研究速報

医薬品副作用データベースの要約と副作用報告数に影響する要因の検討

Precautions for Use of the Japanese Adverse Drug Event Report Database and Factors Affecting the Number of Adverse Events

関山英孝^{*1}・寒水孝司^{*2}

Hidetaka Sekiyama^{*1} and Takashi Sozu^{*2}

^{*1} 東京理科大学大学院 工学研究科 経営工学専攻

^{*2} 東京理科大学 工学部 情報工学科

^{*1} Department of Management Science,
Tokyo University of Science Graduate School of Engineering

^{*2} Department of Information and Computer Technology,
Faculty of Engineering, Tokyo University of Science
sozu@rs.tus.ac.jp

The Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database of the Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) has been available to the public since 2012. The database includes reports on drug-related adverse events from pharmaceutical companies or medical institutions. It is expected to improve the proper use of pharmaceutical products through pharmacoepidemiological studies using the JADER. However, wrong results and interpretations would be derived unless the features of JADER are carefully considered before the study. However, no study has investigated JADER from the viewpoint of data cleaning.

Herein, we summarized the features and precautions for use of JADER (downloaded on June 2015). For example, we found many misspellings and drug names input in various forms because of incorrect Japanese Kanji, voiced and semi-voiced dots, and half-width and full-width forms. We also found that the number of adverse events tends to increase throughout the year, with the highest number reported in the third quarter (October–December). Finally, emergency or rapid safety information (i.e., yellow letter and blue letter) and results of drug use surveys generally increase the number of adverse events reported in JADER.

Key words: database, data cleaning, drug use-results survey, JADER, PMDA, safety information.

1. はじめに

わが国では、医薬品等の使用によって発生する健康被害(副作用や感染症)を医療関係者等から医薬品医療機器総合機構(Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA)に報告することが義務付けられている(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)。PMDA は収集した情報を医薬品副作用データベース(Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER)として 2012 年 4 月から公開している(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)。

JADER は表 1 に示すように、「症例一覧テーブル(345,715 件)」、「副作用テーブル(549,508 件)」、「医薬品情報テーブル(2,318,467 件)」、「原疾患テーブル(675,665 件)」の 4 種類のテーブルから構成されている。4 つのデータテーブルは識別番号で結合できる。各テーブルの件数(行数)は 2015 年 6 月時点のものである。

JADER には、2004 年以降の副作用報告の情報が含まれ、毎月更新されている。データは csv 形式で用意され、PMDA の Web サイトから(利用規約に同意した上で)ダウンロードできる。そのため、比較的に利用しやすいこともあり、JADER を利用した研究が報告されるようになっていく(冢瀬ら, 2015; 梅津ら, 2016; 下平ら, 2014; 永井ら, 2015; 野口ら, 2016; 松井ら, 2015)。日本薬剤疫学会の第 19 回学術総会(2013 年)では「PMDA の自発報告データベースの新たな活用と今後の課題」というシンポジウムが企画された。

JADER の活用を通じて医薬品の適正使用が向上することが期待されているが、データの特徴を捉えずに使用すると、間違った結果や解釈を導く恐れがある。さらに、JADER の特性に関する報告はあるが(前田, 2014)、データクリーニングの観点から、JADER の特徴を調べた研究はない。そこで、本稿では、JADER の特徴と使用上の注意点を整理した上で、安全対策措置として、緊急安全性情報(イエローレター)・安全性速報(ブルーレター)と全例調査をとりあげ、それらが副作用報告数に与える影響を評価する。

表 1. 各テーブルの件数(行数)と含まれる変数

症例一覧テーブル 345,715 件	副作用テーブル 549,508 件	医薬品情報テーブル 2,318,467 件	原疾患テーブル 675,665 件
識別番号	識別番号	識別番号	識別番号
報告回数	報告回数	報告回数	報告回数
性別	有害事象連番	医薬品連番	原疾患等連番
年齢	有害事象	医薬品の関与	原疾患等
体重	転帰	医薬品(一般名)	
身長	有害事象の発現日	医薬品(販売名)	
報告年度・四半期		経路	
状況		投与開始日	
報告の種類		投与終了日	
報告者の資格		投与量	
		投与単位	
		分割投与回数	
		使用理由	
		医薬品の処置	
		再投与による再発の有無	

2. 研究方法

2.1 JADER の特徴と使用上の注意点

JADER は 2015 年 6 月時点のものを使用した。はじめに、JADER のデータを(統計解析ソフト) SAS で解析できるようにした。表 1 の識別番号を除く各変数の度数と割合を計算した。

「報告年度」は「2004・第一」から「2014・第四」まで(第一や第四は四半期を表す)入力されているので、四半期ごとの「報告年度」の度数(PMDA が報告を受理した頻度)の年次推移を作成した。「報告者の資格」は、報告者が複数の場合があるので、延べ数と割合を計算した。「投与開始日」、「投与終了日」、「副作用発現日」については、フォーマットの形式(年月日、年月、年等)の度数と割合を計算した。本稿では、JADER の使用に関する一般的な注意点に加えて、事前に知っておくべき結果を整理した。

2.2 医薬品の報告数に影響を及ぼす要因の検討

JADER には、2004 年以降の副作用報告が含まれているため、これに合わせて、2004 年度以降にイエローレータまたはブルーレータが出された医薬品の「措置日」、「医薬品(一般名)」、「医薬品(販売名)」、「疑われる副作用」を整理した。とりあげた医薬品ごとに、措置の前後 1 年間の報告数とその比を計算した。ただし、JADER には報告日の情報がなく、報告年度・四半期の情報だけなので、措置日を含む四半期から 1 年間を措置後の期間とした。

2010 年度～2012 年度の 3 年間に新規に承認された医薬品を対象にして、PMDA が公開している医薬品の審査報告書に「全症例を対象に使用成績調査を実施する」といった記載がある医薬品の「承認日」、「医薬品(一般名)」、「医薬品(販売名)」を整理した。とりあげた医薬品ごとに、承認年度前の副作用報告数の合計と承認年度以降の副作用報告数を集計した。さらに、全例調査が終了している(承認条件の解除が確認できた) 5 つの医薬品(パニツムマブ(遺伝子組換え)、レナリドミド水和物、アバタセプト(遺伝子組換え)、パクリタキセル(アルブミン懸濁型)、ベンダムスチン塩酸塩)について、対象者集団の性別と年齢の全例調査期間と調査後の分布を比較した。

3. JADER の特徴と使用上の注意点

3.1 各テーブルに含まれている変数の要約

(1) 報告年度(症例一覧テーブル)

四半期ごとの「報告年度」の度数の年次推移を図 1 に示した。ただし、2012 年 9 月分以前は製薬企業が PMDA に報告した日であり、2012 年 10 月分以降は PMDA が受理した日である。図中の 1 は第 1 四半期(4～6 月)、2 は第 2 四半期(7～9 月)、3 は第 3 四半期(10～12 月)、4 は第 4 四半期(1～3 月)を表す。理由は明らかでないが、第 3 四半期の報告数が最も多かった。

報告数は年々増加傾向にあった。これには、医療関係者の副作用報告に対する意識が高まっていることが影響していると考えられる。

2014 年度の第 4 四半期の報告数が急激に減少していた。これは、副作用報告が JADER に入力されるまでに半年近くかかるためであると考えられる。

図 1. 四半期ごとの報告数の推移(1: 第 1 四半期(4 月～6 月), 2: 第 2 四半期(7 月～9 月), 3: 第 3 四半期(10 月～12 月), 4: 第 4 四半期(1 月～3 月))

(2) 報告の種類(症例一覧テーブル)

報告の種類は、医師等からの自発報告が 259,647 件(75.1%), 臨床試験等が 68,985 件(20.0%), その他が 17,074 件(4.9%), 不明が 9 件(0.0%)であった。臨床試験等からの報告数は相対的に少ないが、医薬品の中には、臨床試験等からの報告数の割合が高いものがある。たとえば、リバビリンでは約 78.2%, フロオロウラシルでは約 56.7%が臨床試験等からの報告であった。

JADER の主たる情報源である自発報告と臨床試験等のデータには、質的にも量的にも違いがある。質的な観点について、前田(2014)が述べているように、報告の種類が自発報告の場合、過小報告や報告バイアスが問題となる。報告の種類が臨床試験等の場合、報告バイアスは最小限に抑えられている。量的な観点について、報告の種類が自発報告の場合、臨床試験等の場合に比べて、情報量が相対的に少ない。実際に、JADER の各変数の自発報告と臨床試験等ごとの欠測値の割合を計算すると表 2 が得られる。ただし、欠測値の割合がいずれも 5%以上の変数を示してある。「分割投与回数」と「医薬品の処置」については、自発報告と臨床試験等の欠測値の割合はほぼ同じである。それ以外の変数については、自発報告の方が臨床試験等より欠測の割合が大きい。

(3) 報告者の資格(症例一覧テーブル)

報告者の資格の度数と割合を表 3 に示した。さらに、報告者の資格の度数(延べ数)の年次推移を図 2 に示した。これより、医師以外の報告者の割合が増えていることがわかる。

(4) 医薬品(一般名)(医薬品情報テーブル)

医薬品(一般名)は 5,988 種類あり、報告数が 1 件の医薬品は 2,158 種類(36.0%), 2 件の医薬品は 559 種類(9.3%), 3 件の医薬品は 286 種類(4.8%), 4 件以上の医薬品は 2,985 種類(49.8%)であった。報告数が最も多い医薬品(一般名)はフロオロウラシル(70,280 件)であった。報告数の中央値は 3 件、平均値は 387.2 件であった。

医薬品(一般名)は同一の医薬品でも入力の方法が異なることがあった。たとえば、未知の医薬品を表すものとして「UNKNOWNDRUG」, 「UNKNOWN DRUG」, 「UnknownDrug」, 「UNK

表 2. 各変数の欠測値の割合 (欠測値の割合が 5%以上の変数)

データテーブル	変数	自発報告	臨床試験等
症例一覧	体重	55.5	26.9
	身長	59.3	41.4
	件数(割合の分母)	259,647	68,985
副作用	転帰	21.7	6.5
	件数(割合の分母)	401,711	123,346
医薬品情報	経路	7.4	5.3
	投与開始日	32.5	18.7
	投与終了日	47.4	30.3
	投与量	24.1	19.4
	投与単位	24.1	19.4
	分割投与回数	28.5	28.6
	使用理由	27.5	21.4
	医薬品の処置	45.4	45.5
	件数(割合の分母)	1,404,956	835,489

表 3. 報告者の資格の度数と割合

報告者の資格	度数	割合 (%)
医師	267,332	77.3
薬剤師	21,762	6.3
(欠測値)	17,256	5.0
医師 薬剤師	14,068	4.1
医療関係者	7,754	2.2
消費者等	6,541	1.9
医師 医療関係者	4,182	1.2
医師 消費者等	4,077	1.2
薬剤師 消費者等	815	0.2
医師 薬剤師 医療関係者	470	0.1
医師 薬剤師 消費者等	446	0.1
薬剤師 医療関係者	441	0.1
医師 医療関係者 消費者等	241	0.1
医療関係者 消費者等	172	0.0
医師 薬剤師 医療関係者 消費者等	94	0.0
薬剤師 医療関係者 消費者等	33	0.0
弁護士	25	0.0
医師 弁護士	3	0.0
医師 医療関係者 弁護士	2	0.0
薬剤師 弁護士 消費者等	1	0.0

NOWNDRUG」などで 43 種類あった。その他の典型例として、「防風痛聖散」と「防風通聖散」などの漢字の間違え、「タベンタドル」と「タベンタドール」などの濁点と半濁点の間違え、「PLACEBO」,「placebo」,「PLACEBO」,「プラセボ」などの半角と全角、英語表記と日本語表記の混在があった。医薬品(一般名)の入力の仕方が異なっていると、医薬品の検索から漏れる可能性があり、医薬品と副作用の関連性の評価を歪めてしまう恐れがある。

図 2. 報告者の資格(延べ数)の推移

(5) 投与開始日, 投与終了日(医薬品情報テーブル), 有害事象の発現日(有害事象テーブル)

2011 年 1 月 1 日 1 時 1 分を例にすると, 投与開始日・終了日には, CCYYMMDD (年月日: 20110101), CCYYMM (年月: 201101), CCYY (年: 2011)の 3 つ, 有害事象の発現日には, CCYYMMDDhhmm (年月日時分: 201101010101)を加えた 4 つのフォーマットが使用されている。すべての変数で, 欠測値を除くと約 90%が CCYYMMDD である。

(6) 使用理由(医薬品情報テーブル), 有害事象(有害事象テーブル), 原疾患等(原疾患テーブル)

使用理由, 有害事象, 原疾患等は用語の統一のため, ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese: MedDRA/J)の基本語 (Preferred Terms: PT)で表示されている。類似の有害事象をまとめるために, MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries: SMQ)や基本語の上位語である高位語 (High Level Terms: HLT)を使用することがある。このとき, MedDRA/J でのコーティングが必要であるが, JADER には基本語のみが含まれ, 基本語のコードは含まれていないので, 使用されているバージョンの MedDRA/J による再コード化が必要となる。MedDRA/J がバージョンアップされると, 基本語の下層語 (Lowest Level Terms: LLT)への格下げや下層語から基本語への格上げが行われるので, MedDRA/J を使用するときには, JADER で使用されているバージョンに合わせる必要がある (本稿の場合はバージョン 18.0, 2015 年 6 月時点「初めにお読みください」に記載)。

3.2 JADER の使用上の注意点

JADER の使用上の一般的な注意点は, PMDA の Web サイトに掲載されている。これらの情報を踏まえて JADER を使用することが最低限必要なことである。さらに, 本稿で明らかにした次の特徴を事前に知っておくのがよいと考える。

- 報告数は年々増加傾向にある。
- 第 3 四半期 (10 月～12 月)の報告数が多い。
- 臨床試験等 (非自発報告)からの報告が 20.0%含まれる。
- 同一の医薬品でも「医薬品 (一般名)」の入力の仕方が異なることがある。典型例は, 「漢字の

間違え」,「濁点と半濁点の間違え」,「半角と全角の混在」である。

- 投与開始日・終了日,有害事象の発現日は,欠測値を除くと約90%がCCYYMMDDの形式で入力されている。

4. 医薬品の報告数に影響を及ぼす要因の検討

4.1 イエローレターとブルーレター

2004年度以降にイエローレターが出されたオセルタミビルリン酸塩と,ブルーレターが出された8つの医薬品の有害事象を「(イエロー・ブルー)レターに記載された有害事象」と「その他の有害事象」にわけて,措置前・措置後ごとの報告数を表4に示した。2004年度以降にブルーレターが出された医薬品は13あるが,措置前後1年間の報告数がない(1年前に医薬品を販売していない,措置から1年経過していないなど)5つの医薬品は解析の対象外とした。各医薬品の措置日,記載された有害事象,対応する基本語(PT)は付録に示した。

レターに記載された有害事象について,措置前後比の最小値は0.3,最大値は8.0,中央値は2.8,平均値は3.6であった。措置後に有害事象数が増加した医薬品は8つであり,措置後に有害事象数が減少した医薬品は「パリペリドンパルミチン酸エステル」のみであった。その他の有害事象について,措置前後比の最小値は0.7,最大値は18.1,中央値は1.4,平均値は4.2であった。措置後に報告数が増加した医薬品は5つであり,措置後に報告数が減少した医薬品は4つであった。レターに記載された有害事象の方がその他の有害事象に比べて措置後に報告数が増加する傾向があった。

イエローレターまたはブルーレターが出された医薬品とレターに記載された有害事象について

表 4. イエローレターまたはブルーレターが出された医薬品の措置前後の報告数

医薬品(一般名)	レターに記載された有害事象			その他の有害事象		
	措置前	措置後	前後比	措置前	措置後	前後比
オセルタミビルリン酸塩 *1	155	433	2.8	415	404	1.0
インスリン グラルギン (遺伝子組換え)	13	26	2.0	210	176	0.8
リツキシマブ(遺伝子組換え) *2	24	101	4.2	1,542	1,140	0.7
ソラフェニブトシル酸塩 *3	12	22	1.8	1,303	4,289	3.3
ソラフェニブトシル酸塩 *3	50	217	4.3	4,261	3,323	0.8
ダビガトランエテキシラート	2	16	8.0	219	1,211	5.5
メタンスルホン酸塩 *4						
デノスマブ(遺伝子組換え) *5	12	75	6.3	8	145	18.1
ドロスピレノン・エチニルエスト	5	12	2.4	142	201	1.4
ラジオール ベータデクス						
パリペリドンパルミチン酸エステル	14	4	0.3	83	521	6.3

*1 イエローレターの対象となった医薬品(これ以外はブルーレターの対象となった医薬品)

*2 「リツキシマブ」を含む

*3 「ソラフェニブ」「B_ソラフェニブトシル酸塩」「トシル酸サラフェニブ」を含む

*4 「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン」を含む

*5 「デノスマブ(遺伝子組換え)」「デノスマブ」「B_デノスマブ」を含む

は、医療関係者の注意喚起が高まり、報告数が増加すると考える。レターに記載された有害事象のうち、措置後に報告数が減少した「バリペリドンパルミチン酸エステル」については、レターに記載された有害事象の報告数が少ないため偶然の影響を否定できない。したがって、基本的には、イエローレターとブルーレターは、報告数を増加させる要因といえる。医薬品と副作用の関連性の評価をする際には、このことを踏まえて結果を解釈すべきである。

4.2 全例調査

全例調査の対象となった新規に承認された医薬品は 2010 年度承認分が 12 種類、2011 年度承認分が 9 種類、2012 年度承認分が 17 種類であった。ただし、2010 年度承認分のうち、ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物(10/27 承認)と B 型ボツリヌス毒素(1/21 承認)、2012 年度承認分のうち、メトレプレチン(遺伝子組換え)(3/25 承認)については副作用報告がなかった。全例調査の対象となり副作用報告があった医薬品の承認年度前の副作用報告数の合計と承認年度以降の副作用報告数を表 5 から表 7 に示した。

3.1 節で述べたように全医薬品の報告数の中央値は 3 件(平均値は 387 件)であること、2010 年度以降に初めて報告された医薬品の報告数の中央値は 1 件(平均値は 32 件)であること、さらに、全例調査対象の医薬品は一般的には希少疾病用医薬品であり処方患者数が少ないことを踏まえると、全例調査の対象となった医薬品の報告数は相対的に多いといえる。パニツムマブ(遺伝子組換え)、アパタセプト(遺伝子組換え)、テムシロリムス、ベンダムスチン塩酸塩(表 5)のように、承認年度の翌年度に副作用報告数が最大となり、その後、時間の経過とともに減少するものが多く、レナリドミド水和物(表 5)やテラプレビル(表 6)のように、承認年度の翌年度の副作用報告数が極端に大きいものもある。副作用報告数が少ない医薬品を除くと、基本的には、当該医薬品の販売年数の経過とともに副作用報告数が減少する傾向である Weber effect (Weber JCP, 1984) が生じている可能性がある。

表 5. 全例調査が実施された医薬品の年度別報告数(2010 年度承認分)

承認日	医薬品(一般名)	2004-2009 合計	2010	2011	2012	2013	2014
4/16	エクリズマブ(遺伝子組換え)	0	7	10	22	21	23
4/16	パニツムマブ(遺伝子組換え)* ¹	0	339	459	256	182	142
6/25	レナリドミド水和物	0	2,088	3,132	907	943	605
7/23	アパタセプト(遺伝子組換え)* ²	2	39	155	138	109	105
7/23	アンプリセンタン	0	9	23	116	104	92
7/23	テムシロリムス	1	127	735	231	134	112
7/23	バクリタキセル (アルブミン懸濁型)	0	139	144	36	85	83
10/27	エルトロンボパグ オラミン	0	18	143	239	140	162
10/27	ベンダムスチン塩酸塩	1	75	952	221	201	176
1/21	アザンチジン	1	0	813	1,769	1,416	1,261
1/21	ウステキヌマブ(遺伝子組換え)	0	0	91	200	340	234
1/21	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	0	0	118	237	165	175

*1: 「パニツムマブ」を含む, *2: 「アパタセプト」を含む

表 6. 全例調査が実施された医薬品の年度別報告数(2011 年度承認分)

承認日	医薬品(一般名)	2004-2010 合計	2011	2012	2013	2014
7/1	ポリノスタット	10	21	120	50	45
9/26	カナキヌマブ(遺伝子組換え)	0	7	52	8	53
9/26	テラプレビル	0	509	6,213	543	86
9/26	フィンゴリモド塩酸塩	3	15	258	241	178
1/18	アトバコン	6	0	26	43	81
3/30	クリゾチニブ	0	0	186	439	278
3/30	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	0	0	0	2	3
3/30	ミグルスタット	0	0	15	14	0
3/30	モガムリズマブ(遺伝子組換え)	0	1	120	158	59

表 7. 全例調査が実施された医薬品の年度別報告数(2012 年度承認分)

承認日	医薬品(一般名)	2004-2011 合計	2012	2013	2014
5/18	リルビピリン塩酸塩	0	1	7	9
6/29	イグラチモド	0	29	225	152
9/28	カルムスチン	0	7	261	55
9/28	スチリペントール	0	4	54	90
9/28	チゲサイクリン	0	0	6	1
9/28	トブラマイシン	194	18	14	21
9/28	パゾパニブ塩酸塩 *1	1	55	446	285
9/28	フェニル酪酸ナトリウム	0	2	0	21
9/28	メサドン塩酸塩	0	0	8	19
12/25	テトラベナジン	0	6	68	4
12/25	リン酸二水素ナトリウム一水和物・ 無水リン酸二水素ナトリウム	79	6	6	20
3/25	アミノレプリン塩酸塩	0	0	8	4
3/25	エルビテグラビル・コビシスタット・ エムトリシタピン・ テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	0	0	1	9
3/25	オフアツムマブ(遺伝子組換え)	0	0	78	82
3/25	クロファラビン	0	0	36	64
3/25	トファシチニブクエン酸塩 *2	4	2	12	83
3/25	ヘミン	0	0	0	1

*1: 「パゾパニブ」を含む, *2: 「トファシチニブ」を含む

全例調査が終了している5つの医薬品(パニツムマブ(遺伝子組換え), レナリドミド水和物, アバタセプト(遺伝子組換え), パクリタキセル(アルブミン懸濁型), ベンダムスチン塩酸塩)について, 全例調査期間と調査後の対象者集団の性別, 年齢を比較した結果を表8と表9に示した.

性別について, パニツムマブとパクリタキセルでは調査後に男性の割合が有意に減少した. レナリドミド水和物とベンダムスチン塩酸塩では調査後に男性の割合が有意に増加した. アバタセプトでは有意な変化はなかった. 年齢について, パニツムマブ, アバタセプト, パクリタキセルでは, 調査後に高齢者の割合が有意に増加した.

表 8. 全例調査期間と全例調査後の性別の分布

医薬品(一般名)	性別	調査期間	調査後	P 値 *
パニツムマブ (遺伝子組換え)	男性	609 (68.4)	290 (62.2)	0.024
	女性	282 (31.6)	176 (37.8)	
レナリドミド水和物	男性	3164 (52.7)	654 (61.0)	< 0.001
	女性	2839 (47.3)	418 (39.0)	
アパタセプト (遺伝子組換え)	男性	77 (22.0)	44 (23.3)	0.734
	女性	273 (78.0)	145 (76.7)	
バクリタキセル (アルブミン懸濁型)	男性	139 (50.0)	97 (28.1)	< 0.001
	女性	139 (50.0)	248 (71.9)	
ベンダムスチン塩酸塩	男性	38 (52.8)	997 (64.4)	0.045
	女性	34 (47.2)	551 (35.6)	

* カイ二乗検定

表 9. 全例調査期間と全例調査後の年齢の分布

医薬品(一般名)	年齢	調査期間	調査後	P 値 * ¹
パニツムマブ (遺伝子組換え)	20-39 歳	13 (1.5)	5 (1.1)	0.004
	40-59 歳	180 (20.2)	77 (16.7)	
	60-79 歳	634 (71.3)	324 (70.3)	
	80 歳-	62 (7.0)	55 (11.9)	
レナリドミド水和物	20-39 歳	49* ² (0.8)	2 (0.2)	0.122
	40-59 歳	935 (14.9)	136 (10.9)	
	60-79 歳	4613 (72.4)	995 (78.0)	
	80 歳-	789 (12.0)	124 (11.0)	
アパタセプト (遺伝子組換え)	20-39 歳	12 (3.4)	6 (3.2)	0.041
	40-59 歳	60 (17.2)	25 (13.3)	
	60-79 歳	248 (71.1)	128 (68.1)	
	80 歳-	29 (8.3)	29 (15.4)	
バクリタキセル (アルブミン懸濁型)	20-39 歳	4 (2.9)	13 (3.8)	0.002
	40-59 歳	80 (57.6)	128 (37.2)	
	60-79 歳	52 (37.4)	195 (56.7)	
	80 歳-	3 (2.2)	8 (2.3)	
ベンダムスチン塩酸塩	20-39 歳	2 (2.8)	18 (1.2)	0.172
	40-59 歳	24 (33.3)	333 (21.5)	
	60-79 歳	36 (50.0)	1070 (69.1)	
	80 歳-	10 (13.9)	128 (8.3)	

*1 Mantel 検定, *2 19 歳以下を 2 人含む

5. まとめ

本稿では, JADER の特徴と使用上の注意点を整理した上で, 安全対策措置として, 緊急安全性情報(イエローレター)・安全性速報(ブルーレター)と全例調査をとりあげ, それらが副作用報告数に与える影響を評価した. 副作用報告数は増加傾向にあり, 医療関係者の副作用報告に対する意識が高まっているといえる. 理由は明らかでないが, 第 3 四半期の報告数が最も多かった.

同一の医薬品でも, 漢字の間違い, 濁点と半濁点の間違い, 半角と全角の混在などによって, 「医薬品(一般名)」の入力の仕方が異なることがあった. 医薬品(一般名)の入力の仕方が異なっ

いると、医薬品の検索から漏れる可能性があり、医薬品と副作用の関連性の評価を歪めてしまう恐れがある。データの修正・統一または解析前のデータクリーニングが必要である。

副作用報告数に影響する要因として、イエローレターとブルーレターについては、特別な場合を除き、報告数を増加させる要因であった。全例調査の対象となった医薬品の副作用報告数は一般的に多かった。さらに、副作用報告数の経時推移について、承認年度の翌年度に副作用報告数が最大となり、その後、時間の経過とともに減少する傾向があった。医薬品と副作用の関連性の評価をする際には、安全対策措置(イエローレター、ブルーレター、全例調査)の影響を踏まえて結果を解釈すべきである。

JADER を利用した研究や定量的なシグナル検出に対する期待は大きいですが、さまざまな限界があることが指摘されている。とくに、医薬品と有害事象の関連性を定量的なシグナル検出だけで検討することは不十分である。シグナル検出はシグナルマネジメントの入り口であり「シグナルの優先順位化」と「シグナル評価」がその後に続くとされている(藤田, 2009)。シグナルの優先順位化では、有害事象の性質(新規、未知、未報告)、薬剤の新規性、医学的重要性、社会的影響の大きさなどが検討される(藤田, 2009; CIOMS Working Group VIII, 2010)。シグナル評価では、情報源、背景情報、評価方法(検索条件や統計学的方法)などが検討される。シグナル検出の位置づけと限界を考慮してシグナルマネジメントの確立を目指すことが望ましい。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、貴重なご意見を頂きました中水流嘉臣氏(ファイザー株式会社)に感謝いたします。さらに、本稿について、丁寧な査読を通して貴重なご意見を頂きました査読者の方々および編集委員長の松井茂之先生に感謝いたします。

参考文献

- Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII. Geneva 2010.
- Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. *In Advances in inflammation research*. Rainsford KD and Velo GP (eds). Raven Press: New York, 1984; 1-7.
- 猪瀬 諒, 細見光一, 朴 ピナウル, 藤本麻依, 高田充隆. 関節リウマチに用いる生物学的製剤による重篤な感染症の解析—日米の有害事象自発報告データベースを用いて—. 医療薬学 2015; **40**: 586-594.
- 梅津亮冨, 阿部純子, 上田夏実, 加藤大和, 中山蓉子, 紀ノ定保臣, 中村光浩. 日本国内の有害事象自発報告データベースを用いた一般用医薬品の有害事象発生傾向の調査. YAKUGAKU ZASSHI 2016; **135**: 991-1000.
- 下平秀夫, 野崎真由, 権 娟大, 上村直樹, 海保房夫. 「PMDA 医薬品副作用データベース」を利用した漢方製剤の副作用の解析. 医薬品情報学 2014; **16**: 16-22.

独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 副作用が疑われる症例報告に関する情報.

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>
(Accessed March 30, 2016).

永井純子, 植沢芳広, 加賀谷 肇. 副作用データベースに基づくオキシコドンの副作用発現傾向の解析. *Palliative Care Research* 2015; **10**: 161–168.

野口義紘, 齊藤康介, 江崎宏樹, 白井一将, 加藤未紗, 舘 知也, 寺町ひとみ. 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた高齢者における抗血小板療法の安全性の検討. *医薬品情報学* 2016; **17**: 192–198.

藤田利治. 副作用評価におけるシグナル検出. *薬剤疫学* 2009; **14**: 27–36.

前田 玲. 医薬品安全性監視の観点から JADER について考える. *薬剤疫学* 2014; **19**: 51–56.

松井利互, 梅津亮冴, 加藤大和, 上田夏実, 阿部純子, 中山蓉子, 羽根由基, 紀ノ定保臣, 中村光浩. FAERS および JADER を用いた間質性肺炎に関する医薬品のシグナル検出. *医薬品情報学* 2015; **17**: 145–154.

付 録

4.1 節「イエローレータブルーレータ」に示した, 医薬品の「措置日」, 「記載された副作用名」, 「基本語 (PT)」の対応関係を表 10 に示す.

表 10. イエローレータまたはブルーレータが出された医薬品の措置日, 記載された有害事象, 対応する基本語 (PT)

医薬品 (一般名)	措置日	記載された副作用	基本語 (PT)
オセルタミビルリン酸塩	2007/03/20	意識障害 (L), 痙攣 (L), 譫妄, 幻覚, 妄想, 異常行動, 死亡	意識変容状態, 痙攣発作, 譫妄, 幻覚, 妄想, 異常行動, 死亡
インスリン グラルギン (遺伝子組換え)	2005/09/30	健康被害, 高血糖	高血糖
リツキシマブ (遺伝子組換え)	2006/12/21	B 型肝炎の再炎, 劇症肝炎, 死亡	B 型肝炎, 劇症肝炎, 死亡
ソラフェニブトシル酸塩	2008/12/19	急性肺障害, 間質性肺炎 (L), 死亡	間質性肺疾患, 死亡
ソラフェニブトシル酸塩	2009/11/18	肝不全, 肝性脳症, 肝性昏睡, 脳症, 代謝性脳症, 死亡	肝不全, 肝性脳症, 肝性昏睡, 脳症, 代謝性脳症, 死亡
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	2011/08/12	消化管出血, 出血, 死亡	消化管出血, 出血, 死亡
デノスマブ (遺伝子組換え)	2012/09/11	低カルシウム血症, 死亡	低カルシウム血症, 死亡
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ペータデクス	2014/01/17	血栓症, 死亡	血栓症, 死亡
パリペリドン	2014/04/17	死亡	死亡
パルミチン酸エステル			

(L) は下層語 (LLT) を表している.