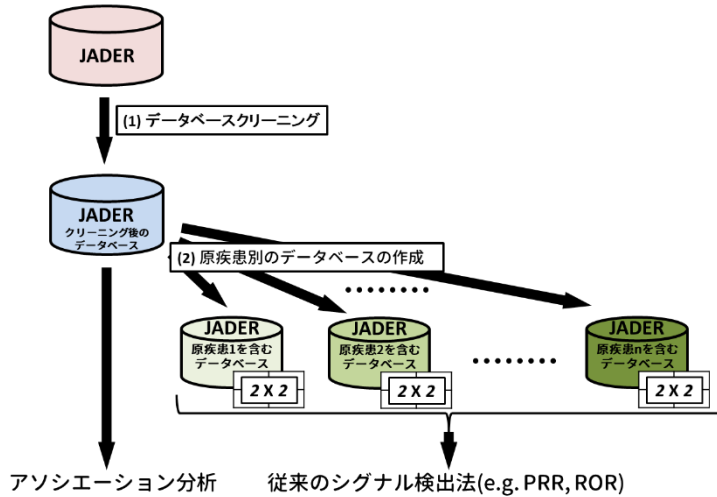


有害事象自発報告データベースを用いた 原疾患を考慮した薬剤性有害事象の簡便な探索法の提案

医薬品の未知の有害事象を早期に発見するために、規制当局により蓄積、公開された有害事象自発報告を基にしたデータベース（有害事象自発報告データベース：SRS）を用いた医薬品のリスク評価が数多く報告されています。これらリスク評価で用いられる手法は、データベースから、「医薬品-有害事象 2×2 表」を作成し、リスク評価指標を算出します。そのため、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 2×2 表」を作成し、それぞれ、シグナル指標を算出する必要がありますが、組み合わせ数が膨大となります。そこで、本研究では、アソシエーション分析を活用して、原疾患の影響を考慮した薬剤性有害事象を簡便な探索法の提案し、その探索法の有用性を検証しました。

図1. シグナル検出のためのワークフロー



アソシエーション分析 従来のシグナル検出法(e.g. PRR, ROR)

本研究では、患者の原疾患は、(1) 腎疾患、(2) 肝疾患とし、従来のシグナル検出法である PRR でシグナルが検出された薬剤性有害事象のシグナルを「True データ」と設定して我々が提案するアソシエーション分析のシグナル検出力を評価しました。

アソシエーション分析のシグナル値の算出式を式(1)~(4)に示します。

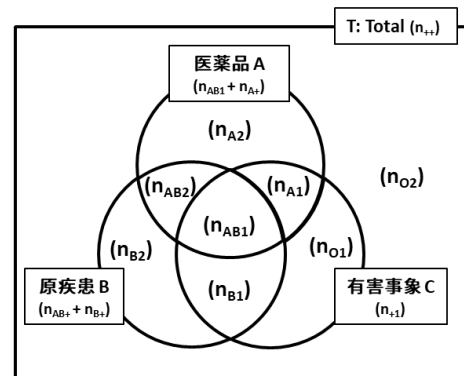
$$supp.(A \cap B \rightarrow C) = \frac{\{A \cap B \rightarrow C\}}{\{T\}} \dots (1)$$

$$conf.(A \cap B \rightarrow C) = \frac{supp.(A \cap B \rightarrow C)}{supp.(A \cap B)} \dots (2)$$

$$lift(A \cap B \rightarrow C) = \frac{conf.(A \cap B \rightarrow C)}{supp.(C)} \dots (3)$$

$$conv.(A \cap B \rightarrow C) = \frac{1 - supp.(C)}{1 - conf.(A \cap B \rightarrow C)} \dots (4)$$

図2. アソシエーション分析のためベン図および4×2表



	有害事象 C	その他の有害事象	Total
医薬品 A 原疾患Bをもつ患者	n_{AB1}	n_{AB2}	n_{AB+}
その他の医薬品 原疾患Bをもつ患者	n_{B1}	n_{B2}	n_{B+}
医薬品 A 原疾患Bをもたない患者	n_{A1}	n_{A2}	n_{A+}
その他の医薬品 原疾患Bをもたない患者	n_{O1}	n_{O2}	n_{O+}
Total	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

シグナル検出基準は、報告数 $n_{AB1} \geq 3$ 、lift 値 > 1 、conv.値 > 1 と設定しました。

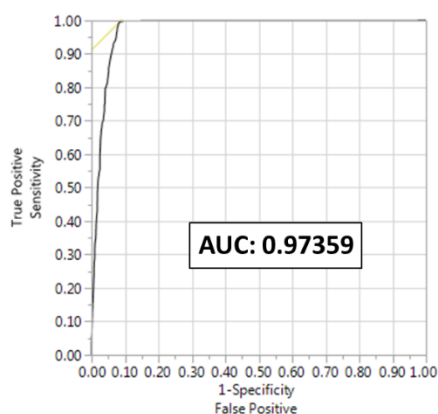
本研究で提案したアソシエーション分析は、患者の原疾患はいずれにおいても、sensitivityは99%以上、specificityは94%以上でした。また、ROC curveのAUCは、腎障害で0.97359、肝障害で0.93979といずれも高値を示しており、アソシエーション分析によるシグナル検出が、高精度であることが示唆されました。

表 1. 原疾患別のアソシエーション分析によるシグナル検出力

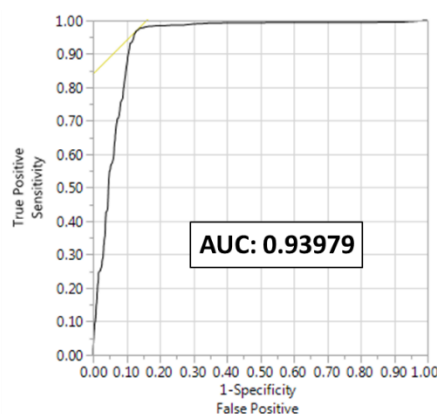
原疾患	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden's index	PPV (%)	NPV (%)
腎疾患	99.58	94.99	0.946	68.08	99.95
肝疾患	99.57	94.87	0.944	67.88	99.95

図3. シグナル検出力評価のためのROC曲線

(1) 腎疾患



(2) 肝疾患



AUC: area under the ROC curve.

従来のシグナル検出法（PRR）は、図1に示すように原疾患をそれぞれ抽出して、医薬品-有害事象2×2表を作成し、シグナル値を算出します。本研究で提案したアソシエーション分析においても、データベースから単純に組み合わせとして作っていく算出方法を用いれば、PRRと同じく、組み合わせ数が膨大になり、現実的な時間内に計算を終了することは困難であると考えられます。

しかし、実際には、アソシエーション分析では、「あるアイテムセットの support は、必ずその部分アイテムセットの supp.以下になる事を使って計算を省略する」という、apriori アルゴリズムが用いられており、計算数を減らす工夫がされています。そのため、従来のシグナル検出法のように、すべての組み合わせに対してリスク指標の計算せずに済むことから、医薬品や有害事象以外の因子を考慮しなければならないような複雑な条件下での薬剤性有害事象の探索には、アソシエーション分析が有用であるということが明らかになりました。

【発表論文】

Yoshihiro Noguchi, Anri Ueno, Manami Otsubo, Hayato Katsuno, Ikuto Sugita, Yuta Kanematsu, Aki Yoshida, Hiroki Esaki, Tomoya Tachi, Hitomi Teramachi, *BMC Bioinformatics* 19: 124, 2018.