

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 11 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460231

研究課題名(和文) データベース活用から抽出される重篤副作用のトランスポータを考慮した発症機序解明

研究課題名(英文) Investigation for the mechanism to induce adverse drug reaction from database: Drug transporters involved in the induction.

研究代表者

本橋 秀之 (Motohashi, Hideyuki)

京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30359822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、有害事象自発報告システムデータを解析することで、副作用発症との因果関係を解明し、さらにin vitro系においてメカニズムの解明を目指した。PMDAによって公開されたデータファイルをFileMakerやMicrosoft Accessなどのデータベースソフトウェア上でリレーショナルデータベースとして再構築した。このリレーショナルデータベースから各副作用に該当するデータを抽出し、それぞれの副作用について報告件数や患者背景について集計した。その結果、薬剤性腎障害などの予後や発症に関わる背景因子を明らかにした。さらに培養細胞を用い細胞毒性についても検討した。

研究成果の概要(英文)：In this investigation, we screened Japanese Adverse Event Report (JADER) database. In addition, mechanism to induce adverse events was examined using in vitro experimental methods. At first, data files disclosed from PMDA was reconstructed to the relational database with File Maker or Microsoft Access. Based on these reconstructed databases, respective adverse events were extracted. It was found that some characteristics of patients were correlated with prognoses of adverse events. In addition, toxicities of the drugs were examined with cultured cells.

研究分野：医療薬学

キーワード：副作用 データベース 腎障害

1. 研究開始当初の背景

薬物の体内動態は吸収・分布・代謝・排泄すなわち ADME の過程によって決定づけられる。吸収及び代謝・排泄は生体に対する薬物の総曝露量に關与し、分布過程は毒性が発現する標的臓器への薬物の蓄積に關与する。このうち、吸収、分布、排泄過程には各臓器に発現する薬物の膜輸送を媒介する輸送体(トランスポータ)が大きく寄与しているため、薬物トランスポータは副作用発現にかかわる重要な規定因子の一つである。そのため米国 FDA において、新薬開発の前臨床段階で、薬物代謝酵素と同様にトランスポータ情報の収集が提唱されており、ガイダンスが公表されている。一方、既に上市されている医薬品については、副作用情報をもとに、メカニズム解明が進められる。近年薬物トランスポータ研究から得られる成果は、薬物動態の基礎情報としてだけではなく、臨床を目指した展開へと発展している。

薬物療法において副作用対策は、効率的で安全な医療を遂行する上で必須の条件となっている。米国では FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)が副作用データベースとして活用されており、副作用発現の解析に一部で有効に利用されている。一方、本邦において、厚生労働省ならびに医薬品医療機器総合機構が医療機関や製薬企業から副作用情報を収集し、ホームページなどを通じて情報提供を行っている。しかしながら、すべての重篤な副作用について必ずしも十分な解析・研究が行われておらず、これら情報の研究ならびに成果の臨床還元が喫緊の課題とされていた。

日々蓄積される副作用情報の解析には、トランスポータに関する基礎研究成果が応用可能と考えられるものが相当数存在するため、副作用情報とトランスポータ研究との橋渡し(ブリッジング)が重要であり、副作用情報の整理・抽出とトランスポータ研究を応用する本研究計画の着想に至った。

2. 研究の目的

本邦を含め副作用事例の膨大な情報が蓄積されつつあるものの、蓄積された副作用情報の解析およびその方法論、さらには副作用発現メカニズムの解明が十分には進んでいない。本研究では、臨床で認められ情報として集積されつつある副作用データについて、系統的な統計解析を行うことで背景因子を抽出し標的臓器を同定する。さらに重篤な副作用について基礎的研究において発現機序の解明を行い、副作用情報とトランスポータ研究との有機的連関法を開発する。これら研究成果は早期の副作用対策を効率的に啓蒙するための方法論の開発につながる。薬物トランスポータは、局在および輸送特性によって薬物の細胞蓄積性や毒性発現に有利に影響する場合と不利に影響する場合とが考えられる。これらの特徴については特に慎重に

副作用情報との融合が必要であると考えます。

3. 研究の方法

近年、臨床における副作用事例の蓄積が行われており日本では平成 16 年より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に対して、医療機関および製薬企業は副作用によるものと疑われる症例等を報告することが義務づけられている。そのため現在、PMDA の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」において、各薬物について有害事象の報告が蓄積されつつある。平成 24 年 12 月には副作用報告についての集計ファイルが PMDA ホームページにおいて公開され、更新が続けられている。これらの情報は安全性速報(ブルーレター)の発出や添付文書改訂に用いられている。本研究では検索用リレーショナルデータベースを作成し適宜、最新のものに更新しながら、主に薬剤性腎障害に関する解析を中心に進めた。さらに報告例の多い薬物について詳細な解析を加えるとともに、個別の対象薬剤について培養細胞系を用いた障害発現メカニズムの解析を進めた。

PMDA 副作用データベースの解析

PMDA によって公開された 4 つの CSV ファイルをダウンロードし、データベースソフトウェア上でリレーショナルデータベースを作成した。当初、FileMaker でリレーショナルデータベースの再構築をおこなったが、平成 26 年度からプログラムベースでの解析を想定して、Microsoft Access の使用を開始した。このリレーショナルデータベースから薬剤性腎障害に該当するデータを抽出し、新たに解析用ファイルを作成した。その後、薬剤性腎症害について各薬物の報告件数や患者背景について集計した。すなわち平成 16 年 4 月から平成 27 年 12 月までに PMDA に報告された腎関連有害事象の患者背景のデータの集計を行うとともに、予後と患者背景との関連性について解析した。さらに最終年度は Visual Basic (VBA)によるプログラムベースでの解析に着手した。

抗ウイルス薬による腎障害発症の解析

抗ウイルス薬バラシクロビル塩酸塩(VACV)は、アシクロビル(ACV)の経口吸収性を改善したプロドラッグであり、ACV に比べバイオアベイラビリティが高く、服用回数が少ないことから、帯状疱疹をはじめとするヘルペスウイルス感染症に汎用されている。ACV が腎障害の副作用をもつことが知られており VACV による腎障害の可能性を考慮し、腎機能低下患者や高齢者における減量、十分な給水等が添付文書において注意喚起されている。しかし VACV によると思われる腎関連有害事象の報告が多く見られている一方で、VACV による腎関連有害事象に関しての論文は少なく情報が不足している。そこで平成 16 年 4 月から平成 23 年までに PMDA に報告された、バラシクロビルに起因すると疑われる腎関連有害事象の症例報告について

情報収集を行った(2012年10月データ収集)。テラプレビルは平成23年9月に承認、11月28日に発売された慢性C型肝炎に対する抗ウイルス薬であり、ペグインターフェロン及びリバビリンと併用される。この3剤併用療法では臨床使用が開始された後、副作用として急性腎不全等の重篤な腎機能障害が現れることが認められてきた。その後、平成24年6月には医薬品医療機器総合機構から薬剤性腎障害について注意喚起されるとともに、添付文書が改訂された。先の項目で作成したPMDA リレーショナルデータベースを用いて平成23年11月から平成26年6月までのテラプレビルの腎臓関連有害事象について情報をまとめた。

さらに並行して平成26年度から腎障害以外の副作用についても着手し、一例として抑肝散の副作用解析をおこなった。認知症の周辺症状には妄想、幻覚、興奮、異常行動、徘徊などがあり、介護者の負担を増大させる因子として問題視されている。近年、漢方製剤である抑肝散が認知症の周辺症状の改善を目的として使用されるようになってきている。抑肝散の認知症に対する有効性については多くの研究報告がされているものの、副作用である低カリウム血症、偽アルドステロン症、間質性肺炎については情報が乏しい。そこでPMDA 副作用データベースより、抑肝散に起因すると考えられる有害事象について情報を収集し、患者背景について解析した。

培養細胞を用いた毒性評価

ヒト培養腎細胞であるヒト腎培養上皮RPTeK細胞、HEK293細胞およびトランスポータ発現細胞を用いて、各薬物の細胞障害性について検討した。具体的にはコントロールとしてベクター導入細胞、トランスポータ発現細胞としてヒト有機カチオントランスポータOCT2発現細胞を用いた。RPTeKはヒト尿管上皮モデルとして試験的に導入した。これら細胞を一定時間、対象薬物を含んだ培地中でインキュベーション後、Cell-counting-kit 8を加え吸光度を測定することで細胞毒性を評価した。

臨床における副作用調査

抑肝散の副作用については、2013年4月～同年9月に洛和会音羽病院にて抑肝散を処方された入院患者を対象とした。なお本研究は京都薬科大学および洛和会音羽病院の倫理委員会の承認を得て実施している。

4. 研究成果

PMDA 副作用データベースの解析

腎臓関連有害事象として8,745名が報告されていた。そのうち男性5,218名(59.7%)、女性3,380名(38.7%)、性別不明126名(1.7%)であった。各有害事象別に分類すると、急性腎不全3,253名(38.7%)、腎機能障害2,862名(34.1%)、腎障害846名(10.1%)、腎不全1,217名(14.5%)、慢性腎不全220名(2.6%)となった。これら腎臓関連有害事象について70

歳代での報告が最も多く、この年齢層を中心にベル型の分布を示した。

次に薬剤ごとの解析を進めた。腎臓関連有害事象について最も報告件数が多かったのは抗ウイルス薬であり、次いで抗悪性腫瘍薬であった。その他には抗炎症薬や免疫抑制薬の報告が多くを占めていた。これらについて報告症例についての年齢を比較したところ抗ウイルス薬では比較的高齢者での報告が多く、比較して抗悪性腫瘍薬では高齢者の割合が低いことが明らかとなった。また副作用の転帰について検討したところ、抗ウイルス薬では比較的転帰が良好である一方、抗悪性腫瘍薬の転帰が不良であることが示された。

さらに腎臓障害の転帰について検討したところ、男性では加齢とともに転帰が悪化する傾向が認められた。一方、男性と比較して女性では顕著な転帰の悪化は認められなかった。

薬剤性腎臓障害を報告されている患者では70代が最も多かった。薬剤による腎臓機能障害はこれまでも年齢が危険因子であると考えられてきたが、今回得られた結果はこれまでの認識を裏付ける結果と考えられる。今回最も報告数が多かった薬物は抗ウイルス薬であり、抗がん剤は2番目であった。さらに詳細な解析が必要であるが、本研究では潜在的に報告バイアスの影響は避けられず、がん化学療法などにおいて腎臓機能障害性が発生することが必然と考えられている薬物について報告数を過小評価している可能性が高い。逆に、報告数が上位を占める薬物については医療者の認識として腎臓障害を過小評価されている薬物の可能性があり、今後の注意喚起が必要と考える。

抗ウイルス薬による腎臓障害発症の解析

薬剤性腎臓障害についての第1被擬薬のうち、最も報告数が多かったバラシクロビルについてさらに解析を進めた。日本におけるバラシクロビル投与患者の腎臓関連有害事象報告のうち急性腎不全が最多であり、年間30～55件が報告されていた。男性と比較して比較すると、女性が多かった(図1,約2.5倍)ことから、男性よりも女性で特に急性腎不全に注意が必要と考えられる。また、高齢者への投与について添付文書において注意喚起がなされているものの、70歳代を中心として高齢者の報告件数は他の年代と比べて多かった。带状疱疹が高齢者で発症しやすいものの、バラシクロビルが高齢者において急性腎

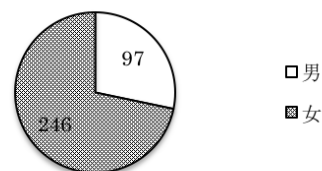


図1. バラシクロビルによる腎臓障害報告数の性別差

不全を起こしやすいという可能性にも注意が必要と考えられた。

バラシクロビルは高齢女性での報告件数が多く薬剤性腎症害のリスク因子として高齢及び女性は想定されている。一方、带状疱疹の罹患患者数は宮崎県における報告がなされており、高齢女性での罹患率も高くなっている。

テラプレビルについては男女別で比較すると、男性が69% (197件)、女性が31% (89件)と男性の報告数が多かった。年齢別では、全体、男女別ともに60歳代が一番多かった。これら腎障害の転帰については80%以上が回復または軽快であった。一方、未回復の患者も存在したが、副作用ごとに転帰については有意な違いは認められなかった。さらに、腎関連有害事象の発症日とその他の副作用の発症日との関連性について検討したところ、食欲不振と腎関連有害事象との間に有意な関連性が認められた(図2)。一方、テラプレビルの重要な副作用の一つである血液障害と腎関連有害事象との間には、その発症日について有意な関連性は認められなかった。

テラプレビルについても男性患者での使用頻度が高く、これは副作用報告においても男性症例が多い一因であると考えられる。テラプレビルについては全例調査の結果が公表されており、こちらについての解析も今後予定している。テラプレビルは腎障害の他にも血液・リンパ系障害が問題とされており、腎障害以外の重篤な副作用と患者背景の相違を比較解析する進める予定である。

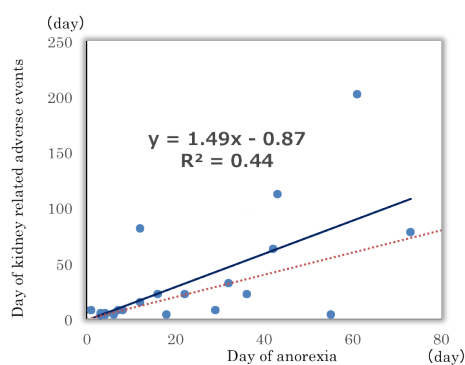


図2、テラプレビル投与時の食欲不振と腎障害発現との関連

培養細胞を用いた薬物毒性研究

データベース研究より明らかにされた各薬物の毒性発現メカニズムについて検討した。培養腎細胞である HEK293 細胞を用いテラプレビルによる毒性発現について検討した。さらにテラプレビルがカチオントランスポータと相互作用するとの報告をもとに、腎有機カチオントランスポータである OCT2 の関与について検討した。

まず、テラプレビル単独での毒性について検討したが、コントロール細胞および OCT2 発現細胞ともに濃度依存的な毒性発現は認

められなかった。さらにテラプレビルはリバビリンおよびインターフェロンとの3剤併用療法として用いられることから、これら3剤による毒性発現について検討した。その結果、リバビリンによる濃度依存的な毒性は認められるものの、テラプレビルによる毒性の増強効果は認められなかった。さらにヒト腎培養上皮細胞 RPTEK に対しても同様の結果が認められた。

細胞系などを用いたメカニズム解析について HEK293 細胞と RPTEK 細胞を用いて解析を進めた。しかしテラプレビル単独での毒性はいずれの細胞でも顕著には認められず、リバビリンなどとの相加作用によって毒性が発現した可能性がある。今後 RPTEK の毒性スクリーニング系における有用性について、さらに詳細に解析するとともに、in vivo 系も考慮して研究を継続する。

抑肝散の副作用解析と臨床データとの比較

PMDA 副作用データベースを用いた解析において、男女比では女性で副作用報告が多く、世代別で見ると80代で最も報告が多かった。さらに認知症型別ではアルツハイマー型認知症で副作用報告数が多く、最も多く報告された副作用は低カリウム血症であった。また抑肝散投与開始から半年以内に副作用を発現した患者は58人中40人で、間質性肺炎や心不全など重篤な副作用を発現した場合は即時に抑肝散の服用を中止しても死亡となった例も認められた。

PMDA 副作用情報を踏まえ、続いて医療機関において副作用調査した。PMDA 副作用データベースとの比較において、男女比や副作用発現時期に関して両者に有意な差は見られなかった。しかし、他の副作用と比較して PMDA に報告された低カリウム血症の件数が、音羽病院での調査と比較して顕著に低かった。

抑肝散に関わる副作用報告については、音羽病院で調査した結果と PMDA データベースでの解析結果とは、比較して患者背景はほぼ同じであった。このことは副作用発現症例についての解析において、PMDA 副作用データの有用性を支持する結果である。一方、それぞれの副作用報告数比が大きく異なったことから、報告バイアスなどが存在する可能性がある。自発報告副作用データベースを用いた解析は、発現頻度が限られる有害事象について解析できる長所がある一方で、治療群全体の情報が得られないことから、バイアスの存在など結果の解釈には慎重を期する必要がある。

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5件)

1) Onoue H, Yano Y, Tanaka A, Itohara K, Hanai A, Ishiguro H, Motohashi H, Masuda S, Matsubara M.: Significant effect of age

on docetaxel pharmacokinetics in Japanese female breast cancer patients by using the population modeling approach. European Journal of Clinical Pharmacology, in press.

2) Ichida A, Motohashi H, Kitano A, Takayama A, Inui K, Yano Y.: Telaprevir-induced renal adverse events in Japanese patients reported in the PMDA adverse drug reactions (ADRs) reporting database. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, in press.

3) Kitano A, Motohashi H, Takayama A, Inui K, Yano Y.: Valacyclovir-induced acute kidney injury in Japanese patients based on the PMDA adverse reporting database. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 49(1). 81-85, Jan. 2015

4) Motohashi H, Nakao Y, Masuda M, Katsura T, Kamba T, Ogawa O and Inui K.: Precise comparison of protein localization among OCT, OAT, and MATE in human kidney. J. Pharm. Sci., 102(9), 3302-3308, Sep. 2013.

5) 本橋秀之、藤本敦子、坂根稔康、山本 昌、矢野義孝 . 精神疾患と自殺に係わる社会的要因に関する研究 都道府県別解析による精神疾患の現状把握、薬学雑誌、133(11), 1235-1241、2013年11月.

6) Motohashi H, Inui K.: Multidrug and toxin extrusion family SLC47: physiological, pharmacokinetic and toxicokinetic importance of MATE1 and MATE2-K. Mol. Aspects Med., 34(2-3), 661-668, Apr-Jun. 2013.

7) Motohashi H, Inui K: Organic cation transporter OCTs (SLC22) and MATEs (SLC47) in the human kidney. AAPS J., 15(2), 581-588, Apr. 2013.

8) 本橋秀之: 高齢者における薬剤性腎障害 . 月刊薬事, 55(13), 2334-2340 2013.

〔学会発表〕(計7件)

1) 新谷冴香、本橋秀之、竹内美香穂、高山明、三浦 誠、矢野 義孝 . 認知症患者における抑肝散の副作用情報解析 . 第 18 回医薬品情報学会総会・学術大会(岡山). 2015年7月

2) 竹内美香穂、本橋秀之、新谷冴香、高山 明、三浦 誠、矢野義孝 . 認知症患者における抑肝散の副作用情報解析 . 日本薬学会第 135 年会、神戸、2015年3月

3) 本橋秀之、市田彩弥、北野あすか、高山明、乾 賢一、矢野義孝 . テラプレビル投与時に認められる腎障害と患者背景に関する調査 . 第 17 回医薬品情報学会総会・学術大会(鹿児島). 2014年7月

以下ポスター発表

4) 大村 厚、本橋秀之、北野あすか、高山 明、乾 賢一、矢野義孝 . 医薬品副作用データベ

ース(JADER)を用いた腎関連有害事象報告に関する解析、日本薬学会第 135 年会、神戸、2015年3月

5) 池野有美、本橋秀之、矢野義孝 . カフェイン併用化学療法における個体差を考慮した体内動態シミュレーション . 医療薬学フォーラム 2014、東京、2014年6月

6) 市田彩弥、本橋秀之、北野あすか、高山明、乾 賢一、矢野義孝 . テラプレビル投与時に認められる腎機能障害とその患者背景に関する調査、日本薬学会第 134 年会、熊本、2014年3月

7) 池野有美、本橋秀之、矢野義孝 . カフェイン併用化学療法における体内動態シミュレーションと個別投与設計の可能性、第3回4大学連携研究フォーラム、京都 2013年12月

〔図書〕(計3件)

1) Motohashi H, Inui K.: Pharmacological and Toxicological Significance of the Organic Cation Transporters OCT and MATE: Drug Disposition, Interaction and Toxicity. Ciarrimboli G, Gautron S, Schlatter E ed. Springer. 2016

2) 石塚良子…本橋秀之…矢野義孝ら . 医療薬学(第6版). 堀了平、奥村勝彦、乾 賢一監修 . 東京廣川書店 . 2014年3月

3) 今西孝至…本橋秀之ら . シナリオ症例解析(第2版). 高山 明総編集 . 京都廣川書店 . 2014年9月

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本橋 秀之 (MOTOHASHI, Hideyuki)
京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30359822

(2)研究分担者

矢野 義孝 (YANO, Yoshitaka)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60437241

(3)連携研究者

()

研究者番号：