

博士論文要旨

有害事象自発報告データベースによる医薬品適正使用に関する研究

阿部 純子

医薬品の有害事象には、発症頻度が低いものや時間が経過して初めて生じるものがある。承認前に治験等から得られる医薬品の有害事象の情報は限定されており、市販後は使用患者も多様化することから、承認前には予測出来なかった有害事象が出現する可能性がある。従って、長期間にわたる症例が集積された大規模有害事象自発報告データベース (SRS) は市販後調査に有用であり、特に発症頻度が低い有害事象や特定集団での安全性評価、実臨床の使用実態を反映した安全性評価に用いられている。本研究では、SRS の米国 FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) 及び Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) を使用し、有害事象に関する解析を行った。

1. FAERS を用いたダビガトラン及びワルファリンの出血性有害事象の解析

直接トロンビン阻害薬ダビガトランは、ワルファリンと異なり相互作用が少なく、国際標準比に基づく用量調節も不要であることから、近年広く使用されている。しかし、市販直後に(独)医薬品医療機器総合機構から安全性情報が発出された。今回、ダビガトラン及びワルファリンの出血性有害事象を、FAERS を用いてロジスティック回帰分析により交絡因子を補正した調整 ROR により評価した。消化管出血では、ダビガトランはワルファリンに比して加齢に伴い出血リスクが上昇しており、それに対して頭蓋内出血においては、ダビガトラン及びワルファリンは年齢の影響を受けていない可能性が示唆された。

2. FAERS を用いたスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に対する年齢及び性別の影響に関する解析

SJS/TEN は、重篤な転帰をたどるが、発症頻度が低く前向き臨床研究が困難な有害事象である。本解析では、FAERS を用いて SJS/TEN 発症状況を調査し、調整 ROR から薬剤毎の SJS/TEN 報告頻度を求めた。また、SJS/TEN の発症リスクが若年層で高く加齢により低下する傾向を SRS ビッグデータから見出した。

3. JADER を用いた SJS/TEN に対する年齢及び性別の影響に関する解析

2 章と同様、SJS/TEN の発症状況の調査を行い、日米における SJS/TEN 報告に関連する医薬品が異なることを見出した。調整 ROR から、日本においても若年層において SJS/TEN の発症リスクが高い可能性が示された。また、有害事象一時間解析からは、アセトアミノフェン及びロキソプロフェンにおいて投与開始直後の SJS/TEN 発症リスクが高いことを明らかとした。

4. JADER を用いたポリファーマシーと加齢に関する解析

ポリファーマシーは高齢者の薬物療法に伴う大きな問題である。加齢による薬物動態及び薬力学的な変化とポリファーマシーの相乗作用により有害事象は増加すると考えられる。本解析では、高齢者の薬物動態の加齢変化に関連するとされる肝機能及び腎機能に関連した有害事象に着目して多剤併用の影響を調査した。腎障害は肝障害に比して年齢及び多剤併用の影響を受けやすく、女性かつ 60 歳以上でリスクが高くなる交互作用の可能性を明らかにした。

本研究により、実臨床での医薬品使用において医師・薬剤師に役立つ有用な知見が得られたものとする。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	阿部 純子 (北海道)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 7 3 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	有害事象自発報告データベースによる医薬品適正使用に関する研究
論文審査委員	(主査) 足立 哲夫
	(副査) 稲垣 直樹
	(副査) 杉山 正

大規模有害事象自発報告データベース（SRS）は、発症頻度が低い有害事象や特定集団での安全性評価や実臨床での使用実態を反映した安全性評価に用いられている。本研究では、米国の SRS である FAERS 及び日本 SRS である JADER を使用し有害事象を解析した。経口抗凝固薬であるダビガトランによる消化管出血及び頭蓋内出血の年齢との関連性についてロジスティック回帰分析を行った結果、消化性出血の場合、ワルファリンに比べ加齢に伴うリスクが大きいことが明らかとなり、これはダビガトランが主に腎臓から排泄される薬剤で加齢による腎機能低下の影響を受けやすいためであることが示唆された。重篤な転機をたどる有害事象であるスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）の発症状況を調査し、若年層において発症リスクが高いこと、アセトアミノフェン及びロキソプロフェンでは投与開始直後の発症リスクが高いことが明らかとなった。さらに、ポリファーマシーと加齢に関する解析から、女性かつ 60 歳以上でポリファーマシーのリスクが高くなることを明らかにした。

以上、本研究は、実臨床での医薬品適正使用に有用な情報を提供するものであり、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。