

審査結果の要旨

氏名 佐藤 大作

本論文は、新医薬品市販直後の安全性確保に関し、医師の処方行動に着目し、日本の現状を分析することを通じて、その課題を考察したものである。特に、製薬企業が、医薬品リスク管理計画（RMP）の下、日本固有の医療環境を踏まえた製品リスクマネジメントを行う必要性について示唆を与えるべく、経口糖尿病薬の新医薬品「シタグリプチン」の市販直後における医師の処方行動を、大規模な処方箋（調剤レセプト）データを用いて詳細に分析した研究業績である。

第1章「日本での医薬品の市販後の安全性の課題」では、これまでの安全性問題の実例から、医薬品のリスクマネジメントにおいて医師の処方行動が重要な要因となりうることを示している。医薬品の安全性向上を図る効果的な対策を立案・実施するため、医師の処方行動の予測性を高めること、その基礎となる調査研究を進める意義を述べている。また、第2章「処方行動と医薬品の安全性の関係の研究の背景」では、医薬品の安全対策と医師の処方行動に関する本論文の研究手法の位置づけを明らかにするため、国内外の先行研究との比較などから、医療情報データベースの活用が研究手法として有用であることを示している。

第3章「経口糖尿病薬シタグリプチンとスルホニルウレア剤の併用と安全性」と第4章「疫学的手法による検証」では、具体事例として、経口糖尿病薬の新医薬品「シタグリプチン」を取り上げ、大規模調剤レセプトデータの分析・解析を行っている。当該薬に関する安全性の問題として、国内市販開始後に重篤な低血糖の副作用が多数報告され、行政が使用上の注意改訂を指示し、医療現場に対し併用薬であるスルホニルウレア（SU）剤の用量を減ずるよう周知することとなった経緯を示す一方で、当該薬は、既存の経口糖尿病薬との併用が想定されるが、既存治療薬の第一選択薬は国内外で異なり、海外ではメトホルミン、日本ではSU剤が第一選択薬として広く利用されている点について指摘している。これらの背景を踏まえ、日本における当該薬および他の経口糖尿病薬に関する大規模調剤レセプトデータの分析・解析を行った結果、当該薬の安全性の問題を解明するにあたって意義のある次の事項を初めて明らかにしている。

- ① 行政による安全性アラートの効果として、使用上の注意改訂後に、当該薬と併用するSU剤（グリメピリド）の処方一日用量が有意に低下していたこと。また、専門医において低下がより顕著であったこと。
- ② 当該薬導入初期には、SU剤（グリメピリド）が高用量で処方されていた患者に対して当該薬が使用される傾向にあったこと。
- ③ SU剤（グリメピリド）の一日処方量は、非専門医が専門医よりも有意に高く、非専門医を中心に当該薬の使用が広がったことが、市販直後における重篤な低血糖の副作用の重積

を誘発した可能性があること、を導き出した。

このような処方が行われた理由として、開業医を含む非専門医では、SU剤による患者の血糖コントロールが不十分な事例があったことが考察されている。また、行政による安全性アラート（使用上の注意改訂）の効果等をさらに検証するため、当該薬投与群と非投与群からなる処方箋（調剤レセプト）データによる患者コホートを構成し、選択バイアスや交絡などの治療の選択の影響を受ける年齢、性別、医師の属性、メトホルミンの使用、投与期間等の要因を、プロペンシティブ・スコア法により調整してマッチングした集団において、当該薬投与群の処方行動について、非投与群と比較解析を行っている。行政による安全性アラート（使用上の注意改訂）が影響したと考えられる併用SU剤（グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド）を減量した処方行動について検証し、同時にSU剤が高用量で処方されていた患者に対して当該薬が使用された処方行動を検証している。

第5章「処方行動と新医薬品の安全性の総括」及び第6章「新薬の市販直後の安全対策の提言」では、全体を総括し、新医薬品シタグリブチンの承認時点での臨床試験データからのリスクの予見可能性や医療機関の規模による安全性情報伝達効率の差違についても考察するとともに、第3章及び第4章の結果から、新医薬品が導入された場合の医師の処方行動の予測などを事前に行うべきことなどを提言している。今後、当該薬に限らず、新医薬品の導入にあたってのリスクマネジメントの一環として、新医薬品の市販方法、情報伝達の在り方等を日本の医療環境に適したものとし、処方行動と関連した原因分析及び安全対策の効果測定を定量的に行い、根拠に基づく安全対策を実施するといったPDCA（計画・実行・評価・改善）のサイクルを円滑に進めるためには、本論文で、具体的に示されたレセプトデータの分析手法は有用である。

総括して、本論文は、安全対策の行政措置のインパクトを評価すると同時に、新医薬品導入前の処方行動のベースラインとなる医療環境の違いが、新医薬品導入時の安全性に影響を与えたことを定量的に評価した研究結果であり、医師の処方行動の影響を評価することが安全な新医薬品の上市の戦略を立てることに役立つことを示したことに意義がある。今後、第7章「今後の研究の発展」でも示されたように、医療データベースを活用した研究は、企業の安全な新医薬品上市の戦略立案や医薬品の安全性問題の早期の発見や検証にも貢献するものと期待している。

以上のような次第で、本論文は、本研究科において博士(薬学)の学位を授与するにふさわしい業績だと評価される。