

学位授与番号：甲 1 0 2 3 号

氏 名：野村 香織

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 7 月 13 日

学位論文名：

**Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases.**

学位論文名（翻訳）：

（医薬品安全性評価におけるデータベース特性の変動による影響：自発的有害事象報告の日本症例の分析）

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 黒坂大太郎

# 論文要旨

論文提出者名

野村香織

指導教授名

浦島充佳

## 主論文

Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases.

(医薬品安全性評価におけるデータベース特性の変動による影響：自発的有害事象報告の日本症例の分析)

Kaori Nomura, Kunihiro Takahashi, Yasushi Hinomura, Genta Kawaguchi, Yasuyuki Matsushita, Hiroko Marui, Tatsuhiko Anzai, Masayuki Hashiguchi, Mayumi Mochizuki  
*Drug Desing, Development and Therapy*. 2015 Jun 12;9:3031-3041.

【背景】市販後医薬品の副作用報告制度は各国で導入され、主に医師等からの自発的な情報提供によって成り立っている。集積された有害事象報告を分析するための統計手法の活用が、規制当局によって推進されてきた。しかしデータがもつ特性はシグナル検出などの統計解析に影響を与える。本研究では、米国 Food and Drug Administration (FDA) の FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) と日本の医薬品医療機器総合機構の Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) という 2 つの一般利用可能なデータベースの類似点と相違点を検討し、それらがシグナル検出にどのように影響しているかを検討した。

【方法】JADER の日本症例 (JP) と FAERS の日本症例 (FAERS-JP) について、2010 年に報告された有害事象症例の元データが抽出された。不比例報告のシグナル検出には、JADER と FAERS の両方で報告数の多かった 3 成分における薬剤-事象の組み合わせに対して、Reporting odds ratio, Bayesian confidence propagation neural network, Gamma poisson shrinker (GPS) の 3 つが用いられた。

【結果】2 つのデータベースは似通った有害事象報告項目を提供していた。1 症例あたり報告された有害事象の平均数は、JP が  $1.6 \pm 1.3$  (最大値 37)、FAERS-JP が  $3.3 \pm 3.5$  (最大値 62) だった。3 つの成分 (エタネルセプト、インフリキシマブ、パロキセチン) に対する定量的分析では有害事象のうち 5%~57% がシグナルとして検出された。JP と FAERS-JP に対して GPS を用いて検出されたシグナルを日本の添付文書に照らし合わせたところ、比較的高い感度を示した。

【考察】FAERS-JP は JADER とは異なる。報告のデータ形式は同じでも、規制の違い、社会的課題の違い、医療制度の違いなどにより報告の内容が異なることが確認された。報告されている有害事象の種類や医薬品の種類、および 1 症例あたりの平均有害事象報告数においてデータベース間の差があり、検出されるシグナルの数や成分-事象の組み合わせの違いを生んでいると考えられた。内容の異なるデータベースから生成されるシグナルが異なることは当然のことと言えるが、にもかかわらず JP と FAERS-JP の間でいくつか共通のシグナルがあった。本研究は医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance) に関心のある人々が自発的に報告された有害事象データを用いる際の効用と隠れた危険性をより深く理解することに役立つだろう。

## 学位審査の結果の要旨

野村香織氏の学位申請論文は主論文1編参考論文1編からなり、主論文のタイトルは「Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases.」、日本語では「医薬品安全性評価におけるデータベース特性の変動による影響：自発的有害事象報告の日本症例の分析」と題され、2015年に*Drug Desing, Development and Therapy*誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2014年で2.962である。以下、審査委員会における審査結果を記載する。

平成28年6月29日、柳澤裕之、黒坂大太郎両審査委員出席のもとに公開学位審査会を開催し、野村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. 本研究の最終的結論は何か？
2. FARES と JADER と、臨床現場ではどちらのデータベースが良いのか？
3. 今後、この様なデータベースを統合してゆく場合、取り決めとして必要なものはどのような内容か？
4. エタネルセプト、インフリキシマブ、パロキセチンの3剤を選んだ理由は何か？
5. この特殊な3剤での結果を一般化するためにはどのような方策が必要か？
6. 日米、2つのデータベースで差異が生じた原因は何か？
7. これらのデータベースを統合した時に生じるディメリットは何か？
8. 自発的に報告された有害事象データを用いたときの危険性は何か？
9. 副作用情報を臨床の現場で役立たせるためには、どの様に構築して行くのが理想的か？
10. 人種による違いを考慮しなくて良いのか？日本人であれば日本人を対象としたデータベースの方が良いのではないか？
11. 薬理遺伝学を考慮したような副作用データベースは開発されているのか？

上記質問に対して野村氏は適切に回答した。その後、柳澤、黒坂両教授と慎重に審議した結果、今回の研究は、臨床現場においての副作用情報をどう利用するかに影響を与える重要な研究と判断し、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。