

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18892

研究課題名（和文）オープンデータを利用した日本におけるHIV治療の変遷と実態の把握

研究課題名（英文）Understanding the changes and current status of HIV treatment in Japan using open data

研究代表者

田中 博之（Tanaka, Hiroyuki）

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号：30747770

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：我々は、日本のレセプト情報・特定健診等情報データベースオープンデータ（NDBオープンデータ）を用いた調査と解析により、2015年度から2019年度までの5年間における抗HIV薬の使用実態を明らかにした。また、日本の医薬品副作用データベース（JADER）を用いた調査と解析により、新たな抗HIV薬の開発や治療ガイドラインで推奨されるcARTの変更に伴うPLWHにおける副作用報告の経時的変化も明らかにした。本研究は、NDBオープンデータやJADERを利用することで、日本における抗HIV薬の処方状況や副作用報告の実態を比較的容易に把握できることを実証し、この分野におけるオープンデータの有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗HIV薬の使用状況と副作用報告の実態を明らかにすることは、HIV診療に発展をもたらさうる新たな基礎資料となるため、学術的、社会的の両面において意義がある。また、この分野におけるNDBオープンデータやJADERの利用の有用性を示すことは、オープンデータのさらなる可能性を見出す点においても学術的な意義をもたらすものである。

研究成果の概要（英文）：Our survey and analysis using NDB Open Data revealed the actual use of anti-HIV drugs over a 5-year period from FY2015 to FY2019. Additionally, through a survey and analysis using JADER, we uncovered changes over time in adverse drug event reports among PLWH due to the development of new anti-HIV drugs and changes in cART recommended in treatment guidelines. This study demonstrates that the use of NDB Open Data and JADER enables a relatively easy understanding of the actual status of anti-HIV drug prescriptions and adverse event reporting throughout Japan, highlighting the usefulness of utilizing open data in this field.

研究分野：HIV感染症

キーワード：HIV感染症 抗HIV薬 NDBオープンデータ 処方実態 JADER 副作用

1. 研究開始当初の背景

近年、日本における HIV 感染症患者は年間に 1,400 人程度増加しており、累積報告数は 2017 年末の時点では 28,832 人と報告されている。1997 年には、HIV 感染症に対する薬物治療として抗 HIV 薬を 3 剤以上併用する多剤併用療法 (combination antiretroviral therapy : cART) が確立され、それ以降は HIV 感染症に対する治療成績が飛躍的に向上した。一方、当初の cART は抗 HIV 薬の投与に伴う多くの有害事象がみられたことや一度に多数の薬剤を服用する必要があったこと、食事や他の薬剤との相互作用のために日常生活にさまざまな制限があったことなど多くの問題点を有していた。その後、有害事象の比較的小さい薬剤や相互作用の少ない薬剤、半減期の長い薬剤などが開発され、より有効で安全な cART が施行可能となってきていることから、HIV 感染症の治療ガイドラインはほぼ一年に一度といった高い頻度で改訂されている状況がある。また、抗 HIV 薬の開発や cART の進歩は、HIV 感染症患者の AIDS 発症や AIDS による死亡率を大幅に減少させたことに加え、予後も劇的に改善した。このことは、HIV 感染症患者の寿命延長にもつながり、近年は HIV 感染症患者の高齢化が話題として取り上げられることも多い。抗 HIV 薬の中には腎排泄型の薬剤や骨代謝に影響を与える薬剤、糖・脂質代謝に影響を与える薬剤なども存在するため、患者の高齢化に伴ったさまざまな要因は、抗 HIV 薬の選択にも大きな影響を与えていると考えられる。このような背景から、リアルワールドにおける抗 HIV 薬の使用は多様なものとなっていることが推測されるが、その状況を把握するのに十分な資料は申請者の知る限りでは現在までに存在しない。

また、現在行われている cART は、HIV を強力に抑制することで患者の免疫能を回復させることが可能であるものの、HIV を患者の体内から完全に駆逐することは困難であるため、一度治療を開始した HIV 感染症患者は、cART をほぼ一生に渡る長期間継続する必要がある。前述のとおり、初期の抗 HIV 薬には多くの有害事象が報告されており、患者はその有害事象のために日常生活においてさまざまな制限があった。近年開発されている新規の抗 HIV 薬は有効性のみならず安全性の面でも改善されており、それらを使用している患者の有害事象発現率は減少傾向にあると報告されている。しかしながら、多くの臨床試験は追跡期間が短期間であるため、新規の抗 HIV 薬の長期使用に伴う有害事象が過小評価されている可能性も指摘されている。加えて、抗 HIV 薬は日本国内の治験を経ることなく海外データのみで承認されることも多いため、欧米人に比べて体格の劣る日本人に投与した際の有害事象に関するデータが少ないという問題点も存在する。このような背景から、リアルワールドにおける抗 HIV 薬の使用に伴う有害事象に関する情報は、安全な薬物治療を遂行する上で必須であると考えられるが、その大部分は診療施設単位でのものが多く、全国規模の調査・解析によるものは少ないのが現状である。

2. 研究の目的

現在までも、抗 HIV 薬の使用実態や有害事象の発現状況に関する研究報告は存在するが、その大部分は HIV 診療の拠点病院などにおける施設単位での調査に基づくものが多いのが現状である。このような情報は臨床上の有益な情報源であることに間違いはないが、症例数が少ない場合も多く、結果の解釈には注意が必要なことも多い。一方、比較的大規模な調査結果を知る手段としては HRD (HIV related drugs) 共同調査協議会によりまとめられている HIV 感染症治療薬共同使用成績調査報告書が挙げられるが、調査対象の医療機関や調査対象の薬剤が限定されていることから、日本における抗 HIV 薬の使用や有害事象発現の全体像を必ずしも反映しているものではない。

このような問題点の解決策として、申請者はオープンデータとして公開されているレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB : National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan) オープンデータと医薬品副作用データベース (JADER : Japanese Adverse Drug Event Report database) の 2 つの大規模データベースに着目し、抗 HIV 薬の処方動向や抗 HIV 薬の投与に伴う有害事象発現状況の調査・解析の可能性について検討を重ねてきた。これらのデータベースを使用することで、全国的な規模での処方動向や有害事象発現状況の調査・解析が可能となり、また、研究者によるデータの再集計・再解析により多面的な解析も可能となる。

したがって、本研究の目的は、オープンデータを使用することで日本における抗 HIV 薬使用の実態・変遷と有害事象の発現状況を調査・解析することである。

3. 研究の方法

(1) NDB オープンデータを用いた抗 HIV 薬使用の実態・変遷の調査・解析 データソース

厚生労働省のウェブサイトから第 2 回～第 6 回 NDB オープンデータを入手し使用した。NDB オープンデータは、薬効分類ごとに処方量の多い順に 100 製品のデータを提供している。処方薬に関するデータセットは 2 種類あり、1 つは性別と 5 歳ごとの年齢グループ別に分類され、もう 1 つは日本の 47 都道府県別に分類されている。本研究では、抗 HIV 薬の処方量に関する全ての情報を抽出し使用した。

バックボンドラッグとキードラッグ

cART レジメンは 2 つの NRTI と INSTI、PI、NNRTI のいずれか 1 つで構成されるのが一般的である。本研究では、2 つの NRTI をバックボンドラッグ、INSTI、PI、NNRTI をキードラッグとみなした。研究期間中、HIV 治療ガイドラインでは、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) + ラミブジン (3TC) またはエムトリシタビン (FTC)、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 (TAF) + 3TC または FTC、アバカビル (ABC) + 3TC が 2 つの NRTI の組合せとして推奨されていた。そこで本研究では、バックボンドラッグとしての TDF、TAF、ABC およびキードラッグとしての INSTI、PI、NNRTI の使用動向を調査した。

データ処理と解析

NDB オープンデータにおける薬剤情報は、製品名で提供されており、成分名に関する情報は含まれていない。現在使用されている抗 HIV 薬の中には、作用機序の異なる複数の成分を組み合わせた配合剤もあるため、製品名を成分名に変換した上でデータを処理した。各抗 HIV 薬の処方動向は患者数により比較された。なお、ここで使用された患者数とは、各抗 HIV 薬の処方量を日本の添付文書に記載されている 1 日用量と 365 日で除した値である。

(2) JADER を用いた抗 HIV 薬に関連する有害事象の発現状況の調査・解析

データソース

本研究では、2004 年 4 月から 2020 年 3 月までの期間に JADER に登録されたデータを医薬品医療機器総合機構のウェブサイトからダウンロードし解析した。JADER において、各副作用症例データは、報告項目別に「症例一覧ファイル (Demo)」、「医薬品情報ファイル (Drug)」、「副作用ファイル (Reac)」、「原疾患ファイル (Hist)」の 4 つのファイルに分割されて提供されている。また、Drug ファイルに登録されている医薬品は、各症例データにおける副作用に対する関与により被疑薬・併用薬・相互作用の 3 つのいずれかに割り付けられている。

HIV と共に生きる人々 (PLWH) の特定

本研究では、Drug ファイルに抗 HIV 薬を含む症例および / または Hist ファイルに HIV 感染に関連する用語を含む症例を PLWH 症例とした。3TC、TDF、TAF は B 型肝炎ウイルス感染症の治療にも使用されていることから、製品名、用量、病歴から HIV 感染症以外の疾患に対する治療と判断された症例や用途不明な症例は解析から除外した。また、低悪性度の成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対してジドブジンとインターフェロン α が併用された症例も除外した。さらに、COVID-19 に対してロピナビル / リトナビル併用療法を受けた症例も除外した。

有害事象

有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) の Preferred Term (PT) と System Organ Class (SOC) を用いて解析した。一般的に、JADER 登録されている有害事象名は PT に基づいている。SOC は MedDRA の階層構造の最上位に位置し、データ検索に最も広範な概念を提供する。本研究では、MedDRA に基づき、個々の PT をすべて SOC にマッピングした。いくつかの PT は複数の SOC に属する可能性があることを考慮し、それぞれの SOC をすべてカウントした。

4. 研究成果

(1) NDB オープンデータを用いた抗 HIV 薬使用の実態・変遷の調査・解析

バックボンドラッグの年度別分布

研究期間中、TDF、TAF または ABC による治療を受けた 20 歳以上の推定患者数は、17,053 人から 21,774 人に増加した。日本において、テノホビル製剤として TDF よりも副作用の少ない TAF が処方可能になったのが 2017 年 1 月であったため、2016 年度から 2017 年度にかけてはテノホビル製剤の処方変更 (TDF から TAF への処方変更) が多く行われ、2019 年度には TAF がバックボンドラッグの 67.7% (テノホビル製剤の 95% 以上) を占めるに至った (図 1)。

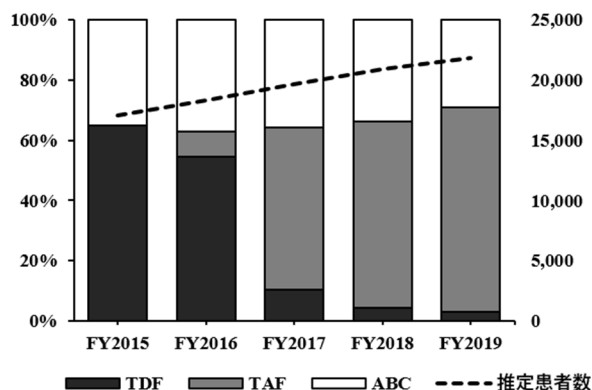


図 1 バックボンドラッグの年度別分布

キードラッグの年度別分布（図2）

調査期間中、INSTI、PI、NNRTI による治療を受けた 20 歳以上の推定患者数は 18,747 人から 22,826 人に増加した。2015 年度に処方されたキードラッグ全体の約 58% を INSTI が占めた。この割合は調査期間を通じて徐々に増加し、2019 年度には約 85% に達した（図 2）。PI の処方量と割合は調査期間を通じて減少した。特に、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビルは第 6 回 NDB オープンデータ（2019 年度）には含まれていなかった。また、NNRTI の処方量と割合も調査期間を通じて減少した。特に、リルピビルンは第 6 回 NDB オープンデータ（2019 年度）に含まれていなかったため、NNRTI 使用者の推定患者数が大幅に減少した。

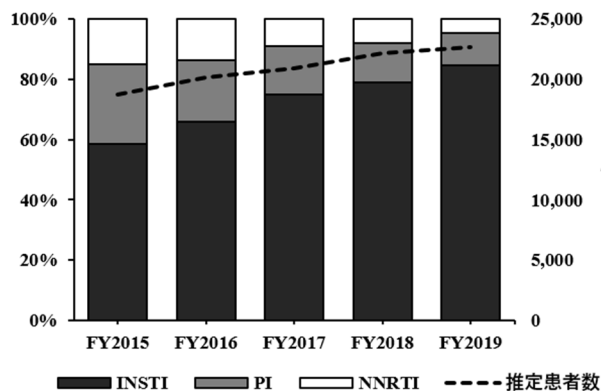


図2 キードラッグの年度別分布

年齢層別の抗 HIV 薬処方の比較

バックボンドラッグでは、TDF がテノホビル処方の全てを占めていた 2015 年度は、20～49 歳と 50 歳以上の TDF の処方割合の差は約 17% であった。しかしながら、テノホビルの新規プロドラッグである TAF が TDF よりも好まれるようになり、両年齢層におけるテノホビル処方割合の差は縮小した。この理由は、50 歳以上での TAF の使用割合が増加したためである。キードラッグでは、調査期間を通じて INSTI 処方の割合が増加し、PI と NNRTI 処方の割合は両年齢層で減少した。バックボンドラッグまたはキードラッグの処方量から推定される 50 歳以上の患者の割合は研究期間を通じて徐々に増加しており、PLWH の高齢化を示している。

性別による抗 HIV 薬処方の比較

日本では、cART を受けている患者の約 93% が男性であり、この割合は研究期間を通じて変化していない。したがって、日本における抗 HIV 薬の使用は男性集団における使用を強く反映している可能性がある。男女別のバックボンドラッグとキードラッグの処方の推移を調査・比較したところ、バックボンドラッグの使用状況は男女でほぼ同様であった。キードラッグについては、2015 年度、2016 年度における PI の使用割合が女性で男性よりも若干高い傾向が見られたが、この差は 2019 年度ではほぼ消失した。そのため、近年の抗 HIV 薬の使用状況に性別による明確な差はなかった。

(2) JADER を用いた抗 HIV 薬に関連する有害事象の発現状況の調査・解析

JADER に含まれる PLWH 症例

JADER に登録された 640,991 例のうち、3,337 例が PLWH として特定され、解析の対象となった。男性が 87.23% を占め、30～40 歳代が 47.56% を占めた。報告数が最も多かったのは 2004 年度、最も少なかったのは 2011 年度であった。PLWH における有害事象報告数は、2004 年度から 2011 年度まで減少傾向を示していたが、その後上昇し、2019 年度は 2004 年度と同等の水準まで増加していた。調査期間を通じて性別の構成割合に大きな変化はなかったが、20～49 歳の構成割合は近年低下していた。

原因薬剤

30 例以上の PLWH で有害事象の原因薬剤として報告されたのは 42 剤であり、そのうち 24 剤（57.1%）は抗 HIV 薬であった。最も多く報告されたのは 3TC であり、次いでリトナビル（RTV）、TDF、FTC、ABC であった。作用機序別では、NRTI（71.59%）、PI（41.32%）、INSTI（26.16%）、NNRTI（19.60%）、CCR5A/FI（1.68%）の順で報告率が高かった。バックボンドラッグである NRTI の報告率は、2004 年度は 88.05% であったが、2014 年度以降は約 60～70% に低下していた。キードラッグでは、INSTI の報告率が近年上昇し、PI と NNRTI の報告率は低下していた。これはガイドラインで推奨されている cART の影響を受けていると考えられる。

有害事象

MedDRA の PT レベルで最も多く報告された有害事象は免疫再構築炎症反応症候群（346/3,337 例、10.37%）であり、次いで腎機能障害（178/3,337 例、5.33%）、貧血（122/3,337 例、3.66%）

糖尿病（99/3,337 例、2.97%）肝機能異常（88/3,337 例、2.64%）であった。また、SOC レベルでは、一般・全身障害および投与部位の状態（649/3,337 例、19.45%）が最も多く、次いで免疫系障害（625/3,337 例、18.73%）感染症および寄生虫症（605/3,337 例、18.13%）代謝および栄養障害（552/3,337 例、16.54%）血液およびリンパ系障害（500/3,337 例、14.98%）であった。

SOC レベルの有害事象を性・年齢別に解析したところ、女性および 50 歳以上における傾向は全体における傾向と異なっていた（図 3）。すなわち、女性では、免疫系障害（68/329 例、20.67%）代謝および栄養障害（68/329 例、20.67%）が最も多く、次いで血液およびリンパ系障害（66/329 例、20.61%）一般・全身障害および投与部位の状態（51/329 例、15.50%）感染症および寄生虫症（51/329 例、15.50%）の順であった。また、生殖系および乳房障害、妊娠、産褥および周産期の状態は、生物学的な違いから女性に多く報告されていた。50 歳以上では、代謝および栄養障害（202/1,069 例、18.90%）が最も多く、次いで腎および尿路障害（188/1,069 例、17.59%）感染症および寄生虫症（166/1,069 例、15.53%）血管障害（164/1,069 例、15.34%）神経系障害（160/1,069 例、14.97%）の順であった。

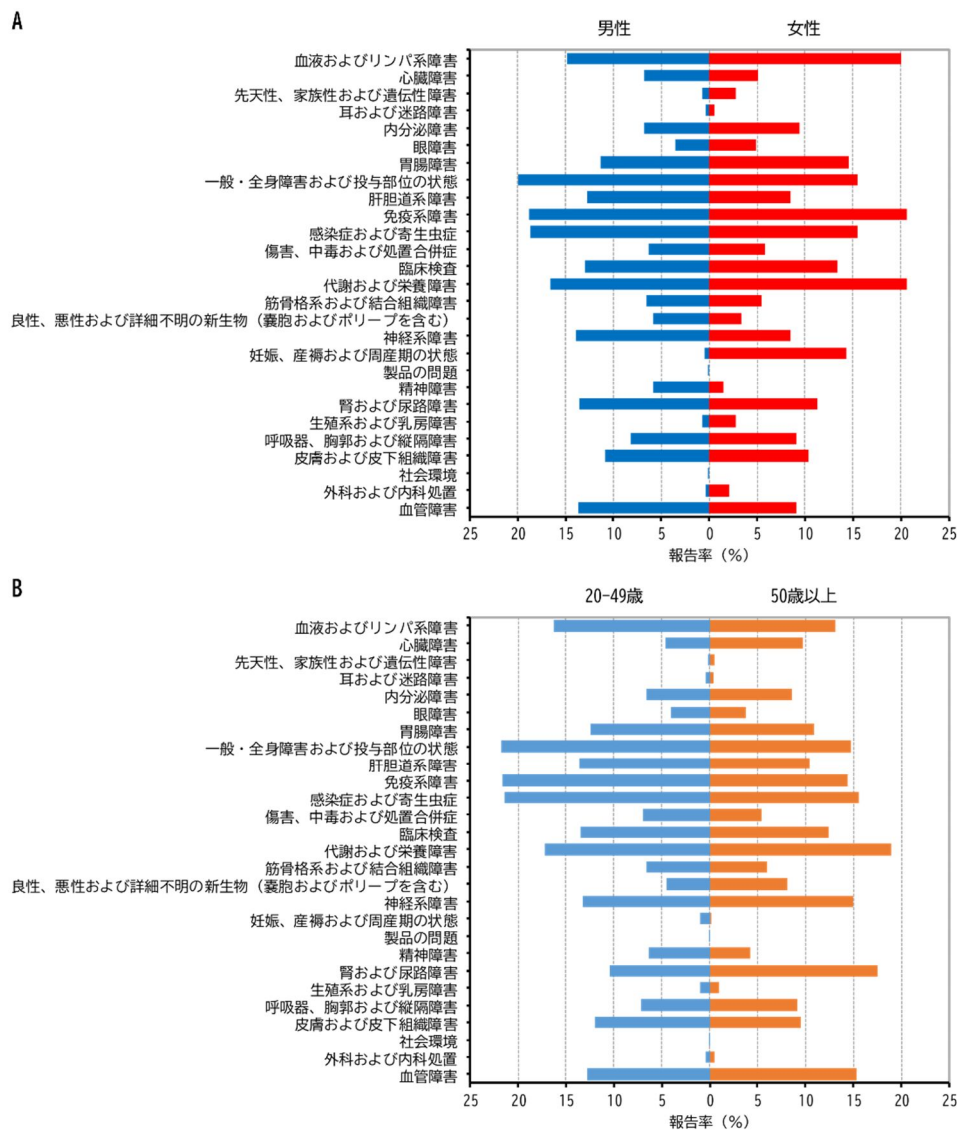


図 3 SOC レベルの有害事象の性（A）・年齢別（B）による比較

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 Tanaka Hiroyuki、Onoda Toshihisa、Ishii Toshihiro	4 . 巻 19
2 . 論文標題 Understanding the Actual Use of Anti-HIV Drugs in Japan from 2016 to 2019: Demonstrating Epidemiological Relevance of NDB Open Data Japan for Understanding Japanese Medical Care	5 . 発行年 2022年
3 . 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6 . 最初と最後の頁 12130 ~ 12130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph191912130	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 Tanaka Hiroyuki、Satoh Mitsutoshi、Takigawa Masaki、Onoda Toshihisa、Ishii Toshihiro	4 . 巻 17
2 . 論文標題 Characteristics of adverse event reports among people living with human immunodeficiency virus (HIV) in Japan: Data mining of the Japanese Adverse Drug Event Report database	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics	6 . 最初と最後の頁 183 ~ 190
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5582/ddt.2023.01007	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 田中博之、佐藤光利、瀧川正紀、小野田稔久、石井敏浩	
2 . 発表標題 HIVとともに生きる人々における有害事象報告の特徴 - JADERを用いた解析 -	
3 . 学会等名 第9回日本医薬品安全性学会学術大会	
4 . 発表年 2023年	

1 . 発表者名 田中博之、小野田稔久、石井敏浩	
2 . 発表標題 2016年度から2019年度までの日本における抗HIV薬の使用実態の把握 - 日本の医療の簡単かつ包括的な理解に適したNDBオープンデータを使用した調査の有用性 -	
3 . 学会等名 第36回日本エイズ学会学術集会・総会	
4 . 発表年 2022年	

1. 発表者名 田中博之, 石井敏浩
2. 発表標題 NDBオープンデータを用いた抗HIV薬処方の実態調査 - 2015年度から2017年度の3年間の変遷 -
3. 学会等名 第35回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2021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
---------	---------