

薬剤の有害反応に関する薬剤疫学解析

Pharmacoepidemiological characterization of drug-induced adverse reactions

化学研究所 化学生命科学 水谷紗弥佳

背景と目的

薬剤の副作用はいまだ高い罹患率、死亡率を記録している。実際、予期せぬ副作用の発現は患者の生活の質を低下させるだけでなく、薬剤治療の中断につながることもあり、薬剤の安全性を考える上で非常に重要な問題である。しかしながら、副作用発現の分子作用機序はほぼ未解明のままである。毒性や副作用を創薬段階で予測し回避することは最重要課題であるが、それと同時に、市販後に報告された副作用例から関連知識を抽出し、副作用発現機構を解明、予測することも重要な研究課題である。近年、医薬品に関する様々な知識、情報が公開文書や添付文書、または学術論文から抽出され、商用、公共のデータベースに蓄積されている。医薬品データには薬物の化学成分、化学構造、標的タンパク質、薬物代謝酵素、効果、副作用など様々な属性があり、異なる属性にまたがるデータ間の重要な関係を抽出することは副作用発現機構の理解につながる。

アメリカ食品医薬局(FDA)が提供している Adverse Event Reporting System (FAERS) [1] は、薬剤による有害反応 (ADR) の記録を大規模に収集したデータベースであり、投与された薬剤とそれによる ADR だけでなく、患者の症状、性別、年齢、体重などの生理学的データなどを含み、薬剤疫学的に非常に有用なデータである。我々は、FAERS から得た ADR と薬のプロファイルに対して機械学習の方法を用いて有害反応と薬剤の関係人口統計学的に特徴づけた。

検討内容

FAERS に登録された ADR の報告のうち 425,273 報告を用いて、1,909 の薬と 5,802 の ADR に対してその報告数を表す行列を作成し、機械学習の方法のひとつであるバイクラスタリングをこのデータ行列に適用した。バイクラスタリングは、データ行列から数値変化パターンの類似した部分行列を抽出する。すなわち、あるバイクラスタに含まれる ADR は、そのバイクラスタに抽出された薬の全てに対して同じような頻度で有害反応を起こした、とみなすことが出来る。バイクラスタリングのアルゴリズムは、Iterative Signature Algorithm [2] を使用した。各バイクラスタに抽出された ADR の医学的類似性を評価するために、医学用語の分類システム MedDRA [3] と Gini 係数を用いて定量化した。また、FAERS に登録された適応症 (薬剤治療の目的) データを用いて薬剤適応の類似性を評価した。患者の性別の分布は Welch の t-検定、年齢及び体重の分布は Fisher の t-検定を用いた。

結果

FAERS の有害反応報告データから作成したデータ行列にバイクラスタリングを適用したところ、240 の薬と 691 の ADR を含む 163 のバイクラスタが抽出された [4]。MedDRA を

用いて各バイクラスターの評価を行った所、医学的に類似した ADR がまとまってひとつのバイクラスターに現れている一方、同じバイクラスターに現れる薬剤は、その薬剤適応がまちまちであることが分かった。すなわち、薬剤の有害反応はその薬効と必ずしも関連せず、異なる薬効を持つ薬剤が何らかの共通作用機序を経て同じ有害反応を起こすことが示された。表 1 に 163 のバイクラスターの例を示す。さらに、我々の使用したアルゴリズム **Iterative Signature Algorithm** では、バイクラスター間の重複を許すため、同じ薬剤に対して ADR の異なるバイクラスター同士を比較したところ、バイクラスター間で患者の性別、年齢、体重の分布が有意に異なるものがあることが分かった。すなわち、同じ薬剤を投与しても、性別、年齢、体重によって有害反応の発現が異なることが示された。その一例を図 1 に示す。

表 1 抽出されたバイクラスターの例

Cluster ID	REACs	DRUGs	Indications
17	Gastrointestinal haemorrhages	Type 1:	
REAC	Non-site specific gastrointestinal haemorrhages	Warfarin (D00564)	Supraventricular arrhythmias
0.6987666	Nervous system haemorrhagic disorders		Peripheral embolism and thrombosis
	Cerebral injuries		Cardiac valve therapeutic procedures
DRUG	Traumatic central nervous system haemorrhages	Type 2:	
0.1155793	Gastric and oesophageal haemorrhages	Rofecoxib (D00568)	Arthropathies
		Celecoxib (D00567)	Osteoarthritis
			Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort
		Type 3:	
		Aspirin (D00109)	Coronary necrosis and vascular insufficiency
		Clopidogrel (D07729)	Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency
			Prophylactic procedures
29	Partial vision loss	Type 1:	
REAC	Retinal structural change, deposit and degeneration	Bevacizumab (D06409)	Retinal structural change, deposit and degeneration
0.5255139	Ocular haemorrhagic disorders	Ranibizumab (D05697)	Ocular vascular disorders
	Eye injuries	Verteporfin (D01162)	Choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders
DRUG	Choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders	Type 2:	
0.1164479		Sildenafil (D02229)	Sexual arousal disorders
			General signs and symptoms
		Type 3:	
		Interferon beta-1a (D04554)	Multiple sclerosis acute and progressive
		Type 4:	
		Etanercept (D00742)	Rheumatoid arthritis and associated conditions
			Psoriatic conditions
30	Dyskinesias and movement disorders	Type 1:	
REAC	Dystonias	Aripiprazole (D01164)	Schizophrenia
0.9108681	Body temperature altered	Haloperidol (D00136)	Bipolar disorders
	Parkinsons disease and parkinsonism	Quetiapine (D00458)	Psychotic disorder
DRUG	Eyelid movement disorders	Ziprasidone mesylate (D02100)	General signs and symptoms
0.3415874	Decreased physical activity levels	Ziprasidone hydrochloride (D01939)	Schizoaffective and schizophreniform disorders
		Risperidone (D00426)	Depressive disorders
		Type 2:	
		Atomoxetine (D02574)	Attention deficit and disruptive behaviour disorders

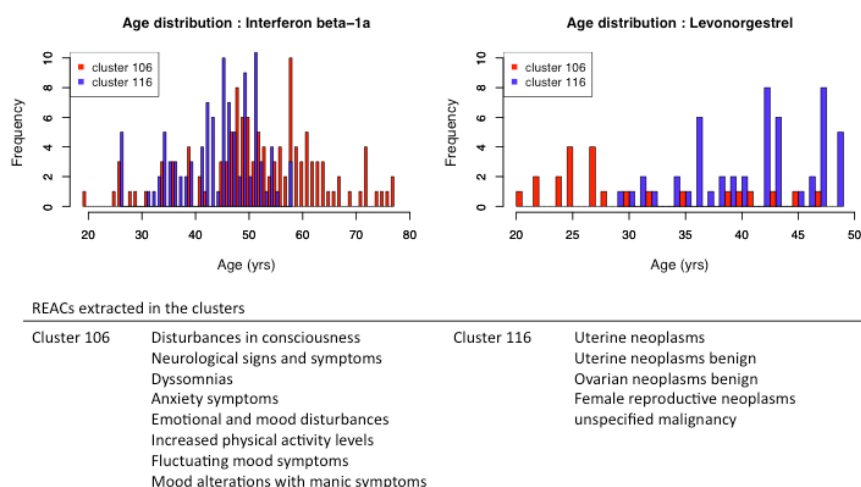


図 1 患者の年齢により異なる薬剤有害反応が確認された例

考察

提案手法は、薬剤有害反応の作用機序への議論を可能にするとともに、有害反応発現を患者の生理学的性質に関連付けることが出来る。薬物は、標的分子を刺激・抑制することによりその薬理効果を示す。従って、薬物の標的分子ネットワークへの影響を推定することが必要である。さらに、薬剤有害反応は本来意図しない標的分子への結合が原因になっている可能性が指摘されている。今後の課題として、薬物の作用点と、それが引き起こす有害反応の分子ネットワークを推定することが必要である。

参考論文

- [1] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>
- [2] Ihmels, J., Bergmann, S. and Barkai, N., Defining transcription modules using large-scale gene expression data. *Bioinformatics* 20, 1993-2003 (2004).
- [3] <https://www.pmrj.jp/jmo/php/indexj.php>
- [4] Mizutani, S., Noro, Y., Kotera, M., and Goto, S.; Pharmacoepidemiological characterization of drug-induced adverse reaction clusters towards understanding of their mechanisms. *Comput Biol Chem* (APBC paper), in press (2014).