

データマイニング手法の検討を行うための 支援業務

報告書

平成18年3月

 株式
会社 三菱総合研究所

目次

1. 調査の概要	1
1.1 調査目的.....	1
1.2 調査内容.....	1
1.3 調査方法.....	3
2. データマイニング手法導入後の業務フロー検討	5
2.1 検討概要.....	5
2.2 WHO-UMC.....	5
2.2.1. 安全対策業務.....	5
2.2.2. シグナル検出手法.....	6
2.2.3. トリアージ手法.....	7
2.3 MHRA.....	8
2.3.1. 安全対策業務.....	8
2.3.2. シグナル検出手法.....	9
2.3.3. インパクト分析.....	10
2.4 FDA.....	18
2.4.1. 安全対策業務.....	18
2.4.2. シグナル検出手法.....	19
2.4.3. データマイニングシステム.....	20
2.5 まとめ.....	21
3. 基本的シグナル検出手法の詳細検討	24
3.1 検討内容.....	24
3.1.1. 検討手順.....	24
3.1.2. 実験用データ.....	25
3.1.3. 検討ケース.....	26

3.1.4.	シグナル検出手法.....	27
3.1.5.	シグナル検出基準.....	27
3.2	シグナル検出量の評価.....	28
3.2.1.	新データベースを用いた場合.....	29
3.2.2.	新データベースおよび旧データベースを用いた場合	33
3.2.3.	全ての被疑薬をシグナル検出対象とした場合	39
3.2.4.	未知シグナルの割合	44
3.3	シグナル検出内容の評価.....	46
3.3.1.	詳細検討ケース	46
3.3.2.	シグナル検出指標値の比較	47
3.3.3.	シグナル検出結果の比較.....	49
3.3.4.	シグナル検出日の比較	49
3.3.5.	検出されにくいシグナル.....	53
3.4	まとめ	54
4.	副作用グルーピングの検討.....	56
4.1	SMQ.....	56
4.1.1.	狭域と広域.....	56
4.1.2.	階層性.....	57
4.1.3.	アルゴリズム	57
4.2	実験結果.....	58
4.2.1.	実験条件	58
4.2.2.	実験結果	59
4.3	まとめ	61
5.	次年度以後の課題	63
6.	調査のまとめ	65
	参考文献.....	66

略語一覧

規制機関

略語	正式名称	日本語名
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
WHO	World Health Organization	世界保健機関
UMC	Uppsala Monitoring Center	WHO 医薬品副作用情報収集センター
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

シグナル検出手法

略語	正式名称	日本語名
BCPNN	Bayesian Confidence Propagation Neural Network	—
PRR	Proportional Reporting Ratios	—
GPS	Gamma-Poisson Shrinker	—
MGPS	Multi-item Gamma Poisson Shrinker	—
ROR	Reporting Odds Ratio	—
SPRT	Sequential Probability Ratio Tests	—

MedDRA用語

略語	正式名称	日本語名
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
SOC	System Organ Class	器官別大分類
HLGT	HighLevel Group Terms	高位グループ用語
HLT	High Level Terms	高位語
PT	Preferred Terms	基本語
LLT	Lowest Level Terms	下層語
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式

1. 調査の概要

1.1 調査目的

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)の中期計画(平成 16 年度～平成 20 年度)では、安全対策業務に資するデータマイニング手法を導入すると定められている。この中期計画を実現するため、平成 16 年度に中期計画期間内に導入するデータマイニング手法の概要と中期計画期間内の実施スケジュールの策定を行った。中期計画期間中のスケジュールを図 1-1 に示す。

平成 17 年度は実施スケジュールに沿って、平成 18 年度末までに業務に導入するデータマイニング手法を確定するために、主にデータマイニング手法導入後の業務フローの検討、および基本的シグナル検出手法の詳細検討を行った。

1.2 調査内容

本年度の作業内容の概要は以下のとおりである。ただし、一部に主に平成 18 年度に実施するものを含む。

1. データマイニング手法を用いた医薬品における安全対策業務プロセスの検討作業

導入するデータマイニング手法が医薬品の安全対策における分析業務（安全分析業務）を適切に支援するものとするため、データマイニング手法導入後の安全分析業務のあり方及び業務フローと密接な関係にあるシステムのインタフェースについて詳細な検討を行う。

(1) 業務分析とデータマイニング手法導入後の業務フローの検討

データマイニング手法導入後の業務を最適化するため、現在の業務を詳細に分析し、手法導入後の業務フローについて検討する。

(2) 手法導入後の業務フローの検討

データマイニング手法の検討と並行して、データマイニング手法導入後の安全分析業務の流れ(業務フロー)及び当該作業に必要な人員体制について、検討を行う。

(3) 諸外国規制当局システムのインタフェース調査

データマイニングシステムのインタフェース検討の基本情報として、諸外国規制当局におけるシステムのインタフェースについて調査を行う。

2. 業務へ導入するデータマイニング手法確定作業

(1) データの持つ特徴を把握するための検討

データマイニング手法の分析対象となる PMDA 保有データを分析することにより、医薬品安全対策業務に最適化されたデータマイニング手法を検討するための基本情報を取得し、

評価を行う。

(ア) 実験用データ整備

PMDA 保有データの特性分析及びデータマイニング手法（シグナル検出手法）の評価実験に用いる実験用データについて PMDA 保有データをもとに整備する。具体的には、医薬品と副作用の組合せの数、医薬品の市販時期、対応実施時期、データマイニング手法の評価用としてシグナル検出時期などのデータ整備を行なう。

(イ) データ特性分析

医薬品・副作用ごとの報告数、報告数の時系列的な変化、関連副作用間の副作用報告数の相関関係など、PMDA 保有データの持つ特性を分析、評価する。

(ウ) 背景知識利用検討

副作用報告時の報告者の副作用症状の選択傾向、市販直後、対応後等の報告数の推移などデータマイニング手法の医薬品安全対策業務に対する最適化に資する背景知識の利用について検討を行う。

(エ) データ前処理検討

(ウ) の背景知識に関連して、副作用症状の選択の誤り等についてデータ前処理段階で修正すべき内容と修正方法について検討を行う。

(2) 基本的シグナル検出手法の詳細検討

PMDA 保有データ適用時の基本的シグナル検出手法の評価を実施すると同時に、PMDA 保有データに適した検出基準、集計単位、データ利用期間等の手法の諸条件について検討を行う。

(ア) 基本的シグナル検出手法プログラム開発

基本的シグナル検出手法の詳細検討に必要な機能をもつプログラムを開発する。

(イ) 検出基準検討

各基本的シグナル検出手法について、いくつかの異なる検出基準で PMDA 保有データに対してシグナル検出を実行し、シグナル検出結果の評価に基づき PMDA 保有データに適した検出基準を検討する。

(ウ) 集計単位検討

医薬品の薬効群、MedDRA¹⁾の用語階層レベルなど副作用報告数の集計単位について、いくつかの異なる単位でPMDA保有データに対してシグナル検出を実行し、シグナル検出結果の評価に基づきPMDA保有データに適した集計単位を検討する。

(エ) データ利用期間の検討

シグナル検出の実行時点から遡って副作用報告データを利用する期間について、PMDA 保有データに適した期間を検討する。

(オ) 基本的シグナル検出手法のまとめ

基本的シグナル検出手法、検出基準、集計単位、データ利用期間についての検討結果に基づき、PMDA 保有のデータに適した基本的シグナル検出手法についてまとめる。

1.3 調査方法

本調査検討の遂行にあたっては、以下の委員からなる「データマイニングに関する検討委員会」を設置し、調査結果の報告内容、およびシグナル検出実験の結果について検討を頂いた。

【データマイニングに関する検討委員会】

座 長：藤田 利治	国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室 室長 (現、統計数理研究所 データ科学研究系 教授)
委 員：岩崎 学	成蹊大学 工学部 経営・情報工学科 教授
岡田 孝	関西学院大学 理工学部 教授
岡田 美保子	川崎医療福祉大学 医療情報学科 教授
酒井 弘憲	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 副部会長
櫻井 靖郎	財団法人 日本公定書協会 JMO 事業部 事業部長
野口 茂	日本製薬団体連合会 安全性委員会 委員
望月 眞弓	北里大学 薬学部 臨床薬学研究センター 医薬品情報部門 教授
鷺尾 隆	大阪大学 産業科学研究所 助教授

¹⁾ MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities 医薬品規制用語集) とは、日・米・欧三極医薬品ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) の協力の元に関発された国際医学用語集。階層性を有しており、PT や LLT は MedDRA における階層を表す。

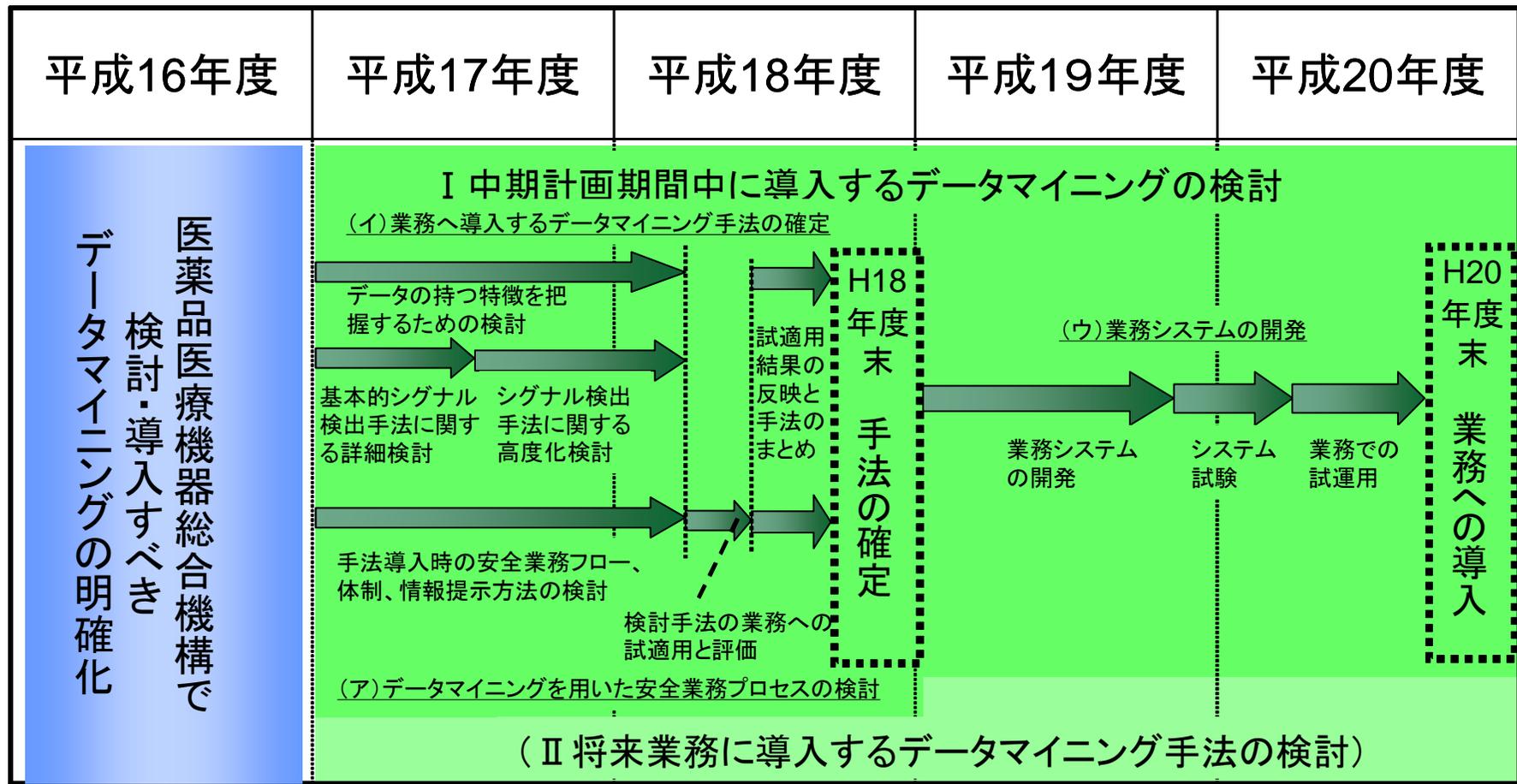


図 1-1 中期計画期間中のスケジュール

2. データマイニング手法導入後の業務フロー検討

2.1 検討概要

PMDA にデータマイニング手法を導入した後の業務フローについて検討する際の参考情報を得るため、安全対策業務にデータマイニング手法を導入している諸外国の規制当局にヒアリングを行った。ヒアリングを行ったのは、次の3つの機関である。

- ① WHO Uppsala Monitoring Center (以下、WHO-UMC)
- ② MHRA (英国)
- ③ FDA (米国)

各機関での安全対策業務フローの概要と業務におけるデータマイニング手法の活用状況について以下にまとめる。

2.2 WHO-UMC

2.2.1. 安全対策業務

WHO-UMC では、世界約 74 カ国から提供される副作用報告に基づいて安全対策業務を行っている。シグナル検出は、1968 年度以後のデータを用いている。報告数は、年間のべ約 20 万件、累積約 350 万件である。

WHO-UMCにおける安全業務プロセスを 図 2-1 に示す。まず、Vigibaseに収められた約 350 万件的報告から、各医薬品と副作用の組ごとのラインリスト情報が生成され、Total Combinations データベースに格納されている。この累積報告から生成されるラインリストは、約 70 万件となる。

このラインリスト情報に基づき、後で詳述するシグナル検出が行われる。シグナル検出手法には BCPNN 手法が用いられており、検出されるシグナル検出数は最近の検出実行時では約 5 万件である。この検出されたシグナルは、Combinations データベースに格納されており、各国の規制当局に対して提供されている。

また、シグナル検出では、後述するトリアージ (Triage) とよばれるフィルタリング手法を用いている [5]。トリアージ手法により抽出されたシグナルは、内部アセスメント (Internal Assessment) というプロセスに進み、内部の専門家による分析が行われる。さらに、内部アセスメントの結果、より詳細な検討が必要であると結論づけられたシグナルは、外部アセスメント (External Assessment) とよばれるプロセスに進み、外部専門家の意見を踏まえて最終的な結論(Conclusion)を得る。

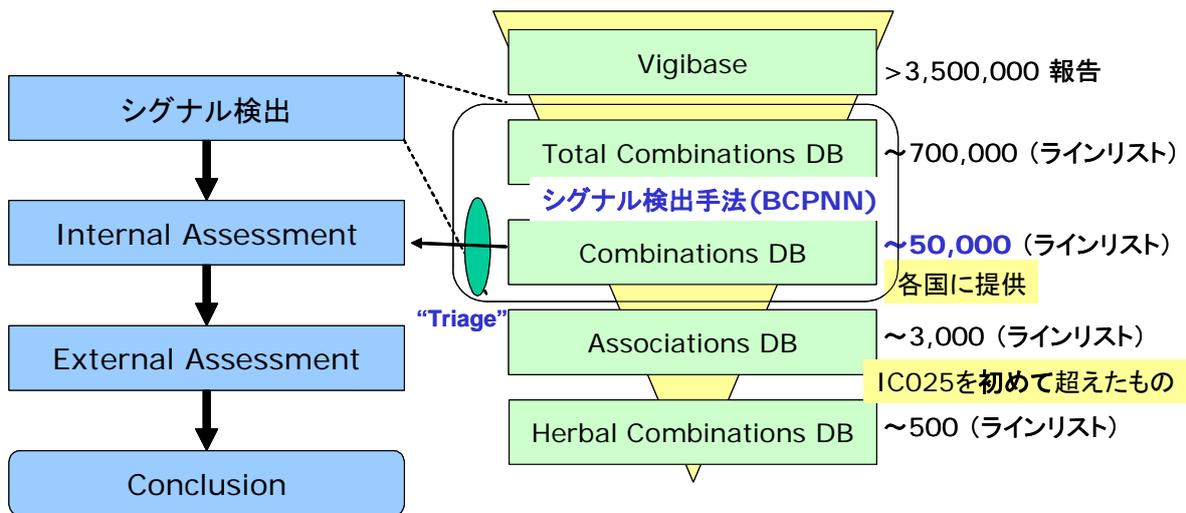


図 2-1 WHO-UMC における安全業務プロセス

2.2.2. シグナル検出手法

WHO-UMCでは、独自に開発を行ったBCPNNとよばれる手法を用いたシグナル検出が行われている。BCPNNは、IC²⁾とよばれるシグナル検出指標を計算する。シグナル検出手法、検出基準、使用しているデータ、シグナル検出の実施間隔等について表 2-1 にまとめる。

表 2-1 シグナル検出の概要(WHO-UMC)

項目	内容
シグナル検出手法	BCPNN
検出基準	IC025 (IC の 95%信頼区間下限値) >0
シグナル検出単位	販売名・MedDRA(PT)
使用しているデータ	1968 年以後の全データ
報告数	350 万件
実施間隔	四半期 (3 ヶ月) に一度

シグナル検出にはデータベースに格納されている 1968 年以後の全データを用いており、実施間隔は 3 ヶ月に 1 度であり、実施間隔が他の規制当局に比べて長い。これは、各国が

²⁾ Information Component、 $IC_{ij} = \log_2(P_{ij} / P_{i+} P_{+j})$ で定義される。詳細は H16 年度報告書「データマイニング手法の検討を行うための支援業務」P.32 参照。

ら WHO-UMC ヘデータが提供される期間がまちまちであり、日々報告が収集されている諸外国の規制当局と比べるとデータの更新間隔が長いためである。

2.2.3. トリアージ手法

WHO-UMC では、シグナル検出手法により検出されたシグナルの全てについて詳細分析（内部アセスメント）を行ってはいない。トリアージという手法を用いて検出されたシグナルのフィルタリングを行い、残ったシグナルを中心に詳細分析を行っている。

トリアージとはシグナル検出手法のような数理的な手法ではなく、表 2-2 に示すようなフィルタリングの基準（ルール）の集合である。

表 2-2 トリアージ手法を構成するフィルタとフィルタリング基準

フィルタ		フィルタリング基準	
ICに基づくフィルタ	フィルタ 1	<ul style="list-style-type: none"> • 新薬（最近 2 カ年） • 重篤な副作用 • 2~30 報告 • 死亡例が 2 件以上 	<ul style="list-style-type: none"> • IC025>0 • 複数国からの報告
	フィルタ 2	IC が最近 2 回の評価で増加中	
特定副作用に基づくフィルタ	フィルタ 3	Rhabdomyolysis	<ul style="list-style-type: none"> • (IC を考慮しない) • 報告数が 2 件以上
	フィルタ 4	Stevens Johnson syndrome	
	フィルタ 5	Agranulocytosis	

フィルタには大きく分けて、①IC に基づくフィルタと、②特定副作用に基づくフィルタの 2 種類がある。IC に基づくフィルタとは、基本的にシグナル検出手法である BCPNN が算出する指標値 IC に基づいてフィルタリングを行う基準であり、特定副作用に基づくフィルタとは、シグナル検出手法とその指標値には関係せず、副作用の内容のみに注目してフィルタリングを行う基準である。

IC に基づくフィルタは、2つのフィルタからなる。IC に基づくフィルタに共通するフィルタリング基準として、IC025 が 0 以上であり、複数国から報告があるもの、というものがある。前者は、シグナル検出手法により検出されるシグナルという意味であり、後者は複数国から報告されているため WHO として対応が必要であるという意味が含まれている。

フィルタ 1 は、新薬について重点的に注目するためのフィルタであり、IC に基づくフィルタに共通な基準に加えて、次のような基準がある。

- 新薬（最近 2 ヶ年）
- 重篤な副作用
- 報告数が 2～30 報告
- 死亡例が 2 件以上

これらの基準は、WHO として新薬のうち詳細分析が必要なものを条件として表現したものであると見ることができる。

一方、フィルタ 2 は、BCPNN の算出する指標である IC が 2 回連続して増加しているという条件である。これは、シグナル検出手法として要注意であることを示唆しているシグナルを抽出するためのフィルタである。

特定副作用に基づくフィルタは 3 種類あり、それぞれが次にあげる注目すべき副作用に対応している。

- Rhabdomyolysis
- Stevens Johnson Syndrome
- Agranulocytosis

特定副作用に基づくフィルタの特徴は、シグナル検出手法の結果に依存しないという点である。すなわち、シグナル検出手法が、報告数が相対的に多くないとして検出しない場合でも、このフィルタにより当該シグナルは内部アセスメントのプロセスに進む。これは、安全対策業務において注目すべきシグナルの多くはシグナル検出手法によりカバーできるものの、より確実にシグナルを抽出するために設定された基準である。

なお、特定副作用に基づくフィルタに報告数が 2 件以上という条件があるのは、誤った報告の影響を回避するためとのことである。

以上のように、トリアージというフィルタ基準は、WHO-UMC として詳細分析を行うべきであると考えているシグナルの範囲を表現したものになっている。

2.3 MHRA

2.3.1. 安全対策業務

MHRA では、独自に開発したシグナル検出手法である PRR を導入し、これを用いて安全対策業務を行っている。MHRA で使用しているデータは、1964 年以後の全データである。最近の年間報告数は 1 万 7 千～8 千件程度であり、PMDA に収集される報告数に近い。

MHRA における安全対策業務の流れを 図 2-2 に示す。シグナル検出手法等により検出さ

れたシグナルについて、インパクト分析 (Impact Analysis) とよばれる手法で評価を行い、詳細な分析が必要であると結論付けられたシグナルのみを、症例検討(Case Review)などの後のプロセスに進めるという流れになっている。

この後、シグナル検出手法とシグナル評価手法であるインパクト分析について詳述する。

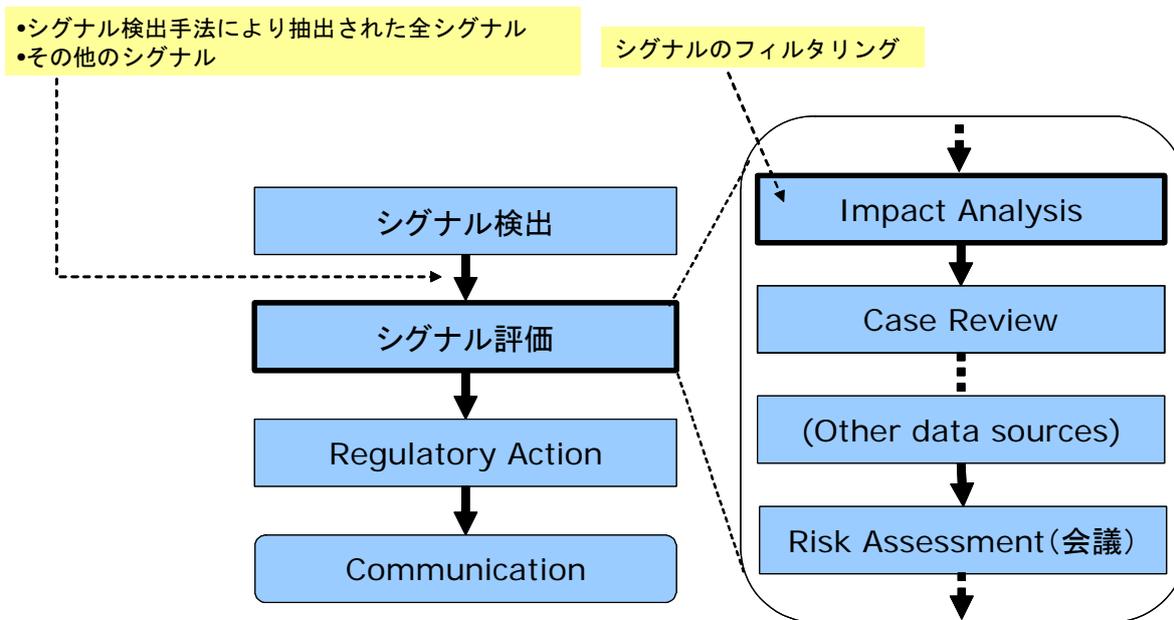


図 2-2 MHRA における安全対策業務プロセス

2.3.2. シグナル検出手法

MHRAでは、PRRという独自のシグナル検出手法が算出する指標を中心に、カイ二乗統計量、報告数を組み合わせてシグナル検出を行っている (表 2-3)。

表 2-3 シグナル検出手法の概要(MHRA)

項目	内容
シグナル検出手法	PRR
検出基準	PRR ≥ 2 、報告数 ≥ 3 、 $\chi^2 \geq 4$
シグナル検出単位	販売名・MedDRA(PT)
使用しているデータ	1964年以後の全データ
報告数	(年間) 1万7千~8千件
実施間隔	1週間に一度

シグナル検出には、WHO-UMC と同様に 1960 年代以後の全てのデータを用いている。また、シグナル検出の実施間隔は 1 週間に 1 度であり、これは安全対策業務のサイクルと一致しているとのことである。

また MHRA では、シグナル検出手法により検出されたシグナル以外にも、検討が必要なシグナルについては別途抽出し、評価を行う。

シグナル検出手法で検出されたシグナル以外についても評価を行う点は、WHO-UMC の トリアージ手法の特定副作用に関するフィルタが、シグナル検出手法による結果に依存しないのと一致している。MHRA がシグナル検出手法により検出されたもの以外にもシグナルを評価するのは、対応をとるべき対象をより確実に抽出するためには、シグナル検出手法に依存しない抽出を並存させたほうがよいという考え方に基づいていると考えられる。

2.3.3. インパクト分析

(1) インパクト分析の手順

シグナル検出手法により検出された全てのシグナルと 表 2-4 別途抽出されたシグナルについてインパクト分析[1][2]とよばれる評価を行い、対応が必要であると評価されたものは次の詳細分析のプロセスへと進む。

インパクト分析とは、標準化された評価方法によりシグナル対応の優先順序付けを行う手法である。インパクト分析の手順を以下に示す。

表 2-4 インパクト分析の手順

<p>【Step1: 評点付け】 6つのファクタについて評点付け</p> <p>【Step2: スコア値計算】 Step1 の評点に基づき、“Evidence Score (Evidence スコア)”、“Public Health Score (Public Health スコア)” の 2つのスコア値を計算</p> <p>【Step3:カテゴリ評価】 Step2 の指標値に基づき、各シグナルの対応のプライオリティをカテゴリ評価</p>
--

(2) Step1 : 評点付け

インパクト分析を実施するにあたって、まず評価に関連する 6 つのファクタについて評点付けを行う。ファクタと評点について、表 2-5 にまとめる。とりあげられているファクタは、それぞれインパクト分析が導入される以前から、担当者がシグナルを評価する際に用いていた観点である。

表 2-5 インパクト分析で評価を行うファクタと評点

ファクタ	評点
(a) PRR 値	20、40、60 (デフォルト)、80、100
(b) エビデンスの強さ	0.2、0.4、0.6 (デフォルト)、0.8、1.0
(c) Plausibility	0.25 (デフォルト)、0.5、0.75、1.0
(d) 年間報告数	20、40 (デフォルト)、60、80、100
(e) Health Consequence	0.2~1.0 (0.1 刻み)、0.5 (デフォルト)
(f) 報告率	0.25、0.5 (デフォルト)、0.75、1.0

各ファクタについて評価を行うための情報が与えられない場合には、デフォルト値を評点とする。

次に、6つのファクタの評点付けの方法について説明する。

(a) PRR 値

PRR値については、その値に基づき客観的に評点付けが行われる。PRR値と評点の対応について表 2-6 に示す。

表 2-6 PRR 値と評点

PRR or lower 95% CI	評点
>20	100
20 \geq and >15	80
15 \geq and >10	60
10 \geq and >5	40
5 \geq	20

(b) エビデンスの強さ

エビデンスの強さについては、次の3つの観点から評価を行い、「強い」から「弱い」までの5段階で評価を行う。

- 時間的相関
処方開始、処方停止、処方再開という処方（量）に関わる事象と時間的な相関が見られるか。処方停止していた医薬品について、処方を再開したら複数の報告があったような場合には、時間的相関があると判定することができる。

- 他の説明
基礎疾患、他の疾患との関係、他の投薬との関係など、当該医薬品における副作用の発生について他の説明ができること。
- 他情報の利用
報告以外の情報源が当該シグナルを支持すること。

エビデンスの強さの各評価に対する評点は、表 2-7 のようになる。

表 2-7 エビデンスの強さと評点

エビデンスの強さ	評点
強い	1
かなり強い	0.8
平均的	0.6
かなり弱い	0.4
弱い	0.2

(c) Plausibility

当該シグナルの Plausibility (妥当性) の評価については、次の 3 つの判定基準を用いる。

■Plausibility の判定基準

- 類似医薬品における既知の副作用であるか
- 作用機序が説明できるか
- 他に支持するデータがあるか

この 3 つの判定基準の該当数によって、表 2-8 のように評点が決定される。

表 2-8 Plausibility に関する判定基準の該当項目数と評点

該当項目数	評点
3	1
2	0.75
1	0.5
0	0.25

(d) 年間報告数

年間報告数と評点の関係を表 2-9 に示す。

表 2-9 年間報告数と評点

年間報告数	評点
>10	100
10 \geq and >6	80
6 \geq and >3	60
3 \geq and >1	40
1 \geq	20

報告数は処方量の影響を受けるため、子供にのみ処方される医薬品など限定された患者にのみ処方される医薬品については、同じ報告数であっても 20 点加点するという処理が行われる。

(e) Health Consequence

Health Consequence というファクタについては、次の 2 つの観点から独立して評価される。

- 死亡例の割合
全報告に占める致死例の割合。死亡例の割合が高いほど、対応が必要であると判断されるため、高い評点が付与される。
- 副作用による障害・後遺症
副作用による障害・後遺症であり、それが重度であるほど対応が必要であるために高い評点が与えられる。

死亡例の割合と評点の関係、副作用による障害・後遺症と評点の関係をそれぞれ表 2-10、表 2-11 に示す。死亡例の割合については、客観的な評価が可能である。一方、副作用による障害・後遺症については、同じシグナルに対して異なる重度の障害・後遺症が発生する可能性があり、かつ評価内容も定性的で主観的な評価となる。なるべく評価を統一するために次のような基準で評価を行っている。

- ① 同じ医薬品・副作用に対して発生した副作用については、そのうち最も重度な障害・後遺症に基づき評価を行う。

- ② ある医薬品・副作用について、その重度を評価した場合には、記録しておき、以後同じ医薬品・副作用については同じ評価とする。

表 2-10 死亡例の割合と評点

死亡例の割合	評点
>20%	0.5
20% \geq and >10%	0.4
10% \geq and >5%	0.3
5% \geq and >1%	0.2
1% \geq	0.1

表 2-11 副作用による障害・後遺症と評点

障害・後遺症	評点
恒久的な大きな障害	0.5
一時的な大きな後遺症	0.4
恒久的な軽微な障害	0.3
一時的な軽微な後遺症	0.2
生活に支障あり	0.1

Health Consequence の評価は、死亡例の割合に基づく評点と副作用による障害・後遺症に基づく評点の和となる。よって、評点は 0.2 点から 1.0 点の間となる。

(f) 報告率

前年度の医薬品の使用量（処方量）に対する割合を報告率として定義し、報告率に基づいた評価を行っている。報告率が高いほど、詳細分析が必要なものとして高い評点が与えられる。報告率と評点の関係を表 2-12 に示す。

表 2-12 報告率と評点

報告率	評点
1000 件に 1 件より多い	1
1000 件に 1 件以下で 1 万件に 1 件より多い	0.75
1 万件に 1 件以下で 10 万件に 1 件より多い	0.5
10 万件に 1 件未満	0.25

以上の(a)~(f)の 6 つのファクタに基づき得られた評点に基づき、次に説明する 2 つのスコア値が算出される。

(3) Step2 : スコア値の計算

(a)~(f)の 6 つのファクタの評点にもとづき、Evidence スコアと Public Health スコアの 2 つのスコアの値を計算する。

Evidence スコアとは、当該シグナル（医薬品と副作用の組合せ）のシグナルとしてのもっともらしさを示したスコアであり、6 つのファクタの中では、(a)PRR 値、(b)エビデンスの強さ、(c) Plausibility の 3 つが関連する。一方、Public Health スコアとは、当該シグナルの影響の大きさを示したスコアである。6 つのファクタの中では、(d)年間報告数、(e)Health Consequence、(f) 報告率が関連する。年間報告数、報告率は影響の量的な面を評価しているのに対して、Health Consequence は影響の質的な面を評価している。

各スコア値の計算は、関連するファクタの評点をかけあわせることにより算出される。計算式を表 2-13 に示す。

表 2-13 Evidence スコアと Public Health スコアの計算式

<p>【Evidence スコア】 Evidence スコア=$a \times b \times c$ (a) PRR 値 (b) エビデンスの強さ (c) Plausibility</p> <p>【Public Health スコア】 Public Health スコア=$d \times e \times f$ (d) 年間報告数 (e) Health Consequence (f) 報告率</p>
--

各スコアの最大値は 100 であり、最小値は 1 である。先にも述べたように、各スコアはファクタの評点を単純にかけあわせたものとなっている。

(4) Step3 : カテゴリ評価

Step2 のスコア値の計算までに、シグナル評価の対象となった各シグナルについて Evidence スコアと Public Health スコアの 2 種類のスコアが計算される。各シグナルについて、Evidence スコアと Public Health スコアを 2 軸とする平面状にプロットすると 図 2-3 のような 4 つの平面のいずれかに入る。各軸は対数軸となっており、両スコアの値が 10 のところで 4 つの平面に分割している。分割された平面がシグナル評価のカテゴリに対応する。各カテゴリにプロットされたシグナルの評価は次のようになる。

- カテゴリ A : Evidence スコア高、Public Health スコア高
シグナルのもっともらしさが十分に高く、副作用の影響も大きいため優先度高く詳細分析を行い、対応について検討する。
- カテゴリ B : Evidence スコア低、Public Health スコア高
副作用の影響は大きいですが、シグナルとしてのもっともらしさがカテゴリ A のものよりも小さい。よって、シグナルに関する詳細分析等の優先順序はカテゴリ A に次ぐものとし、シグナルのもっともらしさをより詳細に評価するために情報収集を継続する。

- カテゴリ C : Evidence スコア高、Public Health スコア低
 シグナルのもっともらしさは高いが、カテゴリ A、Bのものに比べると副作用の影響は相対的に小さい。そこで、優先順序はカテゴリ A、Bに次ぐものとして位置づけ、監視を継続する。
- カテゴリ D : Evidence スコア低、Public Health スコア低
 シグナルのもっともらしさも低く、副作用の影響も相対的に小さい。シグナルへの対応の優先順序付けとしては最低ランクとし、当面の対応は見送る。

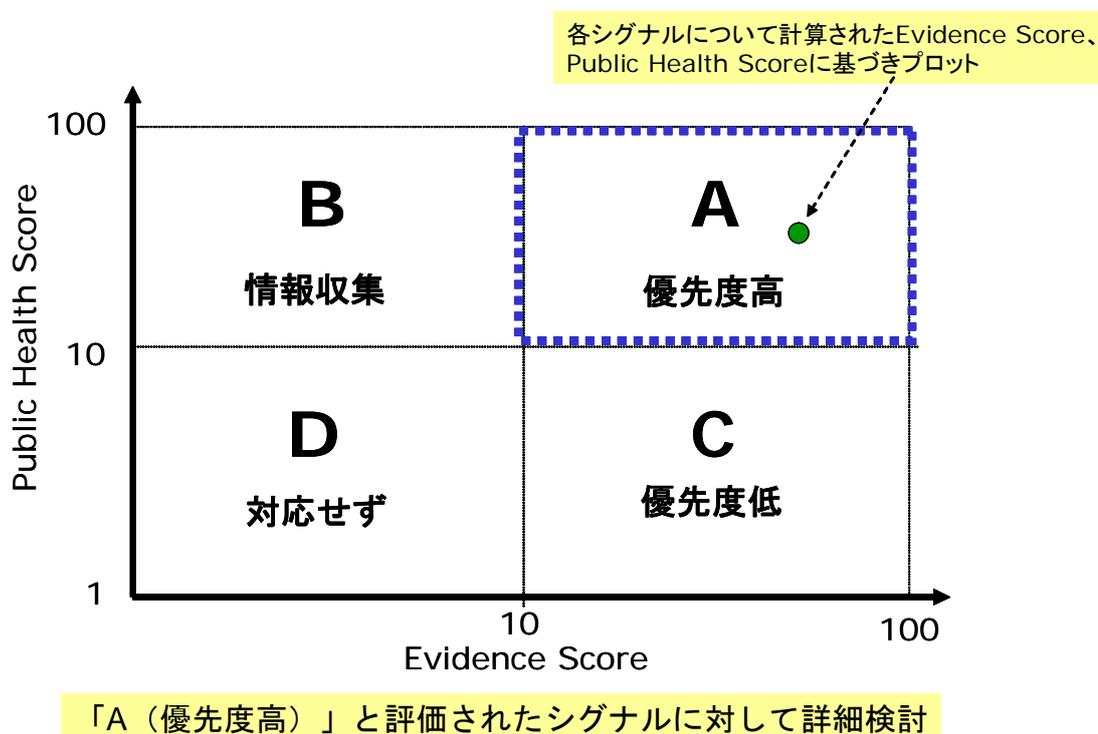


図 2-3 スコア値によるカテゴリ分類

このように、インパクト分析の結果、カテゴリ A に分類されたシグナルについては詳細分析に進めることになる。インパクト分析によるカテゴリ分類の精度の検証として、過去に担当者が行ったカテゴリ分類とインパクト分析に基づいてカテゴリ分類を行った結果を比較した結果、概ね一致し、インパクト分析の方が保守的な分類を行ったと報告されている。

インパクト分析は、シグナル検出手法やその他の基準により検出されたシグナルについて、対応の優先順序を客観的な基準に基づき優先順序をつけ、担当者の限られた人的資源を有効に活用するための方法である。

(5) 結果の利用

インパクト分析は当該シグナルを担当した分析者が実施する。そして、その後のリスクアセスメント (Risk Assessment) 会議での当該シグナルに関する対応の議論でも、このインパクト分析の結果に基づいて議論が行われる。インパクト分析は、主観を極力排する評価方法となっはいるが、主観的な評価に依存する部分も残っている。そこで、インパクト分析のツールでは、各ファクタの評価が 1 段階変更された場合の評価結果の変化 (感度分析) も担当分析者の評価結果に合わせて表示されるようになっている。リスクアセスメント会議では、感度分析の結果も合わせて確認することにより、信頼性の高いシグナル評価が行われる仕組みとなっている。

(6) インパクト分析の有用性

インパクト分析は、客観的に優先順序を立てるためのシグナル評価手法として有効であるが、他にも次のような有用性が指摘されている。

- 専門家による科学的な議論や意思決定を支援する構造化された枠組み
従来、分析者ら専門家の暗黙値であったものを数値化し、科学的な議論や意思決定を支援する枠組みとして機能する。
- 分析者間の知識や経験の違いによる分析結果の相違を最小化する
インパクト分析の評価体系には高度な経験や知識を持つ分析者の知見が埋め込まれており、客観的な評価が可能である。インパクト分析を利用することにより、分析者間の知識や経験の違いに大きな影響をうけず、シグナル評価が可能となる。
- リスクアセスメント会議における専門家間の議論のための共通の基盤を与える
インパクト分析の評価値やスコア値、カテゴリ分類を具体的に示すことにより、専門家間の議論の共通の基盤となる。
- 新任分析者のトレーニングにも有効である
インパクト分析を行うことにより、インパクト分析の評価体系に埋め込まれたシグナル評価のポイントを身につけることができる。

2.4 FDA

2.4.1. 安全対策業務

FDA では、独自のシグナル検出手法である GPS(MGPS)を用いながら安全対策業務を行っている。ヒアリング時に業務フローについて質問したところ、現在のところは分析者 (Reviewer)ごとに異なる分析フローで行っており、現在、シグナル検出システムの利用を踏まえた標準フローの検討を行っているとの回答であった。

FDAでは、リンカーンテクノロジー社のWebVDMEとシグナル検出システムを利用して、FDAにおけるデータマイニング手法導入の経過を表 2-14 に示す。

表 2-14 FDA におけるデータマイニング手法導入の経過

1997 年 : Szarfman 氏と DuMouchel 氏がシグナル検出手法(GPS)の研究を開始
1998 年 : Szarfman 氏が手法の Validation 実施
1999 年 : GPS 手法開発
2000 年 : MGPS 手法開発
2001 年 : WebVDME ver. 2.0 開発
2005 年 : WebVDME ver. 5.0 開発

当初、元小児科医である Szarfman 博士と数理統計分野の専門家であった DuMouchel 博士がそれぞれ専門知識を持ち寄り、シグナル検出手法の検討を開始したのがきっかけである。WebVDME の開発にあたっては、数理統計分野や情報システムの専門家だけでなく医師が参加し、その視点が反映されているため、分析を支援するインタフェース等にその特長が表れている。

2.4.2. シグナル検出手法

FDAでは、シグナル検出手法としてGPSとその発展版であり相互作用の検討や、層別した分析等が行えるよう拡張されたMGPSを利用している（表 2-15）。FDAでは副作用データをAERSデータとして公開しているが、内部的にシグナル検出に用いるのはデータのクリーニングを行った後のものである。これは、シグナル検出を中心とした副作用報告のデータマイニングでは、データの質が大きく影響するため、重複データの除去や誤ったコーディングの訂正などのデータクリーニングは欠かせないプロセスであると認識されているためである。なお、データクリーニングについては外部業者に委託して実施している。

データは、WHO-UMC や MHRA と同じく 1960 年代からの全ての報告データ、約 250 万件を利用している。また、PT のみでなく HLT でもシグナル検出を行っているところに特徴がある。

表 2-15 シグナル検出手法の概要

項目	内容
シグナル検出手法	GPS、MGPS
検出基準	EB05 ³⁾ ≥ 2
シグナル検出単位	医薬品：一般名、販売名 副作用：MedDRA(PT、HLT)
使用しているデータ	1960年代以後の全データ
報告数	約 250 万件

2.4.3. データマイニングシステム

FDA では、リンカーンテクノロジー社の WebVDME を安全対策業務用のデータマイニングシステム（シグナル検出システム）として活用している。WebVDME は、Web ベースのシステムであり分析者の直感に沿った表示インタフェースを備えているところに最大の特徴がある。主な表示インタフェースの特徴を以下にまとめる。

(1) セクターマップ

セクターマップとは、平面上を多数の区画（セクター）に分割した表示形式であり、区画の色等により当該区画が表す内容の状態等を表現する。WebVDME では、医薬品ごとにセクターマップが表示される。

各区画は副作用を表しており、最小の解像度の区画は MedDRA の PT を、最大の解像度の区画は MedDRA の SOC を表しており、同じ SOC に属する PT は近接した区画に配置される。各区画はシグナルの強さ（指標値）の大きさにより塗り分けられ、シグナルが強いものほど鮮やかな赤色で、逆に弱いものほど黒色で表示される。ある医薬品の全ての副作用のシグナルの強さがセクターマップ上に図示されていることになる。これは、各医薬品に関する一種のプロファイルを表示していることになる。もし、複数の医薬品間でセクターマップが類似している場合には、同じようなプロファイルを持つ、すなわち副作用報告からは類似した副作用の特徴を持っていると判断されるということになる。一方、類似した特徴を持つと認識されている医薬品間でセクターマップが異なる場合には、何らかの原因があると考えられる。認識されていなかった特徴の発見は、分析を行うきっかけとなる。このように、セクターマップは、医薬品の副作用の特徴に関する分析者の直感的な把握を支援し、分析のきっかけを与えるという特徴を持つ。

また、当該副作用の区画をクリックすると、より詳細な副作用レベルのセクターマップ

³⁾ λ の事後分布関数の 5%点。詳細は H16 年度報告書「データマイニング手法の検討を行うための支援業務」P.34 参照。

が表示され、さらに詳細な報告内容を知るために具体的な報告を表示することも可能である。このように、分析者の主な分析フローや業務フローを支援しているという点もセクターマップの特徴である。

(2) シグナル検出結果の一覧画面

シグナル検出結果は、ブラウザ上にラインリストに類似した表形式で表示することができる。分析者は、特定の医薬品に関するシグナル検出結果や特定の副作用に関するシグナル検出結果など、分析の目的に沿って表示内容を切り替えることができる。また、シグナルについて、報告数、シグナルの指標値などのシグナルを評価するのに必要な情報を複数表示することができ、表示する内容は利用者がカスタマイズすることができる。また、各データに基づいたソートを画面上で行うことができる。

このように **WebVDME** は、シグナル検出結果について、利用者の検討したい内容に応じて自在に表示を変更することができるという特徴を持つ。

(3) シグナル時系列表示

ある医薬品に関して報告されている副作用のシグナルの強さの時系列的な変化をグラフ表示することができる。シグナルの強さの時系列的な変化を確認することにより、過去にとった対応や副作用に関する報道の影響について確認することができる。

このように **WebVDME** の特徴は、シグナル検出手法そのものというよりは、分析者の業務フローや分析における思考の流れをサポートしている点にある。

2.5 まとめ

データマイニング導入後の業務フローの検討に資する情報を得るために、既にデータマイニング手法を導入している海外の 3 つの規制当局に対してヒアリングを行った。ヒアリングの結果、得られた知見を以下にまとめる。

(1) 抽出すべきシグナル内容の明確化

今回ヒアリングを行った各機関ともに、シグナル検出手法とその結果のみに基づき詳細分析等のその後の対応を決定しているわけではない。抽出すべき、あるいは詳細分析を行うべきシグナルの内容を明確にした上で、主にシグナル検出手法に依存して抽出を行う部分とその他の基準によりシグナルを抽出する部分を明確にし、抽出すべきシグナルを早期に、かつ確実に抽出するための方法を確立している。

例えば、**WHO-UMC** では、確実に抽出したいシグナルについては、トリアージ手法の中でシグナル検出手法に依存しないフィルタを設定することにより、抽出されるようにしている。また、**MHRA** ではインパクト分析を行うシグナルとして、シグナル検出手法により

検出されるシグナルの他に、死亡報告があるものなど、やはりシグナル検出手法に依存しない基準を設定し、当該内容に関連するシグナルを確実に抽出できるようにしている。

このように、抽出すべきシグナルの内容を明確にした上で、シグナル検出手法では抽出できない、あるいは抽出が遅れる可能性のあるシグナルについては別途基準を設けて、シグナル検出手法と併用することにより、目的とするシグナルを確実に抽出する必要がある。

(2) フィルタリング手法の確立と導入

シグナル検出手法により、早期に漏れなくシグナルを検出する方向でシグナル検出基準の設定を行うと、一般的に非常に多くのシグナルが検出される。分析のための人的なリソースが十分に準備されている場合にも、このシグナルに対して優先順序（プライオリティ）を付け、特にプライオリティの高いものについては重点的にリソースを配し、詳細な分析や検討を行う等の対応は不可欠である。

WHO-UMC や MHRA では、それぞれトリアージ、インパクト分析とよばれるフィルタリング手法を確立、導入し、特にリソースを優先的に配分して、早期に詳細な分析を行うべきシグナルのフィルタリング、あるいはシグナル間の優先順序づけを行っている。シグナル検出手法の検討と並行してフィルタリング手法についても検討を進め、導入することが望まれる。

フィルタリング手法を確立することは、シグナル評価に関して分析者が持つ知識の明示化と体系化を行うことと同義である。フィルタリング手法を確立することにより、安全対策業務におけるシグナル評価の標準化が可能になり、評価内容や過程の透明化にもつながる。

また、分析者間の評価の差異が最小化され、組織全体としての安全対策業務の質の向上に資する。

(3) 分析業務に適合したインタフェース・システム構築の必要性

FDA が採用している WebVDBE は、分析担当者の意見や分析フローが反映されており、シグナル検出指標や報告件数などの各種データ、各データの集計結果、あるいは関連する報告の表示などが分析作業の必要な場面でグラフィックを交えながら提示されるようになっている。また、組織内外の複数の担当者で分析業務を分担する場合には、そのワークフローの管理をシステムとして支援する機能も必要である。

業務システムを開発する際には、データベースやシグナル検出手法など情報処理部分の高度化だけでなく、分析業務に適合したインタフェース等の構築が必須である。

(4) データ前処理の必要性

FDA では、公開されている AERS データに対して前処理（クリーニング）を行うことにより、安全対策業務に適した質のデータとしている。特にシグナル検出手法をはじめとす

るデータマイニング手法では、データの質が抽出される結果の質の鍵を握る。データマイニングに使用するデータの質の確保、およびその一つの方法としてデータ前処理の実施について検討する必要がある。

3. 基本的シグナル検出手法の詳細検討

3.1 検討内容

シグナル検出手法としては、既に様々な方法が提案されており、前章で示したように WHO-UMC では BCPNN、MHRA では PRR、FDA では GPS や MGPS が研究、または実運用段階に至っている。

本節では、これまでに提案されている手法として、以下のシグナル検出手法を基本的シグナル検出手法として採り上げ、PMDA の副作用報告データベースに納められているデータに対して適用する。

- MGPS (GPS)
- PRR
- BCPNN
- ROR
- Yule's Q
- SPRT

3.1.1. 検討手順

基本的シグナル検出手法の検討フローを図 3-1 に示す。

各シグナル検出手法において、後述する検出基準を設定する。次に、シグナル検出用データを用いてシグナル検出を実行し、結果の分析を行う。結果の分析では、以下の 2 つの評価を実施する。

- 評価①：シグナル検出量の評価
- 評価②：シグナル検出結果（質）の評価

評価①は、各シグナル検出手法によって計算された指標値に対して、シグナル評価基準を適用することで、検出されるシグナル数を機械的にカウントし、その量の妥当性を評価する。この評価を行う際には特に医薬品や副作用を特定せず、全ケースを評価対象とする。

評価②は専門家の目による詳細評価である。分析対象として PMDA の分析担当者が特に注目する医薬品と副作用の組合せ（ケース）を抽出し、ケースごとにシグナル検出手法を適用した結果を分析担当者が評価することで、シグナル検出の時期や、シグナル自体の妥当性を評価する。

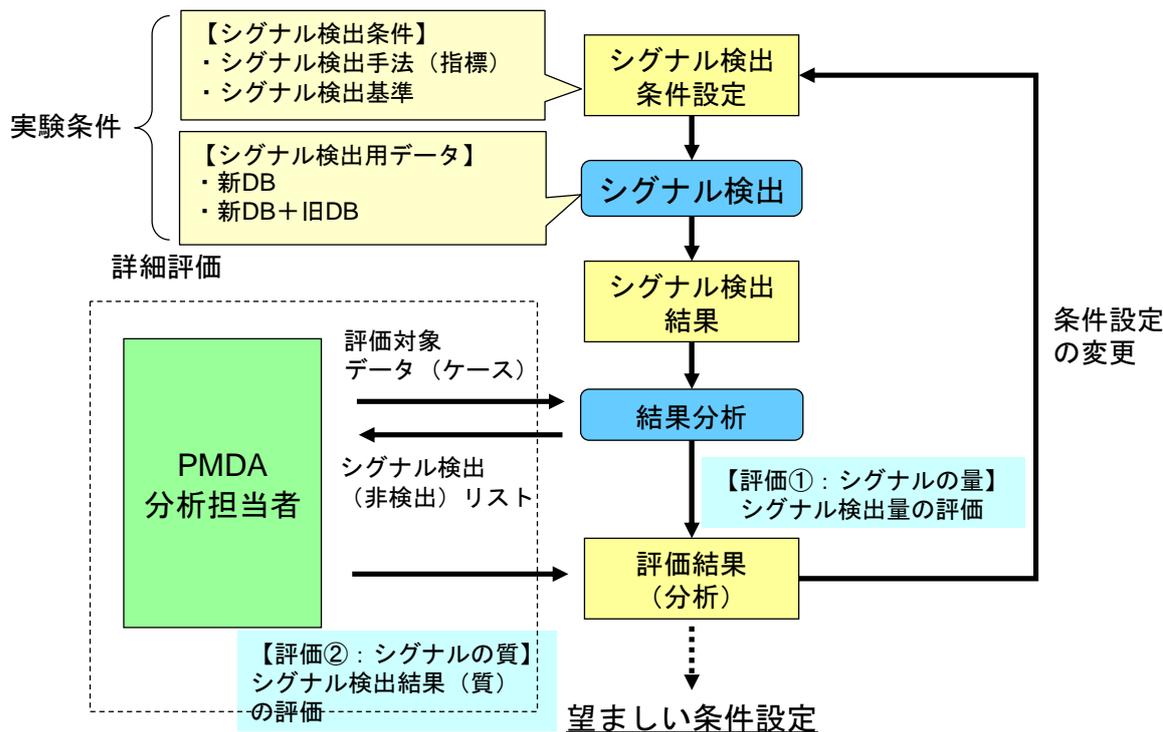


図 3-1 検討フロー

以上の検討フローを、条件を変えながら繰り返し実行することで、実運用時に有用なシグナル検出手法の条件設定を明らかにしていく。

3.1.2. 実験用データ

(1) 実験用データベース

シグナル検出手法を適用する実験用データには、新データベース（新DB）分のデータおよび旧データベース分のデータを用いる。各データベースのデータの期間、および累積報告数の概数を表 3-1 に示す。

新データベースは2003年10月27日から運用を開始した現行のデータベースから作成した実験用のデータベースである。新データベースは運用開始から2年余りと期間が短く、蓄積されているデータ件数がまだそれほど多くない。そこで、シグナル検出手法を検討する際には、①新データベースのみ、②新データベースに旧データベースを加えたもの、の2種類の実験用データベースを用いることとする。

表 3-1 データベースの概要

データベース	データの期間	累積報告数
新データベース	2003年10月27日～2005年9月30日	約 50,000 件
旧データベース	1994年9月1日～2003年10月26日	約 170,000 件

(2) データの内容

基本的シグナル検出手法を実行する際には、医薬品と副作用の情報が必要であり、機械的に処理する際には、これらの情報はコーディングされていなければならない。PMDA で収集している副作用報告は、副作用名は MedDRA、医薬品名は医療用医薬品では再審査用コード(9桁)、一般用医薬品では一般用医薬品コード(12桁)を用いることとされている。

シグナル検出手法を適用する際には、表 3-2 に示すコードを用いる。

また、1つの報告中には1組の医薬品と副作用のみが含まれているのではなく、複数の被疑薬と複数の副作用名が報告される場合がある。医薬品と副作用の組合せ度数をカウントする際には、副作用名については報告中に含まれる全ての副作用を対象とし、副作用1つにつき1件としている。医薬品名に関しては第一被疑薬のみを対象とする場合と全ての被疑薬を対象とする場合の2つの方法のどちらかを用いることとするが、本報告書では特に断りのない限り第1被疑薬のみを対象としているものとする。

なお、実験時には副作用名のコーディングに用いる MedDRA のバージョンはすべて 8.1 に統一している。

表 3-2 シグナル検出データの内容

	コード	カウント方法
副作用名	MedDRA	PT を用いる 報告中に含まれる全ての副作用を対象とする
医薬品名	再審査用コード(9桁)	第一被疑薬のみ 全ての被疑薬

3.1.3. 検討ケース

3.1.1 で述べた詳細検討で対象とする検討ケースは、新データベースが運用を開始した2003年10月以降の「部会審議品目」から新薬を抽出し、さらにその中で面会を設定したものである。

3.1.4. シグナル検出手法

検討に用いるシグナル検出手法およびその特徴を表 3-3 に示す。前述したように、諸外国の規制機関ではすでにシグナル検出手法を活用しているところもある。なお、特徴の記述については、参考文献[3]を参考にした。

表 3-3 検討に用いるシグナル検出手法とその特徴

手法	指標	採用機関	特徴
PRR	PRR	MHRA	○普段用いられている統計指標に近く、直感に合う ○計算量が少ない
ROR	ROR	Lareb ⁴⁾	△報告数が少ない場合に値が不安定
GPS	EBGM	FDA	○ベイジアンアプローチに基づいているため、報告数が少ない場合にも比較的安定 △やや計算量を要する
SPRT	SPRT2	—	
Yule's Q	Q	—	
BCPNN	IC	WHO-UMC	○ベイジアンアプローチに基づいているため、報告数が少ない場合にも比較的安定 (※PRR や ROR と比較的類似した指標値)

3.1.5. シグナル検出基準

本検討では、3.1.4 に示したシグナル検出手法によって、各々のシグナル指標値を計算し、表 3-4 に示す基準値によりシグナルの判定をする。これらの基準値は諸外国の規制機関で採用されている、もしくは論文等で紹介されているものであり、検討の初期の設定としては妥当と考えられる。

⁴⁾ Netherlands Pharmacovigilance Centre オランダ薬剤監視センター

表 3-4 シグナル検出基準

基準	シグナル検出指標	シグナル検出基準 (閾値)
PRR(MHRA) ⁵⁾	PRR、 χ^2 、n (報告数)	PRR ≥ 2 、 $\chi^2 \geq 4$ 、n ≥ 3
ROR(Lareb)	ROR	ROR(95%信頼区間下限値) >1
GPS(FDA)	EBGM	EB05 ≥ 2
Yule's Q	Q	Q(95%信頼区間下限値) >0
SPRT	LLR	LLR>2.94 (RR=2、 $\alpha = \beta = 0.05$)
BCPNN(WHO-UMC)	IC	IC025(95%信頼区間下限値) >0

3.2 シグナル検出量の評価

シグナル検出量の評価では、次の項目に着目して評価を行う。

- (1) 検出数
 - ・ シグナル検出実施時点における、各手法のシグナル検出数
 - ・ 総組合せ数：報告が1件以上あった医薬品と副作用の組合せの数
- (2) 割合
 - ・ (各手法による) シグナル検出数/総組合せ数 (%)
- (3) 増減
 - ・ 前回シグナル検出時 (1週間前) からのシグナル検出数の増減

なお、以下の実験は2003年10月27日以後、1週間間隔でシグナル検出を実施するという想定で行っている。シグナル検出の間隔を1週間と設定したのは、現在の安全対策業務の基本的なサイクルが1週間であるためである。

本実験では、主に使用するデータの違いによるシグナル検出結果の違いについて確認するために、データに関連して次の3つの条件で実験を行った。

- ① 新データベースを用いた場合
- ② 新データベースと旧データベースを用いた場合

⁵⁾ 最近の論文([1])では PRR に関する検出基準を PRR 値を 3 以上としたと報告されているが、今回の実験では、これまでの論文[4]等で報告されている従来の検出基準である 2 以上を用いた。

- ③ 第一被疑薬だけでなく全ての被疑薬をシグナル検出対象とした場合（新データベースを使用）

結果を次節以後にまとめる。

3.2.1. 新データベースを用いた場合

(1) 検出数

新データベースを対象としてシグナル検出を行った場合の総組み合わせと各シグナル検出手法によるシグナル検出数について、図 3-2 に示す。新データベースでは、シグナル検出開始の初期段階では、報告数がほとんどないために、検出されるシグナルも非常に少ない。一方、その後、累積報告数が増加するにしたがい、検出されるシグナル数も増加する。

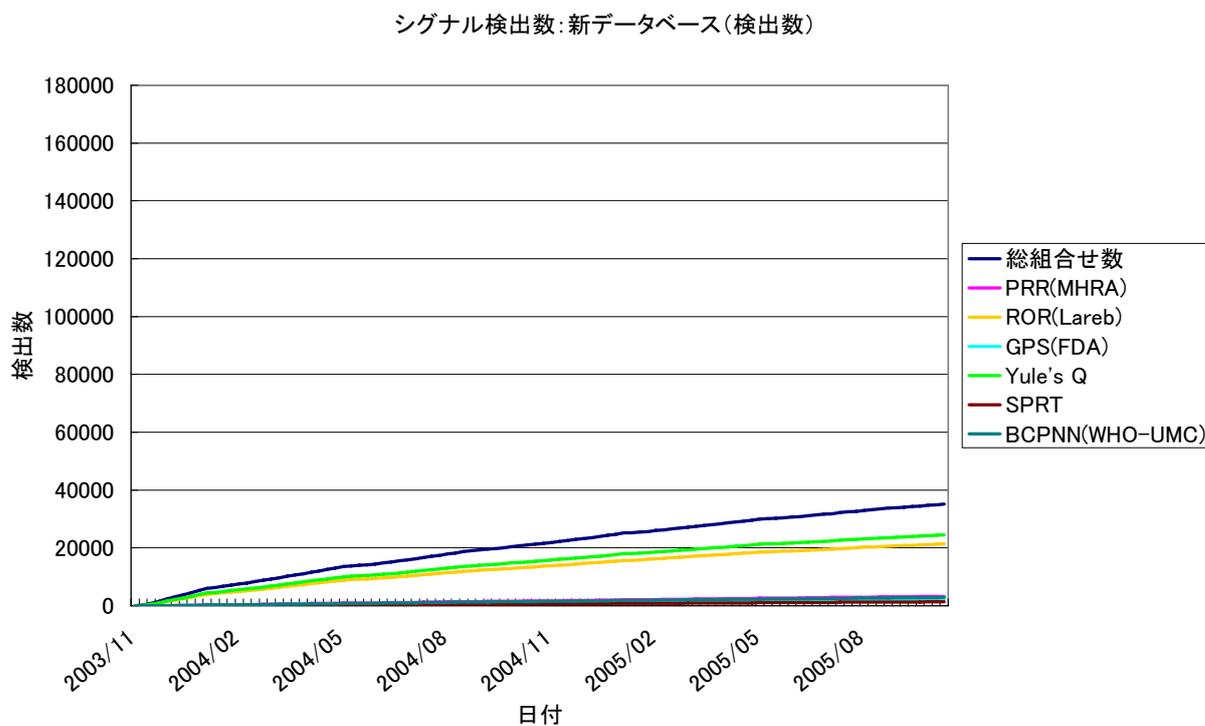


図 3-2 シグナル検出数 (新データベース)

(2) 割合

報告されている総組合せ数に対するシグナル検出数の割合について整理したものを 図 3-3 に示す。検出割合は、各種手法ごとに一定の値に近づく。ROR(Lareb)と Yule's Q は 60% を大きく越える値で推移するが、その他の手法は 10% を切る。

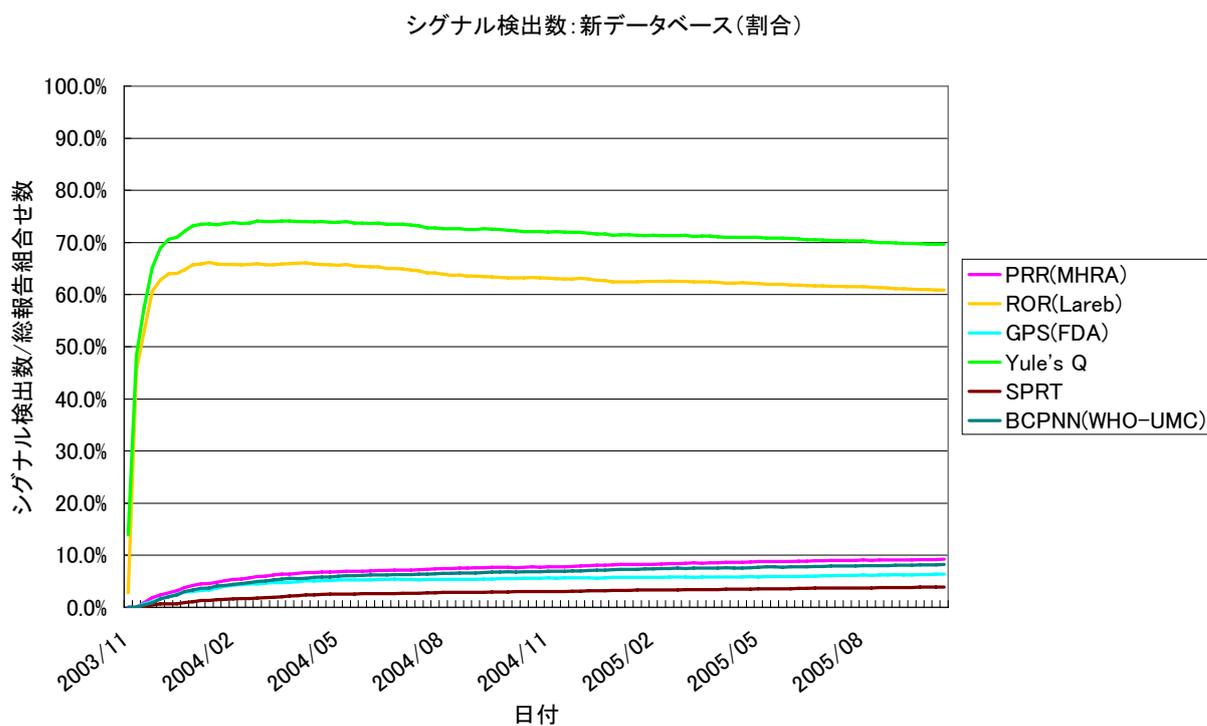


図 3-3 シグナル検出割合 (新データベース)

(3) 増減

1週間あたりのシグナル検出数の増減を図 3-4 に示す。実験中でシグナル検出を開始した初期期間では 1 週間あたりのシグナル検出数の増加が大きいが、次第に増加数も一定に近づいていく。最終的には、最も増加数が多いYule's Qでも 200 程度となる。

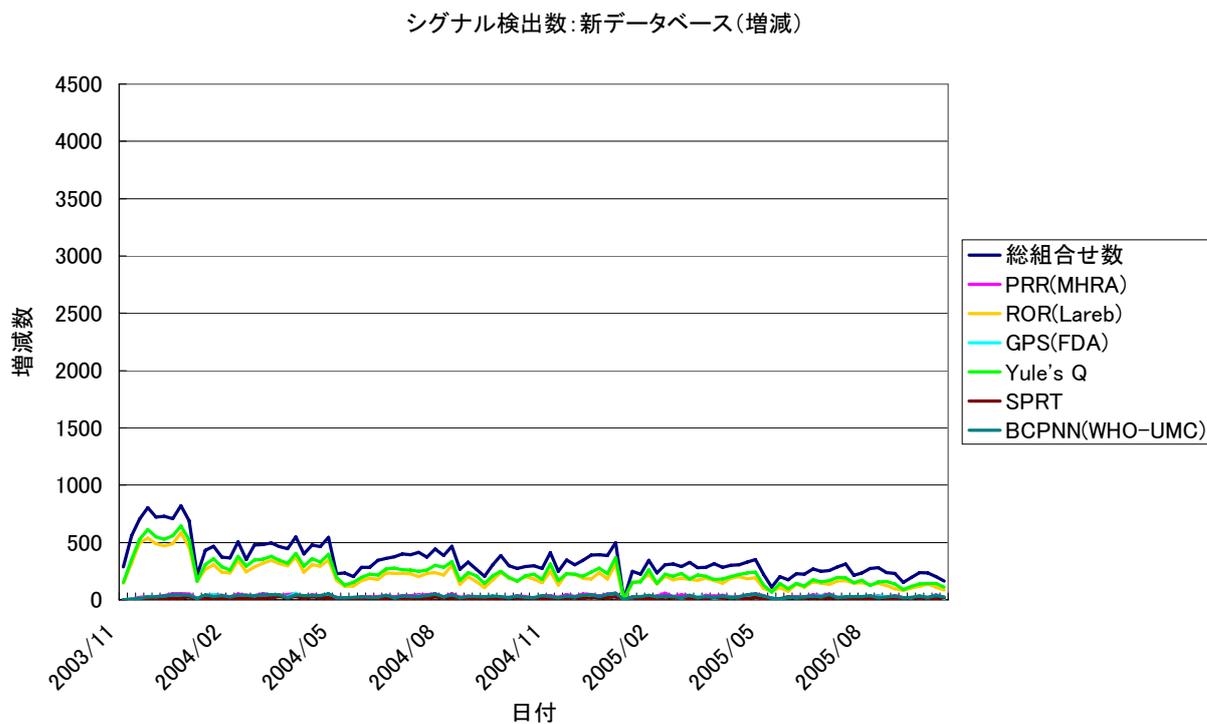


図 3-4 シグナル検出数の増減 (新データベース)

(4) まとめ

新データベースを対象としてシグナル検出を行った場合のシグナル検出量に関する特徴を表 3-5 にまとめる。シグナル検出割合は、最も大きいYule's Qで 70%弱、次にROR(Lareb)が 61%弱となっているが、その他の手法は 10%以下となっている。また、1 週間あたりのシグナルの増減数もシグナル検出を開始してから一定期間が立つと、増加数が多いYule's QやROR(Lareb)で 100 を越えた程度、その他の手法では 30 以下であり、対応が可能なレベルの量であると考えられる。

表 3-5 2005 年 9 月 30 日時点でのシグナル検出数・シグナル検出割合・1 週間あたりの平均シグナル増減数 (新データベース)

基準	シグナル 検出指標	2005/9/30 時 点のシグナ ル検出数	2005/9/30 時 点のシグナ ル検出割合 (総組合せ 比、%)	2005/8/2 ~ 9/27 の 1 週 間あたりの 平均シグナ ル増減数
PRR (MHRA)	PRR、 χ^2 、 n (報告数)	3,240	9.2	26
ROR (Lareb)	ROR	21,384	60.9	109
GPS (FDA)	EBGM (by GPS)	2,239	6.4	21
Yule's Q	Q	24,468	69.6	126
SPRT	LLR	1,377	3.9	13
BCPNN (WHO-UMC)	IC	2,889	8.2	26

3.2.2. 新データベースおよび旧データベースを用いた場合

(1) 検出数

新データベースと旧データベースをともに対象としてシグナル検出を行った場合の総組み合わせと各シグナル検出手法によるシグナル検出数を図 3-5 に示す。旧データベースには、実験中のシグナル検出開始時期よりも前の報告が多数含まれるために、シグナル検出開始初期から多数のシグナルが検出される。また、報告数自体が新データベースのみの場合に比べて多いために、総組合せ数、シグナル検出数ともに多くなっている。

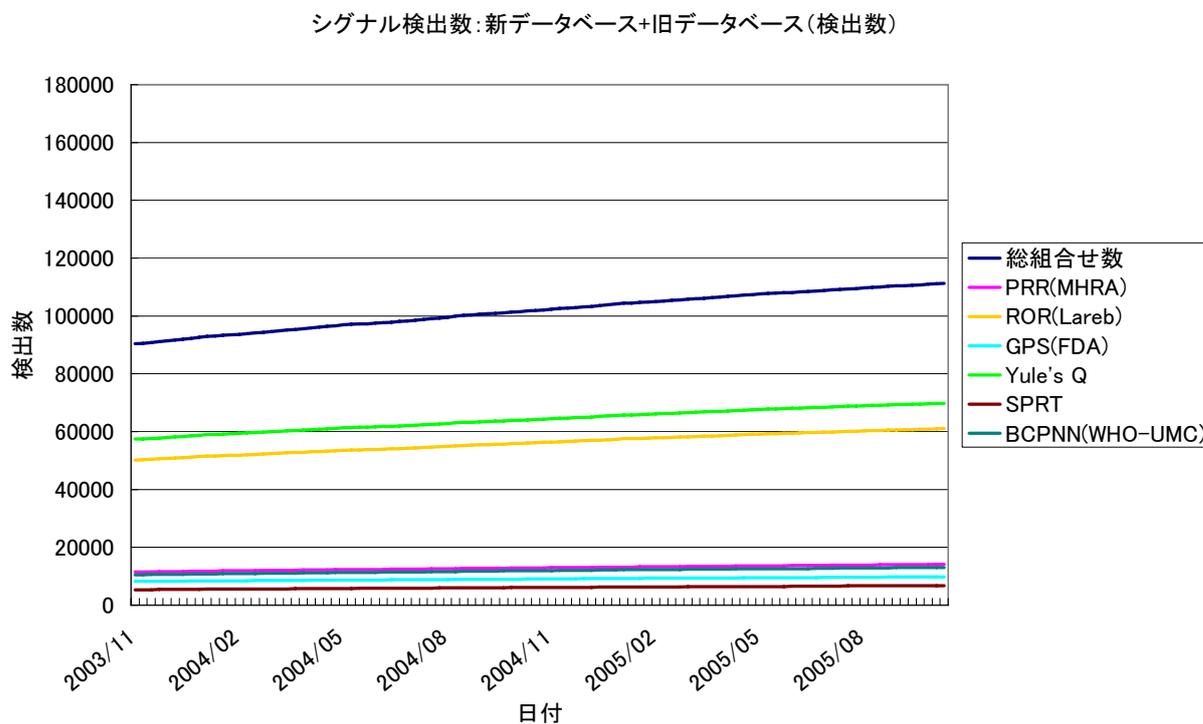


図 3-5 シグナル検出数 (新データベース+旧データベース)

(2) 割合

報告されている総組合せ数に対するシグナル検出数の割合について整理したものを 図 3-6 に示す。検出割合は、シグナル検出の初期段階からほぼ一定で変化しない。

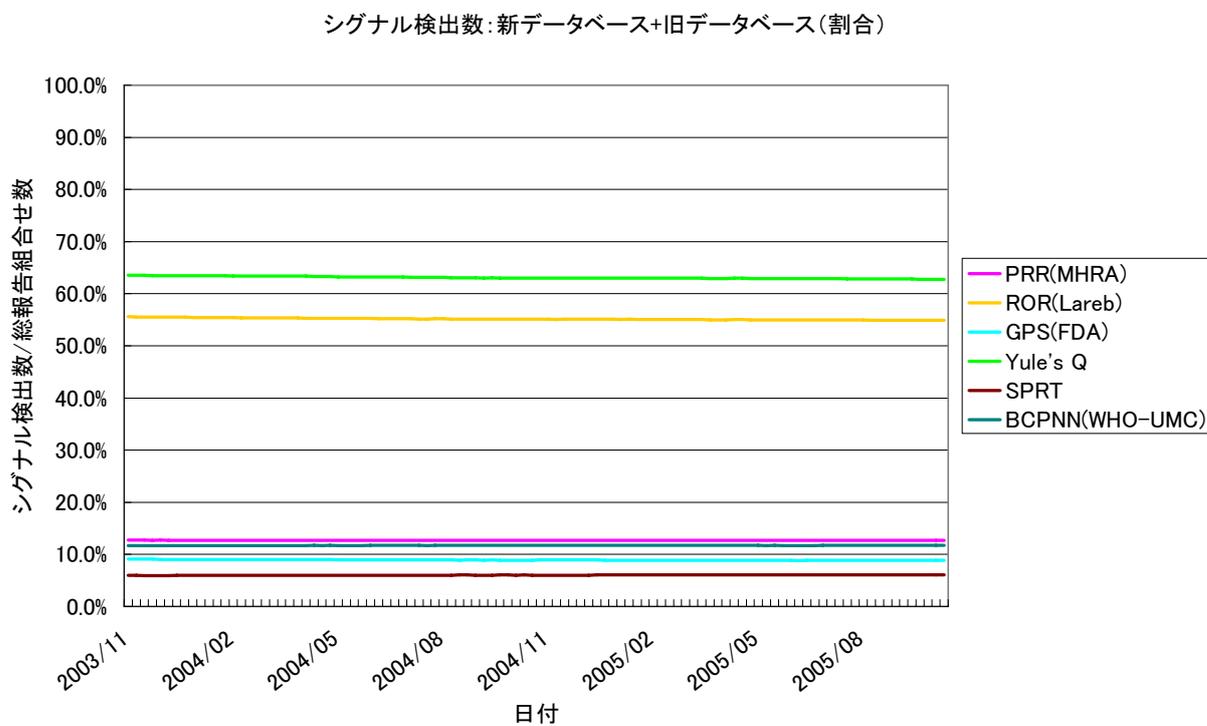


図 3-6 シグナル検出割合 (新データベース+旧データベース)

(3) 増減

1週間あたりのシグナル検出数の増減を図 3-7 に示す。シグナル検出数の増減数も実験中のシグナル検出開始時期から大きな変化はない。ただし、年末年始等は報告数自体が少ないために、シグナルの増加も少なくなっている。

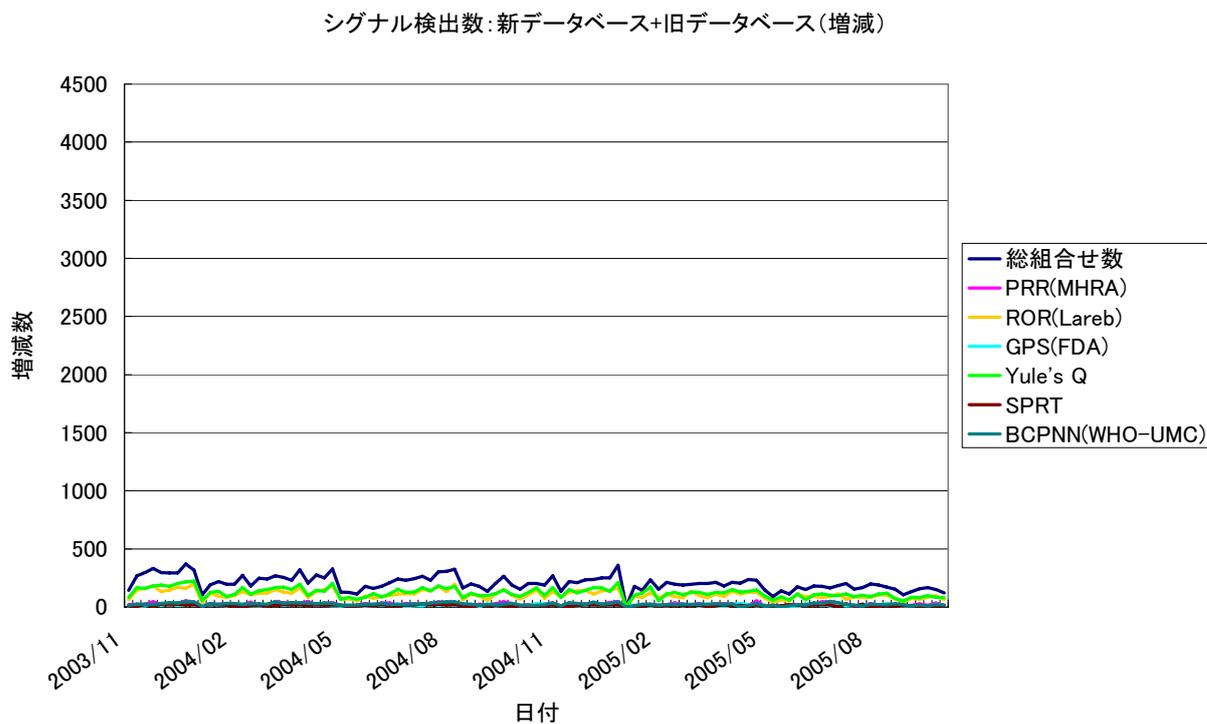


図 3-7 シグナル検出数の増減 (新データベース+旧データベース)

(4) まとめ

新データベースと旧データベースの両方を対象として、シグナル検出を行った場合の、一定期間が経過してからのシグナル検出量の特徴を表 3-6 にまとめる。

シグナル検出割合は、最も大きい Yule's Q で 63%弱、次に ROR(Lareb)が 55%弱となっており、シグナル検出数自体は増加するが、新データベースのみを対象としてシグナル検出を行った場合に比べて小さくなっている。

一方、その他の手法のうち PRR(MHRA)や BCPNN(WHO-UMC)は 10%強となっており、こちらは新データベースのみを対象とした場合に比べて大きい。

1 週間あたりのシグナルの増減数は全て 100 よりも小さくなっており、新データベースのみを対象とした場合に比べて概ね少ない。

表 3-6 2005 年 9 月 30 日時点でのシグナル検出数・シグナル検出割合・1 週間あたりの平均シグナル増減数 (新データベース+旧データベース)

基準	シグナル 検出指標	2005/9/30 時 点のシグナ ル検出数	2005/9/30 時 点のシグナ ル検出割合 (総組合せ 比、%)	2005/8/2 ~ 9/27 の 1 週 間あたりの 平均シグナ ル増減数
PRR (MHRA)	PRR、 χ^2 、 n (報告数)	14,112	12.7	21
ROR (Lareb)	ROR	61,055	54.9	73
GPS (FDA)	EBGM (by GPS)	9,845	8.8	11
Yule's Q	Q	69,827	62.8	80
SPRT	LLR	6,785	6.1	9
BCPNN (WHO-UMC)	IC	13,074	11.8	16

新データベースのみを対象とした場合と新データベースと旧データベースの両方を対象とした場合のシグナル検出量についてまとめたものを表 3-7 にまとめる。新データベースと旧データベースを対象にした場合、シグナル検出量に関して次のような傾向や特徴があることがわかった。

- シグナル検出数
各手法によるシグナル検出数は、旧データベースも対象とした場合、新データベースのみの場合に比べて 3 倍から 5 倍弱になる。これは、報告数ならびに報告されている組合せ数自体が多いことによる。
- シグナル検出割合
シグナル検出割合は、割合が大きい Yule's Q や ROR(Lareb) では、旧データベースも対象とすることにより割合が下がる。一方、割合が小さい他の手法では、新データベースのみを対象とした場合に比べて 1.5 倍前後まで割合が上がる。
- 1 週間あたりのシグナル増減数
旧データベースも対象とした場合、新データベースのみを対象とした場合に比べて、増加数が約 6 割から 7 割程度となる。シグナル検出数自体は旧データベースも対象とした場合の方が多く、そのうちの多くは初期段階から検出されているものであるため、シグナル検出の開始から一定期間が経過した後では、旧データベースも対象とした場合の方が 1 週間あたりの増加数は少なくなっている。新データベースのみを対象とした場合も増加数は次第に減少していることから、さらに時間が経過した後にはほぼ同程度の増加数になると推定される。

表 3-7 新データベースを使用した場合と新データベースおよび旧データベースを用いた場合のシグナル検出量の比較

基準	シグナル 検出指標	2005/9/30 時点の シグナル検出数		2005/9/30 時点の シグナル検出割合 (総組合せ比、%)		2005/8/2～9/27 の 1週間あたりの平 均シグナル増減数	
		新	新+旧	新	新+旧	新	新+旧
PRR (MHRA)	PRR、 α 2、n (報 告数)	3,240	14,112	9.2	12.7	26	21
ROR (Lareb)	ROR	21,384	61,055	60.9	54.9	110	73
GPS (FDA)	EBGM (by GPS)	2,239	9,845	6.4	8.8	21	11
Yule's Q	Q	24,468	69,827	69.6	62.8	126	79
SPRT	LLR	1,377	6,785	3.9	6.1	14	9
BCPNN (WHO- UMC)	IC	2,889	13,074	8.2	11.8	26	16

3.2.3. 全ての被疑薬をシグナル検出対象とした場合

(1) 検出数

前節までに示した実験結果は、第一被疑薬のみを対象としてシグナル検出を行った場合のものであった。これに対して、以下で示す実験結果は全ての被疑薬を対象としてシグナル検出を行った場合のものである。データベースは、新データベースのみを対象としている。

シグナル検出数と総組合せ数の時系列的な変化を図 3-8 に示す。全ての被疑薬を対象とした場合、総組合せ数ならびにシグナル検出数は、第一被疑薬のみを対象とする場合に比べて3倍から7倍と非常に多くなる。

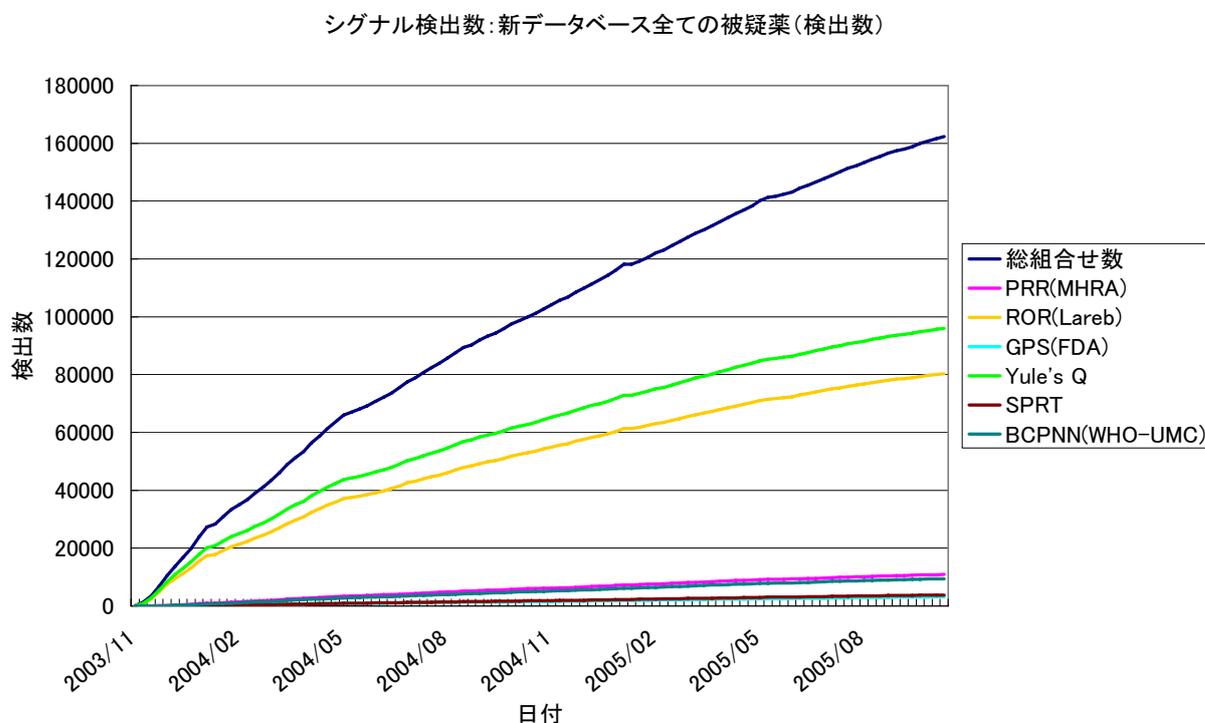


図 3-8 シグナル検出数 (新データベース、全ての被疑薬を対象)

(2) 割合

シグナル検出割合の時系列的な変化を 図 3-9 に示す。第一被疑薬のみを対象とした場合と同様に、各手法ともにシグナル検出の開始から一定期間が経過すると次第に一定の割合へと近づいていく。

全ての被疑薬を対象とした場合も Yule's Q が非常に高い検出割合となる。また、全ての手法で第一被疑薬のみを対象とした場合に比べて低い割合となることが特徴的である。特に GPS(FDA)では、第一被疑薬のみを対象とした場合に比べて割合が 3 分の 1 以下となっている。

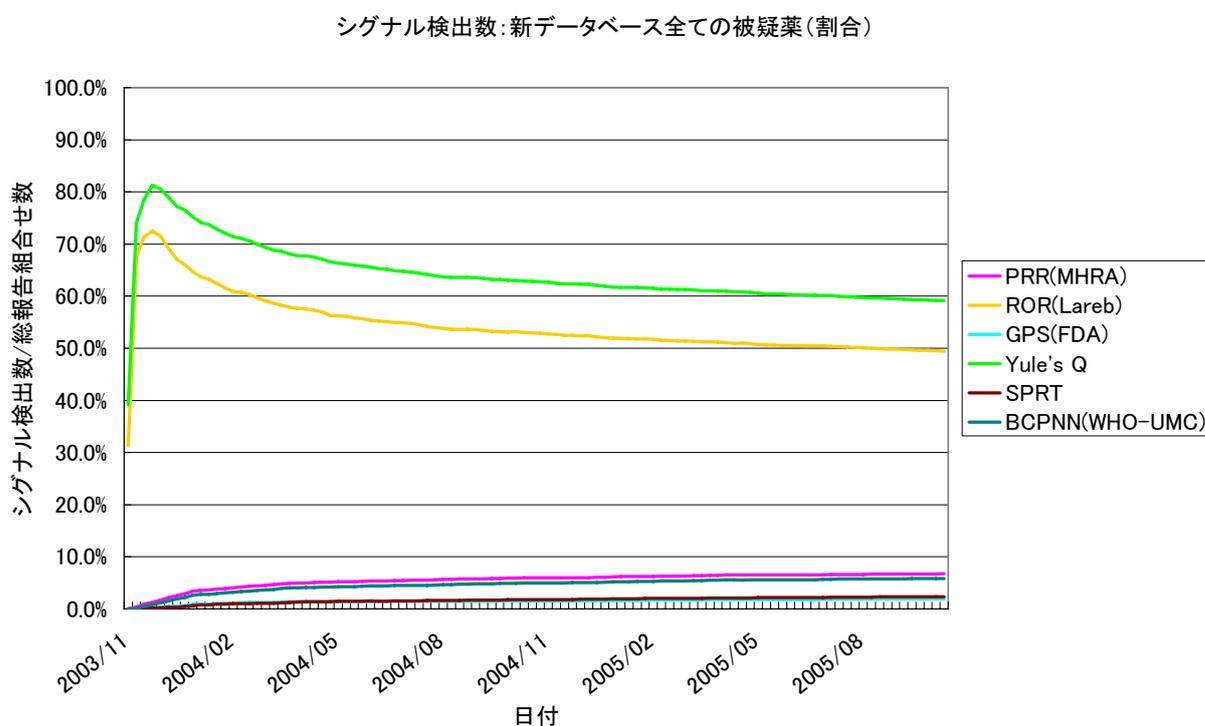


図 3-9 シグナル検出割合 (新データベース、全ての被疑薬を対象)

(3) 増減

1週間あたりのシグナル検出数の増減を図 3-10 に示す。シグナル検出の開始から一定の期間を経てもROR(Lareb)、Yule's Qともに 300 から 400 を超える増加数となっており、非常に多い。もし、これらのシグナル検出手法、基準でシグナル検出を実施する場合には、フィルタリングが必須となる。

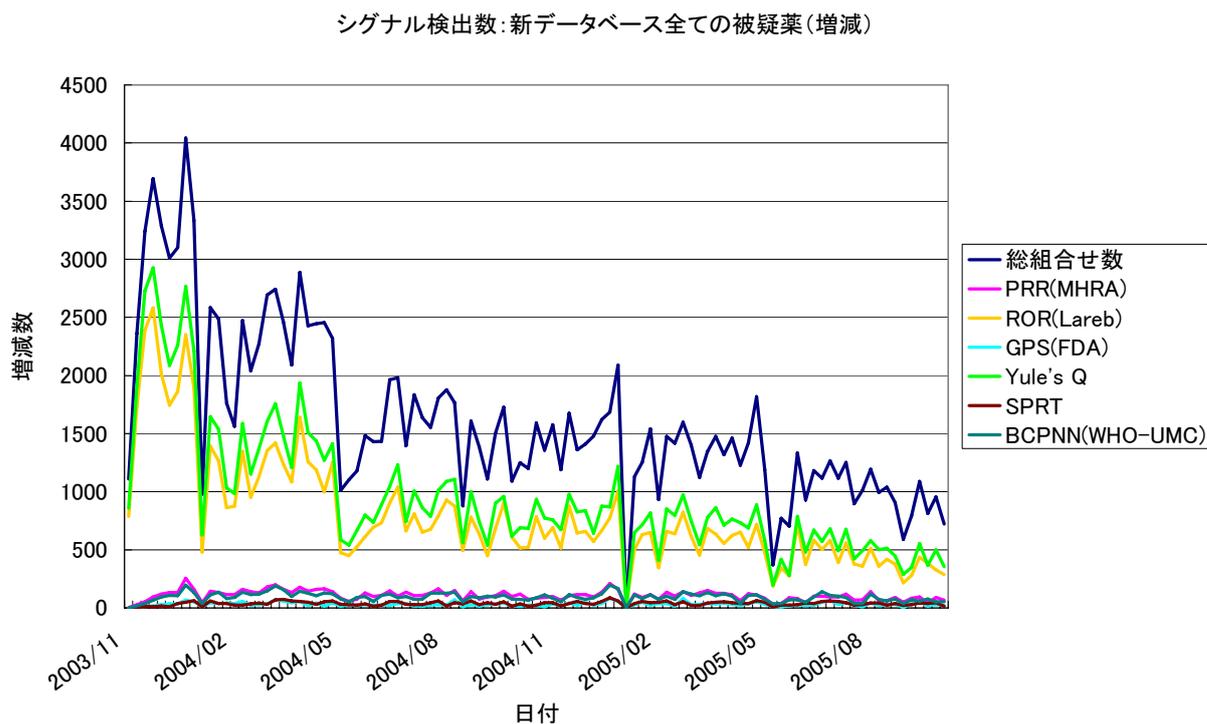


図 3-10 シグナル検出数の増減 (新データベース、全ての被疑薬を対象)

(4) まとめ

新データベースを用いて全ての被疑薬を対象としてシグナル検出を行った場合のシグナル検出量に関わる内容について整理したものを表 3-8 に示す。シグナル検出数が非常に多くなっており、特にYule's Qにおいて顕著である。シグナル検出割合については、第一被疑薬のみを対象とした場合に比べて全ての手法で割合が低くなっているのが特徴的である。また、ROR(Lareb)、Yule's Q では1週間あたりのシグナルの増加数が300を超えるなど非常に多く、フィルタリングが必須な量となっている。

表 3-8 2005年9月30日時点でのシグナル検出数・シグナル検出割合・1週間あたりの平均シグナル増減数（新データベース・全ての被疑薬）

基準	シグナル検出指標	2005/9/30 時点のシグナル検出数	2005/9/30 時点のシグナル検出割合（総組合せ比、%）	2005/8/2 ~ 9/27 の1週間あたりの平均シグナル増減数
PRR (MHRA)	PRR、 χ^2 、n (報告数)	10,931	6.7	73
ROR (Lareb)	ROR	80,371	49.5	328
GPS (FDA)	EBGM (by GPS)	3,177	2.0	27
Yule's Q	Q	96,062	59.2	412
SPRT	LLR	3,820	2.4	34
BCPNN (WHO-UMC)	IC	9,446	5.8	59

第一被疑薬のみを対象とした場合と全ての被疑薬を対象とした場合のシグナル検出量について比較したものを表 3-9 にまとめる。併用被疑薬をシグナル検出対象とした場合、シグナル検出量に関して次のような傾向や特徴があることがわかった。

- シグナル検出数
全ての被疑薬を対象とした場合、第一被疑薬のみを対象とする場合に比べて、報

告数や総組合せ数が大幅に増加するため、シグナル検出数も大きくなる。しかし、その程度は手法によって異なり、ROR(Lareb)、Yule's Q において約 4 倍となるなど検出数の増加が大きいのが特徴的である。

- シグナル検出割合
多くの手法では、第一被疑薬のみを対象とした場合の 6 割から 8 割程度に低下している。GPS(FDA)では検出割合の低下が大きく、第一被疑薬のみを対象とした場合の 3 割強となっている。
- 1 週間あたりのシグナル増減数
全ての被疑薬を対象とした場合、第一被疑薬のみを対象とする場合に比べて 1 週間あたりのシグナル増加数は約 2 倍から 6 倍となる。特に、Yule's Q では 1 週間あたりシグナル検出数が平均 400 増加する。これは 1 週間あたりのシグナルの増加数としては非常に多く、一般的には全てのシグナルを詳細に分析することは困難である。フィルタリングの導入等が必要となる。

表 3-9 第一被疑薬のみをシグナル検出対象とした場合と全ての被疑薬をシグナル検出対象とした場合のシグナル検出量の比較 (新データベース)

基準	シグナル 検出指標	2005/9/30 時点の シグナル検出数		2005/9/30 時点の シグナル検出割合 (総組合せ比、%)		2005/8/2～9/27 の 1 週間あたりの平均シグナル増減数	
		第一被 疑薬	全ての 被疑薬	第一被 疑薬	全ての 被疑薬	第一被 疑薬	全ての 被疑薬
PRR (MHRA)	PRR、 χ^2 、 n (報告数)	3,240	10,931	9.2	6.7	26	73
ROR (Lareb)	ROR	21,384	80,371	60.9	49.5	110	328
GPS (FDA)	EBGM (by GPS)	2,239	3,177	6.4	2.0	21	27
Yule's Q	Q	24,468	96,062	69.6	59.2	126	412
SPRT	LLR	1,377	3,820	3.9	2.4	14	34
BCPNN (WHO- UMC)	IC	2,889	9,446	8.2	5.8	26	59

3.2.4. 未知シグナルの割合

さらに、新データベースを使用して全ての被疑薬を対象としてシグナル検出を行った場合について、今回使用したデータの最終時点である 2005 年 9 月 30 日時点における検出されたシグナルに占める未知シグナル数と割合を算出した。

この実験では、既知シグナルになった時点については以下のように扱った。すなわち、30 日報告であり、かつ緊急報告基準を充たした場合既知と判断できるため、この条件に合致した時点で既知とした。実験結果を、表 3-10、表 3-11 に示す。それぞれ、新データベースを用いて、第一被疑薬をシグナル検出の対象とした場合、全ての被疑薬をシグナル検出の対象とした場合である。

総組合せ数に占める未知シグナルの割合は、第一被疑薬のみをシグナル検出対象とした場合で 59.0%、全ての被疑薬を対象とした場合で 50.3%である。シグナル検出手法は、これらの組合せ（シグナル）の中からシグナルを検出する。よって、例えば第一被疑薬のみをシグナル検出対象とした場合、検出したシグナルに占める未知シグナルの割合が 59.0% よりも大きければ、未知シグナルに偏って（重点的に）検出していることになる。シグナル検出数が多い ROR(Lareb)や Yule's Q は検出したシグナルに占める未知シグナルの割合が高く、総組合せ数に占める未知シグナルの割合との差が最大で 3.4%程度とほとんど変わらない。すなわち、既知、未知何れかのシグナルを重点的に検出しているとは言えない。一方、他のシグナル検出手法では、総組合せ数に占める未知シグナルの割合に比べると、検出したシグナルに占める未知シグナルの割合が低く、第一被疑薬を対象とした場合、最も割合が低い SPRT で 17.8%、GPS(FDA)で 30.8%と総組合せ数に占める未知シグナルの割合の約半分から 3分の1 以下である。すなわち、既知シグナルが重点的に検出されている。

シグナル検出手法、あるいは検出基準によっては、既知シグナルが中心であるが、未知シグナルも検出することが可能である。シグナル検出手法に検出を期待するシグナルの内容によって、検出手法や検出基準を選択することが必要となる。

表 3-10 検出シグナルに占める未知シグナルの割合

(新データベースで第一被疑薬をシグナル検出対象とした場合)

基準	シグナル 検出指標	2005/9/30 時 点のシグナ ル検出数 (総 組合せ数)	2005/9/30 時 点の未知シ グナル検出 数 (組合せ 数)	2005/9/30 時 点の未知シ グナル (組合 せ) 割合(%)
(総組合せ数)		35,132	20,726	59.0
PRR (MHRA)	PRR、 χ^2 、 n (報告数)	3,240	862	26.6
ROR (Lareb)	ROR	21,384	12,659	59.2
GPS (FDA)	EBGM (by GPS)	2,239	690	30.8
Yule's Q	Q	24,468	14,587	59.6
SPRT	LLR	1,377	245	17.8
BCPNN (WHO-UMC)	IC	2,889	758	26.2

表 3-11 検出シグナルに占める未知シグナルの割合

(新データベースで全ての被疑薬をシグナル検出対象とした場合)

基準	シグナル 検出指標	2005/9/30 時 点のシグナ ル検出数 (総 組合せ数)	2005/9/30 時 点の未知シ グナル検出 数 (組合せ 数)	2005/9/30 時 点の未知シ グナル (組合 せ) 割合(%)
(総組合せ数)		16,2403	81,765	50.3
PRR (MHRA)	PRR、 χ^2 、 n (報告数)	10,931	2,246	20.5
ROR (Lareb)	ROR	80,371	42,783	53.2
GPS (FDA)	EBGM (by GPS)	3,177	785	24.7
Yule's Q	Q	96,062	51,596	53.7
SPRT	LLR	3,820	406	10.6
BCPNN (WHO-UMC)	IC	9,446	1,816	19.2

3.3 シグナル検出内容の評価

3.3.1. 詳細検討ケース

シグナル検出内容の評価として、各手法によりシグナル検出される時点の早さを評価した。具体的には、Case1 から Case8 の 8 つの医薬品について詳細検討を行った。

Case2、Case6、Case8 については、対応がとられた内容にそれぞれ 2 種類の副作用が含まれていたため、各々別のケースとして実験を行った。なお、Case5 と Case7 については、副作用報告に基づき対応がとられた事例ではないため、今回の実験における検討対象からは除外している。

これら 9 ケースの実際のシグナル検出日を推定する基準日として、PMDA が当該シグナルに関して製薬企業と面会を行った日 (面会日) を採用することにした。基準日に面会日を採用したのは、シグナル検出に関連して記録が残っているもののうち、実際のシグナル検出日に近いと考えられるためである。シグナル検出日を、担当者が実際に対応の必要性

を感じた日と定義すると、実際のシグナル検出日は一般的には面会日よりも前になる。

3.3.2. シグナル検出指標値の比較

①新データベースのみを使用した場合、②新データベースと旧データベースを使用した場合、③全ての被疑薬をシグナル検出対象とした場合について、シグナル検出手法の指標値を比較した。ここでは、例としてCase 3のシグナルに関するPRR値を図 3-11、図 3-12、図 3-13 に示す。

この事例は新薬であるため、新データベースのみの場合と、旧データベースも使用する場合で当該医薬品に関する累積報告数には変化がない。しかし、他の医薬品での当該副作用の報告は旧データベースに含まれるため、その影響で、この事例では旧データベースも使用する場合の方が、指標値(PRR 値)が約 3 倍程度大きくなっている。

一方、全ての被疑薬を対象とした場合には累積報告数に第一被疑薬のみを対象とした場合と変化がない。これは、主に当該医薬品が第一被疑薬以外としてとりあげられることが少ないためであると考えられる。

他のシグナルにおいても、当該医薬品の上市時期、あるいは第一被疑薬以外でのとりあげられやすさなどの医薬品に関わる条件とシグナル検出に用いるデータの期間が、シグナル検出手法の指標値とシグナル検出結果に影響を与える可能性がある。シグナル検出に用いるデータ期間、およびシグナル検出基準等について検討する際には、この点について留意する必要がある。

ケース3: 医薬品3-副作用A(累積報告数・PRR)

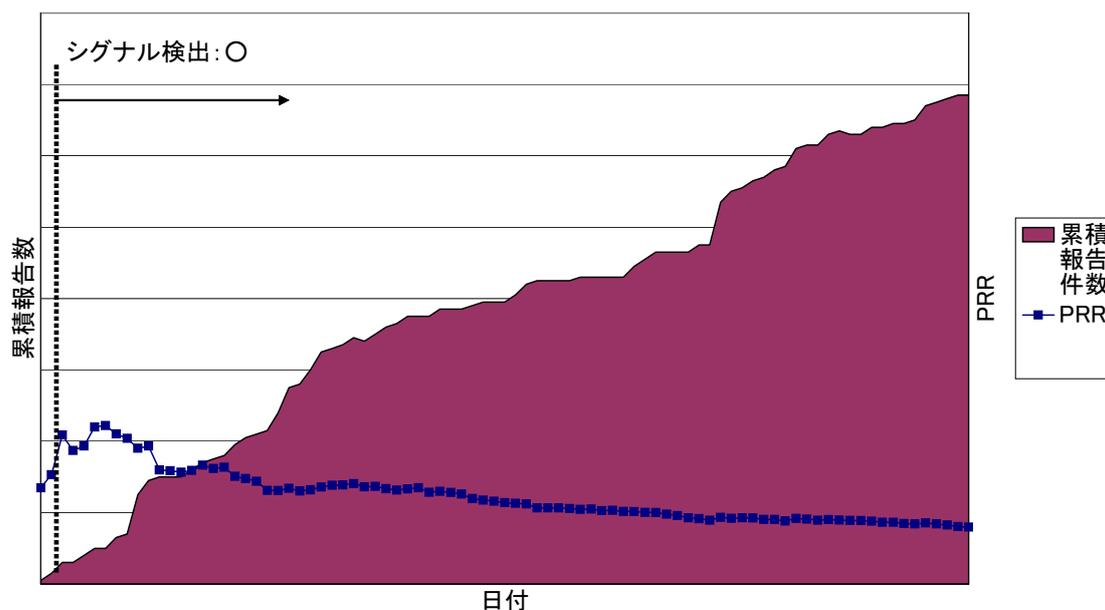


図 3-11 Case3 に関する累積報告数と PRR 値 (新データベース)

ケース3: 医薬品3-副作用A(累積報告数・PRR)

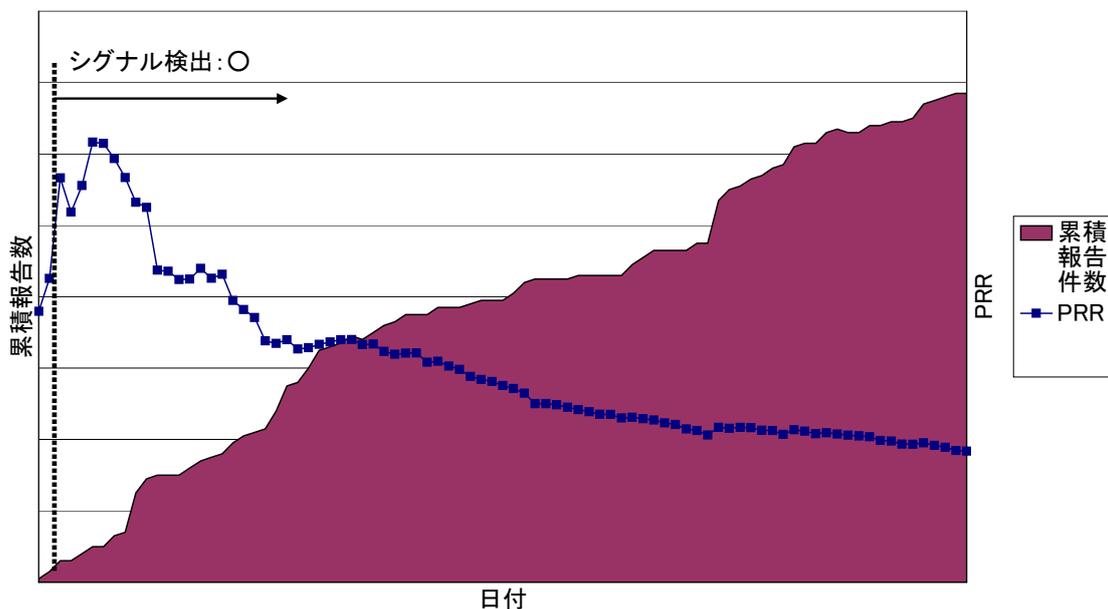


図 3-12 Case3 に関する累積報告数と PRR 値 (新データベース+旧データベース)

ケース3: 医薬品3-副作用A(累積報告数・PRR)

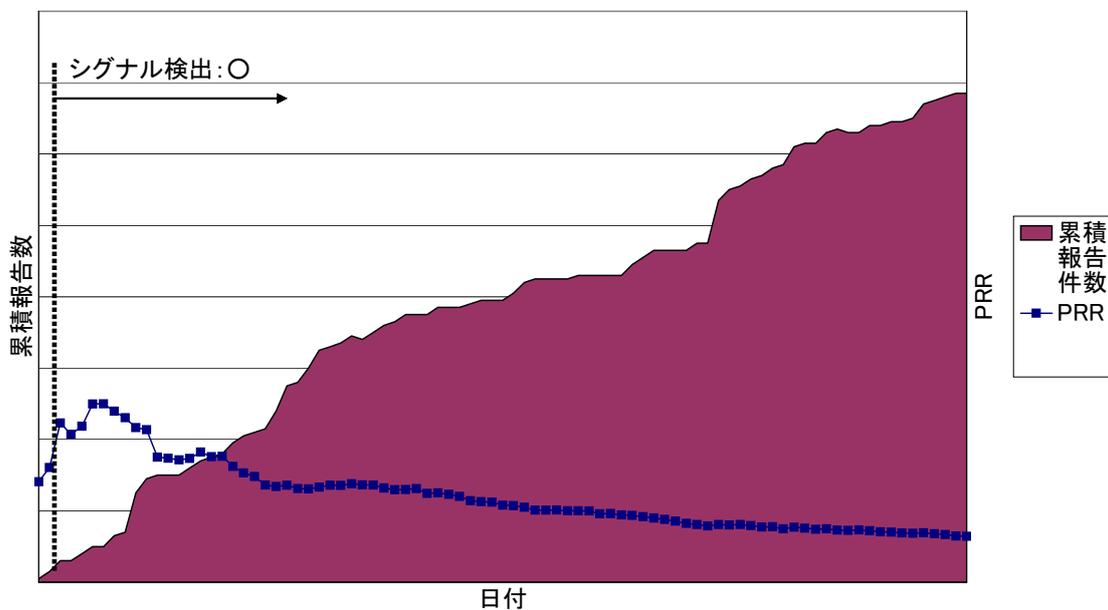


図 3-13 Case3 に関する累積報告数と PRR 値 (全ての被疑薬を対象に含む、新データベース)

3.3.3. シグナル検出結果の比較

8つの医薬品について、報告されている全ての副作用との組合せに各シグナル検出手法を適用した結果を分析した結果、以下のようなシグナル検出手法の傾向や特徴が確認された。

- 累積報告数が多いにも関わらずシグナル検出されない副作用は、手法によらず一致する場合が多い。
- 累積報告数が比較的多く、シグナル検出される副作用は、手法間でほとんど差がない。
- 報告数が一定以上である PRR(MHRA)のシグナルと ROR(Lareb)のシグナルは多くが一致する。これは、PRR 値の計算式と ROR 値の計算式が類似しているためである。
- GPS(FDA)は、全体的にシグナル検出数が少ないが、比較的報告数が少ないシグナルでも検出する場合もある。

これらシグナル検出手法ごとの特徴は、検出基準によっても変わる。上記の傾向を考慮して検出基準を設定する必要がある。

3.3.4. シグナル検出日の比較

前節で検討を行った 9 つのケースについて、各手法により最初にシグナルが検出された日と面会日を比較した結果を図 3-14、図 3-15 に示す。

面会日とは、当該医薬品と副作用についてシグナルが発見され、その詳細について相談するために製薬企業の担当者と面会をした日であり、ここでは担当者によるシグナル発見日の参考基準として示している。

表中の日付はシグナル検出日を、日付が記入されていない場合は当該手法ではシグナルが検出されなかったことを示す。また、同じ手法で新データベースのみを使用した場合、新、旧両データベースを使用した場合のシグナル検出日を比較して、何れかが早かった場合には、日付を青色で示している。

シグナル検出日の比較から次のことがわかる。

- 9 ケース全てで何れかのシグナル検出手法が、面会日と同日あるいは早い段階でシグナルを検出している。
- ただし、Case2-2、Case6-1、Case6-2 では、いくつかの手法、あるいはほぼ全ての手法でシグナル検出できていない。このうち Case2-2 は、当該副作用に関して注目している医薬品以外での報告がなかったことによる。また、Case6-2 では当該シグナルに関連する報告が 1 件しかなかったことによる。

- また、Case4, Case8-2 ではいくつかのシグナル検出手法が検出した日付は面会日より遅い。特に Case8-2 は多くの手法で面会日より遅いが、面会日時点での当該シグナルに関する報告数がわずか1件と非常に少なかったという特徴がある。
- このように、シグナル検出手法は当該シグナル、あるいは当該医薬品に関する報告数が1、2件と非常に少ない場合には検出が遅くなりがちである。ROR(Lareb)やYule's Qは、Case4のように、報告件数が非常に少ない段階からシグナルとして検出するが、検出するシグナル数自体が多いという問題がある。
- 新データベースのみを使用する場合と、旧データベースも使用する場合には、今回のケースではほとんど検出日が変わらない。

3.3.5. 検出されにくいシグナル

実験結果を分析した結果、報告数が多くともシグナルが検出されにくい副作用があることが認められた。表 3-12 の黄色の行は、累積報告数が比較的多いにもかかわらず、PRR(MHRA)手法でシグナル検出されなかった副作用である。これらの副作用に共通する特徴として、当該副作用自体が他の医薬品でもよく見られる副作用であり、当該副作用の報告数が多いという特徴がある。シグナル検出を行う際には、報告数の多い副作用の扱いに留意する必要がある。

表 3-12 報告数が多いがシグナルとして検出されない副作用の例

※○：シグナルとして検出されたもの

No.	副作用名 (PT)	累積報告数	副作用総報告数	MHRA 基準シグナル	
				新	旧+新
	肝機能異常	13	15647		
	肝障害	10	3030		○
	発疹	7	4739		
	振戦	7	988	○	○
	アナフィラキシーショック	6	6733		
	薬疹	6	2477		
	顔面浮腫	6	785	○	○
	動悸	6	761	○	○
	白血球数減少	6	2420		○
	複視	5	99	○	○
	呼吸困難	5	2281		
	低血糖症	5	1752		○
	倦怠感	5	1383	○	○
	発熱	5	8970		
	中毒性皮疹	5	623	○	○
	無力症	4	1334	○	○
	痙攣	4	775		
	浮動性めまい	4	2657	○	

3.4 まとめ

シグナル検出手法に関する実験結果から、次のことが確認された。

■シグナル検出量

- 検出される総シグナル数
 - 検出される総シグナル数はシグナル検出手法(基準)によって、大きく異なる。例えば、新データベースと旧データベースを共に用いて第一被疑薬のみをシグナル検出対象とした場合、データの最終時点で最も少ない SPRT で 6785 個、最も多い Yule's Q で 69827 個と 10 倍程度異なる。
 - これは、総報告組合せ数に対して 6.1%~62.8%の割合に相当する。

- 1 週間あたりのシグナル検出数の増減
 - 同じく新データベースと旧データベースをともに用いて第一被疑薬のみをシグナル検出対象とした場合、1 週間あたりのシグナル検出数の増加は、9~79 個である。
 - ただし、新データベースを用いて全ての被疑薬を検出対象とした場合、特に ROR(Lareb)、Yule's Q ではそれぞれ 300、400 を超える数のシグナルが増加していた。これらをシグナル検出手法として採用する場合には、フィルタリング等が必要になる。

■シグナル検出の質

- シグナル検出条件
 - ROR(Lareb)、Yule's Q は、各評価ケースにおいて、他手法よりも報告数が少ない段階で早期にシグナルを検出する。ただし、シグナル検出総数自体が多いという問題がある。
 - PRR(MHRA)、GPS(FDA)、BCPNN(WHO-UMC)は上記 2 手法に比べて検出が遅い。さらに、PRR(MHRA)、BCPNN(WHO-UMC)では報告が一定数を超えない場合、シグナルと見なさないの、シグナル検出数も相対的に少ない

- シグナル検出結果
 - 当該シグナル、あるいは医薬品に関する報告数が 1、2 件など極端に少ない場合、手法によってはシグナルが検出されにくい。上市されて間もない医薬品や特定の副作用に関するシグナルなど、報告数が少ない段階から必ず検出すべきシグナルについては、MHRA や WHO-UMC で行われているようにシグナル検出手法とは別の方法で抽出する必要がある。
 - 多くの医薬品で報告されている副作用に関するシグナルは、当該医薬品におい

て多数の報告があったとしてもシグナル検出手法では検出されにくい。シグナル検出されにくい副作用について把握しておき、必要に応じて対処することが必要である。

全般的には、PMDA が保有するデータに対して、既存の基本的シグナル検出手法を適用することにより、シグナルの検出が可能であることが確認された。今後は、さらに安全対策業務に資するシグナルを重点的に検出するための手法（基準）を確立することが必要となる。

4. 副作用グルーピングの検討

副作用名のコーディングとして、副作用報告に用いられている MedDRA/PT を採用しているが、2005 年 9 月現在、PT は約 17000 語用意されており、シグナル検出を適用する上では、分類が細かすぎるといふ指摘がある。

しかし、同様の副作用を表現した PT を適切にグループ化することで、より早い段階またはよりの確なシグナルが検出できる可能性がある。

そこで、本章では、PT のグルーピング方法のとして SMQ を採り上げ、副作用グルーピング方法の検討を行う。

4.1 SMQ

SMQ とは、「特定の医学的状態に関連する、ひとつあるいはそれ以上の SOC に含まれる MedDRA 用語の集合」と定義されており、MedDRA の体系のひとつである。SMQ は MedDRA でコーディングされた情報から、医薬品の安全性に関わる症例情報の特定や検出のための標準的な検索式を提供することを目的として、現在開発が進められている。なお、SMQ は MedDRA の PT を対象として構成されていると考えてよい。

2006 年 3 月現在、公開中の SMQ の開発状況は以下の通りである。正式リリースされているものに加えて、MedDRA 利用者に公開し、コメントを受ける段階（フェーズ 2 テスト）のものもある。り、今後も継続的に新しい SMQ の開発が進められる予定である。

－ 正式リリース	24 件
－ フェーズ 2 テストで公開中	6 件

SMQ の構造の特徴として、(1) 狭域と広域、(2) 階層性、(3) アルゴリズム、がある。以下では、これらの構造について解説する。

4.1.1. 狭域と広域

基本的に、各 SMQ に関して検索する際には「狭域 (Narrow) 検索」と「広域 (Broad) 検索」が選択できるようになっている。

狭域検索：検索する有害事象に高度に関連する症例を特定する

広域検索：検索する有害事象に関連する可能性のある全ての症例を特定する（全く関連がない症例が含まれる可能性もある）

図 4-1 は狭域と広域の概念のイメージである。ある有害事象に関する SMQ には狭域検索の場合に含まれる PT、広域検索の場合に含まれる PT が定義されており、狭域検索の PT は全て広域検索に含まれる。

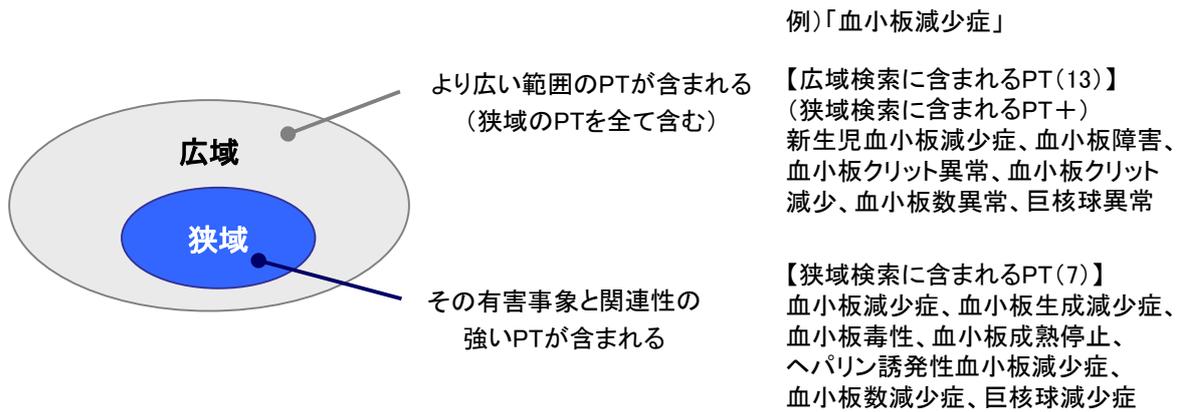


図 4-1 狭域と広域の概念イメージと例 (血小板減少症)

4.1.2. 階層性

一部のSMQは、SMQ内で階層関係を持っている。図 4-2 に階層性を有するSMQ群の例として、「造血障害による血球減少症」の階層関係を示す。各ブロックがそれぞれひとつのSMQを構成しており、それぞれ複数のPTを含んでいる。さらに、上位階層である階層 1 のSMQ「造血障害による血球減少症」は 4 つのSMQから構成されており、このSMQは下位階層の 4 つのSMQに含まれるPTを全て持つこととなる。

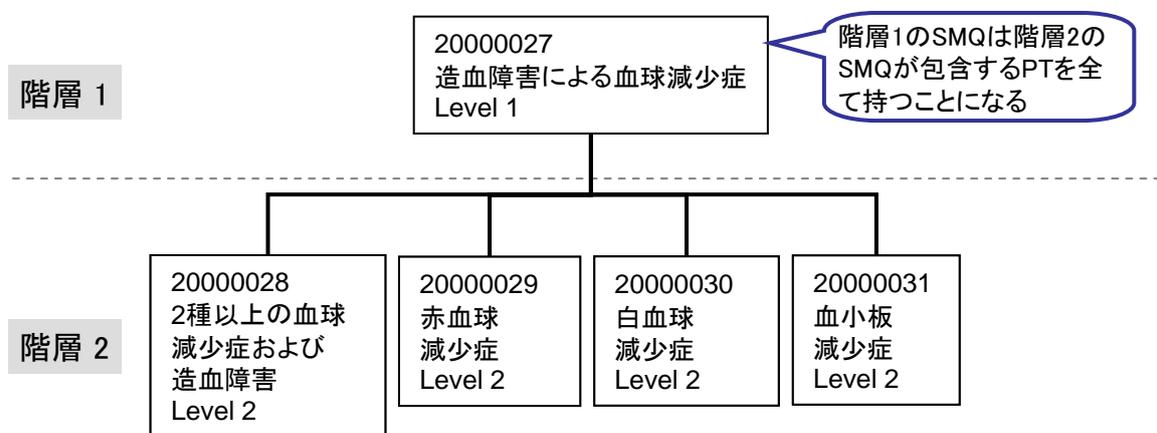


図 4-2 階層構造の例 (造血障害による血球減少症)

4.1.3. アルゴリズム

一部のSMQでは、グループ化された用語の組合せにより設計されているアルゴリズムの考え方を導入している。このようなアルゴリズム構造の例として図 4-3 にアナフィラキシー反応の構造を示す。次の条件を満たす場合、アナフィラキシー反応の可能性を持つ症例と特定すべきとされている (通常、アルゴリズムは広域検索に適用される)。

- 呼吸器系症状とアレルギー系症状がどちらも見られる
- 心血管系症状に加えて、呼吸器系症状もしくはアレルギー症状が見られる

このとき、図 4-3 に示すようなPTを含む症例がアナフィラキシー反応のSMQによる検索の結果、特定された症例となる。

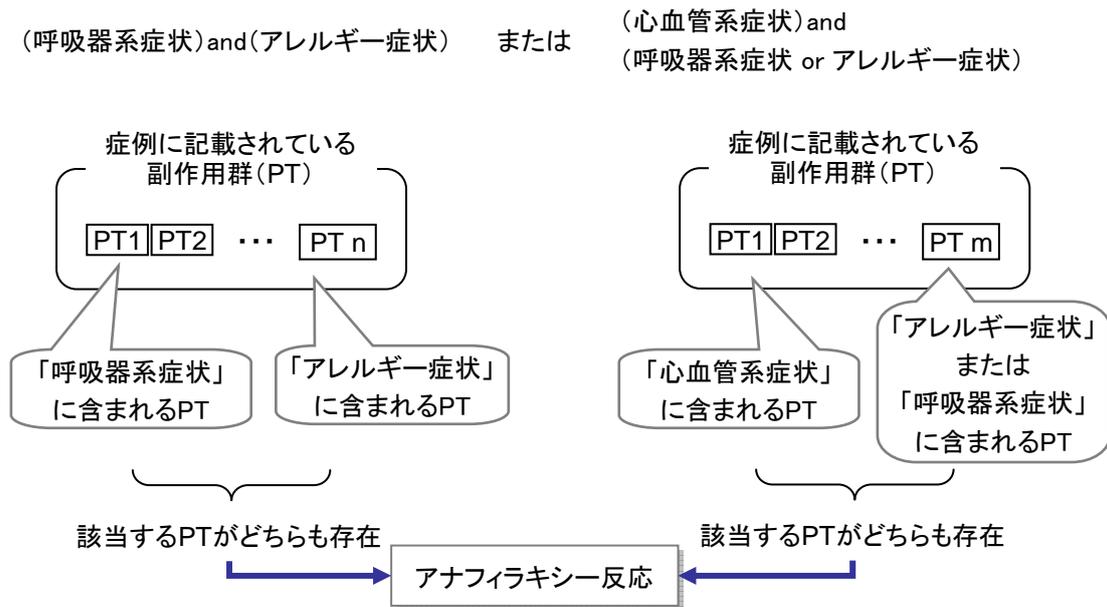


図 4-3 アルゴリズムの例 (アナフィラキシー反応)

4.2 実験結果

4.2.1. 実験条件

実験対象として表 4-1 に示す 3 種類 (横紋筋融解、好中球減少、無顆粒球症) の有害事象を扱う。

表 4-1 実験対象の SMQ

有害事象		PT の総数	
PT (MedDRA コード)	SMQ (MedDRA コード)	狭域検索の 場合	広域検索の 場合
1. 横紋筋融解 (10039020)	横紋筋融解／ミオパシー (20000002)	9	45
2. 好中球数減少 (10029366)	造血障害による血球減少 症 (20000027) ※階層構造あり	56	115
	白血球減少症 (上記 SMQ の下位階層 SMQ) (20000030)	29	57
3. 無顆粒球症 (10001507)	無顆粒球症 (20000023)	10	63

表 4-1 から SMQ の種類によって、狭域・広域に含まれる PT 数が大きく異なっていることがわかる。また、好中球減少に関しては、対応する SMQ として「白血球減少症」を用いるが、この SMQ は「造血障害による血球減少症」の下位階層に位置する SMQ である。

実験対象データは 2005 年 9 月 30 日時点での新データベースおよび旧データベースを合わせたものとし、第一被疑薬のみを対象とする。この実験対象データに対して、表 4-1 に示した有害事象に該当する副作用と、その副作用の第一被疑薬として報告されている全ての医薬品に関して次の 3 パターンでシグナル指標値を計算する。

- (1) PT のみ
- (2) SMQ 狭域検索に含まれる PT 群
- (3) SMQ 広域検索に含まれる PT 群

4.2.2. 実験結果

4.2.1 に示した実験条件による実験結果の例として、各有害事象におけるシグナル検出数の比較、および PT と SMQ 狭域、PT と SMQ 広域、SMQ の狭域と広域での同一シグナル検出数の比較を表 4-2 に示す。表 4-2 のシグナル検出数については、PT のみの場合で報告されている組合せのみを対象としてカウントしている。これらの表から累積報告件数、各シグナル基準におけるシグナル検出の有無を比較する。

横紋筋融解は、PT と SMQ 狭域検索では累積報告件数、シグナル検出数共に大きな差はなく、シグナルが検出されている組合せも同様である。これは、SMQ 狭域検索では PT の

9 つのみをグループ化した小規模なものであること、「横紋筋融解」の名称をもつ PT が存在するために報告に使用される PT コードは当該コードが用いられることが多いこと、が影響しているためであると考えられる。これに対し、SMQ 広域検索は PT や SMQ 狭域検索を用いた場合との同一シグナルの検出数があまり多くなく、シグナル検出結果が異なる傾向を示している。

好中球減少、無顆粒球症では、PT のみの場合と SMQ を用いた場合でシグナル検出の総数が異なっている。また、同一シグナル検出数も半分程度であり、検出している組合せの傾向が異なる結果となっている。なお、SMQ の狭域検索と広域検索では、シグナル検出数、シグナル検出組合せ共に大きな差は見られない。

これらの結果から、全体的な傾向として、SMQ に含まれる PT 数が多くなるほど、PT のみと SMQ でシグナルの検出される組合せが異なるという傾向が確認された。SMQ のみでシグナルが検出されているものは、SMQ を用いたことで累積報告件数が増加したことに起因していると考えられる。したがって、PRR (MHRA) 手法のように累積報告件数が効いてくる指標を用いている場合で特に、PT のみのときと異なる結果となる。一方で、PT のみでシグナルが検出されていたものが、SMQ では検出されていない組合せも多く見られる。

PT をグループ化することで、PT のみでは累積件数が少ないために検出できないシグナルを早期に検出できる可能性がある一方で、SMQ でグループ化する PT が多すぎると、シグナルが埋もれてしまう危険性もあることが確認された。

表 4-2 PT、SMQ(狭域)、SMQ (広域) でのシグナル検出数の比較

(a) 横紋筋融解

	PT	SMQ 狭域	SMQ 広域	同一シグナル検出数		
				PT と SMQ 狭域	PT と SMQ 広域	SMQ 狭域 と広域
PRR (MHRA)	88	90	107	82	53	57
ROR (Lareb)	193	191	193	186	127	126
GPS (FDA)	51	54	58	49	31	32
Yule's Q	225	222	202	217	146	145
SPRT	55	57	97	34	32	42
BCPNN (WHO-UMC)	80	85	120	77	57	58

(b) 好中球減少

	PT	SMQ 狭域	SMQ 広域	同一シグナル検出数		
				PT と SMQ 狭域	PT と SMQ 広域	SMQ 狭域 と広域
PRR (MHRA)	31	20	20	14	14	20
ROR (Lareb)	40	39	38	25	25	38
GPS (FDA)	25	12	12	6	6	12
Yule's Q	42	40	40	27	27	40
SPRT	27	29	29	15	15	29
BCPNN (WHO-UMC)	30	36	36	21	21	36

(c) 無顆粒球症

	PT	SMQ 狭域	SMQ 広域	同一シグナル検出数		
				PT と SMQ 狭域	PT と SMQ 広域	SMQ 狭域 と広域
PRR (MHRA)	74	83	79	42	40	75
ROR (Lareb)	160	136	127	100	91	125
GPS (FDA)	36	42	38	19	18	37
Yule's Q	187	150	140	115	107	137
SPRT	45	71	68	33	31	64
BCPNN (WHO-UMC)	67	88	83	44	40	81

4.3 まとめ

副作用グルーピング方法として SMQ を用いてシグナル検出実験を行い、PT のみの場合と SMQ を用いた場合での結果を比較することで、次のような結果を得た。

- － PT をグルーピングすることで、PT のみでは累積件数が少ないために検出できないシグナルを早期に検出できる可能性がある
- － その一方で、SMQ で PT をグルーピングしていることに起因して、シグナルが埋もれてしまう危険性がある

今年度の検討では 3 つの有害事象のみを検討対象としたが、副作用グルーピングの方法

としての SMQ の有用性を検討するために、さらに以下のような検討が必要である。

- － 今回検討した SMQ 以外の SMQ を対象とした同様の実験の実施
- － PT と SMQ でのシグナル検出時期の比較

さらに、SMQ は必ずしもシグナル検出のために開発されたグルーピング方法ではないため、すべての SMQ がシグナル検出に有用ではない。そのため、具体的に利用可能な SMQ の選定を検討する必要がある。また、まだ SMQ が用意されていない有害事象もあることから、SMQ ではない新たな副作用グルーピング方法についても検討が必要である。

5. 次年度以後の課題

平成 18 年度末の導入すべきデータマイニング手法の確定に向けて、次年度は以下のような課題に取り組むことが必要である。

1. データマイニング手法の業務プロセスへの導入方法検討

データマイニング手法（シグナル検出手法）の業務への導入に向けて次のような検討を進める必要がある。

- 検出すべきシグナル内容の明確化

検出すべきシグナルの内容、すなわち詳細分析を行うべきシグナルの概念について明確化する必要がある。例えば、MHRA ではインパクト分析という枠組みの中で自らが検出すべきと考えるシグナルの概念を明示的に表現している。また、検出すべきシグナルのうち、シグナル検出手法に期待する部分（役割）についても検討し、明確化する必要がある。その役割により、最終的に採用するシグナル検出手法や基準が変わる。また、シグナル検出手法以外で検出するシグナルの検出基準（ルール）についても合わせて検討する必要がある。

- 業務におけるシグナル検出結果（指標）の活用方法の検討

安全対策業務におけるシグナル検出手法と検出結果（指標）の活用方法について具体化する必要がある。活用方法としては、例えば FDA のように、安全対策業務において分析を進めるための参考情報として活用する方法や、MHRA のように、シグナル検出結果により当該シグナルのその後の処理フローを規定する方法、など様々な方法が考えられる。PMDA において想定する人員体制等も踏まえながら、活用方法について検討する必要がある。

2. シグナル検出手法の高度化検討

本年度の検討により、PMDA 保有のデータに対して基本的シグナル検出手法が適用可能であることが確認された。シグナル検出手法をさらに安全対策業務に資するものとするために、高度化検討として以下の項目について検討を行う。

- 層別シグナル検出
- 併用薬シグナル検出
- 複数手法・基準の併用
- 重み付けデータ利用

3. フィルタリング手法の検討

今回実験を行った何れのシグナル検出手法（基準）においても、数千の単位でシグナルが検出された。業務においてこれらシグナルについて詳細分析を行う際には、シグナルの絞込み、あるいは優先順序付けが必須である。シグナルの絞込み、優先順序付けを行うための手法として、WHO-UMC が導入しているトリアージ手法や MHRA が導入しているインパクト分析のようなフィルタリング手法について検討を行う。フィルタリング手法の検討では、報告数の増減パターンなどの背景知識の利用も検討する。

4. 業務試適用実施

シグナル検出手法を実際に業務に対して適用することにより、業務適用上の問題点を洗い出し、問題点について改善を行うことにより、業務の効率化に資するシグナル検出手法、検出基準とする。

5. データクリーニング

シグナル検出結果の向上を目指すためには、対象とするデータの質の向上が不可欠である。シグナル検出手法の検討、および業務試適用実施を通じて、データの質のうち課題となる点を抽出し、データ前処理など解決方法について検討する。

6. 調査のまとめ

データマイニング手法の検討を行うための支援業務として、平成 17 年度は平成 16 年度に策定された実施スケジュールに沿って、平成 18 年度末までに業務に導入するデータマイニング手法を確定するために、主にデータマイニング手法導入後の業務フローの検討、および基本的シグナル検出手法の詳細検討を行った。

データマイニング手法導入後の業務フローの検討に資する情報の収集を目的として、既にデータマイニング手法（シグナル検出手法）を業務に導入している、WHO-UMC、英国 MHRA、米国 FDA の 3 機関に対してヒアリングを行った。その結果、何れの機関においてもシグナル検出手法を安全対策業務を支援するための道具の 1 つとして活用しており、シグナル検出手法と、手法により検出されにくいシグナルを検出するためのルール（基準）を併用しながら、対応が必要なシグナルを早期に、かつ確実に検出するための枠組みが構築、運用されていることがわかった。また、この枠組みを具体的に運用するための手法として、WHO-UMC のトリアージ手法、MHRA のインパクト分析というフィルタリング手法が開発され導入されていた。データマイニング手法を業務に導入し、安全対策業務の高度化を図るためには、このようなフィルタリング手法を合わせて導入することが重要であると考えられる。

また、諸外国の規制当局で採用されている手法を中心に、6 つの基本的シグナル検出手法を PMDA が保有するデータに対して実際に適用し、シグナル検出実験を行った。結果として、PMDA が保有するデータを使用することにより、適切なシグナル検出が可能であることが明らかになった。今後は、安全対策業務に必要なシグナルの内容を明らかにし、このシグナルを過不足なく、かつ早期に検出するために、シグナル検出手法の選択、シグナル検出基準の設定、およびシグナル検出手法の高度化を図ることが必要となる。また、報告数が非常に少ない、あるいは多くの医薬品で多数の報告がされている副作用に関連するシグナルは、シグナル検出手法では検出されにくいことが確認された。これらシグナルのうち検出が必要なものについてはシグナル検出手法とは別に、これを補うための基準（ルール）を設定し、検出するという対策が必要となる。

さらに、シグナル検出の高度化のためには、副作用のグルーピングについて検討することが必要であると指摘されていることから、SMQ を用いた副作用のグルーピングについての検討を行った。今後は、分析担当者の知識に基づくグルーピングや報告中に頻出する副作用の組み合わせに基づくグルーピングなども合わせて検討を進める必要がある。

参考文献

- [1] W. Patrick, H. Emma, M. Jane, Impact Analysis of Signals Detected from Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting Data, *Drug Safety*, Vol. 28, Number 10, pp. 843-850(8), 2005.
- [2] H. Emma, W. Patrick, M. Jane, Testing and Implementing Signal Impact Analysis in a Regulatory Setting: Results of a Pilot Study, *Drug Safety*, Vol. 28, Number 10, pp. 901-906, 2005.
- [3] S. J.W. Evans, Chapter 6 Statistics: Analysis and Presentation of Safety Data, in John Talbot and Patrick Waller (Eds.), *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions*, Fifth Edition, John Wiley & Sons, 2004.
- [4] S. J. W. Evans, P. C. Waller, S. Davis: Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol.10, pp.483-486, 2001.
- [5] M. Stahl, M. Lindquist, I.R. Edwards, E.G. Brown, Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol.13, pp. 353-365, 2004.