

シグナル検出基準（閾値）として $EB05 > 2$ を用いているという²⁾。

以上の3つの方法の他にも、 2×2 分割表における一般的な手法である χ^2 値 (Yates の補正)、Yule の Q、ポアソン分布に基づく p 値やロジスティック回帰分析などを用いることもできる。

こうした統計的なシグナル検出の潜在的な特長は、次のような点である。

- 大規模データベースの自動的なスクリーニングのための系統的かつ実地的な手段
- これまでの専門的な評価では発見が困難であった複数の薬剤ないし有害事象を含む微妙な非比例性の検出
- 問題とすべき薬剤・有害事象を絞り込むことによるファーマコヴィジランス活動の効率の改善
- より迅速な（およびより正確な）潜在的な安全性問題の同定と、それに引き続くよりよい意思決定の支援

2. 実データを用いたシグナル検出の諸手法間の特徴の検討

米国 FDA の AERS データベース (Adverse Event Reporting System) のデータは一般に提供されていて、製薬企業などが薬剤の安全性確保のために活用することが可能である。提供されている AERS のデータ様式については、別添に示したので参照されたい。ここでは、上述の PRR、BCPNN および GPS といった統計的なシグナル検出の手法を AERS データに適用して、相互の関係を検討した。用いたデータは、2001 年と 2002 年の AERS データである。それぞれのシグナル検出手法の検出基準（閾値）は次のとおりとした。

- PRR : $PRR \geq 2$ & $\chi^2 \geq 4$ & $n_{11} \geq 3$
- BCPNN : $E(IC) - 2 \times SE(IC) > 0$
- GPS : $EB05 > 2$

なお、本来、GPS は層化による調整を行った推定値を用いるべきであるが、他の手法と比較するために層化は行っていない。

両年次の自発報告の報告書件数はそれぞれ 18 万

件を超えた膨大な数であるが、追加報告が含まれていることから、同じ人での同一の薬剤・有害事象の組合せは除外した。解析に使用する薬剤・有害事象の組合せのデータセットとして、次の2つの設定を行った。

- 薬剤名確認済み： 薬剤についての情報が不十分なものがあることから、商品名が特定できない薬剤を除外したデータセット
- 15 日報告などの絞込みデータセット： さらに 15 日報告 & 第 1 被疑薬 & 重篤度が重篤 & 最初の報告源が医療専門家・研究・MR・卸売業者、に限定した小規模なデータセット

表 4 に、用いた 2002 年 AERS データの特性と各手法により検出したシグナル数を示した。薬剤名確認済みデータセットでの薬剤・有害事象の組合せ延数が 594,579 件であるのに対して、組合せ種類数(度数が 0 でないセル数)も 283,354 種類と多い。組合せ度数が 1 件のものが 70%、2 件が 15%、3 件が 6% であり、度数が少ないセルが多く部分を占めるフラットファイルであることが確認できる。検出したシグナル数は、薬剤名確認済みデータセットにおいて PRR が 18,251 件(6.4%)、BCPNN が 15,726 件(5.6%)、GPS が 2,970 件(1.1%)であった。PRR が最も多くのシグナルを検出し、また GPS での EB05 による検出基準が他の手法と異なり、厳しいことが分かる。15 日報告などの絞込みデータセットでは、手法間の関係は同様であるが、PRR と BCPNN ではわずかにシグナルとして検出される割合が小さくなっている。GPS ではごくわずかに割合が増えているが、有害事象を重篤などに絞り込んだことの影響かもしれない。FDA の経験では、報告の蓄積に伴ってデータベースが大規模になるにしたがって、シグナルの割合が増加していることが報告されている²⁾。いずれにしても、割合は 5%前後ではあるが、検出されるシグナル数は膨大な数である。

2002 年 AERS における各手法間のシグナルの検出結果を、表 5 に示した。PRR と BCPNN の結果はよく類似しており、たとえば薬剤名確認済みデ

ータセットの総数では、両者ともシグナルありが5.4%、シグナルなしが93.4%であり、98.8%が一致していた。これまでもシミュレーションや実データベースによる検討の結果がいくつか報告されており、PRRやBCPNNを含む2×2分割表における連関の尺度を用いる諸手法は概ね類似していることが示されている⁴⁾。2×2分割表における関連にかかわる通常の検定と同じく5%程度の有意水準をシグナル検出の閾値としていることから、当然の結果であるともいえる。これに対して、EB05>2を閾値とした場合のGPSは、他の手法とやや様相を異にしている。

各手法についての異なる年次間でのシグナルの検出結果の再現性を、表6に示した。2001年に報告された薬剤・有害事象の組合せの内、36% (93,691件/263,026件)が2002年に再び報告されている。両年次に共通して報告された組合せの中では、いずれの手法についても2001年に検出したシグナルの半数未満しか2002年にはシグナルとはなっていない。さらに、2001年に検出されたシグナル数からみた2002年の再現割合は、PRRが28% (4,950/17,846)、BCPNNが29% (4,535/15,482)、GPSが35% (1,018/2,895)であり、厳しい検出基準のGPSでのシグナルがやや再現する傾向にある。しかし、いずれにしてもシグナルの再現性は十分に高いとはいえず、かなりの偽陽性を含んでいると考えられる。勿論、この再現性は詳細な専門的な評価をさらに必要とするシグナルについてのものであり、真の副作用の検出との関係からの検討が必要である。

3. 統計的なシグナル検出の現状と今後

統計的なシグナル検出の手法を評価する基礎的な方法は、スクリーニングや診断の検査についての有効性評価に使用されてきた感度、特異度、陽性反応適中率および陰性反応適中率などの指標の使用であろう(表7)。

残念ながら、真の因果関係に関する客観的基準gold standardが欠如していることから、感度や特異度といった妥当性の指標を用いてシグナル検出の

手法を適切に評価することができない。実際には、添付文書の記載などを真の基準の替りとして使用して、自発報告データベースに適用したレトロスペクティブな検討が実用化に先立ってなされてきた。PRRについては、英国の自発報告制度(イエラーカード・システム)の35万件超の報告(60万件超の有害事象)が格納されているADROIT

(Adverse Drug Online Information and Tracking system)を用いた検討がなされた¹⁰⁾。検出されたシグナルの約60%が既知の副作用、約15%が疾病などによる偽陽性シグナル、約25%が新しいもので詳細な評価が必要なものであった。さらに、1996年から1998年までの期間において報告が多かった高位15薬剤に限定した詳細な検討では³⁾、検出されたシグナルの70%は既知の副作用であったが、80件(17%)は詳細な評価が必要とされた。そして、80件中の22件はその後も監視中であり、3件は実際に添付文書の改訂がなされた。

WHOのUMCでのBCPNNの運用は、四半期ごとにデータを追加する形で実施されている。報告がデータベースに蓄積されるにつれてベータ分布の分散は小さくなり、ICの精度が次第に高いものになっていくという運用である。レトロスペクティブな検討から^{5,9,11)}、captoprilによる咳は1986年以降に広く知られるようになったが、1981年第3四半期にはそのシグナルを検出することができたと、suprofenによる腰痛は1986年に雑誌に報告されたが、1985年半ばにはシグナルになりえた、とされている。また、BCPNNのWHOの安全性データベースへの適用による陽性反応適中率は44%、陰性反応適中率は85%と報告されている¹²⁾。

GPSについては、従来の専門的な評価によるMART(Monitoring Adverse Reports Tracking system)によって1985年から1996年までに見出された160件の副作用に対して、GPSを同期間のデータに適用した場合の検討がなされた²⁾。60%が1年以上前の年次にシグナルが検出可能であり、23%が同同年、17%(27件)が1年以上後の年次とされ、専門的な評価によるよりも早くシグナルが検出される傾向が報告されている。しかしながら、検出が

遅れた27件には、重篤な肝障害、Stevens Johnson 症候群、無形成性貧血、アナフィラキシーといったものが含まれており、これらは従来の方法によってより少数の報告で検出できたものであった。

このように、今日までの検討のほとんどは、さまざまな既存の自発報告データベースに提案された手法をレトロスペクティブに適用して、既に従来の方法で検出された薬剤の副作用がより早く検出できるか否かを判定するものであった。そして、統計的なシグナル検出の有用性の可能性が指摘され、実用に至っている。

しかしながら、既知となったその副作用が最初にいつ検出されたのかを決めることは、困難である。添付文書に記載された時点などの粗い代替時点が用いられたりするが、これは新しい安全性シグナルの最初の検出がなされた時点を真に表している可能性は少なく、シグナル検出の統計的手法に有利な方向に歪んだものになっていることが危惧されている¹¹⁾。提案されているシグナル検出の手法をプロスペクティブに用いた場合に、従来の伝統的な専門的評価などによるファーマコヴィジランス活動に対して十分な上積み価値があるのかを判定する仕事はほとんどなされていない現状である。

実際、従来の専門的な評価を主とするファーマコヴィジランス活動に対する偽陰性の事例なども報告されている。既知となった特定の副作用に注目した場合、そのシグナルを PRR や FDA で現在使用されている MGPS (Multi-Item Gamma Poisson Shrinker) などが検出できるかを検討した結果^{13,14)}、例えば、抗精神病薬による肺炎が検出できなかったり、あるいは伝統的な専門的評価で検出された顆粒球減少症、無形成性貧血、Stevens Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症などのいくつかの薬剤の副作用について統計的なシグナル検出では検出できない、ないし検出が遅れる傾向があったとの報告がある。市場から撤退した薬剤の副作用や添付文書が変更された副作用について PRR と MGPS を比較した結果、両者とも見逃しがあること、PRR の方が多数しかも早期にシグナルを検出すること

が示されている。一方、PRR によるシグナルに基づいて一旦市場から撤退した薬剤 (sertindole) が、その後の検討により市場に復活した事例¹⁵⁾も存在する。

また、受動的なシステムである自発報告には、過小な報告、バイアスのある報告、不完全かつ確認の困難な報告などの問題がある。報告バイアスは、薬剤によって異なり、時間とともに変わり、また有害事象によって異なる可能性がある。報告バイアスの統計的なシグナル検出の結果への影響を予測することはできない。自発報告自体に起因する問題のシグナル検出への影響は、WHO の安全性データベース、米国 FDA の AERS およびそれ以前の SRS (Spontaneous Reporting System ; 1968 年～1997 年 10 月)、英国の ADROIT によって、および同一のデータベースでも時期によって、異なる可能性がある。ファーマコヴィジランスで実用化されている3つのシグナル検出の手法について、実際のデータベースを使用した大規模な系統的な比較はこれまでのところ報告されていない。3つの手法を単純に AERS データに適用した表5もそうであるように、非比例性の評価にかかわる3つの手法の結果には、当然、かなりの重なりがある。提案されている閾値を用いる場合、検出されるシグナル数は PRR が最も多いことはよく知られている。しかしながら、シグナル数も、感度と特異度も、閾値に依存して大きく変化する。ノイズの多い状況下での系統的なスクリーニングを行うための統計的手法としていずれの手法が優れているか、閾値をどのように設定すべきかについては、現在のところ推奨できる明確な根拠はないと考えられる。統計的なシグナル検出は有用である可能性は示されているが、ファーマコヴィジランスにおける価値を最終的に判断するための根拠は未だ十分とはいえない。

統計的なシグナル検出の手法を導入するに当たって、実際的に考慮すべき重要な点は検出されるシグナルの量であろう。早急な安全対策につなげるためには、検出されたシグナルは迅速・的確に評価されなければならない、評価を行う人的資源に

見合うものでなければならない。実際、検出されるシグナル数はかなり膨大であり、この点は表4でも確認できる。自発報告データベースからのシグナル検出は、膨大なデータの処理、保管、分析、評価にかかわる大きな挑戦ともいえる。FDAにおいてもAERSデータベースから3.4%の組合せ（40万件近く）がシグナルとなっていると報告されている²⁾。こうした莫大な数のシグナルを伝統的な手順に従って専門的に評価することには、実務上、大きな負担になる。

実際、WHOのモニタリング・センターでもBCPNNの導入でこの運用上の困難が発生し、専門的な評価を行うためのシグナルの優先順位付けの検討が報告されている¹⁶⁾。検討の結果に基づいて、①前の四半期と比べてICが2以上増加した新規のシグナル、②WHO用語集（WHO-ART）でcriticalとされる有害事象で、死亡例を含む数例の報告がなされたシグナル、そして③Stevens-Johnson症候群、Lyell症候群、顆粒球減少症、横紋筋融解症といった薬剤との特異的な関連が既知の報告（シグナル検出の結果にかかわらず）、を優先的に評価する定常業務体制に2001年末から変更されている。英国でも、シグナルの強さ、有害事象の新規性、臨床的な重要性および予防可能性という優先基準が設けられている³⁾。さらに、evidence scoreとpublic health scoreという2軸を作成しての優先すべきシグナルについての検討なども続けられている¹⁷⁾。

日本においても、「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について」（E2B-M2）に基づいて企業報告の電子的報告が2003年10月27日から開始され、統計的なシグナル検出の導入が医薬品医療機器総合機構において進められ、2008年度までに業務に導入される予定である。導入するに当たっては、いずれの手法においても検出基準（閾値）によって検出されるシグナル数は大きく異なることから、専門的な評価の業務量を勘案した検討がなされなければならない。薬剤や副作用の集計単位およびそのための辞書の整備、あるいは分析データの利用期間の取扱いについての実務的な検討が必要である。性別、

年齢や同種同効品といったサブグループにおける検討も必要であろう。また、複数の手法を併用して最終的なシグナルを検出する方向も考えられ、機械学習手法の分野で注目されているBoosting手法、Bagging手法などアンサンブル学習法の適用の可能性も考えられる。日本における自発報告の現状や独自の制度の下で、どの統計的手法をどのように採用すべきか、どのように運用すべきかなどについては、今後、実際的な検討がなされるべき段階にある。いずれにしても、統計的なシグナル検出の役割は、大規模な自発報告データベースをスクリーニングし、安全性にかかわる仮説を生み出し、報告された有害事象の評価の優先順位付けを助けることであり、従来の専門的な安全性評価を補うものであることを意識しながら、導入が進められるべきと考えられる。

D. 結論

今日までの検討のほとんどは、さまざまな既存の自発報告データベースに提案された手法をレトロスペクティブに適用して、既に従来の方法で検出された薬剤の副作用がより早く検出できるか否かを判定するものであった。しかしながら、既知となったその副作用が最初にいつ検出されたのかを決めることは困難であり、シグナル検出の統計的手法に有利な方向に歪んだものになっている可能性が指摘されていた。シグナル検出の手法をプロスペクティブに用いた場合に、従来の伝統的な専門的な評価などによるファーマコヴィジランス活動に対して十分な上積み価値があるのかを、シグナル検出の手法を適用するデータベースにおいて実際に検討することが重要であることを指摘した。また、早急な安全対策につなげるためには、検出されたシグナルは迅速・的確に評価されなければならない。検出されるシグナルの量は評価を行う人的資源に見合うものでなければならない。日本において副作用の統計的なシグナル検出を業務として導入するに当たっては、多くの実際的な検討が必要であることを具体的に指摘した。

文献

- 1) 久保田潔. 自発報告からのシグナル検出: 英国 MCA, 米国 FDA, WHO の新しい手法. 薬剤疫学 6: 101-108, 2001.
 - 2) Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. 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 Saf 25: 381-92., 2002.
 - 3) Evans SW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoepidemiol Drug Saf 10:483-486, 2001.
 - 4) Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 11: 3-10, 2002.
 - 5) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol 54: 315-21, 1998.
 - 6) DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. American Statistician 53: 177-90, 1999.
 - 7) 渡邊裕之、松下泰之、渡辺篤、他. 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み: シグナル検出の最近の手法について. 計量生物学 25 : 37-60, 2004.
 - 8) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. Pharmacoepidemiol Drug Saf 13: 519-523, 2004.
 - 9) Orre R, Lansner A, Bate A, Lindquist M. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining. Comput Stat Data Anal 34: 473-493, 2000.
 - 10) Evans SW. Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies? Statist Med 19: 3199-3209, 2001.
 - 11) Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. Drug Safety 26: 159-186, 2003
 - 12) Lindquist M, Edwards IR, Bate A, et al. From association to alert: a revised approach to international signal analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 8: S15-S25, 1999.
 - 13) Hauben M. Application of an empiric Bayesian data mining algorithm to reports of pancreatitis associated with atypical antipsychotics. Pharmacotherapy 24: 1122-1129, 2004.
 - 14) Hauben M, Reich L. Postmarketion surveillance of severe hematological reactions to drugs (aplastic anemia and agranulocytosis): Potential utility of an empirical Bayesian signal detection algorithm. Pharmacoepidemiol Drug Saf 13 supplement1 :s318-s319, 2004.
 - 15) Moore N, Hall G, Sturkenboom M, et al. Biases affecting the proportional reporting ratio (PRR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases: the example of sertindole. Pharmacoepidemiol Drug Saf 12: 271-281, 2003.
 - 16) Ståhl M, Lindquist M, Edwards IR, Brown EG. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. Pharmacoepidemiol Drug Saf 13: 355-363, 2004.
 - 17) Waller PC, Heeley EL, Moseley JNS. Impact analysis of signals detected from spontaneous adverse reaction reporting data. Pharmacoepidemiol Drug Saf 13: S323, 2004.
- E. 健康危険情報
該当なし
- F. 研究発表
1. 論文発表等
 - 1) Toshiharu Fujita, Toshihiko Miura, Takeshi Mayama. A pilot study to build a database on seven anti-hypertensive drugs. Phamacoepidemiology and Drug Safety 2005 ; 14 : 41-46.
 2. 学会発表
 - 1) Katanoda K, Matsumura Y, Takagi H, Lee JS,

Fujita T, Hayashi K. Social and Behavioral Characteristics of Aspirin User: Japan Nurses' Health Study. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, France. Pharmacoepidemiology and Drug Safety Suppl. 1: S167-168, 2004.

- 2) Fujimaki S, Fujita T, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T, Walker A, Hayashi K. Sleeping Pill Use and Users' Characteristics: Japan Nurses' Health Study. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, France. Pharmacoepidemiology and Drug Safety Suppl. 1: S172, 2004.

- 3) Fujimaki S, Kodama T, Fujita T, Suzuki S,

Mizunuma H, Aso T, Reich M, Walker A, Hayashi K. Low-Dose Oral Contraceptive Use and Users' Characteristics: Unapproved Use for Endometriosis?: Japan Nurses' Health Study. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, France. Pharmacoepidemiology and Drug Safety Suppl. 1: S220, 2004.

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

表 1 シグナル検出の元となるデータ

	有害事象 1	有害事象 2	...	有害事象 p	合計
薬剤 1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1p}	n_{1+}
薬剤 2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2p}	n_{2+}
:	:	:	...	:	:
薬剤 m	n_{m1}	n_{m2}	...	n_{mp}	n_{m+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	...	n_{+p}	n_{++}

表 2 2×2 分割表のセル度数

	特定の有害事象	その他の有害事象	合計
特定の薬剤	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
その他の薬剤	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

表 3 2×2 分割表の確率

	特定の有害事象	その他の有害事象	合計
特定の薬剤	P_{11}	P_{12}	P_{1+}
その他の薬剤	P_{21}	P_{22}	P_{2+}
合計	P_{+1}	P_{+2}	1

表 4 検討に用いた AERS データと検出したシグナル数

2002年AERSデータ

	薬剤名 確認済み	15日報告など の絞込み#
検討した組合せ延数	594,579	40,879
薬剤(D)数	3,429	1,415
イベント(E)数	7,623	3,760
薬剤・有害事象の 組合せセル数(種類数)	283,354	26,852
度数が1件のセル数	198,084 (69.9%)	21,780 (81.1%)
度数が2件のセル数	41,158 (14.5%)	2,990 (11.1%)
度数が3件のセル数	16,226 (5.7%)	899 (3.4%)
<検出したシグナル>		
PRR	18,251 (6.4%)	1,389 (5.2%)
BCPNN	15,726 (5.6%)	1,157 (4.3%)
GPS	2,970 (1.1%)	476 (1.8%)

#: 15日報告、第1被疑薬、重篤度が重篤、最初の報告源が
医療専門家・研究・MR・卸売業者

表5 シグナル検出の結果の手法間の関係

2002年AERSデータ

P R R N N	B C P P S	G P S	薬剤名 確認済み	15日報告など 絞込み#
			n=283,354	n=26,852
-	-	-	264,687 93.4%	25,448 94.8%
-	+	-	413 0.1%	5 0.0%
-	+	+	3 0.0%	10 0.0%
+	-	-	2,941 1.0%	247 0.9%
+	+	-	12,343 4.4%	676 2.5%
+	+	+	2,967 1.0%	466 1.7%

+: シグナルあり -: シグナルなし

#: 15日報告、第1被疑薬、重篤度が重篤、最初の
報告源が医療専門家・研究・MR・卸売業者

表6 シグナル検出の統計的手法の年次間の再現性

		AERSデータ			
2001年		-	-	+	+
2002年		-	+	-	+
<薬剤名確認済み>					
PRR	75,230	6,742	6,769	4,950	
	#1 80.3%	7.2%	7.2%	5.3%	
	#2 28.6%	2.6%	2.6%	1.9%	
BCPNN	77,386	5,821	5,949	4,535	
	#1 82.6%	6.2%	6.3%	4.8%	
	#2 29.4%	2.2%	2.3%	1.7%	
GPS	90,144	1,272	1,257	1,018	
	#1 96.2%	1.4%	1.3%	1.1%	
	#2 34.3%	0.5%	0.5%	0.4%	
<15日報告などの絞込み>					
PRR	4,043	417	463	317	
	#1 77.2%	8.0%	8.8%	6.0%	
	#2 15.3%	1.6%	1.8%	1.2%	
BCPNN	4,264	345	369	262	
	#1 81.4%	6.6%	7.0%	5.0%	
	#2 16.2%	1.3%	1.4%	1.0%	
GPS	4,826	152	153	109	
	#1 92.1%	2.9%	2.9%	2.1%	
	#2 18.3%	0.6%	0.6%	0.4%	
#1: 両年次で報告された組合せ延数に対する割合					
#2: 2001年の組合せ延数に対する割合					

表7 シグナル検出の評価のための「真」の表

		因果関係	
		あり	なし
シグナル	あり	a	b
	なし	c	d

感度 = $a / (a+c)$

特異度 = $d / (b+d)$

陽性反応適中率 = $a / (a+b)$

陰性反応適中率 = $d / (c+d)$

偽陽性 : b

偽陰性 : c

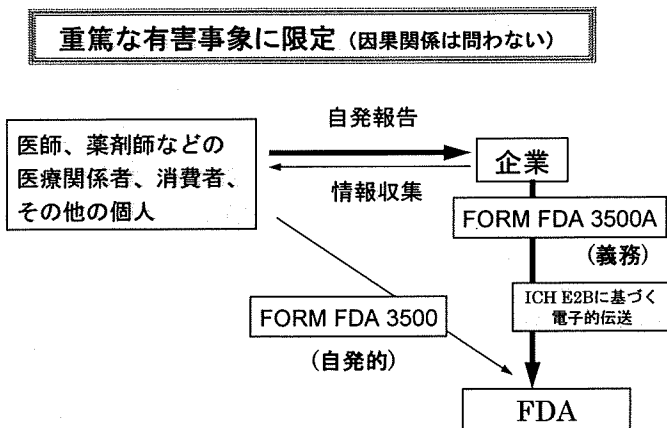
別添 米国の自発報告制度と AERS (Adverse Event Reporting System) データの提供様式

1. 米国の自発報告制度

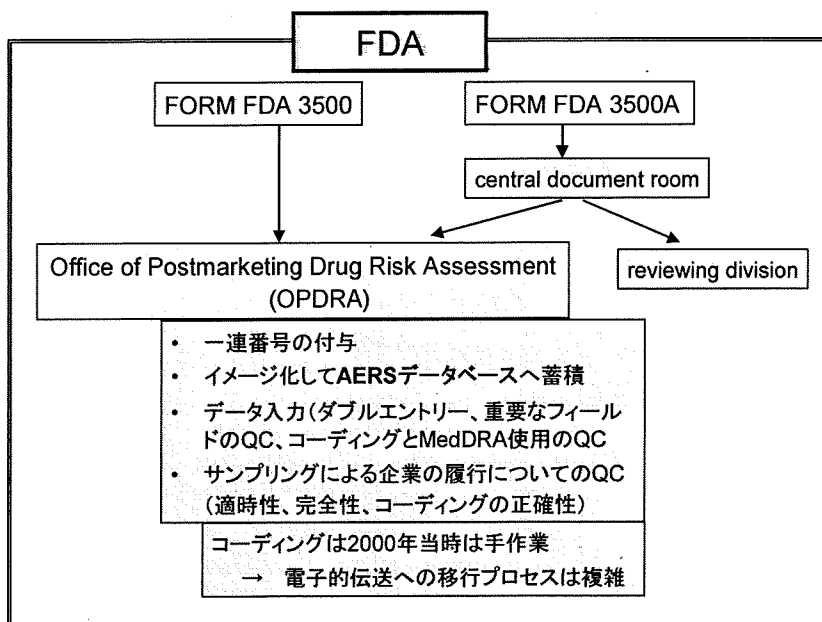
米国では、重篤な有害事象に限定して、様式 FDA3500 を用いて情報収集を行っており、医師、薬剤師などの医療関係者ととも消費者からの報告も受け付けている (付図 1)。報告は FDA に直接にもなされるが、企業を経由してのもの (様式 FDA3500 に追加情報の 1 頁を加えた様式 FDA3500A を使用) もあり、むしろ企業経由のものが多くなっている。しかしながら、欧米においては MR (medical representative、医薬情報担当者) の数が日本に比べてはるかに少なく、企業を経由する副作用の多くも医療関係者からの自発的な報告が多くを占めている。

また、報告された自殺報告の FDA での取扱いの流れは、付図 2 のとおりである。

付図 1 米国の自発報告制度



付図 2 FDA での自発報告の取扱い



2. AERS (Adverse Event Reporting System) データの提供様式

AERS データベースに蓄積されたデータは、四半期ごとに National Technical Information Service から生データの様式で CD-ROM による提供が有償で行われている。ここでは、2003 年 4 月～6 月の四半期の CD-ROM に収められているデータとその様式などを示す。

付図 3 AERS から抽出された生データのファイルとレコード数

File Name	Records	System Size (Bytes)
DEMO03Q2. TXT	57, 423	7, 151, 104
DRUG03Q2. TXT	196, 569	11, 108, 352
REAC03Q2. TXT	218, 996	6, 268, 416
OUTC03Q2. TXT	56, 198	786, 944
RPSR03Q2. TXT	79, 559	1, 114, 112
THER03Q2. TXT	68, 968	2, 652, 160
INDI03Q2. TXT	66, 915	2, 720, 256
ADRO3M04. SGM	22, 751	48, 808, 960
ADRO3M05. SGM	16, 636	36, 931, 072
ADRO3M06. SGM	18, 036	40, 373, 760

付図 4 E2B/SGML 形式のファイル

```
<safetyreport>
<safetyreportid>3895794-8</safetyreportid>
<transmissiondateformat>102</transmissiondateformat>
<transmissiondate>20030429</transmissiondate>
<serious>1</serious>
<seriousnessother>1</seriousnessother>
<receivedateformat>102</receivedateformat>
<receivedate>20020404</receivedate>
<receiptdateformat>102</receiptdateformat>
<receiptdate>20020326</receiptdate>
<fulfillexpeditecriteria>1</fulfillexpeditecriteria>
<companynumb>PHNU2002DE01185</companynumb>
<primarysource>
<qualification>1</qualification>
</primarysource>
<sender>
<senderorganization>FDA-Public Use</senderorganization>
</sender>
<patient>
<patientonsetage>55</patientonsetage>
<patientonsetageunit>801</patientonsetageunit>
<patientweight>108</patientweight>
<patientsex>1</patientsex>
```

E2B/SGML format data file

E2B: 個別症例安全性報告を送送するためのデータ項目及びメッセージ仕様

```
<reaction>
<reactionmeddrapt>ENTHESOPATHY</reactionmeddrapt>
</reaction>
<drug>
<drugcharacterization>1</drugcharacterization>
<medicinalproduct>DIOVAN HCT</medicinalproduct>
<drugauthorizationnumb>20818</drugauthorizationnumb>
<drugdosagetext>1 DF, BID, ORAL</drugdosagetext>
<drugadministrationroute>048</drugadministrationroute>
<drugindication>HYPERTENSION NOS</drugindication>
<drugstartdateformat>102</drugstartdateformat>
<drugstartdate>20010801</drugstartdate>
<drugenddateformat>102</drugenddateformat>
<drugenddate>20020101</drugenddate>
</drug>
</patient>
```

付図4 個人属性などの個別報告の基本ファイル

DEMOyyQq.TXT contains patient demographic and administrative information, a single record for each event report.

ISR	CASE	LF_C OD	FOLL SEQ	IMAGE	EVENT_DT	MFR_DT	FDA_DT	REPT. COD	MFR_NUM	MFR_SNDR
4044858	3870970	F	1	4044858-7		20030113	20030121	EXP	S02-USA-02893-01	FOREST LABORATORI
4049057	3886872	F	1	4049057-0	20021201	20030110	20030128	EXP	CIP02002750	PROCTER + GAMBLE F
4051979	4019883	I		4051979-1	20021021	20030114	20030120	EXP	COV027424	AMGEN
4053523	3903748	I		4053523-1	20021023	20021024	20030207	PER	02-10-0945	IVAX PHARMACEUTIC/
4053860	3904041	I		4053860-0	20001201	20020614	20030207	PER	2002109386US	PHARMACIA
4053917	3904144	I		4053917-4	20020819	20021021	20030207	PER	USA020920886	ELI LILLY AND COMPA
4053938	3904164	I		4053938-1		20020711	20030207	PER	2002114687US	PHARMACIA
4053942	3801087	I		4053942-3		20020628	20030207	PER	2002108354US	PHARMACIA
4054128	3904043	I		4054128-9	20001006	20020715	20030207	PER	2002104927US	PHARMACIA
4054153	3904091	I		4054153-8		20021121	20030207	PER	USA021123909	ELI LILLY AND COMPA
4054237	3903994	I		4054237-4		20020327	20030207	PER	2002099435US	PHARMACIA
4054538	3904372	I		4054538-X	20010801	20020213	20030207	PER	2002093117US	PHARMACIA
4054654	3904221	I		4054654-2	19990915	20020806	20030207	PER	2002114702US	PHARMACIA
4054767	3904259	I		4054767-5		20020325	20030207	PER	2002099193US	PHARMACIA
4054888	3904328	I		4054888-7	20010801	20020220	20030207	PER	2002094173US	PHARMACIA

報告の種類 REPT_COD

Direct	6,771	11.8
Expedited (15-Day)	33,595	58.5
Periodic	17,057	29.7

最初の報告者 OCCP_COD

Physician	18,271	31.8
Pharmacist	4,636	8.1
Other health professional	7,514	13.1
Lawyer	600	1.0
Consumer	8,021	14.0
NULL	18,381	32.0

ISR	AGE	AGE COD	GNDR	E.SUB	WT OD	WT.C OD	REPT_DT	OCCP COD	DEATH_DT	TO_CONF MFR ID
4044858				N			20030117	MD		
4049057	83 YR		F	N			20030127	MD		
4051979	70 YR		F	N			20030127	MD		
4053523	52 YR		F	N			20021024	CN		
4053860	79 YR		F	N			20030128	CN		
4053917	66 YR		F	N	82 KG		20030102	MD		
4053938			M	N			20030128	CN		
4053942			M	N			20030128	MD		
4054128	69 YR		F	N	51 KG		20030128	CN		
4054153	76 YR		F	N	75 KG		20030102	MD		
4054237			F	N			20030128			
4054538	73 YR		F	N	68 KG		20030128	OT		
4054654	79 YR		F	N	59 KG		20030128	CN		
4054767	72 YR		F	N	70 KG		20030128	CN		
4054888	53 YR		M	N			20030128	CN		

57,423件/3ヵ月

付図5 薬剤についてのファイル

DRUGyyQq.TXT contains drug/biologic information for as many medications as were reported for the event (1 or more per event).

ISR	DRUG_SEQ	ROLE_C OD	DRUGNAME	VALV BH	ROUTE	DOSE_VBM	DECHAL	RECHAL	LOT_NUM	EXP_DT	NDA_NUM
4044858	1003731119	PS	LEXAPRO	1		10 MG OD PO	D	D			21323
4049057	1003745817	PS	ACTONEL	1	ORAL	2.5 MG DAILY, ORAL	N	D			20835
4049057	1003758748	C	ALSIODOL (ALFACALCIDOL)	2							
4049057	1003758749	C	ASPARA-CA (ASPARTATE CALC)	2							
4051979	1003760068	PS	DARBEPOETIN ALFA (POLYSOR)	2	SUBCUTAN	4.5 MCG/KG, WEEKLY, SC	Y	D			
4051979	1003767148	SS	FLUDARABINE PHOSPHATE	1							
4051979	1003767149	SS	MITOXANTHONE HYDROCHLOR	2							
4051979	1003767150	SS	DEXAMETHASONE	1							
4053523	1003765344	PS	CEFACLOR	1	ORAL	500MG BID ORAL	Y	D			65057
4053523	1003763980	C	MECLIZINE	1							
4053860	1003768199	PS	CELEBREX	1	ORAL	200 MG, SINGLE, ORAL	D	D			20998
4053860	1003785287	C	INDERAL	1							
4053860	1003785289	C	PRAVACHOL	1							
4053860	1003785290	C	ADVIL	1							
4053917	1003766301	PS	EVISTA	1		60 MG/1 DAY	Y	D			20815
4053917	1003785728	C	TRAZODONE HCL	1							
4053938	1003766331	PS	CELEBREX	1	ORAL	200 MG, OD, ORAL	U	U			20998
4053942	1003766354	PS	CELEBREX	1			U	U			
4053942	1003785782	SS	CYTOTEC	1			U	U			
4054128	1003768782	PS	CELEBREX	1	ORAL	ORAL	N	D			20998
4054153	1003768812	PS	EVISTA	1							20815

イベントに対する薬剤の寄与 ROLE_COD

Primary Suspect Drug	57,423	29.2
Secondary Suspect Drug	25,656	13.1
Concomitant	113,361	57.7
Interaction	129	0.1

196,569件/3ヵ月

付図6 有害事象についてのファイル

REACyyQq.TXT contains all "Medical Dictionary for Regulatory Activities" (MedDRA) terms coded for the event (1 or more).

ISR	PT
4044858	PANCREATITIS NOS
4049057	EYELID OEDEMA
4049057	FACE OEDEMA
4049057	OLIGURIA
4051979	FEBRILE NEUTROPENIA
4051979	HAEMATOCRIT DECREASED
4051979	HAEMOGLOBIN DECREASED
4051979	HYPOKALAEMIA
4051979	RED BLOOD CELL COUNT DECREASED
4053523	ANAPHYLACTOID REACTION
4053860	MYOCARDIAL INFARCTION
4053917	PULMONARY EMBOLISM
4053938	DERMATITIS NOS
4053938	URTICARIA NOS
4053942	DUODENAL ULCER
4053942	GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE NOS
4054128	COLITIS NOS
4054128	CONDITION AGGRAVATED
4054128	DIARRHOEA NOS
4054128	HYPOKALAEMIA

218,996件/3ヵ月

付図7 転帰・重篤度についてのファイル

OUTCyyQq.TXT contains patient outcomes for the event (0 or more).

ISR	OUTC_COD
4044858	OT
4051979	HO
4053523	OT
4053860	OT
4053917	HO
4053917	OT
4053938	OT
4053938	RI
4053942	OT
4054128	OT
4054153	HO
4054237	OT
4054538	OT
4054654	HO
4054767	HO
4054767	RI
4054888	HO
4055237	HO
4055283	HO
4055283	OT

転帰 OUTC_COD

転帰	OUTC_COD	件数	割合 (%)
Death		6,950	12.4
Life-Threatening		3,716	6.6
Hospitalization - Initial or Prolonged		19,930	35.5
Disability		3,712	6.6
Congenital Anomaly		255	0.5
Required Intervention to Prevent Permanent Impairment/Damage		3,242	5.8
Other		18,393	32.7

56,198件/3ヵ月

付図 8 報告源についてのファイル

**RPSRyyQq.TXT contains report sources for event
(0 or more)**

ISR	RPSR_COD
4044858	CR
4044858	HP
4049057	FGN
4049057	HP
4051979	HP
4051979	SDY
4053523	CSM
4053860	CSM
4053917	CSM
4053917	HP
4053938	CSM
4053942	HP
4054128	CSM
4054153	CR
4054153	HP
4054237	CSM
4054538	HP
4054654	CSM
4054767	CSM
4054888	CR

最初の報告源 RPSR_COD

Foreign	12,160	15.3
Study	4,022	5.1
Literature	2,498	3.1
Consumer	17,207	21.6
Health Professional	27,216	34.2
User Facility	48	0.1
Company Representative	4,151	5.2
Distributor	737	0.9
Other	11,520	14.5

79,559件 / 3か月

付図 9 薬剤の適応についてのファイル

**INDIyyQq.TXT contains all "Medical Dictionary for Regulatory
Activities" (MedDRA) terms coded for the indications for use
(diagnoses) for the reported drugs (0 or more per drug per event).**

ISR	DRUG_SEQ	INDI_PT
4049057	1003745817	OSTEOPOROSIS NOS
4051979	1003760068	MALIGNANT NEOPLASM NOS
4051979	1003767148	MALIGNANT NEOPLASM NOS
4051979	1003767149	MALIGNANT NEOPLASM NOS
4051979	1003767150	MALIGNANT NEOPLASM NOS
4053523	1003765344	BRONCHITIS NOS
4053860	1003766199	ARTHRITIS NOS
4053917	1003766301	OSTEOPOROSIS PROPHYLAXIS
4054128	1003766762	ARTHRITIS NOS
4054538	1003768492	OSTEOARTHRITIS NOS
4054654	1003768832	ARTHRITIS NOS
4054767	1003769175	NERVE COMPRESSION
4055237	1003772274	ESSENTIAL HYPERTENSION
4055283	1003772388	ARTHRITIS NOS
4055948	1003775097	DIABETES MELLITUS INSULIN-DEPENDENT
4055948	1003788652	DIABETES MELLITUS INSULIN-DEPENDENT
4055972	1003775204	DIABETES MELLITUS NON-INSULIN-DEPENDENT
4055981	1003775227	DIABETES MELLITUS NOS
4056868	1003778995	MYOSITIS
4056868	1003778995	TENDON DISORDER NOS

66,915件 / 3か月

