

## 平成17年度データマイニング手法の導入に関する検討概要について

平成18年8月

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、中期計画期間中に審査等業務及び安全対策の向上に係る目標を達成するためにとるべき措置の1つとして、データマイニングとよばれる新規手法を平成18年度までに確立し、平成20年度までに業務へ導入するものとしております。

平成16年度に策定したスケジュール（図1参照）に従い、平成17年度は、平成18年度末までに業務に導入するデータマイニング手法を確定するために、主にデータマイニング手法導入後の業務フローの検討、および基本的シグナル検出手法の詳細検討を行いました。

### 1. データマイニング手法導入後の業務フローの検討

データマイニング手法導入後の業務フローの検討に資する情報の収集を目的として、既にデータマイニング手法を導入している WHO Uppsala Monitoring Center(WHO-UMC)、英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)、米国 Food and Drug Administration (FDA)を訪問し、ヒアリング調査を実施しました。

WHO-UMC、MHRA ではシグナル検出手法と呼ばれるデータマイニング手法を導入していますが、検出されたシグナルに対して、さらに効率的な対応を図るための手法としてフィルタリングを行っています。WHO-UMC が導入している Triage (トリアージ) 手法[1]、MHRA が導入している Impact Analysis (インパクト分析) 手法[2][3]は、それぞれ、分析担当者が業務においてシグナルを評価、分析する際の視点を明示化したものであり、シグナルのフィルタリングや対応の優先順序づけを行うための有効な手法として安全対策業務に寄与しています。PMDA においても、シグナル検出手法を業務に導入するにあたっては、フィルタリングが必要であると考え、今後検討を進めて参ります。

また、FDA では分析業務を支援するユーザインタフェースを持つデータマイニングシステムが導入されています。このシステムは、シグナル検出結果をインタフェース上に様々な形で図示することにより、分析業務を支援するものです。また、症例など分析に必要な情報も並行して閲覧することが可能であり、分析業務の効率化にも貢献しています。PMDA においても、平成19年度から開発を行う業務システムのインタフェースについては本年度の調査で得られた情報を参考に、安全対策業務の高度化、効率化を支援する業務システムを開発していきます。

## 2. 基本的シグナル検出手法の詳細検討

PMDA に導入するシグナル検出手法について検討するにあたり、平成17年度は基本的シグナル検出手法として、既存の6つのシグナル検出手法 (BCPNN(WHO-UMC)、GPS(FDA)、PRR(MHRA)、ROR(Lareb/オランダ)、SPRT、Yule's Q) を、PMDA が保有するデータに適用してシグナル検出実験を行いました。その結果、次のようなことが確認されました。

- 検出されるシグナル数

PMDA が保有するデータのうち2003年10月27日から運用を開始した現行のデータベースから作成した実験用のデータベース (新データベース) を使用した場合、平成17年9月30日時点で、ROR(Lareb/オランダ)やYule's Qなどシグナル検出数が多い手法では2万を越えるシグナルが検出されること、シグナル検出数は手法や検出基準により大きく異なり、最も検出数が多い手法では、最も少ない手法の約10倍以上のシグナルが検出されることが確認されました。このほか、英国やWHO-UMCでは検出されたシグナルについて対応の優先順序付けを行うために、インパクト分析 (英国) やトリアージ手法 (WHO-UMC) といったシグナル検出後に用いるフィルタリング手法が用いられており、日本においても同様な手法の導入が必要であると考えています。

- 検出されるシグナルの質

検出されたシグナルの質について、シグナルが検出される時期の早さという観点から評価を行いました。ROR(Lareb/オランダ)、Yule's Qの2つの手法については、評価を行った事例において、他手法よりも報告数が少ない段階で早期にシグナルを検出します。一方、上で述べたように検出されるシグナル数が非常に多いため、対応考えると課題が残ることが確認されました。一方で、PRR(MHRA)、GPS(FDA)、BCPNN(WHO-UMC)は先の2つの手法に比べて検出がやや遅いが、シグナル検出数が相対的に少ないという特徴があることも確認されました。

- シグナル検出結果

当該シグナル、あるいは医薬品に関する報告数が1、2件など極端に少ない段階では、手法によってはシグナルが検出されにくい場合があります。上市されて間もない医薬品や特定の副作用に関するシグナルなど、報告数が少ない段階から検出すべきシグナルについては、シグナル検出手法とは別の方法で抽出する必要があることが分かりました。MHRA や WHO-UMC では、それぞれ注目すべき副作用を予め設定し、通常のシグナル検出とは別途抽出しています。MHRA では16歳以下の

患者や母子に関する報告などについて、また WHO-UMC では上市間もない医薬品など特に注目すべき症例については通常のシグナル検出とは別の条件で抽出するなど、シグナル検出手法と別の手法を組み合わせることにより、検討が必要なシグナルを漏れなく抽出するための工夫を行っています。

また、多くの医薬品で報告されている副作用に関するシグナルは、当該医薬品において多数の報告があったとしてもシグナル検出手法では検出されにくい場合があることが確認できました。シグナル検出されにくい副作用については予め把握するなど別途検討が必要であると考えています。

以上のように、全般的には、PMDA が保有するデータに対して、既存の基本的シグナル検出手法を適用することにより、シグナルの検出が可能であることが実験を通じて確認されました。今後は、さらに安全対策業務に資するシグナルを重点的に検出するための手法について検討を進めて参ります。シグナル検出結果を安全対策業務に活かしていくためには、シグナル検出基準を見直すと同時に、フィルタリング手法の導入や報告数が少ないためシグナルとして検出されない重要な副作用の抽出基準、多くの医薬品で報告されているため報告数が多くてもシグナルとして検出されにくい副作用を検出するための工夫など、シグナル検出を補完するためのツールについても検討する必要があると考えています。

### 3. 副作用グルーピング方法の検討

複数の類似した副作用のグループを仮想的に1つの副作用として扱い、シグナル検出を行うことにより、シグナル検出の質が向上する可能性があります。この類似した副作用のグループを1つの副作用として扱う副作用グルーピング方法について初期検討を行いました。平成17年度は、副作用グルーピングを行う方法の1つとして、SMQ(Standardized MedDRA Queries、MedDRA 標準検索式)を用いて、副作用グルーピングを行わなかった場合と行った場合について、3つの事例(横紋筋融解、好中球減少、無顆粒球症)でシグナル検出実験を行い、次のような結果を得ました。

- 副作用グルーピングを行うことで、行わなかった場合では累積件数が少ないために検出できないシグナルを早期に検出できる可能性がある
- その一方で、多くの医薬品について報告されている副作用が副作用グループに含まれる場合には、シグナルとして検出されにくくなる危険性がある

今年度の検討では3つの事例のみを対象として検討を行いました。副作用グルーピングの方法の有用性を検討するために、さらに他の事例での検討や他のグルーピング手法についての検討が必要であると考えています。また、シグナル検出における SMQ の

利用方法についても引き続き検討を行っていきます。

#### 4. 今後の予定

平成16年度に策定したスケジュールに従って、平成18年度は次のような検討を行い、導入するデータマイニング手法を確立したいと考えています。

- 手法導入後の業務フローの検討：データマイニング手法（シグナル検出手法）により抽出されたシグナルに基づく分析フローの検討を行う。抽出された分析フローからフィルタリング手法について検討する。
- シグナル検出手法の高度化検討：層別シグナル、併用薬シグナルの検出等、シグナル検出手法の高度化について検討を行う。
- 業務試適用の実施：シグナル検出結果の業務試適用を行い、業務に導入する上での課題を明らかにし、課題の解決策について検討する。

#### 5. 調査報告書の公開

平成17年度に、外部シンクタンクに委託した調査検討の結果は、報告書として別途公開致します。

#### 6. 検討委員会

本調査検討の遂行にあたっては、以下の委員からなる「データマイニングに関する検討委員会」を設置し、調査内容、およびシグナル検出実験の結果について検討を頂きました。

##### 【データマイニングに関する検討委員会】

座長：藤田 利治	国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室 室長 (現、統計数理研究所 データ科学研究系 教授)
委員：岩崎 学	成蹊大学 工学部 経営・情報工学科 教授
岡田 孝	関西学院大学 理工学部 教授
岡田 美保子	川崎医療福祉大学 医療情報学科 教授
酒井 弘憲	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 副部長
櫻井 靖郎	財団法人 日本公定書協会 JMO 事業部 事業部長
野口 茂	日本製薬団体連合会 安全性委員会 委員
望月 眞弓	北里大学 薬学部 臨床薬学研究センター 医薬品情報部門 教授
鷺尾 隆	大阪大学 産業科学研究所 助教授

## 参考資料

- [1] M. Stahl, M. Lindquist, I.R. Edwards, E.G. Brown, Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol.13, pp. 353-365, 2004.
- [2] W. Patrick, H. Emma, M. Jane, Impact Analysis of Signals Detected from Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting Data, *Drug Safety*, Vol. 28, Number 10, pp. 843-850(8), 2005.
- [3] H. Emma, W. Patrick, M. Jane, Testing and Implementing Signal Impact Analysis in a Regulatory Setting: Results of a Pilot Study, *Drug Safety*, Vol. 28, Number 10, pp. 901-906, 2005.

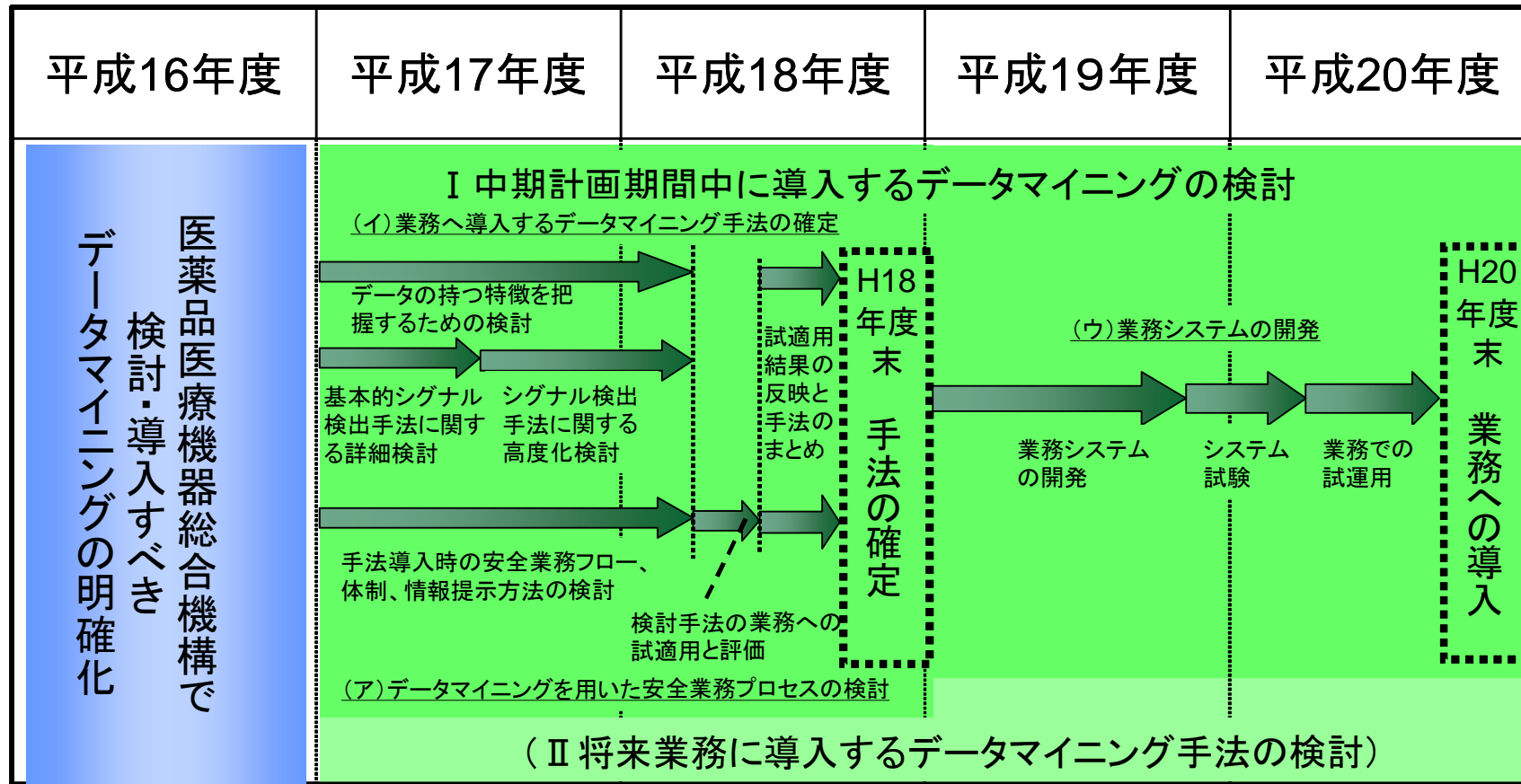


図1 中期計画期間中のスケジュール