

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

○林 剛, 野口 義紘*, 高岡 みらい,
館 知也, 寺町ひとみ*

岐阜薬科大学 病院薬学研究室

目次

背景

目的

方法

- ① 検証用データベースの作成
- ② 調査対象の医薬品と有害事象
- ③ 検出アルゴリズム
- ④ 検出傾向類似性の評価方法

結果

- ① 各アルゴリズムの報告数別検出数詳細
- ② アルゴリズム別シグナル検出数詳細
- ③ シグナル検出傾向の共通性の評価

考察

結論

謝辞

今回の演題に関連して、
開示すべき利益相反はありません。

背景

近年、多剤併用が社会的な問題となっており、医薬品相互作用による有害事象発現の早期の把握が重要となっている。医薬品相互作用のシグナル検出アルゴリズムには、いくつか報告されている。

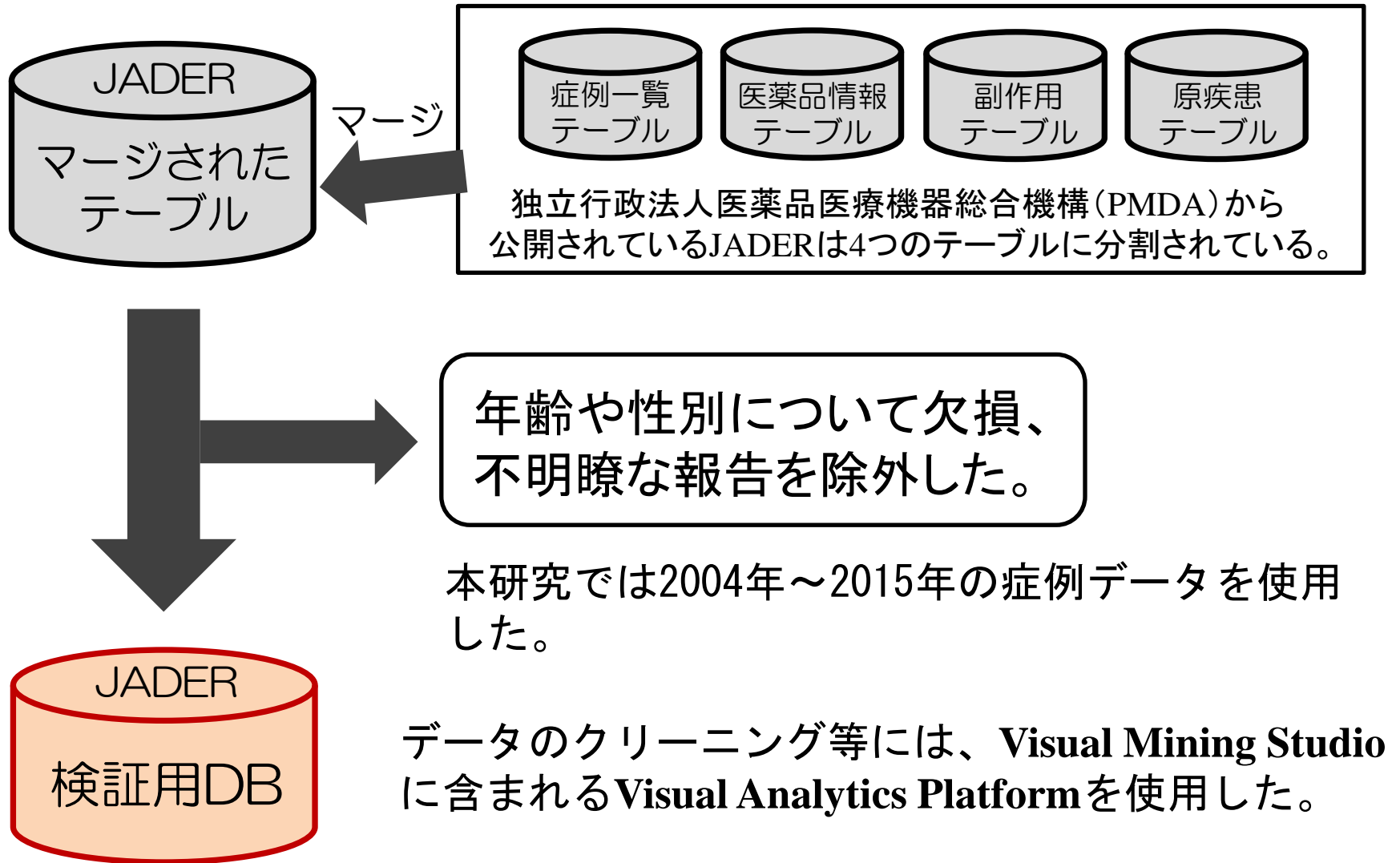


しかし、これらの検出アルゴリズムのシグナル検出傾向の違いは明らかとなっておらず、医薬品単剤のシグナル検出アルゴリズム（e.g. Reporting odds ratio; ROR、Proportional reporting ratio; PRR）と比較して積極的な活用はできていない。

目的

そこで、本研究では、医薬品相互作用のシグナル検出を適切に実行するために、各検出アルゴリズムの医薬品相互作用のシグナル検出傾向について調査した。

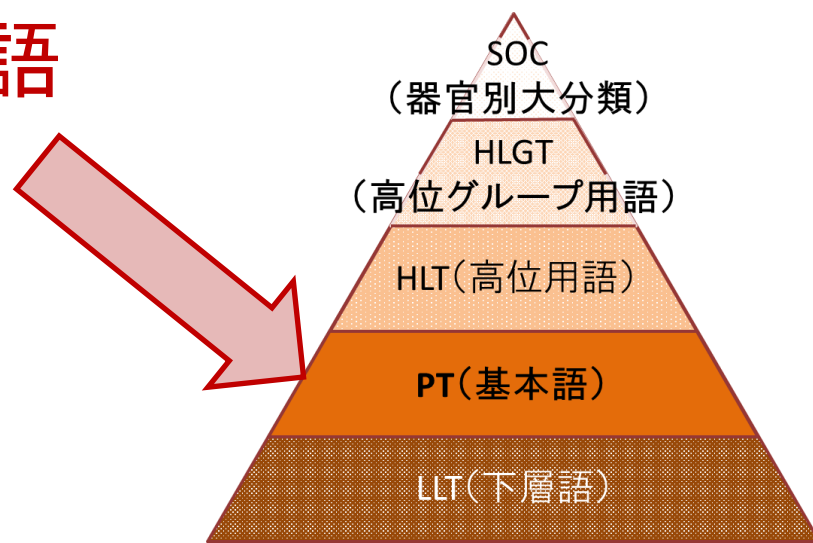
方法① 検証用データベースの作成



方法② 調査対象の医薬品と有害事象

調査対象の医薬品は、検証用データベースに登録されている医薬品すべてとした。

対象有害事象は、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)であり、検証用データベースから抽出する有害事象語は、MedDRAのそれぞれの該当する**基本語**
(PT)とした。



方法③ 検出アルゴリズム(1)

A: Ω Shrinkage measure ¹⁾

4-by-2 contingency table.

	Target AE	All other AEs	Total
drug D ₁ and drug D ₂	n_{111}	n_{110}	n_{11+}
Only drug D ₁	n_{101}	n_{100}	n_{10+}
Only drug D ₂	n_{011}	n_{010}	n_{01+}
Neither drug D ₁ or drug D ₂	n_{001}	n_{000}	n_{00+}
Total	n_{++1}	n_{++0}	n_{+++}

$$\Omega = \log_2 \frac{n_{111} + 0.5}{E_{111} + 0.5} \quad \Omega_{0.25} > 0$$

1) Norén G.N., Sundberg R., Bate A., Edwards I.R., Stat. Med. 27, 3057-3070 (2008).

方法③ 検出アルゴリズム (2)

2-by-2 contingency table.

	drug D ₂	Not drug D ₂
drug D ₁	p_{11} (= n_{111}/n_{11+})	p_{10} (= n_{101}/n_{10+})
Not drug D ₁	p_{01} (= n_{011}/n_{01+})	p_{00} (= n_{001}/n_{00+})

B: Additive model ²⁾

$$p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} > 0$$
$$(RD_{\text{drug D}_1 \cap \text{drug D}_2} - RD_{\text{only drug D}_1} + RD_{\text{only drug D}_2} > 0)$$

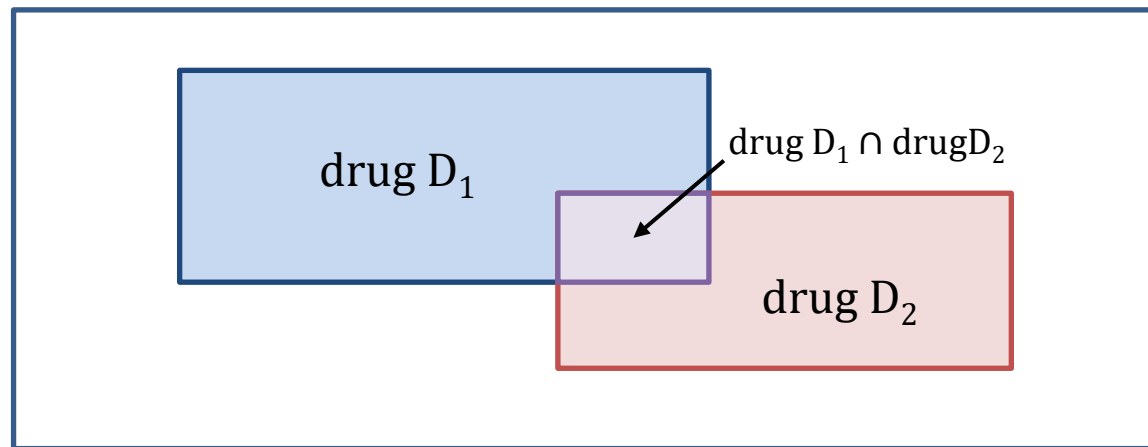
C: Multiplicative model ²⁾

$$\frac{p_{11} \times p_{00}}{p_{01} \times p_{10}} > 1$$
$$\left(\frac{RR_{\text{drug D}_1 \cap \text{drug D}_2}}{RR_{\text{only drug D}_1} \times RR_{\text{only drug D}_2}} > 1 \right)$$

2) Thakrar B. T., Grundschober S. B., Doessegger, L., Br. J. Clin. Pharmacol. 64, 489-495 (2007).

方法③ 検出アルゴリズム (3)

D: Combination risk ratio (CRR) ³⁾



$$\text{Combination risk ratio (CRR)} = \frac{PRR_{\text{drug } D_1 \cap \text{drug } D_2}}{\max(PRR_{\text{drug } D_1}, PRR_{\text{drug } D_2})}$$

$$n_{111} \geq 3, PRR_{\text{drug } D_1 \cap \text{drug } D_2} > 2, \chi^2_{\text{drug } D_1 \cap \text{drug } D_2} > 4, \text{CRR} > 2$$

方法③ 検出アルゴリズム (4)

E: Chi-square statistics ⁴⁾

4-by-2 contingency table.

	Target AE	All other AEs	Total
drug D ₁ and drug D ₂	n ₁₁₁	n ₁₁₀	n ₁₁₊
Only drug D ₁	n ₁₀₁	n ₁₀₀	n ₁₀₊
Only drug D ₂	n ₀₁₁	n ₀₁₀	n ₀₁₊
Neither drug D ₁ or drug D ₂	n ₀₀₁	n ₀₀₀	n ₀₀₊
Total	n ₊₊₁	n ₊₊₀	n ₊₊₊

$$\chi = \frac{n_{111} - E_{111} - 0.5}{\sqrt{E_{111}}} > 2$$

4) Goshō M., Maruo K., Tada K., Hirakawa A., Eur. J. Clin. Pharmacol. 73, 779-786 (2017).

方法④ 検出傾向類似性の評価方法

シグナル検出傾向の比較は、2つの検出アルゴリズムにおける検出数とその共通性を、Cohen's kappa coefficient (κ)、proportion of positive agreement (P_{positive}) と proportion of negative agreement (P_{negative})を用いて、5つの検出アルゴリズムすべて比較評価した。

Contingency table for comparing 2 algorithms.

		Algorithm B		Total
		Yes	No	
Algorithm A	Yes	N_{yy}	N_{yn}	$N_{y.}$
	No	N_{ny}	N_{nn}	$N_{.n}$
Total		$N_{.y}$	$N_{.n}$	$N_{..}$

$$\text{Cohen's kappa coefficient } (\kappa) = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

$$95\% \text{ 信頼区間} = \kappa \pm 1.96 \sqrt{\frac{P_o \times (1 - P_o)}{N \times (1 - P_e)^2}}$$

$$P_o = \frac{N_{yy} + N_{nn}}{N_{..}} \quad P_e = \frac{N_{y.}}{N_{..}} \times \frac{N_{.y}}{N_{..}} + \frac{N_{.n}}{N_{..}} \times \frac{N_{.n}}{N_{..}}$$

$$P_{\text{positive}} = \frac{2N_{yy}}{N_{y.} + N_{.y}} \quad P_{\text{negative}} = \frac{2N_{nn}}{N_{.n} + N_{.n}}$$

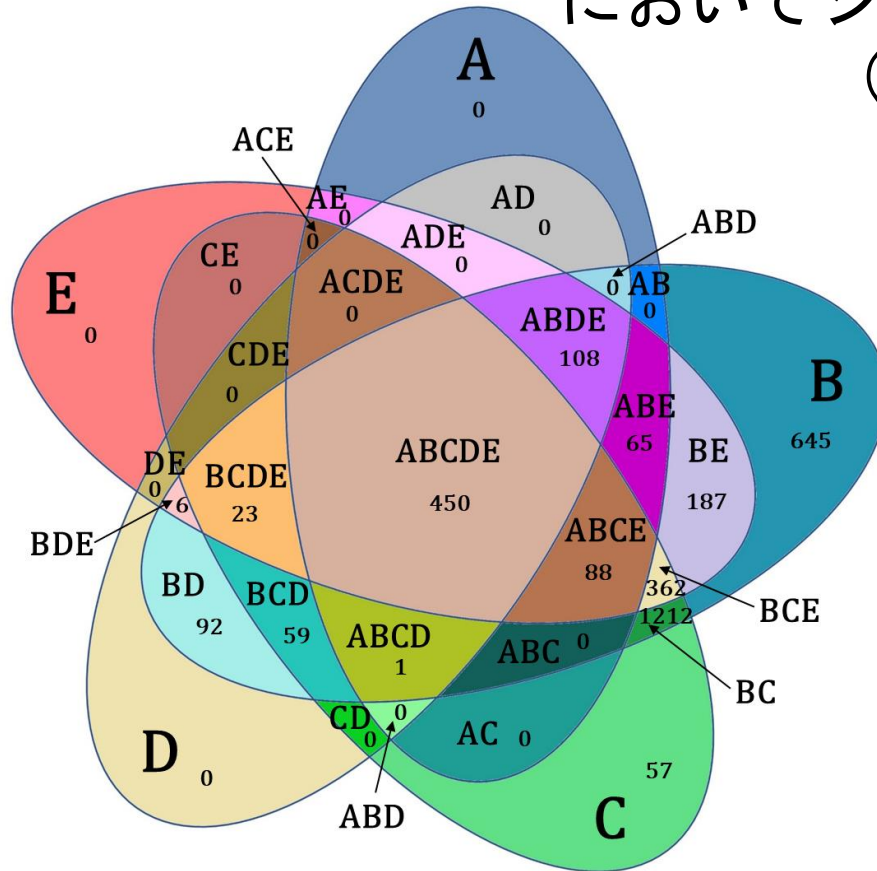
結果① 各アルゴリズムの報告数別検出数詳細

		Number (%) of combinations					
signal (Y/N)		$n_{111} < 3$	$n_{111} = 3$	$n_{111} = 4$	$n_{111} = 5$	$n_{111} > 5$	total
Ω Shrinkage measure	Y	135 (4.7)	165 (44.4)	147 (61.8)	87 (63.5)	178 (54.3)	712 (18.1)
	N	2628 (92.2)	197 (53.0)	91 (38.2)	49 (35.8)	142 (43.3)	3107 (79.2)
	N (no criterion)	86 (3.0)	10 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	8 (2.4)	105 (2.7)
Additive model	Y	2396 (84.1)	311 (83.6)	214 (89.9)	118 (86.1)	259 (79.0)	3298 (84.0)
	N	368 (12.9)	52 (14.0)	24 (10.1)	19 (13.9)	61 (18.6)	524 (13.4)
	N (no criterion)	85 (3.0)	9 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.4)	102 (2.6)
Multiplicative model	Y	1662 (58.3)	207 (55.6)	143 (60.1)	98 (71.5)	142 (43.3)	2252 (57.4)
	N	634 (22.3)	109 (29.3)	64 (26.9)	39 (28.5)	157 (47.9)	1003 (25.6)
	N (no criterion)	553 (19.4)	56 (15.1)	31 (13.0)	0 (0.0)	29 (8.8)	669 (17.0)
Combination risk ratio (CRR)	Y	0 (0.0)	260 (69.9)	184 (77.3)	103 (75.1)	192 (58.5)	739 (18.8)
	N	2849 (100.0)	112 (30.1)	54 (22.7)	34 (24.8)	136 (41.5)	3185 (81.2)
	N (no criterion)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chi-square statistics	Y	684 (24.0)	187 (50.3)	153 (64.3)	88 (64.2)	177 (54.0)	1289 (32.8)
	N	2079 (73.0)	175 (47.0)	85 (35.7)	48 (35.0)	143 (43.6)	2530 (64.5)
	N (no criterion)	86 (3.0)	10 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	8 (2.4)	105 (2.7)
Total		2849	372	238	137	328	3924

検証用データベースに登録されていた2つの医薬品とSJSの組み合わせは**3,924組**あり、そのうち、**Ω Shrinkage measure: 712組、Additive model: 3,298組、Multiplicative model: 2,252組、Combination risk ratio (CRR): 739組、Chi-square statistics: 1,289組**が検出された。

結果② アルゴリズム別シグナル検出数詳細

これら5つの検出アルゴリズムすべてにおいてシグナルを検出した組み合わせ (ABCDE) は、450組あった。



- A: Ω Shrinkage measure
- B: Additive model
- C: Multiplicative model
- D: Combination risk ratio (CRR)
- E: Chi-square statistics

結果③ シグナル検出傾向の共通性の評価

	Ω Shrinkage measure	Additive model	Multiplicative model	Combination risk ratio	Chi-square statistics
Ω Shrinkage measure		κ : 0.360 (0.330-0.389) $P_{positive}$: 0.779 $P_{negative}$: 0.513	κ : 0.507 (0.481-0.534) $P_{positive}$: 0.775 $P_{negative}$: 0.732	κ : 0.621 (0.597-0.646) $P_{positive}$: 0.850 $P_{negative}$: 0.763	κ : 0.944 (0.934-0.954) $P_{positive}$: 0.974 $P_{negative}$: 0.969
Additive model	κ : 0.360 (0.330-0.389) $P_{positive}$: 0.779 $P_{negative}$: 0.513		κ : 0.342 (0.312-0.373) $P_{positive}$: 0.779 $P_{negative}$: 0.498	κ : 0.593 (0.564-0.623) $P_{positive}$: 0.901 $P_{negative}$: 0.680	κ : 0.396 (0.366-0.426) $P_{positive}$: 0.803 $P_{negative}$: 0.538
Multiplicative model	κ : 0.507 (0.481-0.534) $P_{positive}$: 0.775 $P_{negative}$: 0.732	κ : 0.342 (0.312-0.373) $P_{positive}$: 0.779 $P_{negative}$: 0.498		κ : 0.492 (0.465-0.519) $P_{positive}$: 0.802 $P_{negative}$: 0.680	κ : 0.535 (0.509-0.561) $P_{positive}$: 0.793 $P_{negative}$: 0.741
Combination risk ratio	κ : 0.621 (0.597-0.646) $P_{positive}$: 0.850 $P_{negative}$: 0.763	κ : 0.593 (0.564-0.623) $P_{positive}$: 0.901 $P_{negative}$: 0.680	κ : 0.492 (0.465-0.519) $P_{positive}$: 0.802 $P_{negative}$: 0.680		κ : 0.668 (0.645-0.691) $P_{positive}$: 0.874 $P_{negative}$: 0.789
Chi-square statistics	κ : 0.944 (0.934-0.954) $P_{positive}$: 0.974 $P_{negative}$: 0.969	κ : 0.396 (0.366-0.426) $P_{positive}$: 0.803 $P_{negative}$: 0.538	κ : 0.535 (0.509-0.561) $P_{positive}$: 0.793 $P_{negative}$: 0.741	κ : 0.668 (0.645-0.691) $P_{positive}$: 0.874 $P_{negative}$: 0.789	

保守的なシグナル検出結果を示した Ω Shrinkage measure の検出傾向と最も類似していた検出アルゴリズムは、Chi-square statisticsであり、次いで、Combination risk ratio (CRR)、Multiplicative model、Additive modelの順であった。

考察

5つの検出アルゴリズムのうち、 Ω Shrinkage measureが、最も保守的なシグナル検出結果を示した。

その理由として Ω Shrinkage measureでは、報告数が3未満 ($n_{111} < 3$) のシグナルは、全シグナル検出数の19.0%であったが、Additive modelやMultiplicative modelでは、それぞれの全シグナル検出数の70%以上を含んでおり、特に報告数が少ない際に検出傾向が大きく異なるためと考えられる。

また、報告数が3以上 ($n_{111} \geq 3$) においては、Chi-square statisticsの検出傾向は、 Ω Shrinkage measure と最も高い類似性を示した。

結 論

今後、薬理学的な検討やリアルワールドデータを使用した臨床的な検討が十分にされる必要があるものの、本研究で、明らかになったこれら検出アルゴリズムによる検出傾向の違いの理解は、医薬品相互作用シグナルの適切な解析に寄与すると考える。

謝 辞

本研究は、科学研究費助成事業：若手研究19K20731『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』（研究代表者：野口義紘）の助成を受けて実施した。

また、本研究では、データベースのクリーニングおよび解析にVisual Mining Studioを使用した。

ご支援いただきました方々に厚く御礼申し上げます。