

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16457

研究課題名（和文）妊婦における医薬品の未知リスク発見のための医薬品安全性監視システムの構築

研究課題名（英文）Development of a drug safety monitoring system for the detection of drug safety signals in pregnancy.

研究代表者

酒井 隆全（SAKAI, Takamasa）

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：60826923

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、副作用自発報告データベースを用いることで、妊婦において未だ発見されていない医薬品の副作用の可能性を見出すことを目的として検討を行った。

まず、副作用自発報告データベースをから妊婦における報告事例を抽出してシグナル検出を行う解析手法の評価を行い、一定の感度をもって医薬品安全性シグナルが検出されることを明らかにした。更には、本解析手法を用いて、日本と米国の自発報告データベースを対象に解析を行い、ラタノプロスト点眼液によるPregnancy Lossの医薬品安全性シグナルを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の解析手法を用いることで、妊婦において未だ発見されていない医薬品の副作用の可能性をより早期に見出すことができ、妊婦を対象とした医薬品安全性監視を充実させることが期待される。倫理的な理由から臨床研究の対象となりにくい妊婦において、受動的サーベイランスの情報から検討可能という点からも、本研究成果は有用な知見であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to identify possible undiscovered adverse drug reactions in pregnant women by using the spontaneous reporting databases.

First, we evaluated an analytical method for detecting drug safety signals by extracting cases regarding pregnant women from the spontaneous reporting databases and found that drug safety signals could be detected with a certain level of sensitivity. We then used this method to analyze the Japanese and U.S. spontaneous report databases and found a drug safety signal of pregnancy loss associated with latanoprost eye drops.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：妊婦 シグナル 医薬品安全性監視 自発報告 JADER FAERS

1. 研究開始当初の背景

妊婦は倫理的な理由から各種の臨床試験の対象になりにくいいため、妊婦における医薬品の安全性情報は、極めて得がたい。また、妊婦において先天異常は3~5%、流産は約15%程度の頻度で自然発生し、これをベースラインリスクと呼ぶ。これにより、単一の症例報告のみでは医薬品と有害事象の因果関係を評価することが難しく、多数の症例を集積した集団を対象とした疫学的な検討が必要となる。

医薬品安全性監視活動において、基盤となる情報源として自発報告がある。自発報告とは、患者に医薬品が原因と疑われる有害事象が発生した際に、そのことを把握した医療関係者や製薬企業(場合によっては患者自身)が規制当局等に自発的に報告を行うことである。この自発報告が集積された自発報告データベースを解析することで、これまで未知であった副作用のシグナルを見出すこと(シグナル検出)が可能とされている。また、自発報告は日々新たに報告が行われるため、自発報告データベースは常に更新されていく。そのため、シグナル検出をその都度行い、医薬品の副作用リスクを継続的にモニタリングしていくことが可能である。実際に、米国や欧州連合では規制当局がシグナル検出を行った結果を定期的に公表している。

近年では、小児や高齢者、妊婦、授乳婦など、情報が得られにくい特殊な背景を有する患者集団を対象とした医薬品安全性監視活動として、自発報告データベースの利活用が世界的に注目されている。小児における医薬品の安全な使用や医薬品開発の促進することを目的とした国際プロジェクトである Global Research in Paediatrics が欧州で発足したが、その中でも自発報告データベースを用いた検討が行われている。一方、妊婦もまた情報が得られにくく、特殊な背景を有する患者集団であるが、自発報告データベースの利活用は未だ浸透しているとは言い難いのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、自発報告データベースを活用して妊婦において未だ発見されていない医薬品による副作用のリスクを見出すことを目的に、(1)自発報告データベースにおける妊娠に関連する報告事例の特定方法の検討、(2)妊娠に関連したシグナル検出の妥当性評価、(3)自発報告データベースを用いた医薬品安全性シグナルの検出を行った。

3. 研究の方法

(1) 自発報告データベースにおける妊娠に関連する報告事例の特定方法の検討

本検討には、医薬品医療機器総合機構が公開している医薬品副作用データベース(Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER)の2019年10月公開データを用いた。妊婦報告である可能性を持つ集合として有害事象、適応症、原疾患のいずれかに妊娠に関連する医学用語が含まれる報告事例をICH国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA)の標準MedDRA検索式(Standardised MedDRA Queries; SMQ)を用いて抽出し、その中から無作為に選択した100事例を検討用データとした。検討用データについて臨床家(妊婦・授乳婦専門薬剤師)に妊婦報告か否かの判定を依頼し、臨床家による判定をゴールドスタンダードとして、妊婦報告を特定する各手法が正しく判定できているかの評価を行った。評価指標は一致率(臨床家による判定と一致した事例数/検討用データ全数)、感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度とした。なお、本検討にはICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver 22.1を用いた。

妊娠に関連する報告事例の特定方法として、先行研究として報告されている以下の3つの手法を対象として評価を行った。手法1は有害事象、医薬品使用理由、原疾患のフィールドからSMQを用いた後に患者背景等の条件を追加して抽出するものであり、手法2は有害事象のフィールドからSMQを用いて抽出するもの、手法3は有害事象、医薬品使用理由のフィールドから妊娠関連のキーワードによって文字抽出するものである。

(2) 妊娠に関連したシグナル検出の妥当性評価

本検討では、既知の医薬品-有害事象の組合せを検討題材として、それらを適切に検出できるかによって妊娠に関連したシグナル検出の妥当性を評価した。この際、医薬品医療機器総合機構が公開しているJADERの2020年10月公開データから妊婦における報告事例を抽出して、これらの報告事例を解析対象とした。検討題材は、産婦人科診療ガイドライン産科編2020において「ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す明らかな証拠が報告されている代表的医薬品」に示されているものを用い、有害事象名に医薬品名や薬効名が含まれるもの(例:サリドマイド胎芽病)等を除外して、最終的な検討題材を決定した。

これらの検討題材について、それぞれの2×2表を作成し、不均衡分析としてReporting Odds Ratio(ROR)と95%信頼区間(Confidence interval; CI)を算出した。シグナル検出基準はROR 95%CI下限値 >1とし、この基準を満たすか否かを調査した。これにより、検討題材におけるシグナル検出の感度を算出した。本検討にはMedDRA/J ver 23.1を用いた。

	注目する有害事象の報告	その他の有害事象の報告
注目する医薬品の報告	a	b
その他の医薬品の報告	c	d

$$\text{Reporting Odds Ratio(ROR)} = \frac{a/b}{c/d}$$

$$95\% \text{ Confidence Interval} = \exp(\log(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})$$

(3) 自発報告データベースを用いた医薬品安全性シグナルの検出

ここまで検討を行った手法を用いて、緑内障治療薬であるプロスタグランジン点眼液における Pregnancy Loss の医薬品安全性シグナルの検出を試みた。本検討には、日本の自発報告データベースである JADER および米国の食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)の自発報告データベースである FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)を用いた。FAERSは、一般財団法人 日本医薬情報センターがデータクリーニング等を実施した JAPIC AERS を利用した。解析にあたり、JADER と FAERS はそれぞれ MedDRA/J ver22.1、および MedDRA ver21.1 でコーディングされていたため、それぞれ対応するバージョンを用いて解析した。不均衡分析においては、Reporting Odds Ratio(ROR)を算出した。この際、シグナル検出基準は、European Medicines Agency の基準に基づき ROR の 95%CI 下限値 > 1 および注目する医薬品による注目する有害事象の報告事例数が 3 例以上とした。

4. 研究成果

(1) 自発報告データベースにおける妊娠に関連する報告事例の特定方法の検討

検討用データ 100 事例のうち、臨床家により妊婦報告と判定されたのは 83 事例であった。手法 1 では、一致率 90%、感度 94%、特異度 71%、陽性反応的中度 94%、陰性反応的中度 71%であった。一方、手法 2 では一致率 67%、感度 78%、特異度 12%、陽性反応的中度 81%、陰性反応的中度 10%であり、手法 3 では一致率 39%、感度 30%、特異度 82%、陽性反応的中度 89%、陰性反応的中度 19%であった。手法 1 で最も一致率が高く、感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度がいずれも高い値を示し、臨床家による判定と近い結果が得られた。数十万～数百万症例が集積された自発報告 DB の中から、1 例ずつ妊婦報告か否かの判定を行うことは困難であるため、臨床家による判定に近い抽出を機械的に実施できることは重要である。手法 2 では特異度、陰性反応的中度が低く、妊婦報告以外の報告事例が混入することが明らかとなった。実際、手法 2 を用いた研究では因果関係評価のために検討対象薬剤であった抗凝固薬による報告事例を対象として、追加で個別症例をレビューしているが、その際に多くの症例が妊婦報告でないと判断されていた。手法 3 では、一致率、感度、陰性反応的中度が低く、妊婦報告を高頻度に見逃すことが明らかとなった。MedDRA に備え付けられた SMQ を使用せずに抽出条件を設定することで、網羅性の低い検索式となったためと考えられる。手法 3 は MedDRA を利用することなく誰でも簡便に実施できる手法ではあるものの、本検討によりその限界が明らかとなった。

(2) 妊娠に関連したシグナル検出の妥当性評価

検討題材とした医薬品と有害事象の組合せ 18 種のうち、ミコフェノール酸モフェチルによる流産など 7 種でシグナルが検出された(感度 38.9%)。シグナルが検出されなかった 11 種のうち、8 種は対象有害事象の報告が 0 件のため ROR が計算不可能であった。本検討と同様に既知リスクを検討題材として、小児におけるシグナル検出の妥当性を評価した報告によると、感度は 3~4 割程度とされている。本検討では、検討題材の医薬品の多くが妊婦に禁忌となっているため、使用例自体が少なく、報告件数が 0 件と評価できない例も多かった。それらを含めても同程度の感度を示したことから、妊婦における医薬品安全性監視において、JADER を用いたシグナル検出は一定の妥当性を有していると考えられた。

(3) 自発報告データベースを用いた医薬品安全性シグナルの検出

JADER ではラタノプロストによる Pregnancy Loss の報告が 5 件あり、ROR(95%CI)は 12.84 (3.06 - 53.86)であり、FAERS ではラタノプロストによる Pregnancy Loss の報告が 12 件あり、ROR(95%CI)は 4.35 (1.98 - 9.54)であったことからいずれもシグナル検出基準を満たした。本検討によりラタノプロストによる Pregnancy Loss の医薬品安全性シグナルが示された。

このように妊婦に対する使用頻度が比較的に少ないと考えられる医薬品であっても、蓄積され

た自発報告を分析することにより、潜在的なリスクを見出すことが可能であった。本研究により得られた成果は、妊婦における医薬品安全性監視の充実に寄与するものと考えられる。

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 1件）

1. 著者名 Sakai Takamasa, Mori Chiyo, Koshihara Honoka, Yuminaga Ryuta, Tanabe Kouichi, Ohtsu Fumiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Pregnancy Loss Signal from Prostaglandin Eye Drop Use in Pregnancy: A Disproportionality Analysis Using Japanese and US Spontaneous Reporting Databases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drugs - Real World Outcomes	6. 最初と最後の頁 43~51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40801-021-00287-y	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 酒井隆全	4. 巻 44
2. 論文標題 自発報告からのシグナルと医薬品リスクマネジメント	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医薬品相互作用研究	6. 最初と最後の頁 143-151
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 伊藤 梓、酒井隆全、水野貴仁、田辺公一、大津史子
2. 発表標題 FAERSを用いた抗悪性腫瘍薬による早産のシグナル検出
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 Takamasa Sakai, Chiyo Mori, Kouichi Tanabe, Fumiko Ohtsu
2. 発表標題 Signal of pregnancy loss with the use of prostaglandin eye drops during pregnancy: a pharmacovigilance study using Japanese and US spontaneous reporting databases
3. 学会等名 The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井隆全、田辺公一、大津史子
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースにおける妊娠に関連する報告事例の特定方法の検討
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井隆全、森千与、田辺公一、大津史子
2. 発表標題 JADERを用いた妊娠に関連したシグナル検出の妥当性評価
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 小柴帆乃香、酒井隆全、田辺公一、大津史子
2. 発表標題 JADERを用いた妊婦の医薬品安全性シグナルに関する検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム 2019 / 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井隆全、小柴帆乃香、田辺公一、大津史子
2. 発表標題 JADERを用いた妊婦における早産のシグナル検出
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020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
---------	---------