OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	有害事象自発報告データベースの活用による医薬品安全性研究の推進
Author(s)	浅野, 弘斗
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105583
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（浅野　弘斗）	
論文題名	有害事象自発報告データベースの活用による医薬品安全性研究の推進

論文内容の要旨

医薬品の有害事象（AE）は患者の健康および生活の質を損ない、医療費の増大を通じて公衆衛生および医療経済に深刻な影響を及ぼす。本研究では、米国食品医薬品局が運用する自発報告データベースであるFAERS（FDA Adverse Event Reporting System）を用い、同効薬間の安全性比較、解析プラットフォームの構築、ならびに安全性情報の解釈支援に向けた大規模言語モデルの探索的評価という三つの側面から、医薬品安全性研究の発展に資する知見の創出を目指した。

自発報告システムは、臨床試験では把握が困難な稀少かつ重篤なAEを検出するうえで重要な役割を担っている。近年の安全性研究では、同効薬間の安全性比較が注目されており、臨床における治療薬選択の客観的根拠としての活用が期待されている。一方で、統計的安全性解析（シグナル検出）に化学構造や薬理学的特性に基づく医学・薬学的知見を統合することで、AEに対する理解は深まるものの、これらの知見を十分に活用した安全性比較は依然として限定的である。さらに、FAERSにおいては医薬品名の表記ゆれや重複報告といったデータ品質上の問題が存在し、加えて膨大なデータ量に起因する解析負荷も課題となっている。また、検出されたシグナルを臨床的リスクとして解釈するためには、薬理学、化学、疫学など多様な専門知識の統合が必要とされ、実臨床での利活用を難しくしている。

本論文では、これらの課題に対し、(1) 化学構造および薬理学的特性を考慮した同効薬間の安全性比較、(2) 標準化されたデータ基盤と高速計算環境を備えたWebアプリケーションの開発、(3) 薬学領域に特化した大規模言語モデルの構築可能性の検討、という三つの研究課題に取り組んだ。

第1の研究課題では、パーキンソン病治療に用いられるモノアミン酸化酵素B（MAO-B）阻害薬を対象とし、安全性プロファイルの差異を検証した。不可逆的阻害薬で代謝によりアンフェタミン様代謝物を生じ得るセレギリン、不可逆的阻害薬で高いMAO-B選択性を有するラサギリン、可逆的阻害薬で非ドパミン性作用も併せ持つサフィナミドを選定し、FAERSを用いてシグナル検出を行った。まず、セレギリンの代謝物によるアンフェタミン様作用に着目し、アンフェタミンのシグナルとの類似度および添付文書の警告事項との重複度を指標に検証した。その結果、本解析の範囲内においては、他の薬との間に明確な差異は認められなかった。一方で、セレギリンでは肝胆道系障害、ラサギリンでは血管障害および腫瘍、サフィナミドでは眼障害に関する特異的なシグナルが相対的に多いことが明らかとなった。薬ごとに異なる傾向が認められたことから、化学構造や薬理作用を考慮した解析アプローチは、同効薬間の安全性プロファイルを特徴付ける上で有用である可能性が示された。

第2の研究課題では、上記の解析を多様な利用者が再現性高く実施できる環境を整備することを目的として、Webアプリケーション「AEST（Adverse Event Signal-detection Tool）」を開発した。本システムでは、FAERSデータに対し、国名コードおよびMedDRA用語バージョンの標準化ならびに患者関連データの形式・単位の統一を行った。さらに、既存の医薬品名正規化辞書を拡張した独自辞書を構築することで、FAERSの全報告に含まれる医薬品名の99.03%を網羅し、表記揺れに対応した。また、医薬品名や有害事象名などの文字列を一意の整数IDに変換し、四半期ごとに分割したデータを階層化データ形式で格納することで、元データの23%までデータサイズを圧縮しつつ、高速なアクセスを可能とした。解析処理には分散並列処理フレームワークを導入し報告数集計の効率化を図ることで、3,000万件を超えるFAERSデータに対して、平均6秒でシグナル検出を完了できる性能を実現した。加えて、医薬品名と辞書登録名との類似度算出による曖昧検索機能（スペルミスへの対応）や、マウス操作主体のUIを実装することで、非専門家でも直感的に操作できる設計とした。本ツールは、研究者のみならず医療従事者による自発報告データの利活用を促進する基盤となることが期待される。

第3の研究課題では、AESTから得られる統計解析結果の臨床的解釈および教育的利用を支援するため、大規模言語モデル（LLM）の薬学領域における性能と応用可能性を探索的に検討した。患者情報を扱う可能性のある安全性検討では、外部への情報送信を必要とするクラウド型LLMへの依存を避け、機密性と運用の安定性を確保できるオンプレミス環境で動作するローカルLLMの利用が求められる。そこで、薬剤師国家試験（JNEP）の問題を用い、4種類のローカルLLM

（DeepSeek系列の3モデルおよびMicrosoftのPhi-4）の性能を評価した。さらに、効率的なファインチューニング手法の一つであるLow-Rank Adaptation（LoRA）を用いて薬学領域に特化したLLMを構築し、JNEPにおける正答率の変化を検証した。その結果、ローカルLLMはJNEPに対して55.15%から76.36%の正答率を示し、DeepSeek32B系モデルでは合格水準に到達した。加えて、LoRAを適用することで、限られた計算資源下であっても効率的な追加学習およびパラメータ更新が可能となり、Phi-4では正答率が5.45%向上し、合格水準を超える性能向上が確認された。これらの結果は、薬学領域において高い性能を有するローカルLLMを構築できる可能性を示している。将来的には、AESTへの統合を通じて、利用者の専門性に応じた解釈支援や教育コンテンツの提供へ応用できることが示唆された。

以上より、本論文は、(1) 自発報告データに基づく同効薬間の安全性比較を通じて、化学構造および薬理学的特性とAEとの関連を探索し、臨床における治療薬選択に資する具体的知見を提示した。(2) FAERSデータの整備と高速な分散処理基盤を備えたWebアプリケーションを構築し、多様な専門家が安全性情報を活用できる解析環境を提供した。(3) ローカルLLMの性能評価および薬学領域に特化したLLM構築手法の探索的検討を通じて、安全性情報の解釈支援および教育への応用に向けた技術的基盤を示した。これら三つの成果は相互に補完的であり、自発報告システムの利活用を支えるデータ基盤、解析基盤、知識基盤を一体的に構築する試みである。本研究が安全性情報の活用を促進し、医薬品の適正使用および患者安全の向上に寄与することが期待される。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　浅野　弘斗　）	
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授 副 査　教授 副 査　教授	池田　賢二 福澤　薫 上田　卓見

論文審査の結果の要旨

本論文は、学位申請者が主体となって取り組んだ「有害事象自発報告データベースの活用による医薬品安全性研究の推進に係る論文」である。

医薬品の有害事象は患者の健康および生活の質を損ない、医療費の増大を通じて公衆衛生および医療経済に深刻な影響を及ぼす。本論文では、米国食品医薬品局が運用する自発報告データベースであるFAERS（FDA Adverse Event Reporting System）を用いて、同効薬間の安全性比較、解析プラットフォームの構築、ならびに安全性情報の解釈支援に向けた大規模言語モデルの探索的評価という三つの側面から、医薬品安全性研究の発展に資する知見の創出を目指している。

医療者からの自発報告システムは、臨床試験では把握が困難な稀少かつ重篤な有害事象を検出する上で重要な役割を担っている。近年の安全性研究では、自発報告システムを用いた同効薬間の安全性比較が注目されており、臨床における治療薬選択の客観的根拠としての活用が期待されている。ｈしかしながら、統計的安全性解析（シグナル検出）を活用して、さらに化学構造や薬理学的特性に基づく医学・薬学的知見を統合することで、副作用（ADR）の発現機序を精度よく推定可能となるが、これらの知見を十分に活用した安全性比較がほとんど実施されていない。一因として、FAERSにおいては医薬品名の表記揺れや重複報告といったデータ品質上の問題が存在し、加えて膨大なデータ量に起因する解析負荷も課題となっている点などが挙げられる。また、検出されたシグナルを臨床的リスクとして解釈するためには、薬理学、化学、疫学など多様な専門知識の統合が必要とされ、実臨床での利活用を難しくしている。

本論文では、これらの課題に対し、(1) 化学構造および薬理学的特性を考慮した同効薬間の安全性比較、(2) 標準化されたデータ基盤と高速計算環境を備えたWebアプリケーションの開発、(3) 薬学領域に特化した大規模言語モデルの構築可能性の検討、という三つの研究課題に取り組んでいる。

第1の研究課題では、パーキンソン病治療に用いられるモノアミン酸化酵素B（MAO-B）阻害薬を対象として、安全性プロファイルの差異を検証している。MAO-B阻害薬を対象として、薬剤ごとに副作用発現シグナルの傾向が示されたことは、化学構造や薬理作用の違いを考慮した解析アプローチが、同効薬間の安全性プロファイルを特徴付ける上での一助となり得ることを示唆している。

第2の研究課題では、多様な視点からの安全性解析を利用者の土台を問わず再現性高く実施できる環境を整備することを目的として、Webアプリケーション「AEST（Adverse Event Signal-detection Tool）」を開発している。本システムでは、FAERSに対し、年齢および日付形式の統一、国名コードの標準化、MedDRA用語のバージョン統一を実施するとともに、既存の医薬品名正規化辞書を拡張した独自辞書を構築している。これにより、FAERSの全報告に含まれる医薬品名の99.03%を網羅し、表記揺れを包括的に解消することに成功している。本ツールは、研究者のみならず医療従事者による自発報告データの利活用を促進する基盤となることが期待される。

第3の研究課題では、AESTから得られる統計解析結果の臨床的解釈および教育的利用を支援するため、大規模言語モデル（LLM）の薬学領域における性能と応用可能性を探索的に検討している。患者情報を扱う可能性のある安全性検討では、外部への情報送信を必要とするクラウド型LLMへの依存を避け、機密性と運用の安定性を確保できるオンプレミス環境で動作するローカルLLMの利用が求められる。ここでは、薬剤師国家試験（JNEP）の問題を用い、4種類のロー

カルLLM（DeepSeek系列の3モデルおよびMicrosoftのPhi-4）の性能を評価している。その結果、薬学領域において高い性能を有するローカルLLMを構築できる可能性を示した。また、将来的にはAESTへの統合を通じて、利用者の専門性に応じた解釈支援や教育コンテンツの提供へ応用できることが示唆されている。

以上、有害事象自発報告データベースの活用による医薬品安全性研究の推進を目指して、実践的な結論を得たと認められることから、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。