

学位授与番号：甲 1 0 3 7 号

氏 名：松田 真一

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 3 月 22 日

学位論文名：

**Bias in Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in Japan.**

学位論文名（翻訳）：

（日本の医薬品副作用報告におけるバイアス研究）

学位審査委員長：教授 大橋十也

学位審査委員：教授 柳澤裕之 教授 松浦知和

# 論文要旨

論文提出者名

松田 真一

指導教授名 浦島 充佳

## Bias in Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in Japan.

(日本の医薬品副作用報告におけるバイアス研究)

Shinichi Matsuda, Kotonari Aoki, Takuya Kawamata, Tetsuji Kimotsuki, Takumi Kobayashi, Hiroshi Kuriki, Terumi Nakayama, Seigo Okugawa, Yoshihiko Sugimura, Minami Tomita, Yoichiro Takahashi.

PLoS ONE 2015; 10(5): e0126413. doi:10.1371/journal.pone.0126413

背景：新薬の市販後安全性管理のためのデータ源として用いられる副作用報告データは、市販後のビッグデータの一つとして有用性がある反面、自発的な任意の報告制度であるため、報告するか否かは医療従事者の判断に依存しており、これによる特有のバイアスが含まれている。日本の医療従事者がどのようなときに副作用を報告するかは明らかでなく、バイアスの特性は不明であるが、データを適切に活用するためにはバイアスの特性を掌握することは重要である。また、日本には海外との違いとして、新薬発売早期に行われる市販直後調査 (Early Post-marketing Phase Vigilance: EPPV) という独自のサーベイランスシステムが存在しており、副作用報告のパターンに日本特有の影響を与えている可能性がある。本研究の目的は、EPPV の潜在的な影響を評価すること、副作用の「重篤度」、「注目度」、および「発生頻度」が、医療従事者の副作用報告パターンに与える影響を検討することである。

方法：製薬企業の副作用報告データベースを用いて、5つの薬剤における副作用報告パターンの経時的な変化およびEPPVとの関係性を調べた。副作用を重篤度、注目度、発生頻度の点から分類し、実際の副作用報告パターンに基づき、これらの因子が副作用報告にどのような影響を与えているかを評価した。

結果：5つの薬剤全てにおいて、発売初期 (EPPV 期間中) には非重篤な副作用への相対的な報告偏重が認められたが、発売後期には重篤な副作用への相対的な報告偏重が認められ、変容を示した。副作用への注目度の高さについては、特定のパターンは観察されなかった。副作用の発生頻度との関係について、5薬剤のうち2薬剤 (ペグインターフェロン  $\alpha$ -2a および塩酸セベラマー) において、発売初期に比べて後期においては、相対的に発生頻度の高い副作用の報告が減少し、発生頻度の低い、稀な副作用への報告偏重が認められた。

結論：医療従事者は、医薬品発売後の時間経過に伴って、非重篤な副作用よりも重篤な副作用を報告する傾向にあることが分かった。日本における副作用報告のパターンや医療従事者の姿勢は、日本特有のEPPV制度と副作用報告プロセスにおける医薬情報担当者の関与のため、他国とは異なる可能性も示唆された。したがって、異なる期間または異なる国間でデータを比較する場合、解釈は慎重にすべきである。日本において蓄積される副作用報告の根本的な因子を解明するためにはさらなる研究が必要である。

## 学位審査の結果の要旨

松田真一氏の学位申請論文は主論文1からなり、主論文のタイトルは「Bias in Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in Japan.」、日本語では「日本の医薬品副作用報告におけるバイアス研究」と題され、2015年にPLOS ONE誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2015年で3.057である。以下、学位申請論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

現行の新薬の副作用報告の問題点は、新薬の市販後安全性管理のためのデータ源として用いられる副作用報告データは、市販後のビッグデータの一つとして有用性がある反面、自発的な任意の報告制度であるため、報告するか否かは医療従事者の判断に依存しており、これによる特有のバイアスが含まれている。日本の医療従事者がどのようなときに副作用を報告するかは明らかでなく、バイアスの特性は不明であるが、データを適切に活用するためにはバイアスの特性を掌握することは重要である。また、日本には海外との違いとして、新薬発売早期に行われる市販直後調査（Early Post-marketing Phase Vigilance: EPPV）という独自のサーベイランスシステムが存在しており、副作用報告のパターンに日本特有の影響を与えている可能性がある。本研究の目的は、EPPVの潜在的な影響を評価すること、副作用の「重篤度」、「注目度」、および「発生頻度」が、医療従事者の副作用報告パターンに与える影響を検討することであった。

研究の方法は、製薬企業の副作用報告データベースを用いて、5つの薬剤における副作用報告パターンの経時的な変化およびEPPVとの関係性を調べた。副作用を重篤度、注目度、発生頻度の点から分類し、実際の副作用報告パターンに基づき、これらの因子が副作用報告にどのような影響を与えているかを評価した。

結果として、5つの薬剤全てにおいて、発売初期（EPPV期間中）には非重篤な副作用への相対的な報告偏重が認められたが、発売後期には重篤な副作用への相対的な報告偏重が認められ、変容を示した。副作用への注目度の高さについては、特定のパターンは観察されなかった。副作用の発生頻度との関係について、5薬剤のうち2薬剤（ペグインターフェロン $\alpha$ -2aおよび塩酸セベラマー）において、発売初期に比べて後期においては、相対的に発生頻度の高い副作用の報告が減少し、発生頻度の低い、稀な副作用への報告偏重が認められた。

以上より、松田氏は以下の様に結論した。医療従事者は、医薬品発売後の時間経過に伴って、非重篤な副作用よりも重篤な副作用を報告する傾向にあることが分かった。日本における副作用報告のパターンや医療従事者の姿勢は、日本特有のEPPV制度と副作用報告プロセスにおける医薬情報担当者の関与のため、他国とは異なる可能性も示唆された。したがって、異なる期間または異なる国間でデータを比較する場合、解釈は慎重にすべきである。日本において蓄積される副作用報告の根本的な因子を解明するためにはさらなる研究が必要である。

平成29年3月1日、柳澤裕之、松浦知和両審査委員御出席のもとに公開学位審査会を開催し、松田氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

1. バイアスとしての過少報告の原因は何か？
2. 過少報告に関して欧米との比較した data はないのか？
3. 注目度において塩酸セベラマーの報告が減っていく下人は何か？
4. エルテカルシトルの副作用の報告が継続的に変化のないのは何故か？
5. 市販後直後調査は有用なのか？
6. 国際間の比較ができる、そして質の値に近づける理想的な状態になるためのシステムは何か？

7. 副作用報告のデータベースの保存されている形式はどんなものか？
8. 製剤間の結果の違いの原因は何か？
9. 海外データとの比較を教えてください
10. 後発品との比較はないのか？
11. EPPV が早期の報告に有効と結論しているが、EPPV をしなかった場合のデータがないのでそうは結論できないのではないか？

上記質問に対して松田氏は適切に回答した。その後、柳澤、松浦両教授と慎重に審議した結果、今回の研究は、本邦での新薬副作用報告の問題点を科学的手法で明らかにした重要な論文であり、学位申請論文として十分にその価値が認められると結論した。