

日米の規制当局による医薬品副作用データベース に含まれるデータの特徴の比較

日野村靖、蓼沼宏昭、上原恵子、日高隆幸、村上貴久¹⁾、成川 衛²⁾

- 1)一般財団法人日本医薬情報センター、
- 2)北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学

於：日本薬剤疫学会 第19回 学術総会

2013年11月16、17日

背景・目的

- FAERS ^{注1)}には、FDAに報告された自発報告症例の情報が収載されており、この中には米国で上市されている医薬品に関する日本からの症例報告が5%程度含まれている。
- 一方、PMDAは、2012年より副作用が疑われる症例報告に関するデータベース JADER^{注2)}の公表を開始した。
 - 注1) FAERS: FDA Adverse Event Reporting System
 - 注2) JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database
- FAERS に収載されている日本の症例は、製薬企業から報告されたものであり、またJADERに収載されている症例も企業からのものがほとんどであることから、日米で報告のシステム、判定基準等の違いはあるが、同一の症例が含まれている可能性がある。



- RMPにおけるPotential Risk探索するために、FAERS_JまたはJADERのデータをシグナル検出に使用する際の特性の違いについて、理解しておく必要がある。
- 本研究では、この2つのデータベースに収載されている日本の症例データの比較を通して、両データベースの重なりおよびそれぞれの特性を比較検討した。

方法

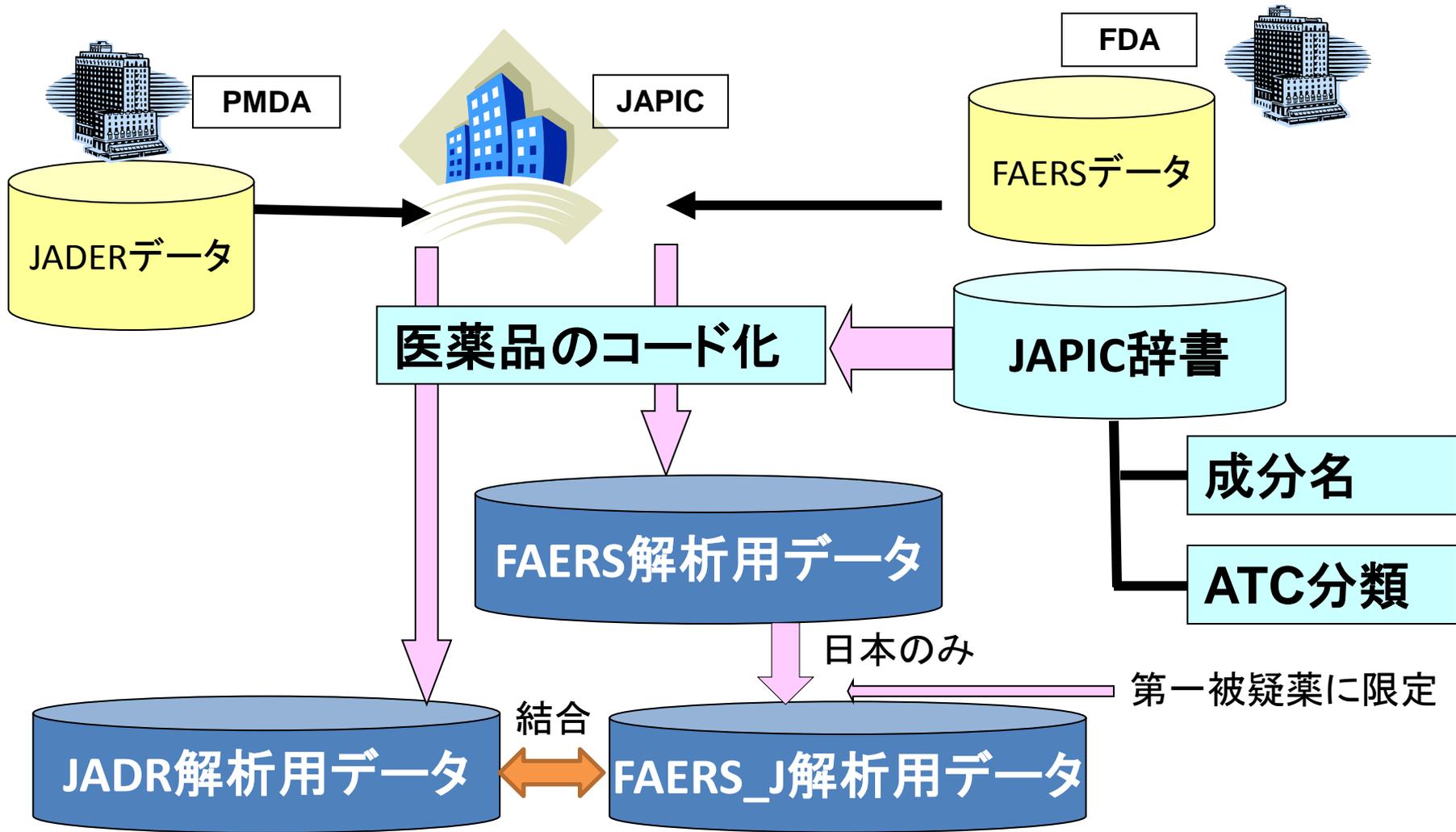
- FAERSおよびJADERの公表データベースから、2009年第1四半期～2011年第4四半期の情報を各々入手した。FAERSデータについては、報告国が「日本」であるデータを抽出し、重複症例データの削除、医薬品名のクリーニング等を行った。(これを「FAERS_J」と呼ぶ)



- FAERSへの収載情報は米国内で販売されている医薬品に関するものに限定されているため、第一被疑薬成分としてJADERおよびFAERS_Jの双方に報告されている医薬品が第一被疑薬とされている症例データを研究対象とした。
- 両方のデータベースに収載されている医薬品／有害事象の組合せに関して、性別・年齢層および日付情報による一致状況を確認した。
- また、一方のデータベースのみに収載されている医薬品／有害事象の組合せに関して、特徴的な有害事象を比較した。



JAPIC AERSデータ整備の方法



症例の重複の判定および非重複症例の分析

	FAERS_J (+)	FAERS_J (-)
JADER (+)		
JADER (-)		

JADER のみの
医薬品／有害事象
組合せの解析

FAERS_J のみの
医薬品／有害事象
組合せの解析

FAERS_J、JADERに共通の
医薬品／有害事象
組合せの解析

症例情報	医薬品・有害事象情報	日付情報
性別	第一被疑薬医薬品成分	投与開始日 投与終了日
年齢層	有害事象	イベント発生日



完全一致



いずれかが一致



結果

表1. 対象症例数

データベース	症例数	いずれかの日付情報あり*
JADER	80,742	64,242
FAERS_J	53,210	40,547

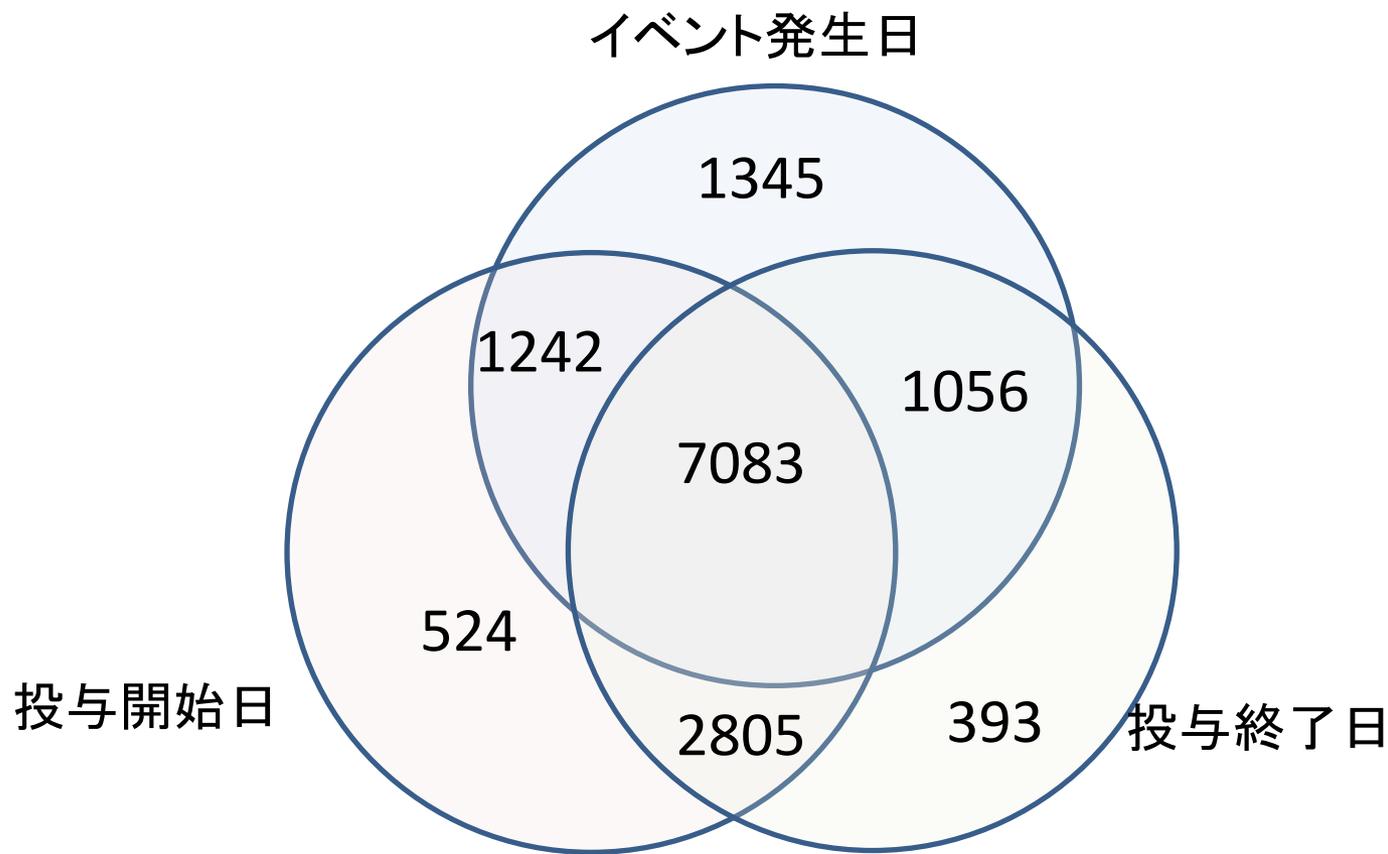
* 投与開始日・投与終了日・イベント発生日のいずれか

表2. 第一被疑薬医薬品成分／有害事象の組合せの合致状況

	FAERS_J (+)	FAERS_J (-)
JADER (+)	26,171 組合せ JADER: 63,452例 FAERS_J: 40,960例	19,379 組合せ JADER: 17,290例
JADER (-)	43,722 組合せ FAERS_J: 12,250例	



図1. 両データベースに収載されている医薬品／有害事象の組合せにおける一致症例



最小となる分母
FAERSの日付情報あり; 40,547例

合計14,448症例



表3. JADER に特徴的な有害事象

SMQ	FAERS_J	JADER	ALL
悪性肝臓腫瘍	7	74	81
アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態	258	1441	1699
アナフィラキシー反応	262	1446	1708
重症皮膚副作用	218	769	987
造血障害による白血球減少症	642	1925	2567
造血障害による血小板減少症	217	632	849
悪性症候群	44	126	170
無顆粒球症	319	883	1202
横紋筋融解症／ミオパチー	99	219	318
血栓性静脈炎	14	30	44



表4. FAERS_J に特徴的な有害事象

SMQ	FAERS_J	JADER	ALL
母乳を介した新生児曝露	162		162
明確にアルコール関連と報告された肝障害	12		12
抗コリン作動性症候群	4		4
詳細不明の胆道腫瘍	2		2
詳細不明の乳房腫瘍	2		2
詳細不明の子宮／卵管腫瘍	1		1
正常妊娠の状態および転帰	605	2	607
悪性疾患関連の治療と診断の手法	228	3	231
効果の欠如	1242	17	1259
妊娠、分娩合併症と危険因子(流産および死産を除く)	1554	76	1630



考察

- FAERS_JとJADERの重なり状況を検討した結果、JADERの80,742例、FAERS_Jの53,210例のうち、第一被疑薬と有害事象、年齢層、性別および日付情報（イベント発生日、第一被疑薬の投与開始日または投与終了日のいずれか）の一致により同一の症例と判断できたのは14,448例であった。
- 日付情報があり、第一被疑薬および有害事象が同一である症例においては、FAERS_Jのうちの4割程度の症例で一致したが、残りは日付情報が一致しない症例であり、この乖離の原因を今後確認する必要がある。
- 一方、JADERとFAERS_Jが一致しない第一被疑薬と有害事象の組合せパターンも多く、同一でない症例が相当の割合で存在する可能性が示された。

- FAERSに特徴的な有害事象として妊娠・出産関連事象、悪性疾患関連事象などが挙げられ、JADERにおいては過敏性反応、骨髄抑制の事象などであり、日米で報告の質が異なった。

この理由として、米国では規制の違いから意図しない曝露などを有害事象として報告する必要があること、有害事象の確認方法の違いがあることなどが考えられる。

- JADERでは生命に危険を及ぼす可能性がある有害事象が上位にあるのに対し、FAERSは、投与に関して起きている問題(妊婦への曝露、投薬過誤、薬効の欠如)などの有害事象の情報を多く取り入れている可能性がある。



結論

- JADERとFAERS_Jで重複する症例は一定割合存在することが確認されたが、まったく重複していない症例の方が多く、この原因として、日米の行政レベルおよび製薬企業内での報告システムおよびそのスキームの差が考えられる。またJADERとFAERS_Jの収載データの性質は異なる部分が多く、両者は相互に補完し合う情報源として使用すべきである。

限界

- JADERと、FAERSのイベント発生日のとり方の違い、および日付情報の欠損により、未確認の重複症例が存在する可能性があり、重複率を過小評価している可能性がある。