





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1539号	氏 名	松岡 洋明
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 松原 肇 (副査) 北里大学教授 本間 浩 (副査) 北里大学教授 尾鳥 勝也 (副査) 北里大学教授 成川 衛	   	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Comparison of serious adverse event profiles among anti-rheumatic agents using Japanese Adverse Drug Event Report database</p> <p>(医薬品副作用データベース (JADER) を用いた抗リウマチ薬の重篤副作用プロファイルの比較検討)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>関節リウマチ (RA) は、抗 TNF-α 抗体等の生物製剤の登場により、臨床的寛解を見据えた治療が可能となってきた。一方、生物製剤の投与に伴う感染症の発現や悪性腫瘍の懸念が指摘されており、市販後のモニタリングが継続されているが、これらのリスクに関する実臨床での発現時期に関する情報や加齢の影響について検討した研究は報告されていない。近年、多くの医療情報データベース (DB) が利用可能となり、医薬品の安全性等に関して DB を用いた研究が多く行われている。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) により維持管理されている JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database) は、日本で発現した重篤副作用疑い症例の自発報告 DB であり、ここには 2004 年以降に報告された副作用情報が含まれ、2012 年 4 月から一般に利用可能となった。このような状況を踏まえ、松岡氏は、TNF-α 阻害剤 (TNF-I)、IL-6 阻害剤 (IL-6-I) 及び Methotrexate (MTX) による代表的な副作用に注目し、JADER を用いて実臨床における副作用報告率、発現時期といった副作用プロファイルを検討し、さらに、副作用発現に対する加齢の影響について検討した。</p> <p>松岡氏の研究では、まず、TNF-I (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル)、IL-6-I (トシリズマブ) 及び MTX (メトトレキサート) を対象薬剤、感染症、悪性腫瘍及び骨髄障害を対象副作用とし、各薬剤と副作用の関連性を、報告オ</p>			

ッズ比を用いた不均衡分析により評価するとともに、日付データに基づいて投与開始から副作用発現までの期間を算出した。その結果、TNF-I 及び IL-6-I 投与による感染症及び悪性腫瘍、MTX 投与による感染症、悪性腫瘍及び骨髄障害において、報告オッズ比の不均衡が観察された。TNF-I、IL-6-I 及び MTX 投与による感染症、悪性腫瘍、骨髄障害の発現時期は異なるパターンを示し、生物製剤投与に伴う骨髄障害は感染症及び悪性腫瘍と比較してかなり早く発現した。また、MTX による副作用はより広い発現時期の分布を示した。

次いで、TNF-I 及び MTX 投与に伴う感染症（結核、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）及び悪性腫瘍（悪性リンパ腫）について、ロジスティック回帰分析により、これらのリスクに与える年齢の影響を評価した。その結果、TNF-I 投与による感染症、結核及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎については、加齢がリスク因子であることが示唆された一方、MTX 投与による感染症、結核及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎は、各年齢区分でのリスクの高低は示されなかった。





これらの結果を踏まえて、松岡氏は、これまで生物製剤投与による悪性腫瘍発現リスクについては明確な結論が出されていないが、本研究においてそのリスク増加が示されたことから、悪性腫瘍発現の懸念の記載がない IL-6-I 及び MTX 治療ガイドラインへの記載の要否、TNF-I ガイドラインへのこれらの情報の詳細な記述について検討を開始すべきとしている。また、ガイドラインには副作用の発現時期に関する情報や、副作用と年齢に関する情報は示されていないため、本研究で得られたこれらの情報は今後の RA 治療に有用な情報となると考察している。

松岡氏の研究は、日本の実臨床から収集された自発報告の DB を用いて、RA 治療の中心的な薬剤である TNF-I、IL-6-I 及び MTX の投与と代表的な副作用の関係を、副作用発現のタイミング及び患者の年齢に焦点をあてて研究したものであり、開発時の臨床試験では限定した情報しか得られない後期高齢者の情報を含めて、実臨床を反映した医薬品の安全性について重要な知見を提供する実際的かつ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（Therapeutic Innovation & Regulatory Science）に原著論文として投稿受理されている。

以上の研究成果は、本研究で対象とした抗リウマチ薬に関する有益な安全性情報の提供という点、さらには自発報告 DB を用いた実臨床での医薬品の安全性評価のための方法論の提示という点からも、今後の医薬品の実務的な安全対策に貢献することが期待され、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

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1539号	氏 名	松岡 洋明
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) 北里大学教授	松原 肇 本間 浩 尾鳥 勝也 成川 衛	   
<div>成績</div> <div>合格</div> <div>[試験結果の要旨]</div> <p>論文審査担当者は、平成30年1月29日に審査委員会を開催し、松岡洋明氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <div>以上</div>			