

FDA大規模有害事象自発報告(AERS)を用いた 抗血小板薬の有害事象症例の解析

炭床啓太、宮本秀彰
(近畿大薬)



【はじめに】

◆抗血小板薬は、循環器疾患のガイドライン(GL)において使用指針が示されている(資料①、②)

◆アスピリンは消化管出血、チクロピジン[®]はTTPなどの重篤な有害事象のリスクが懸念

(対策)

- ・アスピリン:消化管出血 → 抗潰瘍薬の併用
- ・チクロピジン:重篤な有害事象
→ 投与開始後2ヵ月間、2週に1回、血液検査

◎大規模有害事象自発報告のデータから、
抗血小板薬の有害事象症例について
データマイニングソフトを利用し多角的解析を実施

【方法】

●使用したデータ・ソフトウェア

<データベース>

- ・Adverse Event Reporting System: (2004年Q1～2009年Q4、報告数180万件)
→ FDAが作成している有害事象報告のデータベース
- ・MedDRA/J 13.0 : ICH 国際医薬用語集日本語版
- ・Martindale: 薬品名検索(一般名・商品名)

<ソフトウェア>

Visual Mining Studio 6.6 (数理システム)

●「AERSにおける報告」、「医中誌、Pubmedの語句」の抽出

- ・AERSのデータより目的とする有害事象および薬剤を抽出
(同一症例の定期報告された重複症例についてクリーニング)
- ・医中誌、Pubmedから目的とする薬剤、有害事象の語句を抽出

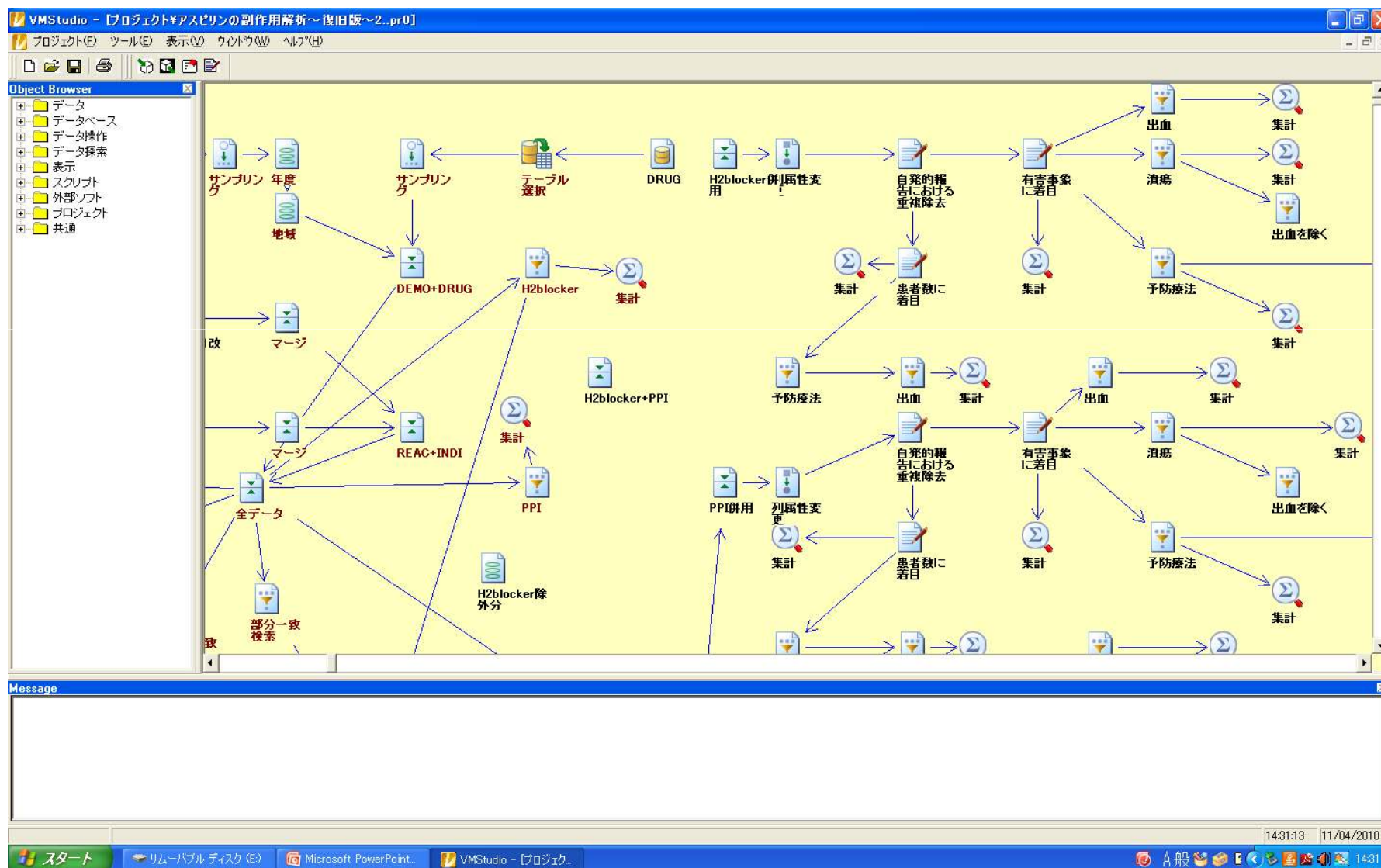
①アスピリン使用症例での消化管出血の解析

②チクロピジン使用症例での重篤な有害事象の解析

③抗血小板薬の国別報告数

①アスピリン使用症例での消化管出血の解析

「AERSにおける報告」の抽出に**Visual Mining Studio 6.6**を利用



【結果①】 アスピリン使用症例での消化管出血の解析

→ 単独使用の症例よりも、H₂拮抗薬やPPIと併用した症例で少ない傾向

	PRR	χ^2	n ₁₁
アスピリン(Asp)単独	2.63	433.7	495
Asp + H ₂ 遮断薬	0.50	62.0	126
Asp + PPI	0.43	260.4	367

(p<0.00001)

- *) Martindaleに記載のあったアスピリン:227種、H₂blocker:680種、PPI:281種を抽出対象
- *) PRRに関して資料③、④参照

【結果①】 アスピリン使用症例での消化管出血の解析

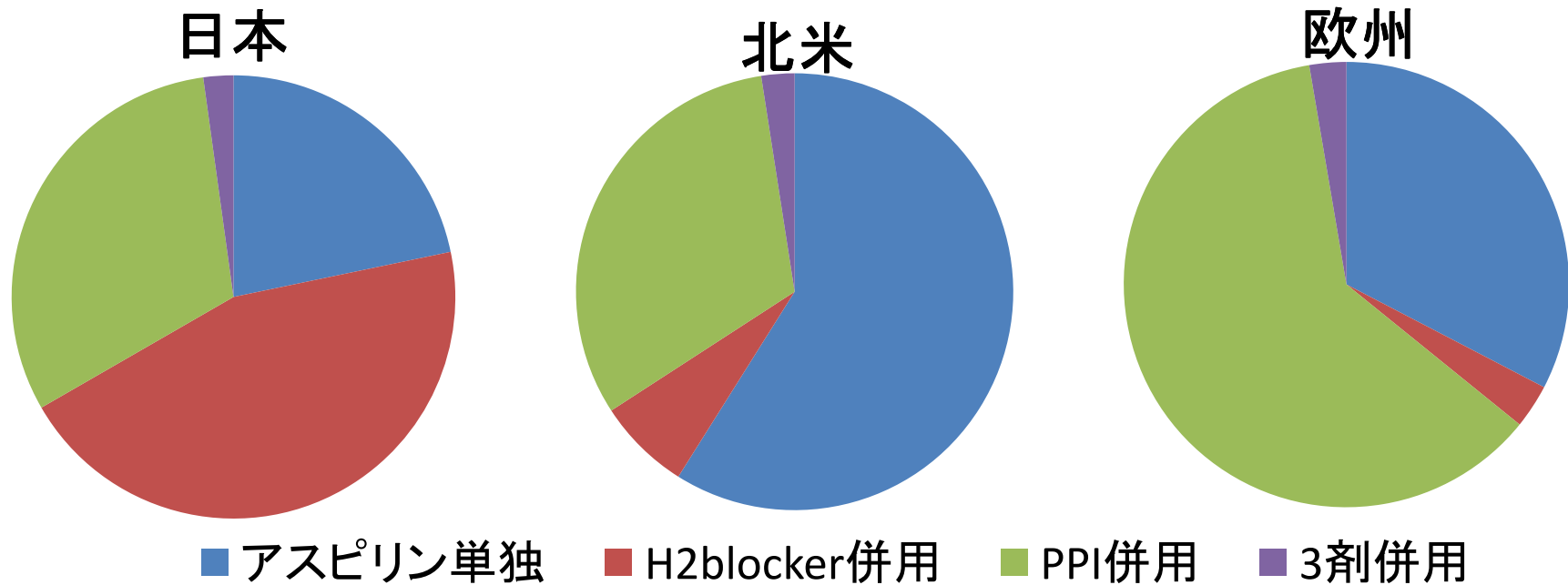


図. アスピリン使用時の併用薬別出血報告割合 (AERS:日本・北米・欧州の比較)

- ・ 日本はH₂blocker併用が多い
- ・ 北米はアスピリン単独が多い
- ・ 欧州はPPI併用が多い

抗潰瘍薬の市場構成と報告数の関連性

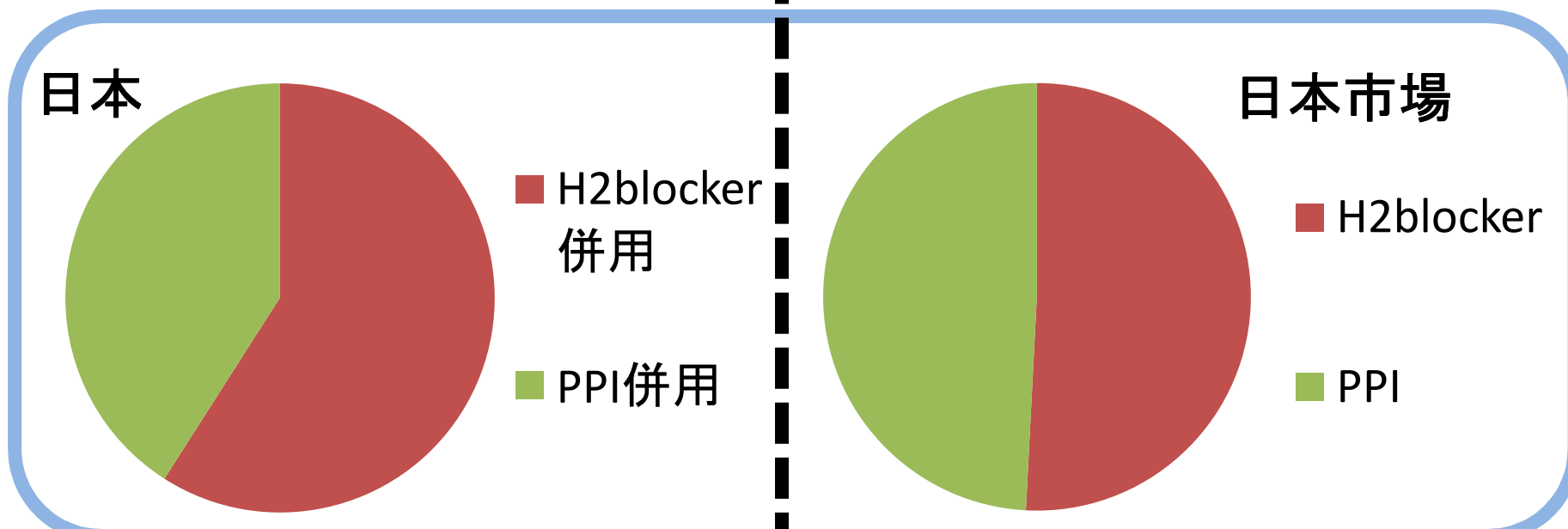
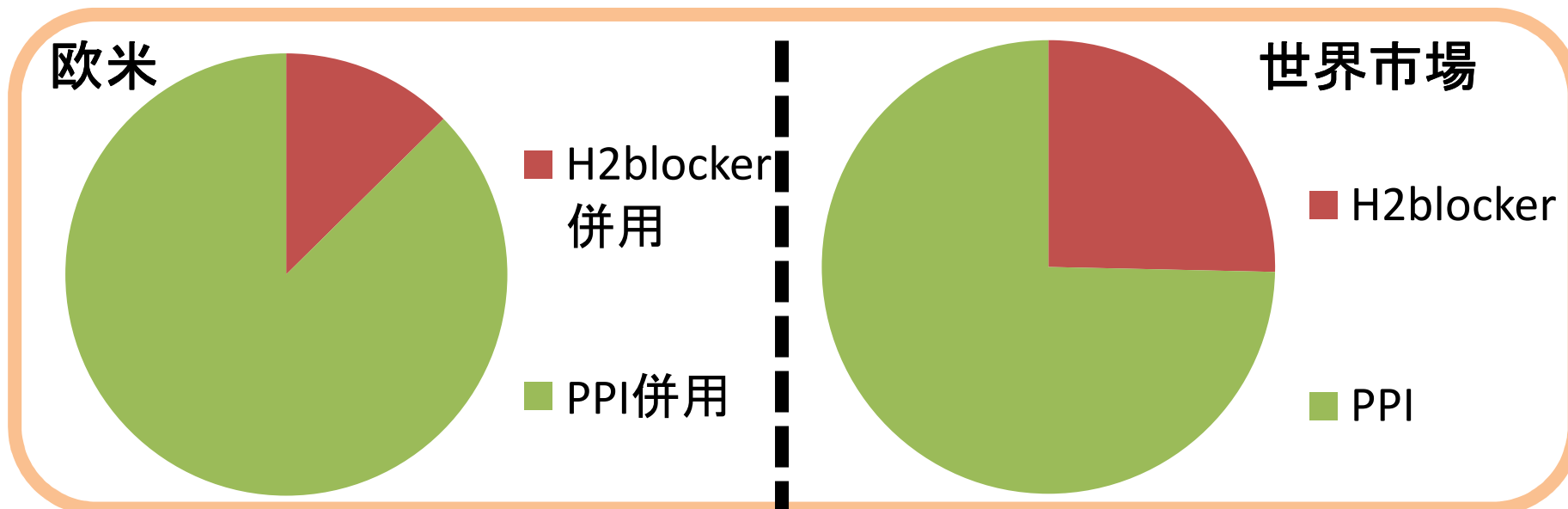
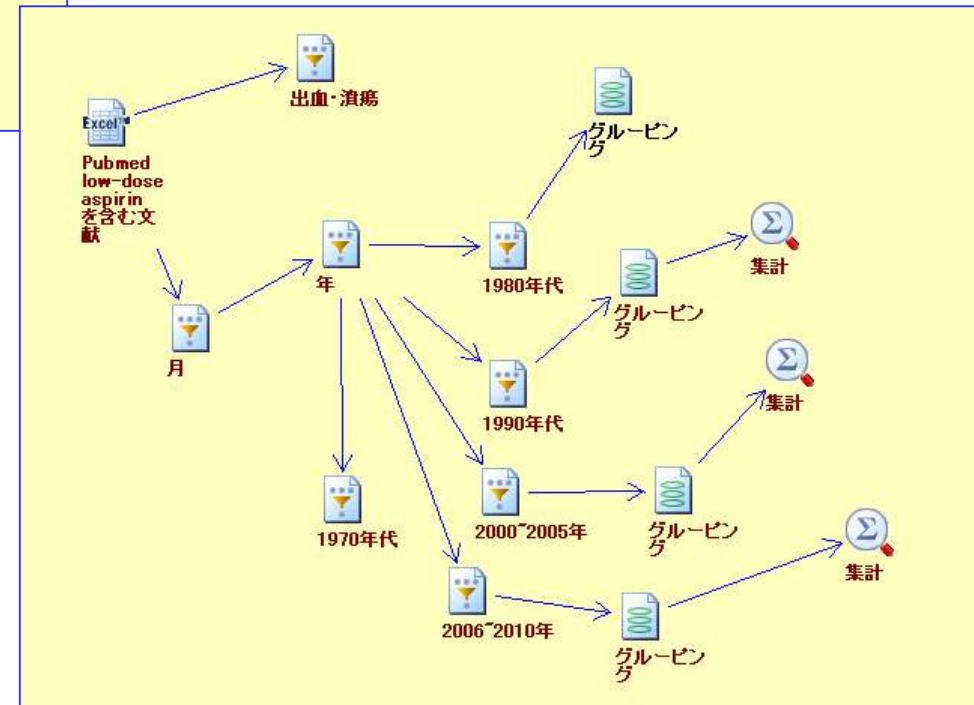
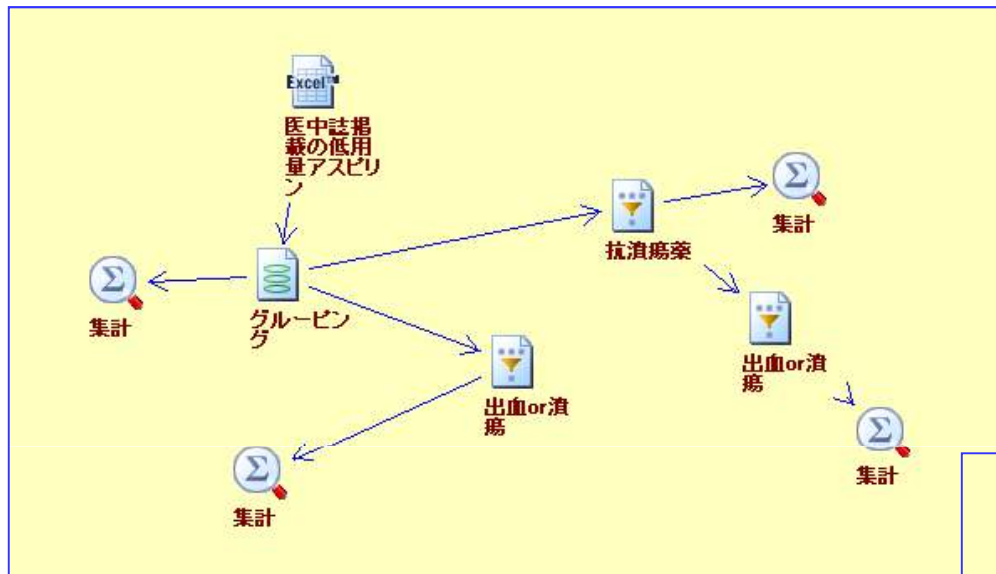


図. 出血報告割合 (AERS)

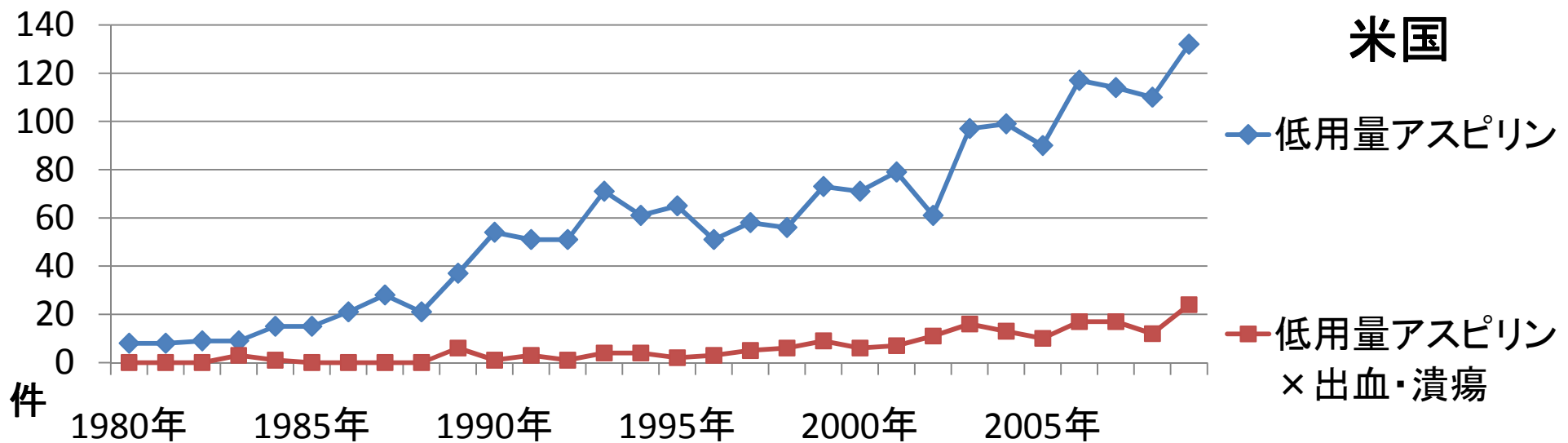
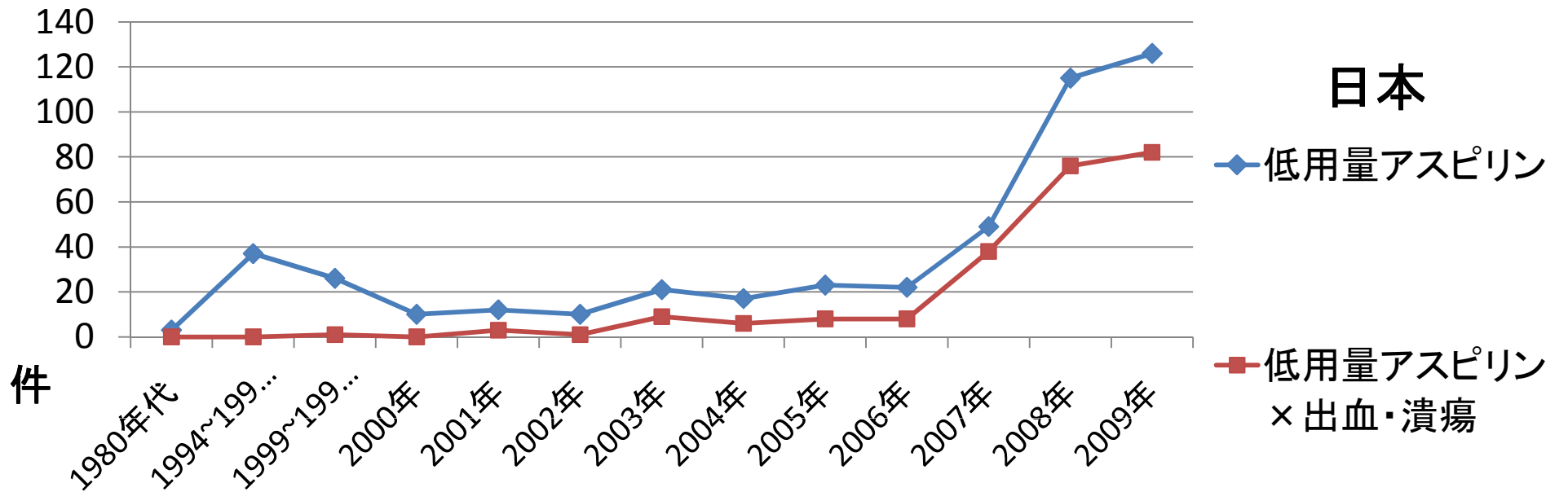
図. 市場構成割合

①アスピリン使用症例での消化管出血の解析(低用量アスピリンのトレンド調査)

「医中誌、Pubmedの語句」の抽出に**Visual Mining Studio 6.6**を利用



低用量アスピリンのトレンド調査 (医中誌、Pubmedから抽出した語句の推移)



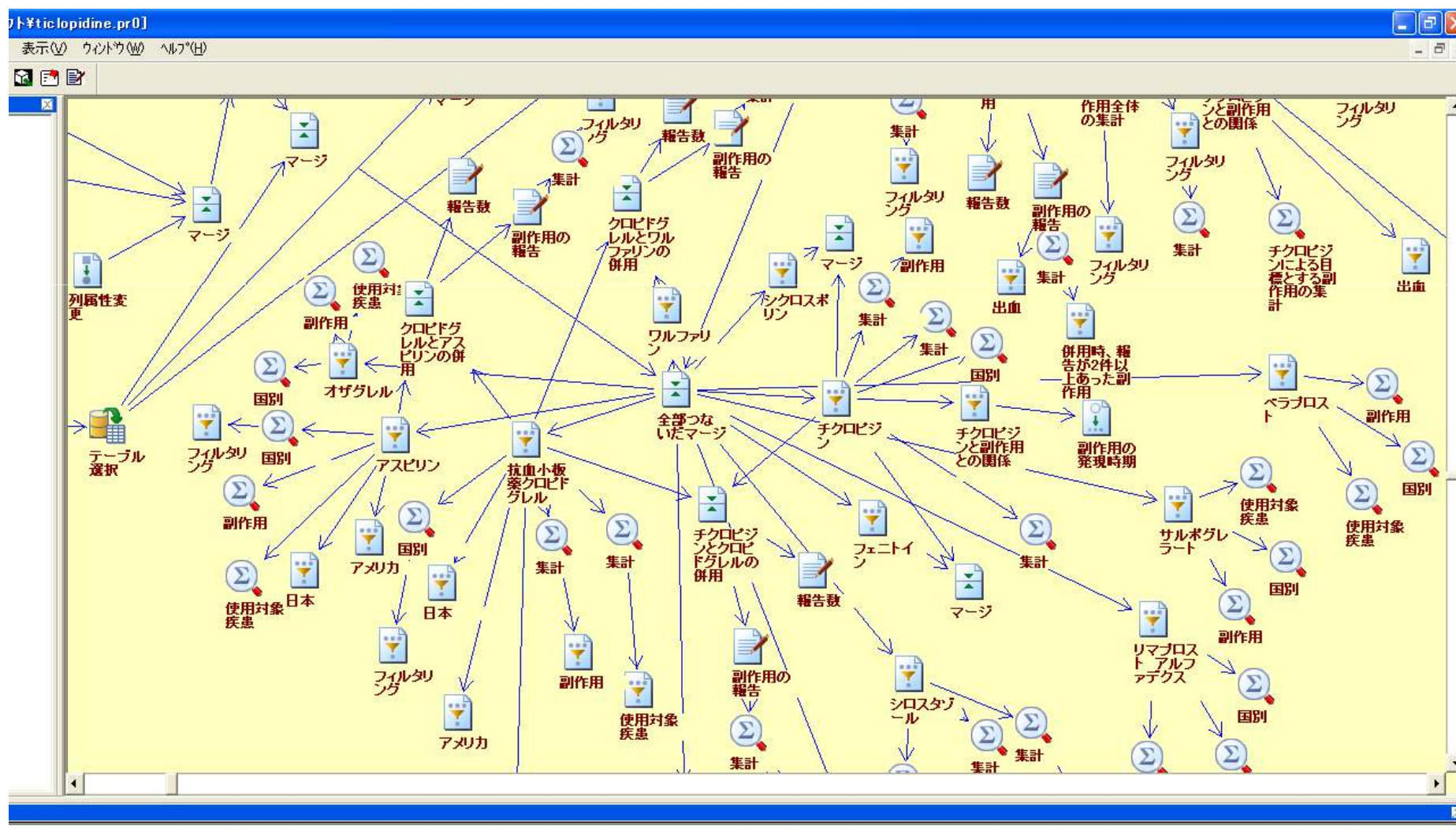
【考察①】

- アスピリン使用症例における消化管出血の解析から、
 - **H₂拮抗薬やPPIの併用による消化管出血のリスク軽減が示唆**
- アスピリンと抗潰瘍薬の市場構成と消化管出血の報告数の関連性から、
 - 欧米からの出血の報告割合は、抗潰瘍薬の世界市場の構成割合と似ており、日本からの報告割合は、日本市場の構成割合と似ている。
 - **「AERSへの報告割合」と「薬剤の市場構成」の相関を示唆**
- 米国の報告でアスピリン単独による出血が多い理由を調査すると、
 - **低用量アスピリンを用いるガイドラインが多い(資料②)。**
 - 医中誌、Pubmedから「低用量アスピリン」と「出血・潰瘍」に関する注目度は、米国は、日本に比べると、アスピリンの注目度は同等でも、出血・潰瘍への注目度は低い。

②チクロピジン使用症例での重篤な有害事象の解析

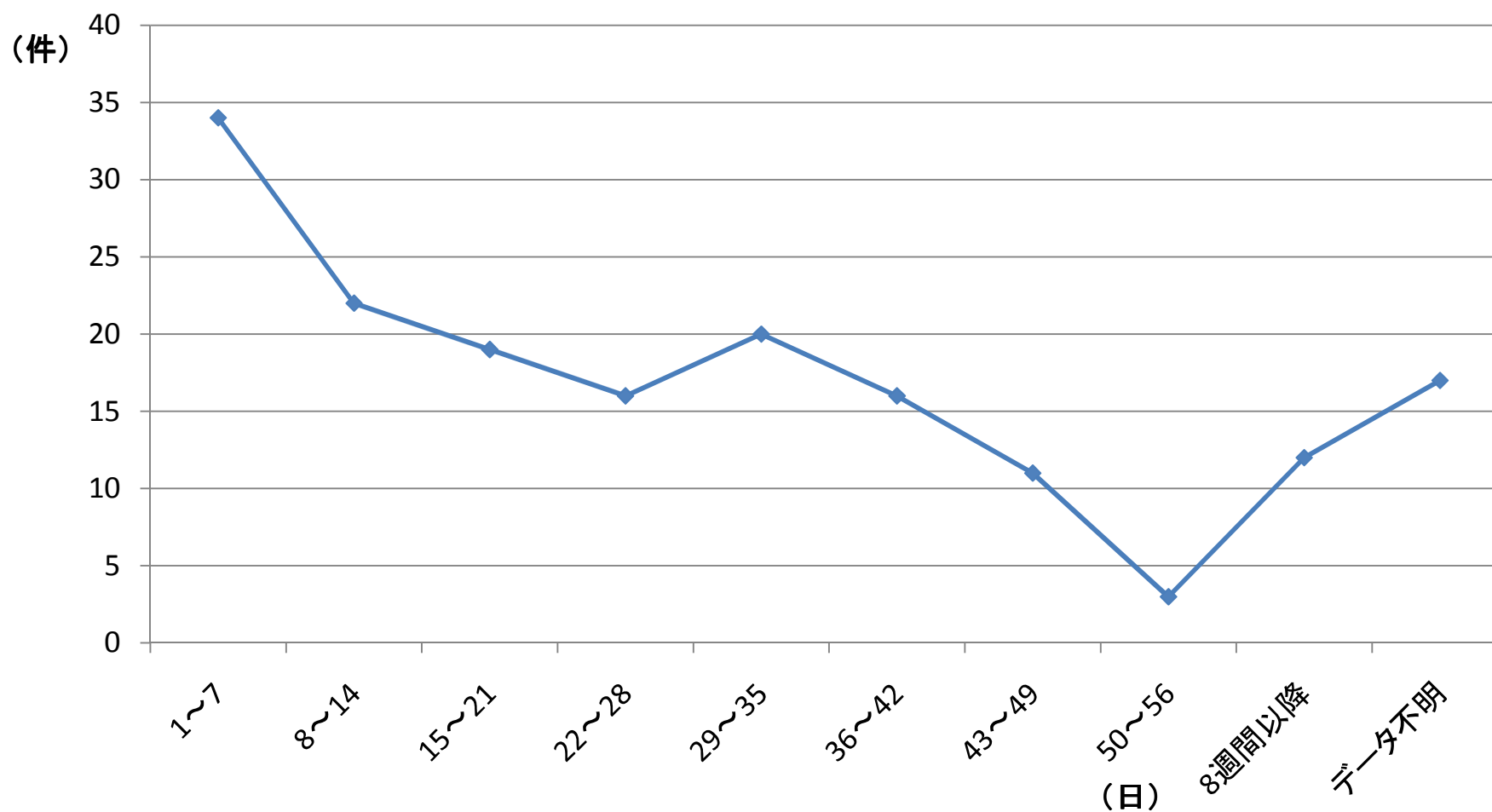
③抗血小板薬の国別報告数

「AERSにおける報告」の抽出に**Visual Mining Studio 6.6**を利用



【結果②】 チクロピジン使用症例での重篤な有害事象の解析

発現時期：＜最大値＞ 投与直後～7日目(20.1%)、＜中央値＞ 22～28日目、
＜投与開始から2ヶ月以内の発現＞ 91.9%、＜発現までの最長＞ 460日後



TTP、無顆粒球症、重篤な肝障害の発現時期

【考察②】

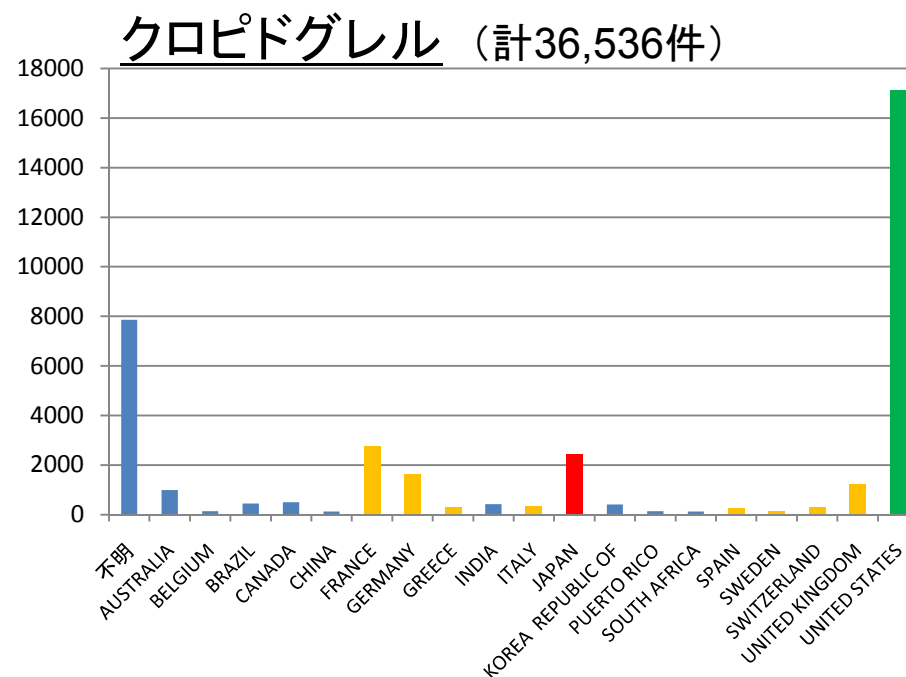
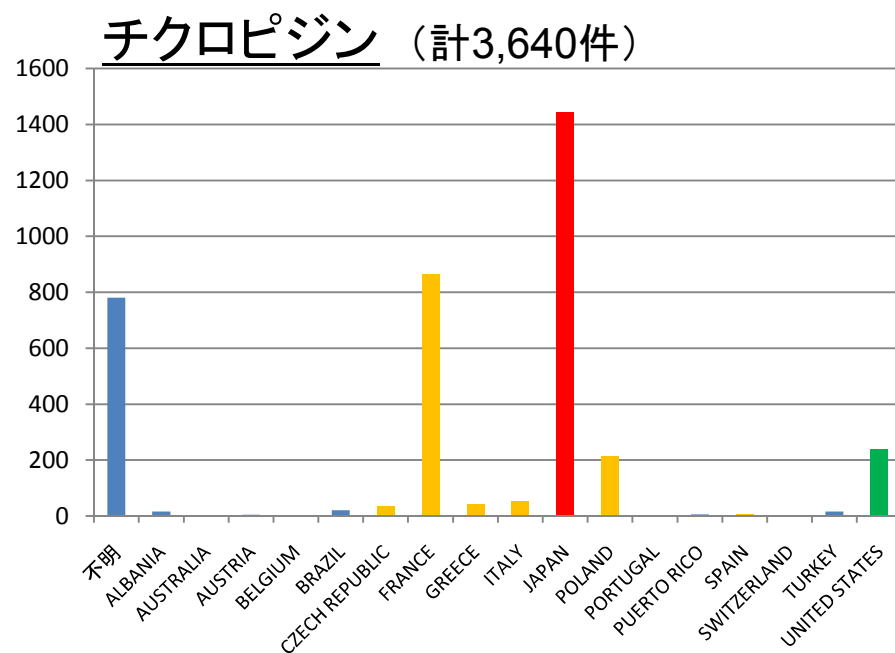
- チクロピジン使用症例における重篤な有害事象の解析から、
 - 添付文書の警告記載と同様に、投与開始後2ヵ月間は特に有害事象の発現注意が必要と示唆された。
 - 『発現時期の情報』の把握が可能である。

【結果③】 抗血小板薬使用症例における国別報告数

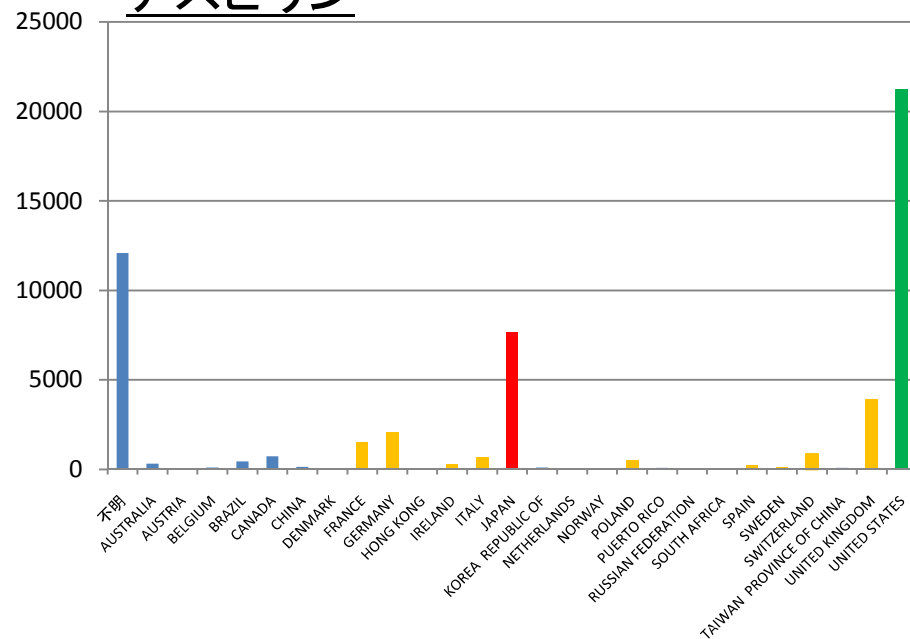
＜報告数の相対的比較＞

日本からの報告が少ない： クロピドグレル、アスピリン、ジピリダモール

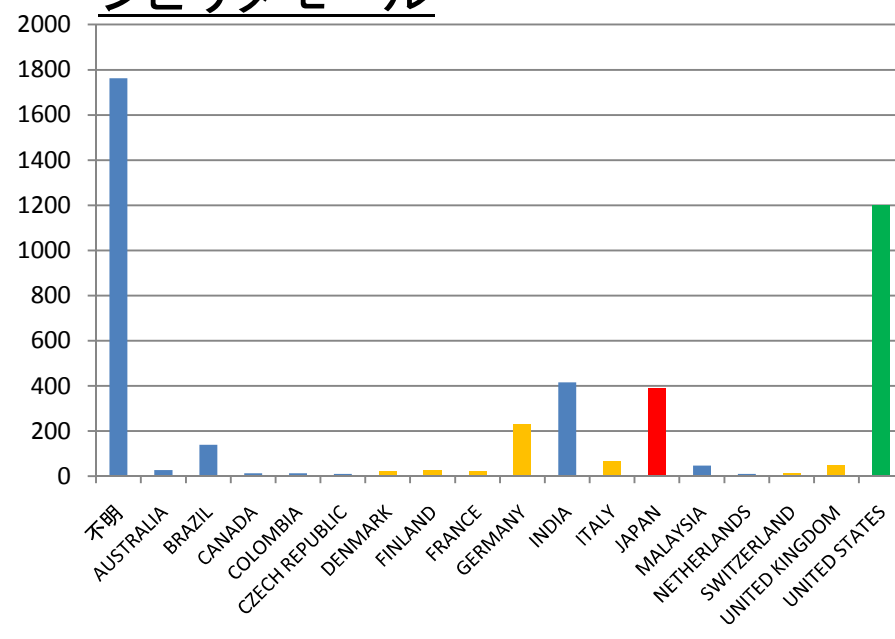
日本からの報告が多い： チクロピジン、シロスタゾール、オザグレル、リマプロスト、サルポグレラート、ベラプロスト



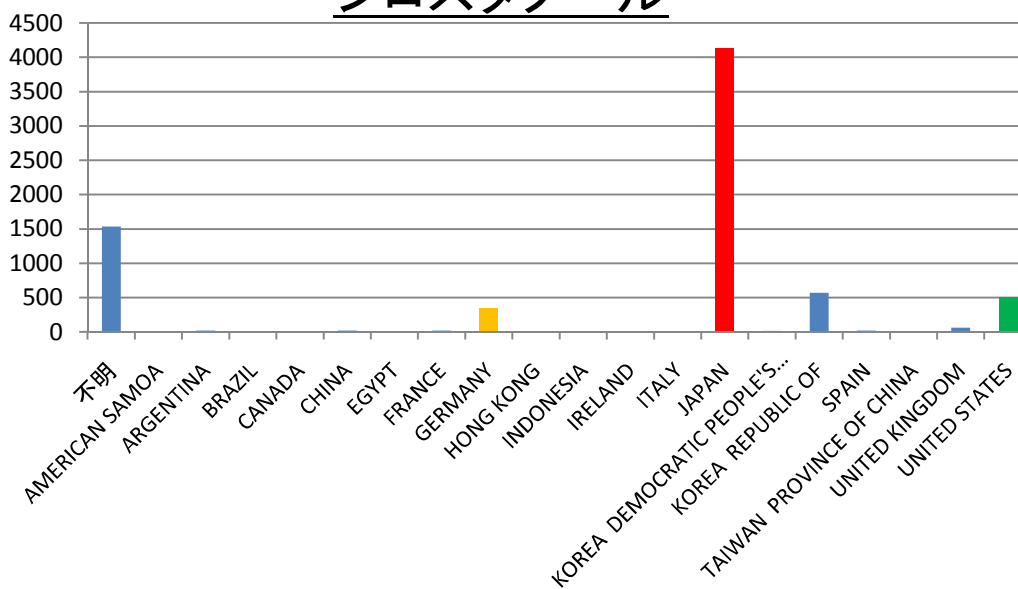
アスピリン



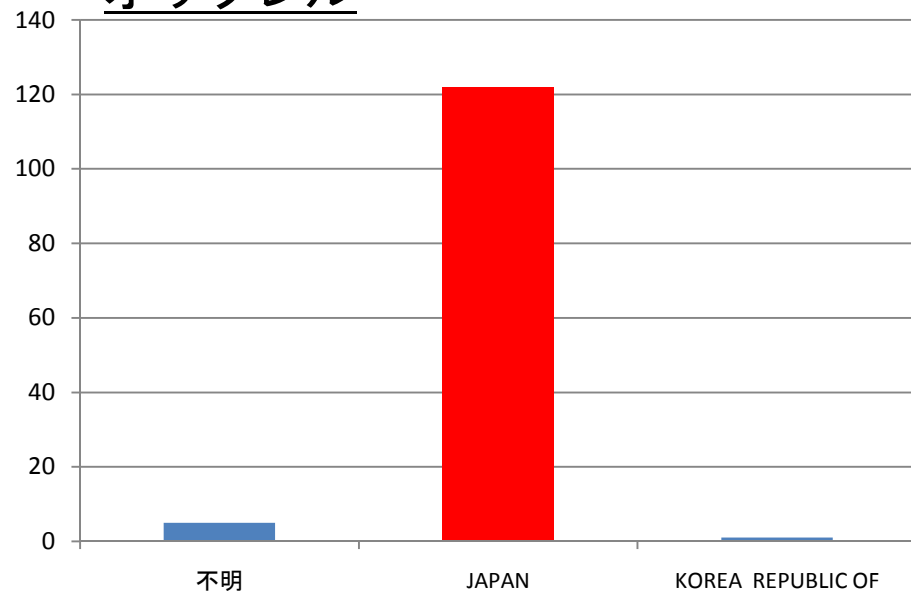
ジピリダモール



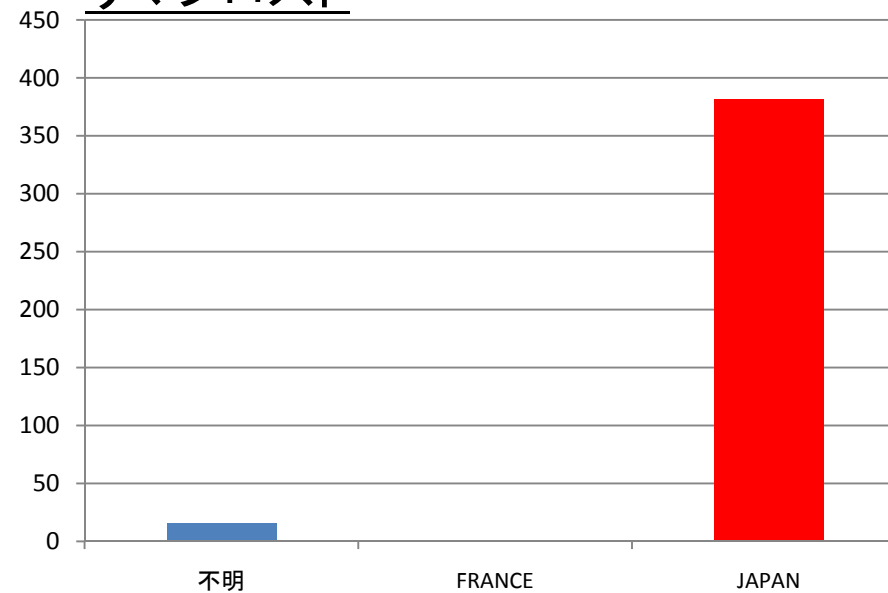
シロスタゾール



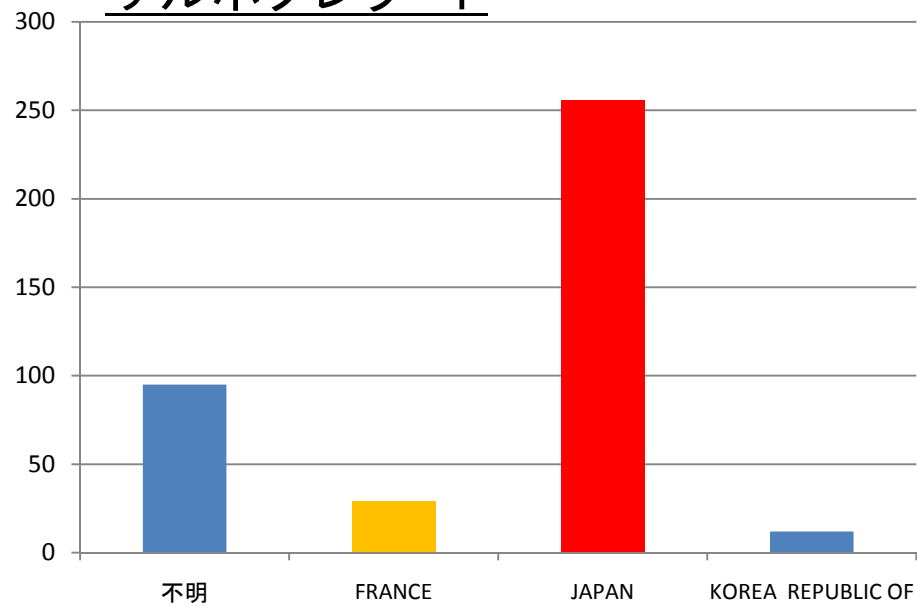
オザグレ



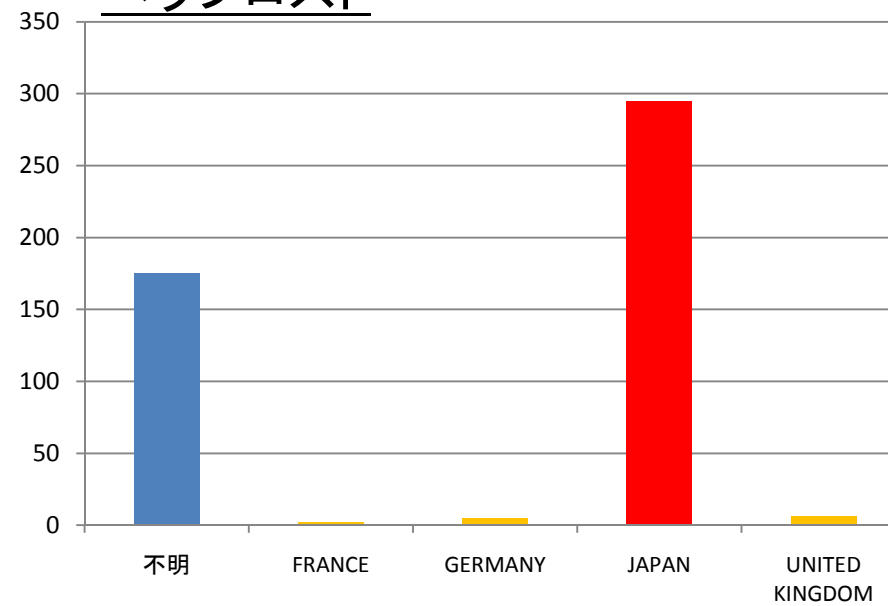
リマプロスト



サルポグレラート



ベラプロスト



【考察③】

- 抗血小板薬使用症例における国別報告数から、
 - 各国の循環器疾患のGLにおける抗血小板薬の位置づけに関連していた。
 - 疾患治療GLにおける薬物療法の動向の推測が可能。

【まとめ】

・大規模有害事象自発報告のデータから、有害事象症例について
Visual Mining Studioを利用し多角的解析を実施

→ 有害事象に対するシグナル検出

→ 有害事象発現時期の把握

→ 疾患治療GLにおける薬物療法の動向の推測

などについて、可能性を確認した。

・本邦においても、大規模な電子化データベースの構築および運用が予定されている。

→ 今回得たノウハウにより、医療現場からもたらされたデータベースの活用において、臨床薬学研究をさらに展開する可能性をみいだせた。

(資料①)

日本 脳卒中治療GL2009 再発予防のための 抗血小板療法	グレード A	アスピリン 75~150mg/day		クロピドグレル 75mg/day	
	グレード B		シロスタゾール 200mg/day		チクロピジン 200mg/day
米国 AHA(心臓病協会) /ASA(脳卒中協会) GL2008	クラス I レベル A	アスピリン 50~325mg/day	アスピリン +徐放性 ジピリダモール	クロピドグレル 単剤	
欧州 ESO(脳卒中機構) GL2008	クラス I レベル A		アスピリン + ジピリダモール	クロピドグレル 単剤	
				(代わりに アスピリン単剤または Triflusal単剤投与も可)	

(資料②)

低用量アスピリンのGLにおける位置づけ

ガイドライン名	アスピリン記載
急性冠症候群	米国
急性心筋梗塞	米国
心筋梗塞の二次予防	日本
冠動脈疾患とその他動脈硬化性疾患の二次予防ガイドライン	米国
不安定狭心症/非ST上昇型梗塞	米国
慢性安定狭心症	米国
冠インターベンション	米国

(資料③)

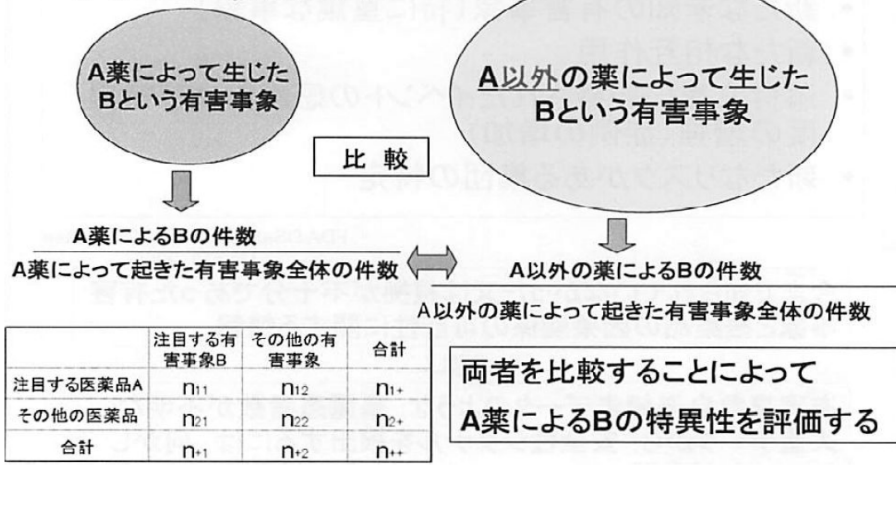
世界の有害事象自発報告システム

機関名	PMDA	WHO	MHRA	FDA	Lareb	EMA
国名	日本		イギリス	アメリカ	オランダ	EU
DB(データベース)	副作用が疑われる症例	Vigibase	Yellow Card	AERS	Lareb DB	EVDBMS
自発報告対象	副作用	各機関の報告制度に準じる	全て(重篤・非重篤)	全て(重篤・非重篤)	全て(重篤・非重篤)	EU内の重篤副作用、EU外の未知・重篤副作用
報告元	製薬企業・医療機関	医薬品モニタリングプログラムメンバー国	医療従事者・製薬企業・患者	医療機関・製薬企業・患者	医療機関・患者・製薬企業	諸外国規制機関・製薬企業

AERS(大規模副作用症例データベース)

- ◆FDA(米国食品医薬品局)の電子情報データベース
- ◆承認済み医薬品の市販後安全監視計画をサポート
- ◆有害事象の報告形式は自発的な報告
- ◆AERSは患者情報・薬剤情報など、8つのファイルに分かれている。

大規模有害事象自発報告システムにおけるシグナル検出のイメージ



手法	採用機関	指標	閾値	特徴
PRR	MHRA	PRR	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, n \geq 3$	普段用いられている統計指標に近く、直感に合う。計算量が少ない。報告数が少ない場合に不安定。
	EMA		$PRR (95\% \text{信頼区間下限値}) > 1, n \geq 3$	
ROR	Lareb	ROR	$ROR (95\% \text{信頼区間下限値}) > 1$	
BCPNN	UMC	IC	$IC_{025} (95\% \text{確率区間下限値}) > 0$	ベイジアンアプローチに基づいているため、報告数が少ない場合にも比較的安定。
GPS	FDA	EBGM	$EB_{05} \geq 2$	ベイジアンアプローチに基づいているため、報告数が少ない場合にも比較的安定。やや計算量を要する。 かつてFDAで用いられていた方法。基本的なアイデアはBCPNNと同じであるが、層別されたデータを用いている。

(平成20年度データマイニング手法導入に関する検討結果報告書より引用 一部改変)
 PRR: Proportional Reporting Ratio, MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (英国医薬品庁), EMA: European Medicines Agency, ROR: Reporting Odds Ratio
 Lareb: Netherlands Pharmacovigilance Centre (オランダ薬剤監視センター), BCPNN: Bayesian Confidence Propagation Neural Network, UMC: Uppsala Monitoring Centre (ウプサラモニタリングセンター),
 IC: Information Criterion, GPS: Gamma-Poisson Shrinker,
 FDA: Food and Drug Administration (米国食品医薬品局), EBGM: Empirical Bayes Geometric Mean

Ref) 薬剤疫学23-30(2010)

(資料④)

$$PRR \text{ (Proportional Reporting Ratios)} = (n_{11}/n_{1+}) / (n_{21}/n_{2+}) = P_{11} / P_{21}$$

定量的シグナル指標: PRR → 報告割合の比

表に示す3つの条件を満たす場合(閾値)「シグナルあり」

	条 件	定 義
(1)	$PRR \geq 2$	注目した医薬品と副作用の組の報告割合が、その医薬品とほかの副作用との報告割合の 2倍以上
(2)	$\chi^2 = n_{++} \left\{ \frac{(n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21} - n_{++}/2)^2}{(n_{1+}n_{2+}n_{+1}n_{+2})} \right\} \geq 4$	χ^2 は期待度数と観測度数のズレを表す数値 χ^2が4以上 の場合は偶然起きたとは考えにくいと判断
(3)	$n_{11} \geq 3$	注目した医薬品と副作用の組の報告数が 3件以上

Ref)

・ <http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b015/topic4u.html> (大阪大学大学院薬学研究科情報・計量薬学分野)

・ 藤田利治ほか、医薬品の副作用自発報告によるシグナル検出の実用化に向けての検討、厚生労働科学研究補助金報告書、(2004)

自由度\確率	0.05	0.01
1	3.84	6.63
2	5.99	9.21
3	7.81	11.34
…以下続く…	…	…