

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： 深澤 ちさと

【題目】

Significance of data mining in routine signal detection: Analysis based on the safety signals identified by the FDA
(医薬品の安全性監視活動におけるデータマイニングの意義：FDAにより特定された安全性シグナルに基づく分析)

【背景・目的】

承認前の臨床試験の対象集団は小さく、限定されたものであるため、開発段階で得られる安全性情報は限られている。したがって、市販後において未知のリスクを特定し、また因果関係が不確定であった潜在的リスクを追跡することは欠くことができない取り組みである。

市販後の医薬品安全性監視活動において、有害事象自発報告は安全性リスクの兆し（安全性シグナル）を検出するのに最も身近な情報源である。欧州医薬品庁（EMA）や米国食品医薬品局（FDA）は、自国の有害事象自発報告システムから定性的および定量的評価（データマイニング）に基づき検出された安全性シグナルの情報を定期的に外部に公表している。検出された安全性シグナルは、本当にリスクであるかの検証・評価が行われ、最終的に安全性措置実施の決定がなされる。安全性シグナルの検出、検証・評価、そして安全性措置実施の決定を行うこの一連の流れはシグナルマネジメントと呼ばれる。一方、日本では、有害事象自発報告データの一部は公表されるようになったが、これを用いたデータマイニングによる定期的な安全性シグナルの検出ための活動は浸透していない。医薬品開発のグローバル化が進む現在、医薬品安全性監視のシステムにおいても欧米と同様な評価が求められる可能性があり、有害事象報告の定量的評価の意義について認識する必要がある。また検出されたシグナルに対して、どのような要因に基づき、リスクの判断および安全性措置の実施を決定するかについて理解を深めることも重要である。日本の医薬品安全性監視活動における、有害事象自発報告の定量的評価およびシグナルマネジメントの一助とする目的で本研究を行った。

有害事象自発報告の定量的評価の意義を確認するために、研究1では、過去にFDAがFDA Adverse Event Reporting System（FAERS）から検出した安全性シグナルに基づき、データマイニングによって検出されやすい安全性シグナルの特徴を、シグナルの被疑薬と有害事象の観点から分析した。そして研究2では、シグナルマネジメントにおいて安全性措置の決定に影響を及ぼす要因を特定するために、FAERSデータやその関連情報からその要因を収集し、各要因が安全性措置の決定に与える影響を分析した。

【方法】

[研究1]

対象期間（2008年第1四半期～2014年第4四半期）にFDAがFAERSから特定した安全性シグナルのリストから、評価対象とする安全性シグナルを選択した。Reporting Odds Ratio（ROR）法を用いた不均衡分析により一般的閾値（ $N \geq 2$, 95%CIの下限 >1 ）を満たした場合を統計学的に有意なシグナルと判断し、統計学的有意差の有無で分類した2群間における被疑薬と有害事象の特徴を比較した。

[研究2]

対象期間（2008年第1四半期～2014年第4四半期）にFDAがFAERSから特定した安全性シグナルのうち、すでに安全性措置が決定している216件を対象とした。欧米におけるシグナルマネジメントの指針に基づき、シグナル評価のプロセスで必要とされる要因をFAERSデータやその関連情報から収集し、各要因が安全性措置の決定に与える影響をロジスティック回帰分析によって分析した。

【結果】

[研究1]

対象期間内の安全性シグナルは258件存在し、このうち医薬部外品(N=1)、配合剤(N=1)、医薬品相互作用(N=9)、MedDRAによる有害事象の定義が難しいもの(N=14)を除いた233件を本研究の対象とした。不均衡分析の結果、統計学的有意差が認められたものは146件、認められなかったものは72件であった。

被疑薬の薬効(ATC分類)によって分類した結果、安全性シグナルが取り上げられていた主な薬効群は、神経系(N)[N=52(22.3%)],抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬(L)[N=44(18.9%)],全身用抗感染薬(J)[N=32(13.7%)]であった。

被疑薬の上市年数によって分類した結果、安全性シグナルが最も頻繁に取り上げられていたのは上市年数が5年未満の新薬であった。上市年数が20年以上の医薬品も存在し、そのシグナルの多くは本研究の不均衡分析の結果、統計学的に有意なシグナルとして検出された[N=47(30.1%)](図1)。

安全性シグナルの約6割がCouncil for International Organizations of Medical Sciences(CIOMS) Working Group Vの報告書のリストに記載されている「常に重篤と判断すべき事象」を対象としていた。重篤な事象を対象とするシグナルの割合は、不均衡分析で統計学的有意差が認められた群よりも、認められなかった群において有意に大きいことが示された(p=0.03,フィッシャーの正確確率検定)。

発現時期によって分類した結果、安全性シグナルの多くは0から30日未満で生じる即時性の有害事象を対象としていた(60.4%)。30日以上有害事象に対するシグナルの割合は小さかったものの(38.6%)、その多くは不均衡分析において統計学的に有意なシグナルとして検出された(図2)。

図1. 被疑薬の上市年数による分類

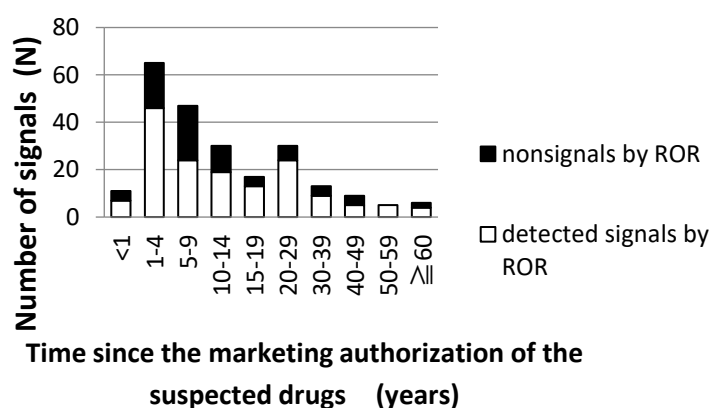
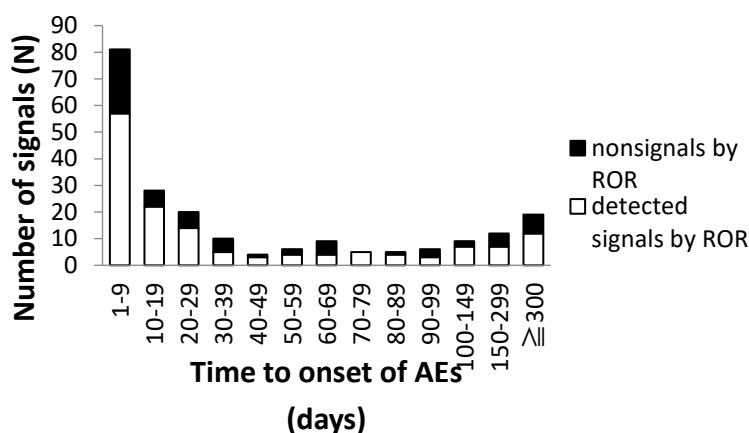


図2. 有害事象の発現時期による分類



[研究2]

対象とした 216 件のうち、何らかの安全性措置が取られたものは 165 件であった。

安全性措置の決定に影響を与える潜在的な要因として、単変量ロジスティック回帰分析の結果から「時間的関連性」、「当該シグナルに関連する情報がすでにラベルに反映されている」、「特別な集団に対するリスク」が選択された ($p < 0.2$)。選択された因子により多変量ロジスティック回帰分析を実施したところ、「当該シグナルに関連する情報がすでにラベルに反映されている」が統計学的に有意に安全性措置の決定に影響を与える要因として同定された ($p = 0.03$, OR 2.14, 95%CI 1.09-4.20) (表 1)。

当該シグナルに関連する情報が既にラベルに反映されていたシグナルは 88 件存在し、それらの関連情報は主にラベル上の、臨床試験時または市販後の有害事象 (85 件)、警告 (45 件)、禁忌 (12 件) に反映されていた。

表 1. 多重回帰分析の結果

要因	Crude odds ratio (95% CI)	P 値
時間的関連性	2.51(0.79-8.01)	0.12
当該シグナルに関連する情報がすでにラベルに反映されている	2.14(1.09-4.20)	0.03
特別な集団に対するリスク	3.84(0.43-34.11)	0.23

【考察】

[研究1]

FDA によって FAERS から特定された安全性シグナルの多くは、神経系、抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬、全身用抗感染薬に属する医薬品を被疑薬としていた。これらの薬効をもつ医薬品は一般的に、有効域の濃度において副作用が発生しやすく、それに伴い有害事象報告数も多い。このような報告の傾向が、FAERS から特定されるシグナルの件数にも反映されていると考える。

上市年数に関して、5 年未満の新薬がシグナルの被疑薬として多く取り上げられており、そのシグナルの多くが統計学的に有意なシグナルとして検出された。一般的に安全性シグナルの件数は、曝露者数の拡大に伴う副作用報告の増加によって、承認直後に最も増加するといわれている。データマイニングは新薬

に対する安全性シグナルの早期発見を支援するといえるだろう。その一方、シグナルの被疑薬の中には上市年数が20年以上も経過した医薬品も存在し、そのシグナルの多くが統計学的に有意なシグナルとして検出された。承認から長い年月が経過した後に未知の有害事象が発生する場合もあり、継続的なリスク監視においてもデータマイニングは有用であると考ええる。

常に重篤と判断すべき有害事象に対するシグナルの割合は、統計学的に有意なシグナルとして検出された群よりもされなかった群において有意に大きかった。自発報告データベースからシグナル検出を行うシステムの中には、検出力の限界により定量的な評価では検出できなかった重篤な事象を、定性的評価によって確認する工夫が必要である。また、統計学的有意差が認められたシグナルの約半数は、リストに記載されていない非重篤な有害事象を対象としていた。普段注目されにくく稀な有害事象に対するシグナルは、データマイニングによる定量的な評価を行うことで、私たちに認識されやすくなると考えられる。

発現時期によって分類した結果、シグナルの多くは発現時期が30日以内の事象を対象としていた。医薬品の投与日と有害事象の発現日の期間が短いほど、報告者は当該事象を副作用と認識しやすい。その結果、即時性の事象に対する報告は集まりやすく、これらの事象に関連した安全性シグナルは自発報告から見出しやすいと考える。

[研究2]

安全性措置の決定に影響を与える要因として「当該シグナルに関連する情報がすでにラベルに反映されている」が同定された。安全性措置につながったシグナルのうち、88件は関連情報がシグナル公開前のラベルに掲載されており、殆どは臨床試験時あるいは市販後の有害事象、および警告に反映されていた。この結果は、過去の臨床試験あるいは市販後における安全性評価が、シグナルマネジメントにおける安全性措置の決定において有力な参考情報になることを示唆している。

近年、新薬の承認申請時に、市販後の安全性監視計画を事前に立案することが推奨されている。承認時に十分なエビデンスが得られていなかった安全性の課題について、市販後の自発報告から関連するシグナルが現れた場合に、既存のリスクコミュニケーションの内容を見直すことは重要であると考ええる。

[総括]

研究1の結果から、通常的安全性監視活動におけるシグナル検出において、データマイニングは、1) 新薬に対する安全性シグナルの検出、2) 上市年数が長い医薬品における継続的なリスク監視、3) 普段注目されにくい有害事象に対するシグナル検出、の場面で特に有用であると考ええる。個別症例評価や集積評価による定性的評価は医薬品リスク評価の基本であるが、定量的評価によって見えやすくなるリスクも存在する。医薬品と有害事象の特徴を理解し、それに相応しい監視方法を選択すべきだと考える。

自発報告は安全性シグナルを検出する上で価値ある情報源である一方で、研究2で示したように安全性シグナルが本当にリスクであるかを判断するための検証・評価のプロセスでは、自発報告に含まれている情報だけでは足りない場合も多い。エビデンスレベルを強化するために、過去の開発段階、市販後の段階で得られた安全性の結果を見直し、他の情報源も用いてリスクの検証を行うなどの取り組みが必要となるだろう。