

平成19年度データマイニング手法の導入に関する検討概要について

平成20年8月

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、中期計画期間中に審査等業務及び安全対策の向上に係る目標を達成するためにとるべき措置の1つとして、データマイニングとよばれる新規手法を平成18年度までに確立し、平成20年度までに業務へ導入するものとしています。

平成16年度に策定したスケジュール（図1参照）にしたがい、平成19年度は、データマイニングを用いた業務フロー（新業務フロー）に関する詳細検討、業務システムの仕様検討とこれらに係る海外規制当局の現状調査、データマイニング手法の高度化検討を行いました。

1. 海外規制当局におけるデータマイニングシステムに関する調査

安全対策業務にシグナル検出手法を取り入れたデータマイニングシステムを導入している海外規制当局として、オランダのLareb（Netherland Pharmacovigilance Centre：オランダ薬剤監視センター）、EUのEMA（European Medicines Agency：欧州医薬品庁）を訪問し、ヒアリング調査を行いました。主な調査項目は以下の通りです。

- データマイニング手法（シグナル検出手法）を含む安全対策業務フロー
- 業務フロー検討時の検討ポイント
- 実運用されているデータマイニングシステム（業務システム）のインターフェースや機能等の概要

（1）調査訪問先の概要

- Lareb

Larebはオランダの規制当局であるMEB（Medicines Evaluation Board）からの基金で設立した国立の機関ですが、他の機関からは独立した組織として設置されていません。Larebでは2000年から安全対策業務にデータマイニング手法（シグナル検出手法）として、代表的な手法の1つであるROR手法を導入しています。

- EMA

EMAはEU承認薬に対する規制当局として1995年に設立された機関であり、EU諸国内で市販されているEU承認薬（CAP）の副作用報告を収集、分析し、安全対策

業務を行っています。シグナル検出手法として PRR を採用しており、シグナル検出計算結果を提供するシステム（EVDAS：EudraVigilance Data Analysis System）やシステムを活用するガイドラインを提供しています。

（2）調査結果概要

Lareb、EMEA を訪問した結果、データマイニング（シグナル検出手法）を導入した安全対策業務フロー、業務システム等に関して以下のような参考となる情報を得ることができました。

- 安全対策業務へのシグナル検出手法の導入

Lareb では ROR、EMEA では PRR というシグナル検出手法を安全対策業務へ導入し、分析者がシグナル検出手法から得られる値（シグナル検出指標値）を分析の判断材料として用いています。いずれの機関においても、分析者が指標値の意味を理解できる（わかりやすい）ことを重視しており、ROR や PRR といった計算式が比較的シンプルな手法を採用しています。

- シグナル検出指標値の位置付け

Lareb、EMEA どちらの機関においてもシグナル検出指標値のみによる評価対象とする医薬品と副作用の組合せのフィルタリングは行っていません。指標値は参考情報の 1 つとして位置づけ、他にも報告症例内の情報や分析者の背景知識等にもとづいて総合的な判断を下しています。

Lareb や EMEA と同様に、国内におけるシグナル検出指標値の位置づけも、分析者による総合的な判断のための参考情報の 1 つというものであり、Lareb や EMEA の業務フローやシステム構成は大いに参考となります。

- シグナル検出指標値に対するアセッサーの理解度

Lareb では分析者は ROR の指標値の意味を理解して評価を実施しています。そのため、アセッサーには閾値を超えたか否かのシグナル検出の有無の情報のみでなく、指標値自体と、2×2 表の各度数が参考情報として提示されています。

これに対し、EMEA の分析者は指標値が閾値を超えている（シグナル検出されている）か、否かを判断指標としており、分析者には指標値とシグナル検出の有無の情報が提示されていますが、指標値自体は分析に利用されていません。

シグナル検出手法による計算結果は分析者が分析の際に利用するものであり、その理解を深めること、また、分析者の理解度に応じた適切な提示方法、内容とすることが重要です。

- 安全分析業務フローに沿ったシステムの整備

Lareb では L@reb2002 と呼ばれる業務をサポートするシステムが整備されており、画面上で症例情報、関連情報の閲覧、評価の履歴の入力等が可能となっています。L@reb2002 では分析者が必要とする情報が全て単一のシステムにより提供されており、安全対策業務をサポートする理想的なシステムです。

EMEA でも EVDBMS (EudraVigilance DataBase Management System) を構築しており、業務をサポートする複数のツールを利用しながら分析が行われています。特に EVDAS は EU 内の各国機関にも提供されている統計解析システムであり、シグナル検出指標値の提示方法等について参考となります。

2. 新業務フローの検討

データマイニング手法（シグナル検出手法）を導入した安全対策業務フロー（新業務フロー）の検討を行いました。検討にあたっては、現在の業務における分析者による分析内容や海外規制当局における業務フローを参考にしました。

また、データマイニング手法（シグナル検出手法）を新業務フロー中でスクリーニングに用いた場合の業務量等について評価を行いました。今後も、新業務フローを試行したり、実際に業務に適用していく中で評価を重ねていくことにより、より良い業務フローへと改善していく予定です。

3. シグナル検出手法の高度化検討

平成19年度はシグナル検出手法の高度化検討として、通常の新規の副作用報告を起点とした業務以外（非定常業務）において、データマイニング手法を適用する方法について検討を行いました。

具体的には、(1) Ad Hoc 検討とよぶ特定の薬効群に限定したデータベースを用いた分析手法の検討と、(2) 分析者による探索型の分析を支援するツールのプロトタイプを作成を行いました。

(1) Ad Hoc 検討

通常シグナル検出では、データベース中の全医薬品、副作用に関する報告を対象とした分析を行います。特定の医薬品、副作用の組合せに関する報告が多い場合、それ以外の組合せに対するシグナル検出指標値の変動が顕著には表れず、分析を進める上での参考としにくいという問題が発生します。

Ad Hoc 検討では、特定の薬効群に関するデータのみによりシグナル計算を行うことにより、上記の問題を解決することを試みています。特定の事例に対して、Ad Hoc 検討を試行した結果、データベース全体を対象とした通常シグナル計算による指標値には見られないような、参考となるシグナル検出指標値の変動を発見できることがわかりました。

今後も他の事例に適用する等の試行を行うことにより、実用化のための検討を進めていきます。

(2) 分析者支援ツール

分析者による探索型の分析を支援するツールとして、分析者が指定した医薬品群、副作用群に関する度数表、シグナル検出指標値等を提示する分析者支援ツールのプロトタイプを作成しました。

このツールは分析者が通常的安全対策業務を進める中で、医薬品の相互作用や複数の副作用をグルーピングした場合等について分析を行いたい場合に、当該内容の度数表やシグナル検出指標値等のデータを提示することにより、分析を支援することができます。

今後は、上記の Ad Hoc 検討を含めて、分析者への提示内容についての検討を進めていきます。

4. 業務システムの開発

これまでのデータマイニング手法（シグナル検出手法）、業務フロー等の検討結果にもとづき、平成19年度に業務システムの仕様を確定し、開発に着手しました。本年度（平成20年度）に完成し、業務への導入が実現する予定です。

5. 今後の予定

平成16年度に策定したスケジュール（図1）にしたがい、本年度（平成20年度）は、昨年度から進めている業務システムの開発を行います。

また、データマイニング手法（シグナル検出手法）についても、定常業務以外の支援を目的とした手法等について、更なる高度化のための検討を進めていきます。

6. 調査報告書の公開

平成19年度に、外部シンクタンクに委託した調査検討の結果は、報告書として別途公開致します。

7. 検討委員会

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、調査内容、およびシグナル検出実験の結果について検討を頂きました。

【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 副委員長
 望月 眞弓 共立薬科大学 医薬品情報学講座 教授
 鷲尾 隆 大阪大学 産業科学研究所 教授

略語一覧

規制機関名称

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
Lareb	Netherland Pharmacovigilance Centre	オランダ薬剤監視センター
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁

シグナル検出手法

略語	正式名称	日本語名
PRR	Proportional Reporting Ratios	—
ROR	Reporting Odds Ratio	—

その他

略語	正式名称	日本語名
CAP	Centrally Authorized Products	EU 承認薬

※ 所属は 2008 年 3 月時点

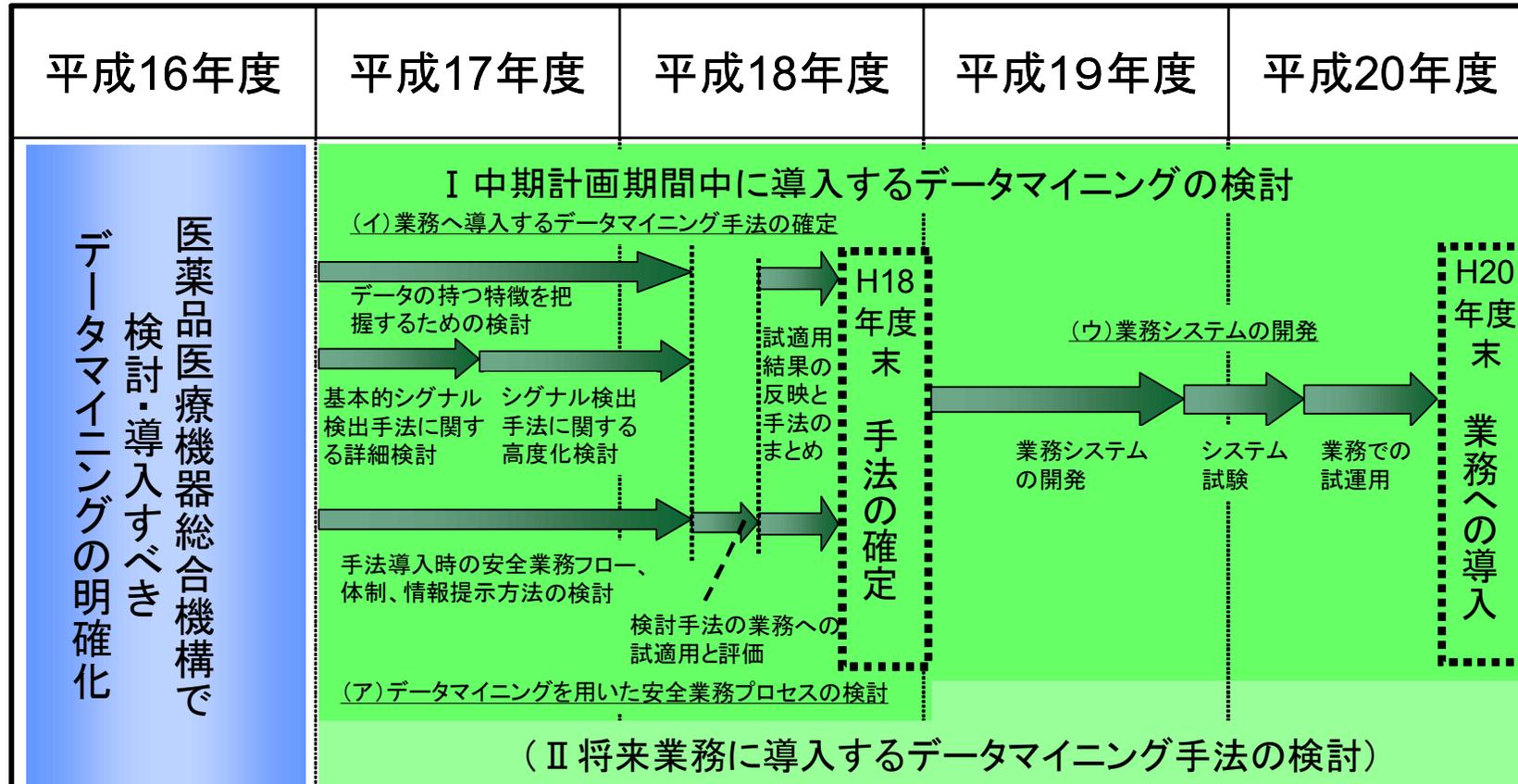


図1 中期計画期間中のスケジュール