

【短報】

データマイニング手法による FDA 有害事象自発報告データの活用～コリスチンを例に

柴田 敏之¹⁾・角山 香織¹⁾・多門 啓子³⁾・奥野 恭史^{2,3)}¹⁾ 京都大学大学院薬学研究科統合薬学教育開発センター*²⁾ 同 システム創薬科学*³⁾ 株式会社京都コンステラ・テクノロジーズ

(平成 23 年 2 月 2 日受付・平成 23 年 8 月 2 日受理)

FDA の有害事象自発報告システム AERS に登録されたデータを用いて、コリスチン投与に伴いどのような有害事象が発生するのかについて解析を行った。本研究では、2004 年第 1 四半期から 2009 年第 4 四半期までに AERS に登録されたデータ、合計 2,231,029 件を解析対象とした。解析に先立ち、まずデータの整理を行い、続いて、FDA 等の公的機関で採用されているデータマイニング手法を用いて、統計学的にコリスチンとの因果関係が考えられる有害事象を抽出した。その結果、合計 238 種類、のべて 777 件が抽出された。これらのなかには、原疾患に起因すると考えられる有害事象も含まれており、コリスチンに由来する有害事象と識別できる方法の確立が課題としてあげられた。

Key words: adverse event, Adverse Event Reporting System (AERS), colistin, data mining

コリスチン colistin は、7つのアミノ酸からなる分子量 1750 の環状ペプチド系抗菌薬であり、グラム陰性菌に対しても優れた抗菌作用を有する点が大きな特徴である^{1,2)}。コリスチンは、1950 年代に開発された古い薬剤であり、プロドラッグであるコリスチンメタンサルホン酸のナトリウム塩として市場に登場し、60 年近くの歴史を有する^{1,2)}。しかしながら、腎毒性や神経毒性が問題となり、欧米では、1970 年代になって、徐々に使用されなくなった^{1,2)}。本邦では、1970 年代にかけて、コリスチンの硫酸塩、もしくはコリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩が臨床使用されたものの、やはり、副作用の頻度が高いことなどにより、現在では、局所投与製剤のみの販売となっている。ところが近年、多剤耐性のアシネトバクターや緑膿菌による感染症が世界的に問題となっており、それらの治療薬として、再度、コリスチンの全身投与製剤に大きな注目が集まっている^{1,2)}。本邦では未承認の状況であり、早期導入へ向けさまざまな動きが活発化している。

コリスチンについては、60 年以上前に開発された薬剤であり、そのため、有効性、安全性に関する十分な情報がないことが指摘されている^{1,2)}。最近公表された総説¹⁾において、2000 年代になって公表された論文から、腎毒性は 10~37% 程度、神経毒性は 0~5% 程度であるとまとめられているものの、副作用の定義の問題もあって、報告者間で、発現頻度にバラツキがあることが問題点として指摘されている。そこで本研究では、FDA の有害事

象自発報告システム Adverse Event Reporting System (AERS) に登録されたデータを用いて、コリスチン投与に伴いどのような有害事象が発生するのかについて解析を行った。

本研究では、2004 年第 1 四半期から 2009 年第 4 四半期までに AERS に登録されたデータ、合計 2,231,029 件を用いた。データは FDA のウェブサイトよりダウンロードした。データは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイドライン ICH E2B に準拠しており、症例基本情報 (DEMO)、使用医薬品情報 (DRUG)、有害事象情報 (REAC)、転帰情報 (OUTC)、報告者情報 (RPSR)、治療期間情報 (THER)、適応疾患情報 (INDI) の 7 サブセットからなる。また、有害事象は医薬品規制用語集 MedDRA に準拠しており、ここでは ver.13.0 を使用した。

AERS データについては、大きく 2 つの問題点が指摘されている。第一には、医薬品名の項目に不適切な名称が散見される点である。これは、主に、医療専門家に限らず、一般の方々でも、有害事象の報告が可能であることに起因するが、実際に、ミススペルとともに食品名や治療法なども認められたので、これらを手作業で修正あるいは削除した。第二には、同じ症例に対して複数登録されたデータ (以下、重複エントリー) の存在である。重複エントリーについては、FDA の推奨する方法に従って、古いエントリーを削除し、最新のエントリーのみとした。以上の作業により、実際の解析に用いた件数は

Table 1. Adverse events associated with colistin administration during 2004–2009

| Adverse event | N | PRR (χ^2) | ROR (95% two-sided CI) | IC (95% two-sided CI) | EBGM (95% one-sided CI) |
|--------------------------------------|----|----------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Renal failure (acute) | 74 | 11.657* (675.109) | 11.665* (9.233, 14.097) | 3.283* (2.948, 3.619) | 11.018* (9.063) |
| Blood creatinine increased | 32 | 7.866* (181.004) | 7.870* (5.544, 10.196) | 2.659* (2.157, 3.160) | 7.542* (5.533) |
| Pyrexia | 30 | 2.640* (28.350) | 2.640* (1.839, 3.441) | 1.286* (0.768, 1.803) | 2.301 (1.695) |
| Drug interaction | 26 | 3.501* (43.206) | 3.501* (2.376, 4.627) | 1.637* (1.083, 2.191) | 2.908* (2.064) |
| Renal tubular necrosis | 18 | 27.440* (427.312) | 27.489* (17.263, 37.714) | 3.475* (2.813, 4.137) | 25.207* (16.794) |
| Hypotension | 15 | 1.974 (6.196) | 1.974* (1.187, 2.761) | 0.843* (0.121, 1.565) | 1.666 (1.090) |
| Respiratory failure | 13 | 3.550* (21.138) | 3.550* (2.057, 5.044) | 1.527* (0.754, 2.300) | 2.553 (1.577) |
| Tachycardia | 13 | 3.853* (24.466) | 3.854* (2.232, 5.476) | 1.619* (0.846, 2.392) | 2.744 (1.671) |
| Thrombocytopenia | 13 | 2.945* (14.679) | 2.946* (1.706, 4.185) | 1.311* (0.539, 2.084) | 2.202 (1.384) |
| Multi-organ failure | 12 | 5.681* (41.385) | 5.683* (3.220, 8.146) | 2.000* (1.197, 2.803) | 4.265* (2.197) |
| Sepsis | 11 | 2.546* (8.773) | 2.547* (1.407, 3.686) | 1.107* (0.270, 1.944) | 1.908 (1.162) |
| Drug level increased | 10 | 12.541* (94.346) | 12.551* (6.737, 18.365) | 2.543* (1.667, 3.419) | 11.403* (6.377) |
| White blood cell count decreased | 10 | 3.100* (12.121) | 3.101* (1.665, 4.537) | 1.309* (0.433, 2.184) | 2.141 (1.263) |
| Blood urea increased | 9 | 4.260* (19.193) | 4.261* (2.213, 6.310) | 1.606* (0.686, 2.526) | 2.658 (1.448) |
| Platelet count decreased | 9 | 2.429* (6.165) | 2.429* (1.261, 3.597) | 1.010* (0.090, 1.930) | 1.765 (1.027) |
| Septic shock | 9 | 5.321* (27.237) | 5.322* (2.763, 7.881) | 1.816* (0.896, 2.736) | 3.399 (1.685) |
| Acute respiratory distress syndrome | 8 | 7.588* (39.194) | 7.591* (3.789, 11.394) | 2.046* (1.074, 3.019) | 5.475* (2.107) |
| Dyspepsia | 8 | 3.239* (10.187) | 3.240* (1.617, 4.862) | 1.289* (0.317, 2.262) | 2.065 (1.148) |
| Eosinophilia | 8 | 11.191* (64.058) | 11.199* (5.589, 16.810) | 2.307* (1.335, 3.280) | 9.598* (4.101) |
| Pseudomonas infection | 8 | 15.438* (93.564) | 15.453* (7.711, 23.195) | 2.484* (1.511, 3.456) | 13.600* (7.093) |
| Renal impairment | 8 | 3.786* (13.657) | 3.787* (1.890, 5.684) | 1.446* (0.474, 2.418) | 2.304 (1.254) |
| Hypophagia | 8 | 5.683* (26.219) | 5.684* (2.837, 8.532) | 1.817* (0.845, 2.789) | 3.482 (1.617) |
| C-reactive protein increased | 7 | 4.344* (14.760) | 4.345* (2.068, 6.623) | 1.520* (0.485, 2.554) | 2.432 (1.240) |
| Haematuria | 7 | 5.463* (21.154) | 5.465* (2.600, 8.329) | 1.715* (0.680, 2.749) | 3.059 (1.415) |
| Infection | 7 | 2.745* (6.088) | 2.745* (1.307, 4.184) | 1.077* (0.042, 2.111) | 1.786 (0.970) |
| Oxygen saturation decreased | 7 | 4.600* (16.206) | 4.601* (2.189, 7.013) | 1.570* (0.536, 2.605) | 2.556 (1.280) |
| Staphylococcal infection | 7 | 3.644* (10.864) | 3.645* (1.735, 5.556) | 1.358* (0.324, 2.393) | 2.134 (1.130) |
| Blood bilirubin increased | 6 | 3.046* (6.301) | 3.047* (1.367, 4.727) | 1.129* (0.018, 2.239) | 1.809 (0.937) |
| Creatinine renal clearance decreased | 6 | 21.238* (95.972) | 21.267* (9.534, 33.001) | 2.342* (1.231, 3.453) | 17.422* (8.123) |

(Continued)

Table 1. (Continued)

| Adverse event | N | PRR (χ^2) | ROR (95% two-sided CI) | IC (95% two-sided CI) | EBGM (95% one-sided CI) |
|--------------------------------------|---|----------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Pseudomembranous colitis | 6 | 35.214* (166.046) | 35.296* (15.816, 54.775) | 2.475* (1.363, 3.586) | 27.178* (13.032) |
| Tubulointerstitial nephritis | 6 | 9.697* (38.354) | 9.703* (4.351, 15.055) | 2.005* (0.894, 3.116) | 6.611 (1.962) |
| <i>Acinetobacter</i> infection | 6 | 80.214* (391.925) | 80.645* (36.094, 125.186) | 2.598* (1.485, 3.712) | 50.319* (24.183) |
| Dialysis | 6 | 5.603* (18.246) | 5.605* (2.514, 8.697) | 1.649* (0.539, 2.760) | 2.865 (1.268) |
| Acute respiratory failure | 5 | 8.865* (27.374) | 8.870* (3.685, 14.054) | 1.815* (0.608, 3.021) | 4.730 (1.427) |
| Bronchospasm | 5 | 7.572* (22.250) | 7.575* (3.148, 12.003) | 1.728* (0.522, 2.935) | 3.681 (1.280) |
| <i>Clostridium difficile</i> colitis | 5 | 12.646* (42.467) | 12.656* (5.258, 20.053) | 1.980* (0.773, 3.187) | 8.519* (2.021) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 5 | 2.453 (2.960) | 2.453* (1.019, 3.886) | 0.856 (-0.351, 2.062) | 1.517 (0.755) |
| Haemodialysis | 5 | 3.577* (6.861) | 3.578* (1.487, 5.669) | 1.198 (-0.009, 2.404) | 1.851 (0.897) |
| Hepatic function abnormal | 5 | 2.928* (4.548) | 2.928* (1.217, 4.640) | 1.022 (-0.184, 2.229) | 1.664 (0.821) |
| Influenza like illness | 5 | 2.979* (4.724) | 2.979* (1.238, 4.720) | 1.038 (-0.169, 2.244) | 1.678 (0.827) |
| Pathogen resistance | 5 | 31.138* (116.880) | 31.201* (12.956, 49.447) | 2.247* (1.039, 3.454) | 23.262* (10.119) |
| Haemorrhagic shock | 5 | 25.747* (95.154) | 25.790* (10.711, 40.870) | 2.205* (0.998, 3.413) | 19.653* (8.300) |
| Enterococcal infection | 5 | 11.691* (38.647) | 11.700* (4.861, 18.538) | 1.947* (0.740, 3.154) | 7.530 (1.842) |
| Bone marrow failure | 5 | 4.459* (10.144) | 4.460* (1.853, 7.066) | 1.374* (0.168, 2.581) | 2.116 (0.986) |
| Treatment failure | 5 | 52.502* (203.055) | 52.685* (21.863, 83.507) | 2.331* (1.122, 3.539) | 35.062* (15.547) |

PRR, ROR, IC and EBGM are the proportional reporting ratio, reporting odds ratio, information component, and empirical Bayes geometric mean, respectively, and the signals detected were indicated with asterisk marks (*).

1,644,220 件となった。

コリスチンと有害事象との因果関係については、英国医薬品庁 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)、オランダ薬剤監視センター、世界保健機関 World Health Organization (WHO)、FDA で採用されているデータマイニング手法を用いて解析を行った。おのおの、具体的には、proportional reporting ratio (PRR)³⁾、reporting odds ratio (ROR)⁴⁾、information component (IC)⁵⁾、empirical Bayes geometric mean (EBGM)⁶⁾ を統計指標とした。PRR の場合、シグナル検出の基準は、 $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$ 、件数 ≥ 3 とした。また、ROR の場合は 95% 両側信頼区間下限値 > 1 、IC の場合は 95% 両側信頼区間下限値 (IC025) > 0 、EBGM の場合は 95% 片側信頼区間下限値 (EB05) ≥ 2 とした。ここでは、PRR、ROR、IC、EBGM のいずれかにおいてシグナルが検出された、すなわち、コリスチンとの因果関係が統計学的に有意であると判定された有害事象のみを抽出した。

統計学的にコリスチンとの因果関係が考えられる有害事象は、合計 238 種類、報告件数はこのべで 777 件であった。これらのうち、5 件以上の報告があった 45 種類の有害事象を、件数の多いものから Table 1 にまとめた。4 種類の統計指標の値の大小は互いに良く相関していた。しかしながら、シグナル検出感度という点では、ROR が最も高感度であり、続いて、PRR、IC、EBGM の順で感度が低かった。

AERS データについては、膨大な件数であること、ICH.E2B に準拠していることなどにより、医薬品の市販後の安全性情報源として、非常に大きな注目を集めている⁷⁻⁹⁾。しかしながら一方で、医療の専門家でなくとも報告が可能であり、個々の報告は信頼性に欠けることが問題点として指摘されていた⁷⁻⁹⁾。この点、データマイニングに関するここ 10 年余りの検討により、医薬品と有害事象との因果関係を客観的に評価できる統計指標として、PRR³⁾、ROR⁴⁾、IC⁵⁾、EBGM⁶⁾ の 4 種類が提唱、あるいは開発され、この分野は大きく進展した。すでに、AERS

データを用いて、leukotriene receptor antagonist¹⁰⁾などの有害事象が報告されており、多くの研究者がAERSデータの有用性を指摘している。本研究では、コリスチンを取り上げ、統計学的に因果関係が考えられる有害事象を抽出した。これらのなかには、原疾患に起因すると考えられる有害事象も含まれており、コリスチンに由来する有害事象と識別できる方法の確立が課題としてあげられた。

文 献

- 1) Landman D, Georgescu C, Martin D A, Quale J: Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 449-65
- 2) Nation R L, Li J: Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 535-43
- 3) Evans S J, Waller P C, Davis S: Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 483-6
- 4) van Puijenbroek E P, Bate A, Leufkens H G, Lindquist M, Orre R, Egberts A C: A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 3-10
- 5) Bate A, Lindquist M, Edwards I R, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al: A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 315-21
- 6) Szarfman A, Machado S G, O'Neill R T: Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf* 2002; 25: 381-92
- 7) Bate A, Evans S J: Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 427-36
- 8) Gould A L: Practical pharmacovigilance analysis strategies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 559-74
- 9) Almenoff J S, Pattishall E N, Gibbs T G, DuMouchel W, Evans S J, Yuen N: Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 157-66
- 10) Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R: Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax* 2010; 65: 132-8

Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS: Colistin-associated adverse events

Toshiyuki Sakaeda¹⁾, Kaori Kadoyama¹⁾, Akiko Tamon³⁾ and Yasushi Okuno^{2,3)}

¹⁾ Center for Integrative Education in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46-29 Yoshidashimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

²⁾ Department of Systems Biosciences for Drug Discovery, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46-29 Yoshidashimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

³⁾ Kyoto Constella Technologies Co., Ltd.

Adverse event reports(AERs) submitted to the US Food and Drug Administration(FDA) were reviewed to analyze the colistin-associated adverse events. Authorized pharmacovigilance algorithms were used for quantitative signal detection, including the proportional reporting ratio, the reporting odds ratio, the information component given by a Bayesian confidence propagation neural network, and the empirical Bayes geometric mean. Based on 1,644,220 AERs from 2004 to 2009, it was suggested that a total of 238 adverse events was possibly caused by colistin.