

図 3-1  
工程評価試験フロー

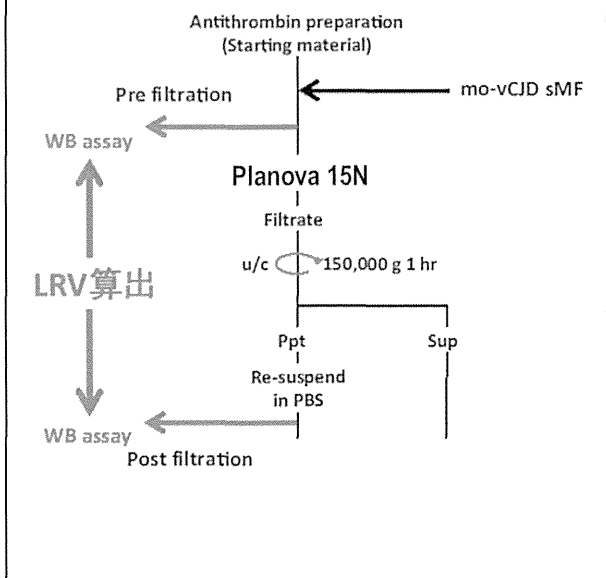


表 3-1  
Prion removal using 15nm virus reduction filter

	mo-vCJD (sMF)	263K (sMF)
Pre filtration	2.5	3.6
Post filtration	<0.3	<0.8
LRV	≥2.8	≥2.8

sMF: super-sonicated microsomal fraction  
LRV: Log reduction value

図 3-2  
WB 結果

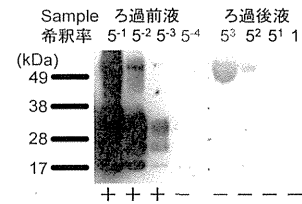
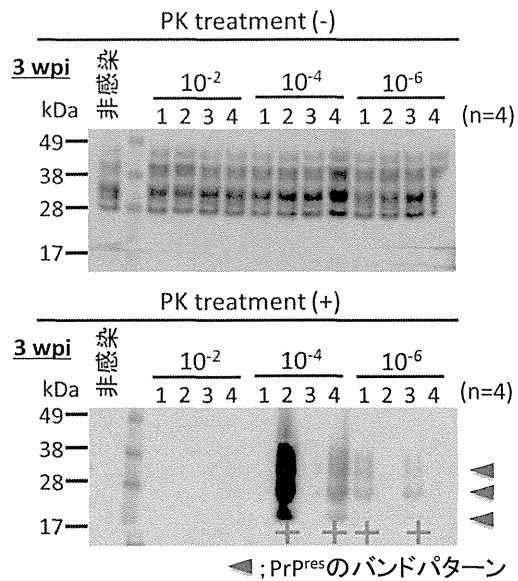


図 3-3



細胞懸濁液の WB 結果 (感染第 3 週目)

10<sup>-2</sup>, 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-6</sup> は感染材料 (mo-vCJD sMF) の希釈倍率

+ : Protease K 耐性バンドを確認

図 3-4. ウイルス除去膜によるプリオン除去評価試験のフローチャート

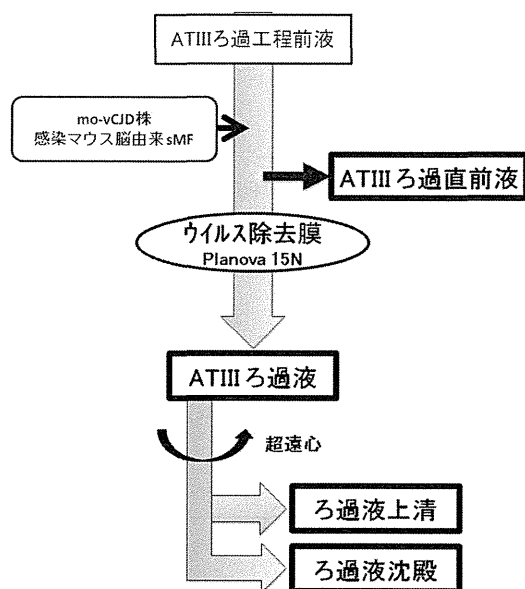


表 3-2 バイオアッセイ接種群詳細

group No.	接種材料	希釈
#1	ATIII ろ過直前液	10 <sup>-1</sup>
#2	ATIII ろ過直前液	10 <sup>-2</sup>
#3	ATIII ろ過直前液	10 <sup>-3</sup>
#4	ATIII ろ過直前液	10 <sup>-4</sup>
#5	ATIII ろ過直前液	10 <sup>-5</sup>
#6	ATIII ろ過液	X1
#7	ATIII ろ過液	10 <sup>-1</sup>
#8	ATIII ろ過液	10 <sup>-2</sup>
#9	ATIII ろ過液 超遠心上清	X2
#10	ATIII ろ過液 超遠心沈殿再懸濁液	100倍濃縮
CN	ATIII 直前液 (vCJD添加無)	X1

表 3-3 Prion removal using 15nm virus reduction filter

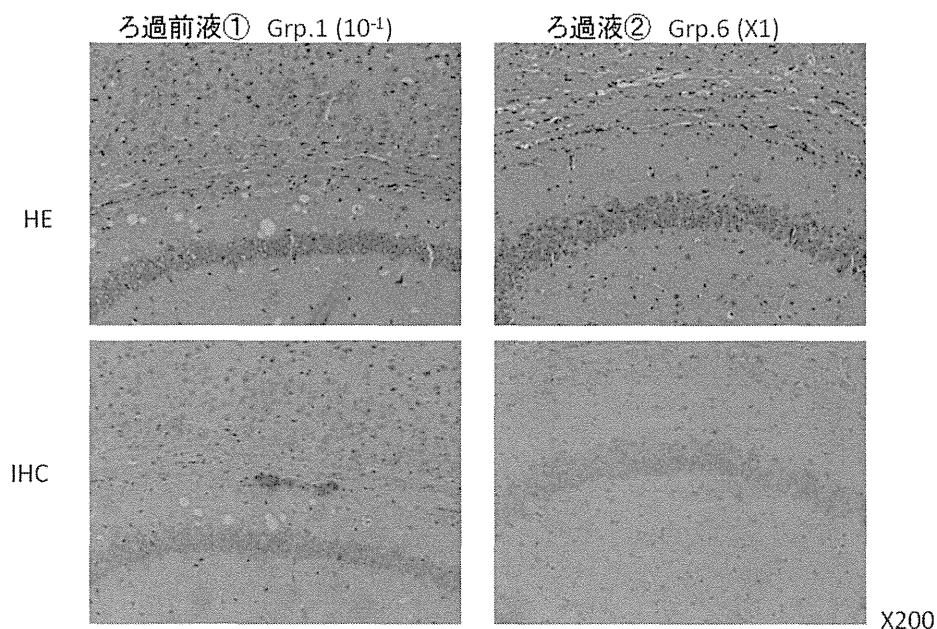
	mo-vCJD (sMF)	
	WB	BA
Pre filtration	2.5	5.2
Post filtration	<0.3	<1.0 (<-1.0)
LRV	≥2.8	≥4.2 (≥6.2)

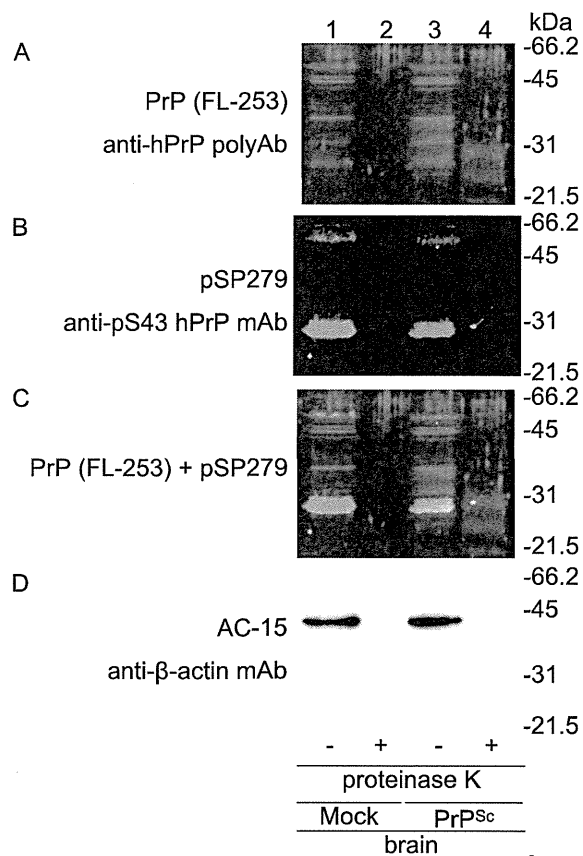
Titers are indicated by log<sub>10</sub>, sMF: super-sonicated microsomal fraction, LRV: Log reduction value  
 WB: Western blotting, BA: Bio assay (Infection titer was determined by detection PrP<sup>res</sup> in brain)  
 ( ): concentrated sample

表 3-4 実験結果一覧

group No.	Inoculum dilution	TI or Endpoint dpi	BW (g)		WB		HE		IHC	
			Avr.	Reduc. rate	positive	rate(%)	positive	rate(%)	positive	rate(%)
#1	10 <sup>-1</sup>	177	21.1	26.2%	6/6	100	6/6	100	6/6	100
#2	10 <sup>-2</sup>	189-194	19.1	33.2%	6/6	100	6/6	100	6/6	100
#3	ろ過直前液 10 <sup>-3</sup>	203	22.3	22.2%	4/6	67	6/6	100	6/6	100
#4	10 <sup>-4</sup>	203	22.2	22.4%	3/6	50	2/6	33	4/6	67
#5	10 <sup>-5</sup>	177	18.6	34.8%	0/6	0	0/6	0	0/6	0
#6	X1	206	27.4	4.1%	0/6	0	0/6	0	0/6	0
#7	ろ過液 10 <sup>-1</sup>	206	25.8	10.0%	0/6	0	0/6	0	0/6	0
#8	10 <sup>-2</sup>	206	22.7	20.6%	0/6	0	0/5	0	0/6	0
#9	ろ過液上清 X2	204	24.5	14.2%	0/6	0	0/6	0	0/6	0
#10	ろ過液沈殿 100倍濃縮	151-176	19.5	31.7%	0/6	0	0/6	0	0/6	0
CN		203	28.6		0/6	0	0/6	0	0/6	0

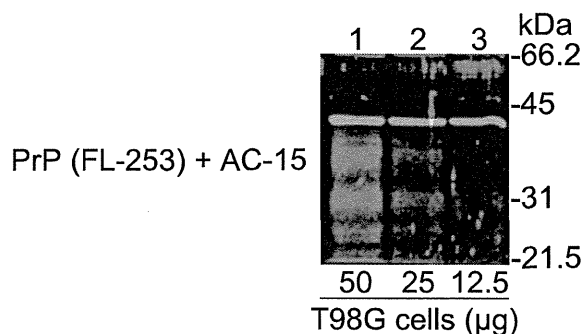
図 3-5 プリオン感染マウス脳 of HE 染色像および免疫染色像





☒ 3-6. Immunoblot analysis of mouse PrP<sup>Sc</sup>.

The mock or PrP<sup>Sc</sup> inoculated mouse brain were prepared. Formation of a protease-resistant form of PrP in mouse brain. Methanol-precipitated brain lysates (50 μg protein) were treated with proteinase K (50 μg/ml) for 30 min at 37°C (lanes 2 and 4) or left undigested (lanes 1 and 3). All lysates were subjected to immunoblot with the anti-hPrP (FL-253; A and C), anti-pS43 hPrP mAb (pSP279; B and C) or anti-β-actin (AC-15; D).



☒ 3-7. Immunoblot analysis of human PrP<sup>C</sup>.

Human glioblastoma cell line T98G whole-cell lysates were subjected to Immunoblot with PrP (FL-252) (orange) and AC-15 (green) antibodies.

表 3-5. pS43-PrP in mouse brain homogenates

brain	intensity		normalized
	PrP	β-actin	PrP/β-actin
Mock	0.311	0.648	0.480
PrP <sup>Sc</sup>	0.207	0.643	0.322

表 3-6 ナノフィルターを用いたプリオンタンパク質除去能の評価

Spike		適用フィルター	残存感染価	低減率	アッセイ法	著者
TSE 株	感染株の調製					
	スクレイピーME7	脳乳剤/-Detergent	35nm	有	4.9	エンドポイント Tateishi (2001)
			15nm	無	>5.8	
		脳乳剤/0.5%ザルコシル	35nm	有	1.6	
			15nm	無	>4.2	
			10nm	無	>3.8	
263K スクレイピー	脳乳剤+超音波処理	220+40+25nm	有	2	エンドポイント Pocchiari(1988)	
	脳乳剤+超音波処理+detergent	15nm	有	NA	バイオアッセイ Rohwer UP	
	マイクロソーム	75nm	有	3.2	エンドポイント Flan (2007)	
		15nm	有	4.8		
	超音波マイクロソーム	15nm	有	NA	バイオアッセイ Yunoki(2008)	
	超音波マイクロソーム+リゾレシチン	15nm	有	4.7/4.0	Yunoki(2010)	
	清澄化脳ホモジナイズ	100+30+20nm	無	>5.4	エンドポイント Diez (2010)	
127S スクレイピー	脳乳剤	15nm	無	>4.6	細胞培養アッセイ You (2010)	
BSE-6PB1	マイクロソーム	15nm	有	5.3	エンドポイント Flan (2007)	
GSS-KFu	脳乳剤/-Detergent	75nm	有	0.7	バイオアッセイ Tateishi (2001)	
		60nm	有	1.1		
		50nm	無	NA		
		40nm	有	2		
		35nm	無	NA		
		75+35nm	無	NA		
		60+35nm	無	NA		
		60+60nm	有	2.6		
	脳乳剤/+ザルコシル	40nm	有	-0.9		
	脳乳剤/-Detergent	10nm	無	NA	バイオアッセイ Tateishi (2001)	
脳乳剤/+ザルコシル	10nm	有	2			

表 3-7 スパイク検体の作製法によってプリオンクリアランスが大きく異なる

	低速遠心上清		スーパー超速遠心上清	
	タイター(log LD50 /g 組織)	LRF	タイター(log LD50 /g 組織)	LRF
フィルター	means+/-SEM	LRF	means+/-SEM	LRF
100nm	6.6 +/- 0	2.3	5.0+/- 0.1	0.9
75nm	6.4+/- 0.1	2.5	4.5+/- 0.2	1.4
35nm	6.3+/- 0.2	2.6	4.5+/- 0.3	1.4
ミリポア NFP	4.9+/- 0.4	4	4.1+/- 0.3	1.8
アサヒ化成 20nm	4.8+/- 0.5	4.1	4.2+/- 0.3	1.7
Pall DV20				
1 回目	4.7+/- 0.3	4.2	4.2+/- 0.4	1.7
2 回目	4.2+/- 0.3	4.7	4.0+/- 0.2	1.9
アサヒ化成 15nm				
1 回目	4.5+/- 0.4	4.4	3.8+/- 0.1	2.1
2 回目	3.6+/- 0.1	5.3	3.6	2.3

表 3-8A. PMCA 法による異常プリオンの検出系としてヒツジ ARQ プリオンに有用性 1)

異常プリオンの由来種	マウス	ヒト M129	ウシ	ヒツジ VRQ	ヒツジ ARQ
BSE 感染ブタ	+/-	+	+	++++	++++
BSE 感染ヒツジ	+	+/-	+/-	++++	++++
BSE 感染ウシ	+	-	++	++++	++++
vCJD 感染霊長類	+	-	+	+++	+++
vCJD 感染ヒト	+/-	++	+	++++	++++
対照	-	-	-	-	-

- Q171 遺伝子型ヒツジプリオンが PMCA 法による多種の異常プリオン検出に有効との結論
- 但し, Q171 遺伝子型であっても 154 や 158 番目の遺伝子型の違いによって抵抗性になる可能性

表 3-8B

136	154	158	171	Successibility
V	R		Q	+
A	R		Q	+
A	H		Q	-
A	R		R	-
A	R	P	Q	+
A	R	L	Q	-

1) Lacroux, C. et al.: PLoS Pathog. 10, e1004202 (2014)

2) Razaeei, H. et al.: J. Mol. Biol. 322, 799 (2002)

3) Goldmann, W. et al.: J. Gen. Virol. 87, 3741 (2006)

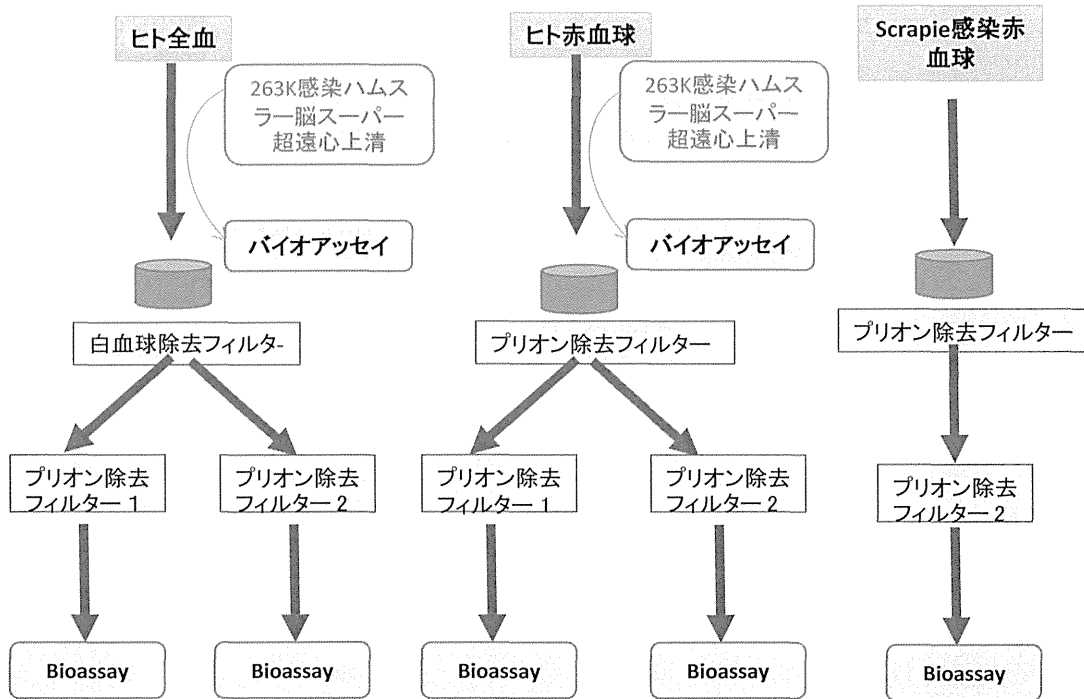
表 3-9. In vitro 細胞培養による PrPsc 増幅系

細胞名	細胞を分離した組織	細胞種	プリオン株
<b>1. 神経/脳由来細胞株</b>			
N2a	neuroblastoma cell line*	mouse	Chandler, RML, 139A, 22L, C506, Fukuoka-1, FU CJD
GT1	hypothalamic cell line	mouse	Chandler, RML, 139A, 22L, kCJD, FU CJD, M1000
SN56	cholinergic septal cell line	mouse	Chandler, ME7, 22L
Hpl3-4	hippocampal PrP-deficient cell line, upon ectopic expression of moPrP*	mouse	22L
CF10	brain derived PrP-deficient cell line, upon ectopic expression of moPrP	mouse	22L
SMB	prion-infected brain cell	mouse	Chandler, 139A, 22F, 79A
CAD	catecholaminergic cell line	mouse	RML, 22L, 22F, 79A, 139A, ME7

MG20	microglial cell line overexpressing PrPC	tg20 mouse	Chandler, ME7, Obihiro, mouse-adapted BSE
PC12	pheochromocytoma cell line	rat	139A, ME7
HaB	brain-derived cell line	hamster	Sc237
SH-SY5Y	neuroblastoma cell line	human	sCJD brain material
MDB	primary brain cells, SV40 transformed	mule deer	CWD
<b>2. 神経/脳由来初代分離細胞</b>			
CGN	cerebellar granule neurons overexpressing ovine PrPC	tgov mouse	mo 127S
CAS	cerebellar astrocytes overexpressing ovine PrPC	tgov mouse	mo 127S
NSC	neural stem cells	mouse	22L, RML
<b>3. 非神経細胞株</b>			
C2C12	skeletal myoblast cell line	mouse	22L
L fibroblasts	fibroblast cell line	mouse	ME7, Chandler
L929	fibroblast cell line	mouse	22L, RML, ME7
NIH/3T3	fibroblast cell line	mouse	22L
MSC-80	Schwann cell line	mouse	Chandler
MovS	Schwann cell-like from dorsal root ganglia	tgov mouse	PG127, SSBP/1, scrapie field isolates
moRK13	epithelial cell line expressing mouse PrPC	rabbit	Fukuoka-1, 22L, Chandler, M1000, mo sCJD
voRK13	epithelial cell line expressing vole PrPC	rabbit	vo BSE
ovRK13/ RoV9	epithelial cell line expressing ovine PrPC	rabbit	PG127, SSBP/1, LA404, scrapie field isolates
elkRK13	epithelial cell line expressing elk PrPC	rabbit	CWD
<b>4. 非神経由来初代細胞</b>			
BM-derived MSC	bone marrow derived mesenchymal stem cell	mouse	Fukuoka-1
BM-derived MSC-like	bone marrow derived mesenchymal stem cell like	mouse	Fukuoka-1



図 3-7. ヒト血液に感染させた異常プリオンのフィルターでの除去能評価の最適化



Cardone, F. et al. (2014) Transfusion 54, 990-995

図 3-8. インビトロ細胞培養系による異常プリオンの検出系

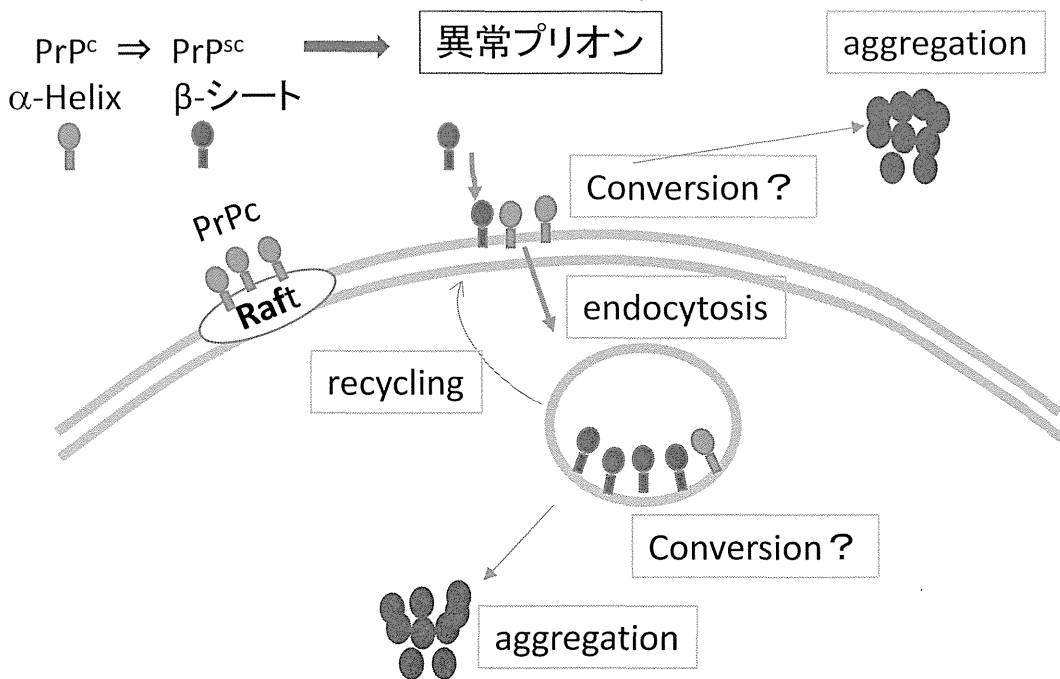


表 4-1 バリデーション用マイコプラズマ参照菌株の濃度とゲノムコピー数

Strain	Origin	Host	Post preservation titer (CFU/mL)		Genome copies/CFU ratio
			mean	SE	
<i>Acholeplasma laidlawii</i> NBRC 14400	Sewage	Bovine	2.87E+08	6.67E+06	18.92
<i>Mycoplasma fermentans</i> NBRC14854	Ulcerative balanitis	Human	7.97E+06	2.79E+06	67.38
<i>Mycoplasma hyorhinis</i> NBRC14858	Nasal cavity of pig	Swine	2.19E+08	3.68E+07	10.23
<i>Mycoplasma orale</i> NBRC14477	Human-oropharynx of child	Human	1.18E+08	1.02E+07	22.20
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> NBRC14401	Human-atypical pneumoniae	Human	2.42E+07	6.86E+06	57.85
<i>Mycoplasma salivarium</i> NBRC14478	Saliva	Human	6.93E+07	4.11E+07	30.30
<i>Mycoplasma arginini</i> ATCC23838	Mouse brain experimentally infected with scrapies	Bovine, Caprine	5.30E+08	2.29E+07	8.11

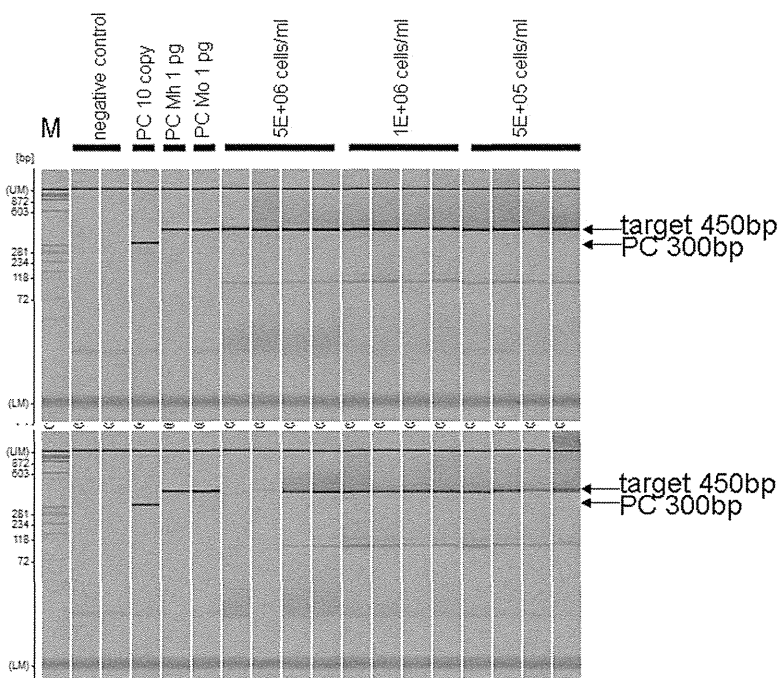


図 4-1 Vero 細胞にスパイクした *M.hyorhinis* の MycoTOOL PCR による検出  
上 : 100CFU/mL, 下 : 10CFU/mL

表 4-2 EP 準拠市販マイコプラズマ検出キットの特徴

キット名		MycoTOOL (PCR)	MycoTOOL (real-time PCR)	MycoSEQ	CytoCheck	MilliProbe
会社		Roche Diagnostics		Life Technologies	Greiner bio-one	Merck Millipore
特化		CHO		-	-	-
抽出	推奨検体量	1 mL		100 $\mu$ L-10 mL	1 mL	20mLまで可能
	細胞濃度/ 細胞数上限	5 $\times$ 10 <sup>6</sup> cells/mL		1 $\times$ 10 <sup>6</sup> cells (1 $\times$ 10 <sup>6</sup> ～ 2 $\times$ 10 <sup>8</sup> cellsで は上清を使用)	上清	細胞と分離後 抽出
核酸 増幅	ターゲット	16S rRNA (DNA)	16S rRNA (DNA)	非公開(DNA)	16S-23S rRNA spacer (DNA)	16S rRNA
	プライマー・ プローブ配 列	公開	非公開	非公開	非公開	非公開
	PCR原理	Touch down PCR	Real-time Touch down PCR	Real-time PCR	PCR	TMA法
	検出	PAGE	プローブ法	SYBR Green法	DNA-chip	蛍光プローブ
公表検出下限		< 10CFU/mL	< 10 CFU/mL	< 10 CFU/mL (10mL使用時)	< 10 CFU/mL	< 10 CFU/mL

表 4-3 検体量 0.1mL でのマイコプラズマ検出の陽性頻度

菌 種	MycoSEQ	MycoTOOL PCR
<i>A. laidlawii</i>	1/4	4/4
<i>M. arginini</i>	1/4	1/4
<i>M. fermentans</i>	2/4	4/4
<i>M. hyorhinis</i>	0/4	1/4
<i>M. orale</i>	0/4	0/4
<i>M. pneumoniae</i>	2/4	4/4
<i>M. salivarium</i>	0/4	4/4

細胞懸濁液：VERO 細胞, 5 $\times$ 10<sup>6</sup> cells

マイコプラズマ：10CFU/mL

検体量：0.1mL

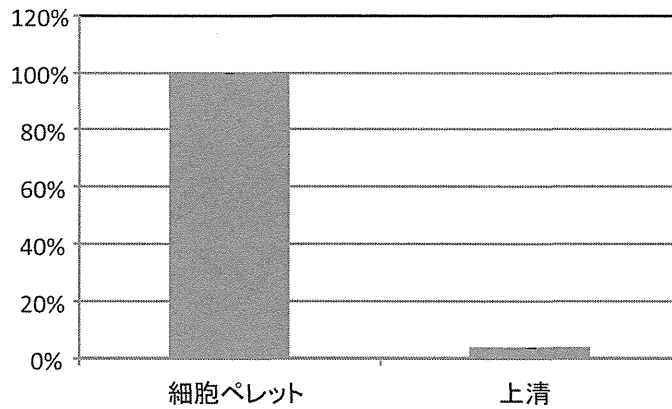


図 4-2 マイコプラズマ汚染細胞での細胞と上清のマイコプラズマの比率  
*M. hyorhinis* 感染 Vero 細胞の MycoTOOL real-time PCR による測定

表 4-4 培養上清からのマイコプラズマの濃縮 (検出: MycoTOOL PCR)

処 理	10 CFU/ml	1 CFU/ml
未処理(細胞懸濁液) 1ml	4/4	1/4
未処理(培養上清) 1ml	9/12	4/12
上清 10 ml, 遠心 pellet	2/6	1/6
上清 50 ml, 遠心 pellet	6/6	1/6
上清 10 ml, 細胞添加, 遠心 pellet	6/6	0/6
上清 50 ml, 細胞添加, 遠心 pellet	6/6	5/6

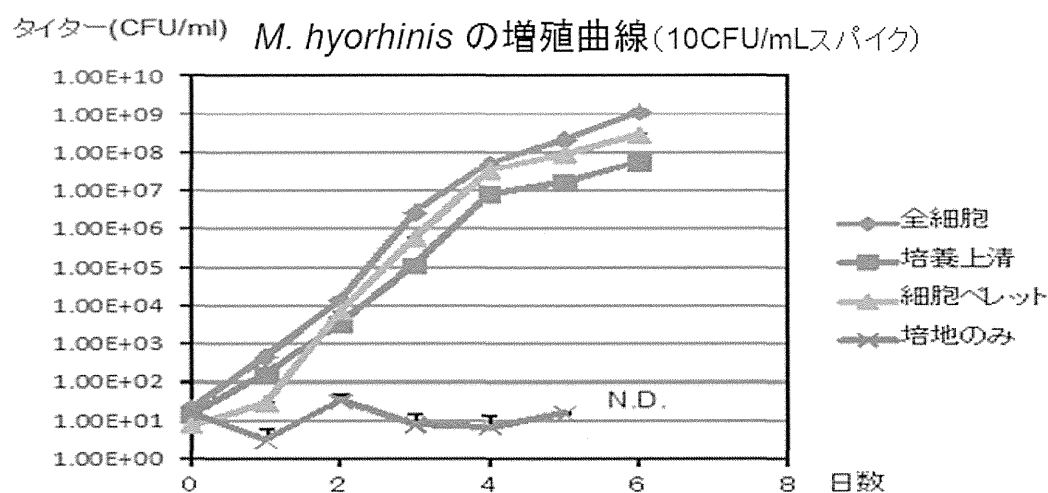
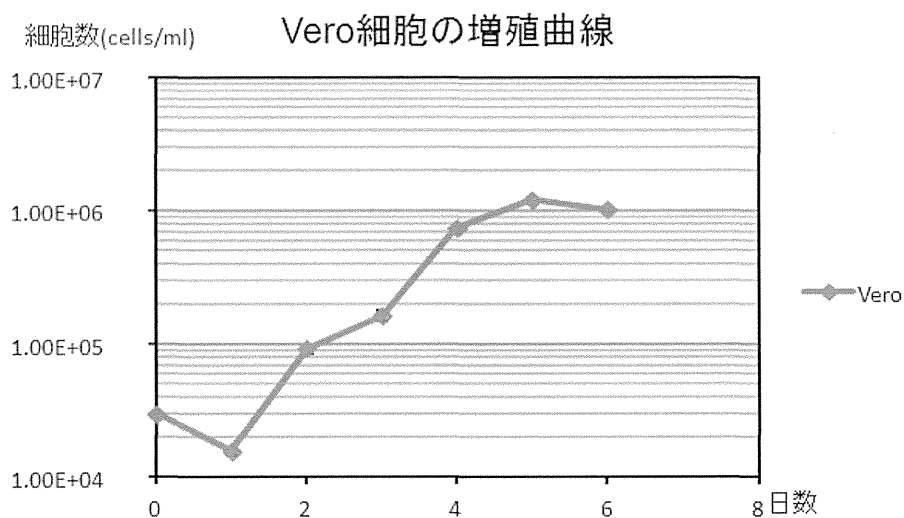


図 4-3. Vero 細胞によるマイコプラズマの増幅 (検出: MycoTOOL real-time PCR)

表 4-5

Table 1. バリデーション用マイコプラズマ参照菌株の濃度とゲノムコピー数

Strain	Post preservation titer		Genome copies (GC)		Genome size bp	GC/CFU ratio
	(CFU/mL)		(copies/mL)			
	mean*	range	mean*	range		
<i>A. laidlawii</i> NBRC14400	3.72E+07	2.44E+07	3.17E+09	2.34E+09	1,496,992	85.09
<i>M. arginini</i> ATCC23838	1.82E+08	2.85E+07	5.56E+08	1.75E+08	615,621	3.06
<i>M. fermentans</i> NBRC14854	1.25E+07	1.90E+06	6.62E+08	7.79E+07	1,004,014	52.99
<i>M. hyorhinis</i> NBRC14858	9.30E+07	1.00E+07	8.13E+08	2.40E+08	835,925	8.74
<i>M. orale</i> NBRC14477	3.79E+07	6.55E+06	1.59E+09	8.09E+08	713,526	41.95
<i>M. pneumoniae</i> NBRC14401	1.04E+08	4.95E+07	1.10E+09	4.62E+08	814,886	10.56
<i>M. salivarium</i> NBRC14478	2.73E+08	5.20E+07	1.17E+09	2.75E+08	710,549	4.29

n=2

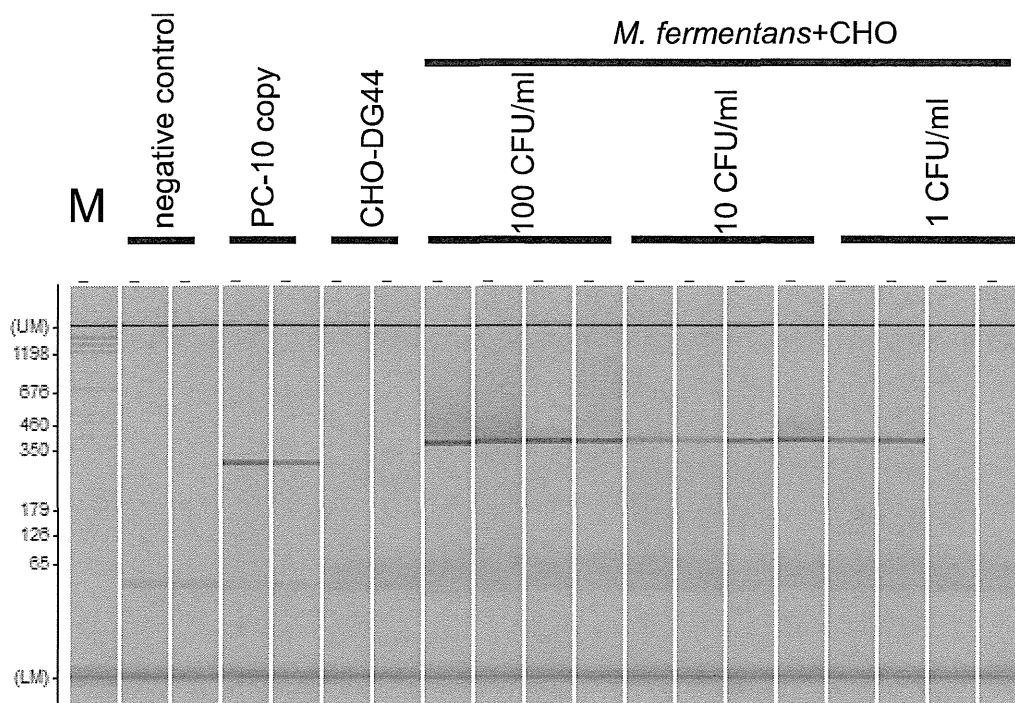


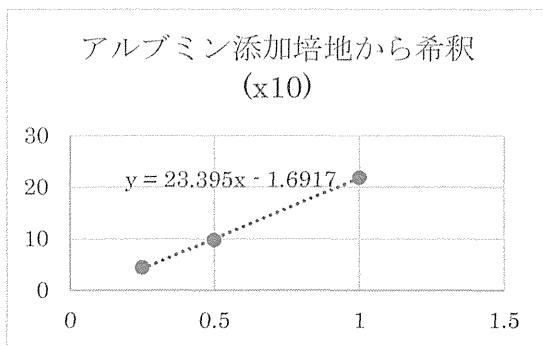
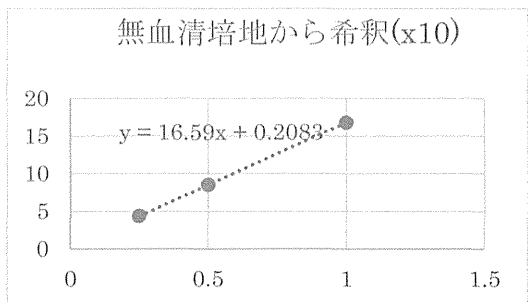
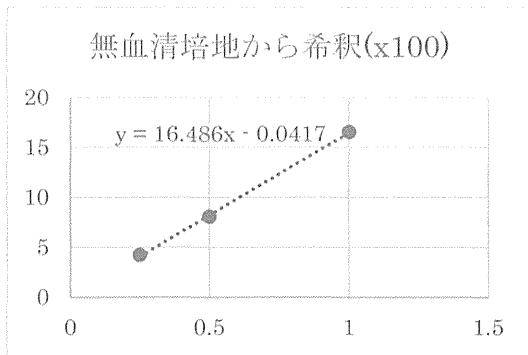
図 4-4

表 4-6

Table 2. MycoTOOL PCR による検出

Strain	positive lanes/total lanes		
	100 CFU/ml	10 CFU/ml	1 CFU/ml
<i>A. laidlawii</i> NBRC14400	4/4*	0/4	0/4
<i>M. arginini</i> ATCC23838	4/4	4/4	3/4
<i>M. fermentans</i> NBRC14854	4/4	4/4	2/4
<i>M. hyorhinis</i> NBRC14858	4/4	4/4	1/4
<i>M. orale</i> NBRC14477	4/4	4/4	3/4
<i>M. pneumoniae</i> NBRC14401	4/4	4/4	0/4
<i>M. salivarium</i> NBRC14478	4/4	4/4	3/4

\* 検出数/試験数 (泳動レーン数)



	1/100希釈	1/10希釈
無血清培地の希釈	62 ± 4	63 ± 13
アルブミン添加培地	69 ± 8	101 ± 47

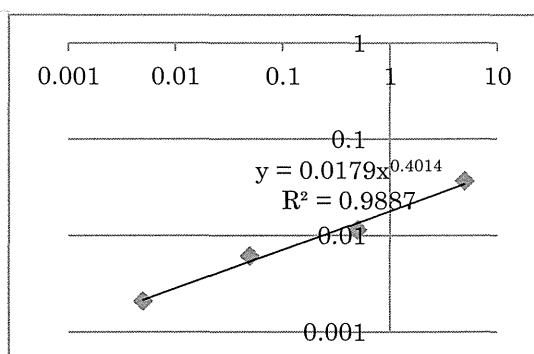
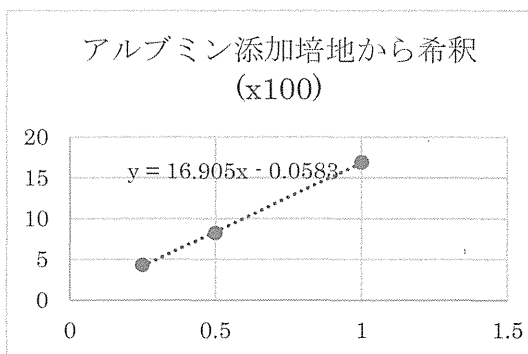
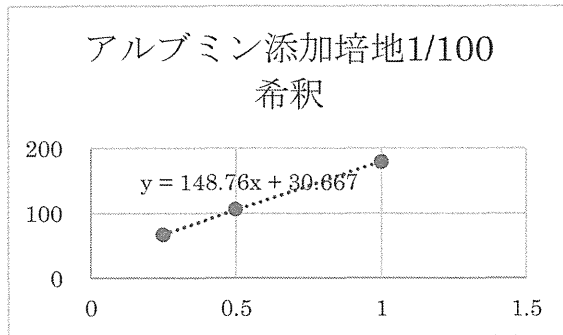
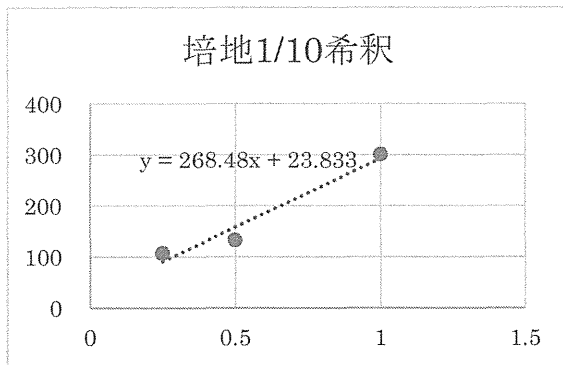
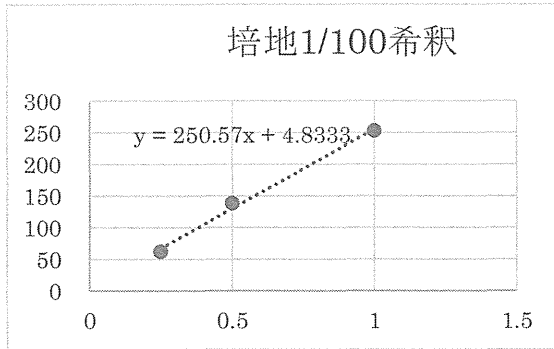


図 4-5. LAL Pyrochrome™ によるエンドトキシン測定



	1/100希釈	1/10希釈
無血清培地の希釈	39±10	31±7
アルブミン添加培地	53±24	31±21

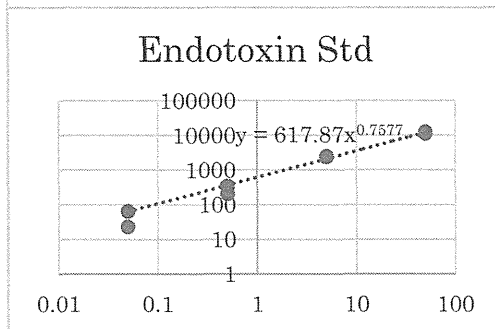
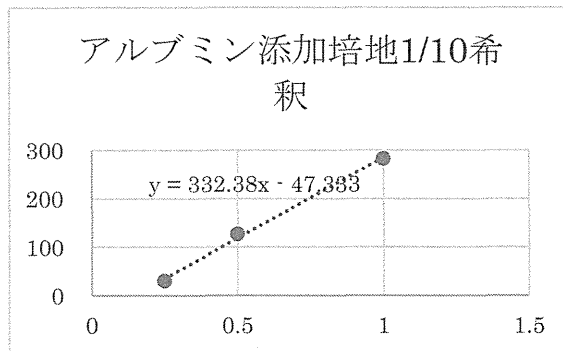


図 4-6. EndoLisa を用いたエンドトキシン測定



表 4-7 Endosafe を用いたエンドトキシン測定

無血清培地 1/100 希釈	無血清培地 1/10 希釈
51.2 EU/ml	57.9 EU/ml
RT-CV 2.6%	RT-CV 2.6%
Spike 1.78EU/ml	Spike 2.11EU/ml
Recovery 123%	Recovery 157%
無アルブミン添加培地 1/100 希釈	無アルブミン添加培地 1/10 希釈
<10.1 EU/ml	25.8 EU/ml
RT-CV 0.5%	RT-CV 0.9%
Spike 2.04 EU/ml	Spike 1.6 EU/ml
Recovery 151%	Recovery 120%

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）  
分担研究報告書

細胞組織加工医薬品及びバイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する研究  
— バイオ医薬品使用時のウイルス感染リスクの可視化と、リスク因子の推定 —

研究分担者：川崎 ナナ 国立医薬品食品衛生研究所

研究協力者：太田 悠葵 国立医薬品食品衛生研究所

平成 24 年より、医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページより医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER）がダウンロードできるようになった。本研究では、バイオ医薬品の安全性、品質の評価に本データベースを活用すべく、データの効率的な可視化、医薬品による副作用のリスク因子推定法の構築に取り組んだ。その中で、免疫抑制剤であるバシリキシマブと、同じく免疫抑制剤であるミコフェノール酸 モフェチルの併用がサイトメガロウイルス感染リスクを増強すること、バシリキシマブ使用によるサイトメガロウイルス感染に、糖尿病がリスク因子となる可能性を見出したので報告する。

#### A. 研究目的

有害事象自発報告は、市販後、医薬品の安全性を評価する上で最も重要な情報源の一つであると看做されている。日本では、平成 24 年より医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページで医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER）が一般に公開されており、これにより、規制機関だけでなく、医療関係者や研究者が自発報告データベースを解析、考察し、安全性情報を発信できる可能性が広がったのではないかと考える。バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）は種・組織特異性を伴う生物活性のために、画一的な非臨床試験では安全性評価が難しい面がある。故に、既存の医薬品と比較して、バイオ医薬品の安全性を評価する場合、市販後の安全性の評価はこれまで以上に重要な意味を持つ。

しかし、JADER が一般に公開されて

から数年しか経ていないこともあり、公開された JADER のデータを活用していくには、まだいくつかの障壁があると思われる。PMDA のホームページで公開されている JADER のデータ形式はカンマ区切り（CSV）形式のテキストファイルであり、その CSV 形式のテキストファイルはリレーショナルデータベース（RDB）に格納することが前提となる書式となっている。本来、この JADER を解析、考察すべき医薬品、医療分野の者のほとんどは RDB に触れたことがないと思われる。JADER を用いた安全性評価には、医療関係者、研究者が JADER をより活用できるソフトウェア、環境の構築が必要不可欠である。

現在のところ、JADER の利用規約は日本語である。海外の医療関係者、研究者が JADER を活用するにはハードルは高い。しかし、JADER に記録されている医薬品

名, 有害事象名のほとんどは, 厳密に日本医薬品一般名称, 日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) の医学用語に沿って記述されており, 非常に高品質なデータベースとなっている. 故に, JADER の機械翻訳は比較的容易であり, JADER を海外の医療関係者, 研究者も活用できる可能性がある. 日本人にとっても, JADER 海外に医薬品の安全性情報を発信する場合, JADER の機械翻訳しやすい特性は利点となる.

JADER 中には非常に多数の医薬品, 有害事象が記録されている. この中から, 因果関係が疑われる有害事象を検出する手法 (有害シグナル検出) として, Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), Bayesian Confidence Neural Network (BCPNN), Gamma Poisson Shrinker (GPS) 等が知られている. 効率的に安全性を評価を進めるためには, シグナルの可視化も必要かもしれない. 加えて, 副作用には医薬品の相互作用等, 様々なリスク因子が存在する. このとき, 被疑薬×有害事象×リスク因子の組み合わせは膨大なものとなる. つまり, 効率的にデータを解析を実行できる環境が必要不可欠である.

本研究では, ウイルス等感染性因子安全性評価に JADER を効率的に活用すべく, グラフィカルユーザーインターフェース (GUI) を備え, インタラクティブに効率的なシグナルの可視化, リスク因子推定が行えるシステムの構築を目指した.

## B. 研究方法

### B-1: JADER データベース

医薬品副作用報告データセットは, PMDA のホームページよりダウンロードした (2014 年 12 月). ダウンロードしたデータセットはカンマ区切りのテキストデータであった. このテキストデータをリレーショナルデータベース管理システムである MySQL 5.6 (Oracle Corporation, CA) にデータをインポートし, PMDA のホームページの説明に従い主キー, 外部キーを設定した.

### B-2: ICH 国際医薬用語集日本語版データベース

ICH の医学用語集である MedDRA に日本語を付加した, ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver 16.1 を医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 (Tokyo, Japan) より購入した. MedDRA/J に付属の説明書に従いデータを MySQL にインポートし, 適切に主キー, 外部キー, インデックスを構築した.

### B-3: 日本医薬品一般名称データベース

日本医薬品一般名称データベース (JAN) は国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS; Tokyo, Japan) の JAN ホームページからダウンロード, 加工した後, MySQL にインポートした. JAN に掲載されていない配合剤, 生物学的製剤, 漢方等の名称は可能な限り第十六改正日本薬局方, 国立感染症研究所 (NIID; Tokyo, Japan) を参照して JAN データベースと共に MySQL 内に保存した.

### B-4: JADER データ項目の翻訳

JADER 中の日本語は, ICH E2B-M2 個別症例安全性報告標準の日本語版, およびその英語版を参照して翻訳した.

### B-4: データプロセッシング

MySQLからのデータ取り出しはSQLを利用し、データの整形にはプログラミング言語であるPython 3.4.2及びPythonの数値計算ライブラリであるNumPy、データ解析ライブラリであるpandasを使用した。統計処理は、統計処理言語であるR-3.1.3を利用した。有害シグナル検出手法である報告オッズ比(ROR)の算出には、統計言語Rの薬剤監視、有害シグナル検出パッケージであるPhViDをダウンロードして使用した。

### C. 研究結果

有害事象自発報告データは市販後の安全性を評価する上で最も重要な情報源の一つであることは間違いない。しかし、どれだけ医薬品が患者に使用されたかという"分母"が有害事象自発報告データからは分からないことが最大の欠点である。本研究では主にPMDAで採用されているRORを軸に有害事象発生のパターンを解析した。RORは関心のある医薬品Xと関心のある有害事象Yについて表1のような2×2クロス集計表を作成し、そのオッズ比を求めることで算出される。ROR値が1よりも大きいほど、その医薬品と有害事象の関連が疑われる。

$$ROR = \frac{a/b}{c/d} \quad \text{式 1}$$

そして、RORの95%信頼区間は次の式で求めることができる。

$$CI_{95\%} \\ = ROR$$

$$\times \exp\left(\pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}\right) \quad \text{式 2}$$

データ解析を行うにあたり、データの統計情報、特性を知ることは非常に重要なことである。図1にJADERの統計情報を示した。図1-1はJADERに含まれる全ケースレポートの年齢の分布を示している。60歳代、70歳代の患者のケースレポートが非常に多い傾向があった。図1-2,3に身長、体重の分布を示した。体重、BMIといった情報は医薬品の有害事象を考察する上で有用な情報となりうるが、残念ながらJADERでは身長、体重が不明なケースレポートが多く身長、体重と有害事象の関連を調べるには不向きである。図1-4は性別の分布を示しており、こちらは男女比はおおよそ1:1で、欠損値も少ない。図1-5は報告の種類であり、JADERのケースレポートの多くは自発報告であり、一部臨床試験のケースレポートが含まれる。ここには示さないが、これら自発報告の大半は医師からの報告が大半を占めていた。図1-6はJADERの報告数の推移を示しており、2004年から微増の傾向にあり、2014年現在では四半期に約10,000ケースレポートずつそのケースレポート数が増加していることが分かる。JADERに記載の被疑薬、併用薬としては、プレドニゾロン、ファモチジン等の低分子医薬品が大半を占め、バイオ医薬品はまだその記載数はそれほど多くはない。また、喫煙、飲酒等の生活習慣に関する記述がほとんどないことにも留意しなければならない。一方で、著名な有害事象自発報告データベースである、アメリカ食品医薬品局(FDA)の有害事象自発報告(FAERS)と比較すると、医薬品名、有害事象名の入力ミスが極端に少なく、目視の確認でも重複報告率がFAERSよりも少ない等、デー