

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08424

研究課題名（和文）大規模データを用いた疾患特異的な副作用解析と科学的根拠にもとづく対策法への応用

研究課題名（英文）Analysis of disease specific adverse events and its application for medical managements

研究代表者

本橋 秀之（Motohashi, Hideyuki）

大阪薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：30359822

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では慢性疾患の薬物治療における有害事象発現のメカニズムを解明する事を目的に“副作用データベースの解析”、“臨床における処方実態および有害事象調査”、“基礎研究における副作用メカニズム解析”を進めた。その結果、薬物有害事象リスク因子の候補を明らかにし、さらに臨床での薬物療法での問題点を明らかにした。さらに基礎研究から組織障害に關する薬物輸送について解明を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では副作用データベースと臨床研究から有害事象の抽出をおこない、そのメカニズムの解明を試みた。本研究では薬剤性腎障害発症と関連が疑われる因子を明らかにし、また糖尿病悪化の高リスク患者群について研究をすすめた。本研究の成果は実際の臨床情報から得られたデータであることから、薬物治療における有害事象回避に重要な基本情報である。また基礎研究から得られた成果は今後の安全な薬物治療法開発に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this research, we aimed to clarify the mechanism of adverse events related with medication. It was carried “analysis of JADER,” “analysis of medication and adverse events” and “analysis of basic mechanism of adverse events.” It was described the candidate risk factors for adverse events and problem of clinical medication. Our basic research showed the drug transport associated with cell toxicity.

研究分野：薬剤学

キーワード：副作用 データベース トランスポーター

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医療の現場において認められる医薬品の使用によって発生する有害事象が、医療従事者や製薬企業などによって厚生労働省に報告されている。報告された情報は分析・評価を通じて安全対策を講じるとともに、医薬品医療機器総合機構(PMDA)から広く一般に情報が公開されている。近年、PMDAから医薬品副作用データベース(JADER)がPMDAホームページ上において開示されている。これら情報は大学などで医療安全に関する科学研究の有益な情報源として用いられつつある。また、国外においても米国のFDA Adverse Event Reporting System (FAERS)や欧州のEudraVigilanceにおいて副作用報告の集積と公表がおこなわれている。さらにこれら公開情報を副作用対策に応用する学術研究が活発に進められている。これら研究成果の一部は行政からの情報発信にも貢献し、医療安全政策へ資する学術研究としても評価されている。

一方、薬物の副作用発現には様々な要因が関与する。例えば、薬物動態や薬物感受性などの個体間・個体内変動は、副作用リスクを変動させる重要因子であることが予想される。薬物動態は吸収、分布、代謝、排泄(ADME)の各過程によって規定される。

大規模副作用データの効率的解析から背景因子を解明し、さらに基礎研究によって副作用発現メカニズムを探求することは、現状で発生する副作用への早急な対応を可能とするものと考えられた。これら研究の進展は効率的で安全な薬物治療に大きく資するものと考えられた。

2. 研究の目的

臨床での薬物治療において原疾患や併発疾患、併用薬物などの様々な患者要因が副作用発現およびその予後へ影響を及ぼすことが予測されてきた。これら多様な要因の検討にはプログラムベースの網羅的解析が有用であると考えられたものの、そのためには研究体制・方法論の再編・整備が必要であった。特に高齢者では生活習慣病などを併発する患者が多く、疾患と薬物有害事象との関わりは治療における重大な問題となっている。

一方、体内動態に関わる輸送体(トランスポータ)が病態や年齢などによって影響を受けることや、トランスポータの変動が薬物動態に影響することなどが明らかにされてきた。

本研究計画はいわゆるドライ研究(データベース解析など)とウェット研究(培養細胞や実験動物を用いた研究)さらには臨床研究を統合することで、各々の研究成果をさらに発展させるよう計画されたものである。

3. 研究の方法

副作用データベースの解析

まずプログラムベースでの網羅的・効率的な解析を可能にするデータベースを確立した。具体的には、Microsoft Access上でJADERデータベースを再構築し、Visual basicで解析プログラムを作成した。このデータベースを用いて、目的の副作用症例を抽出し、患者背景との相関関係について検討した。PMDAのホームページ(<http://info.pmda.go.jp>)より、JADERのデータベースをダウンロードし解析を実施した。JADERは、企業や医療現場からの自発報告によって成り立つデータベースであり、症例一覧テーブル(DEMO)、医薬品情報テーブル(DRUG)、副作用テーブル(REAC)、原疾患テーブル(HIST)の4つのファイルより構成されて、各データテーブルは識別番号により関連づけられている。有害事象及び原疾患等の用語は、ICH国際医薬用語集日本語版バージョン19.0(MedDRA/J ver19.0)を用いた。平成16年4月から平成29年1月の報告に含まれる有害事象の症例報告をMicrosoft Office Accessを用いて抽出、解析を行った。原疾患と腎関連有害事象の関連性の探求ではデータベース上の「有害事象」の項目においてMedDRA/J ver19.0の「SOC; 腎および尿路障害」における「HLGT; 腎症」および「HLGT; 腎障害(腎症を除く)」のキーワードを用いて検索を行った。原疾患のデータが不明の症例は除外した。

臨床における処方実態および有害事象調査

臨床における患者サーベイランスをおこなった。具体的には、研究者が診療従事者となっている洛和会音羽病院において研究協力者三浦とともに、対象とする薬物や疾患について後方視的解析をおこないSTOPP-Jクライテリアに従って評価した。

・多剤併用の実態調査

調査対象患者

1) 2017年1月1日～同年1月31日に持参薬報告がされた新規入院患者

2) 持参薬報告時の年齢が75歳以上の患者

調査項目

調査対象患者の以下の1)～6)の項目を診療情報から調査した。

1) 年齢 2) 性別 3) 診療科 4) 服用薬剤 5) eGFR(60mL/min/1.73m²未満を腎機能低下とした) 6) 既往歴

・糖尿病患者の薬物治療に関する実態調査

対象患者

2014年6月～12月の期間で洛和会音羽病院内内分泌科を受診し、2型糖尿病と初めて診断された患者を対象に初診時から1年間のレトロスペクティブ調査を行った。これらの患者を、健診により糖尿病の疑いを指摘され受診した患者(以下、健診群)、健診以外の理由(別の疾患で他科を受診し、臨床検査を受けたところ異常値を示した等)で受診した患者(以下、非健診群)、以前から糖尿病またはその疑いを指摘されていたが治療を受けることなく放置していた患者(以下、放

置群)の三群にわけ、臨床検査値の推移について t 検定、 χ^2 検定を用いて比較検定を行い、優位性を評価した。

調査項目

臨床検査値(血糖値、HbA1c、クレアチニン、BUN、総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、中性脂肪)の推移

調査期間中に各検査値の治療目標を達成した患者数の割合

統計方法

臨床検査値の推移：t 検定

治療目標を達成した患者の割合： χ^2 検定

基礎研究における副作用メカニズム解析

モデル細胞 (RPTEC) を用いた毒性実験をおこなった。

RPTEC は Poly-D-Lysine coating dish を用い、RELAR Medium で培養した。細胞を実験に用いる場合、G418 二硫酸塩を含まない RELAR Medium を用いて培養した。細胞の変異を防ぐため、保存している元の細胞から 10 代以内の細胞を使用した。Cell viability は Cell Counting Kit-8(同仁化学研究所)を用い、キット添付マニュアルに準じて測定を行った。

トランスポータの発現確認については Poly-L-lysine coating dish に播種し、48 時間培養後実験に供した。細胞内 RNA を RNeasy Mini Kit(Qiagen)を用い、キット添付マニュアルに準じて抽出した。抽出した RNA から cDNA を逆転写し、Real time RT-PCR をおこなった。

なおこれらの研究は京都薬科大学、音羽病院および北野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

副作用データベースの解析

まず JADER データベースより“腎機能障害”、“急性腎障害”、“腎不全”、“血中クレアチニン増加”の症例を抽出し、原疾患との間のオッズ比(ROR)について検討した。“腎機能障害”では高血圧(ROR, 1.28; 95%CI, 1.20-1.36)、高尿酸血症 (ROR, 2.28; 95%CI, 2.04-2.54)、慢性 C 型肝炎 (ROR, 2.07; 95%CI, 1.84-2.34)、ウイルス血症 (ROR, 3.7; 95%CI, 3.25-4.22)、2 型糖尿病 (ROR, 1.23; 95%CI, 1.07-1.41)、帯状疱疹 (ROR, 4.58; 95%CI, 3.97-5.29)等において有意なリスク上昇が見られた。一方、関節リウマチ (ROR, 0.48; 95%CI, 0.41-0.57)、不眠症 (ROR, 0.71; 95%CI, 0.61-0.84)ではリスクの有意な低下が見られた。一方、“急性腎障害”、“腎不全”、“血中クレアチニン増加”についても特徴的なオッズ比の増加が認められた。すなわち幅広い多くの原疾患で腎関連有害事象の発現リスクが上昇する可能性が示された。一方、リスクが減少する原疾患もいくつか見られた。本研究では被疑薬を考慮していないため、原疾患に対する治療薬として腎関連有害事象を多く発現する医薬品が多く占める場合はリスクが高く、腎保護作用のある医薬品が多く占める場合にはリスクが低くなる可能性がある。著しく ROR が上昇した帯状疱疹やウイルス血症、慢性 C 型肝炎やリスク低下が見られた関節リウマチや心房細動等の原疾患においては、その疾患メカニズムや治療背景等も考慮して結果を捉える必要があると考えられた。

臨床における処方実態および有害事象調査

まず洛和会音羽病院における多剤併用の実態について調査した。調査対象患者は 239 人、男性 125 人 (52.3%)、女性 114 人 (47.7%) であった。そのうち、STOPP-J に該当する薬剤を服用している患者は 156 人であった。年齢の平均値 82.4 歳、服用薬剤数の平均値 7.9 剤であった。7 剤服用している患者が最も多く、33 人であった。服用薬剤数が最も多い患者は 22 剤服用していた。6 剤以上薬剤を服用している患者は 68.6% (164 / 239) であった。STOPP-J に該当する薬剤はベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬の該当数が最も多く 48 例であった。次いで、ループ利尿薬が 46 例、NSAIDs が 36 例であった。

本研究では 65.3% (156 / 239) の患者が STOPP-J に該当した。ほぼ同じ割合が先行研究で報告されている (65.8%、77 / 117)。また、68.6% (164 / 239) の患者が 6 剤以上薬剤を服用していた。高齢入院患者で薬剤数と薬物有害事象との関係を解析した研究によると、6 種類以上で薬物有害事象のリスクは特に増加すると報告されている。また、外来患者で薬剤数と転倒の発生を解析した研究では、5 種類以上で転倒の発生率が高かった。これらのことから、高齢者に対しては、薬物有害事象に特に注意を払う必要があると考えられる。

次にデータベース解析および多剤併用の研究において多数認められた糖尿病(糖尿病治療薬)に焦点をあて研究を進めた。音羽病院に入院した 241 名の患者から糖尿病以外の疾患で受診した患者、他の病院で糖尿病の治療中または過去に治療を受けていた患者を除外し、75 名を初回受診動機によって 3 群に分類した。その結果、健診群 21 名、非健診群 36 名、放置群 18 名となった。調査期間中の臨床検査値の推移を各群の患者ごとに追跡調査した。調査期間中に治療目標値を達成した患者の割合を各群で調査し、その割合を χ^2 検定を用いて比較検討した。健診群は、非健診群と比較して HbA1c 値の基準値を満たしている患者の割合が統計的に有意に高くな

り、放置群と比較すると、血糖値と HbA1c 値の基準値を満たしている患者の割合が有意に高くなった。

健診群では、他の 2 群と比較して血糖値や HbA1c 値の基準値を満たしている患者の割合が多く、糖尿病治療のより良いコントロールができていと考えられる。また、健診群では数回の診察後、毎年の健診による経過観察のみで通院が終わる患者が多数いたため、1 年間の検査値の推移を調査できなかったが、他群と比べて治療経過が良い傾向にあると考えられる。放置群において、複数の臨床検査値が他群と比べて大きく改善されていたが、基準値を満たしている患者の割合では、健診群と有意差が見られなかった。これは、初診時の値が高かったためであると考えられる。また、放置群の患者の中には治療を何度も中断し、受診日に来ない患者も複数いた。健診群が他の 2 群と比較して治療経過が良い傾向にある理由として、患者自身の糖尿病への関心が高いことが考えられる。糖尿病は自覚症状が現れにくい疾患であり、糖尿病の可能性を指摘された後も放置し、合併症を併発して症状が現れてから受診した患者も存在し、そのような患者では血糖コントロールを良好に保つことが難しい。すなわち、定期的に健診を受け、糖尿病を早期発見し、早期に治療を始めることが、予後を良好に保つために重要である。

基礎研究における副作用メカニズム解析

RPTEC における各トランスポータ阻害剤の使用によるベンダムスチン作用の変化について検討した。ベンダムスチンは濃度依存性に Cell viability の低下を示した。トランスポータ阻害剤の併用により、500 μ M において P-gp 阻害剤であるベラパミル群と MRP 阻害剤である MK-571 群、プロベネシド群で対照群と比較して有意な Cell viability の低下(いずれも $p < 0.001$)が見られた。また、250 μ M において MK-571 群($p < 0.001$)とプロベネシド群($p = 0.0025$)は対照群と比較して有意な Cell viability の低下が見られ、MRP 阻害剤がベンダムスチンの殺細胞作用をより強めた。

RPTEC におけるトランスポータ mRNA 発現を Real time RT-PCR において検討した。取り込みトランスポータである OCT の発現に比較して排泄トランスポータである MATE、ABC トランスポータの発現が多くみられ、OAT については発現が確認できなかった。また、今回検討に用いている ABC トランスポータの中では MRP4 の発現が多くみられ、次いで僅かな差であるが MRP2 の発現が見られた。対して、BCRP の発現が比較的少なかった。

ベンダムスチンは、多彩な機序を示すアルキル化剤である。殺細胞作用に関わる排泄トランスポータについては、インタビューフォームに P-gp、海外の添付文書に P-gp、BCRP の寄与が示唆されていたが、詳細な結果は報告されていなかった。そのため今回、これらのトランスポータに加え、取り込みトランスポータとして報告されている OAT3 と基質特異性が類似している MRP を用いて検討を行った。検討にはトランスポータ発現系として RPTEC を用いた。RPTEC においては、P-gp 阻害剤、MRP 阻害剤併用によるベンダムスチンの殺細胞作用増強が認められた。しかし P-gp 阻害剤は高濃度における部分的な増強に留まり、MRP 阻害剤が全濃度での増強を示し、BCRP 阻害剤は増強を示さなかった。また、P-gp 阻害剤と MRP 阻害剤の併用と MRP 阻害剤単剤の結果に差が見られないこと、MRP 阻害剤の曝露時間短縮により毒性が減少したことから、MRP 阻害剤がより強い殺細胞作用増強への寄与を示し、MRP が殺細胞作用に寄与することが示唆された。この結果は、ベンダムスチンが OAT から取り込まれる可能性があるという報告と、OAT と MRP の基質特異性が似ているという点において合致する結果である。MRP は多くの薬剤を輸送し、薬剤耐性と関係するため、ベンダムスチンの殺細胞作用に MRP が寄与する場合、ベンダムスチンの耐性にも MRP が寄与する可能性がある。

RPTEC においては MRP4 の mRNA 発現量が高く、タンパク発現及び膜局在が認められた。このことから、MRP の中では MRP4 の寄与が高い可能性がある。しかし、今回用いた MRP 阻害剤は全 MRP を阻害する MK-571 及びプロベネシドであり、MRP4 の特異的な阻害剤を用いることができなかった。また、今回 MRP の輸送試験を行うことができなかったため、実際に MRP の基質であるかどうか特定できなかった。

本研究では、トランスポータ発現系である RPTEC を用いて、ベンダムスチンの殺細胞作用において MRP が寄与し、P-gp が部分的に寄与することを示した。また、RPTEC においては MRP4 の寄与が大きいと考えられ、ベンダムスチンの排泄に寄与している可能性を示した。

本研究結果では臨床における薬物の使用実態を明らかにすると共に、薬物の細胞毒性発現メカニズムについて明らかにした。今後、特に慢性疾患病態下での有害事象発現メカニズムの解明につなげる研究を進展させる必要があると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kimura Yoshihiko, Chisaki Yugo, Saki Tomohiko, Matsumura Chikako, Motohashi Hideyuki, Onoue Masahide, Yano Yoshitaka	4. 巻 107
2. 論文標題 Prediction of Apparent Oral Clearance of Small-Molecule Inhibitors in Pediatric Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 949 ~ 956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.11.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ayami Ichida, Hideyuki Motohashi, Asuka Kitano, Akira Takayama, Ken-ichi Inui, Yoshitaka Yano Y	4. 巻 50
2. 論文標題 Telaprevir-induced renal adverse events in Japanese patients reported in the PMDA adverse drug reactions (ADRs) reporting database	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Therapeutic Innovation & Regulatory Science	6. 最初と最後の頁 355-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2168479015618694	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Haruka Onoue, Ikuko Yano, Atsuko Tanaka, Kotaro Itoharu, Akiko Hanai, Hiroshi Ishiguro, Hideyuki Motohashi, Satohiro Masuda, Kazuo Matsubara	4. 巻 72
2. 論文標題 Significant effect of age on docetaxel pharmacokinetics in Japanese female breast cancer patients by using the population modeling approach	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 703-710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-016-2031-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mikaho Takeuchi, Saeka Shintani, Akira Takayama, Yoshitaka Yano, Makoto Miura, Hideyuki Motohashi	4. 巻 5
2. 論文標題 Hypokalemia and related symptoms by Yokukansan in patients with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): A retrospective study of elderly inpatients	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Advances in Pharmacoepidemiology and Drug Safety	6. 最初と最後の頁 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2167-1052.1000210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hideyuki Motohashi
2. 発表標題 Clinical Research at Education and Research Center for Clinical Pharmacy of Kyoto Pharmaceutical University: Collaboration with Medical Institution.
3. 学会等名 National Taiwan University School of Pharmacy Research Day and International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本橋秀之、鍋島拓也、大村 厚、矢野義孝
2. 発表標題 国内自発報告データベース (JADER) を用いた腎関連有害事象発現に関する研究
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyuki Motohashi, Naoka Wada, Haruka Ota, Yoshitaka Yano, Makoto Miura
2. 発表標題 The different reasons in the first medical examination related to the severity and the subsequent treatment of type 2 diabetes
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井登代子、長谷川広樹、伴具也、山本倭子、本橋秀之、三浦 誠
2. 発表標題 「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」遵守率向上への薬剤師の貢献
3. 学会等名 第40回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鍋島拓也、本橋秀之、大村 厚、矢野義孝
2. 発表標題 国内自発報告データベース(JADER)を用いた腎関連有害事象発現に対する原疾患の影響
3. 学会等名 第20回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和田奈緒夏、本橋秀之、太田 遥、栃山詩帆、三浦 誠、矢野義孝
2. 発表標題 2型糖尿病患者の初回受診理由の違いが治療等に与える影響
3. 学会等名 第20回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤矢実那美、本橋秀之、光岡里奈、三浦 誠、矢野義孝
2. 発表標題 入院および外来通院認知症患者における抑肝散の副作用調査
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本橋秀之
2. 発表標題 認知症患者における抑肝散の副作用情報解析
3. 学会等名 第7回KPU-OHP臨床医薬カンファレンス
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	矢野 義孝 (Yano Yoahitaka) (60437241)	京都薬科大学・薬学部・教授 (34306)	