

System) を用い、IML (Interactive Matrix Language) プロダクトなどを利用して最尤法によるパラメータ推定などを実施した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、個人情報あるいはヒト生体資料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮は該当しない。

## J. 研究結果および考察

### 5. シグナル検出の統計的手法

シグナル検出のための統計的手法がいくつか開発されて、実際に用いられている。すなわち、①英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA (旧 Medicines Control Agency: MCA) の Proportional Reporting Ratio<sup>3,4)</sup>、②WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) の Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method<sup>5)</sup>、および③米国 Food and Drug Administrations(FDA) の Gamma-Poisson Shrinker Program<sup>6)</sup>である。これらのいずれの手法も、発生頻度の分母となるデータを欠いており、分子データのみを使用している

(numerator-based methods)。そして、特定の薬剤・有害事象の組合せの相対的な報告頻度の増大の非比例性 disproportionality を、統計的に検出してシグナルとするものである。これらの手法については渡邊ら<sup>7)</sup>によって既に簡潔に紹介されている。

シグナル検出のもととなるデータは、行に薬剤を列に有害事象を取り、その報告件数を度数とする表1のような度数表である。この種のデータは、フラットファイルともよばれる。

表1が通常の統計分析で扱われる度数表と異なる点は、薬剤の種類  $m$  および有害事象の種類  $p$  がきわめて多く、表のセル数が膨大であることである。例えば、米国 FDA の AERS データベースにおいては、7,000 超の事象コードと 8,000 超の薬剤が含まれ、その薬剤・有害事象の組合せは 1,170 万ペアに達するという<sup>2)</sup>。また、自発報告件数が多いといってもセル数が膨大なため、個々のセルの度数は小さく、1件や2件といったセルがかなりの割

合を占めている。

表1における特定の薬剤と特定の有害事象に注目すると、それらとそれら以外という表2のような  $2 \times 2$  分割表ができる。この表のもととなる確率は表3のように定義される。また、これらの表が層別されたものであるとき、第  $k$  層の度数には  $n_{11k}$  のように添え字に層を示す記号  $k$  を付して表わす。

#### 1) Proportional Reporting Ratios (PRR)<sup>3,4)</sup>

英国 MHRA で用いられている方法であり、PRR の算出式およびその対数を取ったものの近似的な標準誤差は以下の通りである。定量的シグナル指

$$PRR = \frac{n_{11} / n_{1+}}{n_{21} / n_{2+}} = \frac{P_{11}}{P_{21}}$$

$$SE(\log_e PRR) = \sqrt{\frac{n_{12}/n_{11}n_{1+}}{n_{11}n_{1+}} + \frac{n_{22}/n_{21}n_{2+}}{n_{21}n_{2+}}}$$

標である PRR は、報告割合の比である。

以下の3つの条件を満たす場合(閾値)に、「シグナルあり」と判断する。

①  $PRR \geq 2$

②  $\chi^2 = \frac{n_{++} (|n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}| - n_{++}/2)^2}{n_{1+}n_{2+}n_{+1}n_{+2}} \geq 4$

③  $n_{11} \geq 3$

PRR は、他の手法と比べて計算が容易であり、最も理解しやすい手法である。しかし、③のため2件以下の頻度の低い有害事象の報告ではシグナルとはならない点は留意する必要がある。

また、オッズ比である ROR (Reporting Odds Ratio) も使用されており、非比例性を検討する他の手法よりも、理論的にはバイアスの少ない方法であることが指摘されている<sup>8)</sup>。一方、ROR と PRR は実際にはほとんど同じ結果となることから、ROR を

$$ROR = \frac{(n_{11}/n_{21})}{(n_{12}/n_{22})} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

$$SE(\log_e ROR) = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}$$

替わりに用いる利点はないともいわれている<sup>4)</sup>。

#### 2) Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method (BCPNN)<sup>5)</sup>

WHO の UMC で用いられている方法であり、ベイズ流のアプローチを用いている。事前分布と尤度から計算される事後分布

$$IC_{ij} (\text{information component}) = \log_2 \{P_{ij} / (P_{i+}P_{+j})\}$$

に基づいて評価する。特定の薬剤と特定の有害事象の評価を行うことが目的であるため、 $IC_{11}$  の推定が重要である。定量的シグナル指標である IC の推定には、ベイズ流のアプローチを用いる。周辺確率  $P_{i+}$  および  $P_{+j}$  にはベータ分布を、同時確率  $P_{ij}$  にはディリクレ分布を用いている。 $P_{i+}$  に関するベータ分布のパラメータを  $\alpha_1$  と  $\alpha_2$  ( $\alpha_1 + \alpha_2 = \alpha$ )、 $P_{+j}$  に関するベータ分布のパラメータを  $\beta_1$  と  $\beta_2$  ( $\beta_1 + \beta_2 = \beta$ )、 $P_{ij}$  に関するディリクレ分布のハイパーパラメータを  $\gamma_{11}$ 、 $\gamma_{12}$ 、 $\gamma_{21}$ 、 $\gamma_{22}$  とする。これらの分布の事前分布としては無情報事前分布を用いており、それぞれ

$$\alpha_1 = \beta_1 = 1, \alpha = \beta = 2, \gamma_{11} = 1$$

である。データ取得後の事後分布における  $IC_{11}$  の

$$V(IC_{11}) = \left(\frac{1}{\log_e 2}\right)^2 \times \left[ \frac{n_{++} - n_{11} + \gamma - \gamma_{11}}{(n_{11} + \gamma_{11})(1 + n_{++} + \gamma)} + \frac{n_{++} - n_{1+} + \alpha - \alpha_1}{(n_{1+} + \alpha_1)(1 + n_{++} + \alpha)} + \frac{n_{++} - n_{+1} + \beta - \beta_1}{(n_{+1} + \beta_1)(1 + n_{++} + \beta)} \right]$$

期待値とその分散は、次のとおりである<sup>9)</sup>。

$$E(IC_{11}) = \log_2 \frac{(n_{11} + \gamma_{11})(n_{++} + \alpha)(n_{++} + \beta)}{(n_{++} + \gamma)(n_{1+} + \alpha_1)(n_{+1} + \beta_1)}$$

ただし

$$\gamma = \gamma_{11} \frac{(n_{++} + \alpha)(n_{++} + \beta)}{(n_{1+} + \alpha_1)(n_{+1} + \beta_1)}$$

そして、95%確率区間の下限が0より大きい場合(閾値)に、「シグナルあり」と判断する。

### 3) Gamma-Poisson Shrinker (GPS) Program<sup>6)</sup>

GPS はかつて FDA で用いられていた方法であり、現在は薬物相互作用を考慮した MGPS (Multi-Item Gamma Poisson Shrinker) を用いている<sup>2)</sup>。GPS は層別されたデータを用いて調整した推定値を算出するが、BCPNN の IC と基本的には同じである。

非比例性の指標として、相対報告率 relative report rate (RR)を考える。

$$RR_{ij} = \frac{n_{ij}}{E_{ij}}, \quad E_{ij} = \sum_k \frac{n_{i+k} n_{+jk}}{n_{++k}}$$

$E_{ij}$  は期待値、 $k$  は層化のための変数であり、FDA では層化変数として性別、年齢、報告年を用いている。層化による調整は他の手法にはないものであり、交絡因子の制御が統計モデルに当初から組み込まれている点の一つの特長である。尤も、他の手法についても、拡張することによって容易に層化による調整を行うことが可能である。

計算方法としては層化による調整を行わない場合もほぼ同じであることから、ここでは層化は考えないことにする。ここで、 $n_{ij}$  を平均  $\mu_{ij}$  のポアソン分布からの観測値と仮定する。興味あるパラメータとして  $\lambda_{ij} = \mu_{ij} / E_{ij}$  を考え、このパラメータの事前分布に2つのガンマ分布の有限混合を仮定する。 $\lambda$  の事前分布、尤度および事後分布は、次のとおりである。

$\lambda$  の事前分布

$$p(\lambda; \alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P) = P g(\lambda; \alpha_1, \beta_1) + (1-P) g(\lambda; \alpha_2, \beta_2)$$

$$\text{平均} : P\alpha_1 / \beta_1 + (1-P)\alpha_2 / \beta_2$$

$$\text{分散} : P(1-P)(\alpha_1 / \beta_1 - \alpha_2 / \beta_2)^2 + P\alpha_1 / \beta_1^2 + (1-P)\alpha_2 / \beta_2^2$$

$$\text{ただし、} \quad g(\lambda; \alpha, \beta) = \beta^\alpha \lambda^{\alpha-1} e^{-\beta\lambda} / \Gamma(\alpha),$$

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^\infty e^{-t} t^{\alpha-1} dt$$

尤度

$$L(\theta) = \prod_j \{P f(N_{ij}; \alpha_1, \beta_1, E_{ij}) + P(1-P) f(N_{ij}; \alpha_2, \beta_2, E_{ij})\}$$

$$f(n; \alpha, \beta, E) = (1 + \beta/E)^{-\alpha} (1 + E/\beta)^{-\alpha} \Gamma(\alpha + n) / \Gamma(\alpha) n!$$

$\lambda$  の事後分布

$$Q_n = P f(n; \alpha_1, \beta_1, E) / \{P f(n; \alpha_1, \beta_1, E) + (1-P) f(n; \alpha_2, \beta_2, E)\}$$

$$E(\lambda | N = n) = Q_n(\alpha_1 + n) / (\beta_1 + E) + (1 - Q_n)(\alpha_2 + n) / (\beta_2 + E)$$

$$E(\log(\lambda) | N = n) = Q_n [\Psi(\alpha_1 + n) - \log(\beta_1 + E)]$$

$$+ (1 - Q_n) [\Psi(\alpha_2 + n) - \log(\beta_2 + E)]$$

$$\text{ただし、} \quad \Psi(x) \text{ は } \log[\Gamma(x)] \text{ の導関数であるディガンマ関数}$$

$$\Psi(x) = \Gamma'(x) / \Gamma(x)$$

GPS は、5つのパラメータ(各ガンマ分布の2つずつパラメータと混合割合パラメータ)をもつ柔軟性の高い統計モデルになっている。計算は、反復法によって  $L(\theta)$  を最大にすることにより、5つのハイパーパラメータ  $\theta = (\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P)$  を推定する。 $\theta$  の初期値としては  $\theta = (\alpha_1 = 0.2, \beta_1 = 0.1, \alpha_2 = 2, \beta_2 = 4, P = 1/3)$  が提案されている<sup>6)</sup>。

$\lambda$  の幾何平均 (EBGM; Empirical Bayes Geometric Mean) は次のとおりであり、これは  $RR_{ij}$  の縮小推

定値 shrinkage estimate と呼ばれる。

$$EBGM_{ij} = \exp \left\{ E \left[ \log(\lambda_{ij}) \mid n_{ij} \right] \right\}$$

手法を開発した DuMouchel はシグナル検出の基準を設定するのではなく、薬剤・有害事象の組合せを EBGM や RR など大ききの順に並び替えて順位付けを行い、専門的な観点から評価することを強調した<sup>6)</sup>。

その後、 $\lambda$  の事後分布の累積分布関数を用いて 5%点 EB05 を算出することが提案され、FDA ではシグナル検出基準 (閾値) として EB05 > 2 を用いているという<sup>2)</sup>。

以上の3つの方法以外にも、2×2分割表における一般的な手法である  $\chi^2$  値 (Yates の補正)、Yule の Q、ポアソン分布に基づく p 値やロジスティック回帰分析などを用いることもできる。

こうした統計的なシグナル検出の潜在的な特長は、次のような点である。

- 大規模データベースの自動的なスクリーニングのための系統的かつ実際的な手段
- これまでの専門的な評価では発見が困難であった複数の薬剤ないし有害事象を含む微妙な非比例性の検出
- 問題とすべき薬剤・有害事象を絞り込むことによるファーマコヴィジランス活動の効率の改善
- より迅速な (およびより正確な) 潜在的な安全性問題の同定と、それに引き続くよりよい意思決定の支援

## 6. 実データを用いたシグナル検出の諸手法間の特徴の検討

米国 FDA の AERS データベース (Adverse Event Reporting System) のデータは一般に提供されていて、製薬企業などが薬剤の安全性確保のために活用することが可能である。提供されている AERS のデータ様式については、別添に示したので参照されたい。ここでは、上述の PRR、BCPNN および GPS といった統計的なシグナル検出の手法を AERS データに適用して、相互の関係を検討した。用いたデータは、2001 年と 2002 年の AERS データ

である。それぞれのシグナル検出手法の検出基準 (閾値) は次のとおりとした。

- PRR :  $PRR \geq 2$  &  $\chi^2 \geq 4$  &  $n_{11} \geq 3$
- BCPNN :  $E(IC) - 2 \times SE(IC) > 0$
- GPS :  $EB05 > 2$

なお、本来、GPS は層化による調整を行った推定値を用いるべきであるが、他の手法と比較するために層化は行っていない。

兩年次の自発報告の報告書件数はそれぞれ 18 万件を超えた膨大な数であるが、追加報告が含まれていることから、同じ人での同一の薬剤・有害事象の組合せは除外した。解析に使用する薬剤・有害事象の組合せのデータセットとして、次の2つの設定を行った。

- 薬剤名確認済み：薬剤についての情報が不十分なものがあることから、商品名が特定できない薬剤を除外したデータセット
- 15 日報告などの絞込みデータセット：さらに 15 日報告 & 第 1 被疑薬 & 重篤度が重篤 & 最初の報告源が医療専門家・研究・MR・卸売業者、に限定した小規模なデータセット

表 4 に、用いた 2002 年 AERS データの特性と各手法により検出したシグナル数を示した。薬剤名確認済みデータセットでの薬剤・有害事象の組合せ延数が 594,579 件であるのに対して、組合せ種類数 (度数が 0 でないセル数) も 283,354 種類と多い。組合せ度数が 1 件のものが 70%、2 件が 15%、3 件が 6% であり、度数が少ないセルが多くを占めるフラットファイルであることが確認できる。検出したシグナル数は、薬剤名確認済みデータセットにおいて PRR が 18,251 件 (6.4%)、BCPNN が 15,726 件 (5.6%)、GPS が 2,970 件 (1.1%) であった。PRR が最も多くのシグナルを検出し、また GPS での EB05 による検出基準が他の手法と異なり、厳しいことが分かる。15 日報告などの絞込みデータセットでは、手法間の関係は同様であるが、PRR と BCPNN ではわずかにシグナルとして検出される割合が小さくなっている。GPS ではごくわずかに割合が増えているが、有害事象を重篤などに絞り込

んだことの影響かもしれない。FDA の経験では、報告の蓄積に伴ってデータベースが大規模になるにしたがって、シグナルの割合が増加していることが報告されている<sup>2)</sup>。いずれにしても、割合は5%前後ではあるが、検出されるシグナル数は膨大な数である。

2002年 AERS における各手法間のシグナルの検出結果を、表5に示した。PRR と BCPNN の結果はよく類似しており、たとえば薬剤名確認済みデータセットの総数では、両者ともシグナルありが5.4%、シグナルなしが93.4%であり、98.8%が一致していた。これまでもシミュレーションや実データベースによる検討の結果がいくつか報告されており、PRR や BCPNN を含む2 × 2分割表における連関の尺度を用いる諸手法は概ね類似していることが示されている<sup>4)</sup>。2 × 2分割表における関連にかかわる通常の検定と同じく5%程度の有意水準をシグナル検出の閾値としていることから、当然の結果であるともいえる。これに対して、EB05 > 2 を閾値とした場合のGPSは、他の手法とやや様相を異にしている。

各手法についての異なる年次間でのシグナルの検出結果の再現性を、表6に示した。2001年に報告された薬剤・有害事象の組合せの内、36% (93,691件/263,026件)が2002年に再び報告されている。両年次に共通して報告された組合せの中では、いずれの手法についても2001年に検出したシグナルの半数未満しか2002年にはシグナルとはなっていない。さらに、2001年に検出されたシグナル数からみた2002年の再現割合は、PRR が28% (4,950/17,846)、BCPNN が29% (4,535/15,482)、GPS が35% (1,018/2,895)であり、厳しい検出基準のGPSでのシグナルがやや再現する傾向にある。しかし、いずれにしてもシグナルの再現性は十分に高いとはいえ、かなりの偽陽性を含んでいると考えられる。勿論、この再現性は詳細な専門的な評価をさらに必要とするシグナルについてのものであり、真の副作用の検出との関係からの検討が必要である。

## 7. 統計的なシグナル検出の現状と今後

統計的なシグナル検出の手法を評価する基礎的な方法は、スクリーニングや診断の検査についての有効性評価に使用されてきた感度、特異度、陽性反応適中率および陰性反応適中率などの指標の使用であろう (表7)。

残念ながら、真の因果関係に関する客観的基準 gold standard が欠如していることから、感度や特異度といった妥当性の指標を用いてシグナル検出の手法を適切に評価することができない。実際には、添付文書の記載などを真の基準の替りとして使用して、自発報告データベースに適用したレトロスペクティブな検討が実用化に先立ってなされてきた。PRR については、英国の自発報告制度 (イェローカード・システム) の35万件超の報告 (60万件超の有害事象) が格納されている ADROIT (Adverse Drug Online Information and Tracking system) を用いた検討がなされた<sup>10)</sup>。検出されたシグナルの約60%が既知の副作用、約15%が疾病などによる偽陽性シグナル、約25%が新しいもので詳細な評価が必要なものであった。さらに、1996年から1998年までの期間において報告が多かった高位15薬剤に限定した詳細な検討では<sup>3)</sup>、検出されたシグナルの70%は既知の副作用であったが、80件 (17%) は詳細な評価が必要とされた。そして、80件中の22件はその後も監視中であり、3件は実際に添付文書の改訂がなされた。

WHO の UMC での BCPNN の運用は、四半期ごとにデータを追加する形で実施されている。報告がデータベースに蓄積されるにつれてベータ分布の分散は小さくなり、ICの精度が次第に高いものになっていくという運用である。レトロスペクティブな検討から<sup>5,9,11)</sup>、captopril による咳は1986年以降に広く知られるようになったが、1981年第3四半期にはそのシグナルを検出することができたし、suprofen による腰痛は1986年に雑誌に報告されたが、1985年半ばにはシグナルになりえた、とされている。また、BCPNN の WHO の安全性データベースへの適用による陽性反応適中率は44%、陰性反応適中率は85%と報告されている<sup>12)</sup>。

GPS については、従来の専門的な評価による MART (Monitoring Adverse Reports Tracking system) によって 1985 年から 1996 年までに見出された 160 件の副作用に対して、GPS を同期間のデータに適用した場合の検討がなされた<sup>2)</sup>。60%が1年以上前の年次にシグナルが検出可能であり、23%が同年、17% (27 件) が1年以上後の年次とされ、専門的な評価によるよりも早くシグナルが検出される傾向が報告されている。しかしながら、検出が遅れた 27 件には、重篤な肝障害、Stevens Johnson 症候群、無形成性貧血、アナフィラキシーといったものが含まれており、これらは従来の方法によってより少数の報告で検出できたものであった。

このように、今日までの検討のほとんどは、さまざまな既存の自発報告データベースに提案された手法をレトロスペクティブに適用して、既に従来の方法で検出された薬剤の副作用がより早く検出できるか否かを判定するものであった。そして、統計的なシグナル検出の有用性の可能性が指摘され、実用に至っている。

しかしながら、既知となったその副作用が最初にいつ検出されたのかを決めることは、困難である。添付文書に記載された時点などの粗い代替時点が用いられたりするが、これは新しい安全性シグナルの最初の検出がなされた時点を表している可能性は少なく、シグナル検出の統計的手法に有利な方向に歪んだものになっていることが危惧されている<sup>11)</sup>。提案されているシグナル検出の手法をプロスペクティブに用いた場合に、従来の伝統的な専門的な評価などによるファーマコヴィジランス活動に対して十分な上積み価値があるのかを判定する仕事はほとんどなされていない現状である。

実際、従来の専門的な評価を主とするファーマコヴィジランス活動に対する偽陰性の事例なども報告されている。既知となった特定の副作用に注目した場合、そのシグナルを PRR や FDA で現在使用されている MGPS (Multi-Item Gamma Poisson Shrinker) などが検出できるかを検討した結果<sup>13,14)</sup>、例えば、抗精神病薬による肺炎が検出できなかつ

たり、あるいは伝統的な専門的な評価で検出された顆粒球減少症、無形成性貧血、Stevens Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症などのいくつかの薬剤の副作用について統計的なシグナル検出では検出できない、ないし検出が遅れる傾向があったとの報告がある。市場から撤退した薬剤の副作用や添付文書が変更された副作用について PRR と MGPS を比較した結果、両者とも見逃しがあること、PRRの方が多数しかも早期にシグナルを検出することが示されている。一方、PRR によるシグナルに基づいて一旦市場から撤退した薬剤 (sertindole) が、その後の検討により市場に復活した事例<sup>15)</sup>も存在する。

また、受動的なシステムである自発報告には、過小な報告、バイアスのある報告、不完全かつ確認の困難な報告などの問題がある。報告バイアスは、薬剤によって異なり、時間とともに変わり、また有害事象によって異なる可能性がある。報告バイアスの統計的なシグナル検出の結果への影響を予測することはできない。自発報告自体に起因する問題のシグナル検出への影響は、WHO の安全性データベース、米国 FDA の AERS およびそれ以前の SRS (Spontaneous Reporting System ; 1968 年～1997 年 10 月)、英国の ADROIT によって、および同一のデータベースでも時期によって、異なる可能性がある。ファーマコヴィジランスで実用化されている 3 つのシグナル検出の手法について、実際のデータベースを使用した大規模な系統的な比較はこれまでのところ報告されていない。3 つの手法を単純に AERS データに適用した表 5 もそうであるように、非比例性の評価にかかわる 3 つの手法の結果には、当然、かなりの重なりがある。提案されている閾値を用いる場合、検出されるシグナル数は PRR が最も多いことはよく知られている。しかしながら、シグナル数も、感度と特異度も、閾値に依存して大きく変化する。ノイズの多い状況下での系統的なスクリーニングを行うための統計的手法としていずれの手法が優れているか、閾値をどのように設定すべきかについては、現在のところ推奨できる明確な根拠はないと考えられる。

統計的なシグナル検出は有用である可能性は示されているが、ファーマコヴィジランスにおける価値を最終的に判断するための根拠は未だ十分とはいえない。

統計的なシグナル検出の手法を導入するに当たって、実際に考慮すべき重要な点は検出されるシグナルの量であろう。早急な安全対策につなげるためには、検出されたシグナルは迅速・的確に評価されなければならない。評価を行う人的資源に見合うものでなければならない。実際、検出されるシグナル数はかなり膨大であり、この点は表4でも確認できる。自発報告データベースからのシグナル検出は、膨大なデータの処理、保管、分析、評価にかかわる大きな挑戦ともいえる。FDAにおいてもAERSデータベースから3.4%の組合せ(40万件近く)がシグナルとなっていると報告されている<sup>2)</sup>。こうした莫大な数のシグナルを伝統的な手順に従って専門的に評価することには、実務上、大きな負担になる。

実際、WHOのモニタリング・センターでもBCPNNの導入でこの運用上の困難が発生し、専門的な評価を行うためのシグナルの優先順位付けの検討が報告されている<sup>16)</sup>。検討の結果に基づいて、①前の四半期と比べてICが2以上増加した新規のシグナル、②WHO用語集(WHO-ART)でcriticalとされる有害事象で、死亡例を含む数例の報告がなされたシグナル、そして③Stevens-Johnson症候群、Lyell症候群、顆粒球減少症、横紋筋融解症といった薬剤との特異的な関連が既知の報告(シグナル検出の結果にかかわらず)、を優先的に評価する定常業務体制に2001年末から変更されている。英国でも、シグナルの強さ、有害事象の新規性、臨床的な重要性および予防可能性という優先基準が設けられている<sup>3)</sup>。さらに、evidence scoreとpublic health scoreという2軸を作成しての優先すべきシグナルについての検討なども続けられている<sup>17)</sup>。

日本においても、「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について」(E2B-M2)に基づいて企業報告の電子的報告が2003年10月27日から開始され、統計的なシグ

ナル検出の導入が医薬品医療機器総合機構において進められ、2008年度までに業務に導入される予定である。導入するに当たっては、いずれの手法においても検出基準(閾値)によって検出されるシグナル数は大きく異なることから、専門的な評価の業務量を勘案した検討がなされなければならない。薬剤や副作用の集計単位およびそのための辞書の整備、あるいは分析データの利用期間の取扱いについての実務的な検討が必要である。性別、年齢や同種同効品といったサブグループにおける検討も必要であろう。また、複数の手法を併用して最終的なシグナルを検出する方向も考えられ、機械学習手法の分野で注目されているBoosting手法、Bagging手法などアンサンブル学習法の適用の可能性も考えられる。日本における自発報告の現状や独自の制度の下で、どの統計的手法をどのように採用すべきか、どのように運用すべきかなどについては、今後、実際的な検討がなされるべき段階にある。いずれにしても、統計的なシグナル検出の役割は、大規模な自発報告データベースをスクリーニングし、安全性にかかわる仮説を生み出し、報告された有害事象の評価の優先順位付けを助けることであり、従来の専門的な安全性評価を補うものであることを意識しながら、導入が進められるべきと考えられる。

## K. 結論

今日までの検討のほとんどは、さまざまな既存の自発報告データベースに提案された手法をレトロスペクティブに適用して、既に従来の方法で検出された薬剤の副作用がより早く検出できるか否かを判定するものであった。しかしながら、既知となったその副作用が最初にいつ検出されたのかを決めることは困難であり、シグナル検出の統計的手法に有利な方向に歪んだものになっている可能性が指摘されていた。シグナル検出の手法をプロスペクティブに用いた場合に、従来の伝統的な専門的な評価などによるファーマコヴィジランス活動に対して十分な上積み価値があるのかを、シグナル検出の手法を適用するデータベースにおいて

実際的に検討することが重要であることを指摘した。また、早急な安全対策につなげるためには、検出されたシグナルは迅速・的確に評価されなければならない。検出されるシグナルの量は評価を行う人的資源に見合うものでなければならない。日本において副作用の統計的なシグナル検出を業務として導入するに当たっては、多くの実際的な検討が必要であることを具体的に指摘した。

#### 文献

- 1) 久保田潔. 自発報告からのシグナル検出: 英国 MCA、米国 FDA、WHO の新しい手法. 薬剤疫学 6: 101-108, 2001.
- 2) Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. Drug Saf 25: 381-92., 2002.
- 3) Evans SW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoepidemiol Drug Saf 10: 483-486, 2001.
- 4) Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 11: 3-10, 2002.
- 5) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol 54: 315-21, 1998.
- 6) DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. American Statistician 53: 177-90, 1999.
- 7) 渡邊裕之、松下泰之、渡辺篤、他. 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み: シグナル検出の最近の手法について. 計量生物学 25: 37-60, 2004.
- 8) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. Pharmacoepidemiol Drug Saf 13: 519-523, 2004.
- 9) Orre R, Lansner A, Bate A, Lindquist M. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining. Comput Stat Data Anal 34: 473-493, 2000.
- 10) Evans SW. Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies? Statist Med 19: 3199-3209, 2001.
- 11) Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. Drug Safety 26: 159-186, 2003
- 12) Lindquist M, Edwards IR, Bate A, et al. From association to alert: a revised approach to international signal analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 8: S15-S25, 1999.
- 13) Hauben M. Application of an empiric Bayesian data mining algorithm to reports of pancreatitis associated with atypical antipsychotics. Pharmacotherapy 24: 1122-1129, 2004.
- 14) Hauben M, Reich L. Postmarketion surveillance of severe hematological reactions to drugs (aplastic anemia and agranulocytosis): Potential utility of an empirical Bayesian signal detection algorithm. Pharmacoepidemiol Drug Saf 13 supplement1 :s318-s319, 2004.
- 15) Moore N, Hall G, Sturkenboom M, et al. Biases affecting the proportional reporting ratio (PRR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases: the example of sertindole. Pharmacoepidemiol Drug Saf 12: 271-281, 2003.
- 16) Ståhl M, Lindquist M, Edwards IR, Brown EG. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. Pharmacoepidemiol Drug Saf 13: 355-363, 2004.
- 17) Waller PC, Heeley EL, Moseley JNS. Impact analysis of signals detected from spontaneous adverse reaction reporting data. Pharmacoepidemiol Drug Saf 13: S323, 2004.

#### L. 健康危険情報

該当なし

M. 研究発表

2. 論文発表等

- 2) Toshiharu Fujita, Toshihiko Miura, Takeshi Mayama. A pilot study to build a database on seven anti-hypertensive drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005 ; 14 : 41-46.

2.学会発表

- 2) Katanoda K, Matsumura Y, Takagi H, Lee JS, Fujita T, Hayashi K. Social and Behavioral Characteristics of Aspirin User: Japan Nurses' Health Study. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety Suppl. 1*: S167-168, 2004.
- 3) Fujimaki S, Fujita T, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T, Walker A, Hayashi K. Sleeping Pill Use and Users' Characteristics: Japan Nurses' Health

Study. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety Suppl. 1*: S172, 2004.

- 4) Fujimaki S, Kodama T, Fujita T, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T, Reich M, Walker A, Hayashi K. Low-Dose Oral Contraceptive Use and Users' Characteristics: Unapproved Use for Endometriosis?: Japan Nurses' Health Study. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety Suppl. 1*: S220, 2004.

N. 知的所有権の取得状況

該当なし

表4 検討に用いた  
AERS データと検出し  
たシグナル数

表1 シグナル検出の元となるデータ

	有害事象 1	有害事象 2	...	有害事象 $p$	合計
薬剤 1	$n_{11}$	$n_{12}$	...	$n_{1p}$	$n_{1+}$
薬剤 2	$n_{21}$	$n_{22}$	...	$n_{2p}$	$n_{2+}$
:	:	:	...	:	:
薬剤 $m$	$n_{m1}$	$n_{m2}$	...	$n_{mp}$	$n_{m+}$
合計	$n_{+1}$	$n_{+2}$	...	$n_{+p}$	$n_{++}$

表2 2×2 分割表のセル度数

	特定の有害事象	その他の有害事象	合計
特定の薬剤	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{1+}$
その他の薬剤	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{2+}$
合計	$n_{+1}$	$n_{+2}$	$n_{++}$

表3 2×2 分割表の確率

	特定の有害事象	その他の有害事象	合計
特定の薬剤	$P_{11}$	$P_{12}$	$P_{1+}$
その他の薬剤	$P_{21}$	$P_{22}$	$P_{2+}$
合計	$P_{+1}$	$P_{+2}$	1



2002年AERSデータ

	薬剤名 確認済み	15日報告など の絞込み#
検討した組合せ延数	594,579	40,879
薬剤(D)数	3,429	1,415
イベント(E)数	7,623	3,760
薬剤・有害事象の 組合せセル数(種類数)	283,354	26,852
度数が1件のセル数	198,084 (69.9%)	21,780 (81.1%)
度数が2件のセル数	41,158 (14.5%)	2,990 (11.1%)
度数が3件のセル数	16,226 (5.7%)	899 (3.4%)

<検出したシグナル>

PRR	18,251 (6.4%)	1,389 (5.2%)
BCPNN	15,726 (5.6%)	1,157 (4.3%)
GPS	2,970 (1.1%)	476 (1.8%)

#: 15日報告、第1被疑薬、重篤度が重篤、最初の報告源が  
医療専門家・研究・MR・卸売業者

表5 シグナル検出の  
結果の手法間の関係

2002年AERSデータ

P R R N N	B C P P S	G P S	薬剤名 確認済み	15日報告など 絞込み#
			n=283,354	n=26,852
-	-	-	264,687 93.4%	25,448 94.8%
-	+	-	413 0.1%	5 0.0%
-	+	+	3 0.0%	10 0.0%
+	-	-	2,941 1.0%	247 0.9%
+	+	-	12,343 4.4%	676 2.5%
+	+	+	2,967 1.0%	466 1.7%

+: シグナルあり    -: シグナルなし

#: 15日報告、第1被疑薬、重篤度が重篤、最初の  
報告源が医療専門家・研究・MR・卸売業者

表6 シグナル検出の  
統計的手法の年次間の  
再現性

		AERSデータ			
		2001年	2002年	+	-
2001年 - - + +					
2002年 - + - +					
<薬剤名確認済み>					
PRR	75,230	6,742	6,769	4,950	
#1	80.3%	7.2%	7.2%	5.3%	
#2	28.6%	2.6%	2.6%	1.9%	
BCPNN	77,386	5,821	5,949	4,535	
#1	82.6%	6.2%	6.3%	4.8%	
#2	29.4%	2.2%	2.3%	1.7%	
GPS	90,144	1,272	1,257	1,018	
#1	96.2%	1.4%	1.3%	1.1%	
#2	34.3%	0.5%	0.5%	0.4%	
<15日報告などの絞込み>					
PRR	4,043	417	463	317	
#1	77.2%	8.0%	8.8%	6.0%	
#2	15.3%	1.6%	1.8%	1.2%	
BCPNN	4,264	345	369	262	
#1	81.4%	6.6%	7.0%	5.0%	
#2	16.2%	1.3%	1.4%	1.0%	
GPS	4,826	152	153	109	
#1	92.1%	2.9%	2.9%	2.1%	
#2	18.3%	0.6%	0.6%	0.4%	
#1: 両年次で報告された組合せ延数に対する割合					
#2: 2001年の組合せ延数に対する割合					

表7 シグナル検出の評  
価のための「真」の表

		因果関係	
		あり	なし
シグナル	あり	a	b
	なし	c	d

感度 =  $a / (a+c)$

特異度 =  $d / (b+d)$

陽性反応適中率 =  $a / (a+b)$

陰性反応適中率 =  $d / (c+d)$

偽陽性 : b

偽陰性 : c

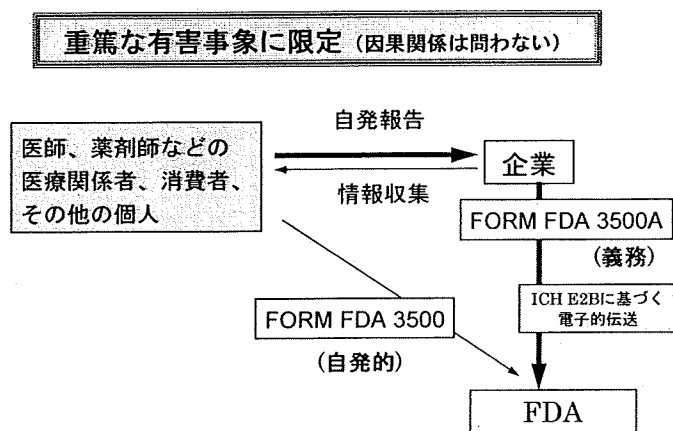
別添 米国の自発報告制度と AERS (Adverse Event Reporting System) データの提供様式

1. 米国の自発報告制度

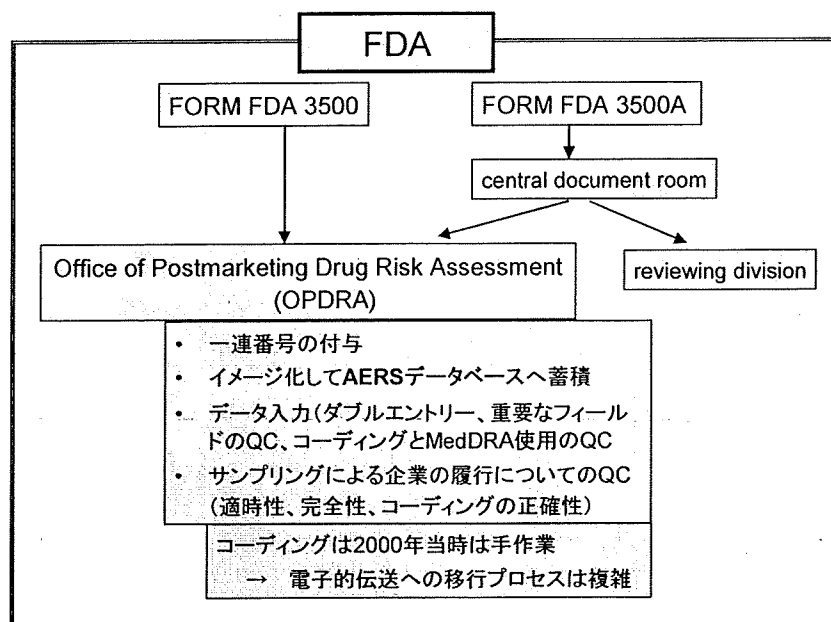
米国では、重篤な有害事象に限定して、様式 FDA3500 を用いて情報収集を行っており、医師、薬剤師などの医療関係者とともに消費者からの報告も受け付けている (付図 1)。報告は FDA に直接にもなされるが、企業を経由してのもの (様式 FDA3500 に追加情報の 1 頁を加えた様式 FDA3500A を使用) もあり、むしろ企業経由のものが多くなっている。しかしながら、欧米においては MR (medical representative、医薬情報担当者) の数が日本に比べてはるかに少なく、企業を経由する副作用の多くも医療関係者からの自発的な報告が多くを占めている。

また、報告された自発報告の FDA での取扱いの流れは、付図 2 のとおりである。

付図 1 米国の自発報告制度



付図 2 FDA での自発報告の取扱い



## 2. AERS (Adverse Event Reporting System) データの提供様式

AERS データベースに蓄積されたデータは、四半期ごとに National Technical Information Service から生データの様式で CD-ROM による提供が有償で行われている。ここでは、2003 年 4 月～6 月の四半期の CD-ROM に収められているデータとその様式などを示す。

付図 3 AERS から抽出された生データのファイルとレコード数

File Name	Records	System Size (Bytes)
DEMO03Q2.TXT	57,423	7,151,104
DRUG03Q2.TXT	196,569	11,108,352
REAC03Q2.TXT	218,996	6,268,416
OUTC03Q2.TXT	56,198	786,944
RPSR03Q2.TXT	79,559	1,114,112
THER03Q2.TXT	68,968	2,652,160
INDI03Q2.TXT	66,915	2,720,256
ADRO3M04.SGM	22,751	48,808,960
ADRO3M05.SGM	16,636	36,931,072
ADRO3M06.SGM	18,036	40,373,760

付図 4 E2B/SGML 形式のファイル

```
<safetyreport>
<safetyreportid>3895794-8</safetyreportid>
<transmissiondateformat>102</transmissiondateformat>
<transmissiondate>20030429</transmissiondate>
<serious>1</serious>
<seriousnessother>1</seriousnessother>
<receiveddateformat>102</receiveddateformat>
<receiveddate>20020404</receiveddate>
<receiptdateformat>102</receiptdateformat>
<receiptdate>20020326</receiptdate>
<fulfillexpeditecriteria>1</fulfillexpeditecriteria>
<companynumb>PHNU2002DE01185</companynumb>
<primarysource>
<qualification>1</qualification>
</primarysource>
<sender>
<senderorganization>FDA-Public Use</senderorganization>
</sender>
<patient>
<patientonsetage>55</patientonsetage>
<patientonsetageunit>801</patientonsetageunit>
<patientweight>108</patientweight>
<patientsex>1</patientsex>
```

### E2B/SGML format data file

E2B: 個別症例安全性報告を送送するためのデータ項目及びメッセージ仕様

```
<reaction>
<reactionmeddrapt>ENTHESOPATHY</reactionmeddrapt>
</reaction>
<drug>
<drugcharacterization>1</drugcharacterization>
<medicinalproduct>DIOVAN HCT</medicinalproduct>
<drugauthorizationnumb>20818</drugauthorizationnumb>
<drugdosagetext>1 DF, BID, ORAL</drugdosagetext>
<drugadministrationroute>048</drugadministrationroute>
<drugindication>HYPERTENSION NOS</drugindication>
<drugstartdateformat>102</drugstartdateformat>
<drugstartdate>20010801</drugstartdate>
<drugenddateformat>102</drugenddateformat>
<drugenddate>20020101</drugenddate>
</drug>
</patient>
```

付図4 個人属性などの個別報告の基本ファイル

DEMOyyQq.TXT contains patient demographic and administrative information, a single record for each event report.

ISR	CASE	LF_C OD	FOLL SEQ	IMAGE	EVENT_DT	MFR_DT	FDA_DT	REPT_ COD	MFR_NUM	MFR_SNDR
4044858	3870970	F	I	4044858-7		20030113	20030121	EXP	S02-USA-02893-01	FOREST LABORATORI
4049057	3886872	F	I	4049057-0	20021201	20030110	20030128	EXP	CIPO2002750	PROCTER + GAMBLE P
4051979	4019883	I		4051979-1	20021021	20030114	20030120	EXP	GOV027424	AMGEN
4053523	3903748	I		4053523-1	20021023	20021024	20030207	PER	02-10-0945	IVAX PHARMACEUTIC/
4053860	3904041	I		4053860-0	20001201	20020614	20030207	PER	2002109386US	PHARMACIA
4053917	3904144	I		4053917-4	20020819	20021021	20030207	PER	USA020920886	ELI LILLY AND COMPA
4053938	3904164	I		4053938-1		20020711	20030207	PER	2002114687US	PHARMACIA
4053942	3801087	I		4053942-3		20020628	20030207	PER	2002108354US	PHARMACIA
4054128	3904043	I		4054128-9	20001006	20020715	20030207	PER	2002104927US	PHARMACIA
4054153	3904091	I		4054153-8		20021121	20030207	PER	USA021123909	ELI LILLY AND COMPA
4054237	3903994	I		4054237-4		20020327	20030207	PER	2002099435US	PHARMACIA
4054538	3904372	I		4054538-X	20010801	20020213	20030207	PER	2002093117US	PHARMACIA
4054654	3904221	I		4054654-2	19990915	20020806	20030207	PER	2002114702US	PHARMACIA
4054767	3904259	I		4054767-5		20020325	20030207	PER	2002099193US	PHARMACIA
4054888	3904328	I		4054888-7	20010801	20020220	20030207	PER	2002094173US	PHARMACIA

報告の種類 REPT\_COD

報告の種類	件数	割合
Direct	6,771	11.8
Expedited (15-Day)	33,595	58.5
Periodic	17,057	29.7

最初の報告者 OCCP\_COD

最初の報告者	件数	割合
Physician	18,271	31.8
Pharmacist	4,636	8.1
Other health professional	7,514	13.1
Lawyer	600	1.0
Consumer	8,021	14.0
NULL	18,381	32.0

ISR	AGE COD	AGE COD	GNDR COD	E.SUB	WT.WT.C OD	REPT_DT	OCCP_COD	DEATH_DT	TO_CONF MFR ID
4044858				N		20030117	MD		
4049057	83 YR		F	N		20030127	MD		
4051979	70 YR		F	N		20030127	MD		
4053523	52 YR		F	N		20021024	CN		
4053860	79 YR		F	N		20030128	CN		
4053917	66 YR		F	N	82 KG	20030102	MD		
4053938			M	N		20030128	CN		
4053942			M	N		20030128	MD		
4054128	69 YR		F	N	51 KG	20030128	CN		
4054153	76 YR		F	N	75 KG	20030102	MD		
4054237			F	N		20030128	CN		
4054538	73 YR		F	N	68 KG	20030128	OT		
4054654	79 YR		F	N	59 KG	20030128	CN		
4054767	72 YR		F	N	70 KG	20030128	CN		
4054888	53 YR		M	N		20030128	CN		

57,423件/3ヵ月

付図5 薬剤についてのファイル

DRUGyyQq.TXT contains drug/biologic information for as many medications as were reported for the event (1 or more per event).

ISR	DRUG_SEQ	ROLE_C OD	DRUGNAME	VAL_Y BM	ROUTE	DOSE_VBM	DECHAL	RECHAL	LOT_NUM	EXP_DT	NDA_NUM
4044858	1003731119	PS	LEXAPRO	1		10 MG QD PO	D	D			21323
4049057	1003745817	PS	ACTONEL	1	ORAL	2.5 MG DAILY, ORAL	N	D			20835
4049057	1003758748	C	ALSIODOL (ALFACALCIDOL)	2							
4049057	1003758749	C	ASPARA-CA (ASPARTATE CALC)	2							
4051979	1003760068	PS	DARBEPOETIN ALFA (POLYSOR	2	SUBCUTAN	4.5 MCG/ KG, WEEKLY, SC	Y	D			
4051979	1003767148	SS	FLUDARABINE PHOSPHATE	1							
4051979	1003767149	SS	MITOXANTRONE HYDROCHLORI	2							
4051979	1003767150	SS	DEXAMETHASONE	1							
4053523	1003765344	PS	CEFAZOL	1	ORAL	500MG BID ORAL	Y	D			85057
4053523	1003763980	C	MECLIZINE	1							
4053860	1003766199	PS	CELEBREX	1	ORAL	200 MG, SINGLE, ORAL	D	D			20998
4053860	1003765287	C	INDERAL	1							
4053860	1003765289	C	PRAVACHOL	1							
4053860	1003765290	C	ADVIL	1							
4053917	1003766301	PS	EVISTA	1		60 MG/1 DAY	Y	D			20815
4053917	1003765728	C	TRAZODONE HCL	1							
4053938	1003768331	PS	CELEBREX	1	ORAL	200 MG, QD, ORAL	U	U			20998
4053942	1003766354	PS	CELEBREX	1			U	U			20998
4053942	1003765782	SS	CYTOTEC	1			U	U			
4054128	1003768782	PS	CELEBREX	1	ORAL	ORAL	N	D			20998
4054153	1003766612	PS	EVISTA	1							20815

イベントに対する薬剤の寄与 ROLE\_COD

寄与の種類	件数	割合
Primary Suspect Drug	57,423	29.2
Secondary Suspect Drug	25,656	13.1
Concomitant	113,361	57.7
Interaction	129	0.1

196,569件/3ヵ月

付図6 有害事象についてのファイル

**REACyyQq.TXT contains all "Medical Dictionary for Regulatory Activities" (MedDRA) terms coded for the event (1 or more).**

ISR	PT
4044858	PANCREATITIS NOS
4049057	EYELID OEDEMA
4049057	FACE OEDEMA
4049057	OLIGURIA
4051979	FEBRILE NEUTROPENIA
4051979	HAEMATOCRIT DECREASED
4051979	HAEMOGLOBIN DECREASED
4051979	HYPOKALAEMIA
4051979	RED BLOOD CELL COUNT DECREASED
4053523	ANAPHYLACTOID REACTION
4053860	MYOCARDIAL INFARCTION
4053917	PULMONARY EMBOLISM
4053938	DERMATITIS NOS
4053938	URTICARIA NOS
4053942	DUODENAL ULCER
4053942	GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE NOS
4054128	COLITIS NOS
4054128	CONDITION AGGRAVATED
4054128	DIARRHOEA NOS
4054128	HYPOKALAEMIA

218,996件/3ヵ月

付図7 転帰・重篤度についてのファイル

**OUTCyyQq.TXT contains patient outcomes for the event (0 or more).**

ISR	OUTC_COD
4044858	OT
4051979	HO
4053523	OT
4053860	OT
4053917	HO
4053917	OT
4053938	OT
4053938	RI
4053942	OT
4054128	OT
4054153	HO
4054237	OT
4054538	OT
4054654	HO
4054767	HO
4054767	RI
4054888	HO
4055237	HO
4055283	HO
4055283	OT

転帰	OUTC_COD		
Death		6,950	12.4
Life-Threatening		3,716	6.6
Hospitalization - Initial or Prolonged		19,930	35.5
Disability		3,712	6.6
Congenital Anomaly		255	0.5
Required Intervention to Prevent Permanent Impairment/Damage		3,242	5.8
Other		18,393	32.7

56,198件/3ヵ月

付図 8 報告源についてのファイル

RPSRyyQq.TXT contains report sources for event  
(0 or more)

ISR	RPSR_COD
4044858	CR
4044858	HP
4049057	FGN
4049057	HP
4051979	HP
4051979	SDY
4053523	CSM
4053860	CSM
4053917	CSM
4053917	HP
4053938	CSM
4053942	HP
4054128	CSM
4054153	CR
4054153	HP
4054237	CSM
4054538	HP
4054654	CSM
4054767	CSM
4054888	CR

最初の報告源 RPSR\_COD

最初の報告源	RPSR_COD		
Foreign		12,160	15.3
Study		4,022	5.1
Literature		2,498	3.1
Consumer		17,207	21.6
Health Professional		27,216	34.2
User Facility		48	0.1
Company Representative		4,151	5.2
Distributor		737	0.9
Other		11,520	14.5

79,559件 / 3か月

付図 9 薬剤の適応についてのファイル

INDllyQq.TXT contains all "Medical Dictionary for Regulatory Activities" (MedDRA) terms coded for the indications for use (diagnoses) for the reported drugs (0 or more per drug per event).

ISR	DRUG_SEQ	INDI_PT
4049057	1003745817	OSTEOPOROSIS NOS
4051979	1003760068	MALIGNANT NEOPLASM NOS
4051979	1003767148	MALIGNANT NEOPLASM NOS
4051979	1003767149	MALIGNANT NEOPLASM NOS
4051979	1003767150	MALIGNANT NEOPLASM NOS
4053523	1003765344	BRONCHITIS NOS
4053860	1003766199	ARTHRITIS NOS
4053917	1003766301	OSTEOPOROSIS PROPHYLAXIS
4054128	1003766762	ARTHRITIS NOS
4054538	1003768492	OSTEOARTHRITIS NOS
4054654	1003768832	ARTHRITIS NOS
4054767	1003769175	NERVE COMPRESSION
4055237	1003772274	ESSENTIAL HYPERTENSION
4055283	1003772388	ARTHRITIS NOS
4055948	1003775097	DIABETES MELLITUS INSULIN-DEPENDENT
4055948	1003788652	DIABETES MELLITUS INSULIN-DEPENDENT
4055972	1003775204	DIABETES MELLITUS NON-INSULIN-DEPENDENT
4055981	1003775227	DIABETES MELLITUS NOS
4056868	1003778995	MYOSITIS
4056868	1003778995	TENDON DISORDER NOS

66,915件 / 3か月

## 7. 市販後医薬品の安全性に関する科学的評価システムの構築

分担研究者： 岩崎 学（成蹊大学 工学部 経営・情報工学科 教授）  
藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室長）

### 研究要旨

本研究のテーマは、医薬品の市販後における副作用の自発報告データベースからのシグナル検出である。ここでシグナルとは、「それまで知られていなかったか、不完全にしか証拠付けられていなかった有害事象と薬との因果関係の可能性に関する情報」を意味する。市販後医薬品の重篤な副作用（有害事象）は医療現場から直接もしくは製薬メーカーを通じて医療品医療機器総合機構にもたらされ、データベース化されている。このデータベースからの早期シグナル検出は、国民全体の利益に資することから、その検出のためのシステムの構築が急がれている。

これまで、シグナル検出の手法は海外においていくつか提案され実用に供されている。我が国でも市販後安全性情報の効果的な利用を目論むシステム作りが急がれる。本研究は、シグナル検出のデータマイニング的アプローチに対し、アンケート調査による実務家の意見の徴収とその分析、および数理統計学の観点からの考察を加えたものであり、効果的なシステム作りのベースとなるものである。

本報告書では、主として製薬企業の安全性担当者に対して行なった WEB アンケートの結果を取りまとめ、今後のシステム作りに生かす手がかりとしている。また、既存の手法を統合した新たな方法論の可能性も探っている。



## A. 研究目的

本研究のテーマは、医薬品の市販後における副作用の自発報告データベースからのシグナル検出 (signal detection) である。ここでシグナルとは、「それまで知られていなかったか、不完全にしか証拠付けられていなかった有害事象と薬との因果関係の可能性に関する情報」である (渡邊他 (2004) 参照)。医薬品の製造承認までのプロセスでは、臨床試験における限られた症例数のデータしか得られていない。数も少ないが、臨床試験段階では患者の属性を細かく規定しているため、市販後に予期せぬ副作用が生じる危険性がある。重篤な副作用 (有害事象) は医療現場から直接もしくは製薬メーカーを通じて当局 (現在は医療品医療機器総合機構) にもたらされ、データベース化されている。このデータベースから早期にシグナルを検出することは、国民全体の利益に資するものであり、その検出のためのシステムの構築が急がれている。

自発報告データベースは数百以上の薬剤および数百以上の有害事象名からなる膨大なもので、しかも臨床試験とは異なり計画されて取られたデータではないことから、データマイニング的なセンスが要求されるのである。この問題に関する詳細は藤田 (2004) もしくは渡邊他 (2004) を見られたい。

これまで、シグナル検出手法はいくつか提案され、それらのうちのあるものは実用に供されている。我が国でも市販後安全性情報の効果的な利用を

目論むシステム作りは急務であり、本研究は、シグナル検出のデータマイニング的アプローチに対し、アンケート調査による実務家の意見の徴収とその分析、および数理統計学の観点からの考察を加えたものであり、効果的なシステム作りのベースとなるものである。

## B. 研究方法

2004年7月15日(木)の午後に東京吉祥寺の成蹊大学4号館ホールにて「医薬品の市販後安全性情報の集積とシグナル検出」のテーマで公開シンポジウムを開催した。当日は100名を越える参加者を得て、当該研究テーマに関する講演ならびに質疑応答を行なった。その後、同種のシンポジウムを大阪でも開催して欲しいとの要望が寄せられ、10月22日(金)の午後に大阪駅近くの阪急ターミナルビル17階会議室「さつき」を会場にセミナーを開催した。

これらの参加者の方々を中心にメールを送り、インターネットのWEB上でアンケートを実施した。また、日本計量生物学会のメーリングリストを通じて学会員にアンケートへの解答を依頼した。アンケート項目は下記のようなものである：

1. これまでシンポジウムや研究会に参加したか
2. これまでの安全性情報の集積と活用の問題点
3. これからの安全性情報の集積に関する要望
4. シグナル検出のシステムについて

の要望

## 5. シグナル検出システムで障害とな ると思われる点（克服法も）

2ヶ月ほどのアンケート期間をおいた結果、22名の方々からの回答が寄せられた。アンケート結果の詳細は次節にて述べる。

さらに、フランス共和国から本テーマを集中的に研究してその成果をEUにて実施している研究者 (Dr. Franz Thiessard) を招き、医薬医療機器総合機構における安全性担当者を中心とした皆さんを対象に " Safety Data Mining in Pharmacovigilance: A Practical Point of View in France" をテーマとするセミナーを開催した。さらには、東京理科大学において同種のセミナーを公開で行なった。両セミナーをあわせて数十名の参加者を得た。

上記に加え、DIA Annual Workshop for Biostatistics、BioJapan2004、日本計算機統計学会の特別講演などを通じ、本研究テーマの研究発表をすると共に、この問題の重要性を幅広く周知した。

また、シグナル検出のこれまでの方法論に加え、それらを統合した新しい方法論として、機械学習および統計学の分野で最近盛んに議論されている ada boost についても、その適用可能性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、個人情報あるいはヒト生体資料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮は該当しない。

## C. 研究成果

以下、B の項で述べた (1) アンケート結果および (2) ada boost について、得られた研究成果を順に述べ、次のD項で、データマイニングの特徴を再度検討しつつ考察を述べる。

### (1) アンケート結果の集計と分析

アンケートに回答を寄せられた回答者は22名であり、主として製薬メーカーの安全性情報の担当者であった。以下に寄せられた意見の概要を述べる。なお、寄せられた意見はどれも貴重なものであるため、添付資料としてすべての意見を記載した。

### 2. これまでの安全性情報の集積と活用 の問題点

ここで述べられた主要な点は以下のようである。これまでの安全性情報の集積は、とにかく必要と（当局が）判断するような事象を集積し、報告するだけに終始していた。収集担当者が収集目的を認識していず、収集した情報を分析しようという意欲に欠けていた。また、その種の情報を活用しようにも活用するためのツールもなく、分析に関する知識も不足していた。さらには、医療機関の協力がなかなか得られてはいなかった。

個別症例に関する情報はリッチである反面、計画されて得られたデータでないことからバイアスを相当含んだものとなっていた。医薬品の安全性情報は企業にとってはある意味でネガティ

ブなものであることから、企業が受身的な対応となり、当局も集積された膨大な情報を積極的に活用しようとする意欲に欠けていた

これまで、産官学の連携が弱く、それぞれが問題を認識していたにもかかわらず、有効な手が打てないでいた。

### 3. これからの安全性情報の集積に関する要望

ICHの議論もあり、今後は、各国間での統一性、互換性の確保が重要である。医療機関からの情報提供のシステムを作り、医療機関が簡便に情報を送るようにするのが望ましい。また、各企業の努力にのみ頼るという方策がまずい。情報は多ければよいというものではない。もちろん重篤な有害事象が見逃されてはならないが、さりとて何でもかんでも報告するというのでは、真に重要な情報が膨大なデータの中に埋もれてしまい、結果として見逃されてしまうという危険性をはらんでいる。

また、コーディングルールの統一 (MedDRAの功罪) も必要である。活用可能な形でのデータベースの構築とそこから有用な情報を抽出するシステムの構築が急務である。そして、適切な情報提供、オープンなシステム作りが重要な鍵となる。

### 4. シグナル検出のシステムについての要望

まず、互換性を担保し、誰にでもわかりやすいという点が重要である。分析単調者は統計学の深い知識を持つも

のとばかりは限らないからである。また、各種企業などが使えるようにデータベースの公開も必要である。

自発報告以外にも、使用成績調査、市販後調査、市販直後調査な、疫学調査など多くのデータソースが使えるようにしなくてはならない。

### 5. シグナル検出システムで障害となると思われる点 (克服法も)

第一には、安全性情報の分析のための人材が決定的に不足している点が挙げられる。しかし、人材の育成には多大の労力と時間がかかるため、人材不足を所与としたシステム作りが望まれる。また、有害事象の辞書 (MedDra) の整備も鍵となる。レポーティングバイアスも障害となる。過少報告の問題、同一症例の複数報告など課に沿ってばきりがないほど障害はあり得る。市販後の安全性情報は管理されたデータでないため、その質が問題となる。

以上のような意見が寄せられ、これらが今後のシステム作りの中でどのように生かされ、解決されていくのかが問われる。行政側の対応を企業は注視している。

#### (2) ada boost とその適用可能性。

まず boosting について簡単に述べる。Boosting は主として機械学習 (machine learning) の分野でここ 10 年くらい発展してきた方法論で、computer-intensive な統計の世界でも注目を集めている。それは簡単に言えば、判別の問題にお

いて複数個のそれぞれは弱い判別方式をある種のルールの下に統合し、全体としてさらによい判別パフォーマンスを示す判別方式を作るというものである (Freund and Schapire (1997)、Hastie, et al. (2001) などを参照)。

本研究テーマであるシグナル検出の問題では、シグナルとそうでないものの判別が重要である。これまで提案されたシグナル検出手法には、Proportional Reporting Ratio (PRR)、Reporting Odds Ratio (ROR)、Yule's Q、Poisson、Chi-Square、Sequential Probability Ratio Test (SPRT2)、Information Component (IC)、Empirical Bayes Method (EBM) などがある。これらはそれぞれに特徴を持つものであるが、個々の手法を判別方式とみたとき、必ずしもよいパフォーマンスを示しているとは言い難い。PRR は EU で、BCPNN は WHO で、GPS は米国で主として用いられている手法であり、そのどれかを我が国で採用するという考え方もあるが、1つの特定の手法を選択するより、それらの組合せによりさらによいものが得られるかもしれないというのがここで boosting を考えた動機である。

以下、ada boost の概要を簡単に述べる。Y = {-1, 1} を出力変数とする。説明変数ベクトルを x とし、x に基づく判別関数 (classifier) を G(x) とする。すなわち G(x) は x をインプットすると -1 もしくは 1 を出力する関数である。Y が signal もしくは non-signal を表わす変数であり、x が患者の性、年

齢など種々の属性を表わす変数ベクトルである。N 人の帰結の分かっている患者に対し、

$$e = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I(y_i \neq G(x_i))$$

が誤判別率となる。ここで、I() はカッコ内が真のときに 1 を取る定義関数である。

ここでの仮定は、判別関数が  $G_m(x)$ ,  $m = 1, \dots, M$  と M 個あるがどれも判別力が弱い、すなわち誤判別率が相当高いものであるとする。そこで、これらを統合し、

$$G(x) = \text{sgn} \left( \sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x) \right)$$

なる判別関数を新たに作る。すなわち、各判別関数を係数  $\alpha_1, \dots, \alpha_m$  で重み付けし、いわば多数決によって判別ルールを作ろうというものである。係数  $\alpha_1, \dots, \alpha_m$  はたとえば次のようなアルゴリズムにより決定される。

#### ・ AdaBoost アルゴリズム

1. はじめに  $w_i = 1/N$ ,  $i = 1, \dots, N$  とする。
2.  $m = 1$  から  $M$  に対し次の作業を行なう：
  - (a)  $G_m(x)$  を用いた判別を行なう。
  - (b) 誤判別率

$$e_m = \frac{\sum_{i=1}^N w_i I(y_i \neq G_m(x_i))}{\sum_{i=1}^N w_i}$$

を計算する。

- (c)  $\alpha_m = \log \{(1 - e_m)/e_m\}$  を求める。
- (d)  $w_i$  を  $w_i \exp[\alpha_m \times I(y_i \neq G_m(x_i))]$ ,  $i =$