

医薬品副作用データベース(JADER)を用いた対象副作用に関連する因子の同定に関する研究

研究代表者 今任 拓也 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・主任研究官

研究分担者 斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・部長

研究要旨:【目的】本研究は、製薬企業などから報告される副作用個別症例報告の情報を用い、人工知能によって、重症薬疹であるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)を判別するシステムの構築に先立ち、大規模データベースである医薬品副作用データベース(JADER)の情報を基に副作用判別モデルの最適化のための特徴的な因子を探索し、その因子の判別能を検討することを目的としている。【方法】データソースには、2018年4月版のJADERを用い、ICH国際医薬用語集日本語版のPT用語に基づき、SJS、皮膚粘膜眼症候群、TEN、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹(DIHS)および多形紅斑(EM)の報告症例を抽出し、考えられる因子(年齢、性別、予後不良者、発症までの期間、被疑薬)について比較検討し、それら因子のSJSおよびTENの判別能について評価した。【結果】DIHSでは、年齢および発症までの期間、EMでは、年齢および性別、TENでは、予後不良者数が他の重症薬疹と比べて特徴的であった。被疑薬では、ラモトリギン、アロプリノール、カルバマゼピンは、すべての重症薬疹において、上位被疑薬として挙がっていたが、総合感冒薬(一般)およびロキソプロフェンナトリウム水和物は、SJSおよびTENにのみ上位被疑薬となっていた。さらに、これらの因子のSJSおよびTENの判別能の評価では、予後不良者および被疑薬(総合感冒薬(一般)およびロキソプロフェンナトリウム水和物の有無)では、他の因子に比べて、やや判別能は高くなっていた。また、すべての因子をモデルに導入した場合が最も判別能が高かった。【考察】本研究で使用する副作用報告個別症例の経過欄の臨床情報に今回得られた知見を追加することで、重症薬疹の評価判定モデルの精度を上げることが可能と期待され、今後検討していく予定である。

A. 研究目的

医薬品医療機器法の第六十八条の十に規定される副作用等の報告はファーマコビジランスの枠組みにおいて依然として大きな柱となっている。この医薬品医療機器法等に基づく副作用症例報告は、症例報告書の形で医薬品医療機器総合機構(PMDA)に報告され、情報の管理・整理がなされている。近年の国内副作用の年間報告件数は約5万件にもおよび、その膨大な副

作用報告の評価は、現在、人的作業により行われている。このような大量のデータを処理するには、人的・時間的リソースにも限界があり、データ処理を支援する仕組みの構築が必要である。

2006年ごろからディープラーニングなどの新たな技術が開発され、人工知能は現在、医療の分野においても大きな期待が寄せられている。人工知能は、人の知的な処理を機械によっ

て行う技術であり、人の意思決定に代わるものとなる。しかしながら、実務は、複雑であり、100%の条件を機械に与えることは困難であるため、データから様々な傾向や特徴を人手、あるいは、自動で抽出し、最適化することが人工知能の応用のための大きな課題の一つを考えられる。

そこで、本研究は、人工知能を用いて、PMDAにおいて管理されている副作用個別症例報告から、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の試行的判定評価システムの構築に先立ち、副作用個別症例報告を同様の情報に基づき作成されている医薬品副作用データベース (JADER) を用い、SJS および TEN に特徴的な因子を探索し、SJS および TEN の判別能について検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

データソース

データソースは、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER) を用いた。JADER は、PMDA のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>) よりダウンロードした 2018 年 4 月版を用いた。JADER のデータは、図 1 に示すように、症例一覧テーブル (demo)、医薬品情報テーブル (drug)、副作用情報テーブル (reac) および原疾患テーブル (hist) から構成されており、それぞれのテーブルの識別番号を基に統合することが可能である。本研究では、症例一覧データ、医薬品情報データ、副作用情報テーブル

統合し、5,745,017 症例のデータを作成した。

対象副作用

対象副作用は、ICH 国際医薬用語集日本語版 Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology bundled with Japanese Translation (MedDRA/J) に記載されている基本語 (Preferred Term; PT) に基づき、副作用名を重症薬疹として分類した (表 1)。ただし、多形紅斑重症型 (Erythema Multiforme major) は、MedDRA の PT 分類では、抽出することが困難であったため、多形紅斑 (EM) を対象副作用とした。

表 1 対象とした重症薬疹分類とその PT 分類名

重症薬疹分類	MedDRA PT
SJS	スティーブンス・ジョンソン症候群 皮膚粘膜眼症候群
TEN	中毒性表皮壊死融解症
DIHS	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹
EM*	多形紅斑

*多形紅斑重症型は PT 分類名に該当なし

統計解析

報告症例の基本属性の比較には、カイ二乗検定を用いた。本研究の対象副作用は、SJS および TEN であるため、SJS/ TEN とそれ以外の重症薬疹との判別を検討するため、ロジスティック回帰分析を用い、それぞれの解析モデルの Receiver operating characteristic curve (ROC) 曲線下面積 (Area under the curve; AUC) を算出した。さらに、解析モデルによる ROC 曲線の図示には、R for Windows の pROC パッケージを用いた。統計学的有意差は、 $P < 0.05$ とした。すべての解析には R for Windows ver.3.4.4 を用いた。

C. 研究結果

本研究で使用したデータベースから、重症薬疹の報告症例を抽出したところ、16,688 症例が抽出された。そのうち、SJS は、5,640 症例 (33.80%)、TEN は、2,683 症例 (16.08%)、DIHS は、3,647 症例 (21.85%)、EM は、4,718 症例 (28.27%) であった。

それぞれの重症薬疹報告症例の基本属性は、表 2 に示した。年齢については、20 歳以下 (未成年)、20 歳代から 50 歳台 (成人)、60 歳台以上 (高齢者) の 3 群に分けると、DIHS 報告症例は、成人群が 49.65% と他の重症薬疹と比べて、多くなっていた。また、EM では、高齢者の報告割合が、50.81% と他の重症薬疹と比べて最も多くなっていた。性別では、SJS、TEN および DIHS では、男女比が 1:1 となっているのに対し、EM では、男性が 40.22%、女性が 59.78% とやや女性の割合が高くなっていた。次に、JADER の転記の項目に基づき、「後遺症あり」、「死亡」および「未回復」を予後不良者と定義した。予後不良者の割合は、EM で 2.31% と他の重症薬疹と比べて、圧倒的に少なく、SJS および DIHS では、およそ 10% 程度となっているのに対し、TEN では、27.36% と圧倒的に予後不良者の割合が高くなっていた。また、発症までの期間については、SJS、TEN および EM では、発症までの平均期間は、およそ 30 日程度であるのに対し、DIHS では、42.49 日と長くなっていた。さらに中央値を比較すると、SJS、TEN および EM は、10 日程度であるのに対し、DIHS は、平均発症期間と同様に 27 日と長くなっていた。

さらに我々は、それぞれの重症薬疹ごとの被疑薬について検討した。SJS では、ラモトリギン、TEN では、アロプリノール、DIHS では、カルバマゼピン、EM では、ソラトフェニブトシル

酸塩が最も多くなった。それぞれの重症薬疹ごとの上位 6 位までの被疑薬を比較すると、カルバマゼピン、アロプリノール、ラモトリギンがすべての重症薬疹の上位被疑薬として挙がっていた。また、ロキソプロフェンナトリウム水和物および総合感冒薬 (一般) は、SJS および TEN のみ上位被疑薬として挙がっていた。

そこで、重症薬疹を本研究の対象としている SJS および TEN とそれ以外の重症薬疹 (DIHS、EM) に分け、性別 (男性、女性)、年齢区分 (未成年、成人、高齢者)、予後不良、発症までの期間 (10 日以内または 10 日以上) および被疑薬 (ロキソプロフェンナトリウム水和物および総合感冒薬 (一般) の有無) の SJS および TEN の判別能を評価することとした (表 4)。性別、年齢区分、発症までの期間の AUC は 0.500 程度と精度は良くなかった。予後不良および被疑薬の AUC は、0.550 程度で精度が高いとは言えないが、他の因子の AUC と比べるとその精度は高かった。次に、やや精度が高かった予後不良と被疑薬をモデルに投入し、その AUC を検討したところ、0.5581 と個々と比べると高くなっていたものの、精度に大きな変化は認められなかった。さらに、すべての因子をモデルに導入したところ、その AUC は、0.6114 と個々の因子の AUC と比べて、精度が高くなった (図 2)。

D. 考察

本研究は、PMDA において管理されている副作用個別症例報告を用いた人工知能による SJS および TEN の試行的評価に先立ち、JADER を用いて、本研究の対象副作用である SJS および TEN と他の重症薬疹 (DIHS および EM) との判別のための特徴的な因子を探索し、SJS および TEN の判別能を評価した。

TEN では、予後不良者が他の重症薬疹と比べて多くなっていた。また、DIHS は、発症までの平均期間が 40 日程度、中央値では、約 30 日とそれ以外の重症薬疹と比べて、長くなっていた。EM 以外の重症薬疹では、性差は認められなかったのに対し、EM では、やや女性が多い傾向が認められた。さらに、それぞれの重症薬疹の上位被疑薬を見てみると、カルバマゼピン、アロプリノール、ラモトリギンは、すべての重症薬疹の上位被疑薬となっていた。総合感冒薬(一般)およびロキソプロフェンナトリウム水和物は、SJS および TEN にのみ上位被疑薬として挙がっていた。さらに、それぞれの重症薬疹で特徴的であった因子を使用し、SJS/TEN とそれ以外との重症薬疹との判別を試みたところ、すべての因子を使用した場合は、やや判別能は高くなり、SJS/TEN 症例の判別に有用な要因となり得ることが示唆された。

SJS の 診 断 基 準 (2016) (日皮会誌 2016;126(9) : 1637-1685) によると、必須となる主要所見は、皮膚粘膜移行部(眼, 口唇, 外陰部など)の広範囲で重篤な粘膜病変(出血・血痂を伴うびらん等)がみられること、皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮, 膜様落がみられ、その面積は体表面積の 10%未満ではあること、発熱があること、多形紅斑重症型(EM major)を除外できることとなっている。また、TEN では、水疱・びらんなどの表皮剥離は体表面積の 10%以上となっているが、概ね SJS と同様となっている。DIHS の診断基準では、発熱があることは SJS と同様であるが、限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑が認められること、さらに、肝機能障害や白血球過多などの血液学的異常が認められるこ

とも基準となっている。今回使用した JADER の情報には、検査値のデータはなく、発熱の有無、詳細な皮膚の性状など臨床所見は存在しない。そのため、特徴的な因子は認められたものの、それら因子のみで判別することは非常に困難と考えられる。

本研究は、JADER に含まれている情報の基となっているより詳細な副作用個別症例報告を使用する。まずは、重症薬疹の診断基準に基づく判定を基本とし、今回得られた特徴的な因子は、基本となる判定基準を補完する因子として使用することで、より高精度な判定が可能となるものと考えられる。また、一般的に複数の薬剤を服用している可能性が高く、JADER のような大規模なデータの解析結果により、被疑薬を特定することが可能となり、副作用の判別に寄与できるものと考えられる。今後、副作用症例報告書の詳細情報と本結果で抽出された要因を組合せ、人工知能を用いた SJS/TEN 症例の判別に関する解析を進め、判定の最適化を行う予定である。

E. 結論

それぞれの重症薬疹において、特徴的な因子が認められたものの、今回の検討において、認められた因子だけでは、SJS/TEN のみを判別することは困難であることがわかった。今後、研究を進めるにあたり、主体となる副作用個別症例報告から得られた因子に加え、今回得られた情報を追加することで、より精度の高い副作用評価システムの構築できるかどうか、さらなる検討を継続していく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imatoh T, Sai K, Fukazawa C, Hinomura Y, Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Segawa K, Saito Y. Association between infection and severe drug adverse reactions: an analysis using data from the Japanese Adverse Drug Event Report database. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73(12):1643-1653.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

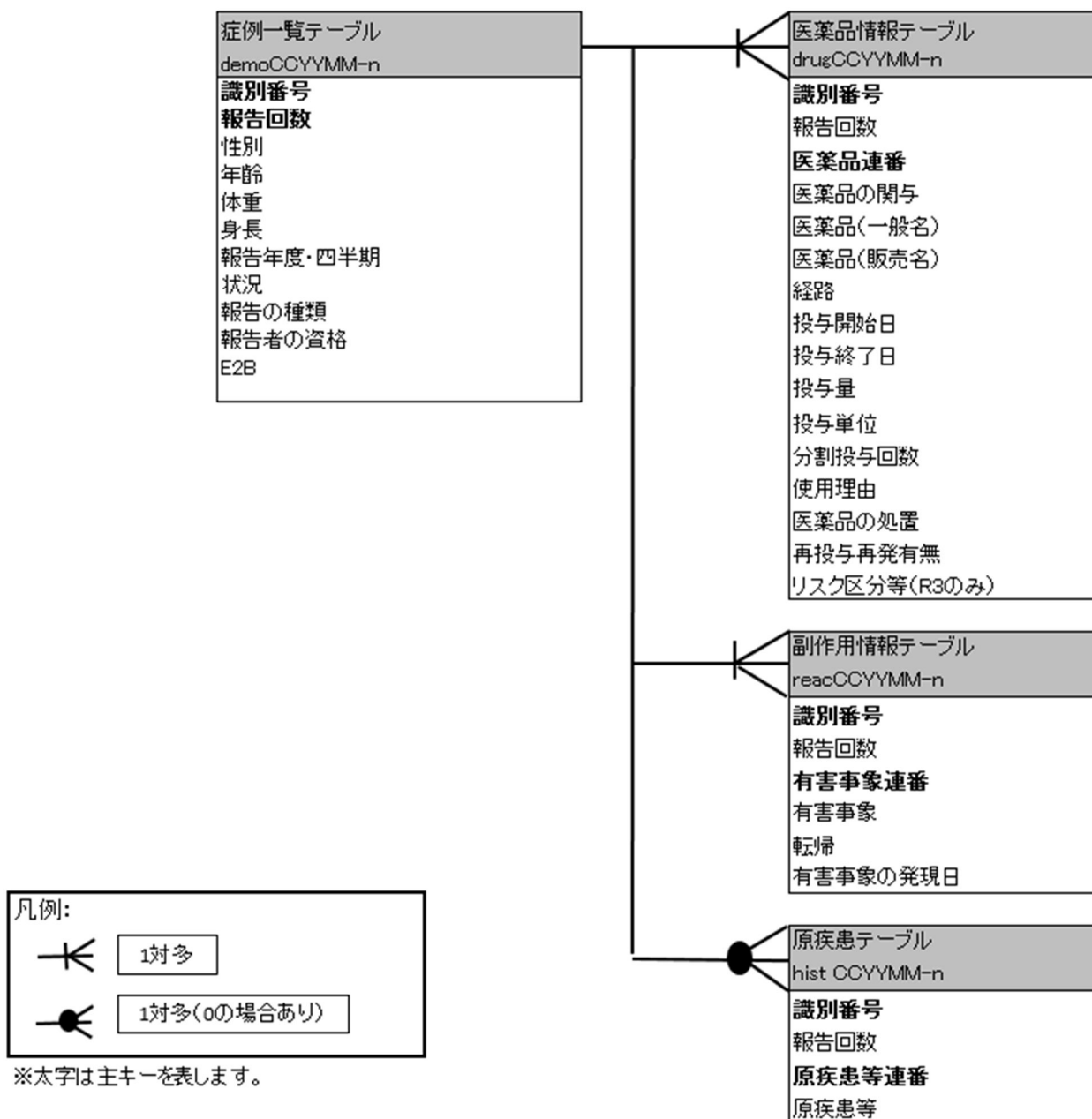


図1 JADERの実体関連図(PMDAのホームページより抜粋)

表 2. 重症薬疹別の報告症例の基本属性

		SJS		TEN		DIHS		EM	
人数		5640	(33.80)	2683	(16.08)	3647	(21.85)	4718	(28.27)
年齢、	10歳未満	331	(5.87)	144	(5.37)	157	(4.30)	297	(6.29)
人数(%)	10歳代	246	(4.36)	124	(4.62)	189	(5.18)	135	(2.86)
	20歳代	456	(8.09)	174	(6.49)	290	(7.95)	254	(5.38)
	30歳代	628	(11.13)	283	(10.55)	395	(10.83)	466	(9.88)
	40歳代	539	(9.56)	233	(8.68)	549	(15.05)	456	(9.67)
	50歳代	745	(13.21)	390	(14.54)	536	(14.70)	665	(14.09)
	60歳代	999	(17.71)	464	(8.68)	707	(19.39)	1128	(23.91)
	70歳代	956	(16.95)	501	(18.67)	468	(12.83)	875	(18.55)
	80歳代	453	(8.03)	294	(10.96)	243	(6.66)	318	(6.74)
	90歳代	58	(1.03)	26	(0.97)	34	(0.93)	28	(0.59)
	100歳代	1	(0.02)	1	(0.15)	0	(0.00)	1	(0.02)
	高齢者	14	(0.25)	2	(0.07)	5	(0.14)	10	(0.21)
	小児	10	(0.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(0.08)
	成人	25	(0.44)	12	(0.45)	8	(0.22)	6	(0.13)
	乳幼児	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.04)
	不明	179	(3.17)	32	(1.19)	66	(1.81)	73	(1.55)
性別、	男性	2624	(47.33)	1255	(47.89)	1836	(50.91)	1881	(40.22)
人数(%)	女性	2920	(52.67)	1409	(52.89)	1770	(49.08)	2796	(59.78)
予後不良者、		502	(8.90)	734	(27.36)	346	(9.49)	109	(2.31)
人数(%)									
発症期間	平均値 (SD)	29.83	(139.19)	30.82	(148.48)	42.49	(140.04)	31.42	(149.13)
	中央値	9		10		27		9	

表 3-1 対象副作用別上位被疑薬

SJS		TEN	
被疑薬	件数	被疑薬	件数
ラモトリギン	438	アロプリノール	185
カルバマゼピン	320	アセトアミノフェン	149
アロプリノール	308	ロキソプロフェンナトリウム水和物	105
総合感冒薬(一般薬)	190	ラモトリギン	89
ロキソプロフェンナトリウム水和物	177	総合感冒剤(一般薬)	86
アセトアミノフェン	170	レボフロキサシン水和物	70

表 3-2 対象副作用別上位被疑薬

DIHS		EM	
被疑薬	件数	被疑薬	件数
カルバマゼピン	986	ソラフェニブトシル酸塩	388
アロプリノール	477	ラモトリギン	238
ラモトリギン	312	セレコキシブ	224
サラゾスルファピリジン	195	アモキシシリン水和物	181
メキシレチン塩酸塩	193	カルバマゼピン	158
フェニトイン	147	クラリスロマイシン	117

表 4. SJS/TEN の判別能の評価

	AUC	95%CI	
性別	0.5119	0.5040	0.5195
年齢区分	0.5023	0.4943	0.5103
予後不良	0.5471	0.5425	0.5516
発症までの日数	0.5110	0.5067	0.5153
被疑薬	0.5542	0.5440	0.5644
Model 1	0.5581	0.5522	0.5639
予後不良 被疑薬			
Model 2	0.6114	0.5999	0.6229
性別 年齢区分 予後不良 発症までの日数 被疑薬			

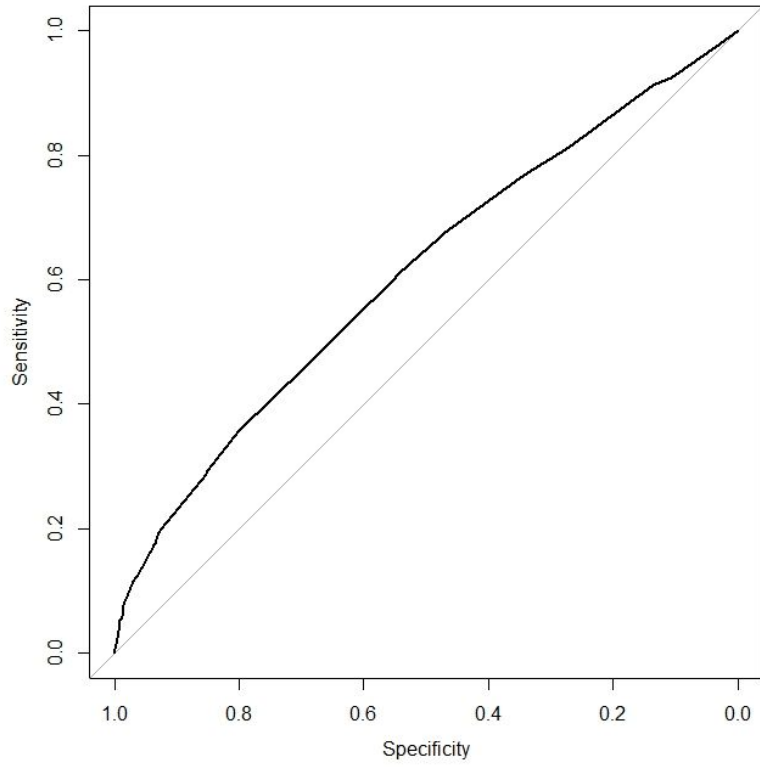


図 2. 表 4 Model12 の ROC 曲線