

令和元年6月6日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09084

研究課題名(和文) 各国の副作用報告データベースを活用した副作用発現リスク因子の国際的地域差の解析

研究課題名(英文) Analysis of international differences in risk factors among adverse event report databases

研究代表者

細見 光一 (HOSOMI, Kouichi)

近畿大学・薬学部・准教授

研究者番号：90581744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：複数のデータベース(DB)を解析し、副作用の発現傾向及びリスク因子を探索した。日本、米国、カナダなどの複数のDBを用いて、副作用を網羅的に発現傾向及びリスク因子の地域差を解析した。複数のDBの探索から、副作用の予測への活用に加え日本特有の副作用を把握できた。興味深い知見として、多剤併用に関する地域差の可能性を見出した。また、薬剤と副作用の抑制的な関連性を見出した。複数のDBの解析から副作用の発現傾向及びリスク因子の地域差をあぶり出したことは、臨床現場に寄与すると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複数のデータベース(DB)を解析し、副作用の発現傾向及びリスク因子の地域差を追究することは、極めて斬新で貴重な結果をもたらすことが期待できる。1種類のDB解析による単独の統計的判断よりも、複数のDB解析による比較から得た知見の方が情報が補完され、日本特有の副作用を見出す可能性がある。医療安全に対し質的に飛躍的な向上が期待でき、臨床現場に貢献すると思われる。大学研究室における医療関係データベースの活用は、より発展的な質の追究と次世代の人材育成を目指した本邦の政策にも合致する。

研究成果の概要(英文)：This is the study to evaluate the differences of the adverse event profiles among multiple databases (DBs). We comprehensively searched for the risk factors of adverse events using DBs from countries such as Japan, the United States, and Canada. We exposed country-specific profiles of adverse events. It is particularly worth noting for comparisons in polypharmacy among DBs. We found some inverse relationships between drugs and adverse events. This study will contribute to clinical practice.

研究分野：医療薬学

キーワード：副作用 データベース JADER FAERS Canada-Vigilance ポリファーマシー リスク因子 地域差

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

### 1. 研究開始当初の背景

近年、治験の迅速化として、新規医薬品の治験データにブリッジングスタディが積極的に採用されている。ブリッジングスタディの採用指針において、安全性は市販後調査に大きく委ねられており、日本特有の副作用について承認時に埋没する可能性がある。

医薬品の適正使用における安全対策として、厚生労働省は重篤副作用疾患別対応マニュアルを整備しているが、発現傾向及びリスク因子に関して質的に十分な内容が含まれているとは言い難い。

医薬品の安全対策分野へのデータマイニングの応用として、個々の医療現場で判断できなかった副作用を探索し、定量的指標により分析・評価されている。代表的な副作用報告データベースである日本の JADER は全て日本国内からの報告である。米国の FAERS は、約 70% が米国内からの報告であり残りは世界各国からの報告で構成されており、日本からの報告は数%である。カナダの Canada Vigilance はカナダ国内からの報告である。いずれも副作用の用語は MedDRA に準じている。各国の報告を含む FAERS の解析を日本の医療現場に当てはめることや、FAERS に比べデータ量が少ない JADER、Canada Vigilance の解析での統計的判断について懸念される点がある。

現在までに FAERS を用いた医薬品の安全性の解析がよく知られているが、各報告で対象とされる副作用は限定的である。また、JADER や Canada Vigilance を用いた報告は、現状では限られている。そのような現状の中で、本研究代表者らは複数のデータベースを解析し、結果を比較して得られる知見が補完することで、副作用の発現傾向及びリスク因子の各国間の地域差について解析の可能性を見出している。

今後、注目する医薬品(薬効群)を広げ、MedDRA で定義された全ての領域についてスクリーニングを行うことが、効率的な副作用のデータマイニングを達成させると考えられた。

### 2. 研究の目的

日本の JADER、米国の FAERS、カナダの Canada Vigilance を用いてデータマイニング手法により、定量的指標(安全性シグナル)から副作用の発現傾向を把握する。リスク因子として、性差、発現時期、発現年齢に着目し解析する。

対象とする副作用は、MedDRA 用語のグループとして定義された領域の SMQ (Standardised MedDRA Queries、約 200 種)とし、対象とする医薬品は、生活習慣病のひとつである糖尿病治療薬、病態と副作用のバランスに注意が必要な不整脈治療薬や、安全性情報が少ない新規医薬品とする。

JADER、FAERS、Canada Vigilance を用いたデータマイニングの結果の比較から、統計的判断が同じ、統計的判断が相違、に分類する。のいずれ場合でも、医薬品と副作用の未知の関連性を見出す可能性がある。また、の場合は臨床現場の状況を把握している可能性が高い。の場合は、副作用の発現傾向及びリスク因子の地域差を含んでいる可能性がある。

データマイニングから、未知の関連性、もしくは地域差の可能性を見出し、日本国内の処方データベースやレセプトデータベースを用いて Prescription Sequence Symmetry Analysis(PSSA)等の解析にて、個々の医療現場で判断できなかった副作用の発現傾向及びリスク因子をあぶり出す。

### 3. 研究の方法

JADER、FAERS、Canada Vigilance を用いて、医薬品と副作用の関連性についてデータマイニングを行う。定量的指標(安全性シグナル)を算出し副作用の発現傾向を把握する。リスク因子として、性差、発現時期、発現年齢を解析し統計的傾向を把握する。対象副作用は MedDRA で定義された領域の SMQ (約 200 種)とし、対象医薬品は糖尿病治療薬、不整脈治療薬や新規医薬品等とする。各データベースを用いたデータマイニングから、統計的判断が同じ、統計的判断が相違、に分類し、未知の関連性もしくは地域差の可能性を見出す。見出した可能性について、日本国内の処方・レセプトデータベースを用いて PSSA 等の解析にて、個々の医療現場で判断できなかった副作用の発現傾向及びリスク因子をあぶり出す。

### 4. 研究成果

MedDRA に定義された分類に従い網羅的に副作用について、定量的指標(安全性シグナル)から発現傾向及びリスク因子の地域差を解析した。シグナルが認められた事象は、臨床現場における副作用の予測に有用であり、逆シグナルが認められた事象は、他の医薬品に比べ治療薬による関連性が低く、抑制的な関係の可能性が考えられた。

複数の DB を用いたデータマイニングの結果の比較から、統計的判断が同じ、統計的判断が相違、に分類し、の結果を示した副作用はおおむね既知の情報と一致しており、の場合は副作用の発現傾向及びリスク因子の地域差を含んでいる可能性が示唆された。得られた知見は、今まで未知であり臨床現場では貴重で重要である。本来の意義である臨床現場における副作用の予測への活用に加え日本特有の副作用を把握できたことから、本研究の目的を実施計画

通りに遂行した。興味深い知見として、ポリファーマシーの観点から日本での併用薬剤数は海外よりも多いことを明らかにし、ポリファーマシーに関する地域差の可能性を見出した。

副作用について MedDRA に定義された分類に従い網羅的に安全性シグナルを解析し検討した。糖尿病治療薬の作用機序別に算出した安全性シグナルから、いずれのデータベースにおいても共通してシグナルが認められた事象、また共通して逆シグナルが認められた事象があった。糖尿病治療薬と悪性疾患との関連については、データベース間でシグナルの判断が相違した事象であったが、癌種ごとで詳細を検討したところ、共通してシグナルが認められた癌種、また共通して逆シグナルが認められた癌種があった。不整脈治療薬についても同様に安全性シグナルから、データベース間で共通してシグナルが認められた事象、また共通して逆シグナルが認められた事象があった。悪性疾患については、共通して逆シグナルが認められた事象であった。抗リウマチ薬を個別に算出した安全性シグナルから、抗リウマチ薬と悪性疾患との関連について、データベース間で共通してシグナルが認められた癌種があった。発現時期の解析により抗リウマチ薬による二次がん発現時期の傾向も導いた。睡眠薬についても同様に安全性シグナルから、睡眠薬と乳汁分泌障害との関連や発現時期について明らかにした。安全性シグナルや発現時期の算出は、臨床現場における副作用の予測や予防対策に有用である。

新たな着眼点としてポリファーマシーの観点から、副作用報告の症例における併用薬剤数を算出したところ、各国の副作用報告データベースで相違が認められ、日本の医療制度を反映した結果が得られた。また、レセプトデータベースも加えて複数のデータベースを用いた年齢別、副作用別での解析を行い、リスク因子としてのポリファーマシーを数値化した。年齢別では、加齢による併用薬剤数の増加が認められる一方で、高齢者のうち 80 歳以上において少ない併用薬剤数での有害事象発現への影響が認められた。併存疾患の増加に伴う併用薬剤数の増加が考えられる一方で、加齢による生理機能の変動の影響が推察された。副作用別において、肝機能や腎機能に関する副作用では併用薬剤数が多い傾向であり、ポリファーマシーによる薬物代謝に関わる臓器への影響が反映されていた。報告数の割合が高い「過敏症」や「出血」などは併用薬剤数が多い傾向であり、ポリファーマシーが有害事象発現の起因のひとつである可能性が示唆された。

複数のデータベースを用いて副作用の発現傾向及びリスク因子の地域差を追究し、個々の医療現場で判断できなかった知見をあぶり出したことは、臨床現場に寄与すると思われる。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1) Inose Ryo, Hosomi Kouichi, Takahashi Katsuyuki, Yokoyama Satoshi, Takada Mitsutaka, Risk of malignant lymphoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs and methotrexate, International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 査読有, 57, 2019, 63-72.

〔学会発表〕(計 31 件)

1) 宇野貴哉、細見光一、横山聡、和田恭一、寺川伸江、老田章、高田充隆、米国有害事象自発報告 (FAERS) を用いたタクロリムスとアゾール系抗真菌薬併用時における拒絶反応のリスクに関する研究、日本薬学会 139 年会、千葉、2019.

2) 馬淵賢幸、細見光一、丸野なつみ、森田真央、横山聡、村田卓、高田充隆、リアルワールドデータを活用したポリファーマシーに関する解析—まずは 80 歳以上での適正化が職能の発揮どころ—、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、2018.

3) 横山聡、杉本泰浩、細見光一、高田充隆、大規模データベースを用いたジゴキシンのドラッグ・リポジショニングに関する検討、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、2018.

4) 木下佐昌子、細見光一、横山聡、高田充隆、有害事象自発報告データベースを用いたアミオダロン誘発性甲状腺機能異常についての解析、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、2018.

5) 岩瀬真、細見光一、横山聡、高田充隆、Bioinformatics と RWD による医薬品と疾患の関連性の検討、第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会、姫路、2018.

6) 森田真央、細見光一、丸野なつみ、馬淵賢幸、横山聡、高田充隆、リアルワールドデータを用いたポリファーマシーの実態調査、第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会、姫路、2018.

7) 上田ひかる、細見光一、高田充隆、横山聡、安全性シグナルの関係性の検討 有害事象自発報告データベース (FAERS) の解析、第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会、姫路、2018.

8) 岩瀬真、細見光一、木下佐昌子、高田充隆、FAERS を用いた抗凝固薬と骨粗鬆症との関連性の検討、医療薬学フォーラム 2018 / 第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、2018.

9) 森田真央、細見光一、丸野なつみ、馬淵賢幸、高田充隆、リアルワールドデータを用いた生活習慣病に対するポリファーマシーの実態調査、医療薬学フォーラム 2018 / 第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、2018.

10) 上田ひかる、細見光一、藤本麻依、高田充隆、ポリコナゾールによる有害事象に関する発現時期プロファイルと併用薬の影響の解析 有害事象自発報告データベースを用いて、医療薬学フォーラム 2018 / 第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、2018.

11) 細見光一、丸野なつみ、森田真央、馬淵賢幸、藤本麻依、高田充隆、リアルワールドデー

- タを活用したポリファーマシーの実態調査、日本薬学会 138 年会、金沢、2018.
- 12) 馬淵賢幸、細見光一、丸野なつみ、藤本麻依、村田卓、高田充隆、リアルワールドデータを活用したポリファーマシーに関する解析　まずは 80 歳以上での適正化が職能の発揮どころ、近畿薬剤師同学術大会 2018、京都、2018.
- 13) 細見光一、丸野なつみ、藤本麻依、高田充隆、医療ビッグデータから読めるポリファーマシーの実態　まずは 80 歳以上での適正化が職能の発揮どころ、第 23 回日本薬剤疫学会、東京、2017.
- 14) 細見光一、馬淵賢幸、丸野なつみ、藤本麻依、高田充隆、医療ビッグデータから読めるポリファーマシーの実態　まずは 80 歳以上での適正化が職能の発揮どころ、第 27 回日本医療薬学会年会、千葉、2017.
- 15) 川崎遥、細見光一、藤本麻依、高田充隆、睡眠剤による乳汁分泌障害のプロファイル解析 - FAERS 及び JADER を用いて -、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、神戸、2017.
- 16) 丸野なつみ、細見光一、藤本麻依、高田充隆、有害事象自発報告データベースを用いたポリファーマシーの実態調査、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、神戸、2017.
- 17) 橋本夏恵、細見光一、藤本麻依、高田充隆、有害事象自発報告データベースを用いた抗リウマチ薬による二次発がんリスクの検討、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、神戸、2017.
- 18) 馬淵賢幸、細見光一、丸野なつみ、藤本麻依、村田卓、高田充隆、医療ビッグデータを活用したポリファーマシーに関する解析　まずは 80 歳以上での適正化が職能の発揮どころ、第 50 回日本薬剤師会学術大会、東京、2017.
- 19) 橋本夏恵、細見光一、藤本麻依、高田充隆、有害事象自発報告データベースを用いた抗リウマチ薬による二次発がんリスクの検討、第 20 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、東京、2017.
- 20) 川崎遥、細見光一、藤本麻依、高田充隆、「睡眠剤による乳汁分泌障害のプロファイル解析 - 有害事象自発報告データベースを用いて -、第 20 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、東京、2017.
- 21) 丸野なつみ、細見光一、藤本麻依、高田充隆、有害事象別ポリファーマシーの実態調査 - 有害事象自発報告データベースを用いて -、第 20 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、東京、2017.
- 22) 細見光一、丸野なつみ、藤本麻依、高田充隆、有害事象自発報告データベースを用いた年齢別でのポリファーマシーの実態調査、医療薬学フォーラム 2017、鹿児島、2017.
- 23) 保田彩夏、細見光一、藤本麻依、高田充隆、有害事象自発報告データベースを用いた抗不整脈薬による有害事象の網羅的解析、第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会、大阪、2016.
- 24) 浦田佳奈子、細見光一、藤本麻依、高田充隆、糖尿病治療薬による有害事象の網羅的解析-有害事象自発報告データベースからのシグナルライブラリー化-、第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会、大阪、2016.
- 25) 細見光一、浦田佳奈子、藤本麻依、高田充隆、医薬品の安全性および育薬・創薬・基礎研究への活用を指向した副作用報告データベースのシグナルライブラリーの構築、第 49 回日本薬剤師会学術大会、名古屋、2016.
- 26) 浦田佳奈子、細見光一、藤本麻依、高田充隆、糖尿病治療薬による有害事象の網羅的解析-有害事象自発報告データベースからのシグナルライブラリー化-、第 26 回日本医療薬学会年会、京都、2016.
- 27) 保田彩夏、細見光一、藤本麻依、高田充隆、抗不整脈薬による有害事象の網羅的解析　～有害事象自発報告データベースを用いて～、第 26 回日本医療薬学会年会、京都、2016.
- 28) 畑中萌花、細見光一、藤本麻依、高田充隆、超高齢化社会を見据えた有害事象発現リスクの解析、医療薬学フォーラム 2016、大津、2016.
- 29) 小松唯可、細見光一、藤本麻依、高田充隆、有害事象自発報告データベースを用いたアルツハイマー型認知症治療薬による有害事象のスクリーニング、医療薬学フォーラム 2016、大津、2016.
- 30) 中村瑠里、細見光一、藤本麻依、高田充隆、有害事象自発報告データベースを用いた下部消化管障害の原因薬剤の解析、医療薬学フォーラム 2016、大津、2016.
- 31) 細見光一、保田彩夏、藤本麻依、高田充隆、抗不整脈薬による癌罹患リスクの関連性の解析：有害事象自発報告データベースを用いて、第 19 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、東京、2016.

〔その他〕

無し

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

無し

(2)研究協力者

研究協力者氏名：高田 充隆

ローマ字氏名：TAKADA Mitsutaka

研究協力者氏名：冢瀬 涼

ローマ字氏名：INOSE Ryo

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。