

令和元年5月30日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K18920

研究課題名(和文)医療情報データベースを用いたARBの医薬品相互作用の探索法開発およびその機序解明

研究課題名(英文)Development of search method of drug interaction of ARB using medical information database and elucidation of the mechanism

研究代表者

堀 雄史(Hori, Katsuhito)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

研究者番号：20436786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：医療情報データベースの利活用方法を検討するため、ARBと免疫抑制剤を例に相互作用を検出する方法を検討した。ARB処方患者のうち薬効増強が予想される他の降圧剤、薬効減弱が予想される消炎鎮痛剤等の投与有無によりそれぞれ2群に分けて平均投与量を検討したが有意差は見られなかった。免疫抑制剤の代謝酵素CYP3A4を阻害する抗菌薬を併用投与された患者における免疫抑制剤の血中濃度変化を観察したところ併用による濃度変化は観察されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来報告されていた医療情報データベースの利活用方法としては副作用の検出が一般的であった。本研究は相互作用を検出する方法を検討したことで、医療情報データベースの新しい利活用方法が提案できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the utilization method of the medical information database, we examined the method of detecting the interaction, using ARB and immunosuppressant as an example. The ARB average dose in two groups according to the presence or absence of other antihypertensive agents or anti-inflammatory analgesics, but no significant difference was found. Change in blood concentration of the immunosuppressant drug was observed in the patient co-administered with the antibacterial drug that inhibits the metabolic enzyme CYP3A4 of the immunosuppressant drug, no change in the concentration due to the combination was observed.

研究分野：臨床薬学

キーワード：薬剤疫学

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

1. 研究開始当初の背景

現在、医療情報データベース(DB)が欧米ならびに韓国、台湾などの国々で構築されている。これは医薬品と有害事象の関連性の評価や重篤な副作用のシグナル検出などを目的としている。本邦においても、厚生労働省は平成 22 年 8 月に「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言(日本のセンチネル・プロジェクト)」を取りまとめた。この提言によると大規模な医療情報 DB を利用することにより、副作用の発生頻度の算出と他剤との比較、当該医薬品を使用していない場合の有害事象の発生頻度との比較、医薬品安全対策措置の効果検証等が可能となる。

一方、医薬品の相互作用の検討方法は実験系を用いたものがほとんどである。医薬品相互作用は体内動態の変化(pharmacokinetics)あるいは薬効の相加や相反(pharmacodynamics)によるものに大別できる。は CYP など代謝酵素や、P 糖タンパク質などの薬物輸送担体の誘導や阻害などの機能変化によりもたらされる。これらの作用は開発段階において既知の代謝酵素などに対する薬剤の結合能などを in vitro で評価し、影響があると思われる組み合わせを in vivo において検証するプロセスが利用されている。については薬効に影響を与える薬剤は治験においては治験薬の薬効を評価するために併用が禁止されるため、正確な評価は行われていないと考えられる。

医療情報 DB を用いた相互作用の検出については韓国での研究が報告されている(Choi et al. Regul Toxicol Pharmacol. 67: 294-298, 2013)。この研究では既知の相互作用である非ステロイド抗炎症薬の併用により利尿薬の作用が減弱し、併用患者の心不全など利尿効果の減少による有害事象の発症を検討している。ただこの研究で使用している DB は健康保険データのため、得られるアウトカム情報は病名や入院など大きなイベントに限られている。一方で医療情報 DB には所属施設のものを含め臨床検査値データを含むものも存在する。そこで申請者は相互作用のアウトカムとして臨床検査値を用いることで、より早期の治療効果の変化を把握できると考えた。

また、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は高血圧治療ガイドラインにおいて第 1 選択薬に位置づけられ、糖尿病や腎不全などの合併症を持つ症例においても積極的適応とされている。そのため処方患者数は多いと考えられ、ARB の未知の相互作用の可能性を検討することは社会的にも意義深いと考えた。

そこで医療情報 DB を用いた ARB の相互作用の探索の発想に至った。つまりある ARB (薬剤 A とする)の処方量を集計し、処方されている患者集団を高用量処方群と低用量処方群に分ける。高用量群において併用薬 B が処方されている患者が多い場合、薬剤 B との相互作用により薬剤 A の処方量が増加したと考えられる。この検討によって得られた成果より相互作用について PK/PD 変化の解析を実施し、発現機序を解明する。すなわち薬物動態学的には小規模な臨床試験により薬物血中濃度測定を行い、併用薬の有無による体内動態の変化を検討する。

2. 研究の目的

医療情報 DB を用いて未知の医薬品相互作用を検出する方法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

a. バルサルタン投与患者における併用薬剤と投与量の関係解析

調査内容は処方薬剤とその 1 日あたり処方量、処方日数とした。これより薬剤別の投与症例数、1 日あたり平均処方量、処方量のばらつきおよび併用薬剤の有無による平均処方量の違いを検討した。調査期間は当院の医療情報 DB が保有する平成 8 年から平成 27 年までとした。この結果より、要因探索が可能な投与症例数がある薬剤を調査対象の薬剤として選定した。対象は浜松医科大学医学部附属病院を受診した全ての入院・外来患者(約 20 万人)とした。

b. 既知の相互作用の血中濃度変化の検出

一般臨床において薬物血中濃度を測定することが多いシクロスポリン投与患者において、その代謝酵素である CYP3A4 の阻害率が大きいクラリスロマイシン(以下 CAM)を併用したケースを抽出し、併用前後での血中濃度変化を検討した。対象はメディカルデータビジョン社が保有する患者データ(以下 MDV)を使用した。

4. 研究成果

a. バルサルタン投与患者における併用薬剤と投与量の関係解析

バルサルタンが投与されたユニークな患者数は 1263 人であった。この患者の初回来院日のデータを抽出して、併用薬のリストを作成した。併用薬のうち、処方された人数の多いものを表 1 に示した。

表1 バルサルタン投与患者における併用医薬品・患者数

薬品名称	併用患者数	薬品名称	併用患者数
アスピリン	208	アトルバスタチン	75
アムロジピン	172	ロキソプロフェン	62
シルニジピン	126	クエン酸第一鉄	60
スピロラクトン	117	ファモチジン	57
メソトレキセート	111	エチゾラム	57
プレドニゾロン	99	ワルファリン	54
アロプリノール	96	ラベプラゾール	52
ランソプラゾール	91	レボチロキシシン	51
フロセミド	76	カルベジロール	50

ユニークな患者リストの初回来院日のデータから、特定の併用薬剤を処方された患者と処方されなかった患者のデータを抽出して、各々のデータをエクセルファイルとして出力した。

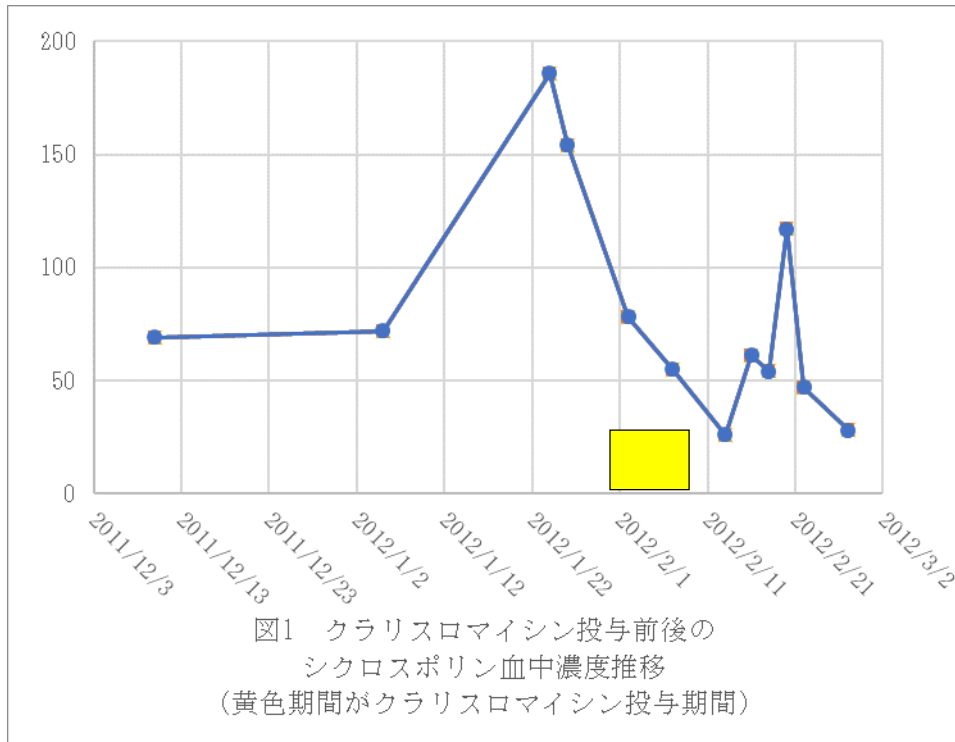
併用患者数の多い薬剤について、バルサルタンの薬効に影響を与える可能性が小さいと考えられる薬剤（アスピリンおよびプレドニゾロン）、増強（アムロジピンおよびフロセミド）または減弱（ロキソプロフェン）させる可能性のある薬剤を選択して解析を行った。表2に示した結果の通り、これらの薬剤の併用有無患者群におけるバルサルタン投与量には有意差が見られなかった。

表2 特定薬剤併用・非併用患者におけるバルサルタン投与量の違い

併用薬剤名	添付文書の記載 (バルサルタンとの併用に関して)	併用患者における バルサルタン投与量(mg, mean ± SD)	非併用患者における バルサルタン投与量(mg, mean ± SD)
アスピリン		84.2 ± 35.3 (N=208)	84.7 ± 28.8 (N=979)
アムロジピン	併用注意「相互に作用を増強するおそれがある」	89.3 ± 31.2 (N=172)	83.9 ± 29.9 (N=1031)
フロセミド	併用注意「血圧低下・腎障害の恐れあり、減量等を考慮すること」	81.6 ± 34.6 (N=76)	84.7 ± 29.6 (N=1123)
プレドニゾロン		80.4 ± 27.6 (N=99)	84.8 ± 30.1 (N=1104)
ロキソプロフェン	併用注意「その降圧作用を減弱するおそれがある」	81.9 ± 23.2 (N=62)	81.7 ± 30.4 (N=1138)

b. 既知の相互作用の血中濃度変化の検出

シクロスポリン投与患者のうち、CAMが併用された患者は192例だった。そのうちCAM投与前後にシクロスポリン血中濃度が測定された症例は41例あった。CAM投与前後のシクロスポリン血中濃度推移の代表例を図1に示した。例に示すように、全ての症例においてCAM投与によるシクロスポリン血中濃度の変化に比較し、CAMを投与していない期間の血中濃度の変化が大きかった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
なし

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。