

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

ー自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用ー
(3) シグナル検出指標の解説と「間質性肺疾患」でのシグナル評価

澤田 克彦¹, 重田 寛文²

1 大鵬薬品工業株式会社 データサイエンス部

2 キッセイ薬品工業株式会社 開発企画部

- シグナル検出の統計学的方法
- シグナル指標の算出例
- JMPによるシグナル指標算出のためのデータ作成
- シグナル指標算出結果
- まとめ

シグナル検出の統計学的方法

- シグナル＝それまで知られてなかったもしくは不完全にしか立証されていなかった有害事象と医薬品との因果関係の可能性に関する情報(WHO)
- シグナル検出＝さらに詳細な調査を必要とする自発報告の発見及びその優先順位付けを行うこと

シグナル検出の統計学的方法

- **Proportional Reporting Ratios(PRR)法**
英国MHRAで使用 特定事象の報告割合の比＝相対リスク
- **Reporting Odds Ratio(ROR)法**
特定事象の報告のオッズ比
- **Chi Square with Yates' Correction(χ^2)統計量**
2×2分割表における独立性の検定統計量
- **Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)法**
期待値に対する観察値の比の対数をベイズ法で推定(WHOのUMCで使用)
- **Gamma-Poisson Shrinker Program(GPS)法**
期待値の対する観察値の比 λ を経験ベイズ法で推定(過去FDAで使用)

シグナル検出の統計学的方法

- 本企画セッションで利用するシグナル検出指標
シグナル検出の元となる

m (報告された薬剤の種類) \times p (報告された有害事象の種類)

分割表上で特定の薬剤と特定の有害事象に着目し、特定したものの以外は「その他」と分類して次頁の図に示すような 2×2 分割表に単純化し、算出する。

$$\text{PRR} = \frac{a/f}{c/g}$$

| | 特定事象 | その他 | 計 |
|------|------|-----|---|
| 特定薬剤 | a | b | f |
| その他 | c | d | g |

シグナル検出判定基準

$$\text{PRR} \geq 2$$

$$a \geq 3$$

ROR法

$$\text{ROR} = \frac{a/b}{c/d}$$

| | 特定事象 | その他 | 計 |
|------|------|-----|---|
| 特定薬剤 | a | b | f |
| その他 | c | d | g |

$$95\% \text{信頼区間 (CI)} = \exp \left[\log(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]$$

シグナル検出判定基準

95%CIの下限値 ≥ 1

カイ2乗統計量 (Yatesの連続修正)

| | 特定事象 | その他 | 計 |
|------|------|-----|---|
| 特定薬剤 | a | b | f |
| その他 | c | d | g |

$$\chi^2 = \frac{(f+g) \times (|a \times d - b \times c| - (f+g)/2)^2}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)}$$

シグナル検出判定基準

$$\chi^2 > 3.84$$

PRR ≥ 2 の意味

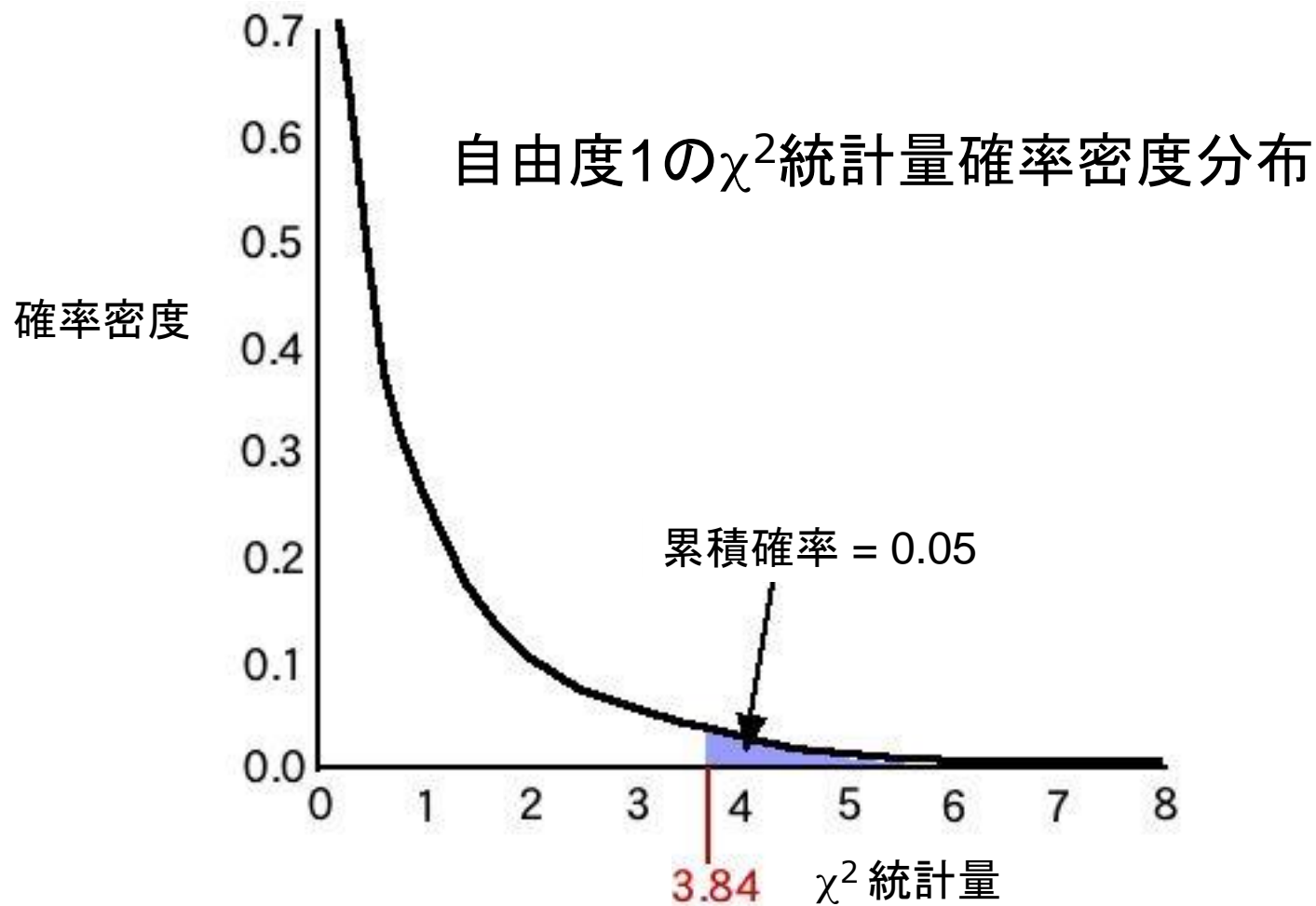
$$\text{PRR} = \frac{a/f}{c/g}$$

| | 特定事象 | その他 | 計 |
|------|------|-----|---|
| 特定薬剤 | a | b | f |
| その他 | c | d | g |

$\frac{\text{観察値}}{\text{期待値}}$ にほぼ近似

自発報告事象に占める特定事象の割合がデータベース全体から予測される割合の2倍以上

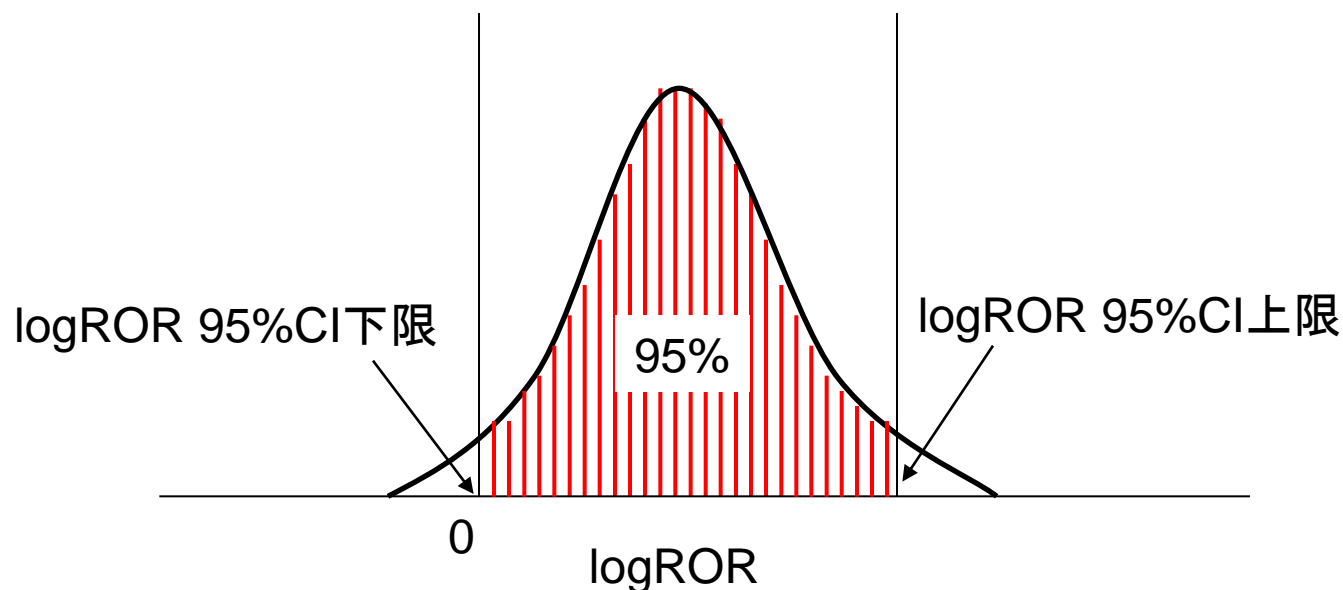
カイ2乗統計量 ≥ 3.84 の意味



RORの95%CI下限値1以上の意味

$$95\% \text{信頼区間 (CI)} = \exp \left[\log(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]$$

ROR 95%CI < 1 は logROR 95%CI < 0 に相当



シグナル指標算出例

行: 報告頻度の高い薬剤3種 + その他薬剤,
列: 報告頻度の高い有害事象3種 + その他有害事象
で作成した 4 × 4 の報告件数の分割表

| 薬剤名(医薬品名) | 間質性肺疾患 | 肝機能異常 | 血小板数減少 | その他5,716 | 合計 |
|--------------|--------|--------|--------|----------|---------|
| フルオロウラシル | 405 | 43 | 98 | 6,412 | 6,958 |
| プレドニゾロン | 166 | 65 | 75 | 9,740 | 10,046 |
| レボホリナートカルシウム | 214 | 20 | 50 | 3,935 | 4,219 |
| その他 2, 782 | 16,922 | 15,437 | 11,565 | 491,898 | 535,822 |
| 合計 | 17,707 | 15,565 | 11,788 | 511,985 | 557,045 |

シグナル指標算出例

| 薬剤名(医薬品名) | 間質性肺疾患 | 肝機能異常 | 血小板数減少 | その他5,716 | 合計 |
|--------------|--------|--------|--------|----------|---------|
| フルオロウラシル | 405 | 43 | 98 | 6,412 | 6,958 |
| プレドニゾロン | 166 | 65 | 75 | 9,740 | 10,046 |
| レボホリナートカルシウム | 214 | 20 | 50 | 3,935 | 4,219 |
| その他 2,782 | 16,922 | 15,437 | 11,565 | 491,898 | 535,822 |
| 合計 | 17,707 | 15,565 | 11,788 | 511,985 | 557,045 |

着目する薬剤、有害事象で2×2の分割表にまとめると、
シグナル指標が計算出来る



| | 間質性肺疾患 | その他 5,718種 | 合計 |
|------------|--------|------------|---------|
| フルオロウラシル | 405 | 6,553 | 6,958 |
| その他 2,784薬 | 17,302 | 532,785 | 550,087 |
| 合計 | 17,707 | 539,338 | 557,045 |

シグナル指標算出例

| | 間質性肺疾患 | その他 5,718種 | 合計 |
|------------|--------|------------|---------|
| フルオロウラシル | 405 | 6,553 | 6,958 |
| その他 2,784薬 | 17,302 | 532,785 | 550,087 |
| 合計 | 17,707 | 539,338 | 557,045 |

$$\text{PRR} = \frac{405/6,958}{17,302/550,087} = 1.85$$

$$\text{ROR} = \frac{405/6,553}{17,302/532,785} = 1.90$$

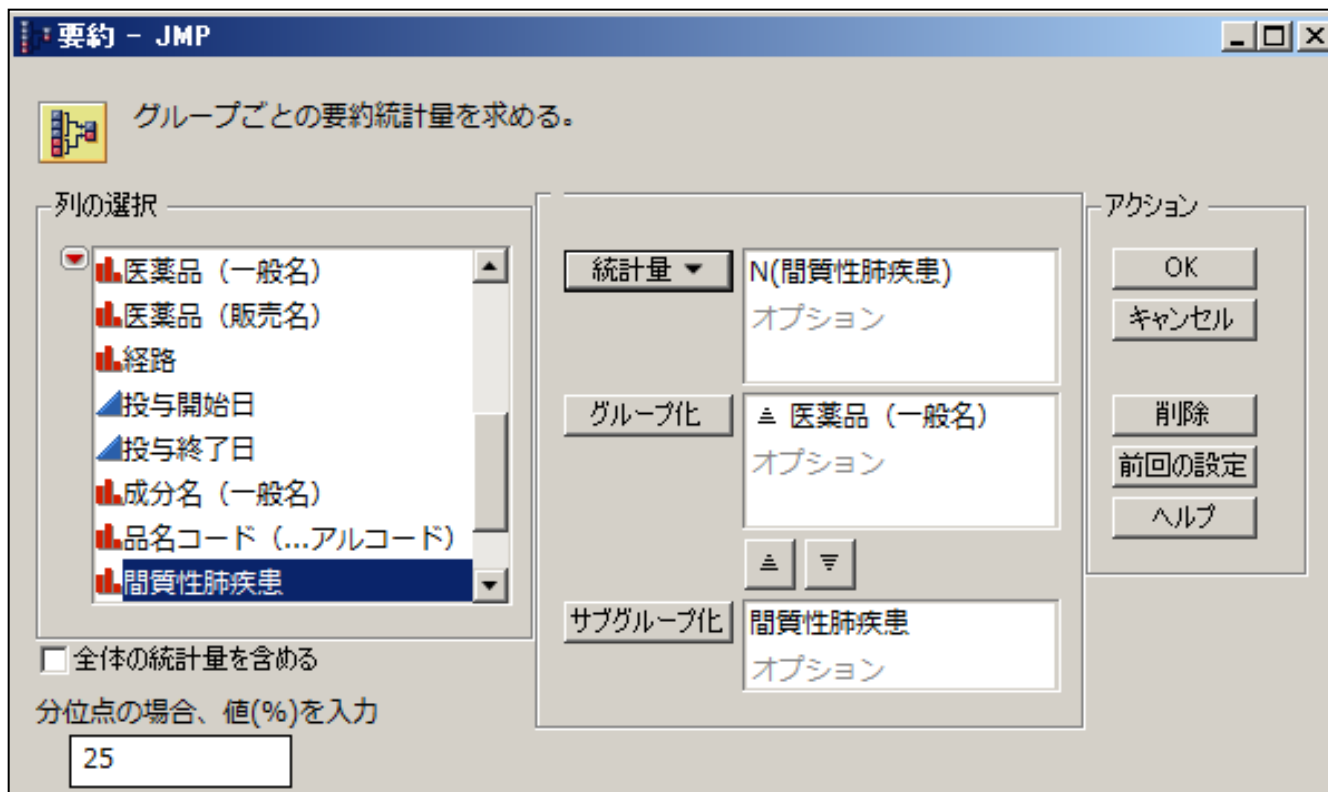
$$\chi^2 = 159.79$$

JMPによるシグナル指標算出のためのデータ作成

- 準備した大規模データ(557,045 行)から
 m (報告された薬剤の種類) \times p (報告された有害事象の種類)
分割表を作成する事はPCに対し過負荷となるため避ける
- あらかじめ特定の有害事象や薬剤に着目した上で
 **$m \times 2$ (特定の有害事象/その他) あるいは
 2 (特定の薬剤/その他) $\times p$**
分割表を作成する事により, CPU リソース上の問題を回避出来る

JMPによるシグナル指標算出のためのデータ作成

- 有害事象を「間質性肺疾患」とそれ以外の「その他」に2分類する変数を追加.
- 「要約」メニューを用いて表側を「医薬品(一般名)」、表頭を「間質性肺疾患」とする2元表を作成



JMPによるシグナル指標算出のためのデータ作成

- 特定の有害事象(間質性肺疾患)と薬剤の2元表(報告数降順ソート)

| | 薬効分類名 | 行数 | N(間質性肺疾患) | N(その他) |
|----|----------------|------|-----------|--------|
| 1 | 他に分類されない代謝性医薬品 | 9232 | 991 | 8241 |
| 2 | その他の腫瘍用薬 | 2261 | 982 | 1279 |
| 3 | 代謝拮抗剤 | 3517 | 625 | 2892 |
| 4 | その他の腫瘍用薬 | 2146 | 570 | 1576 |
| 5 | 抗腫瘍性植物成分製剤 | 3699 | 522 | 3177 |
| 6 | 代謝拮抗剤 | 6958 | 405 | 6553 |
| 7 | 代謝拮抗剤 | 6411 | 381 | 6030 |
| 8 | 不整脈用剤 | 1191 | 356 | 835 |
| 9 | 抗腫瘍性植物成分製剤 | 5906 | 353 | 5553 |
| 10 | 抗腫瘍性植物成分製剤 | 3799 | 334 | 3465 |
| 11 | その他の腫瘍用薬 | 8259 | 311 | 7948 |

JMPによるシグナル指標算出のためのデータ作成

- シグナル指標算出のための 2×2 分割表セル度数 c , d に該当する部分を, JMPの新規データ列に計算関数を利用して算出
- シグナル指標 ROR, ROR 95%信頼区間下限 (ROR下限), PRR, カイ2乗値, PRR P値をJMPの新規データ列に計算式を入力して算出

シグナル指標算出結果

間質性肺疾患 被疑薬報告件数上位10薬剤

| 薬効分類名 | 行数 | N(間質性肺疾患) | N(その他) | T間-N薬i | T他-N薬i | T | N>3 | ROR | ROR 95%LCL | PRR | Chisq | PRR_P |
|----------------|------|------------|--------|--------|--------|--------|-----|------|------------|------|---------|--------|
| 他に分類されない代謝性医薬品 | 9232 | 991 | 8241 | 16716 | 531097 | 557045 | 0 | 3.8 | 3.6 | 3.5 | 1738.8 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 2261 | 982 | 1279 | 16725 | 538059 | 557045 | 0 | 24.7 | 22.7 | 14.4 | 11939.0 | <.0001 |
| 代謝拮抗剤 | 3517 | 625 | 2892 | 17082 | 536446 | 557045 | 0 | 6.8 | 6.2 | 5.8 | 2443.9 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 2146 | 570 | 1576 | 17137 | 537762 | 557045 | 0 | 11.3 | 10.3 | 8.6 | 3819.3 | <.0001 |
| 抗腫瘍性植物成分製剤 | 3699 | 522 | 3177 | 17185 | 536161 | 557045 | 0 | 5.1 | 4.7 | 4.5 | 1442.7 | <.0001 |
| 代謝拮抗剤 | 6958 | 405 | 6553 | 17302 | 532785 | 557045 | 0 | 1.9 | 1.7 | 1.9 | 158.9 | <.0001 |
| 代謝拮抗剤 | 6411 | 381 | 6030 | 17326 | 533308 | 557045 | 0 | 1.9 | 1.8 | 1.9 | 160.1 | <.0001 |
| 不整脈用剤 | 1191 | 356 | 835 | 17351 | 538503 | 557045 | 0 | 13.2 | 11.7 | 9.6 | 2758.5 | <.0001 |
| 抗腫瘍性植物成分製剤 | 5906 | 353 | 5553 | 17354 | 533785 | 557045 | 0 | 2.0 | 1.8 | 1.9 | 151.0 | <.0001 |
| 抗腫瘍性植物成分製剤 | 3799 | 334 | 3465 | 17373 | 535873 | 557045 | 0 | 3.0 | 2.7 | 2.8 | 389.7 | <.0001 |

シグナル指標算出結果

間質性肺疾患 ROR 95%CI下限値上位10薬剤

| 薬効分類名 | 行数 | N(間質性肺疾患) | N(その他) | T間-N薬i | T他-N薬i | T | N>3 | ROR | ROR 95%LCL | PRR | Chisq | PRR_P |
|------------------|------|-----------|--------|--------|--------|--------|-----|-------|-------------|------|---------|--------|
| その他の腫瘍用薬 | 18 | 14 | 4 | 17693 | 539334 | 557045 | 0 | 106.7 | 35.1 | 24.5 | 301.7 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 2261 | 982 | 1279 | 16725 | 538059 | 557045 | 0 | 24.7 | 22.7 | 14.4 | 11939.0 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 20 | 11 | 9 | 17696 | 539329 | 557045 | 0 | 37.3 | 15.4 | 17.3 | 158.1 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 73 | 32 | 41 | 17675 | 539297 | 557045 | 0 | 23.8 | 15.0 | 13.8 | 379.0 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 85 | 35 | 50 | 17672 | 539288 | 557045 | 0 | 21.4 | 13.9 | 13.0 | 386.6 | <.0001 |
| 主としてグラム陽性・陰性菌に作用 | 8 | 5 | 3 | 17702 | 539335 | 557045 | 0 | 50.8 | 12.1 | 19.7 | 73.2 | <.0001 |
| 不整脈用剤 | 1191 | 356 | 835 | 17351 | 538503 | 557045 | 0 | 13.2 | 11.7 | 9.6 | 2758.5 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 37 | 15 | 22 | 17692 | 539316 | 557045 | 0 | 20.8 | 10.8 | 12.8 | 155.9 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 138 | 46 | 92 | 17661 | 539246 | 557045 | 0 | 15.3 | 10.7 | 10.5 | 398.1 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 2146 | 570 | 1576 | 17137 | 537762 | 557045 | 0 | 11.3 | 10.3 | 8.6 | 3819.3 | <.0001 |

「その他の抗腫瘍薬」と「漢方製剤」の薬剤が多い傾向

シグナル指標算出結果

漢方製剤と抗腫瘍薬 間質性肺疾患 ROR95%CI下限値 各上位10薬剤

| 薬効分類名 | 行数 | N(間質性肺疾患) | N(その他) | T間-N薬i | T他-N薬i | T | N>3 | ROR | ROR 95%LCL | PRR | Chisq | PRR_P |
|------------|------|-----------|--------|--------|--------|--------|-----|-------|-------------|------|---------|--------|
| 漢方製剤 | 20 | 11 | 9 | 17696 | 539329 | 557045 | 0 | 37.3 | 15.4 | 17.3 | 158.1 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 73 | 32 | 41 | 17675 | 539297 | 557045 | 0 | 23.8 | 15.0 | 13.8 | 379.0 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 85 | 35 | 50 | 17672 | 539288 | 557045 | 0 | 21.4 | 13.9 | 13.0 | 386.6 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 37 | 15 | 22 | 17692 | 539316 | 557045 | 0 | 20.8 | 10.8 | 12.8 | 155.9 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 68 | 24 | 44 | 17683 | 539294 | 557045 | 0 | 16.6 | 10.1 | 11.1 | 217.6 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 39 | 15 | 24 | 17692 | 539314 | 557045 | 0 | 19.1 | 10.0 | 12.1 | 146.5 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 140 | 44 | 96 | 17663 | 539242 | 557045 | 0 | 14.0 | 9.8 | 9.9 | 354.0 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 4 | 3 | 1 | 17704 | 539337 | 557045 | 1 | 91.4 | 9.5 | 23.6 | 45.7 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 8 | 4 | 4 | 17703 | 539334 | 557045 | 0 | 30.5 | 7.6 | 15.7 | 42.8 | <.0001 |
| 漢方製剤 | 40 | 13 | 27 | 17694 | 539311 | 557045 | 0 | 14.7 | 7.6 | 10.2 | 102.4 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 18 | 14 | 4 | 17693 | 539334 | 557045 | 0 | 106.7 | 35.1 | 24.5 | 301.7 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 2261 | 982 | 1279 | 16725 | 538059 | 557045 | 0 | 24.7 | 22.7 | 14.4 | 11939.0 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 138 | 46 | 92 | 17661 | 539246 | 557045 | 0 | 15.3 | 10.7 | 10.5 | 398.1 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 2146 | 570 | 1576 | 17137 | 537762 | 557045 | 0 | 11.3 | 10.3 | 8.6 | 3819.3 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 270 | 81 | 189 | 17626 | 539149 | 557045 | 0 | 13.1 | 10.1 | 9.5 | 622.7 | <.0001 |
| その他の腫瘍用薬 | 563 | 137 | 426 | 17570 | 538912 | 557045 | 0 | 9.9 | 8.1 | 7.7 | 812.6 | <.0001 |
| 抗腫瘍性抗生物質製剤 | 280 | 62 | 218 | 17645 | 539120 | 557045 | 0 | 8.7 | 6.6 | 7.0 | 321.2 | <.0001 |
| 代謝拮抗剤 | 3517 | 625 | 2892 | 17082 | 536446 | 557045 | 0 | 6.8 | 6.2 | 5.8 | 2443.9 | <.0001 |
| 抗腫瘍性植物成分製剤 | 856 | 143 | 713 | 17564 | 538625 | 557045 | 0 | 6.2 | 5.1 | 5.3 | 505.3 | <.0001 |
| 抗腫瘍性植物成分製剤 | 3699 | 522 | 3177 | 17185 | 536161 | 557045 | 0 | 5.1 | 4.7 | 4.5 | 1442.7 | <.0001 |

シグナル指標算出結果

PMDAデータマイニング手法の導入に関する検討結果報告書 での「間質性肺疾患」AdHoc解析結果

| No (95% CI 下限 値順) | No (報告 件数 順) | 薬効分類 | | 報告 件数 | ROR | | |
|----------------------------|-----------------------|------|--------------------|----------|----------|-------|--------------|
| | | | | | シグ ナル | 計算値 | 95%CI 下限値 |
| 1 | 5 | 520 | 漢方製剤 | 354 | 1 | 51.50 | 42.88 |
| 2 | 1 | 429 | その他の腫瘍用薬 | 1,715 | 1 | 36.10 | 33.52 |
| 3 | 89 | 520 | 漢方製剤 | 22 | 1 | 38.21 | 19.55 |
| 4 | 3 | 212 | 不整脈用剤 | 399 | 1 | 20.99 | 18.35 |
| 5 | 93 | 520 | 漢方製剤 | 21 | 1 | 31.91 | 16.65 |
| 6 | 24 | 423 | 抗腫瘍性抗生物質製 剤 | 77 | 1 | 20.23 | 14.94 |
| 7 | 21 | 520 | 漢方製剤 | 101 | 1 | 19.31 | 14.87 |
| 8 | 23 | 429 | その他の腫瘍用薬 | 90 | 1 | 18.81 | 14.28 |
| 9 | 55 | 423 | 抗腫瘍性抗生物質製 剤 | 42 | 1 | 19.30 | 12.87 |
| 10 | 2 | 399 | 他に分類されない代 謝性医薬品 | 648 | 1 | 11.08 | 10.08 |
| 11 | 176 | 520 | 漢方製剤 | 8 | 1 | 97.76 | 10.06 |

特定の薬剤に着目した場合

今回紹介した $m \times 2$ (特定の有害事象/その他) と同様の方法で、 2 (特定の薬剤/その他) $\times p$ でのアプローチも可能

| | 有害事象名 | 行数 | N(フルオロウラシル) | N(その他) |
|----|--------------|-------|-------------|--------|
| 1 | 間質性肺疾患 | 17707 | 405 | 17302 |
| 2 | 肝機能異常 | 15566 | 43 | 15523 |
| 3 | 肝障害 | 12129 | 26 | 12103 |
| 4 | 血小板数減少 | 11788 | 98 | 11690 |
| 5 | 白血球数減少 | 10827 | 209 | 10618 |
| 6 | アナフィラキシーショック | 9554 | 51 | 9503 |
| 7 | 好中球数減少 | 9392 | 358 | 9034 |
| 8 | 発熱 | 8320 | 89 | 8231 |
| 9 | 好中球減少症 | 6978 | 542 | 6436 |
| 10 | 肺炎 | 6775 | 89 | 6686 |
| 11 | 蕁疹 | 6058 | 0 | 6058 |

まとめ

- シグナル検出のための統計量(シグナル指標値), シグナル検出基準値について視覚的に説明した
- PMDAの「医薬品副作用データベース」を活用して, 特定の有害事象(間質性肺疾患)に着目した場合に全薬剤を対象としてシグナル指標値を算出する方法について検討した
- PMDA報告書の間質性肺疾患Ad Hoc解析と同様の薬効群において高いシグナル統計量が確認された
- 同様の手順に基づいて薬剤側に着目し, 特定の薬剤の有害事象毎のシグナル指標値を比較検討する事も可能と考えられる

参考文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: データマイニング手法の導入に関する検討結果報告書(平成21年3月),
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/dm-report20.pdf
- 2) 高橋行雄, 半田淳: 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, (2012), SASユーザー総会論文集
- 3) 広岡禎, 山田雅之: 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 – (2) PMDAの「医薬品副作用データベース」の活用, (2012), SASユーザー総会論文集