

薬物間相互作用が有害事象に与える影響 -データマイニングによる仮説の導出と 血中薬物濃度解析による仮説の検証-

宇野 貴哉^{1, 2)}, 和田 恭一³⁾, 細見 光一¹⁾, 井倉 恵²⁾,
松田 紗知²⁾, 竹中 裕美²⁾, 小田 亮介²⁾, 横山 聡¹⁾,
服部 雄司²⁾, 老田 章²⁾, 高田 充隆¹⁾

¹⁾近畿大学 薬学部 臨床薬学部門 臨床薬剤情報学分野

²⁾国立循環器病研究センター 薬剤部

³⁾大阪薬科大学 薬学部 臨床実践薬学教育研究室

2019年度 NTTデータシステム 学生研究奨励賞（Visual Mining Studio） 応募用について

筆頭発表者名：宇野 貴哉

私は今回の演題に関連して、
開示すべき利益相反関係はありません。

倫理審査：承認あり

当該発表の研究は、個人情報やプライバシーの保護について十分配慮し、
倫理委員会の承認、あるいはガイドラインに従って実施されました。

目次(1/2)

背景

- 1.米国有害事象報告データベースに関して
- 2.FAERSを用いた解析の現状
- 3.治療薬物モニタリングに関して
- 4.移植医療における薬物療法の現状

目的

- ①データマイニング②血中薬物濃度解析

方法①データマイニング

- 1.使用したデータベース
- 2.使用したソフトウェア
- 3.VMSを用いた解析の概略
- 4.VMSを用いた解析フロー:Whole解析
- 5.VMSを用いた解析フロー:Subset解析

目次(2/2)

結果①データマイニング

Whole解析とSubset解析

方法②血中薬物濃度解析

- 1.対象患者および解析方法
- 2.Tacの血中濃度の評価方法

結果②血中薬物濃度解析

- 1.患者背景および検査データ
- 2.CLZ中止後における、Tacの血中濃度と投与量の推移
- 3.CLZがTacの血中濃度と曝露量の相関に与える影響

考察

①データマイニング②血中薬物濃度解析

結論

今後の課題

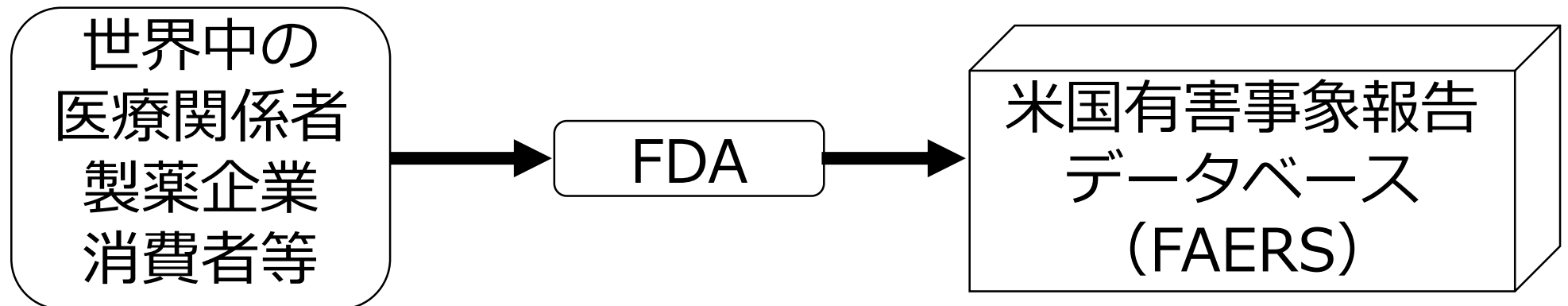
背景1.米国有害事象報告データベースに関して

有害事象とは、医薬品の使用、放射線治療、または手術等と時間的に関連のある、好ましくない、意図しないあらゆる徴候（例えば、臨床検査値の異常）、症状、または疾病のことであり、当該治療との因果関係の有無は問わない。

有害事象報告に関する共通ガイドラインver1.1.1より引用

米国有害事象報告データベースとは、世界中から米国食品医薬品局（FDA）に報告された、有害事象に関する報告を収集したデータベースである。

図1



背景2.FAERSを用いた解析の現状

実臨床において、医薬品の安全性を評価する上で、市販後の有害事象報告の解析が有用とされている¹⁾。実際に、FAERSを用いた解析により、臨床試験では見い出されなかった、有害事象も多数報告されている²⁻⁴⁾。

FAERSは、医薬品情報を含む7つのファイルにより構成されている。しかし、**医薬品の投与量やその血中濃度に関するデータが十分に含まれていないため、検出された有害事象の原因を追究し、対策を検討することは困難である。**

図2

<FAERS>

医薬品情報、症例基本情報、有害事象情報、転帰情報、
治療期間情報、診断・適応症情報、情報源

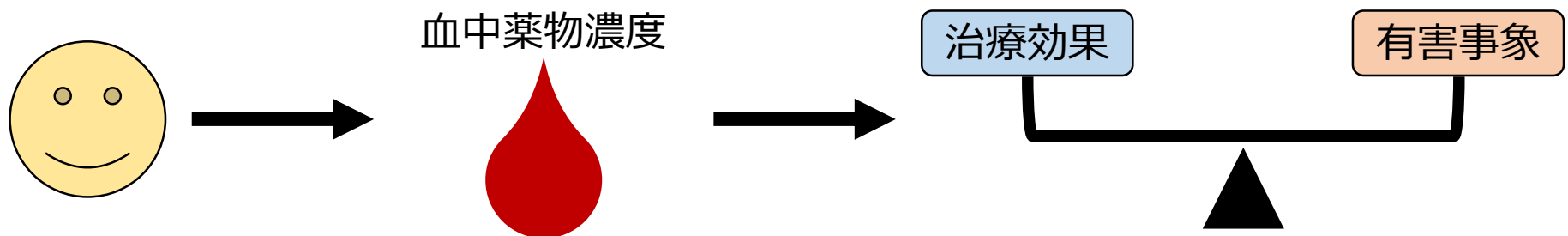
背景3. 治療薬物モニタリングに関して

治療薬物モニタリング(TDM)とは、「治療効果や副作用に関する因子をモニタリングしながらそれぞれの患者に個別化した薬物投与を行うこと。血中濃度と治療効果や副作用との間に関係が認められる薬物では、血中濃度を測定し解析した結果と臨床所見から投与計画を行う。」ことを意味する。

日本TDM学会ホームページより引用

実臨床において、免疫抑制剤のタクロリムス、不整脈用剤のアミオダロン、抗てんかん剤のフェニトイン等多数の医薬品の血中薬物濃度の測定が、診療報酬として認められている。

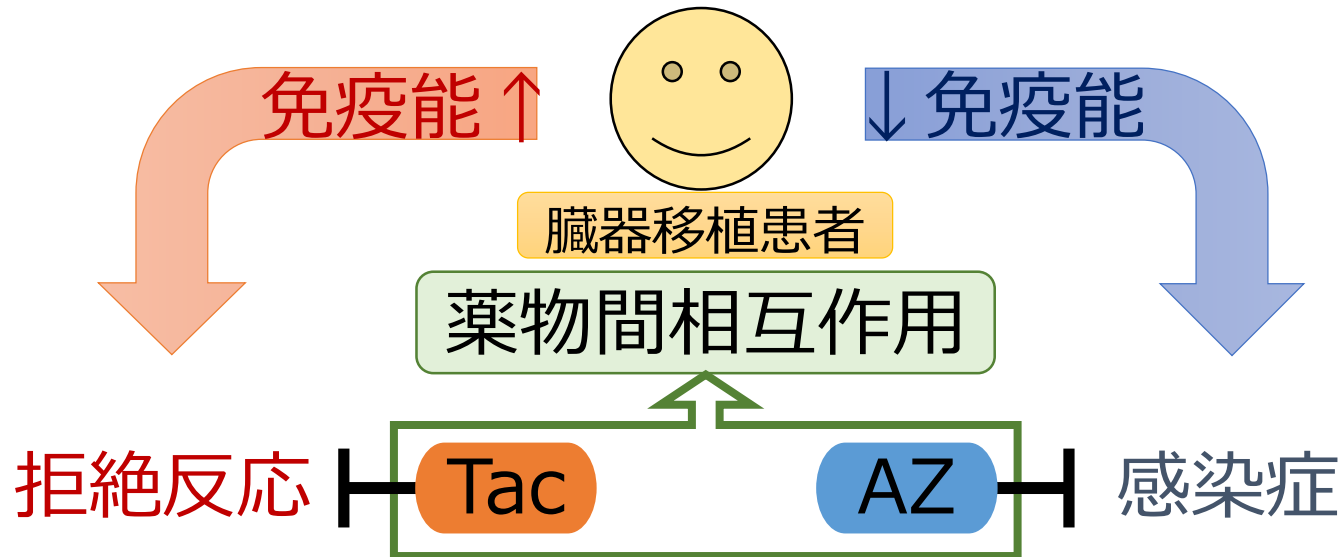
図3



背景4. 移植医療における薬物療法の現状

臓器移植患者では、拒絶反応に伴う移植臓器の壊死を予防・治療するため、主として免疫抑制剤であるタクロリムス (Tac) が投与される⁵⁾。また、免疫力の低下に伴う感染症の予防・治療を目的に、抗生剤であるアゾール系抗真菌薬 (AZ) が投与される場合がある⁶⁾。このTacとAZは、薬物間における相互作用が報告されている⁷⁾(図4)。しかし、この相互作用が拒絶反応に与える影響は、十分に調査されていない。

図4



目的

本研究の目的は、TacとAZの薬物間相互作用が、拒絶反応に与える影響を調査することである。

具体的には、下記2つの研究を実施した。

① データマイニング

FAERSを用いて、Tac療法時において、AZが拒絶反応のリスクに与える影響を調査した。

② 血中薬物濃度解析

データマイニングの結果を基に、国立循環器病研究センターを受診された心臓移植患者を対象に、AZがTacの血中濃度に与える影響を調査した。

目的

本研究の目的は、TacとAZの薬物間相互作用が、拒絶反応に与える影響を調査することである。

具体的には、下記2つの研究を実施した。

① データマイニング

FAERSを用いて、Tac療法時において、AZが拒絶反応のリスクに与える影響を調査した。

② 血中薬物濃度解析

データマイニングの結果を基に、国立循環器病研究センターを受診された心臓移植患者を対象に、AZがTacの血中濃度に与える影響を調査した。

方法①データマイニング

1.使用したデータベース

表1

FAERS	2004年第1四半期～2017年第4四半期を対象とした。
MedDRA [®] ver21.1	FAERSにおける有害事象名は、MedDRAに準拠しているため、有害事象名の一覧（補足資料①）作成に使用した。
Martindaleのwebsite	世界中の医薬品名を網羅しているため、医薬品名の一覧作成に使用した。

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities

方法①データマイニング

2.使用したソフトウェア

FAERSには約1,000万件の有害事象報告が集積されている。膨大なデータの読み込み、加工処理、集計を容易に行うため、**株式会社NTTデータ数理システムが開発した「Visual Mining Studio® (VMS)」**を用い、下記の機能を使用した。

表2

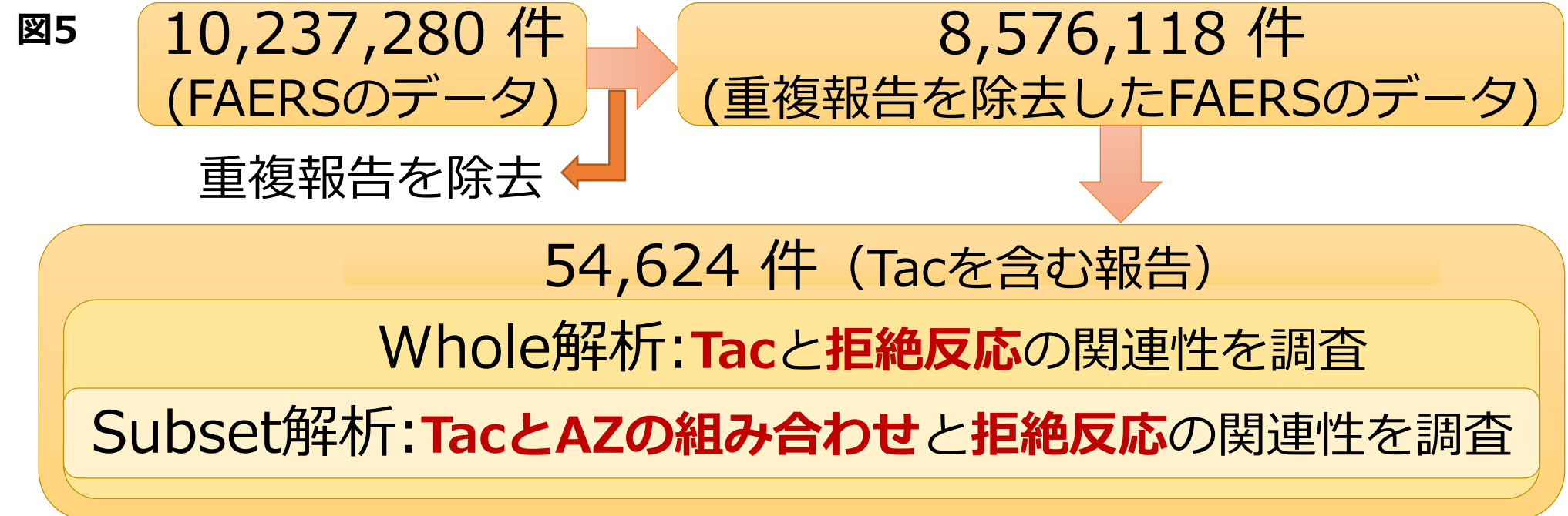
サンプリング	データの一部を抽出する。
フィルタリング	条件を満たした情報を抽出する。
マージ	複数のデータを結合する。
集計	項目別にデータをカウントする。

次のページにおいて、VMSを用いた解析フローを記載した。

方法①データマイニング

3.VMSを用いた解析の概略

Tacを含む有害事象報告を抽出し、Whole解析では、Tacと拒絶反応の関連性を調査した。Subset解析では、TacとAZの組み合わせが拒絶反応に与える影響を調査した。**ROR (95%CI) > 1**かつ**IC(95%CI) > 0**の時**リスクあり**と判定した。



方法①データマイニング

4.VMSを用いた解析フロー:Whole解析

Whole解析では、重複報告を除去したFAERSのデータを対象に、Tac療法時の拒絶反応におけるRORとICを算出した。

図6

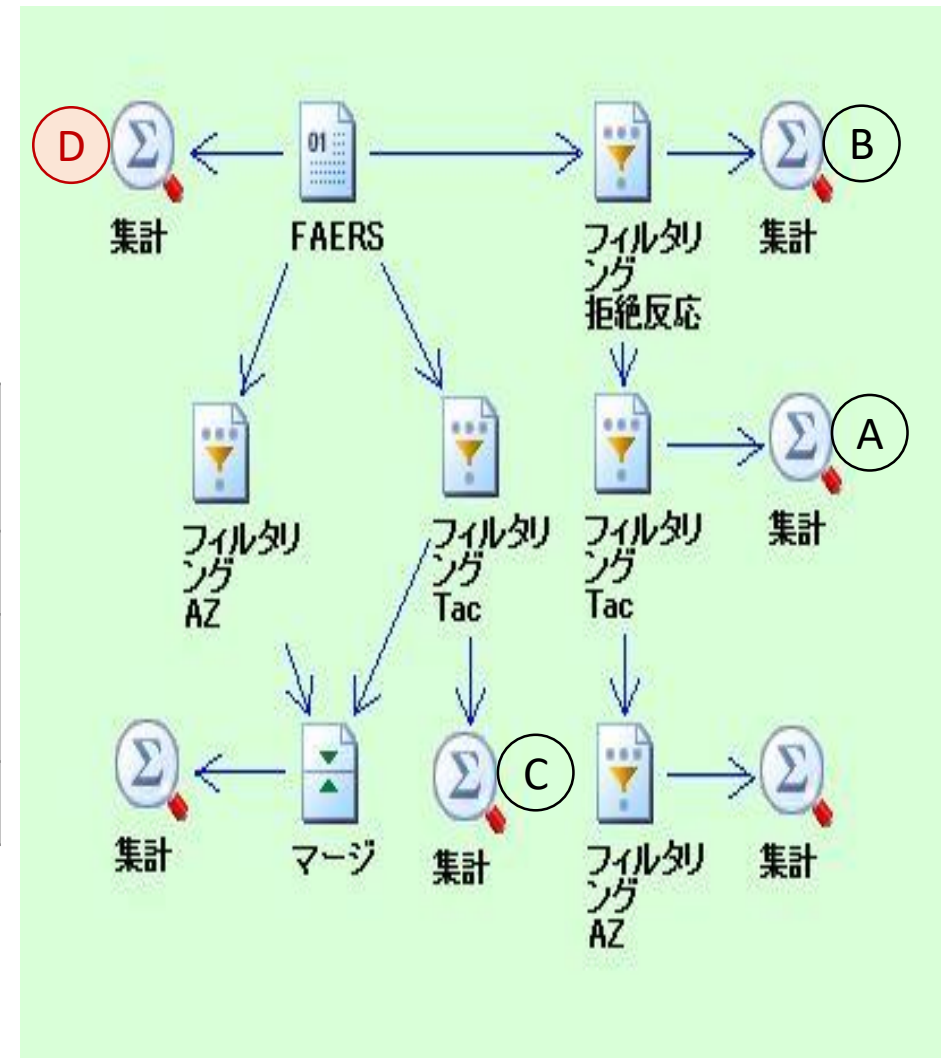


表3

	拒絶反応	拒絶反応以外の有害事象	合計
Tac	A	(C-A)	C
Tac以外の医薬品	(B-A)	(A+D-B-C)	(D-C)
合計	B	(D-B)	D

$$ROR = [A / (B - A)] / [(C - A) / (A + D - B - C)]$$
$$IC = \log_2 [(A / C) / (B / D)]$$

方法①データマイニング

5.VMSを用いた解析フロー: Subset解析

Subset解析では、重複報告を除去したFAERSのデータの内、Tac療法を含むデータを対象に、AZ療法時の拒絶反応におけるRORとICを算出した。

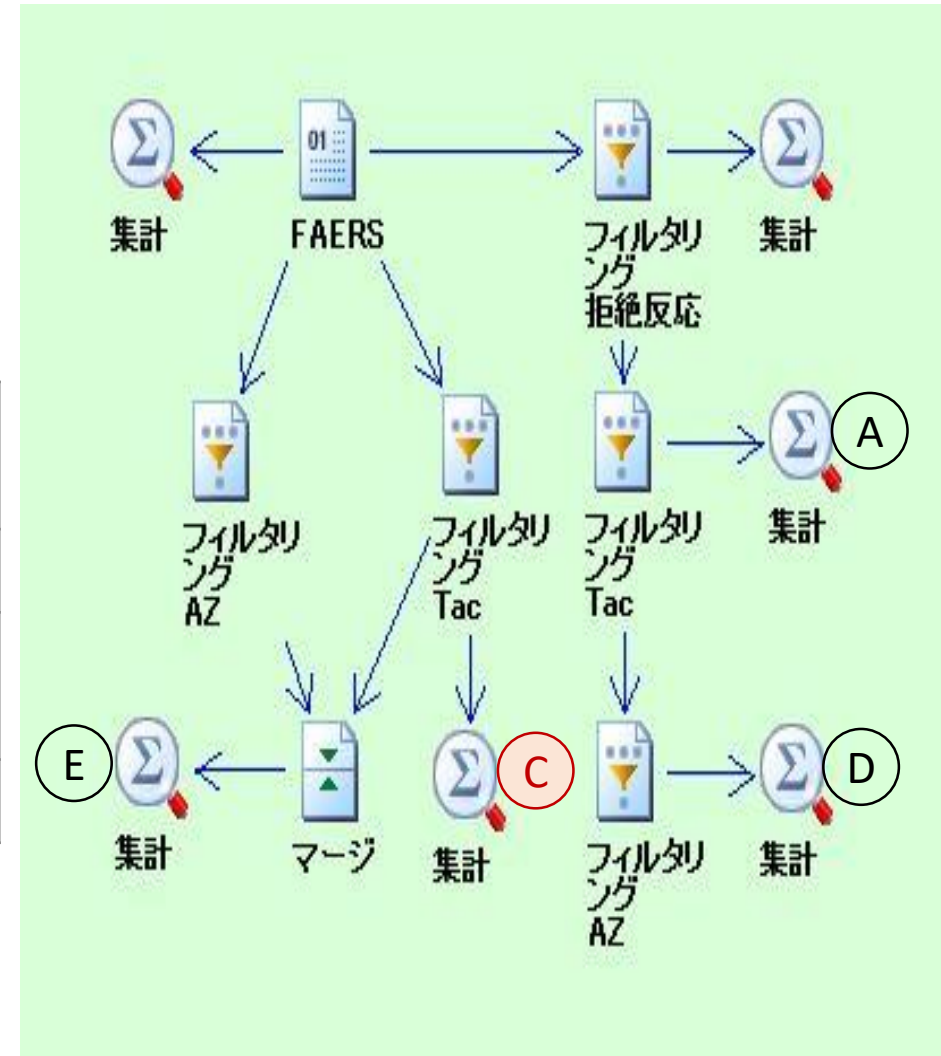
表4

	拒絶反応	拒絶反応以外の有害事象	合計
AZ	D	(E-D)	E
AZ以外の医薬品	(A-D)	(C+D-A-E)	(C-E)
合計	A	(C-A)	C

$$ROR = [D / (A - D)] / [(E - D) / (C + D - A - E)]$$

$$IC = \log_2 [(D / E) / (A / C)]$$

図7

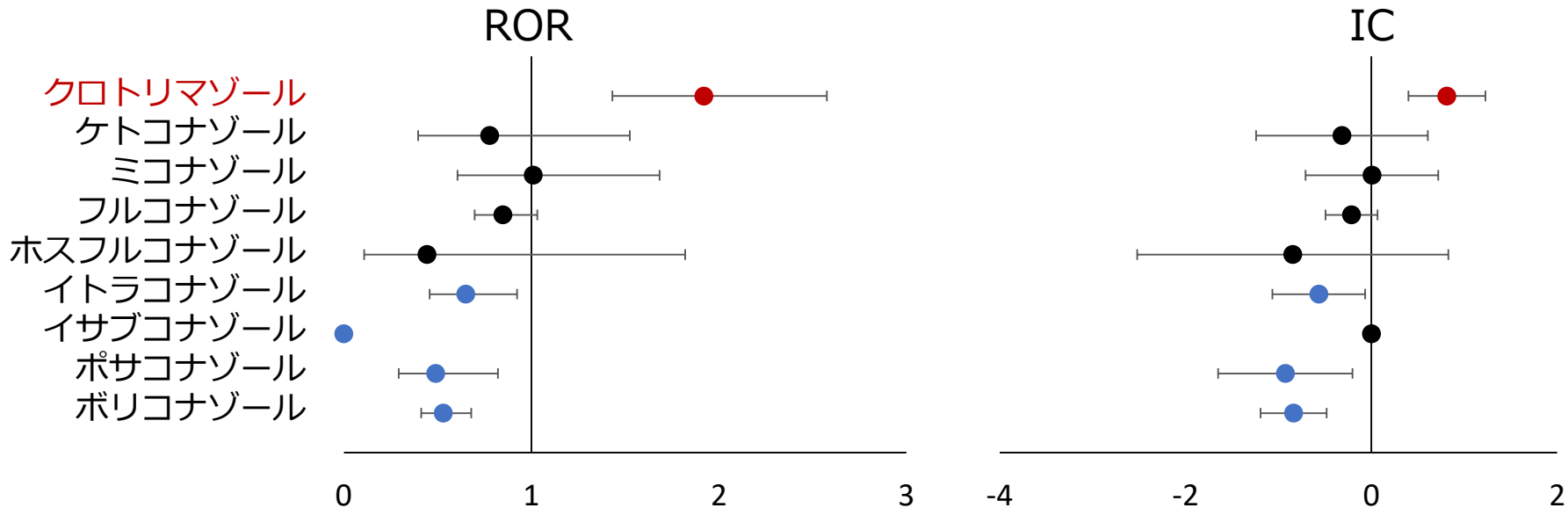


結果①データマイニング

表5. Whole解析: Tacと拒絶反応の関連性

	拒絶反応 (件)	拒絶反応以外の 有害事象 (件)	ROR	95%CI	IC	95%CI
Tac	4,064	50,560	153.84	147.31-160.67	6.20	6.15-6.26

図8. Subset解析: Tacと各種AZの組み合わせが拒絶反応に与える影響



Whole解析の結果、Tacと拒絶反応は関連があることが示された(表5)。Subset解析の結果、**クロトリマゾールのみ**、ROR1.92(1.43-2.58)、IC0.81(0.40-1.23)を示し、リスク上昇を認めた(図8)。

目的

本研究の目的は、TacとAZの薬物間相互作用が、拒絶反応に与える影響を調査することである。

具体的には、下記2つの研究を実施した。

① データマイニング

FAERSを用いて、Tac療法時において、AZが拒絶反応のリスクに与える影響を調査した。

② 血中薬物濃度解析

データマイニングの結果を基に、国立循環器病研究センターを受診された心臓移植患者を対象に、AZがTacの血中濃度に与える影響を調査した。

方法②血中薬物濃度解析

1.対象患者および解析方法

「対象患者」

国立循環器病研究センターで2017年3月から2017年12月に心臓移植を施行した13名中、クロトリマゾール(CLZ)中止後のTacの血中濃度を評価できた7名を対象とした。

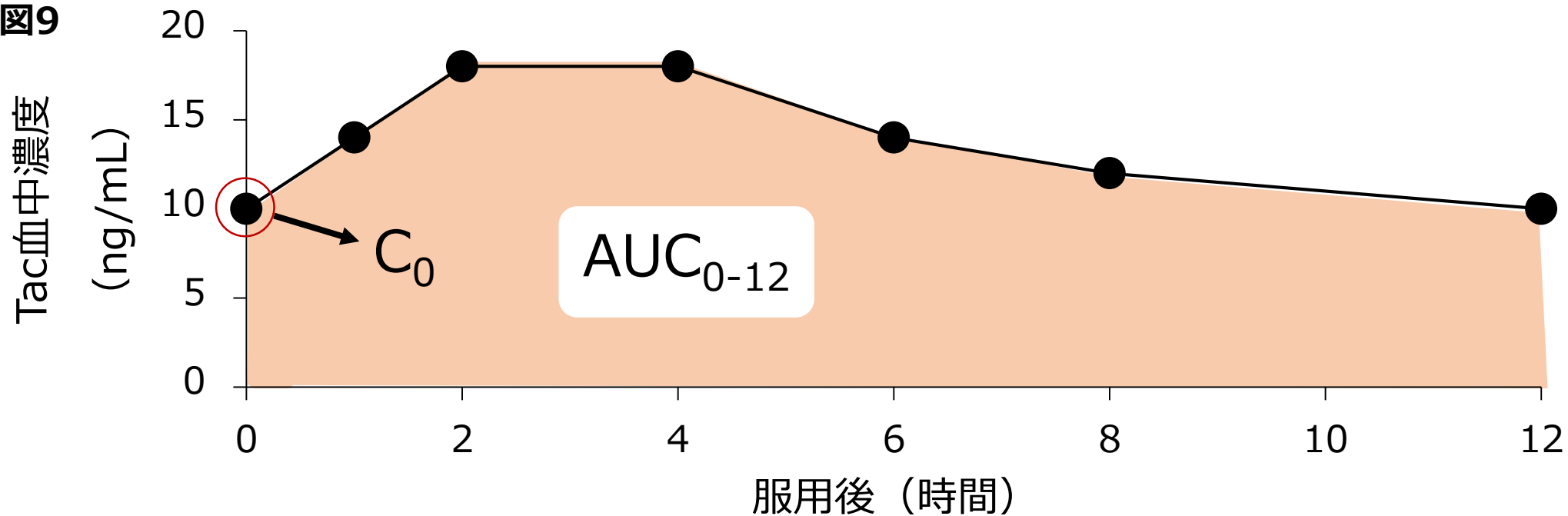
「解析方法」

CLZの中止前後のTacの血中濃度を後方視的に調査し、CLZがTacの血中濃度に与える影響を検討した。有意差の検定には、JMP[®] ver11.2.0を使用した。P>0.05の時、有意差あり、と判定した。

方法② 血中薬物濃度解析

2. Tacの血中濃度の評価方法

図9



- Tacの免疫抑制効果は、橙色で示した服用12時間後の曝露量 (AUC_{0-12}) により決定される。
- 対象患者は、通常診療において AUC_{0-12} を算出するため、服用前、服用1,2,4,6,8,12時間後の合計7点の採血が行われていた。
- 一方、 AUC_{0-12} が服用前血中濃度 (C_0) と比例すると報告されているため⁸⁾、Tacの投与量は C_0 を基に調節されることが多い。対象患者の目標 C_0 は9-12ng/mLであった。

結果②血中薬物濃度解析

1.患者背景および検査データ

表6 患者背景および、CLZ中止前後における検査データ

対象患者：7名（男性5名、女性2名）

年齢：37.1 ± 16.1（歳）、身長：165.0 ± 10.3（cm）

検査データ	CLZ中止前	CLZ中止後	P
体重 (kg)	59.0 ± 9.2	58.2 ± 9.1	0.0625
AST (U/L)	24.0 ± 11.1	22.1 ± 8.4	0.2241
ALT (U/L)	22.3 ± 13.6	20.7 ± 11.1	0.5003
Hematocrit (%)	38.3 ± 4.3	37.5 ± 3.4	0.3319

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

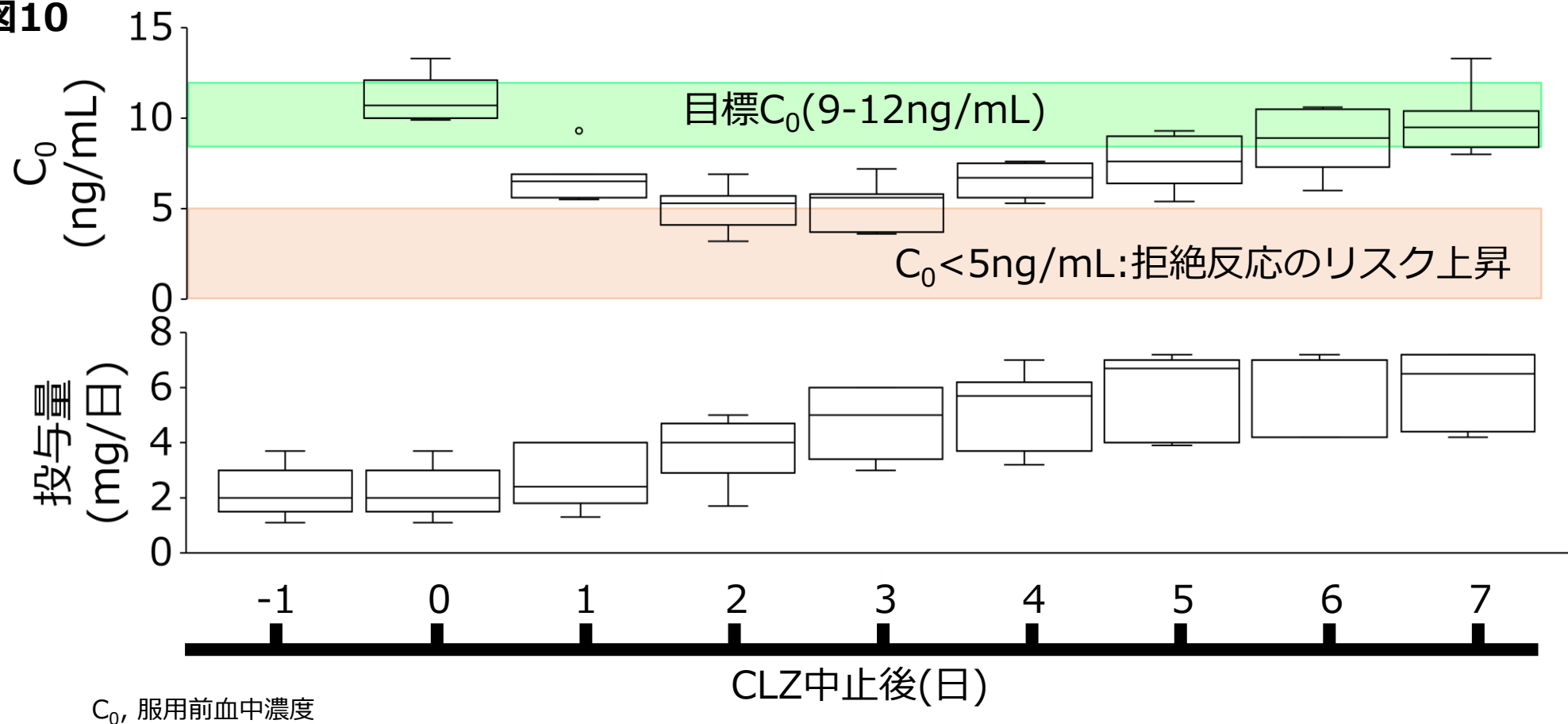
Data are presented as mean ± standard. Paired t-test was used to assess differences in continuous values before and after the discontinuation of clotrimazole. P<0.05 was considered statistically significant.

CLZ中止前後において、Tacの血中濃度に影響を与える因子である、体重やAST、ALT、Hematocritは有意な差を認めなかった。

結果②血中薬物濃度解析

2. CLZ中止後における、Tacの血中濃度と投与量の推移

図10

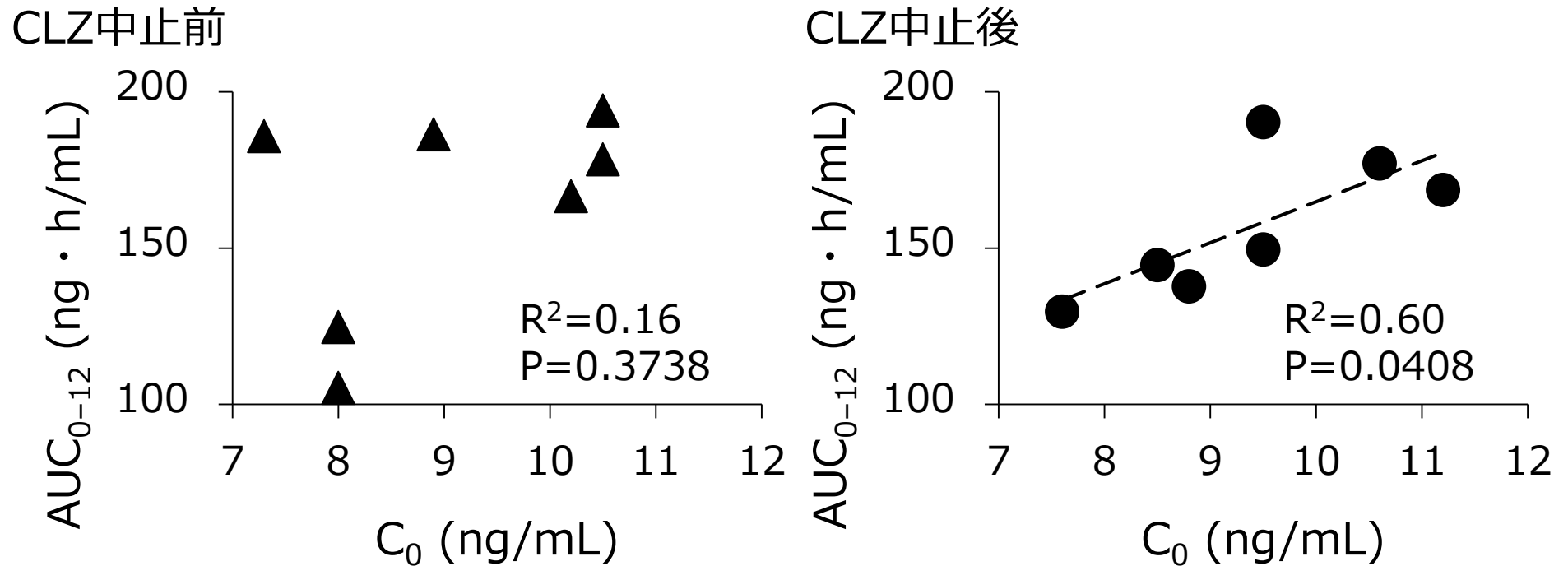


CLZ中止後翌日にTacの C_0 は約40%低下し、2日目には、 C_0 は拒絶反応のリスクが高まる血中濃度域まで低下した。また、目標 C_0 の到達に約7日を要し、Tacの投与量を約3倍増量させる必要があった。

結果②血中薬物濃度解析

3. CLZがTacの血中濃度と曝露量の相関に与える影響

図11



C_0 , 服用前血中濃度; AUC_{0-12} , 服用12時間後の曝露量; dashed line, linear approximation; R^2 , coefficient of determination
The correlation between C_0 and AUC_{0-12} was assessed using Spearman rank correlation. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

CLZ中止後は C_0 と AUC_{0-12} に相関を認めしたが($R^2=0.60$, $P < 0.05$)、CLZ中止前は C_0 と AUC_{0-12} に相関を認めなかった。

考察①データマイニング

Whole解析の結果、Tacと拒絶反応は関連が示された。さらに、Subset解析の結果、AZの内CLZのみ、Tac療法時の拒絶反応のリスクを上昇させることが明らかになった。



「TacとCLZの薬物間相互作用は、拒絶反応のリスクを上昇させる」という仮説が導出された。



この仮説を検証し、実臨床へ応用するため、血中薬物濃度解析を行った。

考察②血中薬物濃度解析

CLZ中止後翌日に、Tacの C_0 は約40%低下した。また、CLZ中止後2日目には、 C_0 は拒絶反応のリスクが高まる血中濃度域まで低下した。そして、CLZ中止後、目標 C_0 に到達させるために、Tacの投与量を約3倍増量させる必要があった。
→CLZ中止後は、Tacの血中濃度が急激に低下するため、迅速なTacの増量が必要である。

CLZ中止後、 C_0 と AUC_{0-12} は相関を認めしたが、CLZ中止前において、 C_0 と AUC_{0-12} は相関を認めなかった。
→CLZ併用時は、Tacの C_0 だけでは、曝露量を十分に予測できない可能性が示された。そのため、CLZ併用時は C_0 以外の採血も必要である可能性がある。

結論

- ・本研究では、データマイニングにより、AZの内CLZのみ、Tac療法時の拒絶反応のリスクを上昇させることが示された。データマイニングの結果を基に、Tacの血中薬物濃度を解析することで、CLZ併用時は、Tacの曝露量の評価に注意し、CLZ中止後は、Tacの血中濃度の急激な低下に注意することで、拒絶反応のリスクを回避できる可能性が示唆された。
- ・これらの結果より、データマイニングにより、有害事象の原因に関する仮説を導出し、血中薬物濃度解析により、その仮説を検証する研究プロセスは、臨床における有害事象のリスクマネジメントを行う上で有用性が高いと思われる。

今後の課題

- ・タクロリムスに関連した有害事象として、拒絶反応以外に高血糖や腎機能障害、悪性腫瘍が報告されている。タクロリムス療法時における、これらの有害事象に対し、薬物間相互作用が与える影響を調査する。
- ・タクロリムス以外で、診療報酬の対象となる医薬品の血中薬物濃度と有害事象の関連性を解析することで、本研究プロセスの有用性を検討する。

参考文献

- 1) Morikawa K (2011) Analysis of drug safety information using large-scale adverse drug reactions database. *Bulletin of National Institute of Health Sciences* 129: 1-26
- 2) Takada M, Fujimoto M, Yamazaki K, Takamoto M, Hosomi K (2014) Association of statin use with sleep disturbances: data mining of a spontaneous reporting database and a prescription database. *Drug safety* 37 (6): 421-431
- 3) Takada M, Fujimoto M, Hosomi K (2016) Association between benzodiazepine use and dementia: Data mining of different medical databases. *International journal of medical sciences* 13 (11): 825-834
- 4) Takada M, Fujimoto M, Motomura H, Hosomi K (2016) Inverse association between sodium channel-blocking antiepileptic drug use and cancer: data mining of spontaneous reporting and claims databases. *International journal of medical sciences* 13 (1): 48-59
- 5) Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation* 9 Suppl 3: S1-155
- 6) Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S (2015) Fungal infections in renal transplant patients. *Journal of clinical medicine research* 7 (6): 371-8
- 7) Saad AH, DePestel DD, Carver PL (2006) Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 26 (12): 1730-1744
- 8) Schiff J, Cole E, Cantarovich M (2007) Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2 (2): 374-384

補足資料①

MedDRA® System Organ Class	
High Level Term	移植拒絶反応
Preferred Term	角膜移植片拒絶反応, 心移植拒絶反応, 心肺移植拒絶反応, 腎移植拒絶反応, 肝移植拒絶反応, 移植拒絶反応, 骨髓移植拒絶反応, 脾移植拒絶反応, 肝脾移植拒絶反応, 肺移植拒絶反応, 腎脾移植拒絶反応, 多臓器移植拒絶反応, 植皮片拒絶反応, 腸管移植拒絶反応, 慢性移植腎症, 腎移植不全, 急性同種移植腎症, 実質臓器移植拒絶反応

FAERSの有害事象名は、MedDRA®のPreferred Termを用いて登録されている。今回、MedDRA®のSystem Organ Classの中で、High Level Termの“移植拒絶反応”に含まれるPreferred Termを使用した。