医療ビッグデータにおける自発報告データベースの位置づけと利用可能性

酒井 隆 全

Role and Applicability of Spontaneous Reporting Databases in Medical Big Data

Takamasa Sakai

Drug Informatics, Faculty of Pharmacy, Meijo University; 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan.

(Received August 26, 2020)

In recent years, a variety of medical information has been digitized, and hence, various medical big data have become available. Spontaneous reporting databases are a part of the medical big data. In Japan, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency has developed the “Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database” which has been available since 2012. Thus, everyone can publish safety signal information based on the results of disproportionality analysis using the spontaneous reporting database. Since the release of JADER, many researchers and healthcare professionals are interested in it, and many reports have been prepared using JADER. Although we tend to focus on the fact that it is a publicly available database with many cases, it also has various limitations such as lack of the denominator information, under-reporting, and reporting biases. Detected signals do not necessarily imply a causal relationship between the drug and adverse event. In the “Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX by European Medicines Agency”, signal detection is the first step in the signal management process. Signal detection alone does not complete pharmacovigilance activities. It is important to understand that spontaneous reporting databases are not only for researchers but also for those who are considering to apply them to clinical work by referring to research using these databases. In this symposium review, I will discuss the role and applicability of spontaneous reporting databases in medical big data.

Key words—signal detection; pharmacovigilance; spontaneous reporting database; data mining

はじめに

近年、電子機器の性能が発達し、様々な医療情報が電子媒体で生成・蓄積されつつある。これにより、従来では取り扱うことのできなかった医療ビッグデータが利用可能となってきた。ビッグデータの定義や医療分野においてビッグデータとして取り扱われる範囲は様々な意見があるが、樋之津は「医療ビッグデータ」に用いるデータソースの1つとして自発報告データベースを挙げている。¹⁾ また、日本の自発報告データベースである Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) について、「ビッグデータの3つのV」²⁾の観点から鑑みると、1) データ量 (Volume) : 現時点で約60万件、2) 速度 (Velocity) : 月に1度の更新、3) 多

様性 (Variety) : 多種多様な患者における情報が報告され得る、と一定の水準ではこれらの特性を持つデータとも考えられる。そこで、本稿では自発報告データベースを医療ビッグデータの1つと捉えることとし、その特性を踏まえた医療ビッグデータにおける位置づけを考察していきたい。

自発報告と医薬品安全性監視

医薬品が承認されるまでに行われる治験には、一般的に5Toosと呼ばれる限界があり、³⁾ 市販後に多くの患者に対して様々な状況下で医薬品が使用されて、初めて発見される副作用も数多く存在する。そのため、市販後の医薬品安全性監視が必要であり、医療現場で生じた副作用の自発報告は市販後の医薬品安全性監視における重要な情報源の1つである。自発報告の収集は様々な国や機関で行われており、収集した自発報告を集積してデータベースが構築されている (Table 1)。中には、日本や米国のようにそのデータセットを公表している場合もある。日本では2012年に医薬品医療機器総合機構 (Phar-

名城大学薬学部医薬品情報学研究室 (〒468-8503 名古屋市中天白区八事山 150)

e-mail: tksakai@meijo-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第140年会シンポジウムS45で発表した内容を中心に記述したものである。

Table 1. International and National Spontaneous Reporting Databases

	Database Name	Name of the Regulatory Authority
World Health Organization	VigiBase	The Uppsala Monitoring Centre
Japan	Japanese Adverse Drug Event Report database	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency/Ministry of Health, Labour and Welfare
The United States	FDA Adverse Event Reporting System database	United States Food and Drug Administration
European Union	EudraVigilance	European Medicines Agency
Canada	Canada Vigilance	Health Canada
The Netherlands	Lareb database	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb
The United Kingdom	“Yellow Card” database	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

FDA: Food and Drug Administration. Cited and modified in part: Council for International Organizations of Medical Sciences Working Group VIII, “Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: Report of the CIOMS Working Group VIII,” World Health Organization, Geneva, 2010.

maceuticals and Medical Devices Agency; PMDA)

がデータセットを公開したことにより、誰でも自発報告データベースを用いた解析結果に基づく安全性情報の発信が可能となり、多くの医療従事者や研究者の注目を集めている。

自発報告データベースを用いた分析の主な目的は、シグナルを検出することである。シグナルとは、「単一あるいは複数の情報源（観察及び実験）から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害もしくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、すでに知られていた関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性がある」と判断されたもの」と定義される。⁴⁾ 自発報告からのシグナル検出は伝統的なシグナル検出と統計的なシグナル検出に大別されている。伝統的なシグナル検出として従来行われてきたのは、質的アプローチとして個別症例あるいは集積症例に対する医学的なレビュー等、定量的アプローチとして症例数や報告割合の算出等である。これに対して、統計的なシグナル検出は、1990年代以降に自発報告データベースが大規模となってきたことから統計学的手法が取り入れられることで実施されるようになったものである。^{5,6)} 医療ビッグデータと

しての自発報告データベースの活用について議論される際には、不均衡分析 (Disproportionality Analysis) による統計学的なシグナル検出を指し示していることが多い。不均衡分析の原理や各シグナル指標に関する詳細な説明については成書⁶⁾に委ねるが、統計学的なシグナル検出手法を用いることで、データベースに集積された情報に対して迅速かつ網羅的な分析を行うことが可能である。このことから、統計的なシグナル検出は、統計学的データマイニングとも表現されることがある。データマイニングとは、「巨大なデータセットやデータベースから有用な情報を抽出する技術」のことであり、⁷⁾ ビッグデータという鉱山から金脈を採掘する (mining) こととして例えられる。

実際、統計的なシグナル検出を行うと検出基準を満たす多くの医薬品と有害事象の組合せが発見される。その中には、シグナルが検出された後にシグナル検証や評価を経て添付文書や医薬品リスク管理計画の改訂が行われるきっかけとなるものもある。欧州医薬品庁 (European Medicines Agency; EMA) では、年次報告書においてシグナル検出結果を公表しており、2019年はEMAがレビューした1806シグナルのうち、35のシグナルが最終的に製品情報の改訂につながったと報告されている。⁸⁾ 日本においても、2019年5月にナトリウム・グルコース共輸送体2阻害剤の添付文書にフルニエ壊疽に関する記載が追加となった際に、「改訂の理由及び調査の結果」の欄には世界保健機関 (WHO) の VigiBase[®] における不均衡分析結果が記載されており、⁹⁾ 自発報告データベースの解析結果が活用されて規制措置が行われた事例が存在している。このように、医療現場で医療従事者が副作用を疑った事例が集積され、それらの事例を分析して得られた知見は医薬品安全性監視に活用されている。

一方で、検出されたシグナルのすべてが添付文書改訂や緊急安全性情報の発出などをもたらすものとは限らない。PMDAの「データマイニング手法の導入に関する検討結果報告書」では、シグナル検出の妥当性の評価を実施した結果、検討条件や手法間で異なるものの感度は概ね約20–60%程度であり、特異度とトレードオフの関係にあると示されている。¹⁰⁾ また、自発報告データベースを用いた統計的なシグナル検出に関する種々の限界は既に指摘され

ている。¹¹⁾したがって、自発報告データベースの位置づけを正しく把握し適切に活用することが重要となる。

自発報告データベースの位置づけ

われわれは、自発報告データベースの有する症例数に目を向けがちであるが、医療ビッグデータにおける位置づけを的確にとらえるためにはその成り立ちに由来する特性についても考えるべきである。自発報告データベースには基本的になんらかの有害事象が発生した事例のみが集積されるため、副作用の発現率等を算出するためのいわゆる「分母情報」を有していない。また、実際に発生した有害事象がかならずしもすべて報告されているわけではなく、自発報告された症例はその一部に過ぎないという過少報告の可能性がある。このほか、日本における市販後調査制度による影響として、使用成績調査や市販直後調査による報告増加なども影響し得る。このように、自発報告データベースにはその成り立ちに由来する様々な限界がある。不均衡分析においてあらかじめ設定した閾値を超えたことで見出された関連性が、かならずしも薬剤と有害事象の因果関係を意味するものではない。EMAの“Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX”において、シグナル管理のプロセスとしてシグナル検出の後には検証、優先順位付け、評価、措置の勧告と続くものとされている。⁵⁾シグナル検出は、医薬品リスク管理のプロセスの起点となるものであり、仮説生成がその主な役割であることから、通常、検出されたシグナルは更なる検討を経る必要がある。以上を踏まえると、例えば自発報告データベースから検出されたシグナルを研究題材として、仮説の強化・検証を可能とするような研究デザインによる更なる疫学研究を計画することは、自発報告データベースの位置づけを考慮した研究の1つのあり方であろう。

JADERを用いた研究におけるチェックリストの作成

ここまで述べたように、自発報告データベースを用いたシグナル検出には考慮すべき種々の限界点が存在する。わが国ではJADERが公開されてから盛んに自発報告データベースを用いた研究が発表されていたものの、その限界点に留意していない報告が散見されることを問題視する声があがっていた。

そこで、筆者らはJADERを用いた研究を行う際の留意点を端的に示す必要があると考え、「JADERを用いたデータマイニング（主に不均衡分析によるシグナル検出）の研究発表の際に留意すべきチェックリスト」の作成を行った。¹²⁾このチェックリストは、国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Science; CIOMS）ワーキンググループによる報告書である、「ファーマコビジランスにおけるシグナル検出の実践」⁶⁾を基に素案を作成し、JADERを用いた研究を用いたパイロットテスト、エキスパートレビューを経て作成したものである。チェックリストは、すべての研究で行っていることが望ましい（必須項目）12項目と、かならずしも行っている必要はないが考慮することが望ましい（考慮項目）5項目の計17項目からなる。例えば、シグナル検出の位置づけに関する内容としては、「検討課題に関する現状を記述し、検討課題が未知の医薬品-有害事象の関連性である旨が示されていること。仮説生成がシグナル検出の本来の主たる目的である。既知の医薬品-有害事象の関連性における新たな側面を検討するものや既知の医薬品-有害事象の関連性を題材にデータマイニングの手法について検討したものである場合は、その旨が明記されていること」という項目を設けた。本チェックリストの活用が、JADERを用いた研究の質的向上の一助となることを期待している。

JADERを用いた研究の実態調査

さらに、筆者らは前述のチェックリストを用いて、JADERを用いたシグナル検出により医薬品と有害事象の関連性を検討した学術論文39件を調査対象とした実態調査を行った。¹²⁾この調査では、調査対象の学術論文において、チェックリスト中の必須項目12項目を満たすか否かの判定を行った。この際、判定が困難な場合には2名の研究者による協議のうえで決定した。

実態調査の結果、12項目のすべてを満たしたのは1件（2.6%）のみであり、中には必須項目の半数以下しか満たさなかった学術論文も3件（7.7%）存在した。特に、エビデンスの質の高い研究により既知である医薬品と有害事象の関連性についてシグナル検出を行っているものや、用いられたMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)に関する記載がないもの、不適切なバージョンの

MedDRA が用いられているものが多数認められた。このほか、チェックリストの中には、遵守されないことで医療現場における意思決定に誤った影響を与える可能性が高いと考えられるチェック項目として、「リスクの定量化を行っていないこと。通常、自発報告データから見出されるのは仮説である」や「複数の医薬品の不均衡計算値 (Reporting Odds Ratio; ROR など) について、計算値の大きさのみによって単純な比較を行っていないこと」などがある。本研究の結果では、これらのチェック項目の充足率は比較的高かったものの、調査対象となった学術論文の中にもこれらのチェック項目を満たさないものが存在していた。このことから、自発報告データベースを研究に用いる者だけでなく、それらを用いた研究成果を参照し臨床業務への応用を考える者にも適切な理解が求められていると言える。

まとめ

自発報告は従来より医薬品安全性監視に活用されてきた重要な情報源である。統計学的シグナル検出によって迅速かつ網羅的な検討が可能であるが、同時にその限界点にも留意する必要がある。シグナル検出は、医薬品リスク管理のプロセスの起点となるものであり、仮説生成がその主な役割となる。自発報告データベースを扱う研究者だけでなく、研究成果を参照する側にとってもこれらを理解しておくことが重要である。

謝辞 本総説執筆の機会を頂いた、本シンポジウムのオーガナイザーである百 賢二先生、武隈洋先生に感謝申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Hinotsu S., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **56**, 27–32 (2020).
- 2) IBM. "IBM Data Engine for Hadoop and

Spark.": <http://www.redbooks.ibm.com/redbooks/pdfs/sg248359.pdf>, cited 14 July, 2020.

- 3) Rogers A. S., *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **21**, 915–920 (1987).
- 4) Hauben M., Aronson J. K., *Drug Saf.*, **32**, 99–110 (2009).
- 5) Kokan A., Kawaguchi G., *Jpn. J. Pharmacoevidemiol.*, **25**, 28–38 (2020).
- 6) Council for International Organizations of Medical Sciences Working Group VIII, "Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance: Report of the CIOMS Working Group VIII," World Health Organization, Geneva, 2010.
- 7) "Data Mining Applications in Engineering and Medicine," ed. by Karahoca A., In-techOpen, London, 2012, p. 3.
- 8) European Medicines Agency. "Annual Report 2019: The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2019.": https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf, cited 14 July, 2020.
- 9) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. "Summary of investigation results, Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), Inhibitors and combination products containing SGLT2 inhibitors.": <https://www.pmda.go.jp/files/000229446.pdf>, cited 14 July, 2020.
- 10) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. "Data Mining Shuho no Donyu ni kansuru Kento Kekka Houkokusho (heisei 19 nen 3 gatsu)": <https://www.pmda.go.jp/files/000148312.pdf>, cited 14 July, 2020.
- 11) Urushihara H., *Jpn. J. Drug Inform.*, **21**, 135–141 (2020).
- 12) Sakai T., Wada Y., Kokan A., Tanabe K., Goto N., Ohtsu F., *Jpn. J. Drug Inform.*, **22**, 7–16 (2020).