

有害事象自発報告データベースによる
医薬品適正使用に関する研究

阿部 純子

目次

序論	1
第 1 章 有害事象自発報告データベース (FAERS) による dabigatran 及び warfarin の出血性有害事象に関する解析	
第 1 節 緒言	5
第 2 節 方法	10
第 3 節 結果	13
第 4 節 考察	23
第 2 章 FAERS によるスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に関する解析	
第 1 節 緒言	27
第 2 節 方法	30
第 3 節 結果	31
第 4 節 考察	35
第 3 章 有害事象自発報告データベース (JADER) による SJS 及び TEN に関する解析	
第 1 節 緒言	37

第 2 節 方法	38
第 3 節 結果	42
第 4 節 考察	50
第 4 章 JADER によるポリファーマシーと加齢に関する解析	
第 1 節 緒言	54
第 2 節 方法	56
第 3 節 結果	60
第 4 節 考察	80
総括及び結論	84
謝辞	89
引用文献	90
略語一覧	102

序論

薬剤疫学は、薬剤の有効性・安全性に関する研究分野であり、医薬品開発から市販後調査まで幅広い範囲を網羅している。近年、特に市販後調査における疫学的手法を用いた観察研究の必要性が広く認識されており、市販後医薬品の有用性及びリスク情報を得るための重要な役割を担っている。医薬品の安全性は医療現場で蓄積される膨大な安全性データに基づき科学的に検討される。医薬品の有害事象には、発症頻度が低いもの、時間が経過して初めて生じるものがあるため、大規模かつ長期間収集されたデータの利用価値は高い。また、医療現場では、臨床試験のように特定集団において医薬品が投与されるわけではなく、他剤との併用、適応外使用等の複雑な投与や、高齢者や小児、妊婦、併存疾患のある患者等のリスクの高い患者に対する投与も行われる。従って、臨床現場からの報告が集積した大規模有害事象自発報告データベース (spontaneous reporting system: SRS) は、臨床試験では見出されなかった未知の有害事象の検出や臨床での使用実態を反映した安全性評価等に有用である。

米国では、米国 Food and Drug Administration (FDA) は製薬会社に対して、安全性シグナルの特定と評価、及び観察研究による追跡を要求しており、2004 年からは、企業や医療現場からの自発報告によって構築されるデータベース (FDA Adverse Event Reporting System: FAERS) を Web 上で公開している (<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>)。FAERS は世界最大の SRS であり、臨床実態を反映した安全性評価に広く利用されている。

一方、日本では、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (薬機法) に基づき、企業及び全ての医薬関係者に対して副作用報告が

義務づけられている。独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) は、集積された報告を医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER) として公開している (<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>)。JADER は、2012 年 4 月の公開から現在まで、多くの研究機関や医療機関における安全性評価に利用されている。Table 1 に FAERS と JADER の対比を示した。

SRS を用いた有害事象の解析には、報告件数及び報告割合等、種々の安全性指標が用いられる。シグナル検出に用いられる指標には、日本の PMDA 及びオランダ薬剤監視センター (Netherland Pharmacovigilance Centre: Lareb) が使用している reporting odds ratio (ROR)、英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) が使用している proportional reporting ratio (PRR)、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) が使用している information component (IC)、米国 FDA が使用している Multi-Item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) 等が知られている。本研究では、主に、計算方法が簡便で、交絡因子の調整が可能なロジスティック回帰分析に応用できる ROR をシグナル検出手法として用いた。

第 1 章では、2011 年に我が国において薬価収載された直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOACs) で、直接トロンビン阻害薬である dabigatran の出血性有害事象に対する年齢及び性別の影響について、広範な腎機能レベルの報告を含む FAERS を用いて解析した。また、既存の経口抗凝固薬 warfarin との比較を併せて行った。

第 2 章及び第 3 章では、スティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS) 及び中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) について解析した。SJS/TEN はいずれも、38 度以上の高熱を伴い全身の皮膚や粘

膜に発疹・発赤、水ぶくれ等の激しい症状が現れる死亡率の高い疾患である。発症機序は完全には解明されておらず、発症頻度が非常に低いため、疫学的検討を行うだけの患者数の確保が難しいことから、年齢や性別の影響に関する詳しい解析はなされていない。第2章では、FAERSを用いて、ロジスティック回帰式を使用して、SJS/TENの発症に関する年齢及び性別の影響を解析した。第3章では、JADERを用いて第2章と同様の解析を行った。更に、JADERの医薬品投与開始日及び有害事象発現日の時間情報を利用し、Weibull分布を用いた有害事象 - 時間解析を行い、医薬品毎の副作用発現時期のプロファイルを検討した。

第4章では、肝障害及び腎障害の発症に対する、年齢、性別及びポリファーマシーの影響について解析した。人口の高齢化は全世界共通の問題であり、高齢者のための適切な医療が求められている。高齢者は慢性的な疾患を複数有していることが多く、多くの医薬品が投与されるポリファーマシーとなり易い。加齢による生理的变化のため、有害事象や薬物 - 薬物相互作用の影響を受け易く、投与薬剤数が多いことによるアドヒアランス不良等の問題が生じることも多い。SRSを用いたポリファーマシーと有害事象との関連性はこれまでほとんど検討されていない。本研究ではJADERを用いて、肝障害及び腎障害の発症に対する年齢、性別及び投与薬剤数の影響について解析した。

以上の結果について、本論文では4章にわたり詳述する。

Table 1 FAERS と JADER の比較

	FAERS	JADER
正式名称	FDA Adverse Event Reporting System	Japanese Adverse Drug Event Report database
公開機関	FDA (Food and Drug Administration)	PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
公開開始	2004年	2012年
報告期間	1969年～2016年	2004年～2017年
レコード数	約900万件	約48万件
テーブル構成	DEMO 症例情報 (性別、年齢等) DRUG 使用医薬品情報 REAC 有害事象情報 OUTC 転帰情報 INDI 適応疾患情報 THER 治療期間情報 RPSR 報告者情報	demo 症例情報 (性別、年齢、身長・体重等) drug 使用医薬品情報 reac 有害事象情報 hist 適応疾患情報

第1章 有害事象自発報告データベース (FAERS) による dabigatran 及び warfarin の出血性有害事象に関する解 析

第1節 緒言

抗血栓療法は、本来備わる止血の仕組みを抑制し、心筋梗塞や脳梗塞等の血栓イベントの予防のために実施される。血栓には動脈血栓と静脈血栓があり、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞等の非心原性脳梗塞や心筋梗塞等、血流の速い動脈での血栓には抗血小板薬が用いられ、深部静脈血栓症・肺塞栓や心房細動時の塞栓予防、心原性脳塞栓症等、血流の遅い静脈での静脈血栓には抗凝固薬が用いられる¹⁻³。抗血栓療法では、臨床効果が有害事象に直結するため、有効性及び安全性を熟知した上で使用することが重要である。

既存の経口抗凝固薬 warfarin は、他の薬剤や食品との相互作用が多く、プロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time international normalized ratio: PT-INR) に基づく用量調節が必要である等の問題があった。2011年に DOACs として直接トロンビン阻害薬 dabigatran が承認され、その後2013年までの間に活性化血液凝固第X因子 (Xa) 阻害薬 edoxaban、rivaroxaban、及び apixaban の3剤が承認されたことから、現在は4種類の DOACs が使用可能となり、年齢や体重等による使い分けが推奨されている⁴。主な経口抗凝固薬の作用点を Figure 1 に、その特徴を Table 2 にまとめた。

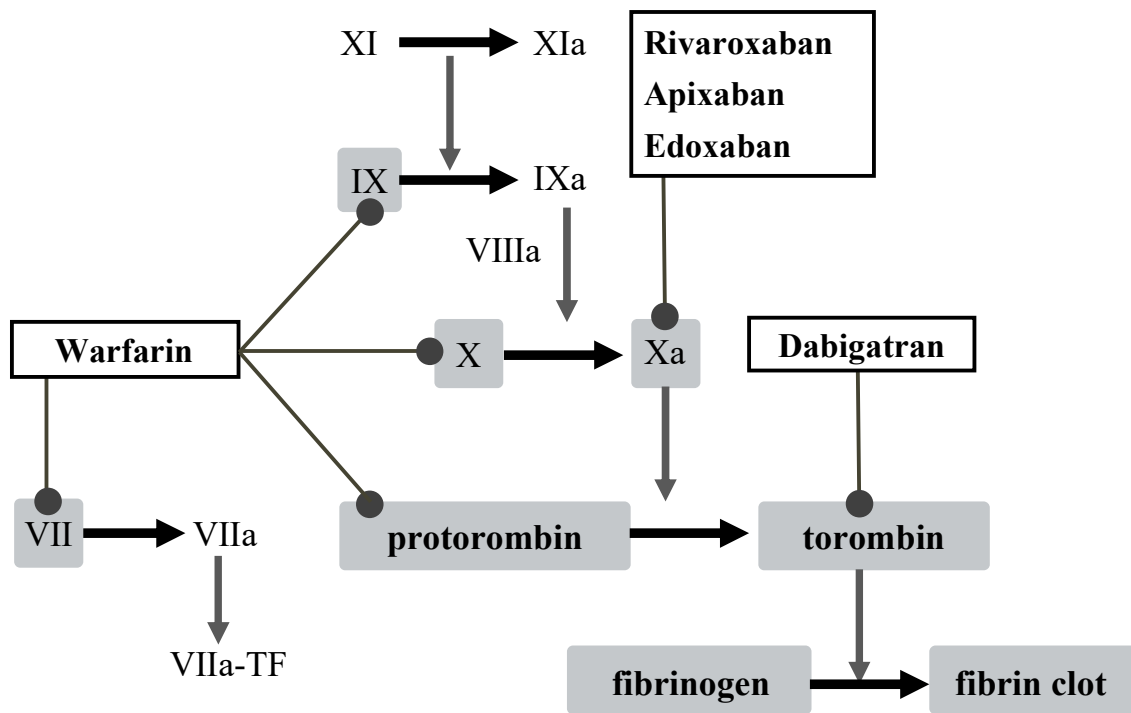


Figure 1 主な経口抗凝固薬の作用点

Table 2 主な経口抗凝固薬の特徴

製品名	DOACs				
	ブラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ	ワーファリン
一般名	dabigatran	rivaroxabn	apixaban	edxaban	warfarin
作用機序	trombin	factor Xa	factor Xa	factor Xa	vitamin K epoxide reductase (VKOR)
効能・効果	●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ●静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制	●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ●深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制	●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ●静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制	●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ●静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制 ●下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓症の発症抑制 ●膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術	●血栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等)の治療及び予防
通常用量	1回150mg 1日2回	1回15mg 1日1回	1回5mg 1日2回	1回60mg 1日2回	1回1～5mg程度 1日1回 ※血液凝固能検査(プロトロンビン時間及びトロンボテスト)等に基づき投与量を決定
排泄	腎	腎	腎	腎・肝	肝
中和薬	あり	なし	なし	なし	あり
重大な副作用	1. 出血(消化管出血、頭蓋内出血等)消化管出血(1.6%)、頭蓋内出血(頻度不明)等 2. 間質性肺炎(頻度不明注) 3. アナフィラキシー(頻度不明注) 4. 急性肝不全(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)	1. 出血 頭蓋内出血(0.09%)、脳出血(0.08%)、出血性卒中(0.07%)、眼出血(0.25%)、網膜出血(0.08%)、直腸出血(1.31%)、胃腸出血(0.78%)、メレナ(0.54%)、上部消化管出血(0.38%)、下部消化管出血(0.23%)、出血性胃潰瘍(0.14%)、関節内出血(0.17%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血(0.01%)等 2. 肝機能障害・黄疸 ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇を伴う肝機能障害(0.1～1%未満)、黄疸(頻度不明) 3. 間質性肺疾患(頻度不明) 4. 血小板減少(頻度不明)	1. 出血 頭蓋内出血(頻度不明)、消化管出血(0.6%)、眼内出血(0.3%)等 2. 間質性肺疾患(頻度不明) 3. 肝機能障害(頻度不明)	1. 出血 消化管出血(1.24%)、頭蓋内出血(0.35%)、眼内出血(0.18%)、創傷出血(0.08%)、後腹膜出血(頻度不明)等 2. 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)	1. 出血(頻度不明) 2. 皮膚壊死(頻度不明) 3. カルシフィラキ西斯(頻度不明) 4. 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

Dabigatran は、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中や全身性塞栓症の予防に広く使用される DOACs である⁵。FDA は randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) 試験の Phase III の結果に基づき dabigatran を承認した。RE-LY 試験では脳卒中及び全身性塞栓症の割合は dabigatran 及び warfarin で同等であったが⁶、大出血は dabigatran 110mg 投与群では warfarin と比較して有意に減少し、dabigatran 150mg 投与群では warfarin と同等であった⁶。更に、dabigatran は両投与量群で、warfarin 投与群より頭蓋内出血の割合が低かった⁶。Dabigatran に関連する臨床試験の一覧を Table 3 に示す。

Dabigatran は、主に腎臓から未変化体として排泄され⁷、中等度の腎機能障害患者では、その血中濃度は健常人の 2-3 倍になることが報告されている⁸。RE-LY 試験では、消化管出血は dabigatran 110mg 投与群では増加せず、dabigatran 150mg 投与群では増加した⁶。従って、dabigatran の血中濃度の上昇により、消化管出血リスクは増大する可能性がある⁹。

心房細動は高齢者に多い疾患であり、心房細動による脳卒中及び脳出血リスクは加齢により増加する。Eikelboom らは、RE-LY 試験において、 ≥ 75 歳の患者における dabigatran 110mg 及び 150mg 両投与量群の頭蓋内出血リスクは warfarin に比して低く、頭蓋外出血リスクは同等又は高いと報告している⁹。高齢患者においては、消化管出血等の非致命的な出血に比して、虚血性脳卒中や全身性塞栓症は臨床的に重篤であるため、高投与量群の dabigatran がより有用とされる⁶。一方、急性及び慢性的な消化管出血は、患者の QOL を低下させる可能性がある。従って、高齢者において dabigatran が消化管出血に与える影響は検討されるべきである。

Table 3 Dabigatran に関連する臨床試験一覧

臨床試験名	文献
RE-LY	Connolly, S. J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. <i>N. Engl. J. Med.</i> 361 , 1139–1151 (2009).
RE-LY Asian subgroup	Hori M, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in asians and non-asians with atrial fibrillation. <i>Stroke</i> 44 , 1891–1896 (2013).
RE-LY cardioversion	Nagarakanti R, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. <i>Circulation</i> 123 , 131–136 (2011).
RE-LY exposure of VKA	Ezekowitz MD, et al.; the RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive and -experienced cohorts with atrial fibrillation. <i>Circulation</i> 122 , 2246–2253 (2010).
RE-LY intracranial hemorrhage	Hart RG, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. <i>Stroke</i> 43 , 1511–1517 (2012).
RE-LY Japanese population	Hori M, et al. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. <i>Circ. J.</i> 75 , 800–805 (2011).
RE-LY periprocedural bleeding	Healey JS, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. <i>Circulation</i> 126 , 343–348 (2012).
RE-LY previous TIA or stroke	Diener HC, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. <i>Lancet Neurol.</i> 9 , 1157–1163 (2010).
RE-LY quality of INR control	Wallentin L, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. <i>Lancet</i> 376 , 975–983 (2010).
RE-LY renal function	Böhm M, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> 65 , 2481–2493 (2015).
RE-LY risk of bleeding	Eikelboom JW, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. <i>Circulation</i> 123 , 2363–2372 (2011).

FAERS は報告件数が多く、データマイニング手法を用いたシグナル検出により、因果関係が不明な医薬品と有害事象の関連性の検出が可能な、医薬品安全性監視に有用なツールである。Dabigatran は PT-INR に基づく用量調節を実施せずに固定用量で処方が可能である¹⁰。承認直後は warfarin の代替薬として期待されたが、承認後、FAERS において dabigatran に関連するとされる重篤で致死的な出血性有害事象報告が増加し¹¹、我が国においても発売から 5 ヶ月後の 2011 年 11 月に安全性速報 (ブルーレター) が発出された¹²。RE-LY 試験において、重篤な腎障害の患者は除外されているが^{6,10}、FAERS は正常から重篤な機能不全に至る広範な腎機能レベルの報告を含む。従って、実臨床を反映した消化管出血の安全性評価を行うことで、承認時の臨床試験からは評価できない新たな知見を得ることが出来る。

近年、SRS を用いた医薬品と有害事象との関連性の検討に、不均衡分析に基づく幾つかのデータマイニングアルゴリズムが提案されている^{13,14}。ROR は PMDA や Lareb により利用されている安全性シグナル指標で¹⁵、ロジスティック回帰式を用いて、交絡因子の調整が可能な評価指標である¹⁶。

Dabigatran 及び warfarin による出血性有害事象に対する年齢の影響を、ロジスティック回帰式を用いて算出した調整 ROR によって評価した報告はこれまでない。本研究では、FAERS を用い、dabigatran による出血性有害事象と年齢の関連性を評価し、warfarin と比較した。

第 2 節 方法

データソース

FAERS は、FDA web サイトからダウンロードし、2004 年 1 月から 2014 年 3

月までに報告されたデータを解析に利用した。FAERS の構造は、ICH-E2B ガイドライン (医薬品安全性監視の計画) に準拠している。有害事象名は ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) (www.meddra.org) に準拠した基本語 (Preferred Term: PT) によりコード化した。

解析対象は dabigatran 及び warfarin とした。FAERS では、報告者に対して医薬品の一般名のみならず、商品名や略号を含めた種々の医薬品名の登録を可能としている。解析時、個々の一般名に統一化するため、FDA 承認の 1,447 品目の小分子医薬品を含めた医薬品名の情報を含む Drug Bank (www.drugbank.ca) のデータを利用した。重複報告は、FDA 推奨の方法 (<https://wayback.archive-it.org/7993/20170404211700/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm083765.htm>) に従い、最新の CASE ナンバーを採用し、同一患者の重複報告を解析から除外した。

出血性有害事象の定義

有害事象の定義は、MedDRA バージョン 17.1 に従った。Dabigatran 及び warfarin に関連する有害事象の抽出には、MedDRA 標準検索式 (standardised MedDRA Queries: SMQ) 及び器官別大分類 (System Organ Class: SOC) を用いた¹⁷。SMQ は、医薬品に関する情報処理において、関連する可能性のある個別症例安全性報告の特定と検索を支援する目的で作成されており、MedDRA の PT をグループ化したものである¹⁷。一方、SOC は MedDRA の階層構造の一つであり、PT の発現器官を示す一番上位の概念である。各 PT に対して一つ以上の SOC が紐付けられている¹⁷。この SMQ 及び SOC を利用し、消化管出血の抽出には、“出血関連用語 (臨床検査用語を除く)” (SMQ コード: 20000039)、かつ SOC が“胃腸障害”に該当する 71 語の PT を用い、頭蓋内出血の抽出には、“出血 (臨床検査

用語を除く)” (SMQ コード: 20000039) かつ SOC が“神経系障害”に該当する 35 語の PT を用いた。

解析

シグナル検出には ROR を用い、“出血有害事象”に対する dabigatran 及び warfarin の影響を評価した。“Cases”を“出血性有害事象”の報告とし、“non-Cases”をそれ以外の全ての報告とした場合、ROR は dabigatran 又は warfarin に関連する全ての報告に対する“Cases”の報告割合と、データベース内の他の全ての報告に対する“non-Cases”の報告割合の比であり、(a:c) / (b:d) の計算式を用いて 95% 信頼区間 (Confidence Interval: CI) とともに算出される。“出血性有害事象”に対する年齢の影響を評価するため、報告を 0–29 歳、30–39 歳、40–49 歳、50–59 歳、60–69 歳、70–79 歳、80–89 歳、及び ≥ 90 歳の年齢層に層別化した。

ROR < 1 は薬剤と有害事象に関連性なし、> 1 はシグナルありとした。安全性シグナルは、ROR の 95%CI の下限値が > 1 である場合に有意とみなした。シグナル検出には、分割表の各カラムに、少なくとも 2 件以上の報告を要する¹⁸。

性別、報告年、及び層別化した年齢をロジスティック回帰式に組み込むことにより、データベースに存在する可能性のある交絡因子の調整を行い、調整 ROR を算出した。解析には以下のロジスティックモデル式を用いた。

$$\text{Log (odds)} = \beta_0 + \beta_1G + \beta_2Y + \beta_3D + \beta_4A + \beta_5D*A$$

[G = gender, Y = reporting year, D = drug (dabigatran or warfarin), and A = stratified age group]

調整 ROR は、40–49 歳の年齢層を対照群として算出した。本モデルは、交互

作用項のないモデルと比較し、尤度比検定を用い、交互作用項の評価を行った。
-2 対数尤度の差が自由度 1 のカイ二乗分布に従うので、 $p \leq 0.05$ の値を統計的に有意とした。データ解析には、JMP バージョン 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

第 3 節 結果

2004 年 1 月から 2014 年 3 月までに FAERS に登録されていた報告は 5,597,297 件であった。FDA 推奨の方法に従い重複報告を除外し、年齢及び性別に欠損のない 2,143,443 件を解析に用いた。Dabigatran 及び warfarin の ROR を Table 5 及び Table 6 にまとめた。Dabigatran に関連する出血のうち、SOC を用いて胃腸障害に限定した出血に関する ROR (95% CI) は、40–49 歳、70–79 歳、80–89 歳、及び ≥ 90 歳で、各々、4.88 (3.26–7.31)、13.55 (12.79–14.35)、19.34 (18.30–20.44)、及び 26.18 (23.05–29.74) であった (Table 5)。Dabigatran の消化管出血の ROR は、年齢とともに上昇していた。Warfarin に関連する出血のうち SOC を用いて胃腸障害に限定した ROR (95% CI) は、40–49 歳、70–79 歳、80–89 歳、及び ≥ 90 歳で、各々、2.95 (2.55–3.41)、4.74 (4.46–5.03)、5.80 (5.42–6.20)、及び 5.39 (4.42–6.57) であった (Table 5)。Dabigatran の高齢者における消化管出血に対する ROR は、warfarin よりも高かった。

Dabigatran に関連する出血のうち SOC で神経系障害に限定した ROR (95% CI) は、40–49 歳、70–79 歳、80–89 歳、及び ≥ 90 歳で、各々、3.54 (1.46–8.57)、9.57 (8.54–10.72)、10.44 (9.31–11.71)、及び 10.11 (7.63–13.40) であった (Table 6)。Warfarin に関連する出血のうち SOC を用いて神経系障害に限定した ROR (95% CI) は、40–49 歳、70–79 歳、80–89 歳、及び ≥ 90 歳で、各々、2.79 (2.09–3.72)、

4.92 (4.40–5.50)、6.58 (5.85–7.41)、及び 6.14 (4.34–8.69) であった (Table 6)。神経系出血に対する ROR と年齢の間に有意な関連は認められなかった。

消化管出血の報告件数及び ROR (95%CI) を Table 7 にまとめた。Dabigatran における 80–89 歳及び ≥ 90 歳の消化管出血の ROR (95%CI) は、各々、10.61 (9.98–11.28) 及び 13.22 (11.42–15.30) であった (Table 7)。Dabigatran * 60–69 歳、dabigatran * 80–89 歳及び dabigatran * ≥ 90 歳の交互作用項は、尤度比検定において統計的に有意であり、調整 ROR (95%CI) は、各々、16.66 (11.01–25.23)、31.36 (20.81–47.26)、及び 45.14 (29.30–69.53) であった (Table 9)。Dabigatran の消化管出血の調整 ROR は、加齢により上昇していた (Table 9 及び Figure 2)。一方、warfarin の ROR は加齢により上昇しなかった (Table 8)。Warfarin* 70–79 歳、warfarin* 80–89 歳、及び warfarin* ≥ 90 歳の交互作用項は、尤度比検定において統計的に有意で、調整 ROR (95%CI) は、各々、7.33 (6.23–8.62)、9.21 (7.80–10.87)、及び 9.02 (6.96–11.69) であった (Table 9)。

Dabigatran 及び warfarin に関連する神経系出血の調整 ROR は、加齢により上昇しておらず、交互作用項の尤度比検定も統計的に有意ではなかった (Table 9 及び Figure 3)。

Table 4 Characteristics of cases and non-cases, hemorrhage events (SMQ20000039) limited by SOC for gastrointestinal disorder and nervous system disorder.

	Case (%)	Non-Case (%)	Total	ROR (95%CI)
<i>Gastrointestinal disorder</i>				
Total	43,758	2,099,685		
Gender Male	21,325 (48.7)	795,968 (37.9)	817,293	1.56 (1.53 – 1.59)
Dabigatran	4,541 (10.4)	15,186 (0.7)	19,727	15.89 (15.41 – 16.45)
Warfarin	4,035 (9.2)	43,596 (2.1)	47,631	4.73 (4.64 – 4.95)
Mean age	60.8	53		
<i>Nervous system disorder</i>				
Total	10,868	2,132,575		
Gender Male	5,479 (50.4)	811,814 (38.1)	817,293	1.65 (1.59 – 1.71)
Dabigatran	888 (8.2)	18,839 (0.9)	19,727	9.98 (9.30 – 10.70)
Warfarin	1,098 (10.1)	46,535 (2.2)	47,631	5.04 (4.73 – 5.37)
Mean age	61.7	53.1		

Table 5 Characteristics of cases and non-cases, dabigatran or warfarin associated hemorrhage events (SMQ20000039) limited by SOC for gastrointestinal disorder.

Drug name	Age (year)	Total (n)	Cases (n)	Non-cases (n)	Rate (%)	Reporting odds Ratio (95%CI)
<i>Dabigatran</i>						
Reference						
	0–29	291,711	4,274	287,437	9.77	0.76 (0.74 – 0.78)
	30–39	216,892	2,525	214,367	5.77	0.60 (0.58 – 0.62)
	40–49	313,483	3,980	309,503	9.10	0.65 (0.63 – 0.67)
	50–59	437,570	6,594	430,976	15.07	0.78 (0.76 – 0.80)
	60–69	418,434	8,319	410,115	19.01	1.10 (1.07 – 1.13)
	70–79	286,535	7,844	278,691	17.93	1.62 (1.58 – 1.66)
	80–89	139,953	4,928	135,025	11.26	2.07 (2.01 – 2.13)
	≥ 90	19,138	753	18,385	1.72	2.20 (2.04 – 2.37)
Dabigatran administration						
	0–29	104	24	80	0.05	14.40 (9.12 – 22.73)
	30–39	76	8	68	0.02	5.65 (2.72 – 11.76)
	40–49	282	26	256	0.06	4.88 (3.26 – 7.31)
	50–59	1,148	167	981	0.38	8.20 (6.96 – 9.66)
	60–69	3,620	649	2,971	1.48	10.62 (9.75 – 11.57)
	70–79	7,059	1,515	5,544	3.46	13.55 (12.79 – 14.35)
	80–89	6,393	1,785	4,608	4.08	19.34 (18.30 – 20.44)
	≥ 90	1,045	367	678	0.84	26.18 (23.05 – 29.74)
<i>Warfarin</i>						
Reference						
	0–29	290,568	4,243	286,325	9.70	0.74 (0.72 – 0.76)
	30–39	215,267	2,450	212,817	5.60	0.57 (0.55 – 0.59)
	40–49	310,402	3,812	306,590	8.71	0.61 (0.59 – 0.63)
	50–59	432,272	6,324	425,948	14.45	0.72 (0.70 – 0.74)
	60–69	411,028	7,981	403,047	18.24	1.03 (1.00 – 1.06)
	70–79	280,036	8,165	271,871	18.66	1.70 (1.66 – 1.74)
	80–89	137,147	5,738	131,409	13.11	2.47 (2.40 – 2.54)
	≥ 90	19,092	1,010	18,082	2.31	2.94 (2.76 – 3.13)
Warfarin administration						
	0–29	1,247	55	1,192	0.13	2.22 (1.69 – 2.91)
	30–39	1,701	83	1,618	0.19	2.46 (1.97 – 3.07)
	40–49	3,363	194	3,169	0.44	2.95 (2.55 – 3.41)
	50–59	6,446	437	6,009	1.00	3.51 (3.18 – 3.87)
	60–69	11,026	987	10,039	2.26	4.80 (4.49 – 5.13)
	70–79	13,558	1,194	12,364	2.73	4.74 (4.46 – 5.03)
	80–89	9,199	975	8,224	2.23	5.80 (5.42 – 6.20)
	≥ 90	1,091	110	981	0.25	5.39 (4.42 – 6.57)

Table 6 Characteristics of cases and non-cases, dabigatran or warfarin associated hemorrhage events (SMQ20000039) limited by SOC for nervous system disorder.

Drug name	Age (year)	Total (n)	Cases (n)	Non-cases (n)	Rate (%)	Reporting odds Ratio (95%CI)
<i>Dabigatran</i>						
Reference						
	0–29	291,711	904	290,807	8.32	0.62 (0.58 – 0.66)
	30–39	216,892	562	216,330	5.17	0.52 (0.48 – 0.57)
	40–49	313,483	938	312,545	8.63	0.60 (0.56 – 0.64)
	50–59	437,570	1,587	435,983	14.60	0.73 (0.69 – 0.77)
	60–69	418,434	2,180	416,254	20.06	1.14 (1.09 – 1.20)
	70–79	286,535	2,164	284,371	19.91	1.78 (1.70 – 1.87)
	80–89	139,953	1,469	138,484	13.52	2.46 (2.33 – 2.60)
	≥ 90	19,138	176	18,962	1.62	1.98 (1.70 – 2.30)
Dabigatran administration						
	0–29	104	5	99	0.05	9.91 (4.03 – 24.34)
	30–39	76	4	72	0.04	10.91 (3.99 – 29.87)
	40–49	282	5	277	0.05	3.54 (1.46 – 8.57)
	50–59	1,148	44	1,104	0.40	7.85 (5.80 – 10.62)
	60–69	3,620	144	3,476	1.32	8.22 (6.95 – 9.72)
	70–79	7,059	320	6,739	2.94	9.57 (8.54 – 10.72)
	80–89	6,393	315	6,078	2.90	10.44 (9.31 – 11.71)
	≥ 90	1,045	51	994	0.47	10.11 (7.63 – 13.40)
<i>Warfarin</i>						
Reference						
	0–29	290,568	887	289,681	8.16	0.62 (0.58 – 0.66)
	30–39	215,267	541	214,726	4.98	0.51 (0.47 – 0.56)
	40–49	310,402	896	309,506	8.24	0.58 (0.54 – 0.62)
	50–59	432,272	1,495	430,777	13.76	0.69 (0.65 – 0.73)
	60–69	411,028	2,105	408,923	19.37	1.13 (1.08 – 1.19)
	70–79	280,036	2,160	277,876	19.87	1.85 (1.76 – 1.94)
	80–89	137,147	1,492	135,655	13.73	2.59 (2.45 – 2.74)
	≥ 90	19,092	194	18,898	1.79	2.22 (1.92 – 2.56)
Warfarin administration						
	0–29	1,247	22	1,225	0.20	3.53 (2.31 – 5.38)
	30–39	1,701	25	1,676	0.23	2.93 (1.97 – 4.35)
	40–49	3,363	47	3,316	0.43	2.79 (2.09 – 3.72)
	50–59	6,446	136	6,310	1.25	4.27 (3.60 – 5.07)
	60–69	11,026	219	10,807	2.02	4.04 (3.53 – 4.62)
	70–79	13,558	324	13,234	2.98	4.92 (4.40 – 5.50)
	80–89	9,199	292	8,907	2.69	6.58 (5.85 – 7.41)
	≥ 90	1,091	33	1,058	0.30	6.14 (4.34 – 8.69)

Table 7 Stratified analysis of gastrointestinal hemorrhage.

		Cases	Non-cases	Total	ROR (95% CI)
Dabigatran					
0–29 y.o.	Drug -	4,274	287,437	291,711	20.18 (12.78 – 31.88)
	Drug +	24	80	104	
	Total	4,298	287,517	291,815	
30–39 y.o.	Drug -	2,525	214,367	216,892	9.99 (4.80 – 20.81)
	Drug +	8	68	76	
	Total	2,533	214,435	216,968	
40–49 y.o.	Drug -	3,980	309,503	313,483	7.90 (5.27 – 11.84)
	Drug +	26	256	282	
	Total	4,006	309,759	313,765	
50–59 y.o.	Drug -	6,594	430,976	437,570	11.13 (9.43 – 13.14)
	Drug +	167	981	1,148	
	Total	6,761	431,957	438,718	
60–69 y.o.	Drug -	8,319	410,115	418,434	10.77 (9.87 – 11.76)
	Drug +	649	2,971	3,620	
	Total	8,968	413,086	422,054	
70–79 y.o.	Drug -	7,844	278,691	286,535	9.71 (9.13 – 10.32)
	Drug +	1,515	5,544	7,059	
	Total	9,359	284,235	293,594	
80–89 y.o.	Drug -	4,928	135,025	139,953	10.61 (9.98 – 11.28)
	Drug +	1,785	4,608	6,393	
	Total	6,713	139,633	146,346	
≥ 90 y.o.	Drug -	753	18,385	19,138	13.22 (11.42 – 15.30)
	Drug +	367	678	1,045	
	Total	1,120	19,063	20,183	
Warfarin					
0–29 y.o.	Drug -	4,243	286,325	290,568	3.11 (2.37 – 4.08)
	Drug +	55	1,192	1,247	
	Total	4,298	287,517	291,815	
30–39 y.o.	Drug -	2,450	212,817	215,267	4.46 (3.56 – 5.58)
	Drug +	83	1,618	1,701	
	Total	2,533	214,435	216,968	
40–49 y.o.	Drug -	3,812	306,590	310,402	4.92 (4.24 – 5.71)
	Drug +	194	3,169	3,363	
	Total	4,006	309,759	313,765	
50–59 y.o.	Drug -	6,324	425,948	432,272	4.90 (4.43 – 5.42)
	Drug +	437	6,009	6,446	
	Total	6,761	431,957	438,718	
60–69 y.o.	Drug -	7,981	403,047	411,028	4.97 (4.64 – 5.33)
	Drug +	987	10,039	11,026	
	Total	8,968	413,086	422,054	
70–79 y.o.	Drug -	8,165	271,871	280,036	3.22 (3.02 – 3.43)
	Drug +	1,194	12,364	13,558	
	Total	9,359	284,235	293,594	
80–89 y.o.	Drug -	5,738	131,409	137,147	2.72 (2.53 – 2.92)
	Drug +	975	8,224	9,199	
	Total	6,713	139,633	146,346	
≥ 90 y.o.	Drug -	1,010	18,082	19,092	2.01 (1.63 – 2.47)
	Drug +	110	981	1,091	
	Total	1,120	19,063	20,183	

Table 8 Stratified analysis of nervous system hemorrhage.

		Cases	Non-cases	Total	ROR (95% CI)
Dabigatran					
0–29 y.o.	Drug -	904	290,807	291,711	
	Drug +	5	99	104	16.25 (6.60 – 40.00)
	Total	909	290,906	291,815	
30–39 y.o.	Drug -	562	216,330	216,892	
	Drug +	4	72	76	21.38 (7.79 – 58.72)
	Total	566	216,402	216,968	
40–49 y.o.	Drug -	938	312,545	313,483	
	Drug +	5	277	282	6.01 (2.48 – 14.59)
	Total	943	312,822	313,765	
50–59 y.o.	Drug -	1,587	435,983	437,570	
	Drug +	44	1,104	1,148	10.95 (8.07 – 14.86)
	Total	1,631	437,087	438,718	
60–69 y.o.	Drug -	2,180	416,254	418,434	
	Drug +	144	3,476	3,620	7.91 (6.66 – 9.39)
	Total	2,324	419,730	422,054	
70–79 y.o.	Drug -	2,164	284,371	286,535	
	Drug +	320	6,739	7,059	6.24 (5.54 – 7.03)
	Total	2,484	291,110	293,594	
80–89 y.o.	Drug -	1,469	138,484	139,953	
	Drug +	315	6,078	6,393	4.89 (4.32 – 5.54)
	Total	1,784	144,562	146,346	
≥ 90 y.o.	Drug -	176	18,962	19,138	
	Drug +	51	994	1,045	5.53 (4.02 – 7.60)
	Total	227	19,956	20,183	
Warfarin					
0–29 y.o.	Drug -	887	289,681	290,568	
	Drug +	22	1,225	1,247	5.87 (3.83 – 8.99)
	Total	909	290,906	291,815	
30–39 y.o.	Drug -	541	214,726	215,267	
	Drug +	25	1,676	1,701	5.92 (3.95 – 8.87)
	Total	566	216,402	216,968	
40–49 y.o.	Drug -	896	309,506	310,402	
	Drug +	47	3,316	3,363	4.90 (3.65 – 6.58)
	Total	943	312,822	313,765	
50–59 y.o.	Drug -	1,495	430,777	432,272	
	Drug +	136	6,310	6,446	6.21 (5.20 – 7.41)
	Total	1,631	437,087	438,718	
60–69 y.o.	Drug -	2,105	408,923	411,028	
	Drug +	219	10,807	11,026	3.94 (3.42 – 4.53)
	Total	2,324	419,730	422,054	
70–79 y.o.	Drug -	2,160	277,876	280,036	
	Drug +	324	13,234	13,558	3.15 (2.80 – 3.54)
	Total	2,484	291,110	293,594	
80–89 y.o.	Drug -	1,492	135,655	137,147	
	Drug +	292	8,907	9,199	2.98 (2.62 – 3.38)
	Total	1,784	144,562	146,346	
≥ 90 y.o.	Drug -	194	18,898	19,092	
	Drug +	33	1,058	1,091	3.04 (2.09 – 4.42)
	Total	227	19,956	20,183	

Table 9 Adjusted ROR for hemorrhagic events.

	Gastrointestinal hemorrhage			Nerve system hemorrhage		
	Likelihood ratio test	Adjusted ROR		Likelihood ratio test	Adjusted ROR	(95%CI)
Dabigatran	< 0.0001	7.56 (4.92 – 11.11)		0.0028	5.61 (1.99 – 12.22)	
Warfarin	< 0.0001	4.87 (4.19 – 5.64)		<.0001	4.83 (3.55 – 6.41)	
Gender male	< 0.0001	1.42 (1.40 – 1.45)		<.0001	1.49 (1.44 – 1.55)	
Reporting year	< 0.0001	0.97 (0.96 – 0.98)		0.0039	0.98 (0.97 – 0.99)	
AGE						
0–29 y.o.	< 0.0001	1.18 (1.12 – 1.23)		0.4013	1.04 (0.95 – 1.14)	
30–39 y.o.	0.0234	0.94 (0.90 – 0.99)		0.0224	0.88 (0.79 – 0.98)	
40–49 y.o. (as reference)		1 1 1			1 1 1	
50–59 y.o.	< 0.0001	1.16 (1.11 – 1.21)		0.0005	1.16 (1.07 – 1.26)	
60–69 y.o.	< 0.0001	1.45 (1.39 – 1.51)		<.0001	1.63 (1.51 – 1.77)	
70–79 y.o.	< 0.0001	1.96 (1.88 – 2.04)		<.0001	2.27 (2.09 – 2.46)	
80–89 y.o.	< 0.0001	2.47 (2.36 – 2.59)		<.0001	3.08 (2.82 – 3.36)	
≥ 90 y.o.	< 0.0001	3.02 (2.77 – 3.29)		<.0001	2.80 (2.33 – 3.33)	
<i>interaction term dabigatran * AGE</i>						
dabigatran * 0–29 y.o.	0.0021*	23.51 (12.75 – 43.34)		0.1135	16.52 (4.66 - 58.53)	
dabigatran * 30–39 y.o.	0.5924	8.99 (3.89 – 20.81)		0.0756	17.79 (4.63 - 68.30)	
dabigatran * 40–49 y.o. (as reference)		1 1 1			1 1 1	
dabigatran * 50–59 y.o.	0.0862	12.71 (8.20 – 19.70)		0.1427	12.41 (4.86 – 31.71)	
dabigatran * 60–69 y.o.	0.0366*	16.66 (11.01 – 25.23)		0.401	13.20 (5.35 – 32.59)	
dabigatran * 70–79 y.o.	0.0622	21.45 (14.23 – 32.31)		0.6436	15.61 (6.37 – 38.21)	
dabigatran * 80–89 y.o.	0.0083*	31.36 (20.81 – 47.26)		0.9646	17.61 (7.19 – 43.16)	
dabigatran * ≥ 90 y.o.	0.0009*	45.14 (29.30 – 69.53)		0.7722	17.98 (6.98 – 46.26)	
<i>interaction term warfarin * AGE</i>						
warfarin * 0–29 y.o.	0.0045*	3.71 (2.72 – 5.06)		0.435	6.20 (3.69 – 10.41)	
warfarin * 30–39 y.o.	0.4767	4.17 (3.18 – 5.45)		0.4437	5.19 (3.15 – 8.57)	
warfarin * 40–49 y.o. (as reference)		1 1 1			1 1 1	
warfarin * 50–59 y.o.	0.8923	5.59 (4.67 – 6.68)		0.1804	7.05 (5.00 – 9.96)	
warfarin * 60–69 y.o.	0.5166	7.45 (6.32 – 8.77)		0.265	6.52 (4.70 – 9.05)	
warfarin * 70–79 y.o.	0.0019*	7.33 (6.23 – 8.62)		0.0526	7.90 (5.75 – 10.87)	
warfarin * 80–89 y.o.	0.0019*	9.21 (7.80 – 10.87)		0.064	10.85 (7.86 – 14.99)	
warfarin * ≥ 90 y.o.	0.0002*	9.02 (6.96 – 11.69)		0.3498	10.72 (6.61 – 17.40)	

* Statistically significant

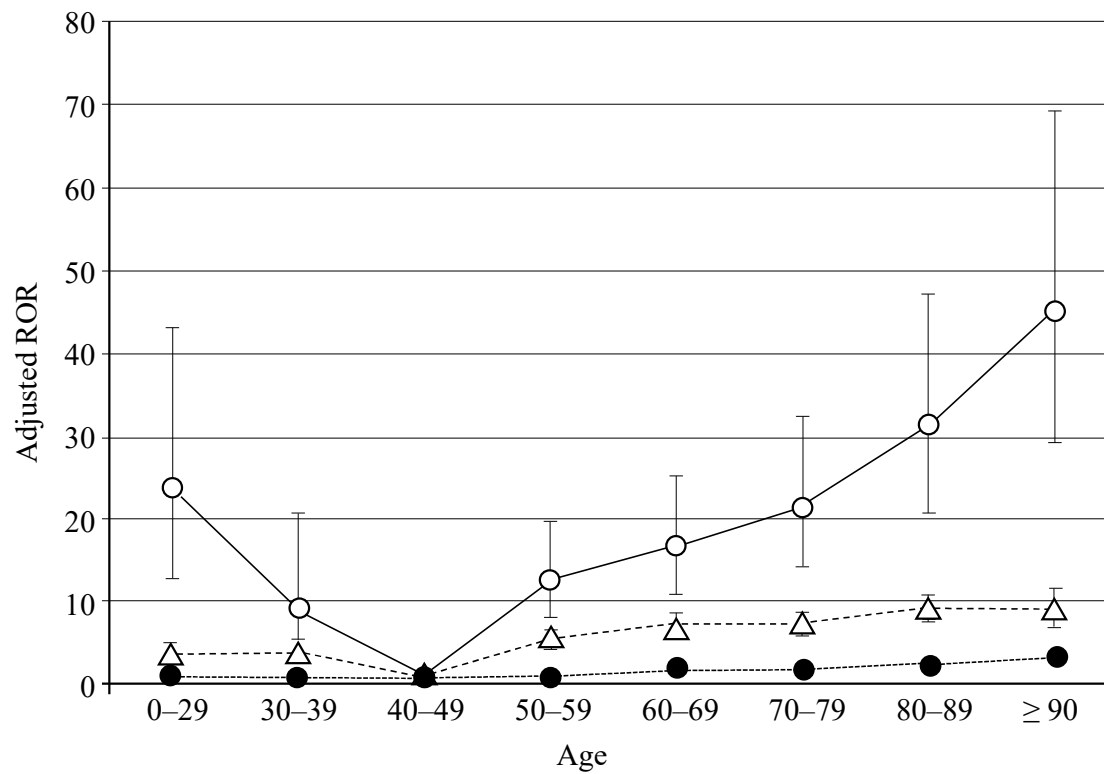


Figure 2 Adjusted reporting odds ratios and 95% confidence intervals for dabigatran- and warfarin-associated hemorrhagic events, limited by gastrointestinal disorders. Open circles, dabigatran; triangles, warfarin; filled circles, control.

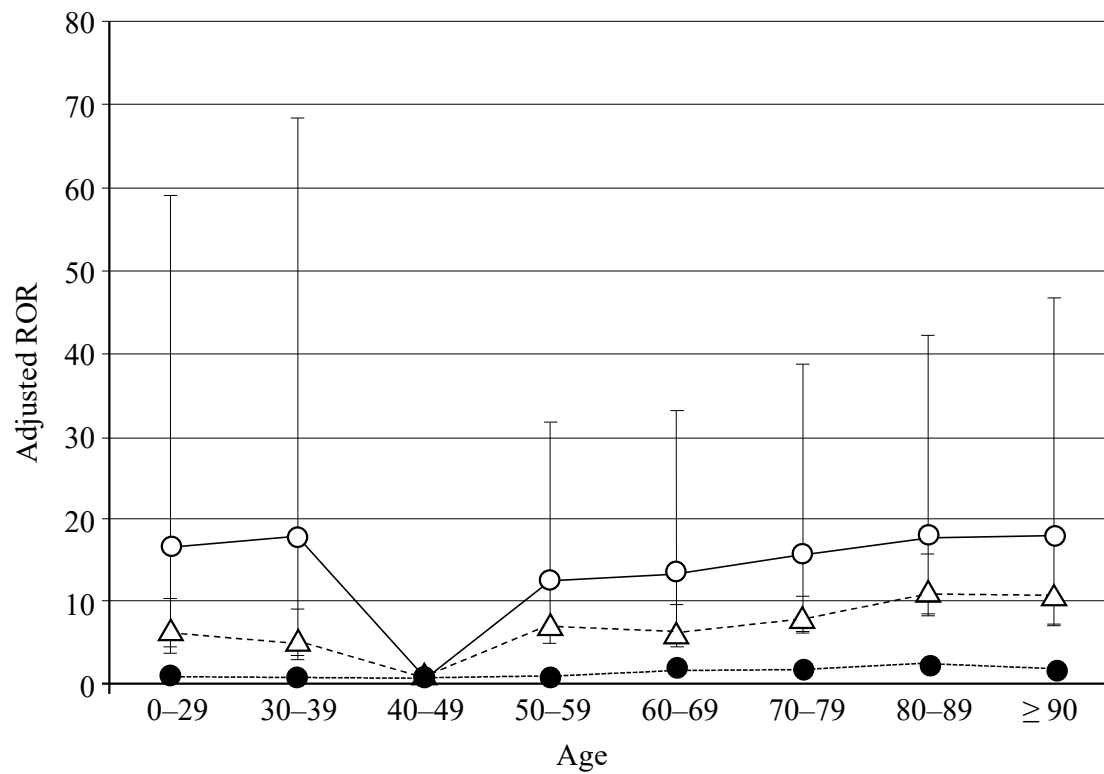


Figure 3 Adjusted reporting odds ratios and 95% confidence intervals, for dabigatran- and warfarin-associated hemorrhagic events, limited by nervous system disorders. Open circles, dabigatran; triangles, warfarin; filled circles, control.

第4節 考察

出血は、抗凝固薬の使用に関連する一般的な有害事象である。本研究では、経口抗凝固薬 (dabigatran 及び warfarin) による消化管及び神経系の出血性有害事象と年齢の関連性を解析し、dabigatran の消化管出血が ≥ 80 歳の患者で有意に増加していることを示した (Table 9)。消化管出血では、dabigatran の調整 ROR は加齢により上昇したが、warfarin の調整 ROR は年齢の影響をほとんど受けなかった (Table 9 及び Figure 2)。Dabigatran の消化管出血の調整 ROR は、warfarin の調整 ROR より高く、これは RE-LY 試験の結果及び規制当局公表の安全性情報を支持するものであった。シトクロム P450 (cytochrom P450: CYP) によって肝臓で代謝される warfarin と異なり、dabigatran は主に腎臓から排泄されるため、消化管出血は dabigatran の加齢による腎機能の変化によって影響を受ける可能性がある¹⁹。一方、dabigatran 及び warfarin の神経系出血の調整 ROR は、年齢の影響を受けにくいことが示唆された (Table 9 及び Figure 3)。

RE-LY 試験では、dabigatran は warfarin より頭蓋内出血リスクが低いことが示されており⁹、後ろ向き市販後調査も、dabigatran の頭蓋内出血リスクが低いことを示唆している^{20,21}。一方、本研究の頭蓋内出血の調整 ROR において、dabigatran と warfarin の間に統計的に有意な差は認められなかった (dabigatran : 5.61 [95%CI 1.99–12.22] ; warfarin : 4.83 [95%CI 3.55–6.41]) (Table 9)。この原因は不明であるが、未知のバイアスや、出血性有害事象を定義した MedDRA の PT 用語、もしくは別の差異によるものである可能性がある。Dabigatran は p-糖タンパク質の基質であり、p-糖タンパク質を阻害又は誘導する薬剤によって、dabigatran の抗凝固作用が影響を受けた可能性がある⁷。製薬会社は、高リスクの高齢患者 (≥ 75 歳) 及び慢性腎臓疾患の患者には、より低い用量の dabigatran

投与を推奨しているが、FAERS のデータからは、**dabigatran** の用量が減量されたものであるか否かを判断することはできなかった。

Dabigatran の承認後、**dabigatran** に関連する多数の重篤な出血性有害事象に関する報告を受け¹¹、FDA、欧州医薬品庁、及びオーストラリア医薬品行政局は安全勧告を発行している²²⁻²⁴。FAERS における **dabigatran** の出血性有害事象報告の増加は、RE-LY 試験における出血性有害事象とは異なり、SRS の報告バイアスの影響である可能性がある。現在、FAERS における **dabigatran** に関する重度の出血性有害事象報告の増加は、報告バイアスによるものとされ¹¹、規制当局は、有効性と安全性を総合的に判断して、**dabigatran** の安全性評価を変更していない^{22,25}。

複数の市販後調査により、心房細動患者における出血リスクに関して新たなデータが示されている^{20,21}。2010年10月から2012年12月までの期間に、高齢患者134,414人を対象として、一般診療における **dabigatran** 及び **warfarin** の安全性を比較した、大規模な市販後調査が報告された²¹。この解析では、**dabigatran** における大出血及び頭蓋内出血リスクが低いことが示されている。また、ベーリンガーインゲルハイムはプレスリリースにおいて、FDA の解析²¹が RE-LY 試験における **dabigatran** の安全性と有効性プロファイルを支持するものであることを公表している²⁶。

また、別の後ろ向き市販後調査は、9,404人のメディケア患者について6ヶ月間の追跡調査を行い、**dabigatran** の大出血の発現率は **warfarin** より高く、消化管出血リスクは頭蓋内出血リスクより高いことを報告している²⁰。RE-LY 試験の結果と異なり、**dabigatran** 及び **warfarin** における大出血の割合に差はなかった。**Dabigatran** 使用患者のうち、アフリカ系アメリカ人及び慢性腎疾患患者において特に重篤な出血リスクが高かった。但し、これらの結果は、研究の規模が比較的

小さいため、慎重に解釈されるべきである。

SRS の不均衡分析にはデータ固有の限界があり、ROR は因果関係の相対的な強さの評価には使用できず^{27,28}、未知の潜在的な有害事象の探索に対するシグナル強度のおおよその指標を示す²⁹。SRS の FAERS には、本来 dabigatran を投与した総患者数の情報が存在していないため、真の出血リスクを評価することはできない。Dabigatran 及び warfarin の使用患者においては、出血リスクに直接影響を及ぼす複数の要因に個人差があることから、未調整の ROR の解釈には注意が必要である。

近年、SRS を用いた研究で有害事象リスクの定量的な評価はますます重要になっている²⁷。選択バイアスや報告バイアス等のバイアスを軽減する手法を用いて、不均衡分析により薬剤と有害事象の新たな因果関係を明らかにした報告がある¹⁶。Van Puijenbroek らは、調整 ROR を算出するために、ロジスティックモデルにおける統計的な交互作用項を用いて、2 薬剤と 1 有害事象 (薬物 - 薬物相互作用) における関連性を評価している¹⁶。

層別化した年齢に着目してロジスティック回帰式を用いて安全性シグナルを検出した報告は少なく、本研究では初めて FAERS を用いてロジスティック回帰式により消化管及び頭蓋内出血に対する年齢及び dabigatran 又は warfarin の影響を評価した。性別、報告年、医薬品、及び層別化した年齢をロジスティックモデル式に組み込み、調整 ROR を算出した。交絡因子を補正した調整 ROR は通常の ROR に比べて、オッズの正確性が改善している可能性が高いものと考えられる (Table 9)。本研究では SRS の潜在的なバイアスの調整を適切な解析方法を用いて行い、dabigatran による消化管出血に対する年齢の影響を評価した。

適切な解析方法により患者の背景因子を調整し、dabigatran 投与患者における出血性有害事象発現に対する年齢の影響を評価した本研究は、リアルワールド

データを用いて、新規及び従来の医薬品における安全性評価の違いを検討することの重要性を示した。医師は出血に対する高リスク群である高齢の腎障害患者に対して、消化管における出血性有害事象を注意深くモニタリングする必要がある。本解析の結果を踏まえて、高齢患者における大規模な前向き疫学研究の実施が望まれる。

第2章 FAERSによるスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に関する解析

第1節 緒言

SJS 及び TEN は、いずれも 38°C以上の高熱を伴い、発疹や発赤、やけどのような水ぶくれ、皮膚のはがれ、ただれ、目が赤くなる等の激しい症状を伴う重度の皮膚障害である³⁰。SJS 及び TEN は死亡率が高く (SJS では 1-10%、TEN では 20-40%)、疾病管理の観点から重要な問題である³⁰⁻³²。SJS は発症後、その 90%以上が急速に TEN に進展することから、近年、両者が同一スペクトラムの疾患であるとの概念が確立し、一連の病態として捉えることが国際的なコンセンサスとなっている³³。近年、診断基準の世界的な統一化が進んでおり、皮膚の剥離面積が 10%以下を SJS、30%以上を TEN と分類し、10-30%は SJS/TEN のオーバーラップと位置付けられている³⁴。一方、日本での診断基準は、皮膚の剥離面積が 10%未満を SJS、10%以上を TEN としている³⁴。

SJS / TEN の原因は完全には解明されていないが、その一つに医薬品による免疫・アレルギー反応として発症するメカニズムが報告されている^{35,36}。SJS / TEN 病変部では、CD8 陽性 T 細胞 (細胞障害性 T 細胞) やナチュラル・キラー (natural killer: NK) 細胞の表皮への湿潤がみられるが、重症度とは必ずしも相関しないことから、表皮の壊死性変化は活性化された細胞による直接的な表皮細胞攻撃だけでなく、細胞から産生される細胞障害性の液性因子の関与が想定されている^{35,36}。すなわち、アポトーシスを誘導する因子として可溶性 Fas リガンド、パーフォリン / グランザイム B、及びグラニューライシンが病態に関与し、SJS / TEN を発症させると推測されている^{35,36}。また、ヒト白血球抗原 (human leukocyte

antigen: HLA) の遺伝子多型等の遺伝的背景が一部の薬疹の発症や重症化に関与することが示唆されている。抗てんかん薬の carbamazepine による重症薬疹の発症は、中国人では、HLA-B*15:02 と強く関連すること、日本人及びヨーロッパ人では、HLA-A*31:01 と関連することが報告されている^{35,36}。また、抗痛風薬である allopurinol による重症薬疹の発症は、中国人、ヨーロッパ人及び日本人において HLA-B*58:01 と関連することが報告されている^{35,36}。SJS/TEN のリスク要因を Table 10 に示す。

一般に SJS/TEN の発症は、薬剤に対する過敏症と関連しているとされるが³⁷⁻³⁹、マイコプラズマやウイルス等の感染症が原因となることもある。これまで複数の研究グループが、SJS/TEN に関連する薬剤 (選択的 Cox-2 阻害薬、lamotrigine、抗てんかん薬、スルホンアミド系抗生物質、及び allopurinol 等) に関する報告をしている^{38,39}。マイコプラズマ肺炎感染に関連する SJS は主に小児で観察され^{40,41}、遺伝的背景の影響も報告されている⁴²。加齢と SJS/TEN の関連性は依然として明らかになっていない。

SJS 及び TEN は重度の皮膚疾患であるが³⁰、発症頻度は、各々、年間人口 100 万人あたり 1-6 人及び 0.4-1.2 人と推定され^{30,31,43,44}、非常にまれな疾患であるため、被疑薬と SJS/TEN 発症との関連性の評価には、大規模かつ長期に渡る疫学的調査が必要とされる。SRS はこのような発症頻度が低い有害事象の解析に適しているとされる。

本研究では、FAERS においてロジスティック回帰式を用いて調整 ROR を算出し、年齢及び性別と SJS/TEN の発症との関連性を評価した。

Table 10 SJS / TEN のリスク要因

SJS/TENのリスク要因

医薬品による皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などの既往のある患者
肝・腎機能障害のある患者

マイコプラズマや一部のウイルス感染

HLA遺伝子多型

carbamazepineによるSJS / TEN

中国人 (HLA-B*15:02)

日本人・西洋人 (HLA-A*31:01)

allopurinolによるSJS / TEN

中国人・日本人・西洋人 (HLA-B*58:01)

感冒薬によるSJS / TEN

HLA-A*02:06 or HLA-B*44:03

以下の参考文献をまとめた

- He XJ, et al. Association between the HLA-B*15:02 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Han individuals of northeastern *China*. *Pharmacol Rep.* **65**, 1256–1262 (2013).
- Kaniwa N, et al. The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf.* Dec; **4**, 246–253 (2013).
- Hung SI, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **102**, 4134–4139 (2005).
- Ueta M, et al. Trans-ethnic study confirmed independent associations of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *Sci Rep.* **4**, 5981 (2014).

第2節 方法

データソース

FAERS に 2004 年 1 月から 2013 年 3 月までに報告されたデータを解析に利用した。重複報告は、FDA 推奨の方法 (<https://wayback.archive-it.org/7993/20170404211700/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm083765.htm>) に従い、最新の CASE ナンバーを採用し、同一患者の重複報告を解析から除外した。報告された医薬品の一般名及び商品名は、Drug Bank 3.0 及び Drug Bank 4.0 (www.drugbank.ca) を用いて個々の一般名に統一化した。

有害事象の抽出

有害事象の抽出には、MedDRA/J バージョン 16.0 に記載されている、SJS (PT10042033)、Oculomucocutaneous syndrome (PT10030081)、及び TEN (PT10044223) の PT を用いた。

シグナル検出

本解析では、SJS / TEN に関連する報告件数が多い順に 5 剤選択し、ロジスティック回帰分析を用いて、データベースに存在する可能性のある交絡因子の調整を行い、調整 ROR を算出した¹⁶。報告は、≤17 歳、18–39 歳、40–59 歳、60–79 歳、及び ≥80 歳の年齢層に層別化した。ロジスティックモデル式を構築するため、性別及び層別化した年齢を変数化した。解析には以下のロジスティックモデル式を用いた。

$$\text{Log (odds)} = \beta_0 + \beta_1 Y + \beta_2 G + \beta_3 A$$

[Y = reporting year, G = gender, A = age]

シグナル検出には ROR を用い、ROR < 1 は薬剤と有害事象に関連性なし、> 1 はシグナルありとした。安全性シグナルは、ROR の CI の下限値が 1 より大きい場合に有意とみなした¹⁵。シグナル検出には、分割表の各カラムに、少なくとも 2 件以上の報告を要する¹⁸。調整 ROR は、40–59 歳の年齢層を対照群として算出した。尤度比検定により、説明変数の影響を評価した。-2 対数尤度の差が自由度 1 のカイ二乗分布に従うので、 $p \leq 0.05$ の値を統計的に有意とした。データ解析には、JMP バージョン 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

第 3 節 結果

対象期間の FAERS の報告件数は 4,746,890 件であった。FDA 推奨の方法に従い重複報告を除外後、年齢及び性別に欠損のない 2,257,902 件を解析に用いた。各 PT を用いて抽出した報告件数は、SJS、Oculomucocutaneous syndrome、及び TEN で、各々、9,078 件、192 件、及び 4,076 件であった。上位 5 剤の報告件数は、valdecoxib、lamotrigine、phenytoin、acetaminophen、及び furosemide で、各々、1,446 件 (11.0%)、1,341 件 (3.6%)、1,076 件 (6.1%)、834 件 (0.6%) 及び 739 件 (0.8%) であった。SJS/TEN の各医薬品及び層別化した年齢における報告件数及び報告割合を Table 11 に示す。SJS/TEN は乳児から高齢者までの全年齢層にわたり報告され、報告件数は 40 歳以上 80 歳未満において多かった。

次に、ロジスティック回帰モデルを用いて交絡因子を補正し、調整 ROR を算出した (Table 12)。 ≤ 17 歳の年齢層は尤度比検定において統計的に有意であった

($p < 0.0001$)。≤17 歳の調整 ROR は FAERS の全体データで 2.87 (2.67–3.07) であった。Valdecoxib、lamotrigine、phenytoin、acetaminophen、及び furosemide の ≤17 歳の調整 ROR (95% CI) は、各々、2.54 (0.40–8.98)、2.90 (2.44–3.45)、2.28 (1.79–2.88)、6.15 (4.95–7.62)、及び 1.58 (0.96–2.46) であった。

Table 11 SJS / TEN in the FDA-adverse event reporting system database (January 2004-March 2013).

Gender	Total			Vardecoxib			Lamotrigine			Phenytoin			Acetaminophen			Furosemide			
	Reported cases	Reporting ratio (%)	SJS or TEN	Reported cases	Reporting ratio (%)	SJS or TEN	Reported cases	Reporting ratio (%)	SJS or TEN	Reported cases	Reporting ratio (%)	SJS or TEN	Reported cases	Reporting ratio (%)	SJS or TEN	Reported cases	Reporting ratio (%)		
	Total			Total			Total			Total			Total			Total		Total	
Total	12,279	3,522,995	0.3	1,446	13,105	11.0	1,341	36,817	3.6	1,076	17,510	6.1	834	137,968	0.6	739	96,686	0.8	
<i>Stratified by age *</i>																			
≤ 17 years	M	620	65,307	0.9	1	4	25.0	111	1,460	7.6	67	548	12.2	85	2,347	3.6	16	761	2.1
	F	563	56,120	1.0	1	16	6.3	149	1,639	9.1	45	417	10.8	67	2,576	2.6	4	643	0.6
18–39 years	M	697	127,899	0.5	12	186	6.5	92	2,693	3.4	49	1,106	4.4	73	6,410	1.1	23	1,117	2.1
	F	1,231	286,740	0.4	25	329	7.6	310	6,992	4.4	96	1,321	7.3	80	14,295	0.6	25	1,975	1.3
40–59 years	M	1,096	296,747	0.4	40	1,087	3.7	89	3,013	3.0	91	2,214	4.1	90	14,281	0.6	90	7,729	1.2
	F	1,443	491,273	0.3	64	1,426	4.5	208	6,621	3.1	155	2,310	6.7	102	24,254	0.4	67	9,664	0.7
60–79 years	M	1,139	328,040	0.3	41	938	4.4	32	1,139	2.8	69	1,687	4.1	80	14,109	0.6	150	19,915	0.8
	F	1,307	429,293	0.3	54	1,544	3.5	58	1,988	2.9	106	1,809	5.9	110	19,877	0.6	194	20,774	0.9
≥ 80 years	M	234	69,194	0.3	6	123	4.9	4	144	2.8	6	340	1.8	8	3,348	0.2	31	7,508	0.4
	F	377	107,319	0.4	16	376	4.3	8	236	3.4	22	446	4.9	36	6,238	0.6	71	10,879	0.7
Subtotal		8,707	2,257,932	0.4	260	6,029	4.3	1061	25,925	4.1	706	12,198	5.8	731	107,735	0.7	671	80,965	0.8

* Completed with age and gender

Table 12 Adjusted reporting odds ratio of SJS/TEN stratified by age.

	Total		Valdecoxib		Lamotrigine		Phenytoin		Acetaminophen		Furosemide	
	Adjusted ROR	(95%CI)	Adjusted ROR	(95%CI)	Adjusted ROR	(95%CI)	Adjusted ROR	(95%CI)	Adjusted ROR	(95%CI)	Adjusted ROR	(95%CI)
Reporting Year	0.92	(0.91 – 0.92)	0.98	(0.91 – 1.05)	0.96	(0.94 – 0.98)	1.12	(1.09 – 1.16)	0.96	(0.93 – 0.98)	0.93	(0.90 – 0.95)
Gender female	0.87	(0.84 – 0.91)	0.99	(0.77 – 1.29)	1.16	(1.01 – 1.33)	1.46	(1.25 – 1.71)	0.74	(0.64 – 0.86)	1.00	(0.86 – 1.16)
Age												
≤ 17 years	2.87	(2.67 – 3.07)	2.54	(0.40 – 8.98)	2.90	(2.44 – 3.45)	2.28	(1.79 – 2.88)	6.15	(4.95 – 7.62)	1.58	(0.96 – 2.46)
18–39 years	1.46	(1.37 – 1.55)	1.79	(1.20 – 2.62)	1.35	(1.16 – 1.57)	1.08	(0.87 – 1.34)	1.54	(1.24 – 1.90)	1.76	(1.26 – 2.41)
40–59 years *	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
60–80 years	0.99	(0.93 – 1.04)	0.91	(0.69 – 1.22)	0.95	(0.74 – 1.20)	0.92	(0.76 – 1.13)	1.10	(0.90 – 1.35)	0.94	(0.78 – 1.14)
≥ 80 years	1.06	(0.97 – 1.16)	1.05	(0.63 – 1.65)	1.03	(0.54 – 1.78)	0.65	(0.43 – 0.95)	0.92	(0.66 – 1.27)	0.62	(0.48 – 0.79)

*As reference

第4節 考察

層別化した年齢データを用いた SJS/TEN の系統的な研究の報告は少ない。本研究では、 ≤ 17 歳の患者において調整 ROR が高い値を示した。今回の SJS の報告には、ウイルス感染によって acetaminophen を服用した若年患者の報告が含まれている可能性がある。従って、それらの報告により SJS/TEN の報告割合が高くなった可能性がある。しかし、valdecoxib、lamotrigine、phenytoin、及び furosemide の薬理作用は acetaminophen とは異なる。 ≤ 17 歳における valdecoxib、lamotrigine、phenytoin、及び furosemide の調整 ROR は高い値を示したが、valdecoxib、lamotrigine、及び phenytoin の報告件数は acetaminophen の報告件数よりも多いため、全体における ≤ 17 歳の調整 ROR が高いのは、マイコプラズマ感染によるものではないと推測された。

もう一つの可能性として、 ≤ 17 歳の患者と高齢患者の間で薬剤に対する感受性が異なる可能性が考えられる。SJS/TEN は、部分的には免疫反応によるものであると考えられているため、同じ薬剤の繰り返し投与と SJS/TEN の発症の間に関連性がある可能性がある⁴⁵。

一方、HLA に関連する遺伝的背景が、SJS/TEN の発症に影響を及ぼしている可能性がある⁴²。薬物過敏症に関連する遺伝的因子は複雑であり、今後、種差や地域による処方傾向の違いを考慮する必要がある。HLA の遺伝子多型の影響は、FAERS と組み合わせたよくデザインされた疫学研究により様々な遺伝的背景の観点から評価されることが望ましい。

FAERS には、過小報告、過剰報告、及び併用薬による相互作用等の多くのバイアスが含まれる。一般に、ROR は因果関係の強さの評価には適用できず、シグナル強度のおおよその指標を示す¹⁵。詳細な患者情報は含まない等、FAERS に

は SRS 固有の限界があるが、調整 ROR を用いることで SJS/TEN と年齢の関連性が評価出来たものと考えられた。SJS/TEN のような発症頻度が低い疾患では、事前の予防は困難であるが、SJS/TEN と関連性が高いと考えられる薬剤やその発症までの時期、ハイリスクな患者に関する情報など、本解析により得られた知見を医療従事者に事前に周知することは、SJS/TEN の早期発見に役立つものと考ええる。

第3章 有害事象自発報告データベース (JADER) による SJS 及び TEN に関する解析

第1節 緒言

FAERS を用いた SJS / TEN の解析についてはすでに第2章で報告しており、SJS / TEN は ≤ 17 歳の患者において高い調整 ROR を示すことを明らかにした。

HLA の遺伝子多型は、SJS / TEN の発現に影響を及ぼす可能性があり⁴²、医薬品の処方における地域的な差を考慮する必要がある。日本人においては、SJS / TEN の発現率や年齢と SJS / TEN の関連性は評価されていない。日本の規制当局である PMDA は、日本の SRS である JADER を 2012 年より公開している。日本最大の自発報告データベースの JADER は、医薬品の有害事象に関する市販後調査に利用されている^{13,14,46,47}。

The European study of severe cutaneous adverse reaction (Euro SCAR) 試験は、SJS / TEN の投薬リスクの調査のために設計された国際多施設共同症例対照試験であり、薬剤投与開始日から有害事象発現日までの時間についても解析している³⁹。近年、SRS における新たな有害事象シグナル検出手法として、有害事象一時間解析が提案されている^{48,49}。投与後における有害事象の発現率は、その発現機序に基づき時間とともに変化すると考えられる。対照的に、医薬品に関連しない有害事象は、SRS 内で一定の発現率で生じる。従って、経時的な有害事象の発現率の変化は、医薬品と有害事象の間に関連性 (因果関係) が存在する可能性を示す。Weibull 形状パラメータ (Weibull shape parameter: WSP) 試験は、有害事象一時間データの統計解析に使用され、有害事象の種々の発現率 (すなわち、経時的なリスクの変化) を記述することができる⁴⁸。WSP を用いて有害事象を検出す

るためのハザード関数を評価することが可能である^{49,50}。

本研究では、JADER におけるロジスティック回帰分析による調整 ROR を用いて、年齢と SJS / TEN の関連性を評価し、その結果を FAERS から得られた結果と比較した。また、WSP 試験を用いた有害事象－時間解析を世界で初めて適用し、SRS の SJS / TEN 発現プロファイルの評価に応用した。

第 2 節 方法

データソース

JADER は、PMDA の web サイト (www.pmda.go.jp) からダウンロードし、2004 年 4 月から 2015 年 4 月までに登録されたデータを解析に利用した。JADER の構造は、ICH-E2B ガイドライン (医薬品安全性監視の計画) に準拠している。データベースは、1) 患者基本情報 (demo)、2) 薬物情報 (drug)、3) 有害事象情報 (reac)、及び 4) 原疾患 (hist) の 4 つのデータテーブルから構成される。JADER には、複数の医療機関や製薬会社等からの重複報告が含まれているが、web サイトからダウンロードできるデータには重複報告に関する症例識別子は含まれていないため、重複除去は行わなかった (<https://www.pmda.go.jp/files/000145474.pdf>)。Drug ファイル (薬物情報) には、各薬剤におけるその有害事象との関連性について、“被疑薬”、“相互作用”、及び“併用薬”のいずれかが登録されており、本解析では、そのうち、“被疑薬”として登録されているもののみを解析対象とした。

有害事象の定義

Reac テーブルにおける有害事象名は MedDRA/J バージョン 17.1 の PT に準拠

してコード化し、SJS (PT10042033)、皮膚粘膜眼症候群 (PT10030081)、及び TEN (PT10044223) の 3 つの PT を用いて SJS / TEN に関連する報告を抽出した⁵¹。年齢や性別に関する情報が欠損した報告は解析から除外した。

シグナル検出

ROR は、特定の薬剤及び特定の有害事象の報告の有無を表す 2×2 分割表から算出した。ROR は、対象薬剤に関連する他の全ての有害事象の報告に対する対象薬剤に関連する対象の有害事象の報告の割合と、データベース内の他の全ての薬剤の報告に対する対象の有害事象の報告の割合とのオッズ比である¹⁵。ROR はロジスティック回帰式により交絡因子の調整が可能である¹⁶。

本解析では、SJS / TEN に関連する報告件数が多い順に 5 剤選択し、ロジスティック回帰分析を用いて、データベースに存在し得る交絡因子を補正し、調整 ROR を算出した¹⁶。年齢は、≤19 歳、20–39 歳、40–59 歳、60–79 歳、及び ≥80 歳に層別化した。性別及び層別化した年齢を変数化してロジスティックモデル式を構築した。JADER では年齢が 10 歳単位で登録されているため、最年少の年齢層を ≤19 歳と定義した。解析には以下のロジスティックモデル式を用いた。

$$\text{Log (odds)} = \beta_0 + \beta_1 Y + \beta_2 G + \beta_3 A$$

[Y = reporting year, G = gender, and A = stratified age group]

シグナル検出には ROR を用い、ROR < 1 は薬剤と有害事象に関連性なし、> 1 はシグナルありとした。安全性シグナルは、ROR の CI の下限値が 1 より大きい場合に有意とした¹⁵。シグナル検出には、分割表の各カラムに、少なくとも 2 件以上の報告を要する¹⁸。調整 ROR は、40–59 歳の年齢層を対照群として算出した。

尤度比検定により、説明変数の影響を評価した。 -2 対数尤度の差が自由度 1 のカイ二乗分布に従うので、 $p \leq 0.05$ の値を統計的に有意とした。

有害事象－時間解析

有害事象発現までの日数は、**drug** テーブルの薬剤毎の投与開始日及び **reac** テーブルの有害事象毎の有害事象発現日のデータから算出した。有害事象－時間データの評価のため、中央値及び四分位値を算出し、**WSP** を求めた⁴⁸。

Weibull 分布への当てはめにより、**WSP** の尺度パラメータ α 、及び形状パラメータ β が算出される。尺度パラメータ α は、分布関数の尺度を表し、尺度パラメータ α の値が大きいほどデータ分布の幅は広く、 α の値が小さいほどデータ分布の幅は狭くなる。Weibull 分布の形状パラメータ β は、分布関数の形状を表し、形状パラメータ β の値が大きい場合は左に裾を引く曲線、 β の値が小さい場合は右に裾を引く曲線を示す。SRS の解析では、Weibull 分布の形状パラメータ β は、時間経過に伴う有害事象ハザードの変化を示しており、ハザードが時間経過に伴い増加するか、減少するかの情報を与える。 β が 1 を超える場合は時間経過に伴いハザードが増加する摩耗故障型、 β が 1 未満の場合はハザードが早期に高く以後故障率が減少する初期故障型、 β が 1 に等しい場合、ハザードは時間に関わらず一定である偶発故障型に分類される^{49,50}。Figure 4 に Weibull 分布の形状パラメータ β と故障率の関係を示す。

データ解析には、JMP バージョン 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

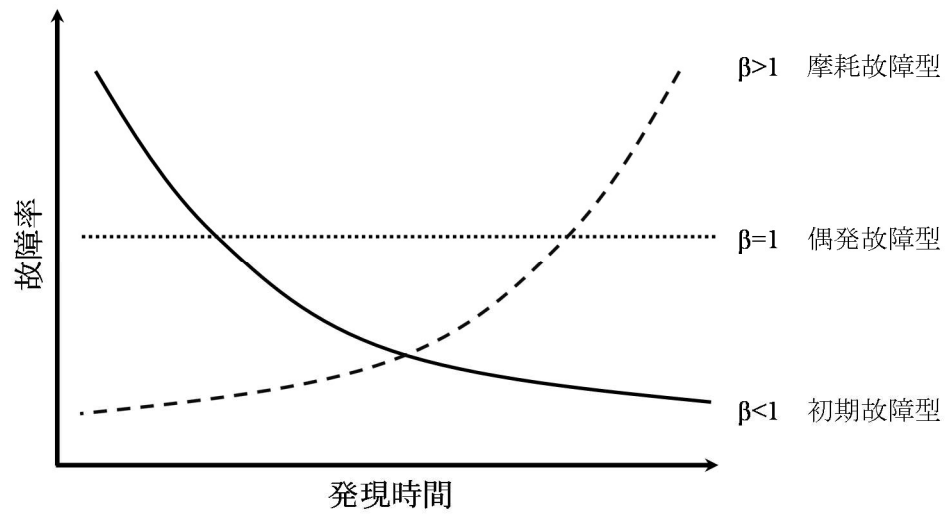


Figure 4 Weibull 分布の形状パラメータ β と故障率の関係

第3節 結果

JADERの対象期間は、2004年4月から2015年4月とし、報告件数は353,988件であった。性別及び年齢の情報に欠損がない報告を抽出し、330,686件を解析に用いた。各PTに対する報告件数は、SJS、皮膚粘膜眼症候群、及びTENで、各々、3,653件、841件、及び2,183件であった。Allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、carbamazepine、及びlamotrigineの報告数と報告割合は、各々、544件(20.6%)、525件(11.1%)、498件(25.9%)、420件(9.3%)、及び403件(17.0%)であった。これら上位5薬剤に関する報告件数及び報告割合をTable 13にまとめた。60-79歳の年齢層の報告件数は2,291件となり、これは全年齢層の中で最も高い値であった。

全体データ及びサブセットデータにおける調整ROR及び95%CIをTable 14にまとめた。JADERの全体データにおける ≤ 19 歳、20-39歳、60-79歳、及び ≥ 80 歳の年齢層の調整ROR(95%CI)は、各々、1.33(1.21-1.45)、1.78(1.65-1.93)、0.71(0.66-0.75)、及び0.72(0.66-0.79)であった。尤度比検定を用いて、有害事象に対する層別化した年齢の各項の効果について評価したところ、 ≤ 19 歳、20-39歳、60-79歳、及び ≥ 80 歳の全ての年齢層が、統計的に有意であった($p < 0.0001$)。ロジスティック回帰式における ≤ 19 歳及び20-39歳の年齢層の推定値 β_3 は正の値であった(≤ 19 歳の年齢層の推定値 β_3 は0.284であり、20-39歳の年齢層の推定値 β_3 は0.579であった)。更に、サブセット解析を用いて、allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、carbamazepine、及びlamotrigineの調整RORを算出した。Loxoprofenのサブセットデータでは、 ≤ 19 歳、20-39歳、60-79歳、 ≥ 80 歳の年齢層における調整ROR(95%CI)は、各々、1.54(0.96-2.39)、1.89(1.49-2.39)、0.59(0.46-0.75)、及び0.25(0.14-0.41)であった。20-39歳、60-79歳、及

び ≥ 80 歳の年齢層の尤度比検定の結果は、統計的に有意であり ($p < 0.0001$)、調整 ROR は 20–39 歳の年齢層でより高い傾向であった。 ≤ 19 歳の年齢層の項は、尤度比検定 ($p = 0.0751$) では統計的に有意ではなかった。Acetaminophen のサブセットデータでは、 ≤ 19 歳、20–39 歳、60–79 歳、及び ≥ 80 歳の年齢層における調整 ROR (95% CI) は、各々、1.26 (0.94–1.70)、1.31 (0.95–1.79)、0.83 (0.60–1.16)、及び 0.33 (0.16–0.62) であった。尤度比検定より、 ≥ 80 歳の年齢層の項は統計的に有意であった ($p = 0.0004$)。Acetaminophen の ≤ 19 歳、20–39 歳、及び 60–79 歳の年齢層の項は統計的に有意ではなかった ($p = 0.1292$ 、 $p = 0.0972$ 、及び $p = 0.2818$)。Carbamazepine のサブセットデータでは、 ≤ 19 歳、20–39 歳、60–79 歳、及び ≥ 80 歳の年齢層における調整 ROR (95% CI) は、各々、1.09 (0.76–1.55)、1.43 (1.06–1.95)、1.52 (1.15–2.00)、及び 0.66 (0.36–1.12) であった。尤度比検定の結果は、20–39 歳及び 60–79 歳の年齢層の項は統計的に有意であり ($p = 0.0209$ 及び $p = 0.0027$)、調整 ROR は、20–39 歳及び 60–79 歳の年齢層で高かった。Allopurinol のサブセットデータでは、年齢層の項は全て統計的に有意ではなかった。Lamotrigine のサブセットデータでは、調整 ROR は、 ≤ 19 歳及び 20–39 歳の年齢層で低かった。

Table 13 SJS/TEN in the Japanese Adverse Drug Event Report database (April 2004–April 2015)

Gender	Total			Allopurinol			Loxoprofen			Acetaminophen			Carbamazepine			Lamotrigine			
	Reported cases		Reporting ratio (%)	Reported cases		Reporting ratio (%)	Reported cases		Reporting ratio (%)	Reported cases		Reporting ratio (%)	Reported cases		Reporting ratio (%)	Reported cases		Reporting ratio (%)	
	SJS or TEN	Total		SJS or TEN	Total		SJS or TEN	Total		SJS or TEN	Total		SJS or TEN	Total		SJS or TEN	Total		
Total	6,568	353,988	1.86	544	2,642	20.59	525	4,714	11.14	498	1,925	25.87	420	4,517	9.30	403	2,375	16.97	
<i>Stratified by age †</i>																			
≤19 years	M	388	12,982	2.99	1	9	11.11	14	69	20.29	87	325	26.77	35	345	10.14	3	76	3.95
	F	295	12,088	2.44	0	7	0.00	12	80	15.00	83	262	31.68	17	265	6.42	17	144	11.81
20–39 years	M	470	13,842	3.40	22	98	22.45	89	368	24.18	32	129	24.81	41	369	11.11	32	191	16.75
	F	791	20,302	3.90	11	39	28.21	100	555	18.02	101	298	33.89	54	481	11.23	82	554	14.80
40–59 years	M	723	36,749	1.97	80	454	17.62	60	606	9.90	33	155	21.29	40	630	6.35	60	318	18.87
	F	796	36,347	2.19	39	126	30.95	90	631	14.26	58	205	28.29	49	495	9.90	76	331	22.96
60–79 years	M	1,192	86,098	1.38	154	902	17.07	88	991	8.88	45	218	20.64	77	761	10.12	25	170	14.71
	F	1,099	71,275	1.54	106	420	25.24	53	889	5.96	45	198	22.73	76	569	13.36	53	251	21.12
≥80 years	M	227	18,393	1.23	35	218	16.06	6	169	3.55	3	39	7.69	5	121	4.13	10	27	37.04
	F	383	22,610	1.69	89	266	33.46	9	300	3.00	8	66	12.12	10	153	6.54	6	39	15.38
Subtotal		6,364	330,686	1.92	537	2,539	21.15	521	4,658	11.19	495	1,895	26.12	404	4,189	9.64	364	2,101	17.33

† Completed with age and gender

Table 14 Adjusted reporting odds ratio of SJS/TEN stratified by age.

	Estimated beta	Likelihood ratio test	Adjusted ROR (95% CI)
Total			
Reporting Year	-0.025	<0.0001*	0.98 (0.97 – 0.98)
Gender female	0.104	<0.0001*	1.11 (1.06 – 1.17)
Age			
≤ 19 years	0.284	<0.0001*	1.33 (1.21 – 1.45)
20–39 years	0.579	<0.0001*	1.78 (1.65 – 1.93)
40–59 years †			
60–79 years	-0.349	<0.0001*	0.71 (0.66 – 0.75)
≥ 80 years	-0.327	<0.0001*	0.72 (0.66 – 0.79)
Allopurinol			
Reporting Year	0.005	0.7756	1.00 (0.97 – 1.04)
Gender female	0.630	<0.0001*	1.88 (1.54 – 2.29)
Age			
≤ 19 years	-1.515	0.0713	0.22 (0.01 – 1.11)
20–39 years	0.165	0.4712	1.18 (0.75 – 1.82)
40–59 years †			
60–79 years	-0.123	0.3285	0.88 (0.69 – 1.13)
≥ 80 years	0.073	0.6324	1.08 (0.80 – 1.45)
Loxoprofen			
Reporting Year	-0.027	0.0706	0.97 (0.95 – 1.00)
Gender female	-0.150	0.1154	0.86 (0.71 – 1.04)
Age			
≤ 19 years	0.429	0.0751	1.54 (0.96 – 2.39)
20–39 years	0.635	<0.0001*	1.89 (1.49 – 2.39)
40–59 years †			
60–79 years	-0.535	<0.0001*	0.59 (0.46 – 0.75)
≥ 80 years	-1.399	<0.0001*	0.25 (0.14 – 0.41)
Acetaminophen			
Reporting Year	0.023	0.1744	1.24 (0.89 – 1.73)
Gender female	0.287	0.0082*	1.33 (1.08 – 1.65)
Age			
≤ 19 years	0.230	0.1292	1.26 (0.94 – 1.70)
20–39 years	0.266	0.0972	1.31 (0.95 – 1.79)
40–59 years †			
60–79 years	-0.184	0.2818	0.83 (0.60 – 1.16)
≥ 80 years	-1.103	0.0004*	0.33 (0.16 – 0.62)
Carbamazepine			
Reporting Year	0.005	0.7666	1.00 (0.97 – 1.04)
Gender female	0.187	0.0765	1.21 (0.98 – 1.48)
Age			
≤ 19 years	0.083	0.6486	1.09 (0.76 – 1.55)
20–39 years	0.360	0.0209*	1.43 (1.06 – 1.95)
40–59 years †			
60–79 years	0.416	0.0027*	1.52 (1.15 – 2.00)
≥ 80 years	-0.419	0.1293	0.66 (0.36 – 1.12)
Lamotrigine			
Reporting Year	0.036	0.3618	1.04 (0.96 – 1.12)
Gender female	0.158	0.1978	1.17 (0.92 – 1.49)
Age			
≤ 19 years	-0.992	<0.0001*	0.37 (0.22 – 0.60)
20–39 years	-0.418	0.0034*	0.66 (0.50 – 0.87)
40–59 years †			
60–79 years	-0.176	0.2672	0.84 (0.61 – 1.14)
≥ 80 years	0.162	0.5984	1.18 (0.63 – 2.09)

† As reference

* Statistically significant

有害事象－時間解析の実施のため、JADER の drug テーブル及び reac テーブルから 2,575,326 件の薬剤－有害事象の組み合わせに展開した。投与開始日及び有害事象発現日に欠損のないデータを抽出し、2,337,656 件の組合せを解析した。SJS / TEN に関連する組合せは 21,502 件で、このうち allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、carbamazepine、及び lamotrigine (Table 13) の上位 5 剤について解析した。また、phenytoin、furosemide、angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬、及び corticosteroids についても評価した。Lamotrigine、phenytoin、及び furosemide は、第 2 章で FAERS により評価した医薬品であり、ACE 阻害薬 (imidapril hydrochloride、enalapril maleate、temocapril hydrochloride、lisinopril hydrate、perindopril erbumine、及び alacepril)、及び corticosteroids (dexamethasone、dexamethasone sodium phosphate、dexamethasone acetate、triamcinolone acetonide、prednisolone、prednisolone acetate、betamethasone、betamethasone/d-chlorpheniramine maleate mixture、betamethasone valerate/gentamicin sulfate、methylprednisolone、及び methylprednisolone sodium succinate) は、Mockenhaupt らにより評価された報告に準じてまとめた³⁹。

有害事象－時間解析の結果を Table 15 にまとめた。Allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、carbamazepine、lamotrigine、phenytoin、furosemide、ACE 阻害薬、及び corticosteroids の報告件数は、各々、281 件、340 件、310 件、270 件、465 件、117 件、57 件、47 件、及び 89 件であった。Figure 5 に、0 日目から 56 日目までの SJS / TEN の報告件数のヒストグラムを示した。Allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、carbamazepine、lamotrigine、phenytoin、furosemide、ACE 阻害薬、及び corticosteroids が被疑薬となった SJS / TEN の有害事象発現までの日数の中央値 (四分位範囲) は、各々、21 (12–35)日、3 (1–8)日、2 (1–5)日、19 (12–33)日、27 (14–37)日、20 (11–29)日、17 (9–45)日、20 (6–33)日、及び 19 (11–26)日であつ

た。Loxoprofen 及び acetaminophen において SJS / TEN が発現した報告の 50%以上は、投与開始後 4 日以内に報告されており (Figure 5)、尺度パラメータ α は、各々、9.44 及び 6.17 であった (Table 15)。医薬品の形状パラメータ β の 95% CI の上限値は、carbamazepine、ACE 阻害薬、及び corticosteroids を除き、全て 1 未満であった。

Table 15 Quartile and parameter of Weibull distribution and failure pattern for each drugs.

Drugs	Case reports	Median (day)	Lower quartile (day)	Upper quartile (day)	Minimum (day)	Maximum (day)	Scale parameter		Shape parameter	
							α	95% CI	β	95% CI
Allopurinol	281	21	12	35	0	1689	45.66	(37.23 – 55.85)	0.62	(0.58 – 0.67)
Loxoprofen	340	3	1	8	0	708	9.44	(7.74 – 11.49)	0.64	(0.59 – 0.69)
Acetaminophen	310	2	1	5	0	191	6.17	(5.17 – 7.35)	0.74	(0.68 – 0.81)
Carbamazepine	270	19	12	33	0	451	31.20	(27.52 – 35.32)	1.02	(0.94 – 1.10)
Lamotrigine	465	27	14	37	0	962	46.66	(40.66 – 53.49)	0.71	(0.67 – 0.75)
Phenytoin	117	20	11	29	1	1109	30.46	(23.76 – 38.92)	0.79	(0.70 – 0.88)
Furosemide	57	17	9	45	2	434	34.14	(23.32 – 49.30)	0.75	(0.62 – 0.91)
ACE inhibitors [†]	47	20	6	33	0	227	38.02	(25.62 – 55.48)	0.81	(0.65 – 1.00)
Corticosteroids ^{††}	89	19	11	26	0	206	25.01	(20.56 – 30.30)	1.17	(1.00 – 1.35)

[†] 6 drugs contained: imidapril hydrochloride, enalapril maleate, temocapril hydrochloride, lisinopril hydrate, perindopril erbumine, and alacepril

^{††} 11 drugs contained: dexamethasone, dexamethasone sodium phosphate, dexamethasone acetate, triamcinolone acetonide, prednisolone, prednisolone acetate, betamethasone, betamethasone/d-chlorpheniramine maleate mixture, betamethasone valerate/gentamicin sulfate, methylprednisolone, and methylprednisolone sodium succinate

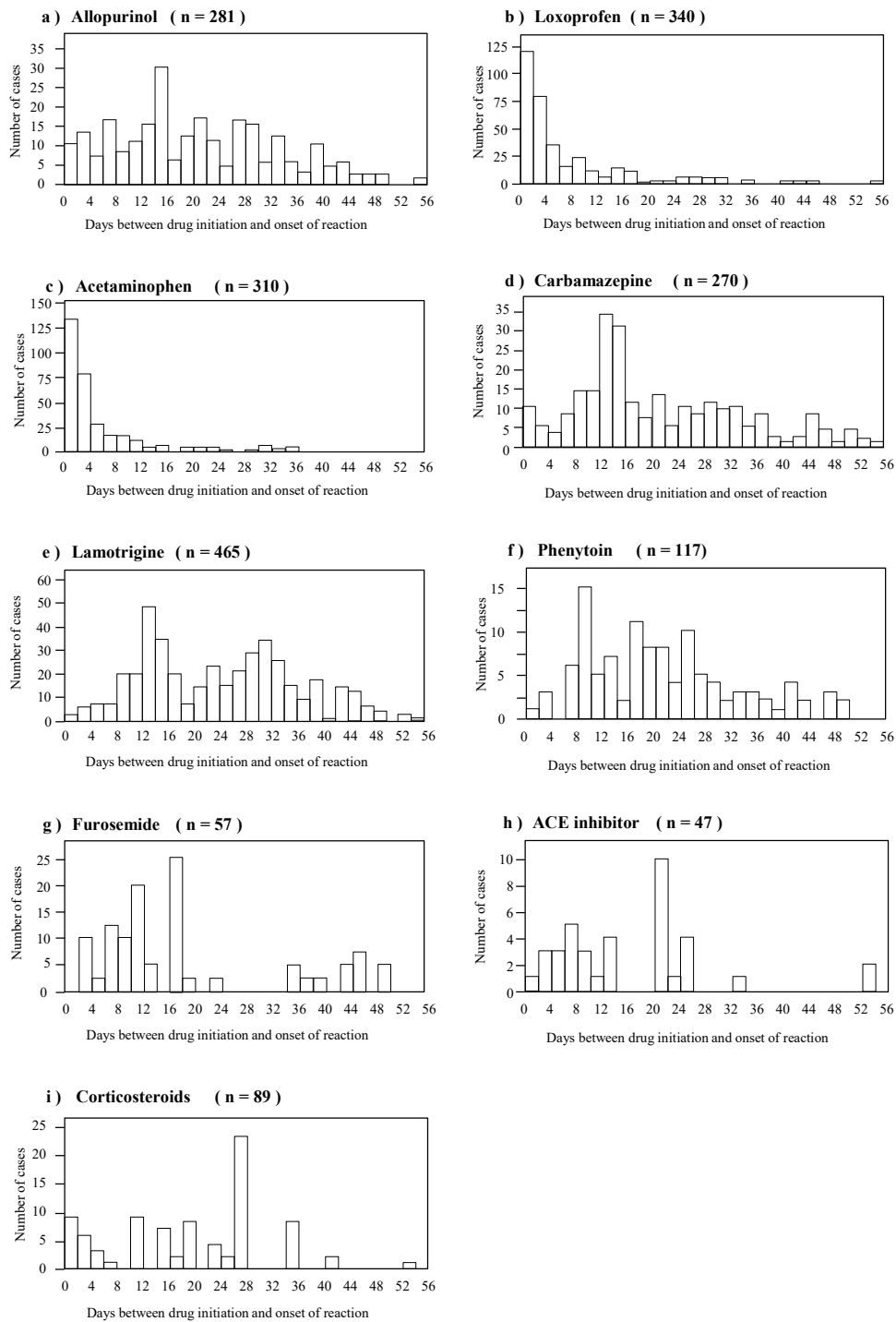


Figure 5 Histogram for time-to-onset profile of the SJS/TEN for the suspected drugs: (a) Allopurinol, (b) Loxoprofen, (c) Acetaminophen, (d) Carbamazepine, (e) Lamotrigine, (f) Phenytoin, (g) Furosemide, (h) ACE inhibitors, and (i) Corticosteroids

第4節 考察

本研究では、JADER を用いて、年齢と SJS / TEN の関連性を評価し、WSP を有害事象－時間解析に応用した。JADER において SJS / TEN に関連する報告件数が多い上位 5 剤は、allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、carbamazepine、及び lamotrigine であった。これらの薬剤は厚生労働省の「重篤副作用マニュアル」に記載されており^{35,36}、SJS / TEN の原因薬剤として知られている。一方、FAERS において SJS / TEN に関連する報告件数が多い上位 5 剤は、第 2 章で示したように、valdecoxib、lamotrigine、phenytoin、acetaminophen、及び furosemide であった。米国からの報告の 70%以上が FAERS に登録されているため、薬剤の品目の違いは、日本と米国との処方の違いによるものであると考えられた。

これまで層別化した年齢を用いて、SJS / TEN を調査した研究はほとんどない。本研究では、JADER から得られた層別化した年齢データを用いて、SJS / TEN と薬剤の関連性を検討した。

JADER では、全データにおいて、 ≤ 19 歳及び 20–39 歳の年齢層においてシグナルが検出された (各々、1.33 [95%CI 1.21–1.45] 及び 1.78 [95%CI 1.65–1.93]) (Table 14)。層別化した年齢の項は、全年齢層において統計的に有意であった。 ≤ 19 歳及び 20–39 歳の年齢層における調整 ROR は、60–79 歳及び ≥ 80 歳よりも高かった。 ≤ 19 歳及び 20–39 歳の年齢層における 95%CI の範囲は、60–79 歳及び ≥ 80 歳の 95%CI の範囲と重ならなかった。一方、第 2 章で解析したように、FAERS から得られた層別化した年齢データで算出した調整 ROR は、 ≤ 17 歳 (2.87 [95%CI 2.67–3.07])、18–39 歳 (1.46 [95%CI 1.37–1.55])、40–59 歳 (1.00 [reference])、60–79 歳 (0.99 [95%CI 0.93–1.04])、及び ≥ 80 歳 (1.06 [95%CI 0.97–1.16]) であった。FAERS では、全データ及び上位 5 剤のサブセットデータのうち、valdecoxib、

lamotrigine、phenytoin、及び acetaminophen において、最も若年の年齢層 (≤17 歳) の調整 ROR が最も高い値を示した。SJS / TEN は免疫介在性疾患であると考えられており、免疫機能は T リンパ球の機能低下により年齢とともに減弱する⁵²。本研究の結果は第 2 章の FAERS に関する結果とも一致しており、若年者と高齢者での薬剤に対する感受性の差により調整 ROR が変化した可能性が考えられた。

ロジスティック回帰分析に加えて、サブセット解析を実施することは、有害事象との関連性を評価するのに有用である⁵³⁻⁵⁵。データベース全体からサブセットデータを抽出した後に、サブセットデータの調整 ROR を算出した⁵³⁻⁵⁵。サブセットデータは、共通のリスク要因や疾患を有する患者集団から構成され、類似の背景因子をもつと考えられるため、交絡因子やバイアスを軽減するのに役立つ⁵³⁻⁵⁵。本研究では、SJS / TEN に関連する報告件数が多い上位 5 剤のサブセットデータの調整 ROR を算出した。尤度比検定の結果、loxoprofen では、20-39 歳、60-79 歳、及び ≥ 80 歳の年齢層が統計的に有意であった。Loxoprofen、acetaminophen、及び carbamazepine において ≥80 歳における調整 ROR は、層別化した年齢層の中で最も低かった。しかし、各薬剤において最も調整 ROR が高い年齢層は、薬剤毎に異なった。HLA の遺伝子多型は、SJS / TEN の発症又は各薬剤に対する過敏症のリスク因子として報告されていることから^{42,56}、今後、多様な民族的背景を有する患者で HLA 遺伝子多型の影響について検討されることが望ましい。

Acetaminophen では、≤19 歳及び 20-39 歳の年齢層における調整 ROR は、60-79 歳及び ≥ 80 歳の年齢層における調整 ROR よりも高かったが、これらの差は有意ではなかった (60-79 歳の 95%CI の範囲が、≤19 歳及び 20-39 歳の 95%CI と重なっていない) (Table 14)。この理由の一つとして、JADER から“SJS”、“皮膚粘膜眼症候群”、及び“TEN”の PT を用いて抽出した報告に、ウイルス感染誘発

性の SJS が潜在的に含まれている可能性が考えられた。一部の SJS は、若年患者において一般的なマイコプラズマ感染症により誘発され^{35,36}、このマイコプラズマ感染症に対する治療薬として抗生物質と併用、又は単独で acetaminophen が処方される。抗生物質 (抗生物質 63 剤 : cefcapene pivoxil hydrochloride hydrate、clarithromycin、cefdinir 等) との併用率は、acetaminophen のサブセットでは 44.9% (864/1925) であり、これは最も報告件数が多い上位 5 剤 (allopurinol : 9.8% [258/2642]、loxoprofen : 28.7%[1352/4714]、carbamazepine : 6.0%[272/4517]、及び lamotrigine : 3.2%[77/2375]) の中で最も高い値であった。従って、若年患者において SJS / TEN の発症率が高い理由の一つとして、acetaminophen 治療の可能性が考えられた。

Mockenhaupt らは、Euro SCAR 試験において、SJS / TEN 発症の経時的変化を検討している³⁹。薬剤投与開始から SJS / TEN 発症までの時間を調査した結果、acetaminophen における発症までの時間は 4 日未満であった³⁹。本研究では、発症までの時間の中央値は、loxoprofen で 3 日、acetaminophen で 2 日であり、他の薬剤と比較して短く、尺度パラメータ α はいずれも 10 未満であった。尺度パラメータ α の値が小さいことはデータ分布の幅が狭いことを示す。Euro SCAR 試験における allopurinol、carbamazepine、phenytoin、及び phenobarbital の有害事象 - 時間データ (四分位範囲) の中央値は、20 (14-32) 日、15 (12-20) 日、24 (16-33) 日、及び 17 (9-40) 日であった³⁹。今回の allopurinol、carbamazepine、及び phenytoin における結果は、Euro SCAR 試験の結果と同様であった。Mockenhaupt らは SJS / TEN と調査薬剤の関連性について、関連が強い薬剤 (carbamazepine 及び nevirapin)、非関連薬剤 (ACE 阻害薬及び valproic acid)、及び関連が疑われる薬剤 (acetaminophen 及び corticosteroids) の 3 つのグループに分類している³⁹。本研究では、acetaminophen は、SJS / TEN に関連する報告件数が多い上位 5 剤の一つで

あり、loxoprofen 及び acetaminophen の治療を受けている患者は、投与開始日から 2-3 日以内は、SJS / TEN の症状について厳密にモニタリングされることが望ましいと考えられた。

WSP による有害事象一時間解析では、対照群が存在しない場合でも、潜在的な有害事象を検出することが可能である⁴⁸⁻⁵⁰。本研究では、WSP 試験を用いて SJS / TEN の発現時期プロファイルを検討したが、WSP 試験の形状パラメータ β から、allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、lamotrigine、phenytoin、及び furosemide による SJS / TEN の発症リスクは経時的に低下することが示された。一方、carbamazepine、ACE 阻害薬、及び corticosteroids における SJS / TEN の発症リスクは時間に関わらずほぼ一定であった。Mockenhaupt らは corticosteroids による SJS / TEN 発症のタイミングは、corticosteroids と併用している SJS / TEN 発症に関連するとされている薬剤に依存すると推測している³⁹。Furosemide、ACE 阻害薬、及び corticosteroids 等の 100 件未満の小規模の標本から得られたデータの解釈は慎重に行わなければならない。

SRS から得られた結果の解釈には注意が必要である。SRS は受動的な報告システムであるため、過小報告、過剰報告、及び合併症等の種々のバイアスが存在し、データ固有の限界がある。また、対照群が存在しないという本質的な問題と患者詳細情報データの欠損等の問題がある^{15,57}。このような限界のため、ロジスティック回帰分析を行っていない未調整の ROR による有害事象の真のリスク評価は困難である。本研究では、ロジスティック回帰分析とサブセット解析を併用し、データベースに存在する可能性のある交絡因子を補正した。共通の背景因子をもつと考えられるサブセットの解析から得られた有害事象の調整 ROR の比較も行うことが出来た。各薬剤の SJS/TEN 発症の経時的変化の情報は、医療従事者の SJS / TEN の早期発見のために役立つものと考えられる。

第4章 JADERによるポリファーマシーと加齢に関する解析

第1節 緒言

人口の高齢化は全世界共通の問題であり、高齢者のための適切な医療が望まれている⁵⁸⁻⁶³。国際連合は、9人に1人が高齢者(≥60歳)であり、この割合は2050年までに5人に1人に増加すると予想している^{64,65}。米国において最も急速に増加している年齢層は≥65歳で、1999年以降12.5%増加し、2009年には約4,000万人に達し、2030年までに約7,200万人に達すると見込まれている^{59,60}。日本では、2016年に全人口の27.3%が≥65歳であり、この傾向は今後25年間続くと予想されている^{62,63}。

高齢者の多くは複数の疾患に罹患し、多くの薬剤が投与されており、高齢者のポリファーマシーは近年増々増加している⁶⁶⁻⁶⁸。米国では、≥65歳の患者のうち≥5剤の薬剤が投与された割合は、1988年から2010年にかけて12.8%から39.0%とおおよそ3倍に増加した⁶⁹。英国では、10剤以上の薬剤が投与された≥65歳の割合は、1995年から2010年の間に4.9%から17.2%と3倍以上増加した⁷⁰。Sloneらは、米国の高齢患者において、≥5剤及び≥10剤の薬剤が処方された割合は、各々、約60%及び20%であったと報告しており^{71,72}、ポリファーマシーは薬物療法上の大きな問題となっている⁶⁶⁻⁶⁸。

ポリファーマシーの明確な定義はないが、ポリファーマシーには適切な場合と、不適切な場合がある。薬剤の使用が最適化されている場合、処方箋はエビデンスに基づいており、患者の平均余命とQOLが改善されることから患者に恩恵をもたらす適切なポリファーマシーとみなされるが、一方、相互作用や有害事象のリスクが患者のQOLやコンプライアンスに影響を及ぼす場合は、不適切なポ

リファーマシーとみなされる⁷³。臨床上多くのポリファーマシーは、有害事象や薬物 - 薬物相互作用、不適切な処方、薬物療法に対するアドヒアランス不良、入院、及び死亡リスクの上昇の原因となると考えられている^{59,68}。少なくとも2剤から9剤の同時服用は、ポリファーマシーとみなされ^{59,74-78}、一般的には、処方薬が ≥ 5 剤の場合にポリファーマシー、 ≥ 10 剤の場合に“major”ポリファーマシーと定義され、多くの外来患者及び入院患者を対象とした重度の有害事象及び薬物相互作用に関する研究がなされている^{70,79-82}。

加齢による薬物動態学的及び薬力学的な変化を伴う生理学的変化により、高齢者における有害事象のリスクが上昇している可能性がある⁸³。特に、肝機能、あるいは腎機能は、高齢者における薬物動態の加齢変化に深く関連していると考えられている⁸⁴。肝重量、肝血流量、及びアルブミン合成は加齢により減少し、肝代謝は減退する⁸⁴。また、糸球体濾過率 (glomerular filtration rate: GFR) 及び尿管機能も加齢により低下し、腎薬物除去能は減退するため⁸⁴、肝障害及び腎障害に関連の有害事象に対するポリファーマシーの影響の分析が望まれる。

FAERS は、医薬品安全性監視に広く活用されている世界最大の SRS データベースである^{13,14,85}。加藤らは ROR により、抗精神病薬によるポリファーマシーが高血糖のリスクを増加させる可能性があることを報告している⁴⁷。PMDA が管理している JADER の報告は、FAERS の報告と類似しており、有害事象のリスク評価に活用されているが、JADER を使用してポリファーマシーと有害事象の関連性を検討した報告はほとんどない。本研究では、JADER を利用し、多重ロジスティック回帰分析を用いて調整 ROR を算出し、肝障害及び腎障害に関連する有害事象に対する加齢及びポリファーマシーの交互作用の影響について検討した。

第2節 方法

データソース

JADERは、PMDAのwebサイト (www.pmda.go.jp) から入手し、2004年4月から2017年6月までに登録されたデータを解析に利用した。JADERの全データは、PMDAにより完全に匿名化されている。JADERの構造は、ICH-E2Bガイドライン (医薬品安全性監視の計画) に準拠している。データベースは、1) 患者基本情報 (demo)、2) 薬剤情報 (drug)、3) 有害事象情報 (reac)、4) 原疾患情報 (hist) の4つのデータテーブルで構成される。JADERには、複数の医療機関や製薬会社等からの重複報告が含まれているが、webサイトからダウンロードできるデータには重複報告に関する症例識別子は含まれていないため、重複除去は行わなかった (<https://www.pmda.go.jp/files/000145474.pdf>)。Drugテーブルでは、各薬剤と有害事象の関連性に従って“被疑薬”、“併用薬”又は“相互作用”が登録されているが、今回の解析ではその全てを使用した。

年齢は、患者の基本情報を含む demo テーブルに入力されており、項目として、“10歳未満”、“10歳代”、“20歳代”、“30歳代”、“40歳代”、“50歳代”、“60歳代”、“70歳代”、“80歳代”、“90歳代”、“100歳代”、“新生児”、“乳幼児”、“小児”、“青少年”、“成人”、“高齢者”、“第一トライメスター”、“第二トライメスター”、“第三トライメスター”、及び“不明”がある。本解析では、 ≤ 19 歳、20–29歳、30–39歳、40–49歳、50–59歳、60–69歳、70–79歳、80–89歳、及び ≥ 90 歳に層別化し、 ≤ 19 歳の年齢層には、“10歳未満”、“10歳代”、“新生児”、“乳幼児”、及び“小児”を含め、 ≥ 90 歳の年齢層には、“90歳代”と“100歳代”を含めた。“青少年”、“成人”、“高齢者”、“第一トライメスター”、“第二トライメスター”、“第三トライメスター”、及び“不明”のデータは、層別化した年齢に分類できない

め、本解析から除外した。

多くの先進国や WHO では、 ≥ 65 歳を高齢者と定義しているが、JADER では、年齢 ≥ 65 歳を層別化できないため、本解析では、 < 60 歳及び ≥ 60 歳に層別化し、調整 ROR を算出した。“新生児”、“乳幼児”、“小児”、“青少年”、“第一トライメスター”、“第二トライメスター”、及び“第三トライメスター”は、 < 60 歳の年齢層に分類した。“高齢者”は ≥ 60 歳の年齢層に分類した。“成人”及び“不明”のデータは、 < 60 歳及び ≥ 60 歳の年齢層に正確に層別化できないため除外した。投与薬剤数は、 < 5 剤、 $5-9$ 剤、及び ≥ 10 剤の 3 つに分類した^{70,79-82}。

有害事象名の抽出

有害事象名は、MedDRA の標準検索式である SMQ の指標を用いて解析に利用した。SMQ バージョン 20.0 を用いて肝障害及び腎障害に関する報告を抽出し、肝障害として、“薬物関連性の肝障害” (SMQ コード: 20000006)、腎障害として、“急性腎不全”及び“慢性腎臓病” (SMQ コード: 20000003 及び 20000213) を用いた (Table 16)。報告年、年齢、及び性別の情報が欠損した報告は解析から除外した。

Table 16 SMQ codes related with hepatic disorder and renal disorder.

	SMQ code	subcategory of SMQ code		Preferred terms (n)	Reported cases (n)
<i>Hepatic Disorders</i>	Drug related hepatic disorders - comprehensive search (20000006)	Drug related hepatic disorders - severe events only (20000007)	Hepatitis, non-infectious (20000010)	21	2,452
			Liver neoplasms, malignant and unspecified (20000011)	18	493
			Liver malignant tumours (20000208)		
			Liver tumours of unspecified malignancy (20000209)	2	43
			Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (20000012)	9	73
			Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (20000013)	92	16,347
			Liver related investigations, signs and symptoms (20000008)	96	21,349
			Cholestasis and jaundice of hepatic origin (20000009)	17	5,882
<i>Renal Disorders</i>	Acute renal failure (20000003)	Liver-related coagulation and bleeding disturbances (20000015)	40	776	
			50	17,622	
		Chronic kidney disease (20000213)	172	16,081	

シグナル検出

ROR は 2×2 の分割表から算出し、95%CI の下限が > 1 である場合、シグナルありと判断した¹⁶。シグナル検出には、分割表の各カラムに、少なくとも 2 件以上の報告を要する¹⁸。

多重ロジスティック回帰分析により交絡因子を補正し、調整 ROR を算出した。報告は年齢別に ≤ 59 歳及び ≥ 60 歳の年齢層に層別化し、薬剤数は < 5 剤、5–9 剤、及び ≥ 10 剤の 3 つの群に分類した。多重ロジスティックモデルを構築するために、報告年、年齢層、性別、及び投与薬剤数をコード化した。分析には次のロジスティックモデル式を用いた。

$$\text{Log (odds)} = \beta_0 + \beta_1 Y + \beta_2 S + \beta_3 A + \beta_4 N + \beta_5 S * A + \beta_6 S * N + \beta_7 A * N$$

[Y = reporting year, A = stratified age group, S = sex, and N = number of administered drugs]

有意水準 0.05 のステップワイズ法 (変数増減法)⁸⁶を用いて説明変数を選択した (Table 20)。説明変数の項を評価するには尤度比検定を用いた。-2 対数尤度の差が自由度 1 のカイ二乗分布に従うので、 $p \leq 0.05$ の値を統計的に有意とした。カイ二乗は、全ての説明変数に対するパラメータがゼロであるという帰無仮説に対するカイ二乗近似の尤度比検定である。指定したモデルと切片のみを有する縮小モデルとの負の対数尤度の差を 2 倍することにより計算される。Table 21 及び Table 22 における“Prob> ChiSq”は、指定したモデルが切片のみのモデルであるときに、偶然だけで、現在の値より大きなカイ二乗値を得る確率である。データ解析は、JMP バージョン 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

第3節 結果

JADER の対象期間は、2004 年 4 月から 2017 年 6 月までとし、報告件数は 473,487 件であった。肝障害及び腎障害に関連した報告は、各々、42,400 件及び 29,008 件であった。全データセット、肝障害サブセット及び腎障害サブセットにおける年齢層毎の投与薬剤数の割合を、各々、Figure 6-8 に示した。全データセットでは、70-79 歳の年齢層における報告件数は 107,149 人 (24.8%) であり、全年齢層の中で最も多かった。

全データセットにおいて、各年齢層の単剤投与における有害事象の報告割合は ≤19 歳、20-29 歳、30-39 歳、40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80-89 歳、及び ≥90 歳で、各々、33.5%、27.2%、26.2%、24.9%、21.2%、20.5%、21.5%、23.4%、及び 26.6% であった (Figure 6 及び Table 17)。全データセット、あるいは、肝障害及び腎障害のサブセットデータのいずれにおいても、単剤投与の報告割合がいずれの年齢層においても最も高かった (Figure 6 及び Table 17、Figure 7 及び Table 18、Figure 8 及び Table 19)。全データセットにおいて、単剤投与は、≤19 歳の年齢層で最も高く、60-69 歳の年齢層で最も低かった (33.5% 及び 20.5%) (Figure 6 及び Table 17)。

全データセットにおいて、≥5 剤群の ≤19 歳、20-29 歳、30-39 歳、40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80-89 歳、及び ≥90 歳の年齢層における報告割合は、各々、28.7% (9,097 件)、32.2% (5,009 件)、34.3% (9,092 件)、37.7% (12,944 件)、42.1% (24,306 件)、44.8% (45,054 件)、46.5% (24,621 件)、47.3% (49,845 件)、及び 44.9% (3,022 件) であった。一般にポリファーマシーと呼ばれる ≥5 剤の薬剤投与群の報告割合は、年齢と共に増加し、≤19 歳 (28.7%) において最も低く、80-89 歳 (47.3%) で最も高かった (Figure 6 及び Table 17)。

全データセットにおいて、投与薬剤数は、 5.04 ± 4.66 (平均 \pm 標準偏差)であり、70–79 歳において最も高く (5.42 ± 4.79)、 ≤ 19 歳において最も低かった (3.93 ± 4.47)。肝障害では、投与薬剤数は、 5.37 ± 4.78 であり、80–89 歳で最も高く (6.18 ± 4.85)、30–39 歳で最も低かった (4.52 ± 4.20)。腎障害では、投与薬剤数は、 6.12 ± 5.52 であり、70–79 歳で最も高く (6.44 ± 5.35)、 ≤ 19 歳で最も低かった (4.90 ± 6.09)。腎障害に対する投与薬剤数の平均値は、肝障害の投与薬剤数の平均値よりも高かった。

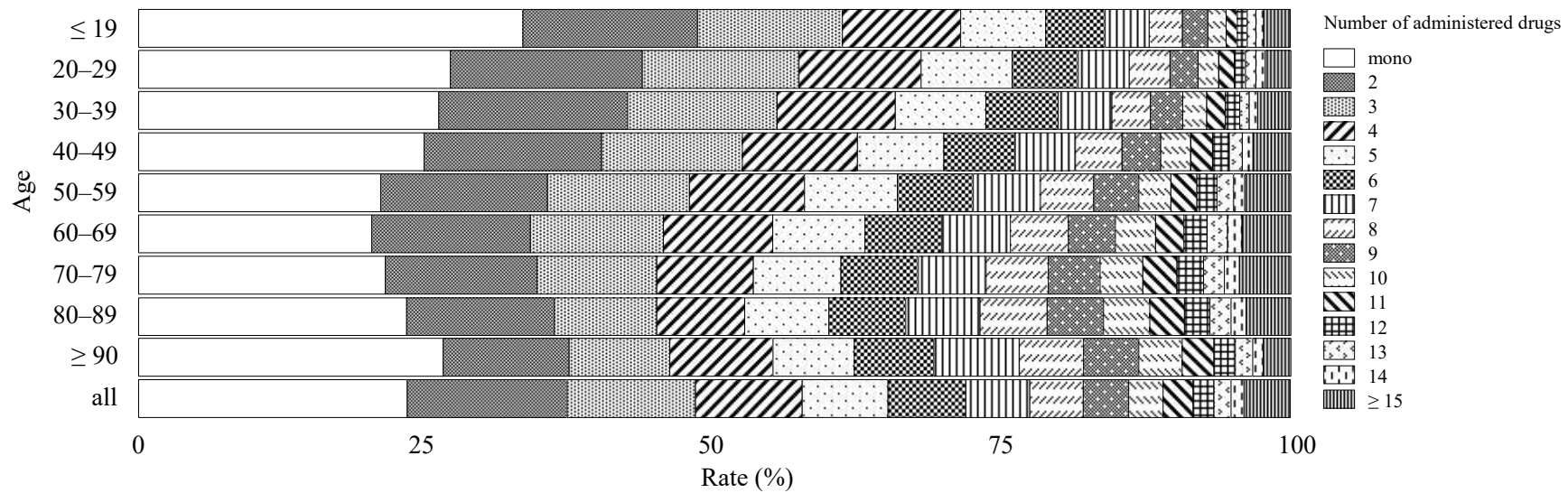


Figure 6 Reporting rate of administered drugs stratified by age for entire dataset.

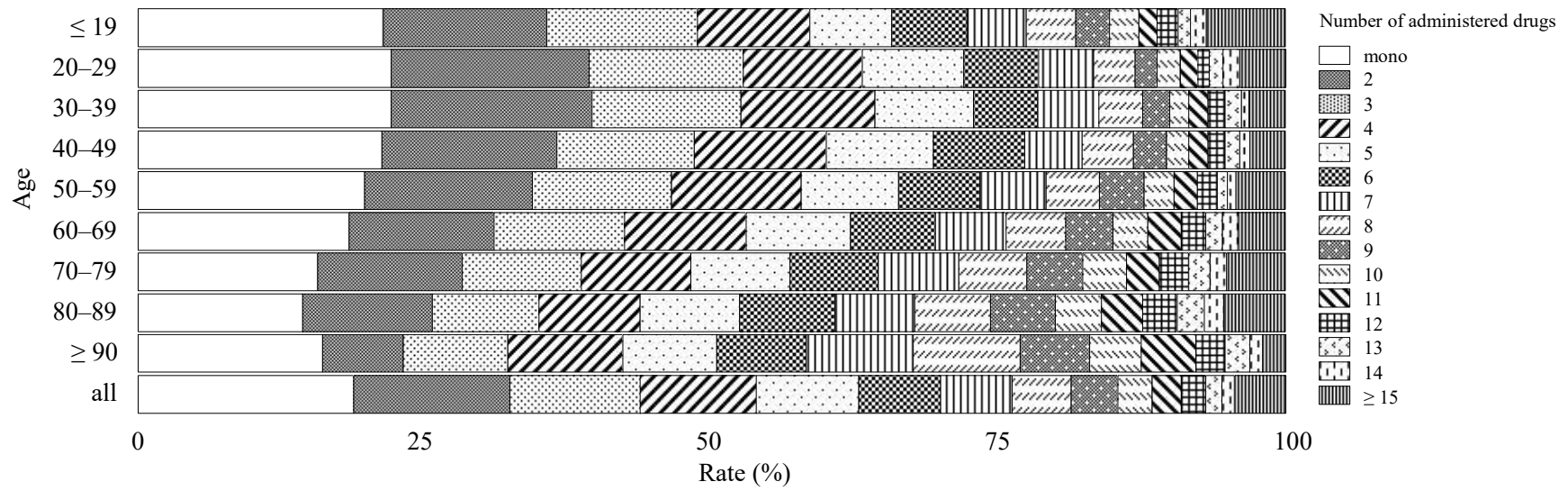


Figure 7 Reporting rate of administered drugs stratified by age for hepatic disorder subset.

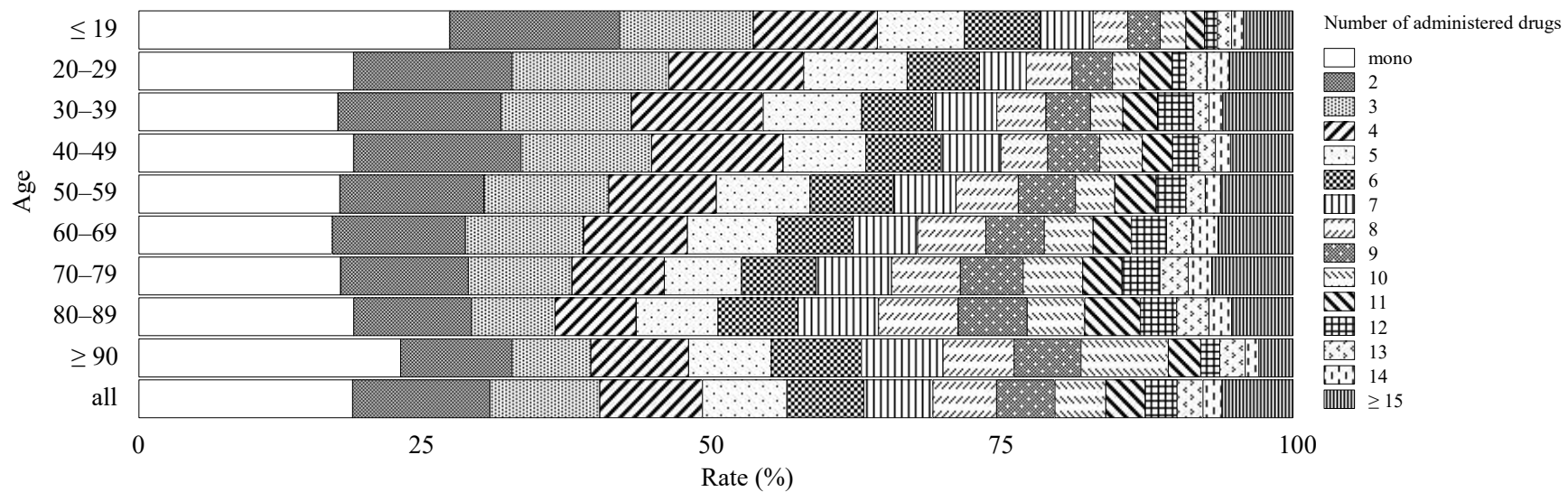


Figure 8 Reporting rate of administered drugs stratified by age for subset data of renal disorder.

Table 17 Reporting rate of administered drugs stratified by age for entire dataset.

Administered drugs	Total	≤ 19 years		20–29 years		30–39 years		40–49 years		50–59 years		60–69 years		70–79 years		80–89 years		≥ 90 years		
		Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	
mono	100,231	23.2	10,613	33.5	4,229	27.2	6,951	26.2	8,554	24.9	12,243	21.2	20,608	20.5	23,037	21.5	12,209	23.4	1,787	26.6
2	60,578	14.0	4,793	15.1	2,580	16.6	4,297	16.2	5,294	15.4	8,391	14.5	13,731	13.7	14,120	13.2	6,630	12.7	742	11.0
3	48,622	11.2	3,943	12.4	2,111	13.6	3,457	13.1	4,194	12.2	7,021	12.2	11,616	11.6	11,090	10.4	4,606	8.8	584	8.7
4	39,916	9.2	3,240	10.2	1,636	10.5	2,687	10.1	3,391	9.9	5,779	10.0	9,522	9.5	9,057	8.5	4,011	7.7	593	8.8
5	32,804	7.6	2,343	7.4	1,211	7.8	2,056	7.8	2,580	7.5	4,615	8.0	7,848	7.8	7,982	7.4	3,699	7.1	470	7.0
6	28,125	6.5	1,597	5.0	914	5.9	1,678	6.3	2,151	6.3	3,835	6.6	6,765	6.7	7,166	6.7	3,550	6.8	469	7.0
7	24,229	5.6	1,236	3.9	679	4.4	1,193	4.5	1,745	5.1	3,246	5.6	5,869	5.8	6,469	6.0	3,302	6.3	490	7.3
8	20,677	4.8	903	2.8	551	3.5	896	3.4	1,417	4.1	2,714	4.7	5,106	5.1	5,728	5.3	2,981	5.7	381	5.7
9	17,076	3.9	697	2.2	374	2.4	745	2.8	1,107	3.2	2,223	3.9	4,195	4.2	4,815	4.5	2,589	5.0	331	4.9
10	13,441	3.1	493	1.6	276	1.8	520	2.0	904	2.6	1,628	2.8	3,384	3.4	3,944	3.7	2,051	3.9	241	3.6
11	10,375	2.4	338	1.1	200	1.3	453	1.7	660	1.9	1,307	2.3	2,567	2.6	3,090	2.9	1,574	3.0	186	2.8
12	8,046	1.9	249	0.8	159	1.0	326	1.2	529	1.5	1,023	1.8	2,014	2.0	2,416	2.3	1,209	2.3	121	1.8
13	6,363	1.5	249	0.8	132	0.8	239	0.9	386	1.1	782	1.4	1,629	1.6	1,904	1.8	943	1.8	99	1.5
14	4,625	1.1	166	0.5	113	0.7	181	0.7	270	0.8	562	1.0	1,232	1.2	1,378	1.3	655	1.3	68	1.0
≥ 15	17,229	4.0	826	2.6	400	2.6	805	3.0	1,195	3.5	2,371	4.1	4,445	4.4	4,953	4.6	2,068	4.0	166	2.5

Table 18 Reporting rate of administered drugs stratified by age for subset data of hepatic disorder.

Administered drugs	Total	≤ 19 years		20–29 years		30–39 years		40–49 years		50–59 years		60–69 years		70–79 years		80–89 years		≥ 90 years		
	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)
mono	7,451	18.6	419	21.6	327	22.2	665	22.2	807	21.5	1,320	19.9	1,828	18.5	1,473	15.8	534	14.6	78	16.2
2	5,491	13.7	274	14.1	256	17.4	528	17.6	580	15.4	972	14.7	1,249	12.7	1,190	12.7	408	11.2	34	7.1
3	4,530	11.3	253	13.1	197	13.4	382	12.7	442	11.8	798	12.0	1,119	11.3	959	10.3	336	9.2	44	9.1
4	4,153	10.3	189	9.8	154	10.4	357	11.9	430	11.4	739	11.2	1,031	10.4	882	9.4	323	8.8	48	10.0
5	3,517	8.8	138	7.1	128	8.7	253	8.4	346	9.2	573	8.6	907	9.2	817	8.7	316	8.7	39	8.1
6	2,926	7.3	126	6.5	95	6.4	171	5.7	300	8.0	464	7.0	728	7.4	698	7.5	306	8.4	38	7.9
7	2,475	6.2	102	5.3	70	4.7	160	5.3	191	5.1	382	5.8	612	6.2	669	7.2	245	6.7	44	9.1
8	2,052	5.1	83	4.3	53	3.6	108	3.6	164	4.4	303	4.6	506	5.1	542	5.8	248	6.8	45	9.3
9	1,605	4.0	57	2.9	31	2.1	74	2.5	106	2.8	259	3.9	400	4.1	450	4.8	199	5.5	29	6.0
10	1,227	3.1	51	2.6	28	1.9	51	1.7	74	2.0	169	2.6	314	3.2	365	3.9	153	4.2	22	4.6
11	994	2.5	28	1.4	24	1.6	50	1.7	64	1.7	141	2.1	269	2.7	271	2.9	124	3.4	23	4.8
12	834	2.1	36	1.9	12	0.8	43	1.4	56	1.5	108	1.6	214	2.2	238	2.5	114	3.1	13	2.7
13	614	1.5	20	1.0	20	1.4	44	1.5	47	1.3	65	1.0	155	1.6	166	1.8	88	2.4	9	1.9
14	472	1.2	26	1.3	21	1.4	20	0.7	34	0.9	48	0.7	120	1.2	138	1.5	59	1.6	6	1.2
≥ 15	1,795	4.5	135	7.0	59	4.0	95	3.2	116	3.1	284	4.3	417	4.2	481	5.2	198	5.4	10	2.1

Table 19 Reporting rate of administered drugs stratified by age for subset data of renal disorder.

Administered drugs	Total	≤ 19 years		20–29 years		30–39 years		40–49 years		50–59 years		60–69 years		70–79 years		80–89 years		≥ 90 years		
	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)	Case (n)	Reporting rate (%)
mono	4865	18.2	512	26.7	123	18.4	186	17.1	315	18.4	527	17.3	991	16.6	1228	17.3	818	18.5	165	22.4
2	3144	11.8	282	14.7	92	13.8	154	14.2	247	14.5	380	12.5	689	11.5	780	11.0	448	10.1	72	9.8
3	2582	9.7	223	11.6	91	13.6	123	11.3	192	11.2	327	10.7	609	10.2	646	9.1	321	7.2	50	6.8
4	2362	8.8	207	10.8	78	11.7	123	11.3	193	11.3	283	9.3	544	9.1	564	7.9	309	7.0	61	8.3
5	1957	7.3	144	7.5	59	8.8	91	8.4	124	7.3	244	8.0	460	7.7	470	6.6	312	7.0	53	7.2
6	1781	6.7	127	6.6	42	6.3	67	6.2	110	6.4	220	7.2	389	6.5	464	6.5	305	6.9	57	7.7
7	1587	5.9	84	4.4	27	4.0	61	5.6	90	5.3	164	5.4	337	5.6	460	6.5	311	7.0	53	7.2
8	1487	5.6	59	3.1	26	3.9	47	4.3	68	4.0	166	5.4	349	5.8	423	6.0	305	6.9	44	6.0
9	1338	5.0	52	2.7	24	3.6	42	3.9	78	4.6	151	5.0	298	5.0	383	5.4	267	6.0	43	5.8
10	1151	4.3	42	2.2	16	2.4	29	2.7	63	3.7	101	3.3	258	4.3	365	5.1	222	5.0	55	7.5
11	907	3.4	34	1.8	18	2.7	34	3.1	43	2.5	107	3.5	203	3.4	240	3.4	207	4.7	21	2.9
12	736	2.8	19	1.0	8	1.2	34	3.1	38	2.2	82	2.7	172	2.9	231	3.2	140	3.2	12	1.6
13	595	2.2	26	1.4	12	1.8	14	1.3	26	1.5	51	1.7	140	2.3	183	2.6	127	2.9	16	2.2
14	456	1.7	19	1.0	13	1.9	12	1.1	21	1.2	36	1.2	129	2.2	139	2.0	78	1.8	9	1.2
≥15	1743	6.5	89	4.6	40	6.0	71	6.5	101	5.9	208	6.8	414	6.9	533	7.5	262	5.9	25	3.4

多重ロジスティック回帰分析には、報告年、年齢、及び性別に関する情報が欠損している報告を除外した 432,337 件を用いた。ステップワイズ法 (変数増減法) により、報告年、性別、年齢、及び投与薬剤数の中から有害事象に関連する統計的に意味のある説明変数を決定した (Table 20)。

肝障害についての最終的なモデルでは、報告年 ($p < 0.0001$)、性別 (女性、 $p < 0.0001$)、年齢 (≥ 60 歳、 $p < 0.0001$)、投与薬剤数 (5-9 剤、 $p < 0.0001$)、及び投与薬剤数 (≥ 10 剤、 $p < 0.0001$) の項が統計的に有意であり、性別 (女性) と投与薬剤数 (≥ 10 剤) との交互作用項も有意であった ($p = 0.0074$)。投与薬剤数 (5-9 剤、 $p < 0.0001$) 及び投与薬剤数 (≥ 10 剤、 $p < 0.0001$) の調整 ROR (95% CI) は、各々、1.17 (1.14-1.20) 及び 1.14 (1.11-1.18) であった。しかし、年齢 (≥ 60 歳) と投与薬剤数 (5-9 剤) 又は年齢 (≥ 60 歳) と投与薬剤数 (≥ 10 剤) の交互作用項はいずれも有意ではなかった。

腎障害についての最終的なモデルでは、報告年 ($p < 0.0001$)、性別 (女性、 $p < 0.0001$)、年齢 (≥ 60 歳、 $p < 0.0001$)、投与薬剤数 (5-9 剤、 $p < 0.0001$) 及び投与薬剤数 (≥ 10 剤、 $p < 0.0001$) の項が統計的に有意であり、性別 (女性) と年齢 (≥ 60 歳) の交互作用項も有意であった ($p < 0.0001$)。年齢 (≥ 60 歳、 $p < 0.0001$)、投与薬剤数 (5-9 剤、 $p < 0.0001$)、投与薬剤数 (≥ 10 剤、 $p < 0.0001$)、及び性別 (女性) と年齢 (≥ 60 歳) の交互作用項の調整 ROR (95% CI) は、各々、1.32 (1.28-1.35)、1.27 (1.24-1.31)、1.82 (1.76-1.88)、及び 1.60 (1.59-1.69) であった。しかし、年齢 (≥ 60 歳) と投与薬剤数 (5-9 剤) 又は年齢 (≥ 60 歳) と投与薬剤数 (≥ 10 剤) の交互作用項はいずれも有意ではなかった。

投与薬剤数及び 10 歳単位で層別化した年齢の交互作用項 (A*N) から得られた調整 ROR からヒートマップを作成した (肝障害は Figure 9 の Panel E、及び腎障害は Figure 10 の Panel E)。

Table 20 Multiple-logistic regression analysis.

Adverse events	Variable *	Adjusted ROR [†] (95% CI)	p-value
Hepatic disorder	Reporting year	0.95 (0.95 – 0.95)	< 0.0001
	Sex (female)	0.95 (0.93 – 0.97)	< 0.0001
	Age (≥ 60)	0.86 (0.85 – 0.88)	< 0.0001
	Number of administered drugs (5–9)	1.17 (1.14 – 1.20)	< 0.0001
	Number of administered drugs (≥ 10)	1.14 (1.11 – 1.18)	< 0.0001
	Sex (female) * Number of administered drugs (≥ 10)	1.00 (0.94 – 1.07)	0.0074
Renal disorder	Reporting year	1.01 (1.01 – 1.02)	< 0.0001
	Sex (female)	0.81 (0.79 – 0.83)	< 0.0001
	Age (≥ 60)	1.32 (1.28 – 1.35)	< 0.0001
	Number of administered drugs (5–9)	1.27 (1.24 – 1.31)	< 0.0001
	Number of administered drugs (≥ 10)	1.82 (1.76 – 1.88)	< 0.0001
	Sex (female) * Age (≥ 60)	1.60 (1.52 – 1.69)	< 0.0001

* Significant variables selected with stepwise method

† Reporting odds ratio

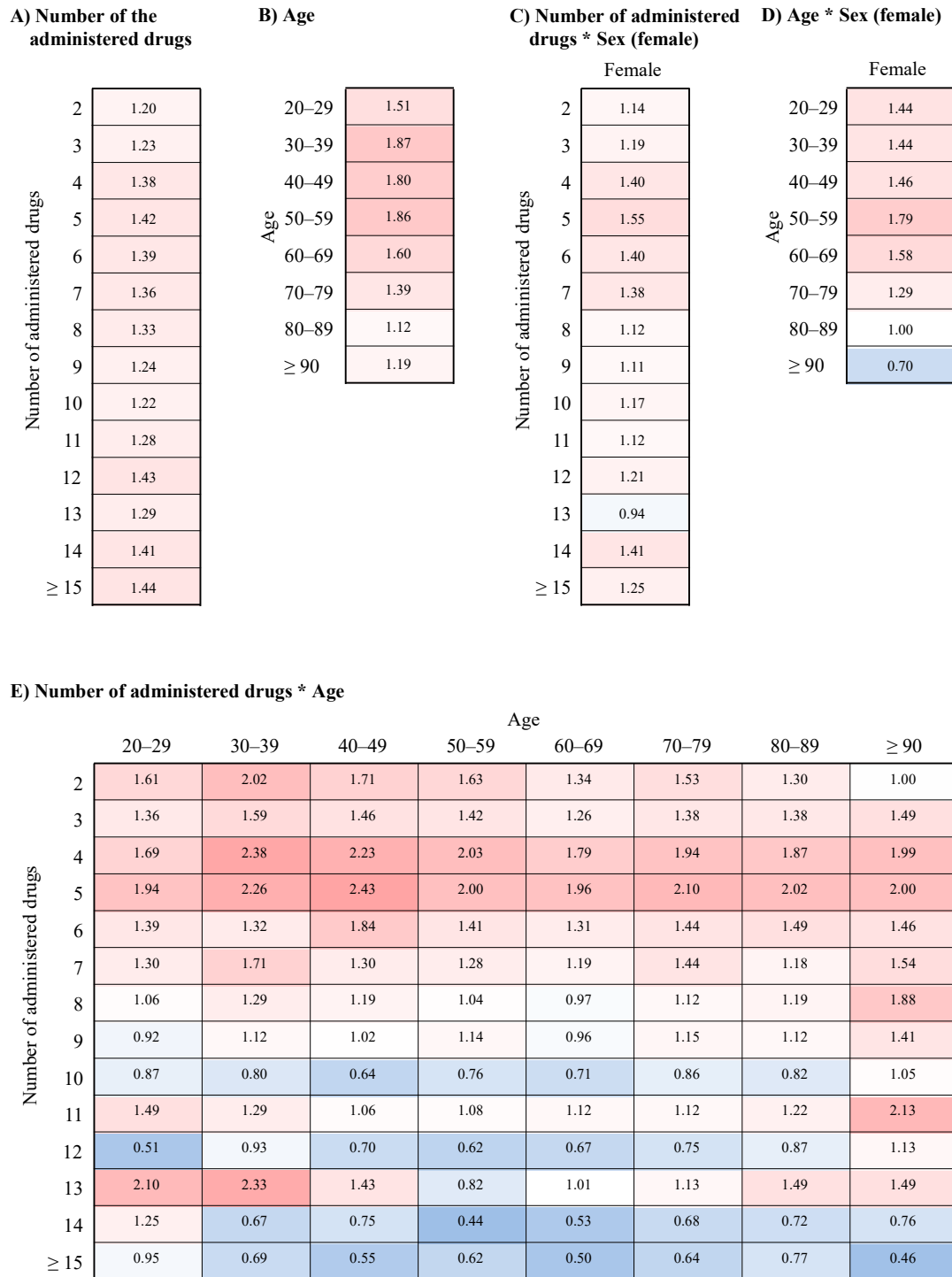
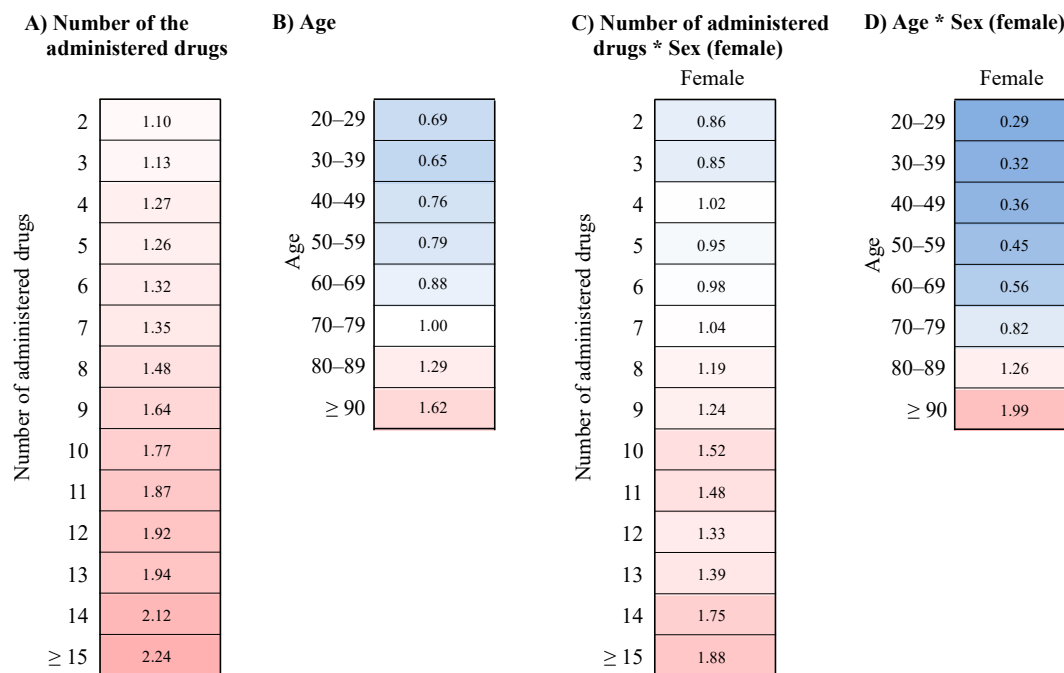


Figure 9 Heat map of hepatic disorder.

A) Number of the administered drugs, B) Age, C) Number of administered drugs * Sex (female), D) Age * Sex (female), E) Number of administered drugs * Age

$$\log(odds) = \beta_0 + \beta_1 Y + \beta_2 S + \beta_3 A + \beta_4 N + \beta_5 S * A + \beta_6 S * N + \beta_7 A * N$$

Reports were stratified by age as follows: ≤ 19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80–89, and ≥ 90 years. Adjusted RORs were calculated using male, 19-year-old ≤ group, and one drug as a reference group.



E) Number of administered drugs * Age

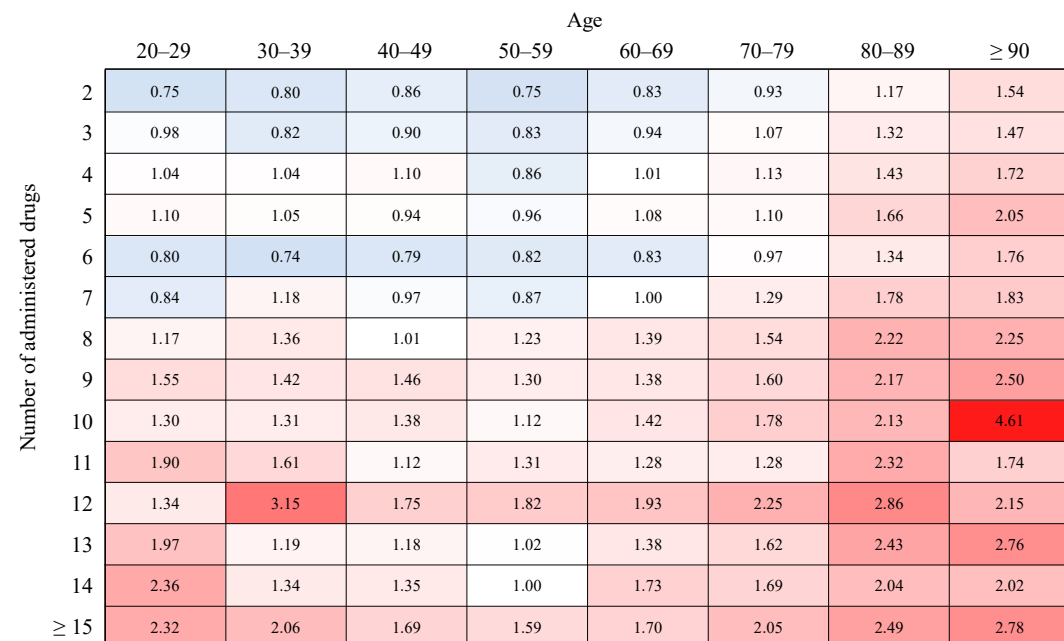


Figure 10 Heat map of renal disorder.

A) Number of the administered drugs, B) Age, C) Number of administered drugs * Sex (female), D) Age * Sex (female), E) Number of administered drugs * Age

$$\log(odds) = \beta_0 + \beta_1 Y + \beta_2 S + \beta_3 A + \beta_4 N + \beta_5 S * A + \beta_6 S * N + \beta_7 A * N$$

Reports were stratified by age as follows: ≤ 19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, and ≥ 90 years. Adjusted RORs were calculated using male, 19-year-old ≤ group, and one drug as a reference group.

Table 21 Adjusted reporting odds ratio (ROR) for adverse events (AEs) of hepatic disorder.

	Estimated beta	Prob>ChiSq	Adjusted ROR (95% CI)
<i>Reporting Year</i>	-0.047	< 0.0001*	0.95 (0.95 –0.96)
<i>Sex (female)</i>	-0.043	< 0.0001*	0.96 (0.94 –0.98)
<i>Age</i>			
20–29 years	0.412	< 0.0001*	1.51 (1.40 –1.63)
30–39 years	0.624	< 0.0001*	1.87 (1.76 –1.98)
40–49 years	0.586	< 0.0001*	1.80 (1.70 –1.90)
50–59 years	0.618	< 0.0001*	1.86 (1.76 –1.96)
60–69 years	0.472	< 0.0001*	1.60 (1.52 –1.69)
70–79 years	0.333	< 0.0001*	1.39 (1.32 –1.47)
80–89 years	0.110	0.0002*	1.12 (1.05 –1.18)
≥ 90 years	0.171	0.0035*	1.19 (1.06 –1.33)
<i>The number of drugs</i>			
2 drugs	0.185	< 0.0001*	1.20 (1.16 –1.25)
3 drugs	0.211	< 0.0001*	1.23 (1.19 –1.28)
4 drugs	0.322	< 0.0001*	1.38 (1.32 –1.44)
5 drugs	0.349	< 0.0001*	1.42 (1.36 –1.48)
6 drugs	0.326	< 0.0001*	1.39 (1.32 –1.45)
7 drugs	0.310	< 0.0001*	1.36 (1.30 –1.43)
8 drugs	0.282	< 0.0001*	1.33 (1.26 –1.40)
9 drugs	0.215	< 0.0001*	1.24 (1.17 –1.32)
10 drugs	0.202	< 0.0001*	1.22 (1.15 –1.31)
11 drugs	0.249	< 0.0001*	1.28 (1.19 –1.38)
12 drugs	0.355	< 0.0001*	1.43 (1.32 –1.54)
13 drugs	0.254	< 0.0001*	1.29 (1.18 –1.41)
14 drugs	0.347	< 0.0001*	1.41 (1.28 –1.56)
≥ 15 drugs	0.361	< 0.0001*	1.44 (1.36 –1.52)
<i>interaction term Age * the number of drugs</i>			
20–29 years * 2 drugs	-0.120	0.3121	1.61 (1.28 –2.03)
20–29 years * 3 drugs	-0.318	0.0110*	1.36 (1.06 –1.73)
20–29 years * 4 drugs	-0.211	0.1221	1.69 (1.29 –2.21)
20–29 years * 5 drugs	-0.097	0.5152	1.94 (1.45 –2.60)
20–29 years * 6 drugs	-0.411	0.0110*	1.39 (1.01 –1.91)
20–29 years * 7 drugs	-0.456	0.0110*	1.30 (0.92 –1.86)
20–29 years * 8 drugs	-0.641	0.0012*	1.06 (0.71 –1.56)
20–29 years * 9 drugs	-0.711	0.0032*	0.92 (0.57 –1.49)
20–29 years * 10 drugs	-0.754	0.0032*	0.87 (0.52 –1.45)
20–29 years * 11 drugs	-0.263	0.3868	1.49 (0.82 –2.70)
20–29 years * 12 drugs	-1.433	< 0.0001*	0.51 (0.25 –1.04)
20–29 years * 13 drugs	0.074	0.8310	2.10 (1.06 –4.14)
20–29 years * 14 drugs	-0.539	0.1040	1.25 (0.65 –2.39)
20–29 years * ≥ 15 drugs	-0.828	< 0.0001*	0.95 (0.66 –1.36)

(続き)

	Estimated beta	Prob>ChiSq	Adjusted ROR (95% CI)
30–39 years * 2 drugs	-0.104	0.3026	2.02 (1.66 –2.47)
30–39 years * 3 drugs	-0.368	0.0006*	1.59 (1.29 –1.96)
30–39 years * 4 drugs	-0.078	0.4958	2.38 (1.90 –2.98)
30–39 years * 5 drugs	-0.157	0.2229	2.26 (1.76 –2.91)
30–39 years * 6 drugs	-0.671	< 0.0001*	1.32 (1.01 –1.74)
30–39 years * 7 drugs	-0.396	0.0083*	1.71 (1.28 –2.29)
30–39 years * 8 drugs	-0.653	0.0001*	1.29 (0.93 –1.79)
30–39 years * 9 drugs	-0.727	0.0003*	1.12 (0.76 –1.64)
30–39 years * 10 drugs	-1.051	< 0.0001*	0.80 (0.52 –1.23)
30–39 years * 11 drugs	-0.616	0.0193*	1.29 (0.78 –2.14)
30–39 years * 12 drugs	-1.046	< 0.0001*	0.93 (0.57 –1.53)
30–39 years * 13 drugs	-0.032	0.9142	2.33 (1.31 –4.15)
30–39 years * 14 drugs	-1.377	< 0.0001*	0.67 (0.35 –1.26)
30–39 years * ≥ 15 drugs	-1.354	< 0.0001*	0.69 (0.51 –0.94)
40–49 years * 2 drugs	-0.234	0.0179*	1.71 (1.41 –2.08)
40–49 years * 3 drugs	-0.416	< 0.0001*	1.46 (1.20 –1.79)
40–49 years * 4 drugs	-0.105	0.3431	2.23 (1.80 –2.77)
40–49 years * 5 drugs	-0.047	0.7015	2.43 (1.91 –3.09)
40–49 years * 6 drugs	-0.303	0.0191*	1.84 (1.43 –2.36)
40–49 years * 7 drugs	-0.632	< 0.0001*	1.30 (0.98 –1.72)
40–49 years * 8 drugs	-0.694	< 0.0001*	1.19 (0.88 –1.61)
40–49 years * 9 drugs	-0.783	< 0.0001*	1.02 (0.71 –1.46)
40–49 years * 10 drugs	-1.228	< 0.0001*	0.64 (0.43 –0.96)
40–49 years * 11 drugs	-0.774	0.0025*	1.06 (0.66 –1.72)
40–49 years * 12 drugs	-1.304	< 0.0001*	0.70 (0.44 –1.11)
40–49 years * 13 drugs	-0.480	0.1044	1.43 (0.82 –2.52)
40–49 years * 14 drugs	-1.215	< 0.0001*	0.75 (0.43 –1.33)
40–49 years * ≥ 15 drugs	-1.548	< 0.0001*	0.55 (0.41 –0.74)
50–59 years * 2 drugs	-0.314	0.0007*	1.63 (1.36 –1.95)
50–59 years * 3 drugs	-0.478	< 0.0001*	1.42 (1.18 –1.71)
50–59 years * 4 drugs	-0.234	0.0236*	2.03 (1.66 –2.48)
50–59 years * 5 drugs	-0.273	0.0182*	2.00 (1.60 –2.50)
50–59 years * 6 drugs	-0.599	< 0.0001*	1.41 (1.12 –1.79)
50–59 years * 7 drugs	-0.678	< 0.0001*	1.28 (0.99 –1.66)
50–59 years * 8 drugs	-0.857	< 0.0001*	1.04 (0.79 –1.38)
50–59 years * 9 drugs	-0.703	< 0.0001*	1.14 (0.83 –1.57)
50–59 years * 10 drugs	-1.090	< 0.0001*	0.76 (0.54 –1.08)
50–59 years * 11 drugs	-0.793	0.0010*	1.08 (0.69 –1.67)
50–59 years * 12 drugs	-1.444	< 0.0001*	0.62 (0.41 –0.95)
50–59 years * 13 drugs	-1.066	0.0003*	0.82 (0.48 –1.41)
50–59 years * 14 drugs	-1.789	< 0.0001*	0.44 (0.26 –0.74)
50–59 years * ≥ 15 drugs	-1.459	< 0.0001*	0.62 (0.48 –0.79)

(続き)

	Estimated beta	Prob>ChiSq	Adjusted ROR (95% CI)
60–69 years * 2 drugs	-0.368	< 0.0001*	1.34 (1.12 –1.59)
60–69 years * 3 drugs	-0.448	< 0.0001*	1.26 (1.06 –1.51)
60–69 years * 4 drugs	-0.214	0.0326*	1.79 (1.47 –2.17)
60–69 years * 5 drugs	-0.145	0.1889	1.96 (1.58 –2.44)
60–69 years * 6 drugs	-0.529	< 0.0001*	1.31 (1.04 –1.64)
60–69 years * 7 drugs	-0.609	< 0.0001*	1.19 (0.93 –1.52)
60–69 years * 8 drugs	-0.789	< 0.0001*	0.97 (0.74 –1.26)
60–69 years * 9 drugs	-0.724	< 0.0001*	0.96 (0.71 –1.31)
60–69 years * 10 drugs	-1.019	< 0.0001*	0.71 (0.51 –0.99)
60–69 years * 11 drugs	-0.611	0.0075*	1.12 (0.73 –1.70)
60–69 years * 12 drugs	-1.234	< 0.0001*	0.67 (0.45 –0.99)
60–69 years * 13 drugs	-0.718	0.0087*	1.01 (0.61 –1.66)
60–69 years * 14 drugs	-1.452	< 0.0001*	0.53 (0.33 –0.85)
60–69 years * ≥ 15 drugs	-1.520	< 0.0001*	0.50 (0.40 –0.64)
70–79 years * 2 drugs	-0.092	0.3067	1.53 (1.28 –1.83)
70–79 years * 3 drugs	-0.218	0.0194*	1.38 (1.15 –1.66)
70–79 years * 4 drugs	0.009	0.9260	1.94 (1.60 –2.37)
70–79 years * 5 drugs	0.063	0.5719	2.10 (1.69 –2.62)
70–79 years * 6 drugs	-0.297	0.0118*	1.44 (1.14 –1.80)
70–79 years * 7 drugs	-0.280	0.0276*	1.44 (1.13 –1.84)
70–79 years * 8 drugs	-0.501	0.0004*	1.12 (0.86 –1.46)
70–79 years * 9 drugs	-0.405	0.0129*	1.15 (0.85 –1.57)
70–79 years * 10 drugs	-0.686	0.0001*	0.86 (0.62 –1.19)
70–79 years * 11 drugs	-0.469	0.0375*	1.12 (0.73 –1.71)
70–79 years * 12 drugs	-0.969	< 0.0001*	0.75 (0.51 –1.12)
70–79 years * 13 drugs	-0.467	0.0793	1.13 (0.69 –1.85)
70–79 years * 14 drugs	-1.065	< 0.0001*	0.68 (0.43 –1.09)
70–79 years * ≥ 15 drugs	-1.138	< 0.0001*	0.64 (0.51 –0.81)
80–89 years * 2 drugs	-0.029	0.7797	1.30 (1.06 –1.60)
80–89 years * 3 drugs	-0.002	0.9877	1.38 (1.11 –1.70)
80–89 years * 4 drugs	0.192	0.0969	1.87 (1.49 –2.34)
80–89 years * 5 drugs	0.244	0.0494*	2.02 (1.58 –2.58)
80–89 years * 6 drugs	-0.039	0.7654	1.49 (1.16 –1.92)
80–89 years * 7 drugs	-0.254	0.0724	1.18 (0.90 –1.55)
80–89 years * 8 drugs	-0.221	0.1427	1.19 (0.89 –1.59)
80–89 years * 9 drugs	-0.212	0.2182	1.12 (0.80 –1.56)
80–89 years * 10 drugs	-0.516	0.0061*	0.82 (0.57 –1.17)
80–89 years * 11 drugs	-0.159	0.4928	1.22 (0.78 –1.91)
80–89 years * 12 drugs	-0.609	0.0065*	0.87 (0.57 –1.32)
80–89 years * 13 drugs	0.032	0.9050	1.49 (0.88 –2.51)
80–89 years * 14 drugs	-0.788	0.0039*	0.72 (0.43 –1.20)
80–89 years * ≥ 15 drugs	-0.739	< 0.0001*	0.77 (0.58 –1.00)

(続き)

	Estimated beta	Prob>ChiSq	Adjusted ROR (95% CI)
≥ 90 years * 2 drugs	-0.360	0.1051	1.00 (0.64 –1.55)
≥ 90 years * 3 drugs	0.016	0.9382	1.49 (0.98 –2.26)
≥ 90 years * 4 drugs	0.195	0.3558	1.99 (1.32 –3.01)
≥ 90 years * 5 drugs	0.174	0.4472	2.00 (1.28 –3.13)
≥ 90 years * 6 drugs	-0.121	0.5996	1.46 (0.93 –2.29)
≥ 90 years * 7 drugs	-0.047	0.8381	1.54 (0.99 –2.41)
≥ 90 years * 8 drugs	0.175	0.4551	1.88 (1.18 –2.97)
≥ 90 years * 9 drugs	-0.044	0.8707	1.41 (0.83 –2.39)
≥ 90 years * 10 drugs	-0.323	0.2728	1.05 (0.59 –1.88)
≥ 90 years * 11 drugs	0.335	0.3035	2.13 (1.13 –4.02)
≥ 90 years * 12 drugs	-0.406	0.2636	1.13 (0.55 –2.32)
≥ 90 years * 13 drugs	-0.028	0.9489	1.49 (0.63 –3.53)
≥ 90 years * 14 drugs	-0.797	0.0907	0.76 (0.29 –2.00)
≥ 90 years * ≥ 15 drugs	-1.315	< 0.0001*	0.46 (0.22 –0.93)
<i>interaction term Age * Sex (female)</i>			
20–29 years * Female	-0.002	0.9773	1.44 (1.25 –1.67)
30–39 years * Female	-0.218	0.0004*	1.44 (1.27 –1.62)
40–49 years * Female	-0.163	0.0056*	1.46 (1.30 –1.64)
50–59 years * Female	0.009	0.8663	1.79 (1.61 –1.99)
60–69 years * Female	0.029	0.5768	1.58 (1.43 –1.75)
70–79 years * Female	-0.038	0.4669	1.29 (1.16 –1.42)
80–89 years * Female	-0.067	0.2575	1.00 (0.89 –1.12)
≥ 90 years * Female	-0.482	< 0.0001*	0.70 (0.57 –0.87)
<i>interaction term the number of drugs * Sex (female)</i>			
2 drugs * Female	-0.007	0.8425	1.14 (1.06 –1.23)
3 drugs * Female	0.005	0.8913	1.19 (1.10 –1.28)
4 drugs * Female	0.059	0.1510	1.40 (1.29 –1.52)
5 drugs * Female	0.131	0.0026*	1.55 (1.42 –1.68)
6 drugs * Female	0.055	0.2354	1.40 (1.28 –1.54)
7 drugs * Female	0.056	0.2532	1.38 (1.25 –1.52)
8 drugs * Female	-0.129	0.0155*	1.12 (1.01 –1.24)
9 drugs * Female	-0.067	0.2489	1.11 (0.99 –1.25)
10 drugs * Female	-0.005	0.9337	1.17 (1.03 –1.32)
11 drugs * Female	-0.088	0.2203	1.12 (0.98 –1.30)
12 drugs * Female	-0.117	0.1320	1.21 (1.04 –1.41)
13 drugs * Female	-0.271	0.0027*	0.94 (0.79 –1.13)
14 drugs * Female	0.041	0.6847	1.41 (1.16 –1.72)
≥ 15 drugs * Female	-0.097	0.0837	1.25 (1.12 –1.39)

*Statistically significant

Table 22 Adjusted reporting odds ratio (ROR) for adverse events (AEs) of renal disorder.

	Estimated beta	Prob>ChiSq	Adjusted ROR (95% CI)
<i>Reporting Year</i>	0.012	< 0.0001*	1.01 (1.01 –1.02)
<i>Sex (female)</i>	-0.243	< 0.0001*	0.78 (0.76 –0.81)
<i>Age</i>			
20–29 years	-0.366	< 0.0001*	0.69 (0.63 –0.76)
30–39 years	-0.431	< 0.0001*	0.65 (0.60 –0.70)
40–49 years	-0.281	< 0.0001*	0.76 (0.70 –0.81)
50–59 years	-0.232	<0.0001*	0.79 (0.75 –0.84)
60–69 years	-0.124	< 0.0001*	0.88 (0.84 –0.93)
70–79 years	0.001	0.9645	1.00 (0.95 –1.06)
80–89 years	0.255	< 0.0001*	1.29 (1.22 –1.37)
≥ 90 years	0.482	< 0.0001*	1.62 (1.46 –1.79)
<i>The number of drugs</i>			
2 drugs	0.094	< 0.0001*	1.10 (1.05 –1.15)
3 drugs	0.125	< 0.0001*	1.13 (1.08 –1.19)
4 drugs	0.235	< 0.0001*	1.27 (1.20 –1.33)
5 drugs	0.231	< 0.0001*	1.26 (1.19 –1.33)
6 drugs	0.279	< 0.0001*	1.32 (1.25 –1.40)
7 drugs	0.299	< 0.0001*	1.35 (1.27 –1.43)
8 drugs	0.391	< 0.0001*	1.48 (1.39 –1.58)
9 drugs	0.495	< 0.0001*	1.64 (1.53 –1.75)
10 drugs	0.570	< 0.0001*	1.77 (1.64 –1.90)
11 drugs	0.626	< 0.0001*	1.87 (1.73 –2.02)
12 drugs	0.655	< 0.0001*	1.92 (1.76 –2.10)
13 drugs	0.661	< 0.0001*	1.94 (1.75 –2.14)
14 drugs	0.750	< 0.0001*	2.12 (1.90 –2.36)
≥ 15 drugs	0.808	< 0.0001*	2.24 (2.11 –2.38)
<i>interaction term Age * the number of drugs</i>			
20–29 years * 2 drugs	-0.010	0.9515	0.75 (0.55 –1.03)
20–29 years * 3 drugs	0.219	0.1819	0.98 (0.71 –1.35)
20–29 years * 4 drugs	0.174	0.3105	1.04 (0.75 –1.46)
20–29 years * 5 drugs	0.234	0.2194	1.10 (0.76 –1.60)
20–29 years * 6 drugs	-0.142	0.4966	0.80 (0.53 –1.20)
20–29 years * 7 drugs	-0.108	0.6643	0.84 (0.52 –1.37)
20–29 years * 8 drugs	0.135	0.6096	1.17 (0.70 –1.96)
20–29 years * 9 drugs	0.307	0.2727	1.55 (0.90 –2.66)
20–29 years * 10 drugs	0.059	0.8552	1.30 (0.69 –2.44)
20–29 years * 11 drugs	0.381	0.2458	1.90 (1.01 –3.58)
20–29 years * 12 drugs	0.004	0.9930	1.34 (0.56 –3.22)
20–29 years * 13 drugs	0.382	0.3262	1.97 (0.93 –4.17)
20–29 years * 14 drugs	0.476	0.2364	2.36 (1.08 –5.15)
20–29 years * ≥ 15 drugs	0.399	0.0812	2.32 (1.49 –3.61)

(続き)

	Estimated beta	Prob>ChiSq	Adjusted ROR (95% CI)
30-39 years * 2 drugs	0.109	0.4165	0.80 (0.61 -1.04)
30-39 years * 3 drugs	0.114	0.4303	0.82 (0.62 -1.09)
30-39 years * 4 drugs	0.234	0.1095	1.04 (0.78 -1.38)
30-39 years * 5 drugs	0.251	0.1248	1.05 (0.76 -1.45)
30-39 years * 6 drugs	-0.150	0.3974	0.74 (0.52 -1.05)
30-39 years * 7 drugs	0.295	0.1310	1.18 (0.80 -1.72)
30-39 years * 8 drugs	0.345	0.1177	1.36 (0.88 -2.09)
30-39 years * 9 drugs	0.285	0.2210	1.42 (0.90 -2.23)
30-39 years * 10 drugs	0.133	0.6180	1.31 (0.78 -2.21)
30-39 years * 11 drugs	0.282	0.2952	1.61 (0.95 -2.73)
30-39 years * 12 drugs	0.923	0.0026*	3.15 (1.70 -5.81)
30-39 years * 13 drugs	-0.052	0.8827	1.19 (0.59 -2.40)
30-39 years * 14 drugs	-0.026	0.9472	1.34 (0.62 -2.91)
30-39 years * ≥ 15 drugs	0.347	0.0674	2.06 (1.42 -2.99)
40-49 years * 2 drugs	0.033	0.7743	0.86 (0.68 -1.08)
40-49 years * 3 drugs	0.048	0.7024	0.90 (0.70 -1.15)
40-49 years * 4 drugs	0.140	0.2696	1.10 (0.86 -1.41)
40-49 years * 5 drugs	-0.011	0.9385	0.94 (0.71 -1.25)
40-49 years * 6 drugs	-0.232	0.1300	0.79 (0.59 -1.07)
40-49 years * 7 drugs	-0.052	0.7638	0.97 (0.69 -1.36)
40-49 years * 8 drugs	-0.095	0.6298	1.01 (0.69 -1.49)
40-49 years * 9 drugs	0.167	0.4029	1.46 (0.99 -2.17)
40-49 years * 10 drugs	0.030	0.8931	1.38 (0.89 -2.12)
40-49 years * 11 drugs	-0.235	0.3516	1.12 (0.68 -1.83)
40-49 years * 12 drugs	0.187	0.5318	1.75 (0.97 -3.17)
40-49 years * 13 drugs	-0.214	0.4766	1.18 (0.66 -2.13)
40-49 years * 14 drugs	-0.167	0.6247	1.35 (0.69 -2.64)
40-49 years * ≥ 15 drugs	-0.003	0.9854	1.69 (1.21 -2.36)
50-59 years * 2 drugs	-0.145	0.1597	0.75 (0.62 -0.92)
50-59 years * 3 drugs	-0.076	0.4911	0.83 (0.67 -1.03)
50-59 years * 4 drugs	-0.158	0.1658	0.86 (0.69 -1.07)
50-59 years * 5 drugs	-0.041	0.7438	0.96 (0.75 -1.23)
50-59 years * 6 drugs	-0.243	0.0671	0.82 (0.63 -1.07)
50-59 years * 7 drugs	-0.206	0.1796	0.87 (0.65 -1.17)
50-59 years * 8 drugs	0.046	0.7858	1.23 (0.88 -1.71)
50-59 years * 9 drugs	0.001	0.9972	1.30 (0.92 -1.85)
50-59 years * 10 drugs	-0.225	0.2705	1.12 (0.75 -1.66)
50-59 years * 11 drugs	-0.122	0.5776	1.31 (0.86 -2.01)
50-59 years * 12 drugs	0.175	0.5158	1.82 (1.07 -3.10)
50-59 years * 13 drugs	-0.405	0.1273	1.02 (0.61 -1.71)
50-59 years * 14 drugs	-0.515	0.0989	1.00 (0.55 -1.82)
50-59 years * ≥ 15 drugs	-0.114	0.4424	1.59 (1.19 -2.12)

(続き)

	Estimated beta	Prob>ChiSq	Adjusted ROR (95% CI)
60-69 years * 2 drugs	-0.153	0.0960	0.83 (0.70 -1.00)
60-69 years * 3 drugs	-0.064	0.5169	0.94 (0.77 -1.14)
60-69 years * 4 drugs	-0.102	0.3149	1.01 (0.83 -1.23)
60-69 years * 5 drugs	-0.034	0.7644	1.08 (0.86 -1.34)
60-69 years * 6 drugs	-0.338	0.0056*	0.83 (0.66 -1.05)
60-69 years * 7 drugs	-0.173	0.2143	1.00 (0.76 -1.31)
60-69 years * 8 drugs	0.060	0.7014	1.39 (1.02 -1.88)
60-69 years * 9 drugs	-0.048	0.7725	1.38 (1.00 -1.91)
60-69 years * 10 drugs	-0.098	0.5940	1.42 (0.99 -2.03)
60-69 years * 11 drugs	-0.259	0.2124	1.28 (0.86 -1.90)
60-69 years * 12 drugs	0.129	0.6138	1.93 (1.17 -3.21)
60-69 years * 13 drugs	-0.212	0.3699	1.38 (0.88 -2.18)
60-69 years * 14 drugs	-0.078	0.7722	1.73 (1.03 -2.92)
60-69 years * ≥ 15 drugs	-0.152	0.2676	1.70 (1.31 -2.22)
70-79 years * 2 drugs	-0.165	0.0664	0.93 (0.78 -1.11)
70-79 years * 3 drugs	-0.061	0.5298	1.07 (0.88 -1.29)
70-79 years * 4 drugs	-0.116	0.2456	1.13 (0.93 -1.37)
70-79 years * 5 drugs	-0.135	0.2333	1.10 (0.89 -1.37)
70-79 years * 6 drugs	-0.315	0.0082*	0.97 (0.77 -1.22)
70-79 years * 7 drugs	-0.045	0.7370	1.29 (0.99 -1.68)
70-79 years * 8 drugs	0.041	0.7894	1.54 (1.14 -2.08)
70-79 years * 9 drugs	-0.024	0.8822	1.60 (1.17 -2.21)
70-79 years * 10 drugs	0.006	0.9750	1.78 (1.25 -2.53)
70-79 years * 11 drugs	-0.377	0.0688	1.28 (0.87 -1.90)
70-79 years * 12 drugs	0.154	0.5373	2.25 (1.37 -3.70)
70-79 years * 13 drugs	-0.177	0.4456	1.62 (1.04 -2.54)
70-79 years * 14 drugs	-0.228	0.3996	1.69 (1.00 -2.84)
70-79 years * ≥ 15 drugs	-0.093	0.4880	2.05 (1.58 -2.66)
80-89 years * 2 drugs	-0.191	0.0514	1.17 (0.97 -1.42)
80-89 years * 3 drugs	-0.106	0.3256	1.32 (1.07 -1.62)
80-89 years * 4 drugs	-0.130	0.2371	1.43 (1.16 -1.78)
80-89 years * 5 drugs	0.019	0.8716	1.66 (1.31 -2.10)
80-89 years * 6 drugs	-0.244	0.0530	1.34 (1.05 -1.71)
80-89 years * 7 drugs	0.024	0.8659	1.78 (1.35 -2.35)
80-89 years * 8 drugs	0.150	0.3395	2.22 (1.62 -3.03)
80-89 years * 9 drugs	0.025	0.8824	2.17 (1.56 -3.02)
80-89 years * 10 drugs	-0.070	0.7066	2.13 (1.48 -3.06)
80-89 years * 11 drugs	-0.038	0.8539	2.32 (1.56 -3.47)
80-89 years * 12 drugs	0.143	0.5810	2.86 (1.71 -4.78)
80-89 years * 13 drugs	-0.026	0.9126	2.43 (1.53 -3.86)
80-89 years * 14 drugs	-0.291	0.3070	2.04 (1.18 -3.53)
80-89 years * ≥ 15 drugs	-0.152	0.2887	2.49 (1.88 -3.29)

(続き)

	Estimated beta	Prob>ChiSq	Adjusted ROR (95% CI)
≥ 90 years * 2 drugs	-0.146	0.3828	1.54 (1.11 –2.14)
≥ 90 years * 3 drugs	-0.221	0.2365	1.47 (1.02 –2.13)
≥ 90 years * 4 drugs	-0.175	0.3297	1.72 (1.21 –2.45)
≥ 90 years * 5 drugs	0.003	0.9857	2.05 (1.40 –3.00)
≥ 90 years * 6 drugs	-0.197	0.3073	1.76 (1.20 –2.57)
≥ 90 years * 7 drugs	-0.176	0.3958	1.83 (1.22 –2.75)
≥ 90 years * 8 drugs	-0.064	0.7808	2.25 (1.43 –3.53)
≥ 90 years * 9 drugs	-0.063	0.7916	2.50 (1.57 –3.98)
≥ 90 years * 10 drugs	0.475	0.0493*	4.61 (2.86 –7.41)
≥ 90 years * 11 drugs	-0.554	0.0706	1.74 (0.95 –3.19)
≥ 90 years * 12 drugs	-0.371	0.3485	2.15 (0.98 –4.70)
≥ 90 years * 13 drugs	-0.128	0.7192	2.76 (1.37 –5.55)
≥ 90 years * 14 drugs	-0.530	0.2250	2.02 (0.84 –4.83)
≥ 90 years * ≥ 15 drugs	-0.269	0.2988	2.78 (1.66 –4.64)
<i>interaction term Age * Sex (female)</i>			
20–29 years * Female	-0.622	< 0.0001*	0.29 (0.24 –0.35)
30–39 years * Female	-0.453	< 0.0001*	0.32 (0.28 –0.38)
40–49 years * Female	-0.506	< 0.0001*	0.36 (0.31 –0.41)
50–59 years * Female	-0.330	< 0.0001*	0.45 (0.40 –0.50)
60–69 years * Female	-0.208	0.0002*	0.56 (0.51 –0.63)
70–79 years * Female	0.047	0.3810	0.82 (0.74 –0.91)
80–89 years * Female	0.218	0.0001*	1.26 (1.12 –1.41)
≥ 90 years * Female	0.451	< 0.0001*	1.99 (1.64 –2.43)
<i>interaction term the number of drugs * Sex (female)</i>			
2 drugs * Female	-0.003	0.9554	0.86 (0.78 –0.94)
3 drugs * Female	-0.043	0.4020	0.85 (0.77 –0.94)
4 drugs * Female	0.029	0.5778	1.02 (0.92 –1.13)
5 drugs * Female	-0.039	0.4919	0.95 (0.85 –1.06)
6 drugs * Female	-0.052	0.3751	0.98 (0.88 –1.10)
7 drugs * Female	-0.018	0.7683	1.04 (0.92 –1.17)
8 drugs * Female	0.027	0.6650	1.19 (1.05 –1.35)
9 drugs * Female	-0.039	0.5503	1.24 (1.09 –1.41)
10 drugs * Female	0.089	0.2051	1.52 (1.32 –1.74)
11 drugs * Female	0.007	0.9268	1.48 (1.27 –1.72)
12 drugs * Female	-0.130	0.1273	1.33 (1.12 –1.57)
13 drugs * Female	-0.089	0.3423	1.39 (1.15 –1.67)
14 drugs * Female	0.054	0.6071	1.75 (1.43 –2.15)
≥ 15 drugs * Female	0.068	0.2569	1.88 (1.68 –2.12)

*Statistically significant

第4節 考察

本研究は、多重ロジスティック回帰分析を用いて得られた調整 ROR により、ポリファーマシーが肝障害に比べて、腎障害のリスクの増加と関連している可能性を示した。

腎障害では、投与薬剤数が ≥ 10 剤の調整 ROR (1.82 [95% CI 1.76–1.88]) は、5–9 剤の調整 ROR (1.27 [95% CI 1.24–1.31]) よりも高く (Table 20)、薬剤数の増加に伴い、調整 ROR も上昇することが示された。腎障害では、薬物動態学的相互作用により腎排泄が阻害され、その程度は、投与薬剤数やレジメンの複雑さによって影響を受ける可能性がある⁸⁷。

腎障害において、年齢 (≥ 60 歳) の調整 ROR (95% CI) は 1.32 (1.28–1.35)、95%CI の下限値は > 1 であった。成書より、腎障害における加齢の影響は明らかである⁸⁷。40 歳以降、進行性糸球体硬化症が腎臓に生じ、機能する糸球体数は減少する⁸⁸。GFR は 20–90 歳の間に 25–50%低下する⁸⁸。一般に、女性は男性よりも GFR が低い⁸⁸。性別 (女性) と年齢 (≥ 60 歳) の交互作用項の調整 ROR は 1.60 (1.52–1.69) で、 ≥ 60 歳の女性患者は腎障害のリスクが高いと考えられたが、性別 (女性) の調整 ROR (95% CI) は 0.81 (0.79–0.83) で、95%CI の下限値は < 1 であった。この理由は不明である。

腎障害における加齢と投与薬剤数の交互作用項は統計的に有意ではないが、投与薬剤数及び層別化した 10 歳毎の年齢から、有害事象の調整 ROR のヒートマップを作成した (Figure 10)。腎障害において、加齢と投与薬剤数の増加に伴ってリスクが増加する可能性が示唆された。

肝障害の場合、ポリファーマシーに関する調整 ROR (95% CI) は、5–9 剤では 1.17 (1.14–1.20)、 ≥ 10 剤では 1.14 (1.11–1.18) と、ほとんど変わらなかった (Table

20)。投与薬剤数が増加した場合の肝障害の調整 ROR は、腎障害の調整 ROR よりも低く、ポリファーマシーの影響は、腎障害よりも肝障害で低い可能性があると考えられた。腎障害の調整 ROR に対して、肝臓の年齢 (≥ 60 歳) の調整 ROR (95% CI) は 0.86 (0.85–0.88) となり、95%CI の下限値は < 1 であった。CYP の代謝において、加齢が薬物代謝酵素の活性に及ぼす影響は小さく⁸⁹、年齢の異なる成人被験者のヒト肝臓サンプルを用いた研究では、加齢と負の相関を示すことが報告されている^{89,90}。グルクロン酸抱合と硫酸抱合は加齢とは関連しておらず⁸⁹、複数の因子が肝クリアランスを制御し、加齢の影響はその制御因子によって異なる⁸⁸。今回の結果においても、肝障害における加齢とポリファーマシーの間に、有意な交互作用は認められなかった。これは、肝代謝に対する加齢の影響が小さい可能性があるためであると考えられた⁸⁸。

投与薬剤数と層別化した年齢との交互作用項 (A * N) から得られた調整 ROR のヒートマップは、投与薬剤数と肝障害との間に負の相関を示した (Figure 9)。投与薬剤数が < 10 剤 (40,470 件) 及び ≥ 10 剤 (6,945 件) の 2 つの群に分類して解析した。 < 10 剤投与群では、“薬剤に関連する肝障害—重症事象のみ” (SMQ コード: 20000007)、“肝臓関連臨床検査、徴候及び症状” (SMQ コード: 20000008)、“肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸” (SMQ コード: 20000009)、及び“肝臓に関連する凝固及び出血障害” (SMQ コード: 20000015) の報告割合は、各々、41.4% (16,744 件)、44.4% (17,959 件)、12.8% (5,191 件)、及び 1.4% (576 件) であり、 ≥ 10 剤投与群では、報告割合は、各々、38.4% (2,664 件)、48.8% (3,390 件)、9.9% (691 件)、及び 2.9% (200 件) であった。但し、カイ二乗検定の結果、 < 10 剤投与群と ≥ 10 剤投与群の間で、各 SMQ で層別化した報告件数割合には、有意差があった ($p < 0.0001$)。この結果に対する理由は不明であった。

PMDA からの安全性情報や広告、規制措置等のメディアによる情報発信により、JADER の報告が影響を受ける可能性があるため^{91,92}、本研究では、報告年を説明変数として組み込み調整 ROR を算出した。尤度比検定は有意であったが ($p < 0.0001$)、報告年の調整 ROR はほぼ 1 であったため、報告年による影響は小さいものと考えられた。

ポリファーマシーは、潜在的に不適切な薬 (Potential Inappropriate Medication: PIM) が投与されるリスクの上昇と関連しており^{93,94}、ポリファーマシー及び PIM のいずれも、有害事象の増加、身体機能の悪化、及び医療機関の過度の利用につながるとされている^{95,96}。PIM は、Beers らによって、最初は介護居住者のために考案、公表され⁹⁷、その後、1991 年には全ての高齢者に対して拡大され、2015 年には最新版の更新がなされた⁹⁸。また、高齢者への処方に対するスクリーニングツール (screening tool of older person's potentially inappropriate prescriptions: STOPP) 及び医師への正しい治療を警告するスクリーニングツール (screening tool to alert doctors to the right treatment: START) 等の PIM 基準も使用されている⁹⁹。これらの基準は、処方箋の妥当性を判断するのに適している。Beers 基準は、専門家パネルが高齢患者にとって特に問題と考えられる医薬品のリストを提供する⁵⁸。

STOPP 及び START ツールは、薬物 - 薬物及び薬物 - 疾患相互作用を引き起こす薬剤、転倒リスクを高める薬剤、及び重複治療となる薬剤で構成され、高齢者に対して不適切な薬剤が明記されている⁹⁹。Beers 及び STOPP ツールは、薬剤の過剰投与や誤投与に対処するために使用され、START ツールは、潜在的に不適切な薬剤の検出に使用されるが¹⁰⁰、これらの基準では、投与薬剤数が有害事象リスクに及ぼす影響に関する情報としては不十分である¹⁰¹。先行研究では、加齢や処方薬剤数等のポリファーマシーの有害事象に対する影響を個別に評価し

ているが^{59,74,81,102}、層別化した年齢データを使用して、投与薬剤数と有害事象の関連性を調べた研究はほとんどない。

ポリファーマシー及び加齢に関連するリスクは、有害事象や薬剤毎に異なる可能性があるが、肝障害や腎障害等の SMQ を用いたサブセットデータは、共通の薬剤投与、リスク因子、及び疾患を共有している患者群で構成されるため、各有害事象に対する加齢、ポリファーマシー、及び加齢 - ポリファーマシーの交互作用の影響を評価することが出来た。今回のストラテジーは今後、例えば、腎障害が原因と考えられる抗生物質等、目的の薬剤に焦点を当てたサブセット解析と組み合わせることが可能である。本解析結果は、実臨床において集積されたデータを用いて、高齢患者に薬剤を処方する臨床医に有用な情報を提供し、ポリファーマシー管理の改善が促進されるものとする。

総括及び結論

第1章では、FAERSを用いて、ロジスティック回帰分析により算出した調整RORにより、消化管及び神経系の出血性有害事象の発症に対する抗凝固薬(dabigatran及びwarfarin)及び層別化した年齢の影響について解析した。ロジスティック回帰モデルには、報告年、年齢、性別、薬剤の有無、及び年齢と薬剤の交互作用項を組み込み、交絡因子の調整を行った。消化管出血及び頭蓋内出血の有害事象について、以下の知見が得られた。

- 1) 消化管出血に対するdabigatran及び年齢の影響を解析したところ、調整RORは、加齢に伴い上昇する傾向が認められ、dabigatranによる消化管出血リスクは、加齢により上昇する可能性が示唆された。また、RE-LY試験では検討されていない、 ≥ 80 歳の高齢者層におけるリスク上昇を見出し、臨床試験では得られていない知見を得ることが出来た。一方、消化管出血に対するwarfarin及び年齢の影響を解析したところ、調整RORは、年齢の上昇に関わらずほぼ一定となり、warfarinにおける消化管出血リスクは、年齢に関わらず一定である可能性が示唆された。また、調整RORの値はwarfarinに比してdabigatranにおいて高値であった。
- 2) 頭蓋内出血に対するdabigatran及び年齢の影響を解析したところ、調整RORは年齢の上昇に関わらずほぼ一定であり、warfarinについても同様の傾向が認められた。従って、頭蓋内出血リスクは、消化管出血に比して年齢の影響を受けない可能性が示唆された。また、調整RORの値はwarfarinに比してdabigatranにおいて高値であったが、統計的に有意ではなかった。この理由としては、dabigatranの安全性情報が発出されたことにより、dabigatranの報告が増加した報告バイアスの可能性や、頭蓋内出血を定義するのに用いたMedDRAのPTの選別に起因する可能性が考えられたが、詳細は不明であった。

た。

第2章では、FAERSを用いて、SJS/TENに対する年齢及び性別の影響を解析した。ロジスティック回帰分析及びサブセット解析により、全体データ及びSJS/TENに関連する報告件数が多い上位5剤について詳細に解析した。ロジスティック回帰モデルには、報告年、年齢及び性別を組み込み、交絡因子の調整を行った。SJS/TENについて、以下の知見が得られた。

- 1) SJS/TENに関連する報告件数が多い上位5剤は、valdecoxib、lamotrigine、phenytoin、acetaminophen及びfurosemideであった。
- 2) 報告件数は、40-80歳で多く、若年層及び高齢者層で少なかった。
- 3) SJS/TENの調整RORは、全体データ及び各薬剤群において、若年層で高い傾向が認められ、若年層における発症リスクが高い可能性が示唆された。なお、性別による影響は認められなかった。

第3章では、JADERを用いて、SJS/TENに対する年齢及び性別の影響を解析した。FAERSの解析と同様、ロジスティック回帰分析及びサブセット解析により、全体データ及びSJS/TENに関連する報告件数が多い上位5剤について詳細に解析した。更に、有害事象-時間解析、及びWeibull形状パラメータに基づく分析を行った。SJS/TENについて、以下の知見が得られた。

- 1) SJS/TENに関連する報告件数が多い上位5剤は、allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、carbamazepine、及びlamotrigineであった。
- 2) 報告件数は、60-70歳で多く、若年層及び高齢者層で少なかった。
- 3) SJS/TENの調整RORは、全体データにおいて、若年層で高い傾向が認められ、FAERSでの解析と同様、若年層における発症リスクが高い可能性が示唆

された。一方、各薬剤におけるサブセットデータにおいては、年齢の影響は薬剤毎に異なった。

- 4) 有害事象一時間解析の結果、loxoprofen 及び acetaminophen において、有害事象発現までの日数の中央値が 3 日及び 2 日と短く、他の薬剤と比較して投与開始直後の発症リスクが高い可能性が示唆された。
- 5) Weibull 分布を用いた解析から、allopurinol、loxoprofen、acetaminophen、lamotrigine、phenytoin、及び furosemide は、有害事象ハザードが経時的に低下する初期故障型に分類され、carbamazepine、ACE 阻害薬、及び corticosteroids は、時間経過に関わらず有害事象ハザードがほぼ一定である偶発故障型に分類された。

第 4 章では、肝障害及び腎障害に関連する有害事象に対する加齢及びポリファーマシーの影響について解析した。JADER を用いて、全データセット、肝障害サブセット、及び腎障害サブセットにおいて投与薬剤数の年齢毎の分布を解析した。また、ロジスティック回帰分析及びサブセット解析により、肝障害及び腎障害毎の性別、年齢、及び投与薬剤数の影響を分析した。ロジスティック回帰モデルには、報告年、性別、年齢、投与薬剤数、性別と投与薬剤数の交互作用項、性別と年齢の交互作用項、及び年齢と投与薬剤数の交互作用項を組み込み、交絡因子を調整した。ステップワイズ法 (変数増減法) により、モデル式に組み込んだ各項を評価し、効果のある項を選別した。また、投与薬剤数及び 10 歳単位で層別化した年齢の交互作用項により得られた調整 ROR から視覚的ヒートマップを作成した。肝障害及び腎障害の発症に対する年齢及び投与薬剤数の影響について、以下の知見が得られた。

- 1) 全データセット、肝障害サブセット、及び腎障害サブセット全てにおいて、

単剤投与が最も多く、加齢により投与薬剤数は増加した。投与薬剤数の平均値は、肝障害に比して腎障害で高かった。

- 2) 肝障害では、報告年、性別 (女性)、年齢 (≥ 60)、投与薬剤数 (5–9 剤)、及び投与薬剤数 (≥ 10 剤) の項が統計的に有意であり、性別 (女性) と投与薬剤数 (≥ 10 剤) の交互作用項も有意であった。年齢 (≥ 60)、投与薬剤数 (5–9 剤)、及び投与薬剤数 (≥ 10 剤) の調整 ROR (95% CI) は、各々、0.86 (0.85–0.88)、1.17 (1.14–1.20)、及び 1.14 (1.11–1.18) とほとんど 1 であり、肝障害は年齢及び投与薬剤数の影響を受けないことが示唆された。
- 3) 腎障害では、報告年、性別 (女性)、年齢 (≥ 60 歳)、投与薬剤数 (5–9 剤) 及び投与薬剤数 (≥ 10 剤) の項が統計的に有意であり、性別 (女性) と年齢 (≥ 60 歳) の交互作用項も有意であった。年齢 (≥ 60 歳)、投与薬剤数 (5–9 剤)、投与薬剤数 (≥ 10 剤)、及び性別 (女性) と年齢 (≥ 60 歳) の交互作用項の調整 ROR (95% CI) は、各々、1.32 (1.28–1.35)、1.27 (1.24–1.31)、1.82 (1.76–1.88)、及び 1.60 (1.59–1.69) であり、加齢及び投与薬剤数の増加に伴い、腎障害発症リスクが高くなる可能性が示唆された。しかし、年齢 (≥ 60 歳) と投与薬剤数 (5–9 剤) 又は年齢 (≥ 60 歳) と投与薬剤数 (≥ 10 剤) の交互作用項はいずれも有意ではなかった。
- 4) 投与薬剤数及び 10 歳単位で層別化した年齢の交互作用項により得られた調整 ROR から作成したヒートマップから、腎障害において、加齢と投与薬剤数の増加に伴ってリスクが高くなる可能性が示唆された。

SRS には、過剰報告や過少報告等の報告バイアスやデータの欠損、患者の臨床情報の不足、種々の交絡因子の存在に加えて、患者総数の情報が存在しないというデータ固有の限界は存在し、真のリスク評価を行うことはできないが、本研究

ではロジスティックモデル式を用いて ROR の交絡因子を調整し、サブセット解析の併用により、患者の背景因子を軽減する等、解析方法を洗練させている。従って、本研究から得られた結果により、実臨床での医薬品使用において医師・薬剤師に役立つ有用な知見が得られたものと考ええる。

研究結果は以下の学術雑誌に報告した。

Abe, J. *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: The Food and Drug Administration adverse event reporting system, 2004–2013. *Allergol. Int.* **64**, 277–279 (2015).

Abe, J. *et al.* Evaluation of dabigatran- and warfarin-associated hemorrhagic events using the FDA-adverse event reporting system database stratified by age. *Int. J. Med. Sci.* **12**, 312–321 (2015).

Abe, J. *et al.* Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the Japanese adverse drug event report database. *J. Pharm. Heal. Care Sci.* **2**, 14 (2016).

Abe, J. *et al.* Analysis of polypharmacy effects in older patients using Japanese adverse drug event report database. *PLoS One* **12**, e0190102 (2017).

謝辞

本研究の遂行に際し、博士課程 4 年間ご指導いただきました、岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室教授 中村 光浩博士に深く謝意を表します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授 足立 哲夫博士、機能分子学大講座薬理学研究室教授 稲垣 直樹博士、並びに実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山 正博士に深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、ご指導、ご支援いただきました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬化学研究室教授 永澤 秀子博士、生体機能解析学大講座薬効解析学研究室教授 原 英彰博士、機能分子学大講座薬理学研究室教授 稲垣 直樹博士、並びに岐阜大学大学院医学系研究科連合創薬医療情報研究科教授紀ノ定 保臣博士に感謝の念を表します。

本研究に際して種々の御協力をいただきました岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室の諸氏に感謝いたします。

本研究の機会を与えていただきましたメディカルデータベース株式会社 亀田 裕文氏、池本 良平氏、並びに杉平 直子氏に心より感謝いたします。

本研究に際しては、在職中のメディカルデータベース株式会社医薬情報開発部の皆様に多大なご配慮をいただきました。杉平 直子部長、並びに部員の方々に深く感謝いたします。

最後に、研究生活を支えてくれた家族、友人に深く感謝いたします。

引用文献

1. 堀内 久徳. 動脈血栓形成のしくみと抗血栓療法: 最近の進歩. 天理医学紀要 **17**, 1–14 (2014).
2. 竹川 英宏. 脳梗塞の病態と看護. 神経治療学 **33**, S162–S162 (2016).
3. 井島 大輔 & 西山 和利. 抗血栓療法up date. 杏林医学会雑誌 **44**, 201–207 (2013).
4. Barnes, G. D., Ageno, W., Ansell, J., Kaatz, S. & Subcommittee on the Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* **13**, 1154–1156 (2015).
5. Pokorney, S. D., Sherwood, M. W. & Becker, R. C. Clinical strategies for selecting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *J. Thromb. Thrombolysis* **36**, 163–174 (2013).
6. Connolly, S. J. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1139–1151 (2009).
7. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) product information. (2011).
8. Stangier, J., Rathgen, K., Stähle, H. & Mazur, D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin. Pharmacokinet.* **49**, 259–268 (2010).
9. Eikelboom, J. W. *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial.

- Circulation* **123**, 2363–2372 (2011).
10. Beasley, B. N., Unger, E. F. & Temple, R. Anticoagulant options--why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1788–1790 (2011).
 11. Southworth, M. R., Reichman, M. E. & Unger, E. F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1272–1274 (2013).
 12. ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (医薬品・医療機器等安全性情報(No.283)) -- (重要な副作用等に関する情報). 日本医師会雑誌 **140**, 1823–1825 (2011).
 13. 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.* **10**, 796–803 (2013).
 14. Bate, A. & Evans, S. J. W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **18**, 427–436 (2009).
 15. Van Puijenbroek, E. P. *et al.* A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **11**, 3–10 (2002).
 16. Van Puijenbroek, E. P., Egberts, A. C., Heerdink, E. R. & Leufkens, H. G. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **56**, 733–738 (2000).
 17. MedDRA 標準検索式(SMQ)手引書 MedDRAバージョン17.1. 一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 JMO 事業部 Available at:

- https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_17_1_japanese.pdf.
18. Poluzzi, E., Raschi, E., Piccinni, C. & De Ponti, F. Data mining techniques in pharmacovigilance: analysis of the publicly accessible FDA adverse event reporting system (AERS). in 265–302 (INTECH, 2012).
 19. Takahashi, H. & Echizen, H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* **40**, 587–603 (2001).
 20. Hernandez, I., Baik, S. H., Piñera, A. & Zhang, Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern. Med.* **175**, 18–24 (2015).
 21. Graham, D. J. *et al.* Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* **131**, 157–164 (2015).
 22. Drug safety communication—safety review of post-market reports of serious bleeding events. *Food and Drug Administration*. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>.
 23. European medicines agency updates on safety of Pradaxa. *European Medicines Agency*. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/11/news_detail_001390.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true.
 24. Dabigatran (Pradaxa): risk of bleeding relating to use. *Australian Therapeutic Goods Authority (TGA)*. Available at: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm>.
 25. Questions and answers on the review of bleeding risk with Pradaxa (dabigatran etexilate). *European Medicines Agency*. Available at:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/05/WC500127768.pdf.
26. FDA Study of medicare patients reaffirms safety and efficacy profile of Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) for NVAf. *Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals*. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.us/press-release/fda-study-medicare-patients-reaffirms-safety-and-efficacy-profile-pradaxa-dabigatran>.
 27. Egberts, A. C. G., Meyboom, R. H. B. & Van Puijenbroek, E. P. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf.* **25**, 453–458 (2002).
 28. Montastruc, J. L., Sommet, A., Bagheri, H. & Lapeyre-Mestre, M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **72**, 905–908 (2011).
 29. Pariente, A., Gregoire, F., Fourrier-Reglat, A., Haramburu, F. & Moore, N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf.* **30**, 891–898 (2007).
 30. Mockenhaupt, M. & Schöpf, E. Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **15**, 236–243 (1996).
 31. Rosen, A. C. *et al.* Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anticancer. Drugs* **25**, 225–234 (2014).
 32. French, L. E., Trent, J. T. & Kerdel, F. A. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int. Immunopharmacol.* **6**, 543–549 (2006).
 33. メディカルトレンド・姉妹誌から アレルギー・免疫 (Vol.14 No.4) 特集・

- 重症薬疹. 医薬ジャーナル **43**, 46–48 (2007).
34. 塩原 哲夫 *et al.* 日本皮膚科学会ガイドライン 重症多形滲出性紅斑 ステイヤーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 = *Japanese J. dermatology* **126**, 1637–1685 (2016).
 35. 重篤副作用疾患別対応マニュアル ステイヤーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群). 厚生労働省 Available at: <http://www.pmda.go.jp/files/000218908.pdf>.
 36. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症 (中毒性表皮壊死症) (ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹). 厚生労働省 Available at: <http://www.pmda.go.jp/files/000218909.pdf>.
 37. Le Cleach, L. *et al.* Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin. Exp. Immunol.* **119**, 225–230 (2000).
 38. Yamane, Y., Aihara, M. & Ikezawa, Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol. Int.* **56**, 419–425 (2007).
 39. Mockenhaupt, M. *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J. Invest. Dermatol.* **128**, 35–44 (2008).
 40. Kunimi, Y., Hirata, Y., Aihara, M., Yamane, Y. & Ikezawa, Z. Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection in Japan. *Allergol. Int.* **60**, 525–532 (2011).
 41. Moreau, J. F., Watson, R. S., Hartman, M. E., Linde-Zwirble, W. T. & Ferris, L. K. Epidemiology of ophthalmologic disease associated with erythema multiforme,

- Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in hospitalized children in the United States. *Pediatr. Dermatol.* **31**, 163–168 (2014).
42. Kaniwa, N. *et al.* HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* **9**, 1617–1622 (2008).
 43. Roujeau, J. C. *et al.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N. Engl. J. Med.* **333**, 1600–1607 (1995).
 44. Strom, B. L. *et al.* A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch. Dermatol.* **127**, 831–838 (1991).
 45. Halevi, A., Ben-Amitai, D. & Garty, B. Z. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Ann. Pharmacother.* **34**, 32–34 (2000).
 46. Nakamura, M. *et al.* Analysis of the time-to-onset of osteonecrosis of jaw with bisphosphonate treatment using the data from a spontaneous reporting system of adverse drug events. *J. Pharm. Heal. Care Sci.* **1**, 34 (2015).
 47. Kato, Y. *et al.* Hyperglycemic adverse events following antipsychotic drug administration in spontaneous adverse event reports. *J. Pharm. Heal. Care Sci.* **1**, 15 (2015).
 48. Cornelius, V. R., Sauzet, O. & Evans, S. J. W. A signal detection method to detect adverse drug reactions using a parametric time-to-event model in simulated cohort data. *Drug Saf.* **35**, 599–610 (2012).
 49. 山田 雅之 & 半田 淳. 自殺または糖尿病関連副作用における各種インターフェロン製剤間の発現時期プロファイルの比較. *薬剤疫学* **19**, 23–30 (2014).
 50. Sauzet, O., Carvajal, A., Escudero, A., Molokhia, M. & Cornelius, V. R.

- Illustration of the weibull shape parameter signal detection tool using electronic healthcare record data. *Drug Saf.* **36**, 995–1006 (2013).
51. The International Conference on Harmonisation (ICH). *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Available at: <http://www.meddra.org/>.
 52. Vasto, S., Malavolta, M. & Pawelec, G. Age and immunity. *Immun. Ageing* **3**, 2 (2006).
 53. Almenoff, J. S. *et al.* Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* **82**, 157–166 (2007).
 54. Raschi, E., Piccinni, C., Poluzzi, E., Marchesini, G. & De Ponti, F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol.* **50**, 569–577 (2013).
 55. Grégoire, F. *et al.* A signal of increased risk of hypoglycaemia with angiotensin receptor blockers caused by confounding. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 142–145 (2008).
 56. Yun, J., Adam, J., Yerly, D. & Pichler, W. J. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy* **67**, 1338–1346 (2012).
 57. Gibbons, R. D. *et al.* Mixed-effects Poisson regression analysis of adverse event reports: the relationship between antidepressants and suicide. *Stat. Med.* **27**, 1814–1833 (2008).
 58. Milton, J. C., Hill-Smith, I. & Jackson, S. H. D. Prescribing for older people. *BMJ* **336**, 606–609 (2008).
 59. Shah, B. M. & Hajjar, E. R. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin. Geriatr. Med.* **28**, 173–186 (2012).

60. A profile of older Americans: 2010. *Administration on Aging of the United State Department of Health and Human Services*. Available at: [https://www.acl.gov/sites/default/files/Aging and Disability in America/2010profile.pdf](https://www.acl.gov/sites/default/files/Aging_and_Disability_in_America/2010profile.pdf).
61. Key population and vital statistics 2005. *Office for National Statistics*. Available at: <https://www.ons.gov.uk/ons/rel/kpvs/key-population-and-vital-statistics/no-32--2005-edition/key-population-and-vital-statistics.pdf>.
62. Population Estimates. *Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications*. Available at: <http://www.stat.go.jp/data/topics/topi970.htm>.
63. Population Projections for Japan (2017): 2016 to 2065. *National Institute of Population and Social Security Research*. Available at: http://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/e/zenkoku_e2017/pp29_summary.pdf.
64. Dagli, R. J. & Sharma, A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *J. Int. oral Heal.* **6**, i–ii (2014).
65. World Population Prospects : The 2015 Revision. *Department of Economic and Social Affairs Population Division*. Available at: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/Key_Findings_WPP_2015.pdf.
66. Older Americans Update 2006: Key Indicators of Well-Being. *Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics*. Available at: <https://agingstats.gov/docs/PastReports/2006/OA2006.pdf>.
67. Gurwitz, J. H. Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch. Intern. Med.* **164**, 1957–1959 (2004).
68. Hajjar, E. R., Cafiero, A. C. & Hanlon, J. T. Polypharmacy in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **5**, 345–351 (2007).

69. Charlesworth, C. J., Smit, E., Lee, D. S. H., Alramadhan, F. & Odden, M. C. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **70**, 989–995 (2015).
70. Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V. & Dreischulte, T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* **13**, 74 (2015).
71. Patterns of Medication Use in the United States, 2006: a report from the Slone survey. *Slone Epidemiology Center*. Available at: <http://www.bu.edu/slone/files/2012/11/SloneSurveyReport2006.pdf>.
72. Scott, I. A., Gray, L. C., Martin, J. H. & Mitchell, C. A. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am. J. Med.* **125**, 529–537.e4 (2012).
73. Wise, J. Polypharmacy: a necessary evil. *BMJ* **347**, f7033 (2013).
74. Stewart, R. B. & Cooper, J. W. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging* **4**, 449–461 (1994).
75. Bikowski, R. M., Ripsin, C. M. & Lorraine, V. L. Physician-patient congruence regarding medication regimens. *J. Am. Geriatr. Soc.* **49**, 1353–1357 (2001).
76. Jörgensen, T., Johansson, S., Kennerfalk, A., Wallander, M. A. & Svärdsudd, K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann. Pharmacother.* **35**, 1004–1009 (2001).
77. Linjakumpu, T. *et al.* Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J. Clin. Epidemiol.* **55**, 809–817 (2002).
78. Fulton, M. M. & Allen, E. R. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* **17**, 123–132 (2005).

79. Burgess, C. L., Holman, C. D. J. & Satti, A. G. Adverse drug reactions in older Australians, 1981–2002. *Med. J. Aust.* **182**, 267–270 (2005).
80. Bourgeois, F. T., Shannon, M. W., Valim, C. & Mandl, K. D. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **19**, 901–910 (2010).
81. Johnell, K. & Klarin, I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* **30**, 911–918 (2007).
82. Haider, S. I., Johnell, K., Thorslund, M. & Fastbom, J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992–2002. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **45**, 643–653 (2007).
83. Scott, I. A. *et al.* Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern. Med.* **175**, 827–834 (2015).
84. ElDesoky, E. S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am. J. Ther.* **14**, 488–498 (2007).
85. Matsui, T. *et al.* Age-related trends in injection site reaction incidence induced by the tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors etanercept and adalimumab: the Food and Drug Administration adverse event reporting system, 2004-2015. *Int. J. Med. Sci.* **14**, 102–109 (2017).
86. Harrell, F. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis.* (Springer, 2015).
87. Wildinson, G. R. *Goodman, Gilman's, 2010. The pharmacological basis of therapeutics, 12th ed.* (McGraw-Hill, 2010).

88. Rowland, M. & Tozer, T. N. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics*. (Lippincott Williams & Wilkins, 2010).
89. Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J. & Evans, W. E. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring*. (Lippincott Williams & Wilkins, 2006).
90. Wilkinson, G. R. The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **27**, 129–159 (1997).
91. De Bruin, M. L., Van Puijenbroek, E. P., Egberts, A. C., Hoes, A. W. & Leufkens, H. G. Non-sedating antihistamine drugs and cardiac arrhythmias -- biased risk estimates from spontaneous reporting systems? *Br. J. Clin. Pharmacol.* **53**, 370–374 (2002).
92. Motola, D. *et al.* Influence of regulatory measures on the rate of spontaneous adverse drug reaction reporting in Italy. *Drug Saf.* **31**, 609–616 (2008).
93. Lipton, H. L., Bero, L. A., Bird, J. A. & McPhee, S. J. The impact of clinical pharmacists' consultations on physicians' geriatric drug prescribing. A randomized controlled trial. *Med. Care* **30**, 646–658 (1992).
94. Steinman, M. A. *et al.* Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* **54**, 1516–1523 (2006).
95. Ie, K., Felton, M., Springer, S., Wilson, S. A. & Albert, S. M. Physician factors associated with polypharmacy and potentially inappropriate medication use. *J. Am. Board Fam. Med.* **30**, 528–536 (2017).
96. Gyllensten, H. *et al.* Cost of illness of patient-reported adverse drug events: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open* **3**, e002574 (2013).

97. Beers, M. H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch. Intern. Med.* **157**, 1531–1536 (1997).
98. The American geriatrics society 2015 Beers criteria update expert panel. American geriatrics society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **63**, 2227–2246 (2015).
99. O’Mahony, D. *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* **44**, 213–218 (2015).
100. Dalleur, O. *et al.* Detection of potentially inappropriate prescribing in the very old: cross-sectional analysis of the data from the BELFRAIL observational cohort study. *BMC Geriatr.* **15**, 156 (2015).
101. Hilmer, S. N. & Gnjidic, D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* **85**, 86–88 (2009).
102. Steinman, M. A., Miao, Y., Boscardin, W. J., Komaiko, K. D. R. & Schwartz, J. B. Prescribing quality in older veterans: a multifocal approach. *J. Gen. Intern. Med.* **29**, 1379–1386 (2014).

略語一覧

ACE	angiotensin-converting enzyme アンギオテンシン変換酵素
CI	confidence interval 信頼区間
CYP	cytochrom P450 シトクロム P450
DOACs	direct oral anticoagulants 直接経口抗凝固薬
EuroSCAR	the European study of severe cutaneous adverse reaction
FDA	food and drug administration 米国食品医薬品局
FAERS	FDA adverse event reporting system FDA 有害事象自発報告システム
GFR	glomerular filtration rate 糸球体濾過率
HLA	human leukocyte antigen ヒト白血球抗原
IC	information component
ICH	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use 医薬品規制調和国際会議
JADER	Japanese adverse drug event report database PMDA 医薬品副作用データベース

Lareb	Netherland pharmacovigilance center オランダ薬剤監視センター
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities ICH 国際医薬用語集
MGPS	multi-item gamma poisson shrinker
MHRA	medical and healthcare products regulatory agency 英国医薬品庁
NK	natural killer ナチュラル・キラー
PIM	potential inappropriate medication 潜在的な不適切処方
PMDA	pharmaceutical and medical devices agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PRR	proportional reporting ratio
PT	preferred terms 基本語
PT-INR	prothrombin time international normalized ratio プロトロンビン時間国際標準比
QOL	quality of life 生活の質、生命の質
RE-LY	randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy
ROR	reporting odds ratio 報告オッズ比
SJS	Stevens-Johnson syndrome

	ステイブンス・ジョンソン症候群
SMQ	standardised MedDRA queries MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class 器官別大分類
SRS	spontaneous reporting system 大規模有害事象自発報告データベース
START	screening tool to alert doctors to the right treatment 医師に適切な治療を促すためのスクリーニングツール
STOPP	screening tool of older person's potentially inappropriate prescriptions 高齢者の潜在的に不適切な処方 of スクリーニングツール
TEN	toxic epidermal necrolysis 中毒性表皮壊死融解症
WHO	world health organization 世界保健機関
WSP	Weibull shape parameter Weibull 形状パラメータ