ましくない作用が発現することもある。したがって、医薬品の使用にあたっては、常に効果と副作用の兼ね合いを考慮する必要があり、効果を最大限に発揮し、副作用の発現を最小限にとどめるための適正使用が求められている。そこで著者は、抗菌薬を例に医薬品の用法・用量、効能・効果の設定に関する調査・考察を行うと共に、これまでの新医薬品の承認時や市販後に懸案となった事項について調査を行い、根拠に基づいた医薬品の使用に向けた情報提供のあり方について検討を行い、以下の結論を得た。

1. 従来の抗菌薬の承認用量では、疾患によっては臨床現場において不十分な用量が選択されるおそれがある事を明らかにした。その結果を踏まえ、最近の抗菌薬の審査においては、臨床試験結果に基づいて適切に対象患者や用量が選択されるよう、用法・用量および効能・効果の設定を行った。
2. 緊急安全性情報およびゲフィチニブの事例から、安全性対策のためには、投与対象の選択などに関する十分な情報提供と併せて、使用者の制限によって初めて適正使用の推進が図られる場合がある事を示した。
3. 有用な医薬品をより早く医療の現場に提供するためには、臨床現場にその薬剤を提供するために必要な情報を見

極めて、効率的にエビデンスを収集するための臨床開発を行う必要がある。

4. 販売開始時までには得られた結果と、予測されるリスク・ベネフィットを勘案して、適切な薬剤提供体制、情報提供体制、モニタリング体制などが整備される事、得られた情報を随時臨床現場にフィードバックしていく事などが重要である。そして、医療関係者だけでなく患者に対してもわかりやすい形で提供し、それによって医療関係者と患者がリスク・ベネフィットを共有したうえで、適切に医薬品が選択されるような医療環境を構築する事が、医薬品を適正に使用するために望まれる事である。

以上の結論は、将来的な医薬品適正使用に向けた重要な指針を与えており、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものとする。