

データマイニング手法の導入に関する 検討結果報告書

2007年3月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

目次

1. 調査概要.....	1
1.1 調査目的.....	1
1.2 調査内容.....	1
1.3 検討委員会の設置.....	3
2. シグナル検出手法の妥当性評価.....	5
2.1 感度分析・特異度分析.....	5
2.1.1 分析内容.....	5
2.1.2 実験用データ.....	5
2.1.3 評価用データ.....	6
2.1.4 シグナル検出手法.....	7
2.1.5 シグナル検出基準.....	7
2.1.6 度数のカウント方法.....	8
2.1.7 新データベースを用いた場合と新旧両データベースを用いた場合の比較....	10
2.1.8 組合せ数ベースと症例数ベースの場合の比較.....	11
2.1.9 シグナル検出基準と感度・特異度.....	13
2.1.10 まとめ.....	15
2.2 シグナル指標値の相関評価.....	17
2.2.1 順序相関.....	17
2.2.2 シグナル指標値間の順序相関.....	18
2.2.3 まとめ.....	29
2.3 まとめ.....	30
3. シグナル検出手法の高度化検討.....	32
3.1 層別分析.....	32
3.1.1 計算条件.....	32
3.1.2 GPS における層別シグナル検出.....	33
3.1.3 層別データを対象としたシグナル検出.....	34
3.2 相互作用の分析.....	36
3.2.1 計算条件.....	36
3.2.2 評価用組合せの抽出.....	36
3.2.3 副作用報告データベースデータへの適用.....	37
3.3 副作用グルーピングの影響.....	40
3.3.1 計算条件.....	40
3.3.2 副作用グルーピング時の感度分析.....	41
3.4 まとめ.....	42

4. インパクト分析手法の試行	43
4.1 目的	43
4.2 評価基準	43
4.3 試行内容	45
4.3.1 評価基準とスコア	45
4.3.2 評価対象	48
4.4 評価結果	49
4.5 まとめ	53
5. データマイニング手法導入後の業務フロー検討	54
5.1 基本方針	54
5.2 提供情報	57
5.2.1 現在の業務での参照情報	57
5.2.2 シグナル検出関連の情報	58
5.2.3 過去の評価結果の情報	58
5.2.4 情報提示方法	58
5.3 運用上の課題	59
5.4 まとめ	61
6. 調査のまとめ	62
参考文献	64

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	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Terms	基本語
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式

1. 調査概要

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。また、平成17年度は、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。中期計画期間中のスケジュールを図1-1に示す。

平成18年度は、前年度までの検討をさらに進め、基本的シグナル検出手法の精度の向上と高度化の検討を行い、導入するデータマイニング手法を確定する。

1.2 調査内容

本年度の調査内容の概要は以下のとおりである。

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インタフェースについて詳細な検討を行う。

(1) 手法導入後の業務フローの検討

手法導入後の業務フローに関連して、シグナル検出手法により抽出されたシグナルに対して、絞り込み、またはプライオリティ付けを行うためのフィルタリング手法を検討する。検討にあたっては、前年度に実地調査を行ったMHRAのインパクト分析やUMCのトリアージなどの類似手法も参考とする。

(2) システムインタフェースの検討

データマイニングシステムによる分析結果情報の提示インタフェースについて検討を行い、安全対策業務に必要な要件をまとめる。

2. 業務へ導入するデータマイニング手法確定作業

中期計画期間内に業務に導入するデータマイニング手法の確定を目的として、前年度までの検討結果を踏まえながら、以下の評価、検討を行う。

(1) シグナル検出手法の高度化検討

基本的シグナル検出手法の高度化のため、以下の検討を実施する。

(ア) 高度化手法のプログラム開発

シグナル検出手法高度化の検討に必要な以下の機能を持つプログラムを開発する。

層別・併用薬シグナル検出手法

性別及び年代別の層別シグナル、及び併用薬シグナルの検出、評価を可能とする。

副作用グルーピング手法

類似する複数の副作用を仮想的に1つの副作用とみなし(副作用グルーピング)、医薬品とグルーピングした副作用の組によるシグナルの検出、評価を可能とする。

(イ) 層別シグナル検出手法の検討

性別、年齢等の層別シグナル検出手法について、PMDA 保有データを用いて評価、検討を行う。

(ウ) 併用薬シグナル検出手法の検討

併用薬シグナルの検出手法について、PMDA 保有データを用いて評価、検討を行う。

(エ) 副作用グルーピングの検討

副作用グルーピング方法について検討を行い、有効性について評価を行う。

(2) 業務試適用

検討した高度化シグナル検出手法の業務での有効性を検証し、更なる改善を行なうために、業務への試適用を実施する。試適用とその評価結果から得られた知見は必要に応じ手法の改善に反映する。

(ア) システム開発

業務試適用に必要なデータを出力するためのシステムを開発する。

(イ) 業務試適用

最新のデータに対して検討したシグナル検出手法を適用して、実際にシグナル検出を行なった結果を分析担当者に提示、評価することにより安全分析業務中での有効性を評価する。また、インパクト分析について試行する。

1.3 検討委員会の設置

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	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
藤原 昭雄	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
鷲尾 隆	大阪大学 産業科学研究所 教授

本報告書は、平成 18 年度「データマイニング手法の検討を行うための支援業務」において株式会社三菱総合研究所が作成したものである。

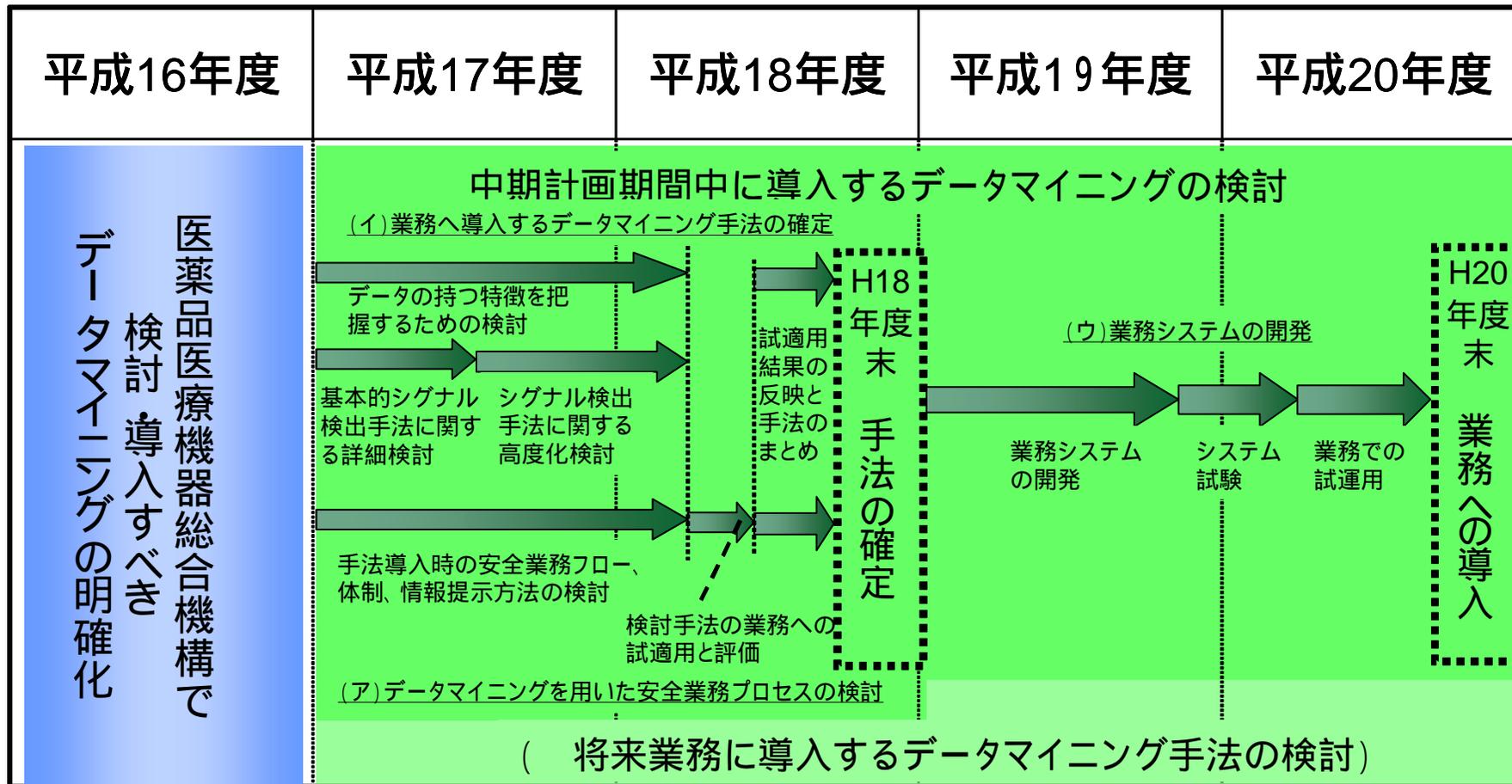


図 1-1 中期計画期間中のスケジュール

2. シグナル検出手法の妥当性評価

2.1 感度分析・特異度分析

2.1.1 分析内容

シグナル検出手法が検出するシグナルの妥当性の評価を行うために、感度分析と特異度分析を行った。感度とは、検出されるべきシグナルを検出する割合、特異度とは検出されるべきでないシグナルを検出しない割合である。これらの定義は 2.1.3 に示す。シグナル検出結果を利用する立場からは、感度、特異度ともに高い方が望ましい。

評価対象のシグナル検出手法は、前年度までに検討してきた 6 手法とし、シグナル検出には、前年度と同様 PMDA の副作用報告データベースに納められているデータを用いた。

2.1.2 実験用データ

シグナル検出手法を適用する実験用データとして、新データベース（新 DB）と旧データベース（旧 DB）を準備した。新データベース、旧データベースの概要を表 2-1 に示す。

表 2-1 実験用データ（新データベースと旧データベース）

データベース	データの期間	累積報告数
新データベース（新 DB）	2003 年 10 月 27 日～	約 70,000 件 (2006 年 4 月 30 日現在)
旧データベース（旧 DB）	1994 年 9 月 1 日～ 2003 年 10 月 26 日	約 190,000 件

新データベースは現在も累積報告数が増加しているが、現時点では、旧データベースの半分以下の累積報告数となっている。

また、シグナルに関して、副作用は MedDRA¹コードの PT を、医薬品は再審査コードの 7 桁（成分名）を対象としている。なお、MedDRA コードはバージョン 9.0 で行っている。

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) の協力の元に開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。

表 2-2 シグナルの単位（副作用・医薬品）

	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	再審査コード（7桁）	被疑薬または相互作用として報告された医薬品を対象とする ²

2.1.3 評価用データ

感度分析、特異度分析に用いる評価用データを次のように準備した。まず、平成 17 年度の副作用検討会資料に基づき、添付文書が改訂されるに至った医薬品を抽出した。

次に抽出された医薬品の添付文書から「重大な副作用」の項目を抽出し、これを各医薬品の既知の副作用とした。さらに、各医薬品の既知の副作用の集合から冗長なものを取り除き、PT にマッピングを行い副作用のリストを作成した。

抽出された医薬品のリスト $D = \{D_i | i = 1, \dots, M\}$ と副作用のリスト $A = \{A_j | j = 1, \dots, N\}$ による M 行 N 列のマトリクスを考える。このマトリクスの各要素 s_{ij} は、その要素が既知であるとき $s_{ij} = 1$ 、未知であるとき $s_{ij} = 0$ とする。一方、シグナル検出手法により当該シグナルが検出された場合 $d_{ij} = 1$ 、検出されなかった場合 $d_{ij} = 0$ とする。

さらに、 $sense_{ij}$ 、 $specific_{ij}$ をそれぞれ次のように定義する。

$$sense_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{if } s_{ij} = 1 \text{ and } d_{ij} = 1 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$specific_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{if } s_{ij} = 0 \text{ and } d_{ij} = 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

このとき、感度、特異度はそれぞれ次のように定義した。

$$\text{感度}(sensitivity) = \frac{\sum_j \sum_i s_{ij} sense_{ij}}{\sum_j \sum_i s_{ij}}$$

² 副作用症例報告に含まれる医薬品は、医薬品関与の位置付けとして「被疑薬」「併用薬」「相互作用」のいずれかに区分されている。位置付けは報告者（医師等）によって示されるものである。

$$\text{特異度}(specificity) = \frac{\sum_j \sum_i^{N M} specific_{ij}}{M \cdot N - \sum_j \sum_i^{N M} s_{ij}}$$

なお、評価用データは2種類を準備した。平成17年度に添付文書が改訂された医薬品と副作用の組合せに対して2種類の評価用データを次のように定義する。

評価用データ：改訂の根拠となる副作用報告が新データベースのみにあるもの

評価用データ：新データベースあるいは旧データベースの何れかにあるもの

定義から、評価用データに含まれる医薬品は、評価用データに含まれる医薬品の部分集合となっている。

評価用データは、主に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評価に用いる。

2.1.4 シグナル検出手法

今回、評価を行ったシグナル検出手法は、前年度から検討を行ってきた次の6手法である。括弧内は、当該手法をシグナル検出手法として採用している諸外国の規制当局名である。各手法の詳細については[3][4]を参照のこと。

- PRR(MHRA)
- ROR(Lareb)
- GPS(FDA)
- Yule's Q
- SPRT
- BCPNN(WHO-UMC)

2.1.5 シグナル検出基準

実験で用いるシグナル検出基準は、表2-3のものとした。これらのシグナル検出基準は、当該手法を採用している規制当局が利用している、あるいは論文等で発表されているなど、標準的なものとなっている。

表 2-3 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)	PRR、 χ^2 、n (報告数)	PRR \geq 2、 $\chi^2\geq$ 4、n \geq 3
ROR(Lareb)	ROR	ROR(95%信頼区間下限値) >1
GPS(FDA)	EBGM	EB05 \geq 2
Yule's Q	Q	Q(95%信頼区間下限値) >0
SPRT	LLR	LLR>2.94 (RR=2、 α = 0.05)
BCPNN (WHO-UMC)	IC	IC025(95%信頼区間下限値) >0

2.1.6 度数のカウント方法

当該医薬品、副作用組の度数のカウント方法として組合せベースと症例数ベースの2種類を設定し、検討を行った。

いま、副作用 ADR1、ADR2、医薬品 DRUG1、DRUG2 を含む副作用報告があったとする。このとき、組合せベースでは、同じ副作用報告に含まれる副作用と医薬品の4つの組合せ、ADR1×DRUG1、ADR1×DRUG2、ADR2×DRUG1、ADR2×DRUG2 をそれぞれ度数としてカウントする。このとき、2重クロス表の各セルの値は次のようになる。

表 2-4 組合せベースで度数をカウントした場合の2重クロス表

	ADR1	Not ADR1	計
DRUG1	1	1	2
Not DRUG1	1	1	2
計	2	2	4

総件数は、副作用報告に含まれる医薬品と副作用の組合せ数と一致し、 $2 \times 2 = 4$ となる。

一方、症例数ベースの場合は、注目する医薬品と副作用がどちらも記載されている症例数をカウントする。例えば、今副作用 ADR1 と医薬品 DRUG1 に注目していたとすると、注目している医薬品と副作用の度数のみが 1 とカウントされ、それ以外は 0 となる。

表 2-5 症例数ベースで度数をカウントした場合の 2 重クロス表

	ADR1	Not ADR1	計
DRUG1	1	0	1
Not DRUG1	0	0	0
計	1	0	1

総件数は症例数と同じく 1 となる。

前年度の実験では、組合せベースで度数をカウントしていた。平成 18 年度は、諸外国の規制当局では症例数ベースでカウントしているのに倣い、症例数ベースでもカウントを行い、組合せベースで度数をカウントした場合とのシグナル検出結果の比較を行う。

2.1.7 新データベースを用いた場合と新旧両データベースを用いた場合の比較

シグナル検出に用いるデータについて検討を行うため、新データベースのみを用いた場合（新 DB）と新旧両データベースを用いた場合（新 DB+旧 DB）で感度、並びに特異度の評価を行った。なお、以下の実験は全て 2006 年 4 月 27 日の時点で各シグナルの指標値の計算を行った。

評価用データとして評価用データ を用い、度数のカウント方法については、組合せデータベースの場合と症例数ベースの場合でそれぞれ実験を行った。

組合せベースで度数をカウントした場合の結果を表 2-6 に、症例数ベースで度数をカウントした場合の実験結果を表 2-7 に示す。組合せベース、症例数ベースに関わらず、新旧両データベースを用いたほうが、9% から 18%程度感度が良い。一方、誤検出も増加しており、1、2%程度特異度が低下している。

このように感度と特異度はトレードオフの関係があるが、新データベースだけでは感度が低すぎることから、シグナル検出には新旧両データベースを用いるものとする。

表 2-6 新データベースと新旧両データベースを用いた場合の比較（組合せベース）

手法	組合せベース							
	新 DB				新 DB+旧 DB			
	検出数	感度	誤検出数	特異度	検出数	感度	誤検出数	特異度
PRR	148	35.2%	518	97.7%	214	51.0%	875	96.0%
ROR	200	47.6%	1013	95.4%	255	60.7%	1458	93.4%
GPS	100	23.8%	265	98.8%	141	33.6%	469	97.9%
Yule's Q	109	26.0%	325	98.5%	184	43.8%	603	97.3%
SPRT	220	52.4%	1228	94.4%	260	61.9%	1680	92.4%
BCPNN	144	34.3%	491	97.8%	215	51.2%	894	96.0%

表 2-7 新データベースと新旧両データベースを用いた場合の比較（症例数ベース）

手法	症例数ベース							
	新 DB				新 DB+旧 DB			
	検出数	感度	誤検出数	特異度	検出数	感度	誤検出数	特異度
PRR	149	35.5%	553	97.5%	213	50.7%	858	96.1%
ROR	205	48.8%	1040	95.3%	253	60.2%	1356	93.9%
GPS	105	25.0%	265	98.8%	135	32.1%	436	98.0%
SPRT	113	26.9%	356	98.4%	178	42.4%	594	97.3%
Yule's Q	214	51.0%	1271	94.3%	259	61.7%	1593	92.8%
BCPNN	146	34.8%	509	97.7%	220	52.4%	858	96.1%

2.1.8 組合せ数ベースと症例数ベースの場合の比較

次に、度数のカウントを組合せ数ベースで行った場合と症例数ベースで行った場合について比較した。シグナル検出に用いるデータベースについては、新データベース、新旧両方のデータベースの場合についてそれぞれ実験した。評価用データについては、新データベースをシグナル検出に用いた場合には評価用データを、新旧両方のデータベースを用いた場合には評価用データを用いた。

新データベースを用いた場合の実験結果を表 2-8 に、新旧両方のデータベースを用いた場合の実験結果を表 2-9 に示す。

新データベースを用いた場合、新旧両方のデータベースを用いた場合の何れでも、2つの度数のカウント方法間で感度、特異度ともに 1%前後しか変わらない。また、感度、特異度が優れているカウント方法もシグナル検出手法によって異なる。

度数のカウント方法については、実験結果から優劣を明確に付け難いが、諸外国の規制当局で採用されている方法にしたがい、症例数ベースのカウント方法を採用することにする。

表 2-8 度数のカウント方法は組合せベースの場合と症例数ベースの場合の比較(新 DB)

手法	新 DB(評価用データ)							
	組合せベース				症例数ベース			
	検出数	感度	誤検出数	特異度	検出数	感度	誤検出数	特異度
PRR	148	35.2%	518	97.7%	149	35.5%	553	97.5%
ROR	200	47.6%	1013	95.4%	205	48.8%	1040	95.3%
GPS	100	23.8%	265	98.8%	105	25.0%	265	98.8%
Yule's Q	220	52.4%	1228	94.4%	214	51.0%	1271	94.3%
SPRT	109	26.0%	325	98.5%	113	26.9%	356	98.4%
BCPNN	144	34.3%	491	97.8%	146	34.8%	509	97.7%

表 2-9 度数のカウント方法は組合せベースの場合と症例数ベースの場合の比較
(新 DB+旧 DB)

手法	新 DB+旧 DB(評価用データ)							
	組合せベース				症例数ベース			
	検出数	感度	誤検出数	特異度	検出数	感度	誤検出数	特異度
PRR	319	46.8%	1781	96.7%	315	46.2%	1700	96.9%
ROR	388	56.9%	3244	94.1%	378	55.4%	2910	94.7%
GPS	204	29.9%	939	98.3%	198	29.0%	855	98.4%
Yule's Q	398	58.4%	3784	93.1%	393	57.6%	3485	93.6%
SPRT	260	38.1%	1148	97.9%	253	37.1%	1093	98.0%
BCPNN	312	45.7%	1747	96.8%	314	46.0%	1646	97.0%

2.1.9 シグナル検出基準と感度・特異度

次に各シグナル検出手法について、シグナル検出基準を変化させながら、感度と特異度について評価を行った。計算は新旧両データベースを用いた症例数ベースでおこなった。6 手法各々についてシグナル検出基準を変化させた場合の感度と特異度を求めた結果を、表 2-10 から表 2-15 に示す。

これまでに示したとおり、感度と特異度はトレードオフの関係にあり、最終的には分析者にとって最も有益なシグナルを検出する基準に設定を行うことになる。

データマイニング手法（シグナル検出手法）の導入初期は、まず、各手法で用いられている標準的なシグナル検出基準値を採用し、随時、分析者の意見を踏まえながらシグナル検出基準値を分析者にとって最適なものへと調整する。

表 2-10 シグナル検出基準と感度・特異度：PRR

手法	検出基準	感度	特異度
PRR	PRR \geq 2 χ^2 \geq 4 n \geq 3	46.2%	96.9%
PRR	PRR \geq 2 χ^2 \geq 4 n \geq 2	48.2%	96.3%
PRR	PRR \geq 2 χ^2 \geq 3 n \geq 2	49.4%	96.1%

表 2-11 シグナル検出基準と感度・特異度：ROR

手法	検出基準	感度	特異度
ROR	ROR $>$ 1	55.4%	94.7%
ROR	ROR $>$ 1.5	46.6%	96.0%
ROR	ROR $>$ 2	36.8%	96.8%

表 2-12 シグナル検出基準と感度・特異度：GPS

手法	検出基準	感度	特異度
GPS	EB05>=2	29.0%	98.4%
GPS	EB05>=1.5	37.4%	97.8%
GPS	EB05>=1	47.1%	96.8%

表 2-13 シグナル検出基準と感度・特異度：Yule's Q

手法	検出基準	感度	特異度
Yule's Q	Q>0.5	30.4%	97.2%
Yule's Q	Q>0.25	47.3%	95.4%
Yule's Q	Q>0	57.6%	93.6%

表 2-14 シグナル検出基準と感度・特異度：SPRT

手法	検出基準	感度	特異度
SPRT	LLR>2.94	37.1%	98.0%
SPRT	LLR>2.77	38.1%	97.9%
SPRT	LLR>2.08	42.5%	97.4%

表 2-15 シグナル検出基準と感度・特異度：BCPNN

手法	検出基準	感度	特異度
BCPNN	IC025>0.0	46.0%	97.0%
BCPNN	IC025>-0.5	54.3%	95.3%
BCPNN	IC025>-1.0	60.6%	93.3%

2.1.10 まとめ

6つのシグナル検出手法について、シグナル検出に関わる設定条件を変えながら感度分析と特異度分析を行った。

今回の感度分析、特異度分析に用いた評価用データは、全医薬品、副作用からみると少ない事例数のものである。また、今回の評価用データ作成にあたっては、評価用データに含まれる医薬品について添付文書に記述された既知の副作用を抽出し、MedDRAのPTコードに対応付ける作業を行ったが、今後、既知・未知データを整備するにあたっては、その対応についてさらに精査を行う必要がある。今後、上記のような評価データ（既知・未知）データの整備を継続し、随時、シグナル検出結果の評価を行う。

今回の実験結果では、海外規制当局等が使用している既存のシグナル検出条件等を用いた場合の感度、特異度は、ともにシグナル検出結果を起点として分析業務を行うには十分に高いとはいえない結果となっている。まずは、シグナル検出結果を現状業務に対する参考情報の1つとして提示しながら、分析者に対するヒアリングを行うことにより、業務において対応すべきシグナルを発見するのに寄与できるよう、シグナル検出条件を見直していくものとする。

業務システム開発期間の初期においてシグナル検出を行う設定条件について、実験結果に基づき次のように決定した。

(1) シグナル検出を行う副作用報告データ

シグナル検出に用いる副作用報告データ（データベース）は、感度を重視して新データベースと旧データベースの両方を用いることにする。

(2) 度数のカウント方法

度数のカウント方法については、組合せ数ベースと症例数ベースの2通りで実験を行い比較したが、優劣は付け難い結果となった。そこで諸外国規制当局が採用している方法に倣って、症例数ベースで度数のカウントを行うものとする。

(3) シグナル検出基準値

シグナル検出基準を変更することにより、感度、特異度も変化する。感度、特異度の間にはトレードオフの関係があり、最適なバランスはシグナル検出結果を利用する分析者が決定する必要がある。そこで、導入当初は標準的なシグナル検出基準を用い、随時、分析者の意見を採りいれながら調整するものとする。

これらシグナル検出に関わる設定条件は、あくまで業務システム開発期間の当初の設定として決定したものであり、運用していく中で随時見直すものとする。

2.2 シグナル指標値の相関評価

2.2.1 順序相関

これまで 6 つのシグナル検出手法をとりあげ、手法ごとにシグナル検出を行ってきた。一方、各シグナル検出手法で算出されるシグナル指標値は、互いに定義が類似していることから、そのシグナル指標値に相関があると考えられる。

シグナル指標値に相関がある場合には、シグナル検出結果も類似する。複数のシグナル検出手法間でシグナル検出結果が類似しているのであれば、まずはそのうちの何れかの結果を注目すればよいということになる。そこでシグナル指標値の相関関係について、Thiessard らの研究[7]を参考に評価を行った。ここでは、シグナル指標値間の順序相関に注目する。

順序相関は次のように求めた。

1. 前節の実験で用いた新データベースと旧データベース両方を用いて、症例データベースで度数をカウントして計算したシグナル指標値を用いる。
2. 全シグナルの中から、当該シグナル（医薬品と副作用の組合せ）に関する度数が、1 件または 2 件である場合、3 件から 5 件である場合、6 件から 10 件である場合、11 件から 20 件である場合、21 件以上である場合の 5 つの層について、それぞれ 500 シグナル、計 2500 シグナルをサンプリングする。
3. 各層でサンプリングされたシグナルについて、シグナル指標値ごとに昇順でソートする。各シグナルについて、シグナル検出手法ごとに 1 から 500 の順位がつく。
4. 順位を 1 から 100 までの値に正規化するため、5 で割る。各シグナルについて、シグナル検出手法ごとに 0.2 から 100 までの値がふられる。

以下では、シグナル指標値組ごとにプロットした。順位相関が高ければ、いわゆる正比例のグラフとなる。一方、相関が弱ければ、プロットは広くばらつく。

2.2.2 シグナル指標値間の順序相関

6つのシグナル検出手法の7つのシグナル指標値について、全ての組合せ(21組)でプロットした。今回分析を行ったシグナル指標値は以下のとおりである。

図 2-1 順序相関を分析したシグナル指標値

シグナル検出手法	シグナル指標値
PRR	PRR
	σ^2
ROR	ROR
GPS	EB05
Yule's Q	Q
SPRT	LLR
BCPNN	IC025

分析結果を以下に示す。

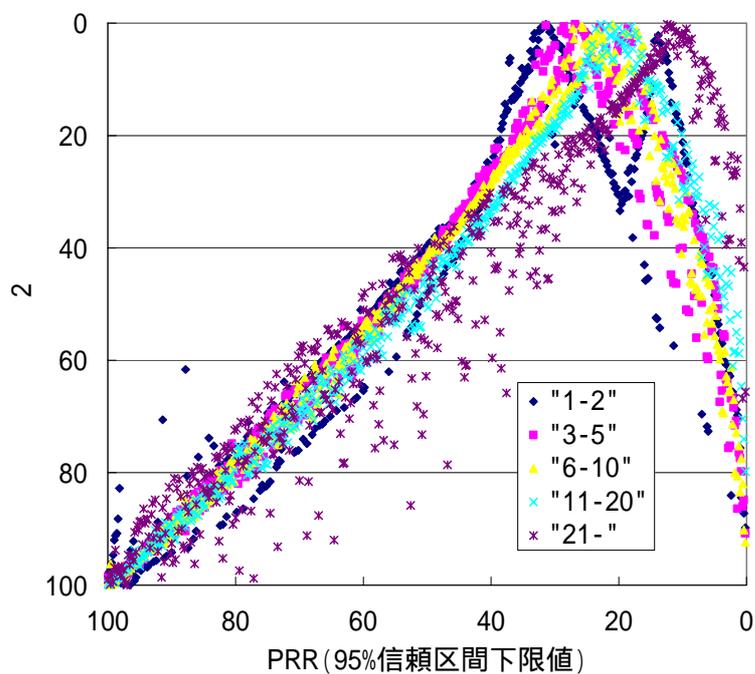


図 2-2 シグナル指標値間の順序相関 (PRR と σ^2)

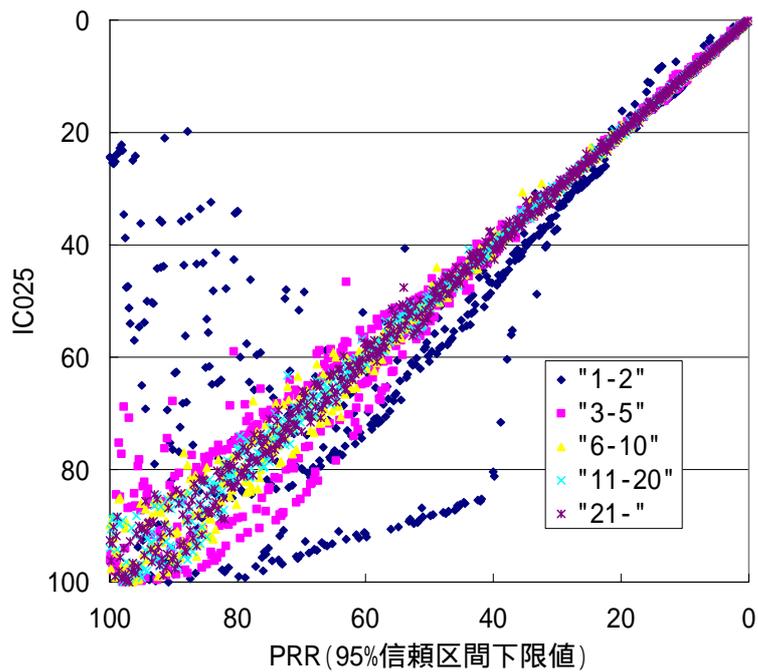


図 2-3 シグナル指標値間の順序相関 (PRR と IC025)

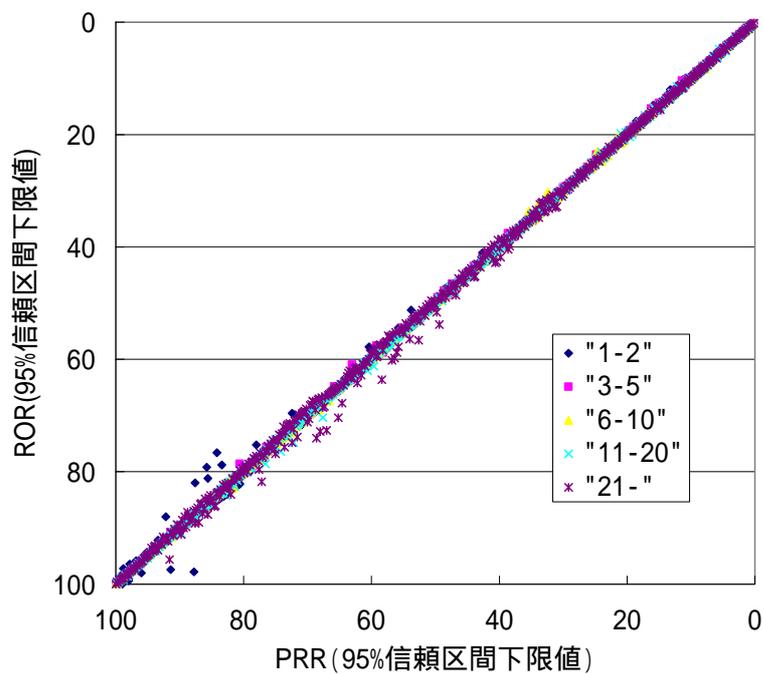


図 2-4 シグナル指標値間の順序相関 (PRR と ROR)

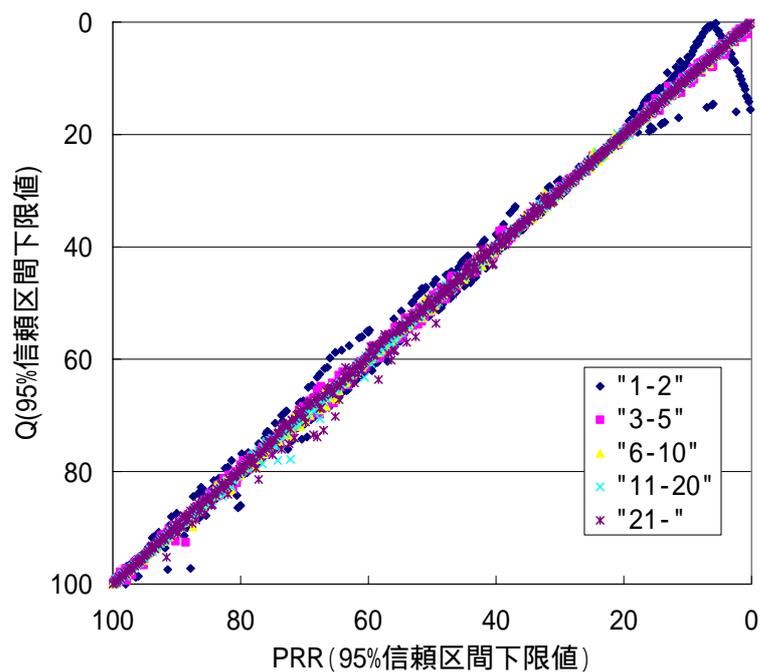


図 2-5 シグナル指標値間の順序相関 (PRR と Q)

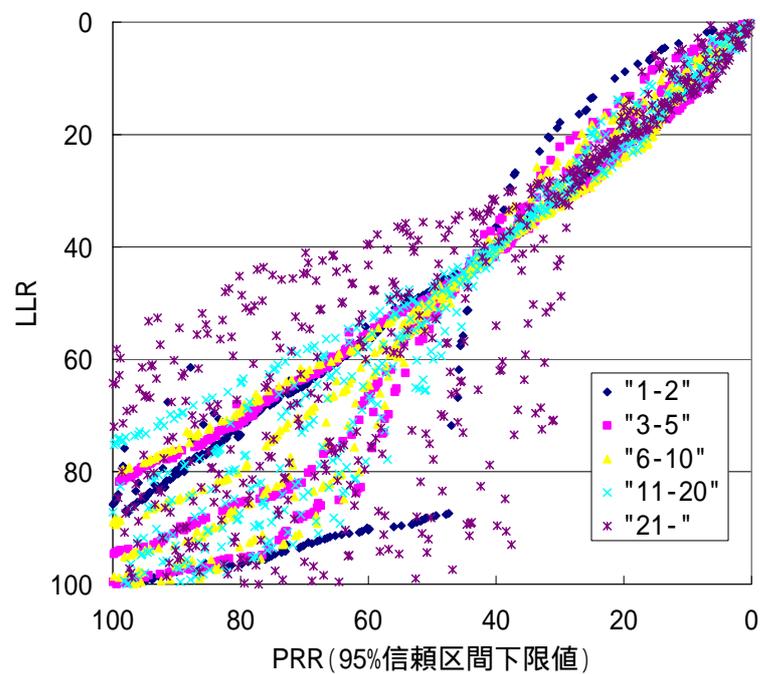


図 2-6 シグナル指標値間の順序相関 (PRR と LLR)

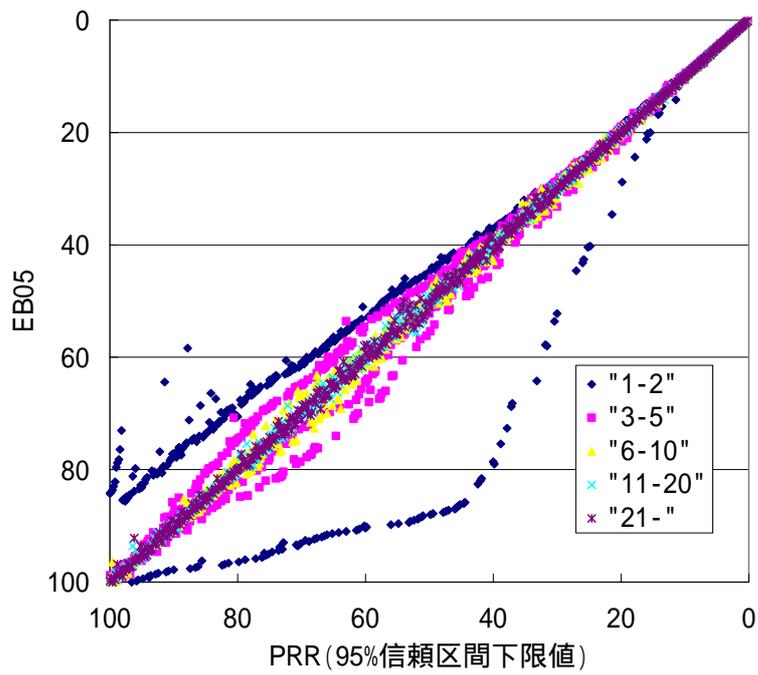


図 2-7 シグナル指標値間の順序相関 (PRR と EB05)

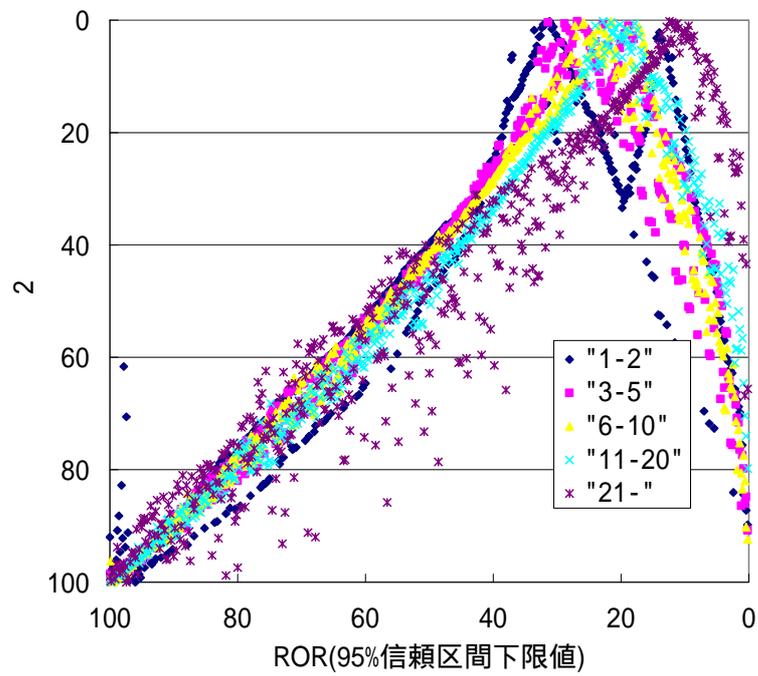


図 2-8 シグナル指標値間の順序相関 (ROR と ²)

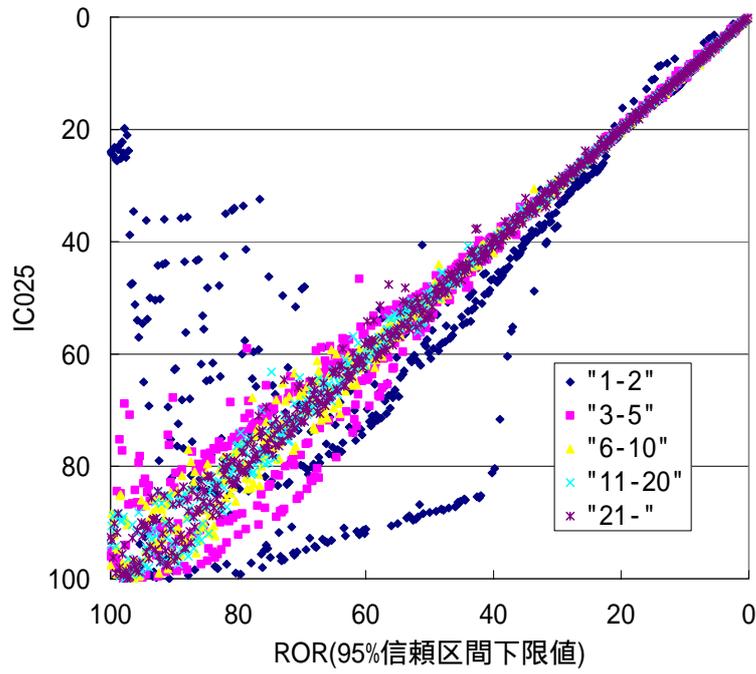


図 2-9 シグナル指標値間の順序相関 (ROR と IC025)

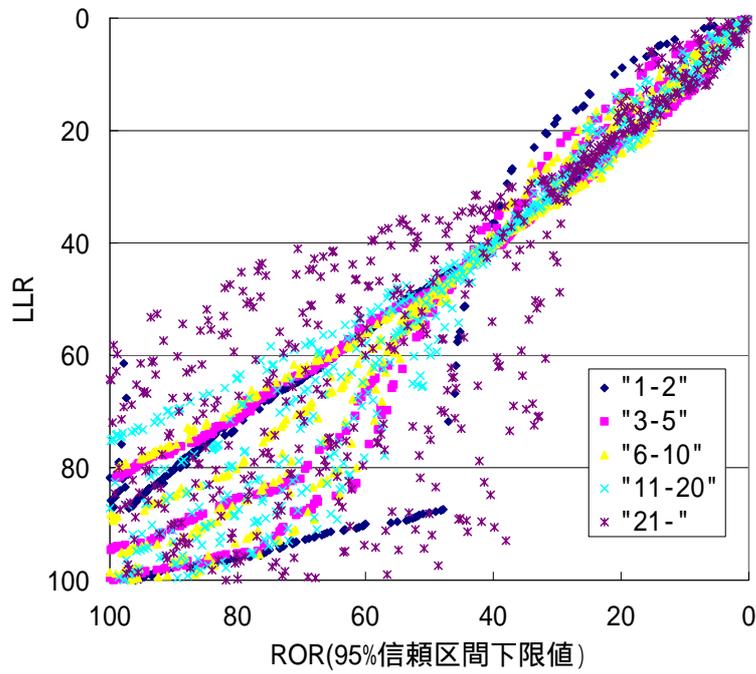


図 2-10 シグナル指標値間の順序相関 (ROR と LLR)

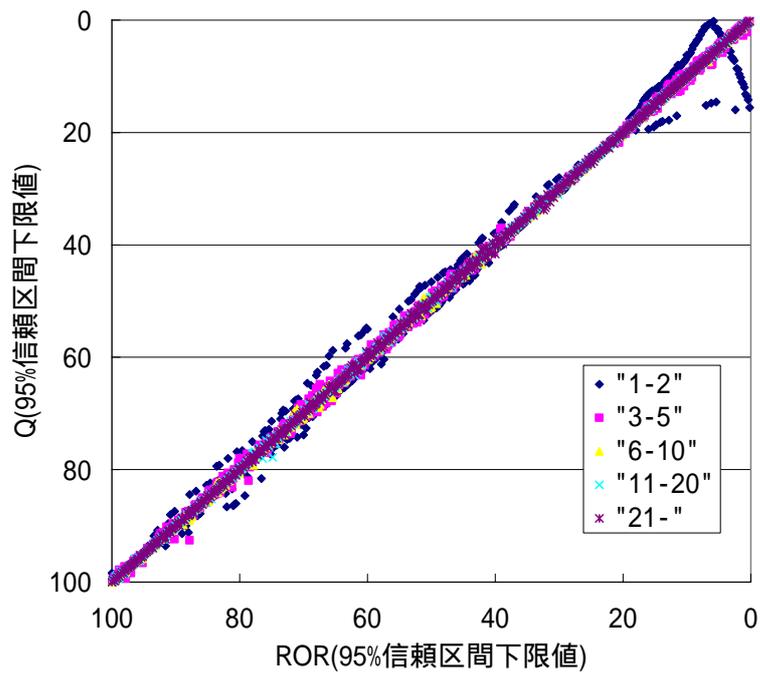


図 2-11 シグナル指標値間の順序相関 (ROR と Q)

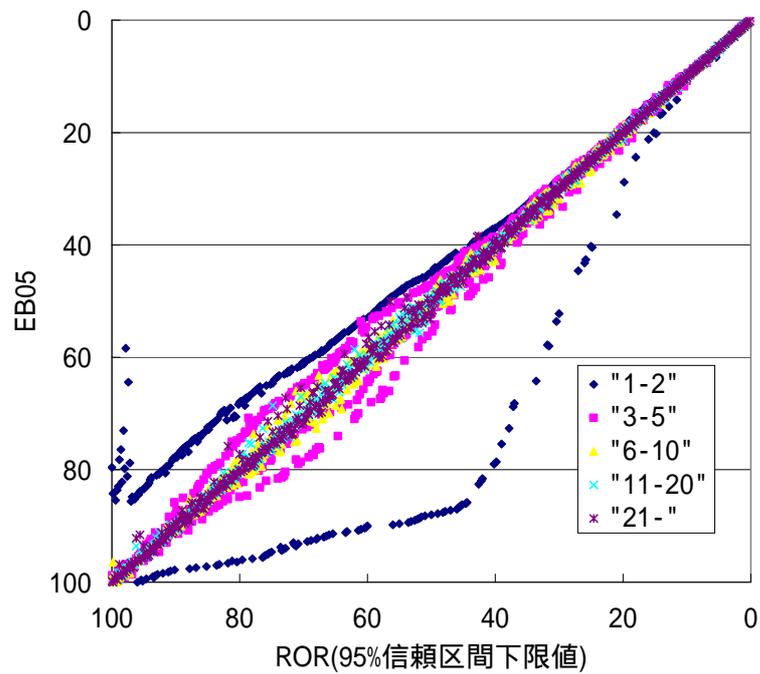


図 2-12 シグナル指標値間の順序相関 (ROR と EB05)

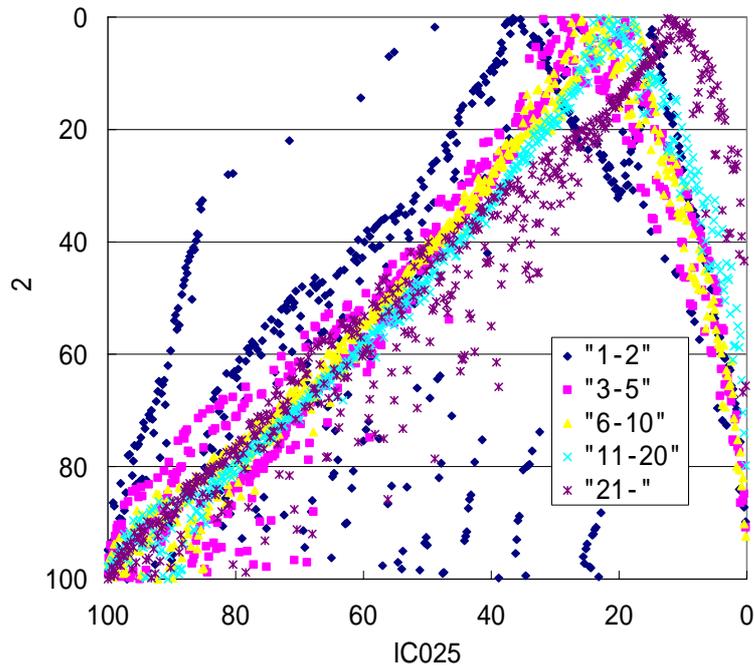


図 2-13 シグナル指標値間の順序相関 (IC025 と 2)

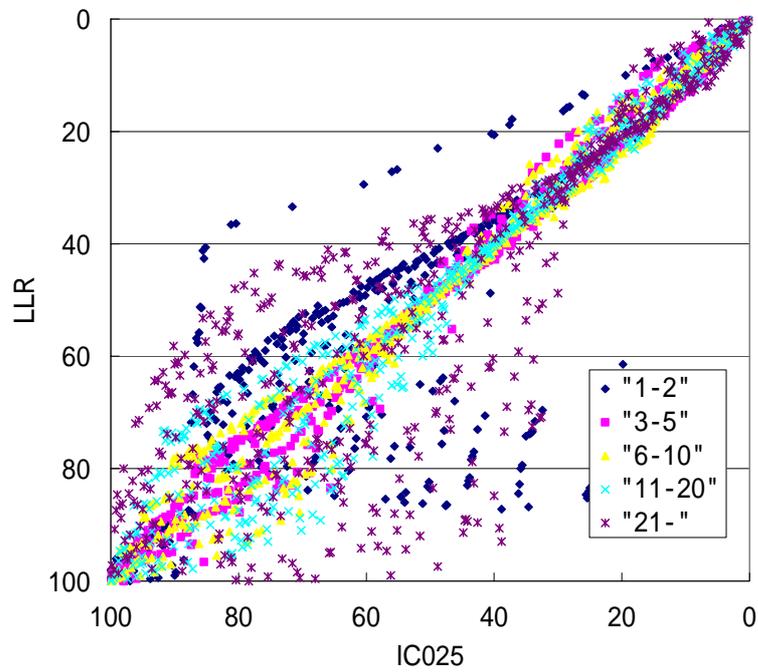


図 2-14 シグナル指標値間の順序相関 (IC025 と LLR)

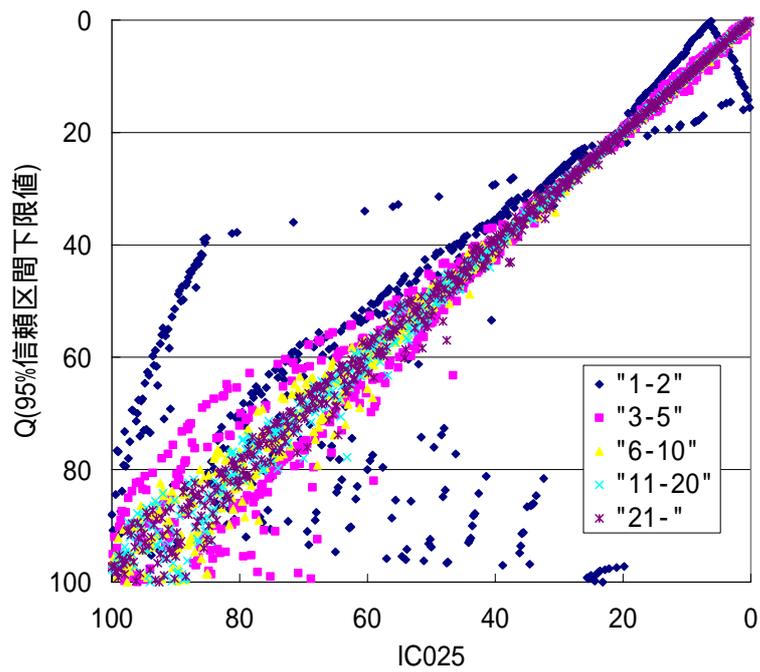


図 2-15 シグナル指標値間の順序相関 (IC025 と Q)

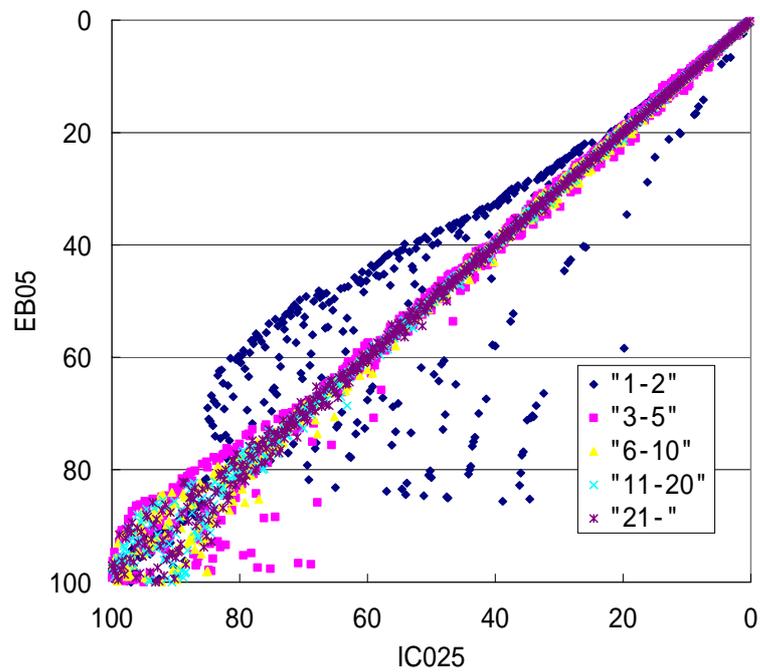


図 2-16 シグナル指標値間の順序相関 (IC025 と EB05)

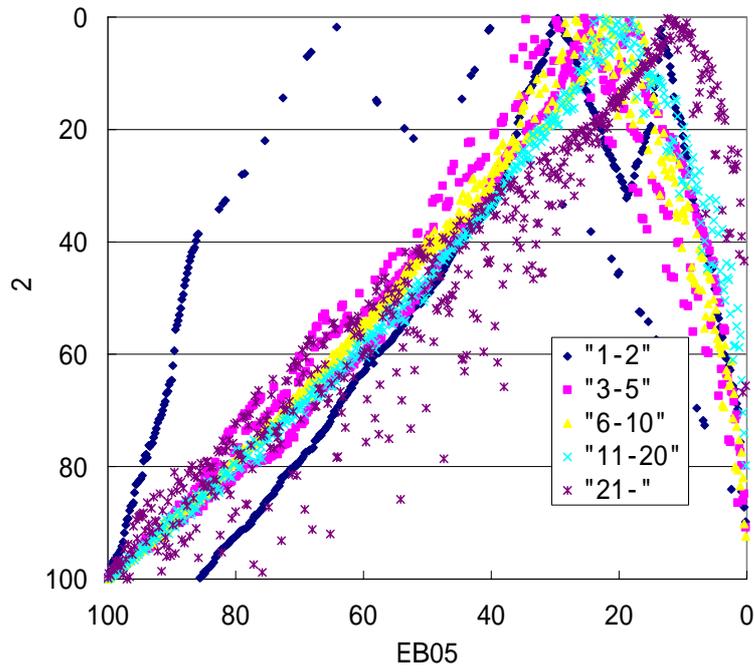


図 2-17 シグナル指標値間の順序相関 (EB05 と σ^2)

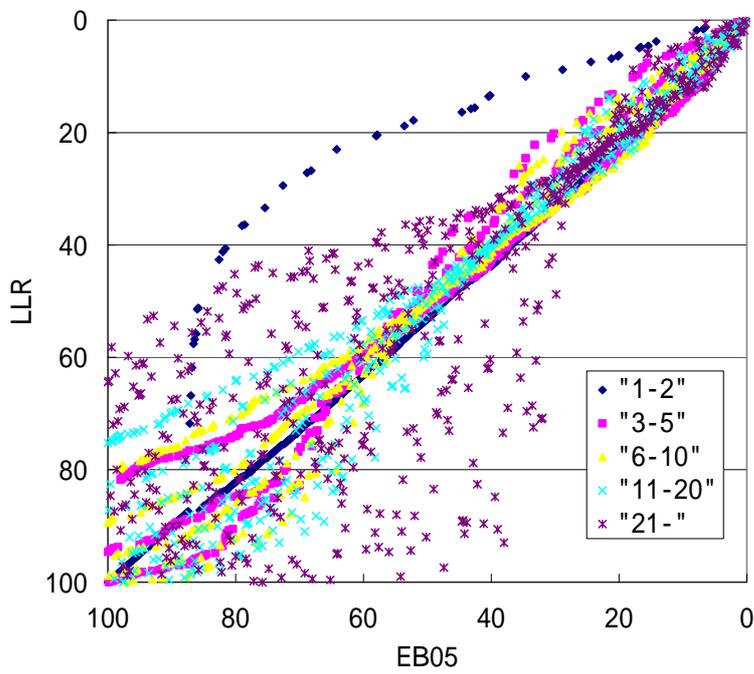


図 2-18 シグナル指標値間の順序相関 (EB05 と LLR)

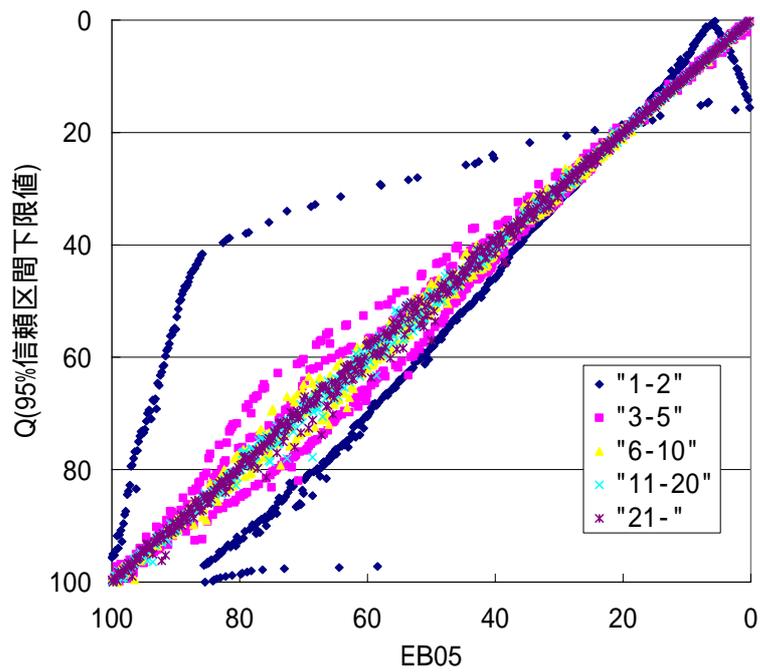


図 2-19 シグナル指標値間の順序相関 (EB05 と Q)

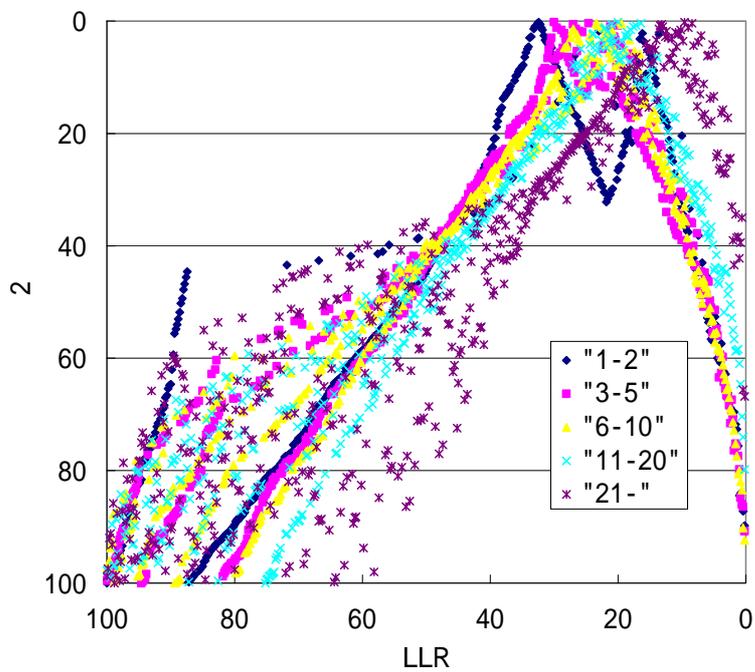


図 2-20 シグナル指標値間の順序相関 (LLR と ²)

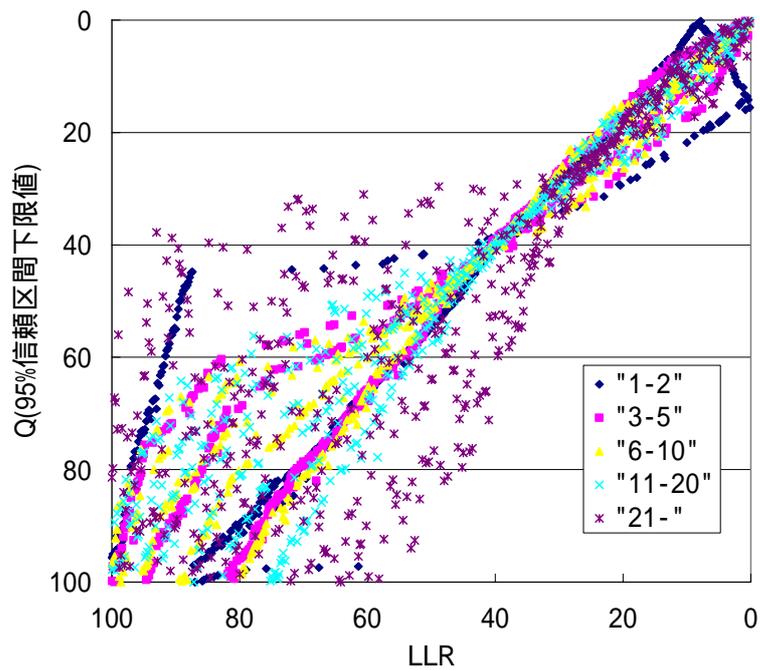


図 2-21 シグナル指標値間の順序相関 (LLR と Q)

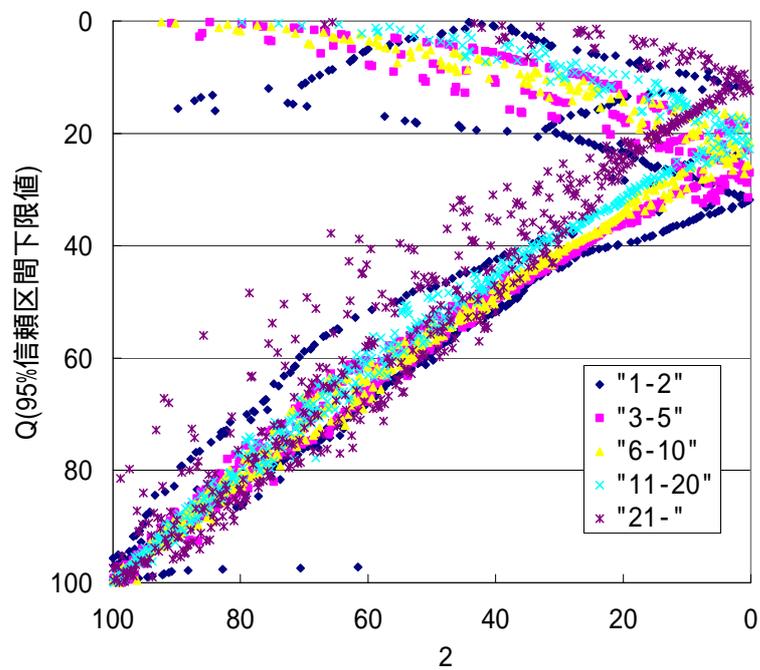


図 2-22 シグナル指標値間の順序相関 ($\hat{\sigma}^2$ と Q)

2.2.3 まとめ

以上、7つのシグナル指標値間の順序相関の結果は、図 2-23 のようにまとめられる。

- PRR、ROR、Yule's Q
強い相関があり、それぞれをシグナル検出の指標として用いた場合、類似したシグナル検出結果が出る可能性が高い。
- IC025、EB05
当該シグナルに関する度数が小さいとき順序相関がなくなる。
- SPRT
他の手法と強い相関はなく、独自のシグナルを検出する可能性がある。

以上の結果を踏まえて、6つのシグナル検出手法のうち注目するものを次のように設定する。

- 順序相関が強い PRR、ROR、Yule's Q のうち、ROR に注目する。何れも早期かつ多数のシグナルを検出させるという特徴がある。このうち、ROR に注目するのは、オランダの規制当局(Lareb)が既に導入しているものであること、また、Rothman ら[8]によると、PRR に比べて自発報告データを対象とした指標として適した特性を持つものであるということによる
- GPS、BCPNN は、報告数が少ない場合に独自のシグナル検出を行う可能性がある。そこで、これら何れについても注目する。
- SPRT については、他手法に比べて特徴的なシグナルを検出する場合もあるが、検出されるシグナルが少ない。また、各国規制当局で採用された実績もないため、当面は参考としての位置づけとする。

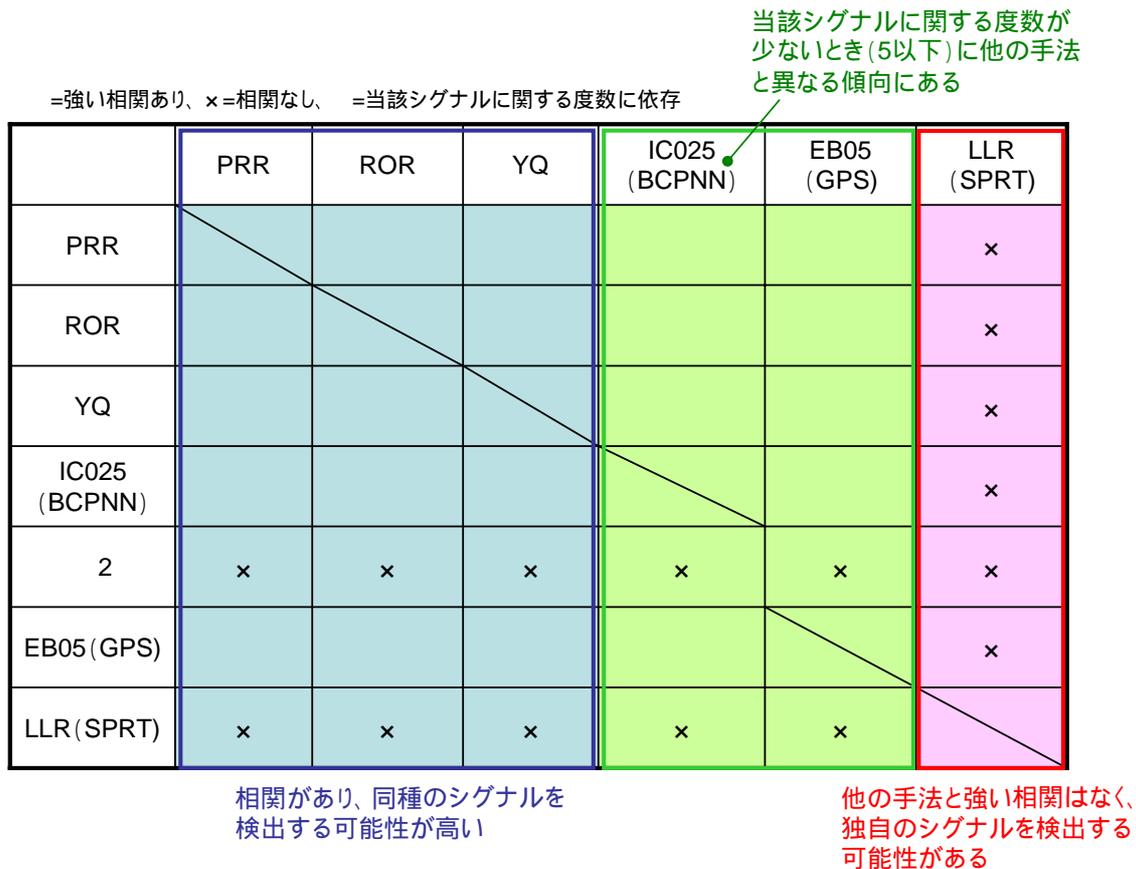


図 2-23 シグナル指標値間の相関関係

2.3 まとめ

本章では、シグナル検出を行うための設定条件について確定するため、様々な設定条件の下で感度・特異度分析を行い、さらにシグナル検出指標間の相関関係を求めた。

現状では、感度、特異度ともに全ての分析についてシグナルを起点として行うには十分に高いとは言えない。当面は、従来の分析業務に対して、シグナル検出結果を参考情報として提示するのが妥当である。

また、既知・未知等の評価用データの整備を進め、より多くの事例を対象とした評価実験を行う必要がある。今後も随時、評価データを用いた実験と分析者に対するヒアリングを行うことにより、業務効率の改善と対応すべきシグナルの発見に寄与できるシグナル検出条件、基準等の検討を行う必要がある。

なお、業務システム開発当初のシグナル検出条件は次のようにすることにした。

- シグナル検出に用いるデータ：新データベースと旧データベースを両方用いる。
- 度数のカウント方法：世界的に標準であることから、症例数ベースで度数を

カウントすることにする。

- 注目するシグナル検出結果：相関関係等について検討を行った結果、6 つのシグナル検出結果のうち、ROR、GPS、BCPNN の 3 手法の検出結果については特に注目する。

3. シグナル検出手法の高度化検討

3.1 層別分析

本検討では、層として性別と年齢を設定し検討を実施する。GPS については層別後の調整を含めた計算方法が示されているため、これを用いてシグナル検出を行う。その他の手法については層ごとに抽出されたデータに対してシグナル検出を実施し、シグナルの有無、特徴等を確認する。

3.1.1 計算条件

層別分析の計算条件を表 3-1 に示す。計算には新データベースに 2006 年 4 月 28 日までに蓄積されたデータを用いる。層別条件としては、性別と年齢を用いる。年齢による層別における年齢区分については、図 3-1 に示す副作用報告患者の年齢分布から決定した。

表 3-1 層別分析計算条件

シグナル検出対象データ	新 DB データ	
シグナル検出日	2006 年 4 月 28 日	
層別条件	性別	男性 / 女性
	年齢	未成年 0 / 1-2 / 3-6 / 7-14 / 15-19 成人 20-29 / 30-39 / 40-49 / 50-59 / 60-69 / 70-79 / 80-89 / 90-

副作用報告患者の年齢分布

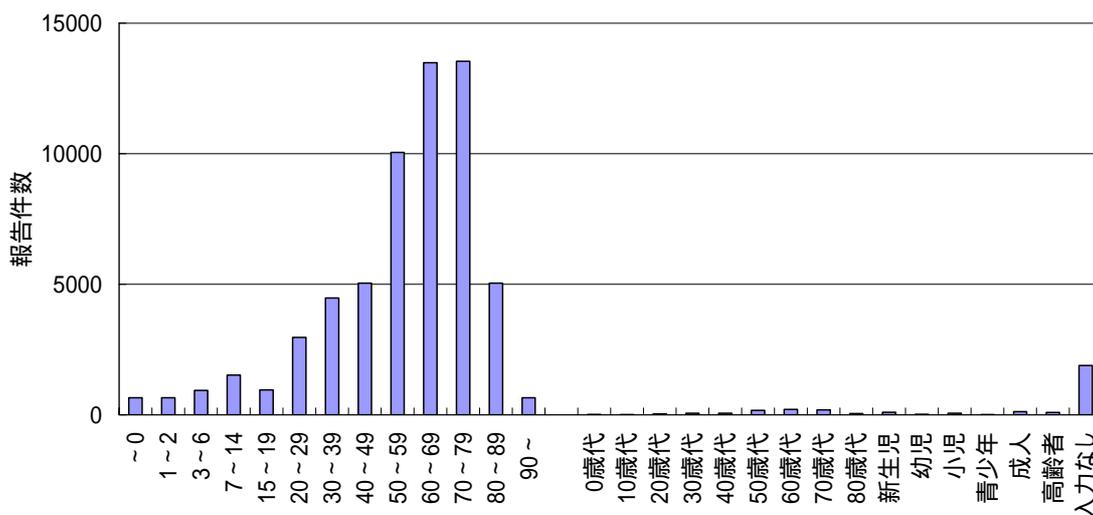


図 3-1 副作用報告患者の年齢分布

なお、患者年齢については、年齢（単位は年、月、週、日、時間）、年代、年齢層での報告があるため、表 3-2 に示す年齢区分ルールに従ってデータを分類した。表に示した通り、記入のないもの、年齢層のみのものはシグナル検出対象から除外している。

表 3-2 年齢区分ルール

入力データ		年齢層分類ルール
記入なし		シグナル検出対象から除外
年齢層のみ (新生児 / 幼児 / 小児 / 青少年 / 成人 / 高齢者)		シグナル検出対象から除外
年代入力	0 歳代	「0 歳」に区分
	10 歳代	「7 ~ 14 歳」に区分
	20 歳代以上	該当する層に区分
年齢単位が「年」「月」「週」「日」「時間」		単位を「年」に統一した上で該当する層に区分

3.1.2 GPS における層別シグナル検出

前章の検討では、層がない（1 層のみ）とみなして GPS の計算を実施した。ここでは、前項で設定した層を用いて GPS の計算を実行する。

GPS の計算に用いる期待値は、適用データを s 層から成るとした場合次のように定義されている[2]。

$$E_{ij} = \sum_s E_{ijs} = \sum_s \frac{n_{i+s} n_{+js}}{n_{++s}} \quad (3-1)$$

ここで、 E_{ijs} は s 層における期待値、 n_{++s} は s 層での報告件数である。つまり、各層における期待値を算出し、その総和が全体での期待値となる。上記の期待値、および報告件数を用いて 5 つのハイパーパラメータを推定し、指標値である EB05 を算出する[3]。このようにデータを層別にして調整することで、年齢や性別による分布の偏りを考慮したシグナル検出を実施することが可能となる。

表 3-3 に層別の有無により検出されたシグナル件数を示す。2006 年 4 月 28 日時点で層別を実施しない場合の GPS でのシグナル検出数は 4580 件であったが、性別と年齢（2 × 13 層）の場合は 3792 件、年齢のみ（13 層）の場合は 3959 件、性別のみ（2 層）の場合は 4519 件であった。検出シグナルの総数で見た場合には、層を細かくするほど検出数が少なくなっている。しかし、シグナルの内容を確認すると、層別にすることで表 3-4 に示

すように、新たに検出されるシグナル 194 件確認された。層別を実施しない場合のシグナルと比較すると、性別と年齢で層別にした場合には 115 件、年齢のみでは 125 件、性別のみでは 71 件の新たなシグナルが検出されている。この一方で、層別を実施しない場合のみで検出されているシグナルも存在する。

表 3-3 GPS での層別の有無による全シグナル検出数の比較

層別なし	性別と年齢	年齢のみ	性別のみ
4580	3792	3959	4519

表 3-4 層別により新たに検出されたシグナル数

層別のみで検出されたシグナル数	194		
層別の種類ごとの層別なしとの差分	性別と年齢	115	
	年齢のみ	125	
	性別のみ	71	

3.1.3 層別データを対象としたシグナル検出

性別、および年齢で層別にしたそれぞれのデータに対して、基本的シグナル検出手法（PRR、ROR、GPS、Yule's Q、SPRT、BCPNN）を適用し、特定データのみでのシグナル検出の結果を検討した。

表 3-5 に性別で層にした場合の各手法における新たなシグナル検出件数を示す。表では、参考値として左端の列に層別をしない場合での総シグナル検出件数を示しており、右の列が層別により新たに検出されたシグナルの件数である。つまり、右の列でカウントされているシグナルは層別を実施しない場合には検出されないシグナルである。男性のみのデータ、女性のみデータの両方で検出されたシグナルは全て、層別しない場合に検出されるシグナルと一致していた。どちらか一方の性別のみで検出されたシグナルは性別特有のものである可能性がある。

表 3-6、表 3-7 には年齢で層にした場合の各手法における新たなシグナル検出件数を示す。表 3-5 と同様に、左端の列には層別しない場合での総シグナル検出件数を示している。なお、件数は層別なしと比較して新たに検出されたシグナルであり、各年齢層には同じシグナルがカウントされている場合がある。性別と同様に、年齢層ごとに検出されたシグナルは、その年代特有のものである可能性がある。

表 3-5 性別層で新たに検出されたシグナル数

	層別なし	層別データで検出	
		男性のみで検出	女性のみで検出
PRR	6960	605	292
ROR	32375	5389	2719
GPS	4441	638	277
Yule's Q	36974	5275	2675
SPRT	3013	122	53
BCPNN	6302	468	211

表 3-6 年齢層（未成年）で新たに検出されたシグナル数

	層別なし	0 歳	1-2 歳	3-6 歳	7-14 歳	15-19 歳
PRR	6960	0	63	93	209	70
ROR	32375	35	678	971	1801	1139
GPS	4441	0	27	86	203	97
Yule's Q	36974	92	769	1097	2023	1238
SPRT	3013	0	9	13	38	12
BCPNN	6302	0	24	55	155	46

表 3-7 年齢層（成人）で新たに検出されたシグナル数

	層別なし	20-29 歳	30-39 歳	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳	80-89 歳	90 歳以上
PRR	6960	523	701	784	1285	1580	1735	535	135
ROR	32375	3712	5295	5878	8730	10758	10443	4745	1538
GPS	4441	429	505	696	920	1162	1159	392	203
Yule's Q	36974	4141	5934	6530	9896	12105	11833	5402	1684
SPRT	3013	155	172	226	418	573	600	150	24
BCPNN	6302	397	555	652	1091	1359	1501	445	87

3.2 相互作用の分析

一般的に処方される薬は複数あり、これらを併用して服用している。副作用を検討する上では、このような併用薬による相互作用の影響も考慮しなくてはならない。そこで、本節では、併用薬による相互作用の影響を考慮したシグナル検出手法について検討する。

3.2.1 計算条件

相互作用分析の計算条件を表 3-8 に示す。相互作用分析には FDA で採用されている MGPS を用いる。MGPS は Excess2 という指標値を用いて相互作用の影響を評価する手法である[3]。検討には旧データベース、および新データベースに 2006 年 4 月 28 日までに蓄積されたデータを用い、評価対象とする医薬品の位置付け³は、各副作用症例報告書において被疑薬として報告された医薬品だけではなく、記載されている医薬品全てとする。実験アイテム数は 3 (医薬品 2 種類と副作用 1 種類) とする。MGPS は 3 つ以上のアイテムに適用可能な手法であるが、アイテム数が増えると爆発的に計算量が増えてしまう。よって、本検討では現実的な計算量の範囲で計算が実行できる 3 アイテムで実験を行う。

表 3-8 相互作用分析計算条件

シグナル検出対象データ	新 DB データ + 旧 DB データ	
評価対象となる医薬品の区分	副作用症例報告書に記載されている全ての医薬品	
度数カウント方法	組合せベース	
シグナル検出日	2006 年 4 月 28 日	
シグナル検出	手法	MGPS
	指標値	Excess2
	基準	シグナル検出の閾値は設定されておらず、値が大きいシグナルほど優位に併用薬による相互作用の影響が疑われる
実験アイテム数	3 アイテム (医薬品 2 種類 × 副作用)	

3.2.2 評価用組合せの抽出

相互作用分析の評価対象とする副作用と併用医薬品の組合せを抽出する。ここでは、

平成 17 年度に添付文書に追記された相互作用
相互作用に注目すべき代表的な医薬品の既知の相互作用

³ 詳細は P.6 参照のこと

の2つの場合に注目し、評価組合せを抽出した。 の組合せの抽出に当たっては、平成17年度に発行された「医薬品安全対策情報(Drug Safety Update)」⁴を参照し、新たに添付文書の相互作用の項に追記がなされた医薬品、この医薬品と相互作用があるとされた相手側の医薬品、それによって発現する副作用、これら3要素を相互作用の組合せとして抽出した。 の組み合わせの抽出に当たっては、相互作用に注目すべき代表的な医薬品の添付文書に記載されているものから相互作用の組み合わせを抽出した。

【3 アイテムの要素】

- ・ 医薬品1：相互作用の項が改訂された薬剤
- ・ 医薬品2：相互作用があるとされた相手側の薬剤
- ・ 副作用：相互作用によって発現するとされた副作用

なお、添付文書に具体的な副作用名が記載されていないものについては対象から除外する。

例)

作用が増強されるおそれがある

血中濃度が上昇するおそれがある

抽出手順に沿って次の種類の評価組合せが抽出された。

平成17年度に添付文書に追記された相互作用：79種類

相互作用に注目すべき代表的な医薬品：19種類

3.2.3 副作用報告データベースデータへの適用

3.2.2によって抽出された組合せ全98種類に対して、副作用報告件数が1件以上あったものについて Excess2 の値を計算する。副作用報告件数が1件以上あった組合せの割合を表3-9に示す。評価対象とする医薬品に被疑薬と併用薬を含めているが、それでも報告のあった組合せの種類は少ない。これらの組合せの報告件数、および Excess2 を計算した結果を表3-10、表3-11に示す。

⁴日本製薬団体連合会安全対策情報部会に参加している製薬企業が製造または輸入している医療用医薬品の、自主改訂も含めた「使用上の注意」改訂に関する情報（改訂内容及び参考文献等）が記載されている。日本製薬団体連合会により、通常年10回の発行されている。

表 3-9 評価用組合せのうち副作用報告のあった組合せの割合

	評価 組合せ数	報告のあった組合せ数	
		報告件数	割合
平成 17 年度に添付文書に追記された相互作用	79	10	13
相互作用に注目すべき代表的な医薬品	19	10	53

表 3-10 平成 17 年度に添付文書に追記された相互作用での計算結果

番号	医薬品1	医薬品2	副作用		報告数	MGPS Excess2	
	NAME	NAME	ID	NAME			
3	D1	D13	10062237	腎機能障害	2	-0.28105	
12	D2	D14	10028813	悪心	1	-0.14013	
17	D3	D15	10047700	嘔吐	1	0.114228	
		D16	10028813	悪心	1	0.242904	
27	D4	D17	10014387	心電図QT延長	1	-0.99238	
			10047302	心室性頻脈	1	-0.06097	
31	D5	D18	10007636	心筋症	1	-2.93167	
		D19	10007636	心筋症	29	18.6412	
33	D6	D20	10003671	房室ブロック	2	-0.69645	
			10006093	徐脈	3	-2.47716	
			10007515	心停止	5	-3.20252	
42	D7	D21	10038428	腎障害	1	-0.05121	
44	D8	D22	10024670	肝障害	1	-0.40676	
			10065553	骨髄機能不全	1	-1.37753	
			10024670	肝障害	1	0.094765	
45	D10	D23	10041349	傾眠	1	-0.1154	
			10038435	腎不全	2	-0.2694	
78	D11	D24	10062237	腎機能障害	2	-0.9638	
			10005734	血圧低下	3	0.955549	
			10038435	腎不全	16	3.98979	
		D25	10062237	腎機能障害	17	7.31867	
			10005734	血圧低下	1	-0.26688	
			10062237	腎機能障害	2	-1.15624	
		D26	10005734	血圧低下	7	3.65655	
			10038435	腎不全	15	4.612	
			10062237	腎機能障害	26	12.9183	
		D27	10005734	血圧低下	8	3.78509	
			10038435	腎不全	15	3.86152	
			10062237	腎機能障害	13	4.43062	
		D12	D29	10005734	血圧低下	1	-0.16555
			D30	10038435	腎不全	2	0.226424
				10062237	腎機能障害	2	0.508252
D31	10005734		血圧低下	2	0.672379		
	10038435		腎不全	2	-0.02182		
	10062237		腎機能障害	2	0.22765		

表 3-11 相互作用に注目すべき代表的な医薬品 A での計算結果

番号	医薬品1	医薬品2	副作用		報告数	MGPS Excess2		
	NAME	NAME	ID	NAME				
4	D32	D33	10028813	悪心	1	0.360312		
5		D34		10010904	痙攣	4	-0.34979	
				10039020	横紋筋融解	5	0.4107	
				10010904	痙攣	2	-1.098	
6		D35		10010904	痙攣	23	9.23463	
				10039020	横紋筋融解	16	6.55751	
				10014387	心電図QT延長	2	-0.53727	
7		D36		10020993	低血糖症	19	16.4493	
				10020993	低血糖症	2	-0.19471	
				10014387	心電図QT延長	1	-0.78027	
8		D32	D37	10020993	低血糖症	4	-0.99321	
11			D38	10041349	傾眠	2	-0.00712	
12			D39		10008025	小脳性運動失調	1	-0.00823
					10013573	浮動性めまい	1	0.00282
					10037063	プロトロンビン時間延長	1	-0.11965
17			D40		10005734	血圧低下	2	1.4191
					10028813	悪心	2	1.34344
					10043071	頻脈	2	0.716679
18			D32	D41	10006093	徐脈	2	-0.40468
19	D42				10003549	無力症	1	0.047615
					10028411	筋痛	1	-0.07246
					10039020	横紋筋融解	2	-0.11453
	D43			10039020	横紋筋融解	5	0.898536	
	D44			10020993	低血糖症	20	7.29429	
	D45			10019670	肝機能異常	1	0.201289	

理論的には Excess2 は値が大きいものほど優位に併用薬による相互作用の影響が疑われる。表 3-10、表 3-11 を見ると、大半は報告件数が 5 件以下であり、これらは Excess2 の値も小さい。報告件数が 20 件を超えるものでは、Excess2 の値も大きくなっている。しかし、中には報告件数が 20 件以下であっても、その Excess2 の値が 20 件以上のものよりも大きい場合もある。MGPS については閾値を設けてシグナルを検出するというものではないことから、他の組合せの値とも比較しながら、その値の意味を検討する必要がある。

3.3 副作用グルーピングの影響

シグナル検出計算における副作用名のコーディングには MedDRA / PT を用いている。MedDRA は医薬品安全性情報の分類には有用であるが、MedDRA でコーディングされたデータを用いて安全性モニタリングを行うには、細分化され過ぎていることが問題となっている。また、本調査にて設置している検討委員会においてもシグナル検出に適用するには分類が細かすぎるのではないかという指摘を受けている。副作用を細かく分けすぎると、該当する症例が少なくなり、シグナルが検出されない、もしくは検出が遅れる可能性がある。

このような懸念から、前年度の検討において MedDRA の体系の 1 つである SMQ を用いた副作用グルーピングを試行した[4]。しかし、SMQ は本来シグナル検出のために開発されたものではないこともあり、SMQ をそのまま全て用いることは必ずしも有効ではないことがわかった。

本節では、SMQ に変わる副作用グルーピングのルールを検討するに当たり、添付文書の改訂根拠に用いられた症例に記載されている全 PT のグルーピングを試行することとする。副作用グルーピングを用いてシグナル検出実験を実施し、結果への影響を調査する。

3.3.1 計算条件

副作用グルーピングの計算条件を表 3-12 に示す。計算には新データベースと旧データベースの両方を用い 2006 年 4 月 28 日までに蓄積されたデータを対象とする。度数カウント方法は組合せベースとし、シグナル検出手法には 6 つの基本的なシグナル検出手法を用いる。

表 3-12 副作用グルーピング計算条件

シグナル検出対象データ	新 DB データ + 旧 DB データ	
度数カウント方法	組合せベース	
シグナル検出日	2006 年 4 月 28 日	
シグナル検出	手法	基本的なシグナル検出手法 (ROR、BCPNN、PRR、SPRT、Yule's Q、GPS)
	基準	標準的な値を用いる

副作用グルーピングは、改訂された添付文書に関する複数の根拠症例に記載されている PT を対象とする。副作用グルーピングの方法を図 3-2 に示す。添付文書の改訂に至るには根拠となる副作用症例が複数あり、症例ごとに医薬品と類似する種々の副作用が記載されている。このため、1 つの改訂であっても、その背景には医薬品と副作用の組合せが数種類含まれることになる。よって、図 3-2 の左の評価用データには 1 つの改訂につき複数の医薬品と副作用の組合せが記載されている。この複数の副作用 (図中では副作用 X と副

作用 Y) をグルーピングし、1 つの新たな副作用 (図中では副作用 Z) とみなすことにする。PT レベルでは図中の改訂 1 の組合せは 3 種類となるが、副作用グルーピングを行うと組合せは 2 種類となる。

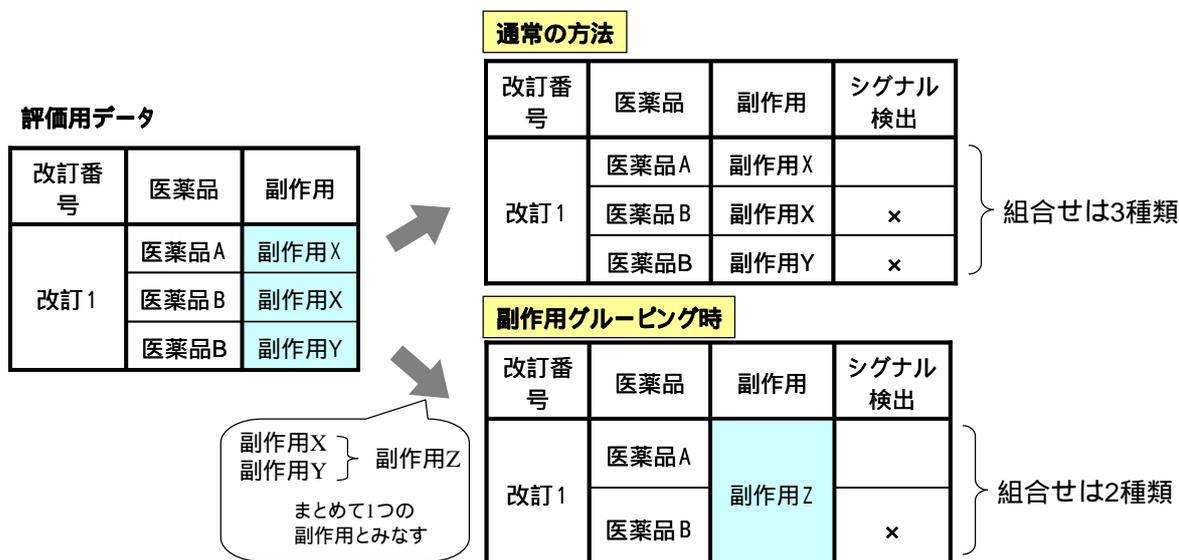


図 3-2 副作用グルーピング

3.3.2 副作用グルーピング時の感度分析

3.3.1 で述べた計算条件によりシグナル検出計算を実行した。表 3-13 に評価用データ⁵に対する感度分析の結果を示す。通常の方法と副作用グルーピングでの感度を比較し、高い方に網掛けをしている。手法によって副作用グルーピング時で感度の高いもの、通常の方法で感度の高いものが異なっている。これは計算条件が 3.3.1、評価用データが のときの結果であり、条件が異なれば手法間での感度の高低も変動すると考えられる。

表 3-13 副作用グルーピング時の感度分析結果 (%)

	通常の方法	副作用グルーピング
ROR	80.6	76.1
BCPNN	66.4	69.4
PRR	66.4	64.2
SPRT	55.2	59.7
Yule's Q	84.3	77.6
GPS	50.0	50.7

⁵ 定義は「2.1.3 評価用データ」(p.7) 参照のこと。

3.4 まとめ

3章ではシグナル検出手法の高度化検討として、層別分析、相互作用（併用薬）分析、副作用グルーピングを実施した。

層別分析では性別、年齢別に層を設定し、GPSにおける層別シグナル検出、および層別データを対象としたシグナル検出を行った。GPSにおける層別シグナル検出では、層別を行わないときよりも総シグナル検出数は減るが、層別でのみ検出されるシグナルがあることが分かった。GPSに層別を導入すべきか、導入する場合にはシグナルを適切に検出するために設定すべき層について、今後も引き続き検討が必要である。また、層別に抽出したデータを用いたシグナル検出では、性別ごとや年齢ごとに新たなシグナルが検出されることが確認された。これらのシグナルは性別や年齢に特有のシグナルである可能性がある。

併用薬分析ではMGPSにより2種類の医薬品と1種類の副作用の3アイテムに対するシグナル検出実験を行った。添付文書の相互作用に追記された事例から評価組合せを抽出し、それらについて検討を試みたが、該当する組合せの報告件数が少なく、評価組合せをシグナル検出指標値から検出することは困難であった。しかし、MGPSは閾値を設けてシグナルを検出することを目的としたものではないことから、他の組合せの指標値との相対的な関係を考慮しながら、その指標値の持つ意味を検討していく必要がある。また、今回は少数の事例による評価を行ったが、今後は評価データを整備し、多数の事例による評価を行う必要がある。

副作用グルーピングでは、添付文書の改訂における根拠症例に記載されているPTをグルーピングする方法を採用し、シグナル検出を行った。評価用データに対する感度分析結果を比較したが、副作用グルーピングの有無による有効性は確認できなかった。しかし、実際に人が分析を行う際には複数のPTを同じ副作用と判断している。これを機械的な計算にも取り入れることができれば、実際の分析業務での判断により近付くことで計算結果の精度が向上する可能性があることから、引き続き検討を行っていくべきである。

4. インパクト分析手法の試行

4.1 目的

英国 MHRA では、主に検出されたシグナルの対応優先順序づけ（フィルタリング）を目的として、インパクト分析を行っている。

前年度までの検討から、PMDA 保有のデータベースを用いてシグナル検出を行った場合にも、多くのシグナルが検出されることが確認されている。シグナル検出結果を業務で活用することを考えると、何らかの優先順序付け（フィルタリング）を行うことが期待される。

フィルタリング方法導入の初期検討として、英国 MHRA におけるインパクト分析を試行する。

4.2 評価基準

英国 MHRA におけるインパクト分析では、6 つの項目に対して評価を行い、その評価結果からエビデンススコアと公衆衛生スコアの 2 つのスコアを算出し、シグナルに対する最終的な評価を A から D までの 4 段階で行っている。

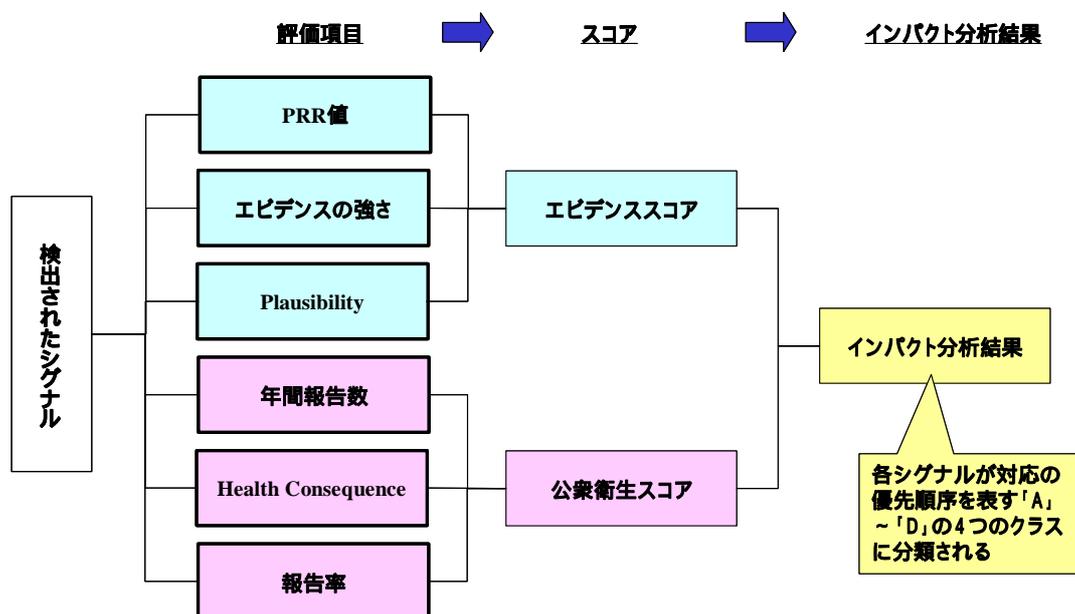


図 4-1 英国 MHRA におけるインパクト分析の流れ

2 つのスコアと 6 つの評価項目の関係を表 4-1 に示す。エビデンススコアは、PRR 値、エビデンスの強さ、Plausibility の 3 つの評価項目から、公衆衛生スコアは年間報告数、Health Consequence、報告率の 3 つの評価項目からそれぞれ算出される。

今回の試行では、これら 6 つの評価項目のうち PRR 値、エビデンスの強さ、年間報告数、Health Consequence の 4 つを用いて行う。エビデンススコア、公衆衛生スコアは、後述するようにそれぞれ 2 つの評価項目から算出される。

表 4-1 英国 MHRA のインパクト分析における評価項目とスコア

スコア	評価項目	内容	本試行で用いた項目
エビデンススコア	PRR値	シグナル検出指標 (PRR値)	
	エビデンスの強さ	「処方と副作用の時間的相関」、「副作用の発生に関する他の説明の可能性」、「副作用報告他の情報源という3つの観点から評価する。	
	Plausibility	「類似医薬品での既知の副作用であるか」、「作用機序が説明できるか」、「論文等に支持するデータがあるか」という観点から評価する。	
公衆衛生スコア	年間報告数	1年間あたりの当該シグナルの報告数	
	Health Consequence	「死亡例の割合」と「副作用による障害・後遺症」の観点から評価する	
	報告率	処方量に対する副作用報告の割合	

4.3 試行内容

4.3.1 評価基準とスコア

(1) PRR 値

当該シグナルに関する PRR 値と 95%信頼区間の下限値の平均に基づき、評価項目 PRR 値の評点を決定する。PRR 値と評点付けの関係を表 4-2 に示す。シグナルに対して算出されている PRR 値に基づき、自動的に 5 段階の評点付けが行われる。PRR 値と評点付けの関係は、MHRA で用いられているものをそのまま採用した。

表 4-2 PRR 値と評点付け

PRR値と95%信頼区間 下限値の平均	評点
> 20	100
20 and > 15	80
15 and > 10	60
10 and > 5	40
5	20

(2) エビデンスの強さ

エビデンスの強さの評価については、PMDA が通常の業務中で行っている評価結果を丸めて用いる。この業務中に行われている評価は、医薬品と副作用の間の因果関係の強さなどについて評価を行っている。このエビデンスの強さを表す評価と評点付けの関係を表 4-3 に示す。

表 4-3 エビデンスの強さと評点付け

エビデンスの強さ	評点
因果関係が否定できない	1 または 0.8
情報不足等により因果関係が評価できないもの	0.6 または 0.4
因果関係が認められないもの	0.4 または 0.2

(3) 年間報告数

年間報告数は当該シグナルに関して直近 1 年間に報告された報告数(症例の数)である。MHRA の年間報告数と評点付けの関係をそのまま採用した。

表 4-4 年間報告数と評点付け

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

(4) Health Consequence

Health Consequence は、報告にしめる死亡例の割合と、障害・後遺症レベルの2つにより評価が行われる。

(a) 死亡例の割合

死亡例の割合の評価は、副作用報告データに基づき自動的に行われる。死亡例の割合と評点付けの関係を表 4-5 に示す。死亡例の割合と評点付けの関係は、MHRA のものをそのまま採用した。

表 4-5 死亡例の割合と評点付け

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

(b) 障害・後遺症レベル

障害・後遺症レベルは、報告されている転帰に従い自動的に評点付けする。転帰と評点付けの関係を、表 4-6 に示す。

表 4-6 障害・後遺症レベル（転帰）と評点付け

障害・後遺症レベル	評点
死亡	0.5
後遺症有り	0.4
未回復	0.3
軽快、不明	0.2
回復	0.1

Health Consequence の評点は、死亡例の割合と障害・後遺症レベルの評点の和とする。

(5) スコアの算出

エビデンススコアは、PRR 値の評点 a と、エビデンスの強さの評点 b に基づき、次のように算出される。

$$\text{エビデンススコア} = a \times b$$

一方、公衆衛生スコアは、年間報告数の評点 c と Health Consequence の評点 d に基づき、次のように算出される。

$$\text{公衆衛生スコア} = c \times d$$

4.3.2 評価対象

今回の試行においては、シグナルではなく症例を対象とした。評価対象とした症例は、2006 年の 4 月初旬から 8 月初旬の通常業務において実際に評価を行ったものである。この検討会で症例に対して行われた評価は、通常業務の一環として PMDA が行ったものである。

評価を行っている症例は、重要度が高いものが多くなっている。また、複数の被疑薬が存在する場合には、第一被疑薬のみを対象とした。

評価対象となった第 1 被疑薬と副作用の組み合わせは、1414 であった。

4.4 評価結果

前節で説明した事例と評価基準を用いて試行した結果について説明する。

(1) PRR 値

PRR 値の評価結果を図 4-2 に示す。約半数が最低点の 20 点であり、次に多いのが最高点の 100 点で約 1/4 である。5 段階のうち、この両端の 2 段階で全体の約 3/4 を占めており、評点付けの分布としては、偏りがある。

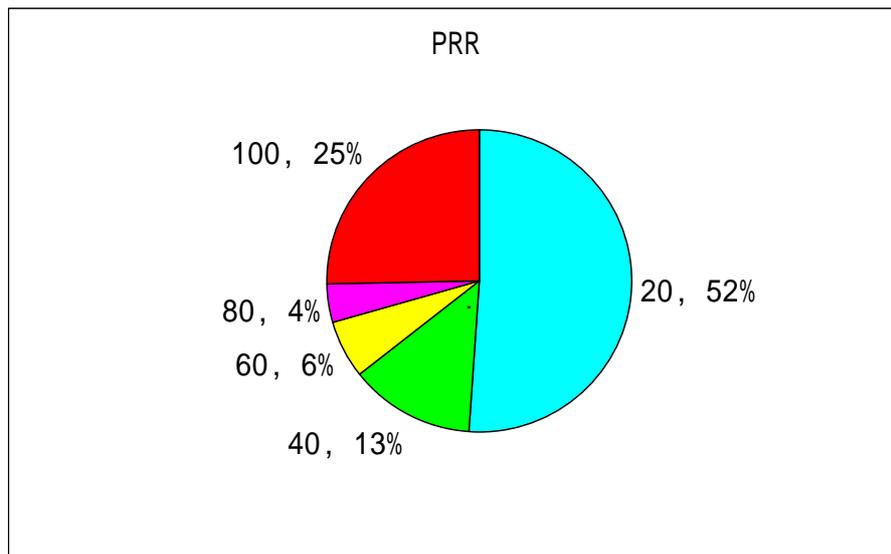


図 4-2 PRR 値の評点の分布

(2) エビデンスの強さ

次にエビデンスの強さの評点の分布を図に示す。エビデンスの強さは、5 段階のうちちょうど中間段階の点数である 0.6 点が約 2/3 に与えられている。次に多いのが最高点である 1.0 であり、30%を占めている。この 2 段階をあわせて全体の 93%を占めており、偏った分布となっている。

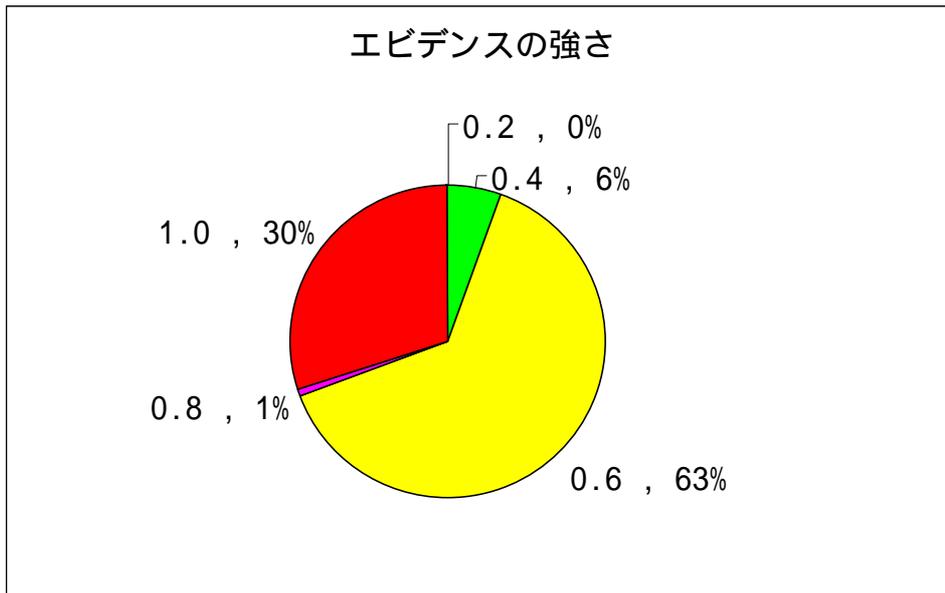


図 4-3 エビデンスの強さの評点の分布

(3) 年間報告数

年間報告数の評点の分布を図 4-4 に示す。最低の評点である 20 点が全体の半分弱を占めており、次いで年間下から 2 番目の評点である 40 点が多く 23%であった。

他の評価基準に比べると偏りは小さい。

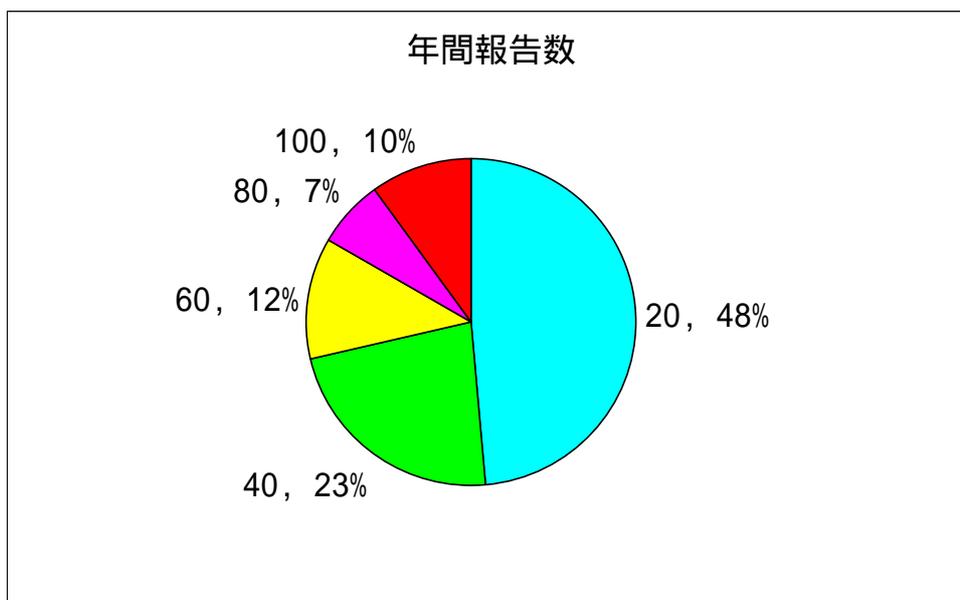


図 4-4 年間報告数の評点の分布

(4) Health Consequence

(a) 死亡例の割合

死亡例の割合の評点の分布を図 4-5 に示す。最低点の 0.1 が全体の 61%、最高点の 0.5 が 29%を占めており、この 2 つの段階で全体の 9 割を占めている。かなり偏った分布である。

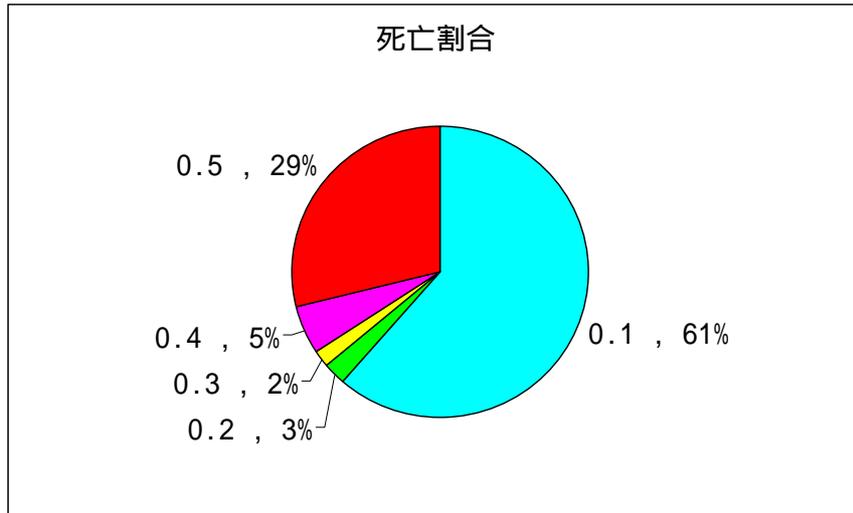


図 4-5 死亡例の割合の評点の分布

(b) 障害・後遺症レベル

障害・後遺症レベルに関する評点の分布を図 4-6 に示す。最低点の 0.1、2 番目に低い点数の 0.2、最高点の 0.5 がそれぞれ 30%前後となっており、この 3 段階で全体の 9 割を占めている。

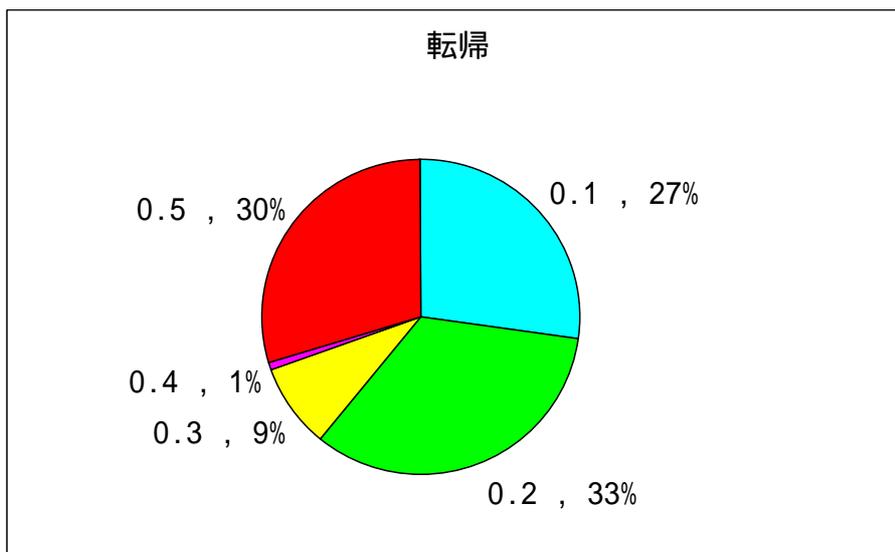


図 4-6 障害・後遺症レベルの評点の分布

(5) 最終評価

最終的な評価結果を図 4-7 に示す。また、表 4-7 に最終評価の分布を示す。

最終評価は、「A (優先度高)」と「C (優先度低)」が多い。すなわち、エビデンススコアが高い領域に分布している。PRR 値の評点は低いものが多かったが、エビデンスの強さの評点が比較的大きいことから、このような分布となっている。

また、MHRA のインパクト分析よりも 1 つ少ない評価項目で行っていることから、高いスコアがしやすい。公衆衛生スコアについても評価基準が MHRA のものよりも 1 つ少ないことから高いスコアが出やすくなっている。

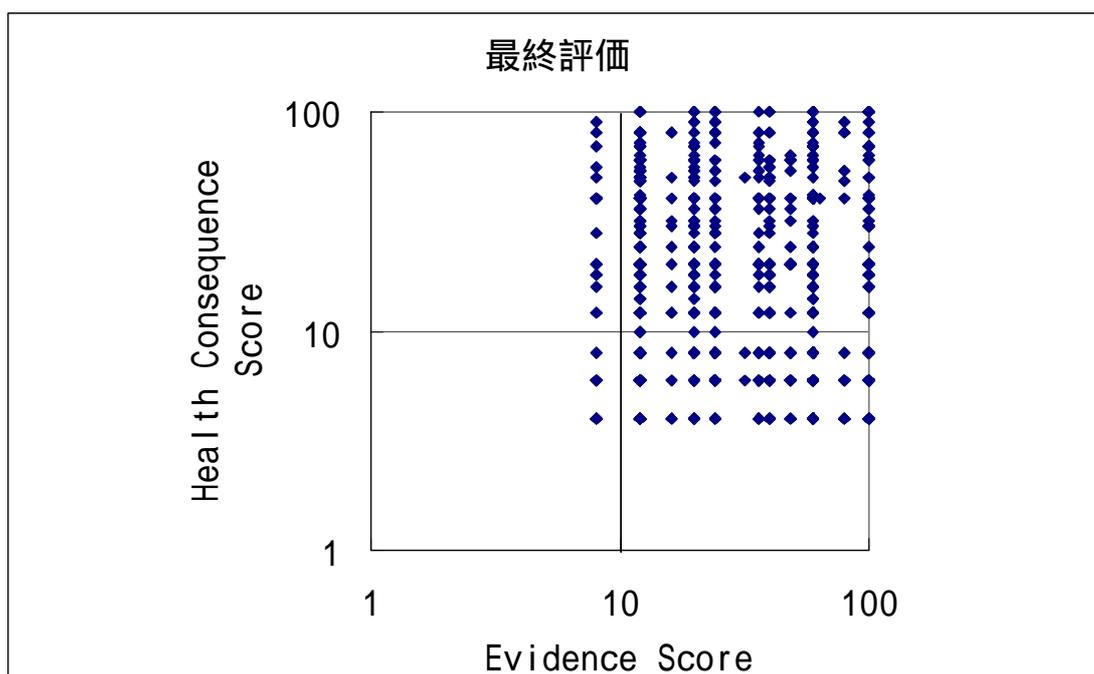


図 4-7 最終評価結果

表 4-7 最終評価の分布

	全事例	
	シグナル数	割合(%)
A	800	56.6
B	21	1.5
C	579	40.9
D	14	1.0

4.5 まとめ

検出されるシグナルのフィルタリングへの適用を目的として、英国 MHRA で採用されているインパクト分析を試行した。評価に用いている評価基準が少ないこと、今回評価対象としたものが重要度の高い症例だったことから、「A」など重要度が高いと判定されたものが非常に多かった。

今回評価に用いた4つの基準のうち、エビデンスの強さを除く3つは自動的に計算されるものであり、分析自体に要するコストは小さい。シグナルのフィルタリングとして機能するように、評点付けや評価基準の見直しを行っていく必要がある。

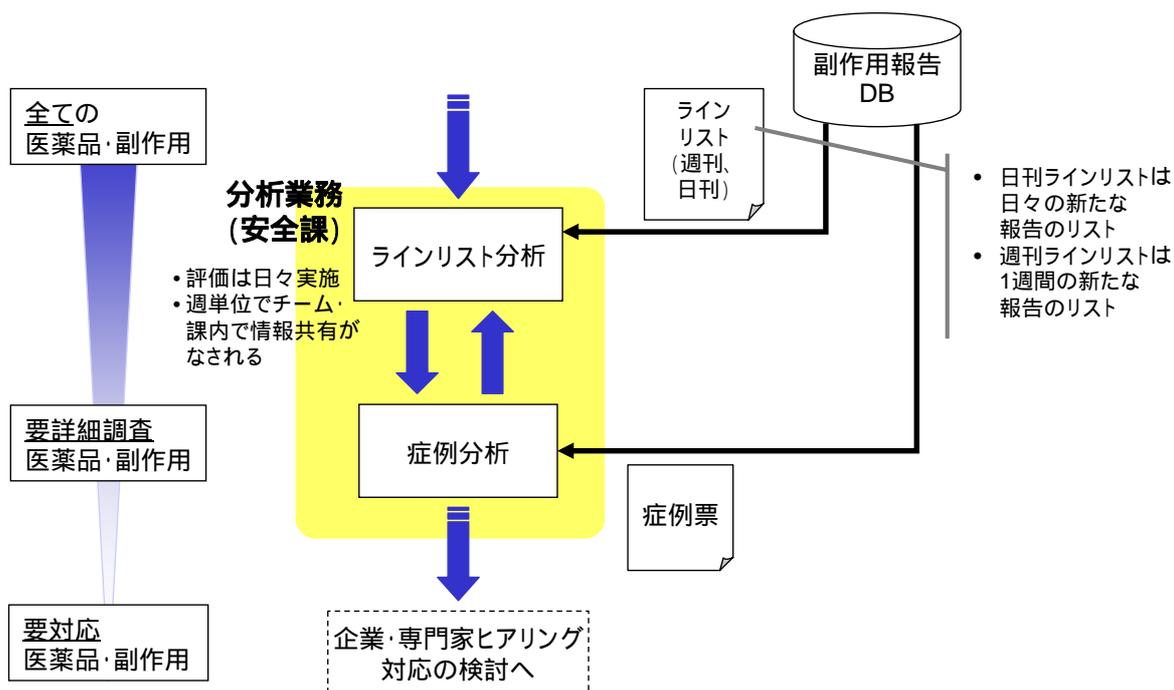
5. データマイニング手法導入後の業務フロー検討

5.1 基本方針

現在の安全対策業務のフローを図 5-1 に示す。分析は PMDA 安全部安全課で実施されており、日々評価を行っている。分析は主にラインリスト分析と症例分析の 2 段階からなっており、ラインリスト分析を基点として評価を実施している。ラインリスト分析により詳細な検討が必要と判断された医薬品と副作用については症例分析に進む。ただし、ラインリスト分析と症例分析は一方向で行われるわけではなく、それぞれの分析を繰返しながらか対応を要する医薬品と副作用の組合せを抽出する。

ラインリスト分析では日刊ラインリストと週刊ラインリストの 2 種類のラインリストを用いている。日刊ラインリストには日々新たに報告される副作用報告が記載されており、週刊ラインリストは 1 週間で新たに報告された副作用報告が記載されている。

日刊ラインリストと症例票を参照しながら日々の評価が実施され、週単位で行われチーム会議、課内会議等で、副作用報告について情報の共有がなされている。



以上のように、現在の安全対策業務は日刊/週刊ラインリストとリストに対応する症例票をベースに実施されている。

これまでの検討により得られているシグナル検出の感度、特異度は十分に高いものではなく、シグナル検出結果を中心とした業務フローを構成するのは現状では適切ではない。よって、現状の分析業務フローにおいてシグナル検出により得られる情報を分析等の参考情報として提供することが適切である。

以上から、データマイニング手法導入後の安全対策業務のフローの基本方針は以下の通りとする。

基本方針

ラインリストをベースとした現在の業務を基本としながら、シグナル検出手法により提供される情報の活用を検討する。

ラインリストへのシグナル検出結果の付加

医薬品・副作用組に関するシグナル値等の情報提供

過去の医薬品・副作用組に対する評価結果の記録と参照を可能なものとする

上記の基本方針に沿ったデータマイニング手法導入後の安全対策業務フローを図 5-2 に示す。従来と大きな流れは変更せずに、ラインリスト分析においてシグナル検出結果の情報を付加することとする。これにより、症例分析を行う医薬品・副作用の組を絞り込む際の情報の1つとしてシグナル検出結果を利用することができる。

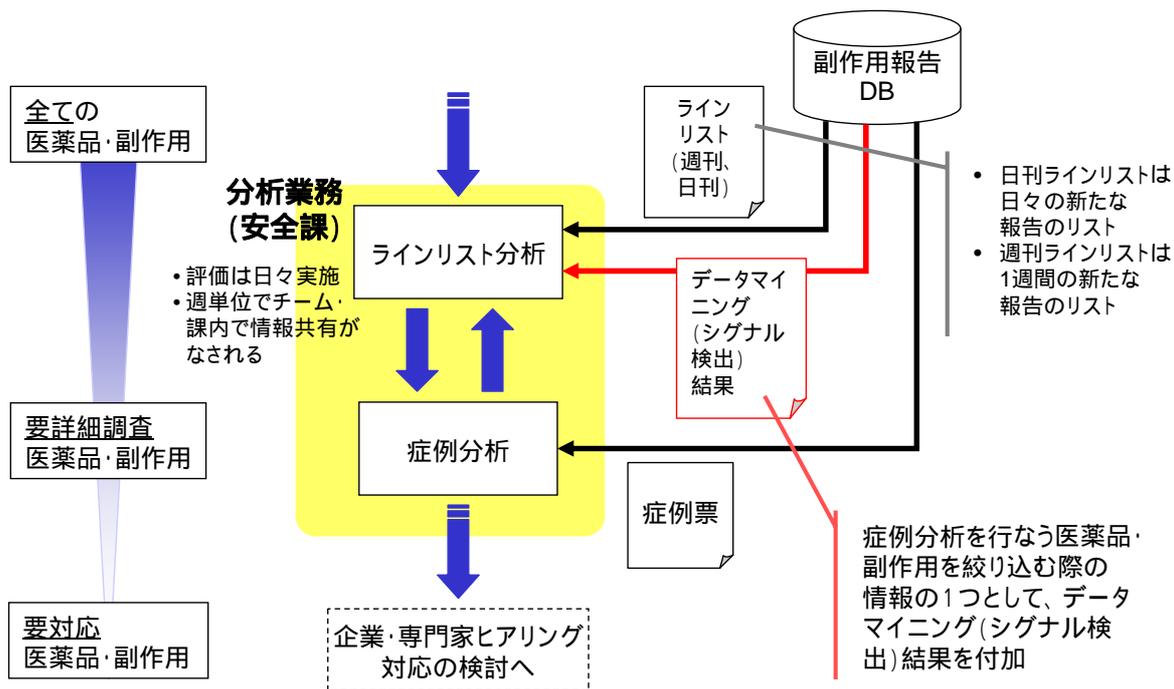


図 5-2 データマイニング手法導入後の安全対策業務フロー

5.2 提供情報

5.1 に示した基本方針に沿い、シグナル検出システムで提供すべき情報を整理する。提供情報としては主に次の3つに分類される。以下において、具体的な提供情報をまとめる。

現在の業務での参照情報
シグナル検出関連の情報
過去の評価結果の情報

5.2.1 現在の業務での参照情報

現在の業務を基本とすることから、表 5-1 に示すような現在の業務で分析に用いている情報はシグナル検出システムでも提供すべきである。これらの情報は、現在と同様、分析のベースとなるものである。情報は現在と同様に紙ベースで提供されるが、同様のものをシステム画面上でも提供する。

表 5-1 現在の業務における参照情報

ドキュメント名称	主な記載項目
日刊/週刊 ラインリスト	<ul style="list-style-type: none">● 医薬品名（第1被疑薬名のみ）● 被疑薬数（ ）● 経路（ ）● 副作用名（疾患名または症状）● 重篤（ ）● 累積報告数（ ）● 性別● 年齢（年代）● 転帰 <p>（ ）は週刊ラインリストのみに記載されている項目</p>
症例票	<ul style="list-style-type: none">● 患者特性● 副作用/有害事象● 患者の診断に関連する検査及び処置の結果● 医薬品情報● 症例概要及びその他情報の記述

5.2.2 シグナル検出関連の情報

シグナル検出の計算を実行することで得られる情報は多岐に渡ることから、ラインリスト上では必要最小限の情報を提供し、システム画面上でより詳細な分析を行う際に利用する情報を提供する必要がある。

表 5-2 にシグナル検出関連情報とその提供場所を示す。ラインリストは基本的に紙に出力して利用するため、物理的に記載情報が制限されてしまう。そのため、ラインリストにはシグナル検出結果のみを提示する。ラインリストの情報から注目すべき医薬品と副作用の組を決定した後、システム画面上でシグナル値の時系列的な変化、シグナル検出高度化手法による計算結果、インパクト分析の自動実行等を行う。

表 5-2 シグナル検出関連の情報

情報提示方法	記載項目
ラインリスト	<ul style="list-style-type: none">● シグナル検出結果(検出日現在において、新規/消滅/再検出となったシグナル)
システム画面	<ul style="list-style-type: none">● シグナル値(時系列)● シグナル検出高度化手法による計算結果 層別(年齢、性別) 併用薬(2種の医薬品×副作用に関するシグナル値)● インパクト分析の自動実行

5.2.3 過去の評価結果の情報

これまでは、評価結果を別システムに入力、蓄積していたが、システム画面上で情報を参照しながら評価結果を入力することで、分析に関する情報を一元的に管理することが可能となる。また、評価結果が逐次システム上に蓄積されるため、インパクト分析の自動実行も可能となる。

5.2.4 情報提示方法

これまでに述べた3種類の情報をラインリスト、およびシステム画面上の2つの方法により提供する。このとき、情報と業務の関連を整理した情報提供イメージを図 5-3 に示す。

ラインリストは詳細な分析を行うきっかけとして用いるものであり、分析を行うために必要最小限の情報が提示される。詳細分析はシステム画面上で行うこととし、シグナル検出システムを介して分析に必要な次のような様々な情報が提供される。

- ラインリスト上の情報のより詳細な内容
 - ・ 例えば、報告数、シグナル値の時系列的な変化等
- データベース等に格納された情報
 - ・ システム上で検索、表示する
 - ・ 仮説駆動型の深い分析を情報面で支援する

また、情報を提供するだけでなく、評価結果をシステム画面上で蓄積していくことで、インパクト分析の自動実行や過去の評価結果の参照も可能となる。

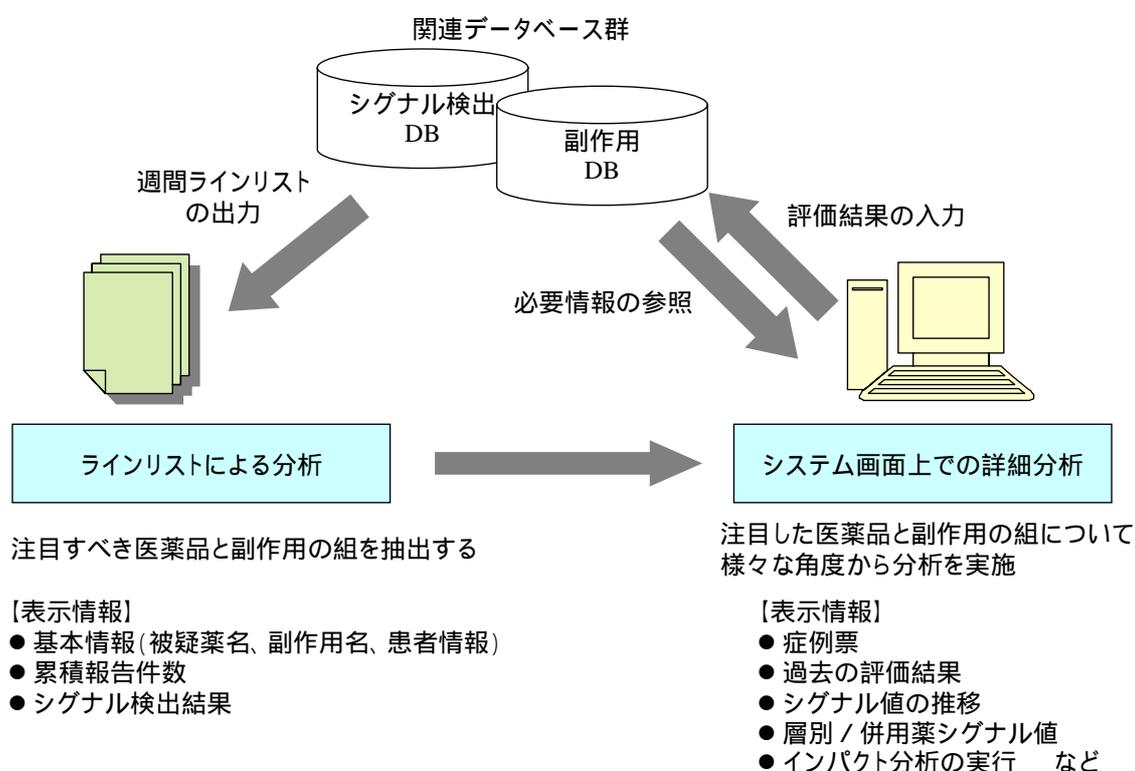


図 5-3 分析者への情報提示イメージ

5.3 運用上の課題

データマイニング手法を導入した業務を実施していくためには、これまで述べてきたような情報を提供するシグナル検出システムを導入するだけでなく、運用しながら継続的に対応していくべき課題もある。ここでは、このような運用中に生じる課題とその課題への対応策をまとめる。

シグナル検出システムを導入した後も副作用データ、分析者のシグナル検出手法利用経験は常に蓄積され、変化する。この変化に伴い課題が生じることから、以下では 1) 蓄

積データと2)分析者の経験、の2つの観点から運用上の課題について述べる。

1) 蓄積データ

日々副作用報告は送信されており、累積報告数の増加、報告される医薬品種類の増加など副作用データベースに蓄積されるデータの状況は常に変化している。これにより、報告件数を元に算出されるシグナル検出指標値やシグナル検出結果の傾向も変化すると推測される。

この変化をとらえて対応していくためには、定期的なシグナル検出結果の評価を実施する必要がある。評価結果に応じ、必要があればシグナル検出基準の改定等を行うことで、常に分析者に有用なシグナル検出結果が提示できるようなメンテナンスを実施する。

2) 分析者の経験

シグナル検出手法による情報の活用が進むにつれ、分析者のシグナル検出手法の利用経験が蓄積され、手法やシステムに対する要望が明確になる。手法に対する要望とは、例えば検出されるべき / 検出されるべきでないシグナル等であり、システムに対する要望とは、よりユーザが使いやすくなるようなインターフェースや分析機能等である。

分析者の経験が蓄積されることで生じるシグナル検出手法やシステムへの要望については、定期的に利用者に対してヒアリングを行い、その結果をシグナル検出手法やシステムにフィードバックするような仕組みを準備しておく必要がある。

上記のどちらにおいても、定期的なシグナル検出結果を正しく評価できなければ適切な改善は行えない。そこで、上記に記したようなシグナル検出手法とシステムの改善を継続的に行う一方で、安全対策業務やシグナル検出結果の評価に有用なデータを整備していかななくてはならない。

以上に述べた運用中に生じる可能性のある課題等とその解決策を表 5-3 に整理する。

表 5-3 運用上の課題と改善策

運用中に生じる課題	継続的な改善
蓄積データ状況の変化によるシグナル検出結果の変化	<ul style="list-style-type: none"> ● 定期的なシグナル検出結果の評価の実施 ● 必要に応じてシグナル検出基準を改定する等により分析者に有用なシグナル検出結果を提示
分析者のシグナル検出システムに対する要望への対応	<ul style="list-style-type: none"> ● システム画面の構成や分析ツール等への利用者評価をフィードバック ● 要望に応じてシステム改修を実施
分析者のシグナル検出手法に対する要望への対応	<ul style="list-style-type: none"> ● 定期的なシグナル検出結果の評価の実施 ● 必要に応じてシグナル検出基準を改定する等により分析者に有用なシグナル検出結果を提示
	<ul style="list-style-type: none"> ● シグナル検出結果の評価に有用なデータの整備

5.4 まとめ

本章では、データマイニング手法導入後の安全対策業務フローについて検討した。まず現状の安全対策業務を分析し、基本方針を決定した。現在ラインリストをベースとして実施されていることをふまえ、データマイニング手法導入後にもラインリストをベースとする現状の業務フローは変えない。データマイニング手法導入後には、シグナル検出結果をラインリスト上に表示し、分析者はこの結果も参照しながら注目すべき医薬品と副作用の組を抽出することになる。そして、ラインリスト分析により抽出した特定の組合せについてシステム画面上で必要な情報を参照しながら詳細分析を実施する。

次に、このような業務フローを実現するために必要なシグナル検出システム提供情報を整理した。これまで分析に使用していたラインリスト項目や症例票の項目のほかに、シグナル検出指標値の推移情報や併用薬分析結果等のシグナル検出関連情報、過去の評価結果情報を参照可能とする。

さらに、データマイニング手法導入後、シグナル検出システムの運用中に生じる課題とその改善策を提示した。副作用報告データやシステムを利用する分析者の経験は常に蓄積され、変化していくことから、定期的にシグナル検出結果の評価や分析者に対するヒアリングを実施し、これをシステムに反映していく仕組みを整備する必要がある。

6. 調査のまとめ

平成 18 年度は、平成 20 年度末までの中期計画期間中に導入するデータマイニング手法の確定を目標として、シグナル検出手法の精度評価、層別シグナル検出、併用薬分析を中心としたシグナル検出手法の高度化、業務試適用としてインパクト分析の試行を行った。

感度分析、特異度分析により、シグナル検出手法の精度評価を行った。評価を行う中で、シグナル検出に用いる副作用報告データ、度数のカウント方法、シグナル検出基準等についても検討を行い、業務システム開発当初には、シグナル検出には新データベースと旧データベースの両方を用いること、度数のカウント方法については症例数ベースとすること、シグナル検出基準の設定は標準的なものとするなどを決定した。

これらのシグナル検出の条件設定は、何れも業務システム開発初期における条件の決定であり、業務システム導入まで、あるいは業務システム導入後も、業務効率、および対応すべきシグナルの発見への有用性の観点から、分析者の評価を得ながら調整を行っていくべきである。

また、今回の感度分析、特異度分析の評価は限られた事例により構成されたデータにより行われた。今後、評価用データ（既知・未知）データの整備を進め、十分な規模の評価データを用いた分析を行う必要がある。また、これらの分析は継続的に行われるべきであり、検出されるシグナル量、およびシグナルの質については分析者の評価も合わせて受ける必要がある。

また、シグナル検出手法の指標値の相関関係について分析を行い、シグナル検出結果が類似するものを整理した。その結果、ROR と Yule's Q などは、シグナル検出手法の指標値に強い相関関係があり、シグナル検出の傾向も類似していることが明らかになった。また、GPS や BCPNN は特に報告数が少ない場合に特徴的なシグナル検出を行う可能性のあることが分かった。これらの特徴から、シグナル検出結果は 6 手法の何れについても計算は継続するが、報告数の少ない段階からシグナルを検出する ROR、および特徴的なシグナル検出をする GPS、BCPNN に特に注目することにした。

シグナル検出の高度化として、層別分析、相互作用（併用薬）分析の実験を行った。層別分析では、性別、あるいは年代別などの層別のときのみ検出されるシグナルがあることを確認した。これらのシグナルは、特定の層でみられるシグナルである可能性がある。併用薬分析については、実験からは既知の併用薬シグナルについてもシグナル指標値が大きくなるという結果が得られた。よって、因果関係が強いと推定されるシグナルを自動検出するには至らないが、併用薬分析の結果は分析者に詳細な分析を行う上での示唆を与える可能性がある。また、併用薬分析については、今回事例数の評価用データにより行った。併用薬データを整備することにより、規模の大きい評価用データを用いた実験を行う必要がある。

副作用グルーピングについて試行したが、今回試行したグルーピング方法では、シグナ

ル検出精度を改善するには至らなかった。しかし、副作用グルーピングの方法についてはシグナル検出精度の向上、および分析者の持つ副作用の概念との親和性の観点から、今後も継続的に検討を行う必要がある。

業務試適用としては、英国 MHRA で導入されているインパクト分析の試行を行った。評価項目について検討を行い、MHRA で用いられている評価項目のうち 4 項目を用いた。これら 4 項目については、うち 3 項目がデータから自動的に評価でき、さらに残りの 1 項目は、現在の分析業務で行っている評価結果をそのまま用いることができることから、新たな業務を発生させないというメリットがある。今回評価を行ったのは重要度が高い症例が中心であったこともあり、対応が必要であるという A と判定される割合が高かった。評価項目、および評価と評点の関係については、今後も検討が必要である。また、重要度が高い症例以外のシグナルを加えたデータに対してインパクト分析を試行することにより、重要度に応じた評価結果が得られることを、実験を通じて検証する必要がある。インパクト分析は、各シグナルや症例の重要度を認識するための示唆を与えるものとして活用することができる。

さらに、データマイニング手法導入後の業務フローの検討を行った。まず、データマイニング手法（シグナル検出手法）を導入した後も、現在のラインリストと症例票を用いた分析を基本として、これにシグナル検出結果に関わる情報をあわせて提供していくという形で導入するという基本方針を決定した。現在のシグナル検出手法の感度や特異度からは、シグナルを中心とした業務フローを構成するよりも、シグナル検出結果を参考情報として提示するのが妥当である。

また、業務に導入するデータマイニングシステムでは、副作用報告データやシグナル検出に関わる情報をはじめ、分析に必要な情報を提示、検索が可能とすることにより、分析業務全般を支援するものとすることを確認した。

今後、データマイニング手法を導入した後も、運用しながら定期的に精度評価や分析者に対するヒアリングを行い、シグナル検出基準等を調整しながら、継続的に精度を向上させていく必要がある。

参考文献

- [1] MedDRA による副作用の検索 CIOMS Working Group 報告書, (財)日本公定書協会 JMO 事業部, 平成 16 年.
- [2] W. Dumouchel, “Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, With an Application to the FDA Spontaneous Reporting System”, *The American Statistician*, Vol.53, No.3, 177-102, (1999).
- [3] 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, 三菱総合研究所, 平成 17 年.
- [4] 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, 三菱総合研究所, 平成 18 年.
- [5] 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).
- [6] 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).
- [7] F. Thiessard et al., Comparaison de méthodes de génération automatique de signal pour la détection des effets indésirables des médicaments, *Journées Francophones d’Informatique Médicale*, Lille 12-13 mai 2005, (2005).
- [8] K. J. Rothman et al., The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol. 13, pp.519-523, (2004).