

市販後副作用報告データ解析の実例

中 村 光 浩

Analysis of Spontaneously Reported Adverse Events

Mitsuhiro Nakamura

Drug Informatics, Gifu Pharmaceutical University; 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan.

(Received August 4, 2015)

Observational study is necessary for the evaluation of drug effectiveness in clinical practice. In recent years, the use of spontaneous reporting systems (SRS) for adverse drug reactions has increased and they have become an important resource for regulatory science. SRS, being the largest and most well-known databases worldwide, are one of the primary tools used for postmarketing surveillance and pharmacovigilance. To analyze SRS, the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and the Japanese Adverse Drug Event Report Database (JADER) are reviewed. Authorized pharmacovigilance algorithms were used for signal detection, including the reporting odds ratio. An SRS is a passive reporting database and is therefore subject to numerous sources of selection bias, including overreporting, underreporting, and a lack of a denominator. Despite the inherent limitations of spontaneous reporting, SRS databases are a rich resource and data mining index that provide powerful means of identifying potential associations between drugs and their adverse effects. Our results, which are based on the evaluation of SRS databases, provide essential knowledge that could improve our understanding of clinical issues.

Key words——adverse event report; pharmacovigilance; spontaneous reporting system

1. 緒言

臨床現場での薬剤効果の評価には薬剤疫学研究が不可欠である。市販後調査などの観察研究はレギュラトリーサイエンスの重要な領域を担っている。市販後の医薬品の使用は複雑であり、臨床試験とは異なり患者の背景因子が多様である。また、医薬品の有害事象は発生頻度が低いものが多く、時間を経過して生じる有害事象もある。近年、大規模有害事象自発報告データベース (spontaneous reporting system; SRS) の報告数は増加しており、レギュラトリーサイエンスのための重要な情報源となっている。SRS により臨床試験では見い出されなかった未知の有害事象の検出、特定集団での安全性評価、実際の臨床での使用実態を反映した安全性評価等が可能となる。¹⁻⁴⁾

米国あるいは日本等の規制当局が公開している臨

床現場で長期に収集された症例が集積した SRS は、医薬品安全性評価を中心とする疫学研究において大きな役割を果たしてきた。米国 Food and Drug Administration (FDA) が Web 上で公開している FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) は、約 580 万件 (2004 年 1 月–2014 年 6 月) の有害事象を含み、日本では、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) が Web 上で公開している Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) データベース (約 33 万件: 2004 年 4 月–2014 年 11 月) が知られている。

今回、JADER 及び FAERS を用いた解析の実例を示す。医薬品の適正使用促進と副作用被害防止に役立つエビデンスを JADER 及び FAERS より得ることができた。SRS が臨床実態を反映した極めて重要なデータセットであることを示す。さらに、SRS が本来持つ限界、すなわち、報告バイアス、発生頻度の分母となる直接的な情報の欠損、詳細な臨床情報の不足、遅発性の有害事象を見逃す可能性など解釈の注意点についても述べる。

岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室
(〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4)

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

本総説は、日本薬学会第 135 年会シンポジウム S38 で発表した内容を中心に記述したものである。

2. 大規模副作用自発報告データベース (SRS) の概要

FAERS は、企業や医療現場からの自発報告によって成り立つデータベースであり、症例基本情報 (DEMO)、医薬品情報 (DRUG)、有害事象情報 (REAC)、転帰情報 (OUTC)、治療期間情報 (THER)、診断・適応症情報 (INDI)、及び情報源 (RPSR) の7つのファイルより構成されて、各データテーブルは識別番号により関連づけられている。有害事象の名称は ICH 国際医薬用語集 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)⁵⁾ に準拠している。データは FDA の Web サイト (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>) よりダウンロード可能である。

JADER は、症例一覧テーブル (demo)、医薬品情報テーブル (drug)、副作用テーブル (reac)、及び原疾患テーブル (hist) の4つのファイルにより構成されている。Demo には性別、年齢、及び報告年度等の患者の基本的な情報が記載され、drug には投与された医薬品の一般名 (和名)、投与経路、投与開始日及び終了日等の投薬に関する情報、reac には ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) に基づいた有害事象名、転帰及びその発現日、そして hist には患者の原疾患に関する情報が含まれる。FAERS と同様に、各々のデータテーブルは識別番号によりリレーションされている。データは PMDA の Web サイト (<http://www.info.pmda.go.jp/>) よりダウンロード可能である。

3. 解析方法

FAERS あるいは JADER のリレーショナルデータベースを構築し、対象医薬品毎に有害事象などの適切なキーワードで対象報告を抽出する。FAERS では、薬剤名に一般名と各国の商品名が混在していることからその抽出には十分な注意が払われる必要がある。抽出に用いる有害事象用語は MedDRA の基本語 (Preferred Term; PT) を用いることが多い。MedDRA 標準検索式 (Standardized MedDRA Queries; SMQ) は、ある事象のデータ (症例) を検索するため、その症例に関する term を集めた MedDRA 用語のグループである。⁵⁾ 抽出に用いる有害事象を検索する際には、提起された課題に最も適切な PT 群を設定すること、あるいは、既存の

MedDRA 標準検索式 (SMQ) あるいは器官別大分類 (System Organ Class; SOC) などのグループ化が有用な場合がある。

SRS に存在する重複報告は評価、分析に影響を与えることが知られている。FAERS において同一患者より重複して報告されている場合は、FDA の推奨方法に従い同一患者内の最新の有害事象報告のみを解析することが一般的である。European Medicines Agency (EMA、欧州医薬品庁) 及びオランダ薬剤監視センターにおいても、データベースから重複報告を検出し評価の際に取り除くプロセスを導入している。⁶⁾ JADER には、複数の医療機関、製薬会社等からの重複報告が含まれており、⁷⁾ PMDA は、重複報告検出手法として、World Health Organization (WHO)-Uppsala Monitoring Centre が提案している重複報告類似スコアによる評価を紹介している。ホームページから入手できる JADER データベースにはこの評価法に必要な重複報告の症例識別子⁸⁾に関する情報が含まれておらず、今後の課題と考えられる。

有害事象報告の解析には、報告件数、報告割合、種々の安全性指標が知られている。⁹⁾ シグナル検出に用いられる安全性指標には、PMDA 及びオランダ薬剤監視センター (Lareb) が使用している reporting odds ratio (ROR)、英国医薬品庁 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) が使用している proportional reporting ratio (PRR)、世界保健機関の information component (IC) が知られている。また FDA は empirical Bayes geometric mean (EBGM) を利用している。シグナル検出の基準は、ROR の場合は 95% 両側信頼区間下限値 >1 、PRR の場合、 $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$ 、件数 ≥ 3 、IC の場合は 95% 両側信頼区間下限値 (IC_{025}) >0 、EBGM の場合は 95% 片側信頼区間下限値 (EB_{05}) ≥ 2 とされる。^{2-4,9)} ROR の算出方法を Table 1 に示した。



中村光浩

岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室 教授。85 年岐阜薬科大学卒業、87 年同大学大学院薬学研究科修士課程修了。87-92 年榊大塚製薬工場。93-05 年岐阜大学医学部附属病院薬剤部。99 年岐阜大学・博士 (医学)。06 年岐阜薬科大学 講師、07 年同大学 准教授、14 年より現職。

Table 1. Two-by-two Contingency Table for Signal Detection

| | Suspected ADEs* | All other ADEs | Total |
|-----------------|-----------------|----------------|---------|
| Suspected agent | a | b | a+b |
| All other agent | c | d | c+d |
| Total | a+c | b+d | a+b+c+d |

*ADE: Adverse Drug Event.

$$\text{Crude ROR} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

To compare one of the index groups with the reference group, we calculated the crude RORs as $(a:c)/(b:d)$. RORs were expressed as point estimates with 95% confidence intervals.

近年, ROR からロジスティック回帰式を用いた共変量調整法を行い adjusted ROR を算出し共変量による影響を補正する手法が紹介されている.¹⁰⁾ また, サブセット解析として特定の有害事象, 患者群, あるいは疾患群に関連する部分に範囲を絞り込んだデータを対象としてシグナル指標値を算出する *ad hoc* 解析により, 研究目的に合致した高い信頼性のシグナル検出指標値を求める手法を検討している.⁶⁾ 今後, 性別あるいは年齢の影響などの患者背景, 併用薬などについては, 将来このような手法を用いた詳細な検討が可能となるかもしれない.

さらに JADER には, 薬剤投与と有害事象発現までの時間情報が含まれるため有害事象発現時期のプロファイルを検討することができる.¹¹⁾ 近年, 物体の強度, 寿命を解析するために用いられる Weibull 分布を JADER に応用した報告がなされた. Weibull 分布は時間に対する故障率の分布であり, 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とともにハザードが増加する磨耗故障型 (wear out failure) に分類される. 医薬品の副作用解析では, 故障率は副作用の発現率に相当している.

4. Clopidogrel とプロトンポンプ阻害剤の併用について¹²⁾

Clopidogrel と aspirin の抗血小板二剤併用療法中の消化管出血リスク軽減にプロトンポンプ阻害剤 (proton pump inhibitor; PPI) が推奨されている.¹³⁾ 一方, PPI が CYP2C19 阻害作用を介して

clopidogrel の抗血小板効果を減弱させる可能性が報告¹⁴⁾ されている. FDA は, 2009 年 11 月に clopidogrel と PPI (omeprazol) との相互作用に関する安全性情報を発出¹⁵⁾ した. 欧州医薬品庁 (EMA) は 2010 年 3 月に clopidogrel と omeprazol との併用を避けることを警告欄に記載するように勧告した. わが国では 2011 年 4 月に omeprazol 添付文書の使用上の注意の改訂が行われた. 一方, 近年 clopidogrel と PPI 併用について影響がないとする多くの論文,^{16,17)} ガイドライン¹⁾ が公表されている. FAERS を用いて PPI 併用が clopidogrel の血液凝固系の副作用報告へ与える影響を検討した. 各薬剤の一般名及び商品名には薬物データベース Drug-Bank (The Metabolomics Innovation Centre, Canada) を利用した. 有害事象として, [出血 (SMQ: 20000038)] かつ SOC [胃腸障害] の PT68 語, 及び [塞栓及び血栓 (SMQ: 20000081)] かつ SOC [中枢神経系] の PT63 語を使用した. PT は, ロジスティック回帰式を用いた共変量調整法により算出した adjusted ROR により評価した.

$$\begin{aligned} \text{Log (odds)} = & \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 S + \beta_3 \text{Asp} + \beta_4 C + \beta_5 P \\ & + \beta_6 \text{Asp}^* P + \beta_7 \text{Asp}^* C + \beta_8 C^* P \\ & + \beta_9 \text{Asp}^* C^* P \end{aligned}$$

(A=年齢, S=性別, Asp=aspirin, C=clopidogrel, P=PPI)

Figure 1 に示すように, clopidogrel に aspirin 併用時の消化管出血の報告 (adjusted ROR) は, PPI 併用により低下している. したがって, 消化管出血リスクを軽減していることが示された. それに対し, PPI による clopidogrel の抗血小板効果の減弱は認められなかった. SRS データから, 複数の SMQ 及び SOC と適切な解析手法を組み合わせることで, clopidogrel と aspirin の抗血小板二剤併用療法中に PPI を併用することの有用性及び有害事象リスクの評価が可能となった.

5. 抗精神病薬の多剤併用と高血糖発症について¹⁸⁾

抗精神病薬は, 統合失調症及び双極性障害の精神症状を軽減する薬剤である. 非定型抗精神病薬である olanzapine, quetiapine は, 高血糖に起因する安全性情報が発出されている.^{19,20)} 抗精神病薬による血糖上昇のメカニズムは不明であり, 多剤併用が高血糖発症に及ぼす影響は明らかではない. 一方, 抗

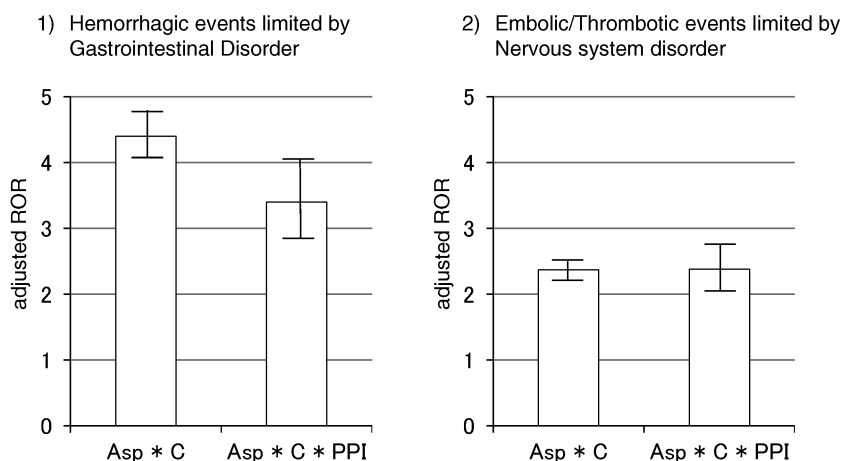


Fig. 1. Association between Aspirin, Clopidogrel, Proton Pump Inhibitor on the Occurrence of Hemorrhagic Events and Embolic/Thrombotic Events

Abbreviations; ROR: reporting odds ratio, Asp: aspirin, C: clopidogrel, PPI: proton pump inhibitor. ROR was expressed as point estimates with 95% confidence intervals.

精神病薬の多剤処方が課題となっていることから、FAERS を用いて抗精神病薬の多剤併用による高血糖発症を解析した。

解析対象薬剤は、抗精神病薬 26 剤とした。解析には、2004 年 1 月から 2013 年 3 月までの FAERS データのうち、年齢及び性別の欠測のある症例を除いたものを用いた。高血糖関連事象の抽出には、[高血糖/糖尿病の発症 (SMQ: 20000041)] を利用した。解析対象期間における FAERS のうち、性別及び年齢の欠測のある症例を除いたデータ総数は 3080471 件であり、重複除外後の総件数は 2257902 件であった。解析対象薬全体では、84.1% が単剤で使用されていた (Fig. 2)。Risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine, aripiprazole, chlorpromazine 及び haloperidol は、高血糖発症との関連性が疑われた。Olanzapine と quetiapine について、単剤処方 に比して併用処方時の ROR が高値であり、2 剤併用時に比して、3 剤併用時の ROR が高値であった (Fig. 2)。抗精神病薬の多剤併用は、単剤処方 に比して、高血糖発症が増加する可能性が示された。臨床で抗精神病薬の多剤併用に注意を払う必要があると考えられた。

6. スティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) の発症²¹⁾

SJS 及び TEN は、ともに 38℃ 以上の高熱を伴い全身の皮膚や粘膜に発疹・発赤、水ぶくれなどの激しい症状が現れる病態である。発症頻度は人口 100

万人あたり年間に SJS で 1-6 人、TEN で 0.4-1.2 人との報告があり、死亡率は SJS で 1-5%、TEN で 25-35% とされている^{22,23)}。その多くは医薬品の副作用によって起こると考えられるため重症薬疹の 1 つとされる。重症薬疹は発症機序が明確でなく、発症が非常に稀であることから疫学的検討に十分な患者数の確保が難しい。また、年齢によるリスクや性差に関する詳しい解析はなされていない。FAERS を用いて重症薬疹と患者背景との関連性の検討を行った。有害事象の抽出には、PT10042033/SJS, PT10030081/oculomucocutaneous syndrome, 及び PT10044223/TEN を使用した。

解析対象期間の全報告件数は 4746890 件であり、SJS に関する報告は 9078 件、oculomucocutaneous syndrome に関する報告は 192 件、TEN の報告は 4076 件であった。重症薬疹と抗てんかん薬、選択的 COX-2 阻害薬、acetaminophen、及び allopurinol などとの関連性が強いことが示唆されている。報告数が上位を占めたのは重症薬疹との関連性の疑われている薬剤であった。このことから、FAERS を用いた重症薬疹と関連薬剤についての検討は有意義であると考えられた。

Adjusted ROR を算出した結果、特に 20 歳未満群が高値を示した (Fig. 3)。Valdecixib, lamotrigine, phenytoin, acetaminophen では総報告と同様に 20 歳未満群のシグナルが最高値であった。その中でも acetaminophen では特に 20 歳未満群の adjusted ROR が 6.15 (4.95-7.62) と高い値を示した。

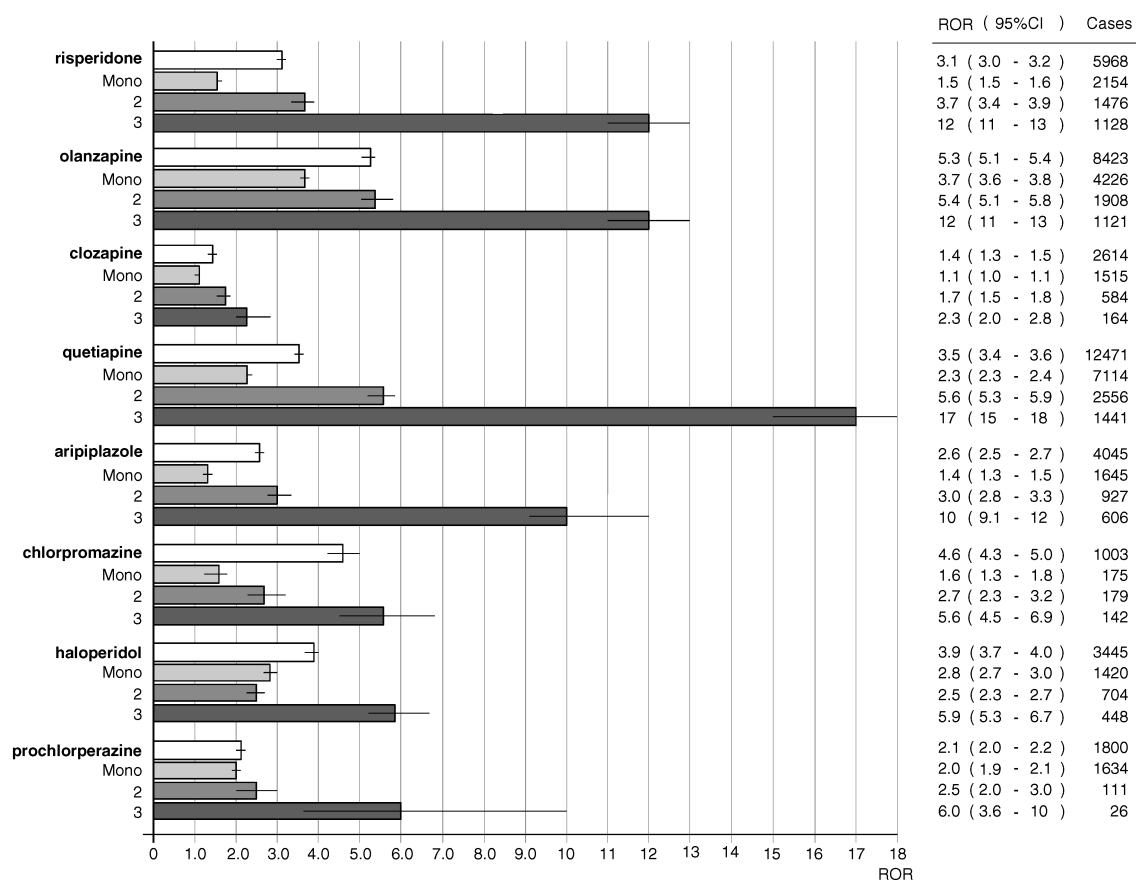


Fig. 2. Reporting Odds Ratio for Antipsychotic Polypharmacy

Abbreviations; ROR: reporting odds ratio, Mono: monotherapy, 95% CI: 95% confidence intervals.

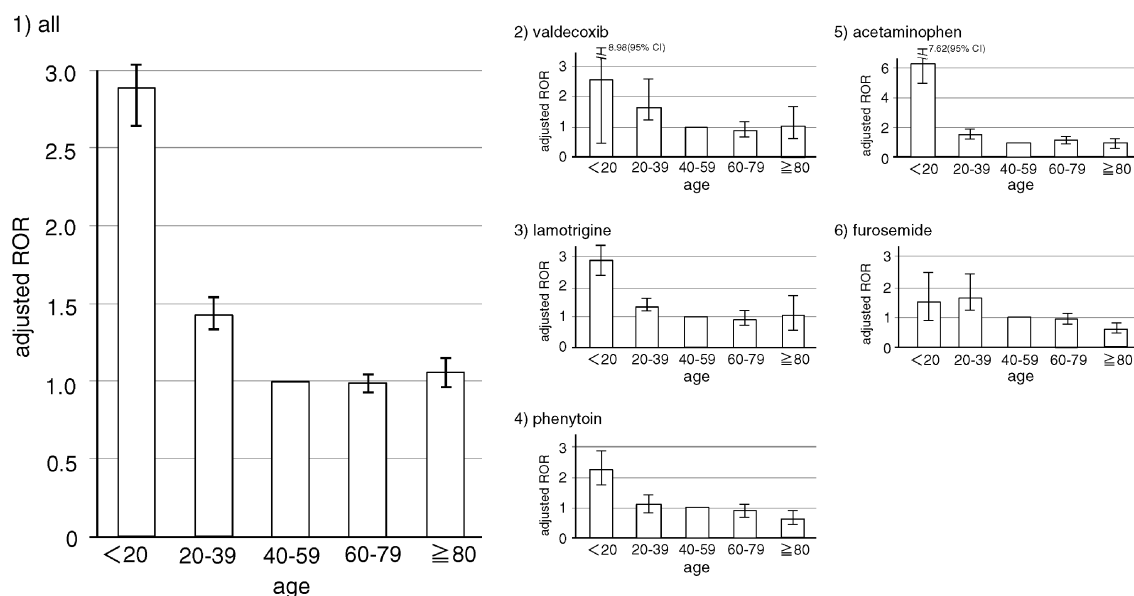


Fig. 3. Adjusted Reporting Odds Ratio of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Stratified by Age

Adjusted ROR was estimated by logistic regression model. Abbreviation; ROR: reporting odds ratio, 95% CI: 95% confidence intervals.

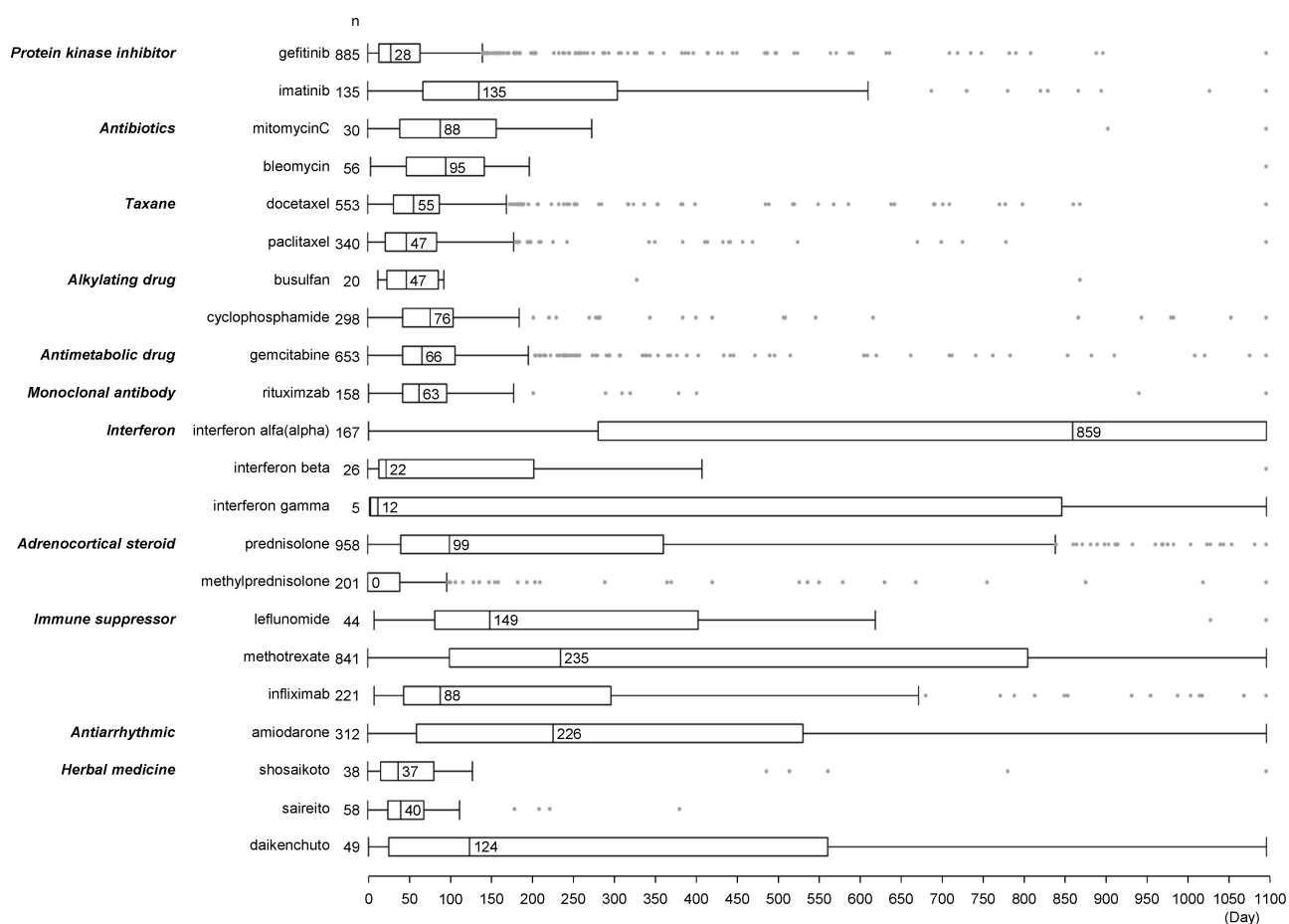


Fig. 4. Box Chart for Onset Time of Interstitial Lung Disease by Anti-cancer Drugs

The lower and upper quartiles are the ends of the box, the median is indicated with a vertical line in the interior of the box, and the minimum and maximum are the ends of the whiskers.

Acetaminophen は幼児の解熱鎮痛薬として広く使われており、重症薬疹の兆候として現れた高熱に用いられた可能性を排除することができない。FAERS で公開されている有害事象名は MedDRA に準拠しており、MedDRA における重症薬疹の定義から感染性のものは除外されている。しかし、自発報告であることからマイコプラズマなどによる一部の感染性の重症薬疹の症例に acetaminophen が使用されていた可能性も考えられる。また、性別との関連性は各年齢群で異なり一定の傾向は認められなかった。

重症薬疹の発症と関連性の高い薬剤として非ステロイド性抗炎症薬、抗てんかん薬、及び抗生物質などが挙げられており、好発時期はこれらの薬剤投与開始から数週間以内に限定されることが示唆されている。^{22,23)} また、発症初期の重症度や肝障害や腎障害などの併存症の有無、年齢（54 歳以上）などの因子が重症薬疹による死亡リスクに寄与しており、

ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen; HLA）の遺伝子多型が発症に関連しているという可能性も示唆されている。今回の結果は臨床における若年者の重症薬疹発症リスクの検討の必要性を示唆するものである。

7. JADER を用いた間質性肺炎報告について²⁴⁾

間質性肺炎は重篤な有害事象であり、発症の早期発見が重要であるが、²⁵⁾ 間質性肺炎を引き起こす原因薬物やその機序について不明な点が多い。Gefitinib, bleomycin, amiodarone, 及び methotrexate など多くの医薬品で間質性肺炎が報告されており、厚生労働省は、2006 年 11 月に間質性肺炎に関する重篤副作用疾患別対応マニュアルを発出し、注意を呼び掛けている。われわれは、JADER の薬剤投与と有害事象発現までの時間情報を利用して、Weibull 分布を用いた有害事象-時間解析¹¹⁾を行い、医薬品毎に副作用発現時期のプロファイルを検討した。

2004 年 4 月から 2013 年 11 月の 292720 件の JADER データを用いた。有害事象の抽出は SMQ の「間質性肺疾患 (SMQ: 20000042)」に属する PT58 語を用いた。重篤副作用疾患別対応マニュアルでは、投薬から間質性肺炎発現までの期間は免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗不整脈薬、抗リウマチ薬、interferon、及び漢方薬などでは 1-2 週間、細胞障害性の抗悪性腫瘍薬では数週間から数年、がん分子標的薬の gefitinib では 4 週間 (特に 2 週間) 以内とされている。²⁵⁾ Gefitinib, imatinib, 及び小柴胡湯の投薬から間質性肺炎発現までの期間における中央値 (25-75% 区間) は、各々 28 日 (13-64 日), 135 日 (67-304 日), 及び 37 日 (15-80 日) であった (Fig. 4)。Weibull 分布における形状パラメータ β は、gefitinib, imatinib, 及び小柴胡湯において、各々 0.84 (95% CI: 0.80-0.88), 1.32 (95% CI: 1.14-1.51), 及び 0.83 (95% CI: 0.64-1.04) であった。Gefitinib 及び小柴胡湯のような高い ROR を示す医薬品は他の医薬品にくらべ形状パラメータ β が低く初期故障型医薬品であることが示唆された。これらの医薬品は他の医薬品に比べ早期に間質性肺炎を発症することから、医療安全監視期間での有害事象モニタリング、あるいは安全対策を講じる必要がある。一方、摩耗故障型の薬剤は投与開始から長期間を経て間質性肺炎が発現する可能性が示唆された。この仮説については更なる疫学的な検討が必要と考えられる。医薬品の安全性情報を活用して有害事象の発現傾向を把握することは、有害事象の早期発見と適切な対応に寄与し、医薬品の適正使用において重要である。医療従事者は、薬剤によっては数ヵ月あるいは年単位に渡り間質性肺炎の初期症状に留意する必要があると考えられた。

8. 副作用自発報告データの限界

SRS を用いた解析の注意点として、過少報告、安全性情報や市場の動向の影響を受け易いといった報告バイアス、有害事象名や薬剤名の誤記入、年齢、性別等の基本的情報の欠損、薬剤の使用年数や人年といった直接的情報の欠損、詳細な臨床情報 (症状、服用状況) の不足、遅発性の副作用を見逃す可能性、背景で発生率が高い疾患を見逃す可能性などが知られている。^{1-4,9)} 何より SRS は対照群 [すなわち発生頻度の分母となる直接的な情報 (薬剤の

使用人数や人年)] が存在しないという本質的な問題のため、医薬品の絶対リスク評価に用いることはできない。^{1-4,9)} このため得られた結果の解釈には、その限界を理解した十分な注意が払われなければならない。

9. まとめ

SRS による有害事象の報告は近年増加している。本総説では、SRS について概説しその解析例を示した。FAERS は実世界の豊富な症例数が登録されていることから、有害事象の発現傾向の解析や未知の有害事象のスクリーニングに適することを示した。JADER は国内での有害事象発現傾向の解析に適するのみならず、薬剤毎の有害事象発現時間データから Weibull 分布を用いた有害事象-時間解析に適応可能であることを示した。FAERS 及び JADER の情報を補完し合うことで海外と日本の有害事象の発現傾向の違いを把握できると考えられる。¹⁶⁾ FAERS 及び JADER といった SRS から、有害事象の可能性を示唆するシグナルが検出された場合には、医薬品と有害事象の関連性が存在する仮説の検証のための臨床研究の必要性が高まる。したがって、SRS は市販後調査の有用な情報源になる。

謝辞 本研究の一部は JSPS 科学研究費 24390126 の助成で実施したものである。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Takahashi Y., *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **19**, 14-22 (2014).
- 2) Fujita T., *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **14**, 27-36 (2009).
- 3) Morikawa K., *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **129**, 1-26 (2011).
- 4) Sakaeda T., Tamon A., Kadoyama K., Okuno Y., *Int. J. Med. Sci.*, **10**, 796-803 (2013).
- 5) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). "Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 17.0": http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_17_0_english.pdf, cited 1 July, 2015.
- 6) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency,

- “Data mining shuho no dounyu ni kansuru kentou kekka houkokusho May 2009.”: http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/dm-report20.pdf), cited 1 July, 2015.
- 7) Office of Safety I, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, “Japanese Adverse Drug Event Report database: Fukusayou ga utagawareru shourei houkoku ni kansuru joho [data-set no download page] de teikyou suru joho nitsuite, 22 May, 2013”: <http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>), cited 1 July, 2015.
- 8) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, “Kobetsu shourei anzensei houkoku wo densou surutame no data koumoku oyobi message shiyou nitsuite; Notification No. 39 iyaku-an, Notification No. 334 iyaku-shin, 30 May, 2001.”: http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2bm_01_3_30.pdf), cited 1 July, 2015.
- 9) Bate A., Evans S. J., *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **18**, 427–436 (2009).
- 10) van Puijenbroek E. P., Egberts A. C., Meyboom R. H., Leufkens H. G., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **47**, 689–693 (1999).
- 11) Yamada M., Handa J., *Jpn. J. Pharmacoevidemiol.*, **19**, 23–30 (2014).
- 12) Suzuki Y., Suzuki H., Umetsu R., Uranishi H., Abe J., Nishibata Y., Sekiya Y., Miyamura N., Hara H., Tsuchiya T., Kinoshada Y., Nakamura M., *Biol. Pharm. Bull.*, **38**, 680–686 (2015).
- 13) Abraham N. S., Hlatky M. A., Antman E. M., Bhatt D. L., Bjorkman D. J., Clark C. B., Furberg C. D., Johnson D. A., Kahi C. J., Laine L., Mahaffey K. W., Quigley E. M., Scheiman J., Sperling L. S., Tomaselli G.F., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **56**, 2051–2066 (2010).
- 14) Ho P. M., Maddox T. M., Wang L., Fihn S. D., Jesse R. L., Peterson E. D., Rumsfeld J. S., *JAMA*, **301**, 937–944 (2009).
- 15) U.S. Food and Drug Administration. “Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug.”: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>), cited 1 July, 2015.
- 16) Bhatt D. L., Cryer B. L., Contant C. F., Cohen M., Lanas A., Schnitzer T. J., Shook T. L., Lapuerta P., Goldsmith M. A., Laine L., Scirica B. M., Murphy S. A., Cannon C. P., *N. Engl. J. Med.*, **363**, 1909–1917 (2010).
- 17) O’Donoghue M. L., Braunwald E., Antman E. M., Murphy S. A., Bates E. R., Rozenman Y., Michelson A. D., Hautvast R. W., Ver Lee P. N., Close S. L., Shen L., Mega J. L., Sabatine M. S., Wiviott S. D., *Lancet*, **374**, 989–997 (2009).
- 18) Kato Y., Umetsu R., Abe J., Ueda N., Nakayama Y., Kinoshada Y., Nakamura M., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **1**, 15 (2015).
- 19) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, “Dear Healthcare Professional Letters.”: <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/esc-rsc/0001.html>), cited 1 March, 2016.
- 20) U.S. Food and Drug Administration, “Warning about hyperglycemia and atypical antipsychotic drugs,” FDA Patient Safety News: Show #28, June 2004: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAPatientSafetyNews/UCM417797.pdf>), cited 1 July, 2015.
- 21) Abe J., Mataka K., Umetsu R., Ueda N., Kato Y., Nakayama Y., Kinoshada Y., Hara H., Inagaki N., Nakamura M., *Allergol. Int.*, **64**, 277–279 (2015).
- 22) Ministry of Health, Labour and Welfare, “Jutokufukusayou shikkan betsu taiou manual. Stevens-Johnson syndrome.”: <http://www.pmda.go.jp/files/000146156.pdf>), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 1 July, 2015.
- 23) Ministry of Health, Labour and Welfare, “Jutokufukusayou shikkan betsu taiou manual. Chuudoku sei hyouhi eshi shou.”: <http://www.pmda.go.jp/files/000145365.pdf>), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 1 July, 2015.
- 24) Matsui T., Umetsu R., Kato Y., Ueda N., Abe J., Nakayama Y., Hane Y., Kinoshada Y., Nakamura M., *Jpn. J. Drug. Inform.*, **17**, 100–109 (2015).
- 25) Ministry of Health, Labour and Welfare, “Jutokufukusayou shikkan betsu taiou manual. Kanshitsu sei haien.”: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01.pdf>), cited 1 July, 2015.