博士論文 2019 年度

医薬品有害事象自発報告データによる薬剤併用を考慮した安全性評価：向精神薬使用による副作用の検討

慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科
安齋 達彦

目次

表 目次......4

図 目次......5

第 1 章　序論......5

1.1 背景......6

1.2 有害事象自発報告データと安全性評価への利用......8

1.3 実臨床における向精神薬の安全性評価を行う上での複雑性......10

1.4 本研究の目的......11

第 2 章　非定型抗精神病薬と悪性症候群の報告についての関連性評価......13

2.1　背景・目的......13

2.2 方法......14

2.2.1 使用したデータ及び定義......14

2.2.3 統計解析......16

2.3 結果......16

2.3.1 JADER における悪性症候群の報告......16

2.3.2 非定型抗精神病薬単剤使用での悪性症候群のオッズ比......20

2.3.3 非定型抗精神病薬 2 剤併用療法での悪性症候群のオッズ比......20

2.4 考察......25

第 3 章　妊婦の向精神薬服用パターンと有害事象報告の分析......29

3.1 背景・目的......29

3.2 方法......29

3.2.1 分析に用いたデータベース......29

3.2.2 統計解析......31

3.3 結果......33

3.3.1 向精神薬使用パターンの分類......33

3.3.2 向精神薬服用パターン別の有害事象報告......38

3.4 考察......45

第 4 章　総括......51

4.1 まとめと本研究の意義 51
4.2 今後の展開 53
引用文献 56
謝辞 67

表 目次

表 1　Rogers (1987)による臨床試験の 5 つの限界..7

表 2　分析に用いた抗精神病薬..15

表 3　解析に用いた集団の定義..15

表 4　有害事象自発報告の要約..18

表 5　有害事象自発報告における性年齢の要約..19

表 6　NMS 報告における非定型抗精神病薬単剤使用時のオッズ比..21

表 7　PT-NMS の報告における非定型抗精神病薬単剤及び 2 剤併用時の性年齢調整オッズ比..22

表 8　SMQ-NMS の報告における非定型抗精神病薬単剤及び 2 剤併用時の性年齢調整オッズ比..23

表 9　NMS の報告における非定型抗精神病薬 2 剤併用時のオッズ比算出に用いたパラメータ..24

表 10　妊婦報告の候補探索に用いた SMQ 一覧..30

表 11　自発報告データベースにおけるイベント数の要約..33

表 12　妊婦の有害事象自発報告における薬剤服用パターンの要約..35

表 13　推定されたクラスごとの薬剤服用パターンの特徴..36

表 14　妊婦の薬剤服用パターンごと SOC 別有害事象報告のオッズ比（JADER）..............41

表 15　妊婦の薬剤服用パターンごと SOC 別有害事象報告のオッズ比（FAERS-US）........43

図 目次

図 1　市販後の安全性評価制度......7
図 2　妊婦の有害事象自発報告における薬剤服用パターンの割合......37
図 3　クラス 4 における薬剤別 PT 名別 Reporting odds ratio......47
図 4　有害事象自発報告データベースを用いた安全性情報の位置づけ......52
図 5　有害事象自発報告データを用いた分析プラットフォーム......54

第 1 章　序論

1.1 背景

医薬品は承認前に臨床試験を通して，有効性が検証されるとともに安全性についても情報が集積される。しかし承認前の臨床試験は，一般的に日常診療とは異なる実験的な条件下で行われることが多いため，結果の一般化可能性が不十分となりうることが懸念される。特に有効性評価について最適化された試験が実施されていることから，医薬品のベネフィットは過大評価され，リスクは過小評価されているとの指摘もなされている [1)]。特に安全性の評価については過去からその問題は指摘されており，Rogers（1987）は臨床試験の限界を Five toos とし，表 1 に示した 5 項目を挙げている [2)]。そのため医薬品は市販後においても，実際の医療環境で使用された場合の安全性，有効性について Pragmatic trial と呼ばれる実臨床環境に近い状況で実施される臨床試験や，リアルワールドデータに基づいた観察研究などによって評価が行われることが必要とされている。欧州の革新的医薬品イニシアティブは 2017 年にプロジェクトの成果物として Pragmatic trials and real-world evidence と題した論文を公表し [3–5)]，リアルワールドデータによる調査，エビデンスの構築は米国の規制当局である U.S. Food and Drug Administration でも注目されている [6)]。実際，有効性，安全性の両方を含めた実医療環境下でのリウマチ薬による労働生産性の改善 [7–10)]や，COPD 患者における薬剤介入による身体活動の改善効果 [11–14)]など，実医療環境，日常生活における医薬品の介入効果や安全性が評価されている。日本の医薬品規制にもその動きは表れており，「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令」（H30 年 4 月 1 日）でリアルワールドデータが活用するため「製造販売後データベース調査」が新たに定義され，MID-NET，病院情報システムデータ(電子カルテデータ，DPC データ等)や 診療報酬並びに調剤報酬明細書(健康保険組合レセプトデータ等)や疾患登録データにおいて，アウトカムが定義でき，検索が可能になっていれば活用することができるようになり，リアルワールドでの評価に注目が集まっている [15)]。

臨床現場の使用実態を反映した安全性については薬剤疫学的な研究によって評価される

表 1　Rogers (1987)による臨床試験の 5 つの限界

Too Few	通常，1000 例程度の患者から得られた情報にすぎない
Too Simple	患者の年齢や合併症の有無，併用薬の使用などに制限がある
Too brief	投与期間は長期に亘ることはない
Too median-aged	小児や高齢者などは除外されている
Too Narrow	重篤な腎障害，肝障害を合併している患者や妊婦は除外されている。 また臨床評価はその領域の専門医により行われる

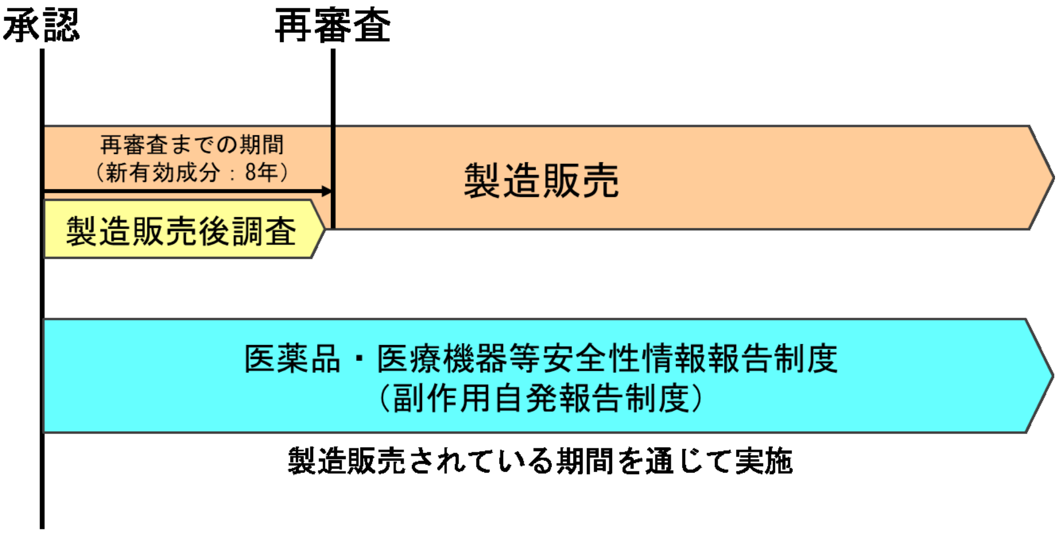

図 1　市販後の安全性評価制度

[16]。リアルワールドの情報に基づき安全性情報を確認するための活動は，製造販売後調査のみならず行われている。中でも薬剤の安全性情報，特に有害事象及び副作用情報を収集し，検出，評価，監視，予防する活動がファーマコビジランスと定義され，全医薬品について実施されている [17]。特に有害事象及び副作用の発現頻度と薬の使用に関する情報を評価していくことはファーマコビジランスにおいて重要な要素である。有害事象及び副作用の情報を収集するために，医薬品が使用される全期間で，副作用の疑いのある有害事象の自発報告制度が実施されている。日本ではこれを医薬品医療機器法に基づき医薬品・医療機器等安全性情報報告制度として実施し，医薬品の副作用が懸念される事象について，常に医療者や患者自身からの報告を収集している (図 2)。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) はそれを管理し，

情報の評価を行っている[18]。また有害事象の自発報告制度は世界各国の規制当局で広く用いられ，様々な国で安全性監視活動の重要な役割を担っている[19]。先述の製造販売後調査のためのデータベースは，他の目的のために収集されたデータの二次利用であり，アウトカムの定義などに難点がある。自発報告データにおいては，有害事象の評価を目的として収集されており，実臨床で認識されている有害事象を直接的に評価できる。近年，各国でこのデータは実臨床上の問題解決に役立てられるようになり[20–23]，有害事象自発報告データを用いた安全性評価の重要性は増している[16]。

1.2 有害事象自発報告データと安全性評価への利用

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度では医薬品を使用して発現した副作用の疑いのある有害事象（Adverse drug reaction: ADR）を医師や薬剤師といった医療専門家や患者自身から, 製薬企業を通じて, または規制当局へ直接報告される。この報告は例えば日本では PMDA, 米国では U.S. Food and Drug Administration（FDA）によって管理, 蓄積され, それぞれ Japanese Adverse Drug Event Report database（JADER）, the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System（FAERS）としてデータベース化され，一般にも公開されている[24]。これらの有害事象自発報告データは標準的な情報源として個別症例の電子的交換（ICH E2B）によって標準的な要素が国際的にハーモナイズされており，患者特定情報，イベント（有害事象／副作用）名，被疑薬，情報源の特定の 4 項目が中心となって定義されている[25]。イベント，薬剤の情報はともに併発している複数のイベントの報告，同時に使用している複数の医薬品（併用薬）の情報を含んでいる。報告の中で最もイベントの発現との関連が疑われる，報告者の判断に基づく被疑薬の情報が，各医薬品に対して報告されており，通常の分析においては簡単のために第一被疑薬の情報に絞り分析を行っていることが多い[26,27]。そのため薬剤の併用に関する評価は十分に行われていない。

また自発報告データベースには薬剤を使用した全体集団，つまり有害事象の発現頻度，つまりリスクを算出するための分母の情報を得ることができず, 発現頻度の推定は行うことができないということが知られている。そのため通常，自発報告データは医薬品のリスクの推

定ではなく，副作用シグナルを検出するために用いられてきた[19)]。ファーマコビジランスにおけるシグナルとは世界保健機関（WHO）の定義で，「それまで知られなかったか，もしくは不完全にしか立証されていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する，さらに検討が必要な情報」である[26)]。このようなシグナルを検出するための統計的な手法がいくつか開発されている[28–30)]。それらの手法はいずれも，データベースに登録されている報告ごとにある特定の医薬品を含んでいる場合とその他の医薬品による報告である場合，特定のイベントを含んでいる場合とその他のイベントのみである場合という 2×2 表に分割した場合に，注目している医薬品とイベントの関連が強い場合には，その報告が相対的に高頻度に出現する，つまりイベントの報告パターンの不均衡を検出する手法となっている。その手法の背景には①ある薬剤が特定の有害反応を起こすならば，他の薬剤と比べて，この有害反応が多く報告される，②同じ有害反応について，（過少）報告の程度は異なる薬剤間で同じである，③種々の有害反応の報告割合や報告パターンは，異なる薬剤間で類似している，といった仮定が設けられており，これらの仮定は崩れることが多いことも指摘されている[26)]。筆者らの研究などによって，その仮定が崩れた場合にも頑健な解析手法も検討されているが[27,30)]，いずれもシグナルの検出を目的とした手法である。

一方で自発報告データによって収集される情報には，各医薬品を使用して発現した様々なイベントの情報が含まれており，発現した ADR が様々な薬剤間で一定の割合で報告されているという仮定をおけば，その薬剤における有害反応の特徴，プロファイルが把握できる。そのため本研究では，2 章以降で行う分析においては各薬剤のあらゆるイベントの報告の中で，注目するイベントの報告割合を考え，比較対照とする薬剤群に比較した各薬剤の報告割合をオッズ比（OR）として求めている。具体的には薬剤 A のあらゆるイベントの報告数をn_{1+}，注目しているイベントの報告数をa，比較対照の薬剤においてはそれぞれn_{2+}, cとした場合の$OR = \frac{a/(n_{1+}-a)}{c/(n_{2+}-c)}$を算出している。各薬剤のあらゆるイベントの報告の中で，あるイベントの割合が多く報告されていれば，その薬剤における中心的なイベント，インパクトの大きいイベントが把握できることとなる。この OR によってこれを比較対象となる集団におけ

る割合と比較することによって，医薬品を使用して発現するとすれば，注意すべき主なイベントを，薬剤間で比較することができる。実臨床で医師が処方の検討をする場合に，副作用が発現するとすれば，薬剤ごとにどのような ADR が主なものとなるか，特徴的なものとなるかを知ることができれば有用な情報ではないだろうか。この OR が高くなることによって薬剤 A の危険性（リスク）の議論を直接的に行うことはできないが，類似した薬剤を比較対照とすることで，薬剤 A の注目しているイベントの割合が大きくなっている場合には，薬剤 A のそのイベントとの関連性が強い可能性が示唆される。自発報告データの分析にこのような解釈を行うことはこれまで行われておらず，本論文では 2 つの検討を通して，実臨床への有用性を検討する。

1.3 実臨床における向精神薬の安全性評価を行う上での複雑性

本邦の厚生労働省のデータでは精神疾患患者の数は年々増加し，平成 29 年には 419 万人に達している [31]。その内訳はうつ病，統合失調症，不安障害が主であり，代表的な治療薬として向精神薬が考えられる。日本の統合失調症のガイドライン [32]などでは基本的に単剤での治療を推奨している。しかしながら，効果の不十分な場面や複雑な症状を緩和するためにも別の種類の薬剤を併用，3 剤以上の多剤併用を含めて使用されることが想定される。Gallego らのメタアナリシスの結果によると 2000 年以降でもアジアの抗精神病薬の 2 剤以上の併用の割合は抗精神病薬を使用している集団の中で約 2 割はそのような投薬を受けていると述べられている [33]。医薬品の多剤併用は有効性，安全性ともに懸念があると考えられている。特に山之内の報告によると向精神薬の多剤併用については有効性が上がることを支持する証拠はほとんどなく，おのずと高用量になるため副作用のリスクを上げると考えられている [34]。日本では向精神薬の併用処方が多く行われ [34,35]，その割合は中川らの研究によればうつ病と診断された患者のうち，抗うつ薬と抗不安薬または睡眠薬の併用処方の割合が，米国では，調査によりばらつきはあるが 40%前後であるのに対し，日本では 60%前後であった [35]。さらに薬剤の使用数が増えることにより，服用パターン，組合せが複雑化する懸念がある [36]。しかしながら，薬剤の種類や組合せ，服用パターンと有害事象報告との関連性に

関する調査は限られている。さらに薬剤併用と稀な副作用[23)], 妊婦など[37,38)]の臨床試験に組み入れられない患者層など，より複雑な条件下での検討はほとんど行われていない。

1.4 本研究の目的

本研究は有害事象自発報告データを用い, 医薬品のリアルワールドにおける複雑な条件下での安全性評価を行うための方法を探ることを目的に, 臨床上の課題解決を通して検討した。

第 2 章では統合失調症の治療薬である抗精神病薬における代表的な副作用である悪性症候群（NMS）を取り上げる。NMS は非常に稀な副作用だが，重篤な転帰をたどる可能性のある重篤な副作用である。抗精神病薬の中でも比較的新しく安全性も改善されている非定型抗精神病薬であるが，NMS との関連性が報告されている。一方，薬の種類ごとの NMS の報告との関連性は明らかになっていない。最近は，非定型抗精神病薬の単剤治療に不応な患者に 2 剤併用療法も行われ[39)]，その安全性評価は複雑性を増している。そこで非定型抗精神病薬の使用と NMS の報告の評価を行った。特に単剤使用と 2 剤併用の場合の NMS 報告の違いについて薬剤間の違いを明確にするため, 単剤と 2 剤併用のロジスティックモデルをそれぞれ構築し，共通の基準をおき，適用した。この分析により薬剤間， 2 剤併用した場合の各組合せ薬剤の NMS に関するプロファイルを明らかにすることが可能になった。

第 3 章では近年, 増加傾向にある妊婦の向精神薬の服用と有害事象報告との関連性を評価した。妊婦は市販前の臨床試験では，倫理的な理由から評価の対象から除外されることが多く安全性に関する情報が, 非常に不足している。また先に述べた向精神薬の多剤併用療法は, おそらく妊婦においても行われていると考えられるが，それを示した研究はみられない。また 3 種類以上の向精神薬の服用パターンについても考慮が必要であるが, それには組合せの数が膨大になることが懸念された。そこで潜在クラスモデルを用いて，薬剤の使用パターンをデータに基づき分類を行った。

潜在クラス分析は近年，医学系研究で広く用いられている手法であり，個々の患者をその患者のもつ背景や特性，質問への回答内容などに基づき，それらが類似した，いくつかの集団に分類する統計的な手法である [40–44)]。これは機械学習理論では教師なし学習を行う人工

知能の一つであり，解析者の主観に基づかないクラス分類が可能となる方法である[44]。例えばがんの痛みや多様な症状に基づいた患者集団のサブグループを特定することや[45]，精神疾患の症状の鑑別などにも用いられ，多数の要因によって特徴づけられる集団を分類するために有用な手法である[40]。クラスターを分類するほかの分析手法として代表的には K-means 法などが挙げられるが，クラス数の決定については，主観的な決定が必要である一方で，潜在クラス分析では情報量基準などを用いて，クラス数の選択が可能になる方法である[46]。さらに新たなデータが得られた時にクラスへの所属確率を与えられる手法であり，実際上の利用を考えた際に多くの利点がある。薬剤服用パターンを分類することで，有害事象との関連性評価，薬剤の服用パターンと関連した有害事象の予測を行うことが可能になる。

本研究は有害事象の自発報告データを用いて新たな視点での安全性評価を行う。特に評価が困難な稀な副作用と妊娠中の向精神薬使用に伴う有害事象について薬剤の併用を考慮した分析方法を示す。そして最後に第 4 章では全体の総括を行うとともに，2 つの課題の解決を通して得た知見をもとに有害事象の自発報告データを用いた薬剤の安全性情報提供のためのプラットフォームの構想について検討を行った。

第 2 章　非定型抗精神病薬と悪性症候群の報告についての関連性評価

2.1　背景・目的

NMS は非常に稀だが，重篤な転帰をたどる可能性がある副作用である。向精神薬の多くで報告事例があるが，特に抗精神病薬の副作用として知られる。NMS は一般に高熱・発汗，意識のくもり，錐体外路症状（手足の震えや身体のこわばり，言葉の話しづらさやよだれ，食べ物や水分の飲み込みにくさなど），自律神経症状（頻脈や頻呼吸，血圧の上昇など），白血球の増加，クレアチニンキナーゼの上昇などによって特徴付けられる症候群である [47)]。これは迅速にかつ適切に治療を行わなければ大きな後遺症を残し，最悪の場合には死に至る可能性もあると指摘されている [48,49)]。NMS の発現率は，1966 年から 1997 年のデータを統合した解析によると精神疾患によって入院しかつ抗精神病薬を使用していた患者の 0.2%～3.2%であることが示されている [50)]。近年は新規の抗精神病薬が使用可能になり，それが 0.01%～0.02%に減少しているとの報告もある [51)]。

抗精神病薬は重篤な精神疾患，例えば精神病全般，具体的には統合失調症の治療に主に用いられる薬剤であり，定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の大きく 2 種類に分類される [52)]。定型抗精神病薬とは第一世代の抗精神病薬として知られ，対して非定型抗精神病薬は第二世代の抗精神病薬として知られている。非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に比較して，高い有効性と安全性があり，統合失調症の第一選択薬として用いられている [32,53)]。日本においてはリスペリドンが 1996 年に初めての非定型抗精神病薬として承認され，その他の非定型抗精神病薬は 2001 年以降に承認を受けている [22)]。

NMS の発現は定型抗精神病薬の使用との関連性が指摘されている [22,54–56)]。非定型抗精神病薬は，薬理学的な特徴から悪性症候群を引き起こすリスクは低いと考えられているが [57,58)]，その一方で NMS のリスクを上げる可能性も指摘されており [59)]，その見解は不明確である。さらに症状が重症であり単剤治療では不応な統合失調症の患者に対しては，最近は 2 薬剤以上の併用も治療オプションの一つとされ，さらに他の向精神薬を使用した多剤併用も報告されている [33,60–62)]。先行研究により統合失調症に対する非定型抗精神病薬の 2 剤併用の有効性

は検討されているが[39,63,64]，抗精神病薬の副作用である睡眠障害や，体重増加，高プロラクチン血症など個別のイベントの検討は十分ではなく[39]，特にNMSと非定型抗精神病薬の関連性を評価した研究はなく，日本人についても情報はない。

そこで本検討は，日本の医薬品の有害事象自発報告データベースから非定型抗精神病薬の使用に伴うNMSの報告を評価した。特に単剤使用と2剤併用の場合の報告の違い，薬剤間の違いを明確にするため，非定型抗精神病薬の各薬剤の単剤処方及び2剤を併用した場合の薬剤間の比較が可能となるロジスティック回帰モデルを構築し，NMSの報告との関連性を分析した。モデルは単剤使用と2剤併用した場合の薬剤間の相互作用について別々に評価可能とするモデルを構築した。一方，既知のリスク薬剤であるハロペリドールを共通のコントロール群として設定することにより，単剤使用と2剤併用の比較を可能にした。

2.2 方法

2.2.1 使用したデータ及び定義

日本の有害事象自発報告データベースJADERを用いた。JADERのデータベースはPMDAのWebサイト（www.pmda.go.jp）からダウンロード可能であり，規制当局によって完全に匿名化された情報となっている[24,65]。データは4つのCSVファイルから構成されており，症例背景情報（DEMO.csv），薬剤情報（DRUG.csv），有害事象情報（REAC.csv），及び原疾患情報（HIST.csv）がそれぞれID情報によって結合可能な状態になっている。JADERは2004年4月以降の440,000件の日本で発現した有害事象の情報を含んでいる。このデータベースの情報はthe International Conference for Harmonisation（ICH）のガイドラインによって標準化されており，報告ごとに，性別，年齢，使用した医薬品名，有害事象名，転帰が記録されている。1症例の報告に対して複数の薬剤情報，複数の有害事象名，複数の原疾患の報告が可能である。薬剤情報については被疑薬，併用薬，相互作用薬の3カテゴリに有害事象との関連性の視点で分類がなされている[21,66]。

分析にはJADERの中から2004年4月から2017年3月に報告されたデータを解析に用いた。薬剤名は医薬品名データファイルによってコード化し，日本標準商品分類に基づいて分

表 2　分析に用いた抗精神病薬

分類	一般名
非定型抗精神病薬	アリピプラゾール，アセナピンマレイン酸塩，ブロナンセリン，クロザピン，オランザピン，パリペリドン，ペロスピロン，クエチアピン，リスペリドン，ゾテピン
定型抗精神病薬	ハロペリドール

表 3　解析に用いた集団の定義

集団	定義
（P1）	非定型抗精神病薬は単剤で使用し，定型抗精神病薬を使用していない集団
（P2）	非定型抗精神病薬を 2 剤使用し，定型抗精神病薬を使用していない集団
（P3）（参照集団）	ハロペリドールの単剤使用で，かつ他の定型抗精神病薬，非定型抗精神病薬を使用していない集団

類を行った [67]。複数の薬剤が多剤併用の形で報告されている場合には有害事象との関連性の分類によらず，それらすべての薬剤が併用されているとして定義した。薬剤情報の中から 10 の非定型抗精神病薬（表 3）を評価対象の薬剤とした。ゾテピンについては定型抗精神病薬であるとの考え方もあるが先行研究 [68]に従い，非定型抗精神病薬と定義した。加えて，すでに NMS のリスクを上昇させる薬剤として知られている定型抗精神病薬であるハロペリドール（表 3）を参照薬として考えることとした [55,69]。これらを用いて，表 3 の通り集団を定義し，分析に用いた。なおこれらの定義には抗精神病薬以外の薬剤の使用の有無は問わないものとした。

NMS の有害事象は（A）MedDRA の PT 用語で“neuroleptic malignant syndrome” として報告されたもの（PT-NMS），（B）MedDRA の標準検索式において“neuroleptic malignant syndrome”（SMQ-NMS）に該当するもの，の 2 種類の定義によって抽出した。なお MedDRA の標準検

索式は NMS に関連する他の事象を含んだ有害事象名，または組合せのリストである。MedDRA のバージョンは 19.1 を使用した。NMS の有無は本研究では NMS を報告の中に含んでいる場合に「あり」，それ以外の有害事象のみの報告である場合に「なし」，と定義することとした。

2.2.3 統計解析

データベース内の NMS の報告数を使用された非定型抗精神病薬とともに要約した。次に非定型抗精神病薬の単剤使用における NMS の粗オッズ比（OR），性年齢調整済み OR を求めた。多重ロジスティック回帰分析を用い，ハロペリドール単剤使用集団（P3）を基準として非定型抗精神病薬の単剤使用集団（P1）の NMS 報告の OR を推定した。年齢は 0–20 歳, 20–50 歳, 50–70 歳, > 70 歳, 不明・欠測・その他の 5 カテゴリとしてモデルに含めた。性別に関しては性別が報告されていないものは不明として分析に含めた。さらに非定型抗精神病薬の 2 剤併用集団（P2）の，ハロペリドール単剤使用集団（P3）を基準とした NMS の性年齢調整済み OR を求めた。OR の推定は，ロジスティック回帰モデルに各非定型抗精神病薬の主効果を含め，さらにそれらの交互作用項を含めたモデルを構築し，それらの係数を足し合わせ指数変換することによって求めた。交互作用に関してのみステップワイズ法によって変数選択を実施した。変数選択は尤度比検定 $\alpha = 0.2$ を基準に実施した。すべての統計解析の有意水準は $p < 0.05$ と設定した。

2.3 結果

2.3.1 JADER における悪性症候群の報告

表 4 に JADER の 2004 年 4 月から 2017 年 3 月に報告された自発報告データの要約を示している。445,706 件のうち 47,441（10.6%）及び 15,330（3.4%）が，それぞれあらゆる向精神薬及び非定型抗精神病薬による報告であった。定型抗精神病薬を使用しない非定型抗精神病薬単剤の報告は 8,551/15,330（55.8%）であり，同じく非定型抗精神病薬の 2 剤併用の報告は 1,955/15,330（12.8%）であった。いずれでも最も多い報告はリスペリドンを使用した報告で

あった。一方で3剤以上の非定型抗精神病薬の報告は全体で565報告のみであった。

NMSはPT-NMSとして2,527報告（0.6%），SMQ-NMSとして3,266報告（0.7%）であった。ほとんどの NMS の報告が，PT-NMS では 2,106 件/47,441（4.4%），SMQ-NMS では 2,565/47,441（5.4%）の報告が向精神薬の報告に含まれていた。一方で非定型抗精神病薬の使用集団ではPT-NMSは1,303/15,330（8.5%），SMQ-NMSでは1,409/15,330（9.2%）となっており，割合は大きくなっていた。さらに定型抗精神病薬を使用しない非定型抗精神病薬単剤の集団ではPT-NMS が495/8,551（5.8%），SMQ-NMSが563/8,551（6.6%）であり同じく非定型抗精神病薬 2 剤併用の集団では PT-NMS が 170/1,955（8.7%）SMQ-NMS が 180/1,955（9.2%）であった。

非定型抗精神病薬を含まない，参照薬であるハロペリドールの報告は全体で1805件であり，そのうち，1297 件が他の定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬を含まないハロペリドールの単剤使用であった。非定型抗精神病薬を含まないハロペリドールの報告のうち，PT-NMSが284/1,805（15.7%），SMQ-NMSが293/1,805（16.2%）であった。また他の定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬を含まないハロペリドールの単剤使用集団のうち PT-NMS が 174/1,297（13.4%），SMQ-NMSが179/1,297（13.8%）であった。これらの割合は非定型抗精神病薬の単剤使用集団の割合よりも高かった。

報告症例の性別，年齢の要約は表5に示している。NMSは女性より男性の報告が多い傾向にあり，年齢の分布も全体のケースに比べてNMSでの割合は異なっていた（カイ二乗検定の$p < 0.05$)。

表 4　有害事象自発報告の要約

	全体	PT-NMS† (%)	SMQ-NMS‡(%)
全ケース	445,706	2,527 (0.6)	3,266 (0.7)
向精神薬使用	47,441	2,106 (4.4)	2,565 (5.4)
AAA 使用の報告	15,330	1,303 (8.5)	1,409 (9.2)
TAA を使用せずに AAA を使用した報告	11,071	721 (6.5)	801 (7.2)
TAA を使用せず AAA を単剤使用した報告	8,551	495 (5.8)	563 (6.6)
- アリピプラゾール (ARI)	1,349	98 (7.3)	108 (8.0)
- アセナピンマレイン塩酸 (ASN)	7	0 (0.0)	0 (0.0)
- ブロナンセリン (BLN)	164	31 (18.9)	31 (18.9)
- クロザピン (CLZ)	729	11 (1.5)	11 (1.5)
- オランザピン (OLA)	1,377	89 (6.5)	97 (7.0)
- パリペリドン (PAL)	287	16 (5.6)	16 (5.6)
- ペロスピロン (PRS)	261	33 (12.6)	41 (15.7)
- クエチアピン (QUE)	1,952	79 (4.1)	107 (5.5)
- リスペリドン (RIS)	2,332	129 (5.5)	143 (6.1)
- ゾテピン (ZOT)	93	9 (9.7)	9 (9.7)
TAA を使用せず AAA を 2 剤使用した報告§	1,955	170 (8.7)	180 (9.2)
- ARI	659	44 (6.7)	45 (6.8)
- ASN	7	1 (14.3)	1 (14.3)
- BLN	232	26 (11.2)	26 (11.2)
- CLZ	168	4 (2.4)	4 (2.4)
- OLA	678	62 (9.1)	68 (10.0)
- PAL	229	14 (6.1)	14 (6.1)
- PRS	131	10 (7.6)	12 (9.2)
- QUE	718	56 (7.8)	61 (8.5)
- RIS	955	87 (9.1)	92 (9.6)
- ZOT	133	36 (27.1)	37 (27.8)
TAA を使用せず AAA を 3 剤以上使用した報告§	565	56 (9.9)	58 (10.3)
AAA を使用せずにハロペリドール(HAL)を使用した報告	1,805	284 (15.7)	293 (16.2)
- AAA を使用せずに HAL 単剤使用した報告	1,297	174 (13.4)	179 (13.8)

† MedDRA PT 用語による悪性症候群

‡ MedDRA SMQ 検索用語による悪性症候群

§ 2 剤併用の報告はそれぞれの AAA にカウントされている.

AAA：非定型抗精神病薬; NMS：悪性症候群; TAA：定型抗精神病薬

表 5　有害事象自発報告における性年齢の要約

	全体	PT-NMS†	SMQ-NMS‡
全ケース, n	445,706	2,527	3,266
性別, n(%)			
男性	218618 (49.0)	1433 (56.7)	1771 (54.2)
女性	211926 (47.5)	1036 (41.0)	1426 (43.7)
その他，不明	15162 (3.4)	58 (2.3)	69 (2.1)
年齢, n(%)			
≤19	32756 (7.3)	104 (4.1)	209 (6.4)
20－29	18168 (4.1)	217 (8.6)	286 (8.8)
30－39	25582 (5.7)	327 (12.9)	412 (12.6)
40－49	32804 (7.4)	356 (14.1)	433 (13.3)
50－59	55511 (12.5)	477 (18.9)	564 (17.3)
60－69	95855 (21.5)	435 (17.2)	559 (17.1)
70≤	160116 (35.9)	520 (20.6)	686 (21.0)
その他，不明	24914 (5.6)	91 (3.6)	117 (3.6)
向精神薬使用, n	47,441	2,106	2,565
性別, n(%)			
男性	21617 (45.6)	1187 (56.4)	1366 (53.3)
女性	24876 (52.4)	884 (42.0)	1157 (45.1)
その他，不明	948 (2.0)	35 (1.7)	42 (1.6)
年齢, n(%)			
≤19	2094 (4.4)	75 (3.6)	87 (3.4)
20－29	3064 (6.5)	197 (9.4)	241 (9.4)
30－39	4483 (9.4)	298 (14.2)	363 (14.2)
40－49	5170 (10.9)	326 (15.5)	380 (14.8)
50－59	6511 (13.7)	415 (19.7)	471 (18.4)
60－69	8820 (18.6)	358 (17.0)	453 (17.7)
70≤	15159 (32.0)	378 (17.9)	492 (19.2)
その他，不明	2139 (4.5)	59 (2.8)	78 (3.0)
TAA を使用せずに AAA を少なくとも 1 剤使用した報告, n	11,071	721	801
性別, n(%)			
男性	5097 (46.0)	356 (49.4)	380 (47.4)
女性	5678 (51.3)	354 (49.1)	409 (51.1)
その他，不明	296 (2.7)	11 (1.5)	12 (1.5)
年齢, n(%)			
≤19	568 (5.1)	36 (5.0)	38 (4.7)
20－29	1024 (9.2)	61 (8.5)	67 (8.4)
30－39	1497 (13.5)	113 (15.7)	129 (16.1)
40－49	1452 (13.1)	99 (13.7)	111 (13.9)
50－59	1488 (13.4)	124 (17.2)	131 (16.4)
60－69	1680 (15.2)	125 (17.3)	141 (17.6)
70≤	2665 (24.1)	138 (19.1)	159 (19.9)
その他，不明	697 (6.3)	25 (3.5)	25(3.1)

† MedDRA PT 用語による悪性症候群

‡ MedDRA SMQ 検索用語による悪性症候群

AAA：非定型抗精神病薬; NMS：悪性症候群; TAA：定型抗精神病薬

2.3.2 非定型抗精神病薬単剤使用での悪性症候群のオッズ比

表 6 は PT-NMS と SMQ-NMS の粗 OR と性年齢調整済み OR を示している。なお OR は他の定型抗精神病薬, 及び非定型抗精神病薬を使用していないハロペリドールの単剤使用の集団を基準にしたものである。ただしアセナピンマレイン塩酸の単剤使用の集団は，NMS の報告が 7 件のうち 1 件もなかったため解析から除外した。ほとんどの非定型抗精神病薬の NMS の OR は 1.0 を下回るものであり，特にクロザピンの OR は非常に小さく，PT-NMS, SMQ-NMS のいずれでも性年齢調整済みの OR で 0.08（$p < 0.001$）であった。反対に，ブロナンセリンの調整済み OR は PT-NMS で 1.55（$p = 0.045$）, SMQ-NMS で 1.49（$p = 0.069$）と 1 よりも大きかった。

2.3.3 非定型抗精神病薬 2 剤併用療法での悪性症候群のオッズ比

非定型抗精神病薬を 2 剤併用した場合の NMS のハロペリドール単剤使用に対する性年齢調整済み OR は PT-NMS のものを表 7 に，SMQ-NMS のものを表 8 に示した。アセナピンマレイン塩酸は報告の頻度が少ないため，この解析からも除外された。多重ロジスティック回帰分析の各推定値は表 9 に示した。これらのモデルにおいては PT-NMS でも SMQ-NMS においても同一の 7 つの交互作用項が採用された。PT-NMS, SMQ-NMS のいずれにおいても，ほとんどの非定型抗精神病薬の組合せの OR は 1 より小さいものであった。クロザピンと他の非定型抗精神病薬の組合せは，特に OR が小さくなっていた。ブロナンセリンと他の非定型抗精神病薬との組合せについては，単剤使用の結果よりも低い OR を示していた。

PT-NMS の OR はリスペリドン，クエチアピン，ゾテピンの単剤使用時のものはそれぞれ 0.29，0.39, 0.63 であったが，クエチアピンとゾテピン，リスペリドンとゾテピンの組合せでの OR は 5.15，5.24 となり，統計学的に有意に 1 より大きくなっていた。同様に SMQ-NMS についてもそれぞれ 5.11，5.12 と大きな値を示していた。

表 6　NMS 報告における非定型抗精神病薬単剤使用時のオッズ比

	調整なし		性年齢調整済み†	
	オッズ比 (95%CI)	*p*-value	オッズ比 (95%CI)	*p*-value
PT-NMS‡				
HAL	1.00	Reference	1.00	Reference
ARI	0.51 (0.39 , 0.66)	<0.001	0.49 (0.37 , 0.63)	<0.001
BLN	1.50 (0.99 , 2.29)	0.058	1.55 (1.01 , 2.38)	0.045
CLZ	0.10 (0.05 , 0.18)	<0.001	0.08 (0.04 , 0.15)	<0.001
OLA	0.45 (0.34 , 0.58)	<0.001	0.42 (0.32 , 0.56)	<0.001
PAL	0.38 (0.22 , 0.65)	<0.001	0.36 (0.21 , 0.61)	<0.001
PRS	0.93 (0.63 , 1.39)	0.738	0.98 (0.66 , 1.47)	0.926
QUE	0.27 (0.21 , 0.36)	<0.001	0.29 (0.22 , 0.39)	<0.001
RIS	0.38 (0.30 , 0.48)	<0.001	0.39 (0.31 , 0.49)	<0.001
ZOT	0.69 (0.34 , 1.40)	0.306	0.63 (0.31 , 1.28)	0.204
SMQ-NMS§				
HAL	1.00	Reference	1.00	Reference
ARI	0.54 (0.42 , 0.70)	<0.001	0.52 (0.40 , 0.67)	<0.001
BLN	1.46 (0.96 , 2.22)	0.081	1.49 (0.97 , 2.28)	0.069
CLZ	0.10 (0.05 , 0.18)	<0.001	0.08 (0.04 , 0.15)	<0.001
OLA	0.47 (0.37 , 0.61)	<0.001	0.44 (0.34 , 0.58)	<0.001
PAL	0.37 (0.22 , 0.63)	<0.001	0.34 (0.20 , 0.58)	<0.001
PRS	1.16 (0.80 , 1.68)	0.420	1.20 (0.83 , 1.75)	0.330
QUE	0.36 (0.28 , 0.47)	<0.001	0.38 (0.30 , 0.49)	<0.001
RIS	0.41 (0.32 , 0.51)	<0.001	0.42 (0.33 , 0.53)	<0.001
ZOT	0.67 (0.33 , 1.35)	0.264	0.61 (0.30 , 1.23)	0.168

† オッズ比は性，年齢を調整したロジスティック回帰分析によって推定した。欠測値は不明として解析に含めた。

‡ MedDRA PT 用語による悪性症候群

§ MedDRA SMQ 検索用語による悪性症候群

CI：信頼区間;

表 7　PT-NMS の報告における非定型抗精神病薬単剤及び 2 剤併用時の性年齢調整オッズ比

	ARI	BLN	CLZ	OLA	PAL	PRS	QUE	RIS	ZOT
単剤使用	0.49* (98/1349)	1.55* (31/164)	0.08* (11/729)	0.42* (89/1377)	0.36* (16/287)	0.98 (33/261)	0.29* (79/1952)	0.39* (129/2332)	0.63 (9/93)
ARI		0.46* (2/39)	0.06* (1/18)	0.57* (15/141)	0.13* (0/24)	0.31* (2/33)	0.33* (10/167)	0.34* (14/212)	0.31* (0/25)
BLN			0.11* (0/12)	1.07 (5/30)	1.16 (4/21)	0.58 (0/11)	0.61 (5/48)	0.63 (7/59)	0.57 (2/10)
CLZ				0.13* (3/47)	0.03* (0/9)	0.07* (0/1)	0.08* (0/23)	0.08* (0/50)	0.07* (0/8)
OLA					0.29* (3/44)	0.72 (2/23)	0.32* (8/157)	0.78 (23/215)	0.71 (3/21)
PAL						1.85 (1/4)	0.67 (3/26)	0.17* (3/96)	0.16* (0/5)
PRS							0.41* (1/22)	0.43* (4/36)	0.39 (0/1)
QUE								0.45* (17/247)	5.15* (12/25)
RIS									5.24* (19/38)

凡例
OR > 1.5
1.0 - 1.5
0.5 - 1.0
OR < 0.5

*: *p<0.05*.

各セルには調整済みオッズ比及び NMS 報告数／各薬剤・組合せ使用の報告数を示している。調整済みオッズ比は性，年齢を調整したロジスティック回帰分析によって推定した。

アセナピンマレイン塩酸は解析から除外されている。

表 8　SMQ-NMS の報告における非定型抗精神病薬単剤及び 2 剤併用時の性年齢調整オッズ比

	ARI	BLN	CLZ	OLA	PAL	PRS	QUE	RIS	ZOT
単剤使用	0.52* (108/1349)	1.49 (31/164)	0.08* (11/729)	0.44* (97/1377)	0.34* (16/287)	1.20 (41/261)	0.38* (107/1952)	0.42* (143/2332)	0.61 (9/93)
ARI		0.41* (2/39)	0.05* (1/18)	0.58* (15/141)	0.12* (0/24)	0.36* (2/33)	0.33* (10/167)	0.33* (14/212)	0.35* (1/25)
BLN			0.09* (0/12)	1.05 (5/30)	1.13 (4/21)	0.65 (0/11)	0.61 (5/48)	0.61 (7/59)	0.64 (2/10)
CLZ				0.13* (3/47)	0.03* (0/9)	0.08* (0/1)	0.08* (0/23)	0.08* (0/50)	0.08* (0/8)
OLA					0.29* (3/44)	0.91 (3/23)	0.40* (10/157)	0.85 (26/215)	0.9 (3/21)
PAL						1.79 (1/4)	0.65 (3/26)	0.17* (3/96)	0.18* (0/5)
PRS							0.53 (2/22)	0.53 (4/36)	0.56 (0/1)
QUE								0.49* (19/247)	5.11* (12/25)
RIS									5.12* (19/38)

OR > 1.5
1.0 - 1.5
0.5 - 1.0
OR < 0.5

*: $p<0.05$.

各セルには調整済みオッズ比及び NMS 報告数／各薬剤・組合せ使用の報告数を示している。調整済みオッズ比は性，年齢を調整したロジスティック回帰分析によって推定した。

アセナピンマレイン塩酸は解析から除外されている。

表 9　NMS の報告における非定型抗精神病薬 2 剤併用時のオッズ比算出に用いたパラメータ

	PT-NMS†			SMQ-NMS‡		
	推定値	標準誤差	P 値	推定値	標準誤差	P 値
HAL	0.00	-	-	0.00	-	-
ARI	-0.69	0.18	<0.001	-0.74	0.18	<0.001
BLN	-0.07	0.25	0.761	-0.14	0.25	0.559
CLZ	-2.15	0.59	<0.001	-2.21	0.59	<0.001
OLA	0.14	0.18	0.441	0.19	0.18	0.281
PAL	-1.36	0.43	<0.001	-1.42	0.43	<0.001
PRS	-0.46	0.36	0.192	-0.28	0.33	0.384
QUE	-0.42	0.21	0.044	-0.36	0.20	0.081
RIS	-0.38	0.16	0.018	-0.35	0.16	0.026
ZOT	-0.48	0.48	0.316	-0.30	0.45	0.503
ARI × CLZ	1.65	1.21	0.172	1.73	1.20	0.151
BLN× PAL	1.58	0.74	0.034	1.69	0.74	0.024
OLA × QUE	-0.84	0.47	0.074	-0.74	0.44	0.090
PAL × PRS	2.44	1.29	0.059	2.28	1.28	0.076
PAL × QUE	1.38	0.78	0.076	1.34	0.78	0.084
QUE× ZOT	2.55	0.66	<0.001	2.29	0.63	<0.001
RIS × ZOT	2.52	0.61	<0.001	2.28	0.58	<0.001

† MedDRA PT 用語による悪性症候群

‡ MedDRA SMQ 検索用語による悪性症候群

2.4 考察

本章では自発報告データベースの JADER を用いて有害事象として報告された NMS について集計を行った。それによって NMS はほとんどのケースで向精神薬の使用下での報告であることが判明した。また NMS は男女ともに発現し，あらゆる年代で発現することが観察され，その傾向は先行研究と一致していた [70]。NMS の報告の中で約半数は非定型抗精神病薬を 1 剤以上使用している集団であり，その半数が非定型抗精神病薬を使用し，かつ定型抗精神病薬を使用していない集団であっても報告されていた。また NMS は症候群であることから他の事象名で報告される場合がありうると考えられたが，結果としては PT-NMS の SMQ-NMS 差は非常に小さいものであった。差分は 68 ケースのみであり，そのうち 59 ではセロトニン症候群という NMS とは鑑別の難しい別の症候群の名称として報告されていた。なお他のケースでは発熱，横門筋融解症，落ち込み，意識消失，筋硬直の事象が含まれていた。

本検討で我々は NMS の報告に非定型抗精神病薬の単剤使用と 2 剤併用とでどのような違いがあるのかに焦点を当てた。まず抗精神病薬の併用は悪性症候群のリスクと考えられている通り，本検討でも NMS の割合は非定型抗精神病薬の 2 剤併用の場合のほうが，単剤使用よりも割合が大きくなっていた。各非定型抗精神病薬の種類ごとの NMS への影響と 2 剤併用した場合の影響は異なるものと考えられたため, モデルを用いた解析においては単剤使用と 2 剤併用を分離して解析することとした。

我々は今回，NMS の OR を，各非定型抗精神病薬で報告されたあらゆる事象の中の NMS の割合を用いて，ハロペリドールの単剤使用の割合と比較することで算出を行った。ハロペリドールは既に NMS のリスク因子として知られている。この OR は直接的な NMS のリスクとしては解釈することが出来ないが, その薬剤を使用して引き起こされる可能性のある有害事象の中での，NMS が占める影響の大きさとして解釈することが出来る。例えば，クロザピンは単剤でも併用においても非常に OR が小さいものとなっており, 他の非定型抗精神病薬に比べて NMS の影響が小さいことが読み取れる。クロザピンは既知の副作用として無顆粒球症やイレウスなどが発現し [71]，かつその事象は他の非定型抗精神病薬では少ないも

のである。今回の結果においてもそれらのイベントはクロザピンの使用時の報告が多くなっており，クロザピンにおいては主な有害事象，影響の大きい有害事象はそれらのイベントであり，NMS は主たるものではないという解釈が可能である。

この観点で OR が高い場合には，薬剤の使用によってリスクが上昇している可能性がある薬剤を見つけることも可能になると考えられる。また単剤使用時と 2 剤併用時の OR の差はいずれもハロペリドールの単剤使用を基準として推定したことによって，それらの薬剤の併用による NMS 発現に対する交互作用の可能性として解釈することが可能である。

本検討で非定型抗精神病薬の単剤使用時に NMS の OR がハロペリドールの単剤使用と比較してほとんどのもので低かった，という結果はこれまでの非定型抗精神病薬は薬理学的なプロファイルに関連して NMS が起こりづらくなっているという見地と一致するものであったと考えられる [57,58,68]。さらに 2 剤併用においてもほとんどの組み合わせがハロペリドールの単剤使用のものよりも低い OR を示していたことから，非定型抗精神病薬を 2 剤併用した場合でも過度に NMS のリスクは引き上げることはないと考えられた。

しかし，ブロナンセリンの単剤使用に関しては他の非定型抗精神病薬に比較しても OR が最も大きくなり，ハロペリドールと比較しても OR が 1 より大きかった。これはブロナンセリンが他の非定型抗精神病薬とは異なったレセプターの阻害傾向があることに起因する可能性がある。ブロナンセリンはドーパミン受容体 D_2 にもセロトニンの受容体 5-HT_{2A} にも影響する特徴をもつためだと考えられる。D_2 受容体の阻害は悪性症候群のリスクを上げるものと考えられているためこのような結果につながった可能性がある。

一方，ブロナンセリンと他の非定型抗精神病薬の組合せにおける OR はブロナンセリンの単剤使用よりも低いものであった。一般的には抗精神病薬の併用を行う場合には，クロルプロマジン換算用量を保つように投与量の調整を行われる [63]。この結果，ブロナンセリンの単剤使用よりも，相対的にブロナンセリンによって引き起こされる NMS のリスクが減少したのかもしれない。他の非定型抗精神病薬の併用においても投与量の調整は起こりうると考えられるが，他の薬剤では NMS の発現に関わるドーパミン受容体 D_2 への影響よりもセロトニン 5-HT_{2A} レセプターへの影響のほうが大きく，ブロナンセリンと異なった特徴を持つと

考えられている。このことからブロナンセリンを除いて，他の非定型抗精神病薬の併用における投与量の調整はNMSのリスクには大きく影響しない可能性が考えられた。我々の結果でもその傾向は同様であった。しかしながら，この状況を確認するための詳細の情報はJADER からは得ることが出来ない状況である。この点については更なる研究が必要であると考えている。

クエチアピンとゾテピン，リスペリドンとゾテピンはそれぞれ単剤使用では1よりも小さいORであったにも関わらず，2剤の併用に関しては非常に大きなORを示していた。このひとつの要因として背景に抗パーキンソン薬の影響がある可能性がある。抗パーキンソン薬は NMS のリスク要因として知られている [55)]。 上記の併用をしている集団においては抗パーキンソン薬の併用率が50%であり，他の非定型抗精神病薬の併用の集団では20%，ハロペリドールの単剤使用集団では 15%であった。他の非定型抗精神病薬の併用を行っている集団において，抗パーキンソン薬を使用している集団の NMS の報告数は 55/472（11.7%）であり，使用していない場合には115/1483（7.8%）と有意に異なっていた（$p = 0.009$）。しかしながらクエチアピンとゾテピン，リスペリドンとゾテピンの組み合わせにおけるNMSの割合は約 50%と著しく大きくなっている。そのためこれらの薬剤の交互作用によってリスクが上昇している可能性は否定できない。

本検討において我々は自発報告データベースを用いてNMS発現と非定型抗精神病薬使用の関連性を評価した。この自発報告データベースはランダムサンプルされたものでない等，様々な限界はあるが，向精神薬の報告で 2000 件以上，非定型抗精神病薬で 1300 件以上のNMSを評価することが出来た。先行研究においては86ケース [59)] から多くとも423ケース [22)] にとどまっており本研究では非常に大きなデータに基づく検討が行えたと考えられる。サンプルサイズの大きさは有害事象と薬剤使用の関連性を評価するために必要であり，NMSのような稀な副作用を詳細に検討するために有用であった。さらに臨床試験では小児，高齢者や様々なリスクを抱えた症例などが除かれ，投与期間も限られるが [16)]，自発報告データベースは実臨床の情報を反映することが出来ていると考えられる。現に今回の研究では70歳以上でかつ様々な併用薬も用いている症例を評価できている。特にこのデータベースであ

れば非定型抗精神病薬単剤使用も，2 剤併用の場合についても評価することが出来たことはこの研究の大きな強みである。

この研究には様々な限界も存在している。まず JADER のみのデータを用いているため日本人の情報しか評価できていない。そのため例えば FAERS など他のデータベースを用いた検討なども必要であろう。ただしその際にはデータベース間の特徴の違いなどについても注意を払う必要があるだろう [24]。また今回は症例の背景の詳細，例えば体重，身長や投与期間（総投与量や蓄積用量）などはデータベースの半数以上が欠測であったため考慮できていない。またその他様々な臨床情報，薬剤の切り替えまでの期間や，原疾患の重症度などはデータベースとして収集されていないため考慮できていない。今回解析から除いたアセナピンマレイン塩酸については 2016 年に日本で承認されたことからデータが少なく，除外することとなった。

結果の解釈には注意が必要ではあるものの，非定型抗精神病薬の単剤治療，併用治療ともに，ハロペリドールの単剤使用に比較して NMS は引き起こされにくい傾向が認められた。しかしながら，ブロナンセリンの単剤使用，クエチアピンとゾテピン，リスペリドンとゾテピンに関しては NMS のリスクを上げる可能性が示唆された。統合失調症の治療において非定型抗精神病薬による治療，併用を含めた治療は重要な選択肢である [39]。より詳細な検討，追加の情報は必要だと考えられるが，これら結果は実臨床において非定型抗精神病薬の治療における安全性を検討する上で有用な結果となった。

第 3 章　妊婦の向精神薬服用パターンと有害事象報告の分析

3.1 背景・目的

妊娠と精神疾患に関する最近の研究では, 妊産婦の精神疾患は胎児の成長遅延, 児の栄養・健康状態に悪影響を与えることが示されている [72–74]。うつ病などに代表される精神疾患を抱える妊娠可能な女性は増加傾向にあり, 向精神薬を服用する妊婦も増えているとの報告がある [75,76]。例えば 2003 年のアメリカの調査では妊婦の約 13%が向精神薬を服用しており, 1999 年から約 2 倍に増加している [77]。また一方で，様々な集団において，向精神薬は 2 剤以上が併用される多剤併用の問題が指摘されており, 近年その割合も増加しているとの報告がある [78]。日本においては特に向精神薬の併用割合が米国よりも高いことが指摘されている [35]。妊婦においても同様に向精神薬の多剤併用の問題が懸念されるが，それに関する研究は十分にはされておらず, さらにそれらの国ごとの違いについても明らかにはなっていない。

そこで本検討においても有害事象の自発報告を収集したデータベースを用い, 妊婦の向精神薬を含む薬剤の服用パターンの分類を行い，さらに有害事象との関連性に注目した。妊婦の向精神薬の服用パターンは服用した薬剤の種類と薬剤数を変数に用いた潜在クラス分析を適用した。この薬剤服用パターンを分類し，その分布を国ごとに比較することによって，日本の妊婦における有害事象報告の特徴を明らかにする。さらにその薬剤服用パターンと報告されている有害事象の関連性を見ることによって薬剤との関連性を探るとともに, 薬剤の服用パターンから有害事象報告の予測を考える。

3.2 方法

3.2.1 分析に用いたデータベース

本章では日本の JADER とともに米国の FAERS を使用した [24,65]。これらのデータベースはデータベースの構造は多少異なるものの格納されている情報は ICH のガイドラインによって標準化されており，共通して利用可能なデータである。

分析には JADER は 2004 年 4 月～2018 年 12 月までのデータ，FAERS は 2014 年 7 月から

表 10　妊婦報告の候補探索に用いた SMQ 一覧

SMQ コード	SMQ 名
20000186	妊娠，分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）（ＳＭＱ）
20000190	胎児障害（ＳＭＱ）
20000193	正常妊娠の状態および転帰（ＳＭＱ）
20000077	先天性，家族性および遺伝性障害（ＳＭＱ）
20000191	新生児障害（ＳＭＱ）
20000192	妊娠中絶および流産のリスク（ＳＭＱ）

報告されたイベントが上記の 6 つの SMQ のいずれかに含まれている，もしくは，原疾患，または医薬品の使用理由が初めの 3 つの SMQ のいずれかに含まれている場合に妊婦報告の候補として抽出した。

2018 年 12 月までのデータを用いた。FAERS の分析に使用する期間が異なるのは妊婦報告の絞り込みのために用いる情報として，2014 年 7 月より年齢のフィールドに「新生児」の情報が入力可能になったため，それ以降のデータを使用することとした。なお JADER は全期間を通してその情報は利用可能である。JADER には日本で発現した有害事象が含まれているが，FAERS には米国で発売されている医薬品の情報は他国からの情報も含めて収集されている。国ごとの違いを判別するために米国で発現したデータに絞り，分析に用いることとした（以下，FAERS-US）。

妊婦報告の抽出については以下の手順で特定した。

1. 報告された有害事象もしくは薬剤の使用理由，原疾患が妊娠関連の報告に該当している場合，妊婦報告の候補とした。妊娠関連の事象は酒井ら [79)] の報告を参考に MedDRA の標準検索式（SMQ）を用いて表 10 に該当するものと定義した。有害事象のフィールドは，SMQ のいずれかに該当する場合，薬剤の使用理由，原疾患については表 10 の初めの 3 項目（「妊娠，分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）（ＳＭＱ）」，「胎児障害（ＳＭＱ）」，「正常妊娠の状態および転帰（ＳＭＱ）」）に該当している場合に候補として抽出した。ここで MedDRA はバージョン 21.1 を用いた。
2. 次に背景の情報が明らかに 10 代～40 代女性もしくは児のものではない場合に，妊婦報告の候補から除外した。一方，報告症例の年齢の情報に「新生児」という情報が含まれ

ている場合，また薬剤の使用経路が「経胎盤」である場合には妊婦報告として候補に含めるものとした。

3. 妊婦報告の候補から，薬剤の使用理由，および原疾患が明らかに先天性異常，および新生児の疾患である場合には候補から外した。

薬剤情報に関しては向精神薬を使用しているか否かを薬剤の一般名によって判別した。日本の標準商品分類を用い，報告薬剤が一つでも「睡眠薬，鎮静薬，抗不安薬」，「抗てんかん薬」，「抗うつ薬」，「抗精神病薬」に含まれている場合，その報告を「向精神薬を使用している報告」とした。FAERS-US のデータに関しては薬剤情報を WHO-DD の薬剤名と医薬品データファイルの変換テーブル「Cross Reference Tool Japan」を利用して変換し，利用した。なお薬剤の有害事象との因果関係の情報については分類を問わず分析に含めるものとした。

3.2.2 統計解析

向精神薬を使用している妊婦の薬剤服用パターンを特定するため，JADER と FAERS-US に報告された薬剤の一般名と種類数の情報をもとに潜在クラス分析を実施した。潜在クラスは異なる薬剤の服用パターンを持った複数の集団が混合していると考えたモデルであり，その異なる集団（サブグループ）のことをクラスと呼ぶ。類似した薬剤服用パターンを持っている集団は，それぞれの薬剤の「あり」「なし」について，任意の組合せのクロス表を作成すれば，A 薬を使用すると B 薬を使用するという人の割合が多い（逆も同様）というような薬剤間の相関がない，オッズ比を求めれば 1 になるというような状況を仮定している。相関が強い状況はまだ別々の集団（A かつ B の使用集団，A 及び B を使用しない集団）が混合していると考えるものである。そのようなクラス内では，各薬剤の間の相関関係が消えている，局所独立の仮定を置いたモデルである。

統計的なモデルで記載すれば潜在クラス分析のモデル構造は，例えば 3 つの変数（薬剤）のモデルを考える場合

$$\pi_{ijkt}^{ABCX} = \pi_t^X \pi_{i|t}^{A|X} \pi_{j|t}^{B|X} \pi_{k|t}^{C|X}$$

によって表現される。ここでπ_{ijkt}^{ABCX}はクラス$X = t$に該当する対象について各変数A, B, Cが（$A = i$，$B = j$，$C = k$）を取る確率である。モデル構造としてπ_{ijkt}^{ABCX}が，潜在クラス$X = t$のデータ全体の中での構成割合π_t^Xに，クラス$X = t$の中で$A = i$を取る条件付確率$\pi_{i|t}^{A|X}$を，各変数について独立に掛け合わせることで表現できるというモデルを考えたものである。

潜在クラス分析に用いた変数は，報告された症例ごとに向精神薬以外の薬剤もすべて含めて，薬剤ごとに薬剤のあり，なしの 2 カテゴリ化を行った。また薬剤数については 1 剤，2 剤，3 剤，4 剤以上に分類した。ただし薬剤使用のあり，なしの誘導は両方のデータセットをプールし，2%以上の報告があった薬剤を対象とした。薬剤服用パターンの分類数は BIC 規準で最小になるクラスを選択した [80)]。BIC 規準は潜在クラス分析の医学系の研究においてよく採用されている規準であり，AIC 規準などと比較して安定したクラス分類を与え，クラス数は少なめになる。

またクラス推定後に個別の報告についてはそれぞれのクラスへの所属確率を，ベイズ統計学の事後確率の考え方によって計算することが可能である。それが最も高いクラスへと個々の報告を分類することとした [81)]。クラスへの所属情報をもとに，国別にクラスの構成割合を求め，図示した。なお初めから国の情報を層別の要因としてモデルに組み込むことも考えられるが，その場合，背景に同一のクラス構造があることを仮定することになる。薬剤の使用パターンにより日米のデータに特別な制限なく構造が推定されることも許容できるように，より柔軟なモデルとして国の変数は変数には含めていない。

続いて妊婦の薬剤の服用パターンと有害事象の報告との関連性を評価するため，各薬剤の服用パターンのクラスごとに有害事象報告のオッズ比を，向精神薬を使用していない妊婦の報告を基準として推定した。有害事象報告は MedDRA の器官別大分類（SOC）でカテゴライズし，分析に用いた。オッズ比の計算は$\mathrm{OR} = ad/bc$によって求めた。ここで薬剤の使用クラス内でaとbは少なくとも一つのイベントが該当する SOC に含まれる報告の数とそれ以外の報告数，c, dは同様に向精神薬を使用していない妊婦の報告である。また OR の 95%信頼

表 11　自発報告データベースにおけるイベント数の要約

	JADER	FAERS-US
全ケース	555,301	3,908,398
妊婦の有害事象報告	7,530 (　1.4%)	52,544 (　1.3%)
妊婦の向精神薬使用時の有害事象報告	1,654 (　0.3%)	8,735 (　0.2%)
向精神薬使用時の有害事象報告	108,375 (19.5%)	842,384 (21.6%)

区間を$\exp\left(\log(\mathrm{OR}) \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}\right)$によって算出するとともに連続修正なしのカイ二乗検定の p 値を算出した。検定の有意水準は0.05とした。統計解析には SAS Version 9.4（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いた。潜在クラス分析は Lanza et al. [82]の PROC LCA を用いた。

3.3 結果

3.3.1 向精神薬使用パターンの分類

表 11 には各データの妊娠中の向精神薬使用者の有害事象報告をまとめた。妊婦の報告は JADER で 1.4%，FAERS-US で 1.3%であった。妊婦の報告のうち，向精神薬を使用していたものは 22.0%（1,654/7,530）（JADER）及び 16.6%（8,735/52,554）（FARES-US）を占めていた。向精神薬を使用した妊婦の報告は合計 10389 件であり，11 の薬剤使用パターンに分類された。表 12 に各クラスに分類された報告数，及び全報告内の構成比率を示している。

クラス 1 は全 11 クラスの中で最大のクラスである。ラモトリギン，ジバルプロエクスナトリウム，デュロキセチン塩酸塩の各薬剤が報告の 10%を超えており，ほとんどの報告が単剤治療だった。抗てんかん薬の割合を合計すると約 50%が抗てんかん薬を使用していた。一方でクラス 2 はすべての報告が 4 剤以上の多剤併用のクラスであった。クラス 3 は抗うつ薬や抗精神病薬の 2 剤以上を使用していたクラスであった。クラス 4 に関しては，ほぼすべてが 4 剤以上を使用しており，クラス 2 とは異なり向精神薬以外の薬剤，例えばビタミンやオキシトシンなどの使用数が少ない特徴がみられた。クラス 5 においては全症例がパロキセチン塩酸塩水和物を使用していた。クラス 6 は抗てんかん薬を含めた 2 剤以上の薬剤を使用

していた。クラス 7 はほとんどの症例は複数の抗てんかん薬を使用しているが，約 60%がレベチラセタムやトピラマートを服用しており，4 剤以上の報告の割合がクラス 6 よりも多くなっていた。クラス 8 から 11 についてはほぼすべての症例がそれぞれ，アリピプラゾールの単剤使用，セルトラリン塩酸塩を含む 2 剤以上，ガバペンチン，アリピプラゾールを含む 4 剤以上の薬剤併用が報告されていた。

表 12　妊婦の有害事象自発報告における薬剤服用パターンの要約

クラス	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
構成割合, n (%)	2417	1789	1582	1153	1143	590	463	404	373	272	203	10389
	(23.3%)	(17.2%)	(15.2%)	(11.1%)	(11.0%)	(5.7%)	(4.5%)	(3.9%)	(3.6%)	(2.6%)	(2.0%)	(100.0%)
睡眠薬，鎮静薬，抗不安薬												
アルプラゾラム	0.8%	**13.6%**	9.9%	**11.4%**	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	5.1%	0.0%	2.5%	5.6%
ロラゼパム	0.2%	9.0%	3.2%	**11.0%**	0.0%	0.0%	4.8%	0.0%	0.0%	5.9%	**27.1%**	4.2%
ゾルピデム酒石酸塩	0.7%	9.8%	1.6%	**14.2%**	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	**15.8%**	4.0%
ジアゼパム	0.5%	4.4%	1.4%	**11.7%**	0.0%	0.5%	1.3%	0.0%	0.0%	0.0%	2.5%	2.5%
抗てんかん薬												
ラモトリギン	**10.5%**	7.2%	5.1%	0.1%	0.0%	**45.1%**	**11.0%**	0.0%	0.0%	0.7%	**46.8%**	8.4%
レベチラセタム	7.3%	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%	**30.3%**	**61.1%**	0.0%	0.3%	2.2%	2.5%	6.6%
クロナゼパム	1.6%	**11.0%**	6.1%	**11.8%**	0.0%	8.3%	**11.4%**	0.0%	1.1%	0.0%	**48.8%**	6.4%
ガバペンチン	0.0%	**18.4%**	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%	0.0%	0.0%	0.0%	**100.0%**	1.0%	5.9%
トピラマート	4.3%	9.8%	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%	**58.3%**	0.0%	6.7%	0.0%	1.0%	5.8%
ジバルプロエクスナトリウム	**11.1%**	2.4%	1.3%	1.6%	0.0%	0.5%	3.9%	0.0%	0.3%	0.0%	2.0%	3.6%
カルバマゼピン	2.5%	1.2%	0.0%	5.5%	0.0%	**30.5%**	7.1%	0.0%	0.0%	0.4%	1.5%	3.5%
バルプロ酸ナトリウム	3.8%	0.0%	0.0%	6.7%	0.0%	**23.2%**	2.8%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	3.1%
ビガバトリン	4.9%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	**19.4%**	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%
抗うつ薬												
パロキセチン塩酸塩水和物	0.0%	4.9%	8.2%	**18.9%**	**100.0%**	0.7%	0.0%	0.0%	4.6%	0.0%	0.0%	**15.4%**
セルトラリン塩酸塩	9.9%	9.9%	**14.6%**	4.0%	0.0%	0.2%	1.5%	0.0%	**99.7%**	0.4%	**21.2%**	**10.8%**
デュロキセチン塩酸塩	**12.9%**	9.1%	**11.6%**	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	**19.2%**	6.7%
フルオキセチン塩酸塩	0.0%	14.3%	**12.4%**	2.6%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%	1.3%	0.0%	1.0%	4.7%
エスシタロプラムシュウ酸塩	3.8%	9.4%	8.5%	1.3%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	**13.7%**	0.0%	6.4%	4.6%
ベンラファキシン塩酸塩	1.3%	**11.9%**	4.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.3%	0.0%	1.6%	0.0%	8.4%	3.2%
ブプロピオン塩酸塩	0.0%	9.2%	4.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.4%	0.4%	**13.3%**	2.6%
トラゾドン塩酸塩	0.0%	9.7%	2.7%	1.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.7%	9.4%	2.5%
抗精神病薬												
アリピプラゾール	0.0%	3.6%	**23.6%**	1.1%	0.0%	2.2%	0.0%	**100.0%**	0.0%	0.0%	**96.1%**	10.2%
リスペリドン	2.9%	1.0%	5.1%	**10.7%**	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.7%	**24.6%**	3.3%
オランザピン	5.1%	1.5%	5.2%	4.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.3%	0.0%	4.4%	2.8%
クエチアピンフマル酸塩	0.9%	3.8%	4.0%	7.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	**22.7%**	2.8%
その他薬剤												
ビタミン剤	0.0%	**25.3%**	5.8%	0.0%	0.0%	1.7%	**15.8%**	0.0%	**45.6%**	0.0%	7.4%	7.8%
葉酸	0.0%	9.7%	0.0%	1.0%	0.0%	**26.6%**	**13.2%**	0.0%	5.1%	0.4%	3.0%	4.1%
パラセタモール	0.0%	**17.6%**	0.3%	3.3%	0.0%	1.9%	0.9%	0.0%	**13.4%**	0.0%	0.5%	4.1%
オキシトシン	0.0%	**19.4%**	2.5%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	1.0%	3.8%
イブプロフェン	0.0%	**14.5%**	0.3%	1.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%	**10.2%**	0.4%	0.0%	3.0%
コレカルシフェロール	0.0%	**14.6%**	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	5.1%	0.0%	1.0%	2.9%
オンダンセトロン塩酸塩	0.0%	**11.7%**	0.0%	0.1%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	9.9%	0.4%	**13.3%**	2.7%
レボチロキシンナトリウム水和物	0.0%	9.4%	0.6%	1.8%	0.0%	0.0%	2.6%	0.0%	4.0%	0.0%	5.4%	1.5%
プレドニゾン	0.0%	**10.6%**	0.0%	1.4%	0.0%	0.0%	2.8%	0.0%	3.2%	0.4%	0.0%	2.2%
酒石酸水素ヒドロコドン・アセトアミノフェン	0.0%	**11.7%**	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%	1.1%	0.4%	0.0%	2.2%
使用薬剤数												
1	**98.8%**	0.0%	0.2%	0.0%	**88.3%**	0.0%	0.0%	**100.0%**	0.0%	**12.5%**	0.0%	**36.9%**
2	1.2%	0.0%	**51.8%**	0.2%	7.4%	**60.2%**	**14.0%**	0.0%	5.1%	**27.2%**	0.0%	**14.0%**
3	0.0%	0.0%	**34.8%**	8.7%	4.3%	**28.3%**	**27.4%**	0.0%	8.3%	**27.2%**	0.0%	**10.6%**
4≤	0.0%	**100.0%**	**13.2%**	**91.2%**	0.0%	**11.5%**	**58.5%**	0.0%	86.6%	**33.1%**	**100.0%**	**38.5%**

クラス内の割合が 10%より大きいものを太字で示している

表 13　推定されたクラスごとの薬剤服用パターンの特徴

Class	特徴
1	多くの患者が単剤使用であり約半数がいずれかの抗てんかん薬を使用
2	すべての患者が 4 剤以上の多剤併用であり，向精神薬でない薬剤の併用が多い
3	抗精神病薬のアリピプラゾール，抗うつ薬の一部を含む，2，3 剤の併用が多い
4	ほぼすべての患者が向精神薬を中心とした 4 剤以上の使用
5	すべての患者が抗うつ薬のパロキセチン塩酸塩水和物を使用
6	抗てんかん薬（ラモトリギン，レベチラセタム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム）及び葉酸などを含む 2 剤以上を使用
7	抗てんかん薬（トピラマート，レベチラセタム）を主に使用する 2 剤以上の多剤併用
8	すべての患者がアリピプラゾール（抗精神病薬）の単剤使用
9	すべての患者がセルトラリン塩酸塩（抗うつ薬）を用い，主に 4 剤以上を使用
10	すべての患者がガバペンチン（抗てんかん薬）を使用
11	ほぼ全てがアリピプラゾール（抗精神病薬）を使用し，ラモトリギン，クロナゼパムなどを含む 4 剤以上の使用

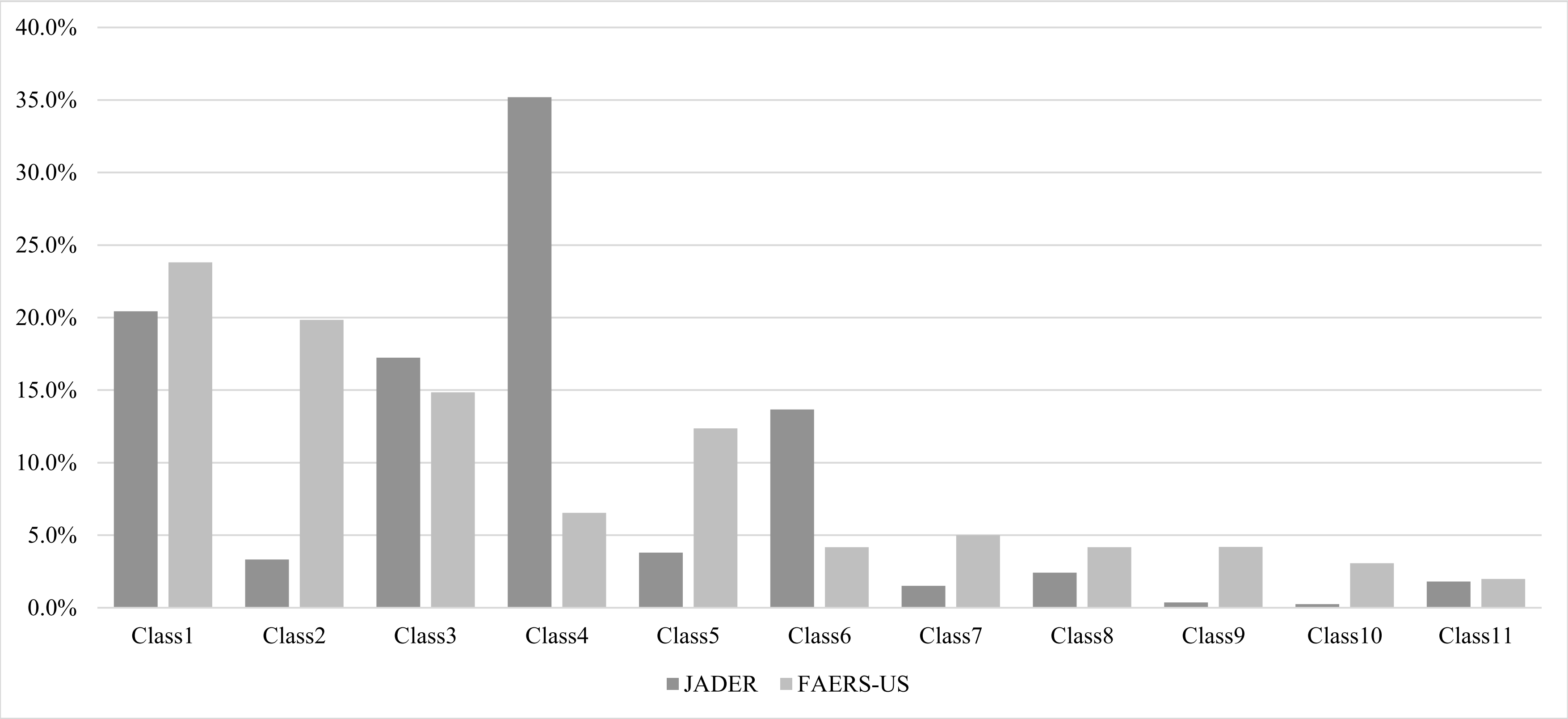

図 2　妊婦の有害事象自発報告における薬剤服用パターンの割合

日米の各クラスの構成比率を比較した結果を図 2 に示している。クラス 1 ではそれぞれ JADER で 20.4%，FAERS-US で 23.8%を占めており，JADER では 2 番目に，FAERS-US では最大のクラスで合った。一方で JADER ではクラス 4 が最も大きな割合を占めており，クラス 4 や 6 では FAERS-US の割合よりも JADER の割合のほうが明らかに大きくなっていた。逆にクラス 2，5，7，8，9，10 に関しては FAERS-US のほうが JADER よりも大きな割合となっていた。

3.3.2 向精神薬服用パターン別の有害事象報告

向精神薬を使用していない妊婦の報告を基準にした各クラスの有害事象報告の OR を表 14（JADER）と表 15（FAERS-US）に示した。OR は有害事象の報告が 5 件以下のものは示していない。

JADER ではクラス 1 は，SOC の「先天性，家族性および遺伝性障害」の報告が最も多くされていた。また「先天性，家族性および遺伝性障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「精神障害」の OR が 1 よりも大きくなっていた。「一般・全身障害および投与部位の状態」，「精神障害」の OR についてはクラス 3，4，5，6 でも近い値を示していた。さらにクラス 1 では「妊娠，産褥および周産期の状態」「臨床検査」「傷害，中毒および処置合併症」及び「心臓障害」が有意に 1 より低い OR を示していた。その一方で「外科および内科処置」に関しては 1 より大きな OR を示した。

クラス 2 においてはいくつかの SOC で 1 よりも大きな OR が認められた。しかし有害事象の報告数は 10 よりも少ないものが多かった。クラス 3 では「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の報告の OR が高く同様に「神経系障害」，「精神障害」や「筋骨格系および結合組織障害」の値が大きかった。ただし最も報告数が多かった事象は「妊娠，産褥および周産期の状態」であるが，OR は有意ではなかった。

クラス 4 では OR の値が「先天性，家族性および遺伝性障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「神経系障害」，「精神障害」で高く，特に「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC における OR は他のクラスと比較し

ても最も大きくなっていた。反対に「妊娠，産褥および周産期の状態」のORは有意に低くなっていた。クラス5では「呼吸器，胸郭および縦隔障害」,「一般・全身障害および投与部位の状態」,「神経系障害」，「精神障害」のORが1よりも有意に大きかった。さらにクラス6では「先天性，家族性および遺伝性障害」のORが高く，同様に「呼吸器，胸郭および縦隔障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」,「精神障害」とそれと同じように「外科および内科処置」の OR が高い値であった。しかしながら,「呼吸器，胸郭および縦隔障害」については有意に低いORを示しており, クラス3, 4, 5よりも小さな値を示していた。クラス7，9，10については各イベントの報告が10よりも非常に少なかった。さらにクラス8，11については「妊娠，産褥および周産期の状態」の報告が多く，ORは有意に1より大きかった。

FAERS-USの結果においてはクラス1では「先天性，家族性および遺伝性障害」，「神経系障害」,「精神障害」,「傷害，中毒および処置合併症」,「社会環境」におけるORが1よりも大きくなっていた。一方，他の15のSOCに関してはすべて有意に1よりも低いORを示していた。一方,「一般・全身障害および投与部位の状態」の結果が JADERでは2.8だがFAERS-USでは0.5とより低い値だった。クラス2，4に関しては，ほぼすべてのSOCにおいて高い OR を示しているが,「妊娠，産褥および周産期の状態」についてだけは有意に低いORを示した。最も多い報告があったのが「傷害，中毒および処置合併症」のイベントであり，同様にすべてのクラスにおいてその中で最も報告が多い事象であった。クラス 2，4については「妊娠，産褥および周産期の状態」は有意に1より低い値であったが，それを除いてほとんどのSOCで有意に1よりも大きなORであった。さらに加えて，クラス3においては「一般・全身障害および投与部位の状態」については有意に1よりも小さなORを示していた。クラス5については，最大のORは「傷害，中毒および処置合併症」,次いで「先天性，家族性および遺伝性障害」であった。クラス6については「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の報告が3件しかなく，さらに「妊娠，産褥および周産期の状態」や「精神障害」の報告については他のクラスとは異なり，有意なORは推定されなかった。

クラス7や9，10に関しては，JADERでは全く有意なSOCはなかったが，FAERS-USで

はいくつかのSOCで有意なORが認められた。クラス8はJADERでは「妊娠，産褥および周産期の状態」のORが5.2であったが，FAERS-USでは反対に1よりも低くなっていた。クラス11はFAERS-USでのみ「妊娠，産褥および周産期の状態」のORが1より大きくなっていた。

表 14　妊婦の薬剤服用パターンごと SOC 別有害事象報告のオッズ比（JADER）

SOC	クラス 1 n=338 # reports OR (95%CI)	クラス 2 n=55 # reports OR (95%CI)	クラス 3 n=285 # reports OR (95%CI)	クラス 4 n=582 # reports OR (95%CI)	クラス 5 n=63 # reports OR (95%CI)	クラス 6 n=226 # reports OR (95%CI)	クラス 7 n=25 # reports OR (95%CI)	クラス 8 n=40 # reports OR (95%CI)	クラス 9 n=6 # reports OR (95%CI)	クラス 10 n=4 # reports OR (95%CI)	クラス 11 n=30 # reports OR (95%CI)	向精神薬を含まない妊婦の有害事象報告, n=5,876 n (reference)
Preg	**93**	20	98	**126**	16	73	5	**30**	1	2	**20**	2,156
	0.7 (0.5,0.8)	1.0 (0.6,1.7)	0.9 (0.7,1.2)	**0.5 (0.4,0.6)**	0.6 (0.3,1.0)	0.8 (0.6,1.1)	-	**5.2 (2.5,10.6)**	-	-	**3.4 (1.6,7.4)**	1.0
Cong	**135**	3	42	**124**	14	**93**	7	5	0	1	3	1,037
	3.1 (2.5,3.9)	-	0.8 (0.6,1.1)	**1.3 (1.0,1.6)**	1.3 (0.7,2.4)	**3.3 (2.5,4.3)**	1.8 (0.8,4.4)	-	-	-	-	1.0
Resp	39	11	**93**	**144**	**19**	**17**	4	4	2	1	6	712
	0.9 (0.7,1.3)	1.8 (0.9,3.5)	**3.5 (2.7,4.6)**	**2.4 (1.9,2.9)**	**3.1 (1.8,5.4)**	**0.6 (0.4,1.0)**	-	-	-	-	1.8 (0.7,4.5)	1.0
Genrl	**37**	**7**	**65**	**169**	**15**	**21**	5	1	2	1	1	252
	2.7 (1.9,3.9)	**3.3 (1.5,7.3)**	**6.6 (4.9,8.9)**	**9.1 (7.3,11.4)**	**7.0 (3.9,12.6)**	**2.3 (1.4,3.6)**	-	-	-	-	-	1.0
Nerv	30	4	**37**	**108**	**12**	**23**	3	1	4	0	2	420
	1.3 (0.9,1.9)	-	**1.9 (1.4,2.8)**	**3.0 (2.3,3.7)**	**3.1 (1.6,5.8)**	**1.5 (0.9,2.3)**	-	-	-	-	-	1.0
Psych	**9**	3	**13**	**39**	**7**	**16**	0	3	1	0	2	28
	5.7 (2.7,12.2)	-	**10.0 (5.1,19.5)**	**15.0 (9.2,24.6)**	**26.1 (10.9,62.3)**	**15.9 (8.5,29.9)**	-	-	-	-	-	1.0
Inv	**12**	6	23	32	2	4	2	2	0	0	0	389
	0.5 (0.3,0.9)	1.7 (0.7,4.1)	1.2 (0.8,1.9)	0.8 (0.6,1.2)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Metab	4	3	10	37	1	8	4	3	1	1	2	316
	-	-	0.6 (0.3,1.2)	1.2 (0.8,1.7)	-	0.6 (0.3,1.3)	-	-	-	-	-	1.0
Inj&P	**8**	4	13	31	0	7	0	0	2	0	0	295
	0.5 (0.2,0.9)	-	0.9 (0.5,1.6)	1.1 (0.7,1.6)	-	0.6 (0.3,1.3)	-	-	-	-	-	1.0
Card	**11**	2	2	**29**	2	**6**	2	1	0	0	1	429
	0.4 (0.2,0.8)	-	-	**0.7 (0.5,1.0)**	-	**0.3 (0.2,0.8)**	-	-	-	-	-	1.0
Musc	9	2	**18**	17	2	5	2	0	0	0	0	153
	1.0 (0.5,2.0)	-	**2.5 (1.5,4.2)**	1.1 (0.7,1.9)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Gastr	4	2	**6**	22	4	9	1	1	0	0	0	284
	-	-	**0.4 (0.2,1.0)**	0.8 (0.5,1.2)	-	0.8 (0.4,1.6)	-	-	-	-	-	1.0
Surg	**15**	2	6	5	1	**14**	1	1	0	0	3	149
	1.8 (1.0,3.1)	-	0.8 (0.4,1.9)	-	-	**2.5 (1.4,4.5)**	-	-	-	-	-	1.0
Blood	0	**7**	3	26	0	5	1	0	0	0	0	339
	-	**2.4 (1.1,5.3)**	-	0.8 (0.5,1.1)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Skin	2	**7**	1	18	1	4	2	0	0	0	0	212
	-	**3.9 (1.7,8.7)**	-	0.9 (0.5,1.4)	-	-	-	-	-	-	-	1.0

SOC	クラス 1 # reports OR (95%CI)	クラス 2 # reports OR (95%CI)	クラス 3 # reports OR (95%CI)	クラス 4 # reports OR (95%CI)	クラス 5 # reports OR (95%CI)	クラス 6 # reports OR (95%CI)	クラス 7 # reports OR (95%CI)	クラス 8 # reports OR (95%CI)	クラス 9 # reports OR (95%CI)	クラス 10 # reports OR (95%CI)	クラス 11 # reports OR (95%CI)	向精神薬を含まない妊婦の有害事象報告 n (reference)
Hepat	3	**6**	3	17	0	3	0	1	0	0	0	184
	-	**3.8 (1.6,9.0)**	-	0.9 (0.6,1.5)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Infec	0	2	3	12	1	5	3	0	0	0	1	194
	-	-	-	0.6 (0.3,1.1)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Immun	1	3	0	14	0	0	1	0	0	0	0	172
	-	-	-	0.8 (0.5,1.4)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Eye	2	0	3	6	1	4	0	0	0	0	0	43
	-	-	-	1.4 (0.6,3.3)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Repro	2	0	2	9	1	1	0	1	0	0	0	160
	-	-	-	0.6 (0.3,1.1)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Vasc	2	1	3	11	0	1	0	0	0	0	0	177
	-	-	-	0.6 (0.3,1.1)	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Neopl	1	1	0	3	1	4	0	0	0	0	0	46
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Endo	1	0	3	3	0	1	0	0	1	0	0	56
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Ear	3	0	0	2	1	2	0	0	0	0	0	16
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Renal	1	1	1	3	0	1	0	0	0	0	0	167
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0
SocCi	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Prod	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0

太字は $p<0.05$ で有意差のあった結果。OR は 5 件以上の報告があったセルのみ算出した。

OR，オッズ比； SOC，器官別大分類；Blood，血液およびリンパ系障害；Card，心臓障害；Cong，先天性，家族性および遺伝性障害；Ear，耳および迷路障害；Endo，内分泌障害；Eye，眼障害；Gastr，胃腸障害；Genrl，一般・全身障害および投与部位の状態；Hepat，肝胆道系障害；Immun，免疫系障害；Infec，感染症および寄生虫症；Inj&P，傷害，中毒および処置合併症；Inv，臨床検査；Metab，代謝および栄養障害；Musc，筋骨格系および結合組織障害；Neopl，良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）；Nerv，神経系障害；Preg，妊娠，産褥および周産期の状態；Prod，製品の問題；Psych，精神障害；Renal，腎および尿路障害；Repro，生殖系および乳房障害；Resp，呼吸器，胸郭および縦隔障害；Skin，皮膚および皮下組織障害；SocCi，社会環境；Surg，外科および内科処置；Vasc，血管障害

表 15　妊婦の薬剤服用パターンごと SOC 別有害事象報告のオッズ比（FAERS-US）

SOC	クラス 1 n=2,079 # reports OR (95%CI)	クラス 2 n=1,734 # reports OR (95%CI)	クラス 3 n=1,297 # reports OR (95%CI)	クラス 4 n=571 # reports OR (95%CI)	クラス 5 n=1,080 # reports OR (95%CI)	クラス 6 n=364 # reports OR (95%CI)	クラス 7 n=438 # reports OR (95%CI)	クラス 8 n=364 # reports OR (95%CI)	クラス 9 n=367 # reports OR (95%CI)	クラス 10 n=268 # reports OR (95%CI)	クラス 11 n=173 # reports OR (95%CI)	向精神薬を含まない妊婦の有害事象報告 n=43,807 n (reference)
Preg	**447**	**615**	**549**	**214**	**98**	**189**	**139**	**147**	**145**	**53**	**103**	20,376
	0.3 (0.3,0.4)	**0.6 (0.6,0.7)**	**0.8 (0.8,0.9)**	**0.7 (0.6,0.8)**	**0.1 (<0.1,0.1)**	**1.2 (1.0,1.5)**	**0.5 (0.4,0.7)**	**0.8 (0.6,1.0)**	**0.8 (0.6,0.9)**	**0.3 (0.2,0.4)**	**1.7 (1.2,2.3)**	1.0
Cong	**711**	**629**	**319**	**210**	**931**	**88**	65	**33**	**156**	35	29	7,337
	2.6 (2.4,2.8)	**2.8 (2.6,3.1)**	**1.6 (1.4,1.8)**	**2.9 (2.4,3.4)**	**31.1 (26.1,37.0)**	**1.6 (1.2,2.0)**	0.9 (0.7,1.1)	**0.5 (0.3,0.7)**	**3.7 (3.0,4.5)**	0.7 (0.5,1.1)	1.0 (0.7,1.5)	1.0
Resp	**61**	**283**	**130**	**117**	**97**	3	**47**	**9**	**43**	23	**23**	3,192
	0.4 (0.3,0.5)	**2.5 (2.2,2.8)**	**1.4 (1.2,1.7)**	**3.3 (2.7,4.0)**	**1.3 (1.0,1.6)**	-	**1.5 (1.1,2.1)**	**0.3 (0.2,0.6)**	**1.7 (1.2,2.3)**	1.2 (0.8,1.8)	**2.0 (1.3,3.0)**	1.0
Genrl	**328**	**549**	**304**	165	**103**	**59**	123	**42**	97	**174**	44	12,315
	0.5 (0.4,0.5)	**1.2 (1.1,1.3)**	**0.8 (0.7,0.9)**	1.0 (0.9,1.2)	**0.3 (0.2,0.3)**	**0.5 (0.4,0.7)**	1.0 (0.8,1.2)	**0.3 (0.2,0.5)**	0.9 (0.7,1.2)	**4.7 (3.7,6.1)**	0.9 (0.6,1.2)	1.0
Nerv	**459**	**379**	**219**	**129**	**110**	**89**	**215**	24	**44**	**44**	**33**	3,394
	3.4 (3.0,3.8)	**3.3 (3.0,3.8)**	**2.4 (2.1,2.8)**	**3.5 (2.8,4.2)**	**1.4 (1.1,1.7)**	**3.9 (3.0,4.9)**	**11.5 (9.5,13.9)**	0.8 (0.6,1.3)	**1.6 (1.2,2.2)**	**2.3 (1.7,3.2)**	**2.8 (1.9,4.1)**	1.0
Psych	**253**	**344**	**250**	**122**	**108**	31	**81**	**40**	**46**	**36**	**46**	3,251
	1.7 (1.5,2.0)	**3.1 (2.7,3.5)**	**3.0 (2.6,3.4)**	**3.4 (2.8,4.2)**	**1.4 (1.1,1.7)**	1.2 (0.8,1.7)	**2.8 (2.2,3.6)**	**1.5 (1.1,2.1)**	**1.8 (1.3,2.4)**	**1.9 (1.4,2.8)**	**4.5 (3.2,6.3)**	1.0
Inv	**95**	**277**	**143**	**101**	**130**	24	33	**16**	33	17	**32**	3,502
	0.6 (0.4,0.7)	**2.2 (1.9,2.5)**	**1.4 (1.2,1.7)**	**2.5 (2.0,3.1)**	**1.6 (1.3,1.9)**	0.8 (0.5,1.2)	0.9 (0.7,1.3)	**0.5 (0.3,0.9)**	1.1 (0.8,1.6)	0.8 (0.5,1.3)	**2.6 (1.8,3.8)**	1.0
Metab	73	**177**	**76**	**62**	**30**	**6**	**38**	5	21	10	**42**	1,878
	0.8 (0.6,1.0)	**2.5 (2.2,3.0)**	**1.4 (1.1,1.8)**	**2.7 (2.1,3.6)**	**0.6 (0.4,0.9)**	**0.4 (0.2,0.8)**	**2.1 (1.5,3.0)**	-	1.4 (0.9,2.1)	0.9 (0.5,1.6)	**7.2 (5.0,10.2)**	1.0
Inj&P	**1654**	**1170**	**1034**	**423**	**1064**	**269**	251	**324**	**296**	**196**	**136**	25,556
	2.8 (2.5,3.1)	**1.5 (1.3,1.6)**	**2.8 (2.4,3.2)**	**2.0 (1.7,2.5)**	**47.3 (28.9,77.4)**	**2.0 (1.6,2.6)**	1.0 (0.8,1.2)	**5.8 (4.2,8.0)**	**3.0 (2.3,3.9)**	**1.9 (1.5,2.5)**	**2.6 (1.8,3.8)**	1.0
Card	**66**	**179**	**86**	**89**	**153**	8	21	2	**55**	**30**	**13**	1,770
	0.8 (0.6,1.0)	**2.7 (2.3,3.2)**	**1.7 (1.3,2.1)**	**4.4 (3.5,5.5)**	**3.9 (3.3,4.7)**	0.5 (0.3,1.1)	1.2 (0.8,1.9)	-	**4.2 (3.1,5.6)**	**3.0 (2.0,4.4)**	**1.9 (1.1,3.4)**	1.0
Musc	**43**	**226**	79	**73**	52	12	19	2	**34**	**25**	8	2,430
	0.4 (0.3,0.5)	**2.6 (2.2,3.0)**	1.1 (0.9,1.4)	**2.5 (1.9,3.2)**	0.9 (0.6,1.1)	0.6 (0.3,1.0)	0.8 (0.5,1.2)	-	**1.7 (1.2,2.5)**	**1.8 (1.2,2.6)**	0.8 (0.4,1.7)	1.0
Gastr	**145**	**350**	**153**	**91**	**56**	**19**	**73**	3	33	**39**	**33**	4,137
	0.7 (0.6,0.9)	**2.4 (2.1,2.7)**	**1.3 (1.1,1.5)**	**1.8 (1.4,2.3)**	**0.5 (0.4,0.7)**	**0.5 (0.3,0.8)**	**1.9 (1.5,2.5)**	-	0.9 (0.7,1.4)	**1.6 (1.2,2.3)**	**2.3 (1.5,3.3)**	1.0
Surg	**36**	**112**	83	39	**10**	**10**	15	27	14	13	**37**	2,348
	0.3 (0.2,0.4)	**1.2 (1.0,1.5)**	1.2 (1.0,1.5)	1.3 (0.9,1.8)	**0.2 (<0.1,0.3)**	**0.5 (0.3,0.9)**	0.6 (0.4,1.0)	1.4 (1.0,2.1)	0.7 (0.4,1.2)	0.9 (0.5,1.6)	**4.8 (3.3,6.9)**	1.0
Blood	4	**144**	31	**34**	5	2	10	0	11	9	2	1,458
	-	**2.6 (2.2,3.1)**	0.7 (0.5,1.0)	**1.8 (1.3,2.6)**	-	-	0.7 (0.4,1.3)	-	0.9 (0.5,1.6)	1.0 (0.5,2.0)	-	1.0
Skin	**23**	**126**	46	29	**9**	2	15	1	16	6	0	2,015
	0.2 (0.2,0.4)	**1.6 (1.3,2.0)**	0.8 (0.6,1.0)	1.1 (0.8,1.6)	**0.2 (<0.1,0.3)**	-	0.7 (0.4,1.2)	-	0.9 (0.6,1.6)	0.5 (0.2,1.1)	-	1.0

	クラス 1	クラス 2	クラス 3	クラス 4	クラス 5	クラス 6	クラス 7	クラス 8	クラス 9	クラス 10	クラス 11	向精神薬を含まない妊婦の有害事象報告
SOC	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	# reports OR (95%CI)	n (reference)
Hepat	**11**	**49**	26	**22**	21	2	3	1	7	2	**15**	657
	0.3 (0.2,0.6)	**1.9 (1.4,2.6)**	1.3 (0.9,2.0)	**2.6 (1.7,4.1)**	1.3 (0.8,2.0)	-	-	-	1.3 (0.6,2.7)	-	**6.2 (3.7,10.6)**	1.0
Infec	**38**	**264**	79	**68**	**60**	**8**	33	**8**	**79**	5	15	3,181
	0.2 (0.2,0.3)	**2.3 (2.0,2.6)**	0.8 (0.7,1.0)	**1.7 (1.3,2.2)**	**0.8 (0.6,1.0)**	**0.3 (0.1,0.6)**	1.0 (0.7,1.5)	**0.3 (0.1,0.6)**	**3.5 (2.7,4.5)**	-	1.2 (0.7,2.1)	1.0
Immun	3	**48**	11	**13**	3	2	2	1	**23**	0	0	550
	-	**2.2 (1.7,3.0)**	0.7 (0.4,1.2)	**1.8 (1.1,3.2)**	-	-	-	-	**5.3 (3.4,8.1)**	-	-	1.0
Eye	31	**60**	**32**	**24**	24	4	11	2	8	**18**	4	725
	0.9 (0.6,1.3)	**2.1 (1.6,2.8)**	**1.5 (1.1,2.2)**	**2.6 (1.7,3.9)**	1.4 (0.9,2.0)	-	1.5 (0.8,2.8)	-	1.3 (0.7,2.7)	**4.3 (2.6,6.9)**	-	1.0
Repro	**46**	131	88	36	**13**	**7**	**10**	**10**	24	5	6	2,944
	0.3 (0.2,0.4)	1.1 (0.9,1.4)	1.0 (0.8,1.3)	0.9 (0.7,1.3)	**0.2 (<0.1,0.3)**	**0.3 (0.1,0.6)**	**0.3 (0.2,0.6)**	**0.4 (0.2,0.7)**	1.0 (0.6,1.5)	-	0.5 (0.2,1.1)	1.0
Vasc	**24**	**144**	61	**55**	30	5	14	1	**22**	8	4	1,675
	0.3 (0.2,0.4)	**2.3 (1.9,2.7)**	1.2 (1.0,1.6)	**2.7 (2.0,3.6)**	0.7 (0.5,1.0)	-	0.8 (0.5,1.4)	-	**1.6 (1.0,2.5)**	0.8 (0.4,1.6)	-	1.0
Neopl	**8**	**60**	20	12	10	2	7	0	4	3	2	668
	0.2 (0.1,0.5)	**2.3 (1.8,3.0)**	1.0 (0.6,1.6)	1.4 (0.8,2.5)	0.6 (0.3,1.1)	-	1.1 (0.5,2.2)	-	-	-	-	1.0
Endo	18	**40**	9	**9**	3	0	1	0	3	0	3	339
	1.1 (0.7,1.8)	**3.0 (2.2,4.2)**	0.9 (0.5,1.7)	**2.1 (1.1,4.0)**	-	-	-	-	-	-	-	1.0
Ear	17	**44**	14	**11**	**18**	2	4	1	**10**	1	1	422
	0.8 (0.5,1.4)	**2.7 (2.0,3.7)**	1.1 (0.7,1.9)	**2.0 (1.1,3.7)**	**1.7 (1.1,2.8)**	-	-	-	**2.9 (1.5,5.4)**	-	-	1.0
Renal	**10**	**99**	33	**28**	32	4	6	3	11	4	5	1,037
	0.2 (0.1,0.4)	**2.5 (2.0,3.1)**	1.1 (0.8,1.5)	**2.1 (1.4,3.1)**	1.3 (0.9,1.8)	-	0.6 (0.3,1.3)	-	1.3 (0.7,2.3)	-	-	1.0
SocCi	**124**	**50**	**38**	8	4	**13**	**10**	**37**	6	4	**8**	517
	5.3 (4.3,6.5)	**2.5 (1.9,3.3)**	**2.5 (1.8,3.5)**	1.2 (0.6,2.4)	-	**3.1 (1.8,5.4)**	**2.0 (1.0,3.7)**	**9.5 (6.7,13.5)**	1.4 (0.6,3.1)	-	**4.1 (2.0,8.3)**	1.0
Prod	**11**	59	38	15	2	2	**7**	0	12	1	1	1,627
	0.1 (<0.1,0.3)	0.9 (0.7,1.2)	0.8 (0.6,1.1)	0.7 (0.4,1.2)	-	-	**0.4 (0.2,0.9)**	-	0.9 (0.5,1.6)	-	-	1.0

太字は p<0.05 で有意差のあった結果。OR は 5 件以上の報告があったセルのみ算出した。

OR，オッズ比； SOC，器官別大分類；Blood，血液およびリンパ系障害；Card，心臓障害；Cong，先天性，家族性および遺伝性障害；Ear，耳および迷路障害；Endo，内分泌障害；Eye，眼障害；Gastr，胃腸障害；Genrl，一般・全身障害および投与部位の状態；Hepat，肝胆道系障害；Immun，免疫系障害；Infec，感染症および寄生虫症；Inj&P，傷害，中毒および処置合併症；Inv，臨床検査；Metab，代謝および栄養障害；Musc，筋骨格系および結合組織障害；Neopl，良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）；Nerv，神経系障害；Preg，妊娠，産褥および周産期の状態；Prod，製品の問題；Psych，精神障害；Renal，腎および尿路障害；Repro，生殖系および乳房障害；Resp，呼吸器，胸郭および縦隔障害；Skin，皮膚および皮下組織障害；SocCi，社会環境；Surg，外科および内科処置；Vasc，血管障害

3.4 考察

日本の環境省が実施しているエコチル調査[83)]の 2011～2014 年のデータによると，妊娠 12 週までに何らかの薬剤を服用した妊婦は 57%に上り，鉄剤や葉酸，その他のビタミン，ミネラル等のサプリメントを除いたとしても 36%であった。その値は米国で観察された第一トライメスターまでの薬剤服用割合（39%）と近いものであったと報告されている。加えて妊娠と薬相談センターにおいて 2005 年から 2013 年に薬剤の服用について相談を受けた報告の約 50%が向精神薬を含む相談であり [42)]，薬剤曝露を受けている妊婦は多い。本検討では妊娠中に向精神薬を使用した有害事象報告について集計し，妊娠中に使用した任意の薬剤で報告された有害事象のうち，向精神薬を含んでいるものの割合は日本で 22.0%，米国で 16.6% であった。これらの値は妊婦以外も含めた報告における向精神薬の報告割合と近いものであり（日本は 19.5%，米国では 21.6%），妊婦中の向精神薬使用による有害事象の報告数は特別には多くなっておらず，日米のその値は近いものであった。向精神薬の使用は妊娠中にも中断されづらいことも考慮すると，妊婦で特有に有害事象の報告が極端に増えるわけではないと考えられた。

本検討では JADER と FAERS-US に報告された妊婦における向精神薬の服用パターンと有害事象報告との関係性について評価を行った。通常，自発報告データはシグナル検出の手法を適用するために，薬剤と有害事象の個別の組合せを考え，頻度を求める。しかし妊娠中の有害事象を評価するのは，しばしば有害事象の報告数が非常に少なくなることが考えられる。この分析では 45,000 件の妊婦の有害事象報告を用い，評価することができ，薬剤の服用パターンを潜在クラス分析によって解析を行った。この方法で分析することによって例えば先天性異常などの稀なイベントと薬剤との関連性を評価する上で，頻度が少なくなりすぎることが抑えられ，有用であると考えられた。この分析で算出したオッズ比は薬剤の服用パターンと関連して，相対的に割合が多くなっている有害事象の報告を示している。結果として妊婦の向精神薬の使用パターンと有害事象報告が関連していることが示唆された。本検討の結果は薬剤の各服用パターンにどのような有害事象が起こりうるかという観点で予測が可能になると考えられた。

全報告の中で最も大きいクラスはクラス 1 であり，ほとんどの患者が単剤使用で，約半数が抗てんかん薬を使用しており，先天性異常の報告が多く認められた。追加的な分析としてクラス 1 の中で抗てんかん薬のいずれかを使用して報告された有害事象のみに絞っても 135 件中 83 件が「先天性, 家族性および遺伝性障害」の報告であり, 最も多くなっていた（OR=7.4, 95% CI = 5.2－10.6）。抗てんかん薬のリスク上昇についてはこの指標のみでは示すことができないが, 抗てんかん薬単剤での有害事象の主な報告は「先天性, 家族性および遺伝性障害」である。海外の情報も含めて抗てんかん薬の先天性異常のリスクについて検討されているため[84)]，それらを参考にしたリスク最小策を実施することが必要である。一方でクラス 2 はすべての患者が 4 剤以上の多剤併用をしており, 向精神薬以外のその他薬剤の使用も多く含まれ，このクラスのイベントには多くの SOC が報告されていた。クラス 2 の患者は様々な合併症や重症度の高い原疾患を持っている可能性があると考えられ，それは FAERS-US に多く含まれていた。クラス 3，4 についてはほとんどの患者が向精神薬を複数使用している。ただし，クラス 3 は日米で報告の割合が類似しているものの，クラス 4 に関しては明らかに日本の報告が米国のものよりも多くなっていた。先行研究では抗うつ薬や抗不安薬などの併用割合は日本のほうが米国よりも多いと指摘されており[35)]，それと矛盾しない結果であると考えられた。日本の厚生労働省は近年，向精神薬の多剤併用は安全性上の懸念があることを指摘し，多剤併用を抑制するための取り組みを行っている[85,86)]。特に妊婦は胎盤の薬物通過性について他の併用薬との相互作用も考えうるため, 薬剤の曝露情報を調査するだけでなく，薬剤服用，特に多剤併用によってどのような有害事象が現れるかを調査したことは重要であると考えられる[87)]。

JADER における各クラスの「一般・全身障害および投与部位の状態」の OR は総じて 1 よりも大きくなっており，その中で最も多い事象は新生児薬物離脱症候群であった。新生児薬物離脱症候群は先行研究によって抗てんかん薬，抗うつ薬，抗不安薬，抗精神病薬などを含む向精神薬全般との関連性が指摘されている[88)]。中でも JADER のクラス 4 は他のクラスに比べても OR が非常に高くなっており，その背景には薬剤の併用数が多いことが関連していることが示唆された。1 報告（患者）あたりの薬剤使用数の平均はクラス 4 で 7.6 種類，ク

薬剤名	有害事象名	件数
ダントロレンナトリウム水和物	ファンコニー症候群	7
ゾニサミド	ファンコニー症候群	7
フェノバルビタール	ファンコニー症候群	7
バルプロ酸ナトリウム	ファンコニー症候群	14
硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖	高マグネシウム血症	6
ファモチジン	ファンコニー症候群	7
ブロマゼパム	新生児薬物離脱症候群	44
ロルメタゼパム	新生児薬物離脱症候群	8
タンドスピロンクエン酸塩	新生児薬物離脱症候群	6
ニトラゼパム	新生児呼吸抑制	7
フルニトラゼパム	新生児薬物離脱症候群	62
アモキサピン	新生児薬物離脱症候群	14
クロルプロマジン塩酸塩	新生児薬物離脱症候群	14
クロミプラミン塩酸塩	新生児薬物離脱症候群	20
フルボキサミンマレイン酸塩	新生児薬物離脱症候群	19
プロメタジン塩酸塩	新生児薬物離脱症候群	12
レボメプロマジンマレイン酸塩	新生児薬物離脱症候群	23
ブロマゼパム	易刺激性	8
プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物	胎児ジストレス症候群	10
クロルプロマジンヒベンズ酸塩	新生児薬物離脱症候群	7
フェノバルビタールナトリウム	脳性麻痺	24
グリセリン	脳性麻痺	11
クロキサゾラム	新生児薬物離脱症候群	8
塩酸セルトラリン	新生児薬物離脱症候群	16
リスペリドン	新生児薬物離脱症候群	36
ブドウ糖	脳性麻痺	21
ロラゼパム	新生児薬物離脱症候群	23
ロフラゼプ酸エチル	新生児薬物離脱症候群	13
ジノプロストン	胎児ジストレス症候群	16
ニトラゼパム	易刺激性	6

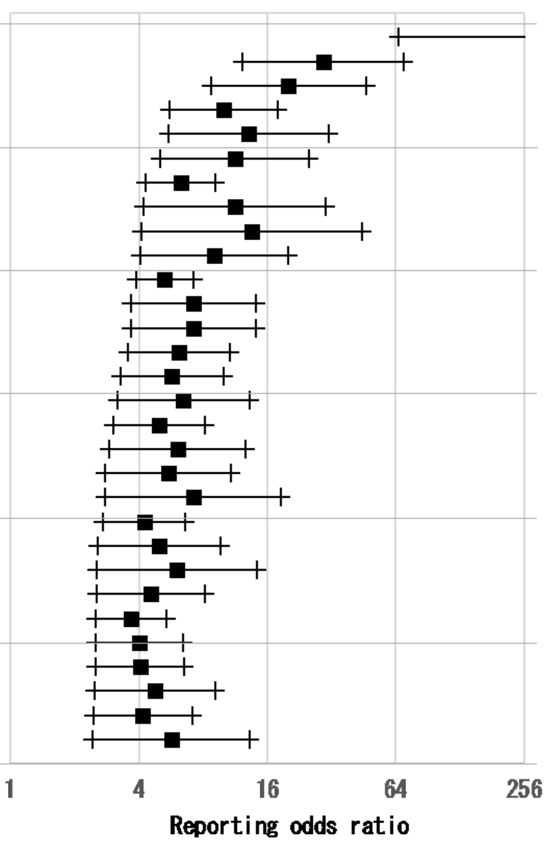

図 3　クラス 4 における薬剤別 PT 名別 Reporting odds ratio
Reporting odds ratio の 95%信頼下限の順に上位 30 番目までを表示
5 件以上報告されたもののみ表示した

ラス 3 で 2.8 種類であり，睡眠薬，鎮静薬，抗不安薬に限ってもクラス 4 では 1.6 種類，クラス 3 では 0.8 剤と異なっていることが認められた。先行研究によれば向精神薬の投与量については新生児薬物離脱症候群のリスクファクターであることが知られている [89]。薬剤種類数が多い患者についてはおそらく疾患の重症度も高く，併用した薬剤の合計の換算用量についても多くなっていることが予想される [90]。

クラス 4 については新生児薬物離脱症候群との関連性が疑われたことから補足的に薬剤ごとの詳細についても検討を行った。具体的にはクラス内で各薬剤，各有害事象の組合せを作り，通常のシグナル検出で用いられる Reporting Odds Ratio を計算することによって，薬剤ごとの傾向を確認した（図 3）[26]。これはクラス内では併用薬の交絡が調整された結果となる。今注目している新生児薬物離脱症候群は様々な薬剤で件数が多く，多くの向精神薬と

の組合せで Reporting odds ratio の値が大きくなっており，値の違いもさほど大きくはない。特定の薬剤の影響も評価が必要ではあるが薬剤数との関連を考慮し評価していく必要があるだろう。

クラス 5 は FAERS-US において先天性異常の OR が大きく，報告数が多くなっていた。SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）は主な有害事象として先天性異常，特に奇形児が挙げられているが，そのリスクについては近年のあるメタアナリシスでは大きくないことが示唆された[91)]。一方，クラス 6 については抗てんかん薬と併用薬を多く使用している集団であり，先天性異常の OR は 1 よりも大きくなっていた。しかしクラス 1 のものと比較すると日米のデータベースともに OR は大きくは違わなかった。てんかんを抱えている女性には葉酸の摂取が推奨されていることや[92)]，例えばバルプロ酸ナトリウムのように一つの薬剤の投与量を抑えて，他の抗てんかん薬を併用することで先天性異常のリスク上昇を抑えることも関連している可能性がある[93)]。

クラス 7 から 11 については，それぞれ日本のデータでは非常に報告数が少なく，特に SSRI の一つであるセルトラリン塩酸塩を使用しているクラス 9，ガバペンチンのクラス 10 については報告が 0 に近くなっていた。これは JADER の薬剤の服用パターンが FAERS-US のものよりも少なくなっている可能性を示唆している。これはおそらくセルトラリン塩酸塩やガバペンチンの承認が米国より日本で遅くなっていることも関連していると考えられる。またすでに他の資料に置き換えられているが，FDA による薬剤リスク分類ではセルトラリン塩酸塩やガバペンチンが他の薬剤，具体的にはパロキセチン塩酸塩やバルプロ酸ナトリウムなどと比較してリスクが低いと示されていたことも関連しているかもしれない[94)]。これら妊娠中の薬剤使用に関する情報は向精神薬による妊婦の有害事象を評価するうえで有用な情報となると考えられる。

また一方で日本と米国の有害事象報告における規制の違いも，妊婦の向精神薬の服用パターンと有害事象の関連性を探るうえで影響のある要素であることが明らかになった。例えば，FAERS-US では「妊娠中の薬剤曝露」や「有害事象なし」というイベントが報告されており，日本においてはこの報告は必須の報告ではない。これによって FAERS-US では「傷害，中毒

および処置合併症」や全身系症状の報告数が非常に多くなっていた。FAERS-US においてはそれらのカテゴリにおける有害事象を評価する際には注意が必要である。

薬剤の服用パターンから有害事象を予測するには，これから処方しようとしている薬剤の組合せのパターンからどのパターンに該当する可能性が高いかを考える必要がある。潜在クラス分析はモデルの推定値から新たなデータの各クラスへの所属確率算出することが可能である。具体的には薬剤パターン$A = i, B = j, C = k$が与えられたもとでクラス$X = t$に所属する確率は

$$P(X = t|A, B, C) = \frac{\pi_t^X \pi_{i|t}^{A|X} \pi_{j|t}^{B|X} \pi_{k|t}^{C|X}}{\sum_t \pi_t^X \pi_{i|t}^{A|X} \pi_{j|t}^{B|X} \pi_{k|t}^{C|X}}$$

として算出される。ここではベイズの定理を用いた事後確率によって，クラスへの帰属確率を算出している。通常はモデルで推定した推定値をそのまま用いるが，有害事象自発報告のデータは薬剤を使用している母集団からの無作為抽出ではない。そのため潜在クラス分析によって推定された構成割合の推定値は，何らかの有害事象を報告した集団の構成割合となっている。実臨床に当てはめる場合にはその集団の構成割合が不明であるため，構成割合の事前分布に当たる情報は，無情報な均一の確率を想定し，該当する可能性のあるクラスを提示する方法が適当であろう。

この検討の限界として，まず患者の属性，例えば身長，体重，原疾患，薬剤治療の詳細情報（妊娠中の曝露時期や投与量，蓄積用量など）といった妊婦の情報が不足していることに加え，新生児の性別，体重，身長，などという情報は格納できるデータベースとはなっていない。妊婦に関する有害事象を評価するうえでは，妊娠中の薬剤使用であることを特定できる情報や，妊婦，新生児のいずれに発現した有害事象なのかを判別する情報などがあると非常に役立つと考えられる。

また潜在クラス分析のモデルに関しては薬剤単独の情報のみを用いており，薬剤のカテゴリなどの情報は用いていない。今回は薬剤カテゴリではなく一つ一つの使い分けを想定した組合せを探索したかったことから，本検討のモデルとしたが，そのような拡張も可能かもしれない。本検討では探索的に薬剤の服用パターンを分類することが目的であり，どの薬剤が

どの程度クラス分類に寄与しているかといった検定，及びその統計量は示していない。今後の発展として薬剤と有害事象の関連性を明確に評価していく上でその情報も利用可能かもしれない。

本検討では妊娠中の向精神薬の服用パターンが報告される有害事象の種類と関連していることが示された。これは薬剤服用パターンごとに，有害事象が発現するとすればどのような有害事象が起こりやすいかといった予測に役立てられる情報であると考えられる[38]。これらの結果を確かめるためにはさらなる研究が必要であると考えられるが, いくつかの薬剤の服用パターンと有害事象報告の関連性についての情報は, 実際に薬剤処方を検討する際に参考にされ，一部では注意を促すものであると考えられる。それと同時に JADER での向精神薬の 4 剤以上の使用患者の割合は米国のものよりも大きくなっており，また JADER における薬剤服用パターンが FAERS-US よりも少ないことも示唆された。これは妊婦の有害事象報告全体を評価する際にその違いは重要な違いであると考えられた。

第 4 章　総括

4.1 まとめと本研究の意義

市販後の医薬品使用時の安全性を監視し，評価するために有害事象の自発報告データは有用な情報である。通常は有害事象自発報告データを用いて医薬品による副作用のシグナルを探索し，仮説生成に利用される。さらに薬学的な検討や薬剤疫学的な研究を通してリスクが同定され，注意喚起などが行われることで実際の臨床現場，患者へのフィードバックが行われる。一方で本研究が取り扱った，稀だが重篤な転帰をたどる副作用や，妊娠中の女性に対する治療を行う際の安全性情報などの非常に情報が限られている状況では，限界はありながらも，自発報告データを用い，いち早く薬剤と有害事象の関連性に関する情報を届ける必要性もあると考えられる。また第 1 章で述べた通り，自発報告データの分析は薬剤ごとの中心的なイベント，インパクトの大きいイベントが把握につながる。本研究では向精神薬を使用した際の有害事象の評価を題材とし，特に薬剤の併用を考慮した 2 つの実臨床での課題の解決を通して，自発報告データの活用方法について検討を行うことができた。

第 2 章では，稀だが重篤な副作用である悪性症候群に注目し，悪性症候群の報告割合を既知のリスク薬剤として知られる定型抗精神病薬であるハロペリドールと比較した。非定型抗精神病薬の種類ごと，2 剤を併用した組合せごとの関連性を評価した結果，単剤，2 剤併用のいずれの場合でもハロペリドールよりも関連は弱いと考えられた。しかしブロナンセリンの単剤使用，リスペリドンとゾテピン，クエチアピンとゾテピンの組合せにおいて，悪性症候群の報告を増やす可能性が示唆された [23)]。

有害事象自発報告データベースを用いたシグナル検出の方法では注目薬剤とそれ以外の薬剤における有害事象の報告割合の比較に注目して評価を行うものである。しかしそれ以外の薬剤の中には，様々な薬剤を使用した集団が含まれている。実臨床ではその情報を利用することは難しいと考えられる。実際薬剤を使用する場面では，例えば同種同効薬やこれまで特徴がよく知られている薬剤などを基準とすると解釈の助けとなった。自発報告で

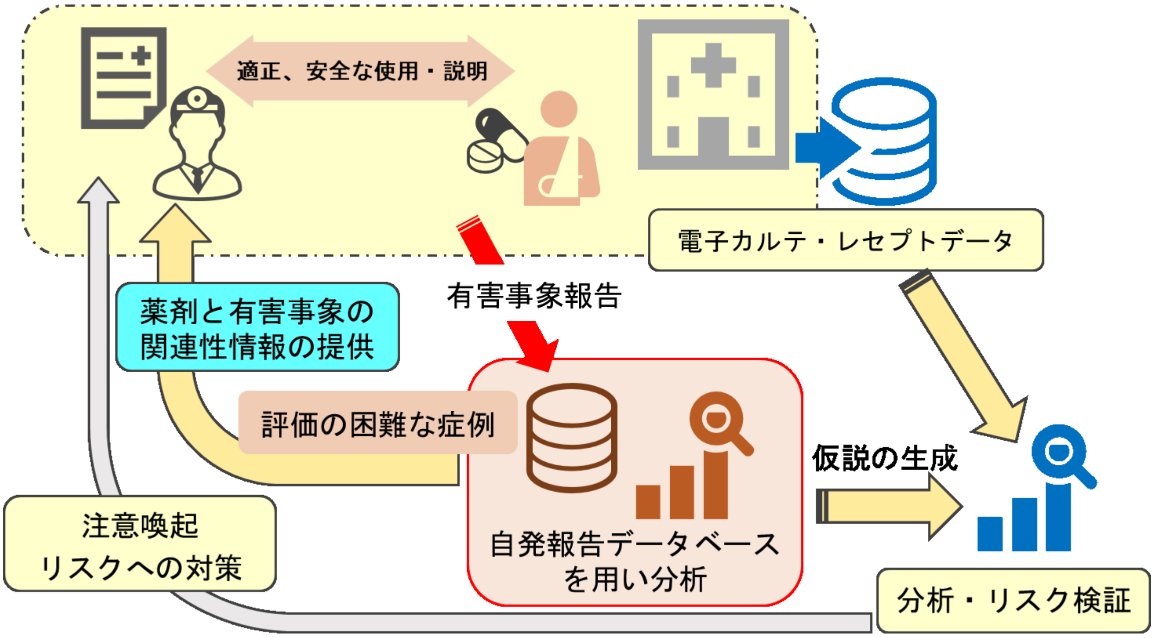

図 4　有害事象自発報告データベースを用いた安全性情報の位置づけ

の有害事象の割合を評価，解釈する上では，比較対照として解釈可能な薬剤や集団を規定することが有用な手段の一つだと考えられた。そして単剤治療と 2 薬剤の併用などを考慮する場合には，適宜その集団を分割しモデルを構築し，そのうえで共通の基準となる群，ベンチマークを設定することで単剤と 2 剤併用の比較も可能になった。

第 3 章は向精神薬使用を使用した妊婦に注目し，向精神薬を含んだ多様な薬剤服用パターンと有害事象報告の関連について検討した。日本においては向精神薬を 4 剤以上使用しているパターンの報告が最大であり，米国の割合よりも大きくなっていた。日本においては妊婦の有害事象を考える上で向精神薬の多剤併用は最も多い問題であることが明らかになった。さらに薬剤服用パターンごとに報告される有害事象は異なり，服用パターンと有害事象の関連性が示唆された [37]。薬剤を使用時の有害事象を検討するうえで，併用薬の情報を加味し，報告されている有害事象を把握できれば，起こりうる有害事象を予想することに繋がり，薬剤選択の助けとなると考えられた。さらに薬剤の服用パターンが類似している集団の中では患者自身の原疾患やその重症度をある程度，均質にすることや，併用薬との交互作用についても平均的にそろえることが期待される。均質な集団内で各薬剤の使用有無を比較することで，併用薬等の影響は調整済みの比較結果を得ることもできた。図 4 に示したように，有害事象の自発報告データは仮説生成の役目も果たし，かつ情報が限られている場面では

特に，リスクまでは述べられないものの，薬剤の使用と有害事象の関連性評価が可能だと考えられた。医師と患者は新たに薬剤を使用する際には，適切に安全性と有効性に関する情報を説明・共有し，薬剤処方を決定することになる[95)]。コミュニケーションのために，薬剤ごと，その服用パターンごとに主な／特徴的な有害事象を知ることが有用であり，自発報告データがその役に立つと考えられる。

これまで評価が十分でなかった向精神薬の稀な有害事象と，向精神薬を使用している妊婦に発現する事象について，有害事象自発報告データを用いて，実臨床での薬剤処方や安全性に関する情報提供が可能であることが明らかになった。臨床上の課題解決としてこれらの内容についても，薬剤処方や副作用管理において重要な示唆を与えると考えられた。

4.2 今後の展開

実際の医療現場では，今回行った検討以外にも様々な条件で処方を検討する場面も多くあると考えられる。その場合には本研究のように自発報告データを用いて，適切に見える化を行い，薬剤を使用する際の参考となる情報が提供可能であり，研究，情報が足りない部分に関して補足するようなシステムが有用だと考えられる。そのようなデータ分析のプラットフォームを構築し，利用可能にすることが今後の重要な課題だと考える。これまでにも有害事象自発報告を分析するためのプラットフォームはいくつか提供されているが，いずれも既存のシグナル検出の手法を実装し，分析することが主であった。実際に薬剤を使用する際の比較や解釈などに焦点を当て，分析プラットフォームとして以下の分析を可能にすることが有用であると考える（図 5)。

1. 適切な比較基準群を設定し有害事象報告頻度を比較
2. 薬剤服用情報により服用パターンを分類し，パターンごとの有害事象報告頻度の比較
3. 服用パターン内における各薬剤の使用有無別の有害事象報告の比較
4. 実際の服用パターンの入力から推定した服用パターンへ合致する確率の算出

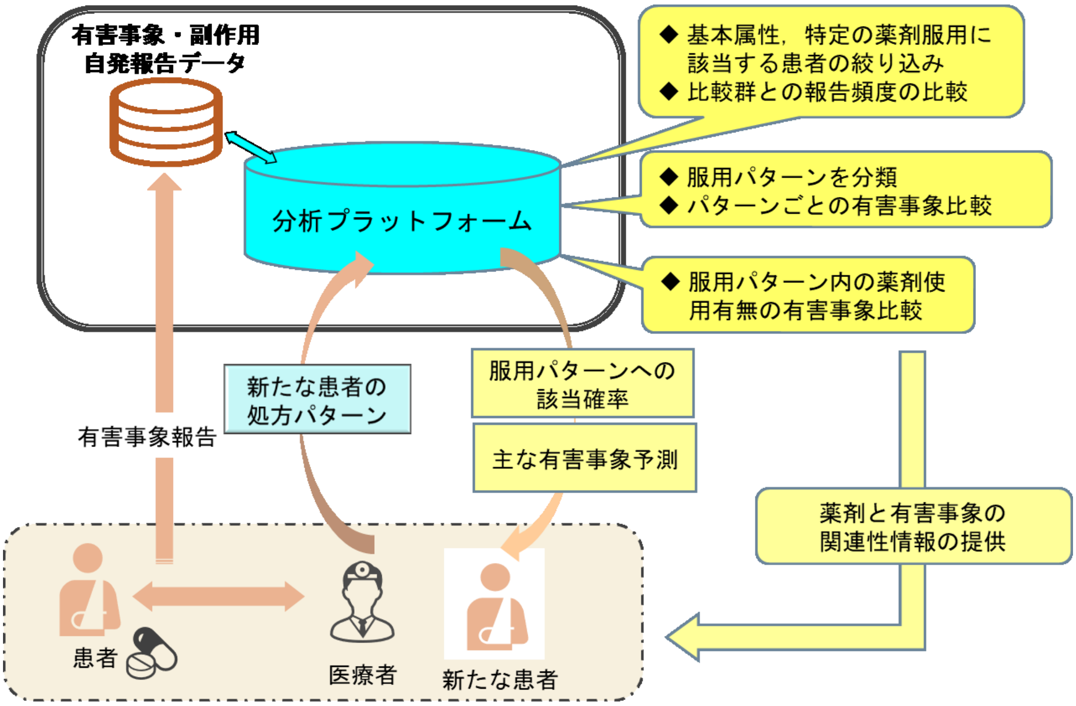

図 5　有害事象自発報告データを用いた分析プラットフォーム

原疾患や年齢，性別といった基本属性に加えて，特定の薬剤服用に該当する患者の報告に絞り込むことにより，有害事象自発報告データの分析をより解釈しやすくできることが期待できる。特定する薬剤によっては，集団を絞り込むことができ，注目する集団の特徴を把握することができる。さらにその集団の中でよく知られた古くからある薬剤などを基準として考えることで，注目薬剤の特徴がとらえやすくなると考えられる。

特定の薬剤を使用している集団でも，注目している薬剤以外にも薬剤を併用している場合がある。多くの併用薬の背景には原疾患の重症度や，症状の違いなど，集団が異なることが考えられるため，それらについては第 3 章で行ったような潜在クラス分析による報告の分類が有効な手段として考えられ，薬剤の併用パターンを考慮して，まず併用パターンと有害事象の関連性を検討することも可能となる。そのクラス内での比較であれば併用薬の交絡が除去されている状態となっており，併用薬が平均的に揃った状況下での比較結果であると解釈することができる。薬剤の服用パターンから各薬剤の影響を詳細に評価する場合にはこの分析方法は有用であり，ほかのツールにはない新たな視点である。薬剤の服用パターンから該当するクラスへの所属確率についても第 3 章で取り扱い，処方を検討す

る薬剤服用パターンを入力し，どのクラスへ合致する可能性が高いか，という対話型の分析結果も示すことが可能になる。

このような分析のプラットフォームを利用，活用することによって実臨床上で評価が困難な環境において薬剤処方と関連する有害事象情報を確認することが可能になる。一方で有害事象の自発報告は報告の網羅性や様々なほかの要因によって報告数が変化することには十分注意する必要がある。薬剤使用者数の分母情報がわからないこと，それによってリスクの定量的な評価は困難であることなどデータの限界には注意喚起をした上で，評価が困難な条件下での補助的なツールとなりうると考えられた。

引用文献

1. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. Vol. 375, New England Journal of Medicine. Massachussetts Medical Society; 2016. p. 454–63.
2. Rogers AS. Adverse Drug Events: Identification and Attribution. Drug Intell Clin Pharm. 1987;21(11):915–20.
3. Zuidgeest MGP, Welsing PMJ, van Thiel GJMW, Ciaglia A, Alfonso-Cristancho R, Eckert L, Eijkemans MJC, Egger M, WP3 of the GetReal consortium. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 5. Usual care and real life comparators. J Clin Epidemiol. 2017 Oct;90:92–8.
4. Welsing PM, Oude Rengerink K, Collier S, Eckert L, van Smeden M, Ciaglia A, Nachbaur G, Trelle S, Taylor AJ, Egger M, Goetz I. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 6. Outcome measures in the real world. J Clin Epidemiol. 2017 Oct 1;90:99–107.
5. Irving E, van den Bor R, Welsing P, Walsh V, Alfonso-Cristancho R, Harvey C, Garman N, Grobbee DE. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 7. Safety, quality and monitoring. J Clin Epidemiol. 2017 Nov 1;91:6–12.
6. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? N Engl J Med. 2016 Dec 8;375(23):2293–7.
7. Tanaka Y, Kameda H, Saito K, Kaneko Y, Tanaka E, Yasuda S, Tamura N, Fujio K, Fujii T, Kojima T, Anzai T, Hamada C, Fujino Y, Matsuda S, Kohsaka H. Effect of subcutaneous tocilizumab treatment on work/housework status in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients using inverse probability of treatment weighting: FIRST ACT-SC study. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):151.
8. Tanaka Y, Kameda H, Saito K, Kaneko Y, Tanaka E, Yasuda S, Tamura N, Fujio K, Fujii T,

Kojima T, Anzai T, Hamada C, Fujino Y, Matsuda S, Kohsaka H. Improvement in Overall Work Productivity Among Biologic-Naïve Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tocilizumab Subcutaneous Injection: A Prospective, Real-World, Observational Study in Japan. In: 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego, USA; 2017.

9. Tanaka Y, Kameda H, Kazuyoshi S, Kaneko Y, Tanaka E, Yasuda S, Tamura N, Fujio K, Fujii T, Kojima T, Anzai T, Fujino Y, Matsuda S, Kohsaka H. AB0412 FACTORS THAT AFFECT THE RESPONSE TO TOCILIZUMAB WITH REGARD TO WORK PRODUCTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A 2-YEAR FOLLOW-UP OF THE FIRST ACT-SC STUDY. In BMJ; 2019. p. 1667.1-1667.

10. Ishimaru T, Fujino Y, Anzai T, Matsuda S, Tanaka Y. Validity and responsiveness of the Work Functioning Impairment Scale (WFun) in rheumatoid arthritis patients: A multicenter prospective study. Mod Rheumatol. 2019 Sep 19;1–7.

11. Ichinose M, Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Seki T, Anzai T, Takizawa A, Grönke L, Hirata K. Study Design of VESUTO®: Efficacy of Tiotropium/Olodaterol on Lung Hyperinflation, Exercise Capacity, and Physical Activity in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Adv Ther. 2017 Jul 1;34(7):1622–35.

12. Ichinose M, Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Seki T, Anzai T, Takizawa A, Grönke L, Hirata K. Efficacy of Tiotropium/Olodaterol on Lung Hyperinflation, Exercise Capacity, and Physical Activity in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (VESUTO Study): A Randomized Crossover Trial. In: American Thoracic Society 2018 International Conference. San Diego, USA; 2018.

13. Ichinose M, Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Gon Y, Seki T, Anzai T, Nakamura S, Hirata K. Efficacy of tiotropium/olodaterol on lung volume, exercise capacity, and physical activity. Int J COPD. 2018 May 1;13:1407–19.

14. Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Gon Y, Nakamura S, Anzai T, Hirata K, Ichinose M. Effect of tiotropium/olodaterol on sedentary and active time in patients with COPD: post hoc analysis

of the VESUTO® study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:1789–801.

15. 厚生労働省. 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令の公布について(医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令関係) [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 13]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc2993&dataType=1&pageNo=1

16. Kasliwal R. Spontaneous reporting in pharmacovigilance : strengths , weaknesses and recent methods of analysis. J Clin Prev Cardiol. 2012;1:20–3.

17. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance - safety monitoring of medicinal products [Internet]. 2002 [cited 2019 Jul 21]. Available from: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/who-Pharmacovigilance-The-Importance-of.pdf

18. Gagnon S, Schueler P, Fan JD. Pharmacovigilance and Risk Management. In: Bairu M, Chin R, editors. Global Clinical Trials Playbook. 1st ed. Academic Press; 2012. p. 141–59.

19. CIOMS Working Group VIII, くすりの適正使用協議会薬剤疫学部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. レーダー出版センター; 2011.

20. Lee YK, Shin JS, Kim Y, Kim JH, Song YK, Oh JM, Kim IW. Antidepressants-related cardiovascular adverse events using the adverse event reporting system. Psychiatry Res. 2018;268(July):441–6.

21. Abe J, Umetsu R, Uranishi H, Suzuki H, Nishibata Y, Kato Y, Ueda N, Sasaoka S, Hatahira H, Motooka Y, Masuta M, Nakamura M. Analysis of polypharmacy effects in older patients using Japanese Adverse Drug Event Report database. PLoS One. 2017;12(12):1–14.

22. Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, Shimada T, Horiguchi H, Matsuda S. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: A propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. J Clin Psychiatry. 2012;73(4):427–30.

23. Anzai T, Takahashi K, Watanabe M. Adverse reaction reports of neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotic agents in the Japanese Adverse Drug Event

Report (JADER) database. Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73(1):27–33.

24. Nomura K, Takahashi K, Hinomura Y, Kawaguchi G, Matsushita Y, Marui H, Anzai T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. Drug Des Devel Ther. 2015;9:3031–41.

25. 医薬品医療機器総合機構. ICH-E2 臨床上の安全性 [Internet]. [cited 2019 Nov 13]. Available from: https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0024.html

26. 藤田利治. 副作用評価におけるシグナル検出. 薬剤疫学. 2009;14(1):27–36.

27. 安齋達彦. 薬剤有害反応の自発報告に基づくシグナル検出のための統計的手法に関する研究. J Natl Inst Public Heal. 2011;60(5):425–6.

28. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001;10(6):483–6.

29. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, De Freitas RM. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol. 1998;54(4):315–21.

30. Anzai T, Takahashi K, Tango T. An extension of the Gamma Poisson Shrinker method for signal detection based on spontaneous adverse drug reaction reports. In: XXVIth International Biometric Conference. Kobe; 2012.

31. 厚生労働省. 精神疾患のデータ [Internet]. [cited 2019 Nov 13]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html

32. Japanease Society of Neuropsychopharmacology. Guideline for pharmacological therapy of schizophrenia [Internet]. 2017. Available from: http://www.asas.or.jp/jsnp/csrinfo/03.html

33. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. Schizophr Res. 2012 Jun;138(1):18–28.

34. 山之内芳雄. 抗精神病薬の多剤大量処方はどう認識されているか. 精神経誌. 2012;683–9.

35. Nakagawa A, Nakagawa T, Mishima K, Inagaki A, Sado M, Yoshio T, Miyamoto Y. International Comparison of psychotropic medication prescription patterns [Internet]. 2011 [cited 2019 Jul 1]. Available from: http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201005018A

36. Stibich M. Polypharmacy concerns and risks [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 1]. Available from: https://www.verywellhealth.com/what-is-polypharmacy-2223450

37. Anzai T, Takahashi K, Watanabe M, Mochizuki M, Murashima A. Adverse event reports in patients taking psychiatric medication during pregnancy from spontaneous reports in Japan and the United States: an approach using latent class analysis. (In revision).

38. 安齋達彦, 高橋邦彦, 渡辺美智子, 望月眞弓, 村島温子. 副作用自発報告データベースを用いた妊婦の向精神薬服用パターンと有害反応の分析. In: 第30回 日本疫学会学術総会 講演集. 京都; 2019.

39. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, Cao X-L, Xiang Y-T, Zink M, Kane JM, Nielsen J, Leucht S, Correll CU. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry [Internet]. 2017 Feb;16(1):77–89. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/wps.20387

40. Faraone S V, Tsuang MT. Measuring diagnostic accuracy in the absence of a “gold standard”. Am J Psychiatry. 1994 May;151(5):650–7.

41. Bareis N, Lu J, Kirkwood CK, Kornstein SG, Wu E, Mezuk B. Identifying clinical net benefit of psychotropic medication use with latent variable techniques: Evidence from Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). J Affect Disord. 2018;238:147–55.

42. Watanabe O. Cases of consultations about psychiatric medication use in the Japan Drug Information Institute in Pregnancy. In: Ito S, Murashima A, Suzuki T, editors. Psychiatric

medication during pregnancy and lactation. 2nd ed. Tokyo: Nanzando; 2017. p. 44–7.

43. Nevin RL, Leoutsakos JM. Identification of a syndrome class of neuropsychiatric adverse reactions to mefloquine from latent class modeling of FDA Adverse Event Reporting System data. Drugs R D. 2017;17(1):199–210.

44. Chandler RE, Juhlin K, Fransson J, Caster O, Edwards IR, Norén GN. Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in VigiBase®. Drug Saf. 2017 Jan 1;40(1):81–90.

45. Miaskowski C, Dunn L, Ritchie C, Paul SM, Cooper B, Aouizerat BE, Alexander K, Skerman H, Yates P. Latent Class Analysis Reveals Distinct Subgroups of Patients Based on Symptom Occurrence and Demographic and Clinical Characteristics. J Pain Symptom Manage. 2015;50(1):28–37.

46. Magidson J, Vermunt JK. Latent class models for clustering: A comparison with K-means. Vol. 20, Canadian Journal of Marketing Research. 2002.

47. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A, Frucht S, Gupta S, Levenson JL, Mahmood A, Mann SC, Policastro MA, Rosebush PI, Rosenberg H, Sachdev PS, Trollor JN, Velamoor VR, … Wilkinson JR. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. J Clin Psychiatry. 2011;72(9):1222–8.

48. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry. 1989;50:18–25.

49. Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome. Clin Neuropharmacol. 2005;28(4):197–204.

50. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. Psychiatr Serv. 1998;9:1163–72.

51. Stubner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundorfer G, Moller HJ, Hippius H, Ruther E. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to

psychotropic drugs. Pharmacopsychiatry [Internet]. 2004 Mar;37:54–64. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-815511

52. Horacek J, Bubenikova-Valesova V. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. 2017;20(5):389–409. Available from: http://link.springer.com/article/10.2165/00023210-200620050-00004

53. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am Psychiatr Assoc. 2010;(February):1–184.

54. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 1985 Oct;142(10):1137–45.

55. Su YP, Chang CK, Hayes RD, Harrison S, Lee W, Broadbent M, Taylor D, Stewart R. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand. 2014;130(1):52–60.

56. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. Vol. 23, CNS Drugs. 2009. p. 477–92.

57. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. CNS Drugs. 2002;16(1):23–45.

58. Lee H, Ryan J, Mullett G, Lawlor BA. Neuroleptic malignant syndrome associated with the use of risperidone, an atypical antipsychotic agent. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 1994;9(4):303–5.

59. Nielsen RE, Jensen SOW, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome-an 11-year longitudinal case-control study. Can J Psychiatry. 2012;57(8):512–8.

60. Jerrell JM, McIntyre RS. Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. Hum Psychopharmacol. 2008;23(4):283–90.

61. McIntyre RS, Jerrell JM. Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008 Oct;162(10):929–35.

62. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. Br J Psychiatry. 2006;

63. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Jul;17(07):1083–93.

64. Kadra G, Stewart R, Shetty H, Jackson RG, Greenwood MA, Roberts A, Chang C-K, MacCabe JH, Hayes RD. Extracting antipsychotic polypharmacy data from electronic health records: developing and evaluating a novel process. BMC Psychiatry. 2015 Jul;15(1):166.

65. Noguchi Y, Ueno A, Katsuno H, Otsubo M, Yoshida A, Kanematsu Y, Sugita I, Tachi T, Tsuchiya T, Teramachi H. Analyses of non-benzodiazepine-induced adverse events and prognosis in elderly patients based on the Japanese adverse drug event report database. J Pharm Heal care Sci. 2018 Dec;4(1):10.

66. Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, Kagaya H. Analysis of factors associated with hiccups based on the Japanese Adverse Drug Event Report database. PLoS One. 2017;12(2):1–15.

67. Ministry of internal affairs and Communications. Standard commodity classification for Japan. [Internet]. [cited 2019 Jul 1]. Available from: http://www.soumu.go.jp/main_content/000294493.pdf

68. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, Innamorati M, Pompili M, Amore M. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. Vol. 15, Drugs in R and D. 2015. p. 45–62.

69. Naganuma H, Fujii I. Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand. 1994 Dec;90(6):424–6.

70. Zarrouf FA, Bhanot V. Neuroleptic malignant syndrome: Don't let your guard down yet [Internet]. Available from: https://www.mhaus.org/nmsis/publications/published-articles-for-promising-new-investigators/neuroleptic-malignant-syndrome-dont-let-your-guard-down-yet/

71. Bastani B, Alphs LD, Meltzer HY. Psychopharmacology development of the clozaril patient

management system. Psychopharmacology (Berl). 1989;99:122–5.

72. Rahman A, Iqbal Z, Bunn J, Lovel H, Harrington R. Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness: A cohort study. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(9):946–52.

73. Van Mullem C, Tillett J. Psychiatric disorders in pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs. 2009;23(2):124–30.

74. Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(7):805–15.

75. Takada H, Yanagida M, Tomioka T, Kanai K, Takaya M, Kimura R, Kageyama Y, Takemura M, Maruyama T, Tajiri H, Matsunaga H. Examination of pregnancies in patients with psychiatric disorders: the relationships between fetal or neonatal complications and maternal psychotropic drug use. Japanese Soc Gen Hosp Psychiatry. 2013;25(3):287–94.

76. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, Poulsen HE. Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. PLoS One. 2013;8(4):1–8.

77. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(6):544.e1-544.e5.

78. Mojtabai R, Olfson M. National Trends in Psychotropic Medication Polypharmacy in Office-Based Psychiatry. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(1):26.

79. Sakai T, Ohtsu F, Sekiya Y, Mori C, Sakata H, Goto N. Methodology for estimating the risk of adverse drug reactions in pregnant women: analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report database. J Pharm Soc Japan. 2016;136(3):499–505.

80. Nylund KL, Asparouhov T, Muthén BO. Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modeling: A Monte Carlo simulation study. Struct Equ Model. 2007;14(4):535–69.

81. Hagenaars JA, McCutcheon AL. Applied latent class analysis. Cambridge University Press;

2002. 454 p.

82. Lanza ST, Collins LM, Lemmon DR, Schafer JL. PROC LCA: A SAS procedure for latent class analysis. Struct Equ Model. 2007;14(4):671–94.

83. Nishigori H, Obara T, Nishigori T, Metoki H, Ishikuro M, Mizuno S, Sakurai K, Tatsuta N, Nishijima I, Fujiwara I, Arima T, Nakai K, Mano N, Kuriyama S, Yaegashi N, Japan Environment & Children's Study Group. Drug Use before and during Pregnancy in Japan: The Japan Environment and Children's Study. Pharmacy. 2017 Apr 10;5(4):21.

84. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment. Neurobiol Dis. 2014;72:217–23.

85. Onoue H, Koyama T, Zamami Y, Hagiya H, Tatebe Y, Mikami N, Shinomiya K, Kitamura Y, Hinotsu S, Sendo T, Ouchi Y, Kano MR. Trends in polypharmacy in japan: a nationwide retrospective study. J Am Geriatr Soc. 2018;66(12):2267–73.

86. Ministry of Health Labor and Welfare. Medical Fee Revision 2014 [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 21]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000032996

87. Rubinchik-Stern M, Eyal S. Drug interactions at the human placenta: What is the evidence? Front Pharmacol. 2012;3:1–7.

88. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics. 2012;129(2):e540-60.

89. Koren G, Matsui D, Einarson A, Knoppert D, Steiner M. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? Cmaj. 2005;172(11):1457–9.

90. Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2015;69(8):440–7.

91. Gao SY, Wu QJ, Sun C, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, Gong TT, Xu X, Ji C, Huang DH, Chang Q, Zhao YH. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: A systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. BMC Med. 2018;16(1):205.

92. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: An update. Ther Adv Neurol Disord. 2016;9(2):118–29.
93. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: Time to reconsider the indications of a time-honoured drug. Lancet Neurol. 2016;15(2):210–8.
94. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2008;111(4):1001–20.
95. 鈴木邦彦. 薬剤の副作用とその説明義務「医の倫理の基礎知識 2018年版」[Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 13]. Available from: http://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/g07.html

謝辞

後期博士課程にて指導教員であった渡辺美智子教授からは，研究の構成，研究の意義，表現の工夫などご指導をいただきました。心より御礼を申し上げます。また髙橋邦彦准教授（名古屋大学大学院医学系研究科生物統計学分野）にも研究の方向性や，研究の進め方，心構えなど多くのことをご指導いただきました。深く御礼申し上げます。また博士課程での研究遂行にあたり，ご理解をいただきましたイーピーエス株式会社統計解析 1 部の皆様に御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり，ディスカッションをしていただいた皆様に深く御礼を申し上げます。

本研究は平成 30 年度及び平成 31 年度「慶應義塾大学大学院　若手研究者研究奨励奨学金」を得て実施することができました。