

研究結果報告書（概要）

研究課題名：副作用プロファイルの国際比較研究

主たる研究者（所属部署）：若尾 りか（研究支援・推進部）

【目的】

本研究は、品目横断的な国内外の副作用報告プロファイルの比較から、日本の副作用報告の特徴を明らかにする。さらに当該特徴の原因と背景の分析を加え、副作用報告評価の高度化に役立つ手法を提案する。

【研究方法】

（1）UMC-WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring が所管する VigiBase（WHO のグローバル副作用データベース）に蓄積された副作用報告を解析した。日本と日本を除く国・地域（Rest of the world：RoW）について対数オッズ（statistical shrinkage 利用）により比較し、日本の副作用報告の特徴を抽出した。

（2）VigiBase を用いて特定の医薬品と副作用の関連性を示す指標として、期待値に対する観察値の比を対数スコア化し、日本と RoW で比較した。統計学的な有意差をクラス分けし、ヒートマップを作成した。

（3）注目する副作用報告については PMDA から公表されているデータ（JADER）から医薬品毎の報告数を算出した。

【結果・考察】

研究方法（1）より、日本の報告は医師・薬剤師からの報告が多く患者からの報告が少ないこと、患者年齢層は、高齢者の報告が多く、報告内容として、充実した情報量の報告が多かった。日本で報告頻度が高い副作用疾患は、間質性肺疾患（ILD）、肝機能障害、血小板減少、薬疹であった。日本で報告頻度が低いのは、死亡、頭痛などであった。グローバルデータベースの中での日本の副作用報告を解析した結果、本邦副作用報告の特徴が明らかになった。

日本では諸外国と比較して ILD の報告が突出して多いことを見出したので、その背景と要因を検討した。ILD 報告数の多い医薬品に注目し、研究方法（3）により報告数の経時的推移を調べた。その結果、再審査期間の初期・後期と ILD の報告数の多寡との関連が推察された。本邦で ILD 報告が多い一要因として、ILD が使用成績調査の重点項目である医薬品の報告が寄与すると考えられた。

日本人に特徴的な医薬品－副作用のコンビネーションを抽出するために、国・地域毎の副作用の報告されやすさのバイアスを低減する研究方法（2）を適用した。その結果、イリノテカンでは下痢・好中球減少が RoW に比べ、日本で有意差をもって高かった。本評価系を用いて、アジア人において Poor Metabolizer 多型が多いとの報告がある CYP2C19 で代謝される薬剤に注目し日本人特有のリスク候補を特定可能と考えた。

【結論】

本研究は、VigiBase に蓄積された副作用報告の網羅的解析から、日本の副作用報告の特徴を定量的に示した。突出して多い ILD 報告について、背景要因の一つとして日本の安全対策の寄与を示した。また、副作用報告評価の高度化に役立つ手法として医薬品－副作用のコンビネーションを特異的に検出するヒートマップを提案した。