JADER を用いた妊娠に関連する有害事象リスク検出における方法論の検討

酒井隆全,^{*a} 大津史子,^b 関谷泰明,^c 森 千与,^a 坂田 洋,^d 後藤伸之^eMethodology for Estimating the Risk of Adverse Drug Reactions in Pregnant Women:
Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report DatabaseTakamasa Sakai,^{*a} Fumiko Ohtsu,^b Yasuaki Sekiya,^c Chiyo Mori,^a Hiroshi Sakata,^d and Nobuyuki Goto^e^aGraduate School of Pharmacy, Meijo University; 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-0077, Japan:^bPharmaceutical Information Center, Faculty of Pharmacy Meijo University; 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-0077, Japan: ^cUnited Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences,Gifu University; Yanagido 1-1, Gifu 501-1194, Japan: ^dDepartment of Pharmacy, Kasugai Municipal Hospital; 1-1-1 Takagi-cho, Kasugai, Aichi 486-8510, Japan: and ^eDrug Informatics, Faculty of Pharmacy

Meijo University; 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-0077, Japan.

(Received August 23, 2015; Accepted October 22, 2015)

Safety information regarding drug use during pregnancy is insufficient. The present study aimed to establish an optimal signal detection method to identify adverse drug reactions in pregnant women and to evaluate information in the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database between April 2004 and November 2014. We identified reports on pregnant women using the Standardised MedDRA Queries. We calculated the proportional reporting ratio (PRR) and reporting odds ratio (ROR) of the risk factors for the two known risks of antithyroid drugs and methimazole (MMI) embryopathy, and ritodrine and fetal/infant cardiovascular events. The PRR and ROR values differed between all reports in the JADER database and those on pregnant women, affecting whether signal detection criteria were met. Therefore we considered that reports on pregnant women should be used when risks associated with pregnancy were determined using signal detection. Analyses of MMI embryopathy revealed MMI signals [PRR, 159.7; ROR, 669.9; 95% confidence interval (CI), 282.4–1588.7] but no propylthiouracil signals (PRR, 1.98; ROR, 2.0; 95% CI, 0.3–15.4). These findings were consistent with those of reported risks. Analyses of fetal/infant cardiovascular events revealed ritodrine signals (PRR, 2.1; ROR, 2.1; 95% CI, 1.4–3.3). These findings were also consistent with reported risks. Mining the JADER database was helpful for analyzing adverse drug reactions in pregnant women.

Key words—pregnancy; Japanese Adverse Drug Event Report database; signal detection

緒 言

妊娠中の医薬品使用に関する安全性調査は、倫理的な配慮から前向き研究を実施することは困難である。また、臨床試験では妊婦・授乳婦は多くの場合除外基準となっているため、その情報は得られ難く十分ではない。五十里ら¹⁾が行った医療従事者を対象としたアンケート調査において「妊娠・授乳中の薬物療法について、現在入手可能な情報で十分対応できると思われますか？」という質問に対し、薬剤

師の 92.7% が思わないと回答しており、臨床現場の薬剤師も対応に十分な情報が得られていないと感じている。

しかしながら、妊娠中に医薬品を使用する患者は多く、限られた情報を活用して適切な薬物療法の実施に寄与しなくてはならない。この領域の専門家である「妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師」及び「妊婦・授乳婦専門薬剤師」の役割として、疫学研究がない場合であっても、薬物体内動態や生殖試験のほかにヒト曝露例の妊娠転帰データを含め総合解析し胎児毒性を推定することが挙げられている。²⁾ ただし、妊娠中の有害転帰には自然発生によるものが一定の割合で認められる³⁾ことから、ヒト曝露例の妊娠転帰データを評価する際には、単一の症例報告による評価は難しく、一定の症例数をもって薬剤の有

^a名城大学大学院薬学研究科, ^b名城大学薬学部医薬情報センター, ^c岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻生命情報研究領域, ^d春日井市民病院薬剤部, ^e名城大学薬学部医薬品情報学研究室

*e-mail: g0673223@ccalumni.meijo-u.ac.jp

JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database, SMQ: Standardised MedDRA Queries.

Fig. 1. Derivation of Reports regarding Pregnant Women

害転帰リスクを評価することが望ましい。そこで、われわれは医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA）が公開している医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER）に着目した。本データベースは誰でも利用可能な形で公開されており、シグナル検出によって様々な薬剤の有害事象リスクが検討されている。⁴⁻⁶⁾ 本調査では、既に明らかになっている薬剤と有害事象の関連性を対象とした調査を行い、妊娠中の有害事象における適切なシグナル検出の方法論を検討し、JADERが妊娠中の有害事象におけるリスクの仮説強化に利用可能かどうかを明らかにすることを目的に検討を行った。

方 法

1. 解析対象 PMDAのホームページより、2015年3月現在に公開されていた2004年4月から2014年11月までのデータを用いた（<http://www.info.pmda.go.jp>）。ダウンロードしたデータをMicrosoft Access 2013によりデータベース化し、ICH国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese version; MedDRA/J）を用いて有害事象を適切に処理するための基本語（preferred term; PT）コードを付与した。本調査にはMedDRA/J ver 18.0を用いた。

1) 全体データ（以下、「全体報告」）

公開されているデータセットをそのまま用いたものを「全体報告」とした。

2) 妊婦における報告事例（以下、「妊婦報告」）

「妊婦報告」の抽出方法をFig. 1に示す。まず、「全体報告」から有害事象、原疾患、薬剤の使用理由に妊娠に関連する用語を有する報告事例の抽出を行った。抽出にはTable 1のMedDRA標準検索式（Standardised MedDRA Queries; SMQ）に含まれるPTを用いた。このうち、入力されている性別と年代が明らかに出生児や妊娠女性のものでない事例や出生児への薬剤投与により有害事象が発生している事例を除外した。このとき、妊娠女性がとり得る年代は人口動態統計にて定義される生殖可能年齢（15-49歳）を根拠として10歳代から40歳代と設定した。出生児に対する薬剤投与は、原疾患や薬剤の使用理由が新生児疾患や先天異常であり、投与経路に経胎盤が含まれない事例とした。以上の条件で抽出された報告事例を「妊婦報告」とした。

2. 解析方法 リスク推定においては、被疑薬に対象薬剤が含まれるか、有害事象に対象有害事象が含まれるかによって2×2の集計表を作成し、proportional reporting ratio (PRR), χ^2 値及び reporting odds ratio (ROR) を算出した。これらの定義をFig. 2に示す。シグナル検出基準はイギリスの医薬品・医療製品規制庁、オランダのLarebなどの規制当局で用いられている基準に従った：PRR; $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, 対象薬剤による対象有害事象事例数 ≥ 3 をすべて満たすこと, ROR; 95%両側信頼区間下限値 > 1 .⁷⁾ これらの指標について、一般的なシグナル検出手法である「全体報告」を対象とした場合と、妊娠女性を対象とした層別解析として

Table 1. SMQs for Searching for Reports regarding Pregnant Women

SMQ code	SMQ name	Search field	
		Adverse drug events	Disease, Indication for use
20000077	Congenital, familial and genetic disorders (SMQ)	○	
20000186	Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excluding abortions and stillbirth) (SMQ)	○	○
20000190	Foetal disorders (SMQ)	○	○
20000191	Neonatal disorders (SMQ)	○	
20000192	Termination of pregnancy and risk of abortion (SMQ)	○	
20000193	Normal pregnancy conditions and outcomes (SMQ)	○	○

○ : Used for searching for reports regarding pregnant women. SMQ: Standardised MedDRA Queries.

	Suspected ADE	All other ADE	Total
Suspected agent	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
All other agents	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
Total	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{21}/n_{2+}} = \frac{n_{11}n_{2+}}{n_{21}n_{1+}} \quad \chi^2 = \frac{n_{++}(|n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}| - n_{++}/2)^2}{n_{1+}n_{2+}n_{+1}n_{+2}}$$

$$ROR = \frac{n_{11}/n_{12}}{n_{21}/n_{22}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}} \quad 95\%CI = \exp[\log(ROR) \pm 1.96\sqrt{(1/n_{11}) + (1/n_{12}) + (1/n_{21}) + (1/n_{22})}]$$

ADE: Adverse drug events, PRR: Proportional Reporting Ratio, ROR: Reporting Odds Ratio.

Fig. 2. Two×Two Contingency Tables and Formulae for Signal Detection

の「妊婦報告」を対象とした場合それぞれについて算出し、結果を比較した。さらに、RORの算出については「妊婦報告」を対象に年度毎の推移を調査した。

3. 調査対象シグナル 既知リスクである以下の2つのリスク情報について、シグナルが検出できるかを確認することでJADERの利用可能性を検討した。

1) 抗甲状腺薬とMMI関連先天異常

対象薬剤はチアマゾール (methimazole; MMI) とプロピルチオウラシル (propylthiouracil; PTU) とし、この際、両薬剤がともに使用されている事例は集計から除外した。対象有害事象はMMI関連先天異常とした。MMI関連先天異常事例の定義はわが国で行われた「妊娠初期に投与されたMMIの妊娠結果に与える影響に関する前向き研究 (Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole Study; POEM Study)」⁸⁾にのっとり、頭蓋奇形、腸管瘻、後鼻孔閉鎖、臍帯ヘルニア、皮膚剥脱、気管食道瘻、先天性皮膚形成不全、先天性腸管奇形、先天性尿管異常、食道閉鎖、卵黄腸管遺残、食道閉鎖のい

ずれかの用語を含む「妊婦報告」の事例とした。なお、検討にあたり、POEM Studyの中間解析結果による報告増加を考慮し、2011年度第3四半期までのデータを用いた。

2) リトドリン塩酸塩と児の心血管系有害事象

対象薬剤はリトドリン塩酸塩とし、対象有害事象は児の心血管系有害事象とした。児の心血管系有害事象は、「妊婦報告」における有害事象から“胎児”、“新生児”のいずれかの単語を含み、かつ、心血管系に関連する有害事象用語と定義した (胎児心拍障害、胎児不整脈、胎児頻脈、胎児徐脈、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、胎児心拍数基線細変動障害、新生児循環不全、新生児徐脈、新生児心停止、新生児心不全、胎児心拍数異常、胎児心拍数減少、胎児心拍数増加)。

結 果

1. 2つの解析対象を用いたシグナル検出結果の比較 「全体報告」及び「妊婦報告」をそれぞれ用いた際のシグナル検出結果をTable 2, 3に示す。MMIにおける「全体報告」を対象とした場合の

Table 2. Number of Reports on MMI Embryopathy and PRR, χ^2 and ROR Values of Two Drugs

Agent	Reports regarding pregnant women ($n=2153$)					All reports in JADER ($n=206696$)				
	All reports	Cases $n=55$	PRR	χ^2	ROR [95%CI]	All reports	Cases $n=55$	PRR	χ^2	ROR [95%CI]
MMI	59	45	159.71	1294.0	669.9 [282.4–1588.7]	956	45	967.9	7729.4	1015.7 [510.3–2021.5]
PTU	20	1	1.98	0.0	2.0 [0.3–15.4]	319	1	12.0	2.0	12.0 [1.7–87.1]

MMI: Methimazole, PTU: Propylthiouracil, PRR: Proportional Reporting Ratio, ROR: Reporting Odds Ratio, JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database.

Table 3. Number of Reports on Fetal/Infant Cardiovascular Events and PRR, χ^2 and ROR Values of Ritodrine

Agent	Reports regarding pregnant women ($n=3936$)					All reports in JADER ($n=338224$)				
	All reports	Cases $n=103$	PRR	χ^2	ROR [95%CI]	All reports	Cases $n=103$	PRR	χ^2	ROR [95%CI]
Ritodrine	598	28	2.1	10.8	2.1 [1.4–3.3]	669	28	188.4	3665.6	196.6 [126.5–305.5]

PRR: Proportional Reporting Ratio, ROR: Reporting Odds Ratio, JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database.

PRR は 967.9, ROR は 1015.7 であり, 「妊婦報告」を対象とした場合の PRR は 159.7, ROR は 669.9 であった. PTU における「全体報告」を対象とした場合の PRR は 12.0, ROR は 12.0 であり, 「妊婦報告」を対象とした場合の PRR は 1.98, ROR は 2.0 であった. リトドリン塩酸塩における「全体報告」を対象とした場合の PRR は 188.4, ROR は 196.6 であり, 「妊婦報告」を対象とした場合の PRR は 2.1, ROR は 2.1 であった. 以上のように, いずれのリスクにおいても, シグナル検出指標の値は, 「全体報告」が「妊婦報告」より大きかった. また, 「全体報告」を対象とした際に, MMI 関連先天異常リスクの検討において, 「妊婦報告」では検出基準を満たさなかった PTU の ROR が検出基準を満たした.

2. 抗甲状腺薬と MMI 関連先天異常 MMI 関連先天異常は MMI を被疑薬とする報告が 45 事例, PTU を被疑薬とする報告が 1 事例であった (Table 2). 「妊婦報告」において MMI は PRR, ROR ともにシグナルが検出され [(PRR, 159.7; ROR, 669.9; 95%信頼区間 (CI), 282.4–1588.7), PTU は PRR, ROR ともにシグナルは検出されなかった (PRR, 1.98; ROR, 2.0; 95%CI, 0.3–15.4)]. また, 「妊婦報告」における MMI のシグナルは 2006 年から継続して検出されていた (Fig. 3).

3. リトドリン塩酸塩と児の心血管系有害事象 「妊婦報告」において PRR は 2.1, χ^2 値は 10.8, リトドリン塩酸塩が被疑薬である児の心血管系有害

事象は 28 事例と, シグナルの基準を満たした. ROR においても 2.1 (95%信頼区間: 1.4–3.3) と 95%信頼区間の下限が 1 を上回り, 同様にシグナルの基準を満たした (Table 3).

考 察

妊娠に関連する有害事象の検出手法の 1 つとして, 本研究ではシグナル検出について検討を行った. JADER を用いたシグナル検出の先行研究として梅津ら⁶⁾や冢瀬ら^{4,5)}の報告があるが, 妊娠中の有害事象を対象とした報告はなく, 妊娠中の有害事象におけるリスクの仮説強化に JADER が利用可能かどうか明らかにされていない. 本研究では JADER を用いた適切なシグナル検出の方法論を検討し, 既知リスクについて検討することでその利用可能性を検討した.

PMDA のデータマイニングに関する検討委員会は, 特殊な人口において導入を検討すべきデータマイニング手法の一例として層別シグナルの検出を挙げている.⁹⁾ 実際に特殊な人口を対象とした解析例として, 欧州医薬品庁では, 小児を対象とした層別解析を行い, ワークショップにおいてその概要を公表している.¹⁰⁾ 本検討では「全体報告」と, 「妊婦報告」を対象とした場合の結果を比較した. その結果, PRR や ROR の値が大きく異なった. 特に, 抗甲状腺薬と MMI 関連先天異常において「全体報告」のデータを用いた場合, PTU の ROR でシグナルが検出されたが, POEM Study では PTU と

MMI: Methimazole, Q: Quarter.

Fig. 3. Cumulative Number of MMI Embryopathies with Exposure to MMI and Annual ROR Values from Reports regarding Pregnant Women

MMI 関連先天異常との関連は認めていない。これは妊娠女性以外の人口が含まれる「全体報告」を分母にしたため、PTU のリスクを過剰に見積もったと推測された。したがって、JADER 全体を対象としたシグナル検出で妊娠に関連する有害事象が検出された場合、リスクの過剰評価の可能性を想定すべきである。以上より、JADER の利用可能性に関する考察は「妊婦報告」における結果に基づき行った。

MMI 関連先天異常は以前より症例報告は得られていたが、わが国における質の高い報告はなく、2008 年から 5 年間計画で POEM Study が実施された。¹¹⁾ 2011 年 11 月にはその中間解析結果をうけて日本甲状腺学会は「妊娠中に抗甲状腺薬を開始する場合には、妊娠初期はプロピルチオウラシルを第 1 選択薬とする」としている。¹²⁾ POEM Study 中間解析結果発表以前の JADER データを用いても、MMI における MMI 関連先天異常の関連が推定でき、以前より示唆されていた MMI 関連先天異常のリスク仮説を強化することができた。また、2004 年度からの MMI 関連先天異常報告事例を累積し、ROR を算出すると 2006 年度から一貫してシグナルが検出された。つまり、POEM Study の中間解析結果が発表される以前でも、JADER を用いて継続的にモニタリングを行うことで 2006 年度の時点で MMI 関連先天異常のリスク情報が得られていた。以上より、JADER によるシグナル検出は、質の高い調査報告が得られるまでの暫定的なリスク情報源として活用可能であった。薬剤と有害事象の関連性が不確かなリスク情報について、JADER を用いてシグナル検出を行うことは、リスク仮説の強化に有

用と考える。

リトドリン塩酸塩における心血管系のリスクについては 2012 年 11 月から欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会においてレビューが開始された。¹³⁾ その後、レビュー結果において母子ともに心血管系のリスクがあるとされ、有効性にも限界があるという理由から、2013 年 10 月に産科領域での適応の制限を勧告している。¹⁴⁾ わが国においても、リトドリン塩酸塩による胎児や新生児の心機能への影響は症例報告されているものの、^{15,16)} 欧州における治療目標とわが国における治療目標が異なり、用量もわが国の方が少ないなどの理由から適応の制限などは行われていない。今回、JADER を用いて検討した結果でも、シグナルが検出された。つまり、児の心血管系有害事象の潜在的なリスクが推定され、症例報告で示されたリスク仮説が強化される結果となった。わが国においても本リスクについて詳細な検討が必要であると考えられた。以上より、リトドリン塩酸塩と児の心血管系への影響においても、JADER は潜在的なリスクの推定が可能であり、仮説の強化に利用可能であった。

自発報告データベースを用いたシグナル検出における限界点は既報でも議論されており、^{4-6,17)} 社会の関心による報告バイアスや詳細な臨床情報の不足、重複報告などの懸念が存在する。本調査においてもこれらの限界点が当てはまる。加えて、現在の JADER のデータ提供様式においては妊娠に関連する有害事象であっても他の報告と同じデータ様式で公開されているため、特に曝露時の妊娠週数などの重要な情報が得られない。この点は妊娠に関連する

有害事象シグナルを検出するうえで大きな限界点である。ただし、佐藤らはPMDAに報告された有害事象データにおいて妊娠週数や出生児の体重といった情報を使った解析結果を発表しており、¹⁸⁾ 未公開情報としてこれらの情報が存在すると推定される。妊娠女性における有害事象については、妊娠週数などの重要なデータが得られる形式での公表が望まれる。

シグナル検出には上記のように限界点が存在する。しかしながら、世界保健機関 (World Health Organization; WHO) はシグナルを「それまで知らなかったか、若しくは不完全にしか立証されていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する、さらに検討が必要な情報」と定義しており、¹⁹⁾ 元々シグナル検出のみを根拠としてリスクマネジメントを行うことは困難である。冢瀬らは、本手法の限界点に留意しつつ、他の文献や薬理学的作用機序、使用経験などとあわせて検討することでより正確なリスクの最小化に寄与するものとしている。^{4,5)} 妊娠中の薬剤使用においても、シグナル検出における限界に留意しつつ活用することで、限られた情報の中で治療方針を決定している臨床現場の医療関係者にとって有用な情報源となると考える。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- Ikari A., Inukai Y., Ohtsu F., Katoh S., Seo T., Takai N., Takeuchi K., Takebayashi M., Hasegawa S., Yamazaki Y., Tanemura M., Mizuno K., *Aichi Prefectural Journal of Hospital Pharmacy*, **36**(4), np1, 3–25 (2009).
- Hayashi M., *Medicine and Drug Journal*, **46**, 2722–2724 (2010).
- Harper P. S., “Practical Genetic Counseling,” 5th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998.
- Inose R., Hosomi K., Park B., Fujimoto M., Takada M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **40**, 268–277 (2014).
- Inose R., Hosomi K., Park B., Fujimoto M., Takada M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **40**, 586–594 (2014).
- Umetsu R., Nishibata Y., Abe J., Suzuki Y., Hara H., Nagasawa H., Kinoshita Y., Nakamura M., *Yakugaku Zasshi*, **134**, 299–304 (2014).
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. “Data mining shuho no donyu ni kansuru kento kekka houkokusho (heisei 19 nen 3 gatsu)” : <http://www.pmda.go.jp/files/000148312.pdf>, cited 19 May, 2015.
- Arata N., *Nihon Rinsho*, **70**, 1976–1982 (2012).
- Mitsubishi Research Institute, Inc. “Data mining shuho no kento o okonau tameno shien-gyoumu houkokusho (heisei 17 nen 3 gatsu)” : <http://www.pmda.go.jp/files/000147518.pdf>, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web. cited 19 May, 2015.
- European Medicines Agency. “Report on the EMA workshop of pharmacovigilance in the paediatric population.” : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/08/WC500171787.pdf, cited 19 May, 2015.
- Arata N., Murashima A., Ito S., Ohashi Y., Onose H., Kubota S., Kosaki K., Kosaki R., Tajiri J., Hamada N., Hidaka Y., Fukata S., Momotani N., Yoshikawa H., *Congenital Anomalies*, **51**, A21 (2011).
- Japan Thyroid Association. “Ninshinshoki no Thiamazole touyo ni kansuru chuikanki nitsuite” : <http://www.japanthyroid.jp/doctor/information/#ninshin>, cited 19 May, 2015.
- The European Medicines Agency. “Review of short-acting beta-agonists started.” : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Procedure_started/WC500135588.pdf, cited 19 May, 2015.
- The European Medicines Agency. “Restrictions on use of short-acting beta-agonists in obstetric indications—CMDh endorses PRAC recommendations.” : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Position_provided_by_CMDh/WC500153129.pdf, cited 19 May, 2015.
- Konishi M., Yoshida M., Koshiyama M., Takemura M., Hayashi M., Tauchi K., Nanbu M., *Obstetrical and Gynecological Therapy*, **75**, 107–111 (1997).
- Tamura T., Kawai T., Sakamoto R., Hamada

- S., Ozaki N., Nishimura K., Hino H., *Modern Trends in Obstetrics & Gynecology*, **62**, 7–11 (2013).
- 17) Sakaeda T., Kadoyama K., Tamon A., Okuno Y., *Jpn. J. Chemother.*, **59**, 610–613 (2011).
- 18) Satoh R., Ikuma M., Takagi K., Yamagishi Y., Aasano J., Matsunaga Y., Watanabe H., *Journal of the Japan Diabetes Society*, **57**, S-377 (2014).
- 19) Edwards I. R., Aronson J. K., *Lancet*, **356**, 1255–1259 (2000).