

第 389 回 CBI 学会講演会

医薬品副作用データベース JADERを用いた副作用・薬物 相互作用リスクシグナルの探 索

第2期医薬安全性研究会

薬剤疫学グループ

大鵬薬品工業(株) 澤田 克彦

自己紹介

- 岡山大学大学院薬学研究課程修了

大鵬薬品工業(株)研究所にて免疫・アレルギー薬
の創薬研究に10年従事後、臨床試験のデータマ
ネジメント・統計解析に15年従事

2014年より同社データサイエンス部長

第2期医薬安全性研究会に薬剤疫学グループメン
バーとして2008年より参加→**副作用データベ
ース活用の研究**



免責事項

- 本日の発表は、大鵬薬品工業(株)の見解を示すものではありません



本日の内容

- 副作用データベースと薬物副作用シグナル
報告不均衡シグナル指標の解説と計算例
- 副作用データベースでの薬物相互作用シグナル探索
 - 報告不均衡シグナル指標に着目した、クロス集計による評価
 - 一般化線形モデルによる評価
 - アソシエーション分析のスコアによる評価
- 考察



副作用データベースと 薬物副作用シグナル探索

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

5



副作用データベース(主なもの)

■ 米国

FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

■ 欧州

EudraVigilance

<http://www.adrreports.eu/en/index.html>

■ WHO

VigiBase

<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

■ 日本

JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database)

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

6

JADER

- PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 医薬品医療機器総合機構)が管理
 - 基本的に重篤な副作用情報
 - 含むもの
 - 製造販売業者から報告された国内の副作用報告
 - 医療機関等から厚生労働省及びPMDAへ報告された国内の副作用又は副反応症例のうち、PMDAが調査を実施した報告
 - 含まないもの
 - 副作用救済給付又は感染救済給付の請求症例
 - 情報量・更新時期
 - 平成16年4月からの副作用報告
47万8千508症例、75万7千109件(2017年11月時点)
毎月更新

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

7

JADER

- ダウンロード可能なデータセット(2012年4月より公開)

症例一覧テーブル demoCCYYMM-01.csv	医薬品情報テーブル drugCCYYMM-01.csv	副作用テーブル readCCYYMM-01.csv	原疾患テーブル histCCYYMM-01.csv
識別番号 報告回数 性別 年齢 体重 身長 報告年度・四半期 状況 報告の種類	識別番号 報告回数 医薬品連番 医薬品の関与 医薬品(一般名) 医薬品(販売名) 経路 投与開始日 投与終了日 投与量 投与単位 分割投与回数 使用理由 医薬品の処置 再投与による再発の有無	識別番号 報告回数 有害事象連番 有害事象 転帰 有害事象の発現日	識別番号 報告回数 原疾患等連番 原疾患等

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

8

副作用データベースからのシグナル検出

- シグナル＝それまで知られてなかったもしくは不完全にしか立証されていなかった有害事象と医薬品との因果関係の可能性に関する情報(WHO)
- シグナル検出＝さらに詳細な調査を必要とする自発報告の発見及びその優先順位付けを行うこと

副作用データベースからのシグナル検出

- シグナル検出の元となる($m \times p$)の分割表

	有害事象 1	有害事象 2	...	有害事象 p	合計
薬剤 1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1p}	n_{1+}
薬剤 2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2+}	n_{2+}
: i	:	:	...	:	:
薬剤 m	n_{m1}	n_{m2}	...	n_{mp}	n_{m+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	...	n_{+p}	n_{++}

- 特定の薬剤と特定の有害事象に関する 2×2 分割表

	特定の有害事象	その他の有害事象	合計
特定の薬剤	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
その他の薬剤	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

副作用データベースからのシグナル検出 (報告不均衡シグナル)

- Reporting Odds Ratio(ROR)法
PMDAで採用 特定事象の報告のオッズ比
- Proportional Reporting Ratios(PRR)法
英国MHRAで採用 特定事象の報告割合の比＝相対リスク
- Chi Square with Yates' Correction(c2)統計量
2×2分割表における独立性の検定統計量

その他、BCPNN(WHO)、GPS(FDA)など

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

11

副作用データベースからのシグナル検出

- PMDAの先行研究

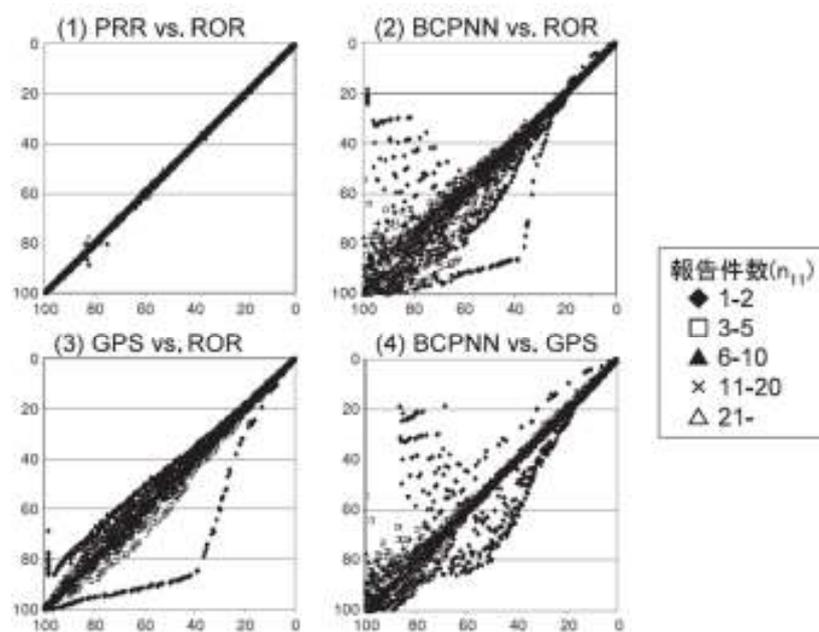


図2 シグナル指標値間の相関 (縦軸 vs. 横軸)

石黒 智恵子, 中村 悟, 松井 和浩. 医薬品医療機器総合機構におけるデータマイニング手法導入後の市販後安全対策業務. 薬剤疫学. 2010; 15(1): 23-30.

ROR法

$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

	特定事象	その他	計
特定薬剤	a	b	f
その他	c	d	g

$$95\% \text{信頼区間 (CI)} = \exp \left\{ \log(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right\}$$

シグナル検出判定基準

$$95\% \text{CIの下限値} \geq 1$$

PRR法

$$PRR = \frac{a/f}{c/g}$$

	特定事象	その他	計
特定薬剤	a	b	f
その他	c	d	g

シグナル検出判定基準

$$PRR \geq 2$$

$$a \geq 3$$

カイ2乗統計量 (Yatesの連続修正)

	特定事象	その他	計
特定薬剤	a	b	f
その他	c	d	g

$$\chi^2 = \frac{(f+g) \times (|a \times d - b \times c| - (f+g)/2)^2}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)}$$

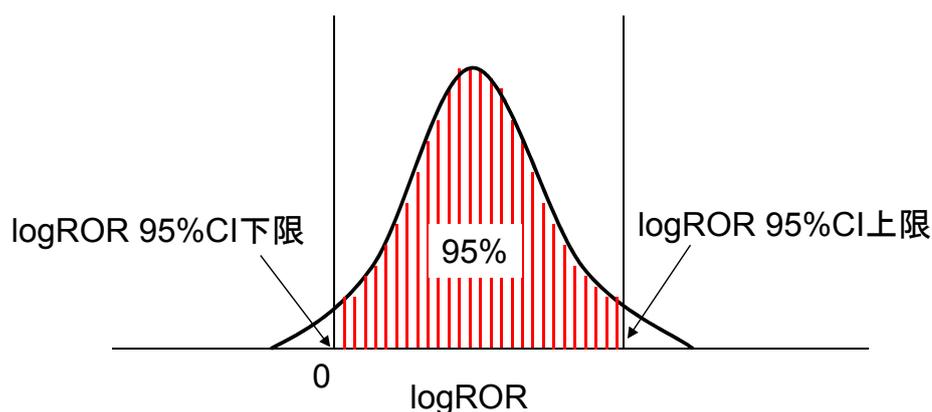
シグナル検出判定基準

$$\chi^2 > 3.84$$

RORの95%CI下限値1以上の意味

$$95\% \text{信頼区間 (CI)} = \exp \left[\log(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]$$

ROR 95%CI = 1 は logROR 95%CI = 0 に相当



PRR ≥ 2 の意味

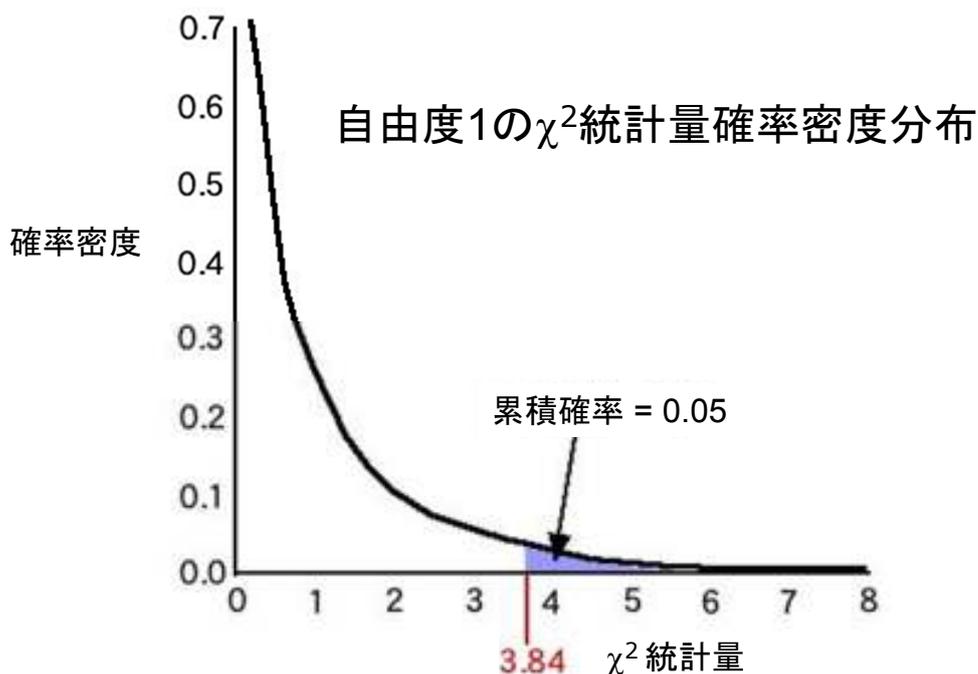
$$\text{PRR} = \frac{a/f}{c/g}$$

	特定事象	その他	計
特定薬剤	a	b	f
その他	c	d	g

$\frac{\text{観察値}}{\text{期待値}}$ にほぼ近似

自発報告事象に占める特定事象の割合がデータベース全体から予測される割合の2倍以上

カイ2乗統計量 ≥ 3.84 の意味



報告不均衡シグナル算出例

行: 報告頻度の高い薬剤3種+その他薬剤,

列: 報告頻度の高い有害事象3種+その他有害事象

医薬品(一般名)	間質性肺疾患	肝機能異常	血小板数減少	その他 5,967	合計
メトレキサート	1,065	121	161	8,658	10,005
ゲフィチニブ	1,004	172	17	1,209	2,402
ゲムシタビン塩酸塩	672	26	215	2,840	3,753
その他 2,851	16,291	16,027	12,370	547,063	591,751
合計	19,032	16,346	12,763	559,770	607,911

注) 数値は2013年11月集計時

報告不均衡シグナル算出例

医薬品(一般名)	間質性肺疾患	肝機能異常	血小板数減少	その他 5,967	合計
メトレキサート	1,065	121	161	8,658	10,005
ゲフィチニブ	1,004	172	17	1,209	2,402
ゲムシタビン塩酸塩	672	26	215	2,840	3,753
その他 2,851	16,291	16,027	12,370	547,063	591,751
合計	19,032	16,346	12,763	559,770	607,911

着目する薬剤、有害事象で2×2の分割表にまとめると、シグナル指標が計算出来る

医薬品(一般名)	間質性肺疾患	その他 5,969	合計
メトレキサート	1,065	8,940	10,005
その他 2,853	17,967	579,939	597,906
合計	19,032	588,879	607,911

報告不均衡シグナル算出例

医薬品(一般名)	間質性肺疾患	その他 5,969	合計
メトレキサート	1,065	8,940	10,005
その他 2,853	17,967	579,939	597,906
合計	19,032	588,879	607,911

$$PRR = \frac{1,065/10,005}{17,967/597,906} = 3.54$$

$$ROR = \frac{1,065/8,940}{17,967/579,939} = 3.85$$

$$\chi^2 = 1891.27$$

PRRが2以上であるので「シグナル」とみなし、例数が多いので χ^2 では統計学的に有意な差となる

2017/12/20

第2期医薬安全性研

報告不均衡シグナル算出結果

間質性肺疾患 ROR 95%CI下限値上位10薬剤

医薬品(一般名)	行数	N(その他)	N(間質性肺疾患)	T間-N薬i	T他-N薬i	T	N>=3	ROR	ROR 95%LCL	PRR	ChiSq	ChiSq P
バンデタニブ	10	2	8	19024	588877	607911	1	123.82	26.29	25.56	170.32	<.0001
ゲフィチニブ	2402	1398	1004	18028	587481	607911	1	23.40	21.55	14.04	11876.61	<.0001
ZD6474	8	2	6	19026	588877	607911	1	92.85	18.74	23.96	113.59	<.0001
潤腸湯	21	9	12	19020	588870	607911	1	41.28	17.39	18.26	184.60	<.0001
小柴胡湯	89	51	38	18994	588828	607911	1	23.10	15.17	13.66	446.52	<.0001
乙字湯	77	44	33	18999	588835	607911	1	23.24	14.80	13.71	387.76	<.0001
テムシロリムス	410	275	135	18897	588604	607911	1	15.29	12.44	10.59	1191.25	<.0001
ラタモキセフナトリウム	8	3	5	19027	588876	607911	1	51.58	12.33	19.97	74.43	<.0001
清心蓮子飲	40	23	17	19015	588856	607911	1	22.89	12.23	13.59	191.67	<.0001
アミオダロン塩酸塩	1316	921	395	18637	587958	607911	1	13.53	12.01	9.77	3134.31	<.0001

「抗腫瘍薬」と「漢方製剤」の薬剤が多い傾向



薬物相互作用シグナルの探索

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

23



薬物相互作用シグナルの探索

- ①報告不均衡シグナル指標に着目した、クロス集計による評価
- ②一般化線形モデルによる評価
- ③アソシエーション分析のスコアによる評価

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

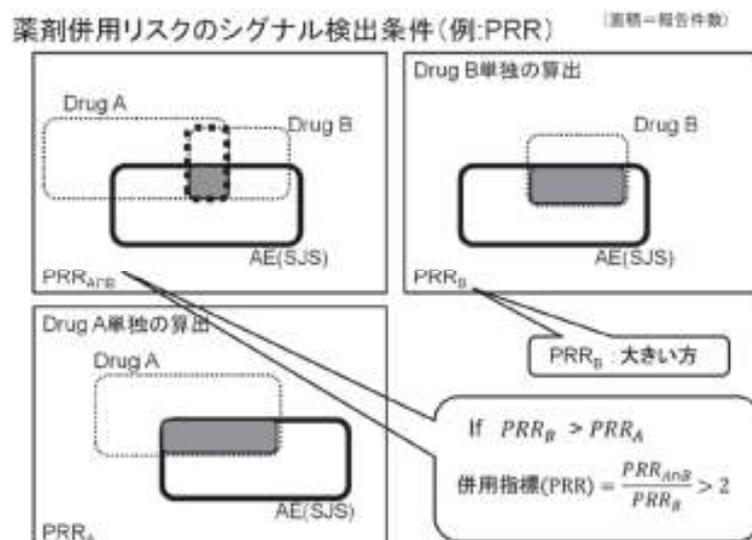
24

①報告不均衡シグナル指標

■ 薬剤疫学グループ提案法

薬剤毎のシグナル指標(PRR または ROR) を求め、2薬剤併用時のシグナル指標が単剤の高い値の2倍以上の値となった時「相互作用あり」と考える

須々田 寛, 高橋行雄. 重篤な薬疹を引き起こす薬剤相互作用の探索. 薬剤疫学. 2014 ; 19 (1) : 39-49



2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

25

①報告不均衡シグナル指標

■ 薬剤疫学グループ提案法

薬剤毎のシグナル指標(PRR または ROR) を求め、2薬剤併用時のシグナル指標が単剤の高い値の2倍以上の値となった時「相互作用あり」と考える

須々田 寛, 高橋行雄. 重篤な薬疹を引き起こす薬剤相互作用の探索. 薬剤疫学. 2014 ; 19 (1) : 39-49

表 4 SJS に対する併用リスクの被疑薬の組合せ

SJS 報告の被疑薬の組合せ drugA ∩ drugB	同時報告件数		PRR			ROR			
	AE	計	A	B	A∩B	A	B	A∩B	L95%
● ロキソプロフェンナトリウム水和物 ∩ クラリスロマイシン	30	183	5.1	5.8	15.0	5.3	6.1	17.8	12.0
● ロキソプロフェンナトリウム水和物 ∩ 総合感冒剤 (一般薬)	26	60	5.1	13.5	39.7	5.3	15.6	69.4	41.6
カルボシステイン ∩ セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	20	63	10.0	7.4	29.1	11.0	7.9	42.2	24.8
アロプリノール ∩ ジクロフェナクナトリウム	19	42	7.4	2.3	41.4	7.9	2.3	74.9	40.8

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

26

②一般化線形モデル

■ BT.Thakrar ら (RocheのDrug Safetyグループ)

British Journal of Clinical Pharmacology 64, 489-495 (2007)

‘Detecting signals of drug–drug interactions in a spontaneous reports database’

Model

We applied both a multiplicative and an additive model to generate signals of DDI. The multiplicative model assumed the risk associated with a drug multiplies with the background risk, whilst the additive model assumed the risk associated with a drug adds to the background risk. To our knowledge, such a comparison of both the models, has not been studied before in the context of signal generation of DDIs.

多くの論文でadditive interaction とmultiplicative interaction の記載あり

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

27

因子 Y

		因子 Y	
		Y = 0 (無)	Y = 1 (有)
因子 X	X = 0 (無)	p_{00}	p_{01}
	X = 1 (有)	p_{10}	p_{11}

p_{xy} : X, Yの条件下で
あるイベントの起きる確率

$$\begin{aligned} \text{Additive Interaction} &= RD_{11} - (RD_{10} + RD_{01}) && \text{RD: リスク差} \\ &= (p_{11} - p_{00}) - \{(p_{10} - p_{00}) + (p_{01} - p_{00})\} \\ &= p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Multiplicative Interaction} &= \frac{RR_{11}}{RR_{10} \times RR_{01}} && \text{RR: リスク比} \\ &= \frac{\frac{p_{11}}{p_{00}}}{\frac{p_{10}}{p_{00}} \times \frac{p_{01}}{p_{00}}} = \frac{p_{11} \times p_{00}}{p_{10} \times p_{01}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{あるいは} & \frac{OR_{11}}{OR_{10} \times OR_{01}} && \text{OR: オッズ比} \\ &= \frac{\frac{p_{11}/(1-p_{11})}{p_{00}/(1-p_{00})}}{\frac{p_{10}/(1-p_{10})}{p_{00}/(1-p_{00})} \times \frac{p_{01}/(1-p_{01})}{p_{00}/(1-p_{00})}} = \frac{p_{11}/(1-p_{11}) \times p_{00}/(1-p_{00})}{p_{10}/(1-p_{10}) \times p_{01}/(1-p_{01})} \end{aligned}$$

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

28

疫学研究におけるAdditive Interaction と Multiplicative Interaction

		因子 Y		
		Y = 0 (無)	Y = 1 (有)	
因子 X	X = 0 (無)	p_{00}	p_{01}	p_{xy} : あるイベントの起きる確率
	X = 1 (有)	p_{10}	p_{11}	

Additive Interaction = $RD_{11} - (RD_{10} + RD_{01})$ リスク差
 > 0 正の相互作用
 < 0 負の相互作用

Multiplicative Interaction = $\frac{RR_{11}}{RR_{10} \times RR_{01}}$ リスク比
 あるいは $\frac{OR_{11}}{OR_{10} \times OR_{01}}$ オッズ比
 > 1 正の相互作用
 < 1 負の相互作用

計算例(喫煙、アスベスト暴露と肺がん発症率)

		因子 Y	
		アスベスト (無)	アスベスト (有)
因子 X	喫煙 (無)	0.0011	0.0067
	喫煙 (有)	0.0095	0.0450

Additive Interaction = $RD_{11} - (RD_{10} + RD_{01})$ リスク差
 = $0.0299 > 0$
 正の相互作用

Multiplicative Interaction = $\frac{RR_{11}}{RR_{10} \times RR_{01}}$ リスク比
 = $0.78 < 1$
 負の相互作用 ?

一般化線形モデルの交互作用項として統一的に取り扱う事が出来る

Additive Interaction

二項分布線形回帰(発現確率を直接線形モデル化)

$$P(\text{Event} = 1|X = x, Y = y) = \alpha_0 + \alpha_1x + \alpha_2y + \alpha_3xy + \varepsilon$$

$$\alpha_3 = p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00}$$

Multiplicative Interaction

対数線形回帰(発現確率をリスク比でモデル化)

$$\log\{P(\text{Event} = 1|X = x, Y = y)\} = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2y + \beta_3xy + \varepsilon$$

$$e^{\beta_3} = \frac{RR_{11}}{RR_{10} \times RR_{01}}$$

ロジスティック回帰(発現確率をオッズ比でモデル化)

$$\text{logit}\{P(\text{Event} = 1|X = x, Y = y)\} = \gamma_0 + \gamma_1x + \gamma_2y + \gamma_3xy + \varepsilon$$

$$e^{\gamma_3} = \frac{OR_{11}}{OR_{10} \times OR_{01}}$$

(海外での報告)

BT.Thakrar ら(RocheのDrug Safetyグループ)

British Journal of Clinical Pharmacology 64, 489-495 (2007)

'Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports database'

既知の薬物相互作用	副作用	Multiplicative Model		Additive Model	
		計算値 (リスク比)	対数線形回帰 交互作用項 p値	計算値 (リスク差)	線形回帰 交互作用項 p値
シンバスタチン - シクロスポリン	ミオパチー	1.48	0.089	0.014	0.0002
メトトレキセート - ジクロフェナック	骨髄抑制	1.79	0.015	0.009	0.001
ケトコナゾール - ターフェナジン	心室頻拍	1.71	0.27	0.011	0.038
シサプリド - エリスロマイシン	心室頻拍	0.32	0.0001	0.013	0.014

(再度) 医薬安全研疫学グループの提案

薬剤毎のシグナル指標(PRR または ROR) を求め、2薬剤併用時のシグナル指標が単剤の高い値の2倍以上の値となった時「相互作用あり」と考える

↓
リスク指標はMultiplicative Model に利用されるリスク比／オッズ比だが相互作用の考え方は Additive Model に近い

$$PRR_{11} - \{sup(PRR_{10}, PRR_{01}) + sup(PRR_{10}, PRR_{01})\} \geq 0$$

または

$$ROR_{11} - \{sup(ROR_{10}, ROR_{01}) + sup(ROR_{10}, ROR_{01})\} \geq 0$$

検討 1

BT.Thakrar らが論文で検討した既知の薬物相互作用例をJADERで確認し、
一般化線形回帰による相互作用解析と提案していた報告不均衡シグナルを指標にした相互作用の解析結果を比較考察する

BT.Thakrar らが検討した既知薬物相互作用

■ JADER 2013年8月公開データ利用

(報告された識別番号数 269,291)

(重複を除いた副作用と医薬品の組み合わせ報告数 695,682)

既知の薬物相互作用	副作用	JADERでの報告
シンバスタチン – シクロスポリン	ミオパチー	有り
メトトレキセート – ジクロフェナック	骨髄抑制	有り
ケトコナゾール – ターフェナジン	心室頻拍	ターフェナジン販売中止
シサプリド – エリスロマイシン	心室頻拍	シサプリド販売中止

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

35

JADER ミオパチー、骨髄抑制 内訳

■ JADER 2013年8月公開データ

(重複除いた副作用報告数 417,992)

ミオパチー 内訳		骨髄抑制 内訳	
MedDRA PT	N	MedDRA PT	N
うっ血性心筋症	66	好中球減少症	7,951
ストレス心筋症	259	好中球数減少	12,024
ニューロミオパチー	10	白血球減少症	5,065
ミオパチー	251	白血球数減少	13,155
ミトコンドリアミオパチー	1	発熱性好中球減少症	4,324
ミトコンドリア脳筋症	2	骨髄機能不全	3,217
虚血性心筋症	3	骨髄障害	32
周産期心筋症	16	骨髄毒性	10
心筋症	245	無顆粒球症	4,267
代謝性ミオパチー	1	顆粒球減少症	1,185
肥大型心筋症	21	顆粒球数減少	703
計	875		51,933

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

36

結果 一般化線形回帰

医薬品	副作用	Multiplicative		Additive		
		ロジスティック回帰		線形回帰		
		相互作用 オッズ比	p	相互作用 リスク差	p	
メトトレキセート	ジクロフェナック	骨髄抑制	2.45	0.0299	0.03	0.2433
シンバスタチン	シクロスポリン	ミオパチー	e^{-16}	0.999	0.987	0.9824

Multiplicative Model のロジスティック回帰で骨髄抑制の交互作用が有意となった

結果 報告不均衡シグナル指標に基づく提案法

医薬品	ROR		PRR	
	計算値	相互作用	計算値	相互作用
メトトレキセート	1.17		1.15	
ジクロフェナック	0.3		0.31	
メトトレキセート+ジクロフェナック	0.78 < 2.34 : なし		0.8 < 2.30 : なし	

併用時の計算値が単剤の高い値の2倍以上の値より小さく、相互作用なしと判断
(ジクロフェナック単剤の値よりは2倍以上高い)

比較の結果、一見ロジスティック回帰による判断が良さそうであったが...

骨髄抑制 報告数	ジクロフェナック (無)	ジクロフェナック (有)
	メトトレキセート (無)	22,500
メトトレキセート (有)	822	7

副作用報告数	ジクロフェナック (無)	ジクロフェナック (有)
	メトトレキセート (無)	258,483
メトトレキセート (有)	8,110	101

骨髄抑制の比率	ジクロフェナック (無)	ジクロフェナック (有)
	メトトレキセート (無)	0.0870
メトトレキセート (有)	0.1014	0.0693

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

39

検討1 まとめ

- 疫学グループ提案の方法は相互作用判断の考え方としてはAdditive Model と言える
- Multiplicative Model であるロジスティック回帰の適用で骨髄抑制の相互作用が統計学的に有意となったが、必ずしも頻度集計に基づく直感的な解釈とはつながらない
- かなりの報告数が蓄積されないと統計学的な相互作用の検出は困難と考えられる
- 疫学グループ提案の方法の判断基準は更に検討を要する

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

40

検討 2

TS-1の既知薬物相互作用(ワルファリン併用時の出血増加)のJADERでの比較検討

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

41

回帰係数一覧(リンク:左:logit,右:identity)

薬剤	特定事象	ロジスティック回帰		線形回帰	
		係数(δ)	P値	係数(δ)	P値
TS+GEM	間質性肺疾患	-0.5911	<.0001	-0.0437	0.0442
TS+GEM	骨髄抑制	-0.9169	<.0001	-0.1458	<.0001
TS+CDDP	腎障害	0.5581	0.0004	0.0140	0.0792
TS+CDDP	骨髄抑制	-1.1601	<.0001	-0.2013	<.0001
TS+CBDCA	血小板減少	1.0520	<.0001	0.2486	<.0001
TS+CPT-11	下痢	-1.2043	<.0001	0.0317	0.0587
TS+CPT-11	骨髄抑制	-1.2414	<.0001	-0.2201	<.0001
TS+CPT-11	腸管穿孔	-1.1561	<.0001	-0.0260	0.0014
TS+PTX	間質性肺疾患	0.2498	0.1224	0.0881	0.0028
TS+PTX	末梢神経障害	-0.9886	0.1788	-0.0239	0.0004
TS+PTX+ABI	間質性肺疾患	0.2654	0.0970	0.0879	0.0021
TS+PTX+ABI	末梢神経障害	-0.7999	0.1903	-0.0278	0.0003
TS+WF	出血	0.8000	<.0001	0.2007	<.0001
TS+WF	凝固能異常	1.3447	0.0727	0.1291	<.0001

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

42

報告不均衡シグナル指標に基づく提案法
 (医薬品カテゴリ:被疑薬・相互作用のみ)
 オブザベーション数:812,045

薬剤	副作用	PRR		ROR	
		推定値	95%CI	推定値	95%CI
TS-1	出血	0.93	(0.84, 1.03)	0.93	(0.84, 1.03)
ワルファリン	出血	12.04	(11.68, 12.41)	24.43	(23.0, 26.0)
TS-1+ワルファリン	出血	8.84	(7.77, 10.05)	14.26	(11.46, 17.73)

出血はMedDRA SMQ に基づきカテゴリ化した

JADER 報告医薬品データの留意事項

JADER drug201409 の内訳

医薬品の分類	N
併用薬	1,323,220
被疑薬	807,748
相互作用	5,646

報告不均衡シグナル指標に基づく提案法

(医薬品カテゴリ:被疑薬・相互作用に加え、併用薬も含む)

オブザベーション数: 2,690,135

薬剤	副作用	PRR		ROR	
		推定値	95%CI	推定値	95%CI
TS-1	出血	0.89	(0.81, 0.97)	0.88	(0.8, 0.97)
ワルファリン	出血	3.95	(3.83, 4.09)	4.64	(4.46, 4.83)
TS-1+ワルファリン	出血	4.09	(3.75, 4.45)	4.85	(4.36, 5.39)

出血はMedDRA SMQ に基づきカテゴリ化した

検討2 まとめ

- 報告不均衡シグナル指標に着目した疫学グループ提案の方法で出血を相互作用シグナルと捉える事は困難であった。
- 医薬品を“被疑薬・相互作用”に絞った従来のデータ成形では副作用発現の相互作用を検出するには不十分である可能性が考えられる
- “併用薬”を含めたデータ解析を実施するためにはPC環境やデータ解析に用いるツールを吟味する必要が生じる(JMPやExcel機能の限界)

③アソシエーション分析のスコアによる評価

■ アソシエーション分析

□ パターン発見を行うデータマイニング手法

マーケットでの応用例:

- ・スーパーの紙おむつと缶ビール
- ・Web購入サイト「あなたにおすすめの商品があります」

$$X \Rightarrow Y$$

Xが観察された場合に、Yも観察されやすい

③アソシエーション分析のスコアによる評価

■ 関連ルールの指標スコア

- Support
- Confidence
- Lift
- Conviction
- その他色々

□ 第2期医薬安全性研究会17回定例会資料

■ 塩野義製薬 藤原さん

・データ

ID	副作用
1	幻覚, 不安
2	転倒, 発熱, 悪寒
3	横紋筋融解症, 発熱
4	倦怠感, 悪寒, 発熱
5	白血球数減少, 悪寒

		X:発熱		
		有	無	合計
Y: 悪寒	有	2	1	3
	無	1	1	2
合計		3	2	5

$$\text{Support}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{(X} \Rightarrow \text{Yの例数)}}{\text{(全例数)}} = \frac{2}{5}$$

Support (支持度)
・全体に対する関連ルールの発現割合

$$\text{Confidence}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{(X} \Rightarrow \text{Yの例数)}}{\text{(X有の例数)}} = \frac{2}{3}$$

Confidence (確信度)
・副作用Xが起きた場合における関連ルール X⇒Y の発現割合

□ 第2期医薬安全性研究会17回定例会資料

■ 塩野義製薬 藤原さん

・データ

ID	副作用
1	幻覚, 不安
2	転倒, 発熱, 悪寒
3	横紋筋融解症, 発熱
4	倦怠感, 悪寒, 発熱
5	白血球数減少, 悪寒

		X:発熱		
		有	無	合計
Y: 悪寒	有	2	1	3
	無	1	1	2
合計		3	2	5

$$\text{Lift}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{X} \Rightarrow \text{Yの確信度}}{\text{(Y有の例数)} / \text{(全例数)}} = \frac{(2/3)}{(3/5)}$$

Lift
・副作用Xの発現によって、副作用Yの発現がどの程度増加したかを示す指標

$$\text{Conviction}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{(Y無の例数)} / \text{(全例数)}}{\text{X} \Rightarrow \text{Y無の確信度}} = \frac{(2/5)}{(1/3)}$$

Conviction
・副作用Xの発現によって、副作用Yの発現しない割合が、どの程度減ったかを表す指標

□ 第2期医薬安全性研究会17回定例会資料

■ 塩野義製薬 藤原さん

・データ

ID	副作用
1	幻覚, 不安
2	転倒, 発熱, 悪寒
3	横紋筋融解症, 発熱
4	倦怠感, 悪寒, 発熱
5	白血球数減少, 悪寒

		X:発熱		
		有	無	合計
Y: 悪寒	有	2	1	3
	無	1	1	2
合計		3	2	5

$$\text{Lift}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{X} \Rightarrow \text{Yの確信度}}{\text{(Y有の例数) / (全例数)}} = \frac{(2/3)}{(3/5)}$$

Lift

・副作用Xの発現によって、副作用Yの発現がどの程度増加したかを示す指標

$$\text{Conviction}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{(Y無の例数) / (全例数)}}{\text{X} \Rightarrow \text{Y無の確信度}} = \frac{(2/5)}{(1/3)}$$

Conviction

・副作用Xの発現によって、副作用Yの発現しない割合が、どの程度減ったかを表す指標

2つの既知相互作用に応用

■ メトレキサート + ジクロフェナック と 骨髄抑制

■ TS-1 + ワルファリン と 出血

メトレキサート + ジクロフェナック と 骨髄抑制

骨髄抑制報告例

X: ジクロフェナック

有 無

Y:
メトレキサート

有	7	822	829
無	65	22,500	22565

72 23322 23394

Support 0.0003

Confidence (X⇒Y) 0.0972

Confidence (Y⇒X) 0.0084

Lift 2.7436

Conviction (X⇒Y) 1.0684

Conviction (Y⇒X) 1.0054

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

53

骨髄抑制報告例

ジクロフェナックと全薬剤とのアソシエーション分析

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

54

2 X 2 分割表各セル値算出

骨髓抑制報告例

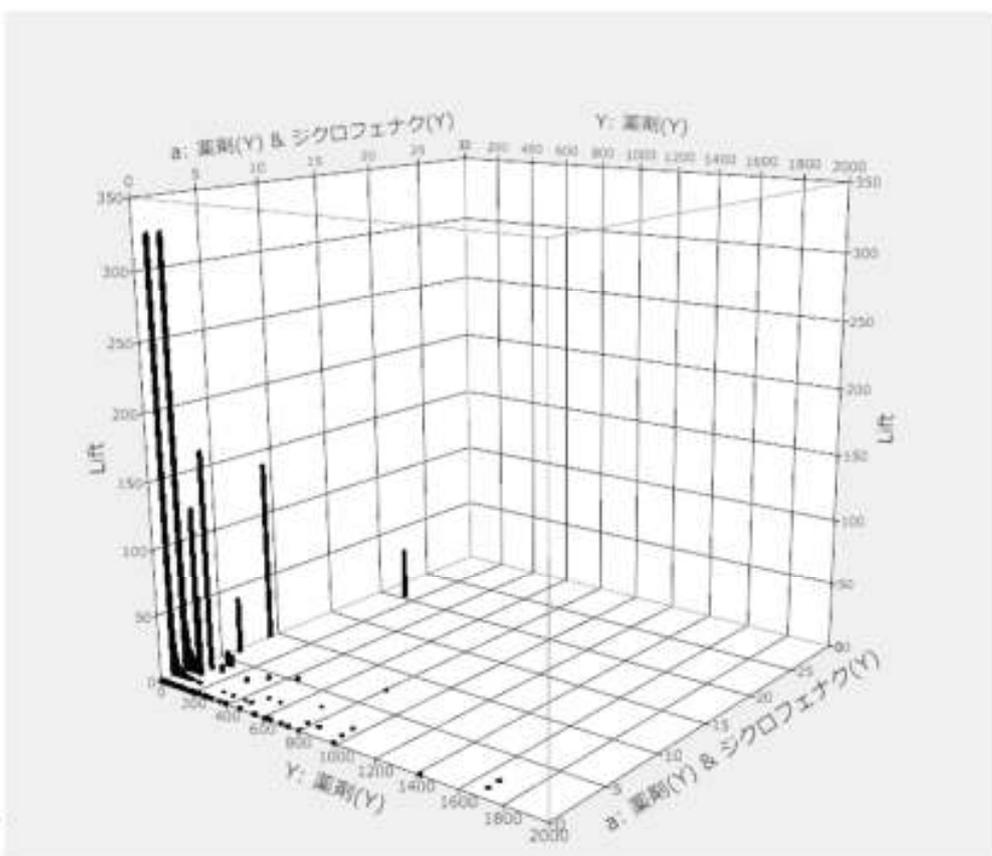
X:ジクロフェナク

有 無

Y: 薬剤	有	a	c	Y
	無	b	d	N-Y
		X	N-X	N

Lift

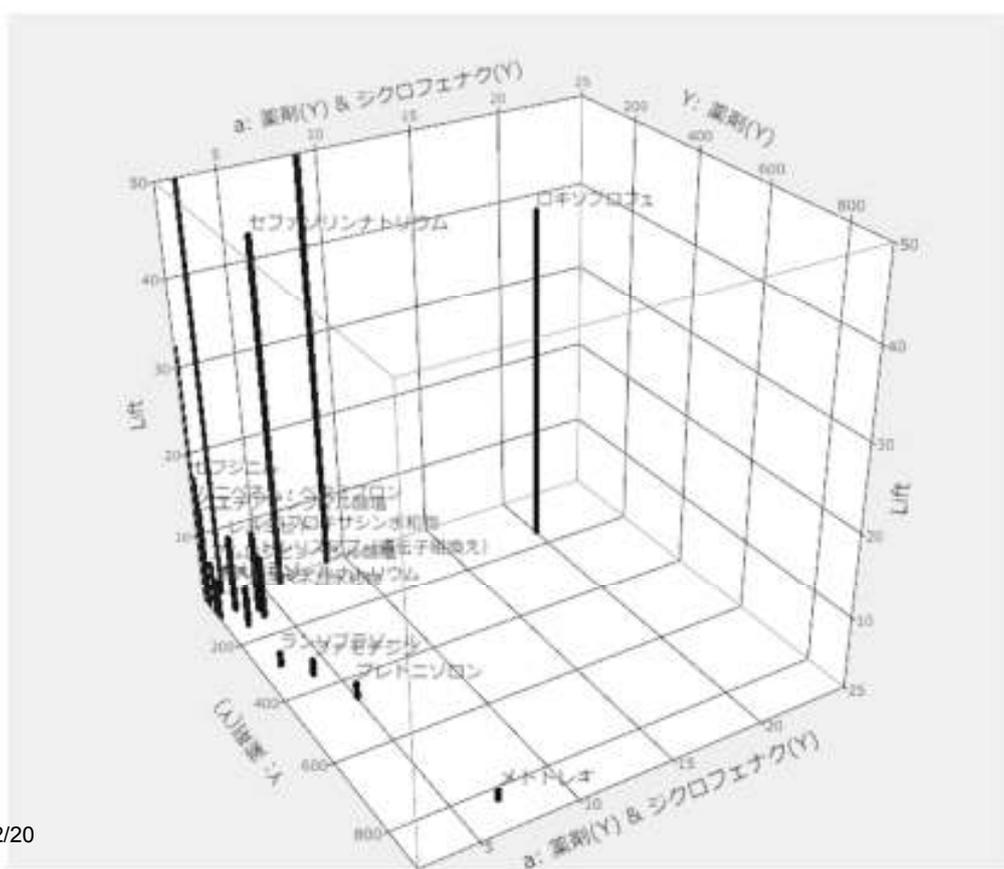
Lift は Confidence の構成パラメータ値に大きく依存



2015/1

57

前図を部分拡大しラベル表示

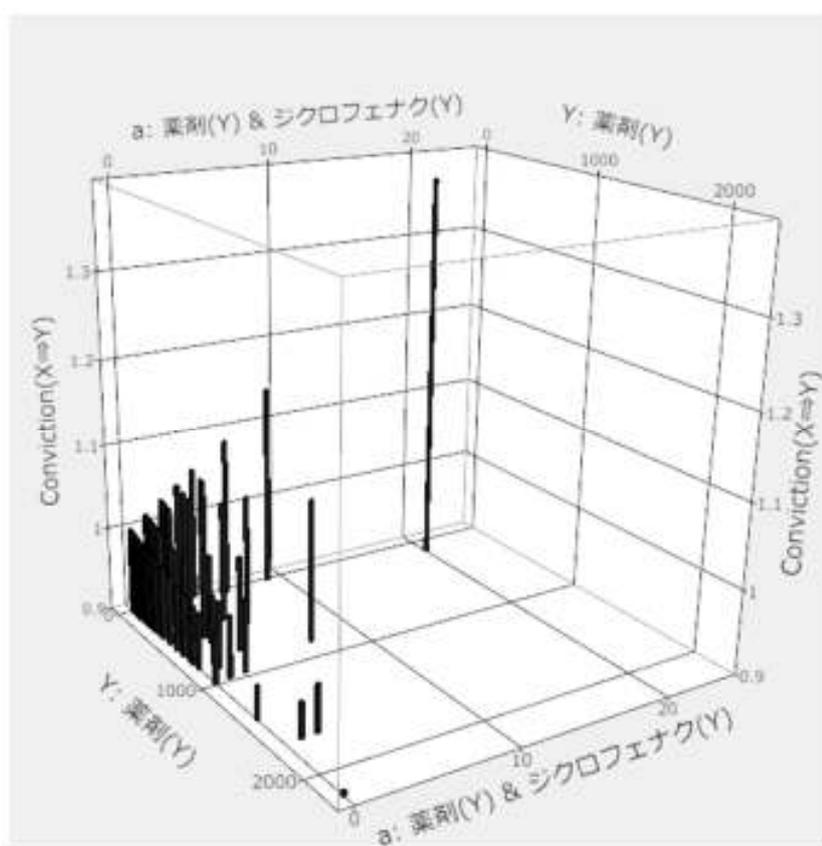


2017/12/20

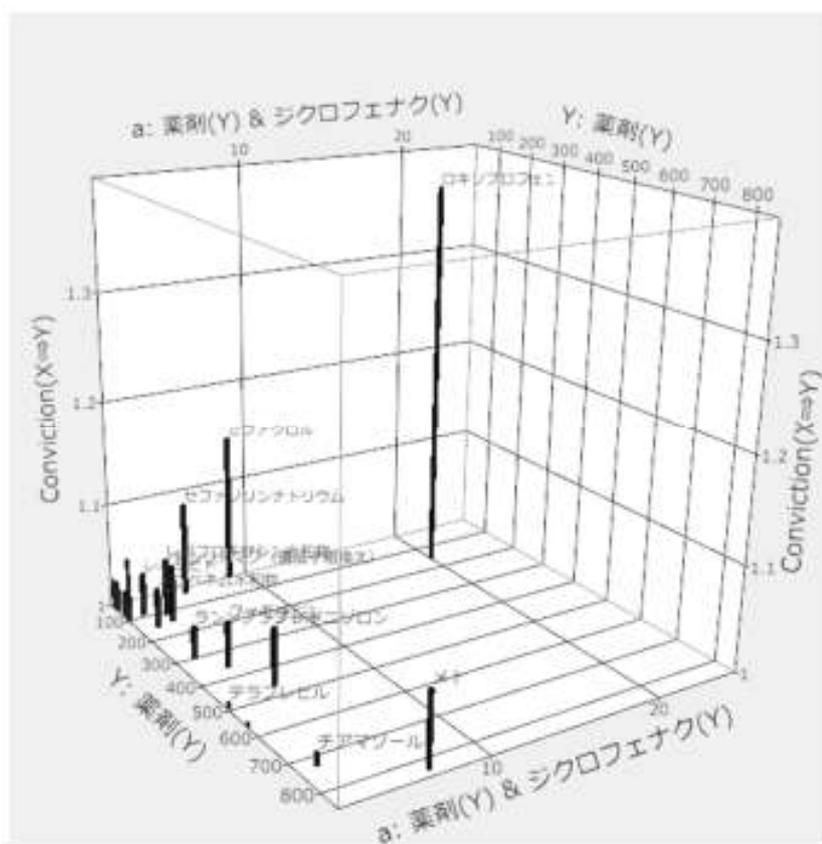
58

Conviction

Lift に比べ少数報告例のノイズが乗らない



前図を部分拡大しラベル表示



2017/12/20

61

TS-1 + ワルファリン と 出血

出血報告例

X: TS-1

有 無

Y:
ワルファリン

有

55	1905	1960
288	19,625	19913
343	21530	21873

無

Support 0.0025
 Confidence (X⇒Y) 0.1603
 Confidence (Y⇒X) 0.0281
 Lift 1.7895
 Conviction (X⇒Y) 1.0843
 Conviction (Y⇒X) 1.0127

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

62



出血報告例 TS-1と全薬剤とのアソシエーション 分析

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

63



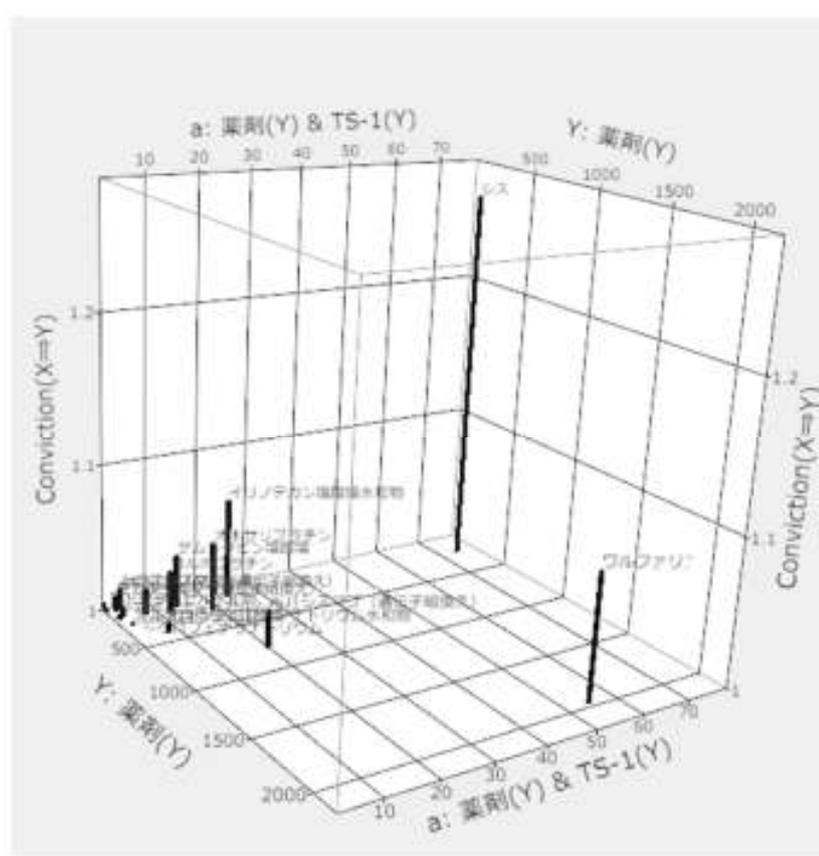
Lift

2017/12/20

第2期医薬安全性研究会

64

前図を部分拡大しラベル表示



69

アソシエーション分析 感じた利点

副作用を特定し、関心のある薬剤と、他全ての薬剤の組み合わせによる分析を容易に実行出来た。

ポジティブコントロールとして検討した2事例では、いずれも「関連あり」と判断出来る数値を示した。



アソシエーション分析 感じた課題

治療上良く併用される薬剤についても高い数値を示す。

薬剤併用でどれくらいリスクが上がるか数量的な評価は難しい。



考察

- 薬物相互作用は併用薬も含めて検討すべき(被疑薬・相互作用の医薬品に着目した従来法では薬剤併用時のシグナル値自体が低い値で算出される)
- 疫学グループ提案法の”併用シグナルあり”とする判定基準は見直す必要があり、妥当な規準設定のためには更に検討を要する
- 全てのデータに一律の方法を適用するのではなく、医薬品相互作用の機序も考慮し、方法論を検討する必要がある

参考資料

1. 石黒智恵子, 中村悟, 松井和浩: 医薬品医療機器総合機構におけるデータマイニング手法導入後の市販後安全対策業務, (2010), 薬剤疫学 vol.15 no.1
2. 須々田寛, 高橋行雄: 重篤な薬疹を引き起こす薬剤相互作用の探索, (2014), 薬剤疫学 vol.19 no.1
3. 渡邊裕之ら: 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み, (2004), 計量生物学 vol.25 no.1
4. 土生敏明, 澤田克彦: PMDA医薬品データベースの更なる活用のための試み, (2014), 第20回日本薬剤疫学会学術総会抄録集 2-B-2
5. Bharat T.T et al: Detecting signals of drug–drug interactions in a spontaneous reports database, (2007), Br J Clin Pharmacol vol.64 no.4
6. Tyler J.V, Mirjam J.K: A Tutorial on Interaction, (2014), Epidemiologic Methods, Published Ahead of Print May 27, 2014
http://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/603/2014/08/InteractionTutorial_EM.pdf

参考資料

7. 澤田 克彦, 小田部 貴彦: 医薬品副作用データベース JADER を用いた薬物相互作用解析—一般化線形モデルを用いたアプローチ—, (2014), 第2期医薬安全性研究会15回定例会
https://biostat.jp/archive_teireikai_2_download.php?id=64
8. 藤原 正和 北西由武ら: アソシエーション分析の医薬品副作用報告データベースへの適用, (2015), 第2期医薬安全性研究会17回定例会
https://biostat.jp/archive_teireikai_2_download.php?id=97
9. 澤田克彦: 薬剤併用に関連する副作用シグナル検出への新たな試み, (2015), 第2期医薬安全性研究会17回定例会
https://biostat.jp/archive_teireikai_2_download.php?id=98