

## 大規模副作用症例報告データベースの解析に関する研究

森川 馨

### **Analysis of Drug Safety Information Using Large-scale Adverse Drug Reactions Database**

Kaoru Morikawa

The worldwide situations of drug safety have changed dramatically. Drugs are used based on the evaluation of safety data collected in clinical practice worldwide. US Food Drug Administration collects spontaneous reports and requires manufacturers to report adverse drug reactions (ADRs) of US marketed drugs occurring worldwide. These worldwide data are available through the Adverse Event Reporting System (AERS) (about 4.1 million reports on about 3,073,340 patients, for 13 years; 1997.4th qr.~2010.4th qr.). The current issues are how to analyze and utilize such large-scale safety data. Potential biases should always be kept in mind, because AERS is based on spontaneous reports. However, its huge volumes and exhaustiveness allow for sufficient scientific evaluation with the aid of current IT technology. Therefore, analysis of large-scale ADR database becomes a new research area not only from the medical science but also from the statistical viewpoint. In this report, I introduce some case studies in which we analyzed the AERS data on psychotropics including antipsychotics, antiepileptics, and antidepressants. Antipsychotics caused ADRs specific to each drug, and, in combination therapy, increased the incidences of diabetes mellitus, pancreatitis, and neuroleptic malignant syndrome; antiepileptics caused AEs (adverse events) including serious skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), congenital anomaly, and closed-angle glaucoma; and antidepressants caused AEs including serotonin syndrome, suicidal events, and congenital anomaly, and AEs occurring at a higher incidence for other indications, drugs often used in the elderly and AEs in combination therapy.

We have analyzed ADRs associated with concomitant drug therapies using Bayesian approach. In the analysis we faced difficulties of overdispersion and we have to estimate a number of parameters, given a large number of target drugs as well as ADRs. In addition, ADR reports are not collected from uniform populations, we also have to consider the variations in the target populations. So, we use Bayesian statistics. Bayesian analysis has become feasible with advances in computer technologies and the Markov chain Monte Carlo (MCMC) methods. It allows us to analyze ADRs associated with concomitant drug therapies and estimate the ADR signals for each drug.

Therefore, the analysis and evaluation of large-scale ADR database can provide important safety information in clinical practice and the studies on ADR database are the most important issues in ensuring the postmark safety of pharmaceutical products.

Keywords: drug safety information, large-scale adverse drug reactions database, Adverse Event Reporting System, antipsychotics, diabetes mellitus, Bayesian statistics

---

To whom correspondence should be addressed:

Kaoru Morikawa; Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;

Tel: +81-3-3700-9540; Fax: +81-3-5717-7180; E-mail: morikawa@nihs.go.jp

## はじめに

国立医薬品食品衛生研究所(国衛研)で医薬品、食品、化学物質に関する安全情報の仕事に10年間取り組んできたが、本稿では特に医薬品の安全性、有効性における現在の課題と国衛研で行ってきた大規模副作用症例報告データベースの解析に関する研究について紹介したい。

2002年、厚生労働省(厚労省)の研究機関再編に伴い、国立公衆衛生院(現国立保健医療科学院)の衛生薬学部から国衛研・化学物質情報部に転任して来た。国衛研では、国立公衆衛生院で学んだEBM(evidence based medicine)の研究を是非したいと考え赴任した。翌年2003年、血液製剤、クロイツフェルト・ヤコブ病による健康被害、牛海綿状脳症など医薬品や食品の安全性に関わる問題が相次いだことから、国衛研に安全情報部が設置され、医薬品、食品、化学物質の特に海外の安全情報に関する業務と研究に従事することになった。

安全情報部は、医薬品、食品、化学物質の安全性に関わる海外情報を、研究者の立場から科学的根拠にもとづいて収集・評価し、迅速かつ適切な安全情報を厚労省の担当部局に提供することを目的に設置された。海外からの重要な安全情報をエビデンスにもとづいていち早く収集・評価することが仕事であり、科学にもとづいた社会に役立つ仕事ができるよう努力してきた。安全情報部は設立から9年になるが、これまで「医薬品安全性情報」(隔週発行、年間26号、約700ページ)、「食品安全情報」(隔週発行、年間26号、約1300ページ)を発行し、厚労省、医薬品医療機器総合機構、食品安全委員会等に情報を提供する共に Web 上で広く一般に公開してきた。現在、これらの安全情報は国立病院、医師会、またインターネット上でも広く利用されている。国の研究機関が発信する情報であることから、エビデンスにもとづいた科学的内容であることを最も重要と考え、毎号の発行に当たり、データの妥当性、統計的評価等を部内で十分に検討し、信頼性の高い情報の発信に努めてきた。

### 1. 医薬品の安全性、有効性における課題—医薬品の適正使用と代替エンドポイントにもとづく迅速承認—

最初に、現在世界で問題とされている医薬品の2つの重要な課題をあげておきたい。1つは医薬品の使用の問題であり、もう一つは代替エンドポイントにもとづく迅速承認の問題である。最初の医薬品使用に関する問題として、ここでは抗精神病薬の使用について述べる。抗精神病薬は、高齢者での死亡事例など医薬品の使用に関わる問題が大きく取り上げられてきたにもかかわらず、米国での医薬品の売り上げ(2008年)において抗精神病薬は、脂質改善薬、プロトンポンプ阻害薬を抜き1位にな

っている<sup>1)</sup>。抗精神病薬の使用に関しては、カナダでの大規模コホート研究<sup>2,3)</sup>により、高齢者での抗精神病薬の使用による死亡の増加および重篤な有害事象のリスクが報告され<sup>4)</sup>、FDAをはじめ各国の規制機関からこれまで安全情報が出されてきた。抗精神病薬の使用については、高齢者での適応外使用が多いこと、また定型、非定型を問わず抗精神病薬による死亡のリスクが高いことが示されている。また、他の精神科領域の医薬品である抗てんかん薬においてもこれまで自殺、先天性異常、ステイブンス・ジョンソン症候群(SJS)等の重篤な皮膚障害について安全情報が出されている<sup>5)</sup>。こうした医薬品の使用のあり方は、世界的にも大きな問題となっている。なお、これら抗精神病薬、抗てんかん薬など向精神薬の有害事象については、本稿の「大規模副作用症例報告データベースの解析」のところで詳しく述べる。

もう一つの重要な医薬品に関わる問題は、代替エンドポイントにもとづく迅速承認の問題である<sup>6)</sup>。迅速承認は有用な医薬品をいち早く患者さんに届けることを目的に行われるようになったが、迅速承認後の臨床試験で全生存期間の延長など真のエンドポイントで有効性が示されないなどの事例が報告されている。血管新生因子に対するモノクローナル抗体である bevacizumab は、paclitaxel との併用による乳癌への適用において全生存期間で対照群に対して有効性が示されず、米国で適応が削除されている。しかしこの適応の削除の背景には、bevacizumab 治療で死亡<sup>7)</sup>や静脈血栓塞栓症<sup>8)</sup>、また出血、穿孔などの多くの有害事象が報告されている背景がある。同様の事例として、白血病再発患者への治療を適用として迅速承認された抗 CD33モノクローナル抗体 gemtuzumab がある。Gemtuzumab は、市販後確認試験のエンドポイントで生存期間の延長が認められず、また gemtuzumab 併用群で死亡が多かったため、試験は早期に中止され2010年6月に市場から撤退している<sup>9)</sup>。1992年の迅速承認制度開始から2008年までに90種類の医薬品が迅速承認されているが、初期には抗 HIV 薬の承認に有効に利用されたが、2000年以降は抗がん剤の迅速承認が多くなっている。米国連邦議会行政監査局(Government Accountability Office)も代替エンドポイントにもとづく迅速承認の問題を取り上げFDA に対し指摘を行っている<sup>10)</sup>。また、心血管有害事象で大きな問題となった糖尿病薬 rosiglitazone も代替エンドポイントで承認されている(rosiglitazone は迅速承認ではない)こと<sup>11)</sup>も含め、代替エンドポイントおよび迅速承認の在り方とその科学性が現在大きな問題となっている<sup>12)</sup>。なお、bevacizumab に関する大規模副作用症例報告データベースを用いた解析結果については本稿の最後に記載した。

## 2. グローバルに集められた大規模副作用報告データの解析の重要性

前節では、向精神薬と抗がん剤での有害事象の例をあげたが、医薬品の安全性は、有効性と異なり、医療現場での医薬品使用の膨大な安全性データがあって初めて科学的な検討が可能になる。医薬品の有害事象は、発生頻度が低く、また時間を経過して生じる有害事象もあるため、大規模かつ長期に収集されたデータが必要になる。また、市販後の実際の臨床現場での医薬品の使用は複雑であり、併用、適応外使用などの問題もある。また、医薬品の使用も臨床試験のように特定の患者集団ではなく、高齢者、妊婦、子供、また併存疾患を持つなど高リスクグループである患者集団での安全性も知る必要がある。したがって、患者の背景因子、使用法、期間等も考慮した解析を行うためには長期に収集された大規模な副作用データが必要になる。このような背景から、大規模副作用報告データの解析が重要となる。

今後の医薬品の安全性確保には、大規模データとしてグローバルに集められたデータの解析や関連データとのリンケージが必須であり、新しい重要な研究領域である。一方、実際の副作用報告データには、誤った報告や誤分類や種々のバイアスが内在していることにも十分な注意が必要である。また、こうした大規模データを解析するには、従来の統計学では解析できない多くの難問を解決する必要がある。以下、本稿では、これまで大規模副作用症例報告データベースの解析で得られた研究結果<sup>13-15)</sup>と現在取り組んでいるベイズ統計(解析モデルのパラメータに確率分布を考える)を用いた併用医薬品データからの有害事象の解析について述べる。

## 3. 大規模副作用症例報告データベースの解析

以下、本稿では、大規模副作用症例報告データベースの解析事例として、これまで行ってきた解析のうち主に向精神薬での解析結果を示す。

### 3.1 研究方法

本研究では、米国FDAが公開している大規模副作用報告データベース Adverse Event Reporting System (AERS: 13年分報告数約410万件, 1997年4thQTR~2010年4thQTR; 3,073,340症例)を用いて、医薬品の有害事象を検討した。解析にあたり、最初に1997年第4四半期より四半期毎に公開されているデータを統合し、期間をまたがった重複症例を最新情報へ置き換える、また欠損データを持つ症例のデータクリーニング等を実施する。以下では、このようにしてデータクリーニングを行ったデータを用いて解析を行った。データベースの解析には主に Oracle 10g を用いた。図1に AERS データ

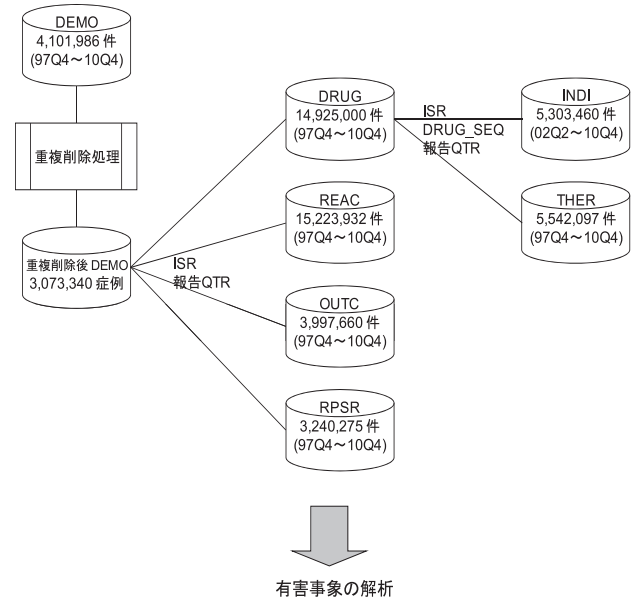


図1. AERS のファイル構造

ベースのファイル構造を示した。AERS データベースは、7つのファイル(DEMO, DRUG, INDI, THER, REAC, OUTC, RPSR)から構成され、それぞれのファイルはISR(報告番号)によりリレーションされている。各ファイルの内容を簡単に紹介すると、DEMO ファイルには性、年齢、副作用の発現日、報告日、報告企業名、副作用発生国などの基本情報が含まれている。またDRUGには、医薬品名、投与ルート、投与量、被疑薬としての可能性などの情報、REACには Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) による副作用名、OUTCには症例の転帰(死亡、入院など)、RPSRには副作用情報源、INDIには MedDRA による適応症、THERには投与開始日と終了日および治療期間などの情報が記載されている。ただし、各項目には未記載の部分も多い。データを解析するにあたっては、先に述べたようにデータのクリーニングと共に追加報告等を考慮し、症例にもとづく最新データとする必要がある。これらの作業はデータの質を高める上で重要な部分であり、また手間のかかる作業でもある。

AERS データに含まれるデータ数の概要を図1に示した。DEMO ファイルの13年分の総報告数は4,101,986件であり、フォローアップなど追加報告等の重複を最新データに置き換えた後の報告症例数は3,073,340件となる。この総報告症例数約307万件に対して使用された医薬品の総数はDRUG ファイルの約1,493万件であり、また報告された副作用の総数はREAC ファイルの約1,522万件である。従って、1症例の副作用報告当たり併用薬が平均5剤、また併発している副作用が5つ報告されて



表 3. Risperidone における有害事象報告(頻度順)

頻度順	Reac	有害事象名	n <sub>11</sub>	n <sub>12</sub>	n <sub>21</sub>	n <sub>22</sub>	PRR	χ <sup>2</sup>
1	diabetes mellitus	糖尿病	2,240	28,998	20,750	3,021,352	10.51	17,534.32
2	weight increased	体重増加	1,487	29,751	43,520	2,998,582	3.33	2,375.63
3	type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	1,412	29,826	4,773	3,037,329	28.81	29,309.60
4	drug interaction	薬物相互作用	1,201	30,037	40,253	3,001,849	2.91	1,477.40
5	somnolence	傾眠	977	30,261	32,752	3,009,350	2.91	1,198.31
6	tremor	振戦	936	30,302	39,360	3,002,742	2.32	692.64
7	confusional state	錯乱状態	929	30,309	40,530	3,001,572	2.23	626.17
8	agitation	激越	917	30,321	23,349	3,018,753	3.82	1,855.32
9	suicide attempt	自殺企図	861	30,377	15,808	3,026,294	5.3	2,867.43
10	neuroleptic malignant syndrome	悪性症候群	820	30,418	3,453	3,038,649	23.13	14,047.37
11	aggression	攻撃性	775	30,463	15,372	3,026,730	4.91	2,309.25
12	overdose	過量投与	747	30,491	33,176	3,008,926	2.19	479.26
13	psychotic disorder	精神病性障害	727	30,511	8,591	3,033,511	8.24	4,277.53
14	sedation	鎮静	725	30,513	14,967	3,027,135	4.72	2,036.01
15	suicidal ideation	自殺念慮	698	30,540	21,599	3,020,503	3.15	997.71
16	pancreatitis	膵炎	668	30,570	16,018	3,026,084	4.06	1,487.76
17	extrapyramidal disorder	錐体外路障害	598	30,640	4,141	3,037,961	14.06	6,350.50
18	tardive dyskinesia	遅発性ジスキネジー	582	30,656	3,398	3,038,704	16.68	7,333.57
19	tachycardia	頻脈	581	30,657	27,137	3,014,965	2.08	324.09
20	blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	560	30,678	16,599	3,025,503	3.29	866.09

表 4. シグナル検出のための2×2分割表(n:報告症例数)

	注目有害事象	その他の有害事象	合計
注目薬剤	n <sub>11</sub>	n <sub>12</sub>	n <sub>1+</sub>
その他薬剤	n <sub>21</sub>	n <sub>22</sub>	n <sub>2+</sub>
合計	n <sub>+1</sub>	n <sub>+2</sub>	n <sub>++</sub>

次に、分割表の数値を用いて、以下のように PRR を計算する。

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{21}/n_{2+}}$$

この値は、コホート研究でのリスク比に相当する。また、分割表における独立性の検定統計量としてχ<sup>2</sup>値を算出する。

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

ここでは有害事象としてのシグナルの判定には、英国 MHRA の基準 (①PRR≥2, ②χ<sup>2</sup>≥4, ③n<sub>11</sub>≥3) を用いた。

次に、具体例で PRR の計算方法を示す。先の抗精神病薬 risperidone (31,238 症例) の有害事象を頻度順にまとめた表 3 から 2 型糖尿病を例に、PRR を計算した結果を表 5 に示した。

$$PRR = \frac{1,412/31,238}{4,773/3,042,102} = \frac{0.0452}{0.00157} = 28.8$$

計算した PRR の値は以下のように解釈できる。Risperidone は総有害事象報告 31,238 症例のうち 2 型糖尿病が

表 5. Risperidone における 2 型糖尿病の分割表

	2型糖尿病	その他の有害事象	合計
Risperidone	1,412	29,826	31,238
その他の薬	4,773	3,037,329	3,042,102
合計			

1,412 件 (4.52%) 報告されており、一方、risperidone を除くその他すべての医薬品での総有害事象報告合計 3,042,102 症例のうち、2 型糖尿病が 4,773 件 (0.157%) 報告されていることから、リスク比が 28.8 倍であると計算できる。副作用報告では個々の医薬品の使用量は分からないが、risperidone では他の医薬品と比べて注目している有害事象 (2 型糖尿病) の報告割合が高いことから該当有害事象は risperidone に特徴的である可能性が高いと考えることができる。このように頻度順の表 3 のデータをもとに個々の有害事象の PRR を計算し、PRR 順に並び替えたものを表 6 に示した。表 6 では、risperidone に特徴的と考えられる有害事象である高プロラクチン血症 (PRR=124.8)、乳汁漏出症 (30.0)、2 型糖尿病 (28.8)、悪性症候群 (23.1) などが上位に位置し risperidone に伴う有害事象の特徴がよく抽出されていることが分かる。

このようにして各有害事象について PRR を算出するが、実際の有害事象の解析では、有害事象報告数、PRR 値、適応疾患の症状、当該医薬品の薬理学的機序等を考慮に入れて検討を行なう。また、ここではシグナル検出の指標として PRR を用いたが、オッズ比を用いても通常の場合大きな差はない。本稿の後半では、確率比として数学的に定義されるオッズを用いたロジスティック回帰分析を用いた解析を行っているが、前半では理解しやすい PRR (報告率比) を用いた。

表6. Risperidone における有害事象報告 (PRR 順 (件数 ≥ 10))

PRR順	頻度順	Reac	有害事象名	PRR	n <sub>11</sub>	n <sub>12</sub>	n <sub>21</sub>	n <sub>22</sub>	χ <sup>2</sup>
1	144	exposure to contaminated device	汚染医療機器曝露	1,029.50	74	31,164	7	3,042,095	6,571.07
2	33	hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	124.76	401	30,837	313	3,041,789	21,586.99
3	373	somatoform disorder pregnancy	身体表現性妊娠	61.51	12	31,226	19	3,042,083	437.78
4	416	meige's syndrome	メイジ症候群	57.29	10	31,228	17	3,042,085	348.20
5	123	schizoaffective disorder	統合失調感情障害	35.72	95	31,143	259	3,041,843	2,345.96
6	49	blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	35.63	292	30,946	798	3,041,304	7,198.80
7	206	insulin-requiring type 2 diabetes mellitus	インスリン必要2型糖尿病	35.02	41	31,197	114	3,041,988	996.75
8	338	alcoholic pancreatitis	アルコール性膵炎	34.08	14	31,224	40	3,042,062	333.04
9	195	pleurothotonus	側反弓	33.97	45	31,193	129	3,041,973	1,067.67
10	41	galactorrhoea	乳汁漏出症	30.04	339	30,899	1,099	3,041,003	7,276.58
11	3	type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	28.81	1,412	29,826	4,773	3,037,329	29,309.60
12	416	waxy flexibility	ろう屈症	28.64	10	31,228	34	3,042,068	206.15
13	185	schizophrenia, paranoid type	統合失調症、妄想型	28.24	49	31,189	169	3,041,933	998.02
14	302	diabetic eye disease	糖尿病性眼病変	27.39	18	31,220	64	3,042,038	357.21
15	416	intermittent explosive disorder	間欠性爆発性障害	24.97	10	31,228	39	3,042,063	183.15
16	52	schizophrenia	統合失調症	23.69	288	30,950	1,184	3,040,918	5,036.30
17	46	diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	23.28	317	30,921	1,326	3,040,776	5,458.46
18	10	neuroleptic malignant syndrome	悪性症候群	23.13	820	30,418	3,453	3,038,649	14,047.37
19	247	diabetic gastroparesis	糖尿病性胃不全麻痺	22.47	27	31,211	117	3,041,985	450.13
20	150	metabolic syndrome	代謝症候群	21.68	67	31,171	301	3,041,801	1,080.99

### 3.4 抗精神病薬における安全情報の解析

次に、AERS データを用いて主な抗精神病薬における有害事象を解析した結果を示した。検討した抗精神病薬のうち2種の定型抗精神病薬および先に示した risperidone を除く非定型抗精神病薬4種を頻度順と PRR 順にまとめた結果を表7～表12に示した(本稿では PRR 表の見やすさを考え、報告が10症例以上の有害事象を記載した)。定型抗精神病薬の chlorpromazine (4,716症例：表7)で高い PRR を示したものは糖尿病関連事象と悪性症

候群 (35.5) であり、haloperidol (14,818症例：表8)では、悪性症候群 (46.7) と錐体外路障害 (41.2) であり、定型抗精神病薬の特徴をよく表していた。一方、非定型抗精神病薬の risperidone (31,238症例) (表3, 表6) では、先に示したように高プロラクチン血症 (124.8)、2型糖尿病 (28.8)、悪性症候群 (23.1)、また他の非定型抗精神病薬である olanzapine (33,864症例：表9) では、糖尿病性昏睡 (52.7) などの糖尿病関連事象と悪性症候群 (23.5)、quetiapine (40,929症例：表10) では、ケトアシ

表7. Chlorpromazine における有害事象報告 (頻度および PRR 順)

頻度順				PRR順 (件数 ≥ 10)					
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	121	糖尿病	439	12.67	1	237	インスリン必要2型糖尿病	54.60	12
2	18	2型糖尿病	333	37.03	2	153	新生児振戦	53.59	21
3	636	発熱	276	2.11	3	273	新生児傾眠	50.44	10
4	23	悪性症候群	221	35.49	4	179	水中毒	46.67	17
5	428	過量投与	186	3.59	5	2	2型糖尿病	37.03	333
6	615	痙攣	173	2.26	6	166	統合失調感情障害	36.90	19
7	222	膵炎	166	6.54	7	273	新生児筋緊張亢進	35.56	10
8	562	薬物相互作用	165	2.60	8	4	悪性症候群	35.49	221
9	242	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	157	6.01	9	44	糖尿病性ニューロパチー	33.30	80
10	224	意識レベルの低下	156	6.49	10	54	糖尿病性昏睡	29.84	68
11	517	傾眠	153	2.97	11	25	肥満	28.82	114
12	374	激越	151	4.07	12	212	弓なり緊張	28.29	14
13	600	振戦	147	2.38	13	44	1型糖尿病	28.24	80
14	255	自殺企図	145	5.71	14	250	糖尿病性足病変	25.56	11
15	645	体重増加	141	2.04	15	212	糖尿	25.03	14
16	629	錯乱状態	136	2.14	16	153	被害妄想	24.80	21
17	196	血中コレステロール増加	132	7.62	17	100	新生児薬物離脱症候群	23.14	35
18	459	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	131	3.37	18	142	新生児筋緊張低下	22.81	23
18	364	昏睡	131	4.17	19	82	統合失調症	22.41	49
20	445	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	130	3.46	20	170	糖尿病性腎症	20.48	18

表 8. Haloperidol における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	304	体重増加	1,078	5.07	1	408	痙攣性発声障害	86.00	10
2	158	糖尿病	913	8.54	2	326	ハンチントン舞蹈病	65.87	15
3	13	錐体外路障害	789	41.23	3	3	悪性症候群	46.74	789
3	7	悪性症候群	789	46.74	4	201	側反弓	46.51	32
5	501	薬物相互作用	675	3.42	5	173	統合失調症、妄想型	44.97	39
6	268	激越	641	5.60	6	130	統合失調感情障害	42.97	61
7	32	2型糖尿病	631	23.45	7	261	製品包装の問題	42.77	23
8	573	錯乱状態	600	3.03	8	3	錐体外路障害	41.23	789
9	653	振戦	513	2.66	9	66	カタトニー	29.84	133
10	629	傾眠	444	2.75	10	296	インスリン必要2型糖尿病	27.12	18
11	354	昏睡	442	4.53	11	225	水中毒	24.55	27
12	641	過量投与	439	2.71	12	164	無言症	24.46	41
13	289	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	431	5.32	13	7	2型糖尿病	23.45	631
14	616	頻脈	377	2.85	14	363	情動鈍麻	23.13	13
15	316	意識レベルの低下	372	4.98	15	148	眼球回転発作	22.73	50
16	349	攻撃性	352	4.60	16	58	糖尿病性昏睡	21.12	144
17	171	精神病性障害	349	8.03	17	64	統合失調症	20.67	134
18	619	心停止	348	2.83	18	213	弓なり緊張	20.24	30
19	358	鎮静	335	4.50	19	261	抗コリン作動性症候群	20.03	23
20	395	自殺企図	329	4.16	20	235	歯車様固縮	19.30	26

表 9. Olanzapine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	54	糖尿病	4,175	19.92	1	250	高インスリン症	108.33	35
2	261	体重増加	2,662	5.64	2	225	アセトン血症	92.00	41
3	268	過量投与	1,992	5.60	3	122	統合失調症様障害	79.28	106
4	23	2型糖尿病	1,877	39.11	4	147	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	75.28	78
5	142	肺炎	1,587	9.43	5	47	血中コレステロール異常	74.31	332
6	137	高血糖	1,263	9.63	6	466	頬舌症候群	59.84	10
7	730	高血圧	1,224	2.45	7	29	糖尿病性昏睡	52.73	574
8	376	自殺既遂	1,029	4.35	8	97	糖尿	48.72	133
9	28	糖尿病性ケトアシドーシス	1,010	32.62	9	22	代謝障害	48.25	616
10	791	薬物相互作用	993	2.20	10	148	ケトン尿	43.15	75
11	485	激越	954	3.67	11	466	高浸透圧をとまなう糖尿病	42.74	10
12	42	悪性症候群	886	23.48	12	115	統合失調感情障害	42.08	113
13	190	血中コレステロール増加	874	7.45	13	112	代謝症候群	41.32	116
14	749	傾眠	862	2.35	14	4	2型糖尿病	39.11	1,877
15	104	血中トリグリセリド増加	820	11.80	15	169	統合失調症、妄想型	36.48	63
16	159	精神病性障害	802	8.45	16	215	インスリン必要2型糖尿病	35.58	44
17	370	自殺企図	776	4.38	17	18	肥満	34.35	744
18	26	肥満	744	34.35	18	9	糖尿病性ケトアシドーシス	32.62	1,010
19	372	鎮静	729	4.37	19	405	アルコール性肺炎	31.41	14
20	617	自殺念慮	695	2.89	20	446	関連妄想	28.21	11

ドーシス(102.1), 2型糖尿病(77.6), 糖尿病性ニューロパチー(66.2)などの糖尿病関連事象, clozapine(23,952症例:表11)では, 顆粒球減少症(171.6)などの造血機能障害, 心筋炎(31.8)などの心臓への有害事象であった。また, aripiprazole(17,755症例:表12)では, アカシジア(43.3), 遅発性ジスキネジー(38.1)などの錐体外路系障害の関連事象と2型糖尿病(27.9)などの糖尿病関連事象があげられた。この aripiprazole における糖尿病に関

しては, 後の「医薬品併用における安全情報の解析」の項で再考する。注目すべき特徴的な有害事象としては, chlorpromazine では, 報告数は少ないが高い PRR を示した母体を介した新生児に対する有害事象があげられた(表7)。ここで示した結果は, aripiprazole における糖尿病などの事例を除き, 各医薬品での副作用の特徴を良く表していると考えられた。

表10. Quetiapine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	27	糖尿病	7,251	34.13	1	364	糖尿病性胃障害	111.13	12
2	9	2型糖尿病	3,163	77.55	2	227	アルコール性膵炎	107.77	32
3	64	肺炎	3,005	16.27	3	9	ケトアシドーシス	102.11	1,210
4	420	体重増加	1,954	3.36	4	125	インスリン必要2型糖尿病	87.66	84
5	601	不眠症	1,666	2.33	5	2	2型糖尿病	77.55	3,163
6	455	傾眠	1,369	3.13	6	140	糖尿病性胃不全麻痺	76.18	73
7	262	自殺既遂	1,358	4.81	7	203	糖尿病性眼病変	70.56	40
8	484	過量投与	1,295	2.94	8	346	広場恐怖症を伴うパニック障害	69.15	14
9	6	ケトアシドーシス	1,210	102.11	9	21	糖尿病性ニューロパチー	66.15	775
10	26	糖尿病性ケトアシドーシス	1,204	34.51	10	346	高浸透圧をともなう糖尿病	61.01	14
11	163	高血糖	1,161	7.25	11	25	糖尿病性昏睡	55.61	665
12	137	血中コレステロール増加	1,106	7.96	12	321	空腹時血中ブドウ糖不良	45.59	16
13	702	薬物相互作用	1,102	2.02	13	23	1型糖尿病	41.18	687
14	372	自殺念慮	1,095	3.83	14	353	器質性勃起機能不全	40.13	13
15	283	自殺企図	977	4.61	15	18	肥満	37.92	910
16	77	コントロール不良の糖尿病	924	13.39	16	321	異常体重増加	37.04	16
17	489	激越	922	2.93	17	105	統合失調感情障害	36.58	117
18	21	肥満	910	37.92	18	321	間欠性爆発性障害	35.92	16
19	98	投薬欠落	869	11.12	19	10	糖尿病性ケトアシドーシス	34.51	1,204
20	55	遅発性ジスキネジー	844	19.94	20	1	糖尿病	34.13	7,251

表11. Clozapine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	640	死亡	1,317	2.36	1	97	先行疾患	393.87	99
2	529	肺炎	1,083	3.10	2	38	抗精神病薬濃度増加	191.69	265
3	142	白血球減少症	1,066	9.24	3	4	顆粒球減少症	171.60	961
4	6	顆粒球減少症	961	171.60	4	245	精神医学的評価	147.41	22
5	376	頻脈	906	4.30	5	359	統合失調症、解体型	73.71	11
6	591	薬物相互作用	859	2.69	6	153	抗精神病薬濃度治療量以上	67.31	46
7	678	痙攣	841	2.18	7	178	抗精神病薬濃度治療量以下	60.22	35
8	337	糖尿病	810	4.65	8	375	尿中カテコールアミン増加	41.07	10
9	357	好中球減少症	806	4.48	9	214	精神的機能代償不全	38.05	26
10	170	白血球数増加	734	8.27	10	266	ボディ・マス・インデックス増加	37.80	19
11	46	無顆粒球症	730	21.80	11	137	好酸球数減少	33.03	55
12	289	白血球数減少	711	5.50	12	34	心筋炎	31.77	290
13	122	精神病性障害	709	10.48	13	25	好中球数増加	30.98	382
14	688	傾眠	560	2.15	14	214	多発性漿膜炎	29.55	26
15	704	過量投与	539	2.06	15	266	転倒発作	27.80	19
16	353	鎮静	538	4.52	16	24	流涎過多	23.02	396
17	135	白血球増加症	468	9.66	17	214	側反弓	22.37	26
18	96	好中球数減少	465	12.32	18	11	無顆粒球症	21.80	730
19	461	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	461	3.51	19	48	統合失調症	21.78	215
20	650	心停止	458	2.30	20	208	開腹	21.60	28



表12. Aripiprazole における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	204	体重増加	1,169	4.59	1	161	妊娠時胆汁うっ滞	60.23	14
2	93	糖尿病	1,133	8.92	2	161	パーキンソン病安静時振戦	51.26	14
3	15	2型糖尿病	864	27.94	3	7	アカシジア	43.29	486
4	360	不眠症	728	2.33	4	5	遅発性ジスキネジー	38.07	721
5	6	遅発性ジスキネジー	721	38.07	5	70	歯車様固縮	37.17	54
6	298	振戦	707	3.07	6	189	食道ジスキネジー	35.12	10
7	5	アカシジア	486	43.29	7	127	インスリン必要2型糖尿病	33.10	25
8	364	傾眠	446	2.31	8	3	2型糖尿病	27.94	864
9	99	ジスキネジー	432	8.73	9	78	統合失調感情障害	27.65	49
10	22	ジストニー	429	22.21	10	78	代謝症候群	26.43	49
11	300	激越	425	3.07	11	19	肥満	23.50	323
12	109	精神病性障害	417	8.06	12	10	ジストニー	22.21	429
13	295	自殺念慮	394	3.10	13	41	統合失調症	21.28	162
14	164	妊娠	385	5.72	14	177	精神的機能代償不全	20.45	12
15	159	血中コレステロール増加	375	5.85	15	137	統合失調症、妄想型	20.30	23
16	245	肺炎	369	3.89	16	37	糖尿病性ニューロパチー	20.12	172
17	361	霧視	356	2.32	17	177	情動鈍麻	17.65	12
18	62	錐体外路障害	327	12.76	18	35	1型糖尿病	17.23	175
19	21	肥満	323	23.50	19	46	よだれ	17.06	127
20	55	悪性症候群	319	13.88	20	109	糖尿	15.92	32

### 3.5 抗うつ薬における安全情報の解析

抗うつ薬は、検討した向精神薬の中で、抗精神病薬、抗てんかん薬と並び有害事象の報告症例数が最も多かった(表2)。ここでは検討した抗うつ薬のうち paroxetine の有害事象報告を頻度順と PRR 順に集計した結果を表13に示した。Paroxetineでは、頻度順では薬剤離脱症候群、自殺関連事象が多く、PRR 順では、心臓に関連した先天奇形の PRR が高かった。他に抗うつ薬7種 (clomipramine, mirtazapine, fluoxetine, sertraline, venlafaxine, duloxetine, bupropion) を検討したが、抗うつ薬全体では、セロトニン症候群、自殺関連の報告が多く、PRR が高かった。これらの有害事象に加えて、三環系抗うつ薬である clomipramine では、心電図 QT 延長、不整脈等の PRR が高かった。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)である fluoxetine, paroxetine および選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)である venlafaxine, duloxetine では、薬剤離脱症候群、錯乱の報告が多かった。また、clomipramine では報告数は多くないが、新生児に対する有害事象の PRR が高かった。ここでは抗うつ薬で問題になっている自殺関連事象について各抗うつ薬で AERS に

報告されている自殺関連の有害事象の報告数を表14にまとめた。

次に、抗うつ薬の有害事象の中で特に頻度の高かったセロトニン症候群、薬剤離脱症候群、錯乱について検討を行った(表15)。セロトニン症候群の報告に関しては、clomipramine の PRR が29.2と高く、薬物離脱症候群に関しては、SSRIである paroxetineのPRRが31.5、SNRIである venlafaxine が14.1と高い値を示したが、報告が多い錯乱については、抗うつ薬間で PRR はほぼ同じ値であった。図2には、高リスク集団としての高齢者群での有害事象を検討した例として、報告の多い薬物離脱症候群と錯乱の年齢別報告数を比較した結果を示した。ここでは、薬物離脱症候群と錯乱の報告数がほぼ同じ場合として duloxetine, PRR の値がほぼ同じ場合として fluoxetine における薬物離脱症候群と錯乱の年齢別の報告数の分布を示した。ここでは duloxetine と fluoxetine の例を示したが年齢別に見るとすべての抗うつ薬において、錯乱は薬物離脱症候群に比べて高年齢者群で多く報告されており、高齢者での抗うつ薬使用に注意が必要であることが分かる。

表13. Paroxetine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	40	薬剤離脱症候群	8,848	31.54	1	583	無脾	248.55	10
2	862	浮動性めまい	5,399	2.66	2	480	右大動脈弓	186.41	15
3	566	不安	4,154	3.83	3	380	先天性大動脈弁閉鎖不全	170.43	24
4	710	うつ病	3,538	3.16	4	464	先天性大動脈閉鎖	159.07	16
5	1048	疲労	3,348	2.01	5	253	先天性大動脈狭窄	149.13	54
6	391	妊娠時の薬物曝露	3,248	5.31	5	533	先天性僧帽弁狭窄	149.13	12
7	727	不眠症	3,192	3.09	7	235	アクティベーション症候群	126.35	61
8	205	自殺念慮	3,173	8.25	8	175	先天性肺動脈狭窄症	88.83	109
9	546	振戦	3,001	4.00	9	137	感電	84.67	155
10	508	錯感覚	2,850	4.24	10	512	右室流出路閉塞	80.78	13
11	669	錯乱状態	2,625	3.36	11	451	右心低形成症候群	70.42	17
12	542	多汗症	2,503	4.03	12	155	胎児循環遺残	54.99	125
13	780	体重増加	2,501	2.92	13	583	大動脈弓離断症	49.71	10
14	369	激越	2,391	5.43	14	249	大動脈二尖弁	44.90	56
15	222	攻撃性	2,207	7.87	15	560	思考吹入	42.06	11
16	828	異常感	1,896	2.77	16	149	肺動脈弁狭窄	41.13	139
17	356	自殺企図	1,678	5.56	17	533	先天性冠動脈奇形	37.28	12
18	283	易刺激性	1,598	6.75	18	512	総動脈幹遺残	35.90	13
19	906	傾眠	1,587	2.45	19	216	左心低形成症候群	32.99	75
20	601	自殺既遂	1,522	3.65	20	181	大動脈縮窄	32.82	101

表14. 抗うつ薬における自殺関連報告数

	自殺念慮		自殺企図		自殺既遂		企図的過量投与		企図的多剤過量投与		銃創	
	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR
Clomipramine	66	2.58	131	6.90	67	2.63	81	5.39	20	6.82	2	1.51
Mirtazapine	454	3.94	496	5.82	608	5.33	230	3.37	97	7.43	29	4.88
Fluoxetine	1,200	4.55	850	4.29	1,134	4.29	523	3.30	113	3.67	69	5.07
Paroxetine	3,173	8.25	1,678	5.56	1,522	3.65	743	2.97	106	2.14	112	5.33
Sertraline	1,419	3.60	884	2.97	910	2.26	584	2.46	89	1.90	48	2.29
Venlafaxine	1,590	6.14	1,088	5.58	1,048	3.95	875	5.69	168	5.59	53	3.84
Duloxetine	826	4.93	440	3.48	437	2.57	122	1.20	50	2.54	31	3.53
Bupropion	1,238	3.95	679	2.85	1,271	4.07	542	2.88	84	2.26	35	2.09

表15. 抗うつ薬における注目有害事象報告数

	セロトニン症候群		薬剤離脱症候群		錯乱状態	
	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR
Clomipramine	120	29.23	60	2.30	172	3.63
Mirtazapine	260	14.36	271	2.28	607	2.82
Fluoxetine	408	9.92	642	2.32	1,095	2.17
Paroxetine	709	11.81	8,848	31.54	2,625	3.36
Sertraline	530	8.88	1,001	2.44	1,566	2.08
Venlafaxine	539	13.66	3,410	14.07	1,253	2.49
Duloxetine	239	8.87	745	4.33	599	1.88
Bupropion	152	2.88	584	1.76	971	1.61

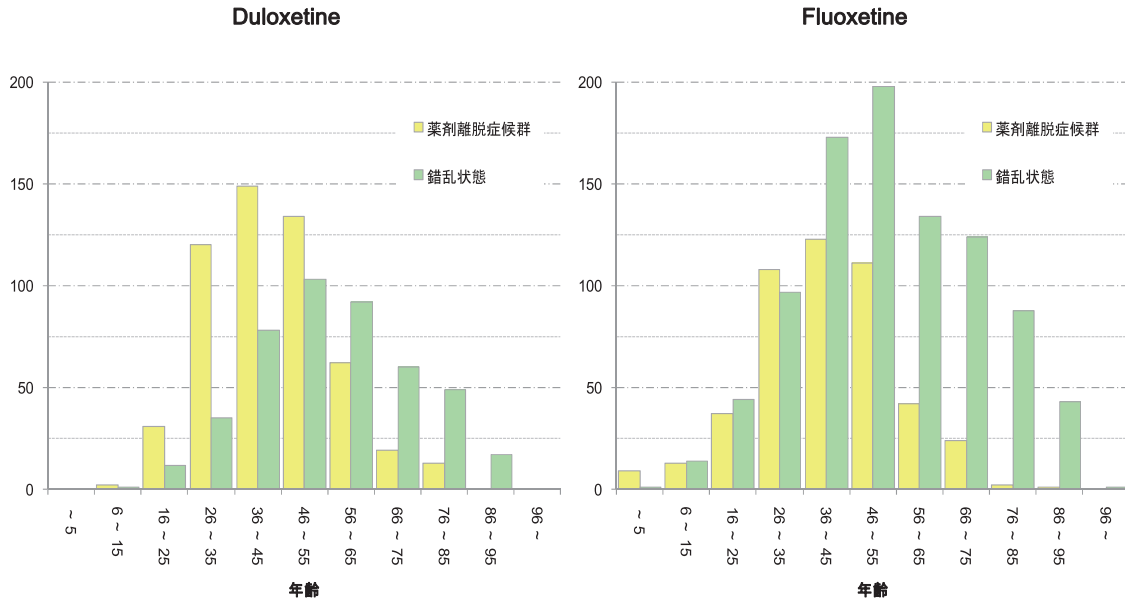


図2. 抗うつ薬 duloxetine, fluoxetine における有害事象別年齢分布(薬剤離脱症候群, 錯乱状態)

### 3.6 抗てんかん薬における安全情報の解析

検討した6種の抗てんかん薬のうち, valproate, carbamazepine, lamotrigine, topiramate の解析結果を表16~表19に示した. Valproate(表16)でPRRの高い有害事象は先天奇形に関連した報告であった. Carbamazepine(表17), phenytoin, lamotrigine(表18)では, SJSのような重篤な皮膚反応に関する報告数が多く, 特にlamotrigineでは, 発疹やSJSなど皮膚に関連した有害事象が多く報告されていた. その他, valproate(表16)では, 血小板減少や白血球減少などの血液障害, 膵炎, 高アンモニア血症, carbamazepine(表17)では, 抗利尿ホルモン不適合分泌が原因であると考えられる低ナトリウム血症, 肝機能検査値の異常, topiramate(表19)では, 無汗症, 乏汗症などの発汗障害, 閉塞隅角緑内障などの眼科関連の有害事象, gabapentinでは自殺関連の有害事象に特徴がみられた. 重篤な副作用であるSJSについて2010年までにAERSに報告された上位の医薬品の副作用報告症例数を図3に示した. SJSとして報告された副作用症例数の総数は9,896例であり, 抗てんかん薬 lamotrigine での報告は992件あり, SJS報告の中で2番目に多い医薬品であった. また, 他の抗てんかん薬 phenytoin が807件(全医薬品中4位), carbamazepine が468件(同5位)であり, 重篤な皮膚反応の有害事象は抗てんかん薬における注意すべき重要な副作用であることが分かる.

次に, 抗てんかん薬における適応別の有害事象を検討した. 抗てんかん薬に分類した医薬品は, てんかんだけでなく双極性障害や片頭痛などの他の精神疾患にも適応

がある. そこで, AERSに報告された各抗てんかん薬の有害事象を適応別に集計した(図4). Valproate, carbamazepine, phenytoinでは, てんかんへの適応が多かったが, topiramateでは, 片頭痛の適応においてもてんかんとほぼ同程度の有害事象が報告されていた. 一方, lamotrigineでは双極性障害, gabapentinでは疼痛に対する適応で一番多く副作用が報告されていた.

同一の医薬品が異なった適応に用いられた場合に異なる副作用が起きる可能性が考えられる. 抗てんかん薬は図4に示したように異なる適応で用いられていることから, 抗てんかん薬における適応別の有害事象を検討した. ここでは, topiramateにおける適応別の有害事象症例数をまとめた結果を図5に示した. 痙攣, 大発作痙攣の報告はてんかん適応で多く, 一方, うつ病, 頭痛, 片頭痛, 閉塞隅角緑内障, 霧視の報告は片頭痛の適応で多かった. 痙攣, 頭痛などは適応疾患に伴うものと考えられるが, 閉塞隅角緑内障や霧視などの眼科領域の有害事象は, 片頭痛適応での特徴的な有害事象であると考えられた. また, 表20に gabapentinにおける適応別の自殺報告件数を示した. 双極性障害, うつ病適応で自殺関連有害事象の報告の割合が高くなっていった. これら適応別で異なる有害事象の報告は, 異なる診療科(精神科以外)での使用において, 当該医薬品の有害事象が十分に理解なされていないなどの問題と関連すると考えられた. 以上, 大規模副作用報告データの解析は, ここで示したように臨床現場での医薬品の安全性の実態を把握することができることから, 市販後医薬品の安全性確保に今後大きな役割を果たすと考えられる.

表16. Valproate における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	537	痙攣	3,240	5.03	1	49	胎児抗痙攣剤症候群	849.80	399
2	724	薬物相互作用	2,026	3.72	2	345	先天性毛髪障害	124.71	31
3	1005	振戦	1,490	2.78	3	528	先天性屈指症	98.75	15
4	1133	体重増加	1,455	2.42	4	267	先天性口腔奇形	91.47	48
5	1085	錯乱状態	1,424	2.58	5	280	先天性眼瞼奇形	86.90	42
6	896	傾眠	1,387	3.11	6	121	先天性鼻奇形	75.77	158
7	623	糖尿病	1,304	4.35	7	379	斜指症	69.73	26
8	1016	血小板減少症	1,147	2.75	8	420	靱帯弛緩	66.38	22
9	1151	過量投与	1,077	2.37	8	632	陥没乳頭	66.38	11
10	1229	妊娠時の薬物曝露	971	2.15	10	40	高アンモニア血症	63.06	472
11	823	昏睡	912	3.36	11	379	高アンモニア血性脳症	50.89	26
12	1029	激越	877	2.72	12	669	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	48.28	10
13	693	膵炎	853	3.90	13	571	文盲	42.79	13
14	651	鎮静	848	4.14	14	392	非社会的行動	39.36	25
15	155	てんかん	844	13.95	15	62	異形症	39.09	339
16	1073	好中球減少症	827	2.61	16	352	先天性爪障害	37.50	29
17	1070	脱毛症	820	2.62	17	475	微細運動遅延	36.21	18
18	752	攻撃性	774	3.65	17	571	仮性認知症	36.21	13
19	231	2型糖尿病	768	10.27	17	632	アミノ酸代謝障害	36.21	11
20	802	白血球減少症	711	3.42	20	253	低位耳介	35.19	52

表17. Carbamazepine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	336	痙攣	2,569	7.05	1	573	H L A マーカー検査陽性	216.31	10
2	1085	発熱	1,588	2.46	2	389	内眼角贅皮	129.79	17
3	557	薬物相互作用	1,425	4.62	3	530	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	101.97	11
4	1150	状態悪化	976	2.30	4	573	末梢神経除圧	86.52	10
5	918	傾眠	759	2.99	5	177	ヒトヘルペスウイルス6血清学的検査陽性	75.97	48
6	967	妊娠時の薬物曝露	714	2.82	6	573	腹壁嚢胞	61.80	10
7	1200	錯乱状態	685	2.18	7	229	胃洗浄	61.29	34
8	419	低ナトリウム血症	676	6.07	8	123	抗痙攣剤濃度治療量以上	59.33	80
9	118	てんかん	600	16.84	9	69	抗痙攣剤濃度増加	50.01	163
10	914	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	573	3.00	10	500	くる病	47.19	12
11	713	薬物毒性	566	3.70	11	360	内臓損傷	39.77	19
12	601	胎児に影響する母体投与薬剤	552	4.33	12	148	ヒトヘルペスウイルス6感染	36.99	57
13	332	大発作痙攣	510	7.14	13	252	両眼隔離症	32.72	30
14	992	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	509	2.75	14	530	網膜沈着物	32.45	11
15	1224	歩行障害	506	2.13	15	153	リンパ球形態異常	30.44	53
16	389	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	483	6.37	16	286	血中免疫グロブリンM減少	30.32	25
17	883	昏睡	477	3.08	17	477	性器びらん	27.66	13
18	702	自殺企図	471	3.77	18	360	斜頭症	27.10	19
19	379	スティーブンス・ジョンソン症候群	468	6.44	19	317	血中免疫グロブリンA減少	26.94	22
20	1244	激越	384	2.09	20	24	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹	26.71	348

表18. Lamotrigine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	150	発疹	3,516	8.16	1	347	てんかんにおける原因不明の突然死	60.07	12
2	291	痙攣	2,462	5.46	2	395	腹壁嚢胞	50.06	10
3	311	妊娠時の薬物曝露	1,574	5.16	3	189	斜頭症	41.25	31
4	606	薬物相互作用	1,104	2.88	4	304	妊娠時胆汁うっ滞	40.43	15
5	822	そう痒症	1,003	2.03	5	374	網膜沈着物	26.28	11
6	73	スティーブンス・ジョンソン症候群	992	11.71	6	134	抗痙攣剤濃度治療量以上	25.64	50
7	733	傾眠	747	2.38	7	241	身体醜形障害	23.00	21
8	198	リンパ節症	520	7.03	8	329	性器びらん	22.40	13
9	805	霧視	517	2.07	9	395	脳奇形	21.03	10
10	762	激越	515	2.28	10	168	分娩	20.67	35
11	705	自殺念慮	511	2.47	11	395	先天性毛嚢嚢胞	19.84	10
12	88	てんかん	495	11.00	12	395	動揺視	19.47	10
13	608	胎児に影響する母体投与薬剤	455	2.87	13	288	神経管欠損	19.11	16
14	349	大発作痙攣	424	4.76	14	196	鎖肛	18.89	30
15	401	自然流産	393	4.19	15	316	先天性水腎症	18.63	14
16	552	易刺激性	387	3.13	16	395	稗粒腫	16.69	10
17	780	健忘	384	2.21	17	142	前兆	16.58	47
18	718	自殺企図	378	2.44	18	103	生産	16.26	73
19	692	攻撃性	376	2.51	19	395	下顎後退症	15.69	10
20	164	躁病	358	7.78	20	81	複雑部分発作	15.50	97

表19. Topiramate における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	273	痙攣	1,325	5.29	1	100	無汗症	149.61	54
2	526	体重減少	777	3.14	2	205	脈絡膜滲出	137.63	22
3	758	うつ病	652	2.16	3	18	閉塞隅角緑内障	102.11	248
4	527	妊娠時の薬物曝露	535	3.13	4	244	浅前眼房	89.11	17
5	692	薬物相互作用	510	2.42	5	313	ディジョージ症候群	72.73	12
6	593	傾眠	484	2.82	6	44	近視	64.79	147
7	725	錯乱状態	482	2.28	7	129	股関節形成不全	50.70	40
8	781	体重増加	478	2.08	8	329	網膜沈着物	48.48	11
9	679	錯感覚	455	2.46	9	210	斜頭症	45.76	21
10	495	霧視	440	3.24	10	219	乏汗症	44.58	20
11	203	片頭痛	403	6.75	11	273	脈絡膜剥離	27.70	15
12	468	自殺念慮	383	3.39	12	200	胎児奇形	26.71	23
13	551	糖尿病	353	3.02	13	186	口唇口蓋裂	21.26	25
14	794	感覚鈍麻	298	2.03	14	168	口唇裂	20.30	27
15	404	記憶障害	287	3.73	15	168	熱射病	19.47	27
16	73	製品代替の問題	280	13.78	16	159	前兆	17.80	29
17	750	脱毛症	263	2.20	17	176	幽門狭窄	17.27	26
18	3	閉塞隅角緑内障	248	102.11	18	88	複雑部分発作	17.05	61
19	594	胎児に影響する母体投与薬剤	245	2.82	19	149	角膜浮腫	14.37	32
20	169	2型糖尿病	237	7.73	20	261	表出性言語障害	14.23	16

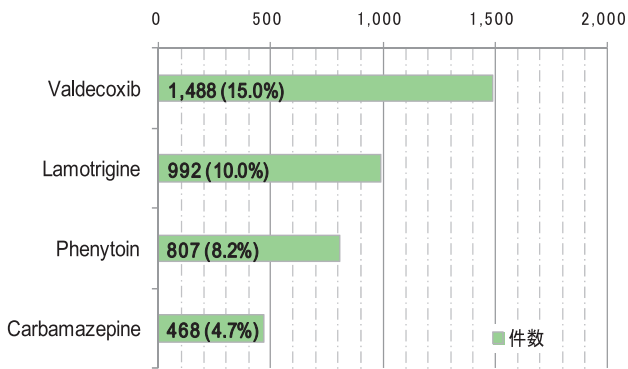


図3. AERSにおけるスティーブンス・ジョンソン症候群の医薬品別報告件数と割合(総報告症例数9,896症例)

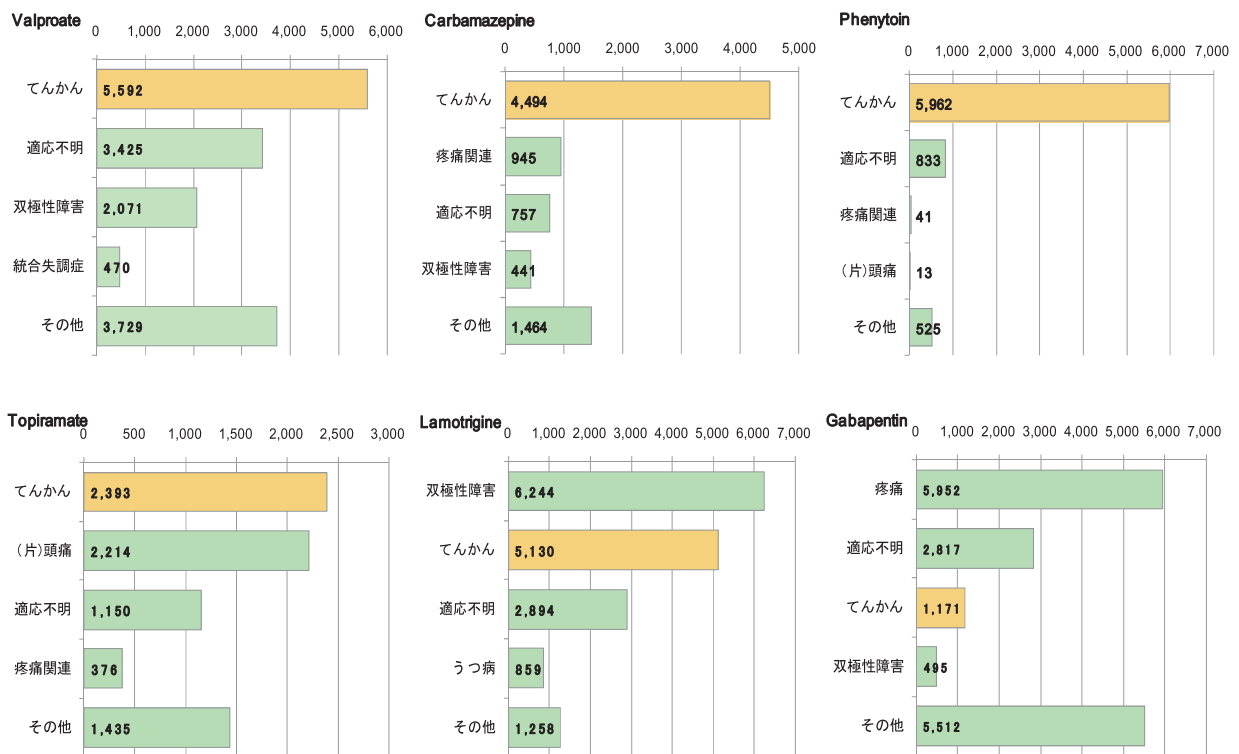


図4. 抗てんかん薬における適応別有害事象報告数

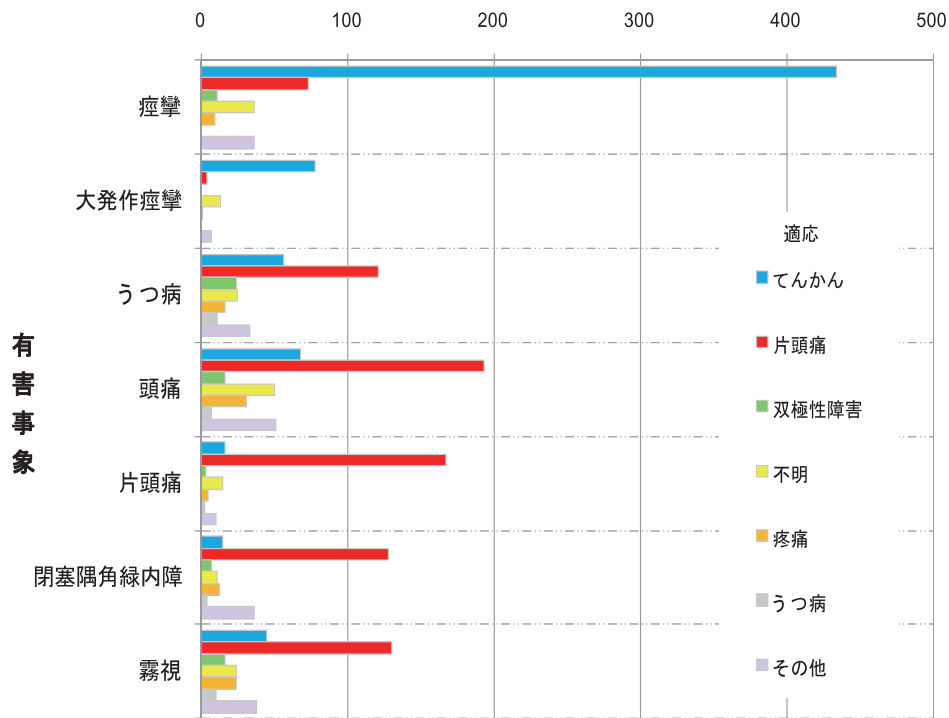


図5. Topiramate における適応別有害事象報告数

表20. Gabapentin における適応別自殺関連報告数

適応	症例数	自殺 関連 計	自殺 関連 %	自殺関連内訳						
				自殺 念慮	自殺 企図	自殺 既遂	自殺 行為	企図的 過量投与	企図的多剤 過量投与	銃創
全症例数	46,664	3,241	6.95	1,198	998	1,147	37	334	86	218
疼痛	1,973	430	21.79	115	154	223	3	36	8	75
双極性障害	495	321	64.85	69	157	141	3	28	6	39
不明確な障害	972	302	31.07	134	116	51		13	2	3
適応症不明の製品使用	1,845	191	10.35	24	12	147		8	10	
うつ病	279	160	57.35	48	90	47	2	17	7	20
末梢性ニューロパシー	1,643	132	8.03	50	49	58	1	13	1	24
神経痛	1,874	110	5.87	54	39	22	3	14	1	5
背部痛	501	104	20.76	41	55	37	1	12	1	10
下肢静止不能症候群	206	74	35.92	30	42	33	1	5		8
片頭痛	206	71	34.47	22	38	25		3	1	8
痙攣	575	70	12.17	20	22	27		12	3	8
糖尿病性ニューロパシー	488	57	11.68	18	26	24	3	10		9
不安	221	57	25.79	21	23	23		5	3	9
記載なし	31,711	1,145	3.61	506	242	319	23	164	42	19

### 3.7 医薬品併用における安全情報の解析

AERSで報告される副作用報告は、実際の医療現場からの副作用報告であるため、ほとんどの報告で併用医薬品が使用されている。したがって、これまでの解析で示したように、解析対象とした医薬品で報告された有害事象を集計しただけでは、その有害事象が併用医薬品の作用である可能性も考えられ、有害事象が解析対象とした医薬品によるものであるとは言えない場合がある。このように、市販後の医療現場から報告される医薬品の安全性情報の解析においては、併用医薬品の影響を取り除いた解析方法は解決しなければならない本質的な問題である。以下に解析対象とした医薬品で示された有害作用が併用薬によるものであると考えられる事例を示す。

#### 3.7.1 抗精神病薬併用における安全情報の解析

先に示した非定型抗精神病薬 aripiprazole での有害事象の解析結果を表21に再掲した。Aripiprazoleで報告された有害事象は、頻度順では体重増加、糖尿病などの糖尿病関連の有害事象が多く、次いで遅発性ジスキネジー、アカシジアなどの錐体外路に関連した有害事象であった。一方、PRR 順ではPRRが高くかつ頻度が高いものとして、アカシジア、遅発性ジスキネジーがあり、次いで糖尿病の有害事象があげられた。薬理的には aripiprazole はドーパミンの部分アゴニストとしての作用が考えられており、他の非定型抗精神病薬(MARTA

として分類されるolanzapine, quetiapine, risperidone)のような糖尿病関連の有害事象は少ないと考えられることから、ここで得られた結果は、aripiprazoleの薬理的な作用機序とは矛盾していると考えられた。そこで、非定型抗精神病薬で特徴的に見られた有害事象である糖尿病、膵炎、錐体外路障害、悪性症候群について、報告された症例で併用されていた医薬品を検討した。Aripiprazole(図6)では、糖尿病報告1,133症例中、quetiapine, olanzapineの併用の割合がそれぞれ81.8%, 54.0%と高い比率を占めていた。一方、錐体外路障害では最も併用の比率の高いquetiapine, risperidoneでもそれぞれ15.9%, 11.0%と低く、悪性症候群でも同様にquetiapine, risperidoneが併用されている報告の割合は16.3%, 16.0%と低かった。また、膵炎では糖尿病と同じようにaripiprazoleでの報告369症例中、quetiapine, olanzapine, risperidoneの併用の比率が高かった。一方、quetiapine(図7)では、糖尿病、膵炎、錐体外路障害、悪性症候群のいずれにおいても併用の比率は低く、olanzapine(図8)では、quetiapine, risperidoneとの併用比率が幾分か高かったが、錐体外路障害、悪性症候群ではいずれも併用の比率が低かった。以上の結果から、aripiprazoleにおける糖尿病は、olanzapine, quetiapine, risperidoneの併用による可能性が高く、一方、錐体外路障害と悪性症候群に関しては、報告された抗精神病薬自身による有害事象である可能性が考えられた。

表21. Aripiprazole における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻 度 順					PRR 順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	204	体重増加	1,169	4.59	1	161	妊娠胆汁うっ滞	60.23	14
2	93	糖尿病	1,133	8.92	2	161	パーキンソン病安静時振戦	51.26	14
3	15	2型糖尿病	864	27.94	3	7	アカシジア	43.29	486
4	360	不眠症	728	2.33	4	5	遅発性ジスキネジー	38.07	721
5	6	遅発性ジスキネジー	721	38.07	5	70	歯車様固縮	37.17	54
6	298	振戦	707	3.07	6	189	食道ジスキネジー	35.12	10
7	5	アカシジア	486	43.29	7	127	インスリン必要2型糖尿病	33.10	25
8	364	傾眠	446	2.31	8	3	2型糖尿病	27.94	864
9	99	ジスキネジー	432	8.73	9	78	統合失調感情障害	27.65	49
10	22	ジストニー	429	22.21	10	78	代謝症候群	26.43	49
11	300	激越	425	3.07	11	19	肥満	23.50	323
12	109	精神病性障害	417	8.06	12	10	ジストニー	22.21	429
13	295	自殺念慮	394	3.10	13	41	統合失調症	21.28	162
14	164	妊娠	385	5.72	14	177	精神的機能代償不全	20.45	12
15	159	血中コレステロール増加	375	5.85	15	137	統合失調症、妄想型	20.30	23
16	245	膵炎	369	3.89	16	37	糖尿病性ニューロパチー	20.12	172
17	361	霧視	356	2.32	17	177	情動鈍麻	17.65	12
18	62	錐体外路障害	327	12.76	18	35	1型糖尿病	17.23	175
19	21	肥満	323	23.50	19	46	よだれ	17.06	127
20	55	悪性症候群	319	13.88	20	109	糖尿	15.92	32



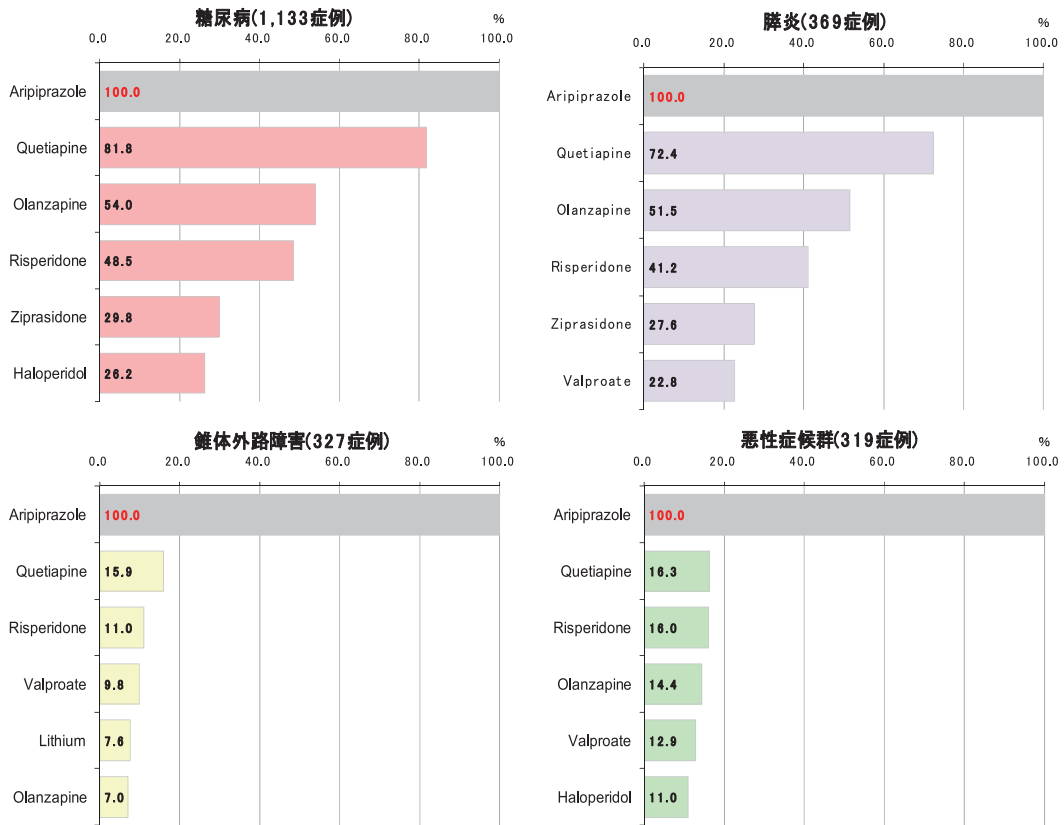


図6. Aripiprazoleの有害事象報告における併用薬の割合



図7. Quetiapineの有害事象報告における併用薬の割合

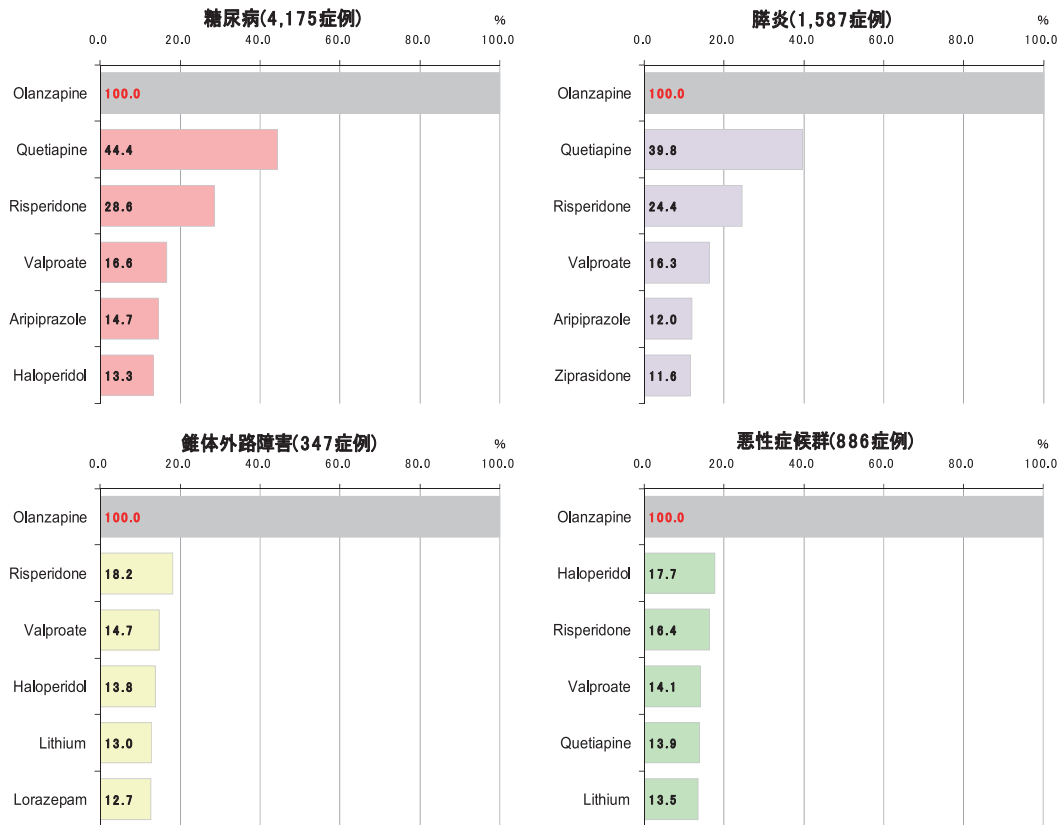


図8. Olanzapineの有害事象報告における併用薬の割合

### 3.7.2 併用されている抗精神病薬の適応

先の aripiprazole における有害事象の解析から併用されている抗精神病薬の影響が注目されたが、抗精神病薬では多剤併用や高齢者への使用が国際的にも大きな問題になっている。そこで併用の割合の高かった抗精神病薬 olanzapine, quetiapine, risperidone の AERS に報告された症例の適応を図9にまとめた。Olanzapine では、統合失調症の適応は約3割、それ以外は双極性障害、うつ病であり、quetiapine では、主な適応は双極性障害、うつ病であり、統合失調症は2割であった。これらの抗精神病薬の本邦での適応は統合失調症のみであるが、海外では統合失調症以外の適応にも多く使用されていることが分かる。また risperidone では、適用不明の薬剤使用が多いことが分かる。そこで、これら抗精神病薬の副作用報告の年齢分布を検討した。図10に olanzapine, quetiapine, risperidone の副作用報告の年齢分布を示した。Risperidone の副作用報告の年齢分布は、olanzapine, quetiapine と比べて高齢者群にシフトしており、risperidone が高齢者認知症の BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) 治療に用いられた可能性が考えられた。

### 3.8 MCMC (Markov chain Monte Carlo)法を用いた医薬品併用における安全情報のベイズ推定

以上、AERS のような臨床現場からの医薬品の副作用報告データの解析には、併用を考慮した解析が必要であることを述べた。本節では、医薬品の併用が行われているデータの有害事象の解析として、ベイズ統計を用いたアプローチについて述べる。以下では、併用薬を含むデータを階層ベイズモデルにもとづくロジスティック回帰分析を用いて、各抗精神病薬の有害事象をマルコフ過程連鎖サンプリング (MCMC: Markov chain Monte Carlo) 法によりベイズ推定した。ここで用いた方法のイメージは、併用された有害事象データの連立方程式を解いて、各医薬品の有害事象を推定することを考えている。ただし、元データは市販後の報告データであり必然的にばらつきがあるので、確率分布を考えたゆるい連立方程式を解く (各医薬品の有害事象の報告率に確率分布を仮定する)ことを考える。

最初に、ここで用いたベイズ統計の有用性について述べる。ベイズ統計の有用性は従来から知られていたが、ベイズ統計ではパラメータに確率分布を仮定するためモデルが複雑になりパラメータが高次元になることから、事後分布の積分計算ができなくなるなどの困難があっ

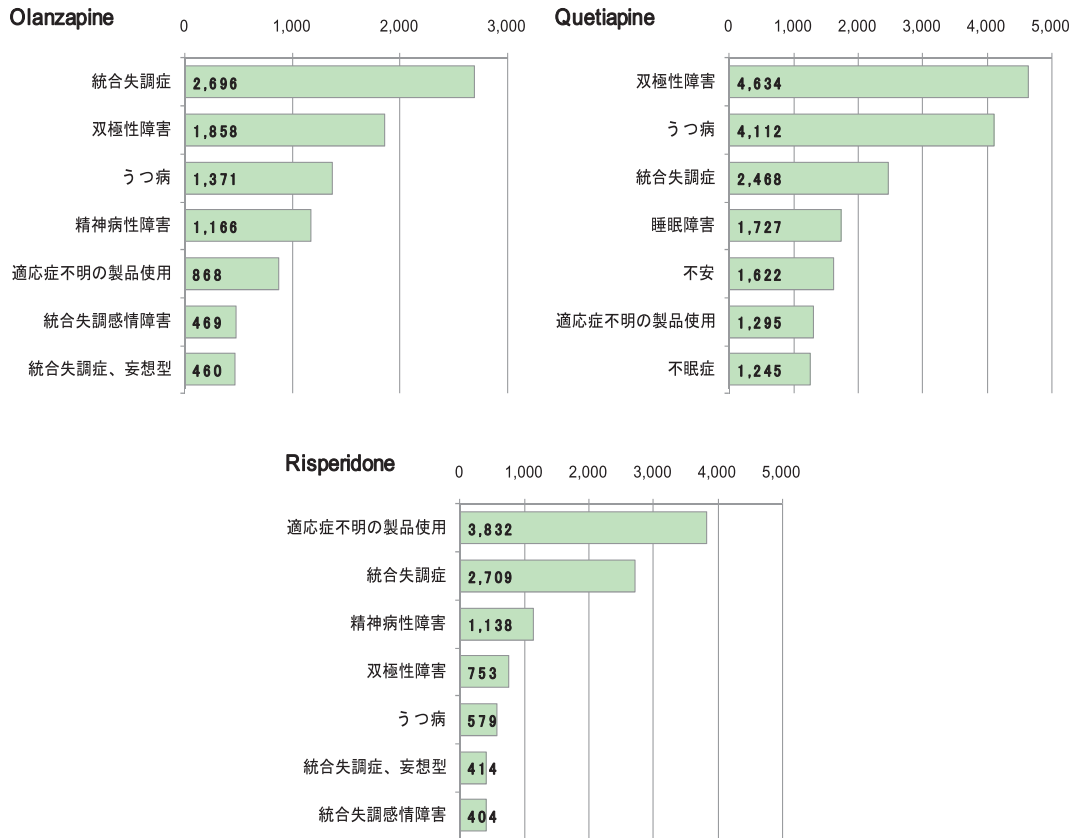


図9. Olanzapine, quetiapine, risperidone の有害事象報告における適応

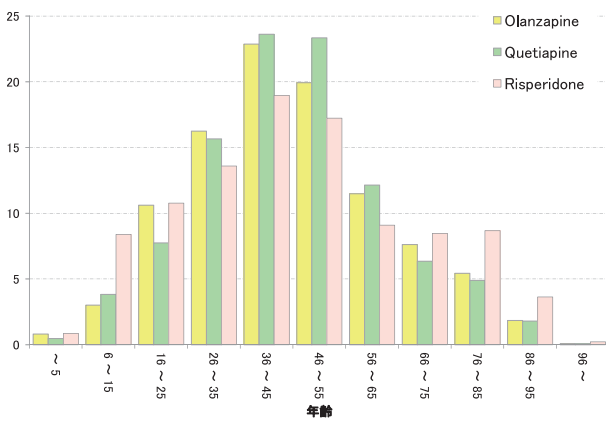


図10. Olanzapine, quetiapine, risperidone における年齢別有害事象報告数

た。しかし、コンピュータ技術の進歩と MCMC 法(乱数を用いた積分計算)等の発展により、複雑なモデルにベイズ統計を用いることが出来るようになった。単純なデータ解析については、これまでの古典的頻度論にもとづいた結果(すなわち線形モデルで正規分布を仮定して最小二乗法で解を求める)でも、ベイズ統計で解を求めても結果は同じになる(ベイズ統計ではパラメータの確率分布を求めることが出来る)。しかし、本研究のようないくつもの共変量(ここでは医薬品の併用)が存在し、かつパラメータに確率分布を考えて解析する必要がある場合(副作用報告は臨床試験のような均一な集団からのデータではないため、対象集団毎のばらつきを考慮する必要がある)には、従来の頻度論にもとづく統計学では解析が困難であり、ベイズ統計を用いる必要がある(頻度論の立場から尤度方程式を立てて最尤解を求める場合、パラメータ数が少し増えれば解法には MCMC 法を用いなくては解くことが出来ず、実質的に MCMC 法を用いたベイズ推定を行なっていることと同じになる)。

次に、AERS に報告された併用データを用いて実際に医薬品の有害事象の解析を考えることにする。有害事象の発現を解析するには、二値の多次元分割表を対数線型

□ ロジスティック解析のモデル

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \sum_i \beta_i x_i + \sum_{i<j} \gamma_{ij} x_i x_j$$

- 各薬剤の組合せで、同じ副作用報告率  $p$  を仮定
- 実際は、薬剤の組合せにより副作用報告率は異なる。  
(報告率のバラツキが *overdispersion* の原因と考えられる)

□ MCMC (Markov Chain Monte Carlo) で解析したベイズモデル

$$\log\left(\frac{p_n}{1-p_n}\right) = \beta_0 + \sum_i \beta_i x_{i,n} + \sum_{i<j} \gamma_{i,j,n} x_{i,n} x_{j,n}$$

- 薬剤の組合せごとに異なる有害事象報告率(確率分布)を仮定
- $\beta$  に多変量正規分布を仮定し、超事前分布として逆 *Wishart* 分布を仮定
- 切片項  $\beta_0$  には、膨大な数の当該医薬品以外で報告された副作用報告率に対して事前分布として主効果とは異なるブロードな分布を仮定した混合モデルを用いた。

図11. ロジスティック回帰モデルから階層ベイズモデルへ

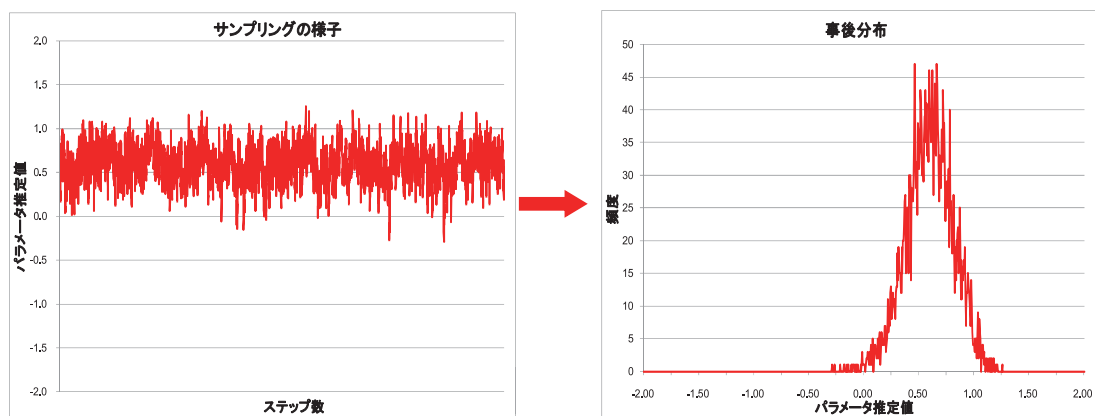


図12. MCMC 法(定常事後分布からの乱数生成)によるパラメータの推定

モデルで解析することが基本となる。これは、カテゴリカル二値データの多変量ロジスティック回帰分析を解くことと同等になる。しかし、AERSのような大きな観測値を持つ計数データの場合、単純に複数のカテゴリカル変数を共変量として多変量ロジスティック回帰分析を行っても通常の共通の誤差を仮定するモデルではすべての変数が有意になってしまう *overdispersion* が起こり、データに対して立てたモデルの解析結果に妥当性がない。そこで、AERS データの解析にあたり統計モデルとして、医薬品の併用における有害事象を個々の医薬品の

主効果と医薬品間の交互作用を考え、事前分布として主効果には多変量正規分布、交互作用には正規分布を仮定した。またバックグラウンドとして観察される当該有害事象で当該医薬品以外の膨大な数の医薬品で報告される低い報告率(回帰の切片項  $\beta_0$  に相当する)には、事前分布として前者とは異なる正規分布を仮定した階層ベイズモデルを用いて解析を行った(図11)。解析にあたっては、事前分布として分散の大きい無情報事前分布を仮定し、ここでは Spiegelhalter, D. J. らによって開発された MCMC 法のベイズ統計ソフトである WinBUGS1.4.3<sup>17)</sup> を用いて

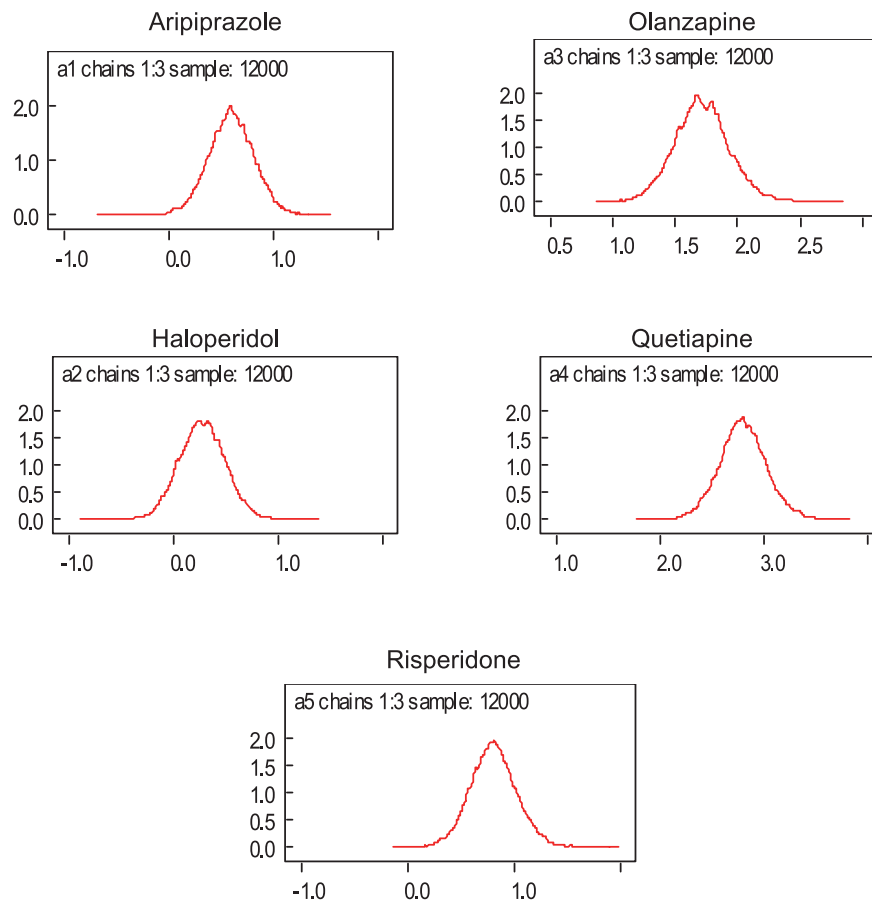


図13. MCMC 法による抗精神病薬の糖尿病報告の対数オッズ比の推定(交互作用なし)

各パラメータを推定した。

ここで用いた乱数を用いてパラメータを推定するMCMC法の概要を図12に示した。図12では、aripiprazoleの対数オッズ比を交互作用を含めないモデルで求めた結果を示した(ここでは乱数のサンプリング回数を少なく表示し、乱数から目的とする事後分布が得られていることを見やすく示した)。先に述べたように事後分布を解析的に求めるには多重積分の計算が必要になるが、MCMC法では、求めたい事後分布(マルコフ連鎖の定常分布)から乱数を発生させることにより、複雑な分布であっても事後分布から多数の乱数サンプルを生成することによりパラメータの分布が推定できる(大数の法則)。図13に抗精神病薬5剤による糖尿病の有害事象の対数オッズ比をMCMC法で用いて求めた結果を示した(ここでは交互作用を考慮していないため aripiprazole と haloperidol においても高い推定値が得られている)。次に、交互作用を考慮した階層ベイズモデル(図14)を用いて解析した結果を示した。用いた統計モデルと仮定した事前分布の条件および単純な解析例を図14に示した。図14に示した統

計モデルを用いて抗精神病薬5剤による糖尿病の有害事象を解析した結果を図15と表22に示した。併用による抗精神病薬間の交互作用を考慮すると各抗精神病薬の対数オッズ比の推定値(中央値[95%信用区間])は quetiapine (3.47 [2.59, 4.36]), olanzapine (2.96 [2.10, 3.83]), risperidone (1.25 [0.34, 2.12])のみが有意となり、aripiprazole, haloperidolで見られた糖尿病は、併用している抗精神病薬 quetiapine, olanzapine, risperidone による影響の可能性が考えられた(図中に示した  $\hat{R}$  は求めた確率分布の収束を評価する値あり、1.1未満であれば収束が良好であることを示す)。この結果は、先の3.7.1で示した定性的な解析結果およびこれらの抗精神病薬の糖尿病に関するこれまでの知見と一致するものである。併用を考慮した同様の解析により、糖尿病ケトアシドーシス(図16)に関しては、olanzapine (3.55 [2.43, 4.72]), quetiapine (3.52 [2.33, 4.62])、膵炎(図17)に関しては quetiapine (2.78 [1.76, 3.77])と olanzapine (1.99 [0.99, 2.87])が有意な結果を示した。ここで示した統計モデルとベイズ推定を用いた結果は、

- 抗精神病薬 aripiprazole と quetiapine の糖尿病有害事象報告における階層ベイズモデルを用いた解析（単純な解析例として2剤併用の例を示す。  
N：総報告数，R：糖尿病報告数

aripiprazole	quetiapine	R	N
0	0	12,423	2,935,635
1	0	77	12,817
0	1	4,333	30,905
1	1	190	1,248

$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \beta_{12} \gamma_{12i} (i=1,2,3,4)$$

(ここで,  $\gamma_{12i} = x_{1i} \cdot x_{2i}$ )

$$\mathbf{p} = \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \\ p_4 \end{bmatrix} \quad \mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & x_{21} & \gamma_{121} \\ 1 & x_{12} & x_{22} & \gamma_{122} \\ 1 & x_{13} & x_{23} & \gamma_{123} \\ 1 & x_{14} & x_{24} & \gamma_{124} \end{bmatrix} \quad \boldsymbol{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_{12} \end{bmatrix} \quad \text{とおくと} \quad \text{logit}(\mathbf{p}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$$

- 事前分布、超事前分布と初期値

分布の大きく異なる「主効果」と「切片」項を異なる確率分布とした。

$$\beta_0 \sim N(0, 10^4)$$

$$\boldsymbol{\beta}^0 = (\beta_1, \beta_2) \sim MVN(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) \quad (MVN: \text{多変量正規分布})$$

$$\boldsymbol{\mu} \sim MVN(\mathbf{0}, \text{Tau}), \quad \text{Tau} = \begin{bmatrix} 100 & 0 \\ 0 & 100 \end{bmatrix}$$

$$\boldsymbol{\Sigma} \sim \text{InverseWishart}(\Omega, \text{def}), \quad \text{def} = 2, \quad \Omega = \begin{bmatrix} 10 & 0 \\ 0 & 10 \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\Sigma} \text{の初期値} : \begin{bmatrix} 0.01 & 0 \\ 0 & 0.01 \end{bmatrix}$$

$$\Leftrightarrow \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \sim \text{Wishart}(\Omega^{-1}, \text{def})$$

- ・なお、交互作用項の事前分布には「切片」項と同様にブロードな正規分布を仮定した。

$$\beta_{12} \sim N(0, 10^4)$$

※Tau：分散共分散行列の逆行列

※InverseWishart：逆Wishart分布（本文での計算では $\Omega$ の対角成分が1の場合を用いたが、つねに1ではないので、ここでは分かりやすく10の場合を示した。）

※def：パラメータ数

図14. 階層ベイズを用いた有害事象の推定

併用を考慮しない解析よりも個々の医薬品の有害事象の特徴をよりよく抽出していると考えられた。また、本事例で示したように、解析対象とした元データの分布が大きくゆがんでいる場合には、混合分布モデルなど現実の分布に近い確率分布を考慮に入れて解析する必要がある。

以上、ベイズ統計を用いた解析は、従来は解析が不可能であった複数の医薬品の使用など臨床現場のより複雑

な要因を含むデータの解析を可能にし、医薬品の安全情報の解析に役立つと考えられた。さらにベイズ統計の優れた点として、新たに蓄積・更新されるデータを生かしたベイズ更新ができること、またその時点での新しい医学的知見を取り入れた統計モデルを用いて、より適切な有害事象の解析に繋げていくことが出来ることが考えられる。

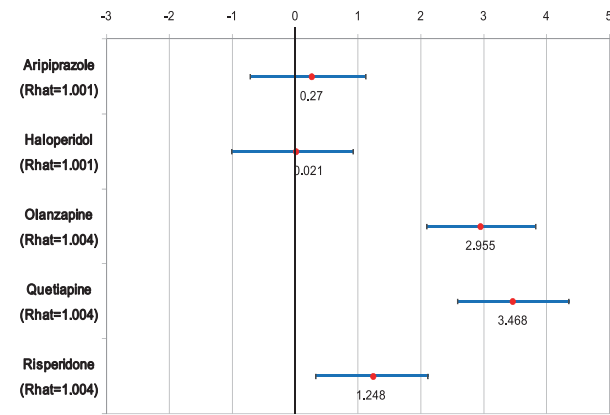


図15. 糖尿病報告における抗精神病薬の対数オッズ比の推定(中央値と95%信用区間)

表22. 糖尿病報告における抗精神病薬の対数オッズ比の推定

	median	2.5%	97.5%	mean	SD
a1(Aripiprazole)	0.270	-0.709	1.131	0.253	0.458
a2(Haloperidol)	0.021	-1.002	0.929	0.009	0.481
a3(Olanzapine)	2.955	2.102	3.834	2.958	0.433
a4(Quetiapine)	3.468	2.592	4.360	3.469	0.442
a5(Risperidone)	1.248	0.335	2.119	1.240	0.446
a1 × a2	0.281	-0.981	1.420	0.265	0.605
a1 × a3	0.115	-0.968	1.294	0.123	0.567
a1 × a4	0.314	-0.790	1.503	0.324	0.577
a1 × a5	-0.133	-1.274	0.977	-0.134	0.571
a2 × a3	-0.268	-1.344	0.860	-0.261	0.561
a2 × a4	0.476	-0.655	1.602	0.479	0.576
a2 × a5	-0.043	-1.190	1.118	-0.046	0.579
a3 × a4	-1.737	-2.853	-0.679	-1.742	0.544
a3 × a5	-0.425	-1.564	0.675	-0.428	0.571
a4 × a5	-0.273	-1.368	0.801	-0.281	0.550
a0	-5.461	-5.478	-5.443	-5.461	0.009

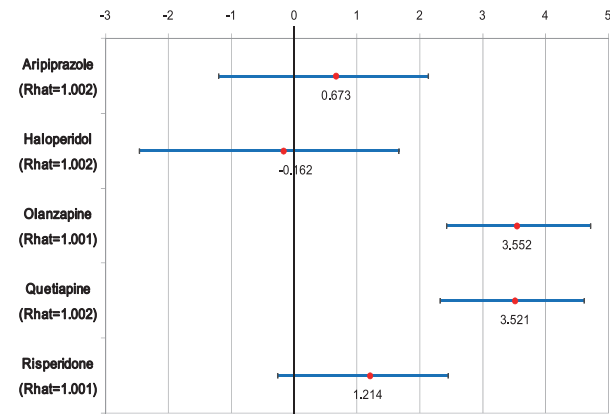


図16. 糖尿病性ケトアシドーシス報告における抗精神病薬の対数オッズ比の推定(中央値と95%信用区間)

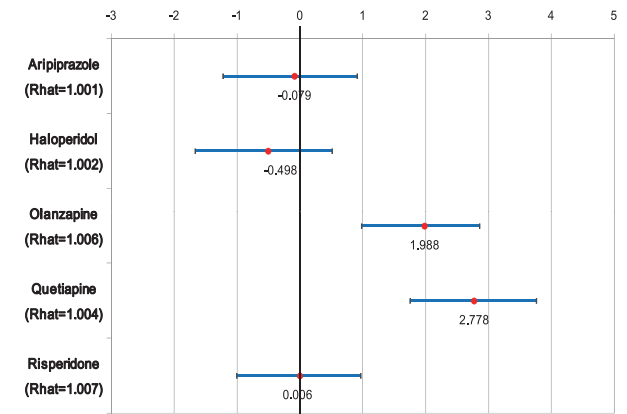


図17. 膵炎報告における抗精神病薬の対数オッズ比の推定(中央値と95%信用区間)

4. 大規模副作用報告データ解析の有用性と意義

医薬品の安全性、有効性における課題で bevacizumab の適応取り消しの背景には安全性の問題があることを述べたが、AERSに報告されている bevacizumab の有害事象を表23にまとめた。報告されている bevacizumab の有害事象報告症例数は17,808件と他の医薬品と比べても多く(血栓症, 血球障害に関する報告が多い), また PRR 順の解析からは各種の消化管穿孔が特徴的であることが分かる。今回, bevacizumab は paclitaxel との併用による乳癌への適応が削除されたが, 報告有害事象を適応別にまとめると結腸直腸癌, 非小細胞肺癌, 乳癌の順で多いことが分かる(図18)。また, 図19には適応別に bevacizumab の併用薬を示した。転移性結腸直腸癌では fluorouracil, 非小細胞肺癌では carboplatin, 乳癌では paclitaxel との併用が多いこと, また bevacizumab は眼科の黄斑変性の治療に使われていることが分

かる。このように, 大規模副作用症例報告データベースの解析は, 医薬品の安全性を考える上においてさまざまな情報を我々にもたらしてくれる。

以上, ここで検討した AERS は自発報告にもとづく副作用データベースであることから, 当該医薬品の販売量である分母を知ることができない統計学上の弱点を持つが, 報告数410万件, 307万症例の世界から集められた膨大なデータは, 医薬品の安全性を考える上で貴重な情報である。またこうした大規模データは報告数が多いことから悉皆的な性格を持ち, その解析は医学的にも統計学的にも新しい研究領域である。医薬品の評価において, デザインされた介入試験のみが医薬品の評価ではなく, 現在の IT 時代に我々が工夫すれば集めることができる現実の大量データからも精度は落ちるが, 科学的な推論は可能であり, その解析(複数の背景要因を含む膨大な大規模データからの科学的な帰納的推論)は, 現実

表23 Bevacizumab における有害事象報告 (頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	702	下痢	1,091	2.16	1	273	悪性神経腫	133.45	14
2	388	脱水	876	4.65	2	121	直腸穿孔	113.42	39
3	202	疾患進行	717	8.80	3	57	網膜色素上皮剥離	109.76	87
4	453	肺塞栓症	526	3.87	4	295	腫瘍穿孔	96.98	13
5	217	悪性新生物進行	515	8.45	5	273	胃腸吻合部漏出	82.83	14
6	704	貧血	467	2.15	6	18	消化管穿孔	82.30	224
7	584	ヘモグロビン減少	450	2.90	7	255	サイトカインストーム	76.26	16
8	240	発熱性好中球減少症	387	7.62	8	111	網膜色素上皮裂孔	74.24	45
9	601	好中球減少症	378	2.78	9	105	硝子体炎	54.18	48
10	448	深部静脈血栓症	369	3.89	10	104	鼻中隔穿孔	53.21	49
11	649	敗血症	366	2.45	11	38	眼内炎	43.20	144
12	517	胸水	308	3.38	12	229	吻合合併症	40.11	18
13	469	全身健康状態低下	282	3.75	13	150	回腸穿孔	33.17	29
14	195	粘膜の炎症	279	9.09	14	295	膀胱穿孔	31.87	13
15	603	白血球数減少	272	2.76	15	189	腸管皮膚瘻	31.32	23
16	668	血小板数減少	265	2.34	16	203	転移性結腸直腸癌	28.15	21
17	533	鼻出血	233	3.29	17	237	吻合部漏出	26.52	17
18	11	消化管穿孔	224	82.30	18	165	女性生殖器瘻	25.64	26
19	717	胃腸出血	215	2.06	19	165	腫瘍壊死	25.35	26
20	709	感染	214	2.12	20	50	可逆性後白質脳症症候群	25.12	106

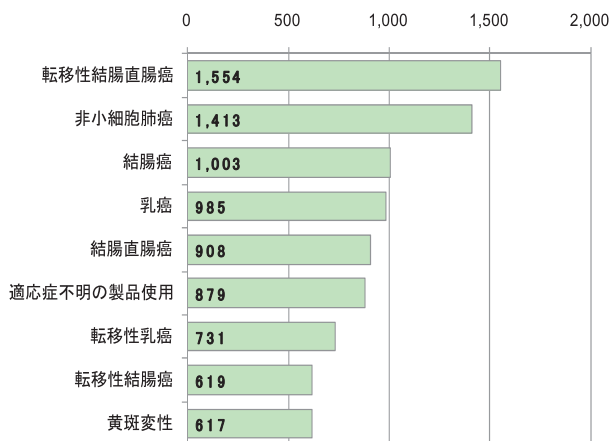


図18. Bevacizumab の有害事象報告における適応(全症例数: 17,808症例)

の市販後の医薬品の安全性確保において重要であるとともに新しい研究分野である。これらの自発報告による副作用データの解析・評価は、世界的にも開発途上の課題であり、研究の推進が強く求められている領域である。また、統計学的にもこうした大規模な観察データの解析は、二値の多次元データにどのような確率分布を考えベイズモデルを立て解析するのか、非常に稀な事象と通常の頻度を併せ持つ大規模データにどのようなデータ空間、多様体空間を考えて解析するかなどデータ解析の面からも興味は尽きない。

## 5. 今後のレギュラトリー・サイエンスにおける課題

これまで医薬品、食品、化学物質の安全性の仕事をする中で特に考えることは、レギュラトリー・サイエンスとしてこれらの評価を行うには、医学、薬学の知識に加えて、統計学、疫学の知識が必要であることである。レギュラトリー・サイエンスとして、エビデンスにもとづき評価するには、得られたデータを統計学的に評価できると共に、医療現場から得られる疫学データも評価ができる必要がある。

今、世界では大規模な疫学データを用いた解析により、医薬品の安全性、有効性の評価が大きく変わろうとしている。9年前に安全情報部を始めたころは、EBMは臨床治験のメタアナリシスなどの有効性の評価に限られており、医薬品の安全性への適用はむずかしいと考えられていた。しかし、最近では大規模なコホート研究や大規模な行政データとのレコードリンケージにより、医薬品の安全性に関する疫学データが解析され、米国、EUではこれらの解析結果を医薬品の行政施策や規制に生かし、医薬品の安全性を確保しようとする時代になっている。これからの医薬品、食品、化学物質の安全性の研究には、統計学、疫学、数学の知識は必須であり、そのためには、国衛研の中でのしっかりした数理科学の分野の充実が必要であり、今後国衛研はこうした分野でも大きな貢献をしなければいけないと思う。



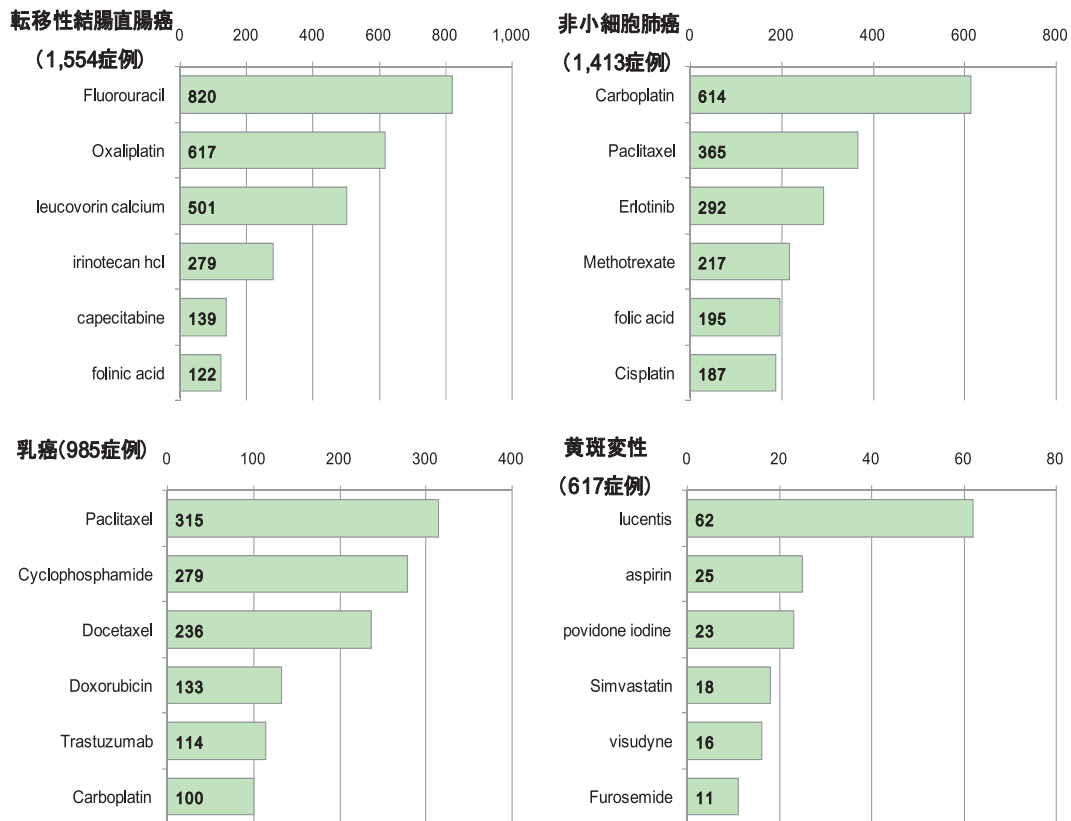


図19. Bevacizumab の有害事象報告における適応別併用薬

### 終わりに

稿を終えるにあたり、国衛研で医薬品、食品、化学物質の安全性を考える中で、多くのことを学びながら仕事が出来たことに感謝したい。安全情報という重い責務を果たしてこられたのは、一意に安全情報部の皆さんの仕事によるものである。最後に、安全情報部の立ち上げからご協力頂いた山本 都さんをはじめとする安全情報部の皆さん、医薬品を担当して頂いた第1室、食品微生物を担当して頂いた第2室、食品化学物質を担当して頂いた第3室、化学物質を担当して頂いた第4室の安全情報部の皆さんに深く感謝したい。また、データ解析にご協力頂いた牧内隆司さん、石田和也さん、臨床の立場からdiscussionして頂いた吉南病院の長嶺敬彦先生をはじめとする仕事を一緒にして頂いた方々、また国衛研で仕事をするに当たりお世話になった多くの方々に深く感謝したい。

### 参考文献

- 1) Kuehn B. M.: *JAMA*, **303**, 1582-1584 (2010)
- 2) 大田有子, 天沼喜美子, 森川 馨: 医学のあゆみ, **235**, 1143-1148 (2010)
- 3) 大田有子, 天沼喜美子, 森川 馨: 医学のあゆみ, **235**, 1229-1233 (2010)
- 4) Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS: *CMAJ*, **176**, 627-32 (2007)
- 5) 天沼喜美子, 森川 馨: 医薬ジャーナル, **47**, 131-138 (2011)
- 6) Hayes D. F.: *JAMA*, **305**, 506-508 (2011)
- 7) Ranpura V., Hapani S., Wu S.: *JAMA*, **305**, 487-494 (2011)
- 8) Nalluri S. R., Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S.: *JAMA*, **300**, 2277-42285 (2008)
- 9) FDA NEWS RELEASE: June 21, 2010  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm>
- 10) GAO report, FDA Needs to Enhance Its Oversight of Drugs Approved on the Basis of Surrogate Endpoints (Sep. 21, 2010), <http://www.gao.gov/new.items/d09866.pdf>
- 11) Rosen C. J.: *N Engl J Med.*, **363**, 803-806 (2010)
- 12) Dhruva S. S., Redberg R. F.: *JAMA*, **304**, 2172-2173 (2010)

- 13) 厚生労働科学研究費創薬総合研究推進事業研究成果普及事業, 「FDA 大規模副作用症例データベース (AERS) を用いた医薬品安全情報の解析」(2008) (主任研究者 森川 馨)
- 14) 厚生労働科学研究費創薬総合研究推進事業研究成果普及事業, 「大規模副作用症例データベースを用いた医薬品安全情報の解析」(2009) (主任研究者 森川 馨)
- 15) 厚生労働科学研究費創薬総合研究推進事業研究成果普及事業, 「大規模副作用症例データベースの解析とファーマコビジランス計画」(2010) (主任研究者 森川 馨)
- 16) Evans S. J., Waller P. C., Davis S.: *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **10**, 483-486 (2001).
- 17) <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>