

薬剤の代謝に影響を与える疾患をもつ 高齢者における薬剤性有害事象の 簡便な探索法について

○林 勇汰, 野口義紘, 吉田阿希, 杉田郁人,
上野杏莉, 大坪愛美, 勝野隼人, 江崎宏樹,
齊藤康介, 舘 知也, 寺町ひとみ*

岐阜薬科大学 病院薬学研究室

目次①

背景

- ①薬剤性有害事象の探索の現状について
- ②従来の薬剤性有害事象の探索法の原理と特徴
- ③従来の薬剤性有害事象の探索法の検出力
- ④リスク評価指標（安全性シグナル）の算出方法と一例
- ⑤医薬品、有害事象以外の因子を考慮するには…？
- ⑥高齢者の薬剤性有害事象に関する現状

目次②

目的

方法

- ①解析用データベースの作成
- ②解析用データベースの最適化
- ③リスク評価指標(安全性シグナル)の検出の比較
- ④検出方法と基準(アソシエーション分析)
- ⑤検出方法と基準(従来法:ROR)

目次③

結 果

- ①アソシエーション分析用データベースの実態(腎障害)
- ②アソシエーション分析用データベースの実態(肝障害)
- ③腎障害患者における有害事象の検出数の比較
- ④肝障害患者における有害事象の検出数の比較

考 察

- ①検出方法の簡便性について(1), (2)
- ②検出方法の比較について

結 論 / 謝 辞 / 利益相反 / 引用文献

背景① 薬剤性有害事象の探索の現状について

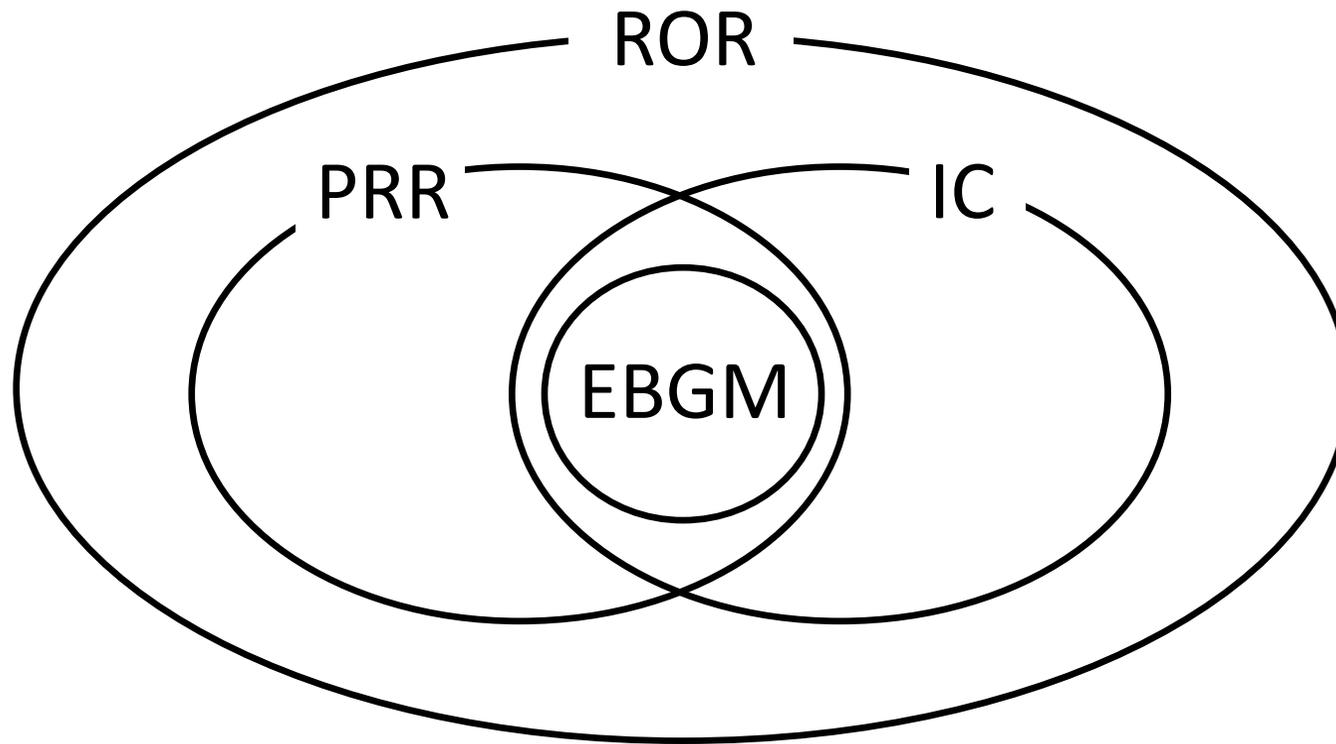
近年、ITの向上により、ビッグデータ(リアルワールドデータ)の解析は、身近なものになってきた。特に医薬品安全性監視の分野においては、国内外において規制当局により収集・蓄積された有害事象自発報告を基にしたデータベースを用いた医薬品のリスク評価が数多く報告されている。¹⁾⁻⁵⁾

背景② 従来の薬剤性有害事象の探索法の原理と特徴

リスク評価の手法には、下図に示すようにいくつかあるが、いずれの手法においても、有害事象報告件数の割合の違いに着目したdispropotinalityの原理に基づく。⁶⁾

手法	指標	採用機関	シグナル検出基準	特徴
PRR	PRR	MHRA	報告数 ≥ 3 、 PRR ≥ 2 、 $\chi^2 \geq 4$	○ 普段用いられている統計指標に近い ○ 計算量が少ない
ROR	ROR	Lareb	ROR(95%CI下限値) > 1	△ 報告数が少ないと値が不安定
BCPNN	IC	WHO	IC ₂₅ (95%CI下限値) > 0	○ ベイズ法であり、報告数が少ない場合にも比較的安定 △ 事前分布として無情報分布を用いる
GPS	EBGM	FDA	EB05 ≥ 2	○ ベイズ法であり、報告数が少ない場合にも比較的安定 △ 事前分布のパラメータを求めるのに計算時間を要する(経験ベイズ法)

背景③ 従来の薬剤性有害事象の探索法の検出力



リスク評価の手法には、上図に示すようにRORが最も検出力が高い。⁷⁾

背景④ リスク評価指標 (安全性シグナル) の算出方法と一例



医薬品-有害事象 $k \times m$ 表

	副作用1	...	副作用 i	...	副作用 m	計
対象医薬品	n_{11}	...	n_{1j}	...	n_{1m}	n_{1+}
⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
その他の医薬品	n_{i1}	...	n_{ij}	...	n_{im}	n_{i+}
⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
医薬品 k	n_{k1}	...	n_{kj}	...	n_{km}	n_{k+}
計	n_{+1}	...	n_{+j}	...	n_{+m}	n_{++}

	対象有害事象	その他の有害事象	計
対象医薬品	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
その他の医薬品	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

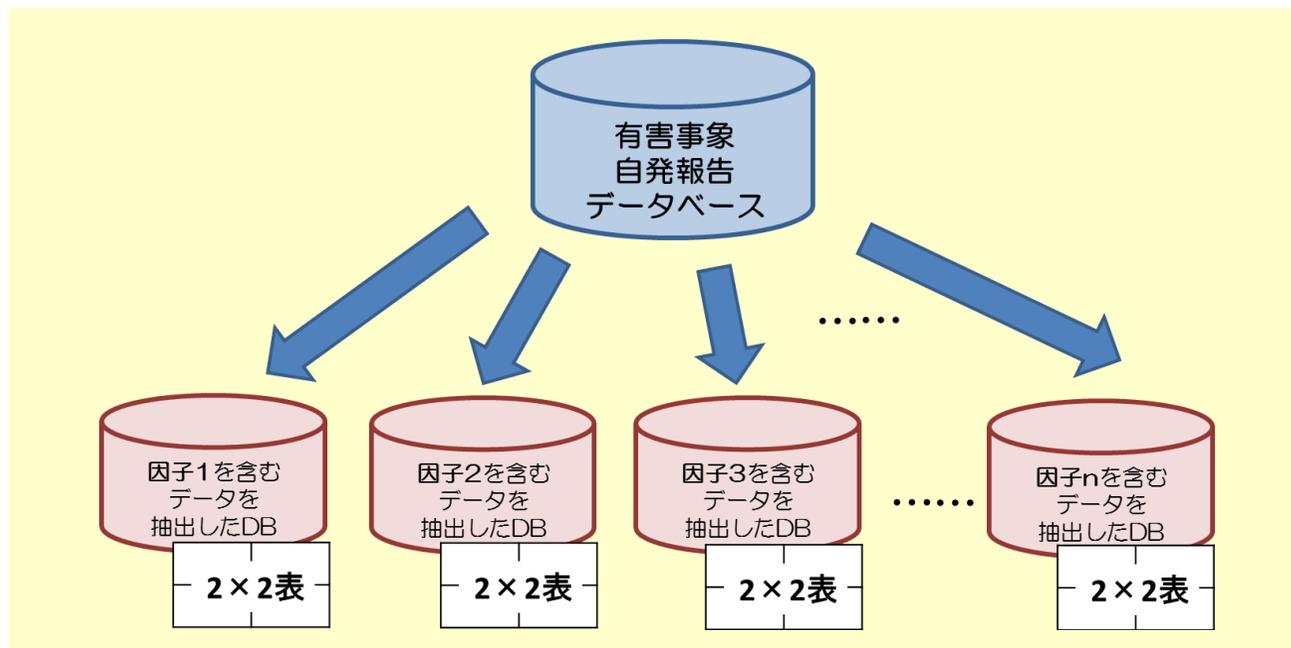
$$ROR = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

$$95\% \text{信頼区間} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/n_{11}+1/n_{12}+1/n_{21}+1/n_{22}}}$$

シグナル検出条件
 $ROR(95\% \text{信頼区間下限値}) > 1$

データベースから「医薬品-有害事象 $k \times m$ 表」を作成し、その表から対象医薬品、その他の医薬品、対象有害事象、その他の有害事象に区分して、リスク評価指標を算出する。赤枠内は、リスク評価指標のひとつであるRORおよび、その95%信頼区間の算出方法と検出基準である。

背景⑤ 医薬品、有害事象以外の因子を考慮するには…?



医薬品、有害事象以外の因子を考慮するには、各因子を含むデータを抽出したデータベースから「医薬品-有害事象2x2表」を作成し、それぞれ、RORおよびその95%信頼区間を算出しなければならないが、**組合せ数が膨大となり、効率的に実施することは困難**である。

背景⑥ 高齢者の薬剤性有害事象に関する現状

高齢者は加齢に伴い、医薬品の代謝・排泄能が低下しており、薬物アレルギーなど確率的有害事象だけでなく、血中濃度の過上昇による有害事象が発現しやすい。

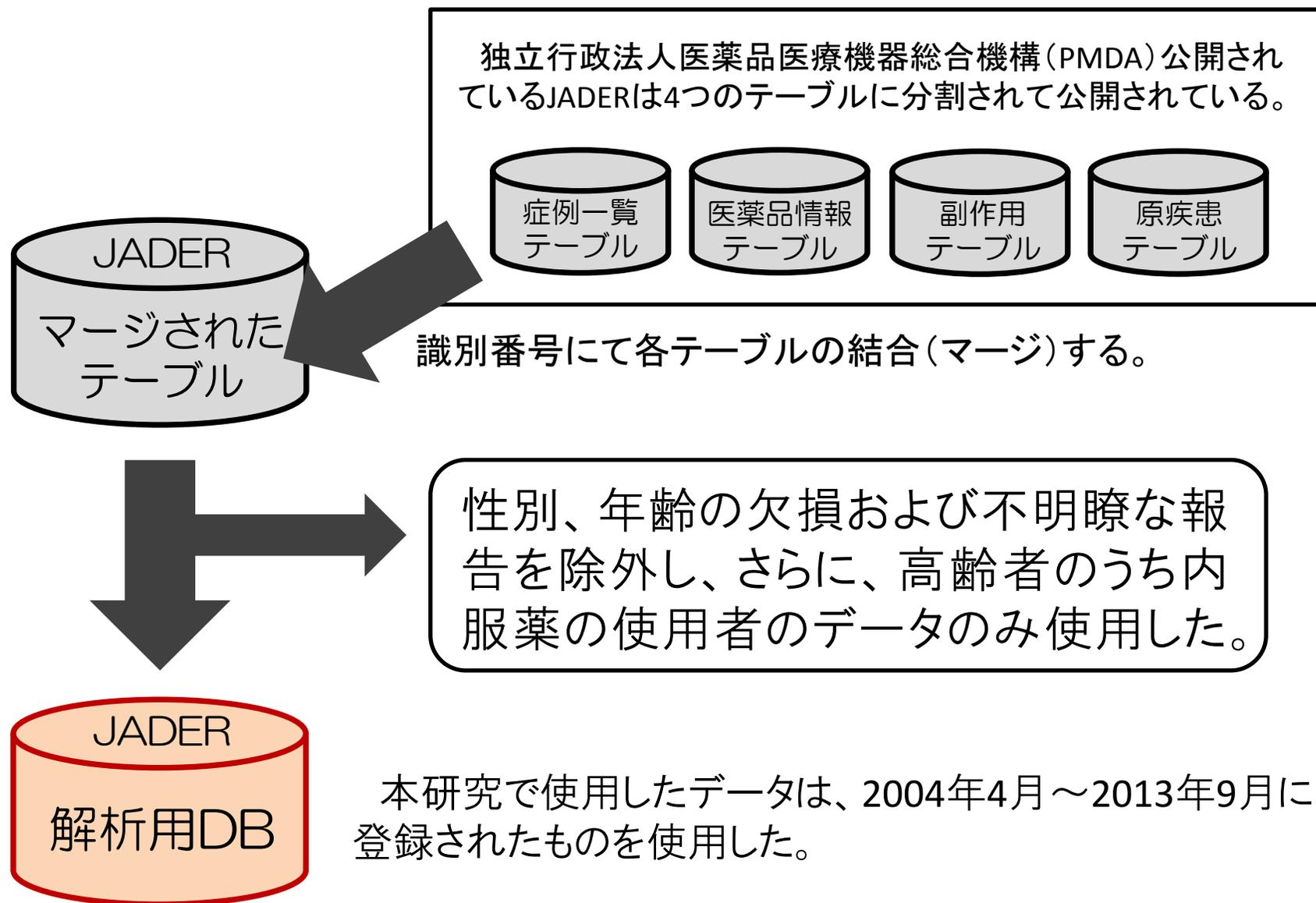
また、非高齢者における臨床試験の結果や使用経験に基づいた疾患別の診療ガイドラインの適用も、高齢者においては必ずしも良好な結果が得られていない。そのため、**薬物の代謝に影響を与える疾患をもつ高齢者の薬剤性有害事象の簡便な探索法が求められている。**

目的

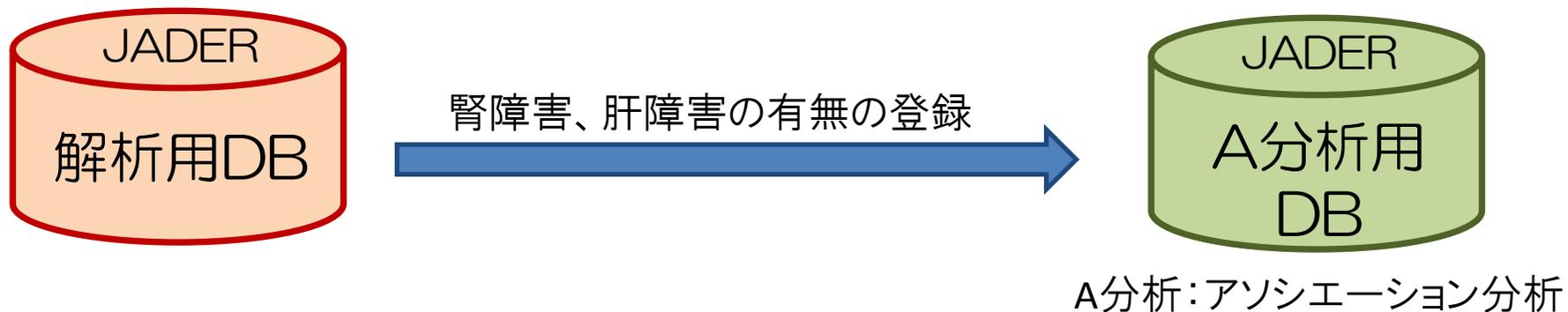
背景に示したように有害事象のリスク評価には、PRRやRORなどいくつかある。これら従来の手法は、いずれも早期に未知の有害事象の発見を可能としているが、有害事象発現に影響を与える因子を効率的に探索することは困難とされた。

そこで、高齢者の有害事象発現因子を効率的に探索するために**Visual mining studio ver.8.2**を用いて、**薬剤の代謝に影響を与える疾患（腎障害、肝障害）をもつ高齢者を例に薬剤性有害事象の検出力を従来法（ROR）と比較し、アソシエーション分析の活用を検討したので報告する。**

方法① 解析用データベースの作成



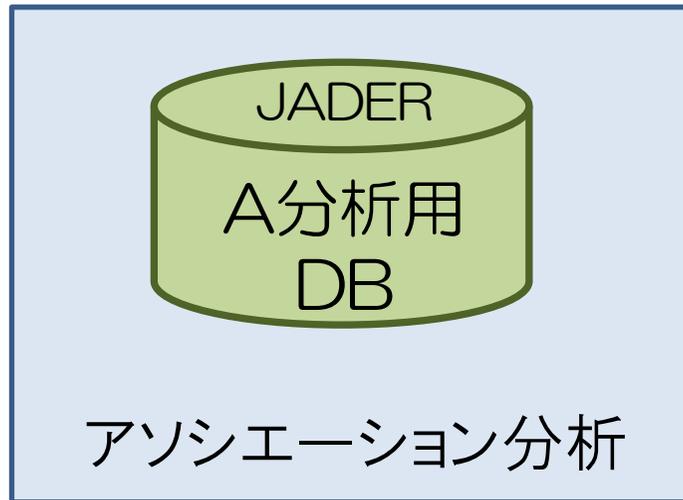
方法② 解析用データベースの最適化



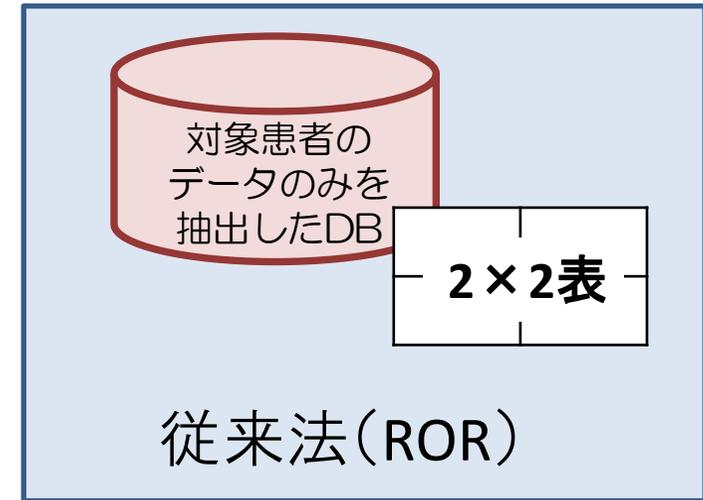
識別番号ごとに登録されている
腎障害、肝障害の有無を調査し、DBを作成した。

※腎障害、肝障害は、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ver.18.1 SMQに基づくものとした。

方法③ リスク評価指標(安全性シグナル)の検出の比較



VS.



対象医薬品:登録されている全被疑薬

対象有害事象:登録されている全有害事象(MedDRA PT準拠)

薬剤の代謝に影響を与える疾患(腎障害、肝障害)をもつ

高齢者患者における、各手法で検出される薬剤性有害事象について調査する。

方法④ 検出方法と基準 (アソシエーション分析)



T: 登録されている全報告数

A: 対象医薬品使用報告数
(登録されている全被疑薬)

B: 対象要因を持つ報告数
(腎障害、肝障害)

C: 対象有害事象報告数
(登録されている全有害事象)

$(A \cap B) \cap C$

前提: $A \cap B$ 結論: C

シグナル検出条件

ルール数 ≥ 3

$Lift(A \cap B \rightarrow C)$

= 信頼度 ($A \cap B \rightarrow C$) / サポート(C)

≥ 1.2

方法⑤ 検出方法と基準(従来法:ROR)



①
対象患者※の
データのみ抽出
する。



2×2表

※腎障害もしくは、肝障害

$$\text{ROR} = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

$$95\% \text{信頼区間} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{1/n_{11}+1/n_{12}+1/n_{21}+1/n_{22}}}$$

シグナル検出条件

$$n_{11} \geq 3, \quad \text{ROR}(95\% \text{信頼区間下限値}) > 1$$

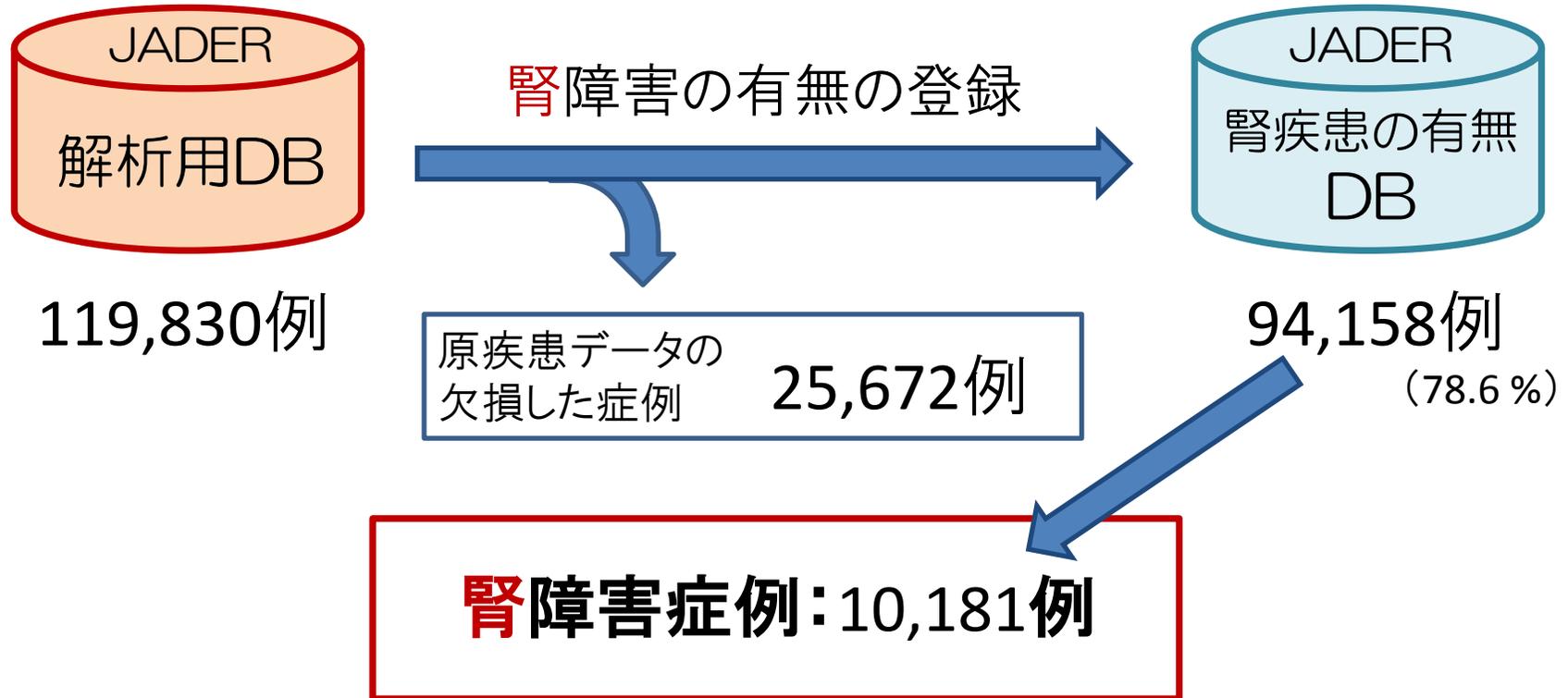
②

DBに登録されている全被疑薬の2×2表を作成する。

③

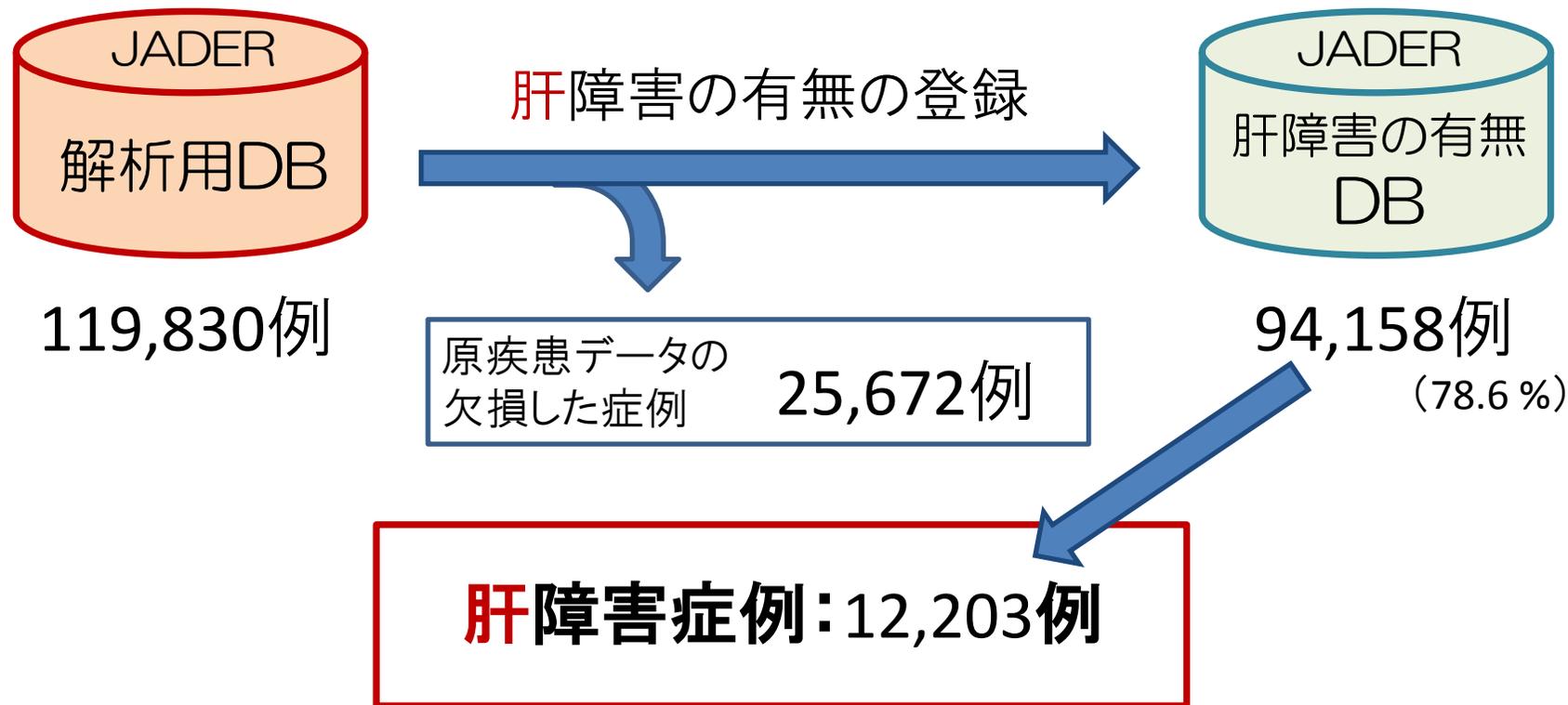
DBに登録されている全被疑薬の全有害事象のROR値を算出し、シグナル検出の有無を確認する。

結果① アソシエーション分析用データベースの実態(腎障害)



(医薬品一有害事象 組合わせ数: 14,363通り)

結果② アソシエーション分析用データベースの実態(肝障害)



(医薬品一有害事象 組合わせ数: 12,372通り)

結 果③ 腎障害患者における有害事象の検出数の比較

腎障害患者における有害事象の検出数の比較

		安全性シグナル指標(ROR)		合 計
		YES	NO	
アソシエーション 分析	YES	1,405	400	1,805
	NO	10	12,548	12,558
合 計		1,415	12,948	14,363

腎障害をもつ高齢者における有害事象の検出は、感度：99.3%、特異度96.9%であった。

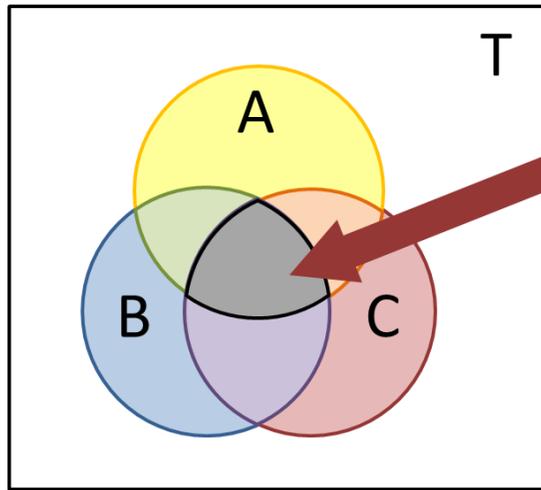
結 果④ 肝障害患者における有害事象の検出数の比較

肝障害患者における有害事象の検出数の比較

		安全性シグナル指標(ROR)		合 計
		YES	NO	
アソシエーション 分析	YES	1,073	361	1,434
	NO	8	10,930	10,938
合 計		1,081	11,291	12,372

肝障害をもつ高齢者における有害事象の検出は、感度：99.3%、特異度96.8%であった。

考察① 検出方法の簡便性について(1)



T: 全報告(数)
A: 対象医薬品使用報告(数)
B: 対象要因を持つ報告(数)
C: 対象有害事象報告(数)

$(A \cap B) \cap C$
前提: $A \cap B$ 結論: C

$$\text{信頼度}(A \cap B \rightarrow C) \\ = (A \cap B) \cap C / A \cap B$$

$$\text{サポート}(C) = C / T$$

$$\text{Lift}(A \cap B \rightarrow C) \\ = \text{信頼度}(A \cap B \rightarrow C) / \text{サポート}(C)$$

アソシエーション分析においても、結局は、組合せ数が膨大となり、効率的に実施することは、**従来の探索法と変わらず困難ではないのか？**という疑問が生じる。

考察① 検出方法の簡便性について(2)

Apriori アルゴリズム

アソシエーション ルールは、データ内のアイテムの組合せである。そのため、データベースを構成するアイテム数が増加するにつれて、考えられる組合せ数は急激に増大し、単純に組合せを作っていく計算方法を用いると、スーパーコンピューターを使っても実際に計算可能な時間内で処理する事は、不可能となってくる。

そこで、アソシエーション分析は、一般的に「あるアイテムセットの支持度は、必ずその部分アイテムセットの支持度以下になる事を使って計算を省略する」という、アルゴリズムが用いられており、演算数を減らす工夫がされている。⁸⁾

考察② 検出方法の比較について

今回の調査した薬剤の代謝に影響を与える疾患（腎障害、肝障害）をもつ高齢者における薬剤性有害事象の検出は、さらに精度を向上させる必要があるものの、アソシエーション分析を用いた検出方法においても、従来法（ROR）を用いた場合と近似した結果を簡便に検出できることが示された。

結 論

本研究では、薬剤の代謝に影響を与える疾患をもつ高齢者を対象として、アソシエーション分析と従来法(ROR)の薬剤性有害事象の検出力を比較し、近似したデータを得ただけでなく、計算も簡略化することができた。

これらより、有害事象発現に影響を与える可能性がある因子を考慮した薬剤性有害事象の簡便な探索法として、アソシエーション分析が活用できる可能性が示唆された。

謝 辞

本研究は、一般社団法人日本医薬品情報学会の平成27年度 日本医薬品情報学会 課題研究班「有害事象自発報告データベースを用いた高齢者の有害事象発現因子の解析」の設置助成およびJSPS科学研究費16K19175の助成で実施したものである。

**本研究において開示すべき
利益相反はない。**

引用文献

- 1) 細見光一, 炭床啓太, 藤本麻依, 高田充隆, 米国有害事象自発報告 (FAERS) を用いたアスピリンおよび併用薬の消化管傷害に関する解析, *医薬品情報学*, 2014, **15**, 147-154.
- 2) 畑武生, 濱田武, 鈴木薫, 西原雅美, 勝間田敬弘, 国内の医薬品副作用データベース (JADER) を用いたデータマイニングによる抗精神病薬が関連した体重増加の性差および年齢差の解析, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2015, **51**, 411-415.
- 3) 野口義紘, 江崎宏樹, 浅野祥子, 横井貴文, 臼井一将, 加藤未紗, 齊藤康介, 舘知也, 寺町ひとみ, 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたアンジオテンシン受容体拮抗薬, サイアザイド系利尿薬併用療法において利尿薬が血中カリウム値, 血中ナトリウム値へ与える影響の解析, *医療薬学*, 2015, **41**, 488-496.
- 4) 野口義紘, 齊藤康介, 江崎宏樹, 臼井一将, 加藤未紗, 舘知也, 寺町ひとみ, 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた高齢者における抗血小板療法の安全性の検討, *医薬品情報学*, 2016, **17**, 192-196.
- 5) 野口義紘, 林勇汰, 吉田阿希, 杉田郁人, 江崎宏樹, 齊藤康介, 臼井一将, 加藤未紗, 舘知也, 寺町ひとみ, 高齢者における経口便秘治療薬の安全性についての薬剤疫学的検討, *医薬品情報学*, in press.
- 6) 松井和浩, 飯村康夫, データマイニング手法への安全対策業務への導入と活用, *ファルマシア*, 2014, **50**, 543-547.
- 7) Toshiyuki Sakaeda, Kaori Kadoyama, Keiko Minami, Yasushi Okuno: Commonality of Drug-associated Adverse Events Detected by 4 Commonly Used Data Mining Algorithms. *Int. J. Med. Sci.*, 2014, **11**, 461-465.
- 8) R.Agrawal, R.Srikant, Fast algorithms for mining association rules, *In Proceedings of 20th Int. Conf. Very Large Data Bases*, 1994, 487-499.