

JADER における医師および薬剤師による有害事象報告の比較

冢瀬 諒¹⁾, 高谷瑞穂¹⁾, 村木優一^{*1)}

¹⁾ 京都薬科大学臨床薬剤疫学分野 〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5

Comparison of Adverse Event Reports by Physicians and Pharmacists in Japanese Adverse Drug Event Report Database (JADER)

Ryo Inose¹⁾, Mizuho Takaya¹⁾ and Yuichi Muraki^{*1)}

¹⁾ Department of Clinical Pharmacoepidemiology, Kyoto Pharmaceutical University, 5 Misasagi-nakauchi-cho, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

(Received June 25, 2020
Accepted September 29, 2020)

Abstract

Objective: In Japan, healthcare professionals are required to report the adverse drug events that occur with the use of medicines to the Minister of Health, Labor, and Welfare. The reported information is collected in the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) and is freely available. There are no reports that evaluated the adverse events (AEs) in JADER based on the need for a physician's diagnosis. This study classified AEs by pharmacists or physicians in JADER based on the need for a physician's diagnosis and evaluated the differences in their contents.

Methods: AEs reported by pharmacists, physicians, pharmacists and physicians in the economic years 2004 to 2017 in JADER were collected annually, and the trends were compared. The AEs of methotrexate in 2017 were classified into two groups based on the need for a physician's diagnosis. The necessity of a physician's diagnosis was judged by two senior pharmacists and compared using the chi-squared test.

Results: The number of AEs reported by pharmacists and physicians from 2004 to 2017 increased from 689 to 7,127 and from 20,933 to 39,382, respectively. Among the AEs of methotrexate in 2017, AEs requiring physician's diagnosis reported by pharmacists were 337 events and physicians were 2,413 events. Whereas, AEs that did not require a physician's diagnosis reported by pharmacists were 172 events and physicians were 321 events. Physicians had significantly more AEs requiring diagnosis than pharmacists did ($p < 0.0001$).

Conclusion: The reports of pharmacists with JADER have fewer AEs with the diagnosis than those of physicians.

Key words: Japanese Adverse Drug Event Report database, adverse event, diagnosis, pharmacist, physician

緒言

医薬品の承認に要する臨床試験では、厳格な組み入れ基準が設定されており、高齢者や合併症を有する症例は除外される。また、モニタリング期間も限られていることから、市販後に予期せぬ副作用が発現する可能性がある。そのため、医薬品の市販後には継続した安全性の調査が不可欠である。

わが国では、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10 第 1 項において、

製造販売業者は、医薬品の副作用や感染症によるものと疑われる症例を知ったときは、厚生労働大臣に報告する義務がある。また、同法第 68 条の 10 第 2 項において、医療関係者は、医薬品の副作用や感染症等について、保険衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する義務がある。現在、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ; PMDA) が、これらの副作用報告の窓口となり、副作用報告を安全対策に活かすとともに、医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug

* 連絡先著者) 村木優一 京都薬科大学臨床薬剤疫学分野 〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5

Event Report database : JADER) に蓄積している¹⁾。

JADER をはじめとする有害事象自発報告データベースは、患者、薬剤、有害事象、報告者などの膨大なデータが長期にわたり蓄積されており、薬剤と有害事象の未知の関係を明らかにすることが可能である²⁾。そのため、有害事象自発報告データベースは、ファーマコビジランスの必須システムと考えられている²⁾。これまで、JADER を利用して数多くの研究が行われており、薬剤と有害事象の未知の関係が明らかにされてきた^{3~6)}。

医薬品の副作用報告は、製造販売業者が医療機関や薬局から情報を収集し、製造販売業者が PMDA へ報告する企業報告および医療関係者が直接 PMDA へ報告する医療機関報告に分けられる。医薬品の副作用報告の件数は年々増加傾向であり、2015 年度は企業報告と医療機関報告を併せると 57,194 件が報告されている⁷⁾。しかしながら、企業報告が年々増加傾向であることに対して医療機関報告は横ばいであり、2015 年度における内訳は、企業報告が 89.3%、医療機関報告が 10.7% と大きな偏りが認められる⁷⁾。近年、高齢化や抗がん剤治療等に伴う多剤併用療法により、医薬品単剤での副作用だけでなく、複合的な副作用の発現が問題となっている⁷⁾。さらに、医薬品リスク管理計画の運用が開始され、医薬品の安全性を取り巻く環境は大きく変化している。

医療関係者の副作用報告ガイドライン骨子では、医薬品と副作用が疑われる傷病との関連性の評価においては、関係診療科と薬剤部門との連携を密にし、副作用の診断については医師が主体となることが重要であると示されている⁸⁾。そのため、JADER において、診断を必要とする有害事象の報告者や報告件数を調査し、その実態を把握することは重要であると考えられる。しかしながら、これまで、JADER における有害事象について診断の要、不要に基づいて検討した報告はない。

そこで、本研究では 2004 年度から 2017 年度までの JADER における薬剤師あるいは医師による有害事象を診断の要、不要に基づいて分類し、薬剤師あるいは医師における有害事象の種類の違いについて評価することを目的とした。

方法

1. データベース

PMDA のウェブサイトから対象期間における JADER のデータを入力した¹⁾。JADER は「症例一覧テーブル」「副作用テーブル」「医薬品情報テーブル」「原疾患テーブル」の 4 種類のテーブルから構成されており、4 つのデータテーブルは共通の識別番号を用いて連結することができる。

2. 調査期間および調査対象

調査期間は 2004 年度から 2017 年度とし、報告者の資格が薬剤師、医師、薬剤師と医師である有害事象を調査対象とした。なお、医師と薬剤師と医療関係者などのように、医師あるいは薬剤師以外にも複数の関係者が登録されている報告や、医療関係者、弁護士、消費者などによる報告については有害事象の全報告数の集計には含めたが、個別の検討は行わなかった。

3. 薬剤師、医師、薬剤師と医師による有害事象の報告件数の年次推移

JADER の「症例一覧テーブル」の報告者を職種別に分類し、対象期間における薬剤師、医師、薬剤師と医師による有害事象の報告件数を経年的に集計し、報告件数の増加率を比較した。

4. 有害事象の検討対象とする医薬品の選出

有害事象の検討対象とする医薬品を選出するために、2004 年度から 2017 年度のうち、最も有害事象の報告件数の多い 2017 年度を対象として、薬剤師、医師、薬剤師と医師における有害事象の報告件数の多い医薬品の上位 10 品目を比較した。対象とする医薬品は JADER の「医薬品情報テーブル」の医薬品の関与で被疑薬または相互作用に該当する医薬品とした。報告件数は各医薬品について有害事象が報告された回数と定義した。

5. 有害事象の報告内容の評価

2017 年度における有害事象の報告件数の多い医薬品上位 10 品目のうち、薬剤師あるいは医師に共通して報告件数の多かったメトトレキサートを対象とした。メトトレキサートの有害事象のうち、薬剤師、医師、薬剤師と医師による有害事象について、診断が必要な有害事象と診断が不要な有害事象に分類した (図 1)。また、診断が不要な有害事象については、見た目や聞き取りで判断できる有害事象を「症状」、検査値から判断できる有害事象を「検査」、それ以外の有害事象を「その他」と定義し、それぞれ分類した。分類手順として、はじめに、日本医療薬学会の医療薬学指導薬剤師 2 名が独立してすべての有害事象の報告内容を分類した。次に、各自の分類結果を照合し、2 名の間で異なる分類となった有害事象については、協議した上で分類した。

6. 統計解析

JADER データの解析には Visual Analytics Platform Version 1.5.0 を用いた。薬剤師あるいは医師において診断が必要な有害事象と不要な有害事象の割合を、 χ^2 検定を用いて比較した。危険率 (p) 5% 未満を有意水準とし、

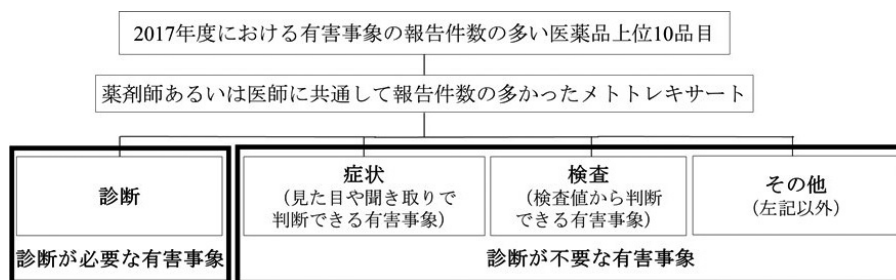


図1 有害事象の報告内容の分類

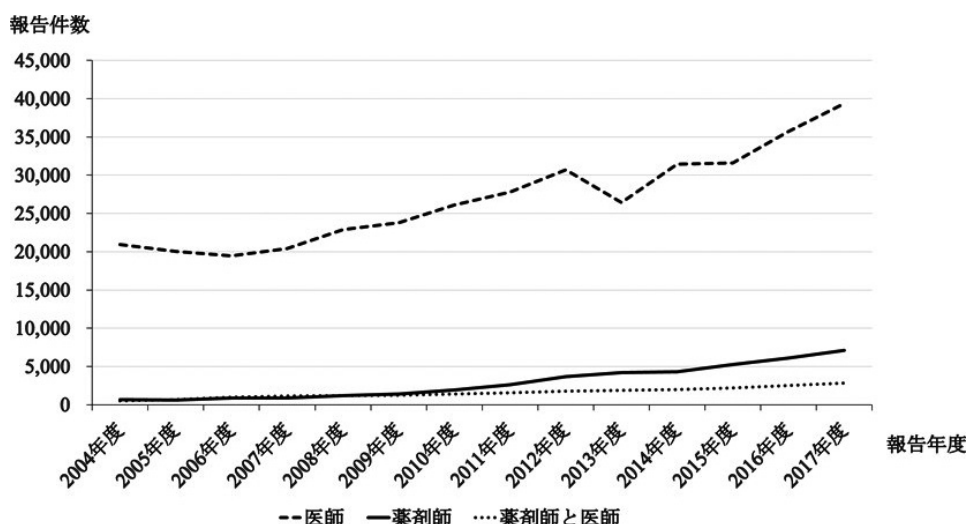


図2 薬剤師および医師による有害事象の報告件数の年次推移

解析には JMP[®] Pro 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

結果

1. 薬剤師, 医師, 薬剤師と医師による有害事象の報告件数の年次推移

2004年度から2017年度までのJADERに登録されている症例は518,396件であり, そのうち, 薬剤師, 医師, 薬剤師と医師による報告は, それぞれ41,018件(7.9%), 376,773件(72.7%), 21,922件(4.2%)であった。2004年度から2017年度の薬剤師, 医師, 薬剤師と医師による有害事象の報告件数の年次推移を図2に示す。対象期間において, 他の職種による報告も含めた全報告件数は24,404件から60,440件に増加し, そのうち, 医師による報告件数はつねに60%以上を占めていた。また, 医師による報告件数は, 20,933件から39,382件となり1.9倍に増加していた。一方, 薬剤師による報告件数は689件から7,127件となり10.3倍に増加しており, 薬剤師による報告件数の増加率は医師よりも高値であった。

2. 有害事象の検討対象とする医薬品の選出

2017年度の薬剤師, 医師, 薬剤師と医師による有害事象の報告件数の多い医薬品上位10品目を表1に示す。薬剤師, 医師, 薬剤師と医師のすべてに共通して含まれた医薬品はなかった。また, 薬剤師あるいは医師に共通して含まれた医薬品はメトトレキサート, アピキサバン, タクロリムス水和物, リバーロキサバン, ニボルマブ, レナリドミド水和物であった。その中で, 報告件数の多かったメトトレキサートを有害事象の検討対象として選出した。

3. 有害事象の報告内容の評価

2017年度における薬剤師, 医師, 薬剤師と医師によるメトトレキサートの有害事象の分類を表2に示す。薬剤師では診断を必要とする有害事象の報告件数が66.2%(337件/509件)であることにに対し, 医師では88.3%(2,413件/2,734件)であり, 医師では薬剤師と比べて診断を必要とする有害事象の報告件数が有意に多かった($p < 0.0001$)。また, 薬剤師と医師では診断を必要とする有害事象の報告件数は75.6%(31件/41件)であった。2017年度における薬剤師, 医師, 薬剤師と医師によるメトトレキサートの有害事象の分類のうち, 報告の多かった有害事

表1 2017年度の薬剤師、医師、薬剤師と医師による有害事象の報告件数の多い医薬品上位10品目

順位	薬剤師が報告した医薬品	報告件数	医師が報告した医薬品	報告件数	薬剤師と医師が報告した医薬品	報告件数
1	プレガバリン	397	メトトレキサート	2,317	クロザピン	275
2	メトトレキサート	292	レナリドミド水和物	2,249	ペムプロリズマブ	173
3	アピキサバン	234	プレドニゾロン	2,078	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩	153
4	タクロリムス水和物	167	デキサメタゾン	1,853	オキサリプラチン	147
5	リバーロキサバン	136	ニボルマブ	1,744	フルオロウラシル	114
6	ニボルマブ	120	ベバシズマブ	1,421	ベバシズマブ	109
7	レナリドミド水和物	116	ペムプロリズマブ	1,376	レンバチニブメシル酸塩	84
8	アスピリン	111	タクロリムス水和物	1,306	レベチラセタム	83
9	トラマドール塩酸塩・ アセトアミノフェン配合剤	108	アピキサバン	1,208	パルボシクリブ	73
10	フルオロウラシル	104	リバーロキサバン	1,162	プレドニゾロン	70

表2 2017年度における薬剤師、医師、薬剤師と医師によるメトトレキサートの有害事象の分類

	報告内容	薬剤師	医師	薬剤師と医師
診断を必要とする有害事象	診断	337(66.2%)	2,413(88.3%)	31(75.6%)
	検査	96(18.9%)	174(6.4%)	6(14.6%)
診断を必要としない有害事象	症状	45(8.8%)	111(4.1%)	4(9.8%)
	その他	31(6.1%)	36(1.3%)	0(0%)
合計		509(100%)	2,734(100%)	41(100%)

各値は有害事象の延べ報告件数を示す。

象を表3に示す。それぞれの有害事象の分類のうち、報告の多かった有害事象の上位3つは、診断（リンパ増殖性障害、間質性肺疾患、肺炎）、検査（腎機能障害、白血球数減少、血小板数減少、発熱）、症状（口内炎、食欲減退、倦怠感）、その他（未承認の適応に対する製品使用、薬物相互作用、過量投与）であった。なお、検査において、血小板数減少および発熱は同数であったため併記した。

考察

本研究は、JADERにおける有害事象を診断の要、不要に基づいて分類し、薬剤師と医師による違いを評価した初めての研究である。2004年度から2017年度の薬剤師の有害事象の報告件数は10.3倍増加した。また、薬剤師では、医師に比べて診断を必要とする有害事象の報告件数が少ないことが明らかになった。

本研究において、医師による有害事象の報告件数は全報告件数のうち、つねに60%以上を占めており、増加傾向を示した。一方、阿川らが報告した2012年度から2016年度に医療関係者がPMDAに直接報告した副作用の集計では、薬剤師の報告がつねに50%以上を占めており、医師の報告割合は減少傾向を示した⁹⁾。本研究は、企業報告および医療機関報告を含むことに対して、既報⁹⁾では医療機

関報告のみを含むため、企業報告の増加が既報と乖離した理由として考えられた。JADERを用いて職種別の有害事象の報告件数について言及する際は、企業報告あるいは医療機関報告の違いも理解した上で分析を行う必要があると考えられる。

医薬品の副作用報告の件数は年々増加傾向であるが、企業報告が大半を占めており、医療機関報告が少ないことが知られている⁷⁾。企業報告が多い理由として、医療関係者が副作用を企業に報告することで、企業との関係性の構築に繋がることが一因であると報告されている¹⁰⁾。しかしながら、企業によっては十分な情報収集体制がとられていない場合がある¹⁰⁾。さらに、JADERにおける医療機関報告は、企業報告に比べて報告の質が高いことが示されているため^{11,12)}、医療機関報告の推進が求められる。一方、2017年に医療関係者の副作用報告ガイダンス骨子が発出され⁸⁾、医療機関からの副作用報告を円滑に実施するための留意点が示されたことから、今後、医療機関報告は増加する可能性が考えられる。

医療制度改革と副作用報告の件数は密接に関係している。既報において、薬剤師による医療機関報告の増加は、2012年の病棟薬剤業務実施工算の新設が原因と考察されている¹¹⁾。本研究は、医療機関報告および企業報告が含ま

表3 2017年度における薬剤師、医師、薬剤師と医師によるメトトレキサートの有害事象の分類のうち、報告の多かった有害事象

診断	報告 件数	検査	報告 件数	症状	報告 件数	その他	報告 件数
リンパ増殖性障害	640	腎機能障害	47	口内炎	39	未承認の適応に対する 製品使用	9
間質性肺疾患	125	白血球数減少	27	食欲減退	13	薬物相互作用	7
肺炎	121	血小板数減少	22	倦怠感	8	過量投与	6
リンパ腫	111	発熱	22	発疹	7	治療効果減弱	5
びまん性大細胞型B 細胞性リンパ腫	105	貧血	18	悪心	6	不適切な製品適用計画	5
汎血球減少症	103	肝障害	17	紫斑	5	禁忌製品使用	5
ニューモシスチス・ イロベチイ肺炎	84	肝機能異常	12	転倒	5	薬効欠如	4
骨髄機能不全	76	好中球数減少	10	咳嗽	4	企図的製品誤用	4
带状疱疹	37	腎障害	6	出血	4	適応外使用	4
非定型マイコバクテリ ア感染	36	C-反応性蛋白増加	6	皮下出血	4	薬物濃度増加	4
		アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ 増加	6	鼻出血	4		
		アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	6				
		ヘモグロビン減少	6				

れているが、同様の傾向が認められた。また、2015年に患者のための薬局ビジョンが公表され¹³⁾、薬局薬剤師が患者の服薬状況を一元的・継続的に把握することが求められた。そのため、本研究および既報¹¹⁾における薬剤師の有害事象の報告件数の増加には、薬局薬剤師による副作用報告の増加が影響した可能性もあると考えられる。一方、JADERでは病院薬剤師あるいは薬局薬剤師の報告が区別されておらず、本研究では薬剤師間の職種の違いについて十分な評価ができなかった。報告者の職種について、より具体的な情報を反映させることで、医療制度改革などとの関連についてより詳細な評価が可能になると考えられる。

有害事象の検討対象とする医薬品を選出するために、2017年度の薬剤師、医師、薬剤師と医師における有害事象の報告件数の多い医薬品の上位10品目を比較した。その中で、薬剤師あるいは医師に共通して報告件数の多かったメトトレキサートを対象とした。メトトレキサートは入院だけでなく外来でも使用されるため、病院あるいは薬局等の複数の医療機関から副作用が報告されることが予想され、本研究の対象医薬品として適していると考えられる。

2017年度における薬剤師あるいは医師によるメトトレキサートの有害事象において、薬剤師、医師ともに診断が必要な有害事象が最も多く、医師では薬剤師よりも有意に多かった。これらの結果から、副作用報告には診断を必要とする場合が数多く存在することが明らかになった。薬剤

師は診断を直接下すことができないため、何らかの副作用を発見しても、副作用報告まで至らなかった可能性があり、報告割合が医師よりも少なかったと推察される。また、薬剤師と医師では診断を必要とする有害事象の割合が75.6%であり、薬剤師(66.2%)よりも高値であった。これらの結果は、多職種が協働して副作用報告を行う一連の仕組みが整備されていないことが一因であると考えられる。今後、副作用を発見した薬剤師が、医師に診断を依頼し、すみやかに副作用報告を行える仕組みを構築することが必要であると考えられた。

また、多職種が協働して副作用報告を行ったことを評価するために、厚生労働大臣への報告の経緯についても明らかにする必要がある。現在、副作用の報告者は、必ずしもその副作用の発見に最も関与した医療従事者がなっているわけではない。そのため、JADERに登録されている有害事象の報告者と発見者が異なる可能性がある。本研究においても、薬剤師による有害事象のうち、66.2%が診断を必要とする有害事象であった。そのため、少なからず医師による診断が下された有害事象があることが推察される。副作用報告において、副作用の発見者・特定者と報告者の職種は分けて報告できる様式にすることで、副作用報告に関わった医療従事者を明確に分類可能であり、JADERを用いて多職種が協働したことを評価することが可能になると考えられる。

本研究では有害事象について、日本医療薬学会の医療薬学指導薬剤師2名で診断の要、不要に分類し、薬剤師あるいは医師による有害事象の種類の違いを明らかにした。診断の必要性に基づいて、有害事象を分類した研究はこれまででなく、分類するための基準も存在しない。診断の必要性に基づいた有害事象の分類基準を作成することで、有害事象を客観的に評価することが可能となり、医療政策などに伴う有害事象の種類の変化を評価することができると考えられる。

本研究の限界として、下記の2つがあげられる。第1に、薬剤師、医師、薬剤師と医師による有害事象のみを対象とし、有害事象の報告件数の多い医薬品上位10品目について2017年度のみを調査対象とした。また、メトトレキサート以外の医薬品については有害事象の種類を評価していない。そのため、薬剤師あるいは医師以外の職種を含む多職種が協働した有害事象については検討されておらず、他の年度や他の医薬品については考慮できていない。第2に、有害事象の分類基準はわれわれが独自で定義したため、再現性は確保できていない。また、有害事象における診断の要、不要の判定は医師ではなく、薬剤師の見地から行った。これらの限界はあるものの、本研究は、診断が必要な有害事象の報告が、薬剤師では医師に比べて少ないことを初めて明らかにした報告であり、JADERに登録された有害事象に関する新たな知見の1つを提供することができたと考えられる。

結論

薬剤師では診断を必要とする有害事象の報告が医師よりも少ないことが明らかとなった。今後、薬剤師と医師がさらに協働して副作用を報告することで診断を伴う副作用報告が増加し、薬剤師が関与する副作用報告がさらに増加すると考えられる。

利益相反：村木優一は、ファイザー株式会社より講演料を受けている。その他の著者に開示すべき利益相反(COI)はない。

引用文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構, “医薬品副作用データセット一括ダウンロード”. <https://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp> (accessed 21 June, 2019)
- 2) 藤田利治. 副作用評価におけるシグナル検出. *薬剤疫学* 2009; **14**: 27-36.
- 3) 冢瀬 諒, 細見光一, 朴ピナウルら. 分子標的抗がん剤によるB型肝炎, C型肝炎の解析—日米の有害事象自発報告データベースを用いて—. *医療薬学* 2014; **40**: 268-77.
- 4) 細見光一, 朴ピナウル, 冢瀬 諒ら. 非定型および定型抗精神病薬による錐体外路系有害事象の解析—日米の有害事象自発報告データベースを用いて—. *医薬品情報学* 2015; **17**: 125-32.
- 5) 水野貴仁, 梅村拓巳, 酒井隆全ら. 国内自発報告データベースを用いたデフェラシロクスと他剤の併用による急性腎不全リスクのシグナル検出とケースコントロール研究による評価. *医療薬学* 2016; **42**: 717-26.
- 6) Inose R, Hosomi K, Takahashi K, et al. Risk of malignant lymphoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs and methotrexate. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019; **57**: 63-72.
- 7) 医薬品医療機器総合機構, “医薬品・医療機器等安全性情報 No.345”, <https://www.pmda.go.jp/files/000219180.pdf> (accessed 15 June, 2020)
- 8) 厚生労働省, “医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子”, https://www.mhlw.go.jp/file05-Shingikai-10601000-Daijinkannboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/iyakuhinniryokukikiseidobukai2sannkou7_1.pdf (accessed 15 June, 2020)
- 9) 医薬品医療機器総合機構, “積極的に協力しよう!～医薬関係者からPMDAへの安全性情報報告～”, <https://www.pmda.go.jp/files/000219085.pdf> (accessed 15 June, 2020)
- 10) 赤沢 学, 野村香織. 【副作用情報を収集・活用する!】日本における副作用情報の収集と活用の動き(解説/特集). *薬事* 2016; **58**: 2825-32.
- 11) Tsuchiya M, Obara T, Sakai T, et al. Quality evaluation of the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; **29**: 173-81.
- 12) Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, et al. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm* 2020; **42**: 728-36.
- 13) 厚生労働省, “患者のための薬局ビジョン 概要”, https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyaku-shokuhinkyoku-Soumuka/gaiyou_1.pdf (accessed 15 June, 2020)