

# **PMDA医薬品副作用データベース (JADAER) を用いた統計解析ソフト`R`による 各種安全性シグナルの解析**



**近畿大学 薬学部**  
KINKI UNIVERSITY

**朴ピナウル、 冢瀬諒、 青山友紀、 増井怜香  
臨床薬学部門 臨床薬剤情報学分野研究室**

# 目次

## ◆ 研究背景

- ✓ 有害事象自発報告とは
- ✓ 有害事象自発報告システムによるデータベース
- ✓ 安全性シグナルの解析

## ◆ 研究動機

- ✓ 問題点
- ✓ 着眼点
- ✓ 問題の解決

## ◆ 研究目的

## ◆ 方法

## ◆ 結果

## ◆ 結果のまとめ

## ◆ 今後の展望

# 研究背景（有害事象報告の義務）

- **薬事法第77条の4の2**により、医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器の製造販売業者、そして、薬局、病院、診療所などの開設者又は医療関係者は医薬品の使用によるものと疑われる疾病、障害もしくは死亡の発生に関する事項を知った場合において、保険衛生上の危害又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、その旨を**厚生労働大臣に報告しなければならない**とされている。
- これらの報告が長年行われた結果、**医薬品の使用による安全性にかかわる内容を含むというビックデータ**となった。このビックデータを活用することは必要であり、かつ有用であると考えられる。そしてこのようなビックデータを有害事象自発報告データベースと呼ぶ。


有害事象  
自発報告



  
Health professional

EVENT

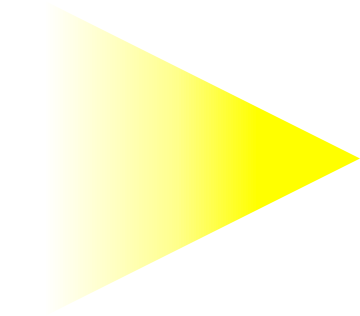
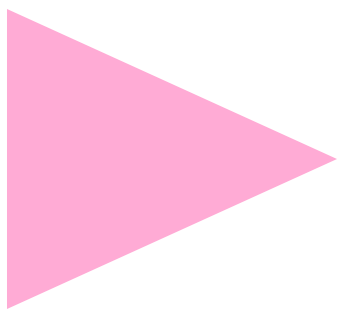


  
Patient

PMDA

# 研究背景（現在公開のデータベース）

- **平成15年7月の薬事法改正**により同法第77条の4の5第3項の規定に基づき、**平成16年4月からは独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に対して報告することが義務づけられた**。2012年からPMDAにより副作用が疑われる症例報告のデータとして **Japanese Adverse Drug Event Report database(JADER)** をWEBで公開している。
- PMDA JADER は2004年度以降の約200万件の組み合わせ報告数がある膨大なデータベースであり、医薬品の安全性と評価のための市販後調査のデータソースである。



# 研究背景（期待されていること）

- 医薬品市販後の安全性情報の活用として、**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、その適正使用において必要かつ重要**である。設定された条件が無く、臨床現場からの直接的な自発報告データは、交絡因子が多いと考えられる一方で期待され、医薬品安全性監視のゲートウェイとして**今まで知られていなかった意味のある結果を見出す可能性**有用と考えられる。
- また、有害事象自発報告によるデータは医薬品と有害事象は必ず報告に含まれているため、医薬品と有害事象の関連性のシグナル検出のためのデータマイニングに有用である。これらのデータを用いて、**医薬品の有害事象の発現傾向をつかむことは、重篤な有害事象や長期使用により有害事象の重症化が懸念される医薬品の選択する医師の決定において、非常に大きな価値**を持っている。

**数値化・可視化**

**医薬品の適正使用**

**テーラーメイド医療**

**有害事象への対応効率化**

**患者のQOL向上**

# 研究背景（安全性シグナル解析とは？）

医薬品による有害事象の**発現傾向を明確**にするために、**安全性シグナルを算出し数値化する手法**が知られている。

自発報告によるデータソースの解析において、シグナルを求める手法として代表的なものに英国の Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency(MHRA) で使用する Proportional Reporting Ratios(PRR) ,オランダの Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb で使用する Reporting Odds Ratio(ROR) , WHO で使用する Bayesian Confidence Propagation Neural Network(BCPNN) ,そして米国 FDA で使用する Gamma-Poisson Shrinker(GPS) などがある<sup>6,7)</sup>。これらの4種の手法は安全性シグナルを検出するその感度や特異度がそれぞれ異なる特徴を持っている。

**表.1 安全性シグナル4種(PRR・ROR・IC・EBGM)**

基準	シグナル検出指標	シグナル検出基準（閾値）
PRR(MHRA)イギリス	PRR、 $\chi^2$ 、n数	PRR $\geq$ 2、 $\chi^2 \geq$ 4、n11 $\geq$ 3
ROR(Lareb)オランダ	ROR	ROR(95%信頼区間下限値) $>$ 1
BCPNN(WHO)	IC	IC025(95%信頼区間下限値) $>$ 0
GPS(FDA)米国	EBGM	E B 05 $\geq$ 2

# 研究背景（安全性シグナル解析手法）

安全性シグナルを求める4種の手法は下記の式より確立している。

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

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

$$ROR = \frac{(n_{11}/n_{21})}{(n_{12}/n_{22})} = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

$$E(IC) = \log \frac{(n_{11} + \gamma_{11})(n_{++} + \alpha)(n_{++} + \beta)}{(n_{++} + \gamma)(n_{1+} + \alpha_1)(n_{+1} + \beta_1)}$$

$$EBGM_{11} = 2^{EB \log 2_{11}}$$

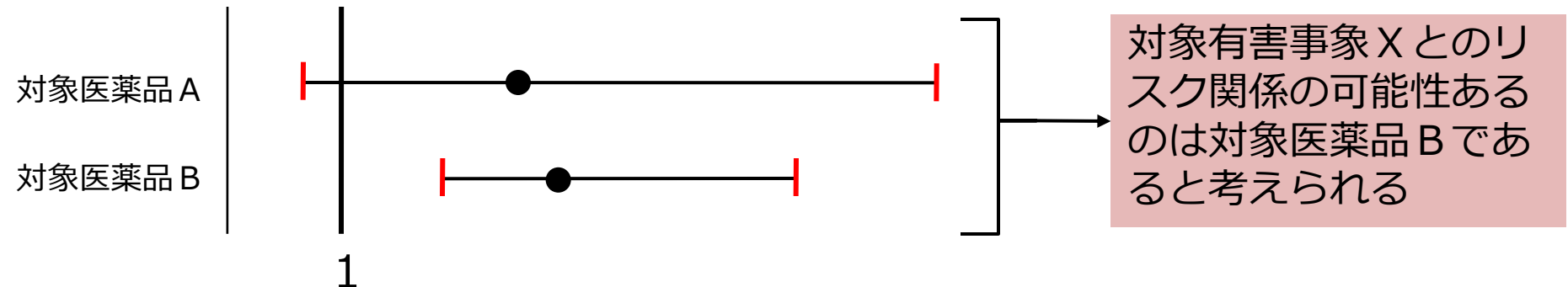
# 研究背景（安全性シグナル解析の例）

- ◆ 例としてRORの解析手法を紹介する。
- 対象医薬品と対象有害事象を設定し、それぞれにおける報告数をデータベースから抽出し**2×2分割表**のセルに該当する報告数を求める。

	対象有害事象	対象外有害事象	
対象医薬品	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{1+}$
対象外医薬品	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{2+}$
	$n_{+1}$	$n_{+2}$	$n_{++}$

$$ROR = \frac{(n_{11}/n_{21})}{(n_{12}/n_{22})} = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

- それぞれの報告数をRORの式に代入し算出する。
- 算出された値と95%の信頼区間と表.1にあるシグナル検出基準に基づいて、**信頼区間の下限値が1を超える値**であると、対象医薬品と有害事象において有意な**リスク関係の潜在的可能性がある**と考えることができる。





# 研究動機（問題点①）

PRR、ROR、BCPNNはスライド7のように解析ができ小規模のデータではEXCELで、そして大規模のデータではVisual Analytics Platformでデータハンドリングにより解析可能である。

しかし、**GPSの解析において問題点があり解析できない状態**であった。

## ◆ソフトウェアの問題！

**GPSはベイジアン法に基づいて確立した手法**であるため、通常のEXCELでの関数などの機能では対応できないことが分かった。（BCPNNも同様にベイジアン法に基づいているが近似値を算出する手法が確立しているため解析可能である）

調べた結果、**ベイジアン法に対応できる統計解析ソフトウェア「R」**があることを知るが、（EXCELでは1048576行で制限がかかる）数百万件以上の大規模のデータをRで解析できるように加工することは**通常**の**末端（PC）では不可能**であった。

# 研究動機(問題点②&着目)

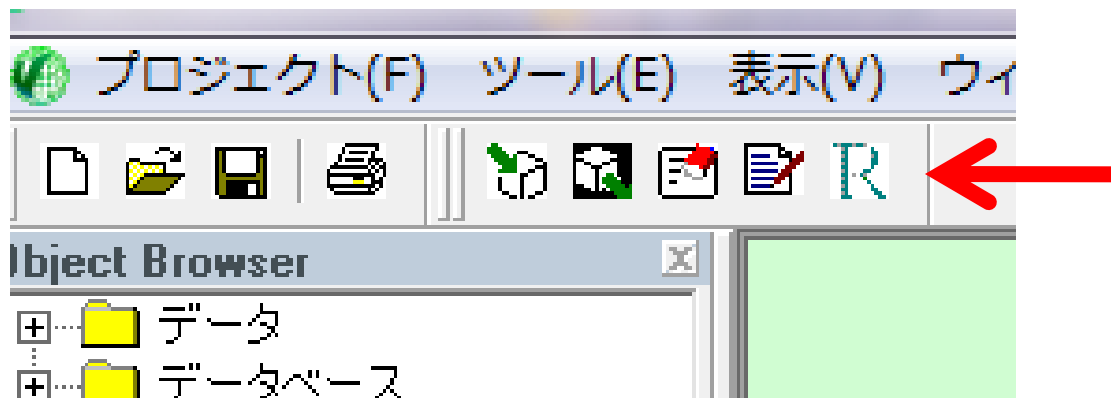
さらに、

## ◆末端 (PC) の問題！

つまり、大規模データを加工解析するためには通常のデスクトップではなく、いわゆる、業務用の末端を必要とするため**設備を整えるための経済的投資**を要求する。

そこで、

最近**Visual Analytics PlatformとRが連携**ができるようバージョンアップされたことに着目した。



# 研究動機(問題点の解決①)

## ◆データの加工が可能に！

前記のようにRに解析できるようにするためにデータを加工する下準備が必要である。

Visual Analytics Platformでは加工対象の**データの報告数が数千万件であっても解析可能**である。データの下準備の加工は Visual Analytics Platform 解決できる。

## ◆解析後のデータの整理が可能に！

Visual Analytics Platform とRの連携を用いなくとも加工したデータをエクスポートしてRのみでの解析は可能である。しかし問題は解析の後であった。

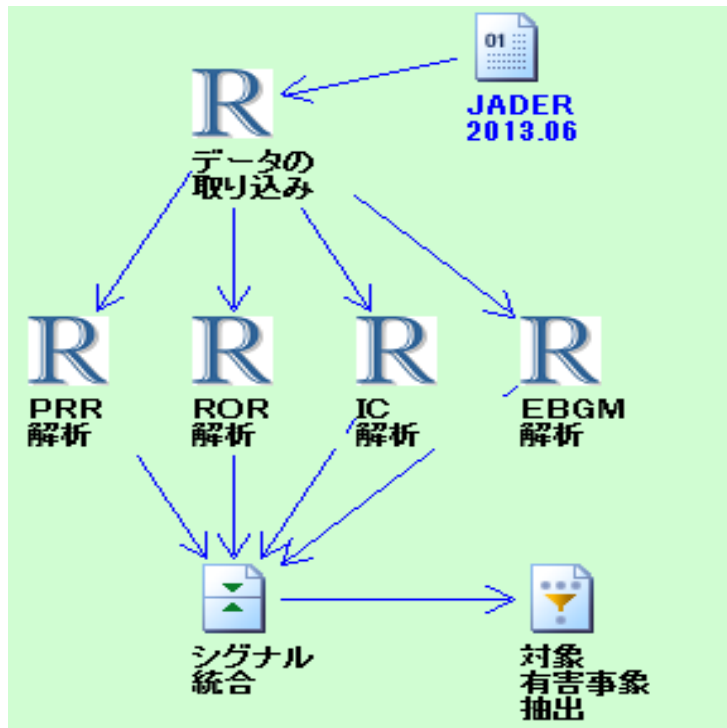
元のデータベースのように**解析結果も大量**であるため、テキスト形式（メモ帳、CSV）では**表示制限があり解析結果を見ることができない**。かつ、通常末端では表示制限かかった解析結果を表示させるために時間を必要とする。

しかし、**Visual Analytics Platform とRを用いると表示制限がなく**、セルにより区切られ解析結果の確認もしやすい。データビューより表示する時間もかからない。まさに、**ビジュアルによる確認がしやすくなった**。

# 研究動機(問題点の解決②)

## ◆経済的メリット！

Visual Analytics Platformは通常の末端で十分に稼働する。つまり、Visual Analytics Platform と R の連携を用いると大規模のデータであっても通常の末端で解析可能となる。追加の経済的投資をしなくても解決できたのも今回の大きな収穫である。

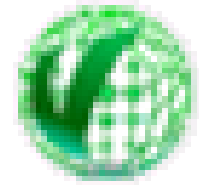


## ◆これらの、解決策を用いて

医薬品による特異的有害事象を特定するために、ファーストステップとしてスクリーニング作業がある。

今回、このスクリーニング作業にあたり、Visual Analytic PlatformとVAP連携による「R」を用いて表.1の4種類の安全性シグナル手法の解析を確立し、かつ、一括で処理できるように試みた。

# 研究目的



## リアルタイム解析アルゴリズムの確立 & 4種の安全性シグナルの一括処理の確立



FAERSそしてPMDA JADERのような自発報告システムによる有害事象のデータベースは定期的に更新される。その度に最新のデータを初めから解析しなくても良いように、つまり、最初に対象とするデータの入れ替えだけで解析ができるようなシステムは有用であると考えられる。

また、Visual Analytic Platformは、データ解析の1手順もしくはそれ以上の手順をアイコンとしてビジュアル化できるという利点を今回最大限に用いることにした。

これは、4種の安全性シグナルの解析をビジュアルで確認でき解析者が理解しやすくなり、データが新しく更新される度に、そのデータをアイコンとして入れ替えることだけで済む簡便な作業になるようにした。

# 方法（データベースについて）

使用データベースはJADERを用いる。データベースはデータに含まれている性質により4つに分けられている。

CSVファイルによりダウンロードすることが出来る。

---

## 症例一覧テーブル

### ・識別番号

- ・報告回数
- ・性別
- ・年齢
- ・身長
- ・体重
- ・報告年度・四半期
- ・状況
- ・報告の種類
- ・報告者の資格

## 医薬品情報 テーブル

・報告者の資格医薬品の  
関与

### ・医薬品 （一般名及び販売名）

- ・経路
- ・投与開始日
- ・投与終了日
- ・投与量
- ・分割投与回数
- ・使用理由
- ・被疑薬の処置
- ・再投与による再発の有無

## 副作用テーブル

### ・有害事象

- ・転帰
- ・副作用/有害事象の  
発現日

## 原疾患テーブル

・原疾患等

---

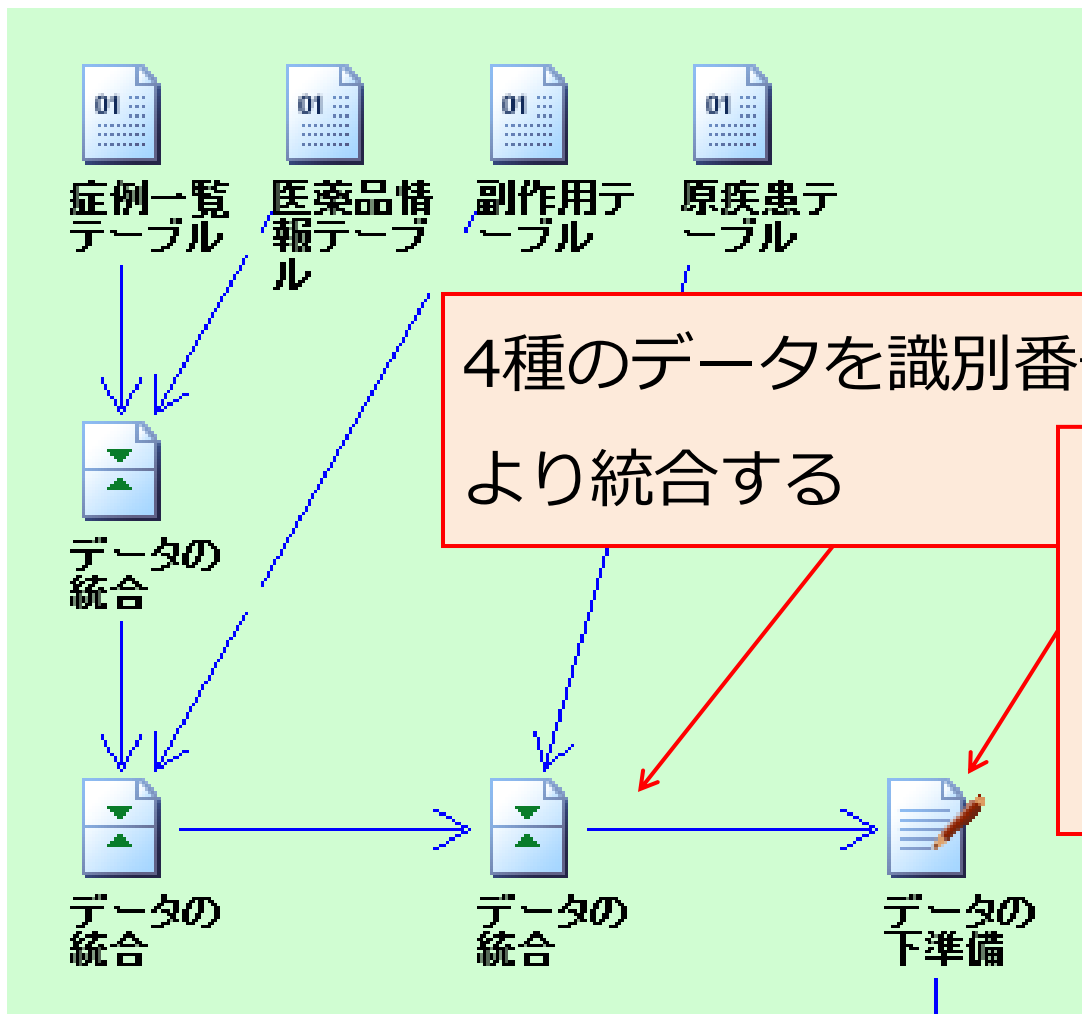
今回、用いる使用項目はスクリーニングの基本項目である、識別番号、医薬品（一般名及び販売名）、有害事象である。

# 方法（使用ソフトウェア）

下記のソフトウェアを用いる。

- ◆ Visual Analytics Platform 1.1.0
- ◆ R 2.5.1 (Free software)
- ◆ GPSの解析のためのRのオプション PhViD package

# 方法（データの下準備の流れ）



4種のデータを識別番号より統合する

重複した報告の重なりを避けるための重複除去と R に対応できるようなデータフレームの形に加工する

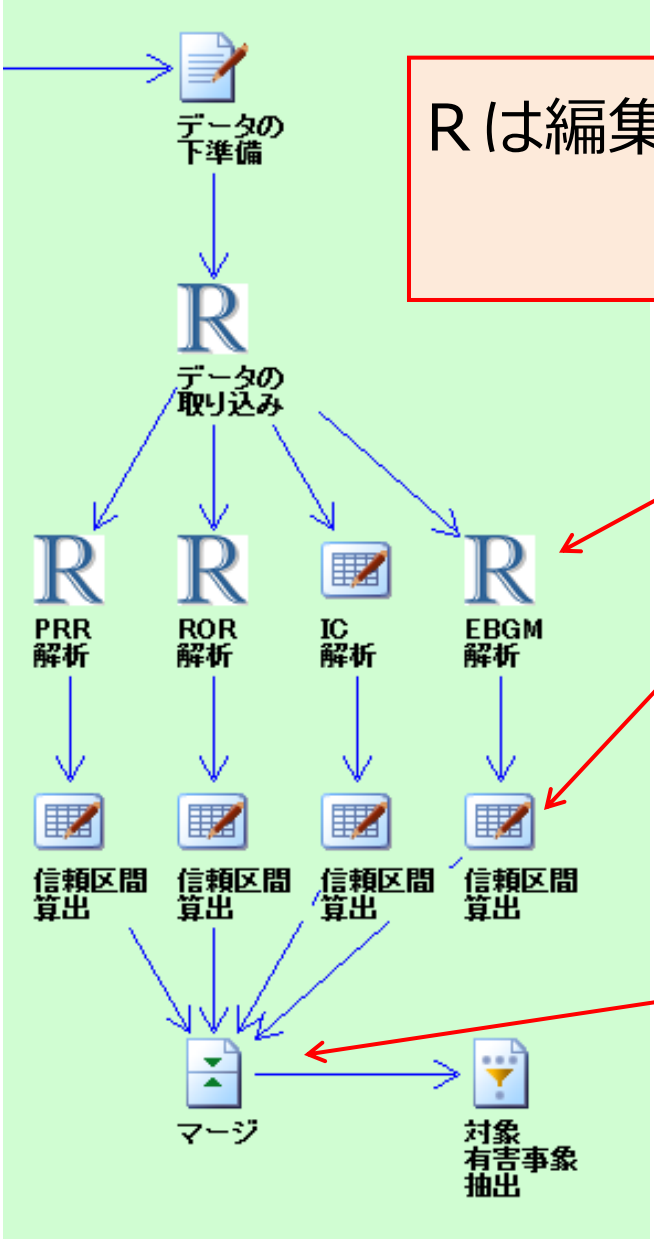


# 方法（データの下準備の流れ）

Rは編集画面で指定のスクリプトを入力し、解析する

信頼区間はデータハンドリングにより算出できる

この時点で、データベースの全ての、医薬品と有害事象の組み合わせのシグナルの結果が得られる。最後は、対象有害事象もしくは対象医薬品を抽出してシグナル検出を判定する。



# 結果（活用例の抽出対象有害事象）

今回対象とした有害事象は横紋筋融解症である。  
厚生労働省作成の重篤副作用マニュアルには下記の通り定義している。

## ◆横紋筋融解症

骨格筋の細胞が融解、壊死、することにより、  
筋肉の痛みや脱力などを生じる病態をいう。

対象とした有害事象の厚生労働省作成の重篤副作用マニュアルには使用により  
**比較的起こりやすいとされる医薬品**記載してある。

- HMG-CoA 還元酵素阻害薬
- 抗パーキンソン病薬
- フィブラート系高脂血症薬
- 麻酔薬
- 抗生物質ニューキノロン系)
- 筋弛緩剤
- 抗精神病薬

# 結果（活用例を用いたシグナル値の例）

まず、表.1の基準に基づいて、添付文書や重篤副作用マニュアルにより既に知られている、横紋筋融解症を比較的起こしやすいとされる脂質異常症用薬（HMG-CoA還元酵素阻害剤）における安全性シグナルの検出の有無を確認してみた。

横紋筋融解症	N11	PRR( $\chi^2$ ) (95% two-sided CI)	ROR (95% two-sided CI)	IC (95% two-sided CI)	EBGM (95% one-sided CI)
アトルバスタチン カルシウム水和物	315	4.58(866.01) (4.10-5.11)	4.72 (4.21-5.29)	2.15 (1.99-2.32)	4.45 (4.04)
ロスバスタチン カルシウム	132	4.29(330.05) (3.63-5.08)	4.42 (3.71-5.26)	2.06 (1.80-2.31)	4.12 (3.55)
シンバスタチン	65	4.72(187.55) (3.72-5.99)	4.87 (3.80-6.25)	2.15 (1.80-2.52)	4.43 (3.53)
ピタバスタチン カルシウム	89	4.07(203.22) (3.31-4.99)	4.18 (3.38-5.16)	1.97 (1.66-2.28)	3.84 (3.20)
フルバスタチン ナトリウム	61	4.07(138.90) (3.18-5.21)	4.18 (3.24-5.40)	1.95 (1.58-2.32)	3.76 (3.00)
プラバスタチン ナトリウム	128	2.63(127.84) (2.22-3.13)	2.67 (2.24-3.18)	1.37 (1.11-1.63)	2.54 (2.19)

**全ての安全性シグナルで検出が認められ既知の事実との相関性が見られた**

# 結果（活用例）

横紋筋融解症を対象に全ての医薬品に解析を行った結果  
安全性シグナル4種類全てにシグナルが検出された医薬品は28種類であった。

## 脂質異常症用薬

### (HMG-CoA還元酵素阻害剤)

アトルバスタチン  
ロスバスタチン  
シンバスタチン  
ピタバスタチン  
フルバスタチン  
プラバスタチン

## 脂質異常症用薬

### (フィブレート系薬剤)

ベザフィブレート  
フェノフィブレート

## 脂質異常症用薬(その他)

コレスチミド  
エゼチミブ

## 抗精神病薬

ブロナンセリン  
クロルプロマジン・プロメタジン配  
合剤  
クロルプロマジン  
リスペリドン  
ハロペリドール  
アリピプラゾール

## 催眠・鎮静薬

フルニトラゼパム  
**エスタゾラム**  
**クアゼパム**  
ニトラゼパム

## 漢方製剤

芍薬甘草湯

## 切迫早産治療薬

リトドリン

## パーキンソン・症候群治療薬

**ビペリデン**  
**トリヘキシフェニジル**

## 利尿薬

**インダパミド**

## 痛風・高尿酸血症治療薬

コルヒチン  
**ベンズブロマロン**

## 脳循環代謝改善薬

**ニセルゴリン**

28種類のうち**赤文字の7種類**において添付文書の記載がなかった。

今回、安全性シグナル4種全てにおいて検出された医薬品の中で添付文書に対象有害事象の記載の有無について見た。

まず、添付文書とは、

「添付文書は薬事法第52条で定められた**医薬品情報としては唯一法的根拠のある公的文書**であり、製薬会社が作成して薬の個々の包装に添付するように義務づけられている。」

医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し、**適正仕様を図るために必要な情報を医師、歯科医師および薬剤師などに提供する目的**で、製薬企業が薬事法に基づき作成する。その名が示すように、医薬品に添付される文書である。

つまり、臨床現場ではこの添付文書を基本的情報として判断することがある。

今回の結果でシグナル検出はあるのにも関わらず添付文書の記載がないものに関しては**注意喚起を促す必要性がある**と考えられる。

そして、自発報告により添付文書が改訂された事例を紹介する。

添付文書情報

※※2012年1月改訂（—部分、第13版）  
 ※2011年3月改訂（……部分、第12版）

日本標準商品分類番号  
 87 1179

劇薬、処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

抗精神病薬

**エビリファイ錠3mg**  
**エビリファイ錠6mg**  
**エビリファイ錠12mg**  
**エビリファイ散1%**  
 アリピプラゾール製剤  
**ABILIFY。**

※※

	エビリファイ錠3mg	エビリファイ錠6mg	エビリファイ錠12mg	エビリファイ散1%
承認番号	21800AMZ10013	21800AMZ10014	21900AMX00907	21800AMZ10012
薬価収載	2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
販売開始	2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月

- 9) 無顆粒球症(頻度不明\*)、白血球減少(0.1%)  
 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明\*)  
 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。([2. 重要な基本的注意(10)]の項参照)
- 11) 肝機能障害(頻度不明\*)  
 AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれること  
 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと

\*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

統合失調症の患者などに適用のある抗精神病薬、アリピプラゾールにおいて、重大な副作用として無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肝機能障害が市販後の自発報告により添付文書の改訂が行われた。

投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

\*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

# まとめ

## ◆既に知られている事実との相関性

結果の中で添付文書の記載があった医薬品のほとんどは、厚生労働省作成の重篤副作用マニュアルで対象有害事象がおりやすいとされる医薬品であったことから、今回の結果が事実と相関していることが分かる。

## ◆特に注意すべき医薬品の検出

また、同類の医薬品において添付文書の記載が有ったにも関わらず、添付文書の記載が無かった医薬品については今後、注意観察していく必要があると考えられる。

## ◆結果の信憑性の向上

今までは、RORの1種類の安全性シグナルを中心に解析したが、4種類の安全性シグナルを一括で解析手法を構築したことで、より簡便に複数の安全性シグナルを比較検討することができ、より信頼度のある結果が得られた。

そして、有害事象自発報告データベースによる医薬品による有害事象の傾向の把握は、その医薬品と有害事象の因果関係の特定を追求するための仮説立てとして良い材料になると考えられる。

# 今後の展望

## ◆より大規模なデータベースでの解析

米国の有害事象自発報告データベースであるFood and Drug Administration(FDA) Adverse Event Report System(AERS)は、日本のJADERよりも10倍以上である2千万件を超える大規模データベースである。このような疫学調査では報告数が多いほどその信憑性は向上する。

また、FDA AERS は米国に限らず日本を含め世界各国からの報告であり、PMDA JADER は、日本国内からの報告に限られている。両者を活用することによって、医薬品による有害事象の傾向、及び日本における発現の傾向を把握できると考えられる。



# 参考文献

- Hiroyuki Watanabe, Yasuyuki Matsushita, Atsushi Watanabe, Toshiro Maeda, Kazuhiko Nukui, Yoshimasa Ogawa, Jungo Sawa and Hiroshi Maeda. Early Detection of Important Safety Information –Recent Methods for Signal Detection-. Jpn J Biomet 2004; Vol25, No1: 37-60
- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. データマイニング手法の導入に関する検討結果報告書. 2007年
- Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004; 13(8): 519-23
- van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002; 11(1): 3-10
- Kiyoshi Kubota. Signal Detection from Spontaneous Reports : New Method in MCA in the UK, FDA in the US and WHO. Jpn J Pharmacoepidemiol 2001; 6(1): 101-108
- Akira Kokan, Yasuhiko Kai, Shigeru Kageyama, Kiyoshi Kubota, Kiichiro Tsutani, Toshimichi Nishi, Rei Maeda, Mikio Masada, Kou Miyakawa. Proposal for the Best Pharmacovigilance Plan in Japan by comparing Japan Postmarketing Studies to the U.S. Postmarketing Requirements : The Final Report from the Task Force. Jpn J Pharmacoepidemiol 2012; 7(1): 55-66
- William Dumouchel. Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System. The American Statistician 1999; 53(3): 177-190
- Andrew Bate. The Use of a Bayesian Confidence Propagation Neural Network in Pharmacovigilance. Division of Clinical Pharmacology, Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience, Umeå University, Umeå, Sweden
- <http://phnet.novartis.co.jp/ricetta/chozai/09-02/>