

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－
(5) 潜在的リスク分析の事例研究

重田 寛文¹, 澤田 克彦²

1 キッセイ薬品工業株式会社 プロジェクト統括部

2 大鵬薬品株式会社 データサイエンス部

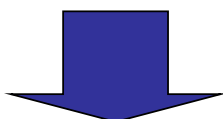
本日の構成

開発中の新薬における潜在的リスク分析

- 想定する事例
 - － 開発中の自社医薬品(抗生剤X)の安全性上の懸念
- 「医薬品副作用データベース」との統合
- 全副作用におけるポジショニング
- 同種同効薬との比較

想定する事例

- ・ 自社医薬品(抗生剤X)は, 新たな作用機序を持ち, 臨床第Ⅱ相試験で従来品に耐性の患者で高い有効性が示された
- ・ 抗生剤Xの第Ⅱ相試験で胆石症が1件発現したが, 臨床上, 大きな問題はなかった
- ・ この副作用は, 非臨床試験でも発現しているが, 少数で用量反応性がなかったので, 危険性は指摘されていなかった
- ・ その後, 第Ⅲ相試験で, 更に2件発現した



抗生剤Xにおける胆石症のリスク評価を行い, 有効性を上回るほどのリスクになるかを客観的に評価したい

2

他剤における胆石症の分析

- ・ PMDAデータベースからシグナル指標のラインリストをPRRの高い順に示した

「類薬A」

薬効分類名	N(副作用)	N(副作用) [胆石症]	N(副作用) [その他]	ROR	ROR 95%下限	PRR	カイ2乗値
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	1508	51	1457	107.4	78.4	103.8	3973.4
その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む。)	337	9	328	68.5	34.9	66.7	498.5
抗ウイルス剤	237	3	234	31.2	9.9	30.8	58.5
血圧降下剤	255	3	252	28.9	9.2	28.6	54.0
抗ウイルス剤	449	4	445	21.9	8.1	21.8	58.8
鎮けい剤	362	3	359	20.3	6.5	20.2	36.7
抗ウイルス剤	554	3	551	13.2	4.2	13.2	22.4
高脂血症用剤	814	3	811	9.0	2.9	9.0	13.8
寄生性皮膚疾患用剤	1649	3	1646	4.4	1.4	4.4	4.81
消化性潰瘍用剤	2407	4	2403	4.0	1.5	4.0	6.25
その他の生物学的製剤	2550	4	2546	3.8	1.4	3.8	5.63
血圧降下剤	3505	5	3500	3.5	1.4	3.5	6.38
高脂血症用剤	2141	3	2138	3.4	1.1	3.4	2.91
抗てんかん剤	5855	6	5849	2.5	1.1	2.5	3.89
解熱鎮痛消炎剤	4250	3	4247	1.7	0.5	1.7	0.30
解熱鎮痛消炎剤	4717	3	4714	1.5	0.5	1.5	0.15
眼科用剤	6943	3	6940	1.0	0.3	1.0	0.05

3

類薬Aと胆石症

- 添付文書の記載。

[重大な副作用]

胆石, 胆嚢内沈殿物(以上頻度不明): セフトリアキソンを成分とする胆石, 胆嚢内沈殿物が投与中あるいは投与後にあらわれ, 胆嚢炎, 胆管炎, 膵炎等を起こすことがあるので, 腹痛等の症状があらわれた場合には投与を中止し, 速やかに腹部超音波検査等を行い, 適切な処置を行うこと。なお, 多くの症例は小児の重症感染症への大量投与例でみられている。

そこで...

抗生剤Xも同様に高い潜在的リスクがあるか考察する。

4

方法(1)

- シグナル指標を算出, 評価するためには下表のような2×2分割表を作成する

	胆石症	その他副作用	計
抗生剤X	a	b	f
その他薬剤	c	d	g

- PMDA「医薬品副作用データベース」から導出したデータセットに抗生剤Xの情報を足し込む

5

方法(2)

- 抗生剤Xの副作用データを作成・準備し, 2つのデータを足し合わせる
- 治験データで観察された胆石症が3件, その他副作用が117件であったとすると, 下表のようになる

	胆石症	その他副作用	計
抗生剤X	3	117	120
その他薬剤	229	556816	557045

6

抗生剤XのPRR, カイ2乗値

	胆石症	その他副作用	計
抗生剤X	3	117	120
その他薬剤	229	556816	557045

$$\begin{aligned} \text{PRR} &= (3/120)/(229/557045) \\ &= 60.8 \end{aligned}$$

報告数 3

PRR 60.8

カイ2乗値 174.3

シグナル検出の判定基準に合致

7

結果

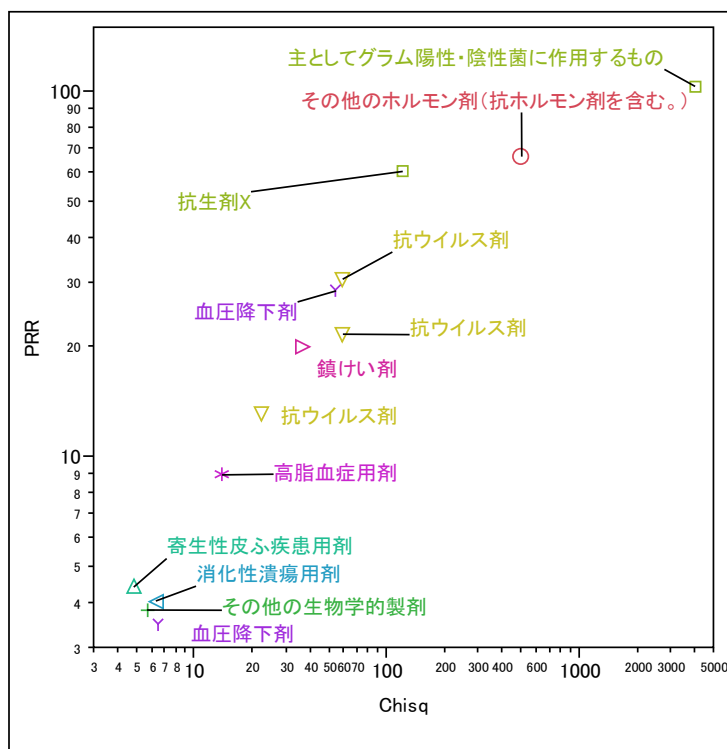
抗生剤Xのポジショニングを確認するため、既存のシグナル指標のラインリストに算出結果を挿入した

「類薬A」

薬効分類名	N(副作用)	N(副作用) [胆石症]	N(副作用) [その他]	ROR	ROR 95%下限	PRR	カイ2乗値
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	1508	51	1457	107.4	78.4	103.8	3973.4
その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む。)	337	9	328	68.5	34.9	66.7	498.5
抗生剤X	120	3	117	62.3	19.7	60.8	120.2
抗ウイルス剤	237	3	234	31.2	9.9	30.8	58.5
血压降下剤	255	3	252	28.9	9.2	28.6	54.0
抗ウイルス剤	449	4	445	21.9	8.1	21.8	58.8
鎮けい剤	362	3	359	20.3	6.5	20.2	36.7
抗ウイルス剤	554	3	551	13.2	4.2	13.2	22.4
高脂血症用剤	814	3	811	9.0	2.9	9.0	13.8
寄生性皮膚疾患用剤	1649	3	1646	4.4	1.4	4.4	4.81
消化性潰瘍用剤	2407	4	2403	4.0	1.5	4.0	6.25
その他の生物学的製剤	2550	4	2546	3.8	1.4	3.8	5.63
血压降下剤	3505	5	3500	3.5	1.4	3.5	6.38
高脂血症用剤	2141	3	2138	3.4	1.1	3.4	2.91
抗てんかん剤	5855	6	5849	2.5	1.1	2.5	3.89
解熱鎮痛消炎剤	4250	3	4247	1.7	0.5	1.7	0.30
解熱鎮痛消炎剤	4717	3	4714	1.5	0.5	1.5	0.15
眼科用剤	6943	3	6940	1.0	0.3	1.0	0.05

8

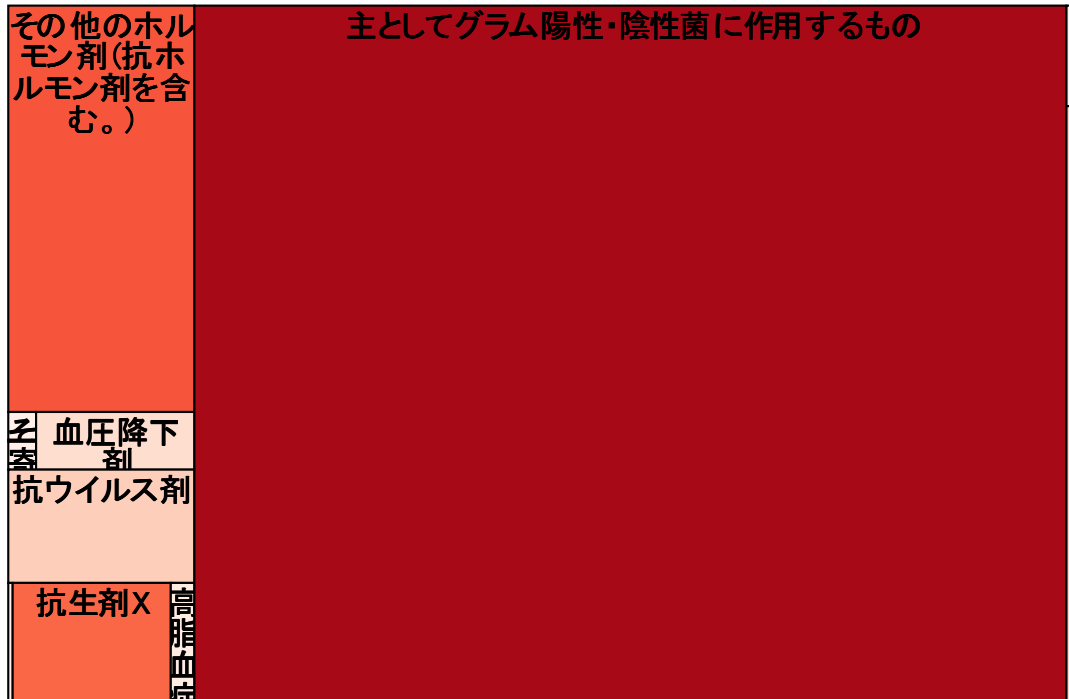
抗生剤XのPRR, カイ2乗値の視覚化



ドリルダウン付散布図(縦軸:PRR, 横軸:カイ2乗値)

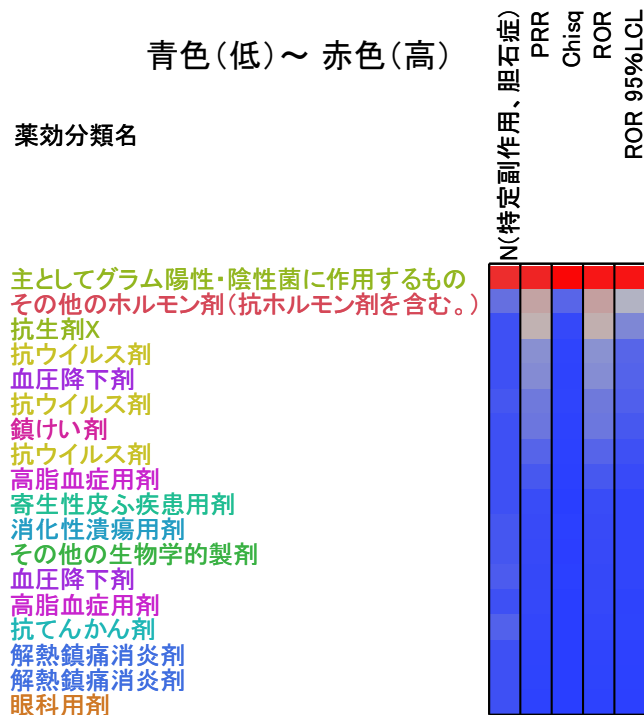
9

ツリーマップ(胆石症)



長方形のサイズ:カイ2乗値, 色分け:PRR 白色(低)~赤色(高)

セルプロット(胆石症)



応答変数:N, PRR, カイ2乗値, ROR, ROR95%下限

同種同効薬との比較

	抗生剤X	類薬A
胆石症	3	51
その他副作用	117	1475
PRR	60.8	103.8
カイ2乗値	120.2	3973.4
ROR	62.3	107.4
ROR95%下限	19.7	78.4

12

考察

- 抗生剤XのPRR, RORはともに高い値であった
- PMDAデータベースとの比較で, 抗生剤Xの副作用リスクは全医薬品の中で, 高いことが想定された
- 類薬Aでは, 胆石症は小児の重症感染症への大量投与例に多く見られており, 抗生剤Xも同様な副作用の発現に注意する必要があると考えられた
- 承認申請に当たり, 胆石症に対する注意喚起, 及び市販後の安全性監視計画を立案する必要があると考えられた

13