

一般口演 | 医療データ解析

一般口演17 データマイニング

2021年11月20日(土) 16:30 ~ 18:00 F会場 (2号館2階224)

[3-F-3-03] 国内医薬品副作用データベースに対するネットワーク分析手法の適用可能性の研究

*宮澤 昇吾¹、秦 彩乃¹、伊藤 元太¹、山下 彩花¹、惟高 裕一¹、藤原 正和¹、北西 由武¹（1. 塩野義製薬株式会社 データサイエンス部）

*Shogo Miyazawa¹, Ayano Hata¹, Genta Ito¹, Ayaka Yamashita¹, Yuichi Koretaka¹, Masakazu Fujiwara¹, Yoshitake Kitanishi¹（1. 塩野義製薬株式会社 データサイエンス部）

キーワード：Japanese Adverse Drug Event Report database, JADER, Network analysis, Betweenness centrality

【背景・目的】 PMDAが公開している医薬品副作用データベースである JADER（Japanese Adverse Drug Event Report database）は、実臨床における副作用発現状況の把握に有益である。代表的な活用として、シグナル検出手法を用いた医薬品との因果関係が立証されていない調査が必要な副作用の検出がある。しかし、ある薬剤において各副作用と共通して起こっている副作用全体の中心にあるような副作用は何なのか、反対に同時に発現しにくい副作用は何なのか等、各副作用の同時発現状況やそれらの全体像は見る事が出来ていない。全体像が把握出来れば、多くの副作用の中心となる最も対処すべき副作用が特定出来る可能性がある。本研究の目的は、物と物の繋がりをネットワークの形で可視化することや、中心となる物の特定が可能なネットワーク分析手法を JADERに適用することで、各副作用の同時発現状況や全体像の理解が可能か、手法の適用可能性を検討することにある。

【方法】 2021年5月公開の JADERを用いて、抗うつ薬としてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬等に対し報告された副作用と患者の背景情報を収集した。抗うつ薬のタイプ毎に副作用ネットワークの可視化や、ネットワークの中心性の指標である媒介中心性を算出した。背景情報毎に同様の解析を行った。

【結果】 幾つかの副作用グループが繋がる形で全体のネットワークが構成されており、副作用グループ数や、含まれる副作用は抗うつ薬のタイプ・背景情報毎に異なっていた。報告件数では上位とならないが、多くの副作用と同時発現したために媒介中心性では上位となる副作用が存在した。

【結論】 ネットワーク分析手法は、副作用の同時発現状況や全体像の理解に有用であることが分かった。本研究では副作用の発現順序を考慮していない為、発現順序を考慮したネットワーク分析を今後の課題としたい。

国内医薬品副作用データベースに対するネットワーク分析手法の適用可能性の研究

宮澤 昇吾^{*1}、秦 彩乃^{*1}、伊藤 元太^{*1}、山下 彩花^{*1}、惟高 裕一^{*1}、藤原 正和^{*1}、北西 由武^{*1}

^{*1} 塩野義製薬株式会社 データサイエンス部

A Study on the Applicability of Network Analysis Methods to the Adverse Drug Event Report Database in Japan

Shogo Miyazawa^{*1}, Ayano Hata^{*1}, Genta Ito^{*1}, Ayaka Yamashita^{*1}, Yuichi Koretaka^{*1}, Masakazu Fujiwara^{*1}, Yoshitake Kitanishi^{*1}

^{*1} Shionogi & Co., Ltd.

Background and Objectives: The Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER), which is a database of adverse drug events managed by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), is useful for understanding the occurrence of adverse drug events in actual clinical practice. The purpose of this study is to apply the network analysis method to JADER which can visualize the connection between objects in the form of a network and identify the central object, to confirm whether it is possible to understand the simultaneous occurrence of each adverse drug events, and to examine the applicability of the method.

Methods: Using the JADER released in May 2021, we collected the adverse drug events reported for antidepressants such as serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors and the background information of patients. For each type of antidepressant, we visualized network of the adverse drug events and calculated the betweenness centrality, which is a measure of the centrality of the network. The same analysis was performed for each background information.

Results: The number of adverse drug event groups and the types of adverse drug events were different for each type of antidepressants and background information. Although it was not ranked high in the number of reports, there were some adverse drug events that were ranked high in betweenness centrality because they occurred simultaneously.

Conclusion: The network analysis method was found to be useful for understanding the simultaneous occurrence of adverse drug events. In this study, we did not consider the order of occurrence of adverse drug events, and we would like to conduct network analysis considering the order of occurrence in the future.

Keywords: Japanese Adverse Drug Event Report database, JADER, Network analysis, Betweenness centrality

1 緒論

PMDA が公開している医薬品副作用データベースである JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database) は、実臨床における有害事象発現状況の把握に有益である。代表的な活用として、シグナル検出手法を用いた医薬品との因果関係が立証されていない調査が必要な有害事象の検出がある。しかし、ある薬剤において各有害事象と共通して起こっている有害事象全体の中心にあるような有害事象は何か、反対に同時に発現しにくい有害事象は何か等、各有害事象の同時発現状況やそれらの全体像は見る事が出来ない。全体像が把握出来れば、多くの有害事象の中心となる最も対処すべき有害事象が特定出来る可能性がある。

2 目的

本研究の目的は、物と物の繋がりをネットワークの形で可視化することや、中心となる物の特定が可能なネットワーク分析手法を JADER に適用することで、各有害事象の同時発現状況や全体像の理解が可能か、手法の適用可能性を検討することにある。なお本研究は解析手法の提案を目的としており、医学的主張が目的でないことに注意されたい。

3 方法

2021 年 5 月公開の JADER を用いて、抗うつ薬として SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors): 選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SNRI (Serotonin and Norepinephrine

Reuptake Inhibitors): セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant): ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬に対し報告された有害事象と患者の性別を収集した。抗うつ薬のタイプ (SSRI, SNRI, NaSSA) は薬剤の一般名を用いて分類した。抗うつ薬のタイプと一般名の対応を表 1 に示す。

表 1 抗うつ薬のタイプと薬剤の一般名の対応

抗うつ薬のタイプ	薬剤の一般名
SSRI	フルボキサミンマレイン酸塩
	パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン
	エスシタロプラムシュウ酸塩
SNRI	ミルナシブラン塩酸塩
	デュロキセチン塩酸塩
NaSSA	ミルタザピン

得られた有害事象データはネットワーク分析用に加工を行った。加工のルールを、ある抗うつ薬タイプに対して得られたデータのイメージ (表 2) を用いて示す。

1. 各患者 ID で同一の有害事象発現日を有する有害事象は繋がりがあるとする。

2. 各患者 ID で同一の有害事象の発現日を有さない有害事象は繋がりが無いとし、ネットワーク分析用のデータの対象に含めない。
3. 繋がりがある有害事象を患者 ID 毎に求め、有害事象同士の繋がりの回数(患者 ID の数)を表 3 の形式で要約する。from, to には有害事象名が入る。繋がりのある有害事象名が from, to のいずれかに記載されていれば良く、順序は問わない。weight には from, to に記載された有害事象同士の繋がりの回数をカウントする。

表 2 ある抗うつ薬に対して得られたデータのイメージ

患者 ID	有害事象の発現日	有害事象名
1	2020/08/20	A
1	2020/08/20	B
1	2020/08/20	C
2	2020/07/19	A
2	2020/07/19	B
3	2020/06/02	A
4	2020/06/01	A
4	2020/06/02	B

表 3 ある抗うつ薬のネットワーク分析用データのイメージ

from	to	weight
A	B	2
B	C	1
A	C	1

ネットワーク分析用に加工を行ったデータを用いて、抗うつ薬のタイプ毎に有害事象ネットワークの可視化や、ネットワークの中心性の指標である媒介中心性の算出、有害事象グループ数の算出を行った。性別に同様の解析を行った。また、各有害事象の報告件数を算出し、報告件数と媒介中心性を比較した。ただし、有害事象ネットワークの可視化にネットワーク分析用データの全ての有害事象を用いると図が煩雑になってしまう為、SSRI に対しては weight が 4 以上、SSRI の性別別の可視化においては weight が 3 以上である有害事象を対象とした。それ以外の抗うつ薬のタイプ・性別別の可視化においては weight が 2 以上である有害事象を対象とした。

有害事象ネットワークの可視化は、各有害事象をノード、繋がりをエッジとすることで図 1 のように描くことが出来る。

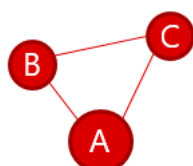


図 1 ネットワークの可視化例
各ノードの大きさは媒介中心性に比例している。

また、ノードとエッジを定義することで媒介中心性の算出や、コミュニティ検出²⁾を用いた有害事象グループを検出することが出来る。媒介中心性は着目しているノード以外の 2 つのノ

ードを結ぶ最短経路のうち、そのノードを通過する経路の割合であり、この値が高いほどネットワークにおける中心性が高いとする指標である。またコミュニティ検出とは、同一のコミュニティ内はノード同士が複数のエッジで繋がっており、コミュニティ間は比較的少数のエッジ繋がっているという仮定の下、コミュニティを特定する方法である。媒介中心性やコミュニティ検出の詳細な方法論は参考文献^{1),2)}を参照されたい。

4 結果

SSRI, SNRI, NaSSA に対し報告された有害事象データを用いて可視化したネットワークをそれぞれ、図 2, 3, 4 とし、末尾に示す。幾つかの有害事象グループが繋がる形で全体のネットワークが構成されており、有害事象グループ数や、含まれる有害事象は抗うつ薬のタイプ毎に異なっていた。

次に、SSRI に対し報告された有害事象データを用いて、性別毎に可視化したネットワークをそれぞれ図 5, 6 とし、末尾に示す。含まれる有害事象は性別毎に異なっていた。

最後に、SSRI に対し報告された有害事象データを用いて算出した媒介中心性と、各有害事象の報告件数を比較した図を図 7 とし、末尾に示す。報告件数では上位とならないが、媒介中心性では上位となる有害事象が存在した。

5 考察

本研究の目的はネットワーク分析手法を JADER に適用することで、各有害事象の同時発現状況や全体像の理解が可能かどうかを踏まえて、手法の適用可能性を検討することにあった。図 2, 3, 4 に示されるように、ネットワーク図は各有害事象の同時発現状況や全体像を視覚的に確認することができ、理解に有用である。

また、図 7 において、報告件数で上位であるが、媒介中心性で下位となっている低ナトリウム血症は、有害事象報告における約 71% が低ナトリウム血症のみで報告されている。一方、媒介中心性で上位の振戦は有害事象報告における約 5% が振戦のみで報告されている。媒介中心性の指標は、他の有害事象と繋がりの多い有害事象を特定出来る指標であると考えられる。

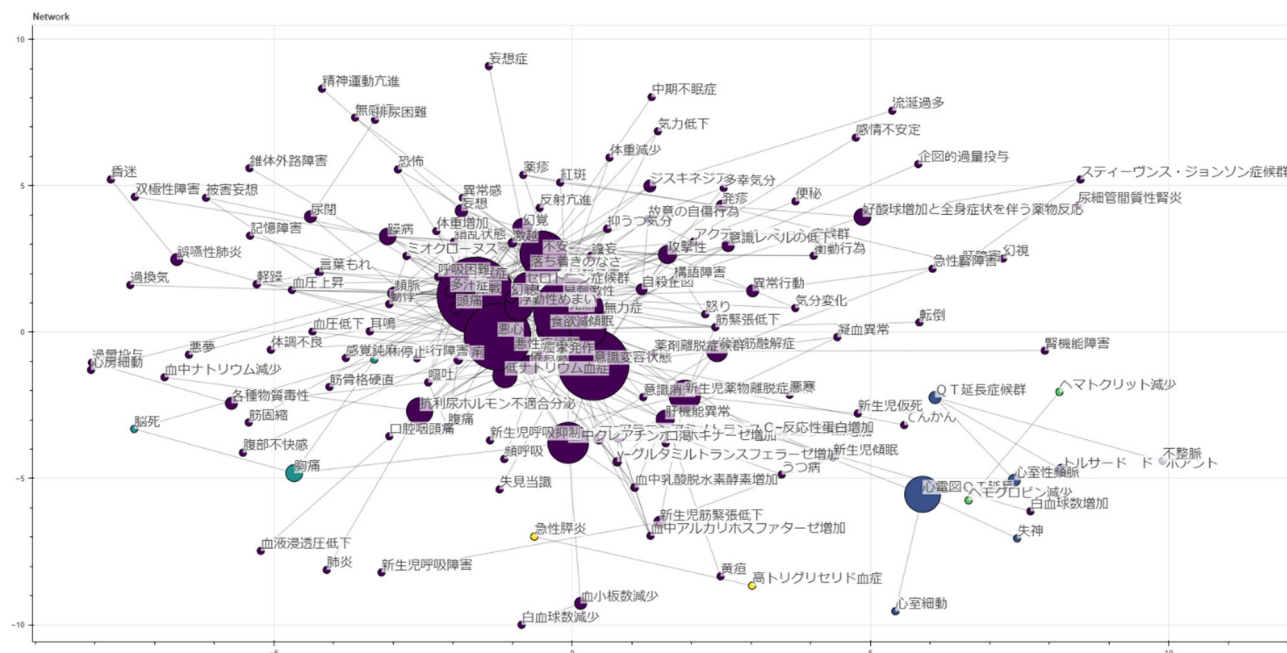
本研究では有害事象発現日が異なる場合には繋がりが無いとしネットワーク分析用データから除外している為、各患者の有害事象報告の内、一部のデータしか使用出来ない。また有害事象報告は(例えば、上市当初かどうかの)時期により、その内容、構成が変わることもあるため、その解釈には注意が必要である。発現順序を考慮したネットワーク分析手法を適用することで、異なる有害事象発現日のデータも含めた解析を行うことが今後の課題である。

6 結論

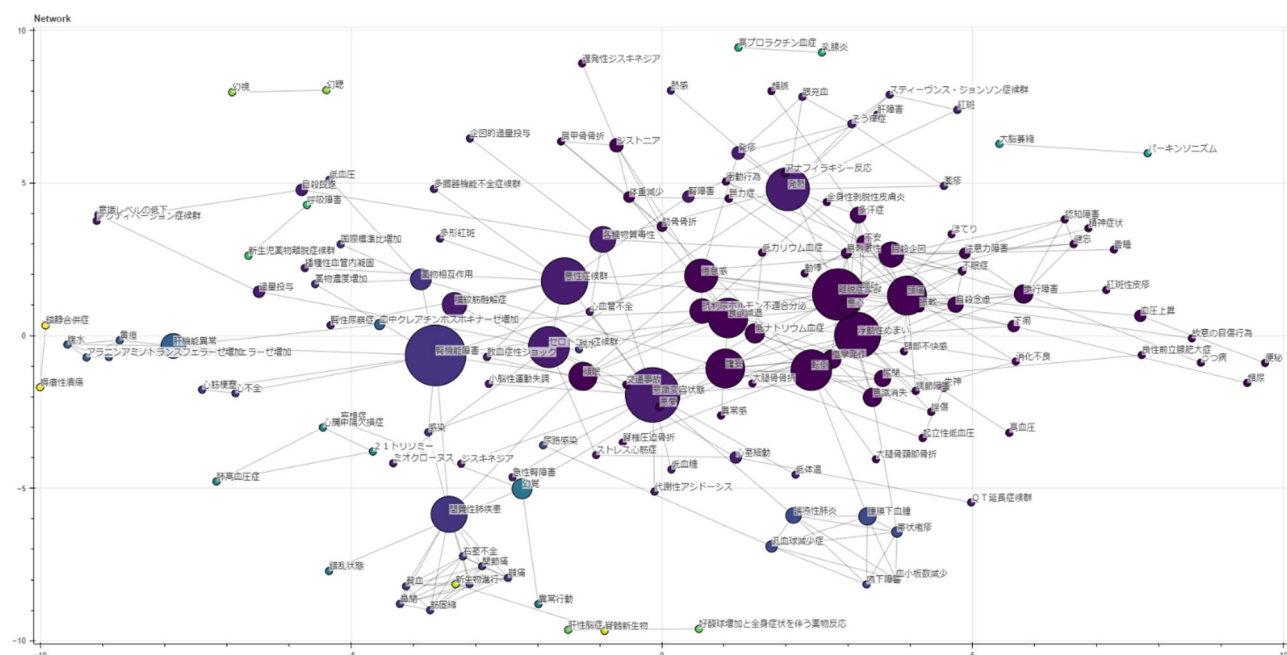
ネットワーク分析手法は有害事象の同時発現状況や全体像の理解に有用であることが分かった。JADER に対するネットワーク手法の適用可能性を示すことが出来た。

7 文献

- 1) Borgatti SP. Centrality and network flow. Soc Networks. 2005;27: 55-71.
- 2) Clauset A, Newman M E, Moore C. Finding community structure in very large networks. Physical Review E 70(6), 2004.



SSRI に対し報告された有害事象データを用いてネットワーク図を描いた (weight が 4 以上である有害事象を対象、円の大きさは媒介中心性に比例し、コミュニティ毎に円の色を変更している)。



SNRI に対し報告された有害事象データを用いてネットワーク図を描いた(weight が 2 以上である有害事象を対象、円の大きさは媒介中心性に比例し、コミュニティ毎に円の色を変更している).

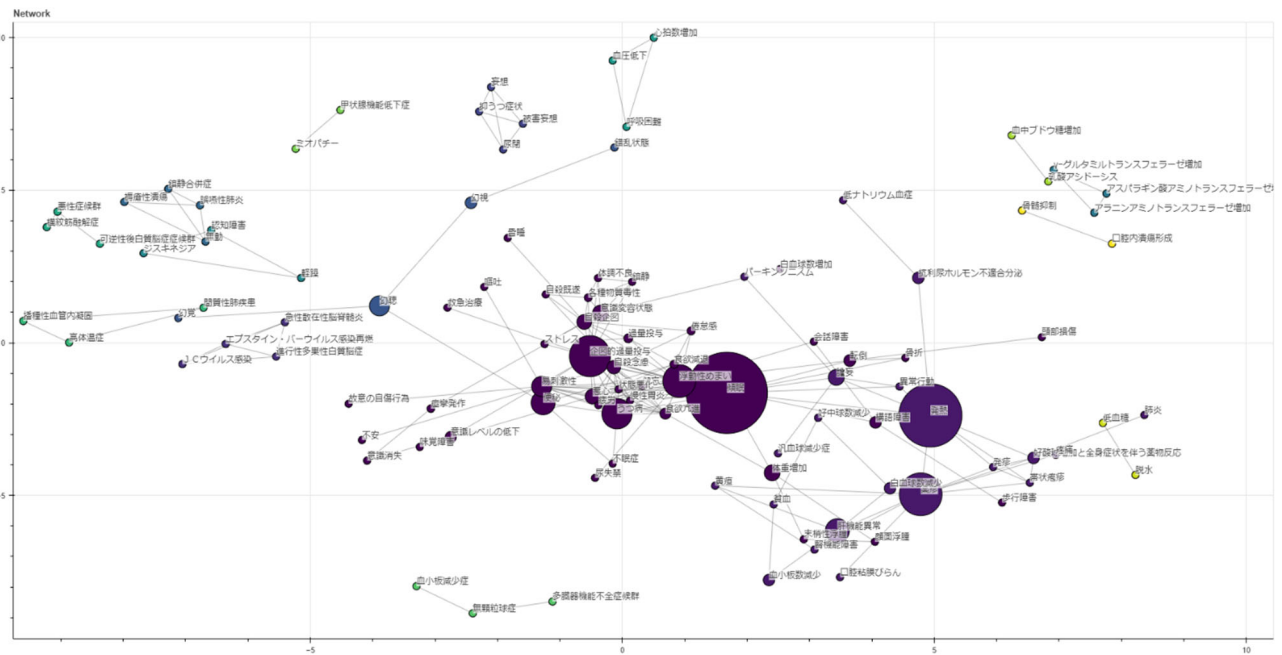


図4 有害事象ネットワーク図(NaSSA)

NaSSA に対し報告された有害事象データを用いてネットワーク図を描いた(weight が2以上である有害事象を対象. 円の大きさは媒介中心性に比例し, コミュニティ毎に円の色を変更している).

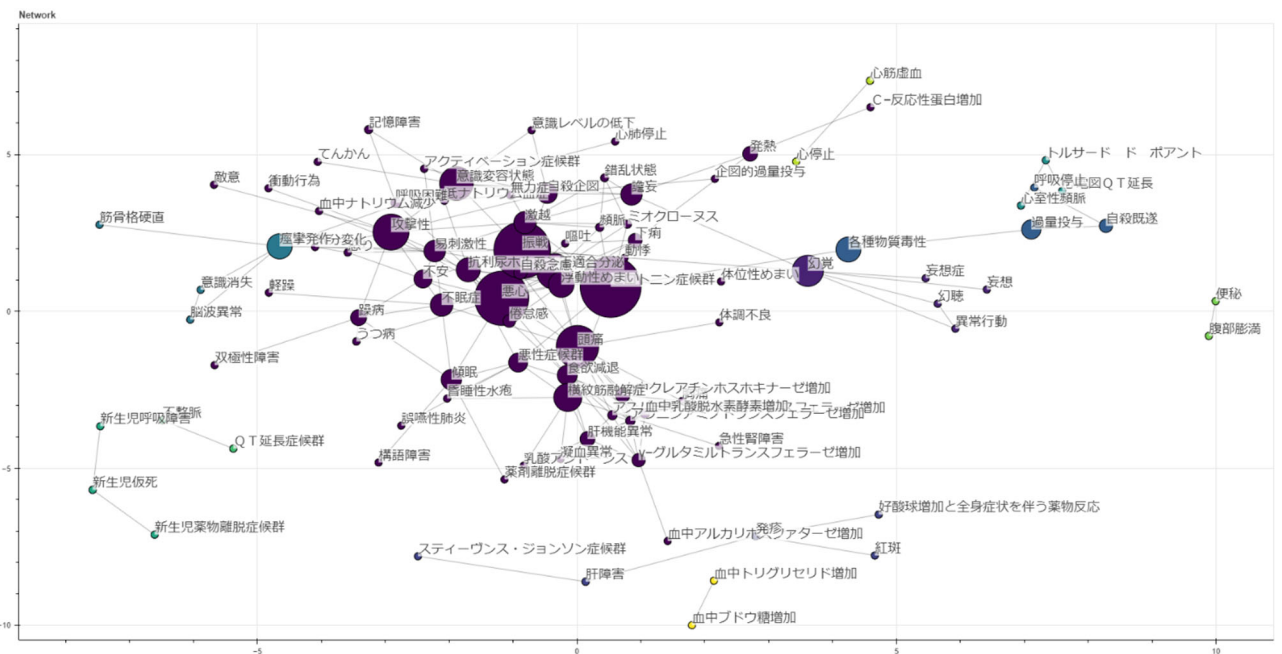


図5 有害事象ネットワーク図(SSRI, 男性)

SSRI かつ男性に対し報告された有害事象データを用いてネットワーク図を描いた(weight が3以上である有害事象を対象. 円の大きさは媒介中心性に比例し, コミュニティ毎に円の色を変更している).

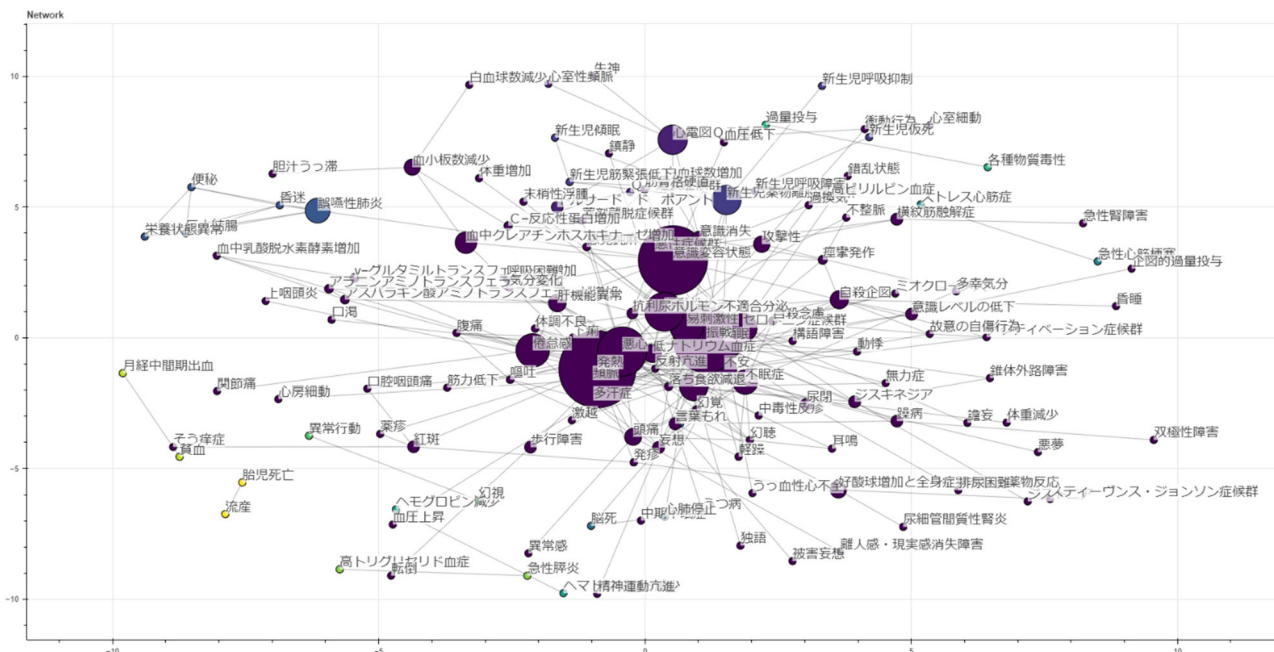


図6 有害事象ネットワーク図(SSRI, 女性)

SSRI かつ女性に対し報告された有害事象データを用いてネットワーク図を描いた (weight が 3 以上である有害事象を対象. 円の大きさは媒介中心性に比例し, コミュニティ毎に円の色を変更している).

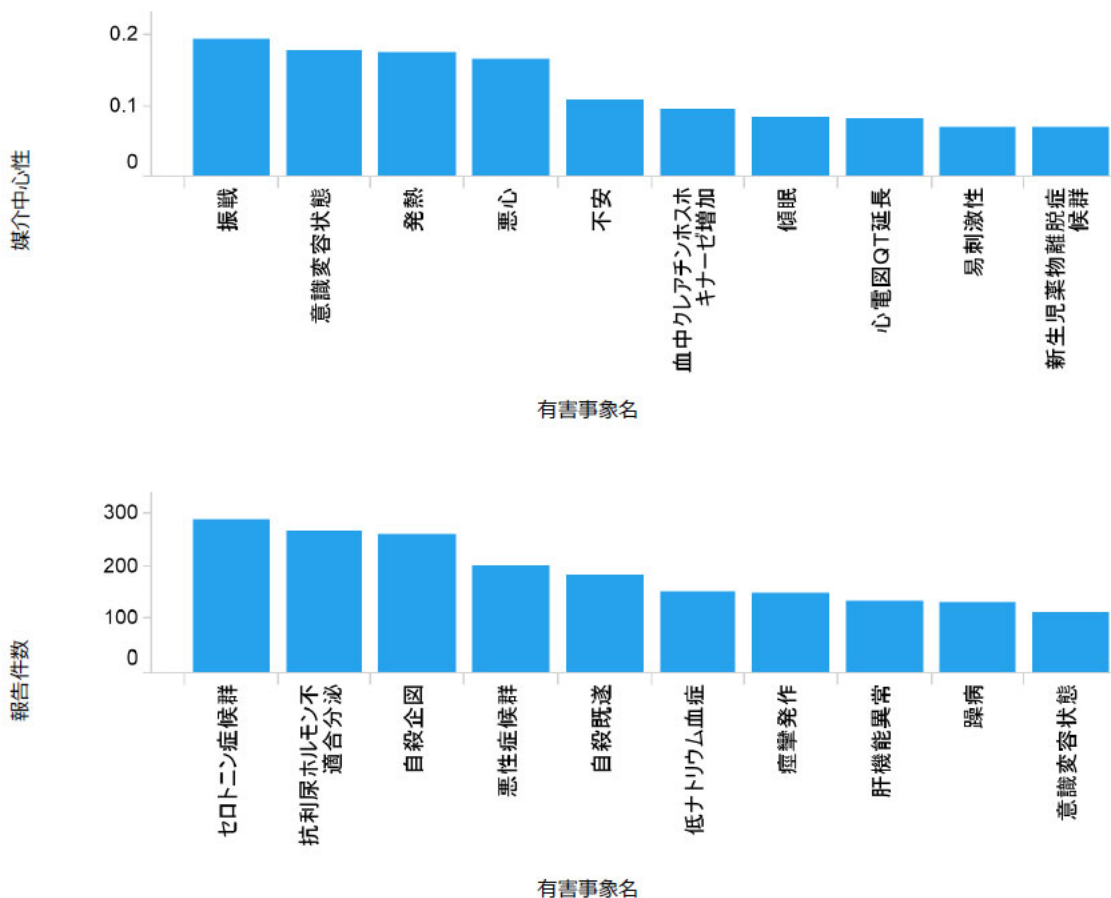


図7 媒介中心性と報告件数の比較(SSRI)

SSRI に対し報告された有害事象データを用いて, 各有害事象の媒介中心性と報告件数を算出した. 値の降順で上位 10 位のみをプロットした.