

## 審査の結果の要旨

氏名 土岐 忠史

土岐忠史は、これまで詳細な調査研究が存在しなかった米国の有害事象自発報告の特徴を「報告者」の多様性の観点から明らかにする研究を実施した。米国有害事象自発報告システム（FAERS）データベース上の報告を分析対象とし、報告者のタイプ（職業）ごとに報告内容及び報告内の記載の欠落状況がどのように異なるかを回帰分析等の方法を用いて明らかにした。分析の結果、医療従事者と比べて消費者からは障害（disability）や主観的症狀が多く報告されること、及び、報告者のタイプごとに異なる情報収集コストが、各タイプに固有の記載欠落を生んでいる可能性が示された。またすべてのタイプからの報告に共通して、有害事象の発生状況・帰結の重篤性が記載の欠落様態と関係していることも判明した。これらの結果は、有害事象の発生から報告に至るまでにどのような「報告者」が登場・介入するかによって報告内容や報告の質が変わることを示唆するものである。すなわち本研究により筆者は、多様な「報告者」による自発的な報告から成り立つ巨大なデータベースが「報告者」の個性に由来する異質性を有するという、従来注目されていなかった重要な問題点を発見・提起し、今後の疫学研究においてデータベースを活用する際の分析手法のあり方に具体的な方針を提示した。

本研究で得られた知見を以下に示す。

米国の有害事象自発報告への消費者参画の時系列的な状況について調査した結果、2013年の消費者専用書式の導入及びオンライン様式の刷新が起爆剤となり、自発報告数は顕著に増大したことが分かった。消費者団体と協同して消費者専用の報告書式を作成したこと、オンライン入力を促進するためインターフェイスを刷新したことが成功の要因と考えられた。

米国の消費者からの自発報告は、医療従事者からの報告と比較して、報告内容・様態が異なることが明らかになった。消費者からの報告には、女性患者の報告頻度が高いこと、患者の転帰が「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」に分類される報告が多いこと、めまい、痛みなどの主観的症狀の報告が多いこと、報告あたりの有害事象数が多いこと、報告に要する日数が長いこと等の特徴が見出された。これらの特徴はいずれも、先行研究における欧州の自発報告の特徴とおおむね合致していた。消費者による項目記入率は、全体的に、医療従事者によるそれ以上であった。この傾向も欧州で観察されており、消費者からの有害事象自発報告は、少なくとも報告の形式的な質という観点からは医療従事者からの自発報告を補完しうるものであることが示された。

報告者のタイプによって報告される薬剤・有害事象の種類（例：消費者からは糖尿病薬等の有害事象の報告が多く、医師からは抗がん剤の報告が多い）が大きく異なっていた。この事実は、有害事象の報告内容が、患者と報告者の関係（患者本人が報告者か、等）を反映したものであること、すなわち、提出されたすべての自発報告を単純に集計・平均しただけでは米国の有害事象発生状況の全体像

は正しく把握できないことを示唆した。

報告内容を詳細に分析したところ、報告内のいくつかの項目の記入率が報告者のタイプによって大きく異なっていた。報告項目の記入率にばらつきが生じる原因（一部のデータが欠損する理由）を探索するための回帰分析（混合効果ロジスティックモデル）を行ったところ、患者と報告者の関係、有害事象の帰結（例：死亡、永続障害等）、報告者が医薬品（副作用）情報の入手可能性などが記入率のばらつきと関係していることが分かった。さらに、それらの影響を調整してもなお各タイプの報告者が何らかの理由で記入しやすい（あるいは逆に記入しにくい）項目があることも示された。これらの結果は、「潜在的な報告者が直面した有害事象（薬剤、患者）の報告を決意し、報告内容を記入・入力する際に、報告者のタイプによって報告動機の強さ、専門的知識、医療・情報環境を反映する情報コスト等が異なるために記入率に差が生じる」という仮説を全体として支持するものであった。

本研究で筆者は、記述的分析及び定量的分析によって、米国 FAERS の有害事象データベースに含まれる「異質性」を、患者と報告者の関係を含むいくつかの側面から可視化し、観察された異質性がどのような要因に由来するのかを明らかにした。本研究の社会科学における一義的な価値、及び、パブリックヘルス領域における直接的な有用性はそれらの発見にあると考えられる。しかし、本研究の成果を米国あるいは世界の医薬品の安全性保証のために具体的にどう用いるべきかについては、必ずしも単純ではない。今般の研究で観察した米国の政策が、副作用報告の絶対数が少なすぎる（under-reporting）問題への合理的なアプローチの一つであることに疑いの余地はないが、一方で本研究により発見された報告の異質性、すなわち消費者、医師、薬剤師等の誰が報告者になるか（正確には「誰が報告者になろうと決意するか」）によって間で報告内容及び報告の質の偏りが生じるという結果は、いかなる目的にデータベースを用いる場合にも、そうした異質性の程度と発生メカニズムを何らかの形で考慮する必要があることを示す。有害事象データベースを用いたデータマイニングを行い、安全性シグナルを検出する際には、報告の不比例性を利用する手法が主に用いられるが、そのような手法は、母集団が特定できない場合にサンプルが同一確率で報告されることを前提とする。仮にデータソースに重大な異質性が存在すると、誤ったシグナルが検出される可能性が高くなる。FAERS データベースには「正体不明」の異質性が存在するという認識は広く共有されており、本データベースは、安全性シグナルを検出するための初期のスクリーニングツールとしてのみ利用されているのが実情である。

本研究によって得られた異質性発生のメカニズムに関する仮説、特に患者と報告者の関係に基づいた異質性の発生仮説を織り込んだデータマイニング（シグナル検出）モデルを形式的に作成することは可能である。が、本研究を含め現時点で得られている知見からは、十分に信頼できるモデルを作成することは困難である。特に、所定の状況で「誰が自発報告者になることを決意するか」をどうモデル化するかは、薬剤の有害事象発生メカニズムとはまったく別の学問的課題である。とりあえず現状のデータベースをより適切に活用するための現実的なアプローチとしては、たとえば安全性シグナル検出の際に、未分類データのプール解析に加え、報告者のタイプ、有害事象の転帰、患者性別等で分

類したサブグループ解析を必ず同時に実施することが考えられる。患者の主観に基づく有害事象などを評価する場合などには特にそのようなサブグループ解析が必要であることが本研究から示唆される。

しかし、そのような受け身の異質性への対応だけではなく、FDA はもっと直接的にデータベース改善のための措置をとるべきであると筆者は論じている。特に報告書式の改善は必須である。現在の報告書式には報告者と患者の関係に係る記入項目が存在しない。消費者報告の多くは患者本人によるものと推察されるものの、異質性発生の大きな源である患者と報告者の関係が不明なままでは、急激に増加した消費者からの報告は今後も「正体不明」の異質性の源と扱われざるを得ない可能性もある。

FAERS データベースに内在する異質性が生まれるメカニズムを理解した上で、異質性を適切に考慮した解析を実施することで、データの適切な解釈や知見を FAERS データベースから引き出すことが可能となり、さらに長期的には FAERS データベースの貴重な情報源である報告者（患者）に適切なフィードバックを与えることも可能になる。そのことが将来の潜在的な報告者の報告動機を高める可能性などについての本論文の考察は適切に行われているものと考えられる。

筆者は、分析結果に基づく考察として、次のような具体的な問題点の提示と改善に向けてのアプローチを提案している。

上述のとおり、現在の自発報告システム及びデータベースには、報告者が報告に用いた書式の情報が（FDA は有しているのに）公開されていないこと、上述のとおり現在の報告書式では報告者が患者本人か代理人かが不明であることといった、「報告者」に係る問題点がある。本研究ではこれらの問題の制約下で集計・分析を行ったが、さらに詳細な分析を第三者が行うためにはこれらの情報が適切に入手可能である必要がある。

併用薬、第二被疑薬の欄が空欄の場合、該当情報が存在しなかった（not applicable）のか、該当情報が存在したが報告者が記入しなかった（missing）のかについても現報告書式では識別不能である。患者に投薬された薬剤数の一つのみであった場合の有害事象報告と、投薬薬剤数が不明の有害事象報告では、第一被疑薬の疑わしさのレベルが大きく異なる。たとえ報告コストが増大するにしても、両者を識別するために、現に投薬された薬剤数（併用薬の有無）を報告項目に加える価値はあると思料する。

FDA がデータベースの仕様変更を行った際の説明不足も問題である。医薬品の有効性・安全性データを長期間にわたって蓄積するデータベースが、報告書式の変更などによって一時的な影響を受けることはやむを得ない面もあるが、その場合であっても変更前後のデータ（解釈）の継続性が保証されるべきことは当然である。FAERS という世界最大規模の副作用データベースにおいて報告主体の重要な属性（職業）の取扱い（の変更）に関する当然ともいえる説明が公開データベースに付されていないことは、薬剤疫学研究の基盤構築の観点から重大な問題であり、早急な改善が必要である。

FAERS データベースと直接の関係はないが、FDA は安全性に関するラベル改訂の情報をウェブページで公開し、また、改訂情報をデータベース化することで医療従事者や疫学研究者の利便性を高めるための配慮を行っている。本研究が示唆するとおり、潜在的な有害事象報告者は、既存の医薬品のラベルの副作用情報などにアクセスした上で、観察した事象を報告するかどうか、因果をどの薬剤に

結び付けるかなどの判断を行っている。より多くの消費者の自発報告への参画を進め、その報告内容をバランスの良いものとするには、医薬品情報全般の提供をめぐる周辺整備も不可欠である。

以上、学位申請者は、米国における副作用自発報告における「報告者」のタイプ（職業）に着目し、有害事象の発生状況に応じて「誰がそれを報告するか」が異なることに由来する副作用報告データベースの異質性の様態を具体的に明らかにすることに成功した。分析結果から、消費者からの報告と医療従事者からの報告は、報告される有害事象の種類・重篤度、薬剤等が大きく異なっていることが示され、そうした相違は各報告者タイプ固有の経験・知識、情報環境、報告のためのコスト（機会費用）などにより説明が可能であることが分かった。現実の副作用報告行動を分析のためにモデル化する際の困難・制約（報告の目的の多面性、行動・判断が多段階で生じること、事象の不確実性など）は本研究においても不可避免的に存在しているが、必ずしもモデルに依存しない記述的な分析や先行研究結果との比較などにより、本研究の結果には相当程度の（現実の文脈における）一般化可能性があるものと考えられた。パブリックヘルス及び公共政策の視点からの本研究の含意・提言を含め、本研究は医薬品の規制科学の進展に貢献するものと考えられた。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。