

[総 説]

我が国の有害事象自発報告データベースを用いた
がん・緩和薬物療法に関する研究報告

菅原 英輝

鹿児島大学病院薬剤部

(2024 年 3 月 26 日受理)

【要旨】 我が国の有害事象自発報告データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER) が公開され、データマイニング手法を用いた研究報告が盛んに行われている。しかしながら、自発報告データベースには、さまざまなバイアスが存在し、有害事象の発現割合を算出する分母が存在しないなどの限界点がある。医薬品安全性監視においては、シグナル検出にとどまることなく、さらに観察研究によって検証されることが望まれる。すなわち、自発報告データベースを用いた研究結果は、さらなる検証のため観察研究のテーマとなりうる。そこで、がん・緩和薬物療法の領域で注目される医薬品と有害事象の組み合わせを探ることを目的として、JADER を用いた研究報告を調査した。

キーワード：医薬品安全性監視、有害事象、自発報告、シグナル検出、がん・緩和薬物療法

緒 言

医薬品安全性監視とは、WHO において「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び防止に関する科学及び活動」と定義される。医薬品承認時の副作用情報には限界があり、それゆえ市販後の医薬品安全性監視活動は、医薬品の安全性を継続的に保証するために重要である¹⁾。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は、医薬品、医療機器などの品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (第 68 条の 10) に基づき報告された副作用などの情報を医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER) として 2012 年 4 月から公開している。このような自発報告により集積されるデータベースには、米国の FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)、EU の Eudra-Vigilance、WHO の VigiBase などがある。

有害事象の自発報告は、医薬品安全性監視において、個別症例報告の評価と未知のシグナルを早期に検出するために重要である。シグナルとは「単一あるいは複数の情報源 (観察および実験) から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害もしくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られていた関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足り十分な可能性がある」と判断されたもの²⁾と定義され、医薬品リスク管理のプロセスの起点となるものである。

シグナル検出は、主に統計的手法 (データマイニング手法) である非比例的分析 (disproportionality analysis) にて算出される比例報告比 (proportional reporting ratio: PRR) や報告オッズ比 (reporting odds ratio: ROR) が用いられ、これらの指標は、リスク比やオッズ比に似ているが異なる指標である³⁾。いずれも特定の医薬品に関するなんらかの自発報告総数に占める特定の有害事象に関する報告の割合が、その他の医薬品における割合とどの程度異なるか (disproportionality) を評価するための指標である。単純な 2×2 分割表 (表 1) を用いて算出し、 $PRR = (a / (a + b)) / (c / (c + d))$ 、 $ROR = (a/b) / (c/d)$ と表され、各指標について定められたカット・オフ値を超える場合にシグナルが検出される (表 2)^{4,5)}。

また、シグナル検出に加え、有害事象と年齢や性別など患者背景との関連性を分析した研究報告や、薬剤の投与開始日から有害事象発現日までの期間を算出し、Weibull 分布にあてはめて発現時期の特徴を分析した研究報告が行われている^{6,7)}。Weibull 分布の形状パラメータ β は、もともとは工業分野の品質管理で利用される指標であり、時点によるハザードの変化を示すパラメータである。1 を閾値として、推定値が 1 の場合は時点によらずハザードが一定となる偶発故障型、1 未満の場合はハザードが早期は高く、以後減少する初期故障型、1 より大きい場合は時期が進むにつれハザードが増加する摩耗故障型に分類される。

しかしながら、自発報告データベースには、さまざまなバイアスが存在し、また、副作用の発現割合を算出する分母 (医薬品の使用人数) が存在しないなどの限界点がある。医薬品安全性監視においては、シグナル検出にとどまることなく、提起される仮説や安全性に関する懸念につい

表 1 2×2 分割表

	特定の有害事象	その他すべての有害事象
特定の医薬品	a	b
その他すべての医薬品	c	d

表 2 シグナル指標とカット・オフ値

シグナル指標	カット・オフ値
PRR	PRR ≥ 2, カイ 2 乗値 ≥ 4, 報告数 ≥ 3
ROR	ROR の 95% 信頼区間の下限値 > 1, 報告数 ≥ 2

て、さらにコホート研究や症例対照研究といった観察研究によって検証されることが望まれる^{1,3,4)}。すなわち、有害事象の自発報告データベースを用いた研究結果は、さらなる検証のため観察研究のテーマとなりうる。そこで今回、がん・緩和薬物療法の領域で注目される医薬品と有害事象の組み合わせを探ることを目的として、JADER を用いた研究報告を調査した。

方 法

2023 年 5 月 5 日現在において、検索対象期間を 2012 年 4 月 1 日から 2023 年 5 月 5 日とし、PubMed で以下の検索式を用いて検索を行い、がん・緩和薬物療法領域の医薬品と有害事象に関する文献、かつ有害事象自発報告データベースとして JADER を用いた文献、かつシグナル検出 (ROR または PRR) を検討した文献、かつ入手可能である文献を調査対象とした。

“(neoplasms[MeSH Terms]) OR (neoplas*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract] OR lymphoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract] OR oncolog*[Title/Abstract] OR metastati*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract])) AND (JADER[Title/Abstract])”

“(NSAID*[Title/Abstract]) AND (JADER[Title/Abstract])”

また、2023 年 8 月 22 日現在において、医学中央雑誌で以下の検索式を用いて検索を行い、PubMed の検索結果との重複を除外し、追加がある場合に採用した。

“(副作用情報収集システム/TH or JADER/AL) and (腫瘍/TH or 腫瘍/AL) or (白血病/TH or 白血病/AL) or (肉腫/TH or 肉腫/AL) or (腫瘍転移/TH or 腫瘍転移/AL)) and (PT = 原著論文, 会議録除く) and (DT=2012:2023)”

“(オピオイド系鎮痛剤/TH or オピオイド鎮痛薬/AL) and (副作用情報収集システム/TH or JADER/AL) and (PT = 原著論文, 会議録除く) and (DT=2012:2023)”

“(非ステロイド系抗炎症剤/TH or NSAID/AL) and (副作用情報収集システム/TH or JADER/AL) and (PT = 原著論文, 会議録除く) and (DT=2012:2023)”

抽出された文献は、「抗がん薬に関する報告」「支持療法に関する報告」「鎮痛薬に関する報告」「その他の報告」の項目ごとにまとめた。また、文献中でシグナルが検出された有害事象の新規性について、調査時点で当該医薬品の添付文書およびインタビューフォームに記載されている有害事象を「既知」、記載されていない有害事象を「未知」とした。

結 果

1. 検索結果の概要

方法に示した検索式により PubMed にて全 47 件、医学中央雑誌にて全 167 件の文献が検索され、最終的に抗がん薬に関する文献 18 件、支持療法に関する文献 3 件、鎮痛薬に関する文献 9 件、その他の文献 3 件を抽出した。

その際、PubMed では、がん・緩和薬物療法領域の医薬品と有害事象に関連しない文献 11 件、入手不可能であった文献 7 件、シグナル検出 (ROR または PRR) を検討していない文献 3 件を除外した。医学中央雑誌では、原著論文でない文献 (解説、総説など) 91 件、JADER を用いていない文献 35 件、がん・緩和薬物療法領域の医薬品と有害事象に関連しない文献 20 件、シグナル検出 (ROR または PRR) を検討していない文献 9 件、PubMed と重複した文献 4 件、入手不可能であった文献 1 件を除外した。

2. 抗がん薬に関する報告 (表 3)

細胞障害性抗がん薬に関する文献 5 件、分子標的薬 (小分子化合物および抗体薬) に関する文献 6 件、内分泌療法薬に関する文献 1 件、免疫調整薬に関する文献 2 件、

その他（複数種類の抗がん薬を対象とした報告）の文献 4 件が抽出された。

2-1. 細胞障害性抗がん薬（表 3-1）

Shimada ら（2019）は、イホスファミドと脳症の関連について、FAERS と JADER を用いて、シグナル検出（ROR）、多変量ロジスティック回帰分析、発現時期分析（Weibull 分布）、アソシエーション分析を行った^{8）}。その結果、FAERS および JADER のいずれにおいてもシグナル（既知）が検出され、多変量ロジスティック回帰分析にて、年齢（60 歳代以上）および投与量（2,000 mg/m² 以上）がシグナルに著しく寄与することが示された。また、脳症の発現時期（中央値）は 3 日で、報告症例の 80% 以上はイホスファミド投与後 7 日以内の発現であった。なお、アソシエーション分析において、イホスファミドとアプレピタントの併用と脳症の関連性が示された。

Hamano ら（2019）は、イリノテカンが投与された子宮頸がんまたは卵巣がん患者の後ろ向きカルテ調査を行い、経口アルカリ化薬（ウルソデオキシコール酸、酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム）の併用は好中球数と投与強度を改善することを報告した^{9）}。また、JADER を用いて、シグナル検出（ROR）、サブグループ分析（性別、年齢、原疾患）を行った。その結果、イリノテカンで好中球減少症のシグナル（既知）が検出され、サブグループ分析において、年齢、原疾患では差はなく、性別では女性で報告数が多い傾向が示された。さらに、経口アルカリ化薬の併用群においては、シグナルは検出されず、特に非高齢群（60 歳代未満）および女性で ROR 値が低かった。

Okunaka ら（2021）は、イリノテカンを含むレジメンと下痢の関連について、JADER を用いて、シグナル検出（ROR）、サブセット分析、発現時期分析（Weibull 分布）を行った^{10）}。その結果、イリノテカン＋フルオロウラシルおよびイリノテカン＋テガフル・ギメラシル・オテラシル（S-1）のいずれも下痢のシグナル（既知）が検出された。しかしながら、薬物相互作用を評価するサブセット分析において、イリノテカン＋S-1 のシグナルは検出されたが、イリノテカン＋フルオロウラシルのシグナルは検出されなかった。また、発現時期（中央値）について、イリノテカン＋S-1（14 日）は、イリノテカン＋フルオロウラシル（8.5 日）よりも遅延していた。なお、Weibull 形状パラメータ解析は、いずれも摩耗故障型（ $\beta > 1$ ）であることを示した。

Uchida ら（2021）は、ベンダムスチンと皮膚障害の関連について、JADER を用いて、シグナル検出（ROR）、サブグループ分析（性別、年齢）を行った^{11）}。その結果、注入に伴う反応、帯状疱疹、過敏症、発疹のシグナル（既知）が検出された。また、サブグループ分析において、発疹では、女性および 70 歳代未満、帯状疱疹では、男性に

おいて報告が多い傾向が示された。

Takigawa ら（2023）は、ゲムシタビン誘発性血栓性微小血管症（gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: G-TMA）について、自施設の 1 症例（膵がん）、また、我が国の症例報告（2000 年 4 月から 2022 年 3 月）をレビューし、ケースシリーズを報告した^{12）}。さらに、JADER と FAERS を用いて、G-TMA のシグナル検出（ROR）、発現時期分析（Weibull 分布）を行った。その結果、自施設の症例は、ゲムシタビン開始 13 か月後に発現しており、ケースシリーズでは、17 症例のうち 14 症例は、治療開始から 5～8 か月後に発現していた。また、JADER と FAERS のいずれにおいても G-TMA のシグナル（既知）が検出され、JADER での発現時期（中央値）は 161 日であった。Weibull 形状パラメータ解析は、G-TMA の発現パターンが偶発故障型（ $\beta = 1$ ）であることを示した。

2-2. 分子標的薬（小分子化合物および抗体薬）（表 3-2）

Okada ら（2018）は、Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia（BCR-ABL）阻害薬（イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ボナチニブ）と糖代謝障害との関連について、FAERS と JADER を用い、シグナル検出（ROR）、サブグループ分析（性別、年齢）、発現時期分析を行った^{13）}。その結果、FAERS および JADER のいずれにおいても、ニロチニブでシグナル（既知）が検出された。また、サブグループ分析において、FAERS では性別や年齢にかかわらずニロチニブでシグナルが検出されたが、JADER では男性および非高齢群（20～60 歳代）でニロチニブのシグナルが検出された。なお、JADER にて、ニロチニブに関連する糖代謝障害の報告は 200 日以内に増加を示したが、600 日を超える遅発症例も報告されていた。

松井ら（2021）は、チロシンキナーゼ阻害薬 10 種類および免疫チェックポイント阻害薬 6 種類と甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症および亢進症）との関連について、JADER を用いて、シグナル検出（ROR）、ad-hoc 解析（分子標的薬のみのデータセットを用いた解析）、発現時期分析（Weibull 分布）を行った^{14）}。その結果、通常解析において、アキシチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、イピリブマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブでシグナル（既知）が検出され、さらに、ad-hoc 解析において、スニチニブ、イピリブマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブでシグナルが検出された。また、甲状腺機能低下症/亢進症の発現時期（中央値）は、スニチニブで 15/22.5 日、イピリブマブで 34/36 日で大きな差はなかった。一方、ニボルマブでは 85/29 日、ペムブロリズマブでは 75.5/28 日で、治療開始から約 1 か月後に甲状腺機能亢進症、2～3 か月後に甲状腺機能低下症

が発現する可能性を示した。Weibull 形状パラメータ解析において、スニチニブの甲状腺機能低下症は初期故障型 ($\beta < 1$)、ニボルマブ、ペムブロリズマブの甲状腺機能亢進症は摩耗故障型 ($\beta > 1$) であることが示された。さらに、治療終了以降における甲状腺機能障害発現の最大日数は、スニチニブ 1,311 日、イピリブマブ 295 日、ニボルマブ 272 日、ペムブロリズマブ 121 日であり、治療終了後も長期にわたって発現する可能性を示した。

Yamaoka ら (2022) は、Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬 (オラパリブ、ニラパリブ) に関連する有害事象について、JADER を用いて、網羅的にシグナル検出 (ROR)、発現時期分析 (Weibull 分布) などを行った¹⁵⁾。その結果、オラパリブで 15 項目 (悪性新生物進行、貧血、骨髄異形成症候群、疲労、急性骨髄性白血病、イレウス、骨髄抑制、悪心、好中球数減少、間質性肺疾患、倦怠感、汎血球減少症、死亡、血小板数減少、嘔吐)、ニラパリブで 11 項目 (再発卵巣がん、卵巣がん、疾患進行、血小板減少症、イレウス、状態悪化、血小板数減少、腎機能障害、貧血、骨髄抑制、好中球数減少) のシグナル (既知) が検出された。オラパリブに関連する有害事象の発現時期 (中央値) は、嘔吐で 1.5 日、悪心で 6.5 日、疲労で 14.5 日であった。ほとんどの有害事象は治療開始後 2 か月間に集中していたが、間質性肺疾患 104.5 日、骨髄異形成症候群 212 日、急性骨髄性白血病 320.5 日、死亡 359 日などは、長期間経過後に発現していた。ニラパリブに関連する有害事象は、すべて治療開始後 2 か月以内に発現する傾向があった。Weibull 形状パラメータ解析において、オラパリブの悪心、嘔吐は初期故障型 ($\beta < 1$)、貧血、間質性肺疾患は摩耗故障型 ($\beta > 1$) であることが示された。ニラパリブの血小板数減少、イレウス、再発卵巣がんは摩耗故障型 ($\beta > 1$) であることが示された。

Nawa ら (2022) は、Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) 阻害薬 (アベマシクリブ、パルボシクリブ) と間質性肺炎との関連性について、FAERS と JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、サブグループ分析 (年齢)、発現時期分析を行った¹⁶⁾。その結果、JADER では、アベマシクリブでのみシグナル (既知) が検出され、サブグループ分析において、年齢 (60 歳代未満または 60 歳代以上) に関わらずシグナルが検出された。また、発現時期 (中央値) は、アベマシクリブで 65.1 日、パルボシクリブで 53.1 日であった。FAERS では、アベマシクリブとパルボシクリブの両方でシグナルが検出された。サブグループ分析では、アベマシクリブは、JADER と同様に年齢に関わらずシグナルが検出されたが、パルボシクリブは、60 歳代未満でのみシグナルが検出された。著者らは、FAERS におけるパルボシクリブに関する報告数 (276 件) は、JADER における報告数 (50 件) を大幅に上回ってお

り、JADER に十分な症例数が報告された後に分析を行うのが適切であろうと述べている。

冢瀬ら (2014) は、分子標的薬 15 種類と B 型肝炎および C 型肝炎との関連について、FAERS と JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、発現時期、発現年齢の分析を行った¹⁷⁾。その結果、B 型肝炎について、FAERS ではリツキシマブ (既知)、トラスツズマブ (未知)、イマチニブ (未知)、JADER ではリツキシマブでシグナルが検出された。リツキシマブでの発現時期について、FAERS では投与後 5 か月、JADER では 1 か月がピークであった。リツキシマブの発現年齢について、FAERS では 50 歳代、JADER では 60 歳代でピークを示した。また、C 型肝炎について、FAERS ではリツキシマブ (未知)、JADER ではリツキシマブ、イブリツモマブ、チウキセタン (未知) でシグナルが検出された。発現時期、発現年齢については、いずれのデータベースにおいても報告数が不十分のため解析できなかった。

Sato ら (2019) は、免疫チェックポイント阻害薬 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ、イピリムマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブを含む) と神経学的有害事象の関連について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR、調整 ROR)、発現時期分析を行った¹⁸⁾。その結果、重症筋無力症、炎症性筋炎、脳炎/脊髄炎、髄膜炎、下垂体炎/下垂体機能低下症、末梢神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) でシグナル (既知) が検出された。また、ニボルマブを基準とした調整 ROR の比較にて、イピリムマブでは下垂体炎、下垂体機能低下症、髄膜炎が、抗 programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) 薬では脳炎/脊髄炎、髄膜炎の報告数が多かった。なお、発症時期 (中央値) について、髄膜炎 21 日、重症筋無力症 28 日、筋炎 28 日、脳炎/脊髄炎 32.5 日と比較し、末梢神経障害 42 日、下垂体炎 94 日、下垂体機能低下症 112 日では長期であった。さらに、免疫チェックポイント阻害薬の種類ごとに神経学的有害事象の生存曲線をプロットすると、抗 PD-L1 薬は、他の免疫チェックポイント阻害薬より早期の発現を示した。

2-3. 内分泌療法薬 (表 3-3)

Nawa ら (2021) は、抗アンドロゲン薬 (エンザルタミド、アパルタミド、ビカルタミド、フルタミド、クロルマジノン、アピラテロン) と間質性肺炎の関連について、FAERS と JADER を用いて、シグナル検出 (調整 ROR)、発現時期分析などを行った¹⁹⁾。その結果、ビカルタミドとフルタミドは、FAERS および JADER のいずれにおいてもシグナル (既知) が検出された。また、間質性肺炎の発現時期は抗アンドロゲン薬によって異なるが、ビカルタミドとフルタミドの平均発症時期は約 1 年で、長期使用中の有害事象発現に注意する必要があると報告し

た。

2-4. 免疫調整薬 (表 3-4)

Kawahara ら (2023) は、ボマリドミドと肺の有害事象の関連について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、発現時期分析 (Weibull 分布)、転帰の分析を行った²⁰⁾。その結果、肺炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、気管支炎、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎でシグナル (感染症として既知) が検出された。肺の有害事象の中で、最も多く報告されたのは肺炎であり、発症時期 (中央値) は 66 日であったが、投与開始から 20 か月も経ってから発症した報告もあった。Weibull 形状パラメータ解析において、ニューモシスチス・イロベチ肺炎は偶発故障型 ($\beta = 1$)、その他の肺の有害事象は初期故障型 ($\beta < 1$) であると報告した。また、シグナルが検出された有害事象のうち肺炎と細菌性肺炎で致死的な転帰が報告されていた。

Sato ら (2023) は、レナリドミドと血栓塞栓症の関連について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、発現時期分析 (Weibull 分布)、転帰の分析を行った²¹⁾。その結果、深部静脈血栓症、肺塞栓症、血栓症、四肢静脈血栓症、静脈塞栓症、静脈血栓症、肺動脈血栓症、血栓性静脈炎でシグナル (既知) が検出された。最も多く報告されたのは深部静脈血栓症であり、発症時期 (中央値) は 80 日であった。Weibull 形状パラメータ解析において、深部静脈血栓症は初期故障型 ($\beta < 1$) であることが示された。また、深部静脈血栓症の転帰は、34% が回復、43% が寛解であったが、7.9% は致死性であった。

2-5. その他 (複数種類の抗がん薬を対象とした報告) (表 3-5)

笹岡ら (2016) は、抗がん薬 (代謝拮抗薬: カペシタビン, S-1, テガフル・ウラシル, フルオロウラシル, 分子標的薬: ソラフェニブ, レゴラフェニブ, ラパチニブ, スニチニブ, トラスツズマブ, ベバシズマブ, パゾパニブ, 抗悪性腫瘍抗生物質: ドキソルビシン, 植物アルカロイド: ドセタキセル, パクリタキセル, ビノレルビン, 白金製剤: オキサリプラチン, シスプラチン) と手掌・足底発赤知覚不全症候群の関連について、FAERS と JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、発現時期分析 (Weibull 分布) を行った²²⁾。その結果、JADER では S-1, フルオロウラシル, パクリタキセル, オキサリプラチン, シスプラチン以外の 12 種類でシグナルが検出された。一方、FAERS では解析対象薬剤すべてにおいてシグナル (パクリタキセル, ビノレルビン, シスプラチンは未知) が検出された。JADER における発症時期 (中央値) は、カペシタビン 41 日, S-1 17 日, テガフル・ウラシル 68.5 日, フルオロウラシル 62.5 日, ソラフェニブ 10 日, レゴラフェニブ 11 日, ラパチニブ 32 日, スニチニブ 37 日, トラスツズマブ 139.5 日, ベバシズマブ 29.5 日,

パゾパニブ 35 日, ドキソルビシン 43 日, ドセタキセル 7 日, パクリタキセル 252 日, ビノレルビン 204 日, オキサリプラチン 50.5 日, シスプラチン 33 日であった。Weibull 形状パラメータ解析において、カペシタビン, ドキソルビシンは摩耗故障型 ($\beta > 1$)、ソラフェニブは初期故障型 ($\beta < 1$) であることが示された。

Yoshida ら (2022) は、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 10 症例以上報告された抗がん薬 19 種類について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、発現時期分析 (Weibull 分布)、転帰の解析、クラスター分析を行った²³⁾。その結果、カペシタビン, テガフル・ウラシル, ドセタキセル, ドキソルビシン, ベバシズマブ, トラスツズマブ, アキシチニブ, ラパチニブ, レンバチニブ, パゾパニブ, レゴラフェニブ, ソラフェニブ, スニチニブでシグナル (既知) が検出された。発症時期 (中央値) は、カペシタビン 21 日, シスプラチン 15 日, ドセタキセル 6 日, エベロリムス 86.5 日, レゴラフェニブ 9 日, ソラフェニブ 9 日, トラスツズマブ 70 日などであり、特にドセタキセル, レゴラフェニブ, ソラフェニブでは発現時期が短く、エベロリムス, トラスツズマブでは長かった。Weibull 形状パラメータ解析において、ドセタキセル, フルオロウラシル, オキサリプラチンは初期故障型 ($\beta < 1$)、ドキソルビシン, エベロリムス, S-1 は摩耗故障型 ($\beta > 1$) であることが示された。また、ベバシズマブ, ドキソルビシン, レンバチニブ, オキサリプラチン, ソラフェニブ, S-1 の転帰は、90% 以上が回復または軽快であった。なお、クラスター分析において、カペシタビン, レゴラフェニブ, ラパチニブは、他の医薬品よりも報告率および ROR 値が高いクラスターに分類された。

Tanaka ら (2022) は、抗がん薬 (2021 年 8 月時点における全抗がん薬 189 種類) と眼の有害事象の関連について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR, CI)、サブグループ分析 (性別, 年齢) を行った²⁴⁾。その結果、眼窩・眼瞼障害 (イマチニブ), 結膜障害 (イマチニブおよびラパチニブ), 角膜障害 (S-1, エルロチニブ, カペシタビン, セツキシマブ, ゲフィチニブ, パンデタニブ, トラスツズマブ エムタンシン, ラパチニブ), 涙腺障害 (S-1, ペムブロリズマブ), 水晶体障害 (レナリドミド, ボマリドミド, エロツズマブ, タモキシフェン, ベキサロテン, ベネトクラクス), 網膜障害 (エンコラフェニブ, ビニメチニブ, タモキシフェン, ナブパクリタキセル, トラメチニブ, ダブラフェニブ), 視神経障害 (タモキシフェン, プリナツモマブ) でシグナル (既知) が検出された。サブグループ分析において、イマチニブの眼窩・眼瞼障害, ペムブロリズマブの涙腺障害, ベキサロテンの水晶体障害, プリナツモマブの視神経障害は男性群のみでシグナルが検出された。一方, ラパチニブの結膜障害, カペシ

表3 抗がん薬に関する報告

3-1 細胞障害性抗がん薬

文献	対象医薬品	対象有害事象	シグナルが検出された医薬品または有害事象	シグナルの新規性	その他の主な解析結果
8	イホスファミド	脳症	イホスファミド (FAERS および JADER)	既知	多変量ロジスティック回帰分析にて、年齢 (60 歳代以上) および投与量 ($2,000 \text{ mg/m}^2$ 以上) がシグナルに寄与することが示された。脳症の発現時期 (中央値) は 3 日で、報告症例の 80% 以上は投与後 7 日以内の発現であった。アソシエーション分析にて、イホスファミドとアブレピタントの併用と脳症の関連性が示された ⁸⁾ 。
9	イリノテカン	好中球減少症	イリノテカン	既知	後ろ向きカルテ調査にて、イリノテカンと経口アルカリ化薬の併用は好中球数と投与強度を改善させることを報告した。サブグループ分析にて、イリノテカンに関連する好中球減少症は、女性で報告数が多い傾向が示された。経口アルカリ化薬の併用群にて、シグナルは検出されず、特に非高齢群 (60 歳代未満) および女性で ROR 値が低かった ⁹⁾ 。
10	イリノテカン+フルオロウラシル、イリノテカン+S-1	下痢	イリノテカン+フルオロウラシル、イリノテカン+S-1	既知	薬物相互作用を評価するサブセット分析にて、イリノテカン+S-1 のシグナルは検出されたが、イリノテカン+フルオロウラシルでは検出されなかった。発現時期 (中央値) は、イリノテカン+S-1 は 14 日、イリノテカン+フルオロウラシルは 8.5 日であった。Weibull 形状パラメータ解析は、いずれも摩耗故障型 ($\beta > 1$) を示した ¹⁰⁾ 。
11	ペンダムスチン	皮膚障害	注入に伴う反応、帯状疱疹、過敏症、発疹	既知	サブグループ分析にて、発疹は、女性および 70 歳代未満、帯状疱疹は、男性において報告が多い傾向が示された ¹¹⁾ 。
12	ゲムシタビン	血栓性微小血管症	ゲムシタビン (FAERS および JADER)	既知	自施設 1 症例は、ゲムシタビン開始 13 か月後に発現、ケースシリーズでは、17 例中 14 例で、治療開始 5 ~ 8 か月後に発現していた。JADER での発現時期 (中央値) は、161 日であり、Weibull 形状パラメータ解析は、偶発故障型 ($\beta = 1$) を示した ¹²⁾ 。

※ FAERS: FDA Adverse Event Reporting System, JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database, ROR: reporting odds ratio, S-1: テガフル・ギメラシル・オテラシル。

3-2 分子標的薬 (小分子化合物および抗体薬)

文献	対象医薬品	対象有害事象	シグナルが検出された医薬品または有害事象	シグナルの新規性	その他の主な解析結果
13	BCR-ABL 阻害薬 (イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ボナチニブ)	糖代謝障害	ニロチニブ (FAERS および JADER)	既知	サブグループ分析にて、FAERS では性別や年齢にかかわらずニロチニブでシグナルが検出されたが、JADER では男性および非高齢群 (20 ~ 60 歳代) でシグナルが検出された。JADER にて、ニロチニブに関連する糖代謝障害は 200 日以内に増加を示したが、600 日を超える遅発症例も報告されていた ¹³⁾ 。
14	チロシンキナーゼ阻害薬 10 種類および免疫チェックポイント阻害薬 6 種類	甲状腺機能障害 (甲状腺機能低下症および亢進症)	アキシチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、イピリブマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ	既知	ad-hoc 解析では、スニチニブ、イピリブマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブでシグナルが検出された。ニボルマブ、ペムブロリズマブは、治療開始から約 1 か月後に甲状腺機能亢進症、2 ~ 3 か月後に甲状腺機能低下症が発現する可能性が示された。Weibull 形状パラメータ解析は、スニチニブの甲状腺機能低下症は初期故障型 ($\beta < 1$)、ニボルマブ、ペムブロリズマブの甲状腺機能亢進症は摩耗故障型 ($\beta > 1$) を示した。また、スニチニブ、イピリブマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブは、治療終了後も長期にわたって甲状腺機能障害が発現する可能性が示された ¹⁴⁾ 。
15	PARP 阻害薬 (オラパリブ、ニラパリブ)	報告されたすべての有害事象	オラパリブ (悪性新生物進行、貧血、骨髄異形成症候群、疲労、急性骨髄性白血病、イレウス、骨髄抑制、悪心、好中球数減少、間質性肺疾患、倦怠感、汎血球減少症、死	既知	オラパリブのほとんどの有害事象は治療開始後 2 か月間に集中していたが、間質性肺疾患 104.5 日、骨髄異形成症候群 212 日、急性骨髄性白血病 320.5 日、死亡 359 日などは長期間経過後に発現していた。ニラパリブの有害事象は、すべて治療開始後 2 か月以内に発現する傾向があった。Weibull 形状パラメータ解析は、オラパリブの悪心、嘔吐は初期故障型 ($\beta < 1$)、貧血、

			亡、血小板数減少、嘔吐)、 ニラバリブ (再発卵巣が ん、卵巣がん、疾患進行、 血小板減少症、イレウス、 状態悪化、血小板数減少、 腎機能障害、貧血、骨髄 抑制、好中球数減少)		間質性肺疾患は摩耗故障型 ($\beta > 1$)、ニラバリブの 血小板数減少、イレウス、再発卵巣がんは摩耗故障型 ($\beta > 1$) を示した ¹⁵⁾ 。
16	CDK4/6 阻害薬 (ア ベマシクリブ、パ ルボシクリブ)	間質性肺 炎	アベマシクリブ (JADER および FAERS)、パルボ シクリブ (FAERS)	既知	JADER のサブグループ分析にて、アベマシクリブは、 年齢 (60 歳代未満または 60 歳代以上) に関わらずシ グナルが検出された。発現時期 (中央値) は、アベマ シクリブで 65.1 日、パルボシクリブで 53.1 日であっ た。FAERS でアベマシクリブは、JADER と同様に 年齢に関わらずシグナルが検出されたが、パルボシク リブは、60 歳代未満のみでシグナルが検出された ¹⁶⁾ 。
17	分子標的薬 15 種 類	B 型肝炎 および C 型肝炎	B 型肝炎: リツキシ マブ (FAERS および JADER)、トラスツズマ ブ (FAERS)、イマチニ ブ (FAERS)、C 型肝炎: リツキシマブ (FAERS および JADER)、イブリ ツモマブ、チウキセタン (JADER)	未知 (B 型肝炎): トラス ツズマブ、イ マチニブ、(C 型肝炎): リ ツキシマブ、 イブリツモマ ブ、チウキセ タン	リツキシマブに関連する B 型肝炎の発現時期は、 FAERS では投与後 5 か月、JADER では 1 か月がピー クであった。リツキシマブに関連する B 型肝炎の発 現年齢について、FAERS では 50 歳代、JADER では 60 歳代がピークであった。C 型肝炎の発現時期、発 現年齢については、いずれのデータベースも報告数が 不十分で解析できなかった ¹⁷⁾ 。
18	免疫チェックポイ ント阻害薬 (ニボ ルマブ、ペムプロ リズマブ、イピリ ムマブ、デュルバ ルマブ、アテゾリ ズマブ、アベルマ ブを含む)	神経学的 有害事象	重症筋無力症、炎症性筋 炎、脳炎/脊髄炎、髄膜炎、 下垂体炎/下垂体機能低下 症、末梢神経障害	既知	発症時期 (中央値) は、髄膜炎 21 日、重症筋無力症 28 日、筋炎 28 日、脳炎/脊髄炎 32.5 日と比較し、末 梢神経障害 42 日、下垂体炎 94 日、下垂体機能低下 症 112 日では長期であった。神経学的有害事象の生存 曲線プロットにて、抗 PD-L1 薬は、他の免疫チェッ クポイント阻害薬より早期の発現を示した ¹⁸⁾ 。

※ BCR-ABL: breakpoint cluster region-abelson murine leukemia, FAERS: FDA Adverse Event Reporting System, JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database, PARP: poly (ADP-ribose) polymerase, CDK4/6: cyclin-dependent kinase 4/6, PD-L1: programmed cell death-ligand-1.

3-3 内分泌療法薬

文献	対象医薬品	対象有害 事象	シグナルが検出された 医薬品または有害事象	シグナルの 新規性	その他の主な解析結果
19	抗アンドロゲン薬 (エンザルタミド、 アパルタミド、ビ カルタミド、フル タミド、クロルマ ジノン、アピラテ ロン)	間質性肺 炎	ビカルタミド、フル タミド (FAERS および JADER)	既知	ビカルタミドとフルタミドに関連する間質性肺炎発症 時期は平均約 1 年で、長期使用中の有害事象発現に注 意する必要があると報告した ¹⁹⁾ 。

※ FAERS: FDA Adverse Event Reporting System, JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database.

3-4 免疫調整薬

文献	対象医薬品	対象有害 事象	シグナルが検出された医 薬品または有害事象	シグナルの 新規性	その他の主な解析結果
20	ボマリドミド	肺の有害 事象	肺炎、ニューモシスチス・ イロベチイ肺炎、気管支 炎、細菌性肺炎、肺炎球 菌性肺炎	既知 (感染症 として)	肺炎の発症時期 (中央値) は、66 日であったが、投 与開始から 20 か月も経ってから発症した報告もあっ た。Weibull 形状パラメータ解析は、ニューモシスチス・ イロベチイ肺炎は偶発故障型 ($\beta = 1$)、その他は初 期故障型 ($\beta < 1$) を示した。また、肺炎と細菌性肺 炎で致死的な転帰が報告されていた ²⁰⁾ 。
21	レナリドミド	血栓塞栓 症	深部静脈血栓症、肺塞栓 症、血栓症、四肢静脈血 栓症、静脈塞栓症、静脈 血栓症、肺動脈血栓症、 血栓性静脈炎	既知	深部静脈血栓症の発症時期 (中央値) は、80 日であ った。Weibull 形状パラメータ解析は、深部静脈血 栓症は初期故障型 ($\beta < 1$) を示した。また、深部静脈血 栓症の転帰は、34% が回復、43% が寛解、7.9% は致 死的であった ²¹⁾ 。

3-5 その他（複数種類の抗がん薬を対象とした報告）

文献	対象医薬品	対象有害事象	シグナルが検出された医薬品または有害事象	シグナルの新規性	その他の主な解析結果
22	代謝拮抗薬4種類、分子標的薬7種類、抗悪性腫瘍抗生物質1種類、植物アルカロイド3種類、白金製剤2種類	手掌・足底発赤知覚不全症候群	カベシタビン、テガフル・ウラシル、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ラパチニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、パゾパニブ、ドキシソルビシン、ドセタキセル、ビノレルビン (JADER), すべての対象医薬品 (FAERS)	未知 (パクリタキセル、ビノレルビン、シスプラチン)	発症時期 (中央値) は、カベシタビン 41 日、S-1 17 日、テガフル・ウラシル 68.5 日、フルオロウラシル 62.5 日、ソラフェニブ 10 日、レゴラフェニブ 11 日、ラパチニブ 32 日、スニチニブ 37 日、トラスツズマブ 139.5 日、ベバシズマブ 29.5 日、パゾパニブ 35 日、ドキシソルビシン 43 日、ドセタキセル 7 日、パクリタキセル 252 日、ビノレルビン 204 日、オキサリプラチン 50.5 日、シスプラチン 33 日であった。Weibull 形状パラメータ解析は、カベシタビン、ドキシソルビシンは摩耗故障型 ($\beta > 1$)、ソラフェニブは初期故障型 ($\beta < 1$) を示した ²²⁾ 。
23	手掌・足底発赤知覚不全症候群が 10 症例以上報告された抗がん薬 19 種類	手掌・足底発赤知覚不全症候群	カベシタビン、テガフル・ウラシル、ドセタキセル、ドキシソルビシン、ベバシズマブ、トラスツズマブ、アキシチニブ、ラパチニブ、レンパチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ	既知	発症時期 (中央値) は、カベシタビン 21 日、シスプラチン 15 日、ドセタキセル 6 日、エベロリムス 86.5 日、レゴラフェニブ 9 日、ソラフェニブ 9 日、トラスツズマブ 70 日等であった。Weibull 形状パラメータ解析は、ドセタキセル、フルオロウラシル、オキサリプラチンは初期故障型 ($\beta < 1$)、ドキシソルビシン、エベロリムス、S-1 は摩耗故障型 ($\beta > 1$) を示した。また、ベバシズマブ、ドキシソルビシン、レンパチニブ、オキサリプラチン、ソラフェニブ、S-1 の転帰は、90% 以上が回復または軽快であった。なお、カベシタビン、レゴラフェニブ、ラパチニブは、報告率と ROR 値が高いクラスターに分類された ²³⁾ 。
24	2021 年 8 月時点における全抗がん薬 189 種類	眼の有害事象	眼窩・眼瞼障害 (イマチニブ)、結膜障害 (イマチニブ、ラパチニブ)、角膜障害 (S-1、エルロチニブ、カベシタビン、セツキシマブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ラパチニブ)、涙腺障害 (S-1、ベムプロリズマブ)、水晶体障害 (レナリドミド、ボマリドミド、エロツズマブ、タモキシフェン、ベキサロテン、ベネトクラクス)、網膜障害 (エンコラフェニブ、ピニメチニブ、タモキシフェン、ナブパクリタキセル、トラメチニブ、ダブラフェニブ)、視神経障害 (タモキシフェン、プリナツモマブ)	既知	サブグループ分析は、イマチニブの眼窩・眼瞼障害、ベムプロリズマブの涙腺障害、ベキサロテンの水晶体障害、プリナツモマブの視神経障害は男性群のみ、ラパチニブの結膜障害、カベシタビン、セツキシマブ、トラスツズマブ エムタンシンの角膜障害、タモキシフェンの水晶体障害、網膜障害、視神経障害は女性群のみでシグナルが検出された。また、イマチニブの結膜障害、バンデタニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ラパチニブの角膜障害、ベムプロリズマブの涙腺障害、プリナツモマブの視神経障害、タモキシフェンの水晶体障害、網膜障害、視神経障害は非高齢群 (60 歳代以下) のみ、カベシタビン、セツキシマブの角膜障害は、高齢群 (70 歳代以上) のみでシグナルが検出された ²⁴⁾ 。
25	低ナトリウム血症が 10 症例以上報告された細胞障害性抗がん薬および免疫チェックポイント阻害薬 14 種類	低ナトリウム血症	シスプラチン、ペメトレキセド、エトポシド	既知	多変量ロジスティック回帰分析は、女性、60 歳代以上、肺がん、腎がん、シスプラチンが低ナトリウム血症のシグナルに著しく寄与することを示した。また、シスプラチンに関連する低ナトリウム血症の発現時期 (中央値) は 7 日で、症例の 86% はシスプラチン投与後 10 日以内の発現であった ²⁵⁾ 。

※ JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database, FAERS: FDA Adverse Event Reporting System, S-1: テガフル・ギメラシル・オテラシル, ROR: reporting odds ratio.

タビン、セツキシマブ、トラスツズマブ エムタンシンの角膜障害、タモキシフェンの水晶体障害、網膜障害、視神経障害は女性群のみでシグナルが検出された（ラパチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、タモキシフェンは乳がん治療薬）。また、イマチニブの結膜障害、バンデタニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ラパチニブの角膜障害、ベムプロリズマブの涙腺障害、ブリナツモマブの視神経障害、タモキシフェンの水晶体障害、網膜障害、視神経障害は非高齢群（60 歳代以下）のみでシグナルが検出された。一方、カペシタビン、セツキシマブの角膜障害は、高齢群（70 歳代以上）のみでシグナルが検出された。

Tamura ら（2023）は、低ナトリウム血症が 10 症例以上報告された細胞障害性抗がん薬および免疫チェックポイント阻害薬 14 種類について、JADER を用いて、シグナル検出（ROR、調整 ROR）、多変量ロジスティック回帰分析、発現時期分析（Weibull 分布）などを行った²⁵⁾。その結果、シスプラチン、ペメトレキセド、エトポシドでシグナル（既知）が検出され、多変量ロジスティック回帰分析により、性別（女性）、年齢（60 歳代以上）、がん種（肺がん、腎がん）および抗がん薬（シスプラチン）がシグナルに著しく寄与することが示された。また、シスプラチンに関連する低ナトリウム血症の発現時期（中央値）は 7 日で、症例の 86% は投与後 10 日以内の発現であった。

3. 支持療法に関する報告（表 4）

Granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）製剤に関する 1 報、制吐療法に関する 2 報が抽出された。

3-1. G-CSF 製剤（表 4-1）

Niinomi ら（2020）は、JADER を用いて、フィルグラスチムのバイオ先行品とバイオ後続品についてシグナル検出（ROR）などを行い、有害事象を評価した²⁶⁾。その結果、バイオ先行品とバイオ後続品の両方で骨髄機能不全（未知）と発熱性好中球減少症（未知）のシグナルが検出されたが、薬剤耐性（未知）、低酸素症（既知）、好中球減少（既知）、低カリウム血症（既知）、白血球数減少（既知）のシグナルはバイオ先行品のみで、間質性肺疾患（既知）、血球貪食性リンパ組織球症（未知）、背部痛（既知）、腹膜炎（未知）、芽球細胞数増加（既知）、急性骨髄性白血病（未知）のシグナルはバイオ後続品でのみ検出された。著者らは、発熱性好中球減少症、好中球減少症、白血球数減少などの血液学的事象は、治療（化学療法）または原疾患に起因する可能性が高いと考察している。また、有害事象の報告は、バイオ先行品の 584 症例に比べて、バイオ後続品では 102 症例と限られおり、将来的に報告数が増えることで見解は変わりうると述べている。

3-2. 制吐療法（表 4-2）

Hosoya ら（2017）は、吃逆が 3 症例以上報告された医薬品について、JADER を用いて、シグナル検出（ROR）、

単変量分析、多変量ロジスティック回帰分析などを行い、特に患者背景やデキサメタゾンとの関連を調査した²⁷⁾。その結果、単変量分析では、吃逆群と非吃逆群で性別、年齢、身長、体重に有意差がみられ、吃逆群では男性の割合（95%以上）が高かった。また、デキサメタゾン（既知）、レボホリナート（未知）、オキサリプラチン（既知）、フルオロウラシル（未知）、イリノテカン（既知）、カルボプラチン（既知）、シスプラチン（既知）でシグナルが検出された。多変量ロジスティック回帰分析では、吃逆の重要な危険因子として、男性、高身長、デキサメタゾン、レボホリナート、フルオロウラシル、オキサリプラチン、カルボプラチン、イリノテカンが同定された。さらに、デキサメタゾンの投与経路と吃逆の関連について分析した結果、静脈内投与との関連が示唆された。また、デキサメタゾン使用例のほとんどは、抗がん薬を併用していた。

Takemura ら（2022）は、食道がんに対するシスプラチン＋フルオロウラシルに制吐薬 3 種類を併用した患者 110 人を対象に、腎毒性および化学療法誘発性悪心・嘔吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV）に対する 5-Hydroxytryptamine type 3（5-HT₃）受容体拮抗薬の影響について後ろ向きカルテ調査を行った²⁸⁾。その結果、パロノセトロン投与群における腎毒性（グレード 1 以上）の発現率（18%）は、ラモセトロン投与群（36%）よりも有意に低く、血液学的毒性は両群間で同等であった。また、シスプラチン投与後 120 時間以内の CINV 発生率は、パロノセトロン投与群（18%）がラモセトロン投与群（39%）よりも有意に低かった。さらに、5-HT₃ 受容体拮抗薬について、JADER を用いて、シスプラチン誘発急性腎障害の ROR 値の比較を試みたが、ラモセトロンの評価に十分な症例数が得られなかったと報告している。

4. 鎮痛薬に関する報告（表 5）

非ステロイド性解熱鎮痛薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）に関する 4 報、オピオイド鎮痛薬に関する 4 報、プレガバリンに関する 1 報が抽出された。

4-1. NSAIDs（表 5-1）

野口ら（2017）は、経口 NSAIDs 12 種類と消化器障害（胃潰瘍および穿孔、十二指腸潰瘍および穿孔、胃および食道出血、腸出血）の関連について、JADER を用いて、シグナル検出（ROR）、ad-hoc 解析（経口 NSAIDs のみのデータセットを用いた解析）、報告数推移の解析を行った²⁹⁾。その結果、通常解析において、COX-1 選択性の高いアスピリン、インドメタシン、ナプロキセンの他にも、COX-2 選択性の高いエトドラク、ジクロフェナク、セレコキシブ、メロキシカムでもシグナル（既知）が検出された。ad-hoc 解析では、アスピリン、エトドラク、メロキシカムでシグナルが検出された。著者らは、COX-1 選択

表 4 支持療法に関する報告

4-1 G-CSF 製剤

文献	対象医薬品	対象有害事象	シグナルが検出された医薬品または有害事象	シグナルの新規性	その他の主な解析結果
26	フィルグラスチムのバイオ先行品とバイオ後続品	報告されたすべての有害事象	バイオ先行品（骨髄機能不全、発熱性好中球減少症、薬剤耐性、低酸素症、好中球減少、低カリウム血症、白血球数減少）、バイオ後続品（骨髄機能不全、発熱性好中球減少症、間質性肺疾患、血球貪食性リンパ組織球症、背部痛、腹膜炎、芽球細胞数増加、急性骨髄性白血病）	未知（バイオ先行品）：骨髄機能不全、発熱性好中球減少症、薬剤耐性、（バイオ後続品）：骨髄機能不全、発熱性好中球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、腹膜炎、急性骨髄性白血病	

※ G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor.

4-2 制吐療法

文献	対象医薬品	対象有害事象	シグナルが検出された医薬品または有害事象	シグナルの新規性	その他の主な解析結果
27	吃逆が3症例以上報告された医薬品	薬剤性吃逆	デキサメタゾン、レボホリナート、オキサリプラチン、フルオロウラシル、イリノテカン、カルボプラチン、シスプラチン	未知（レボホリナート、フルオロウラシル）	単変量分析は、吃逆群で男性の割合（95%以上）が高いことを示した。多変量ロジスティック回帰分析は、男性、高身長、デキサメタゾン、レボホリナート、フルオロウラシル、オキサリプラチン、カルボプラチン、イリノテカンが吃逆の危険因子であることを示した。さらに、デキサメタゾンの静脈内投与との関連が示唆され、デキサメタゾン使用例のほとんどは、抗がん薬を併用していた ²⁷⁾ 。
28	5-HT ₃ 受容体拮抗薬（グラニセトロン、オンダンセトロン、パロノセトロン、ラモセトロン）	シスプラチン誘発急性腎障害	ROR 値の比較を試みたが、ラモセトロンの評価に十分な症例数が得られなかった。		シスプラチン+フルオロウラシルに制吐薬3剤種類を併用した患者110人（食道がん）を対象とした後ろ向きカルテ調査にて、パロノセトロン投与群の腎毒性発現率（18%）は、ラモセトロン投与群（36%）よりも有意に低く、血液学的毒性は両群間で同等であった。また、シスプラチン投与後120時間以内のCINV発生率は、パロノセトロン投与群（18%）がラモセトロン投与群（39%）よりも有意に低かった ²⁸⁾ 。

※ 5-HT₃: 5-hydroxytryptamine type 3, ROR: reporting odds ratio, CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting.

性 NSAIDs による消化器障害は周知され、適正使用が推進されている可能性、一方、消化器障害を起こしにくい COX-2 選択性 NSAIDs については、軽度でも積極的に報告されやすい可能性があるとしている。また、10 年間（2004～2013 年度）の報告数推移については、アスピリンを除いた NSAIDs は変動がなく、報告バイアスの影響は少ないとしている。

Okumura ら（2019）は、フルオロキノロン系抗菌薬による痙攣と NSAIDs 併用の関連について、JADER を用いて、シグナル検出（ROR）、ad-hoc 解析（フルオロキノロン系抗菌薬のみのデータセットを用いた解析）、サブグループ分析（年齢）を行った³⁰⁾。その結果、NSAIDs 非併用ではオフロキサシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、パズフロキサシンでシグナル（既知）が検出された。ad-hoc 解析において、NSAIDs

併用のレボフロキサシン、ガレノキサシンでシグナル（既知）が検出された。レボフロキサシンのサブグループ分析において、NSAIDs 非併用では高齢群（60 歳代以上）でシグナルが検出されたが、NSAIDs 併用では高齢群に加えて、非高齢群（20～50 歳代）でもシグナルが検出された。

Inaba ら（2019）は、バラシクロビルに関連する急性腎障害と鎮痛薬（NSAIDs、アセトアミノフェン）やレニン・アンジオテンシン系（renin-angiotensin system: RAS）阻害薬併用との関連について、JADER を用いて、シグナル（ROR、調整 ROR、PRR、EBGM）の比較、多変量ロジスティック回帰分析などを行った³¹⁾。その結果、バラシクロビル、NSAIDs、アセトアミノフェン、RAS 阻害薬はそれぞれ急性腎障害のシグナル（既知）が検出された。また、バラシクロビルに関連する急性腎障害の約

表 5 鎮痛薬に関する報告

5-1 NSAIDs

文献	対象医薬品	対象有害事象	シグナルが検出された医薬品または有害事象	シグナルの新規性	その他の主な解析結果
29	経口 NSAIDs 12 種類	消化器障害（胃潰瘍 および穿孔、十二指腸潰瘍および穿孔、胃 および食道出血、腸出血）	アスピリン、インドメタシン、ナプロキセン、エトドラク、ジクロフェナク、セレコキシブ、メロキシカム	既知	ad-hoc 解析では、アスピリン、エトドラク、メロキシカムでシグナルが検出された。10 年間（2004～2013 年度）の報告数推移は、アスピリンを除いた NSAIDs で変動がなく、報告バイアスの影響は少ないと考察している ²⁹⁾ 。
30	フルオロキノロン系抗菌薬と NSAIDs（18 種類のうちいずれか）の併用	痙攣	オフロキサシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、パズフロキサシン（NSAIDs 非併用時）	既知	ad-hoc 解析では、NSAIDs 併用のレボフロキサシン、ガレノキサシンでシグナルが検出された。レボフロキサシンのサブグループ分析にて、NSAIDs 非併用では高齢群（60 歳代以上）でシグナルが検出されたが、NSAIDs 併用では高齢群に加え、非高齢群（20～50 歳代）でもシグナルが検出された ³⁰⁾ 。
31	バラシクロビルと鎮痛薬（NSAIDs、アセトアミノフェン）および RAS 阻害薬の併用	急性腎障害	バラシクロビル、NSAIDs、アセトアミノフェン、RAS 阻害薬（それぞれ単独および併用時）	既知	バラシクロビルに関連する急性腎障害の約 70% は女性で、特に 70～80 歳代が多かった。発現時期は、投与後 1 週間が多く（57.9%）、夏期（6 月から 9 月）に報告が増加する傾向があった。バラシクロビルと NSAIDs 併用による急性腎障害の調整 ROR は、バラシクロビル単独よりも有意に高かった。一方、バラシクロビルとアセトアミノフェン併用の調整 ROR は、バラシクロビル単独より高くなかった。多変量ロジスティック回帰分析にて、70 歳代以上、女性、高血圧症がバラシクロビルと NSAIDs 併用による急性腎障害に著しく寄与することが示された。NSAIDs 併用と同様に、バラシクロビルと RAS 阻害薬併用の調整 ROR は、いずれか単独より有意に高かった。さらに、3 種類併用（バラシクロビル、RAS 阻害薬、NSAIDs）の調整 ROR は、他のどの調整 ROR（単独および併用）よりも有意に高かった ³¹⁾ 。
32	NSAIDs（ロキソプロフェン、ジクロフェナク）とレバミピドの併用	下部消化管障害	ロキソプロフェン、ジクロフェナク（FAERS および JADER）	既知	ロキソプロフェンまたはジクロフェナクとレバミピド併用では、シグナルが検出されなかった ³²⁾ 。

※ NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, RAS: renin-angiotensin system, ROR: reporting odds ratio, FAERS: FDA Adverse Event Reporting System, JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database.

5-2 オピオイド鎮痛薬

文献	対象医薬品	対象有害事象	シグナルが検出された医薬品または有害事象	シグナルの新規性	その他の主な解析結果
33	オキシコドン	10 症例以上報告された有害事象	せん妄、悪心、嘔吐、呼吸抑制、食欲減退、便秘、イレウス、意識変容状態、傾眠	既知	サブグループ解析において、女性では悪心、食欲減退、下痢などの消化器障害が、男性では間質性肺疾患が多い傾向があった。また、非高齢群（60 歳代以下）と比較して、高齢群（70 歳代以上）では間質性肺炎、傾眠、せん妄などが多い傾向があった ³³⁾ 。
34	オキシコドンとマクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシンのうちいずれか）の併用	中枢性有害事象（傾眠および悪心）	JADER, FAERS のいずれにおいても、オキシコドンとマクロライド系抗菌薬併用のシグナルは検出されなかった。		オキシコドンとエリスロマイシンを併用したところ中枢性有害事象（傾眠や悪心）を発症し、エリスロマイシン中止により改善した 1 症例（転移性悪性黒色腫）を報告した ³⁴⁾ 。

35	オピオイド鎮痛薬 9種類	呼吸抑制	モルヒネ、フェンタニル、 オキシコドン、タベンタ ドール、メサドン、トラ マドール、ペンタゾシン、 ブプレノルフィン、コデ イン	既知	サブグループ分析において、モルヒネは高齢群（70歳代以上）で有意に高いROR値を示した。呼吸抑制発現時の経皮フェンタニルの1日投与量（中央値）は経口モルヒネ換算量で120mg/日、経口モルヒネと経口オキシコドンは、いずれも30mg/日であった。また、発現時期（中央値）は経口モルヒネ5.5日、経口オキシコドン11日、経皮フェンタニル12.5日で、症例の約50%は30日以内であった。なお、Weibull形状パラメータ解析は、いずれも初期故障型（ $\beta < 1$ ）を示した ³⁵⁾ 。
36	オピオイド鎮痛薬 12種類	報告され たすべての 有害事 象	呼吸抑制、傾眠、幻覚、 アカシジアなど	既知	フェンタニル、トラマドール、オキシコドン、モルヒネで神経毒性のシグナル（相対的高齢群ROR）が検出された。また、高齢群における神経毒性の発現時期（中央値）は、経皮フェンタニル13.5日、経口トラマドール6日、経口オキシコドン9日、経口モルヒネ6日で、Weibull形状パラメータ解析は、いずれも初期故障型（ $\beta < 1$ ）を示した ³⁶⁾ 。

※ JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database, FAERS: FDA Adverse Event Reporting System, ROR: reporting odds ratio.

5-3 プレガバリン

文献	対象医薬品	対象有害 事象	シグナルが検出された 医薬品または有害事象	シグナルの 新規性	その他の主な解析結果
37	プレガバリン	報告され たすべての 有害事 象	間質性肺炎、腎不全、肝 不全、意識変容、心不全、 横紋筋融解症	既知	発現年齢は、高齢であるほど発現頻度が高い傾向があった。なお、発現時投与量（中央値）は、非がん患者（120mg）より、がん患者（200mg）で有意に多かった。さらに、がん患者と非がん患者での発現時期の比較では、間質性肺炎で37.5日と125.5日、意識変容で11日と43日、肝不全で35日と79日であり、非がん患者よりもがん患者の方が有意に早期であった ³⁷⁾ 。

70%は女性で、特に70～80歳代が多かった。発現時期は、投与後1週間が多く（57.9%）、夏期（6月から9月）に報告が増加する傾向があった。バラシクロビルとNSAIDs併用による急性腎障害の調整RORは、バラシクロビル単独よりも有意に高かった。一方、バラシクロビルとアセトアミノフェン併用の調整RORは、バラシクロビル単独より高くなかった。多変量ロジスティック回帰分析により、年齢（70歳代以上）、性別（女性）、合併症（高血圧症）がバラシクロビルとNSAIDs併用による急性腎障害に著しく寄与すると考えられた。NSAIDs併用と同様に、バラシクロビルとRAS阻害薬併用の調整RORは、バラシクロビル単独よりも有意に高かった。さらに、3種類併用（バラシクロビル、RAS阻害薬、NSAIDs）の調整RORは、他のどの調整ROR（単独および併用）よりも有意に高かった。その他のシグナル指標（PRR, EBGM）でも同様な傾向を示した。

Imaiら（2022）は、NSAIDs（ロキソプロフェン、ジクロフェナク）に関連する下部消化管障害とレバミピド併用との関連について、FAERSとJADERを用いて、シグナル（ROR）の比較を行った³²⁾。その結果、ロキソプロフェンおよびジクロフェナクは、FAERSとJADERのいずれにおいても下部消化管障害のシグナル（既知）が検出された。一方、ロキソプロフェンまたはジクロフェナクとレバミピド併用では、シグナルが検出されなかった。これ

らの結果は、NSAIDs関連下部消化管障害に対するレバミピドの予防効果を示唆していると報告した。

4-2. オピオイド鎮痛薬（表5-2）

永井ら（2015）は、オキシコドンに関連する有害事象について、JADERを用いて、網羅的にシグナル検出（ROR）、サブグループ分析（性別、年齢）を行った³³⁾。その結果、せん妄、悪心、嘔吐、呼吸抑制、食欲減退、便秘、イレウス、意識変容状態、傾眠（それぞれ報告件数が10件以上の有害事象）でシグナル（既知）が検出された。サブグループ解析において、女性では悪心、食欲減退、下痢などの消化器障害が、男性では間質性肺疾患の報告が多い傾向があった。また、非高齢群（60歳代以下）と比較して、高齢群（70歳代以上）では間質性肺炎、傾眠、せん妄などの報告が多い傾向があった。

Okumuraら（2018）は、オキシコドンによる中枢性有害事象（傾眠および悪心）とマクロライド系抗菌薬併用の関連について、自施設の1症例を報告し、また、JADERとFAERSを用いて、シグナル（ROR）検出を行った³⁴⁾。症例（転移性悪性黒色腫）は、オキシコドン開始後に下剤抵抗性便秘を発症し、腸管運動を促進するためエリスロマイシンを併用したところ、傾眠や悪心を発症した。エリスロマイシンの中止によりこれらの中枢性有害事象は改善し、オキシコドンとエリスロマイシンの薬物相互作用（エリスロマイシンのCYP3A4阻害によるオキシコドンの血

薬中濃度上昇) が疑われた。しかしながら、JADER と FAERS のいずれにおいても、オキシコドンとマクロライド系抗菌薬 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン) 併用による中枢性有害事象 (傾眠および悪心) のシグナルは検出されなかった。著者らは、自発報告システムにおいて、一般的によく観察される有害事象は、報告すべき事象として認識されず、また、薬理学的作用の増強による薬物相互作用を検出する感度は高くない可能性があると考えしている。

著者ら (2019) は、がん患者におけるオピオイド鎮痛薬 (モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、タペンタドール、メサドン、トラマドール、ペンタゾシン、ブプレノルフィン、コデイン) と呼吸抑制の関連について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、サブグループ分析 (性別、年齢)、発現時投与量および発現時期分析 (Weibull 分布) を行った³⁵⁾。その結果、すべてのオピオイド鎮痛薬で呼吸抑制のシグナル (既知) が検出され、特にモルヒネは高齢群 (70 歳代以上) において高い ROR 値を示した。呼吸抑制発現時の経皮フェンタニルの 1 日投与量 (中央値) は経口モルヒネ換算量で 120 mg/日であったが、経口モルヒネと経口オキシコドンは、いずれも 30 mg/日と低かった。また、呼吸抑制の発現時期 (中央値) は経口モルヒネ 5.5 日、経口オキシコドン 11 日、経皮フェンタニル 12.5 日であり、症例の約 50% は投与開始後 30 日以内の報告であった。なお、Weibull 形状パラメータ解析において、いずれも初期故障型 ($\beta < 1$) であることが示された。これらの結果より、オピオイド鎮痛薬は低用量であっても、特に高齢者にモルヒネを投与する場合は、少なくとも投与開始後 1 週間から 1 か月間は呼吸抑制について注意深く観察することが重要であることが示唆された。

Omoto ら (2021) は、高齢群 (60 歳代以上) におけるオピオイド鎮痛薬 (フェンタニル、トラマドール、オキシコドン、モルヒネ、ブプレノルフィン、ペンタゾシン、コデイン、タペンタドール、ペチジン、メサドン、アヘン、ヒドロモルフォン) に関連する有害事象について、JADER を用いて、網羅的にシグナル検出 (ROR) を行い、さらに、神経毒性 (せん妄、幻覚、傾眠、知覚過敏、てんかん、痙攣発作、ミオクローヌスなど) について発現時期分析 (Weibull 分布) を行った³⁶⁾。その結果、呼吸抑制、傾眠、幻覚、アカシジアなどのシグナル (既知) が検出され、特に神経毒性について、フェンタニル、トラマドール、オキシコドン、モルヒネでは、相対的高齢群 ROR ($ROR_{\text{高齢群}}/ROR_{\text{非高齢群}}$) のシグナルが検出された。また、高齢群における神経毒性の発現時期 (中央値) は、それぞれ経皮フェンタニル 13.5 日、経口トラマドール 6 日、経口オキシコドン 9 日、経口モルヒネ 6 日であり、Weibull

形状パラメータ解析において、いずれも初期故障型 ($\beta < 1$) であることが示された。

4-3. プレガバリン (表 5-3)

Kose (2018) は、プレガバリンの有害事象について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、発現時年齢、発現時投与量および発現時期分析を行い、がん患者と非がん患者で比較した³⁷⁾。その結果、両群で間質性肺炎、腎不全、肝不全、意識変容、心不全、横紋筋融解症のシグナル (既知) が検出された。また、発現年齢について、高齢であるほど発現頻度が高い傾向があった。なお、発現時投与量 (中央値) は、非がん患者 (120 mg) より、がん患者 (200 mg) で有意に高値であった。さらに、がん患者と非がん患者での発現時期の比較では、間質性肺炎で 37.5 日と 125.5 日、意識変容で 11 日と 43 日、肝不全で 35 日と 79 日であり、非がん患者よりもがん患者の方が有意に早期であった。

5. その他の報告 (表 6)

骨吸収抑制薬に関する 3 報が抽出された。

Nakamura ら (2015) は、ビスホスホネート製剤関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、発現時期分析 (Weibull 分布) を行った³⁸⁾。その結果、いずれのビスホスホネート製剤 (静注アレンドロン酸、静注パミドロン酸、静注ゾレドロン酸、経口アレンドロン酸、経口エチドロン酸、経口ミノドロン酸、経口リセドロン酸)、およびそれらの投与量で層別化した場合においても、シグナル (既知) が検出された。また、BRONJ の発症時期 (中央値) は、静注アレンドロン酸 1,342 日、静注パミドロン酸 812 日、静注ゾレドロン酸 486 日、経口アレンドロン酸 863 日、経口エチドロン酸 1,461 日、経口ミノドロン酸 432 日、経口リセドロン酸 730 日であった。なお、Weibull 形状パラメータ解析において、静注パミドロン酸、静注ゾレドロン酸、経口アレンドロン酸、および投与量で層別化した静注パミドロン酸 30 ~ 45 mg、静注パミドロン酸 90 mg、静注ゾレドロン酸 4 mg、経口アレンドロン酸 5 mg、経口リセドロン酸 2.5 mg は摩耗故障型 ($\beta > 1$) であることが示された。これらの結果より、ビスホスホネート製剤開始後 3 年以内は BRONJ を注意深く観察すべきであると報告している。

Inada ら (2019) は、薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) について、JADER を用いて、シグナル検出 (ROR)、およびゾレドロン酸とデノスマブの症例情報 (性別、使用目的、年齢、発症時期、転帰) の比較を行った³⁹⁾。その結果、MRONJ に関連する薬剤は、主にビスホスホネート製剤やデノスマブなどの骨吸収抑制薬であり、最も多く報告された薬剤はゾレドロン酸であった。ゾレドロン酸に関連する報告の多

表6 その他の報告

骨吸収抑制薬

文献	対象医薬品	対象有害事象	シグナルが検出された医薬品または有害事象	シグナルの新規性	その他の主な解析結果
38	ビスホスホネート製剤6種類7剤形	BRONJ	静注アレンドロン酸、静注パミドロン酸、静注ゾレドロン酸、経口アレンドロン酸、経口エチドロン酸、経口ミノドロン酸、経口リセドロン酸	既知	発症時期（中央値）は、静注アレンドロン酸1,342日、静注パミドロン酸812日、静注ゾレドロン酸486日、経口アレンドロン酸863日、経口エチドロン酸1,461日、経口ミノドロン酸432日、経口リセドロン酸730日であり、Weibull形状パラメータ解析は、静注パミドロン酸、静注ゾレドロン酸、経口アレンドロン酸、および静注パミドロン酸30～45mg、静注パミドロン酸90mg、静注ゾレドロン酸4mg、経口アレンドロン酸5mg、経口リセドロン酸2.5mgは摩耗故障型（ $\beta > 1$ ）を示した ³⁸⁾ 。
39	ビスホスホネート製剤7種類、デノスマブ	MRONJ	アレンドロン酸、イバンドロン酸、エチドロン酸、ゾレドロン酸、パミドロン酸、ミノドロン酸、リセドロン酸、デノスマブ	既知	ゾレドロン酸に関連する報告の多くは女性および70歳代であり、その使用目的は骨転移、発症時期は投与後1年、転帰は未回復が多かった。また、デノスマブについても同様の結果が得られた ³⁹⁾ 。
40	非定型大腿骨骨折が報告されたすべての医薬品	非定型大腿骨骨折	ビスホスホネート製剤、デノスマブ、プレドニゾロン、プロトンポンプ阻害薬、アロマターゼ阻害薬、エルデカルシトール、メナテトレノンなど	未知（プロトンポンプ阻害薬、エルデカルシトール、メナテトレノン）	多変量ロジスティック回帰分析は、女性、BMI高値、骨粗鬆症、関節炎、全身性エリテマトーデスの病歴、ビスホスホネート製剤、デノスマブ、プレドニゾロン、プロトンポンプ阻害薬、アロマターゼ阻害薬、エルデカルシトール、メナテトレノンが危険因子であることを示した。Weibull形状パラメータ解析にて、ビスホスホネート製剤とデノスマブは摩耗故障型（ $\beta > 1$ ）であることが示された。発症時期は、がん患者と比較して骨粗鬆症患者のほうが早期であった ⁴⁰⁾ 。

※ BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw, BMI: body mass index.

くは女性および70歳代であり、その使用目的は骨転移、発症時期は投与1年後、転帰は未回復が多かった。また、デノスマブについても同様の結果が得られた。なお、すべての骨吸収抑制薬（アレンドロン酸、イバンドロン酸、エチドロン酸、ゾレドロン酸、パミドロン酸、ミノドロン酸、リセドロン酸、デノスマブ）においてMRONJのシグナル（既知）が検出された。MRONJの危険因子である抗がん薬、血管新生阻害薬、副腎皮質ステロイドとの併用について、関連性は認められなかった。

Toriumiら（2023）は、薬剤性の非定型大腿骨骨折について、JADERを用いて、シグナル検出（ROR）、多変量ロジスティック回帰分析、発現時期分析（Weibull分布）を行った⁴⁰⁾。その結果、ビスホスホネート製剤（既知）、デノスマブ（既知）、プレドニゾロン（既知）、プロトンポンプ阻害薬（未知）、アロマターゼ阻害薬（既知）、エルデカルシトール（未知）、メナテトレノン（未知）などでシグナルが検出された。また、多変量ロジスティック回帰分析にて、非定型大腿骨骨折の危険因子として、性別（女性）、BMI（body mass index）高値、骨粗鬆症、関節炎、全身性エリテマトーデスの病歴、ビスホスホネート製剤（アレンドロン酸、イバンドロン酸、エチドロン酸、ゾレドロン酸、ミノドロン酸、リセドロン酸）、デノスマブ、プレドニゾロン、プロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾール、ラベプラゾール）、アロマターゼ阻害薬（エキセメスタン、レトロゾール）、エルデカルシトール、メナテトレノン）が示された。なお、ビスホスホネート製剤とデノスマブによる非定型大腿骨骨折の発症には長期間（1年以上）を要し、Weibull形状パラメータ解析において、これらの薬剤は摩耗故障型（ $\beta > 1$ ）であることが示された。さらに、これらの薬剤に関連する非定型大腿骨骨折の発症時期は、がん患者と比較して骨粗鬆症患者のほうが早期であった。

考 察

今回、JADERを用いたがん・緩和薬物療法に関する研究報告を調査し、抗がん薬に関する文献18件、支持療法に関する文献3件、鎮痛薬に関する文献9件、その他の文献3件を抽出した。抽出された文献33件において、検出されたシグナルのほとんどは「既知」の医薬品と有害事象の組み合わせであり、「未知」のシグナル検出を含む文献は5件であった^{17, 22, 26, 27, 40)}。今回抽出された研究報告の多くは、既知の有害事象についてシグナル指標を算出することで、自発報告データベースを用いた解析の妥当性を確認しているものと考えられた。そして、シグナル検出に加え、有害事象のプロファイリングや関連因子の抽出を目的として、サブグループ分析や多変量ロジスティック回帰分

析、発現時期分析などが行われていた。しかしながら、本調査は、JADER を用いたシグナル検出 (ROR または PRR) を行っている研究報告のみを対象としており、すべての自発報告データベースを用いた研究報告を網羅していない。

また、これら有害事象の自発報告データベースを用いた研究結果を解釈するうえでは、さまざまな限界点があることに留意が必要である^{2,3,41,42)}。たとえば、自発報告される症例は実際に副作用の発現が疑われた症例の一部に過ぎず、過少報告の可能性がある。また、診断・治療技術の向上、規制当局からの安全性情報の発出、メディアの報道などさまざまな要因による報告の偏り、いわゆる報告バイアスが存在することも知られている。それゆえ、報告症例数または件数をもって、単純に医薬品の安全性を結論付けることはできない。なお、副作用の発現割合を算出する分母 (医薬品の使用人数) が存在せず、対照群を置いたりリスクの定量化ができないことにも注意が必要である。このような理由から、シグナル指標の大小を比較することは一般的に不適切とされ⁴¹⁾、また、すべてのシグナルは、偽陽性の可能性を認識したうえで評価すべきであり、一方で陰性であったとしても、問題が存在しないことを意味するものでもない⁴¹⁾。すなわち、シグナルの検出は、必ずしも医薬品と有害事象に因果関係があることを意味するものではなく、仮説の生成に位置づけられるものである^{3,4,41)}。

酒井らは、このような自発報告データベースの限界点に基づき研究報告する際の留意点を端的に示すため、「JADER を用いた研究発表の際に留意すべきチェックリスト」を報告している^{41,42)}。このチェックリストは、研究者が自身の研究発表の自己点検に用いたり、学術論文の査読に用いたりする際に有用である。また、研究の計画段階で用いることで、研究の科学的妥当性の向上を図ることが期待される。なお、論文の読み手側もチェックリストに示される留意点について十分に理解し、自発報告データベースを用いた研究報告を参照する際は慎重な解釈を行うべきであろう。本調査で抽出された JADER を用いたがん・緩和薬物療法に関する研究報告についても上述のような限界点が存在し、報告された知見については、さらなる観察研究にて検証されることが望まれる。

利益相反 (COI) : 報告すべき利益相反はない。

文 献

- 厚生労働省. 医薬品安全性監視の計画について (平成 17 年 9 月 16 日薬食審査発第 0916001 号・薬食安発第 0916001 号) <https://www.pmda.go.jp/files/000156059.pdf> (2023 年 5 月 14 日参照)。
- CIOMS Working Group VIII. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance, 2010. CIOMS, Geneva. [CIOMS Working Group VIII. くすりの適正使用協議会薬剤疫学学会海外情報研究会監訳。ファーマコビジランスに

- おけるシグナル検出の実践 : CIOMS Working Group VIII 報告. 2011. レーダー出版センター. 東京.]
- 漆原尚巳. 自発報告に基づくシグナル検出ができること、できないこと—その理論と実践—. 医薬品情報学 2020; 21: 135-141.
 - 大場延浩. 海外における副作用情報の収集と活用. 月刊薬事 2016; 58: 2821-2824.
 - 上島有加里. 副作用データベースを用いたシグナル検出. 月刊薬事 2016; 58: 2843-2847.
 - 広岡 禎. PMDA 副作用データベースの活用 3) 副作用発現までの発現パターンによる分類—日数データについての利用—. 第 2 期医薬安全性研究会第 11 回定例会, 東京, 2012 [https://biostat.jp/archive_teireikai_2.php (2023 年 12 月 16 日参照)].
 - 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 2014; 19: 23-30.
 - Shimada K, Hasegawa S, Nakao S, et al. Adverse event profiles of ifosfamide-induced encephalopathy analyzed using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System and the Japanese Adverse Drug Event Report databases. Cancer Chemother. Pharmacol. 2019; 84: 1097-1105.
 - Hamano H, Mitsui M, Zamami Y, et al. Irinotecan-induced neutropenia is reduced by oral alkalinization drugs: Analysis using retrospective chart reviews and the spontaneous reporting database. Support Care Cancer 2019; 27: 849-856.
 - Okunaka M, Kano D, Matsui R, et al. Evaluation of the expression profile of irinotecan-induced diarrhea in patients with colorectal cancer. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14: 377.
 - Uchida M, Kawashiri T, Maegawa N, et al. Pharmacovigilance evaluation of bendamustine-related skin disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report database. J. Pharm. Pharm. Sci. 2021; 24: 16-22.
 - Takigawa M, Tanaka H, Washiashi H, et al. Time to onset of gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy in a Japanese population: A case series and large-scale pharmacovigilance analysis. Cancer Diagn. Progn. 2023; 3: 115-123.
 - Okada N, Niimura T, Zamami Y, et al. Pharmacovigilance evaluation of the relationship between impaired glucose metabolism and BCR-ABL inhibitor use by using an adverse drug event reporting database. Cancer Med. 2019; 8: 174-181.
 - 松井頌明, 幸田恭治, 石原慎之, 他. 国内医薬品副作用データベースに基づく分子標的抗がん薬による甲状腺機能障害の発現状況評価. 医療薬学 2021; 47: 437-444.
 - Yamaoka K, Fujiwara M, Uchida M, et al. Comprehensive analysis of adverse events induced by PARP inhibitors using JADER and time to onset. Life (Basel) 2022; 12: 1355.
 - Nawa H, Niimura T, Yagi K, et al. Evaluation of potential complication of interstitial lung disease with abemaciclib and palbociclib treatments. Cancer Rep. (Hoboken) 2022; 5: e1402.
 - 冢瀬 諒, 細見光一, 朴ピナウル, 他. 分子標的抗がん剤による B 型肝炎, C 型肝炎の解析—一日の有害事象自発報告データベースを用いて—. 医療薬学 2014; 40: 268-277.
 - Sato K, Mano T, Iwata A, et al. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. J. Neurooncol. 2019; 145: 1-9.
 - Nawa H, Niimura T, Hamano H, et al. Evaluation of poten-

- tial complications of interstitial lung disease associated with antiandrogens using data from databases reporting spontaneous adverse effects. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 655605.
- 20) Kawahara Y, Murata S, Shimizu T, et al. Assessment of time-to-onset and outcome of lung adverse events with pomalidomide from a pharmacovigilance study. *In Vivo.* 2023; 37: 955-961.
- 21) Sato J, Yamamoto N, Kawahara Y, et al. Evaluation of the time to onset and outcome of lenalidomide-induced thrombosis and embolism using spontaneous reporting database. *In Vivo.* 2023; 37: 1246-1252.
- 22) 笹岡沙也加, 松井利亘, 阿部純子, 他. 有害事象自発報告データベース (JADER 及び FAERS) を用いた抗がん剤と手足症候群の検討. *薬学雑誌* 2016; 136: 507-515.
- 23) Yoshida Y, Sasaoka S, Tanaka M, et al. Analysis of drug-induced hand-foot syndrome using a spontaneous reporting system database. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2022; 13: 20420986221101963.
- 24) Tanaka J, Koseki T, Kondo M, et al. Analyses of ocular adverse reactions associated with anticancer drugs based on the Japanese pharmacovigilance database. *Anticancer Res.* 2022; 42: 4439-4451.
- 25) Tamura N, Ishida T, Kawada K, et al. Risk factors for anticancer drug-induced hyponatremia: An analysis using the Japanese Adverse Drug Report (JADER) database. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59: 166.
- 26) Niinomi I, Hosohata K, Oyama S, et al. Evaluation of adverse events associated with filgrastim originator and biosimilar using a spontaneous reporting system database. *Pharmazie* 2020; 75: 151-153.
- 27) Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, et al. Analysis of factors associated with hiccups based on the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One* 2017; 12: e0172057.
- 28) Takemura M, Ikemura K, Kondo M, et al. Concomitant palonosetron ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity, nausea, and vomiting: A retrospective cohort study and pharmacovigilance analysis. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2022; 8: 21.
- 29) 野口義紘, 杉田郁人, 林 勇汰, 他. 安全性シグナル指標を用いた経口非ステロイド抗炎症薬の既知の有害事象である消化器障害のリスク評価とその注意点. *医薬品情報学* 2017; 19: 127-132.
- 30) Okumura S, Ishihara Y, Echizen H. Detection of signals of convulsion-inducing effect for fluoroquinolone antibiotics alone and with co-administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in association with aging using Japanese Adverse Drug Event Reporting database. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 50: 203-209.
- 31) Inaba I, Kondo Y, Iwasaki S, et al. Risk evaluation for acute kidney injury induced by the concomitant use of valacyclovir, analgesics, and renin-angiotensin system inhibitors: The detection of signals of drug-drug interactions. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 874.
- 32) Imai T, Hazama K, Kosuge Y, et al. Preventive effect of rebamipide on NSAID-induced lower gastrointestinal tract injury using FAERS and JADER. *Sci. Rep.* 2022; 12: 2631.
- 33) 永井純子, 植沢芳広, 加賀谷肇. 副作用データベースに基づくオキシコドンの副作用発現傾向の解析. *Palliative Care Res.* 2015; 10: 161-168.
- 34) Okumura S, Ishihara Y, Yoshino K, et al. Possible drug interaction between oxycodone and erythromycin: A case report and analyses of spontaneous reporting systems of adverse drug reactions. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 49: 205-209.
- 35) Sugawara H, Uchida M, Suzuki S, et al. Analyses of respiratory depression associated with opioids in cancer patients based on the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Biol. Pharm. Bull.* 2019; 42: 1185-1191.
- 36) Omoto T, Asaka J, Sakai T, et al. Disproportionality analysis of safety signals for a wide variety of opioid-related adverse events in elderly patients using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Biol. Pharm. Bull.* 2021; 44: 627-634.
- 37) Kose E. Adverse drug event profile associated with pregabalin among patients with and without cancer: Analysis of a spontaneous reporting database. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018; 43: 543-549.
- 38) Nakamura M, Umetsu R, Abe J, 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. Health Care Sci.* 2015; 1: 34.
- 39) Inada A, Hosohata K, Oyama S, et al. Evaluation of medication-related osteonecrosis of the jaw using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2018; 15: 59-64.
- 40) Toriumi S, Mimori R, Sakamoto H, et al. Examination of risk factors and expression patterns of atypical femoral fractures using the Japanese Adverse Drug Event Report database: A retrospective pharmacovigilance study. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16: 626.
- 41) 酒井隆全. JADER を用いた研究発表の際に留意すべきチェックリストの提案. *薬剤疫学* 2020; 25: 64-73.
- 42) 酒井隆全, 和田侑輝人, 古閑 晃, 他. 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた研究におけるチェックリストの作成と実態調査. *医薬品情報学* 2020; 22: 7-16.

Literature Review of Studies on Cancer and Palliative Pharmacotherapy Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database (JADER)

Hideki SUGAWARA

Department of Pharmacy, Kagoshima University Hospital,
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, Kagoshima 890-8520, Japan

Abstract: The Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) is now open to the public, and studies using data mining methods are being increasingly reported. However, spontaneous reporting databases have limitations, such as various biases and the absence of a denominator to calculate the incidence of adverse drug events. In pharmacovigilance, it is necessary not only to detect signals but also to verify them by observational studies. In other words, the results of studies using spontaneous report databases can be the subject of observational studies for further validation. Therefore, research reports using JADER were surveyed with the aim of exploring combinations of drugs and adverse events that are of interest in the field of Cancer and Palliative Pharmacotherapy.

Key words: pharmacovigilance, adverse events, spontaneous reporting, signal detection, cancer and palliative pharmacotherapy

