





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1572 号	氏 名	深澤 ちさと
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 岡田 信彦 尾鳥 勝也 成川 衛	   
〔論文題目〕 Significance of data mining in routine signal detection: Analysis based on the safety signals identified by the FDA (医薬品の安全性監視活動におけるデータマイニングの意義:FDAにより特定された安全性シグナルに基づく分析)			
〔論文審査結果の要旨〕 新薬の開発段階(治験)で得られる安全性情報は限られており、市販後の安全性監視活動において未知のリスクを検出する、あるいは薬剤との因果関係が未だ不明確なリスクを追跡する取り組みが継続される。有害事象の自発報告は、医薬品に関連するリスクの兆し(安全性シグナル)を得るための重要な情報源であり、米国食品医薬品局(FDA)や欧州医薬品庁は、自国の有害事象自発報告データから定性的及び定量的評価(データマイニング)に基づき検出された安全性シグナルの情報を定期的に公表している。一方、日本では、自発報告データの一部は公表されるようになったが、これにデータマイニングの手法を適用し、定期的に安全性シグナルの検出を行う活動は浸透していない。医薬品開発のグローバル化が進む今日、医薬品安全性監視のシステムにおいても欧米と同様な対応が求められるようになっており、今後、日本での安全性監視活動を進化させていく上で、有害事象自発報告の定量的評価の意義を評価し、また、検出されたシグナルに対する安全性措置(例えばラベル(添付文書)の改訂)の必要性の判断に影響を与える要因を知ることは重要な課題である。このような状況を踏まえ、深澤氏は、FDAにより特定された安全性シグナルの情報に基づいて以下の2つの研究を行った。 まず、過去にFDAがFDA Adverse Event Reporting System (FAERS) データから検出した安全性シグナルに基づき、データマイニングによって検出されやすい安全性シグナルの特徴を、被疑薬と有害事象の観点から評価した。対象とした安全性シグナル233件について報告の不均衡			

分析（オッズ比）を行った結果、統計学的有意差が認められたものは146件、認められなかったものは72件であった。上市後5年未満の新薬が被疑薬として多く取り上げられていた一方、上市後20年以上も経過した医薬品も存在し、そのシグナルの多くが統計学的に有意なシグナルとして検出された。承認から長い年月が経過した後に未知の有害事象が発生する場合もあり、継続的なリスク監視においてもデータマイニングは有用であるとしている。有害事象の重篤性については、重篤な有害事象に対するシグナルの割合は、統計学的に有意なシグナルとして検出された群よりもされなかった群において有意に大きく、自発報告データベースからシグナル検出を行う際には、検出力の限界により定量的な評価では検出できなかった重篤な事象を定性的評価によって確認する工夫が必要である一方、普段注目されにくく稀な有害事象に対するシグナルはデータマイニングによる定量的な評価を行うことで認識されやすくなると考察している。

次いで、シグナル管理において安全性措置の決定に影響を及ぼす要因を特定するために、FAERS データその他関連情報から収集した因子が安全性措置の決定に与える影響をロジスティック回帰により分析した。その結果、影響因子として「当該シグナルに関連する情報がすでにラベルに反映されている」が同定され、過去の臨床試験等における安全性評価がシグナル管理における安全性措置の決定に有力な参考情報になることが示唆された。近年、新薬の承認申請時に市販後の安全性監視計画を事前に立案することが推奨されており、承認時に十分なエビデンスが得られていなかった安全性の課題について、市販後の自発報告から関連するシグナルが現れた場合に、より重点的に対応を検討することが重要であると述べている。

これらの研究結果を踏まえて、深澤氏は、通常的安全性監視活動におけるシグナル検出において、データマイニングは、1) 新薬に対する安全性シグナルの検出、2) 上市年数が長い医薬品における継続的なリスク監視、3) 普段注目されにくい有害事象に対するシグナル検出の場面で特に有用であるとしている。また、安全性シグナルが本当にリスクであるかを判断するための検証・評価のプロセスでは、自発報告に含まれる情報だけでは足りない場合も多く、エビデンスレベルを強化するために、開発段階で得られた安全性評価の結果を見直すこと、他の情報源も用いてリスクの検証を行うことが必要となると考察している。

深澤氏の研究は、医薬品の市販後安全性監視活動の先例となる米国での安全性シグナル及び自発報告データベースに基づいてデータマイニングの意義と限界を明らかにし、今後の日本における安全性監視活動のあり方を検討するために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（*Pharmacoepidemiology and Drug Safety*）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、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