

薬学研究コース A 研究報告書

TNF- α 阻害薬の服薬による
有害事象の報告オッズ比の算出

研究実施期間 令和 2 年度 第Ⅲ期 (8/24～11/8)

所 属 公衆衛生・疫学研究室
指導教授 赤沢 学 先生
学籍番号 161116
氏 名 工藤 大地

1. 目的

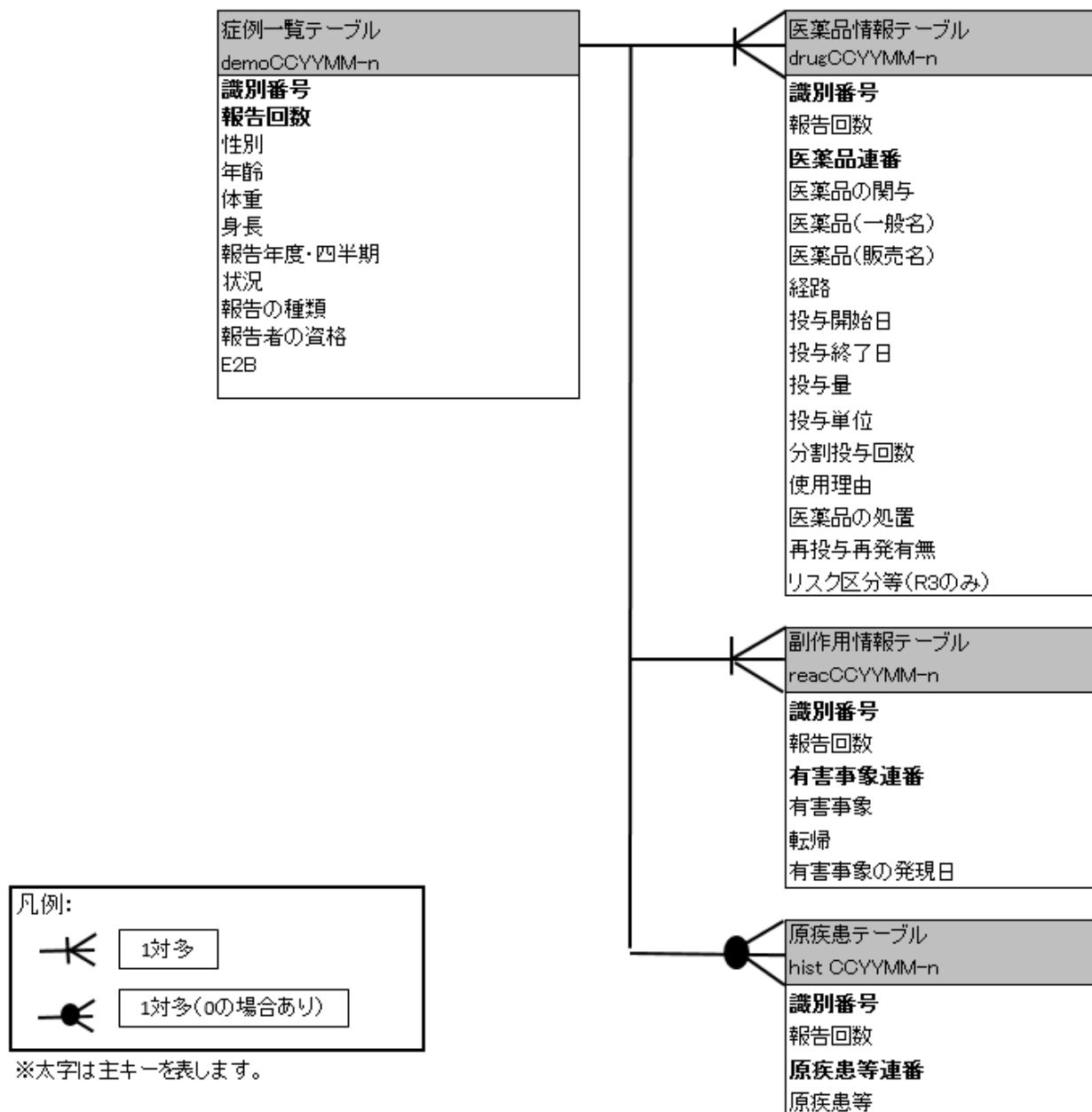
本論文1)を参考に、PMDAの医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database、以下; JADER) からTNF- α 阻害薬に分類される5剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリズマブ、ゴリズマブ、セルトリズマブ ペゴル) に関連する症例の各有害事象の報告オッズ比 (ROR) と95%信頼区間 (CI) を算出した。

解析結果や使用したソースコードは以下のURLに公開している。 <https://github.com/Kudoas/jader-research2020/tree/kenkyuA>

2. 方法

2-1. 使用したデータベース

JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database) とは独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が提供している「副作用が疑われる症例報告に関する情報『医薬品副作用データベース』」のことである。このデータベースは以下の4つのテーブルからなる。



各テーブルのER図 PMDA

JADERはオープンデータとしてPMDAのサイトからダウンロードが可能であり、一定期間で最新のものに更新される。本研究では2020年8月までに報告されたデータを使用した。

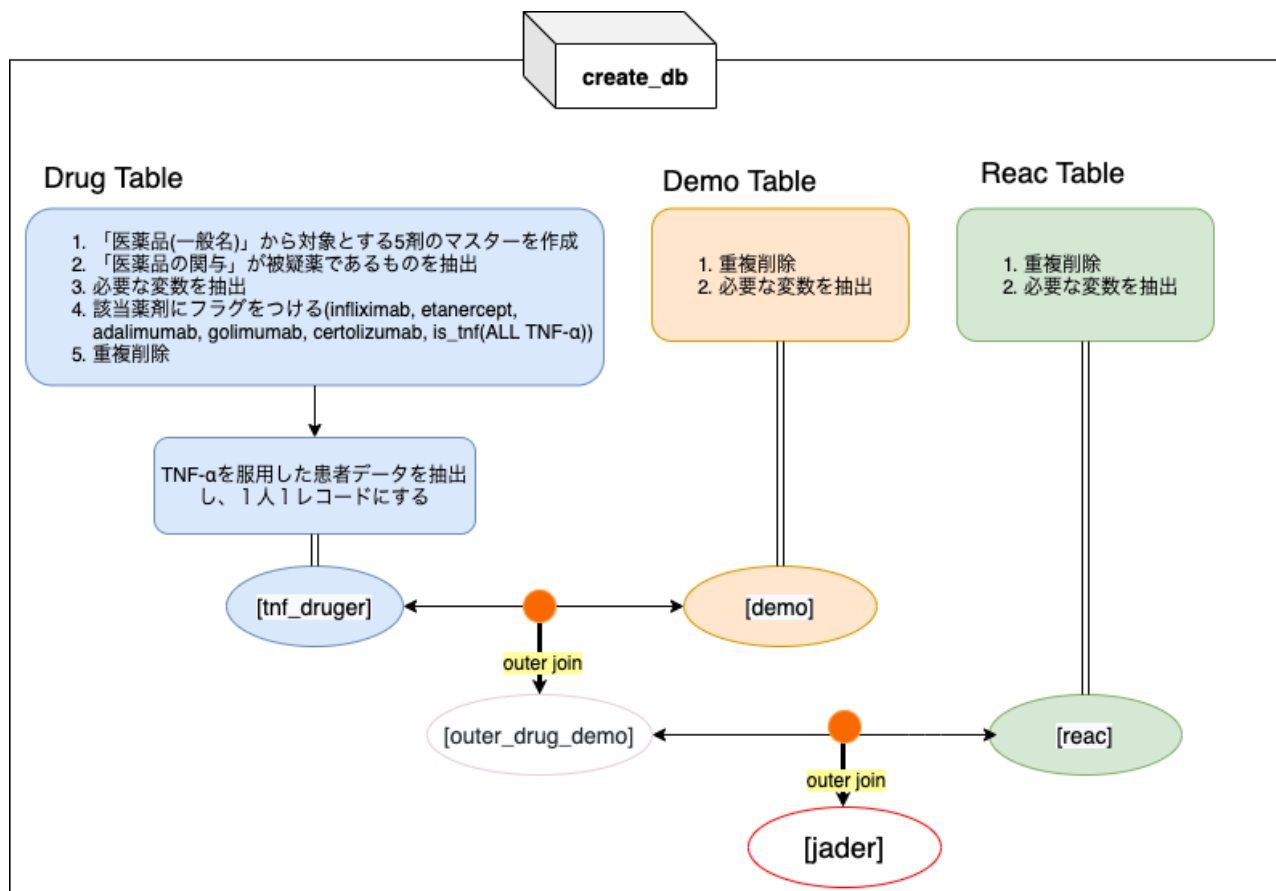
2-2. 使用した言語・ライブラリ・実行環境

本研究では以下のものを使用し、解析や実行環境の構築を行った。

- Python 3.9 (ライブラリは[docker/requirements.txt](https://github.com/docker/requirements.txt)を参照)
- Colaboratory : Googleが提供するブラウザからPython を記述、実行できるサービス
- Jupyter Notebook : PythonなどをWebブラウザ上で記述・実行できる統合開発環境
- Docker : コンテナ仮想化を用いてアプリケーションを開発・配置・実行するためのオープンソースソフトウェア

2-3. 解析用データの作成方法

解析用データの作成手順を以下の図に示した。



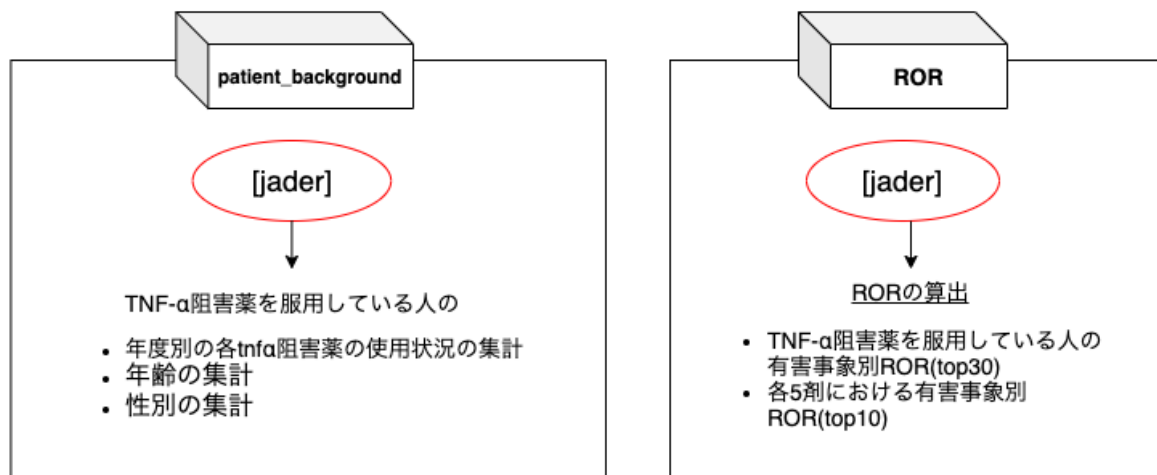
解析手順をまとめた図 その1

本研究では主に各症例における医薬品情報、患者情報、有害事象が必要であるため、症例一覧テーブル・医薬品情報テーブル・副作用情報テーブルの3つを使用した。まず、医薬品情報テーブルの医薬品（一般名）から、今回対象とする医薬品（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリズマブ、ゴリズマブ、セルトリズマブ ペゴル）に該当するものを集計しマスターデータ

（[data/master/tnfa_drug202008.csv](#)）を作成した。次に医薬品情報テーブルの医薬品の関与の項目が被疑薬となっている医薬品のみ抽出を行った。その後、作成したマスターデータをもとに該当医薬品にフラグをつけ、医薬品情報テーブルと副作用情報テーブルを結合し、解析元となる `jader` テーブルを作成した。この解析で使ったコードは[preprocess/create_db.py](#)に記載した。

2-4. 患者情報、5剤の服薬頻度、RORの集計手順

上記で作成した `jader` を元に患者情報、5剤の服薬頻度、RORの集計手順を以下の図にまとめた。



解析手順をまとめた図 その2

患者情報の集計では先ほど作成した `jader` テーブルから、該当の5剤を服用している症例の年度別の各TNF-α阻害薬の使用状況・年齢・性別の集計を行った。この解析で使用したコードは[preprocess/patient_background.py](#)に記載した。

また、同様に `jader` テーブルから、該当の5剤を服用している症例の有害事象のRORを上位30位まで算出した。また各TNF-α阻害薬における有害事象別のRORを上位10位まで算出した。この解析で使用したコードは[preprocess/ror.py](#)に記載した。

2-5. RORの算出方法

RORを算出する際は症例レポート数をカウントする方法を選択した。JADERでは各テーブルの識別番号が症例を示しているため、1つの症例に対して該当の5剤を服用している症例の有害事象を集計した。

〈医薬品情報テーブル〉

識別番号	医薬品	投与日
10001	クラリスロマイシン	YYYY/MM/DD
10001	パリビズマブ	YYYY/MM/DD
10001	パリビズマブ	YYYY/MM/DD
10001	パリビズマブ	YYYY/MM/DD
10001	テイコプラニン	YYYY/MM/DD
10001	フロセミド	YYYY/MM/DD
10001	オセルタミビル	YYYY/MM/DD
10001	イトラコナゾール	YYYY/MM/DD

〈副作用情報テーブル〉

識別番号	有害事象	発現日
10001	発熱性好中球減少症	YYYY/MM/DD
10001	クロストリジウム感染	YYYY/MM/DD
10001	播種性血管内凝固	YYYY/MM/DD
10001	下痢	YYYY/MM/DD
10001	播種性血管内凝固	YYYY/MM/DD
10001	肝機能異常	YYYY/MM/DD
10001	腹痛	YYYY/MM/DD

[くすりの有害事象と薬剤疫学 カウント方法について（オーダー機能）](#)

各症例ごとに標的有害事象の有無と該当5剤の各薬剤に関する投与の有無でa, b, c, dに分類した。

a	標的薬剤を投与された際に標的有害事象が発生した症例数
b	標的薬を投与した際に非標的有害事象が発生した症例数
c	非標的薬を投与された際に標的有害事象が発生した症例数
d	非標的薬を投与された際に非標的有害事象が発生した症例数

RORを算出する際の分割票

このa,b,c,dの値を使用し、参考論文1) の式を用いてRORと95%信頼区間の算出を行った。この解析で使用したコードは[preprocess/ror.py](#)に記載した。

$$Reporting\ Odds\ Ratio\ (ROR) = \frac{a/c}{b/d}$$

$$95\%\ confidence\ interval\ (CI) = e^{\log ROR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

ROR及び95%信頼区間の計算式

3. 結果

今回の解析結果はソースコードの `data/target` にCSVファイルとして出力した。それぞれのファイル名と内容を以下の表にまとめた。

ファイル名	内容
age.csv	該当5剤を服用した症例の年齢
sex.csv	該当5剤を服用した症例の性別
count_years.csv	該当5剤を服用した症例の年度別頻度
count_side_effect.csv	該当5剤を服用した症例の有害事象の頻度
ror.csv	該当5剤を服用した症例の上位30位の有害事象でのROR

4. 考察

JADERを使用し解析を行う過程で、データベース上の問題点が浮き彫りになった。

4-1. 一行に重複して入力されているデータが存在する

JADERでは1つのセルに複数のデータが入っているものは、セミコロンで区切られている。これは有害事象の報告書の入力方式が統一されていないことに起因している。これらのデータは複数の薬物に対して複数の使用理由が書かれている場合は、それぞれが対応しているかの判断が難しいため、他の行と整合性を保ちつつデータを1行ずつにバラすことが困難である。

使用理由	per_total	使用理由
関節リウマチ(関節リウマチ);ベーチェット症候群(ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎);ベーチェット症候群(腸管型ベーチェット病);ベーチェット症候群(神経型ベーチェット病)	1	0.006664
関節リウマチ;器質化肺炎	1	0.006664
ぶどう膜炎(左ブドウ膜炎);眼の障害(眼病変)	1	0.006664

TNF- α 阻害薬の使用理由について一行に重複して入力されているデータの例

2016年3月31日に国際標準であるICHガイドライン「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目」が新しい方式E2B(R3)になった²⁾ こともあり、項目や記載内容の混在が見られるようになった。入力の重複に関しては増加傾向にはあることが分かった。

4-2. 有害事象名や医薬品一般名の用語が統一されていない

1つの薬剤を示している医薬品一般名は英語半角表記、英語全角表記、カタカナなど複数存在し、統一して集計することが難しい。医薬品一般名と化合物名を対応させるマスターデータの作成は、医薬品の種類が9000以上あるため現実的ではない。本研究で使用したTNF- α 阻害薬に該当する5剤は数も少なかったため、医薬品一般名を目視で確認し対応させた。

4-3. 日付のフォーマットが統一されていない

以下のデータはJADERからの日付部分の抜粋である。

```
2006
200007
20031016
201804302200
; ; ;
20090525;20091228;20101115;20110307;20110801;20120227;不明;不明;不明
```

日付フォーマットは年だけ記載があるもの、年と月が記載されているもの、セミコロンで複数の日付が記載されているもの、日付として不正なものなど様々な種類が存在した。また、1薬剤の分割投与のため、同じ日付が記入されているものも存在した。本研究では日付データを使用しなかったが、同じ症例でも投薬と有害事象の日時の前後関係を判断し、有害事象の有無を判定する方がより正確な数値が得られるはずである。

5. 結論

本研究ではJADERを使用して、TNF- α 阻害薬に分類される5剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリズマブ、ゴリズマブ、セルトリズマブ ペゴル）に関連する症例の各有害事象の報告オッズ比（ROR）と95%信頼区間（CI）を算出した。またその研究の過程でJADERにおけるデータ上の問題点も浮き彫りになった。この問題点を踏まえて、卒業研究IIではより精度の高い算出結果を目指してコードの改善していく。

6. 参考文献

1. Wakabayashi, T., Hosohata, K., Oyama, S., Inada, A., Ueno, S., Kambara, H.,... Iwanaga, K. (2020). Comparison of adverse event profiles of tumor necrosis factor- α inhibitors: Analysis of a spontaneous reporting database. Therapeutics and Clinical Risk Management.
2. [PMDA 副作用等の報告に関する情報](#)