

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

根岸 彰生

論文目録

本学位論文は下記の原著論文を基に作成され、城西大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

1. Negishi A, Oshima S, Horii N, Mutoh M, Inoue N, Numajiri S, Ohshima S, Kobayashi D. Categorisation of pharmaceutical adverse events using the Japanese Adverse Drug Event Report database: Characteristic adverse drug events of the elderly treated with polypharmacy. *Drugs Real World Outcomes.*, **8**, 49-61 (2021).
2. Negishi A, Oshima S, Horii N, Mutoh M, Inoue N, Numajiri S, Ohshima S, Kobayashi D. Adverse drug events caused by drugs contraindicated for coadministration reported in the Japanese Adverse Drug Event Report database and recognized by reporters. *Biol. Pharm. Bull.*, **44**, 932-936 (2021).

目次

略語	i
総論の部	
緒言	1
第1章 JADER のデータ構造と研究への適用法	
第1節 緒言	5
第2節 データの欠損	7
第3節 プログラミング	7
第4節 小括、考察	15
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	
第1節 緒言	16
第2節 ロジスティック回帰分析を用いた多剤併用有害事象の分類	16
第3節 小括、考察	28
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	
第1節 緒言	30
第2節 Tizanidine と fluvoxamine を例とした探索能の検証	31

第3節	決定木分析を用いた multiple DDIs の検出	33
第4節	小括、考察	36
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1節	緒言	38
第2節	ラットへの薬物投与量の設定と投与スケジュール	39
第3節	実験結果の評価	41
第4節	小括、考察	46
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	
第1節	緒言	47
第2節	医薬品添付文書の併用禁忌薬の調査	48
第3節	併用禁忌薬の JADER における処方の実態と有害事象の発現	49
第4節	併用禁忌薬に対する報告者の認識	52
第5節	小括、考察	55
	総括	56
	謝辞	58

実験の部

第1章・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 59

第2章・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 61

第3章・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 63

第4章・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 65

第5章・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 68

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 70

別表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 82

略語

本学位論文中に使用した略語について以下に記載する。

ADE, adverse drug event

CI, confidence interval

CK, creatine kinase

DDI, drug drug interaction

DEMO, demographic table

DRUG, drug information table

FAERS, FDA adverse event reporting system

FDA, Food and Drug Administration

HIST, history table

JADER, Japanese Adverse Drug Event Report database

JPI, Japanese package insert

MedDRA/J, medical dictionary for regulatory activities/Japan

OR, odds ratio

IR, initial rate

PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

REAC, reaction table

SEM, standard error of the mean

総論の部

緒言

薬物有害事象（Adverse drug events, ADEs）は、個々の薬物の副作用と、薬物相互作用（Drug drug interactions, DDIs）に起因する多剤併用有害事象に分類することができる[1-4]。適切な薬物の使用を心掛けたとしても、副作用の発現を完全に回避することは不可能である。そのため、臨床では「早期発見・重症化の回避」の観点から、副作用に対する患者への情報提供が行われている。多剤併用有害事象には2種の薬物のDDIsに起因するものと、3種以上の薬物のDDIsに起因するものが存在する。これらは個々の薬物の副作用とは異なり、対象となる薬物の併用を避けることで発現を予防することが可能である。しかしながら、臨床試験では併用薬、症例数、投与期間および対象患者（原疾患、年齢および性別）が制限されていることから、市販前にDDIsを十分に考査することは難しい[5]。そのため、市販後に発生したDDIsに関する情報を早期に収集・分析し、発信することが必要である。また、被疑薬と併用薬の間で顕著なDDIsが観察されたものの、その機序が明らかでない場合には、*in vivo* 試験や *in vitro* 試験による解明が推奨される。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）は世界に先駆け、1969年から市販後に発現した ADEs に関する情報を収集している。症例の収集開始当初は、製薬企業からの報告と比較して医療従事者からの報告が少なかったことから、1993年より、電子報告、FAX、電話および郵送による ADEs の報告プログラムとして MedWatch が開始され、医療従事者のみならず消費者からの報告も促している。MedWatch による自発報告プロセスが確立されたことで、医師、薬剤師、および消費者（患者）などからの ADEs 報告が寄せられるようになった

[6-8]。現在、FDA が収集した ADEs 症例は、データベース化され、FDA Adverse Events Reporting System (FAERS)として無料公開されている[9]。FAERS は 2022 年現在、1500 万以上の症例が登録されており、これは世界最大規模の副作用データベースである。FAERS 以外の副作用データベースでは、英国の”Yellow Card” database、カナダの Canada Vigilance、オランダの Lareb database などがある[10]。日本では2004年に発足した医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) によって市販後の ADEs 症例が収集されるようになった。ここで収集された ADEs 症例は、2012 年 4 月に医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database, JADER) として PMDA のウェブサイト上で無料公開され、毎月更新されている[11]。副作用データベースは各国の医薬品安全性監視活動の重要なリソースであり、市販後の ADEs を早期に発見し、これを臨床に還元することを目的に利用されている。

日本の臨床現場における DDI の認識を大きく変えたのは、1993 年に発生した sorivudine 事件(sorivudine と tegafur との併用による重篤な血液障害)である。この事件では sorivudine の発売後約 1 か月で 16 名の患者が死亡し、薬剤師は DDI における薬のゲートキーパーとしての役割を果たすことができなかった[12]。そのためこの事件は、日本において薬剤師による DDI に対する臨床的な取り組みの重要性を高めるきっかけとなった[13]。また、この事件を受けて日本の医薬品添付文書 (Japanese package insert, JPI) の記載要領が見直され、市販後に発生した副作用および DDI が JPI の改訂などによって臨床現場に注意喚起されるようになった[14-16]。このような背景から、日本では「警報発信型」の医薬品の安全対策が強く意識されるようになり、予防原則のもと、医師および薬剤師に、DDI に対する強い警戒を促している[17]。

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

や合併症を抱える患者が複数の病院や診療科を受診する機会が増えたことで、患者一人当たりの医薬品使用数が増加傾向にある。多剤併用は、医薬品の服用間違いや服用忘れを招き、さらには ADEs の発現リスクの増加にも繋がる[18-19]。さらにこの ADEs に対処するために新たな医薬品が処方され、ADEs リスクが増加するという悪循環（処方カスケード）に陥るなど、多剤併用は解決すべき医療問題である。一般的に、併用薬剤数が 5 剤あるいは 6 剤を超えた時に、ADEs の発現リスクが急増することはポリファーマシーの問題として認識されている[20]。そのため、高齢者の薬物治療において、併用薬剤数を基準とした処方削減に関する多数の取り組みがある[21-23]。多剤併用有害事象を起こす既知の DDIs のほとんどは 2 種の薬物の組み合わせであるが、特定の 3 種以上の薬物の組み合わせによる多重薬物相互作用（multiple DDIs）に起因するものもあるはずである。

市販後に発現した ADEs の報告率の上昇による副作用データベースの拡大に加え、2 種の薬物の DDIs の評価法の発展によって、JADER を利用した DDIs の研究報告数は増加している [24-31]。しかしながら、JADER の公開当初より期待されていた multiple DDIs の検出法は未だ確立されていない[24, 32]。さらに、新たに発見された DDIs が次々と JPI に記載されることで、医師が DDIs に対するアラートに疲弊する「アラート疲れ」という問題も発生している[33]。もし、多剤併用有害事象に対する新たなアプローチとして、その対応策を提案することができれば、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期待される。

日本で発現した ADEs のリアルワールドデータベースである JADER は、日本人を対象とした ADEs の調査に有用であると考えられる[34-35]。しかしながら、JADER はデータが複数のファイルに分割されて提供されており、ADEs を分析

するためには、研究者自身がファイルを統合し、目的に応じて必要な情報を抽出する技術が必要である。

個々の薬物の副作用については、JADER を利用した先行研究において、副作用の初期症状およびその発現時期を患者に提供することで、副作用の発見確率が高まり、早期発見に繋がる可能性を見出してきた[36-37]。そこで本研究では、多剤薬物有害事象の解決を目的に、JADER を用いて多剤併用において注意すべき有害事象の模索、多剤併用に潜む multiple DDIs の検出手法の構築、そして多剤薬物有害事象の発症の実態を明らかにすることを試みた。

第 1 章では、JADER ファイルの統合、データのクリーニング、そして症例の抽出を実施するプログラムの作成について述べた。第 2 章では、JADER に多く報告されている ADEs を、加齢と多剤併用の視点から、多剤併用中の高齢者で注意が必要な多剤併用有害事象を分類し、考察した。第 3 章では、多変量解析法の 1 つである決定木分析を用いて multiple DDIs の検出を試みた。第 4 章では第 3 章で検出された multiple DDIs シグナルを、動物モデルを用いて検証した。第 5 章では、JPI に記載されている全ての併用禁忌の DDIs の中から、真に警戒すべき組み合わせを示した。

第1章 JADER のデータ構造と研究への適用法

第1節 緒言

JADER は、日本で市販後に自発報告された「副作用が疑われる症例報告に関する情報」のデータベースであり、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。JADER は症例一覧テーブル (Demographic table , DEMO)、医薬品情報テーブル (Drug information table, DRUG)、副作用情報テーブル (Reaction table, REAC) および原疾患テーブル (History table, HIST) と命名された 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 (Fig. 1) [38]。また、登録されている ADEs は、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use の Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japan (MedDRA/J) [39] の preferred term に準拠したテキストとして記述されている。すなわち、JADER は、症例と薬剤名および有害事象の紐づけ可能な単なるテキストの集合体であり、さらにデータの欠損もある[18, 40-42]。そのため、目的とする情報処理を行うためには、基礎的なデータの加工が必要である。そこで本章では、多剤併用有害事象の研究への JADER の適用を目的に、JADER のデータ構造の確認、および共通のデータ処理法を考案した。データ処理を実行するプログラムは「R 言語」で作成し、妥当なデータ処理 (ファイルの統合、クリーニング、症例の抽出) を実施した。

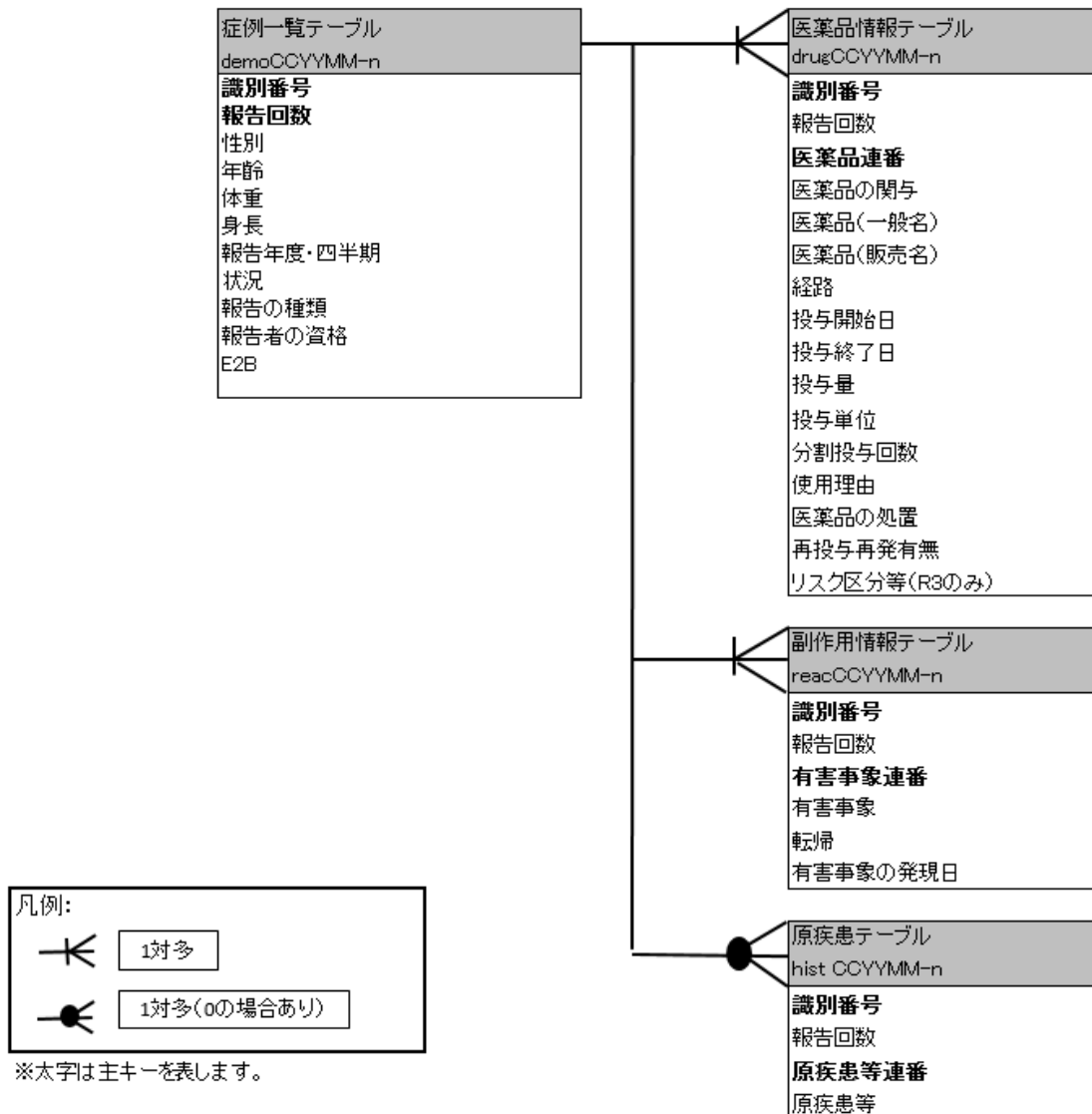


Fig. 1 Entity related diagram of JADER file

This diagram shows the relationship between the four files in JADER. This figure was downloaded from the PMDA website (<https://www.pmda.go.jp/files/000213668.png>).

第2節 データの欠損

JADER の各テーブルに示された項目別の欠損率を別表 1~3 (巻末) に示した。HIST は、症例間で登録の偏りが大きかったことから、本研究では DEMO、DRUG および REAC を使用した。DEMO においては、欠損、あるいは「その他」・「不明」と登録されたレコードが多い項目は体重と身長であった (それぞれ 50%以上)。一方、性別と年齢の欠損率は 10%未満であった。年齢は 90%以上の症例が 10 歳区切りで登録されていたため、「成人」、「高齢者」などの表記は「その他」として別表 1 にまとめた。報告者の資格では、複数の報告者 (医師+薬剤師など) が登録されている割合が 12.7%であった。DRUG は、医薬品の一般名と商品名がそれぞれ別の項目に分かれて登録されており、一般名が欠損しているレコードはなかった (商品名の欠損率は 84.4%)。なお、一般名と商品名が混在している FAERS とは異なり、医薬品名を整理することなく解析できるのは JADER の強みである。REAC においては、有害事象が欠損しているレコードはなかった。また、DRUG、REAC には、投与開始日、投与終了日、有害事象の発現日が登録されていたが、欠損率はそれぞれ約 3 割であった (投与終了日の欠損率がやや高い)。そのため、本研究では有害事象の発現時に使用されていないことが明らかな医薬品だけを除外することとした。また、患者の重要な基本情報である性別および年齢の欠損率が低いことから、これらが登録されている症例のみを抽出することとした。

第3節 プログラミング

ダウンロードしたファイルの一部を Table 1~3 に示した。ファイルの統合、クリーニングおよび症例の抽出を実行する R プログラムを Fig. 2~4 に示した。最終的に Table 4 のようなデータセットが作成された。

Table 1 The image of the DEMO file

識別番号	性別	年齢	体重	身長	報告年度・四半期	状況	報告の種類	報告者の資格	E2B
AB-04000003	女性	60歳代			2004・第一	調査完了	自発報告	消費者等	R2
AB-04000005	男性	20歳代			2004・第一	調査完了	試験	医師	R2
AB-04000006	女性	40歳代			2004・第一	調査完了	自発報告	医師	R2
AB-04000008	男性	70歳代			2004・第一	調査完了	自発報告	医師	R2
AB-04000010	女性	20歳代	50kg 台		2004・第一	調査完了	試験		R2
AB-04000011	女性	60歳代	50kg 台		2004・第一	調査完了	試験	医師	R2
AB-04000012	男性	80歳代	50kg 台	150cm 台	2004・第一	調査完了	自発報告		R2
AB-04000013	女性	50歳代			2004・第一	調査完了	自発報告	医師	R2
AB-04000014	女性	30歳代	40kg 台	150cm 台	2004・第一	調査完了	自発報告		R2
AB-04000015	男性	60歳代			2004・第一	調査完了	自発報告	医師	R2

Only the first 10 records were extracted from the items registered in DEMO that could be used for the study.

Table 2 The image of the DRUG file

識別番号	医薬品の関与	医薬品（一般名）	経路	投与開始日	投与終了日	投与量	投与単位	使用理由	医薬品の処置
AB-0400003	被疑薬	耳鼻科用剤（一般薬）	鼻	20040104	20040104			鼻炎	投与中止
AB-0400005	被疑薬	オランザピン	経口	20030130	20030327	10	mg	統合失調症	非該当
AB-0400005	併用薬	リスペリドン	経口	20030130	20030327	3	mg	統合失調症	非該当
AB-0400005	併用薬	ビペリデン塩酸塩	経口	20030130	20030327	3	mg	予防	非該当
AB-0400005	併用薬	クロルプロマジン塩酸塩	経口	20030130	20030327	7.5	mg	統合失調症	非該当
AB-0400005	併用薬	精神神経用剤	経口	20030130	20030327	1	DF	不眠症	非該当
AB-0400005	併用薬	クアゼパム	経口	20030130	20030327	20	mg	不眠症	非該当
AB-0400005	併用薬	ゾピクロン	経口	20030130	20030327	10	mg	不眠症	非該当
AB-0400006	被疑薬	オランザピン	経口	20011116					投与中止
AB-0400006	被疑薬	オランザピン	経口	20040323	20040323	15	mg		非該当

Only the first 10 records were extracted from the items registered in DRUG that could be used for the study.

Table 3 The image of the REAC file

識別番号	有害事象	転帰	有害事象の発現日
AB-0400003	閃輝暗点	未回復	200401042000
AB-0400005	自殺企図	不明	20030411
AB-0400006	遅発性ジスキネジア	不明	
AB-0400006	ジストニア	不明	20040219
AB-0400006	遅発性ジスキネジア	不明	
AB-0400008	ヘモグロビン減少	不明	
AB-0400008	血中尿素増加	不明	
AB-0400008	血中クレアチニン増加	不明	
AB-0400010	イレウス	回復	20031216
AB-0400010	腸管穿孔	回復	20031216

Only the first 10 records were extracted from the items registered in REAC that could be used for the study.


```

#JADERのdemo, drug, reacをRに読み込ませる
demo=read.csv("demo201808.csv",stringsAsFactor=F) #症例一覧テーブル
drug=read.csv("drug201808.csv",stringsAsFactor=F) #医薬品情報テーブル セミコロン分離
reac=read.csv("reac201808.csv",stringsAsFactor=F) #副作用テーブル

#オリジナルデータを別の変数にコピー
demo1=demo
drug1=drug
reac1=reac
hist1=hist

#有害事象の発現日を8桁にする (8桁より多いものは8桁に、少ないものは考えられる最も古い日付に、欠測データはそのまま)
reac1[nchar(reac1$有害事象の発現日)>=8,6]=substr(reac1[nchar(reac1$有害事象の発現日)>=8,6],1,8)
reac1[nchar(reac1$有害事象の発現日)==6,6]=paste0(substr(reac1[nchar(reac1$有害事象の発現日)==6,6],1,6),"01")
reac1[nchar(reac1$有害事象の発現日)==4,6]=paste0(substr(reac1[nchar(reac1$有害事象の発現日)==4,6],1,4),"0101")

drug1[nchar(drug1$投与開始日)==6,8]=paste0(substr(drug1[nchar(drug1$投与開始日)==6,8],1,6),"01")
drug1[nchar(drug1$投与開始日)==4,8]=paste0(substr(drug1[nchar(drug1$投与開始日)==4,8],1,4),"0101")
drug1[nchar(drug1$投与終了日)==6,9]=paste0(substr(drug1[nchar(drug1$投与終了日)==6,9],1,6),"01")
drug1[nchar(drug1$投与終了日)==4,9]=paste0(substr(drug1[nchar(drug1$投与終了日)==4,9],1,4),"0101")

#reacとdrugを識別番号で紐づける
drugreac_=merge(reac1,drug1,by="識別番号")

```

Fig. 2 Script 1

This script was run for the file integration process.

```

#有害事象発現時に使用されていない医薬品を除外
drugreac_2_0=drugreac_[nchar(drugreac_2_0$有害事象の発現日)==0,] #有害事象の発現日不明
drugreac_2_1=drugreac_[nchar(drugreac_2_1$有害事象の発現日)!=0,] #有害事象の発現日記載

drugreac_2_1_1=drugreac_2_1[nchar(drugreac_2_1_1$投与開始日)!=0,] #投与開始日記載
drugreac_2_1_1=drugreac_2_1_1[nchar(drugreac_2_1_1$投与終了日)!=0,] #投与終了日記載
drugreac_2_1_1=drugreac_2_1_1[as.Date(as.character(drugreac_2_1_1$投与開始日),"%Y%m%d")
<=as.Date(as.character(drugreac_2_1_1$有害事象の発現日),"%Y%m%d"),]
drugreac_2_1_1=drugreac_2_1_1[as.Date(as.character(drugreac_2_1_1$投与終了日),"%Y%m%d")
>=as.Date(as.character(drugreac_2_1_1$有害事象の発現日),"%Y%m%d"),]

drugreac_2_1_2=drugreac_2_1[nchar(drugreac_2_1_2$投与開始日)!=0,] #投与開始日記載
drugreac_2_1_2=drugreac_2_1_2[nchar(drugreac_2_1_2$投与終了日)==0,] #投与終了日不明
drugreac_2_1_2=drugreac_2_1_2[as.Date(as.character(drugreac_2_1_2$投与開始日),"%Y%m%d")
<=as.Date(as.character(drugreac_2_1_2$有害事象の発現日),"%Y%m%d"),]

drugreac_2_1_3=drugreac_2_1[nchar(drugreac_2_1_3$投与開始日)==0,] #投与開始日不明
drugreac_2_1_3=drugreac_2_1_3[nchar(drugreac_2_1_3$投与終了日)!=0,] #投与終了日記載
drugreac_2_1_3=drugreac_2_1_3[as.Date(as.character(drugreac_2_1_3$投与終了日),"%Y%m%d")
>=as.Date(as.character(drugreac_2_1_3$有害事象の発現日),"%Y%m%d"),]

drugreac_2_1_4=drugreac_2_1[nchar(drugreac_2_1_4$投与開始日)==0,] #投与開始日不明
drugreac_2_1_4=drugreac_2_1_4[nchar(drugreac_2_1_4$投与終了日)==0,] #投与終了日不明

drugreac_T=rbind(drugreac_2_1_1,drugreac_2_1_2,drugreac_2_1_3,drugreac_2_1_4,drugreac_2_0)
drugreac_T=drugreac_T[order(drugreac_T$識別番号),]

#投与期間と発現日のクリーニング終了
drugreac_T=drugreac_T[!duplicated(paste0(drugreac_T$識別番号,drugreac_T$医薬品.一般名.,drugreac_T$有害事象,drugreac_T$有害事象の発現日)),]

```

Fig. 3 Script 2

This script was run for the data cleaning process.

```

#性別と年齢が明記されている症例のみを抽出
sex=c("男性","女性")
age=c("10歳代未満","10歳代","20歳代","30歳代","40歳代","50歳代","60歳代","70歳代","80歳代","90歳代","100歳代")
ID=subset(demo1,性別 %in% sex)
ID=subset(ID,年齢 %in% age)

drugreac_T=subset(drugreac_T,識別番号 %in% ID[,1])

#ID,age,sex,CDs,ADEs,ID-ADEsを作る
ID_ADEs_days=paste0(drugreac_T$識別番号,drugreac_T$有害事象,drugreac_T$有害事象の発現日)
drugreac_T=data.frame(drugreac_T,ID_ADEs_days)

res=table(ID_ADEs_days)
res2=merge(res,drugreac_T,by="ID_ADEs_days")
res3=merge(res2,ID,by="識別番号")
JADER_aftCL=res3[,c(1,25,26,3,6,2,8,7,12,15,16,14,11,31,32)]

#ファイルの出力
write.csv(JADER_aftCL,file="JADER_aftCL201808.csv",row.names=F)

```

Fig. 4 Script 3

This script was run for the case extraction process.

Table 4 Example of the final table

識別番号	性別	年齢	併用薬剤数	有害事象	ID_ADEs_days	有害事象の発現日	転帰	医薬品（一般名）	投与開始日	投与終了日	経路	医薬品の関与	報告の種類	報告者の資格
AB-04000003	女性	60歳代	1	閃輝暗点	AB-04000003閃輝暗点20040104	20040104	未回復	耳鼻科用剤（一般薬）	20040104	20040104	鼻	被疑薬	自発報告	消費者等
AB-04000006	女性	40歳代	6	ジストニア	AB-04000006ジストニア20040219	20040219	不明	リスベリドン	20040201	20040220	経口	被疑薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	ジストニア	AB-04000006ジストニア20040219	20040219	不明	ペロスピロン塩酸塩水和物	20040215	20040416	経口	被疑薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	ジストニア	AB-04000006ジストニア20040219	20040219	不明	オランザピン	20011116		経口	被疑薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	ジストニア	AB-04000006ジストニア20040219	20040219	不明	クエチアピン fumarate	20040105		経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	ジストニア	AB-04000006ジストニア20040219	20040219	不明	バルプロ酸ナトリウム			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	ジストニア	AB-04000006ジストニア20040219	20040219	不明	ビペリデン塩酸塩			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	遅発性ジスキネジア	AB-04000006遅発性ジスキネジア		不明	オランザピン	20011116		経口	被疑薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	遅発性ジスキネジア	AB-04000006遅発性ジスキネジア		不明	リスベリドン	20040201	20040220	経口	被疑薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	遅発性ジスキネジア	AB-04000006遅発性ジスキネジア		不明	ペロスピロン塩酸塩水和物	20040215	20040416	経口	被疑薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	遅発性ジスキネジア	AB-04000006遅発性ジスキネジア		不明	クエチアピン fumarate	20040105		経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	遅発性ジスキネジア	AB-04000006遅発性ジスキネジア		不明	バルプロ酸ナトリウム			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000006	女性	40歳代	6	遅発性ジスキネジア	AB-04000006遅発性ジスキネジア		不明	ビペリデン塩酸塩			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	ゲムシタピン塩酸塩			静脈内点滴	被疑薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	ブレドニゾン			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	フェンタニル			閉鎖包帯法	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	モルヒネ硫酸塩水和物			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	ラニチジン塩酸塩			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	モルヒネ塩酸塩水和物			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	アテノロール			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	ブラバスタチンナトリウム			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	タムスロシン塩酸塩			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	ヘモグロビン減少	AB-04000008ヘモグロビン減少		不明	リルマザホン塩酸塩水和物			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	血中クレアチニン増加	AB-04000008血中クレアチニン増加		不明	モルヒネ硫酸塩水和物			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	血中クレアチニン増加	AB-04000008血中クレアチニン増加		不明	ラニチジン塩酸塩			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	血中クレアチニン増加	AB-04000008血中クレアチニン増加		不明	モルヒネ塩酸塩水和物			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	血中クレアチニン増加	AB-04000008血中クレアチニン増加		不明	アテノロール			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	血中クレアチニン増加	AB-04000008血中クレアチニン増加		不明	ブラバスタチンナトリウム			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	血中クレアチニン増加	AB-04000008血中クレアチニン増加		不明	タムスロシン塩酸塩			経口	併用薬	自発報告	医師
AB-04000008	男性	70歳代	10	血中クレアチニン増加	AB-04000008血中クレアチニン増加		不明	リルマザホン塩酸塩水和物			経口	併用薬	自発報告	医師

The first 30 records of the output file were displayed.

第4節 小括、考察

JADER の利用には、目的に応じた加工が必要であり、その加工法は研究者に委ねられている。本研究では、まずファイルの統合によって約 50 万のレコードから、約 600 万の行からなるマトリックスデータ (ADEs と薬物の組み合わせ) を作成した。さらに ADEs の発現時に使用されていない薬物のクリーニング、そして性別・年齢が登録されている症例を抽出することによって、最終的に約 200 万の行からなるマトリックスデータが作成された。

FAERS や JADER をインテリジェントタイプのデータベースとしたものに CzeekV[®]がある[43]。CzeekV は、薬物名と ADEs を入力し検索するだけで、その薬物と ADEs の関係性がスコアとして表示される。これはデータベースを直接操作する必要がないため汎用性が高く、とりわけ臨床現場において個々の薬物の副作用を調査する際に極めて有用である。しかしながら、特定の属性を持った症例に限定した解析や、患者背景、投与期間、投与経路などを要因として組み込んだ解析、さらには DDI の発見など、複雑な解析には対応していない。従って、本章で作成したプログラムは、多剤併用有害事象の研究などの拡張性が要求される処理に対して、有用なリソースになり得ると考える。

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

第 1 節 緒言

一般的に高齢者は加齢に伴う生理機能の低下によって薬物の忍容性が低いことから、ADEs を起こしやすい[18, 44-48]。通常、薬物が投与されると生体では代償機構が働くことでその作用が緩和されるが、多剤併用によって複数の生理システムが影響を受けると、この代償機構が破綻し、多剤併用有害事象が発現すると考えられる[49]。また、高齢者は疾患の増加に伴い、その治療のために多剤併用になりやすい[18, 45, 50-51]。多剤併用の厳密な定義はないが、一般的に 5 剤あるいは 6 剤を超える併用によって、高齢者の緊急入院率や再入院率、死亡率、ADEs 発現率が上昇することが報告されていることから、高齢者の薬物治療においては併用薬数を基準とした処方削減が推奨されている[18-19, 21-23]。

しかしながら、処方削減によって全ての ADEs のリスク因子が減少するとは限らない。そこで本章では、処方削減によってリスク因子の減少が見込まれる ADEs と見込まれない ADEs を分類することを目的とした。JADER への報告数の多い 100 種の有害事象を対象に、副作用データベースの解析に汎用されているロジスティック回帰分析により、加齢および多剤併用をそれぞれリスク因子として odds ratio (OR) を求め、ADEs を 4 分類 (Class 1~Class 4) した。

第 2 節 ロジスティック回帰分析を用いた多剤併用有害事象の分類

JADER に登録されている上位 100 種の ADEs を Table 5 に示した。

Table 5 Top 100 ADEs in JADER

No.	ADEs	No.	ADEs
1	Interstitial lung disease	51	Stomatitis
2	Platelet count decreased	52	Pneumocystis jirovecii pneumonia
3	Hepatic function abnormal	53	Alanine aminotransferase increased
4	Anaphylactic shock	54	Urticaria
5	Neutrophil count decreased	55	Hyponatraemia
6	White blood cell count decreased	56	Blood creatine phosphokinase increased
7	Pyrexia	57	Dizziness
8	Anaemia	58	Aspartate aminotransferase increased
9	Pneumonia	59	Hyperkalaemia
10	Liver disorder	60	Renal disorder
11	Neutropenia	61	Hypertension
12	Drug eruption	62	Bradycardia
13	Diarrhoea	63	Hypokalaemia
14	Renal impairment	64	Anaphylactoid reaction
15	Blood pressure decreased	65	Rash generalised
16	Decreased appetite	66	Delirium
17	Febrile neutropenia	67	Erythema
18	Rash	68	Renal failure
19	Acute kidney injury	69	Pleural effusion
20	Rhabdomyolysis	70	Depressed level of consciousness
21	Thrombocytopenia	71	Urinary retention
22	Pancytopenia	72	Diabetes mellitus
23	Hypoglycaemia	73	Electrocardiogram QT prolonged
24	Cerebral infarction	74	Deep vein thrombosis
25	Nausea	75	Pulmonary embolism
26	Erythema multiforme	76	Dehydration
27	Anaphylactic reaction	77	Melaena
28	Cardiac failure	78	Fall
29	Stevens-Johnson syndrome	79	Drug interaction
30	Haemoglobin decreased	80	Jaundice
31	Altered state of consciousness	81	Herpes zoster
32	Vomiting	82	Blood creatinine increased
33	Shock	83	Lymphoproliferative disorder
34	Seizure	84	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
35	Leukopenia	85	Headache
36	Sepsis	86	Transfusion-related acute lung injury
37	Cerebral haemorrhage	87	Cytomegalovirus infection
38	Dyspnoea	88	Pancreatitis acute
39	Loss of consciousness	89	Lung disorder
40	Drug-induced liver injury	90	Respiratory failure
41	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	91	Hyperglycaemia
42	Malaise	92	Infection
43	Bone marrow failure	93	Ileus
44	Agranulocytosis	94	Pneumonia aspiration
45	Disseminated intravascular coagulation	95	Toxicity to various agents
46	Gastrointestinal haemorrhage	96	Septic shock
47	Death	97	Tubulointerstitial nephritis
48	Toxic epidermal necrolysis	98	Cellulitis
49	Neuroleptic malignant syndrome	99	Toxic skin eruption
50	Osteonecrosis of jaw	100	Peritonitis

(1) 多剤併用中の高齢者で注意が必要な有害事象 (Class 1)

実験の部の第2章、第2節に示した手法により、Class 1に分類された ADEs を男女別に Table 6 にまとめた ((a) 男性、(b) 女性)。これらは多剤併用および加齢が有意なリスク因子となった ADEs である。男性では 19 種類、女性では 26 種類がそれぞれ Class 1 に分類された。このうち、16 種類の ADEs が男女共通であった (性別で異なるものは Table 6 に下線で示した)。男性では hypoglycaemia (OR 2.03)、bradycardia (OR 2.03)、hyperkalaemia (OR 1.76)、interstitial lung disease (OR 1.74)、hyponatraemia (OR 1.73) などの ADEs が、女性では hyperkalaemia (OR 3.68)、hypoglycaemia (OR 3.42)、hyponatraemia (OR 3.18)、bradycardia (OR 2.82)、renal failure (OR 2.49) などの ADEs が、加齢によって特に高いリスクを示した。

一方で多剤併用は、男性では hyperkalaemia (OR 1.89)、transfusion-related acute lung injury (OR 1.71)、dehydration (OR, 1.71)、bradycardia (OR 1.49)、respiratory failure (OR 1.43) の高いリスク因子に、女性では disseminated drug interaction (OR 2.26)、hyperkalaemia (OR 1.90)、transfusion-related acute lung injury (OR 1.89)、hypokalaemia (OR 1.66)、rhabdomyolysis (OR 1.65) の高いリスク因子になることが示唆された。

Class 1 に分類された ADEs の特徴として、電解質異常、腎障害、呼吸器障害および血液凝固障害に関する事象が多くを占めていた。

また、Class 1 に分類された ADEs を男女間で比較すると、男性でのみ有意だった ADEs は、febrile neutropenia の 1 種類で、女性でのみ有意だった ADEs は、gastrointestinal haemorrhage、blood creatinine increased、pleural effusion、rhabdomyolysis、pneumocystis jirovecii pneumonia、anaemia の 6 種であった。

Table 6 ADEs categorised as Class 1 (OR_e and OR_p volumes in descending order)

(a) Male cases

No.	ADEs	OR _e	(95% CI)	OR _p	(95% CI)	Female Class
1	hyperkalaemia	1.76	(1.54 - 2.02)	1.89	(1.65 - 2.16)	1
2	bradycardia	2.03	(1.77 - 2.32)	1.49	(1.30 - 1.70)	1
3	hypoglycaemia	2.03	(1.86 - 2.22)	1.29	(1.18 - 1.41)	1
4	transfusion-related acute lung injury	1.43	(1.25 - 1.64)	1.71	(1.49 - 1.97)	1
5	hyponatraemia	1.73	(1.50 - 1.99)	1.29	(1.11 - 1.49)	1
6	interstitial lung disease	1.74	(1.67 - 1.82)	1.17	(1.12 - 1.23)	1
7	dehydration	1.18	(1.00 - 1.40)	1.71	(1.44 - 2.02)	1
8	hypokalaemia	1.48	(1.26 - 1.74)	1.36	(1.15 - 1.60)	1
9	<u>lung disorder</u>	1.48	(1.28 - 1.72)	1.31	(1.12 - 1.53)	2
10	respiratory failure	1.33	(1.14 - 1.56)	1.43	(1.21 - 1.68)	1
11	renal failure	1.41	(1.23 - 1.63)	1.33	(1.15 - 1.55)	1
12	altered state of consciousness	1.29	(1.17 - 1.42)	1.41	(1.28 - 1.56)	1
13	anaemia	1.45	(1.31 - 1.59)	1.20	(1.08 - 1.33)	1
14	thrombocytopenia	1.50	(1.35 - 1.66)	1.13	(1.02 - 1.26)	1
15	<u>blood creatinine increased</u>	1.36	(1.15 - 1.62)	1.24	(1.03 - 1.49)	2
16	acute kidney injury	1.20	(1.10 - 1.30)	1.36	(1.25 - 1.47)	1
17	<u>dizziness</u>	1.30	(1.12 - 1.50)	1.22	(1.05 - 1.43)	2
18	pancytopenia	1.24	(1.13 - 1.37)	1.12	(1.00 - 1.24)	1
19	blood pressure decreased	1.10	(1.02 - 1.18)	1.16	(1.07 - 1.26)	1

(b) Female cases

No.	ADEs	OR _e	(95% CI)	OR _p	(95% CI)	Male Class
1	hyperkalaemia	3.68	(3.12 - 4.37)	1.90	(1.64 - 2.21)	1
2	hyponatraemia	3.18	(2.79 - 3.64)	1.65	(1.45 - 1.86)	1
3	hypoglycaemia	3.42	(3.10 - 3.78)	1.47	(1.34 - 1.61)	1
4	bradycardia	2.82	(2.46 - 3.24)	1.43	(1.25 - 1.64)	1
5	renal failure	2.49	(2.08 - 2.98)	1.61	(1.35 - 1.91)	1
6	dehydration	2.48	(2.05 - 3.01)	1.60	(1.32 - 1.93)	1
7	acute kidney injury	2.35	(2.15 - 2.58)	1.54	(1.41 - 1.69)	1
8	hypokalaemia	2.16	(1.89 - 2.48)	1.66	(1.45 - 1.90)	1
9	<u>drug interaction</u>	1.43	(1.24 - 1.65)	2.26	(1.96 - 2.61)	3
10	transfusion-related acute lung injury	1.61	(1.38 - 1.88)	1.89	(1.62 - 2.21)	1
11	<u>urinary retention</u>	2.32	(1.96 - 2.76)	1.26	(1.06 - 1.50)	2
12	<u>pneumonia aspiration</u>	2.08	(1.66 - 2.61)	1.38	(1.10 - 1.74)	2
13	<u>renal disorder</u>	2.04	(1.74 - 2.39)	1.25	(1.05 - 1.47)	4
14	<u>renal impairment</u>	2.04	(1.86 - 2.23)	1.21	(1.10 - 1.33)	2
15	<u>electrocardiogram qt prolonged</u>	1.72	(1.48 - 1.99)	1.42	(1.22 - 1.66)	3
16	altered state of consciousness	1.71	(1.56 - 1.87)	1.40	(1.27 - 1.53)	1
17	<u>decreased appetite</u>	1.84	(1.65 - 2.06)	1.21	(1.07 - 1.35)	2
18	<u>rhabdomyolysis</u>	1.18	(1.07 - 1.30)	1.65	(1.49 - 1.83)	3
19	<u>cardiac failure</u>	1.70	(1.53 - 1.89)	1.12	(1.00 - 1.25)	2
20	anaemia	1.48	(1.34 - 1.62)	1.29	(1.17 - 1.43)	1
21	pancytopenia	1.58	(1.45 - 1.73)	1.19	(1.08 - 1.31)	1
22	respiratory failure	1.37	(1.14 - 1.64)	1.31	(1.08 - 1.59)	1
23	blood pressure decreased	1.28	(1.18 - 1.38)	1.22	(1.12 - 1.33)	1
24	interstitial lung disease	1.36	(1.29 - 1.43)	1.10	(1.04 - 1.16)	1
25	thrombocytopenia	1.13	(1.00 - 1.26)	1.29	(1.14 - 1.45)	1
26	<u>pneumonia</u>	1.30	(1.19 - 1.41)	1.11	(1.01 - 1.22)	2

ADEs: adverse drug events.

OR_e: adjusted odds ratio with elderly as a factor for the occurrence of ADEs.

OR_p: adjusted odds ratio with polypharmacy as a factor for the occurrence of ADEs.

95% CI: 95% confidence interval of OR_e and OR_p; Female Class: class in which ADEs common in females are categorised; Male Class: class in which ADEs common in males are categorised; underlined ADEs are categorised in a separate Class in the other sex.

(2) 多剤併用にかかわらず高齢者で注意が必要な有害事象 (Class 2)

Class 2 に分類された ADEs を男女別に Table 7 にまとめた ((a) 男性、(b) 女性)。これらは加齢のみが有意なリスク因子となった ADEs である。男女ともに 19 種類の ADEs が Class 2 に分類された。このうち、12 種類の ADEs が男女共通であった(性別で異なるものは Table 7 に下線で示した)。加齢は、男性では urinary retention (OR 3.34)、fall (OR 2.29)、cardiac failure (OR 2.17)、osteonecrosis of jaw (OR 2.14)、gastrointestinal haemorrhage (OR 2.14) で高いリスク因子に、女性では gastrointestinal haemorrhage (OR 3.69)、melaena (OR 3.22)、fall (OR 3.05)、delirium (OR 2.89)、cerebral haemorrhage (OR 2.61) で高いリスク因子になることが示唆された。

Class 2 には、精神障害、神経障害など様々な ADEs が分類された。また、男性では loss of consciousness、および dyspnoea が分類されたのに対し、女性では electrocardiogram QT prolonged、shock が分類された。

Table 7 ADEs categorised as Class 2 (in OR_e descending order)

(a) Male cases

No.	ADEs	OR _e	(95% CI)	OR _p	(95% CI)	Female Class
1	urinary retention	3.34	(2.93 - 3.82)	0.79	(0.69 - 0.91)	1
2	fall	2.29	(1.93 - 2.73)	1.04	(0.87 - 1.25)	2
3	cardiac failure	2.17	(1.94 - 2.43)	1.07	(0.95 - 1.20)	1
4	osteonecrosis of jaw	2.14	(1.83 - 2.52)	0.60	(0.50 - 0.73)	2
5	gastrointestinal haemorrhage	2.14	(1.89 - 2.43)	0.77	(0.67 - 0.89)	2
6	pneumonia aspiration	2.14	(1.81 - 2.52)	1.14	(0.96 - 1.35)	1
7	melaena	2.08	(1.78 - 2.43)	0.91	(0.77 - 1.07)	2
8	cerebral haemorrhage	1.88	(1.70 - 2.07)	0.89	(0.80 - 0.99)	2
9	pleural effusion	1.81	(1.54 - 2.12)	1.00	(0.84 - 1.18)	2
10	cerebral infarction	1.79	(1.62 - 1.97)	0.73	(0.65 - 0.82)	2
11	delirium	1.70	(1.49 - 1.94)	1.01	(0.87 - 1.16)	2
12	decreased appetite	1.55	(1.40 - 1.72)	1.07	(0.96 - 1.20)	1
13	platelet count decreased	1.46	(1.37 - 1.56)	0.97	(0.90 - 1.04)	2
14	depressed level of consciousness	1.40	(1.21 - 1.63)	1.06	(0.90 - 1.24)	2
15	pneumonia	1.40	(1.30 - 1.51)	1.02	(0.94 - 1.11)	1
16	lymphoproliferative disorder	1.40	(1.16 - 1.68)	0.11	(0.06 - 0.16)	2
17	death	1.26	(1.10 - 1.43)	0.62	(0.53 - 0.73)	2
18	<u>hypertension</u>	1.25	(1.05 - 1.50)	0.69	(0.56 - 0.85)	4
19	renal impairment	1.17	(1.08 - 1.26)	1.02	(0.94 - 1.11)	1

(b) Female cases

No.	ADEs	OR _e	(95% CI)	OR _p	(95% CI)	Male Class
1	gastrointestinal haemorrhage	3.69	(3.15 - 4.33)	1.05	(0.90 - 1.22)	2
2	melaena	3.22	(2.69 - 3.86)	0.93	(0.77 - 1.11)	2
3	fall	3.05	(2.63 - 3.54)	0.88	(0.75 - 1.03)	2
4	delirium	2.89	(2.47 - 3.38)	1.11	(0.94 - 1.29)	2
5	cerebral haemorrhage	2.61	(2.31 - 2.97)	0.83	(0.72 - 0.95)	2
6	blood creatinine increased	2.16	(1.71 - 2.73)	1.15	(0.90 - 1.47)	1
7	osteonecrosis of jaw	2.16	(1.95 - 2.39)	0.71	(0.63 - 0.80)	2
8	death	1.99	(1.69 - 2.34)	0.67	(0.55 - 0.81)	2
9	cerebral infarction	1.91	(1.71 - 2.13)	0.63	(0.55 - 0.72)	2
10	<u>haemoglobin decreased</u>	1.46	(1.24 - 1.72)	0.88	(0.73 - 1.07)	4
11	lymphoproliferative disorder	1.42	(1.26 - 1.60)	0.10	(0.07 - 0.13)	2
12	<u>infection</u>	1.26	(1.04 - 1.54)	0.50	(0.38 - 0.64)	4
13	platelet count decreased	1.23	(1.15 - 1.32)	0.97	(0.90 - 1.06)	2
14	lung disorder	1.21	(1.01 - 1.45)	1.06	(0.87 - 1.30)	1
15	depressed level of consciousness	1.21	(1.07 - 1.37)	1.05	(0.91 - 1.20)	2
16	pleural effusion	1.20	(1.02 - 1.43)	1.12	(0.93 - 1.35)	2
17	<u>shock</u>	1.20	(1.09 - 1.32)	0.89	(0.80 - 1.00)	4
18	dizziness	1.20	(1.06 - 1.35)	0.94	(0.82 - 1.07)	1
19	<u>stomatitis</u>	1.19	(1.02 - 1.38)	1.01	(0.85 - 1.19)	4

ADEs: adverse drug events.

OR_e: adjusted odds ratio with elderly as a factor for the occurrence of ADEs; OR_p: adjusted odds ratio with polypharmacy as a factor for the occurrence of ADEs; 95% CI: 95% confidence interval of OR_e and OR_p; Female Class: class in which ADEs common in females are categorised; Male Class: class in which ADEs common in males are categorised.

Underlined ADEs are categorised as Class 4 in the other sex.

(3) 年齢にかかわらず多剤併用で注意が必要な有害事象 (Class 3)

Class 3 に分類された ADEs を男女別に Table 8 にまとめた ((a) 男性、(b) 女性)。これらは多剤併用のみが有意なリスク因子となった ADEs である。男性では 14 種類、女性では 20 種類の ADEs がそれぞれ Class 3 に分類された。このうち、9 種類の ADEs が男女共通であった (性別で異なるものは Table 8 に下線で示した)。多剤併用は、男性では drug interaction (OR 2.16)、agranulocytosis (OR 1.62)、rhabdomyolysis (OR 1.60)、erythema (OR 1.41)、toxic skin eruption (OR 1.31) に対して高いリスク因子に、女性では sepsis (OR 1.60)、cellulitis (OR 1.48)、hyperglycaemia (OR 1.47)、neuroleptic malignant syndrome (OR 1.45)、erythema (OR 1.39) に対して高いリスク因子になることが示唆された。

Class 3 に分類された ADEs の特徴として、感染症、白血球減少に伴う事象が主に分類された。また、男性では agranulocytosis、nausea、deep vein thrombosis、pulmonary embolism、neutropenia が分類されたのに対し、女性では neuroleptic malignant syndrome、aspartate aminotransferase increased、hyperglycaemia、cellulitis、jaundice、diabetes mellitus、alanine aminotransferase increased が分類された。

Table 8 ADEs categorised as Class 3 (in OR_p descending order)

(a) Male cases

No.	ADEs	OR _e	(95% CI)	OR _p	(95% CI)	Female Class
1	drug interaction	1.05	(0.91 - 1.21)	2.16	(1.87 - 2.49)	1
2	agranulocytosis	0.69	(0.60 - 0.79)	1.62	(1.42 - 1.84)	3
3	rhabdomyolysis	0.86	(0.80 - 0.93)	1.60	(1.48 - 1.73)	1
4	erythema	0.91	(0.78 - 1.06)	1.41	(1.20 - 1.66)	3
5	toxic skin eruption	0.69	(0.57 - 0.84)	1.31	(1.07 - 1.60)	3
6	<u>septic shock</u>	0.80	(0.66 - 0.97)	1.28	(1.05 - 1.55)	4
7	electrocardiogram qt prolonged	1.17	(0.98 - 1.39)	1.25	(1.04 - 1.49)	1
8	anaphylactic shock	0.70	(0.67 - 0.74)	1.22	(1.15 - 1.28)	3
9	neuroleptic malignant syndrome	0.31	(0.26 - 0.35)	1.19	(1.05 - 1.34)	3
10	hepatic function abnormal	0.88	(0.83 - 0.93)	1.17	(1.11 - 1.25)	3
11	drug eruption	0.71	(0.65 - 0.78)	1.16	(1.05 - 1.27)	3
12	disseminated intravascular coagulation	1.11	(0.98 - 1.25)	1.16	(1.01 - 1.32)	3
13	pyrexia	0.87	(0.82 - 0.94)	1.13	(1.05 - 1.22)	3
14	<u>white blood cell count decreased</u>	0.88	(0.80 - 0.97)	1.11	(1.01 - 1.23)	4

(b) Female cases

No.	ADEs	OR _e	(95% CI)	OR _p	(95% CI)	Male Class
1	<u>sepsis</u>	0.91	(0.79 - 1.05)	1.60	(1.38 - 1.84)	4
2	<u>cellulitis</u>	1.13	(0.93 - 1.38)	1.48	(1.20 - 1.81)	4
3	<u>hyperglycaemia</u>	0.90	(0.75 - 1.08)	1.47	(1.22 - 1.77)	4
4	neuroleptic malignant syndrome	0.49	(0.42 - 0.57)	1.45	(1.26 - 1.67)	3
5	erythema	0.62	(0.54 - 0.72)	1.39	(1.20 - 1.59)	3
6	<u>pancreatitis acute</u>	0.65	(0.54 - 0.78)	1.38	(1.14 - 1.66)	4
7	disseminated intravascular coagulation	1.06	(0.92 - 1.22)	1.38	(1.19 - 1.59)	3
8	<u>blood creatine phosphokinase increased</u>	0.92	(0.79 - 1.07)	1.34	(1.14 - 1.57)	4
9	toxic skin eruption	0.75	(0.63 - 0.89)	1.31	(1.09 - 1.56)	3
10	<u>stevens-johnson syndrome</u>	0.70	(0.63 - 0.77)	1.29	(1.16 - 1.42)	4
11	<u>jaundice</u>	1.04	(0.88 - 1.24)	1.26	(1.05 - 1.51)	4
12	<u>aspartate aminotransferase increased</u>	0.87	(0.74 - 1.03)	1.24	(1.04 - 1.47)	4
13	<u>toxic epidermal necrolysis</u>	0.81	(0.70 - 0.93)	1.23	(1.06 - 1.42)	4
14	anaphylactic shock	0.68	(0.64 - 0.72)	1.19	(1.12 - 1.27)	3
15	<u>vomiting</u>	1.11	(1.00 - 1.22)	1.18	(1.05 - 1.31)	4
16	<u>drug-induced liver injury</u>	0.57	(0.50 - 0.65)	1.15	(1.01 - 1.31)	4
17	pyrexia	0.74	(0.69 - 0.80)	1.14	(1.06 - 1.23)	3
18	agranulocytosis	0.62	(0.55 - 0.69)	1.13	(1.01 - 1.26)	3
19	drug eruption	0.61	(0.56 - 0.67)	1.12	(1.03 - 1.22)	3
20	hepatic function abnormal	0.79	(0.75 - 0.84)	1.09	(1.02 - 1.16)	3

ADEs: adverse drug events.

OR_e: adjusted odds ratio with elderly as a factor for the occurrence of ADEs.

OR_p: adjusted odds ratio with polypharmacy as a factor for the occurrence of ADEs.

95% CI: 95% confidence interval of OR_e and OR_p; Female Class: class in which ADEs common in females are categorised; Male Class: class in which ADEs common in males are categorised.

Underlined ADEs were categorised as a Class 4 in the other sex

(4) 年齢や多剤併用の有無にかかわらず発現する有害事象 (Class 4)

Class 4 に分類された ADEs を男女別に Table 9 にまとめた ((a) 男性、(b) 女性)。これらは年齢も多剤併用も有意なリスク因子とならなかった ADEs である。男性では 48 種類の ADEs が、女性では 35 種類の ADEs がそれぞれ分類された。このうち、32 種類の ADEs が男女共通であった (性別で異なるものは Table 9 に下線で示した)。Class 4 に分類された ADEs のほとんどが、**drug eruption** や **anaphylactic shock** などのアレルギー症状であった。

Table 9 ADEs categorised as Class 4 (OR_e and OR_p volumes in ascending order)

(a) Male cases

No.	ADEs	OR _e	(95% CI)	OR _p	(95% CI)	Female Class
1	cytomegalovirus infection	0.33	(0.26 - 0.41)	0.74	(0.60 - 0.92)	4
2	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	0.37	(0.33 - 0.42)	0.77	(0.68 - 0.88)	4
3	diabetes mellitus	0.49	(0.41 - 0.59)	0.65	(0.53 - 0.79)	4
4	headache	0.44	(0.33 - 0.56)	0.85	(0.65 - 1.09)	4
5	tubulointerstitial nephritis	0.53	(0.44 - 0.63)	0.74	(0.61 - 0.88)	4
6	palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0.95	(0.75 - 1.19)	0.44	(0.31 - 0.59)	4
7	anaphylactoid reaction	0.43	(0.37 - 0.51)	1.15	(0.99 - 1.34)	4
8	anaphylactic reaction	0.51	(0.46 - 0.56)	1.02	(0.92 - 1.13)	4
9	pancreatitis acute	0.50	(0.42 - 0.59)	1.04	(0.88 - 1.22)	3
10	peritonitis	0.69	(0.57 - 0.84)	0.79	(0.63 - 0.97)	4
11	urticaria	0.52	(0.45 - 0.60)	1.09	(0.94 - 1.26)	4
12	neutrophil count decreased	0.92	(0.84 - 1.01)	0.65	(0.58 - 0.73)	4
13	infection	0.99	(0.82 - 1.19)	0.61	(0.48 - 0.76)	2
14	drug-induced liver injury	0.74	(0.65 - 0.84)	0.84	(0.72 - 0.96)	3
15	pulmonary embolism	0.58	(0.47 - 0.72)	1.11	(0.89 - 1.37)	4
16	pneumocystis jirovecii pneumonia	0.90	(0.78 - 1.04)	0.72	(0.61 - 0.85)	4
17	stevens-johnson syndrome	0.62	(0.56 - 0.69)	1.06	(0.95 - 1.18)	3
18	deep vein thrombosis	0.70	(0.56 - 0.86)	0.95	(0.75 - 1.18)	4
19	rash generalised	0.78	(0.66 - 0.92)	0.85	(0.71 - 1.02)	4
20	erythema multiforme	0.73	(0.64 - 0.83)	0.92	(0.80 - 1.05)	4
21	alanine aminotransferase increased	0.75	(0.64 - 0.87)	0.90	(0.76 - 1.06)	4
22	bone marrow failure	0.99	(0.88 - 1.11)	0.68	(0.59 - 0.79)	4
23	neutropenia	0.84	(0.75 - 0.92)	0.81	(0.72 - 0.91)	4
24	rash	0.67	(0.60 - 0.74)	1.02	(0.92 - 1.14)	4
25	leukopenia	0.85	(0.73 - 0.98)	0.82	(0.70 - 0.97)	4
26	blood creatine phosphokinase increased	0.66	(0.59 - 0.74)	1.06	(0.94 - 1.20)	3
27	stomatitis	0.88	(0.75 - 1.03)	0.80	(0.66 - 0.96)	2
28	toxicity to various agents	0.64	(0.54 - 0.76)	1.15	(0.96 - 1.37)	4
29	seizure	0.77	(0.69 - 0.85)	0.98	(0.87 - 1.09)	4
30	liver disorder	0.78	(0.72 - 0.84)	1.04	(0.96 - 1.12)	4
31	hyperglycaemia	0.84	(0.71 - 0.99)	0.97	(0.80 - 1.16)	3
32	shock	0.97	(0.89 - 1.06)	0.87	(0.78 - 0.96)	2
33	toxic epidermal necrolysis	0.73	(0.63 - 0.84)	1.16	(1.00 - 1.35)	3
34	aspartate aminotransferase increased	0.83	(0.71 - 0.96)	1.02	(0.86 - 1.21)	3
35	nausea	0.87	(0.76 - 0.98)	1.00	(0.87 - 1.14)	4
36	diarrhoea	0.97	(0.88 - 1.07)	0.94	(0.84 - 1.04)	4
37	herpes zoster	0.81	(0.63 - 1.04)	1.13	(0.87 - 1.47)	4
38	febrile neutropenia	1.04	(0.93 - 1.15)	0.89	(0.79 - 1.00)	4
39	sepsis	0.86	(0.76 - 0.98)	1.08	(0.94 - 1.23)	3
40	malaise	1.02	(0.89 - 1.16)	0.93	(0.80 - 1.08)	4
41	loss of consciousness	1.10	(0.99 - 1.22)	0.90	(0.80 - 1.01)	4
42	haemoglobin decreased	1.17	(1.00 - 1.38)	0.84	(0.70 - 1.01)	2
43	ileus	1.05	(0.88 - 1.25)	0.96	(0.79 - 1.16)	4
44	renal disorder	1.05	(0.92 - 1.20)	0.97	(0.83 - 1.12)	1
45	jaundice	1.05	(0.90 - 1.22)	0.97	(0.82 - 1.14)	3
46	cellulitis	0.90	(0.71 - 1.14)	1.14	(0.89 - 1.46)	3
47	vomiting	1.00	(0.88 - 1.14)	1.13	(0.98 - 1.29)	3
48	dyspnoea	1.05	(0.94 - 1.16)	1.11	(0.99 - 1.23)	4

(b) Female cases

No.	ADEs	OR _e	(95% CI)	OR _p	(95% CI)	Male Class
1	headache	0.31	(0.25 - 0.37)	0.59	(0.49 - 0.71)	4
2	anaphylactoid reaction	0.36	(0.30 - 0.42)	1.03	(0.88 - 1.21)	4
3	cytomegalovirus infection	0.46	(0.36 - 0.57)	0.84	(0.66 - 1.06)	4
4	anaphylactic reaction	0.39	(0.35 - 0.43)	1.00	(0.90 - 1.10)	4
5	palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0.79	(0.61 - 1.02)	0.51	(0.36 - 0.71)	4
6	pulmonary embolism	0.55	(0.47 - 0.64)	0.81	(0.69 - 0.95)	4
7	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	0.47	(0.41 - 0.53)	0.98	(0.86 - 1.11)	4
8	neutrophil count decreased	0.73	(0.65 - 0.81)	0.64	(0.56 - 0.73)	4
9	neutropenia	0.61	(0.54 - 0.68)	0.82	(0.73 - 0.93)	4
10	deep vein thrombosis	0.70	(0.61 - 0.81)	0.72	(0.61 - 0.85)	4
11	urticaria	0.49	(0.42 - 0.56)	1.07	(0.93 - 1.23)	4
12	febrile neutropenia	0.61	(0.53 - 0.70)	0.87	(0.75 - 1.00)	4
13	diabetes mellitus	0.54	(0.44 - 0.66)	1.00	(0.82 - 1.23)	4
14	tubulointerstitial nephritis	0.65	(0.54 - 0.78)	0.85	(0.69 - 1.05)	4
15	rash	0.56	(0.51 - 0.61)	1.05	(0.96 - 1.16)	4
16	erythema multiforme	0.71	(0.64 - 0.80)	0.84	(0.74 - 0.94)	4
17	seizure	0.71	(0.65 - 0.79)	0.84	(0.75 - 0.95)	4
18	malaise	0.70	(0.61 - 0.79)	0.94	(0.81 - 1.08)	4
19	peritonitis	0.79	(0.65 - 0.96)	0.84	(0.66 - 1.04)	4
20	hypertension	0.88	(0.73 - 1.06)	0.76	(0.60 - 0.94)	2
21	bone marrow failure	1.07	(0.95 - 1.21)	0.66	(0.56 - 0.76)	4
22	leukopenia	0.71	(0.61 - 0.82)	1.00	(0.85 - 1.17)	4
23	liver disorder	0.73	(0.68 - 0.79)	0.97	(0.90 - 1.06)	4
24	toxicity to various agents	0.69	(0.59 - 0.80)	1.05	(0.89 - 1.23)	4
25	dyspnoea	0.78	(0.70 - 0.86)	1.00	(0.89 - 1.12)	4
26	rash generalised	0.82	(0.72 - 0.95)	1.05	(0.90 - 1.22)	4
27	nausea	0.89	(0.80 - 0.99)	0.98	(0.88 - 1.10)	4
28	herpes zoster	0.85	(0.70 - 1.02)	1.06	(0.86 - 1.30)	4
29	alanine aminotransferase increased	0.81	(0.69 - 0.95)	1.12	(0.94 - 1.32)	4
30	white blood cell count decreased	0.87	(0.80 - 0.95)	1.05	(0.95 - 1.16)	3
31	loss of consciousness	0.99	(0.90 - 1.09)	0.93	(0.83 - 1.03)	4
32	diarrhoea	0.92	(0.83 - 1.01)	1.04	(0.93 - 1.16)	4
33	ileus	1.16	(0.95 - 1.42)	0.86	(0.68 - 1.07)	4
34	septic shock	0.86	(0.71 - 1.05)	1.22	(0.99 - 1.49)	3
35	pneumocystis jirovecii pneumonia	1.07	(0.95 - 1.20)	1.04	(0.91 - 1.18)	4

ADEs: adverse drug events.

OR_e: adjusted odds ratio with elderly as a factor for the occurrence of ADEs.

OR_p: adjusted odds ratio with polypharmacy as a factor for the occurrence of ADEs.

95% CI: 95% confidence interval of OR_e and OR_p; Female Class: class in which ADEs common in females are categorised; Male Class: class in which ADEs common in males are categorised.

(5) 有害事象分布図

(1)から(4)の結果をまとめて、加齢と多剤併用を軸とした ADEs 分布図を Fig. 5 に示した。多剤併用中の高齢者 (Class 1) では、特に electrolyte abnormality、renal disorder、respiratory disorder、coagulopathy に注意が必要である。多剤併用でない高齢者 (Class2) では、fall、delirium、cerebral haemorrhage、cerebral infarction に、多剤併用中の非高齢者 (Class 3) では、agranulocytosis、infection に、そして Class 4 に分類された drug eruption や anaphylactic reaction などは加齢、多剤併用に関係なく、注意をしながら薬物治療を進める必要がある。

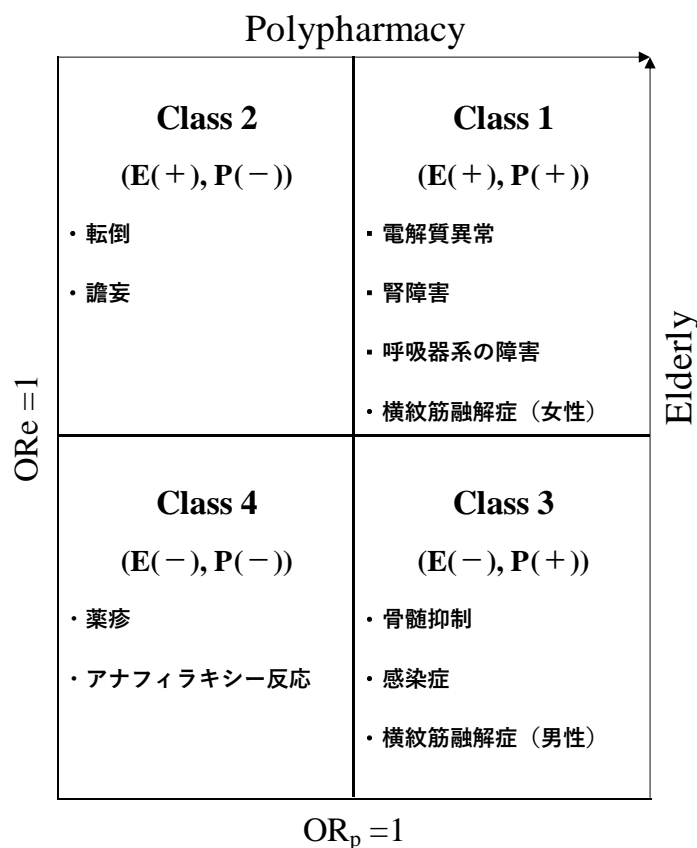


Fig. 5 Typical ADEs categorised into each class

OR_e: adjusted odds ratio with elderly as a factor for the occurrence of ADEs; OR_p: adjusted odds ratio with polypharmacy as a factor for the occurrence of ADEs.

E(+), P(+): ADEs where OR_e and OR_p significantly exceeded 1; E(+), P(-): ADEs where only OR_e significantly exceeded 1; E(-), P(+): ADEs where only OR_p significantly exceeded 1; E(-), P(-): ADEs where neither OR_e nor OR_p significantly exceeded 1.

第3節 小括、考察

Class 2 に分類された fall や delirium は、これまでに多剤併用中の高齢者で発現リスクの高い ADEs として認識されてきた[52]。しかしながら、本研究結果より、これら ADEs は加齢の影響を受けるものの、多剤併用の影響を受けていない可能性が示唆された。そのため、Class 2 に分類された ADEs は、処方削減により処方薬数を 5 剤以下に抑えた場合でもリスクが下がらない可能性を示唆しており、高齢者の薬物治療において常に警戒が必要であると考えられる。

一方、Class 1 に分類された ADEs のうち、electrolyte abnormality[53-55]、renal disorder[18]、respiratory disorder[56-57]については、多剤併用中の高齢者において発現リスクが高いことが既に報告されており、本研究はこれらの報告を支持する結果であった。高齢者は喉の渇きの閾値が高いことから dehydration および electrolyte abnormality を起こしやすく、さらに利尿剤や選択的セロトニン受容体阻害薬を含む多剤併用がそのリスクを上げることが報告されている[53-55]。また、renal disorder については、加齢に伴う腎機能の低下に加え、非ステロイド性抗炎症薬、降圧薬、利尿薬を含む多剤併用がそのリスクを上げることが報告されている[18]。同様に高齢者では、運動機能の低下によって嚥下機能が低下しており、さらに筋弛緩作用のある薬物や利尿薬などを含む多剤併用が誤嚥性肺炎のリスクとなることが報告されている[56-57]。

Class 3 に分類された主な ADEs は agranulocytosis と infection であり、このことから、抗がん剤の多剤併用による骨髄抑制や、それを原因とする感染症が加齢の有無に因らず発現する可能性が示唆された。また、Class 4 に分類された ADEs の多くがアレルギー症状であったことから、アレルギー性の ADEs は加齢および多剤併用に因らず発現すると考えられる。

JADER に登録された ADEs をロジスティック回帰分析によって分類すること

で、Class 1 に分類された ADEs が多剤併用中の高齢者で発現リスクの高い多剤併用有害事象として特徴づけることができた。一方、Class 2 に分類された ADEs は多剤併用の有無に関係なく高齢者で注意すべき ADEs であり、処方削減実施後も警戒が必要である。とりわけ fall や delirium に関しては、処方削減が必ずしも ADEs のリスク因子減少に起因せず、加齢そのもの、あるいは個々の副作用や原疾患等が要因となる可能性が示唆された。

本研究では、ADEs を加齢と多剤併用をリスク因子として分類したが、加齢は ADEs 発現の直接の要因となるだけでなく、多剤併用の要因にもなることから、多重共線性が生じている可能性が否定できない。そのため、ADEs によっては結果が過小評価されている可能性があり、その解釈には注意が必要である。

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 DDIs の関与が推測される。そこで次章では、multiple DDIs の検出を目的に解析を試みた。

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) の発見

第 1 節 緒言

新薬の開発において実施される臨床試験では、対象患者および併用薬が制限されていることから、市販前に全ての DDIs を発見することは不可能である[58]。これまでに、sorivudine、cerivastatin、mibefradil、cisapride や terfenadine など、市販後に発現した DDIs のために、市場から撤退した医薬品は少なくない[59-61]。そのため、FAERS や JADER などの副作用データベースを用いることで、市販後に発生した DDIs を早期から発見し、医薬品添付文書の改訂による臨床現場への注意喚起が医薬品安全性監視活動において重要である。一方、先進諸国、とりわけ日本では、高齢化ならびに高齢化に伴う患者一人あたりの併存疾患数の増加により、多剤併用患者が増えている[18, 45, 50-51]。本研究の第 2 章において Class 1 および Class 3 に分類された多剤併用有害事象には、特定の 3 種以上の薬物による multiple DDIs に起因する ADEs の発現事例が含まれている可能性があるものの、ほとんど知られていない。

Yao らは FAERS から最大で 7 種の薬物の組み合わせによる有意なシグナルを検出している[62]。この方法は OR を用いた従来の 2 剤の DDIs シグナルの発見法を応用したものであり、全ての薬物の組み合わせについて網羅的に解析する方法である。実際に、Yao らによって数万組もの DDIs シグナルが検出されているが、OR はリスクの強さを比較できない指標であるため、解析結果に優先順位をつけることができない。そのため、この方法では非常に多くのシグナルの中から、臨床的に重要なシグナルを見出すことは困難である。また、JADER は公開当初から、multiple DDIs の発見のためのリソースとしての利用が期待されてい

るものの検出法が確立しておらず、その利用は2種の薬物のDDIsシグナルの発見に留まっている[24, 32]。

そこで本研究では、一般的な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た。医療分野において、決定木分析は主に患者の予後の予測に用いられている[63]。これまで決定木分析の予測因子に薬物名はほとんど用いられてこなかったが、Imaiらは予測因子に薬物名を含めることで、特定のADEsリスクを高める薬物を探索することができることを報告している[64]。また、ロジスティック回帰分析などの2種の薬物の組み合わせの検出に汎用されている従来の解析方法とは異なり、決定木分析はリスクを高める複数の因子の組み合わせを調べることが可能である。さらには、ADEs発現の尤度比が最大となる併用薬で条件分岐させることで小さなシグナルの検出を抑えつつ、リスクの高い組み合わせを効率よく検出することが期待される。他方、決定木分析は解析に十分なサンプル数を必要とするため、JADERのような大規模データベースは、解析のリソースとして適していると考えた[65]。そこで本章では、multiple DDIsの検出を目的とし、2章において多剤併用有害事象の可能性が示唆されたADEsの中から比較的症例数の多い横紋筋融解症を例として、JADERの決定木分析によって、その発現リスクを増加させる薬物の組み合わせの探索を試みた。

第2節 Tizanidine と fluvoxamine を例とした探索能の検証

Multiple DDIsの検出に先立ち、既知の2種の薬物のDDIsシグナルが決定木分析により検出されるかを、tizanidineを例にして検証した。検証の結果、tizanidineによるdecrease in blood pressure、drowsiness、dizziness、low psychomotor performanceの尤度比を最も上げた薬物はfluvoxamineであった(Fig. 6)。Tizanidineを使用し

た JADER の全症例中、これら ADEs の割合は 7% だったのに対し、 fluvoxamine を併用することで、その割合は 30% にまで上昇した。 Tizanidine を対象とした検証において multiple DDIs は検出されなかったものの、併用禁忌である fluvoxamine が検出されたことで、決定木分析は少なくとも、臨床的に重要な 2 種の薬物の組み合わせを検出できることが示唆された。

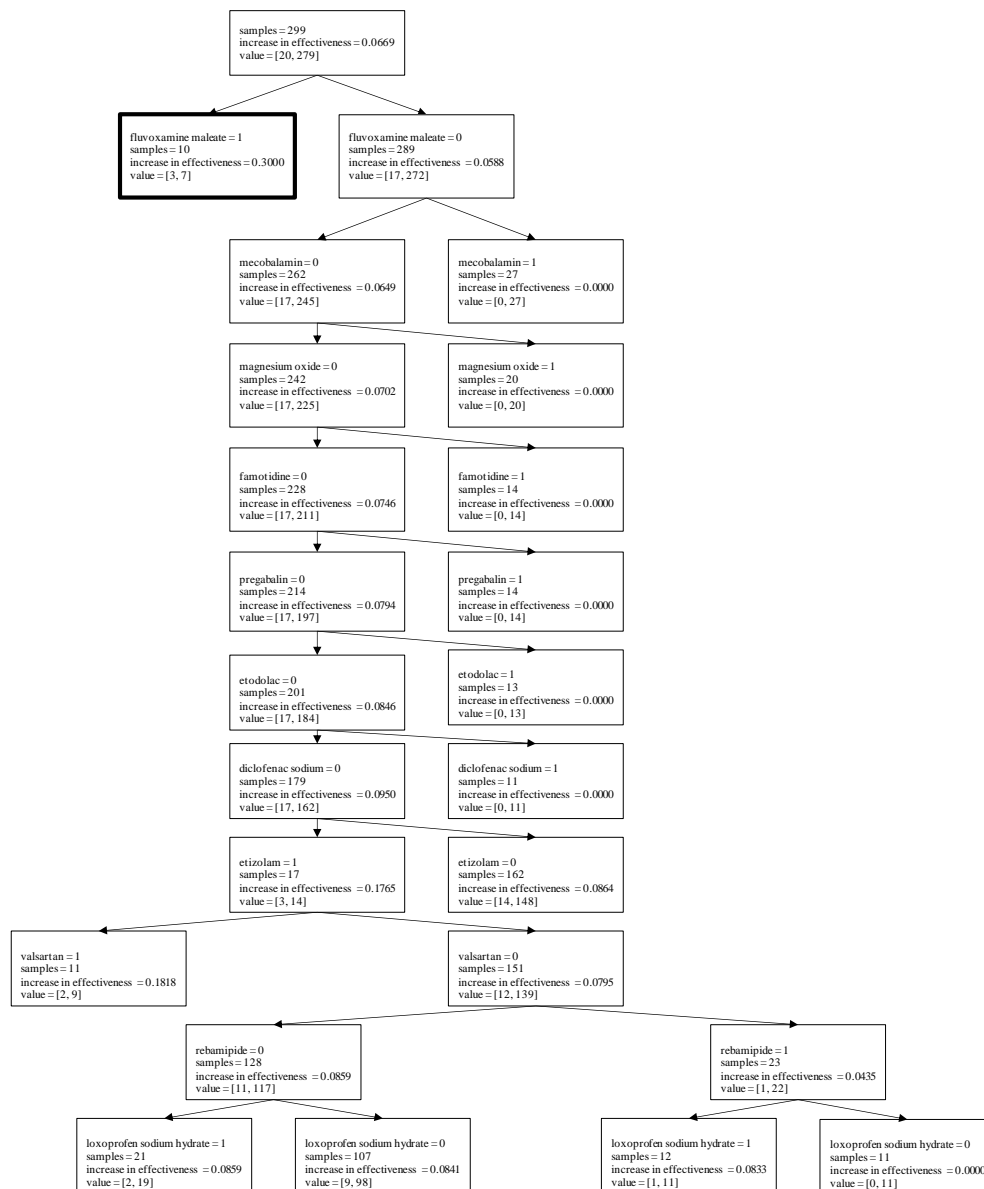


Fig. 6 Decision tree of tizanidine

Samples, number of cases at each node; increase in effectiveness, rate of increase in effectiveness (decrease in blood pressure, drowsiness, dizziness and low psychomotor performance) cases at each node; value, number of increase in effectiveness (+) and increase in effectiveness (-) cases.

第3節 決定木分析を用いた multiple DDIs の検出

横紋筋融解症を例とした multiple DDIs の検出を試みた。対象薬物は、横紋筋融解症を副作用に持ち、かつ JADER における登録症例が多い薬物として、6 種 statins (simvastatin, pitavastatin calcium, fluvastatin sodium, pravastatin sodium, rosuvastatin calcium, atorvastatin calcium hydrate)を用いた。調査した statins のうち、multiple DDIs が検出されたのは pitavastatin のみであった (Fig. 7)。Fig. 7 は pitavastatin の横紋筋融解症の報告率を目的変数とした分類木で示した。決定木分析により、横紋筋融解症の発現リスクを増加させた薬物の組み合わせのうち、比率の検定によって有意差があったものを Table 10 にまとめた。pitavastatin ・ allopurinol ・ valsartan の組み合わせは横紋筋融解症の発現リスクを有意に増加させた。Table 10 に示した組み合わせのうち、横紋筋融解症の発現リスクを有意に増加させた 2 剤の組み合わせは、atorvastatin では 8 剤 (metformin、loxoprofen、doxazosin、pioglitazone、allopurinol、flunitrazepam、isosorbide dinitrate、および benidipine)、rosuvastatin では 3 剤 (sitagliptin、allopurinol、および amlodipine)、pravastatin では 4 剤 (bezafibrate、benzbromarone、carbocysteine、および flunitrazepam)、pitavastatin では benzbromarone のみ、1 剤であった。一方、fluvastatin および simvastatin では、横紋筋融解症の発現リスクを増加させる組み合わせは検出されなかった。

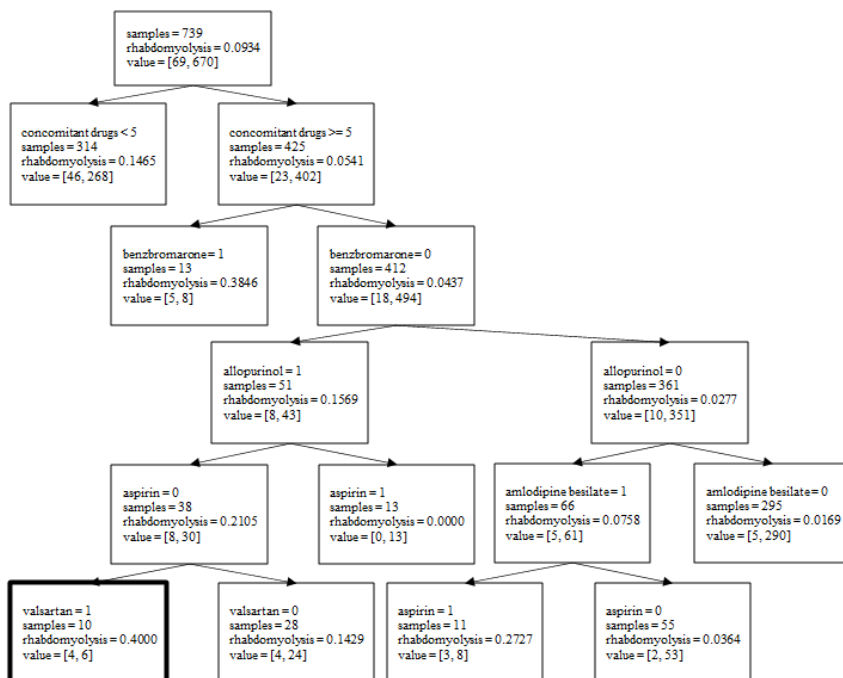


Fig. 7 Decision tree of pitavastatin

Samples, number of cases at each node; rhabdomyolysis, rate of rhabdomyolysis cases at each node; value, number of rhabdomyolysis (+) and rhabdomyolysis (-) cases.

Table 10 Drug combinations that significantly increase the risk of rhabdomyolysis**(a) Simvastatin**

Statin	Concomitant drugs	Cases	Cases (+)	Rate
simvastatin	-	353	44	0.12 (IR)
	-	-		-

(b) Pitavastatin calcium

Statin	Concomitant drugs	Cases	Cases (+)	Rate
pitavastatin calcium	-	739	69	0.09 (IR)
	benzbromarone	13	5	0.38
	allopurinol + valsartan	10	4	0.40

(c) Fluvastatin sodium

Statin	Concomitant drugs	Cases	Cases (+)	Rate
fluvastatin sodium	-	354	25	0.07 (IR)
	-	-		-

(d) Pravastatin sodium

Statin	Concomitant drugs	Cases	Cases (+)	Rate
pravastatin sodium	-	1201	93	0.08 (IR)
	bezafibrate	11	4	0.36
	benzbromarone	21	5	0.24
	carbocisteine	23	5	0.22
	flunitrazepam	12	3	0.25

(e) Rosuvastatin calcium

Statin	Concomitant drugs	Cases	Cases (+)	Rate
rosuvastatin calcium	-	1185	91	0.08 (IR)
	sitagliptin phosphate hydrate	13	5	0.38
	allopurinol	15	5	0.33
	amlodipine besilate	22	6	0.27

(f) Atorvastatin calcium hydrate

Statin	Concomitant drugs	Cases (+)		Rate
		Cases		
atorvastatin calcium hydrate	-	1905	144	0.08 (IR)
	metformin hydrochloride	16	7	0.44
	loxoprofen sodium hydrate	11	5 4	0.45
	doxazosin mesilate	12		0.33
	pioglitazone hydrochloride	14	4 7	0.29
	allopurinol	28	4	0.25
	flunitrazepam	19		0.21
	isosorbide mononitrate	10	3	0.30
	benidipine hydrochloride	12	3	0.25

IR: Initial rate; The decision tree analysis revealed drug combinations with statins that increased the reporting rate of rhabdomyolysis. The ratios show that the drug combinations indicated in this table significantly increase the risk of rhabdomyolysis (false discovery rate was set at 0.05 after adjustment using Benjamini-Hochberg correction). "Cases" represents the number of cases stratified based on concomitant drugs. "Cases (+)" represents the number of rhabdomyolysis events in "Cases" identified after stratification. "Rate" represents the reporting rate of rhabdomyolysis cases identified after stratification. The first row of each table shows the IR of rhabdomyolysis in each statin-use case. It also shows the ratio of the number of patients with rhabdomyolysis to the total number of patients included in the analysis.

第4節 小括、考察

これまで多くの DDI が副作用データベースの解析によって発見されてきた。しかしながら、そのほとんどが 2 種の薬物の組み合わせであった。本研究では決定木分析を使用して、pitavastatin を含む 3 種の薬物の組み合わせからなる multiple DDIs を、効率的にスクリーニングすることができた。決定木分析を用いた本解析結果は、これまでの報告を支持した。JADER への決定木分析の適用によって multiple DDIs を簡便に検出できたことは、臨床における多剤併用有害事象の発現回避の一助になると期待できる。今後、他の多剤併用有害事象に対して

も同様に multiple DDIs を検証する必要がある。

また、本研究では 2 種の薬物の組み合わせも検出された。Table 10 に示した薬物のうち、statins の横紋筋融解症の発現リスクを有意に増加させた bezafibrate、pioglitazone と sitagliptin は、これまでに単剤での横紋筋融解症のリスクが報告されている[66-68]。また、amlodipine と sitagliptin は statins と併用することで横紋筋融解症のリスクが上昇することが報告されている[69-71]。

JADER に決定木分析を適用することで全ての DDIs を検証するには限界がある。決定木分析を適用するには十分なサンプル数が必要であり、報告頻度の低い ADEs から multiple DDIs を発見することは困難である。特に JADER は重篤な症例が多く報告される傾向にある。さらにこの報告バイアスは、解析結果の過大評価に繋がる可能性もあることから、臨床に還元するためにはシグナルの検証が不可欠である。

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1節 緒言

本研究の第3章において、JADER に決定木分析を用いることで、pitavastatin、allopurinol および valsartan の併用による横紋筋融解症リスク増加の可能性を見出した。しかしながら、副作用データベースは自発報告された ADEs 症例が母集団であるため、しばしば報告バイアスが問題となる。従って、統計学的に検出されたシグナルは、必ずしも薬物と ADEs に因果関係を示すとは限らない。そのため、他の副作用データベースや電子カルテデータなどを用いて検証しているものもある[72-73]。また、シグナルの探索結果に、*in vitro* 試験や *in vivo* 試験を組み合わせることで、確証を高める試みもある[74-76]。シグナル探索のような後ろ向き研究のエビデンスレベルを上げるためには、前向き研究がより有用であるが、DDIs をヒトで検証することは困難である。そこで本章では、動物実験による multiple DDIs シグナルの検証を目的とし、pitavastatin、allopurinol および valsartan を併用投与したラットにおいて横紋筋融解症が発現するか、病理学的検証を実施した。

第2節 ラットへの薬物投与量の設定と投与スケジュール

投与スケジュールを Fig. 8 に示した。pitavastatin による横紋筋融解症の発現までの日数の中央値はヒトにおいて 14 日である[77]。そのため、薬物の投与期間を 14 日間とした。薬物投与開始 7 日目および 14 日目に血中 creatine kinase (CK) を測定し、14 日目には血漿中 myoglobin 濃度の測定および hematoxylin eosin 染色による下腿筋の病理学的評価を実施した。

まず、pitavastatin の単独投与実験を実施した。通常、statins による横紋筋融解症のリスク評価は高用量で行われている[78-80]。Pitavastatin は反復毒性試験において 100 mg/kg/day の用量を反復投与されたラットの一部で骨格筋の壊死が報告されている[81]。そのため本研究では、pitavastatin を 25、50、100 mg/kg/day、それぞれ 10 匹のラットに 14 日間、連日経口投与した。Pitavastatin を 25 および 50 mg/kg/day 投与した群 (P25 および P50) では全てのラットが 14 日目の筋摘出時まで生き残ったが、100 mg/kg/day 投与した群 (P100) は 14 日以内に全てのラットが死亡した (Fig. 9)。そのため本研究では、pitavastatin を 50 mg/kg/day 投与した群を pitavastatin 単独投与群 (P 群) とし、併用投与との比較を行った。

併用投与群では、pitavastatin の投与量を 50 mg/kg/day とし、allopurinol および valsartan の併用投与実験を実施した。Allopurinol および valsartan の投与量はそれぞれ 24 mg/kg/day、60 mg/kg/day (反復投与毒性のない最大用量) とした[82-85]。併用群は、pitavastatin + allopurinol (PA) 群、pitavastatin + valsartan (PV) 群、allopurinol + valsartan (AV) 群、pitavastatin + allopurinol + valsartan (PAV) 群の 4 群とし、それぞれ 10 匹のラットに同時に経口投与した。

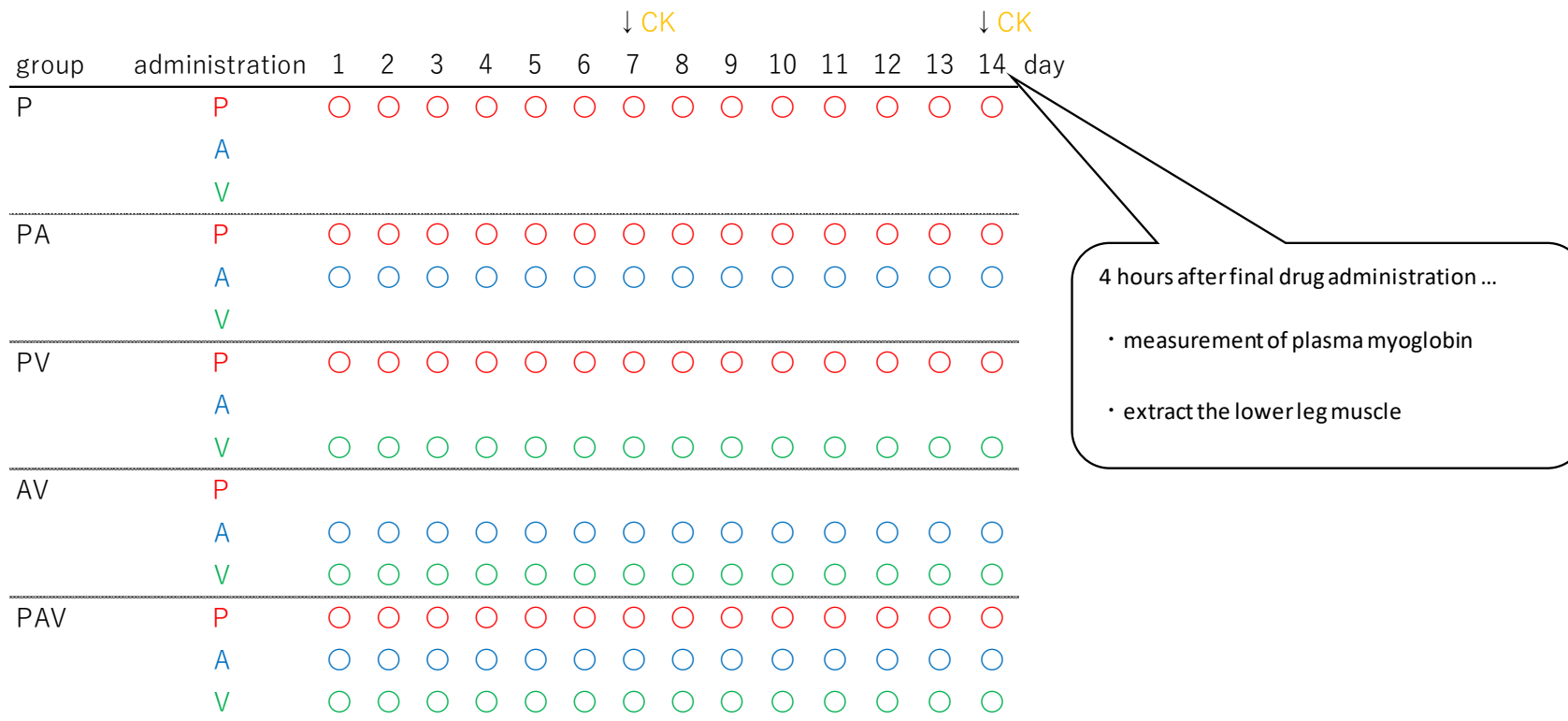


Fig. 8 Drug administration schedule

P, pitavastatin; PA, pitavastatin + allopurinol. PV, pitavastatin + valsartan; AV, allopurinol + valsartan; PAV, pitavastatin + allopurinol + valsartan.

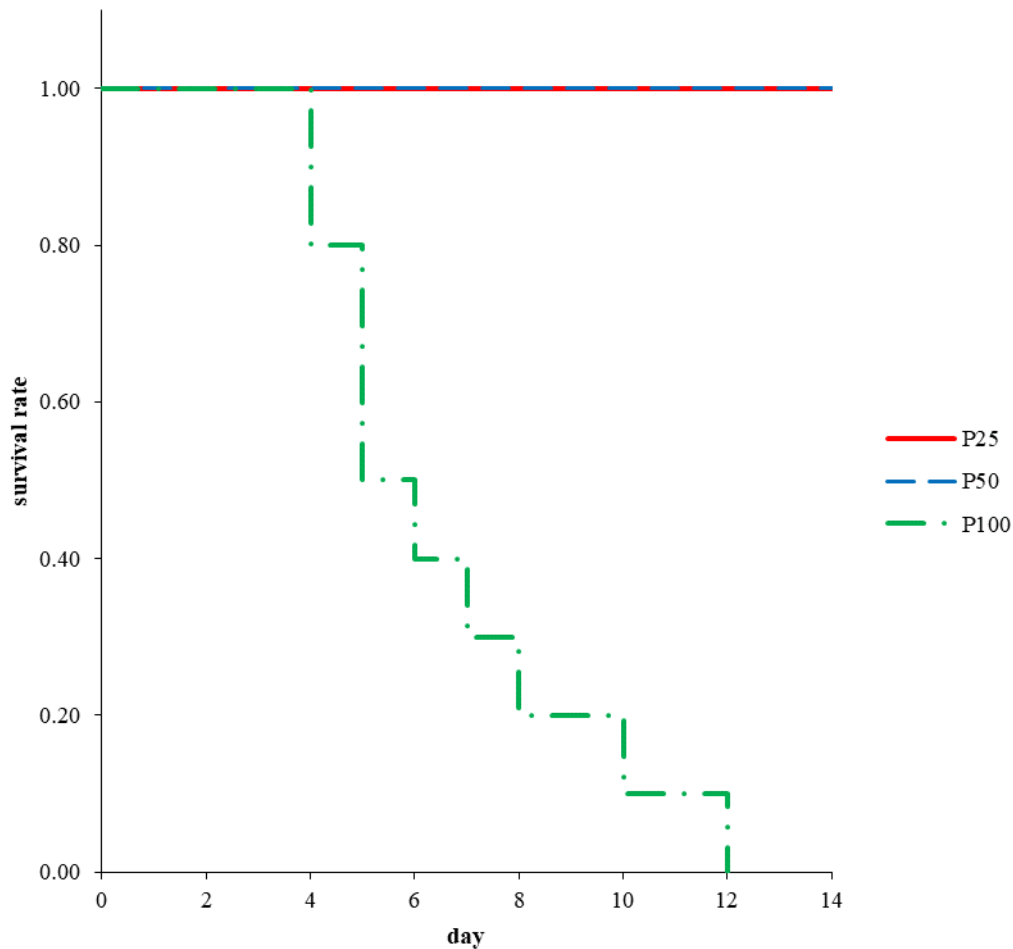


Fig. 9 Kaplan-Meier survival curve for pitavastatin monotherapy group
P25, pitavastatin 25 mg/kg/day; P50, pitavastatin 50 mg/kg/day; P100, pitavastatin 500 mg/kg/day (n = 10).

第3節 実験結果の評価

(1) 生存したラット

薬物投与開始13日目にPV群で、14日目にPAV群で、1匹ずつ死亡した。残りの群では死亡した個体はいなかった (Fig. 10)。そのため、14日目のCK、myoglobin濃度、および下腿筋の病理学的評価は、筋摘出時まで生き残った個体のみで行った。

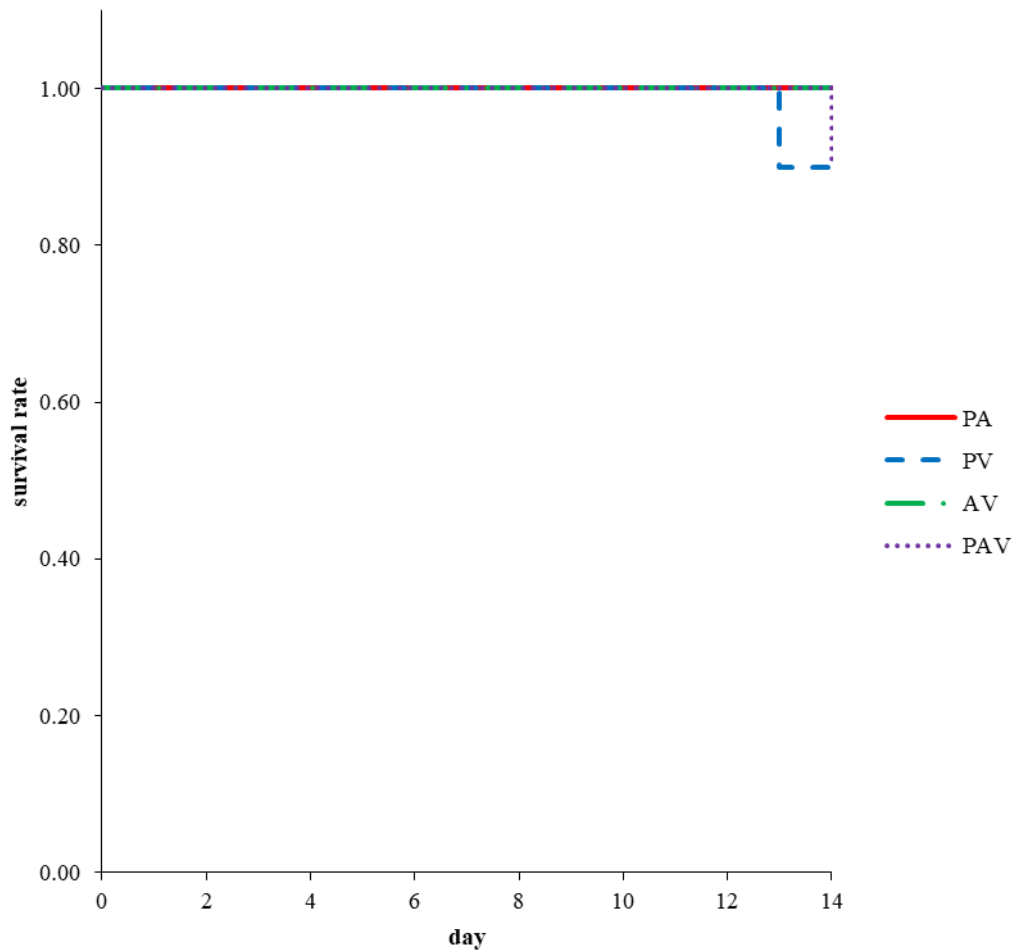


Fig. 10 Kaplan-Meier survival curve for the combination group

PA, pitavastatin + allopurinol; PV, pitavastatin + valsartan; AV, allopurinol + valsartan; PAV, pitavastatin + allopurinol + valsartan (n = 10); pitavastatin 50 mg/kg/day, allopurinol 24 mg/kg/day, valsartan 60 mg/kg/day.

(2) CK および myoglobin

薬物投与 7 日目の CK はどの併用群も P 群とほぼ同じ値を示した。しかしながら、14 日目では P 群に対し PAV 群のみ有意に CK が上昇した (Fig. 11)。また、14 日目の myoglobin 濃度には有意差はなかったが、PAV 群のみ上昇する傾向があった (Fig. 12)。

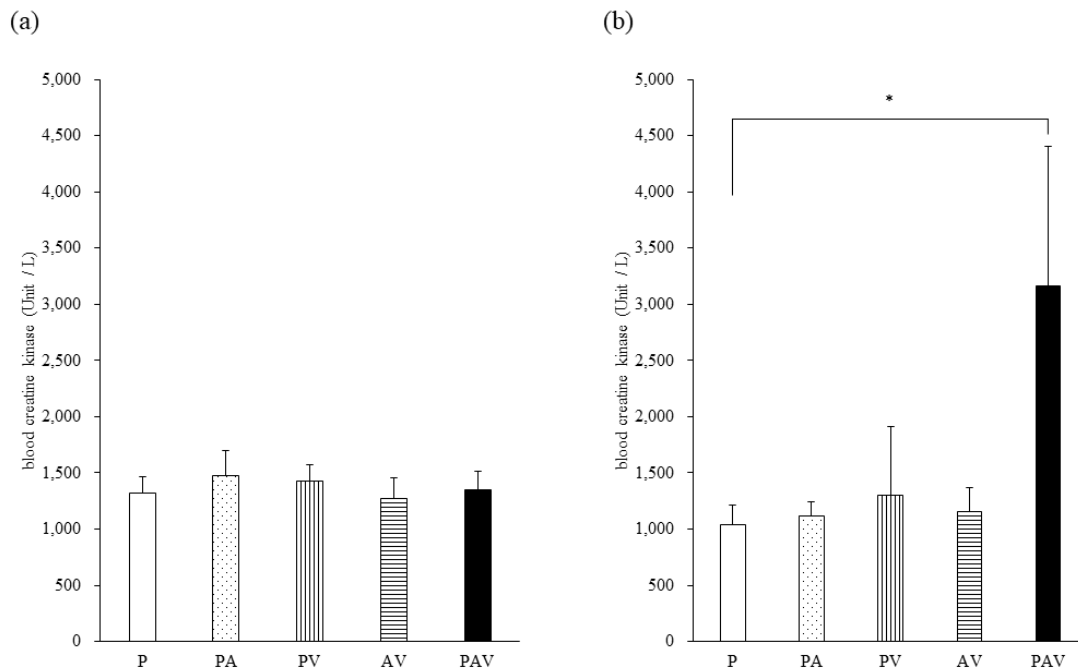


Fig. 11 Blood levels of creatine kinase after the administration of pitavastatin

Data are expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM) on (a) day 7 and (b) day 14 of drug administration. P, pitavastatin; PA, pitavastatin + allopurinol. PV, pitavastatin + valsartan; AV, allopurinol + valsartan; PAV, pitavastatin + allopurinol + valsartan (n = 10); pitavastatin 50 mg/kg/day, allopurinol 24 mg/kg/day, valsartan 60 mg/kg/day; * p < 0.05 (Dunnett's test).

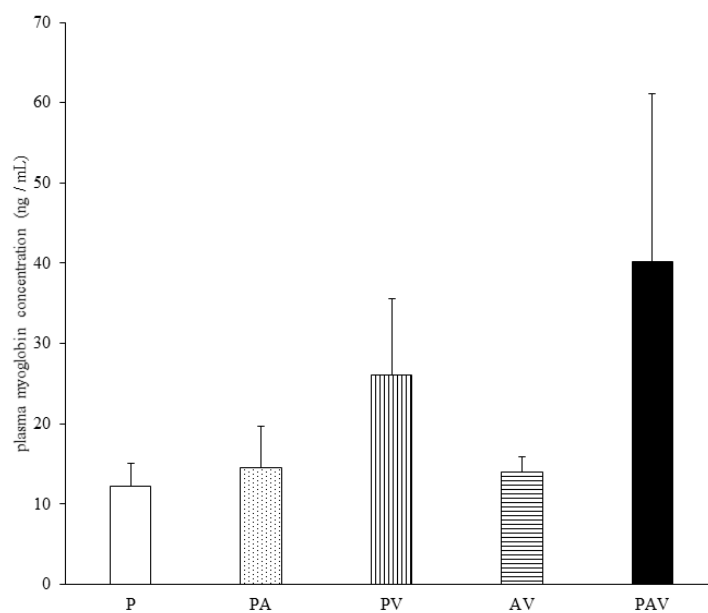


Fig. 12 Plasma myoglobin levels after the administration of pitavastatin

Data are expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM). P, pitavastatin; PA, pitavastatin + allopurinol; PV, pitavastatin + valsartan; AV, allopurinol + valsartan; PAV, pitavastatin + allopurinol + valsartan (n = 10); pitavastatin 50 mg/kg/day, allopurinol 24 mg/kg/day, valsartan 60 mg/kg/day.

(3) 病理標本

下腿筋の病理学的評価の結果を Table 11 にまとめた。PAV 群のみ、下腿筋の壊死が確認された (Fig. 13)。PAV 以外の群では下腿筋の壊死は確認できなかった。

Table 11 Pathological evaluation of necrosis in lower leg muscles

Group	Necrosis / survived
P	0 / 10
PA	0 / 10
PV	0 / 9
AV	0 / 10
PAV	2 / 9

P, pitavastatin; PA, pitavastatin + allopurinol; PV, pitavastatin + valsartan; AV, allopurinol + valsartan; and PAV, pitavastatin + allopurinol + valsartan.

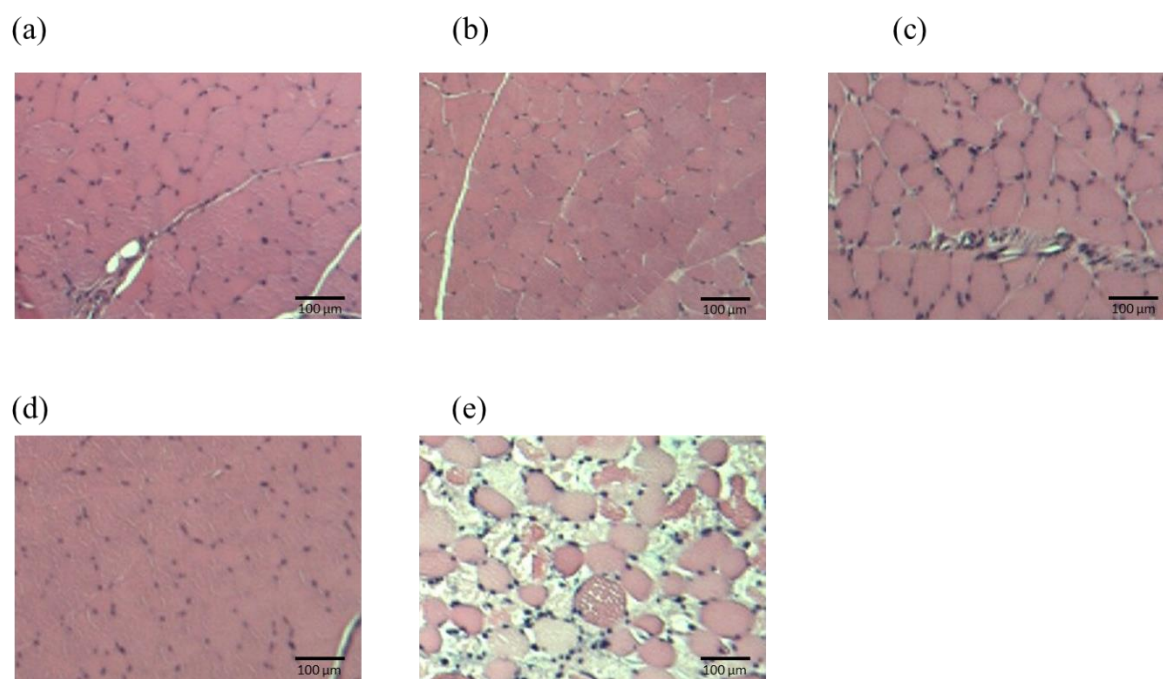


Fig. 13 Pathological specimens of the lower leg muscles. (a) P, pitavastatin; (b) PA, pitavastatin + allopurinol; (c) PV, pitavastatin + valsartan; (d) AV, allopurinol + valsartan; (e) PAV, pitavastatin + allopurinol + valsartan.

第4節 小括、考察

本研究で実施した動物実験において、3剤併用群でのみ、CK および myoglobin 濃度の上昇が示された。さらに、hematoxylin eosin 染色による病理学的評価によって下腿筋の壊死が確認されたことから、決定木分析によって検出された multiple DDIs が動物実験によって支持された。Allopurinol には musculoskeletal events の報告がある[86]。さらに JPI においても重大な副作用として横紋筋融解症が記載されている[30]。一方で、pitavastatin と allopurinol の併用による DDIs の報告はない。また、valsartan と pitavastatin はともに organic anion transporting polypeptide 1B1 によって肝に取り込まれ、胆汁中に排泄されることが知られている[87-88]。これらのことから、JADER の決定木分析で特定された multiple DDIs の機序として、pitavastatin と allopurinol の併用による横紋筋融解症に対する相加作用と pitavastatin と valsartan の併用による肝臓への取り込みの競合による排泄の低下の可能性が考えられる。

なお、筋には速筋と遅筋があるが、statin は速筋に対して毒性があることが知られている[89-90]。本研究で用いた hematoxylin eosin 染色は、速筋と遅筋を区別することはできないが、少なくとも横紋筋融解症を発現した個体では速筋において障害が発生していたものと想定される。今後、これら multiple DDIs のメカニズムを解明するためには、速筋・遅筋に対する allopurinol および valsartan の影響を調べる必要があると考えられる。

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

第 1 節 緒言

JPI は臨床現場に対して「警報発信型」の注意喚起を行うことを目的としている[17]。そのため、JPI 内の「相互作用」のセクションに記載されている DDI s に起因する ADEs の中には、ほとんど発現しないものも含まれている。

医療現場では、医師の処方入力時および薬剤師の調剤時に併用禁忌薬が検出されるとアラートを発するシステムが多く採用されている[1, 4, 91-98]。そのため、DDI s の情報の増加はアラートの頻度を上昇させ、その繰り返しはアラート疲れを引き起こす[4, 91-92, 95-97]。そして、アラート疲れによって臨床的に重要なアラートが無視され、DDI s に起因する ADEs が発現することが懸念されている[98]。Yeh らは DDI アラートシステムが導入された病院で 1 年間に発生した 11,084 回のアラートのうち 91%が無視され、さらに全アラートの 82%で処方医が DDI s を起こす組み合わせであると認識していたことを報告している[4]。また、この調査では、投与量を変えて処方した例が 39%、投与期間が短い・投与経路が異なるなどの理由でやむを得ず処方した例が 34%、DDI s が起こらないと考えそのまま処方した例が 15.3%、そして薬効増加を期待して処方した例が 1%であった。さらに、Nasuhara らは、自施設病院において、1 年間に検出された 170 回の併用禁忌および原則併用禁忌のアラートのうち、111 回のアラートが無視されたことを報告している。また、この研究では ADEs は発生していなかった[91]。このように、DDI s を起こす薬物の処方については調査されているものの、処方後のフォローアップ調査はない。

そこで本章では、JPI から併用禁忌の組み合わせを確認し、実際に DDI s に起

因する ADEs が発現しているのかを JADER を使って検証することで、報告頻度の高い組み合わせを明らかにすることを目的とした。また、処方医あるいは薬剤師の DDI の認識が DDI の発生に対し影響を及ぼす可能性があることから、JADER への報告者の DDI の認識も併せて調査した。

第 2 節 医薬品添付文書の併用禁忌薬の調査

JPI の「相互作用」において、DDI は次の 3 つの区分「併用禁忌」、「原則併用禁忌」および「併用注意」で記載されている。本研究では、「併用禁忌」に着目し、JAPIC 医療用・一般用医薬品集 2019（2018 年 7 月版データ）を使用し、全ての併用禁忌薬をリストアップした。JPI は製薬会社が自社で持つ臨床試験データを元に作成されているため、一方の JPI にしか DDI の記載がない場合がある。平成 9 年の添付文書記載要領の改定後、この問題は解消されつつあるが、完全には統一されていない。そこで本研究では次の 2 つのケースのいずれかに該当する場合、併用禁忌薬の組み合わせとみなした。

ケース 1: 一方の JPI にも他方の JPI においても、相互に「併用禁忌」として記載されている場合

ケース 2: 一方の JPI には併用禁忌と記載されており、他方には記載されていない場合

JPI を検索した結果、2,121 組の併用禁忌薬の組み合わせが見出された。

第3節 併用禁忌薬の JADER における処方の実態と有害事象の発現

第2節で見出した併用禁忌薬の組み合わせのうち、DDIs に起因する ADEs が報告されていた組み合わせは 43 組あった。このうち、注射薬を含まない組み合わせが 20 組 (Table 12)、注射薬を含む組み合わせが 23 組であった (Table 13)。Table 12 に示した 20 組の注射薬を含まない併用禁忌の薬物の組み合わせのうち、報告件数 (() 内は件数) の多い組み合わせは、warfarin potassium と miconazole (19)、tacrolimus hydrate と cyclosporin (12)、azathioprine と febuxostat (11)、warfarin potassium と iguratimod (6)、tizanidine hydrochloride と fluvoxamine maleate (5) であった。一方、Table 13 に示した 23 組の注射薬を含む併用禁忌の薬物の組み合わせのうち、報告件数の多い組み合わせは、ephedrine hydrochloride と dopamine hydrochloride (14)、adrenaline と noradrenaline (10)、ephedrine hydrochloride と adrenaline (7)、adrenaline と dobutamine hydrochloride (4)、sodium valproate と meropenem hydrate、および noradrenaline と sevoflurane (3) であった。

一方、DDIs に起因しない ADEs が報告されていた組み合わせが 121 組あった。これら組み合わせを別表 4 に示した (巻末)。

Table 12 Drugs contraindicated for coadministration, for which DDI-induced adverse drug events were reported in the Japanese Adverse Drug Event Report (injectables not included)

Drug 1	Drug 2	Cases
warfarin potassium	miconazole	19
tacrolimus hydrate	cyclosporin	12
azathioprine	febuxostat	11
warfarin potassium	iguratimod	6
tizanidine hydrochloride	fluvoxamine maleate	5
potassium chloride	eplerenone	4
pimozide	clarithromycin	4
atazanavir sulfate	indinavir sulfate ethanolate	2
tacrolimus hydrate	spironolactone	2
triazolam	telaprevir	2
bepidil hydrochloride hydrate	itraconazole	1
dextromethorphan hydrobromide hydrate	selegiline hydrochloride	1
droxidopa	denopamine	1
eplerenone	spironolactone	1
sildenafil citrate	isosorbide mononitrate	1
tadalafil	nitroglycerin	1
tadalafil	riociguat	1
nisoldipine	itraconazole	1
paroxetine hydrochloride hydrate	selegiline hydrochloride	1
ramelteon	fluvoxamine maleate	1

Table 13 Drugs contraindicated for coadministration, for which DDI-induced ADEs were reported in Japanese Adverse Drug Event Report (injectables included)

Drug 1	Drug 2	Cases
ephedrine hydrochloride	dopamine hydrochloride	14
adrenaline	noradrenaline	10
ephedrine hydrochloride	adrenaline	7
adrenaline	dobutamine hydrochloride	4
sodium valproate	meropenem hydrate	3
noradrenaline	sevoflurane	3
noradrenaline	isoflurane	2
medroxyprogesterone acetate	estradiol	2
foscarnet sodium hydrate	pentamidine isetionate	2
adrenaline	haloperidol	1
adrenaline	levomepromazine maleate	1
amiodarone hydrochloride	disopyramide	1
amiodarone hydrochloride	nifekalant hydrochloride	1
cyclophosphamide hydrate	pentostatin	1
distigmine bromide	suxamethonium chloride hydrate	1
neostigmine methylsulfate	suxamethonium chloride hydrate	1
noradrenaline	desflurane	1
noradrenaline	dobutamine hydrochloride	1
medroxyprogesterone acetate	hydroxyprogesterone caproate	1
medroxyprogesterone acetate	estradiol valerate	1
medroxyprogesterone acetate	prednisolone	1
medroxyprogesterone acetate	methylprednisolone	1
adenosine	dipyridamole	1

第4節 併用禁忌薬に対する報告者の認識

DDIs に起因する ADEs が報告されていた組み合わせ 43 組のうち、報告者の DDIs の認識率を Table 14 および Table 15 に示した。まず、注射薬を含まない組み合わせでは、azathioprine と febuxostat で最も高く、90.9%であった (10/11)。次いで、warfarin potassium と miconazole で 78.9% (15/19)、warfarin potassium と iguratimod で 66.7% (2/3)、pimozide と clarithromycin で 25.0% (1/4)、tizanidine hydrochloride と fluvoxamine maleate で 20.0% (1/5) であった (Table 14)。次に、注射薬を含む組み合わせでは、報告者が DDIs を認識していた症例は sodium valproate と meropenem hydrate の 66.7% (2/3) のみであった (Table 15)。

Table 14 Reporters' recognition rate of DDIs (injectables not included)

Drug 1	Drug 2	Cases (Recognized as DDIs)	Recognition rate of DDIs
warfarin potassium	miconazole	19 (15)	78.9%
tacrolimus hydrate	cyclosporin	12 (0)	0.0%
azathioprine	febuxostat	11 (10)	90.9%
warfarin potassium	iguratimod	6 (4)	66.7%
tizanidine hydrochloride	fluvoxamine maleate	5 (1)	20.0%
potassium chloride	eplerenone	4 (0)	0.0%
pimozide	clarithromycin	4 (1)	25.0%
atazanavir sulfate	indinavir sulfate ethanolate	2 (0)	0.0%
tacrolimus hydrate	spironolactone	2 (0)	0.0%
triazolam	telaprevir	2 (0)	0.0%
bepidil hydrochloride hydrate	itraconazole	1 (0)	0.0%
dextromethorphan hydrobromide hydrate	selegiline hydrochloride	1 (0)	0.0%
droxidopa	denopamine	1 (0)	0.0%
eplerenone	spironolactone	1 (0)	0.0%
sildenafil citrate	isosorbide mononitrate	1 (0)	0.0%
tadalafil	nitroglycerin	1 (0)	0.0%
tadalafil	Riociguat	1 (0)	0.0%
nisoldipine	itraconazole	1 (0)	0.0%
paroxetine hydrochloride hydrate	selegiline hydrochloride	1 (0)	0.0%
ramelteon	fluvoxamine maleate	1 (0)	0.0%

Table 15 Reporters' recognition rate of DDIs (injectables included)

Drug 1	Drug 2	Cases (Recognized as DDIs)	Recognition rate of DDIs
ephedrine hydrochloride	dopamine hydrochloride	14 (0)	0.0%
adrenaline	noradrenaline	10 (0)	0.0%
ephedrine hydrochloride	arenaline	7 (0)	0.0%
adrenaline	dobutamine hydrochloride	4 (0)	0.0%
sodium valproate	meropenem hydrate	3 (2)	66.7%
noradrenaline	sevoflurane	3 (0)	0.0%
noradrenaline	ioflurane	2 (0)	0.0%
medroxyprogesterone acetate	estradiol	2 (0)	0.0%
foscarnet sodium hydrate	pentamidine isetionate	2 (0)	0.0%
adrenaline	haloperidol	1 (0)	0.0%
adrenaline	levomepromazine maleate	1 (0)	0.0%
amiodarone hydrochloride	disopyramide	1 (0)	0.0%
amiodarone hydrochloride	nifekalant hydrochloride	1 (0)	0.0%
cyclophosphamide hydrate	pntostatin	1 (0)	0.0%
distigmine bromide	suxamethonium chloride hydrate	1 (0)	0.0%
neostigmine methylsulfate	suxamethonium chloride hydrate	1 (0)	0.0%
noradrenaline	dsflurane	1 (0)	0.0%
noradrenaline	dobutamine hydrochloride	1 (0)	0.0%
medroxyprogesterone acetate	hydroxyprogesterone caproate	1 (0)	0.0%
medroxyprogesterone acetate	estradiol valerate	1 (0)	0.0%
medroxyprogesterone acetate	prednisolone	1 (0)	0.0%
medroxyprogesterone acetate	methylprednisolone	1 (0)	0.0%
adenosine	dipyridamole	1 (0)	0.0%

第5節 小括、考察

DDIs が報告されていた 43 組の併用禁忌薬の組み合わせのうち、注射剤を含む組み合わせがその約半数(23 組)を占めており、その多くはカテコールアミンの併用による不整脈・心停止の誘発であった。これらは蘇生等の緊急時に併用され得る薬物の組み合わせであり[99]、日常の臨床において発現する DDIs とは別に考える必要がある。一方、本研究結果から、Table 12 に示した組み合わせおよび Table13 に示した sodium valproate と meropenem hydrate の組み合わせは、臨床的に併用するケースが報告されている[100]。これらは日常の臨床において DDIs に起因する ADEs が発現する併用禁忌薬として、臨床へのフィードバックが欠かせない。一方、調査した 2,121 組の併用禁忌薬のうち、JADER に症例が登録されていたのはわずか 164 (43+121) 組 (7.7%) であり、JPI による DDIs の注意喚起は、DDIs の回避に対して一定の効果を示していることが示唆された。一方で、2,121 組の併用禁忌の組み合わせ全てについてアラートを発することは、アラート疲れを助長する要因になると考えられる。もし ADEs 発現件数をアラートシステムに反映させることができれば、それら薬物の併用に対する抑止力になるのではないかと考えた。

総括

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 ADEs を見出し、多剤併用の中に潜む multiple DDIs の検出法を提案し、そして、実際に ADEs が発現している DDIs の実態を明らかにした。

多剤併用は高齢社会において患者を健康被害から守るため、そして医療費の増大を抑えるために解決すべき重要な課題であり、世界的に注目されている。その解決策として、処方薬数に着目した処方削減が行われており、これは薬剤師の職能となりつつある。しかしながら、処方削減自体はこれら問題解決のための一つの手段でしかないため、介入後のフォローアップが必要不可欠である。また、多剤併用有害事象の中には特定の薬物による multiple DDIs が潜んでいる可能性があり、本質的には DDIs を抜きにしては考えられない。従って、より効果的に多剤併用を避ける手段が求められている。

一方、DDIs に起因する ADEs は必ず発現するものではなく、発現率が低いものも多い。DDIs は、併用を避けることが最も確実な予防法であるため、重大な健康被害を起こす可能性のあるものについては併用禁忌として最大レベルの警戒がなされている。しかしながら、現時点で併用禁忌薬だけでも 2,000 組以上あり、過剰な警戒は処方医および薬剤師をアラート疲れにさせ、医療が疲弊することもまた課題であった。

本研究では、多剤併用有害事象の問題に対し、JADER を用いて解決のためのアプローチを試みた。まず、JADER の共通のデータ処理法を考案した。そして、ADEs を分類することによって、処方削減の前後で警戒すべき ADEs の特徴が変化することが示唆された。この分類は、多剤併用中の患者のモニタリングのみならず、処方削減後のフォローアップにも利用できると考えられる。次に、multiple

DDIs を起こす医薬品の組み合わせを効率的に発見する方法として、副作用データベースの決定木分析を提案し、動物実験によりそれを検証した。Multiple DDIs の発見法の確立は、JADER 公開時からの課題の 1 つであった。従って、本研究で検討した statin 以外の薬物においても、今後この方法を用いることによって、multiple DDIs が発見されることが望まれる。一方、2 剤の併用禁忌薬による ADEs の発現の実態を JADER にて調査することにより、ほとんどの併用禁忌薬で、併用例が JADER に登録されていないことが明らかとなった。しかしながら、実際に併用禁忌薬を併用している症例が登録されていたにもかかわらず、DDIs が 1 例も報告されていない組み合わせも少なからず存在していることも明らかとなった。すなわち、JPI における DDIs への注意喚起は、DDIs に起因する ADEs を予防するために一定の効果を示していることが示唆された一方で、報告頻度の高い組み合わせについては、DDIs の実態として、臨床への情報の還元が必要である。

近年、新規医療技術・診断手法の開発に加えて、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。とりわけ医療安全の視点からの DDIs における薬のゲートキーパーとしての薬剤師の役割はますます重要となっている。本研究で作成した JADER の症例抽出プログラムと、ロジスティック回帰分析と決定木分析手法を組み合わせた研究結果は、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。今後、JADER への ADEs 事例報告がますます増えることで、薬物の安全使用に対する分析・解析が進むことが望まれる。

謝辞

本研究学位論文の作成にあたり、懇切な御指導、御鞭撻を賜りました城西大学大学院薬学研究科衛生化学講座 工藤なをみ教授に衷心より謝意を表します。

本研究に際し、研究テーマの設定から結論に至るまで終始懇篤なる御指導ならびに御鞭撻を賜りました城西大学薬学部 小林大介教授に深謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、多大なる御尽力をいただきました城西大学薬学部薬剤作用解析学研究室 大島新司准教授に謹んで感謝の意を表します。

本論文作成、学位論文審査にあたり、御教授と御校閲を賜りました城西大学薬学部栄養治療学講座 井上裕教授、公衆衛生学講座 河合洋教授、生物有機化学講座 高尾浩一教授に感謝の意を表します。

本研究に際して有益なる御助言と御校閲を賜りました城西大学薬学部臨床薬理学講座 木村光利教授、予防栄養学講座 内田 博之教授に感謝の意を表します。

また、本研究の遂行にあたり、有益な御意見ならびに御激励を賜りました城西大学薬学部薬局管理学研究室 大嶋繁教授、同研究室 井上直子准教授、同研究室 武藤香絵助教、同研究室 堀井徳光助教、城西大学薬学部教育支援室 沼尻幸彦教授に感謝の意を表します。

本研究の実施に際して、御協力をいただきました城西大学薬学部薬剤作用解析学研究室の卒業生の皆々様に心より感謝いたします。

最後に、本研究を遂行する機会を与え、支えてくださった両親に深く感謝いたします。

実験の部

第1章 JADER のデータ構造と研究への適用法

第1節 使用した JADER のデータセット

PMDA のウェブサイトから、2018 年 8 月に公開された JADER をダウンロードした。使用した JADER に登録されている ADEs は、最新の MedDRA/J バージョン 21.0 に準じている。

第2節 JADER の登録内容の調査

DEMO、DRUG、REAC および HIST に登録されている項目の内訳を調査した。調査した項目は、DEMO では性別、年齢、体重、身長、報告年度・四半期、状況、報告の種類および報告者の資格、DRUG では医薬品の関与、医薬品（一般名）、経路、投与開始日、投与終了日、医薬品の処置およびリスク区分等、REAC では有害事象、転帰および有害事象の発現日、HIST は原疾患等である。また、DRUG より、識別番号あたりの登録医薬品数も調査した。

第3節 R を用いたプログラミング

JADER データの抽出、統合およびクリーニングのために、次の作業のプログラムを作成した。

ダウンロードした JADER の DEMO、DRUG および REAC を R で読み込んだ。そして、DRUG の投与開始日および投与終了日、REAC の有害事象の発現日を 8 桁（西暦+月+日）に変換した。4 桁（西暦）あるいは 6 桁（西暦+月）で登録されている場合は、便宜的に、想定される最も古い日付（8 桁）に変換した。そして識別番号を用いて、REAC に登録された各有害事象に対し、DRUG の登録情報を全て紐づけ、2 つのファイルを統合した。次に、各有害事象の発現時に使用されていない医薬品を除外した。最後に、DEMO において年齢（10 歳代未満から 100 歳代まで）および性別（男性および女性）が明記されている症例の識別番号を抽出し、その番号を用いて REAC と DRUG を統合したファイルから症例を絞り込んだ。最後に、REAC と DRUG に DEMO の登録情報を紐づけた。

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

第 1 節 使用した JADER のデータセット

PMDA のウェブサイトから、2018 年 8 月に公開された JADER をダウンロードした。使用したファイルは DEMO、DRUG および REAC である。使用した JADER に登録されている ADEs は、最新の MedDRA/J バージョン 21.0 に準じている。症例の抽出、ファイルの統合およびクリーニングは第 1 章で作成したプログラミングにより共通のプロセスで処理した。ただし、本章では可能な限り報告バイアスを除外するために、報告の種類が自発報告の症例に絞って解析した。また、解析はあらかじめ症例を男女に分けてそれぞれ実施した。

第 2 節 ロジスティック回帰分析

併用薬数が 6 剤以上の症例を多剤併用、6 剤未満の症例を非多剤併用とした。「年齢」が 70 歳以上（「70 歳代」、「80 歳代」、「90 歳代」、「100 歳代」）の症例を高齢者、70 歳未満（「10 歳代未満」、「10 歳代」、「20 歳代」、「30 歳代」、「40 歳代」、「50 歳代」、「60 歳代」）の症例を非高齢者とした。

ロジスティック回帰分析の目的変数には、各 ADEs の発現の有無を、説明変数には加齢（高齢者であること）および多剤併用の有無とした。ロジスティック回帰分析の式を Eq. 1 に示す。

$$\ln \frac{p_i}{1-p_i} = a_{a_i} \times x_{a_i} + a_{p_i} \times x_{p_i} + b_{0_i} \quad \dots \text{Eq. 1}$$

Eq. 1 では、それぞれの ADEs の発現率 p に対する加齢の有無を x_a 、多剤併用の有無を x_p とした。

第3節 調整オッズ比による有害事象の分類

ロジスティック回帰分析で、求めた偏回帰係数 (a_a および a_p) から、Eq. 2 および Eq. 3 より、それぞれオッズ比 (OR_a および OR_p) を計算した。

$$OR_{a_i} = e^{a_{ai}} \quad \dots \text{Eq. 2}$$

$$OR_{p_i} = e^{a_{pi}} \quad \dots \text{Eq. 3}$$

ADEs の分類は OR が有意に 1 を超えたか否かで判断した。まず、 OR_a が有意に 1 を超えた ADEs を Class 1 および Class 2 に、それ以外の ADEs を Class 3 および Class 4 に分類した。次に、Class 1 および Class 2 に分類した ADEs のうち、 OR_p が有意に 1 を超えた ADEs を Class 1 (A (+), P (+)) に、それ以外の ADEs を Class 2 (A (+), P (-)) にそれぞれ分類した。また、Class 3 および Class 4 に分類した ADEs についても、 OR_p が有意に 1 を超えた ADEs を Class 3 (A (-), P (+)) に、それ以外の ADEs を Class 4 (A (-), P (-)) に分類した。

第 3 章 横紋筋融解症を例とした決定木分析の新規活用による多重薬物相互作用の発見

第 1 節 使用した JADER のデータセット

PMDA のウェブサイトから、2017 年 8 月に公開された JADER をダウンロードした。使用したファイルは DEMO、DRUG および REAC である。使用した JADER に登録されている ADEs は、最新の MedDRA/J バージョン 20.0 に準じている。症例の抽出、ファイルの統合およびクリーニングは第 1 章で作成したプログラミングにより共通のプロセスで処理した。ただし、本章では、潜在的に重症な症例を除外するために、注射剤が投与された症例を除外した。また、投与を終了した医薬品も、しばらくの間は DDIs を起こす可能性があると考え、ADEs の発現の 1 週間以内に使用されていた医薬品は調査対象とした。一方、投与終了日が登録されていない医薬品は、少なくとも ADEs の発現の 1 年以内に使用されていた医薬品のみを調査対象とした。

第 2 節 Tizanidine と fluvoxamine を例とした決定木分析の薬物相互作用探索能の検証

Tizanidine hydrochloride を使用している症例を抽出した。決定木分析の目的変数は tizanidine と fluvoxamine によって生じる血圧低下、傾眠、めまいおよび精神運動能力の低下とした。説明変数は tizanidine 以外の各医薬品の併用の有無である。まず、目的変数のいずれかの ADEs が発現しているか否かを二値の名義尺度に変換した。次に、tizanidine に併用された医薬品の有無を二値の名義尺度と

して扱い、説明変数とした。決定ノードの症例数が 10 症例以上になるよう、分岐条件を設定した。

第 3 節 決定木分析による多重薬物相互作用の探索

日本で使用されている 6 種の statins (simvastatin, pitavastatin calcium, fluvastatin sodium, pravastatin sodium, rosuvastatin calcium, atorvastatin calcium hydrate)のいずれかを使用している症例を抽出した。解析は statins ごとに実施した。決定木分析の目的変数は横紋筋融解症 (Rhabdomyolysis [PT 10039020]) の発現の有無、説明変数は statins 以外の各医薬品の併用の有無である。まず、横紋筋融解症の発現の有無を二値の名義尺度に変換した。次に、statins に併用された医薬品の有無を二値の名義尺度として扱い、説明変数とした。決定ノードの症例数が 10 症例以上になるよう、分岐条件を設定した。

第 4 節 統計処理

Statins の決定木分析において横紋筋融解症の発現リスクを高めた薬物の組み合わせについては、分岐前の母集団に対して有意にリスクを上昇させたか否か、比率の検定を行った。比率の検定の多重比較には Benjamini & Hochberg の調整法を用いた。

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1節 試薬

Pitavastatin calcium、allopurinol、valsartan は、高田製薬株式会社から購入した。Rat myoglobin (MYO-2) enzyme-linked immunosorbent assay は、Life Diagnostics 株式会社から入手した。Multirotor II VLA は、Central Scientific Commerce 株式会社から入手した。Tissue-Tek[®] Mayer's hematoxylin solution および Tissue-Tek[®] eosin solution は、Sakura Finetek Japan 株式会社から購入した。Heparin sodium は持田製薬株式会社から入手した。10% Formalin neutral buffer solution、xylene、anhydrous ethanol は、富士フイルム和光純薬工業株式会社から入手した。生理食塩水は大塚製薬工場株式会社から購入した。

第2節 実験動物

Wistar 系雌性ラットは、日本 SLC 株式会社から購入した。ラットは通常的环境条件（温度：25°C±2°C、湿度：55%±5%、照度：7：00～19：00）で飼育した。ラットには水道水と固形飼料（Labo MR Stock、日本農産工業株式会社）を自由摂取させ、実験の1週間前から馴化させた。本研究における動物実験は、城西大学実験動物規定に沿って計画し、全学実験動物管理委員会の承認を得て実施した（承認番号：JU19011-2019/04/18）。

第3節 pitavastatin の投与量の設定

6週齢の雌性 Wistar rat 30匹を3群に分け、それぞれイオン交換水に懸濁させた pitavastatin を 25、50、100 mg/kg/day、14日間毎日経口投与した。薬物投与7日目と14日目の薬物投与後、尾静脈から採血し、evaluation of blood chemical analyzer (VetScan[®]、第一化学薬品株式会社)を用いて血中 CK を測定した。そして、最終日まで生き残ったラットは、薬物の最終投与の4時間後に、pentobarbital による麻酔下で頸静脈から採血し、4°C、13,000 rpm で5 min 遠心分離して血漿を回収した。採血後、直ちに200 mL の5 Unit/mL heparin 含有生理食塩液で10 min、心灌流による脱血を行った。続いて、200 mL の10% formalin neutral buffer solution で10 min、心灌流による組織の固定を行い、下腿筋を摘出した。

第4節 併用投与量実験

6週齢の雌性 Wistar rat 40匹を、PA群、PV群、AV群およびP100群に分けた。それぞれPA群には pitavastatin と allopurinol を、PV群には pitavastatin と valsartan を、AV群には allopurinol と valsartan を、そしてPAV群には pitavastatin と allopurinol と valsartan をイオン交換水に懸濁させ、14日間毎日経口投与した。Pitavastatin の投与量は 50 mg/kg/day、allopurinol の投与量は 24 mg/kg/day、そして valsartan の投与量は 60 mg/kg/day とした。薬物投与7日目と14日目の薬物投与後、尾静脈から採血し、evaluation of blood chemical analyzer を用いて血中 CK を測定した。そして、最終日まで生き残ったラットは、薬物の最終投与の4時間後に、pentobarbital による麻酔下で頸静脈から採血し、4°C、13,000 rpm で5 min 遠心分離して血漿を回収した。採血後、直ちに200 mL の5 Unit/mL heparin 含有

生理食塩液で 10 min、心灌流による脱血を行った。続いて、200 mL の 10% formalin neutral buffer solution で 10 min、心灌流による組織の固定を行い、下腿筋を摘出した。

第 5 節 横紋筋融解症の評価

第 3 節および第 4 節で回収した血漿中の myoglobin 濃度を、rat myoglobin ELISA kit を用いて測定した。さらに、摘出した下腿筋はパラフィン包埋後、ミクロトームで 3 μm に薄切し、hematoxylin eosin 染色による病理学的評価を行った。

第 6 節 統計処理

P 群 (pitavastatin 50 mg/kg/day 単独投与) および併用群 (PA 群、PV 群、AV 群、PAV 群) で CK および CK および myoglobin 濃度に差があるかを比較検定した。多重比較には Dunnett 検定を用いた。

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

第 1 節 使用した JADER のデータセット

PMDA のウェブサイトから、2018 年 8 月に公開された JADER をダウンロードした。使用したファイルは DEMO、DRUG および REAC である。使用した JADER に登録されている ADEs は、最新の MedDRA/J バージョン 21.0 に準じている。症例の抽出、ファイルの統合およびクリーニングは第 1 章で作成したプログラミングにより共通のプロセスで処理した。

第 2 節 併用禁忌薬リストの作成

JAPIC 医療用・一般用医薬品集 2019 (2018 年 7 月版データ) を用いて全ての併用禁忌薬をリストアップした。次のケースのいずれかに該当する場合、併用禁忌薬の組み合わせとみなした。

ケース 1: 一方の JPI にも他方の JPI においても、相互に「併用禁忌」として記載されている場合

ケース 2: 一方の JPI には併用禁忌と記載されており、他方には記載されていない場合

第3節 相互作用に起因する有害事象発現症例の調査

併用禁忌薬リストを用いて、それぞれの組み合わせが使用されている症例を抽出した。JPIの「相互作用」のセクションには、DDIsに起因するADEsが記載されている。DDIsに起因するADEsが発現している組み合わせと、そうでない組み合わせにそれぞれ分けた。なお、DDIsに起因するADEsの代わりに、血中薬物濃度の増加、あるいは作用の増強が記載されていることがある。この場合は、その薬物のJPIの「過量投与」のセクションに記載されているADEsを、DDIsに起因するADEsとみなした。

第4節 報告者の相互作用の認識率の調査

JADERのDRUGの「医薬品の関与」には、ADEsに対する役割として、被疑薬、併用薬、相互作用の中から報告者が選択したものが医薬品ごとに登録されている。本研究では、DDIsに起因するADEsが発現している症例について、併用禁忌薬がともに「相互作用」と登録されていた場合、その症例の報告者はDDIsを認識した上で報告したものとみなした。そして、DDIsに起因するADEsが発生した症例の総数に対する、「相互作用」と登録されていた症例の割合を報告者のDDIsの認識率とした。

引用文献

1. Ahn EK, Cho SY, Shin D, Jang C, Park RW. Differences of reasons for alert overrides on contraindicated co-prescriptions by admitting department. *Healthc. Inform. Res.*, **20**, 280-287 (2014).
2. Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug–drug interactions and admissions due to drug–drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien. Klin. Wochenschr.*, **122**, 81-88 (2010).
3. Missiakos O, Baysari MT, Day RO. Identifying effective computerized strategies to prevent drug–drug interactions in hospital: A user-centered approach. *Int. J. Med. Inform.*, **84**, 595-600 (2015).
4. Yeh ML, Chang YJ, Wang PY, Li YC, Hsu CY. Physicians’ responses to computerized drug–drug interaction alerts for outpatients. *Comput. Methods Programs Biomed.*, **111**, 17-25 (2013).
5. Rogers AS. Adverse drug events: Identification and attribution. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **21**, 915-920 (1987).
6. Marks NS. MedWatch: safety information and adverse event reporting. July 11, 2017. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/588757>. Accessed October 7, 2021.
7. Kessler DA. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA.*, **269**, 2765-2768 (1993).
8. Tsutani K, Watanabe M, Tezuka R, Sakurai Y, Sano T. FDA-MED Watch program visit. *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **1**, 131-140 (1996).
9. U.S. Food and Drug Administration. “What is FAERS?” June 4, 2018. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fda-adverse-event-reporting-system-faers>. Accessed October 7, 2021.

10. CIOMS Working Group. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. *CIOMS.*, (2010).
11. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. “JADER download page.” Available from: <https://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>. Accessed October 25, 2021.
12. Nakamura H, Omori S, Kitada K, Mochida A. Prevention of drug interaction and countermeasure. Instruction which Sorivudine case gave to pharmacists. *J. Toxicol. Sci.*, **19**, 89-93 (1994).
13. Masada M. Pharmacists and regulatory science. *Yakugaku Zasshi.*, **137**, 443-445 (2017).
14. Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmaceutical Safety No. 59; April 25, 1997.
15. Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmaceutical Safety No. 606; April 25, 1997.
16. Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmaceutical Safety No. 607; April 25, 1997.
17. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. “The manual for handling disorders due to adverse drug reactions” Available from: <http://pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>. accessed March 27, 2020.
18. Abe J, Umetsu R, Uranishi H, Suzuki H, Nishibata Y, Kato Y, Ueda N, Sasaoka S, Hatahira H, Motooka Y, Masuta M, Nakamura M. Analysis of polypharmacy effects in older patients using Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One.*, **12**, e0190102 (2017).
19. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: A systematic review protocol. *BMJ Open.*, **6**, e010989

(2016).

20. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One.*, **9**, e98043 (2014).
21. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjjidic D, Del Mar CB, Roughead EE, Page A, Jansen J, Martin JH. Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Intern. Med.*, **175**, 827-834 (2015).
22. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: Analysis of inpatient database. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **12**, 761-762 (2012).
23. Ohshima S, Hara A, Abe T, Akimoto H, Ohara K, Negishi A, Okita M, Oshima S, Inoue N, Numajiri S, Ogawa E, Saiki M, Kobayashi D. Deprescribing using the guidelines for medical treatment and its safety in the elderly and changes in patient QOL and activities of daily living. *Yakugaku Zasshi.*, **137**, 623-633 (2017).
24. Susuta Y, Takahashi Y. Safety risk evaluation methodology in detecting the medicine concomitant use risk which might cause critical drug rash. *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **19**, 39-49 (2014).
25. Okunaka M, Kano D, Matsui R, Kawasaki T, Uesawa Y. Evaluation of the expression profile of irinotecan-induced diarrhea in patients with colorectal cancer. *Pharmaceuticals.*, **14**, 377 (2021).
26. Inaba I, Kondo Y, Iwasaki S, Tsuruhashi S, Akaishi A, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Ishitsuka Y, Irie T. Risk evaluation for acute kidney injury induced by the concomitant use of valacyclovir, analgesics, and renin–angiotensin system inhibitors: The detection of signals of drug–drug interactions. *Front. Pharmacol.*, **10**, 874 (2019).
27. Momo K, Kobayashi H, Sugiura Y, Yasu T, Koinuma M, Kuroda SI. Prevalence of

- drug-drug interaction in atrial fibrillation patients based on a large claims data. *PLoS One.*, **14**, e0225297 (2019).
28. Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Subset analysis for screening drug–drug interaction signal using pharmacovigilance database. *Pharmaceutics.*, **12**, 762 (2020).
29. Gosho M. Risk of hypoglycemia after concomitant use of antidiabetic, antihypertensive, and antihyperlipidemic medications: a database study. *J. Clin. Pharmacol.*, **58**, 1324-1331 (2018).
30. Gosho M. Rhabdomyolysis risk from the use of two-drug combination of antidyslipidemic drugs with antihypertensive and antidiabetic medications: A signal detection analysis. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **33**, 339-346 (2019).
31. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Safety of memantine in combination with potentially interactive drugs in the real world: A pharmacovigilance study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *J. Alzheimers Dis.*, **82**, 1333-1344 (2021).
32. Takahashi Y. Practical use of the open Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER). *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **19**, 14-22 (2014).
33. Ahn EK, Cho SY, Shin D, Jang C, Park RW. Differences of reasons for alert overrides on contraindicated co-prescriptions by admitting department. *Healthc. Inform. Res.*, **20**, 280-287 (2014).
34. Yamada M, Handa J. Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related. *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **19**, 23-30 (2014).
35. Maeda R. JADER from pharmacovigilance point of view. *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **19**: 51-56 (2014).

36. Kobayashi D, Hosaka S, Inoue E, Ohshima K, Kutsuma N, Oshima S, Okuno Y. Quantitative evaluation of initial symptoms as predictors to detect adverse drug reactions using Bayes' theory: Expansion and evaluation of drug-adverse drug reaction-initial symptom combinations using adverse event reporting system database. *Biol. Pharm. Bull.*, **36**, 1891-1901 (2013).
37. Oshima S, Enjuji T, Negishi A, Akimoto H, Ohara K, Okita M, Numajiri S, Inoue N, Ohshima S, Terao A, Kobayashi D. Study on the increased probability of detecting adverse drug reactions based on Bayes' theorem: Evaluation of the usefulness of information on the onset timing of adverse drug reactions. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 1389-1398 (2017).
38. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. "Entity related diagram of JADER file." Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000213668.png>. Accessed October 25, 2021.
39. Yokotsuka M, Aoyama M, Kubota K. The use of a medical dictionary for regulatory activities terminology (MedDRA) in prescription-event monitoring in Japan (J-PEM). *Int. J. Med. Inform.*, **57**, 139-153 (2000).
40. Nomura K, Takahashi K, Hinomura Y, Kawaguchi G, Matsushita Y, Marui H, Anzai T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Effect of database profile variation on drug safety assessment: An analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Des. Devel. Ther.*, **9**, 3031-3041 (2015).
41. Ohyama K, Kawakami H, Inoue M. Blood pressure elevation associated with topical prostaglandin F_{2α} analogs: An analysis of the different spontaneous adverse event report databases. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 616-620 (2017).
42. Kose E, Uno K, Hayashi H. Evaluation of the expression profile of extrapyramidal

symptoms due to antipsychotics by data mining of Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Yakugaku Zasshi.*, **138**, 111–120 (2017).

43. Adverse Event Report Search System CzeekV. “About CzeekV” Available from: <https://pro.czeek.com/web/about.html>. Accessed October 20, 2021.

44. Sönnnerstam E, Sjölander M, Lövheim H, Gustafsson M. Clinically relevant drug-drug interactions among elderly people with dementia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **74**, 1351-1360 (2018).

45. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One.*, **9**, e98043 (2014).

46. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: A systematic review protocol. *BMJ Open.*, **6**, e010989 (2016).

47. Best O, Gnjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern. Med. J.*, **43**, 912-918 (2013).

48. Pfister B, Jonsson J, Gustafsson M. Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, **18**, 52 (2017).

49. Fung HL, Bauer JA. Mechanisms of nitrate tolerance. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **8**, 489-499 (1994).

50. Leiss W, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, Osterwalder J, Frauchiger B, Matter CM, Kucher N, Angelillo-Scherrer A, Cornuz J, Banyai M, Lämmle B, Husmann M, Egloff M, Aschwanden M, Rodondi N, Aujesky D. Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J. Gen. Intern. Med.*, **30**, 17-24 (2015).

51. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.*, **17**, 230 (2017).
52. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **80**, 796-807 (2015).
53. Mack GW, Weseman CA, Langhans GW, Scherzer H, Gillen CM, Nadel ER., Body fluid balance in dehydrated healthy older men: Thirst and renal osmoregulation. *J. Appl. Physiol (1985).*, **76**, 1615-1623 (1994).
54. Koch CA, Fulop T. Clinical aspects of changes in water and sodium homeostasis in the elderly. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, **18**, 49-66 (2017).
55. Miller M, Moses AM. Drug-induced states of impaired water excretion. *Kidney Int.*, **10**, 96-103 (1976).
56. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, Clavé P, Hamdy S, Heppner HJ, Langmore S, Leischker AH, Martino R, Pluschinski P, Rösler A, Shaker R, Warnecke T, Sieber CC, Volkert D. Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: A review and summary of an international expert meeting. *Clin. Interv. Aging.*, **11**, 189-208 (2016).
57. Tagliaferri S, Lauretani F, Pelá G, Meschi T, Maggio M. The risk of dysphagia is associated with malnutrition and poor functional outcomes in a large population of outpatient older individuals. *Clin. Nutr.*, **38**, 2684-2689 (2018).
58. Rogers AS. Adverse drug events: Identification and attribution. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **21**, 915-920 (1987).
59. Diasio RB. Sorivudine and 5-fluorouracil; a clinically significant drug-drug interaction due to inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 1-4 (1998).

60. Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 685-691 (2002).
61. Klotz U, Beil W, Gleiter C, Drewelow B, Garbe E, Gillessen A, Mutschler E. Drug interactions. Mechanisms and clinical relevance. *Internist (Berl.)*, **44**, 1444-1449 (2003).
62. Yao X, Tsang T, Sun Q, Quinney S, Zhang P, Ning X, Li L, Shen L. Mining and visualizing high-order directional drug interaction effects using the FAERS database. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, **20**, 50 (2020).
63. Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: A data-mining analysis using decision trees. *J. Gastroenterol.*, **47**, 664-677 (2012).
64. Imai S, Yamada T, Kasashi K, Kobayashi M, Iseki K. Usefulness of a decision tree model for the analysis of adverse drug reactions: Evaluation of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity constructed using a data mining procedure. *J. Eval. Clin. Pract.*, **23**, 1240-1246 (2017).
65. Song YY, Lu Y. Decision tree methods: Applications for classification and prediction. *Shanghai Arch. Psychiatry.*, **27**, 130-135 (2015).
66. Kanterewicz E, Sanmartí R, Riba J, Trias I, Autonell J, Brugués J. Bezafibrate induced rhabdomyolysis. *Ann. Rheum. Dis.*, **51**, 536-538 (1992).
67. Slim R, Ben Salem C, Zamy M, Biour M. Pioglitazone-induced acute rhabdomyolysis. *Diabetes Care.*, **32**, e84 (2009).
68. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins: A disproportionality analysis using data from the WHO and French spontaneous reporting databases. *Diabetes Care.*, **40**, e27-e29 (2017).

69. Bhome R, Penn H. Rhabdomyolysis precipitated by a sitagliptin-atorvastatin drug interaction. *Diabet. Med.*, **29**, 693-694 (2012).
70. Khan S, Khan I, Novak M, Regmi A, Difilippo W. The concomitant use of atorvastatin and amlodipine leading to rhabdomyolysis. *Cureus.*, **10**, e2020 (2018).
71. Skovbølling SL, Lindelof M. Myopathy and rhabdomyolysis after treatment with simvastatin, amlodipine, and roxithromycin. *Ugeskr. Laeger.*, **176**, V04140212 (2014).
72. Sasaoka S, Matsui T, Abe J, Umetsu R, Kato Y, Ueda N, Hane Y, Motooka Y, Hatahira H, Kinosada Y, Nakamura M. Evaluation of the association of hand-foot syndrome with anticancer drugs using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) databases. *Yakugaku Zasshi.*, **136**, 507-515 (2016).
73. Huang J, Zhang X, Tong J, Du J, Duan R, Yang L, Moore JH, Tao C, Chen Y. Comparing drug safety of hepatitis C therapies using post-market data. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, **19**, 147 (2019).
74. Ikemura K, Hiramatsu SI, Shinogi Y, Nakatani Y, Tawara I, Iwamoto T, Katayama N, Okuda M. Concomitant febuxostat enhances methotrexate-induced hepatotoxicity by inhibiting breast cancer resistance protein. *Sci. Rep.*, **9**, 20359 (2019).
75. Floyd JS, Kaspera R, Marciante KD, Weiss NS, Heckbert SR, Lumley T, Wiggins KL, Tamraz B, Kwok PY, Psaty BM. A screening study of drug-drug interactions in cerivastatin users: An adverse effect of clopidogrel. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **91**, 896-904 (2012).
76. Shibata Y, Tamemoto Y, Singh SP, Yoshitomo A, Hozuki S, Sato H, Hisaka A. Plausible drug interaction between cyclophosphamide and voriconazole via inhibition of CYP2B6. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **39**, 100396 (2021).

77. Akimoto H, Negishi A, Oshima S, Okita M, Numajiri S, Inoue N, Ohshima S, Kobayashi D. Onset timing of statin-induced musculoskeletal adverse events and concomitant drug-associated shift in onset timing of MAEs., *Pharmacol. Res. Perspect.*, **6**, e00439 (2018).
78. Dorajoo Rs, Pereira BP, Yu Z, Gopalakrishnakone P, Leong CC, Wee A, Lee E. Role of multi-drug resistance-associated protein-1 transporter in statin-induced myopathy. *Life. Sci.*, **82**, 823-830 (2008).
79. Naba H, Kakinuma C, Ohnishi S, Ogihara T. Improving effect of ethyl eicosapentanoate on statin-induced rhabdomyolysis in Eisai hyperbilirubinemic rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **340**, 215-220 (2006).
80. Schaefer WH, Lawrence JW, Loughlin AF, Stoffregen DA, Mixson LA, Dean DC, Raab CE, Yu NX, Lankas GR, Frederick CB. Evaluation of ubiquinone concentration and mitochondrial function relative to cerivastatin-induced skeletal myopathy in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **194**, 10-23 (2004).
81. Akiba T, Shibuta T, Amano Y, Okubo M, Asanuma A, Koga T, Tanaka M, Takimoto M. 28-day repeated oral toxicity study of a hypolipidemic agent, NK-104 in rats. *J. Toxicol. Sci.*, **23**, 701-711 (1998).
82. Zyloric[®] Interview Form Revised May 2020 (10th Edition).
83. Diovan[®] Interview Form Revised April 2020 (23rd Edition).
84. Suzuki Y, Sudo J, Tanabe T. Allopurinol toxicity: Its toxic organ-specificity between the liver and the kidney in the rat. *J. Toxicol. Sci.*, **9**, 343-351 (1984).
85. Goyal S, Bharti S, Sahoo KC, Sharma AK, Arya DS. Valsartan, an angiotensin II receptor blocker, attenuates cardiac dysfunction and oxidative stress in isoproterenol-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc. Toxicol.*, **11**, 148-156 (2011).

86. Ryu HJ, Song R, Kim HW, Kim JH, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J. Clin. Pharmacol.*, **53**, 211-216 (2013).
87. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol. Rev.*, **65**, 809-848 (2013).
88. Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3) to the hepatic uptake of pitavastatin in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **311**, 139-146 (2004).
89. Siracusa J, Koulmann N, Sourdrille A, Chapus C, Verret C, Bourdon S, Goriot ME, Banzet S. Phenotype-specific response of circulating miRNAs provides new biomarkers of slow or fast muscle damage. *Front. Physiol.*, **9**, 684 (2018).
90. Trapani L, Melli L, Segatto M, Trezza V, Campolongo P, Jozwiak A, Swiezewska E, Pucillo LP, Moreno S, Fanelli F, Linari M, Pallottini V. Effects of myosin heavy chain (MHC) plasticity induced by HMGCoA-reductase inhibition on skeletal muscle functions. *FASEB J.*, **25** (11), 4037-4047 (2011).
91. Nasuhara Y, Sakushima K, Endoh A, Umeki R, Oki H, Yamada T, Iseki K, Ishikawa M. Erratum to: Physicians' responses to computerized drug interaction alerts with password overrides. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, **16**, 108 (2016).
92. Mille F, Schwartz C, Brion F, Fontan JE, Bourdon O, Degoulet P, Jaulent MC. Analysis of overridden alerts in a drug–drug interaction detection system. *Int. J. Qual. Health Care.*, **20**, 400-405 (2008).
93. Moura CS, Prado NM, Belo NO, Acurcio FA. Evaluation of drug–drug interaction screening software combined with pharmacist intervention. *Int. J. Clin. Pharm.*, **34**, 547-552 (2012).

94. Davis L, Brunetti L, Lee EK, Yoon N, Cho SH, Suh DC. Effects of computerized physician order entry on medication turnaround time and orders requiring pharmacist intervention. *Res. Soc. Admin. Pharm.*, **10**, 756-767 (2014).
95. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, **13**, 138-147 (2006).
96. van der Sijs H, Aarts J, van Gelder T, Berg M, Vulto A. Turning off frequently overridden drug alerts: Limited opportunities for doing it safely. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, **15**, 439-448 (2008).
97. van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **18**, 941-947 (2009).
98. Phansalkar S, van der Sijs H, Tucker AD, Desai AA, Bell DS, Teich JM, Middleton B, Bates DW. Drug–drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, **20**, 489-493 (2013).
99. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med.*, **39**, 165-228 (2013).
100. Miranda Herrero MC, Alcaraz Romero AJ, Escudero Vilaplana V, Fernández Lafever SN, Fernández-Llamazares CM, Barredo Valderrama E, Vázquez López M, de Castro P. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: What about levels in pediatrics? *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, **19**, 155-161 (2015).

別表

別表1 DEMO のデータ欠損率

登録項目	内容	レコード数	割合
性別	その他・不明	99	0.0%
	欠損データ	21928	4.2%
年齢	その他・不明	45217	8.6%
	欠損データ	0	0.0%
体重	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	286839	54.7%
身長	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	314856	60.0%
報告年度・四半期	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	0	0.0%
状況	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	0	0.0%
報告の種類	その他・不明	21254	4.1%
	欠損データ	0	0.0%
報告者の資格	その他・不明	17	0.0%
	欠損データ	22129	4.2%
E2B	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	0	0.0%

別表 2 DRUG のデータ欠損率

登録項目	内容	レコード数	割合
医薬品の関与	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	0	0.0%
医薬品(一般名)	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	0	0.0%
医薬品(販売名)	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	2737512	84.4%
経路	その他・不明	341781	10.5%
	欠損データ	0	0.0%
投与開始日	不明	1646	0.1%
	欠損データ	1060098	32.7%
投与終了日	不明	1277	0.0%
	欠損データ	1505361	46.4%
投与量	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	862654	26.7%
投与単位	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	862654	26.7%
分割投与回数	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	862594	26.7%
使用理由	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	875453	27.0%
医薬品の処置	その他・不明	509746	15.7%
	欠損データ	1020466	31.5%
リスク区分等(R3のみ)	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	3233902	99.9%

別表 3 REAC のデータ欠損率

登録項目	内容	レコード数	割合
有害事象	その他・不明	0	0.0%
	欠損データ	0	0.0%
転帰	その他・不明	189392	22.8%
	欠損データ	0	0.0%
有害事象の発現日	その他・不明	513	0.1%
	欠損データ	230580	27.8%

別表4 併用禁忌薬（相互作用以外の有害事象だけが報告）

Drug A	Drug B	Cases
タンニン酸アルブミン	クエン酸第一鉄ナトリウム	25
シクロスポリン	ロスバスタチンカルシウム	18
シクロスポリン	ピタバスタチンカルシウム	18
クラリスロマイシン	タダラフィル	16
トリアゾラム	フルコナゾール	11
トロンピン	トラネキサム酸	10
トリアゾラム	イトラコナゾール	9
ドリベネム水和物	バルプロ酸ナトリウム	9
シルденаフィルクエン酸塩	硝酸イソソルビド	8
ニトログリセリン	シルденаフィルクエン酸塩	8
トリアゾラム	ポリコナゾール	7
ジノプロスト	ジノプロストン	6
スピロノラクトン	ミトタン	6
スマトリプタン	スマトリプタンコハク酸塩	6
ペニシラミン	金チオリンゴ酸ナトリウム	6
イミプラミン塩酸塩	セレギリン塩酸塩	6
シンバスタチン	イトラコナゾール	6
スポレキサント	クラリスロマイシン	6
シルденаフィルクエン酸塩	リオシグアト	5
タクロリムス水和物	カンレノ酸カリウム	5
ナラトリプタン塩酸塩	リザトリプタン安息香酸塩	5
イトラコナゾール	アゼルニジピン	4
エスタゾラム	リトナビル	4
カルバマゼピン	ポリコナゾール	4
シンバスタチン	ミコナゾール	4
ゾルミトリプタン	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	4
フェノバルビタール	ポリコナゾール	4
フルラゼパム塩酸塩	リトナビル	4
フルルビプロフェン アキセチル	ノルフロキサシン	4
プロプラノロール塩酸塩	リザトリプタン安息香酸塩	4
ペニシラミン	オーラノフィン	4
アリスキレンフマル酸塩	シクロスポリン	4
ゾルミトリプタン	ナラトリプタン塩酸塩	4

Drug A	Drug B	Cases
パロキセチン塩酸塩水和物	ピモジド	4
アドレナリン	ドキサゾシンメシル酸塩	3
クリノフィブラート	ブラバスタチンナトリウム	3
ゾルミトリブタン	スマトリブタンコハク酸塩	3
タクロリムス水和物	ボセンタン水和物	3
タダラフィル	カルバマゼピン	3
トリアゾラム	ミコナゾール	3
プロパフェノン塩酸塩	ミラベグロン	3
シルデナフィルクエン酸塩	アミオダロン塩酸塩	3
d 1-イソプレナリン塩酸塩	ノルアドレナリン	2
アトルバスタチンカルシウム水和物	テラプレビル	2
アミオダロン塩酸塩	ソタロール塩酸塩	2
オキシトシン	ミソプロストール	2
クリノフィブラート	ロスバスタチンカルシウム	2
グルコン酸カリウム	エプレレノン	2
グルコン酸カルシウム水和物	ジゴキシシン	2
ジゴキシシン	シアナミド	2
スボレキサント	ポリコナゾール	2
スマトリブタン	ゾルミトリブタン	2
ゾルミトリブタン	リザトリブタン安息香酸塩	2
タダラフィル	フェニトイン	2
タダラフィル	フェノバルビタール	2
タンニン酸アルブミン	含糖酸化鉄	2
タンニン酸アルブミン	溶性ピロリン酸第二鉄	2
ドロキシドパ	メチルドパ水和物	2
フレカイニド酢酸塩	ミラベグロン	2
イトラコナゾール	スボレキサント	2
エレトリブタン臭化水素酸塩	ゾルミトリブタン	2
シルデナフィルクエン酸塩	ニコランジル	2
トリアゾラム	ホスフルコナゾール	2
バルプロ酸ナトリウム	ピアペネム	2
プロカインアミド塩酸塩	アミオダロン塩酸塩	2
1-イソプレナリン塩酸塩	デノパミン	1

Drug A	Drug B	Cases
アゼルニジピン	リトナビル	1
アデノシン	テオフィリン	1
アドレナリン	ウラビジル	1
アドレナリン	オランザピン	1
アドレナリン	クロルプロマジン塩酸塩	1
アドレナリン	ドロペリドール	1
アドレナリン	ブナゾシン塩酸塩	1
アドレナリン	レボメプロマジンマレイン酸塩	1
アミオダロン塩酸塩	シベンゾリンコハク酸塩	1
アミオダロン塩酸塩	モキシフロキサシン塩酸塩	1
アルブラゾラム	リトナビル	1
エソメプラゾールマグネシウム水和物	アタザナビル硫酸塩	1
エファビレンツ	ポリコナゾール	1
エブレレノン	トリアムテレン	1
エレトリプタン臭化水素酸塩	スマトリプタンコハク酸塩	1
エレトリプタン臭化水素酸塩	リザトリプタン安息香酸塩	1
オメプラゾール	アタザナビル硫酸塩	1
クリノフィブラート	アトルバスタチンカルシウム水和物	1
グルコン酸カルシウム水和物	エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物	1
クロフィブラート	プラバスタチンナトリウム	1
ケトプロフェン	シプロフロキサシン	1
シクロスボリン	ボセンタン水和物	1
ジソピラミド	モキシフロキサシン塩酸塩	1
シベンゾリンコハク酸塩	モキシフロキサシン塩酸塩	1
シルデナフィルクエン酸塩	亜硝酸アミル	1
スマトリプタン	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	1
スマトリプタン	リザトリプタン安息香酸塩	1
スルトプリド塩酸塩	ピモジド	1
セレギリン塩酸塩	ミルナシبران塩酸塩	1
ソホスブビル	カルバマゼピン	1
タクロリムス水和物	トリアムテレン	1
タダラフィル	一硝酸イソソルビド	1
タダラフィル	硝酸イソソルビド	1

Drug A	Drug B	Cases
ダルナビル エタノール付加物	アゼルニジピン	1
トリアムテレン	インドメタシン	1
ドロキシドバ	アドレナリン	1
ドロキシドバ	ノルアドレナリン	1
ナラトリプタン塩酸塩	スマトリプタンコハク酸塩	1
ノルアドレナリン	メチルドパ水和物	1
プルリフロキサシン	フルルビプロフェン	1
ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ブレオマイシン塩酸塩	1
ブロナンセリン	ホスアンプレナビルカルシウム水和物	1
ブロナンセリン	ホスフルコナゾール	1
ブロナンセリン	リトナビル	1
d 1-イソブレナリン塩酸塩	アドレナリン	1
アミトリプチリン塩酸塩	セレギリン塩酸塩	1
アリスキレンフマル酸塩	イトラコナゾール	1
イトラコナゾール	タダラフィル	1
イトラコナゾール	ブロナンセリン	1
エファビレンツ	トリアゾラム	1
クロビドグレル硫酸塩	セレキシパグ	1
セチプチリンマレイン酸塩	セレギリン塩酸塩	1
セレギリン塩酸塩	アミトリプチリン塩酸塩	1
セレギリン塩酸塩	デュロキセチン塩酸塩	1
ピモジド	フルボキサミンマレイン酸塩	1