

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：23701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K20731

研究課題名（和文）計算科学に基づくデータマイニングを活用したエビデンスの高い有害事象シグナルの創出

研究課題名（英文）Creation of high-risk adverse event signals using data mining based on computational science

研究代表者

野口 義紘（Noguchi, Yoshihiro）

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：80724608

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：日本では、JADERとJMDC claims databaseの2種類のデータベースを用いた包括的な解析により、日本で広く使われているDPP-4阻害薬は、欧米で第一選択薬として使われているメトホルミンと比較して、心血管イベントのリスクが非劣性であることを明らかにした。  
自発報告データベースで検出されたシグナルは、臨床仮説の創出である。今回の研究により、シグナルをよりエビデンスに基づいたものにするために、よりエビデンスレベルの高いデータベースを用いて検証を行う環境が整ったと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、臨床的仮説生成である「自発報告データベースにより検出されたシグナル」をよりエビデンスの高いものにするため検証する環境を構築できた。この研究成果により、よりエビデンスの高いシグナル創出が可能となった。

研究成果の概要（英文）：A comprehensive analysis using two different databases in Japan, the JADER and the JMDC Claims Database, showed that DPP-4 inhibitors, which are widely used in Japan, have a non-inferior risk of cardiovascular events compared to metformin, which is used as the first-line drug in the United States and Europe.

The signal detected in the spontaneous reporting database is the creation of a clinical hypothesis. I believe that this study has created an environment for validation using databases with higher levels of evidence in order to make the signals more evidence-based.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：計算科学 データマイニング 有害事象

## 1. 研究開始当初の背景

ファーマコビジランスで用いられる主な手法として、大規模有害事象自発報告データベースから有害事象シグナルを数値化するリスク評価法がある。この有害事象シグナルを、よりエビデンスの高い情報とするためには、因果関係についての臨床疫学的検証や医薬品の化学構造やその作用点の薬理学的検証が重要であるが、いずれも検証結果が得られるまでに多くの時間や多額な費用を要する。

それらの問題点を解消するために、有害事象シグナルについてデータマイニングの手法を活用して、よりエビデンスの高い有害事象シグナルを創出できる環境構築の必要があった。

## 2. 研究の目的

自発報告データベースにより検出されたシグナルは、臨床的仮説生成である。そのため、シグナルをよりエビデンスの高いものにするために、よりエビデンスの高いデータベースを用いて検証する環境を構築する。

## 3. 研究の方法

### Disproportionality Analysis

本研究では、2019年10月に公開された JADER データベースの登録症例 565,454 例を使用しました。被疑薬は、メトホルミンと DPP-4 阻害剤 (アログリブチン、アナグリブチン、リナグリブチン、オマリグリブチン、サキサグリブチン、シタグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、ビルダグリブチン) とした。ただし、配合剤は除外した。有害事象の特定には、MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version) で用いられている優先用語 (PT) を使用し、主要な心血管イベント (心筋梗塞および脳卒中と定義) および心不全に関する PT を本研究に含めることとした。

本研究では、WHO-UMC (World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre) でも使用されている Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) を使用した。シグナル指標は、Information Component (IC) 検出基準は IC の 95% 信頼区間の下限値;  $IC_{025} > 0$  とした。

### Real-World Evidence Study

2017年4月から2017年6月までに DPP-4 阻害薬またはメトホルミンの新規使用者となった 75 歳未満の患者を対象とした。新規使用とは、過去 3 カ月間にどの薬剤も使用していなかった患者が、いずれかの薬剤を使用開始したと定義した。除外基準は、過去 3 カ月以内に主要な心血管イベントがあった患者と、試験開始後 12 カ月以内に規制薬物を服用していた患者とした。

傾向スコア法は、人口統計学的要因、併存疾患、薬物治療など 42 の潜在的交絡因子をコントロールした。傾向スコアは、ロジスティック回帰分析を用いて推定した。その後、最近傍マッチングアルゴリズムを用いて 1:1 の比率でマッチングした。

主要な心血管イベント (心筋梗塞および脳卒中と定義) および心不全を本試験のエンドポイントに設定した。心血管イベントのアウトカムは、JMDC Claims database で把握された、入院時に割り当てられた主診断 (ICD-10 コード) から特定した。

患者は、移住、死亡、75 歳に達した場合を除き、投薬開始からアウトカムイベントまで、あるいは試験終了まで追跡された。主要目的は、各心血管イベントに対する DPP-4 阻害薬の経時的なメトホルミンに対する非劣性を確立することであり、メトホルミンに対する DPP-4 阻害薬のハザード比 (HR) の 95% 信頼区間 (CI) の上限が 1.3 未満であることで定義された。このマージンは、DPP-4 阻害剤対プラセボの先行研究と同じであり、FDA による非劣性評価の文脈において、試験群間の総合心血管リスクの心強い点推定値を示すことができると判断されたものである。治療開始からの Cox 比例ハザード回帰を用い、時間軸を HR の推定に使用した。

## 4. 研究成果

### Disproportionality Analysis

DPP-4 阻害薬では、主要な心血管イベント (IC : 0.22、95% 信頼区間 : 0.03-0.40)、心筋梗塞 (IC : 1.21、95% 信頼区間 : 0.87-1.55)、心不全 (IC : 0.40、95% 信頼区間 : 0.17-0.63) の AE で不釣り合いの報告シグナル (SDR) を検出しました。一方、メトホルミン投与では、心筋梗塞の AE (IC : 0.73、95% 信頼区間 : 0.004-1.46) のみに SDR が検出された (Table)。

Table. Number and signal score of adverse events.

Adverse Event	Drug Class/Drug	N <sub>11</sub>	IC (95% Credible Interval)
Major cardiovascular events	DPP-4 inhibitors	249	0.22 (0.03–0.40)
	Metformin	40	−0.53 (−0.98–−0.07)
Myocardial infarction	DPP-4 inhibitors	162	1.21 (0.87–1.55)
	Metformin	19	0.73 (0.004–1.46)
Heart failure	DPP-4 inhibitors	75	0.40 (0.17–0.63)
	Metformin	15	−0.78 (−1.43–−0.13)
Stroke	DPP-4 inhibitors	174	−0.07 (−0.30–0.15)
	Metformin	25	−0.96 (−1.53–−0.39)

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, IC: information component, N<sub>11</sub>: number of reports.

### Real-World Evidence Study

#### -1. Cohort

研究期間中、新たに 5,531 人の DPP-4 阻害薬使用者と 2,857 人のメトホルミン使用者が確認され、その中から 1:1 の傾向スコアマッチングを用いて 2,474 人の DPP-4 阻害薬使用者と 2,474 人のメトホルミン使用者のコHORTが発見された。このコHORTは、測定されたすべての共変量についてバランスが取れており、平均年齢 52.2±9.74 歳 (平均±標準偏差) 男性 3,499 人 (70.3%) を含んでいた。全体の追跡期間は 33.1±11.3 カ月で、DPP-4 阻害薬群では 32.6±11.7 カ月、メトホルミン群では 33.6±10.9 カ月だった。

#### -2. Outcomes

追跡期間中、DPP-4 阻害薬使用者 239 名 (9.7%) およびメトホルミン使用者 244 名 (9.9%) が主要な心血管イベントを発症した。さらに、DPP-4 阻害薬使用者 288 名 (11.6%)、メトホルミン使用者 270 名 (10.9%) が心不全を発症した。その他、心筋梗塞は DPP-4 阻害薬使用者 99 名 (4.0%)、メトホルミン使用者 114 名 (4.6%) に発症した。さらに、脳卒中は DPP-4 阻害薬使用者 161 名 (6.5%)、メトホルミン使用者 149 名 (6.0%) に発症した。

DPP-4 阻害薬とメトホルミンの HR は、主要な心血管イベントで 1.01 (95% CI: 0.84-1.20)、心筋梗塞で 0.89 (95% CI: 0.68-1.16)、心不全で 1.11 (95% CI: 0.94-1.31)、脳卒中で 1.12 (95% CI: 0.89-1.40)、すべての心血管イベントで 1.06 (95% CI: 0.93-1.21) を示した (Figure)。

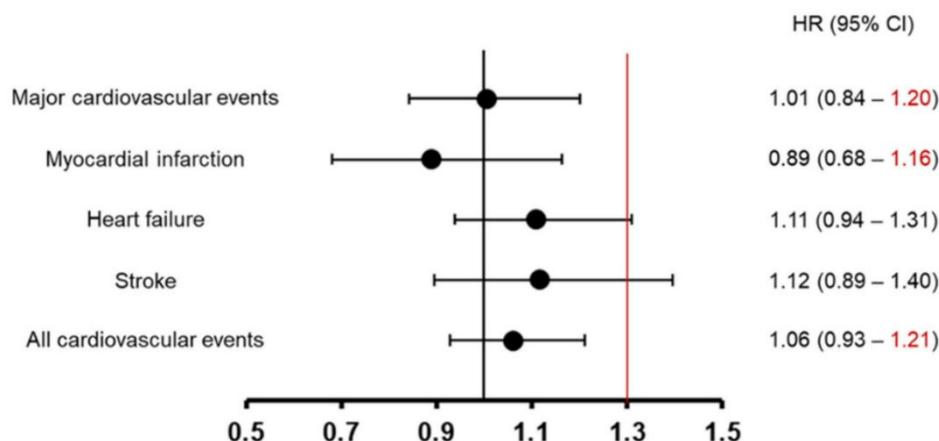


Figure. The hazard ratio of dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitor use vs. metformin use.

日本における 2 つの異なるデータベース、JADER と JMDC Claims database を用いた包括的な解析により、日本で広く使用されている DPP-4 阻害薬は、欧米で第一選択薬として使用されているメトホルミンと比較して、心血管イベントのリスクが非劣性であることが明らかとした。

本解析により、臨床的仮説生成である「自発報告データベースにより検出されたシグナル」をよりエビデンスの高いものにするため検証する環境を構築できたと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Toyoshima Manabu, Noguchi Yoshihiro, Otsubo Manami, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi	4. 巻 18
2. 論文標題 Differences in detected safety signals between benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics: pharmacovigilance study using a spontaneous reporting system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1130 ~ 1136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.51658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Noguchi Yoshihiro, Yoshizawa Shunsuke, Aoyama Keisuke, Kubo Satoaki, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi	4. 巻 13
2. 論文標題 Verification of the "Upward Variation in the Reporting Odds Ratio Scores" to Detect the Signals of Drug?Drug Interactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1531 ~ 1531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13101531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Noguchi Yoshihiro, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi	4. 巻 22
2. 論文標題 Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Briefings in Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 bbab347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bib/bbab347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Noguchi Yoshihiro, Murayama Azusa, Esaki Hiroki, Sugioka Mayuko, Koyama Aisa, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi	4. 巻 10
2. 論文標題 Angioedema Caused by Drugs That Prevent the Degradation of Vasoactive Peptides: A Pharmacovigilance Database Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 5507 ~ 5507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10235507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 林剛、館知也、野口義紘、杉岡まゆ子、青山智、田中和秀、安田昌宏、後藤千寿、山田浩司、水井貴詞、寺町ひとみ	4. 巻 47
2. 論文標題 ナトリウム・グルコース共輸送体-2 (SGLT2) 阻害薬に関するリスク管理計画におけるリスク最小化活動の評価 - 国内自発報告データベースおよび実臨床データを用いた解析 -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 464-476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Yoshihiro, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi	4. 巻 37
2. 論文標題 Comparison of Signal Detection Algorithms Based on Frequency Statistical Model for Drug-Drug Interaction Using Spontaneous Reporting Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 86 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-020-02801-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Yoshihiro, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi	4. 巻 12
2. 論文標題 Subset Analysis for Screening Drug-Drug Interaction Signal Using Pharmacovigilance Database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 762 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12080762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Yoshihiro, Takaoka Mirai, Hayashi Tsuyoshi, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi	4. 巻 61
2. 論文標題 Antiepileptic combination therapy with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Analysis of a Japanese pharmacovigilance database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsia	6. 最初と最後の頁 1979 ~ 1989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/epi.16626	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Yoshihiro, Aoyama Keisuke, Kubo Satoaki, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi	4. 巻 14
2. 論文標題 Improved Detection Criteria for Detecting Drug-Drug Interaction Signals Using the Proportional Reporting Ratio	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 4~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14010004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Y, Toda Y, Esaki H, Matsuyama T, Tachi T, Tsuchiya T, Teramachi H.	4. 巻 74
2. 論文標題 Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and autoimmune disorders: Data mining of the spontaneous reporting system in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 305-309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1691/ph.2019.8972	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Y, Nagasawa H, Tachi T, Tsuchiya T, Teramachi H.	4. 巻 74
2. 論文標題 Signal detection of oral drug-induced dementia in chronic kidney disease patients using association rule mining and Bayesian confidence propagation neural network.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 570-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1691/ph.2019.9426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Review of Statistical Methodologies for Detecting Drug-Drug Interactions Using Spontaneous Reporting Systems.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 1319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.01319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Y, Esaki H, Murayama A, Sugioka M, Koyama A, Tachi T, Teramachi H.	4. 巻 76
2. 論文標題 Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and aspiration pneumonia: disproportionality analysis using the spontaneous reporting system in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Clin Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 299-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-019-02794-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Noguchi Yoshihiro, Murayama Azusa, Esaki Hiroki, Sugioka Mayuko, Koyama Aisa, Tachi Tomoya, Teramachi Hitomi
2. 発表標題 Safety Signal of Angioedema Caused by Drugs that Prevent the Degradation of Vasoactive Peptides; Substance P and Bradykinin.
3. 学会等名 The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高岡みらい, 野口義紘, 林剛, 館知也, 寺町ひとみ
2. 発表標題 抗てんかん薬の単剤および併用療法における重篤な皮膚障害のシグナル探索
3. 学会等名 第23回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林剛, 館知也, 野口義紘, 杉岡まゆ子, 青山智, 田中和秀, 安田昌宏, 山田浩司, 水井貴詞, 寺町ひとみ
2. 発表標題 ナトリウム・グルコース共輸送体-2阻害薬に関するリスク最小化活動の評価
3. 学会等名 日本医療薬学会 第4回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口義紘, 林剛, 高岡みらい, 舘知也, 寺町ひとみ
2. 発表標題 医薬品相互作用のシグナル検出のためのサブセット解析の問題点の改善とその検証
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林剛, 野口義紘, 高岡みらい, 舘知也, 寺町ひとみ
2. 発表標題 医薬品相互作用に関する シグナル検出アルゴリズムとそのシグナル検出傾向についての調査
3. 学会等名 数理システムアカデミックカンファレンス FY 2020
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口義紘, 青山京介, 久保賢晃, 舘知也, 寺町ひとみ
2. 発表標題 Proportional Reporting Ratioを用いた医薬品相互作用シグナルの検出基準の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口義紘, 戸田有美, 松山卓矢, 舘知也, 寺町ひとみ
2. 発表標題 医療ビッグデータを用いた生体リズムと薬剤性有害事象との関連性についての研究
3. 学会等名 第22回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口義紘, 林剛, 高岡みらい, 館知也, 寺町ひとみ
2. 発表標題 医薬品相互作用に関するシグナル検出アルゴリズムとそのシグナル検出傾向
3. 学会等名 第5回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口義紘, 館知也, 寺町ひとみ
2. 発表標題 医薬品相互作用のシグナル検出アルゴリズムの検出傾向の比較
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長澤宏之, 野口義紘, 館知也, 寺町ひとみ
2. 発表標題 アソシエーション分析を活用した慢性腎臓病患者において認知機能に影響を与える薬剤のシグナルの検索
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------