

学位論文要旨

学位申請者氏名 根岸 彰 生

日本の医薬品副作用データベース (JADER) を用いた多剤併用有害事象の解決に向けたアプローチ

薬物相互作用に起因する有害事象 (多剤併用有害事象) は、個々の薬物の副作用とは異なり、対象となる薬剤の併用を避けることで予防可能である。そのため、市販後に発生した相互作用を早期に発見し、情報発信することは、その回避に繋がるため、有害事象症例の収集・分析が強く求められている。日本では、2004年に発足した医薬品医療機器総合機構 (PMDA) によって、市販後の有害事象症例が収集されるようになり、2012年4月に医薬品副作用データベース (JADER) として PMDA のウェブサイト上で公開され、医薬品安全性監視活動に利用されている。

現在、わが国では世界でも類を見ないほど急速に高齢化が進行し、複数の疾患を抱える患者の医薬品使用数が増加傾向にある。多剤併用 (一般的にポリファーマシーとして知られる) は有害事象の発現リスクを増加させることから、解決すべき医療問題である。臨床での対策として使用薬剤数を減らすこと、すなわち処方削減がある。しかしながら、多剤併用に潜む特定の3剤以上の薬物相互作用 (多重薬物相互作用) はほとんど知られておらず、また、多剤併用の患者で注意すべき多剤併用有害事象についても十分な情報がないのが現状である。一方で、2種の薬物の組み合わせについては、新たに発見された薬物相互作用が次々と医薬品添付文書に記載されることで、医師が警報疲れになるという問題も発生している。日本のデータベースである JADER は、日本人を対象とした調査に有用であると考え、本研究では JADER を用いて、日本の多剤併用有害事象の種々問題への解決を試みた。もし新たなアプローチで、多剤併用有害事象発現の予防策を提案することが可能となれば、適正な処方設計の構築ならびに治療支援が期待できる。

第1章 JADER のデータ構造と研究への適用法

JADER は、4つの csv ファイルからなり、それぞれ共通の識別番号が付されている。第1章では、JADER のデータ構造を調べ、後述する2~5章における共通のデータ処理 (症例の抽出、ファイルの統合、データのクリーニング) を実施するために必要なプログラムを、R 言語を用いて作成した。

第2章 有害事象発生患者の年齢および処方薬剤数から見た多剤併用有害事象の分類および特徴づけ

高齢者は加齢に伴う生理機能の変化によって薬物有害事象を起こしやすい。さらに、疾患の増加に伴い、その治療のために多剤併用になりやすい。5剤あるいは6剤以上の使用により薬物有害事象の発現リスクが有意に増加することから、併用数を基準とした処方削減が推奨されている。しかしながら、処方削減によって全ての有害事象のリスク因子が減少するとは限らない。そこで第2章では、ロジスティック回帰分析により、JADER への報告数の多い100種の有害事象を、多剤併用および加齢の視点から分類した。解析の結果、electrolyte abnormality、renal disorder、respiratory disorder などは多剤併用の高齢者において注意が必要な有害事象として分類された。一方で、fall や delirium は多剤併用がリスク因子にならない可能性が示唆されたことから、これらは処方削減後も継続して警戒すべき有害事象である。

第3章 横紋筋融解症を例とした決定木分析の利用による多重薬物相互作用（multiple DDIs）の検出

JADER は多重薬物相互作用の発見のためのリソースとしての利用が期待されてきたが、その利用は2剤の相互作用シグナルの発見に留まっている。そこで本章では、データマイニング技術の1つである決定木分析に着目し、多剤併用有害事象のリスクを上げる多重薬物相互作用の探索を試みた。第2章において多剤併用がリスク要因であることが示唆された横紋筋融解症を例にして多重薬物相互作用を起こす併用薬の探索を試みたところ、3剤（pitavastatin、allopurinol および valsartan）による多重薬物相互作用シグナルが検出された。

第4章 発見された3種薬物 pitavastatin、allopurinol および valsartan による横紋筋融解症発症の病理学的検証

第3章において、JADER に決定木分析を用いることで、pitavastatin に allopurinol および valsartan を併用することで横紋筋融解症リスクが増加する可能性を見出した。そこで第4章では、pitavastatin、allopurinol および valsartan の併用投与によって横紋筋融解症の発現リスクが増加するか病理学的に検証した。Pitavastatin 単独投与群および2剤併用投与群では横紋筋融解症が確認されなかったのに対し、3剤併用投与群で、血中クレアチンキナーゼおよび血漿中ミオグロビン濃度の上昇、そして下腿筋の壊死を起こした個体が確認された。

第5章 医薬品添付文書における「併用禁忌の組み合わせ（併用禁忌薬）」の投与の実態と有害事象の発現

多くの医療現場では、医師の処方入力時に薬物相互作用を起こす処方が入力されるとアラートを発する相互作用アラートシステムが採用されている。しかしながら、アラートの繰り返しによって処方医はアラート疲れになり、重要な相互作用アラートが無視される原因となるものの、アラート無視後のフォローアップに着目した調査はない。第5章では、臨床において併用禁忌薬の薬物相互作用がどのくらい発現し、報告者が薬物相互作用として認識していたかを調査した。併用禁忌薬 2,121 組のうち、薬物相互作用に起因する有害事象が JADER に報告されていたのは 43 組のみであった。とりわけ症例数が多く、かつ相互作用の認識率が高い組み合わせは warfarin と miconazole、azathioprine と febuxostat、warfarin と iguratimod であった。これら組み合わせは、特に重要な併用禁忌の組み合わせとして臨床へのフィードバックが必要である。

本研究では、多剤併用有害事象の臨床的解決を目的に、多剤併用において注意すべき有害事象を見出し、多剤併用の中に潜む多重薬物相互作用の検出法を提案し、そして、併用禁忌薬によって有害事象が発症している薬物相互作用の実態を明らかにした。本研究結果は、多剤併用有害事象に関する種々問題を、効率的かつ効果的に解決するための一助になるであろうと考える。

Abstract of Ph.D. thesis

Akio Negishi

Approaches to resolve multidrug therapy related adverse drug events using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database.

Adverse drug events (ADEs) resulting from drug-drug interactions (DDIs) are preventable by avoiding concomitant use of the target drugs. Therefore, early detection and transmission of information on DDIs occurring post-marketing is a strong requirement. In Japan, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), which was established in 2004, began collecting ADE cases occurring post-marketing, and in April 2012, the database was made available on the PMDA website as the Japanese Adverse Drug event report (JADER) database and used it for pharmacovigilance.

Currently in Japan, the population is aging more rapidly, and the number of used drugs is increasing due to elderly patients with multiple comorbidities. Multidrug therapy (generally known as polypharmacy) increases the risk of ADEs, and this is a medical problem that should be solved. Therefore, one clinical strategy is to reduce the number of drugs used, i.e., deprescribing. However, little is known about the specific three or more drug interactions (multiple DDIs) that are potential in polypharmacy, and there is currently insufficient information on multidrug therapy related ADEs that should be noted in patients with polypharmacy. On the other hand, the newly identified pairwise DDIs are listed in pharmaceutical package inserts, which is causing DDIs alert fatigue for physicians. In this study, I attempted to solve various problems of multidrug therapy related ADEs in Japan by using the JADER database. If new approaches to preventing the occurrence of multidrug therapy related ADEs can be proposed, it is expected that patients will be able to lead safe and healthy lives through the construction of appropriate prescription designs and support for drug treatment.

Section 1: Data structure of JADER and its application to research

JADER database consists of four csv files, each with a common identification number. In Section 1, I surveyed the data structure of JADER database and created the programs necessary to perform the common data processing (extraction of cases, file integration, and data cleaning) in Sections 2 to 5 below, using the R language.

Section 2: Categorization and characterization of ADEs based on age and number of prescription drugs in patients with ADEs

Elderly patients are more susceptible to ADEs due to changes in physiological function associated with aging. In addition, they are likely to become polypharmacy due to treatments for multiple comorbidities. The use of more than five or six drugs significantly increases the risk of ADEs occurrence, and deprescribing based on the number of used drugs is recommended. However, the decrease in risk factors due to deprescription is considered to be different for each ADEs. In Section 2, I used logistic regression analysis to categorize the 100 ADEs most frequently reported to JADER

database from the viewpoints of aging and polypharmacy. The analysis showed that electrolyte abnormality, renal disorder, and respiratory disorder were classified as ADEs that require attention in elderly patients with polypharmacy. On the other hand, the results of the analysis suggested that polypharmacy may not be a risk factor for fall and delirium, these are ADEs that require continued vigilance after deprescribing.

Section 3: Detection of multiple DDIs using decision tree analysis with the case of rhabdomyolysis

JADER database has been expected to be used as a resource for the detection of multiple DDIs, however its use has been limited to the discovery of pair wise DDI signals. Therefore, I focus on decision tree analysis to search for multiple DDIs that increase the risk of multidrug therapy related ADEs. Using rhabdomyolysis as an example, in which polypharmacy was suggested to be a risk factor in Section 2, I attempted to identify concomitant medications that cause DDIs, and found multiple DDI signals with three medications (pitavastatin, allopurinol, and valsartan).

Section 4: Pathological verification of the rhabdomyolysis with the discovered three drugs pitavastatin, allopurinol, and valsartan.

In Section 3, I found a potentially increased risk of rhabdomyolysis with the combination of pitavastatin, allopurinol and valsartan by using decision tree analysis for JADER database. In Section 4, I verified the risk of rhabdomyolysis in rats treated with pitavastatin, allopurinol and valsartan. In the three-drug combination group, individuals with elevated blood creatine kinase and plasma myoglobin levels and necrosis of the leg muscles were observed, whereas no rhabdomyolysis was observed in the pitavastatin monotherapy or two-drug combination group.

Section 5: Actual administration of "drug pairs of contraindications for coadministration" and occurrence of ADEs in pharmaceutical package inserts

Many medical institutions have introduced a DDI alert system. However, the repeated DDI alerts cause alert fatigue among physicians, and it would result in important DDI alerts being overridden. On the other hand, there have been no studies focusing on follow-up after alert override. In Section 5, I investigated the occurrence of DDIs with drug pairs of contraindications for coadministration in clinical practice and the recognition of DDIs. Of the 2,121 drug pairs of contraindications for coadministration, only 43 were reported to JADER as ADEs due to DDIs, and the combinations with the highest number of cases and recognition of DDIs were warfarin and miconazole, azathioprine and febuxostat, and warfarin and iguratimod. These combinations are particularly important and need to be fed back to clinical practice.

In this study, I identified ADEs that should be considered in polypharmacy, proposed a method for detecting multiple DDIs, and clarified the DDIs that cause ADEs due to drug pairs of contraindications for coadministration. I believe that the results of this study will help to efficiently and effectively solve various problems related to multidrug therapy related ADEs.

論文審査の結果の要旨

医薬品開発における薬物相互作用試験は、開発の相を踏まえて段階的に実施する。薬物は適切な使用を心がけたとしても、薬物有害事象は発生する。その薬物有害事象は2つに分類され、薬物個々の有害事象と、多剤併用による有害事象があり、事前に安全性や相互作用を評価する *in vitro* 試験は、多数の被験者あるいは長期間の投与を行う前（通常、第III相試験開始前）までに実施すべきである。しかし、臨床試験段階では、対象患者の背景（性別、年齢）、症例数、投与期間および対象患者の原疾患などが制限されており、十分な考査を市販前に実施することが難しい。したがって、臨床において市販後発生した薬物有害事象を早期に発見・解釈し、情報発信することが推奨され、治療における安心・安全の担保につながるものと考えられる。また、被験薬と併用薬の間で顕著な薬物相互作用が観察されたものについて、その相互作用の機序が明らかではない場合には、追加の *in vivo* 試験や *in vitro* 試験の検討を行うことにより、薬物相互作用が生じる機序を解明することが推奨される。

現在、わが国では世界でも類を見ないほど急速に高齢化が進行し、患者は複数の疾患や合併症を持っていることが多く、複数の病院や診療科を受診する機会が多く、服用する医薬品数が多くなる傾向にある。このことは、医薬品の服用間違い、服用忘れなどをきたしやすい一方で、医薬品の薬物相互作用による有害事象発現のリスクを高めることになる。この有害事象に対処するため新たな医薬品が投与されると、ますます服用する医薬品の数は増え、有害事象発現の確率が高くなるという悪循環に陥ってしまう。そこで新たなアプローチとして、多剤併用における有害事象の発症の予防策・対応策を提案することが可能となれば、薬物治療における適正な処方設計の構築ならびに治療支援が可能となり、安心・安全な生活が期待される。

第1章は、医薬品医療機器総合機構より提供されている医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database ; JADER）を活用し、「副作用が疑われる症例報告に関する情報」のデータ構造と研究への適応法について検証を行った。JADERのデータベースは、症例、薬剤名と有害事象との関連性を可能な限り収集したテキストデータである。JADERは自発報告であり市販後の医薬品安全性監視において重要な情報源である。主に重篤な症例が集積されていることや、依頼に基づく報告も収集されているため、本研究では、共通の症例の抽出、ファイルの統合とデータのクリーニングなどを考査し、統計処理のためのデータ加工を実施した。本研究では、R言語を使用し、データの妥当なクリーニング方法を考査した。その結果、プログラム実行により、200万以上の行（有害事象と薬物との関連性を示す）からなるマトリックスファイルを作成した。

第2章は、処方削減によりリスク因子減少が見込まれる有害事象と見込まれない有害事象の特定を目的とした。報告数の多い100種の有害事象を、ロジスティック回帰分析により、年齢を要因としたOdds比と多剤併用を要因としたOdds比を求め、有害事象を年齢と多剤併用のリスク因子で分類した。その結果、年齢と多剤併用がリスク因子となった有害事象は、電解質異常、腎障害、誤嚥性肺炎などであった。一方、せん妄や転倒は多剤併用のリスク因子にならない可能性が示された。つまり、多剤併用症例においては、処方削減が必ずしも有害事象のリスク因子減少に寄与せず、臨床での現病歴や臨床データが要因となることを見出された。しかし、第2章の検討によって、多剤併用をリスク因子とする有害事象を発現した事例では、multiple-薬物相互作用の関与が推測された。そこで、次章（第3章）では、multiple-薬物相互作用の検出を目的とした。

第3章は、多重（multiple）薬物相互作用の検出のために横紋筋融解症を事例に用いて、決定木分析を実施した。第3章は、JADER と決定木分析を組み合わせた新規解析手法の提案である。決定木分析は従来からある多変量解析法であるが、これまで JADER への適応例はなく、根岸氏が世界では初めての「古くて新しい分析手法」を考案した。この結果、横紋筋融解症において、multiple-薬物（ピタバスタチン、アロプリノール、バルサルタン）による多重薬物相互作用が見出された。決定木分析を用いることで、簡便に multiple-薬物相互作用を検出できたことは、臨床におけるリスク因子回避の一助になると高く評価できる。

第4章は、前章で実施した JADER への決定木分析を利用した新規解析手法により、multiple-薬物相互作用が確認された。しかし、JADER は自発報告におけるデータベースであるため、統計学的に検出されたシグナルは必ずしも薬物と有害事象に因果関係を示すとは限らない。また、臨床でヒトを用いて検証することは困難であることから、本研究ではラットを用いて、ピタバスタチン、アロプリノール、バルサルタンによる multiple-薬物相互作用を病理学的視点で検証した。その結果、動物実験結果は、データベースの解析結果を支持した。

最後に、臨床では医薬品添付文書データに基づいて作成された「相互作用アラート system」が汎用され、処方医による「アラート疲れ（アラート無視）」が問題である。そこで第5章では、医薬品添付文書より、2019年時点、2121組の併用禁忌の組み合わせを確認し、JADER への報告頻度の高い組み合わせを抽出した。薬物相互作用による有害事象が JADER に登録されていた組み合わせは43組であり、比較的症例数が多く、かつ相互作用の認識率が高い組み合わせは、ワルファリンとミコナゾール、タクロリムスとシクロスポリン、ワルファリンとイグラチモドの3組であり、日常の臨床への情報提供が期待される。

以上、根岸氏は全5章より、JADER を用いて、多剤薬物有害事象の解決を目的に、多剤併用における注意すべき有害事象の探索、多剤併用に潜む multiple-薬物相互作用の検出手法の構築を行い、多剤薬物有害事象の発症および実態を明らかにした。

近年、新規医療技術・診断手法が開発され、加えて、新規薬理作用を有する薬物治療が展開されている。薬剤師は高度化した薬物療法を適正かつ安全に実践するために、持続可能な医療を担う責務がある。特に、医療安全の観点からも、薬のセーフティマネージャーとして、薬剤師の役割の重要性はますます重大となっている。医薬品に関連する医療事故が多発していることから、薬剤師によるリスク管理を実践する中で、処方せん中における疑義照会のみならず調剤にかかる未然の事故防止が注目されている。本研究の成果は、多剤併用有害事象に対する種々の問題を解決する新規アプローチとして有用であり、薬剤師業務の礎になると確信する。以上のことから、総合的に考慮した結果、本研究科による博士（薬学）論文に十分値するものと判断した。