

医療薬学学術第2小委員会

自発報告データベースにおける Time-to-Onset 解析ガイドブック

序

医薬品の安全性は、承認前の臨床試験のみですべてを明らかにすることは困難であり、市販後に継続的に評価することが重要である。特に、発現頻度の低い有害事象、長期使用後に発現する有害事象、特定の患者背景に関連する有害事象などは、医薬品が広く使用されるようになって初めて明らかになる場合がある。このような市販後の医薬品安全性監視（pharmacovigilance）において、自発報告制度は重要な役割を担っている[1, 2]。

自発報告制度では、医療従事者、患者、製薬企業等から報告された副作用・有害事象に関する個別症例安全性報告（Individual Case Safety Report: ICSR）が蓄積される。代表的な自発報告データベースとして、わが国では独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）の Japanese Adverse Drug Event Report database（JADER）、米国では Food and Drug Administration（FDA）の FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）、欧州では EudraVigilance、国際的には World Health Organization（WHO）Programme for International Drug Monitoring のもとで運用される VigiBase などが知られている[1, 2]。これらのデータベースは、規制当局や製薬企業による市販後安全性監視に利用されるとともに、近年では研究者による医薬品安全性研究にも広く活用されている[1, 2]。

自発報告データベースには、臨床試験では把握することが困難な多数の実臨床における有害事象報告が蓄積されており、未知または十分に認識されていない医薬品安全性上の問題を早期に探索するための重要な情報源となっている[1, 2]。しかし、自発報告データベースは、薬剤を使用した患者全体を体系的に追跡することを目的として構築されたデータベースではない。通常、薬剤を使用して有害事象を発現しなかった患者の情報や薬剤使用者全体という母集団情報は得られず、さらに過少報告や各種の報告バイアスの影響を受ける[1, 2]。そのため、一般的な疫学研究と同様の方法をそのまま適用することには限界があり、自発報告データベースから得られた結果を発症率、リスクあるいは因果関係として直接解釈することはできない[1, 2]。

自発報告データベースを用いた安全性評価では、主に不均衡分析が広く利用されている[1-3]。不均衡分析は、特定の薬剤－有害事象の組み合わせが他の組み合わせと比較して相対的に多く報告されているかを評価し、安全性シグナルの候補を探索するための方法である[1-3]。しかし、自発報告データベースを用いた研究の増加に伴い、解析方法や結果の報告、さらには得られたシグナルの解釈について、標準化と透明性の確保が重要な課題となっている。実際、不均衡分析を用いた研究では、解析の再現に必要な情報が十分に報告されていない研究や、得られた結果が過度に解釈されている研究が少なくないことが指摘されている[4]。

こうした背景から、国内外において、自発報告データを用いた安全性評価の適切な実施、解釈および報告を支援するための指針等が整備されてきた。European Medicines Agency（EMA）の Good Pharmacovigilance Practices（GVP）や European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance（ENCePP）の方法論的ガイドでは、シグナル検出およびその評価に関する基本的な考え方が示されている[5, 6]。また、自発報告データベースを用いた不均衡分析研究の報告については、READUS-PV（The REporting of A Disproportionality Analysis for DrUg Safety Signal Detection Using

Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance) が策定され、研究目的、データソース、解析方法、結果および解釈を透明かつ再現可能な形で報告するための指針が提示されている[4]。一方、自発報告データベースには、薬剤投与開始日や有害事象発現日などの時間情報が含まれる場合があり、薬剤投与開始から有害事象発現までの時間 (Time-to-Onset: TTO) に着目した解析が行われている[1, 7-9]。TTO は、薬剤またはワクチンへの曝露から有害事象が発現するまでの時間として定義され、報告頻度とは異なる「有害事象発現の時間的パターン」に関する情報を提供する[1, 7-9]。不均衡分析が主として報告頻度という側面から安全性シグナルを探索するのに対し、TTO 解析は発症時期の分布という異なる側面から安全性情報を捉えるものであり、両者は競合するものではなく、相互に補完する解析手法として位置づけられる[1, 8-10]。

しかしながら、TTO 解析については、記述統計、Kolmogorov-Smirnov (KS) 検定や Anderson-Darling (AD) 検定などによる分布比較、ワイブル分布を用いた解析、Kaplan-Meier 法、ログランク検定、Cox 比例ハザードモデルなどの生存時間解析的手法を含め、さまざまな方法が用いられている[1]。それぞれの方法には異なる理論的背景や前提があり、自発報告データベースに適用する際の妥当性や結果の解釈について十分な注意が必要である[1]。特に、自発報告データベースでは曝露母集団や未発症者が把握できず、観察期間や打ち切り情報も通常は明確ではないため、一般的なコホート研究における time-to-event 解析と同様に結果を解釈することはできない[1]。

このような課題を踏まえ、本小委員会では、本ガイドブックの作成に先立ち、自発報告データベースを用いた TTO 解析の理論的背景と方法論上の留意点を整理した総説「Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems (Drug Safety. 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.)」を公表した[1]。同総説では、TTO の定義と算出方法、自発報告データに特有の報告バイアスや時間情報の欠測、データベース間の構造上の相違を整理するとともに、KS 検定および AD 検定による分布比較、生存時間解析的手法、ワイブル分布を用いた解析などについて、その理論的背景、利点および限界を体系的に検討した[1]。さらに、自発報告データベースでは曝露母集団や未発症例を把握できないという構造的制約を踏まえ、TTO 解析を発症リスクの推定や因果関係の推論に用いるのではなく、発症パターンの特徴把握、安全性シグナルの探索、仮説生成および後続する疫学研究や安全性研究の設計を支援する探索的手法として位置づけることの重要性を示した[1]。

本ガイドブックは、この総説で整理した理論的・方法論的枠組みを基盤として、その内容をより実践的かつ体系的に整理し、自発報告データベースを用いた TTO 解析を実際に計画、実施、解釈する際の手引きとして提示するものである。総説が TTO 解析の理論的背景と方法論上の論点を学術的に整理したものであるのに対し、本ガイドブックでは、解析を行う際に生じる具体的な疑問に答えられるよう、データの確認、TTO の定義・算出、解析手法の選択、結果の提示および解釈上の留意点を Q&A 形式で整理した。したがって、本ガイドブックは、GVP、ENCePP Guide、READUS-PV 等に表示されるファーマコビジランス、シグナル検出および研究報告に関する既存の指針を代替するものではない。また、本小委員会が公表した総説を単に要約したものでもない。既存の指針および本小委員会による総説を補完し、自発報告データベースの特性と限界を踏まえながら、TTO 情報をどのようにに取り扱い、解析し、その結果をどのように解釈すべきかを体系的に整理することにより、自発報告データベースを用いた TTO 解析に関する実務的な指針を提供するものである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.
- [3] Noguchi Y, Yoshimura T. Detection Algorithms for Simple Two-Group Comparisons Using Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2024; 47(6): 535-543. doi: 10.1007/s40264-024-01404-w.
- [4] Fusaroli M, Salvo F, Begaud B, AlShammari TM, Bate A, Battini V, Brueckner A, Candore G, Carnovale C, Crisafulli S, Cutroneo PM, Dolladille C, Drici MD, Faillie JL, Goldman A, Hauben M, Herdeiro MT, Mahaux O, Manlik K, Montastruc F, Noguchi Y, Norén GN, Nosedá R, Onakpoya IJ, Pariente A, Poluzzi E, Salem M, Sartori D, Trinh NTH, Tuccori M, van Hunsel F, van Puijenbroek E, Raschi E, Khouri C. The REporting of A Disproportionality Analysis for DrUg Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in PharmacoVigilance (READUS-PV): Explanation and Elaboration. *Drug Saf.* 2024; 47(6): 585-599. doi: 10.1007/s40264-024-01423-7.
- [5] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX – Signal management (Rev. 1). EMA/827661/2011 Rev. 1. 2017.
- [6] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. Revision 11. 2026.
- [7] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [8] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [9] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.
- [10] Van Holle L, Bauchau V. Signal detection on spontaneous reports of adverse events following immunisation: a comparison of the performance of a disproportionality-based algorithm and a time-to-onset-based algorithm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(2): 178-185. doi: 10.1002/pds.3502.

一般社団法人 日本医療薬学会
医療薬学学術第2小委員会

委員長

野口 義紘 岐阜薬科大学 病院薬学研究室

副委員長

吉村 知哲 岐阜薬科大学 病院薬学研究室

委員

舘 知也 名古屋市立大学 大学院薬学研究科 臨床薬学分野

横山 聡 近畿大学 薬学部 臨床薬学部門 個別化薬物療法学分野

伊野 陽子 岐阜薬科大学 健康医療薬学研究室

目次

第1章 時間解析の役割と全体像を理解する

- Q1. 自発報告データベースにおける時間解析（TTO 解析）とは何か？
- Q2. 不均衡分析だけでは、なぜ十分ではないのか？
- Q3. 時間解析によって、どのような新しい情報が得られるのか？
- Q4. TTO 解析はシグナル探索とシグナル解釈にどう使い分けるのか？
- Q5. 時間解析で何が言えて、何が言えないのか？

第2章 時間解析を行う前に知るべき自発報告データベースの限界と留意点

- Q6. 時間解析に必要な最低限のデータ項目は何か？
- Q7. 薬剤投与開始日・有害事象発現日などの日付欠測はどう扱うべきか？
- Q8. 自発報告データベースごとの時間情報の違いにより、時間解析結果はどう変わりうるか？
- Q9. 新薬発売直後・安全性情報発出後・報告年の影響はあるか？
- Q10. 自発報告データベースのデータ構造は、時間解析にどのような制約を与えるのか？
- Q11. なぜ発症率・リスク・ハザードを推定できないのか？
- Q12. なぜ時間解析結果から因果関係を証明できないのか？

第3章 時間解析の第一歩として行う記述統計

- Q13. 中央値・四分位範囲（IQR）はどう読むべきか？
- Q14. 箱ひげ図・ヒストグラム・累積曲線はどう使い分けるか？
- Q15. 「早期発症型」「遅延発症型」はどう判断するか？
- Q16. 薬剤間で発症時期を比較してよいのか？
- Q17. 患者背景別に発症時期を比較してよいのか？
- Q18. 記述統計だけでも安全性評価に役立つのか？

第4章 時間解析による比較・シグナル探索

- Q19. 自発報告データベースで2群の発症時期比較を行う際、どのような方法を選ぶべきか？
- Q20. Mann-Whitney U 検定の結果はどう解釈すべきか？
- Q21. Kolmogorov-Smirnov (KS)検定と Anderson-Darling (AD)検定は何が違い、時間解析でどう使い分けるか？

第5章 シグナル評価としての時間解析

- Q22. 不均衡分析と時間解析は、シグナル評価にどう組み合わせるべきか？
- Q23. TTO 分布は、シグナルの医学的妥当性と優先度評価にどう役立つのか？
- Q24. 時間解析結果を、安全性措置や情報提供へどうつなげるか？

第 6 章 ワイブル分布を用いた時間解析

- Q25. ワイブル解析とは何か。TTO 解析でなぜ用いられてきたのか？
- Q26. ワイブル解析における各種パラメータは何を示し、どこまで解釈できるのか？
- Q27. ワイブル解析にはどのような限界があり、実務でどう位置づけるべきか？

第 7 章 生存時間解析的手法はどこまで使えるか

- Q28. 自発報告データベースの累積報告曲線を Kaplan–Meier 曲線として扱ってよいのか？
- Q29. ログランク検定で薬剤比較してよいのか？
- Q30. Cox 比例ハザードモデルは使えるのか？
- Q31. 自発報告データベース解析で Hazard ratio を記載すべきか？

第 8 章 実務で使うための時間解析

- Q32. 自発報告データベースで時間解析を行うとき、まず何から始めるべきか？
- Q33. 記述統計・不均衡分析・時間解析を、実務でどう使い分けるべきか？

第 1 章 時間解析の役割と全体像を理解する

- Q1. 自発報告データベースにおける時間解析（TTO 解析）とは何か？
- Q2. 不均衡分析だけでは、なぜ十分ではないのか？
- Q3. 時間解析によって、どのような新しい情報が得られるのか？
- Q4. TTO 解析はシグナル探索とシグナル解釈にどう使い分けるのか？
- Q5. 時間解析で何が言えて、何が言えないのか？

Q1. 自発報告データベースにおける時間解析（TTO 解析）とは何か？

POINT

- ・TTO 解析は、薬剤投与開始から有害事象発現までの時間を解析する方法である。
- ・自発報告データベースでは、報告症例における有害事象の発症時期分布を把握するために用いられる。
- ・不均衡分析が報告頻度に着目するのに対し、TTO 解析は時間的パターンに着目する。
- ・TTO 解析は、安全性シグナルの探索や特徴把握を補助する。
- ・発症率、リスク、因果関係を直接評価する方法ではない。

A1

自発報告データベースにおける時間解析（Time-to-Onset: TTO 解析）とは、薬剤投与開始から有害事象発現までの時間を算出し、その分布や特徴を評価する方法である。自発報告データベースでは、薬剤使用患者全体ではなく、報告された症例のうち TTO を算出可能な症例における発症時期の分布を評価する解析として位置づけられる。

解説

自発報告データベースを用いた安全性評価では、報告件数や不均衡分析によって、特定の薬剤-有害事象の組み合わせが他と比較して多く報告されているかを報告頻度のパターンの評価を行うことができる[1-3]。しかし、不均衡分析だけでは、有害事象が薬剤投与開始後のどの時期に報告されているかという時間的情報を十分に捉えることはできない[1, 4, 5]。

例えば、ある薬剤-有害事象の報告症例が投与開始後数日以内に集中している場合と、数週間から数か月にわたって分布している場合では、観察される時間的特徴は異なる[1]。このような情報は、薬理学的・臨床的知見や個別症例の情報などと併せて、安全性シグナルの特徴や医学的妥当性を検討する際の補助情報となる[1]。

解析方法としては、中央値・四分位範囲（IQR）などの記述統計、ヒストグラムや累積曲線、群間比較、ワイブル解析などが用いられる[1, 4]。

ただし、自発報告データベースには総使用患者数などの母数情報がなく、報告遅延、欠測、選択的報告などの限界がある[1-3, 5]。そのため TTO 解析は、発症率推定や因果関係証明の手法ではなく、シグナル探索やシグナル解釈を補助する解析として位置づけることが重要である[1]。

Practical Note

安全性監視業務では、「報告件数が多いか」だけでなく、「投与開始後いつ注意すべきか」を把握することが重要である。頻度解析に TTO 解析を組み合わせることで、より実務的な安全性評価が可能となる。

Pitfall

- ・TTO 解析で早期発症が示されても、それだけで因果関係が証明されたとはいえない。
- ・報告日と発症日を混同しないよう注意が必要である。
- ・日付欠測や入力誤りにより、結果が影響を受ける場合がある。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.
- [3] Noguchi Y, Yoshimura T. Detection Algorithms for Simple Two-Group Comparisons Using Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2024; 47(6): 535-543. doi: 10.1007/s40264-024-01404-w.
- [4] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [5] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.

Q2. 不均衡分析だけでは、なぜ十分ではないのか？

POINT

- ・不均衡分析は報告頻度の偏りを評価する有用な方法である。
- ・しかし、「いつ発現するか」という時間的特徴は直接評価できない。
- ・報告件数が少なくても、特徴的な発症時期を示す事象がある。
- ・報告バイアスや市場導入時期の影響を受ける点にも注意が必要である。
- ・より多面的な安全性評価には、時間解析など補完的手法が重要である。

A2

不均衡分析は、自発報告データベースにおける安全性シグナル検出の中心的手法であるが、報告頻度の偏りを評価する方法であり、発症時期や臨床経過など時間的特徴は直接把握できない。また、自発報告特有の各種バイアスの影響も受けるため、不均衡分析のみで十分とはいえず、時間解析などを組み合わせた総合的評価が望ましい。

解説

自発報告データベースを用いた安全性評価では、Reporting Odds Ratio (ROR) や Proportional Reporting Ratio (PRR) などの不均衡分析が広く用いられている[1-3]。不均衡分析は、ある医薬品-有害事象の組み合わせが、他の組み合わせと比較して相対的に多く報告されているかの「報告頻度のパターン」を評価する方法であり、新たな安全性シグナル候補を効率的に抽出するうえで有用である[1-3]。

その一方で、不均衡分析には限界もある。第一に、不均衡分析は「どの有害事象が多く報告されているか」を評価する方法であり、「投与後いつ発現するか」は直接評価できない[1, 4, 5]。たとえば、同じ報告件数であっても、投与開始当日に集中する有害事象、数週間後から増える有害事象、長期投与後に発現する有害事象では、臨床的意味合いや対応方法は異なる。こうした時間的特徴は、不均衡分析のみでは把握しにくい。第二に、報告件数は自発報告制度特有の影響を受ける[1, 2]。たとえば、新薬発売直後の報告増加、メディア報道後の注目報告、重篤症例の選択的報告、既知副作用の報告減少などにより、真の発現頻度と報告頻度は必ずしも一致しない[1, 2]。第三に、報告頻度が高くなくても、投与初期に集中する重篤事象など、臨床的に重要なシグナルが存在する可能性がある。こうしたケースでは、時間解析が有用な追加情報を与える[1, 4, 5]。

したがって、不均衡分析は重要な第一段階の手法であるが、それ単独で十分と考えるべきではない。記述的時間解析、群間比較、ワイブル解析などを組み合わせ、多面的に評価することが望ましい[1]。

Practical Note

安全性監視実務では、ROR 高値のみで優先順位を決めず、発症時期、重篤性、既知情報、生物学的妥当性などを併せて評価することが重要である。

Pitfall

- ・ROR や PRR が有意に高値であったとしても、因果関係が証明されたわけではない。

- ・ ROR が高くなくても、重要な安全性課題が存在しうる。
- ・ 不均衡分析の結果を単独で過大評価しないことが重要である。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.
- [3] Noguchi Y, Yoshimura T. Detection Algorithms for Simple Two-Group Comparisons Using Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2024; 47(6): 535-543. doi: 10.1007/s40264-024-01404-w.
- [4] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [5] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.

Q3. 時間解析によって、どのような新しい情報が得られるのか？

POINT

- ・ 時間解析は、有害事象が投与後いつ起こりやすいかを明らかにする。
- ・ 報告頻度だけでは分からない発症時期の特徴を把握できる。
- ・ 早期発症型、遅延発症型、一定型など、一定期間にわたる分布などの時間的パターンを評価できる。
- ・ 得られた情報は、安全性シグナルの特徴把握や医学的妥当性の検討に活用できる。
- ・ 不均衡分析を補完する追加情報として価値が高い。

A3

時間解析により、薬剤投与開始から有害事象発現までの時間分布を評価できる。これにより、報告頻度だけでは把握しにくい、報告症例における発症時期の集中や分布の特徴といった追加的な安全性情報が得られる。

解説

自発報告データベース解析では、不均衡分析によって特定薬剤と有害事象の組み合わせに報告頻度の偏りがあるかどうかを評価することが一般的である[1-3]。しかし、報告件数が多いことだけでは、医療現場や安全性監視に必要な情報として十分とはいえない[1, 4, 5]。

実際の診療や安全対策では、その有害事象が投与開始後どの時期に起こりやすいかという視点が重要である。投与当日から数日に集中して発現する有害事象であれば、開始直後の重点的な観察が求められる。一方で、数週間から数か月後に増加する有害事象であれば、短期間の観察のみでは不十分であり、長期的なフォローアップが必要となる。

時間解析では、投与開始日から有害事象発現日までの期間（Time-to-Onset: TTO）を用いることで、こうした時間的特徴を把握できる[1, 4-6]。たとえば、投与初期に症例が集中する早期発症型、一定期間経過後に増える遅延発症型、投与期間を通じて比較的均等に発現する一定型などのパターンを評価することが可能である[1, 6]。

さらに、同じ有害事象であっても、薬剤ごとに発症時期が異なる場合がある[1, 4, 5]。この違いは、薬理作用、投与経路、累積曝露、患者背景など複数の要因を反映している可能性があり、追加的な安全性評価の手がかりとなる。

このように、観察された時間的特徴は、薬理学的・臨床的知見や個別症例の情報などと併せて、安全性シグナルの特徴や医学的妥当性を検討する際の補助情報として利用することができる[1]。時間解析は、「どの副作用が多いか」に加えて、「いつ起こるか」という視点を提供する点に大きな意義がある[1, 4, 5]。

Practical Note

「投与開始後 1 週間以内に症例が集中している」という情報は、報告症例における時間的特徴として解釈する。この情報は、既知の薬理学的・臨床的知見や個別症例の情報などと併せて、安全性シグナルを追加評価する際の材料となる。

Pitfall

時間解析で特徴的な分布がみられても、それだけで因果関係が証明されたとはいえない。日付欠測や記録誤差が多い場合には結果の解釈に慎重さが必要であり、症例数が少ない場合には偶然の偏りである可能性も考慮すべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.
- [3] Noguchi Y, Yoshimura T. Detection Algorithms for Simple Two-Group Comparisons Using Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2024; 47(6): 535-543. doi: 10.1007/s40264-024-01404-w.
- [4] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [5] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.
- [6] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.

Q4. TTO 解析はシグナル探索とシグナル解釈にどう使い分けるのか？

POINT

- ・TTO 解析は、シグナル探索とシグナル解釈の両面で活用できる。
- ・シグナル探索では、発症時期分布の偏りから新たな安全性課題の候補を見いだす。
- ・シグナル解釈では、既に注目された薬剤-有害事象の医学的妥当性や特徴把握に用いる。
- ・同じ TTO 解析でも、目的により比較対象、解析手法、結果の読み方が異なる。
- ・探索結果のみで結論づけず、総合的評価につなげることが重要である。

A4

TTO 解析は、新たな安全性シグナルを見いだす「シグナル探索」と、既に注目された薬剤-有害事象の特徴や妥当性を評価する「シグナル解釈」の両方に用いられる。前者では異常な時間分布の検出が目的となり、後者では発症時期の特徴を臨床的観点から読み解くことが目的となる。

解説

自発報告データベースにおける時間解析（TTO 解析）は、単に発症までの日数を集計する方法ではなく、安全性監視のさまざまな局面で活用できる。その代表的な使い方が、シグナル探索とシグナル解釈である[1]。

シグナル探索とは、まだ十分に認識されていない安全性課題の候補を見いだす過程である。この場面では、特定薬剤-有害事象の TTO 分布が、他薬剤や全体集団と比較して特徴的に異なるかどうかを評価する[1-3]。たとえば、投与直後に症例が集中している、一定期間後から急増しているなど、通常と異なる時間的偏りがみられる場合、新たな安全性シグナルの候補として注目されることがある[1-3]。解析には、累積分布比較や群間検定などが用いられることが多い[1-3]。

一方、シグナル解釈とは、すでに不均衡分析や症例評価などで注目された薬剤-有害事象について、その意味をより深く理解する過程である。この場面では、TTO 解析によって発症時期の特徴を明らかにし、医学的妥当性や臨床的対応との整合性を検討する[1]。たとえば、アナフィラキシーであれば投与直後の発現が想定され、累積毒性であれば長期投与後の発現が想定される。このように、得られた時間分布が既知の病態や薬理作用と整合するかどうかは、シグナル解釈に有用な情報となる。

同じ TTO 解析でも、探索と解釈では目的が異なるため、比較対象の設定、解析手法、結果の読み方も変わる[1]。探索では広く候補を拾い上げる視点が重視され、解釈では個別症例評価や既知情報との整合が重視される。

したがって、TTO 解析は単一目的の手法ではなく、安全性監視の流れの中で柔軟に使い分けることが重要である[1]。

Practical Note

実務上は、不均衡分析で抽出されたシグナル候補に対して TTO 解析を追加し、「投与初期に集中しているか」「既知の発症様式と整合するか」を確認する流れが現実的である。

Pitfall

探索段階で有意差がみられても、それだけで新規シグナルと断定すべきではない。また、解釈段階で想定と異なる時間分布を示しても、記録誤差や欠測の影響を考慮する必要がある。TTO 解析結果は、他の情報と合わせて総合的に評価すべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [3] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.

Q5. 時間解析で何が言えて、何が言えないのか？

POINT

- ・時間解析では、有害事象が投与後いつ起こりやすいかを評価できる。
- ・発症時期の集中、遅延発症傾向、薬剤間の時間分布差などを把握できる。
- ・安全性シグナルの探索や解釈を補助する情報として有用である。
- ・一方で、因果関係、発症率、絶対リスク、真のハザードは直接評価できない。
- ・自発報告データベースの限界を踏まえ、過度な解釈を避けることが重要である。

A5

時間解析では、薬剤投与開始から有害事象発現までの時間分布を評価し、「投与後いつ起こりやすいか」「早期発症か遅延発症か」「他薬剤と比べて時間的特徴が異なるか」といった情報を得ることができる。一方で、自発報告データベースを用いる以上、因果関係の証明、発症率や絶対リスクの推定、真のハザード評価などは行えない。

解説

自発報告データベースにおける時間解析（TTO 解析）は、発症までの時間情報に着目することで、従来の報告頻度解析では把握しにくい側面を評価できる[1-3]。たとえば、投与開始直後に症例が集中している場合には早期発症型の可能性が示唆され、一定期間経過後に増加する場合には遅延発症型の特徴が考えられる[1,4]。また、同じ有害事象でも薬剤ごとに発症時期分布が異なる場合には、薬理作用や投与形態の違いを反映している可能性がある。

さらに、時間解析は安全性シグナルの探索にも活用される[1-3]。特定薬剤-有害事象ペアの TTO 分布が比較対象と大きく異なる場合、新たな安全性課題の候補として注目されることがある。加えて、すでに注目されているシグナルについて、発症時期の特徴が医学的に妥当かどうかを確認する補助情報としても有用である[1]。

しかし、時間解析で言えないことも明確に理解しておく必要がある。第一に、自発報告データベースには発症までの時間情報を持たない症例が多数存在しうるため、解析結果のみで因果関係を証明することはできない[1,5]。第二に、総使用患者数や曝露人数などの母数情報がないため、発症率や絶対リスクを算出することはできない[1,6]。第三に、観察開始時点や追跡期間が明確でないため、一般的な疫学研究におけるハザードや生存確率をそのまま推定することも困難である。

また、報告遅延、日付欠測、入力誤り、重篤例の選択的報告などにより、時間分布そのものが歪められる可能性もある[1, 5, 6]。このため、時間解析の結果は単独で断定的に解釈するのではなく、症例内容、既知情報、他の解析結果と併せて総合的に評価すべきである[1]。

時間解析は万能な方法ではないが、「いつ起こるか」という重要な視点を提供する点で大きな価値がある[1-3]。

Practical Note

「投与後 3 日以内に集中している」という結果は、初期モニタリング強化の参考になる。一方で、それ

だけで当該薬剤が原因と判断したり、発現率が高いと結論づけたりしてはならない。

Pitfall

時間解析で有意差や特徴的分布がみられても、因果関係やリスク増加が証明されたわけではない。特に、母数情報がない自発報告データベースでは、頻度や危険度の定量的評価と混同しないことが重要である。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [3] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.
- [4] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [5] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.
- [6] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

第2章 時間解析を行う前に知るべき自発報告データベースの限界と留意点

- Q6. 時間解析に必要な最低限のデータ項目は何か？
- Q7. 薬剤投与開始日・有害事象発現日などの日付欠測はどう扱うべきか？
- Q8. 自発報告データベースごとの時間情報の違いにより、時間解析結果はどう変わりうるか？
- Q9. 新薬発売直後・安全性情報発出後・報告年の影響はあるか？
- Q10. 自発報告データベースのデータ構造は、時間解析にどのような制約を与えるのか？
- Q11. なぜ発症率・リスク・ハザードを推定できないのか？
- Q12. なぜ時間解析結果から因果関係を証明できないのか？

Q6. 時間解析に必要な最低限のデータ項目は何か？

POINT

- ・時間解析には、少なくとも薬剤投与開始日と有害事象発現日が必要である。
- ・薬剤名、有害事象名、症例識別情報も基本的な解析項目となる。
- ・投与中止日、転帰日、患者背景情報があれば解釈の幅が広がる。
- ・日付の完全性と記録精度は、解析の信頼性に大きく影響する。
- ・項目が存在することと、解析に十分な品質であることは別である。

A6

時間解析（TTO 解析）を行うためには、少なくとも薬剤投与開始日と有害事象発現日が必要である。これに加えて、対象薬剤、有害事象名、症例識別情報が求められる。さらに、投与中止日、転帰、年齢、性別、併用薬などの情報があれば、結果の解釈や層別解析に有用である。

解説

時間解析（Time-to-Onset: TTO 解析）の基本は、薬剤投与開始から有害事象発現までの期間を算出することである[1, 2]。そのため、最も重要なデータ項目は、薬剤投与開始日と有害事象発現日である[1, 2]。この2つの日付が存在しなければ、原則としてTTOを計算することはできない[1, 3]。加えて、どの薬剤に対する解析なのかを特定するための薬剤情報、どの有害事象を対象とするのかを示す有害事象情報も必要である。自発報告データベースでは、1症例に複数薬剤や複数有害事象が含まれる場合があるため、症例識別番号やレコード識別情報も重要となる。さらに、解析結果を適切に解釈するためには補助的な情報も有用である。たとえば、投与中止日が分かれば投与継続期間との関係を検討しやすくなり、転帰情報があれば重篤性との関連を確認しやすい。年齢、性別、基礎疾患、併用薬などの患者背景情報があれば、層別解析や交絡要因の検討にも役立つ。ただし、項目がデータベース上に存在することと、実際に解析へ利用できることは同じではない[1, 3]。日付が欠測している、年月のみ記録されている、入力誤りが疑われる、薬剤開始日と有害事象発現日の前後関係が不自然であるなど、品質上の問題がみられる場合がある[1, 3]。このため、時間解析では、解析前に各項目の入力状況と妥当性を確認する作業が不可欠である[1]。

また、データベースごとに保持している項目や定義が異なる場合がある[1, 4]。あるデータベースでは有害事象単位で発症日を持つ一方、別のデータベースでは症例単位の日付のみの場合もある[1, 4]。そのため、解析前には利用するデータベースの仕様確認が重要となる。時間解析に必要な最低限の項目は比較的シンプルであるが、信頼できる解析結果を得るには、データの質と構造を十分理解することが前提となる[1]。

Practical Note

解析開始前に、対象データベースについて薬剤投与開始日と有害事象発現日の欠測率、日付形式、薬剤・有害事象の紐づけ方法を確認しておく、その後の解析設計が円滑になる。

Pitfall

薬剤投与開始日と有害事象発現日が存在するという理由だけで、直ちに高品質な TTO 解析が可能とは限らない。欠測の偏り、記録誤差、薬剤と事象の対応関係の曖昧さが結果へ影響する場合がある。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [3] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.
- [4] Hatahira H, Matsui T, Kato Y, et al. Risk analysis of new-onset impaired glucose tolerance with statins by using a spontaneous reporting database of adverse events. *Jpn J Pharm Health Care Sci.* 2016; 42: 98-106. doi: 10.5649/jjphcs.42.98.

Q7. 薬剤投与開始日・有害事象発現日などの日付欠測はどう扱うべきか？

POINT

- ・時間解析では、薬剤投与開始日と有害事象発現日は最重要項目であり、欠測の影響は大きい。
- ・欠測症例をそのまま含めることはできず、除外または一定のルールによる補完が検討される。
- ・補完を行う場合は、恣意性を避け、方法を明示することが重要である。
- ・欠測率が高い場合、結果の代表性や妥当性が損なわれる可能性がある。
- ・欠測そのものが偏っている可能性もあり、感度分析が望ましい。

A7

時間解析では、薬剤投与開始日と有害事象発現日が欠測している症例では TTO (Time-to-Onset) を算出できないため、欠測症例の扱いが重要となる。一般には除外、部分情報を用いた補完、感度分析などが行われるが、欠測率や欠測パターンによって結果が変わりうるため、処理方法を明示し慎重に解釈する必要がある。

解説

時間解析 (TTO 解析) は、薬剤投与開始日から有害事象発現日までの期間を計算することで成り立つ [1, 2]。そのため、投与開始日または有害事象発現日のいずれかが欠測している症例では、原則として正確な TTO を算出することができない [1, 3]。自発報告データベースでは日付情報の欠測や不完全記録が少なくないため、この問題は実務上きわめて重要である [1, 3]。

最も単純な対応は、必要日付が欠測している症例を解析対象から除外する方法である。この方法は明快で再現性も高いが、欠測症例が多数存在する場合には症例数が大きく減少し、解析精度が低下する。また、欠測症例に一定の特徴がある場合には、解析結果に偏りが生じる可能性がある [1]。たとえば重篤例ほど詳細日付が記録されやすい場合、残った症例が重篤例に偏ることも考えられる。

一方、年月のみ判明している場合や、開始月のみ分かる場合には、一定のルールで日付補完を行うことがある [1, 2]。たとえば月初日や月央日を代入する方法などがある。しかし、このような補完値は真の発症日ではなく、補完方法によって TTO 分布が変化する [1]。したがって、補完を行う場合には、そのルールを明示し、結果への影響を検討する必要がある。

また、欠測の頻度が高い場合には、主要解析とは別に感度分析を行うことが望ましい [1]。たとえば、完全症例のみで解析した結果と、補完を含めた解析結果を比較することで、欠測処理の影響を確認できる。

さらに重要なのは、欠測率そのものを報告することである。解析対象症例数だけでなく、全対象症例数のうち何%が日付欠測により除外されたかを示すことで、読者は結果の代表性を評価しやすくなる [1]。

自発報告データベースにおける日付欠測は避けられない課題であるが、欠測を単なる事務的問題とみなさず、解析結果の解釈に直結する要素として扱うことが重要である [1]。

Practical Note

解析開始時には、薬剤投与開始日欠測率、有害事象発現日欠測率、両方完備している症例割合を最初に

確認すると、実施可能な解析方法を判断しやすい。

Pitfall

欠測症例を無条件に除外すると、選択バイアスが生じる可能性がある。一方、安易な日付補完も結果を歪めうる。除外か補完かを二択で考えるのではなく、複数の解析結果を比較しながら慎重に判断すべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [3] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.

Q8. 自発報告データベースごとの時間情報の違いにより、時間解析結果はどう変わりうるか？

POINT

- ・自発報告データベースごとに、時間情報の記録単位、項目定義、入力精度が異なる。
- ・薬剤単位で投与開始日を持つデータベースもあれば、症例単位の日付のみを持つデータベースもある。
- ・有害事象ごとに発症日を記録できるデータベースと、症例全体で単一日付しか持たないデータベースでは解析可能性が異なる。
- ・欠測率、更新頻度、重複処理方法の違いも結果へ影響する。
- ・異なるデータベース間の結果比較では、単純な数値比較ではなく構造差を踏まえた解釈が必要である。

A8

自発報告データベースは、いずれも有害事象報告を集積したデータベースであるが、時間情報の持ち方や記録粒度は一樣ではない。そのため、同じ薬剤-有害事象を解析しても、利用するデータベースによって算出可能な TTO、欠測率、分布形状、比較可能性が変わりうる。結果の違いは、真の差だけでなくデータ構造差を反映している可能性がある。

解説

自発報告データベースを用いた時間解析では、JADER、FAERS、VigiBase など複数のデータソースが利用される[1]。しかし、これらは共通の目的を持ちながらも、収集様式やデータ構造が同一ではない[1, 2]。そのため、時間解析結果を解釈する際には、各データベースの仕様差を理解することが重要である[1, 2]。

まず、時間情報の記録単位が異なる場合がある[1, 2]。あるデータベースでは、症例内の有害事象ごとに発症日が記録される一方、別のデータベースでは症例全体に対して単一のイベント日しか持たない場合がある[1, 2]。この違いは、1 症例に複数有害事象が存在する場合に大きな影響を及ぼす。個別事象ごとの発症時点を識別できない場合、厳密な TTO 解析が難しくなる。また、薬剤情報との対応関係も異なる。薬剤ごとに開始日・終了日が記録される場合には、被疑薬ごとの TTO 計算が比較的行いやすいが、症例単位の日付しかない場合には、どの薬剤を起点とするかが不明確になることがある。

さらに、欠測率や入力精度にも差がある[1-3]。日付入力が任意か必須か、年月日まで入力されるか、自由記載をコード化しているかなどの違いにより、解析可能症例数や TTO 分布の精度は変化する。更新頻度、追加入力、重複報告統合のルールなども、結果へ影響しうる。

たとえば、あるデータベースでは投与開始日欠測が少なく TTO 解析に適していても、別のデータベースでは欠測率が高く、解析対象が限定されることがある[1, 3]。また、症例単位の日付しかないデータベースでは、複数有害事象を含む症例で有害事象発現日の割り当てが粗くなり、分布が平滑化される可能性もある。したがって、複数データベースの結果が一致しない場合、それを直ちに地域差や人種差と解釈すべきではない。まず、時間情報の定義、収集方法、記録粒度の違いを確認する必要がある[1, 2]。

自発報告データベース間比較は有用であるが、比較対象は数値そのものではなく、各データベースの構造を踏まえた上での傾向と解釈すべきである[1]。

Practical Note

論文化や報告書作成時には、「使用データベースで時間情報がどの単位で記録されているか（症例単位・事象単位・薬剤単位）」を明記すると、読者が結果の妥当性を判断しやすくなる。

Pitfall

異なるデータベースで中央値や分布形状が異なる場合、それを直ちに薬剤特性の違いとみなすべきではない。データ構造、欠測率、入力ルールの差が原因である可能性も十分にある。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Hatahira H, Matsui T, Kato Y, et al. Risk analysis of new-onset impaired glucose tolerance with statins by using a spontaneous reporting database of adverse events. *Jpn J Pharm Health Care Sci.* 2016; 42: 98-106. doi: 10.5649/jjphcs.42.98.
- [3] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.

Q9. 新薬発売直後・安全性情報発出後・報告年の影響はあるか？

POINT

- ・ 自発報告データベースの報告件数や内容は、時間とともに変化する。
- ・ 新薬発売直後には報告が集まりやすく、いわゆる Weber effect が知られている。
- ・ 安全性情報の発出後には、特定有害事象の報告増加が起こりうる。
- ・ 報告年によって診断基準、用語、報告文化、制度も変化する。
- ・ 時間解析では、観察された TTO 分布が報告行動の影響を受けていないか検討が必要である。

A9

ある薬剤の時間解析結果は、薬剤特性のみで決まるわけではなく、新薬発売時期、安全性情報の公表、報告制度の変化、報告年ごとの医療環境の違いなどの影響を受けうる。したがって、TTO 分布や症例集中がみられた場合でも、それが真の発症特徴か、報告行動の変化によるものかを慎重に判断する必要がある。

解説

自発報告データベースは、自然発生的に集積される報告情報であり、報告件数や内容は一定ではない[1,2]。社会的関心、規制対応、医療現場での認知度などにより、報告行動そのものが時間とともに変化する[1,2]。このため、時間解析では薬剤と有害事象の生物学的特徴だけでなく、報告年や外部イベントの影響を考慮する必要がある[1]。

代表的な現象として、新薬発売直後には有害事象報告が増加しやすいことが知られている[1,2]。これは、発売初期には医療者・企業・規制当局の注目度が高く、副作用報告が積極的に行われやすいためと考えられている。一般に Weber effect として言及されることがある[1,2]。発売初期に報告が集中すると、短期間の TTO 症例が相対的に多く見える可能性がある[1]。

また、安全性情報の発出後にも報告行動は変化しうる[1,2]。たとえば、添付文書改訂、ブルーレター、学会注意喚起、メディア報道などが行われると、当該有害事象への認識が高まり、それまで見逃されていた症例や既往症例がまとめて報告されることがある。この場合、発症時期分布が本来の姿とは異なる形で観察される可能性がある[1]。さらに、長期間にわたるデータを解析する場合、報告年ごとに背景条件が異なることにも注意が必要である。診断技術の進歩、MedDRA 用語の更新、報告制度改正、電子報告化、医療現場の副作用意識向上などにより、同じ薬剤でも報告される症例の性質が変わりうる。

そのため、時間解析では単純に全期間データを一括解析するだけでなく、発売初期と安定期、安全性情報発出前後、年度別などに分けて結果を確認することが有用である。層別解析により、観察された TTO 分布が一貫しているのか、一時的な報告行動の変化なのかを見極めやすくなる。

自発報告データベースにおける時間情報は、発症時期だけでなく報告環境の歴史も反映している。この視点を持つことが重要である[1]。

Practical Note

新薬で投与初期症例が多くみられた場合、薬理学的早期発症だけでなく、発売直後の監視強化や報告活

性化の影響も併せて検討すると解釈が安定しやすい。

Pitfall

発売初期に TTO が短くみえることを直ちに「急性発症型有害事象」と断定すべきではない。また、安全性情報発出後の報告増加を真の発現率上昇と誤解しないよう注意が必要である。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

Q10. 自発報告データベースのデータ構造は、時間解析にどのような制約を与えるのか？

POINT

- ・自発報告データベースは、安全性シグナル把握を目的とした報告集積データであり、時間解析専用に設計されたデータベースではない。
- ・観察開始時点、追跡終了時点、未発症の情報が通常は存在しない。
- ・1症例に複数薬剤・複数有害事象が含まれ、時間関係の整理が難しい場合がある。
- ・日付欠測、重複報告、更新報告など実務上の課題もある。
- ・一般的なコホート研究やレジストリと同じ前提で時間解析を行うことはできない。

A10

自発報告データベースは、医療現場などから報告された有害事象症例を集積したデータベースであり、患者集団を系統的に追跡する疫学データベースとは異なる。そのため、観察期間、未発症者、曝露母集団、薬剤と事象の対応関係などに制約があり、時間解析の設計や解釈に影響を与える。

解説

自発報告データベースは、市販後の医薬品安全対策において、有害事象の早期把握とシグナル検出を目的として整備されている[1,2]。したがって、コホート研究データベースや電子カルテ由来レジストリのように、対象患者を一定期間追跡し、発症の有無や経時変化を体系的に記録する構造とは本質的に異なる[1]。この構造差が、時間解析に特有の制約をもたらす。

第一に、自発報告データベースには、報告された症例のみが収載される[1,2]。薬剤を使用した有害事象を発症しなかった症例、発症しても報告されなかった症例、現在も観察継続中の症例などは通常含まれない[1,2]。そのため、一般的な生存時間解析で前提となる観察開始から終了までの追跡情報が欠けている[1]。第二に、観察開始時点や追跡終了時点が明確でないことが多い。薬剤開始日が記録されていても、いつまで投与されたか、いつ観察が終了したか、途中で中止されたかが十分に分からない場合がある。このため、打ち切りを伴う解析や真の累積発症率推定には限界がある[1]。第三に、1症例内に複数薬剤、被疑薬、併用薬、複数有害事象が登録されることがある。この場合、どの薬剤を起点にTTOを算出するか、どの有害事象を対象とするか、薬剤変更や併用開始をどう扱うかなど、解析設計上の判断が必要となる[2]。第四に、報告データ特有の運用上の問題もある。初回報告後に追加入力されるフォローアップ報告、同一症例の重複報告、日付記録の不整合、欠測などがあり、適切な前処理を行わないと結果が歪む可能性がある[2]。

このように、自発報告データベースは時間解析に利用可能な重要データソースである一方、一般的な疫学研究データと同じ前提で扱うことはできない。解析者は、得られる結果が「報告症例における時間分布」であることを理解し、構造的制約を踏まえて解釈する必要がある。

Practical Note

解析前には、対象データベースが症例単位管理か薬剤単位管理か、有害事象単位で日付を持つか、重複処理ルールはどうなっているかを確認しておく、後の解析トラブルを避けやすい。

Pitfall

日付情報があることのみを理由に、一般的な生存時間データとして Kaplan–Meier 解析や Cox 回帰をそのまま適用すると、前提条件を満たさない可能性がある。データベース構造の理解なく高度な統計手法を適用しないことが重要である。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

Q11. なぜ発症率・リスク・ハザードを推定できないのか？

POINT

- ・ 自発報告データベースには、薬剤使用者全体という母数情報が通常存在しない。
- ・ 報告された症例のみが収載され、未報告症例や未発症者は把握できない。
- ・ 観察期間や追跡状況が不明確なことが多い。
- ・ このため、発症率、絶対リスク、真のハザードを直接推定することはできない。
- ・ 時間解析で得られるのは、報告症例内での発症時期分布である。

A11

発症率・リスク・ハザードの推定には、何人が薬剤を使用し、そのうち何人が一定期間内に有害事象を発症したかという母数情報と追跡情報が必要である。しかし、自発報告データベースには通常、報告症例のみが登録され、総使用患者数や観察期間が把握できないため、これらを直接推定することはできない。

解説

自発報告データベースは、有害事象が疑われた症例の報告を集積したデータベースであり、薬剤使用患者全体を追跡するデータベースではない[1, 2]。この構造上の特徴により、発症率、リスク、ハザードといった疫学指標を直接算出することは原則として不可能である[1, 2]。

発症率を求めるには、一定期間内に新たに発症した症例数だけでなく、その期間に薬剤を使用していた総人数や総曝露期間が必要である。しかし、自発報告データベースでは通常、報告された症例数は分かっても、薬剤を使用して何も起こらなかった患者数は把握できないため、母数が欠如している[1, 2]。

リスク（累積発症確率）の推定にも同様の問題がある。たとえば「投与開始後 30 日以内に何%が発症したか」を評価するには、30 日間追跡された全使用者集団が必要である。しかし、自発報告データベースには未発症者や追跡継続中の症例が含まれないため、累積リスクを正確に計算できない[1]。

ハザードは、ある時点まで発症していない患者集団における瞬間的発症率を意味する。これを推定するには、各患者の観察開始時点、打ち切り時点、発症時点が明確でなければならない。しかし、自発報告データベースでは、報告症例のみが収載され、未発症者や観察終了時点の情報がなく、真のハザード推定は成立しにくい[1]。

時間解析で算出される中央値 TTO や発症日数分布は、あくまで「報告された症例の中で、どの時期に報告症例が多かったか」を示す情報である。これは臨床的に有用な場合も多いが、一般患者集団における頻度や危険度とは異なる概念である[1]。

したがって、自発報告データベースの時間解析結果を用いて、「この薬剤は 30 日以内の発症率が高い」「ハザードが 2 倍である」といった表現を行うことは慎重であるべきであり、必要に応じて電子カルテデータベース、レセプトデータベース、コホート研究など他のデータソースによる検証が望まれる。

Practical Note

社内資料や学会発表では、「発症率」「リスク増加」と記載するのではなく、「報告症例における発症時期分布」「報告上の時間的偏り」など、データ構造に即した表現を用いると誤解を避けやすい。

Pitfall

Kaplan–Meier 曲線や Cox 回帰を実施できたとしても、それだけで真の生存確率やハザード比を得ることはできない。手法の実行可能性と指標の妥当性は別問題である。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

Q12. なぜ時間解析結果から因果関係を証明できないのか？

POINT

- ・時間解析で分かるのは、薬剤投与後に有害事象が報告された時期的関係である。
- ・時間的前後関係は因果関係の一要素ではあるが、それだけでは十分ではない。
- ・原疾患、併用薬、患者背景、偶然の一致など他の要因を除外できない。
- ・自発報告データベースには未報告症例や選択的報告の影響も存在する。
- ・因果関係評価には、症例評価、疫学研究、機序的知見など総合的判断が必要である。

A12

時間解析では、薬剤投与開始から有害事象発現までの時間分布を評価できるが、これはあくまで時間的関連を示す情報である。薬剤投与後に有害事象が起こったとしても、それだけで薬剤が原因と証明することはできない。因果関係の判断には、交絡因子、報告バイアス、既知情報、他研究結果などを含めた総合的評価が必要である。

解説

自発報告データベースにおける時間解析（TTO 解析）は、薬剤投与開始後どの時期に有害事象が報告されやすいかを把握するうえで有用である[1-3]。たとえば、投与直後に症例が集中していれば、薬剤との関連を示唆する所見として注目されることがある。しかし、このような時間的近接性のみをもって因果関係が証明されたとはいえない[1-3]。

因果関係を考えるうえで、時間的前後関係は確かに重要である。薬剤投与前に起きた事象であれば原因とは考えにくく、投与後に発現した事象の方が関連性は高くみえる。しかし、これは因果判断の必要条件の一つに過ぎず、十分条件ではない[1]。

第一に、原疾患そのものが有害事象の原因である可能性がある。たとえば、抗悪性腫瘍薬投与中の感染症、心不全治療中の浮腫などは、基礎疾患や病態進行によって説明できる場合がある。第二に、併用薬や治療介入の影響を除外できない。自発報告データベースでは複数薬剤が同時使用されていることも多く、どの薬剤が真に関与したかを時間解析のみで判定することは困難である。第三に、偶然の一致や背景発生率の問題がある。特に高齢者や重症患者では、薬剤と無関係に一定頻度で発生する事象も多い。投与後にたまたま発現した事象が報告される可能性もある。第四に、自発報告データベースには報告バイアスが存在する[1, 4]。既知副作用は投与初期症例が積極的に報告されやすく、注目された事象は短期間に集中報告されることがある。この場合、観察された時間分布は真の発症分布ではなく、報告行動を反映している可能性がある。

したがって、時間解析結果は「関連を示唆する情報」ではあっても、「原因を証明する証拠」ではない[1-3]。因果関係評価には、個別症例の詳細評価、再投与・中止後改善情報、疫学研究、薬理学的機序、生物学的妥当性、他国データとの整合性など、多面的な証拠の統合が必要であり、時間解析は因果推論の出発点となりうるが、終着点ではないことを理解することが重要である。

Practical Note

社内会議や学会発表では、「因果関係が示された」と表現するのではなく、「時間的関連がみられた」「関連を示唆する所見であった」と記載すると適切である。

Pitfall

投与直後に集中しているからといって、必ずしも薬剤起因とは限らない。逆に、発症まで時間を要する有害事象では、TTO が長いことのみを理由に関連を否定すべきでもない。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [3] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.
- [4] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

第3章 時間解析の第一歩として行う記述統計

- Q13. 中央値・四分位範囲（IQR）はどう読むべきか？
- Q14. 箱ひげ図・ヒストグラム・累積曲線はどう使い分けるか？
- Q15. 「早期発症型」「遅延発症型」はどう判断するか？
- Q16. 薬剤間で発症時期を比較してよいか？
- Q17. 患者背景別に発症時期を比較してよいか？
- Q18. 記述統計だけでも安全性評価に役立つのか？

Q13. 中央値・四分位範囲（IQR）はどう読むべきか？

POINT

- ・中央値は、報告症例における代表的な発症時期を示す。
- ・IQR は、報告症例中央 50% の発症時期の広がりを示す。
- ・自発報告データベースでは、真の患者集団ではなく報告症例集団の指標である。
- ・報告バイアス、欠測、少数症例の影響を受けうる。
- ・数値単独ではなく、症例数・図表・臨床妥当性と併せて解釈する。

A13

中央値と IQR は、自発報告データベースにおける TTO 分布を簡潔に要約する有用な指標である。ただし、これらは薬剤使用者全体の発症時期ではなく、報告された症例に基づく値であり、報告バイアスや欠測の影響を受けうる。したがって、一般集団の真の発症時期と同一視してはならない。

解説

時間解析では、中央値と IQR が最もよく用いられる要約指標である[1]。中央値 7 日とは、解析対象となった報告症例の半数が 7 日以内に発症し、半数が 7 日以後に発症したことを示す。IQR 3-14 日は、中央 50% の報告症例が 3 日から 14 日に分布していることを示す。しかし、自発報告データベースでは、この数値の意味を一般臨床研究と同様に解釈してはならない[1]。第一に、これらは薬剤使用患者全体ではなく、「報告された症例」に限定された統計値である[1, 2]。副作用が起こっても報告されなかった患者は含まれない。第二に、早期に起こる重篤事象や印象的な症例は報告されやすく、軽微な遅発事象は報告されにくい可能性がある[1, 2]。この場合、中央値は実際より短く観察されうる。第三に、日付欠測症例を除外して解析した場合、記録が整った症例に偏る可能性がある[1, 3]。欠測処理方法により中央値や IQR が変化することもある[1]。第四に、症例数が少ない場合、中央値は数例の追加で大きく変動しうる。IQR も不安定となりやすい。したがって、自発報告データベースにおける中央値・IQR は、発症時期の傾向把握には有用であるが、真の発症日数推定値ではなく、「報告症例の分布要約値」として読むべきである[1]。

Practical Note

実務では「中央値 7 日」と示すだけでなく、「報告症例の半数は 7 日以内に発症していた」と補足すると誤解が少ない。

Pitfall

中央値 7 日を「患者の半数が 7 日以内に副作用を起こす」と表現するのは不適切である。これは報告症例内の値であり、発症率情報ではない。

参考文献

[1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations

for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.

- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.
- [3] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.

Q14. 箱ひげ図・ヒストグラム・累積曲線はどう使い分けるか？

POINT

- ・図表は、報告症例における TTO 分布を視覚的に把握するために有用である。
- ・箱ひげ図は、中央値・ばらつき・外れ値の概要把握に適している。
- ・ヒストグラムは、早期集中や多峰性など分布形状の確認に適している。
- ・累積曲線は、報告症例がどの時期までにどの程度集積するかを比較しやすい。
- ・いずれも発症率曲線ではなく、報告症例の分布図であることに注意が必要である。

A14

箱ひげ図、ヒストグラム、累積曲線は、いずれも自発報告データベースにおける TTO 分布を理解するための有用な可視化手法である。箱ひげ図は要約統計量の比較、ヒストグラムは分布形状の把握、累積曲線は時間経過に伴う報告症例の集積状況の比較に適している。ただし、これらは患者集団における発症率を示す図ではなく、報告症例の時間分布を示す図として解釈すべきである。

解説

時間解析では、中央値や IQR などの数値指標だけでなく、図表による可視化が重要である[1]。自発報告データベースでは分布の偏り、外れ値、複数ピークなどがしばしばみられ、単一の要約値だけでは十分に特徴を捉えられないためである。

箱ひげ図は、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、および外れ値を簡潔に示す方法であり、複数薬剤や複数群の比較に適している。たとえば、薬剤 A と薬剤 B で中央値 TTO が異なるか、ばらつきが大きいかを視覚的に比較しやすい。ただし、箱ひげ図では分布の細かな形状やピークの有無までは分かりにくい。

ヒストグラムは、発症日数ごとの症例数または割合を棒グラフで示す方法であり、分布形状の理解に優れている。投与初期に症例が集中しているのか、数週間後に山があるのか、二峰性分布を示すのかなどを把握しやすい。自発報告データベースでは、早期に目立つ症例が報告されやすい場合もあり、そのような偏りの確認にも役立つ。ただし、階級幅の設定によって見え方が変わるため注意が必要である。

累積曲線は、投与開始後の時間経過に伴って、報告症例がどの程度累積していくかを示す図である。たとえば 30 日以内に何%の報告症例が発現しているか、ある薬剤群の方が他群より早期に症例が集積しているかなどを視覚的に比較しやすい[1]。群間比較や分布差検定との併用にも有用である[1-3]。

ただし、自発報告データベースで作成する累積曲線は、一般的な生存時間解析における累積発症率曲線とは異なる。未発症者や追跡中患者が含まれていないため、「30 日以内に 30%が発症した」といった患者集団の発症確率を意味するものではなく、あくまで報告症例内での累積割合である[1]。

このように、図表は目的に応じて使い分けることが重要である。要約比較には箱ひげ図、形状把握にはヒストグラム、時間的集積比較には累積曲線が有用であり、複数の図を組み合わせることで解釈の質が高まる。

Practical Note

報告書や学会発表では、箱ひげ図のみで結論づけず、ヒストグラムや累積曲線も併記すると、分布の特徴や解釈の妥当性が伝わりやすい。

Pitfall

累積曲線を Kaplan–Meier 曲線と同様に扱い、発症率や生存確率として解釈することは適切ではない。また、ヒストグラムの棒の高さをそのままリスク差とみなすべきでもない。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Jun;21(6):603-10. doi: 10.1002/pds.3226.
- [3] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.

Q15. 「早期発症型」「遅延発症型」はどう判断するか？

POINT

- ・「早期発症型」「遅延発症型」は、報告症例における TTO 分布の特徴を表現する概念である。
- ・中央値、四分位範囲、ヒストグラム、累積曲線などを総合して判断する。
- ・明確な国際統一基準があるわけではなく、相対的・記述的な表現として用いる。
- ・自発報告データベースでは報告バイアスや欠測の影響により、見かけ上の早期化・遅延化が起こりうる。
- ・必要に応じて、ワイブル分布による定量的評価も参考となる。

A15

「早期発症型」「遅延発症型」は、薬剤投与開始から有害事象発現までの報告症例における時間分布をもとに、TTO 分布の特徴を記述的に表す用語である。中央値や分布図を参考に判断されることが多いが、絶対的基準があるわけではない。自発報告データベースでは報告行動やデータ欠測の影響も受けるため、単純な数値のみで断定すべきではない。

解説

時間解析では、ある有害事象が投与開始直後に多いのか、一定期間経過後に増えるのかを把握するために、「早期発症型」「遅延発症型」といった表現が用いられることがある[1, 3]。これらは臨床的理解を助ける便利な概念であるが、厳密な診断名や統計学的分類ではなく、TTO 分布の特徴を要約する記述的表現である[1, 3]。

一般に、投与開始後短期間に報告症例が集中し、中央値も短い場合には早期発症型と表現されやすい。たとえば、アレルギー反応、急性肝障害、投与初期の中枢神経症状などでは、開始数日以内に報告が集積することがある。一方、累積曝露や免疫学的機序が関与する事象では、数週間から数か月後に報告が増加し、遅延発症型とみなされることがある。

判断には、中央値のみでなく分布全体を見ることが重要である[1]。中央値が短くても一部に長期発症例が多い場合や、中央値が中等度でも初期に大きなピークを持つ場合など、単一指標だけでは実態を捉えにくい。ヒストグラムでピーク位置を確認し、累積曲線で初期集積の程度を確認し、IQR でばらつきを把握するなど、複数情報を組み合わせて解釈することが望ましい[1]。

また、発症パターンをより定量的に評価する方法として、ワイブル分布を当てはめ、その形状パラメータに基づき早期発症傾向、一定傾向、遅延発症傾向を検討する方法が用いられることがある[1-3]。これは記述的な中央値比較より一步進んだ解析であり、本ガイドブック第6章で詳述する。

ただし、自発報告データベースでは「見かけ上の早期発症型」「見かけ上の遅延発症型」が生じうる[1, 4]。たとえば、投与直後に起こる重篤事象は印象的で報告されやすく、結果として早期症例が過大に観察されることがある。逆に、軽微な初期症状は報告されず、後から重症化した症例のみ報告されれば、遅延発症型にみえる可能性もある。

また、新薬発売直後には投与初期症例が多く報告されやすく、長期投与データがまだ蓄積していないため、早期発症型に偏ってみえる場合もある。したがって、発症パターンの判断には、解析対象期間や市場

導入時期も考慮すべきである[1, 4]。

最終的には、観察された時間分布が、既知の薬理作用、病態機序、臨床経験、既報文献と整合するかを確認しながら、「報告症例における傾向」として慎重に表現することが重要である[1]。

Practical Note

実務では、「早期発症型と考えられる」「報告症例では投与 2 週間以内に集中していた」など、断定を避けた表現を用いると適切である。

Pitfall

中央値が短いことのみを理由に早期発症型と決めつけるべきではない。ワイブル解析の結果のみで機械的に分類することも避け、記述統計や臨床妥当性と併せて解釈すべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Weibull W. The statistical theory of the strength of materials. Ingeniors Vetenskaps Academy Handlingar (151). Stockholm: Generalstabens Litografiska Anstalts Förlag; 1939. p. 1–45.
- [3] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [4] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

Q16. 薬剤間で発症時期を比較してよいのか？

POINT

- ・ 薬剤間で TTO 分布を比較することは可能であり、実務上も有用な場合がある。
- ・ 同一有害事象について比較することで、発症時期の違いを把握しやすい。
ただし、適応疾患、投与期間、患者背景、併用薬などの差が結果へ影響する。
- ・ 自発報告データベースでは報告バイアスや記録方法の差も比較結果に反映されうる。
- ・ 差がみられても薬剤固有の特性と直ちに断定すべきではない。

A16

薬剤間で発症時期を比較することは可能であり、同一有害事象に対する TTO 分布の違いは安全性評価上有用な情報となる場合がある。しかし、自発報告データベースでは患者背景、適応、投与様式、報告行動など多くの要因が影響するため、観察された差を薬剤そのものの違いと単純に解釈してはならない。

解説

時間解析では、同じ有害事象について複数薬剤の発症時期を比較したい場面が少なくない[1-3]。たとえば、同効薬間で有害事象の出現時期に差があるか、投与初期の注意喚起が必要な薬剤はどれか、といった実務的関心である。このような比較は、自発報告データベースでも一定の意義を持つ[1-3]。

たとえば、薬剤 A では投与後数日以内に症例が集中し、薬剤 B では数週間後まで広く分布している場合、薬理作用、投与経路、累積曝露、用量設定などの違いを反映している可能性がある。こうした情報は、モニタリング時期や患者説明内容の検討に役立つ。

比較に際しては、中央値、IQR、箱ひげ図、ヒストグラム、累積曲線などを用いて、分布全体を確認することが望ましい[1]。中央値のみが異なるのか、初期ピークが異なるのか、長期尾部の広がり異なるのかによって、解釈は変わりうる[1, 2]。

しかし、自発報告データベースにおける薬剤間比較には注意が多い[1]。第一に、適応疾患が異なれば患者集団も異なる。高齢者中心の薬剤と若年者中心の薬剤では、有害事象発現時期そのものが異なる可能性がある。第二に、投与期間や投与方法が異なる。短期投与薬と長期継続薬では、観察される TTO 分布が当然異なりうる。第三に、併用薬、基礎疾患、重症度などの交絡要因も無視できない[1]。

さらに、自発報告データベースでは報告バイアスの影響もある[1, 4]。新薬では投与初期症例が積極的に報告されやすく、既存薬では重篤例のみ報告されやすいなど、報告行動の差が比較結果に反映される場合がある。入力精度や日付欠測率が薬剤群で異なる場合も注意が必要である[1]。

したがって、薬剤間比較は有用な探索的解析であるが、「薬剤 A の方が早く副作用が起こる」と断定するための証拠ではない[1, 2]。背景因子を考慮しつつ、同効薬比較、層別解析、既知文献との整合性確認などを組み合わせて慎重に解釈すべきである[1]。

Practical Note

比較対象は、できる限り同一有害事象、同効薬群、類似適応の薬剤に限定すると、解釈しやすい結果が得られやすい。

Pitfall

中央値差のみをもって優劣を論じるべきではない。症例数差、欠測率差、患者背景差が大きい場合、見かけ上の差である可能性がある。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [3] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [4] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

Q17. 患者背景別に発症時期を比較してよいのか？

POINT

- ・年齢層別、性別、報告者別などで TTO 分布を比較することは可能である。
- ・特定集団で発症時期が早い、ばらつきが大きいなどの特徴が見いだされる場合がある。
- ・背景別比較は、安全対策や注意喚起の重点化に役立つことがある。
ただし、自発報告データベースでは症例構成や報告行動の差が結果へ影響しやすい。
- ・観察された差を生物学的差異と直ちに断定すべきではない。

A17

患者背景別に発症時期を比較することは可能であり、年齢層、性別、報告者区分などによって TTO 分布が異なる場合は実務上有用な示唆となることがある。しかし、自発報告データベースでは背景群ごとの報告傾向や症例構成の違いが大きく、単純比較のみで真の差と判断することはできない。

解説

時間解析では、薬剤全体での TTO 分布を見るだけでなく、患者背景別に比較することで、より具体的な安全性情報が得られることがある[1]。代表的な層別因子として、年齢層、性別、報告者区分（医師、薬剤師、企業、消費者など）が挙げられる。

たとえば、高齢者群で投与初期の症例が多い場合には、腎機能低下、併存疾患、多剤併用などが関与している可能性がある。若年者群で遅発傾向がみられる場合には、使用期間や投与継続率の違いが背景にあるかもしれない。性別による差は、薬物動態、体格、ホルモン環境、適応疾患の違いなどを反映する可能性がある。

報告者別比較も興味深い視点である[1]。医師報告では重篤かつ早期症例が多く、患者報告では生活の質に関わる遅発症状が多いなど、報告主体により観察される TTO 分布が異なる場合がある。これは副作用の真の違いというより、誰が何を報告しやすいかという報告行動の差を反映している可能性がある[1]。

このような背景別比較は、安全対策上有用なことがある。たとえば、高齢者で投与初期集中がみられれば初期モニタリング強化の参考となり、女性で遅発例が多ければ長期フォローアップの注意喚起につながる可能性がある。

しかし、自発報告データベースにおける背景別比較には慎重さが必要である[1]。第一に、各群の症例数が大きく異なることがある。少数群では中央値や分布形状が不安定になりやすい。第二に、背景情報そのものに欠測が多い場合がある。年齢不明、性別不明、報告者区分不明が多いと、解析対象が偏る可能性がある[2]。第三に、背景群ごとに適応疾患、投与量、併用薬が異なる場合、観察された差は背景因子そのものではなく他要因の影響かもしれない[1]。

したがって、患者背景別比較は探索的・補助的解析として有用であるが、観察された差をそのまま生物学的差異や薬剤感受性の違いと断定すべきではない。必要に応じて他データソースでの検証が望まれる。

Practical Note

背景別比較を行う際は、各群の症例数、欠測率、中央値だけでなく分布図も併せて提示すると、結果の

安定性と解釈しやすさが高まる。

Pitfall

高齢者群で中央値が短いことを、直ちに「高齢者は副作用が起こりやすい」と解釈すべきではない。報告されやすさ、重症例偏在、投与方法の違いなどが影響している可能性がある。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.

Q18. 記述統計だけでも安全性評価に役立つのか？

POINT

- ・記述統計だけでも、発症時期の特徴把握や初期評価に十分役立つ場合がある。
 - ・中央値、IQR、分布図により、早期集中・遅延傾向・ばらつきなどを把握できる。
 - ・実務では、複雑な検定よりも分かりやすい時間情報が有用な場面も多い。
 - ・自発報告データベースでは前提条件が厳密でないため、記述的評価が適切な場合もある。
- ただし、記述統計のみで結論づけず、他情報と統合して判断することが重要である。

A18

記述統計だけでも、安全性評価に役立つ場合は多い。中央値、四分位範囲、ヒストグラム、累積曲線などから、報告症例における発症時期の特徴を把握でき、実務的な注意喚起やシグナル評価の参考となる。ただし、因果関係やリスク差を示すものではなく、他の情報と合わせて解釈する必要がある。

解説

時間解析というと、群間検定や回帰モデルなど高度な統計解析を想起しやすい。しかし、自発報告データベースにおいては、記述統計のみでも実務上有用な情報が得られることが少なくない[1]。

たとえば、中央値 TTO が 3 日であれば、報告症例の多くが投与初期に発現している可能性が示唆される。IQR が 2-7 日であれば、比較的限られた期間に症例が集中していることが分かる。ヒストグラムで投与初日に大きなピークがみられれば、急性反応の可能性を考えるきっかけとなる。累積曲線で 30 日以内に大半の症例が集積していれば、観察強化期間の設定にも参考となる。

このような情報は、必ずしも統計学的有意差を示さなくても価値がある[1]。安全性監視実務では、「いつ注意すべきか」「開始後どの時期にフォローすべきか」「既知副作用の時間経過と整合するか」といった問いに答えることが重要であり、記述統計はその目的に適している。

また、自発報告データベースは観察研究データと異なり、母数情報、追跡情報、交絡調整情報が十分でないことが多い。そのため、形式的に高度な統計モデルを適用するよりも、まず記述的に分布を確認し、データの性質を理解することが適切な場合もある[1]。

さらに、記述統計は結果の共有にも優れている。中央値や図表は、統計専門家でない医師、薬剤師、規制担当者にも理解されやすく、会議資料や注意喚起資料として利用しやすい。

一方で、記述統計のみで因果関係や薬剤間差を断定することはできない[1, 2]。中央値差があっても偶然、症例構成差、報告バイアスによる可能性がある[1, 2]。したがって、必要に応じて群間比較や追加解析へ進むという位置づけが望ましい。

記述統計は「簡易解析」ではなく、時間解析の第一歩であり、しばしば最も実用的な解析でもある[1]。

Practical Note

安全性検討会議では、複雑なモデル結果よりも、「報告症例の 70% が 2 週間以内に発現している」といった記述統計の方が実務判断に直結しやすいことが多い。

Pitfall

有意差検定を行っていないから価値が低い、と考えるのは適切ではない。一方で、記述統計だけで薬剤優劣や因果関係まで結論づけることも避けるべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

第4章 時間解析による比較・シグナル探索

Q19. 自発報告データベースで2群の発症時期比較を行う際、どのような方法を選ぶべきか？

Q20. Mann-Whitney U 検定の結果はどう解釈すべきか？

Q21. Kolmogorov-Smirnov (KS)検定と Anderson-Darling (AD)検定は何が違い、時間解析でどう使い分けるか？

Q19. 自発報告データベースで2群の発症時期比較を行う際、どのような方法を選ぶべきか？

POINT

- ・自発報告データベースで比較されるのは患者集団ではなく報告症例群である。
- ・検定法選択より先に、比較群の妥当性確認が重要である。
- ・中央値差には Mann-Whitney U 検定、分布差には Kolmogorov-Smirnov (KS) 検定や Anderson-Darling (AD) 検定が用いられる。
- ・群構成差、報告バイアス、症例数差が結果へ大きく影響する。
- ・有意差は因果的優劣を意味しない。探索的結果として扱うべきである。

A19

自発報告データベースにおける2群比較では、まず比較対象群が妥当かを確認し、そのうえで比較目的に応じた手法を選択する。中央値比較には Mann-Whitney U 検定、分布全体比較には KS 検定や AD 検定が用いられることが多い。ただし、得られる差は報告症例群の差であり、真の患者集団差ではない。

解説

自発報告データベースにおける2群比較は、薬剤 A 対薬剤 B、男性対女性、高齢者対非高齢者などで TTO 分布差をみる解析である[1]。しかし、ここで比較しているのは各群の全使用患者ではなく、報告された症例群である点が最も重要である。

そのため、統計手法を選ぶ前に、比較対象として妥当な2群かどうかを確認する必要がある[1]。たとえば、適応疾患が大きく異なる薬剤同士、市販時期が大きく異なる薬剤同士、重篤例の報告割合が著しく異なる群同士を単純比較すると、観察された差が薬剤特性によるものか、背景条件の違いによるものか判断しにくくなる[1]。

比較目的に応じて用いる方法も異なる。中央値や全体的な順位差に関心がある場合には Mann-Whitney U 検定が用いられることが多い[1, 2]。分布全体の形状差を確認したい場合には KS 検定が適しており[1, 3, 4]、早期発症例や遅延期症例など分布の端の差にも着目したい場合には AD 検定が候補となる[1, 5-7]。

ただし、自発報告データベースでは症例数の影響が大きい。症例数が非常に多い場合には、臨床的には小さな差でも統計学的有意差が得られやすい。一方で、症例数が少ない場合には、実務上意味のある差があっても有意差が得られないことがある。また、日付欠測率や入力精度が群間で異なる場合には、比較結果そのものが歪む可能性もある[1]。

このため、2群比較では、検定結果のみで判断するのではなく、箱ひげ図、ヒストグラム、累積曲線などを併せて確認し、差の大きさや分布形状を総合的に評価することが重要である。

自発報告データベースにおける2群比較は、優劣判定のための確定的解析ではなく、追加検討が必要な差異を見いだす探索的解析として位置づけるのが適切である[1]。

Practical Note

統計検定を行う前に、比較群の症例数、欠測率、背景特性を確認し、図表で分布を眺めておくことと解釈し

やすい。

Pitfall

p 値が有意であったことのみを理由に、「薬剤 A の方が薬剤 B より早期発症しやすい」と断定すべきではない。自発報告データベースでは背景差や報告差が結果へ強く影響しうる。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Stat.* 1947; 18: 50-60. doi: 10.1214/aoms/11777 30491.
- [3] Massey FJ Jr. The Kolmogorov–Smirnov test for goodness of fit. *J Am Stat Assoc.* 1951; 46: 68-78. doi: 10.1080/01621459.1951.10500769.
- [4] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [5] Anderson TW, Darling DA. Asymptotic theory of certain “goodness-of-fit” criteria based on stochastic processes. *Ann Math Stat.* 1952; 23: 193-212. doi: 10.1214/aoms/1177729437.
- [6] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.
- [7] Scholl JHG, van Hunsel FPAM, Hak E, van Puijenbroek EP. Time to onset in statistical signal detection revisited: A follow-up study in long-term onset adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019; 28(10): 1283-1289. doi: 10.1002/pds.4790.

Q20. Mann-Whitney U 検定の結果はどう解釈すべきか？

POINT

- ・ Mann-Whitney U 検定は、2 群の TTO 分布に順位差があるかを評価する方法である。
- ・ 正規分布を前提としないため、自発報告データベースの TTO 解析でも用いやすい。
- ・ 有意差は「一方の群で発症時期が早い傾向がある」ことを示唆する。
ただし、比較しているのは報告症例群であり、患者集団全体の差ではない。
- ・ p 値のみでなく、中央値差、分布形状、背景差を併せて解釈すべきである。

A20

Mann-Whitney U 検定は、2 群の TTO 値の順位分布に差があるかを評価するノンパラメトリック手法であり、自発報告データベースの時間解析でもよく用いられる。有意差が得られた場合、一方の群で相対的に早期発症または遅延発症の傾向があることを示唆するが、報告症例群の比較結果であり、真の患者集団差や因果的差異を意味するものではない。

解説

Mann-Whitney U 検定は、2 群の観測値を大小順に並べ、その順位分布に差があるかを評価する方法である[1, 2]。TTO データは右に裾の長い分布や外れ値を含むことが多く、平均値比較に適した正規分布を前提としにくいいため、自発報告データベースの時間解析では実務的に使いやすい手法といえる[1]。

たとえば、薬剤 A と薬剤 B で同一有害事象の TTO を比較する場合、薬剤 A 群の方が全体として短い順位に偏っていれば、有意差が得られる可能性がある。これは、薬剤 A で報告症例の発症時期が相対的に早い傾向を示していると解釈される[1, 2]。

ただし、この検定は中央値そのものの差だけを見ているわけではない[2]。分布全体の順位差を反映するため、中央値が近くても分布形状の違いにより有意差が出る場合がある。逆に中央値差があっても、ばらつきが大きければ有意差が得られないこともある。そのため、結果解釈では中央値や IQR、箱ひげ図なども併せて確認することが重要である[1]。

自発報告データベースで最も重要なのは、比較対象が「薬剤使用者全体」ではなく「報告された症例群」である点である[1]。たとえば、薬剤 A は新薬で初期症例が積極的に報告され、薬剤 B は既存薬で重篤例のみ報告されやすい場合、U 検定で有意差が得られても、それが薬剤固有の時間特性とは限らない。

また、患者背景の違いにも注意が必要である[1]。適応疾患、年齢構成、投与期間、併用薬、重症度などが異なれば、TTO 差はそれらの影響を受けうる。自発報告データベースでは十分な交絡調整が困難なことも多く、単純比較の限界を理解する必要がある。

さらに、症例数が非常に多い場合には、臨床的意義の小さい差でも有意差が得られやすい。一方、症例数が少ない場合には、実務上意味のある差でも有意にならないことがある。

したがって、Mann-Whitney U 検定は、自発報告データベースにおける TTO 比較の有用な入口ではあるが、単独で結論を出す手法ではない[1]。図表、症例背景、既知文献、他解析結果と合わせて総合的に解釈することが重要である。

Practical Note

学会発表や社内報告では、「U 検定で有意差あり」と記載するだけでなく、「中央値は A 群 5 日、B 群 12 日であった」など、実際の差の大きさも併記すると理解されやすい。

Pitfall

p 値が有意であっても、「薬剤 A の方が副作用発現が早い」と断定すべきではない。報告バイアス、背景差、症例数効果による見かけ上の差である可能性もある。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Stat.* 1947; 18: 50-60. doi: 10.1214/aoms/11777 30491.

Q21. Kolmogorov-Smirnov (KS)検定と Anderson-Darling (AD)検定は何が違い、時間解析でどう使い分けるか？

POINT

- ・ KS 検定と AD 検定はいずれも、2 群の分布差を評価するノンパラメトリック手法である。
- ・ 自発報告データベースでは、時間的に特徴的な薬剤-有害事象ペアを探索する目的で用いられることがある。
- ・ KS 検定は累積分布全体の最大乖離に着目する。
- ・ AD 検定は分布の端部（早期発症側・遅延期側）の差にも比較的敏感である。
- ・ 優劣を一律に決めることはできず、解析目的に応じた使い分けが重要である。

A21

KS 検定と Anderson-Darling (AD) 検定は、いずれも 2 群の時間分布差を評価する方法である。自発報告データベースでは、特定薬剤-有害事象ペアの TTO 分布が基準群と異なるかを確認し、時間的に特徴的なシグナル候補を探索する目的で利用される。KS 検定は分布全体の差を広く捉え、AD 検定は分布端部の差にも比較的敏感である。

解説

自発報告データベースでは、報告件数の多寡だけでなく、発症時期に特徴的な偏りを示す薬剤-有害事象ペアを見いだしたい場面がある。たとえば、投与初期に症例が集中する事象や、一定期間経過後に増加する事象である。このような時間分布の異常性を、基準群との比較によって評価する方法として、KS 検定と AD 検定が用いられることがある[1, 4, 6, 7]。

KS 検定 (Kolmogorov-Smirnov 検定) は、2 群の累積分布関数の差を比較し、その最大乖離に基づいて有意性を評価する方法である[1-4]。分布全体の違いを幅広く捉えることができ、中央値差だけでなく、形状差や位置ずれも検出対象となる[1-4]。累積曲線と併せて解釈しやすい点も利点である。

AD 検定 (Anderson-Darling 検定) は、累積分布差を評価する点では類似しているが、分布の端部に比較的大きな重みを置く特徴がある[1, 5-7]。そのため、投与初期に症例が集中する場合や、長期投与後に遅れて症例が集積する場合など、分布の端に特徴があるケースで差を捉えやすいことがある[1, 6, 7]。

自発報告データベースの時間解析では、たとえば対象薬剤-有害事象ペアの TTO 分布を、同一有害事象の他薬剤群、同効薬群、全体報告群などと比較し、時間的に特異なパターンを示すかどうかを確認する使い方が考えられる[1, 4, 6, 7]。報告件数自体は多くなくても、投与初期に集中する重篤事象などは、時間情報を用いた解析で注目される可能性がある。

使い分けとしては、分布全体の差を広く確認したい場合には KS 検定が理解しやすく実装もしやすい[1, 4]。早期発症群や遅延期群など、端部の差を重視したい場合には AD 検定が有用となることもある[1, 6, 7]。ただし、どちらか一方が常に優れているわけではなく、症例数、欠測状況、比較対象設定によって結果は変わりうる[1]。

また、自発報告データベースでは、発売直後バイアス、報告促進、安全性情報発出後の刺激報告、背景群の違いなどにより見かけ上の分布差が生じることもある。したがって、検定結果のみでシグナルと断

定せず、症例レビュー、既知文献、臨床妥当性確認と組み合わせることが重要である。実務上は、KS 検定と AD 検定を併用し、結果の一貫性を確認する方法も有用である[1]。

Practical Note

投与初期数日以内の集中発現が重要な有害事象では、KS 検定に加えて AD 検定も確認すると、端部差を補足しやすい場合がある。

Pitfall

AD 検定で有意だったから重要、KS 検定で非有意だから差がない、と単純化すべきではない。各検定は着目点が異なり、症例数や分布形状にも影響される。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Massey FJ Jr. The Kolmogorov–Smirnov test for goodness of fit. *J Am Stat Assoc.* 1951; 46: 68-78. doi: 10.1080/01621459.1951.10500769.
- [3] Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. 3rd ed. New York: Wiley; 1999.
- [4] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [5] Anderson TW, Darling DA. Asymptotic theory of certain “goodness-of-fit” criteria based on stochastic processes. *Ann Math Stat.* 1952; 23: 193-212. doi: 10.1214/aoms/1177729437.
- [6] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.
- [7] Scholl JHG, van Hunsel FPAM, Hak E, van Puijenbroek EP. Time to onset in statistical signal detection revisited: A follow-up study in long-term onset adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019; 28(10): 1283-1289. doi: 10.1002/pds.4790.

第 5 章 シグナル評価としての時間解析

Q22. 不均衡分析と時間解析は、シグナル評価にどう組み合わせるべきか？

Q23. TTO 分布は、シグナルの医学的妥当性と優先度評価にどう役立つのか？

Q24. 時間解析結果を、安全性措置や情報提供へどうつなげるか？

Q22. 不均衡分析と時間解析は、シグナル評価にどう組み合わせるべきか？

POINT

- ・不均衡分析は報告頻度の偏りを捉え、時間解析は発症時期の特徴を捉える。
- ・両者は競合手法ではなく、異なる情報を与える補完的手法である。
- ・頻度シグナルの確認後に時間解析を加えることで、解釈の質が高まる。
- ・時間情報は、緊急性、機序推定、優先順位付けの参考となる。
- ・いずれの結果も単独で結論づけず、総合的に評価することが重要である。

A22

不均衡分析と時間解析は、シグナル評価において相互補完的に用いるべき手法である。不均衡分析は「多く報告されているか」を示し、時間解析は「いつ起こるか」を示す。両者を組み合わせることで、単独では得られない臨床的意味づけや優先度判断が可能となる。

解説

自発報告データベースにおける安全性シグナル評価では、不均衡分析が広く用いられている[1, 2]。不均衡分析は、特定の薬剤-有害事象ペアが他の組み合わせに比べて相対的に多く報告されているかを評価する方法であり、報告頻度の偏りを捉えるうえで有用である[1, 2]。

一方で、時間解析は、投与開始から有害事象発現までの期間に着目し、発症時期の特徴を評価する方法である[1]。すなわち、不均衡分析が「多いかどうか」を見るのに対し、時間解析は「いつ起こるか」「どの時期に集中するか」を見る手法といえる[1, 3]。

この2つは代替関係ではなく、異なる側面を評価する補完的手法である[1, 3, 4]。たとえば、不均衡分析で陽性となったシグナルについて、時間解析で投与初期に症例集中が確認されれば、急性反応としての注意喚起価値が高いと判断しやすい。逆に、報告頻度は高くても発症時期が広く散在している場合には、背景因子や長期曝露の影響も考慮すべきとなる。

また、時間解析はシグナルの医学的妥当性評価にも役立つ。既知の薬理作用や病態機序と整合する時間パターンが認められれば、そのシグナルの解釈に一貫性が生じる。たとえば、即時型過敏反応で投与初期集中、累積毒性で遅発傾向がみられる場合などである。

実務上は、不均衡分析で候補を抽出し、その後に時間解析で意味づけを行う流れが理解しやすい[1]。ただし、時間解析側から、特徴的な早期集中や遅発傾向を示す組み合わせが見いだされ、追加評価対象となることもある[1, 3]。

もっとも、自発報告データベースでは、いずれの解析も報告症例に基づくものであり、真の発症率や因果関係を直接示すものではない[1, 2]。したがって、不均衡分析の数値のみ、あるいは時間解析結果のみで結論づけるべきではなく、症例内容、重篤性、既知情報、外部エビデンスを含めて総合的に判断する必要がある[1]。

不均衡分析と時間解析を組み合わせることにより、「多い」「早い」「特徴的である」という複数視点からシグナルを評価できる点が最大の利点である[1, 3, 4]。

Practical Note

シグナル候補が多数ある場合、まず不均衡分析で抽出し、その後に TTO 分布を確認すると、優先順位付けやレビュー対象選定に役立つ。

Pitfall

不均衡分析が陽性だから重要、TTO が短いから因果性が高い、と単純化してはならない。各手法は一側面を示すに過ぎない。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.
- [3] Van Holle L, Bauchau V. Signal detection on spontaneous reports of adverse events following immunisation: a comparison of the performance of a disproportionality-based algorithm and a time-to-onset-based algorithm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(2): 178-185. doi: 10.1002/pds.3502.
- [4] Van Holle L, Bauchau V. Use of logistic regression to combine two causality criteria for signal detection in vaccine spontaneous report data. *Drug Saf.* 2014; 37(12): 1047-1057. doi: 10.1007/s40264-014-0237-9.

Q23. TTO 分布は、シグナルの医学的妥当性と優先度評価にどう役立つのか？

POINT

- ・TTO 分布は、有害事象がどの時期に起こりやすいかを示す情報である。
 - ・発症時期の集中や一貫した時間パターンは、医学的妥当性評価の参考となる。
 - ・投与初期集中や短期間での重篤発現は、対応優先度判断に役立つことがある。
 - ・遅発型や長期分布型では、継続的モニタリングの必要性を示唆する。
- ただし、報告バイアスや背景差を考慮し、単独で結論づけてはならない。

A23

TTO 分布は、薬剤投与後に有害事象がどの時期に発現しているかを示し、シグナルの医学的妥当性や対応優先度を評価するうえで有用である。発症時期に一貫した特徴があれば、薬理作用や病態機序との整合性を検討しやすくなる。また、早期集中型シグナルは初期注意喚起の優先対象となる場合がある。

解説

自発報告データベースで検出されたシグナルについて、「報告件数が多い」という情報だけでは、その意味を十分に理解できないことがある[1-3]。TTO 分布を確認すると、有害事象が投与後どの時期に集中しているのか、あるいは長期間にわたり散在しているのかが分かり、シグナルの解釈に厚みが加わる[1-3]。

医学的妥当性の観点では、観察された時間パターンが既知の薬理作用や病態機序と整合するかが重要である。たとえば、即時型過敏反応で投与初日から数日以内に症例が集中していれば、臨床的にも理解しやすい。一方、累積曝露に関連する毒性で数か月後に発現が増える場合には、慢性的影響や蓄積毒性との整合性を考えることができる。

このように、TTO 分布に一定の一貫性がある場合、そのシグナルは偶然の寄せ集めではなく、一定の生物学的背景を伴う可能性がある。もちろん、それだけで因果関係を証明することはできないが[1]、追加評価の優先度を高める材料にはなりうる。

優先度評価の面でも、TTO 分布は有用である。投与開始直後に重篤症例が集中している場合には、初回投与時の注意喚起、開始初期の観察強化、医療従事者への迅速な情報提供が重要となる。一方、遅発型であれば、長期フォローアップや継続投与患者への定期確認が重視される。

また、発症時期のばらつきも参考になる[1]。狭い期間に集中していれば明確な時間的特徴を示唆するが、極めて広い期間に散在していれば、背景疾患、併用薬、報告時点の不確実性など他要因の影響も考慮する必要がある。

ただし、自発報告データベースでは報告促進、安全性情報発出後の刺激報告、新薬発売直後の注目、日付欠測などにより、見かけ上の時間パターンが形成されることもある。そのため、TTO 分布は単独で判断せず、症例内容、不均衡分析結果、既知文献、臨床知見と統合して解釈すべきである[1-3]。

TTO 分布は、「そのシグナルはもっと詳しく見るべきか」「どの時期に注意すべきか」を判断するための、実務的価値の高い情報である。

Practical Note

安全性会議では、「報告件数」だけでなく、「70%が投与2週間以内に発現している」といった TTO 情報を添えると、優先度判断がしやすくなる。

Pitfall

TTO が短いことのみを理由に因果性が高いと判断すべきではない。また、遅発例が多いことのみで慢性毒性と決めつけることも避けるべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Van Holle L, Bauchau V. Signal detection on spontaneous reports of adverse events following immunisation: a comparison of the performance of a disproportionality-based algorithm and a time-to-onset-based algorithm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(2): 178-185. doi: 10.1002/pds.3502.
- [3] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.

Q24. 時間解析結果を、安全性措置や情報提供へどうつなげるか？

POINT

- ・ 時間解析は、発症時期に応じた具体的な安全対策立案に役立つ。
 - ・ 早期発症型では投与開始直後の注意喚起や初期モニタリング強化が重要となる。
 - ・ 遅発型では長期投与患者への継続観察や定期確認が重要となる。
 - ・ TTO 情報は添付文書、RMP、医療従事者向け資材などの表現改善に活用できる。
- ただし、報告症例由来の情報であり、断定的表現には注意が必要である。

A24

時間解析結果は、単なる学術的知見ではなく、安全性措置や情報提供へ結びつけることで実務的価値を持つ。発症時期の特徴が分かれば、いつ注意すべきか、どの患者を重点的に観察すべきかを具体化しやすい。早期発症型では開始初期対応、遅発型では長期フォロー体制の強化に活用できる。

解説

自発報告データベースにおける時間解析の目的は、統計結果を得ること自体ではなく、その知見を安全対策へ還元することにある。TTO 分布から有害事象が起こりやすい時期を把握できれば、医療現場に対して、より実践的な注意喚起が可能となる。

たとえば、投与開始数日以内に症例が集中している場合には、初回投与時の観察強化、開始後 1 週間以内の受診指導、初期症状出現時の対応手順整備などが重要となる。アナフィラキシー、急性肝障害、重篤皮膚障害など、早期対応が予後を左右する事象では特に意義が大きい。

しかし、数か月後以降に発現が増える遅発型有害事象では、短期観察のみでは不十分である。長期投与患者への定期確認、継続採血、症状聴取、服薬継続中のセルフモニタリング指導など、中長期的な管理体制が重要となる。

また、TTO 情報は文書表現の質向上にも役立つ。添付文書や RMP、医療従事者向け資材において、「投与後早期に多い」「開始後 1 か月以内に報告が集中している」「長期投与後にも注意が必要」など、時期を伴う情報は行動変容につながりやすい。

さらに、安全性会議や社内評価においても、件数情報だけでなく時間情報を加えることで、対応優先順位を議論しやすくなる[1-3]。報告件数が同程度でも、早期重篤型シグナルと長期軽症型シグナルでは、必要な対応が異なるためである。

ただし、自発報告データベースの時間情報は報告症例由来であり、真の発症率や全患者での発現時期を示すものではない[1]。したがって、「必ず投与 3 日以内に起こる」など断定的表現は避け、「報告症例では投与初期に多かった」といった慎重な記載が望ましい[1]。

時間解析結果を安全性措置や情報提供へつなげる際には、統計結果をそのまま提示するのではなく、現場行動へ翻訳する視点が重要である。

Practical Note

医療従事者向け資材では、「中央値 7 日」よりも、「報告症例の多くは投与 2 週間以内に発現」と表現

した方が実務的に伝わりやすい場合がある。

Pitfall

TTO 結果をそのまま一般患者全体へ適用し、過度に断定的な注意喚起を行うことは避けるべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Van Holle L, Bauchau V. Signal detection on spontaneous reports of adverse events following immunisation: a comparison of the performance of a disproportionality-based algorithm and a time-to-onset-based algorithm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(2): 178-185. doi: 10.1002/pds.3502.
- [3] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.

第6章 ワイブル分布を用いた時間解析

Q25. ワイブル解析とは何か。TTO 解析でなぜ用いられてきたのか？

Q26. ワイブル解析における各種パラメータは何を示し、どこまで解釈できるのか？

Q27. ワイブル解析にはどのような限界があり、実務でどう位置づけるべきか？

Q25. ワイブル解析とは何か。TTO 解析でなぜ用いられてきたのか？

POINT

- ・ワイブル解析は、発症までの時間分布を数理モデルで要約する手法である。
 - ・自発報告データベースでは、TTO 分布の特徴を簡潔に整理できるため用いられてきた。
 - ・少数のパラメータで、早期集中型・一定型・遅発型などの傾向把握がしやすい。
 - ・症例一覧や中央値のみでは見えにくい時間パターンの補助的把握に有用である。
- 一方で、真の発症率や因果関係を示す手法ではない。

A25

ワイブル解析は、投与開始から有害事象発現までの時間分布を数式モデルで表現し、その特徴を少数のパラメータで要約する手法である。自発報告データベースの TTO 解析では、多数の報告症例にみられる発症時期パターンを整理しやすいため、これまで広く用いられてきた。

解説

ワイブル解析は、時間経過に伴う事象発生の分布を表現する統計手法の一つであり、工学、信頼性解析、生存時間解析など幅広い分野で利用されてきた[1,2]。薬剤安全性領域では、投与開始から有害事象発現までの期間、すなわち time-to-onset (TTO) データの解析に応用されている[1, 3, 4]。

自発報告データベースでは、多数の症例ごとに発症日数が記録されていても、その分布を一覧で把握することは容易ではない。中央値や四分位範囲は有用な要約指標であるが、それだけでは投与初期に集中しているのか、時間とともに増えていくのか、長期にわたり散在しているのかといった分布形状までは十分に捉えにくい。

そこで、TTO 分布全体を一定の数理モデルで近似し、少数のパラメータで特徴づける方法としてワイブル解析が用いられてきた[1, 3, 4]。これにより、早期集中型、一定型、遅発型などの時間的傾向を比較的簡潔に議論しやすくなる。

また、薬剤ごと、事象ごと、あるいは既知副作用と新規候補事象との間で、時間パターンの違いを探索的に比較する際にも利用されてきた。単なる報告件数ではなく、「いつ起こりやすいか」という情報を加えられる点が、自発報告データベース解析における魅力である[1]。

さらに、学術論文や安全性レビューの場では、ヒストグラムや中央値に加えてワイブル解析結果を提示することで、時間分布の特徴を定量的に示しやすいという利点もある[1]。特に、症例数が一定以上あり、発症時期に特徴的な偏りがある場合には、有用な補助情報となる。

ワイブル解析が広く使われてきた理由は、「万能だから」ではなく、「TTO データを比較的扱いやすい形に整理できるから」である。自発報告データベースには母数情報がなく、未発症者や追跡情報も含まれないため、ワイブル解析で得られる結果は真の発症率やリスクそのものではない[1]。したがって、ワイブル解析は、自発報告データベースの TTO 分布を理解するための実務的・探索的手法として位置づけるのが適切である。

Practical Note

中央値や箱ひげ図だけでは分布形状が見えにくい場合、ワイブル解析を加えることで時間パターンの

説明がしやすくなることがある。

Pitfall

ワイブル解析が広く使われていることを理由に、自動的に妥当な手法とみなすべきではない。適合性や限界の確認が前提となる。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Weibull W. The statistical theory of the strength of materials. Ingeniors Vetenskaps Academy Handlingar (151). Stockholm: Generalstabens Litografiska Anstalts Förlag; 1939. p. 1–45.
- [3] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [4] Ogura T, Shiraishi C. Parameter estimation of Weibull distribution for the number of days between drug administration and early onset adverse event. *J Biopharm Stat.* 2023; 33(3): 386-399. doi: 10.1080/10543406.2022.2154940.

Q26. ワイブル解析における各種パラメータは何を示し、どこまで解釈できるのか？

POINT

- ・ワイブル解析では、主に形状パラメータ (β) と尺度パラメータ (α) で TTO 分布を表現する。
- ・ β は時間経過に伴う発症パターンの変化を示す指標として用いられる。
- ・ α は発症時期全体のスケールを表す指標として理解される。
- ・これらは報告症例の時間分布を要約した指標であり、真の発症リスクを示すものではない。
- ・解釈には信頼区間、症例数、元データ分布も併せて確認する必要がある。

A26

ワイブル解析では、TTO 分布を主に形状パラメータ (β) と尺度パラメータ (α) で表現する。 β は発症しやすさの時間的变化、 α は発症時期全体のスケールを示す指標として用いられる。ただし、これらは報告症例の時間分布を要約した統計値であり、患者集団における真のリスクや因果関係を直接示すものではない。

解説

ワイブル解析では、観察された TTO データを一定の分布モデルへ当てはめ、その特徴を少数のパラメータで表現する[1-3]。実務上もっとも重視されるのは、形状パラメータ (β) と尺度パラメータ (α) である。

形状パラメータ (β) は、時間経過に伴って事象発現の集中の仕方がどう変化するかを示す指標として理解される[1-3]。一般に β が 1 未満の場合には投与初期に症例が集中し、その後減少する早期集中型を示唆する。 β が 1 付近であれば時間に依存した大きな変化が乏しい型、 β が 1 を超える場合には時間経過とともに発現しやすさが増す遅発型・累積型の可能性が考えられる[1-3]。

尺度パラメータ (α) は、分布全体が時間軸上のどこに位置するかを示す指標であり、直感的には発症までの期間の長短に関係する[1-3]。類似した分布形状同士であれば、 α が小さい群は比較的早期発現、大きい群は比較的遅発傾向として理解しやすい。

ただし、 β と α は単純な独立指標ではなく、分布全体を組み合わせで表現している[2]。したがって、 β だけを切り出して機械的に判断したり、 α のみで薬剤間比較を行ったりすることは適切ではない。中央値、IQR、ヒストグラム、累積曲線などの記述統計と合わせて解釈することが望ましい。

また、これらの値は患者集団全体での真のハザードや累積リスクを示しているわけではない[1]。自発報告データベースでは母数情報がなく、未発症者情報も存在しないため、推定値はあくまで報告症例に観察された時間分布の要約である。

さらに、症例数が少ない場合や日付欠測が多い場合には推定値が不安定となる[1]。95%信頼区間が広い場合には、点推定のみで解釈すべきではない。 β が 1 をまたぐかどうか、区間幅が極端に広くないかも確認する必要がある。

このように、ワイブル解析の各種パラメータは、発症時期パターンを整理する便利な指標ではあるが、単独で強い結論を導くものではない。解釈は常に限定的かつ補助的であるべきである[1]。

Practical Note

実務では、 β の値だけを強調せず、症例数、信頼区間、元の TTO 分布図も併せて提示すると理解されやすい。

Pitfall

$\beta > 1$ だから累積毒性、 $\beta < 1$ だから急性毒性と即断することは避けるべきである。報告行動や分布歪みの影響も受けうる。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Weibull W. The statistical theory of the strength of materials. Ingeniors Vetenskaps Academy Handlingar (151). Stockholm: Generalstabens Litografiska Anstalts Förlag; 1939. p. 1–45.
- [3] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.

Q27. ワイブル解析にはどのような限界があり、実務でどう位置づけるべきか？

POINT

- ・ワイブル解析は便利な要約手法である一方、自発報告データベースでは本質的限界が大きい。
- ・母数情報がないため、発症率・累積リスク・真のハザードは推定できない。
- ・未発症者や打ち切り情報がなく、生存時間解析と同等には扱えない。
- ・分布適合性が不十分なまま当てはめると、 β や α の解釈は不安定となる。
- ・実務では、補助的・探索的情報として他の評価結果と統合して用いるべきである。

A27

ワイブル解析は、自発報告データベースの TTO 分布を整理するうえで有用な手法であるが、発症率推定や因果推論に使える手法ではない。母数不明、未発症者不在、報告バイアス、分布仮定への依存といった限界があるため、実務では単独の意思決定根拠ではなく、補助的情報として位置づけるべきである。

解説

ワイブル解析は、発症時期データを少数のパラメータで整理できるため、時間解析の実務では魅力的な手法である[1-3]。しかし、自発報告データベースというデータ源の特性を踏まえると、その解釈には大きな制約がある。

第一に、自発報告データベースには通常、薬剤を使用した全患者数という母数情報が存在しない[1]。そのため、ワイブル解析で得られる結果は、患者集団における発症率、累積発症確率、真のハザードを意味しない。解析対象はあくまで「報告された症例」であり、観察された TTO 分布を要約しているに過ぎない。

第二に、未発症者や追跡継続患者の情報、いわゆる打ち切り情報がない[1]。したがって、通常の生存時間解析と同じ前提で解釈することはできない。 β や α が得られても、それを臨床試験やコホート研究の time-to-event 解析結果と同列に扱うべきではない[1]。

第三に、報告制度由来のバイアスを強く受ける[1, 4]。新薬発売直後の報告集中、重篤例の早期報告、軽症例の過少報告、安全性情報発出後の刺激報告、日付入力丸め込みなどにより、TTO 分布そのものが歪む可能性がある。これらの影響が、推定されたパラメータへ反映されることもある[1]。

第四に、ワイブル解析は分布モデルへの当てはめに依存する。観察データが単一ワイブル分布で十分表現できない場合、たとえば二峰性分布や極端な裾をもつ分布であれば、得られた β や α を過度に意味づけるべきではない。ヒストグラムや累積曲線など元データ確認は不可欠である[1]。

このような限界を踏まえると、ワイブル解析の実務的位置づけは明確である。すなわち、意思決定を直接行う主解析ではなく、発症時期パターンを整理し、追加検討や議論を支える補助解析である[1]。

不均衡分析、症例レビュー、重篤性評価、外部文献、疫学研究など他の情報と統合して初めて価値が高まる。単独で「 β が 1 未満だから重要シグナル」「 β が大きいから危険」と結論づけるべきではない[1, 3]。ワイブル解析は使うべきでない手法ではなく、使いどころを誤ってはならない手法と理解することが重要である[1]。

Practical Note

安全性会議では、ワイブル解析結果を「参考資料」として提示し、主要判断は症例内容や総合評価に基づいて行う姿勢が現実的である。

Pitfall

ワイブル解析結果のみを根拠に添付文書改訂、規制判断、薬剤間優劣評価を行うことは避けるべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Weibull W. The statistical theory of the strength of materials. Ingeniors Vetenskaps Academy Handlingar (151). Stockholm: Generalstabens Litografiska Anstalts Förlag; 1939. p. 1–45.
- [3] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [4] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

第7章 生存時間解析的手法はどこまで使えるか

Q28. 自発報告データベースの累積報告曲線を Kaplan–Meier 曲線として扱ってよいか？

Q29. ログランク検定で薬剤比較してよいか？

Q30. Cox 比例ハザードモデルは使えるか？

Q31. 自発報告データベース解析で Hazard ratio を記載すべきか？

Q28. 自発報告データベースの累積報告曲線を Kaplan-Meier 曲線として扱ってよいか？

POINT

- ・自発報告データベースの累積報告曲線と Kaplan-Meier (KM) 曲線は本質的に異なる。
- ・KM 曲線には母数、追跡期間、打ち切り情報が必要である。
- ・自発報告データベースでは通常、報告症例のみが観察され、未発症者情報が存在しない。
したがって、累積報告曲線は累積発症確率曲線ではない。
- ・見た目が似ていても、KM 曲線として解釈すべきではない。

A28

自発報告データベースの累積報告曲線を Kaplan-Meier 曲線として扱うことは、原則として適切ではない。Kaplan-Meier 曲線は、観察対象集団全体を追跡し、発症者と未発症者の情報を用いて累積発症確率を推定する手法である。一方、自発報告データベースの累積報告曲線は、報告された発症者の時期分布を示しているに過ぎず、意味が大きく異なる。

解説

Kaplan-Meier 曲線は、生存時間解析で広く用いられる基本的手法であり、時間経過に伴う事象未発生割合、あるいは累積発症確率を推定するために用いられる[1,2]。この解析には、誰を観察対象としたかという母集団情報、各個人の観察開始時点、追跡終了時点、事象発生の有無、打ち切りなどの情報が必要となる[1,2]。

しかし、自発報告データベースには通常、こうした情報がそろっていない[1]。収載されているのは主として有害事象が報告された患者の情報であり、薬剤を使用したが発症しなかった患者、あるいはまだ発症していない患者の情報は含まれない。したがって、観察対象集団全体に対する発症確率を計算することはできない[1]。

このようなデータから作成される累積報告曲線は、「報告症例のうち、何日以内に何%が報告されているか」を示すものであり、「使用患者全体のうち、何日以内に何%が発症したか」を示すものではない[1]。両者は見た目が似ていても、統計学的意味は全く異なる。

たとえば、投与 30 日以内に累積報告曲線が急上昇していても、それは報告症例が初期に集中していることを示すにとどまり、全患者で 30 日以内の発症率が高いと結論づけることはできない[1]。発売初期の注目、重篤例の早期報告、遅発軽症例の過少報告なども曲線形状へ影響しうる。

また、複数薬剤の累積報告曲線を並べた場合にも注意が必要である。曲線差は、真のリスク差ではなく、報告文化、使用期間、患者背景、報告遅延などの違いを反映している可能性がある[1]。

ただし、累積報告曲線そのものが無価値というわけではない。報告症例における発症時期分布を視覚化し、早期集中型か、緩徐増加型かを把握する探索的図表としては有用である[1]。重要なのは、それを Kaplan-Meier 曲線と同一視しないことである。

したがって、自発報告データベースでは、「KM 曲線」と表現するより、「累積報告曲線」「累積 TTO 分布」など、意味を誤解しにくい名称を用いることが望ましい。

Practical Note

学会発表や論文では、図の形が似ていても「Kaplan–Meier 曲線」と記載せず、報告症例ベースの累積分布図であることを明示すると誤解を防ぎやすい。

Pitfall

自発報告データベースの累積曲線から中央値発症時点や累積発症率を、通常の生存時間解析と同様に読み取ることは避けるべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] 178–185, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-481. doi: 10.2307/2281868.

Q29. ログランク検定で薬剤比較してよいか？

POINT

- ・ログランク検定は、本来 2 群以上の生存時間曲線を比較するための手法である。
- ・適切な母集団、追跡情報、打ち切り情報があることが前提となる。
- ・自発報告データベースでは通常、報告症例のみが観察され、未発症者情報が存在しない。

そのため、自発報告データベースでのログランク検定結果を通常の生存時間比較と同様に解釈すべきではない。

- ・実施する場合でも、探索的な時間分布比較として限定的に扱うべきである。

A29

自発報告データベースにおいてログランク検定で薬剤比較を行うことは、原則として慎重であるべきである。ログランク検定は、追跡された対象集団における生存時間曲線の差を評価する手法であり、母数や打ち切り情報を前提とする。一方、自発報告データベースでは報告症例のみが収載されるため、通常の意味での生存時間比較とは異なる。

解説

ログランク検定は、Kaplan–Meier 曲線と並んで用いられる代表的な生存時間解析手法であり、時間経過に伴う事象発生曲線が群間で異なるかを検定するものである[1, 2]。臨床試験やコホート研究では、薬剤 A 群と薬剤 B 群のイベント発生時期を比較する際によく用いられる[1]。

この検定が成立するためには、介入群と比較対照群が明確に定義され、各被験者について観察開始時点、追跡期間、事象発生の有無、打ち切り情報が把握されている必要がある。すなわち、「発症しなかった人」も含めた全体集団が観察されていることが前提である[1]。

しかし、自発報告データベースでは通常、その条件が満たされない。登録されるのは有害事象が報告された症例が中心であり、薬剤使用者全体や未発症者の情報は把握されない。したがって、ここで比較されるのは真の発症曲線ではなく、「報告症例における発症時期分布」に過ぎない[1]。

このため、たとえば薬剤 A と薬剤 B でログランク検定が有意だったとしても、それを「薬剤 A の方が薬剤 B より早く発症する」「薬剤 A の方が薬剤 B よりリスクが高い」と通常の生存時間解析の意味で解釈することは適切ではない。観察される差には、使用期間、適応疾患、患者背景、併用薬、報告文化、重篤例偏在、報告遅延など、多くの要因が影響しうる[1]。

また、ログランク検定はハザード比が概ね一定である状況で感度が高いとされるが、自発報告データベースの TTO 分布はそのような前提を満たさない場合も多い。投与初期集中型の有害事象では、差が初期に偏在し、後半は差がないといった形もありうる。

それでも、探索的に報告症例ベースの時間分布差を確認したいという目的で用いられることはありうる。その場合には、生存時間解析としてではなく、「報告症例における TTO 分布比較」の一手法として限定的に扱うべきである[1]。より素直な方法としては、中央値比較、IQR 比較、Mann–Whitney U 検定、累積分布比較など、データ構造に即した手法を検討する方が解釈しやすい場合も多い[1, 3]。

Practical Note

自発報告データベースでログランク検定を使う場合は、「生存時間比較」ではなく、「報告症例の発症時期分布比較」であることを明記すると誤解が少ない。

Pitfall

ログランク検定で有意差が出たことをもって、薬剤間の真の発症リスク差や優劣を結論づけるべきではない。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966; 50: 163–170.
- [3] Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Stat.* 1947; 18: 50-60. doi: 10.1214/aoms/11777 30491.

Q30. Cox 比例ハザードモデルは使えるか？

POINT

- ・Cox 比例ハザードモデルは、本来、追跡集団における時間依存イベント解析のための回帰手法である。
- ・母集団情報、未発症者情報、追跡期間、打ち切り情報があることが前提となる。
- ・自発報告データベースでは通常、それらの情報が欠如している。
そのため、標準的な意味で Cox 比例ハザードモデルを適用することは原則として困難である。
- ・実施する場合でも、探索的解析として限定的に位置づけるべきである。

A30

自発報告データベースに対して Cox 比例ハザードモデルを、そのまま標準的な生存時間解析として適用することは原則として適切ではない。Cox 比例ハザードモデルは、対象集団全体を追跡し、発症者と未発症者を含めたデータからハザード比を推定する手法である。一方、自発報告データベースには通常、母集団情報や打ち切り情報がなく、前提条件が満たされない。

解説

Cox 比例ハザードモデルは、生存時間解析における代表的な回帰モデルであり、年齢、性別、治療群、併存疾患など複数の因子を同時に調整しながら、イベント発生までの時間を解析できる[1,2]。臨床試験やコホート研究では、時間依存アウトカムの比較に広く用いられている[2]。

このモデルが成立するためには、まず観察対象となる集団が定義され、各対象者について観察開始時点、イベント発生の有無、追跡終了時点、打ち切りの有無が把握されている必要がある[1,2]。また、説明変数についても比較的体系的に収集されていることが望ましい。

しかし、自発報告データベースでは通常、これらの条件が満たされない[1]。登録されるのは有害事象が報告された症例が中心であり、薬剤使用者全体の母数は不明である[1]。発症しなかった患者、まだ発症していない患者、追跡中の患者の情報も存在しない。したがって、Cox 比例ハザードモデルが必要とするリスク集合（risk set）を適切に構成できない[1]。

このため、自発報告データベースで Cox 比例ハザードモデルを用いて得られたハザード比を、通常の疫学研究や臨床試験におけるハザード比と同等に解釈することはできない。たとえ年齢や性別を投入しても、そもそもの観察母集団が定義されていない以上、交絡調整には本質的限界がある[1]。

さらに、自発報告データベースに収載される共変量は欠測が多く、入力精度も均一ではない。投与開始日や発症日が不明確な場合もあり、時間軸そのものが不安定なことも少なくない[1,3]。こうした条件下では、モデル推定自体が不安定となる可能性がある。

一方で、報告症例の範囲内で「どのような背景因子が早期発症例に関連しているか」を探索的に見る目的で、Cox 比例ハザードモデルに類似した解析が試みられることはありうる。その場合には、患者集団全体のハザード解析ではなく、報告症例集団内の関連探索に過ぎないことを明確にすべきである[1]。

実務的には、自発報告データベースにおいて Cox 比例ハザードモデルを主解析とするより、まず記述統計、層別解析、TTO 比較、不均衡分析など、データ構造に適した方法を優先する方が妥当である[1]。

Practical Note

論文や発表で Cox 比例ハザードモデルを用いる場合は、「自発報告症例に限定した探索的解析」であることを明記し、通常のハザード比と混同されないよう配慮すべきである。

Pitfall

Cox 比例ハザードモデルを使えば交絡調整できる、因果推論に近づける、と考えるのは誤りである。データ構造上の限界は残る。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1972; 34: 187-220.
- [3] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.

Q31. 自発報告データベース解析で Hazard ratio を記載すべきか？

POINT

- ・自発報告データベース解析において Hazard ratio (HR) の記載は、原則として慎重であるべきである。
- ・HR は本来、母集団追跡データに基づく生存時間解析で用いられる指標である。
- ・自発報告データベースでは母集団情報、未発症者、打ち切り情報がなく、標準的 HR の前提が満たされない。
- ・HR を記載すると、真のリスク比較や因果的比較と誤解されやすい。

A31

自発報告データベース解析において Hazard ratio を前面に記載することは、一般には推奨しにくい。HR は本来、観察対象集団を追跡したデータから瞬間的発生率の比を推定する指標であり、自発報告データベースの構造とは整合しにくい。記載した場合、真のリスク差や因果比較と誤解される可能性が高いため、慎重な対応が必要である。

解説

Hazard ratio (HR) は、生存時間解析において広く用いられる代表的な指標であり、Cox 比例ハザードモデルなどから推定される[1,2]。これは、ある時点までイベント未発生であった対象者において、次の瞬間にイベントが発生する速さの比を示すものである[2]。

この指標が意味を持つためには、比較対照群が明確に定義され、観察開始時点、追跡期間、イベント発生の有無、打ち切り情報が整備されている必要がある[1,2]。すなわち、母集団ベースで追跡されたデータ構造が前提となる。

しかし、自発報告データベースでは通常、この前提が満たされない[1]。収載されているのは有害事象が報告された症例が中心であり、薬剤使用者全体の母数は不明である[1]。発症しなかった患者や追跡継続中の患者も把握されない。そのため、標準的な意味でのリスク集合を構成できず、通常の HR と同じ概念を推定することは困難である[1]。

この状況で HR を記載すると、読者はしばしば「薬剤 A は薬剤 B より危険」「発症率が○倍高い」と受け取りやすい。しかし、それは自発報告データベースから直接導ける結論ではない[1]。実際には、報告行動、重篤例偏在、適応疾患差、併用薬、報告遅延など多くの要因が混在している可能性がある。

また、HR という用語には統計学的権威性があり、数値が独り歩きしやすい。解析条件や限界を十分に理解しないまま引用されると、過度な解釈や誤用につながるおそれがある。

したがって、自発報告データベース解析では、HR を主要結果として提示するよりも、「報告症例における発症時期分布の差」「探索的な時間比較結果」といった、データ構造に即した表現を用いる方が望ましい場合が多い[1]。

Practical Note

論文・発表では、HR という表現を避け、中央値比較、累積分布比較、TTO 分布差など、より直接的で誤解の少ない指標へ置き換えられないか検討するとよい。

Pitfall

HR を記載しただけで解析の厳密性が高まったように見せたり、規制判断に足る比較結果と受け取らせたりすることは避けるべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1972; 34: 187-220.

第8章 実務で使うための時間解析

Q32. 自発報告データベースで時間解析を行うとき、まず何から始めるべきか？

Q33. 記述統計・不均衡分析・時間解析を、実務でどう使い分けるべきか？

Q32. 自発報告データベースで時間解析を行うとき、まず何から始めるべきか？

POINT

- ・時間解析は、手法選択より先にデータ確認から始めるべきである。
- ・投与開始日、発症日、症例数、欠測率、異常値を最初に点検する。
- ・解析目的が探索なのか評価なのかを明確にすることが重要である。
- ・まずは中央値、IQR、ヒストグラム、累積分布など記述統計を行う。
- ・モデル解析へ進む前に、分布仮定の妥当性を確認すべきである。

A32

自発報告データベースで時間解析を始める際は、いきなり高度な統計手法を適用するのではなく、まずデータ構造、解析目的、時間分布の形状を確認することが重要である。投与開始日・発症日などの日付情報の質を点検し、記述統計で全体像を把握したうえで、必要に応じてモデル解析へ進むのが基本である。

解説

時間解析という言葉から、ワイブル解析や生存時間解析的手法をすぐに適用したくなることがある。しかし、自発報告データベースでは、まず確認すべきは解析手法ではなく、データそのものである[1]。

時間解析の基礎となるのは、投与開始日と有害事象発現日である[1, 2]。これらの日付が欠測していればTTOは算出できず、入力精度が日単位・月単位・年単位でばらついていれば、結果解釈にも影響する[1-3]。まず、どの程度の症例で日付が利用可能か、欠測率はどの程度か、0日・1日・7日・30日など特定日への集中がないかを確認すべきである[1]。

次に重要なのは、解析目的の明確化である。新規シグナル探索を目的とするのか、既知シグナルの時間的特徴を評価したいのか、社内会議向けの説明資料を作りたいのかによって、必要な解析は異なる。目的が曖昧なまま手法だけ選ぶと、結果の使い道も曖昧になりやすい。

そのうえで、最初に行うべき解析は記述統計である[1]。中央値、四分位範囲、最小値・最大値、ヒストグラム、箱ひげ図、累積分布曲線などを用いれば、発症時期の全体像を把握できる。これだけでも、早期集中型か、裾の長い分布か、外れ値が多いかなど、多くの情報が得られる。

さらに、ワイブル解析など分布モデルを用いる場合には、観察されたTTO分布がその仮定に概ね適合しているかを確認することが重要である[1, 4, 5]。ヒストグラムや累積分布曲線を確認し、二峰性分布、極端な裾、特定日への集中などがあれば、単純な分布モデルの適用は慎重に判断すべきである。必要に応じて、他分布との比較や感度分析を行うことも有用である[1]。

また、対象症例数の確認も重要である。症例数が極端に少ない場合には、複雑なモデル解析を行っても推定値が不安定になりやすい。まずは症例レビューや単純集計に重点を置く方が適切な場合もある[1]。

その後、不均衡分析結果との照合、層別解析、ワイブル解析などを段階的に追加していくと、解釈の一貫性が保ちやすい。時間解析は、最初から高度なモデルで始めるものではなく、基本情報の確認から積み上げるものである。

自発報告データベースでは、データ品質と報告バイアスの影響が常につきまとう[1, 6]。したがって、「まず何から始めるか」の答えは明確であり、まずデータを見ることである。

Practical Note

実務では、解析依頼を受けたら最初に「TTO 算出可能症例数」「日付欠測率」「中央値」「ヒストグラム」の4点を確認し、次に分布形状がモデル解析に耐えうるかを検討すると全体像をつかみやすい。

Pitfall

いきなりワイブル解析や検定を実施し、元データの欠測、異常値、分布不適合に後から気づく進め方は避けるべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2014; 19: 23-30. doi:10.3820/jjpe.19.23.
- [3] Tsuchiya M, Obara T, Miyazaki M, Noda A, Takamura C, Mano N. The quality assessment of the Japanese Adverse Drug Event Report database using vigiGrade. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2): 728-736. doi: 10.1007/s11096-020-00969-7.
- [4] Weibull W. The statistical theory of the strength of materials. Ingeniors Vetenskaps Academy Handlingar (151). Stockholm: Generalstabens Litografiska Anstalts Förlag; 1939. p. 1-45.
- [5] Ogura T, Shiraishi C. Parameter estimation of Weibull distribution for the number of days between drug administration and early onset adverse event. *J Biopharm Stat.* 2023; 33(3): 386-399. doi: 10.1080/10543406.2022.2154940.
- [6] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.

Q33. 記述統計・不均衡分析・時間解析を、実務でどう使い分けるべきか？

POINT

- ・3つの解析は競合手法ではなく、目的の異なる補完的手法である。
- ・記述統計は全体像把握、不均衡分析は候補抽出、時間解析は発症時期評価に強みがある。
- ・実務では、問いに応じて順番と比重を変えて使い分けることが重要である。
- ・単一手法のみでは、自発報告データベースの限界を補いきれない。
- ・最終的には症例レビューや医学的判断を含む総合評価につなげるべきである。

A33

記述統計、不均衡分析、時間解析は、それぞれ異なる問いに答える手法である。実務では、何を知りたいのかに応じて使い分けるべきであり、単独で完結する手法はない。全体像把握、シグナル候補抽出、時間的特徴の理解という役割を組み合わせる用いることが現実的である。

解説

自発報告データベース解析では、多様な統計手法が利用されるが、それぞれ得意とする役割は異なる[1-3]。重要なのは、「どの手法が優れているか」ではなく、「どの問いに、どの手法が適しているか」を理解することである。

記述統計は、最も基本でありながら実務上きわめて重要な手法である[1]。症例数、年齢構成、性別、重篤性、報告年、欠測率、TTO 中央値などを確認することで、解析対象の全体像を把握できる[1, 2]。対象データがどのような性質を持つかを知らずに高度な解析へ進むべきではない。

不均衡分析は、多数の薬剤-有害事象組み合わせの中から、相対的に多く報告されている候補を抽出するのに適している。シグナルスクリーニングとして有用であり、レビュー対象を絞り込む際に力を発揮する[1-3]。ただし、報告頻度の偏りを示すものであり、発症時期や臨床的重要性までは分からない[1, 2]。

時間解析は、その不足を補う手法である[1, 4-6]。投与後いつ発現しているか、投与初期に集中しているのか、長期使用後に目立つのかといった時間的特徴を把握できる。これにより、注意喚起の時期、追加評価の優先度、医学的妥当性の検討がしやすくなる。

実務では、まず記述統計で対象データの現実を確認し、不均衡分析で候補を抽出し、必要に応じて時間解析で意味づけを行う流れが分かりやすい[1]。ただし、常にこの順番である必要はない。既知シグナルの再評価であれば、最初から時間解析を中心に進めることもありうる。

また、自発報告データベースには母数情報がなく、報告バイアスも存在するため、どの解析手法も単独では決定打になりにくい[1, 2]。たとえば ROR が高くても臨床的意義が低い場合もあり、同様に TTO が特徴的でも偶然報告の可能性は残る。

したがって、解析結果は最終的に症例レビュー、重篤性評価、既知文献、臨床判断と統合して解釈すべきである[1, 2]。統計手法は判断を代替するものではなく、判断を支える材料である[1]。記述統計は「現状把握」、不均衡分析は「候補抽出」、時間解析は「特徴理解」と考えると、実務での使い分けが明確になる。

Practical Note

会議資料では、件数表、ROR/PRR、TTO 分布図を並べて提示すると、頻度・強さ・時期を同時に議論しやすい。

Pitfall

一つの解析結果だけを根拠に重要性を判断したり、他手法と矛盾する結果を無視したりすることは避けるべきである。

参考文献

- [1] Noguchi Y, Ino Y, Yokoyama S, Tachi T, Yoshimura T. Theoretical Framework and Key Considerations for Time-to-Onset Analysis in Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2026; 49(9): 1009-1021. doi: 10.1007/s40264-026-01677-3.
- [2] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347.
- [3] Noguchi Y, Yoshimura T. Detection Algorithms for Simple Two-Group Comparisons Using Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2024; 47(6): 535-543. doi: 10.1007/s40264-024-01404-w.
- [4] Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6): 603-610. doi: 10.1002/pds.3226.
- [5] Scholl JH, van Puijenbroek EP. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(12): 1361-1367. doi: 10.1002/pds.4115.
- [6] Scholl JHG, van Hunsel FPAM, Hak E, van Puijenbroek EP. Time to onset in statistical signal detection revisited: A follow-up study in long-term onset adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019; 28(10): 1283-1289. doi: 10.1002/pds.4790.