

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26540012

研究課題名(和文) 医薬品副作用大規模データベースの高度利用に向けた薬剤疫学と空間疫学の融合

研究課題名(英文) Integration of spatial epidemiology and pharmacoepidemiology for the practical use of the adverse drug event report database with related applications

研究代表者

高橋 邦彦 (Takahashi, Kunihiko)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50323259

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)：公開されている2つの医薬品副作用自発報告データベース - 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品副作用データベース」と米国FDA Adverse Event Reporting System - を比較し、類似点や相違点と、それがシグナル検出にどのように影響するのかを明らかにした。次に、日本における院外心肺機能停止傷病者救急搬送データベースにスキャン統計量を用いた集積性検定を適用し、その発生が毎年の年末年始時期に急増していることを見つけ出すことができた。さらに空間疫学関連分野における統計的な視点から、薬剤疫学分野でのデータベースを有効活用したいいくつか実践研究を実施した。

研究成果の概要(英文)：We revealed similarities and differences between two publicly available database of spontaneous adverse event reports in drug uses - the Japanese Adverse Drug Event Report database and the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System - and how they affect signal detection. Next, we applied a cluster detection test based on a scan statistic to a huge database of daily ambulance records of out-of-hospital cardiac arrest cases in Japan, and we could find the increased the daily incidence around every New Year's Day. And, we performed some practical studies using databases effectively in pharmacoepidemiology, from the statistical viewpoints in spatial epidemiology and related fields.

研究分野：生物統計学

キーワード：空間疫学 薬剤疫学 副作用 自発報告 集積性

1. 研究開始当初の背景

薬剤を使用した消費者(患者)が何らかの有害反応を起こした場合、臨床医や薬剤師などの医療専門家、患者本人、発売企業などから自発報告として規制当局(国)にその報告がなされ、大規模なデータベースがそれぞれ構築されている。これらの自発報告データではいくつかの問題点もあるものの、潜在的な副作用に関わる報告として、それを有効活用した薬剤疫学研究の推進とその実用化の期待が国内外で高まり、研究が試みられている。

最近、そのような副作用の自発報告について統計的な検討を行うにあたって、空間疫学研究でのメカニズムやモデリングとの類似性が指摘されてきている。そのため大規模な医薬品副作用データベースを有効に利用し、空間疫学研究で検討される統計モデルや解析方法の理論展開などが適用可能性の検討や、それを積極的に応用した解析方法の検討は統計学分野でも重要な課題であるとともに、それらの実践は空間疫学、薬剤疫学のそれぞれの分野での研究としても求められている。

2. 研究の目的

薬剤使用と有害反応発生の自発報告を集めた国内外の大規模データベースについて、その特徴や利用に際しての注意点を明らかにする。また空間疫学研究での議論を積極的に取り入れた形で、薬剤疫学および空間疫学のそれぞれの視点から、それらのデータベースを解析する際に利用可能な統計的解析方法の検討を行う。さらに薬剤疫学、空間疫学分野でのデータベースを用いるいくつかの実践的課題に着目し、関連した統計的解析手法を適用した実践研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 代表的な自発報告データベースとして、日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)で公開されているデータベース JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database)、ならびに米国 FDA で公開されている FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) の比較を行う。特にそれぞれで副作用が疑われる症例の報告について、報告者、患者の背景などの違い、日米両国で発売・服用されている医薬品に限っての比較を中心に、報告のされ方にどのような特徴があるかを検討した。特に FAERS の中で日本からの報告に絞ったデータセット (FARES-JP) と JADER の比較も行った。

またこれらのデータセットに対し、いくつかのシグナル検出手法を適用し、その結果の比較を行った。

(2) 経時的な大規模データベースから突発的なイベント発生を検出点で薬剤疫学研究におけるシグナル検出と関連の大きい、空間疫学研究における時間集積性の検出につい

て検討を行った。具体的には日本における心肺機能停止傷病者救急搬送の日ごとの件数を事例として、方法論の検討と実践的な解析を行った。まず総務省消防庁から提供される救急蘇生統計データ(ウツタインデータ)を用いて、発生日が2005年1月1日~2011年3月10日の701,650人について、男女別、心性・非心性別に発生日毎の集計を行い、年、月、曜日、祝日ならびに気温(当日および前6日間)を変数とする Poisson 回帰分析を行った。推定されたモデルから各日の期待件数を求め、それに比べて実際の件数の増加が有意(有意水準5%)に集積している期間を、スキャン統計量を用いた疾病集積性の検定によって同定した。さらに検出された年末年始集積期間の調整リスク比を Poisson 回帰分析によって推定し、その影響を定量的に評価した。

さらに複数クラスタの同時検出とその評価の検討を実施した。

(3) 空間疫学的な視点からのアプローチを含めて、薬剤疫学でのデータベースを用いた実践的研究を共同研究として実施した。まず入院に関する大規模データベースを活用して、過量服薬による急性中毒で入院した患者の実態を検討し、性・年齢、と都道府県別の相対的なリスク評価の検討を行った。次に大規模調剤情報データベースを用いて、スイッチ OTC 薬上市による医療用医薬品の処方動向への影響評価について、経時的な傾向や変化点の評価を実施した。

4. 研究成果

(1) 2つのデータベース JADER と FAERS では、有害事象の報告について類似した項目が含まれているが、2つのデータベース間で共有可能な症例識別子は提供されていなかった。2010年以降の報告について詳細を検討した結果、JADER での1報告あたりの有害事象数は1.6(最大37)であったが、FAERS では3.3(最大62)であった。

報告された薬剤としてエタネルセプト(etanercept)、インフリキシマブ(infliximab)、パロキセチン(paroxetine)の3薬剤に絞り、JADER、FARES、ならびに FARES-JP の3つのデータセットに対して、Reporting Odds Ratio (PRR) 法、Bayesian neural network method (BCPNN) 法、Gamma Poisson Shrinker (GPS) 法の3つの方法によるシグナル検出の様子を比較したところ、検出されたシグナルの数や項目には手法によって異なるとともに、JADER、FARES-JP でも違いが見られた。しかし JADER と FARES-JP で GPS 法によって検出された共通シグナルを見ると、JADER で検出されたシグナル、FARES-JP で検出されたシグナルの各々について、エタネルセプトでは43.8%、41.2%、インフリキシマブでは52.9%、56.3%、パロキセチンでは60.0%、54.5%が共通シグナルとして

検出され、予想よりも共通のシグナルの割合が高かった。

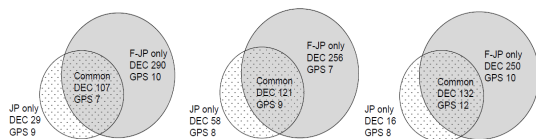


図. JADER(JP), FAERS-JP(F-JP)での GPS 法によって検出されたシグナルの状況。左からエタネルセプト, インフリキシマブ, パロキシチン

本結果から, JADER と FARES のデータセットの類似点, 相違点をいくつか見出すことができた。一方で, それらの特徴を踏まえながら, JADER と FARES-JP を相互補完的に利用することの有用性も示唆された。

(2) 日単位の報告の大規模データベースに対し集積性の検定を適用した結果により, これまで顕在化されていなかった日本における年末年始の院外心停止傷病者救急搬送件数の急増を, その統計的なリスク評価も含めて明らかにすることができた。具体的には, 男女, 心原性・非心原性の別に, 年, 月, 曜日, 祝日, 平均気温を調整したうえで, 集積性の検定を行ったところ, 検出された有意な集積期間, 相対リスク (RR), p 値は以下の通りであった。

男性：心原性

- 1:2008/12/31-2009/01/07, RR=1.25, p=0.001
- 2:2005/12/31-2006/01/07, RR=1.19, p=0.001
- 3:2010/12/31-2011/01/05, RR=1.20, p=0.001
- 4:2009/12/31-2010/01/05, RR=1.21, p=0.001
- 5:2005/01/01-2005/01/05, RR=1.23, p=0.001
- 6:2008/01/01-2008/01/04, RR=1.24, p=0.001
- 7:2010/05/05-2010/05/07, RR=1.29, p=0.011
- 8:2005/03/09-2005/03/13, RR=1.20, p=0.028
- 9:2005/03/29-2005/04/02, RR=1.21, p=0.045

男性：非心原性

- 1:2010/01/01-2010/01/02, RR=1.82, p=0.001
- 2:2005/01/01-2005/01/02, RR=1.80, p=0.001
- 3:2011/01/01, RR=2.05, p=0.001
- 4:2008/12/31-2009/01/03, RR=1.42, p=0.001
- 5:2006/01/01, RR=1.80, p=0.001
- 6:2008/01/01-2008/01/04, RR=1.37, p=0.001
- 7:2007/01/01-2007/01/02, RR=1.41, p=0.001
- 8:2011/01/02-2011/01/06, RR=1.21, p=0.001
- 9:2010/07/22-2010/07/27, RR=1.21, p=0.036

女性：心原性

- 1:2009/01/02-2009/01/05, RR=1.32, p=0.001
- 2:2005/12/31-2006/01/06, RR=1.24, p=0.001
- 3:2010/01/01-2010/01/05, RR=1.24, p=0.001
- 4:2010/05/04-2010/05/07, RR=1.32, p=0.002
- 5:2010/12/31-2011/01/02, RR=1.26, p=0.004

- 6:2005/01/01-2005/01/02, RR=1.35, p=0.012
- 7:2010/07/24-2010/07/27, RR=1.29, p=0.045

女性：非心原性

- 1:2009/12/31-2010/01/02, RR=1.44, p=0.001
- 2:2009/01/01-2009/01/05, RR=1.33, p=0.001
- 3:2011/01/01-2011/01/04, RR=1.34, p=0.001
- 4:2005/01/01-2005/01/04, RR=1.37, p=0.001
- 5:2006/12/31-2007/01/04, RR=1.28, p=0.003
- 6:2008/01/01-2008/01/03, RR=1.33, p=0.004
- 7:2007/08/09-2007/08/17, RR=1.25, p=0.011
- 8:2005/08/12-2005/08/15, RR=1.34, p=0.011
- 9:2005/02/22-2005/02/26, RR=1.27, p=0.034

全期間を通して検出された有意な集積期間のほとんどが年末年始であった。

また検出された年末年始集積期間の他の期間に対する調整リスク比は 1.3~1.6 倍と推定され, これは他の要因よりも大きな値となっていた。また心原性に比べて非心原性でより大きな値となっていた。一方で, 年齢, 発生時刻, 地域, 原因, 蘇生状況等は年末年始とそれ以外で大きな差はなかった。この結果は今後の救急医療や公衆衛生研究に有用な情報を提供できたものとする。

また, 従来の集積性検定の方法を改善した複数クラスタの同時検出とその評価の検討を実施した。上記のウツタインデータの日単位データに対する時間集積性への適用を試み, シミュレーション評価を行ったところ, 提案法がよい精度で複数クラスタを検出, 評価できることが確認できた。

(3) まず過量服薬による急性中毒で入院した患者の実態研究とした。日本全国の年間入院患者数は 21,663 人であり, そのうち 63% の患者にベンゾジアゼピン受容体作動薬が入院以前に処方されており, その年齢階級別処方割合は, 35~49 歳で 74% と最も多く, 75 歳以上であっても 59% と高水準であることが示された。加えて, 若年層と比較し高齢層では入院以前に精神科受療歴がある人は少ない一方で, 循環器薬による中毒と診断されて入院した人が多いことなどが明らかになった。過量服薬による入院患者は, 若年層では精神科におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用者, 高齢層では非精神科におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬あるいは循環器薬の服用者が多い傾向にあるため, これを踏まえた過量服薬対策が求められることが示唆された。

次にスイッチ OTC 薬上市による医療用医薬品の処方動向の変化について検討した。2008 年 4 月~2014 年 10 月の期間中にスイッチ OTC 薬の販売を開始した内服の医療用医薬品 8 品目について, 処方患者数, 処方錠数の月単位件数から季節変動成分を取り除き, 予測モデルを構築した。8 品目中 6 品目では, スイッチ OTC 化を境に処方患者数または錠数の月次推移の傾きが小さくなる変化を示した。一方,

スイッチ OTC 薬を発売していない品目については、期間中に顕著な変化は見られなかったり、一貫して増加傾向を示したりするものもみられた。このことより、薬剤によって影響は異なるものの、スイッチ OTC 化によって医療用医薬品の処方の増加傾向に変化が生じることが示唆された。

これらの成果については、国内外の学会での発表、ならびに論文投稿を行った。これらの研究結果をもとに、それぞれの問題に応じた解析方法をさらに発展させることが重要であり、大規模なデータベースを有効に活用する空間疫学、薬剤疫学の問題解決、さらに両分野を融合した統計モデルや統計的な評価法の開発にもつながることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Okumura Y, Sakata N, Takahashi K, Nishi D, Tachimori H.

Epidemiology of overdose episodes from the period prior to hospitalization for drug poisoning until discharge in Japan: an exploratory descriptive study using a nationwide claims database. *Journal of Epidemiology*. 査読有. 2017. (印刷中).

Takahashi K, Tachimori H, Kan C, Nishi D, Okumura Y, Kato N, Takeshima T.

Spatial analysis for regional behavior of patients with mental disorders in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 査読有, Vol.71. 2017. 254-261.

Nomura K, Takahashi K, Hinomura Y, Kawaguchi G, Matsushita Y, Marui H, Anzai T, Hashiguchi M, Mochizuki M.

Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Design, Development and Therapy*. 査読有, Vol.9. 2015. 3031-3041.

Takahashi K, Shimadzu H.

The daily incidence of out-of-hospital cardiac arrest unexpectedly increases around New Year's Day in Japan. *Resuscitation*. 査読有, Vol.96. 2015. 156-162.

高橋邦彦, 和泉志津恵, 竹内文乃.

位置情報を用いた疫学研究とその統計的方法. *統計数理*. 査読有. Vol.62. 2014. 1-22.

〔学会発表〕(計 6 件)

Takahashi K.

Spatial epidemiology: risk assessment

of spatio-temporal events. 13th DIA JAPAN Annual Meeting 2016. November 15, 2016. 東京国際展示場(東京都江東区).

Shimazaki K, Takano Y, Mochizuki M, Takahashi K, Urushihara H.

Socioeconomic impacts of policy on Rx-to-OTC switch to prescription of wthcal drugs in Japan. 32rd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, August 25-28, 2016, Dublin, Ireland.

Takahashi K, Shimadzu H.

A multiple cluster detection test for disease clustering based on scan statistics. XXVIIIth International Biometric Conference, July 10-15, 2016, Victoria, Canada.

高橋邦彦, 島津秀康.

年末年始における院外心停止傷病者救急搬送件数急増の検出. 第26回日本疫学会学術総会, 2016年1月22日. 米子コンベンションセンターBigShip(鳥取県米子市).

Takahashi K, Tachimori H.

Applied spatial statistics for epidemiological studies on mental health. World Psychiatric Association (WPA) Regional Congress Osaka Japan 2015. June 4, 2015. 大阪国際会議場(大阪府大阪市).

〔図書〕(計 1 件)

高橋邦彦. 空間疫学への誘い--難病の地図から何が見えるか. 岩波データサイエンス刊行委員会(編). 岩波データサイエンス Vol.4. 2016. 岩波書店. 160(82-95).

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 邦彦 (TAKAHASHI, Kunihiro)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 50323259

(2)研究分担者

松井 茂之 (MATSUI, Shigeyuki)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 80305854

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

島津 秀康 (SHIMADZU, Hideyasu)

英国 Loughborough 大学・Department of Mathematical Sciences・講師