

厚生科学研究費補助金(医薬安全研究事業)

分担研究報告書

副作用予知のための電子化に関する研究

分担研究者 折井孝男

東京大学医学部 客員研究員

NTT 東日本関東病院薬剤部 薬剤部長

研究要旨

副作用予知のための電子化に関する研究について、平成 3 年度より副作用情報収集・提供システムのあり方等について研究している。これらのことから医薬品の市販後に関わる情報の収集・提供体制について研究する。

A. 研究目的

電子化においては、統一は困難であるが、基本的な方針を打ち出すこと、それに対する体制作りは必須である。医薬品の適正使用のためには、副作用情報等の臨床面での活用、予知の観点から医薬品の市販後の情報等、最新の情報の収集、提供が望まれる。このようなことから、「医薬品情報提供システム」等の現在稼働しているシステムとの関連を含めて検討する。

B. 研究方法

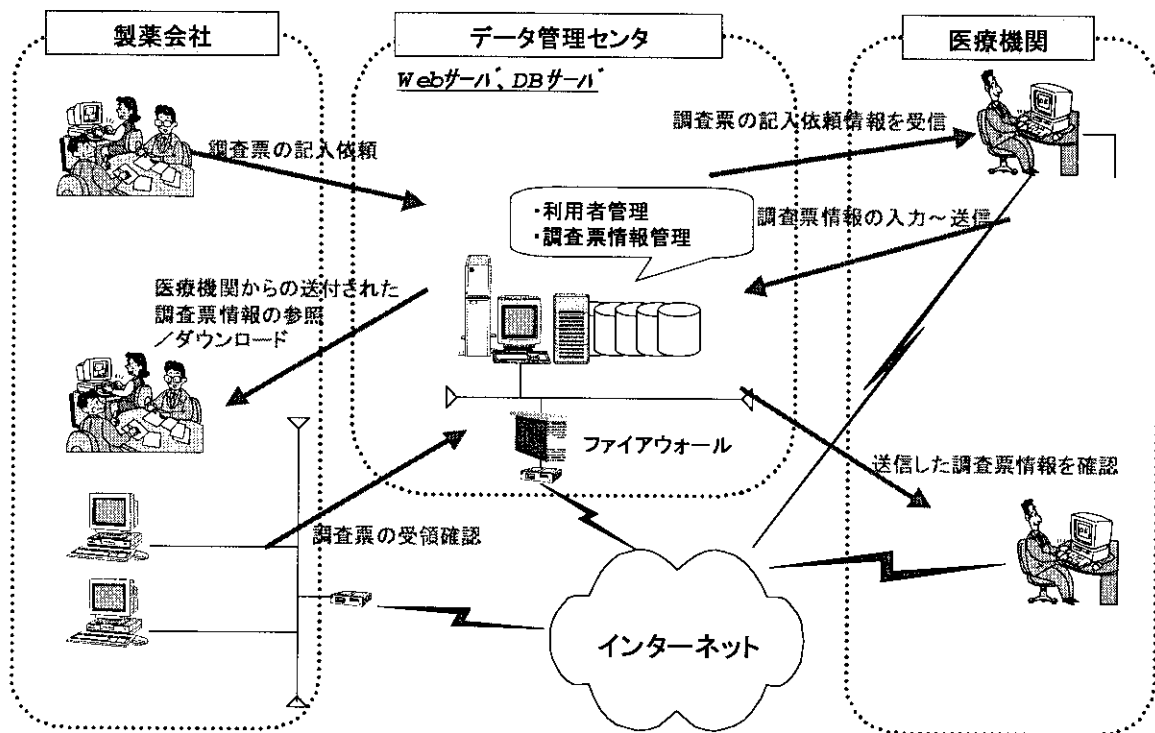
医薬品の市販後の情報等、最新情報の収集、提供については、インターネットを利用する。インターネットを利用する理由は、地域差、時間差などを網羅することができるためである。

C. 研究結果・考察

医薬品の市販後に発生する情報

医薬品は承認後に市販後調査が実施され

る。市販後調査で得られた情報からは、他の医薬品との併用による相互作用、小児、高齢者、妊婦が服用した場合など、使用実態下における効果、副作用発現などが捉えられる。特に、副作用に関わる情報は、市販後における医薬品の様々な情報を収集できる体制が必須であり、さらにその得られた情報を還元する体制の構築が求められる。従来は、調査票を医療機関の医薬品情報室などの担当薬剤師が記入し、企業の医薬情報担当者(MR)が回収し、製薬企業によりデータの解析などが行われ、医療機関に対し情報提供されてきた。そこで、本研究では、インターネットを利用した市販後に発生した情報の収集、そして収集したデータの医療機関への提供について検討した(図1)。医療機関側では、インターネット接続環境、ASPサービスの利用により医療機関側でのプロトコールの一元管理、迅速な調査調査票情報の回収などの特長が考えられる。



図・副作用予知のための情報システムの概要

副作用予知のための電子化に関する研究

厚生労働省は、医薬品の市販後安全対策の改善を目的として平成12年12月27日に「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成12年厚生省令151号）」を公布し、2001年10月から新医薬品についての「市販直後調査」制度の導入、再審査に係わる市販後調査の見直し、外国措置情報の積極的収集を骨子として施行することとなった。

市販直後調査への対応

新医薬品は市販後、治験段階と比較した場合、使用患者数の急激な増加、そして患者背景因子も多様化する中で使用される。このようなことから新医薬品では、従来からの承認前の段階では予測できない重篤な副作用等の発現が現れることがある。

従来、医薬品の安全性に関する事柄、医薬品の適正な使用のために必要な情報については、薬事法第77条の3第1項において、製薬企業に対する収集等の努力が求められている。それとともに、薬事法第77条の3第2項においては、医師、歯科医師、薬剤師等の医療関係者に対する収集の協力依頼がみられるが、今回医薬品使用の適正化のために、医薬品のGPMSPの一部を改正した「市販直後調査」制度が新設された。

この「市販直後調査」は、新医薬品の販売開始直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、医療関係者に対し医薬品の適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用及び感染症の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用及び感染症の被害を最小限にすることを主な目的としている。

市販直後調査により収集した情報は、医療機関等に速やかに伝達されることが医薬品の適正使用においては必須である。本研究班での一つの試みとしては、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) を介して提供するシステムについて検討した^{1, 2)}。情報の提供方法は、現在稼働している「医薬品情報提供システム」の副作用が疑われる症

例報告に関する情報と同様のラインリストイングにより提供し、情報提供書式の標準化を図ることも検討している (図2)。副作用の発生などを防ぐためには、新薬を適正に使用するための情報として市販直後調査等で収集された情報を迅速に医療機関に提供するシステムとして活用することが望まれる。

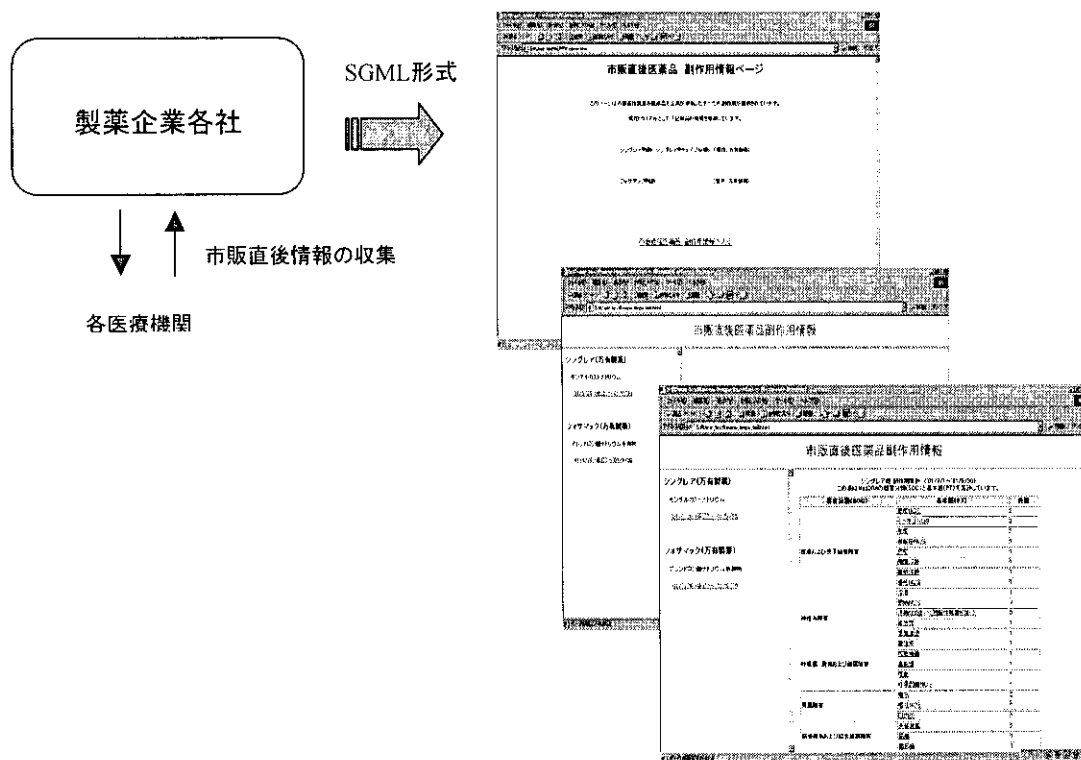


図2. 大学病院医療情報ネットワークを利用した市販直後情報提供システム E-PMS(Early Post Marketing Surveillance)

E. 結論

新医薬品の市販直後の重篤な副作用事例として、1993年に抗ウイルス剤 (ソリブジン) による副作用がある。ソリブジンは日本において開発された帯状疱疹を効能とした薬剤であり、1993年7月に承認され9月に販売された。しかし、販売後約1ヵ月間

に約1万ヵ所の医療機関に納入され使用された。このソリブジンの医療用医薬品添付文書には「5-FU系の抗がん剤と併用した場合に、ソリブジンが5-FUの代謝酵素を阻害し、血中の5-FU濃度が上昇し、骨髄抑制の副作用が起きるので併用しないこと」との記載があるにもかかわらず、発売

後わずか1ヵ月で14名の患者が5-FUとの併用による重篤な副作用で死亡した。医薬品の適正な使用を促すとともに重篤な副作用等の発生を迅速に把握し、必要な安全対策を講じるためには医療関係者の協力、市販後調査の実施が必要である。「調査」という用語の使用の可否については議論すべき問題を有するものの、特に新医薬品については市販直後調査が実施されたことにより、市販された直後の早い時期に治験段階では検出することのできなかつた重篤な副作用等を検出し、患者の健康被害を最小限に抑えるための迅速な対応が必須である。

F. 研究発表

- 1) 折井孝男、西村久雄、岩本喜久生、伊賀立二：「市販直後調査」等にみられる情報流通における社会システムの必要性 — 「市販直後調査」情報提供システムの構築を通して—、平成13年度国立大学附属病院医療情報処理部門連絡会議総会シンポジウム、2002年1月、弘前。
- 2) 井上 学、吉澤潤治、折井孝男、西村久雄、岩本喜久生：「市販直後調査」情報提供システムの構築、第122年回日本薬学会、千葉、2002。

患者の症状等と医薬品の副作用との関係の効果的な検出法に関する研究

研究分担者 名城大学薬学部医薬情報センター 稲垣員洋
研究協力者 名城大学薬学部医薬情報センター 大津史子
研究協力者 スイショウ薬局 網岡克雄

研究要旨：添付文書の副作用用語からその副作用によって引き起こされる自覚症状や他覚症状を提示することができるようにすることを目的として、CARPIS副作用用語と添付文書の副作用用語との整合性を調査し、用語のマッチングを行った。添付文書の副作用用語とCARPIS副作用用語との統合により、添付文書の副作用用語から当該副作用に関連する患者表現を含めた自覚症状用語や他覚症状の用語を関連づけることができた。

A. 研究目的

近年、医薬分業の進展は目を見張るものがあり、院外処方箋の全国平均発行率は40%を越え、医薬品の適正使用に対する薬剤師職能への期待はますます高まっている。医薬品の安全性確保、特に副作用の評価と対応は、薬剤師職能を最も発揮できうるものであると考える。患者の訴えから副作用を評価するためには、その訴えがいかなる副作用と関連があるかを判断しなければならない。しかし、患者の言葉（表現）は様々であり、それらをまとめるための副作用用語が我が国では未だに統一されていない。我々はこれまでに正確な副作用情報の収集及び評価への応用を目的として、副作用用語の研究を行い、患者の訴えの言葉から、可能性のある副作用を検索することのできる知識ベースとしてのCARPIS副作用辞書を作成してきた。一方、医薬品の基本的情報源である添付文書の副作用表現は、改良が進んでいるとは言え抽象的であり、副作用と個々の自覚症状や他覚症状との関連はあいまいである。そこで、今回、添付文書の副作用用語からもその副作用によって引き起こされる自覚症状や他覚症状を提示することができるようにすることを目的にCARPIS副作用用語と添付文書の副作用用語の統合を行った。

B. 研究方法

1) 研究材料

研究材料として、CARPIS副作用用語辞書及び添付文書副作用用語を使用した。CARPIS副作用用語辞書とは、厚生省監修のJ-ART（厚生労働省副作用用語集）を基本とし、副作用と中毒の症例報告データベースCARPISのために独自に作成したものである。副作用用語を「副作用の診断用語」と「自覚症状を表現する用語」「他覚症状、検査値の変動を表現する用語」に分類し、それらの用語に縦構造及

び横構造を構築した(資料I Fig. 1,2参照)。ある副作用から起こってくる自覚症状や検査の異常にはどのようなものがあるかについて10種類以上の書籍及び各副作用の症例報告を利用して裏付け調査を行い、関連付け作業を行った。毎年メンテナンスを行い、現在に至っている。

添付文書の副作用用語については、株) データインデックスからデータの供与を受けた。

2) 用語のマッチング

両者の副作用用語の整合性を調査し、用語のマッチングを行った。現在、CARPISの副作用用語辞書には6523用語が収載されている(2001.11.30現在)。そのうち約2600語が副作用診断名であり、自覚症状語（患者の表現を含む）は約2200語、他覚症状語は約1700語であった。一方、添付文書の副作用用語は7062語であった(2001.11.30現在)。これらの用語について、両者が完全に一致するものは機械的にマッチングを行い、一致しないものについてはその理由を調査し、半手動もしくは完全手動でマッチングを行った。

C. 研究結果

1) 用語のマッチング

CARPIS副作用用語と添付文書副作用用語が完全に一致した用語は3502語であった。残りの4270語は機械的にマッチングすることはできなかった。用語が一致しない理由として、以下のような添付文書用語の問題点が挙げられた。

- ①「の、が、を」などの助詞の不統一
- ②同義語の日本語表現の不統一
- ③英語表記、カタカナ表記、略名表記の不統一
- ④固有名詞、代名詞を含んだ用語の存在
- ⑤副作用による障害の起こった部位を示す表現を含む用語の未整理

そこで、これらの問題点について用語の整理及び規則性を考慮して、半手動的もしくは、完全手動でマッチングを行った。以下、それぞれの問題点についての例を挙げる。

①「の、が、を」などの助詞の不統一

添付文書副作用用語において「○○の△△」という表現が繁用されている。

「○○」には、臨床検査値や臓器の用語が入り、「△△」には上下や長短などを表現する名詞が入る。その場合、「○」と「△△」の間には様々な助詞が使われることになり、同じ意味を示す用語が何種類も存在する。CARPIS副作用用語では、できるかぎり助詞を除いた用語を優先させている。そこで、添付文書副作用用語の助詞をできるだけ除き、CARPIS副作用用語の同義語としてマッチングを行った。

例えば、Oddi括約筋の収縮を表現する用語として添付文章副作用用語には4種類の用語があった。これらは助詞を除いた「オッディ括約筋収縮」というCARPIS副作用用語の同義語としてマッチングを行った(資料1 Fig. 3参照)。

②同義語の日本語表現の不統一

添付文書副作用用語ではほぼ同じ意味を示すと考えられる用語の統一がなされていなかった。CARPIS副作用用語辞書では、用語の意味を加味した分類及び上下関連の構築を行っている。そこで、添付文書副作用用語を分析し、CARPIS副作用用語辞書の分類及び上下関連にあわせてCARPIS副作用用語に同義語としてマッチングした。

例えば、味覚の異常を表現する用語として8種類の表現があった。これを、診断名と自覚症状の用語に分類し、CARPIS副作用用語辞書にマッチングした。「味覚低下」、「味覚減退」、「味覚喪失」は、いずれも味覚の感度の低下を表現している。しかし、程度の差があると考えCARPIS副作用用語辞書の上下関係に基づき、「味覚低下」の同義語として「味覚減退」をマッチングし、「味覚喪失」は、「味覚低下」の下位概念としてCARPIS副作用用語辞書にマッチングした(資料1 Fig. 4参照)。

③英語表記、カタカナ表記、略名表記の不統一

添付文書の副作用用語には、英語、カタカナ、日本名、略名が混在している例も存在した。これらは、CARPIS副作用用語に統一して同義語としてマッチングした。

例えば重篤な皮膚障害である「スティーブンス・ジョンソン症候群」は、英語表記、カタカナ表記、日本語表記が混在

していた。そこで、「スティーブンス・ジョンソン症候群」を代表させ、同義語としてマッチングした(資料1 Fig. 5参照)。

④固有名詞や形容詞を含んだ用語

添付文書の副作用用語には、特定の医薬品名などの固有名詞や症状の重大さを表現する形容詞が含まれる用語も多数存在した。患者の訴えから副作用を考える場合、起こった副作用が重要であって固有名詞を限定する必要性はない。そこで、これらについては固有名詞を除いた用語を同義語としてマッチングした。形容詞を含む用語も同様に形容詞を除いた用語をCARPIS副作用用語に同義語としてマッチングした。

例えば、バリウム虫垂炎、バリウム腹膜炎のようにバリウムの服用による特徴的な副作用を示す表現が多数存在した。そこでバリウムなどの固有名詞はできるだけ削除し、形容詞も必要ないと考え削除した(資料1 Fig. 6参照)。

⑤副作用による障害の起こった部位を示す表現を含む用語の未整理

特に未整理で残った添付文書副作用用語は、副作用の起こった体の部位を表現する用語であった。これらについては、CARPIS副作用辞書が持っている用語の上下関係構造に準拠し、同義語として添付文書の副作用用語をマッチングした。添付文書の副作用用語としてのみ存在する用語は、新たにCARPIS副作用用語辞書に追加登録した。

例えば、添付文書副作用用語には、浮腫という表現として末梢性の浮腫だけでも24種類存在した。そこで、これらの用語をCARPIS副作用用語の上下関係に準拠し、体の部位別に整理しマッチングした(資料1 Fig. 7参照)。

2) 用語マッチングによる成果

以上の作業により、添付文書の副作用記載から当該副作用に関連する患者表現を含めた自覚症状用語や他覚症状用語を表示することが可能となった。成果の実例を、「横紋筋融解症」を例に取り、資料1に解説した(資料1 Fig. 8参照)。

D. 考察

今回、我々は添付文書の副作用用語から当該副作用によって引き起こされる自覚症状や他覚症状を提示することができるシステムを構築するため、我々が作成している副作用症例報告データベースCARPISの副作用用語辞書と添付文書の副作用用語の統合を行った。その結果、添付文書の副作用用語(情報)を患者が訴える自覚症状の表現(言葉)や検査値異常

などの他覚症状の用語に置き換えることが可能となった。これは、添付文書情報を基に服薬説明する際に患者に理解しやすい情報（言葉）の伝達が可能になることを示しており、患者からの情報のフィードバック、すなわち症状の訴えもピックアップしやすいと考えられる。本研究の成果は、今後副作用被害を未然にまたは、軽度に止め、医薬品の適正使用を図るためのシステムに応用可能であると考えられる。

E. 結論

添付文書の副作用用語とCARPIS副作用用語との統合は、添付文書の副作用用語から当該副作用に関連する患者表現を含めた自覚症状用語や他覚症状の用語を関連づけることを可能にした。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書 資料 1

1. 研究材料 CARPIS の副作用辞書構造



Fig. 1 CARPIS副作用シソーラス（上下関係）



Fig. 2 CARPIS副作用シソーラス（関連関係）

2. 用語のマッチングの例

①「の、が、を」などの助詞の不統一の例

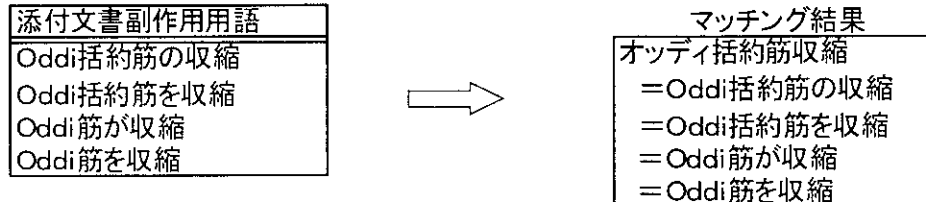


Fig. 3 助詞不統一の例

② 同義語の日本語表現の不統一の例

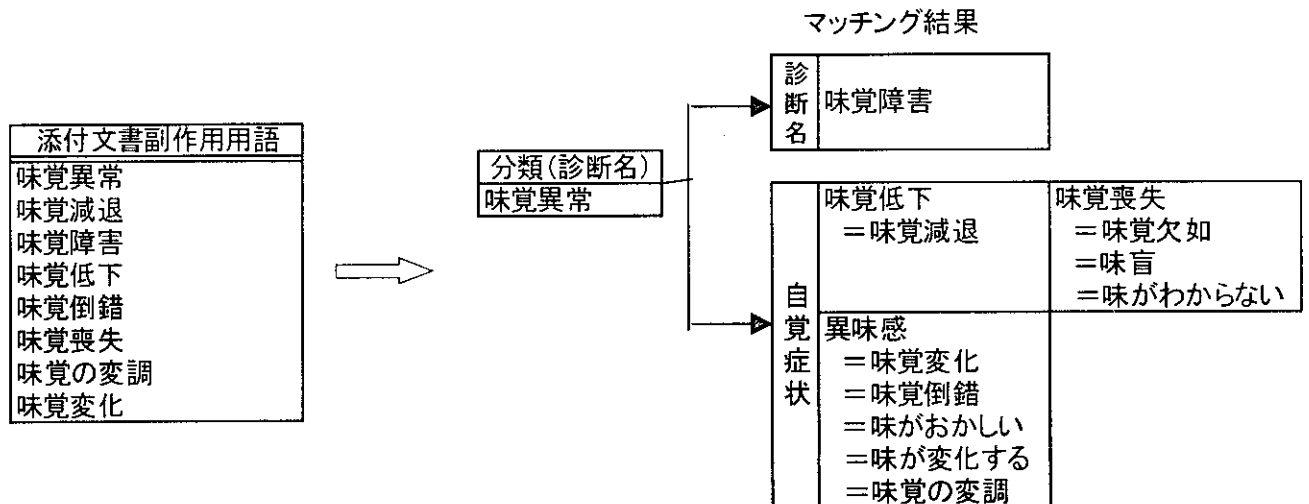


Fig. 4 日本語表現不統一の例

③ 英語表記、カタカナ表記不統一の例

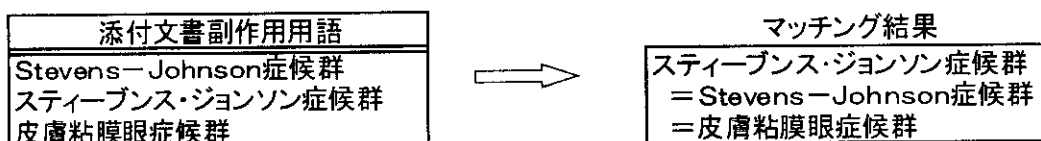


Fig. 5 英語表記、カタカナ表記不統一の例

④ 固有名詞、形容詞を含む用語の例

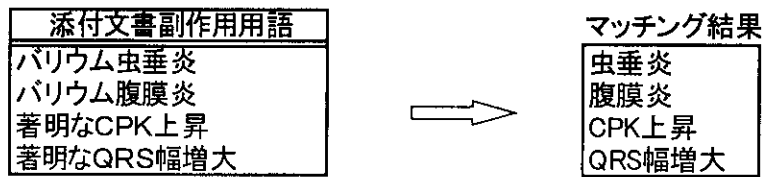
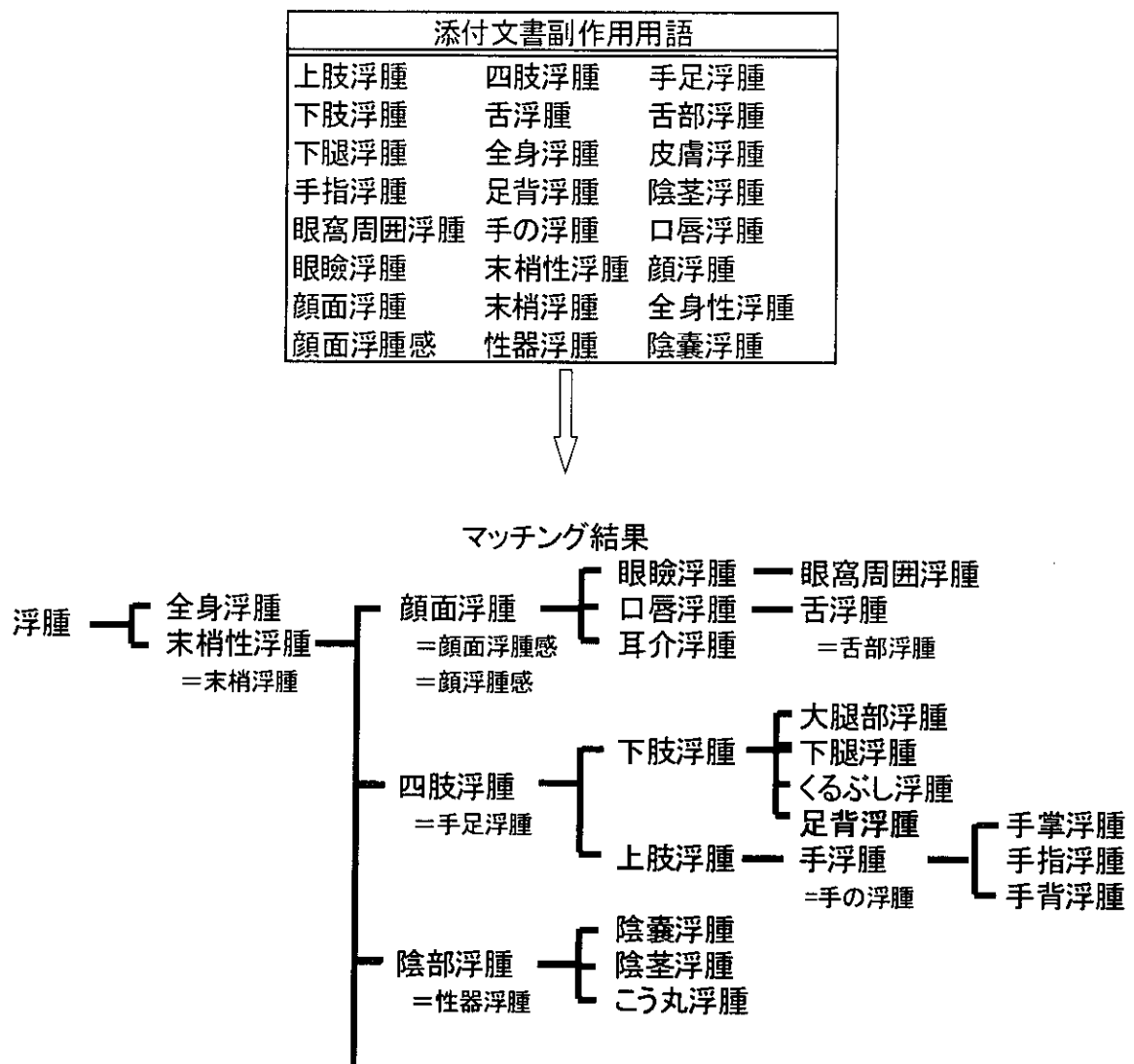


Fig. 6 固有名詞、形容詞を含む用語の例

⑤ 副作用による障害の起こった部位を示す表現を含む例



注：太字は新しく CARPIS 副作用用語に追加した用語

Fig. 7 副作用による障害の起こった部位を示す表現を含む例

3. 用語マッチングによる成果

例えば、添付文書における横紋筋融解症の記載は下記の通りである。

「横紋筋融解症(頻度不明)：筋肉痛,脱力感,CK(CPK)上昇,血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現れ,これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害が現れることがあるので,このような場合には直ちに中止する」(フラハスチン)

この記載では横紋筋融解症の患者の自覚症状としては筋肉痛と脱力感のみであり、他覚症状としては、CPK 上昇、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇のみしかわからない。合併する可能性のある疾患として急性腎不全があげられている。

今回のマッチングにより「横紋筋融解症」という添付文書副作用用語は、以下のように表示することが可能となった (Fig. 8)。

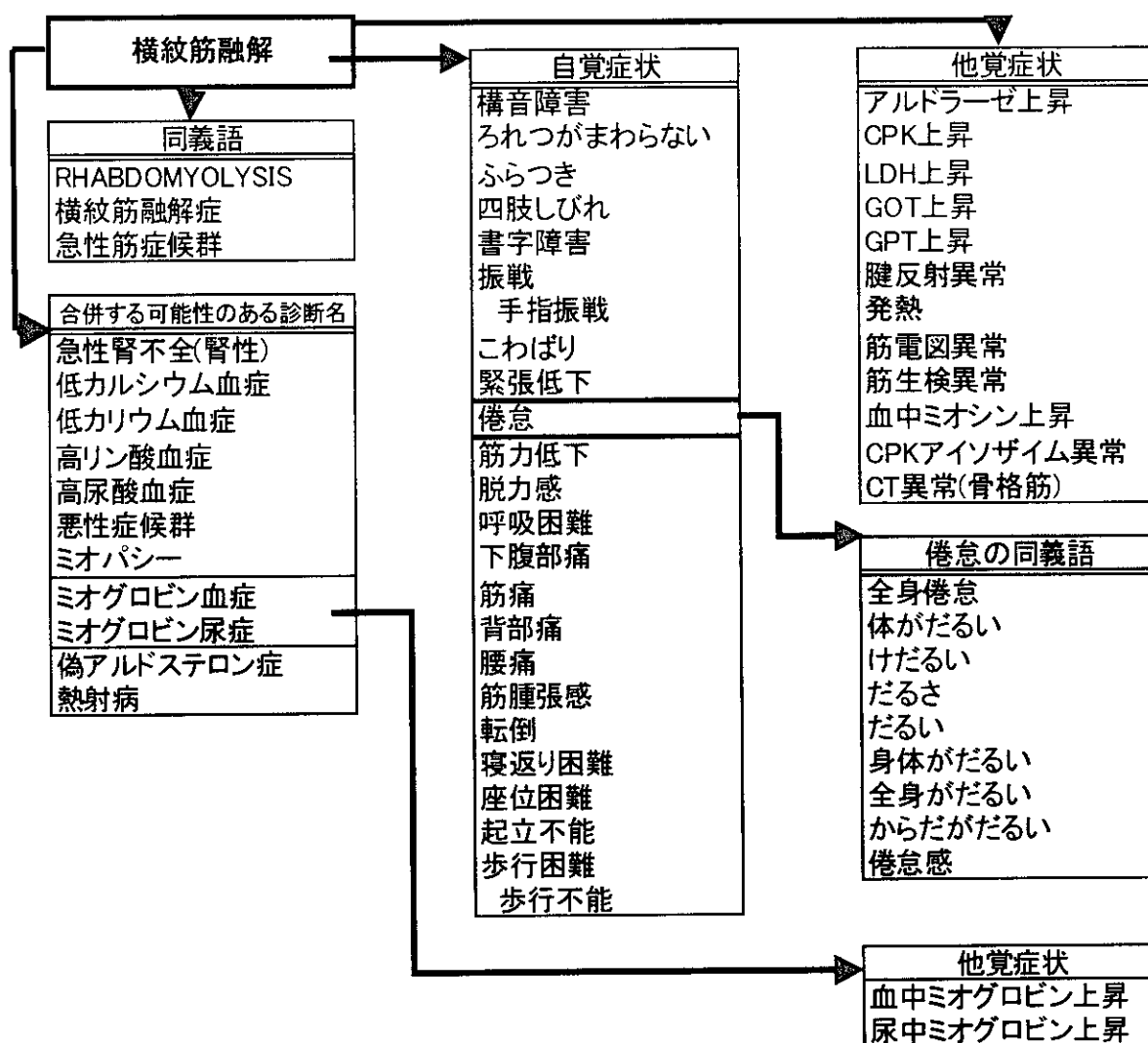


Fig. 8 横紋筋融解症のマッチング後の副作用用語

Fig. 8 には、横紋筋融解から派生する自覚症状、他覚症状、合併しやすい診断名を示した。図中の CARPIS 副作用用語にはすべて別に同義語がマッチングされている。その例を図中、中央の自覚症状の「倦怠」で示した。倦怠という用語には9個の添付文書副作用用

語及び患者表現が同義語としてマッチングされている。また、合併する可能性のある診断名には、横紋筋融解が起こることで併発するもしくは、それらの疾患（障害）から横紋筋融解を合併することの多い診断名があげられている。これらの診断名にもそれぞれ、自覚症状や他覚症状が関連づけられている。例えばミオグロビン血症からは血中ミオグロビン上昇が、ミオグロビン尿症からは尿中ミオグロビン上昇が表示できる。

すなわち、添付文書では、「筋肉痛、脱力感、CPK 上昇、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇、急性腎不全」の6つの用語でのみ表現されていた「横紋筋融解症」が今回のマッチングにより、自覚症状 24 種類（同義語の数を含まない）、他覚症状 12 種類（同義語の数を含まない）、合併する可能性のある診断名 11 種類（同義語、関連する自覚症状、他覚症状を含まない）の計 47 種類の用語で表現できた。

厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)
分担研究報告書

解熱剤による副作用発症時における情報収集システムの構築

分担研究者 林 邦彦 群馬大学医学部保健学科医療基礎学教授
研究協力者 佐藤俊哉 京都大学大学院医学研究科医療統計学分野教授

研究要旨

解熱剤使用に引き続き起きた有害事象が、解熱剤と因果関係のある副作用であることを同定するための疫学的方法を検討した。必要な情報を収集するための典型的なデザインとしては、コホート研究とケース・コントロール研究があるが、医薬品の副作用同定は迅速性が要求されるため、ケース・コントロール研究により情報収集を行うことが適切だと考えられた。また、ケース・コントロール研究で起こりやすいバイアスを防ぐためにも、薬歴情報、副作用情報に関するデータベースを構築する必要がある。

A. 研究目的

平成12年11月16日、厚生省(当時)はジクロフェナクナトリウムをインフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症患者に対し使用禁忌とし、緊急安全性情報を通知した。また、平成13年5月30日には、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会において、インフルエンザの解熱目的でメフェナム酸は使用しないことが合意された。

これらは平成11年度、12年度に実施された厚生科学研究「インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究」¹⁾、「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」²⁾(主任研究者: 森島恒雄)の結果を受けた対応である。しかしながら、2年度にわたる厚生科学研究では、インフルエンザ脳炎・脳症に罹患した

患者のみの調査であり、このようなケースシリーズから得られた結果により、特定の解熱剤の使用がインフルエンザ脳炎・脳症の重症化や発症の原因となっているかどうかについては答えられない。

このため、「厚生労働省では、引き続きインフルエンザ脳炎・脳症の重篤化とジクロフェナクナトリウム及びその他の解熱剤との因果関係等について調査研究を実施する」と平成13年5月30日の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会で決定している。

このように解熱剤使用による副作用の発生が疑われた場合に、どのような情報が必要であり、そのための情報収集システムとしてどのようなものが考えられるかを検討した。

B. 研究方法

有害事象の発現が、因果関係のある医薬品の副作用であるかどうかは、倫理的な理由により実験的に調べることは許されない。このため、観察研究により因果関係を調べる疫学研究の方法論を検討し、情報収集システムについて考察する。

C. 研究結果

「解熱剤の使用により副作用が発生する」、といった因果仮説の検証を目的とする薬剤疫学研究では、個人を単位としたデータ収集により、解熱剤使用状況と副作用の発生状況、および両者の因果関係に影響を与える、交絡要因と考えられる変数に関する情報を必要とする。

そのためには、研究対象としている副作用を発生していない人で、かつ将来その副作用を発生する可能性のある人たち(リスク集団 *population at risk*)を定義し、その集団について副作用発生状況を調べる必要がある。

因果関係を調べるもっとも強力な方法は、原因と想定している解熱剤を対象者にランダムに割り付け、一定期間追跡して副作用発生状況を比較する実験研究であるが³⁾、有害な作用を調べる薬剤疫学研究では、健康に悪い影響を与えるであろう要因を、対象者にランダムに割り付けることは倫理的に許されない。このため、副作用の原因薬剤究明には疫学的な観察研究の手法をとらざるをえない。代表的な疫学研究の手法にはコホート研究とケース・コントロール研究がある。^{4,5,6)}

コホート研究

コホート研究は、原因と想定している解熱剤を使用したグループと、別な解熱剤を使用したグループ(あるいは解熱剤を使用しなかったグループ)について、研究対象としている副作用の新たな発生を前向きに追跡する研究デザインである。

コホート研究では、解熱剤の使用から副作用発生までを時間を追って観察できるため、研究の時間的順序と因果の方向が一致していて実験研究に近いという利点を持っている。副作用発生の観察を前向きに行っていることから、解熱剤の使用に関して、ことなつた種類の副作用との関連を調べることも可能である。

また、解熱剤使用グループ別の副作用発生リスクや発生率を計算することができるため、因果をゆがめる交絡要因で調整する必要はあるが、解熱剤使用グループと非使用グループのリスク(または発生率)の差や比を調べることで、解熱剤使用によるリスクの絶対的な増加や相対的な増加を調べることができる。

一方で、コホート研究では、多くの対象者を長期間追跡しなければならず、研究費用、時間、人手がかかるという欠点を持っている。これは、発生頻度が低い副作用の場合顕著となる。

ケース・コントロール研究

副作用を発生したケースと、副作用を発生していないコントロールについて、過去にさかのぼって後ろ向きに解熱剤使用状況を調べる研究デザインをケース・コントロール研究という。上述のコホート研究の枠組みの中でケース・コントロール研究を実施する

ことができれば、ケース・コントロール研究からでもコホート研究とほぼ同じ情報を再現することができる。

通常、ケース・コントロール研究を実施する際には、明確なコホートはなく、まず副作用を発生したケースが存在し、そのケースが発生したであろう概念上の集団をみつけ、その集団からコントロールをランダムに選択することが重要になる。解熱剤使用の場合は、インフルエンザなどのウイルス性感染症など、解熱剤が使用される可能性のある疾患に罹った患者がコントロール選択のための集団として考えられる。

古典的なケース・コントロール研究では、一定期間中に副作用を発生したケースと、期間終了時のリスク集団からランダムに選択したコントロールの過去の解熱剤使用状況を調べる。このデザインのもとでは、ケース中の解熱剤使用オッズ(解熱剤使用者と非使用者の比)とコントロールの解熱剤使用オッズの比である、曝露オッズ比が推定できるが、副作用の発生がまれな場合には、曝露オッズ比はリスク比に近い値となることが知られている。

コントロール選択のオプションとして、期間開始時のリスク集団からランダムに選択する、期間中の人年経験からランダムに選択するという方法などが提案されている。どちらの選択方法でも将来ケースとなる対象者がコントロールとして選択される可能性があるが、それを許すことによつて、曝露オッズ比は、前者では正確にリスク比に一致し、後者では正確に発生率の比に一致する。

ケース・コントロール研究は、コホート研究にくらべ費用も時間もかからず、まれな副作用であってもすでに蓄積しているケース

を利用できるため有効なデザインである。また、原因と考えられている薬剤を複数同時に調べることができるという利点も有している。

その反面、コントロールを選択するための概念的な集団を誤ってしまうと、ケースが発生した集団とはことなった集団からコントロールをとることになり、正しい比較ができなくなってしまったり(選択バイアス)、さまざまな薬剤の使用歴を過去にさかのぼって調べるため情報が不正確になりがちである。さらに、ケースは「原因と考えられる薬剤の使用を過去に受けたかどうか」をよく憶えているが、疾病を発生していないコントロールは同じ薬剤を使用していても記憶していない(思い出しバイアス)といった、コホート研究では起こりにくいバイアスが入りやすいという欠点がある。

ケース・コントロール研究であっても、ケースとコントロールをサンプルした割合の比、集団全体での解熱剤使用割合、集団全体での副作用発生リスク、のどれかひとつの情報があれば、ケース・コントロールデータから解熱剤使用グループ別の副作用発生リスク(発生率)を推定することができる。

後ろ向きと前向き

対象者のリストと解熱剤の使用記録が幸運にも残されていると、過去にさかのぼってコホートを設定し、その後は対象者を追跡して副作用発生状況を調べることができる。このようなデザインは後ろ向きコホートまたはヒストリカル・コホートとよばれる。また、原因を調べるためには副作用の発生をとらえることが重要であるため、ケースの同定は研究開始後に前向きに行い、解熱剤使用状

況や交絡要因に関する情報は過去にさかのぼって調べる、ネステッド・ケース・コントロール研究も実施されている。

D. 考察

一般に副作用情報の収集というと、自発報告のように、「特定の解熱剤を使用した患者に、ある有害事象が起きた」という情報のみを収集することを考えがちであるが、「ある有害事象」が特定の解熱剤を使用したことによる因果関係の存在する副作用であるかどうかは、同じような特徴を持った患者さんで別な解熱剤を使用した人たち(あるいは解熱剤を使用しなかった人たち)にその有害事象の発生頻度はどのくらいなのか、という情報を必要とする。

このような情報を収集するための調査方法としては、疫学研究で用いられているコホート研究とケース・コントロール研究を応用することができる。しかし、一般に医薬品の副作用の頻度は非常に低いことから、コホート研究により情報を収集することは、必要な対象者の規模、調査の迅速性などの観点から難しいものがある。

一方、ケース・コントロール研究の利用は、薬剤使用状況に関しては、医療記録を参照することで、過去にさかのぼって情報を調べることによる不正確さや思い出しバイアスを避けることができるので、現実的な選択であろう。

しかしながら、医療記録を閲覧するためには、患者本人(未成年の場合は保護者)の許可が必要であり、調査の主旨の説明、医療記録閲覧の許可、といったステップを多数の患者(ないし保護者)に実施すること

を考えると、迅速な対応がとれない可能性がある。

これを回避するためには、あらかじめ副作用に関する調査に協力を求め、同意を得た上で、薬歴情報データベース、副作用情報データベースを構築し、迅速な対応を取れるシステムの整備が望まれる。⁷⁾ 国公立病院や大学付属病院など、いくつかのモデル医療機関を選定し、このようなデータベース構築に関して、その実施可能性を含め、早急に検討する必要がある。

E. 結論

解熱剤による副作用発症時の情報収集方法としては、現在の自発報告のみでは不十分であり、疫学的方法を用いて情報収集を行う必要がある。そのための手法としてはケース・コントロール研究が適切だと考えられるが、ケース・コントロール研究を正確かつ迅速に実施するためのシステムとして、薬歴情報、副作用情報に関するデータベースの構築が望まれる。

- 1) 平成 11 年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)研究成果報告書. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究(H11-新興-57, 主任研究者 森島恒雄), 2000.
- 2) 平成 12 年度厚生科学研究費補助金. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究(主任研究者 森島恒雄), 2001.
- 3) 林邦彦. 医薬品の安全性情報における臨床試験の役割: 臨床試験における

- 有害事象データの報告と解析. 臨床評価 1997; 25(1): 43-51.
- 4) 林邦彦, 高木廣文. EBN のための研究計画: 観察的研究 コホート研究(1). EB Nursing 2001; 1(2): 86-90.
 - 5) 林邦彦, 高木廣文. EBN のための研究計画: 観察的研究 コホート研究(2).
 - 6) EB Nursing 2001; 1(3): 108-113.
 - 7) 高木廣文, 林邦彦. EBN のための統計の読み方: ケース・コントロール研究. EB Nursing 2001; 1(4): 86-91.
 - 8) 佐藤俊哉. 薬剤疫学の最近の動向. 統計数理 1995; 43: 177-181.

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
（分担）研究報告書

自発報告からのシグナル検出の方法論に関する研究

（分担）研究者 久保田潔 東京大学医学部薬剤疫学講座助教授

研究要旨:本分担研究においては患者から直接得た医薬品の安全性に関する情報の解析方法を検討した。患者から直接得た情報が有する「個別症例における因果関係の究明が困難」という特殊性に鑑み、この特性にマッチした方法が必要と考えた。この観点から医療従事者から得た医薬品の安全性に関する症例報告（いわゆる自発報告）の解析方法のうち、近年、英米規制当局やWHOで実利用が開始された「データマイニング」の手法に着目した。この手法は個別症例の因果関係の究明を前提としておらず、患者から直接得た情報の解析にも適している可能性が大きいとの結果を得た。ただし、「データマイニング」の手法の医薬品の安全性の解析への応用については、今後、理論的・応用的研究が必要な領域が数多く残されており、患者から得た情報に固有の問題のみならず、手法そのもののさらなる研究が必要と結論された。

A. 研究目的

患者から直接得た医薬品の安全性に関する情報の解析方法を明らかにする。

B. 研究方法

研究にあたっては、実際に検討対象となる患者から直接得た実データは現時点では存在しないため、当面医療従事者から収集した医薬品の安全性に関するいわゆる「自発報告」の解析方法のうち、本研究にも応用可能な方法を検討した。特に患者から直接得た情報のもつ「個別症例における因果性判断が困難」との特性に鑑み、英米規制当局やWHOなどで実利用が開始されている「データマイニング」の手法に着目した。

平成13年6月、英国サザンプトンで行われたSignal Generation Symposiumでの欧米規制当局やWHO Uppsala Monitoring Centre(UMC)などからの発表、同年8月カナダトロントで開催された第17回国際薬剤疫学会での発表のうち、本研究に関連する発表を検討した。また、英米規制当局やUMC内でシグナル検出の方法論を研究している研究者が国際雑誌に発表した論文などを収集・検討した。同時に我が国の医薬品情報提供システム (<http://www.pharmasys.gr.jp/>) がWeb上に公開しているデータを用いた予備的解析なども試み、検討した方法論の我が国のデータへの応用可能性も検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は主として方法論に関する研究であり、また、プライバシー保護などについて検討された上でWeb (<http://www.pharmasys.gr.jp/>) 上に公開されている二次データを利用するため、倫理上の問題は存在しないと考えられる。

C. 研究結果

英国Medicines Control Agency (MCA)、米国FDA、WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC)では以下の「データマイニング」の手法を用いた新しい解析方法が実利用開始されている。

英国MCA：MCAの方法におけるProportional Reporting Ratio(PRR)は、ある薬-イベントの組み合わせに関する報告数と全自発報告から期待される報告数（期待値）の比と定義される。期待値=（その薬に関する報告総数）X（全報告数中に当該イベントに関する報告の占める割合）である。PRRの方法では、ほかにカイ二乗値も計算し、PRR>2、カイ二乗値>4、報告数>2で未知の副作用であれば、「シグナル」としてさらに重点的に解析を進める。

米国FDA：米国FDAではGamma-Poisson Shrinker Programを用いて、シグナルスコアを計算する。シグナルスコアはPRRと同様にある薬-イベントの組み合わせに関する報告数と期待値の比に基づいて計算されるが、期待値が大きい時には

シグナルスコアの値は報告数と期待値の比に等しいが、期待値が小さいとこの比より小さい値をとることがある。FDAではシグナルスコア >2 の未知の副作用を「シグナル」定義しさらに検討を進める。

WHO UMC:UMCでは、Bayesian Confidence Propagation Neural Network(BCPNN)と呼ばれる方法で解析を進める。BCPNNで中心となる概念はInformation Component(IC)である。BCPNNでは、ある薬-イベントの組み合わせに関する事前確率を1つの報告がある薬についてである確率 $P(D)$ と1つの報告があるイベントについてである確率 $P(A)$ の積として計算し、ある薬-イベントの組み合わせについての報告数が実際に明らかになったあとのこの組み合わせに関する事後確率を計算する。ICは事後確率を事前確率で割った値の対数である。BCPNNを用いた解析ではICの95%信頼区間を計算し、95%信頼区間が正でゼロを含まないならシグナルと考え、検討を進める。

我が国のデータへの応用：現在医薬品情報提供システム (<http://www.pharmasys.gr.jp/>) の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」には平成10-12年の3年間の「報告副作用一覧」に、40,817組の薬-イベントの組み合わせに関する総数109,207件の情報が表示されている。これらの組み合わせについて、PRR、GSP、BCPNNのそれぞれの方法を適用して、値を計算した。たとえばGSPによるシグナルスコアは最大「性腺刺激ホルモン製剤」-「卵巣過刺激症候群」の606.1から最低は0.0までが計算されるが、結果の詳細を公表するためにはシグナル生成に必要な薬やイベントの適切な組み合わせ方に関するさらなる検討が必要である。

D. 考察

ここで検討したMCA, FDA, UMCにおけるシグナル検出の方法はいずれも1990年代に流通業、製造業、金融などの分野で、大規模なデータに隠された因果関係やパターンなどを探索する手法として発展した「データマイニング」の方法の1つに分類される。

これらの方法は直接には医療従事者から報告されたいわゆる「自発報告」の解析のための方法ではあるが、これらの方法が個別の症例における因果性の判断に依存していない点は注目に値する。これらの方法は、特定の薬-イベントの報告数または確率と期待される数または確率との比にもとづいてシグナルを検出するものであり、患者からの情報解析にも有用と考えられる。Web上のデータを用いた予備的解析結果からも、これまでの手法とは異なる切り口からシグナルが検出されることが十分期待されるとの結果をえたが、どの副作

用報告についてさらに検討をすべきかなどの具体的な事例に関する検討は今後の課題として残された。

E. 結論

患者から得た情報の解析には欧米の規制当局やWHOが自発報告の新たな解析方法として検討を進めている「データマイニング」の手法が有用と期待され、今後、理論的研究、さらに、得られた実データを解析する応用的研究を推進することが必要である。

F. 健康危険情報

今後データの解析を進めていく中で行政当局に報告すべき情報が得られる可能性は否定できないが、現時点では該当情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

久保田潔 自発報告からのシグナル検出：英国MCA、米国FDA、WHOの新しい方法。薬剤疫学6(2)：101-108, 2001.

2. 学会発表

Kiyoshi Kubota. A tentative Overview of Signal Detection Methods Currently Developed in Western Monitoring Centers: Are the Epidemiological Methods Obsolete? Drug Information Association, The 1st Annual Workshop in Japan for Global Pharmacovigilance. November 1-2, 2001, Tokyo, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当例なし

研究成果の刊行に関する一覧表