

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K14954

研究課題名（和文）大規模医療情報データを活用した抗血小板薬の日本人における有効性及び安全性の検討

研究課題名（英文）Comparison of Hemorrhagic Risk between Prasugrel and Clopidogrel: a Retrospective Study using Adverse Drug Event Reporting Databases

研究代表者

萩原 宏美（HAGIWARA, HIROMI）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：70793727

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：抗血小板薬であるクロピドグレルとプラスグレルは、別の代謝経路を持つ。国際第III相試験では、プラスグレルはクロピドグレルに比し抗血栓効果は優れるものの、出血リスクが増大することが報告された。本研究では、市販後有害事象自発報告データベース（FAERS, JADER）を用いて、クロピドグレルとプラスグレルの出血リスクを比較検討した。クロピドグレルに比しプラスグレルは出血リスクが高いという結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨今の国際共同治験の促進により、日本人症例の組み入れが少ないまま有効性や安全性が検証され、承認される医薬品が多くなってきている。そこで、本研究では、治験時に日本人症例が少なく、日本人における有効性や安全性が明らかにされていないことに関し、日本人データを多数含む大規模医療情報データベースを活用した市販後の調査をすることを目的とした。本研究により、大規模データを用いた調査が、臨床試験時の民族差の課題を解決する一助となることを示した。出血リスクがより低く、かつ抗血小板効果が高く使用できる薬剤選択について検討し、日本人における抗血小板薬の適正使用につなげることができた。

研究成果の概要（英文）：Prasugrel inhibits platelet aggregation more potently and exerts therapeutic action faster than clopidogrel. In the global phase III trial conducted in Western and South American countries that excluded Asian countries, prasugrel reduced ischemic events but increased hemorrhagic risk compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndrome scheduled for percutaneous coronary intervention. In the Japanese phase III trial for similar patients, the efficacy of prasugrel compared with clopidogrel was comparable to the global trial, but the safety could not be confirmed because of an insufficient number of patients. Furthermore, given the strict enrollment criteria, the results of these trials may not be applicable to routine clinical practice. Accordingly, we compared the hemorrhagic risk of prasugrel and clopidogrel in real-world settings. The hemorrhagic risk was found to be greater with prasugrel than clopidogrel.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：抗血小板薬 大規模医療情報 リアルワールドデータ 国際共同治験 民族差

1. 研究開始当初の背景

昨今の国際共同治験の促進により、日本人症例の組み入れが少ないまま有効性や安全性が検証され、承認される医薬品が多くなってきている。そこで、本研究では、治験時に日本人症例が少なく、日本人における有効性や安全性が明らかにされていないことに関し、日本人データを多数含む大規模医療情報データベースを活用した市販後の調査により、日本人におけるエビデンスを構築することを目的とした。これまで、申請者らは、市販後の調査における医療情報データベースの研究活用の有用性と限界について検討してきた。本研究により、大規模データを用いた市販後の調査が、臨床試験時の民族差の課題を解決する一助となることを示す。

抗血小板薬のクロピドグレルとプラスグレルは、虚血性心疾患、血栓形成の抑制に適用される。日本において、クロピドグレルが2006年に発売後、異なる代謝経路をもつプラスグレルが2015年に承認された。プラスグレルの代謝酵素は、CYP3A, 2D6である。しかしながら、プラスグレルの日本人における治験では、有効性の検証に十分な症例数が集積できなかったために、クロピドグレルに対する心血管イベント抑制効果の優越性は示されていない。また発売後2年しか経過しておらず、市販後の調査の報告はほとんどない。そのため、日本人においてプラスグレルの方がクロピドグレルより安全に使用でき、かつ心血管イベント抑制効果も高いかどうかについて明らかにされていない。

そこで大規模データを用いて、日本人におけるプラスグレルとクロピドグレルの有効性と安全性を比較し、抗血小板薬の適正使用につなげる。

出血リスクがより低く、かつ抗血小板効果が高く使用できる薬剤選択について検討し、日本人における抗血小板薬の適正使用につなげることである。

2. 研究の目的

プラスグレルとクロピドグレルを比較し、有害事象報告データベースを用いて、プラスグレルの心血管イベント抑制効果として出血リスクの安全性について検証する。

3. 研究の方法

企業や医療現場からの自発報告によって成り立つ有害事象報告データベースを活用する。有害事象報告から種々の安全性指標をシグナルとして検出することで、有効性と安全性を検証できる。

➤ **FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)** : 米国医薬食品局(FDA)が提供する。

➤ **Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER)** : 医薬品医療機器総合機構(PMDA)が提供する。日本人データの調査が可能である。

Fig.1 のようにデータを抽出する。注目する医薬品投与患者と対照とする医薬品投与患者を抽出する。その中から、注目する有害事象報告患者群とその他の有害事象報告患者群にわけると、有害事象報告データベースは、投与患者全数の母集団

ではなく、有害事象が発症し報告された患者のみの情報であるため、イベントのシグナルを報告オッズ比 (reporting odds ratio: ROR) という指標を用いて評価する (Fig.2)。年齢・性別などの交絡因子 (患者背景) の調整については、ロジスティック回帰分析で調整した **Adjusted ROR** を算出する。

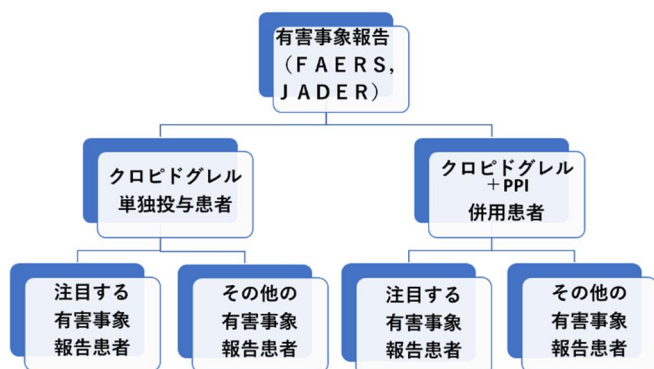


Fig.1 データ抽出フローイメージ図

【解析方法および統計手法】

	注目する有害事象	その他の有害事象
注目する医薬品投与患者群	a	b
対照とする医薬品投与患者群	c	d

$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

Fig.2 ROR算出法

4. 研究成果

FAERS では、クロピドグレル投与群に対するプラスグレル投与群の全出血リスク、頭蓋内出血リスクおよび消化管出血リスクにおいて、adjusted ROR の 95% CI 下限値が 1 を上回っていた。同様に JADER においても、クロピドグレル投与群に対するプラスグレル投与群の全出血リスク、頭蓋内出血リスクおよび消化管出血リスクの adjusted ROR の 95% CI 下限値は 1 を上回っていた。

クロピドグレルに比しプラスグレルは出血リスクが高い傾向にあった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hagiwara Hiromi, Fukuta Hidekatsu, Hashimoto Hiroya, Niimura Takahiro, Zamami Yoshito, Ishizawa Keisuke, Kamiya Takeshi, Ohte Nobuyuki	4. 巻 77
2. 論文標題 A comparison of the safety and effectiveness of prasugrel and clopidogrel in younger population undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective study using a Japanese claims database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 285 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.10.001	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 -

1. 著者名 Hagiwara Hiromi, Fukuta Hidekatsu, Niimura Takahiro, Zamami Yoshito, Ishizawa Keisuke, Kimura Kazunori, Kamiya Takeshi, Ohte Nobuyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Comparison of Hemorrhagic Risk between Prasugrel and Clopidogrel: a Retrospective Study using Adverse Drug Event Reporting Databases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 728 ~ 733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.43168	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiromi Hagiwara, Hidekatsu Fukuta, Tatsuya Muto, Masahiro Tohkin, Takeshi Kamiya
2. 発表標題 Comparison of breeding risk between prasugrel and clopidogrel using the spontaneous reporting system of adverse drug events
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 萩原宏美、福田英克、神谷武
2. 発表標題 抗血小板薬クロピドグレルとプロトンポンプ阻害薬併用時における消化管出血リスクについて
3. 学会等名 第3回日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------