

U. S. FDA AERS (Adverse Event Reporting System) を用いた薬物有害事象報告における薬剤併用状況の解析

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生命情報研究領域

2) 朝日大学歯学部附属村上記念病院薬局

関谷泰明¹⁾ ²⁾ 宮村信輝¹⁾ 内山良一¹⁾ 紀之定保臣¹⁾

1. はじめに

高齢化社会や生活習慣病の増加により、多くの病気を抱える患者が増え複数の薬を併用する機会が増えている。これは、薬物相互作用（相互作用）による有害事象発現の機会を増やすため十分な注意が必要である。しかし、相互作用に関する情報は、2 薬剤間における情報がほとんどであり、3 剤以上の併用に関する情報は少ない。臨床の場においては3 剤以上の薬剤を併用する場合が多く、その組み合わせも複雑である。そこで、多剤併用における有害事象発現のリスクの高い組み合わせを解明することは、臨床において大きな意義がある。

海外ではデータマイニングによる有害事象の報告の解析が行われ、いくつかのシグナル検出法が検討・報告されている。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構においてもデータマイニング手法の業務への導入が検討されている。

米国の Food and Drug Administration (FDA) では、薬物有害事象報告システム Adverse Event Reporting System (AERS) を構築し、有害事象報告を集積して公開している。そこで、我々は、この AERS を用いて高脂血症用剤投与時に問題となる横紋筋融解症 (RHABDOMYOLYSIS) のリスクの高い薬剤併用の組み合わせの解析を行ったので報告する。

2. 方法

2. 1. 使用したデータ・ソフトウェア

データとしては下記のものを利用した。

- ・ Adverse Event Reporting System (<http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm>) : FDA が作成している有害事象報告のデータベース
- ・ MedDRA/J 10.0 : ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver.10.0
- ・ AHFS Pharmacologic-Therapeutic Classification 2007 : アメリカヘルスシステム薬剤師会編集医薬品集の薬効分類
- ・ Drug Bank (<http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/>) : 薬剤の一般名・商品名・薬物体内動態・構造式などの情報を含むデータベース

また、ソフトウェアとしては、下記データベース作成ソフトを利用した。

- ・ Visual Mining Studio 5.4 (数理システム) : 汎用データマイニングツール
- ・ Microsoft Access2007 : 汎用データベースソフトウェア

2. 2. AERS における横紋筋融解症の自発報告報告の抽出

AERSのデータより横紋筋融解症を報告した有害事象報告 (RHABDOMYOLYSIS) を抽出した。また、報告国が"UNITED STATES"のものを抽出した。AERSには同一症例の定期報告される場合があるため重複症例についてクリーニングを実施した。

2. 3. 原因薬剤の抽出・一般名および薬効分類の情報の付加

AHFS Pharmacologic-Therapeutic Classification 2007 と Drug Bank のデータより薬剤の商品名・一般名(成分名)・薬効分類の変換表を作成した。抽出した有害事象報告における原因薬剤に対し、この表を用い一般名の情報および一般名に対応する薬効分類の情報を可能な限り付加した。

2. 4. バスケット分析・ネットワーク図の作成・検討

抽出した有害事象報告に対し、下記の条件において Visual Mining Studio を用いてバスケット分析（VMS においてはアソシエーション分析を利用）を行った。バスケット分析では結果として併用薬剤の発生頻度（サポート）が得られる。本研究では 2 剤併用の発現状況を検証するためルールの長さを 2 と設定した。

1) 報告薬剤名での分析

2.3 で抽出した原因薬剤の報告薬剤名で分析

2) 一般名での分析

2.3 で情報を付加した一般名で分析

ただし、一般名の情報を付加できなかった原因薬剤を含む有害事象報告は分析対象から除外した。

3) 薬効分類での分析

2.3 で情報を付加した薬効分類で分析

ただし、薬効分類の情報を付加できなかった一般名を含む有害事象報告は分析対象から除外した。

バスケット分析により得られた結果（共起ルール）のうち組合出現数が 2 以上のものを抽出し、ネットワーク図を作成した。このネットワーク図が既知の相互作用の情報を示しているか検討した。

3. 結果

3. 1. 報告薬剤名でのバスケット分析・ネットワーク図

2.3.の方法にて抽出された有害事象報告 1099 件（原因薬剤 1560 件）に対してバスケット分析を行い、作成したネットワーク図を図 1 に示す。

ネットワーク図におけるノード（点）は薬剤であり、その間の線は、分析した全有害事象報告のうち 2 件以上の有害事象報告でその薬剤が併用されていたことを示す。仮にノードと線で 3 角形を示す場合はその 3 剤が併用された有害事象報告が 2 件以上あった場合、もしくは個々の線が示した 2 剤を併用した有害事象報告がそれぞれ 2 件以上あった場合を示している。

図 1 では同一成分の薬剤のノード（例えば"Simvastatin"と"ZOCOR"、"ATORVASTATIN CALCIUM"と"LIPITOR"、"EZETIMIBE"と"ZETIA"）が別れていることが確認できる。これは、同一成分で報告薬剤名が異なる場合を示している。

3. 2. 一般名でのバスケット分析・ネットワーク図

一般名の情報を付加できなかった原因薬剤を含む有害事象報告 120 件を除外した。除外後の有害事象報告 979 件（原因薬剤 1272 件）に対してバスケット分析を行い、作成したネットワーク図を図 2 に示す。

図 2 では 3.1.で問題となった、同一成分の薬剤のノード（"Simvastatin"、"Atorvastatin"、"ezetimibe"）はすべて統一された。また、線で囲んだ部分では"Simvastatin"と"Itraconazole"が線につながっている。このように、結果に示される併用状況は医療用医薬品添付文書に記載されている相互作用が多数を占めている。

3. 3. 薬効分類でのバスケット分析・ネットワーク図

薬効分類の情報を付加できなかった原因薬剤を含む有害事象報告 52 件を除外した。除外後の有害事象報告 927 件（原因薬剤 1201 件）に対するバスケット分析の結果を表 2 に、ネットワーク図を図 3 に示す。尚、図 3 のネットワーク図ではノード（点）が薬効分類を示す。また、ノードと線で 3 角形を示す場合は、その 3 つの薬効分類の薬剤を併用した有害事象報告が 2 件以上あった場合、もしくは、個々の線が示した薬効分類の薬剤を併用したレポートがそれぞれ 2 件以上あった場合を示している。

図 3 では"HMG-CoA Reductase Inhibitors"を中心として他の薬効分類の薬剤が併用されていることを示している。また、線で囲んだ部分では、"HMG-CoA Reductase Inhibitors"、"Fibric Acid Derivatives"、"Cholesterol Absorption Inhibitors"のノードがそれぞれをつなぐ線にて三角形を形成している。

4. 考察

3.2.における"Simvastatin"と"Itraconazole"のつながりは薬物動態学的相互作用でCYP3A4の代謝酵素阻害によりシンバスタチンの代謝が抑制され血中濃度が増加し、有害事象が発現していると考えられる。一般名でのネットワーク図で薬物動態学的相互作用の検出を容易にできたと考える。3.3.において示した3角形の薬剤のつながりは、作用機序の違う高脂血症用剤の併用により横紋筋融解症が発現している可能性を示唆している。このように、薬効分類を用いノードを統一することで作用機序の異なる薬剤による薬力学的相互作用の検出を容易にすることが可能となった。これらのネットワーク図を用いることで多剤併用における有害事象発現のリスクの高い組み合わせを明らかにすることが可能となり、既知の相互作用を容易に確認することができた。また、線は1対1の併用薬剤を示しているが、線による図形の形成により多剤併用による有害事象のリスクの高い組み合わせを推測することも可能となった。

今回、ネットワーク図では線に太さの違いなどで重みを付けなかった。今回のバスケット分析によって得られたサポートの値は「組み合わせ総数/有害事象報告総数」で示されている。母数が有害事象報告総数であるため、個々の薬剤の処方数が加味されておらず、使用頻度の高い薬剤ほどサポートが高くなる傾向となる。よって、エッジの重みとしては不適切であると考えた。また、使用頻度が高い薬剤・薬効に線が集中していることが確認できる。今後は、使用頻度をノードの大きさに反映させるなど検討をしていく必要がある。

3.1.に示した通りいくつかの同一成分でノードが別れている。この原因は、有害事象報告の記載者の判断により報告薬剤名が一般名・商品名のいずれかを選択されるためであり、報告薬剤名から一般名へ変換することでノードを統一できることを3.3.で示した。ただし、一般名への変換できなかった薬剤は、"ZOCOR 40 MG DAILY PO"のように薬剤名以外に用量などの余分な情報が含まれる場合や、"BENZODIAZEPINE DERIVATES"と薬剤名で報告されず薬効分類で報告されている場合がある。これは自発報告の性格の問題点であるため、今後も完全に変換することは難しいと考える。

5. まとめ

今回報告したバスケット分析・ネットワーク図を利用する事で、有害事象の検証のみならず、相互作用の機序を容易に理解できた。今回は米国からの有害事象報告の解析を行ったが、今後はAERSの全有害事象報告に対するバスケット分析・アソシエーション分析による分析法を確立することで、より安全な医療につながる情報を創生できる可能性があると考えている。

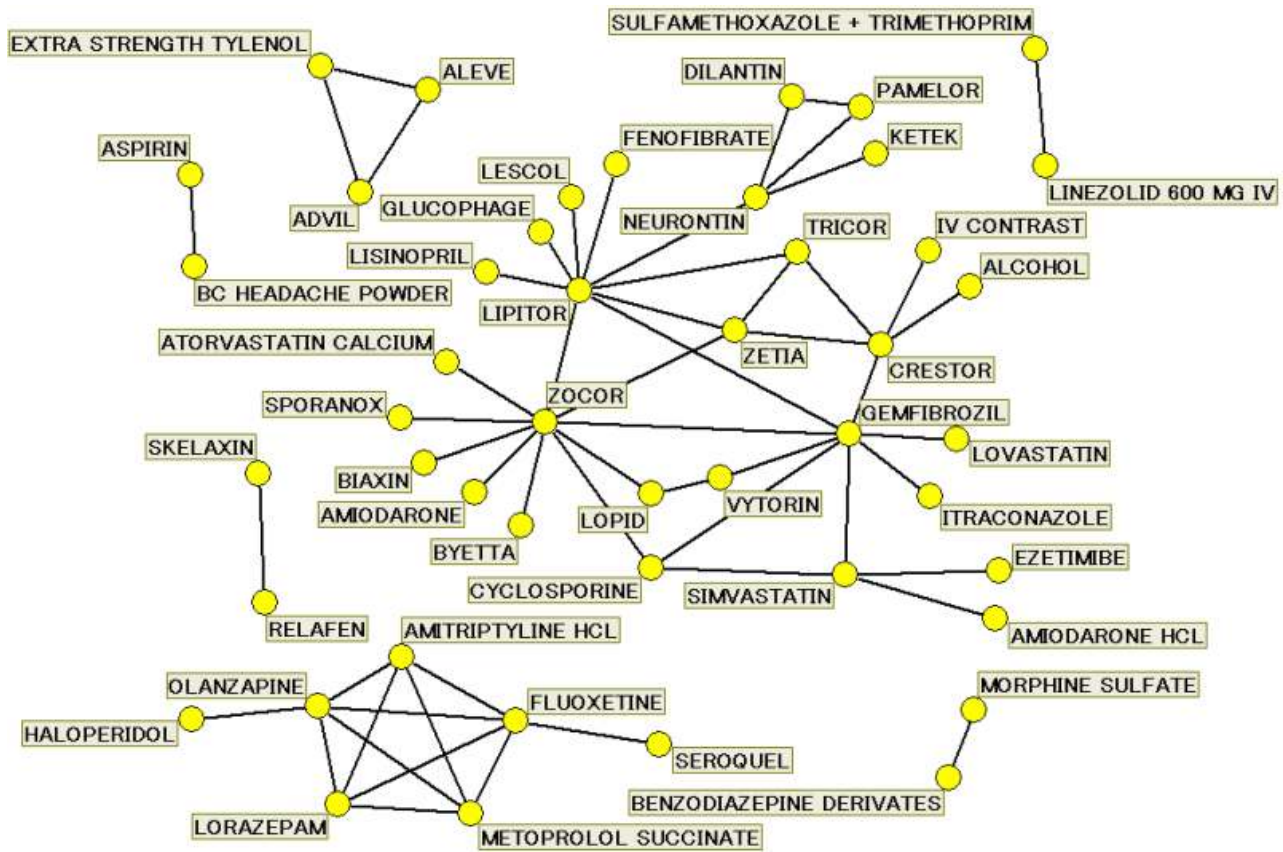


図1 報告薬剤名でのネットワーク図

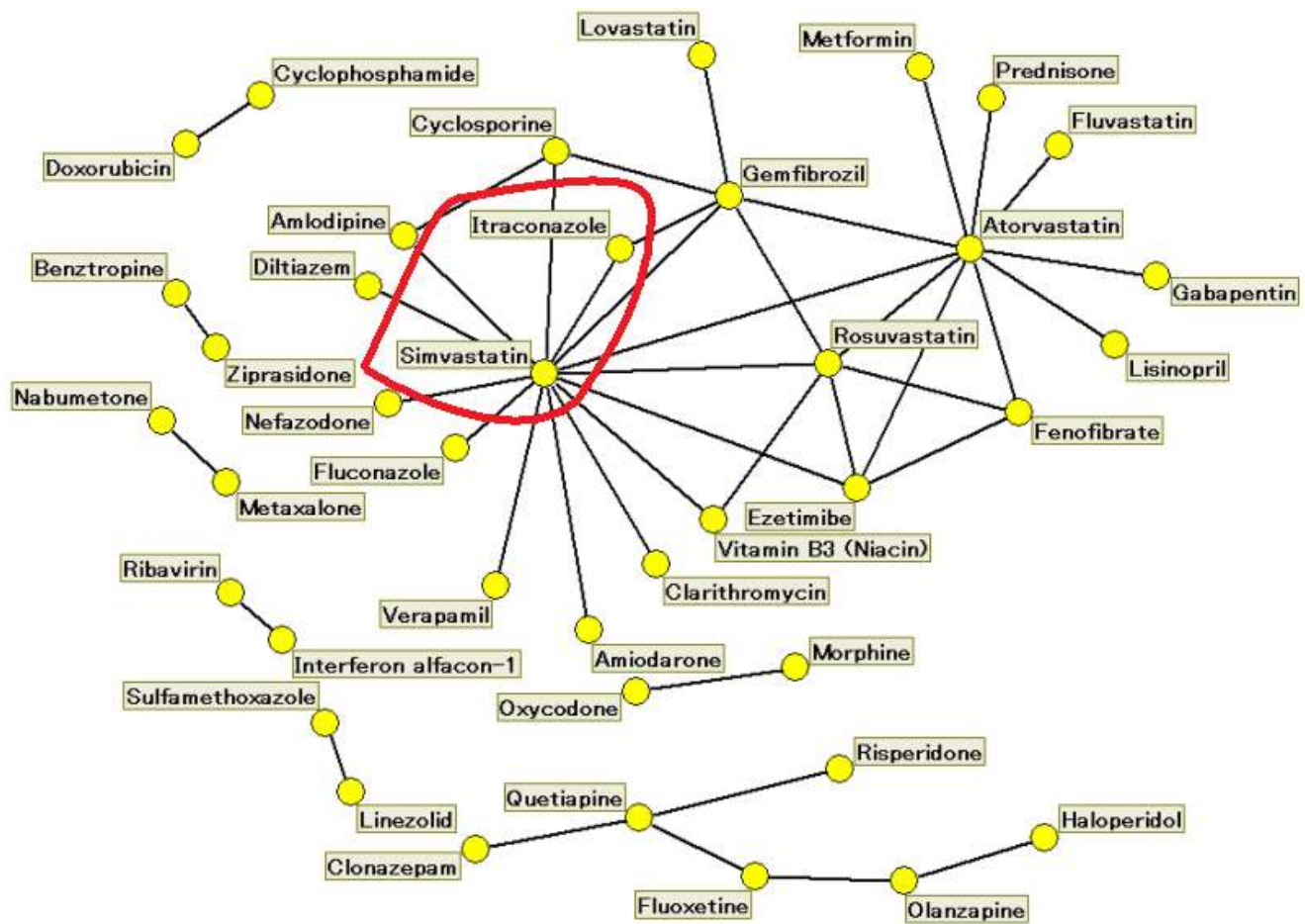


図2 一般名でのネットワーク図

共起ルール		サポート	組合出現数	有害事象報告総数
Fibric Acid Derivatives	HMG-CoA Reductase Inhibitors	7.443	69	927
Cholesterol Absorption Inhibitors	HMG-CoA Reductase Inhibitors	1.726	16	927
Anti-inflammatory Agents Miscellaneous	HMG-CoA Reductase Inhibitors	1.402	13	927
HMG-CoA Reductase Inhibitors	Other Macrolides	0.971	9	927
Azoles	HMG-CoA Reductase Inhibitors	0.755	7	927
Class IV Antiarrhythmics	HMG-CoA Reductase Inhibitors	0.755	7	927
HMG-CoA Reductase Inhibitors	Vitamin B Complex	0.755	7	927
Class III Antiarrhythmics	HMG-CoA Reductase Inhibitors	0.647	6	927
Atypical Antipsychotics	Selective-serotonin Reuptake Inhibitors	0.539	5	927
HMG-CoA Reductase Inhibitors	Platelet-Aggregation Inhibitors	0.431	4	927
Analgesics and Antipyretics Miscellaneous	HMG-CoA Reductase Inhibitors	0.324	3	927
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	HMG-CoA Reductase Inhibitors	0.324	3	927
Anti-inflammatory Agents Miscellaneous	Dihydropyridines	0.324	3	927
Anti-inflammatory Agents Miscellaneous	Fibric Acid Derivatives	0.324	3	927
Atypical Antipsychotics	Benzodiazepines	0.324	3	927
Centrally Acting Skeletal Muscle Relaxants	Other Nonsteroidal Antiinflammatory Agents	0.324	3	927
Coumarin Derivatives	HMG-CoA Reductase Inhibitors	0.324	3	927
Dihydropyridines	HMG-CoA Reductase Inhibitors	0.324	3	927

表2 薬効分類での共起ルール

サポートにてソートした。サポートの上位18件のみを記載した。

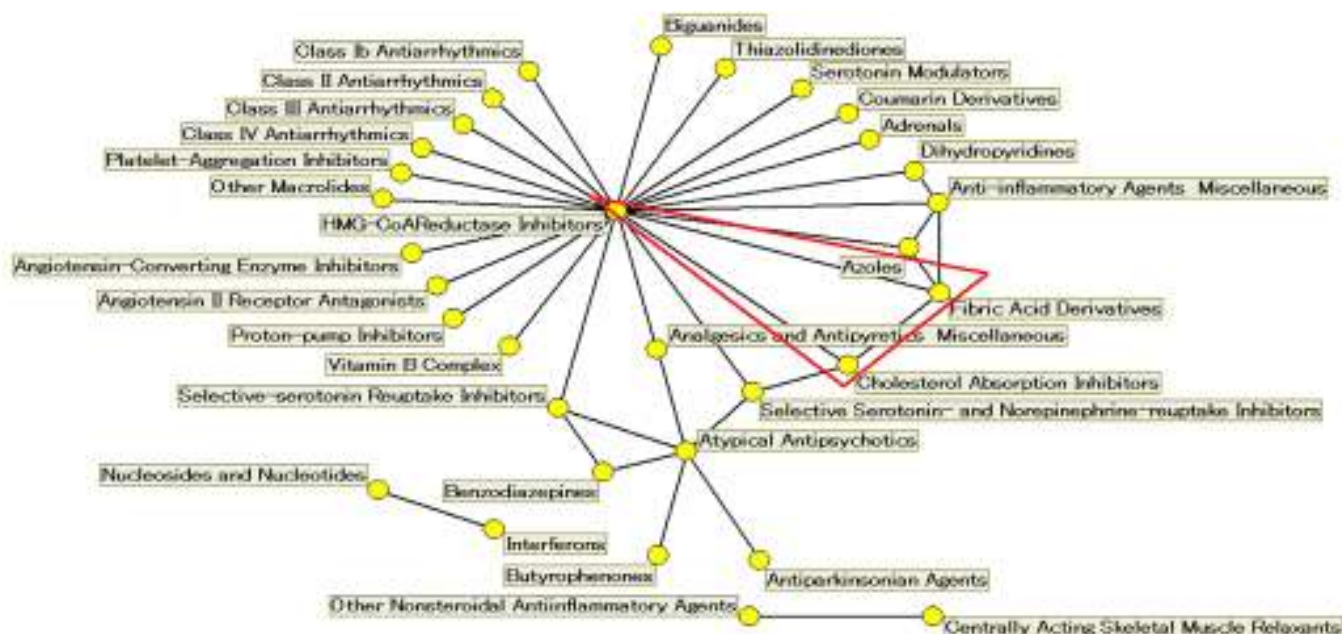


図3 薬効分類でのネットワーク図