

令和元年6月16日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15748

研究課題名(和文)医療ビッグデータ解析と基礎研究の融合による新たな薬剤性腎障害予防戦略の開発

研究課題名(英文)Development of a new drug-induced kidney injury prevention strategy by real world data analysis and basic research

研究代表者

近藤 悠希 (Kondo, Yuki)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・助教

研究者番号：90721879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤性腎障害は重篤かつ頻度の高い薬剤有害事象の一つである。本研究では、バラシクロビルによる急性腎障害と併用薬剤の関連性を評価した。その結果、本邦の有害事象自発報告データベース上では非ステロイド性抗炎症薬やレニン・アンジオテンシン系阻害薬の併用によりバラシクロビル関連腎障害リスクのシグナル上昇が検出された。一方、アセトアミノフェンの併用は腎障害リスクシグナルを低下させたが、in vitro薬剤性腎障害モデルでは、アセトアミノフェンによる腎障害抑制効果は示されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、本邦において薬剤性腎障害の原因薬剤としてよく報告されているバラシクロビルを使用した際に、併用されることが多い鎮痛薬により薬剤性腎障害のリスクが異なる可能性を示唆した研究である。また、本邦で使用されている高血圧治療薬であるレニン・アンジオテンシン系阻害薬が、腎臓に対して鎮痛薬であるNSAIDsと同様に腎血流量に影響することに着目し、その併用による腎障害リスクを検討した結果、NSAIDsと同様に腎障害リスクに影響する可能性を初めて見出した。今後詳細な検討が必要ではあるが、本研究成果は薬剤性腎障害の対策を考える上で有用な基礎情報になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Drug-induced kidney injury is one of common and serious adverse drug events.

In this study, we evaluated the association between valacyclovir-related acute kidney injury and concomitant drugs. In Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) analysis, we detected a signal increase for valacyclovir-related acute kidney injury was observed with concomitant use of renin-angiotensin system inhibitors and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs, while the concomitant use of acetaminophen significantly decreased the signal of valacyclovir-related acute kidney injury. On the other hand, the preventive effect of acetaminophen against kidney injury was not observed in the in vitro model of valacyclovir-induced kidney injury.

研究分野：医療薬学

キーワード：バラシクロビル 急性腎障害 レニン・アンジオテンシン系阻害薬 非ステロイド性抗炎症薬 アセトアミノフェン

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

1. 研究開始当初の背景

薬剤性腎障害は、入院患者の 2%~15%に生じる、頻度の高い薬剤有害事象である。また、薬剤性腎障害の約 3 割が未回復であることが知られており、薬剤性腎障害の予防および新規治療法の開発は、医療安全上の喫急の課題である。これまで世界中で薬剤性腎障害に関する様々な臨床研究および基礎研究が行われてきたが、その一方で、薬剤性腎障害は現在でも年々増加しており、その対策は進んでいるとは言いがたい。

抗ヘルペスウイルス薬バラシクロビル塩酸塩（以下、バラシクロビル）は、帯状疱疹治療薬として我が国において頻用されている薬剤である。バラシクロビルは、経口投与後生体内で活性本体であるアシクロビルに変換され、抗ウイルス作用を示す。アシクロビルはそのほとんどが未変化体のまま尿中に排泄される腎排泄型薬剤であり、その排泄機構の一部には、有機アニオントランスポーター-OAT2 を介して、アシクロビルが尿細管分泌を受けて、濃縮的に尿細管に移行することが関与している。そのため、尿細管に移行したアシクロビルは、直接的な細胞毒性を示すとともに、尿細管内で結晶化し、腎後性腎不全を誘発する。したがって、バラシクロビルによる薬剤性腎障害の本体はアシクロビルによる腎後性腎不全である。これまで、アシクロビルによる腎障害の防止策として、尿量を確保することにより結晶析出を防止する目的で、輸液による水分補給などが実施されてきた。

バラシクロビルは過量投与時に上記のような腎後性腎障害を誘発する可能性はあるものの、比較的安全な薬剤と認識されてきた。しかしその一方で、我々の事前調査ではバラシクロビルは、薬剤性腎障害の原因薬剤として本邦の有害事象自発報告データベース上で最も報告数が多い薬剤であり、臨床現場においてはバラシクロビルによる薬剤性腎障害が頻発していることが想定された。また、バラシクロビルは経口製剤であり、外来診療で使用されることが多いため、アシクロビルで実施されるような輸液による尿量確保は困難である。そのため、これまでバラシクロビルによる薬剤性腎障害の対策はほとんど行われていなかった。したがって、バラシクロビルによる急性腎障害の発症を増加または抑制する併用薬剤を検討することは、薬剤有害事象の回避のために重要であるが、これまで明確なエビデンスは存在しない。

2. 研究の目的

本研究では、バラシクロビルによる薬剤性腎障害に与える併用薬剤の影響を検証することを目的に、本邦の薬剤有害事象自発報告データベース (JADER) を用いて各種鎮痛薬の併用がバラシクロビル関連の腎障害に与える影響の比較、*in vitro* 薬剤性腎障害評価系を用いたアシクロビルによる薬剤性腎障害に各種併用薬が与える影響の評価、米国の薬剤有害事象自発報告データベースを用いた再検証、JADER を用いて、その他の併用薬剤がバラシクロビル関連腎障害に与える影響の網羅的解析を行った。

3. 研究の方法

JADER を用いたバラシクロビル関連腎障害に対する各種鎮痛薬の併用が与える影響の検証

2004 年 4 月から 2018 年 4 月までに報告された有害事象報告を解析対象とし、性別・年齢データに欠損がある症例、および 20 歳以下の報告は解析から除外した。腎障害の検出には、国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA) の基本語 (Preferred Terms; PT) を使用し、先行研究と同様に MedDRA 標準検索式 (Standardized MedDRA Queries; SMQ) において「急性腎不全 (狭義) (20000003)」に含まれる PT が有害事象名として報告されていた症例を薬剤性腎障害と定義した。PT は、MedDRA の日本語版である、MedDRA/J バージョン 21.1 に掲載されているものを使用した。

各症例は、バラシクロビル、非ステロイド性解熱鎮痛薬 (以下、NSAIDs)、アセトアミノフェンの各薬剤の使用状況により、群分けされた。なお、貼付剤等の局所製剤およびアスピリンは NSAIDs から除外した。また、本解析の目的は、鎮痛薬間の違いを比較することであったため、NSAIDs とアセトアミノフェンを併用していた症例は解析対象から除外された。

各群における薬剤性腎障害のリスク推定には、既報にしがたい下記式で算出される報告オッズ比 (ROR) を用いた。ROR は、年齢群、性別、報告年度を用いて、調整された。この調整 ROR の 95%信頼区間 (95%CI) の下限が 1 よりも大きい場合、薬剤性腎障害のシグナルが陽性であるとした。

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}, 95\% CI = \exp \left\{ \log(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right\}$$

- a: 対象薬剤が使用され、腎障害が報告された症例数
- b: 対象薬剤が使用されず、腎障害が報告された症例数
- c: 対象薬剤が使用され、腎障害が報告されなかった症例数
- d: 対象薬剤がされず、腎障害が報告されなかった症例数

併用薬が与える影響の評価は、2段階で実施した。まずバラシクロビルと比較する鎮痛薬の併用群における薬剤性腎障害シグナルが陽性であることを確認した。シグナルが陽性であった場合、併用群における調整 ROR の 95%CI と、バラシクロビル単独および比較する鎮痛薬の単独投与群における調整 ROR の 95%CI が交差しない場合、併用鎮痛薬による影響が想定されると判断した。

in vitro 薬剤性腎障害評価系を用いたアシクロビルによる薬剤性腎障害に各種併用薬が与える影響の評価

アシクロビル誘発薬剤性腎障害の *in vitro* モデルとして、ブタ尿細管上皮細胞株 LLC-PK₁ を用い、M199 培地、3%ウシ胎児血清の条件下にて播種後 24 時間培養した。その後、アシクロビル 10 μM を加えた培地により培養することでアシクロビル誘発薬剤性腎障害モデルを作成した。この *in vitro* モデルに対して、さらにジクロフェナク、アセトアミノフェンをアシクロビルと同時に添加することで、NSAIDs ならびにアセトアミノフェンが与える影響を評価した。各薬剤による細胞毒性の評価には、MTT 法の改良法である WST-8 assay を用いて評価した。WST-8 assay は、生細胞数を吸光度で測定する方法であり、本実験では、各種薬剤を 24 時間曝露した後、培地を交換し、測定試薬を添加後 4 時間培養したあと、マイクロプレートリーダーを用いて吸光度を測定した

米国の薬剤有害事象自発報告データベースを用いた併用鎮痛薬が与える影響の検証

アメリカ食品医薬品局 (FDA) が公開している FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) を用いて、JADER と同様の各種鎮痛薬がバラシクロビル関連腎障害に与える影響を評価した。薬剤性腎障害の検出には JADER における検証と同様に SMQ において「急性腎不全 (狭義) (20000003)」に含まれる PT を使用した。また、薬剤性腎障害リスクの推定には、JADER による検証と同様に調整 ROR を使用した。併用薬による影響の判定も JADER による検証に準じて行った。

JADER を用いたその他の併用薬剤がバラシクロビル関連腎障害に与える影響の網羅的解析

独自に作成した有害事象自発報告解析システムを用いて、バラシクロビル関連腎障害に影響を与える併用薬剤を網羅的に探索した。その結果、併用による影響が生じることが推定された薬剤について、上記と同様の方法を用いて、報告オッズ比の比較を行った。

統計解析

調整 ROR の算出には、JMP14.0 を使用した。

4. 研究成果

JADER を用いたバラシクロビル関連腎障害に対する各種鎮痛薬の併用が与える影響の検証

バラシクロビルは主に帯状疱疹の治療に用いられており、帯状疱疹は疼痛を伴う疾患であり、そのためバラシクロビルと鎮痛薬は多くの症例で併用されている。そこで、各種併用鎮痛薬がバラシクロビル関連腎障害に与える影響について JADER を用いて評価した。2004 年 4 月から 2018 年 4 月までに報告された 524,662 症例のうち、除外基準に該当する症例を除いた 437,738 症例が解析対象となり、そのうち 1,212 件がバラシクロビル関連薬剤性腎障害であった。各薬剤の単独投与群における調整 ROR (95%CI) は、VACV 単独投与群 13.60 (12.52-14.77)、NSAIDs 単独使用群 1.29 (1.22-1.36)、アセトアミノフェン単独投与群 1.23 (1.09-1.38) であり、各鎮痛薬を併用した群における調整 ROR は、バラシクロビルと NSAIDs の併用投与群 28.76 (24.76-33.41)、バラシクロビルとアセトアミノフェンの併用投与群 28.76 (24.76-33.41) であった。この結果より、NSAIDs 併用群はバラシクロビル単独投与群よりも調整 ROR が有意に高く、NSAIDs の併用により、バラシクロビル関連腎障害のリスクを増加させる可能性が考えられた。一方、アセトアミノフェン併用群ではバラシクロビル単独投与群よりも調整 ROR が有意に低く、アセトアミノフェンの併用によりバラシクロビル関連腎障害のリスクを下げる可能性が考えられた。

in vitro 薬剤性腎障害評価系を用いたアシクロビルによる薬剤性腎障害に各種併用薬が与える影響の評価

バラシクロビル関連腎障害に与える NSAIDs ならびにアセトアミノフェンの影響のさらなる検証を目的に、バラシクロビルの活性本体であるアシクロビルによる薬剤性腎障害に与えるこれらの鎮痛薬の影響を *in vitro* モデルを用いて評価した。アシクロビル 10 μM を加えた培地で LLC-PK₁ を 24 時間培養した結果、細胞生存率は対照群の 74%まで低下した。それに対し、ジクロフェナクおよびアセトアミノフェンを種々の濃度条件でアシクロビルと同時に曝露した結果、その細胞生存率はアシクロビルのみを曝露した条件から変化がなかった。この結果より、NSAIDs やアセトアミノフェンの併用によるバラシクロビル関連腎障害に与える影響は、アシクロビルの直接的な細胞毒性の変化以外の機序であることが示唆された。

米国の薬剤有害事象自発報告データベースを用いた併用鎮痛薬が与える影響の検証

得られた結果についてさらに検証することを目的に、FAERS を用いて、各種鎮痛薬の併用がバラシクロビル関連腎障害に与える影響を検証した。各薬剤の単独投与群ならびに併用投与群における調整 ROR を比較した結果、NSAIDs の併用は JADER における検討と同様に FAERS における検証でもバラシクロビル関連腎障害のリスクを増加される可能性が考えられた。しかしその一方で、アセトアミノフェンの併用は腎障害リスクが増加するシグナルこそ見られなかったものの、JADER で見られたアセトアミノフェンによるバラシクロビル関連腎障害シグナルの低下は検出されなかった。

JADER を用いたその他の併用薬剤がバラシクロビル関連腎障害に与える影響の網羅的解析

バラシクロビル関連腎障害に影響を与える併用薬剤を網羅的に探索した結果、レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (RAS 阻害薬) の併用により、バラシクロビル関連腎障害のリスクが増加する可能性が示唆された。前述の NSAIDs は、腎血流量の低下に伴う腎前性腎障害の原因薬剤であり、NSAIDs による腎血流量の低下は尿量を低下させ、アシクロビルの析出を助長する可能性が想起される。RAS 阻害薬はこの NSAIDs と同様に腎血流量を低下させることが知られているため、これらの薬剤とバラシクロビルの併用に着目して解析を実施した。その結果、本解析における各群の調整 ROR を比較した結果、RAS 阻害薬の併用投与群における調整 ROR は各薬剤の単独投与群よりも有意に高く、RAS 阻害薬の併用によりバラシクロビル関連腎障害のリスクが高まる可能性が考えられた。また、RAS 阻害薬に加え、NSAIDs を併用した 3 剤併用群では、バラシクロビルと NSAIDs または RAS 阻害薬のどちらかを併用した 2 剤併用群よりもさらに調整 ROR が有意に高く、NSAIDs と RAS 阻害薬の併用はバラシクロビル関連腎障害のリスクをより高めることが考えられた。明確な機序は証明できないものの、前述のように NSAIDs や RAS 阻害薬の併用は尿量減少を介してアシクロビルの析出を助長することにより腎障害リスクを高めることが想定されたため、これらの薬剤とは逆に、尿量を増加させる利尿薬の併用がどのような影響を示すかを検討したところ、フロセミド併用投与群ではバラシクロビル単独投与群よりも有意に調整 ROR が低かった。

本研究で得られた成果は、バラシクロビルによる薬剤性腎障害に対する対策を考える上で、有用な基礎情報になると考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. Nakatani S, Maeda K, Akagi J, Ichigi M, Murakami M, Harada Y, Utsumi S, Fukunaga M, Narita Y, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Kadowaki D, Hirata S., Coefficient of determination between estimated and measured renal function in Japanese patients with sarcopenia may be improved by adjusting for muscle mass and sex: a prospective study., *Biol Pharm Bull.* in press (2019) 査読あり
2. Maeda Y, Motoyama K, Nishiyama R, Higashi T, Onodera R, Nakamura H, Takeo T, Nakagata N, Yamada Y, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Era T, Arima H., In vivo Efficacy and Safety Evaluation of Lactosyl- β -cyclodextrin as a Therapeutic Agent for Hepatomegaly in Niemann-Pick Type C Disease., *Nanomaterials (Basel)*. 25;9(5) (2019), DOI:10.3390/nano9050802., 査読あり
3. Kondo Y, Ishitsuka Y, Kawabata N, Iwamoto N, Takahashi R, Narita Y, Kadowaki D, Hirata S, Uchino S, Irie T, Knowledge and awareness of nonpharmacist salespersons regarding over-the-counter drug use in patients with chronic kidney disease in Japan, *PLoS ONE* 14(3) e0213763 (2019) DOI:10.1371/journal.pone.0213763., 査読あり
4. Maeda Y, Motoyama K, Higashi T, Onodera R, Takeo T, Nakagata N, Kurauchi Y, Katsuki H, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Era T, Arima H, Lowering effect of dimethyl- β -cyclodextrin on GM1-ganglioside accumulation in GM1-gangliosidosis model cells and in brain of β -galactosidase-knockout mice, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 93((1-2)) 53-66 (2019), DOI: 10.1007/s10847-018-0835-8., 査読あり
5. Yasmin N, Ishitsuka Y, Fukaura M, Yamada Y, Nakahara S, Ishii A, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Okada Y, Nishikawa J, Ichikawa A, Iohara D, Hirayama F, Higaki K, Ohno K, Matsuo M, Irie T, In Vitro and In Vivo Evaluation of

6-0- -Maltosyl- -Cyclodextrin as a Potential Therapeutic Agent Against Niemann-Pick Disease Type C, *Int J Mol Sci.*, 20(5), (2019), DOI:10.3390/ijms20051152., 査読あり

6. Nagatome M, Kondo Y, Kadowaki D, Saishyo Y, Irikura M, Irie T, Ishitsuka Y, Ethyl pyruvate attenuates acetaminophen-induced liver injury and prevents cellular injury induced by N-acetyl-p-benzoquinone imine., *Heliyon*, 4(2) e00521, (2018), DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00521., 査読あり
7. Okada Y, Ueda E, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Matuso M, Higaki K, Ohno K, Nishikawa J, Ichikawa A, Role of 6-0- -maltosyl- -cyclodextrin in lysosomal cholesterol deprivation in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells., *Carbohydr Res.*, 2017 Nov 10;455:54-61., (2017), DOI:10.1016/j.carres.2017.11.003., 査読あり

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 近藤悠希:薬局薬剤師が主導する腎機能低下患者の医薬品適正使用 -有害事象を確認する・回避する・科学する-、第 12 回日本腎臓病薬物療法学会学術大会・総会 2018(2018 年 10 月 21 日)
2. 近藤悠希:若手薬局薬剤師の疑問から始まった、腎機能低下患者に関する社会薬学的研究、日本社会薬学会第 37 年会(2018 年 10 月 7 日)
3. 近藤悠希:薬局薬剤師が腎機能を守るためにできること、第 51 回日本薬剤師会学術大会 (2018 年 9 月 23 日)
4. 近藤悠希:地域ぐるみで薬剤性腎障害を防ぐ、第 4 回日本医薬品安全性学会(2018 年 8 月 18 日)
5. 近藤悠希:保険薬局における腎機能を考慮した医薬品適正使用実現のためのシステムの構築、第 34 回日本薬学会九州支部大会(2017 年 11 月 26 日)
6. 稲葉一郎、近藤悠希、岩崎慎也、赤石彩乃、鶴橋智子、石塚洋一、入江徹美:本邦の医薬品有害事象報告データベースを用いた抗ウイルス薬誘発腎障害に対する併用鎮痛薬の影響比較、第 34 回日本薬学会九州支部大会(2017 年 11 月 25 日)
7. 近藤悠希、鶴橋智子、赤石彩乃、岩崎慎也、稲葉一郎、石塚洋一、入江徹美:有害事象自発報告データベース FAERS を用いたパラシクロピル誘発腎障害に対する併用鎮痛薬の影響比較、第 27 回日本医療薬学会年会(2017 年 11 月 3 日)
8. 近藤悠希、鶴橋智子、赤石彩乃、岩崎慎也、稲葉一郎、石塚洋一、入江徹美:日米の有害事象ビッグデータを用いたパラシクロピル誘発腎障害に対する併用鎮痛薬の影響解析、第 11 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会 2017(2017 年 9 月 30 日)
9. 近藤悠希:薬局薬剤師が主導する医薬品安全性対策 ~薬局の“あたりまえ”を再考してみる~、第 3 回日本医薬品安全性学会学術大会(2017 年 7 月 22 日)
10. 近藤悠希、石塚洋一、山門慎一郎、成田勇樹、門脇大介、平田純生、岩元正義、入江徹美:保険薬局における腎排泄型薬剤適正使用推進のための投与量チェックシステムの開発とその有用性評価、医療薬学フォーラム 2017・第 25 回クリニカルファーマシーシンポジウム(2017 年 7 月 1 日)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/dcci/>

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。