

博士論文

Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) データベース
と機械学習手法による安全性情報監視アプローチの検討

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府博士論文である

2017年3月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府薬科学専攻

博士後期課程 医薬品情報解析学講座

藤原 正和

Pharmacovigilance approaches using Japanese Adverse Drug
Event Report (JADER) database and machine learning
methods

March 2017

Masakazu Fujiwara

略語表

本論文中に用いた略語は以下の通りである。

COX	Cyclooxygenase (シクロオキシゲナーゼ)
DSUR	Development Safety Update Report (開発時定期的安全性最新報告)
FDA	US Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
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 (医薬品副作用自発報告データベース)
JAPIC	Japan Pharmaceutical Information Center (日本医薬情報センター)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
RMP	Risk Management Plan (医薬品リスク管理計画)
SNRI	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)
WHO	World Health Organization (世界保健機関)

目次

緒論	1
第1章 アソシエーション分析による副作用自発報告データベースの解析.....	7
第1節 背景	7
第2節 方法	10
第1項 データソース	10
第2項 アソシエーション分析.....	12
第3節 結果	15
第1項 副作用間の関連性の解析.....	15
第2項 副作用と背景の関連性の解析.....	24
第4節 考察	31
第2章 協調フィルタリングによる副作用自発報告データベースの解析.....	34
第1節 背景	34
第2節 方法	35
第1項 データソース	35
第2項 副作用の予測.....	36
第3節 結果	38
第4節 考察	41
総括	43
謝辞	46
参考文献	47

緒論

規制当局における医薬品の承認は、複数の臨床試験を実施して得られた医薬品の有効性と安全性について、そのバランスが満足すべきものであることに基づいてなされる [1]。医薬品開発における臨床試験 (治験) は、症例数が限られていること、併用薬及び年齢などに制約を課した患者に対する成績であること、投与期間が長期でないこと及び臨床試験を担当する医師の多くが試験の対象となる疾病の専門医であることなどの点において、市販後の医療現場における使用実態と異なった条件下で行われている [2]。そのため市販後には治験と比較してより多くの症例数や異なった適応集団に対して、あるいは長期に渡って使用され、その結果、市販後に医薬品の安全性リスクが初めて明らかになる場合がある [3-10]。

例えば骨粗鬆症の治療薬として知られているビスホスホネートは、市販後に全世界で 2400 例以上の顎骨壊死が報告され、その後の研究により現在では歯科的外科処置が発現の危険因子であると考えられている [4, 5]。また新しいメカニズムの医薬品は類薬の情報がないため、予想されなかった新規の副作用が市販後に発現することがある。多発性硬化症治療剤として世界初のモノクローナル抗体製剤であるナタリズマブは、市販後に進行性多巣性白質脳症の発症が認められたことから、米国において販売を中止して、リスク管理のための方策を整えた上で販売を再開した [6-8]。市販後に長期投与した際に安全性のリスクが明らかになった例としては、選択的 Cyclooxygenase (COX)-2 阻害薬のロフェコキシブが大腸がん患者のポリープ再発予防効果を約 3 年間追跡した無作為化比較試験において、プラセボ群と比較して心血管イベントの相対リスクの増加が認められ、市場から回収された [9, 10]。

このように承認前の臨床試験から得られる情報の範囲を越えた医薬品の安全性リスクが市販後に初めて明らかになる可能性があるため、製薬企業は市販後に得られる医薬品の安全性情報の監視を行い、その情報に応じて医薬品のベネフィット (有効性) とリスク (安全性) のバランスを再検討し医薬品使用者へ情報のフィードバックを行い、患者の安全性リスクを低減する必要がある。近年、その活動をより加速するものとして、医薬品の市販後早期における医薬品安全性監視活動の計画の立案を支援することを目的として、医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH) E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画」が作成された [1]。ICH は、新規医薬品の開発、許認可プロセスを国際的に協調し効率化することを目的として、政府規制当局機関及び製薬企業により 1990 年に共同設置されており、現在までに医薬品開発に関する多くのガイドラインを作成している [11]。

市販後早期における医薬品安全性監視活動の計画の立案を支援することを目的として作成された ICH E2E ガイドラインには、製薬企業は医薬品の安全性に

関する検討課題を挙げて、それを基に医薬品安全性情報を監視すべきであると記載されている。医薬品の安全性に関する検討課題とは、「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」のことを表す。ICH E2E ガイドラインに基づき、医薬品の安全性に関する検討課題である、これら3つの医薬品リスク（「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」）の詳細を表1にまとめた [1]。

表 1. ICH E2E ガイドラインに記載されている医薬品の安全性に関する検討課題 (3つの医薬品リスク) [1]

医薬品リスク	対象	具体例
重要な特定されたリスク	医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの	<ul style="list-style-type: none"> ・非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用等 ・適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等 ・製造販売後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等
重要な潜在的リスク	医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの	<ul style="list-style-type: none"> ・非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象 ・臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象 ・当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等 ・当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象
重要な不足情報	医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なもの	<ul style="list-style-type: none"> ・治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要な情報

「重要な特定されたリスク」とは、医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものを表し、非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用等が該当する。

「重要な潜在的リスク」とは、医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものを表し、非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象や当該医薬品では認められていないが同種同効薬で認められている副作用等が該当する。

「重要な不足情報」とは、十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものを表し、治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要となる情報等が該当する。

この ICH E2E ガイドラインを踏まえて、US Food and Drug Administration (FDA) は 2005 年に企業向けガイダンス(「市販前リスク評価」(市販前ガイダンス)、 「医薬品安全性監視基準と薬剤疫学的評価」(医薬品安全性監視ガイダンス)) を発行している [12, 13]。一方、日本においては ICH E2E ガイドラインに示されている安全性検討事項及びそれを踏まえた医薬品安全性監視計画や医薬品の安全性リスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含む、医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan : RMP) を策定するための基本的な考え方を示した「医薬品リスク管理計画指針」が、2012 年に Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) から示されている [14]。

ICH E2E ガイドライン及び「医薬品リスク管理計画指針」に基づき、製薬企業は各医薬品に対して、表 1 に示した 3 つの医薬品リスクを市販前に検討して、医薬品安全性監視活動の計画の立案を行う必要がある。具体的には、特定された表 1 に示した 3 つの医薬品リスクに基づき、症例集積検討や自発報告を強化することなどが行われることとなる [1, 15, 16]。また、もし医薬品リスクがあると考えられる場合には、それぞれの医薬品リスクに対してリスク最小化計画を検討して、それらを基に医薬品リスク管理計画書を作成しなければならない [17, 18]。リスク最小化計画とは、医薬品の添付文書 (使用上の注意) への記載、患者向け医薬品ガイドやクスリのしおりの作成、重篤副作用疾患マニュアルの作成などが該当する [19-21]。

市販後における医薬品の副作用の発生を未然に、また最小限にとどめるためには、表 1 に示した 3 つの医薬品リスクを事前に幅広く検討及び予測して、それを基に医薬品安全性監視活動の計画の立案やリスク最小化活動を適切に規定して、それらを実施していくことが重要である。例えば、ある医薬品に対して重篤な副作用が特定されている場合には、医療関係者が医薬品の添付文書の注意喚起を遵守し、患者が医薬品の添付文書に規定されている通りに服用すると

いったりリスク最小化活動を行うことで、その副作用の発生を 3 割から 7 割程度防ぐことが可能との報告がある [22].

ここで表 1 に示した 3 つの医薬品リスク特定の際に用いる情報源に着目する。まず「重要な特定されたリスク」は、医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものを表す。これに関しては、非臨床試験や臨床試験で得られたデータを用いて、発現している副作用を調べることで検討が可能である [23, 24]. 実際にはこのリスクに該当する副作用は、医薬品の添付文書に記載されている副作用のことであり、その中でも重大な副作用である場合が多い [25]. つまり「重要な特定されたリスク」に関しては、非臨床試験や臨床試験までの情報 (医薬品の添付文書に記載されている情報) から十分に検討が可能であると言える。

一方、表 1 に示した 3 つの医薬品リスクの次のリスク項目である「重要な潜在的リスク」の検討に関しては、当該医薬品では認められていない、もしくは臨床試験のデータからは確認が不十分であるが、同種同効薬で認められている副作用や、当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが臨床データ等では確認されていない事象を表す [23]. つまり、該当医薬品の添付文書に全く記載のない副作用も該当し、医療従事者からの自発報告によって、医薬品の安全性リスク情報が更新されている現状である [26]. このリスクは非臨床試験や臨床試験のデータを用いて特定することが困難であり、また同種同効薬で認められている副作用は同種同効薬の添付文書を見ることで把握できる可能性があるが、前述した通り、治験は限られた状況下で実施されているため、添付文書から得られる情報だけでは、この「重要な潜在的リスク」の検討としては不十分である [25, 27].

表 1 に示した 3 つの医薬品リスクの最後のリスク項目である「重要な不足情報」の検討に関しても「重要な潜在的リスク」の検討と同様に、臨床試験のデータからは確認できない範囲の情報を意味しており、非臨床試験や臨床試験のデータから特定することが困難である [23].

以上のことから、非臨床試験や臨床試験の情報で特定が困難な「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」については、医薬品の添付文書に記載のない副作用が含まれる場合があるため、非臨床試験や臨床試験以外の情報源を用いて、事前に幅広くこれらのリスクを検討及び予測することで、それらを踏まえた医薬品安全性監視活動の計画の立案やリスク最小化活動の検討が可能となる [25]. このことは、市販後に該当医薬品の添付文書を越えた範囲の医薬品リスクに対して安全性情報の監視が行われることに繋がり、また必要に応じて安全性情報を更新していくことで、これまで以上により安全性に配慮して医薬品が使用されていくと考えられる。

そこで表 1 に挙げた「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討について考える。「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討においては、物理化学的性質データを用いてこれらのリスクをある程度推測することが

可能であると報告されているが、対象とする薬剤に制約がある点、及び副作用の原因が代謝薬物の場合を考慮できない点において限界がある [28].

また、これらのリスクの検討について、市販後の副作用自発報告データベースの利用も検討されている [29]. 市販後の副作用自発報告データベースは、PMDA が公開している Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) データベース、FDA が公開している FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), 及び Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC) が公開しているデータベースなどが挙げられる. JADER は PMDA に対して報告のあった副作用に関する情報を整理しているデータベースであり、FAERS は FDA に対して報告があった副作用情報に関するデータベースである. また JAPIC のデータベースだけ有償であるが、JADER と FAERS の両方を基にしたデータベースの利用が可能であるといった特徴がある. 副作用自発報告データベースの利用価値については、安全性情報監視での利用、すなわち同種同効薬の集積情報を利用して新たに上市する医薬品の市販後の使用実態や副作用報告状況の推測や、安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」を探索的に検討する際には有用な場合があると報告されている [30, 31]. しかし、これらの利用における統計学的方法論は端緒にすぎたばかりである.

従来行われてきた、市販後の副作用自発報告データベースを利用した研究としては、JADER を利用したシグナル検出の観点での医薬品と副作用間の評価方法の研究が挙げられる [32-40]. シグナル検出とは、対象医薬品と副作用において有意なリスク関係の潜在的可能性があるか否かの検討のことを表す. また、JADER は薬剤投薬日、及び有害事象発現日といった時間に関する情報を有することから、有害事象と時間の関連性に関する解析も実施されている [41, 42]. 一方で JAPIC の利用では薬剤間の相互作用の検討がされている [43-45]. FAERS の利用においては、薬剤間の関連性の検討、及び副作用情報に基づく創薬ターゲットの予測の研究が実施されている [46, 47].

しかし現在のところ、副作用自発報告データベースを「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の観点から検討した報告はほとんどない. また、シグナル検出の解析は市販後における副作用の自発報告の情報が十分に得られた後に実施されるといった制約があるが、市販前、及び市販後早期において副作用自発報告データベースに適用する他の統計手法は殆ど開発されていない.

近年、大規模データを効果的に活用するための統計手法として、機械学習が注目されている [48-56]. 機械学習とは機械にデータを学習させて、データに潜むパターンや特性を発見または予測する方法である [48-50]. 機械学習には大規模なデータから効率的に、ある関連ルール (モノとモノとの組み合わせのこと) を抽出するアソシエーション分析、膨大な情報の中からある条件に適合する情報を推薦するシステム (レコメンドシステム) の要素技術である協調フィルタリング手法などがある [51-56]. しかし、これらの機械学習の手法を市販後の副作用自発報告データベースに対して適用して、「重要な潜在的リスク」

や「重要な不足情報」を検討するアプローチは、現在のところ殆ど研究されていない。

これらの背景を踏まえて、本研究では PMDA が公開している副作用自発報告データベースである JADER を用いて「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討に有益な情報を導き出す統計的機械学習アプローチの検討を試みた。

第 1 章では、JADER に含まれる副作用間の関連性及び背景情報との関連性についてアソシエーション分析を用いて評価する方法を検討した。

第 2 章では、協調フィルタリングの手法を用い、副作用情報が類似している薬剤の副作用情報から、開発された薬剤で発現しやすいと考えられる副作用を予測する方法について検討した。

なお研究の対象とした医薬品は、市販された後に様々なコホート研究等が実施され、その安全性について多くの研究がなされている薬剤の 1 つであり、また最近、新医薬品の上市が多い医薬品として抗うつ薬を選択した [57-61]。その種類として、Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)、Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI) 及び Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA) を対象として取り上げた。

第 1 章 アソシエーション分析による副作用自発報告データベースの解析

第 1 節 背景

抗うつ薬は市販された後に使用実態やその安全性に関するコホート研究等が実施され、多くの研究や調査が行われている。例えば、上平 (2009) では、うつ病に罹患した高齢者に生じた自殺関連行動と抗うつ薬 SSRI との関連性について研究がされており、治療初期に慎重な観察及びケアが必要である旨が報告されている [57]。Jick and Jick (2004) でも同様に抗うつ薬服用と自殺行為の関連性について調査されており、服薬開始時期におけるリスク増加の可能性について報告されている [58]。また、Weeke et al. (2012) では抗うつ薬使用と院外心肺停止の関連性について研究がされており、SSRI と三環系抗うつ薬に対して院外心肺停止との間に相関関係があり、SNRI と NaSSA に対して院外心肺停止との相関関係が認められなかった旨が報告されている [59]。児童青年期における SSRI や SNRI の安全性に関する全国調査も実施されており、SSRI または SNRI の投与によって 483 名中 80 名 (17%) に何かしらの副作用が発現したこと、SSRI または SNRI の使用における自殺関連事象の出現については欧米同様に留意する必要があること、SSRI や SNRI の使用に多くの適応外使用が認められることから、各疾患に対する有効性や安全性のエビデンスの蓄積が望まれている旨の報告がなされている [60]。

このように抗うつ薬は安全性情報に関する懸念から、市販された後に多くの臨床研究や調査が実施されている。このことから、抗うつ薬は市販前に安全性情報に関して十分に検討を行っておくべき薬剤の 1 つであると考えられた。つまり抗うつ薬は、臨床試験の情報だけでなく、同種同効薬の市販後の安全性情報を用いて、表 1 に示した「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討を多角的に行い、それらを踏まえて医薬品安全性監視活動の計画立案やリスク最小化活動の検討することが有益な薬剤の 1 つであると考えた。そこで本研究では抗うつ薬に対して話を進める。また本章では、PMDA が管理する副作用自発報告データベースである JADER に安全性情報が多く蓄積されている抗うつ薬が同種同効薬として適切であると考え、同種同効薬として SSRI, SNRI, 及び NaSSA を対象とした。

JADER に格納されている同種同効薬の市販後の安全性情報を用いて「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討を行う際には、まず同種同効薬で市販後に発現している副作用の中で、何が注目すべき副作用なのかを調べるのが重要である。注目すべき副作用が何なのかを調べることは、同種同効薬と同種同効薬に対して報告されている副作用との間に、有意なリスク関係の可能性があるか否かを検討することで可能となる。これはシグナル検出と呼ばれており、JADER を利用したシグナル検出の観点での医薬品と副作用間の評価方法

の研究は多く実施されている [32-40]. つまり, 同種同効薬に対してシグナル検出のアプローチを適用することで, 同種同効薬の市販後におけるリスクと考えられる副作用の抽出が可能となる. この抽出された副作用を「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」に含めるべきかどうかを検討することが, JADER に格納されている同種同効薬の市販後の安全性情報を用いた「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討の第一歩である. しかし, このアプローチは個別の副作用しか「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討の対象にできない.

また, 実際の臨床現場では「うつ」といってもその範囲は広く, 疾患としてのうつ病や軽度の精神病, 神経症, ある種のパーソナリティ障害, 適応障害等も含まれると考えられ, 症状に応じて薬剤変更や他剤との併用も考えられることから [62, 63], 市販後に抗うつ薬によって発現する副作用は多種多様に渡ると考えられる. そのため, 副作用を単体で評価するだけではなく, 副作用を組み合わせて考えて, 「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」を評価することも意義があると考えた. 副作用の組み合わせとは, ある患者に対して, 副作用 X と副作用 Y が共に発現していることを意味している. 副作用 X と副作用 Y が共に発現することが医薬品の安全性リスクの観点で重要であるならば, 副作用を単体で評価するだけではなく, 副作用を組み合わせて考えて, これらを「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」に含めるべきか評価することには意義がある.

昨今, 大規模データを効果的に利用する統計手法として機械学習が注目されている [48-56]. 機械学習の中には大規模なデータから効率的に, ある関連ルール (組み合わせ) を満たすデータの組み合わせを抽出する方法として, アソシエーション分析がある [51-53]. アソシエーション分析は大規模データから, 関連性の強いモノの組み合わせを抽出できることから, スーパーマーケット等で購入者が何と何を組み合わせて購入しているのかの検討に用いられてきた歴史があり, 主にマーケティング分野で利用されてきた手法である. 最近では, 抽出した組み合わせを階層グラフ構造により可視化する手法の研究等が行われている [64-66]. 大規模副作用データベースである JADER に対して, アソシエーション分析を用いることで, 副作用の組み合わせを効率的に抽出することが可能になると考えた.

これらを踏まえて, 本章では大規模副作用データベースである JADER に含まれる抗うつ薬 SSRI, SNRI, 及び NaSSA に対して報告されている副作用情報にアソシエーション分析を用いることで, 副作用間の関連性を抽出して, 「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討に有益な情報を導き出す統計的機械学習アプローチを試みた.

加えて, うつ病患者数は男性に比べて女性で多いことが知られていることから [67, 68], 市販後に報告されている副作用が性別によって異なる可能性があり, つまり性別によって抗うつ薬に対する安全性のリスクが異なる可能性が考

えられた。JADER のデータセットには副作用の情報だけでなく、性別や年齢といった患者の背景情報も含まれていることから、これらの情報を利用することを考えた。具体的には、抗うつ薬 SSRI, SNRI, 及び NaSSA に対して報告されている副作用と年齢情報が性別によってどのように異なるのかについての検討もアソシエーション分析を用いることで可能になると考えた。そこで、アソシエーション分析を用いて、副作用と患者の背景情報の関連性を抽出することを通して、この観点からも「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討に有益な情報を導き出す統計的機械学習アプローチを試みた。

第2節 方法

第1項 データソース

JADER のデータセットは PMDA のホームページから入手した (<http://www.pmda.go.jp/>). 入手した JADER のデータセットは 4 テーブルから構成されており, Demo テーブル (性別, 年齢, 体重など), Drug テーブル (医薬品一般名, 医薬品の関与 (被疑薬, 併用薬) など), Reac テーブル (有害事象名, 転帰, 発現日など), Mh テーブル (原疾患名など) があつた. PMDA のホームページに基づき, JADER の 4 データセットそれぞれに含まれる変数や各データセット間の繋がり詳細を表 2 に示す.

2015 年 5 月更新時の JADER を使用した. この JADER には, 2004 年 4 月 1 日から 2015 年 1 月までに PMDA が製薬企業又は医療機関等から受付けた MedDRA 分類による副作用報告が含まれていた.

Drug テーブルに SSRI, SNRI, NaSSA を被疑薬として含む患者の Reac テーブルと Demo テーブルを用いた. 抗うつ薬の SSRI としてフルボキサミンマレイン酸塩, パロキセチン塩酸塩水和物, 塩酸セルトラリン, エスシタロプラムシユウ酸塩, SNRI としてミルナシプラン塩酸塩, デュロキセチン塩酸塩, 及び NaSSA としてミルタザピンを対象とした.

表 2. JADER の各データセットに含まれる変数と関係性

データセット名	変数 No.	変数の意味	他データセットとの繋がり
Demo テーブル	1	識別番号	本データセットが中心となるデータセットである。他データセットとは変数「識別番号」をキーとして結合される。 1人の患者につき1レコードである。
	2	報告回数	
	3	性別	
	4	年齢	
	5	体重	
	6	身長	
	7	報告年度・四半期	
	8	状況	
	9	報告の種類	
	10	報告者の資格	
Drug テーブル	1	識別番号	Demo テーブルとは変数「識別番号」をキーとして結合される。 1人の患者につき複数レコードである。
	2	報告回数	
	3	医薬品連番	
	4	医薬品の関与	
	5	医薬品（一般名）	
	6	医薬品（販売名）	
	7	経路	
	8	投与開始日	
	9	投与終了日	
	10	投与量	
	11	投与単位	
	12	分割投与回数	
	13	使用理由	
	14	医薬品の処置	
	15	再投与再発有無	
	16	リスク区分等	
Reac テーブル	1	識別番号	Demo テーブルとは変数「識別番号」をキーとして結合される。 1人の患者につき複数レコードである。
	2	報告回数	
	3	有害事象連番	
	4	有害事象	
	5	転帰	
	6	有害事象の発現日	
Mh テーブル	1	識別番号	Demo テーブルとは変数「識別番号」をキーとして結合される。 1人の患者につき複数レコードであるが、対応するレコードがない場合もある。
	2	報告回数	
	3	原疾患等連番	
	4	原疾患等	

第 2 項 アソシエーション分析

副作用間の関連性、及び背景情報と副作用間の関連性を評価するために、Apriori アルゴリズムに基づくアソシエーション分析を用いた [51-53, 69-71]. アソシエーション分析を行うと、X と Y の組み合わせが得られる。例えば副作用間の関連性を考える場合には、副作用 X と副作用 Y の組み合わせが得られる。X と Y の関連性 (組み合わせ) を評価する指標として、支持度、確信度、Lift、及び Conviction の 4 指標を用いた [72-75]. データにおいて、ある被験者に対して X がある場合に Yes、X がない場合に No とする。X と Y の情報について、データ内の全例数に対して図 1 のように分割表で表現することが可能である。

例えば副作用間の関連性を考える場合には、図 1 内の a は副作用 X と副作用 Y のいずれも発現したことが報告されている報告例数を表す。同様に、b は副作用 X の発現はあり、副作用 Y の発現が無かった報告例数を表し、c は副作用 X の発現は無く、副作用 Y の発現があった報告例数を表し、d は副作用 X も Y の発現も無かった報告例数を表す。

全体の報告例数を t とする。このとき、副作用 X と Y の組み合わせ (副作用 X が発現した場合に副作用 Y も発現すること) に対する支持度は a/t 、確信度は $a/(a+b)$ 、Lift は $\{a/(a+b)\}/\{(a+c)/t\}$ 、Conviction は $\{(b+d)/t\}/\{b/(a+b)\}$ でそれぞれ定義される [73]. この 4 指標が副作用 X と Y の組み合わせについて、その関連性の強弱を表す指標である。

		X	
		Yes	No
Y	Yes	a	c
	No	b	d

図 1. 副作用 X と副作用 Y の発現情報の整理

支持度と確信度は 0 以上 1 以下の値を取り、その値が高ければ高いほど、X と Y の間の関連性は強いと判断される指標である [73]. ただし、X の発現に関係なく、Y の発現が多い場合を考えると (図 2), 支持度は約 0.5 (=1000/2010) であり、確信度は約 1 (=1000/1005) となり、支持度、及び確信度は共に比較的大きな値となる。しかし図 2 において、X の有無によらず Y の有無は一定であるため、X と Y の間に関連性は無い。

		X	
		Yes	No
Y	Yes	1000	1000
	No	5	5

図 2. Lift と Conviction が必要となる場合

図 2 に示す通り，X と Y の関連性が無く，Y の発現が多いだけであるにも関わらず，支持度，及び確信度は共に大きな値を取る場合がある．そのため，支持度，及び確信度とは異なる指標が必要になる．それが Lift と Conviction である．図 2 の場合，Lift と Conviction は共に 1 になる．Lift と Conviction は 1 以上で，大きければ大きいほど関連性が強いと判断されるため [73]，図 2 の組み合わせの関連性はそこまで強くないと判断される．これらを踏まえて，本章ではアソシエーション分析の結果で得られる組み合わせを評価する指標として，支持度，確信度，Lift，及び Conviction の 4 指標を用いた．

なお，アソシエーション分析は X と Y が 1 つずつの場合を想定している分析手法ではなく，例えば「副作用 X と副作用 Y」と「副作用 W と副作用 Z」の関連性の評価も可能である．この場合，分割表を図 3 のように描くことができ，支持度，確信度，Lift，及び Conviction も上述の通り，計算が可能である．

		X と Y	
		Yes	No
W と Z	Yes	a	c
	No	b	d

図 3. 複数の副作用間の関連性の評価

本章ではアソシエーション分析を 2 つ行った．1 つ目は，抗うつ薬 SSRI，SNRI，NaSSA に対して報告されている副作用を JADER の Reac テーブルから抽出して，X，Y をそれぞれ副作用と考えて，副作用間の関連性を評価した (図 3 に示した複数副作用間の評価も含む)．組み合わせの総数を制御するために，関

値として、支持度 **0.001** を設定して、支持度が **0.001** を超える副作用の組み合わせを抽出した。閾値に関しては、対象とするデータセットに応じて解析実行者が設定する値であり [74]、明確な根拠はないものの、副作用の組み合わせの発現率として **0.1%** を担保する意図でこの値を設定した。

次に 2 つ目の解析として、JADER の Reac テーブルと Demo テーブルを用いて、性別と副作用、及び年齢区分との間の関連性を評価した。具体的には、Y を性別として、X には SSRI, SNRI, NaSSA に対して報告されている副作用情報、及び背景情報 (年齢区分) を用いたアソシエーション分析を実施して、性別と副作用、及び年齢区分の間の関連性を評価した。組み合わせの総数を制御するために、閾値として支持度 **0.002** を設定して、支持度が **0.002** を超える組み合わせを抽出した。これに対しても明確な根拠はないものの、組み合わせの数が膨大になるため、計算時間も考慮しつつ、発現率 **0.2%** を担保する意図でこの値を設定した。また、年齢区分とは表 2 の Demo テーブルの年齢のことを表し、20 歳代、30 歳代といった 10 歳刻みの値が JADER の Demo テーブルに格納されており、この値をアソシエーション分析に利用した。

アソシエーション分析にはソフトウェアとしてフリーのソフトである R version 3.1.2 の {arules} パッケージ内の arules library に備わっている apriori 関数を利用した [72, 75]。

第3節 結果

第1項 副作用間の関連性の解析

2015年5月更新時のPMDAが管理している副作用自発報告データベースであるJADERにおいて、副作用の報告例数(報告件数)はそれぞれ345715例(549508件)であった。1人の患者に対して複数回、副作用が報告されている場合があり、例えば患者がA、B、Cの3人に対して、それぞれ頭痛を2回、1回、3回発現している場合では、副作用(頭痛)の報告例数は3例であり、報告件数は6件となる。JADERに報告されている報告例数と報告件数の差分はこのため生じている。

SSRI、SNRI、及びNaSSAに対する副作用の報告例数(報告件数)はそれぞれ4377例(8462件)、935例(1417件)、686例(1084件)であった。SSRI、SNRI、及びNaSSAに対して報告されている副作用データに対して、アソシエーション分析をそれぞれ実施した。得られた副作用間の組み合わせに対する支持度、確信度、Lift、及びConvictionの値を表3から表5に示した。なお、支持度、確信度、Liftの降順で上位30位までの組み合わせを示している。Convictionの値でNAとなっている副作用の組み合わせがあるが、それは以下の図4のような場合であり、NAはConvictionの数式において分母がゼロになり、算出不可能であったことを示す。

		X	
		Yes	No
Y	Yes	1000	1000
	No	0	5

図4. ConvictionがNAとなる場合

SSRIに対して支持度の最も高い組み合わせはX=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Y=アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。支持度、確信度、Lift、Convictionはそれぞれ0.0059、0.93、135.5、13.9であった。また、SNRIに対して支持度の最も高い組み合わせはX=国際標準比増加、Y=薬物相互作用であった。支持度、確信度、Lift、Convictionはそれぞれ0.0064、1.00、71.9、NAであった。(ここで、血液の凝固因子に関する指標の

一つであるプロトロンビン時間の測定値は各試薬の感受性差や機種間による施設間差が大きいので、共通のものさしで比較できるようにした世界保健機関 (World Health Organization : WHO) が推奨している表現方法が国際標準比である [76]. 被験者から採取した血液について、凝固するまでの時間が増加したことが国際標準比増加である。)最後に、NaSSA に対して支持度の最も高い組み合わせは X=不安, Y=易刺激性であった. 支持度, 確信度, Lift, Conviction はそれぞれ 0.0058, 0.80, 49.9, 4.9 であった.

表 3 から表 5 の結果から、支持度は小さい値、確信度は 1 に近い値であり、Lift と Conviction はそれぞれ算出できない場合を除き、1 を超えていた.

表 3. SSRI に対して報告された副作用の組み合わせ (支持度, 確信度, Lift の降順で上位 30 位までの結果)

X	Y	支持度	確信度	Lift	Conviction
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0059	0.93	135.5	13.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0059	0.87	135.5	7.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0032	1.00	145.9	NA
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0032	0.88	136.8	7.9
血中乳酸脱水素酵素増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0021	0.82	119.4	5.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 肝機能異常	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0016	1.00	156.4	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 肝機能異常	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0016	1.00	145.9	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 血中乳酸脱水素酵素増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0016	1.00	145.9	NA
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 血中乳酸脱水素酵素増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0016	0.88	127.7	7.9
頭痛, 浮動性めまい	悪心	0.0016	0.88	38.3	7.8
不眠症, 浮動性めまい	悪心	0.0016	0.88	38.3	7.8
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 肝機	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0014	1.00	156.4	NA

能異常					
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 肝機能異常	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0014	1.00	145.9	NA
自殺念慮, 不安	易刺激性	0.0014	1.00	46.6	NA
浮動性めまい, 薬剤離脱症候群	悪心	0.0014	1.00	43.8	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 肝機能異常	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0014	0.86	170.6	7.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 肝機能異常	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0014	0.86	170.6	7.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 肝機能異常	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0014	0.86	170.6	7.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 肝機能異常	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0014	0.86	134.0	7.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 肝機能異常	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0014	0.86	125.1	7.0
血中アルカリホスファターゼ増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0011	1.00	199.0	NA
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 食欲減退	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0011	1.00	156.4	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 食欲減退	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0011	1.00	145.9	NA
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 血中乳酸脱水素酵素増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0011	1.00	145.9	NA

口腔咽頭痛	発熱	0.0011	1.00	82.6	NA
激越，振戦	不安	0.0011	1.00	59.2	NA
反射亢進	易刺激性	0.0011	1.00	46.6	NA
悪心，頭痛，不眠症	浮動性めまい	0.0011	1.00	45.1	NA
食欲減退，不眠症	不安	0.0011	0.83	49.3	5.9
妄想症	幻覚	0.0011	0.83	47.4	5.9

表 4. SNRI に対して報告された副作用の組み合わせ (支持度, 確信度, Lift の降順で上位 30 位までの結果)

X	Y	支持度	確信度	Lift	Conviction
国際標準比増加	薬物相互作用	0.0064	1.00	71.9	NA
易刺激性	不安	0.0064	0.86	114.5	6.9
不安	易刺激性	0.0064	0.86	114.5	6.9
心肺停止	肺水腫	0.0032	1.00	311.7	NA
肺水腫	心肺停止	0.0032	1.00	311.7	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0032	1.00	233.8	NA
ジスキネジア, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	歩行不能	0.0021	1.00	467.5	NA
ジストニア, 肩甲骨骨折, 肋骨骨折	体重減少	0.0021	1.00	467.5	NA
ジストニア, 肩甲骨骨折	体重減少	0.0021	1.00	467.5	NA
ジストニア, 体重減少, 肋骨骨折	肩甲骨骨折	0.0021	1.00	467.5	NA
ジストニア, 体重減少	肩甲骨骨折	0.0021	1.00	467.5	NA
ジストニア, 肋骨骨折	肩甲骨骨折	0.0021	1.00	467.5	NA
ジストニア, 肋骨骨折	体重減少	0.0021	1.00	467.5	NA
ストレス心筋症, セロトニン症候群	心室細動	0.0021	1.00	467.5	NA
肩甲骨骨折, 肋骨骨折	体重減少	0.0021	1.00	467.5	NA
肩甲骨骨折	体重減少	0.0021	1.00	467.5	NA
体重減少, 肋骨骨折	肩甲骨骨折	0.0021	1.00	467.5	NA
体重減少	肩甲骨骨折	0.0021	1.00	467.5	NA
ジストニア, 肩甲骨骨折, 体重減少	肋骨骨折	0.0021	1.00	311.7	NA
ジストニア, 肩甲骨骨	肋骨骨折	0.0021	1.00	311.7	NA

折					
ジストニア, 体重減少	肋骨骨折	0.0021	1.00	311.7	NA
セロトニン症候群, 心室細動	ストレス心筋症	0.0021	1.00	311.7	NA
易刺激性, 不安, 浮動性めまい	動悸	0.0021	1.00	311.7	NA
易刺激性, 浮動性めまい	動悸	0.0021	1.00	311.7	NA
企図的過量投与, 心肺停止	肺水腫	0.0021	1.00	311.7	NA
企図的過量投与, 肺水腫	心肺停止	0.0021	1.00	311.7	NA
肩甲骨骨折, 体重減少	肋骨骨折	0.0021	1.00	311.7	NA
肩甲骨骨折	肋骨骨折	0.0021	1.00	311.7	NA
心室細動	ストレス心筋症	0.0021	1.00	311.7	NA
体重減少	肋骨骨折	0.0021	1.00	311.7	NA
乳腺炎	高プロラクチン血症	0.0021	1.00	311.7	NA
不安, 浮動性めまい	動悸	0.0021	1.00	311.7	NA

表 5. NaSSA に対して報告された副作用の組み合わせ (支持度, 確信度, Lift の降順で上位 30 位までの結果)

X	Y	支持度	確信度	Lift	Conviction
不安	易刺激性	0.0058	0.80	49.9	4.9
多臓器不全	無顆粒球症	0.0044	1.00	98.0	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA
ジストニア, 肩甲骨骨折, 体重減少	肋骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
ジストニア, 肩甲骨骨折	肋骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
ジストニア, 体重減少, 肋骨骨折	肩甲骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
ジストニア, 体重減少	肩甲骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
ジストニア, 体重減少	肋骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
ジストニア, 肋骨骨折	肩甲骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランス	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA

フェラーゼ増加					
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0029	1.00	343.0	NA
顔面痙攣, 振戦	構語障害	0.0029	1.00	343.0	NA
顔面痙攣	構語障害	0.0029	1.00	343.0	NA
血圧低下, 呼吸困難	心拍数増加	0.0029	1.00	343.0	NA
肩甲骨骨折, 体重減少	肋骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
肩甲骨骨折	肋骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
構語障害, 振戦	顔面痙攣	0.0029	1.00	343.0	NA
構語障害	顔面痙攣	0.0029	1.00	343.0	NA
体重減少, 肋骨骨折	肩甲骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
肋骨骨折	肩甲骨骨折	0.0029	1.00	343.0	NA
ジストニア, 肩甲骨骨折, 肋骨骨折	体重減少	0.0029	1.00	228.7	NA
ジストニア, 肩甲骨骨折	体重減少	0.0029	1.00	228.7	NA
ジストニア, 肋骨骨折	体重減少	0.0029	1.00	228.7	NA
肩甲骨骨折, 肋骨骨折	体重減少	0.0029	1.00	228.7	NA
肩甲骨骨折	体重減少	0.0029	1.00	228.7	NA
甲状腺機能低下症	ミオパチー	0.0029	1.00	228.7	NA
肋骨骨折	体重減少	0.0029	1.00	228.7	NA

第 2 項 副作用と背景の関連性の解析

2015 年 5 月更新時の JADER において、SSRI、SNRI、及び NaSSA に対して、表 2 に示した Demo テーブルの性別が「女性」であった副作用の報告例数 (報告件数) はそれぞれ 2562 例 (4946 件)、509 例 (765 件)、392 例 (618 件) であった。また、Demo テーブルの性別が「男性」の場合、SSRI、SNRI、及び NaSSA に対する副作用の報告例数 (報告件数) はそれぞれ 1678 例 (3206 件)、418 例 (642 件)、286 例 (452 件) であった。X を SSRI、SNRI、及び NaSSA に対する副作用情報、または背景情報 (年齢区分)、Y を性別としてアソシエーション分析を実施した。

アソシエーション分析の結果として挙がってきた副作用、背景情報 (年齢区分) と性別 (男性、女性) の組み合わせと、その各組み合わせに対する支持度、確信度、Lift、Conviction の値を、SSRI、SNRI、及び NaSSA ごとに表 6 から表 8 にそれぞれ示した。表 6 から表 8 には SSRI、SNRI、及び NaSSA に対して、支持度、確信度、Lift の降順で上位 15 位までの副作用、背景情報 (年齢区分) と性別 (男性、女性) の組み合わせの結果を示している。なお、前述した通り、支持度が 0.002 以上の組み合わせを抽出しており、上位 15 位までの組み合わせが得られなかった場合には、得られた順位までの組み合わせの結果を示している。

女性を Y としたもとで、SSRI に対して、支持度の最も高い組み合わせは X=20 歳代、自殺企図であった。支持度、確信度、Lift、Conviction はそれぞれ 0.0119、0.81、1.4、2.2 であった。一方、男性を Y としたもとでは、X=30 歳代、悪性症候群が得られ、支持度、確信度、Lift、Conviction はそれぞれ 0.0046、0.91、2.4、6.8 であった。

次に、SNRI に対して女性で支持度の最も高い組み合わせは X=80 歳代、抗利尿ホルモン不適合分泌であり、支持度、確信度、Lift、Conviction はそれぞれ 0.0214、0.87、1.6、3.5 であった。一方、男性を Y としたもとでは、X=間質性肺疾患であり、支持度、確信度、Lift、Conviction はそれぞれ 0.0096、0.90、2.0、5.5 であった。

最後に、NaSSA に対して女性で支持度の最も高い組み合わせは X=自殺念慮であり、支持度、確信度、Lift、Conviction はそれぞれ 0.0350、0.89、1.6、3.9 であった。一方、男性を Y としたもとでは、X=横紋筋融解症であり、支持度、確信度、Lift、Conviction はそれぞれ 0.0175、0.80、1.9、2.9 であった。

JADER に報告されている副作用の報告例数 (報告件数) は SSRI、SNRI、及び NaSSA の全てに共通して、男性に比べて女性の方が多い傾向であった。この傾向は、表 6 から表 8 の支持度に対してもあてはまり、SSRI、SNRI、及び NaSSA に共通して、支持度は男性に比べて女性の方で高い値を取っていた。つまり、全体としての報告例数だけでなく、副作用の組み合わせとしての報告例数も

SSRI, SNRI, 及び NaSSA の全てに共通して, 男性に比べて女性の方で高いことが確認できた.

また, 表 3 から表 5 の結果と同様に, 支持度は全て小さい値であり, 確信度は 1 に近い値を取り, Lift と Conviction はそれぞれ算出できない場合を除き, 1 を超えていた.

表 6. SSRI に対して報告された副作用と背景因子間の組み合わせ (支持度, 確信度, Lift の降順で性別ごとに上位 15 位までで得られた結果)

X	Y	支持度	確信度	Lift	Conviction
20 歳代, 自殺企図	女性	0.0119	0.81	1.4	2.2
70 歳代, セロトニン症候群		0.0087	0.83	1.4	2.4
自傷行動		0.0059	0.81	1.4	2.2
白血球数減少		0.0048	0.84	1.4	2.6
多形紅斑		0.0041	0.90	1.5	4.1
汎血球減少症		0.0041	0.82	1.4	2.3
薬物相互作用		0.0041	0.82	1.4	2.3
血圧上昇		0.0039	0.89	1.5	3.9
20 歳代, スティーブンス・ジョンソン症候群		0.0034	1.00	1.7	NA
筋力低下		0.0032	0.93	1.6	6.2
20 歳代, 自傷行動		0.0032	0.82	1.4	2.3
流産		0.0030	1.00	1.7	NA
20 歳代, 過量投与		0.0030	0.93	1.6	5.8
認知症		0.0030	0.93	1.6	5.8
皮下出血		0.0030	0.87	1.5	3.1
30 歳代, 悪性症候群	男性	0.0046	0.91	2.4	6.8
40 歳代, 攻撃性		0.0027	1.00	2.6	NA
呼吸障害		0.0023	0.83	2.2	3.7
50 歳代, パーキンソニズム		0.0021	0.82	2.1	3.4

表 7. SNRI に対して報告された副作用と背景因子間の組み合わせ (支持度, 確信度, Lift の降順で性別ごとに上位 15 位までで得られた結果)

X	Y	支持度	確信度	Lift	Conviction
80 歳代, 抗利尿ホルモン不適合分泌	女性	0.0214	0.87	1.6	3.5
20 歳代, 薬疹		0.0107	1.00	1.8	NA
60 歳代, 抗利尿ホルモン不適合分泌		0.0107	0.91	1.7	5.0
70 歳代, 悪性症候群		0.0086	0.80	1.5	2.3
70 歳代, 低ナトリウム血症		0.0086	0.80	1.5	2.3
20 歳代, 自殺念慮		0.0075	1.00	1.8	NA
30 歳代, 多形紅斑		0.0075	1.00	1.8	NA
食欲減退		0.0064	0.86	1.6	3.2
低カリウム血症		0.0064	0.86	1.6	3.2
30 歳代, 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応		0.0053	1.00	1.8	NA
60 歳代, 各種物質毒性		0.0053	1.00	1.8	NA
80 歳代, 譫妄		0.0053	1.00	1.8	NA
アカシジア		0.0053	1.00	1.8	NA
70 歳代, 横紋筋融解症		0.0053	0.83	1.5	2.7
80 歳代, 低ナトリウム血症		0.0053	0.83	1.5	2.7
パーキンソニズム		0.0053	0.83	1.5	2.7
国際標準比増加, 薬物相互作用		0.0053	0.83	1.5	2.7
国際標準比増加		0.0053	0.83	1.5	2.7
中毒性皮疹		0.0053	0.83	1.5	2.7
30 歳代, 悪性症候群		男性	0.0046	0.91	2.4
間質性肺疾患	0.0096		0.90	2.0	5.5
劇症肝炎	0.0096		0.90	2.0	5.5
30 歳代, 悪性症候群	0.0086		1.00	2.2	NA
40 歳代, 肺塞栓症	0.0075		1.00	2.2	NA

60 歳代, 間質性肺疾患	0.0075	1.00	2.2	NA
肺塞栓症	0.0075	1.00	2.2	NA
10 歳代, 悪性症候群	0.0064	1.00	2.2	NA
遅発性ジスキネジア	0.0064	1.00	2.2	NA
50 歳代, 劇症肝炎	0.0064	0.86	1.9	3.9
60 歳代, 尿閉	0.0053	0.83	1.9	3.3
倦怠感	0.0053	0.83	1.9	3.3
10 歳代, 悪性症候群, 多形紅斑	0.0043	1.00	2.2	NA
10 歳代, 多形紅斑	0.0043	1.00	2.2	NA
20 歳代, 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0.0043	1.00	2.2	NA
20 歳代, 自殺既遂	0.0043	1.00	2.2	NA
20 歳代, 痙攣発作	0.0043	1.00	2.2	NA
悪性症候群, 多形紅斑	0.0043	1.00	2.2	NA
腎障害	0.0043	1.00	2.2	NA

表 8. NaSSA に対して報告された副作用と背景因子間の組み合わせ (支持度, 確信度, Lift の降順で性別ごとに上位 15 位までで得られた結果)

X	Y	支持度	確信度	Lift	Conviction
自殺念慮	女性	0.0350	0.89	1.6	3.9
アカシジア		0.0190	0.81	1.4	2.3
抗利尿ホルモン不適合分泌		0.0146	0.83	1.5	2.6
転倒		0.0131	0.82	1.4	2.4
50 歳代, 自殺念慮		0.0117	1.00	1.8	NA
顔面浮腫		0.0117	0.80	1.4	2.1
体重増加		0.0117	0.80	1.4	2.1
企図的過量投与, 不明		0.0102	1.00	1.8	NA
自殺念慮, 不明		0.0102	1.00	1.8	NA
ジスキネジア		0.0087	1.00	1.8	NA
40 歳代, 体重増加		0.0073	1.00	1.8	NA
60 歳代, うつ病		0.0073	1.00	1.8	NA
60 歳代, 痙攣発作		0.0073	0.83	1.5	2.6
意識レベルの低下		0.0073	0.83	1.5	2.6
70 歳代, 意識レベルの低下		0.0058	1.00	1.8	NA
70 歳代, 幻視		0.0058	1.00	1.8	NA
スティーブンス・ジョンソン症候群		0.0058	1.00	1.8	NA
衝動行為		0.0058	1.00	1.8	NA
心不全		0.0058	1.00	1.8	NA
薬剤離脱症候群		0.0058	1.00	1.8	NA
横紋筋融解症	男性	0.0175	0.80	1.9	2.9
30 歳代, 横紋筋融解症		0.0087	0.86	2.1	4.1
ジストニア		0.0073	1.00	2.4	NA
50 歳代, 自殺既遂		0.0073	0.83	2.0	3.5
血中トリグリセリド増加		0.0058	1.00	2.4	NA

食欲亢進	0.0058	1.00	2.4	NA
低ナトリウム血症	0.0058	1.00	2.4	NA
30 歳代, セロトニン症候群	0.0058	0.80	1.9	2.9
60 歳代, 躁病	0.0058	0.80	1.9	2.9
70 歳代, セロトニン症候群	0.0058	0.80	1.9	2.9
不安	0.0058	0.80	1.9	2.9
10 歳未満, 易刺激性	0.0044	1.00	2.4	NA
30 歳代, ジストニア	0.0044	1.00	2.4	NA
30 歳代, 血中トリグリセリド増加	0.0044	1.00	2.4	NA
30 歳代, 倦怠感	0.0044	1.00	2.4	NA
40 歳代, 幻視	0.0044	1.00	2.4	NA
60 歳代, 多臓器不全, 無顆粒球症	0.0044	1.00	2.4	NA
60 歳代, 多臓器不全	0.0044	1.00	2.4	NA
感覚鈍麻	0.0044	1.00	2.4	NA
自殺企図, 自殺既遂	0.0044	1.00	2.4	NA
多臓器不全, 無顆粒球症	0.0044	1.00	2.4	NA
多臓器不全	0.0044	1.00	2.4	NA
薬物性肝障害	0.0044	1.00	2.4	NA

第4節 考察

抗うつ薬 SSRI, SNRI, 及び NaSSA に対して, 副作用間の関連性, 及び副作用と背景の関連性を調べるためにアソシエーション分析を適用した結果, 支持度が全体的に非常に低い値を取っていた. そのため, 表 3 から表 8 に挙がってきた組み合わせの発現割合 (JADER データセットにおける各副作用の組み合わせの報告割合) は低いと考えられた. ただし, 0 以上 1 以下の値を取り, 値が高ければ高いほど, X と Y の間の関連性は強いと判断される値である確信度は, 1 に近い値を取る組み合わせが多かった. また, 1 以上であれば関連性が強いと判断される Lift と Conviction は, 算出できない場合を除き, 全て 1 を超えていた. これらのことから, 表 3 から表 8 で得られた組み合わせについて, 発現割合は非常に低いものの, その組み合わせの関連性は強いと考えられた.

X と Y を副作用で考えた場合, 組み合わせとして挙がってきた副作用は, 抗うつ薬の副作用として既知の副作用が多かった [77-79]. ただし, 表 3 から表 5 で SSRI, SNRI, 及び NaSSA ごとに挙がってくる副作用の組み合わせは異なっており, SSRI, SNRI, 及び NaSSA 特有の副作用の組み合わせが報告されていると考えられた. 例えば SSRI ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加といった臨床検査値に関する副作用の組み合わせが多く発現しており, 一方で SNRI では不安や易刺激性といった精神症状に関する副作用の組み合わせや, 重篤な副作用と考えられる心肺停止と肺水腫の組み合わせが報告されていた.

このように JADER を用いて, 同種同効薬の各薬剤タイプで, 市販後に起こり得る副作用の組み合わせを把握することは, 緒論で述べた「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の幅の広い検討に繋がると考えられる. なぜなら「重要な潜在的リスク」には当該医薬品では認められていないが同種同効薬で認められている副作用や, 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが臨床データ等では確認されていない副作用が該当するため, 特にこの検討には有益な情報であると考えられる.

つまり, 抗うつ薬の薬理作用メカニズムや臨床試験の情報から市販後に発現すると明らかに予測できる副作用もあるが, 実際の臨床現場で多く報告されている副作用 (JADER に報告されている副作用) を基にして, どのような副作用の組み合わせが市販後に多く起こり得る可能性があるのかを把握したうえで, 何が「重要な潜在的リスク」に該当するのか検討することは, これまででない「重要な潜在的リスク」の検討に有益な情報を導き出す統計的機械学習アプローチである. 「重要な不足情報」に関しても同様のことがあてはまる.

具体的には, 例えば抗うつ薬 NaSSA であるリフレックス錠の添付文書には, リフレックス錠の重大な副作用として, ①不安, 焦燥, 興奮, 錯乱, 発汗, 下痢, 発熱, 高血圧, 固縮, 頻脈, ミオクローヌス, 自律神経不安定等のセロト

ニン症候群 (頻度不明), ②無顆粒球症, 好中球減少症 (頻度不明), ③痙攣 (頻度不明), ④アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, アラニントランスアミナーゼの上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸 (頻度不明) 等が記載されているものの [80], その市販後におけるリスクの度合い (どの程度発現するのか, どの組み合わせが多く発現するのか) に関しては不明である. 薬理作用や臨床試験の情報から想定される副作用を基にして, 「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」を考えることだけでなく, 表 3 から表 5 のように市販後にどの程度, どのような組み合わせで副作用が発現するのかを JADER を用いて把握することはこれまでにない「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」を考えたアプローチであり, 意義があると考えられた. 実際に表 5 の結果からは, NaSSA に対して市販後には③, ④に該当する副作用の組み合わせが多く報告されていると考えられた.

次に, Y を性別として考えた場合 (表 6 から表 8) では, 男性に比べて, 女性における組み合わせの支持度の値が, 抗うつ薬 SSRI, SNRI, 及び NaSSA のいずれに対しても高かった. うつ病患者数は男性に比べて女性で多いことが知られているが [67, 68], 患者数だけでなく, 報告されてくる副作用の組み合わせの発現割合も男性に比べて女性に対して高いことが分かった. 副作用間の組み合わせと同様に, 性別によっても, 関連する副作用や年齢情報が異なることから, 性別によって異なる「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討が必要であり, 場合によっては性別ごとの「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討が必要であると考えられた.

表 3 から表 8 までの結果から, JADER に対して, 機械学習手法であるアソシエーション分析を適用するアプローチは, シグナル検出のような 1 つの副作用にだけ注目してきた従来までのアプローチと異なり, 頻度だけでは把握できないような市販後における同種同効薬の副作用間の組み合わせ, 及び副作用と背景の組み合わせを把握することが可能となり, 「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討に有益な情報を抽出できると考えられた. このことは, これまで以上に幅広い情報を基にして「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討が可能となると考えられた. アソシエーション分析の結果を基にして, 「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討, さらにその後の医薬品安全性情報の監視が行われるため, 本アプローチを適用することでこれまで以上に幅広い安全性情報に配慮した医薬品安全性の監視が行われていくと考えられる.

ただし, 本アプローチには制約がある. JADER は 2012 年 4 月に PMDA から公開された以降, 月に 1 度更新されている副作用自発報告データベースであり [34], 薬剤によっては副作用の報告例数が少ない場合がある. このため, アソシエーション分析を行った結果として挙がってくる各組み合わせに該当する例数も少なくなる. そのため, 将来的に副作用情報が増えてくるに応じて, アソシエーション分析の結果が変わる可能性がある. 市販後の副作用情報が多ければ多いほど, 市販後の状況をより正確に表すと考えられるため, アソシエーシ

ョン分析の結果を解釈する際には市販されてどの程度経過した薬剤なのかを踏まえて解釈すべきである。このようにアソシエーション分析を実行する時期によって、解析結果が変わる可能性がある点には注意が必要である。

また、JADER は副作用の自発報告データベースという特性上、自発報告されてくる副作用に対する報告バイアスを除くことは困難である [81]。そのため、本解析結果の評価に際しては何らかのバイアスがかかっている可能性を考慮すべきである。加えて、本章で行った解析では JADER に含まれる薬剤情報の中で薬剤名のみを用いており、処方量といった薬剤情報は用いていない。JADER に含まれている処方量といった詳細な薬剤情報も踏まえることで、薬剤の副作用に関する安全性情報はより詳細に考察できるだろう。このように、JADER を用いたアソシエーション分析の結果には、何らかのバイアスがかかっている可能性を考慮すべきである。

第2章 協調フィルタリングによる副作用自発報告データベースの解析

第1節 背景

前章で述べた通り、抗うつ薬は安全性情報に関する懸念から、市販された後に使用実態やその安全性に関する多くの研究や調査が行われており [57-60]、抗うつ薬は市販前に安全性情報に関して十分に検討を行っておくべき薬剤の1つであると考えられた。

前章では JADER に含まれる抗うつ薬 SSRI, SNRI, 及び NaSSA に対して報告されている副作用情報に機械学習手法であるアソシエーション分析を用いることで、副作用間の関連性を抽出して、「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討に有益な情報を導き出した。

機械学習の手法には他にも、膨大な情報の中からある条件に適合する情報を推薦するシステム (レコメンドシステム) の要素技術である協調フィルタリング手法などがある [55, 56]。協調フィルタリングは、マーケティングの分野で主に用いられており、ある顧客 A と類似した購入履歴を持つ別の顧客 B を見つけ出し、その顧客 B が購入しているものを顧客 A に推薦するアプローチであるが [55]、市販後副作用データベースに対して適用した報告はなされていない。そこでこの手法を JADER に適用することで、副作用情報が類似している薬剤を見つけ出し、その薬剤の副作用情報から、該当薬剤で発現しやすいと考えられる副作用を予測できると考えられた。挙がってくる副作用は「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討に有益な情報であると考えられた。

そこで本章では、JADER に協調フィルタリングの手法を用い、副作用情報が類似している薬剤の副作用情報から、開発された薬剤で発現しやすいと考えられる副作用を予測する方法について検討した。本章では抗うつ薬の1つである SNRI を取り上げて発現すると考えられる副作用を予測した。

第 2 節 方法

第 1 項 データソース

前章に記載した通り，JADER のデータセットは PMDA のホームページから入手した (<http://www.pmda.go.jp/>)。Demo テーブル (性別，年齢，体重など)，Drug テーブル (医薬品一般名，医薬品の関与 (被疑薬，併用薬) など)，Reac テーブル (有害事象名，転帰，発現日など)，Mh テーブル (原疾患名など) の計 4 テーブルがあった。JADER の各データセットに含まれる変数や各データセット間の繋がりの詳細を表 2 に示した。

本章の検討では 2016 年 9 月更新時の JADER を使用した。Reac テーブルと Drug テーブルを用いた。抗うつ薬の SNRI としてミルナシプラン塩酸塩，デュロキセチン塩酸塩を対象とした。この JADER には，2004 年 4 月 1 日から 2016 年 5 月までに PMDA が製薬企業又は医療機関等から受付けた MedDRA 分類による副作用報告が含まれていた。

第 2 項 副作用の予測

まず、SNRI と副作用情報が類似している薬剤を見つけることを考える。副作用情報に関する薬剤間の類似性評価を行うため、表 2 に示す Drug テーブルに SNRI を被疑薬として含む患者が発現した副作用情報と、その他の各薬剤で発現した副作用情報を用いて、SNRI と各薬剤間の副作用発現に対する Jaccard 係数を算出した [82-85]。Reac テーブルを用いて算出したが、副作用発現数の少ないノイズの情報を除くために、Drug テーブルで被疑薬と報告されており、300 例以上で報告のあった薬剤とその薬剤で報告されている副作用のみを対象として Jaccard 係数を算出した。ただし 300 例の設定根拠はなく、計算システムの都合上、処理が可能な数として 300 例と設定した。薬剤 X (SNRI) と薬剤 Y (その他の各薬剤) で共通して発現している副作用の事象数を a、薬剤 X だけで発現している事象数を b、薬剤 Y だけで発現している事象数を c、薬剤 X と薬剤 Y で共に発現していない事象数 (薬剤 X と薬剤 Y 以外で発現している事象数) を d とする。このとき、薬剤 X と薬剤 Y について、図 5 のように分割表で表現することが可能である。Jaccard 係数は $a/(a+b+c)$ で定義される [82]。

		X	
		Yes	No
Y	Yes	a	c
	No	b	d

図 5. 薬剤 X と薬剤 Y で報告されている副作用情報の整理

Jaccard 係数を算出することで、薬剤 X (SNRI) と薬剤 Y (その他の各薬剤) 間の副作用情報の類似性評価が可能になる。Jaccard 係数の値が 1 に近ければ近いほど、SNRI とその他薬剤間の副作用情報が類似していることを意味しており、0.1 以上で関連があり、0.2 以上で強い関係があると解釈される傾向がある [84]。

薬剤 X (SNRI) と薬剤 Y (その他の各薬剤) 間の Jaccard 係数算出後、Reac テーブルに含まれる各副作用に対して、薬剤 X (SNRI) での発現に関する予測値を算出した [55]。表 9 を用いて予測値の求め方を述べる。各副作用 AE_X に対して、薬剤 X とその他薬剤 Drug_A, Drug_B,...における Jaccard 係数の累積和を求める (表 9 内の SUM 行が該当する)。また、その他各薬剤 Drug_A, Drug_B,...で発現していた事象をカウントする (表 9 内の NUM 行が該当する)。SUM を NUM で割った値を、薬剤 X (SNRI) での各副作用の発現に関する予測値とした (表 9 内の SUM/NUM 行が該当する) [55]。予測値の高い副作用が薬剤 X (SNRI) での発現

が予測される副作用になる。なお、AE_X は 300 件以上報告されている事象を対象にした。ただし 300 件の設定根拠はなく、計算システムの都合上、処理が可能な数として 300 件と設定した。解析は SAS version 9.2 を用いて実施した。

表 9. 薬剤 X (SNRI) での副作用発現に関する予測値の算出

	Adverse drug reaction				
Drug (Y)	AE_1	AE_2	...	AE_X	...
Drug_A	0.XXX	0	:	0.XXX	:
Drug_B	0.XXX	0.XXX	:	0.XXX	:
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
SUM	SUM_AE1	SUM_AE2	:	SUM_AEX	:
NUM	NUM_AE1	NUM_AE2	:	NUM_AEX	:
SUM/NUM	SUM_AE1/ NUM_AE1	SUM_AE2/ NUM_AE2	:	SUM_AEX/ NUM_AEX	:

第3節 結果

2016年9月更新時のJADERにおいて、有害事象の報告例数(報告件数)は412455例(653249件)であった。SNRIを除き、Drugテーブルで被疑薬と報告されており、300例以上で報告のあった薬剤は計456剤であった。SNRIと456薬剤間の副作用情報の類似性を表すJaccard係数の算出結果を表10に示した。Jaccard係数の降順に、上位15位に絞って表示した。Jaccard係数は0.3から0.4程度であった。SNRIとは異なるタイプの抗うつ薬(NaSSA, SSRIなど)や統合失調症、不眠症、神経症に対する薬剤でJaccard係数が高い結果が得られた。

次に、薬剤X(SNRI)と薬剤Y(その他の各薬剤)間のJaccard係数算出後、Reacテーブルに含まれる各副作用に対して、薬剤X(SNRI)での発現に関する予測値を表9の通り算出した。なお、上記の456薬剤に対して300件以上で報告されている事象数は460事象であった。460の副作用に対する予測値の算出結果を表11に示した。予測値の降順に、上位15位に絞って表示した。予測値は0.25から0.3の値を取っていた。上位15位の副作用の中には新生児薬物離脱症候群、遅発性ジスキネジア、及びセロトニン症候群といった重篤と考えられる副作用やSNRIとは異なるタイプの抗うつ薬における既知の副作用が多く含まれていた。

表 10. SNRI とその他薬剤間の Jaccard 係数 (上位 15 位)

薬剤名	Jaccard 係数
ミルタザピン	0.3866
フルボキサミンマレイン酸塩	0.3816
ゾルピデム酒石酸塩	0.3579
スルピリド	0.3578
クエチアピンプマル酸塩	0.3511
オランザピン	0.3511
フルニトラゼパム	0.3497
エチゾラム	0.3451
プロチゾラム	0.3434
塩酸セルトラリン	0.3384
炭酸リチウム	0.3361
アリピプラゾール	0.3350
アモキサピン	0.3315
クロナゼパム	0.3296
ドネペジル塩酸塩	0.3250

表 11. SNRI での副作用発現に関する予測値 (上位 15 位)

副作用名	予測値
新生児薬物離脱症候群	0.2893
遅発性ジスキネジア	0.2884
セロトニン症候群	0.2738
水中毒	0.2725
薬物依存	0.2718
離脱症候群	0.2680
ジストニア	0.2671
企図的過量投与	0.2664
攻撃性	0.2652
コリン作動性症候群	0.2652
錐体外路障害	0.2607
易刺激性	0.2593
妄想	0.2574
過量投与	0.2572
幻視	0.2559

第4節 考察

SNRI と副作用情報が類似している薬剤について、表 10 の結果では SNRI とは異なるタイプの抗うつ薬 (NaSSA, SSRI など) や統合失調症, 不眠症, 神経症に対する薬剤で Jaccard 係数が高い結果が得られた。SNRI と異なるタイプの抗うつ薬や WHO が作成した ICD-10 の「第 5 章 精神及び行動の障害」に該当する疾患の薬剤が挙がってきていることから、Jaccard 係数により、副作用情報の類似性評価が適切に行われていると考えられた。ただし、アルツハイマー病や統合失調症など、ICD-10 の「第 5 章 精神及び行動の障害」の中でうつとは異なるカテゴリーの疾患に対する薬剤も多く挙がってきており、市販後の副作用情報の一致率が必ずしも抗うつ薬に対して高いわけではないと考えられた。

Jaccard 係数の値は SNRI とその他薬剤のいずれかで発現している副作用の中で、両薬剤で共通して発現している副作用の割合を表している。表 10 では 0.3 から 0.4 程度の Jaccard 係数が得られており、表 10 で挙がってきたこれらの薬剤は副作用発現の観点において、SNRI と強い類似性があると考えられた。

次に、表 11 に示した SNRI での副作用発現に関する予測結果には、SNRI とは異なるタイプの抗うつ薬 (三環系抗うつ薬, SSRI) における既知の副作用や、精神疾患に対する薬剤で知られている副作用が多く含まれていた。予測値は、ある副作用を発現している薬剤間との Jaccard 係数の累積和を、ある副作用を発現している薬剤数で割った平均値を意味している。つまり、関連性の弱い薬剤で多く発現している副作用は、関連性の強い薬剤で発現している副作用に比べて、予測値は小さくなる傾向にある。予測値も 1 に近ければ近いほど、発現する可能性が高いことを意味する。表 11 に挙がってきた副作用に対して予測値は 0.25 から 0.3 の値であり、この値は Jaccard 係数の累積和に対する平均値であることを考慮すると、表 11 に挙がってきた副作用は SNRI との Jaccard 係数が 0.25 から 0.3 程度の薬剤で多く発現していた副作用であることを意味する。つまり、SNRI と副作用情報における関連性の強い薬剤で発現している副作用が挙がってきていると考えられ、SNRI で発現の可能性が高いと考えられる。

「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討の際には、臨床試験において SNRI で発現していないが、表 11 の結果に挙がってきている有害事象をターゲットとして、これらの事象が「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」にあてはまらないか、あてはまるのであれば、どのようなリスク最小化計画を行うべきかについて、考えていく必要がある。このようなプロセスを市販前に実施することで、より良い安全性監視に繋がると考えられた。加えて、新生児薬物離脱症候群, 遅発性ジスキネジア, セロトニン症候群に関しては、予測・予防型の安全対策を目的として、PMDA で重篤副作用疾患別対応マニュアル [86-88] が用意されており、これらの事象に対しては注意深く安全性監視をする必要があると考えられた。新生児薬物離脱症候群, 遅発性ジスキネジア, セロトニン症候群といった重篤と考えられる副作用が予測結果の上位に挙がっ

てきているため、SNRIを除く各薬剤でこれらの事象が発現した場合に多く報告されていると考えられ、JADERは重篤な副作用が、非重篤な事象に比べて報告されやすい傾向にあると考えられた。

最後に、本アプローチの結果確認のため、本解析で用いた2016年9月更新時のJADER内のSNRIに対して報告されている1134例(1715件)の副作用を調べた。SNRI全体では446事象報告されており、最も報告されている事象は抗利尿ホルモン不適合分泌(86件)であった。表11に挙げた副作用の中では、セロトニン症候群(38件)、離脱症候群(14件)、ジストニア(10件)、易刺激性(9件)、遅発性ジスキネジア(7件)、過量投与(5件)、企図的過量投与(4件)、錐体外路障害(3件)、妄想(3件)、攻撃性(2件)、水中毒(1件)、幻視(1件)の計12事象がそれぞれ報告されていた。予測した上位15位の副作用の中で12事象が実際に報告されていた。予測された多くの事象が実際に市販後に発現しており、本アプローチでの予測結果の正答率は高めであると考えられた。

ただし、本アプローチには制約がある。本章では、計算システムの都合上、300例以上で報告のあった456薬剤について、300件以上で報告されている460事象を対象にして副作用の予測を行った。つまり、多く報告されている薬剤の副作用に注目して、その中で副作用の予測を行った。JADERの中には報告数が少ないものの重篤と考えられる事象が含まれていると考えられるが、それらの副作用を見落としていることになる。「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の検討においては、この点を理解しておく必要がある。

総括

本研究では、医薬品の市販後早期における医薬品安全性監視活動の計画立案の際に検討する必要がある「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」について、PMDAが公開している副作用自発報告データベースであるJADERを用いてこれらの検討に必要なかつ有益な情報を導き出す統計的機械学習アプローチの検討を試みた。

これまでに行われてきたJADERを用いた研究は、シグナル検出の観点で医薬品と副作用間の評価方法の研究や、有害事象と時間の関連性に関する研究が主であり、JADERに対して統計的機械学習アプローチを適用して医薬品安全性監視活動の計画立案の際に必要な「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」の観点から検討した報告はほとんどない。そこで本研究では、「重要な潜在的リスク」や「重要な不足情報」を検討するための情報を得る新しい2つのアプローチを提案した。1つ目は、JADERにアソシエーション分析を適用して、同種同効薬で発現している副作用の関連性、及び背景情報との関連性を評価する方法である。2つ目は、JADERに協調フィルタリングの考え方を適用して、報告されている副作用情報が類似している薬剤を見つけ出し、市販後に発現すると考えられる副作用を予測するアプローチであった。

前者のアプローチでは、同種同効薬における副作用の組み合わせ、及び背景因子と併せた副作用の組み合わせを把握することが可能となる。「重要な潜在的リスク」とは当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用、及び該当医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象等が該当する。これらはJADERから同種同効薬で発現している副作用を単純に集計することでも検討は可能であるが、市販後には様々な状況下で医薬品が使用されるため、もっと広く安全性情報を集めておき、そこから医薬品リスクの検討を行うべきである。もし仮に注目すべき副作用の組み合わせがある場合は、この点も「重要な潜在的リスク」として取り上げて検討することは、より良い安全性監視に繋がると考えられた。本研究から得られた結果からはSNRIにおいて重篤な心肺停止、肺水腫といった副作用の組み合わせが発現していた。この点には十分注意して安全性監視を行う必要がある。

このアプローチの応用としては、アソシエーション分析では薬剤の併用情報(使用薬剤の組み合わせ)も抽出することが可能であるため、併用頻度の高い組み合わせと発現している副作用の関連性も評価が可能であると考えられる。また繰り返し報告されている副作用の組み合わせ、市販されて間もなく報告される事象と期間を経て報告される事象の組み合わせなど、時間軸を考慮した組み合わせの検討も可能であると考えられる。

一方でこのアプローチには制約がある。JADER は副作用自発報告データベースであるため、薬剤によっては副作用の報告例数が少ない場合が考えられる。副作用の報告例数が少ない場合、アソシエーション分析を行った結果として挙がってくる各組み合わせに該当する例数も少なくなる。そのため市販後の副作用情報が増えてくるに連れて、アソシエーション分析の結果は変わっていくと考えられる。このようにアソシエーション分析を実行する時期によって、得られる結果が変わる可能性がある点には注意が必要である。

後者の副作用予測のアプローチについて、本研究では SNRI に対して実施したが、実際にはある医薬品の臨床試験で得られた副作用情報と、市販された状況下で実際に発現している副作用情報を基にして、副作用情報の類似した薬剤を見つけ出し、市販前に発現する可能性が高い副作用の予測が可能となる。予測された事象の中で、臨床試験時には発現していない事象については「重要な潜在的リスク」、「重要な不足情報」に該当する可能性があると考えられ、それらをリスクとして取り上げるべきか、十分な検討が必要だと考えられる。後者の副作用予測のアプローチについて、本研究では計算システムの都合上、比較的多数で発現している副作用だけを対象に実施したが、少数例に対して報告されているような重篤な副作用を見逃している可能性がある点に課題がある。

これら 2 つのアプローチは、PMDA が公開している副作用自発報告データベースである JADER を用いて「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」の検討に有益な情報を導き出す新しい統計的機械学習アプローチと考えられた。

本研究の重要な点として、本研究の新規アプローチは抗うつ薬だけでなく、他の JADER 内の全薬剤に対して適用可能である。例えば降圧薬や感染症治療薬など、様々な疾患の新規に開発した医薬品に対して、市販前に本研究のアプローチを応用することで、「重要な潜在的リスク」、「重要な不足情報」の検討が可能になる。加えて、本アプローチは FDA が公開している FAERS への適用も可能である。そのため、グローバルに市販を控えている薬剤に対して、FAERS を用いて検討することで、グローバルなリスク検討や安全性情報監視に繋がることが期待される。

一方で本研究の重要な制約として、JADER は副作用の自発報告データベースという特性上、自発報告されてくる副作用に対する報告バイアスを除くことは難しい。そのため、本解析結果の評価に際しては何からのバイアスが含まれている可能性を考慮すべきである。

最後に、本研究の機械学習によるアプローチは、新薬の開発段階においても適用が可能であることを追記する。具体的には、同種同効薬の副作用の関連性を把握しておくこと、及びフェーズの浅い段階の臨床試験で得られた副作用の情報をもとに、フェーズ後期で発現すると考えられる副作用を予測しておくことは、開発中の新薬の重点的な観察、モニタリングに活かすことができ、より患者の安全性に配慮した臨床試験の実施に繋がると期待される。臨床試験実施時に幅広く安全性情報を検討して、Development Safety Update Report (DSUR) を

作成 [89], 及び更新していくことが, 市販後の医薬品安全性監視計画における安全性検討事項の基礎の構築に繋がると考えられる.

謝辞

本研究の遂行に際し、博士後期課程にて3年間ご指導いただきました、静岡県立大学大学院薬学研究院 医薬品情報解析学講座、山田浩教授に深く謝意を表します。

博士論文におきまして懇切丁寧な御指導御助言をいただきました、静岡県立大学大学院薬学研究院 薬理学講座、石川智久教授、薬物動態学講座、尾上誠良教授、衛生分子毒性学講座、吉成浩一教授に深く謝意を表します。

並びに、統計解析についてご指導・ご助言をいただきました、静岡県立大学大学院薬学研究院/京都大学大学院医学研究科/千葉大学医学部、川崎洋平准教授に深く感謝致します。

最後に、研究生生活を支えてくれた塩野義製薬株式会社 解析センターの方々、家族、友人に深く感謝致します。

参考文献

1. International Conference on Harmonisation; E2E: Pharmacovigilance planning (2004).
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf
2. 古澤康秀. (1992). 医薬品の安全性と PMS. *ファルマシア*, 28(4), 363-366.
3. 大橋靖雄. (2003). PMS 検討会の 1 年 (経過報告). *薬剤疫学*, 8(1), 1-2.
4. Kuehn, B. M. (2006). Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. *Jama*, 295(24), 2833-2836.
5. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., and Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 2-12.
6. Kleinschmidt-DeMasters, B. K., and Tyler, K. L. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 353(4), 369-374.
7. Langer-Gould, A., Atlas, S. W., Green, A. J., Bollen, A. W., and Pelletier, D. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *New England Journal of Medicine*, 353(4), 375-381.
8. Van Assche, G., Van Ranst, M., Sciot, R., Dubois, B., Vermeire, S., Noman, M., and Rutgeerts, P. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 353(4), 362-368.
9. Bresalier, R. S., Sandler, R. S., Quan, H., Bolognese, J. A., Oxenius, B., Horgan, K., ... and Konstam, M. A. (2005). Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1092-1102.
10. 川人豊. (2006). 関節リウマチの心血管イベント. *臨床リウマチ*, 18(3), 217-224.
11. 佐藤元. (2015). 医薬品の研究開発にかかる規制: 倫理, ガイドライン, 法令の基礎. *保健医療科学*, 64, 382-391.
12. Food and Drug Administration (2005). Guidance for industry: premarketing risk assessment.
<https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126958.pdf>

13. Food and Drug Administration (2005). Guidance for industry: good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071696.pdf>
14. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2012). Risk management plan guidance. <https://www.pmda.go.jp/files/000153333.pdf>
15. 高橋春男. (2009). 1. 薬の安全性の評価～治験から市販後の調査まで～. 臨床薬理, 40(1), 2-6.
16. 小出大介. (2015). 5. 医療データベースの RMP への活用. 薬剤疫学, 19(2), 133-141.
17. 西利道. (2008). 2. ICH E2E を踏まえたファーマコビジランス. 薬剤疫学, 13(1), 39-46.
18. 丸井裕子, 浅田和広. (2012). リスクマネジメントと育薬. 日本薬理学雑誌, 140(5), 231-234.
19. 古閑晃. (2008). 3. ファーマコビジランスとリスクマネジメント. 薬剤疫学, 13(1), 47-54.
20. 森和彦. (2015). 1. RMP に関する行政の取組み. 薬剤疫学, 19(2), 103-108.
21. Wise, L. (2011). Risks and benefits of (pharmaco) epidemiology. Therapeutic advances in drug safety, 2(3), 95-102.
22. Queneau, P., Bannwarth, B., Carpentier, F., Guliana, J. M., Bouget, J., Trombert, B., and Adnet, F. (2007). Emergency department visits caused by adverse drug events. Drug Safety, 30(1), 81-88.
23. 渡邊伸一. (2013). 1. 医薬品リスク管理計画について. 臨床薬理, 44(4), 341-342.
24. Iijima, H., and Osumi, T. (2016). The Validity of the Assessment Criteria and Data Extraction in Meta-Analysis Articles. Iyakuhin Johogaku, 18(1), 22-32.
25. Sato, H., Ohira, E., Murakami, T., Kanetaka, Y., Murakami, T., Izumi, H., and Komori, H. (2016). Comparison between Risks Listed in the Risk Management Plan and the Product Labeling of the Drug Package Insert. Iyakuhin Johogaku, 17(4), 205-208.
26. Tomita, T., Ono, Y., Nejihashi, K., Taogoshi, T., and Matsuo, H. (2016). Description of Important Potential Risks of Japanese Risk Management Plan on Each Package Insert. Iyakuhin Johogaku, 18(3), 214-217.
27. 日本製薬工業協会. 医薬品評価委員会タスクフォース報告書 (2008). 医薬品の安全性検討事項ならびに医薬品安全性監視計画作成に関する自主ガイド

ンス.

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/publishing_center/pdf/009.pdf

28. 矢野玲子, 大津史子, 後藤伸之. 医療用医薬品添付文書の重大な副作用と医薬品の物理化学的性質データとの関連性. YAKUGAKU ZASSHI, 16-00257.
29. Sakata, H., Inagaki, Y., Nakazaki, M., Otsu, F., and Goto, N. (2014). Development of an Application for Using the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Side Effect Dataset More Effectively. *Iyakuhin Johogaku*, 16(2), 81-89.
30. 前田玲. (2014). 5. 医薬品安全性監視の観点から JADER について考える. *薬剤疫学*, 19(1), 51-56.
31. 宮崎真. (2015). 3. ワクチンのファーマコビジランスにおいてデータベースが果たす役割. *薬剤疫学*, 20(2), 63-72.
32. Umetsu, R., Nishibata, Y., Abe, J., Suzuki, Y., Hara, H., Nagasawa, H., et al. (2013). Evaluation of the association between the use of oral anti-hyperglycemic agents and hypoglycemia in Japan by data mining of the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 134(2), 299-304.
33. 酒井隆全, 大津史子, 後藤伸之. (2016). 有害事象自発報告データベースの留意点と医療現場での活用事例. *月刊薬事*, 58(13), 2849-2852.
34. 高橋行雄. (2014). 1. 日本の公開医薬品副作用データベースの活用. *薬剤疫学*, 19(1), 14-22.
35. Nomura, K., Takahashi, K., Hinomura, Y., Kawaguchi, G., Matsushita, Y., Marui, H., et al. (2015). Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug design, development and therapy*, 9, 3031.
36. Noguchi, Y., Saito, K., Esaki, H., Usui, K., Kato, M., Tachi, T., and Teramachi, H. (2016). Examination for Safety of Antiplatelet Therapy in the Elderly Patients Using Data Mining of the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Iyakuhin Johogaku*, 17(4), 192-198.
37. 野口義紘, 江崎宏樹, 浅野祥子, 横井貴文, 臼井一将, 加藤未紗, 寺町ひとみ. (2015). 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたスイッチ OTC 化した抗アレルギー薬の有害事象に関する解析. *医療薬学*, 41(9), 667-675.
38. 野口義紘, 江崎宏樹, 浅野祥子, 横井貴文, 臼井一将, 加藤未紗, 寺町ひとみ. (2015). 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたアンジオテンシン受容体拮抗薬, サイアザイド系利尿薬併用療法において利尿薬が血中

- カリウム値, 血中ナトリウム値へ与える影響の解析. 医療薬学, 41(7), 488-496.
39. 畠平春奈, 松井利亘, 加藤大和, 上田夏実, 阿部純子, 笹岡沙也加, 中村光浩. (2016). 有害事象自発報告データベースに基づくスタチン系薬剤による耐糖能異常新規発症リスクに関する研究. 医療薬学, 42(2), 98-106.
40. Matsui, T., Umetsu, R., Kato, Y., Ueda, N., Abe, J., Nakayama, Y., and Nakamura, M. (2015). Adverse Event Signals of Interstitial Lung Disease in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database and the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Iyakuhin Johogaku*, 17(3), 145-154.
41. Narushima, D., Kawasaki, Y., Takamatsu, S., and Yamada, H. (2016). Adverse events associated with incretin-based drugs in Japanese spontaneous reports: a mixed effects logistic regression model. *PeerJ*, 4, e1753.
42. 羽根由基, 梅津亮冨, 上田夏実, 加藤大和, 中山蓉子, 松井利亘, 中村光浩. (2015). レニン-アンギオテンシン系阻害薬と血管浮腫との関連性の解析. 医療薬学, 41(8), 556-565.
43. Takarabe, M., Shigemizu, D., Kotera, M., Goto, S., and Kanehisa, M. (2010). Characterization and classification of adverse drug interactions. In *Genome Inform* (Vol. 22, pp. 167-175).
44. Takarabe, M., Shigemizu, D., Kotera, M., Goto, S., and Kanehisa, M. (2011). Network-based analysis and characterization of adverse drug-drug interactions. *Journal of chemical information and modeling*, 51(11), 2977-2985.
45. Yamanishi, Y., Kotera, M., Kanehisa, M., and Goto, S. (2010). Drug-target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework. *Bioinformatics*, 26(12), i246-i254.
46. Takarabe, M., Kotera, M., Nishimura, Y., Goto, S., and Yamanishi, Y. (2012). Drug target prediction using adverse event report systems: a pharmacogenomic approach. *Bioinformatics*, 28(18), i611-i618.
47. Tatonetti, N. P., Fernald, G. H., and Altman, R. B. (2012). A novel signal detection algorithm for identifying hidden drug-drug interactions in adverse event reports. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(1), 79-85.
48. Christopher M.. Bishop. (2006). *Pattern recognition and machine learning*. Springer.
49. 福田剛志, 森本康彦, 徳山豪. (2001). データマイニング, 3 章. データサイエンス・シリーズ, 3.
50. Friedman, J., Hastie, T., and Tibshirani, R. (2001). *The elements of statistical learning* (Vol. 1). Springer, Berlin: Springer series in statistics.

51. Agrawal, R., Imieliński, T., and Swami, A. (1993). Mining association rules between sets of items in large databases. In *Acm sigmod record* (Vol. 22, No. 2, pp. 207-216). ACM.
52. Agrawal, R., and Srikant, R. (1994). Fast algorithms for mining association rules. In *Proc. 20th int. conf. very large data bases, VLDB* (Vol. 1215, pp. 487-499).
53. Hahsler, M., Grün, B., and Hornik, K. (2005). A computational environment for mining association rules and frequent item sets.
54. Jel, G. (2015). *Data Science from Scratch*. O'Reilly.
55. Segaran, T., 当山仁健, 鴨沢真夫. (2008). 集合知プログラミング, 2 章. オライリー・ジャパン.
56. 渡邊亮彦, 笹野遼平, 高村大也, 奥村学. (2016). Web ページ推薦システムにおけるユーザ指向型スニペット生成. *人工知能学会論文誌*, 31(5), C-G41_1.
57. 上平忠一. (2009). 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 投与の初期に自殺した老年期うつ病の検討. *長野大学紀要*, 30(4), 1-8.
58. Jick, H., Kaye, J. A., and Jick, S. S. (2004). Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *Jama*, 292(3), 338-343.
59. Weeke, P., Jensen, A., Folke, F., Gislason, G. H., Olesen, J. B., Andersson, C., et al. (2012). Antidepressant Use and Risk of Out - of - Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Case-Time-Control Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(1), 72-79.
60. 宇佐美政英, 齊藤万比古, 傳田健三, 齊藤卓弥, 岡田俊, 松本英夫, 山田佐登留. (2011). 児童・青年期における SSRI/SNRI の使用実態と安全性に関する全国調査. *児童青年精神医学とその近接領域*, 52(1), 21-35.
61. 古閑晃, 甲斐靖彦, 景山茂, 久保田潔, 津谷喜一郎, 西利道, 宮川功. (2012). 米国における Postmarketing Requirements と日本における市販後の研究に関する比較と提言. *薬剤疫学*, 17(1), 55-66.
62. 生田孝. (2014). 臨床現場における「新型うつ病」について. *労働安全衛生研究*, 7(1), 13-21.
63. Rey, J. M., Bella-Awusah, T. T., and Liu, J. (2015). 児童と青年のうつ病.
64. 伊藤晃, 吉川大弘, 古橋武, 池田龍二, 加藤孝浩. (2010). アソシエーション分析における可視化を用いた興味深いルールの探索. In *日本知能情報ファジィ学会 ファジィシステムシンポジウム 講演論文集 第 26 回ファジィシステムシンポジウム* (pp. 157-157). 日本知能情報ファジィ学会.

65. Ito, A., Yoshikawa, T., Furuhashi, T., and Mitsumatsu, S. (2011). Profiling by Association Analysis using Hierarchical Visualization Method. *Transactions of Japan Society of Kansei Engineering*, 10(2), 205-212.
66. 生田目崇. (2007). マーケティング分野におけるデータ分析の進展. In 横幹連合コンファレンス予稿集 第2回横幹連合コンファレンス (pp. 53-53). 横断型基幹科学技術研究団体連合 (横幹連合).
67. Grigoriadis, S., and Erlick Robinson, G. (2007). Gender issues in depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 19(4), 247-255.
68. 友野隆成, 橋本幸. (2005). 抑うつ of 素質-ストレス・モデルにおける性差の検討: 対人場面におけるあいまいさへの非寛容を認知的脆弱性として. *健康心理学研究*, 18(2), 16-24.
69. Brin, S., Motwani, R., and Silverstein, C. (1997). Beyond market baskets: Generalizing association rules to correlations. In *Acm Sigmod Record* (Vol. 26, No. 2, pp. 265-276).
70. Brin, S., Motwani, R., Ullman, J. D., and Tsur, S. (1997). Dynamic itemset counting and implication rules for market basket data. In *ACM SIGMOD Record* (Vol. 26, No. 2, pp. 255-264).
71. 喜連川優. (1997). データマイニングにおける相関ルール抽出技法 (大規模データベースからの知識獲得). *人工知能学会誌*, 12(4), 513-520.
72. Hahsler, M., Buchta, C., Gruen, B., Hornik, K., and Hahsler, M. M. (2014). Package 'arules'.
73. Lenca, P., Meyer, P., Vaillant, B., and Lallich, S. (2008). On selecting interestingness measures for association rules: User oriented description and multiple criteria decision aid. *European journal of operational research*, 184(2), 610-626.
74. 豊田秀樹. (2008). データマイニング入門: R で学ぶ最新データ解析, 5 章. 東京図書.
75. Zhao, Y. (2015). *Association Rule Mining with R. A Survey* Nanyang Technological University, Singapore.
76. Numata, Y., Ogata, Y., Arao, K., and Mawatari, K. (2001). プロトロンビン時間国際標準比と%トロンボテストの関係. *J Cardiol*, 38(6), 327-335.
77. Dodd, S., Malhi, G. S., Tiller, J., Schweitzer, I., Hickie, I., Khoo, J. P., et al. (2011). A consensus statement for safety monitoring guidelines of treatments for major depressive disorder. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 45(9), 712-725.

78. Voican, C. S., Corruble, E., Naveau, S., and Perlemuter, G. (2014). Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *American Journal of Psychiatry*, 171(4), 404-415.
79. 渡邊衡一郎. (2010). 変わりゆくうつ病の薬物療法. *精神経誌*, 112, 1105-1114.
80. リフレックス錠®15mg, リフレックス錠®30mg添付文書. 2016年2月改訂(第13版)
81. 梅津亮冴, 阿部純子, 上田夏実, 加藤大和, 中山蓉子, 紀ノ定保臣, 中村光浩. (2015). 日本国内の有害事象自発報告データベースを用いた一般用医薬品の有害事象発生傾向の調査. *YAKUGAKU ZASSHI*, 135(8), 991-1000.
82. Cheetham, A. H., and Hazel, J. E. (1969). Binary (presence-absence) similarity coefficients. *Journal of Paleontology*, 1130-1136.
83. Yin, Y., and Yasuda, K. (2006). Similarity coefficient methods applied to the cell formation problem: A taxonomy and review. *International Journal of Production Economics*, 101(2), 329-352.
84. Niwattanakul, S., Singthongchai, J., Naenudorn, E., and Wanapu, S. (2013). Using of Jaccard coefficient for keywords similarity. In *Proceedings of the International MultiConference of Engineers and Computer Scientists (Vol. 1, p. 6)*.
85. Koichi H. (2014) Quantitative text analysis for social research – Toward the inheritance and development of content analysis. Nakanishiya Publication 1–16.37.
86. 厚生労働省. (2010). 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 新生児薬物離脱症候群. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j17.pdf>.
87. 厚生労働省. (2009). 重篤副作用疾患別対応マニュアル. ジスキネジア. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c21.pdf>.
88. 厚生労働省. (2010). 重篤副作用疾患別対応マニュアル. セロトニン症候群. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j13.pdf>.
89. International Conference on Harmonisation; E2F: Development safety update report (2010). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2F/Step4/E2F_Step_4.pdf