



製薬企業の自発報告データベースに 基づく安全性情報検出法の研究

2005年2月12日 修論審査会
工学研究科経営工学専攻 医薬統計コース
4403626 松下泰之



発表構成

- 研究背景と既存のシグナル検出法
- 目的
- 方法
- シミュレーション結果
- 考察
- 結論



市販後安全対策の重要性

- 臨床試験での医薬品安全性情報の限界
 - 市販後監視が必要
- 安全性情報の早期発見・早期対策
 - 規制当局、製薬企業共に実施
 - 未知副作用、既知副作用の頻度上昇検出
 - 添付文書改訂等の措置によるリスク管理
 - 自発報告に基づく検討法中心



自発報告の特徴

- 医療機関から規制当局 / 製薬企業へ自発的に報告される有害事象
- 稀な副作用の検出に有用
- 過少報告、報告バイアスの問題
- 発現率の算出が不可能



自発報告データからの安全性情報検出

- 従来は個々の自発報告症例を検討
- 規制当局では検討症例数が膨大
優先順位付けの方法論が必要
シグナル検出法の開発、導入



既存のシグナル検出法

1. Proportional Reporting Ratio (PRR)法
2. Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)法
3. Gamma-Poisson Shrinker program (GPS)法
4. Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM)法

対象となるデータ

有害事象

	1	2	...	j	...	計
1	n_{11}		n_{1j}	...	n_{1+}
2	⋮			⋮		⋮
⋮	⋮			⋮		⋮
⋮	⋮			⋮		⋮
⋮	⋮			⋮		⋮
i	n_{i1}		n_{ij}	...	n_{i+}
⋮	⋮			⋮		⋮
⋮	⋮			⋮		⋮
計	n_{+1}		n_{+j}	...	n_{++}

報告数

特定薬剤 i,
特定事象 j に注目

	j	その他	合計
i	a	b	f
その他	c	d	g

期待値 $E_{ij} = n_{i+}n_{+j}/n_{++}$



PRR法

- 指標PRR: 特定事象の報告割合の比

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

	j	その他	計
i	a	b	f
その他	c	d	g

- 判定基準

- $\text{PRR} > 2$, $^2\text{統計量} > 4$, $a \geq 3$

を全て満たす時



BCPNN法

- IC (Information Component)
 - 期待値に対する観測値の比の対数
 - ベイズ法にて推定 (無情報事前分布使用)
- 指標BCPNN
 - ICの事後分布の期待値の近似95%信頼下限値 (IC-2SD)
- 判定基準
 - $BCPNN > 0$



GPS法、EBGM法

- 期待値に対する観測値の比 を経験ベイズ法で推定
- GPS法
 - 指標GPS: の事後分布の5%点 (EB05)
 - 判定基準: $GPS > 2$
- EBGM法
 - 指標EBGM: の事後分布の幾何平均値
 - 判定基準: $EBGM > 2$



製薬企業でのシグナル検出法の導入

- 製薬企業でも導入事例あるが、研究者の評価は様々
- 対象データ、求める性能が異なるためでは？



規制当局と製薬企業の違い

	規制当局 (FDA等)	製薬企業
データの質	粗い・精査困難	粗い・精査可能
データの量	多い (>100万)	少ない (<30万)
活用方法	重要な安全性情報の検出 優先順位付け 特異度を重視 (偽陽性を減らす)	安全性情報の検出 見逃しを防ぐ 感度を重視 (偽陰性を減らす)



企業がシグナル検出法に求める性能

- 対象データ: 自社の自発報告データ
 - 薬剤少数、総報告件数10万件程度
- 個々の自発報告症例検討では見逃してしまう安全性情報の検出
 - 特異度を許容できる水準に保った上で、感度を高めることが重要



本研究の目的

- 製薬企業の自発報告データベースを用いてシグナル検出を行う場合の適切な、安全性シグナル検出指標とそれに対する判定基準を確立すること



本研究におけるシグナルの定義

- WHOによる定義
 - それまで知られなかったか、不完全にしか証拠付けられていなかった有害事象と薬との因果関係の可能性に関して報告された情報
- 本研究でのシグナルの定義
 - プラセボ投与時より高い発現率で発現する有害事象



本研究の方法

- 40薬剤、1000有害事象のシミュレーション
- 既存法での感度・特異度を評価
 - PRR法、BCPNN法、GPS法、EBGM法
- 最適な判定基準の検討
 - 指標: PRR、BCPNN、GPS、EBGM
 - 特異度95%での判定基準と感度を評価
- 頻発有害事象、稀な有害事象での検討

性能評価の指標：感度，特異度

	シグナル検出法	
	陽性	陰性
シグナル	真陽性	偽陰性
それ以外	偽陽性	真陰性

感度 = 真陽性 / (真陽性 + 偽陰性)

特異度 = 真陰性 / (偽陽性 + 真陰性)

シミュレーション条件1

頻発事象(100種類)

稀な事象(900種類)

事象 1 (下痢) 事象 2 (頭痛) …… 事象 j …… 事象 1000 (自殺企図)

薬剤 1 (鎮痛剤)	11	12	⋯⋯⋯	1j	⋯⋯⋯	1 1000
薬剤 2 (抗生剤)	21	22	⋯⋯⋯	2j	⋯⋯⋯	2 1000
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
薬剤 i	i1	i2	⋯⋯⋯	ij	⋯⋯⋯	i 1000
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
プラセボ	01	02	⋯⋯⋯	0j	⋯⋯⋯	0 1000

本研究でのシグナルの定義: $\pi_{ij} > \pi_{0j}$ である有害事象



シミュレーション条件2

- 薬剤の処方例数(t_i)
 - 50,000 , 100,000 , 250,000 , 500,000
- 報告数
 - t_i i_j を母数としたポアソンサンプリング
- 薬剤毎のシグナル数
 - 頻発事象 20 , 稀な事象 20
- シグナルの時の発現率の比: 2, 3, 5, 10



既存法の感度・特異度

総数 81,862件、組合せ数 11,407通り、シグナル数 1,192件

手法	全有害事象		頻発事象		稀な事象	
	感度	特異度	感度	特異度	感度	特異度
PRR法	44%	99%	52%	100%	29%	98%
BCPNN法	45%	100%	57%	100%	21%	100%
GPS法	26%	100%	33%	100%	12%	100%
EBGM法	44%	98%	48%	100%	36%	97%

1000回シミュレーションの平均値

全ての手法について、特異度は高いが感度は低い

特異度95%での感度の検討

指標	全有害事象		頻発事象		稀な事象	
	判定基準	感度	判定基準	感度	判定基準	感度
PRR	16.2	7%	1.51	71%	19.4	15%
BCPNN	- 0.61	62%	- 0.64	75%	- 0.60	39%
GPS	0.55	62%	0.59	71%	0.53	39%
EBGM	1.47	54%	0.93	76%	1.63	41%

全有害事象 : BCPNN, GPSの感度が高い

頻発事象, 稀な事象 : EBGMの感度が高い



最適な判定基準での検討

- 指標EBGMを用いて、有害事象発現率毎に判定基準を組合せる(提案法)
 - 頻発事象では $EBGM > 0.9$
 - 稀な事象では $EBGM > 1.7$

他の指標で判定基準を変更した場合(修正法)と提案法間で比較

他の修正法と提案法の比較

手法	指標	判定基準		感度	特異度
		頻発事象	稀な事象		
修正PRR法	PRR	> 1.5	> 19.4	52%	95%
修正BCPNN法	BCPNN	> - 0.7	> - 0.6	64%	95%
修正GPS法	GPS	> 0.6	> 0.5	61%	93%
提案法	EBGM	> 0.9	> 1.7	65%	95%

提案法は他の修正法と比較して最も性能が良い



シミュレーション条件に関する 頑健性の検討

- シグナル数を増大させた検討
 - 薬剤毎のシグナル数 40 80, 120
- 修正 法と提案法間で比較

シグナル数を増大させた時の影響

手法	シグナル数80		シグナル数120	
	感度	特異度	感度	特異度
修正PRR法	39%	96%	31%	97%
修正BCPNN法	56%	96%	51%	97%
修正GPS法	53%	96%	48%	97%
提案法	60%	95%	55%	95%

提案法は他の修正法と比較して特異度の変化がなく、感度も高い



考察

- シミュレーションモデルの一般性
 - 報告数分布は英国, オランダのデータに類似
- 既存法と提案法の性質の違い
 - 既存法 特異度重視, 提案法 感度重視
- 提案法による判定基準の解釈
 - 頻発事象での判定基準0.9
 - 他薬剤での発現状況の影響を受けやすい
- 今後の検討課題
 - 薬剤の発売時期の考慮, 実データでの検討



結論

- 既存のシグナル検出法の性質
 - 製薬企業の立場で満足できる性能ではない
- 適切なシグナル検出法
 - 頻発事象でEBGM>0.9、稀な事象でEBGM>1.7を判定基準とする手法



主要参考文献

- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; **54**: 315-321.
- DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *Am Statist* 1999; **53**, 177-190.
- Evans SJW, Waller P, Davis S. Proportional reporting ratios: The uses of epidemiological methods of signal generation. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 1998; **7**: S102.
- Follmann M, Michel A, Geyer C. Comparison of different methods for signal detection in the drug-safety database of a pharmaceutical company. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2004; **13**: S111.
- Gould AL . Practical pharmacovigilance analysis strategies. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2003; **12**: 559-574.
- Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning F H and Gribnau, FWJ. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safe* 1997; **16**: 355-65.
- Stahl M, Lindquist M, Edwards IR, Brown EG. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. *Pharmacoipidemiol Drug Safe* 2004; **13**: 355-63.
- Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Safe* 2002; **25**: 381-92.