



Title	データマイニング手法を用いた医薬品有害事象の解析
Author(s)	白國, 優子
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/57963
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【21】

氏名	白國優子
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第23764号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科生命情報環境科学専攻
学位論文名	データマイニング手法を用いた医薬品有害事象の解析
論文審査委員	(主査) 教授 高木 達也 (副査) 教授 岡部 勝 教授 藤尾 慶 教授 上島 悅子

論文内容の要旨

背景:欧米におけるリスクマネジメントプランは、リスクの最小化計画と安全性監視計画で構成されており、医薬品の市販後の安全管理を推し進めている。また、日本では重篤副作用疾患別マニュアルが2006年11月に厚生労働省より公表され、安全対策は副作用の発生機序解明から“予測、予防型”へ転換された。一方、テクノロジーの進歩に伴いデータマイニングによる未知なる規則、知識、ルールの発見が可能となった。加えて、医薬品市販後調査の一環として副作用の自発的な報告のデータベース化が進んでいる。重篤副作用疾患別マニュアル中にも挙げられている、Stevens-Johnson syndrome(SJS)とToxic epidermal necrolysis(TEN)の予後は重篤であり、その相当部分が医薬品の有害事象と考えられるにもかかわらず、明確な原因の解明がなされていない。そこで、種々のデータマイニング法を用いてSJS、TENに関するシグナル検出や有害事象発現後の予後予測解析を試みた。

方法・結果:本研究ではFood and Drug Administration(FDA)の公開データベースであるAdverse Event Reporting System(AERS)の2004年版データを利用した。用いたデータマイニング法はassociation rule、Logistic Regression Analysis(LRA)である。association ruleは“頻繁に同時に発生する事象”を発見するためのルールで、経営学におけるバスケット解析などに用いられる。本研究では、報告された薬剤を患者単位で二割ずつ組み合わせることによって、被疑薬の中でも、より因果関係が強いと考えられる薬剤をピックアップできるような新たなルール構築に用いた。LRAは目的変数が二値(yes or no)の場合の発生確率を直接予測することが可能であ

るとともに、偏回帰係数の解釈が容易なため医薬学データ、特に疫学解析に適用例が多い。本研究では、SJS関連有害事象発生後の予後の予測に、LRAを応用した。

[方法1 (association rule の応用)] association ruleを適用するにあたり、新たな手法として、二剤分離型(ルール $X_1 \Rightarrow Y_1$ が成立する。 X_1 : 薬剤 D_1 でSJSを発症した患者、 Y_1 : 薬剤 D_2 を使用している)と二剤結合型(ルール $X_2 \Rightarrow Y_2$ が成立する。 X_2 : 薬剤 D_1 と D_2 を併用している、 Y_2 : SJSを発症)を導入した。英国のMedicines and Healthcare Products Regulatory Agency(MHRA)のシグナル検出法であるProportional Reporting Ratio(PPR)とchi-squared value(χ^2)をassociation ruleと組み合せた手法により解析した。シグナルの強さについては、式(1)によつて求められるK値によって評価した。

$$K = \log \chi^2 + \log PRR \quad (1)$$

[結果1] Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information(PMDSI) NO218における被疑薬は“二剤結合型”的手法によって全て検出され、また、AERSでPS(Primary Suspect Drug)に分類された薬剤と一致した。従って、本研究の手法は早期の段階で原因薬を予測し、また第一被疑薬を予測するための適切な手法となり得ることが示唆された。従って、今後様々な新薬が広く用いられることが予測されるが、有害事象報告がなされていれば、SJSに限らず、たとえ発生頻度の低い有害事象であっても、早期の段階で第一被疑薬を検出することが可能になったものと考えられる。

[方法2(予後に対するLRAの応用)] SJSまたはTENとの比較対象としてerythema multiforme(EM)を選択した。AERSのDRUG fileから関与薬剤を抽出し58種類に分類した。分析にあたっては、SJS-EM、SJS-TEN、EM-TENの組み合わせ各々における被疑薬を比較する方法を用い、各々にLRAを適用し、Akaike's Information Criterion(以下AIC)が最小値となるようなモデル式を採用した。各々の組み合わせ毎の発症傾向をオッズ比で示した。また、予後の重篤性に関する薬剤情報の抽出については、SJSまたはTENに対してシグナルの頗著な薬剤を対象に分析した。分析範囲をEM-SJSとEM-SJS-TENとし、予後が重篤になる薬剤を比較した。重篤性に対する関連性の有無は以下の式によって計算されるZ値(LRAにおける各説明変数にかかる係数の有意性の尺度)の正負により、関連性の大きさは式(2)のZ値の絶対値によって表わした。

$$Z = \beta / (\text{standard error}) \quad (2)$$

β : partial regression coefficients of logistic regression equation

[結果2] LRAを適用した結果、薬剤分類によるEM、SJS、TENの差異については、神経科用薬、解熱鎮痛消炎薬、原虫用薬&抗菌薬(ST合剤)に着目した場合、EMに比べてSJSまたはTENの発症傾向が強いことがわかった。また、Z値に着目した結果、予後の重篤性に関する解析結果として、解熱鎮痛消炎薬について、SJSとEMのデータで分析した結果にTENを追加した場合、diclofenacとcelecoxibによる予後が重篤であり、また、神経科用薬については、carbamazepine、 gabapentin、 valproate-sodiumは他のneurologic drugsと比較して、有意に良好な予後が期待できるということが示された。LRAの目的変数として予後の重篤度をダミー変数として設定することによってSJSあるいはTENの発生の有無ではなく、発生後の危険性を指標に薬剤を分類することができた。EM、SJS、TENの発生そのものは、その頻度から、今後も予測することは困難と思われるが、より重篤な予後を示す薬剤が明らかになれば、その化学構造や物性と、予後との相関を解析することは可能と考えられる。今後、化学構造-有害事象の予後の相関に関する解析の進展が期待される。

論文審査の結果の要旨

欧米におけるリスクマネジメントプランは、リスクの最小化計画と安全性監視計画で構成されており、医薬品の市販後の安全管理を推し進めている。また、日本では重篤副作用疾患別マニュアルが2006年11月に厚生労働省より公表され、安全対策は副作用の発生機序解明から“予測、予防型”へ転換された。テクノロジーの進歩に伴いデータマイニングによる未知なる規則、知識、ルールの発見が可能となった。加えて、医薬品市販後調査の一環として副作用の自発的な報告のデータベース化が進んでいる。一方、重篤副作用疾患別マニュアルに挙げられる Stevens-Johnson syndrome(SJS)とToxic epidermal necrolysis(TEN)は、予後の重篤な疾患であるにもかかわらず、原因の解明がなされていない。そこで申請者は、データマイニング法により、FDAの公開データベースのAdverse Event Reporting System (AERS)の2004年版データを解析し、SJSあるいはTENの被疑薬、あるいは予後などを予測する手法の開発とモデル構築を行った。

まず“同時に発生する事象”をルール化し発見するassociation ruleにより、薬剤併用時のSJS、TENの発生に関し、被疑薬の検出の検討を行った。その結果、Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information (PMDSI) NO218に報告された被疑薬は申請者発案の“二剤結合型”による association ruleの適用により全て検出され、またそれらはAERSでPS(Primary Suspect Drug)に分類された薬剤と一致した。従って、申請者発案の手法は早期の段階で原因薬を予測し、また第一被疑薬を予測するための適切な手法となり得る可能性が示唆された。

次に、目的変数の発生確率を直接予測でき、偏回帰係数の解釈が比較的容易なロジスティック回帰分析 (LRA)を適用した結果、薬剤分類によるerythema multiforme (EM), SJS, TENの差異については、神経科用薬、解熱鎮痛消炎薬、原虫用薬&抗菌薬 (ST合剤) に着目した場合、EMに比べてSJSまたはTENの発症傾向が強いことがわかった。また、予後の重篤度に関わる解析結果として、解熱鎮痛消炎薬について他の薬剤よりも予後が重篤となりうる薬剤、神経科用薬では他の薬剤よりも良好な予後が期待される薬剤を選抜することができた。EM, SJS, TENの発生そのものは、頻度から考えて、今後ともに予測することは困難と思われる。しかし、より重篤な予後を示す薬剤が明らかになれば、その化学構造や物性と、予後の相関を取ることも不可能ではない。今後、化学構造－有害事象予後相関の解析が進展することが期待される。

以上のように、申請者が開発したEM, SJS, TENの分類、あるいは予測手法は、今回明らかにされた知見に留まらず、今後、他の有害事象に関して同様の知見を得ることが期待できる重要な発展であり、博士（薬学）の学位授与に値するものと判断する。