

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19219

研究課題名(和文) 医薬品副作用データベースを用いた生活習慣病治療薬の併用に伴う副作用リスク分析

研究課題名(英文) Analysis of adverse event after concomitant use of lifestyle disease medications using spontaneous reporting system database

研究代表者

五所 正彦 (Gosho, Masahiko)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：70701019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病治療薬を服用している大半の患者は多剤を併用しているため、副作用にさらされる危険性が高い。本研究では、薬剤併用に伴う副作用発現を検出するための新しいシグナル検出指標を提案した。提案法は偽陽性率をある程度の水準に抑制した上で、高い感度を有することがわかった。また、提案法を医薬品副作用データベースに適用し、生活習慣病治療薬併用と副作用発現の関係を評価し、副作用のリスクとなり得る薬剤の組み合わせを特定した。

研究成果の概要(英文)：We proposed a statistical criterion to detect drug-drug interactions causing adverse drug reactions in spontaneous reporting systems. The proposed criterion controlled false positives at an acceptable level and had higher sensitivity than that of an existing criterion when events were rare. We also applied the proposed criterion to a spontaneous reporting system database in order to explore drug-drug interactions that result in hypoglycemia and rhabdomyolysis. We detected combination therapy with the antidiabetic, antihypertensive, and antihyperlipidemic drugs as potential interactions that could result in hypoglycemia and rhabdomyolysis.

研究分野：生物統計学

キーワード：シグナル検出法 データベース研究 薬物相互作用 安全性

1. 研究開始当初の背景

2 型糖尿病，高血圧症，脂質異常症は代表的な生活習慣病であり，わが国の患者数は年々，増加傾向にある．さらに，多くの患者はこれら疾病の複数を罹患している（図1）．

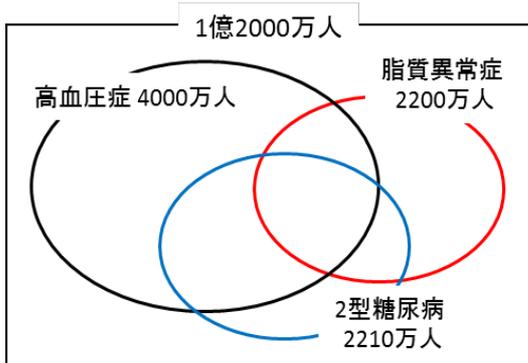


図1. わが国における生活習慣病の人口分布

生活習慣病は，重大かつ致死性を伴う合併症，たとえば，心疾患や脳血管疾患，腎不全などのリスクであり，これら合併症予防のために食事や運動などの生活習慣指導が行われる．しかしながら，それだけでは不十分なケースが多く，薬物治療に頼らざるを得ないのが現状である．さらに，単剤だけでコントロールできない患者や複数の生活習慣病を罹患している患者には2種以上の薬剤が処方される．複数の薬剤を併用することにより，副作用のリスクが高まる恐れがあり，近年ではポリファーマシーと呼ばれる社会問題となっている．不適切な多剤併用は患者を死に至らせることさえある．多剤併用に伴う副作用のリスクを未然に回避し，患者の安全性を担保するためには，薬剤の適正使用情報を正確にかつリアルタイムに収集・更新する必要がある．

上記のとおり，生活習慣病患者の多くは複数の疾病を合併しているため，2種以上の薬剤を併用しているケースが多いが，異なる疾病の複数の薬剤を併用したときの副作用の種類及び頻度は，十分に検討されていない．薬物動態レベルでの薬物相互作用に関する報告は多数存在するものの，実臨床レベルで，

特に日本人を対象とした薬物相互作用の情報には乏しい．

製薬企業や医療機関等は，医薬品の副作用が疑われる患者情報を入手したとき，薬事法により，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，「PMDA」という）へ報告しなければならない．PMDAは入手した副作用情報をデータベース（以下，「JADER」という）化している．また，PMDAはJADERをホームページ上で公表し，利用規約を遵守すれば，誰でも利用できる．しかしながら，JADERが公表されてから日が浅いこともあり，JADERを利用した薬物相互作用に伴う副作用リスクに関する分析は十分に行われていないのが現状である．また，データベース解析において，薬物相互作用に伴う副作用を検出するための統計手法は十分に整備されておらず，無償で簡単に操作できる解析ソフトウェアや解析プログラムパッケージも存在しない．

2. 研究の目的

本研究では，(1) 薬物相互作用に伴う副作用を検出するための新たな統計手法を提案し，提案した副作用検出手法および既存の手法のプログラムパッケージを開発すること，(2) 医薬品副作用データベース JADER を利用し，複数の生活習慣病治療薬を併用することで生じる副作用を検出し，生活習慣病治療薬の併用と副作用発現の関係を定量的に評価すること，を目的とした．

3. 研究の方法

(1) 薬物相互作用検出規準の提案

自発報告システムから得られる副作用の原因となる薬物相互作用を検出するために，カイ二乗統計量を応用したシグナル検出のための規準を提案した．また，シミュレーション実験を通じて，Norén et al. (2008) が提案したシグナル検出規準と性能を比較した．

(2) JADER を用いた薬物相互作用の検出
JADER を利用し、生活習慣病治療薬の併用が副作用に与える影響を定量的に評価するために以下の手順で研究を進めた。

糖尿病治療ガイド、高血圧治療ガイドライン、動脈硬化性疾患予防ガイドライン等を用い、生活習慣病治療薬を特定する。

上記で特定した生活習慣病治療薬の添付文書情報を収集し、副作用情報をリスト化する。

JADER を解析するために解析対象とする副作用を定義し、解析が行えるようにデータのクリーニングを実施する。

解析計画を立案する。具体的には2節(1)で提案したシグナル検出のための方法と Norén et al. (2008) の方法を、で要したデータセットに適用する。

データ解析用プログラムの作成及びデータ解析を実施する。

未知の副作用の確認及び併用の影響の定量的評価を行う。

4. 研究成果

(1) 薬物相互作用検出規準の提案

薬物相互作用に伴う副作用、すなわちシグナルを検出のための規準として、該当する2つの薬剤の組み合わせにより生じた副作用の報告数と、その組み合わせにより期待される副作用の報告数の乖離を評価するためにカイ二乗統計量を利用した。実際には副作用の報告数が少ない場合にも対処できるようにするために、Yates の補正を導入した。

提案規準の値が大きいほど、シグナルの程度が大きいと解釈でき、提案規準の値が2を超えたときにシグナルがあると判定することとした。

シミュレーション実験を行い、提案したシグナル検出規準の感度、特異度、ROC 曲線のAUCを評価した。提案法のAUCは Norén et al. (2008) の方法よりも大きかった。また、

副作用の報告数が少ない場合、提案法の感度は Norén et al. (2008) の方法よりも高かった。提案したシグナル検出法は、Norén et al. (2008) の方法と同等以上の性能を有することが分かった。

提案法や性能評価の結果は、Gosho et al (European Journal of Clinical Pharmacology, 2017; 73, 779—786) で報告した。

提案したシグナル検出の方法ならびに Norén et al. (2008) の方法のプログラムパッケージを SAS マクロとして用意し、公開準備中である。

(2) JADER を用いた薬物相互作用の検出
3節(2)で示した から の手順で研究を行った。

糖尿病治療薬において重要な副作用となる低血糖に注目し、低血糖の発現頻度を増加させる可能性のある生活習慣病治療薬の組合せを探索し、それらの薬物相互作用を評価した。

2004年4月から2017年9月のJADERにおいて、468,292人の副作用が報告されており、糖尿病患者は46,412人(13%)、高血圧患者は71,431人(21%)、高コレステロール血症患者は28,781人(8%)であった。また、低血糖が報告されたのは6,208人であった。(1)で提案したシグナル検出法及び Norén et al. (2008) の方法で検出された薬剤の組み合わせは表1のとおりである。

表 1 . JADER に対して低血糖を解析したときに検出された薬剤の組み合わせ

| 薬剤 1 | 薬剤 2 |
|----------|------------------|
| リナグリプチン | グリベンクラミド |
| シタグリプチン | グリベンクラミド |
| シタグリプチン | ブフォルミン |
| エキセナチド | ボグリボース |
| ミチグリニド | ペリンドプリル |
| レパグリニド | バルニジピン |
| アログリプチン | シルニジピン |
| テネリグリプチン | バルニジピン |
| テネリグリプチン | ウラピジル |
| エキセナチド | カンデサルタン |
| ボグリボース | バルニジピン |
| ボグリボース | グアナベンズ |
| エキセナチド | トコフェロール ニコチン酸 |

本成果は Goshō (Journal of Clinical Pharmacology, 2018; in press) で報告した。

また、高コレステロール血症治療薬の投与に伴う重要な副作用の 1 つである横紋筋融解症に関して、スタチン、フィブラート、エゼチミブ、降圧薬、糖尿病治療薬を併用したときの薬物相互作用を評価し、成果を発表できるように準備を進めている。

< 引用文献 >

Norén, G. N., Sundberg, R., Bate, A. et al. A statistical methodology for drug–drug interaction surveillance. *Statistics in Medicine*, 2008; 27, 3057–3070.

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

Goshō, M. Risk of hypoglycemia after concomitant use of antidiabetic, antihypertensive, and

antihyperlipidemic medications: A database study. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2018 (in press). 査読有

Goshō, M., Maruo, K., Tada, K., Hirakawa, A. Utilization of chi-square statistics for screening adverse drug-drug interactions in spontaneous reporting systems. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2017; 73, 779–786. 査読有
DOI: 10.1007/s00228-017-2233-3

[学会発表] (計 2 件)

Goshō, M. Statistical methods for screening adverse drug interactions, with an application to spontaneous reporting systems database. 28th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Vigo, Spain, July, 2017.

Goshō, M., Tada, K. A novel method for detecting adverse drug interactions in spontaneous reporting systems. 27th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Birmingham, UK, August, 2016.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

五所 正彦 (GOSHO, Masahiko)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号 : 70701019