Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics

第 2 期 医薬安全性研究会　総会及び第 11 回 定例会

第 2 期医薬安全性研究会　総会及び第 11 回定例会のご案内を申し上げます．

1 番目のテーマは，「ベンチマークドース v.s. NOAEL」です．医薬品の非臨床試験で一般的に求められる無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）は，その試験で用いられた投与量のいずれかであるのに対して，食品や化学物質などで注目されているベンチマークドース（Benchmark Dose）は量-反応モデルを想定することで，定量的に潜在的リスクを特定できます．環境有害化学物質のリスク評価で BMD 法に造詣の深い村田先生に，その利点や活用方法，臨床医学的解釈など気をつける点などをじっくりと講演していただきます．関係者からのコメントや討議のための時間を十分に取りますので，活発な議論を通して BMD への理解が深まり，実地活用につながってくれることを期待しております．

2 番目のテーマは，「PMDA 副作用データベースの活用」です．本年 4 月から PMDA のホームページで約 20 万症例の自発報告「医薬品副作用データベース」が入手できるようになりました．近年自社医薬品のリスクについては潜在的なものまでも評価することが求められていますが，このデータベースを活用することで自社データだけでは得られなかった新たな視点を得ることができます．データベースの特徴や処理法からシグナル検出指標を利用したリスクポジショニングの視覚化や副作用発現までの日数による発現パターン評価など具体的な方法について薬剤疫学グループメンバーが解説します．

また，午前中には，サイエンティスト社に協賛頂き，「じっくり勉強すれば身につく統計入門」というテーマで，やさしく解説を行って頂きます．午前中は参加費無料となっておりますので，併せてご参加頂ければ幸いです．

- **開催要項**

日時：2012 年 10 月 27 日（土）　10:00～12:00，13:00～17:00

場所：日本科学技術連盟，1 号館，3F 講堂　〒151-0051　東京都渋谷区千駄ヶ谷 5-10-11

- **テーマ**

＊　じっくり勉強すれば身につく統計入門 2 値データにおける用量反応データの解析 (10:00～12:00)

橋田 久美子（シミックバイオリサーチセンター），杉本 典子

＊　第 2 期医薬安全性研究会 総会(13:00～13:30)

＊　特別講演　ベンチマークドース v.s. NOAEL　(13:30～)

村田勝敬教授（秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座）

＊　PMDA 副作用データベースの活用　第 2 期医薬安全性研究会 薬剤疫学グループ

1) PMDA の副作用データベースの紹介　山田 雅之

2) PMDA 副作用データベースを用いたシグナル検出　須々田 寛，澤田 克彦

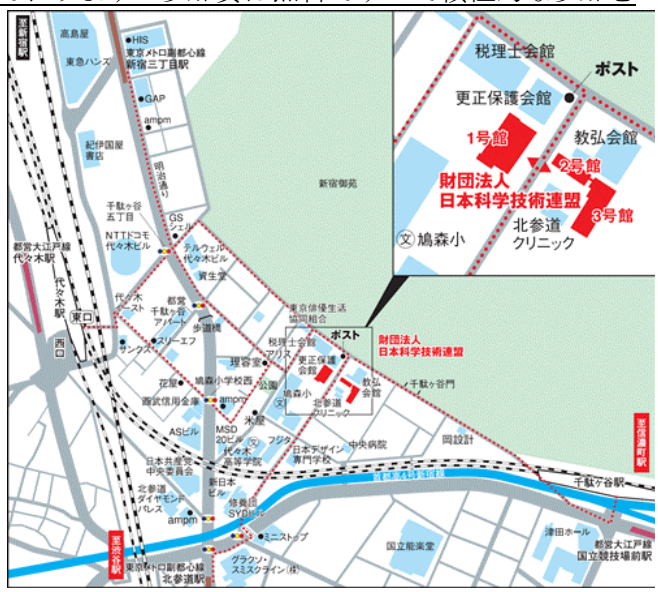
3) 副作用発現までの発現パターンによる分類 －日数データについての利用－　広岡 禎，半田 淳

定例会後に同会場におきまして，懇親会を予定しております．参加費は無料ですので積極的な参加をお待ちしております．

- **今後の定例会予定**

第 12 回定例会　2013 年 5 月予定（日本科学技術連盟）

参 加 費：会員 5,000 円　非会員 5,000 円
（午前中の参加費は無料）
申込方法：ホームページ http://biostat.jp/ にて事前登録をお願いします．
定例会資料：会員の方は http://member.biostat.jp/ にて，1 週間前には掲載しますので，印刷し持参して下さい．なお，資料集を当日実費で若干数提供いたします．
連 絡 先：第 2 期 医薬安全性研究会
E-Mail: toiawase@biostat.jp
ホームページ：http://biostat.jp/



発表抄録

基礎セミナー　じっくり勉強すれば身につく統計入門

「じっくり勉強すれば身につく統計解析」を副題としたシリーズ全 3 巻がサイエンティスト社から刊行された．タイトルは「医薬品開発のための統計解析，第 1 部 基礎，第 2 部 実験計画，第 3 部 非線形モデル」である．「じっくり勉強すれば身につく統計～ Excel，JMP による基礎から応用統計解析実務者コース」（SAS（株）JMP ジャパン事業部主催，年 12 回）のテキストとして使用されている．前回の定例会に引き続き，この本の第 3 部の 4.2 節をベースに「2 値データにおける用量反応データの解析」をテーマとして開催する．

定例会

ベンチマークドース v.s. NOAEL

欧州食品安全機関（EFSA）は 2009 年の「リスク評価におけるベンチマークドース法の利用」で，これまで伝統的に用いられてきた無毒性量（NOAEL）の代わりに，ベンチマークドース（BMD）法が健康指針値や曝露マージンの基準点を決定する選択肢として使用されるべきと勧告した．また BMD 法は全ての化学物質，さらには疫学データの量－反応評価にも広く適用可能であると述べている．BMD 法が初めて提唱された時，低レベルではあるが測定可能な標的臓器影響を引き起こす量（臨界濃度）を推定する手法として期待されていた．EFSA 推奨の BMD の 95 %信頼下限値（BMDL）は，数理統計モデルから算出される値であり，仮想上の臨界濃度と考えられるため，臨床的基準をもつ健康影響指標に適用可能かどうか調べるため，臨床的基準のある疫学データを用いて，異常を“正常上限値”を越える集団内の割合から算出した値として算出する古典的 BMD 法（Hybrid 法）との比較を行った．その結果，Hybrid 法による BMDL は，臨床基準とほぼ一致したが，EFSA による BMDL はかなり低い傾向があり．交絡因子の影響を調整することは難しいが，既報の量－反応データにも容易に適用可能であった．EFSA が推奨する BMD 法は，有害物質のより低い基準点を示すことで，ヒトへの安全性は大いに保証されることが期待されるが，必ずしも毒性学的意義を反映しない場合も起こりうる．実際に，交絡因子の扱い等に問題がある報告もあり，生物学的に意味をもたない小さな基準値の設定は，コスト増や社会不安の増大などの問題につながる．したがって，基準値の決め方は，従来の科学の考え方を尊重しつつもリスクコミュニケーションを繰り返し，社会的認知を得ることが重要となる．

PMDA 副作用データベースの活用

現在では，自社医薬品の有用性を示すためには，有効性だけでなく，安全に使うための情報を継続して伝えることが求められている．自社医薬品のリスク評価は，類薬の添付文書の副作用頻度表との比較などにより行われることが多い．しかしながら，そのような資料だけでは，自社医薬品の潜在的なリスクを，的確かつ見逃さずに説明することは困難である．2012 年 4 月から PMDA のホームページで「医薬品副作用データベース」が入手できるようになった．10 月現在でダウンロードしたデータベース（pmdacasereport201209.zip）は，症例数：232,974 人，有害事象数：363,703 件，医薬品情報数：1,634,637 件，原疾患情報：671,635 件であった．このデータベースを用いることにより，自社医薬品の情報だけでは困難だった自社医薬品が全市販薬あるいは類薬と比較してどの程度の潜在的なリスクがあるのかを明確にすること（=ポジショニング）ができ，臨床現場で役立つ安全性情報を提供可能になる．本発表では，まず PMDA の副作用データベースの特徴や限界について紹介する．次に，薬剤疫学グループにて検討してきたシグナル検出方法について振り返り，PMDA 副作用データベースに適用するためのデータベースの処理と各種グラフを用いて視覚化する手法について報告する．さらに，副作用発現までの日数などのデータを用いた発現パターンの解析法や視覚化の手順について解説を行う．