

博士論文

米国の消費者による有害事象報告に関する探索研究

土岐 忠史

目次

1	序論	1
1.1	有害事象自発報告への消費者参画の背景	1
1.1.1	安全性監視をめぐる社会環境の変化	1
1.1.2	有害事象報告のプロセス	3
1.1.3	欧米の有害事象自発報告システムの変遷	5
1.1.4	消費者による自発報告が増えることの意義と問題	7
1.1.5	各国の消費者報告の受け入れ状況	9
1.2	先行研究	11
1.2.1	消費者による有害事象自発報告に関する大規模調査	11
1.2.2	有害事象自発報告の質を測る指標に関する先行研究	14
1.3	本研究の目的と意義	16
1.4	投稿論文	20
2	米国の有害事象自発報告における報告様式及び報告者の変遷（予備的分析）	21
2.1	背景と目的	21
2.2	方法	23
2.2.1	データ収集方法及び解析対象データ	23
2.2.2	報告者の職業の定義	23
2.2.3	データ解析	23
2.3	結果	25
2.3.1	報告書式の特徴	25
2.3.2	共通書式と消費者専用書式の差異	34
2.3.3	報告者の職業別の自発報告数の推移	35
2.4	考察	38
2.4.1	FDA3500B 導入及び MedWatch サイトのリニューアルの効果	38
2.4.2	消費者専用書式 FDA3500B における被疑薬記入欄の変更について	39
2.4.3	まとめ	40
3	米国における消費者による有害事象自発報告の内容的特徴	42

3.1	目的.....	43
3.2	方法.....	44
3.2.1	データ収集.....	44
3.2.2	報告者のタイプの定義.....	44
3.2.3	解析対象.....	44
3.2.4	データ解析.....	45
3.3	結果.....	49
3.3.1	報告症例（患者）の性別・年齢.....	49
3.3.2	報告症例の転帰.....	50
3.3.3	報告された有害事象・被疑薬.....	51
3.3.4	報告当たりの有害事象数.....	59
3.3.5	第一被疑薬に関連する報告の特徴.....	60
3.3.6	報告に要した日数.....	61
3.3.7	報告中の各項目の記入率.....	62
3.4	考察.....	65
3.4.1	報告者（消費者）の特性と使用書式の関係.....	65
3.4.2	医療従事者報告との比較による消費者報告の特徴.....	67
3.4.3	有害事象が自発報告される過程とメカニズム：記述的分析からの推察.....	72
3.5	本章のまとめ.....	77
4	有害事象自発報告における報告者の報告行動の特徴の探索.....	78
4.1	背景と目的.....	78
4.2	方法.....	81
4.2.1	データセット.....	81
4.2.2	回帰分析.....	81
4.3	結果.....	92
4.3.1	予備解析.....	92
4.3.2	モデル選択.....	96
4.3.3	回帰分析の結果.....	97
4.3.4	報告者のタイプとの交互作用項を含めたモデルの分析結果.....	105

4.4	考察.....	106
4.4.1	報告者のタイプ.....	106
4.4.2	第一被疑薬の安全性情報.....	107
4.4.3	有害事象の転帰.....	107
4.4.4	発生した有害事象の種類・数、及びその報告状況.....	108
4.4.5	有害事象の報告内容と関係する要因（回帰分析結果のまとめ）.....	109
4.4.6	本分析の制約及び限界.....	110
5	総括.....	112
6	補遺.....	119
6.1	PRR を用いた不比例報告のシグナルの検出方法 ¹⁴	119
6.2	JAPIC AERS データ仕様書.....	121
6.3	安全性に関するラベル改訂.....	130
6.4	報告者のタイプとの交互作用項を含めたモデルの分析結果（4.3.4 項）.....	131
7	参考文献.....	150
8	謝辞.....	154

図表目次

表 1	米国有害事象報告の主要 3 項目の報告数（報告率%）	5
表 2	各国の消費者による自発報告の受け入れ状況	10
表 3	Avery らの消費者による有害事象自発報告に関する研究報告 ¹⁴ の概略	11
表 4	有害事象報告をした患者に対するアンケート結果 ¹⁴	13
表 5	先行研究で使用された報告の質を図る指標	15
表 6	米国の有害事象報告で記入すべき項目一覧	22
表 7	FAERS の報告者の職業の定義	23
表 8	報告書式の差異	34
表 9	新書式導入による報告者の属性の変化	35
表 10	本研究における報告者の呼称（表 7 の改変）	41
表 11	報告者のタイプと報告有害事象数（上位 15 位）	53
表 12	報告者のタイプと報告された第一被疑薬（上位 15 位）	55
表 13	報告者のタイプと報告された症例（患者）の疾患（上位 15 位）	57
表 14	報告者のタイプと報告あたりの有害事象数の分布	59
表 15	報告者のタイプと報告された第一被疑薬の特徴（背景）	61
表 16	報告者のタイプと各報告項目が記入されていた報告数（記入率）	64
表 17	消費者報告で転帰が「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」の報告数上位 20 の有害事象	69
表 18	回帰分析に用いた説明変数	84
表 19	MedDRA SOC 分類	86
表 20	報告内容ごとに見た報告率	93
表 21	回帰分析モデルの比較	96
表 22	回帰分析の結果（分析モデル 1）	98
表 23	回帰分析の結果（分析モデル 2）	100
表 24	ランダム効果変数の分散	104
表 25	安全性に関するラベル改訂のセクションごとの述べ回数	130

表 26	患者体重記入有無を説明する分析モデルにおける交互作用検討結果	131
表 27	併用薬記入有無を説明する分析モデルにおける交互作用検討結果.....	137
表 28	第二被疑薬記入有無を説明する分析モデルにおける交互作用検討結果.....	143
図 1	“Pharmacovigilance”をタイトルに含む論文数の発表年による分布（2019年5月5日 時点のPubMed検索による）	2
図 2	有害事象発生から報告がFDAに届くまでの判断・認知のステップ（概念図）	3
図 3	自発報告者による有害事象報告がFDAに届くまで過程（概念図）	17
図 4	有害事象の自発報告者に影響を与える因子（概念図）	18
図 5	共通書式FDA3500（2017年6月11日版）	26
図 6	共通書式FDA3500（続き）	27
図 7	共通書式FDA3500（続き）	28
図 8	消費者専用書式FDA3500B（2017年6月11日版）	29
図 9	消費者専用書式FDA3500B（続き）	30
図 10	消費者専用書式FDA3500B（続き）	31
図 11	消費者専用書式FDA3500B（続き）	32
図 12	消費者専用書式FDA3500B（続き）	33
図 13	報告者の職業別の自発報告数の推移.....	36
図 14	報告者の職業別の自発報告の比率の推移.....	37
図 15	報告者のタイプと報告症例（患者）の性比率	49
図 16	報告者のタイプと報告症例（患者）の年齢分布.....	50
図 17	報告者のタイプと報告症例（患者）の転帰.....	51
図 18	報告者のタイプと報告に要した日数	62
図 19	第一被疑薬の疾患領域ごとの報告数（消費者（共通書式）と消費者（専用書式）の違 い）	67
図 20	自発報告者に影響を及ぼす因子（図4改変）	74
図 21	報告者のタイプごとに異なる有害事象報告が生まれるメカニズムの可能性.....	75
図 22	有害事象自発報告の生成モデル	76

図 23	報告者の思考（各項目の記入行動）に影響を及ぼす因子との関係（図 22 改変）	80
図 24	本分析で用いた回帰モデルの結果を解釈するための概念図.....	87
図 25	未知の有害事象の占める割合と記入有無との関係	94
図 26	患者年齢と記入有無との関係.....	95
図 27	報告に要した日数と記入有無との関係	95
図 28	有害事象数と記入有無との関係	96
図 29	安全性に関するラベル改訂のセクションごとの述べ回数の分布（2008 年から 2015 年の総計）	130

略号一覧

略号	英語	日本語
ADR	Adverse Drug Reaction	副作用
AE	Adverse Event	有害事象
AIC	Akaike's Information Criterion	赤池情報量規準
BMI	Body Mass Index	体格指数
EMA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations	欧州製薬団体連合会
e-ERS	electronic Error Reporting Systems	電子エラー報告システム
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System	米国有害事象自発報告システム
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HTA	Health Technology Assessment	健康技術評価
JADER	Japanese Adverse Drug Event Reporting System	日本の有害事象報告システム
JAPIC	Japan Pharmaceutical Information Center	日本医薬情報センター
KAERS	Korea Adverse Event Reporting System	韓国の有害事象報告システム
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency	英国の医薬品・医療製品規制庁
NIHR	National Institute for Health Research	英国国立衛生研究所
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PRR	Proportional Reporting Ratio	比例報告比率
PT	Preferred Term	優先用語
SOC	System Organ Classification	器官別大分類
SPC	Summary of Product Characteristics	製品特性の概要
SSPv	Spanish System of Pharmacovigilance	スペインの有害事象報告システム
UMC	Uppsala Monitoring Centre	ウプサラモニタリングセンター
WHO	World Health Organization	世界保健機関
YCS	Yellow Card Scheme	英国の有害事象報告システム

1 序論

1.1 有害事象自発報告への消費者参画の背景

1.1.1 安全性監視をめぐる社会環境の変化

昨今、より優れた薬をより早期に患者に届けるという理念の下、米国、日本、欧州にてブレイクスルーセラピー、先駆け審査指定制度、プライオリティーメディスンといった制度が創設され、短縮された臨床開発期間、少ない被験者数で承認される薬剤が増加している。薬剤の(期待される)有効性を重視する方向への承認プロセスの変化を受け、ALK 陽性非小細胞肺癌治療薬ロルラチニブ、局所進行性または転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性固形がん治療薬ペンブロリズマブが日本で条件付き早期承認されるなど、特にがん領域においては第二相試験までの臨床試験の情報に基づいて条件付き承認が下りるケースが増えており、それに伴って市販後の有害事象モニタリングの重要性は増しつつある。

患者中心 (Patient centricity) 医療の概念の拡がりに代表されるように、医療における意思決定の主役が医療従事者から患者に移行する流れは、治療方針の選択などの文脈だけに留まらず、経験した薬剤の副作用を自ら報告するかどうかの判断、すなわち「有害事象の報告」の文脈にも及びつつある。近年、細胞治療、キメラ抗原受容体を用いた 遺伝子改変 T 細胞療法などの新規モダリティ・新規メカニズムを有する薬剤が次々に開発されており、こうした薬剤の特徴・新規性に対応した市販後の安全性監視の必要性が提言されている¹⁻⁴。安全性監視の仕組みは時代の要請とともに様々な形へと変容して当然だが、「市販後の医薬品使用における予期せぬ有害事象を検出することで重大な薬害を未然に防ぐ」という有害事象自発報告システムの理念は、制度の発足時から変わることはない。医薬品の有効性・安全性に伴う不確実性を完全に制御することはむろん不可能であることから、今後も市販後の安全性監視の中で自発報告システムは重要な役割を果たしていくと考えられる。

1960 年代にサリドマイドによる薬害が社会問題化したことを受けて、各国で有害事象自発報告システムが構築・整備された。有害事象自発報告システムは、市販後の医薬品の使用に伴う予期せぬ有害事象を検出

することを目的とする。この目的を達成するためには、医薬品を製造販売する企業に義務として課されている副作用等の情報収集、それらに基づく規制当局による副作用データベースの構築・整備が適切に行われるだけでなく、医療現場のすべての当事者(医療従事者・患者)が重大な有害事象を見落とすことなく察知し、それらの情報を適切に報告する仕組みが必要となる。あわせて蓄積された情報をどのような手法で解析して安全性シグナル検知を行うかに関する方法論の成熟も求められる⁵。

世界各国での副作用報告システムが稼働してから半世紀が過ぎ、ファーマコビジランスの重要性は広く認知されている。安全性シグナル検出に関する方法論の開発など、その在り方、活用方法の研究が世界中で進展し(図 1)、稼働中の有害事象報告システムの課題も顕在化しつつある⁶⁻⁸。薬剤疫学領域のこうした発展とともに、有害事象自発報告システムはハード面、ソフト面で一定のレベルまで成熟し、転換期に差し掛かりつつある。

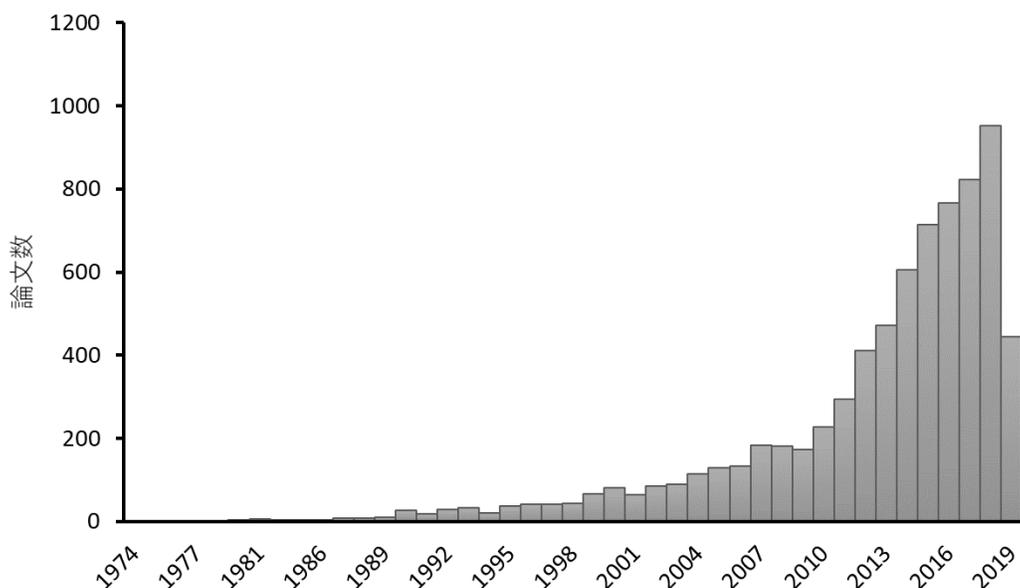


図 1 “Pharmacovigilance”をタイトルに含む論文数の発表年による分布 (2019年5月5日時点のPubMed検索による)

1.1.2 有害事象報告のプロセス

有害事象が発生した後、その報告が安全性規制当局(米国ではFDA)に届くまでには、患者・報告者の周辺で少なくとも三つの判断・認知のステップが存在する(図2)。まず患者、家族、医療従事者が発生した現象を医薬品による有害事象と認知する(ステップ(1))。続いて患者、家族、医療従事者(のいずれか)が有害事象を報告するか否かを判断する(ステップ(2))。その後(あるいはステップ(2)と並行して)、報告者が報告書に何を書くかの判断(必要な情報収集を含む)が求められる(ステップ(3))。これらのステップを経て、報告者は書面もしくはオンラインページを通じてFDAに有害事象を報告する。

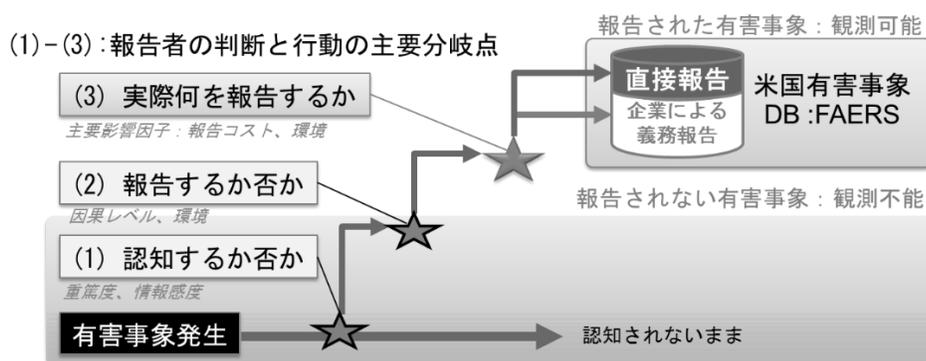


図2 有害事象発生から報告がFDAに届くまでの判断・認知のステップ(概念図)

当局へ有害事象を報告する者は、認知した有害事象について法的な報告義務を負う製薬企業と、自発的に有害事象を報告する患者(親族等)及び医療関係者に大別される(後者については第2章に詳述する)。最終的にいずれの報告者から当局へ提出されるにせよ、有害事象報告は必ず図2のステップを経て作成されるため、報告者が関わるこれらのステップに関係する因子はすべて何らかの形で報告内容に影響を与える。たとえば、報告者と患者の関係(報告者が患者本人か、患者の家族か、主治医か等)、報告者の報告動機(強さ)、報告者の負う法的義務、報告者の情報環境(医薬品データベース・副作用情報へのアクセス等)、報告者の専門知識の程度、報告者のリソース(有害事象報告に割くことが可能な時間等)、有害事象を

報告する方法に対する習熟度等の違いなどはすべて、有害事象報告の内容・質に大きく影響を与えると予想される。そうした影響が生じるメカニズム・影響の程度を明らかにすることにより、集積された副作用データベースに潜む異質性 (heterogeneity) をあぶり出すことができるはずである。報告過程の影響を適切にコントロールすれば、有害事象報告の質の向上を図ることも可能かもしれない。

1.1.1 項で述べたとおり、有害事象報告システムは 1960 年代に世界各国で整備され始めたが、採用された仕組みは国によって異なる。特に消費者 (患者) が報告にどのように参加するかは国ごとに、また、時代によって変化している。たとえば英国では、報告の質を保つために、有害事象に関する専門知識を有する報告者からのみ報告を受け入れ、その後徐々に報告者の制限を緩めてきた。一方米国では、システム発足時から報告者に関してそのような制限を設けてはいない (1.1.3 項、1.1.5 項に詳述)。また、報告者を取り巻く環境の整備度合い (たとえば、安全性情報へのアクセスの容易さ、消費者専用の報告書書式の設置等) も国ごとに違いがある (後述)。

消費者による有害事象報告の在り方については、これまで、英国や欧州のように報告者に制限を設けた国を対象に盛んに研究がなされてきた。しかし、米国では消費者による有害事象報告について体系的に調査結果の報告はなぜか皆無であった (本研究を開始した 2016 年 11 月時点)。医薬品の開発・使用に関する規制が市場とともにグローバル化した現在、世界最大の医薬品消費国である米国の有害事象報告システムの在り方を、歴史的背景を含め分析することには当然に大きな意義がある。米国の消費者による有害事象報告の実態を詳らかにし、仮に何らかの特徴が見出されたときに、それが米国に固有の現象 (歴史的背景に依存した現象) なのか、それとも、条件さえ整えば国を超えて普遍的に観察されうる現象なのかを考察することは、世界各国の市販後安全性監視の最適化に資する。パブリックヘルスの観点からも、米国で起きたこと (発生した副作用そのもの、因果関係判断、情報提供の様態 (ラベルの改訂) など) が日本を含む周辺国に与える直接の影響を適切に評価するための枠組みを考える上でも、米国を対象にした研究は不可欠である。

1.1.3 欧米の有害事象自発報告システムの変遷

有害事象自発報告システムの一義的な目的は、市販後の医薬品使用における予期せぬ重大な有害事象を検出することである。しかし、「自発」報告が報告者の自発性に依存して行われる以上、期待される全ての有害事象が報告されるわけではなく、また、報告で望まれる全ての項目が収集されるわけではない。提出された報告の中の項目の記入漏れ(情報の欠落)は⁹⁻¹¹、副作用を統計学的処理により検出する際の重大な障害の一つとなる。特定の市場で発生する副作用等を漏れなく収集するためには、たとえば「全ての有害事象の報告の義務化(法制化)」といった強硬策も考えられるが、種々の制約の中で多忙をきわめる医療従事者・現場の実状を考慮すると、そのような強制が現実的な解決策になるとは考え難い¹²。さらに、報告の義務化が自動的に完全な(質の高い)情報収集・伝達を保証するわけではない。実際、米国 FAERS データベースを用いた著者による予備的な解析では、自発報告(直接報告)よりもむしろ報告が義務化されている企業からの報告において記入漏れ(情報の欠落)が多いという結果が観察されている(表 1)。この結果は、先行研究¹⁰の結果とも一致しており、ルーチン業務としての有害事象報告を効率良く捌くための報告事項の取捨選択が報告者及び企業の担当者により容認されているためと推察される。いずれにしても単純な報告の義務化は、副作用報告を行う当事者(報告者)の行動変容をもたらし、規制当局側が意図した望ましい帰結を必ずしももたらさない可能性が高い。

表 1 米国有害事象報告の主要 3 項目の報告数 (報告率%)

		直接報告 N=25,814 (100%)	企業報告 (迅速報告) N=287,466 (100%)	企業報告 (定期報告) N=353,302 (100%)
患者情報	性別	24,954 (96.7%)	253,760 (88.3%)	317,100 (89.8%)
	年齢	21,700 (84.1%)	186,902 (65.0%)	180,698 (51.1%)
有害事象	発生日	18,279 (70.8%)	106,763 (37.1%)	94,239 (26.7%)
3 項目全て報告しているもの		17,918 (69.4%)	93,159 (32.4%)	79,482 (22.5%)

2016 年第 1、2 四半期に FDA が受信した有害事象報告データを使用して算出。

以上の背景から、近年、医療従事者の職業上の献身に依存した間接的な情報収集のみではなく、実際に健康被害を被った患者自身(家族)の自発性に基づく直接的な情報収集をもその柱とするシステムに移行する動きが生じたことは必然的である。医療技術の急速な進化がもたらした治療選択肢の増加や一部の先進的な医療のリスクベネフィットの判断の難しさから、最近では患者自身が医療における種々の役割を果たすことの重要性が論じられている。そうした状況も市販後医薬品安全性監視の担い手を、医療従事者だけでなく患者にも広げる流れを後押しするものと考えられる。

世界各国で患者からの自発報告を活用する方向での市販後副作用監視システムの変化が起きつつある(詳細は 1.1.5 項で述べる)。英国ではシステム発足当初は、有害事象が疾病によるものか、薬剤処置に起因するものかの判定が可能なのは疾患の専門家である医師のみとの考えから、有害事象の報告者は医師、歯科医師、検視官に限定されていた。その後、1997年に薬剤師、続いて2002年に看護師、助産師、保健師、2008年には消費者へと順に報告者の門戸が開かれた¹³⁻¹⁵。有害事象報告には一定の専門性が必要との考え方が欧州では根強く存在したことから、報告者の職業ごとの有害事象報告の内容の違い、報告の質の違いに関する研究は欧州を中心に行われてきた。当初懸念された消費者報告での質の低下は観察されないことが分かった¹⁶⁻¹⁸。

一方、有害事象報告制度の発足当初から全ての人に報告の門戸を開いていた米国では、報告者の職業の違いに着目した研究は少ない。最も規模が大きい報告はローカルデータを用いて報告者の職業ごとの役割に注目した研究に基づくもので、12州に分布する29の急性期医療施設と一つの長期療養施設で利用されていた e-ERS(electronic Error Reporting Systems)の2000年から2005年のデータが用いられている¹⁹。総報告(266,224事象)のうち、医師による報告は1.1%のみで、看護師による報告が45.3%、残り53.6%は病院従業員による報告であった。報告内容でみると、医師と看護師を比べた場合、医師は転帰が死亡もしくは死亡に準ずる障害と分類される「重篤度の高い症例」について報告し、看護師は逆に「重篤度の低い症例」について報告する傾向が観察された。この結果からは、米国の医師は真に報告価値があると判断した事象のみを優先的に報告し、優先順位の低い事象を看護師が補完的に報告している様子が窺える。同様の傾向

は欧州の研究結果からも窺えた^{17,20}。これらの先行研究は、有害事象報告において、必ずしも明文化されていない職種ごとの役割分担が存在し、役割分担に基づいて各職種が報告を行ってきた結果が報告内容に反映されていることを示す。

1.1.4 消費者による自発報告が増えることの意義と問題

有害事象を被った患者本人から有害事象が直接報告されるケースと異なり、医師、薬剤師、看護師などの医療従事者から報告されるケースでは、患者への問診等で得られた情報が医療従事者というフィルターを通ることになる。その際医療従事者は、患者の言葉を、より専門的に適切と考える医学用語に置き換える。(不幸にして)ミスコミュニケーションが生じた場合には、有害事象の重篤度や薬剤と有害事象の因果関係を医療従事者が誤認する可能性もあり、本来報告されるべき有害事象が報告されないという帰結や間違った情報が報告される帰結に繋がらう。医療従事者によるフィルターは事象の客観的な把握のためには必要不可欠だが、一方で報告対象を狭めすぎたり、報告情報の質を劣化させたりする可能性を孕む。

患者からの潜在的な有害事象報告を調べることを目的として、英国グランピアン²¹の79医療施設に登録されていた患者2,307名(アンケートに一つ以上の有害症状を記載した患者は742名)を対象としたアンケート調査を行い、施設の医療記録と結び付けた研究がある²¹。オピオイド系の鎮痛剤トラマドールもしくはセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬ベンラファキシンを処方された患者607名に生じた計5,033副作用症状のうち、医薬品の安全性に関する委員会に提出されたのは23報告のみであった。上述の607名のうち医療記録と照合できた103名について調べたところ、事後アンケート調査結果には716の副作用症状が記載されていたにもかかわらず、医師はそのうちの162(22.6%)の副作用症状しか記録に残していなかった。研究の筆者らは、「有害事象報告数が少ない理由は、患者が医師に自身が被った症状について全てを報告しないことと、医師が患者から得た症状を記録、報告しないことが要因であることが結果から示唆された」と結論づけている。本研究は、副作用の専門的な知識がない患者が、自身が被った症状を短時間の問診で医師に全て伝えることは難しいこと、及び、医師は患者ひとりひとりから聞き取った(膨大な)情報を全て記録に残すことは時間の制約上難しいことなどの医療現場の制約を具体的に示すものである。医療従事者を介

した間接報告では、いわば「有害事象報告自体の欠失(報告されるべき事象が報告されずに終わること)」が日常的に生じていると考えられる。

2014年に米国の医療従事者123人(薬剤師42%、看護師27%、医師15%、その他16%)を対象に有害事象報告プロセスについて実施されたインタビュー結果では、有害事象報告が欠失する要因として、(1)同時に複数の治療を受けているケースため有害事象の原因特定が難しい(回答者の66%)、(2)有害事象を報告する時間が無い(同63%)、(3)報告システムの統一性が低い(同53%)、(4)報告手順がよく分からない(同52%)が挙げられた²²。本来報告されるべき有害事象が報告されない具体的な理由として、多剤併用等による因果判定が難しいケースの有害事象報告の取扱いに関するガイドランスがないこと、有害事象報告の提出方法、報告に必要な情報についての医療従事者の理解不足、医療従事者が通常のルーチン業務に忙殺され有害事象報告に割く時間が限られていることが挙げられ、医療従事者による報告をサポートする仕組み(ガイドランス策定、研修等を含む)が不十分と指摘している。

これらの報告で懸念された医療従事者側に起因する「有害事象が報告されない」問題は、消費者(患者自身)からの有害事象報告をシステムに取り入れ、医師等による報告と併用することで解決を目指すことができる。有害事象データベースのユーザー(薬剤疫学者)の立場からも、複数のソースからの報告があれば、より複雑な(そして堅牢な)分析を行うことが可能となる。

一方で、消費者からの有害事象報告を積極的に採用することの懸念もある。消費者からの報告を「歓迎」すると、マスメディアや特定の医療施設で注目を浴びた事象の報告が増えるかもしれない。発熱や頭痛といった日常生活でも普通に見られる(比較的軽度の)事象の報告が増える可能性も高い。消費者からのそうした報告は、データベースを未知の副作用のシグナル検出の目的に用いる場合には「ノイズ」となるかもしれない。しかし、この問題は研究者にすでに広く認知されており、ノイズの影響を受けにくいシグナルの検出方法が提案されている^{8,23-28}。データ解析技術も向上しており、機械学習を用いたデータマイニング手法によるノイズ低減・除去も技術的に可能である。

現在、操作方法や報告手順を示したマニュアルを活用し、報告者が使いやすいオンライン報告システムを構築することは容易であろう。消費者が有害事象自発報告へより積極的に参加することが出来れば、相当数の有害事象が報告されぬままになっている現状を改善できるかもしれない。近年では患者も医薬品関連情報に容易にアクセス可能であり、部分的な知識量については消費者が医療従事者に劣っているとは限らない。

1.1.5 各国の消費者報告の受け入れ状況

「患者中心医療」を目指す社会環境の変化や医療従事者のみによる報告では漏れがあるというエビデンスの蓄積を受けて、2000年代から2010年代にかけて各国で消費者による有害事象報告が開始された²²。患者からの自発報告をシステム発足当初から受け入れていた米国、段階的に受け入れ範囲を広げてきた英国、2010年代になって初めてシステムを発足させた韓国、長期間の試験的導入後の2019年ようやく患者による有害事象報告の受け入れを開始した日本など、規制の歴史背景、有害事象報告システムの認知度、国民性の違い等により、消費者による有害事象報告の受け入れ方は国ごとに異なる。表2に消費者による報告を受け入れ開始した年月及び各国における有害事象自発報告を促進するための活動(プログラム)もしくは有害事象自発報告システム(システム)の呼称をまとめた^{14,15,25,29-32}。

表 2 各国の消費者による自発報告の受け入れ状況

国名	消費者による報告を規制当局 が受入れ開始した年月	プログラム/システムの呼称（設立年）
米国	1993	MedWatch (1993)/ Legacy Adverse Event Reporting System (1993-2012) FAERS (2012)
カナダ	2003	MedEffect Canada/ -
オーストラリア	2003	Adverse Medicine Events, AME scheme/ -
オランダ	2003	- / -
デンマーク	2003	- / -
スウェーデン	2008	- / Swedish Drug Information System, SWEDIS (1965)
英国	2008 (2005 年 10 月 試行開始)	YCS (1964) / -
欧州連合	2010	- / EudraVigilance system (2001)
韓国	2012	- / KAERS (2012)
日本	2019 (2012 年 3 月 試行開始)	- / JADER (2012)

1.2 先行研究

1.2.1 消費者による有害事象自発報告に関する大規模調査

1.1.3 項で触れたように英国をはじめとする欧州では、「報告の質」を保つことを優先し報告者を医療従事者に制限した有害事象報告システムを作りあげてきた。欧州では「報告の質」を保つには一定レベル以上の薬剤知識が必要との考えが根強く、消費者による有害事象の受け入れを開始した 2000 年代前半には、「報告の質が低下するのではないか。」、すなわち、「消費者は薬剤の知識に乏しいため、メディアの影響を受けて既知の有害事象の報告が増えてしまうのではないか。」、「安全性シグナル検知の際のノイズが増えるだけではないか」との懸念が存在した。この懸念を受けて、英国の国立衛生研究所 National Institute for Health Research (NIHR)による医療技術評価 Health Technology Assessment (HTA) プログラム活動の枠の中で患者報告についての大規模調査の結果がまとめられ、2011 年に Avery らにより報告された¹⁴。Avery らの報告では、文献調査、英国有害事象自発報告システム Yellow Card Scheme (YCS) データの解析、アンケート調査の結果が示された(表 3)。

表 3 Avery らの消費者による有害事象自発報告に関する研究報告¹⁴の概略

研究の種類	通し番号	タイトル
文献調査	1	世界の消費者報告スキームについての文献調査
YCS データの解析	2	解析に用いたデータ
	3	患者報告がファーマコビジランスに与える影響: シグナル解析
	4	患者及び医療従事者による有害事象報告の定量的解析
アンケート調査	5	YCS へ報告した患者のアンケート調査
	6	電話によるフォローアップ調査
	7	YCS 利用に関する調査
	8	オムニバス調査

一つ目の文献調査では、世界 47 か国の消費者報告の現況がまとめられた。その結果によると、全有害事象報告のうち患者からの報告が占める割合は、カナダ、デンマークで 10%、オランダ、英国で 20%、米国で 45%であった。世界の大部分の国で消費者報告が浸透していなかった調査当時においても、米国での消費者報告の浸透度は高かった。

YCS が 2005 年 10 月 1 日から 2007 年 9 月 30 日の 2 年間に受信した 26,129 報告 (5,180 患者報告、20,949 医療従事者報告)を用いた二つ目の記述統計解析では、医療従事者の報告と比較することで患者報告の特徴が明らかにされた。具体的には、一つ以上の被疑薬を記入する割合が医療従事者の 9%と比べ患者報告で 16.1%と高かった。患者報告では 1 報告あたり 3 つ(中央値)の有害事象を報告し、医療従事者報告と比べより多い数の有害事象が観察された。有害事象の説明に使われた語数は 45 語(中央値。以下同じ)と医療従事者報告の 15 語と比べ多かった。報告に要した日数は医療従事者で 28 日、患者報告で 104 日であった。同じ報告データを用いたシグナル解析では、有害事象報告データベースから安全性シグナルを検出する手法(薬剤に起因する有害事象か否かを簡易に評価するための指標)の一つである PRR (Proportional Reporting Ratio、補遺 6.1 節参照)を用いて、患者報告のみ、医療従事者報告のみ、もしくは両サブグループで共通して不比例報告のシグナル(薬剤に起因する有害事象であることが疑われることを意味する)が検出された薬剤と有害事象のペアが特定された。両サブグループで共通して不比例報告のシグナルが検出されたのは 136 薬剤と有害事象のペア、患者報告のみでは 513 薬剤と有害事象のペア、医療従事者のみでは 1,803 薬剤と有害事象のペアであった。28,755 薬剤と有害事象のペアが観察された医療従事者データセットで検出された不比例報告のシグナルは 1,939 ペア(6.7%)であったのに対し、16,566 薬剤と有害事象のペアが観察された患者データセットでは同 649 ペア(3.9%)であった。これは、未知副作用の検出という目的においてはノイズに相当する「既知の有害事象」の報告が患者報告で多く、患者データセットで不比例報告のシグナルの検出確率が低下したことを示唆する結果だが、そもそも患者が報告した薬剤と有害事象ペアと医療従事者が報告した薬剤と有害事象ペアの数及び内容が異なるためこれら数値の差にどの程度の意味が存在するかは不明確である。そこで、「不比例報告のシグナルが検知された薬剤と有害事象のペア」のうち、新規知見に繋がり得る薬剤と有害事象のペア、すなわち「製品の SPC (Summary of Product

Characteristics)に記載されていなかった薬剤と有害事象のペア」の占める割合を算出したところ、患者報告、医療従事者報告のどちらも15%とほぼ同じ値であった。また、有害事象報告に記入されている記述を定性的に解析した結果、患者報告には、医療従事者報告と比べ、症状に関する情報の記載(当該報告が含まれていた割合、順に93% 対 78%)、症状の極端な部分を強調する表現(同47% 対 17%)、その症状が患者に与える影響を目立たせる表現(47% 対 12%)、感情的な影響に関する表現(同47% 対 12%)が多いことが分かった。

三つ目のアンケート調査では、2008年3月から12月にYCSを通じてMHRAに有害事象報告したすべての患者を対象とし、1,362名から患者の見解・経験に関する回答を得た。表4に主たる結果を示す。YCSを知ったきっかけの約半数が薬局と回答し、患者と有害事象報告の主な接点は薬局であることが分かった。また、選択肢のある質問に対して、回答者の大半が報告書を埋めることは「とても簡単であった」と回答していたものの、フリーテキストによる回答で、15.9%の回答者が「報告を完成させることに難しさを感じた」と答えた。また、60.8%の患者が報告に対するフィードバックが欲しいと回答した。これは、時間を費やして作成した自身の報告の価値、すなわち「ファーマコビジランスへの貢献度を知りたい」という気持ちの表れと考えられた。

表4 有害事象報告をした患者に対するアンケート結果¹⁴

-
- 「どこでYCSを知ったか」の質問に対し、約半数が薬局と回答した
 - 大多数(1274名、93%)は、報告を完成させるのが“とても”、もしくは、“かなり”簡単だったと回答した一方、フリーテキストによる回答では、(216名、15.9%)がむずかしさを感じたと書いた
 - 約3分の1(448名、32.9%)はMHRAからのフィードバックを期待し、828名(60.8%)はフィードバックが欲しいと回答した
 - 回答者は、医療従事者がもっと患者報告のことを知る必要があると主張した
 - 回答者のうち何名かは、医療従事者と独立した報告システムを持つことが重要と強調した
-

以上の結果に基づき、Averyらの報告では、患者報告は医療従事者報告と未知有害事象の検出の観点で見た場合でも質的に同レベルにあったこと、患者からの有害事象報告を促進するためには、報告書式のさらなる改善、薬局を中心とした啓蒙活動の推進が効果的であること、また、MHRAは、自発報告を用いた解析結果をリアルタイムに報告者にフィードバックすることを検討すべきことが結論づけられていた。

消費者報告に関する研究結果はその後も多数発表されているが^{25,26,33-36}、本報告ほど多面的な調査結果はない。2017年の消費者による自発報告についてのシステマティックレビュー²⁶では、本報告が消費者による自発報告に関する重要な先行研究と位置づけられていた。

1.2.2 有害事象自発報告の質を測る指標に関する先行研究

有害事象自発報告の実態を報告の質の観点から分析・評価した先行研究も存在する。先行研究で用いられた報告の質に関する指標を表5にまとめた。

有害事象報告データベースを利用して有害事象シグナルを検出するためには、事前にデータベースのクリーニングを実施するだけでなく、解析時に適切な重みづけを行うことでノイズを低減させることが重要である。特定項目の情報が欠けた報告は報告の質、すなわち情報の価値が低いとの考えに基づき、UMC (Uppsala Monitoring Centre)は事後的に「項目が全て埋められた報告」を定義するための報告の完全性スコア(呼称:vigiGrade)を開発した。WHO (World Health Organization)はvigiGradeを用いることで安全性シグナル検出時のノイズ(情報の価値が低い報告)の影響を低減させることを試みた⁹。以降の研究ではvigiGradeが報告の質の評価指標として使われ始めた。

2017年のオランダの報告³⁵では、報告の完全性(特定項目の報告率)に加え、報告された情報の「精緻度」の視点を取り入れたクリニカルドキュメントツールによって報告の質が評価された。すなわち報告された情報のみで当該有害事象が特定可能か(曖昧さが排除されているか)、有害事象の発生状況について時系列を追った説明があったか、被疑薬の商品名、投薬量、投与量、製造バッチなどの詳細情報が記載されているか、患者の年齢、性別、身長、体重(BMI)が記入されているかの情報の記入有無を取り入れた評価指標を用いて報告の質が評価された。

表 5 先行研究で使用された報告の質を図る指標

指標	評価対象項目	報告年 データベース名 (報告国)
報告の完全性スコア ⁹ (名称：VigiGrade、評価対象項目の記入有無を減点方式でスコア算出)	投薬との関連性（有害事象発生日、投薬開始日）、患者情報（性別、年齢）、有害事象転帰、報告者の職業、処方薬情報（投薬量、治療対象疾患）、 <u>有害事象発生国</u> 、 <u>報告の種類</u> （自発報告、治験、その他）、コメント	2014 VigiBase (世界各国)
報告の完全性スコア ¹⁰	患者年齢、性別、有害事象発生日、医療用語	2016 FAERS (世界各国)
報告の完全性スコア ¹¹ (VigiGrade の改変)	投薬との関連性（有害事象発生日、投薬開始日）、患者情報（性別、年齢）、有害事象転帰、報告者の職業、処方薬情報（投薬量、治療対象疾患）	2017 SSPv (スペイン)
クリニカルドキュメントツール ³⁵ (WEB-RADR project ³⁷ で開発された指標)	有害事象、時系列情報、被疑薬、患者の特徴	2017 Lareb (オランダ)
報告の完全性スコア ³⁸ (評価対象項目の記入有無を <u>加点方式</u> で合算：0-100)	投薬との関連性（有害事象発生日、投薬開始日）、患者情報（性別、年齢、 <u>治療歴</u> ）、有害事象転帰、処方薬情報（ <u>単回投与</u> 、 <u>投与回数</u> 、 <u>投与量</u> 、治療対象疾患）、報告者の職業、因果判定、有益な記述（病歴の詳細等、有害事象詳細、包括的な見解）	2019 KAERS (韓国)

下線は、該当研究に特有の項目。

1.3 本研究の目的と意義

本研究において筆者は、これまで体系的かつ詳細なレベルでの調査研究が存在しない米国の消費者による有害事象自発報告の特徴を、医療従事者による自発報告との比較、及び、使用されている報告書式に基づく消費者のサブグループの自発報告の比較等により明らかにすることを第一の目的とした。さらに、消費者のみならずすべてのタイプの報告者からの報告の特徴・相違を手掛かりにして、有害事象が発生してから当局に報告が提出されるまでの過程の種々の判断に影響を与えうる仕組み・要因を回帰分析の手法を用いて探索することを第二の目的とした。本研究全体を通じて、患者(有害事象を被った人)と報告者の関係が報告の内容に大きな影響を与えるのではないかという、従来の研究ではあまり重視されてこなかった仮説を念頭に分析を行った点に研究の新規性があると考ええる。これらの目的の達成を通じて、米国の有害事象報告に消費者が参画する意義、及び、今後の有害事象報告システムの利活用の在り方を考察することとした。

研究に用いた米国 FAERS データベースは世界で最大規模のファーマコビジランスデータベースであり、特定の薬剤の安全性に関する仮説の検証やデータマイニングの用途で多数の研究に利用されている。しかし、FAERS データベースの重要な一部を構成する米国の自発報告の実態、特に消費者による報告の実態は明らかになっていない。先述のように、欧州諸国の消費者による有害事象報告の内容・質に関しては複数の研究報告が存在するが、FAERS データベースにおける消費者からの報告を直接に取り上げ、分析した研究は存在しない(消費者からの報告については未クリーニングデータが FDA から公開されるに留まる)。

薬剤治療に伴い患者に発生した有害事象が報告者に認知され、報告者の手により FDA に自発報告される過程を図 3 に示す。図 3 は米国有害事象自発報告システムの窓口として機能している MedWatch のサイトの情報に基づく。自発報告者(になろうとする者)は、認知した有害事象をそもそも報告するか、どの報告様式を用いるか、追加的な情報(収集コストが生じる情報)をどこまで収集するかなどを、順を追って、あるいは並行して、判断していると考えられる。

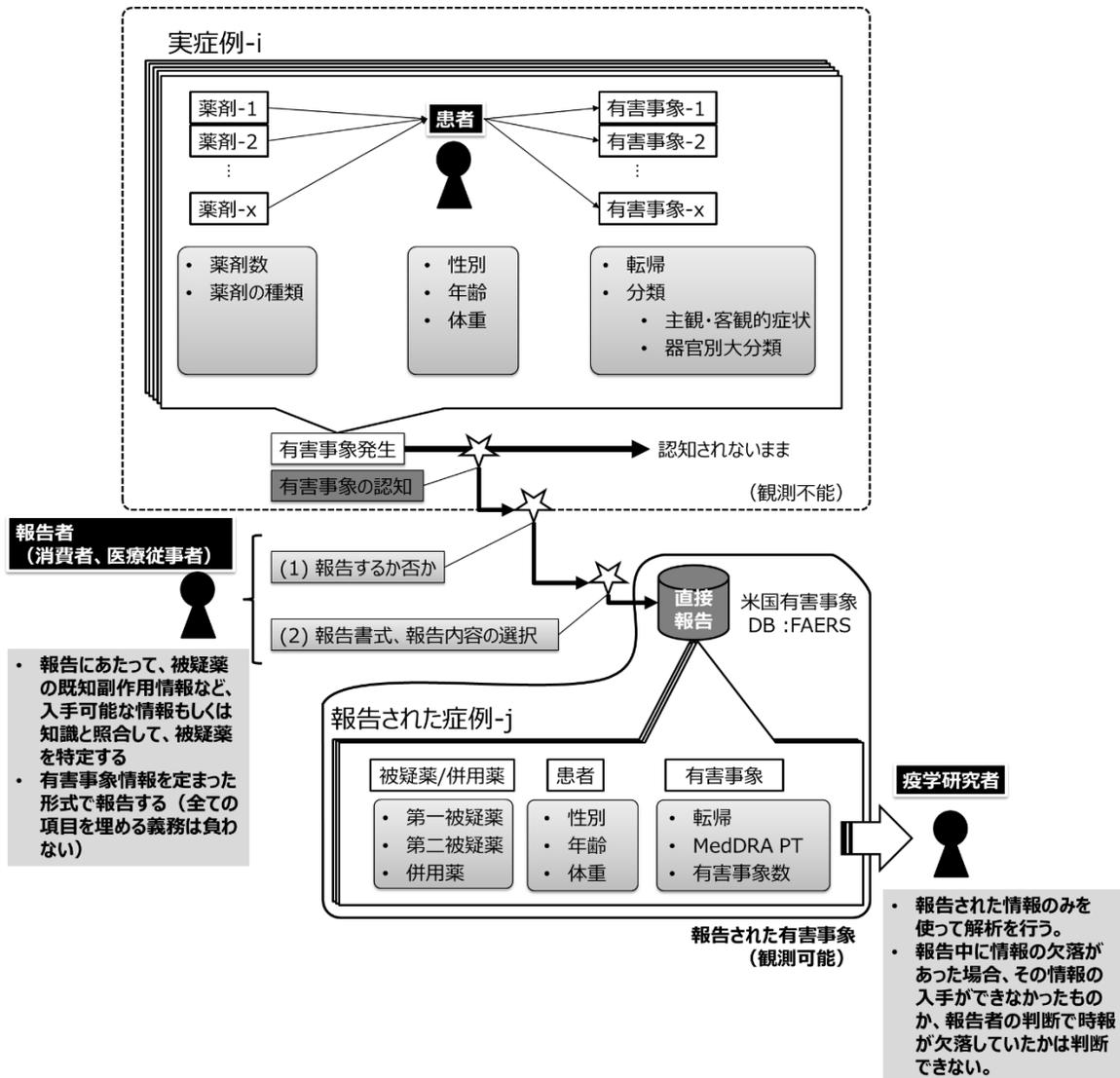


図3 自発報告者による有害事象報告がFDAに届くまで過程 (概念図)

ここで重要なのは、当局が報告書式などで求める情報(項目)のすべてを報告する義務を「自発」報告者が負っているわけではないという点である。報告者は知っていること・知りうることのすべてを報告するわけではない。潜在的な報告者は目にした有害事象をそもそも報告しないかもしれない(過去の研究から見ると、有害事象報告をする方がむしろ少数派である。一般人の報告動機はさほど強くはない)。報告を決意したとしても、有害事象をどう表現するか(どの側面に注目するか、どのような言葉で表現するか)は、報告者の属性(職業、年齢、性別など)によってばらついて当然である。有害事象及びその発生状況をめぐる情報の一部の記

載を意図的に省略することもありうる。「どの有害事象を報告するか、報告に何を書くかは報告者次第」という事実が自発報告では特に明確に観察されても不思議ではないはずだが、自発報告の内容を報告者の属性や事象発生背景(患者と報告者の関係を含む)と関係づけた分析はこれまでない。

有害事象の報告内容にばらつきを生む可能性がある要因のうち、特に報告者の周辺にある要因を強調して図4に整理した。

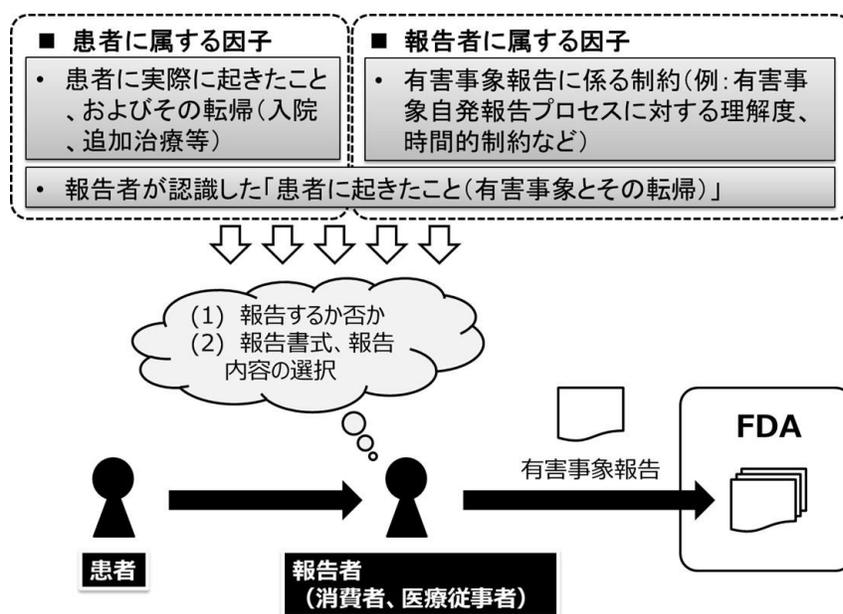


図4 有害事象の自発報告者に影響を与える因子 (概念図)

本研究の目的(まず消費者からの報告と医療従事者からの報告が報告の仕方や内容においてどのように異なるのかを明らかにし、次に、報告の内容にそのような相違が生じる理由をより一般的な枠組みの中で(行動に影響を与える費用や動機といった因子によって)分かりやすく説明すること)を達成することにより、報告者の個性に起因する副作用データベース内の異質性(データベースを構成する要素が均質ではないこと)に対する理解を深めることができる。そうした理解は、なにより、薬の安全性に関してデータベースを用いて生み出される分析結果を適切に解釈する上で必須であり、さらにデータベースを用いて分析を行う研究者の側にとっても、新しい方法論(たとえば異質性を考慮したサブグループ解析や安全性シグナル検知方法な

ど)の提案に有益な知見を導くと考える。あるいはもっと直接的に、報告の欠落を可能な限り減らし、報告の質を高めるための施策の提案にも、本研究の結果は有益であろう。

日本における消費者による有害事象自発報告は全体の 5.7%に過ぎず、消費者の参画意識は低い³⁹。米国や欧州と比べて、日本の規制当局による啓蒙活動は未だ不十分である。本研究を実施することにより、消費者報告が最も進んでいる米国の実態に日本の研究者が光をあてることは、日本の規制当局が現況を省察する一助ともなりうると考える。

1.4 投稿論文

本博士論文は、以下の投稿論文に基づきまとめた。

- Toki T, Ono S. Spontaneous reporting on adverse events by consumers in the united states: An analysis of the food and drug administration adverse event reporting system database. *Drugs Real World Outcomes*. 2018; 5: 117-28.
- Toki T, Ono S. Assessment of factors associated with completeness of spontaneous adverse event reporting in the United States: a comparison between consumer reports and healthcare professional reports. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2020 Jun; 45(3): 462-9.

2 米国の有害事象自発報告における報告様式及び報告者の変遷（予備的分析）

2.1 背景と目的

米国では 1993 年に開始した MedWatch プログラムを通じて、消費者報告を促進するための世界的に見てもユニークな施策が継続的に実施されてきた。20 周年にあたる 2013 年には、従来の FDA3500 (報告者共通書式)に加え、消費者団体とともに FDA が開発した消費者専用の報告書式 FDA3500B がリリースされ、利用可能となった。同時に MedWatch のホームページも刷新された⁴⁰。しかし、これらの活動による自発報告促進の効果は公表されておらず、研究報告も本研究開始時点(2016 年 11 月)では存在しなかった。また、FDA への報告がどの様式によって行われたのかが公開データベースからは明確に識別できないことも、FAERS のデータを個票レベルで分析する際に重大な問題となりうる。第 1 章で述べたとおり、有害事象がそもそも報告されるか、そして、どのような内容が報告されるかは、患者に起きた事象そのものだけで決まるのではなく、患者と報告者の関係、報告者の属性、報告者が置かれている環境の影響を受けるはずである。報告に使用された様式(媒体)は、それらの影響を推察する上での貴重な情報源となりうるが、FDA は各報告様式の使用状況を明らかにしていない。かかる現状では「消費者専用」をうたった新書式への移行が FDA の政策意図どおりに起きているのか、そして、移行に伴う「副作用」がどこかで生じているのではないかといった問題を公的に議論することは不可能である。

そこで本章ではまず、次章以降で行う詳細な分析の準備として、米国の FAERS 公開データベースで報告者のタイプ(職業)がどのように扱われているかを確認するとともに、消費者による自発報告数の過去十数年の推移(新報告書式の導入前後の変化を含む)を報告者の職業の視点から分析した。分析結果に基づき、共通書式と消費者専用書式の使用状況、及び、消費者専用書式の導入が消費者報告数の増加とどのように関係しているかについて考察した。

なお以降の分析・考察において筆者は、「消費者」という言葉を、医療を消費する(した)者とその関係者(薬剤を服用した患者、患者の家族・親族、家族以外の関係者など)を広く指す言葉として用いることとする。

FDA の MedWatch ホームページにおいても有害事象報告の文脈での「消費者」の定義自体は与えられていないが、オンライン報告などにおいては、「消費者」と「患者」は、「専門家 (professional)」に対する範疇の一部と位置づけられている。

参考までに、米国の有害事象報告で記入すべきとされる項目を表 6 に示した。表 6 は FDA のウェブサイト³¹、及び、JAPIC から提供された資料 (補遺 6.2 節) に基づく。表 6 に記載された項目は WHO のガイドラインに沿って設定されたものであり、当該ガイドラインに準拠する有害事象データベースでは、基本的に表 6 に示した項目と同一の項目が収集されている。

表 6 米国の有害事象報告で記入すべき項目一覧

	情報が必ず存在する項目	情報が存在しない可能性がある項目
症例基本情報	患者性別 患者年齢 患者体重 報告日 報告者の職業 企業にも報告したか否か	(該当なし)
有害事象、転帰情報	有害事象発生日 有害事象名 有害事象の転帰	(該当なし)
使用医薬品情報	第一被疑薬	第二被疑薬 併用薬
医薬品詳細情報	投薬開始日 投与量、頻度 投与ルート 適応症 ロット 使用期限日	投薬終了日 投薬中止による有害事象の消失 投薬再開による有害事象の再発
その他	治療期間 適応症	(該当なし)

2.2 方法

2.2.1 データ収集方法及び解析対象データ

本章での分析を含め、本研究における分析にはデータクレンジング済の FAERS データである JAPIC AERS データを利用した。JAPIC AERS データは、JAPIC との共同研究契約下、JAPIC より提供を受けた。JAPIC AERS データ仕様書(補遺 6.2 節)に記されているように、JAPIC AERS は、データクレンジングとして重複症例の削除、JAPIC 独自の辞書を利用した医薬品名のマッピング、体重、年齢などの単位統一が施されている。本章では、2004 年第 1 四半期から 2016 年第 2 四半期までの JAPIC AERS データを利用した。

2.2.2 報告者の職業の定義

報告者の職業は、JAPIC AERS の基本症例情報のテーブルのカラム名 OCCP_COD の欄の情報を利用した(表 7)。本研究では消費者と医療従事者の報告に注目するため、弁護士による報告は除外した。

表 7 FAERS の報告者の職業の定義

カラム名 OCCP_COD 欄 に記入された略号	報告者の職業
CN	消費者
PH	薬剤師
MD	医師
OT	その他の医療従事者
LW	弁護士
空欄	職業不明の報告者(UN, unknown occupation reporters)

2.2.3 データ解析

2020 年 9 月現在、米国の自発報告用の書式は 2 種類存在する。従来からの報告者共通書式である FDA3500(図 5、図 6、図 7)と 2013 年に新しくリリースされた消費者専用の書式 FDA3500B(図 8、図 9、図

10、図 11、図 12)である。書式に含まれる項目についてそれぞれの書式間の差異を調べ、さらに、報告者の職業別の報告数の推移を調べた。

解析対象データの抽出、整形、及び描画は、PostgreSQL、Python、R を用いて実施した。

2.3 結果

2.3.1 報告書式の特徴

米国で消費者が有害事象自発報告を行う際に用いることができる報告者共通書式 FDA3500 及び消費者専用書式 FDA3500B はそれぞれ次のような特徴を有していた⁴¹。

共通書式 FDA3500

共通書式 FDA3500 は 1997 年 MedWatch 設立時にリリースされた書式であり、2020 年現在においても利用されている。FDA3500 では、報告項目(表 6)が、「A 患者情報、B 有害事象、製品の問題、C 製品の利用可能性、D 被疑薬、E 疑わしい医療機器、F その他の(併用した)医療用医薬品、G 報告者の情報」の7つのカテゴリーに分類され、情報がひとつのページ(図 5)に収まるように設計されている。全 3 ページからなり、2、3 ページ目には報告方法の簡単なガイダンスと追加情報を記入する欄がある(図 6、図 7)。

消費者専用書式 FDA3500B

消費者専用書式 FDA3500B における報告項目は FDA3500 と実質的にはほぼ同じだが、職業報告欄など 2.3.3 に示した違いがある(図 8-図 12)。初見の消費者が容易に項目を埋められるよう各項目に丁寧な説明が付され、総ページ数が 5 ページとなった。FDA3500 では 7 つあった報告項目のカテゴリーのうちの二つ「製品の利用可能性」「その他の(併用)医療用医薬品」が削除され、「A 問題について、B 製品について、C 医療機器について、D 問題を被った人について、E 報告者の情報」の 5 つのカテゴリーへと再編された。

FDA の MedWatch サイト⁴¹ 経由でオンライン報告する場合、「消費者」もしくは「医療従事者」を選択する初期画面にて「消費者」を選択すると自動的に消費者専用書式 FDA3500B が選択され、消費者はオンライン報告の場合 FDA3500 を選択できない仕様となっていた。なお、オンラインによる報告では各セクションに項目の情報を報告者に入力させる様式をとっているためデザイン上の違いはあるものの、設問の文章や入力項目の表示順は、書面の書式(図 8-図 12)と大きな違いはなかった。

Reset Form

U.S. Department of Health and Human Services

MEDWATCH

The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

For VOLUNTARY reporting of adverse events, product problems and product use errors

Page 1 of 3

Form Approved: OMB No. 0910-0291, Expires: 9/30/2018
See PRA statement on reverse.

FDA USE ONLY

Triage unit sequence #
FDA Rec. Date

Note: For date prompts of "dd-mmm-yyyy" please use 2-digit day, 3-letter month abbreviation, and 4-digit year; for example, 01-Jul-2015.

A. PATIENT INFORMATION

1. Patient Identifier	2. Age <input type="checkbox"/> Year(s) <input type="checkbox"/> Month(s) <input type="checkbox"/> Week(s) <input type="checkbox"/> Days(s)	3. Sex <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Male	4. Weight <input type="checkbox"/> lb <input type="checkbox"/> kg
or Date of Birth (e.g., 08 Feb 1925)			
5.a. Ethnicity (Check single best answer)		5.b. Race (Check all that apply)	
<input type="checkbox"/> Hispanic/Latino <input type="checkbox"/> Not Hispanic/Latino		<input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> American Indian or Alaskan Native <input type="checkbox"/> Black or African American <input type="checkbox"/> White <input type="checkbox"/> Native Hawaiian or Other Pacific Islander	

B. ADVERSE EVENT, PRODUCT PROBLEM

1. Check all that apply

Adverse Event Product Problem (e.g., defects/malfunctions) Product Use Error Problem with Different Manufacturer of Same Medicine

2. Outcome Attributed to Adverse Event (Check all that apply)

Death Include date (dd-mmm-yyyy): _____ Life-threatening Hospitalization – initial or prolonged Other Serious (Important Medical Events) Required Intervention to Prevent Permanent Impairment/Damage (Devices)

Disability or Permanent Damage Congenital Anomaly/Birth Defects

3. Date of Event (dd-mmm-yyyy) _____ 4. Date of this Report (dd-mmm-yyyy) _____

5. Describe Event, Problem or Product Use Error

(Continue on page 3)

6. Relevant Tests/Laboratory Data, Including Dates

(Continue on page 3)

7. Other Relevant History, Including Preexisting Medical Conditions (e.g., allergies, pregnancy, smoking and alcohol use, liver/kidney problems, etc.)

(Continue on page 3)

C. PRODUCT AVAILABILITY

2. Product Available for Evaluation? (Do not send product to FDA)

Yes No Returned to Manufacturer on (dd-mmm-yyyy) _____

D. SUSPECT PRODUCTS

1. Name, Manufacturer/Compounder, Strength (from product label)	
#1 – Name and Strength	#1 – NDC # or Unique ID
#1 – Manufacturer/Compounder	#1 – Lot #
#2 – Name and Strength	#2 – NDC # or Unique ID
#2 – Manufacturer/Compounder	#2 – Lot #

3. Dose or Amount	Frequency	Route
#1		
#2		

4. Dates of Use (From/To for each) (If unknown, give duration, or best estimate) (dd-mmm-yyyy)	9. Event Abated After Use Stopped or Dose Reduced?
#1	#1 <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Doesn't apply
#2	#2 <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Doesn't apply

5. Diagnosis or Reason for Use (indication)	10. Event Reappeared After Reintroduction?
#1	#1 <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Doesn't apply
#2	#2 <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Doesn't apply

6. Is the Product Compounded?	7. Is the Product Over-the-Counter?
#1 <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	#1 <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
#2 <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	#2 <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

8. Expiration Date (dd-mmm-yyyy)

#1 _____ #2 _____

E. SUSPECT MEDICAL DEVICE

1. Brand Name _____

2. Common Device Name _____ 2b. Procode _____

3. Manufacturer Name, City and State _____

4. Model #	Lot #	5. Operator of Device
Catalog #	Expiration Date (dd-mmm-yyyy)	<input type="checkbox"/> Health Professional <input type="checkbox"/> Lay User/Patient <input type="checkbox"/> Other
Serial #	Unique Identifier (UDI) #	

6. If Implanted, Give Date (dd-mmm-yyyy) _____ 7. If Explanted, Give Date (dd-mmm-yyyy) _____

8. Is this a single-use device that was reprocessed and reused on a patient? Yes No

9. If Yes to Item 8, Enter Name and Address of Reprocessor

F. OTHER (CONCOMITANT) MEDICAL PRODUCTS

Product names and therapy dates (Exclude treatment of event)

(Continue on page 3)

G. REPORTER (See confidentiality section on back)

1. Name and Address

Last Name: _____ First Name: _____

Address: _____

City: _____ State/Province/Region: _____

Country: _____ ZIP/Postal Code: _____

Phone #: _____ Email: _____

2. Health Professional? Yes No 3. Occupation _____

4. Also Reported to: Manufacturer/Compounder User Facility Distributor/Importer

5. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, please mark this box:

PLEASE TYPE OR USE BLACK INK

FORM FDA 3500 (10/15)

Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.

図 5 共通書式 FDA3500 (2017年6月11日版)

ADVICE ABOUT VOLUNTARY REPORTING

Detailed instructions available at: <http://www.fda.gov/medwatch/report/consumer/instruct.htm>

Report adverse events, product problems or product use errors with:

- Medications (*drugs or biologics*)
- Medical devices (*including in-vitro diagnostics*)
- Combination products (*medication & medical devices*)
- Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products
- Special nutritional products (*dietary supplements, medical foods, infant formulas*)
- Cosmetics
- Food (*including beverages and ingredients added to foods*)

Report product problems - quality, performance or safety concerns such as:

- Suspected counterfeit product
- Suspected contamination
- Questionable stability
- Defective components
- Poor packaging or labeling
- Therapeutic failures (product didn't work)

Report SERIOUS adverse events. An event is serious when the patient outcome is:

- Death
- Life-threatening
- Hospitalization - initial or prolonged
- Disability or permanent damage
- Congenital anomaly/birth defect
- Required intervention to prevent permanent impairment or damage (devices)
- Other serious (important medical events)

Report even if:

- You're not certain the product caused the event
- You don't have all the details

How to report:

- Just fill in the sections that apply to your report
- Use section D for all products except medical devices
- Attach additional pages if needed
- Use a separate form for each patient
- Report either to FDA or the manufacturer (*or both*)

Other methods of reporting:

- 1-800-FDA-0178 - To FAX report
- 1-800-FDA-1088 - To report by phone
- www.fda.gov/medwatch/report.htm - To report online

If your report involves a serious adverse event with a device and it occurred in a facility outside a doctor's office, that facility may be legally required to report to FDA and/or the manufacturer. Please notify the person in that facility who would handle such reporting.

If your report involves a serious adverse event with a vaccine, call 1-800-822-7967 to report.

Confidentiality: The patient's identity is held in strict confidence by FDA and protected to the fullest extent of the law. The reporter's identity, including the identity of a self-reporter, may be shared with the manufacturer unless requested otherwise.

-Fold Here-

-Fold Here-

The information in this box applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995

The burden time for this collection of information has been estimated to average 40 minutes per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed, and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

<p><i>Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of Chief Information Officer Paperwork Reduction Act (PRA) Staff PRAstaff@fda.hhs.gov</i></p>	<p><i>Please DO NOT RETURN this form to the PRA Staff e-mail to the left.</i></p>	<p><i>OMB statement: "An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number."</i></p>
---	---	---

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Food and Drug Administration

FORM FDA 3500 (10/15) (Back)

Please Use Address Provided Below -- Fold in Thirds, Tape and Mail

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service
Food and Drug Administration
Rockville, MD 20857

Official Business
Penalty for Private Use \$300



NO POSTAGE
NECESSARY
IF MAILED
IN THE
UNITED STATES
OR APO/FPO

BUSINESS REPLY MAIL
FIRST CLASS MAIL PERMIT NO. 946 ROCKVILLE MD

POSTAGE WILL BE PAID BY FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

MEDWATCH

The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20852-9787



図 6 共通書式 FDA3500 (続き)

Reset Form

U.S. Department of Health and Human Services

MEDWATCH
The FDA Safety Information and
Adverse Event Reporting Program
FORM FDA 3500 (10/15) (continued)

(CONTINUATION PAGE)
For VOLUNTARY reporting of
adverse events and product problems

Page 3 of 3

B.5. Describe Event or Problem (continued)

Back to Form

B.6. Relevant Tests/Laboratory Data, Including Dates (continued)

Back to Form

B.7. Other Relevant History, Including Preexisting Medical Conditions (e.g., allergies, pregnancy, smoking and alcohol use, hepatic/renal dysfunction, etc.) (continued)

Back to Form

F. Concomitant Medical Products and Therapy Dates (Exclude treatment of event) (continued)

Back to Form

図 7 共通書式 FDA3500 (続き)

	DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration	Form Approved: OMB No. 0910-0291 Expiration Date: 11/30/2021 (See PRA Statement below)
	MEDWATCH Consumer Voluntary Reporting (FORM FDA 3500B)	

When do I use this form?

- You were hurt or had a bad side effect (including new or worsening symptoms) after taking a drug or using a medical device or product.
- You used a drug, product, or medical device incorrectly which could have or led to unsafe use.
- You noticed a problem with the quality of the drug, product or medical device.
- You had problems with how a drug worked after switching from one maker to another maker.

Don't use this form to report:

- Vaccines – report problems to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).
- Investigational drugs or medical devices (those being studied) – report problems to your doctor or to the contact person listed in the clinical trial.

Will the information I report be kept private?

The FDA recognizes that privacy is an important concern, so you should know:

- We ask only for the name and contact information of the person filling out the form in case we need more information.
- Your name and contact information may be shared with the company that makes the product to help them better understand the problem you are reporting, unless you request otherwise (see Section F).

What types of products should I use this form for?

- Drugs, including prescription or over-the-counter medicines, and biologics, such as human cells and tissues used for transplantation (for example, tendons, ligaments, and bone) and gene therapies
- Medical devices, including any health-related kit, test, tool, or piece of equipment (such as breast implants, pacemakers, diabetes glucose-test kits, hearing aids, breast pumps, and many others)
- Cosmetics such as moisturizers, makeup, shampoos and conditioners, face and body washes, deodorants, nail care products, hair dyes and relaxers, and tattoos
- Foods (including beverages and ingredients added to foods)

Are there specific instructions for filling out the form?

- Fill in as much information as possible and send in the report even if you do not have all the information.
- You can fill out this form yourself or have someone fill it out for you. If you need help, you may want to talk with your health professional.
- Feel free to include or attach an image of the product. Please do not send the products to the FDA.

How will I know the FDA has received my form?

- You will receive a reply from the FDA after we receive your report. We will personally contact you only if we need additional information.
- Your report will become part of a database so that it can be reviewed and compared to other reports by an FDA safety evaluator who will determine what steps to take.

How can I contact the FDA if I have questions?

Toll-free line: 1-800-332-1088
 To report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm

The information below applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.

The burden time for this collection of information is estimated to average 30 minutes per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden to the address to the right:

OMB Statement: "An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB number."

Department of Health and Human Services
 Food and Drug Administration
 Office of Chief Information Officer
 Paperwork Reduction Act (PRA) Staff
PRAStaff@fda.hhs.gov

DO NOT SEND YOUR COMPLETED FORM TO THIS PRA STAFF ADDRESS.

FORM FDA 3500B (2/19) **MedWatch** Consumer Voluntary Reporting General Information Page 13

図 8 消費者専用書式 FDA3500B (2017年6月11日版)

FDA	DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration	Form Approved: OMB No. 0910-0291 Expiration Date: 9/30/2018 (See PRA Statement on preceding general information page)
	MEDWATCH Consumer Voluntary Reporting (FORM FDA 3500B)	

Note: For date prompts of "dd-mmm-yyyy" please use 2-digit day, 3-letter month abbreviation, and 4-digit year; for example, 01-Jul-2018.

Section A – About the Problem			
<p>1. What kind of problem was it? (Check all that apply)</p> <p><input type="checkbox"/> Were hurt or had a bad side effect (including new or worsening symptoms)</p> <p><input type="checkbox"/> Used a product incorrectly which could have or led to a problem</p> <p><input type="checkbox"/> Noticed a problem with the quality of the product</p> <p><input type="checkbox"/> Had problems after switching from one product maker to another maker</p>	<p>2. Did any of the following happen? (Check all that apply)</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalization – admitted or stayed longer</p> <p><input type="checkbox"/> Required help to prevent permanent harm</p> <p><input type="checkbox"/> Disability or health problem</p> <p><input type="checkbox"/> Birth defect</p> <p><input type="checkbox"/> Life-threatening</p> <p><input type="checkbox"/> Death (include date)(dd-mmm-yyyy): - - -</p> <p><input type="checkbox"/> Other serious/important medical incident (Please describe below)</p> <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>		
<p>3. Date the problem occurred (dd-mmm-yyyy)</p> <p style="text-align: center;">- - -</p>			
<p>4. Tell us what happened and how it happened. (Include as many details as possible FDA may reach out to you for any additional documents if necessary)</p> <div style="border: 1px solid black; height: 50px; width: 100%;"></div> <div style="text-align: right; font-size: small;">Continuation Page</div>			
5. Relevant Tests/Laboratory Data	Date (dd-mmm-yyyy)	Relevant Tests/Laboratory Data	Date (dd-mmm-yyyy)
<p>Additional Comments</p> <div style="border: 1px solid black; height: 50px; width: 100%;"></div>			
<p>For a problem with a product, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • prescription or over-the-counter medicine • biologics, such as blood transfusions, gene therapies, and human cells and tissue transplants (for example, tendons, bone, and corneas) • nutrition products, such as vitamins and minerals, herbal remedies, infant formulas, and medical foods • cosmetics or make-up products • foods (including beverages and ingredients added to foods) <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> Go to Section C </div>			

図 9 消費者専用書式 FDA3500B (続き)

Section F – About the Person Filling Out This Form		
We will contact you only if we need additional information.		
1. Last name	2. First name	
3. Number/Street	4. City and State/Province	
5. ZIP or Postal code	6. Country	
7. Telephone number	8. Email address	9. Today's date (dd-mm-yyyy)
10. Did you report this problem to the company that makes the product (the manufacturer/compounder)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
11. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, place an "X" in this box: <input type="checkbox"/>		

Send This Report by Mail or Fax

Keep the product in case the FDA wants to contact you for more information. Please do not send products to the FDA. Mail or fax the form to: MedWatch, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852; FAX: 800-332-0178 (toll-free).

Thank you for helping us protect the public health.

For more information, visit http://www.fda.gov/MedWatch	Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.
---	---

図 11 消費者専用書式 FDA3500B (続き)

Continued Entries	
<p>CONTINUED ENTRY FOR: Tell us what happened and how it happened. <i>(Include as many details as possible)</i></p>	
	Back to Form
<p>CONTINUED ENTRY FOR: List all current prescription medications and medical devices being used.</p>	
	Back to Form
<p>CONTINUED ENTRY FOR: List all over-the-counter medications and any vitamins, minerals, and herbal remedies being used.</p>	
	Back to Form

図 12 消費者専用書式 FDA3500B (続き)

2.3.2 共通書式と消費者専用書式の差異

両報告書式の主な違いを表 8 にまとめた(デザイン等の違いを除く)。

表 8 報告書式の差異

項目名	FDA3500 (共通書式)	FDA3500B (消費者専用書式)
報告者の職業	記入欄あり	記入欄なし
第二被疑薬	記入欄あり	記入欄なし (オンライン上ではボタンを 押すことで任意記入欄が現れ る)
併用薬	記入欄あり (大セクションの一つFとして 配置)	記入欄あり (大セクション外の記入欄に 配置)

表 8 に示したとおり、FAERS データベースの職業(特に「消費者」と「空欄(unknown)」)の分類を分析に用いる際には、2013 年の報告書式の追加の影響を考慮する必要があることが分かった。表 7 のとおり、公表データレベルでは報告者の職業は 6 種類に分類されている(空欄(unknown)を含む)。FDA3500(共通書式)にはこれら 6 種類の「職業 occupation」を記入する欄があるが、FDA3500B(消費者専用書式)には報告者の職業欄は存在しない。さらに FDA は公表データベース上で、各報告が、どの書式及び媒体経由で報告されたか、報告様式のフラグを立てていない。FDA はデータを集計・公表する際の詳細な方法を明らかにしていないが、職業欄の分類・集計に関して(FDA 内部の職員だけが知っている)特殊な分類ルールを適用しているとは考え難い。それゆえ、新書式の導入(2013 年)の前後では、集計データレベルの「空欄(unknown)」及び「消費者 CN」の指し示す報告者の属性が表 9 のとおり変化していることになる。この変化は当然ながら、報告者による報告書式の選択に関する行動と関係しており、集計データ上同じ「消費者」に分類されていても、2013 年の前後では報告者としての特徴が変化している可能性がある。次項(2.3.3 項)及

び第3章、第4章の消費者からの報告の分析結果の解釈の際には、新書式の導入により生じたこの報告者属性の変化がもたらしうる影響も併せて考慮する必要がある。

表9 新書式導入による報告者の属性の変化

集計表上の職業の表現	2013年以前 (共通書式のみ存在)	2013年以降 (共通書式と消費者専用書式が共存)
「空欄 unknown」	<ul style="list-style-type: none"> 職業欄を記入しなかった報告者 	<ul style="list-style-type: none"> 共通書式を選択し、職業欄を記入しなかった報告者 消費者専用書式を選択した報告者すべて
「消費者 CN」	<ul style="list-style-type: none"> 『消費者』と職業欄に記入した報告者 	<ul style="list-style-type: none"> 共通書式を選択し、『消費者』と職業欄に記入した報告者

2.3.3 報告者の職業別の自発報告数の推移

報告者の職業別の有害事象自発報告数の推移、及び、職業別の報告比率の推移を図13及び図14に示した。報告者の職業情報が得られたのは2002年第2四半期以降である。

自発報告の総数は2002年第2四半期には5,061であったのに対し、2016年第2四半期には14,965と約3倍に増加した。消費者専用書式FDA3500Bがリリースされた2013年中旬を境にして、職業欄が消費者(CN)とされた自発報告数は急激に減少したが、代わりに職業不明者(UN)が急増した。薬剤師、その他の医療従事者による報告の数も増加した。2013年第2四半期から2016年第2四半期の3年間で自発報告の総数は2.2倍増加し、消費者(CN)、職業不明者(UN)、薬剤師、医師、その他の医療従事者による自発報告数は、同期間にそれぞれ0.28倍、4.3倍、2.5倍、0.88倍、2.2倍になった。

自発報告の総数に占める消費者(CN)と職業不明者(UN)を合わせた報告数の割合は、2000年代前半には20-30%程度であったが、2010年代半ばには40-50%程度に増加している。

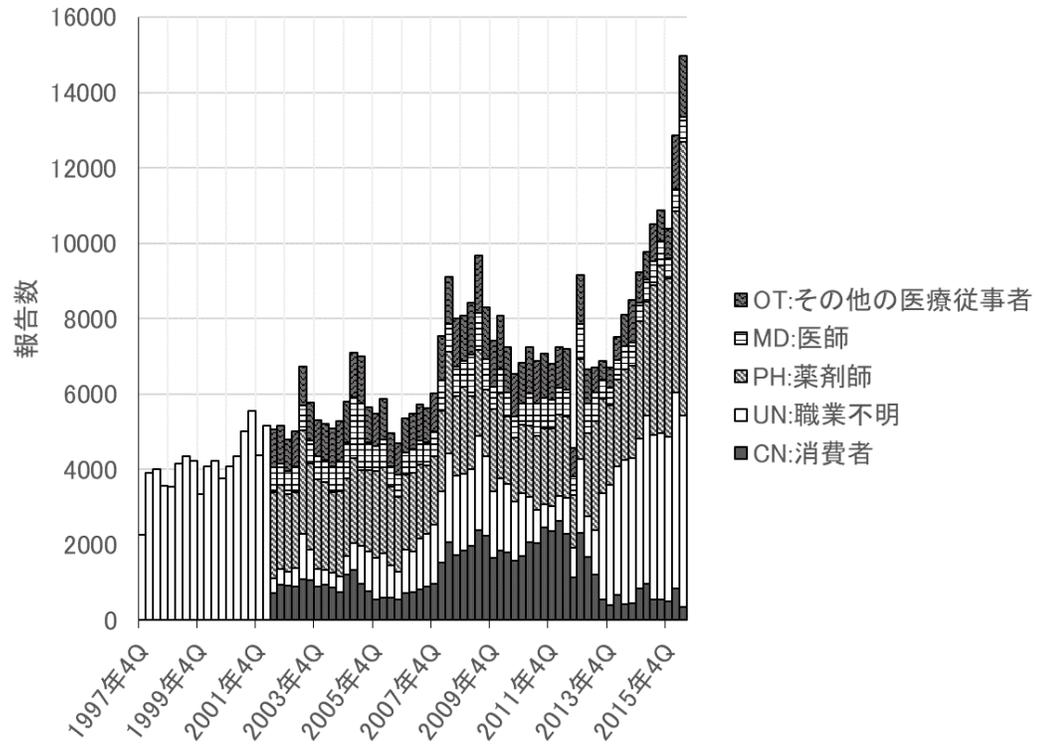


図 13 報告者の職業別の自発報告数の推移

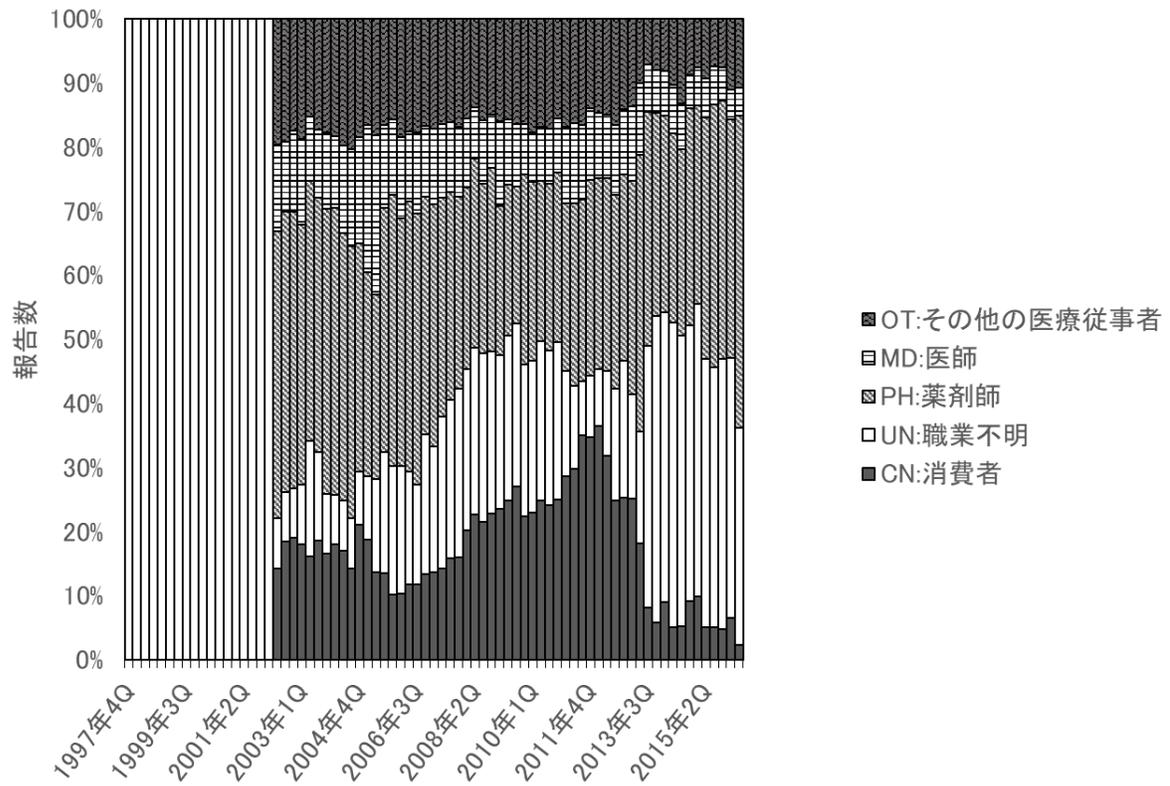


図 14 報告者の職業別の自発報告の比率の推移

2.4 考察

2.4.1 FDA3500B 導入及び MedWatch サイトのリニューアルの効果

FDA3500B は FDA3500 をベースに、消費者が容易に「何を記入すべきか」を理解できるように各項目の表現を改め、報告の負担(報告コスト)を軽減することを志向した書式である。消費者が使用する書式であることが明示されているため FDA3500B には職業記入欄が存在しない。FAERS データベースにおける FDA3500B 導入後の集計上の扱いを FDA は明示していないが、本分析によって FDA3500B を用いた自発報告の報告者は、消費者(CN)ではなく、職業不明者(UN)と分類されていることが報告数の推移から間接的に確認された。

FDA3500B がリリースされた 2013 年前後の推移を見ると、消費者(CN)による報告が減少すると同時に職業不明者(UN)による報告が増加するが、その減少分と増加分はほぼ同数であった。これが集計上の切り替わりを反映すると考えられる。2013 年以降の職業不明者(UN)には、共通書式 FDA3500 を利用した職業不明者と FDA3500B を利用して報告した消費者が混在すると考えられ(表 9)、両者の比率も厳密には不明である。しかし、共通書式 FDA3500 における職業不明者(UN)の報告数は 2010 年代に入ってから一定の数に収まっていること、及び、2013 年以降の共通書式による消費者報告の激減を合せて考えると、2013 年以降の職業不明者(UN)の報告増大は主として FDA3500B を利用した消費者からの報告数増大によるものと推察された。

FDA3500 の職業欄を空欄とした報告者にどのような職業の報告者が多いのかの直接の手がかりはないが、医療従事者からの報告数は短期的に大きな変動がないことから、患者に近い人々(たとえば自らは直接の「消費者」ではない患者家族)などが多く含まれる可能性が高い。仮にそのような推測が正しければ、2013 年以前には職業欄空白の報告が相当数(数百から 1,000 件程度)あったが(図 13)、2013 年以降は FDA3500 による消費者(CN)のタグがついた報告数が激減していることから、上述のような報告者の多くも新しい報告書式(FDA3500B)に移行しているものと推察される。が、仮に 1000 件程度の医療従事者が FDA3500 を用いて職業欄空白のまま自発報告を提出しているとする、たとえば 2016 年第 2 四半期の職業

不明者 (UN) の報告数 5,078 から 1,000 を引いた報告数 4,078 (80%) が同四半期の FDA3500B を利用した消費者からの報告数であると推定される。

なお、本分析実施後の 2019 年 9 月に FDA 職員から、FDA3500 利用の消費者と比べ FDA3500B 利用者は報告数も多く、報告の質 (報告の完全性) も高いとの研究論文が公表された⁴²。2011 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の間に FDA が受信した消費者と医療従事者からの直接報告 (自発報告) を対象とした分析では、2013 年を境にして FDA3500 を利用した消費者による報告が激減し、同時に FDA3500B を利用した報告が急増したとされていた。この結果は本章での結果と一致しており、2013 年以降の FAERS データベースにおける UN (職業不明者) の多くが FDA3500B を利用した消費者 (本研究での「消費者 (専用書式)」) であるとの推察を裏付けた。

2013 年以降、FDA3500B を利用したと推察される消費者による自発報告だけでなく、従来の共通書式 FDA3500 を用いた薬剤師やその他の医療従事者による自発報告の数も急増した。これにはオンラインフォームのリニューアルを通じてオンラインで短時間に報告が可能となったことが関係していると考えられる。同期間に医師による自発報告数が増加しなかったことは、医師と他の報告者で自発報告を促す (あるいは妨げる) 動機や環境要因が異なることを示唆した。

2.4.2 消費者専用書式 FDA3500B における被疑薬記入欄の変更について

紙ベースの消費者専用書式 FDA3500B では第二被疑薬の記入欄が無く (オンラインフォームではボタンを押すことで表示される)、共通書式 FDA3500 では大セクションとして存在していた併用薬の記入の欄は、消費者専用書式 FDA3500B では、大セクション外の最終ページに移設された。すなわち、共通書式 FDA3500 と比べ消費者専用書式 FDA3500B では、報告者が最も疑わしいと信じる被疑薬を「一つだけ」選択し、記入するよう誘導されているという見方もある。著者の調べた限り、この書式変更の目的・意図は FDA から説明されていない。この書式の違いは、消費者の第二被疑薬・併用薬報告率に影響を与える可能性があるが、FAERS データベースには使用した報告書式の識別情報が存在しないこともあり、報告書式の選択と報告率の関係を分析した研究はこれまで存在しない。しかし、消費者 (CN) とタグがついた報告がすべて

FDA3500 の書式によるものであり、また、職業不明者 (UN) とタグがついた報告のほとんどが FDA3500B の書式によるものであることが本章での検討で明らかになったことから、筆者は次章以降で両タイプの報告内容 (第二被疑薬・併用薬の報告率を含む) の比較を行うこととする。

医薬品の有効性・安全性データを長期間にわたって蓄積するデータベースが、報告書の様式の変更などによって一時的な影響を受けることはやむを得ないが、その場合であっても変更の前後でのデータ解釈の継続性が保証されるべきことは当然である。しかし、2013 年の報告主体の取扱いの変更に関しては、データベースのユーザーに対して当然あるべき変更についての説明と対応がなされていない。世界の製薬企業、規制当局、薬剤疫学研究者が様々な判断に世界最大規模のこのデータベースを活用していることを考えれば、これは重大な問題である。

2.4.3 まとめ

FAERS データベースにおいて消費者からの有害事象自発報告がどのように位置づけられているかを正確に把握するため、2000 年代の報告書式の変化と自発報告数の推移を分析した。その結果、まず、2013 年の新たな報告書式の導入を境に、データベース上のタグの意味が大きく変わっており、「消費者」をどのタグを用いて表現するかについての一般的な定義が存在しないことが分かった。2013 年以前には「消費者 (CN)」とタグが付けられた報告が狭義の消費者と扱われていたが、相当数 (数百 - 1000 件程度) の「職業不明者 (UN)」のタグを消費者と扱うか否かで消費者報告の総数は大きく変わることがわかった。一方 2013 年以後は「消費者 (CN)」のタグと「職業不明者 (UN)」のタグが付された報告を合せた報告数をほぼ消費者からの報告数と取り扱って問題がないと考えられた。

2000 年以降、米国において消費者による自発報告の数は増大し続け、特に 2013 年の FDA3500B リリース以降は増大が顕著であった。この増加は、FDA3500B のリリースをはじめとした FDA による MedWatch プログラムを通じた啓蒙活動が功を奏したものと考えられた。自発報告の総数に占める消費者報告の割合は 2015 年第 1 四半期に 55% に到達、以降も 40-50% を維持しており、自発報告の担い手としての消費者の役割は相当に大きい。

本章の結果・考察に基づき、以降の分析(第3章及び第4章)では、データベース上での各職業コード(OCCP_COD)が表す報告者を表10のとおり呼ぶこととした(文脈に応じてより詳細な記述を用いることもある)。

表 10 本研究における報告者の呼称 (表 7 の改変)

職業コード OCCP_COD	利用した報告書式	本論文 (第 3 章以降) での呼称
CN	FDA3500	<u>消費者 (共通書式)</u>
PH	FDA3500	薬剤師
MD	FDA3500	医師
OT	FDA3500	その他の医療従事者
未記入 (UN, 2013 年以前)	FDA3500	職業不明者
未記入 (UN, 2013 年以降)	<u>FDA3500B</u>	<u>消費者 (専用書式)</u>

3 米国における消費者による有害事象自発報告の内容的特徴

第2章の分析により、2010年代半ばの米国では消費者による自発報告が総報告数の半分以上を占めていたことが明らかとなった。消費者の役割・貢献が高まるにつれて問題になるのが、消費者からの有害事象報告の質に関する懸念である。第1章で詳述したとおり、欧州においては医療従事者からの報告に比して患者(消費者)からの報告の質が劣っている可能性を念頭に自発報告制度が構築され、種々の分析・評価を経た上で制度が拡張されている。消費者報告を促す近年の米国の動き(新報告書式の採用を含むシステムの変更)は、消費者からの報告が一定レベルの質を有しており、薬剤疫学的分析などの目的に活用しうることを当然の前提としているが、そのような前提が現実に(どの程度)成り立っているのかを実際のデータに基づいて検証した研究はこれまでに存在しない。米国の消費者報告が全体としてどのような特徴を有するかも明らかではない。消費者からの報告を活用しない安全性評価システムはあり得ないが、多くの点で医療従事者とは異なる消費者の役割と貢献を科学的に評価するためには、報告者としての消費者の特徴(専門性の有無、選好の違いなど)や消費者の置かれている環境の特徴を明らかにした上で、それらが報告者の判断・認知とどのように関係しているのかを探る必要がある。

こうした問題意識の下、本章(第3章)及び第4章では、報告者の職業(タイプ)に着目し、有害事象報告内容が報告者の職業(タイプ)ごとにどのように異なるかを調べることにした。内容的特徴には、報告された患者背景、有害事象の種類・数、服用薬剤などの特徴だけでなく、各報告項目の記入漏れの程度も含まれる。第1章(1.2.2項)で例示したとおり、報告の記入漏れの状況・程度は、VigiGradeを含む報告の質の評価システムの指標としてすでに活用されている。報告の質に関する既存の評価に照らして、米国FAERSにおける自発報告の質がどのように位置づけられるのかは、それ自体未報告の興味深い課題である。

筆者はさらに、観察された記入漏れの程度が報告プロセスの様々な要因の影響を反映する可能性に着目した。記入漏れの程度と有害事象の発生状況及び報告者属性の関係を分析することにより、記入漏れがなぜ・どのように発生するのかという問に対する手がかりを得られると考えた。記入漏れは情報収集コストや報告書作成コストなどに関連して生じるが、これらの要因が記入漏れを引き起こす現実の「原因」になるかは報

告者次第である。たとえば、カルテ上の患者情報を収集するコスト(機会費用)は、相対的に医師では低く、患者家族では高い。報告書記入コスト(機会費用)は多忙な医師では高く、時間に余裕がある人、あるいは強い報告動機を有する人では低い。各項目の記入率のばらつきは、報告者タイプ(職業)ごとに予想される情報収集・作成コスト等と結びつけることで合理的に説明可能かもしれない。

本章ではまず、消費者報告の内容的特徴を、医療従事者の報告と対比させつつ記述的に示す。続いて情報の欠落(記入漏れ)がどの項目でどの程度生じているかを探索し、次章の解析の準備を行う。

3.1 目的

米国の有害事象自発報告を報告者のタイプ(職業)ごとに整理し、特に消費者からの報告の内容的特徴を定量的に明らかにする。観察された報告者のタイプごとの報告内容(記入漏れを含む)の違いについて、それらが生じる理由・背景を、報告者の職業的属性、報告者を取り巻く環境の違いなどの観点から考察する。次章で報告における記入漏れの分析を行うための準備として、記入漏れの様態と関係があると推察される因子(報告あたりの有害事象数、報告あたりの未知有害事象の割合、第一被疑薬の背景情報、報告に要した日数など)の特徴を探索する。

3.2 方法

3.2.1 データ収集

米国有害事象自発報告は、データクレンジング済みの FAERS データベースである JAPIC AERS を用いた(2.2.1 項参照)。

報告される有害事象が既に知られた(被疑薬のラベルに記載されている)副作用等か、あるいは、それに記載されていない未知の副作用等であるかは、SIDER4.1 データベース(<http://sideeffects.embl.de/>)に登録された薬剤と副作用のペアのリストを利用して判定した。薬剤と副作用のペアのリストは 2015 年 10 月 21 日に更新されたデータを 2017 年 4 月 18 日にウェブサイトよりダウンロードした。

安全性に関連するラベルの改定回数は FDA の MedWatch ウェブサイトの月例安全性に関するラベル改訂の月例報告の過去データより入手した(<http://wayback.archive-it.org/7993/20170110235327/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>)。

3.2.2 報告者のタイプの定義

第 2 章の表 10 に示した定義を用いた。

3.2.3 解析対象

2015 年 10 月 21 日時点の既知副作用情報(3.2.1 項)を利用するため、解析対象は、2016 年第 1 四半期及び第 2 四半期に FDA に提出された自発報告 25,814 件とした。2.4.3 項で示したように、2013 年の FDA の自発報告促進施策の一過性の影響も 2016 年時点ではおさまっており、米国における直近の消費者報告の実態を調査するのに適した時期であると考えた。第 2 章で検討したとおり、FAERS データベースの 2016 年時点での職業コード欄(OCCP_COD)が UN(unknown)とされる職業不明者のほとんどは消費者専用書式 FDA3500B を利用した消費者と解釈した。

3.2.4 データ解析

分析対象の2016年第一及び第二四半期の報告について、報告者のタイプごとに、患者の性別、年齢及び有害事象の転帰別の報告数の割合、並びに第一被疑薬、有害事象、症例の対象疾患について報告数上位15位を調べた。

次章の解析の準備として、情報の欠落に影響を与え得る因子の候補である報告あたりの有害事象数、第一被疑薬の背景情報、報告に要した日数について、報告者のタイプごとの違いを調べた。第一被疑薬の背景情報として、報告あたりの未知有害事象の割合、ラベル改訂の状況、承認後の経過年数を調べた。具体的な集計方法は次のとおりである。

(a) 報告あたりの有害事象数

一件の報告中の総有害事象数を集計した。

(b) 報告中の有害事象のうち未知有害事象の割合

一件の報告に含まれる(複数の)有害事象のうち、未知の有害事象がどの程度の割合含まれているかを次式により算出した。

$$\text{報告中の未知有害事象の割合} = \frac{[(\text{報告中の有害事象の総数}) - (\text{報告中の既知有害事象数})]}{\text{報告中の有害事象の総数}}$$

報告された第一被疑薬と有害事象(副作用)のペアがSIDER4.1に載っていた場合に、当該有害事象を既知(それ以外の場合は未知)と判定した。報告中の未知有害事象の割合は、報告の価値を測る指標の一つとなりうると考えた。

(c) ラベル改訂の有無

ラベル改訂の形で公表された安全性問題の過去の「歴史」が自発報告に与える影響を調べるため、FDAが月次でMedWatchサイトで公開しているラベル改訂の情報を活用して、報告された第一被疑薬の安全性に関するラベル改訂の有無を調べた。

FDA の MedWatch ウェブサイトには過去のラベル改訂について、「Boxed warning」、「Contraindications」、「Warnings」、「Precautions」、「Adverse reactions」、「PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide)」の六つのセクションごとに履歴が保存されている (補遺 6.3 節)。本研究では、特に薬剤の安全な使用に密接に関わる「Boxed warning」、「Contraindications」、「Warnings」の三つのセクションに注目した。2008 年から 2015 年に、三つのいずれかのセクションでラベル改訂が行われた場合に「(本分析における)ラベル改訂あり」、そうでない場合に「ラベル改訂なし」とした。

(d) 第一被疑薬の承認後の経過期間

第一被疑薬の承認後の経過期間は、第一被疑薬の承認日から自発報告の提出日までの期間である。この期間は薬剤の使用実績(使用量)を間接的に表す指標と考えられる。薬剤の承認日は Drugs@FDA から入手した。対象疾患や投薬量の違いにより承認日が複数ある薬剤、及び後発薬が存在する場合は、それらの中でもっとも古い日付を薬剤の承認日とした。承認後の経過期間は 5 年以上と 5 年未満に分類した。

(e) 報告に要した日数

有害事象発生日から報告提出日までの日数を算出した。いずれかの日が欠失した場合は「値なし」とした。

(f) 項目ごとの記入率

記入漏れの程度を定量化するため、過去の報告(表 5)で報告の完全性スコア(Completeness score)の算出に主として用いられていた項目(患者性別、患者年齢、有害事象発生日)に加え、患者体重、第二被疑薬、併用薬について記載の有無を集計し、記入率を算出した。

米国の有害事象自発報告に記入すべき項目(表 6)には、必ず情報が存在するもの(必須項目)と、必ずしも情報が存在しないもの(非必須項目)に分類できる。必須項目のうち、患者年齢、患者体重などは、報告者が患者本人(あるいは家族等)かそれ以外か、あるいは、患者の医療情報(診療録等)に直接アクセス可能か否かに応じて情報へのアクセスの容易さが大きく異なる可能性が高く、これらの報告率は報告者タイプごと

に異なると予想した。投薬開始日との関係から有害事象と投薬の因果関係を推測する上で重要な項目である有害事象発生日は、報告者の几帳面さや報告者が患者本人かどうかと関係する指標と考えた。非必須項目が記入されていない場合、該当情報が存在しなかったのか、それとも報告者が意図的に(あるいはうっかりして)情報を記入しなかったのかは通常は識別できない。すなわち、非必須項目の記入率を分析するにはそれら二通りの可能性を念頭に置く必要がある。

非必須項目に分類される5項目(表6)のうち、併用薬は、患者本人以外にとっては一般に情報収集が難しい項目であり、また、多剤を服用する患者の有害事象報告ではそれらを(すべて)記入するコストも高い。併用薬は、患者情報へのアクセスの容易さ、報告者の几帳面さ、報告動機の強さを反映する指標と考えた。第二併用薬の記載は、有害事象の原因が第一被疑薬のみではない可能性を報告者自らが提示することから、報告者の専門知識や判断を映す指標と考えた。

表 6（再掲） 米国の有害事象自発報告で記入すべき項目一覧

	情報が必ず存在する項目	情報が存在しない可能性がある項目
症例基本情報	患者性別 患者年齢 患者体重 報告日 報告者の職業 企業にも報告したか否か	(該当なし)
有害事象、転帰 情報	有害事象発生日 有害事象名 有害事象の転帰	(該当なし)
使用医薬品情報	第一被疑薬	第二被疑薬 併用薬
医薬品詳細情報	投薬開始日 投与量、頻度 投与ルート 適応症 ロット 使用期限日	投薬終了日 投薬中止による有害事象の消失 投薬再開による有害事象の再発
その他	治療期間 適応症	(該当なし)

3.3 結果

3.3.1 報告症例（患者）の性別・年齢

消費者による自発報告では男性患者よりも女性患者の有害事象が報告される傾向があった(図 15)。医療従事者からの報告では、患者性別の明確な偏りは観察されなかった。

消費者(共通書式)、消費者(専用書式)、薬剤師、医師、その他の医療従事者によって報告された患者の年齢の平均値はそれぞれ 55 歳、50 歳、57 歳、52 歳、52 歳であった(図 16)。

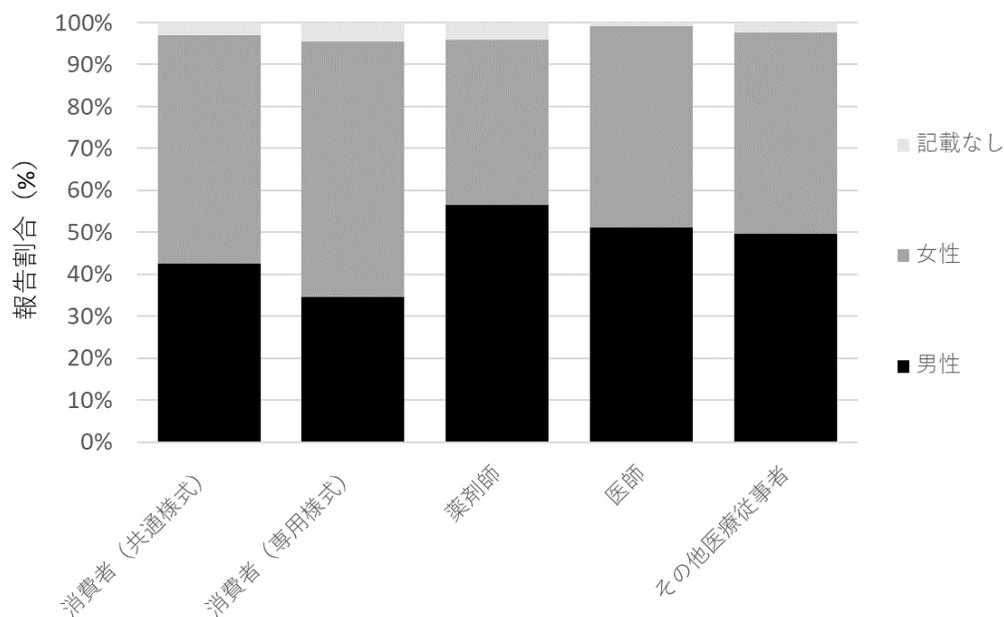


図 15 報告者のタイプと報告症例（患者）の性比率

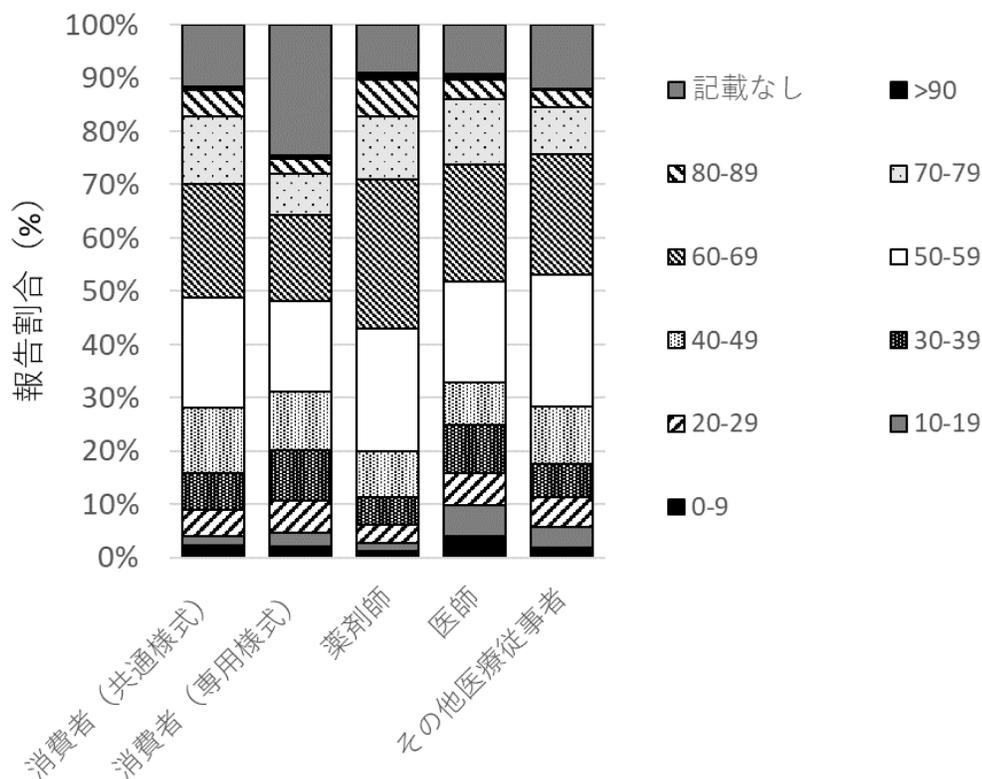


図 16 報告者のタイプと報告症例（患者）の年齢分布

3.3.2 報告症例の転帰

有害事象後の報告症例(患者)の転帰は報告者のタイプにより大きく異なっていた(図 17)。消費者報告では、重篤な転帰である「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」に分類される報告が多かった。医師による報告では、転帰が「入院又は入院期間の延長が必要なもの」の割合が大きく、全体の 44%を占めた。薬剤師による報告では、転帰が「その他の医学的に重大な状態」に分類される報告が少なく、転帰が「非重篤」に分類される報告が多かった。

消費者(共通書式)による報告と比べ、新たに導入された消費者(専用書式)による報告では転帰が「入院又は入院期間の延長が必要なもの」の報告が少なかった。

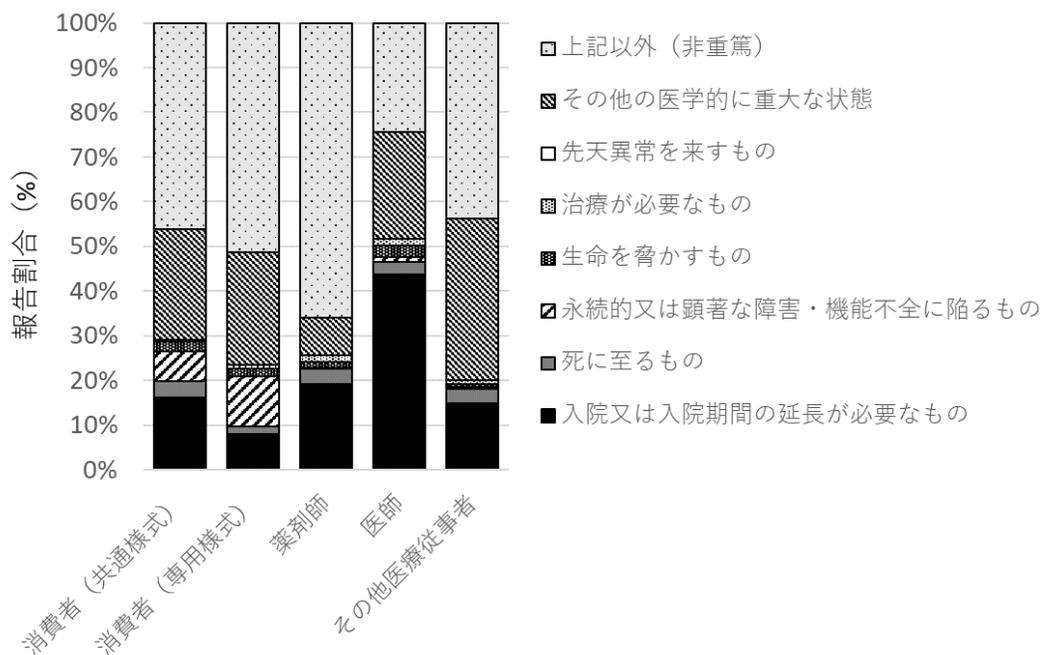


図 17 報告者のタイプと報告症例（患者）の転帰

3.3.3 報告された有害事象・被疑薬

報告者のタイプごとに報告の多かった有害事象(上位 15 位まで)を表 11 に示す。疲労、悪心、頭痛、下痢、薬効欠如は、報告者のタイプによらず有害事象の報告数上位に共通して観察されたが、疼痛、血中ブドウ糖増加、無力症は消費者報告のみで観察された。

報告の多かった第一被疑薬(上位 15 位)を報告者のタイプごとに表 12 に示す。ソホスブビル、エタネルセプトは、すべての報告者のタイプで第一被疑薬の報告数上位に観察された。

薬剤投与の目的となった対象疾患の報告数上位 15 位を表 13 に示す。報告数上位の対象疾患は、報告数上位の第一被疑薬の適応とおおむね対応していたが、いずれの報告者のタイプにおいても報告数第 1 位は「未記入」であった。総報告数に占める対象疾患未記入の比率は 18-44%で、報告者のタイプごとに異なっていた。

消費者(共通書式)と消費者(専用書式)による報告の違いに注目すると、第一被疑薬(表 12)については、消費者(共通書式)の報告では第 1 位ソホスブビル(C 型肝炎治療薬)、第 2 位レジパスビル(同)、第 3 位アダリムマブ(関節リウマチ治療薬)であったのに対し、消費者(専用書式)の報告では第 1 位メトホルミン(糖尿病治療薬)、第 2 位アダリムマブ(関節リウマチ治療薬)、第 3 位レボフロキサシン(抗菌薬)であり、違いが観察された。薬剤投与の目的となった対象疾患(表 13)については、報告欄が記入された報告では、消費者(共通書式)では C 型肝炎、関節リウマチの順に報告数が多かったが、消費者(専用書式)ではうつ病、高血圧の順に報告数が多く、第一被疑薬と同様に違いが観察された。なお、消費者(共通書式)の上位第 1 位から第 3 位の第一被疑薬、(報告欄が記入された報告で)上位二つの対象疾患は、薬剤師及びその他の医療従事者のそれらと同一であった。

表 11 報告者のタイプと報告有害事象数（上位 15 位）

	消費者（共通書式）	n= (%) [*]	消費者（専用書式）	n= (%) [*]	薬剤師	n= (%) [*]	医師	n= (%) [*]	その他の医療従事者	n= (%) [*]
1	疲労	74 (2.1)	頭痛	651 (1.9)	疲労	1,087 (4.7)	悪心	93 (2.4)	疲労	267 (4.5)
2	悪心	73 (2.1)	悪心	603 (1.7)	頭痛	806 (3.5)	発熱	74 (1.9)	頭痛	218 (3.7)
3	頭痛	68 (2.0)	薬効欠如	602 (1.7)	悪心	637 (2.8)	製品代替の問題	65 (1.6)	悪心	199 (3.3)
4	浮動性めまい	58 (1.7)	疲労	575 (1.7)	下痢	451 (2.0)	疲労	65 (1.6)	下痢	127 (2.1)
5	呼吸困難	54 (1.6)	浮動性めまい	529 (1.5)	発疹	386 (1.7)	嘔吐	60 (1.5)	発疹	98 (1.6)
6	下痢	53 (1.5)	血中ブドウ糖増加	520 (1.5)	浮動性めまい	288 (1.3)	下痢	57 (1.4)	薬効欠如	89 (1.5)
7	薬効欠如	49 (1.4)	疼痛	449 (1.3)	呼吸困難	285 (1.2)	頭痛	52 (1.3)	製品代替の問題	87 (1.5)
8	無力症	39 (1.1)	関節痛	419 (1.2)	薬効欠如	276 (1.2)	呼吸困難	50 (1.3)	浮動性めまい	80 (1.3)
9	疼痛	37 (1.1)	製品代替の問題	418 (1.2)	嘔吐	269 (1.2)	無力症	47 (1.2)	嘔吐	79 (1.3)
10	発疹	35 (1)	下痢	399 (1.2)	投薬欠落	268 (1.2)	浮動性めまい	45 (1.1)	呼吸困難	73 (1.2)
11	関節痛	33 (0.95)	不眠症	376 (1.1)	そう痒症	252 (1.1)	薬効欠如	43 (1.1)	死亡	68 (1.1)

12	投薬欠落	32 (0.92)	四肢痛	370 (1.1)	治療中断	249 (1.1)	腹痛	39 (0.99)	そう痒症	67 (1.1)
13	倦怠感	31 (0.89)	呼吸困難	350 (1.0)	死亡	220 (0.96)	敗血症	34 (0.86)	不眠症	57 (0.96)
14	嘔吐	30 (0.86)	不安	348 (1.0)	不眠症	215 (0.94)	低血圧	34 (0.86)	疼痛	57 (0.96)
15	不眠症	30 (0.86)	うつ病	332 (1.0)	血管浮腫	190 (0.83)	発熱性好中球減少症	31 (0.78)	治療中断	56 (0.94)

* 報告者のタイプごとの総数に対する比率を示した。

表 12 報告者のタイプと報告された第一被疑薬（上位 15 位）

	消費者（共通書式）	n= (%)*	消費者（専用書式）	n= (%)*	薬剤師	n= (%)*	医師	n= (%)*	その他の医療従事者	n= (%)*
1	ソホスブビル	71 (5.5)	メトフォルミン	704 (6.4)	ソホスブビル	1,250 (9.4)	シスプラチン	55 (4.2)	ソホスブビル	345 (10)
2	レジパスビル	46 (3.6)	アダリムマブ	317 (2.9)	レジパスビル	1,003 (7.5)	テモゾロミド	41 (3.2)	アダリムマブ	288 (8.7)
3	アダリムマブ	46 (3.6)	レボフロキサシン	287 (2.6)	アダリムマブ	603 (4.5)	シクロフォスファミド	39 (3.0)	レジパスビル	210 (6.4)
4	エタネルセプト	40 (3.1)	インスリンリスプロ	244 (2.2)	エタネルセプト	495 (3.7)	カルボプラチン	31 (2.4)	エタネルセプト	112 (3.4)
5	パルボシクリブ	36 (2.8)	シプロフロキサシン	201 (1.8)	パルボシクリブ	436 (3.3)	ベバシズマブ	27 (2.1)	リバビリン	78 (2.4)
6	メトフォルミン	22 (1.7)	レボノルゲストレル	157 (1.4)	グラチラマー酢酸塩	274 (2.1)	ブプレノルフィン塩酸塩	26 (2.0)	カペシタビン	64 (1.9)
7	テリパラチドヒト組み換え	21 (1.6)	カナグリフロジン	129 (1.2)	リシノプリル	268 (2.0)	メマンチン塩酸塩	25 (1.9)	パルボシクリブ	60 (1.8)
8	アビラテロン酢酸塩	19 (1.5)	インスリングルルギン	112 (1.0)	ワルファリン	245 (1.8)	ナロキソン塩酸塩	25 (1.9)	テリパラチドヒト組み換え	56 (1.7)
9	カペシタビン	16 (1.2)	シプロフロキサシン塩酸塩	102 (0.93)	トファシチニブクエン酸塩	206 (1.6)	インターフェロインアルファ-2b	18 (1.4)	アビラテロン酢酸塩	49 (1.5)
10	ダサブビル	13 (1.0)	エトノゲストレル	101 (0.92)	カペシタビン	188 (1.4)	ベンダムスチン塩酸塩	18 (1.4)	グラチラマー酢酸塩	48 (1.5)

11	オムビタスビル	13 (1.0)	エチニルエスト ラジオール	94 (0.86)	エベロリムス	183 (1.4)	ゲムシタビン塩 酸塩	17 (1.3)	エムトリシタビ ン	46 (1.4)
12	リトナビル	13 (1.0)	ソホスブビル	93 (0.85)	リバビリン	180 (1.4)	カナグリフロジ ン	17 (1.3)	テノホビルジソ プロキシルフマ ル酸塩	45 (1.4)
13	パリタプレビル	13 (1.0)	リシノプリル	91 (0.83)	フィンゴリモド 塩酸塩	167 (1.3)	パルボシクリブ	17 (1.3)	トファシチニブ クエン酸塩	38 (1.1)
14	アバタセプト	13 (1.0)	食塩	90 (0.82)	アビラテロン酢 酸塩	164 (1.2)	フルオロウラシ ル	16 (1.2)	イマチニブメシ ル酸	34 (1.0)
15	リバビリン	12 (0.93)	ブプロピオン塩 酸塩	89 (0.81)	スニチニブリン ゴ酸塩	149 (1.1)	エタネルセプト	16 (1.2)	メトトレキサ ー ト	29 (0.88)

* 報告者のタイプごとの総数に対する比率を示した。

表 13 報告者のタイプと報告された症例（患者）の疾患（上位 15 位）

	消費者（共通書式）	n= (%) [*]	消費者（専用書式）	n= (%) [*]	薬剤師	n= (%) [*]	医師	n= (%) [*]	その他の医療従事者	n= (%) [*]
1	未記入	229 (18)	未記入	3,657 (35)	未記入	2,205 (18)	未記入	553 (44)	未記入	782 (25)
2	C型肝炎	122 (9.8)	うつ病	297 (2.8)	C型肝炎	716 (5.7)	2型糖尿病	28 (2.2)	C型肝炎	255 (8.1)
3	関節リウマチ	53 (4.2)	高血圧	181 (1.7)	関節リウマチ	709 (5.7)	注意欠陥多動性障害	26 (2.1)	関節リウマチ	190 (6.0)
4	乳癌	34 (2.7)	尿路感染	159 (1.5)	適応症不明の製品使用	667 (5.4)	C型肝炎	23 (1.8)	適応症不明の製品使用	138 (4.4)
5	骨粗鬆症	25 (2.0)	副鼻腔炎	143 (1.4)	多発性硬化症	531 (4.3)	薬物依存	22 (1.7)	慢性C型肝炎	94 (3.0)
6	前立腺癌	25 (2.0)	不安	142 (1.3)	心房細動	397 (3.2)	うつ病	19 (1.5)	嚢胞性線維症	94 (3.0)
7	乾癬	21 (1.7)	注意欠陥多動性障害	141 (1.3)	慢性C型肝炎	387 (3.1)	糖尿病	19 (1.5)	乾癬	70 (2.2)
8	多発性硬化症	20 (1.6)	避妊	132 (1.3)	高血圧	383 (3.1)	関節リウマチ	19 (1.5)	乳癌	54 (1.7)
9	高血圧	19 (1.5)	関節リウマチ	126 (1.2)	乳癌	379 (3.0)	乳癌	17 (1.3)	多発性硬化症	52 (1.6)
10	適応症不明の製品使用	18 (1.4)	疼痛	117 (1.1)	悪性新生物	261 (2.1)	前立腺癌	16 (1.3)	前立腺癌	49 (1.6)

11	うつ病	17 (1.4)	適応症不明の製品 使用	108 (1.0)	嚢胞性線維症	239 (1.9)	適応症不明の製品使 用	14 (1.1)	慢性骨髄性白血病	47 (1.5)
12	悪性新生物	15 (1.2)	骨粗鬆症	97 (0.92)	疼痛	194 (1.6)	多発性硬化症	14 (1.1)	骨粗鬆症	43 (1.4)
13	心房細動	14 (1.1)	片頭痛	93 (0.88)	乾癬	174 (1.4)	高脂血症	13 (1.0)	注意欠陥多動性障 害	41 (1.3)
14	不安	13 (1.0)	血中コレステロー ル増加	88 (0.84)	前立腺癌	163 (1.3)	高血圧	12 (0.95)	高血圧	36 (1.1)
15	疼痛	13 (1.0)	2型糖尿病	87 (0.83)	骨粗鬆症	143 (1.1)	不安	12 (0.95)	乾癬性関節症	35 (1.1)

* 報告者のタイプごとの総数に対する比率を示した。

3.3.4 報告当たりの有害事象数

一報告あたりの有害事象数の分布を表 14 に示す。消費者(共通書式)、消費者(専用書式)、薬剤師、医師、その他の医療従事者の一報告あたりの有害事象数の平均値は順に、3.7 個、3.8 個、2.4 個、3.8 個、2.4 個であり、消費者からの報告は医師からの報告とほぼ同数の有害事象を含んでいた。薬剤師、その他の医療従事者による報告では、有害事象が1個のみの報告の割合が全体の 40%を占めたが、消費者、医師による報告ではその割合は 30%未満であった。

表 14 報告者のタイプと報告あたりの有害事象数の分布

報告あたりの有害事象数	消費者(共通書式) N=538	消費者(専用書式) N=6,127	薬剤師 N=5,065	医師 N=688	その他の医療従事者 N=1,228
1	145(27%)	1,658(27.1%)	2,036(40.2%)	156(22.7%)	504(41%)
2	105(19.5%)	1,256(20.5%)	1,386(27.4%)	149(21.7%)	325(26.5%)
3	81(15.1%)	908(14.8%)	724(14.3%)	114(16.6%)	183(14.9%)
4	67(12.5%)	615(10%)	395(7.8%)	78(11.3%)	81(6.6%)
5	43(8%)	434(7.1%)	225(4.4%)	48(7%)	54(4.4%)
6	30(5.6%)	331(5.4%)	125(2.5%)	40(5.8%)	29(2.4%)
7	13(2.4%)	243(4%)	76(1.5%)	29(4.2%)	14(1.1%)
8	13(2.4%)	157(2.6%)	43(0.8%)	16(2.3%)	18(1.5%)
9	6(1.1%)	134(2.2%)	18(0.4%)	14(2%)	7(0.6%)
10 個以上	35(6.5%)	391(6.4%)	37(0.7%)	44(6.4%)	13(1.1%)
平均値	3.7	3.8	2.4	3.8	2.4
中央値	3	3	2	3	2

3.3.5 第一被疑薬に関連する報告の特徴

第一被疑薬に関連して、(1) 報告中のすべての有害事象のうち、第一被疑薬のラベルにおいて未知と判定される有害事象の割合(未知の有害事象の割合が50%を超える報告の比率)、(2) 第一被疑薬のラベル改訂経験(過去に一度でもラベル改訂経験を有する第一被疑薬に関する報告の比率)、(3) 第一被疑薬の市場での販売年数(市場での販売年数が5年未満の報告の比率)について、報告者のタイプごとに比較した(表15)。

報告の価値を測る指標となりうる報告中の未知の有害事象の割合は、消費者(共通書式)、消費者(専用書式)と医師の報告において56%、54%、53%であったのに対し、薬剤師とその他の医療従事者の報告では45%、44%と低かった。

過去に一度でもラベル改訂経験を有する第一被疑薬を含む報告の割合は、消費者(共通書式)、消費者(専用書式)、薬剤師、医師、その他の医療従事者において順に、44%、39%、48%、28%、52%であり、医師からの報告で相対的に低かった。医師からの報告では相対的にラベルの改訂が少ない薬剤に係る有害事象が報告されていることが分かった。

販売年数が5年未満の第一被疑薬を含む報告の割合は、消費者(共通書式)、消費者(専用書式)、薬剤師、医師、その他の医療従事者において順に、18%、13%、21%、9%、24%であり、医師からの報告で相対的に低かった。医師からの報告は相対的に「古い」薬剤に係る有害事象を含んでいることが分かった。

表 15 報告者のタイプと報告された第一被疑薬の特徴（背景）

	消費者（共通書式） N=538	消費者（専用書式） N=6,127	薬剤師 N=5,065	医師 N=688	その他の医療従事者 N=1,228
未知の有害事象が 50% を超す報告	301 (56%)	3,326 (54%)	2,296 (45%)	366 (53%)	539 (44%)
第一被疑薬がラベル改訂経験を有する報告	238 (44%)	2,370 (39%)	2,455 (48%)	193 (28%)	638 (52%)
第一被疑薬の市場年数が 5 年未満の報告	98 (18%)	822 (13%)	1,070 (21%)	65 (9%)	298 (24%)

3.3.6 報告に要した日数

報告者のタイプ別に、有害事象が発生してから報告を FDA に提出するまでに要した日数、すなわち報告に要した日数を算出し、その分布を図 18 に示した。報告に要した日数(中央値)は、消費者(共通書式)、消費者(専用書式)、薬剤師、医師、その他の医療従事者で、それぞれ、24 日、18 日、12 日、13 日、6 日であり、薬剤師とその他の医療従事者からの報告と比べ、消費者からの報告で長い傾向があった。ごく少数ではあるが有害事象の発生から 3 年(1,095 日)も遅れて報告される場合もあった。

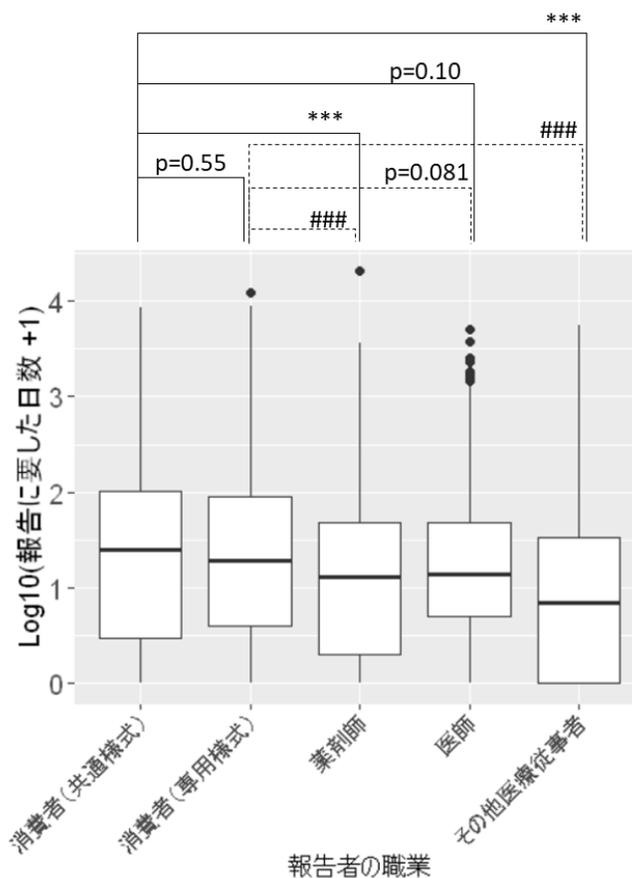


図 18 報告者のタイプと報告に要した日数

***, $p < 0.001$ (対消費者(共通書式)、ウイルコクソン順位和検定) ; ###, $p < 0.001$ (対消費者(専用書式)、ウイルコクソン順位和検定)

3.3.7 報告中の各項目の記入率

情報の欠落(記入漏れ)が生じやすい項目の探索のため、報告中の各項目の記入率を報告者のタイプごとに算出した。患者性別、患者年齢、患者体重、有害事象発生日、併用薬、第二被疑薬の記入率を表 16 に示す。

患者性別の記入率はどのタイプの報告者でも高かった。患者年齢に関しても 8 割程度の総じて高い記入率を示した。しかし患者体重については、医師からの報告では 82% の高い記入率であったの

に対して、薬剤師・その他の医療従事者からの報告ではそれぞれ 26%、32%と著しく低い記入率であった。消費者からの報告の記入率はその中間程度(56-62%)であった。有害事象発生日の記入率は 65-81%の範囲で、大きな違いは見られなかった。第二被疑薬の記入率は全体的に低かったが、医師からの報告が相対的に高い記入率(24%)を示した。併用薬の記入率は、消費者からの報告で高く(49-53%)、医療従事者からの報告で低かった(16-27%)。消費者からの報告のうち、専用書式での併用薬の記入率(49%)は共通書式での記入率(53%)よりも少し低かった。

表 16 報告者のタイプと各報告項目が記入されていた報告数（記入率）

	消費者（共 通書式） n=1,068	消費者（専 用書式） n=9,461	薬剤師 n=11,309	医師 n=1,165	その他の医療 従事者 n=2,811
患者性別	1,038 (97%)	9,068 (96%)	10,935 (97%)	1,155 (99%)	2,758 (98%)
p 値（対 CN、対 UN）	-	0.034, -	0.381, 0.001	<0.001, <0.001	0.076, <0.001
患者年齢	948 (89%)	7,455 (79%)	9,894 (87%)	1,045 (90%)	2,358 (84%)
p 値（対 CN、対 UN）	-	<0.001, -	0.226, <0.001	0.476, <0.001	<0.001, <0.001
患者体重	593 (56%)	5,903 (62%)	2,889 (26%)	956 (82%)	902 (32%)
p 値（対 CN、対 UN）	-	<0.001, -	<0.001, <0.001	<0.001, <0.001	<0.001, <0.001
有害事象発生日	694 (65%)	6,372 (67%)	8,215 (73%)	946 (81%)	2,052 (73%)
p 値（対 CN、対 UN）	-	0.118, -	<0.001, <0.001	<0.001, <0.001	<0.001, <0.001
第二被疑薬	142 (13%)	1,362 (14%)	1,230 (11%)	277 (24%)	304 (11%)
p 値（対 CN、対 UN）	-	0.330, -	0.016, <0.001	<0.001, <0.001	0.030, <0.001
併用薬	569 (53%)	4,629 (49%)	2,630 (23%)	320 (27%)	448 (16%)
p 値（対 CN、対 UN）	-	0.007, -	<0.001, <0.001	<0.001, <0.001	<0.001, <0.001

CN、消費者（共通書式）；UN、消費者（専用書式）。p 値は X 二乗検定にて算出した。

3.4 考察

本考察では、欧州の消費者報告の先行研究の結果と今回得られた米国の結果を対比し、本分析で新たに分かったことを主に述べる。また、今回見出された消費者報告の特徴が生じる背景のメカニズム(関係する要因)を合わせて考察する。

3.4.1 報告者(消費者)の特性と使用書式の関係

分析対象となった2016年の消費者からの自発報告には、従来からの共通書式FDA3500を利用したものと、新しい消費者専用書式FDA3500Bを利用したものがある。両書式に含まれる項目はほぼ同じだが(2.3.2項)、報告された状況(特に患者の原疾患、薬剤)は両書式間で大きく異なっていた。この結果は、同じ「消費者」という語で表現される集団にもいくつかのタイプが存在し、異なるタイプはおそらく異なる環境下で報告を行っていること、そして、選択された書式がそのシグナルとなっていることを示す。すなわち報告書式はデータベース内の異質性のシグナルにもなっている。

どちらの書式を選択するかは、報告をオンラインで行うか、それとも従来の紙媒体を使うかに左右される。オンライン報告では、最初のステップで報告者が医療従事者か消費者かを選ぶ画面が現れ、消費者を選択すると自動的に消費者専用書式FDA3500B(に相当する入力画面)が用いられる(医療従事者を選択した場合は自動的に共通書式FDA3500(に相当する入力画面)が用いられる)。一方、病院や薬局に置いてある報告用紙を利用してFAX、郵送の方法での報告を選択した消費者は、そこで現に入手可能などどちらかの報告用紙を用いることになる。すなわち、共通書式FDA3500を利用して報告した消費者は紙ベースで報告した可能性が高く(少なくともオンラインシステムは活用しておらず)、消費者専用書式FDA3500Bを利用して報告した消費者はほぼオンライン経由での報告者ではないかと推察される。

両書式の報告内容を比較すると、消費者(共通書式)の報告と比べ消費者(専用書式)の報告では、患者年齢が未記入の報告の割合が多く、患者の転帰が「入院又は入院期間の延長が必要なもの」の報告が少ないことが明らかになった。平均的な患者プロファイルで見ると、消費者(専用書式)の報告でうつ病・高血圧・

感染症の患者が多かった。報告された薬剤の種類で見ると、第一被疑薬の ATC 分類では(図 19)、消費者(共通書式)の報告よりも消費者(専用書式)の報告で報告数の比率が 10%以上大きかった領域は、消化管薬と代謝作用薬(糖尿病薬を含む)で、逆に 10%以上小さかった領域は全身用抗感染薬、抗悪性腫瘍薬、免疫調整薬であった。これらの結果は、たとえば内用薬を服薬中の糖尿病等の慢性疾患患者に自宅などで有害事象が発生した場合に、それを報告したいと強く思う患者などがオンライン報告(専用書式)を行うことが多く、比較的重篤な疾患の患者で注射剤による治療を受けている患者や入院中の患者に有害事象が発生した場合には医療機関で入手可能な用紙(共通書式)を用いて報告を行うことが多い、といった状況を反映する可能性を示す。

報告症例(患者)の年齢を見ると、消費者(専用書式)の報告の患者平均年齢は 50 歳で、消費者(共通書式)の報告(55 歳)に比して 5 歳低かった(ただし患者年齢が記入された報告に限る)。相対的に低年齢層の症例が消費者専用書式による報告で多いことは、報告が患者本人によるものか、それとも家族・知人によるものかは判別できないものの、オンラインでの報告を相対的に低年齢層が好むという経験則と合致する。

報告に要した日数は、消費者(共通書式)の報告よりも消費者(専用書式)の報告の方が中央値で 6 日短かった(図 18)。少しでも早く報告を行いたいと望む報告者が紙媒体ではなくオンラインを利用する可能性や紙媒体の報告書式の入手、記入、提出の物理的な負担が関係している可能性がある。

以上の分析のとおり、呼称上は同じ「消費者」からの報告とされる両書式による報告が、それぞれ異なる患者集団の有害事象の状況を反映しているらしいことが明らかになった。両書式での報告を区別する必要があるか否かは、むしろデータベースユーザーの目的次第ではある。本研究実施時点での FAERS データベースの項目には報告書式についてのタグは存在しないが、報告書式の選択が合理的なシグナルとなるような異質性が観察される以上は、報告書式のタグをデータベースに追加する必要があると考える。(他にもデータベースに追加すべき情報はあがるが、それらは以降の議論で順に述べる。)

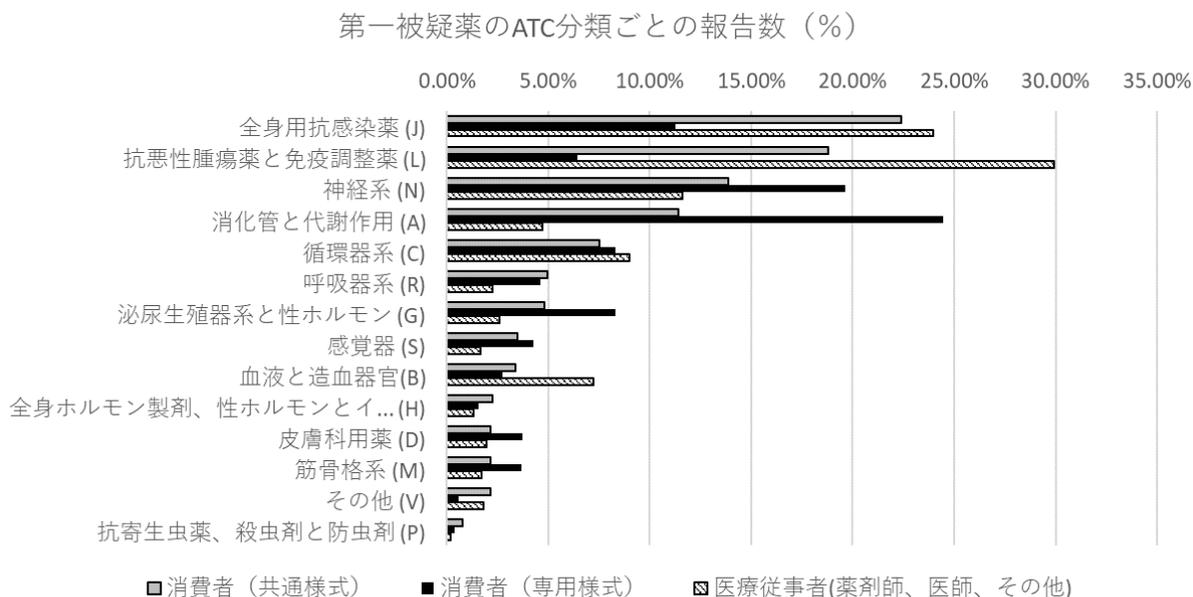


図 19 第一被疑薬の疾患領域ごとの報告数（消費者（共通書式）と消費者（専用書式）の違い）

3.4.2 医療従事者報告との比較による消費者報告の特徴

消費者からの自発報告は、医療従事者からの報告と比較して、次のような点で報告内容・様態が異なっていた。

消費者からの自発報告では男性患者よりも女性患者の有害事象が報告される頻度が高かったが、医療従事者からの報告ではそのような傾向は見られなかった(図 15)。副作用発現の性差については数多くの先行研究がある。2001 年の総説⁴³では、主に欧州各国における先行研究⁴⁴⁻⁵¹は男性と比べて女性で 1.3-1.75 倍副作用発現率が高いことを示すとされている。当該総説で引用されたスイスの疫学研究⁴⁶では、解析した 4,331 例の入院症例のうち、薬剤による副作用 (clinically relevant ADRs) が見られた症例は 461 例 (11%) で、そのリスクファクターの一つとして患者の性別が女性であること(リスク比 1.3)が示された。英国において 48 のコミュニティーを対象としたコホート研究⁴⁵では、男性に比べて女性の副作用発現オッズ比は 1.6 (95% 信頼区間: 1.6-1.7)であった。スペインの有害事象データベースを用いた解析⁴⁸では、非ステロイド抗炎症薬に対する 1,609 個の有害事象の 60%が女性患者で観察された(オッズ比:1.67)。以上のエビデンスに加え、

先述の総説⁴³では、ジアゼパムの分布容積は男性よりも女性で大きいがアルコールの分布容積は女性よりも男性で大きいこと、テマゼパム、アセトアミノフェン、ジゴキシンなどの薬剤の肝クリアランスは女性よりも男性で大きい、エリスロマイシン、ベラパミル、シクロスポリンの肝クリアランスは逆に女性で大きいこと、チトクローム P450 (CYP) 3A4 の活性は女性の方が最大 40% 高いこと等が例示され、これらエビデンスを踏まえ、女性は男性よりも有害事象を被るリスクが高いと結論付けている。

しかし、仮に副作用発現率が女性で高いという一般的な傾向があるにしても、医療従事者からの報告に比べて、消費者からの自発報告でその傾向が顕著に観察された(同様の傾向が欧州の報告でも確認されている²⁵)理由は明らかではない。単純な仮説としては「女性は男性よりも有害事象の報告者になりやすい(相対的に報告動機が強い、報告コストが低い)」が考えられるが、その妥当性は現実のデータに照らして今後検証されるべきである。

患者の転帰という観点では、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」という重篤な転帰(死亡の次に重い転帰)が、医療従事者からの報告よりも消費者からの報告で多かった。過去のオランダの研究²⁰においても同様の結果が報告されている。この結果が生じた背景を探るため、転帰が「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」とされる報告にはどのような有害事象が多く含まれているのかをさらに分析したが(表 17)、有害事象名そのものからは、有害事象が永続的なものなのか、顕著なものなのかの判断は困難であった。表 17 の個々の有害事象は患者自身の訴えによるものが多く、それが消費者からの報告が多いこととながっている可能性はある(中には、医師と患者で判断が異なる(医師ではなく患者自らが「永続的・顕著」と判断した)有害事象が報告されているかもしれない)。しかし表 17 の有害事象は、重大な副作用が発現した症例(医師もそう診断した症例)の複合的な症状の一部のみが切り取られている可能性も高く、そうした場合には有害事象名から患者・報告者の状況を推察することはできない。

転帰の判断の正当性の議論(医師の判断が正しいのか、それとも患者の判断が正しいのか)は水掛け論を引き起こしかねないが、医薬品の副作用報告システムの主たる目的(未知の副作用を早期に発見する)に照らすと、患者が敏感にその重篤性を判断した有害事象が(仮に判断が疑わしい報告が提出されるにして

も)多く・漏れなく報告されることの意義を重視すべきかもしれない。ただし、いずれにしても、FAERS データベースを活用するユーザーは、消費者報告には転帰の重篤性などに関する偏りが含まれる可能性があることを念頭に置き、報告者のプロフィールを織り込んだ適切な補正等を行う必要がある。

表 17 消費者報告で転帰が「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」の報告数上位 20 の有害事象

順位	有害事象	報告数
1	関節痛	140
2	疲労	139
3	疼痛	125
4	四肢痛	119
5	頭痛	118
6	浮動性めまい	106
7	不眠症	105
8	不安	100
9	悪心	96
10	うつ病	94
11	無力症	92
12	呼吸困難	84
13	錯感覚	83
14	製品代替の問題	78
15	異常感	76
16	歩行障害	76
17	感覚鈍麻	75
18	筋痙縮	72
19	筋肉痛	71
20	就労能力障害者	65

有害事象の報告頻度で見ると、疲労、悪心、頭痛、下痢、薬効欠如は、医療従事者報告と消費者報告共に多く観察された(表 11)。疼痛、血中ブドウ糖増加、無力症は消費者報告で高頻度に報告された。過去の欧州の研究^{14,25}でも、めまい、痛みで代表される主観的症状の報告が消費者からの報告で顕著に多いとされる。欧米において消費者(患者)は頭痛、めまい、痛みなどに代表される主観的症状を多く報告し、医療従事者は下痢、嘔吐、発疹など客観的に観察可能な症状を多く報告すること、すなわち、報告者のタイプによって重視する症状が異なることが本分析でも示された。

これまでの結果から、医療従事者と消費者が(重なりはあるにせよ)平均的に異なる状況下の患者の報告を行っていることは明らかである。前項で同じ「消費者」報告の中にある異質性が見出されたのと同様に、医療従事者の報告と消費者の報告の間の第一被疑薬と対象疾患の違い(表 12、表 13)は、見ている患者が異なるのであれば生じて当然である。他にも、たとえば「入院又は入院期間の延長が必要なもの」という転帰は、医師の報告で多く(43.7%)、逆に消費者(専用書式)の報告では少ない(8%、図 17)が、医師は入院が必要な患者をより多く・頻繁に報告対象とし、消費者は入院が不要な患者(自身を含む)を主に報告対象とする可能性が高い。

さらに、これまでも想定してきたとおり(1.1.2 項、図 2)、報告者が何を見つけ、報告しやすいかも報告内容・様態のばらつきと関係して観察されているものと考えられる。仮にまったく同じ事象を目の当たりにしても、報告者によって、「何を有害事象として見出しうるか」、「何を有害事象と判断するか」、「何を有害事象として報告するか」は異なってしまう。たとえば、「有害事象を被った当人もしくはその家族」と「有害事象を客観的に観察する医療従事者」の間では、有害事象の捉え方・認知の仕方がそもそも異なっており、その結果として現実に報告されることに違いが生まれても何ら不自然ではない。先に述べた報告対象の患者(集団)の違いも、報告者の社会的・職業的な興味の方向性から生じる可能性もある。すなわち、報告者の外生的な環境が報告対象を決めている可能性に加えて、当該報告者の性格・興味の方向と所与の環境の中で報告対象が内生的に決まっている可能性もある。両者を分離して観察することはできないが、回帰分析の手法を適用することで両者の潜在的な構造を推測することは可能である。

有害事象自発報告の長年の課題である、「現実には生じていると予想される副作用の発生数よりも実際の報告数が少ないこと(under-reporting)」について調べた 2006 年公表のシステムティックレビュー⁵²では、医療従事者が自発報告をしない理由として「有害事象報告に時間が取れない」「自発報告の目的を理解していない」などが挙がっており、医療従事者の報告では、良く知られている副作用や稀な有害事象は報告されにくいとされた。医療従事者にとっては、多忙な業務の合間に時間を割いて(大きい報告コストの下で)報告をする価値があるかの判断が重要な役割を果たしていることがうかがえる。一方、患者からの自発報告に影響を及ぼす因子を調査した 2017 年公表のシステムティックレビュー²⁶では、患者が自発報告する際の動機として、「自身が被った有害事象と似た有害事象が他者も被ることを避けたい」、「自身と同じ有害事象を受けた患者がいるのかを知りたい」などが挙がっていた。報告者のタイプ(職業)によって自発報告をめぐる制約(環境)条件や動機が実質的に異なることを示す以上の先行研究は、そうした相違が外生的に、あるいは内生的に、報告される有害事象の内容に現実的に影響を及ぼしうることを示唆する。

患者・有害事象以外についても、消費者からの報告は医療従事者からの報告といくつかの点で異なっていた。

消費者報告では報告あたりの有害事象数が多かった。英国の大規模調査でも消費者報告では有害事象数が多いとされており(1.2.1 参照)、米国でも同様の傾向が見られたことになる。その理由としては、(1) 消費者報告では有害事象数が多いことが報告のトリガーとなっている可能性、(2) 消費者が報告しやすい症例が多剤併用により有害事象が同時に発生しやすい可能性、(3) 消費者が几帳面にすべての症状を詳らかに記入する傾向がある可能性などが考えられる。

有害事象を引き起こしたとされる第一被疑薬は、患者の原疾患及び薬物治療の状況を反映する。異なる報告者は異なるタイプの患者の報告を行っており、報告に現れる第一被疑薬もそれに応じて異なっていた(表 12)。さらに、第一被疑薬の過去の副作用発現プロファイルを手掛かりに「未知」の有害事象の報告されやすさを見たところ、薬剤師やその他の医療従事者と比べ、消費者は未知の有害事象(ラベルに記載されていない有害事象)を報告しやすいことも分かった(表 15)。この結果は、消費者が事前に被疑薬の副作

用を薬剤のラベルや情報サイトで確認し、未知の有害事象を優先的に報告する行動を取る傾向があるという可能性、あるいは、消費者はラベルに載らないような、取るに足らない有害事象を報告しがちであるという可能性を示唆する。

報告に要した日数は、薬剤師やその他の医療従事者による報告と比べ、消費者報告では中央値ベースで6-18日長かった。報告までの日数は、発生した事象の様態(発見の困難さ、因果評価の困難さ、事象の緊急性、被疑薬の特徴など)、及び、報告者の側の要因(動機の強さ、報告への慣れ(過去の報告経験))によって決まると考えられる。後者の影響を直接確認することは困難だが(自発報告の経験の有無等についての調査が必要となる)、前者を調整した上でのばらつきを分析することで、間接的な手がかりを得ることは可能である。

報告書の各項目の記入率についても報告者のタイプによって大きなばらつきが見られた。消費者報告における記入率は、有害事象発生日以外のすべての項目において医療従事者報告の記入率と同程度以上であった(表 16)。特に、体重、併用薬の記入率が消費者で顕著に高かったことは、過去の研究では指摘されてはいない結果である。体重の記入率が消費者と医師で高く、薬剤師とその他の医療従事者で低かったのは、体重という情報の入手の容易さが直接に反映していると考えられる。併用薬の記入率が医療従事者と比べ消費者で高かった理由としても、併用薬の情報入手の容易さ(患者本人が最も正確に併用薬を把握しているのは当然である)が第一に挙げられるが、他にも消費者が医療従事者よりも漏れなく几帳面にすべての情報を記載する一般的な傾向がある(逆に、知識の豊富な医療従事者は報告する症例・情報の取捨選択をする傾向がある)からかもしれない。今回観察された結果は、各項目の記入率のばらつきが項目の情報的特質と報告者の環境の関係下で生じる可能性を示唆しており、さらに分析を進めることで報告のメカニズムの一部を明らかにすることができると考えられる(第4章参照)。

3.4.3 有害事象が自発報告される過程とメカニズム：記述的分析からの推察

ここまでの有害事象自発報告の記述的な分析から、有害事象発生から報告提出までの過程で報告者の判断にどのような因子が影響を与えうるのかを推察した結果を図 20 に示した。

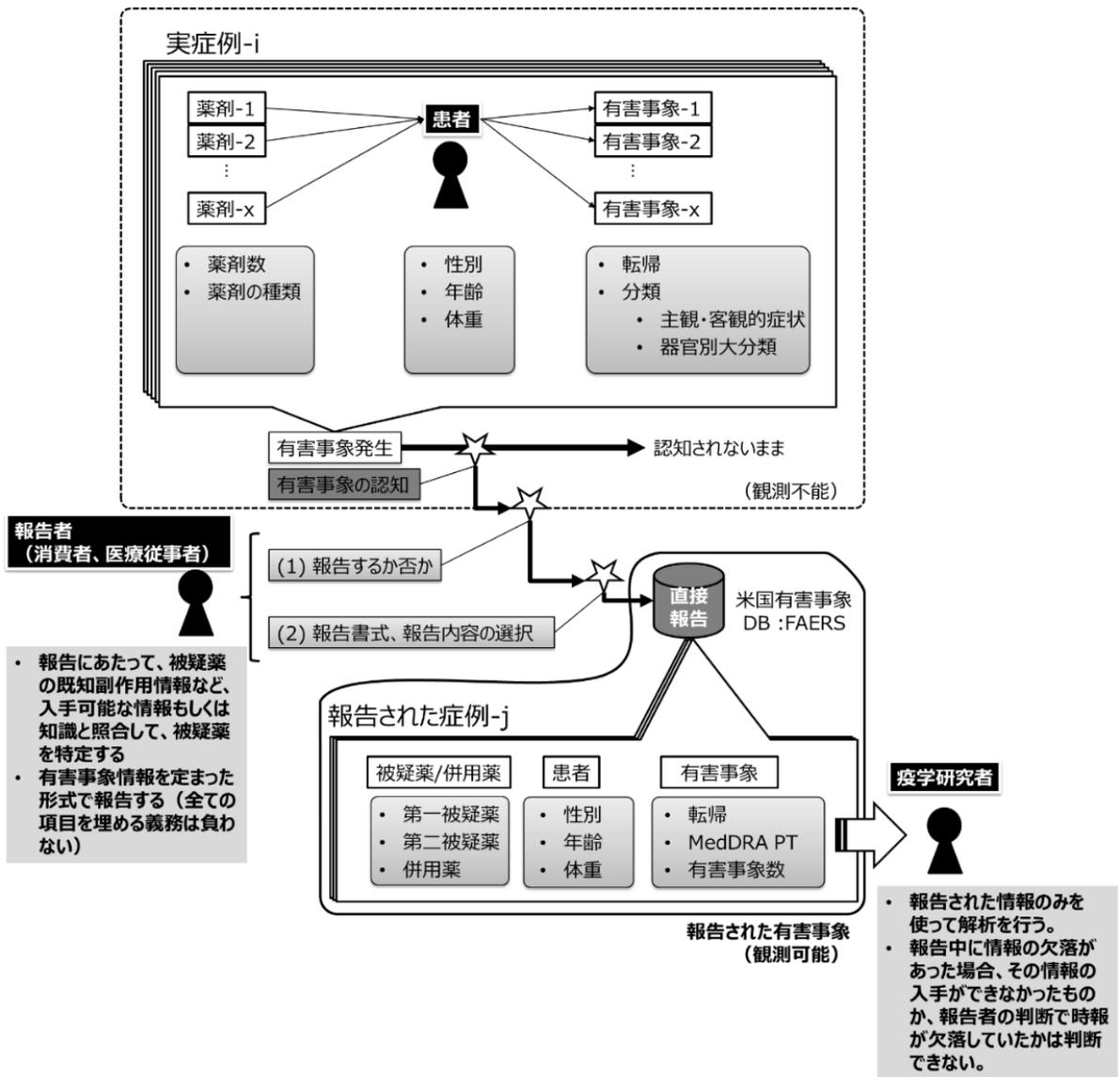


図3 (再掲) 自発報告者による有害事象報告がFDAに届くまで過程 (概念図)

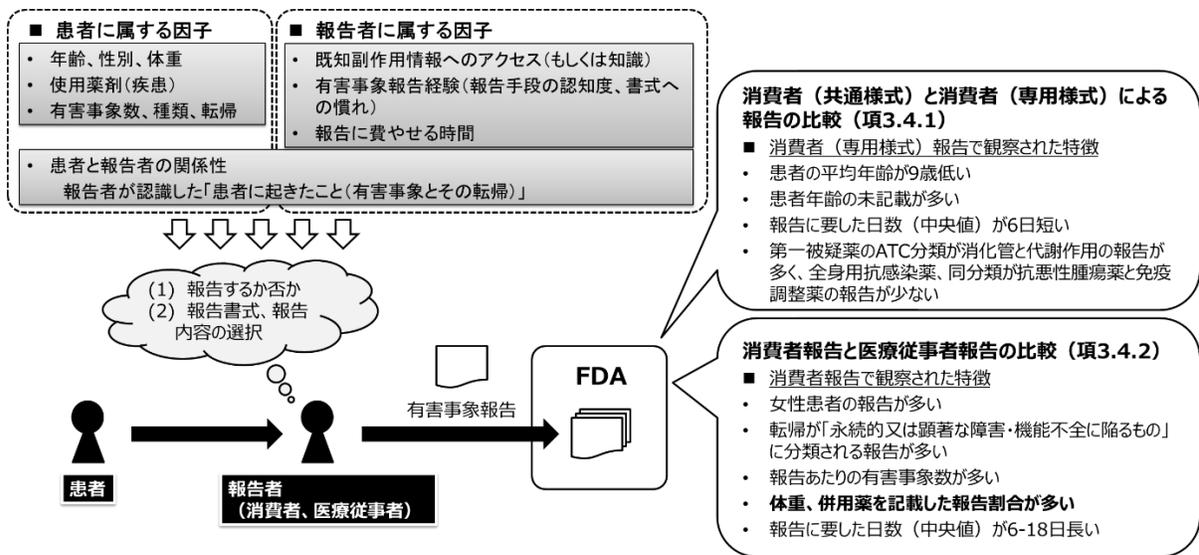
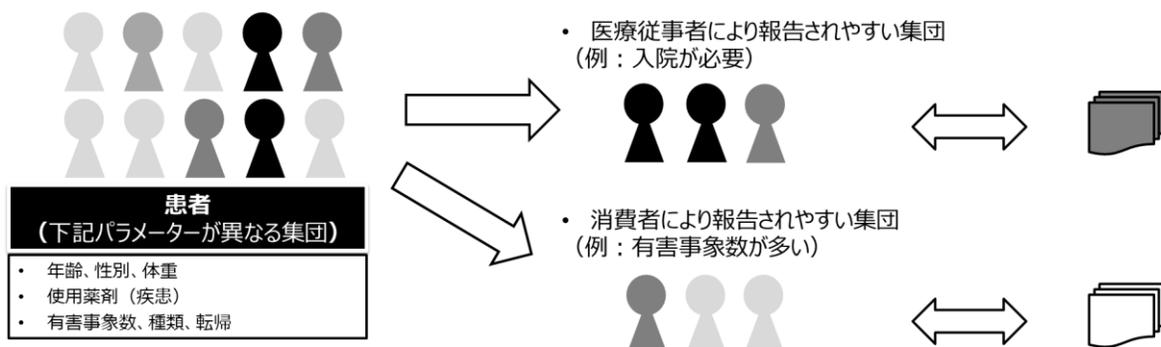


図 20 自発報告者に影響を及ぼす因子 (図 4 改変)

従来からの共通書式 FDA3500 を利用した報告と新しい消費者専用書式 FDA3500B を利用した報告の比較(3.4.1 項)、そして、消費者と医療従事者の報告の比較(3.4.2 項)から、最終的に規制当局に到達する有害事象報告全体の内容・質は、報告者の報告行動に大きな影響を受けていることが明らかになった。あらためて確認するまでもなく、(1) 報告する事象(患者・薬剤・有害事象のセットで定義されるイベント)を選択するのは報告者であり、(2) 選択した事象をどのように報告するかを決めるのも報告者である(図 21)。(1)と(2)のメカニズムが同定できれば、安全性当局やデータベースのユーザーは、受け取ったすべての自発報告から「逆算」して、医療現場で実際に起きていることを正しく推察・推定できる。(厳密に言うと「逆算」を行うには、(1)と(2)に加えて、(3) 誰かが「報告者になる」メカニズムも同定しなければならない。)

(1)の「報告者による事象の選択」が起きていることはここまでの分析から明らかだが、そのメカニズムを明らかにするためには、たとえば、医療現場で起きている「すべての有害事象」を収集し、その中で報告者がどれを選び出すかの観察研究が必要となる(本研究のサンプルでは不可能である)。一方(2)の「選択された事象の報告の仕方の決定」のメカニズムは、患者・疾患、薬剤などの背景を調整した回帰分析の手法により、ある程度明らかにすることができる。

(1) 患者の置かれた環境（患者と報告者の関係性）が報告者のタイプ（報告ルート）を決定している



(2) 報告者の有害事象の捉え方の違いが、有害事象報告内容に影響を及ぼしている（報告者によるフィルター）

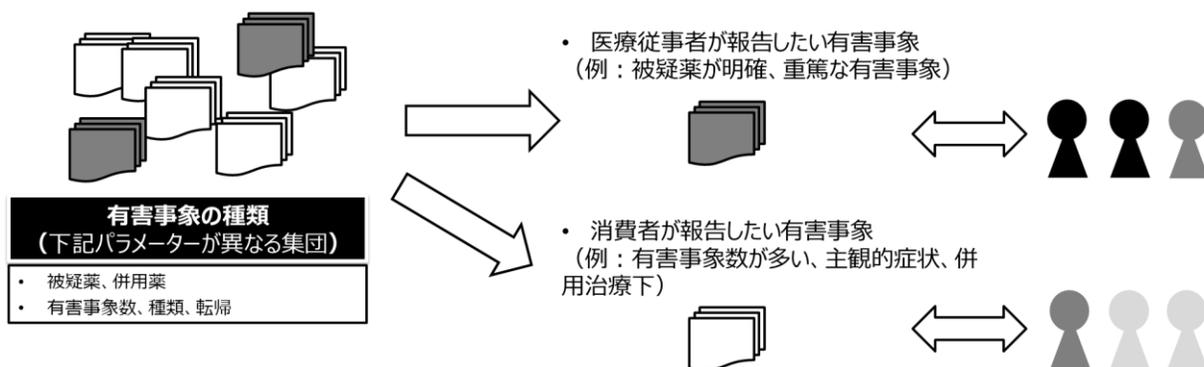


図 21 報告者のタイプごとに異なる有害事象報告が生まれるメカニズムの可能性

たとえば、報告の記入率の分析から、未知の有害事象が消費者からの報告でより多く含まれるという結果が得られている。原疾患の違いや使用薬剤の違いを調整した上で、なおこの結果が観察されるとすれば、消費者に特徴的な報告行動があることの（すなわち (2) の）間接的な証拠となる。報告の仕方の差異を生む具体的なメカニズムとしては、たとえば上の記入率の例では、「消費者は薬剤に関する職業的知識が乏しく、報告に際して被疑薬の副作用（既知の副作用）を念入りにラベルにて確認し、その上で未知の有害事象を優先的に報告する傾向がある」とする仮説や、「医療上重視されない軽微な有害事象を消費者が逐一報告してしまう傾向がある」とする仮説などが考えられる。

こうした具体的なメカニズムを一般化した結果が図 22 である。「報告者がどのように事象を報告するか」は、突き詰めれば「報告者は、ある項目についてどの情報を選択するか(記入しないという選択肢を含む)」ということである。報告者がある項目を記入するか否かは、最も単純化されたモデルでは、「報告することの効用」が「報告のための費用」を上回るかどうかで決まる。自発報告には金銭的な報酬はないため、「報告することの効用」は、社会貢献による満足感が主であり、満足感の程度は報告動機の強さと正に関係すると考えられる。特に「危険・未知・稀な副作用」の報告は高い満足感をもたらすかもしれない。一方、「報告のための費用」は、情報収集・アクセス費用、報告の記入時間、因果関係特定などの機会費用と正の関係があると考えられる。これら効用・費用が実際の自発報告の際にどのような大きさになるかは、発生した事象(患者・疾患・薬剤・有害事象(とその帰結))と報告者の性質(患者との関係を含む)と環境で決まる。

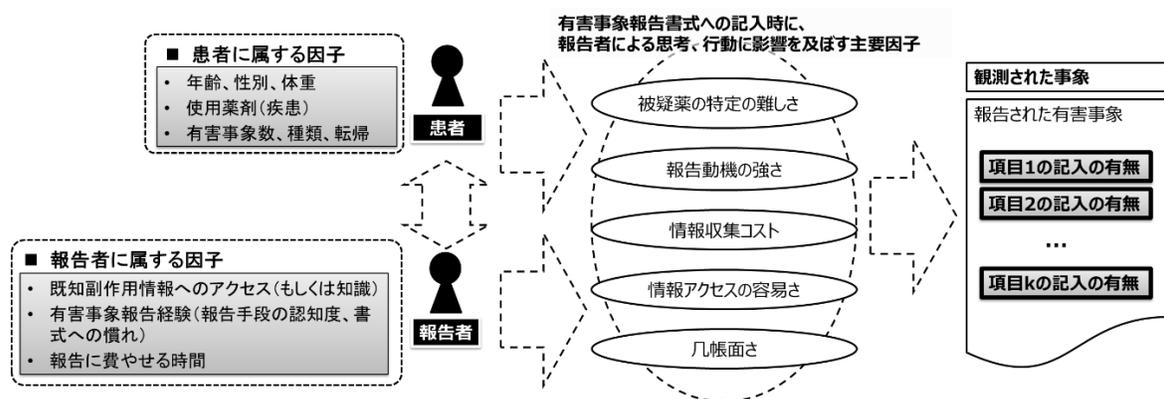


図 22 有害事象自発報告の生成モデル

3.5 本章のまとめ

米国 FAERS データベースに含まれる有害事象自発報告の基本的な特徴が、本章の記述的な分析から明らかになった。特に医療従事者からの報告との比較において、米国の消費者からの報告は、いくつかの点（報告される患者性別、報告症例の転帰、報告頻度の高い有害事象、報告に要した日数）で、欧州における自発報告の特徴と類似した特徴を有していた。

報告者タイプ・報告の書式・報告内容の間に観察された特徴的な関係は、報告者が有害事象を検知し、報告書を作成、提出するまでの報告行動が何に影響されるかを示す(図 3)。報告過程で報告者は、有害事象を報告するか否か、どの報告書式を用いるか、収集可能な情報をどこまで収集するかなどを判断する。自発報告では報告者は(法的な)報告義務を負ってはおらず、何をどこまで報告するかは報告者個人の判断による。すなわち、報告された内容(のばらつき)を適切なモデルを適用して分析することで、米国における有害事象報告者の報告行動の特徴(ある特定の状況で報告者が何をどこまで報告するか)を見出すことができるはずである。

次章では、報告された内容と報告者・報告状況の関係を FAERS データベースのサンプルから探り、見つかった関係を本章で作成した有害事象報告生成モデル(図 22)によって適切に解釈しうるかを検討する。

4 有害事象自発報告における報告者の報告行動の特徴の探索

4.1 背景と目的

2016年時点での集計結果から、米国の有害事象自発報告は、報告者のタイプごとに内容・様態にばらつき(偏り)があることが分かった。自発報告は文字どおり報告者の自発的行為を期待する仕組みである。多様な背景の報告者が自らの動機、リソース制約などに従って報告を行うため、内容のばらつきが生じるのは当然である。観察されたばらつきが生じる原因を統計学的手法により探索することにより、米国の報告者の報告行動の特徴を明らかにできる。

ある報告者からの報告内容は、(1) 報告者が目にする事象(例:患者集団・疾患、薬剤、有害事象)、及び、(2) 報告者の特性・報告環境(例:情報へのアクセス環境)の組み合わせを反映すると考えられる。有害事象発生から報告の完了までの過程は、有害事象が報告者に認知される段階、報告するか否かの判断を行う段階、報告を実際に書式に記入し、提出する段階からなる(図2、図3)。それぞれの段階で(1)及び(2)が報告内容の選択と関係しているはずである。

報告内容のばらつき(偏り)を上記の(1)及び(2)によって説明するため、筆者は「(患者)体重」、「併用薬」、「第二被疑薬」の記入率に着目した。これらの項目の記入率は報告者タイプによってかなり異なっており、報告者タイプ固有の要因の影響を受けていることは明らかである。また以下に述べるとおり、これら三つの項目は報告動機や報告コストの観点からの性質が大きく異なる。これら三つの項目を同時に分析し、その結果(回帰係数)を比較することにより、項目の性質の違いと記入率が関係を示す要因の違いを結び付けた解釈が可能になる(図24)。

報告項目「患者体重」は患者個人に近い情報で、記入するのに専門的な知識は不要である。患者体重の記入有無は、主に患者の個人情報へのアクセスの容易さを反映すると考えられるが、報告動機の強さ、報告者の几帳面さも反映する可能性がある。

報告項目「併用薬」は、患者本人が最も正確に把握しうる情報ではあるが、併用薬が複数ある場合（一般薬や「健康食品」を服用している場合も含む）にはそのうちのどれを報告するかなどの判断が必要になる。そうした判断は一般人と専門家で異なる可能性が高い。たとえば有害事象の原因が第一被疑薬であることが十分に確からしい場合は、医療従事者は併用薬の記入を省略するかもしれない。有害事象の原因が第一被疑薬であることの確からしさが低い場合（例：既存のラベルに観察された有害事象が載っていない場合）には、併用薬の報告動機が高まる可能性がある。多数の薬剤を服用している患者についてすべての薬剤名を記入・入力する負担は大きく、報告者の報告動機の強さや記入欄を全て埋める几帳面さとも関係する。

報告項目「第二被疑薬」は、第一被疑薬だけを有害事象の原因と特定することが不適切な場合や複数の薬剤が併せて（相互作用、相乗作用などにより）原因となっている可能性がある場合に記入される。第二被疑薬の記入には疾患・薬剤の副作用等のより深い専門知識が必要とされることが考えられる。消費者では、そのような知識を得るためには医薬品データベース等を活用する必要があるかもしれない、公開されている医薬品情報へのアクセスの容易さ（インターネット環境など）が第二被疑薬の記入に影響を与える可能性がある。なお、第二被疑薬が未記入の場合には、患者が単一の薬剤のみ服用していた場合と、複数の薬剤を服用していたが報告者の判断の下第二被疑薬が記入されなかった場合があるが、両者を識別するフラグは FAERS データベースには存在しないため、本分析では両者を識別せずに取り扱った。

本章における分析は、具体的には、性質の異なるこれら三つの項目の記入率を目的変数、報告者タイプ（報告者のダミー変数）、患者の原疾患、薬剤の種類、発生した有害事象、有害事象の帰結などを説明変数とした回帰分析の手法により行う。

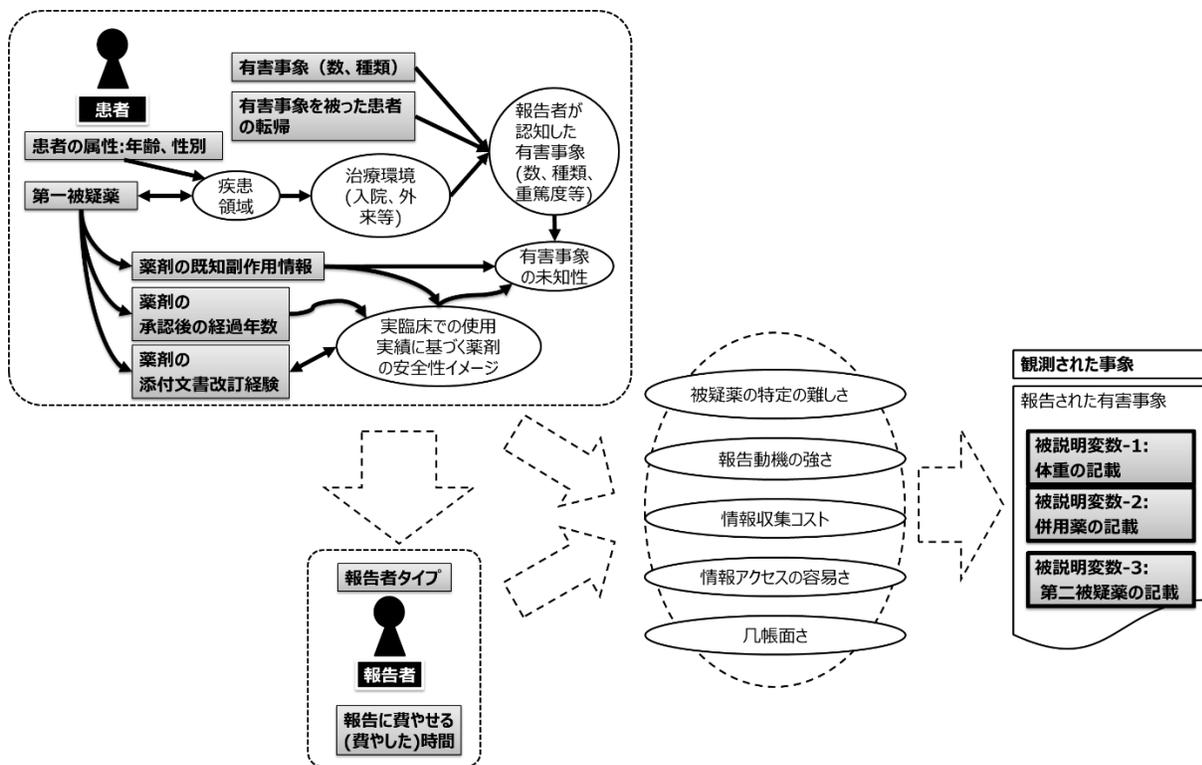


図 23 報告者の思考（各項目の記入行動）に影響を及ぼす因子との関係（図 22 改変）

図中の矢印は本モデルにおける因果の向きのみを表わし、影響の正負は図中に示していない。

4.2 方法

4.2.1 データセット

2016年第1四半期及び第2四半期にFDAに提出された自発報告25,814件のうち、分析に用いる説明変数(4.2.2項参照)のいずれにも欠失がない報告9,262件を本章の解析に用いた。回帰分析で用いる説明変数と目的変数の相関を確認するため、説明変数のうちカテゴリー変数の各要素でグループ分けした場合の患者体重、併用薬、第二被疑薬の報告率を調べた。説明変数のうち非カテゴリー変数については、各説明変数の値と患者体重、併用薬、第二被疑薬記入の有無の関係をプロットした。2群間の差の検定には、ピアソンのカイ二乗検定もしくはウィルコクソン順位和検定を使用した。多重性を考慮し、p値の閾値には0.001を用いた。

4.2.2 回帰分析

(1) 回帰分析モデル

体重、併用薬、第二被疑薬の記入の有無をそれぞれ目的変数とし、報告者のタイプ(報告者の職業、書式別カテゴリー)、第一被疑薬の安全性情報に関連する因子、患者のタイプ(患者年齢、患者性別)、その他背景因子(報告に要した日数、有害事象数)を説明変数とする混合効果ロジスティック回帰モデルを採用した(分析モデル1)。患者の疾患と治療を合わせて調整するため第一被疑薬をランダム効果変数とし、発生した有害事象の特徴を調整するため有害事象のMedDRA SOC分類を固定効果変数として用いた。

有害事象の転帰は、有害事象の重篤度とともに、入院・追加治療の実施など患者が受けた措置も表す変数となる。有害事象の転帰は、有害事象の種類や治療領域と関係の強い変数と考えられるため、有害事象の種類と同時に一つのモデルに投入すると多重共線性及び過剰適合の問題が発生する可能性がある。そこで、上の分析モデル1と、同モデルに有害事象の転帰を加えたモデル(分析モデル2)の分析結果のAICの比較を行うこととした。

回帰分析には R (ver. 3.4.4、<https://www.r-project.org>) を用いた。サンプルサイズが 9,306 と比較的大きいことを考慮し、各説明変数の係数について $p < 0.001$ の場合に有意とみなした。説明変数のうち、「報告に要した日数」は対数変換後に標準化した数値を、その他の非カテゴリー変数は標準化した数値を回帰分析に用いた。

分析モデル 1 :有害事象の転帰を考慮しないモデル

$$\text{Logit}(p_p) = b_0 + b_1 X_{ij}^{\text{reporter}} + b_2 X_{ij}^{\text{patient}} + b_3 X_{ij}^{\text{safety}} + b_4 X_{ij}^{\text{bk}} + \mu_j + \varepsilon_i$$

分析モデル 2 :有害事象の転帰を考慮したモデル

$$\text{Logit}(p_p) = b_0 + b_1 X_{ij}^{\text{reporter}} + b_2 X_{ij}^{\text{patient}} + b_3 X_{ij}^{\text{safety}} + b_4 X_{ij}^{\text{outcome}} + b_5 X_{ij}^{\text{bk}} + \mu_j + \varepsilon_i$$

分析モデル 3-9 :分析モデル 2 をベースに報告者のタイプと各説明変数間の交互作用を考慮したモデル

$$\text{Logit}(p_p) = b_0 + b_1 X_{ij}^{\text{reporter}} + b_2 X_{ij}^{\text{patient}} + b_3 X_{ij}^{\text{safety}} + b_4 X_{ij}^{\text{outcome}} + b_5 X_{ij}^{\text{bk}} + b_6 X_{ij}^{\text{reporter}} X_{ij}^{\text{each}} + \mu_j + \varepsilon_i$$

i : 報告、 j : 第一被疑薬名

X^{reporter} : 報告者のタイプ (報告者の職業、書式別カテゴリー)

X^{patient} : 患者のタイプ (患者年齢、患者性別)

X^{safety} : 第一被疑薬の安全性情報に関連する因子

X^{outcome} : 有害事象の転帰

X^{BK} : その他の背景因子 (報告あたりの有害事象数、有害事象の種類、報告に要した日数)

X^{each} : 患者年齢 (分析モデル 3)、患者性別 (分析モデル 4)、未知有害事象の割合 (分析モデル 5)、ラベル改訂経験 (分析モデル 6)、承認後経過年数 (分析モデル 7)、報告に要した日数 (分析モデル 8)、有害事象数 (分析モデル 9)

μ : 変量効果 (第一被疑薬)

ε : かく乱項

(2) 目的変数

患者体重、併用薬、第二被疑薬の各項目の記入の有無をそれぞれ別の目的変数に設定した。各項目について記入があった場合を1、記入がなかった場合を0とした。これら三つの目的変数についてそれぞれ回帰分析を実施した。

(3) 説明変数

回帰分析に用いた説明変数を表 18 に示す。報告中の全有害事象のうち未知有害事象の占める割合、レベル改訂経験、承認後の経過年数、報告に要した日数は前章と同じ方法で算出した(3.2.4 項参照)。

報告内容が報告者ごとに大きく異なることは前章の分析から明らかであり、報告者タイプのダミー変数を用いた。これらダミー変数は、他の説明変数では十分に説明しきれない報告者タイプ固有の影響、たとえば、患者と報告者の関係(報告者としての消費者の多くは患者本人である)、能力・性質(専門的知識の程度、几帳面さ等)、報告動機、報告環境などを表すと想定した。また、報告者タイプと他の変数の交互作用の確認も行った(補遺 6.4 節、表 26、表 27、表 28)。

上述のとおり、本モデルにおいては患者の疾患は第一被疑薬の種類を変数として用いることで調整しているが、患者の治療環境(入院か外来かなど)や重症度については当該変数で調整することはできないため、それらの影響の一部は報告者のタイプを通じて現れている可能性がある。

発生した有害事象は多種多様で変数化して調整に用いることはできず、有害事象の MedDRA の器官別大分類 SOC レベル 27 分類によって調整を行った(

表 19)。複数の有害事象が報告された症例、たとえば、SOC1、SOC2、SOC3 に分類される有害事象を含む症例では、SOC1、SOC2、SOC3 を全て1とし、その他の SOC ダミーは 0 とした。発生した有害事象を詳細に(たとえば MedDRA の基本語 (preferred term) レベルで) 表現することの意義は大きい、一方でそのような取扱いは、技術上の困難さに加えて、基本語レベルの体系の問題(事象の言語表現の多様さ等を含む)を背負い込むことになる。また、表現の詳細さゆえにいくつかの要因間の関係の直感的な解釈もほぼ不可能となる。そこで本分析では有害事象を MedDRA の期間別大分類(SOC 分類)を用いた。有害事象の重篤度については有害事象の転帰で表されている。

「報告に要した日数」以外の説明変数は、報告者による書式への記入以前に確定する外生変数であると判断した。「報告に要した日数」は、報告内容と同時的に決まる(内生性がある)変数である可能性があるため、同変数の有無でモデルの他の変数の係数が大きく変動しないことを確認した。

表 18 回帰分析に用いた説明変数

分類	説明変数	モデルへの組み入れ方法
報告者のタイプ	「報告者の職業」： 消費者（共通書式）、消費者（専用書式）、薬剤師、医師、その他の医療従事者	固定効果
患者のタイプ	「患者年齢（年）」* 「患者性別」：男性、女性	
第一被疑薬の安全性情報	「未知有害事象の割合（報告中の全有害事象のうち、未知（ラベル未記載）の有害事象の割合）」*： 0.0-1.0 の範囲の連続値 「ラベル改訂経験」：有、無 「承認後の経過年数」：5 年以上、5 年未満	
有害事象の転帰	「有害事象の転帰」： 死に至るもの、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要なもの、治療が必要なもの、永続的又は顕著	

な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すもの、その他の医学的に重大な状態、上記以外（非重篤）

その他の背景因子	「報告あたりの有害事象数（個）」* 「有害事象の種類（SOC 分類、表 19 参照）」 「ln（報告に要した日数（日）」*	
疾患領域、治療環境	「第一被疑薬の種類」	変量効果
報告者タイプとの交互作用	「報告者の職業」とそれ以外の変数の交互作用	固定効果

* 非カテゴリー変数

表 19 MedDRA SOC 分類

略号*	SOC コード	分類名 (日本語)
SOC1	10021881	感染症及び寄生虫症
SOC2	10029104	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)
SOC3	10005329	血液及びリンパ系障害
SOC4	10021428	免疫系障害
SOC5	10014698	内分泌障害
SOC6	10027433	代謝及び栄養障害
SOC7	10037175	精神障害
SOC8	10029205	神経系障害
SOC9	10015919	眼障害
SOC10	10013993	耳及び迷路障害
SOC11	10007541	心臓障害
SOC12	10047065	血管障害
SOC13	10038738	呼吸器、胸郭及び縦隔障害
SOC14	10017947	胃腸障害
SOC15	10019805	肝胆道系障害
SOC16	10040785	皮膚及び皮下組織障害
SOC17	10028395	筋骨格系及び結合組織障害
SOC18	10038359	腎及び尿路障害
SOC19	10036585	妊娠、産褥及び周産期の状態
SOC20	10038604	生殖系及び乳房障害
SOC21	10010331	先天性、家族性及び遺伝性障害
SOC22	10018065	一般・全身障害及び投与部位の状態
SOC23	10022891	臨床検査
SOC24	10022117	傷害、中毒及び処置合併症
SOC25	10042613	外科及び内科処置
SOC26	10041244	社会環境
SOC27	10077536	製品の問題

* 略号は便宜のため著者が付した。

(4) 各説明変数に係る仮説(分析モデルにおける予想)

回帰分析に先立って、これらの説明変数と三種類の目的変数の関係に関する仮説(予想)を立てた。仮説作成においては図 24 のモデルを念頭においた。

ある項目を記入するか否かは、「記入することの効用」が「記入のための費用」を上回るかどうかで決まる。「記入することの効用(満足感)」は報告動機の強さ(例:危険・未知・稀に思える副作用の報告)と正に関係する。「報告のための費用」は、情報収集・アクセス費用、報告の記入時間、因果関係特定などの機会費用と正の関係がある。これらの効用・費用は、実際に発生した事象と報告者の性質・環境の下で現実化する。

分析に用いた三つの項目の記入率は、有害事象の発生状況(図 24 の「AE の発生状況 i_j 」)、報告者のタイプ(「選ばれた報告者 j 」)、両者の関係で決まる記入を促す(あるいは阻害する)要因(1-5 の要因 ij)、そして項目ごとに異なる各要因の重みづけ(「 W_{1k} - W_{5k} 」)で決まると考えられる。

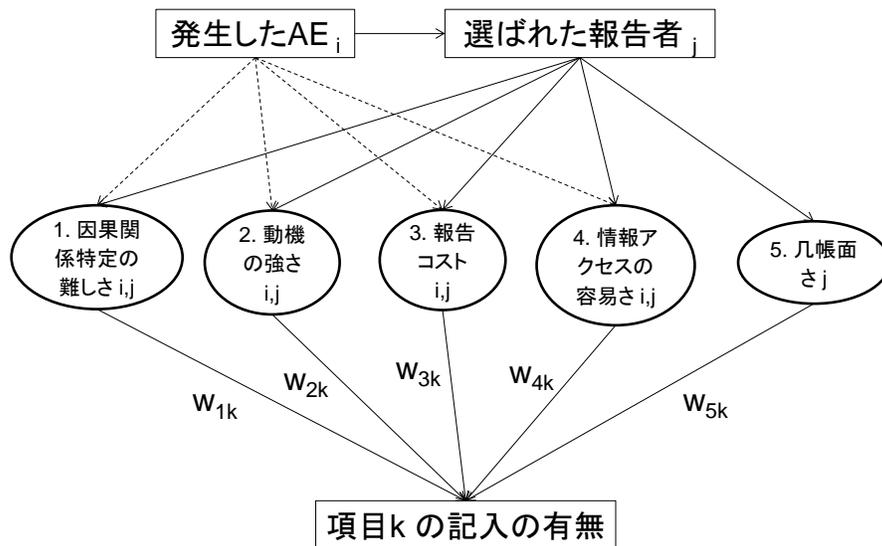


図 24 本分析で用いた回帰モデルの結果を解釈するための概念図

AE: adverse event, W_{ab} : 要素 a の項目 b 記入における重みづけ

(a) 報告者のタイプ(職業)

この変数は「報告者のタイプが関係する要因の影響すべて(他の説明変数で説明可能な部分を除く)」を表す変数であり、回帰係数の方向を理論的に予測するのは難しい。第3章の集計で見られた傾向は回帰分析でも残る可能性は高い。

報告者タイプ「消費者」では、患者個人情報へのアクセスが他のタイプより容易なことが多いと考えられるため(報告者が患者本人であることが多いため)、「患者体重」の記入状況と強く正に関係すると予想される。「患者体重」の平均的な記入率は、消費者では薬剤師、医療従事者と比べ高かった(表16)。

「併用薬」の記入率については、報告者タイプ「消費者」と正に関係すると予想する。薬剤の知識が医療従事者に比べて乏しい消費者が、職業的知識に基づく取捨選択の判断をせずに、すべての併用薬を記載する可能性があり、また消費者は一般に報告動機が強く、情報収集コストが低いからである。消費者の平均的な併用薬の記入率は医師に比して高かった(表16)。

「第二被疑薬」については、報告者の専門的知識の有無が因果関係の判断のコストと関係することが予想されるが、報告者の専門的知識が本項目の記入を促すのか、逆に妨げるのかは予想が難しい。

(b) 患者の属性

i. 患者年齢

報告対象となる患者の年齢が直接に報告者の記入行動に影響を与えるとは考え難く、また、報告者の年齢と記入行動の関係についても一般的な仮説を立てることは難しい(たとえば「高齢者ほど几帳面に情報を記入する」といった一般則はない)。が、仮に何らかの関係が存在するとすれば、報告者の年齢が患者年齢と一致することが多い消費者からの報告において(交互作用として)観察されるかもしれない。

たとえば「高齢者ほど多くの薬剤を服用するため、併用薬・第二被疑薬の記入率が高くなる」といった、交絡因子等を介した疑似的な関係が見られる可能性はある(本研究ではそのような関係を識別できない)。

ii. 患者性別

有害事象の発生リスクに性差があり、女性患者についての報告が多いことが明らかになっている⁴⁴⁻⁵¹ものの、各項目の記入率が報告対象患者の性別と直接関係するとは考え難い。患者の性別は、患者年齢と同様に、患者の疾患、受けている治療等と関係するため、隠れた交絡因子のせいで見かけ上の関係が見られるかもしれない。本分析では患者背景を調整する変数として用いている。

(c) 第一被疑薬の安全性情報に関する因子

単一薬剤による治療の場合はその薬剤が必然的に第一被疑薬となるが、複数の薬剤を併用している場合にはそれらの中から第一被疑薬、第二被疑薬、併用薬を報告に際して選定しなければならない。第一被疑薬の特定が難しい場合は、第二被疑薬や併用薬を記入する確率が高まる可能性がある。

i. 報告中の未知の有害事象の割合

第一被疑薬の副作用として既に知られている有害事象を報告するケースは、被疑薬の特定が容易である(と報告者が判断する)ため、第二被疑薬、併用薬は記入されにくい(省略されやすい)と考えられる。患者体重の記入と未知の有害事象の割合の間には明確な関係は観察されないと考えた。

ii. ラベル改訂経験

米国の先行研究⁵³では、薬剤承認直後のラベルの **Boxed warning** セクションに記載のあった薬剤は、市販後に安全性上の懸念から市場から撤退する可能性が高いことが明らかとなっている。市販後に発覚した安全性上の懸念は、承認直後にラベルに記載されていた副作用とは異なるものであることが多かった。ラベルの安全性情報に関するセクション、特に **Boxed warning**、**warning**、**contraindication** セクションに改訂の多い薬剤は市販後の安全性についての懸念が大きい薬剤という認識が生じて当然である。この認識が、消費者と医療従事者の間で異なるのかどうかは興味深い問題である。

副作用の出やすさを表わす指標と考えられる第一被疑薬のラベル改訂経験は、特にそれが何らかの形で報告者に伝わっていれば、「第一被疑薬こそが有害事象を引き起こした要因である」と報告者が確信する可能性を高め、第二被疑薬の報告率を低下させると予想した。患者体重や併用薬の報告率に対しては直接的な影響はないと推測した。

iii. 承認後の経過年数

新薬の予期せぬ重大な副作用は上市後数年の間に出ることが多く、市販後の経過年数が長い薬剤には「長年の使用実績で安全性に大きな問題の無い薬剤」とのイメージが付与され得る。一方で、薬剤に関する安全性情報の蓄積は、投薬された患者数に比例すると考えられる。上市後の年数が大きい薬剤ほど、承認後の経過年数とともに(承認時のラベルに未掲載の)有害事象がラベルに追記され、時には警告欄が新設されるなど、薬剤の危険性が周知される可能性は高まる。

(d) 有害事象の転帰

有害事象の転帰は有害事象の帰結の重大さを表わすとともに、有害事象が医療・社会の中でどのように位置づけられたかを示す。一般に、重大な転帰は報告価値が高いと判断されるため、全項目を記入する確率を高めうる因子となるが、「患者死亡」という転帰は報告者が患者ではないという状況を直接に表しており、患者情報へのアクセスが断たれることによる記入率の低下が生じるかもしれない。

(e) その他の背景因子

報告あたり有害事象数、有害事象の種類、報告に要した日数は、報告者の判断や行動と関連の深い背景情報と考えられるため、モデルに投入した。

i. 報告あたりの有害事象数

有害事象の数は、患者に起きた事象の複雑さ・重大さなどを表す変数であり、報告の動機の強さと正に関係する。さらにこの変数は、報告コスト(情報収集、報告の記入に要する時間と労力)や報告者の几帳面さなども間接的に表す可能性がある。有害事象数は、患者体重及び併用薬の記入との間には正の関係があり、また、それらの関係は第二被疑薬の記入との関係より大きい(第二被疑薬の記入には因果関係評価の情報環境などの方がより大きく影響する)と予想した。

ii. 有害事象の種類(SOC分類)

有害事象が発生する器官(部位)を表す変数は、単独ではなく、関連する他の変数とセットで有害事象発生の状況を調整するのに役立つと考える。むしろ有害事象発生器官は有害事象の大きな特徴であり、特定の器官に生じた有害事象報告で項目の記入様態が変わる可能性はある。

iii. 報告に要した日数

報告に要した日数は、有害事象の発生日から報告を行った日(としてデータベースに記載されている日)までの日数である。「報告書の提出をすっかり長期間忘れていた」などの事態が頻繁に生じていなければ、この期間は有害事象の認知、必要な情報収集、書式への記入・入力等のプロセスに要した期間であり、報告の費用と正に関係する。しかし、そうした(大きな)機会費用にもかかわらず、結果として当該報告は当局に提出されているという事実は、そうした報告における報告者の動機が強さを示すとも考えられる。項目の記入率とは正の関係が生じるかもしれない。

4.3 結果

4.3.1 予備解析

回帰分析に用いる各説明変数と目的変数との関係を把握するため、全報告を説明変数(カテゴリー変数)で分類した際の患者体重、併用薬、第二被疑薬の報告率、及び、患者体重、併用薬、第二被疑薬記入有無でグループ分けした際の説明変数(非カテゴリー変数)の分布を調べた(表 20、図 25 - 図 28)。結果、回帰分析に用いるデータセットにおいても、患者体重、併用薬の報告率が消費者報告で高いことが確認された。

患者性別が男性の有害事象報告は、女性の報告と比べ、併用薬報告率が低く($p<0.001$)、第二被疑薬の報告率が高かった($p<0.001$)。第一被疑薬の承認後の年数が5年以上の報告では、同5年未満の報告と比べ、患者体重、併用薬の報告率が高かった(順に、 $p<0.001$, $p<0.001$)。有害事象の転帰について、重篤な有害事象報告の患者体重報告率は、非重篤の報告と比べ高かった。重篤な有害事象報告の併用薬及び第二被疑薬の報告率は、非重篤の報告と比べ高いものもあれば低いものもあった。有害事象の種類をMedDRAのSOCレベルで分類したところ、患者体重報告率はSOC10(耳及び迷路障害)で92%と最も高く、SOC25(外科及び内科処置)で48%と最も低かった。併用薬報告率は、SOC10(耳及び迷路障害)で74%と最も高く、SOC3(血液及びリンパ系障害)で25%と最も低かった。第二被疑薬報告率は、SOC3(血液及びリンパ系障害)で39%と最も高く、SOC19(妊娠、産褥及び周産期の状態)で3%と最も低かった。

患者体重、併用薬、第二被疑薬記入ありの報告では、未知有害事象の割合が高く、報告に要した日数が長く、有害事象数が多い傾向があった。患者体重、併用薬記入ありの報告は、患者年齢が低い傾向にあった。

表 20 報告内容ごとに見た報告率

	N=	患者体重 の報告率 (%)	併用薬の 報告率 (%)	第二被疑 薬の報告 率 (%)
報告者の属性				
消費者（共通書式）	339	83	62	15
消費者（専用書式）	3,650	89	68	9
薬剤師	3,771	44	23	14
医師	581	94	24	30
その他の医療従事者	921	42	19	16
患者性別				
女性	4,845	67	50	11
男性	4,417	66	33	16
ラベル改訂経験				
無	5,549	75	41	15
有	3,713	53	43	10
承認後年数				
5 年未満	1,391	49	36	13
5 年以上	7,871	69	43	13
有害事象の転帰（重複あり）				
死に至るもの				
生命を脅かすもの	445	54	29	24
入院又は入院期間の延長が必要なもの	767	91	53	12
治療が必要なもの	2,919	85	36	24
永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	414	90	29	12
980	96	79	7	
先天異常を来すもの	10	70	50	20
その他の医学的に重大な状態	2,370	73	52	7
2,968	40	35	8	
上記以外（非重篤）				
有害事象の種類（重複あり）				
SOC1	734	72	40	29
SOC2	151	75	42	25
SOC3	404	86	25	39
SOC4	219	80	51	11
SOC5	35	83	46	20
SOC6	681	78	41	25
SOC7	1,566	79	58	10
SOC8	2,628	74	52	14

SOC9	413	82	64	9
SOC10	182	92	74	8
SOC11	630	81	46	22
SOC12	653	83	43	26
SOC13	1,137	82	48	21
SOC14	2,427	67	43	14
SOC15	89	78	52	20
SOC16	1,419	70	42	9
SOC17	1,238	77	59	10
SOC18	421	81	48	23
SOC19	39	82	46	3
SOC20	214	89	54	7
SOC21	23	52	70	30
SOC22	3,267	66	48	13
SOC23	1,464	77	47	22
SOC24	788	83	49	18
SOC25	287	48	45	16
SOC26	240	89	67	8
SOC27	587	81	60	6
該当なし	429	73	59	10
全報告	9,262	66	42	13

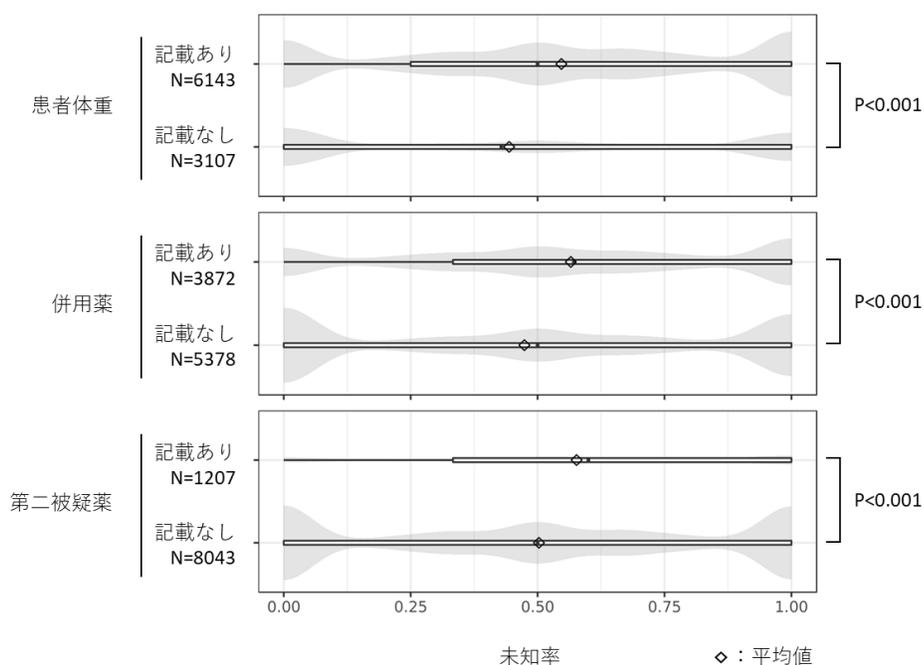


図 25 未知の有害事象の占める割合と記入有無との関係

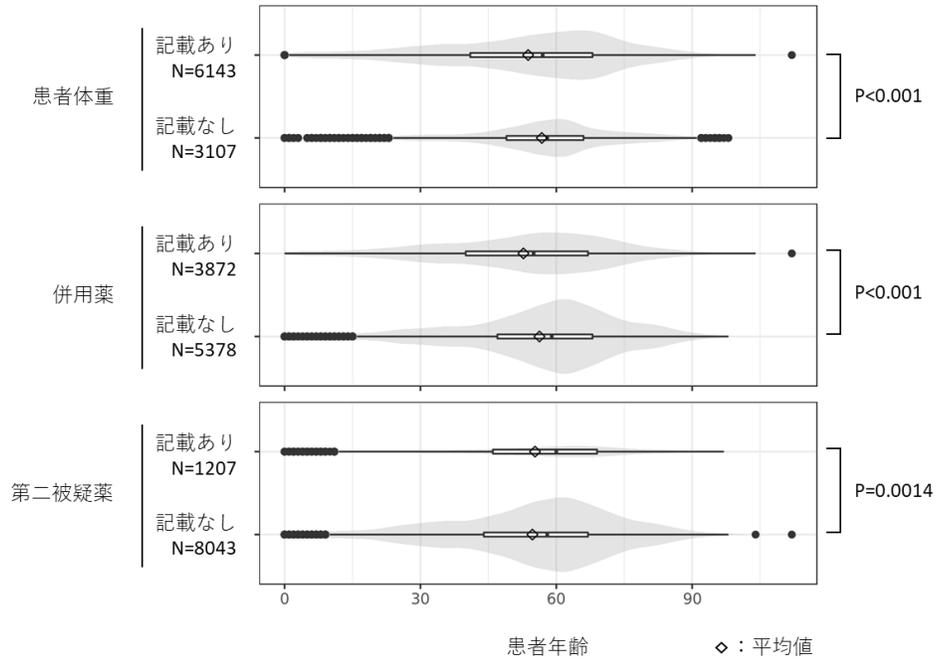


図 26 患者年齢と記入有無との関係

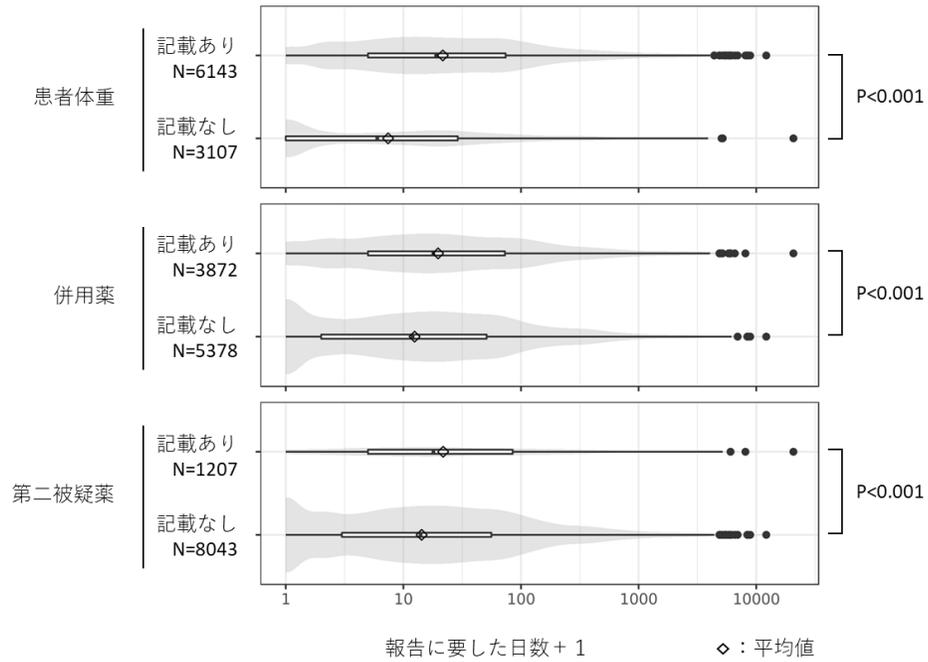


図 27 報告に要した日数と記入有無との関係

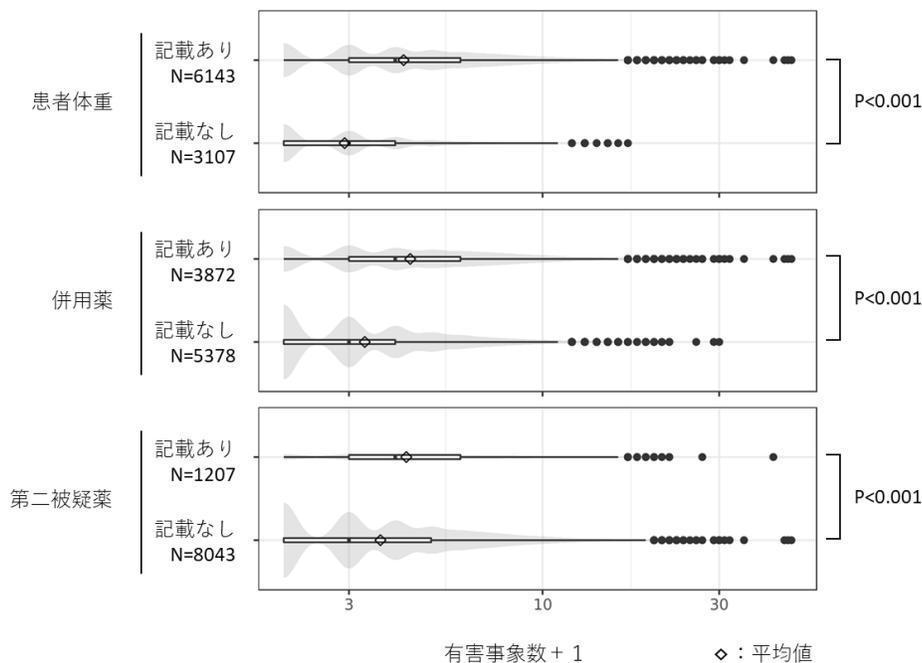


図 28 有害事象数と記入有無との関係

4.3.2 モデル選択

分析モデル 1 と 2 について回帰分析結果の AIC を表 21 にまとめた。目的変数が患者体重、併用薬、第二被疑薬の記入有無のいずれの回帰分析の結果においても、分析モデル 1 よりも、分析モデル 2 の AIC が小さい値を示した。また、分析モデル 1 と 2 の結果において、回帰係数の絶対値が 0.1 以上の数値で符号が反転しているなどの相違はなかった(後出の表 22、表 23 参照)。以上から、主たる結果の解釈は分析モデル 2 に基づいて行うこととした。

表 21 回帰分析モデルの比較

	目的変数	分析モデル 1	分析モデル 2
目的変数が各項目の記入有無の時の回帰分析結果の AIC	患者体重	5723.5	5517.9
	併用薬	9760.1	9693.6
	第二被疑薬	5677.4	5608.2

4.3.3 回帰分析の結果

三項目について、それらの記入の有無を報告者の属性、患者の属性、第一被疑薬の安全性情報、有害事象の転帰等に回帰した結果(偏回帰係数)を表 22(分析モデル 1)、表 23(分析モデル 2)、表 24(両モデルの変量効果変数の分散)に示した。

表 22 回帰分析の結果（分析モデル 1）

目的変数		患者体重記入の有無			併用薬記入の有無			第二被疑薬記入の有無		
説明変数		偏回帰 係数	標準誤 差	p 値	偏回帰 係数	標準誤 差	p 値	偏回帰 係数	標準誤 差	p 値
報告者タイプ (ベース=共通書式、 CN)	消費者（専用書式） （専用書式、UN）	0.056	0.22	0.80	0.20	0.14	0.15	-0.29	0.22	0.18
	薬剤師（PH）	-2.4	0.23	<0.001	-1.4	0.14	<0.001	0.59	0.22	0.0070
	医師（MD）	0.73	0.31	0.02	-1.4	0.18	<0.001	0.12	0.26	0.65
	その他の医療従事者 （OT）	-1.6	0.24	<0.001	-1.6	0.16	<0.001	0.63	0.24	0.0081
患者タイプ	年齢	0.048	0.092	0.60	0.049	0.059	0.41	-0.12	0.089	0.17
	性別、男性（ベ ース=女性）	0.49	0.085	<0.001	-0.42	0.056	<0.001	0.15	0.081	0.064
第一被疑薬 の安全性情 報	未知有害事象の割合	0.11	0.087	0.20	0.27	0.061	<0.001	0.50	0.089	<0.001
	ラベル改訂経験有り （ベース=無し）	-0.80	0.18	<0.001	0.10	0.095	0.28	-0.11	0.16	0.48
	承認後5年以上（ベ ース=5年未満）	0.33	0.27	0.22	-0.080	0.15	0.60	-0.027	0.24	0.91
	報告に要した日数	0.41	0.085	<0.001	0.046	0.056	0.42	0.50	0.084	<0.001

その他の背景因子	有害事象数	1.3	0.26	<0.001	0.44	0.13	<0.001	-0.028	0.17	0.87
	SOC01	-0.043	0.17	0.80	-0.11	0.10	0.27	0.61	0.13	<0.001
	SOC02	0.68	0.36	0.060	0.21	0.20	0.31	0.50	0.28	0.072
	SOC03	1.2	0.25	<0.001	-0.19	0.15	0.19	0.60	0.16	<0.001
	SOC04	-0.040	0.27	0.88	0.043	0.17	0.80	-0.34	0.28	0.22
	SOC05	-0.88	0.61	0.15	-0.42	0.44	0.33	-0.42	0.60	0.49
	SOC06	0.075	0.18	0.68	-0.21	0.11	0.061	0.67	0.14	<0.001
	SOC07	-0.27	0.14	0.053	0.098	0.085	0.25	-0.13	0.13	0.29
	SOC08	0.052	0.11	0.64	0.12	0.070	0.090	0.25	0.097	0.010
有害事象の種類	SOC09	-0.049	0.24	0.84	0.21	0.14	0.14	-0.16	0.22	0.47
	SOC10	1.2	0.48	0.012	0.48	0.22	0.027	-0.022	0.32	0.95
	SOC11	-0.13	0.18	0.47	-0.043	0.11	0.70	0.11	0.15	0.46
	SOC12	0.093	0.17	0.59	-0.035	0.11	0.75	0.66	0.13	<0.001
	SOC13	0.28	0.15	0.061	0.16	0.089	0.070	0.19	0.12	0.11
	SOC14	-0.031	0.12	0.79	0.049	0.072	0.49	0.085	0.10	0.40
	SOC15	-0.0059	0.42	0.99	0.42	0.26	0.11	-0.61	0.39	0.12
	SOC16	0.24	0.13	0.07	-0.068	0.085	0.42	-0.16	0.13	0.23
	SOC17	-0.050	0.15	0.74	0.25	0.090	0.0054	-0.14	0.14	0.31

SOC18	-0.031	0.20	0.88	0.081	0.13	0.54	0.27	0.16	0.098
SOC19	-0.38	0.68	0.58	-0.49	0.40	0.22	-2	1.20	0.089
SOC20	-0.033	0.31	0.92	-0.33	0.18	0.065	-0.44	0.34	0.20
SOC21	-1.7	0.74	0.020	1.3	0.55	0.015	1.1	0.60	0.075
SOC22	-0.28	0.10	0.0071	0.015	0.065	0.82	0.16	0.092	0.078
SOC23	-0.13	0.13	0.29	0.12	0.081	0.13	0.33	0.11	0.0018
SOC24	-0.078	0.16	0.63	-0.082	0.10	0.41	0.25	0.13	0.066
SOC25	-0.73	0.24	0.0022	0.27	0.15	0.076	0.20	0.22	0.36
SOC26	-0.31	0.32	0.32	-0.15	0.17	0.37	-0.26	0.29	0.38
SOC27	-0.37	0.18	0.039	0.25	0.12	0.032	-0.70	0.22	0.0014
定数項	3.0	0.38	<0.001	0.68	0.22	0.0019	-3.2	0.34	<0.001

第一被疑薬の種類（ランダム効果）で調整。

表 23 回帰分析の結果（分析モデル 2）

目的変数	説明変数	患者体重記入の有無			併用薬記入の有無			第二被疑薬記入の有無		
		偏回帰 係数	標準誤 差	p 値	偏回帰 係数	標準誤 差	p 値	偏回帰 係数	標準誤 差	p 値
報告者タイプ	消費者（専用書式） （専用書式、UN）	0.098	0.23	0.66	0.18	0.14	0.19	-0.21	0.22	0.35

(ベース=共通書式、CN)	薬剤師 (PH)	-2.5	0.23	<0.001	-1.3	0.14	<0.001	0.49	0.22	0.03
	医師 (MD)	0.65	0.31	0.039	-1.3	0.18	<0.001	0.05	0.26	0.85
	その他の医療従事者 (OT)	-1.6	0.25	<0.001	-1.5	0.17	<0.001	0.61	0.24	0.013
患者タイプ	年齢	-0.020	0.093	0.83	0.059	0.060	0.33	-0.18	0.090	0.049
	性別、男性 (ベース=女性)	0.40	0.087	<0.001	-0.40	0.057	<0.001	0.096	0.082	0.24
第一被疑薬の安全性情報	未知有害事象の割合	0.091	0.089	0.31	0.29	0.061	<0.001	0.46	0.091	<0.001
	ラベル改訂経験有り (ベース=無し)	-0.76	0.17	<0.001	0.093	0.095	0.33	-0.097	0.16	0.54
	承認後 5 年以上 (ベース=5 年未満)	0.35	0.26	0.18	-0.095	0.15	0.53	-0.0012	0.24	1.0
有害事象の転帰 (ベース=非重篤)	死に至るもの	-0.047	0.19	0.81	-0.48	0.13	<0.001	0.65	0.17	<0.001
	入院又は入院期間の延長が必要なもの	1.3	0.11	<0.001	-0.10	0.071	0.15	0.75	0.098	<0.001
	生命を脅かすもの	0.62	0.18	<0.001	0.12	0.10	0.24	-0.21	0.14	0.15
	治療が必要なもの	0.89	0.22	<0.001	-0.62	0.14	<0.001	-0.090	0.19	0.63

	永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	0.83	0.20	<0.001	0.61	0.10	<0.001	-0.18	0.17	0.28
	先天異常を来すもの	-1.6	1.1	0.15	-1.8	0.88	0.039	0.79	1.2	0.52
	その他の医学的に重大な状態	0.36	0.10	<0.001	-0.0079	0.066	0.90	-0.21	0.11	0.052
その他の背景因子	報告に要した日数	0.27	0.087	0.0023	0.022	0.058	0.70	0.45	0.087	<0.001
	有害事象数	1.1	0.26	<0.001	0.42	0.13	0.0012	-0.035	0.17	0.84
有害事象の種類	SOC01	-0.24	0.17	0.16	-0.11	0.11	0.30	0.49	0.14	<0.001
	SOC02	0.61	0.37	0.10	0.23	0.21	0.26	0.41	0.28	0.14
	SOC03	1.1	0.26	<0.001	-0.16	0.15	0.27	0.46	0.16	0.0046
	SOC04	-0.22	0.27	0.42	0.035	0.18	0.84	-0.29	0.28	0.30
	SOC05	-0.76	0.62	0.22	-0.48	0.44	0.28	-0.35	0.61	0.56
	SOC06	-0.11	0.18	0.54	-0.19	0.11	0.092	0.59	0.14	<0.001
	SOC07	-0.19	0.14	0.17	0.094	0.086	0.27	-0.11	0.13	0.40
	SOC08	0.058	0.11	0.61	0.11	0.07	0.12	0.24	0.098	0.013
	SOC09	-0.0027	0.25	0.99	0.14	0.14	0.32	-0.087	0.22	0.69
	SOC10	1.3	0.5	0.0083	0.38	0.22	0.083	0.093	0.32	0.77
	SOC11	-0.28	0.18	0.12	-0.012	0.11	0.91	0.031	0.15	0.84

SOC12	-0.014	0.17	0.94	0.0014	0.11	0.99	0.61	0.13	<0.001
SOC13	0.21	0.15	0.18	0.19	0.090	0.037	0.12	0.12	0.35
SOC14	-0.027	0.12	0.82	0.055	0.072	0.45	0.071	0.10	0.49
SOC15	-0.21	0.44	0.63	0.46	0.26	0.074	-0.59	0.39	0.13
SOC16	0.34	0.13	0.011	-0.065	0.085	0.44	-0.060	0.13	0.65
SOC17	-0.013	0.15	0.93	0.19	0.091	0.042	-0.069	0.14	0.62
SOC18	-0.16	0.20	0.43	0.10	0.13	0.43	0.21	0.17	0.20
SOC19	-0.29	0.72	0.68	-0.22	0.41	0.60	-2.3	1.2	0.062
SOC20	0.024	0.31	0.94	-0.36	0.18	0.049	-0.32	0.34	0.35
SOC21	-1.5	0.80	0.060	1.8	0.61	0.0031	0.74	0.69	0.28
SOC22	-0.19	0.11	0.080	0.021	0.065	0.75	0.16	0.093	0.086
SOC23	-0.16	0.13	0.22	0.12	0.081	0.14	0.33	0.11	0.0022
SOC24	-0.19	0.16	0.25	-0.041	0.10	0.68	0.18	0.14	0.18
SOC25	-0.91	0.24	<0.001	0.26	0.15	0.081	0.16	0.22	0.47
SOC26	-0.38	0.32	0.23	-0.19	0.17	0.28	-0.30	0.30	0.30
SOC27	-0.19	0.18	0.29	0.25	0.12	0.034	-0.47	0.22	0.036

定数項

2.3 0.38 <0.001 0.64 0.22 0.004 -3.4 0.35 <0.001

第一被疑薬の種類（ランダム効果）で調整。

表 24 ランダム効果変数の分散

	患者体重記入の有無	併用薬記入の有無	第二被疑薬記入の有無
分析モデル 1	3.1	0.64	1.8
分析モデル 2	2.7	0.62	1.8

以下、結果の直感的な解釈を容易にするため、「項目が記入される確率が高いこと(回帰係数が正の大きな値をとること)」を「記入率が高いこと」と表現する。これは要約統計量としての各属性に係る平均的な「記入率」とは異なる。

報告された患者の年齢は観察した三つの項目の記入状況と関係していなかった。患者性別については、男性患者の報告で体重の記入率が高く($\beta=0.40$)、併用薬は記入率が低かった($\beta=-0.40$)。

第一被疑薬のラベルに載っていない(未知の)有害事象を多く含む報告では、併用薬、第二被疑薬の記入率が高かった(それぞれ $\beta=0.29$ 、 0.46)。ラベル改訂のあった第一被疑薬を含む報告は患者体重の記入率が低かった($\beta=-0.76$)。第一被疑薬の上市後年数はいずれの記入率とも関係が見られなかった。

有害事象の転帰が「患者の死亡」であった報告は、併用薬の記入率が低かった($\beta=-0.48$)が、第二被疑薬の記入率は高かった($\beta=0.65$)。転帰が「入院・入院期間の延長」の報告では体重、第二被疑薬の記入率が高く(それぞれ $\beta=1.3$ 、 0.75)、「生命を脅かす」の報告では体重の記入率が高かった($\beta=0.62$)。転帰が「治療が必要」の報告は体重の記入率が高く($\beta=0.89$)、併用薬の記入率が低かった($\beta=-0.62$)。「永続的・顕著な障害に至る」転帰の報告では、体重、併用薬の記入率が高かった(それぞれ $\beta=0.83$ 、 0.61)。転帰が「その他の医学的に重大な状態」とされた報告は体重の記入率が高かった($\beta=0.36$)。

報告に要した日数が長い報告では、体重、第二被疑薬の記入率が高かった(順に $\beta=0.27$ 、 0.45)。有害事象を多く含む報告では、体重、併用薬の記入率が高かった(順に $\beta=1.1$ 、 0.42)。

報告者タイプごとに見ると、消費者(共通書式)からの報告と比べ、薬剤師、その他の医療従事者からの報告では体重の記入率が低く(それぞれ $\beta=-2.5$ 、 -1.6)、また、併用薬の記入率も低かった(それぞれ $\beta=-$

1.3、-1.5)。医師からの報告は併用薬の記入率が低かった($\beta=-1.3$)。消費者からの二つの報告書式の間で、これらの項目の記入率の有意な違いは観察されなかった。

発生した有害事象を調整するためにモデルの投入した SOC 分類に関しては、患者体重の記入率が SOC3(血液及びリンパ系障害)に分類される有害事象が含まれる報告で高く($\beta=1.1$)、SOC25(外科及び内科処置)に分類される有害事象が含まれる報告で低かった($\beta=-0.91$)。第二被疑薬の記入率が SOC1(感染症及び寄生虫症)、SOC12(血管障害)に分類される有害事象が含まれる報告で高かった(順に、 $\beta=0.49$ 、 0.61)。併用薬の記入率と SOC 分類の間には明確な関係は観察されなかった。

4.3.4 報告者のタイプとの交互作用項を含めたモデルの分析結果

報告者タイプと各説明変数(患者年齢、患者性別、未知有害事象の割合、ラベル改訂経験、承認後経過年数、報告に要した日数、有害事象数)の交互作用を検討した(補遺 6.4 節、表 26、表 27、表 28)。分析の結果、いずれの交互作用項も報告率と明確な関係は観察されなかった(主たる効果が消失するなどの結果が得られた)。前項(4.3.3 項)で観察された、患者年齢、患者性別、未知有害事象の割合、ラベル改定経験と記入率の関係は、報告者のタイプによらず一定であることを示唆する結果が得られた。

4.4 考察

米国での有害事象が報告者によってどのように報告(記入)されているかについて、分析結果は次のような状況を示唆した。

4.4.1 報告者のタイプ

薬剤の種類、有害事象の状況、患者属性を調整した上でも、報告者タイプの違いが各項目の記入率に観察された。報告者タイプと多変数の交互作用は検出されなかった。報告者タイプの回帰係数の絶対値は大きく、本モデルの他の説明変数では説明できない報告者タイプ間の違いがあることが分かった。

報告者タイプの変数は、他の様々な変数の記入率への影響を考慮した後でなお説明されずに残る報告者タイプの特徴を示す。具体的には、(a) 各報告者タイプの人としての特徴(たとえば「医師」、「薬剤師」、「患者」などの職業的な能力・知識や行動様式、報告動機の強さ)、(b) 各タイプ固有の環境(医療環境、情報環境)、(c) 患者との関係(報告者たる消費者の多くは患者と同一人物だが、医療従事者は患者とは別人)、(d) 交互作用項などがモデルに入っていないければその影響などを表す。

消費者及び医師からの報告で体重の記入率が高く、薬剤師や看護師等からの報告で記入率が低いという結果は、消費者及び医師が患者の個人情報容易に入手できるという(b)及び(c)の特徴を持っているという事実を支持する。併用薬の記入率が消費者で高く、医療従事者全般に低いのは、(a)及び(c)が要因「几帳面さ」、「情報アクセス」、「動機の強さ」と関係すると考えると説明がつく。

記入率を決めるそれぞれの要因(の大きさの決定)に報告者のタイプがどのように関係するかは、実際に生じた有害事象の様態に応じて変わりうる。今回観察されたのは分析対象となった報告における関係であり、別の報告サンプル(例:異なる時期の報告)では異なる関係が見出される可能性がある。

4.4.2 第一被疑薬の安全性情報

報告中の未知有害事象の割合と併用薬及び第二被疑薬の記入率の間に正の関係が観察され、予想どおりに、被疑薬の特定が見かけ上容易な有害事象発生状況(要因「因果関係特定の難しさ」が小さい状況)ではこれらの項目が記入されにくいことが分かった。

未知有害事象の割合と報告者のタイプの交互作用は観察されなかった。すなわち、報告者が医療従事者であろうと消費者であろうと、気になる薬剤のラベル等の副作用情報を入手し、それに基づいて「どの薬が疑わしいか」「どの薬を報告に記入すべきか」を判断している可能性がある。近年インターネットを通じて誰もが医薬品の安全性情報を容易に入手できる環境が整ったことは事実である。

第一被疑薬のラベル改訂経験がある薬剤の報告では体重の記入率が高かったが、分析前に予想した第二被疑薬の記入率との関係は見出されなかった。報告者タイプとの交互作用は検出されなかった。体重の記入率は主に「患者の個人情報アクセスの容易さ」を反映すると考えられ、今回の関係が観察された理由は不明であるが、たとえばラベル改訂経験のある薬剤は市場で長く使われている慢性疾患等の薬剤が多く、また、そのような薬剤の有害事象としては患者の主観症状が報告されやすいことから、報告者が患者と一致することが多い可能性が考えられる。

4.4.3 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、患者体重、併用薬、第二被疑薬いずれの記入率とも有意な関係があり、有害事象の帰結の重篤度や様態が報告者の記入行動と関係することが示された。有害事象の転帰と三項目の記入率の関係は複雑で、報告行動のメカニズム(図 23)について興味深い示唆を与える。

体重の記入率は、転帰が「非重篤」の報告との比較で、患者転帰が「死亡」の報告では特段高くはならないが、医療機関において有害事象への対応(診断、治療)が行われたと推察される転帰の報告では明確に高くなっていた。転帰が「患者死亡」の報告の報告者は、むしろ患者体重情報に最も近い患者本人ではない。転帰が医療機関での対応を含む報告では、カルテ等の患者情報が報告に活用されやすい状況にある。

併用薬の記入率は、転帰「非重篤」の報告と比べ、転帰「永続的又は顕著な障害・機能不全」の報告で高く、「患者死亡」、「治療が必要」の報告で低かった。「永続的又は顕著な障害・機能不全」の報告は、併用薬をより記入する傾向のある消費者からの報告で多く見られるが(図 17)、結果の重大さからもどの報告者にとっても詳細な報告を行う動機は高くなるだろう。一方、転帰がきわめて重大な「患者死亡」の場合には、遺族等の報告動機が高いのは当然だが、本人からの報告ではないため情報の欠落が生じると予想される(患者体重と同様)。転帰「治療が必要」の報告では、医療機関での対処の際に専門家が有害事象の原因薬剤を特定ずみの状況で報告がなされている可能性が高く、併用薬が記載されにくいことは予想される。

第二被疑薬の記入率は転帰が「死亡」、「入院」の報告で高かった。転帰「死亡」の場合には、本人死亡のため因果関係追及のため情報が(客観的にも主観的にも)得られにくい可能性があり、また「死亡」、「入院」ともに帰結が重大なため(保険金等の支払の影響を含む)、複数の薬剤を被疑薬として記入する動機が報告者にはあるかもしれない。

以上のとおり、有害事象の帰結は、因果関係特定の状況、報告動機、情報へのアクセス等を介して報告作成に影響を与えている可能性が高い。

4.4.4 発生した有害事象の種類・数、及びその報告状況

発生した有害事象の数・種類と各項目の記入率の間にもいくつかの関係が見出された。

含まれる有害事象数が多い報告は、患者体重及び併用薬の記入率が高かったが、第二被疑薬ではそのような関係はなかった。有害事象数が多い状況の報告は、報告者にとって報告動機の強いものであると予想される。また、「有害事象を多数記入する」という事実それ自体が報告者の性質(几帳面さ)を表わしており、他項目の記入率が高いのは当然かもしれない。

三項目のうち、患者体重と第二被疑薬の記入率は、いくつかの SOC 分類の有害事象が含まれる報告で高低があった。SOC 分類は有害事象の種類(部分的な)調整を行うためにモデルに加えた変数であり、直接に解釈を与えることは難しい(発生した個々の有害事象の特徴を SOC レベルで記述することも、SOC レベ

ルの変数を図 24 の要因に単純に帰することも不可能である)。個々の有害事象が有する固有の影響をさらに研究するには、SOC 分類(器官別大分類)ではなく、たとえば血中グルコース濃度の「上昇」と血中グルコース濃度の「低下」を識別可能とするような、より詳細な分類を適用する必要である。

報告に要した日数が長い報告は、体重と第二被疑薬の記入率が高かった。報告書の記入率と同様に、報告までの日数は報告行為完了の結果として生じる変数である点に注意が必要だが、両項目の記入に必要な体重情報の入手や被疑薬の特定(因果関係の評価)には一定の時間を要するという常識的事実が結果から支持されている。

4.4.5 有害事象の報告内容と関係する要因(回帰分析結果のまとめ)

本章では、性質の異なる三つの項目の記入率と、報告者タイプ、患者タイプ、第一被疑薬の安全性情報、有害事象の転帰、その他の背景因子の関係を分析し、報告項目の記入が促進・阻害される状況に関して次のような手がかりを得た。

第一に、種々の背景を調整した上でも、何を(どの項目を)記入し、何を記入しないかの一般的な傾向が報告者のタイプ(職業)ごとにはっきりと異なることが分かった。消費者は自ら(あるいは家族)の身に生じた有害事象を報告するため、当然に身近にある体重などの個人的な情報、及び、その時に併用していた薬剤を詳細に(漏れなく)報告する傾向がある。医師は、カルテなどから容易に入手できる患者属性(体重など)は高頻度で報告するが、薬剤に関する情報の報告率は低い。薬剤師は患者の属性を報告しにくいことがうかがえる。報告者タイプによるこうした違いは、主として情報コスト(情報にアクセスするための機会費用)によって説明できるが、各タイプの報告者の個性(たとえば有害事象報告を自ら行う患者(消費者)はそもそも報告の動機が強く、他の報告者タイプ(医療従事者)よりも几帳面に報告書を埋める傾向がある、など)も違いの一部を生んでいる可能性が高い。

第二に、報告への記載は、有害事象の発生状況及びその帰結の様態の影響を受けることが明らかになった。有害事象により患者が死亡するという事態が生じた際には、報告者が必然的に患者以外の者となることが報告内容に影響を与える。特に、患者本人以外が正確に把握することが困難な併用薬などの記入率が下

がる。有害事象発生時の対応(治療)がその後の報告の内容を事実上決めている可能性も示唆された。本研究で直接検証することはできないが、きわめて重大な帰結(例:患者の死亡、永続的な障害)が生じた場合には、たとえば損害賠償請求などとの関係で報告内容が一定の影響を受ける可能性があるかもしれない。

第三に、自発報告では、報告者が生まれやすい事象、あるいは、既にいる報告者が報告したい事象が報告され、それらがデータベースに蓄積されていること(つまり米国で発生した有害事象が「ランダムに」報告されているわけではないこと)が、間接的かつ部分的にはあるが、明確に示された。第一・第二に述べたメカニズムがサンプリングバイアスを生むことは自明であるが、さらに本分析では、既に特定の薬剤と有害事象の組が知られている(薬剤のラベルなどに掲載されている)場合に、その記載に引っ張られて、併用薬や他の被疑薬の記入が減るという興味深い現象が示された。近年の患者・消費者は当然のようにインターネット上の医薬品情報を活用し、また、報告にもインターネット上のツール等を活用しているが、この分析結果は、(潜在的な報告者が)目の当たりにした有害事象をそもそも報告するかどうか、そして、報告する際に「何を」報告するかが、情報アクセスの容易さとリンクした形で歪む可能性があることを明らかにしたものである。

4.4.6 本分析の制約及び限界

本章の回帰分析の結果を一般化する上で次の点に注意する必要がある。

本回帰分析の分析対象(サンプル)はデータベースが含む全ての報告ではない。回帰分析で説明変数として用いた変数が欠落した報告は本分析には含まれていない(欠損値の補完は行わなかった)。また、有害事象の未知性を判定するため、本分析では **SIDER4.1** に登録された薬剤のみを分析対象としたため、抗体等の生物製剤(抗 TNF 製剤等)の報告は分析から除外された。本分析対象となった報告の体重及び併用薬の報告率(表 20)は、全報告の報告率(表 16)よりもやや高い。すなわち本章の解析は、相対的に質が高い報告がその対象になっており、本章の目的の一つ(報告項目が欠落するメカニズムの探索)の追究においては避けがたいトレードオフが生じている。特に安全性評価に係る必須項目(第一被疑薬名、有害事象名など)の欠落が生じる理由は、本分析で着目した項目の未記入の理由とは異なるものかもしれない。たとえば本

分析で見出された関係は今回の解析対象においてのみ成立するものであり、より一般的な関係あるいは他の項目に特異的な関係を探るためには、全ての報告項目の欠落の情報を活用した分析が必要である。

本回帰分析のモデルはいくつかの潜在的な問題を有する。図3で概念的に示したいいくつかのステップ(有害事象の発生、認知、報告)のそれぞれの構造を考慮しておらず、報告項目の欠落がどのステップのどの原因によるものかを識別することができない。たとえば、併用薬の記入の欠落が消費者に比べ医療従事者の報告で多い理由が、併用薬を服用していない患者の有害事象を相対的に医師が多く報告しているからなのか(報告サンプルの選択の問題)、患者の「すべての」併用薬の情報を医師が相対的に得難いせいなのか、あるいは、医師が併用薬の情報を軽んじる傾向があるからかは分析結果そのものからは分からない。そのため本章での考察は、経験的な事実に基づきいくつかの可能性の高い仮説を提示するレベルにとどまる。因果的により厳密な分析を行うには、有害事象の発生、認知、報告の各ステップを切り分けて、個々のステップでのメカニズムを具体化して解析する枠組みを探る必要がある。同一の事象を受けての消費者と医療従事者の報告の比較(欧州)、有害事象報告を行った消費者に対する直接的なアンケート(米国)などのアプローチも有用である^{14,22,35}。

上に関して、回帰分析モデルにおける内生性への対応(例:記載の欠落と報告に要した時間は内生的な関係にある)、サンプルセレクションのメカニズムの考慮も、より精緻な因果モデルでは求められる。発生した有害事象そのものの調整をどこまで厳密に行うことが可能かも今後の課題である。

5 総括

薬剤疫学研究としての本研究の意義

本研究は、米国において近年増加した消費者からの有害事象自発報告の特徴と位置づけを記述的に明らかにすること、そして、消費者を含む様々な報告者からの報告の特徴(相違点)を手掛かりにして、有害事象報告が作成される過程での判断に影響を与える要因を探索することという二つの大きな目的の下で実施された。後者の目的は、換言すれば、米国の有害事象報告の「内容」に影響を与える要因の探索でもある。

米国 FAERS データベースに含まれる有害事象報告の記述的な分析から、MedWatch プログラムを通して FDA が実施してきた消費者による有害事象自発報告の促進策(新たな報告書式の導入など)が、消費者からの報告数を増やすという目標においては着実な成果を挙げていることが明らかとなった(第 2 章)。一定期間のすべての報告をいくつかの視点で分類・集計したところ、報告者のタイプ(職業)によって報告される薬剤・有害事象の種類(例:消費者からは糖尿病薬等で発生した有害事象の報告が多く、医師からは抗がん剤の有害事象報告が多い等)が大きく異なることが判明した(第 3 章)。この事実は、有害事象報告内容は(実際に有害事象を経験する)患者と報告者の関係を反映したものとなっていること、すなわち(当然ではあるが)、提出されたすべての「自発」報告を単に集計・平均しただけでは米国における有害事象発生状況の全体像は正しく把握できないことを我々にあらためて示すものである。

さらに報告内容を詳細に分析したところ、報告内のいくつかの項目の記入率が報告者のタイプによって相違に異なることも明らかになった(第 3 章)。これらの相違は、上述の患者と報告者の関係に由来するサンプルセレクションの問題に加えて、FAERS データベースのユーザーが種々の分析を行う上で重大な問題となりうる。そこで、報告項目の記入率に相違が生じる原因(データが欠損する理由)を探索するための回帰分析を行ったところ、患者と報告者の関係、有害事象の帰結(例:死亡、永続障害等)、報告者が入手可能な医薬品(副作用)情報などが記入率のばらつきと関係していること、また、それら以外にも各タイプの報告者が何らかの理由で記入しやすい(あるいは記入しにくい)項目があることが明確に示された(第 4 章)。各報告者が

直面した有害事象(薬剤、患者)の報告を決意し、報告内容を記入・入力する際に、報告者(のタイプ)によって報告の動機、専門的知識の有無、医療・情報環境を反映する情報コスト等が異なるために記入率に相違が生じているという仮説を支持する結果が得られた。

本研究で筆者は、特に第3章の記述的分析及び第4章の定量的分析によって、米国 FAERS の有害事象データベースに含まれる有害事象報告に含まれる異質性を、患者と報告者の関係を含むいくつかの側面から可視化し、さらに観察された異質性がどのような要因に由来して生じているのかを明らかにした。社会科学における本研究の一義的な価値、及び、パブリックヘルスの領域における本研究の直接的な有用性はそれらの発見にあると考える。

しかし、本研究の成果を(米国の)医薬品安全性保証のために具体的にどう用いるべきかについては、必ずしも単純な提言と結びつくわけではない。観察してきた米国政府の対策(消費者報告の促進)が、副作用報告の絶対数が少なすぎる(**under-reporting**)という問題への合理的なアプローチの一つであることに疑いの余地はないが、一方で本研究により発見された報告の異質性(特に消費者を含む報告者タイプによる報告内容及び報告の質の偏り)が相当に大きいという事実は、いかなる目的にこの有害事象データベースを用いる場合にも、目的に応じて、こうした異質性の程度及びその発生メカニズムを何らかの形で考慮する必要があることを示す。たとえば、有害事象データベースを用いたデータマイニングを行い、安全性シグナルを検出する際には、報告の不比例性を利用する手法が主に用いられているが、そのような手法は、母集団が特定できない場合にサンプルが同一確率で報告されることを前提とする。もしデータソースに異質性が存在すると、誤ったノイズシグナルが検出される可能性が高い。すでに周知の事実はあるが、米国有害事象データベースには(正体不明の)異質性が存在するという認識は広く共有されており、米国有害事象データベースは、安全性シグナルを検出するための極めて初期のスクリーニングツールとしてのみ利用されているのが実情である。

本研究によって得られた異質性発生のメカニズムに関する仮説(特に患者と報告者の関係に基づいた異質性の発生仮説)を織り込んだデータマイニング(シグナル検出)モデルを形式的に作成することは可能であ

る。が、本研究を含め現時点で得られている知見からは、十分に信頼できるモデルを作成することは困難である(本研究では踏み込まなかったが、特に、所定の状況で「自発報告者」が発生する現象をどうモデル化するかは、薬剤の有害事象発生メカニズムとはまったく別の難しい学問的課題である)。とりあえず現状のデータベースをより適切に活用するための現実的なアプローチとしては、たとえば安全性シグナル検出の際に、未分類データを対象としたプール解析に加え、報告者の職業、有害事象の転帰、患者性別で分類したサブグループ解析を必ず同時に実施することが考えられる。患者の主観に基づく有害事象などの発生情報を一貫して収集・評価する場合などには、「報告者」のサブグループ解析も必須であろう。

しかし、そのような(控えめな)異質性への対応を行うに際しても、現在 FAERS データベース向けに収集され、公開されている情報には問題がある(後述)。たとえば本研究の記述的分析(第2章、第3章)で指摘したとおり、現在の有害事象報告の書式では報告者と患者の関係が不明である。消費者からの報告の多くは患者本人によるものと推察されるものの、異質性発生の大きな源である患者と報告者の関係が不明なままでは、急激に増加した消費者からの報告は相変わらず「正体不明の異質性の源」と扱われてしまう可能性もある。

FAERS データベースに内在する異質性が生まれるメカニズムを理解した上で、異質性を適切に考慮した解析を実施することで、データの適切な解釈や知見を FAERS データベースから引き出すことが可能となり、さらに長期的には FAERS データベースの貴重な情報源である報告者(患者)に適切なフィードバックを与えることも可能になると考えられる。そのことにより将来の潜在的な報告者の報告動機を高めることが可能になるかもしれない。

「消費者からの有害事象報告」の活用に向けての課題

上述のとおり、現在の米国の消費者からの有害事象報告の特徴を可視化し、整理することも本研究の主目的の一つであった。米国の消費者からの自発報告は、医療従事者からの報告と比較して、報告内容・様態が相当に異なることが明らかになった(3.4.2項参照)。具体的には、消費者からの報告には、男性患者より

も女性患者の有害事象が報告される頻度が高いこと、有害事象を被った患者の転帰が「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」に分類される報告が多いこと、めまい、痛みで代表される主観的症状の報告が多いこと、報告あたりの有害事象数が多いこと、報告に要する日数が長いこと、といった特徴が見出された。興味深いことに、これらの特徴はいずれも、欧州の患者からの自発報告の特徴として、先行研究で述べられているものと合致していた。さらに、消費者による項目記入率が医療従事者によるそれと同レベル以上であることが欧州²⁵、米国(3.4.2項参照)ともに観察されていることから、消費者からの有害事象自発報告は、少なくとも報告の(形式的な)質という観点からは医療従事者からの自発報告を補完するものである(ただし上述の異質性の問題の解決という前提が求められる)。

消費者報告でのみ検出された有害事象の例として、デソゲストレル(経口避妊薬)によるパニック発作などがWHOらのワーキンググループにより報告された³⁴。消費者から報告される副作用は、患者にしか判断しえない痛みなどに代表される主観的な症状が多く含まれると考えられ、主観的な有害事象の重篤度を定量する方法の確立が方法論的な課題として今後浮上してくるであろう。消費者報告に焦点を当てた疫学研究は今後も発展し、近い将来、消費者報告でのみ検出された有害事象の評価方法についての議論が始まることも予想される。そのような動きにおいては報告者のタイプに由来する異質性の問題への現実的な取り組みが必要となる。たとえば、ある有害事象(副作用)が消費者(患者)からのみ報告され、医療従事者からは報告されていない状況で、当該有害事象をラベルに載せることが適当か、載せるとしたらどのようなケースかといった問題の議論が必要となるかもしれない。これらの問題の背景には、単に表面的なラベルの記載要件等を超えて、「医薬品が安全であるとはどういうことか」という重大な意味論的問題が存在することも自覚する必要があるであろう。

米国の有害事象自発報告システムの課題： データベース周辺の情報公開が必要

2013年に米国で実施された消費者専用の書式の導入及びオンライン様式の刷新が起爆剤となり、米国における有害事象自発報告数は顕著に増大した。消費者団体と協同して消費者専用の報告書式の作成を

進めたこと、オンラインでの入力を促進するためインターフェイスを刷新したことがこの成功の要因と考えられる。特に米国の消費者は、薬剤に対する知識レベル、教育レベル、言語、ITリテラシー等においてきわめて多様な集団であり、多くの消費者の要求を満たす報告書式を作り上げるには相当の困難を伴うことは想像に難くないが、このハードルをクリアしたことで有害事象自発報告は米国の消費者に急速に浸透したはずである。しかし、このような(当局にとっては晴れがましい)進展の状況を第三者が評価しようとする際に障害になるのが、新しい専用書式を導入したにもかかわらず、報告者がどの書式を用いたかの情報を公開していないこと、現在の消費者向けの書式では報告者が患者本人か代理人かが不明であること、併用薬、第二被疑薬の欄が空欄の場合、該当情報が存在しなかった(not applicable)のか、該当情報が存在したが報告者が記入しなかった(missing)のかを識別不能であることといった、FDAのFAERSデータベースの情報公開における数々の制約である。本研究においてもこれらの制約下で様々な集計・分析を行ったが、さらに詳細かつ信頼性の高い分析を第三者(研究者)が行うためにはこれらの情報がデータベースにおいても入手可能である必要がある。

FDA所属のMuñoz MAらの2018年の論文報告⁴²では、共通書式FDA3500を用いた消費者からの報告と専用書式FDA3500Bを用いた消費者からの報告の比較を実施しており、報告者が用いた書式情報がFDA内部には存在することが分かるが、その情報をFDAは公開していない。FAERSデータベースの設計に携わるFDA職員が新旧両書式の混在によるFAERSデータベース内に生まれる異質性を認知していないはずはなく、FDAの方針として当該情報を公開しない(従来から継続公開しているFAERSデータベースの仕様変更を行わない)との判断に至ったか、もしくは、FAERSデータベースの仕様変更に時間を要しているものと推察する。

一見瑣末かもしれないがデータ解釈上重大な問題として本研究でも指摘したとおり(第2章)、消費者専用書式FDA3500Bには職業欄が存在しないため、FDA3500Bを利用した報告がFAERSデータベース上は職業不明者と扱われているが、そのような報告は共通書式FDA3500で職業欄が未記入の報告と識別不能の状態にある。疫学研究者が米国の消費者からの有害事象自発報告(つまり消費者専用書式FDA3500B

を利用した有害事象自発報告)に関する研究を丁寧に実施するためには、FAERS データベース上で報告者が用いた書式情報が公開されることが必要不可欠である。それと関連して、現在の報告書式には報告者が患者本人か代理人かを記入する欄が存在しないため、両者を識別することはできないという問題もある(たとえば、少数かもしれないが、医療従事者からの報告とされる報告の一部も自らの有害事象を報告したものである可能性がある)。そのような患者と報告者の関係が報告内容に実質的な影響を与えていることは本研究で示されたとおりである。これらの情報を収集可能な様式が採用され、また、個人情報保護等に配慮した上で一般にそれらの情報がデータベース上で公開されれば、「有害事象を被った患者本人」からの報告、すなわち本当の意味での患者からの報告の特徴を知ることができる。患者からの報告を促進するためには、患者からの報告を深いレベルで理解する必要があることは当然である。

併用薬、第二被疑薬の欄が空欄の場合、該当情報が存在しなかった(not applicable)のか、該当情報が存在したが報告者が記入しなかった(missing)のかについても現書式では識別不能である。患者に投薬された薬剤数が一つのみであった場合の有害事象報告と、投薬された薬剤数が不明の有害事象報告とでは、第一被疑薬の疑わしさのレベルが大きく異なる。たとえ報告者の報告コストが増大するにしても、両者を識別するために、患者に投薬された薬剤数についての情報(併用薬の有無)をパラメーターとして加える必要がある。

データベースの仕様変更があった際の管理者による第三者への説明不足も問題である。医薬品の有効性・安全性データを長期間にわたって蓄積するデータベースが、報告書の書式の変更などによって一時的な影響を受けることは(様式変更が報告システムの長期的な改善を意図するものである以上)やむを得ない面もあるが、その場合であっても変更の前後でのデータ(解釈)の継続性が保証されるべきことは当然である。FAERS という世界最大規模の副作用データベースにおいて報告主体の重要な属性(職業)の取扱いに関する当然の説明がホームページ等においてなされていないことは、薬剤疫学研究の基盤構築の観点から重大な問題であり、早急な改善が必要である。

FAERS データベースと直接の関係はないが、FDA は安全性に関するラベル改訂の情報をウェブページで公開し、また、改訂情報をデータベース化しオンラインで検索可能とすることで医療従事者や疫学研究者の利便性を高めるための配慮を行っている。本研究でも明らかになったとおり、有害事象を報告しようとする報告者は既存の医薬品のラベルの副作用情報などにアクセスした上で、観察した事象を報告するかどうか、因果をどの薬剤に結び付けるかなどの判断を行っている。各報告者がそうした判断を独自に行うことは報告内容の歪み(バイアス)を生む可能性とつながっているという側面はあるものの、一方でより多くの消費者の自発報告への参画を進めるためには、医薬品情報全般の提供をめぐる周辺整備も不可欠であろう。消費者による報告を受け入れる体制の整備が遅れている欧州やアジア諸国(日本を含む)にとっては、米国 FDA の体制整備の歴史は参考となる。

6 補遺

6.1 PRR を用いた不比例報告のシグナルの検出方法¹⁴

Data synthesis

Following the initial data processing described in *Chapter 3*, three data sets of drug–ADR pairs were compiled: one for patient reports (‘patient only’), one for HCP reports (‘HCP only’) and a combined data set for reports from both groups (‘combined’). For the purposes of the signal generation analysis the drug–ADR pair consisted of the drug name coded at the lowest hierarchical level within the ATC classification system for drug substances and the reaction term coded at the PT level within the hierarchical MedDRA dictionary.

Signals of disproportionate reporting were generated for each drug–ADR pair reported using a modification of the PPR, calculated by the formula:

$$\text{PRR} = \frac{A / (A + B)}{C / (C + D)} \quad [\text{Equation 1}]$$

where:

- A = the number of patients who had drug X and reaction Y
- B = the number of patients who had drug X and did not have reaction Y
- C = the number of patients who did not have drug X, but had reaction Y
- D = the number of patients who did not have drug X and did not have reaction Y.

That is:

Drug	Reaction Y	All other reactions	Total
Drug X	A	B	$A + B$
All other drugs	C	D	$C + D$
Total	$A + C$	$B + D$	$N = A + B + C + D$

For each drug–ADR pair, each patient contributes to only *one* of the four A , B , C or D cells, even if a report involved more than one suspect drug or reaction term. This maintains independence between the variables used to calculate the PRR, so that variance is not underestimated.

In order to improve statistical robustness of the PRR where few or no drug–ADR pairs were observed in the data set, a shrinkage method was adopted. Thus, the ‘ $\text{PRR}_{\text{shrunk}}$ ’ was calculated using a modification of the PRR formula:⁴⁸

$$\text{PRR}_{\text{shrunk}} = (\text{‘observed’} + 0.5) / (\text{‘expected’} + 0.5) \quad [\text{Equation 2}]$$

where ‘observed’ = A and ‘expected’ = $[(A + B)C / (C + D)]$.

For each $\text{PRR}_{\text{shrunk}}$, 95% CIs were calculated using the formula:

$$\text{Lower CI} = \text{PRR}_{\text{shrunk}} / \exp(1.96s) \text{ and upper CI} = \text{PRR}_{\text{shrunk}} \times \exp(1.96s) \quad [\text{Equation 3}]$$

where:

$$s = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} - \frac{1}{A+B} - \frac{1}{C+D}} \quad \text{[Equation 4]}$$

Within each of the three data sets the PRR_{shrunk} was generated for each drug-ADR pair reported over the 2-year study period. Based on previously published arbitrary thresholds, drug-ADR pairs were flagged as SDRs, if at the end of the 2-year study period all of the following three conditions were fulfilled:⁴⁶

- The PRR_{shrunk} was > 2 .
- The number of reports for the drug-reaction pair (A) was ≥ 3 .
- The lower 95% CI for the PRR_{shrunk} was ≥ 1 .

All PRR calculations were computed within a SQL Server (2000) database.

6.2 JAPIC AERS データ仕様書

JAPIC AERS データ仕様について

2016/11/8 改訂

一般財団法人日本医薬情報センター

<JAPIC AERS データとは>

JAPIC AERS データは大規模有害事象症例自発報告データベース（FAERS：Adverse Event Reporting System）を運用している米国 FDA が公開している FAERS データを使ってデータベース化や自社解析ができるよう、データクリーニングを実施してご提供するものです。

<データクリーニング>

JAPIC では以下のようなデータクリーニングを実施して、FAERS データをご提供します。

1. 重複症例の削除

基本的に FAERS データに共通する識別番号 [PRIMARYID]（旧フォーマットでは ISR）の重複するデータまたは症例番号 [CASE] の重複するデータを削除します。

さらに、PRIMARYID または CASE が重複するデータでも、年齢、性別、発症日が異なる場合は重複から除外し、年齢、性別、体重、発症日、メーカー報告番号などを基準に同一症例か否かを判断します。

一方、PRIMARYID、CASE が重複していないデータでも、メーカー報告番号、年齢、性別、発症日などを基準に重複症例を検出して削除します。

2. 医薬品名クリーニング

FAERS データの医薬品名は報告者の自由記載であるため、製品名、成分名、規格、剤形などの表記方法が統一されていないばかりでなく、括弧、スラッシュなどの不要なデータが含まれています。また、同じ医薬品は同じ医薬品名に統一する必要があります。

JAPIC では、WHO 医薬品辞書の C フォーマットを基準とし、FDA が提供している医薬品辞書（Drug@FDA）および JAPIC の医薬品辞書からなるオリジナルの医薬品辞書を使用し、正しい医薬品名を付与しています。同一製品名でも国により成分が異なる点にも留意し、FAERS 医薬品名データのクリーニングを行なっています。

さらに、この辞書を介して成分名および ATC 分類名を付与しています。

3. 最新 MedDRA/J

有害事象用語に使用されている MedDRA に対して、最新 MedDRA/J を付与します。

4. データ単位の統一

症例基本情報に記載された体重、年齢や、治療期間情報に記載された投与期間の単位を揃え、利用可能なデータに加工しています。

■ JAPIC AERS ファイル構成

JAPIC AERS は米国 FDA から提供されている 7 ファイルのデータセットと JAPIC で作成した 2 つの辞書ファイルで構成されています。

また、FDA からは四半期ごとに 7 つのデータファイルがリリースされておりますが、JAPIC では 1997 年からの累積ファイルとして 7 つのデータファイルを作成しています。

[FAERS クリーニングデータセット]

新システム_旧データ

DEMOYYYYXQyyyyxq.txt	[FAERS 症例基本情報]
DRUGYYYYXQyyyyxq.txt	[FAERS 使用医薬品情報]
INDIYYYYXQyyyyxq.txt	[FAERS 適応疾患情報]
OUTCYYYYYXQyyyyxq.txt	[FAERS 転帰情報]
REACYYYYYXQyyyyxq.txt	[FAERS 有害事象情報]
RPSRYYYYYXQyyyyxq.txt	[FAERS 報告者情報]
THERYYYYXQyyyyxq.txt	[FAERS 治療期間情報]

新システム_新データ

DEMOYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 症例基本情報]
DRUGYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 使用医薬品情報]
INDIYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 適応疾患情報]
OUTCYYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 転帰情報]
REACYYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 有害事象情報]
RPSRYYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 報告者情報]
THERYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 治療期間情報]

YYYYXQ : データ期間における最初の四半期

yyyyxq : データ期間における最後の四半期

[JAPIC 辞書ファイル]

DRUG_ATC_MASTER.txt	[JAPIC 辞書ファイル 医薬品-ATC]
DRUG_SUN_MASTER.txt	[JAPIC 辞書ファイル 医薬品-成分]

■ データ仕様

JAPIC FAERS データは "\$" で区切られたテキストファイルです^{*1}。

また、先頭行をヘッダとして使用し、テキスト区切り文字は使用していません。

^{*1} 区切り文字", [カンマ]"がデータテキスト中で使用される場合があるため、本ファイルではデータ区切り文字に"\$"を使用しています。

■ データ構造

米国 FDA から提供されている FAERS データセットは、次の7つのデータファイルで構成されており、「PRIMARYID」（旧フォーマットでは ISR）という共通した識別番号をキーとして全てのデータファイルが結合可能な構造になっています。

JAPIC ではデータクリーニングにあわせて、患者体重・年齢・治療期間のバラバラな単位記載についても補正し、データとして追加しています。また、この他にリリース時期 [20101Q等] や医薬品コード、MedDRA の PT コード・MedDRA/Jなどをそれぞれのデータセットに追加しています。

2015年3月より FAERS 新フォーマットに合わせた新形式でのデータ（以下、新システム_新データ）提供が可能となりました。また 2015年9月より、2014年第3四半期追加項目を反映させた新システム_新データをご提供いたします。お客様環境に応じて、従来形式のデータ（以下、新システム_旧データ）のご提供も可能です。

新データと旧データのファイル構成の違いにつきましては、別途資料を作成しておりますので、そちらをご参照ください。

新システム_新データは次を参照。

【新システム_新データ】従来データとの変更点 20150902 改訂.xlsx

新システム_旧データは次を参照。

【新システム_旧データ】従来データとの変更点 20150902 改訂.xlsx

各ファイル項目の詳細内容につきましては FAERS データと一緒に FDA より提供されている「Asc_nts.doc」を同梱しておりますので、あわせてご参照ください。

また、データに記載されている医薬品名を JAPIC 医薬品名辞書を使って補正しており、この医薬品名辞書を介して医薬品名に成分名、ATC コードを付与しております。

ご提供する JAPIC FAERS データには、JAPIC 医薬品名辞書から該当する医薬品名と ATC コードを切り出して、JAPIC 辞書ファイルとしてご提供いたします。

JAPIC 辞書ファイルは医薬品と成分を紐付ける「DRUG_SUN_MASTER.txt」と、医薬品と ATC を紐付ける「DRUG_ATC_MASTER.txt」の二つのファイルで構成されています。この二つのファイルは「DRUG_CODE」を使って JAPIC FAERS の DRUG [使用医薬品情報: DRUGYYYYXQyyyyxq.txt] と結合可能です。[p.8 テーブル構造図をご参照ください]

① JAPIC 辞書ファイル [医薬品-成分: DRUG_SUN_MASTER.txt]

JAPIC辞書ファイル(医薬品-成分)			
DRUG_CODE	医薬品コード	英数字	11
DRUGNAME	医薬品名	英数字	125
SUBSTANCE_ID	成分コード	英数字	11
SUBSTANCE_NAME	成分名	英数字	255
CAS_NO	CASナンバー	英数字	10

医薬品・成分の他、CAS ナンバーをあわせて収録しておりますので、化学物質系データベースを使って化学式や構造式の確認等も可能です。"0"を含んだ 10 桁までの数字となっておりますので、データベースに取り込む際には数値データとして取り込むとエラーとなる場合がありますので、ご注意ください。

② JAPIC 辞書ファイル [医薬品-ATC : DRUG_ATC_MASTER.txt]

JAPIC 辞書ファイル(医薬品-ATC)			
DRUG_CODE	医薬品コード	英数字	11
DRUGNAME	医薬品名	英数字	125
ATC_CODE	ATCコード	英数字	11
ATC_NAME	ATC分類名	英数字	110

■ 収録ファイル一覧

DISC1 :

AERS_data_仕様説明書_YYYYMMDD.doc [本資料]

【新システム_新データ】従来データとの変更点 20150902 改訂.xlsx

【新システム_旧データ】従来データとの変更点 20150902 改訂.xlsx

フォルダ名 : FDA

Asc_nts.pdf [FAERS データ参考資料]

demo16q2.pdf

drug16q2.pdf

indi16q2.pdf

outc16q2.pdf

reac16q2.pdf

rpsr16q2.pdf

ther16q2.pdf

DISC1~4 : 新システム_旧データ

DEMOYYYYXQyyyyxq.txt [FAERS 症例基本情報]

DRUGYYYYXQyyyyxq.txt [FAERS 使用医薬品情報]

INDIYYYYXQyyyyxq.txt [FAERS 適応疾患情報]

OUTCYYYYXQyyyyxq.txt [FAERS 転帰情報]

REACYYYYYXQyyyyxq.txt [FAERS 有害事象情報]

RPSRYYYYYXQyyyyxq.txt [FAERS 報告者情報]

THERYYYYXQyyyyxq.txt [FAERS 治療期間情報]

DISC5~8 : 新システム_新データ

DEMOYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 症例基本情報]
DRUGYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 使用医薬品情報]
INDIYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 適応疾患情報]
OUTCYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 転帰情報]
REACYYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 有害事象情報]
RPSRYYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 報告者情報]
THERYYYYXQyyyyxq_NEW.txt	[FAERS 治療期間情報]

DISC4,DISC8 :

DRUG_ATC_MASTER.txt	[JAPIC 辞書ファイル 医薬品-ATC]
DRUG_SUN_MASTER.txt	[JAPIC 辞書ファイル 医薬品-成分]

■ 収録範囲

1997年第4四半期～2016年第2四半期

DISC名	概要	ファイル名
DISC1	新システム旧データ 1997年第4四半期～2008年第4四半期	DEMO_19974Q20094Q.txt
		DRUG_19974Q20094Q.txt
		INDI_19974Q20094Q.txt
		Q LUTC_19974Q20094Q.txt
		REAC_19974Q20094Q.txt
		RPSR_19974Q20094Q.txt
		THER_19974Q20094Q.txt
		SUMMARY_19974Q20094Q.txt
		DEMO_20101Q20134Q.txt
		DRUG_20101Q20134Q.txt
DISC2	新システム旧データ 2010年第1四半期～2013年第4四半期	INDI_20101Q20134Q.txt
		Q LUTC_20101Q20134Q.txt
		REAC_20101Q20134Q.txt
		RPSR_20101Q20134Q.txt
		THER_20101Q20134Q.txt
		SUMMARY_20101Q20134Q.txt
		DEMO_20141Q20154Q.txt
		DRUG_20141Q20154Q.txt
		INDI_20141Q20154Q.txt
		Q LUTC_20141Q20154Q.txt
DISC3	新システム旧データ 2014年第1四半期～2015年第4四半期	REAC_20141Q20154Q.txt
		RPSR_20141Q20154Q.txt
		THER_20141Q20154Q.txt
		DRUG_ATC_MASTER.txt
		DRUG_SUN_MASTER.txt
		SUMMARY_20141Q20154Q.txt
		DEMO_20161Q20182Q.txt
		DRUG_20161Q20182Q.txt
		INDI_20161Q20182Q.txt
		Q LUTC_20161Q20182Q.txt
DISC4	新システム新データ 2016年第1四半期～2016年第2四半期	REAC_20161Q20182Q.txt
		RPSR_20161Q20182Q.txt
		THER_20161Q20182Q.txt
		SUMMARY_20161Q20182Q.txt
		DEMO_19974Q20094Q_NEW.txt
		DRUG_19974Q20094Q_NEW.txt
		INDI_19974Q20094Q_NEW.txt
		Q LUTC_19974Q20094Q_NEW.txt
		REAC_19974Q20094Q_NEW.txt
		RPSR_19974Q20094Q_NEW.txt
DISC5	新システム新データ 1997年第4四半期～2008年第4四半期	THER_19974Q20094Q_NEW.txt
		SUMMARY_19974Q20094Q_NEW.txt
		DEMO_20101Q20134Q_NEW.txt
		DRUG_20101Q20134Q_NEW.txt
		INDI_20101Q20134Q_NEW.txt
		Q LUTC_20101Q20134Q_NEW.txt
		REAC_20101Q20134Q_NEW.txt
		RPSR_20101Q20134Q_NEW.txt
		THER_20101Q20134Q_NEW.txt
		SUMMARY_20101Q20134Q_NEW.txt
DISC6	新システム新データ 2010年第1四半期～2013年第4四半期	DEMO_20141Q20154Q_NEW.txt
		DRUG_20141Q20154Q_NEW.txt
		INDI_20141Q20154Q_NEW.txt
		Q LUTC_20141Q20154Q_NEW.txt
		REAC_20141Q20154Q_NEW.txt
		RPSR_20141Q20154Q_NEW.txt
		THER_20141Q20154Q_NEW.txt
		SUMMARY_20141Q20154Q_NEW.txt
		DEMO_20161Q20182Q_NEW.txt
		DRUG_20161Q20182Q_NEW.txt
DISC7	新システム新データ 2016年第1四半期～2016年第2四半期	INDI_20161Q20182Q_NEW.txt
		Q LUTC_20161Q20182Q_NEW.txt
		REAC_20161Q20182Q_NEW.txt
		RPSR_20161Q20182Q_NEW.txt
		THER_20161Q20182Q_NEW.txt
		DRUG_ATC_MASTER.txt
		DRUG_SUN_MASTER.txt
		SUMMARY_20161Q20182Q_NEW.txt
		DEMO_20182Q20182Q_NEW.txt
		DRUG_20182Q20182Q_NEW.txt
20182Q	2016年第2四半期	INDI_20182Q20182Q_NEW.txt
		Q LUTC_20182Q20182Q_NEW.txt
		REAC_20182Q20182Q_NEW.txt
		RPSR_20182Q20182Q_NEW.txt
		THER_20182Q20182Q_NEW.txt
		SUMMARY_20182Q20182Q_NEW.txt

Ther テーブルにおける日付の項目は、日付型 8 桁 (YYYYMMDD) に変換できないものは欠損として扱っています。この変換処理により重複レコードが生じた場合、新システム_旧データではレコードを削除していますが、新システム_新データでは削除せず N_OPT_FLG を立てています。そのため、Ther テーブルの全レコード数は旧データよりも新データの方が多くなっています。新・旧データで件数を合わせる場合には、新データから N_OPT_FLG が立っているレコードを除外する必要があります。

■ MedDRA/J バージョン

各フォルダに格納している SUMMARY_YYYYXQyyyyxq.txt をご参照ください。

■ 各データファイル レコード数

各フォルダに格納している SUMMARY_YYYYXQyyyyxq.txt をご参照ください。

■ データ利用機器環境

システム環境としましては、データ管理用のアプリケーション [例えば、Access や Oracle 等] の動作環境に準拠しますが、データ量が多いため、より円滑な操作を希望される場合はメモリを潤沢に搭載されることをお奨めします。

<テーブル構成図>

新システム 新データ

新形式DEAC (使用医薬品情報 DEAC.tbl)

N_PRIMARYID	報告識別番号	数字	14
N_CASEID	存続番号	数字	10
N_PT	存続事象	英数字	300
N_DRUG_REC_ACT	存続事象	英数字	300
N_ET_CODE	PTコード	英数字	9
N_PT_J	PT日本語	英数字	10
N_COR_PT	対応表番号	英数字	100
N_QUARTER	四半期	英数字	8YYYYMQ
ISR	識別番号	数字	14
PT	存続事象	英数字	300

新形式RPSR (使用医薬品情報 RPSR.tbl)

N_PRIMARYID	報告識別番号	数字	14
N_CASEID	存続番号	数字	10
N_RPSR_CODE	情報区分	英数字	32
N_QUARTER	四半期	英数字	8YYYYMQ
ISR	識別番号	数字	14
RPSR_CODE	情報区分	英数字	32

新形式OUTC (使用医薬品情報 OUTC.tbl)

N_PRIMARYID	報告識別番号	数字	14
N_CASEID	存続番号	数字	10
N_OUTC_CODE	情報区分	英数字	4000
N_QUARTER	四半期	英数字	8YYYYMQ
ISR	識別番号	数字	14
OUTC_CODE	情報区分	英数字	7

新形式INDI (使用医薬品情報 INDI.tbl)

N_PRIMARYID	報告識別番号	数字	14
N_CASEID	存続番号	数字	10
N_INDI_DRUG_SEO	医薬品識別番号	数字	14
N_INDI_PT	適用表	英数字	1000
N_ET_CODE	PTコード	英数字	9
PT_J	PT日本語	英数字	10
DRUG_INDI_PT	PT日本語	英数字	100
N_QUARTER	四半期	英数字	8YYYYMQ
ISR	識別番号	数字	14
DRUG_SEO	医薬品識別番号	数字	14
INDI_PT	適用表	英数字	100

新形式THER (使用医薬品情報 THER.tbl)

N_PRIMARYID	報告識別番号	数字	14
N_CASEID	存続番号	数字	10
N_DSG_DRUG_SEO	医薬品識別番号(DSG)	数字	14
N_START_DT	投与開始日	数字/日付	8YYYYMMDD
N_END_DT	投与終了日	数字/日付	8YYYYMMDD
N_DUR	治療期間	英数字	400
N_DUR_CODE	治療期間区分	英数字	320
N_ADMIN_DAYS	投与期間(日単位)	数字	9
N_THER_DAYS	治療期間(日単位)	数字	9
N_QUARTER	四半期	英数字	8YYYYMQ
ISR	識別番号	数字	14
DRUG_SEO	医薬品識別番号	数字	14
START_DT	投与開始日	英数字	9
END_DT	投与終了日	英数字	9
DUR	治療期間	英数字	5
N_OPT_FLG	優先フラグ	英数字	2

新形式DEMO (信用基本情報 DEMO.tbl)

N_PRIMARYID	報告識別番号	数字	14
N_CASEID	存続番号	数字	10
N_CASEVERSION	存続番号(バージョン)	英数字	22
N_IF_CODE	活動状況区分	英数字	1
N_EVENT_DT	イベント発生日	数字/日付	8YYYYMMDD
N_MFR_DT	メーカー報告発生日	数字/日付	8YYYYMMDD
N_INIT_FDA_DT	FDA報告発生日(NIT)	数字/日付	8YYYYMMDD
N_FDA_DT	FDA報告発生日	数字/日付	8YYYYMMDD
N_REPT_CODE	レポート区分	英数字	9
N_AUTH_NUM	行先報告コード	英数字	300
N_MFR_NUM	製薬会社報告ID	英数字	300
N_MFR_SMDR	FDA関連検査報告	英数字	300
N_LIT_REF	リファレンス	英数字	1000
N_AGE	患者年齢	数字	12(小歳点以下は小数点)
N_AGE_CODE	年齢区分	英数字	7
N_AGE_GRP	年齢区分	英数字	15
N_GNDR_CODE	性別区分	英数字	5
N_E_SIB	電子報告区分	英数字	1
N_WT	患者体重	数字	14(小歳点以下は小数点)
N_WT_CODE	重量単位区分	英数字	20
N_REPT_DT	レポート発生日	数字/日付	8YYYYMMDD
N_TO_MFR	自製報告区分	英数字	100
N_OCCP_CODE	報告者区分	英数字	300
N_REPORTER_COUNTRY	報告国	英数字	300
N_OCCR_COUNTRY	発生国	英数字	2
R_COUNTRY_NAME	国名	英数字	80
N_DGR_WT	補正体重(kg)	数字	11.5
N_DGR_AGE	補正年齢(年齢)	数字	7
N_QUARTER	四半期	英数字	6
ISR	識別番号	数字	14
CASE_ID	存続番号	数字	10
RANGE	報告番号-重複番号	英数字	12ISR No. over digit
DEATH_DT	患者死亡日	英数字	8YYYYMMDD
CMPID	自製報告の種類の可否	英数字	1
COUNTRY_CODE	国コード	英数字	10

新形式DRUG (使用医薬品情報 DRUG.tbl)

N_PRIMARYID	報告識別番号	数字	14
N_CASEID	存続番号	数字	10
N_DRUG_SEO	医薬品識別番号	数字	14
N_ROLE_CODE	投与形態区分	英数字	22
N_DRUGNAME	医薬品名(和)	英数字	500
N_PROD_AI	含有成分	英数字	300
N_VAL_VBM	医薬品名区分	数字	22
N_ROUTE	投与経路	英数字	28
N_DOSE_VBM	投与量データ	英数字	300
N_CUM_DOSE_CHR	累積投与	英数字	15
N_CUM_DOSE_UNIT	累積投与単位	英数字	40
N_DECHAL	投与中止理由区分	英数字	20
N_RECHAL	投与再開理由区分	英数字	20
N_LOT_NUM	ロット番号	英数字	1000
N_EXP_DT	有効期限	英数字	1000
N_NDA_NUM	NDA番号	英数字	100
N_DOSE_AMT	投与量	英数字	15
N_DOSE_UNIT	投与単位	英数字	30
N_DOSE_FORM	投与形態	英数字	30
N_DOSE_FREQ	投与頻度	英数字	30
N_DRUG_CODE	医薬品コード	英数字	11
R_QUARTER	四半期	英数字	8YYYYMQ
NEG_FLG	報告フラグ	英数字	1.5
ISR	識別番号	数字	14
DRUG_SEO	医薬品識別番号	数字	14
EXP_DT	有効期限	英数字	8YYYYMMDD

JAPIC辞書ファイル(医薬品-成分)

DRUG_CODE	医薬品コード	英数字	11
DRUGNAME	医薬品名	英数字	125
SUBSTANCE_ID	成分コード	英数字	11
SUBSTANCE_NAME	成分名	英数字	255
SAS_ID	SASキー	英数字	10

JAPIC辞書ファイル(医薬品-ATC)

DRUG_CODE	医薬品コード	英数字	11
DRUGNAME	医薬品名	英数字	125
ATC_CODE	ATCコード	英数字	11
ATC_NAME	ATC分類名	英数字	110

新システム_旧データ

REAC(有害事象情報)	
ISR	識別番号
PT	有害事象・有害反応の名称(MedDRA)
PT_CODE	MedDRAのPTコード
PT_KANJI	MedDRA/J
COR_PT	PT_CODEで紐付けられたPTコードの根拠となるPT
QUARTER	四半期

RPSR(報告者情報)	
ISR	識別番号
RPSR_COD	情報源種別(FGN, SDY, LIT, CSM, HP, UF, CR, DT, OTH)
QUARTER	四半期

OUTC(転帰情報)	
ISR	識別番号
OUTC_COD	患者の転帰(DE, LT, HD, DS, RI, OT)
QUARTER	四半期

INDI(適応疾患情報)	
ISR	識別番号
DRUG_SEQ	医薬品識別番号
INDI_PT	投与目的となる疾患(MedDRA)
PT_CODE	MedDRAのPTコード
PT_J	MedDRA/J
COR_INDI_PT	PT_CODEで紐付けられたPTコードの根拠となるPT
QUARTER	四半期

THER(治療期間情報)	
ISR	識別番号
DRUG_SEQ	医薬品識別番号
START_DT	投与開始日
END_DT	投与終了日
DUR	治療期間
DUR_COD	治療期間の単位(YR, MON, WK, DAY, HR, MIN, SEC)
ADMIN_DAYS	投与期間(日)
THER_DAYS	治療期間(日)
QUARTER	四半期

DEMO(症例基本情報)	
ISR	識別番号
CASE_ID	症例番号
I_F_COD	同一患者に対しての最初の報告(I, F)
FOLL_SEQ	製造業者における月製番号
IMAGE	報告書コード-依頼番号
EVENT_DT	イベント発生日
MFR_DT	製薬会社への報告日
FDA_DT	FDAへの報告日
REPT_COD	受理した報告のタイプ(EXP, PER, DIR)
MFR_NUM	製薬会社の報告ID
MFR_SNDR	報告製薬会社の名称
AGE	報告時の患者年齢
AGE_COD	患者年齢の単位(DEC, YR, MON, WK, DY, HR)
GNDR_COD	性別
E_SUB	製薬会社から受けた報告が電子的な報告か否か
WT	患者の体重
WT_COD	患者の体重単位(KG, LBS, GMS)
REPT_DT	報告を送付した日
OCCP_COD	報告者の職業(MD, PH, OT, LW, CN)
DEATH_DT	患者の死亡日
TO_MFR	自発報告か否か
CONFID	自発報告の開示の可否
REPORTER_COUNTRY	イベント発生源
QUARTER	四半期
COR_WT	修正後患者体重
COR_AGE	修正後患者年齢
COUNTRY_CODE	国コード

DRUG(使用医薬品情報)	
ISR	識別番号
DRUG_SEQ	医薬品識別番号
ROLE_COD	経路薬の順序(PS, SS, C, D)
DRUGNAME	使用医薬品名
VAL_VBM	正式な製品名か否か
ROUTE	投与経路
DOSE_VBM	用法・用量・投与方法など
DECHAL	投与中におよび反応が軽減したか
RECHAL	再投与により再発したか
LOT_NUM	ロット番号
EXP_DT	使用期限
NDA_NUM	NDA番号
DRUG_CODE	医薬品コード
QUARTER	四半期
NEG_FLG	無機データフラグ

JAPIC辞書ファイル(医薬品-成分)	
DRUG_CODE	医薬品コード
DRUGNAME	医薬品名
SUBSTANCE_ID	成分コード
SUBSTANCE_NAME	成分名
CAS_NO	CASナンバー

JAPIC辞書ファイル(医薬品-ATC)	
DRUG_CODE	医薬品コード
DRUGNAME	医薬品名
ATC_CODE	ATCコード
ATC_NAME	ATC分類名

20161108

6.3 安全性に関するラベル改訂

FDA の MedWach ウェブサイト(<http://wayback.archive-it.org/7993/20170110235327/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>)より入手した情報を下記にまとめた。

表 25 安全性に関するラベル改訂のセクションごとの述べ回数

Year	Boxed warning (BW)	Contraindications (Con)	Warnings (W)	Precautions (Pre)	Adverse reactions (Ad)	Patient Package insert /Medication guide (PPI/MG)
2008	56	47	256	362	238	165
2009	59	55	296	399	286	172
2010	46	102	380	506	344	116
2011	48	90	544	626	406	226
2012	130	250	704	834	480	310
2013	68	170	576	682	480	178
2014	62	106	602	798	450	256
2015	56	88	564	674	458	62
Total	525	908	3,922	4,881	3,142	1,485

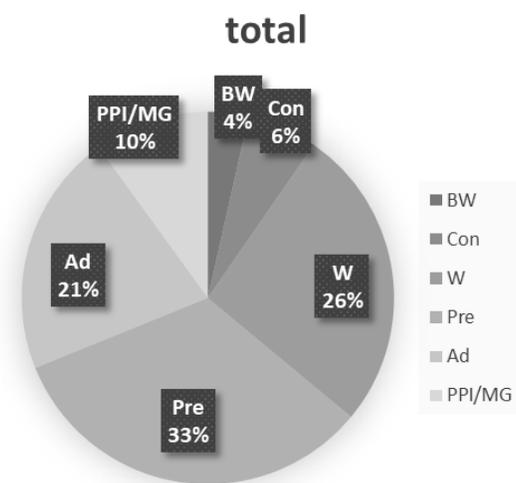


図 29 安全性に関するラベル改訂のセクションごとの述べ回数の分布（2008 年から 2015 年の総計）

6.4 報告者のタイプとの交互作用項を含めたモデルの分析結果 (4.3.4 項)

表 26 患者体重記入有無を説明する分析モデルにおける交互作用検討結果

説明変数	分析モデル 3		分析モデル 4		分析モデル 5		分析モデル 6		分析モデル 7		分析モデル 8		分析モデル 9		
	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値	
報告者 タイプ (ベ ース=共通 書式、 CN)	消費者 (専用 書式) (UN)	0.076 (0.23)	0.74	-0.20 (0.31)	0.52	0.14 (0.23)	0.55	-0.018 (0.31)	0.95	-0.12 (0.55)	0.83	0.091 (0.23)	0.69	0.028 (0.25)	0.91
	薬剤師 (PH)	-2.5 (0.23)	<0.001	-3.3 (0.32)	<0.001	-2.4 (0.23)	<0.001	-2.7 (0.31)	<0.001	-2.3 (0.55)	<0.001	-2.5 (0.23)	<0.001	-2.6 (0.25)	<0.001
	医師 (MD)	0.70 (0.32)	0.028	0.41 (0.46)	0.37	0.70 (0.32)	0.029	0.25 (0.41)	0.54	-0.23 (0.82)	0.78	0.66 (0.32)	0.041	0.60 (0.34)	0.079
	その 他の 医療 従事者 (OT)	-1.6 (0.25)	<0.001	-1.9 (0.34)	<0.001	-1.5 (0.25)	<0.001	-1.8 (0.34)	<0.001	-1.4 (0.58)	0.013	-1.5 (0.25)	<0.001	-1.6 (0.28)	<0.001
患者タ イプ	年齢	-0.15 (0.44)	0.73	-0.042 (0.093)	0.65	0.0022 (0.094)	0.98	-0.025 (0.094)	0.79	-0.020 (0.093)	0.83	-0.0021 (0.094)	0.98	-0.016 (0.093)	0.86
	性別、 男性 (ベ ース=女 性)	0.40 (0.087)	<0.001	-0.79 (0.43)	0.062	0.40 (0.087)	<0.001	0.40 (0.087)	<0.001	0.40 (0.087)	<0.001	0.41 (0.087)	<0.001	0.40 (0.087)	<0.001

第一被 疑薬の 安全性 情報	未知有害事象の割合	0.077 (0.090)	0.39	0.090 (0.090)	0.32	0.57 (0.42)	0.18	0.088 (0.090)	0.33	0.091 (0.090)	0.31	0.088 (0.090)	0.33	0.093 (0.090)	0.30
	改訂経験有り(ベース=無し)	-0.77 (0.17)	<0.001	-0.76 (0.17)	<0.001	-0.77 (0.17)	<0.001	-1.1 (0.46)	0.017	-0.76 (0.17)	<0.001	-0.76 (0.17)	<0.001	-0.76 (0.17)	<0.001
	承認後5年以上(ベース=5年未満)	0.33 (0.26)	0.22	0.35 (0.26)	0.19	0.39 (0.27)	0.15	0.35 (0.26)	0.19	0.39 (0.60)	0.52	0.36 (0.26)	0.17	0.36 (0.26)	0.17
有害事 象の転 帰(ベ ース=非 重篤)	死に至るもの	-0.042 (0.19)	0.83	-0.024 (0.19)	0.90	-0.055 (0.2)	0.78	-0.041 (0.19)	0.83	-0.052 (0.19)	0.79	-0.023 (0.19)	0.91	-0.036 (0.19)	0.85
	入院又は入院期間の延長が必要なもの	1.3 (0.11)	<0.001	1.3 (0.11)	<0.001	1.3 (0.11)	<0.001	1.3 (0.11)	<0.001	1.3 (0.11)	<0.001	1.3 (0.11)	<0.001	1.3 (0.11)	<0.001
	生命を脅かすもの	0.62 (0.18)	<0.001	0.65 (0.18)	<0.001	0.62 (0.18)	<0.001	0.62 (0.18)	<0.001	0.62 (0.18)	<0.001	0.62 (0.18)	<0.001	0.63 (0.18)	<0.001
	治療が必要なもの	0.90 (0.22)	<0.001	0.82 (0.22)	<0.001	0.87 (0.22)	<0.001	0.89 (0.22)	<0.001	0.90 (0.22)	<0.001	0.88 (0.22)	<0.001	0.89 (0.22)	<0.001
	永続的又は顕著な障害・機能不全	0.83 (0.20)	<0.001	0.83 (0.20)	<0.001	0.83 (0.20)	<0.001	0.84 (0.20)	<0.001	0.82 (0.20)	<0.001	0.9 (0.20)	<0.001	0.84 (0.20)	<0.001

	に 陥る もの														
	先天異常を来すもの	-1.7 (1.1)	0.13	-1.8 (1.1)	0.11	-1.8 (1.1)	0.12	-1.7 (1.1)	0.14	-1.7 (1.1)	0.13	-1.7 (1.1)	0.15	-1.6 (1.1)	0.15
	その他の医学的に重大な状態	0.36 (0.10)	<0.001	0.38 (0.10)	<0.001	0.4 (0.10)	<0.001	0.37 (0.10)	<0.001	0.37 (0.10)	<0.001	0.37 (0.10)	<0.001	0.37 (0.10)	<0.001
その他の背景因子	報告に要した日数	0.26 (0.088)	0.003	0.27 (0.088)	0.0018	0.25 (0.088)	0.0042	0.27 (0.088)	0.0022	0.27 (0.088)	0.0021	1.0 (0.43)	0.018	0.26 (0.088)	0.0025
	有害事象数	1.1 (0.26)	<0.001	1.0 (0.26)	<0.001	1.1 (0.26)	<0.001	1.1 (0.26)	<0.001	1.1 (0.26)	<0.001	1.1 (0.26)	<0.001	1.7 (0.79)	0.035
患者年齢	患者年齢 & UN	-0.25 (0.46)	0.59	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-
x 報告者タイプ (ベース = 患者年齢 & CN)	患者年齢 & PH	0.38 (0.45)	0.40	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-
	患者年齢 & MD	0.99 (0.59)	0.090	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-
	患者年齢 & OT	-0.25 (0.50)	0.63	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-
患者性別	男性患者 & UN	-	-	0.57 (0.45)	0.21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
x 報告者タイプ (ベース = 女性患者 & CN)	男性患者 & PH	-	-	1.8 (0.44)	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	男性患者 & MD	-	-	0.67 (0.62)	0.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	男性患者 & OT	-	-	0.73 (0.49)	0.13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

未知有害事象の割合 x 報告者タイプ (ベース = 未知有害事象の割合 & CN)	未知有害事象の割合	-	-	-	-	-0.11 (0.44)	0.81	-	-	-	-	-	-	-	-
	& UN 未知有害事象の割合	-	-	-	-	-0.87 (0.43)	0.045	-	-	-	-	-	-	-	-
	& PH 未知有害事象の割合	-	-	-	-	-0.91 (0.61)	0.13	-	-	-	-	-	-	-	-
	& MD 未知有害事象の割合	-	-	-	-	0.29 (0.47)	0.54	-	-	-	-	-	-	-	-
ラベル改訂経験 x 報告者タイプ (ベース = ラベル改訂経験あり & CN)	ラベル改訂経験あり	-	-	-	-	-	-	0.25 (0.46)	0.59	-	-	-	-	-	-
	& UN ラベル改訂経験あり	-	-	-	-	-	-	0.37 (0.46)	0.41	-	-	-	-	-	-
	& PH ラベル改訂経験あり	-	-	-	-	-	-	0.92 (0.64)	0.15	-	-	-	-	-	-
	& MD ラベル改訂経験あり	-	-	-	-	-	-	0.42 (0.50)	0.40	-	-	-	-	-	-
承認後年数	承認後 5 年以上	-	-	-	-	-	-	-	-	0.24 (0.61)	0.69	-	-	-	-

x 報告者 タイプ (ペー ス = 承 認後 5 年以上 & CN)	承認後 5 年 以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.23 (0.6)	0.70	-	-	-	-
	& PH 承認後 5 年 以上	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 (0.88)	0.26	-	-	-	-
	& MD 承認後 5 年 以上 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.18 (0.63)	0.77	-	-	-	-
報告に 要した 日数 x 報告者 タイプ (ペー ス = 報 告に要 した日 数 & CN)	報告に 要した 日数 & UN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-1.1 (0.45)	0.017	-	-
	報告に 要した 日数 & PH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.9 (0.45)	0.044	-	-
	報告に 要した 日数 & MD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.26 (0.69)	0.71	-	-
	報告に 要した 日数 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.40 (0.50)	0.43	-	-
有害事 象数 x 報告者 タイプ (ペー ス = 有 害事象 数 & CN)	有害事 象数 & UN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.69 (0.78)	0.38
	有害事 象数 & PH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.62 (0.79)	0.43
	有害事 象数 & MD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.46 (1.1)	0.66
	有害事 象数 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.048 (0.88)	0.96

有害事 象の種 類	SOC01	-0.24 (0.17)	0.16	-0.23 (0.17)	0.18	-0.23 (0.17)	0.17	-0.24 (0.17)	0.15	-0.23 (0.17)	0.17	-0.25 (0.17)	0.14	-0.25 (0.17)	0.14
	SOC02	0.64 (0.37)	0.085	0.64 (0.37)	0.085	0.55 (0.38)	0.15	0.60 (0.37)	0.11	0.60 (0.37)	0.11	0.62 (0.38)	0.099	0.58 (0.37)	0.12
	SOC03	1.1 (0.26)	<0.001	1.0 (0.26)	<0.001	1.1 (0.26)	<0.001	1.1 (0.26)	<0.001	1.1 (0.26)	<0.001	1.0 (0.26)	<0.001	1.1 (0.26)	<0.001
	SOC04	-0.18 (0.28)	0.51	-0.23 (0.28)	0.40	-0.22 (0.27)	0.42	-0.22 (0.28)	0.41	-0.22 (0.28)	0.43	-0.22 (0.27)	0.43	-0.22 (0.27)	0.43
	SOC05	-0.73 (0.63)	0.25	-0.80 (0.61)	0.19	-0.74 (0.62)	0.23	-0.76 (0.62)	0.21	-0.76 (0.62)	0.22	-0.66 (0.62)	0.29	-0.74 (0.61)	0.23
	SOC06	-0.14 (0.18)	0.45	-0.084 (0.18)	0.64	-0.12 (0.18)	0.50	-0.12 (0.18)	0.51	-0.12 (0.18)	0.50	-0.088 (0.18)	0.62	-0.12 (0.18)	0.50
	SOC07	-0.21 (0.14)	0.13	-0.17 (0.14)	0.22	-0.17 (0.14)	0.22	-0.19 (0.14)	0.16	-0.19 (0.14)	0.18	-0.19 (0.14)	0.17	-0.19 (0.14)	0.17
	SOC08	0.063 (0.11)	0.58	0.042 (0.11)	0.71	0.089 (0.11)	0.43	0.059 (0.11)	0.60	0.062 (0.11)	0.59	0.045 (0.11)	0.69	0.057 (0.11)	0.61
	SOC09	0.015 (0.25)	0.95	0.036 (0.25)	0.89	0.020 (0.25)	0.94	-0.0068 (0.25)	0.98	0.0097 (0.25)	0.97	-0.012 (0.25)	0.96	0.00078 (0.25)	1.0
	SOC10	1.3 (0.50)	0.0068	1.3 (0.49)	0.0077	1.3 (0.50)	0.0098	1.3 (0.50)	0.0085	1.3 (0.49)	0.0075	1.3 (0.50)	0.0081	1.3 (0.50)	0.0077
	SOC11	-0.27 (0.18)	0.13	-0.29 (0.18)	0.11	-0.28 (0.18)	0.12	-0.28 (0.18)	0.11	-0.28 (0.18)	0.12	-0.28 (0.18)	0.11	-0.28 (0.18)	0.12
	SOC12	-0.005 (0.18)	0.98	-0.016 (0.18)	0.93	-0.025 (0.18)	0.89	-0.014 (0.17)	0.94	-0.013 (0.17)	0.94	-0.0022 (0.18)	0.99	-0.014 (0.18)	0.94
	SOC13	0.21 (0.15)	0.16	0.24 (0.15)	0.12	0.21 (0.15)	0.17	0.20 (0.15)	0.19	0.21 (0.15)	0.17	0.22 (0.15)	0.15	0.20 (0.15)	0.18
	SOC14	-0.010 (0.12)	0.93	-0.020 (0.12)	0.87	-0.024 (0.12)	0.84	-0.027 (0.12)	0.81	-0.025 (0.12)	0.83	-0.035 (0.12)	0.77	-0.036 (0.12)	0.76
	SOC15	-0.14 (0.44)	0.76	-0.099 (0.44)	0.82	-0.16 (0.45)	0.71	-0.22 (0.44)	0.63	-0.21 (0.44)	0.64	-0.17 (0.45)	0.70	-0.24 (0.44)	0.58
	SOC16	0.35 (0.14)	0.0086	0.33 (0.14)	0.016	0.35 (0.13)	0.0097	0.34 (0.13)	0.011	0.34 (0.13)	0.010	0.33 (0.14)	0.014	0.33 (0.13)	0.013
	SOC17	0.0063 (0.15)	0.97	-0.0026 (0.15)	0.99	-0.017 (0.15)	0.91	-0.014 (0.15)	0.93	-0.017 (0.15)	0.91	-0.013 (0.15)	0.93	-0.022 (0.15)	0.89
	SOC18	-0.18 (0.20)	0.39	-0.18 (0.20)	0.37	-0.13 (0.20)	0.52	-0.16 (0.20)	0.42	-0.15 (0.20)	0.45	-0.16 (0.20)	0.42	-0.16 (0.20)	0.42
	SOC19	-0.38 (0.74)	0.61	-0.41 (0.73)	0.58	-0.31 (0.73)	0.67	-0.31 (0.72)	0.67	-0.30 (0.73)	0.68	-0.22 (0.73)	0.76	-0.30 (0.72)	0.67
	SOC20	0.0099 (0.32)	0.98	0.022 (0.31)	0.94	0.035 (0.31)	0.91	0.021 (0.31)	0.95	0.033 (0.31)	0.92	0.048 (0.31)	0.88	0.025 (0.31)	0.94
	SOC21	-1.5 (0.81)	0.071	-1.4 (0.79)	0.072	-1.4 (0.81)	0.076	-1.5 (0.81)	0.055	-1.5 (0.8)	0.07	-1.5 (0.81)	0.067	-1.5 (0.80)	0.062

	SOC22	-0.19 (0.11)	0.076	-0.19 (0.11)	0.075	-0.19 (0.11)	0.073	-0.19 (0.11)	0.070	-0.19 (0.11)	0.075	-0.19 (0.11)	0.070	-0.19 (0.11)	0.076
	SOC23	-0.14 (0.13)	0.28	-0.13 (0.13)	0.30	-0.15 (0.13)	0.25	-0.16 (0.13)	0.20	-0.16 (0.13)	0.22	-0.15 (0.13)	0.24	-0.16 (0.13)	0.22
	SOC24	-0.19 (0.16)	0.25	-0.18 (0.16)	0.28	-0.19 (0.16)	0.24	-0.19 (0.16)	0.24	-0.19 (0.16)	0.23	-0.20 (0.16)	0.21	-0.2 (0.16)	0.23
	SOC25	-0.88 (0.24)	<0.001	-0.89 (0.24)	<0.001	-0.94 (0.24)	<0.001	-0.90 (0.24)	<0.001	-0.92 (0.24)	<0.001	-0.89 (0.24)	<0.001	-0.91 (0.24)	<0.001
	SOC26	-0.38 (0.32)	0.24	-0.42 (0.32)	0.19	-0.4 (0.32)	0.21	-0.38 (0.32)	0.23	-0.38 (0.32)	0.23	-0.32 (0.32)	0.31	-0.35 (0.32)	0.26
	SOC27	-0.16 (0.18)	0.37	-0.16 (0.18)	0.37	-0.22 (0.18)	0.22	-0.19 (0.18)	0.28	-0.19 (0.18)	0.29	-0.24 (0.18)	0.19	-0.20 (0.18)	0.27
定数項		2.3 (0.38)	<0.001	2.8 (0.43)	<0.001	2.2 (0.38)	<0.001	2.5 (0.43)	<0.001	2.3 (0.59)	<0.001	2.3 (0.38)	<0.001	2.4 (0.39)	<0.001

第一被疑薬の種類（ランダム効果）で調整。

表 27 併用薬記入有無を説明する分析モデルにおける交互作用検討結果

説明変数	分析モデル 3		分析モデル 4		分析モデル 5		分析モデル 6		分析モデル 7		分析モデル 8		分析モデル 9	
	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値												
消費者 (専用 書式) (UN)	0.19 (0.14)	0.19	0.27 (0.18)	0.14	0.12 (0.14)	0.40	0.12 (0.18)	0.50	0.12 (0.36)	0.75	0.19 (0.14)	0.17	0.21 (0.14)	0.14
薬剤師 (PH)	-1.3 (0.15)	<0.001	-1.1 (0.19)	<0.001	-1.4 (0.15)	<0.001	-1.7 (0.19)	<0.001	-0.92 (0.34)	0.0072	-1.3 (0.15)	<0.001	-1.3 (0.15)	<0.001
医師 (MD)	-1.3 (0.18)	<0.001	-1.5 (0.25)	<0.001	-1.4 (0.18)	<0.001	-1.4 (0.22)	<0.001	-0.85 (0.45)	0.062	-1.3 (0.18)	<0.001	-1.2 (0.18)	<0.001

	その他の医療従事者(OT)	-1.5 (0.17)	<0.001	-1.5 (0.22)	<0.001	-1.6 (0.17)	<0.001	-1.6 (0.21)	<0.001	-0.83 (0.37)	0.026	-1.5 (0.17)	<0.001	-1.4 (0.17)	<0.001
	年齢	0.58 (0.25)	0.019	0.059 (0.060)	0.32	0.054 (0.060)	0.37	0.064 (0.060)	0.29	0.058 (0.060)	0.33	0.058 (0.060)	0.33	0.061 (0.060)	0.31
患者タイプ	性別、男性(ベース=女性)	-0.40 (0.057)	<0.001	-0.14 (0.26)	0.60	-0.40 (0.057)	<0.001	-0.40 (0.057)	<0.001	-0.40 (0.057)	<0.001	-0.41 (0.057)	<0.001	-0.41 (0.057)	<0.001
第一被疑薬の安全性情報	未知有害事象の割合	0.30 (0.061)	<0.001	0.29 (0.061)	<0.001	-0.27 (0.29)	0.35	0.28 (0.062)	<0.001	0.29 (0.061)	<0.001	0.29 (0.061)	<0.001	0.29 (0.061)	<0.001
	ラベル改訂経験有り(ベース=無し)	0.097 (0.094)	0.30	0.090 (0.096)	0.34	0.085 (0.095)	0.37	-0.34 (0.28)	0.24	0.098 (0.095)	0.30	0.089 (0.095)	0.35	0.094 (0.095)	0.32
	承認後5年以上(ベース=5年未満)	-0.11 (0.15)	0.47	-0.090 (0.15)	0.55	-0.10 (0.15)	0.49	-0.089 (0.15)	0.56	0.26 (0.37)	0.48	-0.094 (0.15)	0.54	-0.081 (0.15)	0.59
有害事象の転帰(ベース=非重篤)	死に至るもの	-0.46 (0.14)	<0.001	-0.48 (0.13)	<0.001	-0.5 (0.13)	<0.001	-0.49 (0.13)	<0.001	-0.48 (0.13)	<0.001	-0.49 (0.13)	<0.001	-0.47 (0.13)	<0.001
	入院又は入院期間の延長が必要なもの	-0.092 (0.071)	0.20	-0.097 (0.071)	0.17	-0.10 (0.071)	0.14	-0.077 (0.072)	0.28	-0.10 (0.071)	0.15	-0.10 (0.071)	0.15	-0.10 (0.071)	0.16

	生命を脅かすもの	0.13 (0.10)	0.20	0.11 (0.10)	0.29	0.12 (0.10)	0.24	0.12 (0.10)	0.22	0.12 (0.10)	0.25	0.11 (0.10)	0.26	0.12 (0.10)	0.22
	治療が必要なもの	-0.62 (0.14)	<0.001	-0.59 (0.14)	<0.001	-0.61 (0.14)	<0.001	-0.58 (0.14)	<0.001	-0.60 (0.14)	<0.001	-0.61 (0.14)	<0.001	-0.62 (0.14)	<0.001
	永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	0.62 (0.10)	<0.001	0.61 (0.10)	<0.001	0.61 (0.10)	<0.001	0.61 (0.10)	<0.001	0.59 (0.10)	<0.001	0.6 (0.10)	<0.001	0.62 (0.10)	<0.001
	先天異常を来すもの	-1.6 (0.86)	0.069	-1.8 (0.88)	0.045	-1.7 (0.87)	0.051	-1.8 (0.88)	0.040	-1.8 (0.88)	0.037	-1.8 (0.88)	0.037	-1.8 (0.88)	0.038
	その他の医学的に重大な状態	0.00063 (0.066)	0.99	-0.0070 (0.066)	0.92	-0.021 (0.066)	0.75	0.00075 (0.066)	0.99	-0.0040 (0.066)	0.95	-0.0082 (0.066)	0.90	-0.0059 (0.066)	0.93
その他の背景因子	報告に要した日数	0.024 (0.058)	0.68	0.020 (0.058)	0.73	0.033 (0.058)	0.56	0.035 (0.058)	0.55	0.026 (0.058)	0.65	0.19 (0.24)	0.44	0.022 (0.058)	0.71
	有害事象数	0.45 (0.13)	<0.001	0.43 (0.13)	<0.001	0.42 (0.13)	0.0011	0.41 (0.13)	0.0017	0.42 (0.13)	0.0013	0.42 (0.13)	0.0012	0.97 (0.36)	0.0069
患者年齢	患者年齢 & UN	-0.20 (0.26)	0.45	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-
x 報告者タイプ	患者年齢 & PH	-1.1 (0.26)	<0.001	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-
(ベース = 患者年齢 & CN)	患者年齢 & MD	-0.28 (0.32)	0.38	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-
	患者年齢 & OT	-0.29 (0.32)	0.37	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)	-

患者性別	男性患者 & UN	-	-	-0.19 (0.28)	0.48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
x 報告者タイプ (ベース = 女性患者 & CN)	男性患者 & PH	-	-	-0.54 (0.28)	0.053	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	男性患者 & MD	-	-	0.42 (0.35)	0.23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	男性患者 & OT	-	-	0.075 (0.33)	0.82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
未知有害事象の割合	未知有害事象の割合 & UN	-	-	-	-	0.36 (0.30)	0.23	-	-	-	-	-	-	-	-
x 報告者タイプ (ベース = 未知有害事象の割合 & CN)	未知有害事象の割合 & PH	-	-	-	-	0.81 (0.30)	0.0072	-	-	-	-	-	-	-	-
	未知有害事象の割合 & MD	-	-	-	-	0.57 (0.38)	0.13	-	-	-	-	-	-	-	-
	未知有害事象の割合 & OT	-	-	-	-	0.53 (0.34)	0.11	-	-	-	-	-	-	-	-
ラベル改訂経験	ラベル改訂経験あり & UN	-	-	-	-	-	-	0.12 (0.29)	0.67	-	-	-	-	-	-
x 報告者タイプ (ベース = ラベル改訂経験あり & CN)	ラベル改訂経験あり & PH	-	-	-	-	-	-	0.99 (0.29)	<0.001	-	-	-	-	-	-
	ラベル改訂経験あり & MD	-	-	-	-	-	-	0.24 (0.37)	0.51	-	-	-	-	-	-

	ラベル 改訂経 験あり & OT	-	-	-	-	-	-	0.19 (0.34)	0.57	-	-	-	-	-	-
承認後 年数 x 報告者 タイプ (ペー ス = 承 認後 5 年以上 & CN)	承認後 5 年以上 & UN	-	-	-	-	-	-	-	-	0.042 (0.39)	0.91	-	-	-	-
	承認後 5 年以上 & PH	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.52 (0.38)	0.17	-	-	-	-
	承認後 5 年以上 & MD	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.53 (0.49)	0.28	-	-	-	-
	承認後 5 年以上 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.86 (0.42)	0.038	-	-	-	-
報告に 要した 日数 x 報告者 タイプ (ペー ス = 報 告に要 した日 数 & CN)	報告に 要した 日数 & UN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.13 (0.25)	0.60	-	-
	報告に 要した 日数 & PH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.21 (0.26)	0.42	-	-
	報告に 要した 日数 & MD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.058 (0.34)	0.86	-	-
	報告に 要した 日数 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.31 (0.31)	0.30	-	-
有害事 象数	有害事 象数 & UN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.58 (0.35)	0.098

x 報告者 タイプ (ペー ス = 有 害事象 数 & CN)	有害事 象数 & PH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.63 (0.37)	0.084
	有害事 象数 & MD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-1.0 (0.41)	0.014
	有害事 象数 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.25 (0.42)	0.56
	SOC01	-0.11 (0.11)	0.30	-0.12 (0.11)	0.27	-0.11 (0.11)	0.29	-0.11 (0.11)	0.29	-0.11 (0.11)	0.31	-0.11 (0.11)	0.31	-0.11 (0.11)	0.29
SOC02	0.21 (0.21)	0.30	0.23 (0.21)	0.27	0.24 (0.21)	0.24	0.22 (0.21)	0.29	0.22 (0.21)	0.28	0.23 (0.21)	0.26	0.18 (0.21)	0.39	
SOC03	-0.12 (0.15)	0.42	-0.13 (0.15)	0.37	-0.16 (0.15)	0.28	-0.18 (0.15)	0.23	-0.17 (0.15)	0.26	-0.16 (0.15)	0.28	-0.14 (0.15)	0.36	
SOC04	0.016 (0.18)	0.93	0.031 (0.18)	0.86	0.023 (0.18)	0.89	0.047 (0.18)	0.79	0.043 (0.18)	0.81	0.037 (0.18)	0.83	0.042 (0.18)	0.81	
SOC05	-0.50 (0.44)	0.25	-0.46 (0.44)	0.30	-0.47 (0.44)	0.28	-0.52 (0.44)	0.23	-0.48 (0.44)	0.28	-0.48 (0.44)	0.27	-0.43 (0.44)	0.33	
SOC06	-0.19 (0.11)	0.090	-0.19 (0.11)	0.094	-0.20 (0.11)	0.086	-0.18 (0.11)	0.12	-0.20 (0.11)	0.083	-0.19 (0.11)	0.093	-0.21 (0.11)	0.068	
SOC07	0.12 (0.086)	0.16	0.087 (0.086)	0.31	0.082 (0.086)	0.34	0.098 (0.086)	0.26	0.094 (0.086)	0.27	0.094 (0.086)	0.27	0.095 (0.086)	0.27	
有害事 象の種 類	SOC08	0.10 (0.070)	0.15	0.11 (0.070)	0.12	0.10 (0.070)	0.15	0.11 (0.070)	0.12	0.11 (0.070)	0.12	0.11 (0.070)	0.12	0.11 (0.070)	0.13
SOC09	0.13 (0.14)	0.36	0.12 (0.14)	0.38	0.12 (0.14)	0.38	0.13 (0.14)	0.37	0.15 (0.14)	0.30	0.14 (0.14)	0.31	0.14 (0.14)	0.33	
SOC10	0.33 (0.22)	0.13	0.37 (0.22)	0.086	0.37 (0.22)	0.087	0.36 (0.22)	0.098	0.38 (0.22)	0.083	0.38 (0.22)	0.083	0.37 (0.22)	0.093	
SOC11	-0.018 (0.11)	0.87	-0.015 (0.11)	0.89	-0.011 (0.11)	0.92	-0.010 (0.11)	0.93	-0.012 (0.11)	0.92	-0.0095 (0.11)	0.93	-0.011 (0.11)	0.92	
SOC12	- 0.00022 (0.11)	1.0	0.014 (0.11)	0.90	-0.0031 (0.11)	0.98	0.012 (0.11)	0.91	- 0.00082 (0.11)	0.99	0.0019 (0.11)	0.99	0.0014 (0.11)	0.99	
SOC13	0.17 (0.090)	0.058	0.18 (0.090)	0.041	0.19 (0.090)	0.037	0.18 (0.091)	0.045	0.19 (0.090)	0.033	0.19 (0.090)	0.036	0.19 (0.090)	0.038	
SOC14	0.045 (0.073)	0.53	0.056 (0.073)	0.44	0.057 (0.073)	0.43	0.046 (0.073)	0.53	0.055 (0.072)	0.45	0.055 (0.072)	0.45	0.051 (0.073)	0.48	
SOC15	0.42 (0.26)	0.11	0.45 (0.26)	0.088	0.45 (0.26)	0.084	0.46 (0.26)	0.081	0.46 (0.26)	0.075	0.46 (0.26)	0.078	0.43 (0.26)	0.096	
SOC16	-0.083 (0.085)	0.33	-0.063 (0.085)	0.46	-0.062 (0.085)	0.47	-0.056 (0.085)	0.51	-0.063 (0.085)	0.46	-0.064 (0.085)	0.46	-0.069 (0.085)	0.42	

SOC17	0.16 (0.092)	0.090	0.18 (0.091)	0.047	0.18 (0.091)	0.045	0.19 (0.092)	0.039	0.19 (0.091)	0.042	0.18 (0.091)	0.044	0.18 (0.092)	0.047
SOC18	0.12 (0.13)	0.38	0.11 (0.13)	0.42	0.10 (0.13)	0.44	0.099 (0.13)	0.46	0.11 (0.13)	0.39	0.11 (0.13)	0.43	0.095 (0.13)	0.48
SOC19	-0.19 (0.40)	0.64	-0.21 (0.41)	0.61	-0.21 (0.41)	0.61	-0.22 (0.41)	0.59	-0.23 (0.41)	0.57	-0.23 (0.41)	0.57	-0.24 (0.41)	0.56
SOC20	-0.33 (0.18)	0.071	-0.36 (0.18)	0.045	-0.37 (0.18)	0.041	-0.35 (0.18)	0.055	-0.36 (0.18)	0.046	-0.36 (0.18)	0.048	-0.35 (0.18)	0.052
SOC21	1.8 (0.61)	0.0039	1.8 (0.61)	0.0035	1.7 (0.61)	0.0041	1.8 (0.62)	0.0027	1.8 (0.61)	0.0031	1.8 (0.61)	0.0033	1.8 (0.61)	0.0028
SOC22	0.023 (0.065)	0.73	0.022 (0.065)	0.74	0.018 (0.065)	0.78	0.02 (0.066)	0.76	0.019 (0.065)	0.78	0.019 (0.065)	0.77	0.024 (0.065)	0.72
SOC23	0.10 (0.081)	0.20	0.11 (0.081)	0.17	0.12 (0.081)	0.15	0.12 (0.082)	0.13	0.12 (0.081)	0.13	0.12 (0.081)	0.14	0.12 (0.081)	0.14
SOC24	-0.053 (0.10)	0.60	-0.053 (0.10)	0.60	-0.033 (0.10)	0.75	-0.037 (0.10)	0.72	-0.044 (0.10)	0.67	-0.042 (0.10)	0.68	-0.049 (0.10)	0.63
SOC25	0.23 (0.15)	0.13	0.26 (0.15)	0.093	0.24 (0.15)	0.11	0.27 (0.15)	0.080	0.26 (0.15)	0.082	0.26 (0.15)	0.082	0.29 (0.15)	0.056
SOC26	-0.20 (0.17)	0.25	-0.18 (0.17)	0.30	-0.16 (0.17)	0.34	-0.18 (0.18)	0.30	-0.19 (0.17)	0.28	-0.19 (0.17)	0.27	-0.18 (0.17)	0.31
SOC27	0.23 (0.12)	0.050	0.24 (0.12)	0.040	0.26 (0.12)	0.023	0.24 (0.12)	0.045	0.25 (0.12)	0.033	0.25 (0.12)	0.033	0.23 (0.12)	0.047
定数項	0.68 (0.22)	0.0023	0.52 (0.25)	0.036	0.73 (0.22)	0.0012	0.80 (0.25)	0.0011	0.34 (0.36)	0.35	0.63 (0.22)	0.0047	0.60 (0.22)	0.0071

第一被疑薬の種類（ランダム効果）で調整。

表 28 第二被疑薬記入有無を説明する分析モデルにおける交互作用検討結果

説明変数	分析モデル 3		分析モデル 4		分析モデル 5		分析モデル 6		分析モデル 7		分析モデル 8		分析モデル 9		
	偏回帰 係数 (標準誤 差)	p 値													
報告者 タイプ	消費者 (専用)	-0.17 (0.23)	0.45	-0.44 (0.30)	0.15	-0.25 (0.23)	0.29	-0.33 (0.29)	0.25	-0.60 (0.50)	0.22	-0.18 (0.24)	0.46	-0.15 (0.23)	0.52

(ベ-書式)															
ス=共通 (UN)															
書式、															
CN)															
	薬剤師 (PH)	0.53 (0.23)	0.021	0.48 (0.30)	0.12	0.45 (0.24)	0.058	0.61 (0.28)	0.032	0.049 (0.45)	0.91	0.51 (0.24)	0.031	0.51 (0.23)	0.027
	医師 (MD)	0.074 (0.27)	0.78	0.0061 (0.37)	0.99	0.081 (0.28)	0.77	-0.021 (0.33)	0.95	-14 (21)	0.50	0.077 (0.28)	0.78	0.11 (0.27)	0.69
	その他の 医療従事者 (OT)	0.63 (0.25)	0.011	0.53 (0.33)	0.11	0.56 (0.25)	0.027	0.70 (0.31)	0.025	0.26 (0.47)	0.57	0.58 (0.26)	0.023	0.73 (0.25)	0.0038
	年齢	-0.42 (0.40)	0.28	-0.18 (0.090)	0.048	-0.17 (0.090)	0.053	-0.18 (0.090)	0.052	-0.18 (0.090)	0.048	-0.19 (0.090)	0.039	-0.17 (0.090)	0.062
患者タイプ	性別、 男性 (ベ-ス=女性)	0.096 (0.082)	0.24	-0.10 (0.41)	0.80	0.10 (0.082)	0.22	0.088 (0.082)	0.28	0.094 (0.082)	0.25	0.096 (0.082)	0.24	0.094 (0.082)	0.25
第一被疑薬の安全性情報	未知有害事象の割合 ラベル改訂経験有り (ベ-ス=無し)	0.46 (0.091)	<0.001	0.46 (0.091)	<0.001	0.23 (0.48)	0.63	0.47 (0.091)	<0.001	0.46 (0.091)	<0.001	0.46 (0.091)	<0.001	0.46 (0.091)	<0.001
	承認後5年以上 (ベ-ス=5年未満)	- 0.00098 (0.24)	1.0	0.0018 (0.24)	0.99	0.0032 (0.24)	0.99	0.0013 (0.24)	1.0	-0.57 (0.52)	0.28	-0.0098 (0.24)	0.97	0.016 (0.24)	0.95

	死に至るもの	0.64 (0.17)	<0.001	0.64 (0.17)	<0.001	0.64 (0.17)	<0.001	0.65 (0.17)	<0.001	0.65 (0.17)	<0.001	0.64 (0.17)	<0.001	0.66 (0.17)	<0.001
	入院又は入院期間の延長が必要なものの生命を脅かすもの	0.75 (0.098)	<0.001	0.75 (0.098)	<0.001	0.74 (0.098)	<0.001	0.74 (0.098)	<0.001	0.75 (0.098)	<0.001	0.74 (0.098)	<0.001	0.75 (0.098)	<0.001
	治療が必要なものの永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	-0.21 (0.14)	0.15	-0.22 (0.14)	0.14	-0.2 (0.14)	0.16	-0.21 (0.14)	0.15	-0.20 (0.14)	0.17	-0.21 (0.14)	0.15	-0.19 (0.14)	0.18
有害事象の転帰(ベ-ス=非重篤)	治療が必要なものの永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	-0.088 (0.19)	0.64	-0.069 (0.19)	0.71	-0.092 (0.19)	0.62	-0.11 (0.19)	0.55	-0.086 (0.19)	0.64	-0.090 (0.19)	0.63	-0.095 (0.19)	0.61
	先天性異常を来すもの	-0.17 (0.17)	0.30	-0.18 (0.17)	0.27	-0.18 (0.17)	0.28	-0.20 (0.17)	0.24	-0.17 (0.17)	0.32	-0.17 (0.17)	0.32	-0.16 (0.17)	0.32
	その他の医学的に重大な状態	0.98 (1.2)	0.43	0.81 (1.2)	0.51	0.86 (1.2)	0.48	0.79 (1.2)	0.52	0.72 (1.2)	0.56	0.79 (1.2)	0.52	0.75 (1.2)	0.54
その他の背景因子	報告に要した日数	-0.21 (0.11)	0.049	-0.22 (0.11)	0.047	-0.21 (0.11)	0.053	-0.22 (0.11)	0.041	-0.21 (0.11)	0.049	-0.22 (0.11)	0.042	-0.21 (0.11)	0.056
	報告に要した日数	0.45 (0.087)	<0.001	0.45 (0.087)	<0.001	0.46 (0.087)	<0.001	0.45 (0.087)	<0.001	0.45 (0.087)	<0.001	0.58 (0.4)	0.14	0.46 (0.087)	<0.001

	有害事 象数	-0.012 (0.17)	0.94	-0.018 (0.17)	0.92	-0.029 (0.17)	0.86	-0.023 (0.17)	0.89	-0.047 (0.17)	0.78	-0.038 (0.17)	0.82	0.17 (0.28)	0.53
患者年 齢	患者年 齢 & UN	0.59 (0.42)	0.16	- (-)	-	- (-)	-								
x 報告者 タイプ	患者年 齢 & PH	0.079 (0.41)	0.85	- (-)	-	- (-)	-								
(ベース = 患者 年齢 & CN)	患者年 齢 & MD	0.16 (0.47)	0.73	- (-)	-	- (-)	-								
	患者年 齢 & OT	0.021 (0.47)	0.96	- (-)	-	- (-)	-								
患者性 別	男性患 者 & UN	-	-	0.50 (0.44)	0.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
x 報告者 タイプ	男性患 者 & PH	-	-	0.056 (0.43)	0.90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(ベー ス = 女 性患者 & CN)	男性患 者 & MD	-	-	0.13 (0.50)	0.80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	男性患 者 & OT	-	-	0.17 (0.47)	0.71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
未知有 害事象 の割合	未知有 害事象 & UN	-	-	-	-	0.24 (0.50)	0.63	-	-	-	-	-	-	-	-
x 報告者 タイプ	未知有 害事象 & PH	-	-	-	-	0.23 (0.49)	0.64	-	-	-	-	-	-	-	-
(ベー ス = 未 知有害 事象の 割合 & CN)	未知有 害事象 & MD	-	-	-	-	-0.41 (0.57)	0.47	-	-	-	-	-	-	-	-
	未知有 害事象 & OT	-	-	-	-	0.57 (0.52)	0.28	-	-	-	-	-	-	-	-

ラベル 改訂経 験 x 報告者 タイプ (ベース = ラベ ル改訂 経験あ り & CN)	ラベル 改訂経 験あり & UN ラベル 改訂経 験あり & PH ラベル 改訂経 験あり & MD ラベル 改訂経 験あり & OT	-	-	-	-	-	-	0.30 (0.46)	0.51	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-0.35 (0.45)	0.44	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	0.21 (0.56)	0.71	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-0.26 (0.49)	0.60	-	-	-	-	-	-
承認後 年数 x 報告者 タイプ (ベー ス = 承 認後 5 年以上 & CN) & OT	承認後 5 年以上 & UN 承認後 5 年以上 & PH 承認後 5 年以上 & MD 承認後 5 年以上 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	0.51 (0.56)	0.36	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	0.56 (0.51)	0.28	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	15 (21)	0.49	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	0.43 (0.55)	0.44	-	-	-	-
報告に 要した 日数 x 報告者 タイプ (ベー ス = 報 PH	報告に 要した 日数 & UN 報告に 要した 日数 & PH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.20 (0.41)	0.62	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.033 (0.41)	0.94	-	-

告に要 した日 数 & CN)	報告に 要した 日数 & MD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.11 (0.51)	0.83	-	-
	報告に 要した 日数 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.52 (0.46)	0.26	-	-
有害事 象数 x 報告者 タイプ (ペー ス = 有 害事象 数 & CN)	有害事 象数 & UN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.29 (0.28)	0.30
	有害事 象数 & PH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.33 (0.31)	0.28
	有害事 象数 & MD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.25 (0.38)	0.50
	有害事 象数 & OT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.72 (0.40)	0.073
有害事 象の種 類	SOC01	0.49 (0.14)	<0.001	0.48 (0.14)	<0.001	0.49 (0.14)	<0.001	0.49 (0.14)	<0.001	0.49 (0.14)	<0.001	0.48 (0.14)	<0.001	0.48 (0.14)	<0.001
	SOC02	0.41 (0.28)	0.14	0.4 (0.28)	0.15	0.42 (0.28)	0.13	0.42 (0.28)	0.14	0.39 (0.28)	0.16	0.39 (0.28)	0.16	0.38 (0.28)	0.18
	SOC03	0.48 (0.16)	0.0032	0.47 (0.16)	0.0040	0.46 (0.16)	0.0045	0.47 (0.16)	0.0039	0.47 (0.16)	0.0041	0.47 (0.16)	0.0042	0.45 (0.16)	0.0059
	SOC04	-0.29 (0.28)	0.31	-0.30 (0.28)	0.29	-0.30 (0.28)	0.28	-0.31 (0.28)	0.28	-0.30 (0.28)	0.29	-0.29 (0.28)	0.31	-0.25 (0.28)	0.37
	SOC05	-0.36 (0.61)	0.56	-0.39 (0.61)	0.53	-0.36 (0.60)	0.56	-0.31 (0.61)	0.61	-0.36 (0.61)	0.56	-0.36 (0.61)	0.55	-0.31 (0.61)	0.61
	SOC06	0.60 (0.14)	<0.001	0.59 (0.14)	<0.001	0.58 (0.14)	<0.001	0.58 (0.14)	<0.001	0.59 (0.14)	<0.001	0.59 (0.14)	<0.001	0.58 (0.14)	<0.001
	SOC07	-0.098 (0.13)	0.44	-0.12 (0.13)	0.35	-0.11 (0.13)	0.39	-0.11 (0.13)	0.38	-0.11 (0.13)	0.39	-0.10 (0.13)	0.43	-0.11 (0.13)	0.40
	SOC08	0.24 (0.098)	0.015	0.25 (0.098)	0.011	0.24 (0.098)	0.013	0.24 (0.098)	0.014	0.25 (0.098)	0.011	0.24 (0.098)	0.013	0.24 (0.099)	0.017
	SOC09	-0.096 (0.22)	0.67	-0.087 (0.22)	0.70	-0.098 (0.22)	0.66	-0.086 (0.22)	0.70	-0.069 (0.22)	0.76	-0.08 (0.22)	0.72	-0.10 (0.22)	0.66
	SOC10	0.057 (0.32)	0.86	0.083 (0.32)	0.80	0.094 (0.32)	0.77	0.097 (0.32)	0.76	0.091 (0.32)	0.78	0.087 (0.32)	0.79	0.047 (0.33)	0.89

SOC11	0.028 (0.15)	0.85	0.028 (0.15)	0.85	0.025 (0.15)	0.87	0.024 (0.15)	0.87	0.022 (0.15)	0.88	0.03 (0.15)	0.84	0.038 (0.15)	0.80
SOC12	0.61 (0.13)	<0.001	0.61 (0.14)	<0.001										
SOC13	0.097 (0.12)	0.43	0.11 (0.12)	0.38	0.11 (0.12)	0.35	0.12 (0.12)	0.32	0.11 (0.12)	0.37	0.11 (0.12)	0.36	0.11 (0.12)	0.36
SOC14	0.062 (0.10)	0.54	0.063 (0.10)	0.54	0.065 (0.10)	0.52	0.077 (0.10)	0.45	0.068 (0.10)	0.50	0.073 (0.10)	0.48	0.062 (0.10)	0.55
SOC15	-0.62 (0.39)	0.11	-0.59 (0.39)	0.13	-0.55 (0.39)	0.15	-0.58 (0.39)	0.14	-0.59 (0.39)	0.13	-0.60 (0.39)	0.12	-0.60 (0.39)	0.12
SOC16	-0.071 (0.13)	0.59	-0.059 (0.13)	0.65	-0.055 (0.13)	0.68	-0.069 (0.13)	0.6	-0.054 (0.13)	0.68	-0.056 (0.13)	0.67	-0.059 (0.13)	0.66
SOC17	-0.081 (0.14)	0.57	-0.066 (0.14)	0.64	-0.079 (0.14)	0.58	-0.068 (0.14)	0.63	-0.073 (0.14)	0.61	-0.069 (0.14)	0.63	-0.075 (0.14)	0.60
SOC18	0.21 (0.17)	0.19	0.21 (0.17)	0.20	0.21 (0.17)	0.20	0.21 (0.17)	0.21	0.22 (0.17)	0.19	0.20 (0.17)	0.22	0.20 (0.17)	0.24
SOC19	-2.2 (1.2)	0.071	-2.2 (1.2)	0.066	-2.3 (1.2)	0.061	-2.3 (1.2)	0.061	-2.2 (1.2)	0.064	-2.3 (1.2)	0.064	-2.2 (1.2)	0.064
SOC20	-0.30 (0.35)	0.39	-0.34 (0.35)	0.33	-0.31 (0.34)	0.36	-0.33 (0.34)	0.34	-0.30 (0.34)	0.39	-0.30 (0.34)	0.38	-0.31 (0.35)	0.37
SOC21	0.67 (0.69)	0.33	0.73 (0.69)	0.29	0.75 (0.69)	0.28	0.73 (0.69)	0.29	0.81 (0.70)	0.25	0.75 (0.69)	0.28	0.79 (0.69)	0.25
SOC22	0.16 (0.093)	0.085	0.16 (0.093)	0.080	0.16 (0.093)	0.086	0.16 (0.093)	0.085	0.16 (0.093)	0.088	0.16 (0.093)	0.081	0.16 (0.094)	0.091
SOC23	0.32 (0.11)	0.0028	0.32 (0.11)	0.0027	0.33 (0.11)	0.0021	0.33 (0.11)	0.0025	0.33 (0.11)	0.0022	0.33 (0.11)	0.0023	0.32 (0.11)	0.0029
SOC24	0.18 (0.14)	0.20	0.17 (0.14)	0.20	0.18 (0.14)	0.18	0.18 (0.14)	0.18	0.18 (0.14)	0.18	0.19 (0.14)	0.17	0.17 (0.14)	0.23
SOC25	0.14 (0.22)	0.52	0.15 (0.22)	0.50	0.14 (0.22)	0.52	0.16 (0.22)	0.46	0.16 (0.22)	0.47	0.16 (0.22)	0.47	0.18 (0.22)	0.40
SOC26	-0.29 (0.30)	0.32	-0.29 (0.29)	0.32	-0.29 (0.29)	0.32	-0.30 (0.30)	0.32	-0.31 (0.29)	0.30	-0.29 (0.30)	0.32	-0.27 (0.30)	0.37
SOC27	-0.50 (0.22)	0.024	-0.49 (0.22)	0.029	-0.48 (0.22)	0.031	-0.45 (0.22)	0.046	-0.47 (0.22)	0.035	-0.45 (0.22)	0.046	-0.52 (0.23)	0.022
定数項	-3.4 (0.35)	<0.001	-3.3 (0.40)	<0.001	-3.4 (0.36)	<0.001	-3.4 (0.38)	<0.001	-2.9 (0.49)	<0.001	-3.4 (0.36)	<0.001	-3.5 (0.36)	<0.001

第一被疑薬の種類（ランダム効果）で調整。

7 参考文献

1. Bohn J, Kortepeter C, Munoz M, Simms K, Montenegro S, Dal Pan G. Patterns in spontaneous adverse event reporting among branded and generic antiepileptic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(5):508-17.
2. Takami A, Hirata K, Ishiguro C, Hanaoka H, Uyama Y. Lower Proportion of Spontaneous Adverse Event Reports for Generic Drugs by Comparison With Original Branded Drugs at the Postmarket Stage in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1471-6.
3. Blenkinsopp A, Bradley C. Patients, society, and the increase in self medication. *BMJ.* 1996;312(7031):629-32.
4. Hughes CM, McElnay JC, Fleming GF. Benefits and risks of self medication. *Drug Saf.* 2001;24(14):1027-37.
5. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance. Published online 2002. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>
6. Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2003;26(3):159-86.
7. Lindquist M. Use of triage strategies in the WHO signal-detection process. *Drug Saf.* 2007;30(7):635-7.
8. Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):796-803.
9. Bergvall T, Noren GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf.* 2014;37(1):65-77.
10. Moore TJ, Furberg CD, Mattison DR, Cohen MR. Completeness of serious adverse drug event reports received by the US Food and Drug Administration in 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(6):713-18.
11. Plessis L, Gomez A, Garcia N, Cereza G, Figueras A. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia-a restraint to the potentiality for signal detection. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):751-8.
12. Hohl CM, Small SS, Peddie D, Badke K, Bailey C, Balka E. Why Clinicians Don't Report Adverse Drug Events: Qualitative Study. *JMIR public Heal Surveill.* 2018;4(1):e21.
13. MHRA Yellow Card Scheme. Accessed May 5, 2019. <https://www.slideshare.net/SaveFace/mhra-yellow-card-scheme>.
14. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK "Yellow Card Scheme": literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011;15(20):1-234, iii-iv.
15. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):148-56.
16. Hall M, McCormack P, Arthurs N, Feely J. The spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40(2):173-5.
17. Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM, Pirmohamed M. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet (London, England).* 2003;361(9366):1347-8.

18. van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(3):205-10.
19. Rowin EJ, Lucier D, Pauker SG, Kumar S, Chen J, Salem DN. Does error and adverse event reporting by physicians and nurses differ? *Jt Comm J Qual patient Saf.* 2008;34(9):537-45.
20. De Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands. *Drug Saf.* 2008;31(6):515-24.
21. Jarernsiripornkul N, Krska J, Capps PAG, Richards RME, Lee A. Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(3):318-25.
22. Stergiopoulos S, Brown CA, Felix T, Grampp G, Getz KA. A Survey of Adverse Event Reporting Practices Among US Healthcare Professionals. *Drug Saf.* 2016;39(11):1117-27.
23. Colilla S, Tov EY, Zhang L, et al. Validation of New Signal Detection Methods for Web Query Log Data Compared to Signal Detection Algorithms Used With FAERS. *Drug Saf.* 2017;40(5):399-408.
24. Xu R, Wang Q. Large-scale combining signals from both biomedical literature and the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) to improve post-marketing drug safety signal detection. *BMC Bioinformatics.* 2014;15:17.
25. Banovac M, Candore G, Slattery J, et al. Patient Reporting in the EU: Analysis of EudraVigilance Data. *Drug Saf.* 2017;40(7):629-45.
26. Al Dweik R, Stacey D, Kohen D, Yaya S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):875-83.
27. Misu T, Kortepeter CM, Muñoz MA, Wu E, Dal Pan GJ. An Evaluation of “Drug Ineffective” Postmarketing Reports in Drug Safety Surveillance. *Drugs - Real World Outcomes.* 2018;5(2):91-9.
28. Wang W, Kreimeyer K, Woo EJ, et al. A new algorithmic approach for the extraction of temporal associations from clinical narratives with an application to medical product safety surveillance reports. *J Biomed Inform.* 2016;62:78-89.
29. Korea Institute of Drug Safety and Risk Management. Introduction of KAERS. Accessed May 5, 2019. <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/en/report/WhatIsKAERS.do>
30. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課. 本日より、患者の皆様からの医薬品副作用報告の受付を開始します. Accessed May 5, 2019. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04169.html
31. US Food and Drug Administration. Questions and Answers on FDA’s Adverse Event Reporting System (FAERS). Accessed May 5, 2019 <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>
32. Karlsson SA, Jacobsson I, Boman MD, et al. The impact of a changed legislation on reporting of adverse drug reactions in Sweden, with focus on nurses’ reporting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(5):631-6.
33. Inacio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(2):227-46.
34. Watson S, Chandler RE, Taavola H, et al. Safety Concerns Reported by Patients Identified in a Collaborative Signal Detection Workshop using VigiBase: Results and Reflections from Lareb and Uppsala Monitoring Centre. *Drug Saf.* 2018;41(2):203-12.

35. Rolfes L, van Hunsel F, van der Linden L, Taxis K, van Puijenbroek E. The Quality of Clinical Information in Adverse Drug Reaction Reports by Patients and Healthcare Professionals: A Retrospective Comparative Analysis. *Drug Saf.* 2017;40(7):607-14.
36. Rolfes L, van Hunsel F, Caster O, Taavola H, Taxis K, van Puijenbroek E. Does patient reporting lead to earlier detection of drug safety signals? A retrospective comparison of time to reporting between patients and healthcare professionals in a global database. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1514-24.
37. WEB-RADR: Recognising Adverse Drug Reactions. Accessed October 19, 2019. <https://web-radr.eu/>
38. Oh IS, Baek YH, Kim HJ, Lee M, Shin JY. Differential completeness of spontaneous adverse event reports among hospitals/clinics, pharmacies, consumers, and pharmaceutical companies in South Korea. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212336.
39. Czeek V. 医薬品有害事象情報システム:レポートデータについて. Accessed February 2, 2020. <https://pro.czeek.com/web/reportdata.html>
40. Hamburg MA. MedWatch: Improving on 20 Years of Excellence. Accessed May 5, 2019. <https://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/2013/06/medwatch-improving-on-20-years-of-excellence/>
41. US Food and Drug Administration. MedWatch Online Voluntary Reporting Form. Accessed May 5, 2019. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting_home
42. Muñoz MA, Delcher C, Dal Pan GJ, et al. Impact of a New Consumer Form on the Quantity and Quality of Adverse Event Reports Submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2019;39(11):1042-52.
43. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349-51.
44. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: Cross sectional incidence study. *Br Med J.* 2000;320(7241):1036.
45. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: Analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(5):505-11.
46. Fattinger K, Roos M, Vergères P, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(2):158-67.
47. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(6):839-46.
48. Figueras A, Capella D, Castel JM et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. A report from the Spanish System of Pharmacovigilance, including an early analysis of topical and enteric-coated formulations. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47:297-303.
49. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA.* 1993;270:2590-7.
50. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Feyerabend H, Dengler HJ. Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology.* 1981;23(1):24-30.
51. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender Effects in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Drugs.* 1995;50(2):222-39.

52. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse A Systematic Review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
53. Schick A, Miller KL, Lanthier M, Dal Pan G, Nardinelli C. Evaluation of Pre-marketing Factors to Predict Post-marketing Boxed Warnings and Safety Withdrawals. *Drug Saf.* 2017;40(6):497-503.

8 謝辞

本研究をまとめるにあたり、終始御懇切な御指導、御校閲を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 小野俊介准教授に心より感謝の意を表します。優しくかつ厳しく情熱をもってご指導いただき、自身の主張、見解を筋道立てて論理的にストーリー立てて述べる術を示してくださいました。

本論文のまとめに際し御校閲を頂きました東京大学大学院薬学系研究科 楠原洋之教授、東京大学大学院薬学系研究科 今村恭子教授、東京大学大学院薬学系研究科 關野祐子教授、東京大学大学院薬学系研究科 佐藤宏樹准教授に謹んで感謝致します。

本研究の遂行にあたり、東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座のみなさまには長期に渡る研究の過程の折々で温かい激励、助言、支援をいただき、ここに厚く御礼申し上げます。また、本研究に貴重なデータを提供していただいた JAPIC のみなさまに感謝の意を表します。

研究と仕事の両立に際し数々のご支援をいただいた、勤務先の上司と同僚に感謝いたします。

最後に、本研究への取り組みに理解を示し、著者をあらゆる面から支え、温かく見守り続けてくれた家族に心から感謝します。