

# 学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

氏名： 伊藤 智

## 【題目】

Estimation of the under-reporting in Japanese Adverse Drug Event Report Database and creation of a reference set to promote research of signal detection

（日本の医薬品副作用データベースにおける過少報告の推定及びシグナル検出に関する研究促進のための reference set の作成）

## 【背景・目的】

医薬品は、製造販売承認の前に治験にて有効性、安全性を確認するものの、投与期間が短い(too brief)、症例数が少ない(too few)、腎機能・肝機能障害、妊婦などの特殊な患者は除外されている(too narrow)、投与方法および併用療法が単純(too simple)、高齢者や小児は除外されている(too median-age)という理由から、得られる情報には制限がある。また、医薬品の副作用による悪影響は医療上大きな問題であり、製造販売後における安全性の確認は重要である。

医薬品の製造販売後において副作用のリスクを速やかに且つ適切に評価するため、多くの規制当局では製造販売後に認められた副作用の情報を収集し、データベース化して管理している。このデータベースは製造販売後の安全性を評価する上で有益である一方、主な情報源は自発報告であり発生した副作用情報を全て収集することができないという課題（過少報告）があることから、正確かつ網羅的なリスク評価の妨げとなっている。先行研究では、海外の安全性データベースでの過少報告の割合の推定や、過少報告がリスク評価にどのような影響を及ぼすかの分析が行われている。

この過少報告が存在する安全性データからリスクの候補となる「シグナル」をより適切に検出するため、シグナル検出の手法が発展してきた。特に、収集された自発報告の症例数をベースに定量的にシグナルを検出するデータマイニング手法は、多くの規制当局や製薬企業にて採用・実施されている。このデータマイニング手法等から検出されたシグナルは、**signal validation**、**signal assessment** といったシグナルマネジメントと称される一連の活動を経て、真のリスクであるかが評価される。したがって、データマイニング手法で得られたシグナルが全てリスクに該当するとは限らない。ただし、膨大な安全性データから効率的且つ適切にリスクを把握するためには、データマイニングの利用方法の適正化や、検出性能の向上は解決すべき課題である。海外では、**package insert**（添付文書）をはじめとした医薬品安全性情報を基に、医薬品とリスクの関連性が明確である組み合わせである **positive control** と、関連性が無い組み合わせの **negative control** により構成された **reference set** を作成し、それを用いてデータマイニング手法の性能を評価する研究が実施されている。

日本においても、製薬企業や医療従事者から独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(PMDA) に報告された安全性情報 (医薬品副作用情報) は、「医薬品副作用データベース (JADER)」という安全性データベースに格納され、リスク評価に用いられている。これまで、海外の主な安全性データベースと JADER の間での報告者の分布や報告数・内容の比較は行われているものの、シグナル検出・リスク評価に大きな影響を及ぼす過少報告の評価は実施されていない。また、先行研究で作成されている reference set は、用いられている薬剤の発売年が古いことや、日本では販売されていない薬剤が含まれているため、JADER を用いたデータマイニング手法の性能評価に用いる事は困難である。

そこで、まずは、日本にて治験症例数が少ない医薬品や重篤な副作用の発現が懸念される医薬品に対して実施が義務付けられる全例調査から得られた副作用報告例数と全例調査終了後の自発報告例数を比較することにより、JADER での過少報告の割合を定量的に推定した (研究 1)。そして、当該研究で確認された JADER の特性 (過少報告) を踏まえたうえで、日本におけるシグナル検出の性能評価研究を促進するため、日本での医薬品安全性情報を用いて JADER に適した reference set を作成し、その有用性を評価した (研究 2)。

## 【方法】

### 研究 1

2010 年から 2016 年に承認を受けた新有効成分含有医薬品のうち、承認条件として全例調査の実施が指示された 35 薬剤を対象とした。重篤副作用の自発報告症例数は、PMDA が管理する JADER のデータを用いて集計した。解析方法は、①対象薬剤毎の全例調査登録期間中と終了後の重篤副作用報告症例数の月次平均値を比較し、次いで②interrupted time series analysis を用いて、対象薬剤毎の全例調査登録期間終了直前と直後の副作用報告症例数の推移の大きさを比較した。

### 研究 2

2013 年以降に承認され医薬品リスク管理計画書 (RMP) が作成されており、且つ 2022 年 4 月時点にて再審査期間が終了した 43 薬剤を対象に reference set を作成した。Reference set の対象となる副作用は、対象医薬品 43 製品中 5 製品以上の RMP に「重要な特定されたリスク」として掲載されており、且つ欧州医薬品庁 (EMA) が発出した”designated medical event list” (DME list) (医薬品に起因して発現する可能性が高く、かつ重症度の高いイベントのリスト) に掲載された 8 事象を対象とした。対象となった 43 製品と 8 事象の其々の組み合わせに対し、RMP の重要な特定されたリスクに記載されているものを positive control、添付文書上のいずれの箇所にも副作用として記載されていないものを negative control として reference set を作成した。また、作成した reference set の有用性 (positive control と negative control が適切に定義されているか) を経験的に確認するため、代表的なデータマイニング手法 4 種 (PRR、ROR、BCPNN、GPS) を JADER に対して実施し、reference set との一致の精度を確認するために感度、特異度、陽性的中率及び ROC 曲線を算出した。

## 【結果】

### 研究 1

研究対象とした 35 薬剤中 34 薬剤において、全例調査登録期間中に比べて終了後の重篤副作用報告症例数の月次平均値が有意に少なかった。また、interrupted time series analysis の結果、24 薬剤 (68.6%) において、全例調査登録終了月と翌月間で

の副作用報告症例数の有意な減少が認められた。全例調査登録終了月と翌月間での副作用報告症例数の減少割合は中央値 60.6%であった（図 1）。集計対象を転帰死亡症例に絞り込んで同様の解析を実施した結果、全例調査登録終了月と翌月間での副作用報告症例数の有意な減少が認められた医薬品は 6 薬剤（17%）であった。

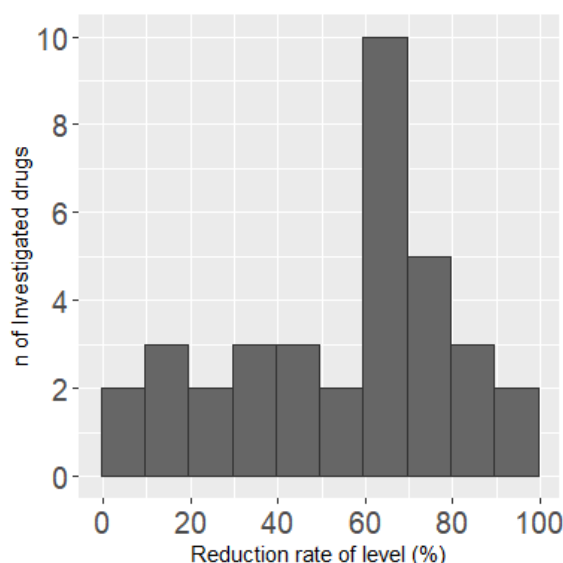


図 1 : Interrupted time series analysis による全例調査登録終了月と翌月間での副作用報告症例数減少率のヒストグラム

## 研究 2

89 の positive control となる薬剤とイベントの組み合わせ、及び 177 の negative control となる薬剤とイベントの組み合わせ有する reference set を作成した。Reference set のサンプルを図 2 に示す。Reference set は、縦軸が薬剤名、横軸が事象名（イベント名）のマトリックスで構成されており、薬剤と事象の組み合わせ其々に positive (control)、negative (control)、blank (positive 及び negative いずれにも該当しない) が定められている。また、JADER を用いて代表的なデータマイニング手法 4 種（PRR、ROR、BCPNN、GPS）を実施し、検出されたシグナルと reference set の一致度を確認した。ROC 曲線の AUC はいずれの手法においても 0.8 を超えており、手法間において統計学的な有意差は認められなかった（図 3）。また、感度、特異度、陽性的中率に手法間での差異は認められなかった（表 1）。いずれの手法においても感度は 50%未満であり、positive control の半数以上がシグナルとして検出されなかった。一方、特異度及び陽性的中率は 95%以上と高く、今回の不均衡分析で得られたシグナルのほとんどは positive control であり、偽陽性はほとんど検出されなかった。

DrugName	アナフィラキシー	横紋筋融解症	間質性肺疾患	急性腎不全	急性膵炎	血管浮腫	重症皮膚副作用	消化管の閉塞
リスベリドン		Positive	Negative				Negative	Positive
レベチラセタム	Negative	Positive	Negative	Positive	Positive		Positive	Negative
シタグリブチンリン酸塩水和物	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
タバクタム、ピペラシリン水和物	Positive	Positive	Positive	Positive	Negative		Positive	Negative
ポリコナゾール	Positive	Positive	Positive				Positive	
デュロキセチン塩酸塩	Positive		Negative		Negative		Positive	Negative
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	Positive		Positive		Negative	Negative	Negative	Negative
ミダゾラム	Positive		Negative		Negative		Negative	Negative
ラベプラゾールナトリウム	Positive	Positive	Positive	Positive	Negative		Positive	Negative

図 2 : Reference set サンプル

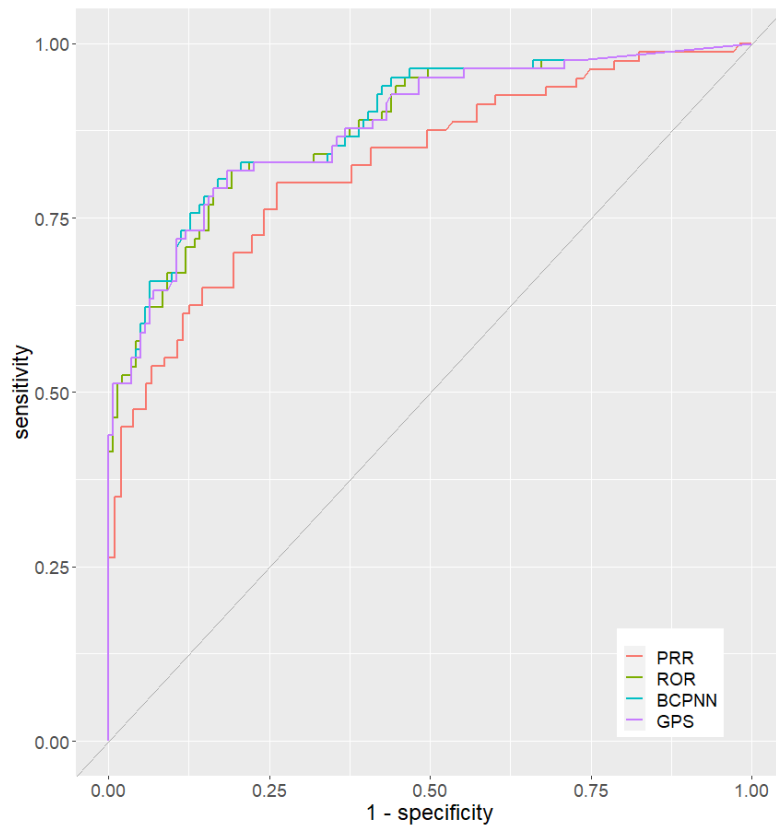


図 3： JADER を用いた不均衡分析手法毎のシグナル検出結果（ROC 曲線）

表 1：JADER を用いた不均衡分析手法毎のシグナル検出の性能評価結果

解析手法	感度	特異度	陽性的中率
<b>PRR</b>	39.3%	99.4%	97.2%
<b>ROR</b>	48.3%	98.9%	95.6%
<b>BCPNN</b>	46.1%	99.4%	97.6%
<b>GPS</b>	46.1%	98.9%	95.3%

### 【考察】

研究 1 より、副作用情報の過少報告は多くの薬剤において発生していることが示唆された。一方、重篤副作用の中でも特に注意すべき事象である転帰死亡症例については、すべての重篤副作用と比較して過少報告の程度は小さく、自発報告においても比較的適切に情報が収集されていると考えられる。これらの結果から、適切な安全性監視及びリスク評価を実施する上で、過少報告を減らすべく自発報告の収集システムを改善する必要があるが、無為に収集情報数を増やすのではなく、医薬品の安全性プロファイルや事象の重要性を考慮して収集する情報量を変化させるなど、選択的かつ効率的に情報を収集する仕組みを構築する必要があると考えられる。

研究 2 では、JADER を用いたシグナル検出手法の研究を促進するため、RMP 及び添付文書の情報を用いて reference set を作成した。本研究の reference set は、RMP 制度が施行された 2013 年以降に日本で承認され、且つ再審査期間を終了した薬剤の情報にて構成されている。そのため、使用した RMP 及び添付文書の安全性情報は、市

販後の安全性評価結果が反映されたものであり、信頼性の高い情報である。さらに本研究では、RMPの「重要な特定されたリスク」に掲載され、且つDME listに掲載された8種のイベントをpositive controlと定義した。DME listに掲載されているイベントはいずれも薬剤特異的であり、且つ重症度の高いイベントである。他の安全性データベースに比べ、JADERは重篤な副作用のみが含まれていることから、使用するreference setも重症度の高いイベントで構成されている方が適切であると考えられる。以上より、JADERを用いてシグナル検出手法の研究を実施する上では、先行研究で作成されたものと比較して、本研究で作成したreference setを用いたほうがより正確な評価が可能であると考えている。

このreference setの有用性を経験的に評価した結果、使用したデータマイニング手法4種のいずれにおいてもROC曲線のAUCは0.8を超えていた。また、性能評価においては感度が50%程度である一方、特異度及び陽性的中率は95%を上回る値であった。これらの値は、データマイニング手法の性能評価を目的とした先行研究で得られる値と同等又はこれを上回る値であり、本reference setが経験的に有用であることが示唆される。更に、reference setが重症度の高いイベントで構築されていることから、この性能評価の高い値は、研究1で得られた結果である「重篤性の高い副作用は適切に報告される」といった考えをサポートするものでもある。

以上より、海外の安全性データベース同様、JADERにおいても副作用の過少報告の存在が認められたが、重症度の高い事象の過少報告割合は小さく、比較的適切に報告されていることが示唆された。また、本研究で作成したreference setは、日本での安全性情報を用いて作成されたものであり、JADERを用いたデータマイニング手法の研究を実施する上では有用であると考えられる。最後に、reference setの有用性を経験的に評価するための性能評価を行った結果、先行研究よりも高い値を得ることができた。この結果から、JADER及び本reference setを用いて検出されたシグナルは、他の安全性データベースから検出されたシグナルに比べ、真のリスクである可能性が高いと考えられる。これらを踏まえると、データが日本語で構成されていることや、他国／地域の安全性データベースに比べて規模は比較的小さいという点はあるが、シグナル検出における重要な情報源としてJADERを積極的に利用することは有益であると考えられる。