

平成 27 年 12 月 14 日

会員各位

一般社団法人 日本病院薬剤師会
医薬情報委員会

病院薬剤師業務への審査報告書の利活用について(1)

Summary

1. 審査報告書の情報源としての特徴

審査報告書には、他の医薬品情報からは得られない審査過程における PMDA 専門家あるいは外部専門家の評価や見解が記載されている。

2. 利活用のポイント : 後半 5 分の 1 に記載された情報に注目

3. 病院薬剤師業務への審査報告書利活用の提言

- ・ 新薬の院内取り扱いを検討する際に、有効性に関する検討事項や安全性に関する懸念事項について専門家の意見を参照し利活用。
- ・ 臨床で担当する患者の薬学的ケア・薬学的指導を計画・実践する際に、安全性に関する懸念事項について専門家の意見を参照し利活用。

【現状と課題】

新医薬品が製造販売承認を取得するためには医薬品医療機器総合機構(PMDA)の承認審査により承認して差し支えないとの結論が必要です。この PMDA における審査の概要と過程が記載された文書が審査報告書で、PMDA のホームページに公開されています。

昨年、PMDA が医薬品安全管理責任者等を対象に実施した医療機関における情報利活用状況調査では全国 4,903 施設からの回答が解析されています。この調査の中で「審査報告書を知らない」との回答が 41.5%、「聞いたことがあるが見たことはない」との回答が 20.2% 存在しました。一方、「内容をよく理解している」との回答は 5.1%、「内容をある程度理解している」との回答は 11.6%に留まったことが報告されています。

【審査報告書の特徴と利活用のメリット】

日常的に使用される医薬品情報源に添付文書と、これを補完する医療用医薬品インタビューフォーム(以下、IF)があります。審査報告書には、これらからは得られない情報として審査に当たった PMDA の専門家、あるいは外部の専門家の評価や見解が記載されています。医薬品情報業務において新薬を評価して院内安全対策を立案する際、あるいは副作用モニタリングや処方設計を行う際に、自らの情報評価だけでなく「審査報告書」に記載されている専門家の意見の利活用も有益なものと考えられます。

1. 審査報告書について

審査報告書は、基本的に審査報告(1)と審査報告(2)から構成されています。審査報告(1)は申請企業から提出された医薬品の品質、薬理、薬物動態、毒性、臨床薬理、治験などの資料の概要、及び審査における主要な議論に関する PMDA としての結論が記載されています。審査報告(2)は外部専門家の意見もふまえて行われた、有効性と安全性に関する議論の結果を記載した文書です。

審査報告(1)

- I. 申請品目 …… 申請時の効能・効果、用法・用量
- II. 提出された資料の概略および**審査の概略**
 1. 起源・発見の経緯・外国における使用状況等
 2. 品質に関する資料
 3. 非臨床に関する資料 (i)薬理、(ii)薬物動態、(iii)毒性
 4. 臨床に関する資料
 - (i)生物薬剤学試験および関連する分析法
 - (ii)臨床薬理 …… PK、薬物相互作用、QT 延長リスク等
 - (iii)有効性および安全性
- III. 適合性調査結果

審査報告(2) …… 専門協議結果、製造販売後の安全対策(RMP)、総合評価

図 1. 審査報告書の構成

2. 医療現場における審査報告書の利活用のポイント

審査報告書は、A4 版で 50~100 頁に及ぶボリュームのある情報源です。最初から読み進めると、情報量の膨大さに圧倒されるかもしれません。そこで今回医薬情報委員会が提案する審査報告書利活用のポイントは、図 1 の構成を理解して知りたい情報をピンポイントで取得する利活用方式です。

審査報告書の情報源としての特徴は審査に当たった専門家の見解が入手できる点です。例えば、「II. 提出された資料の概略および審査の概略」のうち「4. 臨床に関する資料」の「(iii)有効性および安全性」に的を絞って、専門家の評価を知ること
に特化すれば、読み込むべき情報を 5~6 頁程度に絞り込むことが出来ます。

言い方を変えると、最初から読むのではなく、後ろから 5 分の 1 あたりにある「安全性について」から読み始めると良いでしょう。自らの医薬品評価の確かめ算として、専門家の見解に的を絞って利用する等はお勧めです。

もちろん審査報告書の記載内容は、全てが有益な情報ですから、より網羅的な把握を目指す方が通読されることを否定するものではありません。

3. 審査報告書利活用 of 具体例

※本項は審査報告書記載内容の利活用のための具体的な手法を例示するものであり、例示される医薬品について本委員会としての評価を示すものではありません。

医薬品の評価に際しては、他の情報源の内容も加味した上で総合的判断を行ってください。

〔事例1〕 RMP 記載のリスクに対する専門家の見解を知る

C型慢性肝炎治療薬オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合錠(ヴィキラックス®配合錠)のRMPには、「重要な特定されたリスク」として「肝機能障害」が記載されています。「リスクとした理由」の項には、①海外臨床試験において1%の患者にグレード3+のALT上昇が報告されていること、②エチニルエストラジオール併用例ではALT上昇のオッズ比が56.6と高くなると推定されていること、③国内第Ⅲ相臨床試験においてALT上昇が0.3%、ビリルビン上昇が0.3%認められたこと、④パリタプレビルは、ビリルビンの排泄に関与するトランスポーターOATP1B1の阻害作用があり、ビリルビン上昇との関連が示唆されることが記載されています。

〔クリニカル・クエスチョン〕

薬剤師は副作用モニタリングにあたり、ビリルビン上昇に気付いた(ALT/AST上昇なし)場合には医師へ服薬中止等の処方提案をすべきなのでしょうか。専門家はビリルビンが上昇した患者は、休薬あるいは投薬を中止すべきと考えているのでしょうか。

2014年10月の安全性速報(ブルーレター)「ソブリアードカプセル100mgによる高ビリルビン血症」が思い出されるところです。

〔審査報告書の利活用〕

PMDAの専門家の評価について、審査報告書の記載を調べてみましょう。

87頁ある審査報告書の後半、73頁～76頁にかけて肝機能障害に関連した資料の概要と審査の概要が記載されています。★利活用のポイント：後ろから5分の1を探せ★

申請資料概要として「本剤投与例において、総ビリルビンのベースラインからの平均変化量が一過性に上昇し、投与開始後1週にピークとなり、投与開始後2週で低下し、投与開始後4週以降はベースライン値を下回った」ことが記載されています。このことについて、PMDAの専門家は「国内臨床試験において、ビリルビン上昇の発現が認められたものの、一過性であり、回復又は回復傾向が認められたこと、肝逸脱酵素上昇もなく、概ね無症状であったことから、本剤投与によるビリルビン上昇は忍容可能と考える。」と評価しています。

審査報告書の記載から、投与初期の一過性のビリルビン上昇には注意が必要であるものの、治験時にビリルビン上昇による死亡例はなく回復する症例が多いこと、このためPMDAの専門家は慎重な経過観察は必要となるがビリルビン上昇時に直ちに休薬・中止は必要ないとの判断をしていることが分ります。

審査報告書の利活用によりクリニカル・クエスチョンの答えが得られる一例です。

〔事例2〕 採用時の院内医薬品適正使用方策検討時に詳細情報と専門家見解を知る

皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス治療薬ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠(プラケニル®錠 200mg)は、4-アミノキノリン化合物です。類薬クロロキン等の高用量での使用により網膜症が発現することが国内外から報告されたことから、我が国ではクロロキンは1974年に製造中止となり、ヒドロキシクロロキン製剤も発売されていませんでした。

しかし、ヒドロキシクロロキンを1日平均投与量として6.5 mg/kg以内の用量で使用した場合には網膜障害を含む眼障害が発現するリスクは低いことが明らかとなり、海外では上記用量で長年にわたり臨床使用されている現状があります。

我が国では、厚生労働省の第6回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性の高い薬剤に該当すると評価され、2010年12月に厚生労働省から申請者に対し本剤の開発要請がなされた経緯があります。

〔院内における医薬品適正使用方策検討時のクエスチョン〕

多くの医療機関では新医薬品の採用に当たって、採用可否と適正使用に関する審議・検討を行う場として薬事委員会が設置されています。医薬品情報業務として薬剤師が新薬の審議資料を作成し、院内安全使用の方策を立案していることが多いようです。では、プラケニル®錠200mgに関して薬剤師は1日投与量の制限を通じた安全対策を立案する事で十分でしょうか。

〔審査報告書の利活用〕

PMDAの専門家の評価について、審査報告書の記載を調べてみましょう。

52頁ある審査報告書の後半、40～42頁にかけて眼障害に関連した資料の概要と審査の概要が記載されています。 ★利活用のポイント：後ろから5分の1を探せ★

申請資料概要として「本剤を1日平均投与量として6.5 mg/kg（理想体重）を超えない用量で投与する場合には網膜障害を含む眼障害が発現する可能性は低く、投与期間が5年間を超える長期間投与の場合に発現すると想定される。」と記載されています。また「本剤投与時の網膜障害の発現のリスク因子として、投与期間5年間超、累積投与量1000 g超、1日平均投与量400 mg超、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害、網膜疾患又は黄斑症等が報告されている。」との記載も確認できます。

一方、PMDAの専門家評価として「国内試験における評価期間は1年間のため、眼障害の評価は限定的であるものの、・・・(中略)・・・製造販売後調査において、長期使用時における眼障害の発現状況について検討し、安全対策の充足性について検討する必要があると考える。」との記載があります。

審査報告書の記載から、1日投与量の制限を通じた院内安全対策のみでは不十分で、薬歴により累積投与量を管理して200 g超で慎重な検査、1,000 g超または5年を超える投与でリスク・ベネフィット評価等の課題があることがわかります。

審査報告書の利活用により院内安全使用策の充実化が得られる一例です。

(参考情報) 審査報告書の入手方法 [下記は入手までの操作の一例です]

審査報告書は、PMDAのホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から入手できます。

新薬の情報として収集する場合は、下記の手順が良いでしょう。

① 医療従事者向け情報をクリック



② 「医療用医薬品の添付文書」を選択して「医療用医薬品 情報検索」画面へ



③ 「製品一覧で表示する文書を選ぶ」で「審査報告書/再審査報告書等」にチェックを入れ「検索」をクリック

