

特集 「現場が主導するサービスサイエンス」

# 医薬品による有害事象の自発報告システム

## The Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System

栄田 敏之  
Toshiyuki Sakaeda

京都大学大学院薬学研究科統合薬学教育開発センター  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.  
sakaedat@pharm.kyoto-u.ac.jp, <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/>

角山 香織  
Kaori Kadoyama

(同上)  
kao-kado@pharm.kyoto-u.ac.jp, <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/>

奥野 恭史  
Yasushi Okuno

京都大学大学院薬学研究科システム創薬科学  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.  
okuno@pharm.kyoto-u.ac.jp, <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/>

**Keywords:** adverse events, FDA, reporting system, data mining.

### 1. はじめに

“医者さじ加減”という言葉に象徴されるように、薬物治療の目的は、患者個々に対して、最も必要な薬物を選択し、必要十分量を過不足なく、的確に投与することにある。しかしながら、現実的には、薬物治療は多くの場合で画一的な方法で実施されており、このために引き起こされる治療効果、副作用における個体差がしばしば大きな問題となっている。

治療効果が認められない患者、重篤な副作用が発生する患者など、医薬品の適用そのものが不適切であったと判断せざるを得ない患者は、少ないが確かに存在しており、これらが、当該患者の治療の全体に少なからず影響を与えている。残念なことであるが、一方で、非常に優れた治療効果を認める患者、副作用を認めない患者も多く存在している。患者と医薬品との“相性”を調べる診断方法は実質的になく、医療現場では、医薬品は両刃の剣であるという認識に基づいて、医薬品の適正な使用のため、さまざまな努力が行われている。

医薬品による副作用被害を最小限度にするため、米国食品医薬品局 Food and Drug Administration (以下、FDA) は、1970年頃より、有害事象の自発報告システムの稼働を始めた。有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関係のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状あるいは疾病のことを指す。例えば、ある高血圧治療薬の服用中にめまいが起こった場合、めまいが当該医薬品の有害事象として報告される。なお、医薬品との因果関係は問わない。つまり、この場合では、めまいが服用中の高血圧治療薬に由来するか否かは問題にしない。ちなみに、医薬品と有害事象との間に何らかの因果関係の可能性のあるものを副作用という。通常、医師が

因果関係を判定する。判定方法はさまざまである。本システムは、医療専門家のみならず、患者や患者の家族も、自由に報告できるシステムであり、医薬品の適正使用にかかる現場主導型のサービスシステムのひとつと考える。収集される情報は有害事象であるが、非常に貴重な情報となり得る。

本稿では、医薬品の副作用被害の実態とそれを最小限度にとどめるための本邦における制度を簡単に紹介するとともに、FDA 有害事象自発報告システムの概要、ならびにここから有用な情報を導くための方法について解説する。

### 2. 医薬品による副作用被害の実態

少し古いデータで恐縮であるが、1994年、米国にて、医薬品による副作用被害の程度が具体的に数字として示されている。結果の一部を表1に示した [Lazarou 98]。1年間に発行された処方せんを用いて、患者に起こっているイベントとの因果関係を解析、疾患由来の部分を統計学的に除外して、処方された医薬品由来の部分を抽出したところ、処方せん約30億枚に対して、実に、200万人以上の患者で重篤な副作用が発生しており、10万人以上が副作用により死亡している、という結果となった。なお、医療過誤による過量投与、意図的な過量投与(服薬自殺など)によるものは除外されており、表1の推定値は、いわゆる通常の使用下での値である。公表されるまで4年を要した。この数字は、当時の米国における死因の第4～6位に相当しており、副作用により派生した医療費は約8.4兆円に達していたという。

これらの数字には驚くばかりであり、たちまち現在の本邦における状況が気になるものの、それらについての詳細なデータはない。ところで、このような想像を絶す

表1 医薬品の副作用被害（米国，1994年）

	重篤なもの	致命的なもの
入院患者	702,000	63,000
外来患者	1,547,000	43,000
合計	2,216,000	106,000

単位：名  
出典：[Lazarou 98].

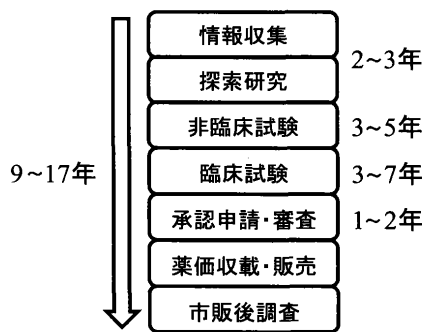


図1 医薬品の開発プロセス

副作用被害はなぜ起こるのであろうか。それは、一つには、医薬品開発において平均のみを科学し、平均的な患者に対して最適な医薬品を創出し、それを多様性に富む個人に適用したからである、と理解されている。それが合理的であるとする、医薬品の開発と適用に関する基本的方法が、この10数年、大きく変化していないことから、残念ながら、現在もなお、同様の比率で副作用が発現していると推定できる。もっとも実際がどうであれ、医薬品の副作用被害が相当あるであろうというのが現在の医療現場における偽らざる印象であり、医薬品の適正な使用が重要であることについては疑いがないのである。

### 3. 副作用被害を最小限度にとどめるために

医薬品による副作用被害を最小限度にとどめるためには、市販後も継続して、医薬品に関するさまざまな情報を収集し、これを適切に整理、共有することが重要となる。市販後調査 *post-marketing surveillance*（以下、PMS）の目的は、日常診療下での医薬品の有効性、安全性の確認、および製造販売後の医薬品の適正な使用法を確立することにある。ここでは、市販前に十二分な情報が収集できない事情を概説するとともに、本邦におけるPMS制度を紹介する。

#### 3.1 医薬品の開発プロセス

新薬の開発プロセスの概要を図1に示した。まず、約7年の年月をかけて、医薬品の候補化合物を選定するための探索研究と非臨床試験を実施する。非臨床試験にて有効で安全、かつ有用であると推定できた化合物について臨床試験を実施し、臨床試験にて有効性、安全性、有用性が担保できれば、製造販売の承認を得ることが可能となる。臨床試験で初めて、医薬品の開発候補化合物をヒトに投与する。新薬の種類や社会的な環境にもよるが、臨床試験と承認申請でさらに約10年の年月を要することもある。

非臨床試験では、一般的な薬理試験、毒性試験のほかに、がん原性、抗原性、遺伝毒性、生殖・発生毒性なども含めて、さまざまな検討が行われる。しかしながら、

動物とヒトとの間の種差の問題があるので、臨床試験で想定外のことが起こり得る。国内大手製薬企業の開発段階別の化合物数を表2に示した [JPMA 09]。2003年から5年間の実績をまとめたが、臨床試験を開始した化合物数85に対して、承認取得できたものは26品目に過ぎない、という数字になっている。なお、この間に創出された化合物の合計数は56万以上であり、これらの数字から、新薬の開発がいかに難しいかがわかる。

表2 開発段階別化合物数（2003～07年）

開発段階	化合物数
合成・抽出	563,589
非臨床試験開始	202
臨床試験開始	83
承認申請	35
承認取得	26

出典：[JPMA 09]

#### 3.2 なぜ、市販後の調査が必要か？

このように多くの年月とプロセスを経て、ようやく新薬は市場に登場するのであるが、それでも市販後に、予期せぬこと、具体的には、重篤な副作用などが起こり得る。そして、その事情は、臨床試験と市販後の環境との違いで説明されている。臨床試験では、通常、患者数は数百人程度、用法用量は画一的である。ほかの医薬品の併用は制限されており、投与期間は相対的に短い。高齢者、新生児、小児、妊産婦などに投与することはなく、専門的な医療施設で実施される。一方、市販後では、数十万人以上の規模で投与される。用法用量も併用薬もさまざまである。よって相互作用、いわゆる飲合せが起こる。生活習慣病に対する医薬品では、投与期間は一生に及ぶこともある。高齢者、新生児、小児、妊産婦などに投与することもあり、専門医以外の医師も使用する。このような違いがあり、結果的には、表1に示したような副作用被害が発生しているのである。

### 3・3 本邦における市販後調査制度

現在、本邦では、大きく四つの制度が機能している。

#### §1 市販直後調査

医薬品の製造業者が、販売開始後の6か月間、診療において医薬品の適正な使用を促し、重篤な副作用・感染症症例などの発生を迅速に把握するために行う、承認条件として付与される。

#### §2 副作用・感染症報告制度

製造販売業者などが行う企業報告制度、生物由来製品の製造販売業者などが行う感染症定期報告制度、医療関係者が行う医薬品・医療機器等安全性情報報告制度および国が行うWHO国際医薬品モニタリング制度からなる。期限はない。

#### §3 再審査制度

製造販売承認後一定期間、製造販売業者らに対して副作用などの使用成績などに関する調査を義務付け、その結果に基づいて有効性と安全性の再確認を行う。なお、再審査期間は、新有効成分含有医薬品は8年、希少疾病用医薬品は10年、新投与経路医薬品は6年、新効能医薬品、新用量医薬品は4年である。

#### §4 再評価制度

すでに承認された医薬品について、現時点での医学、薬学の学問水準から有効性および安全性を見直す制度である。おおよそ5年ごとに見直しを行う定期的再評価と臨時再評価に大別される。

これらのPMSは、基本的には、製造販売業者による安全管理の一環で実施されるものであり、医薬品の専門家により、“しかるべき整理”が行われたのちに、情報が提供される。医薬品の適正な使用に必要な不可欠な情報であり、本邦に限らず、世界中で、それぞれの国の事情に応じて、同様の制度が機能している。

## 4. FDA 有害事象自発報告システム

FDAは、1970年頃より、有害事象の自発報告システム Adverse Event Reporting System (以下、AERS) の稼働を開始した。このシステムの特徴は、医療専門家のみならず、患者や患者の家族も、自由に報告できる点にある。収集される情報は、現場主導のエンドユーザからの情報である。AERSデータはエンドユーザからの生の情報であり、非常に貴重な情報源であると認識されている [Almenoff 07, Bate 09, Gould 03]。ただし、“しかるべき整理”が行われていないがゆえ、いくつかの問題点が指摘されている。

### 4・1 AERS データの構成

AERSのデータは以下に示す七つのサブセットから構成される。具体的には

症例情報 (患者の性別、年齢など)  
 使用医薬品情報 (どの医薬品を使用したか)  
 有害事象情報 (どのような有害事象が起こったか)  
 適応疾患情報 (疾患名など)  
 報告者情報 (報告者に関する情報など)  
 転帰情報 (患者がどうなったか)  
 治療期間情報 (治療期間など)

で構成される。

このようなデータの集積により、例えば、抗インフルエンザウイルス剤タミフルにより異常行動が起こりやすいなどといった情報はもちろんのこと、タミフルにより異常行動が起こりやすい年齢層、性別などといったより詳しい情報の収集も可能となる。

### 4・2 AERS データの特徴

データの特徴は、現場主導のエンドユーザからのデータであることとともに、データ数が膨大であること、それが一般にも入手可能であることにある。現在までのAERSデータの総数は300万件以上とされており、1997年以降の200万件以上のデータの入手が可能である。ちなみに、1997～2008年の全データ量は2GByteを超える。AERSは、3・3節で述べた医薬品・医療機器など安全性情報報告制度に近いかもしれないが、この制度では、これほどの網羅的なデータの収集に至っていない。

### 4・3 AERS データの問題点

まず、医薬品の名称の問題がある。医薬品には、化学名、一般名、商品名と3種類の名称がある。医薬品を化学名で扱うことはまれであるが、一般名と商品名はともに医療現場で汎用されている。

AERSには一般名と商品名のどちらでも登録できるので、医薬品の専門家でなければ、どのデータとどのデータが同じ医薬品のデータかを判別できない。また、医療専門家のみならず、誰でも自由に報告できることもあってか、AERSデータにある医薬品の名称に間違いが散見される。ところで最近の健康食品の中には、医薬品と区別しにくい形状のものが少なくない。報告者が“医薬品である”と認識していれば、食品などのデータも混入してくる。

次に、有害事象の名称の問題がある。AERSデータは英語で登録されるが、ここでは理解を助けるため、日本語で説明する。

例えば、“がん”を、がんと表現するか、癌、新生物、腫瘍などと表現するかは報告者の自由である。悪性か良性かを付記する報告者も、付記しない報告者もいるだろう。後天性免疫不全症候群とエイズ、吐き気と嘔気と悪心、寒気と悪寒なども同様である。同じ有害事象を、どのような名称で報告するかは、報告者次第である。また例えば、患者は、めまいや動悸と思っているが、医師が

診れば、別の言葉に置き換わるかもしれない。これは、上述の問題とは別の問題であるが、ともに有害事象の名称の問題である。

もう一点、重要な問題点として、データの重複が指摘されている。AERSでは同じ症例に関する重複登録を制限していない。FDAも、AERSデータの利用にあたっては、適切な方法で、重複しているデータを整理することが、まず必要との見解を出している。

以上の三つの大きな問題点をクリアしない限り、つまり、医薬品の名称の整理、有害事象の名称の整理、重複データの整理を行わない限り、AERSデータから導かれる情報は有用なものとはならない。なお、2点目については、すでに、日米EU医薬品規制調和国際会議が中心となって、医薬品規制用語集 MedDRA が作成されており、これに基づいて、AERSデータは整理されていることから、現在では、大きな問題であるとは認識されていない。

#### 4.4 AERS データから情報を得るための方法

AERS データから得られる最も有用な情報は、その主旨ともいえる医薬品と有害事象との関連情報である。しかしながら、数百万件にも及ぶ医療現場からの自発報告の膨大なデータソースから意味のある「医薬品と有害事象との関係性」を抽出するには、適当な統計学的手法やデータマイニング手法の適用が必須である。このために開発され、現在、世界の各レギュレーション機関で実践的に用いられている統計学的指標として、表3に示す四つのシグナル検出指標が用いられている。これらのシグナル検出指標は、テキストマイニングにおける共起性の算出と原理的に同じものであり、AERSデータの最小単位である報告文書に医薬品タームと有害事象タームが共起する度合いを統計学的にスコア化したものといえる。

具体的には、登録されている全報告を、まず、特定の有害事象が起きているか否かに基づいて2群に大別する。続いて、2群個々について、特定の医薬品が投与されているか否かに基づいて2群に大別する。このように作成した2×2分割表に基づいて表3の四つのシグナル検出指標をそれぞれ算出し、解析の対象とした医薬品と有害事象との間の因果関係が推定される。

#### § 1 Proportional Reporting Ratio

医薬品ごとに特定の有害事象の報告割合を算出し、それらの比率で表したもの [Evans 01] である。PRR と略

す。英国医薬庁 MHRA で採用されている。

#### § 2 Reporting Odds Ratio

注目すべき医薬品と有害事象の共起回数におけるオッズ比 [van Puijenbroek 02] である。PRR と同様のプロセスを経て算出されるが、算出方法が異なる。ROR と略す。オランダ薬剤監視センターで採用されている。

#### § 3 Information Component

注目する医薬品に関する報告がなされる確率、および注目する有害事象に関する報告がなされる確率から、注目する医薬品と有害事象の組が報告される期待確率を推定し、この推定された期待確率と実際の報告数から得られる実測確率の比率を対数スコア化することで、シグナルを検出する [Bate 98]。この対数スコアを Information Component と称し、IC と略す。ここで期待確率と実測確率は、ベイズ流アプローチの一つである Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) により推定される。世界保健機関 WHO で採用されている。

#### § 4 Empirical Bayes Geometric Mean

実際の報告数と期待値の比率で表現した相対リスクをシグナル検出指標としたものである。ここで、実際の報告数をポアソン分布の平均とする相対リスクを定義し、この相対リスク値の事後分布を二つのガンマ分布の混合分布から推定する [Szarfman 02]。この推定された相対リスク値の事後分布から算出される幾何平均値が Empirical Bayes Geometric Mean である。EBGM と略す。FDA で採用されている。

以上の四つの指標は、理論的背景は異なるものの、いずれも、特定の有害事象が特定の医薬品に由来する可能性の指標となる。詳細は紙面の都合上割愛するが、それぞれの指標を用いるレギュレーション機関により統計学的有意性に基づくしきい値が設定されており、そのしきい値を満たせば、“シグナルが検出された”と判断している。医薬品個々について、特定の有害事象についてシグナルが検出されれば、その有害事象について専門家による詳細の検討が必要になる。さらには、通常、一人の患者を一つの医薬品で治療することはまれなので、併用される医薬品相互の関係も明らかにされ得る。具体的には、追加される併用薬によって、その有害事象が起りやすくなっているのか、あるいは起りにくくなっているのか明らかになるのである。

## 5. おわりに

AERS データの固有の問題点をクリアできれば、適当な統計学的手法やデータマイニング手法で、医薬品個々について、どの有害事象との関係性が深そうかなどのスコア化が可能となる。統計学的に医薬品との因果関係が推定されたことになるので、特定の医薬品に対する特有の副作用が示唆される。さらに、その副作用が起りや

表3 AERS データ解析で用いられるシグナル検出指標

Proportional Reporting Ratio (PRR)
Reporting Odds Ratio (ROR)
Information Component (IC)
Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM)

すい、あるいは起こりにくい患者の特徴はどのようなものか、その副作用が起こりにくい同種の医薬品はどれか、どのような医薬品を併用するとその副作用が起こりやすくなるのか、その副作用を軽減するために追加すべき医薬品はどれか、などの情報が明らかになる。

ところで、2011 年、京都大学大学院薬学研究科システム創薬科学講座において、AERS データの固有の問題点をクリアしたうえで、AERS データを活用できるシステムが構築され、(株) 京都コンステラ・テクノロジーにより、一般へのサービスが開始された。本来は、これらの情報は、適正な企業活動により明らかにされるべきことであるが、何らかの理由により、それが不十分と認知されるような場合では、AERS データの解析により導かれる情報は貴重なものとなる。

### ◇ 参 考 文 献 ◇

- [Almenoff 07] Almenoff, J. S., Pattishall, E. N., Gibbs, T. G., DuMouchel, W., Evans, S. J. and Yuen, N.: Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, Vol. 82, pp. 157-166 (2007)
- [Bate 98] Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I. R., Olsson, S., Orre, R. and Lansner, A., et al.: A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, Vol. 54, No. 4, pp. 315-321 (1998)
- [Bate 09] Bate, A. and Evans, S. J.: Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol. 18, pp. 427-436 (2009)
- [Evans 01] Evans, S. J., Waller, P. C. and Davis, S.: Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol. 10, pp. 483-486 (2001)
- [Gould 03] Gould, A. L.: Practical pharmacovigilance analysis strategies, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol. 12, pp. 559-574 (2003)
- [JPMA 09] 日本製薬工業協会：日本製薬工業協会 DATA BOOK 2009 (2009)
- [Lazarou 98] Lazarou, J., Pomeranz, B. H. and Corey, P. N.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies, *J. Am. Med. Assoc.*, Vol. 279, No. 15, pp. 1200-1205 (1998)
- [Szarfman 02] Szarfman, A., Machado, S. G. and O'Neill, R. T.: Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database, *Drug Safety*, Vol. 25, pp. 381-392 (2002)
- [van Puijenbroek 02] van Puijenbroek, E. P., Bate, A., Leufkens, H. G., Lindquist, M., Orre, R. and Egberts, A. C.: A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol. 11, pp. 3-10 (2002)

2011 年 2 月 4 日 受理

### 著 者 紹 介



栄田 敏之

1983 年京都大学薬学部卒業。1988 年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程指導認定退学。製薬企業を経て、1998 年より神戸大学医学部附属病院助教授兼副薬剤部長、2001 年より神戸大学大学院医学系研究科准教授兼任。2007 年より京都大学大学院薬学研究科統合薬学教育開発センター教授。薬剤師、薬学博士などの有資格者。医薬系各種学会の会員、また評議員、理事なども兼任。



角山 香織

1996 年金沢大学薬学部卒業。1998 年金沢大学大学院薬学研究科修士課程修了後、金沢大学医学部附属病院薬剤部に勤務。2002 年神戸大学医学部附属病院薬剤部に転任。薬品情報室長を経て、2007 年より副薬剤部長。2009 年より現職。薬剤師。日本医薬品情報学会、日本薬剤疫学会など医薬系各種学会会員。



奥野 恭史

1993 年京都大学薬学部卒業。1996 年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程中途退学後、京都大学化学研究所教務職員。2000 年京都大学博士(薬学)学位取得。2002 年京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター助手、2006 年京都大学大学院薬学研究科准教授を経て 2008 年より同大学院システム創薬科学講座教授。日本バイオインフォマティクス学会評議員、同学会関西地域部会部会長。専門は創薬インフォマティクス。