

# 論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	安齋 達彦
		職 位 ・学 位	氏 名 印
論文審査担当者	主 査	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科教授・同研究科委員・博士(医学)	山内 慶太
	副 査	慶應義塾大学経済学部教授・大学院健康マネジメント研究科委員・商学修士	河井 啓希
	副 査	慶應義塾大学総合政策学部教授・大学院健康マネジメント研究科委員・博士(政策・メディア)	秋山 美紀
	副 査	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科教授・同研究科委員・理学博士	渡辺 美智子
(論文審査の要旨)			
<p>安齋達彦君提出の学位請求論文『医薬品有害事象自発報告データによる薬剤併用を考慮した安全性評価：向精神薬使用による副作用の検討』は、医薬品有害事象自発報告に関する大規模データベースを用いて、薬剤併用などの複雑な条件下での向精神薬使用の安全性を実臨床環境において評価したものである。</p> <p>医薬品を適正かつ安全に使用するためには、市販後も実臨床での副作用に関する情報を収集し、評価することが必要である。その中で近年、実臨床の情報を蓄積したリアルワールドデータを用いた薬剤評価に期待が集まっている。一方、日本においては精神科領域で向精神薬の多剤併用の傾向とそれに伴う課題が指摘されて来た。しかし併用薬剤の具体的な組合せとその副作用との関連性の情報の体系的な収集には限界があり、さらに稀な副作用や妊婦など特殊な背景を持つ患者についての情報収集の検討は十分でない。</p> <p>本論文は、主に2つの研究からなっており、以下の4章から構成されている。</p> <p>第1章「序論」では、本研究で使用する、リアルワールドの情報を蓄積したデータの一つである医薬品有害事象自発報告データの特徴を説明し、薬剤と有害事象との関連性を測定する一つの指標として、各薬剤における有害事象の発生および複数の有害事象発生プロファイルに対する報告オッズ比を定義している。この報告オッズ比に基づき、第2章、第3章の実臨床における向精神薬使用と副作用の関連性評価の研究が具体的に行われている。</p> <p>第2章の「非定型抗精神病薬と悪性症候群の報告についての関連性評価」では、稀ではあるが重篤な転帰をたどる可能性がある、抗精神病薬の副作用として知られる悪性症候群 (NMS) に注目し、日本の自発報告データベースである Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) を用いて評価している。非定型抗精神病薬の薬剤ごと、及び、それらの2剤併用療法の組合せごとに NMS の報告のオッズ比を、代表的な定型抗精神病薬であるハロペリドールの単剤使用を基準として算出している。その結果から全体的には、非定型抗精神病薬を単剤使用、併用した場合のいずれも基準群よりも NMS の報告を引き起こしにくい傾向が先行研究と一致して得られているが、一部の薬剤、特定の組合せでは NMS の報告を増加させる可能性が示されている。これらの検証のためにはさらなる研究が必要であることも指摘した上で、この自発報告データを用いることによって稀な有害反応についても単剤使用、2剤併用を考慮した副作用への影響の評価に接近できることが示されている。</p>			

第3章の「妊婦の向精神薬服用パターンと有害事象報告の分析」では、妊婦を対象に、日本と米国の代表的な有害事象自発報告データの双方を用いて向精神薬を服用した有害事象の報告と患者の薬剤併用パターンの関連性を分析している。実臨床下で起こる複雑な薬剤併用のパターンに対しては、潜在クラスモデルの適用によって統計モデルとしての類型を行い、さらに向精神薬を使用していない妊婦の報告を基準群として、各潜在薬剤併用パターンで報告される有害事象のオッズ比を求め、服用パターンと有害事象報告との関連性を評価している。その結果、向精神薬を使用した妊婦の報告に関して、日本では、向精神薬を4剤以上使用する多剤併用による副作用報告が最も多く、一方、米国では、抗てんかん薬等を単剤で使用しているパターンが最も多いという特徴を導いている。この日本と米国での薬剤服用パターンの違いに加えて、さらに薬剤服用パターンごとに主な有害事象の発生を対照群と比較して評価することで、各パターンで多く観測される有害事象の特徴の違いも分析されている。分析結果は、統計モデルに基づくことからその推計結果は、服用パターンの情報と関連した副作用予測モデル構築に役立つことも示唆されている。

第4章の「総括」では第2章、第3章にまとめられた研究の総括を行うとともに、使用された分析モデルを活かした、薬剤併用など患者の様々な状況を組み入れた自発報告データ分析プラットフォームの構築が提案されている。有害事象自発報告データベースとその報告データに基づく分析結果の解釈の限界に留意しながらも、実臨床下で情報が限られている複雑な条件の下での薬剤安全性評価に、データベースが活用できる可能性が提言されている。

本論文は、主に以下の点で評価できる。

- ① 本邦では、薬物療法における多剤併用の傾向が指摘されて来たが、中でもその傾向が強く、社会的にも改善が求められて来た向精神薬の多剤併用の評価を行っている。また妊婦の向精神薬の多剤併用については、本邦ではその状況が多く明らかにされていなかったが、本論文によって、有害事象報告をしている集団の中でその割合が非常に大きいことも示された。いずれの研究においても、多剤併用と副作用の関連性について重要な特徴を分析によって導いている。多剤併用の現状に関しては、問題提起にとどまる研究が多いなかで、この研究では関連する有害事象報告についての大規模データベース分析を行うことで、薬剤の処方や副作用情報の特徴を把握するために有用な結果の解釈を導き、臨床的な視点もまじえて具体的な提言に結び付けている。
- ② 向精神薬の多剤併用と副作用の関連性を評価する上で、データベースに特性自体による諸種のバイアスに言及した上でその限界を明確化し、医薬品有害事象自発報告データに適切な分析モデルを適用した点や解釈可能な結論を導いた点は類似研究が少なく評価できる。
- ③ 医薬品有害事象自発報告データベースにはイベントの発現頻度を推定するための分母情報がないという限界があるが、本論文は複数の有害事象のプロファイルを把握するという新しい視点で、妥当な分析手順を構築している。提唱される分析手順により、薬剤と有害事象の関連性の評価が可能となり、薬剤による有害事象の種類や主な有害事象の予測も可能にする結果を導いている。統計分析モデルとして採用された潜在クラスモデルによる服用の併用パターンの潜在的類型に関する研究は、海外の先行研究を含め医学系研究に活用されつつあるが未だ事例が少なく、注目される大規模医薬品有害事象自発報告データベースに対する方法論の提案、解析事例としての研究価値が認められる。
- ④ 本研究では大規模データベースを取り扱っているが、とくに、日本と米国で同じ趣旨で収集されるデータベースの双方を突合して分析したことで、両国の報告事例の構造の共通点や異なる点を国別の制

度上の違いも踏まえて議論できる妥当な結論を導いている。この視点で類似の研究はなく、本研究の強みと言える。

- ⑤ 第4章で自発報告データベースの分析プラットフォームへの提言も行っており、実臨床での様々な問題解決に繋がる社会実装化の意味をもつ有益な研究である。自発報告データベースの限界の一つに、過少報告の問題や薬剤用量情報などの欠測などが挙げられるが、提唱される分析プラットフォームによるフィードバックによって、報告の質向上や改善に繋がる可能性もある。

以上のことから、本研究は、実際の臨床現場で発生している向精神薬の多剤併用の問題、妊婦の副作用情報の問題に取り組み、その他さまざまな課題解決に役立てられうる意義のある研究であると評価できる。加えて、本研究の最後に提案された分析プラットフォームが実装され、利用されることによって薬剤使用時の副作用情報の提供や、副作用への対策等の検討など実際の医療上の問題解決に寄与しうるものであり、今後の展開が期待される。

審査では、上記の議論に加えて、自発報告データの限界であるデータのバイアスや、データの欠測に関連した解析方法の適切性に関して、また、自発報告データには過少報告以外にも薬剤販売後の経過期間の違いによる報告数の変化や医師に依存した報告数のばらつきなどのパラメータを分析モデルに組み込むことについての質疑があった。それらに対して、研究の目的が安全性情報の提供であり副作用の対策に役立つことが適切に説明された。とくに、今後、分析プラットフォームの構築を実現することによる実社会への効果を評価することや、自発報告の改善などについての期待に対しても、報告と評価、その改善のサイクルにも注目し開発を実施したいと回答があった。

以上のように、本学位請求論文は、多剤併用という社会的に重要な課題を取り扱った研究として具体的な分析知見を導いている。また、医薬品有害事象自発報告データから安全性に関する有用な情報を導く分析方法論としても新規性があり、同データの新たな活用方法の提案としてもその意義が高く評価された。

以上から審査担当者は一致して、安齋達彦君に博士(医療マネジメント学)の学位を授与することが適当であると判断した。