



# 自発報告からのシグナルの活用

NPO日本医薬品安全性研究ユニット(DSRU Japan)

東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学講座

久保田潔

[kubotape-tky@umin.ac.jp](mailto:kubotape-tky@umin.ac.jp)



# 医薬品の安全性シグナルと *Disproportionality measure*

シグナル:

それまでに知られていなかったか不完全にしか証拠づけられていなかった有害事象と因果関係の可能性に関する情報 (WHO UMC)

Disproportionality measure:

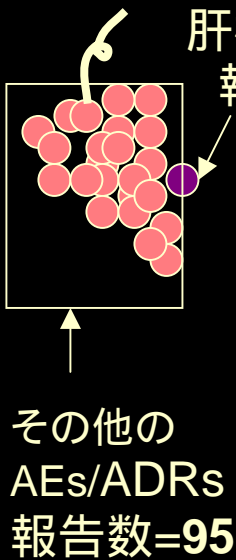
データマイニングの手法で使われる測度の一つ。  
ほかにcluster analysis, link analysis, deviation detection

データマイニング:

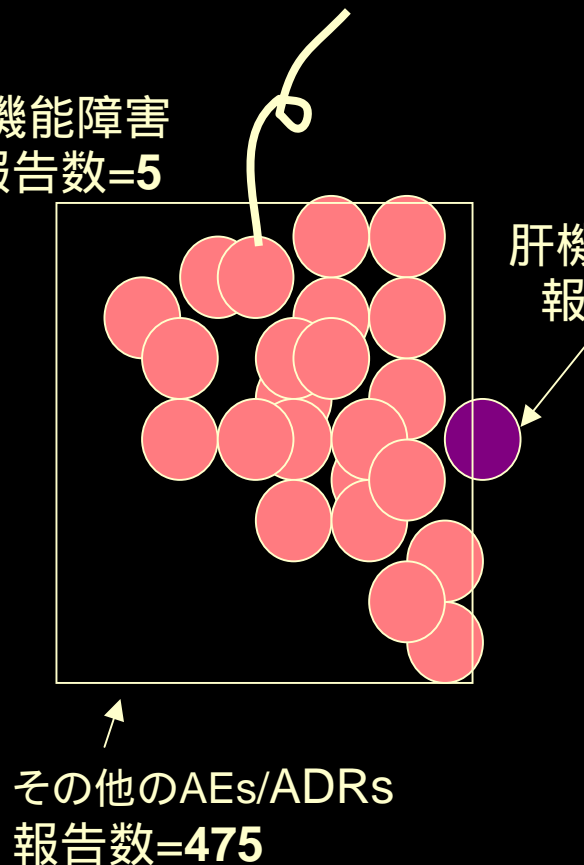
大規模なデータに隠された因果関係やパターンを探索する手法

# Disproportionalとは？

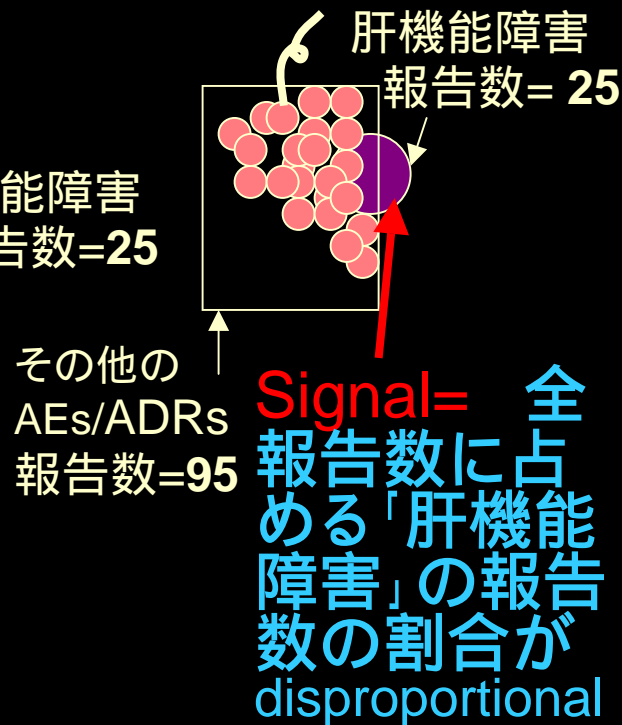
薬A



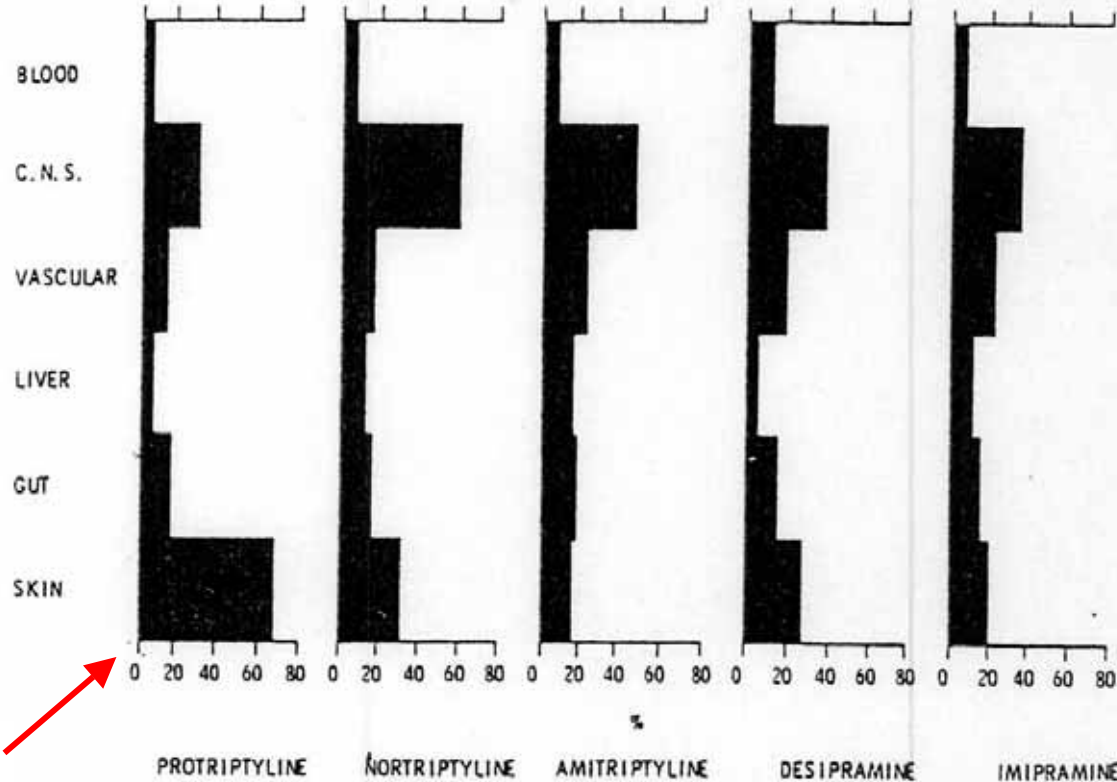
薬B



薬C



# ADR Profiles [1]



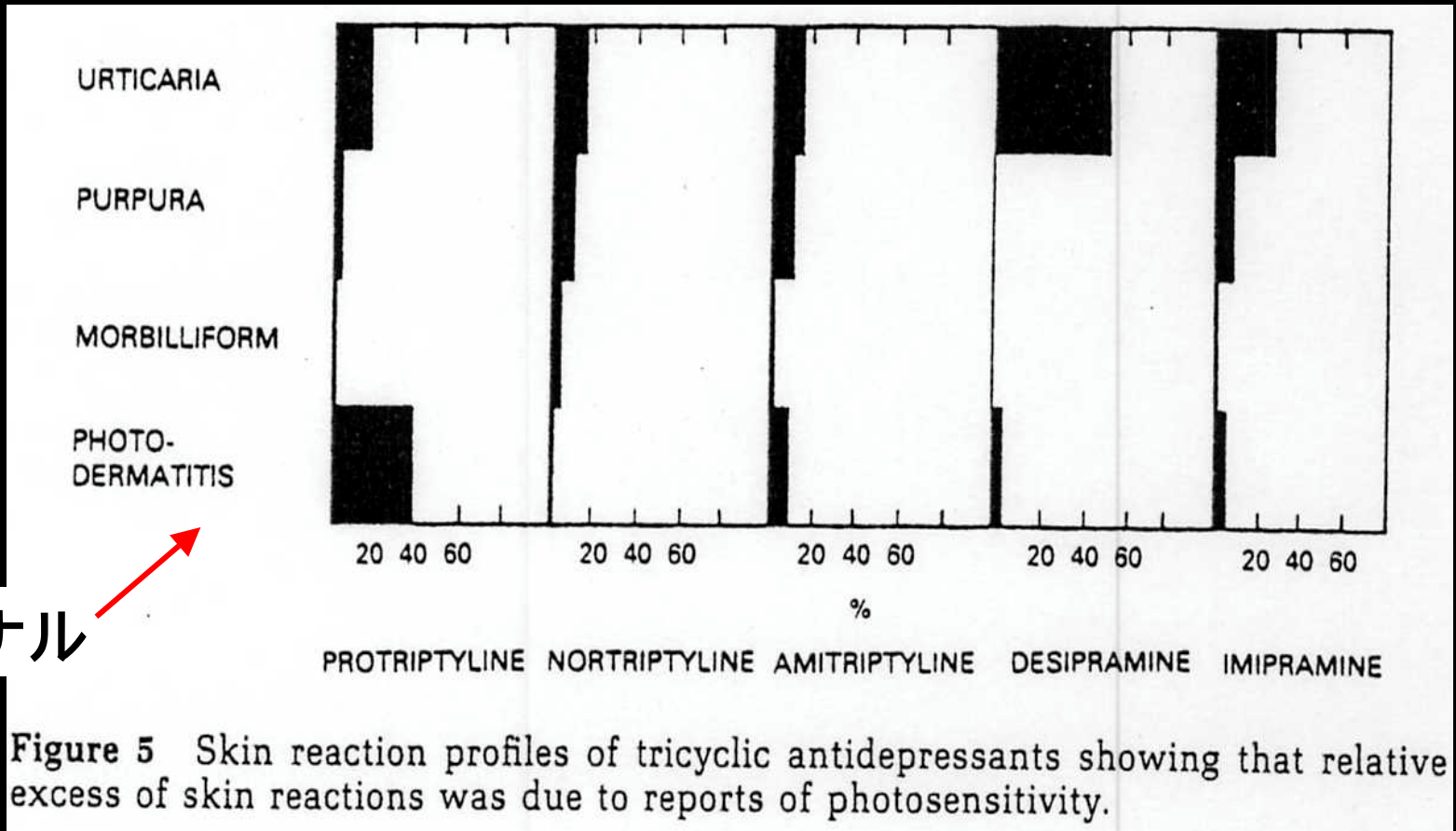
シグナル

Figure 4 Adverse reaction profiles of five tricyclic antidepressant drugs, showing a large relative excess of reports of skin reactions to protriptyline

Monitoring of Drug Safety, Inman ed.1985 英国CSMのデータ

Disproportionalなパターンの検索

# ADR Profiles [2]



シグナル



## 「シグナル検出法」1990年代後半

FDA、MCA (MHRA)、UMC、Lareb  
規制当局で検討開始。

互いに(影響しあいながらも)独立に同時  
期に Disproportionality MeasureをADR  
検索に利用

共通の背景 = 詳細調査が必要な自発報  
告の発見と調査の必要性の優先順位付  
けの必要性(データ量の飛躍的な増大へ  
の対処に伴う)



# シグナル検出法の位置づけ

個別症例の検討に替わるものではない。  
その補助的役割を期待。

個別症例の検討で有用性を検討して、は  
じめて「なんぼ」が評価可能

行政または企業など個別症例が評価さ  
れるところでないと最終評価は不可能

大学などでやれること：「車の走行試験は  
できないが、エンジンやブレーキの調査  
をして、走行試験の結果解釈に役立つか  
もしれないデータを提示」



# 企業にとっての意味？

優先順位付けの必要性は低い(自社製品については常に把握している担当者が存在)。

企業では不要？…それでも最近関心  
一般教養として知っておいた方がよい？





# シグナル検出:

「順位付け」以外の企業にも有用な用途？

添付文書に記載する「3例以上」にとって替わる(あるいはそれを補助する)基準になりますか？

「なりません」



# 不思議の国の副作用等報告

医師主導治験での経験

??と! ?の連続



?

「サイトメガロウイルス感染」が既知でも「サイトメガロウイルス性腸炎」は未知として扱う??

! 「既知である」との主張は可能だが、一度「未知」として報告しておくのが楽



??

「比較群間でmalignancyの発生に差はなかった」と記載されている論文が「がん等の発生」を報じているとして文献報告の対象??



??!

そもそも治験薬は何故第一被疑薬として扱われるのだろうか？



??!!

「治験薬概要書」に記載されている有害事象の中には「因果関係は考えにくい」も(時には「因果関係なし」も?)入っているらしい??

■ 報告する側にとっては、楽だけれど..



# 系統的な評価が必要

因果関係がある可能性は高いか？

因果関係がある場合、そのインパクトの  
大きさは？



# 曝露(薬)とイベントの因果関係推論プロセス

## 1 関係が認められるか？

RR=1 : 関係は認められない

RR>1 : 関係はPositive

RR<1 : 関係はNegative

## 2 認められた関係は真の関係か？

- ・偶然(確率誤差=random error)による？
- ・バイアス(bias)による？
- ・交絡(confounding)による？
- ・真の関係？

## 3 真の関係なら、それは因果関係か？

Bradford Hill criteria





# シグナルはRR > 1の代替になるか

- 通常はならない
- なるかも知れないという論文もある・・・

Rothman et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13:519-23

---

	Drug A		Other drugs	
	cases	proportion (%)	cases	proportion(%)
Event A	20	7.4	1000	44.4
Event B	50	18.5	250	11.1
Event C	200	74.0	1000	44.4
Total events	270	100.0	2250	100.0

---

Event Bに注目

$$PRR = (50/270)/(250/2250)=(18.5\%)/(11.1\%)=1.7 (1.2-2.3)$$



## *Populationが既知であるなら...*

---

	<u>Drug A</u>		<u>Other drugs</u>		
	cases	Risk (%)	cases	Risk(%)	RR
Event A	20	0.002	1000	0.020	0.1
Event B	50	0.005	250	0.005	1.0
Event C	200	0.020	100	0.020	1.0
Total events	270	0.027	2250	0.045	0.6
Population	10000		50000		

---

Event Bのリスク比 = 1.0

# RRがRORとして求まる場合がありうる

*Rothman et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13:519-23*

	Drug A		Other drugs	
	cases	proportion (%)	cases	proportion(%)
Event A	20	7.4	1000	44.4
Event B	50	18.5	250	11.1
Event C	200	74.0	1000	44.4
Total events	270	100.0	2250	100.0
Population	10000		50000	

- 1 . Event Aを除き、Event C (発生率が全ての薬で一定で、かつ報告率が同程度のイベント)だけを残す
- 2 . Event Bについて、PRRではなく、RORを求める  
 $ROR = (50/200) / (250/1000) = 1.0 (0.7-1.4)$   
< Event Bのリスク比 =  $0.005/0.005 = 1.0$  >



# 曝露(薬)とイベントの因果関係推論プロセス

## 1 関係が認められるか？

RR=1 : 関係は認められない

RR>1 : 関係はPositive

RR<1 : 関係はNegative

## 2 認められた関係は真の関係か？

- ・偶然(確率誤差=random error)による？
- ・バイアス(bias)による？
- ・交絡(confounding)による？
- ・真の関係？

## 3 真の関係なら、それは因果関係か？

Bradford Hill criteria



# 認められた関係は真の関係か？

・偶然(確率誤差=random error)による？

シグナルの基準を満たすか？

シグナル値の経時的変動に一貫性は？

} 多少の参考にはなる？

・バイアス(bias)による？

報告バイアス・自発報告では避けられない

・交絡(confounding)による？

実は原疾患による？

実は併用薬による？

・真の関係？



# 曝露(薬)とイベントの因果関係推論プロセス

## 1 関係が認められるか？

RR=1 : 関係は認められない

RR>1 : 関係はPositive

RR<1 : 関係はNegative

## 2 認められた関係は真の関係か？

- ・偶然(確率誤差=random error)による？
- ・バイアス(bias)による？
- ・交絡(confounding)による？
- ・真の関係？

## 3 真の関係なら、それは因果関係か？

Bradford Hill criteria



## 9 Bradford Hill Criteria [1]

### 1. Temporality: 関連の時間性

曝露 アウトカムの時間的關係

### 2. Strength: 関連の強さ

リスク比 (Risk Ratio, Rate Ratio) オッズ比 (OR) の大きさ  
RORがRRの代替になりうる場合には、RORの大きさが  
関連の強さをあらわす？

関連が強い場合、バイアスや知られていない交絡によることは考  
えにくい



## 9 Bradford Hill Criteria[2]

### 3. Consistency: 関連の一貫性

異なるデザイン、異なる環境、異なる集団で再現される  
WHOやFDAのデータベースにおけるシグナル値は？

### 4. Biological gradient: 「生物学的勾配」

#### 用量-反応関係

薬剤疫学では、より重症な患者により多い量が投与される場合、薬と無関係の疾患に関するイベント発生に用量-反応関係が見られることがある (confounding by indication)





## 9 Bradford Hill Criteria[3]

### 5. Specificity: 関連の特異性

その因子がないとイベントが発生しない

一対一関係がある

Specificityがない、ことは因果性を否定する根拠にはならない

### 6. Biological plausibility: 「生物学的妥当性 (説得性)」

生物学的(病態生理学的)な説明

Biological plausibilityは時代とともに変化する

### 7. Coherence: 関連の整合性

現在の関連する知識と矛盾しない

Biological plausibilityに類似



## 9 Bradford Hill Criteria[4]

### 8. Experiment : 実験的証左

動物実験・dechallenge・rechallenge

関係を知るために人為的な介入が行われた結果

### 9. Analogy : 類似性

類似する曝露により類似するアウトカムがおこる

Class effect

同一クラスの他の薬におけるシグナル値は？

Drug Classにまとめた場合のシグナル値は？



# シグナル指標:

## 企業にとっての有用性

- ・ 「優先順位付け」の意義はあまりない
- ・ 添付文書に記載すべきかの(機械的)基準にはなりえない
- ・ 因果関係を考える上で有用な材料を与えるかも知れない