

令和元年6月24日現在

機関番号：23701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19175

研究課題名（和文）大規模副作用データベースを用いた新たな副作用発現因子の探索法の構築とその検証

研究課題名（英文）Construction and verification of the search method of new side effect expression factor using large scale side effect database

研究代表者

野口 義紘 (Noguchi, Yoshihiro)

岐阜薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80724608

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、副作用自発報告データベースを用いて副作用発現因子を探索する簡便な手法の構築を目的とした。従来の評価法での第一の問題が、「調査すべき組み合わせ数が膨大となること」であったため、解析時間の短縮を考慮し、ビッグデータの解析法の一つであるアソシエーション分析に着目した。本解析法で用いたAprioriアルゴリズムにより、シグナル値の算出のための演算の簡略化を行うことができた。また本解析法は、原疾患を考慮したケースや医薬品相互作用のシグナルについて従来の評価法と同等の検出力を示していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本解析法で用いたAprioriアルゴリズムにより、シグナル値の算出のための演算の簡略化を実施し、原疾患を考慮したケースや医薬品相互作用のシグナルの検出が簡便化された。この成果により、未知の有害事象シグナルを効率よく検出できるようになったと考える。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to construct a simple method to search for side effect agents using side effect spontaneous report database. Since the first problem with the conventional evaluation method is “the number of combinations to be investigated is huge”, we focus on the association analysis, which is one of the analysis methods for big data, in consideration of shortening the analysis time. By the Apriori algorithm used in this analysis method, it was possible to simplify the calculation for calculating the signal value. Additionally, this analysis method showed the same power as the conventional evaluation method for the signal considering the primary disease and the signal of drug-drug interaction.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：シグナル検出 アソシエーション分析 併発疾患 医薬品相互作用

1. 研究開始当初の背景

海外では、米国 FDA をはじめとする医薬品に関する規制当局が置かれ、医薬品安全性監視（ファーマコビジランス）を目的として副作用自発報告の収集および解析が行われている。一方、日本では、2004 年から収集されたデータが、大規模副作用自発報告データベース（Japanese Adverse Drug Event Report Database ; JADER）として 2012 年 4 月に公開されたものの、ファーマコビジランスの歴史はまだ浅い。

ファーマコビジランスの手法には、医薬品の使用に伴う副作用の早期発見および発現傾向の把握を簡便に行うことが可能な安全性シグナルを数値化するリスク評価法がある。この評価法には、*proportional reporting ratio (PRR)* や *reporting odds ratio (ROR)* などがあり、いずれの手法も対象とする医薬品、副作用とその他の医薬品、副作用の 2x2 表を作成してから算出する。申請者は、本研究開始当初の時点で JADER を用いてファーマコビジランスに取り組んでおり、既知の評価法を用いて医薬品単剤についてだけでなく、配合剤や 2 剤併用療法における副作用についても解析していた。しかし、現行の JADER を使用した既知の評価法は、一般的には医薬品単剤を対象とするものであり、あらかじめ対象とした特定の因子（例えば対象とした併用薬など）を考慮した解析は行うことができたが、多数の因子（原疾患/併発疾患、併用薬）の中から、副作用に影響を与える因子を効率よく探索できていなかった。このようななか、新たな簡便な評価法の構築が求められていた。

2. 研究の目的

医薬品の適正使用を推進するために、有害事象自発報告データベースから多数の因子（①原疾患/併発疾患、②併用薬）を考慮した安全性シグナルを従来の評価法と同等の精度で、簡便に検出する評価法を構築する。

3. 研究の方法

解析用データベースとして、日本の有害事象自発報告データベースである Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) の 2004 年度第 1 四半期～2015 年度第 4 四半期の 12 年間に登録されたデータのうち、Hist table に含まれる原疾患を欠損した症例を除外した症例を「解析用データ」を用いた。

①原疾患を考慮したシグナル検出手法の構築とその検証

医薬品 (A)、原疾患(B)および薬剤性有害事象(C)との連関規則 $A \cap B \rightarrow C$ を探索する上で *lift* > 1 と *conviction* > 1 を検出基準とした。ただし、検出力の比較のための比較対象に PRR を使用したため報告数(n) ≥ 3 も検出基準に含めた。

$$lift(A \cap B \rightarrow C) = \frac{confidence(A \cap B \rightarrow C)}{support(C)} = \frac{support(A \cap B \rightarrow C)}{support(A \cap B) \times support(C)} \quad \dots (1)$$

$$conviction(A \cap B \rightarrow C) = \frac{1 - support(C)}{1 - confidence(A \cap B \rightarrow C)} \quad \dots (2)$$

提案したアソシエーション分析のシグナル検出の精度は、感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、Youden's index、陽性的中度 (positive predictive value)、陰性的中度 (negative predictive value)、ROC curve およびその AUC などを用いて検討した。

さらに、アソシエーション分析の *lift* 値と PRR のシグナルの強さの相関についても検証した。ここで使用した PRR のシグナル強度は、 $\log PRR + \log \chi^2$ とした。

②医薬品相互作用のシグナル検出手法の構築とその検証

医薬品 D_2 により、医薬品 D_1 に起因する有害事象 AE への影響の度合いを医薬品相互作用の指標とした。そのため、一般的にアソシエーション分析において設定される前提：医薬品 $D_1 \cap$ 医薬品 D_2 (医薬品 D_1 と医薬品 D_2 の併用)、結論：AE (起因する有害事象 AE) ではなく、前提：医薬品 D_2 、結論：医薬品 $D_1 \cap$ AE (医薬品 D_1 に起因する有害事象 AE) と設定した。ただし、有害事象 AE は、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) とした。

$$lift(drug D_2 \rightarrow drug D_1 \text{ induced } AE) = \frac{confidence(drug D_2 \rightarrow drug D_1 \text{ induced } AE)}{support(drug D_1 \text{ induced } AE)} \quad \dots (3)$$

conviction (drug D₂ → drug D₁ induced AE)

$$= \frac{1 - \text{support (drug D}_1 \text{ induced AE)}}{1 - \text{confidence (drug D}_2 \text{ → drug D}_1 \text{ induced AE)}} \dots (4)$$

提案したアソシエーション分析のシグナル検出の精度は、true risk として、併用リスク比でシグナルが検出された医薬品の組み合わせを用いて、感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、Youden's index、陽性的中度 (positive predictive value)、陰性的中度 (negative predictive value)、ROC curve およびその AUC などを算出して検討した。

また、従来の医薬品相互作用シグナル検出手法である *Additive and multiplicative models* についても感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、Youden's index、陽性的中度 (positive predictive value)、陰性的中度 (negative predictive value)、ROC curve およびその AUC などを算出し、アソシエーション分析のシグナル検出の精度と比較した。

4. 研究成果

①原疾患を考慮したシグナル検出手法の構築とその検証

全症例 184,917 例のうち、腎障害患者：18,252 例 (薬剤-有害事象組み合わせ数：24,463 件)、肝障害患者：23,183 例 (薬剤-有害事象組み合わせ数：23,460 組) であった。その中で、PRR を用いて薬剤性有害事象の検出されたシグナル数は、腎障害患者：2,371 件、肝障害患者：2,303 組であった。

Table 1.に、原疾患ごとのアソシエーション分析のシグナル検出力を示した。腎障害患者では、sensitivity：99.58%、specificity：94.99%、Youden's index：0.9456、positive predictive value：68.08%、negative predictive value：99.95%であった。また、肝障害患者では、sensitivity：99.57%、specificity：94.87%、Youden's index：0.9444、positive predictive value：67.88%、negative predictive value：99.95%であった。

Table 1

原疾患	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden's index	PPV (%)	NPV (%)
腎障害	99.58	94.99	0.946	68.08	99.95
肝障害	99.57	94.87	0.9444	67.88	99.95

Figure 1.に ROC curve を示した。

腎障害患者では AUC：0.97359、肝障害患者では AUC：0.93979 であった。

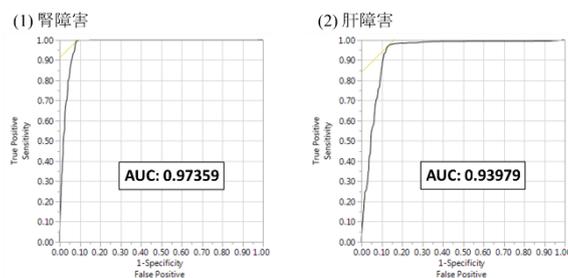


Figure 1.

Figure 2.に lift 値と PRR のシグナルの強さの相関性を示した。腎障害患者では、相関係数 R² = 0.6494、肝障害患者では、R² = 0.7083 であった。

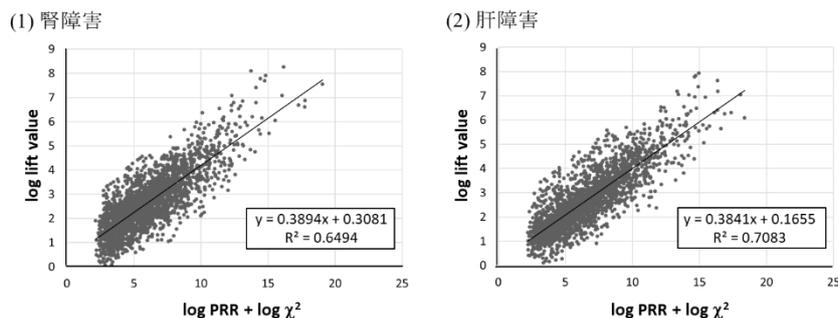


Figure 2.

②医薬品相互作用のシグナル検出手法の構築とその検証

全症例 374,327 例のうち、医薬品 A と医薬品 B-SJS の組み合わせ数：7,848 件であった。その中で、併用リスク比により相互作用リスクが検出された医薬品の組み合わせは、SJS：1,672 件であった。

Table 2. にアソシエーション分析(AR)、Additive model (AI)、Multiplicative model (MI)、それぞれのシグナル検出力を示した。

Table 2.

検出手法	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden's index	PPV (%)	NPV (%)
AR	99.05	92.60	0.917	78.57	99.72
AI	95.62	96.92	0.925	89.47	98.78
MI	65.46	98.78	0.642	93.64	91.26

AR は、sensitivity: 99.05%、specificity: 92.60%、Youden's index: 0.9165、PPV: 78.57%、NPV: 99.72% であった。また、AI は、sensitivity: 95.62%、specificity: 96.92%、Youden's index: 0.9253、PPV: 89.47%、NPV: 98.78% であり、MI は、sensitivity: 65.46%、specificity: 98.78%、Youden's index: 0.6424、PPV: 93.64%、NPV: 91.26% であった。

本研究で提案したアソシエーション分析は、原疾患を考慮した有害事象シグナルや医薬品相互作用のシグナルを従来の検出手法と、同等の検出力を有することが明らかとなった。また、Apriori アルゴリズムを用いることにより、すべての組み合わせパターンのシグナル値を算出せずとも、検出することが可能となったので、従来の検出手法より、短時間でシグナル検出を完了させる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 4 件)

- ① **Noguchi Y**, Ueno A, Otsubo M, Katsuno H, Sugita I, Kanematsu Y, Yoshida A, Esaki H, Tachi T, Teramachi H. A simple method for exploring adverse drug events in patients with different primary diseases using spontaneous reporting system. *BMC bioinformatics* 2018, 19(1): 124 査読あり DOI: 10.1186/s12859-018-2137-y
- ② **Noguchi Y**, Ueno A, Otsubo M, Katsuno H, Sugita I, Kanematsu Y, Yoshida A, Esaki H, Tachi T, Teramachi H. A New Search Method Using Association Rule Mining for Drug-Drug Interaction Based on Spontaneous Report System. *Frontiers in pharmacology* 2018, 9: 197 査読あり DOI: 10.3389/fphar.2018.00197
- ③ **Noguchi Y**, Katsuno H, Ueno A, Otsubo M, Yoshida A, Kanematsu Y, Sugita I, Esaki H, Tachi T, Tsuchiya T, Teramachi H. Signals of gastroesophageal reflux disease caused by incretin-based drugs: a disproportionality analysis using the Japanese adverse drug event report database. *Journal of pharmaceutical health care and sciences* 2018, 4: 15 査読あり DOI: 10.1186/s40780-018-0109-z
- ④ **Noguchi Y**, Ueno A, Katsuno H, Otsubo M, Yoshida A, Kanematsu Y, Sugita I, Tachi T, Tsuchiya T, Teramachi H. Analyses of non-benzodiazepine-induced adverse events and prognosis in elderly patients based on the Japanese adverse drug event report database. *Journal of pharmaceutical health care and sciences* 2018, 4: 10 査読あり DOI: 10.1186/s40780-018-0106-2

〔学会発表〕 (計 8 件)

- ① **野口義紘**, 大坪愛実, 古山愛紗, 上野杏莉, 松山卓矢, 戸田有美, 勝野隼人, 杉岡まゆ子, 村山あずさ, 舘知也, 土屋照雄, 寺町ひとみ. 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬およびベンゾジアゼピン系睡眠薬の有害事象発現傾向の比較, 第 28 回日本医療薬学会年会 (神戸), 2018 年 11 月 23-25 日
- ② 上野杏莉, **野口義紘**, 勝野隼人, 大坪愛実, 舘知也, 寺町ひとみ. 高齢者における非ベンゾジアゼピン系睡眠薬による有害事象の薬剤疫学的検討, 第 64 回日本薬学会東海支部大会 (名古屋), 2018 年 6 月 30 日
- ③ 戸田有美, **野口義紘**, 勝野隼人, 松山卓矢, 大坪愛実, 上野杏莉, 江崎宏樹, 舘知也, 寺町ひとみ. 日本の有害事象報告データベースを用いたインクレチン関連薬による胃食道逆流症に関する解析, 日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018 年 3 月 25-28 日
- ④ **野口義紘**, 上野杏莉, 大坪愛実, 勝野隼人, 杉田郁人, 兼松勇汰, 吉田阿希, 江崎宏樹, 舘知也, 寺町ひとみ. 医薬品相互作用による有害事象の探索を目的とした従来のシグナル検出法とアソシエーション分析の比較, 第 27 回日本医療薬学会年会 (千葉), 2017 年 11 月 3-5 日
- ⑤ **野口義紘**, 兼松勇汰, 吉田阿希, 杉田郁人, 上野杏莉, 大坪愛実, 勝野隼人, 舘知也, 寺町ひとみ. 原疾患を考慮した有害事象シグナルの簡便な検出法の構築とその検証, 第 63 回日本薬学会東海支部大会 (岐阜), 2017 年 7 月 8 日

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

- ⑥勝野隼人, 野口義紘, 上野杏莉, 大坪愛実, 杉田郁人, 林勇汰, 吉田阿希, 江崎宏樹, 齊藤康介, 館知也, 寺町ひとみ, 自発報告データベースを用いたインクレチン関連薬の上部消化管障害の発現時期の解析, 日本薬学会第137年会(仙台), 2017年3月24-27日
- ⑦野口義紘, 上野杏莉, 大坪愛実, 勝野隼人, 杉田郁人, 林勇汰, 吉田阿希, 江崎宏樹, 齊藤康介, 館知也, 寺町ひとみ. アソシエーション分析を用いた医薬品相互作用に起因する有害事象の探索, 第26回日本医療薬学会年会(京都), 2016年9月17-19日
- ⑧野口義紘, 林勇汰, 吉田阿希, 杉田郁人, 江崎宏樹, 齊藤康介, 館知也, 寺町ひとみ. 高齢者の有害事象発現因子探索を目的としたアソシエーション分析の活用, 第19回日本医薬品情報学会総会・学術大会(町田), 2016年6月4-5日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: なし

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: なし

ローマ字氏名:

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。