

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460209

研究課題名(和文) 医薬品安全性情報創出を目指し有害事象自発報告データの持つ弱点への対応策を確立する

研究課題名(英文) Identify the method to compensate for the weaknesses of the spontaneous adverse event reporting system database

研究代表者

角山 香織 (Kadoyama, Kaori)

大阪薬科大学・薬学部・准教授(移行)

研究者番号：10571391

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、有害事象自発報告データの弱点を理解しその対応策を確立することを目的として実施した。各種統計学的手法から得られる解析結果から、市販後の安全監視にはRORが、薬剤疫学的研究にはEBGMがより適していることが示唆された。また、解析対象薬剤の実臨床上の適応患者層に応じて、年齢や性別による層別解析を実施する必要があることが明らかとなった。さらに、同効薬の場合、データベースに登録される有害事象数は、薬剤の発売順序や有害事象の重篤度の影響を受けることが示された。これらの点を考慮することで、統計学的手法による解析とその結果の解釈を適切に実施できるようになることが示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to identify the method to compensate for the weaknesses of the spontaneous adverse event reporting system database. Associations with adverse events were analyzed for various drugs, using PRR, ROR, IC, and EBGM. These results were suggested that the ROR method was more appropriate for pharmacovigilance and the EBGM method was more suitable for pharmacoepidemiological studies. In addition, these results became clear that it is necessary to perform stratified analysis by age and gender according to the actual clinically adapted patient layer of the drug to be analyzed. Furthermore, these results were shown that the number of adverse events registered in JADER was affected by the marketed order of drugs and the seriousness of adverse events among the same drug efficacy. By considering these points, it was suggested that analysis by signal detection method and interpretation of the results can be appropriately implemented.

研究分野：医療薬学

キーワード：有害事象自発報告 FAERS JADER シグナル検出 データベース 発現時期 層別解析

### 1. 研究開始当初の背景

市販前の臨床治験には、患者の年齢、原疾患の病態、合併症や併用薬が限られている、まれな副作用の検出には症例数が少ないなどの限界がある。それゆえ、市販前臨床治験から得られる医薬品の安全性情報にもおのずと限界がある。したがって、医薬品の実際の使用状況を反映した市販後の有害事象情報を収集・加工し、安全性情報として医療現場へ提供することは、医薬品の安全性確保に重要である。

市販後の有害事象情報の収集方法の1つとして、有害事象自発報告システムがある。米国食品医薬品局が運営する有害事象自発報告システム (FAERS) は、医療関係者だけでなく患者からの有害事象情報も含み、現在までに400万件以上の膨大なデータを保有している。申請者は、FAERS データベースは医薬品の実際の使用状況を反映した有害事象の情報源として非常に貴重であると考えた。また、近年、このような膨大なデータに統計学的手法を適用することにより、医薬品と有害事象の関連性が有意な場合、シグナルとして検出し、その関連性の強弱を定量的に表現できるようになった。しかしながら、各種統計学的手法から得られる解析結果の手法間の特徴については、現在も議論が続いている。

これまで、申請者は、過敏症反応や消化器症状、血液障害などについてFAERS データベースに統計学的手法を適用して各種抗がん剤との関連性を解析し、関連性の強弱は臨床上の知見と概ね矛盾しないことを確認してきた (Kadoyama et al., 2011)。また、得られた解析結果が妥当性のある結果であると判断するためには、FAERS データベース上に登録された医薬品と有害事象との組合せの数が重要な因子の1つであることを明らかにした (Kadoyama et al., 2011、Sakaeda, Kadoyama et al., 2011)。

一方、申請者は、有害事象自発報告データの解析では、疾患由来の症状も医薬品に関連した有害事象として検出されることを明らかにした (Kadoyama et al., 2012)。また、有害事象自発報告システムには元来いくつかの弱点があることも指摘されている。

### 2. 研究の目的

有害事象自発報告データに基づく新たな安全性情報の創出を目指し、統計学的手法による解析とその結果の解釈を適切に実施するために、有害事象自発報告データの弱点を理解しその対応策を確立することを目的として、(1) 各種統計学的手法から得られる解析結果の特徴を明確にし、(2) 患者背景 (年齢、性別、原疾患、併用薬等) が解析結果に与える影響及び(3) 医薬品の販売経過年数、製薬企業等の安全性情報発出が解析結果に与える影響を明確にする。

### 3. 研究の方法

本研究では、FAERS および JADER を用いて、以下の(1)～(3)の解析を遂行した。

#### (1) 各種統計学的手法から得られる解析結果の特徴の把握

まず、FAERS データベースを用い、2004年から2009年の6年間に登録された有害事象と各国の公的機関 (行政当局) が使用している4種の統計学的手法 (PRR, ROR, IC, EBGM) を用いて、16薬剤 (シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、フルオロウラシル、カペシタピン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、ロスバスタチン、ワーファリン、アスピリン、クロピドグレル、オメプラゾール、エソメプラゾール、コリスチン、チゲサイクリン) の有害事象について解析しシグナルを検出した。得られたシグナルの統計学的手法間の相違を調査するとともに、得られた統計学的指標値 (スコア) について統計学的手法間の相関を調査した。その後、データベースの調査対象期間を1997年から2011年の14年間、さらに1997年から2014年の17年間に拡大するとともに、対象薬剤を順次追加し、その普遍性を検証した。

#### (2) 患者背景が解析結果に与える影響

患者背景として、有害事象自発報告データに登録された情報のうち、欠損値の比較的小さい年齢と性別に注目し、これらにより層別解析した場合に得られるシグナルを比較した。対象薬剤は、スタチン系薬剤 (プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチン)、抗精神病薬 (ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、クロザピン、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール)、多発性骨髄腫治療薬 (サリドマイド、レナリドミド、シクロホスファミド、デキサメタゾン、ドキシルピシン、プレドニゾロン、ピンクリスチン、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、メルファラン) とした。

#### (3) 医薬品の販売経過年数、製薬企業等からの安全性情報発出が解析結果に与える影響

製薬企業等からの安全性情報の1つとして「SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation」が2014年6月に日本糖尿病学会から発出され、2016年5月には改訂版が発表された。これを受け、本邦の有害事象自発報告データである医薬品副作用データベース (JADER) は製薬企業等からの安全性情報発出によりシグナル検出結果に与える影響を調査するために適したデータベースであるか、その妥当性を検討した。対象薬剤として、SGLT2阻害剤 (イブラグリフロジン、ダパグリフロジン、トホグリフロジン、ルセオグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン) の皮膚障害の報告件数、発現時期を各製薬企

業が公表している市販後1年間の副作用発現状況に関する報告書（報告書）と比較した。

#### 4. 研究成果

(1) 各種統計学的手法から得られる解析結果の特徴の把握

16 薬剤について、「3. 研究の方法」で示した方法で FAERS データベースを解析し、シグナルとして検出された有害事象の数およびスコアを比較した。その結果、シグナルとして検出される有害事象の数は ROR が最も多く EBGM が最も少ないこと(図1)、また、EBGM でシグナルとして検出された有害事象は全て ROR でシグナルとして検出された有害事象に包含されること等の特徴を明らかにした。これらの関係性は、データベースの調査対象期間を延長した場合や対象薬剤を追加した場合も保たれることも確認した。これらのことから、ROR はわずかでも医薬品との関連性が疑われる有害事象の検出に優れ、EBGM は医薬品との関連性のより強い有害事象の検出に優れていると考えられ、医薬品の市販後の安全監視には ROR が、同種同効薬の有害事象プロファイルの比較といった薬剤疫学的研究には EBGM がより適していることが示唆された。

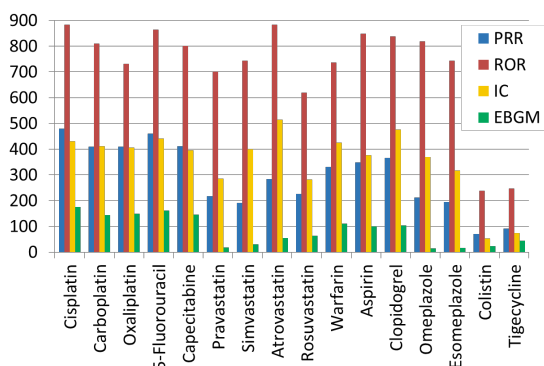


図1 シグナルとして検出された有害事象数

(2) 患者背景が解析結果に与える影響

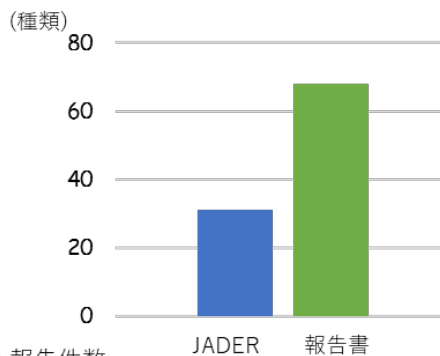
患者背景のうち性別と年齢の影響について、「3. 研究の方法」に示した方法で各種薬剤について解析を実施した。その結果、解析対象薬剤に関わらず性別や年齢といった層別解析の有無により、注目した有害事象に関してシグナル検出結果が変動する、すなわちデータベース全体を対象とした解析ではシグナルとして検出されないが、性別あるいは年齢で層別解析するとシグナルとして検出される場合やその逆の事象が起こることが明らかとなった。したがって、解析対象薬剤の実臨床上の適応患者層を考慮して、データベース全体を解析対象とするのか、層別解析を実施するのか判断する必要があることが明らかとなった。また、性別や年齢がリスクファクターとなりうる既知の有害事象について、解析結果は臨床上の知見と概ね一致したことから、これらの層別解析を行うことで新規に得られた知見に関しては、実臨床に

注意喚起するに値する情報となることが示唆された。

(3) 医薬品の販売経過年数、製薬企業等からの安全性情報発出が解析結果に与える影響

JADER は製薬企業等からの安全性情報発出によりシグナル検出結果に与える影響を調査するために適したデータベースであるか、「3. 研究の方法」で示した方法で解析した。その結果、JADER から抽出された皮膚障害関連事象の種類は、報告書のそれに比べ約半数にとどまっており(図2)、その報告件数による順位も必ずしも一致せず、特に湿疹、発疹やそう痒症といった軽微ともとれる有害事象で顕著に報告件数、全報告数に占める割合に差があること等が明らかになった。これらは、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度が主に重篤な副作用の情報収集に重点をおいていることを反映しているものと考えられた。また、JADER から抽出された全有害事象報告件数は成分によりかなりの開きが見られたが、これは、イブラグリフロジンが最も早く発売され、次いでダバグリフロジン、トホグリフロジン、ルセオグリフロジンが同時期に、その後カナグリフロジン、エンパグリフロジンの順で発売されていることから、各成分の発売時期の影響を受けている可能性が考えられた。今回の調査では、皮膚障害関連事象発現までの期間を算出できる報告件数が 50%を超えており、JADER は各成分による皮膚障害関連事象発現時期の傾向の把握

a) 用語の種類



b) 報告件数

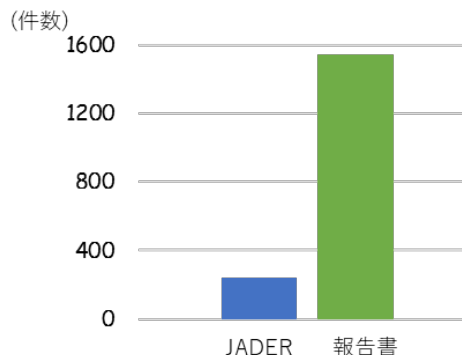


図2 JADER および報告書から抽出された皮膚障害関連事象の比較 (SGLT2 阻害剤 6 成分の合計、グラフ内の数字は件数をあらわす)

に有用であることが示唆された。これらのことから、JADER は重篤な有害事象のシグナル検出には適しているものの、重篤化する前に対処されたものや軽微なものに関しては、市販後調査等から情報を補完することで JADER の弱点を補完できるものと考えられた。

#### <引用文献>

Kadoyama K, Sakaeda T, Tamon A, Okuno Y, Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, *Biol Pharm Bull.*, 35, 967-970, 2012.

Kadoyama K, Kuwahara A, Yamamori M, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y, Hypersensitivity reactions to anticancer agents: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, *AERS, J Exp Clin Cancer Res.*, 30, 93, 2011.

Sakaeda T, Kadoyama K, Yabuuchi H, Nijima S, Seki K, Shiraiishi Y, Okuno Y, Platinum agent-induced hypersensitivity reactions: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, *AERS, Int J Med Sci.*, 8, 332-338, 2011.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Miura M, Kuwahara A, Tomozawa A, Omae N, Yamamori M, Kadoyama K, Sakaeda T, Lower Body Mass Index is a Risk Factor for In-Hospital Mortality of Elderly Japanese Patients Treated with Ampicillin/sulbactam., *Int J Med Sci.* 13(10), 749-753, 2016 (査読有) doi:10.7150/ijms.16090

Kimura G, Kadoyama K, JB Brown, Nakamura T, Miki I, Nishiguchi K, Sakaeda T, and Okuno Y, Antipsychotics-associated serious adverse events in children: an analysis of the FAERS database., *Int J Med Sci.* 12(2), 135-140, 2015 (査読有) doi: 10.7150/ijms.10453

Sakaeda T, Kadoyama K, Minami K, and Okuno Y, Commonality of drug-associated adverse events detected by 4 commonly used data mining algorithms., *Int J Med Sci.* 11(5), 461-465, 2014 (査読有) doi: 10.7150/ijms.7967

[学会発表](計 8 件)

角山香織、多門啓子、細畑圭子、内田まやこ、中村任、岩永一範、中村敏明、SGLT2 阻害薬の皮膚障害関連事象発現状況に関

する市販後調査報告と JADER の比較からみた JADER の特徴、日本薬剤疫学会、2016 年 11 月 18-19 日、みやこめっせ(京都府勧業会館)(京都府・京都市)

Inoba A, Kadoyama K, Minami K, Tamon A, Tsuda M, Sakaeda T, Okuno Y, Anti-multiple myeloma drug-associated taste dysfunction: An analysis of the FAERS database, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference, 2015.11.25-27, Bangkok, Thailand

井野場郁乃、角山香織、南景子、多門啓子、津田真弘、柴田敏之、奥野恭史、FDA 大規模有害事象自発報告データベースを用いた多発性骨髄腫治療薬投与に伴う味覚障害の解析、第 25 回日本医療薬学会年会、2015 年 11 月 21-23 日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

佐伯克久、角山香織、柴田敏之、奥野恭史、FDA 大規模有害事象自発報告システムを用いた抗悪性腫瘍薬の過敏症反応の解析、第 35 回日本臨床薬理学会、2014 年 12 月 4-6 日、ひめぎんホール(愛媛県県民文化会館)(愛媛県・松山市)

井野場郁乃、角山香織、木村豪仁、柴田敏之、奥野恭史、FDA 大規模データベースを用いた抗精神病薬投与に伴う QT 延長における性差の解析、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 27-30 日、熊本大学他(熊本県・熊本市)

Kimura G, Murakami H, Sakaeda T,

Kadoyama K, and Okuno Y, Statin-Associated Muscular Events: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System., The 5<sup>th</sup> International Conference on the Fixed Dose of Single Tablet Combinations in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, 2013.11.21-24, Bangkok, Thailand

南景子、柴田敏之、角山香織、奥野恭史、医薬品と有害事象の因果関係に関するシグナル検出法の比較 FDA 大規模有害事象自発報告データベースを用いて、第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2013 年 10 月 12 日、同志社女子大学京田辺キャンパス(京都府・京田辺市)

木村豪仁、角山香織、多門啓子、奥野恭史、柴田敏之、FDA 大規模有害事象自発報告データベースを用いた小児における抗精神病薬の有害事象の解析、第 23 回日本医療薬学会年会、2013 年 9 月 21-22 日、仙台国際センター他(宮城県・仙台市)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

角山 香織 (KADOYAMA KAORI)  
大阪薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：10571391

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )