

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K14995

研究課題名（和文）Real world dataを活用した副作用モニタリング支援システムの基盤構築

研究課題名（英文）Construction of an infrastructure for an adverse drug reaction monitoring support system that utilizes real world data

研究代表者

角山 香織（KADOYAMA, Kaori）

大阪医科薬科大学・薬学部・専門教授

研究者番号：10571391

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：2018、2019年度は、医薬品副作用データベース（JADER）を用いて解析を進め、臨床で多用される抗精神病薬、生物学的製剤の有害事象の種類や発現時期等の特徴を明らかにした。一方、JADERには、被疑薬の投与開始日や有害事象の発現日に欠損があるという欠点を補うため、他の情報源として保険薬局の薬歴データに着目し、調剤歴と服薬指導記録の患者の訴え等を組み合わせて医薬品の副作用発現時期を解析した。患者数の多い高血圧、精神疾患に焦点をあて、2021年度には、抗精神病薬による咳嗽の発現時期について、最終年度には、降圧剤による咳嗽の発現時期ならびに抗精神病薬によるざ瘡の発現時期を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の社会的意義として、臨床で多用される降圧薬、抗精神病薬、生物学的製剤などに焦点をあて、これら医薬品の有害事象の種類や発現時期等の特徴を明らかにし、副作用の早期発見・重篤化回避につながる情報を提供できたこと、また、得られた結果は、副作用モニタリングシステムに搭載できるようにIT開発ベンダーと調整を始めており、現実社会での利活用につなげようとしていることが挙げられる。また、薬局の薬歴データを用いて、調剤歴と服薬指導記録の内容を組み合わせることで、これまで気づきにくかった副作用とその発現時期を明らかにできた。これにより今以上にきめ細かなモニタリングが可能となるため、本研究の学術的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：We proceeded with the analysis using the database of adverse drug reactions (JADER) to clarify the characteristics of adverse events of antipsychotic drugs and biological agents that are frequently used in clinical practice, including the types and timing of their occurrence. To compensate for the shortcomings of JADER, which has deficiencies in the starting date of administration of the suspect drugs and the onset date of adverse events, we focused on the drug history data of insurance pharmacies as another information source and analyzed the timing of adverse drug reactions by combining the dispensing history and patient complaints in the medication instruction records. Focusing on hypertension and psychiatric disorders, which have a large number of patients, we were able to clarify the onset timing of cough caused by antipsychotic drugs in 2021, and the onset timing of cough caused by antihypertensive drugs and acne caused by antipsychotic drugs in the final year of the study.

研究分野：医薬品情報、臨床薬学

キーワード：副作用モニタリング JADER 医薬品副作用データベース 自発報告 有害事象 発現時期 薬歴 テキストマイニング

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

医薬品開発の目覚ましい進歩により、従来に比べより高い治療成績が期待できるようになってきた一方で、特徴的な副作用を持つ医薬品や、効果だけでなく副作用の症状も強い医薬品が増えてきており、医薬品の適正使用、特にリスク最小化に向けた取り組みの重要性が増している。また、超高齢社会を迎えた我が国では、今後、疾病と共に長く生きる患者が増加する。長期にわたる薬物療法の副作用を最小限に抑え、安心・安全な薬物療法が維持できるよう薬剤師が積極的に副作用モニタリングに関与することが強く望まれている。

臨床現場では、副作用の早期発見や重篤化回避のために、様々な副作用モニタリングが実施されている。医療機関のIT化に伴い適宜必要な検査の実施を促すアラートの発出や、お薬手帳の電子化による副作用の好発時期に合わせた初期症状等のプッシュ型情報配信、処方箋等を活用した臨床検査値の共有などが可能となってきており、十分な副作用モニタリングが実施できる体制が整ったようにも見える。しかしながら、実際には、副作用モニタリングに必要な情報には不確実な項目が多く、信頼性の高い情報は不足しているのが現状である。例えば、副作用モニタリングのタイミングや確認項目は、添付文書やインタビューフォーム、リスク管理計画等を基に設定することが多いが、その根拠は治験で得られた結果であり、実臨床とは異なる点があることは否めない。治験の結果からは、小児や高齢者における薬物療法の効果・副作用の情報も得にくく、今後ますます増える高齢者において、副作用の種類や好発時期が非高齢者と同じなのかといった根本的な情報も不足している。また、添付文書に定期的な検査を実施すること、と記載があったとして、定期的に、とは具体的にどのくらいの間隔を指すのだろうか？いつまで定期的に検査を続けなければならないのだろうか？検査値に現れる前に自覚症状から気づくことができる副作用の場合、患者はいつ頃どのような表現でその初期症状を訴えるのだろうか？と、多くの疑問が残されている。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究では、有害事象自発報告データや医療情報データなど市販後の実際の使用状況を反映した実臨床データ、いわゆる **real world data** を用いて、副作用モニタリングに必要な情報を創出することを目指す。

これまでの有害事象自発報告データを用いた研究報告は、医薬品と有害事象の関連性の有無に関して情報を発信し、注意喚起を促すものが主流を占めていた[1, 2]。また、副作用の好発時期を調査した報告も、早発性か遅発性かといった大まかな発現時期を示唆するものである[3]。

本研究では、副作用の早期発見・重篤化回避を目指し、副作用モニタリングの基盤となる信頼性の高い情報を創出することを目的とし、**real world data** を用いて、①各医薬品の副作用の好発時期、②早期発見や重篤化回避の目安となる検査項目や患者の自覚症状、③高齢者や肝・腎機能低下時における各医薬品の副作用プロファイルを明らかにする。

3. 研究の方法

患者数が多く薬物療法の期間が長期にわたる生活習慣病（糖尿病、高血圧症、脂質異常症、動脈硬化症など）に使用される医薬品や、重篤副作用疾患別対応マニュアルに記載のある医薬品、緊急安全性情報や安全性速報の発出された医薬品、添付文書に警告の記載がある医薬品などを解析対象医薬品として、以下の解析を実施する。

- 1) JADER*を用いて、データマイニング手法により各医薬品の副作用の好発時期を網羅的に解析する。日本人の有害事象自発報告データベースである JADER を利用することで、効率的に副作用の発現時期を把握する。また、各医薬品と関連性の疑われる有害事象をシグナルとして検知し、次のステップで優先的に検証すべき有害事象を探索する。（*JADER は本邦の有害事象自発報告データベースである。）
- 2) 薬歴データからテキストマイニング手法やデータマイニング手法を用いて処方カスケードが疑われる事例を抽出し、処方カスケードの原因となっている副作用を探索する。これにより、副作用の発現時期と患者が訴える症状の表現を得る。
- 3) 1)、2) の調査を通じて、特定の背景を有する患者（小児、高齢者や肝・腎機能低下患者等）における各医薬品の副作用プロファイルを明らかにする。
- 4) 実臨床での活用に向けて、IT 開発ベンダーと共同して、得られた情報をシステムに実装するための課題などを検討する。

4. 研究成果

- (1) 小児における選択的セロトニン再取り込み阻害薬の有害事象発現リスクの評価

小児期のうつ病は約 5%の子どもに発症すると報告されており[4]、必要と判断された場合には薬物療法も考慮される[4~6]。治療薬は、海外のエビデンスより選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）が第一選択薬とされているが[6]、SSRI の小児におけるリスク情報は十分とは言えない[7]。本研究では、本邦で発売されている SSRI4 剤（フルボキサミン、パロキセチン、セ

ている妊婦の場合では、妊娠 22 週から出生後 7 日の周産期に、これらの有害事象に注意するように促すことが必要であると考え。

表 1 新生児障害の報告がある精神神経剤

SOC	有害事象	定型抗精神病薬			非定型抗精神病薬			抗うつ薬										BZ系	抗躁薬	総症例数				
		ブチロフェノン誘導体	ベンズアミド誘導体	フェノチアジン誘導体	SDA	MARTA	DPA	三環系三級アミン	第二世代三環系	非三環系	第二世代四環系	SSRI	SNRI	チエンジアセピン誘導体	短時間型									
		ハロペリドール	スルピリド	クロルプロマジン	レボメプロロマジン	リスベリドン	プロナセリン	クエチアピン	オランザピン	アリピプラゾール	クロモプラミン	アミトリプチリン	イミプラミン	アモキサピン	トラゾドン	ミアンセリン	パロキセチン	フルボキサミン	エスタタロプラム	デユロキセチン	エチゾラム	クロチアゼパム	炭酸リチウム	
	総症例数	14	12	19	37	64	3	56	24	64	37	6	3	29	14	3	133	53	19	11	79	8	7	695
一般・全身障害および投与部位の状態	新生児薬物離脱症候群	11	3	13	19	41	3	21	15	21	25	6	3	16	6	3	65	26	13	8	40	8	4	370
肝胆道系障害	新生児肝腫大			3																	3			6
筋骨格系および結合組織障害	新生児筋緊張低下				4					4											3			20
呼吸器、胸部および縦隔障害	新生児呼吸障害	3			3	4		4	6					3	3		11	8			5		3	53
	新生児呼吸抑制							4		3	5						8		3		6			29
	乳児無呼吸				6	3		3		3							3				6			24
	新生児呼吸窮乏症候群		4					4																8
	新生児一過性頻呼吸							4		4														8
	新生児仮死	5		5	9	3	3	3	3	3				10			26	3	3	3	10			83
神経系障害	新生児痲眠				4																3			16
	新生児痲痺							3									3	6						6
	新生児痲痺																4							4
	新生児行動症候群							4																4
代謝および栄養障害	新生児低血糖症			3	3					4											3			13
	乳児の栄養摂取不良																3							3
妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸							3		6														9
	低出生体重児							3		9				5			4							21
	早産児							3		11							4							18

(3) 関節リウマチに対する TNF 阻害薬の心不全リスク評価

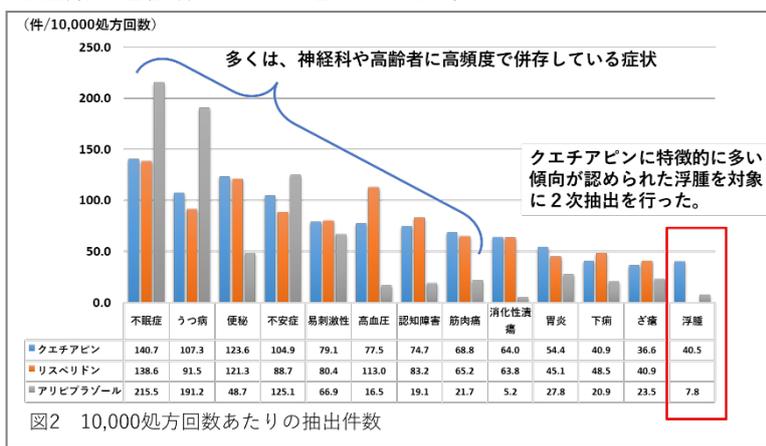
TNF 阻害薬の登場により、関節リウマチ (RA) の治療は、臨床的寛解の維持を目標とした治療が行われるようになり、その使用割合も増えている。RA を適応症に持つ TNF 阻害薬 5 製剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル) の副作用の特徴をモニタリングに活かすために、リスク情報を比較した。情報源として最新 (2019 年 2 月時点) の添付文書の使用上の注意、RMP の記載、JADER (2019 年 2 月更新) のデータを用いた。添付文書または RMP の記載において、5 製剤に共通する重大な副作用または特定されたリスクとして、感染症、重篤な血液障害、間質性肺炎があった。一方で、心不全、皮膚障害、急性腎不全、ネフローゼ症候群は、一部の製剤にのみ記載があった。JADER の解析において、心不全の報告数は、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブの順で、5 製剤全てで報告が確認されたが、ROR 値は最も大きいものでも 1.02 でありシグナルとしては検出されなかった (表 2)。心不全は、添付文書、RMP に記載がない製剤もあったが、JADER には 5 製剤全てに複数の副作用報告があった。各製剤の ROR 値や心不全の報告数及び使用数量の傾向からは、製剤間において特に大きな違いはないものと思われ、いずれの製剤においても一様のリスクがあると考えられる。米国のコホート研究では、統計学的な有意差は認められないものの TNF 阻害薬の使用により、心不全のリスクは高まる傾向が示されている [12]。本研究においても、心不全の発現と TNF 阻害薬の使用との間に統計学的な関連性は見いだせなかったが、添付文書や RMP に記載のない副作用であっても、5 製剤とも複数の事例が報告されていることを考えると、これらに共通するリスクとして捉えたモニタリングが必要と考える。

表 2 JADER における TNF 阻害薬の心不全報告件数および処方数量からみた報告件数の比較

一般名 商品名 発売年	インフリキシマブ レミケド® 2002年			エタネルセプト エンブレ® 2005年			アダリムマブ ヒュミジ® 2008年			ゴリムマブ シンゴニー® 2011年			セルトリズマブ ペゴル シムジア® 2013年			
	心不全	心不全 (SMQ 収収)	心不全	心不全 (SMQ 収収)	心不全	心不全 (SMQ 収収)	心不全	心不全 (SMQ 収収)	心不全	心不全 (SMQ 収収)	心不全	心不全 (SMQ 収収)				
報告数	14	10	15	40	35	52	8	7	18	5	4	13	4	4	9	
ROR	0.32	0.29	0.24	1.02	1.04	0.86	0.33	0.33	0.47	0.47	0.45	0.81	0.51	0.47	0.64	
95%CI 下限値	0.19	0.16	0.15	0.74	0.74	0.66	0.17	0.16	0.30	0.20	0.17	0.47	0.19	0.17	0.33	
副作用	回復・軽快	8 (57.1%)	6 (60.0%)	7 (46.7%)	19 (47.5%)	17 (48.6%)	26 (50.0%)	7 (87.5%)	6 (85.7%)	14 (77.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	4 (44.4%)
	後遺症・未回復	2 (14.3%)	2 (20.0%)	3 (20.0%)	5 (12.5%)	5 (14.3%)	5 (9.6%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	3 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)
	死亡	3 (21.4%)	1 (10.0%)	2 (13.3%)	4 (10.0%)	4 (11.4%)	8 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	3 (60.0%)	2 (50.0%)	6 (46.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)
	不明	1 (7.1%)	1 (10.0%)	3 (20.0%)	12 (30.0%)	9 (25.7%)	13 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	2 (50.0%)	3 (23.1%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)
処方量	2,727,814			5,620,668			1,759,374			405,345			246,097			
1万処方量あたりの心不全報告件数	0.0513	0.0367	0.0550	0.0712	0.0623	0.0925	0.0455	0.0398	0.1023	0.1234	0.0987	0.3207	0.1625	0.1625	0.3657	
エタネルセプトを1としたときの割合	0.72	0.59	0.59	1	1	1	0.64	0.64	1.11	1.73	1.58	3.47	2.28	2.61	3.95	

(4) 処方カスケードが疑われる医薬品と副作用の組み合わせの探索

ある薬剤の副作用症状に気づかずに、その症状に対する薬剤が追加処方されることが繰り返されることを処方カスケードという。処方カスケードでは、その症状が疾患によるものか副作用によるものかの判断に加え、それぞれの薬剤の処方開始時期が異なるため、副作用であることに気づきにくいのが現状である。そこで、処方カスケードが疑われる薬剤と副作用との組み合わせを副作用モニタリングの注意喚起に活かすために、薬歴データベース（2006年4月～2015年8月の薬歴情報、総処方件数約735万件）を用いて処方カスケードが疑われる薬剤と副作用の組み合わせを探索した。調査対象薬は、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015において「特に慎重な投与を要する薬物」である非定型抗精神病薬のうち薬歴データベース内で処方機会の多かった上位3剤（クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール）とした。副作用・適応症データベース（ティ辞書企画）を用いて、副作用・適応症の組み合わせにより、処方カスケードの可能性のある事例を、薬歴データベースから網羅的にリストアップ（1次抽出）し、1次抽出された事例の薬学的管理記録の記載内容を確認して最終的な処方カスケード疑い事例を確定した。1次抽出の結果、浮腫に適応を持つ薬剤との組み合わせ事例はクエチアピンが102件、リスペリドンが0件、アリピプラゾールは9件であり、二次抽出の結果、クエチアピンの副作用が疑われる浮腫に対する薬剤が開始されたことが疑われる事例は4件あり、浮腫が疑われる時期や浮腫を訴える患者の表現などの情報が得られた。



副作用との組み合わせを副作用モニタリングの注意喚起に活かすために、薬歴データベース（2006年4月～2015年8月の薬歴情報、総処方件数約735万件）を用いて処方カスケードが疑われる薬剤と副作用の組み合わせを探索した。調査対象薬は、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015において「特に慎重な投与を要する薬物」である非定型抗精神病薬のうち薬歴データベース内で処方機会の多かった上位3剤（クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール）とした。副作用・適応症データベース（ティ辞書企画）を用いて、副作用・適応症の組み合わせにより、処方カスケードの可能性のある事例を、薬歴データベースから網羅的にリストアップ（1次抽出）し、1次抽出された事例の薬学的管理記録の記載内容を確認して最終的な処方カスケード疑い事例を確定した。1次抽出の結果、浮腫に適応を持つ薬剤との組み合わせ事例はクエチアピンが102件、リスペリドンが0件、アリピプラゾールは9件であり、二次抽出の結果、クエチアピンの副作用が疑われる浮腫に対する薬剤が開始されたことが疑われる事例は4件あり、浮腫が疑われる時期や浮腫を訴える患者の表現などの情報が得られた。

(5) 副作用モニタリング支援システムの有用性評価

副作用モニタリングを実際に効果的に実施するには、経験や知識、スキルに差がある薬剤師の情報提供の質の均てん化、処方箋を応需してから患者に情報提供するまでの効率化が必要となる。本研究で得られた情報を医療現場で十分に活用できるように、情報を搭載する予定の副作用モニタリング支援システム（支援システム）の利用状況等を調査し有用性を評価した。協力薬局にアンケート調査を実施し、支援システムの利用頻度、利用場面、薬歴の記載タイミング、支援システムを利用したことによる指導内容の質の変化の有無等について尋ねた。調査対象の薬剤師は21名であり、回収率は100%であった。利用場面（複数回答可）では、「Do処方時」が90.5%と最も多く、ついで「あまりなじみのない薬が処方されたとき」52.4%、「初回投与の薬があるとき」23.8%であった。指導内容の質の変化の有無に関しては、21人中16人（76.2%）が改善したと回答した。質の内容の変化として、「重大な副作用を定期的に確認する頻度が増えた」「いつもよく確認している副作用だけでなく、様々な副作用を確認でき注意喚起につながった」「知らない副作用について気づくことができた」「今まで聞いていた症状だけでなく、別の症状も聞けるようになった」などの意見が見られた。支援システムの使用により、普段気づきにくい副作用への注意喚起が可能となることが実際に示されたことから、本研究で創出している様々な情報を搭載していくことでより充実した副作用モニタリングが可能となると考える。

引用文献

- [1] Fukuda A, et al., PLoS One. 12(9), 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0185654.
- [2] Lin Y, et al., Oncotarget. 8(34):57003-57011, 2017
- [3] Hasegawa S, et al., PLoS One. 12(7), 2017. doi:10.1371/journal.pone.0182045.
- [4] Cox GR, et al., Cochrane Database Syst Rev. 2014(11):CD008324.
- [5] Cipriani A, et al., Lancet. 388:881-890, 2016
- [6] 日本うつ病学会, 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 2016 (第2回改訂), pp. 48-54
- [7] 辻井農亜, 児童青年精神医学とその近接領域. 58 (1):141-146, 2017
- [8] 高田宏宗, 他, Jpn J Gen Hosp Psychiatry, 25:287-294, 2013
- [9] 森 千与, 他, 医薬品情報学, 18:261-269, 2017
- [10] 徳永 愛美, 他, Palliat Care Res, 15:297-302, 2020
- [11] Leucht S, et al., Lancet, 379:2063-2071, 2012
- [12] JR Curtis, et al., Rheumatology (Oxford), 46, 1688-1693, 2007

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 石村智加子、青原未佳、坂本徹、古屋裕一、古屋憲次、古川綾、角山香織、中村敏明	4. 巻 22
2. 論文標題 2021045124 薬学的管理における副作用管理支援システム(メディア・スピーク)の有用性評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医薬品情報学	6. 最初と最後の頁 108-115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三宅萌瑛、角山香織、中村敏明
2. 発表標題 ラモトリギンの皮膚障害発症リスクに及ぼす併用薬の影響
3. 学会等名 日本アプライド・セラピューティクス（実践薬物治療）学会第11回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角山香織、三宅萌瑛、中村敏明
2. 発表標題 ラモトリギンの皮膚障害発症リスク低減に及ぼす安全性速報の効果
3. 学会等名 第23回 日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大嶋 健太、音窪 麻衣、寺川 伸江、岩永 一範、角山 香織、中村 敏明、早川 直樹、中村 任
2. 発表標題 イルベサルタン、アムロジピン配合錠処方歴と脳心血管イベント発症との関連解析
3. 学会等名 日本医療薬学会 第4回フレッシューズカンファランス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五島真保子、角山香織、多門啓子、石村智加子、中村敏明
2. 発表標題 薬歴データベースを用いた処方カスケード疑い事例の探索
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角山香織、村椿健太、井上彰、榊原統子、中村敏明
2. 発表標題 関節リウマチに対するTNF阻害薬は心不全のリスクか？
3. 学会等名 第22回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田杏寿美、角山香織、西村春香、橋本梨紗、中村敏明
2. 発表標題 小児における選択的セロトニン再取り込み阻害薬の有害事象発現リスクの評価
3. 学会等名 第2回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村敏明、米田杏寿美、西村春香、橋本梨紗、井上彰、榊原統子、角山香織
2. 発表標題 小児における SSRI のリスク評価
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019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
研究協力者	中村 敏明 (NAKAMURA Toshiaki)		

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
---------	---------