

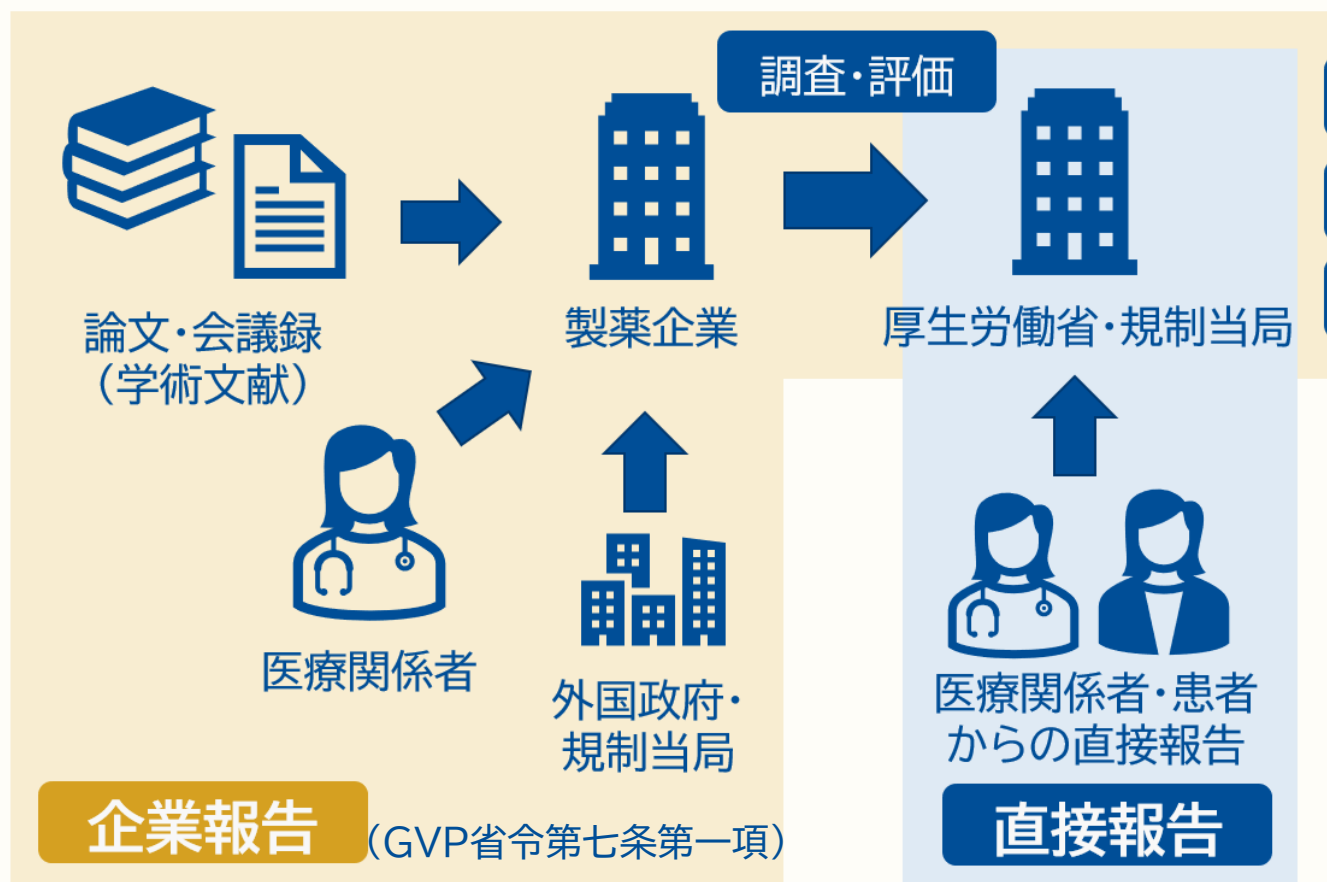
学術文献から収集される医薬品安全性情報と 影響する要因の定量的検討

村上 陽菜

日本医薬情報センター附属図書館
筑波大学大学院人間総合科学学術院
人間総合科学研究群(博士後期課程)

医薬品の安全性情報の収集・報告(副作用報告制度)

- 薬機法・GVP省令にて定められた情報源のひとつとして
学術文献(会議録・論文)が指定されている



添付文書改訂

安全性速報

JADER

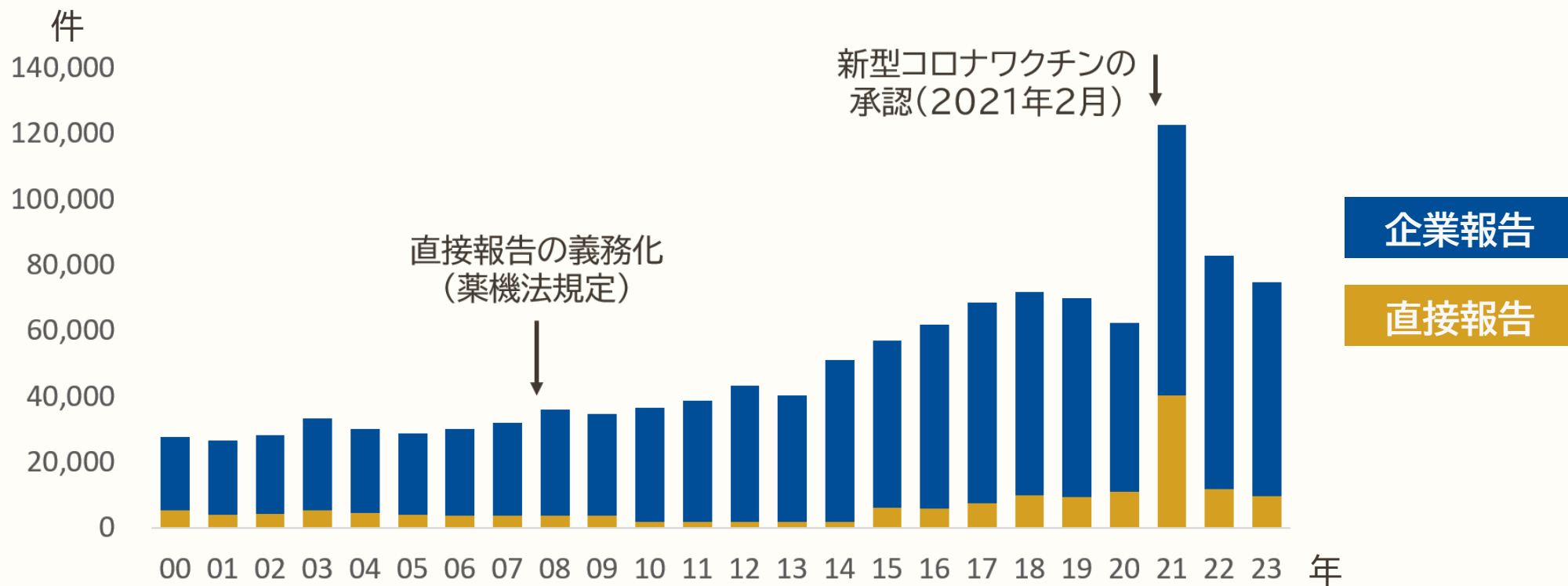
(副作用報告
データベース)

GVP省令 第七条第一項
(安全管理情報の収集)

- 一 医療関係者からの情報
- 二 学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報
- 三 厚生労働省その他政府機関...からの情報
- 四 外国政府、外国法人等からの情報
- 五 他の製造販売業者等からの情報
- 六 その他安全管理情報

副作用報告制度で収集される安全性情報⁽¹⁾

副作用等報告には企業報告と直接報告の2種類あり9割近くを企業報告が占めている
(企業報告には外国症例報告と国内症例報告が含まれる)



≫ 本研究では企業報告について検討する

実際に学術文献から安全性情報が収集されているかは不明

- 安全性情報の情報源(典拠)は公表されていない
 - ・ 収集した症例報告はJADER(副作用情報データベース)にて公表されているが、情報源は公表されない
- 副作用等報告数は年々増加しているが、その理由としては“医療関係者の副作用報告に対する意識の高まり”と指摘されるのみ⁽¹⁾

》》 学術文献が重要な情報源であることを示す必要性

- 安全性情報をより広く収集するための手法の検討
- 大規模データ分析における情報源のバイアスの検討

副作用報告制度における情報源としての学術文献が
安全性情報にどのように関わっているかを明らかにしたい

» 企業報告は公開されておらず、情報源を直接調査することは困難

本研究の課題

- ① 安全性情報を含む学術文献数と企業報告数の経年変化を比較し、
相関関係から学術文献が企業報告数に影響する情報源であることを推定する
- ② 安全性情報を含む学術文献に影響する要因について検討する

国内医学分野の学術文献の推移

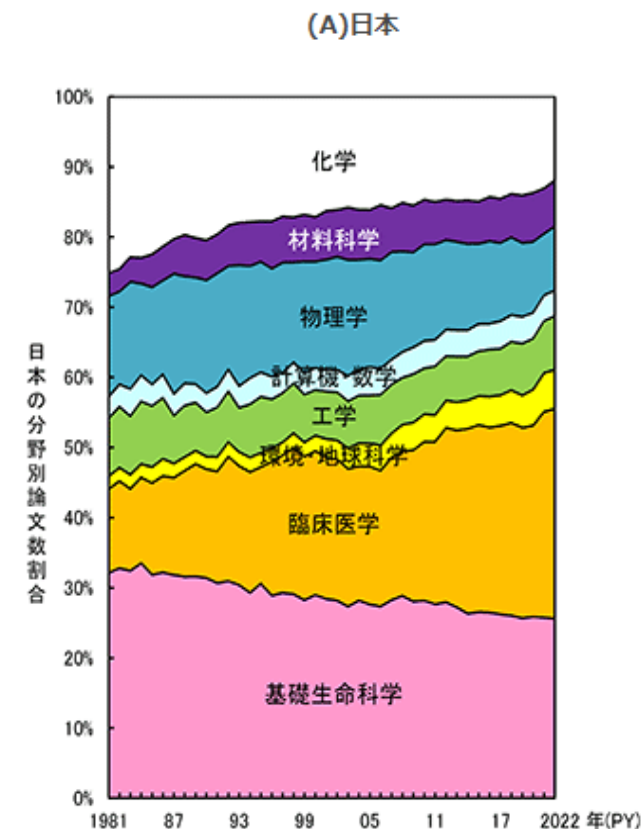
- 国内では臨床医学の論文増加率が最も高い⁽²⁾
- 臨床医学の学会会員数は増加しており、全学会の3分の1を占める⁽³⁾

≫ 国内の医学分野の学術文献数の推移について検討

安全性情報との関連が検討されている要因

- 安全性速報の発出と副作用報告⁽¹⁾
- 承認後の医薬品についての副作用報告(Weber effect)⁽⁴⁾

≫ 学術文献にも同様に関連があるのかを検討



調査方法

- 薬機法に基づき、国内医学分野の会議録と論文を調査対象とする
- 調査期間は2000年から2023年の24年間とする
- 文献データベースから安全性情報を含む学術文献の件数を調査する

調査内容

- ① 安全性情報を含む学術文献数と企業報告数の経年変化を比較
- ② 安全性情報を含む学術文献数に影響する要因について調査
 - (1) 国内医学分野の学術文献数
 - (2) 安全性速報の発出
 - (3) 承認後の期間(Weber effect)

先行研究を参考に想定される
要因として3つをピックアップ

4. 研究方法

8

安全性情報を含む学術文献が検索可能な文献データベース

先行研究①

iyakuSearch

医中誌Web

MEDLINE

主要な言語

日本語

日本語

英語

索引方法

全文査読

主題索引

主題索引

収載誌数

約450誌

約4,000誌

約5,700誌

収載内容

医薬品情報の
ある論文のみ

掲載論文
全て

掲載論文
全て

iyakuSearch

全文査読で安全性情報の数は多いが収載誌数が少ない

医中誌Web

主題索引で安全性情報の数は少なくノイズも多いが収載誌数も多い

4. 研究方法

9

安全性情報を含む学術文献が検索可能な文献データベース

iyakuSearch

医中誌Web

MEDLINE

主要な言語

日本語

日本語

英語

安全性情報を含む学術文献数の収集には
iyakuSearchを採用する

主題索引

約4,000誌

約5,700誌

収載内容

医薬品情報の
ある論文のみ

書誌全文

書誌全文

iyakuSearch

全文査読で安全性情報の数が多いが収載誌数が少ない

医中誌Web

主題索引で安全性情報の数は少なくノイズも多いが収載誌数も多い

安全性情報を含む学術文献の検索

- 安全性関連キーワードである24つのキーワードのうちいずれか1つ以上が索引された学術文献を安全性情報を含む学術文献とする
- 会議録は研究集会の開催年、論文は雑誌の発行年を指定
- 論文の総説は除外



安全性関連キーワード（医薬文献情報・学会演題情報共通）
選択してください。

[過去の安全性キーワード](#)

☐ 副作用	☐ 感染症	☐ 有害事象	☐ 自殺企図	☐ 毒性等
☐ 相互作用	☐ 過量投与	☐ 誤用乱用	☐ 医療過誤	☐ 職業上の曝露
☐ 品質	☐ その他(その他の安全性)	☐ 不具合	☐ 副作用軽減	☐ 有効性欠如
☐ 無効	☐ 予想外治療効果	☐ 適応外使用	☐ 一般用医薬品	☐ 偽造薬
☐ 転帰死亡	☐ 妊婦	☐ 授乳婦	☐ 18歳以下	

<検索式の例> "Lamotrigine"[KWDR] AND (201001-201012[PDATE]) AND ("副作用"[KWFW] OR "感染症"[KWFW] OR "有害事象"[KWFW] OR "自殺企図"[KWFW] …… "授乳婦"[KWFW] OR "18歳以下"[KWFW])

5. 研究結果

5.1 安全性情報を含む学術文献と企業報告の比較

それぞれの前年度からの増減数についての相関係数 $r=0.512$

》》 安全性情報を含む学術文献と企業報告には中程度の正の相関がある

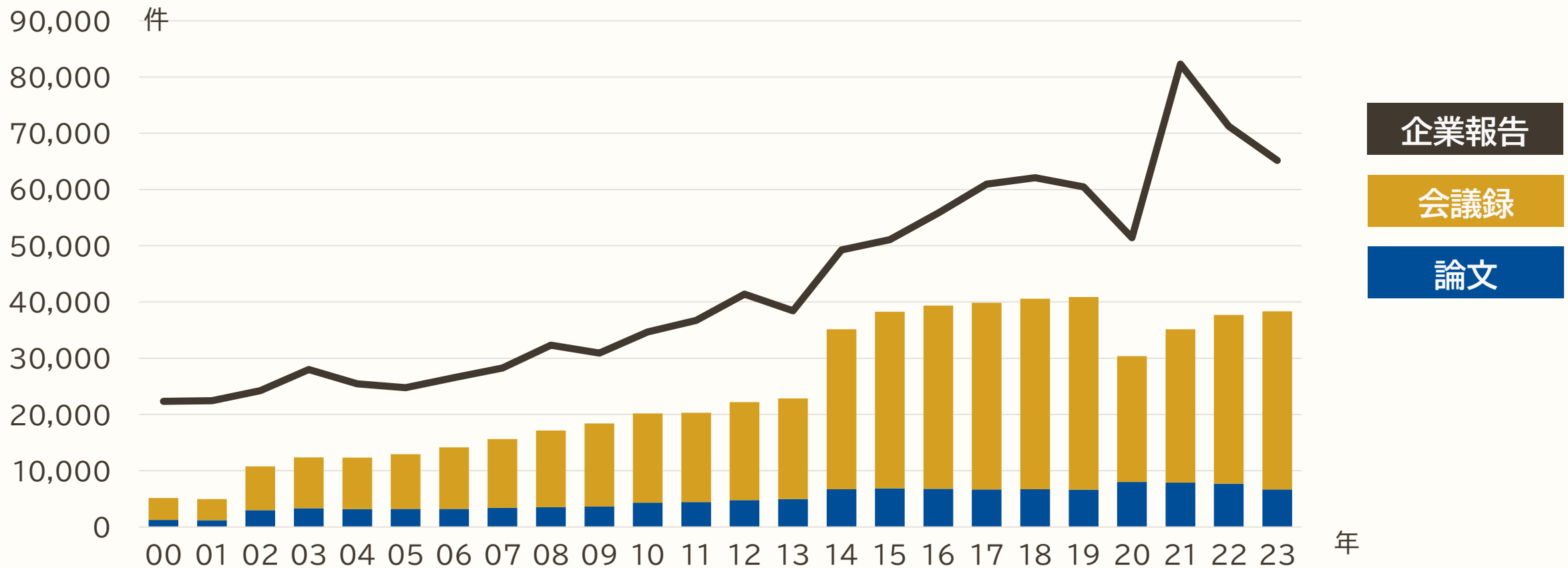


図1 安全性情報を含む学術文献数と企業報告数の経年変化

新型コロナウイルス感染症により会議録が減少した同年に企業報告も減少するなど
同じ傾向の推移がみられる

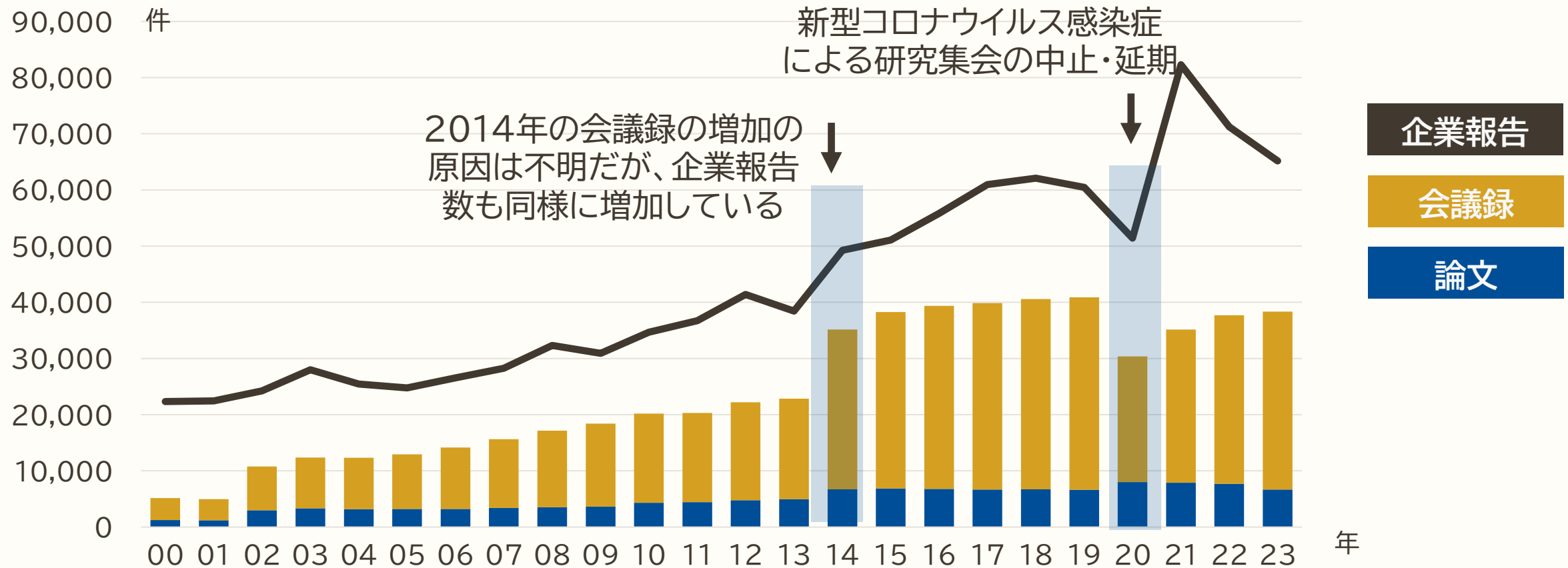


図1 安全性情報を含む学術文献数と企業報告数の経年変化

一方で、新型コロナワクチンへの社会的関心や医療関係者の意識の高まりなど学術文献数に関連しない企業報告の増加もみられる

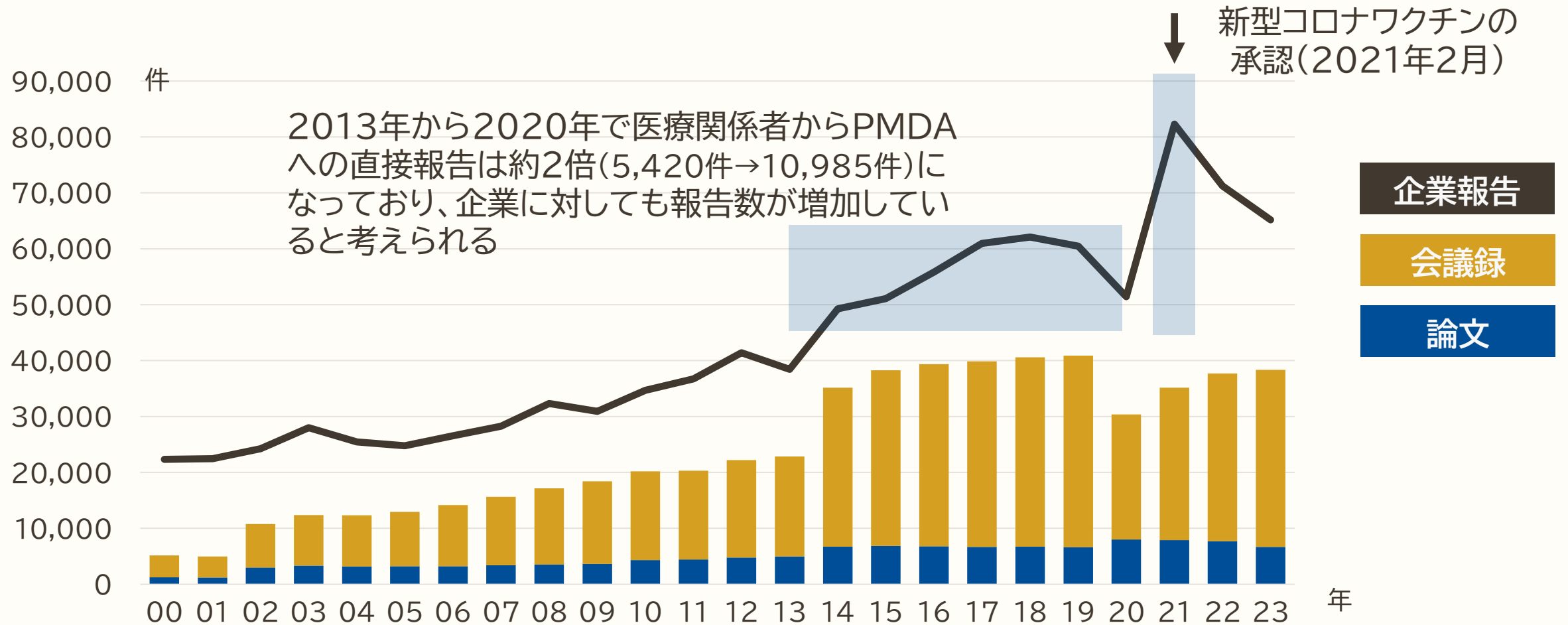


図1 安全性情報を含む学術文献数と企業報告数の経年変化

(1) 国内医学分野の学術文献数

- 国内で発行される医学分野の会議録・論文の件数の推移
(安全性情報の有無に関わらない学術文献の件数)を調査

調査方法

- 国内医学分野の収載誌数が多い医中誌Webを利用
- 2000年から2023年の24年間
- 会議録(開催年毎)・論文(発行年毎)の総数を調査
 - ・論文の総説は対象外

(1) 国内医学分野の学術文献数

医学分野の学術文献数全体にも新型コロナウイルス感染症の影響がみられたほか、特に会議録が増加傾向にあった

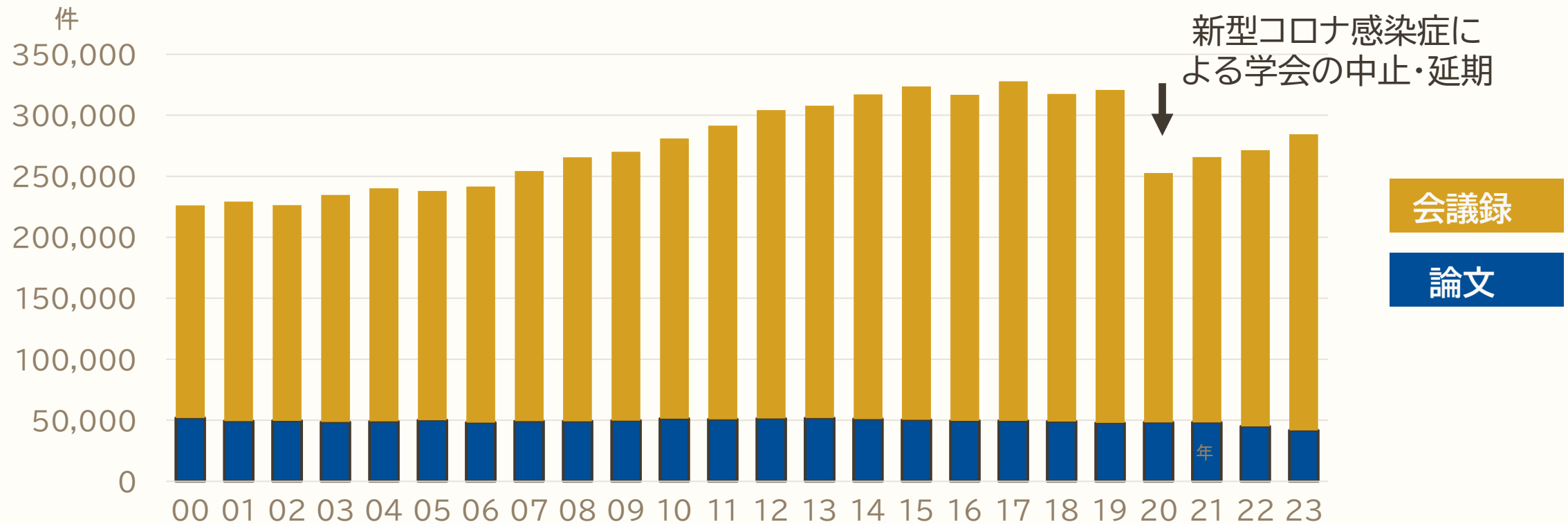


図2 国内の医学分野における学術文献数の推移

(2) 安全性速報の発出

安全性速報とは…予期せぬ重大な副作用など、薬の安全性に関する緊急かつ重篤な情報の伝達が必要とされる場合に、厚生労働省の指示で製薬企業が配布する文書。安全性速報(ブルーレター)と緊急安全性情報(イエローレター)がある。⁽⁶⁾

- 副作用報告制度で収集した安全性情報に影響する要因として指摘⁽⁴⁾
- 医療関係者に注意喚起されることにより報告数が増加する

調査方法

- 2006年から2015年の10年間に発出された11件10品目の安全性速報、並びに1件の緊急安全性速報の医薬品を対象
- iyakuSearchにて速報発出から5年目までの6年間の安全性情報を含む学術文献数を調査
 - ・ 安全性速報は10品目の学術文献数を積算

5.2 安全性情報を含む学術文献数に影響する要因

(2) 安全性速報の発出

安全性情報と同様に学術文献においても件数が増加していた
緊急安全性速報(タミフル)は速報の発出よりも感染症の流行及び
医薬品の供給増加による影響がみられる

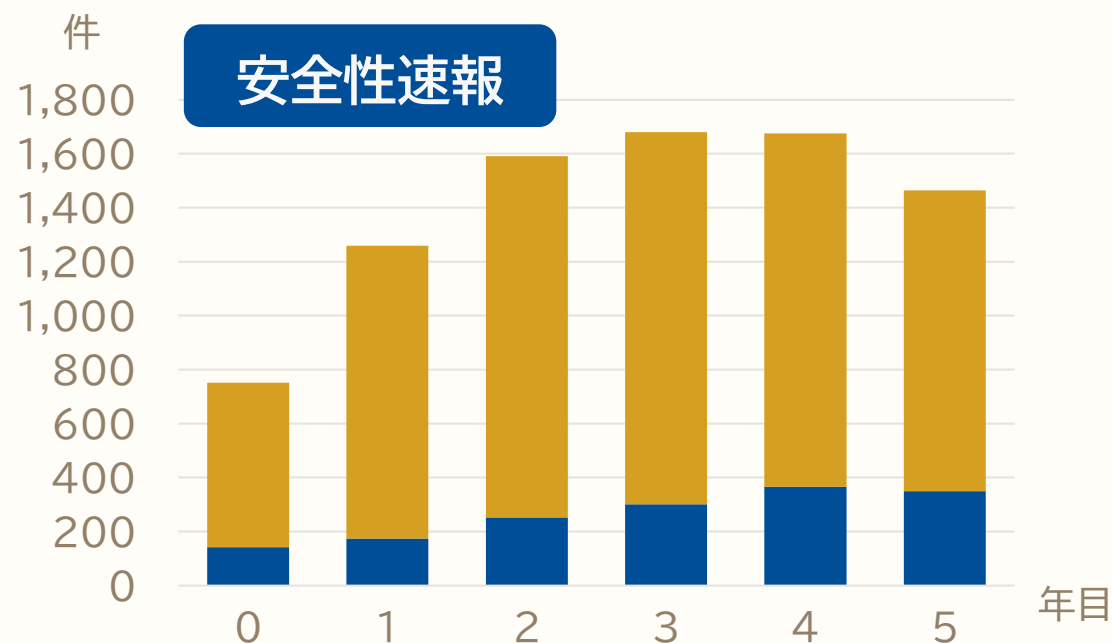


図3 安全性速報発出後に発表・出版された
安全性情報を含む学術文献数(10品目)

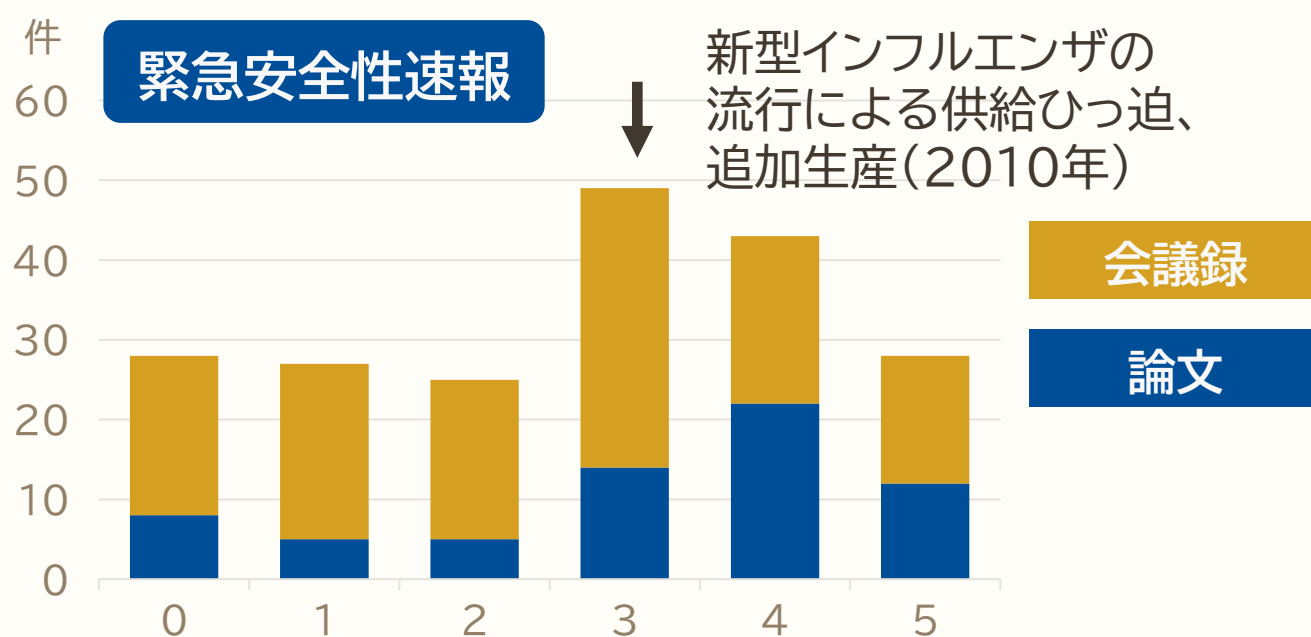


図4 緊急安全性速報発出後に発表・出版された
安全性情報を含む学術文献数(1品目)

(3) 承認後の期間 (Weber effect)

Weber effectとは…医薬品の市販後から増加する副作用報告は2年目にピークとなり、その後、処方量は増加するにも関わらず副作用報告は減少するとした法則

- 安全性情報の報告に関する法則として指摘⁽⁵⁾
- 承認後の期間が報告数に影響しており、そのピークは2年である

調査方法

- 2010年から2013年の4年間に承認された医薬品から無作為抽出した10品目を対象
- iyakuSearchにて承認後10年目までの11年間の安全性情報を含む学術文献数を調査
 - ・ (2)と同様に10品目の件数を積算

(3) 承認後の期間 (Weber effect)

安全性情報を含む学術文献数のピークは7年目であり、
従来指摘されている「2年」ではなかった

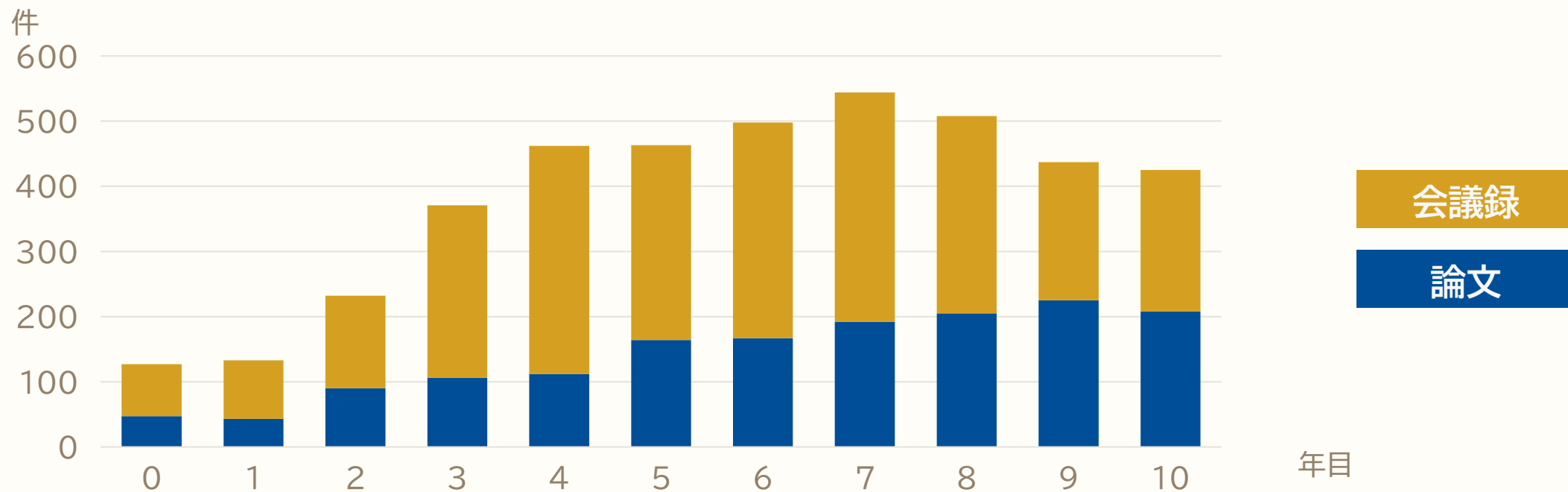


図5 医薬品承認後に発表・出版された安全性情報を含む学術文献数(10品目)

①安全性情報を含む学術文献と企業報告の比較

- 正の相関関係が認められた($r=0.512$)
- 薬事規制上、入手した情報は最短で15日以内の報告が義務付けられている→学術文献と企業報告のタイムラグは考慮しない
- その他の要因が学術文献と企業報告にそれぞれ影響している可能性は否定できない
 - ・ 医薬品生産額と企業報告には相関関係は認められなかった
 - ・ SNSなどその他の情報源も考えられるが、省令には含まれていない
- 安全性情報を含む学術文献が企業報告の重要な情報源である可能性
 - ・ 新型コロナウイルス感染症や学術情報流通による学術文献の増減が安全性情報の収集にも影響を与える

② 安全性情報を含む学術文献数に影響する要因

- 医学分野の学術文献数の増加
 - 安全性速報の発出(注意喚起)
- 安全性情報を含む学術文献の増加
- 一方で、医薬品の生産・供給や感染症の流行などその他の要因の影響も考えられる
 - 医薬品承認後の安全性情報のピークは7年目だった
 - ・ 従来 of 指摘よりも遅い
 - ・ 学術文献として報告されることのタイムラグが存在する可能性

- 》》 安全性情報の収集において学術文献が重要な情報源である可能性を示した
- 》》 安全性情報を含む学術文献に影響する要因を把握し、情報源からの入手方法やバイアスの検討などを行う必要

本研究の限界

- 実際の企業報告を調査できないこと
- iyakuSearchという特定の文献データベースを使用したこと
- 副作用症状など安全性情報の内容まで検討できていないこと
- 因果関係の推定に留まり、その他の要因の影響を否定できないこと

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「業務実績」<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/annual-reports/0001.html>, (参照 2025-04-17).
2. 関山英孝・寒水孝司「医薬品副作用データベースの要約と副作用報告数に影響する要因の検討」『計量生物学』vol.37, no.2, 2016, p.89-100.
3. 文部科学省科学技術・学術政策研究所「研究開発のアウトプット」『科学技術指標2024(HTML版)統計集』調査資料-341, 2024, https://www.nistep.go.jp/sti_indicator/2024/RM341_table.html, (参照2025-05-02).
4. 埴淵 知哉・川口 慎介「日本における学術研究団体(学会)の現状」『E-journal GEO』vol. 15, no. 1, 2020, p. 137-155.
5. Weber, J.C.P. "Epidemiology in the United Kingdom of adverse drug reactions from non-steroidal anti-inflammatory drugs," *Side-Effects of Anti-Inflammatory Drugs*. Inflammation and Drug Therapy Series, vol 1, 1987, p.27-35.
6. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「緊急安全性情報(イエローレター)・安全性速報(ブルーレター)」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/esc-rsc/0001.html>, (参照2025-04-17).