有害事象自発報告データベース (JADER 及び FAERS) を用いた抗がん剤と手足症候群の検討

笹岡沙也加,^a 松井利亘,^a 阿部純子,^{a,b} 梅津亮冴,^c 加藤大和,^a 上田夏実,^a
羽根由基,^a 元岡佑美,^a 畠平春奈,^a 紀ノ定保臣,^d 中村光浩*,^a

**Evaluation of the Association of Hand-Foot Syndrome with Anticancer Drugs Using the
US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and
Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Databases**

Sayaka Sasaoka,^a Toshinobu Matsui,^a Junko Abe,^{a,b} Ryogo Umetsu,^c Yamato Kato,^a Natsumi Ueda,^a
Yuuki Hane,^a Yumi Motooka,^a Haruna Hatahira,^a Yasutomi Kinosada,^d and Mitsuhiro Nakamura*,^a

^aLaboratory of Drug Informatics, Gifu Pharmaceutical University; 1-25-4 Daigakunishi, Gifu 501-1196, Japan:

^bMedical Database Co., LTD; 3-11-10 Higashi, Shibuya-ku, Tokyo 150-0011, Japan: ^cClinical Research,
Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital; 1-1 Seiryochō, Aoba-ku, Sendai 980-8574,
Japan: and ^dUnited Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences,

Gifu University; 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan.

(Received July 22, 2015; Accepted October 19, 2015)

The Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare lists hand-foot syndrome as a serious adverse drug event. Therefore, we evaluated its association with anticancer drug therapy using case reports in the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) and the US Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS). In addition, we calculated the reporting odds ratio (ROR) of anticancer drugs potentially associated with hand-foot syndrome, and applied the Weibull shape parameter to time-to-event data from JADER. We found that JADER contained 338224 reports from April 2004 to November 2014, while FAERS contained 5821354 reports from January 2004 to June 2014. In JADER, the RORs [95% confidence interval (CI)] of hand-foot syndrome for capecitabine, tegafur-gimeracil-oteracil, fluorouracil, sorafenib, and regorafenib were 63.60 (95% CI, 56.19–71.99), 1.30 (95% CI, 0.89–1.89), 0.48 (95% CI, 0.30–0.77), 26.10 (95% CI, 22.86–29.80), and 133.27 (95% CI, 112.85–157.39), respectively. Adverse event symptoms of hand-foot syndrome were observed with most anticancer drugs, which carry warnings of the propensity to cause these effects in their drug information literature. The time-to-event analysis using the Weibull shape parameter revealed differences in the time-dependency of the adverse events of each drug. Therefore, anticancer drugs should be used carefully in clinical practice, and patients may require careful monitoring for symptoms of hand-foot syndrome.

Key words—hand-foot syndrome; anticancer drug; adverse event

緒 言

手足症候群は、がん化学療法施行時に起こる皮膚障害の1つとされ、手掌や足底等の四肢末端部に発生する紅斑、膨腫、感覚異常、爪の変形、及び色素沈着等の一連の有害事象に対して付けられた名称である。¹⁾ 手足症候群の症状には、痛みを伴わない軽

度なもののから、強い痛みにより日常生活に支障をきたす程度重篤化するものがあるが、現在のところ確立した予防法及び治療法が存在せず、確実な処置は原因薬剤の休薬である。^{1,2)} 手足症候群を起こす可能性のある代表的な抗がん剤として、フッ化ピリミジン系薬剤、キナーゼ阻害薬等が知られているが、その詳しい発症機序は不明である。¹⁾ したがって、がん化学療法施行時には手足等の皮膚に起こる異常を早期に発見し、迅速かつ適切な対応をすることが重要である。フッ化ピリミジン系薬剤及びキナーゼ阻害薬において手足症候群の初期皮膚所見及び症状が異なることが知られており、またその発現時期は抗がん剤毎に異なるとされている。¹⁾ さらに、実際の臨

^a岐阜薬科大学医薬品情報学研究室, ^bメディカルデータベース株式会社, ^c東北大学病院臨床研究推進センター開発推進部門, ^d岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

*e-mail: mnakamura@gifu-pu.ac.jp

床現場の医薬品使用に際しては患者の背景因子が複雑であるため、有害事象の発現傾向が臨床試験の結果とかならずしも一致するとは限らない。

実臨床における医薬品の安全性及び有害事象発生状況の検討には、市販後の有害事象報告の解析が有用とされる。³⁻⁵⁾ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) が公開している Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database は、日本国内の有害事象報告を収集した自発報告データベース (spontaneous reporting system; SRS) であり、現在 30 万件以上集積されている。JADER には投与開始日、投与終了日、及び有害事象発現日という時間情報データが含まれており、有害事象-時間解析に用いることができる。⁶⁻⁸⁾ その 1 つとして Weibull 分布の形状パラメーター β を用いた解析がある。米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration; FDA) が公開している FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) は、米国内で販売される医薬品について米国内及び諸外国からの有害事象報告を収集したものであり、総報告件数 500 万件以上の世界最大の SRS である。

今回、われわれは JADER 及び FAERS を用いて報告オッズ比 (reporting odds ratio; ROR) による有害事象のシグナル検出を行い、各抗がん剤と手足症候群との関連性について解析した。さらに、JADER の時間情報データを利用して Weibull 分布をあてはめた有害事象-時間解析を行い、医薬品毎の有害事象発現時期プロファイルを検討した。

方 法

1. データベース JADER のデータは PMDA ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>, 平成 27 年 5 月 1 日に入手) からダウンロードした。JADER のデータベースは demo, drug, reac, 及び hist の 4 つのファイルから構成されている。demo には性別、年齢、及び体重等患者の基本情報、drug には医薬品の一般名、投与経路、投与開始日、及び投与終了日等の情報、reac には有害事象名、転帰、及び有害事象発現日、hist には患者の原疾患に関する情報が含まれている。

FAERS のデータは FDA のホームページ (<http://www.fda.gov/>, 平成 27 年 5 月 1 日に入手) からダ

ウンロードした。FAERS データベースは DEMO, DRUG, REAC, OUTC, RPSR, INDI, 及び THER の 7 つのファイルから構成されている。DEMO には性別、年齢、有害事象発現日、及び有害事象発生国等の患者の基本情報、DRUG には医薬品名、投与ルート及び投与量等の情報、REAC には有害事象名、OUTC には症例の転帰、RPSR には有害事象情報源、INDI には適応症、THER には投与開始日、投与終了日、及び治療機関などの情報が記載されている。⁴⁾

本研究の解析対象期間は JADER では平成 16 年 4 月から平成 26 年 11 月まで、FAERS では平成 16 年 1 月から平成 26 年 6 月までとした。

2. 解析対象 抽出に用いた有害事象名は ICH 国際医薬用語集 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ver. 17.1 に記載されている基本語 (Preferred Term; PT) である「手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome) (PT: 10033553) の 1 語とした。報告件数が 10 件以上の代謝拮抗剤 4 剤、分子標的薬 7 剤、抗悪性腫瘍抗生物質 1 剤、植物アルカロイド 3 剤、及び白金製剤 2 剤の合計 17 剤の抗がん剤を解析対象薬剤とした (Table 1)。FAERS の医薬品名は一般名及び商品名が混在していることから、薬物データベース DrugBank ver. 3.0 及び ver. 4.0 (The Metabolomics Innovation Centre, Edmonton) を用いて一般名に統一後、解析を行った。

3. 解析方法 JADER 及び FAERS のデータベースの作成には FileMaker Pro 12 (ファイルメーカー社) を使用した。

各抗がん剤の安全性評価は、シグナル検出手法の 1 つである ROR を用いた。ROR は医薬品使用の有無及び特定の有害事象発現の有無で分けた 2×2 分割表により算出した。⁴⁾ 算出された ROR の 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) の下限値が 1 を超える場合をシグナルありとした。⁴⁾

JADER の投与開始日と有害事象発現日のデータを使用して、投与開始から手足症候群発現までの日数を算出した。⁷⁾ 発現までに要した日数が 365 日を超える場合は、広岡らの方法⁶⁾に従い発現日を 365 日とした。各解析対象薬剤と発現日数の関係について箱ひげ図を作成し、中央値を比較した。また Weibull 分析においては、計算した発現日数を用い

Table 1. Hand-Foot Syndrome in the JADER Database

Type	Drug name	Total	Cases	Non-Cases	RR ^a (%)	ROR ^b (95%CI)
	Total	338224	1218	337006		
Antimetabolic agent	Capecitabine	3186	420	2766	13.18	63.60 (56.19–71.99)
	Tegafur-gimeracil-oteracil	6016	28	5988	0.47	1.30 (0.89–1.89)
	Tegafur-uracil	1535	23	1512	1.50	4.27 (2.82–6.47)
	Fluorouracil	10221	18	10203	0.18	0.48 (0.30–0.77)
Molecular target drug	Sorafenib	4642	309	4333	6.66	26.10 (22.86–29.80)
	Regorafenib	797	225	572	28.23	133.27 (112.85–157.39)
	Lapatinib	673	160	513	23.77	99.20 (82.24–119.65)
	Sunitinib	2582	55	2527	2.13	6.26 (4.76–8.23)
	Trastuzumab	1612	40	1572	2.48	7.25 (5.27–9.97)
	Bevacizumab	6228	39	6189	0.63	1.77 (1.28–2.43)
	Pazopanib	357	10	347	2.80	8.03 (4.27–15.10)
Antineoplastic antibiotic	Doxorubicin	3467	109	3358	3.14	9.77 (8.00–11.92)
Plant alkaloid	Docetaxel	4664	37	4627	0.79	2.25 (1.62–3.13)
	Paclitaxel	4742	16	4726	0.34	0.94 (0.57–1.53)
	Vinorelbine	839	13	826	1.55	4.39 (2.53–7.62)
Platinum	Oxaliplatin	7554	35	7519	0.46	1.30 (0.93–1.82)
	Cisplatin	7505	24	7481	0.32	0.89 (0.59–1.33)

^a Reporting Ratio: case/total×100, ^b Reporting Odds Ratio.

て薬剤毎の生存時間分析を行い、生存率の代わりに故障率をプロットした累積発生率のグラフに Weibull 分布を当てはめた。⁷⁾ Weibull 分布は、尺度パラメータ α 、及び形状パラメータ β により表される。形状パラメータ β は時点によるハザードの変化を示し、 β が 1 の場合は時間によらずハザードが一定となる偶発故障型 (random failure)、1 未満の場合はハザードが早期に高く以後故障率が減少する初期故障型 (early failure)、1 を超える場合は時間経過にともないハザードが増加する磨耗故障型 (wear out failure) に分類される。⁷⁾ 日数計算、箱ひげ図の作成、及び Weibull 解析はすべて JMP 11 (SAS 社) を使用して行った。

結 果

JADER の総報告件数は 338224 件であり、手足症候群の報告数は 1218 件 (0.36%) であった。capecitabine, tegafur-gimeracil-oteracil, fluorouracil, sorafenib, 及び regorafenib の JADER における ROR (95%CI) は各々 63.60 (95%CI: 56.19–71.99),

1.30 (95%CI: 0.89–1.89), 0.48 (95%CI: 0.30–0.77), 26.10 (95%CI: 22.86–29.80), 及び 133.27 (95%CI: 112.85–157.39) であった。解析対象薬剤 17 剤のうち、tegafur-gimeracil-oteracil, fluorouracil, paclitaxel, oxaliplatin, 及び cisplatin の 5 剤を除いた 12 剤の ROR の 95%CI 下限値は 1 を超えており、シグナルが検出された (Table 1)。

FAERS の総報告件数は 5821354 件、重複を除外した件数は 4551642 件であり、手足症候群の報告数は 5428 件 (0.12%) であった。Capecitabine, tegafur-gimeracil-oteracil, fluorouracil, sorafenib, 及び regorafenib の FAERS における ROR (95%CI) は各々 92.72 (95%CI: 87.54–98.21), 9.86 (95%CI: 5.11–19.02), 8.79 (95%CI: 7.73–9.99), 148.00 (95%CI: 138.67–157.96), 及び 117.62 (95%CI: 99.34–139.26) であった。解析対象薬剤すべてにおいて ROR の 95%CI 下限値が 1 を超えており、シグナルが検出された (Table 2)。

投薬開始から有害事象発現までの日数の箱ひげ図を Fig. 1 に示した。各抗がん剤における中央値は

Table 2. Hand-Foot Syndrome in the FAERS Database

Type	Drug name	Total	Cases	Non-Cases	RR ^a (%)	ROR ^b (95%CI)
Total		4551642	5428	4546214		
Antimetabolic agent						
	Capecitabine	26889	1842	25047	6.85	92.72 (87.54–98.21)
	Tegafur-gimeracil-oteracil	775	9	766	1.16	9.86 (5.11–19.02)
	Tegafur-uracil	419	9	410	2.15	18.41 (9.51–35.66)
	Fluorouracil	24985	249	24736	1.00	8.79 (7.73–9.99)
Molecular target drug						
	Sorafenib	11158	1319	9839	11.82	148.00(138.67–157.96)
	Regorafenib	1308	157	1151	12.00	117.62 (99.34–139.26)
	Lapatinib	9468	595	8873	6.28	62.96 (57.67–68.72)
	Sunitinib	17909	558	17351	3.12	29.91 (27.36–32.69)
	Trastuzumab	13164	290	12874	2.20	19.88 (17.64–22.40)
	Bevacizumab	38920	415	38505	1.07	9.69 (8.76–10.72)
	Pazopanib	5123	56	5067	1.09	9.34 (7.17–12.17)
Antineoplastic antibiotic						
	Doxorubicin	29268	502	28766	1.72	16.00 (14.59–17.56)
Plant alkaloid						
	Docetaxel	18768	346	18422	1.84	16.73 (14.99–18.68)
	Paclitaxel	26841	269	26572	1.00	8.87 (7.84–10.03)
	Vinorelbine	4678	103	4575	2.20	19.20 (15.77–23.39)
Platinum						
	Oxaliplatin	17873	299	17574	1.67	15.02 (13.36–16.90)
	Cisplatin	22760	100	22660	0.44	3.75 (3.07–4.57)

^a Reporting Ratio: case/total×100, ^b Reporting Odds Ratio.

capecitabine (41 日), tegafur-gimeracil-oteracil (17 日), tegafur-uracil (68.5 日), fluorouracil (62.5 日), sorafenib (10 日), regorafenib (11 日), lapatinib (32 日), sunitinib (37 日), trastuzumab (139.5 日), bevacizumab (29.5 日), pazopanib (35 日), doxorubicin (43 日), docetaxel (7 日), paclitaxel (252 日), vinorelbine (204 日), oxaliplatin (50.5 日), 及び cisplatin (33 日)であった。

Weibull 解析による各パラメータの値を Table 3 に示した。Capecitabine, sorafenib, regorafenib, 及び doxorubicin の形状パラメータ β は各々 1.09 (95%CI: 1.01–1.19), 0.89 (95%CI: 0.82–0.96), 1.09 (95%CI: 0.99–1.19), 及び 1.27 (95%CI: 1.09–1.45) であった (Table 3)。

考 察

今回解析対象とした医薬品の中で代謝拮抗剤に分類した capecitabine, tegafur-gimeracil-oteracil, tegafur-uracil, 及び fluorouracil はいずれもフッ化

ピリミジン系薬剤であり、厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルに手足症候群を起こす可能性がある代表的な薬として記載されている。¹⁾ また添付文書において、fluorouracil 及び capecitabine の2剤は重大な副作用の欄に手足症候群が記載されているのに対し、tegafur-gimeracil-oteracil 及び tegafur-uracil はその他副作用の欄に手足症候群と記載されており、その頻度は0.1–5%未満又は頻度不明となっている。さらに capecitabine は他のフッ化ピリミジン系薬剤と比較して、手足症候群が発症し易いということが報告されている。^{9–11)} われわれの解析では、FAERS では代謝拮抗剤4剤すべてにシグナルが検出されたのに対して、JADER では tegafur-gimeracil-oteracil 及び fluorouracil において、ROR の95%CI 下限値が1を超えなかったためシグナルは検出されなかった。一方で、capecitabine は JADER 及び FAERS の両方でシグナルが検出され、いずれもフッ化ピリミジン系薬剤の中で最も高い ROR を示した。JADER 及び FAERS において臨床試験とほぼ同様の結果が得られたことから、

Fig. 1. Box Chart for Onset Time of Hand-Foot Syndrome

capecitabine に対しては特に手足症候群の発症に注意すべきだと考えられた。JADER 及び FAERS いずれのデータベースにおいても、重篤副作用疾患別対応マニュアルに記載されている多くの医薬品の有害事象シグナルが検出されており、ROR による SRS からのシグナル検出の妥当性が確認できた。

Sorafenib, regorafenib, sunitinib, 及び pazopanib 等の分子標的薬において手足症候群発症が報告¹²⁻¹⁶⁾されており、今回、解析対象とした分子標的薬 7 剤は JADER 及び FAERS のいずれにおいてもシグナルが検出された。Sorafenib 及び sunitinib は厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルにおいて手足症候群を起こす可能性が高いとされている。¹⁾

Sorafenib 及び regorafenib は、投薬開始から有害事象発現までの日数が他の分子標的薬と比較して早かった (Fig. 1)。ピアリール尿素誘導体の sorafenib 及び regorafenib は、類似した構造を持つ低分子化合物のマルチキナーゼ阻害薬であり、作用機序が手足症候群の発症傾向に関係する可能性が示

唆された。一方、わが国では、sorafenib は 2008 年 4 月に販売開始であったのに対し、regorafenib は 2013 年 5 月に販売開始された比較的新しい薬であるため、手足症候群の発症に対する企業などからの注意喚起などが、有害事象報告に影響を与えた可能性も考えられるが、この内容については今後の検討課題である。

抗がん剤による化学療法開始から手足症候群発症までの期間について、重篤副作用疾患別対応マニュアルによると、capecitabine は 16 週目 (92.7%, 255/275 件)、doxorubicin は 8 週目 (86.2%, 50/58 件)、sunitinib は 12 週目 (92.3%, 24/26 件) までにほとんどが発現し、sorafenib は 3 週目 (59.7%, 43/72 件) までに発現することが多く、ほとんどが 9 週目 (91.7%, 66/72 件) までに発現したとされている。¹⁾ われわれの解析では、capecitabine, doxorubicin, sunitinib, 及び sorafenib の中央値 (四分位範囲: 25-75%) は各々 41 日 [21 (3.0 週)-76 日 (10.9 週)], 43 日 [22 (3.1 週)-63 日 (9.0 週)],

Table 3. Parameters of Weibull Distribution for Hand-Foot Syndrome

Type	Drug name	Scale parameter: α	Shape parameter: β
		α (95% CI)	β (95% CI)
Antimetabolic agent	Capecitabine	64.61 (57.85–72.03)	1.09 (1.01–1.19)
	Tegafur-gimeracil-oteracil	43.83 (23.80–78.37)	0.84 (0.59–1.11)
	Tegafur-uracil	114.09 (66.74–188.76)	0.99 (0.67–1.38)
	Fluorouracil	129.83 (54.50–291.15)	0.87 (0.50–1.35)
Molecular target drug	Sorafenib	18.33 (15.88–21.12)	0.89 (0.82–0.96)
	Regorafenib	16.42 (14.37–18.72)	1.09 (0.99–1.19)
	Lapatinib	51.27 (43.31–60.50)	1.09 (0.96–1.22)
	Sunitinib	66.39 (48.04–90.47)	1.04 (0.81–1.28)
	Trastuzumab	168.39 (93.97–291.51)	0.98 (0.62–1.45)
	Bevacizumab	68.36 (31.77–140.17)	0.80 (0.51–1.16)
	Pazopanib	44.79 (32.33–60.76)	2.46 (1.38–3.87)
Antineoplastic antibiotic	Doxorubicin	53.55 (45.25–63.14)	1.27 (1.09–1.45)
Plant alkaloid	Docetaxel	17.53 (10.29–28.87)	1.00 (0.68–1.40)
	Paclitaxel	264.76 (121.11–560.80)	1.84 (0.68–3.83)
	Vinorelbine	260.34 (148.19–443.13)	2.13 (0.92–4.04)
Platinum	Oxaliplatin	91.31 (56.59–143.31)	1.05 (0.73–1.43)
	Cisplatin	50.39 (26.09–93.01)	0.98 (0.61–1.47)

37 日 [15 (2.1 週)–93 日 (13.3 週)], 及び 10 日 [7 (1.0 週)–14 日 (2.0 週)] であった. 重篤副作用疾患別対応マニュアル¹⁾に中央値 (四分位範囲) は記載されておらず比較は困難である. われわれの 75% 四分位の値と重篤副作用疾患別対応マニュアルから求めた約 90% の症例で有害事象が発現した時期を比較すると capecitabine は 16 週に対して 75% 四分位 10.9 週, doxorubicin は 8 週に対して 75% 四分位 9.0 週, sunitinib は 12 週目に対して 75% 四分位 13.3 週, sorafenib は 3 週目に対して 75% 四分位 2.0 週となりほぼ矛盾のない結果が得られていると考えられた. しかし, 発現時期プロファイルが重篤副作用疾患別対応マニュアル¹⁾の結果に記載されている発症までの期間とかならずしも一致しない薬剤もある. 摩擦及び圧迫のような物理的刺激, 熱刺激等は症状を悪化させる可能性がある¹⁾ため, 薬剤による細胞障害に加えて日常的な手足への負担が長期的な皮膚症状の発症に影響した可能性が考えられた.

フッ化ピリミジン系薬剤の手足症候群は, 比較的びまん性に生じ, 痺れのような感覚異常, 無痛性紅

斑・腫脹などが早期にみられる. 一方キナーゼ阻害剤は限局性で角化傾向が強く, 紅斑で始まり, 通常疼痛を伴うとされている.¹⁾ 薬剤毎の発症機序の違いにより手足症候群の臨床症状の違いが生じていると考えられる. 手足症候群の発症機序として組織学的には皮膚基底細胞の増殖能の阻害やエクリン汗腺からの薬剤分泌の可能性が示唆されているが詳細は不明である.^{1,9)}

今回報告件数が多かった capecitabine は 5-FU のプロドラッグであり, 肝臓でチミジンホスホリラーゼ, ジヒドロピリミジンデヒドロケナーゼなどの酵素による代謝を受けて最終的に 5-FU の分解産物である α -フルオロ- β -アラニンに代謝される. 皮膚のケラチノサイトに存在するチミジンホスホリラーゼ, ジヒドロピリミジンデヒドロケナーゼは手掌, 足底で活性が高く, その結果 α -フルオロ- β -アラニンが蓄積し, 炎症反応が起きる可能性が示唆されている.^{1,9,17)} キナーゼ阻害剤である sorafenib はエクリン汗腺からの高濃度の薬剤分泌することが示唆されている.¹⁸⁾ 一方, sorafenib が阻害する血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) あるいはチロシン

キナーゼ Flt-3 の皮膚のケラチノサイトにおける発現状態には不明な点もあり、手足症候群含む皮膚障害の発症が sorafenib の直接的作用によるものではない可能性も推定されている。^{19,20)} 上皮成長因子阻害剤の抗悪性腫瘍効果と皮膚障害の関連についていくつかの研究がなされている。²¹⁾ Doxorubicin リポソーム注射剤は、通常の発汗により皮膚表面に分泌されることで角質及び深部の表皮に作用するとされている。²²⁾ Docetaxel による手足症候群の正確な発症機構は不明とされている。²³⁾ 薬物毎に有害事象発現時期が異なる理由として、各薬剤の物性あるいは作用機序の違いによる、手足への蓄積し易さあるいは炎症反応等の障害の違いが考えられた。

Weibull 解析の結果では、capecitabine 及び doxorubicin は 95%CI を含め形状パラメータ β が 1 を上回り、95%CI 下限値が有意に 1 を超えることから時間経過にともないハザードが増加する摩耗故障型と判断された。また、sorafenib の β は 1 未満となり、95%CI 上限値が有意に 1 を下回ることから、手足症候群が早期に発現し易い初期故障型と分類できた。

JADER に登録されている報告症例には、各薬剤の投与開始日と各有害事象の発現日が記録されているため有害事象の発現時期算出が可能となる。一方、FAERS の報告症例では、各薬剤の投与開始日は存在するが、有害事象発現日は 1 報告症例あたり 1 つしか記録されていないため、併用薬が存在する場合、有害事象毎の正確な発現時期算出は困難である。さらに、capecitabine を例として有害事象発現時期の算出に必要な日付データの欠損割合を JADER と FAERS について検討したところ、投与開始日及び有害事象発現日の両方のデータが入力されている割合が、JADER において 78% (2487/3186 件) であるのに対して、FAERS では 49% (13150/26889 件) であった。したがって、欠測値の存在による未知のバイアスの影響をできるだけ避ける点からも、JADER の方が発現時期の解析に適すると考えられた。

手足症候群の重症度分類には、症状と皮膚所見に基づく臨床領域と日常生活の制限される程度に基づく機能領域の 2 つの領域を参考に判定する Blum の分類¹⁾ が用いられる。Grade は、皮膚知覚過敏、無痛性紅斑・膨腫、色素沈着、及び爪の変形等日常生

活に制限を受けることがない症状の場合は Grade 1、膨腫を伴う有痛性紅斑、爪甲の高度な変形・脱落等日常生活に制限を受ける症状の場合は Grade 2、強い痛み、水疱、潰瘍など日常生活を遂行できない症状の場合には Grade 3 に分類される。¹⁾ JADER 及び FAERS では、患者の症状についての詳細、服用状況といった患者背景に関する情報に欠けるため、重症度分類に基づいた解析を行うことはできなかった。また、過小報告などの様々なバイアス及び発生頻度の分母となる直接的な情報の欠如等、SRS データの解釈には限界が存在することから真のリスク評価に用いてはならないとされる。^{3,4)} したがって、SRS のデータを扱った医薬品安全性の解析を行う際にはこれらの問題点を十分に考慮しなければならない。多くの抗がん剤は併用されることが多いが、今回の解析では薬剤の併用を考慮していない。近年、ロジスティック回帰分析による交絡因子の調整やサブセット解析などが報告²⁴⁻²⁷⁾ されている。併用薬や様々な交絡因子の影響についてはこのような手法を用いた検討が可能かもしれない。

SRS データには多くの限界があるが、実臨床を反映した貴重な有害事象報告が集積したビッグデータである。FAERS と JADER の解析結果を比較することで相補的な有害事象情報を得ることが可能となる。FAERS は膨大な症例数により、未知の有害事象のスクリーニング、有害事象の発現傾向の解析に適している。一方、JADER は国内の有害事象報告の傾向やその発現時期プロファイルの解析に有用であると考えられた。有害事象発現時期の情報は、医療従事者及び患者への注意喚起に有用であり、手足症候群のように発現機序が不明で、予防法及び治療法が確立していない有害事象において患者の QOL 維持のために役立つと考えられた。

謝辞 本研究の一部は JSPS 科学研究費 24390136 の助成で実施したものである。

利益相反 阿部純子（メディカルデータベース株式会社の社員）。

REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare, “Jutoku fukusayo shikkanbetsu taiou manual: Teashi syokogun.”: <http://www.pmda.go.jp/files/000143976.pdf>, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 19 July, 2015.
- 2) Farr K. P., Safwat A., *Case Rep. Oncol.*, **4**, 229–235 (2011).
- 3) Morikawa K., *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **129**, 1–26 (2011).
- 4) Fujita T., *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **14**, 27–36 (2009).
- 5) Umetsu R., Nishibata Y., Abe J., Suzuki Y., Hara H., Nagasawa H., Kinosada Y., Nakamura M., *Yakugaku Zasshi*, **134**, 299–304 (2014).
- 6) Hirooka T., “PMDA fukusayou database no katsuyou 3) fukusayou hatsugen madeno hatsugen pattern niyoru bunrui—nissuu data ni tsuitemo riyou.”: http://biostat.jp/archive_teireikai_2_download.php?id=44, cited 19 July, 2015.
- 7) Yamada M., Handa A., *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **19**, 23–30 (2014).
- 8) Sauzet O., Carvajal A., Escudero A., Molokhia M., Cornelius V. R., *Drug Saf.*, **36**, 995–1006 (2013).
- 9) Scheithauer W., McKendrick J., Begbie S., Borner M., Burns W. I., Burris H. A., Cassidy J., Jodrell D., Koralewski P., Levine E. L., Marschner N., Maroun J., Garcia-Alfonso P., Tujakowski J., Van Hazel G., Wong A., Zaluski J., Twelves C., *Ann. Oncol.*, **14**, 1735–1743 (2003).
- 10) He A. B., Peng X. L., Song J., Zhang J. X., Dong W. G., Luo R. F., Tang Y., *World J. Gastroenterol.*, **21**, 4358–4364 (2015).
- 11) Kroep J. R., van Warkhoven E., Polee M., van Groeningen C. J., Beeker A., Erdkamp F., Weijl N., van Bochove A., Erjavec Z., Kapiteijin E., Stiggelbout A. M., Nortier H. W., Gelderblom H., *J. Geriatr. Oncol.*, **6**, 307–315 (2015).
- 12) Lipworth A. D., Robert C., Zhu A. X., *Oncology*, **77**, 257–271 (2009).
- 13) Iijima M., Fukino K., Adachi M., Tsukamoto T., Murai M., Naito S., Minami H., Furuse J., Akaza H., *J. Dermatol.*, **38**, 261–266 (2011).
- 14) Yoshino T., Komatsu Y., Yamada Y., Yamazaki K., Tsuji A., Ura T., Grothey A., van Cutsem E., Wagner A., Cihon F., Hamada Y., Ohtsu A., *Invest. New Drugs*, **33**, 740–750 (2015).
- 15) Bruix J., Tak W.-Y., Gasbarrini A., Santoro A., Colombo M., Lim H.-Y., Mazzaferro V., Wiest R., Reig M., Wagner A., Bolondi L., *Eur. J. Cancer*, **49**, 3412–3419 (2013).
- 16) Sundriyal D., Kumar N., *Oxf. Med. Case Reports*, **2015**, 206–207 (2015).
- 17) Milano G., Etienne-Grimaldi M. C., Mari M., Lassalle S., Formento J. L., Francoual M., Lacour J. P., Hofman P., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**, 88–95 (2008).
- 18) Lai S. E., Kuzel T., Lacouture M. E., *J. Clin. Oncol.*, **25**, 341–343 (2007).
- 19) Beldner M., Jacobson M., Burges G. E., Dewaay D., Maize J. C. Jr., Chaudhary U. B., *Oncologist*, **12**, 1178–1182 (2007).
- 20) Carr M. E., *South. Med. J.*, **97**, 707–709 (2004).
- 21) Robert C., Soria J. C., Spatz A., Le Cesne A., Malka D., Pautier P., Wechsler J., Lhomme C., Escudier B., Boige V., Armand J. P., Le Chevalier T., *Lancet Oncol.*, **6**, 491–500 (2005).
- 22) Jacobi U., Waibler E., Schulze P., Sehouli J., Oskay-Ozcelik G., Schmook T., Sterry W., Lademann J., *Ann. Oncol.*, **16**, 1210–1211 (2005).
- 23) Jain A., Dubashi B., *J. Pharmacol. Pharmacother.*, **3**, 200–201 (2012).
- 24) Ueda N., Umetsu R., Abe J., Kato Y., Nakayama Y., Kato Z., Kinosada Y., Nakamura M., *Biol. Pharm. Bull.*, **38**, 1638–1644 (2015).
- 25) Abe J., Umetsu R., Kato Y., Ueda N., Nakayama Y., Suzuki Y., Suzuki T., Nagasawa H., Kinosada Y., Nakamura M., *Int. J. Med. Sci.*, **12**, 312–321 (2015).
- 26) Suzuki Y., Suzuki H., Umetsu R., Uranishi H., Abe J., Nishibata Y., Sekiya Y., Miyamura N., Hara H., Tsuchiya T., Kinosada Y., Nakamura M., *Biol. Pharm. Bull.*, **38**, 680–686 (2015).

-
- 27) Abe J., Mataki K., Umetsu R., Ueda N., Kato Y., Nakayama Y., Kinosada Y., Hara H., Inagaki N., Nakamura M., *Allergol. Int.*, **64**, 277–279 (2015).