

表12 投与開始1年以内の「浮動性めまい」の発生とその関連要因

<降圧薬>

	発生		発生率 /100py	ポアソン回帰モデルでの相対リスク (95%信頼区間)	
	人数	人年		単変量	多変量
総計	356	47,855	0.74		
<併用薬>					
中枢神経系用薬 (C114を除く)					
有	42	4,225	0.99	1.34 (0.97 , 1.84)	*
解熱鎮痛消炎剤					
有	16	920	1.74	2.33 (1.41 , 3.84)	1.87 (1.09 , 3.21)
強心剤					
有	7	1,302	0.54	0.70 (0.33 , 1.47)	
不整脈用剤					
有	9	769	1.17	1.54 (0.79 , 2.99)	
β遮断薬					
有	29	4,059	0.71	0.93 (0.63 , 1.35)	
α遮断薬					
有	14	2,279	0.61	0.79 (0.46 , 1.35)	
利尿剤					
有	26	2,859	0.91	1.20 (0.81 , 1.79)	*
ACE阻害剤					
有	56	5,394	1.04	1.42 (1.07 , 1.89)	*
Ca拮抗薬					
有	104	15,968	0.65	0.79 (0.63 , 0.99)	
その他の血圧降下剤					
有	16	1,636	0.98	1.29 (0.78 , 2.13)	
血管拡張剤					
有	34	4,051	0.84	1.10 (0.78 , 1.57)	
高脂血症用剤					
有	43	4,641	0.93	1.24 (0.90 , 1.70)	
その他の循環器官用薬					
有	30	2,604	1.15	1.55 (1.07 , 2.25)	*
呼吸器官用薬					
有	7	458	1.53	2.01 (0.95 , 4.26)	
消化器官用薬 (C232を除く)					
有	25	1,322	1.89	2.58 (1.72 , 3.87)	2.11 (1.38 , 3.24)
消化性潰瘍用剤					
有	38	2,531	1.50	2.07 (1.48 , 2.90)	
ホルモン剤					
有	11	1,440	0.76	1.00 (0.55 , 1.82)	
ビタミン剤					
有	10	1,214	0.82	1.08 (0.57 , 2.02)	
血液・体液用薬 (C391、C394、C396を除く)					
有	19	1,565	1.21	1.62 (1.02 , 2.57)	*
肝臓疾患用剤					
有	2	437	0.46	0.59 (0.15 , 2.39)	*
通風治療剤					
有	17	1,275	1.33	1.78 (1.09 , 2.89)	1.78 (1.07 , 2.97)
糖尿病用剤					
有	14	1,798	0.78	1.02 (0.60 , 1.73)	
アレルギー用剤					
有	7	518	1.35	1.78 (0.84 , 3.76)	
生薬・漢方製剤					
有	8	602	1.33	1.75 (0.87 , 3.53)	
病原性物に対する医薬品					
有	5	147	3.40	4.49 (1.86 , 10.85)	3.89 (1.60 , 9.48)
その他					
有	26	2,088	1.25	1.67 (1.12 , 2.49)	

表13 治療3ヵ月後の収縮期血圧の関連要因

多重ロジスティックモデル

	<120mmHg	120-164 mmHg	165mmHg<=	計	<120mmHg (/120-164mmHg)			165mmHg<= (/120-164mmHg)		
					%	単変量	多変量	%	単変量	多変量
全体	3,302	85,942	9,670	98,914	3.3%			9.8%		
降圧薬の種類						***	***		***	***
β遮断薬	977	25,651	2,558	29,186	3.3%	1.02	1.05	8.8%	0.82	0.79
α遮断薬	278	7,633	829	8,740	3.2%	0.97	0.96	9.5%	0.90	0.75
利尿剤	112	5,355	866	6,333	1.8%	0.53	0.60	13.7%	1.35	1.28
ACE阻害薬	1,343	35,358	4,291	40,992	3.3%	1.0	1.0	10.5%	1.0	1.0
Ca拮抗薬	592	11,945	1,126	13,663	4.3%	1.34	1.47	8.2%	0.77	0.67
性別						ns			***	***
男	1,616	41,595	4,368	47,579	3.4%	1.0		9.2%	1.0	1.0
女	1,686	44,287	5,292	51,265	3.3%	0.97		10.3%	1.14	1.09
年齢						**			***	***
35歳未満	43	986	87	1,116	3.9%	1.0		7.8%	1.0	1.0
35-44歳	235	5,772	461	6,468	3.6%	0.94		7.1%	0.91	0.86
45-54歳	611	17,014	1,574	19,199	3.2%	0.82		8.2%	1.06	0.99
55-64歳	957	25,844	2,541	29,342	3.3%	0.84		8.7%	1.12	0.98
65-74歳	881	23,801	3,033	27,715	3.2%	0.82		10.9%	1.45	1.17
75歳以上	573	12,460	1,965	14,998	3.8%	0.99		13.1%	1.78	1.38
入院・外来						***	***		***	***
入院	443	4,356	415	5,214	8.5%	1.0	1.0	8.0%	1.0	1.0
外来	2,520	76,781	8,695	87,996	2.9%	0.32	0.35	9.9%	1.27	1.75
入院及び外来	332	4,582	532	5,446	6.1%	0.70	0.71	9.8%	1.25	1.24
WHO高血圧病期分類						***	***		***	***
I期	1,797	49,208	4,624	55,629	3.2%	1.0	1.0	8.3%	1.0	1.0
II期	845	24,354	3,378	28,577	3.0%	0.91	0.88	11.8%	1.48	1.19
III期	458	7,064	1,137	8,659	5.3%	1.67	1.11	13.1%	1.67	1.32
アレルギー素因						ns			*	
なし	2,976	78,689	8,836	90,501	3.3%	1.0		9.8%	1.0	
あり	83	1,967	263	2,313	3.6%	1.09		11.4%	1.19	
開始時DBP						***	***		ns	***
<165mmHg	1,981	36,036	1,712	39,729	5.0%	1.0	1.0	4.3%	1.0	1.0
165mmHg<=	1,053	44,392	7,405	52,850	2.0%	0.39	0.37	14.0%	3.62	3.31
調査前の降圧薬						**			***	
無	1,037	28,590	2,660	32,287	3.2%	1.0		8.2%	1.0	
有	1,481	34,989	4,740	41,210	3.6%	1.12		11.5%	1.45	
β遮断薬						ns			***	
有	263	5,922	866	7,051	3.7%	1.10		12.3%	1.28	
α遮断薬						ns			***	
有	90	2,078	350	2,518	3.6%	1.05		13.9%	1.46	
利尿剤						ns			***	
有	119	3,364	502	3,985	3.0%	0.86		12.6%	1.31	
ACE阻害剤						**			***	
有	353	7,610	1,052	9,015	3.9%	1.17		11.7%	1.21	
Ca拮抗薬						***			***	
有	670	14,354	1,956	16,980	3.9%	1.22		11.5%	1.22	
その他の血圧降下剤						**			***	
有	67	2,207	387	2,661	2.5%	0.72		14.5%	1.55	

表13 治療3ヵ月後の収縮期血圧の関連要因

多重ロジスティックモデル

	<120mmHg	120-164 mmHg	165mmHg<=	計	<120mmHg (</120-164mmHg)			165mmHg<= (</120-164mmHg)		
					%	単変量	多変量	%	単変量	多変量
全体	3,302	85,942	9,670	98,914	3.3%			9.8%		
<合併症>										
ウイルス肝炎						*			***	
有	38	705	86	829	4.6%	1.39		10.4%	1.08	
糖尿病						ns			***	***
有	384	10,052	1,605	12,041	3.2%	0.94		13.3%	1.52	1.33
脂質代謝異常						ns			ns	
有	419	11,235	1,244	12,898	3.2%	0.96		9.6%	0.99	
内分泌・栄養・代謝疾患・免疫障害のその他						***	*		ns	
有	108	1,993	249	2,350	4.6%	1.40	1.32	10.6%	1.10	
血液及び造血器の疾患						***			**	
有	51	1,018	145	1,214	4.2%	1.27		11.9%	1.27	
精神障害						***	***		ns	
有	94	934	91	1,119	8.4%	2.69	1.80	8.1%	0.82	
神経系の疾患						***			ns	
有	66	988	123	1,177	5.6%	1.72		10.5%	1.09	
虚血性心疾患						***	***		*	
有	316	5,823	726	6,865	4.6%	1.43	1.35	10.6%	1.11	
不整脈						ns	**		**	
有	159	2,739	363	3,261	4.9%	1.50	1.31	11.1%	1.17	
脳内・くも膜下出血						***	***		***	***
有	130	1,116	84	1,330	9.8%	3.21	1.75	6.3%	0.62	0.66
脳梗塞						***			**	
有	193	3,287	429	3,909	4.9%	1.53		11.0%	1.15	
その他の脳血管疾患						***			ns	
有	198	3,580	439	4,217	4.7%	1.45		10.4%	1.08	
動脈・細動脈・毛細管の疾患						***			**	
有	76	859	131	1,066	7.1%	2.24		12.3%	1.31	
循環系のその他						***			***	
有	173	3,031	459	3,663	4.7%	1.45		12.5%	1.35	
喘息						ns			***	***
有	28	804	123	955	2.9%	0.87		12.9%	1.38	1.48
呼吸系のその他						***			ns	
有	66	1,107	143	1,316	5.0%	1.53		10.9%	1.14	
消化性潰瘍						ns			ns	
有	47	1,275	123	1,445	3.3%	0.97		8.5%	0.86	
胃炎・十二指腸炎						ns			ns	
有	51	1,267	140	1,458	3.5%	1.04		9.6%	0.99	
肝(臓)障害						ns			*	*
有	198	4,977	604	5,779	3.4%	1.02		10.5%	1.09	1.13
腎炎・ネフローゼ						ns			***	***
有	91	1,998	490	2,579	3.5%	1.05		19.0%	2.25	1.84
泌尿器系のその他						**			***	
有	96	1,725	288	2,109	4.6%	1.38		13.7%	1.49	
筋骨格系・結合組織のその他						**	*		ns	
有	87	1,674	203	1,964	4.4%	1.34	1.27	10.3%	1.07	
先天異常						**			ns	
有	16	172	25	213	7.5%	2.34		11.7%	1.24	
症状、兆候及び診断名不明確の状態						***			ns	
有	126	2,390	273	2,789	4.5%	1.38		9.8%	1.01	

表13 治療3ヵ月後の収縮期血圧の関連要因

多重ロジスティックモデル

	<120mmHg	120-164 mmHg	165mmHg<=	計	<120mmHg (</120-164mmHg) 165mmHg<= (</120-164mmHg)					
					%	単変量	多変量	%	単変量	多変量
全体	3,302	85,942	9,670	98,914	3.3%			9.8%		
<併用薬>										
中枢神経系用薬 (C114を除く)										
有	460	7,580	905	8,945	5.1%	1.66	1.22	10.1%	1.04	1.11
解熱鎮痛消炎剤						***			***	***
有	102	1,673	243	2,018	5.1%	1.56		12.0%	1.27	1.33
強心剤						*			***	
有	111	2,208	331	2,650	4.2%	1.27		12.5%	1.33	
不整脈用剤						ns			ns	
有	64	1,302	149	1,515	4.2%	1.28		9.8%	1.01	
β遮断薬						*	**		***	***
有	334	7,283	1,296	8,913	3.7%	1.14	1.22	14.5%	1.66	1.47
α遮断薬						ns			***	***
有	161	3,687	729	4,577	3.5%	1.06		15.9%	1.81	1.42
利尿剤						***	***		***	**
有	257	4,668	756	5,681	4.5%	1.40	1.42	13.3%	1.45	1.16
A C E阻害剤						ns			***	***
有	372	8,483	1,414	10,269	3.6%	1.10		13.8%	1.56	1.63
C a拮抗薬						***	***		***	***
有	1,211	27,125	3,870	32,206	3.8%	1.21	1.18	12.0%	1.44	1.26
その他の血圧降下剤						ns			***	***
有	107	2,816	619	3,542	3.0%	0.90		17.5%	2.02	1.48
血管拡張剤						***			*	
有	349	6,309	832	7,490	4.7%	1.46		11.1%	1.17	
高脂血症用剤						ns			ns	
有	309	8,316	910	9,535	3.2%	0.97		9.5%	0.97	
その他の循環器官用薬						***			ns	
有	256	4,934	595	5,785	4.4%	1.37		10.3%	1.06	
呼吸器官用薬						ns			ns	
有	47	892	108	1,047	4.5%	1.37		10.3%	1.06	
消化器官用薬 (C232を除く)						***			**	
有	125	2,339	313	2,777	4.5%	1.38		11.3%	1.18	
消化性潰瘍用剤						***	**		ns	
有	269	4,745	527	5,541	4.9%	1.52	1.25	9.5%	0.97	
ホルモン剤						**	*		***	
有	130	2,601	356	3,087	4.2%	1.28	1.25	11.5%	1.21	
ビタミン剤						ns			**	
有	92	2,248	307	2,647	3.5%	1.04		11.6%	1.22	
血液・体液用薬 (C391、C394、C396を除く)						***	*		*	
有	179	2,902	379	3,460	5.2%	1.61	1.21	11.0%	1.14	
肝臓疾患用剤						ns			ns	
有	31	793	99	923	3.4%	1.01		10.7%	1.11	
通風治療剤						**			ns	
有	112	2,170	256	2,538	4.4%	1.35		10.1%	1.04	
糖尿病用剤						ns			***	*
有	113	3,177	521	3,811	3.0%	0.88		13.7%	1.49	1.15
アレルギー用剤						ns			ns	
有	51	1,040	128	1,219	4.2%	1.27		10.5%	1.09	
生薬・漢方製剤						ns			ns	
有	37	1,142	142	1,321	2.8%	0.83		10.7%	1.11	
病原性物に対する医薬品						ns			ns	
有	12	333	36	381	3.1%	0.94		9.4%	0.96	
その他						***			ns	
有	195	3,779	465	4,439	4.4%	1.35		10.5%	1.09	

表14 治療3ヵ月後の拡張期血圧の関連要因

多重ロジスティックモデル

	<70mmHg	70-94 mmHg	95mmHg<=	計	<70mmHg (/70-94mmHg)			95mmHg<= (/70-94mmHg)		
					%	単変量	多変量	%	単変量	多変量
全体	6,414	80,352	12,091	98,857	6.5%			12.2%		
降圧薬の種類						***	***		***	***
β遮断薬	1,683	23,809	3,685	29,177	5.8%	0.89	0.98	12.6%	1.02	0.93
α遮断薬	726	7,088	923	8,737	8.3%	1.32	1.33	10.6%	0.83	0.74
利尿剤	199	4,987	1,140	6,326	3.1%	0.47	0.66	18.0%	1.54	1.35
ACE阻害薬	2,632	33,227	5,105	40,964	6.4%	1.0	1.0	12.5%	1.0	1.0
Ca拮抗薬	1,174	11,241	1,238	13,653	8.6%	1.37	1.64	9.1%	0.70	0.61
性別						***	***		***	***
男	2,581	38,314	6,658	47,553	5.4%	1.0	1.0	14.0%	1.0	1.0
女	3,832	41,980	5,422	51,234	7.5%	1.41	1.19	10.6%	0.73	0.87
年齢						***	***		***	***
35歳未満	44	811	260	1,115	3.9%	1.0	1.0	23.3%	1.0	1.0
35-44歳	157	4,944	1,365	6,466	2.4%	0.61	0.61	21.1%	0.88	0.97
45-54歳	489	15,105	3,596	19,190	2.5%	0.64	0.56	18.7%	0.76	0.93
55-64歳	1,271	24,306	3,755	29,332	4.3%	1.10	0.80	12.8%	0.48	0.65
65-74歳	2,227	23,214	2,261	27,702	8.0%	2.13	1.33	8.2%	0.29	0.46
75歳以上	2,221	11,914	841	14,976	14.8%	4.24	2.18	5.6%	0.20	0.36
入院・外来						***	***		***	***
入院	750	4,081	371	5,202	14.4%	1.0	1.0	7.1%	1.0	1.0
外来	5,064	71,766	11,124	87,954	5.8%	0.36	0.52	12.6%	1.89	1.56
入院及び外来	583	4,309	551	5,443	10.7%	0.71	0.80	10.1%	1.47	1.24
WHO高血圧病期分類						***	**		***	***
I期	3,210	45,756	6,636	55,602	5.8%	1.0	1.0	11.9%	1.0	1.0
II期	1,993	22,833	3,732	28,558	7.0%	1.22	0.95	13.1%	1.11	1.18
III期	911	6,749	988	8,648	10.5%	1.92	1.13	11.4%	0.95	1.18
アレルギー要因						ns	*		ns	
なし	5,843	73,564	11,040	90,447	6.5%	1.0	1.0	12.2%	1.0	
あり	132	1,827	354	2,313	5.7%	0.88	0.80	15.3%	1.30	
開始時DBP						***	***		***	***
<95mmHg	4,307	34,769	1,997	41,073	10.5%	1.0	1.0	4.9%	1.0	1.0
95mmHg<=	1,596	40,431	9,408	51,435	3.1%	0.27	0.34	18.3%	4.38	3.74
調査前の降圧薬						***			***	
無	1,764	26,646	3,862	32,272	5.5%	1.0		12.0%	1.0	
有	2,986	32,788	5,401	41,175	7.3%	1.35		13.1%	1.11	
β遮断薬						*			*	
有	407	5,498	1,138	7,043	5.8%	0.88		16.2%	1.38	
α遮断薬						***			***	
有	205	1,923	389	2,517	8.1%	1.30		15.5%	1.28	
利尿剤						ns			ns	
有	241	3,150	591	3,982	6.1%	0.93		14.8%	1.22	
ACE阻害剤						***			***	
有	701	7,101	1,201	9,003	7.8%	1.26		13.3%	1.08	
Ca拮抗薬						***			***	
有	1,433	13,415	2,114	16,962	8.4%	1.48		12.5%	0.98	
その他の血圧降下剤						ns			ns	
有	156	2,087	418	2,661	5.9%	0.90		15.7%	1.30	

表14 治療3ヵ月後の拡張期血圧の関連要因

多重ロジスティックモデル

	<70mmHg	70-94 mmHg	95mmHg<= 計	<70mmHg (/70-94mmHg)			95mmHg<= (/70-94mmHg)		
				%	単変量	多変量	%	単変量	多変量
全体	6,414	80,352	12,091	98,857	6.5%			12.2%	
<合併症>									
糖尿病						***	***		***
有	1,077	9,658	1,295	12,030	9.0%	1.49	1.26	10.8%	0.86
脂質代謝異常						**	**		**
有	770	10,450	1,675	12,895	6.0%	0.89	0.88	13.0%	1.10
内分泌・栄養・代謝疾患・免疫障害のその他						ns			**
有	146	1,838	366	2,350	6.2%	0.94		15.6%	1.35
血液及び血管の疾患						***			***
有	140	937	135	1,212	11.6%	1.88		11.1%	0.91
精神障害						*			ns
有	92	894	133	1,119	8.2%	1.28		11.9%	0.98
虚血性心疾患						***	**		***
有	681	5,518	659	6,858	9.9%	1.64	1.18	9.6%	0.76
不整脈						***			***
有	324	2,601	335	3,260	9.9%	1.61		10.3%	0.82
脳内・くも膜下出血						***	*		***
有	139	1,036	153	1,328	10.5%	1.68	1.30	11.5%	0.94
脳梗塞						***	*		***
有	369	3,176	357	3,902	9.5%	1.52	0.87	9.1%	0.72
その他の脳血管疾患						***			*
有	446	3,422	347	4,215	10.6%	1.74		8.2%	0.64
動脈・細動脈・毛細管の疾患						***			***
有	124	846	92	1,062	11.7%	1.90		8.7%	0.68
循環系のその他						***			***
有	402	2,877	376	3,655	11.0%	1.82		10.3%	0.83
喘息						ns			ns
有	75	771	109	955	7.9%	1.22		11.4%	0.93
呼吸系のその他						***			***
有	135	1,063	119	1,317	10.3%	1.64		9.0%	0.72
消化性潰瘍						ns			ns
有	90	1,177	177	1,444	6.2%	0.95		12.3%	1.01
胃炎・十二指腸炎						ns			ns
有	102	1,227	128	1,457	7.0%	1.08		8.8%	0.69
肝(臓)障害						***			***
有	303	4,532	941	5,776	5.2%	0.78		16.3%	1.45
胆・胆道の障害						*			*
有	66	616	114	796	8.3%	1.29		14.3%	1.21
消化系のその他						***			***
有	78	551	69	698	11.2%	1.81		9.9%	0.79
腎炎・ネフローゼ						***	*		***
有	245	1,963	369	2,577	9.5%	1.52	1.17	14.3%	1.22
泌尿器系のその他						***			***
有	201	1,623	282	2,106	9.5%	1.52		13.4%	1.12
皮膚及び皮下組織の疾患						***	*		***
有	24	137	26	187	12.8%	2.11	1.93	13.9%	1.17
関節症(RA、OA)						***	**		***
有	79	619	69	767	10.3%	1.65	1.45	9.0%	0.71
筋骨格系・結合組織のその他						***			***
有	195	1,593	172	1,960	9.9%	1.60		8.8%	0.69
先天異常						ns			ns
有	18	171	24	213	8.5%	1.32		11.3%	0.92
症状、兆候及び診断名不明確の状態						ns			ns
有	169	2,186	431	2,786	6.1%	0.92		15.5%	1.34

表14 治療3ヵ月後の拡張期血圧の関連要因

多重ロジスティックモデル

	<70mmHg	70-94 mmHg	95mmHg<= 計	<70mmHg (/70-94mmHg)			95mmHg<= (/70-94mmHg)		
				%	単変量	多変量	%	単変量	多変量
全体	6,414	80,352	12,091	98,857	6.5%			12.2%	
<併用薬>									
中枢神経系用薬 (C114を除く)						***			***
有	761	7,209	970	8,940	8.5%	1.39		10.9%	0.86
解熱鎮痛消炎剤						***			***
有	186	1,621	210	2,017	9.2%	1.48		10.4%	0.83
強心剤						***			***
有	259	2,096	292	2,647	9.8%	1.59		11.0%	0.89
不整脈用剤						***	*		***
有	163	1,192	160	1,515	10.8%	1.76	1.26	10.6%	0.85
β遮断薬						ns			ns ***
有	562	6,819	1,524	8,905	6.3%	0.97		17.1%	1.55 1.34
α遮断薬						***	***		*** *
有	380	3,399	794	4,573	8.3%	1.32	1.29	17.4%	1.55 1.38
利尿剤						***	***		***
無	5,864	75,841	11,349	93,054	6.3%	1.0	1.0	12.2%	1.0
有	546	4,415	715	5,676	9.6%	1.58	1.26	12.6%	1.04
A C E阻害剤						***			***
有	770	7,880	1,610	10,260	7.5%	1.19		15.7%	1.39 1.47
C a拮抗薬						***	***		*** ***
有	2,563	25,443	4,175	32,181	8.0%	1.41	1.32	13.0%	1.11 1.09
その他の血圧降下剤						ns			ns *
有	227	2,675	639	3,541	6.4%	0.99		18.0%	1.61 1.35
血管拡張剤						***			***
有	734	6,027	721	7,482	9.8%	1.64		9.6%	0.75
高脂血症用剤						ns			ns
有	586	7,795	1,151	9,532	6.1%	0.94		12.1%	0.99
その他の循環器官用薬						***			***
有	520	4,680	577	5,777	9.0%	1.46		10.0%	0.79
呼吸器官用薬						ns			ns *
有	81	880	86	1,047	7.7%	1.21		8.2%	0.64 0.73
消化器官用薬 (C232を除く)						***			***
有	262	2,239	275	2,776	9.4%	1.52		9.9%	0.78
消化性潰瘍用剤						***	***		***
有	548	4,431	558	5,537	9.9%	1.64	1.29	10.1%	0.80
ホルモン剤						***	*		***
有	269	2,440	376	3,085	8.7%	1.39	1.18	12.2%	1.00
ビタミン剤						***			***
有	227	2,145	272	2,644	8.6%	1.37		10.3%	0.82
血液・体液用薬 (C391、C394、C396を除く)						***	***		***
有	393	2,726	339	3,458	11.4%	1.90	1.34	9.8%	0.77
肝臓疾患用剤						ns			ns
有	59	737	127	923	6.4%	0.98		13.8%	1.15
通風治療剤						ns			ns
有	146	1,994	396	2,536	5.8%	0.88		15.6%	1.34
糖尿病用剤						***			***
有	311	3,119	378	3,808	8.2%	1.30		9.9%	0.78
アレルギー用剤						**			**
有	104	1,004	111	1,219	8.5%	1.35		9.1%	0.72
生薬・漢方製剤						ns			ns
有	78	1,079	164	1,321	5.9%	0.90		12.4%	1.02
病原性物に対する医薬品						*			*
有	35	304	42	381	9.2%	1.46		11.0%	0.89
その他						***			***
有	416	3,525	493	4,434	9.4%	1.53		11.1%	0.89

別紙1 降圧薬データベースの使用成績調査等の調査方法

分類	調査の種類	登録方法	調査票タイプ	観察期間	併用薬	臨床検査値	副作用等	頻発症状記載の有無	因果関係表示	偶発症等	調査時期
ACE1	使用成績調査	中央登録	1例/1枚	12ヶ月以上	期間有り/A	血・生・電・尿	副作用	無し	「なし」	無し	91-97
ACE2	使用成績調査	中央登録	1例/1枚	3ヶ月以上	期間有り/A	血・生・電・尿	異常所見	無し	「関連なし」	無し	94-97
ACE3	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	3ヶ月以上	期間有り/A	血・生・電・尿	副作用	無し	「なし」	無し	91-95
ACE4	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	12週間以上	期間有り/A	血・生・電・尿・心	副作用	無し	併用薬等による	無し	90-94
ACE5	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	12週以上	期間有り/A	血・生・電・尿・心・胸	副作用	無し	「関係なし」	無し	89-95
ACE6	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	1ヶ月以上	期間有り/A	血・生・電・尿	副作用	無し	「関連なし」	無し	88-92
Ca1	使用成績調査	プロスペクティブ	1例/1枚	12週以上	期間有り/A	血・生・電・尿(心)	副作用	無し	「なし」	無し	92-98
Ca2	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	8週間以上	期間有り/A	血・生・電・尿・心・胸	副作用	無し	「なし」	無し	91-95
Ca3	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	12週以上	期間有り/A	血・生・電・尿・心	副作用	無し	「なし」	無し	91-95
Ca4	副作用発生頻度調査	連続方式	1例/1枚	3ヶ月以上	期間有り/C ^{*1}	血・生・電・尿	副作用	無し	「なし」	無し	89-92
α1	使用成績調査	中央登録	1例/1枚	8〜12週間	期間有り/C ^{*2}	生・尿	異常所見	参考記載有り	「関係なし」	無し	95-99
α2	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	8週間以上	期間有り/C ^{*3}	血・生・電・尿	副作用	無し	「なし」	無し	89-91
β1	使用成績調査	中央登録	1例/1枚	12週以上	期間有り/A	血・生・電・尿・心・胸	副作用	有り(1症状)	「関係なし」	有り	93-96
β2	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	12週間以上	期間有り/C ^{*4}	血・生・電・尿・心・胸	副作用	無し	「無」	無し	90-94
β3	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	8週間以上	期間有り/A	血・生・電・尿	副作用	無し	「無」	無し	88-92
β4	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	6ヶ月以上	期間有り/A	プリー項目(異常のみ)	副作用	無し	「なし」	無し	88-94
β5	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	12週以上	期間有り/A	血・生・電・尿・心・胸	副作用	無し	「なし」	有り	92-98
β6	使用成績調査	連続方式	1例/1枚	3ヶ月	期間有り/A	血・生・電・尿(心・胸)	副作用	参考記載有り	「関連なし」	有り	93-98
利尿1	使用成績調査	レトロ	1例/1枚	1ヶ月以上	期間無し	血・生・電(心・胸)	副作用	無し	疾患/併用薬による	無し	81-87

選択/使用特別	中央登録 連続登録 レトロ ...	(例)5例/1枚 1例/1枚 1例/3枚 24ヶ月(2年) ...	投与期間の 有無 /有の場合、 データ採用基準 ¹⁾	血:血液一般 生:血液生化学 電:電解質 尿:尿 心:心電図 胸:心胸郭比 ()内は 臨床経過欄での項目	副作用 ²⁾ 異常所見 有害事象 ...	「関連なし」等有り 「関連なし」等無し	偶発症、 併発症等 記載欄の有無	(例)93-95

- 1)
A: 調査薬剤投与期間中のいずれかの時点で併用していた薬剤をすべて「併用薬」としている(DBIに入力している)
B: 調査薬剤投与開始日から併用している薬剤だけを「併用薬」としている(DBIに入力している)
C: A/B以外
- 2) 副作用及び臨床検査値異常

注)併用薬について

- *1 C(調査薬剤投与期間中のいずれかの時点で併用されおり、かつ、副作用発生日以前から投与開始されている薬剤)
*2 C(有害事象発生日の時のみ期間の記載を義務付けています。期間が記載されている場合はAですが、多くが有害事象無しですので、併用薬有りまたは併用薬の具体的な薬剤が記載されている場合はAに該当します。ただし、併用薬の使用期間については副作用「有」の症例のみDBへ入力しています。)
*3 C(通常はAに該当します。ただし、併用薬の投与期間が副作用があった場合にのみ記載を求めています。)
*4 C(併用薬の採否基準はAで薬剤コードのみDBIに入力しています。但し、併用薬の使用期間については副作用「有」の症例のみDBへ入力しています。)

6. 医薬品の副作用自発報告によるシグナル検出の実用化に向けての検討

分担研究者：藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室長）

研究協力者：岩崎 学（成蹊大学 工学部 経営・情報工学科 教授）

林 邦彦（群馬大学 医学部 教授）

佐藤 俊哉（京都大学大学院 医学系研究科 教授）

大森 崇（京都大学大学院 医学系研究科 助教授）

研究要旨

自発報告制度は未知の重篤な副作用を検出するための最も強力な手段であり、必須のシステムである。健康にかかわる情報を蓄積して生きている人のために活用することの社会的合意が伝統的になされている欧米諸国においては、副作用の自発報告についても過去からの膨大な情報の蓄積がなされてきた。しかしながら、膨大な数の自発報告について個々に専門的評価を行うことは極めて大きな労力を要し、また重大な副作用の見逃しの危険の増加も懸念される。こうした状況において、これらの諸国では、自発報告の大規模データベースを活用して統計的手法を用いてシグナルを検出するデータマイニングの検討が進められ、専門的評価を支援するシステムが実用化されつつある。本報告では、①日米欧の医薬品の市販後サーベイランス制度およびその中の自発報告制度の現状、②自発報告の評価と統計的なシグナル検出の役割、③シグナル検出の統計的手法についての情報収集を行い、現状についての把握を行った。そして、2003年10月から伝送による報告の受付が開始された企業報告制度による自発報告のデータベースの利用を想定して、日本において統計的手法によるシグナル検出を実用化するための当面の検討課題を整理した。

A. 研究目的

市販後の医薬品による副作用についてはマスコミでもしばしば取り上げられ、市販後医薬品の安全性についての迅速な科学的評価システムの強化が強く求められている。医薬品等安全性情報報告制度などの自発報告制度は未知の重篤な副作用を検出するための最も強力な手段であり、必須のシステムである。わが国では、医薬品等安全性情報報告制度および企業報告制度といった自発報告制度により副作用情報収集の努力が重ねられている。欧米諸国では、自発報告による副作用情報を蓄積した大規模データベースが構築されており、これに基づいて統計的手法を用いて副作用のシグナルを検出するシステムについての検討が進められて、自発報告制度に基づく副作用情報のさらなる有効活用が図られつつある。

自発報告からのシグナル検出の統計的手法として使用されているものには、英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : MHRA（旧 Medicines Control Agency : MCA）の Proportional Reporting Ratio、米国 Food and Drug Administrations(FDA) の Gamma-Poisson Shrinker

Program、および WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) の Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method などがあある。これらの手法は、収集された副作用の中での特定の医薬品・副作用の組合せの相対的頻度の非比例的増大を統計的に検出してシグナルとするものである。

本分担研究の目的は、こうした諸外国での最近の動向を参考にして、わが国の副作用の自発報告の実態に即した副作用の統計的手法によるシグナル検出の実用化に向けた検討を行うことである。初年度である平成15年度には、欧米の市販後サーベイランス制度（日本では「市販後調査」という。）を含む自発報告制度の現状、および実用化されているシグナル検出の統計的手法についての文献的な検討を行い、次年度に向けた諸課題の整理を行う。

（倫理面への配慮）

本研究においては、個人情報あるいはヒト生体資料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮は該当しない。

B. 研究方法

次の点についての文献の収集および分担研究会議（平成16年1月16日開催）による情報収集を行い、シグナル検出の実用化に向けての現状を把握した。

- ・ 日米欧の医薬品の市販後サーベイランス制度およびその中の自発報告制度の現状
- ・ 自発報告の評価と統計的なシグナル検出の役割
- ・ シグナル検出の統計的手法

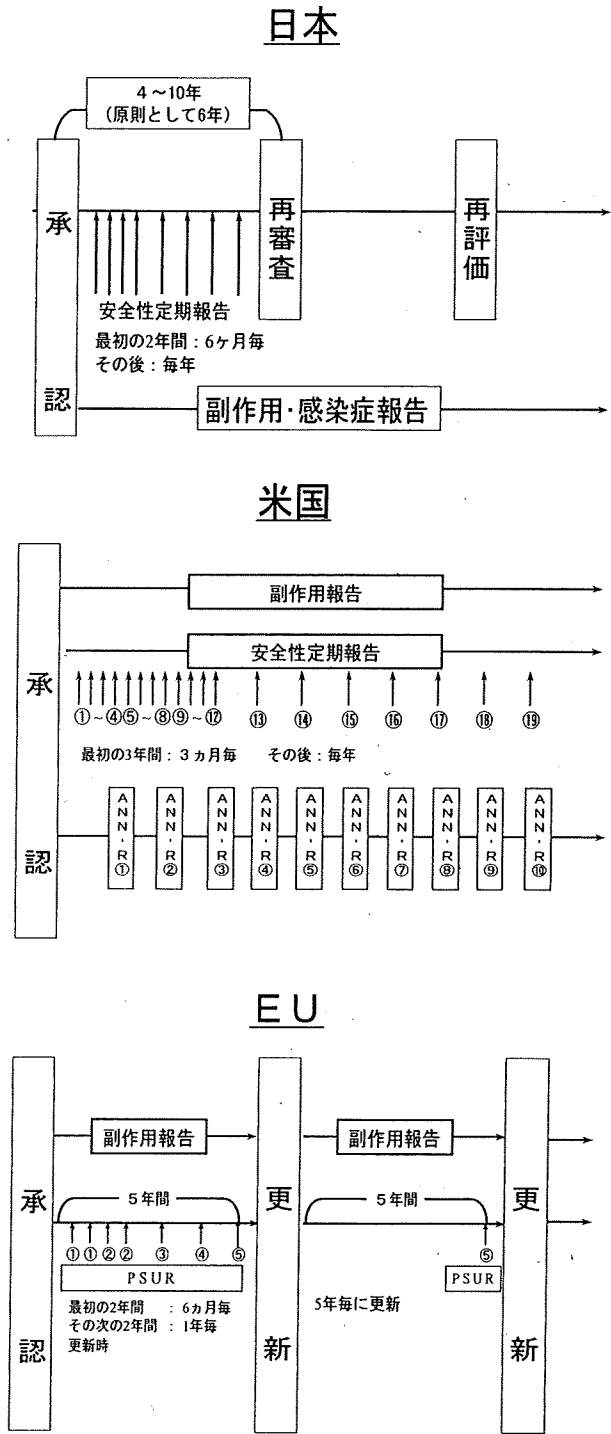
C. 研究結果および考察

1. 医薬品の市販後サーベイランス制度

日米欧三極を中心とする国際的ハーモナイゼーション（ICH）の進展によって、医薬品の市販前の制度については三極間で整合性のあるものになってきている。一方、市販後のサーベイランス制度については、ICHの俎上が上がってから比較的時間もないこともあり、かなりの制度的な違いもみられる（図1）。日本での市販後サーベイランスは、再審査制度や再評価制度などからなり、市販直後調査も実施されているが、これらはいずれも欧米にはみられないものである。米国では毎年の年次報告などにより医薬品に対する必要な対応が随時とられており、EUでは5年ごとに更新がなされるシステムになっている。自発報告については三極とも随時の報告を同様に求めているとはいえ、こうした市販後サーベイランス制度の違いは、自発報告の報告頻度の市販後の期間による推移に影響を与えている可能性がある。

さらに、自発報告制度自体も日本と欧米では異なる点がある（図2）。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に消費者からの報告も受け付けている。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FDA3500A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。

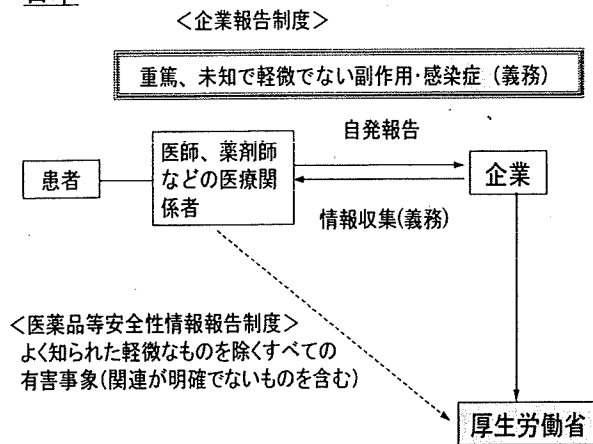
一方、日本においては、WHO国際医薬品モニタリング



制度に参加するとともに、医薬品等安全性情報報告制度と企業報告制度の2つが自発報告の制度となっている。

図1 日米欧の医薬品の市販後サーベイランス制度

日本



米国

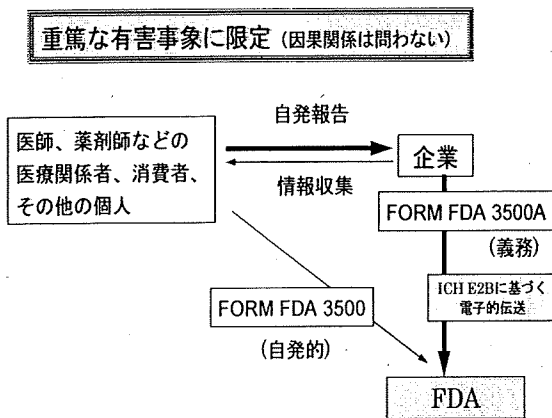


図2 日米の医薬品の自発報告制度

医薬品等安全性情報報告制度は、従来のモニター施設を指定した副作用モニター制度から1997年7月に改訂されたものであり、全ての医療機関、薬局の報告を求めるようになった。しかしながら、過少報告が問題とされている米英と比べて、こうした医療関係者からの自発的な報告の数は桁違いに少ないことはよく知られている。欧米以上に自発報告数の格段の増加は、市販後医薬品の安全性確保のための大きな課題となっている。医薬品等安全性情報報告制度での報告数と比べて、企業報告制度による報告数は格段に多くなっており、しかも個々の報告内容についても詳細な情報が収集されている。こうした企業からの報告収集はMRの努力に支えられているところが大きい。しかしながら、製薬企業の市販後対策への取組については格差があることも懸念されることから、企業報告のデータを活用して統計的手法によるシグナル検出を行うにあたって、企業によって副作用の報告数やその内容・種類に特定の傾向がないのかについての実際的な検討が必要と考えられる。

2. 自発報告の評価と統計的なシグナル検出の役割

副作用の自発報告については、表1のような長所と短所が一般に指摘されている。自発報告は、実際の臨床的な実態の下での使用経験を反映したものであり、稀で重篤な未知の副作用の手掛かり（シグナル）を発見するための最も強力なシステムである。しかしながら、過少報告がいずれの国においても問題とされており、イエロー

表1 副作用の自発報告の長所と短所

長所	短所
<ul style="list-style-type: none"> 実施が安価で単純 全ての医薬品が対象 全ての集団が対象。高齢者、小児、合併症者等を含む 実際の臨床の医薬品使用実態を反映。処方に影響しない。 稀で重篤な未知の副作用発見の糸口 	<ul style="list-style-type: none"> 報告頻度が多くの変因によって影響される 医師などの十分な参加が得にくい(多忙、無関心、報告制度を知らない…) 副作用と認知されないための過少報告 医療訴訟の恐れや報告の煩雑さなどから過少報告 市販後間もない医薬品や関心の高い疾病の医薬品が選択的に報告されやすい 症例評価を行うための臨床情報が限られている 発生率の算出が不可能。定量的情報に基づく適切な解釈ができない

カードとして有名な英国の自発報告制度においても、重篤な有害事象について報告されるのは10%程度とされている。過少報告はランダムに発生するのではなく、系統誤差（バイアス）が含まれている懸念があり、報告の相対的頻度は実際の有害事象の寡多とは異なる可能性がある。また、詳細な評価実施のための臨床情報の不足や、当該の医薬品の使用集団についての情報がないことから有害事象の発生頻度の算出が不可能などの問題もある。さらに、日本の自発報告数の多数を占めている企業報告制度による報告については、上述のように、企業間格差についての懸念もある。

従来、自発報告の評価は、医学・薬学の専門の知識を持った評価者によって個々に専門の評価がなされてきた。これは欧米諸国においても同様である。一方、自発報告のデータに対する統計的アプローチは過去においては低調であった。その理由は自発報告の短所と関連しており、副作用発生にかかわる頻度を算出することができず、過少な報告しかなされず、しかも系統誤差（バイアス）が含まれ可能性の高いノイズの大きなデータに対して統計的推測を行ったとしても妥当な推論など行い得ない、との自然な発想によるところが大きかった。

しかしながら、近年、マーケティング、金融などのビジネスの世界でノイズの大きな大規模データベースから意味のある情報を抽出するデータマイニング (knowledge discovery in database) が注目され、様々な分野への応用がなされるようになってきた。データマイニングとは、期待されるよりも高い頻度で発生する首尾一貫した強い関連を検出するために、大規模なデータベースを探索する統計的技術の総称である。日本と異なり、健康にかかわる情報を蓄積して生きていく人々のために活用することの社会的合意が伝統的になされている欧米諸国においては、副作用の自発報告についても過去からの膨大な情報の蓄積がなされてきた。例えば、米国FDAのAERSデータベース (Adverse Event Reporting System) には、1969年以降の約300万件の自発報告の蓄積があり、最近では30万件/年を超える報告がなされるとのことである。膨大な数の自発報告について個々に専門の評価を行うことは極めて大きな労力を要し、また重大な副作用の見逃しの危険の増加も懸念される。こうした状況において、自発報告の大規模データベースを活用して統計的手法を用

いてシグナルを検出するデータマイニングの検討が進められ、専門の評価を支援するシステムが実用化されつつある。

また、ICHの進展によって、自発報告の統計的手法によるシグナル検出の環境も整いつつある。関連するガイドラインとして、例えば次のようなものがあげられる。

- M1 IMT (International Medical Terminology): MedDRA
- M2 ESTR1 (Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information)
- E2A (Clinical Safety Data Management)
- E2B (Data Elements For Transmission of Individual Case Safety Reports)
- E2C PSUR (Periodic Safety Update Report)
- E2D (Post-approval Safety Data Management: Definition and Standards Expedited Reporting)
- E2E PvP (Pharmacovigilance Planning)

ICHの進展と連動して、2003年10月27日から企業報告からの個別症例安全性報告を電子的な伝送によって厚労省が受付けるようになった。これまでの紙による報告から電子的伝送への移行は、日本においても容易に情報が蓄積されて、生きていく人々のために情報が有効活用される可能性を広げるものといえる。欧米諸国で実用化されている自発報告からのシグナル検出を行える素地となるデータベース構築が緒についたと期待されることから、日本の制度下での統計的手法によるシグナル検出の実用化に向けた検討を開始する適当な時期と考えられる。

3. シグナル検出の統計的手法

シグナルとは、「それまで知らなかったかもしくは不完全にしか立証されていなかった有害事象と医薬品との因果関係の可能性に関する情報」とWHOは定義している。すなわち、さらに詳細な調査を必要とする自発報告の発見およびその優先順位付けを行うことが、シグナル検出である。

シグナル検出にはいくつかの統計的手法が用いられているが、ここでは、英国MHRA、米国FDAおよびWHOのUMCでの統計的手法について主に述べる。なお、収集した文献一覧を巻末に別表としてあげた。2002年のDrug Safety誌にはsignal detectionの特集号があり、また、

表2 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
医薬品 1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1p}	n_{1+}
医薬品 2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2p}	n_{2+}
⋮	⋮	⋮	...	⋮	⋮
医薬品 m	n_{m1}	n_{m2}	...	n_{mp}	n_{m+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	...	n_{+p}	n_{++}

製薬協の部会報告「重要な安全性情報を早期に検出する仕組み: Signal Detection の最近の手法について」が 2003 年に出ていることを付け加えておく。

シグナル検出のもととなるデータは、行に医薬品を列に有害事象を取り、その報告件数を度数とする表 2 のような度数表である。この種のデータはフラットファイルともよばれる。

表 2 が通常の統計分析で扱われる度数表と異なる点は、医薬品の種類 m および有害事象の種類 p がきわめて多く、表のセル数が膨大であることにある。例えば、米国 FDA の AERS データベース においては、7000 超の事象コードと 8000 超の医薬品が含まれ、その医薬品・事象の組合せは 1,170 万ペアに達するという。このため、大規模データからの知識発見のための方法論であるデータマイニングの手法および考え方が用いられている。

表 2 における特定医薬品と特定有害事象に注目すると、それらとそれら以外という表 3 のような 2×2 分割表ができる。この表のもととなる確率は表 4 のように定義される。また、これらの表が層別されたものであるとき、第 k 層の度数には n_{ijk} のように添え字に層を示す記号 k を付して表わす。

表3 2×2 分割表のセル度数

	特定有害事象	その他有害事象	合計
特定医薬品	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
その他医薬品	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

表4 2×2 分割表の確率

	特定有害事象	その他有害事象	合計
特定医薬品	P_{11}	P_{12}	P_{1+}
その他医薬品	P_{21}	P_{22}	P_{2+}
合計	P_{+1}	P_{+2}	1

① Proportional Reporting Ratios (PRR)

英国 MHRA で用いられている方法であり、算出式は以下の通りである。定量的シグナル指標である PRR は、通常の相対リスクである。定義式およびその対数を取ったものの近似的な標準誤差ならびに

それに基づく近似的な 95% 信頼区間は次で与えられる。

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{21}/n_{2+}} = \frac{P_{11}}{P_{21}}$$

$$SE(\log PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{1+}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{2+}}\right)}$$

$$95\%CI = \exp\left[\log(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{1+}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{2+}}\right)}\right]$$

以下の 3 つの条件を満たす場合に、「シグナルあり」と判断する。

- (1) $PRR \geq 2$
- (2) $\chi^2 = \frac{n_{++}(n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21} - n_{++}/2)^2}{n_{+1}n_{+2}n_{1+}n_{2+}} \geq 4$
(おおむね P-値=0.05 に相当)
- (3) $n_{11} \geq 3$

② Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method (BCPNN)

WHO の UMC で用いられている方法であり、ベイズ流のアプローチを用いている。事前分布と尤度から計算

される事後分布 IC_{ij} (information component) = $\log_2\{P_{ij}/(P_{i+}P_{+j})\}$ に基づいて評価する。定量的シグナル指標である IC の推定には、ベイズ流のアプローチを用いる。周辺確率 P_{i+} および P_{+j} にはベータ分

布を、同時確率 P_{ij} にはディリクレ分布を想定する。そして、これらの分布の事前分布としては、無情報事前分布 (non-informative prior) を用いる。データ取得後の事後分布を用いて確率区間 (信頼区

間に相当)をもとめ、そこから外れたものをシグナルとする。

③ Gamma-Poisson Shrinker (GPS) Program

かつてFDAで用いられていた方法である。現在FDAでは、薬物相互作用を考慮したMGPS (Multi-Item Gamma Poisson Shrinker) を用いている。基本的なアイデアは②のICと同じであるが、層別されたデータを用いている。セル度数にポアソン分布を仮定し、そのパラメータの事前分布に2つのガンマ分布の有限混合を想定する。そして、データから超母数を推定する経験ベイズ (empirical Bayes) の手法を用いる。GPSでは、シグナル検出の基準を設定するのではなく、シグナルのスコア (定量的シグナル指標) を降順に並べ替えて、医薬品と有害事象の組み合わせの順位付けをしている。

④ その他の定量的シグナル指標

上記で挙げた以外にもROR、Yule's Q、Poisson P値、Chi square (Yatesの補正) などがある。いずれも2×2分割表における連関の評価指標を用いている。

• ROR (Reporting Odds Ratio)

RORは通常のオッズ比であり、定義、その対数を取ったものの近似的な標準誤差および95%信頼区間は以下のようなものである。95%信頼区間の下限が1より大きい場合に「シグナルあり」と判断する。

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

$$SE(\log ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)}$$

$$95\%CI = \exp\left[\log(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)}\right]$$

• Yule's Q

Yule's Qは、分割表における連関を表わす指標であり、定義、標準誤差および95%信頼区間は以下のようなものである。95%信頼区間の下限が0より大きい場合に「シグナルあり」と判断する。

$$Q = \frac{n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}}{n_{11}n_{22} + n_{12}n_{21}}$$

$$SE_Q = \frac{1}{2}(1-Q^2) \sqrt{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{22}}\right)}$$

$$95\%CI = Q \pm 1.96SE_Q$$

• Poisson P-値

Poisson分布に基づくP値は以下のようなものである。P値が0.05以下の場合に、「シグナルあり」と判断する。

$$P = 1 - \sum_{k=0}^{f-1} \frac{e^{-\mu} \times \mu^k}{k!}$$

(fは観測度数、μは期待度数)

• Chi Square with Yates' Correction

Yatesの補正を施したchi squareは、2×2分割表における独立性の検定統計量であり、以下で与えられる。検定統計量に基づくP値が0.05以下、すなわちχ²値が3.84より大きい場合に、「シグナルあり」と判断する。

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

以上の種々の評価指標の特徴を調べるために行われたシミュレーション研究の結果が、既にいくつかの論文に掲載されている。これらの論文は、一致して、上記の諸手法は概ね類似であることを報告している。ほとんどの手法が2×2分割表における連関の尺度を用い、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。なかでもPRRとBCPNNは一致度が高いとの報告がある。GPSは層別を前提としている点、およびシグナルの順位を求める点が他の指標とやや様相を異にしている。

現時点では、どの方法が他よりも優れているとはいえない状況である。日本における自発報告の現状や独自の制度の下で、どの統計的手法を採用すべきかについては今後の実際的な検討が必要である。

4. 実用化に向けての課題

自発報告にかかわる短所については「2.」で述べたが、過少報告などの改善が望める点については一層の努力が必要なことは言うまでもない。自発報告の情報を使用してのシグナル検出を実用化するにあたっては、多くの課題が存在する。実際に実用化を進める過程において解決を要する課題が次々と浮かび上がってくると想定される

が、ここでは当面の課題について考える。

自発報告によるシグナル検出の実用化は、データの無い架空状態の中での机上の検討で終わるものではない。どのような実際の情報に基づいてシグナル検出の実用化に向けた検討を行うかが、まず問題となる。日本での自発報告としては医薬品等安全性情報報告制度と企業報告制度からのものがあるが、後者の方が質量ともに十分な情報が収集される現状にある。さらに、後者については、ICH の E2B（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）に基づいた様式で 2003 年 10 月から電子的な伝送による報告を厚労省で受け付けるようになり、今後の情報の蓄積が期待される。そこで、当分担研究では伝送される企業からの自発報告を当面の検討対象と考えることにする。

企業報告は、製薬企業による社会的責任を全うする姿勢に依存するところが大きく、取組みへの企業間格差も懸念される。企業間の格差については、収集された情報に基づく種々の探索的検討がなされる必要がある。また、企業により把握された有害事象についてのコーディングが誤りなく、同じ基準でなされているのかの点検も必要であろう。伝送による報告では MedDRA の使用が必須となっているが、コーディング実施の標準化の確認はなされているのであろうか。例えば、医薬品等安全性情報報告制度での有害事象においてもコーディングが容易ではないものがあると推察されるが、実際になされる有害事象名からリストを作成して各企業に送付し、返送されたコーディング結果の整合性を点検することなどは、当然実施されてしかるべきと考えられる。

次に、医薬品、有害事象についての辞書の整備があげられる。医薬品については、定量的なシグナル指標の結果の提示を個々の医薬品（コード）についてのみではなく、比較対照するために同種同効薬全体でのシグナル指標や同じ機序に限定したシグナル指標をも示すことが有用かもしれない。こうした場合、例えば、降圧薬の中でカルシウム拮抗薬の医薬品名コードは分散したものになっており、カルシウム拮抗薬としてのシグナル指標を提示するためには個々にコードを指定する必要があり、辞書にこうした情報を追加すべきかもしれない。以後も、新しい機序の医薬品が開発されるに伴ってこうした事態が起きる可能性があり、利用方法を念頭に置いた上で、

医薬品についての辞書を更新する必要がある。有害事象の辞書については、さらに種々の課題がある。MedDRA は収載用語数が多く、分散している同義語のコードの取扱いがまず検討されなくてはならない。これに関しては、MedDRA 上での類似の有害事象の取扱いを ICH の SMQ（Standard MedDRA Query）working group で検討中とのことであり、その成果が俟たれる。また、利用方法にもよるが、専門的評価への情報支援として、医薬品との特異的な関連で発現しやすい有害事象（Stevens-Johnson 症候群、顆粒球減少症、torsades de pointe など）のフラッグを立てて警告情報を表示することも望ましいと思われる。医薬品と有害事象との組合せの既知・未知の別や、既知の場合には発現頻度情報を備えておくことは、専門的評価への支援になると思われる。

シグナル検出の統計的手法については、ノイズの多い状況下で系統的なスクリーニングを行うためにどのような手法が好ましいかの検討になる。これまで提案されてきた手法間には本質的な違いがほとんどないことが、シミュレーションや使用経験に基づいて既にいくつか報告されている。しかしながら、統計的手法を用いるデータベースでの実際的な検討が常に必要であり、さらに、医療関係者の自発的な情報提供をベースとしている欧米の制度とは異なる企業努力を介した報告を用いたデータベースを当面の検討対象としていることから、実際の検討は必須といえる。日本の状況に適合する統計的手法の開発の余地もあるかもしれない。

膨大なデータの処理・管理についても、大きな挑戦がある。企業から伝送される報告は E2B（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）に基づく様式のものであるが、統計的なシグナル検出を効率的に行うためには冗長であり、事前のデータ処理による加工が必要である。すなわち、伝送されるデータから必要な情報を抽出した集計データからなるデータベースを作成することになる。必要な最も単純な集計データは、各医薬品と各有害事象とのクロス集計の情報を含むものであり、各レコードは次の 3 項目からなる。

- ・ 医薬品コード
- ・ 有害事象コード
- ・ 件数（当該の医薬品と有害事象の組合せの報告件数）

さらに、利用方法によっては、交絡についての検討を要する要因やサブグループ解析に必要な要因、例えば性別、年齢、疾患名といった患者の基本情報や服薬期間や服薬量といった情報などを加えた多重クロス集計の情報を持つレコードを作成することが必要になる。統計的シグナル検出を行うためのこうした集計データへの前処理を、誰がどのような時間的頻度で実施するのかといった現実的な問題もある。また、集計データは個人情報保護法の対象となる個人情報を含まないものになっているが、こうしたデータをどのようにすれば公益性の高い研究への利用促進を行うことが可能かについて、手順や審査体制を含めて検討と社会的な合意形成が必要となる。

さらに、最も重要なことは、今後とも自発報告による安全性確保の中心的役割を担っていく専門的評価の評価者との共同作業による実用化に向けての検討である。個々の自発報告についての専門的評価を行う上で、どのような情報支援が有用であるかが第一に重要である。シグナルは、統計的手法によるもののみに限定されない。欧米諸国の経験からは、新規に追加される自発報告について、未知で重篤な有害事象や薬剤特異的な可能性の強い有害事象を辞書とリンクさせて優先的にシグナルとし、安全性に関する専門的評価につなげる工夫がなされている。また、既に蓄積されているデータベースから当該の医薬品・有害事象の組合せについての情報、例えば既知・未知の別、報告件数、統計的手法による定量的シグナル指標（およびその95%信頼区間）の提示などがなされている。オランダでは、個別の医薬品についての情報とともに、その医薬品のクラス全体（例えば降圧薬のうちACE阻害薬）についての情報が表示され、四半期ごとに提供を受けているWHOのUMCデータに基づく同様の情報も示されて、異なるデータベース間での状況を比較対照できる状態になっているという。一方、統計的手法による定量的なシグナル検出の定期的な実施も必要である。そして、専門的評価につなげていくために、シグナル検出の結果の表示をどのようにするか工夫も求められている。実用化されている諸国では、定量的シグナル指標の大きさなどの降順に並べ替えての表示、特定の有害事象に限定した医薬品のシグナル指標の並べ替え表示などが実施されている。また、市販後からの経時的な定量的シグナル指標の視覚的な図示などの工夫もなされて

いる。日本での適切な実用化に向けて、既に経験の蓄積のあるWHO、米国、英国、オランダなどでの実情の情報収集を進めることも必要である。さらに、専門的評価によって詳細な検討を行うべきシグナルが検出された場合、伝送され蓄積された企業からの自発報告を容易に検索できるクエリー機能も、データベースにおいては必要とされるであろう。

以上、副作用自発報告によるシグナル検出の日本での実用化に向けての当面の課題として考えられるものを挙げた。これらの中には担当研究のみで解決できない種々の挑戦が含まれているが、次年度においては可能な部分についての具体的な検討を進める。

D. 結論

副作用の自発報告に用いられるシグナル検出の統計的手法についての文献等の検討から、シミュレーションにおいては手法間に本質的な違いはほとんどないことを確認した。また、医薬品の市販後サーベイランス制度およびその中の自発報告制度について、欧米諸国と日本との違いを整理した。2003年10月から伝送による報告を受けられるようになった企業報告制度による自発報告のデータベースの利用を想定して、日本において統計的手法によるシグナル検出を実用化について検討した。そして、当面の検討課題として、①報告やコーディングに関しての企業間の整合性の確認、②医薬品および有害事象の辞書の整備、③シグナル検出の統計手法の使用するデータベースにおける確認、④データベースの処理・管理および利用促進についての検討、⑤自発報告の専門的評価者との共同作業による実用化の検討、といった諸点から整理した。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) 藤田利治. 臨床試験の質にかかわる事項. 内藤周幸編. 臨床試験 2003. 東京: 薬事日報社, p91-129, 2003.

2.学会発表

- 1) Fujita T, Miura Y, Mayama T. Database Using Post-Marketing Surveillance Data. 19th International Conference on Pharmacoepidemiology, Philadelphia, USA. Pharmacoepidemiology and Drug Safety Suppl. 1: S175, 2003.

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

別表 文献一覧

- 1) Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, et al. (1998) Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 483-488.
- 2) Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I. R., Olsson, S., Orre, R., Lansner, A. and De Freitas, R. M. (1998) A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal detection. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 315-321.
- 3) Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I. R. and Orre, R. (2002) A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Safety*, 25, 393-397.
- 4) Bate, A., Lindquist M, Orre, R., Edwards, I. R., Meyboom, R. H. (2002) Data-mining analyses of pharmacovigilance signals in relation to relevant comparison drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 58, 483-490.
- 5) Brewer, T. and Colditz, G A. (1999) Postmarketing surveillance and adverse drug reactions. Current perspectives and future needs. *Journal of the American Medical Association*, 281, 824-829.
- 6) Bright, R. A. and Nelson, R. C. (2002) Automated support for pharmacovigilance: a proposed system. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 11, 121-125.
- 7) Brown, E. G. (2002) Effects of coding dictionary on signal generation: A consideration of use of MedDRA compared with WHO-ART. *Drug Safety*, 25, 445-452.
- 8) Clark, J. A., Klinecicz, S. L. and Stang, P. E. (2001) Spontaneous adverse event signaling methods: Classification and use with health care treatment products. *Epidemiologic Reviews*, 23, 191-210.
- 9) Corrigan, O. P. (2002) A risky business: the detection of adverse drug reactions in clinical trials and post-marketing exercises. *Social Science of Medicine*. 55, 497-507.
- 10) Coulter, D. M. (2002) Signal generation in the New Zealand intensive medicines monitoring programme. A combined clinical and statistical approach. *Drug Safety*, 25, 433-439 .
- 11) DuMouchel, W. (1999) Bayesian data mining in large frequency tables, with application to the FDA spontaneous reporting system. *American Statistician*, 53, 177-202 (with discussion).
- 12) Edwards, I. R. and Aronson, J. K. (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*, 356, 1255-1259.
- 13) Egberts, A. C. G, Meyboom, R. H. B. and van Puijenbroek, E. P. (2002) Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 25, 453-458.
- 14) Evans, S. J. W., Waller, P. C. and Davis, S. (2001) Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacology and Drug Safety*, 10, 483-486.
- 15) Finney, D. J. (1971) Statistical aspects of monitoring for dangers in drug therapy. *Methods of Information in Medicine*, 10, 1-8.

- 16) Finney, D. J. (1971) Statistical logic in the monitoring of reactions to therapeutic drugs. *Statistical Logic in Drug Monitoring*, 10, 237-245.
- 17) Gould, A. L. (2003) Practical pharmacovigilance analysis strategies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 12, 559-574.
- 18) Hand, D. J. (1998) Data Mining: Statistics and more? *American Statistician*, 52, 112-118.
- 19) Hauben, M. and Zhou, X. (2003) Quantitative methods in pharmacovigilance: Focus on signal detection. *Drug Safety*, 26, 159-186.
- 20) Hauben, M. (2003) A brief primer on automated signal detection. *Annals of Pharmacotherapy*, 37, 1117-1123.
- 21) Kennedy, D.L., Goldman, S.A., Lillie, R.B.(2000) Spontaneous reporting in the United States. In Strom, B.L. ed. *Pharmacoepidemiology*. 3rd edition. John Wiley & Sons, 151-174.
- 22) 久保田 潔 (2001) 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, 101-108.
- 23) Kubota, K. (2002) Prescription-Event-Monitoring in Japan (J-PEM). *Drug Safety*, 25, 441-444.
- 24) Kulldorff, M., Fang, Z. and Walsh, S. J. (2003) A tree-based scan statistic for database disease surveillance. *Biometrics*, 59, 323-331.
- 25) Law, G. R., Cox, D. R., Machonochie, N. E. S., Roman, J. S. and Caroenter, L. M. (2001) Large tables. *Biostatistics*, 2, 163-171.
- 26) Lindquist, M., Ståhl, M., Bate, A., Edwards, I. R. and Meyboom, R. H. B. (2000) A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Safety*, 23, 533-542.
- 27) Mey, C., Hentschel, H., Hippus, M. and Balogh, A. (2002) Documentation and evaluation of adverse drug reactions(ADR)-contribution from a poison information center. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapy*, 40, 102-107.
- 28) Meyboom, R. H. B., Egberts, A. C. G, Edwards, I. R., Hskster, Y. A., de Koning, F. H. P. and Gribnau, F. W. J. (1997) Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 16, 355-365.
- 29) Meyboom, R. H. B., Lindquist, M., Egberts, A. C. G and Edwards, I. R. (2002) Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 25, 459-465.
- 30) Nelson, R.C., Palsulich, B. and Gogolak, V. (2002) Good pharmacovigilance practices: technology enabled. *Drug Safety*, 25, 407-414.
- 31) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会統計・DM 部会 (2003) 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み—Signal Detection の最近の手法について—. 医薬出版センター.
- 32) Norwood, P. K. and Sampson, A.R. (1988) A statistical methodology for postmarketing surveillance of adverse drug reaction reports. *Statistics in Medicine*, 7, 1023-1030.
- 33) Orre, R., Lansner, A., Bate, A. and Lindquist, M. (2000) Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining. *Computational Statistics & Data Analysis*, 34, 473-493.
- 34) Peachey, J. (2002) From pharmacovigilance to pharmacoperformance. *Drug Safety*, 25, 399-405.
- 35) Praus, M., Schindel, F., Fescharek, R. and Schwarz, S. (1993) Alert systems for post-marketing surveillance of adverse drug reactions. *Statistics in Medicine*, 12, 2383-2393.
- 36) Purcell, P. and Barty, S. (2002) Statistical techniques for signal generation. *Drug Safety*, 25, 415-421.
- 37) Puijenbroek, E.P., Diemont W.L., Grootheest K.(2003) Application of quantitative signal detection on the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reaction. *Drug Safety*, 26, 293-301.

- 38) Shakir, S. A. W. and Layton, D. (2002) Causal Association in pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Safety*, 25, 467-471.
- 39) Szarfman, A., Machado, S. G. and O'Neill, R. T. (2002) 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*, 25, 381-392...
- Tsong, Y. (1995) Comparing reporting rates of adverse events between drugs with adjustment for year of marketing and secular trends in total reporting. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 5, 95-114.

6. 医薬品の副作用自発報告によるシグナル検出の実用化に向けての検討

分担研究者： 藤田 利治 (国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室長)
岩崎 学 (成蹊大学 工学部 経営・情報工学科 教授)
研究協力者： 松下 泰之 (東京理科大学大学院 工学研究科)

研究要旨

医薬品等安全性情報報告制度などの自発報告制度は未知の重篤な副作用を検出するための最も強力な手段であり、ファーマコヴィジランスでの必須のシステムである。欧米諸国では、自発報告による副作用情報を蓄積した大規模データベースが構築されており、これに基づいて統計的手法を用いて副作用のシグナルを検出するシステムについての検討が進められて、自発報告制度に基づく副作用情報のさらなる有効活用が図られつつある。統計的手法によるシグナル検出を日本において実用化するための検討を行うことが、この分担研究の課題である。

本報告では、第1に、欧米で実用化されているシグナル検出の統計的手法について整理した。英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) の Proportional Reporting Ratio (PRR)、WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) の Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method (BCPNN)、および米国 Food and Drug Administrations(FDA) の Gamma-Poisson Shrinker Program (GPS) の計算方法や閾値について解説した。

第2に、米国 FDA の AERS (Adverse Event Reporting System) データベースの 2001 年および 2002 年の実データにそれらのシグナル検出手法を適用して諸手法間の特徴を検討した。提唱されている閾値を用いた場合、薬剤名が確認された 2002 年のデータにおいて検出されたシグナル数は、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っていた。また、PRR と BCPNN では 98.8%の薬剤・有害事象の組合せで一致した結果であったが、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た。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検討した結果、いずれの手法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可能性が示唆された。

第3に、統計的なシグナル検出の現状と今後についての考察を行った。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、シグナル検出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。

H. 研究目的

医薬品等安全性情報報告制度などの自発報告制度は未知の重篤な副作用を検出するための最も強力な手段であり、ファーマコヴィジランスでの必須のシステムである。市販後の安全性シグナルを早期に検出することを助ける統計的手法の開発への関心が払われることが多くなってきている。欧米諸国では、自発報告による副作用情報を蓄積した大規模データベースが構築されており、これに基づいて統計的手法を用いて副作用のシグナルを検出するシステムについての検討が進められて、自発報告制度に基づく副作用情報のさらなる有効活用が図られつつある¹⁾。

従来、自発報告の評価は、医学・薬学の専門的知識を持った評価者によって個々に専門的評価がなされてきた。一方、自発報告のデータに対する統計的アプローチは過去においては低調であった。その理由は、自発報告の短所と関連している。副作用発生にかかわる頻度を算出することができず、過少な報告しかなされず、しかも系統誤差（バイアス）が含まれ可能性の高いノイズの大きなデータに対して、統計的推測を行ったとしても妥当な推論など行いえない、との自然な発想によるところが大きかった。

しかしながら、マーケティング、金融などのビジネスの世界でノイズの大きな大規模データベースから意味のある情報を抽出するデータマイニング（knowledge discovery in database）が注目され、様々な分野への応用がなされるようになってきた。データマイニングとは、期待されるよりも高い頻度で発生する首尾一貫した強い関連を検出するために、大規模なデータベースを探索する統計的技術の総称である。日本と異なり、健康にかかわる情報を蓄積して生きている人のために活用することの社会的合意が伝統的になされている欧米諸国

においては、副作用の自発報告についても過去からの膨大な情報の蓄積がなされてきた。例えば、米国 FDA の AERS データベース（Adverse Event Reporting System）などには、1969 年以降の約 300 万件の自発報告の蓄積があるとのことである²⁾。膨大な数の自発報告について個々に専門的評価を行うことは極めて大きな労力を要し、また重大な副作用の見逃しの危険の増加も懸念される。こうした状況において、自発報告の大規模データベースを活用して、統計的手法を用いて副作用のシグナルを検出するデータマイニングの検討が進められ、専門的評価を支援するシステムが実用化されつつある。

本分担研究の目的は、こうした諸外国での最近の動向を参考にして、わが国の副作用の自発報告の実態に即した副作用の統計的手法によるシグナル検出の実用化に向けた検討を行うことである。最終年度である平成 16 年度には、①欧米で実用化されているシグナル検出の統計的手法について整理し、②米国 FDA の AERS データベースの実データにそれらのシグナル検出手法を適用して諸手法間の特徴を検討し、③統計的なシグナル検出の現状と今後についての考察を行った。

I. 研究方法

シグナル検出の統計的手法について整理 ①と統計的なシグナル検出の現状と今後についての考察 ③については、文献情報の収集を行うとともに、第 20 回薬剤疫学国際会議（フランスのボルドー：2004 年 8 月 22 日から 25 日）に参加して最新の情報を収集した。

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 ②については、一般に提供されている AERS データベースの 2001 年と 2002 年のデータを用いた。統計解析には SAS（Statistical Analysis