

有害事象自発報告データを用いた抗うつ薬の有害事象症例の解析

宮村信輝¹⁾ 関谷泰明¹⁾ 内山良一¹⁾ 紀ノ定保臣¹⁾

1) 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻

1. 目的

FDA (US)では薬物有害事象を収集するシステム、FDA Adverse Event Reporting System (AERS) が構築されており^[1]、毎年数十万件にも及ぶ自発報告による有害事象症例が蓄積されている。この報告データを利用して様々な薬物有害事象検出方法が開発されている^[2-3]。有害事象の検出方法にはは PRR、GPS Program などが用いられているが^[4]、データマイニングの探索手法であるアソシエーション分析による検出方法の報告はなされていない。アソシエーション分析は「事象 A(前提)が起きるとき事象 B(結論)が同時に起きる」という事象間の相関関係を導き出す分析方法であり、「薬 A を服用したとき有害事象 B が同時に起きる」といった分析方法として利用することは有効と考えられた。近年、抗うつ薬において年齢と自殺行動の関係が報告されている。筆者らは有害事象自発報告データを用いて抗うつ薬における年齢と有害事象の相関関係をアソシエーション分析により解析を行い、自殺関連の有害事象をキーワードとしてアソシエーション分析を用いた有害事象分析の有効性について検証を行った。

2. 方法

データソース

データベースのデータソースとして以下を用いた。

- The US FDA Adverse Events Reporting System (AERS)2004-2006
- AHFS PHARMACOLOGIC-THERAPEUTIC CLASSIFICATION(2007)
- DRUG BANK^[5-6]
- MedDRA/J 10.0

データ抽出

AERS より適応としてうつ病(Depression)に処方された症例の情報を抽出した。有害事象症例からは患者情報(年齢)、投薬情報及び有害事象情報(MedDRA 用語:Preferred Term(PT))を取得した。このうちさらに次の条件で絞り込みを行った。

- 1) 有害事象の第一被疑薬(Primary Suspect Drug)

有害事象発現の主因と考えられる薬を対象として絞り込みを行った。

- 2) 製品名から一般名へ変換可能レコード

AERS は主に製品名で報告がなされている。データの解析には他種類ある製品名を一般名に集約する必要があり、製品名から一般名への変換を行った。ここで、報告の製品名が各国のローカル名の記載などで変換不能のレコードを除外した。

- 3) 6歳以上の報告データ

本研究では小児を 6-11 歳、青年を 12-19 歳と定義し解析を行った。年齢データが 6 歳以上の報告データを対象とした。

解析方法

対象としたデータから医薬品の出現頻度を分析し、出現頻度上位 6 医薬品についてそれぞれアソシエーション分析により前提が年齢層(6-11、12-19、20 歳以上は 10 歳ごと区切り)、結論が有害事象のアソシエーションルールを抽出した。アソシエーション分析には Visual Mining Studio(Version6.0.1; 数理システム)を用いた。ルールの有益性の指標としてサポート、信頼度、Lift を用いた。ルールの抽出は下記条件により行った。

- ・前提が年齢層、結論が有害事象のルール
- ・ルールの出現数 3 以上 (サポートは各医薬品により異なる)
- ・信頼度 5%以上
- ・Lift 2 以上

アソシエーションルールの評価

各医薬品における自殺関連の有害事象の出現数及びアソシエーションルールの出現状況を調査し年齢との関連を評価した。

自殺関連の有害事象は次の PT とした。

- ・Completed Suicide
- ・Suicidal Behaviour
- ・Suicidal Ideation
- ・Suicide Attempt
- ・Depression Suicidal

3. 結果

AERS より抽出を行ったデータは報告薬品名、患者年齢の情報が 14527 件、有害事象(PT)の情報が 65917 件であった。

このデータから報告薬品の出現頻度を一般名で分析した。これらのデータサマリーを表 1. に示した。ボリュームゾーンが 35-59 歳であった。上位 6 薬剤で全レコード数の約 75%を占め、薬効の内訳は SSRI(3 薬剤)、SNRI(2 薬剤)、NDRI(1 薬剤)であった。

これら上位 6 医薬品について自殺関連の有害事象の出現数を年齢層別で示した(表 2.)。各医薬品とも 30-40 代をピークに自殺関連の報告がなされていた。

次にこれらの医薬品についてアソシエーション分析を行った。抽出したアソシエーションルールの組み合わせを年齢層別に表 2. に示した。アソシエーションルールとしてそれぞれ Bupropion:18、Paroxetine:39、Duloxetine:13、Venlafaxine:39、Escitalopram:37、Sertraline:36 通りが抽出された。年齢層別では主に 20 代までの若年層と 60 歳以上の高齢者層において抽出された。各医薬品のアソシエーションルールを表 3. に示した。Bupropion を除く 5 医薬品において自殺関連のアソシエーションルールが抽出された。抽出されたルールはいずれも年齢層 20 代以下であった。

4. 考察

自殺関連の有害事象は 30-40 代を中心にほぼ全ての年齢層において報告されている(表 2.)。一方、アソシエーション分析においては 20 代以下におけるルールが抽出された(表 3.)。Hammond らは若年齢層において SSRI や SNRI などの抗うつ薬が自殺行動のリスクを増加させるという報告^[7]を行っており、また、FDA はすべての抗うつ薬について 18-24 歳のうつ病患者に投与する際の警告を行っている^[8]。本論文のアソシエーション分析の結果はこれらの報告を支持するものと考えられアソシエーション分析によりルールが適切に抽出可能であることを示唆すると考えられた。

一方、Bupropion は自殺行動の有害事象のルールが抽出されなかった。この成分は Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor (NDRI)と呼ばれる新世代の抗うつ薬であった。薬

理作用の違いにより自殺のリスクが異なることを示唆していると考えられた。

5. まとめ

データマイニングの方法であるアソシエーション分析により抗うつ薬による自殺行動と年齢の相関関係を見出すことができた。

有害事象を正確に分析するためには臨床試験を行って評価することが重要であるが、アソシエーション分析は有害事象報告データを臨床試験と比較して迅速に分析できると考えられた。

今後、アソシエーション分析の正確性について評価することが課題であるが有害事象の分析において本分析方法の利用可能性が示されたものとする。

参考文献

- [1] Adverse Event Reporting System (AERS). <http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm>. U.S. Food and Drug Administration Center For Drug Evaluation and Research.
- [2] Szarfman, Ana et al. 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 Saf* 2002;25(6): 381-392.
- [3] Alan M Hochberg et al. Using Data Mining to Predict Safety Actions From FDA. *Adverse Event Reporting System Data. Drug Information Journal* 2007;41:633-643.
- [4] 久保田潔. 自発報告からのシグナル検出-英国 MCA、米国 FDA、WHO の新しい方法-. *薬剤疫学* 2001; 6: 101-108.
- [5] Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P, et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(Database issue):D668-72.
- [6] Wishart DS, Knox C, Guo AC, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D, et al. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Res.* 2008;36 (Database issue):D901-D6.
- [7] Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 332-339.

[8] Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults
<http://www.fda.gov/CDER/Drug/antidepressants/default.htm>. U.S. Food and Drug Administration Center For Drug Evaluation and Research.

Table 1. Summary of analysis data

AGE(Year)	Drug	Classification	Record(s)	
Min.	6	Bupropion	NDRI	3007
1stQu.	35	Paroxetine	SSRI	2779
Median	47	Duloxetine	SNRI	1789
Mean	47	Venlafaxine	SNRI	1351
3rdQu.	59	Escitalopram	SSRI	980
Max.	99	Sertraline	SSRI	962
	(Other)	-		3659

Table 2. Reports Number of the Suicidal Adverse Events

AGE	Bupropion	Paroxetine	Duloxetine	Venlafaxine	Escitalopram	Sertraline
6-11	2	6	0	6	4	8
12-19	18	98	7	39	48	50
20	18	76	26	44	29	32
30	22	110	22	63	38	22
40	29	119	36	61	29	28
50	15	84	32	42	32	19
60	10	34	8	9	11	6
70	0	22	3	3	7	5
80	1	7	1	1	8	1
90-	0	2	0	0	0	0
Total	115	558	135	268	206	171

Table 3. The number of the rules by the age group

Age	Bupropion	Paroxetine	Duloxetine	Venlafaxine	Escitalopram	Sertraline
All ages	18	39	13	39	37	36
6-11	2	3	0	1	1	4
12-19	3	16	5	11	9	6
20-29	1	1	4	1	5	6
30-39	0	0	0	1	4	3
40-49	0	0	0	1	0	0
50-59	0	0	0	0	0	0
60-69	1	1	1	3	5	2
70-79	5	8	1	5	6	2
80-89	6	5	1	13	7	10
90-	0	5	1	3	0	3

Table 4. Results of Association Rules (Bupropion, Paroxetine, Duloxetine)

Bupropion		Paroxetine		Duloxetine	
Antecedent	Consequent	Antecedent	Consequent	Antecedent	Consequent
70	Insomnia	6-11	Aggression	90	Somnolence
6-11	Abnormal Behaviour	12-19	Suicidal Ideation	12-19	Tremor
6-11	Aggression	90	Tremor	12-19	Loss Of Consciousness
12-19	Convulsion	12-19	Suicide Attempt	20	Suicidal Ideation
12-19	Grand Mal Convulsion	6-11	Abnormal Behaviour	70	Hyponatraemia
20	Grand Mal Convulsion	6-11	Suicide Attempt	20	Anxiety
80	Weight Decreased	12-19	Completed Suicide	12-19	Suicidal Ideation
70	Dry Mouth	90	Fall	80	Fall
80	Balance Disorder	90	Hyponatraemia	12-19	Mydriasis
80	Constipation	90	Confusional State	12-19	Heart Rate Increased
80	Anorexia	12-19	Agitation	20	Convulsion
80	Confusional State	80	Hyponatraemia	20	Suicide Attempt
80	Medication Error	90	Asthenia	60	Confusional State
60	Hyperhidrosis	12-19	Mood Swings		
12-19	Overdose	12-19	Abnormal Behaviour		
70	Constipation	12-19	Aggression		
70	Anorexia	70	Hyponatraemia		
70	Weight Decreased	80	Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion		
		70	Asthenia		
		70	Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion		

The bold-face shows suicidal adverse events.

These rules arranged confidence in descending order.

Top 20 association rules of Paroxetine, Venlafaxine, Escitalopram, Sertraline.

Table 4. (continued) (Venlafaxine, Escitalopram, Sertraline)

Venlafaxine		Escitalopram		Sertraline	
Antecedent	Consequent	Antecedent	Consequent	Antecedent	Consequent
6-11	Suicidal Ideation	6-11	Suicidal Ideation	6-11	Suicidal Ideation
90	Hyponatraemia	12-19	Completed Suicide	6-11	Abnormal Behaviour
90	Hypertension	12-19	Suicide Attempt	6-11	Aggression
90	Fall	20	Convulsion	90	Fall
12-19	Suicide Attempt	80	Hyponatraemia	6-11	Anger
80	Condition Aggravated	12-19	Suicidal Ideation	12-19	Suicide Attempt
80	Hyponatraemia	70	Hyponatraemia	90	Blood Sodium Decreased
12-19	Intentional Overdose	60	Hyponatraemia	90	Asthenia
60	Drug Interaction	80	Asthenia	20	Feeling Abnormal
12-19	Abnormal Behaviour	80	Fall	80	Hyponatraemia
12-19	Completed Suicide	30	Drug Exposure During Pregnancy	12-19	Aggression
80	Confusional State	30	Feeling Abnormal	20	Drug Withdrawal Syndrome
80	Drug Interaction	12-19	Intentional Self-Injury	80	Confusional State
70	Drug Interaction	60	Drug Interaction	70	Hyponatraemia
80	Disorientation	70	Asthenia	12-19	Completed Suicide
20	Drug Exposure During Pregnancy	80	Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion	80	Asthenia
12-19	Aggression	20	Amnesia	80	Fall
30	Drug Exposure During Pregnancy	70	Fall	70	Fall
70	Hyponatraemia	12-19	Intentional Overdose	20	Headache
70	Confusional State	12-19	Aggression	30	Drug Exposure During Pregnancy