

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390126

研究課題名(和文) 医薬品適正使用支援システムの開発と高度医療専門職人材育成への応用

研究課題名(英文) On Development of Assisting System for Appropriate Use of Drugs and Fostering of Advanced Clinical Human Resources

研究代表者

紀ノ定 保臣(KINOSADA, Yasutomi)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50161526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,500,000円

研究成果の概要(和文)：米国FDAが公開している医薬品有害事象報告システム(AERS: Adverse Event Reporting System)から過去15年分の報告書データ(約350万件以上)を入手し、医薬品有害事象報告に関する多面的な分析を可能とする独自の研究用データベースを構築した。また、このシステムを利用して効率的・効果的に有害事象の原因となる医薬品やその組み合わせを発見する手法等を開発した。さらに、高度医療専門職人材育成の観点から、薬学系や医学系の学生が容易に利用できる環境を整備し、その効果を確認した。

研究成果の概要(英文)：We have built the original assisting system for appropriate use of drugs by utilizing the large quantities of open adverse event reports (AERs) from FDA in USA. More than 3.5 million AE reports of the latest 15 years are restored into our system, while the data structure of the original AE reports from FDA are modified to fit for our user's needs such as quick report extracting and summarizing functions. Our system can facilitate gathering combinations of AE reports and summarizing the properties of a set of extracted AE reports according to age, gender, major preferred terms (PTs) and so on, which are related to the target drugs (single drug and/or combination of some drugs) entered by users of our system.

In our system, it is very easy for users to get some excellent outcomes, such as network graphs showing drug-drug interactions or drug-PT interactions, even when users are students, young researchers or advanced clinical professionals in our analysis environments.

研究分野：医療情報学

キーワード：医薬品 有害事象 データベース ビッグデータ データマイニング 医薬品適正使用 医療専門職  
人材育成

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 2009年度から改正薬事法(医薬品販売の規制緩和)が完全施行されたこと、2012年度から薬学部6年制の卒業生が薬剤師として社会活動を開始すること、東日本大震災時に多くの高齢者が常備薬の入手困難を来し、診療記録の喪失とともに大きな社会問題になったこと等、医薬品の適正使用に関する社会的関心と高度医療専門職である薬剤師等の社会的役割に関する期待が高まっている。

(2) 日々新しい医薬品が上市されるとともに、絶え間なく医薬品の有害事象が報告されるなど、医薬品に関連する様々な情報が爆発的に増大しつつある。一方、厚生労働省や米国FDA(Food and Drug Administration)では医薬品の有害事象情報収集システムを構築し、毎年数十万件にも及ぶ有害事象報告を蓄積してきた。しかし、これらの貴重なデータが医薬品を適正に使用するために十分に活用されたとは言い難い。その理由として、これら報告データは従前からの発生頻度に基づいた副作用情報の通知根拠として利用されることが主であったことに起因する。また、大規模に蓄積された報告データから医薬品を適正に使用するための新たな知識を発見する手法の開発研究は少なく、そのような人材も十分に育っていない。

## 2. 研究の目的

(1) 社会に貢献できるシステムとして、安心・安全な社会の基盤となる医薬品適正使用支援システムを開発すること、医薬品適正使用支援システムの利用を通して薬剤師等が大規模有害事象データの分析と新たな知識を発見する手法を修得する高度医療専門職人材育成環境を開発することを目的とする。

(2) 本研究では、以下の4機能を開発する。

医薬品に関する添付文書や有害事象報告文書を大規模にデータベース化する。

データベースに蓄積された膨大なデータをマイニングすることによって医薬品適

正使用に関する知識を発見する環境(医薬品適正使用支援システム)を開発・構築する。

医薬品適正使用支援システムのエンジン部分であるデータマイニング機能について、薬剤師等が対話的に操作・活用でき、その機能を理解できる仕組みとする。

これらによって、薬剤師等が膨大な医薬品有害事象報告データ等を自身で分析できる能力を習得する環境を提供する。

## 3. 研究の方法

(1) 有害事象発生リスクのある医薬品、あるいは医薬品の組み合わせを網羅的に抽出する為、検索機能を高めたデータベース・システムを構築し、有害事象原因候補医薬品の組み合わせ(単剤を含む)を発見する速度を向上させる。

(2) 従来の発生頻度に根拠を置く有害事象発生の原因候補医薬品の同定のみならず、医薬品あるいは複数医薬品の組み合わせに基づいた有害事象の発生パターンを特徴的サマリ情報として定量的に算出・表示(例えば、年齢別、性別、有害事象別など)する機能を開発し、有害事象候補原因を高速・効率的に発見する手法(アソシエーション分析やネットワーク分析等)を確立する。アソシエーション分析やネットワーク分析等にはフリーウェアである“R”や数理システム社製の“Visual Mining Studio”等を活用する。また、必要に応じて自作のネットワーク分析処理プログラム等を使用する。有害事象の分析に際して、その生化学的な根拠を確認するために、ELSEVIER社のPathway Studioを活用する。

(3) 有害事象原因候補医薬品の組み合わせルールを知識データベース化し、多面的に活用できる機能を有する医薬品適正使用支援システムへと発展させる。

(4) 薬学系大学院生や医学部学生10名を対象に、医薬品適正使用支援システムを活用した有害事象の発見等、臨床現場に即した実際

の課題を与え、その成果をまとめる作業を実際に課し、医薬品適正使用支援システムの改善・完成を目指す。

#### 4. 研究成果

(1) 本研究で開発した“医薬品適正使用支援システム”の全体概要図を図1に示す。

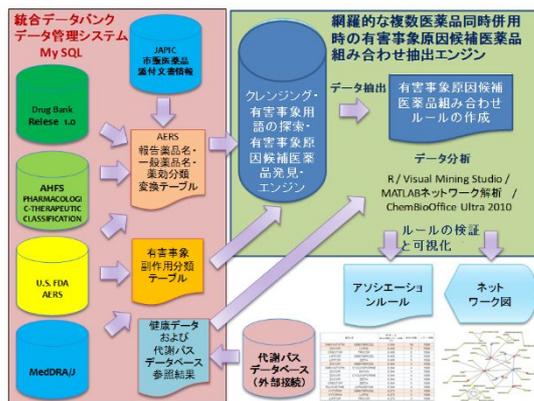


図1. 医薬品適正使用支援システムの全体図

システムは、大きく3つのサブシステムから成る。一つは医薬品有害事象DB(データベース)と医薬品名や薬効、有害事象名等の用語集である(図1左半分)。二つ目は網羅的な有害事象原因候補医薬品の組み合わせを高速に抽出するエンジンである(図1右上)。三つ目は抽出された有害事象原因候補医薬品を対象にその特徴を要約表示、あるいはマイニングする分析機能である(図1右下)。

(2) 現在、医薬品適正使用支援システムは1999年から2012年までの有害事象報告(約350万件)を保有している。この機能を利用して、複数医薬品の組み合わせに基づいた有害事象の発生パターンを特徴的サマリ情報として定量的に算出・表示した例(Everolimus, Sildenafil, Ritodrine)を図2に示す。これらの検索表示に要する時間は1分未満である。

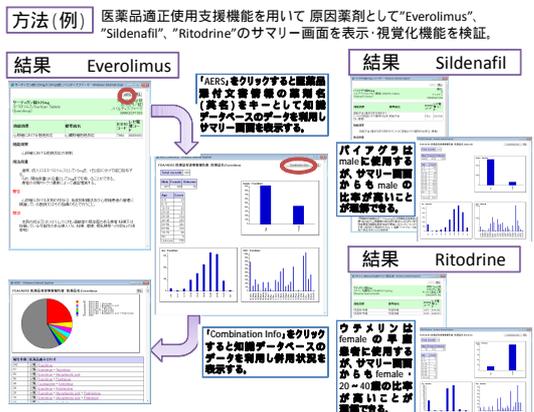


図2. 医薬品有害事象の要約・表示機能の例

(3) 抗うつ薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬:SSRI)を服用した患者を対象に、有害事象のネットワーク分析結果を図3に示す。

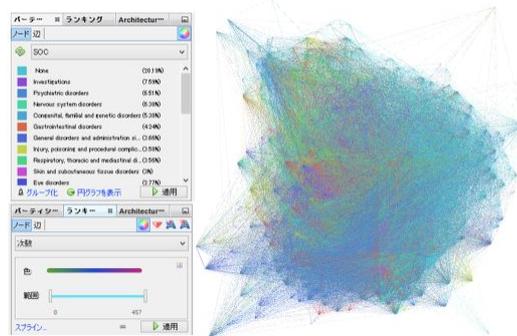


図3. 抗うつ薬服用患者を対象とした有害事象のネットワーク関連図

図3の各ノードは有害事象名を表現し、そのネットワーク図は有害事象間の共起現象をグラフ化したものである。図3の中に隠れている共起した有害事象の数をk、各kに対する自殺企図の比率を縦軸にしたグラフを図4に示す。図4より、kの増大と共に自殺企図の比率が高まることが確認できた。

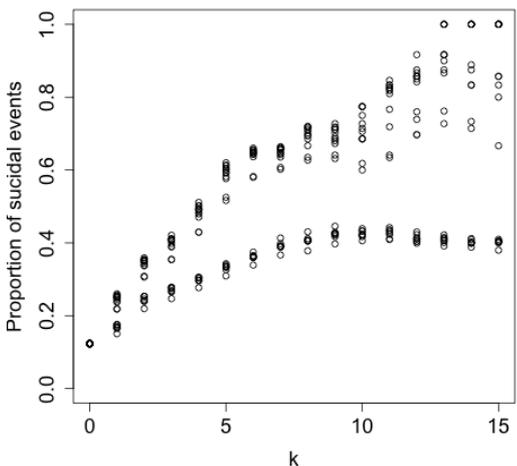


図4. SSRI服用者を対象とした共起有害事象数(k)と自殺企図比率の関係

(4) 耳鼻科病棟におけるgrade2以上の有害事象があった患者での処方介入前後における入院期間の比較研究結果を図5に示す。

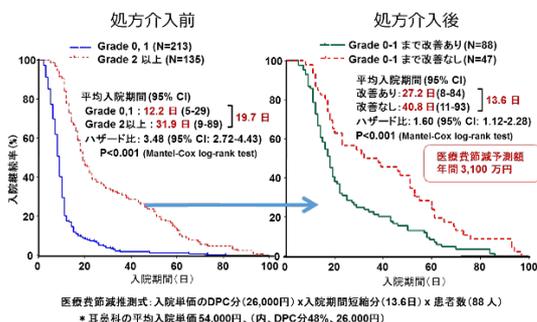


図5. 病棟薬剤師の介入による抗菌薬適正使用の事例

図5左図は grade2 以上の有害事象の有無間での入院期間の比較を示す。grade2 以上の有害事象例では平均入院期間は 19.7 日延長していた。このうち grade2 以上の有害事象が出た全患者 135 人に対して治療もしくは軽減のための対策を実施し、処方介入して症状改善があった患者となかった患者間で入院期間を比較したものが右図になる。改善例では非改善例と比較して入院期間が 13.6 日短くなっていることがわかる。この時の医療経済効果を推測すると、耳鼻科入院単価 54,000 円のうち、DPC 分 48%は 26,000 円であり、症状改善した患者数 88 名と入院期間の差 13.6 日に乗ざると約 3,100 万円になる。すなわち、有害事象対策への処方介入により、年間 3,100 万円の医療費節減に繋がると期待された。

#### (5) 研究協力者の成果

薬学系大学院生や医学部学生 10 名を対象に、本研究で構築した医薬品適正使用支援システムを利用させ、医薬品有害事象の抽出や分析を実施させた。その結果、本システムの操作方法やデータ抽出手法について、数時間程度の講義と、必要に応じた操作支援で、下記の学内発表資料を作成することができた。

2015 年度岐阜大学医学部学生(3 年生)  
 タイトル: アソシエーション分析によるピスホスホネートの副作用の分析 (高井瑞貴、砥堀恭平、西村直人、福田洋丞、前田峻秀、松田悠)

2013 年度岐阜大学医学部学生(3 年生)

タイトル: アスピリンジレンマによる副作用の変化 (角野晶一、神品壮史、五味洋輔)

2014 年度岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 (D3) タイトル: Application of Data Mining in Healthcare (ALWIS NAZIR)

これより、本研究で構築した医薬品適正使用支援システムは、高度医療専門職人材の育成に貢献する可能性のあることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 9 件)

Kato Y, Umetsu R, Abe J, Ueda N, Nakayama Y, Kinosada Y, Nakamura M. Hyperglycemic adverse events following antipsychotic drug administration in spontaneous adverse event reports. J Pharm Health Care Sci 査読有、2015 ; 1 : 15, doi:10.1186/s40780-015-0015-6

Abe J, Umetsu R, Kato Y, Ueda N, Nakayama Y, Suzuki Y, Suzuki T, Nagasawa H, Kinosada Y, Nakamura M. Evaluation of Dabigatran- and Warfarin-Associated Hemorrhagic Events Using the FDA-Adverse Event Reporting System Database Stratified by Age. Int J Med Sci 査読有、2015 ; 12 :312-321. doi:10.7150/ijms.10703

Suzuki Y, Suzuki H, Umetsu R, Uranishi H, Abe J, Nishibata Y, Sekiya Y, Miyamura N, Hara H, Tsuchiya T, Kinosada Y, Nakamura M. The analysis of the interaction between clopidogrel, aspirin and proton pump inhibitors using the FDA Adverse Event Reporting System database. Biol Pharm Bull 査読有、2015 ; 38 : 680-686. doi: 10.1248/bpb.b14-00191.

Nazir A, Ichinomiya T, Miyamura N,

Sekiya Y, Kinosada Y. Identification of suicide-related events through network analysis of adverse event reports.

Drug Saf. 査読有、2014 Aug;37(8):609-16. doi: 10.1007/s40264-014-0195-2.

Suzuki Y, Suzuki H, Umetsu R, Uranishi H, Abe J, Nishibata Y, Sekiya Y, Miyamura N, Hara H, Tsuchiya T, Kinosada Y, Nakamura M. Analysis of the Interaction between Clopidogrel, Aspirin, and Proton Pump Inhibitors Using the FDA Adverse Event Reporting System Database.

Biol Pharm Bull. 査読有、2015;38(5):680-6. doi: 10.1248/bpb.b14-00191.

Abe J, Umetsu R, Kato Y, Ueda N, Nakayama Y, Suzuki Y, Suzuki T, Nagasawa H, Kinosada Y, Nakamura M. Evaluation of Dabigatran- and Warfarin-Associated Hemorrhagic Events Using the FDA-Adverse Event Reporting System Database Stratified by Age. Int J Med Sci. 査読有、2015 Mar 28;12(4):312-21. doi: 10.7150/ijms.10703. eCollection 2015.

Suzuki A, Kobayashi R, Okayasu S, Kuze B, Aoki M, Mizuta K, Itoh Y. Pharmacotherapy for adverse events reduces the length of hospital stay in patients admitted to otolaryngology ward: a single arm intervention study. PLoS One. 査読有、2014 Dec 30;9(12):e115879. doi: 10.1371/journal.pone.0115879. eCollection 2014.

Niwa T, Watanabe T, Suzuki A, Ohmori T, Tsuchiya M, Suzuki T, Ohta H, Murakami N, Itoh Y. Reduction of linezolid-associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight. Diagn Microbiol Infect Dis.

査読有、2014 May;79(1):93-7. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.012.

Epub 2014 Jan 24.

Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, Fukao A, Kitaichi K, Matsuura K, Sugiyama T, Murakami N, Itoh Y. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. 査読有、Int J Clin Pract.

2012 Oct;66(10):999-1008. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02999.x. Epub 2012 Jul 31.

〔学会発表〕(計 5 件)

阿部純子、梅津亮冴、加藤大和、上田夏実、中山蓉子、紀ノ定保臣、中村光浩、FAERS による抗凝固薬の有害事象解析、日本薬学会第 135 年会 2015.3.25-28 神戸学院大学、兵庫医療大学、神戸サンポーホール、デザイン・クリエイティブセンター神戸 (兵庫県・神戸市)

中山蓉子、梅津亮冴、鈴木俊之、上田夏実、加藤大和、阿部純子、中村光浩、紀ノ定保臣、FAERS データベースを用いた腎性尿崩症の関連性の解析、日本医療薬学会第 24 回年会 2014.9.27-29 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

梅津亮冴、鈴木俊之、阿部純子、中山蓉子、上田夏実、加藤大和、紀ノ定保臣、中村光浩、JADER を用いた一般用医薬品の有害事象発生傾向の調査、日本医療薬学会第 24 回年会 2014.9.27-29 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

松井利巨、梅津亮冴、鈴木俊之、上田夏実、加藤大和、中山蓉子、羽根由基、阿部純子、紀ノ定保臣、中村光浩、米国大規模データベースにおける間質性肺炎と医薬品の関連性についての解析、日本医療薬学会第 24 回年会 2014.9.27-29 名古屋国際会議場 (愛知

県・名古屋市)

西端友里、梅津亮冴、鈴木俊之、鈴木悠起也、上田夏実、中山蓉子、加藤大和、原英彰、紀ノ定保臣、中村光浩、シグナル検出手法を用いた副作用評価における JADER および FAERS データベースの比較、第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 2013.9.6-7 一橋大学一橋講堂 (東京都・千代田区)

【その他】

<http://www.souyaku.gifu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

紀ノ定 保臣 (KINOSADA, Yasutomi)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50161526

(2) 研究分担者

中村 光浩 (NAKAMURA, Mitsuhiro)  
岐阜薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：30433204  
伊藤 善規 (ITO, Yoshinori)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50159927

(3) 連携研究者

該当者なし

(4) 研究協力者

丹羽 隆 (NIWA, Takashi)  
高井 瑞貴 (TAKAI, Mizuki)  
砥堀 恭平 (TOHORI, Kyouhei)  
西村 直人 (NISHIMURA, Naoto)  
福田 洋丞 (FUKUDA, Hirotsugu)  
前田 峻秀 (MAEDA, Takahide)  
松田 悠 (MATSUDA, Yu)  
角野 晶一 (SUMINO, Akikazu)  
神品 壮史 (KOJINA, Soshi)  
五味 洋輔 (GOMI, Yousuke)  
ALWIS NAZIR (ARUUISU, Naziru)  
阿部 純子 (ABE, Junko)  
梅津 亮冴 (UMETSU, Ryogo)