

# PMDAの「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの評価

— 自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用 —  
(1) 企画の趣旨およびデータベースの概要

高橋 行雄<sup>1</sup>, 半田 淳<sup>2</sup>

1 BioStat研究所株式会社

2 日本化薬株式会社 医薬開発本部

## 副作用によるものと疑われる症例の扱い

- 製薬企業は、副作用によるものと疑われる症例等を知ったとき、薬事法の規定により、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)に対して報告することが義務づけられている
- 従来からPMDAのWebサイトの「副作用が疑われる症例報告に関する情報」で検索することが可能であった
- 医薬品の一般名、または、販売名を指定することにより該当する症例を一覧および年度ごとの集計表として得ることができる
- 副作用名「間質性肺疾患」などを指定することにより、この副作用が報告された医薬品名の一覧、さらに症例の一覧を得ることもできる

## 間質性肺疾患が副作用として報告された医薬品一覧(PMDA Webサイト)

### 検索結果

検索の結果589種類の被疑薬について報告がありました。  
そのうち、1件目～25件目を表示しています。

被疑薬	経路	症例	件数
A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)	注射薬	症例	件数
BCG膀胱内用(コンノート株)	外用薬	症例	件数
BCG膀胱内用(日本株)	外用薬	症例	件数
かわらたけ多糖体製剤	内用薬	症例	件数
きゅう帰膠艾湯	内用薬	症例	件数
その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品(一般薬)	内用薬	症例	件数
アクタリット	内用薬	症例	件数
アクチノマイシン D	注射薬	症例	件数
アザシチジン	注射薬	症例	件数
アザチオプリン	内用薬	症例	件数

## 間質性肺疾患を副作用とする症例リストの一例（PMDA Webサイト）

<b>報告年度・四半期</b>	2011・第二	<b>種類</b>	自発報告	<b>報告職種</b>	医師	<b>報告分類</b>	企業報告	<b>状況</b>	調査完了
<b>性別</b>	男	<b>年齢</b>	60歳代	<b>身長</b>		<b>転帰</b>		<b>回復</b>	
<b>原疾患等</b>	潰瘍性大腸炎 肺サルコイドーシス 胃食道逆流性疾患 骨粗鬆症 呼吸障害								
<b>被疑薬/販売名</b>	アザチオプリン/イムラン				<b>適用理由</b>	潰瘍性大腸炎		<b>経路</b>	経口
<b>一回投与量</b>	50mg	<b>投与開始日</b>			20091130	<b>投与終了日</b>		20110415	
<b>被疑薬の処置</b>	投与中止				<b>再投与による再発の有無</b>				
<b>有害事象(発現日)</b>	間質性肺疾患(20110415)								
<b>併用被疑薬</b>	メサラジン								
<b>その他の併用薬</b>	ランソプラゾール アルファカルシドール モンテルカストナトリウム ベクロメタゾンプロピオン酸エステル								
<b>注</b>									

## 「医薬品副作用データベース」の問題点とデータマイニング

- 「医薬品副作用データベース」は、受動的サーベイランス（自発報告制度）である。従った、副作用の発現していない症例が含まれていない
- そのために、副作用の発現率を算出することができず、探索的な統計解析を行なうモチベーションが起きにくかった
- 他方、大規模なデータベースを探索する統計的技術としてのデータマイニングが、様々な分野で行なわれるようになってきた
- 「医薬品副作用データベース」に対するデータマイニングについても、シグナル検出という探索的解析の方法論が確立されている

# シグナル検出に期待されること

---

- シグナル検出は、規制当局における安全対策業務において、次のような点が期待されている
  - ① 伝統的方法では検出できない有害事象の検出が可能なこと
  - ② 伝統的方法でも同定される有害事象であるが、早い時期に検出可能なこと
  - ③ 伝統的方法で同定され、かつ同様な時期であるが、少ない人的資源で検出できること
  - ④ 伝統的方法に対するセーフティネット

## 製薬企業にとっての「医薬品副作用データベース」の意義

---

- 「医薬品副作用データベース」に対するシグナル検出という探索的解析は、潜在的风险の可視化に寄与する
- 「ICH E2E: 医薬品安全性監視の計画」で、潜在的风险が重要しされている
  - 医薬品の重要な特定されたリスク
  - 重要な潜在的风险
  - 承認前に検討されていない潜在的风险集団
  - 重要な不足情報を要約する方法
- 我々は、潜在的风险を可視化する方法について研究をしてきた

# 「医薬品副作用データベース」の公開と本セッション

---

- 2012年4月からPMDAのWebサイトから「医薬品副作用データベース」をダウンロードして入手できるようになった
- 自らデータマイニングを行い、自社医薬品が全市販薬あるいは類薬と比較してどの程度の潜在的なリスクがあるのか手軽に調べることができるようになった
- この企画セッションでは、医薬品副作用データベースから必要情報を抽出し、シグナル検出の手法により潜在的リスクを可視化する手順を示し、その活用法について提示する



# 識別番号がB-11018764の症例(ダウンロードしたデータ)

- 症例一覧テーブル

識別番号	報告回数	性別	年齢	体重	身長	報告年度・四半期	状況	報告の種類	報告者の資格
B-11018764	1	男性	60歳代			2011・第二	調査完了	自発報告	医師

- 医薬品情報  
テーブル

識別番号	報告回数	医薬品連番	医薬品の関与	医薬品(一般名)	医薬品(販売名)	経路	投与開始日	投与終了日
B-11018764	1	1	被疑薬	アザチオプリン	イムラン	経口	20091130	20110415
B-11018764	1	2	被疑薬	メサラジン		経口	20110124	20110415
B-11018764	1	3	併用薬	ランソプラゾール		経口		
B-11018764	1	4	併用薬	アルファカルシドール		経口		
B-11018764	1	5	併用薬	モンテルカストナトリウム		経口		
B-11018764	1	6	併用薬	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル		吸入		

- 副作用テーブル

識別番号	報告回数	有害事象連番	有害事象	転帰	有害事象の発現日
B-11018764	1	1	間質性肺疾患	回復	20110415

- 原疾患テーブル

識別番号	報告回数	原疾患等連番	原疾患等
B-11018764	1	1	潰瘍性大腸炎
B-11018764	1	2	肺サルコイドーシス
B-11018764	1	4	胃食道逆流性疾患
B-11018764	1	5	骨粗鬆症
B-11018764	1	6	呼吸障害

# シグナル検出の考え方

- シグナル検出の元となる ( $m \times p = 4,498 \times 5,719$ ) の分割表

	有害事象 1	有害事象 2	⋯ $j$	有害事象 $p$	合計
薬剤 1	$n_{11}$	$n_{12}$	⋯	$n_{1p}$	$n_{1+}$
薬剤 2	$n_{21}$	$n_{22}$	⋯	$n_{2+}$	$n_{2+}$
⋮ $i$	⋮	⋮	⋯	⋮	⋮
薬剤 $m$	$n_{m1}$	$n_{m2}$	⋯	$n_{mp}$	$n_{m+}$
合計	$n_{+1}$	$n_{+2}$	⋯	$n_{+p}$	$n_{++}$

- 特定の薬剤と特定の有害事象に関する  $2 \times 2$  分割表

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

# $m \times (2 \times 2)$ 分割表のセル度数の計算

- 薬剤2785種 × 間質性肺疾患(あり, なし)の分割表から2 × 2分割表のセル度数の計算手順

薬剤名 (医薬品名)	薬剤 $i$			薬剤 $i$ 以外の薬剤全体		
	特定の 有害事象	その他の 有害事象	合計	特定の 有害事象	その他の 有害事象	合計
フルオロ ウラシル	405 $n_{i,11}$	6,553 $n_{i,12}$	6,958 $n_{i,1+}$	$n_{+1} - n_{i,11} =$ 17,702 - 405 = $n_{i,21}$	$n_{+2} - n_{i,12} =$ 539,338 - 6,553 = $n_{i,22}$	$n_{++} - n_{i,1+} =$ 557,045 - 6,958 = $n_{i,2+}$
プレドニゾン	166	9,880	10,046	↓	↓	↓
レボホリナート カルシウム	214	4,005	4,219	↓	↓	↓
⋮				⋮	⋮	⋮
その他 2,782	16,922	518,900	535,822	↓	↓	↓
合計	17,707 $n_{+1}$	539,338 $n_{+2}$	557,045 $n_{++}$	—	—	—

# 潜在的リスク分析の実践に向けて

本セッションでは、PMDAのホームページからダウンロードした「医薬品副作用データベース」を用いた潜在的リスク分析手順を紹介する。

- 潜在的リスク分析に必要なとなる解析
  - データベース内容の吟味
  - シグナル検出のための分割表の作成方法
- 特定の有害事象についての視覚化
  - シグナル検出のための統計量
  - 情報のもつ意味を容易に理解させるために様々な視覚化
- 「間質性肺炎」についてJMPの標準的なグラフの活用
  - ドリルダウン付散布図
  - ツリーマップ
  - セルプロット
- 潜在的リスク分析の実践
  - どのように行い、評価し、活用するか

# 「医薬品副作用データベース」の更なる活用

---

- 開発中に問題となった副作用について、その潜在的リスクの評価にPMDAの「医薬品副作用データベース」が活用できる
- 「医薬品副作用データベース」が持つ潜在的な有用性を多くの人達に認識してもらいたい
- 「医薬品副作用データベース」には、被疑薬の投与開始日、有害事象の発現日が含まれており、有害事象発現時間についての解析が可能であるので、そのための方法論については今後の検討課題としたい