



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
報告番号	甲第2037号
学位記番号	第420号
氏名	渡邊 崇
授与年月日	令和6年3月22日
学位論文の題名	副作用報告データベースを用いた添付文書の改訂を支援する機械学習モデルの開発
論文審査担当者	主査： 牧野 利明 副査： 頭金 正博, 桑 和彦, 館 知也

氏名	わたなべ たかし 渡邊 崇
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 420 号
学位授与の日付	令和 6 年 3 月 22 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	副作用報告データベースを用いた添付文書の改訂を支援する機械学習モデルの開発
論文審査委員	(主査) 教授 牧野 利明 (副査) 教授 頭金 正博 ・ 教授 糸 和彦 ・ 教授 館 知也

論文内容の要旨

安全対策措置の一つとして実施される添付文書の改訂は、多くの人員と時間を要しており、安全性に関するリスクグナルを検知してから最終的な安全対策措置を実施するまでに一般的には数か月程度を要している。そこで本論文では、安全対策措置として実施されることが多い添付文書への「重大な副作用」欄への追記に注目し、「重大な副作用」欄の改訂を早期に検出可能な予測モデルの構築に取り組んだ。第一章では、「重大な副作用」が添付文書へ追記される理由の中で、根拠とされる頻度の最も高い国内副作用症例の集積に基づく医薬品と副作用の組み合わせ情報に注目し、国内副作用症例の集積に基づく「重大な副作用」欄の改訂を高い精度で早期に予測可能な機械学習モデルの構築を行った。第二章では、第一章で構築した予測モデルでは考慮していなかった海外の副作用情報や、各国の添付文書を作成する際の基準となる文書である企業中核データシートの改訂といった「重大な副作用」欄の追記理由にも注目し、第一章で構築した予測モデルと相補的な関係にある、国内副作用症例の集積に限定しない汎用的な機械学習予測モデルの構築に成功した。これら予測モデルを構築できたことで、収集した安全性情報から直接添付文書の重大な副作用の項に追記される可能性の高い医薬品と副作用の組み合わせ情報を早期に予測することが可能となり、迅速かつ効率的に安全性対策措置の要否の意思決定を支援することが可能となることが期待できる。また、予測モデルにおいて重要と判断された機械学習の特徴量を明らかにすることで、これまで医薬品と副作用の関連性を評価してきた指標や、安全対策措置の要否を決定する際に重要と考えられてきた情報が予測に寄与しているのかを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

令和 6 年 1 月 10 日(水)に開催された博士論文の公開発表会において、論文内容を発表し質疑応答を行った。その後、主査と副査による論文内容に関する個別面談を行い、博士論文の修正を行った。最終試験として令和 6 年 2 月 23 日に修正した博士論文の内容について口頭発表させ主査と副査による質疑応答を行ったところ、それぞれの質問に対して的確な返答を行ったことから、論文に関連した分野について十分な知識を持ち、研究の背景や展望についても十分に理解していることが確認できた。よって審査担当者の合議により、最終試験を合格と判定した。