

## 臨床トピックス

# 薬物治療の進展を目指した医療情報データベース研究の実践と将来展望

古関竹直\* 波多野正和\*\* 山田成樹\*\*\*

## はじめに

近年、医薬品副作用データベースやDPC・レセプトデータベース等の医療情報データベースを用いた研究基盤構築が進んでおり、われわれも薬物治療の進展に資するべく医療情報データベースを活用して様々な臨床課題、臨床疑問の解決に取り組んでいる。医療情報データベースは種類にも依るが何十から何千万単位の症例情報が蓄積されており、単施設の電子カルテ調査では評価困難な希少疾患や稀な副作用を対象とした研究の可能性を高める強力なツールである。一方で、調査可能な項目に制限がある、欠測値が多く評価や取り扱いに苦慮する項目がある、母集団の特性から解析結果の解釈に注意を要する等、データベースの種類に応じて様々な限界点もあり、その特性を十分に把握していないと誤った科学的議論や結論につながる恐れがある。本稿では、医療情報データベースの中でもわれわれが主に扱っている医薬品副作用データベースの特性や研究への利活用方法、ま

たその実践例や薬物治療の進展に資するための将来展望について概説する。

## I. 医薬品副作用データベースの特性と研究への利活用方法

各国の薬事規制当局や世界保健機構(WHO)は、pharmacovigilance(医薬品安全性監視活動)の一環として市販後の医薬品による副作用が疑われる有害事象を自発報告システム(Spontaneous Reporting System; SRS)により収集・分析を行っている。SRSで集積した有害事象はデータベース化され、医薬品医療機器総合機構のJapanese Adverse Drug Event Report(JADER)、米国FDAのFDA Adverse Event Reporting System(FAERS)、WHOのVigibaseなどが公開されている。医薬品副作用データベースは研究ツールとしての利用も年々増加しており、アカデミアでもその利活用方法が広く知られるようになってきた(図1)。特にJADER<sup>1)</sup>、FAERS<sup>2)</sup>は無料かつ誰でも入手可能な大規模医療情報データベースである。2022年3月までの副作用報告症例数はJADERが約80万例に対してFAERSが約1,600万例とJADERに比べてFAERSの報告症例数が圧倒的に多い。また、JADERは日本国内の報告に基づくデータベースであるのに対し、FAERSは米国のみでなく欧州、南米、アフリカ、日本を含むアジアなど世界各地の報告が含まれており、日本未承認の医薬品の副作用報告も含まれている。一方で、JADERは主として副作用が疑われる重篤

### — Key words —

医薬品副作用データベース, データマイニング, シグナル検出, ドラッグリポジショニング

\* Takenao Koseki: 藤田医科大学医学部薬物治療情報学准教授

\*\* Masakazu Hatano: 藤田医科大学医学部薬物治療情報学講師

\*\*\* Shigeki Yamada: 藤田医科大学医学部薬物治療情報学教授

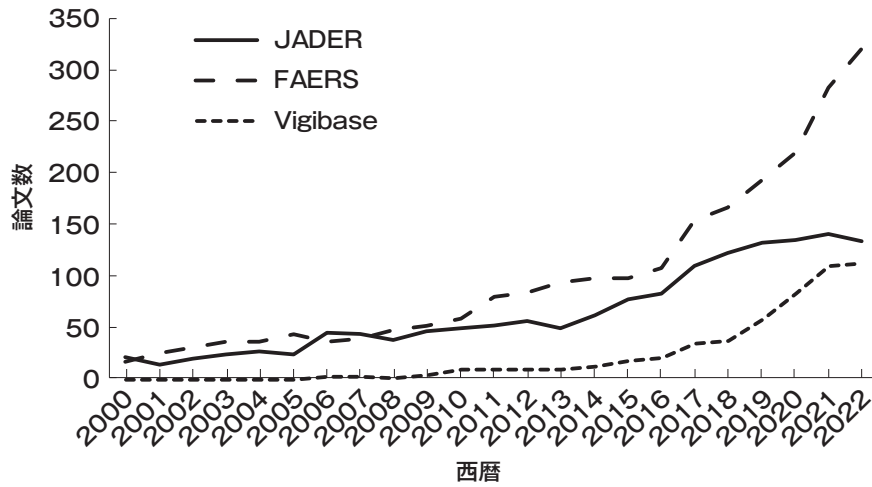


図1 PubMedで「JADER」, 「FAERS」, 「Vigibase」で検索したときにヒットした論文数  
 検索語は「Japanese Adverse Drug Event Report」, 「Food and Drug Administration Adverse  
 Event Reporting System」, 「Vigibase」とした(検索日: 2023年9月1日)。

な有害事象が製薬企業又は医療従事者により報告されているのに対し, FAERSは製薬企業, 医療従事者のみならず患者やサプリメント等の一般消費者による報告も多く, その副作用報告には医薬品使用者の主観や非医療従事者入力による薬剤名や副作用名の誤記, 欠測項目等も多く含むため, 高度なデータクレンジングが必要である。また, JADERには報告症例の原疾患情報が含まれているのに対し, FAERSには原疾患に相当する情報は含まれていない。このように, 同じ医薬品副作用データベースであっても規模や特徴が異なるため, 研究の目的や利用者が有するデータマイニング能力等に応じて医薬品副作用データベースを慎重に選択する必要がある<sup>3)</sup>。

医薬品副作用データベースは強力な研究ツールであるが, 取り扱う上でその特性と結果の解釈の仕方を十分に把握しておく必要がある。医薬品副作用データベースは副作用が疑われる有害事象が報告された症例のみで構成されており, 母集団情報が不明である。そのため, 「特定の医薬品使用患者何例のうち何例に特定の副作用が生じたのか」という発現頻度や発現リスクを定量化することができない。リスク定量化に代わり, データマイニングによる不均衡分析を行って副作用発現の

「シグナル」検出によりその発現のしやすさを評価する<sup>4)</sup>。具体的には, 特定の医薬品とそれ以外の医薬品, 特定の副作用とそれ以外の副作用を調査して2×2の分割表を作成し, 不均衡分析として例えば報告オッズ比(Reporting Odds Ratio; ROR)とその95%信頼区間を算出して, シグナル検出を行う(図2)。ROR以外にもProportional Reporting Ratio, Information Component等の不均衡分析がシグナル検出に用いられるが, それぞれ感度・特異度が異なる。例えばRORはシグナル検出の感度は高いが, aの期待度数が小さい場合には偽陽性が検出される可能性も高くなる。他にも医薬品副作用データベース及びその研究の特性や注意点・限界点として, 自発報告のため実際の副作用発現状況に比べて過少報告である可能性や薬理作用に基づく副作用に偏った過剰報告である可能性があること, ICH国際医薬用語集(MedDRA)による副作用の適切な定義が必要なこと, ROR等の不均衡分析の算出値を医薬品間で単純比較を行わないこと等が挙げられる<sup>5)</sup>。JADER, FAERSの特性や研究の注意点・限界点は, それぞれの解析の留意点をまとめた報告も参考にされたい<sup>6,7)</sup>。

	評価対象の有害事象	評価対象以外の有害事象
評価対象の医薬品	a	b
評価対象以外の医薬品	c	d

$$ROR = \frac{ad}{bc} \quad 95\% \text{信頼区間 (CI)} = \exp \left[ \log (ROR) \pm 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]$$

図2 2×2分割表とROR及びその95%信頼区間の算出式

2×2分割表のa～dには該当する報告症例数が入る。ROR 95%CI下限値が1を上回る場合に、副作用の発現シグナル有りと判断する。CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio。

## II. JADERを用いた副作用発現シグナル検出の実践例<sup>8)</sup>

2019年6月、日本でヒト初回投与試験として実施された抗てんかん薬の治験において、健康成人男性が被験薬投与5日目に電柱から飛び降りる死亡事案が発生した。被験薬はAMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用を有しており、同様の作用機序を有する抗てんかん薬としてペランパネル水和物が承認されている。抗てんかん薬は電位依存性Na<sup>+</sup>チャネル又は/及びCa<sup>2+</sup>チャネル阻害作用、GABA<sub>A</sub>受容体賦活化作用、シナプス小胞タンパク2A結合作用、AMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用など、様々な作用点に対して一つないしは複数作用することでてんかんを抑制するが、上述の治験における死亡事案より、抗てんかん薬が有する薬理学的プロファイルの中でもAMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用を主とした抗てんかん薬は自殺/自傷関連イベントの発現に関連しているのではないか、という臨床疑問が浮かんだ。しかし、この臨床疑問に挑む上で自殺/自傷関連イベントは重大な副作用ではあるものの、その発生頻度は電子カルテ調査で症例を集積・評価できるほど高くない。そのため、日本人の重篤な副作用がビッグデータとして蓄積されているJADERが本調査に有用と考え、日本で承認されている抗てんかん薬の自殺/自傷関連イベントのシグナルを調査することとした。

JADERデータベース(副作用報告期間:2004年4月~2021年12月、総報告症例数:758,542例)

を用いて、ペランパネルを含む日本で使用される抗てんかん薬22剤の副作用の報告有無、MedDRA25.0JのSMQコード2000037自殺/自傷(SMQ)に包含される「自殺既遂」、「自殺念慮」等の基本語の報告有無をカウントしたときのROR [95%信頼区間]を算出した。調査した22剤のうち12剤で自殺/自傷関連イベントのシグナルが検出され、RORの高い順にペランパネル20.59 [13.91-30.48]、ニトラゼパム12.47 [8.55-18.20]、レベチラセタム8.95 [7.23-11.97]、クロナゼパム8.73 [6.11-12.46]であった。上述のとおりRORは医薬品間での単純な比較はできないが、少なくともAMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用を有するペランパネルで自殺/自傷関連イベントの発現シグナルが認められたことから、AMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用は自殺/自傷関連イベントの発現に関連しているかもしれない、という結果を得ることができた。ただし、医薬品副作用データベースにおけるシグナル検出は「仮説検証」の位置づけではなく、あくまで「仮説創出」と解釈される。したがって、本研究結果も仮説の域を超えた結論付けをすることはできず、本研究結果を踏まえて仮説を検証に持っていくためのさらなる調査・研究が必要である。

## III. 医薬品副作用に対する抑制薬探索への応用

医薬品副作用データベースは医薬品の副作用発現シグナルを検出する以外に、特定の医薬品/特定の副作用の発現を抑制する医薬品を探索する

ツールとしても研究応用されている<sup>9)</sup>。例えば、特定の医薬品における副作用報告について、併用薬 A の報告有無と特定の副作用の報告有無で 2 × 2 分布表を作成し、 $\log_{10}ROR$  がマイナスを示す場合、併用薬 A は副作用発現を抑制する可能性があることを示す探索的な結果と解釈できる。ただし、 $\log_{10}ROR$  がマイナスを示すのみでは偶然性を否定できないため、Z スコアの絶対値の算出とボルケーノプロット作成により関連性の強さを確認する等、偶然性を可能な限り排除するための工夫が必要である<sup>10)</sup>。また、得られた候補抑制薬について、非臨床の薬効・薬理評価やランダム化比較試験等によりさらなる効果検証を行う必要がある。われわれは、JADER 及び FAERS を用いて免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患の発現を抑制する可能性がある薬剤を探索し、いくつかの候補抑制薬を見出し、現在はこれら候補抑制薬の臨床評価の段階にある。このように、ドラッグリポジショニングにつながるシーズ探索等、薬物治療の進展に資する新たな知見を見出すツールとして医療情報データベースの研究応用報告も増えつつある。

## おわりに

医療情報データベースを用いた研究にはデータマイニング能力が必要となり、またその特徴・特性を熟知して科学的な議論を行うことが求められるが、十分な研究遂行能力を有していれば医療情報データベースは強力な研究ツールとなる。今後、医療 DX や医療情報イノベーションの推進に伴い、医療情報データベースの質の向上と種類の増加が予想され、関連研究の技術進展もさらに加速することが考えられる。このような技術進展により、薬物治療の最適化や新規治療薬・予防薬開発に資する研究がさらに発展することを期待したい。

## 利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) 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利用規約。2023年9月1日閲覧，<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>
- 2) U.S. Food & Drug Administration：FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), 2023年9月1日閲覧，<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers>
- 3) Nomura K, et al：Effect of database profile variation on drug safety assessment：an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Des Devel Ther* 2015；12(9)：3031-3041.
- 4) 藤田利治：副作用評価におけるシグナル検出。薬剤疫学 2009；14(1)：27-36.
- 5) 漆原尚巳：自発報告に基づくシグナル検出ができること、できないこと - その理論と実践 -。医薬品情報学 2020；21(4)：135-141.
- 6) 酒井隆全，和田侑輝人，古閑晃，田辺公一，後藤伸之，大津史子。日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた研究におけるチェックリストの作成と実態調査。医薬品情報学 2020；22(1)：7-16.
- 7) Sakaeda T et al；Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci* 2013；10(7)：796-803.
- 8) Koseki T et al；A pharmacovigilance approach for assessing the occurrence of suicide-related events induced by antiepileptic drugs using the Japanese adverse drug event report database. *Front Psychiatry* 2023；9(13)：1-12.
- 9) Kaneko S & Nagashima T；Drug repositioning and target finding based on clinical evidence. *Biol Pharm Bull* 2020；43(3)：362-365.
- 10) Nagaoka et al；Acetaminophen improves tardive akathisia induced by dopamine D2 receptor antagonists. *J Pharmacol Sci* 2023；151(1)：9-16.