

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460239

研究課題名(和文)医療情報データベースを用いた免疫関連バイオ医薬品と化学薬品間の相互作用評価

研究課題名(英文)Evaluation of interaction between biotechnology-based drug and chemical drug using medical information databases

研究代表者

佐井 君江 (SAI, KIMIE)

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長

研究者番号：20195960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：免疫関連バイオ医薬品と化学薬品との薬物相互作用の有無を明らかとするため、医療情報データベースを用いた薬剤疫学的評価手法を確立し、これを用いてスタチン製剤と抗IL-6受容体抗体、抗TNF α 抗体またはTNF受容体製剤との相互作用の有無について解析した。その結果、これらの免疫関連バイオ医薬品併用後のスタチン製剤による有効性及び副作用指標は、いずれもこれらのバイオ医薬品単独による変動とほぼ同程度であり、日本の実臨床下では、これらの医薬品間の相互作用は問題とならない程度であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate interactions between biotechnology-based drug and chemical drug, we established an assessment method using medical information databases and applied it to evaluate a possible interaction between statin drugs and antibody drugs for IL-6 receptor and TNF α or TNF receptor drugs. Changes in any indices for statin related efficacy or adverse reactions after co-administration with these biotechnology-based drugs were almost equivalent to those after treatment with these drugs alone. This finding indicated that interactions between statins and these biotechnology-based drugs might be ignorable under the clinical setting in Japan.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：医療情報データベース 薬物間相互作用 免疫バイオ医薬品 スタチン

1. 研究開始当初の背景

近年は急速にバイオテクノロジーが進展し、炎症を伴う自己免疫疾患の治療薬として、炎症性サイトカインに対する抗体医薬品等のバイオ医薬品の開発が進んでいるが、今後もこうした免疫関連バイオ医薬品の開発・使用は、世界規模で推進されるものと予想される。

炎症を伴う病態においては、IL-6 や TNF α 等の炎症性サイトカインが、CYP3A4 等の主要な薬物代謝酵素の発現を抑制し、このため使用される薬物の体内動態に影響を及ぼす可能性が指摘されている(1-3)。一方、こうした炎症性サイトカインに対する抗体医薬品の治療により、炎症反応が阻害されると、これまで抑制されていた代謝酵素等の発現が回復し、これにより併用薬の代謝が促進され、この作用(薬効)が減弱する可能性も示唆されている。例えば、IL-6 は CYP3A4 や CYP2C19 等の発現を阻害することが知られるが、この IL-6 受容体に対する抗体医薬品(トシリズマブ)の投与により、併用薬のシンバスタチンやオメプラゾールの血中濃度が、炎症時に比較し低下することが報告されている(2,3)。

また、これらの免疫関連バイオ医薬品は、薬物トランスポーターの発現変動をもたらす可能性も非臨床試験にて示唆されており(4,5) よって免疫関連バイオ医薬品併用による薬物動態への影響は、代謝酵素のみならず、トランスポーターの基質特異性にも依存するものと推測される。

しかしながら、これらの可能性を含め、実臨床下での免疫関連バイオ医薬品と併用される化学薬品との相互作用の実態は明らかとされていない。そのため、代謝酵素及びトランスポーターの両者の発現変動の可能性も考慮し、種々の免疫関連バイオ医薬品と化学薬品との薬物相互作用の評価を行うことは臨床に上きわめて重要である。

2. 研究の目的

免疫関連バイオ医薬品と化学薬品との薬物相互作用の有無及び程度を明らかとするため、医療情報データベースを用いた新たな薬剤疫学的評価方法を確立し、これを用いて相互作用を受ける薬剤プロファイルを明らかとする。本研究の成果により、今後さらに需要の高まる免疫関連バイオ医薬品の臨床下及び開発時における相互作用の評価、ならびに薬剤投与計画の改善・安全使用の推進に資する。

3. 研究の方法

本研究では、浜松医大及び研究用の医療情報データベースを用いて、下記の解析対象医薬品「薬剤 A: 免疫関連バイオ医薬品」及び「薬剤 B: 併用化学薬品」について、既報の相互作用を確認し得る評価方法を確立し、この手法を用いて、未知の代謝の異なる化学薬

品との相互作用について解析した。

「解析対象医薬品」

「薬剤 A: 免疫関連バイオ医薬品」

[A1] 抗 IL-6 受容体抗体医薬品

・トシリズマブ (TCZ)

[A2] TNF 阻害剤 (抗 TNF α 抗体または TNF 受容体製剤)

・アダリムマブ (ADL)

・インフリキシマブ (IFX)

・エタネルセプト (ETN)

「薬剤 B: 併用化学薬品」

[B1] スタチン製剤 1 (CYP3A4、MDR1、及び SLC1B1 基質)

・アトルバスタチン(A)

[B2] スタチン製剤 2 (MRP2 及び SLC1B1 基質)

・プラバスタチン (P)

・ロスバスタチン (R)

(1) 対象症例データの抽出

浜松医大ならびに市販の研究用医療情報データベース(MDV. Co. Ltd.)より、2007年から2011年の期間に「薬剤 A 単独」または「薬剤 B 処方後に薬剤 A との併用」が開始された症例(処方開始2か月前から処方または併用開始2か月後まで)を対象に、全薬剤の処方データ、検査値データ[CRP、総コレステロール(T-Cho)、トリグリセリド(TG)、尿素窒素(BUN)、血清 ALT(sALT)、クレアチンキナーゼ(CK)]ならびに背景因子(疾患名、年齢、性別等)を抽出した。

解析対象症例の選定条件は以下のように設定した。

(適格条件)

CRP 及び T-Cho 値の初期値(薬剤 A 処方開始時または開始前1ヵ月以内の値)が有り、かつ薬剤 A 処方後2ヵ月以内の値がある症例。

(除外条件)

CRP の初期値が 0.1 mg/dL 未満、あるいは薬剤 A 処方後2ヵ月間を通して CRP 値低下率が 50%未満の症例。

(2) 免疫関連バイオ医薬品による化学薬品の有効性・副作用指標への影響の解析

薬物間相互作用の評価指標として、薬剤 A 併用後の薬剤 B の薬理効果(B1 及び B2 による脂質低下作用)の減弱率(主として T-Cho の上昇率)あるいは薬剤 B の処方量の増加率を指標とすることとし、処方状況及び種々の臨床検査値について、処方前値(処方前1ヶ月以内の処方直近の値)に対する各症例の月ごとの相対変化率(パーセント)を算出し、「薬剤 A 単独群」と「薬剤 B 処方後の薬剤 A 併用群(薬剤 A+B)」との間で比較した。薬剤 B の処方量の推移については、月ごとの総処方量(処方量/日 x 日数)を算出し、併用前月と処方後1ヶ月及び2ヶ月後で比較した。

(3) 統計解析

「薬剤 A 群」または「薬剤 A+B 群」内における医薬品間の比較、または「薬剤 A 群」と「薬剤 A+B 群」との間の変化率の比較は、Kruskal-Wallis または Mann-Whitney 検定にて評価し、P=0.05 を有意水準とした。

4. 研究成果

(1) TCZ 併用によるスタチン製剤の有効性・副作用指標への影響

TCZ 単独

予め、TCZ(A1: 抗 IL-6 受容体抗体)単独群で有効性(炎症性マーカーCRPの低下)が確認された症例(86例)において(図1A)、スタチン製剤の有効性指標となる T-Cho の変動を解析した。その結果、TCZ 処方後 1 ヶ月より有意な T-Cho 上昇が認められ(図1B)、処方前値(0M)に対する相対比では、1 ヶ月及び 2 ヶ月において、中央値で 1.2 倍の上昇であり(図2B)、同様に、TG も同程度の上昇が認められた(図2C)。腎機能指標(BUN)については、ほぼ変動は見られないが、肝機能指標(sALT)は中央値で 1.3 倍の上昇がみられ、筋障害指標(CK)については、1.4-1.5 倍の上昇が認められた(図2D-F)。

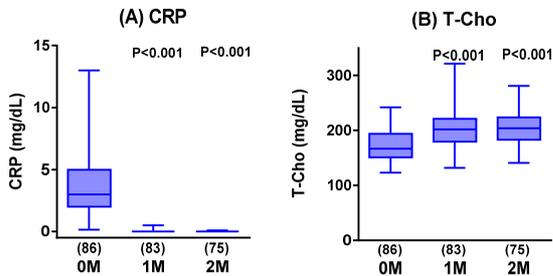


図1 トリシズマブ単独処方後のCRP及び総コレステロール値(T-Cho)の変化

スタチン製剤の有効性・副作用指標(臨床検査値)への TCZ 併用の影響

スタチン製剤は、何れも SLCO1B1 で肝臓に取り込まれるが、CYP3A4 の代謝を受け MDR1 の基質であるスタチン製剤「薬剤 B1」として、シンバスタチン及びアトルバスタチン(A)が知られる。本研究では、既報のシンバスタチンとの併用例は少なく、選定条件に合う症例はいなかったため、アトルバスタチンを対象に解析した。また CYP3A4 代謝を受けず、MRP2 基質であるスタチン製剤「薬剤 B2」としてプラバスタチン(P)及びロスバスタチン(R)についても、TCZ 併用後の有効性ならびに副作用指標への影響を解析した。

スタチン処方例のうち、TCZ 処方後に CRP の減少が確認された症例(9例)においては(図2A)、T-Cho は何れのスタチン群「S+TCZ 群」も 2 ヶ月後で 1.2 倍の上昇であり、「TCZ 単独群」との有意な差は認められなかった(図2B)。また、TG についても、スタチン群の間で経過は異なるが、何れも 2 ヶ月後に 1.3~1.5 倍の増加が見られ、「TCZ 単独群」との差は見られなかった(図2C)。腎機能(BUN)については、TCZ 併用後も変動は無く、「TCZ 単独群」との差も認められなかった(図2D)。肝機能指標(sALT)及び筋障害指標(CK)については、スタチン群のうち、2 ヶ月後の値は「A+TCZ 群」(1.8 倍及び 1.9 倍)の方が「P&R+TCZ 群」(それぞれ 1.1 倍)より上昇率は高い傾向にあったが、これらのスタチン群内で有意な差は無く、また「S+TCZ 群」と「TCZ 単独群」との間でも有意差は認められなかった(図2E&F)。

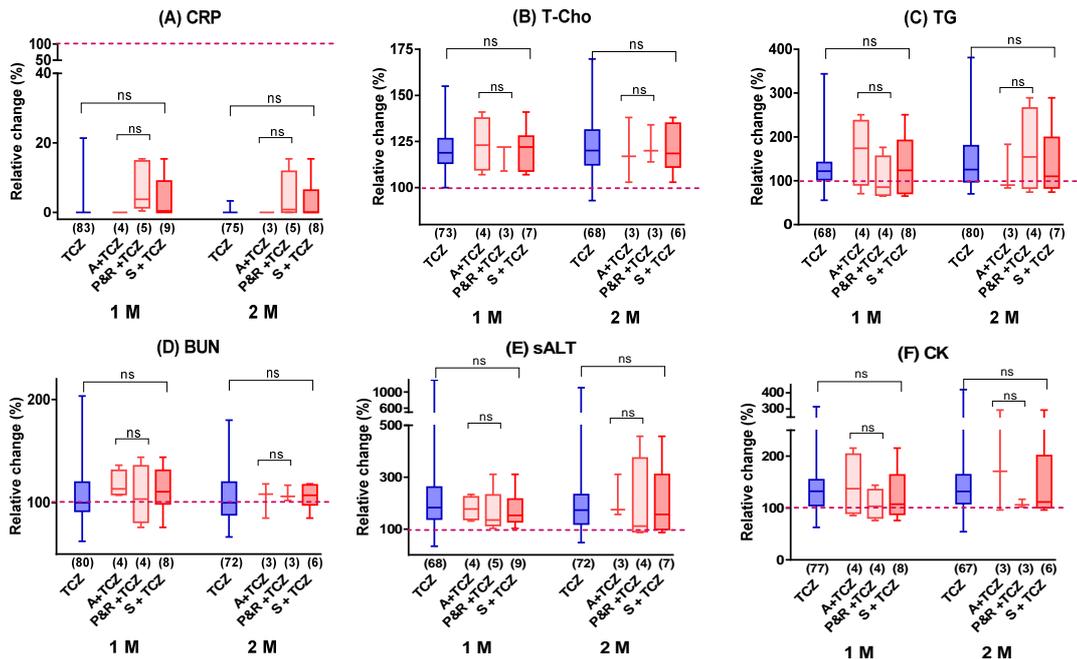


図2 スタチン処方例のトリシズマブ併用後の臨床検査値の変化

処方または併用前値(0M: 100%)に対する相対変化率(%)を示す。
TCZ: トリシズマブ、A: アトルバスタチン、P: プラバスタチン、R: ロスバスタチン、
S: A+P+R、括弧内は症例数

スタチン処方量への影響

スタチン製剤とTCZ併用例について、併用後の検査値情報が必ずしも揃っていない症例も含め、月ごとのスタチン総処方量 (mg/月) の推移を解析した。その結果、TCZ併用後のアトルバスタチン (A) の総処方量は1ヶ月及び2ヵ月後に併用前月と比較して有意に減少していた (図3A)。また、プラバスタチン (P) 及びロスバスタチン (R) の総処方量には、有意差は見られなかった (図3B&C)。

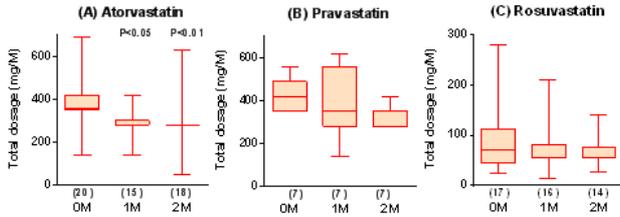


図3 トシリズマブ併用後のスタチン総処方量の変化

(2) TNF 阻害剤併用によるスタチン製剤の有効性・副作用指標への影響

抗TNF α 抗体であるADLまたはIFX、ならびにTNF受容体製剤であるETN[薬剤A2]を対象に、スタチン製剤 (A, P 及び R) 処方後のA2併用例をデータベース上で抽出したところ、選定条件に合う症例数は少なく、「A2+B」の個別の組合せでの評価は困難と考えられたことから、予備的知見を得る目的から、「A2群」または「A2+B群」をそれぞれ一つの群にまとめ、「A2群」と「A2+B群」との比較を行った。

A2 製剤 (ADL, IFX 及び ETN) 単独

「A2単独群」のうち、CRPが2ヵ月後までに25%未満に減少していることが確認され

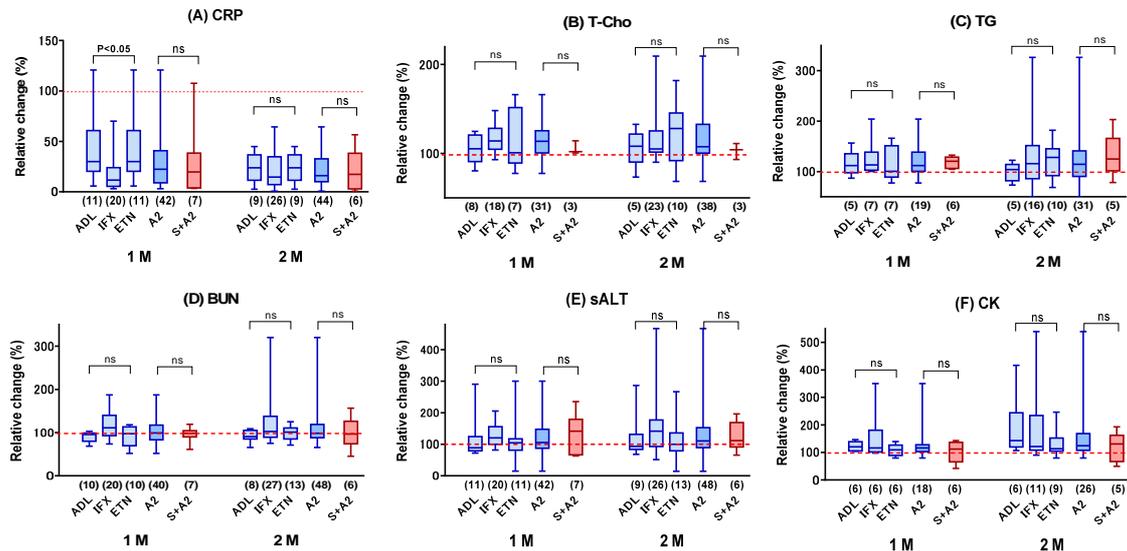


図5 スタチン処方例のTNF阻害剤併用後の臨床検査値の変化

処方または併用前値 (0M: 100%) に対する相対変化率 (%) を示す。

ADL: アダリムマブ、IFX: インフリキシマブ、ETN: エタネルセプト、A2: ADL+IFX+ETN、S: アトルバスタチン+プラバスタチン+ロスバスタチン、括弧内は症例数

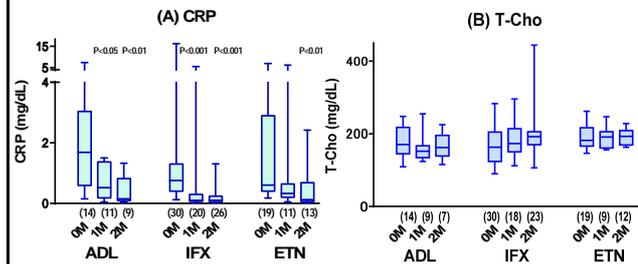


図4 TNF阻害剤単独処方後のCRP及び総コレステロール値の変化

ADL: アダリムマブ、IFX: インフリキシマブ、ETN: エタネルセプト

た症例 (全63例) について (図4A)、T-Cholの変動を解析した結果、何れのA2製剤も、T-Chol値は処方前値 (0M) と比較して1.1~1.2倍の上昇傾向は見られるが、有意な変動ではなく、A2製剤間でも有意な差は認められなかった (図5B)。同様に、TGも同程度の上昇が認められたが、A2製剤間で差は無かった (図5C)。腎機能指標 (BUN) については、何れのA2製剤でも変動は見られず、肝機能指標 (sALT) についてはIFXで、筋障害指標 (CK) についてはADLで、2ヵ月後にそれぞれ1.4倍の上昇が見られるが、いずれの上昇も他のA2製剤との間で差は認められなかった (図5D-F)。

スタチン製剤の有効性・副作用指標へのTNF阻害剤併用の影響

スタチン処方例のうち、A2処方後にCRPの減少が確認された症例「S+A2群」 (全9例) については (図5A)、T-Cholの上昇率は5%未満であり、A2単独群との有意な差は認められなかった (図5B)。また、TGについても、2ヵ月後に「S+A2群」は1.3倍の増加が見られるが、「A2単独群」との差は無かった (図5C)。腎機能 (BUN) については、A2併用後も変動は無く、「A2単独群」との差も認められなかった。肝機能指標 (sALT) は、1ヵ月後に

「S+A2 群」で 1.4 倍の上昇が見られるが、「A2 単独群」との差はなく、また筋障害指標(CK)についても、2 カ月後に「S+A2 群」で 1.3 倍の上昇が見られたが、「A2 単独群」との有意な差は無かった(図 5D-F)。

スタチン処方量への影響

上述の TCZ 併用例では、アトルバスタチン(A)の総処方量(mg)に変化が見られたが、TNF 阻害剤併用例についても、月ごとのアトルバスタチン(A)総処方量(mg)の推移を解析した。その結果、ADL 併用後のアトルバスタチン(A)の総処方量は処方前月と比較して減少の傾向が見られたが、有意な変化ではなく、IFX ならびに ETN との併用では変化は認められなかった(図 6)。

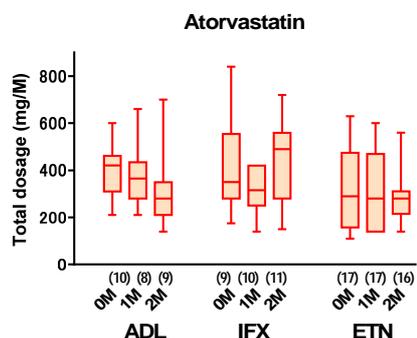


図6 TNF阻害剤併用後のアトルバスタチン総処方量の変化

(3) 考察

本研究では、医療情報データベースを用いて、有効性及び副作用を指標とした実臨床上の薬物間相互作用の評価手法を確立することを第一の目標として、既報の薬物動態学的情報から対象薬剤を選択し、炎症性マーカーの低下を指標に評価対象症例を選別するとともに、有効性及び副作用指標を個別の症例で追跡して変化率を集計する手法を構築した。

また IL-6 及び TNF α は、スタチン製剤共通のトランスポーター発現にも影響する可能性があることから、CYP3A4 代謝の影響を受けないスタチンについても比較検討した。

まず、既報の TCZ 併用によるシンバスタチン血中濃度低下に関する報告をもとに、同じ CYP3A4 代謝を受けるアトルバスタチンの有効性への影響を解析したが、仮説とは異なり、T-Cho は TCZ 単独による変動と同程度であり、スタチンによる薬効(脂質低下作用)への影響は見られなかった。また、CYP3A4 代謝を受けないスタチン(プラバスタチンならびにロスバスタチン)に関しても、有効性への有意な影響はなく、また何れのスタチンの総処方量についても増量の傾向はなかった。さらに、TNF 阻害剤に関しても、スタチン製剤の有効性および副作用指標への有意な影響は無いことが示唆された。

これらのことから、今回検討した免疫関連

バイオ医薬品とスタチン製剤との相互作用については、実臨床下での影響は問題とされない程度と考えられた。一方、TCZ との併用では、スタチン製剤間で筋障害指標の変動パターンが異なる可能性も示唆されたが、これらの副作用への影響については、さらに検討が必要と考えられる。

なお、本研究の主な限界点として、今回の調査対象とした TCZ または TNF 阻害剤とスタチン製剤との併用例は、本邦の実診療下では何れも少数例であり、また、レトロスペクティブなデザインのため、時系列的な検査値を有する評価対象者が少ない点あげられる。そのため、得られた結果は何れも予備的知見にとどまるものであるが、本邦における薬剤の使用実態に即した情報が得られたものと考えられる。また、本研究で構築した評価手法は、他の医薬品間の相互作用評価においても適用可能と考えられることから、今後は本手法の利用性を、他の対象医薬品にて検証していく予定である。

<引用文献>

- Morgan, ET. *Clin Pharmacol Ther.* 2009, 85:434-8.
 Kim S et al., *Rheumatol Int.* 2012, 32:2601-4.
 寺尾公男. *臨床薬理.* 2012, 43:261-262.
 Morgan, ET et al. *Drug Metab Dispos.* 2008, 36:205-16.
 Diao L et al. *J Biol Chem.* 2010, 285:31185-92

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

- 前川京子、佐井君江：薬物相互作用に影響を及ぼす遺伝子多型とその人種差. *ファルマシア*: 50, 669-673 (2014) 査読有
 Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the diagnostic scale in Japan as compared to the CIOMS/RUCAM scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 23, 987-989 (2014). 査読有
 Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M and Saito Y: Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J. Clin. Pharm. Ther.* 38, 230-235. (2013) 査読有

[学会発表](計3件)

- Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y.: Identification of drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale. 第30回国際薬剤疫学会、2014年10月27日、台北(台湾)

Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y: A detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. 第 29 回国際薬剤疫学会、2013 年 8 月 27 日、モントリオール(カナダ)

花谷忠昭, 佐井君江, 頭金正博, 瀬川勝智, 木村通男, 堀 雄史, 川上純一, 斎藤嘉朗: 医療情報データベースを用いた薬剤性肝障害検出アルゴリズムの構築. 第 16 回医薬品情報学会、2013 年 8 月 10 日、名城大学(名古屋)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況(計 0 件)
- 取得状況(計 0 件)

〔その他〕該当無し

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐井 君江 (SAI KIMIE)
国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長
研究者番号：20195960

(2)研究分担者

川上 純一 (KAWAKAMI JUN-ICHI)
浜松医科大学・医学部附属病院・教授・薬剤部長
研究者番号：50272539

(3)研究分担者

堀 雄史 (HORI KATSUHITO)
浜松医科大学・医学部附属病院・副薬剤部長
研究者番号：2043678