





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1436 号	氏 名	白 ケ 澤 智 生
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学講師	久保田 理恵 岡田 信彦 成川 衛 岩澤 真紀子	   
<p>〔論文題目〕</p> <p>Key characteristics and scientific influence of database studies on drug effectiveness in the post-marketing stage</p> <p>(市販後における薬剤の有効性に関するデータベース研究の特徴および科学的影響度に関する研究)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>新薬の承認申請時までに得られるエビデンスは患者背景の多様性に乏しい。さらに近年は、画期的な医薬品等に対して迅速承認（米国）、条件付き早期承認（日本）などが適用され、十分な安全性と有効性のアウトカムが得られていない状態で承認される場合があり、市販後における薬剤の安全性のみならず、有効性のエビデンス構築は重要な課題である。他方で最近では、医薬品の有効性及び安全性の評価に real world data (RWD) を活用する世界的な動きがあり、市販後の安全監視、医療技術評価などで医療データベース (DB) 研究が実施されている。実臨床の膨大なデータ、多様な患者背景を有する RWD を活用した DB 研究の結果は、一般化可能性が高く、市販後の有効性エビデンス創造の解決策のひとつになりえるが、我が国における実施例は少ない。また、DB 研究には、様々なバイアスの混入、情報の正確性への懸念という課題があり、その対処を考慮する必要がある。さらに、有効性に関する DB 研究については、その標準的な検索用語がないことから、実施状況を疾患横断的にレビューした報告は稀であり、適切に有効性 DB 研究の計画を検討するための情報は十分に得られていない。このような背景を踏まえ、白ケ澤氏は、市販後における薬剤の有効性に関する DB 研究の特徴を明らかにするとともに、その科学的影響度に関連する因子を探索することを目的に本研究を実施した。</p> <p>研究1では、Embase と MEDLINE を用いて、2018年から2019年までに公表された薬剤の有効性をアウトカムとした DB 研究を幅広く抽出できる用語を設定して検索を行い、一</p>			

般の研究者がアクセス可能な医療 DB を対象とした DB 研究のデザイン等の特徴について要約した。抽出された 3,523 報のうち 456 報が DB を活用した薬剤の有効性に関する論文であり、医療データを大規模に 2 次活用した DB 研究は 225 報あった。DB 研究は幅広い疾患領域で実施されており、疾患領域別に活用される DB 分類に特徴が認められた。活用された医療 DB 個別には、台湾、韓国、フランスの **national claim DB** の活用が上位を占めた。研究デザインのほとんどが比較群を伴うコホート研究であり、対照群は対象薬剤と同じ適応の特定薬剤を服用している患者が最多であった。バイアス低減策として **new user** デザイン、傾向スコアおよび感度分析が適用された研究が一定数あり、アウトカム定義としては入院病名を用いた研究が最多であった。

研究 2 では、対象とした 206 論文各々の被引用数を目的変数、研究の特徴を説明変数として、重回帰分析を実施した。その結果、被引用数とインパクトファクター、出版年、アウトカム定義（入院病名）の間に有意な関連性が認められた。各報告の被引用数とインパクトファクターには正の相関が認められた一方、バリデーションの有無、傾向スコアの有無、感度分析の有無において被引用数との関連性は認められなかった。対象 206 論文の被引用数は合計約 5,000 報であり、31 論文が 32 件の診療ガイドラインに引用されていた。その多くは全国規模の **national DB** のような大規模かつ網羅性の高い DB を用いており、疾患や薬剤への暴露などで研究対象者を絞った後も、十分な症例数と患者背景の網羅性を有していることの重要性が示唆された。

これらの研究結果を踏まえて、白ケ澤氏は、アウトカム定義に「入院病名」を使用することが科学的影響度を高める可能性があり、この他、疾患の発現（再発の確認など）や薬剤使用状況による代理の有効性評価を用いるなど、医療プラクティスを考慮した様々な工夫により内的妥当性を高めることが重要となると指摘している。また、研究結果の妥当性を高めるためにはバリデーション研究の実施、傾向スコアの使用、感度分析の実施が重要であること、さらに、大規模かつ網羅性のある DB を活用することが科学的影響度の高い市販後の有効性エビデンス創出において重要であると考察している。

市販後における薬剤の有効性に関するエビデンス構築は重要な課題であり、DB を用いた研究はそのための有力なツールとなると考えられる。白ケ澤氏の研究は、今後、有効性に関する DB 研究を適切な形で推進していく上で実務的な留意事項を提示する有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として投稿受理されている。

以上のことから、本論文は博士（医薬開発学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上