

医薬品の副作用シグナル検出と最近の話題

医薬品を使用して生じた副作用と疑われる症例等を知った際には、医薬品の製造販売業者や医療関係者は厚生労働大臣（実際の受付は規制当局である PMDA に対して報告することが、医薬品医療機器法によって義務づけられている。このような医薬品の副作用に関する規制当局への自発的な報告は、日本のみならず海外でも同様に ICH の E2B 専門家グループが取り纏めたガイドラインに従った標準様式による電子的報告で実施されている。そして収集された副作用が疑われる症例報告が Database（以下、DB）として構築されており、これらの副作用報告の DB については、日本の PMDA では JADER、米国 FDA は FAERS、欧州 EMA は Eudra Vigilance、WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC)では WHO VigiBase として存在しており、JADER や FAERS では無償でダウンロードできる。またこれら副作用 DB から、医薬品安全性監視（pharmacovigilance）の1つとしてデータマイニングの手法を用いたシグナル検出ということが様々な国や WHO で実施されている。一方、不適切なシグナル検出の研究も多くみられるようになり、医薬品情報学会ではチェックリストを作成している。

ちなみにシグナルの定義としては、「それまでに知られていなかったか不完全にしか証拠づけられていなかった有害事象と薬との因果関係の可能性に関する情報」と WHO は定義している。そしてシグナル検出の手法として、英国では PRR、オランダでは ROR、米国では MGPS、WHO では BCPNN が使われており、日本の PMDA では ROR が採用されている。そして最近ではこれらシグナル検出の手法に基づいて、幾つかの医薬品では添付文書の改訂も行われている。またこれらシグナル検出については、FDA が使用している Oracle の Empirica Signal など製品が幾つか提供されており、国内でも CzeekV などが存在し、併用薬も考慮した解析が可能となっている。そのような状況の中で、免疫チェックポイント阻害剤であるヤーボイ（一般名：イピリムマブ）とオプジーボ（一般名：ニボルマブ）の併用で下垂体炎が発症しやすいので注意が必要ということが院内でも報告され、日本ではオプジーボに追加してヤーボイを使用することに添付文書上になっていることからどうしても併用が多くなり、JADER でも併用による下垂体炎の報告が多いが、米国の FAERS では必ずしも併用でなくてもいずれでも下垂体炎の報告があがっているなど状況が異なっている。そのような状況の詳細について報告する。

文献

- ・ Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000 ; 356 : 1255-9.
- ・ Kubota K, Koide D, Hirai T. Comparison of data mining methodologies using Japanese spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(6):387-94.
- ・ 酒井隆全, ほか, 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた研究におけるチェックリストの作成と実態調査, *医薬品情報学*, 2020, 22(1):7-16.