

令和元年6月14日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08433

研究課題名(和文)医療ビッグデータを用いた免疫機序による重篤副作用の発症リスク要因の同定及び評価

研究課題名(英文) Identification and evaluation of risk factors for severe immune-mediated adverse drug reactions using Big Data

研究代表者

佐井 君江 (SAI, Kimie)

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長

研究者番号：20195960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：免疫機序の関与が示唆される3種の重篤副作用(薬物アナフィラキシー、重症薬疹、薬物性肝障害)について、医薬品(薬効群)別に、感染症等の免疫修飾要因との関連性を、各国の副作用報告データベース(DB)及び日本の医療情報DBを用いて解析した結果、3種の重篤副作用の発症に、感染症併発を主とする免疫修飾要因の寄与が示され、特に消炎鎮痛剤による重症薬疹の発症において、その影響度が高いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、特定の医薬品の治療に際して、治療前の免疫修飾要因、特に感染症や免疫系の異常を有する疾患を併発している際には、薬物アナフィラキシー、重症薬疹、肝障害の発症リスクへの注意喚起が必要となることが示唆された。また、免疫系への影響も考慮した適切な医薬品の選択によって、副作用の防止や軽減につながる可能性も考えられる。本結果が、今後の免疫関連副作用の発症機序の解明や予防のための研究につながる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the effects of immune modulating factors, such as infection, on development of three kinds of immune-mediated severe adverse drug reactions (ADRs), i.e., drug-induced anaphylaxis, severe cutaneous adverse reactions (SCAR) and drug-induced liver injury, using a global Individual Case Safety Report database and Japanese medical information databases. The reporting ratios of all three ADRs were significantly higher in patients with infection, especially for SCAR development by anti-inflammatory analgesics. Medical information database analysis also confirmed a major role of infection for development of these ADRs in the patients treated with anti-inflammatory analgesics. This study suggested a necessity of caution for a risk of development of immune-mediated ADRs when patients with infectious diseases are treated with a certain class of drugs.

研究分野：臨床薬理学、薬剤疫学

キーワード：データベース 重篤副作用 リスク因子 免疫修飾因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

同じ医薬品(薬効群)であっても、副作用の種類や重症度は個人により異なっているが、その要因となるリスク因子の詳細は不明な点が多く、発症の予測が非常に困難であることが、臨床上的重要な課題となっている。特に市販後に問題となる重篤な副作用(薬物アナフィラキシー、重症薬疹、薬物性肝障害、等)は、投薬量や薬理作用に無関係に発症するが、これらの発症には免疫機序の関与が知られており、免疫系を活性化する感染症がその発症や症状に影響する可能性が示唆されている。実際に、非ステロイド性解熱消炎薬(NSAID)による重症薬疹は、感冒治療に使用される場合には眼症状の併発割合が特徴的に高いことが報告されている(Ueta M, et al. Scientific Reports. 2014; 4: 5981.)。また、我々も別研究で集積した重症薬疹発症例のカルテ調査により、感冒併発と眼症状が関連することを確認し、また感染症併発症例では薬疹の重篤度も高く、さらにこれらの影響は医薬品(薬効群)により異なることを示唆する知見も得られた(2015年日本毒性学会にて発表)。これらのことから、免疫機序の関わる副作用では、その免疫修飾率を反映して、ハイリスクとなる医薬品(薬効群)と免疫修飾要因等の患者背景因子との特徴的な組み合わせが存在することが推測される。主な免疫修飾要因としては、感染治療の目的となる病態(感染の種類、症状)または併用される感染治療薬(薬効に伴う免疫修飾効果)の関与が推測されるが、これら各要因の寄与ならびに医薬品ごとの特異性に関して、副作用別の網羅的な研究はなされていない。また原疾患や併用薬等の他の患者背景因子の影響も不明であり、これらが副作用予測の困難さの要因となっている。

2. 研究の目的

本研究では、重篤な免疫学的副作用である薬物アナフィラキシー、重症薬疹、薬物性肝障害に関し、その発症と免疫修飾要因を主とする患者背景因子との関連を明らかにすることを目的に、まず副作用報告データベース(DB)を用いて、医薬品群毎の免疫修飾要因(感染併発、等)の寄与率を網羅的に解析し、特徴的な医薬品と免疫修飾要因との組合せ候補を同定する。さらに医療情報DBを用いた検証研究により、各患者背景因子の寄与率を定量的に評価する。本研究成果により、免疫関連副作用の低減、機序の解明と安全な臨床試験の推進に資する。

3. 研究の方法

(1)副作用報告DBを用いた解析

世界保健機構(WHO)の副作用報告DB(Vigibase)の日米欧の報告データ(2007年~2016年)を用いて、薬物アナフィラキシー(MedDRA PT code: 10002199, 10002198, 10063119, 10002216)、重症薬疹(10042033, 10044223, 10030081)、薬物性肝障害(MedDRA SMQ code: 20000005)を対象に、まずは免疫修飾要因として感染併発に着目し、全身用抗感染薬(ATC code: "J")が併用薬である場合を感染併発「有」と定義し、被疑薬として全報告医薬品(感染症薬を除く)、及び鎮痛薬(N02)、抗てんかん薬(N03)、抗痛風製剤(M04)について、感染併発「有」の割合およびオッズ比を解析した。さらに、2種の鎮痛薬、3種の抗てんかん薬、2種の抗痛風製剤(群)による重症薬疹発症例について、10種の薬効群の併用薬の有無を指標にオッズ比を算出した。

(2)医療情報データベースを用いた解析

浜松医大の病院情報DB(D☆D)を用いた消炎鎮痛剤の解析

調査期間中(2007年3月~2017年2月)の消炎鎮痛剤(ロキソプロフェン)の全処方(47,427例)を対象に、感染関連の原疾患(ICD-10コード:A, B)または感染症治療薬(薬効分類コード: 118, 252, 263, 265, 276, 6xx, 732, 745)処方を感染併発の指標として、対象期間中のアナフィラキシー(ICD-10: T782, T886)、薬疹(L270, L271, L510-513, L518, L519)、重症薬疹(L511-513)、肝障害(K710~K720)の発症の有無、及び発症前の感染併発の有無を基にオッズ比を算出した。また、各副作用発症に関し、年齢、性別、原疾患(ICD-10コード)ならびに感染併発を共

変量としたロジスティック回帰分析により、種々の影響因子の寄与を求めた。

メディカル・データ・ビジョン(MDV)社 医療情報 DB を用いた解析

調査期間中(2008年1月~2016年2月)の消炎鎮痛剤(薬効分類番号:114)の処方者を対象に、感染症治療薬の処方感染併発の指標とし、調査期間中のアナフィラキシー、薬疹及び重症薬疹、ならびに肝障害に関し、副作用発症の有無と発症前の感染症併発の有無を基にオッズ比を算出した。

4. 研究成果

(1) 各国の副作用報告 DB (VigiBase)を用いた解析

3種の免疫関連副作用報告における感染併発割合の比較

これまでの重症薬疹症例の感染影響の知見を基に、免疫修飾要因として感染併発に着目し、感染治療薬併用(ATCコード:J01+J04)を指標として、医薬品群別に各副作用報告における感染併発割合を比較した。全医薬品を対象とした場合、日本の報告症例での感染併発「有」群の割合は、薬物アナフィラキシー(21.5%)、重症薬疹(30.1%)、薬物性肝障害(21.3%)において、いずれも全報告症例における感染併発割合(15.8%)よりも高く、また、感染併発「有」のオッズ比も、3種の副作用において有意に高かった(表1)。医薬品群別では、消炎鎮痛剤群及び抗てんかん薬群において、正の関連が認められ、特に消炎鎮痛剤群の重症薬疹では、この関連が強かった。米国および欧州における副作用報告においても、消炎鎮痛剤および抗てんかん薬群ともに、感染併発「有」との有意な正の関連が見られた。さらに、米国では、抗痛風製剤群に関しても、重症薬疹ならびに肝障害で感染併発「有」との有意な関連が認められた。

表1 VigiBaseを用いた各国の医薬品群別の免疫関連副作用報告における感染併発割合の比較

被疑薬群 [ATCコード]	日本			米国			欧州		
	全報告数	感染併発(%) ^{*1}	オッズ比 ^{*2} [95% CI]	全報告数	感染併発(%) ^{*1}	オッズ比 ^{*2} [95% CI]	全報告数	感染併発(%) ^{*1}	オッズ比 ^{*2} [95% CI]
全医薬品(感染症薬を除く)									
全副作用	210233	33307 (15.8)		4492183	260662 (5.8)		1664413	196088 (11.8)	
薬物アナフィラキシー	6135	1319 (21.5)	1.47 [1.39 ~ 1.57]	11838	2232 (18.9)	3.77 [3.60 ~ 3.95]	22750	3877 (17.0)	1.54 [1.49 ~ 1.59]
重症薬疹	2476	746 (30.1)	2.32 [2.13 ~ 2.53]	6105	1270 (20.8)	4.26 [4.01 ~ 4.54]	4952	1744 (35.2)	4.07 [3.84 ~ 4.32]
薬物性肝障害	15754	3355 (21.3)	1.49 [1.43 ~ 1.55]	86554	12482 (14.4)	2.74 [2.68 ~ 2.79]	83601	16379 (19.6)	1.83 [1.79 ~ 1.86]
鎮痛薬 [N02]									
全副作用	11,171	1,578 (14.1)		352,863	12,536 (3.6)		152,494	13,864 (9.1)	
薬物アナフィラキシー	217	64 (29.5)	2.61 [1.94 ~ 3.51]	756	91 (12.0)	3.74 [3.00 ~ 4.65]	2,394	570 (23.8)	3.22 [2.92 ~ 3.54]
重症薬疹	401	161 (40.1)	4.43 [3.60 ~ 5.45]	294	65 (22.1)	7.74 [5.87 ~ 10.2]	810	380 (46.9)	9.06 [7.88 ~ 10.4]
薬物性肝障害	932	252 (27.0)	2.49 [2.13 ~ 2.91]	8,397	684 (8.1)	2.49 [2.30 ~ 2.70]	10,184	2,074 (20.4)	2.83 [2.69 ~ 2.98]
抗てんかん薬 [N03]									
全副作用	10,697	969 (9.1)		165,726	6,466 (3.9)		72,094	4,620 (6.4)	
薬物アナフィラキシー	34	6 (17.6)	2.16 [0.89 ~ 5.23]	248	30 (12.1)	3.4 [2.32 ~ 4.99]	115	18 (15.7)	2.72 [1.64 ~ 4.50]
重症薬疹	722	97 (13.4)	1.46 [1.17 ~ 1.82]	2,021	236 (11.7)	3.34 [2.91 ~ 3.84]	1,175	227 (19.3)	3.63 [3.13 ~ 4.21]
薬物性肝障害	1,018	157 (15.4)	1.99 [1.66 ~ 2.40]	3,511	337 (9.6)	2.7 [2.41 ~ 3.03]	4,933	676 (13.7)	2.55 [2.33 ~ 2.78]
抗痛風製剤[M04]									
全副作用	1,845	274 (14.9)		5,464	385 (7.0)		9,236	1,444 (15.6)	
薬物アナフィラキシー	3	0 (0.0)	NA	66	6 (9.1)	1.32 [0.57 ~ 3.09]	33	6 (18.2)	1.20 [0.49 ~ 2.91]
重症薬疹	197	24 (12.2)	0.71 [0.45 ~ 1.11]	190	39 (20.5)	3.68 [2.54 ~ 5.32]	678	160 (23.6)	1.75 [1.45 ~ 2.11]
薬物性肝障害	350	40 (11.4)	0.7 [0.49 ~ 0.99]	414	46 (11.1)	1.74 [1.25 ~ 2.41]	970	197 (20.3)	1.43 [1.21 ~ 1.70]

副作用報告期間: 2010-01-01 ~ 2016-12-31

*1: 全報告数に対するパーセント

*2: 医薬品群別の当該副作用(有/無)における感染併発(有/無)のオッズ比

CI: 信頼区間

重症薬疹発症における各種併用薬の影響

次に、被疑薬(群)ごとの種々の効果修飾因子の特性を明らかとするため、10種の併用薬群を指標として、上記より感染併発の影響が最も顕著であった重症薬疹を対象に、代表的な被疑薬(群)6種について解析した。日本の報告症例では、2種の消炎鎮痛剤(アセトアミノフェン、ロキソプロフェン)および2種の抗てんかん薬(カルバマゼピン、フェニト

イン)において、感染治療薬の併用割合が最も高く、ロキソプロフェンでは有意な正の関連(オッズ比: 2.00, 95%信頼区間: 1.51-2.65)があり、さらに感冒薬(R05)併用の場合も有意であった(2.12 [1.41-3.12])。欧州の報告症例でも、感染治療薬併用のオッズ比は、抗痛風製剤(群)も含め、併用薬群の中で1~3番目に高く、何れも有意であった(図1)。

(2) 医療情報データベースを用いた解析
 浜松医大 DB を用いたロキソプロフェン処方例の解析

上記の日本の副作用報告の結果を基に、浜松医大のDBを用いて、ロキソプロフェン処方例(47,421例)を対象に各種の副作用発症と感染併発の割合を解析した。なお重症薬疹の発症例は4例のみであったことから、重症薬疹を含む薬疹を対象とした。対象の副作用症例における感染併発割合は、何れもロキソプロフェン全処方例における割合(64.4%)より高く、重症薬疹は全4例が感染併発(100%)であった。調整オッズ比では薬疹、肝障害、アナフィラキシーの順で高く何れも有意であった(表2)。他の免疫修飾要因として、腫瘍・造血器・免疫機構障害の寄与が何れの副作用でも有意に認められ、特に肝障害への寄与が高かった。その他、薬疹では年齢、アナフィラキシーでは腎尿路生殖器系の疾患との関連が有意であった。

表2 医療情報DB(浜松医大)を用いたロキソプロフェン処方例における免疫関連副作用発症の修飾因子の解析

(A) アナフィラキシー	副作用		オッズ比 [95%CI] またはP値	調整オッズ比 [95%CI]*
	有 (N=37)	無 (N=47384)		
年齢: 平均 [SD]	48.3 [21.0]	49.0 [20.1]	p=0.8225	1.00 [0.98 ~ 1.01]
性別: 女性 (%)	19 (51.4)	26,084 (55.1)	0.86 [0.45 ~ 1.64]	0.85 [0.44 ~ 1.62]
感染併発 (%)	31 (83.8)	30,518 (64.4)	2.86 [1.19 ~ 6.85]	2.81 [1.17 ~ 6.74]
腫瘍・造血器・免疫機構障害(ICD-10: C,D) (%)	7 (18.9)	3,554 (7.5)	2.88 [1.26 ~ 6.56]	2.23 [0.93 ~ 5.32]
腎尿路生殖器系の疾患(ICD-10:N) (%)	4 (10.8)	1,300 (2.7)	4.30 [1.52 ~ 12.1]	3.49 [1.17 ~ 10.4]
(B) 薬疹	副作用		オッズ比 [95%CI] またはP値	調整オッズ比 [95%CI]*
	有 (N=194)	無 (N=47227)		
年齢: 平均 [SD]	58.6 [16.7]	49.0 [20.1]	p<0.0001	1.03 [1.02 ~ 1.03]
性別: 女性 (%)	101 (52.1)	26,002 (55.1)	0.89 [0.67 ~ 1.18]	0.99 [0.75 ~ 1.32]
感染併発 (%)	163 (84.0)	30,381 (64.3)	2.92 [1.98 ~ 4.28]	3.01 [2.05 ~ 4.42]
腫瘍・造血器・免疫機構障害(ICD-10: C,D) (%)	28 (14.4)	3,533 (7.5)	2.09 [1.40 ~ 3.11]	1.72 [1.14 ~ 2.57]
(C) 重症薬疹	副作用		P値	
	有 (N=4)	無 (N=47417)		
年齢: 平均 [SD]	73.5 [4.8]	49.0 [20.1]	p=0.002	
性別: 女性 (%)	0 (0.0)	26,103 (55.1)	-	
感染併発 (%)	4 (100)	40,540 (64.4)	-	
腫瘍・造血器・免疫機構障害(ICD-10: C,D) (%)	0 (0.0)	3,561 (7.5)	-	
(D) 肝障害	副作用		オッズ比 [95%CI] またはP値	調整オッズ比 [95%CI]*
	有 (N=33)	無 (N=47388)		
年齢: 平均 [SD]	52.8 [21.0]	49.0 [20.1]	p=0.2847	1.01 [0.99 ~ 1.03]
性別: 女性 (%)	14 (42.4)	26,089 (55.1)	0.60 [0.30 ~ 1.20]	0.63 [0.32 ~ 1.27]
感染併発 (%)	28 (84.9)	30,522 (64.4)	3.09 [1.19 ~ 8.02]	2.97 [1.15 ~ 7.72]
腫瘍・造血器・免疫機構障害(ICD-10: C,D) (%)	7 (21.2)	3,554 (7.5)	3.32 [1.44 ~ 7.66]	2.94 [1.27 ~ 6.83]

*年齢、性別、感染併発、及び他の有意な背景要因(有: N>3)を加えたロジスティック回帰分析

CI: 信頼区間

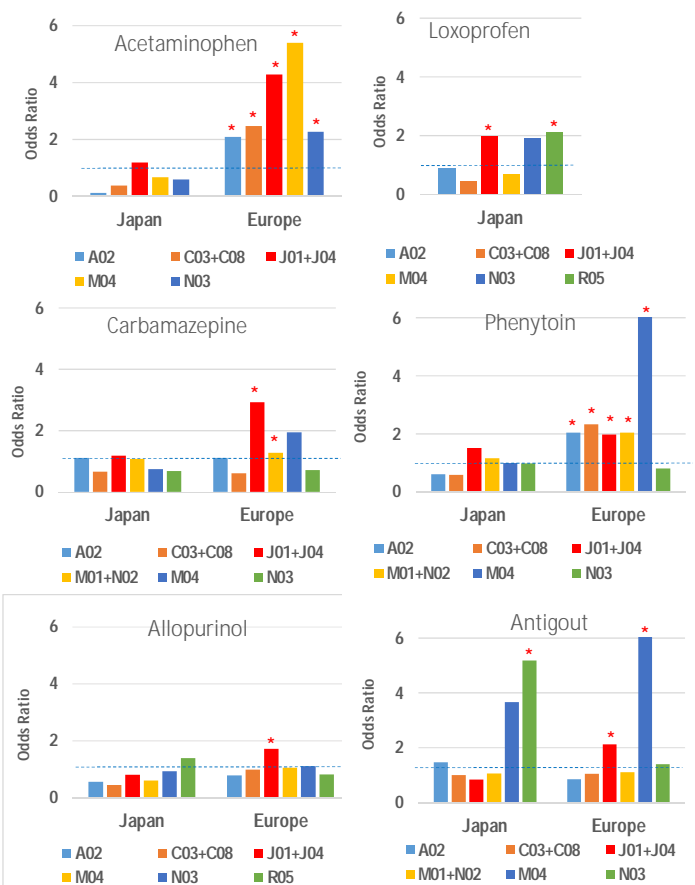


図1 VigiBaseを用いた各国の医薬品別の重症薬疹報告における各種併用薬の比較

A02:胃酸関連疾患用薬, C03:利尿薬, C08:Caチャネル遮断薬, J01:全身用抗菌薬, J04:抗マイコプラズマ菌薬, M01:抗炎症及び抗リウマチ製剤, N02:鎮痛薬, M04:抗痛風製剤, N03:抗てんかん薬, R05:咳と感冒用製剤
 *オッズ比95%信頼区間 下限値 > 1.0

MDV 社 医療情報 DB を用いた感染症薬併用の解析

さらに、MDV 社の保有する全国の病院情報システムデータを用いて、消炎鎮痛薬による免疫関連副作用への感染併発の寄与を検証した。消炎鎮痛剤処方群(4,970,271例)における感染併発との関連は、何れの副作用においても有意な正の関連が見られ、オッズ比では薬疹及び重症薬疹発症例が最も高く、次いで肝障害、アナフィラキシーの順であった(表3)。

表3 医療情報DB(MDV社)を用いた消炎鎮痛剤処方例における免疫関連副作用の感染併発割合

症例群	全症例数	感染併発 ^{*1} (%)	オッズ比 ^{*2} [95%CI]
全対象症例 ^{*3}	4,970,271	3,139,954 ^{*4} (63.2)	
アナフィラキシー	7,228	5,166 (71.5)	1.46 [1.39 ~ 1.54]
薬疹	21,365	17,352 (81.2)	2.52 [2.44 ~ 2.61]
重症薬疹	373	310 (83.1)	2.87 [2.19 ~ 3.76]
肝障害	9,341	7,481 (80.1)	2.34 [2.23 ~ 2.47]

*1: 当該副作用の発症前

*2: 当該副作用発症(有/無)における感染併発(有/無)のオッズ比

*3: 調査期間中(2008年1月~2016年2月)の消炎鎮痛剤処方例

*4: 調査全期間の感染併発例

CI: 信頼区間

(3) 考察

本研究において、各種データベースを用いた解析から、3種の免疫機序の関わる重篤副作用の発症に関し、感染症併発等の免疫修飾要因がそれらの発症リスクを高める可能性が示唆された。また、感染併発の影響度は被疑薬の間で異なることも明らかとなり、特に消炎鎮痛剤による重症薬疹の発症において、その寄与が高いことが示唆された。この傾向は、日米欧の副作用報告DBの解析結果からも、各国に共通であることも示された。なお、各種併用薬の報告割合に関しては、日欧で異なるプロファイルを示すものも認められた。これについては、併用薬の種類や使用実態が国ごとに異なっていることが要因の一つと考えられる。

また、本研究の病院情報DBの解析から、腫瘍・造血器系・免疫機構の障害を有する原疾患も、免疫関連副作用の発症リスクに寄与する可能性が示された。また、副作用ごとに、各要因の寄与度に違いが見られることから、種々の免疫修飾要因の組み合わせが副作用の出方や重症度に影響する可能性も示唆された。これらのことから、薬物治療に際しては、治療前の免疫修飾要因、特に感染症や免疫系の異常を有する疾患を併発している際には、薬物アナフィラキシー、重症薬疹、肝障害の発症リスクへの注意喚起が必要と考えられる。また、免疫系への影響も考慮した適切な医薬品の選択によって、副作用の防止や軽減につながる可能性も考えられる。本結果が、今後の免疫関連副作用の発症機序の解明や予防のための研究につながることを期待する。

なお、本研究で用いたVigiBaseにおける症例報告は、様々な情報源から得られた情報であり、有害事象と被疑薬との関連が必ずしも検証されているものではなく、WHOの見解を示すものではない旨を補足する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Imatoh T, Sai K, Fukazawa C, Hinomura Y, Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Segawa K, Saito Y. Association between infection and severe drug adverse reactions: an analysis using data from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Eur J Clin Pharmacol.* 73, 1643-1653, 2017. DOI: 10.1007/s00228-017-2320-5, 査読有

Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Sai K, Imatoh T, Matsunaga K, Aihara M, Saito Y. Effect of Infectious Diseases on the Pathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biol Pharm Bull.* 40, 1576-1580, 2017. DOI: 10.1248/bpb.b17-00207, 査読有

[学会発表](計 5 件)

今任拓也, 佐井君江, 深澤ちさと, 日野村 靖, 瀬川勝智, 斎藤嘉朗: JADER を用いた感染症と重篤副作用との関連に関する薬剤疫学研究: 薬効別解析. 第3回 次世代を担う若手のた

めのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017)

Kimie Sai, Takuya Imatoh, Ryosuke Nakamura, Chisato Fukazawa, Yasushi Hinomura, Yoshiro Saito. Assessment of impact of infection on drug-induced severe cutaneous adverse reactions and rhabdomyolysis using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Drug Hypersensitivity Meeting 2016* (2016)

Ryosuke Nakamura, Kimie Sai, Takuya Imatoh, Yoshimi Okamoto-Uchida, Koji Kajinami, Kayoko Matsunaga, Michiko Aihara, Yoshiro Saito, Effects of infection on incidence/severity of SJS/TEN and myopathy in Japanese cases analyzed by voluntary case reports. *Drug Hypersensitivity Meeting 2016* (2016)

岡本(内田) 好海, 中村亮介, 佐井君江, 今任拓也, 松永佳代子, 相原道子, 斎藤嘉朗. ステイブンス・ジョンソン症候群 / 中毒性表皮壊死症における感染症併発の影響, 第23回日本免疫毒性学会学術年会 (2016)

岡本(内田) 好海, 中村亮介, 佐井君江, 今任拓也, 松永佳代子, 相原道子, 斎藤嘉朗. ステイブンス・ジョンソン症候群 / 中毒性表皮壊死症における感染症併発の影響, 第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2016)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：今任 拓也

ローマ字氏名：IMATOH, Takuya

所属研究機関名：国立医薬品食品衛生研究所

部局名：医薬安全科学部

職名：主任研究官

研究者番号(8桁): 20368989

(2)研究分担者

研究分担者氏名：堀 雄史

ローマ字氏名：HORI, Katsushi

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：医学部附属病院

職名：薬剤師

研究者番号(8桁): 20436786

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。